Antonio Carlos Lopes

Tratado de Clínica Médica

Terceira edição

gen | ROCA

Tratado de Clínica Médica

Terceira edição

Volumes 1 e 2

atudr
Atualize o direito autoral

Tratado de Clínica Médica

Terceira edição

Antonio Carlos Lopes

Professor Titular de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).
Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.
Fellow of The American College of Physicians.

Volumes 1 e 2

gen | ROCA

- O autor deste livro e a EDITORA ROCA empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em http://gen-io.grupogen.com.br*.

- O autor e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
  Copyright © 2016 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Publicado pela Editora Roca, um selo integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Renato de Mello
  Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

L855t
3. ed.

Lopes, Antonio Carlos
Tratado de clínica médica, volume 1 / Antonio Carlos Lopes. - 3. ed. - Rio de Janeiro: Roca, 2016.
il

ISBN 978-85-277-2831-7

1. Clínica médica. 2. Diagnóstico. 3. Terapêutica. 4. Medicina - Prática. I. Título.

15-25150

CDD: 616.075
CDU: 616.07

Coordenadores de Seção

Seção 1 | Clínica Médica | Passado, Presente e Futuro

Antonio Carlos Lopes. Professor Titular de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Fellow of The American College of Physicians.

Seção 2 | Pesquisa Clínica

Sérgio Paulo Bydlowski. Médico. Doutor em Ciências. Livre-docente em Terapêutica Clínica. Professor-associado de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Seção 3 | Saúde no Trabalho e Meio Ambiente

Lys Esther Rocha. Médica com Especialização em Saúde Pública, Medicina do Trabalho e Ergonomia. Doutora em Medicina Preventiva pela FMUSP. Professora Titular da disciplina de Saúde Ocupacional da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Professora Doutora do Departamento de Ética Médica, Medicina Legal e Medicina Social e do Trabalho da FMUSP.

Seção 4 | Doenças Cardiovasculares

Antonio Carlos Palandri Chagas. Professor Titular e Chefe da disciplina de Cardiologia da FMABC. Professor Livre-docente da FMUSP.

João Fernando Monteiro Ferreira. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Membro da Comissão de Julgamento do Título de Especialista em Cardiologia (CJTEC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Seção 5 | Doenças Gastrintestinais

Joaquim Prado P. de Moraes Filho. Professor Livre-docente de Gastrenterologia da FMUSP.

Seção 6 | Doenças do Fígado, da Vesícula e dos Ductos Biliares

Hoel Sette Jr. Hepatologista. Doutor em Medicina pela USP. Pós-graduado no King's College Hospital, Londres. Diretor da Pró-Fígado e do Centro de Hepatologia de São Paulo.

Maurício Fernando de Almeida Barros. Cirurgião de Aparelho Digestivo e Transplante de Fígado. Médico Assistente do HCFMUSP. Diretor da Pró-Fígado e do Centro de Hepatologia de São Paulo.

Seção 7 | Reumatologia

Natalino Hajime Yoshinari. Professor Livre-docente pela FMUSP.

Rosa Maria R. Pereira. Professora-associada III da disciplina de Reumatologia na FMUSP. Médica Assistente Doutora do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Seção 8 | Princípios de Genética Humana

Paulo A. Otto. Professor Titular Aposentado do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da USP.

Seção 9 | Farmacologia

Antonio Carlos Zanini. Médico Farmacologista Clínico. Professor-associado e Coordenador do Laboratório de Farmacoeconomia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Foi responsável pela organização e implantação do curso de Pós-graduação de Farmacologia do *campus* de São Paulo da USP. Foi Consultor em Medicamentos para a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Consultor de The United States Pharmacopeia. Foi Presidente do Conselho Consultivo da Central de Medicamentos. Foi Secretário Nacional da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (atual Anvisa).

Tania Marcourakis. Professora-associada do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Seção 10 | Hematologia

Carlos Sérgio Chiattone. Chefe da disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSC-SP).

Seção 11 | Neurologia

Elizabeth M. A. Barasnevicius Quagliato. Professora Colaboradora do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Jayme Antunes Maciel Jr. Livre-docente. Professor-associado de Neurologia na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Ex-assistente Estrangeiro de Neurologia na Faculdade de Medicina da Universidade Louis Pasteur, Estrasburgo, França.

Rubens José Gagliardi. Professor Titular de Neurologia da FCMSC-SP. Presidente da Academia Brasileira de Neurologia.

Seção 12 | Psiquiatria

Quirino Cordeiro Jr. Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Psiquiatria da FCMSC-SP. Professor Afiliado do Departamento de Psiquiatria da EPM-UNIFESP.

Seção 13 | Pneumologia

Mauro Gomes. Professor Assistente da disciplina de Pneumologia da FCMSC-SP. Mestre em Medicina pela FCMSC-SP. Pneumologista do Hospital Samaritano de São Paulo.

Reynaldo Quagliato Júnior. Professor Assistente Aposentado da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Seção 14 | Doenças Renais e do Sistema Geniturinário

Luis Yu. Professor Doutor da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Coordenador do Grupo de Insuficiência Renal Aguda da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP.

Seção 15 | Ginecologia e Saúde da Mulher

Angela Maggio da Fonseca. Livre-docente em Ginecologia pela USP. Professora-associada do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

Vicente Renato Bagnoli. Professor Livre-docente do Departamento de Ginecologia da FMUSP.

Seção 16 | Oncologia

René C. Gansl. Oncologista Clínico do Centro Paulista de Oncologia e Hospital Albert Einstein, São Paulo. Mestre em Hematologia pela USP.

Renata Arakelian. Oncologista Clínica, formada em Medicina pela UNIFESP. Residência em Clínica Médica e em Oncologia Clínica pela UNIFESP. Oncologista Clínica do Centro Paulista de Oncologia e Hospital Paulistano.

Seção 17 | Endocrinologia

Alfredo Halpern. Livre-docente da FMUSP.

Seção 18 | Doenças do Sistema Imunológico

Alberto José da Silva Duarte. Médico. Doutor em Imunologia pela UNIFESP. Médico Responsável Técnico pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração-SP. Diretor do Laboratório Central do HCFMUSP. Professor Titular de Patologia Clínica da FMUSP. Diretor do Instituto Adolfo Lutz.

Seção 19 | Doenças Infecciosas

Vicente Amato Neto. Professor Emérito da FMUSP. Pesquisador Sênior da USP.

Seção 20 | Geriatria

Wilson Jacob Filho. Doutor em Medicina pela FMUSP. Especialista em Geriatria e Gerontologia pela Associação Médica Brasileira/Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Professor Titular da disciplina de Geriatria da FMUSP. Diretor do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Seção 21 | Terapia Intensiva

Renato Sérgio Poggetti. Professor-associado Livre-docente do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Diretor do Serviço de Cirurgia de Emergência da 3ª Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Seção 22 | Dermatologia

José Alexandre de Souza Sittart. Mestre e Doutor em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo. Diretor do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Mário Cézar Pires. Mestre e Doutor em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco de Oliveira, São Paulo. Chefe do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos-SP.

Seção 23 | Oftalmologia

Rubens Belfort Júnior. Professor Titular do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP. Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Nacional de Medicina. Presidente da Academia Brasileira de Oftalmologia.

Wallace Chamon. Professor Adjunto Livre-docente e Professor Orientador do curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Paulo Schor. Professor Adjunto Livre-docente e Chefe do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da EPM-UNIFESP.

Seção 24 | Ortopedia

Moisés Cohen. Professor Titular e Chefe do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Rames Mattar Junior. Professor-associado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP.

Seção 25 | Otorrinolaringologia

Carlos Alberto Herrerias de Campos. Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da FCMSC-SP.

Seção 26 | Medicina Molecular

Sérgio Paulo Bydlowski. Médico. Doutor em Ciências. Livre-docente em Terapêutica Clínica. Professor-associado de Hematologia da FMUSP. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Apêndice | Valores de Referência em Análises Clínicas

Kaline Medeiros Costa Pereira. Reumatologista com Especialização, Mestrado e Doutorado pela EPM-UNIFESP. Gerente Médica em Pesquisa Clínica da Bayer S.A.

Colaboradores

Abilio Augusto Fragata Filho. Doutor em Saúde Pública pela USP. Diretor do Serviço de Cardiologia Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

Adávio de Oliveira e Silva. Professor Livre-docente do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Diretor Clínico do Centro Terapêutico Especializado em Fígado (CETEFI) do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Ademar Lopes. Livre-docente em Oncologia pela FMUSP. Professor Titular da disciplina de Oncologia da Universidade de Mogi das Cruzes-SP. Diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica e Coordenador do Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica do Centro de Tratamento e Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Fellow da Sociedade Americana de Cirurgia Oncológica e dos Colégios Americano e Internacional de Cirurgiões.

Adérson Omar Mourão Cintra Damião. Assistente Doutor do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Membro do Grupo de Doenças Intestinais e do Laboratório de Pesquisa em Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM-07) do Serviço de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Adil Muhib Samara. Professor Emérito da UNICAMP. Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (1974-1976). Presidente da Liga Pan-americana de Reumatologia (1986-1990). Presidente da Academia Brasileira de Reumatologia (2002-2004). Master do Colégio Americano de Reumatologia.

Adriana Angelucci. Médica Endocrinologista. Especialista pelas Sociedades Brasileiras de Clínica Médica (SBCM) e de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Adriana B. Nunes. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora de Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Adriana de Aguiar Debes. Doutora em Ciências (Fisiopatologia Experimental) pela FMUSP. Biomédica pela EPM-UNIFESP. Chefe do Departamento de Biologia Celular da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo.

Adriana P. de Lira Marques. Médica da Divisão de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Adriana S. G. K. Magri. Médica do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP.

Adriana Vaz Safatle-Ribeiro. Graduada em Medicina pela USP. Livre-docente em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela USP. Médica Assistente do Serviço de Endoscopia do HC e do Instituto do Câncer da FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Endoscopia do Hospital Sírio-Libanês.

Adriano Nesrallah. Doutor pela EPM-UNIFESP. Médico Colaborador do Grupo de Tumores da Urologia do HCFMUSP.

Aécio Flávio Meirelles de Souza. Mestre em Gastrenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Gastrenterologia (IBEPEGE), São Paulo. Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais. Professor-associado de Gastrenterologia do Departamento de Clínica Médica da UFJF. Coordenador do Centro de Referência em Hepatologia do Hospital Universitário da UFJF.

Aglai Arantes. Mestre em Pediatria pela EPM-UNIFESP. Médica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

Agnaldo José Lopes. Doutor em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da UERJ.

Agnes Ivana Koetz Aloisio. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Luterana do Brasil, Rio Grande do Sul (ULBRA). Especialista em Reeducação das Funções Cardiopulmonares pela ULBRA; em Fisioterapia em Cancerologia pela Sociedade Brasileira de Fisioterapia em Cancerologia, Paraná; e em Fisioterapia do Trabalho pelo CBES, Rio Grande do Sul. Pós-graduada em Psico-oncologia pela Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; em Administração e Planejamento para Docentes pela ULBRA. Docente e Supervisora Técnica da área de Saúde Comunitária do Curso de Fisioterapia da ULBRA/Canoas-RS. Fisioterapeuta do Núcleo de Apoio à Saúde da Família de Canoas/RS. Conselheira Municipal de Saúde em Canoas/RS pelo Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Rio Grande do Sul.

Akira Ishida. Titular e Chefe da disciplina de Ortopedia Pediátrica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Albertina Duarte Takiutti. Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela USP. Coordenadora da Saúde do Adolescente da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Assistente Doutora da Clínica Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Assistente do Setor de Ginecologia Infantopuberal da Clínica Ginecológica do HCFMUSP.

Alberto Abussamra Moreira Mendes. Médico Assistente do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário da USP.

Alberto Bitran. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Emergência da Divisão de Clínica Cirúrgica III do HCFMUSP.

Alberto de Macedo Soares. Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor Responsável pela disciplina de Geriatria da Faculdade de Ciências Médicas de Santos do Centro Universitário Lusíada (UNILUS). Orientador Didático do Ambulatório de Geriatria Geral do Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) – Seção São Paulo.

Alberto N. Miyazaki. Professor Doutor Assistente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FCMSC-SP. Chefe do Grupo de Ombro e Cotovelo.

Alberto Stoppe Junior. Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Coordenador do Serviço de Psicogeriatria do Instituto São José, Santa Catarina.

Alberto Tesconi Croci. Professor-associado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP. Chefe do Grupo de Quadril e Coordenador do Banco de Tecidos do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP.

Alcino Lázaro da Silva. Professor Emérito de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Alcyr Ribeiro Costa. Médico Preceptor e Chefe do Laboratório de Micologia Médica do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Alessandra Carvalho Goulart. Doutora. Médica Assistente do Hospital Universitário – Centro de Epidemiologia e Pesquisa Clínica.

Alessandra Cristina Guedes Pellini. Médica Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo. Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP e Doutoranda. Médica Epidemiologista do Núcleo de Informação em Vigilância Epidemiológica do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Médica do Centro de Controle de Doenças da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, atuando neste órgão como preceptora da Residência Médica em Rede.

Alessandra Haddad. Graduada em Medicina pela UNIFESP. Mestre e Doutora em Cirurgia Plástica pela UNIFESP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Chefe do Setor de Cosmiatria e Laser da disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP com atividades assistenciais, acadêmicas e de pesquisa. Coordenadora

da Pós-graduação em Estética Humana do Hospital Israelita Albert Einstein.

Alessandro Murano Ferré Fernandes. Mestre e Doutor pela FCMSC-SP. Professor Instrutor do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. Responsável pelo setor de Neurolaringologia e Disfagia Adulto do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Alex Gonçalves Macedo. Mestre em Pneumologia pela EPM-UNIFESP. Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos e da UNILUS, Santos-SP.

Alexander Augusto de Lima Jorge. Professor Livre-docente das Unidades de Endocrinologia Genética e Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25), e de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Alexandre Crippa Sant'Anna. Doutor em Medicina. Chefe do Núcleo de Urologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) e Coordenador do Núcleo de Urologia do Hospital Samaritano de São Paulo.

Alexandre Daher Albieri. Ortopedista do Grupo de Cirurgia do Pé do Hospital de Acidentados de Goiânia. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Medicina e Cirurgia do Pé.

Alexandre de Almeida. Médico Assistente do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo. Médico Assistente da Direção do Instituto Adolfo Lutz. Mestre em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Alexandre Gabriel Rassi. Diretor Administrativo do Hospital Anis Rassi, Goiânia. Cardiologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Alexandre Leopold Busse. Doutor pela FMUSP. Médico Assistente e Coordenador do Ambulatório de Promoção de Saúde do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Alexandre Oliveira Rodrigues. Assistente da disciplina de Urologia da FMABC, Santo André-SP.

Alexandre Saadeh. Psiquiatra. Psicodramatista. Mestre em Psiquiatria e Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Supervisor do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Coordenador do Ambulatório Transdisciplinar de Identidade de Gênero e Orientação Sexual do Núcleo de Psiquiatria e Psicologia Forense (AMTIGOS-NUFOR) do IPq-HCFMUSP. Professor Doutor da Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Alexandre Toledo Maciel. Médico Coordenador do Grupo de Pesquisa Imed. Médico Intensivista do Hospital São Camilo-Pompeia e do Hospital Sírio-Libanês.

Alfésio Luís Ferreira Braga. Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor do Grupo de Avaliação de Exposição e Risco Ambiental, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos. Pesquisador Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental (NEEA) do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Alfredo Almeida Pina de Oliveira. Enfermeiro. Mestre em Enfermagem em Saúde Coletiva pela Escola de Enfermagem da USP (EEUSP-SP). Doutor em Ciências da Saúde pela EEUSP-SP. Educador em Saúde Pública do Centro de Promoção da Saúde do HCFMUSP. Mestre Pleno da Faculdade de Campo Limpo Paulista. Consultor em Programas de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças pelo Conceito A – Educação em Saúde.

Alfredo José Mansur. Livre-docente em Cardiologia pela USP. Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do InCor-HCFMUSP.

Alice de Oliveira de Avelar Alchorne. Médica com Especialização em Medicina do Trabalho e Dermatologia. Livre-docente em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pernambuco. Professora-associada do Departamento de Dermatologia da EPM-UNIFESP. Professora de Dermatologia do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

Almerindo Lourenço de Souza Jr. Doutor em Cirurgia pela FMUSP. Pós-doutorado pela Universidade do Colorado. Médico do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP. Ex-

médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

Almir Ferreira de Andrade. Professor Doutor Livre-docente do HCFMUSP. Professor-associado da disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiaí-SP. Coordenador da Equipe Médica de Emergência da Divisão de Clínica Neurocirúrgica do HCFMUSP.

Aluisio Augusto Cotrim Segurado. Professor Titular do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.

Américo Lourenço Cuvello Neto. Doutor em Nefrologia pela USP. Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Renal Aguda da disciplina de Nefrologia da FMUSP.

Amilcar Tanuri. Coordenador Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS do Ministério da Saúde.

Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso. Doutora em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela FMUSP. Médica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo.

Ana Clara Kneese Virgílio do Nascimento. Médica Assistente da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ana Claudia Camargo Germani. Médica com Residência em Medicina Preventiva e Especialização em Medicina do Trabalho. Mestre e Doutora em Medicina Preventiva pela FMUSP. Professora Doutora do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Ana Cristina Kfouri Camargo. Doutora em Otorrinolaringologia pela FCMSC-SP. Médica Instrutora Convidada do Departamento de Otorrinolaringologia da FCMSC-SP.

Ana Elisa Fusaro. Farmacêutica-bioquímica. Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Ana Estela Ribeiro. Médica Voluntária do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo.

Ana Flávia Passos Ramos. Gastrenterologista. Médica Assistente da Clínica de Gastrenterologia da Santa Casa de Belo Horizonte e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Mestre em Gastrenterologia pela Faculdade de Medicina da UFMG.

Ana Lúcia Coutinho Domingues. Professora de Gastrenterologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutora em Medicina Tropical pela UFPE.

Ana Lúcia de Almeida Kater. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela UNIFESP.

Ana Lúcia de Sá Pinto. Pós-doutora em Exercícios e Doenças Reumatológicas pela FMUSP. Pediatra e Médica do Esporte do Ambulatório de Medicina do Esporte da FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP. Coordenadora dos Projetos de Pesquisa do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da FMUSP.

Ana Lucia F. Salgado. Médica Corresponsável pelo Ambulatório de Esteatose da disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP.

Ana Luisa Garcia Calich. Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Ana Maria Pitella. Coordenadora dos Serviços de Clínica Médica e de Hepatologia do Hospital Quinta D'Or. Coordenadora do Internato da Universidade do Grande Rio – Hospital Quinta D'Or. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Membro da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e da European Association for the Study of the Liver (EASL).

André Cosme de Oliveira. Graduado pela Faculdade de Medicina de Jundiaí. Residência em Cirurgia Geral na Santa Casa de São Paulo. Especialização em Cirurgia Hepatobiliopancreática e Transplante de Fígado no HCFMUSP. Membro da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos e da SBH. Cirurgião da Equipe de Transplantes de Fígado da Pró-Fígado do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e do HCFMUSP. Médico Responsável pelo Ambulatório de Hepatologia e Tumores Hepáticos do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – Grupo de Hepatites.

André de Campos Duprat. Otorrinolaringologista. Professor Instrutor da FCMSC-SP.

André Loureiro Rosário. Médico Residente de Medicina Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

André Luiz Baptiston Nunes. Doutor em Medicina pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Coordenador Médico da UTI Adulto do Hospital São Luiz – Anália Franco, São Paulo. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral.

André Moreira Bento. Doutor em Ciências pela disciplina de Cardiopneumologia da FMUSP. Médico Assistente da equipe de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Médico Plantonista da Unidade Crítica Cardiológica do Hospital Sírio-Libanês.

Andre Nazar. Coordenador Acadêmico do Curso de Medicina da Unigranrio e Médico do Serviço de Hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

André Oliveira Paggiaro. Doutor em Cirurgia Plástica pela FMUSP. Chefe do Banco de Tecidos do Instituto Central do HC.

André Vicente Guimarães. Doutor em Medicina pelo curso de Pós-graduação em Cirurgia da USP. Professor da disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos. Cirurgião dos Serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos e da Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos.

André Zonetti de Arruda Leite. Doutor em Medicina pela USP. Pós-doutor pela Universidade Case Western Reserve, EUA. Médico da disciplina de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Andréa Barranjard Vannucci Lomonte. Doutora em Ciências Médicas pela FMUSP. Especialista em Reumatologia para Sociedade Brasileira de Reumatologia. Membro do Núcleo Avançado em Reumatologia do Hospital Sírio-Libanês. Pesquisadora Clínica e Gerente Científica do Centro Paulista de Investigação Clínica.

Andréa de Medeiros Matsushita. Mestre em Medicina pela disciplina de Cardiologia da EPM-UNIFESP.

Andrea Miranda Godoy. Dermatologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Andréa Zaidan de Almeida Barros. Cirurgiã do Aparelho Digestivo pela Santa Casa de São Paulo. Aperfeiçoanda do Grupo de Fígado do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo.

Andressa Prado. Médica e Mestranda em Pesquisas em Cirurgia da FCMSC-SP.

Anete Sevciovic Grumach. Médica do Ambulatório de Infecções de Repetição da FMABC. Professora de Pós-graduação do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Doutora em Pediatria.

Angel A. Escobedo. Médico do Departamento de Microbiologia do Hospital Acadêmico Pediátrico Pedro Borrás, Havana, Cuba.

Ângela Beatriz John. Médica Pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e em Endoscopia Respiratória pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Peroral.

Angela M. Vianna-Morgante. Professora Doutora Aposentada do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da USP.

Ângela Maria Pontes Bandeira de Oliveira. Coordenadora do Serviço de Hipertensão Pulmonar do Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco-UPE. Cardiologista e Ecocardiografista – Hospital Memorial São José/MAXIMAGEM-Recife-PE.

Angelo Fernandez. Professor Colaborador da disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Médico Assistente Doutor do Serviço de Cirurgia Torácica do HCFMUSP.

Angelo Maiolino. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ. Coordenador do Programa de Transplante de Medula Óssea e Mieloma Múltiplo do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,

da UFRJ.

Ângelo Mattos. Professor Titular da disciplina de Gastrenterologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCPA) e do curso de Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA.

Ângelo Paulo Ferrari Junior. Professor Livre-docente pela UNIFESP. Pós-doutor pela Harvard Medical School. Doutor em Medicina pela UNIFESP. Professor Adjunto da disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP.

Ângelo Zanaga Trapé. Médico com Especialização em Saúde Ocupacional pela UNICAMP. Doutor em Saúde Coletiva pela UNICAMP. Professor Assistente Doutor e Coordenador da Área de Saúde Ambiental do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Anis Rassi. Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Diretor Presidente do Anis Rassi Hospital, Goiânia.

Anis Rassi Jr. Doutor em Cardiologia pela USP. Título de Especialista pela SBC. Diretor Científico do Anis Rassi Hospital, Goiânia.

Annette Silva Foronda. Médica Especialista em Pediatria. Doutora em Ciências, especialidade Parasitologia, pela USP. Docente Aposentada do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Antero Camisa Jr. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e da Sociedade Brasileira do Quadril. Instrutor da Residência Médica na área de Cirurgia do Quadril do Centro de Estudos Ortopédicos de Passo Fundo-RS. Presidente da Regional Sul da Sociedade Brasileira do Quadril (2004/2005).

Antonio Augusto Lopes. Livre-docente em Cardiologia pela FMUSP. Médico e Pesquisador da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do InCor – HCFMUSP.

Antonio Carlos Bernabé. Mestre e Doutor em Ortopedia pela FMUSP. Chefe do Grupo de Quadril do IOT-HCFMUSP.

Antonio Carlos dos Santos. Doutor em Medicina. Neurorradiologista. Mestre, Doutor e Professor-associado Livre-docente pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Coordenador da Seção de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP.

Antônio Carlos Francesconi do Valle. Mestre e Doutor em Dermatologia pela UFRJ. Médico Pesquisador do Serviço de Especialidades Clínicas, Departamento de Doenças Infecciosas e do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro.

Antonio Carlos Lima Pompeo. Professor Titular da disciplina de Urologia da FMABC. Mestre, Doutor, Livre-docente de Urologia pela FMUSP.

Antonio Carlos Pereira Barretto Filho. Médico do Serviço de Geriatria e Coordenador do Grupo de Pesquisa em Tontura do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Antonio Carlos Seguro. Professor Livre-docente em Nefrologia da FMUSP. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa Básica – LIM 12 da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP.

Antonio Carlos Ximenes. Doutor em Reumatologia pela USP. Chefe do Departamento de Medicina Interna do Hospital Geral Goiânia – Ministério da Saúde.

Antonio Casella Filho. Mestre em Cardiologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Doutor e Pós-doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Pesquisador da Unidade Clínica de Aterosclerose do InCor-HCFMUSP. Fellow do American College of Cardiology.

Antonio Condino-Neto. Professor Titular de Medicina Experimental do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Antonio Eduardo Zerati. Doutor em Ciências pela FMUSP. Coordenador da Equipe de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Antonio Eugenio Castro Cardoso de Almeida. Chefe do Setor de Vacinas contra Hib do Departamento de Microbiologia INCQS/FIOCRUZ.

Antônio Fernando Ribeiro. Professor-associado Livre-docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Antonio José Barros Magaldi. Professor Doutor de Nefrologia da FMUSP. Médico Pesquisador do Laboratório de Pesquisa Básica – LIM 12 – da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP.

Antonio Luis Eiras Falcão. Coordenador da disciplina de Fisiologia e Metabologia Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Diretor da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Antonio Marmo Lucon. Professor-associado da disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Antonio R. Chacra. Professor Titular e Chefe da disciplina de Endocrinologia da EPM-UNIFESP.

Arary da Cruz Tiriba. Médico Sanitarista pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Professor Titular (aposentado, em atuação voluntária) da disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina da EPM-UNIFESP.

Ari Stiel Radu Halpern. Professor Colaborador da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Ariel Levy. Médico do Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Médico Pediatra e com área de atuação em Alergia e Imunologia Pediátrica. Preceptor da Residência Médica em Pediatria do Instituto da Criança do HCFMUSP.

Aristóteles Barbeiro. Mestre em Clínica Médica/Pneumologia pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Médico Assistente da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Artur Martins Novaes Coutinho. Médico Preceptor da Residência de Medicina Nuclear da FMUSP.

Arthur Guilherme L. Bettencourt S. Augusto. Professor Assistente Doutor do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Ary Nasi. Professor Assistente Doutor do Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Audrey Yumi Otsuka. Pós-graduanda do Laboratório de Ginecologia Molecular do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Augusto Celso Scarparo Amato Filho. Graduado em Medicina e Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela UNICAMP. Aprimoramento em Ressonância Magnética pela USP. Médico Assistente em Neurorradiologia na UNICAMP e na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Augusto César Penalva de Oliveira. Doutor em Medicina. Coordenador do Serviço de Neurologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – Ambulatório HTLV, São Paulo. Unidade de Pesquisa Clínica em Retroviroses Humanas, Divisão de Moléstias Infecciosas do Departamento de Medicina Interna da UNICAMP.

Augusto Diogo Filho. Professor Titular de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Viçosa. Professor Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD).

Aulus Conrado Basile. Professor Doutor de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Coordenador da Subcomissão de Nomenclatura da Farmacopeia Brasileira.

Aurélio Rochael Almeida. Pneumologista e Especialista em Medicina do Sono pela AMB. Professor de Pneumologia na Faculdade São Leopoldo Mandic – Campinas.

Ayrton Cassio Fratezzi. Professor Doutor do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Ayrton de Andréa Filho. Ex-Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).

Aytan Miranda Sipahi. Assistente-doutor do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Chefe do Grupo de Doenças Intestinais e do Laboratório de Pesquisa em Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM-07) do Serviço

de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Azor José de Lima. Professor Emérito da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Baptista Muraco Netto. Professor Assistente Doutor da disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Beatriz Bojikian Matsubara. Professora Adjunta de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

Beatriz Deoti. Professora Adjunta do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Beatriz Funayama Alvarenga Freire. Professora Assistente Doutora, Chefe da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker. Doutora em Neurociências pela UNICAMP. Especialista em Neurofisiologia Clínica (área de atuação em Eletroneuromiografia) pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Beatriz Pereira Arnaldo. Especialista em Pneumologia pela SBPT. Professora e Preceptora da disciplina de Clínica Médica-Pneumologia da UNILUS. Supervisora da Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Guilherme Álvaro, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Belchor Fontes. Mestre, Doutor e Livre-docente pela FMUSP. Médico da Terceira Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP. Especialista em Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Ben-Hur B. Taliberti. Professor Titular de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Mestrado em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Doutor em Reumatologia pela USP. Pós-doutorado na Rheumaforschungs Institutes Aachen – Alemanha.

Bianca Maria Liquidato. Doutora em Medicina (Otorrinolaringologia) pela FCMSC-SP. Professora Assistente do Departamento de Morfologia da FCMSC-SP.

Bodo Wanke. Mestre e Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ. Pesquisador Titular do Serviço de Micologia do Departamento de Microimunoparasitologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Brenno Belazi Nery de Souza Campos. Doutorando em Ciências da Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês. Especialista em Nutrição Clínica pelo GANEP e Certificado de Área de Atuação pela SBNPE. Especialista em Neurointensivismo pelo Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Especialista em Clínica Médica com área de atuação em Medicina de Urgência pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

Bruno Eduardo Pedroso Balbo. Doutorando da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Bruno Ferraz de Souza. Doutor em Endocrinologia pela University College London, Reino Unido. Médico Assistente da Unidade de Doenças Osteometabólicas da Divisão de Endocrinologia e Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica 18 (LIM-18) do HCFMUSP.

Caio Cesar Cintra. Médico Assistente da disciplina de Urologia da FMABC, Santo André-SP. Urologista da Associação de Assistência à Criança Defeituosa, São Paulo. Especialista em Urologia.

Calógero Presti. Professor Assistente Doutor do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC. Orientador do Programa de Pós-graduação do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Presidente da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular no biênio 2011-2012.

Camila Cohen Kaleka. Graduada em Medicina pela FCMSC-SP. Especialista em Cirurgia do Joelho no Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de São Paulo. Médica voluntária do Grupo de Joelho da FCMSC-SP. Mestre com ênfase em Ciência Básica e Cirurgia do Joelho.

Camila Motta Venchiarutti Moniz. Oncologista Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Camille Pinto Figueiredo. Reumatologista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Doutora em Ciências Médicas pela FMUSP. Pós-doutoranda na Erlangen-Nuremberg University (FAU)-Alemanha.

Carla Tanamati. Livre-docente em Cirurgia Cardiovascular Pediátrica da FMUSP. Médica Assistente de Cirurgia Cardíaca Pediátrica do InCor-HCFMUSP. Médica Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Carlos A. Buchpiguel. Professor Titular do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP.

Carlos Alberto Bezerra. Doutor em Urologia pela EPM-UNIFESP. Professor Assistente e Chefe de Clínica da disciplina de Urologia da FMABC, Santo André-SP.

Carlos Alberto de Castro Pereira. Doutor em Pneumologia pela EPM-UNIFESP. Responsável pelo Programa de Assistência e Pesquisa (Pós-graduação) em Doenças Pulmonares Intersticiais da EPM-UNIFESP.

Carlos Alberto de Oliveira. Médico Colaborador da Clínica Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HCFMUSP.

Carlos Alberto Diegoli. Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela USP. Assistente Doutor da Clínica Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Assistente dos Setores de Ginecologia Infantopuberal e de Ginecologia Geral da Clínica Ginecológica do HCFMUSP. Coordenador do Núcleo de Atendimento às Vítimas de Violência Sexual do HCFMUSP.

Carlos Alberto Pastore. Livre-docente e Doutor em Medicina pela USP. Diretor de Serviços Médicos do InCor-HCFMUSP. Presidente da Sociedade Internacional de Eletrocardiologia.

Carlos A. M. Guerreiro. Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Carlos Augusto Correia de Campos. Médico Residente do Departamento de Otorrinolaringologia da FCMSC-SP.

Carlos de Barros Mott. Professor Livre-docente em Gastrenterologia pela FMUSP.

Carlos Eduardo Nassif Moreira. Especialista em Clínica Médica e Terapia Intensiva. Instrutor do ATLS (Advanced Trauma Life Support). Médico assistente da UTI da Emergência Cirúrgica do HCFMUSP. Coordenador da UTI-Trauma do Hospital 9 de Julho/SP. MBA em Gestão da Atenção à Saúde pela Fundação Dom Cabral. Doutorando na FMUSP.

Carlos Eduardo Rochitte. Livre-docente em Cardiologia pela USP. Médico Assistente do Serviço de Ressonância Magnética do InCor-HCFMUSP.

Carlos Kiyoshi Furuya Junior. Médico Assistente do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do HCFMUSP. Mestrado pela FMUSP.

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza. Professor Livre-docente do Departamento de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho. Professor-associado Livre-docente de Pneumologia da FMUSP. Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Respiratória do HCFMUSP.

Carlos Rodolfo Carnevalli. Médico com Especialização em Clínica Médica, Medicina do Trabalho e Medicina Preventiva e Social. Mestre em Gestão em Saúde.

Carlos Souto dos Santos Filho. Médico com Especialização em Medicina Legal/Perícia Médica e Medicina do Trabalho. Especialista em Fisiatria e Reabilitação. Especialista em Acupuntura. Médico Fisiatra da Rede Lucy Montoro em São Paulo.

Carlos Vicente Serrano Júnior. Livre-docente pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do InCor-HCFMUSP.

Carmen Lucia Ortiz Agostinho. Farmacêutica. Membro da equipe de pesquisa do Laboratório de Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM 07) do HCFMUSP.

Cármino Antonio de Souza. Professor Titular de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Carolina Toniolo Zenatti. Graduada em Medicina pela Universidade de Santo Amaro e Residente de Infectologia no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Caroline Araújo Torres. Professora Assistente Doutora e Responsável pela disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Cecília Bittencourt Severo. Professora Ajunta do Departamento de Ciências Básicas da Saúde da UFCSPA. Farmacêutica-bioquímica da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre.

Celina Siqueira Pereira. Professora Adjunta do Departamento de Morfologia da FCMSC-SP. Doutora em Medicina (área de concentração em Otorrinolaringologia) pela FCMSC-SP.

Celina Wakisaka Maruta. Médica com Especialização em Dermatologia. Mestre e Doutora em Dermatologia pela FMUSP. Professora Doutora do Departamento de Dermatologia da FMUSP.

Celio Lopes Silva. Professor Titular de Imunologia da FMRP-USP.

Célio Roberto Gonçalves. Assistente Doutor da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP. Chefe da Unidade de Espondiloartropatias e Síndrome de Behçet do HCFMUSP.

Celmo Celeno Porto. Professor Emérito da Faculdade de Medicina da UFG.

César Augusto Pereira Jardim. Cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. Médico do Serviço de Cardiologia do Hospital São Luiz, Unidade Morumbi, São Paulo.

César da Câmara Segre. Assistente-doutor da Divisão de Urologia do HCFMUSP.

César Eduardo Fernandes. Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC.

Cesar Isaac. Doutor em Ciências pela FMUSP, área de concentração em Cirurgia Plástica.

César Y. Hayashida. Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Médico Assistente do HCFMUSP.

Charles Mady. Livre-docente pela FMUSP. Professor-associado do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Miocardiopatias do InCor – HCFMUSP.

Charles Peter Tilbery. Professor Titular de Neurologia da FCMSC-SP.

Chin An Lin. Doutor em medicina pela FMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Pesquisador Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental (NEEA) do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Cibele Larrosa Garzillo. Doutora em Ciências, no Programa de Cardiologia da FMUSP. Residências em Clínica Médica pela UNIFESP e Cardiologia pelo InCor-HCFMUSP. Título de especialista em Clínica Médica pela SBCM e título de especialista em Cardiologia pela SBC. Graduada em Medicina pela UNIFESP. Médica assistente da Unidade de Aterosclerose do InCor-HCFMUSP.

Cid José Sitrângulo Jr. Professor Assistente Doutor da disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da FMUSP.

Cila Ankier. Psicóloga especializada em Sexualidade Humana pela FMUSP. Psicóloga colaboradora no ProSex, IPqHCFMUSP.

Cirênio de Almeida Barbosa. Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFMG. Titular do CBC. Professor Titular de Cirurgia do Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/UNIVAÇO. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Ciro Weiss Fontana. Membro Titular do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de

Misericórdia de Porto Alegre. Especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Clarisse Lobo. Médica pela UERJ. Pós-graduação e Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia pela UFRJ. Doutoranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Diretora Executiva da Fundação Saúde.

Claudia Alessandra Eckley. Mestre e Doutora em Medicina pela FCMSC-SP. Fellow em Voz Profissional pelo Eye and Ear Institute da Thomas Jefferson University, Philadelphia.

Cláudia Alves Couto. Hepatologista do Instituto Alfa de Gastrenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFMG. Doutora em Gastrenterologia pela FMUSP.

Claudia Bernoche. Médica Assistente da Unidade Clínica de Terapia Intensiva do InCor-HCFMUSP. Doutora em Cardiologia pela FMUSP.

Claudia Goldenstein-Schainberg. Professora Colaboradora Assistente Doutora da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Chefe do Ambulatório de Artrites da Infância e do Laboratório de Imunologia Celular da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Claudia Maria de Barros Helou. Professora Livre-docente em Nefrologia da FMUSP. Médica Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa Básica (LIM-12) da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP. Gerente Técnico de Ensino e Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – HSPM.

Claudia Tereza Lobato Borges. Médica Assistente do HCFMUSP.

Cláudia Tozato. Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo. Fisioterapeuta e Supervisora da Especialização em Fisioterapia Respiratória da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Cláudio José de Almeida Tortori. Mestre pela UFRJ. Professor Assistente de Pediatria da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO.

Claudio Lyoiti Hashimoto. Médico Assistente e Coordenador do Centro de Diagnóstico em Gastrenterologia – Divisão de Gastrenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. MBA em Administração de Clínicas e Hospitais pela Fundação Getúlio Vargas, São Paulo. Doutor em Medicina pelo Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP. Ex-Fellow Research do National Cancer Center Hospital – Tóquio, Japão.

Cláudio Meilman Ferreira. Médico Neurologista e Neurointensivista na Rede D'Or – São Luiz de Hospitais, Rio de Janeiro.

Claudio Roberto Cernea. Professor-associado da disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMUSP.

Cláudio Romero Farias Marinho. Biólogo. Mestre e Doutor em Imunologia pela USP. Pós-doutor pelo Instituto Gulbenkian de Ciência em Oeiras, Portugal. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Clélia Maria Erwenne. Oftalmologista. Doutora do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP. Professora Orientadora do Curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Clelia Maria Sarmento de Souza Aranda. Médica, Coordenadora de Controle de Doenças/Secretaria de Estado da Saúde. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Cornelius Mitteldorf. Doutor em Cirurgia pela FMUSP. Cirurgião do Departamento de Cirurgia do HCFMUSP e do Hospital Universitário da USP. Docente da Faculdade de Medicina e Chefe da Divisão de Cirurgia do Hospital Universitário da USP.

Cristiane Bitencourt Dias. Médica Assistente Doutora da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP. Médica Preceptora do Serviço de Clínica Médica do HSPE. Professora do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).

Cristiano Augusto de Freitas Zerbini. Livre-docente em Clínica Médica pela FMRP-USP. Diretor da Pesquisa Clínica do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

Cristina Muccioli. Professora Adjunta Livre-docente e Professora Orientadora do Curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Cristina Valletta de Carvalho. Pós-graduanda do Laboratório de Ginecologia Molecular do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Cristóforo Scavone. Professor Titular do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Cyro Alves de Brito. Farmacêutico Bioquímico. Doutor pelo Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Dalton Luis Bertolini. Médico do Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Médico Pediatra com área de atuação em Alergia e Imunologia Pediátrica. Mestre em Alergia e Imunologia pela FMUSP.

Dalton Marques Chaves. Médico do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP. Doutor pelo Departamento de Gastrenterologia da FMUSP.

Daniel Fernando Soares e Silva. Médico Gastrenterologista e Endoscopista do Serviço de Gastrenterologia do Hospital Santa Isabel e do Espaço de Saúde do Aparelho Digestivo (ESADI), Blumenau-SC.

Daniel Mazo. Médico Gastrenterologista e Hepatologista Assistente-Doutor do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP.

Daniel R. Muñoz. Professor Titular de Medicina Legal, Medicina do Trabalho e Bioética da FMUSP.

Daniel Soares Freire. Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Daniel Sperb. Especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Membro Titular do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e do Hospital Moinhos de Vento. Membro da SBCCP.

Daniela Ceron-Litvoc. Médica Psiquiatra. Mestre pelo Departamento de Psiquiatria da EPM-UNIFESP. Doutoranda em Ciências da Saúde pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professora convidada do Curso de Pós-graduação em Psicopatologia Fenomenológica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Daniela Cornelio. Médica. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Especialista em Mastologia. Doutora em Biologia Celular e Molecular.

Daniela Maria Ribeiro. Bacharel e licenciada em Ciências Biológicas pela UNICAMP. Mestre, Doutora e Pós-Doutora em Ciências Médicas pela UNICAMP. Experiência nas áreas de Genética, com ênfase em Genética Humana e Médica, Biologia Molecular e Celular e Hematologia Clínica.

Daniela Salgado Alves Vilela. Mestre em Medicina (área de concentração em Otorrinolaringologia) pela FCMSC-SP.

Daniele Muñoz Gianvecchio. Médica, Especialista em Medicina Legal e Perícia Médica, Médica Legista do Instituto Médico Legal de São Paulo. Professora Colaboradora do Curso de Especialização em Perícias Médicas da FCMSC-SP.

Danilo Totarelli Borelli. Psiquiatra de equipe de retaguarda do Hospital Israelita Albert Einstein. Psiquiatra do Sírio-Libanês. Psiquiatra do HAOC. Psiquiatra da Comissão de Bioética do HAOC.

Dante Mário Langhi Jr. Professor Assistente Doutor da disciplina de Hematologia e Oncologia da FCMSC-SP.

David Gabriel Bellan. Médico do Corpo Clínico do Hospital São José Ortopedista pela SBOT. Especialista em Oncologia Ortopédica pela Associação Brasileira de Oncologia Ortopédica.

Dayse Manrique. Doutora em Medicina pela UNIFESP. Chefe da Clínica de Otorrinolaringologia da AACD

(Associação de Assistência à Criança Deficiente).

Dayse Maria Lourenço. Professora-associada Livre-docente da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da EPM-UNIFESP. Responsável pelo Setor de Hemostasia e Trombose da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da EPM-UNIFESP.

Débora Dourado Poli. Médica Gastrenterologista. Mestre em Gastrenterologia pela USP.

Débora Egri. Mestre e Doutora em Medicina pela FMUSP, área de Reumatologia.

Débora Levy. Doutora em Ciências pela FMUSP. Pesquisadora do Laboratório de Genética e Hematologia Molecular (LIM-31) da FMUSP.

Débora Miriam Raab Glina. Psicóloga com Especialização em Psicologia Clínica e do Trabalho. Especialização em Ergonomia pela Escola Politécnica da USP. Doutora em Psicologia Social pela PUC-SP. Pós-doutora pelo Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da FMUSP. Consultora em Saúde Mental e Trabalho.

Débora Pastore Bassitt. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente do IPqHCFMUSP. Médica Preceptora do Hospital do Servidor Público Estadual do Estado de São Paulo. Professora de Pós-graduação em Ciências da Saúde do IAMSPE.

Deborah Maia Crespo. Doutora em Medicina pela Universidade Estadual do Pará. Diretora do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hepatologia da Amazônia.

Décio Chinzon. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente da disciplina de Gastrenterologia Clínica do HCFMUSP.

Delmar Muniz Lourenço Junior. Doutor e Pós-doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Médico Pesquisador da Unidade de Endocrinologia Genética (UEG) e do Laboratório de Investigação Médica 25 (LIM-25) da FMUSP. Professor Colaborador da FMUSP.

Delson José da Silva. Membro da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador Técnico do Núcleo de Neurociências do Hospital das Clínicas da UFG. Coordenador do CerMovi – Centro de Referência em Transtornos do Movimento do Núcleo de Neurociências/HCFMUFG. Doutor pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG.

Denise Arakaki. Coordenadora Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS do Ministério da Saúde.

Denise da Silva Rodrigues. Doutora em Ciências pela UNIFESP. Médica Infectologista do Instituto Clemente Ferreira e Professora Afiliada da disciplina de Infectologia da EPM-UNIFESP.

Denise N. Rangel Pestana. Oncologista. Mestre e Doutora em Clínica Médica pela USP.

Dewton de Moraes Vasconcelos. Médico responsável pelo Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Médico pesquisador associado ao Laboratório de Investigação Médica – Unidade 56 (Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências) do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Responsável pela linha de pesquisa em Imunodeficiências Primárias. Doutor em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Dimas Tadeu Covas. Livre-docente da FMRP-USP.

Diogo Souza Domiciano. Médico-assistente da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Domenico Capone. Coordenador do Departamento de Imagem da SBPT/2011/12.

Domingos Alves Meira. Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Dulce Reis Guarita. Professora Livre-docente em Gastrenterologia pela FMUSP. Membro da American Gastroenterological Association.

Edegmar Nunes Costa. Professor Adjunto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da UFG. Chefe do Serviço de Cirurgia do Pé do HCFMUFG e do Hospital de Acidentados de Goiânia. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Medicina e Cirurgia do Pé.

Eder Quintão. Professor Emérito de Clínica Médica da FMUSP. Membro da Academia Brasileira de Ciências. Comendador da Ordem do Mérito Científico da Presidência da República. Consultor da International Atherosclerosis Society (Cholesterol Metabolism Focus Group).

Edgar Bortholi dos Santos. Médico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Mestre em Ciências. Docente da Universidade Metropolitana de Santos.

Edia Filomena Di Tullio Lopes. Mestre em Medicina pela FMUSP. Coordenadora Médica do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.

Edison Paiva. Presidente do Conselho Nacional de Ressuscitação. Coordenador do Centro de Treinamento e Simulação do IEP do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

Edison Roberto Parise. Professor-associado da disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP. Chefe do Setor de Fígado.

Edmundo Arteaga-Fernández. Professor Livre-docente pela FMUSP e Assistente da Unidade Clínica de Miocardiopatias do InCor-HCFMUSP.

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes. Mestre e Doutor pela UNIFESP. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da UFPE.

Edmur Franco Carelli. Doutor em Medicina pela UNICAMP. Professor Assistente Doutor da disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia da UNICAMP.

Edna R. Nakandakare. Médica Chefe do Laboratório de Lípides (Laboratório de Investigação Médica, LIM-10) do HCFMUSP. Docente da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP.

Edna Strauss. Livre-docente em Gastrenterologia pela FMRP-USP. Professora de Pós-graduação do Departamento de Patologia da FMUSP. Hepatologista pela AMB. Ex-presidente da Associação Brasileira de Hepatologia (2003-2005).

Edson Pedro da Silva. Chefe do Serviço de Gastrenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Santa Isabel. Médico Gastrenterologista e Endoscopista do Espaço de Saúde do Aparelho Digestivo (ESADI), Blumenau-SC.

Edson Pedro Rocha. Médico Assistente e Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva da disciplina de Cirurgia do Trauma e Emergência da FMUSP.

Edson Stefanini. Doutor em Medicina pela EPM-UNIFESP. Coordenador do Grupo de Coronariopatias da disciplina de Cardiologia da EPM-UNIFESP.

Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros. Infectologista – Professor Livre-docente da disciplina de Infectologia. Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da EPM-UNIFESP.

Eduardo Algranti. Médico com especialização em Pneumologia e Medicina do Trabalho. Mestre em Pneumologia pela Universidade do País de Gales. Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Pesquisador Médico da Divisão de Medicina da Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (FUNDACENTRO/SP). Leitor B Certificado, NIOSH, EUA.

Eduardo Barros Puertas. Professor Adjunto Livre-docente e Chefe do Grupo de Coluna da EPM-UNIFESP.

Eduardo Blanco Cardoso. Pós-Doutor em Ginecologia e Doutor em Radiologia pela FMUSP.

Eduardo Costa Sá. Médico com Especialização em Medicina do Trabalho e em Oftalmologia. Doutorando e Mestre em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Médico do trabalho do Serviço Especializado em Segurança e Medicina do Trabalho do HCFMUSP. Professor Convidado dos Cursos de Especialização em Medicina do Trabalho, de Medicina Legal/Perícias Médicas e de Medicina do Tráfego da FMUSP e FCMSC-SP. Perito Médico Previdenciário do Instituto Nacional de Seguridade Social.

Eduardo de Souza Meirelles. Chefe do Grupo de Reumatologia do IOT-HCFMUSP.

Eduardo Ferreira Borba Neto. Assistente Doutor da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Eduardo Ferriolli. Professor-associado (Livre-docente) da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria da FMRP-USP. Especialista em Geriatria pela SBGG/AMB.

Eduardo Genaro Mutarelli. Professor Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP. Neurologista do Hospital Sírio-Libanês e da Clínica DFVneuro.

Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura. Professor Livre-docente do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do HCFMUSP.

Eduardo Jorge. Estagiário do Departamento de Onco-ginecologia do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo.

Eduardo Landini Lutaif Dolci. Otorrinolaringologista. Médico Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Mestrando pela FCMSC-SP.

Eduardo Magalhães Rego. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Eduardo Massad. Professor Titular da FMUSP.

Eduardo Mello De Capitani. Mestre em Medicina e Doutor em Saúde Coletiva pela UNICAMP. Especialista em Medicina do Trabalho e em Saúde Pública. Professor-associado Livre-docente da disciplina de Pneumologia do Departamento de Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Coordenador do Centro de Controle de Intoxicações do Hospital de Clinicas da UNICAMP. Leitor B Certificado, NIOSH, EUA.

Eduardo Pamplona Bethlem. Livre-docente em Pneumologia pela UNIRIO. Doutor em Pneumologia pela EPM-UNIFESP. Mestre em Tisiopneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ. Especialista em Pneumologia pela SBPT. Professor-associado IV de Pneumologia da UNIRIO.

Eduardo Sauerbronn Gouvêa. Médico Psiquiatra pela FCMSC-SP. Pós-graduando pelo Departamento de Psiquiatria da UNIFESP. Coordenador do Ambulatório de Primeiro Episódio Psicótico da FCMSC-SP.

Eduardo Vargas de Macedo Soares. Especialista em Cardiologia pela AMB. Professor da disciplina de Propedêutica Médica da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (1972-1974). Professor da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (1974-1976). Médico Chefe do Serviço de Cardiologia da Santa Casa de Santos (1983-1987).

Edvan de Queiroz Crusoé. Mestre em Medicina pela FCMSC-SP. Médico Assistente do Ambulatório de Gamopatias da Santa Casa de São Paulo. Supervisor da Residência de Clínica Médica do Hospital Geral Roberto Santos-Salvador.

Edviges Maria Cezareto Passaro. Mestre em Dermatologia pela EPM-UNIFESP. Preceptora de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

Edwin Koterba. Especialista em Medicina Intensiva com subespecialidade em Nutrição Parenteral e Enteral. Pós-graduação, em curso, MBA em Gestão de Organizações Hospitalares e Sistemas de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas, São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-socorro da disciplina de Cirurgia Geral e de Emergência do HCFMUSP. Médico com atividades assistenciais e diretivas nas Unidades de Terapia Intensiva dos Hospitais São Camilo, São Paulo. Consultor de Nutrição em Terapia Intensiva da Associação Brasileira de Medicina Intensiva e da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva.

Elaine Maria F. Costa. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HCFMUSP. Professora Colaboradora da disciplina de Endocrinologia da FMUSP. Médica Pesquisadora do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (Laboratório de Investigação Médica, LIM-42) da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP.

Elaini Cristina Carloni Belfort. Título de Especialização em Clínica Médica pela FCMSC-SP.

Elba Regina Sampaio de Lemos. Médica com residência em Clínica Médica no Hospital da Lagoa. Mestre e

Doutora em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Pesquisadora Titular, Chefe do Laboratório de Hantaviroses e Rickettsioses da FIOCRUZ, Coordenadora do Laboratório de Referência Nacional para Rickettsioses e do Laboratório de Referência Regional para Hantaviroses.

Eli Faria Evaristo. Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Colaborador do Grupo de Doenças Cerebrovasculares da Clínica Neurológica da FMUSP. Neurologista da Clínica DFVneuro, São Paulo.

Eliana Garzon. Médica Coordenadora da Seção de Eletroencefalografia do HCFMUSP e do Hospital Sírio-Libanês.

Eliana Steinman. Doutora em Cirurgia pela FMUSP. Médica Assistente do Pronto Socorro de Cirurgia do HCFMUSP e do Hospital do Servidor Público Estadual. Professora colaboradora do Departamento de Cirurgia da FMUSP e Professora de Cirurgia da UNICID.

Elias Amorim. Professor Doutor. Professor de Urgência e Emergência da Universidade Federal do Maranhão.

Elie Fiss. Professor Titular de Pneumologia da FMABC, Santo André-SP.

Elina Lika Kikuchi. Médica Coordenadora do Curso de Graduação da disciplina de Geriatria da FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Especialista em Geriatria e Gerontologia pela AMB.

Elisa Ryoka Baba. Médica Assistente do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do HCFMUSP. Médica Assistente do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Colaboradora da Divisão de Patologia Cirúrgica do Departamento de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Elisabete Aparecida de Almeida. Biomédica do Instituto Clemente Ferreira.

Eliseu Alves Waldman. Professor Doutor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP. Mestre em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP. Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Pós-Doutor pelo Departamento de Epidemiologia da Escola Pública da Johns Hopkins University – EUA.

Elma Lourdes Campos Pavone Zoboli. Professora Doutora da Escola de Enfermagem da USP.

Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Elza Maria F. P. de Cerqueira. Mestre em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Radiologista da Clínica CDE Campinas e da Próton Diagnósticos Campinas.

Emerson Quintino de Lima. Doutor em Nefrologia pela USP. Professor Adjunto da disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP.

Emilio Moriguchi. Professor do Curso de Pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Curso de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos. Coordenador do Centro de Geriatria e Gerontologia do Hospital Moinhos de Vento.

Emmanuel de Almeida Burdmann. Professor-associado (MS-5, Nível 3) da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Enrique Indalécio Pachón Mateos. Médico Coordenador do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passos e Arritmias do HCor, São Paulo. Diretor do Serviço de Arritmias Pediátricas do HCor e do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos de São Paulo. Médico Diretor Técnico da Clínica SEMAP – Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias Dr. Pachón, São Paulo.

Enrique Javier Montoya Rivera. Médico Preceptor da Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Eny Uemura Moriguti. Nutricionista encarregada da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Especialista em Nutrição Clínica pela Asbran. Pós-graduanda no Programa de Clínica Cirúrgica da FMRP-USP.

Eponina Maria de Oliveira Lemme. Professora-associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade

de Medicina da UFRJ. Chefe da Unidade de Esôfago do Serviço de Gastrenterologia do H.U. Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Erasmo Simão da Silva. Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Erica Chimara Silva. Doutora em Microbiologia e Imunologia pela UNIFESP. Pesquisadora Científica no Instituto Adolfo Lutz.

Erich Talamoni Fonoff. Professor-associado e Livre-docente de Neurologia pelo Departamento de Neurologia da FMUSP. Médico Neurocirurgião Assistente da Divisão de Neurocirurgia Funcional do HCFMUSP e do Hospital Sírio-Libanês.

Érico Antonio Gomes de Arruda. Doutor em Ciências Médicas. Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia. Médico Infectologista do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

Erika Mendonça das Neves. Graduada pela Universidade Federal do Pará. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Mestrado em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP. Pós-graduação em Saúde da Mulher no Climatério pela Faculdade de Saúde Pública-USP. Pós-graduação em Sexualidade Humana pela FMUSP.

Erika Pereira de Macedo. Mestre em Medicina pela UNIFESP.

Ernani Carlos Teixeira. Primeiro Assistente do Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor Instrutor da FCMSC-SP.

Ernesto Lima Araújo Melo. Doutor em Radiologia pela USP. Professor Adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará. Residência em Radiologia no Instituto de Radiologia da FMUSP.

Etienne Macedo. Doutora em Nefrologia pela FMUSP.

Eulógio E. Martinez. Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor-HCFMUSP. Professor Titular de Cardiologia da EPM-UNIFESP.

Evandro Sobroza de Mello. Assistente Doutor da Divisão de Anatomia Patológica e Coordenador Adjunto do Laboratório de Investigação Médica em Patologia Hepática (LIM-14) do HCFMUSP.

Everardo Andrade da Costa. Médico com especialização em Otorrinolaringologia. Mestre em Distúrbios da Comunicação pela PUC-SP. Doutor em Saúde Coletiva pela UNICAMP. Professor de Otorrinolaringologia Ocupacional da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Everson Fernando Malluta. Doutor em Ciências pela USP, área de Gastrenterologia Clínica. Professor de Gastrenterologia e Preceptor do Internato em Clínica Médica da Universidade do Vale do Itajaí.

Everson Luiz Almeida Artifon. Professor Livre-docente da USP. Coordenador do Setor de Endoscopia Biliopancreática do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP. Docente e orientador permanente do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Fábia Mara Gonçalves Prates de Oliveira. Reumatologista. Mestranda no curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFG. Coordenadora da residência de Reumatologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG).

Fabiana Maria dos Santos. Bióloga com bacharelado e licenciatura. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie. Mestre em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela USP. Biologista – nível superior do departamento de Gastrenterologia Clínica do HCFMUSP.

Fabiana Testa Moura de Carvalho Vicentini. Graduada em Farmácia-Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP (FCFRP-USP). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela FCFRP-USP. Pós-doutora em Ciências Farmacêuticas na FCFRP-USP. Coordenadora de projetos de pesquisa visando à produção de biofármacos. Atua na gestão e garantia da qualidade de produtos e processos biotecnológicos na empresa Farmacore Biotecnologia Ltda.

Fabio Bagnoli. Professor Instrutor-Doutor da FCMSC-SP. Assistente da Clínica de Mastologia do

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Responsável pela Reconstrução Mamária da Equipe de Mastologia do Hospital Paulistano. Membro do Grupo de Oncologia Mamária do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo/Hospital São José.

Fábio de Cerqueira Lario. Pós-graduando em Cardiologia pela USP. Médico Assistente do Serviço de Ecocardiografia do InCor-HCFMUSP.

Fábio de Oliveira Ferreira. Professor Livre-docente da FMUSP. Cirurgião Oncologista do A.C. Camargo Cancer Center. Cirurgião Oncologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Membro Titular do CBC.

Fábio Fernandes. Professor Livre-docente em Cardiologia da FMUSP. Médico Assistente do Grupo de Miocardiopatias do InCor-HCFMUSP.

Fabio Ferreira de Carvalho Jr. Médico especialista em Pediatria (SBP) e Alergia e Imunologia (SBAI). Mestre em Pediatria.

Fabio Ramos de Souza Carvalho. Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, pela USP. Docente, nível Professor Afiliado, Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, da EPM-UNIFESP.

Fábio Santana Machado. Professor Colaborador da disciplina de Clínica Geral da FMUSP. Intensivista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Fabiola Dach. Médica Neurologista do Ambulatório de Algias Craniofaciais e da Enfermaria de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Doutora em Neurologia pela FMRP-USP.

Fabiola Elizabeth Villanova. Doutora em Ciências da Saúde pela USP. Mestre em Ciências da Saúde pela UNIFESP. Professora de Imunologia na Universidade Federal do Pará.

Fabricio Ferreira Coelho. Graduado em Medicina pela FMUSP. Doutor em Clínica Cirúrgica pela FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP. Médico Assistente do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo.

Fauze Maluf Filho. Mestre em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela USP. Doutor em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela USP. Livre-docente Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela USP.

Fauzer Simão Abrão (*in memoriam*). Mestre e Doutor pela EPM-UNIFESP. Professor Titular da disciplina de Ginecologia da Universidade de Santo Amaro. Presidente e Fundador da Sociedade Brasileira de Oncologia Ginecológica.

Felipe Fregni. MD, PhD, MPH, MMSc, Med. Professor-associado de Medicina Física e Reabilitação e de Neurologia da Escola de Medicina de Harvard. Diretor do Centro de Neuromodulação, Departamento de Medicina Física e Reabilitação, Spaulding Rehabilitation Hospital e Massachusetts General Hospital.

Félix J. A. Ramires. Professor Livre-docente pela FMUSP. Assistente da Unidade Clínica de Miocardiopatias do InCor-HCFMUSP. Coordenador do Programa de Insuficiência Cardíaca do HCor.

Fernanda Couto Fernandes. Médica Assistente do Departamento de Obstetrícia da EPM-UNIFESP.

Fernanda da Silva Santos. Otorrinolaringologista.

Fernanda Prata Martins. Doutora em Ciências pela UNIFESP.

Fernanda Rodrigues Lima. Assistente Doutora da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Fernando Augusto Fiúza de Melo (*in memoriam*). Diretor do Instituto Clemente Ferreira – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Fernando Ferrari. Cirurgião Vascular. Doutor em Medicina pela FMUSP.

Fernando Ferreira Costa. Médico Hematologista. Professor Titular da disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Pesquisador do Hemocentro da UNICAMP.

Fernando H. C. de Souza. Médico Assistente da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Fernando Henrique Sgarbi Parro. Médico Assistente do Núcleo de Câncer de Pele do A. C. Camargo Cancer Center. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Craniomaxilofacial.

Fernando Henpin Yue Cesena. Doutor em Medicina pela FMUSP.

Fernando M. A. Giuffrida. Professor Auxiliar do Departamento de Ciências da Vida da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Preceptor do Programa de Residência Médica em Endocrinologia do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA).

Fernando Machado Pedrosa. Graduado em Medicina pela FMUSP. Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia pelo HCFMUSP. Membro da SBOT. Membro da Sociedade Brasileira de Coluna. Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela FMUSP. Médico Assistente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia no HCFMUSP. Co-fundador da Clínica Neurovertebral.

Fernando Nalesso Aguiar. Graduando da FMUSP.

Fernando Piza de Souza Cannavan. Médico Eletrofisiologista do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Especialista em Eletrofisiologia pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (Sobrac) da SBC. Membro habilitado em estimulação cardíaca artificial pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA) da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Fernando Sauerbronn Gouvêa. Psiquiatra e Psicoterapeuta. Especialista pelo IPqHCFMUSP. Professor convidado da Pós-graduação do Curso de Especialização em Psicopatologia e Saúde Pública da USP. Professor convidado da Pós-graduação no curso de Psicopatologia Fenomenológica da FCMSC-SP. Membro da Sociedade Brasileira de Psicopatologia Fenômeno-Estrutural. Membro da Associação Brasileira de Psiquiatria.

Filomena Regina Barbosa Gomes Galas. Doutora em Medicina pela USP. Médica Supervisora do Serviço de Anestesiologia e da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor-HCFMUSP. Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Flair José Carrilho. Professor Titular da disciplina de Gastrenterologia Clínica da FMUSP e Diretor da Divisão de Gastrenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Flávia Alvares. Médica Pneumologista da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da FMRB-USP.

Flávio Aloe (*in memoriam*). Médico Neurofisiologista Clínico do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do HCFMUSP.

Flávio Antonio Quilici. Professor Titular de Gastrenterologia e Cirurgia Digestiva da Faculdade de Medicina da PUC-Campinas. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Presidente da Sociedade de Gastrenterologia de São Paulo.

Flávio Coelho Ferreira. Médico Titular da SOBED. Mestre em Cirurgia pela UFPE. Residência médica em Endoscopia Gastrintestinal pela USP. Coordenador do Serviço de Endoscopia da NeoGastro.

Flávio Feitosa. Médico Gastrenterologista. Pós-graduando do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP.

Flávio Luiz Rua Ribeiro. Médico Estagiário do Serviço de Ressonância Magnética do InCor-HCFMUSP.

Flávio Teles. Professor Adjunto da disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas.

Flavio V. Signorelli. Doutor em Clínica Médica (Reumatologia) pela UFRJ. Médico da Clínica Médica – UFRJ e UNIRIO.

Francisco A. Belfort. Cirurgião Oncologista dos Hospitais Sírio-Libanês, São José e Oswaldo Cruz. Doutor em Medicina pela EPM-UNIFESP. Membro Fundador do Grupo Brasileiro para o Estudo do Melanoma. Membro Titular do CBC, Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, Society of Surgical Oncology.

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca. Professor Afiliado Livre-docente e Coordenador do Setor de

Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da disciplina de Cardiologia da EPM-UNIFESP.

Francisco Porfírio. Oftalmologista do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Gabriel Lowndes de Souza Pinto. Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente, A. C. Camargo Cancer Center. Médico do Departamento de Oncoginecologia do Instituto Brasileiro de Controle de Câncer, São Paulo.

Gabriel Magalhães Nunes Guimarães. Mestre em Ciências, corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET) em Anestesiologia da Universidade de Brasília.

Gabriel Marques dos Anjos. Graduado em Medicina pela UFRGS. Residência em Medicina Interna e Cancerologia Clínica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Extensão Universitária no Department of Oncology, University of Oxford, Oxford, Inglaterra. MBA em Gestão de Negócios em Saúde na Fundação UNIMED. Mestre em Medicina, Ciências Médicas, pela UFRGS. Preceptor da Residência de Oncologia Clínica no Hospital Ernesto Dornelles (HED). Médico do Instituto de Oncologia Kaplan (IK) e do Instituto do Câncer do Hospital Mãe de Deus (HMD). Pesquisador clínico da Fundação Central Sulamericana para o Desenvolvimento de Drogas Anticâncer (SOAD).

Galton de C. Albuquerque. Professor Auxiliar do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Médico Assistente do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

Gecilmara Salviato Pileggi. Professora Doutora pela USP – Ribeirão Preto.

Geraldo Rodrigues de Lima. Professor Titular Aposentado do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Gerson Ricardo de Souza Domingues. Professor Adjunto de Gastrenterologia. Responsável pela Unidade de Esôfago do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Medicina da UERJ.

Giancarla Gauditano. Médica Reumatologista. Membro da Sociedade Brasileira e Paulista de Reumatologia.

Gil Benard. Pesquisador Médico do Laboratório de Investigação Médica (LIM-56) em Dermatologia e Imunodeficiências da FMUSP.

Gil Cunha De Santis. Hematologista do Centro Regional de Hemoterapia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP – Hemocentro de Ribeirão Preto-SP.

Gil Junqueira Marçal. Graduado em Medicina pela FCMSC-SP. Residência Médica em Otorrinolaringologia pela Santa Casa de São Paulo com especialização em Otologia pela mesma instituição. Doutorando em Pesquisa em Cirurgia pela ISCMSP. Professor convidado no Ambulatório de Deficiência Auditiva do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Gilberto Luis Camanho. Professor Titular da FMUSP.

Gilberto Santos Novaes. Professor Titular da disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-SP.

Gilberto Schwartsmann. Professor de Oncologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Gilka J. Fígaro Gattás. Pós-doutora em Citogenética e Biologia Molecular pela Harvard Medical School, Boston, EUA. Professora Associada do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da FMUSP.

Gilles Landman. Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Patologia da EPM-UNIFESP.

Gilson Soares Feitosa-Filho. Doutor em Cardiologia pelo InCor-HCFMUSP. Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor das Residências de Clínica Médica e de Cardiologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Presidente Nacional do GECETI (Grupo de Estudos em Coronárias, Emergência e Terapia Intensiva) da SBC.

Giovanna C. P. Abrahão. Graduada em Medicina pela PUC-SP. Residência Médica em Clínica Médica e Endocrinologia pela ISCMSP. Mestranda em Endocrinologia Clínica pela UNIFESP.

Giovanni Antonio Marsico. Chefe das Clínicas Cirúrgicas e do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Federal do Andaraí – Ministério da Saúde-RJ. Doutor em Cirurgia Torácica pela UFRJ. Livre-docente em Cirurgia Torácica pela UNIRIO.

Giovanni Grossi. Ortopedista – Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória/ES. Membro da SBOT e da SBCJ.

Giovanni Guido Cerri. Professor Titular de Radiologia da FMUSP. Presidente do Conselho Diretor do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Gisela Unis. Doutora em Pneumologia pela UFRGS. Médica do Ambulatório de Tisiologia e Micologia do Hospital Sanatório Partenon da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul.

Gisele Mussi. Enfermeira com especialização em Enfermagem do Trabalho e Ergonomia. Mestre em Enfermagem e Saúde Coletiva pela Escola de Enfermagem da USP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Assistente Técnica do Serviço de Saúde Ocupacional do HCFMUSP.

Glacus de Souza Brito. Médico Assistente do Departamento de Imunologia Clínica da FMUSP.

Glaydson Gomes Godinho. Mestre e Doutor em Ortopedia. Chefe do Grupo de Cirurgia de Ombro dos Hospitais Belo Horizonte e Ortopédico, Belo Horizonte. Ex-presidente da Sociedade Sul-americana e da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Ombro e Cotovelo.

Graciana Bandeira Salgado de Vasconcelos. Mestre em Gastrenterologia pela USP.

Guido Carlos Levi. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

Guilherme Borges. Doutor em Medicina pela Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Alemanha. Professor-associado Livre-docente da disciplina de Neurocirurgia da UNICAMP.

Guilherme G. Falótico. Membro Titular da SBOT. Especialista em Cirurgia do Quadril pela UNIFESP. Médico Assistente do Centro de Traumatologia do Esporte (CETE) da UNIFESP.

Guilherme Peres Messas. Doutor em Psiquiatria pela USP. Professor da FCMSC-SP. Coordenador da Especialização em Psicopatologia Fenomenológica da FCMSC-SP.

Guilherme Sobreira Spina. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatia do InCor-HCFMUSP. Coordenador da Liga de Combate à Febre Reumática da FMUSP.

Guilherme Schettino. Médico Pneumologista e Intensivista. Doutor em Medicina pela FMUSP. Pós-doutor pelo Departamento de Anestesia e Medicina Intensiva da Harvard Medical School, Boston, MA, EUA. Gerente Médico do Departamento de Pacientes Graves, Hospital Israelita Albert Einstein.

Gustavo Amarante. Médico Chefe da Unidade de Terapia Intensiva-Adulto do Hospital e Maternidade Brasil, Santo André-SP. Intensivista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo. Diretor da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva. Ex-professor Auxiliar do Departamento de Medicina da EPM-UNIFESP.

Gustavo Bonini Castellana. Mestre em Ciências pela FMUSP. Psiquiatra do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Psiquiatria Forense e Psicologia Jurídica do Instituto de Psiquiatria (NUFOR-IPq) da FMUSP. Membro da Sociedade Brasileira de Psicopatologia Fenômeno-Estrutural.

Gustavo Gabriel Rassi. Professor Titular da FCMSC-SP. Consultor do Grupo de Coluna do Pavilhão Fernandinho Simonsen da Santa Casa de São Paulo.

Gustavo Gil Alarcão. Psiquiatra e Psicanalista. Especialista pelo IPqHCFMUSP. Membro Filiado Sociedade Brasileira de Psicanálise de São Paulo. Membro da SBPFE.

Gustavo Noffs. Mestrando em Pesquisa em Cirurgia pela FCMSC-SP.

Gustavo Sevá Pereira. Mestre em Cirurgia pela UNICAMP. Médico do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti.

Hamer Nastasy Palhares Alves. Doutor em Psiquiatria pela EPM-UNIFESP. Coordenador do Curso de

Especialização em Dependência Química da Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD) da EPM-UNIFESP, modalidade virtual.

Hazem Adel Ashmawi. Professor Livre-docente em Anestesiologia pela FMUSP. Supervisor da equipe de Controle da Dor – Divisão de Anestesiologia do Instituto Central do HCFMUSP.

Héctor Navarro Cabrera. Neurocirurgião do HCFMUSP. Supervisor da Divisão de Neurocirurgia Funcional do IPqHCFMUSP.

Heitor Franco de Andrade Júnior. Professor-associado do Departamento de Patologia da FMUSP. Chefe do Laboratório de Protozoologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Helen N. Honma. Mestre em Clínica Médica e Bióloga do Serviço de Oncopneumologia da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Helena Izzo. Especialista em Fisioterapia Aplicada à Gerontologia pela FMUSP.

Helena Keico Sato. Doutora em Pediatria pelo Departamento de Pediatria da FMUSP. Diretora Técnica da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento ao Programa Estadual de Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo.

Helena Zerlotti Wolf Grotto. Professora-associada do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Helga Bezerra Gomes da Silva. Título Superior em Anestesiologia (TSA-SBA). Especialista em Acupuntura e em Dor pela AMB. Corresponsável pelo CET em Anestesiologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Hélio Rodrigues Gomes. Doutor em Medicina pela FMUSP. Responsável pelo Setor de Liquor da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Coordenador do Grupo de Doenças Infecciosas da Clínica Neurológica do HCFMUSP. Médico do Laboratório de Investigações Médicas da FMUSP.

Heloísa Helena de Sousa Marques. Doutora em Pediatria pela FMUSP. Chefe da Unidade de Infectologia do ICr-HCFMUSP. Membro do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Heno Ferreira Lopes. Professor Livre-docente pela FMUSP. Professor na Graduação e Pós-graduação na Universidade Nove de Julho(UNINOVE). Médico Assistente da Unidade Hipertensão do InCor-HCFMUSP.

Henrique Olival Costa. Otorrinolaringologista e Cirurgião de Cabeça e Pescoço. Ex-Professor Titular da FCMSC-SP.

Heraldo Possolo de Souza. Professor-associado da disciplina de Emergências Clínicas FMUSP.

Hildete Duarte. Mestre em Pneumologia pela UNIFESP. Médica do Instituto Clemente Ferreira.

Hilton Seda. Professor Emérito da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (1968-1970).

Hiram Silveira Lucas. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Professor Titular de Cancerologia do Instituto de Pós-graduação Médica Carlos Chagas, Rio de Janeiro. Diretor Presidente da Associação Brasileira de Assistência aos Cancerosos – Hospital Mario Kroeff.

Hiro Goto. Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP. Laboratório de Soroepidemiologia e Imunobiologia do Instituto de Medicina Tropical da USP.

Homero Pinto Vallada Filho. Doutor em Psiquiatria pelo Institute of Psychiatry at the Maudsley, King's College London. Professor-associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Hugo Abensur. Professor Livre-docente de Nefrologia da FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Diálise do HCFMUSP.

Hugo Hyung Bok Yoo. Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio

de Mesquita Filho. Professor Assistente Doutor da disciplina de Pneumologia da FMB-UNESP.

Ibsen Bellini Coimbra. Professor Doutor II de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Iêda Maria Magalhães Laurindo. Doutora em Reumatologia pela USP. Professora Colaboradora da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Ieda Millas. Mestre e Doutora em Otorrinolaringologia pela FCMSC-SP.

Iêda Nishitokukado. Biomédica. Membro da equipe de pesquisa do Laboratório de Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM 07) do HCFMUSP.

Igor Almonfrey da Silva. Médico Residente da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Inneke Marie van der Heijden. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP. Professora da FMABC, Departamento de Patologia, Disciplina de Microbiologia e Imunologia.

Ioannis Michel Antonopoulos. Doutor em Medicina pela FMUSP. Coordenador do Centro de Próstata e Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP.

Irany Novah Moraes (*in memoriam*). Graduado pela FMUSP. Livre-docente de Clínica Cirúrgica da FMUSP. Professor Titular de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro.

Irene Biasoli. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Irene Lorand-Metze. Professora Titular em Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP.

Irene Walter de Freitas. Médica Pediatra do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo. Médica da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Isabela M. Benseñor. Professora Associada da FMUSP. Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário.

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva. Professor-associado Livre-docente do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP. Coordenador do Laboratório de Ginecologia Molecular do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Ita Pfeferman Heilberg. Professora Adjunta da disciplina de Nefrologia da EPM-UNIFESP.

Ivan Benaduce Casella. Doutor em Cirurgia pela FMUSP. Médico do Serviço de Cirurgia Vascular do HCFMUSP.

Ivan D. Miziara. Professor Titular da Disciplina de Medicina Legal, Perícias Médicas e Bioética da FMABC. Professor-associado do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da FMUSP. Professor Assistente e Coordenador da disciplina de Medicina Legal e Bioética da FCMSC-SP.

Ivano de Filippis. Doutor em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Pós-doutor em Epidemiologia Molecular de Microrganismos pelo National Institutes of Health e pela Food and Drug Administration, EUA.

Ivete A. B. Saad. Professora Doutora do Serviço de Fisioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Fisioterapeuta do Serviço de Oncopneumologia da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Ivo Arnhold. Professor Livre-docente da disciplina de Endocrinologia da FMUSP – Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Ivo Bussoloti Filho. Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da FCMSC-SP.

Izaias Pereira da Costa. Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Chefe do Serviço de Reumatologia do HUMAP/EBSERH da UFMS. Membro Titular da Cadeira nº 23 da

Academia Brasileira de Reumatologia.

Jacyr Pasternak. Doutor em Medicina pela UNICAMP. Presidente das Comissões de Controle da Infecção Hospitalar do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo e do Hospital São Joaquim da Real.

Jaime A. P. Kruger. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Fígado do HCFMUSP e do ICESP. Titular especialista do CBC e do CBCD. Membro das Sociedades das Américas e Internacional de Cirurgia Hepato-Pancreato-Biliar (AHPBA e IHPBA).

Jaime Natan Eisig. Chefe do Grupo de Estômago da disciplina de Gastrenterologia Clínica do Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Jamil Natour. Professor Livre-docente da disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

Jane de Almeida Dobbin. Hematologista. Chefe do Serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki. Médica Assistente da disciplina de Pneumologia da EPM-UNIFESP. Coordenadora do Setor de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da EPM-UNIFESP.

Jaqueline Barros Lopes. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Coordenadora de Reumatologia do Hospital Santa Catarina.

Jayme Antonio Aboim Sertié (*in memorian*). Professor Doutor de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Jeane Mike Tsutsui. Professora Livre-docente em Cardiologia pela FMUSP. Médica Pesquisadora da Equipe de Ecocardiografia de Adultos do InCor-HCFMUSP. Diretora Executiva Médica do Grupo Fleury.

Jeanne Blanco de Molfetta. Graduada, Licenciatura e Bacharelado, em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Carlos. Mestre em Genética e Evolução pela UFSCAR e Doutora em Ciências Biológicas (área de concentração em Genética) pela USP. Pós-doutora em Biologia Molecular pela Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto-USP e em Melhoramento Genético pelo CENA-ESALQ-USP. Desenvolve pesquisas na Farmacore Biotecnologia com engenharia genética e bioprocessos visando à produção de biofármacos em escala industrial.

Jefferson Russo Victor. Biomédico. Doutor em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Pós-doutorando da FMUSP.

João Barberino Santos. Mestre em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília. Doutor em Medicina Tropical pela UFMG. Professor-associado II de Doenças Infectoparasitárias da Faculdade de Medicina da UnB.

João Eduardo Paiva Mapurunga. Residente em Gastrenterologia Clínica no HCFMUSP.

João Egidio Romão Jr. Graduado em Medicina pela Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro. Doutor em Nefrologia pela USP. Livre-docente do Departamento de Clínica Médica da USP. Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia/Associação Médica Brasileira e em Administração de Serviços de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas. Médico Responsável pelo Serviço de Nefrologia e Transplantes do Hospital da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

João Francisco Marques Neto. Professor Titular da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

João Galizzi Filho. Especialista em Hepatologia pelo Royal Free Hospital, Universidade de Londres, Inglaterra. Ex-Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro Titular da Academia Mineira de Medicina. Ex-Presidente da SBH.

João Roberto de Sá. Graduado em Medicina pela UNIFESP. Mestre em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela UNIFESP. Doutor em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela UNIFESP. Médico Assistente Doutor da UNIFESP. Supervisor do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia da EPM-UNIFESP. Professor Colaborador da disciplina de Endocrinologia da FMABC. Coordenador do Departamento de Transplantes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e

Metabologia – Regional São Paulo.

João Toniolo Neto. Diretor do Núcleo de Pesquisas em Geriatria Clínica e Prevenção da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM-UNIFESP. Professor Adjunto da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM-UNIFESP.

João Victor Salvajoli. Doutor em Medicina pela EPM-UNIFESP. Médico dos Serviços de Radioterapia do ICESP, HAOC e HCor.

Joaquim Edson Vieira. Professor-associado do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Joel da Cunha. Pós-doutor em Imunologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP/Université Paris-Diderôt VII (Paris, França). Doutor em Alergia e Imunopatologia pela FMUSP/Université Paris-Diderôt VII (Paris, França). Mestre em Imunopatologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Departamento de Análises Clínicas.

Joel Pereira de Moura Júnior. Doutor em Ginecologia EPM-UNIFESP.

Joel Tedesco. Mestre em Infectologia pela FMUSP. Especialista em Clínica Médica pela SBCM. Doutor em Clínica Médica pela FMUSP.

Joffre Marcondes de Rezende (*in memorian*). Professor Emérito da Faculdade de Medicina da UFG. Professor *Honoris Causa* da UnB.

Joffre Rezende Filho. Mestre em Clínica Médica pela FMRP-USP. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFMG. Professor Adjunto Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFG.

John Randolph Skerrett Pólo. Cirurgião em Cancerologia e Mastologista.

Jois Ortega. Infectologista do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas e Especialista em Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar.

Jonathas Borges Soares. Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela FMUSP. Fundador do Serviço de Reprodução Humana do CRSM de São Paulo. Fundador e Diretor do Projeto ALFA – Aliança de Laboratórios de Fertilização Assistida de São Paulo. Médico Ginecologista do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo. Diretor da Região Brasil da REDLARA.

Jorge Alexandre Fernandes Canedo. Cirurgião do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Jorge Casseb. Livre-docente pela USP e UNIFESP. Professor-associado do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo/Laboratório de Imunodeficiências e Dermatologia/Departamento de Dermatologia da FMUSP.

Jorge Luís Maria Ruiz. Professor Adjunto da Universidade da Integração Latino-Americana (UNILA).

Jorge Mitsuo Mizusaki. Doutor em Ortopedia e Traumatologia pela UNIFESP. Chefe do Setor de Medicina e Cirurgia do Pé e Tornozelo da disciplina de Ortopedia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Jorge Safi Jr. Médico graduado e pós-graduado (doutorado) pela FMUSP. Especialista titulado pela SBC e pela AMIB.

José Alberto Neder. Professor of Respiratory Medicine and Head, Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada

José Angelo Lauletta Lindoso. Instituto de Infectologia Emílio Ribas – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Laboratório de Soroepidemiologia (LIM-38 HCFMUSP) – Instituto de Medicina Tropical da USP.

José Antônio Baddini Martinez. Professor-associado. Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

José Antonio Curiati. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Supervisor do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

José Antonio Livramento. Livre-docente em Medicina, área de concentração em Neurologia, pela FMUSP.

José Aristodemo Pinotti (*in memorian*). Professor Emérito da FMUSP. Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

José Butori Lopes de Faria. Professor Titular da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

José Carlos de Almeida Pernambuco. Mestre em Reumatologia pela EPM-UNIFESP. Chefe do Setor de Clínica Médica do Instituto de Pesquisa Lauro de Souza Lima, Bauru-SP.

José Carlos Esteves Veiga. Professor Titular Livre-docente da disciplina de Neurocirurgia da FCMSC-SP e Chefe de Serviço. Professor Titular de Neurocirurgia da Universidade de Taubaté-SP.

José Carlos Pachón Mateos. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Professor Titular da disciplina de Arritmias Cardíacas do Curso de Pós-graduação da USP – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Diretor do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo. Diretor do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do HCor, São Paulo.

José Cesar Assef. Graduado em Medicina pela FCMSC-SP. Mestre em Medicina (Cirurgia) pela FCMSC-SP. Doutor em Medicina (Cirurgia) pela FCMSC-SP. Médico Chefe de Clínica e Diretor do Serviço de Emergência da ISCMSP e Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da FCMSC-SP.

José Cláudio Meneghetti. Diretor do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor-HCFMUSP.

José Dirceu Ribeiro. Professor Titular de Pediatria da UNICAMP. Coordenador da disciplina de Pneumologia Pediátrica. Pesquisador do CNPq e FAPESP.

José Eduardo Krieger. Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor-HCFMUSP.

José Eduardo Lutaif Dolci. Professor Titular de Otorrinolaringologia da ISCMSP. Diretor do Curso de Graduação em Medicina da FCMSC-SP.

José Eduardo Monteiro da Cunha. Professor-associado Sênior do Departamento de Gastrenterologia FMUSP.

José Ernesto Vidal Bermúdez. Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do HCFMUSP. Doutor em Ciências. Aperfeiçoamento em Neuroinfecções. Consultor do Ministério da Saúde do Brasil.

José Fernando de Castro Figueiredo (*in memoriam*). Professor Doutor do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais FMRP-USP.

José Geraldo Speciali. Professor-associado de Neurologia da FMRP-USP. Docente do Curso de Pós-graduação em Neurologia e Neurociências da FMRP-USP.

José Getulio Martins Segalla. Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Mestre em Biotecnologia Médica pela UNESP-Botucatu. Chefe do Departamento de Oncologia Clínica, Pediátrica e Hematológica do Hospital Amaral Carvalho de Jaú. Pesquisador do Centro de Pesquisas Clínicas da Fundação Amaral Carvalho de Jaú. Diretor de Ensino e Pesquisa da Universidade Corporativa Amaral Carvalho de Jaú – SP. Diretor Técnico do Hemonúcleo Regional de Jaú. Presidente da Associação Brasileira de Registros de Câncer – ABRC – 2012-2013. Coordenador Médico do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho. Coordenador Médico do Registro de Câncer de Base Populacional – Jaú. Diretor Clínico do Hospital Amaral Carvalho 2010-2012.

José Knopfholz. Especialista em Clínica Médica e Cardiologia. Mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Professor de Cardiologia e Urgências da PUC-PR.

José Kostetzer Júnior. Médico graduado pela UFSC. Anestesiologista pelo Centro de Ensino e Treinamento

das Clínicas Integradas de Anestesiologia de Curitiba.

José Manoel Jansen. Professor Titular e Coordenador da disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

José Marcos Pereira Costa. Mestre em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP.

José Maria Santarem. Doutor em Medicina, Fisiatra e Reumatologista. Coordenador de Pós-graduação na Escola de Educação Permanente do HCFMUSP.

José Mauro Vieira Jr. Professor Assistente Doutor da disciplina de Nefrologia da FMUSP.

José Nery Praxedes. Professor Doutor da disciplina de Nefrologia da FMUSP.

José Orlando Bordin. Livre-docente e Chefe da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da EPM-UNIFESP.

José Otávio Costa Auler Jr. Professor Titular do Departamento de Cirurgia – disciplina de Anestesiologia. Diretor da FMUSP.

José Paulo Ladeira. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva de Clínica Médica e Choque da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP.

José Renato Amaral. Médico Assistente do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

José Roberto P. Pegas. Médico Dermatologista com título de especialista pela SBD. Mestre em Dermatologia pela FMUSP. Preceptor do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos.

José Rocha Faria Neto. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Pós-doutor pelo Atherosclerosis Research Center, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, EUA. Professor Titular de Cardiologia da PUC-PR. Presidente do Departamento de Aterosclerose da SBC.

José Soares Júnior. Médico Chefe de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor-HCFMUSP.

José Tarcísio Buschinelli. Médico com Especialização em Medicina do Trabalho. Mestre e Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Professor de Medicina do Trabalho da FCMSC-SP. Médico do Trabalho da Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (FUNDACENTRO).

José Wilson Rodrigues Almeida. Médico Infectologista. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP. Médico do Trabalho. Professor colaborador do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da FMUSP.

Josefina Odete Polak Massabki. Doutora em Ginecologia pela USP.

Joserita Serrano de Assis. Doutora em Ginecologia pela USP.

Josué Nazareno de Lima. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS do Ministério da Saúde.

Juan Carlos Pachón Mateos. Médico Coordenador do Serviço de Holter do HCor, São Paulo. Médico do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

Juan Carlos Zerpa. Medico Cirurgião pela Universidad del Zulia, Escola de Medicina. Maracaibo, Venezuela. Residência de Clínica Médica, Hospital Nuestra Senora de Chiquinquira, Escola de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Especialização em Cardiologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo. Especialização em Arritmias, Eletrofisiologia Invasiva e Estimulação Cardíaca Artificial pelo HCor, São Paulo, e pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

Julia Maria D'Andrea Greve. Médica Fisiatra e Professora-associada do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP.

Juliana Carvalho Ferreira. Médica da UTI Respiratória do InCor-HCFMUSP, disciplina de Pneumologia.

Juliana M. Ferraz Sallum. Doutora em Oftalmologia pela EPM-UNIFESP. Especialista em Genética Clínica. Professora Afiliada em Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Juliana Midori Iqueda Prieto. Nutricionista. Pós-graduanda em Gastrenterologia pelo Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Membro do Laboratório de Pesquisa em Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM-07) do Serviço de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Juliana Miyuki Yanagi. Graduanda em Medicina pela Universidade da Região de Joinville – SC.

Julio Cesar Moriguti. Professor-associado (Livre-docente) da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria da FMRP-USP. Especialista em Geriatria pela SBGG/AMB.

Júlio Maria Fonseca Chebli. Professor-associado da disciplina de Gastrenterologia da Faculdade de Medicina da UFJF, Minas Gerais; Doutor em Gastrenterologia pela EPM-UNIFESP; Pesquisador pelo CNPq; Diretor da Faculdade de Medicina da UFJF; Membro Titular da Federação Brasileira de Gastrenterologia.

Julio P. Rigol. Membro Titular da SBOT e da Sociedade Brasileira do Quadril. Instrutor da Residência Médica na área de Cirurgia do Quadril do Centro de Estudos Ortopédicos de Passo Fundo – RS.

Júlio Sérgio Marchini. Professor Titular da Divisão de Nutrição Clínica da FMRP-USP.

Jurandir Marcondes Ribas Filho. Professor Titular de Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Membro Titular do CBCD e CBC. Membro Titular da Academia Paranaense de Medicina.

Karina Bonfiglioli. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Karina Cuziol. Medicina pela UNICAMP. Residência Médica de Cirurgia Geral e Cirurgia Torácica também pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Karla Cristina Viana Bregensk. Médica Graduada pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória/ES. Residência Médica em Otorrinolaringologia. Credenciada pelo Ministério da Educação e Cultura e AMB na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SP. Fellowship em Rinologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SP. Membro e título de especialista pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial (ABORL-CCF). Professora Auxiliar do curso de Medicina da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

Katashi Okoshi. Professor Adjunto da disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Katia de Almeida. Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana. Professora Adjunta e Coordenadora do Mestrado Profissional em Saúde da Comunicação Humana da FCMSC-SP.

Kelma Karin Rosatto. Médica Pneumologista.

Kennedy Martins Kirk. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

Keyla Belízia Feldman Marzochi. Médica Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias – UFRJ. Ex-professora Adjunta da Faculdade de Medicina – UFRJ. Pesquisadora Aposentada do Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ. Membro Titular da Academia de Medicina do Rio de Janeiro.

Kleber Yotsumoto Fertrin. Graduado em Medicina. Residência Médica na área de Clínica Médica, em Hematologia e Hemoterapia. Doutorado em Fisiopatologia Médica pela UNICAMP. Pós-Doutorado no National Heart, Lung, and Blood Institute – National Institutes of Health (NHLBI/NIH), em Bethesda, MD, Estados Unidos. Professor de Hematologia em Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Diretor Técnico da Divisão de Patologia Clínica.

Laerte Pastore Jr. Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Lair Zambon. Professor Livre-docente da disciplina de Pneumologia. Coordenador do Serviço de Oncopneumologia da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Coordenador do Núcleo de Acompanhamento e Gestão dos Convênios SES/UNICAMP.

Laís Verdemane Lage. Mestre e Doutora pela FMUSP.

Lauro Amaral de Oliveira. Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – RJ). Especialista em Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar (Universidade Gama Filho – RJ). Especialista em Administração na Prática da Saúde (EPM-UNIFESP/SBO-RJ).

Leandro Lara do Prado. Graduado pela Universidade Federal de Mato Grosso. Residência Médica em Reumatologia pelo HCFMUSP. Médico Assistente da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico do Corpo Clínico do Hospital Sírio-Libanês.

Leandro Michelon. Doutorando pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Leila Chimelli. Professora Titular da Faculdade de Medicina da UFRJ. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Universitário da UFRJ.

Lenine Garcia Brandão. Professor Titular da disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMUSP.

Leon de Souza Lobo Garcia. Médico Assistente do IPqHCFMUSP.

Leonardo Cogo Beck. Especialista em Clínica Médica pela AMB, em Cardiologia pela SBC e em Cardiologia Intervencionista pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Médico Supervisor do Serviço de Intervenção Cardiovascular do Instituto de Cardiologia do DF – Fundação Universitária de Cardiologia (FUC).

Leonardo da Silva. Professor Assistente da FCMSC-SP.

Leonardo de Deus Silva. Médico Neurologista pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Pós-graduado em Neurologia pela FCM-UNICAMP. Alumnus fellow in Interventional Neuroradiology pela University of Ottawa, Canada. Médico coordenador do Serviço de Neurorradiologia Intervencionista da UNICAMP e da PUC-Campinas.

Leonardo Fernando Ferrari Nogueira. Médico Assistente da disciplina de Cardiologia da FMABC. Título de especialista pela SBC, residência Médica em Cardiologia pela FMABC.

Leonardo Nicolau Geisler Daud Lopes. Médico Assistente da Unidade Clínica de Terapia Intensiva do InCor-HCFMUSP.

Letícia Sandre Vendrame. Médica Assistente da disciplina de Clínica Médica da EPM-UNIFESP. Especialista em Clínica Médica pela SBCM/AMB. Área de atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB.

Li Li Min. PhD em Neurociências pela McGill University, Montreal (Canadá). Livre-docente em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Professor Visitante do Departamento de Psiquiatria da UMass Medical School.

Lia Rita Azeredo Bittencourt. Médica Pneumologista. Professora Livredocente da disciplina de Medicina e Biologia do Sono da UNIFESP. Coordenadora Clínica do Instituto do Sono – AFIP, São Paulo.

Lígia Niéro-Melo. Professora Doutora da disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Liliana Scaff Vianna. Médica neurologista do Laboratório de Neurodiagnóstico Spina França.

Liliane Kopel. Médica Assistente da Unidade Clínica de Terapia Intensiva do InCor-HCFMUSP. Doutora em Cardiologia pela FMUSP.

Lisandra Carolina Marques Quilici. Cirurgiã Digestiva do Hospital da PUC-Campinas. Coloproctologista da Unigastro Campinas.

Lorete Maria da Silva Kotze. Professora Titular da Escola de Medicina da PUC-PR. Fellow do American College of Gastroenterology. Professora do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da PUC-PR. Membro Titular da Academia Paranaense de Medicina.

Lourdes Conceição Martins. Doutora em Ciências pela FMUSP. Professora do Grupo de Avaliação de Exposição e Risco Ambiental, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos.

Pesquisadora Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental (NEEA) do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Lucas Bevilacqua Alves da Costa. Graduado em Medicina pela Universidade São Francisco. Especialização e Fellowship em Otologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Residência Médica pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador Médico de ALFA – Instituto de Comunicação e Audição.

Lucas Cese Marchetti. Medico Psiquiatra pela UNIFESP. Diretor Clínico do CRATOD – Centro de Referência de Álcool, Tabaco e Outras Drogas.

Lucas Felício Moresco. Médico Psiquiatra.

Lucia Maria Almeida Braz. Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da FMUSP. Pesquisadora no Laboratório de Parasitologia do Instituto de Medicina Tropical da USP. Experiência na área de Parasitologia, com ênfase em Protozoologia Humana, atuando principalmente em leishmaniose e doença de Chagas.

Luciana Andrade da Silva. Médica Assistente do Grupo de Ombro e Cotovelo do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FCMSC-SP.

Luciana Morganti Ferreira Maselli. Mestre em Ciências pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Pesquisadora do Departamento de Genética Molecular e Biotecnologia da Divisão de Pesquisa da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo.

Luciana Parente Costa Seguro. Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Médica Assistente da Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Luciano César Pontes Azevedo. Médico Assistente da disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Médico Intensivista e Pesquisador do Laboratório de Pesquisa em Medicina Intensiva do Hospital Sírio-Libanês. Médico da UTI da disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP.

Luciano de Melo Pompei. Professor Auxiliar da disciplina de Ginecologia da FMABC. Doutor em Medicina pela FMUSP.

Luciano Ferreira Drager. Médico Assistente da Unidade Hipertensão do InCor-HCFMUSP.

Luciano João Nesrallah. Instituto da Próstata e Doenças Urinárias – HAOC.

Luciano Ruiz Torres. Médico Voluntário do IOT-HCFMUSP.

Lucilene Silva Ruiz e Resende. Professora Doutora da disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Ludhmila Abrahão Hajjar. Professora Doutora da Disciplina de Cardiologia – Área de Cardiologia Crítica da FMUSP. Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da FMUSP. Título de Especialista em Cardiologia pela SBC e Título de Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Graduada pela UnB/DF. Diretora do Departamento de Pacientes Críticos e Coordenadora da UTI Cirúrgica do InCor-HCFMUSP. Coordenadora da UTI Cardiológica do Hospital Sírio-Libanês e Coordenadora da UTI Geral do Instituto do Câncer da FMUSP.

Luis Alberto Saporetti. Médico Assistente do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Luís Arthur Flores Pelloso. Graduado pela FMABC. Residência em Clínica Médica e em Hematologia e Hemoterapia pela UNIFESP. Doutor em Medicina (Hematologia) pela UNIFESP. Pós-doutor pela University of Chicago no laboratório da Professora Janet Rowley. Professor Afiliado da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP.

Luís Cláudio Rodrigues Marrochi. Especialista em Clínica Médica pela AMB. Chefe de Clínica Adjunto do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo. Diretor Técnico da Saúde Home Care (Atenção Domiciliar), São Paulo.

Luís dos Ramos Machado. Doutor em Medicina, área de concentração em Neurologia, pela FMUSP. Professor Assistente do Departamento de Neurologia da FMUSP.

Luís Edmundo Pinto da Fonseca. Graduado em Medicina pela FMUSP. Mestre e Doutor em Gastrenterologia Clínica pela FMUSP. Especialista em Hepatologia. Especialista em Medicina Intensiva. MBA em Gestão da Saúde.

Luís Fernando Tófoli. Doutor em Medicina (Psiquiatria) pela FMUSP. Professor Doutor do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Luís Henrique Wolff Gowdak. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico-Assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular e da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do InCor-HCFMUSP.

Luiz Alberto Amador Pereira. Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor do Grupo de Avaliação de Exposição e Risco Ambiental, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos. Pesquisador Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental (NEEA) do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Luiz Antonio Machado César. Professor-associado de Cardiologia da FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do InCor-HCFMUSP.

Luiz Augusto de Lima e Silva. Médico do Núcleo do Ouvido Biônico do Hospital Samaritano. Médico Voluntário do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Luiz Candido de Souza Dias. Professor Titular (aposentado) do Departamento de Parasitologia do Instituto de Biologia da UNICAMP.

Luiz Carlos Latorre. Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Doutor em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Diretor dos Serviços de Clínicas Médicas do Hospital Heliópolis.

Luiz Carlos Severo. Pesquisador 1B do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Professor-associado (nível 2), DMI da UFRGS. Professor Convidado do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Chefe do Serviço de Micologia da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

Luiz Dalfior Jr. Residente do quarto ano de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Luiz Eduardo Nery. Médico Pneumologista. Professor-associado da disciplina de Pneumologia da UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Pneumologia da UNIFESP.

Luiz Eugênio Garcez Leme. Professor-associado da FMUSP.

Luiz Fernando Aguiar. Professor Assistente Doutor em Ginecologia pela FMUSP.

Luiz Fernando Onunchic. Professor Titular da Disciplina de Medicina Molecular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Luiz Francisco Cardoso. Professor Livre-docente pela FMUSP. Superintendente de Pacientes Internados do Hospital Sírio-Libanês.

Luiz Gonzaga Vaz Coelho. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Chefe do Instituto Alfa de Gastrenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri. Graduado em Medicina pela PUC-SP. Residência em Cirurgia Geral pela PUC-SP. Complementação Especializada em Endoscopia Digestiva no HCFMUSP. Médico Plantonista do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do HCFMUSP. Cirurgião da Santa Casa de São Paulo. Médico Endoscopista no Hospital Metropolitano Lapa e dos Hospitais São Camilo Salto e Itu. Diretor do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do Hospital São Camilo Salto.

Luiz Jacintho da Silva. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Luiz R. Salgado. Doutor em Endocrinologia pela USP. Médico Assistente do HCFMUSP.

Luiz Roberto Kotze. Patologista.

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica (Divisão de Moléstias

Infecciosas e Tropicais) da FMRP-USP.

Luiza Helena Coutinho Ribeiro. Doutora em Ciências pela UNIFESP.

Mair Pedro de Souza. Hematologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea – Hospital Amaral Carvalho de Jaú. Graduação, Residência Médica e Mestrado pela Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Manoel de Souza Rocha. Professor-associado do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP.

Manoel J. B. Girão. Professor-associado Livre-docente do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Manoel Jacobsen Teixeira. Professor Titular da disciplina de Neurocirurgia do HCFMUSP.

Manuela Castro. Médica Especialista em Geriatria pela SBGG.

Manuela Vasconcelos de Castro Sales. Médica Geriatra pela AMB/SBGG. Médica assistente da Equipe de Cuidados Paliativos do ICESP. Pós-graduanda (Doutoranda) pela FMUSP.

Mara Maglio. Neurologista e Mestre em Neurologia pela UNICAMP. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro responsável pelo Serviço de Neurorradiologia Intervencionista da UNICAMP e PUC-Campinas.

Mara Negreiros Carvalho. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Médica do Setor de Doenças Intersticiais do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ.

Mara Solange Carvalho Diegoli. Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela USP. Assistente Doutora da Clínica Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HCFMUSP. Coordenadora do Ambulatório de Tensão Pré-menstrual e Assistente dos Setores de Ginecologia Infanto-puberal e de Ginecologia Endócrina da Clínica Ginecológica do HCFMUSP.

Maraci Rodrigues. Médica Assistente da Unidade de Gastrenterologia do ICr-HCFMUSP. Membro do Grupo de Doenças Intestinais e do Laboratório de Pesquisa em Gastrenterologia Clínica e Experimental (LIM-07) do Serviço de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Marcel Autran Cesar Machado. Livre-docente da disciplina de Transplante e Cirurgia do Fígado do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Marcel Cerqueira Cesar Machado. Professor Emérito da FMUSP. Pesquisador do Laboratório LIM 51 da FMUSP.

Marcela Cypel. Médica Especialista em Oftalmologia. Doutora em Ciências Visuais pelo Departamento de Oftalmologia da UNIFESP.

Marcello Antonio Signorelli Cocuzza. Assistente Doutor do Departamento de Urologia do HCFMUSP.

Marcello D. Bronstein. Livre-docente da FMUSP. Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Marcello Magri. Médico do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP.

Marcello Zapparoli. Coordenador de TC da Clínica Quanta Diagnóstico e Terapia – Curitiba. Coordenador de RM e TC Cardíaca do Centro de Imagem Cardiovascular DAPI – Curitiba. Coordenador de TC Cardíaca do Hospital Sugizawa – Curitiba.

Marcelo Annes. Mestre em Neurologia pela EPM-UNIFESP. Coordenador do Departamento de Neurologia da Universidade de Santo Amaro.

Marcelo Basso Gazzana. Especialista em Pneumologia e em Endoscopia Respiratória pela SBPT e em Medicina Intensiva pela AMIB. Chefe do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital Moinhos de Vento. Médico Pneumologista do Serviço de Pneumologia do HCPA.

Marcelo Hamilton Sampaio. Médico com especialização em Otorrinolaringologia. Doutor em Ciências Médicas pela UNICAMP. Professor Colaborador da disciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço, da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Marcelo Jorge Jacó Roca. Doutor em Pneumologia do HCFMUSP. Professor do Curso de Medicina da UniChristus. Médico responsável pelo Ambulatório de Doenças Intersticiais do Hospital de Messejana – Fortaleza – CE.

Marcelo Pimenta. Médico Reumatologista. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Goiânia. Mestre em Doenças Tropicais pelo Instituto de Doenças Tropicais da UFG. Professor da Faculdade de Medicina Unievangélica – Anápolis-GO.

Marcelo Pires Prado. Doutor e Mestre em Ciências Médicas pela FMUSP. Ortopedista especializado em Cirurgia do Tornozelo e Pé do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcelo Ribeiro. Doutor em Psiquiatria pela EPM-UNIFESP. Diretor Clínico da Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas da EPM-UNIFESP.

Marcelo Simão Ferreira. Professor Titular de Doenças Infecciosas da UFU e Ex-presidente das Sociedades Brasileiras de Medicina Tropical e de Infectologia.

Marcelo Tatit Sapienza. Professor Colaborador do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Marcelo Urbano Ferreira. Médico Especialista em Clínica Médica e Medicina Tropical. Mestre, Doutor e Livre-docente em Parasitologia pela USP. Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Marcelo Vieira. Mestre em Cirurgia pela FCMSC-SP. Andrologista do Setor de Reprodução Humana do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington, São Paulo, e do Projeto ALFA.

Marcelo Wadt. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela USP.

Márcia de Moraes de Barros Cavalcante. Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Márcia Faria Westphal. Professora Titular da Faculdade de Saúde Pública da USP. Presidente do CEPEDOC Cidades Saudáveis, Centro Colaborador da Organização Pan-Americana da Saúde.

Marcia Garnica. Doutora em Infectologia pela UFRJ. Professora Substituta de Hematologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ. Médica Infectologista da Unidade de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Márcia Gonçalves de Oliveira. Médica Pneumologista. Pós-graduanda em Pneumologia pela UNIFESP.

Márcia Grassi Santana. Fonoaudióloga da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Especialista em Motricidade Orofacial. Preceptora da Residência Multidisciplinar – ênfase em Intensivismo.

Márcia Lazéra. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ. Pesquisadora e Micologista do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Márcia Telma Guimarães Savioli. Médica Pneumotisiologista da disciplina de Pneumologia da UNIFESP. Médica do Instituto Clemente Ferreira.

Marcio C. Mancini. Médico Assistente Doutor e Chefe do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP. Chefe da Liga de Obesidade Infantil do HCFMUSP. Membro da The Obesity Society e da American Diabetes Association. Ex-presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO).

Marcio Falci. Diretor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Médico pela FMUSP. Especialização em Medicina Farmacêutica pela UNIFESP. Fellow of the Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal Colleges of the United Kingdom. Membro do Conselho Superior de Produtividade (CONIC) da FIESP. Membro Titular, Cadeira 88, da Academia Nacional de Farmácia.

Marcio F. Vendramini. Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela EPM-UNIFESP. Médico Preceptor da Residência Médica em Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo. Eletrofisiologista. Especialista em Arritmias Cardíacas. Professor da disciplina de Cardiologia/DCM/FCM/UNICAMP.

Márcio Martins Machado. Doutor em Radiologia pelo Departamento de Radiologia da FMUSP. Radiologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFG.

Marcio Nucci. Doutor em Infectologia pela UFRJ. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Chefe do Laboratório de Micologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Marco Antonio dos Anjos Corvo. Médico Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. Médico Assistente da Lottus Clínica São Paulo. Doutor em Pesquisa em Cirurgia pela FCMSC-SP. Mestre em Otorinolaringologia pela FCMSC-SP.

Marco Antonio Naletto. Médico Especialista em Pneumologia pela SBPT. Instrutor do Serviço de Emergência Clínica da Santa Casa de São Paulo.

Marco Antonio Percope de Andrade. Mestre e Doutor em Medicina pela UNIFESP. Professor-associado da Faculdade de Medicina da UFMG – Departamento do Aparelho Locomotor.

Marco Segre. Professor Titular da FMUSP.

Marcos Abdo Arbex. Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor de Pneumologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Araraquara. Pesquisador Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Marcos Augusto Mauad. Médico Hematologista e Hemoterapeuta, Oncologista Pediátrico e do serviço do Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho.

Marcos Dall'Oglio. Professor Livre-docente da disciplina de Urologia da FMUSP.

Marcos de Bastos. Pós-doutor em Epidemiologia, Universidade de Leiden, Países Baixos. Doutor em Medicina pela UFMG. Especialista em Hematologia pela Universidade de Cambridge, Reino Unido.

Marcos Desidério Ricci. Mestre e Doutor pela FMUSP. Assistente do Instituto do Câncer de São Paulo Otávio Frias de Oliveira.

Marcos Giannetti Machado. Assistente Doutor da Clínica Urológica do HCFMUSP.

Marcos Naoyuki Samano. Médico Pneumologista. Professor-associado da disciplina de Pneumologia da UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Pneumologia da UNIFESP.

Marcos Soares Tavares. Médico Pneumologista e Intensivista do Hospital 9 de julho. Médico Pneumologista Colaborador do Ambulatório de Vasculites Pulmonares do InCor-HCFMUSP. Doutorando em Pneumologia pelo InCor-HCFMUSP.

Marcos Vinicius Perini. MD, PhD. Senior Lecturer – University of Melbourne – Australia. HPB and Liver Transplant Surgeon, Austin Hospital – Melbourne – Australia.

Marcus Barreto Conde. Médico. Professor-associado do Instituto de Doenças de Tórax (IDT) da UFRJ. Professor Convidado da Faculdade de Medicina de Petrópolis/FASE. Pesquisador do CNPq. Coordenador do Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose de IDT/UFRJ, site 29 (Hopkins/Brasil) do Tuberculosis Trial Consortium (TBTC) do Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).

Margareth Pauli Lallée. Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo. Doutora em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela USP. Médica Assistente do Hospital das Clínicas do Estado de São Paulo – Clínica Cirúrgica III. Médica Assistente do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo.

Maria Adelaide Albergaria Pereira. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Maria Angela Bianconcini Trindade. Pesquisadora Científica VI, Laboratório de Investigação Médica em Imunodermatologia (LIM 56) do HCFMUSP. Professora da Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Mestre e Doutora em Dermatologia pela EPM-UNIFESP.

Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro. Fisioterapeuta pela Universidade Metodista de Piracicaba.

Mestre em Farmacologia pela UNICAMP. Coordenadora da Equipe de Fisioterapia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas e do Laboratório de Fisiologia Pulmonar da UNICAMP.

Maria Carolina Pintão. Graduada em Medicina pela FMRP-USP. Residência em Clínica Médica com especialização em Hematologia e Hemoterapia no HCFMRP-USP. Mestrado e Doutorado em Medicina (Clínica Médica) pela FMRP-USP. Pesquisadora na Universidade de Leiden (Leiden University Medical Center), Holanda.

Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa. Professora do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Coordenadora do Grupo de Hepatites Virais da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP.

Maria Cecília Bevilacqua (*in memoriam*). Professora Titular da USP – *campus* Bauru. Coordenadora do Centro de Pesquisas Audiológicas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – *campus* Bauru. Coordenadora do Setor de Fonoaudiologia do Núcleo do Ouvido Biônico do Hospital Samaritano, São Paulo.

Maria Cecília Outeiro Gorla. Mestre em Laboratório de Saúde Pública.

Maria Clara Gutierrez Galhardo. Médica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz. Pós-doutora pelo Instituto Carlos III, Madri, Espanha. Doutora em Dermatologia. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitária pela UFRJ.

Maria Clementina Pinto Giorgi. Doutora em Medicina – Área de concentração Radiologia – pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor-HCFMUSP.

Maria Cristina de Cunto Brandileone. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Pesquisadora Científica nível VI. Diretora do Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas do Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz.

Maria Cristina de Oliveira. Professora Afiliada Livre-docente do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da disciplina de Cardiologia da UNIFESP.

Maria Cristina Martins. Professora Afiliada Doutora do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP. Professora Orientadora do Curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP. Professora Adjunta da disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – SP.

Maria de Fátima Sonati. Bióloga, Modalidade Médica. Professora Titular em Hematologia em Patologia Clínica da Área de Hematologia do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Responsável pelo Laboratório de Diagnóstico de Hemoglobinopatias da Divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Maria de Lourdes L. F. Chauffaille. Professora-associada Livre-docente da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da EPM-UNIFESP.

Maria do Carmo Friche Passos. Professora Adjunta Doutora do Departamento de Clínica Médica da UFMG e da Faculdade de Ciência Médicas de Minas Gerais. Pós-doutora em Gastrenterologia pela Harvard Medical School (EUA).

Maria do Carmo Sitta. Professora Colaboradora da disciplina de Geriatria da FMUSP. Médica Supervisora do Grupo de Interconsultas do Serviço de Geriatria do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP. Médica Supervisora da COREME – Comissão de Residência Médica da disciplina de Geriatria – FMUSP. Médica Coordenadora do ambulatório de Osteoporose do Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Doutora em Medicina pelo Departamento de Patologia da FMUSP. Título de Especialista em Geriatria e Gerontologia pela AMB.

Maria Edna de Melo. Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Doutora em Ciências, na área de Endocrinologia, pela FMUSP. Médica Assistente do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica e da Liga de Obesidade Infantil do HCFMUSP. Diretora da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica – ABESO. Diretora do Departamento de Obesidade da SBEM.

Maria Elaine Guilardi. Preceptora de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

Maria Fernanda Carvalho. Farmacêutica-bioquímica. Doutora em Fármacos e Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Gerente de Projetos de Informação sobre Medicamentos do Grupo Zanini-Oga.

Maria Gerbase-DeLima. Professora Livre-docente em Imunogenética do Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP. Professora Orientadora do Curso de Pós-graduação em Imunologia, Microbiologia e Parasitologia da EPM-UNIFESP. Diretora do Instituto de Imunogenética da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa.

Maria Helena Kiss. Livre-docente de Reumatologia da FMUSP. Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP de 1982 a 2002.

Maria Hermínia Alegre Ariê. Doutora em Ginecologia pela USP.

Maria José Fernandes Gimenes. Médica com Especialização em Medicina do Trabalho e Otorrinolaringologia. Doutora em Medicina pela USP. Professora Assistente da FMABC. Médica do Trabalho da Fundação Faculdade de Medicina – ICESP. Médica do Serviço de Saúde Ocupacional do Instituto Central do HCFMUSP.

Maria Letícia Gobo Silva. Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente. Médica do Departamento de Radioterapia do A. C. Camargo Cancer Center.

Maria Lucia G. Ferraz. Graduada em Medicina pela UNIFESP. Mestre e Doutora em Gastrenterologia pela UNIFESP. Pós-doutora pela Universidade de Michigan, EUA. Professora Adjunta da disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP. Pesquisadora da área de Medicina Interna do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino. Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Gastrenterologia da UNIFESP. Membro Titular e Vice-presidente da SBH.

Maria Marta Regal de Lima Tortori. Professora Adjunta de Pediatria da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO.

Maria Niures P. dos Santos Matioli. Médica Geriatra pela AMB/SBGG. Mestre e Doutoranda em Ciências pelo Departamento de Neurologia da FMUSP.

Maria Notomi Sato. Professora Doutora do Departamento de Dermatologia da FMUSP.

Maria Paulina Posada Vergara. Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Mestre em Ciências pela USP.

Maria Regina Vianna. Doutora em Patologia pela FMUSP. Sócia-diretora do Laboratório de Patologia CICAP do HAOC, São Paulo.

Maria Rosa Machado de Souza Carvalho. Residência Médica em Otorrinolaringologia pelo HCFMUSP. Mestre em Otorrinolaringologia pela UNIFESP. Doutora em Medicina pela FCMSC-SP.

Maria Stella Figueiredo. Professora Afiliada Livre-docente da disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da EPM-UNIFESP.

Maria Teresa C. Caleiro. Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Médica Assistente Doutora da disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Maria Zélia Cunha Pachón. Médica Coordenadora do Serviço de Exames Complementares do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias Dr. Pachón. Supervisora Clínica do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do HCor.

Mariana Oliveira de Assis Exel. Nutricionista da Área Clínica da Sociedade Hospital Samaritano, São Paulo.

Mariana Saadeh de Albuquerque. Médica Psiquiatra.

Mariano Janiszewski. Doutor em Medicina pela USP. Medical Director – Amgen Inc.

Marilene Alicia de Souza. Graduada em Medicina. Mestre em Medicina, Área de Concentração em Tocoginecologia, pela FMUSP. Doutoranda em Obstetrícia e Ginecologia na FMUSP. Médica Colaboradora no Ambulatório de Ginecologia Endócrina – HCFMUSP. Médica Orientadora da Faculdade de Saúde Pública – USP em 2007 e 2008. Diretora e Médica Tocoginecologista – Clinica Sant' Elena. Médica do Corpo Clínico do Hospital

Albert Einstein.

Marília Izar Helfenstein Fonseca. Médica Endocrinologista.

Marília Lage Alencar. Gastrenterologista. Pós-graduanda da disciplina de Gastrenterologia da FMUSP.

Marília Martins Silveira Marone. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da FCMSC-SP. Diretora do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho Médica da Unidade de Densitometria Óssea e do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Samaritano.

Marilisa M. Guerreiro. Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da UNICAMP.

Marilza C. L. Ezabella. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP.

Marina de Neiva Borba. Advogada. Especialista em Direito Tributário pela Universidade de Fortaleza. Mestre e Doutoranda em Bioética pelo Centro Universitário São Camilo. Professora de Biodireito, Direito Constitucional e Direito Tributário da Universidade de Mogi das Cruzes.

Marina Politi Okoshi. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Mário Augusto Ferrari de Castro. Mestre pelo Curso de Pós-graduação em Clínica Médica da UNILUS, Santos. Cirurgião dos Serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos, e da Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos.

Mário Augusto Pinto Moraes. Professor Emérito da UnB. Médico Patologista do Hospital Universitário de Brasília.

Mario Carneiro Filho. Professor Afiliado Doutor. Chefe da disciplina de Ortopedia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Mario Cinelli Junior. Ex-diretor do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira. Doutor em Medicina pela FMUSP.

Mario Ferreira Junior. Médico com Especialização em Clínica Médica e Medicina do Trabalho. Mestre pela Universidade Católica de Louvain. Doutor pela FMUSP. Coordenador do Centro de Promoção da Saúde do HCFMUSP. Auditor Fiscal do Ministério do Trabalho e Emprego em São Paulo.

Mário Guimarães Pessôa. Doutor Assistente do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Pós-doutor na Universidade da Califórnia, São Francisco.

Mario Peribañez Gonzales. Médico Infectologista do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Fellow em Medicina Integrativa pela Universidade do Arizona. Doutorando de Ciências em Gastrenterologia da FMUSP.

Marisa Amato. Professora Livre-docente de Cardiologia pela FMUSP. Bolsista de Pós-doutorado da Fundação Alexander von Humboldt.

Marisa Izaki. Médica Assistente do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor-HCFMUSP.

Marisa Passarelli. Bióloga do Laboratório de Lípides (LIM-10) do HCFMUSP. Doutora em Fisiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Marisa Rosimeire Ribeiro. Médica Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI. Médica Colaboradora do Ambulatório de Alergia e Imunologia do HCFMUSP. Mestre em Ciências pela FMUSP.

Marisa Zenaide Ribeiro Gomes. Médica Infectologista. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ. Pesquisadora Visitante em The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA (2010-2014). Pesquisadora Associada II no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Federal Servidores do Estado, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

Marise Costa Marques. Graduada em Medicina pela UERJ. Residência Médica em Otorrinolaringologia pelo

Hospital dos Servidores do Estado/RJ. Pós-graduada em Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela PUC-RJ. Mestre em Otorrinolaringologia pela UFRJ. Doutora em Pesquisa em Cirurgia pela FCMSC-SP. Médica Concursada do Serviço de Otorrinolaringologia do HUCFF/UFRJ/RJ, desde 1998.

Maristela Carvalho da Costa. Doutora em Nefrologia pela FMUSP. Médica Responsável pela UTI da Nefrologia do HCFMUSP.

Maristela Monachini. Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica Cardiologista e Membro da Comissão Diretora do Centro de Cardiologia do Hospital Sírio-Libanês.

Marli de Jesus Ferreira Calux (*in memoriam*). Doutora em Dermatologia pela FMUSP. Preceptora de Ensino do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

Marli Jane Martins Costa. Médica Pneumologista. Doutora pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Marlone Cunha-Silva. Médico Assistente da disciplina de Gastrenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Especialista em Hepatologia pela USP.

Marta Candido. Doutora em Emergências Clínicas pela FMUSP. Médica do Hospital Samaritano, São Paulo. Médica Legista (Perita de Ofício) do Instituto Médico Legal do Estado de São Paulo. Professora concursada da Academia da Policia Civil do Estado de São Paulo Dr. Coriolano Nogueira Cobra.

Marta Heloisa Lopes. Professora-associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.

Marta Imamura. Doutora em Medicina pela FMUSP, área de Ortopedia e Traumatologia. Médica Assistente da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Martha Katherine P. Huayllas. Mestre em Medicina pela EPM-UNIFESP.

Marysia Mara Rodrigues do Prado De Carlo. Professora Doutora do Curso de Terapia Ocupacional, do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP-USP e do Programa de Pós-graduação de Enfermagem em Saúde Pública pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP.

Maura Rosane Valério Ikoma. Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia pela UNESP. Mestre e Doutora em Clínica Médica pela mesma Universidade. Fellowship em Citometria de Fluxo pela Universidade de Salamanca (ES). Sócia Fundadora e Membro da Comissão Executiva do Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFLUX).

Maura Salaroli de Oliveira. Mestre em Doenças Infecciosas pela FMUSP. Médica do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HCFMUSP. Médica do Serviço de Infecção Hospitalar do Hospital Paulistano

Maurício da Cunha Bagnato. Médico Pneumologista. Mestre em Pneumologia pela UNIFESP.

Maurício Domingues Ferreira. Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico do Ambulatório de Manifestações Cutâneas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Coordenador do Curso de Pós-graduação *Lato sensu* em Alergia da Faculdade de Medicina IPEMED.

Mauricio Levy Neto. Professor Colaborador da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Maurício Wesley Perroud Jr. Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Médico Assistente da disciplina de Pneumologia FCM – UNICAMP. Diretor de Assistência do Hospital Estadual Sumaré – UNICAMP.

Mauro Bafutto. Professor da disciplina de Gastrenterologia Clínica, do Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da UFG.

Mauro Cintra Giudice. Especialista de Laboratório do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da USP. Professor de Micologia e Parasitologia Clínicas das Faculdades Oswaldo Cruz.

Mauro Roberto Tucci. Médico Intensivista – UTI Adulto do A.C. Camargo Cancer Center. Doutor em

Pneumologia pela USP.

Melca Maria de Oliveira Barros. Doutora em Ciências pela UNIFESP. Médica Assistente da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP. Médica Responsável pelo Setor de Imuno-Hematologia do Hemocentro da UNIFESP.

Melissa Ferreira Vianna. Mestre e Doutora em Medicina pela FCMSC-SP. Médica Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Melissa Garcia Tamelini. Médica Psiquiatra pela FMUSP. Médica Assistente do IPqHCFMUSP.

Meliza Goi Roscani. Graduada em Medicina pela UNESP. Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica pela UNESP. Especialista em Medicina Interna, Cardiologia e Ecocardiografia. Professora da Saúde do Adulto e Idoso do Departamento de Medicina da UFSCAR. Professora vinculada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da FMB-UNESP.

Meyer Knobel. Livre-docente em Clínica Médica (Endocrinologia) pela USP. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Michael Kirschfink. Professor Titular do Instituto de Imunologia da Universidade de Heidelberg, Alemanha.

Michel Eid Farah. Professor Adjunto Livre-docente. Orientador da Pós-graduação e Vice-chefe do Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Michel Elias Jung Haziot. Neurologista. Residência em Neurologia pela Santa Casa de São Paulo. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Especialização nas áreas de Cefaleia e Neuroinfectologia. Médico do Departamento de Neurologia e Serviço de Emergências da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Neurologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Hospital Israelita Albert Einstein.

Miguel Antonio Moretti. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do InCor-HCFMUSP.

Miguel Lorenzo Barbero Marcial. Professor Emérito da USP.

Miguel Srougi. Professor Titular de Urologia da FMUSP.

Mila Yugar. Médica do Serviço de Cardiologia do Hospital São Luiz – Unidade Morumbi, São Paulo.

Milton Maciel Júnior. Farmacêutico-Bioquímico. Especialista em Imunologia pela Universidade Federal do Paraná. Doutor em Imunologia pela USP. Chefe do Setor de Imunologia, Programa para a Vacina contra *E. coli* Enterotoxigênica, Naval Medical Research Center, Silver Spring, US.

Milberto Scaff. Professor Titular de Neurologia da FMUSP.

Milton de Macedo Soares Neto. Mestre em Cardiologia pela EPM-UNIFESP. Especialista em Cardiologia pela SBC e pela AMB. Especialista em Terapia Intensiva pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva e pela AMB. Membro Titular em Hemodinâmica pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e SBC.

Milton Luiz Gorzoni. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FCMSC-SP. Coordenador das disciplinas de Geriatria e de Fundamentos de Gerontologia da FCMSC-SP.

Milton V. Roos. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo – RS. Presidente do Centro de Estudos Ortopédicos de Passo Fundo – RS. Membro Titular da SBOT e da Sociedade Brasileira do Quadril.

Miriam Altagracia Romero Arauco. Clínica e Intensivista da Unidade de Terapia Intensiva do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Mirian Henry Katz. Médica do Instituto Clemente Ferreira.

Mônica Alcantara de Oliveira Santos. Graduação em Medicina pela FCMSC-SP. Especialização em Otorrinolaringologia pelo Institut G Portmann e pelo Hospital Pellegrin, especialização em Otolaryngology Head

And Neck Surgery pela University of Iowa. Mestre em Medicina (Otorrinolaringologia) pela FCMSC-SP. Doutora em Medicina (Pesquisa em Cirurgia) pela FCMSC-SP. Professora Instrutora da FCMSC-SP. Médica Instrutora do Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE).

Mônica da Silva Nunes. Médica Especialista em Patologia e em Medicina Tropical. Doutora em Parasitologia pela USP. Pós-doutora pela University of Texas Medical Branch, Galveston (Texas), Estados Unidos. Professora adjunta do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Acre.

Mônica Levi. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações – Regional São Paulo. Médica Pediatra e Responsável pelo Setor de Medicina dos Viajantes da Clínica Especializada em Doenças Infecciosas, Parasitárias e em Imunizações (CEDIPI), São Paulo.

Mônica Silveira Lapa. Professora Assistente da disciplina de Pneumologia da FMABC, Santo André – SP. Doutora Ciências na área de Pneumologia pela FMUSP. Médica Pneumologista do Hospital Oswaldo Cruz.

Múcio Tavares de Oliveira Jr. Doutor em Ciências pela FMUSP. Diretor da Unidade de Emergência do InCor-HCFMUSP. Professor Colaborador da FMUSP.

Nabil Mitre (*in memoriam*). Doutor em Cardiologia pela UNIFESP. Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da UNIFESP.

Nadia Nader Mangini. Doutora em Neurologia pela FMUSP. Neurofisiologista Clínica da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia da FMUSP.

Nelson Hamerschlak. Doutor pela USP. Especialista pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e pela SBCM. Ex-fellow da Cornell University Medical College e do The New York Blood Center. Hematologista do Departamento de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Coordenador da Unidade de Transplantes de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein. Professor Livre-docente pela USP.

Nelson Kasinski. Doutor em Cardiologia pela UNIFESP. Professor Adjunto da disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da UNIFESP.

Nelson Spector. Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Nelson Wolosker. Professor-associado da disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Vice-Presidente do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo.

Nereida Kilza da Costa Lima. Professora-associada da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do Departamento de Clínica Médica da FMRP.

Nestor de Barros. Professor-associado de Radiologia da FMUSP.

Nestor Schor. Docente da EPM-UNIFESP.

Newton Key Hokama. Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica. Médico Hematologista do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Responsável pelo Ambulatório de Hematologia da disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Nicolau Gregori Czeczko. Professor Titular de Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

Nicolau Maués Serra-Freire. Doutor em Veterinária Parasitária pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Pesquisador e Veterinário do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Nilson Roberto de Melo. Professor Livre-docente da Clínica Ginecológica do HCFMUSP.

Nilton José Cavalcante. Mestre em Microbiologia e Imunologia pela EPM-UNIFESP. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo. Coordenador de Pós-graduação – Área de Infectologia em Saúde Pública – Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa, São Paulo. Professor Titular de Terapêutica Clínica do curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro, São Paulo.

Nilton Tabajara Herter. Professor Adjunto e Mestre em Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Membro Titular do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Membro

Correspondente das Sociedades de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Brasil, Argentina, Chile, Peru, Itália e Estados Unidos e Rússia.

Nilzio Antonio da Silva. Professor Titular de Reumatologia da Faculdade de Medicina da UFG.

Nina Rosa de Castro Musolino. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela USP. Médica Supervisora da Unidade de Neuroendocrinologia da Divisão de Neurocirurgia Funcional do IPqHCFMUSP.

Nise Hitomi Yamaguchi. Oncologista PHD.

Noac Chuffi Barros. Médico do Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Médico Pediatra e com área de atuação em Alergia e Imunologia Pediátrica.

Noedir Antônio Groppo Stolf. Professor Emérito e Sênior da FMUSP.

Norma Allemann. Professora Adjunta, Chefe de disciplina e Professora Orientadora do Curso de Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP.

Omar Jaluul. Médico Assistente do Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Geriatra do Instituto de Geriatria e Gerontologia do HAOC.

Orlando Jorge Martins Torres. Professor Livre-docente do Departamento de Cirurgia da UFMA. Coordenador do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário da UFMA. Presidente do Capítulo Brasileiro da International Hepato-pancreatobiliary Association (IHPBA).

Orlando José dos Santos. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da UFMA.

Orlando Luís de Andrade Santarém. Doutor pela FMUSP. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Transplantes Dr. Euryclides de Jesus Zerbini.

Orlando Mantese. Doutor em Pediatria pela EPM-UNIFESP. Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFU.

Orlando Marques Vieira. Professor Emérito da Faculdade de Medicina da UFRJ. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina e do CBC.

Orozimbo Alves Costa Filho. Professor Titular da USP – *Campus* Bauru. Coordenador Científico do Núcleo Ouvido Biônico de ALFA – Instituto de Comunicação e Audição.

Osmar Avanzi. Professor Titular da FCMSC-SP. Consultor do Grupo de Coluna do Pavilhão Fernandinho Simonsen da Santa Casa de São Paulo.

Osmar Mesquita Neto. Médico Otorrinolaringologista. Mestre e Doutor em Medicina (Otorrinolaringologia). Professor Adjunto da FCMSC-SP. Responsável pelo Ambulatório de Deficiência Auditiva da Santa Casa de São Paulo.

Osvaldo Malafaia. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da UFPR e Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

Osvaldo Massaiti Takayanagui. Professor Titular do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP-USP.

Paolo Ruggero Errante. Graduado em Medicina Veterinária pela UNESP – *Campus* Jaboticabal. Mestre em Imunologia pela USP. Doutor em Imunologia pela USP. Pesquisador Colaborador do Laboratório de Imunologia Humana do ICB-IV-USP. Pesquisador do Laboratório de Proteômica da UNIFESP.

Patrícia Brasil. Doutora em Ciências pela Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Pesquisadora e Médica Infectologista do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fiocruz do Rio de Janeiro. Líder do Grupo de Pesquisa Clínica em Doenças Febris Agudas.

Paula de Oliveira Montandon Hokama. Médica Hematologista do Serviço de Quimioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Paula R. Pohlmann. Professora Colaboradora do Curso de Pós-graduação em Clínica Médica e Ciências Médicas: Cancerologia da UFRGS. Professora da Divisão de Oncologia, MedStar Georgetown University Hospital, Washington DC.

Paula Virginia Michelon Toledo. Mestre em Medicina Interna. Professora Assistente de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Infectologista da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba.

Paulo Augusto de Almeida Junqueira. Doutor em Ginecologia pela USP.

Paulo A. Lotufo. Professor Titular da disciplina de Clínica Geral e Propedêutica da FMUSP, Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da USP.

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos. Doutor em Análises Clínicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Farmacêutico-Bioquímico pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL). Habilitação em Análises Clínicas e Toxicológicas pela UNIFAL. Pós-doutor pelo Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor-HCFMUSP.

Paulo Celso Bosco Massarollo. Graduado em Medicina pela FMUSP. Residência em Cirurgia Geral e em Cirurgia do Aparelho Digestivo no HCFMUSP. Doutor em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela USP. Chefe do Serviço de Transplantes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Professor Doutor do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Paulo Celso Mota Guimarães. Doutor pela FMUSP. Sócio-Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Cirurgião Vascular do Hospital D'Or São Luiz Morumbi.

Paulo Cesar Naoum. Pós-doutor em Bioquímica pela Universidade de Cambridge, Reino Unido. Professor Titular da UNESP. Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP.

Paulo César Ribeiro. Mestre em Cirurgia pela FCMSC-SP. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela SBNPE. Responsável pela EMTN do Hospital Sírio-Libanês.

Paulo César R. Sanches. Médico Pesquisador do Serviço de Eletrocardiologia do InCor-HCFMUSP.

Paulo F. Formighieri. Mestre em Clínica Médica pela FMRP-USP. Médico Assistente da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Paulo Herman. Professor-associado do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Chefe do Serviço de Cirurgia do Fígado da FMUSP.

Paulo Jorge Moffa. Professor-associado da FMUSP.

Paulo José Bertini. Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Fellow do American College of Cardiology.

Paulo José Zimermann Teixeira. Doutor em Medicina – Pneumologia pela UFRGS. Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB. Professor Titular do Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo – RS. Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho – Santa Casa de Porto Alegre.

Paulo Kauffman. Professor Assistente Doutor da disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Membro Emérito do CBC.

Paulo Lisboa Bittencourt. Doutor em Gastrenterologia pela FMUSP. Coordenador da Unidade de Gastroenterolgia e Hepatologia do Hospital Português.

Paulo Magno Martins Dourado. Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia. Doutor em Ciências. Pós-Doutor em Cardiologia pela USP. Diretor da Clínica Pró-Coração. Médico do Corpo Clínico do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio.

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes. Professor Titular da disciplina de Cirurgia Torácica da FMUSP. Chefe da Equipe de Transplante Pulmonar do InCor-HCFMUSP. Coordenador da Equipe de Transplante Pulmonar do Hospital Israelita Albert Einstein.

Paulo Pinto Gontijo Filho. Professor Titular de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da

UFU.

Paulo Roberto Lazarini. Médico graduado pela FCMSC-SP. Doutor em Otorrinolaringologia pela USP. Médico Otorrinolaringologista da Santa Casa de São Paulo e Professor Titular da FCMSC-SP. Fundador e Coordenador do Núcleo de Cirurgia da Base de Crânio da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Presidente da Sociedade Brasileira de Otologia no biênio 2014-15.

Paulo Roberto Moura Machado. Graduação e Residência em Ortopedia pela UNICAMP. Mestre e Doutor em Ciências pela EPM-UNIFESP.

Paulo Sakai. Professor-associado do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP. Coordenador do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP.

Paulo Sergio Panse Silveira. Professor-associado do Departamento de Patologia da FMUSP. Médico pela FMUSP.

Pedro Almirall. Médico Especialista em Medicina Interna. Especialista em Higiene e Epidemiologia. Master em Epidemiologia do Departamento de Epidemiologia do Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología "Plaza", Havana, Cuba.

Pedro A. Lemos. Professor Livre-docente da FMUSP. Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor-HCFMUSP. Coordenador Técnico do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Sírio-Libanês

Pedro Eduardo Soares e Silva. Médico pela Fundação Universidade Regional de Blumenau. Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Santa Isabel (Blumenau – SC). Residência Médica em Gastrenterologia pelo Hospital Universitário da UFSC. Mestre Profissional em Cuidados Paliativos e Intensivos pela UFSC. Estagiário do curso profissionalizante de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário da USP.

Pedro Henrique Corrêa. Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Pedro Luiz Tauil. Mestre em Medicina Preventiva pela FMUSP. Doutor em Medicina Tropical pela UnB. Especialização em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Ex-professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UnB. Professor Colaborador Voluntário da Área de Medicina Social da Faculdade de Medicina da UnB.

Pedro Paulo Chieffi. Professor Titular de Parasitologia da FCMSC-SP. Professor Assistente Doutor da FMUSP.

Pedro Péricles Ribeiro Baptista. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Ciências Médicas e Chefe de Clínica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de São Paulo.

Pedro Takanori Sakane. Diretor Técnico de Divisão de Saúde do ICr-HCFMUSP. Ex-chefe da UTI pediátrica do ICr-HCFMUSP. Ex-chefe do Serviço de Infectologia do ICrHCFMUSP.

Percival D. Sampaio-Barros. Doutor Assistente da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Coordenador Nacional do Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear (GEPRO) da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Perla Vicari. Hematologista. Doutoranda da disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Medicina da EPM-UNIFESP.

Pérsio Yvon Adri Cezarino. Graduado pela Faculdade de Ciência Médicas e Biológicas da PUC-SP. Residência Médica pela FUNDAP. Especialista em Tocoginecologia no Hospital Iguatemi de Clínicas e Pronto-socorro. Médico Ginecologista do Hospital Universitário da USP. Mestre em Ciências Biológicas pela FMUSP. Médico Ginecologista do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Bygton. Colaborador do Setor de Climatério da FMUSP, da disciplina de Ginecologia – Serviço do Prof. Dr. Edmund Chada Baracat.

Priscila Gaeta Baptistão. Graduada pela EPM-UNIFESP. Residência de Clínica Médica e Geriatria pela EPM-UNIFESP. Mestranda da disciplina de Geriatria e Gerontologia (Mestrado Profissionalizante). Preceptora da

Residência de Clínca Médica e da Residência de Geriatria da EPM-UNIFESP.

Rachel P. Riechelmann. Oncologista Clínica do Institudo do Câncer do Estado de São Paulo. Doutora pela disciplina de Clínica Médica da UNIFESP. Ex-Clinical Research Fellow, Department of Medical Oncology, Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Canada.

Rafael Amorim Belo Nunes. Médico Assistente da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do InCor-HCFMUSP. Doutor em Ciências pela FMUSP.

Rafael Bica. Médico da Rotina do Serviço de Clínica Médica do Hospital Quinta D'Or. Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNIGRANRIO. Mestre em Hepatologia pela UFRJ.

Rafael Capone. Médico do Programa de Residência Médica. Especialização em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ.

Rafael Cavalcante e Silva. Doutor em Cardiologia pela USP. Cardiologista Intervencionista do InCor-HCFMUSP.

Rafael de March Ronsoni. Professor Adjunto da disciplina de Propedêutica Médica da Universidade da Região de Joinville – SC. Mestrando no Programa de Pós-graduação da Fundação Universitária de Cardiologia – RS. Especialista em Cardiologia e Eletrofisiologia Clínica Invasiva pela SBC e AMB.

Rafael Navarrete Fernandez. Mestrando em Medicina Tropical pela Instituição de Pesquisa Tecnológica da Faculdade de Medicina da UFG. Médico Reumatologista do Hospital Geral de Goiânia.

Raif Antoun Junior. Residência em Clínica Médica pela UFU. Assistente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas da UFU.

Raimundo Wilson de Carvalho. MSc. PhD. Médico-veterinário do Laboratório de Vetores Miguel Alves de Souza, Departamento de Ciências Biológicas da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – FIOCRUZ.

Ramon Teixeira Costa. Médico intensivista – UTI Adulto – A.C. Camargo Cancer Center. Médico intensivista – UTI do HAOC.

Raphael Abegão de Camargo. Pós-graduando do Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Especialista em Infectologia pela FMUSP. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP.

Raquel Chueiri de Souza. Farmacêutica pela USP. Presidente da Captativa.

Raul Cavalcante Maranhão. Professor Titular de Fisiopatologia e Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Diretor do Laboratório de Lípides do InCor-HCFMUSP.

Raul Cutait. Professor-associado da disciplina de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da FMUSP. Membro da Academia Nacional de Medicina.

Raul Ignácio Rojas Martinez. Doutor em Medicina pela FMUSP. Especialista em Angiologia, Angiorradiologia, Ecografia Vascular, Cirurgia Vascular e Endovascular pela Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular e pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Cirurgião Vascular do Hospital Ministro Costa Cavalcanti de Foz do Iguaçu.

Raymundo Paraná. Professor-associado. Livre-docente em Hepatologia da UFBA. Chefe do Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos-UFBA.

Regina Affonso. Licenciada em Genética na Universidad Nacional de Misiones – Argentina. Mestre em Ciências pela UNIFESP. Doutora em Ciências pela USP.

Regina C. M. S. Moisés. Professora-associada Livre-docente da disciplina de Endocrinologia da EPM-UNIFESP.

Regina Célia M. Abdulkader. Professora Assistente Doutora aposentada da disciplina de Nefrologia da FMUSP.

Regina Célia Mingroni Netto. Professora-associada Livre-docente do Departamento de Genética e Biologia

Evolutiva do Instituto de Biociências da USP.

Regina do Carmo Silva. Doutora em Medicina pela EPM-UNIFESP. Médica da disciplina de Endocrinologia da EPM-UNIFESP.

Regina Matsunaga Martin. Doutora Assistente do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.

Reinaldo Ilha de Vilhena. Coordenador Técnico da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo.

Remy Nelson Albornoz. Médico do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo e do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do HCor, São Paulo.

Renata Baldissera. Doutora em Hematologia e Hemoterapia pela UNICAMP. Chefe da disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA).

Renata Buccheri de Oliveira. Médica Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Renata Gomes de Araújo. Doutoranda pela FMUSP.

Renata Elena Bernasconi Mantelo. Fisioterapeuta e Supervisora de Especialização em Fisioterapia Respiratória da ISCMSP.

Renata Franze Serrano Borloni. Nutricionista. Especialista em Nutrição Funcional.

Renata Matsmoto. Médica. Especialista em Medicina do Trabalho e em Ergonomia. Especialista em Economia do Trabalho e Sindicalismo pela UNICAMP. Mestre em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Auditora Fiscal do Trabalho/Médica do Ministério do Trabalho e Emprego.

Renato Delascio Lopes. Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-graduação de Clínica Médica pela EPM-UNIFESP. Pós-doutor em Clinical Research pela Duke University. Cardiology Fellow pela Duke University. Master in Science pela Duke University. Especialista em Clínica Médica pela SBCM, com área de atuação em Medicina de Urgência.

Renato Falci Júnior. Pós-graduando da disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Renato Seligman. Doutor em Pneumologia pela UFRGS. Professor Auxiliar do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Médico Assistente do Serviço de Emergência do HCPA.

Renato Teixeira Souza. Médico Residente do Departamento de Obstetrícia da EPM-UNIFESP.

Renato Teodoro Ramos. Professor-associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

René Jorge Abdalla. Médico Instrutor do Centro de Traumatologia do Esporte da EPM-UNIFESP.

Reynaldo Dietze. Doutor em Doenças Infecciosas pela FMUSP. Coordenador do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Professor-associado IV da UFES. Associate Professor of Medicine – Duke University, Estados Unidos. Gerente de Ensino e pesquisa HUCAM/EBSERH.

Reynaldo Jesus-Garcia Filho. Professor-associado Livre-docente e Chefe da disciplina de Ortopedia e do Setor de Ortopedia Oncológica da EPM-UNIFESP.

Ricardo C. Barbuti. Médico Assistente Doutor do Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP.

Ricardo Dolci. Professor Instrutor de Ensino do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. Doutorando pela Ohio State University (EUA) e pela FCMSC-SP. Título de Especialista pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Membro Titular da Associação Brasileira de Otorrinolaringologista e Cirurgia Cérvico-Facial.

Ricardo Fuller. Professor Colaborador da FMUSP. Médico Assistente e Responsável pelo Grupo de Osteoartrite do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Ricardo Gallichio Kroef. Diretor Clínico do Hospital Santa Rita da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Professor da disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Ricardo Guilherme Viebig. Médico pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos e Mestre em Gastrenterologia pelo Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastrenterologia (IBEPEGE). Membro do Corpo Clínico do Hospital IGESP e do HCor. Diretor Técnico do Laboratório MoDiNe. Editor Executivo da Revista Arquivos de Gastrenterologia.

Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira. Professor Colaborador da disciplina de Pneumologia da FMUSP. Coordenador Clínico da Equipe de Transplante Pulmonar do InCor-HCFMUSP. Pneumologista da Equipe de Transplante Pulmonar do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ricardo Jureidini. Graduado em Medicina pela FMUSP. Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Doutor em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Médico colaborador do HCFMUSP. Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e do Hospital Sírio-Libanês.

Ricardo Kalaf Mussi. Mestre e Doutor em Cirurgia pela UNICAMP. Professor do Curso de Pós-graduação em Cirurgia da UNICAMP. Médico Assistente de Cirurgia Torácica da UNICAMP.

Ricardo Pasquini. Professor Emérito da UFPR. Ex-Chefe da Especialidade de Hematologia e Oncologia do Serviço de Hematologia e Oncologia e do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR.

Ricardo Ribeiro Dias. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Responsável pelo Núcleo Cirúrgico de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do InCor-HCFMUSP.

Ricardo Shoiti Komatsu. Professor Doutor. Chefe da disciplina de Geriatria e Gerontologia da Faculdade de Medicina de Marília – SP. Consultor do IEP do Hospital Sírio-Libanês.

Rina Maria Pereira Porta. Doutora em Medicina pela FMUSP. Cirurgiã Vascular e Radiologista Intervencionista. Médica Assistente do Serviço de Cirurgia de Emergência da III Divisão de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP.

Rita de Cássia Soler. Doutora em Medicina pela FCMSC-SP. Professora instrutora do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital São Luiz – Rede D'Or Jabaquara – São Paulo. Supervisora do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo

Roberta Criado. Alergista. Mestre em Medicina pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE). Responsável pelo Setor de Alergia Dermatológica da disciplina de Dermatologia da FMABC.

Roberta de Almeida Pernambuco. Mestre em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Médica Reumatologista Colaboradora do Instituto de Pesquisa Lauro de Souza Lima, Bauru-SP. Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Roberto A. de Mattos. Mestre em Clínica Médica/Dermatologia. Preceptor do Setor de Laser na Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes. Membro do Departamento de Laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Roberto Carlos de Oliveira e Silva. Mestre e Doutor pela Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Roberto da Justa Pires Neto. Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela FMRP-USP. Médico pela Universidade Federal do Ceará. Médico Assistente do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará.

Roberto Dantas Queiroz. Mestre e Doutorando em Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Roberto Guarniero. Professor-associado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP. Responsável pela disciplina de Ortopedia Pediátrica do IOT-HCFMUSP. Presidente do Comitê de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas da SBOT. Ex-presidente do Comitê de Fixadores Externos e da Sociedade Brasileira de Ortopedia Pediátrica.

Roberto Martinez. Professor-associado do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Moléstias Infecciosas e

Tropicais da FMRP-USP.

Roberto Passetto Falcão. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Roberto Rodrigues Junior. Professor Auxiliar de Ensino da disciplina de Pneumologia da FMABC, Santo André – SP. Coordenador do Setor de Função Pulmonar do Delboni-Auriemo Medicina Diagnóstica, São Paulo. Vice-presidente do Departamento de Função Pulmonar da SBPT (2004-2005).

Roberto Roizenblatt. Doutor pelo Departamento de Oftalmologia da EPM-UNIFESP.

Roberto Sacilotto. Doutoramento em Cirurgia pela USP. Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Roberto Zatz. Professor Titular da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Robson Amorim. Médico graduado pela Universidade Federal do Amazonas. Residência Médica em Neurocirurgia no HCFMUSP. Doutor em Ciências pela USP. Especialista em Pesquisa Clínica pela Harvard Medical School com Fellowship em Neurocirurgia de Emergência na University of Californa – San Francisco. Neurocirurgião Assistente e Coordenador do Ambulatório de Neurotrauma da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Vice-presidente da Associação Brasileira de Traumatismo Craniencefálico.

Robson Luis Oliveira de Amorim. Médico Residente de Neurocirurgia do HCFMUSP.

Rodolfo Delfini Cançado. Professor-associado da disciplina de Hematologia e Oncologia da FCMSC-SP. Professor Adjunto da disciplina de Hematologia e Oncologia da FCMSC-SP.

Rodrigo Almeida Toledo. Mestre em Ciências pela FMUSP.

Rodrigo Alvarenga Nunes. Ortopedista e Traumatologista do Grupo de Cirurgia de Tornozelo e Pé. Chefe do Pronto-socorro do Hospital de Acidentados em Goiânia, Goiás.

Rodrigo Barbosa Lima. Médico Pneumologista dos Hospitais Life Center e Biocor-BH. Preceptor do Ambulatório de Distúrbios Respiratórios do Sono do Hospital Júlia Kubitscheck-BH-MG.

Rodrigo Julio Cerci. Coordenador CT Clínica Quanta Diagnóstico e Terapia – Curitiba. Coordenador CT Cardíaca do Centro de Imagem Cardiovascular DAPI – Curitiba. Coordenador CT Cardíaca do Hospital Sugizawa – Curitiba.

Rodrigo Nishihara Jorge. Ex-residente e Fellow do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

Roger Abramino Levy. Professor-associado de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Diretor do Centro de Imunoterapia de Ipanema (CITIPA).

Roger Leme da Silva Farias. Cirurgião Geral, Coloproctologista e Colonoscopista do Hospital Sírio-Libanês. Cirurgião do Serviço de Pronto Atendimento do Hospital Sírio-Libanês.

Rogerio Antunes Pereira Filho. Professor-associado de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Rogério Aparecido Dedivitis. Professor Livre-docente, Supervisor do Grupo de Laringe e Hipofaringe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP. Chefe dos Serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos, e da Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos.

Rogério Bonassi Machado. Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – SP. Doutor em Medicina pela EPM-UNIFESP.

Rogério Muniz de Andrade. Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília. Residência em Clínica Médica (SUS/SP). Especialização em Medicina do Trabalho pela FMUSP. Professor Convidado Responsável pela disciplina de Bioestatística e Supervisor das Atividades Práticas no Curso de Especialização em Medicina do Trabalho da FMUSP. Médico Chefe da Seção Técnica de Doenças do Trabalho do Serviço de Saúde Ocupacional do Instituto Central do HCFMUSP.

Romeu Frisina Filho. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Responsável pelo Setor de Cirurgia da Pele, Partes Moles e Cirurgia Plástica do Hospital Amaral de Carvalho, Jaú – SP.

Romeu Rodrigues de Souza. Professor Doutor e Livre-docente em Anatomia pela USP. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências do Envelhecimento (Mestrado) e em Educação Física (Mestrado e Doutorado) da Universidade São Judas Tadeu, São Paulo.

Rômulo Rebouças Lôbo. Doutorando na Área de Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP. Especialista em Geriatria pela SBGG/AMB.

Romy Beatriz Christmann. Professora Assistente da Universidade de Boston Escola de Medicina de Boston-MA, Estados Unidos.

Ronaldo Adib Kairalla. Professor Assistente Doutor da disciplina de Pneumologia da FMUSP. Pneumologista do Hospital Sírio-Libanês.

Ronaldo César Borges Gryschek. Professor Doutor do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Chefe do Laboratório de Investigação Médica Imunopatologia da Esquistossomose (LIM-06) do HCFMUSP.

Ronaldo Laranjeira. Doutor em Psiquiatria pela Universidade de Londres. Coordenador Geral da Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas da EPM-UNIFESP.

Ronaldo Mafia Cuenca. Professor Livre-docente do Departamento de Cirurgia da UFMA.

Roney Cesar Signorini Filho. Médico Assistente Departamento de Obstetrícia da EPM-UNIFESP.

Rony Lopes Lage. Médico Pesquisador da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do InCor-HCFMUSP.

Rosa Hasan. Médica Neurologista. Assistente do Laboratório de Sono do IPqHCFMUSP e Responsável pelo Ambulatório de Sono da mesma instituição. Médica responsável pelo Serviço de Medicina do Sono da disciplina de Pneumologia da FMABC.

Rosana Richtmann. Médica Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Diretora Científica do Centro de Imunização Santa Joana – SP. Doutora em Medicina pela Universidade de Freiburg – Alemanha. Presidente da Sociedade Paulista de Infectologia.

Rosely Maria Zancopé-Oliveira. Biomédica. Mestre em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Doutora em Microbiologia pela UFRJ. Pós-doutora em Micologia pelo Centers for Disease Control and Prevention, EUA. Pesquisadora Titular do Laboratório de Micologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Rubens Vaz Feijó Júnior. Professor Responsável pela disciplina de Geriatria e Cardiologia da Universidade da Região de Joinville – SC. Professor Colaborador do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Rui Toledo Barros. Professor Doutor da disciplina de Nefrologia da FMUSP. Docente do Programa de Pós-graduação em Nefrologia da USP.

Rummennig Olinda de Albuquerque. Cirurgião Plástico.

Salma Rose Imanari Ribeiz. Graduada em Medicina pela UNESP. Residência em Psiquiatria pelo IPqHCFMUSP. Residência em Psiquiatria Geriátrica. Doutora em Psiquiatria pela FMUSP. Pós-doutoranda em Psiquiatria pela FMUSP. Médica Pesquisadora em projetos de pesquisas no Programa Terceira Idade (PROTER) do IPqHCFMUSP.

Sami Liberman. Doutor em Medicina pela USP. Médico Assistente do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Samuel Katsuyuki Shinjo. Professor Colaborador da disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes. Pós-doutora na disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da FMUSP. Doutora em Saúde Pública – Departamento de Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Doutora em Ginecologia, Obstetrícia e Perinatologia pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público

Estadual. Secretaria de Estado da Saúde – SP. Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP – Departamento de Saúde Materno Infantil.

Sandra Doria Xavier. Doutora em Pesquisa em Cirurgia pela Santa Casa de São Paulo. Responsável pelo Ambulatório de Apneia da Santa Casa de São Paulo.

Sandra Gofinet Pasoto. Médica Assistente Doutora do Serviço de Reumatologia HCFMUSP.

Sandra Serson Rohr. Graduada em Medicina pela USP. Residência em Clínica Médica pelo HCFMUSP. Especialista em Hematologia e Hemoterapia e Transplante de Células-tronco Hematopoéticas concedido pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Bolsista do CNPq para doutoramento em curso na UNIFESP. Médica contratada pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Santa Marcelina.

Sara T. Olalla Saad. Professora Titular da disciplina de Hematologia e Hemoterapia. Centro de Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP.

Satiko Tomikawa Imamura. Doutora em Medicina pela FMUSP, área de Reumatologia. Coordenadora da área de Dor Crônica da Divisão de Medicina de Reabilitação do HCFMUSP.

Seizi Oga. Professor Titular (aposentado) de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Sender Jankiel Miszputen. Professor-associado de Gastrenterologia da EPM-UNIFESP. Presidente do Grupo de Estudos das Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB). Membro Honorário da Academia Nacional de Medicina.

Sergio A. B. Brasil. Médico Hematologista Assistente da Santa Casa de São Paulo. Coordenador da Enfermaria de Hematologia da Santa Casa de São Paulo. Coordenador do Ambulatório de Linfomas não Hodgkin da Santa Casa de São Paulo. Médico Hematologista do Hospital Sírio-Libanês/Hospital Santa Paula.

Sergio Antonio Sirena. Médico de Família e Comunidade. Doutor em Medicina e Ciência da Saúde, área de concentração em Geriatria pela PUC-RS. Coordenador de Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

Sergio Atala Dib. Professor Adjunto da disciplina de Endocrinologia da EPM-UNIFESP.

Sérgio Barbosa Marques. Mestre em Gastrenterologia pelo Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP. Médico Assistente do Serviço de Endoscopia do Departamento de Gastrenterologia Clínica do HCFMUSP.

Sérgio Cimerman. Doutor em Infectologia pela EPM-UNIFESP. Médico Assistente do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo.

Sergio Eduardo Demarzo. Médico Intensivista da UTI Adulto do A.C. Camargo Cancer Center. Médico do Serviço Endoscopia Respiratória do InCor-HCFMUSP. Doutor em Pneumologia pela USP.

Sergio Gabriel Rassi. Professor de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFG. Coordenador dos Serviços de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Anis Rassi Hospital e Santa Casa de Goiânia. Título de Especialista pela SBC.

Sergio Luiz Checchia. Professor Adjunto e Chefe do Grupo de Ombro e Cotovelo do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FCMSC-SP.

Sergio Mancini Nicolau. Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP. Chefe da disciplina de Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Sérgio Márcio Pacheco Paschoal. Médico Geriatra. Doutor em Medicina pela FMUSP. Coordenador da Área Técnica de Saúde da Pessoa Idosa da Secretaria da Saúde da Cidade de São Paulo.

Sérgio Paschoal. Médico Geriatra. Mestre em Medicina (Medicina Preventiva) pela USP. Doutor em Ciências (Medicina Preventiva) pela USP. Especialista em Geriatria pela SBGG. Coordenador da Área Técnica de Saúde da Pessoa Idosa da Coordenação das Redes de Atenção à Saúde e Áreas Temáticas – CORAS, da Secretaria da Saúde da Cidade de São Paulo.

Sergio P. A. Toledo. Professor-associado Sênior do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Professor Visitante Sênior da disciplina de Endocrinologia da UNIFESP.

Sérgio Saldanha Menna Barreto. Professor Titular do Departamento Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Ex-chefe do Serviço de Pneumologia do HCPA.

Sergio Satoshi Kuwajma. Médico Assistente Doutor da disciplina de Ortopedia Pediátrica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM-UNIFESP.

Sergio Simon. Professor Adjunto do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da EPM-UNIFESP. Oncologista do Centro Paulista de Oncologia e do Hospital Israelita Albert Einstein.

Sérgio Timerman. Diretor do Laboratório de Treinamento, Simulação e Pesquisa do InCor-HCFMUSP. Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi.

Sheila K. Feitosa de Oliveira. Professora-associada de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ. Chefe do Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Presidente do Departamento Científico de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Shirley Ramos da Rosa Utiyama. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela UFPR. Mestre em Ciências (Bioquímica). Doutora em Ciências Farmacêuticas, ambos pela UFPR. Professora-associada IV da UFPR.

Sidney Glina. Urologista, Professor Livre-docente da FMABC, Chefe da Clínica Urológica do Hospital Ipiranga, São Paulo e Diretor Instituto H.Ellis e Projeto Alfa.

Silvana Biagini. MD, PhD. Supervisora Médica do Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês.

Silvano Wendel. Doutor em Ciências pelo Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Expert da Organização Mundial da Saúde em Segurança Transfusional. Diretor Médico do Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês.

Silvia Affini Borsoi Tamai. Terapeuta Ocupacional. Especialista em Gerontologia pela SBGG. Doutora em Ciências pela FMUSP.

Silvia Figueiredo Costa. Professora-associada Departamento Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Chefe do Grupo de Infecção em Pacientes Imunodeprimidos HCFMUSP.

Silvia G. Lage. Diretora da Unidade Clínica de Terapia Intensiva do InCor-HCFMUSP. Professora-associada de FMUSP.

Silvia Regina Soares. Especialista em Hepatologia e Transplante Hepático pela FMUSP. Especialista em Gastrenterologia pela Federação Brasileira de Gastrenterologia (FBG). Médica Assistente do Serviço de Gastrenterologia do Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo.

Silvia Titan. Médica Nefrologista do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP.

Sílvio E. Bromberg. Doutor em Cirurgia pela FMUSP. Especialista em Mastologia pelo Instituto dei Tumori di Milano – Itália. Coordenador da Mastologia do Programa de Oncologia do Departamento de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein. Pós-doutor em Mastologia pela EPM-UNIFESP.

Simone Cunha. Mestre em Hepatologia, Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da UFBA. Médica Hepatologista do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da UFBA.

Simone Ladeia Andrade. Médica Especialista em Clínica Médica e Medicina Tropical. Mestre e Doutora em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Pós-doutora pela USP. Pesquisadora Assistente do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro.

Sonia Maria Ferreira Mesquita. Doutora em Cardiologia pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do InCor-HCFMUSP.

Sônia Maria Guimarães Togeiro. Médica Pneumologista Médica e Pesquisadora do Instituto do Sono – AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa), São Paulo.

Sorahia Domenice. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (Laboratório de Investigação Médica, LIM-42) da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Stella Marcia Azevedo Tavares. Médica Neurofisiologista Clínica do IPqHCFMUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein.

Sue Yazaki Sun. Professora Adjunta Departamento de Obstetrícia da EPM-UNIFESP.

Suely Meireles Rezende. PhD em Hematologia Molecular pelo Imperial College London, Universidade de Londres, Reino Unido. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Sula Gláucia Lage Drumond Pacheco. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Susan Meire Mondoni. Médica Psiquiatra pela FMUSP. Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Médica Assistente do Núcleo de Estudos em Psiquiatria Forense e Psicologia Jurídica do Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Mestranda do IPqHCFMUSP.

Susana Zevallos Lescano. Doutora em Ciências (Relação Patógeno-hospedeiro) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Biologista do Laboratório de Helmintologia no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da USP.

Suzana Beatriz Veríssimo de Mello. Doutora em Farmacologia pela USP. Livre-docente do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Professora-associada da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Sylvia Costa Lima Farhat. Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica Assistente do Pronto-socorro do ICr-HCFMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria do ICr-HCFMUSP. Pesquisadora Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental (NEEA) do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Sylvia Regina Temer Cursino. Médica e Pós-graduanda do Laboratório de Protozoologia do Departamento de Patologia da FMUSP.

Tálib Moyses Moussallem. Doutor em Ciências pela FMUSP. Especialista em Doenças Infecciosas pela USP. Médico do Programa Estadual de Controle da Dengue da Secretaria de Saúde do Espírito Santo.

Talita Jacon Cezare. Médica Residente da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Talita Máira Bueno da Silveira da Rocha. Mestre em Ciências da Saúde pela FCMSC-SP. Residência em Clínica Médica e Hematologia. Título de Especialista concedido pela Associação Brasileira de Hematologia. Médica Assistente do Serviço de Hematologia da Santa Casa. Experiência na área de Hematologia e Hemoterapia, com ênfase em Onco-hematologia. Doutoranda do Curso de Ciências da Saúde da Santa Casa de São Paulo.

Tânia de Fátima Moredo. Mestre em Medicina na área de Oncologia pela FMUSP. Membro Efetivo da American Society of Clinical Oncology e European Society for Medical Oncology. Diretora do Grupo Paulista de Oncologia Integrada e Corresponsável pelo Serviço de Oncologia Clínica do Hospital IGESP.

Tania Vannucci Vaz Guimarães. Médica Geriatra pela SBGG/AMB. Médica Assistente da Equipe de Cuidados Paliativos do ICESP – "Octávio Frias de Oliveira".

Tarcísio E. P. de Barros Filho. Professor Titular e Chefe do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP.

Tarso Augusto Duenhas Accorsi. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor-HCFMUSP. Doutorando em Medicina pela USP.

Tasso Júlio Lobo. Médico do Serviço de Eletrofisiologia, Marcapasso e Arritmias do HCor, São Paulo.

Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão. Doutora em Cardiologia pelo Departamento de Cardiologia do HCFMUSP.

Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas. Médica Clínica e Especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Diretora Técnica da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de

Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Tercio de Campos. Doutor. Chefe de Equipe do Serviço de Emergência da FCMSC-SP. Professor Adjunto do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Departamento de Cirurgia da FCMSC-SP.

Thaís do Amaral Carneiro Cunha. Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Médica do Ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

Thiago de Ameida Bezerra. Médico do Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias (ADEE-3003) do Serviço de Dermatologia do HCFMUSP. Médico Pediatra e com área de atuação em Alergia e Imunologia Pediátrica. Pós-graduando (Doutorado Direto) pelo Departamento de Dermatologia da USP.

Thiago Monaco. Médico Graduado pela FMUSP. Especializado pelo Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Título de Especialista em Geriatria pela SBGG/AMB. Doutor em Ciências pelo Departamento de Patologia da FMUSP (CAPES 6). Docente Convidado do Curso de Especialização em Geriatria do HCFMUSP. Professor Doutor do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

Thulio Marquez Cunha. Professor Adjunto de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFU. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas da UFU. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do HC-UFU. Doutor em Pneumologia pela UNIFESP.

Tiago Pugliese Branco. Médica Geriatra pela SBGG/AMB. Médica assistente da Equipe de Cuidados Paliativos do ICESP – "Octávio Frias de Oliveira".

Tiago Sevá-Pereira. Médico assistente da Unidade de Transplante Hepático e da disciplina de Gastrenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Mestre em Clínica Médica pela UNICAMP. Especialização em Hepatologia pelo Hospital Clínic y Provincial de Barcelona. Vice-presidente da Associação Paulista para Estudos do Fígado (APEF) – biênio 2013-2014.

Tomás Guilhermo S. Pena. Médico Cardiologista.

Tomás Navarro-Rodriguez. Professor Livre-docente do Departamento de Gastrenterologia da FMUSP.

Tomazo Antonio Prince Franzini. Graduado em Medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes – SP. Residência Médica em Cirurgia Geral pela FMABC. Especialista em Endoscopia Gastrintestinal pelo HCFMUSP. Título de Especialista em Endoscopia pela SOBED. Membro internacional da American Society of Gastrintestinal Endoscopy (ASGE). Doutorando em Ciências em Gastrenterologia na FMUSP. Médico Endoscopista Assistente do HCFMUSP. Médico Endoscopista do Hospital Unimed Limeira. Médico Endoscopista do Hospital São Luiz – SP. Diretor de Sede da SOBED Nacional na gestão 2015-16.

Toshio Chiba. Médico Geriatra pela SBGG/AMB. Doutorado em Medicina pela FMUSP. Chefe da Equipe de Cuidados Paliativos do ICESP – "Octávio Frias de Oliveira".

Ubiratan de Paula Santos. Médico com Especialização em Pneumologia. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico da Divisão de Pneumologia do InCor-HCFMUSP. Pesquisador Sênior do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP.

Ursula Jansen. Especialista em Pneumologia pela UERJ e pela SBPT.

Valdir Sabbaga Amato. Professor Livre-docente do Departamento de Moléstias Infecciosas da FMUSP.

Valéria Aoki. Doutora em Medicina, área de concentração: Dermatologia. Docente e Médica Pesquisadora do Laboratório de Imunopatologia Cutânea do Departamento de Dermatologia da FMUSP.

Valéria Cardoso de Souza. Médica Responsável pelo Serviço de Radiologia Vascular e Intervencionista do HAOC.

Valéria Natale. Médica Clínica Geral do HCFMUSP. Doutora em Patologia.

Valter Gurfinkel. Doutor em Medicina pela FMUSP. Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica (LIM-62) do HCFMUSP. Médico Chefe do Centro de Terapia Intensiva do Hospital da Polícia Militar do Estado de São

Paulo.

Valter Nilton Felix. Professor Livre-docente de Gastrenterologia da FMUSP.

Vânia Graner Silva Pinto. Título de Especialista em Terapia Intensiva – Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Vania Tietsche de Moraes Hungria. Doutora em Medicina pela FMUSP. Professora Adjunta da disciplina de Hematologia e Oncologia da FCMSC-SP. Coordenadora do Ambulatório de Gamopatias da Santa Casa de São Paulo. Diretora Técnica da International Myeloma Foundation Latin America.

Venancio Avancini Ferreira Alves. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP. Coordenador Científico do Laboratório de Imuno-histoquímica da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

Vera Beatris Martins. Mestre em Ciências Médicas pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Especialista em Motricidade Orofacial pelo CEFAC. Fonoaudióloga da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Preceptora da Residência Multiprofissional Integrada em Saúde com ênfase em Onco-Hematologia – Santa Casa de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde – Porto Alegre. Fonoaudióloga do Centro de Fonoaudiologia (CEFON) de Porto Alegre. Vice-presidente da Associação Brasileira de Medicina Psicossomática (ABMP) – RS.

Vera Lucia Zaher. Médica e Psicóloga. Doutora pela FMUSP. Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica (LIM-1) da FMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho. Docente do Programa de Pós-graduação em Bioética do Centro Universitário São Camilo.

Vergílio Antonio Rensi Colturato. Hematologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea – Cooperação: Hemonúcleo Regional de Jaú/Fundação Dr. Amaral Carvalho – Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNIFESP.

Verônica S. Vilela. Médica Reumatologista pela UERJ.

Victor A. P. Gianvecchio. Médico Graduado na UNESP. Mestre pela FCMSC-SP. Especialista em Medicina Legal e em Bioética pela FMUSP. Médico-legista do Instituto Médico Legal do Estado de São Paulo. Professor de Medicina Legal e Bioética da FCMSC-SP. Professor de Medicina Legal e Ética Profissional da Escola de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi.

Victor Sarli Issa. Graduado em Medicina pela USP. Residência e Título de Especialista em Clínica Médica e Cardiologia. Doutor em Ciências. Médico do InCor-HCFMUSP na área de Insuficiência Cardíaca e do HCor para área de Transplante Cardíaco e Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica.

Viktoria Woronik. Professora Doutora da disciplina de Nefrologia da FMUSP. Coordenadora do Grupo de Glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP.

Vilma S. Trindade Viana. Pesquisadora da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Vinício Hernandez Perez Braion. Médico Assistente da UTI do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP. Médico Assistente da UTI do A.C. Camargo Cancer Center e da Unidade do Trauma do Hospital 9 de Julho.

Vinícius Domingues. Médico Reumatologista pela New York University School of Medicine.

Vinicius Gomes da Silveira. Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFRJ. Professor Adjunto de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da UFRJ. Membro Titular do CBC. Membro Titular da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Membro Titular do CBCD.

Virgília Luna C. de Lima. Pesquisadora Científica, Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), Secretaria Estadual da Saúde, São Paulo.

Virgílio Alexandre Nunes Aguiar. Doutor em Pneumologia pela UNIFESP. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES). Professor da disciplina de Clínica

Médica – Pneumologia da UNILUS.

Virgilio Gonzales Zanella. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria. Residência Médica em Cirurgia Geral no Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre – RS e Cirurgia de Cabeça e Pescoço no Hospital Santa Rita da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – RS. Médico do Serviço de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita.

Virginia Nascimento dos Santos. Doutora em Gastrenterologia pela disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP. Responsável pelo Ambulatório de Esteatose da disciplina de Gastrenterologia.

Vivian Mota Guimarães. Pós-graduanda da disciplina de Gastrenterologia da UNIFESP.

Wagner Augusto da Costa. Médico Pediatra e Sanitarista. Médico do Instituto Pasteur da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Ex-membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Ex-diretor do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (1989–1995).

Wagner Fontes. Doutor em Biologia Molecular. Pós-doutor em Química de Proteínas pela UnB e em Proteômica pela University of Southern Denmark. Professor-associado do Departamento de Biologia Celular da UnB.

Wagner Gonçalves. Livre-docente de Ginecologia e Chefe da disciplina de Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP.

Waldimir Saraiva de Souza Neto. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do IOT-HCFMUSP

Weldon José Rosa Lima. Professor Colaborador da disciplina de Geriatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNILUS. Médico Assistente do Serviço de Geriatria e da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Guilherme Álvaro, Santos – SP.

Wellingson Silva Paiva. Professor Livre-docente do Departamento de Neurologia da FMUSP. Médico Supervisor da Unidade de Emergência em Neurocirurgia do HCFMUSP. Coordenador Médico do Núcleo de Pesquisa do Hospital Samaritano.

Wellington Morais de Azevedo. Doutor em Medicina/Hematologia pela UNICAMP. Professor-associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Diretor do Núcleo de Hematologia e Terapia Celular, Belo Horizonte.

Willian Azem Chalela. Diretor do Serviço de Eletrocardiologia InCor-HCFMUSP.

William Carlos Nahas. Professor Titular de Urologia. Chefe do setor de Urologia Oncológica e do Serviço de Transplante Renal do HCFMUSP.

William Salibe Filho. Professor de Pneumologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo. Médico Assistente da disciplina de Pneumologia da FMABC.

Wilson Albino Pimentel Filho. Doutor em Cardiologia pela USP. Especialista em Cardiologia pela SBC e pela AMB. Membro Titular em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Membro Titular da Sociedade Latino-Americana de Cardiologia Intervencionista. Diretor da Equipe de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista "Wilson Pimentel" no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Wilson Maça Yuki Ariê. Doutor em Ginecologia pela USP.

Wilson Mathias Junior. Livre-docente pela FMUSP. Diretor do Serviço de Ecocardiografia do InCor-HCFMUSP.

Wilson R. Rossi. Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela FCMSC-SP. Chefe do Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Centro Médico de Campinas – SP.

Ylmar Correa Neto. Neurologista e Neurofisiologista Clínico. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal de Santa Catarina. Doutor em Ciências (Neurologia) pela USP. Professor Adjunto do Departamento de

Clínica Médica da UFSC, Florianópolis.

Yolanda Maria Garcia. Professora Assistente Doutora da disciplina de Geriatria da FMUSP.

Zuleica Soares. Médica Assistente do Serviço de Dermatologia. Pós-graduanda do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

Prefácio à 3ª Edição

O Tratado de Clínica Médica, editado pela primeira vez em 2006, é livro obrigatório no acervo bibliográfico de todos aqueles que exercem a medicina. Agraciado com o prêmio Jabuti em 2007, chega agora a sua terceira edição, prova incontestável da excelência e importância que exerce no cenário da medicina brasileira. A obra, que já é tradicionalmente adotada pelas principais escolas médicas do país, foi inteiramente atualizada e ampliada, caracterizando a flexibilidade que um tratado desse porte exige. Tudo isso para continuar fazendo jus ao alto nível científico atestado pelos seus inúmeros leitores.

A sua extensa bibliografia encontra-se disponível no Gen-io (site de repositório de material suplementar do GEN), a fim de facilitar a busca de informações complementares, conforme indicado ao final de cada seção. Essa novidade nos permite publicar a terceira edição em apenas dois volumes, o que facilita, e muito, o manuseio.

Os modelos gráfico e pedagógico foram cuidadosamente aprimorados, e a complexidade da Clínica Médica exigiu a participação de vários colaboradores, todos do mais alto nível, aos quais expressamos nosso profundo agradecimento. O *Tratado de Clínica Médica* é, enfim, a mais completa obra da especialidade que contempla, de forma abrangente, as diversas doenças que acometem o ser humano. Foi inteiramente planejado e produzido em território nacional, sendo o retrato mais fiel e preciso das necessidades de médicos, estudantes e residentes.

Como sempre costumo afirmar, nosso país precisa de bons clínicos que resolvam com competência ao menos 70% dos problemas apresentados pelos pacientes. Acima de tudo, necessita de profissionais capazes de construir seu próprio conhecimento e que sejam humanos o suficiente para enxergar o doente por trás da doença. Conhecimento, informação e presença à beira do leito são elementos essenciais para alcançar tal objetivo.

Antonio Carlos Lopes

Prefácio à 2ª Edição

O *Tratado de Clínica Médica,* editado em 2006, preencheu importante lacuna na literatura médica brasileira.

Agraciado com o Prêmio Jabuti em 2007, passou a ser adotado em quase todas as escolas médicas do país e representar o livro de cabeceira de residentes, especializandos, pós-graduandos e médicos, inclusive de outras especialidades. A sua aceitação nos levou a publicar a sua segunda edição, garantindo o compromisso assumido na edição anterior.

O Tratado sofreu a necessária atualização, e a reorganização de várias seções o tornou ainda mais didático. Novos capítulos foram acrescentados, atendendo a evolução da medicina clínica.

O seu alto nível científico e a busca da excelência somente foram possíveis graças à colaboração de médicos e pesquisadores altamente competentes, referências na medicina brasileira e pertencentes a várias instituições de ensino. Ao se debruçarem sobre os temas abordados, tornaram-nos comparáveis aos apresentados nos tradicionais tratados de clínica médica. Em relação a estes, representa um grande marco por tratar-se de uma obra exclusivamente nacional, na qual as doenças endêmicas do país puderam ser expostas por aqueles que realmente as conhecem.

A abrangência da clínica médica evidentemente exigiu vasta bibliografia, tornando o *Tratado de Clínica Médica* importante fonte de referência para aqueles que buscam algo mais do que o apresentado no texto.

Os modelos gráfico e pedagógico, cuidadosamente desenhados pela Editora Roca, com as ilustrações dentro do que se exige da alta tecnologia, estão contemplados em todos os capítulos, onde se faz sentir a competência dos coordenadores das seções.

O trabalho desenvolvido por todos os autores certamente será contemplado pela grande contribuição que estão trazendo e por verem o livro no acervo bibliográfico de praticamente todas as bibliotecas do país.

Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes
Professor Titular de Clínica Médica da EPM-UNIFESP
Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Fellow of The American College of Physicians

Apresentação da 1ª Edição

O conhecimento médico tem evoluído de forma avultante e os meios de comunicação, principalmente a internet, facilitaram o acesso à informação de maneira simples e rápida.

Apesar de esses meios estarem bastante difundidos, permitindo que o conhecimento atinja regiões distantes em um país de dimensões continentais, os tratados em medicina continuam sendo insubstituíveis. Neles encontramos o que está consolidado e não aquilo que ainda é, muitas vezes, uma verdade transitória.

Em nosso meio, sentia-se a falta de um manual de clínica médica, o mais abrangente possível, no qual médicos e estudantes de medicina pudessem estudar, primordialmente, as doenças típicas de um país tropical em um livro escrito por autores nacionais. Assim, há três anos assumimos o desafio de elaborar um livro de clínica médica que pudesse ser representativo da nossa medicina.

É evidente que isto somente pode ser possível com a colaboração de médicos, professores e pesquisadores nacionais do mais alto nível. A abrangência da clínica médica exigiu a participação de inúmeros colaboradores, tornando, assim, o *Tratado de Clínica Médica* de relevância profissional e acadêmica de modo a se ombrear com os tradicionais tratados semelhantes em uso corrente em nosso país.

O modelo gráfico e pedagógico elaborado pela Editora Roca, com as seções e os capítulos cuidadosamente ilustrados, permite a fácil compreensão do texto, tornando a leitura simples e agradável. A extensa bibliografia que acompanha cada capítulo serve de importante fonte de consulta.

Temos a certeza de que essa contribuição permanecerá para sempre na literatura médica nacional e que as atualizações obrigatórias a tornarão parte integrante do acervo bibliográfico de todos aqueles que exercem a medicina, em particular a clínica médica.

Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes

Prefácios das Seções

Pesquisa Clínica

Nesta terceira edição, a seção Pesquisa Clínica sofreu algumas modificações a fim de aperfeiçoar seu objetivo, que é fornecer subsídios para o entendimento da pesquisa clínica, apresentando tópicos essenciais nos aspectos históricos, éticos, legais, epidemiológicos e tecnológicos, e esperando que as informações fornecidas assegurem ao leitor as bases necessárias à sua compreensão.

Novamente agradecemos aos reconhecidos especialistas que escreveram os diversos capítulos com esforço, dedicação e generosidade ao compartilharem seu saber.

Como assinalado na primeira edição, o conceito de pesquisa clínica aqui utilizado baseia-se na definição expressa pela Association of American Medical Colleges Task Force on Clinical Research: pesquisa clínica é um componente da pesquisa médica e da saúde que pretende produzir conhecimento essencial para o entendimento da doença no ser humano, prevenindo e tratando doenças e promovendo a saúde.

Desse modo, a pesquisa clínica abrange o estudo de indivíduos ou populações em vários aspectos: mecanismos de doenças; pesquisa translacional; conhecimento clínico; detecção, diagnóstico e história natural da doença; intervenções terapêuticas, incluindo ensaios clínicos; prevenção e promoção da saúde; pesquisa comportamental; epidemiologia.

A propósito, a experimentação sempre foi fundamental na pesquisa clínica. Claude Bernard, médico e fisiologista francês, afirmava sobre a medicina experimental: "*Eu, primeiramente, diria (aos discípulos)... vão ao hospital, que é a primeira coisa a conhecer. Pois como se pode analisar por meio da experimentação doenças que não se conhece? Eu não digo para substituir o laboratório pelo hospital. Ao contrário, eu digo: vão antes ao hospital! Porém, ir ao hospital não é suficiente para realizar com sucesso a medicina experimental ou científica, pois precisamos ir ao laboratório para analisar experimentalmente o que notamos através da observação clínica*". Essa é a base da chamada pesquisa translacional. É desse modo que esta seção foi construída.

Sérgio Paulo Bydlowski

Saúde no Trabalho e Meio Ambiente

A saúde compreende um estado de equilíbrio entre o ser humano e seu ambiente físico, psíquico e social. As relações entre saúde, trabalho e meio ambiente são complexas e se concretizam de maneira particular no processo saúde-doença de cada trabalhador. A adoção deste "olhar" implica que o médico avalie as repercussões biopsicossociais do trabalho na saúde, construa as histórias individuais e inclua a análise da qualidade de vida como objetos de sua atuação.

As transformações no processo de produção são constantes no mundo do trabalho: reestruturação produtiva; terceirização; alterações na forma de organização do trabalho, automação, utilização de novas substâncias químicas e da tecnologia da informação. Estas modificações geram a intensificação do trabalho e novas exigências aos trabalhadores de todos os níveis hierárquicos, alterando as repercussões na saúde destes trabalhadores e do meio ambiente.

As relações entre saúde, trabalho e meio ambiente envolvem conflitos e interesses dos diversos atores sociais: trabalhadores, sindicatos, empresários, moradores e profissionais da saúde e segurança. A adoção de medidas de prevenção exige o diagnóstico da patologia e o reconhecimento da associação com a situação de trabalho ou meio ambiente. Atualmente existe o conhecimento de que os fatores de risco do trabalho incluem o posto, equipamento,

ambiente, a organização e os fatores psicossociais do trabalho.

Nesta seção são apresentados os conceitos básicos de Saúde, Trabalho e Meio Ambiente, mostrando o percurso estabelecido da medicina ocupacional voltada apenas para o tratamento dos portadores de doenças do trabalho para a situação atual de intervenção no trabalho e meio ambiente. Foram descritas as principais instituições e legislações vigentes neste campo.

De acordo com os processos de trabalho existentes o clínico deve conhecer as intoxicações ocupacionais e ambientais mais frequentes. São descritos os princípios de toxicologia clínica aplicada, a inferência da dose e tempo através da história da exposição e os conteúdos que norteiam o raciocínio clínico na verificação da presença de uma intoxicação ocupacional e ambiental no meio urbano e rural.

Nos registros do Ministério da Previdência Social atualmente são comuns os distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho, as doenças ocupacionais respiratórias, as doenças otorrinolaringológicas relacionadas ao trabalho, os transtornos mentais e comportamentais relacionados ao trabalho e as dermatoses ocupacionais. Estas doenças foram abordadas nos diferentes capítulos, sendo analisados aspectos da epidemiologia, fisiopatologia, diagnósticos clínico e ocupacional, tratamento e prevenção destes distúrbios.

Nesta edição foram incluídos capítulos referentes a promoção da saúde dos trabalhadores, câncer relacionado ao trabalho e a contaminação do meio ambiente da água, solo e ar e suas repercussões na saúde. Temas estes que têm crescido de importância nestes últimos anos.

Diante da complexidade da questão da saúde, trabalho e meio ambiente esta seção procurou reunir médicos de diferentes especialidades e profissionais de saúde, que atuam no reconhecimento das situações de trabalho e nas repercussões na saúde dos trabalhadores e do meio ambiente, indicando ações para o diagnóstico e prevenção destes agravos. Todos os capítulos refletem a vivência dos profissionais e buscam a compreensão de como o trabalho e o meio ambiente podem repercutir na saúde.

Lys Esther Rocha

Doenças Cardiovasculares

Com grande satisfação recebemos o convite para permanecermos como organizadores desta seção de doenças cardiovasculares na terceira edição do *Tratado de Clínica Médica*. O sucesso das edições anteriores confirmou o valor desta obra como importante ferramenta de ensino e atualização médica, utilizada por estudantes e médicos em todas as regiões do Brasil. Sentimos orgulho de participar desta produção nacional que conta com a colaboração de renomados e competentes colegas brasileiros, cujo resultado abriga um conteúdo abrangente e com alta qualidade científica.

A seção de doenças cardiovasculares foi atualizada e continua a ter destaque neste Tratado, já que essas doenças continuam sendo as principais causas de morte e invalidez no Brasil, com destaque para a doença coronária e o acidente vascular cerebral.

Mantêm-se os objetivos de entender as doenças cardiovasculares e suas consequências, justificando a incessante busca do seu diagnóstico, por meio de cuidadosa propedêutica clínica e das modernas armas tecnológicas, e determinar os melhores procedimentos terapêuticos. Esta seção apresenta as principais doenças cardiovasculares, suas bases fisiopatológicas e perspectivas, porém, com ênfase na sua abordagem prática.

Antonio Carlos Palandri Chagas, João Fernando Monteiro Ferreira

Doenças Gastrintestinais

O desenvolvimento da gastrenterologia tem sido muito marcante nos últimos anos. A introdução do radioimunoensaio e, mais recentemente, o emprego de técnicas de biologia molecular, têm possibilitado definir os mecanismos moleculares de grande número de enfermidades. Por outro lado, a sofisticação dos métodos diagnósticos tem auxiliado grandemente na compreensão dos defeitos dos mecanismos secretores, motores (como a impedanciometria esofágica) e absortivos das doenças do aparelho digestivo.

O propósito fundamental desta seção é prover uma revisão completa e atual do diagnóstico e tratamento das

diversas afecções digestivas com base na aplicação de informações calcadas em pesquisas epidemiológicas, genéticas, bioquímicas e fisiológicas.

Com esse objetivo, foram convidados especialistas renomados, com ampla experiência em pesquisa básica e clínica e sua aplicação à medicina clínica.

O resultado, compatível com as outras seções da terceira edição do *Tratado de Clínica Médica*, consiste, por si só, em um verdadeiro Tratado de Gastrenterologia, abrangendo a grande maioria das enfermidades digestivas. Tendo em vista a necessidade de facilitar a identificação e o reconhecimento das diferentes possibilidades diagnósticas e terapêuticas, incluíram-se a descrição e análise das principais síndromes e dos métodos de estudo da especialidade.

Gostaria, nesta terceira edição, de agradecer aos autores que compõem a seção Doenças Gastrintestinais pelo esforço, pela compreensão das urgências dos editores e, sobretudo, pela elevada qualidade dos trabalhos aqui publicados. Estou certo de que os colegas leitores desfrutarão com satisfação a leitura.

Joaquim Prado P. de Moraes Filho

Doenças do Fígado, da Vesícula e dos Ductos Biliares

A hepatologia como especialidade teve grande desenvolvimento no século passado. Ainda assim, de modo acanhado, reservava-se à hepatologia apenas uma pequena parte nos principais tratados de gastrenterologia. Nos últimos anos, entretanto, o crescimento do volume de publicações em hepatologia foi exponencial, seja pelo melhor conhecimento de patogenia, fisiopatologia, diagnóstico, história natural e tratamento das doenças que acometem o fígado, seja pelo progresso da medicina como um todo. Citem-se o domínio da estrutura genômica, os avanços da biologia molecular, o melhor entendimento dos distúrbios metabólicos e os avanços do transplante hepático que contribuíram significativamente para esse processo.

A hepatologia mantém importante interface com outras especialidades, tais como clínica médica, imunologia e gastrenterologia, motivo pelo qual foi elevada, em nível internacional, ao patamar de especialidade médica, *status* ainda não reconhecido em nosso país.

O Brasil, apesar das dificuldades estruturais de suas instituições, dispõe de profissionais especializados em hepatologia reconhecidos internacionalmente, distribuídos na maioria dos Estados da Federação e participantes ativos da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Além disso, esses profissionais participam de inúmeras e prestigiadas associações regionais.

Nesta terceira edição, os capítulos da seção Doenças do Fígado, Vesícula e Ductos Biliares foram cuidadosamente atualizados, atendendo aos recentes avanços científicos e aos interesses da prática clínica. Faltam, contudo, informações relevantes acerca do tratamento do vírus da hepatite C com as "novas drogas de ação direta". A hepatite C acomete mais de 2% da população mundial, e pode ser considerada o maior "problema de saúde pública" da medicina contemporânea. E, mais grave, mais da metade de seus portadores não tem ainda conhecimento desse fato. Na realidade, esta omissão ocorre pelo diferente momento de turbulência vivido no Brasil em relação a alguns outros países no momento em que esta "apresentação" foi escrita. Resumidamente, as duas décadas passadas foram caracterizadas pela melhora nos resultados do tratamento, que era baseado em interferon peguilado e ribavirina, conferindo cerca de 50% de perspectiva de cura viral. O último ano foi caracterizado pelo aparecimento de novas drogas, e agora a perspectiva de cura é mais real que nunca. Além de serem tratamentos mais simples, por via oral e praticamente isentos de eventos adversos, atingem percentuais de cura superiores a 90% na média. Experiência inicial no Brasil já existe, mas à custa de processos judiciais em casos selecionados e com a importação desses novos medicamentos. Previsões otimistas antecipam, até mesmo, a erradicação do vírus nas próximas décadas. O Brasil ainda não está, oficialmente, inserido nesse contexto, já que o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C" está em fase final elaboração, sob supervisão do Ministério da Saúde. Acredita-se que, até o final de 2015, teremos esses novos tratamentos disponibilizados para os brasileiros.

Fomos honrados, mais uma vez, com o convite do Grupo GEN | Roca para participar do pioneirismo deste desafiador *Tratado de Clínica Médica*, coordenando a seção Doenças do Fígado, Vesícula e Ductos Biliares, destinada não só aos alunos de graduação e residentes, mas a todos os interessados em praticar a arte médica baseada em evidências. Agradecemos, sobretudo, a todos os autores que, ao atenderem prontamente o convite para

prestar sua colaboração, contribuíram de forma decisiva, engrandecendo e respaldando a qualidade desta seção.

Hoel Sette Jr., Maurício Fernando de Almeida Barros

Reumatologia

É uma honra muito grande coordenarmos a seção de Reumatologia do *Tratado de Clínica Médica*, que, pelo sucesso, chega à terceira edição. Agradecemos a imensa colaboração de notáveis profissionais de diferentes regiões do país, todos profundos conhecedores dos capítulos que redigiram. O grande avanço no conhecimento científico, com volume enorme de publicações, exige por parte dos professores responsáveis pela elaboração dos capítulos profunda capacidade de síntese e discernimento para transmitir informações mais relevantes aos leitores.

O livro é voltado aos alunos de graduação e médicos generalistas e contempla todas as enfermidades reumatológicas encontradas no dia a dia do consultório. A abrangência do conteúdo e a redação clara e objetiva dos capítulos tornam a seção de Reumatologia importante fonte de consulta para os demais profissionais ligados à área da Saúde.

O número de pacientes com queixas dolorosas ou limitantes do aparelho locomotor é muito grande. Em geral, o curso de graduação em medicina não consegue formar alunos completamente aptos a abordar de forma conveniente os doentes com queixas reumatológicas. Isso ocorre pela vastidão de enfermidades com repercussões para o aparelho locomotor e, também, pela tendência de enfatizar enfermidades graves, como as doenças difusas do tecido conjuntivo, em detrimento do ensino das doenças comuns da prática clínica, como reumatismo de partes moles e doenças degenerativas. Paradoxalmente, por falta de carga horária na grade de graduação, muitos dos sintomas e das queixas comuns às diferentes especialidades, como eritema nodoso, osteocondrite, osteonecrose, mieloma múltiplo e síndrome de Sweet, nem sempre são lembrados. Nesse sentido, o livro didático tem a capacidade de expor as diferentes enfermidades, além de direcionar os tópicos mais relevantes.

A reumatologia é um campo novo e altamente complexo da medicina, e seu pleno entendimento exige profundos conhecimentos gerais em diferentes especialidades. Essa área do conhecimento mantém interface com imunologia, patologia, ortopedia, dermatologia, infectologia, oftalmologia, neurologia e medicina esportiva, obrigando os profissionais da Saúde que prestam assistência aos doentes reumatológicos a reverem constantemente os novos conhecimentos e os rumos da especialidade. Trata-se, portanto, de um segmento médico altamente complexo, no qual a dor, elemento comum a várias condições clínicas, apresenta inúmeros diagnósticos diferenciais, nem sempre fáceis de serem identificados por médicos não adequadamente qualificados.

Assim, cabe ao médico do primeiro atendimento ao doente com dor identificar a gravidade ou não do caso clínico e definir o momento oportuno para encaminhar ou não o paciente ao especialista escolhido.

Rosa Maria R. Pereira, Natalino Hajime Yoshinari

Princípios de Genética Humana

Os progressos fantásticos nas áreas técnica e científica ocorridos nas décadas passadas redundaram em melhoria acentuada das condições médico-sanitárias, mesmo em regiões ainda subdesenvolvidas ou em desenvolvimento. A consequência imediata disso, que se faz sentir até nessas últimas regiões, é o aumento significativo da contribuição das doenças genéticas às taxas de morbidade e mortalidade de indivíduos distribuídos por todas as faixas etárias. Dia a dia os clínicos especialistas ou generalistas se veem cada vez mais às voltas com patologias de natureza genética. A seção presente foi escrita para fornecer noções básicas exatamente para essa classe de profissionais. Pretende ela, com tais informações gerais, permitir ao médico clínico sem experiência ou formação em genética capacitação para resolver-se quanto à orientação de situações simples, ao encaminhamento correto a especialistas de outras que considerar mais complicadas, e à possibilidade de leitura e compreensão de tópicos mais especializados, mediante consultas a obras aprofundadas da literatura sobre genética humana e médica.

A seção contém duas unidades. A primeira, de título “Princípios de Genética Humana e Médica”, foi escrita em conjunto pelos três especialistas e contempla os seguintes assuntos: (1) bases moleculares da genética humana; (2) conceitos gerais de genética básica aplicáveis à genética humana e médica; (3) metodologias convencional,

laboratorial e molecular usadas no diagnóstico das doenças genéticas; (4) bases cromossômicas das doenças genéticas; (5) erros inatos de metabolismo; (6) diagnóstico pré-natal. A segunda, "Aconselhamento Genético e Cálculo de Riscos", foi escrita pelo coordenador da seção, constituindo-se num complemento aos assuntos tratados na primeira unidade.

Paulo A. Otto

Farmacologia

O conhecimento de farmacologia necessário para uma boa prescrição de medicamentos e o acesso a informações atualizadas mudou radicalmente nas últimas décadas do século 20. Com o conhecimento cada vez maior e mais minucioso do diagnóstico e tratamento das doenças, a evolução da genética e da biologia molecular, a medicina baseada em evidências e a aplicação da nanofarmacologia à farmacotécnica, a informação sobre farmacologia evoluiu tanto em volume que já é difícil concentrá-la em livros e buscá-la por métodos tradicionais de estudo.

Existe um núcleo básico, fácil de entender e conhecer, que é indispensável ao médico e inclui aspectos comuns a todos os medicamentos, quais sejam: fatores que interferem na resposta de cada indivíduo aos medicamentos (Capítulo 123); biodisponibilidade e farmacocinética (Capítulo 124); aspectos gerais do mecanismo de ação dos medicamentos (farmacodinâmica, Capítulo 125); interações medicamentosas (Capítulo 129). Outros conhecimentos são também importantes para a atualização médica e o julgamento técnico de promoções e lançamentos de novos medicamentos, que implicam o conhecimento de como estes são desenvolvidos: ensaios farmacológicos pré-clínicos (Capítulo 127) e farmacologia clínica (Capítulo 128), que se refere às pesquisas clínicas que formam a descrição de novos medicamentos ou modificam conceitos de produtos antigos. Finalmente, é também importante o contato com a realidade social e mecanismos científicos e políticos que influenciam a disponibilidade e o acesso aos medicamentos, descritos no Capítulo 130 sobre farmacoeconomia.

Os conhecimentos específicos de cada medicamento evoluíram tanto e são, hoje, de tal modo detalhados que se tornam inseparáveis do estudo das doenças ou alterações orgânicas para os quais devam ser prescritos. Já não cabe mais, neste terceiro milênio, um livro de farmacologia dividindo os medicamentos por grupos, a não ser como mera indicação geral, pois seu mecanismo de ação deve ser intimamente ligado ao conhecimento de sua aplicação – ou seja, o item "farmacologia" do medicamento deve fazer parte do item "tratamento".

O conteúdo da seção de Farmacologia obedeceu a essa nova filosofia de conhecimento, visando permitir ao médico a utilização de todo o seu potencial intelectual em benefício de seus pacientes.

Os mecanismos de farmacodinâmica estão em constante evolução. Assim, esta segunda edição, revisada e atualizada, apresenta os mecanismos de ação dos fármacos com base nas mais recentes pesquisas encontradas na literatura científica.

Antonio Carlos Zanini, Tania Marcourakis

Hematologia

A medicina é uma ciência em constante evolução. A hematologia, com suas diferentes vertentes, talvez seja a especialidade médica em que essa evolução foi mais marcante. As principais mudanças ocorridas nas duas últimas décadas são resultantes do melhor conhecimento dos processos bioquímicos, fisiológicos e imunológicos implicados na formação e na função das células sanguíneas normais e nos distúrbios que podem surgir em diferentes doenças. Simultaneamente, os tratamentos disponíveis para pacientes com doenças do sangue e dos órgãos formadores do sangue foram ampliados e melhoraram substancialmente com a compreensão da fisiopatologia das doenças e com a introdução de novas drogas, além de novas modalidades terapêuticas.

Esperamos que os capítulos desta seção introduzam o leitor nos fundamentos essenciais da moderna hematologia.

Carlos Sergio Chiattone

Neurologia

A sociedade atual, caracterizada pelo tecnicismo e pelo grande avanço tecnológico, permanece caudatária das ideias e concepções oriundas do século 19. A neurologia foi, a partir da década do cérebro (1990-2000), a área da medicina que mais se beneficiou dos avanços, conceituais e técnicos, oriundos das diferentes áreas do conhecimento. Diferentes fontes de conhecimento (da etnologia à genética, das ciências cognitivas à neuroimagem, da linguística à sociobiologia) têm contribuído para melhorar nosso entendimento sobre as interações entre cérebro e mente e os mecanismos dependentes da participação do sistema nervoso central em múltiplos domínios da medicina (por exemplo, a neuroendocrinologia, os mecanismos ligados à regulação dos sistemas cardiocirculatório e ventilatório, os mecanismos ligados às doenças mentais, a obesidade). Seguramente constataremos, no correr dos próximos anos, evidências científicas que melhor explicitarão a interação entre o cérebro e nossa ecologia interna, com repercussões significativas sobre novas propostas terapêuticas. Nessa perspectiva convergente, é fundamental resgatar a figura de Jean Martin Charcot, pois que no último quartil do século 19 estabeleceu os fundamentos ainda atuais da neurologia e prognosticou seu grande impacto na saúde pública, bem como da interdependência dessa especialidade com as outras especialidades médicas, clínicas ou cirúrgicas, sendo imperativo seu conhecimento.

Nesta seção, estruturada em nove núcleos de conhecimento, os autores revisaram e atualizaram os textos incorporados à edição anterior. Muito ainda terá de ser feito em edições futuras no sentido de melhor informar as particularidades e os avanços no campo das ciências neurológicas, cujo conhecimento é fundamental para a boa prática clínica. Nesse sentido, procurou-se oferecer uma visão geral dos temas neurológicos, com conceitos, fisiopatologia, técnicas diagnósticas e propostas terapêuticas para as principais doenças neurológicas. Enfoque particular é dado às enfermidades mais prevalentes em nosso meio.

Os capítulos Hipertensão Intracraniana, Estado de Mal Epiléptico, Traumatismo Cranioencefálico e Complicações Clínicas, Choque Neurogênico e Transtornos do Sono, de grande interesse em neurologia e em medicina interna, por razões organizacionais foram incluídos nas seções de Terapia Intensiva (os quatro primeiros) e Psiquiatria (o último).

As opiniões e os conceitos expressados nos diferentes capítulos traduzem o ponto de vista dos autores, aos quais somos imensamente gratos pelo esforço empreendido na revisão e atualização dos assuntos.

Elizabeth M. A. Barasnevicius Quagliato, Jayme Antunes Maciel Jr., Rubens José Gagliardi

Psiquiatria

Os transtornos mentais apresentam elevada prevalência na população em geral. Estima-se que uma em cada quatro pessoas apresentará algum quadro psiquiátrico ao longo de sua vida. Desse modo, a alta prevalência dessas condições psiquiátricas por si só já justificaria a necessidade de o médico clínico estar familiarizado tanto com seus diagnósticos, como também com seus tratamentos. Porém, quando se trata de populações que apresentam alguma doença clínica de base, a prevalência de transtornos mentais é ainda maior. As manifestações psicopatológicas podem ser as mais distintas possíveis, desde quadros de *delirium* em unidades de terapia intensiva a episódios depressivos e ansiosos em pacientes com dor crônica. Vale ainda lembrar que muitos medicamentos utilizados rotineiramente na clínica médica podem levar à presença de transtornos mentais como efeito colateral, como sintomas psicóticos em pacientes em uso de corticoide.

Isso posto, o presente *Tratado de Clínica Médica* designa uma seção inteira para levar ao leitor os principais transtornos mentais, apresentando-lhe suas manifestações clínicas, critérios diagnósticos e condutas terapêuticas. Seus capítulos foram escritos por renomados especialistas na área da Psiquiatria nacional, com o objetivo de proporcionar ao médico clínico informações atualizadas e baseadas em evidências científicas.

Sendo assim, quanto mais consistente for a formação do médico clínico na área de saúde mental, mais benefícios seus pacientes terão. Foi com essa motivação que a presente seção de Psiquiatria do *Tratado de Clínica Médica* foi desenvolvida.

Quirino Cordeiro Jr.

Pneumologia

Depois do grande sucesso das duas primeiras edições do *Tratado de Clínica Médica*, era inevitável a elaboração de uma terceira edição. Como o conhecimento médico avança muito rapidamente, o intervalo de tempo entre as edições exigiria uma revisão em todas as áreas.

As doenças respiratórias permanecem sendo as principais causas de internações no sistema público de saúde no Brasil. Excetuando-se as causas relacionadas a gestação, parto e puerpério, as pneumonias ocupam o topo desse *ranking*, respondendo por perto de 800 mil internações no nosso país; a asma ocupa a terceira posição e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a quarta. Os custos relacionados a essas internações ultrapassam R$ 490 milhões/ano. Para se ter uma ideia comparativa, com internações por câncer, são gastos cerca de R$ 420 milhões/ano; por doença coronariana, R$ 380 milhões/ano; e, por diabetes, R$ 41 milhões/ano.

Estima-se que no Brasil existam, entre portadores de asma e DPOC, cerca de 21 milhões de pessoas. A DPOC está entre as doenças que mais matam: são cerca de 34 mil óbitos ao ano, praticamente o mesmo número de mortes provocado pelo diabetes. Ressalte-se que esses números da DPOC encontram-se em ascensão. Isso sem falar no tabagismo, relacionado a cerca de 80 mil óbitos/ano no Brasil e 600 mil internações por doenças a ele relacionadas.

As pneumonias levam ao óbito cerca de 30 mil pessoas ao ano no Brasil. Excetuando-se as causas externas, esses números posicionam essa enfermidade na quarta colocação entre as doenças com maior mortalidade no nosso país.

A tuberculose, outro importante tema de saúde pública na nossa área, possui incidência de cerca de 90 mil casos novos ao ano no Brasil. Apesar de seu diagnóstico ser relativamente fácil, barato e o tratamento ser eficaz e disponível gratuitamente na rede de saúde pública, a tuberculose ainda leva à morte aproximadamente 6 mil pessoas por ano, quase 16 por dia em nosso país!

Esses números servem para ilustrar a importância do estudo dos temas relacionados à área pneumológica por todos os médicos, independentemente de exercerem a especialidade, já que esses assuntos farão parte da rotina de todos. Nosso módulo aborda esses temas em linguagem prática e objetiva, procurando informar os clínicos com os conhecimentos mais atuais em cada área. Nesse intervalo entre as edições, revisamos minuciosamente todos os assuntos e fizemos vários acréscimos nos capítulos, atualizando os conhecimentos na área respiratória.

Nosso estudo parte de conceitos básicos sobre estrutura e fisiologia do aparelho respiratório e procedimentos diagnósticos de importância na área pneumológica, em especial as provas de função pulmonar. Segue com os temas que tratam das doenças obstrutivas pulmonares, iniciando com asma, passando por DPOC, bronquiectasias e fibrose cística, para se encerrar com o importante papel da reabilitação respiratória e da nutrição no tratamento dessas doenças. Na sequência, iniciamos a abordagem das infecções respiratórias com as pneumonias, o abscesso pulmonar, a tuberculose e as micoses pulmonares, com capítulo especial dedicado à paracoccidioidomicose, devido à sua importância em nosso meio. As doenças intersticiais, cujo conhecimento amplia-se a cada dia, vêm a seguir acompanhadas pelas doenças vasculares, neoplásicas, pleurais e do sono. O módulo se encerra com o capítulo sobre transplante de pulmão, tema a cada dia mais estudado e cujas indicações e controvérsias devem ser de conhecimento de todo clínico.

Longe da pretensão de esgotar todos os assuntos, nosso módulo pretende propiciar uma visão ampla e atual sobre os principais temas da área respiratória e, consequentemente, despertar o interesse do clínico para o estudo e aprofundamento dos seus conhecimentos em pneumologia.

Mauro Gomes, Reynaldo Quagliato Júnior

Doenças Renais e do Sistema Geniturinário

Nesta seção do *Tratado de Clínica Médica*, pretendemos propiciar aos leitores uma revisão e atualização sobre as principais doenças do aparelho gênito-urinário. Todos os capítulos foram revisados e modificados por seus conceituados autores, a fim de informar e instruir os nossos colegas de forma clara e atualizada. Assim, esperamos que os leitores desfrutem desta leitura e, sobretudo, possam praticar o exercício da medicina com segurança e conhecimento.

Luis Yu

Ginecologia e Saúde da Mulher

A mulher, durante sua evolução biológica, apresenta alterações contínuas que são de grande importância para o seu bem-estar.

A expectativa de vida da população aumentou nas últimas décadas, de tal sorte que o número de mulheres acima dos 60 anos é significativo. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2050, o número de mulheres com idade superior a 40 anos deverá igualar-se ao número de mulheres com idade inferior.

O ginecologista, como médico da mulher, exerce importante papel na atenção integral à sua saúde, desde a infância até a senilidade. Nas visitas preventivas periódicas, tem a oportunidade, por meio de anamnese minuciosa e exame físico e ginecológico completo, bem como pela propedêutica complementar, de fazer a prevenção e o diagnóstico das mais diversas doenças sistêmicas, além de orientá-la quando da necessidade de avaliação clínica especializada.

Os capítulos deste compêndio relacionados à ginecologia abordam aspectos relevantes de embriologia, anatomia e fisiologia do aparelho genital feminino, assim como da assistência à mulher nas diferentes fases da vida.

Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli

Oncologia

Dentre as especialidades médicas, a oncologia certamente foi a que mais evoluiu nos últimos anos. O aumento dos conhecimentos da base molecular do processo celular teve enorme impacto na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das neoplasias malignas.

Esta seção de Oncologia, dentro de um tratado de medicina interna, visa transmitir conhecimento de ordem prática e objetiva para que o médico possa se introduzir no campo da oncologia moderna.

O trabalho de cobrir e resumir toda a especialidade oncológica é uma tarefa árdua e quase impossível. Pedimos excusas se algum tópico ainda não foi abordado. Acreditamos que a aquisição de conhecimento dos fundamentos da prática oncológica pelos médicos poderá aumentar a possibilidade de cura e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Agradecemos o privilégio de termos sido convidados para coordenar esta seção de Oncologia e, principalmente, a todos os autores que se dedicaram a realizar este trabalho de revisão e colocar toda a experiência que possuem nesta área, enriquecendo a qualidade deste módulo.

René C. Gansl, Renata Arakelian

Endocrinologia

É com imensa satisfação que coordeno, mais uma vez, a seção de Endocrinologia e Metabolismo deste *Tratado* que já se consagrou – a meu ver – como o grande veículo de informações para todos que desejam ter à disposição o que temos de mais atual e abrangente em clínica médica.

Em relação à Endocrinologia e ao Metabolismo, repito – assim como o fiz na primeira edição – constituem duas especialidades cada vez mais independentes, o que não impede que sejam agrupadas numa mesma seção, como é de tradição no Brasil.

Nesta terceira edição, conservou-se a estrutura original de capítulos, pois é a que mais corresponde a uma visão abrangente e didática das especialidades.

Obviamente houve uma atualização cuidadosa em todos os temas. Agradeço imensamente aos autores, que se dedicaram e deram o melhor de si para divulgar o importante, o científico e o prático a fim de que nossos leitores continuem a ter um excelente manancial para consulta em nossa área.

Alfredo Halpern

Doenças do Sistema Imunológico

Desde a primeira edição deste livro, vimos progredir rapidamente o conhecimento sobre o sistema imunológico, impulsionando a descrição de novas doenças decorrentes de alterações deste sistema. A título de exemplo, até a primeira edição 150 imunodeficiências primárias haviam sido descritas e na segunda edição cerca de 200 já eram reconhecidas. A maior parte dessa captação diagnóstica ocorreu nos últimos anos, a partir do avanço do conhecimento clínico e de técnicas laboratoriais, com ênfase nas moleculares. Tal desenvolvimento tem permitido que, no mínimo, 15 doenças sejam reconhecidas a cada ano.

Não é demais lembrar que, mesmo antes do início da década de 1970, as doenças imunológicas já apresentavam uma importância bem instituída. Nessa época, destacavam-se as doenças autoimunes, de grande interesse para os clínicos e que, a cada dia, tinham seu diagnóstico aprimorado por meio de testes laboratoriais e sinais clínicos bem determinados. Foi quando, pela primeira vez, se ouviu falar, entre nós, de linfócitos T e B. Até então, tudo se passava como se o sistema imune só tivesse amparo na resposta humoral, mais especificamente nos anticorpos, e que alterações desse segmento resultavam em autoanticorpos, mediadores das doenças ditas reumatológicas. A dificuldade maior para os reumatologistas nesse período, e que se mantém ainda hoje, é o tratamento e a impossibilidade de se anteverem as crises agudas e, consequentemente, impedir seu estabelecimento.

Nesse mesmo período, as informações sobre os mecanismos associados às alergias começavam a apresentar bases mais aprimoradas, resultando em intervenções clínicas mais fundamentadas e substituindo tratamentos empíricos ainda hoje utilizados, pela distância que muitos subespecialistas mantêm dos fundamentos da imunologia básica e clínica no seu todo. O advento de drogas como os corticosteroides modificou a morbidade das crises de asma e, mais recentemente, o aprimoramento de seu uso por outras vias reduziu-lhes os efeitos colaterais. Entretanto, a cura ou o impedimento de crises ainda continuam a ser aguardados como ações do futuro.

Com o decorrer dos anos, também a imunologia dos transplantes mostrou grande progresso. Vale a pena lembrar que Boston e Paris contribuíram sobremaneira para o aprimoramento da área. O pioneirismo do primeiro transplante efetuado simultaneamente em Boston, pelo Professor Merrill da Universidade de Harvard, e na França, pelo Professor Hamburger da Universidade de Paris, atesta a qualidade das pesquisas nesses Serviços. Assim, desde o primeiro transplante realizado com sucesso, grandes conquistas científicas foram atingidas, principalmente quanto ao reconhecimento alogênico dos tecidos ou órgãos transplantados, dos tratamentos imunossupressores necessários à sua boa evolução e ao desenvolvimento de estudos experimentais sobre imunomodulação, que criaram grandes expectativas de uso na prática médica.

É importante ainda salientar que o aparecimento da AIDS, nos anos 1980, permitiu um grande avanço da imunologia clínica. Grande número de técnicas de laboratório que possibilitaram diagnóstico, monitoração clínica e o desenvolvimento de parâmetros capazes de estabelecer prognóstico pôde ser absorvido por outras subáreas, prestando assim uma enorme contribuição a esta especialidade. Nesse contexto, temos que admitir que nenhuma outra infecção ou doença, na história da medicina, obteve conhecimentos tão rapidamente. A implantação de técnicas de biologia molecular, a princípio para diagnóstico e, depois, para o entendimento dos mecanismos imunopatológicos envolvidos com um vírus que tem a peculiaridade de parasitar e destruir certamente a célula mais importante da resposta imunológica, foi um marco para a medicina. Todos esses conceitos facilitaram a descoberta dos mecanismos implicados ou responsáveis por outras doenças imunológicas, sejam elas autoimunes, sejam as imunodeficiências primárias.

Em 1984, os primeiros casos de AIDS começaram a ser diagnosticados em nosso meio e, desde então, os ambulatórios destinados ao seguimento clínico dos pacientes com a síndrome proliferaram, ficando a atenção aos doentes dividida entre imunologistas e infectologistas.

O comprometimento dessas especialidades com ensaios clínicos, com novas drogas e com a genotipagem viral, permitindo a avaliação da resistência viral às drogas, foi uma consequência esperada. Neste momento, além de desenvolver estudos em tais setores, ambos os grupos também iniciam pesquisas voltadas a vacinas, profiláticas ou terapêuticas.

É importante ressaltar que, embora a área de imunologia clínica tenha seu conhecimento bem solidificado sobre as doenças reumatológicas ou autoimunes, alérgicas, aos transplantes e à imunodeficiência adquirida/AIDS, ela é, entre nós, absolutamente carente quanto às imunodeficiências primárias. Portanto, é de absoluta relevância ressaltar a necessidade da leitura e divulgação deste segmento. Vale lembrar que o conhecimento de tais doenças é fundamental não só para os imunologistas, mas para outros especialistas como pediatras e infectologistas, o que

equivale a dizer que os imunologistas clínicos têm imensa responsabilidade pelo ensino da área. Sua divulgação e, portanto, a possibilidade de seu reconhecimento, evitará maior morbidade ou mortalidade dos pacientes, crianças ou adultos, portadores das doenças. Claramente, o desconhecimento clínico de tais entidades também impede que os pais dos doentes planejem a vida familiar, pois estamos nos referindo a doenças com caráter genético, capazes de se fazer presentes várias vezes na mesma família.

Toda a experiência obtida ao longo dos anos muito contribui para nossa visão de imunologista clínico. Com base nesta vivência, tentamos transmitir as informações adquiridas, que esperamos sejam úteis aos médicos, estudantes de medicina e a todos os profissionais da área da saúde que lerem este livro.

Alberto José da Silva Duarte

Doenças Infecciosas

A seção referente às doenças infecciosas e parasitárias foi elaborada por profissionais experientes, competentes, dispostos a cooperar da melhor maneira possível para propiciar atualizações, facilitar tarefas médico-assistenciais e fornecer subsídios a propósito da saúde pública.

A escolha dos tópicos teve como critério fundamental a atenção vinculada a assuntos atualmente prioritários no Brasil, sem deixar de incluir considerações acerca de enfermidades lamentavelmente tradicionais. Keyla Belízia Feldman Marzochi (Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro), Marcelo Simão Ferreira (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia) e Vicente Amato Neto (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) coordenaram o preparo desta parte do compêndio.

A utilidade desse tipo de programação ficou conformada pela aceitação da primeira edição. Ocorreram atualizações evidentemente necessárias; contudo, o contexto bem acolhido permaneceu idêntico.

Vicente Amato Neto, Keyla Belízia Feldman Marzochi, Marcelo Simão Ferreira

Geriatria

O incomparável aumento da expectativa média de vida observado nos países desenvolvidos durante o século 20 mostra-se igualmente impactante, porém mais acelerado, naqueles em desenvolvimento. Nas últimas décadas, já é maior o contingente de idosos que vivem em condições semelhantes às dos mais jovens e, em 2025, estima-se que o Brasil terá a sexta maior população de idosos do mundo, com cerca de 34 milhões de pessoas.

Essa evolução apenas poderá ser considerada uma conquista, porém, se criarmos condições favoráveis para que essa população de longevos tenha preservada sua autonomia e independência.

Esse aumento do período de vida sem doenças ou com o controle adequado das multimorbidades é condição fundamental para a ampliação da longevidade funcional. Diante dessa nova expectativa, os profissionais de saúde têm novos desafios a serem superados: preservar a saúde, prevenir as complicações e minimizar as limitações motoras e cognitivas de uma população cada vez mais idosa. Para tal, o passo fundamental é o conhecimento específico de todas as particularidades que envolvem essa faixa etária, desde as peculiaridades sociodemográficas até as particularidades terapêuticas, passando pelas especificidades das avaliações multifuncionais e das interações entre as diferentes enfermidades e as condições de polifarmácia.

Esta seção de Geriatria foi preparada, portanto, com o objetivo de responder às perguntas originais de quem está se iniciando no assunto e/ou daqueles que, há muito, já se ocupam das atividades assistenciais ao idoso.

Evidentemente não se pretende esgotar os temas, mesmo porque isso seria impossível no espaço disponível, mas sim oferecer o que de essencial precisa ser conhecido para a orientação adequada daquele que se depara com o universo desafiador da geriatria e da gerontologia.

Não considero excessiva a expectativa de que seja um conteúdo capaz de interessar a todos os profissionais da saúde, independentemente da área em que escolheram atuar – desde o pediatra, cujos clientes são cuidados por suas avós ou bisavós, ao radiologista, atento às peculiaridades do idoso que deverá ser preparado para um exame com contrastes nefrotóxicos.

Espero, sinceramente, que nossos leitores tenham tantos benefícios e satisfação ao lerem a seção de Geriatria da

terceira edição do *Tratado de Clínica Médica* quanto este grupo de autores teve ao escrevê-la.

Wilson Jacob Filho

Terapia Intensiva

Este conjunto de tópicos que compõem a seção de Terapia Intensiva do *Tratado de Clínica Médica*, nesta terceira edição, foi revisto e atualizado. Abordam-se assuntos relevantes, frequentemente levantados no atendimento e tratamento dos doentes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Apresentam-se e discutem-se temas atuais de um dos setores mais importantes do atendimento de doentes graves, com doenças e problemas extremamente complexos que colocam em risco a vida.

O doente que necessita de tratamento em UTI geralmente se apresenta com doença grave e com disfunções orgânicas significativas e múltiplas, requerendo tratamento diferenciado que abrange não só a utilização de medicamentos, mas também o emprego de equipamentos sofisticados e, muitas vezes, de procedimentos invasivos.

Rotineiramente, o tratamento instituído em UTI deve ser rápido e agressivo. O tratamento de problemas como a insuficiência respiratória e o choque exige o emprego de medicamentos e substâncias que podem modificar rapidamente as condições do paciente. Em muitas circunstâncias, é necessário sedar e paralisar o doente, a fim de se instituir a terapêutica mais adequada. Observa-se que, com o desenvolvimento do conhecimento e da tecnologia, o atendimento em UTI requer equipe multiprofissional, que deve atuar de forma coesa e harmônica.

Um aspecto peculiar é que o doente internado na UTI fica separado do seu ambiente normal, bem como de seus familiares e amigos. O trabalho dos profissionais da saúde na UTI é estruturado em turnos de 12h, em que todos os profissionais se revezam para oferecer ao paciente o melhor atendimento possível. A intensidade desse trabalho e a dedicação continuada dos profissionais fazem com que os doentes percam a noção do tempo, não identificando mais os dias da semana, tampouco o dia ou a noite.

Por todos esses aspectos particulares dos doentes graves, e da UTI, é que essa seção recebeu tratamento especial nesta terceira edição deste *Tratado de Clínica Médica*.

Renato Sérgio Poggetti

Dermatologia

A inserção de vários capítulos referentes às doenças dermatológicas neste *Tratado* constitui-se de suma importância, pois este é um livro direcionado não somente aos clínicos gerais e médicos de família, mas também ao especialista em qualquer área médica, pois constantemente é necessário consultar as outras especialidades para tirar dúvidas ou buscar orientação acerca das ocorrências que surgem em nossa rotina de trabalho.

A divulgação dessa seleção de dermatoses é importante, em particular, para dar ênfase à importância da dermatologia, principalmente no atual momento, quando assistimos a um progressivo desinteresse em relação às doenças em prol unicamente dos atos dirigidos à estética.

Deve-se ressaltar que o privilégio do médico dermatologista é poder visualizar todo o manto cutâneo, podendo proporcionar a identificação de doenças relacionadas aos órgãos internos, interferências psicoemocionais e hábitos de vida.

José Alexandre de Souza Sittart, Mário Cézar Pires

Oftalmologia

A maior longevidade observada em todos os países, inclusive o Brasil, aumentou muito a demanda proporcional das queixas oftalmológicas na população. Em todas as regiões e países, o predomínio crescente de indivíduos mais idosos faz com que as clínicas oftalmológicas estejam sobrecarregadas.

As doenças oftalmológicas apresentam maior incidência na infância e após a quinta década de vida, mas mesmo

entre essas duas faixas etárias têm frequência alta, necessitando, muitas vezes, de diagnóstico precoce para intervenção apropriada e oportuna.

Nos pacientes mais idosos, a visão é fundamental não somente para permitir mobilidade adequada, mas em especial comunicação visual e independência.

O médico não oftalmologista, no nível primário ou secundário, pode suspeitar de grande parte das doenças oftalmológicas, desde que as informações estejam disponíveis.

Nesta seção, os autores dão ênfase justamente às doenças oftalmológicas mais frequentes, apresentando, ao lado das considerações anatômicas e fisiopatológicas, principalmente os métodos diagnósticos e de tratamento.

As doenças são mostradas por localização anatômica, etiopatogenia, da maneira como são referidas pelos pacientes e pelos médicos, facilitando a consulta e análise.

Rubens Belfort Jr., Wallace Chamon, Paulo Schor

Ortopedia

É com imenso prazer que aqui registramos a terceira edição desta grande obra, que se tornou um ícone e se faz necessária nas prateleiras de qualquer biblioteca como livro de consulta em medicina. Coordenada pelo Professor Antonio Carlos Lopes, ela traz os melhores especialistas de cada área, que, de forma didática, tornam a leitura facilmente inteligível.

A medicina torna-se cada vez mais complexa e esta obra nos permite consultar as mais diversas especialidades em nível de excelência. A oportunidade dada à ortopedia brasileira para participar deste livro é ímpar, pois leva ao médico atuante nos mais distantes locais deste país o conhecimento básico para que possa tomar suas condutas para a melhor prática médica.

Agradecemos uma vez mais ao convite para prefaciar a terceira edição, desejando mais sucesso a todos que colaboraram para o sucesso desta obra.

Moisés Cohen, Rames Mattar Junior

Otorrinolaringologia

Esta nova edição do *Tratado de Clínica Médica* sai amparada pelo imenso êxito alcançado pelas edições anteriores; prova disso é o exíguo prazo que as separou.

Agradeço muito ao editor, o Professor Doutor Antonio Carlos Lopes, e ao Grupo GEN | Roca, pela confiança renovada ao nosso grupo no convite que me fizeram para novamente coordenar o seção de Otorrinolaringologia.

Os autores e coautores de cada capítulo foram escolhidos pela capacidade reconhecida em cada assunto. Os temas foram selecionados e elaborados visando às necessidades do público-alvo, que são os médicos e estudantes de medicina que possuem afinidade com a clínica médica.

Parabéns ao Professor Doutor Antonio Carlos Lopes, ao Grupo GEN | Roca e a todos os autores e demais profissionais que contribuíram para a realização da terceira edição deste incomparável *Tratado*, que se tornou um marco da literatura médica brasileira.

Carlos Alberto Herrerias de Campos

Medicina Molecular

As descobertas recentes em biologia molecular são impressionantes. Sequenciamento de genomas, aparecimento da proteômica, desenvolvimento de nanotecnologia, entre outros avanços, estão mudando a face da medicina.

O termo medicina molecular pode ser utilizado para descrever o papel que o conhecimento do DNA está tendo na prática médica. Até recentemente, esse assunto não ultrapassava as portas dos laboratórios de pesquisa. Hoje, está presente no dia a dia do médico. Dentre os tópicos que a medicina molecular abarca, citam-se os testes

genéticos, que têm um alcance inédito em inovação diagnóstica, na prevenção de doenças, com inúmeras aplicações, como na microbiologia, na análise forense, etc.; o desenvolvimento de fármacos recombinantes, que são utilizados na prática diária; e a medicina individualizada.

Foram abordados três assuntos, todos revolucionando ou podendo revolucionar o conhecimento médico a curto ou médio prazo: terapia baseada no gene, terapia baseada em células e farmacogenética.

Sérgio Paulo Bydlowski

Valores de Referência em Análises Clínicas

Testes diagnósticos têm como finalidade estabelecer, confirmar ou complementar um diagnóstico clínico; além disso, por meio dos exames laboratoriais é possível definir prognósticos ou avaliar fatores de risco evolutivos.

O vertiginoso aumento do conhecimento médico tem resultado na disponibilidade de um grande número de testes diagnósticos. Apesar disto, a história clínica e o exame físico continuam sendo, em geral, os procedimentos que fornecem os dados mais valiosos em relação ao diagnóstico. Na maior parte das vezes, entretanto, a complementação da hipótese clínica com testes diagnósticos é mandatória.

Se por um lado a sofisticação tecnológica proporciona melhores testes diagnósticos, por outro acarreta acréscimo de custos, o que torna a escolha do melhor teste e sua correta interpretação um assunto importante na prática clínica.

A seção de Valores de Referência em Análises Clínicas tem a finalidade de fornecer ao clínico uma base de consulta rápida aos principais testes laboratoriais, sua metodologia e os valores de referência propostos.

Kaline Medeiros Costa Pereira

Sumário

Seção 1 | Clínica Médica | Passado, Presente e Futuro

Capítulo 1 | Passado, Presente e Futuro
Capítulo 2 | Erro Médico na Modernidade

Seção 2 | Pesquisa Clínica

Capítulo 3 | Abordagem Pedagógica da Pesquisa Clínica
Capítulo 4 | Métodos Qualitativos na Pesquisa Clínica
Capítulo 5 | Métodos Quantitativos na Pesquisa Clínica
Capítulo 6 | Epidemiologia | Introdução ao Método
Capítulo 7 | Medicina com Base em Evidências
Capítulo 8 | Bancos de Tecidos
Capítulo 9 | Biobancos
Capítulo 10 | Biobanco de DNA
Capítulo 11 | Organização de Sorotecas
Capítulo 12 | Desenvolvimento Clínico de Fármacos
Capítulo 13 | Ensaios Clínicos na Pesquisa de Biológicos/Biotecnológicos
Capítulo 14 | Organização dos Registros Hospitalares
Capítulo 15 | Execução da Pesquisa Clínica
Capítulo 16 | Bioética na Pesquisa Clínica
Capítulo 17 | Regulamentação da Pesquisa em Seres Humanos
Capítulo 18 | Divulgação de Trabalhos Científicos

Seção 3 | Saúde no Trabalho e Meio Ambiente

Capítulo 19 | Introdução
Capítulo 20 | Instituições da Área de Saúde no Trabalho | Meio Ambiente e suas Relações com os Clínicos
Capítulo 21 | Ética Médica e Bioé tica na Saúde, no Trabalho e no Meio Ambiente
Capítulo 22 | Promoção da Saúde dos Trabalhadores
Capítulo 23 | O Clínico e as Intoxicações Ocupacionais e Ambientais
Capítulo 24 | Câncer Relacionado com o Trabalho
Capítulo 25 | Biomarcadores Moleculares
Capítulo 26 | Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho
Capítulo 27 | Doenças Ocupacionais Respiratórias
Capítulo 28 | Saúde Mental e Trabalho
Capítulo 29 | Doenças Otorrinolaringológicas Relacionadas com o Trabalho
Capítulo 30 | Dermatoses Ocupacionais
Capítulo 31 | Saúde dos Trabalhadores no Meio Rural
Capítulo 32 | Contaminação de Água e Solo | Radiações Ionizantes e Não Ionizantes
Capítulo 33 | Poluição do Ar e Saúde

Seção 4 | Doenças Cardiovasculares

Capítulo 34 | Fisiologia Cardiovascular
Capítulo 35 | Interpretação dos Sinais e Sintomas
Capítulo 36 | Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil
Capítulo 37 | Eletrocardiografia
Capítulo 38 | Princípios de Eletrofisiologia e Estudo Eletrofisiológico
Capítulo 39 | Importância da Ecodopplercardiografia
Capítulo 40 | Medicina Nuclear
Capítulo 41 | Ressonância Magnética Cardiovascular e Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores
Capítulo 42 | Cateterismo Cardíaco
Capítulo 43 | Função Miocárdica Normal e Anormal
Capítulo 44 | Insuficiência Cardíaca
Capítulo 45 | Arritmias Cardíacas
Capítulo 46 | Cardiopatias Congênitas no Adulto
Capítulo 47 | Hipertensão Pulmonar
Capítulo 48 | Doença Reumática
Capítulo 49 | Cardiopatias Valvares
Capítulo 50 | Cardiopatias e Miocardites
Capítulo 51 | Pericardiopatias
Capítulo 52 | Trauma Cardíaco
Capítulo 53 | Disfunção Endotelial e Aterosclerose
Capítulo 54 | Prevenção e Tratamento da Doença Aterosclerótica
Capítulo 55 | Síndromes Coronarianas Agudas
Capítulo 56 | Cardiopatia Isquêmica Crônica
Capítulo 57 | Hipertensão Arterial
Capítulo 58 | Cirurgia do Aneurisma e da Dissecção da Aorta Torácica
Capítulo 59 | Doenças Vasculares das Extremidades | Arterial, Venosa e Linfática
Capítulo 60 | Impacto dos Polimorfismos Genéticos nas Doenças Cardiovasculares
Capítulo 61 | Terapia Gênica e Celular na Doença Cardiovascular
Capítulo 62 | Tumores do Coração

Seção 5 | Doenças Gastrintestinais

Capítulo 63 | Síndromes Digestivas
Capítulo 64 | Métodos de Estudo em Gastrenterologia
Capítulo 65 | Esôfago
Capítulo 66 | Estômago
Capítulo 67 | Intestinos Delgado e Grosso | Anatomia e Fisiologia
Capítulo 68 | Pâncreas
Capítulo 69 | Distúrbios Funcionais

Seção 6 | Doenças do Fígado, da Vesícula e dos Ductos Biliares

Capítulo 70 | Abordagem ao Paciente com Doença Hepática
Capítulo 71 | Exames em Hepatologia
Capítulo 72 | Diagnóstico Diferencial das Icterícias
Capítulo 73 | Hepatites Virais Agudas e Crônicas
Capítulo 74 | Insuficiência Hepática Aguda Grave
Capítulo 75 | Doenças de Etiologia Autoimune

Capítulo 76 | Hipertensão Portal e Suas Complicações
Capítulo 77 | Tumores Hepáticos
Capítulo 78 | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Esteato-hepatite Não Alcoólica
Capítulo 79 | Esquistossomose Mansônica
Capítulo 80 | Colangiografia e Drenagem Biliar Trans-hepática Percutânea
Capítulo 81 | Angiografia Hepática | Diagnóstica e Terapêutica
Capítulo 82 | Elastografia Hepática Transitória

Seção 7 | Reumatologia

Capítulo 83 | Abordagem do Doente Reumático
Capítulo 84 | Inflamação e Reparação Tecidual
Capítulo 85 | Artrite Reumatoide
Capítulo 86 | Lúpus Eritematoso Sistêmico
Capítulo 87 | Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio
Capítulo 88 | Esclerose Sistêmica
Capítulo 89 | Síndrome de Sjögren
Capítulo 90 | Miopatias Inflamatórias Idiopáticas
Capítulo 91 | Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Capítulo 92 | Síndrome de Behçet
Capítulo 93 | Síndromes Vasculíticas
Capítulo 94 | Artrite Reativa
Capítulo 95 | Espondiloartropatias
Capítulo 96 | Artrite Infecciosa
Capítulo 97 | Osteoartropatia Hansênica
Capítulo 98 | Doença de Lyme-Símile no Brasil
Capítulo 99 | Febre Reumática
Capítulo 100 | Amiloidose
Capítulo 101 | Sarcoidose
Capítulo 102 | Doenças Hematológicas com Repercussão Reumatológica
Capítulo 103 | Doenças Endocrinológicas com Repercussão Reumatológica
Capítulo 104 | Artropatias Induzidas por Cristais
Capítulo 105 | Osteoartrite
Capítulo 106 | Síndromes Cervicais
Capítulo 107 | Síndromes Lombares
Capítulo 108 | Reumatismo de Partes Moles
Capítulo 109 | Fibromialgia
Capítulo 110 | Síndrome Dolorosa Miofascial
Capítulo 111 | Osteoporose
Capítulo 112 | Doença de Paget
Capítulo 113 | Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho
Capítulo 114 | Prescrição de Exercícios em Doenças Reumatológicas
Capítulo 115 | Doenças Reumatológicas com Alterações Diversas
Capítulo 116 | Terapêutica Farmacológica
Capítulo 117 | Papel da Medicina Física no Tratamento Reumatológico
Capítulo 118 | Papel do Repouso, Posicionamento e Exercício no Tratamento da Dor de Origem Osteoar ticular
Capítulo 119 | Indicações Cirúrgicas em Doenças Reumatológicas
Capítulo 120 | Análise Laboratorial em Reumatologia

Seção 8 | Princípios de Genética Humana

Capítulo 121 | Princípios de Genética Humana e Médica
Capítulo 122 | Aconselhamento Genético e Cálculo de Riscos

Seção 9 | Farmacologia

Capítulo 123 | Noções Básicas de Farmacologia
Capítulo 124 | Biodisponibilidade e Farmacocinética
Capítulo 125 | Farmacodinâmica
Capítulo 126 | Farmacoimunologia | Agentes Inibidores do Fator de Necrose Tumoral Alfa
Capítulo 127 | Ensaios Farmacológicos Pré-clínicos
Capítulo 128 | Farmacologia Clínica
Capítulo 129 | Interações Medicamentosas
Capítulo 130 | Farmacoeconomia

Seção 10 | Hematologia

Capítulo 131 | Eritropoese | Mecanismo de Produção e Distribuição da Hemácia
Capítulo 132 | Aspectos Atuais do Metabolismo do Ferro
Capítulo 133 | Anemias Megaloblásticas
Capítulo 134 | Anemia de Doença Crônica
Capítulo 135 | Defeitos Hereditários das Hemoglobinas
Capítulo 136 | Hemoglobinopatias | Metemoglobinas e Hemoglobinas Instáveis
Capítulo 137 | Defeitos Hereditários da Membrana e do Metabolismo da Hemácia
Capítulo 138 | Anemias Hemolíticas Autoimunes
Capítulo 139 | Diagnóstico Diferencial entre Anemias
Capítulo 140 | Fisiologia da Hemostasia
Capítulo 141 | Distúrbios dos Vasos e das Plaquetas
Capítulo 142 | Hemofilias
Capítulo 143 | Inibidores da Coagulação
Capítulo 144 | Fibrinólise
Capítulo 145 | Coagulação Intravascular Disseminada
Capítulo 146 | Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica
Capítulo 147 | Distúrbios Tromboembólicos
Capítulo 148 | Leucemia Mieloide Aguda
Capítulo 149 | Síndromes Mielodisplásicas
Capítulo 150 | Leucemia Mieloide Crônica | Variantes
Capítulo 151 | Policitemia Vera
Capítulo 152 | Mielofibrose Primária | Metaplasia Mieloide Agnogênica
Capítulo 153 | Trombocitemia Essencial
Capítulo 154 | Leucemia Linfoblástica Aguda
Capítulo 155 | Leucemia Linfocítica Crônica
Capítulo 156 | Tricoleucemia
Capítulo 157 | Linfoma de Hodgkin
Capítulo 158 | Linfomas Não Hodgkin
Capítulo 159 | Mieloma Múltiplo
Capítulo 160 | Outras Doenças Associadas à Paraproteinemia
Capítulo 161 | Doenças Linfoproliferativas Associadas ao HIV e ao Vírus Linfotrópico para Células T Humanas Tipo 1
Capítulo 162 | Transplante Alogênico de Medula Óssea

Capítulo 163 | Transplante Autólogo de Célula-tronco Hematopoética em Doenças Onco-hematológicas
Capítulo 164 | Uso de Fatores Estimuladores Hematopoéticos em Onco-hematologia
Capítulo 165 | Infecções em Pacientes com Neoplasias Hematológicas
Capítulo 166 | Medicina Nuclear em Doenças Onco-hematológicas
Capítulo 167 | Aspectos Transfusionais das Doenças Onco-hematológicas

Seção 11 | Neurologia

Capítulo 168 | Alteração do Estado de Consciência
Capítulo 169 | Cefaleias
Capítulo 170 | Crises Epilépticas e Epilepsias
Capítulo 171 | Acidente Vascular Cerebral
Capítulo 172 | Hemorragia Subaracnóidea Espontânea
Capítulo 173 | Demências Primárias e Doença de Alzheimer
Capítulo 174 | Parkinsonismo e Doença de Parkinson
Capítulo 175 | Distonias
Capítulo 176 | Traumatismo Craniano
Capítulo 177 | Compressões Radiculomedulares
Capítulo 178 | Tumores Primários e Metastáticos do Sistema Nervoso
Capítulo 179 | Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes
Capítulo 180 | Meningites Bacterianas Agudas
Capítulo 181 | Meningites, Encefalites Virais e Retroviroses HIV-I e HTLV-I/II
Capítulo 182 | Parasitoses e Sistema Nervoso Central
Capítulo 183 | Urgências Neurológicas
Capítulo 184 | Exames Complementares em Neurologia
Capítulo 185 | Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Periférico
Capítulo 186 | Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Central
Capítulo 187 | Disautonomias na Prática Clínica

Seção 12 | Psiquiatria

Capítulo 188 | Introdução
Capítulo 189 | Transtornos Depressivos
Capítulo 190 | Transtornos de Ansiedade
Capítulo 191 | Transtornos Relacionados com o Consumo de Álcool e Outras Substâncias
Capítulo 192 | Tratamento do Tabagismo
Capítulo 193 | Sintomas Físicos sem Explicação Médica, Transtornos Somatoformes e Síndromes Funcionais
Capítulo 194 | Transtornos Psicóticos
Capítulo 195 | Transtornos do Sono
Capítulo 196 | Transtornos de Personalidade
Capítulo 197 | Transtornos da Sexualidade
Capítulo 198 | Suicídio
Capítulo 199 | Psicoses e Consumo de Álcool e Outras Drogas

Seção 13 | Pneumologia

Capítulo 200 | Função e Estrutura do Sistema Respiratório
Capítulo 201 | Procedimentos Diagnósticos
Capítulo 202 | Testes de Função Pulmonar
Capítulo 203 | Asma Brônquica

Capítulo 204 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Capítulo 205 | Bronquiectasias
Capítulo 206 | Fibrose Cística
Capítulo 207 | Reabilitação Pulmonar
Capítulo 208 | Nutrição nas Pneumopatias
Capítulo 209 | Pneumonia Comunitária
Capítulo 210 | Pneumonia Adquirida no Hospital
Capítulo 211 | Abscesso Pulmonar
Capítulo 212 | Tuberculose
Capítulo 213 | Pneumonias Fúngicas
Capítulo 214 | Paracoccidioidomicose
Capítulo 215 | Doenças Pulmonares Intersticiais Difusas
Capítulo 216 | Pneumonite de Hipersensibilidade
Capítulo 217 | Sarcoidose
Capítulo 218 | Danos Físicos, Químicos e Aspirativos nos Pulmões
Capítulo 219 | Tromboembolia Pulmonar Aguda
Capítulo 220 | Hipertensão Pulmonar
Capítulo 221 | Doenças do Mediastino, do Diafragma e da Pleura
Capítulo 222 | Distúrbios Respiratórios Relacionados com o Sono
Capítulo 223 | Transplante Pulmonar

Seção 14 | Doenças Renais e do Sistema Geniturinário

Capítulo 224 | Fisiologia e Fisiopatologia Básicas da Filtração Glomerular e da Proteinúria
Capítulo 225 | Avaliação Clinicolaboratorial do Paciente com Doença Renal
Capítulo 226 | Distúrbios do Metabolismo de Água e Sódio
Capítulo 227 | Distúrbios do Potássio
Capítulo 228 | Equilíbrio Ácido-base
Capítulo 229 | Insuficiência Renal Aguda
Capítulo 230 | Doença Renal Crônica
Capítulo 231 | Tratamento de Substituição da Insuficiência Renal Crônica
Capítulo 232 | Glomerulopatias Primárias
Capítulo 233 | Envolvimento Renal em Doenças Sistêmicas
Capítulo 234 | Diabetes Melito e o Rim
Capítulo 235 | Nefropatias Tubulointersticiais e Tóxicas
Capítulo 236 | Distúrbios Tubulares Renais
Capítulo 237 | Doença Renal Policística Autossômica Dominante
Capítulo 238 | Litíase Renal
Capítulo 239 | Infecção do Trato Urinário
Capítulo 240 | Distúrbios Vasculares do Rim | Doença Renovascular
Capítulo 241 | Anomalias do Trato Urinário
Capítulo 242 | Tumores do Rim, do Ureter e da Bexiga
Capítulo 243 | Doenças da Próstata
Capítulo 244 | Alterações da Função Sexual e da Reprodução Humana
Capítulo 245 | Incontinência Urinária
Capítulo 246 | Manifestações Clínicas do Trato Urinário Inferior

Seção 15 | Ginecologia e Saúde da Mulher

Capítulo 247 | Noções Básicas de Embriologia, Anatomia e Fisiologia do Sistema Genital Feminino
Capítulo 248 | Assistência Integral à Saúde da Mulher

Capítulo 249 | Aspectos Relevantes do Ciclo Menstrual na Fase Reprodutora
Capítulo 250 | Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência
Capítulo 251 | Síndrome Pré-menstrual
Capítulo 252 | Traumas Genitais
Capítulo 253 | Assistência à Mulher na Idade Reprodutora
Capítulo 254 | Assistência à Mulher no Climatério e na Senilidade
Capítulo 255 | Assistência à Mulher Portadora de Neoplasias Malignas das Mamas
Capítulo 256 | Ecografia Bi/Tridimensional Integrada na Identificação de Doenças Pélvicas

Seção 16 | Oncologia

Parte 1 | Câncer Cutâneo

Capítulo 257 | Câncer Cutâneo | Considerações
Capítulo 258 | Prevenção do Câncer de Pele | Tratamento das Queratoses Actínicas
Capítulo 259 | Carcinoma Basocelular
Capítulo 260 | Carcinoma Espinocelular
Capítulo 261 | Melanoma Cutâneo

Parte 2 | Cabeça e Pescoço

Capítulo 262 | Introdução à Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Capítulo 263 | Doenças Cirúrgicas da Glândula Tireoide
Capítulo 264 | Câncer Oral

Parte 3 | Pneumologia

Capítulo 265 | Câncer de Pulmão

Parte 4 | Aparelho Digestório

Capítulo 266 | Câncer de Esôfago
Capítulo 267 | Câncer Gástrico
Capítulo 268 | Câncer Hepático
Capítulo 269 | Câncer de Pâncreas
Capítulo 270 | Câncer Colorretal
Capítulo 271 | Câncer de Canal Anal

Parte 5 | Câncer Ginecológico

Capítulo 272 | Carcinogênese
Capítulo 273 | Câncer de Mama
Capítulo 274 | Câncer do Colo Uterino
Capítulo 275 | Câncer do Endométrio
Capítulo 276 | Câncer do Ovário
Capítulo 277 | Câncer da Vulva
Capítulo 278 | Doença Trofoblástica Gestacional

Parte 6 | Aparelho Urinário

Capítulo 279 | Câncer de Rim
Capítulo 280 | Câncer de Bexiga
Capítulo 281 | Câncer de Próstata
Capítulo 282 | Câncer de Testículo

Parte 7 | Tumores Ósseos

Capítulo 283 | Lesões Ósseas Tumorais e Pseudotumorais

Parte 8 | Sarcomas de Partes Moles

Capítulo 284 | Sarcomas de Partes Moles

Parte 9 | Quimioterapia

Capítulo 285 | Oncologia Geral
Capítulo 286 | Bases da Quimioterapia
Capítulo 287 | Emergências Oncológicas em Unidade de Terapia Intensiva

Parte 10 | Radioterapia

Capítulo 288 | Radioterapia | Considerações
Capítulo 289 | Tomografia por Emissão de Pósitrons
Capítulo 290 | Cuidados Paliativos

Seção 17 | Endocrinologia

Capítulo 291 | Hipotálamo e Hipófise
Capítulo 292 | Tireoide
Capítulo 293 | Córtex Adrenal
Capítulo 294 | Anomalias do Desenvolvimento Sexual
Capítulo 295 | Doenças Osteometabólicas
Capítulo 296 | Doenças do Metabolismo Mineral
Capítulo 297 | Crescimento Normal e Baixa Estatura
Capítulo 298 | Feocromocitoma e Paragangliomas
Capítulo 299 | Climatério e Menopausa
Capítulo 300 | Andropausa
Capítulo 301 | Neoplasias Endócrinas Múltiplas
Capítulo 302 | Doenças Poliglandulares Autoimunes
Capítulo 303 | Obesidade
Capítulo 304 | Diabetes Melito
Capítulo 305 | Dislipidemias

Seção 18 | Doenças do Sistema Imunológico

Capítulo 306 | Mecanismos Envolvidos na Resposta Imunológica
Capítulo 307 | Complexo Principal de Histocompatibilidade
Capítulo 308 | Laboratório nas Doenças Imunológicas
Capítulo 309 | Imunodeficiências Primárias
Capítulo 310 | Imunodeficiência Adquirida
Capítulo 311 | Doenças Alérgicas
Capítulo 312 | Doenças Imunológicas do Sistema Digestivo
Capítulo 313 | Imunossenescência
Capítulo 314 | Suscetibilidade a Doenças e o Complexo Principal de Histocompatibilidade
Capítulo 315 | Transplantes de Órgãos

Seção 19 | Doenças Infecciosas

Capítulo 316 | Infecção por Hospedeiro Imunocomprometido
Capítulo 317 | Varíola
Capítulo 318 | Sarampo
Capítulo 319 | Caxumba
Capítulo 320 | Rubéola
Capítulo 321 | Exantema Súbito
Capítulo 322 | Eritema Infeccioso
Capítulo 323 | Doença de Kawasaki
Capítulo 324 | Varicela e Herpes-zóster

Capítulo 325 | Infecção Respiratória Aguda por Vírus
Capítulo 326 | Febre Amarela
Capítulo 327 | Dengue
Capítulo 328 | Hepatites por Vírus
Capítulo 329 | Mononucleose Infecciosa
Capítulo 330 | Infecção por Citomegalovírus
Capítulo 331 | Infecção por Papilomavírus Humano
Capítulo 332 | Infecção por Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipos I e II
Capítulo 333 | Raiva Humana
Capítulo 334 | Infecção por Mycoplasma e Chlamydia
Capítulo 335 | Infecção por Moraxella
Capítulo 336 | Listeriose
Capítulo 337 | Infecção por Riquétsias
Capítulo 338 | Leptospirose
Capítulo 339 | Difteria
Capítulo 340 | Coqueluche
Capítulo 341 | Tétano
Capítulo 342 | Brucelose
Capítulo 343 | Cólera
Capítulo 344 | Salmonelose
Capítulo 345 | Shigelose
Capítulo 346 | Infecção por Estreptococo
Capítulo 347 | Infecção por Estafilococos CIM
Capítulo 348 | Infecção por Meningococos
Capítulo 349 | Streptococcus pneumoniae
Capítulo 350 | Infecção por Haemophilus
Capítulo 351 | Infecção por Pseudomonas Aeruginosa
Capítulo 352 | Endocardite Infecciosa
Capítulo 353 | Sepse e Choque Séptico
Capítulo 354 | Infecção por Legionella
Capítulo 355 | Peste
Capítulo 356 | Infecção por Helicobacter pylori
Capítulo 357 | Botulismo
Capítulo 358 | Diarreia Aguda Infecciosa na Criança
Capítulo 359 | Osteomielite
Capítulo 360 | Paracoccidioidomicose
Capítulo 361 | Aspergilose
Capítulo 362 | Histoplasmose
Capítulo 363 | Criptococose
Capítulo 364 | Candidíases
Capítulo 365 | Actinomicose e Nocardiose
Capítulo 366 | Zigomicose
Capítulo 367 | Infecção por Amebas de Vida Livre
Capítulo 368 | Filarioses
Capítulo 369 | Leishmaniose Tegumentar Americana
Capítulo 370 | Leishmaniose Visceral
Capítulo 371 | Malária
Capítulo 372 | Doença de Chagas
Capítulo 373 | Toxoplasmose

Capítulo 374 | Toxocaríase Humana
Capítulo 375 | Pneumocistose
Capítulo 376 | Esquistossomose Mansônica
Capítulo 377 | Parasitoses Intestinais
Capítulo 378 | Parasitoses Intestinais na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Capítulo 379 | Imunizações
Capítulo 380 | Imunizações Passivas nas Doenças Infecciosas
Capítulo 381 | Febre de Origem Indeterminada
Capítulo 382 | Infecção Hospitalar Relacionada com Assistência em Saúde
Capítulo 383 | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)
Capítulo 384 | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida | Desafio ao Conhecimento, ao Ensino e à Prática Médica

Seção 20 | Geriatria

Capítulo 385 | Geriatria no Século 21
Capítulo 386 | Processo Natural de Envelhecimento
Capítulo 387 | Avaliação Multidimensional do Idoso
Capítulo 388 | Promoção da Saúde do Idoso
Capítulo 389 | Nutrição do Idoso
Capítulo 390 | Atividade Física e Envelhecimento
Capítulo 391 | Envelhecimento e Qualidade de Vida
Capítulo 392 | Particularidades das Principais Alterações Geriátricas
Capítulo 393 | Evolução da Geriatria | Aspectos Históricos e Éticos
Capítulo 394 | Particularidades Geriátricas do Tratamento
Capítulo 395 | Idoso Frágil
Capítulo 396 | Senescência e Longevidade Humanas sob a Ótica Evolutiva

Seção 21 | Terapia Intensiva

Capítulo 397 | Índices Prognósticos em Unidades de Terapia Intensiva
Capítulo 398 | Diagnóstico da Dor Abdominal em Urgência
Capítulo 399 | Reanimação Cardiopulmonar
Capítulo 400 | Analgesia e Sedação do Paciente Crítico
Capítulo 401 | Análise dos Gases Sanguíneos Arteriais e Distúrbios Metabólicos
Capítulo 402 | Tromboembolismo Pulmonar
Capítulo 403 | Coagulopatia no Paciente em Estado Grave
Capítulo 404 | Sangue, Componentes e Substitutos
Capítulo 405 | O Paciente Oncológico na Unidade de Terapia Intensiva | Indicações de Internação, Prognóstico e Definição Terapêutica
Capítulo 406 | Cuidados com o Potencial Doador de Órgãos na Unidade de Terapia Intensiva
Capítulo 407 | Equilíbrio Acidobásico
Capítulo 408 | Rabdomiólise
Capítulo 409 | Controle Glicêmico do Paciente Grave
Capítulo 410 | Fisiopatologia do Choque
Capítulo 411 | Monitoramento Hemodinâmico
Capítulo 412 | Choque Cardiogênico
Capítulo 413 | Choque Neurogênico
Capítulo 414 | Choque Hipovolêmico
Capítulo 415 | Fármacos Vasoativos
Capítulo 416 | Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas

Capítulo 417 | Síndromes Coronarianas Agudas com Supradesnível do Segmento ST
Capítulo 418 | Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível do Segmento ST
Capítulo 419 | Edema Agudo de Pulmão
Capítulo 420 | Arritmia Cardíaca de Alto Risco
Capítulo 421 | Insuficiência Cardíaca Refratária
Capítulo 422 | Insuficiência Respiratória Aguda
Capítulo 423 | Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Capítulo 424 | Princípios da Ventilação Mecânica
Capítulo 425 | Desmame da Ventilação Mecânica
Capítulo 426 | Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
Capítulo 427 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Capítulo 428 | Exacerbações Asmáticas Graves
Capítulo 429 | Broncoaspiração
Capítulo 430 | Hemoptise
Capítulo 431 | O Politraumatizado em Terapia Intensiva
Capítulo 432 | Hemorragia Digestiva Maciça
Capítulo 433 | Sepse Abdominal
Capítulo 434 | Pancreatite Aguda
Capítulo 435 | Terapia Nutricional Enteral no Paciente Grave
Capítulo 436 | Suporte Parenteral no Paciente Grave
Capítulo 437 | Acidente Vascular Cerebral
Capítulo 438 | Traumatismo Cranioencefálico e Complicações Clínicas Associadas
Capítulo 439 | Hipertensão Intracraniana
Capítulo 440 | Estado de Mal Epiléptico
Capítulo 441 | Intoxicação
Capítulo 442 | Delírio, Ansiedade e Agitação em Unidades de Terapia Intensiva
Capítulo 443 | Cardioversão Elétrica e Desfibrilação
Capítulo 444 | Marca-passo Provisório
Capítulo 445 | Acesso Venoso Central
Capítulo 446 | Drenagem de Tórax, Toracocentese e Pericardiocentese

Seção 22 | Dermatologia

Capítulo 447 | Lesões Elementares e Termos Indicativos em Dermatologia
Capítulo 448 | Métodos de Diagnóstico em Dermatologia
Capítulo 449 | Acne e Rosácea
Capítulo 450 | Infecções Bacterianas
Capítulo 451 | Dermatoses Zooparasitárias
Capítulo 452 | Dermatoviroses
Capítulo 453 | Micoses Superficiais e Profundas
Capítulo 454 | Hanseníase e Micobacterioses em Dermatologia
Capítulo 455 | Sífilis
Capítulo 456 | Doenças Pré-malignas
Capítulo 457 | Câncer de Pele
Capítulo 458 | Discromias
Capítulo 459 | Doenças Eritêmato-papulodescamativas
Capítulo 460 | Doenças do Tecido Conectivo
Capítulo 461 | Dermatoses Ocupacionais

Seção 23 | Oftalmologia

Parte 1 | Aspectos Básicos

Capítulo 462 | Anatomia Ocular
Capítulo 463 | Embriologia
Capítulo 464 | Fisiologia da Visão

Parte 2 | Doenças Oftalmológicas

Capítulo 465 | Acuidade Visual e Ametropias
Capítulo 466 | Estrabismo
Capítulo 467 | Doenças da Córnea, da Conjuntiva e da Esclera
Capítulo 468 | Catarata
Capítulo 469 | Glaucoma
Capítulo 470 | Descolamento de Retina

Parte 3 | Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oftalmológicas

Capítulo 471 | Introdução às Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oculares
Capítulo 472 | Retinopatia Diabética
Capítulo 473 | Inflamações Oculares
Capítulo 474 | Manifestações Oculares da AIDS
Capítulo 475 | Oftalmogeriatria

Seção 24 | Ortopedia

Capítulo 476 | Artrite Séptica
Capítulo 477 | Osteomielite
Capítulo 478 | Osteoporose
Capítulo 479 | Tumores Ósseos
Capítulo 480 | Osteonecrose da Cabeça Femoral
Capítulo 481 | Osteoartrose do Quadril
Capítulo 482 | Artroplastia do Quadril
Capítulo 483 | Joelhos Valgo, Varo e Recurvado
Capítulo 484 | Osteocondrite Dissecante do Joelho
Capítulo 485 | Osteoartrose do Joelho
Capítulo 486 | Artroplastia de Joelho
Capítulo 487 | Metatarsalgias
Capítulo 488 | Hálux Valgo
Capítulo 489 | Síndromes Dolorosas Cervicais
Capítulo 490 | Síndromes Dolorosas Torácicas
Capítulo 491 | Síndromes Dolorosas Lombares
Capítulo 492 | Osteíte Púbica
Capítulo 493 | Lesão do Manguito Rotador
Capítulo 494 | Artrose do Ombro
Capítulo 495 | Neuropatias Compressivas no Membro Superior
Capítulo 496 | Reimplantes e Revascularizações dos Membros
Capítulo 497 | Síndrome Compartimental Aguda

Seção 25 | Otorrinolaringologia

Parte 1 | Otologia

Capítulo 498 | Otalgia e Otorreia
Capítulo 499 | Paralisia Facial Periférica
Capítulo 500 | Zumbido
Capítulo 501 | Tontura e Desequilíbio

Capítulo 502 | Reabilitação Auditiva com Uso de Próteses Auditivas e Implantes Cocleares
Capítulo 503 | Deficiência Auditiva

Parte 2 | Rinologia

Capítulo 504 | Fraturas Nasais
Capítulo 505 | Epistaxe
Capítulo 506 | Rinite Alérgica
Capítulo 507 | Rinossinusite Aguda
Capítulo 508 | Rinossinusite Crônica
Capítulo 509 | Afecções Granulomatosas do Nariz
Capítulo 510 | Discinesia Ciliar Primária

Parte 3 | Faringoestomatologia

Capítulo 511 | Estomatite Infecciosa e Traumática
Capítulo 512 | Doenças Ulcerogranulomatosas na Cavidade Oral
Capítulo 513 | Infecção Oral por Papilomavírus Humano
Capítulo 514 | Doenças Sistêmicas com Manifestação Oral
Capítulo 515 | Tumores de Glândulas Salivares
Capítulo 516 | Faringotonsilites
Capítulo 517 | Xerostomia
Capítulo 518 | Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Parte 4 | Laringologia

Capítulo 519 | Fisiologia Laríngea
Capítulo 520 | Exame da Laringe
Capítulo 521 | Lesões Fonotraumáticas
Capítulo 522 | Distúrbios Neurológicos da Laringe
Capítulo 523 | Paralisia Laríngea
Capítulo 524 | Laringites Infecciosas
Capítulo 525 | Estenoses Laringotraqueais
Capítulo 526 | Distúrbios da Deglutição
Capítulo 527 | Refluxo Laringofaríngeo
Capítulo 528 | Processamento Comunicativo Central
Capítulo 529 | Lesões Pré-malignas da Laringe

Seção 26 | Medicina Molecular

Capítulo 530 | Farmacogenética
Capítulo 531 | Princípios da Terapia Celular
Capítulo 532 | Princípios da Terapia Gênica

Apêndice | Valores de Referência em Análises Clínicas

Seção 1 | Clínica Médica | Passado, Presente e Futuro

Coordenador
Antonio Carlos Lopes

Capítulo 1 | Passado, Presente e Futuro
Capítulo 2 | Erro Médico na Modernidade

Capítulo 1

Passado, Presente e Futuro

Antonio Carlos Lopes

Introdução

Narrar a evolução da área de clínica médica é contar a própria história da medicina, desde suas mais remotas origens até os dias de hoje. Em uma linha do tempo, podem-se situar personagens como Hipócrates, os barbeiros da Idade Média ou os abnegados médicos do interior do país. Em cada um deles estão as origens do clínico médico, cujo papel se perde no tempo e no espaço depois de se consolidarem as especialidades.

O aumento da população e o maior acesso à assistência médica contribuíram decisivamente para esse quadro. Isso porque os profissionais passaram a atender maior quantidade de pacientes, e, como consequência, o tempo de consulta foi reduzido. O crescimento dos centros urbanos também ajudou na perda de fatores imprescindíveis na relação entre médico e paciente, como conhecimento familiar, histórico das pessoas da família e hábitos (e vícios). Como resultado, as relações tornaram-se muito impessoais. Ao mesmo tempo, multiplicaram-se os recursos tecnológicos que possibilitam o diagnóstico das doenças, colocando em segundo plano a anamnese, o exame físico e o próprio clínico geral.

Não se discutem os benefícios e os avanços propiciados pelo desenvolvimento tecnológico; porém, como qualquer medicamento, tem nítidos efeitos colaterais: diminui o interesse dos médicos pela semiótica; tem custo bastante elevado e resultados falso-positivos, que acarretam várias investigações adicionais; deteriora a relação entre médico e paciente. A introdução prematura da tecnologia na formação médica prejudica a formação dos estudantes, que deixam de aprender a usar as mãos e o estetoscópio como instrumentos diagnósticos.

A incoerência, despercebida de muitos, é que o clínico é um profissional que pode resolver entre 60 e 80% dos casos sem necessidade de encaminhar o paciente a um especialista. Além disso, ele também pode efetuar um pré-diagnóstico muito mais criterioso que o leigo para escolher a especialidade mais adequada a cada situação.

Por isso, engana-se quem entende a tecnologia como o único pilar da medicina contemporânea. A ela deve ser associada uma visão humanista do paciente, considerando-o como ser humano integral, com suas emoções, suas dores ou seus simples desconfortos, o que possibilita diagnósticos que as máquinas, por sua natural insensibilidade, são incapazes de fazer.

Também é certo que a relação pessoal e a confiança estabelecida entre o médico e o paciente interferem favoravelmente na recuperação. Assim, se nas últimas décadas a medicina experimentou um ritmo acelerado de novas aquisições como em nenhuma outra época, em termos de conhecimentos e equipamentos, a perspectiva de compreender de fato o paciente e, com isso, alcançar a cura de seus males, acabou por se perder no distanciamento provocado pela exagerada fragmentação da profissão. Essa problemática, destacada por quantidade cada vez maior de médicos, clínicos e especialistas, é que conduz à compreensão da importância de conjugar esforços, delegando à clínica médica a missão de integrar os diversos segmentos.

História da medicina universal

Primórdios da medicina

Os primeiros indícios de doenças de que se tem notícia provêm do estudo de fósseis animais que datam da Pré-história. A observação desses fósseis permite concluir que fraturas e inflamações ósseas eram comuns entre répteis e dinossauros. Os estudos de conformaçã oóssea (descalcificação, fraturas, supercrescimento) levam a crer que essas patologias poderiam ser efeitos secundários de outras doenças gerais.

Existem, ainda hoje, muitas dúvidas e inúmeras perguntas sem respostas para as doenças da época pré-histórica. Múmias egípcias apresentam características de problemas de coluna, apesar do mesmo tipo de disfunção não ser encontrado em ossos do período Neolítico. Ossos que datam do período pré-colombiano, encontrados na América do Norte, sugerem o sofrimento de sífilis entre os americanos nativos. Paleopatologistas relacionam infecções dentárias com indícios de artrite encontrados em esqueletos pré-históricos, e as múmias do início da civilização egípcia manifestam sinais de arteriosclerose, pneumonia e infecções urinárias.

Supõe-se que a estimativa de vida no início da era pré-histórica era de 30 ou 40 anos. As primeiras formas de cura e de medicina primitiva experimentadas pelo homem assemelham-se ao comportamento animal, isto é, instintivo: o uso da saliva e da imersão do machucado ou da ferida em água, a variação de temperatura (como uma compressa primitiva), a aplicação de lama e de vegetais na região infectada. Pinturas rupestres encontradas na Espanha representam animais, como o mamute, com manchas no corpo, o que pode significar indicação de órgãos internos. Na mesma região, uma pintura de corpo feminino mostra o alojamento do feto no útero da mulher, levando a crer que o homem do Paleolítico teria conhecimentos anatômicos rudimentares.

Entretanto, a cura, em suas primeiras manifestações conhecidas, está intimamente ligada à noção de religião e curandeirismo. Datada do período Paleolítico, uma pintura na caverna de *Trois Frères*, na França, mostra uma figura em posição de dança, com indicações de indumentária como máscara. Considera-se essa a primeira representação de um xamã, mestre curandeiro. A magia e o ritual eram, então, parte de uma cultura curativa pautada na intuição.

No período Neolítico (1000 a 7000 a.C.), houve mudança nos hábitos de comportamento humano que acarretaria enormes transformações em sua capacidade de sobrevivência. Durante esse período, o ser humano deixa de ser nômade para se fixar em determinadas regiões com melhores condições meteorológicas e topográficas. Da atividade de coleta, ele passa para a cultura agrícola. O desenvolvimento de ferramentas faz do ser humano um artesão.

É incerto se essa evolução das técnicas de cultivo e aperfeiçoamento manual resultou em descobertas de uso de ervas medicinais, mas a conjunção entre magia, religião e curandeirismo enquanto práticas indissociáveis é típica das comunidades primitivas.

O curandeiro (ou xamã, ou bruxo – a designação varia de cultura para cultura) era também responsável por proteger a comunidade do mau tempo, assegurar a colheita, prevenir e prever catástrofes naturais. Remanescências dessa credulidade ainda subsistem nas práticas de vodu e bruxaria.

Era pré-colombiana

Essa mistura de religião, magia e ciência foi o pilar das culturas pré-colombianas das Américas – as civilizações asteca, maia e inca. Nelas, os papéis de mago, médico e chefe religioso estavam comumente fundidos. Entre os povos pré-colombianos, era o xamã quem submetia o doente a estados mentais de transe e tinha o poder de comunicação com os espíritos.

Os deuses eram considerados responsáveis pelo aparecimento ou pela cura de certas enfermidades. O uso da magia devia-se à crença de que o encantamento era um instrumento de dominação utilizado entre tribos e civilizações inimigas. Os povos pré-colombianos detinham o conhecimento da aplicação de inúmeras plantas e minerais medicinais. Sua concepção religiosa, porém, suplantava o peso do conhecimento científico e os levava a crer em um mundo ordenado por forças sobrenaturais. Os astecas acreditavam que a humanidade havia sido precedida por uma raça de deuses gigantes, os quais teriam se sacrificado em benefício da preservação do sol. O sangue era tido como alimento da estrela solar, e sacrifícios e oferendas ao deus sol eram comuns e necessários.

Na teocracia maia, a figura do médico era representada pelos *hemenes*, grupo de líderes religiosos que adquiriam seus conhecimentos a partir de sua relação estreita com os deuses. Os *hechiceros* formavam uma casta de *status* social menor e eram responsáveis pelo trato direto com os doentes. Eram de sua responsabilidade as tarefas de sangria, cura de feridas, abertura de incisões e tratamento de fraturas.

Acredita-se, no entanto, que o desaparecimento do império maia tenha relação com a proliferação de alguma epidemia, provavelmente de febre amarela, que as práticas religiosa e mágica não conseguiram erradicar.

Entre os astecas, o papel de curandeiro obedecia a uma linhagem hereditária. O clima favorável da região em que a civilização se desenvolveu propiciou o cultivo de diversas plantas medicinais. Os conquistadores europeus do século 16 chegaram a catalogar e apropriar-se de inúmeros produtos e métodos naturais utilizados pelos astecas,

que combinavam procedimentos rituais e científicos. Entre as substâncias por eles utilizadas estavam narcóticos, drogas de indução abortiva, minerais e cogumelos “mágicos”, que provocavam alucinações e transes.

Da mesma maneira, os incas cultivavam certas plantas medicinais que causavam profundos efeitos psíquicos. O peiote (cujo componente ativo é a mescalina) e a folha de coca eram muito utilizados na cultura deles. Não se pode deixar de mencionar também a evoluída rede pública de instalações sanitárias, de depósito de lixo e de circulação de água potável nas principais cidades astecas. As primeiras epidemias (de varíola e sífilis), registradas nessa civilização, provavelmente foram levadas da Europa pelos conquistadores espanhóis.

Legados da Mesopotâmia

A região asiática da Mesopotâmia fica situada entre os rios Tigre e Eufrates. Uma das maiores contribuições da civilização mesopotâmica foi a criação, pelo povo sumério, de um sistema de escrita (cuneiforme), o que se deu por volta de 3000 a.C. A maior civilização da região desenvolveu-se na cidade da Babilônia, e seu apogeu ocorreu na dinastia Hamurabi (1728-1686 a.C.), cujo código de leis é seu maior legado escrito. Inúmeras tábuas de argila desse período chegaram preservadas até nossos dias, muitas delas com registros de conhecimentos de botânica e zoologia.

Um dos mais importantes deuses da Babilônia era Ea, tido como senhor das águas e ancestral cósmico dos físicos. Seu filho, Marduk, e seu neto, Nabu, deuses da ciência (incluindo-se aí a medicina), eram as mais importantes divindades babilônicas. O templo de adoração a Nabu, erigido na Babilônia, transformou-se em uma das primeiras escolas de medicina de que se tem notícia. Foi também na Babilônia que apareceu uma das primeiras representações da serpente como símbolo da medicina – a dupla cabeça ofídica do deus Ningishzida.

Os conhecimentos de anatomia dessa civilização parecem ter sido escassos, mas se sabe que os mesopotâmicos consideravam o fígado como o órgão que controlava todo o metabolismo do corpo. Isso explica por que modelos de argila de fígado animal foram encontrados na região da Babilônia. Há também registros de plantas, minerais e outros compostos orgânicos utilizados nos tratamentos de patologias, os quais eram regidos por rituais religiosos e estudos astrológicos. Práticas cirúrgicas parecem ter sido comuns, e instrumentos rudimentares de incisão são mencionados no código de Hamurabi.

Civilização hebraica

A crença dos hebreus de que as doenças eram castigo divino parece ter sido herdada do contato com os povos mesopotâmicos. O isolamento do indivíduo doente e outras práticas de higiene (de cunho mágico-religioso), como regras de sepultamento, de preparação dos alimentos e de práticas sexuais, podem ter origem babilônica. A religião hebraica, porém, considerava Jeová o único e soberano deus, o responsável pelo aparecimento e pela erradicação das enfermidades.

Epidemias (como as de hanseníase) e substâncias curativas (como óleos, bálsamos e narcóticos) são mencionadas na Bíblia, mas essas referências levam a crer que o espectro de técnicas e substâncias médicas hebraicas era mais restrito que o dos mesopotâmicos e egípcios. A única prática cirúrgica a que a Bíblia faz referência é a da circuncisão.

Mais que a Bíblia, os Talmudes (coleções de tradições judaicas escritas entre os séculos 2 e 6 d.C.) guardam inúmeras informações de práticas médico-higiênicas. Essas escrituras são resultado de séculos de errância do povo judeu e apresentam influência de diversos povos com quem tiveram contato. Os talmudistas acreditavam na teoria grega de que as doenças ocorriam em razão do desequilíbrio dos quatro *humores* do corpo: fleuma, sangue, bile amarela e bile negra. Da mesma maneira, durante o período em que estiveram sob o controle de Alexandria, no século 4 a.C., os judeus assimilaram os conhecimentos gregos de anatomia e fisiologia.

Egito Antigo

Uma série de papiros egípcios, que datam dos séculos 14, 15 e 16 a.C., é a mais antiga documentação relacionada com a medicina egípcia. Entre esses documentos, encontram-se tratados sobre circulação sanguínea e fisiologia cardíaca, menções a hérnias e a consequências de lesão cerebral no sistema motor.

Medicina e religião, entretanto, eram ainda pouco dissociadas. O culto grego ao deus Hermes Trismegistos é de

origem egípcia e relaciona-se com a alquimia. Thoth, como era chamado entre os egípcios, teria legado à humanidade 42 livros sagrados (seis deles sobre medicina), conhecidos como coleção hermética, que conteriam os segredos de toda a sabedoria.

As divindades egípcias eram relacionadas com aspectos de saúde e doença. Rá era o deus sol, o maior entre todos os deuses; Ísis era a deusa da cura; Hathor, protetora das parturientes; e Keket assegurava a fertilidade.

O embalsamamento e a mumificação foram as técnicas mais bem desenvolvidas pelos egípcios. Na mumificação, órgãos internos (fígado, pulmões, estômago e intestinos) eram extirpados e acondicionados em vasos entalhados com figuras divinas (para que funcionassem por toda a eternidade). Os órgãos cranianos eram retirados pelas narinas com pequenos ganchos. As caixas craniana e abdominal eram lavadas e revestidas de especiarias conservantes. O corpo era, então, mergulhado durante 70 dias em uma solução de argila, sais de carbono, sulfato e cloro. Depois de lavado, o cadáver era envolvido em longas faixas de linho. O embalsamamento era um processo simplificado de mumificação, utilizado entre castas sociais mais baixas. O povo "comum" era simplesmente enterrado em areia.

Apesar desse desenvolvimento das técnicas de embalsamamento, o conhecimento anatômico manteve-se arraigado à concepção teológica de correspondência à configuração cósmica, relacionando o funcionamento corporal com a estrutura astronômica do universo e geográfica do império (a circulação sanguínea, por exemplo, era comparada ao curso dos rios).

Por meio do exame de múmias exumadas, tem-se conhecimento de inúmeras enfermidades que acometiam os egípcios, como contaminação por água e comida infectadas, parasitismos, malária, catarata, artrite, gota, hérnia, pedras no rim e doenças epidêmicas (como varíola e peste).

A farmacopeia egípcia era vasta, e a maneira de ministrar os diferentes medicamentos era variada: por pílulas, bolos, supositórios, banhos, pomadas, cremes, gargarejos, defumação etc.

Rituais e cerimônias de cura com uso de amuletos e ornamentos religiosos eram frequentes, ratificando a união entre concepções teológicas e intuição científica.

Os conhecimentos de diagnóstico e do próprio metabolismo eram muito rudimentares. Acreditava-se, por exemplo, que a mulher poderia engravidar a partir de uma fecundação pela vagina ou pela boca. Métodos contraceptivos eram pouco eficazes (talvez porque a fecundidade fosse vista com bons olhos) e consistiam em introduzir na vagina folhas de acácia ou um composto que combinava esterco, mel e sal carbônico. Os físicos egípcios eram os conhecedores dos papiros sagrados e formavam uma classe de privilegiados, os únicos com acesso aos segredos do deus Thoth.

Asclépios e a Grécia Antiga

A mitologia grega era uma das mais ricas entre as civilizações antigas e apresentava respostas às mais diferentes patologias e enfermidades sofridas pela humanidade (da mesma maneira, os deuses eram responsáveis pela eclosão de guerras e seu apaziguamento, invocados por ocasião das colheitas e das discussões a respeito da *pólis*).

Apolo e seu filho, Asclépios (a quem foram erigidos diversos templos na Grécia – em Atenas, Rodes, Delos, Lebera, Creta, entre outras cidades – durante os séculos 4, 5 e 6 a.C.), foram os principais deuses relacionados com a medicina. Nos templos de Asclépios (Esculápio, em versão latina) ocorriam cerimônias de tratamento a doentes, em que o paciente era submetido a banhos e oferendas dedicadas a ele. Os "doutores", trajados como o deus, comandavam as cerimônias, que, em geral, duravam toda a noite. De manhã, o doente deveria estar curado.

Melampo e Anfiarau alcançaram popularidade quase à mesma altura. Orfeu, um dos deuses do Olimpo, tinha o poder de curar a alma por meio da música e da poesia. Outros deuses do Olimpo, como a esposa de Zeus, Hera, também desempenhavam papéis na esfera da saúde. O centauro Quíron, lendário mestre de Melampo e Asclépios, promovia curas com encantamento, cirurgias e administração de fármacos.

A transição entre o período mitológico e a época de Hipócrates (meados do século 5 a.C.), quando se estabeleceu definitivamente uma abordagem racional da medicina, foi marcada pela ação dos filósofos-cientistas, que procuravam explicações racionais para os fenômenos da natureza. Tales de Mileto (640-546 a.C.), o primeiro deles, considerava a água o elemento primal e básico, do qual provinham a terra e o ar. Seus estudos abrangeram áreas do conhecimento como matemática, geometria, astronomia e navegação. Outros filósofos o sucederam:

Anaximandro, Anaximenes e Heráclito. Deriva das teorias desses filósofos a concepção de que são quatro os elementos (terra, água, fogo e ar) que compõem a matéria de todas as coisas. A teoria dos quatro humores do corpo é consequência dessa concepção.

À parte de seus estudos matemáticos, Pitágoras (cerca de 530 a.C.), que viveu na cidade italiana de Crotona, seguia rígida dieta alimentar e espiritual, baseando-se na teoria do equilíbrio e da harmonia dos quatro elementos. Também em Crotona viveu Alcmeão (século 5 a.C.), cujo livro *Corcening Nature* é considerado o precursor da literatura médica grega. Sua maior contribuição a partir de observação empírica e dissecações foi estabelecer relações entre o cérebro e os órgãos sensitivos.

Importantes centros de medicina floresceram também na região italiana da Sicília, onde se destacaram Empédocles (c.493-c.433 a.C.) e Anaxágoras (c.500-c.428 a.C.). No século seguinte, Demócrito esboçou uma teoria atômica da matéria. Segundo suas conclusões, animais e substâncias inanimadas teriam origem em colisões e combinações de átomos.

Palavras de Hipócrates

O maior filósofo-cientista da área médica, Hipócrates, viveu na Ilha de Cós, na Ásia Menor. Seus estudos foram reunidos na grande biblioteca de Alexandria, no século 4 a.C., levando a crer que a compilação coletou textos de diversos professores e praticantes da medicina da escola de Cós. A hipótese de que a obra de Hipócrates tenha sido escrita por mais de uma pessoa é aceita hoje em dia.

À época em que viveu o filósofo, prevalecia entre os gregos a teoria dos quatro humores do corpo. Para eles, quando os quatro elementos do corpo (sangue, fleuma, bile amarela e bile negra) se achavam em harmonia, o organismo estava saudável. Os conhecimentos a respeito do funcionamento cerebral, no entanto, haviam avançado significativamente em relação às concepções dos físicos mesopotâmicos. O *status* do praticante de medicina havia crescido em decorrência da valorização grega do estado saudável do corpo e da mente, e muitos deles tinham espécies de consultórios (remanescentes dos templos de Esculápio) e recebiam pelos serviços desempenhados. Criou-se, então, uma tradição hereditária de homens dedicados à medicina. Apesar do surgimento de escolas como as de Cós e Cnidos, não havia formação oficial para um físico ou praticante de medicina.

Nascido por volta de 460 a.C. e morto em torno de 370 a.C., na Tessália, foi em Cós que Hipócrates lecionou, praticou a medicina e escreveu seu *Corpus Hippocraticum.* Essa coletânea, reunida posteriormente na grande biblioteca de Alexandria, compõe-se de 72 livros e 59 tratados sobre diversos assuntos. A classificação em temas e especialidades é difícil, já que não havia especializações médicas como as que se conhecem hoje. Apesar disso, algumas categorias gerais podem ser enumeradas: anatomia, fisiologia, patologia geral, terapia, diagnóstico, prognóstico, cirurgia, obstetrícia e ginecologia, doenças mentais e ética.

Os princípios fundamentais das condutas de Hipócrates eram: observação e estudo do paciente antes da doença (partir do caso específico antes de classificar), exame e descrição detalhados dos sintomas, auxílio ao trabalho curativo da natureza (induzir à reação natural do organismo).

Grécia pós-Hipócrates

Os anos que se seguiram à escola hipocrática viram o surgimento de físicos que ficaram conhecidos como dogmatistas, seguidores das teorias platônicas. A base da filosofia de Platão (429?-347 a.C.), contemporâneo de Hipócrates, priorizava a dedução lógica em lugar da observação empírica, conceito que substituiu o anterior durante séculos e foi apropriado pela visão cristã durante a Idade Média. Os dogmatistas consideravam-se discípulos de Hipócrates, apesar de terem seus estudos mais como fonte de pesquisa que como um guia de conduta prática.

Entre os dogmatistas estavam Praxágoras de Cós, um dos primeiros físicos a sugerir a separação entre artérias e veias, e Díocles de Caristos, que escreveu estudos clínicos sobre substâncias terapêuticas, embriologia, pneumologia e gastrologia. Com o apoio do imperador Alexandre, o Grande, Aristóteles (384-322 a.C.), filho de físico e discípulo de Platão, promoveu estudos empíricos de animais e seres humanos. Entre suas conclusões estão o curso detalhado da uretra, a descoberta da existência da artéria aorta (por ele nomeada) e a dedução de que o feto não respira dentro do útero. Seus detalhados estudos anatômicos colocaram-no como o fundador da anatomia comparativa. Ainda assim, Aristóteles aceitou inúmeras hipóteses equivocadas de seu tempo, como a teoria dos humores, a noção de que os sonhos teriam a força de previsões e a ideia de que o centro da inteligência estava no

coração.

Outras doutrinas seguiram-se a partir dos séculos 3 e 4 a.C., durante a hegemonia do império de Alexandre, o Grande, como: empiricismo, metodismo, pneumatismo e ecleticismo.

Roma

O domínio romano sobre o território grego estabeleceu-se definitivamente a partir de 146 a.C.; entretanto, apesar do domínio territorial, os romanos assimilaram a herança cultural grega. O culto a Esculápio (o grego Asclépios), introduzido em 295 a.C., rapidamente se difundiu em todo o império. Asclepíades de Bitínia (120?-70 a.C.) foi o físico romano de maior prestígio em sua época. Seus ensinamentos divergiam das concepções de Hipócrates, e ele abandonou definitivamente a tese dos quatro humores, retomando à teoria atômica da matéria orgânica. Seus métodos de cura eram diversos e incluíam dietas alimentares, medicamentos, massagem e música.

Não havia regulamentação específica para a atividade de físico, e qualquer pessoa poderia se proclamar um praticante da medicina; entretanto, a maioria dos físicos de Roma era de origem grega e egípcia, e muitas famílias ricas mantinham físicos como escravos para atendimentos exclusivos. Os batalhões militares do império também tinham o privilégio de ter físicos em seus regimentos. Trabalhos de parto eram normalmente feitos por viúvas e mulheres de meia-idade.

A regulamentação da atividade médica foi implementada ao longo dos primeiros séculos da era cristã, e o prestígio do físico foi aumentando pouco a pouco. Durante o reinado de Augusto (século 1 d.C.), que teve seu reumatismo curado, os físicos foram isentos de impostos. O rei Vespasiano (69-79 d.C.) liberou-os do serviço militar. Sob o governo de Alexandre (222-235 d.C.), a atividade foi regulamentada, e uma espécie de academia, o *Collegium Archiatri*, supervisionava os cursos preparatórios para professores e físicos. Entretanto, não há notícias de que hospitais tenham sido construídos, exceto hospitais de campanha.

A engenharia romana possibilitou a criação de uma excelente rede de aquedutos que fornecia água potável para os banhos e lavatórios públicos, além de um sistema de drenagem de esgoto para o rio Tibre.

Dois enciclopedistas reuniram as informações fundamentais sobre as práticas médicas romanas no primeiro século: Cornélio Celso, em *De Medicina*, e Caio Plínio, em *Historia Naturalis*. O físico grego Galeno (129-200 d.C.), entretanto, foi o pensador mais influente da civilização romana. Adepto dos preceitos hipocráticos, ele acreditava na observação empírica e realizou inúmeros estudos de anatomia (descrição das ramificações do sistema nervoso, da estrutura da espinha dorsal e de ligações musculares e ósseas), farmacologia (a partir de vegetais e minerais de diversas regiões do império) e prevenção de doenças. Trabalhou no tratamento de gladiadores romanos e transformou-se em um *expert* em fraturas e lesões, o que o levou a realizar avanços na área cirúrgica, desenvolvendo novos tipos de facas, serras, tesouras e bisturis. Galeno tratou pessoalmente do imperador Marco Aurélio, seguindo as recomendações estabelecidas por Hipócrates (ajudando o corpo por meio de métodos indutivos). O conjunto dos seus estudos foi acatado de modo absoluto durante os séculos que se seguiram, até que, no século 16, o anatomista Vesalius revolucionou o conhecimento da anatomia humana, com consequências em todas as áreas da medicina.

Medicina na Idade Média

A história da Idade Média é a da ascensão e queda do pensamento cristão e suas doutrinas em diversos campos do conhecimento humano. Os primeiros séculos da era cristã viram a ideia de enfermidade ser associada ao pecado e a noção de cura equivaler ao estado de graça. Os milagres de Cristo, imortalizados nos evangelhos, o elevaram à condição de único salvador. A prática da caridade foi sendo disseminada e, a partir do século 4 d.C. (com a legalização do cristianismo pelo imperador Constantino), uma série de hospitais filantrópicos nos moldes dos hospitais militares romanos foi construída em cidades como Cesárea, capital da Capadócia, Edessa e Belém (esta considerada a sede do primeiro hospital público da Europa).

O monasticismo, implantado no Ocidente por São Benedito, foi uma das instituições da Igreja que teve grande influência sobre as práticas médicas. Os monges retiravam-se do convívio social, reunidos em grupos, para levar uma vida de ascetismo e reflexão espiritual. Além de desempenharem papel fundamental na perpetuação dos documentos da Antiguidade, copiando antigos manuscritos, os beneditinos fundaram as primeiras organizações médicas da Idade Média, apesar de não terem feito descobertas na área, certos de que a cura poderia ser alcançada

por meio da intervenção divina.

Em suas caminhadas, os cirurgiões-barbeiros, que exerciam atividades diversas como extração de dentes, corte de cabelos e pequenas intervenções cirúrgicas, pediam abrigo nos mosteiros. Nessas ocasiões, os monges beneditinos mostravam um pouco de sua arte médica aos visitantes, que aproveitavam para acumular algum conhecimento.

Os caminhos científicos sofreram um período de estagnação durante a Idade Média, com o crescente interesse por magia e fé em detrimento da observação empírica da natureza. No mosteiro de Monte Cassino, na Itália, fundado por São Benedito, o estudo de medicina foi proibido.

Durante o reinado de Carlos Magno (estabelecido no final do século 8), também pouco se avançou em matéria de novas descobertas médicas, mas a necessidade de legitimação perante a Igreja Romana levou o imperador a dar continuidade à preservação do legado intelectual greco-romano. A prática médica continuava a se basear em concepções religiosas de cura, apoiada em rituais de exorcismo, amuletos, óleos sagrados, relíquias, ervas medicinais e artefatos supersticiosos. A distância entre Deus e o homem comum foi acentuada na figura intermediadora do padre, do monge e do pontífice.

Os primeiros santos a serem associados diretamente à atividade curativa foram os gêmeos Cosme e Damião. Nascidos no século 3 durante o reinado de Diocleciano, logo ganharam projeção e fama em razão de sua dedicação à cura sem cobrança de taxas. O milagre mais notório deles foi um prodígio cirúrgico: a substituição, com sucesso, da perna gangrenada de um sacristão romano pela de um escravo negro morto.

Durante os primeiros cinco séculos da era cristã, as invasões bárbaras, a ocorrência de pestes e o desprezo da Igreja pela aplicação do conhecimento herdado da Antiguidade resultou em progressivo regresso a práticas arcaicas da medicina. O domínio árabe da Europa, que ocorreu durante esse período e durou até o século 13, foi de extrema importância para a preservação da herança intelectual helenística, embora tenha promovido poucos avanços na prática clínica.

Domínio árabe

Dois filósofos de origem árabe, Avicena e Averróis, admiradores de Aristóteles, tiveram grande influência no Ocidente durante a Idade Média. Avicena (980-1037) trabalhou como médico em diversas cortes da Pérsia. Escreveu sobre vários campos do conhecimento, como metafísica, lógica, filosofia, teologia e astronomia, mas foi na área médica que, com seu *Cânone*, deixou a herança mais profícua. Os estudos de Avicena, traduzidos para o latim no século 12, transformaram-se no principal tratado médico usado nas incipientes universidades da Europa. Averróis (1126-1198) trabalhou nas cortes da cidade espanhola de Córdoba e do Marrocos. Foi perseguido pelos judeus em razão de suas concepções panteístas, e pelos católicos por refutar a ideia de imortalidade da alma.

Na mesma época em que viveram Avicena e Averróis, a primeira “universidade” de medicina do Ocidente, livre do controle clerical, prosperou em Salerno, cidade próxima a Nápoles, no sul da Itália. Durante o século 10, essa “universidade” era tão conceituada que os físicos locais eram procurados inclusive pela corte francesa. Um manuscrito do século 11 encontrado na região apresenta 35 tratados sobre assuntos que vão desde a ocorrência de febres até distúrbios neuropsicológicos, como epilepsia e psicoses. No século seguinte, Rogério II, imperador do Reino das Duas Sicílias, proibiu a prática médica sem exames preparatórios de formação médica. Em 1224, o imperador Frederico II determinou a obrigação de todos os aspirantes a médico estudarem lógica por 3 anos, medicina e cirurgia por 5 anos e um período de prática médica de 1 ano sob orientação de um físico experiente.

Também em Salerno foi escrito, no século 13, o poema *Regimen Sanitatis Salernitanum*, que prescreve regras de dieta e higiene. Além da importância própria de sua escola, Salerno foi o epicentro de preparação das universidades de Bolonha, Pádua e Nápoles, na Itália, e de Montpellier, na França. Em todas elas, os trabalhos mais frequentes focaram as técnicas cirúrgicas, de amputação, sangramento e extração dentária, ainda de modo rudimentar em virtude dos poucos avanços na área da anatomia, já que a dissecação do corpo humano ainda era proibida. Só no século 14 o exercício foi retomado. Mondino de Luzzi, da Universidade de Bolonha, realizou inúmeros estudos anatômicos a partir de corpos humanos e publicou o estudo *Anathomia*, mais sobre técnicas de dissecação que propriamente sobre estruturas anatômicas.

Em razão da rígida estrutura social do sistema feudal europeu, a maioria da população não tinha acesso aos serviços desses primeiros especialistas com formação médica, que serviam às cortes ou aos chefes da hierarquia religiosa, mas continuava a se tratar com curandeiros e cirurgiões-barbeiros.

A partir do ano 1000, a tradição das guildas começou a se formar, alcançando também a classe de físicos e cirurgiões, agrupados por afinidade. A Igreja começava a perder o controle sobre a maioria dos incipientes hospitais, e a prática monástica declinava. Do século 11 em diante, o movimento das Cruzadas resultou na fundação de ordens de cavaleiros, que viajavam com a intenção de restabelecer o predomínio da Igreja nas terras sagradas. Em 1099, foi fundada a Ordem dos Cavaleiros do Hospital de São João de Jerusalém. No século seguinte, surgiram as Ordens dos Templários e de Lázaro (dedicada à cura de leprosos), de Santo Espírito e dos Cavaleiros Teutônicos. Essas companhias inauguraram uma série de hospitais em todo o continente. Nos séculos 12 e 13, a supervisão de diversos hospitais em toda a Europa foi delegada, pela Igreja, aos governos locais e às guildas de físicos. Nessa época, surgiram grandes hospitais, como Hôtel-Dieu, em Paris; Santo Espírito, em Roma; São Tomás e São Bartolomeu, na Inglaterra.

Além de reabrir diversas rotas de comércio entre Oriente e Ocidente, as Cruzadas acarretaram consequências adversas à saúde pública na Europa. Os cavaleiros que retornavam aos seus lugares de origem traziam com eles mais do que novas informações, traziam também inúmeras enfermidades. Assim, a quantidade de casos de hanseníase e de outras doenças dermatológicas, na época confundidas com essa enfermidade, aumentou significativamente. Há notícias, também, de surtos de varíola, tifo e peste bubônica, culminando na grande devastação da peste negra em meados do século 14, que acometeu quase um quarto da população europeia.

O advento da peste negra foi visto ainda como um castigo divino, mentalidade que só mudaria com a revolução intelectual da Renascença. O culto a diversos santos ligados à cura de enfermidades específicas proliferou (Santa Elizabeth, protetora dos lazarentos, São Roco, que se dedicou à cura de pestilentos, e Santa Tereza de Ávila, protetora contra enfermidades cardíacas, são alguns exemplos).

Século 15 ao 18 | Renascimento da arte

A partir do século 15, o pensamento ocidental sofreu significativa inflexão de retorno às concepções greco-romanas. Diversas cidades italianas, principalmente no norte, alcançaram estabilidades econômica e social. O surgimento da máquina de tipos móveis de Guttenberg apressou a disseminação do conhecimento em todo o continente, e os estudos de Hipócrates foram traduzidos e retomados pela maioria das novas universidades de medicina, na Itália. Assim, físicos de toda a Europa foram aprimorar seus estudos em território italiano.

Nicolau Leoniceno (1428-1524), professor nas universidades de Pádua, Bolonha e Ferrara, traduziu os aforismos de Hipócrates e os textos de Galeno. Thomas Linacre (1460?-1524) cumpriu papel semelhante na Inglaterra, tendo estudado primeiro em Pádua e depois retornado a Oxford, traduzindo para o inglês diversos tratados de Galeno. O suíço Theophastrus Bombastus, ou Paracelso (1493-1541), adquiriu repentina fama na cura de moléstias depois de sua formação em Ferrara, e se proclamou *pai da farmacologia*, apesar de continuar aplicando métodos ligados à astrologia e à magia por meio do receituário e da utilização de minerais. Paracelso acreditava que o corpo humano era uma espécie de máquina química.

Jean Fernel (1497-1588) realizou seus estudos exclusivamente na França e trabalhou como físico para a família real. Seu tratado, *Uma Medicina Universal*, pela primeira vez apresentou a divisão entre fisiologia, patologia e terapêutica. Dedicou-se também ao estudo da gonorreia e da sífilis, doenças que proliferaram à época das grandes navegações. Em Verona, o físico Girolamo Fracastor procurou esclarecer as diferenças entre as duas moléstias e chegou a elaborar uma teoria sobre o contágio dessas doenças venéreas em seu *Contagione*, de 1546.

Também na França, a área da cirurgia clínica tomou grande impulso durante a Renascença. Ambroise Paré, barbeiro no interior do país, chegou a Paris para trabalhar no Hôtel-Dieu. Alistou-se no exército e, nos campos de batalha, aprimorou o tratamento de feridas, abandonando a técnica de cauterização a ferro e aplicação de óleo fervente. Em 1561, escreveu *Uma Cirurgia Universal* e o guia *Dez Livros de Cirurgia*, em que apresentou novos projetos de artefatos cirúrgicos.

Nos séculos 15 e 16, o controle sobre a hanseníase estava estabelecido de modo satisfatório, mas os casos de sífilis, gonorreia, difteria e varíola ainda proliferavam. Casas de banho públicas tiveram de ser fechadas para frear o alastramento dessas enfermidades.

Durante os primórdios do Renascimento, os conhecimentos de anatomia continuavam no estágio alcançado por Galeno (no século 2), cujos estudos foram realizados a partir da dissecação de primatas e outros animais. A dissecação de corpos humanos fora abandonada desde os tempos do império alexandrino.

As novas técnicas de impressão e reprodução levaram a novas tentativas de representação do corpo; logo, a gravura em madeira substituía os antigos manuscritos e as iluminuras medievais. Diversas tentativas de representações anatômicas em gravura foram feitas na Alemanha durante o século 15, mas foi Leonardo da Vinci (1452-1519), em Florença, que atingiu o mais perfeito desenho do corpo e de diversos órgãos humanos. Seus desenhos e anotações, entretanto, não chegaram a ser publicados. O italiano Michelangelo Buonaroti (1475-1564) e o alemão Albrecht Dürer (1471-1528), assim como Leonardo, também trabalharam a partir da dissecação de corpos humanos (prática ainda clandestina), porém movidos pelo enriquecimento que essa pesquisa poderia trazer para a estética de seu trabalho como pintores e escultores. O efeito de realidade alcançado pela arte renascentista reacendeu o interesse dos físicos pelo estudo da anatomia.

Os trabalhos de Andreas Vesalius (1514-1564) foram os primeiros a ser publicados na época em que foram realizados, sendo amplamente conhecidos por seus contemporâneos. Seu tratado, *De Humani Corporis Fabrica* (1543), é uma das maiores realizações médicas de todos os tempos.

Nascido em Bruxelas, de família de nobres, Vesalius fez seus primeiros estudos na Universidade de Paris, completando-os em Pádua, no norte da Itália, onde rapidamente se transformou em um dos melhores professores de anatomia e cirurgia. Alguns anos depois, em sua obra máxima, Vesalius descrevia com detalhes a estrutura dos sistemas muscular, nervoso e circulatório, de ossos e órgãos internos. O tratado abordava cada parte em sua individualidade e suas relações de funcionamento integrado. Ainda hoje se discute a autoria dos desenhos que compunham a obra, mas a riqueza de detalhes e a clareza do texto vesaliano, suas descobertas e seu cuidado na apresentação das novas ideias, inclusive apontando erros encontrados na obra de Galeno, revolucionaram a história da anatomia.

Caso similar ao de Vesalius ocorreu no campo da botânica, com a publicação, em 1542, de *De Historia Stirpium*, de Leonhard Fuchs (1501-1566), que continha descrições e ilustrações detalhadas de plantas e ervas medicinais.

Século 17

Durante o século 17, uma nova tendência no pensamento médico, a iatroquímica, floresceu a partir das concepções de Paracelso. Seus praticantes acreditavam na união entre alquimia, química e prática médica. Jan Batista van Helmont (1577-1644) foi o iatroquímico mais destacado do século, realizando estudos referentes à composição da urina e concluindo que o ar era composto de muitos gases. Ele divergia da concepção de Galeno de que as doenças eram decorrentes do desequilíbrio dos humores; para ele, febres, por exemplo, eram causadas pela invasão de agentes externos. Van Helmont chegou, ainda, a intuir que o funcionamento do corpo era regulado por fermentos (algo como enzimas) e deixou de lado práticas como sangrias e purgações, usando substâncias como o mercúrio em seus tratamentos.

O holandês Franciscus Sylvius (1614-1672) também fez avanços significativos em relação ao conhecimento químico do corpo, composto, segundo ele, de ácidos e bases que se neutralizavam. O trabalho pedagógico do estudioso resultou na revalorização do estudo da prática clínica. A universidade fundada na cidade, em 1636, é a primeira escola de clínica médica de que se tem notícia.

O atomismo tomou novo impulso durante esse século, depois de ficar esquecido ao longo da Idade Média. Robert Boyle (1627-1691) concluiu que, em temperatura constante, o volume de um gás varia inversamente à pressão. Desenvolveu estudos relacionados com a respiração e a composição do sangue. Seu trabalho clínico, porém, ainda estava preso às ideias de Galeno e Paracelso.

O trabalho de cientistas como Galileu Galilei (1564-1642) e Isaac Newton (1642-1727) mudaria de modo absoluto a maneira de examinar fenômenos naturais. Uma corrente de pensamento chamada iatrofísica, tributária das descobertas de Galileu, acreditava na medicina como um conjunto de relações mecânicas. Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), Giorgio Baglivi (1669-1707) e Santorio Santorio (1561-1636), que se dedicou ao estudo da fisiologia do metabolismo, foram os mais importantes iatrofísicos.

O microscópio mostra o futuro

A embriologia foi um dos campos com maiores progressos durante o século 17. Em 1677, o holandês Anthony van Leeuwenhoek identificou, por meio de um microscópio, o que hoje se sabe ser o espermatozoide. A partir dessa

descoberta, duas correntes distintas foram formadas: a teoria da pré-formação julgava que um microindivíduo pronto (presente no esperma ou no ovo) se desenvolvia dentro do corpo da mulher até alcançar o estágio de nascimento; segundo a teoria da epigênese, o feto se originava de uma substância que se desenvolvia passando por diversos estágios até chegar à maturidade.

William Harvey (1578-1657) foi um dos seguidores da epigênese. Sua maior contribuição, no entanto, foi a prova de que o sangue circulava pelo corpo em um sistema fechado. Estudando em Pádua, depois da formação em Cambridge, Harvey dedicou-se ao estudo de Vesalius. De volta a Londres, foi admitido no London College of Physicians e trabalhou na corte de Carlos I. Em 1628, publicou suas descobertas em *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (sobre o movimento do coração e do sangue em animais). Trabalhando a partir da dissecação de animais, ele concluiu que o coração funcionava como uma bomba que propulsionava sangue pela artéria aorta e recebia-o de volta pela veia cava. Intuiu, também, a existência de vasos muito pequenos (capilares). Foi o italiano Marcello Malpighi (1628-1694) quem corroborou a hipótese de Harvey por meio de análises microscópicas.

O incipiente desenvolvimento de dois instrumentos de análise clínica, o termômetro e o microscópio, transformou a prática médica durante o século 17. O primeiro uso sistemático de medições de temperatura em pacientes foi feito pelo holandês Hermann Boerhaave (1668-1738). Os físicos da época, porém, não estavam convencidos de sua utilidade e, apenas no século 19, Karl August Wunderlich (1815-1877) chegou à conclusão definitiva de que a febre é um sintoma, e não uma doença. Os termômetros do século 17 eram ainda muito rudimentares, e o instrumento como se conhece hoje tomou forma apenas na segunda metade do século 19, com os aperfeiçoamentos de Aitkin e Allbutt.

O microscópio teve precursores na Antiguidade, na Idade Média (quando apareceram os primeiros óculos de grau) e na Renascença (com os aparelhos de observação celeste de Galileu). O holandês Anthony van Leeuwenhoek aprimorou o funcionamento de seus microscópios, alcançando aumentos de até 270 vezes. O italiano Malphigi, além das profícuas descobertas no campo da embriologia e do sistema circulatório, ao estudar a estrutura do tecido pulmonar, desenvolveu novas técnicas de preparo do material a ser examinado ao microscópio.

Novos avanços em relação aos conhecimentos anatômicos e fisiológicos foram realizados por Thomas Wharton (16141673), que descartou a ideia de que o cérebro fosse uma glândula produtora de secreção e distinguiu dois tipos de glândula (endócrinas e exócrinas). O inglês Thomas Willis (1621-1675) publicou, em 1664, *De Anatome Cerebri*, importante tratado a respeito do sistema nervoso e da anatomia cerebral em que se descreve um circuito de artérias na base cerebral. Algumas ideias errôneas ainda subsistiam em seu estudo, como a de que o cérebro seria responsável pelos movimentos do coração, dos pulmões, do estômago e dos intestinos. Porém, as novas hipóteses e descobertas demoraram a despertar o interesse dos médicos. O inglês Thomas Sydeham (1624-1689), um dos maiores clínicos do século, encarava como pouco úteis o uso do microscópio e as ideias de Harvey a respeito da circulação sanguínea.

Poucas novidades sobre terapêutica surgiram durante o século 17, à parte do uso disseminado da *cinchona* (planta de origem peruana da qual, posteriormente, se extrairia o quinino) no tratamento da malária.

As universidades continuavam a ser os centros de estudo da medicina, apesar da proliferação de escolas e sociedades de prática médica. Na França, em universidades como as de Paris, Montpellier e Toulouse, existiam três espécies de graduação: bacharelado, licenciatura e doutorado. As demais nações europeias seguiam mais ou menos o mesmo padrão. Escolas como Accademia del Cimento, em Florença, Accademia dei Lincei, em Roma, e Royal Society (na qual lecionaram Leeuwenhoek e Malpighi), em Londres, eram as mais destacadas em novas descobertas práticas. Na Inglaterra existia também o College of Physicians, de função mais acadêmica, normativa e reguladora.

Duas classes distintas de cirurgiões começavam a se definir, apesar de as técnicas de anestesia e esterilização ainda não serem conhecidas. Os cirurgiões-barbeiros aplicavam métodos como sangrias, praticavam extrações dentárias e cuidavam de feridas; muitas vezes, levavam uma vida nômade. Cirurgiões "verdadeiros" evitavam identificar-se com os barbeiros e realizavam intervenções plásticas, extração de tumores e sutura de feridas.

A prática dentária era desempenhada sem regulamentação, na maioria das vezes pelos cirurgiões-barbeiros. Em 1699, porém, o rei Luís XIV da França estabeleceu regras de formação para cirurgiões-dentistas (2 anos de estudos, seguidos de exame aplicado pelo Colégio de Cirurgiões).

Pouco se avançou também no campo dos distúrbios mentais. A classificação mais elaborada foi a de Felix Platter (1536-1614), que identificou quatro variações de insanidade: *imbecilitas*, *consternatio* (estados febris e

catatônicos), *alienatio* (demência, alcoolismo, amor, ciúme, melancolia, possessão por demônio) e *defatigatio* (insônia causada por forças sobrenaturais). Um dos tratamentos mais comuns era a transfusão de sangue de animais (frequentemente de cordeiros) para o corpo do doente.

Século 18

Um dos teóricos mais destacados da passagem do século 17 para o 18 foi Georg Ernst Stahl (1660-1742), que rejeitou a concepção cartesiana do corpo humano como uma máquina. Friedrich Hoffmann (1660-1742) desenvolveu estudos de fisiologia muscular, segundo os quais as fibras musculares se distendiam e contraíam em resposta a uma propriedade chamada *tônus*. As ideias de Stahl e Hoffmann foram bem recebidas entre os povos de língua inglesa, principalmente na famosa Universidade de Edimburgo, a mais destacada escola de língua inglesa do século 18. No começo do século, os centros de estudo italianos haviam perdido a projeção de que desfrutavam desde a baixa Idade Média. Hermann Boerhaave (1668-1738), lecionando em Leiden, transformou a universidade local no centro de medicina de todo o continente da época.

Gerhard van Swieten (1700-1772), discípulo de Boerhaave, trabalhou para a imperatriz Maria Thereza em Viena e reformulou a universidade vienense para os moldes da escola de Leiden. A Universidade de Viena viveu seu ápice em meados do século. Um de seus alunos mais brilhantes, Leopold Auenbrugger (1722-1809), criou um novo método de exame de enfermidades torácicas a partir de seu *Inventum Novum* (publicado em 1761).

Durante o século 18, estabeleceu-se um sistema de nomenclatura científica que persiste até os nossos dias. O sueco Carl von Linné, ou Linnaeus (1707-1778), criou um padrão de dois nomes em latim para designar as espécies animais e vegetais. O suíço Albrecht von Haller (1708-1777), da Universidade de Gottingen, seguiu os passos de Linnaeus na especulação botânica e aperfeiçoou algumas das classificações do colega sueco. No campo do sistema nervoso, Haller concluiu que as fibras musculares estavam sujeitas a um efeito de *irritabilidade*, e as fibras nervosas, ao efeito de *sensitividade*. Elaborou também a correlação entre córtex cerebral e nervos periféricos.

Os estudos de fisiologia da respiração tomaram novo impulso com as descobertas de Karl Wilhelm Scheele (1742-1786) e Joseph Priestley (1733-1804), responsáveis pelo isolamento do oxigênio, e com as revisões de Antoine Laurent Lavoisier (1734-1794), que concluiu que a respiração é necessária para o processo de oxidação dos tecidos vivos.

Época de avanços

Um dos maiores físicos do século 18 é considerado o responsável pelo sepultamento definitivo das teorias dos humores corporais. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), lecionando em Pádua, desenvolveu estudos de anatomia ligados a patologias a partir de necropsias. Morgagni identificou e descreveu mais de 500 casos de patologias em seu *De Sedibus et Causis Morborum*, de 1761, dentre os quais, cirrose hepática, tuberculose renal, lesões sifilíticas do cérebro e solidificação pneumônica. Um dos seus seguidores, o francês François Xavier Bichat (1771-1802), estudou mais de 600 cadáveres, dando continuidade à classificação das patologias.

Os estudos de anatomia na Inglaterra, desenvolvidos pelos irmãos Hunter, levaram à fundação da Great Windmill Street School of Anatomy. Graças a seus vastos conhecimentos de obstetrícia, William Hunter (1718-1783) foi responsável também pelo parto de vários membros da família real. John Hunter (1728-1793) é considerado o fundador da cirurgia experimental e o pioneiro da anatomia comparativa. Na França, foi fundada em 1731 a Sociedade Real de Cirurgiões e, alguns anos depois, os barbeiros foram proibidos de exercer práticas cirúrgicas. Jean Louis Petit (1674-1760), inventor do torniquete, foi um dos cirurgiões franceses mais destacados do século.

Entre os alemães, Lorenz Heister (1638-1758) publicou um dos primeiros livros ilustrados sobre práticas cirúrgicas, o *Sistema Geral da Cirurgia*, em 1718.

No campo dos distúrbios mentais, a Revolução Francesa operou uma radical mudança no tratamento dos internos. Philippe Pinel (1745-1826), considerado fundador da psiquiatria, estabeleceu uma reformulação das condições de internação no asilo de Bicêtre, perto de Paris.

Uma das maiores descobertas relacionadas com as doenças endêmicas, a vacina contra varíola, estava reservada para o final do século 18, com os estudos de Edward Jenner (17491823), mas a história de seu pleno desenvolvimento percorreu todo o século 19.

Século 19

As grandes descobertas

Embora as primeiras décadas do século 19 tenham sido uma continuação virtual dos desenvolvimentos médicos do século anterior, é até mesmo graças a eles que dois grandes avanços podem ser apontados: a anestesia e a descoberta dos microrganismos como causa de doenças. Diante disso, os conceitos de doença, métodos e tratamentos foram radicalmente alterados.

A racionalidade norteou todos os campos de conhecimento no século 19 e não seria diferente para o desenvolvimento da medicina ao longo desse período. Vinculada, como sempre esteve, ao desenvolvimento econômico, social e político, a medicina do século 19 permeou as profundas mudanças provocadas pela Revolução Francesa (1789) – em especial no que se refere ao ensino médico – e pela Revolução Industrial. O acúmulo de capitais propiciou às grandes potências ocidentais o investimento em expedições com vistas à colonização de terras, estratégia fundamental para forçar a existência de mercado para os novos produtos industrializados. Foi em uma dessas expedições que Charles Robert Darwin (1809-1882) teve suas primeiras intuições a respeito da evolução das espécies. Navegando pelo Pacífico a bordo do *HMS Beagle* por 5 anos, ele desembarcou nas ilhas Galápagos em 1835 e se entreteve com os bicos dos tentilhões, que tinham formatos diferentes, parecendo a Darwin que essa diferença se relacionava com o tipo de alimento existente em cada *habitat* do arquipélago. Em 1859, ele publicou *A Origem das Espécies por Meio da Seleção Natural*. Era mais um golpe desferido contra o já titubeante poder da Igreja sobre as descobertas médicas e científicas.

A construção das fábricas, a consequente expansão das cidades, o aumento populacional e, em âmbito ainda maior, a interdependência de comunidades e nações provocaram alterações na prática médica. A partir de então, pacientes que estavam na posição de operários sujeitos a condições adversas de trabalho, cujos patrões, entretanto, se preocupavam com sua saúde para garantir a eficiência, eram casos desafiadores para os médicos.

Libertos da Igreja e de seus dogmas, os médicos podiam comentar abertamente hipóteses e teorias. Contudo, tornava-se difícil para muitos dos médicos nascidos no século anterior reformular teorias e simplesmente aderir ao estudo clínico dos doentes e à dissecação de cadáveres.

Na primeira metade do século 19, avanços em fisiologia, patologia e química ainda não se refletiam na prática médica. Boa parte da população não recorria aos médicos, sugestionada pelos fracassos das sangrias e de outros métodos para combater as doenças e conter as epidemias.

A medicina antiga, consultada por mais de 2 mil anos, ainda prevalecia como referência para muitos médicos no início do século 19. Em 1804, por exemplo, René Theóphile Laennec (1774-1816), o inventor do estetoscópio e um dos pioneiros da clínica médica moderna, em sua dissertação inaugural, comparou métodos de Hipócrates com os de seu professor, François Xavier Bichat. Seu método para obter a *auscultação mediata*, em 1819, lançou mão da observação de crianças brincando em um jardim e sofreu limitações, como a vergonha de colocar a orelha sobre o peito de uma jovem, o que certamente não estava em sintonia com a tendência que se iniciava, que propunha a observação direta do paciente. Entretanto, o estetoscópio acabou por trazer benefícios aos diagnósticos, insuspeitáveis até pelo próprio Laennec.

François Xavier Bichat (1771-1802) também deixou um importante legado: *O Tratado das Membranas* (1801) e *Pesquisas Psicológicas sobre a Vida e a Morte*, escritos no ano de sua morte, 1802, aos 30 anos. Como um exemplo desses médicos em fase de transição e, portanto, envolvidos pelas teorias abstratas do século anterior, Bichat identificou as diferentes membranas – na verdade, tecidos – do corpo humano e suas funções, sendo o primeiro a preconizar a relevância dos estudos fisiológicos.

Outro famoso médico francês do início do século 19 foi Jean Nicolas Corvisart (1755-1821), médico de Napoleão Bonaparte. Professor e cardiologista, um de seus notáveis feitos foi traduzir para o francês o livro do médico austríaco Auenbrugger, escrito em latim em 1761. O conteúdo da obra era sobre a percussão e a utilização das sensações auditivas para auxiliar no diagnóstico de doenças do tórax. Esses estudos inspiraram Laennec na concepção do estetoscópio.

Diagnóstico e prevenção

Em meados do século 19, o pensamento do médico vienense Josef Skoda – que junto com Karl Rokitansky se

dedicou à difusão da prática da auscultação – apontava para uma maneira de agir e pensar que se tornaria uma das características dos médicos daí em diante. Pessimistas em relação à terapêutica, Skoda e seus contemporâneos se dedicariam muito mais ao diagnóstico e à prevenção em detrimento da terapêutica, que até então contava com fórmulas nem sempre confiáveis.

Era flagrante o desenvolvimento da medicina anatomoclínica, mas descobertas ocorridas em outras áreas da ciência seguiram ampliando o leque de estudos que seriam incorporados paulatinamente à prática médica. Assim, as funções elementares do corpo humano seriam analisadas pela física; e os humores, conceito de Hipócrates, seriam descritos pela química. Rudolph Virchow descreveu a unidade celular; e a bacteriologia, com Pasteur e um batalhão de médicos depois dele, surgiu para, mais uma vez, revolucionar a história da medicina.

Rudolph Virchow (1821-1902), médico e professor alemão do Charité Hospital, ampliou as teorias de Bichat, demonstrando que cada tecido é formado por um tipo específico de célula. Em 1858, ele publicou *Cellular-Patologie*, eternizando o conceito *omnis cellula cellula* (toda célula nasce de uma célula) e demonstrando o nascimento das células durante o crescimento do organismo ou no constante processo de renovação celular. Além disso, ele relacionou alterações das células às doenças.

Seres diminutos e perigosos

Por muito tempo, o suíço Louis Pasteur (1822-1895) trabalhou como químico e foi no exercício de sua profissão que descobriu a assimetria dos cristais. Em 1864, respondeu ao apelo de industriais do vinho e cervejeiros, que se viam às voltas com prejuízos causados pela dificuldade de conservar seus produtos. Ele, então, partiu para a investigação do processo químico da fermentação, identificando as leveduras. Com a ajuda do microscópio, também descobriu que a acidificação do vinho relacionava-se com outros microrganismos, os quais, por sua vez, não eram produzidos pela bebida, mas estavam no ar: os micróbios. Pasteur sugeriu que, para evitar a contaminação, as bebidas deveriam ser submetidas à temperatura de 60°C, que mataria os micróbios, processo que se conhece até hoje como pasteurização.

A *pébrine*, doença da pimenta-negra, e a *flâcherie*, diarreia do bicho-da-seda, assolavam a criação desses animais na região do Languedoc. Pasteur foi chamado pelos sericultores, identificou os germes causadores das doenças e elencou medidas profiláticas, dentre as quais higienizar as folhas da amoreira, árvore cuja fruta é o alimento básico dos bichos-da-seda. Da mesma maneira, ele passou a aconselhar aos cirurgiões que esterilizassem seus instrumentos, ou imergindo-os em recipiente com temperatura superior a 100°C, ou por meio da ebulição.

O esquecimento dentro de um armário, no laboratório, de uma cultura de bactérias da cólera das galinhas acabou por provocar mais uma descoberta de Pasteur. Isso porque dentro do armário, a cultura de bactérias enfraqueceu, e um de seus colaboradores, Émile Roux (1853-1933), decidiu testá-la, injetando as bactérias nas galinhas. Em seguida, ele injetou bactérias novas, e, em ambos os casos, as galinhas sobreviveram. Pasteur e seu colaborador concluíram que as bactérias mais fracas tinham virulência atenuada, imunizando os animais contra as bactérias novas e, portanto, mais perigosas. Em 1881, o pesquisador combateu o antraz – doença que acometia o gado bovino e ovino – por meio de vacinas. Quando Pasteur utilizou o termo *vacina*, estava homenageando o médico inglês Edward Jenner (1749-1823), o qual descobrira que a inoculação de pus de pacientes acometidos pela varíola do gado bovino em pessoas sadias as imunizava contra a varíola humana.

O fato que definitivamente eternizou o químico suíço foi ter obtido sucesso ao vacinar um homem mordido por cão raivoso em 1885. Seu trabalho constituiu-se em inocular o paciente com extratos da medula espinal de um cão infectado.

É verdade que outros antes de Pasteur já haviam identificado os micróbios, mas coube a ele a tarefa de universalizar a existência desses seres microscópicos e de comprovar a possibilidade do contágio, fato que, do mesmo modo, médicos de épocas anteriores já haviam intuído, principalmente em função das grandes epidemias.

Detentor do Prêmio Nobel em 1905, o médico alemão Robert Koch (1842-1910) confirmou a suposição de alguns médicos do início do século de que os seres unicelulares teriam suas características próprias, produziriam suas próprias toxinas e provocariam doenças determinadas. Chegou à sua teoria estudando o bacilo do antraz, que Casimir Davaine (1812-1882) identificara, tingindo-o com corantes de cores vivas e observando-o em laboratório.

Assim, Pasteur e Koch provaram a existência do contágio. A partir deles, a bacteriologia se desenvolveu rapidamente, com a identificação de inúmeros microrganismos. Os médicos alemães são os que mais se destacam nessa empreitada.

Em 1879, o dermatologista Albert Neisser identificou o gonococo, e Armauer Hansen, o bacilo da hanseníase. Em 1880, quando Pasteur descobriu o estreptococo e o estafilococo, Karl Joseph Eberth identificou o bacilo do tifo, e Alphonse Laveran, o parasita da malária. No mesmo ano em que Koch identificou o bacilo da tuberculose, em 1882 Friedrich Loeffler descobriu os bacilos de mormo, e em 1883 Loeffler e Edwin Klebs identificaram o bacilo da difteria. Koch continuou seu trabalho incessante e, em 1884, identificou o bacilo da cólera em Berlim. No mesmo ano, Albert Frankel descobriu o bacilo da pneumonia. Sucessivamente, foram identificados os bacilos do tétano, o coli, os micróbios da febre de Malta e da meningite, o bacilo da gripe – responsável por seis epidemias durante o século 19 – e, em 1894, o germe da peste bubônica.

O trabalho árduo dos bacteriologistas, a possibilidade de fabricar as vacinas e as estratégias de controle do contágio deram à humanidade a vitória sobre as grandes epidemias.

Legado da varíola

Edward Jenner foi aprendiz de cirurgião aos 13 anos e, depois, clínico geral, tendo sido um dos melhores alunos de John Hunter (1728-1793) no Hospital St. George. Os séculos 17 e 18 foram marcados pelo desespero diante das epidemias de varíola. A inoculação de pus de doentes em pessoas sãs já era conhecida e tornara-se a única esperança dos ainda não acometidos pela doença, embora os riscos fossem evidentes. Essa prática teria se tornado a primeira técnica médica de massa (apesar de, nesse caso, o objetivo ter sido atenuar a gravidade da doença e não exatamente preveni-la) se Jenner não tivesse dado um passo à frente e descoberto uma técnica mais eficaz e menos perigosa.

Por 20 anos, ele observou a doença e suas vítimas, atentando para um fato bastante conhecido dos fazendeiros e trabalhadores rurais: as pessoas que tinham adoecido devido à varíola bovina – denominada *vacina* – não adoeciam de varíola humana, mesmo em meio às epidemias. Em 1776, o médico retirou uma porção de pus de um dos ferimentos de Sarah Nelmes, filha de um fazendeiro acometida pela vacina, ou varíola bovina, e infectou um menino de 8 anos de idade. Três meses depois, infectou o garoto com pus de varíola humana, sem que nenhum distúrbio de saúde ocorresse ao menino. As inoculações eram realizadas através de pequenas ranhuras na pele.

Tornando-se médico rural, ele ergueu seu Templo da Vacina, um local para atender às pessoas pobres. Entretanto, a aceitação do método ainda não se generalizara, tanto que, ao apresentar sua tese à Royal Society of Medicine, em que detalhou minuciosamente os processos da vacina, viu-a rejeitada.

Aos poucos, as dificuldades iniciais foram sendo vencidas. Em 1800, 6 mil pessoas foram vacinadas, e Jenner obteve reconhecimento oficial e verbas para continuar seu trabalho. Assim, ele chegou a Oxford e acabou por se tornar membro honorário da arrependida Royal Society of Medicine.

Em 1840, já não eram só os nobres a serem vacinados, pois o governo britânico passou a realizar a vacinação gratuita contra varíola, tornando-a compulsória em 1853, fato que já ocorria em outros lugares como Bavária, Suécia e Prússia. Até o final do século, a vacinação contra a varíola se intensificou, mesmo havendo vozes contrárias reunidas em associações e pais que optavam pela vacina apenas quando uma epidemia se instalava. A vacinação em massa, então, perdurou, erradicando a varíola em 1977.

Luta contra a dor

Vinho, aguardente, ópio ou misteriosas plantas. Fez-se de tudo, ao longo dos séculos, para que o homem tivesse a dor minorada nas intervenções cirúrgicas; porém, nenhum desses métodos pareceu suficientemente eficaz ou seguro. Em 1844, nos EUA, uma demonstração privada do gás hilariante, ou óxido nitroso, prometia diversão. O dentista Horace Wells estava lá e atentou para o fato de as pessoas se machucarem durante o tempo de efeito do gás e não sentirem dor. Ele passou, então, a usar a substância para alívio da dor no tratamento dentário.

Wells fez uma demonstração pública em um hospital, mas falhou e desistiu da empreitada e da odontologia. No entanto, seu sócio, William Morton, se interessou por experimentar o éter como anestésico em casos de cirurgia. Ele fez experiências primeiramente em cães, depois em voluntários e, por fim, em 1846, o éter foi utilizado com sucesso em uma intervenção cirúrgica no pescoço de uma jovem.

No entanto, o químico e geólogo Charles Jackson, que fora consultado por Morton antes da famosa operação, entrou em uma briga judicial reivindicando ser ele o autor do método. Não sem motivo: Morton escondera a fórmula do éter e pretendia ganhar muito dinheiro, o que não ocorreu, já que o éter não era tão desconhecido dos

médicos europeus e norte-americanos.

O clorofórmio também passou a ser utilizado para fins anestésicos e teve grande aceitação. A rainha Vitória, por exemplo, deu à luz o príncipe Leopoldo, em 1853, anestesiada por clorofórmio, administrado pelo ginecologista John Snow (1813-1858). Paralelamente ao uso dessas substâncias, engenhosos aparelhos foram desenvolvidos para auxiliar na administração do anestésico. O éter e o clorofórmio teriam sucesso maior se não provocassem lesões hepáticas e síncopes. O aperfeiçoamento dos anestésicos aconteceu décadas depois.

A anestesia e os métodos de assepsia, que se desenvolveram a partir dos conceitos de Pasteur, determinaram avanços significativos nas práticas cirúrgicas. Em especial, a assepsia fez diminuir consideravelmente a quantidade de óbitos no pós-operatório.

Uma doença, um médico

No começo do século 19, pacientes e companheiros de profissão suspeitavam de qualquer médico que estabelecesse uma especialidade, tratando de um único órgão ou grupo de doenças. Esse preconceito foi promovido pela atuação itinerante de leigos que se davam ao trabalho de arrancar dentes ou tratar de uma doença específica, normalmente uma doença venérea, com remédios e métodos discutíveis.

Contudo, fatores científicos, sociais e econômicos foram convincentes o bastante para mudar esse quadro. As informações científicas cresciam tanto – em patologia, por exemplo – e as novas técnicas surgiam com tal magnitude que se tornara impossível para um médico abranger todos os setores da medicina. A descoberta de novos aparelhos para auxiliar nos diagnósticos, principalmente, impôs a necessidade de, cada vez mais, se buscar a especialização, como no caso da urologia e da laringologia. Além disso, o ponto de partida para diagnóstico e tratamento passou a ser os órgãos do corpo, estudados *in loco* nas dissecações de cadáveres, na evolução das doenças acompanhadas detalhadamente pelos médicos e, já no final do século, por meio dos novos aparelhos.

Surgiram, assim, urologistas, oftalmologistas e otorrinos. O Iluminismo e os escritos de Jean Jacques Rousseau inspiraram mais cuidados com as crianças, dando impulso ao surgimento da pediatria. O estudo científico da sífilis determinou o desenvolvimento da dermatologia e do aparecimento do dermatologista. A neurologia foi uma das últimas especialidades a emergir, caminhando lado a lado com a psiquiatria.

Século 20

Era das máquinas

O século 20 inicia-se tendo a radiografia como prenúncio de uma era forjada pelas imagens, tanto no mundo das artes, com o cinema, como na medicina, que teria ao longo do século a contribuição de exames sofisticados como tomografias computadorizadas e ecografias. A invenção do microscópio eletrônico fez a genética avançar, além de possibilitar a descoberta dos vírus. Sigmund Freud criou a psicanálise e revolucionou o tratamento da loucura. Com os meios de comunicação de massa, particularmente na segunda metade do século, toda a humanidade acompanhou, estarrecida, os desenvolvimentos científicos e tecnológicos, que pareceram não conhecer obstáculos. Assim, cada esforço empreendido pelos médicos e pesquisadores do século anterior encontrou eco e reconhecimento ao longo do século 20.

Os irmãos Lumière faziam a primeira demonstração do cinematógrafo em Paris quando Wilhelm Roentgen (1845-1923) descobriu, em 1895, os *raios X*. Por acaso, um quadro de platinocianeto de bário estava recostado na estante do laboratório de Roentgen. Ele reparou que o quadro se tornava fluorescente quando ele fazia passar uma corrente elétrica de alta tensão em um tubo quase vazio. Os raios, chamados rapidamente de “X”, tinham a propriedade de atravessar estruturas metálicas. A descoberta traria consequências durante todo o século seguinte.

A princípio, os raios X serviram apenas para diagnosticar lesões do esqueleto, visto que o cálcio dos ossos é impermeável à sua ação; porém, eles logo auxiliaram também no diagnóstico da tuberculose, pelo reconhecimento das cavernas pulmonares provocadas pela doença.

A revolução radiográfica foi sentida durante toda a primeira metade do século 20, e sua aceitação foi irrestrita, como nunca antes acontecera com uma invenção ou nova teoria no campo da medicina.

Na virada do século, os raios X despertaram mais interesse do que a bacteriologia, a tal ponto de muitos hospitais e médicos terem a instalação da máquina de radiografia como prioridade, em detrimento da montagem de

laboratórios com microscópios e reagentes químicos; afinal, é mais fácil acreditar naquilo que pode ser visto.

Apesar de tudo isso, muitos médicos e seus assistentes sofreram as consequências de desconhecerem os riscos da exposição constante à radioatividade e tampouco protegeriam seus pacientes. As primeiras décadas do século 20 trouxeram aperfeiçoamentos à radiografia, com delimitação das voltagens e da amperagem, do comprimento de onda e da duração da exposição aos raios X, bem como o surgimento de materiais apropriados para proteção dos médicos e de seus assistentes.

Os recursos cinematográficos possibilitaram aos médicos acompanharem o trajeto de substâncias injetadas no paciente, propiciando a observação do tempo que os órgãos levam para executar suas funções. Assim, os médicos passaram a ter, a partir dos raios X, uma ideia imagética do corpo humano. A escanografia e a ressonância nuclear magnética viriam bem depois, em 1971, e a ecografia, em 1980.

Em 1898, o metal rádio foi descoberto por Pierre Curie (1859-1906) e Marie Curie (1867-1934), e, a partir de então, outros minerais radioativos passaram a ser identificados. O rádio trouxe o início da cura para o câncer por meio de terapia associada aos raios X. No entanto, foi principalmente depois da Segunda Guerra Mundial, com os efeitos das bombas nucleares sobre os sobreviventes, no Japão, que se pôde avaliar o poder de destruição desses elementos, sendo possível também descobrir seus benefícios.

Entre o divã e os psicofármacos

As imagens dos sonhos foram as responsáveis por uma nova vertente no tratamento dos males da humanidade. O psiquiatra Sigmund Freud (1856-1939) inaugurou o século 20 publicando, em 1900, *A Interpretação dos Sonhos*; e assim surgia a psicanálise. A exploração do inconsciente e um método para fazer isso, justo à psicanálise, teve seu auge na década de 1950, nos EUA, não sem antes os primeiros discípulos de Freud romperem com suas teorias. Difundindo-se em todo o mundo ocidental, nas últimas décadas do século 20 a psicanálise trouxe à tona o conceito de doença psicossomática.

Já foi provado que distúrbios mentais podem eclodir nos órgãos do corpo, estando intimamente relacionados com sintomas como palpitação, enxaqueca e outros. Cogita-se, também, a relação entre estado mental e gênese do câncer. Por outro lado, já se sabe que lesões no corpo físico podem acarretar repercussões mentais.

Um passo importante na relação entre médico e paciente é a ideia, trazida com a medicina psicossomática, de que o homem deve ser tratado em sua totalidade, sem a distinção entre corpo e mente. Para Michael Balint (1896-1970), a premissa "o médico é um medicamento" era fundamental. Ele insistia que, mesmo alheia à vontade do clínico, sua simples presença ao lado do paciente com perturbações mentais ou orgânicas era o primeiro requisito para a cura. Tal premissa pode explicar por que, nas pesquisas, detecta-se eficiência dos placebos similar à dos remédios.

Também foi a partir de Freud que se começou a pensar com mais insistência na loucura como doença, embora outros expoentes, como Philippe Pinel (1745-1826), já tivessem se esforçado nesse sentido. Em 1935, os eletrochoques, ou terapia da eletroconvulsão, eram utilizados em pacientes esquizofrênicos com algum sucesso, embora fossem extremamente traumáticos. Atualmente, os psiquiatras preferem administrar psicofármacos, embora seu uso indiscriminado seja o cerne das divergências entre psiquiatras e psicanalistas ou psicólogos.

Ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos, tranquilizantes e sais de lítio surgiram a partir da Segunda Guerra Mundial. A gênese dos psicofármacos aconteceu em 1952, em Paris, com a observação dos efeitos psicotrópicos da cloropromazina. A descoberta, em ritmo acelerado, de novos medicamentos praticamente anunciou o fim da internação. Assim, pacientes que em outros momentos da história da medicina estariam confinados em hospícios podem, atualmente, ter uma vida "normal", controlada por medicamentos.

A experiência adquirida por intermédio da clínica com os pacientes que sofrem de distúrbios mentais e o estudo dos efeitos dos psicofármacos sobre o cérebro conferem maior importância às neurociências, cujos adeptos veem o comportamento humano como resultado de processos químicos. Desse modo, o *materialismo químico* é um dos legados desse século para o futuro.

Herança genética

Johan Gregor Mendel (1822-1884) já havia lançado, no século 19, as noções de hereditariedade, utilizadas mais tarde por Thomas Hunt Morgan (1866-1945) para estabelecer a lei cromossômica da hereditariedade. Sobreveio

mais uma revolução, em especial a partir de 1953, quando Jim Watson e Francis Crick descobriram a constituição básica dos genes: a hélice dupla da molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico). DNA e uma base de açúcar formam um nucleotídio responsável pela transmissão genética.

As pesquisas em torno dos males congênitos já vinham acontecendo desde a década de 1940, impulsionadas pela invenção, em 1939, do microscópio eletrônico. Em 1959, identificou-se a síndrome de Down; tornou-se possível detectar anomalias genéticas nos fetos. Atualmente, há estudos para se injetar material genético nas células defeituosas ainda dentro do útero da mãe, corrigindo o processo de deformação.

A noção de *risco genético* tornou-se uma realidade a partir desses estudos, os quais incluíram detalhada pesquisa das doenças que acompanharam várias gerações das famílias da realeza inglesa ao longo dos séculos. A exploração do interior do corpo humano acontecia paralelamente a uma corrida pela conquista do espaço exterior: a chegada do homem à lua.

Estranhos invasores e seus inimigos

Durante os primeiros 30 anos do século 20, as viroses eram estudadas apenas por seus efeitos patogênicos nos animais infectados, pois os vírus eram muito pequenos para serem observados com os recursos dos microscópios existentes à época. Contudo, os bacteriologistas sabiam, desde as décadas anteriores, que as bactérias não eram os únicos agentes patológicos.

Os avanços da biofísica, da bioquímica e da imunologia, somados à invenção do microscópio eletrônico, tornaram possíveis não só a identificação dos vírus, mas também o estudo da genética e da mutação deles, seu crescimento dentro das células e o comportamento do sistema imunológico, além da ação dos anticorpos. Também foi possível saber que o corpo humano rejeita outros elementos incompatíveis, aprimorando as transfusões de sangue e estabelecendo novos parâmetros para os transplantes de órgãos.

Concomitantemente aos estudos dos vírus, os cientistas buscavam fórmulas para combatê-los. Pela sua extrema utilidade, a descoberta da penicilina – que propiciou a fabricação em alta escala dos antibióticos – foi um dos maiores trunfos desse século. Como se sabe, as descobertas na medicina e na ciência passam por processos de aperfeiçoamento ao longo de anos, e não foi diferente com os antibióticos.

A *bala mágica*, ou injeção de arsênico para combater a sífilis, proposta por Paul Ehrlich (1854-1915) em 1909, servia de inspiração e estímulo para os químicos na corrida pela fabricação de substâncias capazes de curar, movimento cujo entusiasmo se assemelha ao ocorrido na busca pela identificação dos micróbios décadas antes. As experiências em laboratório e a administração das substâncias em pacientes não provocaram resultados eficientes.

A utilidade das sulfonamidas no combate às bactérias foi anunciada por Charles Heidelberger e W. A. Jacobs em 1917. Um mês antes de Hitler dominar a Alemanha, em 1933, Gerhard Domagk (1895-1964) estabeleceu, em definitivo, que os microrganismos invasores poderiam ser atacados no sangue por meio de substâncias químicas, ganhando o Prêmio Nobel de 1939. O australiano Howard Walter Florey (1898-1968) retomou os trabalhos do professor Alexander Fleming (1881-1955) – ao estudar o germe estafilococo, observou acidentalmente que o bolor era capaz de destruí-lo e denominou esse bolor de penicilina (*escova*). Ele acreditava que essa substância poderia ser usada para atacar outros germes; assim, nasceram os antibióticos, em 1940, responsáveis por salvar inúmeras vidas.

O desafio não tem fim, as pesquisas não se esgotam. A tarefa constante é encontrar novas substâncias, pois os agentes agressores desenvolvem resistências, pouco a pouco, às substâncias já existentes. Além disso, o uso dos antibióticos está limitado por sua toxicidade, que provoca alergias em pacientes sensíveis.

Um atraso da farmacologia, de pelo menos mil anos, foi recuperado nos últimos 50 anos. Os laboratórios para elaborar fórmulas ou sintetizar medicamentos, que antes eram atividades pertencentes aos hospitais ou, quando muito, a uma pequena empresa familiar, transformaram-se em imensas unidades da indústria farmacêutica. Até 1950, o clínico prescrevia um modo de vida adequado e um regime alimentar. Para prescrever o remédio, ele elaborava poções que mesclavam produtos sintéticos e naturais, e as dúvidas sobre a eficácia da mistura eram dirimidas por manuais de posologia.

Da estreptomicina, poderosa substância contra a tuberculose descoberta em 1944, até os betabloqueadores e transformadores da angiotensina para controlar a hipertensão, desenvolvidos na última década, a farmacopeia vem cumprindo a missão de aliviar, controlar e curar doenças. A expectativa de vida aumentou algo em torno de 20 anos

nas últimas três décadas, graças ao desenvolvimento dos fármacos. Por outro lado, assim como novas descobertas suscitam novos questionamentos, novas doenças como a AIDS constituem eterno desafio para cientistas e médicos.

O estado de alerta é permanente. Se o controle das epidemias sofrer negligência de homens públicos irresponsáveis, as populações poderão ser ameaçadas.

Século 21

No início do século 21, novos desafios surgem, e alguns deles representam, no momento, motivo de polêmica: a clonagem para fins terapêuticos, a utilização de células-tronco como perspectiva importante para a cura de várias doenças e a biologia molecular, com sua notável interface com a genética e as terapêuticas clínica e gênica. Em alguns anos, o código genético certamente substituirá a cédula de identidade de cada ser humano.

A tecnologia, tornando o homem transparente, representa grande coadjuvante no diagnóstico de inúmeras enfermidades. Todavia, deve-se frisar que a vivência, apesar de todo o progresso da medicina, torna ainda mais importante a relação médico-paciente e o exame clínico, havendo necessidade da boa formação clínica para que o progresso seja utilizado criticamente. A história mostra que nada substitui a presença do médico ao lado do doente e que ele resolve 70% dos casos apenas com o exame clínico, a um custo muito baixo. Além disso, a tecnologia avançada exige *experts*, e a probabilidade de resultados falsos exigirá astúcia e raciocínio para compensar esses vieses provocados pelo progresso tecnológico.

Dentro desse escopo, as infecções hospitalares, mesmo com todos os recursos e conhecimentos disponíveis, continuam a ameaçar pacientes internados. A saúde pública é deficitária em muitos países pobres, e a falta de higiene ainda assola os grandes bolsões de miséria do planeta.

Em especial na prática médica, a ideia de que toda essa evolução facilitou o trabalho do clínico é falsa. Os remédios, mesmo com todas as garantias legais e científicas, apresentam seus revezes. Os exames laboratoriais e de equipamentos, importantes auxiliares no diagnóstico, são realizados em grandes quantidades, mas nem todos os laboratórios efetivamente contam com profissionais preparados para a tarefa de manusear dados tão imprescindíveis. Fatores como esses exigem do médico, como em todas as épocas, algo além do simples conhecimento do corpo humano. Assim, a eficiência do clínico continua relacionada com experiência, bom senso, dedicação e, acima de tudo, desejo de curar.

História da medicina brasileira |Três séculos de Brasil

Medicinas indígena, jesuítica e negra

A ideia de uma terra paradisíaca dotada de natureza altamente benéfica à saúde não constava propriamente das expectativas dos primeiros navegadores, antes obcecados por achar ouro e riquezas nos novos territórios. Apesar disso, nos primeiros tempos da conquista portuguesa, todas as cartas que descreviam as terras brasileiras não deixavam de repisar os mesmos elogios ao clima salutar e ameno e, sobretudo, à boa condição física dos índios. Eram unânimes em classificá-los como homens felizes, que dispensavam vestimentas, adoeciam muito pouco ou recuperavam-se rapidamente.

Esse era o tom da carta de Pero Vaz de Caminha, que não deixava de enaltecer os “bons ares, frescos e temperados” do lugar recém-descoberto, e também do testemunho do padre José de Anchieta, que, escrevendo para Coimbra em 1554, chegava a aconselhar os irmãos jesuítas adoentados a cruzarem o oceano e virem passar uns tempos onde “a terra é boa, e ficareis sãos”, como dizia. Do mesmo modo, o padre Manuel da Nóbrega, em correspondência de 10 de agosto de 1549, atribuiu a melhora no estado geral de seus homens aos alimentos aqui disponíveis e aos favores do clima, “não tão quente no verão, nem tão frio no inverno”, reparava o missionário da Companhia de Jesus.

Com tantos fatores favoráveis, os portugueses logo verificariam que os habitantes do Brasil do tempo do descobrimento padeciam de poucas doenças, e raras encerravam maior gravidade. No levantamento dessas patologias, estão relacionadas bouba, bócio endêmico, parasitoses e dermatoses, doenças do sistema respiratório, disenterias e algumas febres de causa indeterminada. No entanto, grande parte dos problemas, na realidade, era causada por envenenamentos, ferimentos de guerra ou distúrbios alimentares.

Embora a medicina dos povos indígenas tivesse caráter mágico, construído sobre causas sobrenaturais, e as

doenças fossem concebidas como castigo dos deuses, a terapêutica pautava-se basicamente no empirismo e nas experimentações com elementos do meio ambiente. O naturalista do século 19, von Martius, costumava afirmar: "a mata é sua farmácia." De fato, a flora nativa proporcionava grande fonte de matérias-primas para a elaboração dos remédios, que eram misturados com substâncias orgânicas como sangue, urina, partes de animais e animais inteiros, ossos, cabelos, além de substâncias minerais. Sangrias e escarificações, procedimentos comuns às culturas ocidentais da época, além de massagens e fricções, também eram bastante aplicadas por aqueles povos.

Quem detinha todos os conhecimentos e segredos dessa medicina, pessoa dotada da autoridade máxima para tratar os doentes, era o pajé, cujos poderes de cura eram herdados de sucessivas gerações. Temido e respeitado pelos demais, era também considerado personalidade de grande sabedoria, uma espécie de conselheiro ou sacerdote da tribo, a quem cabia, muitas vezes, a palavra final sobre decisões mais importantes. Durante o tratamento, a pessoa doente era isolada dos outros membros da aldeia e ficava em uma maloca, sem receber visitas, aos cuidados apenas do pajé e de alguma índia idosa e experiente nas práticas de cura, até que se recuperasse. Separar o doente do convívio com os sãos ajudava, mesmo que de modo intuitivo, a evitar o contágio e o alastramento de doenças pela tribo.

Na sessão de cura, o pajé fazia às vezes de feiticeiro, dançando ritualisticamente e agitando uma maraca em torno da rede do enfermo, enquanto gesticulava e proferia palavras mágicas. Exceto isso, seu procedimento não se distinguia tão radicalmente do de qualquer profissional médico: a anamnese era um extenso rol de perguntas sobre como se sentia o doente, o que havia comido ou bebido, onde tinha estado e, enfim, o que poderia ter feito para adoecer. Em seguida, ele examinava detidamente seu corpo todo. Von Martius asseverou que o pajé checava o ritmo circulatório do paciente apalpando a artéria temporal.

Epidemias

Logo que se iniciou a colonização, o quadro reduzido de patologias das populações indígenas começou a se modificar rapidamente. Como ainda eram primárias as noções sobre a propagação de certos males pela via dos contatos, os processos de contágio avançaram sem qualquer controle. Os brancos, e depois os negros, introduziram a maioria do que se convencionou chamar de doenças tropicais. Desse modo, antes do descobrimento, não estavam presentes no território problemas como malária, tifo ou febre amarela. A varíola, por exemplo, foi trazida da África nas primeiras naus negreiras e teve como principais vítimas os indígenas. Mais tarde, a doença foi tema da primeira obra de literatura médica brasileira, *Tratado Único das Bexigas e Sarampo*, de Simão Pinheiro Morão. O livro foi publicado em 1683, em Lisboa, sob o pseudônimo de Romão Rosia Reinhipo, anagrama do verdadeiro nome do autor.

Ao que se sabe, a primeira epidemia de varíola ocorreu por volta de 1560, matando milhares de índios e, até o século 19, centenas de milhares em todos os povoamentos, de norte a sul. Na Inglaterra, o primeiro programa de vacinação foi iniciado em 1800, cerca de 2 décadas após o desenvolvimento da vacina por Edward Jenner. No Brasil, em 1798, o cirurgião-mor Francisco Mendes Ribeiro já dava os primeiros passos na vacinação antivariólica, no Rio de Janeiro. Contudo, somente depois que vários povos indígenas já haviam sido dizimados e os surtos periódicos de "bexiga" atingiam todas as parcelas da população é que, com grande dificuldade e resistências, se propôs um programa mais abrangente de vacinação no país.

A população resistia à vacina, e a falta de empenho das autoridades comprometia o alcance da medida. Enquanto isso, a varíola seguia matando. Os cronistas da época relatam até casos de colonizadores que, com o propósito de acabar com os índios, provocavam o contágio, deixando roupas e utensílios de pessoas doentes nas aldeias. Já os jesuítas percorriam as tribos em socorro dos doentes, mas, para salvá-los, tudo o que podiam fazer eram sangrias e curativos nas feridas.

Varíola, sarampo, febre amarela, tifo, malária, sífilis, disenteria e diversas outras doenças endêmicas de africanos e europeus foram introduzidas no território, provocando epidemias que atravessavam os séculos. Em São Paulo, nos idos de 1561, uma doença relacionada, ao que parece, com alguma virose e que trazia complicações pulmonares (uma gripe?) alastrou-se, extinguindo praticamente todos os índios do nascente povoado. Nos primeiros tempos, a imprecisão do diagnóstico de certas epidemias fazia com que se confundisse o sarampo com a varíola ou a escarlatina. Entretanto, já no século 18, os registros de época não deixavam dúvida quanto à classificação do sarampo como a epidemia que se manifestava no Maranhão e no Pará. A doença apareceu, pela primeira vez no Brasil, no final de 1685, em Pernambuco, e persistiu em surtos periódicos por 10 anos, assim como na Bahia até

1692, conforme descreveu padre Antônio Vieira. Já a febre amarela, acredita-se que tenha surgido primeiro nas Antilhas e no Golfo do México e se propagado com a passagem de Cristóvão Colombo pela América.

Companhia de Jesus

Além de sediar o trabalho de conversão dos índios ao cristianismo e ao ensino da língua portuguesa, o colégio dos irmãos jesuítas assumiu, paulatinamente, funções de atendimento médico e hospitalar, não só aos índios, mas também a todos os habitantes dos povoamentos iniciais, fossem eles escravos, colonos ou o governador-geral da capitania. Durante o tempo em que estiveram aqui – desde que chegaram como integrantes da comitiva do primeiro governador-geral, Tomé de Sousa, em 1549, até serem expulsos, em 1759, pelo marquês de Pombal –, os padres jesuítas foram físicos e cirurgiões (barbeiros, enfermeiros e boticários). Eles acreditavam que os cuidados da alma envolviam também atenções com o físico e não se negavam a atender ninguém.

Mais cultos que os colonizadores, muitos haviam estudado medicina em Portugal e aqui faziam partos, entre outros procedimentos; outros aprendiam aqui, praticando e observando os mais experientes. Nas *Cartas Avulsas*, coleção de correspondências jesuíticas do período de 1550 a 1568, ficou o registro pormenorizado de toda a atividade dos padres no Brasil, inclusive de suas práticas médicas. De suas páginas, destacam-se os nomes de José de Anchieta, João Gonçalves e Gregório Serrão como os mais empenhados nas "artes" de "barbear, curar feridas, sangrar".

Os jesuítas, com todas as objeções que faziam às práticas mágicas da medicina indígena, compreenderam perfeitamente a importância terapêutica das plantas medicinais brasileiras e foram seus principais divulgadores. A tradição oral, que naturalmente fundia informações de colonizadores, índios e negros escravos, também teve um papel nessa incorporação. Nos séculos seguintes, as famosas expedições científicas, empreendidas por pesquisadores europeus pelo interior do país, resultaram em relatos botânicos e antropológicos de grande valor documental. Naquele momento inaugural, porém, as missões catequizadoras foram as que mais avançaram nesse sentido, isto é, souberam considerar a importância das ervas curativas, mesmo que, por outro lado, agissem firmemente no sentido de combater o poder do pajé, por considerá-lo herético. Foi assim que os jesuítas penetraram em alguns de seus segredos e aprenderam que espécies como a copaíba, a pariparoba ou a maçaranduba eram boas no trato de ulcerações ou ferimentos; jurubeba, quineiras e maracujá eram eficazes contra a febre; caju e ananás funcionavam como diuréticos; e ipecacuanha e guaraná, como purgativos e contra disenterias.

Barbeiros, cirurgiões, boticários

Três décadas após o desembarque da frota de Cabral, começaram a chegar, acompanhando os colonizadores das nascentes capitanias hereditárias, os primeiros praticantes da arte médica no território. Eram pessoas simples, judeus ou cristãos-novos de origem ibérica que em seus países exerciam a profissão como barbeiros, cirurgiões-barbeiros, boticários e aprendizes, sobrevivendo a duras penas com os serviços que prestavam entre uma localidade e outra. Chegando aqui, além dos instrumentos para sangrar, lancetar e serrar, pouco puderam aproveitar de suas "caixas de botica", pois os remédios acabavam se estragando durante a longa excursão pelo mar ou pouco tempo depois. Assim, não coube alternativa a esse grupo de praticantes da medicina senão fazer uso das plantas nativas para desenvolver novos fármacos aqui mesmo. Para sobreviver, a maioria empregava-se nos engenhos de açúcar, enquanto outros, uma minoria mais bem formada, conseguiam carta de "licença" para o exercício da medicina, concedida pelo primeiro governador-geral, Tomé de Sousa, e obtinham melhores rendimentos e condições de trabalho.

Medicina dos escravos

Ao cruzar o oceano em embarcações insalubres e superlotadas, muitos africanos retirados de suas terras, quando conseguiam chegar vivos ao Brasil, desembarcavam fracos e doentes. Entre as patologias que traziam de seu continente estavam diversas verminoses, o tracoma e o "banzo" (espécie de loucura nostálgica que, supõe-se, poderia estar relacionada com a doença do sono). Esta apenas não se propagou pela ausência do transmissor, a mosca tsé-tsé.

Aqui, os maus-tratos recebidos no cativeiro minaram o que lhes restava das resistências naturais, ocasionando-lhes novas doenças, como raquitismo, beribéri, escorbuto e tuberculose. Quando necessitavam de alguma

assistência, os escravos naturalmente procuravam os médicos de sua cultura, os feiticeiros, que também vieram nos navios negreiros.

Como a medicina indígena, as práticas dos feiticeiros africanos dos primeiros tempos da escravidão tinham caráter mágico, referenciadas nas divindades das nações representadas, como a do culto nagô, com seus deuses bons e deuses maus. Na clientela dos curadores africanos achavam-se os próprios escravos e, passado certo tempo, contingentes da população branca, que iam aos pais de santo, nos terreiros, em busca de alívio para os mais diversos males, inclusive os de ordem subjetiva – desilusões amorosas e desafetos. O feiticeiro-curador ouvia as queixas e, com base na descrição dos sintomas, apontava soluções, encomendava "trabalhos".

No século 17, a medicina negra, originada principalmente entre os povos do Congo e de Angola, foi condenada pela medicina ibérica. Assim, seu exercício foi proibido pela lei colonial, e o feiticeiro foi classificado como charlatão. Contudo, nem por isso deixou de influenciar as práticas populares de cura, com apelos para rezas e fórmulas mágicas associadas a remédios à base de raízes e ervas.

Presença holandesa

A única exceção no cenário colonial é creditada a Pernambuco durante o domínio holandês (1630-1654), em especial sob o governo do príncipe João Maurício de Nassau (1637-1644), um amante das ciências. Nesses 7 anos, a região permaneceu livre das interferências da Inquisição e assegurou liberdade de culto a católicos, protestantes e judeus. Na mesma época surgiram os primeiros estudos sistematizados sobre medicina indígena, ginecologia, obstetrícia e pediatria no Brasil. Além disso, Nassau construiu hospitais e orfanatos, ampliou a lavoura açucareira e implantou as fazendas de gado. Para completar, a Companhia das Índias Ocidentais respondia por todas as despesas referentes aos órgãos assistenciais de saúde pública.

Embora nada disso desse ao povo do Recife melhores condições que as verificadas em outras partes da colônia, esse conjunto de fatores transformou a vila em um pequeno oásis que atraía pessoas de toda a Europa, inclusive médicos e outros profissionais bem instruídos. Quase todos eram judeus provenientes de várias universidades europeias, as quais, na época, representavam a mais moderna visão da ciência. Entre os que se destacaram estão os médicos Abraão Mercado, judeu, e Willen Pies, holandês, que adotou o nome latino de Gullielmus Piso. Ele é o autor do célebre *História Naturalis Brasiliae*, trabalho em quatro volumes publicado na Holanda em 1648.

No entanto, com a volta do príncipe à Holanda, em 1644, desapareceu o sopro de modernidade, e a vila entrou em decadência. Os profissionais de grande projeção científica trazidos por Nassau também fizeram o caminho de volta à Europa. Em 1654, os portugueses retomaram o poder, e a vila se reenquadrou no contexto da colonização ibérica.

Influências europeias

Pautada pelos costumes, a prática médica dos países de tradição ibérica no início do século 19 não era muito diferente daquela de 3 séculos antes, indo pouco além das amputações e das sangrias, comumente aplicadas na tentativa de curar toda sorte de febres e várias outras doenças. A evolução dos conhecimentos anatômicos e cirúrgicos era lenta, e os princípios científicos ainda não estavam consolidados. O físico, ou o médico, não desfrutava de boa reputação na época em razão da pouca profundidade do conhecimento difundido, das deficiências do ensino e das origens hebraicas da maioria dos profissionais. Muitos dos que viviam no Brasil preferiam apelar para a medicina popular, que misturava preceitos indígenas e africanos. Extremamente precária, essa medicina oficial perdurou ainda na primeira metade do século, convivendo desconfortavelmente com todo tipo de curandeirismo, até que os acontecimentos políticos começaram a mudar as mentalidades e o rumo da história.

Fugindo de Napoleão Bonaparte, a família real portuguesa e seu séquito, formado por cerca de 15 mil pessoas, desembarcaram no Brasil em janeiro de 1808. Imediatamente, D. João VI transformou a colônia em sede da monarquia lusitana e introduziu diversas mudanças na sociedade brasileira, instituindo o Banco do Brasil, a primeira biblioteca pública, o primeiro jornal e a primeira academia militar do país.

Dentre as medidas imediatas do príncipe-regente, também está a criação das escolas médico-cirúrgicas da Bahia (18/2/1808) e do Rio de Janeiro (5/5/1808). Ambas nasceram de modo precário, com aulas ministradas improvisadamente nas instalações do Hospital Real Militar de Salvador e do Rio de Janeiro, e pouco evoluíram até que fossem transformadas em academias e, posteriormente, em faculdades, conforme a reforma do ensino definida

por lei em 1832. O currículo da época estabelecia que o curso médico teria 6 anos de duração e que os doutorados viajariam à Europa a cada 4 anos, à custa da Coroa, para atualizar seus conhecimentos e expandir o acervo das bibliotecas das instituições de ensino. Porém, mesmo após a reforma, a situação continuava precária. Eram poucos os professores, as aulas eram essencialmente teóricas e não havia instrumental cirúrgico. As poucas aulas práticas eram ministradas nas Santas Casas de Misericórdia, onde era frequente o atrito entre alunos e os integrantes da irmandade. Por consequência, a prática era ainda mais limitada que na Europa. A observação e a patologia restringiam-se à sintomatologia, e as doenças ainda eram atribuídas a alterações alimentares, excessos sexuais ou situações emotivas.

Embora não tenha havido ruptura oficial, a proclamação da independência, em 1822, provocou em todo o Brasil uma grande lusofobia. Com isso, os estudantes brasileiros, que antes procuravam a Universidade de Coimbra, passaram a buscar formação cultural e científica na França, país que já influenciava diretamente a literatura, os costumes, o vestuário e toda a vida social do Ocidente. Nessa mesma época, a influência gaulesa também estava presente nas escolas nacionais de medicina, que eram regidas por estatutos inspirados no modelo da Universidade de Paris. Assim, os estudantes usavam livros franceses, faziam estágios em Paris e mantinham-se atualizados por meio de revistas especializadas que chegavam da França.

No entanto, isso não significava evolução para um estágio mais científico. As aulas mantinham-se essencialmente teóricas, havia poucos professores e os recursos eram escassos. Naturalmente, eram poucos os conhecimentos aqui produzidos, e apenas na segunda metade do século começaram a elaborar compêndios e outras publicações nacionais. Entre os mais importantes desses primeiros tempos estão os relatos de viagem apresentados pelos naturalistas viajantes, como Saint-Hilaire, Spix e Martius, que descreviam a medicina praticada no Brasil enfocando patologia e terapêutica. Na mesma categoria, enquadra-se o trabalho dos tropicalistas da Bahia, grupo formado em 1865 e inicialmente composto de Jon Paterson, Oto Wucherer e Silva Lima, os precursores da medicina tropical brasileira.

Uma nova tentativa de reforma aconteceu em 1879, ano em que foi introduzida a livre frequência às aulas, aboliu-se o juramento religioso e permitiu-se o ingresso de mulheres no curso médico. A medida foi uma resposta direta aos conflitos resultantes do rígido policiamento acadêmico e das pesadas penalidades previstas (na época, estudantes não podiam andar em grupos pelas ruas, cinco faltas não justificadas resultavam em reprovação e lesões contra professores ou diretores eram punidas com cadeia). O estopim dessa reforma foi aceso em 1871, quando os estudantes se revoltaram contra a instituição de exames escritos como prova eliminatória.

No entanto, o decreto de 1879 também proporcionou os resultados esperados e deu origem a outros problemas, como o esvaziamento das salas de aula, as reprovações em massa e sua contestação. Nos primeiros anos da nova década aconteceu uma série de discussões visando à terceira reformulação do ensino, a última da monarquia, efetivada em 1884 pelo Visconde de Saboia. A revisão incorporou as medidas de 1879 e instituiu um novo regime de produção acadêmica, que passou a alavancar o desenvolvimento do ensino e da prática médica do país.

Avanços científicos

A Revolução Industrial, as transformações sociais e a efervescente pesquisa científica são fatos que marcam o final do século 19 na Europa. Nesse contexto incluem-se as decisivas descobertas de Louis Pasteur e Robert Koch, que deram grande impulso à medicina. A partir daí, as inovações clínicas, cirúrgicas e diagnósticas passaram a caminhar em ritmo acelerado. Todavia, essas mudanças se refletiram muito lentamente no Brasil, onde o cenário foi definido pela recente proclamação da República (1889). Não era de se estranhar o avanço das doenças nesses tempos. As condições sanitárias do país eram insatisfatórias, os princípios da higiene e da desinfecção, pregados por Pasteur, ainda não haviam sido bem assimilados por todos, a quantidade de médicos era restrita, e a concentração urbana, sem a infraestrutura habitacional necessária, facilitava os contágios. Quando a família real chegou ao Brasil, em 1808, estima-se que o país tinha cerca de 4 milhões de habitantes. Em 1900, registravam-se 17,5 milhões.

Logo nos primeiros anos da República (1899-1900), uma epidemia de peste bubônica assolou Rio de Janeiro, Santos e São Paulo. Nas duas primeiras cidades, a febre amarela já era uma endemia que causava terror aos estrangeiros, em especial aos tripulantes dos navios, que se recusavam a aportar nessas terras, causando implicações econômicas. Era inevitável que as atenções se voltassem para o controle das doenças epidêmicas e endêmicas. Dentre as medidas tomadas, está a criação do Conselho de Saúde, que implementou o Serviço Sanitário

Terrestre, o Serviço de Higiene da União e a Diretoria Geral de Saúde Pública.

Quem deu o passo inicial para reverter o quadro foi Oswaldo Cruz (1872-1917), médico paulista que entrou na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro aos 14 anos de idade e concluiu em 4 anos o curso que, oficialmente, demandava 12 semestres. Aos 23 anos ele foi estudar bacteriologia, saúde pública e técnicas de pesquisas no Instituto Pasteur, em Paris. Em 1899, foi indicado para chefiar o Instituto Soroterápico do Rio de Janeiro, em Manguinhos, que seria inaugurado em 1900. À frente do novo instituto, Oswaldo Cruz comandou a produção dos soros e das vacinas contra a peste bubônica, considerados os mais eficazes pelas autoridades científicas francesas e alemãs. Em 1903, ele assumiu a Diretoria Geral de Saúde Pública para enfrentar a varíola e a febre amarela no Rio de Janeiro. Sua ação sanitária contra o mosquito e a instituição da vacina antivariólica obrigatória encontraram árdua resistência da população, da imprensa e do parlamento, mas saíram vitoriosas da revolta.

No início do século, também se destacou Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas (1879-1934). Em 1909, ele publicou um trabalho descrevendo uma nova tripanossomíase humana e identificou o *Trypanosoma cruzi*, parasita causador do mal de Chagas, doença que incidia de modo preocupante desde o norte da Argentina até o sul dos EUA. Carlos Chagas também atuou no combate à gripe espanhola (1918) e ocupou o lugar de Oswaldo Cruz no Instituto Manguinhos desde a morte deste sanitarista até 1934.

Antes que Oswaldo Cruz combatesse as doenças no Rio de Janeiro, Adolfo Lutz (1855-1940) e Emílio Ribas (1862-1925) haviam se empenhado em comprovar que a febre amarela era transmitida pela picada de um mosquito. A teoria de norte-americanos, desenvolvida em Cuba por volta de 1900, ainda não era plenamente aceita. Para provar que a tese dos pesquisadores dos EUA estava correta, ambos se deixaram picar pelo mosquito e contraíram uma forma branda da doença. Considerada pouco convincente, a experiência foi repetida, tendo como voluntário um imigrante italiano e um sertanejo, picados por mosquitos trazidos do interior do estado de São Paulo.

O europeu logo apresentou todos os sintomas da febre amarela em sua manifestação mais violenta, enquanto o sertanejo desenvolveu apenas a forma branda. Mesmo assim, o meio médico da época ainda não descartava totalmente a hipótese de contágio. Mais uma vez, Lutz e Ribas trabalharam com voluntários italianos recém-chegados ao Brasil, que passaram 10 dias em um isolamento, usando lençóis sujos de sangue, excreções e secreções dos doentes de febre amarela. Obviamente, nenhum dos três contraiu a doença, e finalmente foi aceita a teoria de que a febre amarela era transmitida pela picada do *Stigomya fasciata*. Esse foi o fato que serviu de ponto de partida para o trabalho de Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro.

Além de Ribas e Lutz, São Paulo contava também com Vital Brasil (1865-1950), chefe do Instituto Soroterápico da Fazenda Butantã, na época em que se produziam soros e vacinas para combater a peste bubônica na cidade de Santos. Pesquisando as cobras venenosas nativas, ele desautorizou todos os tratamentos contra picadas usados e desenvolveu os primeiros soros contra o veneno de cobras brasileiras. Até então, o mundo só conhecia os soros contra o veneno das cobras indianas.

A presença do médico

Os médicos formados a partir da segunda metade do século 19 no Brasil foram os primeiros a ter a titulação de Doutor em medicina. Embora o ensino já considerasse algumas das diferentes especialidades, em decorrência do grande volume de conhecimentos já acumulado, os novos médicos não tinham opção e acabavam atendendo desde os indivíduos mais jovens até os mais velhos, concentrando as funções de clínico, cirurgião e parteiro, do mesmo modo que seus antecessores. Nos primeiros anos do século 20, esse tipo de médico esteve presente nas grandes cidades, onde lentamente começaram a surgir os especialistas. No entanto, no interior ainda predominaou a figura daquele médico que entendia de tudo um pouco e que viajava quilômetros para ver seus pacientes.

Tanto nas grandes cidades como no interior, esse tipo de atendimento propiciava maior contato entre o doente e o profissional, que, em boa parte dos casos, já conhecia o histórico médico e pessoal de cada paciente. Esse prévio conhecimento, de suma importância em uma época em que eram escassos os recursos diagnósticos, também dava ao médico um papel de conselheiro da família, quase confessor, em certos casos.

O domínio das especialidades lentamente colocou em segundo plano a figura desse médico abnegado. Nos últimos 40 ou 50 anos, a medicina praticada no Brasil obteve significativos ganhos de qualidade, sobretudo no que se refere ao tratamento clínico, às técnicas terapêuticas, aos equipamentos e aos produtos farmacêuticos utilizados, como os antibióticos. Não há como desconsiderar os avanços de qualidade dessa medicina, em especialidades como transplantes de fígado, de medula e em diversas cirurgias, equiparáveis ao que é realizado nos grandes centros

mundiais. Nas cirurgias cardíacas, os avanços não cessaram desde o primeiro transplante de coração realizado por Zerbini, em maio de 1968.

Por outro lado, o ponto fraco da nossa medicina são os problemas relacionados com a não extensão do atendimento a grandes parcelas da população. De fato, não se obteve equivalência entre a qualidade alcançada e a quantidade de pessoas assistida por essa medicina. Visto sob outra óptica, é uma medicina que consolidou focos de desenvolvimento em centros como São Paulo, Rio de Janeiro e Curitiba, mas que manteve desguarnecido o interior do país.

Motivo de preocupação é a formação dos médicos, que nos últimos anos só decaiu em qualidade, comprometendo, por exemplo, as relações de confiança entre médico e paciente. As escolas de medicina se multiplicaram mais do que o país tinha condições de comportar, passando a funcionar até mesmo sem professores bem formados. Com o passar dos anos, a postura do médico também mudou, e qualidades como abnegação e o quase sacerdócio dos profissional de antigamente foram suprimidas por obra da chamada mercantilização da medicina. Ela é decorrente do fato de a área médica ter ficado dispendiosa, fazendo com que, entre o médico e o paciente, surgisse a figura do seguro-saúde. Pelas suas regras, o médico já não recebe mais pagamento do paciente, mas, indiretamente, do convênio; este, além de controlar a cobrança das consultas, determina de quais serviços auxiliares pode-se dispor, cerceando seu poder de escolha.

Doenças e tratamentos

Durante décadas, todos os dias, os hospitais se preparavam para operar um ou dois pacientes com úlcera. Porém, os tratamentos evoluíram, e conheceu-se melhor a doença. Hoje, o tratamento do problema com medicamentos substituiu os métodos operatórios. Em outros casos, como nas anginas ou no infarto do miocárdio, os recursos cirúrgicos de revascularização significaram indiscutível avanço sobre o tratamento com remédios, e a técnica da diálise, que "substitui" a função renal enquanto se aguarda pelo transplante, representou a salvação para muitos enfermos. Doenças de destaque, como a hepatite, foram controladas, e a paralisia e a varíola praticamente desapareceram graças às vacinas.

Se, por um lado, muitos males foram superados, há de fato uma "dinâmica da doença", que traz novos problemas à cena para desafiar a medicina. A AIDS parece ser hoje o exemplo mais alarmante, seguida das doenças do coração. Alterando-se o quadro de enfermidades, mudou-se também o foco do atendimento nos hospitais; afinal, cresceram os acidentes urbanos (casos para traumatologia) e a criminalidade, que deu origem a uma "medicina de guerra" nas enfermarias, voltada ao atendimento de feridos e baleados.

Nas "ilhas de excelência" da medicina brasileira, a maioria dos tratamentos se equipara em avanço ao que pode ser realizado nos países desenvolvidos. Já no que se refere à pesquisa e ao desenvolvimento de novas técnicas e medicamentos, o desempenho aqui permanece aquém do esperado. Uma exceção é o *captopril*, medicamento muito utilizado no controle da hipertensão, cujas bases para seu desenvolvimento foram os médicos Maurício Rocha e Silva e Sérgio Ferreira. Este último, a propósito, consta da relação dos "dez maiores médicos brasileiros do século 20", promovida pela *Revista Médica HC- FMUSP* em dezembro de 1998. São eles: Oswaldo Cruz, Carlos Chagas, Rocha Lima, Gaspar Vianna, Rocha Silva, Adolfo Lutz, Euryclides Zerbini, Adib Jatene, Ivo Pitanguy e Sérgio Ferreira (participaram da votação médicos de 52 escolas médicas, 47 entidades de especialidades, 22 Conselhos Regionais de Medicina, 20 associações médicas estaduais, do Conselho Federal de Medicina, da Associação Médica Brasileira e da Federação Nacional de Médicos).

Genética molecular

Atualmente, já na segunda década do século 21, vislumbram-se diversas alternativas futuras para diagnóstico, estabelecimento prognóstico e tratamento de uma gama diversificada de doenças na prática médica. Uma dessas áreas é a Farmacogenômica, voltada ao entendimento de como os genes envolvidos no metabolismo dos fármacos e seus metabólitos atuam. Trata-se de uma área moderna, mas que advém de sua raiz chamada Farmacogenética, dos anos 1970 do século passado. A diferença reside no fato de dispormos de tecnologias atuais para estabelecer os genótipos e compreender, de maneira precisa, a dinâmica dos medicamentos no organismo. Assim, a Farmacogenômica prevê a perspectiva de individualização das doses para cada paciente, de modo a se administrar a dose ideal do medicamento que tenha a maior eficácia e o menor risco de efeitos colaterais. Exemplo atual é o dos

genes *CYP2C9* (*locus* no 10q24) associado à eliminação da varfarina do organismo e *VKORC1* (*locus* no 16p11.2) relacionado com a transcarboxilação dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes. Com relação a este último (*VKORC1*), o genótipo homozigoto dominante (AA) associa-se à anticoagulação mais precoce e excessiva, o que faz com que se necessite de doses menores da varfarina. Desse modo, em um exemplo prático de aplicação, será possível prescrever o anticoagulante (se necessário) a uma gestante, fazendo com que sua ação ocorra da melhor maneira possível e minimizando ao máximo a introdução de doses com potencial teratogênico ou tóxico. Ensaios genéticos dessa natureza estão ocorrendo também com o uso de alguns antineoplásicas e antibióticos, como os aminoglicosídios. Sem dúvida, as futuras gerações de médicos terão um aprendizado completamente diferente do atual, e talvez seja preciso criar estratégias para que os colegas formados há algum tempo tenham a possibilidade de se reciclar diante dessas novas possibilidades e possam continuar exercendo a medicina com base em evidências científicas de qualidade.

As ferramentas diagnósticas no campo da genética molecular vêm se aperfeiçoando a cada ano. Atualmente, com as modernas técnicas de hibridação genômica comparativa em *microarray* (CGH *array* ou a-CGH), é possível solucionar questões que antes não eram respondidas pela citogenética convencional. No entanto, o interessante é que a tecnologia atual não substitui a anterior, e, ainda hoje, nos valemos da citogenética clássica para diversas situações. A tecnologia atual ainda oferece as possibilidades de mapeamento gênico e sequenciamento do exoma humano (NGS, *next generation sequencing technology*).

Além da citogenética convencional, existe a citogenética molecular, fundamental em diversos tipos de neoplasias e déficits intelectuais. No campo das doenças metabólicas hereditárias, dispomos de testes moleculares e ensaios bioquímicos sofisticados para o diagnóstico dos erros inatos do metabolismo. Há ainda o sequenciamento do DNA mitocondrial (mtDNA), envolvido em diversos quadros clínicos neurológicos e de outras áreas da Clínica Médica. Estima-se que, daqui a alguns anos, uma ferramenta diagnóstica chamada "genoma" analisará os 23.000 genes que compõem o material genético humano.

Nesta mesma linha, compreendemos cada vez mais e melhor os mecanismos de regulação do nosso material genético, como os genes de reparo de DNA, as interações dos genes e os mecanismos epigenéticos. Aliás, a epigenética é uma subárea da genética molecular que promete desvendar uma série de mecanismos ainda não entendidos. O termo epigenética é definido pela alteração herdável na expressão dos genes sem que haja qualquer mudança na sequência primária de DNA, sendo a metilação do DNA e a modificação das proteínas histonas (por fosforilação e acetilação, principalmente) importantes mecanismos envolvidos. A metilação do DNA influencia a organização da cromatina e leva à repressão de genes e elementos transponíveis. As modificações pós-traducionais que podem ocorrem em proteínas histonas são muitas e podem se dar em diferentes aminoácidos e posições, resultando em uma multiplicidade de combinações que são interpretadas por diferentes fatores celulares.

As marcas epigenéticas atuam simultaneamente para regular a transcrição gênica em um processo complexo, e pequenas falhas no estabelecimento ou na manutenção delas podem desencadear patologias como síndromes genéticas e câncer. Atualmente, alguns autores acreditam que determinados passos e aquisições evolutivas tenham ocorrido à custa de fatores epigenéticos, e muitos setores da Clínica Médica se beneficiarão do conhecimento desses mecanismos, como a área voltada às doenças autoimunes.

Outra frente em franca expansão é a Bioinformática, que compreende um conjunto de tecnologias associadas ao uso de ferramentas computacionais (*hardware*, *software* e modelos matemáticos) para processar, integrar e ordenar de maneira sequencial e lógica os dados biológicos. Com essa metodologia, será possível entender os modos de interação dos fatores celulares e dos genes e sua interface com a suscetibilidade e a instalação das doenças humanas. Assim, além do Projeto Genoma, a Bioinformática prevê o estabelecimento de grandes bancos de dados mundiais nos terrenos da Transcriptômica e da Proteômica. Exemplos desses grupos de pesquisa são aqueles representados pelas instituições: International Histocompatibility Working Group, International HapMap Project, Human Genome Diversity Project e a tradicional plataforma das doenças genéticas humanas da Universidade Johns Hopkins, denominada OMIM® (On-line Mendelian Inheritance in Man).

No que tange a métodos diagnósticos, destacam-se, por exemplo, os exossomas urinários, conjuntos de nanovesículas que contêm dados de biomarcadores de doenças renais e de outros componentes urogenitais. Na mesma linha, as nanopartículas vêm se consolidando, em termos de pesquisa, como futuros vetores para administração *in loco* de medicamentos e elementos que ajudem a avaliar o ambiente celular.

Finalmente, outras áreas importantes que farão parte da rotina médica em curto e médio prazos são aquelas

voltadas à terapia genética (ou terapia gênica). No campo das doenças metabólicas hereditárias, por exemplo, dispomos de várias modalidades de tratamento, como as terapias de reposição enzimática e as de redução de substrato e que proporcionam melhora do quadro clínico e cessação dos sintomas. Esse tipo de abordagem já é rotina nas doenças lisossomais (mucopolissacaridoses e algumas esfingolipidoses) e outras metabólicas, por exemplo. Há ainda a perspectiva de terapia gênica com a inserção do gene normal, via vetor viral, de modo a restabelecer o processo celular normal modulado pelo gene alterado. Ensaios dessa natureza estão sendo estudados, especialmente na fibrose cística e na imunodeficiência congênita grave determinada por deficiência da enzima adenosina desaminase ou ADA.

Como se percebe, a genética médica em todas as suas nuances, a bioinformática e a biologia celular e molecular aplicadas estão alicerçando as novas maneiras de se entenderem os mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos das doenças humanas. Suas aplicações possibilitam diagnóstico preciso, maneiras de estabelecimento prognóstico, além de condutas em termos de administração de fármacos e de estratégias terapêuticas promissoras. Podemos depreender que a medicina do futuro passa pela compreensão dessas áreas do conhecimento. Nesse contexto transdisciplinar, os atuais e futuros acadêmicos de Medicina, além dos próprios colegas em seu exercício médico diário, necessitam resgatar esses conceitos a fim de compreendê-los à luz das boas práticas médicas e das evidências científicas que norteiam cada vez mais a medicina e, em especial, a Clínica Médica.

Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Por muito tempo, os clínicos pouco puderam fazer senão assistir à progressiva desvalorização da sua área de atuação e lamentar que também nas escolas a clínica perdia prestígio entre os formandos. Cada vez mais isolados nos seus postos de trabalho e sem qualquer organização que os ajudasse a enfrentar seus problemas, não dispunham dos meios para reverter a tendência à "superespecialização" da medicina e a consequente perda dos espaços da mais abrangente das especialidades, a Clínica Médica. Nos hospitais, nos postos de saúde pública e também nas clínicas particulares, o curto tempo reservado às consultas impedia que os médicos exercessem plenamente a clínica, e a falta de atualização causava a estagnação dos conteúdos apreendidos durante a graduação. Assim, os mais velhos acomodavam-se nessa situação e perdiam qualificação, havendo pouco estímulo profissional para os mais jovens.

Essa situação perdurou por décadas até que se deflagrasse um período de revalorização do clínico. No final da década de 1980, quando nada sinalizava para uma mudança, surgiu a proposta de organização dos clínicos em uma entidade própria. Pode-se dizer que a clínica médica nacional renasceu em 16 de março de 1989, com a fundação da Sociedade Brasileira de Clínica Médica pelo clínico e professor Antonio Carlos Lopes. A sociedade passou a congregar os clínicos e a conceder título de especialista em clínica médica, além de desenvolver ações como a realização de congressos, simpósios, cursos de reciclagem e publicação de boletins e cadernos científicos.

Naquela época, os clínicos dirigiam-se aos eventos de cardiologia e pneumologia, dentre outros, e sentiam-se como estranhos. Não encontravam as mesmas pessoas periodicamente, não tinham comunicação e não se conheciam. Após a fundação da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, que encontrou respaldo na comunidade médica e na sociedade como um todo, diminuíram os perigos que pairavam de extinção da clínica médica. Com o retorno da figura do clínico à linha de frente dos tratamentos, o atendimento começou a se humanizar, e os gastos com medicina no país foram minorados, em virtude da diminuição dos pedidos de exames. "O clínico tem capacidade de resolver 80% dos casos que chegam aos consultórios e, como não se vincula a uma especialidade, pode se voltar muito mais ao aspecto humanista do tratamento, à relação médico-paciente. Testes de ressonância magnética e tomografias mostram o homem por dentro, mas não revelam suas condições socioculturais e não esclarecem sua relação com os familiares. Os exames podem estar normais e, ainda assim, o indivíduo estar doente".

Antes da fundação da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, foram poucas e malsucedidas as tentativas de resgatar a clínica médica do plano secundário a que fora confinada, e as raras entidades que tentaram incorporar os clínicos em seus quadros obtiveram resultados desalentadores. Naquele momento, a procura pela especialidade superava em muito a opção pela clínica médica, pois os estudantes estavam fortemente impressionados pelos aspectos tecnológicos da profissão. Além disso, a formação de um clínico, normalmente mais cara e com exigência de mais tempo de estudo, levava muitos médicos a buscarem, nas especialidades, um encaminhamento rápido e direto à profissão. Assim, quando surgiu a ideia da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, a procura pela clínica médica entre os recém-formados ainda era pequena, e os argumentos contrários à sua criação entre os mais

conformados predominavam.

A reinserção do clínico no sistema de atendimento de saúde, além das vantagens quanto à humanização das práticas médicas, tornou-se uma necessidade do próprio mercado de trabalho. O país não dispõe de especialistas em quantidade suficiente para atender toda a população, e há doenças que ainda não formaram tantos especialistas quanto seria necessário para um amplo atendimento (p. ex., não existem pneumologistas para atender os asmáticos do Brasil inteiro).

Hoje, o especialista clínico tem à sua disposição muito mais fontes de informação sobre as outras áreas que no passado, pois se desenvolveu efetivo intercâmbio entre os segmentos médicos. Essa relação entre a especialidade e a clínica médica se confirma no apoio dado pelo especialista à campanha de valorização do clínico.

Antes de 1989, quando não havia título de especialista em clínica médica, nem pós-graduação, a residência médica nessa área reunia pouquíssimos alunos. O que se observa hoje é uma tendência no sentido inverso, com a procura pela clínica médica aumentando continuamente. Também entre a população já se percebe mudança de comportamento, com as pessoas preferindo se dirigir primeiro ao clínico geral, evitando idas e vindas aos diferentes especialistas. Reassumindo a liderança entre as especialidades, a clínica médica vem evoluindo em concomitância com a medicina. Esse fato não escapou à indústria farmacêutica, que passou a levar as novidades em medicações primeiro às mãos do clínico. Com base de formação mais completa, ele passa a ser o mais apto a investigar a validade de um novo medicamento, avaliando se ele merece ser adotado ou não pelo corpo médico.

Após 25 anos atuando na defesa do médico clínico, a Sociedade Brasileira de Clínica Médica prossegue registrando avanços, sem deixar de apontar os problemas que serão enfrentados até que se alcance uma medicina mais humana e que proteja efetivamente a população. A Sociedade vem resgatando o clínico e conscientizando a população de que deve ser ele o primeiro a ser consultado, além de estar colaborando na busca da excelência no ensino médico. Suas áreas de atuação, em particular a Medicina de Urgência, têm trazido grande contribuição à assistência médica no país e, hoje, o clínico tem o título de especialista em clínica médica, podendo ter também área de atuação em Medicina de Urgência. O resgate da clínica médica representa, portanto, um antigo novo paradigma no ensino, na assistência médica e na pesquisa. Atualmente, luta para a melhor humanização da medicina frente a uma tecnologia importante, mas que não substitui os ouvidos e as mãos do médico.

Assim, lança *slogans* que devem estar sempre na mente dos clínicos:

- Ao morrer, o doente precisa estar de mãos dadas com seu médico
- Não existem apenas doenças, mas doentes que as têm
- Na medicina podemos perdoar tudo, menos uma morte evitável
- A vida do pobre é tão importante quanto a do rico
- Deve-se lutar sempre pela equidade no atendimento médico.

Capítulo 2

Erro Médico na Modernidade

Irany Novah Moraes (in memoriam)

O objetivo do paciente é sarar; o do médico é cuidar e, se possível, curar.

Introdução

É evidente o crescente interesse que o tema vem despertando na sociedade como um todo. Não vejo agravamento do problema, muito embora os fatores intervenientes tenham aumentado em intensidade e variedade. As entidades médicas, como sociedades especializadas, hospitais, conselhos têm se preocupado, cada vez mais, com esse assunto e, assim, está se tornando hábito em congressos, simpósios e jornadas programar uma reunião para debater alguma questão sobre o assunto. As revistas e jornais médicos têm trazido, ultimamente, artigos ou mesmo editoriais sobre a matéria.

É indiscutível que o advento do Código do Consumidor interferiu significativamente nesse contexto, alcançando todas as camadas sociais. Foi uma grande conquista social, pois despertou a consciência da cidadania; entretanto, para resgatar os longos anos perdidos, foi estimulada a "reclamação" que tem eco nos Juizados Especiais de Pequenas Causas, Delegacias Especializadas do Consumidor e Procon. Na área da saúde, a estratégia de estimular a reclamação trouxe efeitos secundários indesejáveis gravíssimos para o doente, pois gerou nele a desconfiança contra o médico. Para tudo o que ocorre fora de suas expectativas, o paciente procura atribuir culpa ao médico.

Como dizia Heráclito, 500 a.C., nada é permanente, exceto a mudança. Assim também o conhecimento científico tem valor temporário; a transitoriedade é uma de suas características, pois descobertas ou noções recentes podem abalar outras que perduraram durante séculos. Mas, de todo o progresso, o fundamental é a melhor compreensão do fenômeno, o maior entendimento da doença e da resposta do organismo a ela, dos medicamentos e dos procedimentos para combatê-la. Em medicina, os fatos comportam-se dentro dos mesmos parâmetros.

O progresso das últimas décadas tem feito com que o antigo passe e dê lugar ao novo. Os conhecimentos se alteram diante de outros que, cada vez mais, perduram por menos tempo. O mais recente deles parece ser cada vez mais frágil. O novo envelhece em ritmo cada vez mais rápido.

O tempo de vida médio da aparelhagem médica, compreende-se facilmente, é muito menor que o da verdade científica. É lógico que ideias ou teorias devam ser mais duradouras do que instrumental e aparelhos, pois as primeiras são estimuladas pela inteligência, enquanto as outras o são pelo interesse comercial.

Por outro lado, a internet possibilita ao leigo o acesso às recentes descobertas, muitas ainda em fase de experiência, não bem consolidadas, o que confunde o paciente e seus familiares, que não compreendem bem o problema, por falta de conhecimento profundo e vivência prática, mas acaba fazendo com que se sintam inseguros e desconfiados a respeito do tratamento.

A imprensa contribui, muita vezes, de maneira nefasta. Todas as manifestações de descontentamento com o atual sistema de saúde e também as de inconformismo com os limites da ciência têm sido propagadas como erro médico. O médico é impiedosamente prejulgado, a culpa sempre lhe é imputada, com o agravante de que, uma vez apurados os fatos, desaparece o interesse pela verdade. Jamais há desagravo para o médico vítima da notícia equivocadamente alardeada como sendo seu erro. Como a natureza humana tem a tendência a se generalizar, o mau comportamento de um médico é interpretado como sendo de todos, até mesmo do hospital, a imagem da classe fica denegrida! Neste ponto está o fulcro da questão: resposta adversa, causada pela generalização.

É comum essa maneira de agir. A dedicação de muitos, proporcionando grande produção científica que contribui para o bem coletivo, assim como a assistência a milhares de pacientes em um trabalho de devoção sacerdotal, feito

por uma avalanche de médicos, são facilmente olvidadas quando uma notícia ataca a reputação de um deles. Não escapa dessa generalização nem mesmo aquele que, de madrugada, aliviou a dor do próprio indivíduo que pensa dessa maneira.

A consequência desses fatos interfere de modo direto no comportamento médico, do paciente e na assistência à saúde.

A *relação médico-paciente* é afetada por tais circunstâncias, pois, no dia a dia com o doente e seus familiares, a possível conquista de novos conhecimentos suscita grandes esperanças no futuro que cada vez parece estar mais próximo. Tratando-se de contingente emocional, alimentado no momento crítico da dor ou do amor aos entes queridos, há intensa dose de família e até mesmo ilusões – e esse fato é considerado no momento da tomada de decisão sobre procedimentos definitivos. A irreversibilidade de muitos exige condutas conscientes e ponderadas, uma vez que o médico, ao fazer o prognóstico, sente suas limitações, além de ser sempre ele o primeiro a saber do risco de malogro do tratamento proposto ou mesmo a ter a certeza de sequelas e, em certos casos, de mutilações iatrogênicas. Todos sabem que medicina é ciência e arte. A primeira parte – ciência – é fácil de entender, principalmente hoje que a tecnologia diariamente apresenta conquistas maravilhosas! Entretanto, no que diz respeito à segunda parte – arte – representada pela relação médico-paciente e garantida pela *confiança* do paciente em seu médico, que deste espera mais do que ele pode dar, além da devoção no atendimento e bom senso no procedimento. O paciente espera também, e principalmente, diagnóstico favorável e a cura de seus males. Esse fato vai além das possibilidades que a ciência tem. No equilíbrio entre esperança e possibilidade é que o espírito de reclamação age como germe de regressão, dificultando ao paciente aceitar a realidade dos fatos.

Participação do advogado

Os juristas apresentam facetas que me levaram a rever o problema procurando ajustar nossas diferenças de perspectiva. O advogado quer encontrar todos os elementos favoráveis à parte que representa, seja ela vítima ou autor, valorizando-os, deseja também saber os argumentos passíveis de serem alegados pela parte contrária e a fragilidade de cada um deles. E se todos querem saber objetivamente *como os fatos ocorrem*, os juízes, porém, preocupam-se muito mais em entender o *porquê dos fatos*.

É interessante observar a interferência direta da motivação na maneira de agir em busca da verdade. De todos os casos postos em pauta nesse contexto, a experiência mostrou que, na maioria das vezes, os debates giravam em torno do que seja erro do médico. Muitos outros casos ficam dentro das balizas, das variações do comportamento, do médico e do paciente, bem como da resposta do organismo doente, ampliadas pelos múltiplos fatores de variação, bem como da aceitação de resultado, quando diferente daquele esperado.

Objetivo do médico

O médico deve ter como objetivo preservar a saúde do indivíduo lembrando que ele tem família e que pertence a uma comunidade de vizinhança, de bairro, de trabalho, de escola, de clube, de igreja etc. Ele não tem por obrigação curar o doente, mas sim cuidar dele com desvelo e competência.

A leitura com atenção acompanhada da reflexão de cada frase do Juramento de Hipócrates transmite, na essência, o sentimento profundo daquele que, em um voto, se dispõe a viver não da medicina, nem pela medicina, mas para a medicina.

A consciência precisa desse voto é uma especial maneira de viver sentida apenas por aqueles que assim pensam e às vezes reconhecida pela sociedade, mas muitas vezes só lembrada na hora da dor.

Transcrevo o juramento de Hipócrates para que o leitor possa sentir, também, como o médico sente o que faz:

> Juro por Apolo, médico, por Asclépios, Higeia e Panaceias, e tomo por testemunhas todos os deuses e todas as deusas cumprir conforme o meu poder e a minha razão o juramento cujo texto é este: estimarei como aos meus próprios pais aquele que me ensinou esta arte e com ele farei vida em comum, e se tiver alguma necessidade, partilhará dos meus bens, cuidarei dos seus filhos como meus próprios irmãos, ensinar-lhes-ei esta arte, se tiverem necessidade de aprendê-la, sem salário, nem promessa escrita; farei participar dos preceitos das lições e de todo o restante do ensinamento, os meus filhos, os filhos do mestre que me instruiu, os discípulos inscritos e arrolados de acordo com as regras da profissão, mas apenas esses. Aplicarei os regimes, para o bem dos doentes, segundo o meu saber e a minha razão, nunca

para prejudicar ou fazer mal a quem quer que seja. A ninguém darei, para agradar, remédio mortal, nem conselho que o induza à destruição. Também não darei a uma mulher um pessário abortivo. Conservarei puras a minha vida e a minha arte. Não praticarei a talha ainda que seja em calculoso (manifesto), mas deixarei essa operação para os práticos. Na casa onde eu for, entrarei para o bem dos doentes, abstendo-me de qualquer mal voluntário, de toda sedução e sobretudo dos prazeres do amor com mulheres ou com homens, sejam livres, sejam escravos; o que no exercício ou fora do exercício e no comércio da vida eu vir ou ouvir que não seja necessário revelar, conservarei como segredo. Se eu cumprir este juramento com fidelidade, goze eu a minha vida e a minha arte com boa reputação entre os homens e para a minha sempre; se dele me afastar ou infringir, suceda-me o contrário.

Contrato de trabalho

O serviço prestado pelo médico é regido por *contrato especial de meio* e não por *contrato de fim*, como são todos os demais, que estabelecem a *obrigação de resultado*, por exemplo, o bilhete aéreo que obriga a companhia a transportar o passageiro de ponto a ponto. Tudo que ocorre do embarque ao desembarque é por conta e responsabilidade da empresa contratada.

O contrato especial de meio não exige resultados, pois exige que o médico cuide do paciente oferecendo-lhe o melhor do que a medicina dispõe, considerando o local e as circunstâncias do atendimento. Esse contrato é implícito, não precisa ser escrito, basta o doente procurar o médico e este atendê-lo que está firmado. Assim, ele existe mesmo ao atender um acidentado em via pública. Médico e paciente não se conhecem, mas na simples atitude de socorrer a vítima fica estabelecida a obrigação de atendê-la adequadamente, ou seja, com a devida competência, mas nas condições do local.

Esse trabalho, altamente especializado, está sujeito a intercorrências que elevam o risco e exigem grande conhecimento técnico para decisões imediatas de grande responsabilidade, pois procedimentos inadequados podem pôr em jogo a vida do paciente. Muitos desses acontecimentos podem ocorrer subitamente, exigindo medidas de urgência, às vezes alarmantes. Paciente e familiares acompanham todos os episódios, muitas vezes sem saber o que acontece, pois nem sempre há tempo hábil para explicações minuciosas; em outras ocasiões, o próprio médico não pode prever como o organismo vai reagir, pois, debilitado pela doença, modificado pelo tratamento, está respondendo de modo diferente do esperado, e não há condições de interpretar o que está acontecendo. Em tais circunstâncias, entende-se, com facilidade, o quanto os choques emocionais podem abalar a confiança da família no médico.

O mecanismo do relacionamento entre as pessoas é complexo e depende da visão de cada um. Essa maneira individual de ver ou sentir interfere, em geral, dificultando a compreensão. Uma visão imaginada por William James dá uma ideia dos motivos pelos quais o entendimento pode ser dificultado. Ele afirma que, “quando duas pessoas se encontram há, na verdade, seis em presença: cada uma como se vê a si própria, como a outra a vê, bem como realmente ela é”.

Sendo assim, é muito fácil imaginar que os pontos conflitantes sejam mais frequentes do que os de entendimento. É sempre muito mais provável que, no relacionamento médico-paciente, em situações difíceis a confiança seja posta em dúvida e, consequentemente, abalada. Nos momentos difíceis dos cuidados médicos, se o próprio paciente ou seus familiares não acompanharem *pari passu* os acontecimentos, entendendo o que está acontecendo, dificilmente aceitarão, sem relutar, o resultado, se não for o por eles esperado. O conhecimento dessa problemática pelo prisma apresentado poderá ajudar o médico a lembrar-se que tudo precisa ser explicado ao doente, no seu nível de entendimento, tendo sempre em mente que a medicina tem grandes limitações. Quem sabe, reflexões nessa linha de pensamento aliviem os momentos difíceis, aprimorando a capacidade de se aceitar a realidade. Compreende-se a possibilidade de os pacientes e familiares aflitos terem queixas que facilmente levem a reclamações.

Conceito de erro médico

A Justiça é extremamente técnica e bem clara ao julgar erro médico. Exige três pré-requisitos, a saber: *dano ao paciente*, *procedimento médico* e *nexo causal*, ou seja, o procedimento do médico ser a causa do referido dano.

Não havendo qualquer uma dessas três condições, não existe erro médico.

Comprovada a existência desses três pré-requisitos, a Justiça avalia então o *comportamento do médico* (Tabela

2.1) para comprovar uma ou mais das três condições, apresentadas a seguir:

- Não fez o que deveria ter feito e condena por negligência
- Fez o que não devia ter feito: imprudência
- Fez errado: imperícia.

Saliente-se que esta última condição ocorre por incompetência. Assim, deve ficar bem claro o grande perigo da ignorância e, mais grave, o da improvisação fazendo o que não sabe, e que certamente fará errado. Isso posto, é oportuno tratar de situações que podem parecer erro e que na realidade não o são.

Erro imaginário

A reclamação emocionada de um familiar diante do malogro de um resultado divulgada como sendo de erro médico é equívoco brutalmente nefasto. É o que chamo de *erro imaginário* (Tabela 2.2). Convém analisar as situações a seguir.

▸ **Inconformismo.** Do paciente ou de seus familiares com o resultado esperado do diagnóstico ou do tratamento é, sem dúvida, decorrente de uma série de fatores. Todos encontram no emocional seu potencializador. É compreensível que, diante da morte de um ente querido, do malogro de um tratamento, da amputação de um membro gangrenado, cuja evolução natural poderia levar o paciente à morte, haja uma crise emocional que perturbe a aceitação dos fatos. Mesmo que o médico tenha feito tudo para salvar o paciente e, como nem sempre é possível, pois a medicina tem limitações, a família emocionada, não aceitando a realidade, muitas vezes, procura lançar a culpa no médico ou até mesmo no hospital. A divulgação de casos como sendo de erro médico sem rigoroso critério tem consequências maléficas para o médico e para as instituições, mas o mal maior ainda é para o doente. O primeiro efeito negativo que ele determina é o medo que incute na população de todo procedimento necessário para assistência à saúde. O segundo malefício é a incredulidade do paciente na eficácia dos tratamentos. O terceiro, a meu ver o mais grave, é o estremecimento da relação médico-paciente, pelo abalo da confiança do paciente em seu médico. Todos sabem que boa parte da eficiência de um tratamento está na tranquilidade que a palavra do médico produz no paciente e em sua família, graças a essa confiança.

Tabela 2.1 Comportamento do médico que pode levar ao erro.

Erro culposo	Não intencional
Negligência	Não fazer o que devia
Imprudência	Fazer o que não devia
Imperícia	Fazer errado

Tabela 2.2 Erro imaginário.

Erro imaginário	Não é erro
Inconformismo	Limitação da medicina
Iatrogenia	Mutilação cirúrgica
Anomalia anatômica e variações	Resposta não convencional/paradoxal
Acidente	Risco profissional
Complicação	Intercorrência inesperada
Falha técnica	Falta de resposta do organismo
Erro escusável ou erro profissional	Deficiência da profissão

Nesse contexto, até mesmo as boas notícias, de significativos progressos, de êxitos em pesquisas avançadas e de tecnologia muito refinada, quando divulgadas de maneira escandalosa e bombástica, são perniciosas, pois dão a

impressão, ao menos avisado, de que é fato consumado e de uso corrente algo que ainda está em fase experimental. O malefício desse procedimento está em desenvolver, na população, um exagerado grau de expectativa para soluções que ainda não existem. Muita ocorrência imputada como erro médico nada mais é do que a evolução natural da doença.

A postura psicológica geralmente não favorece a aceitação da realidade dos fatos decorrentes dos limites da medicina. Alguns procedimentos preconizados com rigorosa base científica muitas vezes salvam a vida, mas mutilam o paciente. Outros decorrem de princípios que visam preservar a vida, depois a função, a seguir a anatomia e, finalmente, a estética.

▸ **Iatrogenia.** É palavra composta, vem do grego *iatrós* (médico) + *genos* (geração) + *ia*. Assim, trata-se de expressão usada para indicar o que é causado pelo médico, como as operações mutiladoras. Por exemplo, certos problemas vasculares cujo tratamento por si só implica lesão definitiva. É o caso da gangrena, para cujo tratamento é indicada amputação. Esta, por sua natureza, cria outros problemas gravíssimos ao paciente, por determinar grande limitação de função. Ainda nesta linha, a ptose palpebral da síndrome de Claude Bernard-Horn, secundária à simpatectomia cervicotorácica, eventualmente pode produzir problema estético ao paciente. Se essas cirurgias forem bilaterais ou, às vezes, também lombares de ambos os lados, cabe lembrar o desencadear de hiperidrose vicariante, muito desconfortável ao doente. Recorde-se o edema linfático, que pode aparecer após safenectomia e que, às vezes, demora a desaparecer.

▸ **Anomalia e variações.** Anomalia é a malformação ou deformidade congênita, caracterizada por irregularidade do organismo, condição esta que torna o indivíduo diferente dos demais. É indicativa de um desvio do normal. Nos graus mais avançados se fala em deformidade e, progressivamente, em malformação ou monstruosidade; difere da *variação* pelo fato de esta não causar alterações funcionais que ocorrem na eventualidade anterior.

Esses conceitos devem ser claramente compreendidos, já que são esperadas respostas diferentes das habituais de pacientes portadores de problemas congênitos. Ressalto o fato de haver problemas que estão compensados e não ajudam a fazer diagnóstico, mas que se descompensam quando outros são tratados. Nesse ponto, é muito adequada a frase de Clarice Lispector: "Até cortar defeitos pode ser perigoso; nunca se sabe qual deles sustenta nosso edifício interno."

▸ **Acidente.** É importante assinalar que, nessa matéria, deve-se distinguir *acidente* de *complicação*, dois conceitos relevantes na problemática dos limites de responsabilidade médica. Trata-se de uma intercorrência fortuita, mais inesperada do que imprevisível, que pode surgir tanto no procedimento diagnóstico como no terapêutico. A experiência tem revelado que, na maioria dos casos, as questões ficam centralizadas na dificuldade de compreensão do que seja acidente em medicina. Assim vejamos: acidente é a ocorrência não esperada, mas previsível. Pode ser um fato traumático ou fenômeno mórbido que ocorre em indivíduo sadio ou doente. Acidente cirúrgico é, por exemplo, a secção indesejada de uma artéria durante o ato cirúrgico. Neste ponto, podem ser lembrados os casos decorrentes de acidentes anestésicos, radiológicos e cirúrgicos. Em medicina, como no trânsito, não se espera que o acidente vá ocorrer, mas se admite que ocorra. Há operações que põem em alto risco certas estruturas que, uma vez lesadas, podem desencadear sequelas, algumas delas deformantes ou produzindo disfunções. Assim, tumores da glândula parótida podem envolver o nervo facial e, por mais cuidado que o exímio cirurgião tenha, ele pode ser lesado. Tratando-se de simples manipulação, a sequela pode ser temporária; entretanto, é possível que traumatismos maiores causem sequelas permanentes, resultando em uma assimetria facial pela retração contralateral. Implicam também acidentes as situações que se seguem: em operação em local delicado, embora com toda habilidade e cuidado do cirurgião, a fragilidade do tecido poderá levá-lo a romper-se e inviabilizar aquele ato; uma sutura em artéria extremamente friável, feita de acordo com a mais correta técnica e a maior habilidade, se os pontos se rompem, também inviabilizam aquele ato. Outro exemplo é o envolvimento de um vaso por um tumor maligno que se quer extirpar: a aderência entre ambos é tal que, para retirar o tumor, o cirurgião lesa a artéria. Alguns desses casos possibilitam reparação imediata da intercorrência. Tais fatos ocorrem com maior frequência do que se possa imaginar, mas a elevada capacidade do cirurgião supera a dificuldade e se rotula a operação como *operação difícil*.

Lesões acidentais de nervo podem acontecer em operações de tireoide com perturbação definitiva da fala. Há de se considerar a profissão do paciente e imaginar o transtorno que lhe causa, na eventualidade de ser cantor ou professor.

Compreende-se que a modernidade esteja trazendo a cada momento novas oportunidades diagnósticas, bem como terapêuticas, que tenham embutidas também outras chances de acidentes. Essas, por serem ainda pouco conhecidas, se tornam menos previsíveis, o que em nada diminui a probabilidade de ocorrência.

É importante lembrar que tais lesões são causadas pelo médico a partir de uma escolha feita entre riscos e benefícios. O paciente, nas situações especiais diante de um diagnóstico, deve saber que existem estruturas nobres que, às vezes, por mais cautela que se tenha, identificando-as e afastando-as com muito cuidado, ainda assim não suportam o leve traumatismo de um afastador delicadíssimo. Conhecendo claramente tais possibilidades, cabe a ele optar entre os riscos de não se tratar, deixando que a doença progrida na sua evolução natural, e a mutilação ou a disfunção possível, mas não esperada, que pode resultar do tratamento. Quando a mutilação é o tratamento, a situação já é outra.

▸ **Complicações.** São o aparecimento de nova condição mórbida no decorrer de uma doença, devida ou não à mesma causa. É frequente uma doença crônica ter, na evolução natural, surtos de agudização, precisamente durante o tratamento. Eles ocorreriam de qualquer maneira, com ou sem tratamento; apenas por infelicidade sobrevieram no decorrer deste. Pode-se exemplificar com um paciente portador de arteriosclerose que, durante o tratamento de uma gangrena, falece com infarto do miocárdio no dia da alta hospitalar. A doença existia, era sistêmica. Ele superou a amputação, mas a artéria coronária ocluiu. É oportuno citar aqui, ainda, a evisceração: os pontos abriram e as vísceras ficaram expostas, complicação que ocorre em doentes mal nutridos no pós-operatório de uma cirurgia abdominal. Lembre-se que mal nutrido não é só aquele que passa fome, mas também o que come errado ou faz regimes sem adequada orientação médica.

É difícil o leigo entender. A evolução natural de algumas doenças pode sofrer intercorrências difíceis de serem entendidas. Vejamos o que acontece, não raramente, em pediatria. Crianças com quadro clínico diarreico agudo podem apresentar isquemia, ou seja, má circulação do braço ou de perna, em razão da entrada do germe na circulação (septicemia), com embolia séptica ocluindo pequenas artérias, levando à gangrena da extremidade.

Tanto o pediatra como o cirurgião vascular que cuidam do paciente entendem o que está ocorrendo, como e por quê. Entretanto, devem ser ressaltadas outras ocorrências de responsabilidade da família. A mãe que não quis ou não pôde amamentar, o desmame que foi precoce e a alimentação artificial que não foi seguida corretamente. Desmame precoce e alimentação artificial inadequada costumam ser fatores predisponentes à doença diarreica aguda.

▸ **Erro escusável ou erro profissional.** Se o erro só pode ser estimado pelo resultado, o médico só deve responder pelo que depende exclusivamente dele e não da resposta do organismo do paciente. Nesse ponto há uma sabedoria da nossa Justiça, que estabelece o contrato médico/paciente como de meio e não de fim. Dessa maneira, salvaguarda o médico de responsabilidade pelo que não deu certo por causa do paciente, seja pelo que ele não fez como lhe foi prescrito, seja por seu organismo não ter reagido como se poderia esperar.

Parece estranho distinguir erro médico de erro profissional, entretanto tal distinção tem sido feita principalmente por parte dos juízes. Eles costumam caracterizar o erro profissional como aquele que decorre de falha não imputável ao médico e que depende das naturais limitações da medicina, que não possibilitam sempre o diagnóstico de absoluta certeza, podendo confundir a conduta profissional e levar o médico a proceder erroneamente. Cabem nessa classe, também, os casos em que tudo foi feito corretamente, mas nos quais o doente omitiu informações ou até sonegou-as e, ainda, quando não colaborou com a sua parte no processo de diagnóstico ou de tratamento.

Diante das situações relacionadas, o erro existe, é intrínseco às deficiências da profissão e da natureza humana do paciente e surge no exercício da profissão, mas a culpa não pode ser atribuída ao médico. Tais erros são também chamados de escusáveis.

A oportunidade de ocorrer erro médico está em todo o decurso do relacionamento médico-paciente, do primeiro contato ao último, por alta, abandono do tratamento ou óbito. Todo o procedimento técnico, embora corretamente feito, traz em si uma possibilidade de resposta adversa.

Veja-se que, por parte do paciente, toda interpretação dos fatos vai depender de como o médico os apresenta. Daí a importância de ele depositar absoluta confiança no profissional. Esta vai depender de sua fama, adquirida pela frequência de acertos nos casos graves da população que ele assiste e vai predominar sobre a *competência*, que o profissional só pode demonstrar para seus pares, na vida acadêmica, científica ou nas sociedades médicas ou no relacionamento com os colegas.

Profilaxia do erro médico

A necessidade de atualização permanente impõe-se cada vez mais, uma vez que o progresso é constante. A

aceitação da novidade, particularmente no que se refere a produtos farmacêuticos, sofre uma resistência muito grande, pois depende da averiguação dos efeitos secundários que possam advir para o usuário ou para sua prole. Entretanto, os conceitos teóricos que servirem para a compreensão dos fenômenos são facilmente aceitos. Apesar disso, quando o jovem chega a diplomar-se, metade do que aprendeu na escola deixa de ter valor. A outra metade ou é obsoleta ou já não é aceita como lhe foi ensinada. Ao término de seu treinamento profissional, também está abalada.

Por essa razão, não basta submeter o jovem a treinamento pela residência médica; impõe-se manter o nível de qualidade do profissional, pela atualização permanente.

Somente a reflexão profunda e constante, analisando casos objetivos em conjunto com todos que tenham experiência, possibilita a cada profissional suprir suas deficiências e adquirir segurança na maneira de encontrar, para cada ocorrência, a conduta adequada e o grau de desvelo a ser dedicado. É necessário frisar a importância da troca de experiência entre os titulares de uma especialidade para que o jovem identifique os problemas em seus pródromos e saiba encontrar, com mais facilidade, as soluções e assim estimular a capacidade de desenvolver a profilaxia do problema.

São deveres do médico:

- Qualificar-se antes de exercer a clínica, fazendo treinamento profissional em programa de residência médica oficializado
- Aprimorar-se permanentemente com leitura de revistas especializadas, frequência a cursos, atividades nas sociedades médicas, participação em Congressos, pesquisando, publicando e conquistando títulos acadêmicos e concorrendo a prêmios
- Examinar o doente sempre de maneira sistemática e completa, registrando os comemorativos no prontuário médico, seja em consultório, ambulatório, hospital e até mesmo em visitas domiciliares
- Pedir os exames complementares com critério, sempre que os resultados possam interferir significativamente na conduta
- Inteirar-se dos exames modernos, sabendo com exatidão em que eles podem contribuir para o diagnóstico e qual o grau de segurança que os resultados oferecem, indicando-os sempre que possam alterar de maneira decisiva a conduta
- Fazer diagnóstico o mais exato possível, mesmo que genérico e de probabilidade, porém sempre antes de estabelecer a correspondente conduta
- Expor ao doente a sua opinião sobre o caso, indicando a evolução natural da doença e o que se espera com o tratamento, mas salientando que é o paciente que toma a decisão que lhe aprouver
- Registrar todos os atos no prontuário médico do paciente que estiver assistindo, ficando atento para que haja sempre coerência entre a manifestação clínica e o procedimento prescrito, seja para diagnóstico, seja para terapêutica
- Observar sempre um equilíbrio na prescrição de medicamentos, atento à interação dos fármacos e a seus efeitos cumulativos
- Cuidar do relacionamento com o paciente e familiares, deixando clara a evolução natural da doença e o que se pode esperar com a terapêutica proposta, bem como as condições resultantes de seu malogro e, durante toda a evolução, mostrar o que era esperado, como está respondendo ao tratamento, nunca entusiasmando o paciente sem fundamento, nem o angustiando desnecessariamente
- Não impedir jamais que outro especialista, à escolha do paciente ou familiares, seja ouvido no caso, condicionando porém essa consulta, se for no hospital, à sua presença no ato e cuidando para que se registre, no prontuário, sua opinião devidamente justificada
- Sempre que o doente ou familiar solicitar a indicação de especialistas de outras áreas, relacionar, no mínimo, três nomes. É a melhor maneira de preservar a liberdade de escolha de quem consulta e não se envolver no caso mais do que o necessário.

Para definir a sua parcela de responsabilidade na hipótese de erro, o médico dispõe de sua consciência como referencial de primeira grandeza. Deve consultá-la para saber se:

- Procedeu com o doente como gostaria que fosse feito consigo se estivesse em tais condições
- Fez tudo o que poderia ter sido feito, estando assim em condições de, no caso de êxito letal, confortar a família.

O paciente não deve, em momento algum, ter dúvidas quanto ao risco que o tratamento representa. Há de se considerar as dificuldades em se exprimir com clareza e transmitir sem causar aflição o diagnóstico de doença grave. Em contrapartida, também nem sempre a natureza do problema ajuda a entender corretamente o que pode ter sido muito bem explicado. Para dificultar o processo da comunicação médico-paciente, acrescente-se, pelo lado deste, seu nível intelectual, seu estado de emoção alterado pela doença, seu bloqueio psicológico desencadeando mecanismo de defesa para aceitar o diagnóstico da doença temida e, pelo lado do médico, capacidade didática de se fazer entender, tempo, às vezes exíguo, dedicado a explicações como parte da consulta. Da potencialização dessas dificuldades resulta a probabilidade de não haver o entendimento adequado que se faz necessário para a preservação da relação médico-paciente.

Todo tratamento, por mais simples que seja, implica perigo. Trata-se de um *quantum* que deve ser estimado estatisticamente em risco tornando mais fácil para o doente entender e fazer ele próprio seu cálculo de "custo/beneficio". Assim esclarecido, ele próprio decide se vale a pena aceitar tal procedimento. O médico deve ter certeza de que o doente entendeu o que lhe foi dito.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 2 | Pesquisa Clínica

Coordenador
Sérgio Paulo Bydlowski

Capítulo 3 | Abordagem Pedagógica da Pesquisa Clínica
Capítulo 4 | Métodos Qualitativos na Pesquisa Clínica
Capítulo 5 | Métodos Quantitativos na Pesquisa Clínica
Capítulo 6 | Epidemiologia | Introdução ao Método
Capítulo 7 | Medicina com Base em Evidências
Capítulo 8 | Bancos de Tecidos
Capítulo 9 | Biobancos
Capítulo 10 | Biobanco de DNA
Capítulo 11 | Organização de Sorotecas
Capítulo 12 | Desenvolvimento Clínico de Fármacos
Capítulo 13 | Ensaios Clínicos na Pesquisa de Biológicos/Biotecnológicos
Capítulo 14 | Organização dos Registros Hospitalares
Capítulo 15 | Execução da Pesquisa Clínica
Capítulo 16 | Bioética na Pesquisa Clínica
Capítulo 17 | Regulamentação da Pesquisa em Seres Humanos
Capítulo 18 | Divulgação de Trabalhos Científicos

Capítulo 3

Abordagem Pedagógica da Pesquisa Clínica

Joaquim Edson Vieira e Mariano Janiszewski

Introdução

A pergunta mais comum em uma consulta em saúde é aquela que procura comparar os efeitos de um tratamento com outro. Embora a medicina se desenvolva pela observação clínica cuidadosa e mesmo repetitivamente constante, os muitos fatores envolvidos decorrentes dos pacientes ou das propostas utilizadas terminam por sofrer classificações. Estas, por sua vez, são a base tanto da experiência do profissional em saúde quanto de estudos clínicos.

Os estudos clínicos podem ser considerados observações de como o paciente reage a um medicamento ou tratamento. Com esses estudos, profissionais de saúde podem encontrar novos ou melhores meios para promover a saúde, acautelar ou diagnosticar condições de risco e tratar ou controlar doenças. No entanto, uma nova pergunta pode surgir: quais as evidências de que uma proposta terapêutica é melhor que outra?

Sobre essa pergunta, a moderna prática médica encontra uma intensa e apaixonada discussão envolvendo dois métodos de estudos clínicos muito utilizados: ensaios controlados e aleatorizados, ou randomizados, e estudos observacionais com grupos-controle não randomizados, em que a escolha de um grupo para o tratamento proposto é deliberada. Interessante notar uma hierarquia entre esses estudos, ou seus resultados: estudos randomizados poderiam conferir maior evidência de sucesso, enquanto opiniões de especialistas ou relatos de casos se associam às menores evidências. Os estudos de observação com grupos-controle situam-se entre esses dois parâmetros (Tabela 3.1).

Ensaio controlado e aleatorizado: formulado para determinar o tratamento mais apropriado nos pacientes com a mesma doença. Compara simultaneamente dois grupos de indivíduos, um dos quais recebe a intervenção de interesse e o outro é um grupo-controle (que não recebe a intervenção).[1]

Embora correndo o risco de não promover o final dessa discussão, provavelmente a melhor maneira de considerar os dois principais modelos de estudos e seus resultados seja conferir importância a ambos, assumindo papéis complementares e não exclusivos. Estudos observacionais, por exemplo, têm seu espaço em situações em que ensaios randomizados poderiam sofrer imposições éticas.[2]

Tabela 3.1 Graus de evidência de acordo com o desenho do estudo.

I	Estudo clínico controlado, randomizado
II-1	Estudo clínico controlado, não randomizado
II-2	Estudo de coorte ou caso-controle, preferencialmente com dados obtidos em mais de um centro de tratamento
II-3	Relatos de casos ou série de casos, com ou sem a intervenção proposta
III	Opinião de especialistas com base em estudos fisiológicos ou em modelos animais. Comitês de especialistas

Mas qual é a lição que se pode apreender desse vigoroso e interessante debate sobre a melhor ou a mais segura evidência de sucesso clínico? Sugerimos como *primeira leitura pedagógica* estudar a produção dos fatos científicos na área médica ou biológica a partir das observações de um etnógrafo.[3] De modo algum querendo desestimular a continuidade da leitura, a etnografia está para as ciências humanas assim como a anatomia para a medicina: ela é descritiva.

Etnografia da ciência

Quem fala de ciência são os próprios cientistas. Embora possa parecer óbvio, essa afirmação pode ser a origem das opiniões muitas vezes irreconciliáveis, mesmo que entre os próprios pares, cientistas. Em um curto exercício, considere a frase (factual) de um economista: "somente empresários podem dizer o que são e o que querem da sociedade", principalmente em tempos de direitos de consumidores.

A produção dos fatos em ciência passa por um princípio simples que dá sentido à atividade de um laboratório de investigação: a literatura, ou seja, artigos oriundos de fora do laboratório (em outros laboratórios?) e aqueles produzidos no laboratório. Esses últimos serão resultados da própria rotina da investigação que ocupa seus ativistas: codificar, marcar, ler e escrever. Pode parecer óbvio, mas esses princípios são a base sólida, profunda, do alvo final da atividade de investigação: saber escrever, persuadir e discutir. São essas habilidades que fecham o ciclo da literatura, de certo modo "onipresente" durante a produção científica, durante a investigação, clínica ou experimental.

Dessa maneira, os fatos originados das codificações e leituras constituem enunciados. No entanto, nenhum deles será emitido sem referência a documentos existentes que formam a literatura científica. Nesse aspecto, os fatos são construídos das investigações, que por sua vez são determinadas por quatro tipos principais de trocas entre os investigadores (Tabela 3.2).

Interessante notar, novamente, que o misterioso processo de pensamento utilizado pelos pesquisadores não parece ser muito diferente do processo de pensamento que faz face aos acontecimentos do cotidiano, ou seja, ideias e processos de pensamentos individuais resultam de condicionantes sociais materiais ou coletivos ou estão sob eles. Desse modo, é possível afirmar que o julgamento pessoal pode influenciar a apreciação que se faz sobre as hipóteses de investigação.

A atividade do cientista é, portanto, dirigida não para um fato *real*, mas para operações realizadas sobre enunciados relativos ao fato, incluindo eventuais interpretações socialmente condicionadas. Os pesquisadores esforçam-se por fazer do fato um *dado*, necessariamente um registro. Esses registros fornecem meios de criar ordem e, assim, aumentar a quantidade de informação.

O que essa informação produzida tem de útil é que ela torna possível a criação de uma nova informação. Nesse ponto, a atividade científica assume um ciclo notável e com similar econômico: os fatores predecessores alimentam os seguintes que completam o ciclo. A formação de um ciclo sem fim pode ser encarada como responsável pelo sucesso da ciência. Ou seja, os enunciados científicos adquirem valor de troca que possibilita sua conversão em novo reconhecimento e financiamento, acelerando o ciclo de credibilidade (Figura 3.1).

Contudo, muito além de testes, dados e enunciados, a investigação produz *habilidades*. Os membros de uma equipe que adquirem essas habilidades podem exercê-las em outros locais, em outrasinvestigações. Ainda assim, a habilidade será um meio para chegar à finalidade última da investigação: o enunciado, traduzido como artigo científico.

Tabela 3.2 Produção dos fatos de uma investigação.

Momentos	Modalidades de trocas
1	Discussão sobre fatos conhecidos (referências), pertinentes ao estudo
2	Direcionamentos ou modos de executar procedimentos e testes do estudo
3	Discussões teóricas de reduzida aplicabilidade ao estudo, mas gestando possíveis investigações futuras

4	Discussões sobre outros pesquisadores, da mesma área ou assunto, notadamente sobre credibilidade

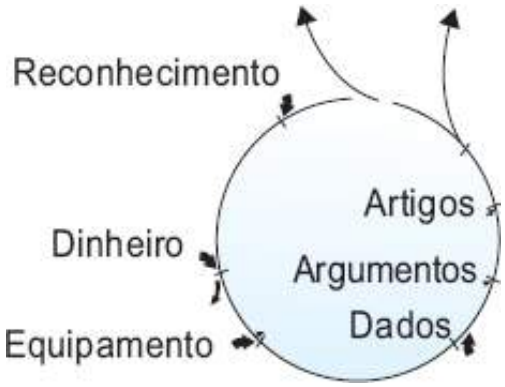

Figura 3.1 A informação criada por meio de *dados* torna possível a criação de uma nova informação pela produção de *argumentos*, descritos como *artigos*. A partir deles, a atividade científica assume um ciclo notável de similar econômico: os fatores predecessores alimentam os seguintes que completam o ciclo. Os enunciados científicos adquirem valor de troca que possibilita sua conversão em novo reconhecimento e financiamento, acelerando o ciclo de credibilidade. (Adaptada de Latour e Woolgar.)[3]

Descrito, então, um modelo de ambiente de produção em ciência, uma nova lição pode ser considerada. Sugerimos como *segunda leitura pedagógica* observar a educação e suas estratégias de aprendizado, uma vez que o ambiente descrito parece produzir um bem, possivelmente, maior que alguns enunciados: habilidades ou, ainda mais a se considerar, pessoas com habilidades.

Aprendiz de feiticeiro

Na história do êxito do ser humano, a aquisição de habilidades se inicia muito cedo, já no processo de obter proteção e nutrientes de seus pais. É interessante notar como essa obviedade pode ser rica: progenitores são os únicos interessados em oferecer os itens anteriores. No entanto, quaisquer outras informações ou "bens" não devem necessariamente provir dos pais, mas de qualquer parte do ambiente em que vivem, se possível da melhor fonte. Somos equipados com esses mecanismos de procura, para obter o melhor para nós mesmos.

Assim, se podemos assumir que o processo de aprendizado é observar e obter o melhor, um debate inicial pode ser abordado. O que pode ser melhor: "bens ou genes" (mais bem entendido no original em inglês: *nature versus nurture*)?[4] Talvez o melhor exemplo para interpretar esse debate, de modo muito prático, seja a experiência desenvolvida por um professor de psicologia nos anos de 1930, na Universidade de Indiana nos EUA.

Donald dos macacos

Em 1931, a família do professor Kellog ganhou uma "irmãzinha" para o pequeno Donald, na época com 10 meses de vida: a chimpanzé Gua com 7 meses e meio de idade (o que a aproximava do desenvolvimento de Donald, pois os chimpanzés se desenvolvem mais rapidamente em sua infância).

Desde o primeiro instante, Gua foi tratada como um bebê humano. Ela não foi acorrentada ou enjaulada, recebeu roupas e sapatos de bebê, treinamento para usar "peniquinho" e para escovar os dentes, a mesma comida de Donald e foi submetida aos mesmos horários de alimentação e banho. Ambos se divertiam como irmãos, ou, talvez, até melhor: toda vez que um chorava, recebia o consolo do outro com tapinhas ou abraços.

Abreviando a descrição desse experimento em psicologia, ele terminou quando Donald tinha 19 meses, com uma clara liderança de Gua nos jogos promovidos pelos "pais". Os Kellogs tentaram treinar um chimpanzé para ser humano, mas parece que terminaram por treinar um humano a ser chimpanzé, uma vez que Donald vinha repetindo alguns gestos de Gua com mais frequência do que o contrário. No entanto, essa conclusão não carrega nenhum demérito, pelo contrário, descortina uma das interpretações para o desenvolvimento da espécie humana entre tantas concorrentes. O ser humano, assim como Donald demonstrou, tem uma imensa capacidade de *imitação* do que vê entre seus pares ou competidores. O que garante seu desenvolvimento, possivelmente sua evolução, são as novas

informações do ambiente e sua própria capacidade de interpretação da importância destas, bem como eventuais tentativas distintas (e moderadas) oferecidas pelo grupo que o acompanha. Bens e genes se completam melhor do que competem. Para registro: Donald cresceu bem e sem traumas.[4]

Assim, o processo de aprendizado parece envolver, de início, um condicionante de igualdade, por exemplo, entre crianças da mesma idade, ou seja, crianças querem ser iguais a outras crianças e não iguais a adultos. Esse comportamento, embora não possa ser garantido que se perpetue, pode influenciar outros modos de aprendizado, fazendo com que uma pessoa se veja mais confortável entre outras que conhece ou que compartilham suas "leituras" do mundo. O vínculo que procuramos fazer com esse provável comportamento evolutivo e de adaptação à sociedade visa enfatizar que o processo de aprendizagem, em qualquer área, passa pela imitação.

Estratégias de aprendizado

Dessa maneira, se o aprendizado pode ser alcançado pela exposição de atitudes e modelos, ainda assim, ao longo dos anos entre 1980 e 2000, os esforços de educadores têm sido dirigidos para o que se considera como aprendizado definitivo, no sentido de dominar um tema, inclusive para futuras revisões ou educação continuada. Para alcançar esses resultados, o tempo e os recursos para instrução devem ser avaliados. Mais claramente, metas ou objetivos ou nível de aprendizado deve ser o mesmo para os aprendizes. O que deve ser permitido variar é o tempo para alcançar esse nível.

Aqui, pode ser interessante notar que quanto maior a exposição às experiências de aprendizado, melhor podem ser os resultados. O desempenho de estudantes de medicina em exames para admissão de programas de residência médica tiveram melhores resultados com maior período de internato (treinamento).[5] Inclusive, o professor/profissional se apresenta como modelo e é considerado importante fator de qualidade de aprendizado e do ambiente de aprendizagem.[6]

Segundo Blumberg *et al.*, as dimensões mais valiosas e consideradas pilares na medicina – resolução de problemas, conhecimento (médico e além deste) e habilidades clínicas –, têm seu espaço garantido de maneira inigualável e de modo intenso durante o período de treinamento clínico.[7] Internato e residência médica são conhecidos períodos de treinamento clínico sob supervisão, porém, mesmo ao estudante de medicina, em seu primeiro ano de faculdade, é possível e proveitoso observar o atendimento médico aos pacientes como um método estimulante para aquisição melhor ou mais crítica de conhecimentos e de habilidades, além das clínicas, de relacionamento interpessoal.[8]

Durante os períodos de atendimento sob supervisão (internato) ou aprendizado em serviço (residência médica), quatro princípios considerados estratégicos para o aprendizado podem ser contemplados:

- Atividade: oportunidade de observar, entender e aprender um tópico ou mesmo adquirir uma habilidade, seja pelo fazer sob supervisão ou pelo ensinar como supervisor
- Conhecimento: entendimento de um processo do desenvolvimento de doenças ou de promoção da saúde, que reforça a execução de uma atividade e a eventual crítica ao processo
- Propósito: esclarecer o motivo, as razões ou os objetivos da atividade, bem como da necessidade do conhecimento, aumenta o interesse de quem se envolve no processo, instrutor e instruído, porque torna mais abrangente a janela de oportunidades de entendimento que se abre para os envolvidos, talvez até mesmo à pessoa não médica participante
- Responsabilidade: reforça o papel do estudante, da pessoa, da instituição e da sociedade e o conceito da importância do processo de aprendizado em serviço e de pertencimento a essa mesma sociedade que valida o aprendizado.

Dessa maneira, o treinamento clínico em nada se distancia do aprendizado; e deve-se entender, enquanto suporte teórico, a noção estabelecida por David Ausubel, de que o fator isolado mais importante que influencia o aprendizado é aquilo que o aprendiz já sabe, isto é, o aprendizado mais significativo ocorre quando uma nova informação se conecta com um conceito relevante já existente ou conhecido pelo aprendiz. Vírginia Schall, de modo bastante elegante, discute esses aspectos enfatizando a necessidade de popularizar a ciência e seu processo de construção do conhecimento científico, pois considera os avanços dele decorrentes e sua repercussão como tecnologia.[9] A ciência pode "desencantar" o mundo, embora ainda haja espaço para se afirmar que "a verdade da ciência é a verdade para quem quer a verdade da ciência".

O método científico pode, portanto, explicar o mundo à sua maneira. Na área da saúde, ele encontra aceitação por coincidir notavelmente com a atividade de um grupo social legalmente constituído, que são os médicos. Pelo fato de esse agrupamento social atuar em estreita correlação a todos os outros, os médicos podem tentar definir necessidades sociais que não as suas próprias. Seus estudos podem revelar-lhes uma identidade com grupos sociais e, ao assumirem esse papel, podem pretender ser os interlocutores de demandas de grupos pouco organizados. Dessa maneira, poderão não comunicar reivindicações legítimas dos outros grupos sociais com os quais interagem. O resultado, no limite dessa interação, é que a organização social, em seu sentido mais amplo de sociedade civil, pode ser retardado ou mesmo não ocorrer.[10]

Finalmente, descritos um modelo de ambiente de produção em ciência e suas estratégias de aprendizado para produzir pessoas com habilidades, sugerimos como *terceira leitura pedagógica* questionar o envolvimento da ciência com a sociedade pela aceitação da bioética, cujas conclusões decorrem de interpretações sociais.

Conselhos ao jovem cientista

Em seu livro *Conselhos ao Jovem Cientista*, Sir Peter Brian Medawar, detentor do prêmio Nobel de Medicina de 1960 pelo descobrimento de que o sistema imunológico do feto aprende como distinguir o que é próprio do que não é (*self – nonself*), justifica seus motivos para tal redação como oriundos de sua intensa e constante interação com estudantes e cientistas, ambos com variadas idades.[11]

Ao descrever as atividades de um cientista, ele considera importante que haja inclinação para procurar a verdade das coisas, tão profundamente quanto lhe for possível, e de um modo que tal jornada pareça razoável e provável a outros que a aceitem. Esse brilhante texto, no entanto, pode ser lido sob a história da educação em pesquisa, no qual os requerimentos formais a respeito da proteção de seres humanos estavam contidos na noção de que um pesquisador deveria estar *adequadamente qualificado em acordo com os padrões apropriados* (grifo do autor). Para tanto, orientações e declarações foram publicadas, porém, sem especificar como adquirir o *status* de "adequadamente qualificado".

Declarações como a de Nuremberg (1947) e de Helsinki (1964) sugeriam que as pessoas qualificadas, clínica ou cientificamente, também teriam qualificação para garantir que as pessoas participantes de pesquisas estariam protegidas do ponto de vista ético (Tabela 3.3). Estudantes iriam, presumivelmente, aprender tais qualificações de maneira informal observando seus professores ou tutores. Essa postura não parece a melhor formação, nem a garantia do seguimento de preceitos éticos. A resposta para aquela presunção deve ser o treinamento e a educação em bioética de todos que se envolvem com pesquisa, notavelmente a pesquisa clínica, mesmo que abordando temas de difícil mensuração, como a certeza de proteção à pessoa.[12]

Dois temas recentes nesse debate da ética em pesquisa se concentram no termo de consentimento dado pelo participante da pesquisa e na continuidade do tratamento investigado após término do protocolo de pesquisa.

A necessidade do termo de consentimento baseia-se nos princípios éticos de *respeito à pessoa* e da *dignidade do ser humano*. Formalizá-lo significa respeitar a autonomia das pessoas, ou seja, a capacidade de considerar opções, fazer escolhas e agir sem nenhuma influência indesejada. O participante deve ser informado a respeito da natureza da pesquisa em que pode participar, entender completamente essa informação prestada, tomar sua decisão voluntariamente e sem ônus de qualquer natureza para si ou para o projeto e declarar por escrito que deseja participar. A apresentação de um termo de consentimento informado condiz com o Código de Ética Médica (CEM), no Capítulo IV, Direitos Humanos, no qual é vedado ao médico:

Tabela 3.3 Marcos históricos da proteção aos seres humanos em pesquisas.

Declaração	Ano de publicação	Descrição
Código de Nuremberg	1947	Código de condutas em pesquisa originadas após julgamento de médicos e pesquisadores identificados como Nazismo
Declaração de Helsinki	1964	Associação Médica Mundial, com última redação em 2000

Texto Belmont	1979	Publicação americana (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) que identifica princípios como respeito à pessoa, beneficência e justiça
Requerimentos para estagiários	1989	Documento do National Institutes of Health (NIH) obrigando treinamento em condução responsável da pesquisa financiada por aquele órgão
Requerimentos para pesquisa com seres humanos	2000	Documento do NIH solicitando treinamento em bioética incluindo monitoramento da pesquisa, conflitos de interesse e penalidades civis e financeiras

Adaptada de Rosembaum.[12]

> Art. 22 Deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte.[13]

O consentimento informado, da Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, prevê que o paciente deve ser informado, ouvido e, só então, prestar o seu consentimento. É interessante observar ainda que:

> (...) o consentimento esclarecido do paciente apresenta-se como a medida mais eficaz no que se refere ao gerenciamento de riscos de conduta. A prévia informação ao paciente sobre os riscos a que irá se submeter consiste não apenas em direito fundamental do mesmo como também em importante instrumento de prevenção de questionamentos judiciais.[14]

É essencial lembrar que o encontro entre o médico e o paciente é uma das mais complexas maneiras de relacionamento social, provavelmente decorrente do encontro de duas subculturas eventualmente muito distintas. Médicos e pacientes falam de modo diferente sobre o corpo e seus problemas, o que pode acarretar perda de informações importantes ou desvio de interpretações.[15]

A informação sobre os melhores resultados dos tratamentos investigados deve ser apresentada, após término do protocolo de pesquisa, aos participantes voluntários. Essa responsabilidade é dos pesquisadores e não deve ser comprometida. Além disso, a declaração de Helsinki (Seul, 2008) determina que todo paciente que participa de um estudo clínico deve ter assegurado seu direito de acesso ao melhor método profilático, diagnóstico e terapêutico identificado no estudo.[16]

Muitos estudos clínicos têm apresentado seus formulários de consentimento com textos esclarecendo os riscos e benefícios possíveis durante o estudo e devem, igualmente, apresentar as expectativas do que pode ocorrer após o final do estudo. A discussão com participantes ou com sua comunidade de origem deve ser considerada para evitar prometer eventos que possam influenciar o desejo de participar (antecipação de um "prêmio"). Sob um ponto de vista ético, as medidas possíveis ao final de um estudo, ou mesmo a ausência destas, devem ser claramente discutidas *antes* de o estudo ser iniciado.

Interessante notar que a mesma Resolução 196, de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, prevê:

> III.3.m) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão.

> III.3.n) garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas foram realizadas.

Finalmente, pode ser valioso recuperar a história do ácido acetilsalicílico em sua notável indicação como antiagregante plaquetário. O parágrafo pretende rever, de modo pitoresco e considerando o registro escrito da

literatura médica, a importância relativa que clínicos, investigadores ou não, podem encontrar em descrições de casos como origens virtuais de ensaios clínicos definitivos. Esse medicamento, no início do século 20, "explodiu" dadas suas propriedades antipirética, analgésica e anti-inflamatória. Ainda assim, em 1891 Binz já havia notado maior sangramento de mucosas em pacientes que haviam tomado esse medicamento; em 1943, Karl Link publicara notas sobre essa atividade anticoagulante, porém considerada como efeito colateral; e em 1946 novos relatos de seus efeitos reduzindo protrombina foram feitos por Goven. Em 1948, seu uso como tratamento de doenças vasculares fora proposto por Gibson. Finalmente, Craven, no início dos anos de 1950, publica alguns artigos em um obscuro periódico do Mississipi, relatando a proteção contra infarto do miocárdio pelo uso do ácido acetilsalicílico em séries de 400 e depois 800 de seus pacientes, ainda assim sem repercussão, provavelmente por causa da regionalidade do periódico ou à simplicidade, ou mesmo descuido, de seus dados. Com avanços na descoberta de seus mecanismos de ação sobre a síntese de protaglandinas por Vane (prêmio Nobel de 1982), durante a década de 1960 e novos estudos no decorrer dos anos de 1970, essa substância pôde alcançar o *status* de eficácia comprovada na terapêutica precoce do infarto do miocárdio com o estudo ISIS-2, publicado em 1988.[17] Seria possível considerar que a prática da medicina se beneficiaria ao valorizar o relato de 1891 ou o de 1946, ou mesmo os estudos de Craven dos anos de 1950, em seus próprios tempos? O que pode ter faltado para tanto?

Considerações finais

A pesquisa clínica requer uma sólida base bioética como maneira de encontrar respaldo da sociedade, tanto para seus pesquisadores como para o reconhecimento de seus resultados. Estes, por sua vez, podem produzir tecnologia em saúde com retornos social, econômico e humano pela educação que tem como base a atividade supervisionada, com propósitos claros, e que é dirigida pela responsabilidade. Por fim, a formação ética e responsável dos profissionais de saúde e pesquisadores garante que os resultados mais adequados da investigação científica promovam igualdade de oportunidades à sociedade, a qual financia moral e economicamente essa mesma atividade.

Capítulo 4

Métodos Qualitativos na Pesquisa Clínica

Márcia Faria Westphal

Introdução

A literatura e as constatações feitas a partir da vivência prática têm conduzido os pesquisadores a verificar que, para o equacionamento de problemas de saúde, seja de indivíduos ou de coletividades, em qualquer ação de promoção, prevenção, tratamento, planejamento ou avaliação do estado de saúde, é necessário obter dados descritivos de natureza objetiva e quantitativa e levar em conta a subjetividade dos sujeitos.

Vários autores[1,2] dizem que, se não se considerarem percepções, conhecimentos, representações, valores, atitudes e crenças da população, dos profissionais e dos funcionários que participam das ações, além de todos os envolvidos no cuidado, problema ou programa, é possível ter êxito nas ações, mas há grande probabilidade de que algo falhe no equacionamento do problema e também na sua solução.

Até hoje, a maioria dos médicos, seja no tratamento das doenças, nas áreas de clínica e/ou cirúrgica, ou na produção científica, se preocupa em fazer uma avaliação objetiva do estado de saúde do cliente, guardando a necessária distância durante o processo de comunicação, para manter a neutralidade científica, que é essencial para diagnóstico e prognóstico precisos, bem como para o tratamento adequado às necessidades biológicas desse cliente.

O uso combinado das abordagens qualitativa e subjetiva como modo de ampliação do escopo de análise pode ser considerado não científico, pois requer que o médico-pesquisador se aproxime do sujeito de estudo, penetrando na subjetividade deste, e das relações envolvidas no problema e na sua causalidade. Exige que ele tente captar a dinâmica e a profundidade das suas relações com outros indivíduos ou com o contexto em que vive, interferindo na manutenção da neutralidade científica perante o fenômeno estudado e o sujeito em tratamento. Entretanto, esse sujeito, inserido em uma família e em uma sociedade, tem suas condições de saúde determinadas não só por suas condições biológicas, mas também pelas condições psicológicas e sociais que favorecem que a doença se inicie e permaneça ou progrida, como chama atenção Minayo.[3]

Diante desse desafio, ainda para manter a neutralidade, a comunidade científica das áreas psicológica, social e etnográfica ajuda os médicos clínicos ou os dedicados à cirurgia a transformar os fatos psicológicos, sociais e culturais em indicadores objetivos, variáveis isoladas, cuja ocorrência e relação com o fato biológico possam ser mensuradas e apreendidas a partir de tratamento exclusivamente estatístico. Em geral, o que acontece é a permanência de insatisfação com os resultados obtidos, que continuam não favorecendo a compreensão de todos os aspectos do processo saúde-doença, as contradições que permeiam a sua vida e, portanto, não ajudam a estabelecer uma prescrição mais adequada às necessidades globais dos sujeitos que procuram assistência.

Com o passar do tempo, os métodos de pesquisa qualitativos se aprimoraram, passando a garantir, em meio à subjetividade relacionada com a própria natureza do método, a validade e fidedignidade. Seus procedimentos, apesar de abertos, têm se submetido a controles nesses aspectos, deslocando a crítica da questão da subjetividade e cientificidade para a finalidade a que se destinam. Isso possibilita enfocar os aspectos psicológico, social e cultural como um mundo de significados passível de investigação.

Nesse sentido, a busca de técnicas e instrumentos em cada um dos tipos de abordagem, que abarquem todas as dimensões da avaliação de problemas e programas de saúde, leva a concluir que ambas as abordagens são necessárias e nenhuma delas é suficiente para a compreensão completa da realidade.[4]

Este capítulo apresenta as bases da metodologia qualitativa de pesquisa, sua aplicação à clínica médica e à pesquisa na área de clínica, enfatizando vantagens, limitações e uso combinado de metodologias.

Conceito de metodologia qualitativa de pesquisa e usos na clínica médica

Segundo Rice e Ezzi,[5] a metodologia qualitativa é aquela que objetiva a compreensão de processos complexos e variados de construção e manutenção de significados pelos sujeitos sociais, utilizando para isso desenhos dedutivos de estudo, de orientação interpretativa. Tem também por objetivo apreender a natureza contextualizada da experiência e da ação, para gerar análises detalhadas, profundas e integradas (no sentido de relacionar os eventos individuais e suas interpretações particulares com outras sobre o amplo sistema de significados e os padrões vigentes).

Patton[6] afirma que os inquéritos qualitativos cultivam o que há de mais importante na relação entre os homens – a capacidade de aprender com os outros –, à medida que enfatizam a compreensão e a interpretação dos significados de uma experiência por aqueles que a vivem, possibilitando o confronto destes com os conhecimentos científicos e, supostamente, com a reconstrução desses conhecimentos científicos a partir dos dados empíricos.

Haguette[2] chama a atenção para o fato de que a ciência moderna, com seus quatro séculos de desenvolvimento, foi responsável pelo progresso material alcançado pelas sociedades avançadas de hoje. Apesar disso, não foi capaz de eliminar as desigualdades sociais e os sofrimentos humanos dela decorrentes. Segundo a autora, "a ciência está presa à contradição de ser uma produção do homem, de sua grandeza e de suas misérias". O advento da metodologia qualitativa também não dará conta dessa grande tarefa, mas ajudará a tornar mais claras as causalidades social e psicológica do processo saúde-doença e possibilitará a reconstrução do paradigma biologicista, que orienta o tratamento a partir de uma ciência descontextualizada.

Um dos motivos pelos quais terá dificuldade de realizar essa tarefa será o fato de esse tipo de metodologia não ser informado sempre por um mesmo referencial teórico e porque alguns tipos, mesmo utilizando a abordagem qualitativa, fazem uma interpretação conservadora da causalidade dos problemas.

A característica comum do referencial orientador da metodologia qualitativa é utilizar uma perspectiva geral diferente do positivismo e do estruturalismo, uma vez que teve suas origens na visão de sociedade de Weber, citado por Minayo,[3] com base na convicção de que os aspectos subjetivos da ação social são essenciais na configuração dessa mesma sociedade. Para reconhecê-los será necessária a utilização de um processo dedutivo com foco no significado e na interpretação que as pessoas dão aos eventos, em vez de apresentá-los da perspectiva do pesquisador. Tanto o caminho como as técnicas e instrumentos para percorrê-lo serão muitas vezes diversos, mais ou menos questionadores da realidade do indivíduo e de seu contexto.

No contexto clínico, os métodos qualitativos colaborarão para o entendimento de como os usuários constroem o significado de suas doenças, exames, medicamentos e outras prescrições, da relação com o seu modo de vida e o seu contexto, seus recursos e padrões culturais. Serão utilizados para o entendimento dos problemas individuais, como o seguimento das prescrições, e também para os problemas coletivos. Podem ajudar na integração dos profissionais de saúde e destes com os clientes para o maior sucesso do atendimento e da resolução dos problemas.

Em ambientes em que as pessoas se encontrem internadas, os resultados dos estudos poderão mudar completamente o sentido e a rotina dos atendimentos, bem como das relações, uma vez que se valorizará a subjetividade dos envolvidos no atendimento e, portanto, este é deslocado no sentido de se centrar no cliente e não na doença ou no interesse dos funcionários.

Várias pesquisas têm sido desenvolvidas sob a rubrica do acompanhamento da prescrição e, na maior parte delas, o que se busca são motivos para culpar a "vítima", o cliente, cujo comportamento, o não seguimento da prescrição, por exemplo, foi analisado por meio de técnicas de pesquisa padronizadas. Os métodos estatísticos utilizados para investigar o seguimento da prescrição, exames de sangue muito precisos, por exemplo, prescindem da utilização de métodos e técnicas capazes de realizar um processo interpretativo das causas de seu não seguimento.

Essa afirmação de Karp,[7] em um estudo de depressão, é exemplar para mostrar o que os métodos qualitativos mudam no enfoque de pesquisa clínica:

> Não estou principalmente interessado em explicar o que causa depressão ou como posso curar as pessoas acometidas por esse mal, mesmo porque não acredito que alguém possa responder a essa questão. Ao contrário, estou interessado em como indivíduos com depressão entendem o sentido inerente da sua situação de vida ambígua. Estou interessado em saber como a depressão evolui no tempo, o que as pessoas pensam sobre os seus médicos e as medicações e como

eles lidam com as famílias e os amigos.

Um profissional que encaminhou sua pesquisa dessa maneira interpretará os significados de modo a transformar a ação que desenvolveu até aquele dia com e a partir da visão dos sujeitos que atende.

Uma experiência anterior utilizando a pesquisa qualitativa em um hospital infantil, para avaliar uma estratégia de trabalho de grupo, com mães de crianças asmáticas, mostrou que o envolvimento delas na discussão de como lidar com a doença dessas crianças e com o ambiente em que elas vivem amplia muito o seguimento da prescrição, uma vez que essa prescrição é decidida em conjunto, a partir dos significados e do contexto que a clientela atribui à doença e à sua causalidade.[8]

O sociólogo americano Kessler, citado por Edward e Faria,[9] recuperando a história do tratamento das doenças mentais, afirmou, em um artigo recentemente publicado, que "nos últimos anos se reafirmou que os condicionantes biológicos e sociais são igualmente importantes no controle das doenças. Durante esse processo a rivalidade entre psicólogos e psiquiatras foi tirada da história". Segundo ele, a medicina da alma passou a contar essencialmente com esta e outras áreas do conhecimento.

No controle dessas mesmas doenças e de outras não transmissíveis têm sido demonstrados, por pesquisas, os efeitos colaterais deletérios do uso prolongado de muitos medicamentos. Para controlar a depressão e o estresse, outras prescrições medicamentosas devem ser feitas com base no entendimento dos significados que o cliente atribui a seus sintomas e sua causalidade. Essa mudança ainda não aconteceu, pois não têm sido incluídas nos protocolos de pesquisas as análises dos eventos de vida dos indivíduos.

Finalmente, em 2004, Woods,[4] representando a Health Development Agency (HDA) da Inglaterra, preocupada em reduzir as desigualdades em saúde, assumiu a tarefa de sistematizar as evidências de intervenções consideradas efetivas em saúde. Tentou inicialmente responder às questões colocadas por Cochrane[10] em relação à clínica médica:

> Quando se pode dizer que uma intervenção teve resultados positivos? As intervenções provocam algum problema ao resolverem outro? Qual a melhor maneira de verificar se a intervenção funcionou ou produziu algum outro efeito negativo? Quanto custou a intervenção?

O trabalho realizado identificou muitos estudos que produziram evidências: estudos randomizados e de observação, bem como muitos estudos qualitativos e pesquisas de ação.

Verificou-se que as pesquisas qualitativas foram de grande importância na produção dessas evidências e que o uso combinado de metodologias foi muito valioso para a determinação das evidências e à compreensão do seu significado. As metodologias qualitativas de pesquisa contribuíram para a identificação de evidências e elas podem produzir ainda mais se outros estudos forem realizados, utilizando, de maneira combinada, várias metodologias.[4]

Neste capítulo pretende-se aproximar os leitores dos métodos e das técnicas de pesquisa utilizados para analisar práticas individuais e coletivas de ação, principalmente as que podem ser utilizadas em pesquisas clínicas apresentando nova abordagem de investigação nessa área.

Fundamentos teóricos e metodologias qualitativas

Como já foi dito, muitas teorias que informam as metodologias qualitativas têm pontos semelhantes. A maior similitude está no fato de que todas são amplamente compatíveis com a ênfase na compreensão dos significados e da interpretação. Entretanto, todas têm longa tradição com distintas ênfases. Cada teoria será mais útil em um aspecto.

Se o objetivo for desvendar as condições de vida interferindo no processo saúde-doença em uma coletividade, a mais indicada poderá ser a pesquisa de ação. Se outra investigação objetivar produzir e explicar evidências de ações de promoção da saúde, poderão ser mais relevantes complementos de estudos clínicos realizados em ambulatórios ou hospitais, por exemplo. O campo continua aberto a novos *insights*.

Novos entendimentos podem ser obtidos com a aplicação de novas teorias, metodologias e técnicas de obtenção de dados.

A seguir, serão descritas as metodologias qualitativas dentro dos referenciais teóricos em que foram concebidas, sempre apresentando exemplos de sua aplicação à pesquisa clínica.

Etnografia

Os métodos etnográficos foram utilizados pela primeira vez por Harold Garfinkel, em 1940, quando empreendia um estudo sobre jurados. Ao descobrir a existência de termos como etnobotânica, etnofisiologia e etnofísica ele entendeu que "etno" se referia à maneira como um membro de uma comunidade, baseando-se em conhecimentos de senso comum, desenvolve esses conhecimentos sobre seu mundo circundante. Essa é a maneira peculiar de buscar, dissecar, sentir e ver certa realidade. Não significa somente ver, mas "ver-relatando", porque a fala é uma parte constituinte do mesmo ambiente sobre o qual se fala. Esse autor e seus colaboradores tiveram muita dificuldade em descrever e interpretar, do ponto de vista do outro, os conhecimentos e práticas dos grupos.[2]

Naquele momento, etnometodologia significava mais um objeto de pesquisa do que um aparato científico. Contudo, com os estudos desenvolvidos não só por Garfinkel, mas sob sua influência, em meados da década de 1950, a etnografia adquiriu vida própria, consistência e visibilidade dentro da sociologia e principalmente na antropologia. Foi se estruturando como uma metodologia que pretende apreender ou compreender a concepção de mundo e cultura por intermédio dos integrantes de um grupo cultural, segundo o que eles mesmos definem como tal. Apoia-se em extensas práticas de campo para conhecer o grupo cultural de seu interesse.

Muitos estudos etnográficos foram realizados no Brasil, na década de 1950, com o apoio de cientistas sociais de outros países. Esses foram estudos muito detalhados de comunidades rurais ou grupos indígenas que demoraram muito para serem finalizados e, apesar da importância dos dados que publicaram, nunca foram utilizados para reorientar a prática, social ou de outra natureza.

Hoje, consiste em um corpo de conhecimento que inclui técnicas de pesquisa, teoria etnográfica e centenas de descrições culturais. O método procura construir um conhecimento sistemático da perspectiva daqueles que aprenderam convivendo em uma sociedade e partilhando a cultura hegemônica.

Atkinson e Hammersley, citados por Rice e Ezzi,[5] conceituam etnografia como "uma forma de pesquisa social orientada por vários princípios gerais". A seguir, serão sumarizados os princípios mencionados pelos autores para a análise etnográfica:

- Forte direcionamento para explorar a natureza de um determinado fenômeno social/cultural
- Tendência a trabalhar prioritariamente com dados não estruturados
- Envolve pequeno número de pessoas na análise, podendo restringir-se ao estudo de um único caso
- Realiza análises que envolvem explícitas interpretações dos significados e funções das ações humanas, relacionadas com eventos considerados prioritários
- O conceito desse autor foi adotado como orientador dos trabalhos mais recentes da área da etnografia que deslocou seus estudos dos agrupamentos rurais e étnicos para os problemas das grandes metrópoles e suas consequências na qualidade de vida da população.

Os métodos etnográficos ajudam a conhecer profundamente as pessoas e suas necessidades, identificando diversidades culturais que interferem no comportamento em relação ao processo saúde-doença. Nesse sentido, favorecem o encontro de caminhos pelos quais as pessoas possam ser ajudadas de maneira mais apropriada. A etnografia é mais importante em sociedades multiculturais como a brasileira, na qual, para se conviver, é necessário lidar com as diversidades.

Um caso, estudado por Rice e Ezzi,[5] revelou, por meio da abordagem etnográfica, a causa do sofrimento de uma mulher que eles estavam tratando. Esta informou estar mal por ter perdido sua alma no hospital durante uma operação cesariana. Esse pesquisador pediu sua reinternação para possibilitar a realização de um ritual religioso que ajudasse a trazer sua alma de volta. A mulher curou-se depois por causa disso. Caso o médico não tivesse essa abertura e não respeitasse as crenças das pessoas que atende, nunca poderia ter salvado essa cliente. Vários autores chamam a atenção para a importância dos estudos etnográficos: Rice *et al.*,[11] Schmoll,[12] Savage.[13]

Hoje, antropólogos ligados à área de saúde, considerando a importância dos estudos etnográficos, mas percebendo sua dificuldade de aplicação em razão do longo tempo que um estudo desse tipo exige e da sua complexidade, buscaram com os cientistas sociais um modo alternativo. Propuseram, então, a simplificação dos métodos etnográficos, transformando-os em uma metodologia denominada *estimativa rápida*.

A estimativa rápida também tem sido descrita em linguagem simples como *a arte e a ciência de descrever um grupo étnico ou cultural e sua cultura*. A descrição pode ser de um pequeno grupo tribal que vive em um território

distante ou de um grupo de empresários parceiros, por exemplo, da Fundação Zerbini. O único ponto de dificuldade em relação ao trabalho nos dois grupos é a tentativa de entender outra forma de vida do ponto de vista do "outro".

Caso se tenha notícia de que um problema de saúde esteja ocorrendo em determinado território – um bairro, um município ou uma comunidade específica étnica, religiosa ou educacional –, será possível fazer uma estimativa rápida: diagnósticos epidemiológico, demográfico e social/cultural, incluindo aspectos geográficos, históricos, políticos, socioeconômicos e populacionais.[14]

Esses estudos, chamados de estimativa rápida, utilizam múltiplos meios para realizar a investigação, para garantir a validade dos dados: entrevistas semiestruturadas ou não estruturadas, observação, grupos focais. Enfim, exigem o uso combinado de técnicas de coleta de dados que permitam que a prática da vida cotidiana seja interpretada pelos atores.[14]

Conforme já mencionado, a metodologia qualitativa foi cunhada a partir da crença de que os atores sociais alocam sentidos aos objetos circundantes pelo processo de interação uns com os outros e consigo mesmos, passando a interpretar o seu mundo significativo, o qual inclui o processo saúde-doença. Ao final do estudo, um relatório é apresentado com a interpretação de como o processo saúde-doença ocorre na comunidade e quais condicionantes socioeconômicos, sociais e políticos podem estar interferindo no desencadeamento e qual é a sua manutenção.

Mais adiante, serão descritas características e maneiras de selecionar amostras para trabalhar com métodos qualitativos de pesquisa.

Fenomenologia

A teoria fenomenológica tem mais influência nos estudos qualitativos do que pode parecer pelo pequeno número de estudos empíricos qualitativos que a utilizam como guia orientador. A fenomenologia europeia, que teve sua origem nos pressupostos filosóficos de Husserl, Schutz e Heidegger, entre outros, cunhou o conceito de mundo da vida.[2]

Becker[15] traduz a proposta da fenomenologia de modo simples e claro: "Os fenomenologistas estudam situações do mundo atual, do ponto de vista da pessoa que vive a experiência".

Contrastando com a ênfase dada à cultura, característica dos estudos etnográficos, a fenomenologia enfatiza a construção individual do mundo da vida ou o significado que resulta da mediação simbólica que o indivíduo cria a partir das experiências que vive no mundo real. O mundo da vida de cada indivíduo é diferente e a ação dos indivíduos pode ser entendida situando-o dentro do mundo da vida do ator. Essa proposição filosófica tem muitas implicações nas pesquisas sobre as ações humanas. Isso significa que, caso se queira entender por que as pessoas fazem ou não alguma coisa, é preciso entender qual é o significado que elas atribuem às ações.

O conceito fenomenológico de intencionalidade foi um dos primeiros a influenciar o desenvolvimento das metodologias qualitativas, valorizando o exame do significado e das interpretações que as pessoas dão às suas ações. Utilizando a fenomenologia, portanto, o investigador tenta compreender a natureza do ser e ver as coisas do ponto de vista das outras pessoas, descrevendo-a, compreendendo-a e interpretando-a. Constitui uma reflexão em torno da natureza das experiências vitais dos indivíduos. Pode ser um referencial muito importante para ser utilizado em pesquisas clínicas, em que o seguimento da prescrição seja um dos temas escolhidos para ser pesquisado.

O estudo de caso, mesclando dados quantitativos de estudos populacionais ou estudos randomizados e dados qualitativos de entrevistas em profundidade da observação de grupos focais como técnica qualitativa de coleta de dados em profundidade, tem sido utilizado pelos pesquisadores que o escolheram como referencial para orientar seus processos de pesquisa quali-quantitativos.

Interacionismo simbólico

A escola da interação simbólica se reporta, em origem, a clássicos da sociologia do fim do século 19, tais como Charles H. Cooley (1864-1929), W. I. Thomas (1863-1947) e George Herbert Mead (1863-1931), embora o termo interacionismo simbólico tenha sido cunhado por Herbert Blumer em 1937. Os pontos comuns dos três envolvem as concepções de sociedade como um processo, do indivíduo e da sociedade, como estritamente relacionado e do

aspecto subjetivo do comportamento humano como parte necessária no processo de formação e manutenção dinâmica do *self* e do grupo social.[3]

Herbert Blumer, citado por Haguette,[2] foi o filósofo que conseguiu apresentar com clareza os pressupostos básicos da abordagem interacionista. Ele sintetizou os pontos básicos dessa filosofia em três premissas:

- Os seres humanos agem com base no significado que atribuem às coisas e às situações. Entendem-se como "coisas" todos os objetos físicos, outros seres humanos, categorias de seres humanos (amigos ou inimigos), instituições, ideias, valores, atividades como "outras situações", que o indivíduo encontra na sua vida cotidiana
- O sentido dessas coisas é derivado, ou oriundo, da interação social que alguém estabelece com seus companheiros
- Esses sentidos são manipulados e modificados por um processo interpretativo usado pela pessoa ao tratar as coisas que ela encontra.

Da mesma maneira que a etnografia e a fenomenologia, o interacionismo simbólico aloca uma importância fundamental ao sentido que as coisas têm para o comportamento humano. Entretanto, diferencia-se das outras abordagens quando concebe que o seu sentido emerge do processo de interação entre as pessoas, em vez de percebê-lo como algo relacionado com a cultura ou intrínseco ao ser, como expressão dos elementos constituintes da psique, da mente ou da organização simbólica.

Blumer, citado por Haguette,[2] identifica os seis pontos mais importantes da investigação científica, que são indispensáveis à ciência empírica e merecem ser conhecidos em sua integridade:

- Possessão e uso de visão prévia ou esquema do mundo empírico sob estudo: representa um pré-requisito inevitável, já que é essa visão que orientará a formulação de problemas, a escolha dos tipos de dados e a identificação das premissas que caracterizam o mundo em estudo
- Elaboração de questões do mundo empírico e conversão das questões em problemas: esses são os passos que caracterizam propriamente o ato de investigação, pois são as questões formuladas e os problemas representados por elas que norteiam o desenrolar da pesquisa
- Determinação dos dados a serem coletados e meios que serão utilizados para fazê-lo: obviamente, é o problema que define o tipo de dados a serem coletados e que os meios usados dependem da natureza dos dados
- Determinação das relações entre os dados: pode-se chegar a isso por meio de um processo de reflexão acurada sobre as conexões existentes entre os vários tipos de dados, pelos procedimentos estatísticos mecânicos, como a análise de fator, ou por um esquema de correlação
- Interpretação dos resultados: é nessa fase final que o pesquisador extrapola o âmbito dos resultados empíricos propriamente ditos e se debruça sobre o referencial teórico ou sobre as concepções que transcendem o âmbito de um estudo, atentando para o fato de que, se o referencial teórico for falso ou não comprovado, suas interpretações também o serão
- Uso de conceitos: os conceitos são fundamentais para o ato da investigação e devem ser definidos a partir da colocação de problemas. São eles que guiarão a busca de dados, a tentativa de relacionar os conceitos, assim como a interpretação dos resultados.

O interacionismo simbólico, cujos fundamentos metodológicos foram descritos anteriormente, é o estudo científico da vida humana em grupo e da conduta humana. Os procedimentos concretos, que têm sido utilizados nessa abordagem, têm como bases a exploração e a inspeção.

As metodologias de pesquisa mais utilizadas para dar conta dessa proposta têm sido o estudo de caso e a pesquisa participante, combinando diferentes técnicas de coleta de dados – a observação direta ou participante, a entrevista, o uso da história de vida, a análise documental de cartas, diários, documentos públicos, grupos focais e outros –, que serão descritos adiante.

Utilizando-se essas técnicas, selecionadas de acordo com o problema ou caso a ser estudado, o pesquisador tenta determinar que significado simbólico têm os instrumentos que os grupos utilizam, os gestos e as palavras para os grupos sociais e como estes interagem uns com os outros. O investigador espera construir o que o participante vê como sua realidade social. O enfoque principal é descobrir novas teorias, conceitos, hipóteses e proposições, a partir dos dados e não dos pressupostos de outras investigações e de outros marcos teóricos existentes.

VENDEDOR APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM
http://lista.mercadolivre.com.br/_CustId_161477952

Métodos qualitativos de pesquisa

Estudo de caso

O estudo de caso busca retratar a realidade de maneira completa e profunda, bem como revelar a multiplicidade de dimensões existentes em uma variedade de fontes de informação.

Esse método consiste em relacionar uma situação real tomada no seu contexto e, a partir da análise, verificar como se manifestam e evoluem os fenômenos pelos quais o pesquisador se interessa.[2]

Nisbet e Watt, citados por Ludke e André,[16] caracterizam o estudo de caso em três fases. A primeira fase é chamada de aberta ou exploratória, a segunda é mais sistemática em termos de coleta de dados, e a terceira é a da análise dos dados e da elaboração do relatório.

A fase exploratória coloca-se como fundamental para a definição mais precisa do objeto de estudo. É o momento de especificar os pontos críticos, estabelecer contatos iniciais para a entrada em campo, localizar os informantes e as fontes de dados necessários para o estudo. Geralmente, a escolha do caso, individual ou coletivo, é intencional no sentido descrito no item sobre a escolha da amostra em pesquisa qualitativa.

Para a coleta de dados em estudos de caso costumam-se utilizar vários procedimentos. Os mais comuns são: observação, análise de documentos, entrevista e história de vida.[17]

O estudo de caso é a metodologia mais utilizada em pesquisa clínica para compreender o seguimento das prescrições, quando há interesse nesse tipo de análise. Quase sempre o trabalho de pesquisa utilizando essa metodologia segue ou é complementar a estudos quantitativos.

Estimativa rápida

É uma simplificação do método etnográfico que foi adaptada para servir aos interesses imediatos dos tomadores de decisão que acreditam que o contexto seja importante determinante dos problemas de saúde. Essa característica demarca suas características centrais: alta probabilidade de os resultados serem utilizados; tempo limitado para sua execução; uso de indicadores relevantes e confiáveis, escolhidos segundo os interesses dos tomadores de decisão; é influenciada pelo contexto e cenário político em que se tomam decisões; é útil para responder perguntas de pesquisa orientadas para avaliar intervenções, e uso de estratégias variadas sem comprometer o resultado e a validade dos dados.[14]

O planejamento de uma pesquisa de estimativa rápida inicia-se pela definição do problema da pesquisa, análise dos diferentes aspectos a serem pesquisados, contexto em que o problema ocorre e como conhecê-lo, compreendê-lo, analisá-lo, verificando-se as possíveis relações com o problema que está sendo analisado. Feito o plano, é necessário verificar a viabilidade de sua execução e a possibilidade de envolvimento dos responsáveis pelo processo de tomada de decisão.

O próximo passo para elaborar o plano de um estudo de estimativa rápida, depois de definidos o problema, o contexto e os objetivos do estudo, será identificação, caracterização e seleção de fontes de informação.[14]

Pode-se encontrar informação preexistente em documentos, dados de censos e outras fontes. Havendo dados que precisem ser coletados, é necessário selecionar a amostra do ponto de vista da metodologia qualitativa, conforme se descreverá a seguir.

Os instrumentos para coleta de dados, em razão da característica etnográfica desse tipo de estudo, deverão ser o roteiro de entrevista, semiestruturado ou aberto, o diário de campo e o roteiro de observação.

A análise, a ser feita no final, deve fazer parte do plano e será do tipo etnográfico, descrevendo o contexto, os padrões culturais da população, os valores e as relações entre os diversos grupos da população, orientados pelos padrões culturais e valores.

Obtidos e analisados os dados, encerra-se o ciclo da pesquisa com a comunicação dos resultados aos que os solicitaram para tomarem decisões. No caso da pesquisa clínica, os dados podem orientar ações coletivas relacionadas, por exemplo, ao controle das doenças crônicas e seus fatores ou condições de risco.

Pesquisa de campo como aplicação da metodologia de estimativa

rápida

VENDEDOR APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM
http://lista.mercadolivre.com.br/_CustId_161477952

Os termos trabalho e pesquisa de campo eram usados por antropólogos para se contraporem aos trabalhos que utilizavam o método comparativo dos "antropólogos de gabinete", bem como por sociólogos americanos que reagiam à crescente influência da teoria funcionalista, na sociologia, que sofreu vertiginoso crescimento no período compreendido entre as décadas de 1930 e 1950. As duas áreas, antropologia e sociologia, fizeram uso de técnicas semelhantes na abordagem do real, especialmente no valor alocado à participação do pesquisador no local pesquisado e à necessidade de ver o mundo pelos olhos dos pesquisados.

Segundo Polit e Hungler,[18] a pesquisa de campo é a aplicação da estimativa rápida da "busca à descrição e à exploração de fenômenos, em cenários naturais...". É realizada em locais de convívio social, como hospitais, clínicas, entre outros. O propósito do pesquisador de campo é o de se aproximar dos sujeitos do estudo de modo a compreender um problema ou situação. Os dados são descritos conforme o relato dos entrevistados e a observação do pesquisador, que busca o sentido das observações. A metodologia segue os mesmos passos da estimativa rápida.

Pesquisa de ação participante

A pesquisa participante, como movimento que antecedeu à pesquisa de ação, surgiu da angústia de alguns pesquisadores que iniciaram um processo de questionamento sobre a finalidade do conhecimento que produziam, sobre os usos e beneficiários desse conhecimento. Surgiu da necessidade de incorporar os pesquisados como sujeitos de um trabalho comum de geração de conhecimento, em que pesquisadores e pesquisados conhecem, agem em busca da transformação das condições produtoras de problemas. Assim, é metodologia alternativa para um sistema de produção de conhecimento, também alternativo.

A descrição exata do significado da pesquisa de ação participante (PAR) não é fácil estabelecer. Reason[19] aponta pelo menos cinco grupos que fazem PAR de diferentes maneiras. Aqui será descrita a pesquisa de ação participante concebida por Thiollent:[20]

> Uma metodologia de pesquisa social orientada em função da resolução de problemas ou de objetivos de transformação ou, ainda, um método ou estratégia de pesquisa que agrega vários métodos ou técnicas de pesquisa social, com os quais se estabelece uma estrutura coletiva, participativa e ativa em nível da captação de informações.

A pesquisa de ação participante aplica-se a projetos que são, ao mesmo tempo, intervenção e avaliação. Nesse caso, a metodologia viabiliza a operacionalização dos resultados dos processos de resolução de problemas e tomada de decisão durante o projeto, considerando-se situações de relacionamento entre variáveis conhecidas (objetivos do projeto, ações dos pesquisadores) e variáveis desconhecidas (contextos histórico e social). A pesquisa de ação participante exige um acordo inicial de realização de trabalho conjunto de pesquisa sobre o tema escolhido pelos sujeitos da pesquisa e o pesquisador.

Em tais situações, as pessoas e os grupos envolvidos nos problemas têm papel ativo no equacionamento, no acompanhamento e na avaliação das ações desencadeadas em razão dos problemas, conjuntamente com os pesquisadores.

Os pesquisadores também podem ter papel ativo dentro de uma estratégia denominada de intervenção social, pois, muitas vezes, as propostas iniciais são elaboradas por pequeno número de agentes externos, mas, *da interação entre análise dos problemas sociais e estratégicos para enfrentá-los, suas aplicações e acompanhamentos de desempenho, surge um novo conhecimento*.[21]

Sua abordagem prevê o uso combinado de técnicas qualitativas e quantitativas. As mais usadas são entrevistas em profundidade, grupo focal, histórias de vida e observação participante.

George,[22] por exemplo, empregou vários métodos qualitativos em um projeto PAR sobre o significado da sexualidade entre mulheres de nível socioeconômico baixo, em Bombaim. O projeto inicialmente começou com uma discussão utilizando grupos focais. Entretanto, verificou que as mulheres tinham grande conhecimento e experiência para oferecer, mas era difícil de conhecê-los e interpretá-los a partir de uma discussão em grupo. A história de vida foi a etapa seguinte. Por meio desse método, o pesquisador foi capaz de eleger muitas experiências dolorosas da vida das mulheres, tais como trauma social da infertilidade e violência doméstica. Depois da história de vida, foram feitas entrevistas em profundidade, das quais participaram algumas mulheres que esclareceram suas narrativas e permitiram discutir suas experiências pessoais de sua vida sexual. Grupos de discussão seguiram as histórias de

vida que possibilitaram às mulheres trocar experiências. George concluiu que foi fácil para o pesquisador levantar alguns assuntos mais subjetivos a respeito de sexualidade nos grupos focais que se seguiram às histórias de vida, pois as mulheres estavam mais relaxadas para falar, uma vez que sabiam das experiências das outras e que elas haviam falado sobre isso. A experiência desse pesquisador comprova que, nesse tipo de metodologia, os pesquisadores têm papel ativo, especialmente para estimular a interação inicial.

Um pesquisador clínico que queira buscar nova maneira de atuar com seus clientes, pode, pela pesquisa de ação participante, elaborar essa nova estratégia com seus clientes, produzindo conjuntamente esse conhecimento a partir de uma nova percepção que reúna o que os dois grupos pensam, formando novo conhecimento e nova maneira de atuar. Nesse sentido, Arai[23] reinterpretou a concepção de Thiollent[20] sobre a organização da pesquisa, dividindo o processo nas seguintes fases:

- A fase exploratória, na qual se definem o campo da pesquisa, os atores sociais envolvidos, suas expectativas, os problemas prioritários e eventuais ações
- O tema da pesquisa, que é a designação do problema prático a ser abordado
- A colocação dos problemas, que consiste em definir uma problemática, isto é, um campo teórico e prático em que se pretenda resolvê-los
- O lugar da teoria, no qual se geram ideias, hipóteses ou diretrizes para orientar a pesquisa e sua interpretação
- Hipóteses como suposição formulada pelo pesquisador, a respeito de possíveis soluções a um problema colocado na pesquisa no nível observacional
- Seminário em que os membros da equipe de pesquisadores e membros significativos se reúnem para examinar, discutir e tomar decisões acerca do processo de investigação
- Campo de observação, amostragem e representatividade qualitativa. É o momento em que se define o campo a ser observado, o tamanho e os critérios para seleção da amostra para a pesquisa
- Coleta de dados em que se utilizam entrevistas coletivas ou individuais, técnicas documentais e técnicas de grupo
- Aprendizagem em que se estimula um processo de aprendizado dos participantes pela restituição da informação, modos de discussão e processos de negociação
- Saber formal dos pesquisadores e saber informal da população, que têm como objetivo a melhoria da comunicação entre esses dois universos
- Plano de ação no qual se elabora um modo de ação planejado que deve ser deliberado, realizado e avaliado pelo grupo técnico e população ou clientela de um pesquisador clínico
- Divulgação externa. Momento no qual a informação adquirida pode ser retornada aos grupos implicados.[23]

Segundo Arai,[23] pode-se prever que essas fases, algumas vezes, ocorrem ao mesmo tempo e não seguem necessariamente uma ordem preestabelecida.

Técnicas qualitativas de pesquisa

Não faz muitos anos, as técnicas qualitativas de pesquisa reapareceram entre as técnicas de coleta de dados de pesquisas sociológicas, com possibilidades de aplicação a outros campos, entre eles, a pesquisa clínica na área de saúde. Diz-se reaparecimento porque, do começo do século 20 ao início dos anos 1950, essas técnicas foram utilizadas por sociólogos como W. I. Thomas (1863-1947) e F. Znaniecki (1882-1958) e também por antropólogos como Franz Boas (1858-1942).[24] Eles consideravam as técnicas qualitativas de pesquisa um instrumento fundamental de suas disciplinas. O grande desenvolvimento das técnicas estatísticas, em fins dos anos 1940, relegou, em seguida, à penumbra essas técnicas que pareciam demasiadamente ligadas à influência da psique individual e, portanto, da subjetividade.

Pouco a pouco se percebeu que valores e emoções permaneciam escondidos nos próprios dados estatísticos, já que a maneira de pesquisar era totalmente definida pelo pesquisador, que transpunha para os dados sua própria percepção e seus preconceitos. Segundo Queiroz,[24] "perdiam sua auréola de pura objetividade, patenteando-se dotados de vieses anteriores ao momento da coleta, escondidos na formulação do problema e do questionário; ocultos, pareciam inexistentes".

O desenvolvimento tecnológico, colocando à disposição do cientista novos meios de captar o real, como o

gravador, reavivou novamente o relato oral por meio de entrevistas em profundidade, história oral e outras.

> As fitas pareciam agora um meio milagroso de conservar à narração a vivacidade de que o simples registro no papel as despojava, uma vez que a voz do entrevistado, suas entonações, suas pausas, seus vai e vens no que contava, constituíam outros tantos dados preciosos para os estudos compreensivos e contextualizados.[24]

A seguir, são abordadas essas técnicas que, isoladamente ou conjugadas com outras, são utilizadas nos estudos qualitativos.

Entrevistas em profundidade

São uma das principais técnicas de trabalho das ciências humanas e representam um dos instrumentos básicos de coleta de dados dentro da perspectiva da pesquisa qualitativa.

Seu objetivo é coletar informações não observáveis diretamente, isto é, eventos passados, o significado do atendimento, das prescrições e da própria doença, da pessoa, tentando alcançar a sua subjetividade, os limites e os conflitos relacionados com a experiência, com a doença e o tratamento, sempre de acordo com os objetivos da pesquisa. Não há respostas verdadeiras ou falsas, mas apenas diferentes do que é cientificamente correto.

Podem ser entrevistas abertas com roteiro, ideais para abordagem em profundidade, com pessoas, por exemplo, que são acometidas por doenças infecciosas ou crônico-degenerativas. O roteiro tem a característica de ser flexível, possibilitando ao entrevistador promover adaptações no desenvolver da entrevista de acordo com as necessidades ou dificuldades do entrevistado ao responder ao questionamento. Diante desse roteiro, o entrevistador não pode ser passivo e distante, mas ativamente envolvido com o entrevistado, sendo capaz de ouvir ativamente e encorajar o respondente a falar sobre o assunto, objeto da pesquisa.

Quanto à sua aplicação à pesquisa clínica, tem-se o exemplo de Daly *et al.,* citado por Rice e Ezzi,[5] que se utilizou de entrevistas em profundidade para estudar o uso do ecocardiografia no diagnóstico de normalidade cardíaca. O autor queria compreender o processo social (interação médico-paciente), no qual é tomada a decisão sobre o uso desse método diagnóstico. A entrevista em profundidade foi feita tanto com o cliente como com o cardiologista, focalizando o contexto em que a decisão é tomada e o motivo e os sentimentos do primeiro ao aceitar a indicação e os motivos do segundo para indicar.

Para Thiollent,[20] a seleção das pessoas a serem entrevistadas intensivamente não obedece a regras mecânicas. Essa seleção supõe a disponibilidade do entrevistado e resulta de uma avaliação da relevância ou da representatividade social e não estatística das pessoas. Essa avaliação, de acordo com o autor, fica a critério da "intuição" do pesquisador.

O número de entrevistas depende de quantas forem necessárias para esclarecer o problema em estudo. Quando o pesquisador começar a receber muitas respostas repetitivas e que não esclarecem mais a situação em estudo, então, o número de sujeitos da amostra pode ser considerado adequado.

Em toda a entrevista esclarece-se o objetivo da pesquisa, garante-se o anonimato e a confidencialidade das informações, pretendendo-se evitar possíveis danos morais à imagem do sujeito pesquisado. As informações podem ser gravadas com o consentimento dos sujeitos da pesquisa ou anotadas em um diário de campo durante ou após a entrevista.

A análise dos dados obtidos por essa técnica segue os padrões estabelecidos para a pesquisa qualitativa, conforme se explicitará mais adiante.

Grupos focais

É uma técnica de pesquisa qualitativa, que tem como base uma entrevista em grupo, focalizada em um problema relacionado com um grupo de estudo específico. Esta não consiste na simples alternância entre perguntas de um pesquisador e respostas dos informantes. Diz respeito a uma sessão grupal de pessoas que representam os sujeitos do estudo e a quem cabe discutir vários aspectos de um tópico específico relacionado com o problema focalizado. Os grupos são constituídos por cerca de seis a 15 pessoas escolhidas por representarem pelo menos um traço comum importante para o estudo proposto. Apoia-se no fato de que a interação grupal, em função dos temas apresentados, produz resultados e aproximações do problema, que incorporam uma dimensão do processo cognitivo, só possível de ser obtido em tal situação.[25]

É um instrumento particularmente apropriado quando o objetivo do investigador é verificar de que modo os sujeitos avaliam uma experiência, por exemplo, de tratamento clínico; uma ideia, como, de adoção de outros procedimentos de controle da doença; como definem um problema e como suas opiniões, sentimentos e significados encontram-se associados a determinados fenômenos, por exemplo, aos percalços de uma vida com a doença crônica. Em síntese, trata-se de desenvolver um processo, com procedimentos que visam à compreensão das experiências dos participantes do grupo, do seu próprio ponto de vista.[26]

A sua aplicação prática tem uma série de pré-requisitos: necessita de um planejamento apropriado, incluindo definição do problema da pesquisa, esquema conceitual a partir do qual os dados serão analisados, definição clara dos objetivos e da composição da amostra.

Grande parte do êxito dos grupos focais depende da qualidade das questões que, por sua vez, resultam do processo de planejamento bem feito, no qual se inclui a clara definição do problema a ser investigado e dos objetivos.

A escolha dos participantes, a partir da problemática em estudo, assim como a definição de critérios amostrais não probabilísticos, são procedimentos importantes dessa técnica. A amostra utilizada para os grupos focais geralmente é pequena e sua seleção é lógica em relação ao objeto de estudo, por exemplo, se a literatura traz evidências de que existem diferenças de percepção entre homens e mulheres, entre representantes de diferentes condições socioeconômicas e entre portadores de diabetes, é necessário fazer pelo menos oito grupos focais, dois com 10 a 15 representantes de cada segmento da população com cada uma dessas características.

Durante as sessões de grupo, além da preocupação com o moderador e os participantes, devem-se gravar as discussões para que estas possam ser ouvidas várias vezes, codificadas quanto ao conteúdo e analisadas criticamente. Os participantes devem ser informados e dar seu consentimento quanto às gravações das sessões.[8]

As informações gravadas devem ser transcritas para serem analisadas a partir do esquema conceitual escolhido para orientar a pesquisa, seguindo os padrões de análise de pesquisas qualitativas.

Observação participante

A técnica da observação participante tem sido considerada por alguns como originada da antropologia, a partir dos estudos e experiências de campo de Malinowski (citado por Haguette e por outros),[2] como iniciado pela Escola Sociológica de Chicago, na década de 1920.

Florence Kluckhohn foi a primeira a descrever a observação participante como uma técnica de pesquisa. Segundo a antropóloga, a observação participante é "um compartilhar consciente e sistemático, conforme as circunstâncias o permitam, nas atividades de vida e, eventualmente, nos interesses e afetos de um grupo de pessoas" (citado por Haguette).[2]

Tendo em vista discutir o papel da observação participante na pesquisa clínica, é importante ter como referência o estudo de Schwartz e Schwartz,[27] realizado em um hospital de doentes mentais, em 1951. Dentro do contexto do estudo, a observação participante foi definida como um processo no qual a presença do observador, em uma situação social, é mantida para fins de investigação científica. O observador está em relação face a face com os observados, e, participando com eles em seu ambiente natural de vida, coleta dados. Logo, o observador é parte do contexto observado, no qual ele ao mesmo tempo modifica e é modificado. O papel do observador participante pode ser tanto formal como informal, encoberto ou revelado; o observador pode dispensar muito ou pouco tempo na pesquisa; o papel do observador participante pode ser parte integral da estrutura social ou simplesmente periférica com relação a ela.

Em termos de pesquisa clínica, é dentro das instituições hospitalares e nos ambulatórios que a observação participante pode ser utilizada como instrumento de coleta de dados. A observação de uma profissional em um desses locais possibilita a captação de dados da forma menos estruturada possível, não supondo o uso de nenhum roteiro para direcionar a observação, e seu sucesso pesa quase que inteiramente sobre os ombros do observador, que pode produzir uma infinidade de vieses na sua observação.

Os pontos críticos dessa técnica estão principalmente na relação observador-observado e na ameaça constante de obliteração da percepção do primeiro em consequência do seu envolvimento na situação pesquisada, envolvimento este inerente à própria técnica, que lhe confere natureza participante distinta de outras técnicas. O segundo problema está na impossibilidade de generalização de resultados, como acontece também com as outras técnicas de pesquisa

qualitativas, cujos resultados valem para o contexto estudado e para nenhum outro mais, a não ser no sentido de fornecer pistas para a formulação de hipóteses para estudos quantitativos. O terceiro problema, que pode ser também uma fortaleza, é o fato de ser uma técnica que busca mais os sentidos do que a aparência das ações humanas; não pode ter a abrangência de outras técnicas.

Hoje em dia, tem-se procurado usar a técnica da observação, a partir de um roteiro que ajuda a focalizar os pontos sobre os quais deverá se concentrar. Esse tipo de observação denomina-se "observação estruturada", que pode ser participante ou não participante.

O estudo de Maisano (citado por Rice e Ezzi)[5] é um exemplo de como se pode utilizar a observação em pesquisa clínica. Esse investigador utilizou a observação para analisar as condições das maternidades favorecedoras do aleitamento materno. Observou a organização das salas de parto e dos berçários de maternidades americanas. Seu foco era o ambiente físico, as normas hospitalares e o cumprimento delas pelos funcionários da maternidade e verificar concretamente como todas essas condições eram cumpridas, favorecendo ou não o aleitamento materno. Vários roteiros foram preparados, a observação foi realizada e pontos foram atribuídos às condições. Ao final, a conclusão sobre se a maternidade favorecia o aleitamento materno ou não foi obtida pelos pontos que cada uma conseguiu da aplicação desses roteiros de observação e também da soma de pontos. A observação estruturada, como as outras técnicas, tem vantagens e desvantagens, sendo a principal vantagem a de produzir dados objetivos e a principal desvantagem a de perder a possibilidade de penetrar na subjetividade das relações dos sujeitos envolvidos nas ações observadas, tornando-se mais difícil a busca do sentido dessas mesmas ações para o grupo estudado.

Análise documental

É uma técnica de coleta de dados bastante valiosa, pois visa tanto à complementação das informações obtidas por outras fontes, como à descoberta de novos aspectos do problema estudado.[17] Ela serve para identificar os objetivos e as estratégias utilizados em um tratamento, por exemplo, identificar problemas e ações priorizadas e compreender a dimensão contextual do ponto de vista dos grupos em estudo; isto é, as barreiras culturais e econômicas para o seguimento da prescrição, por exemplo.

Geralmente, o material de interesse da pesquisa é separado, resumido, quando necessário, e analisado do ponto de vista dos objetivos e do referencial teórico do estudo. Estes são protocolos de tratamento, relatórios de atividades, materiais produzidos durante a atividade (vídeos, cartilhas, folhetos e fotos), jornais de grande circulação, com matérias referentes ao protocolo, ao problema de saúde ou outro relacionado. Vários tipos de metodologias serão especificados como forma de análise desses dados.

Histórias de vida

Segundo Queiroz,[24] a história de vida se define como "o relato de um narrador sobre sua existência através do tempo, tentando reconstituir os acontecimentos que vivenciou e transmitir a experiência que adquiriu".

O pesquisador escolhe o tema da pesquisa, formula as questões que deseja esclarecer, propõe os problemas e escolhe aqueles cuja história de vida seja capaz de desvendar.

A partir disso, o relato da história de vida passa ao comando do informante. Representa uma narrativa linear e individual dos acontecimentos que o sujeito considera significativos. Deve se ater à narrativa de fatos que o informante efetivamente presenciou, experimentou ou, de alguma forma, conheceu, podendo assim certificar isso. É o narrador quem determina o que é relevante ou não narrar; ele é que detém o fio condutor, diferentemente da entrevista em profundidade em que o entrevistador orienta para os objetivos da pesquisa. Nada do que relata pode ser considerado supérfluo, pois tudo se encadeia para compor ou explicar sua existência. Pode ser difícil fazer o informante concluir, pois há sempre mais e mais detalhes, mais e mais reflexões que a memória vai resgatando. Como a pesquisa clínica muitas vezes está relacionada com o monitoramento de tratamento e de suas interferências na vida das pessoas, a história de vida pode ter uma contribuição muito importante, ajudando a conhecer a percepção dos sujeitos submetidos a um tratamento, oferecendo dados de como este interferiu em sua vida, tanto positiva como negativamente. A percepção sobre a ação dos sujeitos envolvidos no tratamento, médicos, enfermeiros, técnicos de laboratório e outros também é fundamental para ajudar mais especificamente a avaliar o tratamento.

O essencial é que a história de vida quase sempre não dá conta sozinha de definir a problemática da pesquisa e

compreender fatores e condições relacionados com o controle ou a cura, mas tem papel muito importante na compreensão da dinâmica do tratamento. Novamente, histórias de vida de sujeitos de camadas sociais diferentes, ou de diferentes etnias ou culturas, a respeito de um mesmo momento ou acontecimento são, por exemplo, preciosas como fonte de dados e controle.

Por meio dela delineiam-se as relações desse sujeito com os membros de seu grupo, de sua profissão, de sua camada social e de sua sociedade global, que cabe ao pesquisador desvendar. O interesse do pesquisador ao utilizar essa técnica é captar as informações que ultrapassem o universo do indivíduo, portanto, os fatos da vida desse indivíduo que se inserem na vida da coletividade a que ele pertence. O relato em si, porém, contém o que o informante considerou por bem oferecer para dar uma ideia de como foi sua vida e do que ele mesmo é. Avanços e recuos marcam as histórias de vida e o bom pesquisador não interfere para restabelecer cronologias, pois sabe que também essas variações no tempo podem constituir indícios de algo que possibilitará a formulação de inferências; na coleta da história de vida, a interferência do pesquisador é, de preferência, mínima.

O crédito a respeito do que foi narrado não será testado pela credibilidade do narrador, mas pelo cotejo de seu relato com dados oriundos de outras fontes, que mostrará sua convergência ou não.

O material recolhido, da mesma forma que os obtidos por outras técnicas, deve ser transcrito, se a história de vida tiver sido gravada, e analisado utilizando-se a análise de conteúdo ou outras técnicas semelhantes, as quais já foram descritas.

Amostragem em pesquisa qualitativa e validação dos dados obtidos

O objetivo da amostragem em pesquisa qualitativa é fundamentalmente diferente da pesquisa quantitativa – pesquisas populacionais, estudos epidemiológicos ou de caso-controle. O propósito do cálculo e das estratégias de seleção da amostra nesse tipo de técnicas é o de garantir a representatividade da amostra e a probabilidade de confiança nos resultados para que possam ser generalizados para a população de estudo.

A amostragem em pesquisa qualitativa é *intencional*.[5,8] O objetivo é descrever o processo envolvido em um fenômeno mais do que a sua distribuição. A amostragem poderá identificar casos que possibilitem a compreensão mais ampla possível de todos os aspectos do fenômeno sob análise. Embora a seleção de amostra em pesquisa qualitativa não utilize critérios estatísticos para o seu cálculo e seleção, não significa que não haja regras para sua escolha. A amostra em pesquisa qualitativa pode ser selecionada a partir de critérios de intencionalidade, que conduzem à escolha sujeitos ou grupos de sujeitos (informantes-chave), representando segmentos da população de estudo com características que possibilitam o aprofundamento do exame de significados, interpretações, processos e teorias.

O outro tipo de *amostra tem base teórica*. Os casos são selecionados de acordo com as teorias que fundamentam as análises. Incluem-se nos estudos os casos que ajudam a comprovar as teorias encontradas na literatura.

A *amostra por conveniência* é a forma menos desejável para a pesquisa qualitativa e deve ser evitada o máximo possível. Um exemplo de amostra por conveniência é a escolha do hospital mais próximo para que o pesquisador encontre casos de pessoas que tiveram acidente vascular cerebral (AVC), por exemplo, para seu estudo. Esse tipo de escolha não é bom porque o pesquisador corre o risco de perder dados importantes que compõem a diversidade do problema na região de estudo. Se na periferia da mesma cidade houver outro hospital que atenda a uma clientela de baixo nível socioeconômico, com outro tipo de experiência, esta será excluída da amostra e do estudo e a compreensão dos casos de AVC na comunidade será apenas parcial.

Apesar de não ser possível excluir a amostragem por conveniência em pesquisa qualitativa, a amostragem intencional e a teórica, entretanto, são formas mais rigorosas de escolha da amostra dos estudos. Há ainda a possibilidade de utilizar *amostragem voluntária*, em que as pessoas se autodesignam para participar do estudo, sistemática que pode gerar o risco de excluir pessoas que negam a doença ou ignoram seu estado de saúde, por exemplo. Por último, há ainda a amostragem por triangulação, que combina a abordagem por conveniência com a técnica de "bola de neve", isto é, a indicação de outros casos a partir do caso mais fácil e mais próximo, alcançando, por designação, uma amostra de todos os casos que interessam para o estudo, em determinado território.

Outra questão importante em pesquisa qualitativa é saber o que é correto em termos de tamanho da amostra. A resposta já foi apontada quando se fala em entrevistas em profundidade e é bastante simples: quando o pesquisador se sentir satisfeito com os dados que tiver obtido, considerando que as respostas cubram todas as dimensões que ele deseja estudar, então pode-se dizer que a amostra está adequada em termos numéricos.

A determinação da amostra é um dos critérios para garantir a validade dos dados obtidos de pesquisas qualitativas. Outro critério para analisar um problema de pesquisa, quando se utilizam múltiplos métodos qualitativos, é a *triangulação*.[6]

A triangulação das informações consiste na comparação dos dados obtidos de diferentes informantes, em situações variadas e em momentos diferentes, na busca de abrangência maior na descrição, explicação e compreensão do problema em estudo.[16] Essa metodologia é fundamental para verificar a propriedade das interpretações decorrentes de observações da realidade feitas a partir de distintos ângulos. Possibilita a discussão interativa e intersubjetiva dos dados. Dessa forma, a combinação de múltiplas fontes de dados e a interlocução dos diferentes resultados obtidos garante maior validade desses dados, ou seja, que os problemas e limitações de um método na obtenção de informação possam ser compensados pelos resultados obtidos pelo uso de outros métodos. A triangulação das informações, por conseguinte, consiste na checagem dos dados obtidos por diferentes informantes, em situações variadas e em momentos diferentes, na busca de abrangência maior na descrição, explicação e compreensão do problema em estudo.[8,17,28]

Apesar desses cuidados é importante salientar, concordando com Minayo,[3] que todo objeto social, no caso, o aspecto sociopsicológico envolvido nas pesquisas clínicas, é inatingível; *dele só se tem conhecimento aproximado*. Tudo que se constrói com todo rigor e cuidado é "inconcluso e superável, e a realidade infinitamente mais rica, mais dinâmica e mais complexa do que qualquer discurso sobre ela".

Análise de métodos qualitativos de pesquisa clínica

A análise dos dados qualitativos deve começar no início do estudo. Deve ser parte do desenho da pesquisa, parte da revisão da literatura, parte do referencial teórico, parte da coleta de dados, parte do ordenamento dos dados, classificação e leitura e parte da redação do relatório. Dessa perspectiva, o primeiro passo na análise de dados da pesquisa qualitativa é a revisão da literatura seguida do desenvolvimento do marco teórico e do desenho do estudo com o delineamento da metodologia. Todas essas decisões têm implicações significativas sobre a forma a partir da qual a análise dos dados será realizada.

A intenção de desenvolver teoria indutiva ou dedutivamente é uma decisão que afeta toda a análise de dados. A maioria das pesquisas qualitativas envolve uma combinação de raciocínios indutivos e dedutivos que fazem parte do processo de teorização. Uma nova abordagem teórica dedutiva dos dados pode ser comparada indutivamente com a teoria escolhida como referencial teórico do estudo.

A análise é feita quase sempre em várias etapas, sendo a primeira a identificação de unidades de análise ou temas a serem buscados nos dados obtidos. Feito isso, os pesquisadores começam a fazer perguntas em relação a essas unidades. Podem-se chamar essas unidades de análise de problemas a serem compreendidos pelos dados. A análise deve começar, segundo as indicações de Krueger[26] relembrando os objetivos do estudo. O princípio da análise é que o problema orienta a direção.

As respostas às perguntas são encontradas por diversos tipos de avaliações: análise de conteúdo das respostas, análise temática das informações, discurso do sujeito coletivo e outras.

Análise de conteúdo

Geralmente, utiliza-se a análise de conteúdo da forma proposta por Bardin[29] ou outras técnicas muito utilizadas hoje em dia em Saúde Pública; uma delas é o "discurso do sujeito coletivo" para análise do material produzido.[30]

Para Bardin,[29] a análise de conteúdo é um conjunto de técnicas de análise do processo de comunicação, que favorece o estudo de motivações, atitudes, valores, crenças e tendências. É uma metodologia voltada a uma hermenêutica controlada, com base na inferência e na dedução. Um esforço de interpretação que oscila entre o rigor da objetividade e a fecundidade da subjetividade. Exige definição clara do objeto de estudo e dos critérios para verificação do texto.

Na prática, a análise de conteúdo passa pelos seguintes passos: (1) se os dados tiverem sido gravados, devem ser transcritos; (2) as transcrições ou os relatos escritos devem ser divididos em segmentos, representando conteúdos ou temas que a pesquisa pretenda desvendar; (3) esses segmentos devem ser codificados representando dados do problema ou áreas de conteúdo; (4) os diferentes segmentos ou áreas de conteúdo são analisados e discutidos a partir da teoria existente. Esta é resumidamente uma forma de analisar os dados qualitativos.

Discurso do sujeito coletivo

Lefèvre e Lefèvre[30] apresentam o discurso do sujeito coletivo (DSC) como um método de análise de representações sociais, visando à organização dos dados qualitativos, ou melhor, discursivos. De acordo com os autores, quatro figuras metodológicas são definidas com vistas a tornar clara uma dada representação social. São elas: *ancoragem*: conceitos e teorias, pressupostos que dão sustentação ao discurso; *ideia central*: expressa por um conjunto de entrevistados, que caracteriza uma representação social daquele conjunto de pessoas; *expressões-chave*: caracterizam cada uma das representações sociais categorizadas, representadas por sentenças transcritas fielmente de partes significativas dos depoimentos e, finalmente, a construção do DSC, realizada a partir de definições de categorias, que torna os depoimentos equivalentes e sistematizados em um só *discurso-síntese.*

Essas técnicas têm sido muito discutidas por comunicadores, etnólogos e sociólogos e bastante utilizadas para a complementação de dados quantitativos, dando conta de explicar outras influências que interfiram nas ações.

Considerações finais

Com o objetivo de apresentar os métodos qualitativos e sua aplicação à pesquisa clínica, foi feita uma apresentação dos métodos qualitativos de pesquisa desde a discussão de sua cientificidade e das contribuições que podem oferecer para essa área de estudo da saúde.

Dada a complexidade dos problemas que se vivenciam nesse momento do mundo e da sociedade global, esses métodos podem ajudar a compreender e interpretar as diferentes respostas dadas pelos clientes das várias clínicas às prescrições que lhes são feitas pelos médicos. Pode colaborar também e, principalmente, para o controle das condições que predispõem os sujeitos a terem problemas difíceis de evitar, como as doenças crônicas não transmissíveis e as transmissíveis, que ainda não são passíveis de prevenção por vacinas.

Os profissionais da saúde e os pesquisadores das áreas clínicas estão começando a se interessar por esses métodos e alguns se utilizam deles como modo legítimo de compreender as questões do ponto de vista do pesquisado.

Os profissionais de saúde estão começando a trabalhar em equipes multiprofissionais, das quais fazem parte sociólogos e psicólogos, que têm formação e experiência nesse tipo de método. O uso combinado de métodos quantitativos e qualitativos tem produzido explicações mais aceitáveis para os problemas que os profissionais de saúde têm enfrentado.[4]

Há situações em que os métodos qualitativos não devem ser incluídos, como momentos em que se necessita de abordagem epidemiológica para definição da situação de uma doença em determinado momento, em determinado território ou mesmo quando se necessita de algum estudo de caso-controle.

Diante dessa realidade, desejamos que os leitores tenham tirado proveito das informações que foi possível lhes transmitir e que possam fazer uso delas não indiscriminadamente, mas raciocinando com os instrumentais para analisar a serventia do uso de métodos qualitativos isoladamente ou de forma combinada para avaliar ações ou encontrar novos caminhos para promover a saúde, prevenir doenças e tratar as pessoas mais vulneráveis da responsabilidade da área clínica.

Capítulo 5

Métodos Quantitativos na Pesquisa Clínica

Eduardo Massad

Introdução

O conhecimento médico não difere dos demais ramos da ciência contemporânea. Cresce por aposição de evidências e, por vezes, é pontuado por revoluções kuhnianas em que velhos paradigmas são subitamente substituídos por novos.

Como esse processo de produção de conhecimento médico é cíclico, tem-se de optar por um início e, portanto, começar-se-á pela interação médico-paciente da prática clínica. A Figura 5.1 ilustra todo o ciclo.

Optando, então, pelo início da prática clínica observa-se que o médico, por meio de um processo de pesquisa semiológica, coleta um conjunto de dados do paciente, os quais devem ser organizados e interpretados à luz do conhecimento existente. Os dados organizados produzem, dessa forma, informação ao médico que, a partir delas e das evidências disponíveis nas bases de conhecimento médico, toma a decisão mais adequada possível. Essa etapa do ciclo envolve todo o processo de tomada de decisão individual do médico, incluindo diagnóstico, proposta terapêutica e, eventualmente, elaboração de um prognóstico para o caso.

Os dados produzidos a partir de um único paciente podem ser advindos de uma população de indivíduos, por intermédio de um processo de pesquisa conhecido como pesquisa clínica ou pesquisa epidemiológica. Tais dados, por sua vez, devem ser organizados e interpretados à luz das teorias vigentes e das evidências disponíveis, podendo produzir informações que, em uma etapa posterior, irão acrescer ou mudar o conhecimento da área.

Complementarmente, dados produzidos pela pesquisa experimental, ou seja, os processos de pesquisa a respeito do mecanismo das doenças, quase sempre *in vivo,* com animais de experimentação, também devem ser organizados e interpretados a fim de que possam produzir algum tipo de informação. Essa informação, por meio de processos cognitivos dedutivos, pode, por sua vez, acrescer ou mudar o conhecimento da área.

Todo o conhecimento médico, expresso, em grande parte, em relações e associações entre variáveis explicativas e certos efeitos de natureza clínica, está armazenado em bases de conhecimento, as quais podem assumir a forma tradicional de livros-textos e periódicos especializados ou alguma forma de armazenamento eletrônico. Dessa base de conhecimento é possível produzir, por métodos de análise relativamente complexos como as técnicas estatísticas de metanálise, evidências clínicas, as quais assumem papel cada vez mais preponderante na prática médica atual. Além disso, a partir dessas bases de conhecimento, realizam-se pesquisas de natureza essencialmente teórica, cujos resultados também podem acrescer ou modificar o conhecimento médico.

Lidar com a incerteza

A variabilidade humana torna, por vezes, muito difícil o processo de produção de conhecimento médico.

De particular importância no contexto do conhecimento médico é o problema das incertezas no processo diagnóstico.

Assim, serão discutidos brevemente no próximo tópico os problemas surgidos pela incerteza no diagnóstico médico.

Diagnóstico médico

O *Dicionário Médico Dorland* define diagnóstico (ou melhor, diagnose) como a arte de distinguir uma doença

de outra e, ainda, a determinação da causa de uma doença.

Para o *Oxford Medical Companion*, diagnose é o processo de identificação de uma doença ou outras circunstâncias responsáveis pelas queixas de um paciente, ou seja, de sua doença.

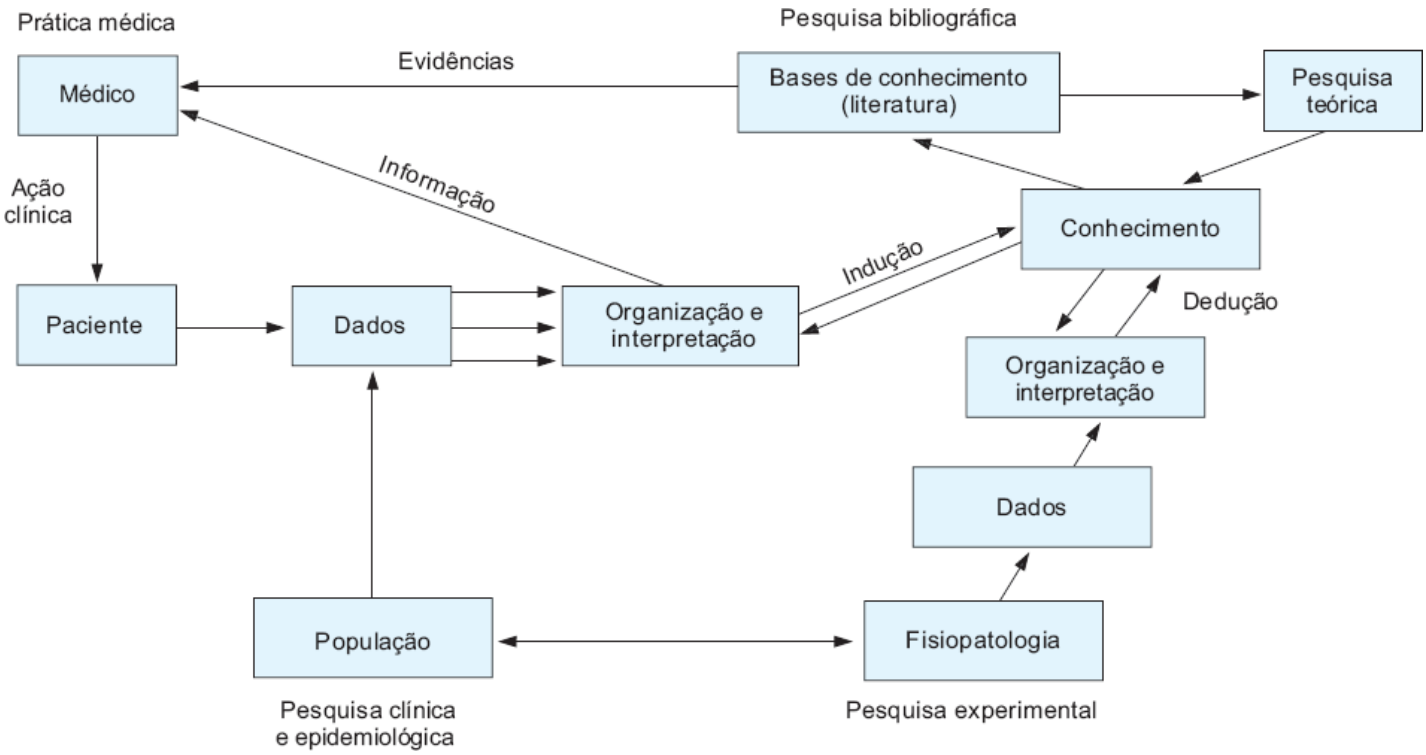

Figura 5.1 Processo de construção do conhecimento médico. (Adaptada de van Bemmel *et al.*, 1997.)

Na verdade, a complexidade do processo diagnóstico deriva da extraordinária variedade de modos de apresentação das entidades produtoras de sintomas e essa complexidade é amplificada pelo impacto do paciente sobre sua expressão.

O diagnóstico médico baseia-se em observações clínicas e pode se beneficiar (hoje de modo preocupantemente crescente) de técnicas auxiliares, como laboratório clínico, imagenologia etc.

Segundo Sackett, pode-se definir o processo diagnóstico como: "conjunto de técnicas que rotula o paciente e classifica sua doença, identifica o prognóstico provável e define o melhor tratamento disponível. Do ponto de vista da lógica quantitativa, o diagnóstico é um processo de redução de incertezas."

O ato do diagnóstico clínico é, portanto, um processo de classificação, isto é, um esforço para se reconhecer a classe à qual determinado paciente pertence.

Várias tentativas têm sido feitas para se identificarem os caminhos cognitivos que resultam em diagnóstico médico: reconhecimento de padrões e estratégias de arborização, de exaustão ou hipotético-dedutiva. Esta última tem sido considerada a mais apropriada para o processo diagnóstico por ser econômica (é mais rápida) e ter maior acurácia. A estratégia hipotético-dedutiva, aparentemente, é a adotada por clínicos mais experientes.

Em suma, o processo diagnóstico pode ser descrito como a combinação de um ou mais dos seguintes fatores: abordagem de reconhecimento de padrões pelo clínico experiente, métodos de múltiplas ramificações do residente e de exaustão do aprendiz, e a técnica aparentemente mais usada, a abordagem hipotético-dedutiva.

Técnicas quantitativas para tratamentodas incertezas

Várias são as ferramentas quantitativas disponíveis para o tratamento das incertezas. Neste capítulo, a discussão será limitada a abordagens consideradas clássicas, a saber, a análise bayesiana e a teoria das evidências de Dempster-Schaffer, uma técnica alternativa, a de lógica *fuzzy*, e, finalmente, a metanálise.

Abordagem bayesiana

A abordagem bayesiana baseia-se em probabilidades *a priori*, probabilidades incondicionais atribuídas a um evento na ausência de conhecimento ou informação que justifique sua ocorrência ou ausência, e nas probabilidades

a posteriori, probabilidades condicionais de um evento devido a alguma evidência. A notação usual para a probabilidade *a priori* é *p* (evento) e para a probabilidade *a posteriori* é *p* (evento/evidência). Assim, por exemplo, a probabilidade *a priori* de uma pessoa ter certa doença é a quantidade de pessoas com a doença dividida pela de quantidade pessoas no domínio de interesse. A probabilidade *a posteriori* de uma pessoa ter a doença *d*, dado que tem o conjunto de sintomas *s*, é estabelecida pela fórmula a seguir, também conhecida como equação ou teorema de Bayes.

$$p\ (d/s) = p\ (s/dia) \times p\ (d)/p\ (s)$$

Portanto, a probabilidade *a posteriori* dada pela equação de Bayes é a quantidade de pessoas que têm tanto a doença *d* e os sintomas *s* dividida pelo número total de pessoas que têm os sintomas *s*. Equivale, também ao valor preditivo positivo de um teste diagnóstico.

A abordagem bayesiana tem ampla aplicação em processos diagnósticos, inclusive na construção de sistemas especialistas, e, por ser bem conhecida e amplamente discutida em vários livros-textos, deixar-se-á ao leitor interessado a tarefa de se aprofundar consultando um desses textos.

Teoria das evidências de Dempster-Schaffer

Com muita frequência, a incerteza resulta de uma combinação de falta de evidências, limitações inerentes a regras heurísticas e limitações do conhecimento humano. A teoria das evidências de Dempster-Schaffer considera um conjunto de proposições e atribui a cada uma delas um intervalo (*crença*, *plausibilidade*) que contenha certo grau subjetivo de crença no evento. A medida de crença, denotada *bl* (do inglês, *belief*), varia de 0 (sem evidências) a 1 (certeza). Seu complemento é chamado de plausibilidade e é denotado por *p1*. Assim, para a proposição *a*:

$$pl\ (a) = 1 - \mathrm{bl}\ (\neg a)$$

Em que $\neg a$ significa não *a*. A plausibilidade também varia de 0 a 1 e reflete como a evidência de *não (p)* se relaciona com a possibilidade de crença em *p*. A postura de Dempster-Schaffer ao proporem sua teoria é a de que a medida da incerteza pode ser inferida pela distinção entre falta de certeza e ignorância. As funções de crença possibilitam usar o conhecimento para atribuir valores de probabilidades a eventos na ausência de valores exatos para essas probabilidades. A teoria de Dempster-Schaffer baseia-se na ideia de se obterem graus de crença para determinada questão a partir de probabilidades subjetivas de questões relacionadas e no uso de uma regra de combinação dos graus de crença quando estes se baseiam em itens independentes de evidência.

Suponha-se um domínio diagnóstico *H*, contendo alguma hipótese diagnóstica de que certo paciente tenha ou tuberculose (*T*) ou pneumonia (*P*) ou gripe (*G*). Tem-se, então, de associar as medidas de crença a conjuntos de hipóteses do domínio *H*. As evidências não precisam dar suporte a hipóteses individuais de modo exclusivo. Assim, por exemplo, a presença de febre fundamentaria as três hipóteses anteriores, simultaneamente. Por outro lado, evidências a favor de alguma das hipóteses podem afetar a crença nas outras.

A etapa seguinte consiste na definição de uma função de densidade de probabilidades, *d*, para todos os subconjuntos do conjunto *H*, em que $d\ (h_i)$ representa a crença atribuída a cada h_i de *H* (nesse caso, $\Sigma\ d\ (h_i) = 1$). Se *H* tem n elementos, existem *2n* subconjuntos de *H*. Como muitos dos subconjuntos nunca ocorrem, é possível lidar com os subconjuntos remanescentes. A plausibilidade de *H* é dada por:

$$\mathrm{pl}\ (\mathrm{H}) = 1 - \Sigma\ \mathrm{d}\ (\mathrm{h}_i)$$

Em que osh_i são os conjuntos de hipóteses que tenham alguma crença de suporte. Sempre que se inicia um diagnóstico, é comum que não se tenha nenhuma informação sobre qualquer hipótese e, então, $pl\ (H) = 1$.

Suponha-se a primeira evidência de que aquele paciente tenha tosse, o que dá suporte às hipóteses de tuberculose e pneumonia, ao nível de $\{T, P\} = 0{,}8$. Se essa for a única hipótese, então, $d\ \{T, P\} = 0{,}8$ e $d\ \{G\} = 0{,}2$ para dar conta da distribuição de crenças remanescente, isto é, todas as outras crenças em H. Em seguida, amplia-se o espaço de pesquisa e se obtém a informação de que o paciente tem também cefaleia, o que fundamenta as hipóteses de pneumonia e gripe, ao nível de $\{P, G\} = 0{,}6$. Assim, $d\{H\} = 0{,}4$. Essas duas "crenças" podem, dessa forma, ser combinadas pela regra de Dempster:

$$d_3\ (Z) = \Sigma_{x \cap y = z} d_1(X)\ d_2\ (Y)/1 - \Sigma_{x \cap y = \Phi}\ d_1(X) d_2\ (Y)$$

De modo que:

$$[d_1\ \{T, P\} = 0{,}8] \cap [d_2\ \{P, G\} = 0{,}6] = [d_3\ \{P\} = 0{,}48]$$

Como não há nenhum conjunto *X n Y* que seja vazio, o denominador da regra de Dempster é igual a 1. Pode-se, por conseguinte, atribuir à crença de que o paciente tenha pneumonia o valor de 0,48.

Lógica fuzzy

A teoria de lógica *fuzzy* foi apresentada em 1964 por Lotfi A. Zadeh, professor no Departamento de Engenharia Elétrica e Ciências da Computação da Universidade da Califórnia, em Berkeley, quando ele trabalhava com problemas de classificações de conjuntos que não possuíam fronteiras bem definidas.

O termo *fuzzy* significa nebuloso, difuso e se refere ao fato de, em muitos casos, não se conhecer completamente os sistemas que se está analisando. Existem inúmeras situações em que a relação de pertinência não é bem definida e, nesses casos, não se sabe dizer com exatidão se o elemento pertence ou não a um dado conjunto. A intenção de Zadeh foi flexibilizar a pertinência de elementos aos conjuntos criando a ideia de grau de pertinência. Dessa forma, um elemento poderia pertencer parcialmente a um dado conjunto. Essa sua ideia foi publicada em 1965, sendo esse artigo seminal o marco do nascimento da teoria *fuzzy*. Essa extensão da função característica da lógica clássica para o intervalo [0,1] originou os conjuntos *fuzzy* e possibilitou, entre outras coisas, a utilização de variáveis linguísticas, tornando possível a exploração do conhecimento humano no desenvolvimento de muitos sistemas.

Dadas as características da teoria da lógica *fuzzy*, são esperadas suas enormes contribuições para o desenvolvimento de modelos em áreas em que é necessário lidar com a imprecisão, como a engenharia e a química, e com a subjetividade e o desconhecimento, como a biologia, a medicina, a epidemiologia, a ecologia, a economia, a psicologia, as ciências sociais e a saúde pública, entre outras. Essa teoria tem demonstrado grande capacidade de aplicação, ajudando esses profissionais a produzir modelos mais condizentes com suas necessidades e realidades.

A ideia de graus de pertinência da lógica *fuzzy* possibilita agrupar os elementos de maneira diferente da aplicada na lógica clássica, o que possibilita reinterpretar antigos conceitos, elaborados segundo essa lógica. Os conceitos de saúde e doença, por exemplo, são vistos pela comunidade médica como opostos, ou seja, a doença é a ausência de saúde e vice-versa. Assim, a existência de saúde e doença em um mesmo indivíduo consiste em situação contraditória. No entanto, na abordagem *fuzzy* os conceitos de doença e saúde são antes complementares do que contraditórios. Assim, um novo conceito de doença e saúde pode ser estabelecido, podendo provocar transformações em outras construções conceituais da medicina, como a nosologia, por exemplo.

Talvez em nenhum outro campo da biociência a necessidade de estruturas matemáticas e computacionais, que possibilitem lidar com as imprecisões e incertezas de forma mais crítica e realista, seja tão evidente quanto na medicina. O diagnóstico de doenças envolve vários níveis de imprecisão e incerteza. Uma única doença pode se manifestar de forma totalmente diferente em variados pacientes, e com diversos graus de gravidade. Além disso, um único sintoma pode ser indicativo de várias doenças distintas e a presença de outras doenças em um mesmo indivíduo pode alterar completamente o padrão sintomático esperado para qualquer uma delas. Esses efeitos costumam dar origem a muitas incertezas e imprecisões, afetando as interpretações dos exames e o diagnóstico. Tem-se, ainda, que as doenças são quase sempre descritas com a utilização de termos linguísticos, que são intrinsecamente vagos, e muitas são as variáveis qualitativas em medicina, o que apresenta dificuldades na utilização de métodos quantitativos.

Em medicina, a incerteza não se restringe apenas a variações aleatórias. Nessa área podem-se agrupar as incertezas em duas classes: variabilidade, originada da heterogeneidade da população ou de estocasticidade; e ignorância parcial, que resulta de erros sistemáticos de medida (imprecisão) ou do desconhecimento de parte do processo considerado (subjetividade). Portanto, variabilidade e ignorância devem ser tratadas com métodos diferentes e apropriados. No caso da variabilidade, a teoria de probabilidades (estatística) é, em geral, o método mais indicado, porém, ela não consegue, na maioria das vezes, abordar o problema da ignorância e da subjetividade. Estes últimos podem ser tratados, entre outros métodos, com a análise bayesiana e com a teoria de lógica *fuzzy*.

A teoria de lógica *fuzzy* tem sido desenvolvida para lidar com o conceito de verdade parcial, ou seja, com

valores de verdade entre o completamente verdadeiro e o completamente falso da lógica booleana. Não é necessário muito esforço para se perceber que poucos são os casos no cotidiano real em que se tem total certeza sobre as coisas e os fatos, e que faz parte da atividade humana tomar decisões considerando a verdade parcial existente. Nesse sentido, dificilmente se pode considerar um indivíduo completamente doente (algumas funções, ou a maioria delas, permanecem perfeitas); da mesma forma, poucas vezes pode-se considerá-lo completamente saudável, em particular quando mora em grandes centros, como São Paulo, onde se está quase sempre resfriado, gripado, estressado ou mal alimentado.

Considerando o que foi exposto anteriormente, vê-se que a lógica *fuzzy* pode ser uma ferramenta extremamente útil na abordagem de problemas em biomedicina. De fato, a aplicação dessa teoria na área médica tem demonstrado grande capacidade para aprimorar e desenvolver tanto equipamentos quanto modelos nas mais diversas atividades hospitalares e de pesquisa.

Metanálise

Três revoluções conceituais e tecnológicas deverão mudar o pensamento e a prática médica desse século. Dentre elas, a medicina baseada em evidências (EBM, do inglês *evidence-based medicine*), definida como "o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências disponíveis", caracteriza-se por importante mudança de paradigma. Na prática, representa a integração entre a experiência clínica individual do profissional médico com a experiência coletiva de pesquisas clínicas, disponibilizada pelos atuais recursos de acesso à informação. A ênfase na experiência individual e o peso da opinião do especialista é diluída pela informação resumida de grande número de estudos sistemáticos, os chamados ensaios clínicos aleatorizados, que caracterizam a mudança de paradigma representada pela EBM.

Embora não se restrinja à análise de ensaios clínicos, a EBM tem como principal instrumento a metanálise, objeto deste capítulo.

A metanálise é definida como abordagem quantitativa para a combinação sistemática de resultados de vários estudos prévios, com o objetivo de sintetizar uma conclusão única e final sobre os diversos estudos. Após a identificação dos estudos de interesse, da análise dos critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos, os dados são combinados por técnicas estatísticas, produzindo um estimador quantitativo do tamanho do efeito e testando a homogeneidade no estimador do tamanho do efeito.

Veja-se um exemplo ilustrativo. Até 1988, o uso de antiagregantes plaquetários para prevenir o acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com isquemias transitórias era controverso. Até aquele ano, vários ensaios clínicos controlados sobre o uso de antiagregantes plaquetários em pacientes com doenças cerebrovasculares haviam sido realizados. Entretanto, esses estudos eram de qualidade variável e alguns resultados eram contraditórios. Metanálise sobre esses estudos, realizada pelo Antiplatelet Trialist's Collaboration, demonstrou redução altamente significativa de 22% no risco relativo (RR) de AVC, infarto do miocárdio e morte de pacientes com doença cerebrovascular em pacientes tratados com antiagregantes plaquetários. Portanto, graças à metanálise realizada, os antiagregantes plaquetários são agora indicados e prescritos a pacientes com isquemia transitória.

Uma das grandes vantagens da metanálise é sua capacidade de resumir e condensar os resultados de vários estudos em um único indicador de efeito. Seu uso é mais útil quando os estudos prévios são muito pequenos para levarem a uma conclusão válida. Sua utilização tem sido majoritariamente aplicada a ensaios clínicos aleatórios, embora possa ser, e tem sido usada para estudos não aleatórios e estudos não experimentais.

A técnica da metanálise consiste em quatro etapas. Na primeira, os estudos candidatos à metanálise são identificados. Na segunda, os critérios de elegibilidade dos sujeitos e dos estudos são definidos. A terceira etapa consiste na sumarização dos dados. Por fim, os dados sumarizados são analisados estatisticamente. Este capítulo diz respeito justamente a essas técnicas estatísticas da quarta fase da metanálise. Será apresentado um exemplo de aplicação da metanálise para sumarizar o RR para câncer de pulmão de fumantes passivos do sexo feminino, estudado por 19 grupos diferentes de pesquisadores em 1991, resumidos na Tabela 5.1.

Como se observa na Tabela 5.1, alguns estudos apontam para uma associação significante entre exposição passiva ao fumo e câncer de pulmão, enquanto outros resultam sem resultado estatisticamente significante. O valor do RR resumido, entretanto, aponta para um risco de desenvolver câncer de pulmão, em mulheres fumantes passivas 42% maior que os controles, resultado este significante ao nível de 5%.

Métodos estatísticos em metanálise

Do ponto de vista estatístico, a metanálise consiste em um conjunto de técnicas para analisar uma série de estudos sobre o mesmo objeto, para a estimativa de uma medida sumarizada do tamanho do efeito, da variância do estimador sumarizado, do tamanho do efeito e do intervalo de confiança (IC). O objetivo seguinte é derivar uma estatística sumarizada que possa ser usada em um teste de hipóteses. Finalmente, deve-se testar a hipótese de que os efeitos são homogêneos.

Tabela 5.1 Resultados de 19 estudos para a avaliação da quantidade de casos de câncer de pulmão em fumantes passivos.

Referência	Quantidade de casos	Risco relativo estimado (IC 95%)
Akiba, Kato, Blot (1986)	94	1,52 (0,88 a 2,63)
Brownson *et al*. (1987)	19	1,52 (0,39 a 5,99)
Buffler *et al*. (1984)	41	0,81 (0,34 a 1,90)
Chan *et al*. (1979)	84	0,75 (0,43 a 1,30)
Correa *et al*. (1983)	22	2,07 (0,82 a 5,25)
Gao *et al*. (1978)	246	1,19 (0,82 a 1,73)
Garfinkel, Auerbach, Joubert (1985)	134	1,31 (0,87 a 1,98)
Geng, Liang, Zhang (1988)	54	2,16 (1,08 a 4,29)
Humble, Samet, Pathak (1987)	20	2,34 (0,81 a 6,75)
Inoue, Hirayama (1988)	22	2,55 (0,74 a 8,78)
Kabat, Wynder (1984)	24	0,79 (0,25 a 2,45)
Koo *et al*. (1987)	86	1,55 (0,90 a 2,67)
Lam *et al*. (1987)	199	1,65 (1,16 a 2,35)
Lam (1985)	60	2,01 (1,09 a 3,71)
Lee, Chamberlain, Alderson (1986)	32	1,03 (0,41 a 2,55)
Pershagen, Hrubec, Svensson (1987)	67	1,28 (0,76 a 2,15)
Svensson, Pershagen, Klomineck (1988)	34	1,26 (0,57 a 2,82)
Trichopoulos, Kalandidi, Sparros (1983)	62	2,13 (1,19 a 3,83)
Wu *et al*. (1985)	28	1,41 (0,54 a 3,67)

IC = intervalo de confiança. (Adaptada de Petitti (1994). Fonte original: EPA-EUA).

Existem basicamente quatro métodos estatísticos para a sumarização dos dados: de Mantel-Haenszel, de Peto, da variância geral e de DerSimonian-Laird. Os três primeiros consideram um modelo de *efeito fixo*, ao passo que o quarto pressupõe um modelo de *efeito aleatório*.

Os modelos de efeito fixo consideram que a inferência é condicional ao estudo já realizado, enquanto os modelos de efeito aleatório consideram os estudos como amostras aleatórias de alguma população hipotética de estudos. A diferença básica entre essas duas classes de modelos é que os modelos de efeitos aleatórios são apropriados se a pergunta que se pretende responder é se o tratamento, ou fator de risco, terá algum efeito. Por outro lado, se a pergunta for se o tratamento *teve* algum efeito *nos estudos já realizados*, então os modelos de efeito fixo são mais apropriados. Já se demonstrou, entretanto, que os dois tipos de abordagem só dão resultados diferentes se os resultados dos estudos originais não forem homogêneos. Além disso, outra diferença importante é

que os modelos de efeito aleatório tendem a ser mais conservadores, no sentido de produzirem intervalos de confiança (IC) maiores, com menor chance de resultados estatisticamente significantes.

Outra decisão importante é sobre o tipo de medida de efeito que se deseja analisar. Nos ensaios clínicos aleatórios e nos estudos de coorte, o efeito do tratamento pode ser estimado pela diferença nas taxas de adoecimento entre os tratados (*expostos*) e controles (*não expostos*), pela razão das densidades de incidência, pela razão das incidências cumulativas, ou como a razão dos produtos cruzados (*odds ratio* [OR]).

Agora será examinada com um pouco mais de detalhes uma das principais técnicas estatísticas utilizadas na metanálise, o método de Mantel-Haenszel (mais detalhes sobre esta e as outras técnicas no livro de Petitti, referido adiante). Antes, porém, será relembrada a tabela 2 × 2 que organiza os dados de experimentos populacionais para quantificar o efeito de alguma suposta causa (Tabela 5.2).

Método de Mantel-Haenszel

Esse método bem conhecido de análise e proposto em 1959 pressupõe efeito fixo e pode ser usado quando a medida de efeito é uma razão, tipicamente a OR. As equações para o cálculo da OR sumarizada são as seguintes:

$$OR_{mh} = \frac{\Sigma_i (peso_i \times OR_i)}{\Sigma_i peso_i}$$

Em que, da Tabela 5.2:

$$OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)} \text{ e } peso_i = \frac{1}{var_i}$$

Em que:

$$var_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

O IC 95% é calculado como:

$$IC\ 95\% = \exp[\ln(OR_{mh}) \pm \sqrt{var(OR_{mh})}]$$

A variância da OR sumarizada pelo método de Mantel-Haenszel, *var* (OR_{mh}), pode ser calculada de acordo com a técnica de Robins, Greenland e Breslow:

$$var\ (OR_{mh}) = \frac{(\Sigma F)}{2\Sigma R^2} + \frac{\Sigma G}{(2 \times \Sigma R \times \Sigma S)} + \frac{\Sigma H}{2\Sigma S^2}$$

Em que:

$$F = \frac{a_i \times d_i \times (a_i + c_i)}{n^2_i}$$

$$G = \frac{\{a_i \times d_i \times [b_i \times c_i] + [b_i \times c_i \times (a_i \times d_i)]\}}{n^2_i}$$

$$H = \frac{b_i \times c_i (b_i + c_i)}{n^2_i}$$

$$R = a_i \times d_i$$

$$S = \frac{b_{i \times} c_i}{n_i}$$

Será observado um exemplo de aplicação do método de Mantel-Haenszel para a sumarização do RR de dois dos estudos apresentados na Tabela 5.1. Esse exemplo foi retirado do livro de Petitti e foram considerados os estudos de Garfinkel, Auerbach e Joubert de 1985 (estudo 1) e de Lam *et al.,* de 1987 (estudo 2). Os dados podem ser visualizados na Tabela 5.3.

Como se observa na Tabela 5.3, trata-se de dois estudos de tamanho amostral muito semelhante, mas com resultados conflitantes. Aplicar-se-á, então, o método de Mantel-Haenszel para se estimar uma OR sumarizada dos dois estudos e seu respectivo IC.

Tabela 5.2 Dados de experimentos populacionais para quantificar o efeito de alguma suposta causa.

Populações	Expostos (ou tratados)	Não expostos (ou não tratados)	Total
Doentes	a_i	b_i	g_i
Não doentes	c_i	d_i	h_i
Total	e_i	f_i	n_i

Tabela 5.3 Estudo de caso-controle para avaliação de risco de câncer de pulmão em fumantes passivos.

Estudos	Expostos	Não expostos	Total
Estudo 1			
Casos	90	44	134
Controles	245	157	402
Total	335	201	536
OR	1,31	IC 95%	(0,85 a 2,02)
Estudo 2			
Casos	115	84	199
Controles	152	183	335
Total	267	267	534
OR	1,65	IC 95%	(1,14 a 2,39)

OR = *odds ratio* (razão dos produtos cruzados).

O primeiro passo do método consiste em estimar a variância das OR de cada estudo:

$$var_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

Assim, a variância da OR do estudo 1 é $\frac{536}{44 \times 245} = 0{,}050$, e a do estudo 2 é $\frac{534}{84 \times 152} = 0{,}042$.

O segundo passo do método é o cálculo dos pesos de cada estudo:

$$peso_i = \frac{1}{var_i}$$

Para o estudo 1 o peso calculado é $\frac{1}{0{,}050} = 20{,}00$ e para o estudo 2 é $\frac{1}{0{,}042} = 23{,}81$.

A seguir, calcula-se o produto das OR originais de cada estudo pelo seu respectivo peso: estudo 1 = 20,00 × 1,31 = 26,20; estudo 2 = 23,81 × 1,65 = 39,29.

A soma dos pesos resulta em 43,81 e a soma dos produtos em 65,49. Portanto, a OR sumarizada, calculada pela relação da soma dos produtos pela soma dos pesos, é: $OR_{mh} = \frac{65{,}49}{43{,}81} = 1{,}49$.

A variância da OR_{mh}, calculada pelo método de Robins, Greenland e Breslow, é igual a 0,019. Por fim, pode-se calcular o estimador do IC para a OR_{mh}, o qual resulta em 1,14 – 1,95. Portanto, a metanálise para os dois estudos resulta em risco significante de desenvolvimento de câncer de pulmão em fumantes passivos.

A bibliografia deste capítulo encontra-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Capítulo 6

Epidemiologia | Introdução ao Método

Eliseu Alves Waldman

Conceitos

O raciocínio epidemiológico difere conceitualmente do clínico, pois o primeiro focaliza o processo saúde-doença em populações, e o segundo, o indivíduo. No entanto, assistimos nos últimos anos uma aproximação desses dois campos do conhecimento, à medida que os investigadores clínicos identificaram a importância da epidemiologia e da estatística no delineamento e análise de seus estudos.[1]

A epidemiologia aplicada à investigação clínica, frequentemente designada de epidemiologia clínica, pode ser entendida como o estudo epidemiológico desenvolvido no âmbito da clínica, geralmente por clínicos, tomando pacientes como sujeitos do estudo ou, ainda, a aplicação para a tomada de decisão em casos individuais, dos conceitos quantitativos usados por epidemiologistas no estudo de doenças em populações.[2]

As principais áreas de interesse da epidemiologia em medicina abrangem etiologia, diagnóstico, prognóstico, tratamento, prevenção, análise de riscos e benefícios de procedimentos diagnósticos e terapêuticos.[1]

Definição, princípios e métodos

Existem várias definições de epidemiologia, uma delas, bem concisa e abrangente, delimita seu campo de atuação como "o estudo da distribuição e dos determinantes do estado e de eventos relacionados com a saúde em específicas populações e a aplicação desses estudos na prevenção e controle dos problemas de saúde".[2]

A partir dos componentes dessa definição, podemos identificar todos os princípios e métodos da epidemiologia. O *estudo* inclui vigilância, observação, teste de hipóteses, pesquisa analítica e experimentos. A *distribuição* diz respeito à análise segundo características de tempo, espaço e classes de pessoas afetadas. Os *determinantes* abrangem todos os fatores físicos, biológicos, sociais, culturais e comportamentais que influenciam a saúde. *Estado e eventos relacionados com a saúde* incluem doenças, causas de óbito, comportamento como o uso do tabaco, adesão a condutas preventivas e ao uso de serviços de saúde. *Específicas populações* são aquelas com características identificáveis como associadas a determinados estados e eventos relacionados com a saúde. O trecho final da definição torna explícito o papel da epidemiologia como ciência básica da saúde pública, ou seja, a aplicação do conhecimento produzido por esses estudos na prevenção e controle dos problemas de saúde.[2]

Em síntese, a epidemiologia pode ser entendida como fundamentada em dois pressupostos: primeiro, a doença humana não ocorre aleatoriamente; segundo, a doença humana tem fatores causais, prognósticos e preventivos que podem ser identificados por meio de investigações sistemáticas de diferentes populações ou subgrupos de populações em distintos pontos no tempo e/ou no espaço.[3]

Como sugere a definição apresentada, o raciocínio epidemiológico segue uma determinada progressão, que tem início com suspeitas a respeito da possível influência de um particular fator na ocorrência da doença. Tal suspeita pode surgir a partir da observação clínica, de pesquisas de laboratório ou mesmo de especulações teóricas que levam a elaboração de uma hipótese específica. O *teste dessa hipótese* é efetuado mediante estudos epidemiológicos que incluem *um grupo apropriado de comparação*.

Com tal finalidade, temos a coleta sistemática de dados e a análise dos mesmos com o objetivo de identificar a existência ou não de *associação estatística* entre exposições e desfechos de interesse, ou seja, se existe diferença da probabilidade de desenvolver uma doença na presença ou ausência da exposição a determinado fator.

Em seguida, é necessário avaliar *a validade* das possíveis *associações estatísticas* observadas, excluindo a

possibilidade do acaso, do erro sistemático na coleta ou interpretação dos dados (viés), ou ainda, do efeito de outras variáveis que podem ser responsáveis pela associação observada. Esse efeito é conhecido como fator de confusão. Finalmente, o julgamento focaliza a possibilidade de a *associação estatística* expressar também uma *associação de causa e efeito*; para tanto, leva em consideração uma série de critérios que tornam consistentes a sua natureza causal, entre eles: força da associação, consistência dos resultados obtidos, efeito dose-resposta, plausibilidade biológica, entre outros.[3]

Histórico

Alguns autores apontam como origem da epidemiologia a antiga cultura grega, cabendo possivelmente a Hipócrates, no século 5 a.C., em sua obra *Ares, mares e lugares* a primazia de reconhecer a relação entre doença e ambiente, incluindo os efeitos do clima e do estilo de vida.[4]

Já na era moderna, merece destaque John Graunt, que no século 17 foi o primeiro a quantificar os padrões da natalidade, mortalidade e ocorrência de doenças, identificando algumas características importantes nesses eventos, entre elas: a existência de diferenças segundo o gênero e na distribuição urbano-rural; a elevada mortalidade infantil; as variações sazonais. São também atribuídas a esse inglês as primeiras estimativas de população e a elaboração de uma tábua de mortalidade. Tais trabalhos conferem-lhe o mérito de ter sido o fundador da bioestatística e um dos precursores da epidemiologia.[5]

Posteriormente, em meados do século 19, temos William Farr, que iniciou a coleta e análise sistemática das estatísticas de mortalidade na Inglaterra e País de Gales. Graças a essa iniciativa, Farr é considerado o pai da estatística vital e da vigilância epidemiológica.[6,7]

Outro que se destacou entre os pioneiros da epidemiologia foi o anestesiologista inglês John Snow, contemporâneo de William Farr. Sua contribuição está sintetizada no ensaio *Sobre a maneira de transmissão da cólera*, publicado em 1855, em que apresenta memorável estudo a respeito de duas epidemias de cólera ocorridas em Londres, respectivamente, em 1849 e 1854. A principal contribuição de Snow foi a sistematização da metodologia epidemiológica, que assim permaneceu, com pequenas modificações, até meados do século 20.[3,8]

No final do século 19, vários países da Europa e os EUA iniciaram a aplicação do método epidemiológico na investigação da ocorrência de doenças na comunidade. Nesta época, as doenças infecciosas agudas constituíram o foco principal da maioria dos investigadores. Durante o século 20, a aplicação da epidemiologia ampliou-se. Um exemplo é o trabalho clássico coordenado por Joseph Goldberger, pesquisador do Serviço de Saúde Pública norte-americano, que em 1915, aplicando o raciocínio epidemiológico, estabeleceu a etiologia carencial da pelagra, expandindo os limites da epidemiologia para além das doenças infectocontagiosas.[1]

No entanto, é a partir do final da Segunda Guerra Mundial que assistimos o intenso desenvolvimento do método epidemiológico com a ampla incorporação da estatística na análise de dados, propiciada em boa parte pela utilização dos computadores. A aplicação da epidemiologia passa a cobrir um largo espectro de agravos à saúde. Os estudos de Doll e Hill[9,10] estabelecendo associação entre o tabagismo e o câncer de pulmão e os de Framingham (EUA) sobre a história natural das doenças cardiovasculares são dois exemplos da aplicação do método epidemiológico em doenças crônicas. Hoje a epidemiologia constitui importante instrumento para a pesquisa na área da saúde, seja no campo da clínica ou no da saúde pública.[6]

A epidemiologia aperfeiçoou, nas últimas décadas, seu arsenal metodológico possibilitando a melhor compreensão do processo saúde-doença e dos múltiplos fatores que interagem na sua determinação, assim como o de novas técnicas estatísticas que se tornaram mais acessíveis com o desenvolvimento dos computadores pessoais e de *softwares* aplicados às análises de dados obtidos em investigações epidemiológicas.

Acompanhando essa evolução, a epidemiologia passa a ser compreendida também como um processo contínuo de acúmulo de conhecimentos com o objetivo de prover um acervo de evidências indiretas, cada vez mais consistentes, de associação entre saúde e fatores protetores ou doença e fatores de risco.

Com essa finalidade, dispomos de um conjunto de delineamentos ou estratégias para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos, variando conforme os objetivos estabelecidos, que podem ser tanto a identificação de uma possível associação tipo exposição-efeito, como a avaliação da eficácia/efetividade de uma intervenção com a finalidade de prevenir um determinado efeito. O desenvolvimento de um projeto de pesquisa pressupõe a observação de algumas etapas que apresentaremos a seguir.

Etapas para o desenvolvimento de um projeto de pesquisa

Na elaboração de um projeto de pesquisa epidemiológica devemos seguir uma sequência que não é rígida, mas que apresenta itens obrigatórios. Hulley *et al.*,[11] em um texto que focaliza essa questão, apresentam de maneira interessante cada uma das partes desse processo, apontando a necessidade de explicitar a *composição da pesquisa*, observando os seguintes itens:

- Apresentação da relevância do tema
- Definição da questão a ser pesquisada
- Opção pelo desenho ou tipo de estudo
- Definição da população de estudo
- Definição das variáveis de estudo
- Plano para o manejo e análise dos dados.

A organização formal desses itens compõe o protocolo da pesquisa, que nada mais é do que os passos a serem seguidos pelo pesquisador no desenvolvimento da investigação, diminuindo a probabilidade de falhas que poderão comprometer a *validade interna* e *externa* dos resultados do estudo. A seguir procuraremos detalhar os itens citados.

Na *introdução* do projeto é necessária a apresentação de uma breve revisão sobre o tema, apontando o que há de novo a respeito e salientando pontos em relação aos quais não exista consenso na literatura, discutindo a plausibilidade biológica das hipóteses explicativas e, quando necessário, incluindo uma tabela cronológica dessas publicações. Finalizando a introdução, deve-se apontar o porquê *da relevância* da investigação proposta, assim como os resultados esperados do estudo e quais tipos de questões poderão ser resolvidos e como influenciarão decisões, seja em condutas clínicas, seja em estratégias de intervenções saúde pública.[12]

A definição da questão a ser pesquisada ou pergunta a ser respondida pela investigação delimita o objetivo da pesquisa, devendo ser, tanto quanto possível, específica.

A definição da estratégia ou *tipo de estudo* a ser adotado pela pesquisa proposta constitui um dos pontos mais importantes na elaboração do protocolo de pesquisa, motivo pelo qual dedicaremos um item inteiro deste capítulo à apresentação deste assunto.

Um aspecto importante e que, de certa forma, define o *tipo de estudo* é a escolha da *unidade de estudo*, quando optamos em tomar como unidade *um agregado de indivíduos*, temos os denominados *estudos ecológicos* ou de *correlação*, enquanto nos demais delineamentos, experimentais e observacionais, a unidade de estudo é *o indivíduo*.[11]

A identificação da *população de estudo* é outro tópico indispensável na elaboração do protocolo. Neste ponto, devemos definir de forma clara qual é o universo que dá origem à população de estudo e explicitar detalhadamente os procedimentos utilizados na seleção dos indivíduos incluídos na investigação, assim como para o cálculo do tamanho da amostra. Nos *estudos analíticos*, o tamanho da amostra deve equivaler ao número mínimo necessário para observarmos de forma consistente a diferença entre os grupos estudados, enquanto, nos *estudos descritivos*, deve abranger o número mínimo necessário para produzir estatísticas descritivas (média, proporções etc.) com precisão adequada. Ainda nesse item, dependendo do tipo de estudo escolhido, deverão ser apresentadas as *definições de caso* e *de controle e critérios de inclusão e de exclusão*.[12]

Dois itens importantes a serem incluídos no projeto de pesquisa são: a identificação das fontes de dados e a descrição dos *procedimentos para sua coleta* (entrevista, exames clínicos e de laboratório, compilação de registros), formas de mensuração das variáveis de exposição e dos *instrumentos* utilizados com tal finalidade (questionários, formulários etc.). Os manuais de codificação das variáveis e os destinados a padronizar procedimentos utilizados nas atividades de campo, assim como o termo de consentimento devem ser apresentados como anexos do projeto.[12]

Concluída essa fase, o próximo passo será a *definição das variáveis*, ou seja, quais são as características do sujeito de estudo que serão analisadas, descrevendo como serão medidas e categorizadas. Nos *estudos analíticos* temos basicamente dois tipos de variáveis, as *variáveis de exposição ou preditoras ou independentes* e as *variáveis de desfecho ou dependentes*. Tomando como exemplo um estudo que pretende verificar a associação da doença coronariana a algumas exposições, como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e níveis elevados de colesterol no

sangue. A doença coronariana é a *variável de desfecho* ou *dependente*, enquanto as demais são as *variáveis preditoras* ou *independentes*.[11]

Finalmente, devemos explicitar qual é o *plano para o manejo e análise dos dados*. Para *estudos analíticos,* sejam eles observacionais ou experimentais, essa fase sempre inclui o teste de hipótese como componente, o que pressupõe a prévia especificação da principal hipótese. Exemplo: o estado nutricional está associado à gravidade do sarampo. Os *estudos descritivos* não requerem hipótese, pois seu objetivo é principalmente estudar como as variáveis se distribuem e não como elas estão associadas entre si.

Ainda com referência ao *plano para o manejo e análise dos dados*, devemos descrever detalhadamente como os dados serão analisados estatisticamente, assim como justificar os métodos propostos e apontar como serão controladas as variáveis de confusão. É recomendável iniciar a análise com modelos mais simples antes da utilização dos mais sofisticados e complexos. Devemos iniciar analisando as incidências brutas (não ajustadas) que são as verdadeiras e, em seguida, as ajustadas que nos possibilitam comparações.[11,12]

Concluído o protocolo do estudo, devemos nos preocupar com a maneira pela qual o mesmo será conduzido e com a qualidade de seus resultados, salientando que os estudos são úteis, à medida que possibilitam inferências válidas, ou seja, que possamos conhecer em que grau as conclusões do pesquisador descrevem corretamente o que realmente ocorreu na amostra estudada (*validade interna*), e dão lugar a generalizações daquilo que foi verificado no estudo para o universo externo à amostra estudada (*validade externa*).

Portanto, o objetivo do pesquisador é definir todos os componentes de um protocolo de estudo de tal forma que garantam sua *validade interna* e *externa* e, além disso, que o desenvolvimento da pesquisa seja rápido, de baixo custo e simples de operacionalizar.

Medidas de ocorrência de doenças

Para estudarmos o comportamento das doenças (ou eventos adversos à saúde) é necessário medir sua ocorrência e os desfechos que dela podem advir: a cura, a cronicidade, a incapacidade e o óbito. Podemos utilizar várias fontes de informação para mensurar a ocorrência desses eventos, tais como prontuários médicos, de ambulatórios e de hospitais. No entanto, como o curso da doença se inicia em momento anterior à assistência médica, uma alternativa seria a obtenção dessas informações do próprio paciente por meio da aplicação de questionários ou entrevistas em inquéritos domiciliares.

As fontes de dados utilizadas influenciam, sobremaneira, o resultado da mensuração da frequência das doenças, comprometendo a comparabilidade de resultados de estudos que utilizaram fontes de dados distintas. Por exemplo, registros hospitalares não incluirão pacientes atendidos exclusivamente em consultórios médicos. Por conseguinte, quando analisamos medidas de ocorrência de doenças, é indispensável identificar as fontes das informações e o tipo de registro utilizado, antes de compará-las às obtidas em outros estudos.[13]

Para mensurarmos a ocorrência de doenças, utilizamos, basicamente, *razões* e *proporções*. A *razão* é um parâmetro matemático básico para expressar a relação entre o número de casos de doenças (ou eventos adversos à saúde) e o tamanho da população na qual a mesma ocorreu. Podemos calcular a *razão* mediante a divisão de duas quantidades sem que exista uma relação entre o numerador e o denominador. Exemplo: razão de sexos, calculada mediante a divisão do número de homens pelo número de mulheres.[3]

A *razão* é um termo geral que inclui tipos mais específicos de medidas, como *proporção*, *porcentagem* e *taxa*. A *proporção* é um quociente em que obrigatoriamente o numerador é contido no denominador e seu valor varia de zero a um. A *proporção* pode ser expressa em *porcentagem*. A *taxa* é um quociente no qual existe uma relação distinta entre o numerador e o denominador, pois a medida de tempo faz parte do denominador.[3] A *taxa* indica quão rápida é a ocorrência da doença, enquanto a *proporção* aponta qual é a fração da população afetada.

Na literatura médica e de saúde pública, o termo *taxa,* quando se refere a medidas demográficas e epidemiológicas, é frequentemente utilizado sem preocupação com aspectos conceituais. Portanto, podem ser, de fato, verdadeiras taxas ou proporções ou ainda razões; assim, é indispensável que estejamos alerta para verificarmos exatamente como foram calculadas.[3]

Prevalência

Prevalência e *incidência* são as duas categorias de medidas de frequência de doença mais amplamente utilizadas em epidemiologia. A prevalência quantifica a *proporção* de indivíduos na população que apresentam determinada doença (ou evento adverso à saúde) em um definido ponto ou período no tempo. Por ser uma *proporção*, a prevalência varia de zero a um e pode ser calculada da seguinte maneira:

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{quantidade de casos conhecidos da doença (em determinado período ou momento)} \times 10^{n}}{\text{população total}}$$

Muitas vezes é usado o termo "taxa de prevalência", embora a rigor *prevalência* seja uma *proporção* e não uma *taxa*.[3] Embora na maioria das situações seja necessário expressar a prevalência especificando o denominador, algumas vezes a apresentação do número absoluto de *casos prevalentes* pode ser suficientemente informativa.[13]

A *prevalência* depende simultaneamente da incidência e do prognóstico (duração) da doença, portanto, se a doença for crônica e se a incidência mantiver-se constante, ao introduzirmos uma intervenção efetiva, mas que não cure, verificaremos como consequência o aumento da sobrevida, ou seja, da duração da doença, com o *aumento da prevalência*. No caso em que a intervenção induza a cura da doença e a incidência mantenha-se constante, teremos a *diminuição da prevalência*, resultado da recuperação mais rápida dos pacientes.

Entre as limitações das estimativas da *prevalência*, vale salientar que elas tendem a subestimar a magnitude das doenças agudas, pois estas evoluem rapidamente para cura ou óbito. Por sua vez, quando a doença é crônica, as estimativas da prevalência tendem a apresentar um viés, pois entre os casos identificados predominam os casos sobreviventes, ou seja, aqueles que não morreram na fase inicial, ou aguda, da doença, portanto, não será representativo dos indivíduos acometidos pela doença de interesse. Além disso, quando mensuramos a *prevalência*, é impossível determinar se a exposição antecedeu o desfecho; assim como não se pode determinar se o desenvolvimento da doença alterou a exposição.

A *prevalência* é útil para a mensuração da magnitude da doença na comunidade e, portanto, para o planejamento de serviços de saúde, uma vez que o número de casos prevalentes é um fator determinante da demanda desses serviços. Mas pelos motivos expostos, não é uma medida tão adequada quanto a *incidência* para identificar fatores de risco em uma população bem definida, ainda que muitas vezes seja mais factível e/ou mais barato utilizar um conjunto de casos prevalentes para testar uma hipótese etiológica.

Usamos dois tipos básicos de medidas para determinar a *prevalência* de uma doença: a *prevalência em um ponto* que expressa o total de casos existentes de uma doença em determinado ponto no tempo e a *prevalência em um período* que expressa o total de pessoas que apresentaram a doença de interesse em determinado momento do período especificado, abrangendo casos já existentes anteriormente e casos novos, inclusive casos novos que se curaram ou morreram durante o período. O importante é que todos os indivíduos que foram incluídos no numerador tenham apresentado a doença em algum momento do período especificado. Geralmente quando o termo *prevalência* é apresentado sem o qualificativo *em um ponto* ou *em um período*, podemos entender como sendo *prevalência em um ponto*.

Uma medida de *prevalência* pouco utilizada é a *prevalência de toda vida*, que expressa a quantidade de indivíduos que já apresentaram determinada doença em qualquer momento desde o nascimento até a realização do estudo.[14]

Como a *prevalência* mensura uma condição, ela é muitas vezes utilizada para medir condições que não expressam doença, podendo ser utilizada para estimar a proporção de indivíduos expostos a um *fator de risco* ou que apresentam uma característica, por exemplo, a *prevalência de tabagistas* em uma população ou a prevalência de indivíduos com o tipo sanguíneo O entre doadores de sangue.

Incidência

Incidência é definida como o número de *casos novos* de uma doença (ou evento adverso à saúde) ocorridos durante um período de tempo especificado, em uma população sob risco de desenvolvê-la. Os casos novos, ou incidentes, são aqueles ocorridos entre indivíduos que não apresentavam a doença de interesse no início do período de observação e, portanto, estavam sob risco de adoecer. A incidência é uma medida dinâmica, pois expressa a mudança no estado da saúde, por consequência, é uma *medida de risco*.[13]

A *incidência* pode ser calculada em qualquer grupo da população; estimamos a incidência para um grupo etário, para homens ou mulheres, para um grupo profissional, ou ainda para um grupo exposto a um determinado agente encontrado no ambiente.

Existem dois tipos específicos de medidas de incidência: *incidência acumulada* e a *taxa de incidência*. A *incidência acumulada* expressa a *proporção* de pessoas que adoecem em um período de tempo específico.

A *incidência acumulada* é uma *proporção* que estima o risco de ocorrer uma doença (ou um evento adverso à saúde) em uma população, durante um intervalo de tempo determinado, podendo variar de zero a um. Seu cálculo *pressupõe que toda a população sob risco tenha sido seguida por todo o período de interesse* (Figura 6.1).[13]

O cálculo da *incidência acumulada* se faz da seguinte maneira:

$$\text{Incidência acumulada} = \frac{\text{quantidade de casos novos de uma doença durante um período especificado}}{\text{quantidade de indivíduos sob risco (expostos à doença) no período especificado} \times 1.000}$$

A *incidência acumulada* é também denominada de proporção de incidência, incidência cumulativa ou taxa de ataque, sendo esta última uma proporção que expressa o risco de adoecimento em grupos populacionais específicos, em situações como a de um surto epidêmico de doença infecciosa, carencial ou tóxica. Nesses casos, o período de observação é limitado e geralmente o surto decorre de uma exposição muito específica.[14] A taxa de ataque é tipo particular de incidência acumulada e é expressa em porcentagem, não sendo, a rigor, um taxa de incidência, cujo conceito será apresentado a seguir. Outra medida utilizada em investigações de surtos de doença infecciosa é a taxa de ataque secundária, que é a taxa de ataque entre os suscetíveis que tiveram contato direto com os casos primários, ou seja, aqueles que se infectaram na primeira onda da epidemia.

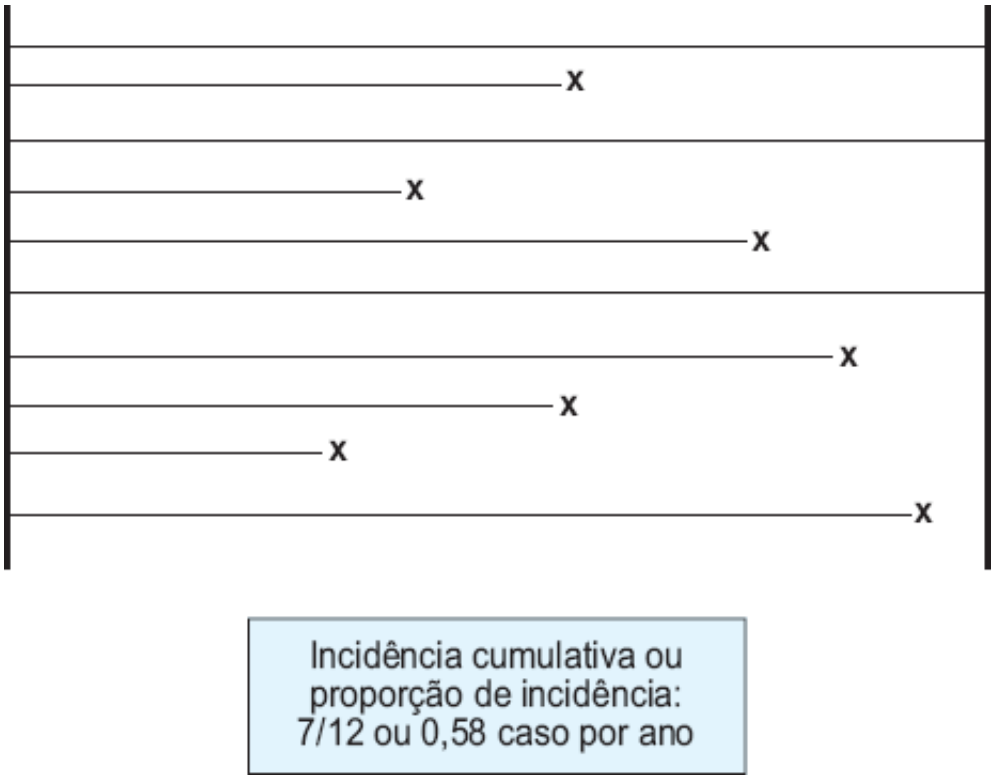

Figura 6.1 Representação gráfica do cálculo da incidência cumulativa. O cálculo da incidência cumulativa pressupõe que a população sob risco tenha sido seguida por todo o período. x = início da doença.

Com alguma frequência, os indivíduos sob risco não são seguidos durante todo o tempo de interesse para o estudo, seja porque ingressaram no estudo em momentos diferentes e foram seguidos somente até determinada data, ou porque, por várias razões, houve perda de seguimento, apesar de todos terem ingressado em um mesmo momento. Nesse caso, calculamos a taxa de incidência ou densidade de incidência ou força de morbidade ou de mortalidade.

Essa medida de incidência é expressa por pessoas/tempo, não sendo, portanto, uma proporção como a incidência acumulada, mas uma razão que expressa a velocidade média com que ocorre o evento de interesse. Varia de zero ao infinito.[13]

Para aplicarmos uma terminologia mais rigorosa, utilizamos o termo "densidade de incidência" quando a incidência é estimada com base no seguimento de uma coorte de indivíduos.[12] Por sua vez, denomina-se taxa de incidência quando a incidência média é estimada com base no seguimento de um agregado de pessoas, ou seja, para dados obtidos em uma área geográfica, como a taxa de incidência de tuberculose no município de São Paulo.

Para o cálculo da densidade de incidência, tomamos como numerador os *casos novos* do evento de interesse e como denominador a soma dos intervalos de tempo em que cada um dos indivíduos acompanhados esteve sob risco e livre da doença (Figura 6.2).

O cálculo da *densidade de incidência* se faz da seguinte maneira:

$$\text{Densidade de incidência (para dados individuais)} = \frac{\text{quantidade de casos novos}}{\text{total de pessoas/tempo de observação} \times 1.000}$$

No exemplo anterior, em que o cálculo é baseado no total de pessoas/tempo de exposição ao risco experimentado pelo grupo, toma-se como pressuposto que *o risco de ocorrer o evento de interesse manteve-se constante durante o período*.

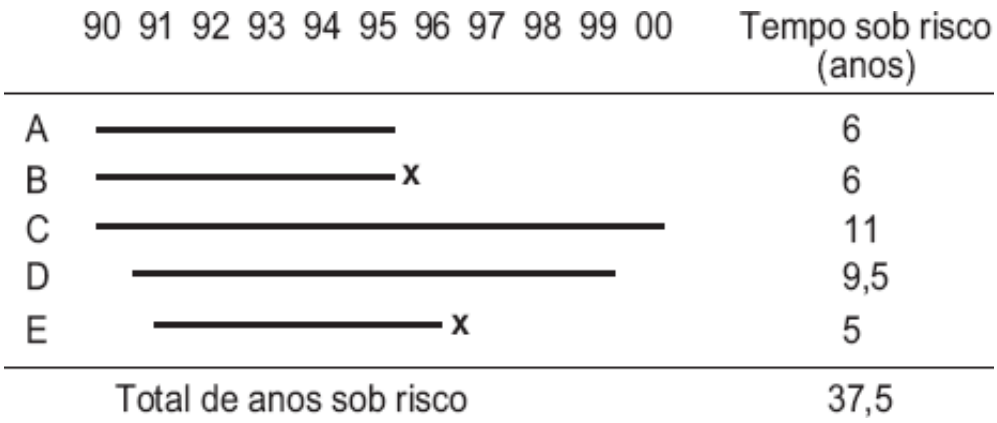

Figura 6.2 Representação gráfica do cálculo da densidade de incidência. Densidade de incidência = 2/37,5 ou 0,053 caso por pessoas/ano. ___ = tempo de seguimento; x = início da doença.

O cálculo da *taxa de incidência* se faz da seguinte maneira:

$$\text{Taxa de incidência (para dados agregados)} = \frac{\text{quantidade de casos novos}}{\text{população média (estimada para o meio do período, por exemplo, 1º de julho)}}$$

Para o cálculo da taxa de incidência tomamos como numerador os casos novos do evento de interesse e como denominador a população média estimada para o meio do período de interesse. A taxa de incidência é utilizada frequentemente para coortes abertas ou dinâmicas para apresentação de estatísticas vitais; neste caso, o denominador é a população estimada para o meio do período, geralmente, a estimada para 1º de julho. O pressuposto para o uso desse denominador é o de que as entradas e saídas da população (mortes, nascimentos e migrações) ocorram uniformemente durante o período, portanto, a população média expressa o total de pessoas/tempo acompanhadas.[12]

Pode-se demonstrar que quando perdas ou entradas, assim como os eventos, em uma coorte dinâmica ou aberta, ocorrem uniformemente, temos que a taxa de incidência estimada para dados agregados e a densidade de incidência estimada para dados individuais em pessoas/tempo são praticamente semelhantes. Cumprido esse pressuposto, a

densidade de incidência por pessoa/tempo corresponde à taxa de incidência anual média estimada com a população média, que em estatística vital é geralmente a população estimada para o ponto médio (ou 1º de julho).[12]

Embora na maioria das situações seja necessário expressar a incidência especificando o denominador, ou seja, estimando o risco, algumas vezes a apresentação do número absoluto de casos incidentes pode ser suficientemente informativa.[13]

Vale assinalar que o numerador utilizado na estimativa da incidência (quantidade de casos novos) pode variar conforme a definição de caso adotada, o grau de dificuldade em identificar o momento de início da doença, o perfeito conhecimento das fases pré-clínica e clínica e do período de incubação ou de latência da doença. Portanto, a estimativa da incidência é vulnerável a erros de classificação, influenciando a validade das estimativas de frequência de doenças, e a magnitude dos erros de classificação é condicionada pela sensibilidade e especificidade dos procedimentos diagnósticos, assim como pela prevalência da doença na população estudada.

Taxas de mortalidade

A *taxa de mortalidade* é uma taxa de incidência no qual o evento que está sendo mensurado é o risco de morrer por qualquer causa ou por uma causa específica. Quando calculamos a taxa de mortalidade por todas as causas em determinado agregado populacional (p. ex., população residente no município de São Paulo), em 2010, o numerador é o total de óbitos por todas as causas ocorridos em 2010, entre os residentes nesse município. O denominador é a população média estimada para a metade do período.

Muitas vezes podemos estar interessados em conhecer as taxas anuais de mortalidade por todas as causas, segundo o sexo, o grupo etário ou outros atributos da população; nesse caso teremos taxas anuais de mortalidade específicas por sexo, por grupo etário e assim por diante. Podemos também estar interessados no cálculo de taxas anuais de mortalidade por causas específicas de morte, por exemplo, taxa anual de mortalidade por câncer de pulmão.

Outro ponto a ser considerado é o de que as taxas de mortalidade, à semelhança das taxas de incidência, não admitem comparações da mesma população em diferentes períodos e de regiões distintas, pois são influenciadas pela característica da composição demográfica das populações, principalmente as composições etárias. Por exemplo, ao compararmos as taxas de mortalidade do Brasil com as da Suécia, poderemos chegar a conclusões erradas se não levarmos em consideração essas diferenças. A forma correta de compararmos taxas de mortalidade em diferentes momentos em um mesmo local ou em diferentes locais é por meio do uso de métodos de padronização ou ajuste, que eliminam ou atenuam a influência das diferenças de idade ou de outra variável de interesse, tornando possíveis as comparações. Esses métodos de ajuste não serão apresentados nesse texto por fugirem a seus objetivos, mas podem ser encontrados em textos especializados.[13,15]

Outra forma de medir a mortalidade é por meio do cálculo da mortalidade proporcional que não é uma taxa e sim proporção. É o caso, por exemplo, da mortalidade proporcional por doença cardiovascular, no Brasil, em 2010. Neste caso, utilizamos como numerador os óbitos por doença cardiovascular e como denominador o total de óbitos ocorridos no Brasil em 2010. Esse indicador deve ser entendido como a proporção de óbitos ocorridos no Brasil em 2010 que tiveram como causa as doenças cardiovasculares.

Letalidade

Diferentemente do que obtemos com a taxa de mortalidade por causa específica, que expressa o número de óbitos por determinada causa em uma população e período, a *letalidade* nos dá o número de óbitos dividido por todos os casos dessa doença. Portanto, a letalidade é um indicador de gravidade ou de prognóstico da doença.[3] A letalidade é uma proporção de incidência geralmente apresentada em porcentagem;[16] ela mede a probabilidade de um indivíduo, atingido por uma doença, morrer em função dessa mesma doença, sua aplicação típica e de mais fácil interpretação é em doenças de rápida evolução para cura ou óbito, por exemplo, o sarampo. Para doenças de evolução crônica, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*), utiliza-se, geralmente, a estimativa de sobrevida, que também é uma medida de *prognóstico*:

$$\text{Letalidade} = \frac{\text{quantidade de óbitos por determinada causa}}{\text{quantidade de doentes pela mesma causa} \times 100}$$

Conceito de risco e de causa

Risco pode ser definido como a probabilidade de ocorrer um evento em particular, por exemplo, câncer de bexiga entre indivíduos expostos a anilinas em ambiente de trabalho. Por sua vez, *fator de risco* é um atributo ou exposição que aumenta a probabilidade de ocorrência da doença ou de outro desfecho de interesse. Os fatores de risco podem ser características individuais, como sexo, idade ou exposição a um risco ambiental, por exemplo, estar internado em uma enfermaria com um número elevado de pacientes; ou ainda uma intervenção, como a administração de um quimioprofilático previamente a uma cirurgia.[16]

Alguns autores estabelecem uma diferença entre fatores de risco e marcadores de risco. Os primeiros seriam atributos ou exposições cujos efeitos podem ser prevenidos, enquanto os últimos não, pois não estão associados diretamente ao desfecho, mas ao fator de risco. A identificação de fatores de risco é um passo obrigatório para a prevenção primária (antes, portanto, da ocorrência da doença), por exemplo, o sedentarismo, a obesidade, a hipertensão arterial são fatores de risco para a doença coronariana; já o reconhecimento dos marcadores de risco teria importância para a prevenção secundária, em programas de rastreamento (*screening*), uma vez que se trata de atributos cujos efeitos sobre a saúde não são passíveis de qualquer ação preventiva, por exemplo, idade ou herança de características familiares. Por sua vez, *grupo de risco* pode ser definido como um grupo populacional mais exposto a um dado *fator de risco* ou identificado por um *marcador de risco*.[17]

O conceito de *causa* é uma das questões centrais da epidemiologia, mas também uma das mais complexas, aproximando-se do campo da filosofia da ciência, tema que não é objeto de discussão deste texto. No entanto, simplificando a questão, pode-se dizer a epidemiologia entende a *causa* como *uma multiplicidade de condições propícias que, reunidas em configurações determinadas, aumentam a probabilidade de ocorrência (risco) de determinado acontecimento*. O que a epidemiologia busca, portanto, é identificar aquelas *múltiplas condições* e estabelecer suas associações à ocorrência de um dado fenômeno. Fala-se em *associação causal* quando a presença de determinado elemento, exposição ou característica é *condição* para o desencadeamento ou evolução de uma doença. Nesse caso, tal elemento ou característica é considerado fator de risco para a ocorrência ou evolução daquela doença.

Normalmente, é possível identificar diversos fatores de risco para uma mesma doença, o que pressupõe a existência de uma rede de fatores causais. A força de cada fator como determinante do agravo pode ser variável. A ocorrência de configurações determinadas desses fatores[16] resulta no que se denominou causa suficiente para que a doença ocorra. A inevitabilidade da doença dependeria, então, da atuação conjunta daqueles fatores. Por outro lado, a presença constante de um determinado fator nas várias causas suficientes dá, a esse fator, o *status* de *causa necessária*.

A mensuração do risco pelo cálculo da incidência e a comparação dos riscos (incidências) entre indivíduos *expostos* e *não expostos* a determinado fator são procedimentos indispensáveis à identificação dos fatores de risco e, portanto, da rede da causalidade dos eventos adversos à saúde.

Uma das principais contribuições da pesquisa epidemiológica é a identificação de fatores de risco a agravos à saúde, requisito indispensável para a elaboração de estratégias com o objetivo de aplicar medidas de prevenção e/ou controle.

Medidas de associação

A incidência expressa a magnitude do *risco* de determinado desfecho em um grupo de pessoas expostas ao fator em estudo. No entanto, como o seu cálculo não leva em conta o risco desse mesmo evento entre pessoas não expostas a esse fator, a incidência expressa, na realidade, o risco absoluto, não indicando se a exposição de interesse está associada ou não à ocorrência do desfecho em estudo.

A associação entre determinada exposição e o desfecho de interesse é estimada a partir do cálculo da razão dos riscos absolutos de ocorrer o evento entre expostos e não expostos ao fator de interesse. Essa medida de associação é denominada RR.[13]

Risco relativo

O RR ou razão de incidências expressa uma comparação entre o risco de adoecer entre grupos expostos e não

expostos a um determinado fator em estudo. Na Tabela 6.1, exemplificamos o cálculo das incidências acumuladas da doença Y entre os expostos e não expostos, utilizando uma tabela de contingência (tabela 2 × 2). Assim:

- Incidência nos expostos = proporção de atingidos entre os expostos na população = $\frac{a}{a+b}$
- Incidência nos não expostos = proporção de atingidos entre os não expostos na população = $\frac{c}{c+d}$
- RR = incidência nos expostos/incidência nos não expostos:

$$\frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}}$$

A interpretação dos valores encontrados no cálculo do RR é a seguinte:

- Quando o RR apresenta valor igual a 1, não há associação
- Quando o RR é menor do que 1, a associação sugere que o fator estudado teria uma ação protetora
- Quando o RR é maior do que 1, a associação sugere que o fator estudado seria um fator de risco
- Quanto mais o RR se afastar de 1, independentemente da direção, maior será a força da associação entre exposição e o efeito estudado.

Risco atribuível

Frequentemente temos interesse em saber a qual parcela dos casos de uma doença é atribuível uma determinada exposição. A resposta pode ser dada por meio da estimativa de outra medida de associação, o risco atribuível (RA). Nesse caso, temos a mensuração da quantidade ou proporção da incidência da doença ou do risco da doença que pode ser atribuível a uma exposição específica. Enquanto o RR é importante para estabelecer associações entre exposição e desfecho, o RA é importante na prática clínica e em saúde pública por nos fornecer uma estimativa do impacto de uma determinada intervenção, ou seja, da parcela do risco (incidência) de uma doença que pode ser prevenida se formos capazes de eliminar determinada exposição.[13]

Tabela 6.1 Esquema de uma tabela 2 × 2 para o cálculo da incidência e do risco relativo.

Exposição	Doença Y		Total	Incidência
	Sim	Não		
Sim	a	b	a + b	a/a + b
Não	c	d	c + d	c/c + d
Total	a + c	b + d	t	a + c/t

Fundamentados no conceito de multicausalidade das doenças podemos aceitar que todas as pessoas apresentam alguma probabilidade de desenvolver uma doença (ou evento adverso à saúde) independentemente da exposição a um específico fator em estudo, portanto, o risco total de ocorrer uma doença é a soma daquela parcela comum a todas as pessoas acrescido daquela decorrente da exposição em estudo. Logo, o RA a uma determinada exposição é igual à diferença entre o *risco nos expostos* (I_E) e o *risco nos não expostos* (I_{NE}): RA = $I_E - I_{NE}$.

Caso queiramos saber qual é a proporção do *RA entre os expostos*, poderemos expressar o RA mediante o seguinte cálculo:

$$\text{Risco atribuível nos expostos (RAE)} = \frac{I_E - I_{NE}}{I_E \times 100}$$

Na prática clínica, o médico geralmente está interessado em explicar aos seus pacientes em que proporção estará reduzindo o risco de apresentar determinada doença, caso seja eliminada a exposição ao fator de interesse. Por

exemplo, em que proporção estará reduzido o risco de se apresentar câncer de pulmão caso se deixe de fumar? Por sua vez, em saúde pública, frequentemente, precisamos saber qual é a proporção da incidência da doença na população total (exposta e não exposta) que pode ser atribuível a uma exposição específica, ou em outras palavras, qual será o impacto na comunidade de um programa de prevenção. Nesse caso, falamos em *RA na população*, que pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Risco atribuível na população} = \frac{I_p - I_{NE}}{I_p \times 100}$$

Em que I_p = incidência na população e I_{NE} = incidência nos não expostos.

Odds ratio

Em *estudos caso-controle*, a rigor, não se conhece o número de indivíduos que compõem os grupos de *expostos* e *não expostos*, não sendo disponível, portanto, o *denominador* com o qual podemos calcular diretamente a *incidência* (ou o *risco*); desta forma não nos é possível também o cálculo direto do *risco relativo*. Em decorrência, a mensuração da *associação* é feita indiretamente pelo cálculo da *odds ratio* (OR) que é uma estimativa do RR. Para doenças raras, como é o caso da maioria das doenças que estudamos, a OR apresenta um valor muito próximo ao RR.

Na Tabela 6.2 apresentamos os dados necessários para o cálculo da OR em uma tabela de contingência (tabela 2 × 2).

Portanto, temos:

- Proporção de expostos entre os casos = $\frac{a}{a + c}$
- Proporção de expostos entre os controles = $\frac{b}{b + d}$.

Como veremos mais à frente, nos estudos tipo caso-controle, não podemos calcular diretamente a incidência em expostos e não expostos, pois não dispomos do denominador. O que temos é a proporção de expostos entre os casos e a proporção de expostos entre os controles (Tabela 6.2). Utilizamos então, outra *medida de associação*, a OR ou razão de *odds*, que, em determinadas condições, pode ser aceita como uma boa estimativa do RR.

Tabela 6.2 Esquema de uma tabela 2 × 2 para o cálculo da *odds ratio*.

Exposição	Casos	Controles	Total
Sim	a	b	a + b
Não	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Para entendermos o que vem a ser a OR, é necessário primeiro distinguirmos *odds* (chances) de probabilidade. A incidência entre os expostos pode ser entendida como a probabilidade de indivíduos expostos a um determinado fator apresentarem o desfecho de interesse.

Como exemplo, na Tabela 6.1, o risco entre os expostos é a probabilidade de os expostos apresentarem o desfecho de interesse. Assim, o risco ou a probabilidade de os expostos apresentarem o desfecho é:

$$\frac{a}{(a + b)}$$

Por sua vez, *odds* é a razão de duas probabilidades complementares.

Na Tabela 6.2, temos que: a/(a+c)/c/(a+c) = a/c. Logo, é a razão da probabilidade de ser exposto entre os casos pela probabilidade de não ser exposto entre os casos.

Odds de ser exposto entre os controles = b/(b+d)/d/(b+d) = b/d, ou seja, é a razão da probabilidade de ser

exposto entre os controles pela probabilidade de não ser exposto entre os controles.

A OR é definida em estudos tipo caso-controle como a razão entre a *odds* de os casos terem sido expostos e a *odds* de os controles terem sido expostos.

Quando a exposição ao fator em estudo for maior entre os casos do que entre os controles a OR excederá 1, indicando associação entre a exposição ao fator e o desfecho (doença), ou seja, que o fator em estudo é um fator de risco. Inversamente, se a exposição for menor entre os casos do que entre os controles a OR será menor do que 1, indicando que o fator em estudo é um fator protetor.

Logo, o cálculo da OR é feito da seguinte maneira:

$$OR = a/c/b/d = ad/bc$$

ou

$$OR = ad/bc$$

Interpretação das medidas de associação

As *associações estatísticas* estimadas por meio do cálculo do RR e da OR obtidos, respectivamente, em estudos de coorte e de caso-controle, com o objetivo de identificar possíveis *associações causais*, devem ser interpretados com cautela, pois podem expressar:

- Acaso: quando decorrem de variações aleatórias. Essa possibilidade pode ser avaliada por testes estatísticos, como, por exemplo, o qui-quadrado
- Viés (*bias* em inglês): constituem erros sistemáticos. Os principais vieses resultantes de estudos epidemiológicos são os vieses de seleção e de informação
- Fator de confusão: ocorre quando dois fatores ou exposições estão associados entre si, e o efeito de um confunde ou distorce o efeito do outro
- Verdade: quando a associação causa-efeito observada é verdadeira. É recomendável que se aceite essa explicação somente quando for possível excluir as demais.

Tipos de estudos epidemiológicos

Uma vez delimitada a questão a ser pesquisada, o passo seguinte é definir a estratégia a ser seguida. Para tanto, existem duas opções: desenvolver um estudo *observacional* ou *experimental*. Na primeira delas, não há intervenção do investigador em fatores que participem ou possam participar do processo que leva à doença de interesse ou altere seu prognóstico. Por sua vez, nos *estudos experimentais*, o pesquisador controla fatores selecionados que podem ser de importância nesse processo (Figura 6.3).

A seguir, apresentaremos sinteticamente os principais desenhos de estudos epidemiológicos.

Tanto os estudos observacionais como os experimentais podem ser *descritivos* ou *analíticos*. Quando não existe o grupo de comparação e, portanto, quando não houver o objetivo de analisar associação entre exposição e desfecho, o estudo será descritivo, visando, principalmente, à elaboração de hipóteses explicativas a serem testadas posteriormente pelos estudos analíticos. Os estudos descritivos são desenvolvidos frequentemente na forma de relatos de caso ou de uma série de casos.[16]

Quando temos um grupo de comparação, o estudo será analítico, tornando possível a identificação de associações entre doenças e vários fatores que podem ter importância na sua ocorrência e/ou em seu prognóstico.[16] Podemos exemplificar com ensaios clínicos controlados (estudos experimentais) para analisar a eficácia de determinada vacina,[18] ou ainda com estudos de coorte e de caso-controle (estudos observacionais) para investigar a associação entre tabagismo e câncer de pulmão.[9,10]

Estudos descritivos

Os estudos descritivos apresentam papel relevante na pesquisa médica, constituindo a primeira etapa da aplicação do método epidemiológico com vistas à compreensão do comportamento de um agravo à saúde em uma

população. Nesta fase é possível respondermos a questões relativas a quemℓ quando? onde? ou, em outros termos, é nessa etapa que descrevemos os caracteres epidemiológicos das doenças relativos à pessoa, ao tempo e ao lugar.[1]

Os caracteres epidemiológicos relativos às pessoas referem-se, especialmente, a sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico, etnia, ocupação, situação conjugal. Por exemplo, o risco para tromboembolismo aumentaria exponencialmente com a idade;[19] a etnia afetaria o risco para o liomioma.[20] Outras estratificações podem ser criadas segundo características como ser usuário ou não de serviços de saúde, pessoas que vivem em domicílios com ou sem acesso a serviços de abastecimento de água etc. Qualquer variável relevante pode ser analisada, observados os critérios que delimitem perfeitamente uma categoria da outra.

Ao descrevermos os caracteres epidemiológicos relativos ao tempo, focalizamos o padrão do comportamento das doenças, em amplos períodos de tempo, pelo levantamento de séries históricas com o objetivo de caracterizar tendências, variações regulares como as variações cíclicas e sazonais e as variações irregulares que caracterizam as epidemias. Por sua vez, a descrição dos caracteres epidemiológicos relativos ao lugar preocupa-se com aspectos da distribuição urbano-rural, diferenças do comportamento das doenças em distintas regiões do globo ou mesmo com diferenciais existentes dentro de uma mesma comunidade.[1]

Outro aspecto importante é a perfeita definição de caso, que deverá ser suficientemente clara e específica de maneira a possibilitar que o desfecho em estudo seja mensurável; caso contrário, os resultados da pesquisa serão de difícil interpretação.

Nos estudos descritivos, os dados são reunidos, organizados e apresentados na forma de gráficos, tabelas com incidências, prevalências, médias e proporções distribuídas segundo atributos da pessoa, do tempo e do espaço, com o objetivo de identificar possíveis grupos e exposições de risco e, com fundamento nessas informações, formular hipóteses, mas sem analisar associações ou efetuar inferências causais.

Podemos dividir esse tipo de estudo em dois grupos maiores; em um deles, a unidade de estudo é o indivíduo, abrangendo os relatos de casos e de séries de casos, vigilância e estudos transversais. O outro grupo, a unidade de estudo são agregados populacionais; neste último caso, temos os estudos ecológicos ou de correlação.[13]

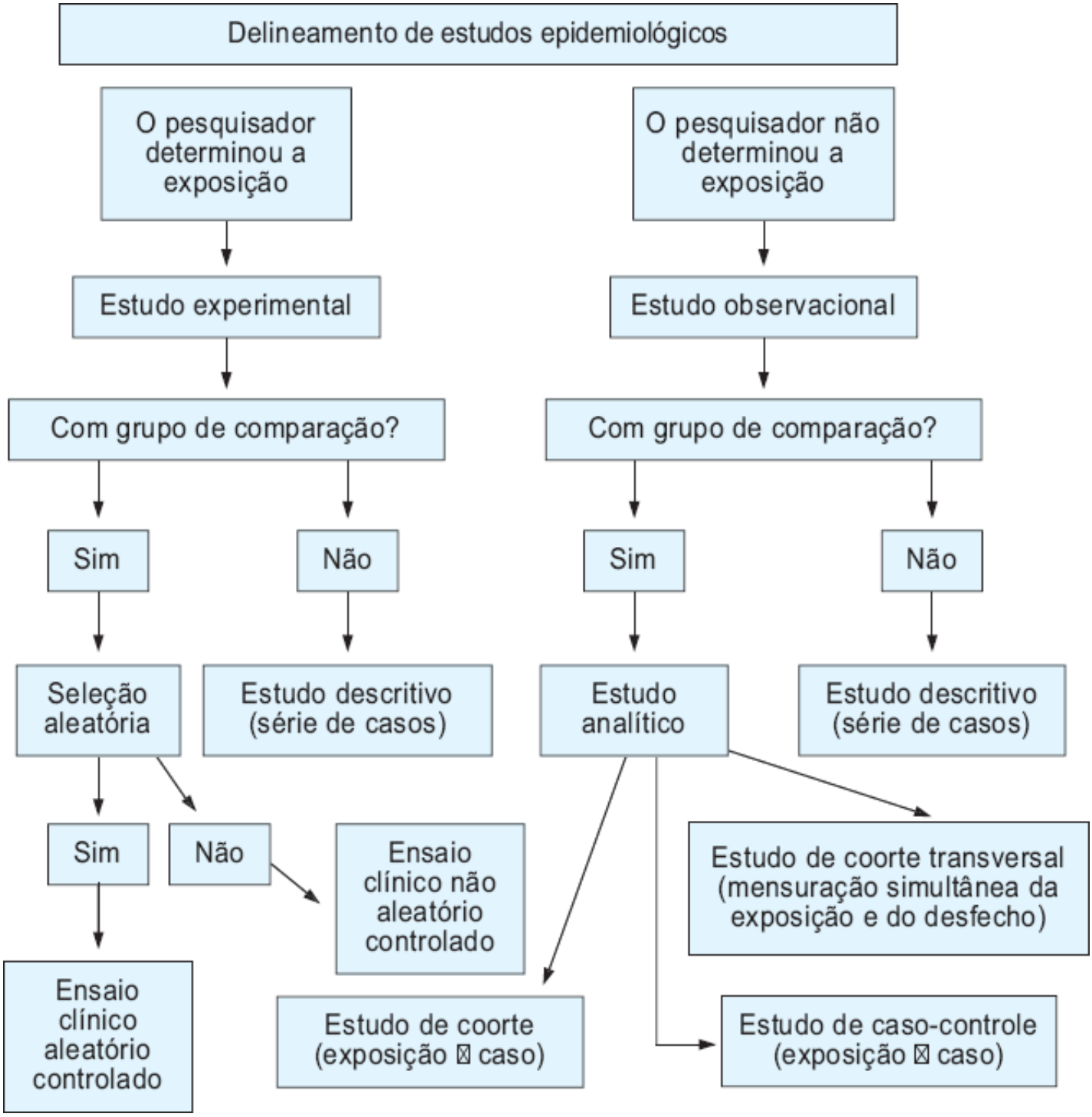

Figura 6.3 Algoritmo de tipos de estudo no qual a unidade de observação é o indivíduo.

Relatos de caso ou de série de casos

Os relatos de caso consistem em descrições detalhadas de um caso ou de um pequeno grupo de casos elaborados por um ou mais investigadores, focalizando características pouco frequentes de uma doença já conhecida ou buscando descrever uma moléstia possivelmente desconhecida. Frequentemente, esses estudos visam chamar a atenção de outros pesquisadores que tenham efetuado observações semelhantes, criando condições para formulações de hipóteses.[1] Constituem praticamente o único meio de descrever eventos clínicos raros. Um exemplo é o relato de um caso de adenoma benigno hepatocelular, um tumor raro, em uma mulher que usava contraceptivos orais.[21] Estudo tipo caso-controle feito posteriormente confirmou uma associação entre o uso prolongado de contraceptivos orais e esse tipo raro de tumor.[22]

Estudos de série de casos são publicações de relatos detalhados de um agregado de casos em um único artigo; muitas vezes, o motivo de uma publicação com essas características é a descrição da ocorrência de vários casos similares em um curto período de tempo expressando uma epidemia. Um exemplo muito conhecido desse tipo de estudo descritivo é o registro de um *cluster* de casos apresentando a mesma síndrome verificada entre homens homossexuais em Los Angeles, EUA, entre outubro de 1980 e maio de 1981[23] que alertou os serviços de saúde

para o início da epidemia de AIDS nos EUA. Em nosso meio, podemos citar o exemplo da descrição de uma série de casos com características da síndrome de Waterhouse-Friderichsen, atingindo crianças com menos de 10 anos, residentes em várias localidades dos estados de São Paulo e do Paraná que, posteriormente, delimitou uma nova entidade nosológica, a febre purpúrica brasileira.[24] Em geral, o registro de série de casos, especialmente em casos relacionados com uma epidemia, gera estudos complementares, contribuindo para a produção de conhecimento sobre novas doenças ou doenças já conhecidas, mas que se apresentam com o comportamento modificado.[1]

Vigilância

A vigilância epidemiológica ou em saúde pública (vigilância com ambos os qualificativos tem o mesmo significado) deve ser entendida como uma das aplicações da epidemiologia em serviços de saúde pública e não um tipo de estudo. No entanto, por analisar sistematicamente informações a respeito de doenças específicas, utiliza amplamente a epidemiologia descritiva e frequentemente gera novos conhecimentos a respeito do comportamento de doenças, e esse conhecimento produzido tem mostrado ampla aplicação tanto em saúde pública como na clínica. Em termos conceituais, a vigilância pode ser definida como:

> Observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças mediante a coleta sistemática, consolidação e avaliação de informes de morbidade e mortalidade, assim como de outros dados relevantes e a regular disseminação dessas informações a todos que necessitam conhecê-la.[7]

Sua característica mais importante é a ampla disseminação da informação analisada com recomendações visando ao controle de doenças.[25] O uso da vigilância nos últimos 50 anos tem acumulado um amplo acervo de contribuições ao campo da saúde pública, um exemplo é a produção do conhecimento relativo à AIDS desde o início da epidemia, identificando tendências, grupos e fatores de risco.

Em função da importância crescente, em saúde pública, das doenças de decurso crônico (infecciosas e não infecciosas), a vigilância tem ampliado sua abrangência, passando também a acompanhar a prevalência de fatores de risco com o objetivo de fundamentar estratégias de prevenção, avaliar sua efetividade e prever o aumento da incidência de doenças, como o da obesidade e de doenças cardiovasculares. Justifica-se esse novo componente da vigilância pelo longo período de latência entre a exposição e o surgimento dessas doenças, tornando necessário o acompanhamento de mudanças na prevalência de determinadas exposições na população ou em grupos de risco, que possam a médio ou longo prazo modificar sua ocorrência.

Estudos transversais

Os estudos de transversais, também conhecidos como estudos de prevalência ou seccionais, são frequentemente utilizados para descrever as condições de saúde de populações, por meio de inquéritos nacionais, regionais ou locais. Como tipo de estudo são semelhantes aos Censos Demográficos decenais, oferecendo informações que refletem a situação em determinado ponto no tempo. Os inquéritos aplicados ao estudo das condições de saúde de populações têm sido cada vez mais utilizados em nosso país. Os instrumentos de medida de exposição são geralmente registros, questionários, exames físico e clínico e testes de laboratório.

Nos estudos transversais a unidade de estudo é o indivíduo, a mensuração da exposição e do desfecho é efetuada em um único ponto no tempo ou no decorrer de um curto intervalo de tempo. Esses estudos, quando efetuados em população bem definida, tornam possível a obtenção de medidas de prevalência.[1]

O fato de mensurar exposição e desfecho em um único momento torna difícil a identificação da sequência temporal desses eventos, ou seja, se a exposição precede o aparecimento da doença ou se a presença da doença altera o grau de exposição a determinado fator. No entanto, para fatores que permanecem inalterados no tempo, tais como sexo, raça e grupo sanguíneo, os estudos seccionais podem oferecer evidência válida de uma associação estatística, possibilitando, portanto, testar hipóteses. Esse raciocínio também se aplica quando a exposição determinada em um ponto no tempo for um *proxy* válido da exposição passada. Quando investigamos, por exemplo, hábitos relativos a dieta e tabagismo em um ponto no tempo, de maneira que possa refletir de forma acurada essas práticas em um intervalo de tempo consistente com o período de latência da doença de interesse, os resultados de estudos seccionais são semelhantes aos obtidos por um estudo tipo caso-controle. Portanto, como esses hábitos variam no tempo, a análise dessas exposições em estudos seccionais é mais adequada em doenças com períodos de latência curtos.[1]

Como frequentemente os estudos seccionais mensuram a prevalência de determinados desfechos, a adequada interpretação de seus resultados deve levar em conta que casos que evoluíram para óbito não são incluídos na amostra estudada. Portanto, esse tipo de investigação é mais adequado para o estudo de doenças crônicas não fatais. Por outro lado, aqueles que foram tratados com sucesso ou curaram-se espontaneamente deixam de ser incluídos no numerador para o cálculo da prevalência. Os estudos de casos incidentes, quando investigados simultaneamente para exposições de interesse, podem ser considerados estudos seccionais, por exemplo, casos novos de infarto do miocárdio podem ser investigados quanto ao hábito atual do tabagismo.[1]

Entre as vantagens dos estudos transversais estão:

- São geralmente desenvolvidos com base em amostras representativas da população, não abrangendo apenas pacientes que buscam atendimento em serviços de assistência médica, possibilitando estudos que visam testar hipóteses e, portanto, à elaboração de inferências causais mais fortes
- Seu custo é geralmente mais baixo, se comparado a outros tipos de estudos, em virtude de seu desenvolvimento em curto espaço de tempo
- São úteis para estudos descritivos relativos ao espectro clínico da doença e para inquéritos de prevalência.

Quanto às limitações, temos:

- A dificuldade, já apontada, de identificarmos a sequência temporal da exposição de interesse em relação ao efeito
- A maior dificuldade de identificação de doenças de curta duração, se comparadas com aquelas de longa duração
- Os inquéritos populacionais geralmente não dão informações relativas a grupos submetidos à exclusão social (população sem teto, grupos indígenas e outras minorias, assim como de grupos que migram frequentemente)
- O fato de a participação ser voluntária pode provocar vieses, pois o grupo que adere ao estudo geralmente é mais preocupado com a saúde e, portanto, apresenta hábitos mais saudáveis.

Recomenda-se também cuidado na análise de estudos seccionais que incluam doenças que apresentem períodos de remissão e de exacerbação e também quando abrangem pacientes em tratamento. Nessas circunstâncias, a classificação dos casos dependerá dos objetivos da pesquisa, que deverá estabelecer critérios específicos para cada situação com o objetivo de estabelecer definições de caso mais adequadas.[1]

Estudos ecológicos ou estudos de correlação

Os estudos ecológicos focalizam possíveis associações entre exposições e desfechos em populações e não em indivíduos, ou seja, a *unidade de estudo é o agregado populacional* que reside em uma área geográfica definida como países, regiões, cidades, distritos etc. As variáveis analisadas nesse tipo de estudo são medidas sumarizando características individuais dentro de um grupo e apresentadas por meio de valores médios, por exemplo, taxas médias de uma dada doença, consumo médio de gorduras, proporção de fumantes, renda média em populações. Podemos também utilizar medidas ambientais, por exemplo, intensidade de poluição ambiental, tempo médio de insolação diária. Outras variáveis frequentemente utilizadas em estudos desse tipo são medidas globais que representam características de um grupo e não são reprodutíveis individualmente, por exemplo, tipos ou modelos de políticas de saúde, de regulamentação ou lei.[11] Um exemplo seria a análise do impacto da legislação de trânsito brasileira nas taxas de mortalidade por acidente causado por veículo motorizado.

Os estudos ecológicos analisam dados globais de agregados populacionais, comparando a frequência de doença entre diferentes agregados durante o mesmo período de tempo (comparações geográficas) ou a mesma população em diferentes momentos (séries temporais). Esses estudos são geralmente descritivos, ou seja, desenvolvidos com a finalidade de elaborar hipóteses, mas podem também testar hipóteses. Nesse caso, porém, a interpretação dos resultados deve ser feita com cuidado em virtude da denominada *falácia ecológica*, que consiste em considerar, erroneamente, uma associação verificada entre variáveis analisadas no nível de um *agregado populacional* como também existente no nível individual, quando na realidade ela expressa somente a associação existente no nível de agregado.[12]

Um exemplo de estudo ecológico é a verificação de taxas mais baixas de cárie dentária em população servida por água de abastecimento com níveis mais elevados de concentração de flúor, tornando possível a elaboração de hipótese de que o flúor diminuiria o risco da cárie dentária. Neste caso, dispomos de dados relativos a um fator de

exposição, a concentração de flúor na água de abastecimento, e a um efeito, a taxa de cárie dentária, ambos referentes a toda a população; no entanto, esse estudo não nos dá a frequência individual da exposição e do efeito, fato que nos impede de efetuar inferências para o indivíduo.

Os estudos ecológicos são usados em situações em que se pretende analisar a associação entre disponibilidade de alimentos e determinados eventos adversos à saúde; desigualdades socioeconômicas e saúde, modificações da legislação e saúde.[12]

Tipos de estudos analíticos

Os estudos analíticos caracterizam-se por incluir um grupo comparação, possibilitando a análise de associações entre determinadas exposições e desfechos, geralmente testando hipóteses elaboradas durante estudos descritivos. Os estudos analíticos visam estabelecer inferências a respeito de associações entre duas ou mais variáveis, para tanto são utilizadas duas abordagens a de estudos observacionais e a de estudos experimentais, conforme o esquema apresentado na Figura 6.3.[16]

Estudos observacionais

Os estudos observacionais são assim denominados uma vez que o *pesquisador não intervém*, apenas analisa com fundamento no método epidemiológico os dados de um experimento natural. Eles abrangem basicamente três tipos de delineamentos, os estudos transversais, os estudos de coorte e os de caso-controle, que em síntese têm por objetivo verificar se o risco de desenvolver uma doença (ou evento adverso à saúde) é maior entre os expostos do que entre os não expostos ao fator de interesse ao estudo.

As características básicas dos estudos de coorte e de caso-controle são as seguintes (ver Figura 6.3):

- Os estudos de coorte iniciam-se com indivíduos que não apresentam o desfecho de interesse e após segui-los por algum tempo, analisa-se a existência ou não de possíveis associações do tipo exposição-efeito por meio da comparação da ocorrência da doença (ou evento adverso à saúde) entre expostos e não expostos ao possível fator de risco
- Os estudos tipo caso-controle iniciam-se a partir da identificação de casos da doença de interesse e seleção dos controles adequados, investigando-se retrospectivamente a prevalência de exposições entre casos e os controles com a finalidade de averiguar a existência ou não de possíveis associações do tipo exposição-efeito.

Tendo em vista que o objetivo dos estudos observacionais é a quantificação das associações entre exposição e desfecho, torna-se indispensável definir de forma bem precisa o que se entende e como será mensurada, respectivamente, a exposição (provável fator de risco) e por desfecho (doença).

A definição de exposição deve ser estabelecida levando em conta a dose e/ou duração da exposição ao provável fator de risco ou diferentes maneiras de associação entre a exposição e o desfecho. A exposição pode também ser entendida por características do indivíduo como sexo, idade, tipo sanguíneo etc. Por sua vez, a definição do desfecho, ou seja, a definição de caso é igualmente indispensável e pode ser entendida como um conjunto de critérios padronizados que nos possibilitam estabelecer quem deve ser classificado como apresentando a condição de interesse para a investigação. A definição de caso inclui critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, podendo delimitar também características epidemiológicas relativas ao tempo, espaço e pessoa.

Estudos de coorte

Os estudos de coorte são estudos observacionais, longitudinais em que a unidade é o indivíduo.[11] Nos delineamentos mais simples, a coorte é formada inicialmente por um ou mais grupos de pessoas sadias ou que não apresentam o desfecho de interesse, as quais serão classificadas em subgrupos segundo a exposição ou não a um fator potencialmente associado à ocorrência da doença sob investigação (Figura 6.4). A finalidade dos estudos de coorte é a de averiguar se a incidência da doença difere entre o subgrupo de expostos a um determinado fator, se comparada com o subgrupo não exposto; em outros termos, busca-se identificar se essa exposição está associada ao desfecho de interesse.

Nos delineamentos mais complexos, a coorte pode ser formada por diversos grupos com diferentes graus de intensidade e duração da exposição, e as taxas de incidência podem ser calculadas segundo essas diferentes

categorias de exposição.[13]

Os estudos de coorte iniciam-se por um estudo transversal, denominado linha de base do estudo. Neste momento, todos os componentes selecionados preliminarmente para compor a coorte são submetidos a exames clínicos, laboratoriais e respondem a um questionário (instrumentos de mensuração de exposição e de averiguação do desfecho). A seguir, aqueles que não apresentarem o desfecho de interesse passam a formar a coorte que será acompanhada mediante periódicas mensurações das variáveis de interesse (desfecho e exposições), com o objetivo de medir a ou as exposições e identificar a ocorrência do desfecho.[12]

Entre as características mais importantes dos estudos de coorte estão:

- São os únicos estudos que testam hipóteses etiológicas produzindo medidas de incidência e, portanto, medidas diretas de associação, ou seja, o RR
- Possibilitam a aferição da contribuição individual ou combinada de mais de um fator de risco associado a uma determinada doença
- São geralmente prospectivos ou concorrentes, no entanto, em situações especiais, quando se dispõe de registros confiáveis relativos à exposição pregressa ao início do seguimento, podem também apresentar caráter retrospectivo ou não concorrente; temos então a coorte histórica (ver Figura 6.4)

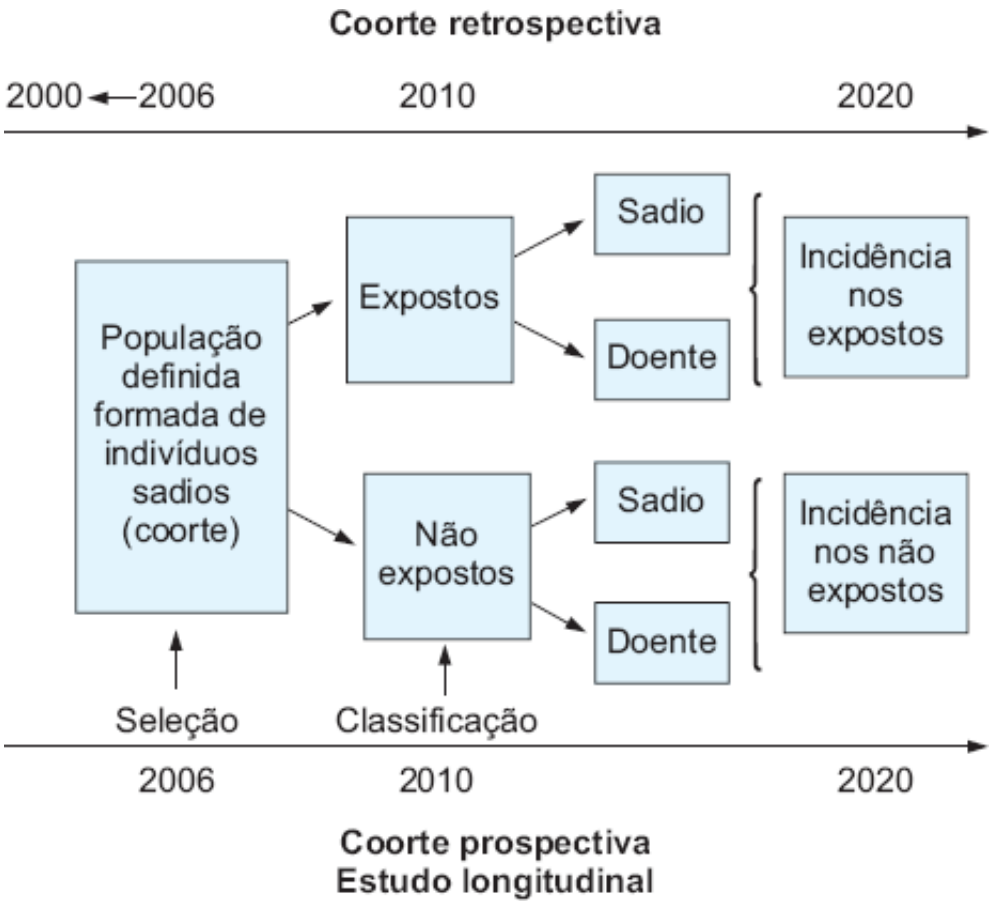

Figura 6.4 Apresentação esquemática de estudos de coorte.

- Partem de grupos de pessoas sadias que naturalmente se distribuem em subgrupos de expostos e não expostos ao fator de risco em estudo. Tais grupos, após certo período de tempo, dividir-se-ão em outros subgrupos de atingidos e não atingidos pelo efeito (doença ou evento adverso à saúde) que se supõe estar associado à exposição de interesse
- O grupo estudado deverá ser o mais homogêneo possível em relação ao maior número de variáveis, que não sejam aquelas em estudo, denominadas variáveis independentes.

Por decorrência das características anteriormente apontadas, as associações obtidas por estudos de coorte, geralmente, são mais consistentes do que aquelas que resultam de estudos tipo caso-controle.

Os estudos de coorte apresentam vantagens em relação aos estudos de caso-controle, entre elas:

- Possibilitam o cálculo direto das taxas de incidência e da medida de associação, o RR

- Por serem estudos a longo prazo são geralmente mais bem planejados do que os estudos de caso-controle
- Dependendo da forma como são planejados, podem identificar associações de uma exposição a uma ou mais doenças
- Menor probabilidade de conclusões falsas ou inexatas, por serem menos vulneráveis a vieses.

Por outro lado, apresentam também desvantagens, entre elas:

- Custo elevado e a longa duração
- Modificações na composição do grupo selecionado em decorrência de perdas por diferentes motivos
- Dificuldade de manter a uniformidade do trabalho.

Estudos tipo caso-controle

Os estudos tipo caso-controle caracterizam-se, à semelhança dos estudos de coorte, por serem observacionais, ou seja, não há intervenção por parte do investigador e a unidade de estudo é o indivíduo. Os estudos tipo caso-controle partem de um grupo de indivíduos acometidos pela doença de interesse, os casos, comparando-os com outro grupo de indivíduos que devem ser, em tudo, semelhantes aos casos, diferindo somente por não apresentarem a referida doença, são os controles (Figura 6.5). Identificados os casos e selecionados os controles, o investigador estuda retrospectivamente a história dos casos e controles, com vistas a identificar a presença ou ausência de exposição a determinados fatores que podem ser importantes para o desenvolvimento da doença em estudo.[13]

A mensuração da exposição é efetuada por meio de entrevistas, questionários padronizados, informações de parentes/vizinhos ou por meio da pesquisa de marcadores biológicos. Os procedimentos devem ser rigorosamente iguais para casos e controles, sendo recomendável que os entrevistadores não conheçam o *status* caso/controle com o objetivo de se evitarem vieses de informação.[11]

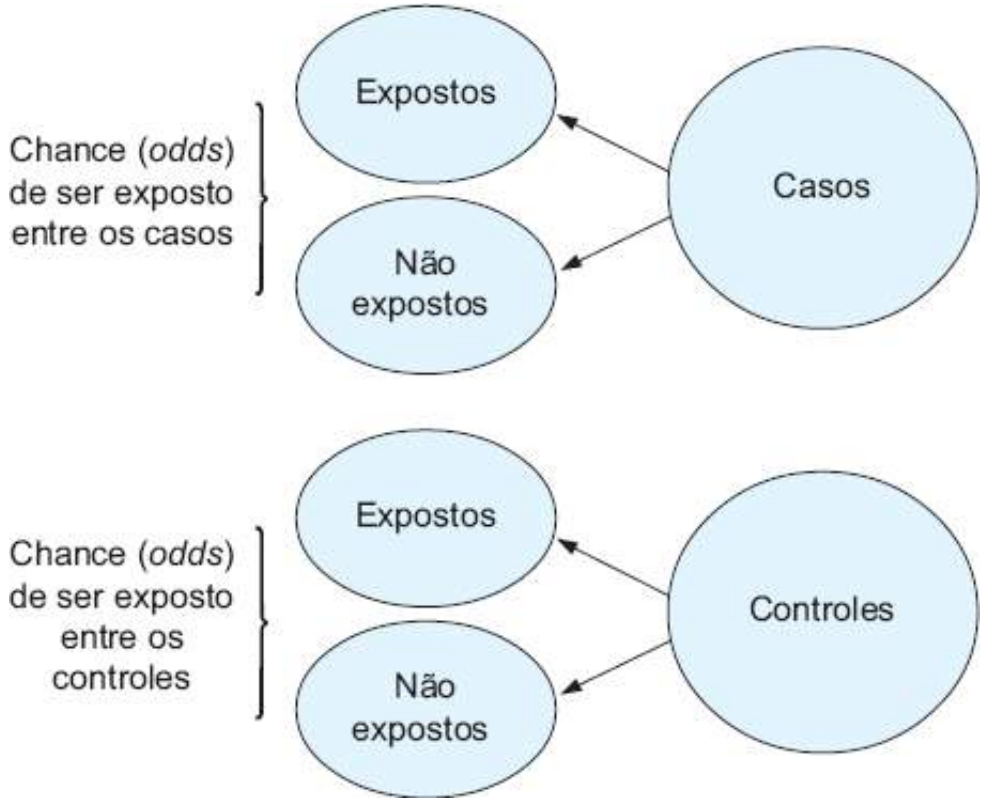

Figura 6.5 Apresentação esquemática de estudos de caso-controle.

Os estudos tipo caso-controle estão particularmente indicados em doenças raras e de longo período de latência, ou ainda, em situações como as encontradas em surtos epidêmicos ou diante de agravos desconhecidos, em que é indispensável a identificação urgente da etiologia e as formas de transmissão da doença com vistas a uma imediata ação de controle. Mais recentemente, os estudos de caso-controle passaram a ser utilizados na avaliação de eficácia/efetividade de vacinas.[26]

Nos estudos tipo caso-controle a classificação de um doente como caso pressupõe a perfeita definição das

características desse grupo, que deve levar em consideração vários aspectos, entre eles: critério diagnóstico; aspectos e variedades clínicas; e estadiamento da doença. Além disso, devemos selecionar preferencialmente casos ocorridos recentemente e em um intervalo definido de tempo, ou seja, de casos incidentes e não de casos existentes em um determinado momento, mas diagnosticados no passado, ou seja, de casos prevalentes, isso porque os critérios diagnósticos, assim como as exposições, podem variar com o tempo. Devemos também levar em conta que casos prevalentes geralmente diferem dos casos incidentes por apresentarem formas menos graves da doença, o que lhes possibilitou sobreviver por mais tempo. Os casos podem ser selecionados, incluindo todos os atendidos por um ou mais serviços médicos ou todos os doentes encontrados na população geral, ou ainda, uma amostra deles.[1]

A seleção do grupo-controle constitui um dos pontos mais importantes no delineamento dos estudos tipo caso-controle, devendo buscar a máxima semelhança entre casos e controles, à exceção do fato de os controles não apresentarem a doença objeto do estudo. No entanto, essa tarefa é difícil, pois até irmãos gêmeos são submetidos a diferentes exposições ambientais. Além das características já referidas, devemos observar os seguintes critérios na seleção dos controles: devem ser representativos da população sob risco de se tornarem casos, ou seja, de apresentarem a doença de interesse ao estudo; e *ser ou não exposto ao possível fator de risco investigado não pode ser critério de seleção dos controles*.

Ao selecionar os controles, o pesquisador deve estar atento a possíveis vieses; exemplificando, citaria um estudo sobre fatores de risco para infarto do miocárdio, em que os casos são selecionados em uma enfermaria de um grande hospital universitário. Neste caso, se selecionarmos como controles pacientes que não apresentam infarto do miocárdio entre os atendidos no pronto-socorro, do mesmo hospital, é possível que tenhamos vieses, pois em virtude das características do hospital, sua enfermaria possivelmente recebe pacientes de todo o Estado, já o pronto-socorro atende predominantemente pacientes residentes na própria cidade onde se localiza o hospital.[13]

Uma alternativa para evitar possíveis vieses determinados pela seleção dos controles entre pacientes hospitalizados seria selecioná-los entre indivíduos que vivam na vizinhança dos *casos*, ou ainda, parentes, colegas de trabalho ou de escola, ou pessoas que mantenham alguma relação de proximidade com os casos. Esses cuidados são indispensáveis para garantir a maior comparabilidade interna entre casos e controles e, portanto, uma estimativa mais consistente do risco.[13]

Os estudos de caso-controle apresentam algumas dificuldades, uma delas está relacionada com o fato de esse tipo de estudo obter as informações retrospectivamente, portanto, elas dependem da fidedignidade do recordatório, que pode produzir vieses de memória, tanto entre os casos como entre os controles. Esses vieses podem apresentar-se ou não com a mesma intensidade entre ambos, ou seja, podemos ter vieses diferenciais e não diferenciais entre casos e controles. Por exemplo, a mãe de uma criança com malformação congênita será capaz de descrever com maior riqueza de detalhes e maior precisão as intercorrências verificadas durante a gravidez, se comparada com a descrição desses mesmos eventos relatados pela mãe de uma criança normal. Esse é um exemplo de viés diferencial, a respeito do qual falaremos mais à frente. Outro problema é o viés de seleção, tanto de casos como de controles, que pode ser atenuado se os casos forem selecionados em uma única área e observando critérios bem padronizados para sua inclusão no grupo.[13]

Diferentemente dos estudos de coorte, os do tipo caso-controle não possibilitam o cálculo direto do RR, por isso a associação entre exposição e desfecho será estimada indiretamente pelo cálculo da OR, que pode ser aceito como um estimador do *RR*, sempre que satisfizer dois pressupostos: os controles devem ser representativos da população que deu origem aos casos; a doença objeto do estudo deve ser rara.[13]

Os estudos de caso-controle apresentam vantagens, entre elas:

- Fácil execução
- Baixo custo e curta duração
- São particularmente indicados para doenças raras
- Evitam a perda no seguimento de casos
- Podem analisar vários preditores simultaneamente.

Por outro lado, entre as desvantagens desse tipo de estudo, temos:

- Dificuldade de seleção dos controles
- As informações obtidas geralmente são incompletas

- Presença de vieses de informação, de seleção e de fatores de confusão
- Impossibilidade de cálculo direto da incidência entre expostos e não expostos e, portanto, do RR.

Estudos experimentais

Os estudos epidemiológicos experimentais ou de intervenção são prospectivos, incluindo os ensaios clínicos e ensaios de campo que tomam como unidade de estudo o indivíduo ou os ensaios de intervenção comunitária que tomam como unidade de estudo um agregado populacional. O termo ensaio é utilizado como sinônimo de experimento epidemiológico.

A epidemiologia experimental abrange estudos que apresentam como característica principal o fato de o pesquisador elaborar um protocolo em que estabelece as condições do experimento. Esse tipo de estudo pode incluir ou não um grupo de comparação. No primeiro caso, teremos os relatos de caso e de série de casos, que não testam hipótese, portanto são estudos descritivos (Figura 6.3). Na segunda alternativa, temos os ensaios clínicos, os ensaios de campo e os ensaios de intervenção comunitária controlados. Nesses últimos estudos, quando o pesquisador utiliza a técnica de alocação aleatória para formar o grupo submetido à intervenção e o de comparação, temos os ensaios clínicos, ensaios de campo e os ensaios de intervenção comunitária aleatórios controlados, que são considerados a estratégia metodológica ideal de estudo para avaliar a eficácia dessas intervenções.[13,16]

A eficácia de um instrumento ou de uma intervenção expressa em que extensão ele atinge seus objetivos, quando aplicado em condições ideais de pesquisa, enquanto a efetividade expressa em que extensão o instrumento ou intervenção atinge seus objetivos, quando aplicado em condições de campo, onde nem todos os parâmetros podem ser fixados.[2]

Um dos objetivos da saúde pública e da clínica é modificar a história natural das doenças, seja prevenindo a doença e a incapacidade, melhorando a saúde dos pacientes ou da população, seja retardando a morte; portanto, o desafio é encontrar a melhor medida preventiva ou terapêutica com essa finalidade. Para tanto, necessitamos desenvolver estudos que avaliem essas intervenções clínicas ou de saúde pública.

Os estudos de intervenção controlados visam, justamente, responder a essas questões. Para tanto, selecionam dois grupos, um deles é submetido à intervenção objeto do estudo e o outro não. Em seguida, os grupos são acompanhados comparando-se a taxa de incidência do evento de interesse em ambos; espera-se que a taxa de incidência seja menor no grupo selecionado para receber a intervenção, ou seja, o fator protetor.

Nos ensaios clínicos, geralmente o desfecho de interesse não é uma doença, mas suas complicações ou óbito, enquanto a exposição de interesse é uma intervenção, frequentemente um novo medicamento. A estratégia do ensaio clínico é a de comparar as taxas de incidência de complicações de uma doença em coortes submetidas a diferentes esquemas de tratamento.[13]

Além dos ensaios clínicos, temos os ensaios de campo que diferem do primeiro tanto pelas características dos participantes, pois são pessoas sadias, como também pelo tipo de desfecho que é a ocorrência da doença que a intervenção, geralmente uma vacina, pretende prevenir. A estratégia do ensaio de campo é a de comparar as taxas de incidência da doença de interesse em coortes submetidas à intervenção de interesse. Os ensaios de campo têm por finalidade avaliar intervenções que visam à prevenção primária de doenças, geralmente novas vacinas desenvolvidas para prevenir doenças infecciosas.[13]

Um terceiro tipo de experimento epidemiológico é o ensaio de intervenção comunitária, que diferentemente dos dois tipos de ensaios descritos, toma como unidade do estudo grupos ou agregados populacionais e não o indivíduo.[13] Um exemplo clássico é o ensaio de intervenção comunitária realizado em meados do século 20, com a finalidade de avaliar o efeito da fluoretação da água de abastecimento público na prevenção da cárie dentária. Em nosso país, podemos citar estudos recentes utilizando esta estratégia. Um deles visando avaliar a proteção contra a tuberculose conferida por uma dose de vacina (bacilo de Calmette-Guérin, BCG) administrada a escolares em população com elevada cobertura dessa vacina no período neonatal.[27] Em outro estudo, a intervenção consistiu em educação nutricional para aumentar a participação de frutas e hortaliças na dieta das famílias.[28]

Ensaios clínicos e ensaios de campo

Os ensaios clínicos controlados aleatórios e os ensaios de campo controlados aleatórios podem ser aplicados com vários objetivos, como avaliar novos medicamentos, vacinas e novos tipos de tratamento, incluindo novas

tecnologias para assistência médica, avaliação de programas de rastreamento (*screening*) e de diagnóstico precoce ou novas formas de oferecer serviços de saúde.[13]

De acordo com o exemplo da Figura 6.6, o ensaio clínico controlado aleatório se inicia pela seleção aleatória da população de estudo, dividindo-a em indivíduos submetidos ao novo tratamento, cuja eficácia pretende-se testar, e em indivíduos submetidos ao tratamento disponível no mercado. Após a seleção, seguimos os dois grupos para verificar se o novo tratamento está associado à melhor evolução, pois a hipótese que está sendo testada é a de que o novo tratamento é melhor que o atual. Podemos comparar dois ou mais grupos recebendo diferentes terapias. Os critérios de seleção dos participantes da pesquisa deverão ser explicitados com grande precisão, não poderão existir critérios subjetivos por parte do pesquisador para decidir quem irá participar do ensaio, de modo que esses estudos possam ser reproduzidos por outros investigadores, da mesma forma que um experimento de laboratório.[13]

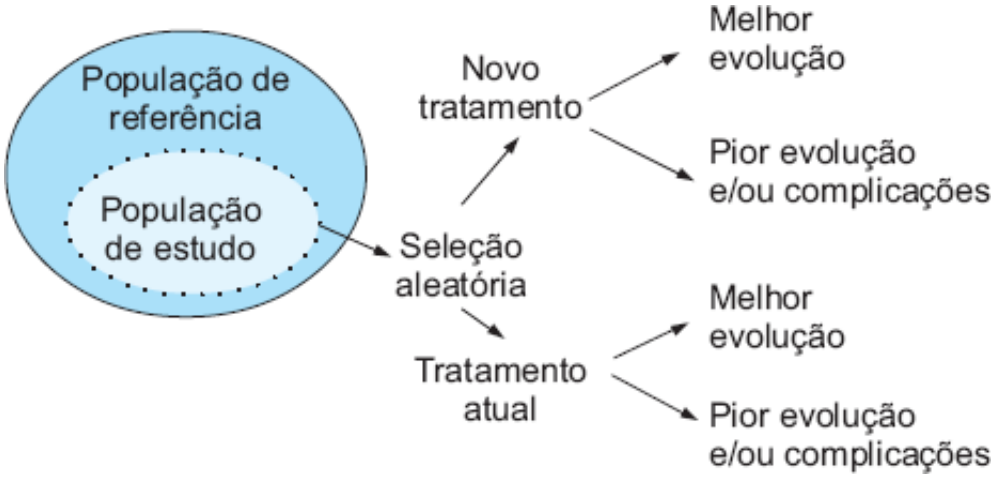

Figura 6.6 Esquema de um ensaio clínico controlado aleatório.

Os ensaios clínicos tipo duplo-cego são aqueles em que os indivíduos envolvidos na pesquisa, tanto os pesquisadores e auxiliares de pesquisa, de um lado, como os sujeitos da pesquisa, do outro, não sabem qual o grupo de pacientes que está sendo submetido à intervenção, cuja eficácia está sendo testada. Este tipo de delineamento de estudo constitui a melhor opção para evitarmos vieses. Por exemplo, um novo medicamento que esteja sendo comparado a outro já em uso no mercado deve ser "mascarado" de tal forma que tanto o grupo de pesquisadores e auxiliares como os pacientes envolvidos no ensaio clínico não tenham condições de identificar quem está tomando o novo medicamento ou aquele já disponível no mercado.[13]

Entre os diferentes delineamentos de pesquisa se aceita que os ensaios clínicos ou de campo aleatórios controlados e duplos-cegos sejam aqueles que possibilitem evidências mais confiáveis em estudos epidemiológicos. Essa característica deve-se ao fato de os participantes serem selecionados aleatoriamente para os grupos submetidos e não submetidos à intervenção cuja eficácia esteja sendo estudada. Essa técnica de seleção minimizaria *vieses* no método de alocação nos diferentes grupos de estudo e controlaria fatores de confusão, inclusive aqueles não conhecidos, e que podem afetar a estimativa do risco que está sendo medido. Vale salientar que não é possível aplicar esse tipo de controle nos estudos observacionais. Essa característica dos estudos de intervenção é mais importante quando estudamos efeitos de pequena e média intensidade, ou seja, associações fracas. No entanto, cabe a ressalva de que a técnica de alocação aleatória dos participantes do estudo não nos assegura que o tratamento será igual nos diferentes grupos estudados, o que torna indispensável que a análise dos resultados do estudo inclua estatísticas descritivas das características dos indivíduos que formam cada um dos grupos estudados.[13]

Os *ensaios clínicos* de medicamentos e os ensaios de campo de vacinas incluem, em geral, quatro fases:

- Fase I: focaliza especialmente a segurança do produto e não a eficácia
- Fase II: geralmente são estudos-piloto incluindo um número pequeno de pacientes voltados à obtenção de informações da eficácia e segurança do produto, com acompanhamento cuidadoso de cada paciente; quando se trata de vacina, a preocupação é a análise preliminar da imunogenicidade
- Fase III: após o novo fármaco ou vacina ter demonstrado relativa eficácia e segurança, é necessário compará-la em larga escala com medicamentos de uso consagrado em ensaios clínicos controlados envolvendo um número suficiente de pacientes. Para alguns autores, o termo *ensaio clínico e ensaio de campo* são sinônimos de ensaios de

fase III

- Fase IV: corresponde à vigilância pós-comercialização que tem por objetivo identificar efeitos colaterais raros ou decorrentes de uso prolongado do fármaco, não identificados nas fases anteriores.[29,30]

Os estudos epidemiológicos experimentais devem obrigatoriamente pressupor uma análise prévia, muito cuidadosa, dos aspectos éticos envolvidos no projeto de pesquisa, devendo ser aplicados somente quando existir para o fator em estudo forte evidência de um efeito protetor. Os princípios éticos a serem observados em estudos de intervenção fundamentam-se em alguns documentos consagrados internacionalmente, destacando-se a Declaração de Helsinque, de 1964, devendo obedecer, em nosso país, às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Inferência em estudos epidemiológicos

Critérios de causalidade de Austin Bradford Hill

A concepção de causa enunciada anteriormente implica uma relação *probabilística* entre determinadas exposições e os agravos à saúde aos quais estão associados. Por sua vez, a investigação de associações causais é efetuada mediante a aplicação de técnicas estatísticas; estas, porém, não bastam para que se estabeleça nexo causal entre determinada exposição e um desfecho, pois identificam somente associações estatísticas. Com o objetivo de estabelecer critérios que fortaleçam a possibilidade de que uma associação estatística observada entre determinada exposição e um desfecho expresse uma associação causal, Austin Bradford Hill propôs uma série de critérios apresentados a seguir:[16]

- Força da associação: quanto mais forte for a *associação* entre determinado fator e um efeito, verificada por meio do cálculo do RR ou do OR, maior será a probabilidade de que essa associação seja de causa e efeito
- Sequência cronológica: a exposição ao provável fator de risco deve anteceder o aparecimento da doença
- Efeito dose-resposta: quanto maior a intensidade ou frequência de exposição ao provável fator de risco, maior será a variação concomitante na ocorrência da doença
- Significância estatística: a associação deve ser estatisticamente significante, ou seja, é necessário um elevado grau de certeza de que essa associação não se deve ao acaso
- Consistência da associação: a demonstração da associação deverá repetir-se em diferentes estudos efetuados em distintas populações e momentos, empregando-se diferentes métodos
- Especificidade da associação: quando uma exposição está associada a um único desfecho
- Reversão da intensidade da associação: a associação entre o efeito e a exposição ao provável fator de risco perde sua força à medida que aumenta o período de interrupção da exposição
- Coerência científica ou plausibilidade biológica: os novos conhecimentos devem ser coerentes com paradigmas científicos consagrados, ou seja, já validados por pesquisas anteriores. Qualquer incongruência entre ambos indica que um deles está incorreto, ou a associação identificada pelo estudo ou os paradigmas científicos consagrados.

Viés

No decorrer do texto, fizemos várias referências a respeito da possibilidade de ocorrência de *vieses* e suas consequências em diferentes tipos de estudos epidemiológicos. A seguir, faremos algumas considerações complementares, com ênfase em aspectos conceituais. Devemos entender por viés qualquer erro sistemático no delineamento, condução ou análise de um estudo que resulte em uma estimativa equivocada do efeito da exposição no risco da doença.[1] Por sua vez, em linguagem estatística viés é quando a média dos valores das medidas de associação obtidas de um infinito número de estudos não é o verdadeiro valor.[12]

Em estudos epidemiológicos, podemos encontrar basicamente dois tipos de *vieses*: os de seleção e os de informação. Entendemos como vieses de seleção aqueles que ocorrem quando a forma pelas quais casos e controles ou expostos e não expostos são selecionados é tal, que uma aparente associação é observada mesmo quando, na realidade, exposição e doença não estão associadas. Neste caso, a aparente associação é decorrente de um erro sistemático de seleção. Uma forma de viés de seleção que ocorre com alguma frequência em estudos epidemiológicos diz respeito à existência de diferenças entre o grupo de indivíduos que aceitam participar de um

estudo em relação àqueles que se negam a participar. Por exemplo, se ao estudarmos a associação entre uma exposição e uma doença e a taxa de adesão ao estudo for maior entre doentes que foram expostos do que entre aqueles não expostos, poderemos observar uma aparente associação. Frequentemente, pessoas que não aderem à participação em estudos diferem das que aderem em muitas características demográficas, socioeconômicas, culturais e de estilo de vida ou mesmo em suas condições clínicas. Esse tipo de viés aponta para a importância de buscarmos o máximo de informações disponíveis que possam caracterizar aqueles que não aderiram ao estudo, com a finalidade de determinarmos de que forma diferem os indivíduos que participam e aqueles que se negam a participar de determinado estudo.[13]

O *viés de seleção* pode ocorrer também em consequência dos critérios de inclusão ou de exclusão adotados em um estudo, quando os mesmos induzem a um erro sistemático na seleção dos componentes de um ou mais grupos de estudo em uma pesquisa. A existência de vieses de seleção pode influir tanto na validade interna quanto externa de um estudo, devendo merecer especial atenção do pesquisador durante o planejamento do estudo.

O outro tipo de viés é o *viés de informação* que ocorre quando a forma de se obter a informação sobre os sujeitos da pesquisa é imprecisa de maneira que informações relativas a exposição e/ou doença sejam incorretas. Portanto, temos como consequência um erro de classificação. Entre os vieses de identificação da exposição mais frequentes temos os de recordação ou de memória e o do entrevistador, enquanto os mais frequentemente relacionados com a identificação do desfecho são os do observador e o do entrevistado.

Os *vieses de informação* podem ser divididos em diferenciais e não diferenciais. Nos vieses diferenciais, as medidas de associação podem ser distorcidas em qualquer direção, ou seja, superestimando ou subestimando o RR ou a OR. Por sua vez, quando temos vieses não diferenciais, o erro de classificação tende a "diluir" a força da associação, ou seja, quando ele ocorre, é menos provável que consigamos identificar uma associação, mesmo quando ela existe.[13]

Fator de confusão

Muitas vezes, em um estudo epidemiológico, encontramos uma associação que é verdadeira, pois não é fruto do acaso ou de um erro sistemático, ou seja, de um *viés*, mas quando analisamos melhor a característica dessa associação, verificamos que ela não é causal. Neste caso, a associação pode refletir o efeito de uma terceira variável não analisada e que atua como um fator de confusão.

Para uma variável exercer o papel de fator de confusão ela deverá ter as seguintes características: estar associada à exposição em estudo, sem ser consequência dela; e estar associada ao desfecho (associação causal ou não) independentemente da exposição em estudo. Por exemplo, ao estudarmos a associação entre consumo de cafeína e a ocorrência de câncer de pulmão, verificamos a existência de uma associação, ou seja, o RR ou a OR é maior do que um. Neste caso, a associação pode estar sendo confundida pelo verdadeiro fator de risco, o tabagismo. Vejamos, o tabagismo está associado ao câncer de pulmão (é um fator de risco conhecido) e também está associado ao hábito de tomar café, porém não é consequência dele.

Existem algumas maneiras de controlar os fatores de confusão, uma delas é na fase de delineamento do estudo: conduzir um experimento de forma a selecionar o grupo de estudo e o de comparação de forma aleatória; e o pareamento de casos e controles pelas variáveis que sabidamente são fatores de risco para o desfecho de interesse. A outra é quando desenvolvemos a análise; nesta fase, podemos utilizar a técnica de estratificação pelas variáveis que se supõe estarem confundindo a associação encontrada, ou mediante a comparação do RR ou da OR bruta com a ajustada por técnicas de análise multivariada.[1]

Um fator de confusão pode explicar completamente ou apenas parte da associação observada entre uma dada exposição e um desfecho, Por exemplo, se em um estudo a OR bruta é igual a 4,5 e a ajustada é 2,5, temos que parte da associação não é devida ao fator de confusão estudado. Com alguma frequência, a variável de confusão pode representar um conjunto de variáveis/características; quando se fala, por exemplo, em *status* socioeconômico, esta variável pode incluir educação, condições habitacionais e acesso a serviços. Outro exemplo seria um estilo de vida que pode abranger hábitos alimentares, atividade física e consumo habitual de álcool e tabaco.[12]

Capítulo 7

Medicina com Base em Evidências

Isabela M. Benseñor, Alessandra Carvalho Goulart e Paulo A. Lotufo

Introdução

O termo *evidence* em inglês pode ser traduzido como evidência no sentido "de prova"; no caso da medicina com base em evidências (EBM, do inglês *evidence-based medicine*) seria uma medicina pautada em estudos que provam e comprovam a utilidade da informação no cuidado ao paciente. A terminologia medicina com base em evidência trouxe à tona conceitos inovadores nas áreas de ensinamento e prática médica, questionando observações clínicas não sistemáticas fundamentadas em opiniões de especialistas ou em inferências fisiopatológicas.[1] Segundo David Sackett, um dos grandes teóricos do assunto, medicina com base em evidências pode ser definida como "... o uso explícito e judicioso da melhor evidência disponível para se tomar uma decisão que envolva pacientes...". Em termos mais gerais, a medicina com base em evidências significa integrar a *expertise* clínica individual com a melhor evidência clínica externa obtida após revisão sistemática e exaustiva da literatura sobre o tema.[2] Por *expertise* individual entende-se o grau de conhecimento e de julgamento que o profissional de saúde adquire ao longo da sua prática clínica, e que se traduz na prática diária como maior efetividade e eficiência para elaboração do diagnóstico, aliada ao respeito necessário aos direitos individuais do paciente ao se tomar uma decisão clínica.[2] Melhor evidência clínica disponível incorpora os resultados de pesquisas científicas clínicas centradas no paciente, realizadas com metodologia adequada voltada à confecção de um diagnóstico correto (acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa), precisão no prognóstico, eficácia e segurança da terapêutica, reabilitação e regimes de prevenção.[2]

As origens da EBM remontam ao meio do século 19, mas somente nas últimas décadas do século 20 é que se iniciou uma discussão mais aprofundada sobre o assunto.[3]

No início da década de 1970, o professor Archie Cochrane, um epidemiologista escocês, disseminou os conceitos da prática com base em evidências por meio de seu livro *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*.[4] Metodologias explícitas usadas para determinar a melhor evidência foram largamente difundidas pelo grupo de pesquisa da Universidade de McMaster, liderado por David Sackett e David Guyatt.[5,6] Em 1990, o termo *evidence-based* foi citado pela primeira vez na literatura por David Eddy.[7] Logo após, o *Evidence-Based Medicine Working Group* publicou um artigo na revista *JAMA* sobre o papel da EBM em educação médica.[1] A partir deste artigo seguiu-se a publicação de uma série de artigos, que serviram como guias para prática de EBM, abordando questões sobre terapêutica, diagnóstico, prognóstico, malefício, além de material explicativo sobre o valor das revisões sistemáticas, análises econômicas e *guidelines* (consensos).[1] Na primeira década do milênio, devido ao advento do projeto Genoma, ocorreu a transição da EBM para medicina genômica.[8] Desde então, médicos e cientistas ficaram bastante entusiasmados com a possibilidade do cuidado de saúde personalizado apoiado nas informações do genótipo e fenótipo do indivíduo, acoplados aos conceitos de nutrição e farmacologia em genética (nutrigenoma e farmacogenoma).[8]

Prática da medicina com base em evidências

Ao pensarmos em EBM, não podemos esquecer que a medicina, além de ciência, é também uma arte, e que, portanto, em muitos momentos pode ser pouco precisa ou científica. Entretanto, devemos nos basear no conhecimento científico sempre que estiver disponível e dispuser de uma fonte confiável. Acoplar a experiência individual adquirida ao longo dos anos com melhor conhecimento científico é o máximo que um paciente pode

esperar de seu médico, e este é o objetivo maior da EBM. Claro que esse tipo de pensamento pode e deve ser incorporado a outras áreas da saúde por seus profissionais.[2]

Abordaremos cada uma das áreas de atuação da EBM, começando pelo diagnóstico. O diagnóstico é uma das principais partes da medicina e se baseia fundamentalmente na história clínica (anamnese) e no exame clínico. Anamnese e exame clínico são ferramentas diagnósticas e podem ser interpretados do mesmo modo que testes diagnósticos (exames radiológicos ou laboratoriais). Um dos objetivos atuais da EBM é quantificar a importância de certos dados da anamnese e do exame clínico, verificando sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo.[9] Um dado frequentemente ensinado aos nossos alunos nas escolas médicas do Brasil é perguntar, por exemplo, a um paciente sob suspeita de esquistossomose se o mesmo nadou em "lagoa de coceira". Um grande epidemiologista brasileiro já respondeu essa pergunta e mostrou que mesmo que o doente responda que nadou em "lagoa de coceira", o valor preditivo positivo dessa informação é muito baixo; entre outros motivos, porque o paciente não sabe distinguir quais são as "lagoas de coceira" e quais não são.[10]

Uma linha de artigos publicados em revistas, como o *Journal of the American Medical Society*, tem se concentrado em dados sobre diagnóstico. Por exemplo, a razão de verossimilhança positiva (RVP) para a pergunta "você fuma há mais de 40 anos?" multiplica por 8,3 o risco de o paciente apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica quando comparado àqueles que nunca fumaram.[11] Essa informação, quando acompanhada de sibilos (RVP = 7,3), altura máxima da laringe de 4 cm (RVP = 2,8) e idade acima de 45 anos (RVP = 1,3), pode confirmar ou descartar o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica somente com dados de anamnese e exame clínico. Pacientes com esses quatro achados apresentavam RVP de 220 (confirmando o diagnóstico); aqueles com nenhum desses achados tinham razão de verossimilhança negativa (RVN) de 0,13 (descartando o diagnóstico).[11] Por outro lado, há que se trabalhar também com as limitações da história e principalmente do exame clínico. Por exemplo, a identificação clínica de anemia em pacientes que apresentam valores de hemoglobina intermediários é mais difícil, comparativamente aos pacientes sem anemia ou com anemia grave.[12]

A EBM também aborda estudos sobre fatores prognósticos. Uma das primeiras perguntas que o paciente fará ao médico: "quanto tempo eu tenho?", está relacionada com o seu prognóstico. Neste contexto, achados do exame clínico podem ser importantes fatores prognósticos. Estudo mostrou recentemente que em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, os achados de estase jugular e de terceira bulha se associam de maneira independente a fatores de pior prognóstico na evolução da insuficiência como deterioração progressiva da função cardíaca.[13]

É importante lembrar que a valorização da anamnese e do exame clínico não tem como objetivo reduzir custos ou limitar a solicitação de exames invasivos, mas sim valorizar observações e procedimentos simples que aumentam a capacidade de resolução do médico.

A EBM também foi extremamente importante para a valorização dos ensaios clínicos relacionados com a terapêutica.[14] Estudo realizado em um serviço afiliado a um hospital-escola documentou que 53% dos pacientes admitidos recebiam tratamentos validados por estudos clínicos randomizados ou revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.[15]

Por meio do estudo pioneiro da tuberculose no pós-guerra, os ensaios clínicos[16] tornaram-se a base para o padrão científico na análise crítica dos resultados de um determinado tipo de tratamento, no início comparando com um placebo e atualmente, sendo cada vez mais frequente a comparação entre um novo tipo de tratamento e um tratamento já preconizado (é antiético usar um placebo quando já existe um tratamento disponível para determinada doença).

Algumas áreas da medicina, como a cardiologia, rapidamente incorporaram os grandes ensaios clínicos à sua rotina e houve grande progresso no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, do infarto agudo do miocárdio e outras síndromes coronárias. Estudos como SOLVD,[17] HOPE,[18] PURSUIT,[19] ISIS II[20], ISIS IV[21] e muitos outros passaram a ser nomes de rotina, devido aos resultados demonstrados.

Segundo David Sackett, a prática da EBM é um processo contínuo de toda uma vida na busca constante de novos conhecimentos que solucionam os problemas dos nossos pacientes, tentando responder às dúvidas que surgem no dia a dia sobre diagnóstico, prognóstico, terapêutica, entre outros. A prática da EBM nos ensina a converter as informações de que dispomos em respostas às nossas dúvidas, aplicando a informação obtida de maneira crítica, integrando-a a nossa experiência pessoal e avaliando criticamente o nosso desempenho.[22]

O que a EBM não é? Muitos críticos da EBM dizem que ela não passa de um livro de receitas que se é

obrigado a seguir sem nenhuma crítica. Em nenhum momento a experiência pessoal de cada um deve ser esquecida. Da rotina do dia a dia de cada um surgem as grandes perguntas. Na década de 1950, um médico de família americano percebeu que seus pacientes que tomavam ácido acetilsalicílico tinham mais petéquias. Não havia nessa época nenhuma evidência de que o ácido acetilsalicílico fosse um antiagregante plaquetário. Esse médico escreveu uma carta a uma revista especializada e deixou exposta sua dúvida. Anos mais tarde, descobriu-se a ação antiagregante plaquetária do ácido acetilsalicílico. Portanto, praticar a EBM é sair buscando dúvidas, tentando resolvê-las e não aceitar somente o que já está escrito.

Outro ponto importante a ser discutido são as *guidelines* ou consensos. Consensos, se não forem escritos de maneira correta, realmente são livros de receita, e às vezes com a receita errada. Novamente entramos no aspecto crítico. Muitos consensos podem exprimir opiniões pessoais e não verdades científicas. O conflito de interesse muitas vezes entre redatores e participantes de um consenso por um lado e o financiador de outro não fica evidenciado. Devemos valorizar, portanto, consensos de grandes instituições e órgãos públicos, e colocar em um segundo plano os consensos feitos por sociedades específicas ou de especialidades, que na maioria das vezes tendem a ter interesses puramente comerciais. É essencial checar as referências citadas pelos consensos e fazer uma reavaliação cautelosa. Muitas vezes pode haver má interpretação das informações devido à inclusão de estudos com falhas metodológicas.

Até pouco tempo atrás, a maior parte dos consensos para tratamento de enxaquecas dizia que a primeira escolha no tratamento da crise aguda deveria ser a administração de analgésicos associados à metoclopramida, e se não houvesse melhora, a utilização de medicamentos específicos como os triptanos.[23] Esse tipo de estratégia era chamado de estratégia em passos (*steps*).[23] Em 2000, um ensaio clínico publicado no *JAMA*, mostrou que a melhor maneira de se tratar a crise aguda era um pouco diferente.[24] Em primeiro lugar, era fundamental quantificar a intensidade das crises que os pacientes apresentavam usando algumas perguntas simples. Os pacientes com crises leves realmente se beneficiavam do tratamento com analgésico associado à metoclopramida. Entretanto, nos pacientes com crises de moderadas a intensas, o tratamento com analgésico e metoclopramida era na maioria das vezes ineficaz, e atrasava o tratamento com medicamentos específicos. Por isso, nesses pacientes com crises de forte intensidade, era melhor começar pelo tratamento específico.[24]

Outra crítica à EBM é a de que seu único objetivo seria o de diminuir custos. Sua prática pode até levar a uma redução de custos, já que os recursos passam a ser utilizados de modo mais crítico, mas isso é muitas vezes uma consequência, e não um objetivo. Muitas vezes, em uma tentativa de se maximizar sobrevida com qualidade de vida, a prática da EBM leva a aumento dos gastos.

Por que o súbito interesse pela EBM? A prática diária nos leva a buscar informações sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico o tempo todo, e os métodos convencionais (livros) nem sempre estão suficientemente atualizados para nos dar essa informação. À medida que ficamos mais experientes como consequência da prática clínica diária, esquecemos muitos dos conhecimentos que tínhamos ou nos falta tempo para a atualização em novas técnicas, procedimentos e tipos de tratamento. O tempo diante de cada paciente é curto e as dúvidas sempre muitas. Desse modo, é importante que se crie uma estrutura de atualização contínua de rápida execução.

A Tabela 7.1 demonstra como deve ser praticada a EBM e, mesmo que de uma hora para outra seja difícil mudar completamente nossa maneira de agir (p. ex., usar menos os livros e mais a *internet*), é um exercício que devemos praticar diariamente.

A EBM também apresenta várias limitações que de modo geral são próprias da ciência, seja ela básica ou aplicada. A falta em termos quantitativos de informação coerente e consistente de boa qualidade, as dificuldades em aplicar as evidências no cuidado de nossos pacientes (cada caso é um caso) e as dificuldades relacionadas com a prática de uma medicina de alta qualidade são algumas das barreiras que enfrentamos em nossa rotina. Entre as dificuldades específicas da EBM estão: a necessidade de o profissional ter que aprender novas habilidades (fazer pesquisa utilizando a *internet* em fontes específicas, como o MEDLINE), aprender a julgar criticamente as evidências, a falta de tempo para realizar a busca da informação e, finalmente, a falta de infraestrutura em muitos locais de trabalho que dificultam a busca pela informação mais atualizada.

Classificação das evidências

É importante para quem quer praticar a EBM conhecer o modo como as evidências são classificadas e por que

essa classificação surgiu. Os estudos mostram que os conhecimentos que não foram produzidos por pesquisas científicas tendem a favorecer as respostas positivas ao tratamento e o próprio médico tende a se lembrar mais dos estudos que dão resultados positivos em relação a seus pacientes. Há muitos ensaios clínicos nos quais os pacientes aderiram ao tratamento mesmo estando no grupo-placebo, e que evoluíram para desfechos mais favoráveis, incluindo melhor sobrevida.[25,26] De maneira geral, o médico associa a melhor adesão ao tratamento a melhores desfechos clínicos, e frequentemente acaba-se concluindo que pacientes aderentes receberam o melhor tratamento, mesmo que este não tenha efeito algum.[26]

Além disso, há a tendência a que sintomas poucos frequentes, valores extremamente elevados de pressão arterial ou alterações de exames laboratoriais voltem a valores mais próximos do normal, fenômeno que recebe o nome de regressão à média. O fenômeno de regressão à média pode ser interpretado erroneamente como melhora clínica associada a um tratamento recém-iniciado.

Como a experiência clínica nunca é cega, ou seja, sempre se sabe quem toma o medicamento e quem não toma, o desejo dos pacientes de melhorar e do médico que o paciente melhore (efeito placebo) torna possível uma superestimativa dos efeitos, quando os resultados são positivos. Esse efeito também pode ser consequência de uma superestimativa na gravidade do diagnóstico, o que sugere maior efeito da terapêutica.

Tabela 7.1 Passos necessários para a prática da medicina com base em evidências.

Passo 1	Converter a necessidade de informações sobre prevenção, diagnóstico, prognóstico, terapêutica em perguntas que possam ser respondidas
Passo 2	Buscar as melhores evidências para responder à pergunta
Passo 3	Analisar criticamente a evidência em relação a sua validade (se é verdadeira), impacto (tamanho do efeito) e sua aplicabilidade (capacidade) de ser utilizada na prática clínica diária
Passo 4	Integrar o conhecimento adquirido com sua experiência clínica eos aspectos únicos do paciente
Passo 5	Avaliar a efetividade e a eficiência na execução dos passos 1 a 4, procurando melhorá-los em novas consultas

Por todos esses motivos, tornou-se necessário criar uma metodologia adequada para análise das evidências provenientes principalmente dos ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos, considerados padrão-ouro para testar novos esquemas de terapêutica.[9] Principalmente, quando se lida com alguns tipos de tratamento com grande risco de efeitos colaterais, é importante que os resultados derivem de estudos com metodologia confiável para que se analisem conjuntamente risco e benefício.

Nível das evidências e grau das recomendações

A classificação das evidências em níveis tem como principal objetivo guiar recomendações para a instituição da melhor intervenção (tratamento) com o menor malefício possível para o paciente. Várias classificações surgiram, foram modificadas ou mesmo substituídas desde a era da EBM.[27,28] Em geral, classificações que utilizaram critérios muito detalhados, apesar de serem mais transparentes, tiveram pouca adesão e aplicabilidade na prática clínica.[28] Recentemente, um grupo de pesquisadores do Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) desenvolveu uma estrutura para formulação de recomendações de tratamento, que é pautada nos princípios contemporâneos da EBM.[28] A metodologia adotada pelo GRADE enfatiza a importância da especificação da questão clínica, identificando todos os desfechos de interesse do paciente e a necessidade de um resumo sistemático da melhor evidência possível para guiar recomendações.[28] O sistema GRADE, além de definir a qualidade da evidência médica, leva em consideração os componentes que determinam esta qualidade (desenho e limitações do estudo, consistência e precisão dos dados, extensão para a qual a evidência se aplica diretamente aos pacientes, intervenções e desfechos de interesse).[29] Com base nesses critérios, a qualidade da evidência pode ser classificada em quatro níveis: alta, moderada, fraca e muito fraca (Tabela 7.2). A princípio, evidências com base em ensaios clínicos randomizados são consideradas de alta qualidade, mas a confiabilidade na

evidência pode diminuir por várias razões, como amostra e poder estatístico insuficiente, resultados inconsistentes e imprecisos, evidência do efeito indireto e vieses relatados. Apesar de estudos observacionais (caso-controle ou coortes) serem considerados, em um primeiro momento, como de "baixa qualidade", pode-se garantir maior confiabilidade do dado, se a magnitude do efeito do tratamento for muito grande (p. ex., prótese de quadril para osteartrite de quadril grave), se houver evidência de uma relação dose-resposta ou se vieses plausíveis diminuírem a magnitude de um aparente efeito do tratamento.[28]

O sistema GRADE considera dois graus de recomendação: forte e fraco. Quando os efeitos desejáveis de uma intervenção claramente sobrepujam os efeitos indesejáveis, ou vice-versa, *guidelines* (consensos) sugerem fortes recomendações. De outro lado, quando os efeitos de uma intervenção parecem incertos, tanto pela baixa qualidade da intervenção ou porque a evidência sugere que efeitos desejáveis e indesejáveis estão balanceados, fracas recomendações tornam-se mandatórias. Além da qualidade da evidência, outros fatores, como incerteza ou variabilidade em valores e preferências pessoais dos pacientes e incerteza sobre a relação custo-benefício de uma intervenção, interferem na força das recomendações.[28]

As principais vantagens do sistema GRADE sobre os outros sistemas são prover uma classificação da qualidade das evidências e grau de recomendações explícita, compreensiva, transparente e pragmática, com uma nítida distinção entre a qualidade da evidênciae a força das recomendações, facilitar a utilidade das recomendações na prática clínica, servir de fonte para revisões sistemáticas, consensos e tecnologias de saúde. Além de ter sido desenvolvida por um grande grupo de pesquisadores internacionais, o GRADE é largamente utilizado por várias instituições na área de saúde, tais como Organização Mundial da Saúde (OMS), American College of Physicians, American Thoracic Society, US Preventive Task Force, UpToDate (fonte americana eletrônica de pesquisa) e a Cochrane Collaboration. Algumas organizações, como o American College of Physicians, propuseram versões modificadas da classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação originalmente criada pelo GRADE (Tabela 7.3).

Tabela 7.2 Qualidades das evidências e definições.

Alta	Muito improvável que estudos adicionais venham modificar a confiabilidade na estimativa do efeito
Moderada	Provavelmente estudos adicionais têm importante impacto na confiabilidade da estimativa do efeito, podendo modificá-la
Baixa	Muito provavelmente estudos adicionais têm importante impacto na confiabilidade da estimativa do efeito, podendo modificá-la
Muito baixa	Qualquer estimativa do efeito é muito incerta

Independentemente das diferenças entre os sistemas, as propostas são as mesmas, ou seja, dar orientação aos usuários que procuram informações sobre pesquisa clínica, validade e confiabilidade dos estudos.

Força da evidência

Os ensaios clínicos randomizados e controlados são o padrão-ouro para avaliação de uma intervenção, sendo no geral superiores a outros desenhos de estudos, podendo ser sobrepujados por revisões sistemáticas ou metanálises de vários ensaios clínicos de qualidade.[14] A força da evidência advinda de uma metanálise ou revisão sistemática dependerá, entretanto, da consistência dos resultados entre os vários ensaios clínicos. Quando diferentes ensaios clínicos que compõem uma revisão sistemática apresentam resultados diferentes, são chamados heterogênicos. Essas diferenças geralmente são explicadas por características diversas nas populações nas quais foram realizados os estudos, por variações no modo de realização da intervenção, na maneira de conduzir os estudos ou simplesmente pelo efeito do acaso.[30] Para verificar se há ou não heterogeneidade, em toda a metanálise, aplica-se um teste de homogeneidade. Estudos com muita heterogeneidade produzem resultados mais fracos. A heterogeneidade é considerada importante quando há uma diferença grande na redução do risco relativo (RR) entre os vários estudos. Na prática, quando a diferença entre os dois estudos com resultados mais discordantes é superior a 20% (p. ex., um estudo com 50% e outro com 20% de redução do RR); ou quando os limites dos intervalos de

confiança dos dois estudos com resultados mais discordantes forem maiores do que 5% (a diferença entre os limites inferiores dos intervalos de confiança é de 5% ou seja, o limite inferior de 30% no primeiro estudo e de 25% no segundo estudo).[30]

Os estudos observacionais são potencialmente mais sujeitos aos vieses e, portanto, geralmente são uma força de evidência inferior a dos ensaios clínicos.

Magnitude do efeito da intervenção

Com o intuito de determinar com maior acurácia os níveis de recomendação, alguns conceitos como a força da evidência, a magnitude do efeito de intervenção, no qual os benefícios excedem os riscos, incluindo efeitos colaterais e custos, e as relações entre a estimativa da magnitude do efeito de intervenção, a precisão dessa estimativa e o seu limite devem também ser analisados.

Tabela 7.3 Qualidades das evidências e graus de recomendação segundo o American College of Physicians (ACP).

Qualidade das evidências	Graus de recomendação	
	Benefícios claramente superam riscos e vice-versa	Benefícios estão levemente balanceados com riscos
Alta	Forte	Fraca
Moderada	Forte	Fraca
Baixa	Forte	Fraca
Insuficiente evidência para determinar o conjunto de benefícios e riscos	I-recomendação	

Adaptada da classificação original desenvolvida pelo GRADE *workgroup*.[28]

Sempre há que se pesarem os riscos e benefícios de qualquer intervenção terapêutica. Muitas vezes os riscos ultrapassam os benefícios. Por exemplo, em um paciente com toxoplasmose aguda pouco sintomática, é melhor observar do que tratar. Os medicamentos usados para tratar a toxoplasmose apresentam como efeito colateral o risco de causar aplasia de medula transitória, favorecendo o aparecimento de infecções oportunistas. Muitas vezes a redução do risco relativo com um determinado tipo de intervenção é muito importante, mas como o risco do paciente é muito baixo, não se justifica o uso da terapêutica. Por exemplo, o uso de bloqueadores H_2 em pacientes de alto risco diminui em 58% a probabilidade de sangramento gástrico. Entretanto, se o nosso paciente grave estiver respirando espontaneamente e sem nenhuma coagulopatia, o risco de sangramento é de 0,14, se nenhum tratamento for prescrito. A redução de 58% sobre um risco relativo de 0,14 é de 0,06. Portanto, qual a vantagem de baixar o risco de 0,14 para 0,06? Sempre se deve estabelecer um limite em que os riscos não excedam os benefícios, caso contrario a terapêutica não deve ser utilizada.

Se estivéssemos lidando com um paciente grave respirando por meio de ventilador e com alterações da coagulação, o risco de sangrar sobe para 3,7 e a redução de 58% faz com que o risco caia para 1,55. O número necessário para tratar (NNT) nesse paciente será 1/redução do risco absoluto (RRA = 3,7 – 1,55 = 2,15; NNT = 1/RRA = 1 – 0,0215), ou seja, 45. É necessário tratar 45 pacientes com bloqueador H_2 para prevenir uma morte por sangramento. No caso do nosso paciente grave, mas que esteja respirando espontaneamente e sem coagulopatias, o NNT será de 1/0,08, ou seja, de 1.250 (RRA = 0,14 – 0,06 = 0,08; NNT = 1/0,0008 = 1.250).

Deve-se ou não tratar esses pacientes? Podemos refinar o NNT calculando o NNT_{limite}. Esse cálculo é feito pela fórmula simplificada a seguir:

$$NNT_{limite} = 1/[(EC/ET1) \times (PTEC1)] + [(EC/ET2) \times (PTEC2)]$$

Em que: EC/ET1 = proporção do efeito colateral do tipo 1 em relação ao efeito do tratamento; PTEC1 = taxa do

efeito colateral do tipo 1; EC/ET2 = proporção de efeito colateral do tipo 2 em relação ao efeito do tratamento; e PTEC2 = taxa de efeito colateral do tipo 2.

Por exemplo, a relação entre EC/ET pode ser de 1/10, ou seja, 0,1 ou 10% o risco de um efeito colateral para cada paciente tratado.[30]

Fórmulas mais complexas para o cálculo do NNT_{limite} podem ser utilizadas, incluindo no modelo os custos do tratamento e dos efeitos colaterais.

Devem ser tratados os pacientes cujo NNT estiver abaixo do NNT_{limite} e não precisa ser tratado aquele com NNT acima do NNT_{limite}.

Uma metanálise fornece uma estimativa de ponto que fica dentro de um IC geralmente a 95%, definido como os limites em que 95% dos valores do efeito real do tratamento estarão distribuídos. Também é possível calcular o IC para o NNT. A relação entre o IC e o NNT_{limite} apresenta um efeito muito importante na força de qualquer recomendação indicando ou não tratamento. Há quatro possibilidades de combinação entre o IC e o NNT_{limite}:

- O IC do NNT está totalmente abaixo do NNT_{limite}; logo, o paciente deve ser tratado
- A borda superior do IC do NNT engloba o NNT_{limite}; logo, embora o paciente deva ser tratado, a evidência é menos consistente
- O IC esta totalmente acima do NNT_{limite}; logo, o paciente não deve ser tratado
- A borda inferior do IC engloba o NNT_{limite}; logo, embora o paciente não deva ser tratado, a evidência é menos consistente.

O produto final de todos esses cálculos é criar recomendações que levem em conta a força e a heterogeneidade dos estudos primários com a magnitude e a precisão do efeito do tratamento, e como elas se relacionam com o NNT_{limite}.[2]

Interpretação do grau de evidência relacionado com cada tipo de estudo

Os níveis de evidência não devem ser interpretados de maneira rígida; por exemplo, só as metanálises devem ser valorizadas. Muito pelo contrário, geralmente não haverá uma metanálise disponível para a pergunta que você fez. E, muitas vezes, metanálises de vários pequenos estudos podem apresentar resultados contraditórios quando comparadas ao resultado de um grande ensaio clínico. Em um estudo foram comparadas 79 metanálises com grandes ensaios clínicos realizados posteriormente e verificou-se discrepância em 14 (17,7%), casos nos quais se usou o modelo fixo e oito (10,1%) casos nos quais se usou o modelo randômico na metodologia da metanálise. Portanto, embora tenha havido grande concordância, um certo grau de discordância sempre ocorre.[31]

Em relação aos estudos observacionais, é importante ressaltar que eles trazem informações muito importantes, que muitas vezes são o ponto de partida para um ensaio clínico. Muito do que se sabe hoje sobre fatores de risco para doença cardiovascular, por exemplo, veio da coorte de Framingham.[32] É importante lembrar, entretanto, que a população que participa de um estudo de coorte apresenta um certo viés em relação à população geral, que é o de ser composta por pessoas mais preocupadas com sua própria saúde e um estilo de vida mais saudável. Os dados vindos de estudos de coorte, especificamente do Nurse's Health Study, sugeriam que a reposição hormonal pudesse ser benéfica. Posterior ensaio clínico sobre o assunto (Women's Health Initiative) mostrou que a reposição hormonal aumentava o risco de doença cardiovascular e até de câncer de mama invasivo.[33] Por isso, deve-se ter muito cuidado na extrapolação dos resultados de um estudo observacional.

Os estudos de caso-controle são muito sujeitos a vieses, mas são a maneira mais simples e barata de se estudarem doenças raras que não se adéquam a um estudo de coorte. Exemplo disso é a associação de uso materno de dietilestilbestrol e câncer de vagina, em meninas, que foi demonstrada em estudos de caso-controle com poucas pacientes.[34]

Beson *et al*. compararam estudos observacionais e ensaios clínicos com o objetivo de avaliar se os estudos observacionais mostravam realmente respostas ao tratamento sempre mais favoráveis comparativamente a um ensaio clínico referentes a um desfecho.[35] A conclusão mostrou que há poucas evidências de que os estudos observacionais realizados a partir de 1984 mostrem diferenças exageradas frente aos resultados de ensaios clínicos

feitos a *posteriori*.[35] Outro estudo comparativo também obteve resultados similares em relação aos ensaios clínicos e estudos observacionais sobre o mesmo assunto para verificar se havia uma superestimativa dos resultados em estudos de coorte e de caso-controle em relação aos ensaios clínicos. Quando bem delineados, tanto um estudo de caso-controle quanto um estudo de coorte não superestimam de modo sistemático os efeitos do tratamento.[36] A conclusão desses dois últimos estudos questiona a construção de uma hierarquia rígida de qualidade das evidências e valoriza o uso de uma boa metodologia no desenho do estudo, independentemente de sua natureza.

O importante de toda essa discussão é estimular o leitor a fazer sempre uma leitura crítica dos artigos, lembrando que, às vezes, é mais importante valorizar a metodologia correta do estudo do que a categoria em termos de nível de evidência a que ele pertence, e lembrar que muitas das conclusões extrapoladas a partir de estudos observacionais envolvem interesses econômicos e de mercado, entre outros, como no caso da reposição hormonal.

Busca das evidências

Em 1928, Bertrand Russell escreveu "...que as nossas crenças são muito menos baseadas em evidências do que aqueles que nelas acreditam supõem...". Embora as evidências não sejam os únicos instrumentos de que o médico dispõe para cuidar de seus pacientes, elas ajudam muito na tomada de decisões clínicas que não podem nem devem se basear somente em intuição ou experiência. Por isso, é extremamente importante que todo profissional de saúde saiba obter a melhor evidência na sua busca da literatura, aplicando-a à sua prática clínica.[37]

Novas informações podem ser adquiridas por meio de várias fontes. A *internet* constitui o principal meio de disseminação de boa literatura científica atualizada, pela qual vários bancos de dados podem ser acessados para a procura de artigos originais e de revisão relevantes.[38]

A US National Library of Medicine foi pioneira em desenvolver e manter a base de dados mais conhecida na área médica, o MEDLINE. Por meio da interface PubMed, é possível obter livre acesso à pesquisa de mais de 18 milhões de citações da base MEDLINE, além de outras fontes científicas na área de ciências biomédicas e genética (p. ex., o OMIM®). O PubMed também proporciona livre acesso de alguns artigos na íntegra.

Por meio do *site* em português *http://www.pubmed.com.br*, também é possível acessar a base bibliográfica MEDLINE. Apesar de a maioria das citações serem publicadas em inglês, por meio deste *site* pode-se realizar pesquisas de artigos apenas em português. Além disso, a busca também pode ser feita usando-se palavras-chave em português; o resultado, entretanto, fica limitado a um menor número de artigos. Por exemplo, usando as palavras "insuficiência cardíaca", a busca no *site* em português resulta em 65 artigos. No *site* em inglês *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMedPubMed*, a mesma pesquisa realizada com unitermos em inglês, *heart failure*, resulta em 121.661 artigos.

Limitações do MEDLINE

Uma das principais limitações do MEDLINE é que são necessários alguns conhecimentos da língua inglesa para se fazer uma pesquisa adequada. Por isso, é sempre bom ter ao lado um bom dicionário de inglês. O MEDLINE não reconhece erros gráficos de palavra, portanto, quando há problemas na codificação de palavras-chave, o sistema não é capaz de selecionar referência alguma.

Outro problema do MEDLINE é que só estão acessíveis artigos publicados a partir de 1966. Artigos anteriores a essa data só estão disponíveis diretamente nas bibliotecas. Dependendo da revista em que foi publicado o artigo, há um tempo maior no processo de indexação e na hora de se fazer o seu levantamento, não será possível encontrá-lo.

A Tabela 7.4 resume alguns dos principais problemas que surgem ao se consultar o MEDLINE com as soluções propostas.

O MEDLINE possibilita ainda limitar sua busca a uma determinada língua, ou a um período específico. Muitas vezes, quando se quer levantar um assunto no MEDLINE, é bom pesquisar os dados dos últimos 5 anos. Posteriormente selecionando os artigos que mais interessam, pode-se cruzar as bibliografias e buscar artigos mais antigos de grande importância. Normalmente, esses artigos são encontrados ao se cruzarem referências dos artigos mais recentes. Quando se encontra um artigo interessante no MEDLINE, pode-se clicar no canto superior direito do nome do artigo, em *related articles* & *link*; em seguida aparecerão artigos relacionados com o que já se selecionou.

Exemplo de como responder a uma pergunta clínica com o auxílio do MEDLINE, usando o PubMed: você pede uma dosagem de hormônios tireoidianos em uma senhora de 54 anos com queixa de cansaço. O hormônio estimulante da tireoide ou tireotrópico (TSH) está elevado (8,4) com valores de tiroxina (T_4) livre normais (1,0) e o nível sérico do colesterol total e das frações está dentro dos limites do normal. A paciente preenche critérios para depressão e você decide tratar a depressão e dar um retorno em 4 semanas, enquanto pesquisa qual é a melhor conduta: tratar ou não tratar a paciente em relação ao hipotireoidismo subclínico definido por TSH elevado com T_4 livre normal sem sintomas específicos de hipotireoidismo?

Você entra no MEDLINE com as palavras *treatment, subclinical hypothyroidism* (tratamento, hipotireoidismo e subclínico). Aparecem 1.305 artigos, o que é demais para você examinar (Figura 7.1). Você decide restringir a pesquisa acrescentando mais duas palavras *clinical trial* (ensaio clínico). Aparecem dois artigos em destaque que não são exatamente o que você precisa e mais 159 artigos relacionados com a pesquisa solicitada, em sua maioria abordando o efeito do tratamento do hipotireoidismo subclínico sob o perfil lipídico e risco cardiovascular (Figura 7.2). Você decide então acrescentar a palavra *depression* (depressão) à pesquisa; desta vez 10 artigos aparecem, sendo um deles de maior relevância (van Harten *et al.*) e, possivelmente relacionado com o caso de sua paciente aparece (Figura 7.3).

Tabela 7.4 Problemas mais frequentes ao consultar o MEDLINE e possíveis soluções e justificativas.

Problemas	Possíveis soluções
1. Você está tentando encontrar um artigo conhecido (você sabe o título)	Use para selecionar os artigos/palavras do título ou o nome do autor ou a revista em que foram publicados
2. Você deseja responder a uma pergunta específica	Faça como no exemplo anterior; comece com uma seleção ampla e vá restringindo até chegar a um número menor de artigos Depois verifique os resumos e veja o que realmente interessa
3. Você deseja conseguir informações gerais sobre um tópico definido. Exemplo: efeitos colaterais da utilização do carvedilol	Cruze o nome do fármaco, no caso carvedilol, e depois *side effects* (efeito colateral). Surgem 409 artigos. Você quer os efeitos colaterais em pacientes com insuficiência cardíaca. Acrescente *heart failure* (insuficiência cardíaca). Aparecem 232 artigos
4. Sua pesquisa trouxe artigosde pouca relevância	Você deve restringir mais a sua pesquisa usando palavras mais específicas. Acrescentando *clinical trial* (ensaio clínico), por exemplo, a pesquisa ficou resumida a 135 artigos
5. Você conseguiu poucos artigos	Dessa vez você pode ter restringido demais a pesquisa ou usado termos inadequados. Por exemplo, você quer pesquisar a associação entre diabetes e transtornos psiquiátricos Use os termos diabetes *psychiatric disorders*. Não veio nenhuma referência. Troque para *diabetes depression* (a maior parte da falta de aderência é nos pacientes deprimidos). Você encontrará 632 artigos
6. Você não sabe que palavras usar para começar a busca	Use um artigo sobre o tema que você já tenha lido como ponto de partida ou use um dicionário português-inglês

7. Você quer artigos em uma determinada subárea. Exemplo: nutrição no diabético. Você prefere uma revisão sobre o tema	Usando as palavras *diabetes* e *diet* aparecem 24.456 referências. Refine a pesquisa associando *review.* Aparecem 4.419 referências Restrinja ao tipo de alteração na dieta que você quer estudar, exemplo: *lipid* (gordura) Cai para 1.227. Restrinja a um tipo de gordura (HDL-*cholesterol*). Sobram 160 artigos. Não esqueça que ao restringir demais você pode estar perdendo algum artigo importante
8. Você não conseguiu nadano MEDLINE	Quem faz a indexação dos artigos no MEDLINE são bibliotecárias. As palavras-chave pelas quais o artigo é classificado são escolhidas pelos autores ou editores. Isso pode dificultar muito a sua pesquisa

Adaptada de Greenhalg T. *How to read a paper – the MEDLINE database*.[37]

Clicando em cima do título do artigo (van Harten *et al.*) aparece o resumo, pelo qual se obtém uma breve descrição do estudo.[39] Trata-se de uma revisão não sistemática de três ensaios clínicos que visam investigar a eficácia do tratamento de depressão com hormônio tireoidiano em população portadora de hipotireoidismo subclínico. Em todos os estudos selecionados, o hipotireoidismo subclínico foi tratado com levotiroxina, e nenhum efeito benéfico em relação à depressão foi observado. Além do artigo selecionado, você encontra uma revisão sistemática realizada por Villar *et al.*[40] em *related articles*, que incluiu como fonte de pesquisa de artigos relevantes e com boa metodologia científica, a qual foi elaborada com o auxílio do MEDLINE, da Cochrane Library, LILACS e EMBASE. Dos 12 estudos clínicos incluídos nessa revisão, sete estudos, que investigaram melhoram dos sintomas, humor e qualidade de vida em pacientesque usaram levotiroxina em relação ao placebo, não mostraram melhora estatisticamente significativa do quadro. Apenas evidência insuficiente foi sugerida para pacientes com dislipidemia e função ventricular esquerda.[40] No retorno, sua paciente diz ter melhorado muito dos sintomas após o tratamento com antidepressivo. Como os níveis séricos de colesterol da paciente são normais e ela melhorou do cansaço, você decide observar e não tratar a paciente, já que as evidências de melhora do quadro clínico com o tratamento são insuficientes e não mostram benefícios.[39,40]

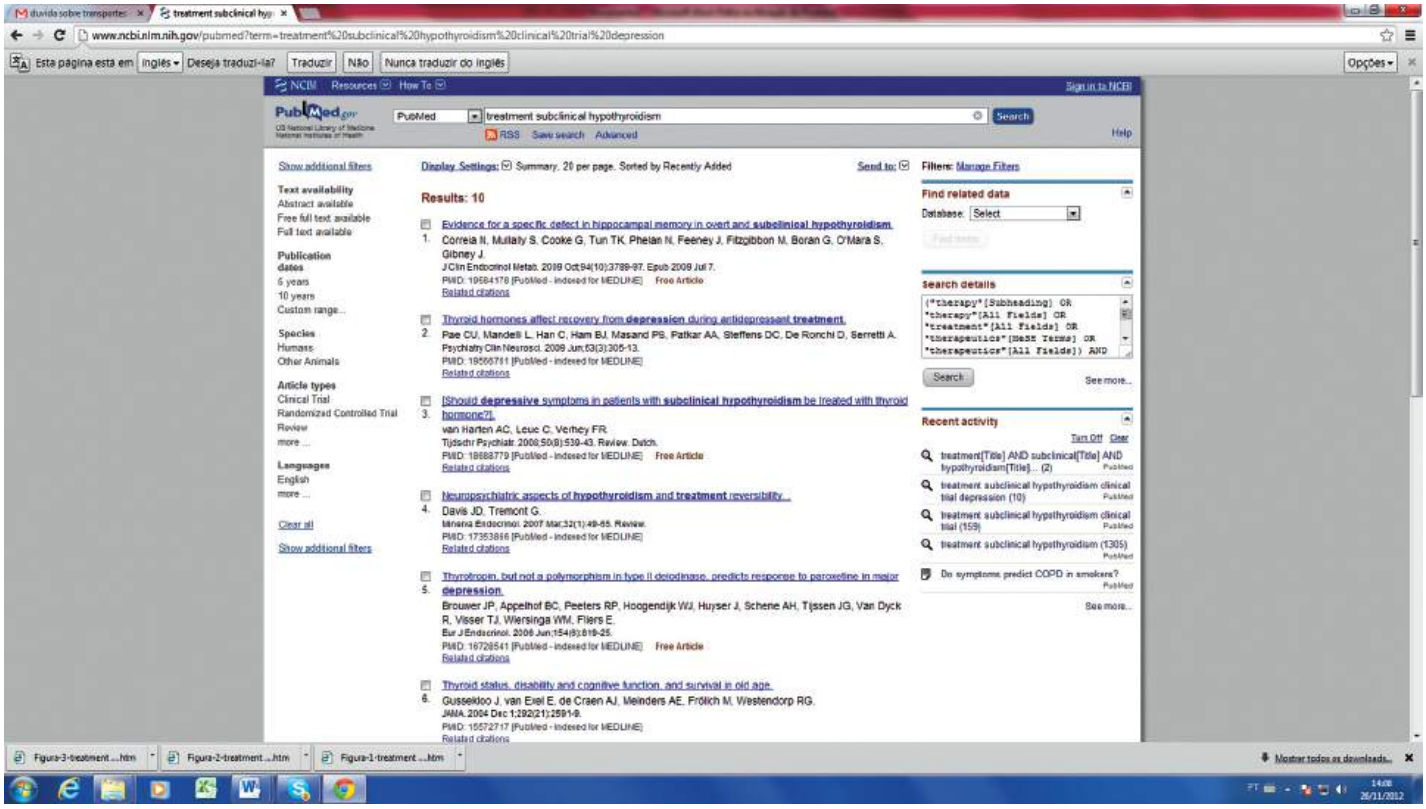

Figura 7.1 Artigos resultantes da pesquisa no MEDLINE com as palavras *treatment*, *subclinical* e *hypothyroidism*.

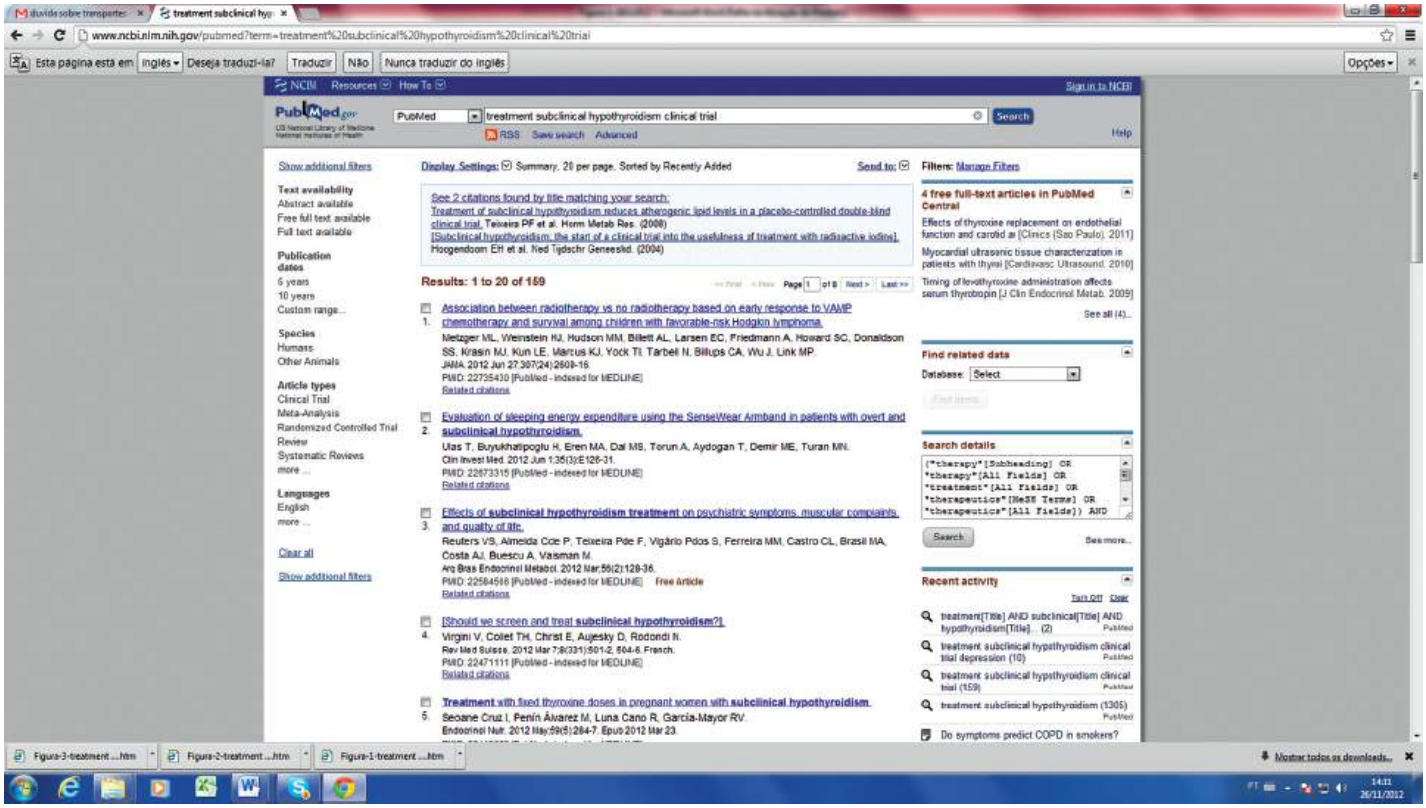

Figura 7.2 Resultados de uma pesquisa mais restrita, acrescentado-se as palavras *clinical trial*.

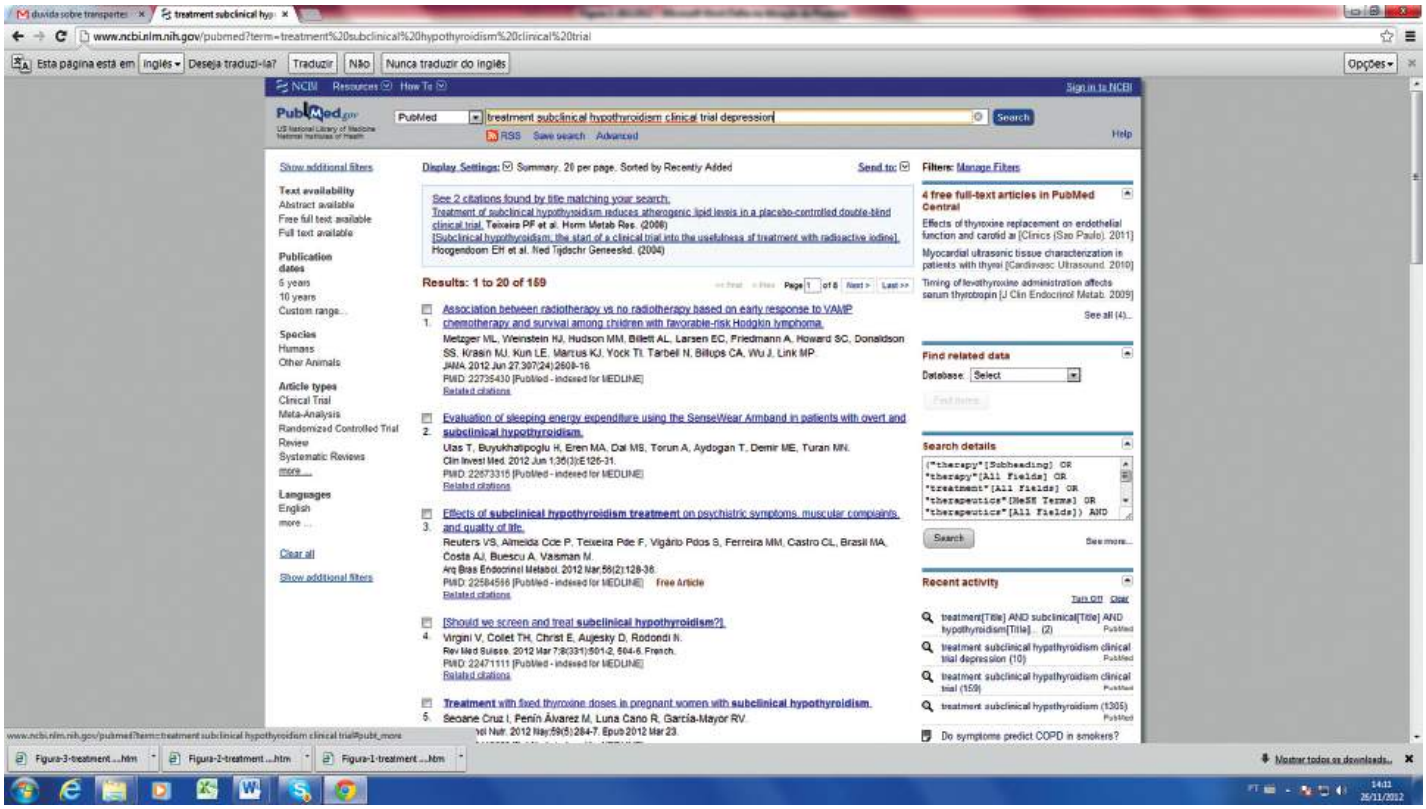

Figura 7.3 Resultado de pesquisa ainda mais restrita, com a palavra *depression*.

Outros bancos de dados

Existem outros bancos de dados disponíveis além do MEDLINE listados no Tabela 7.5. Todos podem ser acessados pela *internet* por meio de *sites* específicos; alguns oferecem livre acesso ao conteúdo de resumos, revisões sistemáticas e artigos originais.

A biblioteca da Cochrane é uma coleção de banco de dados de alta qualidade, com informações de evidência

suficientes para orientar decisões em saúde. Além de formular revisões sistemáticas de alto nível de evidência, a Cochrane disponibiliza outras fontes confiáveis de revisões sistemáticas, análises econômicas e ensaios clínicosoriginais. As informações da Cochrane podem ser acessadas por meio da aquisição de registro *on-line* ou por CD, mas em alguns países da América Latina seu acesso é livre. No Brasil, a Cochrane pode ser acessada via BIREME.

Tabela 7.5 Bancos de dados disponíveis para pesquisa *on-line.*

Nome	*Site*
Cochrane Library	http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php
Centre for Evidence Based Medicine	http://www.cem.net/
TRIP database	http://www.tripdatabase.com/index.html
US Preventive Services Task Force	http://www.ahrq.gov
OVID	http://www.ovid.com/site/index.jsp
UptoDate	http://www.uptodate.com
Scielo	http://www.scielo.org/php/index.php
AIDSLINE	http://www.aegis.com/aidsline
OMIM®/Genome Project	http://www.nci.nlm.nih.gov/pubmed
National Cancer Institute	http://cis.nci.nih.gov
HapMap	http://www.hapmap.org

Outra fonte eletrônica de livre acesso é o Centre for Evidence Based Medicine. Este *site* foi criado em 1995 em Oxford, sendo posteriormente incorporado por vários países. Por meio do *site* podem ser acessadas informações de EBM, incluindo revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Além de dar auxílio a profissionais na área de saúde, este centro promove cursos de educação continuada e de curta duração em EBM. Várias outras fontes de EBM também podem ser acessadas por meio do Centre for Evidence Based Medicine, por exemplo, o TRIP *database*.

O UpToDate trata-se de outra fonte de informação em saúde com base em evidência, na qual há necessidade de registro *on-line* para se obter acesso irrestrito ao seu amplo banco de dados.

O OVID é uma fonte eletrônica de dados bastante completa, criado no final da década de 1980, e atualmente é um dos mais conhecidos na área de pesquisa clínica. O OVID dispõe de uma lista catalogada com mais de 200 bancos de dados especializados, mais de 500 livros e em torno de 1.200 revistas. O acesso a este *site* também requer registro *on-line*.

Uma fonte excelente de dados brasileiros e da América Latina com acesso gratuito a todo o conteúdo, que inclui revistas de maior destaque e teses, é a base *Scielo.*

Outras fontes específicas de informações na área de genética (HapMap, o OMIM® – Online Mendelian Inheritance in Man e o Genome Project), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*) e vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) (AIDSLINE) e câncer (National Cancer Institute), medicina preventiva e rastreamento (US Preventive Services Task Force) podem ser acessadas livremente por meio de seus respectivos *sites* (ver Tabela 7.5).

Outras fontes

É possível obter acesso livre ao conteúdo de *guidelines* (consensos ou diretrizes) por intermédio de alguns sites, como o da American Academy of Neurology (http://www.aan.com), da American Heart Association (www.americanheart.org), do American College of Physicians (www.acponline.org) e da US Preventive Services Task Force (http://www.ahrq.gov). Algumas revistas também disponibilizam seu conteúdo total ou parcialmente *on-line*. O *British Medical Journal* é totalmente aberto (*site* http://www.bmj.com). O *The New England Journal of*

Medicine libera livremente via *internet* artigos publicados há mais de 6 meses (http://www.nejm.org), e alguns artigos estão também disponíveis na íntegra nos *sites The Lancet* (http://thelancet.com) e *The Journal of American Medical Association* (JAMA) (http://jama.ama-assn.org).

Outras fontes atualmente existentes são revistas que selecionam várias outras revistas em busca de artigos relevantes, fazendo uma seleção dos mais interessantes e de maior interesse para o público geral. O *ACP Journal Club*, uma publicação do American College of Physicians, seleciona e comenta artigos sobre diagnóstico, prognóstico, terapêutica, etiologia, qualidade dos serviços, análise de decisão, fármaco-economia e temas de grande relevância para o profissional da área da saúde dentre revistas de alto impacto (muito lidas). O ACP também é responsável pela publicação do *Annals of Internal Medicine*; *ACP Internist*; *ACP Hospitalist*, além de muitas outras revistas e livros na área de saúde e educação. Uma outra revista, a *Evidence-Based Medicine* tem estrutura semelhante, e ainda abrange temas sobre cirurgia, obstetrícia, pediatria e psiquiatria, sendo editada pelo *British Medical Journal Publication Group* em conjunto com a McMaster University (Canadá) e o Centre for Evidence-Based Medicine na University of Oxford no Reino Unido.

Para quem prefere se manter fiel aos livros, é interessante escolher aqueles com atualização no mínimo anual. São opções disponíveis o *Clinical evidence* publicado pelo grupo do *British Medical Journal* (http://www.clinicalevidence.bmj.com), o livro do American College of Physicians (http://www.acponline.org) e a versão via *internet* da obra *Harrison's principles of medicine*.

A prática da EBM é um dos meios de mantermo-nos atualizados com exponencial crescimento da literatura médica, exercitando nossas habilidades em responder questões de uma maneira crítica, à luz da melhor evidência científica integrada à nossa experiência clínica para o cuidado com o paciente.

Escolha certa

Uma nova vertente da EBM é o *choose wisely* traduzido para o português como escolha certa. Proposto pela ABIM Foundation (Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care) tem por objetivo auxiliar os médicos a serem melhores administradores dos recursos finitos na área da saúde. É importante lembrar que os recursos na área da saúde são finitos e estão presos aos orçamentos governamentais. O programa foi concebido e dirigido pela National Physicians' Alliance que selecionou, para nove especialidades, os cinco testes mais pedidos e utilizados na área que se beneficiariam de uma discussão em relação ao seu uso. Como resultados surgiu o documento *Five things physicians and patients should question* (Cinco pontos que médicos e pacientes deveriam discutir, em português). Com o sucesso do documento, outras especialidades se uniram a essa iniciativa. A participação do profissional da área de saúde nessa iniciativa é fundamental, já que os custos são finitos e os gastos tendem a aumentar com o envelhecimento da população mundial. Logo, somente, estratégias custo-efetivas e que estejam de acordo com os princípios da EBM devem ser utilizadas rotineiramente na prática da clínica.[42]

Capítulo 8

Bancos de Tecidos

Cesar Isaac e André Oliveira Paggiaro

São definidos como bancos de tecidos os estabelecimentos de saúde que dispõem de instalações físicas, equipamentos, recursos humanos e técnicas adequadas para identificação e triagem de doadores de órgãos, captação, processamento, armazenamento e distribuição de tecidos e seus derivados, de doadores vivos ou falecidos, para fins terapêuticos e de pesquisa. Esses bancos devem, obrigatoriamente, estar vinculados a uma instituição hospitalar ou hemocentro, registrados no Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES.

Para que seja autorizado a funcionar, o banco deve comprovar que está aberto e em funcionamento para atendimento da demanda durante 24 h por dia, 7 dias por semana e assegurar o controle e a garantia de qualidade dos procedimentos realizados por meio da validação dos processos, equipamentos, reagentes e correlatos, além da capacitação de seus profissionais.

Segundo a portaria 2.600,[1] os bancos de tecidos serão classificados nas seguintes modalidades: banco de tecidos oculares, banco de tecidos cardiovasculares, banco de tecidos musculoesqueléticos, banco de sangue de cordão umbilical e placentário e banco de pele.

A mesma portaria cria também os chamados bancos multitecidos, que podem compartilhar suas instalações para o processamento de mais de um tipo de tecido, salvaguardadas as necessidades específicas para o processamento de cada tipo de tecido, desde que tal prática não comprometa a sua qualidade final. Porém, esse banco poderá processar, em cada etapa, apenas um tipo de tecido de um único doador.

Aspectos éticos envolvendo bancos de tecidos e células

Embora existam várias publicações sobre ética na doação e transplante de órgãos, tecidos e células, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem buscado estabelecer normas claras sobre essas práticas.

Em 2010, durante a 63ª Assembleia Mundial de Saúde, a Resolução WHA63.22[2] foi aprovada, modernizando práticas e atitudes relacionadas com a doação de órgãos, tecidos e transplante de células, assim a OMS pretendeu criar uma estrutura ordenada e aceitável para aquisição e transplante de células humanas, tecidos e órgãos para fins terapêuticos. Os princípios de regulamentação dos transplantes de órgãos e tecidos permanecem os mesmos, desde o primeiro projeto sobre bioética (WHA40.13[3] de 1987). Contudo, a Resolução WHA44.25[4] de 1991 propôs a adição de novos tópicos, pois, hoje, existe uma quantidade crescente tanto de doações pós-óbito quanto de doadores vivos.

Tal como acontece com todas as resoluções, cada país membro da OMS adéqua seus próprios meios de implantá-las para melhorar e proteger a saúde dos seus cidadãos. No Brasil, o transplante de órgãos e tecidos humanos foi regulamentado em fevereiro de 1997 pela Lei nº 9434,[5] instituindo critérios para a retirada de órgãos e tecidos de doadores *in vivo* ou *post mortem*.

A lei estabelece que a retirada de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano *post mortem* deverá ser precedida do diagnóstico de morte encefálica, realizado por dois médicos não participantes da equipe de remoção e transplante, baseado em critérios clínicos e tecnológicos predefinidos.

Em 1997, o Decreto nº 2.268[6] estabelece que o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) gerencie, em nível nacional, a captação e distribuição de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para finalidades terapêuticas (exceto sangue, esperma e óvulos). Tanto a captação como os transplantes de órgãos e tecidos só podem ser realizados por equipes e instituições médico-hospitalares especializadas e cadastradas nas Secretarias de Saúde estaduais e no SNT.

Inicialmente, a doação de órgãos e tecidos era presumida para qualquer indivíduo, porém com a Lei nº 10.211 de 2001[7] realiza-se o consentimento informado, com consulta familiar para autorização da doação.

Desde 2000, existem no Brasil portarias ministeriais estabelecendo critérios para o credenciamento de bancos de olhos,[8] de sangue de cordão umbilical e placentário,[9] de valvas cardíacas[10] e de músculo esquelético.[11]

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com base no inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos parágrafos 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado no Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 2006, republicada no DOU (*Diário Oficial da União*) de 21 de agosto de 2006, dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento de bancos de tecidos musculoesqueléticos e de bancos de pele de origem humana em nosso país, na RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 220, de 27 de dezembro de 2006.[12] Quanto aos Centros de Tecnologia Celular (CTC), que fornecem células humanas e seus derivados para pesquisa clínica e terapia, a ANVISA publicou a RDC nº 9,[13] no DOU de 14 de março de 2011, que dispõe sobre o funcionamento dos CTC para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. Atualmente, a Portaria nº 2.600 regula todos os bancos de todos os tecidos.[1]

Graças aos constantes avanços na área de transplantes, pesquisas sobre novas utilizações de células e tecidos, terapias medicamentosas avançadas e outras terapias, como engenharia genética ou de tecidos, novas considerações éticas geralmente são necessárias.

Conceitos fundamentais para a estruturação de banco de tecidos

Estrutura administrativa

O banco deve ter funcionários administrativos e operacionais próprios, incluindo o diretor médico e pessoal técnico.

É da competência do diretor médico liberar os tecidos processados após certificar-se de sua qualidade, controlar a documentação e se responsabilizar pelo treinamento de pessoal. Há possibilidade de o diretor médico ser assessorado por um diretor técnico, que fica encarregado da produção dos tecidos, e por outros profissionais de áreas complementares, como microbiologistas e patologistas.

O pessoal técnico do banco é composto por indivíduos com formação na área da saúde, que sejam treinados, e constantemente atualizados, para participar de modo eficaz em cada etapa do processamento dos tecidos. Normalmente existem protocolos de trabalho para que seja assegurada a documentação e qualidade final dos produtos.

Princípios de boas práticas de manufatura

Os princípios de boas práticas de manufatura (GMP, do inglês *good manufacturing practice*) são um exemplo de sistema de qualidade utilizado para controle de qualidade dentro de uma organização. Outros sistemas utilizados internacionalmente incluem a família ISO 9000 (International Standard Organization).

Manufatura, neste caso, refere-se a serviços que apoiam a cadeia de fornecimento do material de origem; no caso dos bancos de tecidos, o doador de órgão e tecidos. Assim, todos os aspectos da seleção de doadores e revisão clínica devem seguir as normas dos GMP e, portanto, também precisam operar sob a estrutura de qualidade.

O cumprimento dos GMP só pode ser assegurado se a documentação precisa de todas as etapas de produção for preparada de forma diligente e cuidadosa. Estes documentos devem refletir a realidade e só podem variar dentro dos padrões gerais do trabalho realizado, estabelecidos no *Manual de Qualidade* (registros de processamento, registros de manutenção etc.)

Gestão da qualidade

A primeira tarefa do gestor e equipe envolvidos em bancos de tecidos será definir qualidade. Há várias interpretações de qualidade na produção: “aptidão para o uso”, “capacidade de um produto satisfazer necessidades explícitas ou implícitas” ou “conformidade com os requisitos”.

Qualidade, muitas vezes, é confundida com "valor" ou "especificação". Por exemplo, uma Ferrari pode ser considerada um carro de melhor "qualidade" do que um Ford, quando, na realidade, ambos os fabricantes produzem carros de qualidade utilizando um sistema de qualidade. Pagar um preço mais elevado não garante melhor "qualidade" (às vezes, muito pelo contrário); como o preço reflete especificações diferentes, *status*, popularidade etc., um fornecedor pode cobrar mais que o outro por produtos semelhantes, porém com diferentes valores agregados.

Portanto, qualidade na produção, em última análise, reflete expectativas da comunidade (ética nos processos de doação, segurança ligada à seleção de doadores) e os clientes (eficácia na utilização de um tecido doado em determinada cirurgia). Essas expectativas levam à definição de requisitos, que mudarão de acordo com novas expectativas e novas tecnologias introduzidas nos mais diversos processos. Portanto, "qualidade" e "garantia de qualidade" devem ser entendidas como processos dinâmicos que evoluem constantemente, sendo monitorados ativamente e atualizados para refletir as práticas em curso. Assim, a qualidade tem de ser gerida ativamente.

Quando o conceito de qualidade é aplicado a bancos de tecidos, *segurança elevada* e *desempenho* (*eficácia*) do material doado deve fazer parte do padrão-ouro estabelecido.

Desempenho ou eficácia é meta, compreensivelmente, desejada, pois os produtos ou tecidos armazenados nos bancos vão substituir tecidos previamente danificados. Para tanto, esse material tem de ser compatível, permitindo sua integração, ou induzir à formação de novos tecidos.

A segurança de tecidos transplantados é uma fonte crescente de preocupação, pois há vários episódios de infecções transmitidas por transplantes documentados na literatura. As preocupações quanto à segurança do material transplantado estão se tornando cada vez maiores com o aumento do movimento internacional de tecidos (produzidos com diferentes padrões e critérios) e com o fato de um único doador poder transmitir doenças a centenas de receptores.

O objetivo final é alcançar níveis excelentes de segurança e desempenho. Porém, na maioria das vezes, os processos que aumentam a segurança ou reduzem geralmente a eficácia ou significativamente a disponibilidade.

Sistema de qualidade

Um sistema de qualidade pode ser visto como a coleção de controles que garantam o seguimento das diretrizes estabelecidas, de modo a alcançar a qualidade. O gerente da qualidade (independentemente dos procedimentos realizados no banco de tecidos), com autoridade suficiente para impedir a distribuição do tecido, se necessário, é responsável pela implementação do sistema de qualidade.

Componentes do sistema de qualidade

Os componentes do sistema de qualidade foram definidos de modo a incluir todos os assuntos relevantes que tenham impacto na qualidade final desejada (segurança e eficácia), segundo as Diretrizes da União Europeia – Diretiva 2004/23EC, sendo eles:

- Diretrizes (*Manual de qualidade*): descritor geral da intenção, governança e organização, padrões de qualidade e processos globais assumidos
- Operação padrão: *Manual de procedimentos* (*Manual de procedimentos de operação padrão*, POP) – a coleção dos processos realizados
- Relatórios e formulários: documentos em que os processos são registrados
- Registros de doadores e processamento: coleta de dados globais que podem impactar a qualidade
- Informação do destino final dos tecidos: garantia de rastreabilidade
- Treinamento e *Manual de referência* (podem ser incluídos no *Manual de qualidade*): coleção de treinamento e retreinamento, cronograma para garantir empenho do pessoal em qualidade.

Diretrizes do manual de qualidade

Os princípios de sistemas de qualidade, semelhantes aos utilizados nas indústrias, podem ser aplicados quando se busca a principal meta dos bancos de tecidos: produção e distribuição de tecidos para transplantes seguros e de alta qualidade clínica. Para tanto, o trabalho deve obedecer a padrões aceitos nacional e internacionalmente.

A proposta de trabalho dentro de um sistema de qualidade é dar início a um sistema de produção dentro do qual os responsáveis pela qualidade têm conhecimento exato de todo o trajeto percorrido por cada fragmento de tecido, desde a triagem do doador até seu transplante. Cada ato realizado deverá ser registrado em documentos que deverão permanecer acessíveis na forma de prontuário para cada doador.

Com base nesta proposta, deve ocorrer a elaboração de um *Manual de qualidade* que descreva as linhas gerais e filosofia de trabalho do banco, organização, procedimentos internos e controle de qualidade.

O *Manual de qualidade* deve ser reconhecido como o documento de liderança no banco de tecidos por todos os seus funcionários, que devem familiarizar-se com esse documento. A cada alteração realizada nesse documento todas as cópias anteriores devem ser substituídas, de modo que não haja diversidade de informações nos diferentes setores do banco.

Como um descritor geral da intenção de governança e organização, padrões de qualidade e processos globais assumidos, o *Manual de qualidade* deve abordar, no mínimo, os seguintes tópicos:

- Políticas de qualidade: como a qualidade é desenvolvida, assegurada e controlada
- Edição e controle do manual de qualidade: responsabilidade por revisões, atualizações, inclusões
- Organização: descreve funções operacionais organizacionais e responsabilidades de cada componente da equipe
- Sistema de qualidade: descreve a segurança da qualidade e documentação
- Contrato de auditoria: deve-se descrever frequência das auditorias e responsabilidades das mesmas que podem ser divididas em auditoria interna e/ou externa
- Controle de documentação: descreve os sistemas para assegurar práticas reais, revisões e controle de mudanças em documentos
- Critérios de seleção de doadores: contém os descritores dos critérios de inclusão ou exclusão de potenciais doadores de órgãos e tecidos
- Processamento de controles: inclui políticas de limpeza, manutenção de equipamentos, especificações de materiais, testes e validação de processos
- Políticas de não conformidade e ações corretivas: definição, descarte e políticas de *recall* de tecido, avaliação e medidas de correção
- Manuseio, armazenamento, embalagem e distribuição de produtos: inclui pessoal traje de segurança, o regime de armazenamento de tecidos em quarentena e liberados, normas de qualidade em materiais de embalagem e mecanismos de transporte validados
- Identificação e rastreabilidade do produto: inclui conteúdo da etiqueta e os meios para rastrear e recuperar o tecido distribuído
- Treinamento: descreve os requisitos de formação geral e específica para cada membro da equipe
- *Recall*: descreve procedimentos de recordação de todo o processo.

Verificações de conformidade

As autoridades reguladoras nacionais têm a obrigação de realizar inspeções dos estabelecimentos sob sua jurisdição. Muitos têm priorizado programas de inspeção pela avaliação de risco do tipo de tecidos ou células humanas, complexidade das operações de cada estabelecimento, e sua conformidade com as medidas existentes.

Um “programa de inspeção de dois níveis”, típico para a gestão desses estabelecimentos, propõe uma avaliação da documentação com uma autodeclaração de conformidade e, mais tradicionalmente, inspeção no local e sistemas do estabelecimento avaliado. O principal papel do inspetor é verificar a conformidade com os regulamentos, de modo que o órgão regulador possa decidir sobre a autorização de funcionamento. Devem existir inspeções subsequentes para garantir a continuidade do programa. Outros tipos de controle, como o sistema orientado para tecidos ou células específicos, controle por parte de terceiros ou controle de processos podem ser realizados, dependendo das circunstâncias.

Infraestrutura

O banco deve estar localizado dentro de uma instituição de saúde. Em sua infraestrutura deverá conter: área administrativa, área de armazenamento de tecidos não liberados, área de armazenamento de tecidos liberados para

uso, almoxarifado, laboratório, local para preparo de materiais, vestiário de barreira, expurgo, depósito de lixo e incinerador.

Alguns desses espaços podem ser compartilhados com outros serviços dentro da unidade de saúde (p. ex., laboratório, depósito de lixo), o que permite reduzir a área de espaço privativo para o banco.

Todas as salas devem possuir acabamentos em pisos, paredes e tetos sem reentrâncias que possibilitem a completa limpeza. Quanto ao condicionamento do ar nas salas, estas devem ter umidade inferior a 70% para evitar a proliferação de fungos.

De acordo com a RDC/ANVISA nº 220,[12] a infraestrutura física deve contar, no mínimo, com:

- Sala administrativa e de recepção de tecidos: destinada aos trabalhos de secretaria, arquivamento de documentos, recepção, registro e armazenamento temporário dos tecidos quando do seu recebimento no banco. Esta sala deve dispor de refrigerador e/ou congelador, bancada e um lavatório para a lavagem das mãos. Esta sala deve dispor também, conforme legislação vigente, de equipamento de informática, de comunicação e transmissão de dados que deem apoio ao gerenciamento de informações pela Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT) e pela Coordenação Nacional dos Centros Doadores de Órgãos (CNCDO)
- Vestiário de barreira: deve ter um lavatório e servir de barreira às salas de processamento, de forma a assegurar o acesso dos profissionais portando roupas de uso exclusivo
- Antecâmara: caracteriza-se por área contígua à sala de processamento (classe 10.000), que garanta o acesso exclusivo de pessoas a esta, contendo lavabo cirúrgico (Figura 8.1)
- Sala de processamento de tecidos: destinada ao processamento dos tecidos, construída de acordo com os padrões de acabamento exigidos para áreas críticas, com sistema de classificação mínima ISO classe 7, segundo orientações da NBR/ISO 14644-4 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), que são os mesmos requisitos de salas cirúrgicas, com ar condicionado e classificado (número de partículas em suspensão – máximo 10.000 ou classe C). A manipulação dos tecidos necessita ser realizada dentro de área com classificação classe A (0 a 100 partículas), situação esta que pode ser causada pelo trabalho com filtros adicionais ou em capela de fluxo laminar colocada no interior da sala de processamento. Idealmente existirá pressão de ar ambiente decrescente respeitando a ordem – sala de processamento maior do que antecâmara, maior do que sala de armazenamento ou outras, impedindo o fluxo de contaminantes destas para a primeira. Devem ser instaladas caixas de passagem (*pass-through*) comunicando os diversos ambientes produzindo fluxos independentes para materiais e operadores. Deverá existir um sistema de suporte para panes elétricas. O controle da limpeza deverá ser rigoroso com controle microbiológico. Obs.: quando houver proposta de liofilizar o tecido, o liofilizador deve estar localizado no próprio banco em ambiente classificado no mínimo ISO classe 7, de acordo com norma NBR/ISO 14644-4 da ABNT

Figura 8.1 Área que antecede as salas de procedimento (antecâmara) onde se pode observar, à direita, as portas para entrada do pessoal e os *pass-throughs*, por onde é transferido o material necessário para o processamento de tecidos.

- Sala de armazenamento dos tecidos: destinada ao armazenamento de tecidos não liberados (aguardando processamento, ou pós-processamento, mas não liberados para uso) e tecidos liberados para uso. Deve ser provida de equipamentos de refrigeração e ultracongelamento acionados por energia elétrica ou com o uso de nitrogênio, com temperatura igual ou inferior a 135°C negativos. A área de armazenamento deve contar com controle de temperatura ambiental. Caso o armazenamento dos tecidos seja efetuado em tanques de nitrogênio líquido, ou haja um sistema de segurança com nitrogênio líquido, a área de armazenamento deve dispor de visualização externa do seu interior; sistema de climatização que mantenha a pressão negativa em relação aos ambientes adjacentes e sistema exclusivo de exaustão mecânica externa para diluição dos traços residuais de nitrogênio que mantenha uma vazão mínima de ar total de $75(m^3/h)/m^2$. Este sistema deve prover a exaustão forçada de todo o ar da sala, com descarga para o exterior. As grelhas de exaustão devem ser instaladas próximo ao piso. O ar de reposição deve ser proveniente dos ambientes vizinhos ou suprido por insuflação de ar exterior, com filtragem mínima com filtro classe G e sensor para monitoramento da concentração de oxigênio no ambiente.

Caso o banco utilize equipamento de congelamento gradual com o emprego de nitrogênio líquido, o ambiente onde este equipamento está localizado deve ter visualização externa de seu interior, sensor para monitoramento da concentração de oxigênio e sistemas de exaustão e circulação de ar adequados.

Equipes especializadas em transplantes

De acordo com a Portaria 2.600,[1] que aprova o regulamento técnico do SNT, a realização de transplante de órgãos, tecidos ou partes do corpo humano só poderá ser realizada por estabelecimento de saúde, público ou privado, e por equipes especializadas de retirada e transplante previamente autorizados pela Coordenação Geral do SNT. Esta exigência é aplicável a todos os estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, e às equipes especializadas independentemente de terem, ou não, seus serviços contratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O estabelecimento de saúde responsável pela realização de transplantes ou enxertos de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano deverá atender às normas vigentes da vigilância sanitária.

A composição de cada equipe de transplante, segundo cada especificidade, está indicada na Tabela 8.1.

Doadores de órgãos e tecidos

Diferentes tipos de doadores requerem diferentes tipos de testes. No caso de um doador vivo, por exemplo, existe a possibilidade da confirmação posterior (180 dias) dos testes realizados no momento da coleta do material doado.

Levando-se em conta a disponibilidade de novos testes, tais como testes de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) e testes de quantidade de reação de cadeia de polimerase (qPCR, do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*) que diminuem enormemente o período de janela imunológica, a maioria dos bancos de tecidos e órgãos pode aumentar o grau garantia da viabilidade do doador e do(s) tecido(s) doado(s).

No caso de doadores neonatais, a mãe também deverá ser testada e sua história médica, social e pessoal criteriosamente avaliada, como parte do controle da qualidade dos tecidos obtidos.

Para garantir todo o processo de doação de tecido é importante o controle de qualidade sobre transmissão de doenças pelo material doado. Normalmente, o transplante de tecidos não é uma cirurgia de urgência, por isso o risco de transmissão de doenças não é aceito, uma vez que, a partir de um doador, diversos tecidos estarão disponíveis e diversos destinatários transplantados.

Bancos de pele

A pele é o órgão maior e mais visível órgão do corpo humano. Ela representa uma interface muito original entre o organismo e seu ambiente com muitas funções, sendo as mais importantes: função de barreira, participação na termorregulação do corpo humano, funções sensorial, excretora, imunitária, de proteção contra radiação ionizante e metabólica com conversão de vitamina D.

Em situações que causem grande dano ou profunda perda de pele haverá necessidade de substituí-la por outra. Até agora, a melhor forma de se alcançar esse objetivo é utilizando autoenxertos de pele. Entretanto, isto requer a coleta da pele do próprio paciente, a partir de áreas de doadoras saudáveis, desse modo causando feridas, mais superficiais, adicionais àquele paciente. Em lesões muito extensas, tais como grandes queimaduras, a disponibilidade de áreas doadoras é mais limitada, portanto, a substituição da pele por materiais heterólogos pode ser uma solução, mesmo que temporária.

Os substitutos de pele mais valiosos são de origem biológica – aloenxertos de pele e/ou xenoenxertos. Aloenxertos de pele humana são adquiridos principalmente a partir de doador cadáver. O processamento, armazenamento e distribuição de enxertos de pele são realizados por bancos de pele. Os usuários finais de enxertos de pele de banco (médicos) devem estar conscientes e treinados para o uso adequado de determinados tipos de enxertos de pele.

Triagem de doadores de pele

Em geral, a maior parte dos doadores de pele são cadáveres pela maior disponibilidade de áreas doadoras de pele passível de retirada, reduzindo custos de produção do material.

Os critérios para recusa ou aceite de doador de pele são pautados em resultados dos exames sorológicos, idade, peso, antecedentes sociais e médicos, dados de prontuário da internação atual e exame físico do doador, conforme explicado a seguir.

- **Resultados de exames sorológicos.** Deverão ser negativos para hepatite B, hepatite C, Chagas, sífilis, vírus T linfotrópico humano (HTLV, do inglês, *human T lymphotropic virus*), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*). Casos com sorologia IgG (imunoglobulina G) positiva/IgM (imunoglobulina M) negativa para toxoplasmose ou citomegalovírus podem ser aceitos, ao contrário de doadores IgM-positivos, que são recusados pelo risco de transmissão elevado dessas doenças. Ressalta-se ainda a importância de verificar se amostras de sangue coletadas para os testes sorológicos não estão excessivamente hemodiluídas com consequentes resultados falso-negativos pela diluição dos anticorpos ou proteínas virais.

Tabela 8.1 Composição da equipe médica necessária para a realização de transplantes de diferentes órgãos e tecidos.

Órgãos e tecidos	Profissionais por especialidade
Órgãos sólidos	
Rim	Dois nefrologistas, com residência ou título de especialista, com experiência mínima de 6 meses comprovada em serviço de transplante renal Dois urologistas, ou um urologista e um cirurgião geral com residência ou título de especialista, com treinamento formal de duração mínima de 6 meses em serviço de transplante renal em hospital de ensino ou de excelência
Pâncreas	Um nefrologista, com residência ou título de especialista, com experiência comprovada de 6 meses em serviço de transplante renal em hospital de ensino ou de excelência Um urologista, com residência ou título de especialista, com treinamento formal de duração mínima de 6 meses em serviço de transplante renal em hospital de ensino ou de excelência Um cirurgião geral com residência ou título de especialista com treinamento formal de duração mínima de 12 meses em serviço de transplante de pâncreas em hospital de ensino ou de excelência Um endocrinologista, com residência ou título de especialista

	Um anestesista com residência ou título de especialista com treinamento de 3 meses em transplante de órgãos abdominais
Fígado	Um médico clínico com residência ou título de especialista, sendo um deles gastroenterologista com treinamento formal com duração mínima de 6 meses em serviço de hepatologia e transplante de fígado em hospital de ensino ou de excelência Dois cirurgiões com residência ou título de especialista com treinamento formal com duração mínima de 1 ano em serviço especializado em transplante de fígado em hospital de ensino ou de excelência Dois médicos anestesistas com residência ou título de especialista com experiência de no mínimo 3 meses em transplantes de órgãos abdominais
Pulmão	Um médico pneumologista com residência ou título de especialista com treinamento formal, com duração mínima de 3 meses, em serviço especializado em transplante de pulmão em hospital de ensino ou de excelência Um cirurgião torácico, com residência ou título de especialista com treinamento formal, com duração mínima de 12 meses, em cirurgia brônquica e traqueal, realizado em serviço especializado em transplante de um pulmão em hospital de ensino ou de excelência Um cirurgião cardiovascular com residência ou título de especialista Dois anestesistas, com residência ou título de especialista com treinamento formal, com duração mínima de 3 meses, em serviço especializado em transplante de pulmão Um médico intensivista, com residência ou título de especialista com treinamento de 3 meses em suporte inicial pós-operatório em transplante pulmonar em hospital de ensino ou de excelência
Coração	Um cardiologista com residência ou título de especialista com treinamento de 6 meses em transplante cardíaco em hospital de ensino ou de excelência Um cirurgião cardiovascular com residência ou título de especialista com treinamento formal, com duração mínima de 12 meses, em serviço especializado em transplante de coração Um cirurgião torácico com residência ou título de especialista Dois anestesistas com residência ou título de especialista, com experiência de 3 meses em cirurgia cardíaca
Tecidos e células	
Tecido ocular humano	Um médico oftalmologista, com residência ou título de especialista com treinamento formal, pelo período mínimo de 6 meses, nessa modalidade de transplante em hospital de ensino ou de excelência
Valvas cardíacas	Um cardiologista com residência ou título de especialista experiência de no mínimo 3 meses em transplante valvar em hospital de ensino ou de excelência Um cirurgião cardiovascular com residência ou título de especialista,

	com experiência de, no mínimo, 6 meses em transplante valvar em hospital de ensino ou de excelência
Pele	Um cirurgião plástico com residência ou título de especialista com experiência em enxertos de pele em hospital de ensino ou de excelência
Células-tronco hematopoéticas	Um médico com residência ou título de especialista em hematologia Um médico especialista em oncologia clínica ou oncologia pediátrica, com experiência comprovada de 6 meses na realização de transplantes autólogos ou alogênicos em hospital de ensino ou de excelência
Tecido osteocondrofascioligamentoso	Um médico ortopedista com residência ou título de especialista com experiência mínima em enxertia óssea

▸ **Idade e peso dos doadores.** Sugere-se a exclusão de doadores com menos de 15 anos e/ou abaixo de 50 kg de peso, pois terão superfície corporal reduzida e, portanto, áreas doadoras muito pequenas. Assim como indivíduos com mais de 60 anos ou com baixo peso porque o tecido cutâneo tende a ser atrófico e de qualidade ruim.

▸ **Antecedentes sociais.** questionar familiares e companheiros sobre comportamentos e convívio em grupos de risco a que possa se haver exposto o potencial doador à contaminação por doenças transmissíveis, principalmente virais: homossexualidade, uso de drogas ilícitas intravenosas, possível contato físico com portadores de doenças infectocontagiosas, hábitos sexuais promíscuos, confinamento em prisões. Tatuagens, maquiagem definitiva, colocação de adereços corporais (*piercing*) são aceitas, desde que tenham sido realizados pelo menos 12 meses antes da doação e não tenham sido retocados neste período.

▸ **Antecedentes médicos.** Procura-se traçar o perfil de saúde do doador por meio de entrevista com familiares, pesquisa no prontuário de internação, contato com médicos, análise do laudo de necropsias (quando realizadas), objetivando identificar fatores de exclusão: doenças autoimunes, doenças malignas, tratamento com hormônio de crescimento de origem humana, tratamento prolongado com corticosteroides, diálise crônica, transfusões de sangue ou de hemoderivados nos 12 meses precedentes à doação, história de doença neurológica, tratamento por acupuntura, tratamento de malária, transplante anterior de tecidos ou órgãos, cirurgias anteriores de causa desconhecida.

▸ **Dados do prontuário de internação.** A causa do acidente deve ser levada em consideração, originando questões quanto a patologias prévias, uso abusivo de drogas, e que tenham contribuído para a causa da internação atual. Ferimentos penetrantes não são contraindicação formal para a ablação de pele, mas infecções sistêmicas ou locais, de pele, aumentam consideravelmente o risco de contaminação do tecido e deverão ser consideradas no aceite ou recusa de doador.

▸ **Exame físico do doador.** Devem ser observadas e anotadas no prontuário do doador a presença de lesões cutâneas suspeitas, de tatuagens e adereços corporais, cicatrizes, abrasões, úlceras de decúbito, secreções vaginais e orais, marcas de injeções intravenosas anteriores, icterícia, hepatomegalia, linfadenopatia difusa, cicatrizes anteriores à doação. Este exame físico pode ser posteriormente enriquecido com dados obtidos em necropsia formal do doador.

▸ **Critérios de tempo.** A pele pode ser obtida no prazo de 12 h após o falecimento do indivíduo, se o cadáver não esteve sob refrigeração, e em não mais de 24 h *post mortem*, se o cadáver foi refrigerado nas primeiras 4 h após a morte.

Os critérios específicos de exclusão de doadores de pele são:

- Infecções cutâneas bacterianas, virais ou fúngicas generalizadas
- Dermatite, escoriações ou feridas localizadas nas áreas doadoras
- Queimaduras agudas ou ainda não cicatrizadas nas áreas doadoras
- Sinais de danos por irradiação da pele
- Presença de nevos, pintas ou lesões dermatológicas múltiplas
- Sinais de contato com produtos químicos tóxicos, conhecidos ou não, na pele

- Envenenamento sistêmico por produtos químicos tóxicos ou agentes que possam afetar a pele
- Pele danificada estruturalmente
- Doenças sistêmicas do colágeno ou doenças autoimunes que acometam a pele.

Captação dos tecidos

Ao se iniciar o processo de captação do tecido, cada doador deverá receber uma identificação, a qual deverá acompanhar o tecido até o momento final de distribuição. Esta numeração fará parte de um prontuário do doador, o qual deverá conter todos os dados relativos a história clínica, antecedentes pessoais e sociais, exame físico, sorologias e documentação comprovando liberação para doação fornecida pela Organização de Procura de Órgãos (OPO).

A retirada dos enxertos de pele doada é procedimento cirúrgico que deve ser realizado em condições de esterilidade, por pessoal habilitado sob supervisão de um médico. O procedimento se inicia com higienização e paramentação adequada da equipe. A retirada dos tecidos com dermátomo elétrico é fundamental, pois facas de Blair geram lâminas de má qualidade para o processamento devido a sua irregularidade e maior espessura.

Dois critérios são utilizados para eleição das áreas doadoras: o impacto social e psicológico do procedimento sobre familiares do doador (evitam-se captações em áreas que poderão estar expostas à vista pública, tais como braços e pernas anteriores no sexo feminino) e o padrão de qualidade das lâminas retiradas, procurando-se acessar áreas que permitam a obtenção de lâminas amplas ou dentro dos padrões estabelecidos. Estas considerações apontam para a retirada de tecidos: no sexo masculino – das superfícies anteroposteriores dos membros inferiores e dorso; e no sexo feminino – das coxas anteroposteriores, dorso e eventualmente, lâmina de pele da região das panturrilhas.

Processamento

Entende-se por "quarentena dos tecidos" o período entre sua coleta e o momento em que sejam liberados para distribuição; este período é variável segundo o tecido e a rotina do banco. Este intervalo de tempo é dedicado ao recebimento ou confirmação dos dados sobre antecedentes do doador, resultados dos exames de sorologia e microbiologia. As informações são utilizadas pelo diretor médico para estabelecer o destino do material doado, ou seja: descarte, tipo de processamento e necessidade de esterilização complementar.

Em vista da necessidade de se iniciar o processo de conservação da pele em glicerol ou sua criopreservação até, no máximo, 24 h após sua captação, a quarentena do tecido é realizada após o processamento e antes de sua liberação para uso clínico.

Os resultados dos exames microbiológicos da captação não são determinantes para o início do processamento da pele, mas deverão ser considerados posteriormente tanto para a decisão de descarte do tecido, no caso de contaminação por bactérias gram-negativas, como para inclusão de processo de esterilização complementar do lote em caso de contaminação por gram-positivas. Esta decisão deverá ser baseada em protocolos de microbiologia do banco.

Preservação

Existem diferente tipos de preservação de tecidos, como refrigeração, criopreservação e embebição em glicerol em altas concentrações.

Refrigeração

A conservação em solução salina ou meio de cultura com antibióticos a 4°C certamente é o método mais simples e barato de preservação. Técnica reconhecida desde os trabalhos pioneiros de Matthews[14] e Webster,[15] apresenta como grande desvantagem o curto prazo de 14 a 21 dias em que os tecidos podem ser conservados devido a perda gradual de viabilidade celular e degeneração das características biológicas dos materiais.

Criopreservação

Este método consiste na manutenção dos tecidos a temperaturas de 80°C negativos (ultracongelador elétrico) ou

180°C negativos (nitrogênio líquido), prolongando, assim, o período de armazenamento. Os tecidos a serem criopreservados devem ser resfriados a 4°C até no máximo 6 h após a morte do doador em ar ambiente (ou até 12 h após a parada, se o corpo foi colocado em refrigeração por sua vez, até 6 h após parada).

O maior problema desse método decorre da formação de cristais de gelo no interior celular, que romperiam as membranas celulares e desorganizariam a matriz extracelular. Assim, o tecido deve ser protegido dos efeitos deletérios desse congelamento com a adição de dimetilsulfóxido (DMSO) ou glicerol em concentrações de 10 a 15% em meio de cultura de células. Estas substâncias diminuem a formação dos cristais de gelo; porém são citotóxicas à temperatura ambiente, exigindo rapidez no processo de congelamento. O congelamento pode ser feito de forma manual em tanques de nitrogênio ou com o uso de ultracongeladores.

Embora o congelamento apresente como grande vantagem a capacidade de manter a viabilidade celular, em contrapartida há a necessidade de mão de obra especializada e suprimento de nitrogênio líquido, encarecendo o uso desse método.

Conservação em glicerol em altas concentrações

A conservação de tecidos em glicerol em altas concentrações (acima de 85%) teve início com os trabalhos de Pigossi[16] na preservação de dura-máter canina em glicerol a 98%. Basile[17] conservou pele porcina em glicerol a 98%, obtendo resultados clínicos muito semelhantes ao uso de pele porcina liofilizada. Kreiss *et al.*[18] detêm o mérito de haver adaptado o método para o enxerto de pele humana em 1983; seu trabalho originou um dos maiores bancos mundiais de pele, o Euro Skin Bank, estabelecido na Holanda.

A conservação em glicerol deve ser iniciada até 24 h após a retirada do tecido e sua refrigeração. Com a exposição ao glicerol em altas concentrações, ocorre morte celular, porém preserva-se a integridade anatômica dos tecidos.

Em linhas gerais, o protocolo adotado pelo Banco de Tecidos do Instituto Central do Hospital das Clínicas que preconiza a conservação das lâminas de pele em glicerol nas concentrações de 85% é apresentado a seguir:

- Retirada da solução de transporte e banho em solução salina a 0,9%, estéril para remoção de resíduos de lubrificante, pequenos fragmentos etc.
- Exame de cada lâmina de tecido, com descarte dos fragmentos fora do padrão tamanho/espessura
- Imersão do material em glicerol 85% estéril, em agitação, a 37°C, por 3 h
- Inspeção das lâminas e colocação do material em solução fresca de glicerol estéril a 85%, com duração e características semelhantes à etapa anterior
- Apara de bordas irregulares e endurecidas, e medidas de área
- Coleta de material para análise microbiológica após processamento
- Embalagem em materiais validados para conservação em glicerol
- Quarentena de 21 dias em refrigerador a 4°C.

Esterilização

A pequena tolerância da pele aos métodos de esterilização tradicionais, químicos (óxido de etileno, formalina) ou físicos (calor) torna sua esterilização de difícil execução, aumentando o valor das técnicas assépticas de coleta e processamento dos tecidos.

Ainda que não haja consenso quanto à sua eficiência, o glicerol em altas concentrações contribui para a esterilização de materiais nele conservados. Acima de 85%, a alta osmolaridade do glicerol impede a proliferação bacteriana, resultando diminuição de população bacteriana até potencial eliminação dessas em 21 dias, exceto para formas esporuladas. Apesar de não totalmente comprovado, existem também indícios de que o glicerol em altas concentrações possua ação virucida.

No entanto, a eficácia desta “capacidade esterilizante” do glicerol relaciona-se proporcionalmente com a carga biológica inicial, levando as boas práticas de laboratório a sugerir a triagem microbiológica cuidadosa do doador, a busca de processos de esterilização complementares e o descarte de materiais altamente contaminados com bactérias gram-negativas devido ao potencial de geração de resíduos pirogênicos. Um dos processos complementares em investigação no momento é a radioesterilização dos tecidos previamente conservados em glicerol. Estudos

preliminares demonstraram poucas alterações estruturais dos materiais e os resultados de sua aplicação clínica foram bastante animadores.

Armazenamento

O protocolo original do Euro Skin Bank para a conservação de pele em glicerol em altas concentrações previa o seu armazenamento em refrigeração a 4°C por 2 anos. Segundo Pigossi,[16] nessa situação ocorreria uma potencializacão de efeito virucida atribuído ao glicerol.

Distribuição

O processo de distribuição de tecidos inicia-se com uma última e detalhada revisão do prontuário do doador. O diretor médico do banco deve revisar os registros, avaliar resultados de exames sorológicos e cargas bacterianas detectadas nos tecidos (após coleta ou durante processamento), verificar a validação dos eventuais processos de esterilização procurando eventuais brechas ocorridas no processamento e demais dados que possam influir na qualidade e segurança finais dos produtos a serem liberados.

Devem existir protocolos claros sobre medidas a serem tomadas ou destino dos tecidos considerados inadequados para uso clínico ao final da revisão dos prontuários. A não conformidade com os padrões de qualidade propostos pelo banco para a liberação imediata dos tecidos para uso clínico pode implicar algumas medidas adicionais, tais como realização de entrevistas complementares com familiares dos doadores, exames complementares, processos adicionais (p. ex., esterilização complementar).

Além disto, se, ao final da análise dos dados, o material for considerado impróprio para uso clínico, esses tecidos podem ser armazenados em outro setor (p. ex., área de tecidos impróprios para uso clínico) e liberados para projetos de pesquisa, controles internos de procedimentos e desenvolvimento de novos produtos.

O tecido disponibilizado para uso deve ser acompanhado de instruções, orientações ao médico transplantador como proceder desde o recebimento do material até o transplante (p. ex., condições de armazenamento, como remover agentes de conservação, riscos de alergias a produtos aos quais os tecidos foram expostos durante o processamento, necessidade de registro em prontuário do procedimento, inclusive com dados sobre o tecido transplantado, tais como: origem, lote, item e do relato compulsório ao banco de efeitos indesejáveis após o transplante).

É obrigatório constar nessas informações o documento de ciência do receptor de que um transplante alógeno será realizado.

Todo e qualquer tecido deve ser liberado para equipes de transplante devidamente cadastradas no SNT, sendo papel dos assessores clínicos do banco procurar elucidar ao usuário possibilidades de utilização desse material, sempre dentro dos limites da ética médica.

Os dados do material liberado (número de lote e itens) devem ficar registrados no banco de tecidos de forma eletrônica ou em livro de registros, no qual conste a identidade do receptor, o local do transplante e o médico responsável. Este registro permite o rastreamento de qualquer tecido liberado.

Apesar de todos os cuidados, no caso em que se detectem não conformidades, seja por revisões posteriores dos prontuários, seja por relato da transmissão de algum agente infeccioso ou outro problema técnico, será obrigação do banco notificar a todos os médicos transplantadores que tenham recebido tecidos provenientes do mesmo lote, sobre os possíveis riscos, recolhendo-se material ainda não utilizado ou propondo-se a necessidade de seguimento específico para os pacientes já transplantados.

Recomenda-se, no caso de novos pedidos de tecido para transplante em um mesmo receptor, que o banco procure liberar tecidos de doadores diferentes a cada vez. Isto porque no primeiro transplante alógeno, os mecanismos imunológicos de rejeição terão sido ativados no receptor; quando da segunda enxertia alógena de tecidos de mesmo doador, a memória imunológica desencadeará processo de rejeição mais precoce, encurtando a vida útil dos enxertos alógenos, como curativos ou substitutos cutâneos temporários.

A embalagem para o transporte de tecido deve assegurar que o mesmo chegue a seu destino com a mesma qualidade e esterilidade de que dispunha ao deixar as dependências do banco. Deste modo, as embalagens devem estar protegidas contra choques ou lesões mecânicas, em local que garanta temperatura desejada durante todo o

trajeto (gelo em embalagem de isopor ou continente adequado para tecidos congelados) e etiquetada com os dados de origem (banco de tecidos, endereço, médico responsável), temperatura desejada no transporte, destino final e nome do receptor final.

O SNT estabeleceu uma relação de colaboração com as principais companhias de aviação e transporte terrestre no país, inclusive o sistema de polícia rodoviária que vem colaborando gratuitamente para o transporte de órgãos e tecidos utilizados no SUS.

Participação dos bancos de tecidos em pesquisas

Engenharia de tecidos

Enquanto a maioria das definições de engenharia de tecidos abrange uma ampla gama de aplicações, na prática, o termo está intimamente associado a reparação e substituição total ou parcial de tecidos (*i. e.*, osso, cartilagem, vasos sanguíneos, pele, bexiga etc.).

O termo também tem sido aplicado a esforços para realizar funções bioquímicas específicas utilizando-se células dentro de um sistema de apoio criado artificialmente (p. ex., um pâncreas ou um fígado artificial).

As células são geralmente implantadas ou semeadas em uma estrutura capaz de suportar tridimensionalmente a formação de um tecido cujas principais funções são:

- Possibilitar a integração e migração celular
- Preservar células e sinalizadores bioquímicos
- Possibilitar a troca de nutrientes e de produtos celulares vitais
- Exercer certa influência mecânica e biológica no comportamento celular.

Para tornar possível a reconstrução de tecidos, arcabouços ou matrizes, devem atender a alguns requisitos específicos: porosidade elevada e tamanho de poro adequado são necessários para facilitar a semeadura da célula e sua difusão e ao longo de toda a estrutura; a biodegradabilidade é, muitas vezes, um fator essencial, pois essas matrizes devem ser absorvidas pelos tecidos circundantes, sem a necessidade de remoção cirúrgica. A degradação deve coincidir, tanto quanto possível, com a velocidade de formação de tecido: isto significa que, enquanto as células estão fabricando sua matriz em torno de si próprias, o arcabouço deverá ser degradado, proporcionando integridade estrutural no interior do organismo e deixando o tecido recém-formado assumir a carga mecânica.

Reconstrução in vitro de pele humana

Situações clínicas, como queimaduras, traumatismos, infecções, doenças autoimunes e que classificamos como feridas complexas, podem resultar na perda completa do revestimento cutâneo.[19] Essa dissolução da barreira cutânea predispõe a infecções, aumento de perdas insensíveis de água e hipotermia, causando maior morbidade, internações prolongadas com alto custo ou até morte do indivíduo. A solução consagrada pela cirurgia plástica tem sido a enxertia de pele autógena, porém há pacientes em que pode ocorrer escassez de áreas doadoras dessa pele, um problema ainda não totalmente solucionado. Assim, há muito interesse da comunidade científica em materiais sintéticos ou biológicos que possam ser utilizados como substitutos cutâneos.[20]

Atualmente incluem-se como opções de tratamento para as grandes perdas de pele os substitutos cutâneos, sejam eles oriundos de pele humana ou de origem sintética. Exemplos disso são os aloenxertos (derivados da pele de cadáver), xenoenxertos (derivados da pele de animais) ou sintéticos construídos por engenharia de tecidos. A decisão de qual substituto cutâneo empregar é determinada por fatores como tipo, tamanho e profundidade da ferida, comorbidades presentes e a experiência do cirurgião.

O enxerto de pele alógena pode usado para teste terapêutico do leito receptor. Sabe-se que sua integração ao leito é temporária, porém se for boa aumentam as chances de sucesso da autoenxertia, diminuindo o risco de perda dos tecidos autógenos escassos. Isto pode ser especialmente importante nos grandes queimados ou traumas extensos.[21]

A primeira tentativa de se fabricarem substitutos cutâneos a partir de cultura de células epidérmicas foi descrita em 1974 por Rheinwald e Green,[22] quando um pequeno fragmento de pele saudável foi cultivado até que uma lâmina suficiente de queratinócitos fosse produzida para cobrir uma ferida. Apesar da inovação tecnológica que a

ideia de se "construir" pele trazia existiam desvantagens, como retardo na enxertia de aproximadamente 3 a 4 semanas (tempo necessário para o desenvolvimento do epitélio), fragilidade, menor resistência à infecção e maior incidência de perda do enxerto construído. O sucesso desse enxerto dependeria da presença de elementos dérmicos remanescentes ou transportados para o leito da ferida, motivando, assim, novas pesquisas sobre substitutos cutâneos.

O desenvolvimento da bioengenharia da pele é uma das principais conquistas da biotecnologia, o que possivelmente abrirá caminho para a produção de órgãos mais complexos. Os dois grandes objetivos dessa engenharia são: identificar fontes de obtenção de células e compreender como essas células podem funcionar e interagir adequadamente sobre diferentes matrizes.[23]

A possibilidade de levar células vivas, fatores de crescimento e citocinas à área da ferida é o maior benefício da utilização dessa tecnologia. Assim, nas fases iniciais, a "pele construída" pode ser usada para converter uma ferida crônica e anérgica em uma ferida aguda, podendo acelerar ainda mais o processo de cura e promover o fechamento de feridas complexas.

A Food and Drug Administration (FDA), órgão federal americano que regula a utilização de produtos e tecnologias relacionados com a saúde, aprova o uso de pele construída por bioengenharia no tratamento de feridas crônicas. Esta aprovação foi baseada em grandes estudos clínicos que, além de comprovar a eficácia dessa tecnologia, também ampliaram nosso conhecimento sobre a fisiopatologia de feridas crônicas e as melhores maneiras de tratá-las.[24]

Um dos pontos mais importantes deste aprendizado é que não basta construir um tecido complexo para cobertura dessas feridas, é fundamental que o leito da ferida seja bem preparado para receber esse tecido, caso contrário todo esforço e custo serão perdidos. No tratamento de úlceras do paciente diabético, o desbridamento cirúrgico da ferida auxilia no combate à infecção e na melhora da vascularização presente no leito.

Outro ponto importante refere-se à frequência ideal de uso de tecidos produzidos por bioengenharia, pois o seu custo de produção pode aumentar consideravelmente o custo geral do tratamento de feridas crônicas. No paciente diabético, recomenda-se que, após a aplicação inicial de "pele construída", a equipe médica monitore a redução na área da ferida durante um período de 4 semanas. A redução de 50% ou mais indica boa evolução da cicatrização e probabilidade de fechamento completo sem a necessidade de utilização adicional deste tecido, enquanto a redução de área cruenta inferior a 50% indica progresso ruim, exigindo a intensificação do tratamento, incluindo subsequentes utilizações de pele construída por bioengenharia.[25] Também devemos lembrar que a taxa de cura dessas feridas é bastante baixa, pois existem fatores sistêmicos e socioambientais que podem contribuir para a recidiva e/ou persistência dessas úlceras.

Apesar do sucesso inicial na "construção" de substitutos de pele, estudos complementares são necessários para melhorar ainda mais o seu potencial terapêutico na prática clínica.

Terapias celulares

A descoberta da capacidade de regeneração de muitos órgãos humanos revolucionou a medicina, na última década. A existência de células-tronco e sua capacidade de gerar novos tecidos especializados durante a vida adulta criou grande expectativa para a terapia celular e a medicina regenerativa.

Em muitos países, essas novas abordagens estão incluídas nas terapias avançadas, que hoje em dia têm implicações científicas e legais.

Terapias avançadas são desenvolvidas a partir de genes e células. Elas podem oferecer oportunidades inovadoras de tratamento para muitas doenças novas e lesões, diferentemente das terapias convencionais, que são feitas com produtos químicos ou proteínas. Essas terapias ditas avançadas podem ser classificadas em três grandes grupos, como se segue.

Terapia gênica

É o desenvolvimento de produtos contendo genes que promovem efeito terapêutico. Esses produtos agem causando a inserção de genes recombinantes às células. Normalmente essa terapia é indicada para tratar uma variedade de doenças, incluindo doenças genéticas, cânceres ou doenças de longa duração. Um gene recombinante é uma sequência de DNA criada em laboratório, que reúne DNA de diferentes fontes, usado em humanos para

regular, reparar, substituir, adicionar ou remover uma sequência genética.

A forma mais comum de terapia gênica envolve a utilização do DNA, que codifica um gene funcional, terapêutico, a fim de substituir um gene mutado, mas também pode ser empregada na codificação de uma proteína terapêutica. O DNA que codifica essa proteína terapêutica é encapsulado dentro de um "vetor" utilizado para carrear tal DNA ao interior das células. Uma vez internalizado, o material genético será transferido e se incorporará ao DNA residente, o que resulta na produção de proteína terapêutica para o tratamento de doenças como fibrose cística, hemofilia, distrofia muscular e anemia falciforme.

A inserção de um gene funcional em um local não especificado no genoma do hospedeiro é conseguida graças ao isolamento e cópia do gene de interesse, resultando em uma construção que contém todos os elementos genéticos para a expressão correta e, em seguida, inserindo-se esta construção em uma localização aleatória no organismo hospedeiro. Outra forma de engenharia genética consiste na extrusão de genes específicos, utilizando-se nucleases, tais como I-CREI (*endonucleases homing*), ou nucleases gerada a partir de efetores TAL (*transcription activation-like*). Um exemplo de terapia gênica *knockout* mediada é o *knockout* do gene *CCR5* humano em células T, a fim de controlar a infecção por HIV. Esta abordagem está sendo usada em vários testes clínicos em humanos.

Terapia celular somática

Essa modalidade inclui células ou tecidos que tenham sido manipulados para alterar as suas características biológicas. Eles podem ser usados para tratar, diagnosticar ou prevenir doenças ou ainda substituir tecidos regenerados.

É, certamente, uma tecnologia de vanguarda, no entanto, não é nova. A terapia celular tem suas origens na transfusão de sangue, transplantes de medula óssea e de órgãos, bancos de tecido e reprodutivo e na fertilização *in vitro*. Assim, a terapia celular é a mais recente terapêutica de cuidados de saúde global.

Terapias avançadas com associação de medicamentos

Estes são os medicamentos que contêm um ou mais dispositivos médicos como parte integrante. Um exemplo disso são as células embebidas em matriz biodegradável ou arcabouço para transporte ao local de ação.

Os processos de obtenção de "células terapêuticas" podem ser divididos em duas etapas: obtenção das células e manipulação celular.

O processo de obtenção é definido como todo o processo de isolamento e cultivo de células até sua coleta final (cessação da cultura e recolha do lote de células vivas).

Quando as células não forem mais expandidas, inicia-se o processo de manipulação que inclui a coleta final, e os passos subsequentes do processo de concentração/redução de volume das células recolhidas, lavagem ou clarificação das células recolhidas, a preservação das células em uma solução apropriada para sua bioproteção e armazenamento em seu recipiente final, para a criopreservação ou para utilização clínica direta.

Os processos de produção de terapias com células alogênicas ou não e as terapias de células autólogas do paciente compartilham muitos dos mesmos passos, mas as duas formas de bioprocessamento comercial terão desafios muito diferentes. Os processos alogênicos devem ser intensificados para um tamanho de lote ideal, mantendo os parâmetros de qualidade de investigação ou julgamento por processos. Os processos autólogos, ao contrário, devem ser escalados para operações de pequena escala de cada unidade a serem realizadas em paralelo, pois cada paciente constitui o seu "lote" próprio de produto.

Embora ambos os processos visem à produção de células de identidade, potência e pureza semelhantes, as tecnologias para a realização dos tamanhos de lotes diferentes são significativamente distintas.

Perspectivas

Os avanços na área de biotecnologia são representados com excelência pelo cultivo de queratinócitos humanos na forma de epitélios transplantáveis e seu uso no tratamento de perdas cutâneas extensas. Autores relatam o uso de transplantes de epitélios cultivados de queratinócitos alógenos para o tratamento de queimaduras de segundo grau profundo, com resultados estéticos encorajadores.

Os resultados clínicos vêm direcionando as pesquisas na constituição *in vitro* ou *in vivo* de compostos

dermoepidérmicos, utilizando, entre outras propostas, bases dérmicas alógenas provenientes de bancos de pele.

Ainda, modificações na carga genética de queratinócitos e a de produção de fatores moduladores da cicatrização permitem antever a era da terapia gênica e da aplicação de novos biomateriais no tratamento e prevenção de cicatrizes anômalas.

Cada vez mais, células, tecidos ou seus componentes provenientes de bancos são utilizados em modelos experimentais utilizados para estudos da cicatrização, respostas imunológicas, em testes de toxicologia *in vitro* para produtos farmacêuticos ou cosmiatria, minorando o sofrimento de centenas de animais de laboratório.

À medida que são regulamentadas as doações de órgãos e tecidos, os Comitês de Ética e Pesquisa solicitam a procedência das células e tecidos empregados em laboratórios e transplantes clínicos. Os bancos de pele passam a ser importantes fontes de células e matrizes, cedidos para fins de pesquisa por meio de protocolos bem estabelecidos.

Assim, os desenvolvimentos futuros exigirão, nos próximos anos, que o papel do banco de tecidos se expanda para além de simples fornecedor de tecidos alógenos e se converta em partícipe no desenvolvimento de novas pesquisas e tecnologias na área de transplantes de tecidos e biomateriais.

Capítulo 9

Biobancos

Gilles Landman

Introdução

Em todo o mundo cresce a necessidade de material biológico para investigação translacional. Este tipo de pesquisa tem como princípio a integração de conhecimentos básicos, aplicados e sobretudo de evolução das doenças, especialmente do comportamento biológico individual e coletivo. Isto significa que, para validar um biomarcador ou uma terapêutica, muitas vezes é preciso coletar grande quantidade de amostras biológicas, armazená-las de forma sistemática para futuro aproveitamento em investigações, para que permitam, em pouco tempo, determinar a relevância biológica do objeto de estudo. A necessidade de respostas rápidas para protocolos terapêuticos, sobretudo na área de oncologia, tem pressionado profissionais da saúde a participar ativamente dessa busca. Esta é a razão pela qual biobancos têm sido constituídos e são tão valorizados no meio médico.

Considerando esta necessidade premente, no Brasil como em todo o mundo, universidades, centros hospitalares e o Instituto Nacional de Câncer (INCA) se lançaram na estruturação de biobancos para armazenamento de amostras teciduais, sanguíneas, citológicas, ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*), ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*), entre outros.[1–3]

Os biobancos devem ter em sua constituição um banco de dados sólido, organizado, com controle rigoroso de amostras, criptografados, para garantir sigilo médico, estrutura física e pessoal qualificado para que possa responder às necessidades da comunidade, sempre respeitando normas éticas nacionais e internacionais. Para tanto, há necessidade de programas de gerenciamento digital confiáveis e de fácil manejo.

Considerações de natureza ética têm sido o centro das atenções de encontros sobre biobancos, sobretudo quanto às questões de propriedade intelectual, de manipulação de material genético e de uso de material biológico individual para proveito comercial. Portanto, a aprovação destes centros de armazenamento deve ser regida por Comitês de Ética em Pesquisa e pelos órgãos superiores, como o Ministério da Saúde (MS) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).[4]

Diante dessa realidade, órgãos oficiais do governo federal, como o MS e a CONEP, após consulta pública, normatizaram a constituição de biobancos e biorrepositórios, por meio da resolução nº 441, de 12 de maio de 2011, do Conselho Nacional de Saúde, juntamente com a portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011 do MS.

Definição

Para melhor entendimento dessas normas, algumas definições são necessárias:

- Amostra biológica: parte representativa de um espécime
- Biobanco: coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, podendo contribuir com amostras biológicas para a realização de diferentes projetos de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas, sob responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais
- Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas, sob responsabilidade institucional e gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais; cabe destacar que os biorrepositórios abrigam amostras destinadas a um único projeto de pesquisa durante o período de execução do mesmo, e, ao término deste projeto, todas as amostras deverão ser, obrigatoriamente, descartadas ou doadas a um

biobanco.

Armazenamento

Do texto anterior, fica claro que, de acordo com o MS, consideram-se duas modalidades principais de armazenamento de amostras biológicas: aquelas que serão utilizadas para um estudo específico de duração preestabelecida, sob a coordenação de um pesquisador – os *biorrepositórios*; e aquelas mais abrangentes, para coletar amostras biológicas destinadas a pesquisas futuras, coordenadas por uma instituição, e que em geral não têm prazo de validade preestabelecido – os *biobancos*. As amostras biológicas armazenadas em biorrepositórios deverão, portanto, ser descartadas após o final do estudo ou, se for desejo do pesquisador, doadas a um biobanco (portaria nº 441).

Estudos recentes reforçam a necessidade de ferramentas confiáveis no armazenamento conjunto de informações clinicas. O EDRN (Early Detection Research Network) Colorectal and Pancreatic Neoplasm Virtual Biorepository é um dos exemplos de estruturação coordenada deste tipo de estudo.[5–9] Entretanto, além dos cuidados referentes ao armazenamento de dados, normas de segurança para organismos infectantes devem ser respeitadas.[10,11] Com base nesses preceitos, é indispensável que haja garantias de qualidade quanto ao material armazenado e dados fundamentais de prontuário, garantindo sua rastreabilidade.[12]

A boa preservação do material permite estudos de ancestralidade em amostras coletadas por períodos longos[13,14] e reforça a importância dos biorrepositórios. Entretanto, células germinativas podem sofrer a influência do método de congelamento, no qual a maneira clássica de congelamento por *snap freezing*, em vez da utilização de metodologia programada por computador, pode alterar sua estrutura celular.

Há uma preocupação crescente quanto às novas tecnologias emergentes para recuperação de material biológico congelado, sobretudo no que tange ao registro das condições de coleta, de resfriamento, de armazenagem, que influem diretamente na sua qualidade, refletindo em última análise na qualidade da pesquisa.[9]

A preservação de DNA e RNA tem sido uma das maiores preocupações nesse tipo de armazenagem. Observou-se que a recuperação com qualidade de DNA e RNA foi, respectivamente, de 50% e em apenas uma amostra de 41 examinadas.[15] Influenciam a preservação o teor de algumas enzimas, como as metaloproteinases, que podem alterar o conteúdo, por exemplo, de VEGF nas amostras congeladas.[16]

A microdissecção a *laser* tem sido utilizada na seleção de células específicas para avaliação de DNA e RNA, sem a contaminação de células adjacentes. A metodologia de dissecção sem perda da qualidade é muito delicada e geralmente sem sucesso, o que resulta em perda do material guardado. Alguns autores relatam suas experiências de recuperação de tecidos por microdissecção a *laser* (LCM, do inglês *laser capture microdissection*) com ótimos resultados.[17]

Talvez uma das questões mais importantes em relação aos biobancos é a que trata da disponibilização dos materiais biológicos armazenados. Como se trata de um bem coletivo da instituição, acumulado ao longo dos anos e geralmente composto de amostras de baixa frequência na população, sua utilização em pesquisas deve ser cuidadosamente planejada, não se admitindo desperdício. Esta questão não é trivial, uma vez que os profissionais que contribuíram para a constituição do biobanco deverão estar cientes de que não são proprietários das amostras, mas devem se submeter ao julgamento da relevância da pesquisa proposta.

Além disto, como o material é finito, a cessão de alíquotas deverá obedecer a uma política previamente estabelecida. Deve-se entregar a amostra integral ao pesquisador? Pode-se realizar a partição de amostras pequenas? Diante deste dilema, administradores de biobancos têm adotado a política de entregar aos pesquisadores macromoléculas (DNA ou RNA) na quantidade mínima requisitada, permanecendo o restante das alíquotas à disposição de outros pesquisadores.

De acordo com a ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories), um biobanco deve ser estruturado para permitir a pronta recuperação dos materiais armazenados, devendo portanto ter laboratórios associados de extração de DNA e RNA, tanto por meio de tecidos totais como de LCM (a fresco ou em tecido parafinado, utilizando recursos visuais com cortes convencionais e por fluorescência), laboratórios de recuperação de células em sala de cultivo ou, quando armazenados, cultivo de microrganismos.[2] De fato, o biobanco proposto pelo INCA já preconiza essa estrutura básica.

Finalmente, considerando a legislação vigente, é considerada má prática o armazenamento de materiais

biológicos humanos no mesmo espaço daqueles de animais. Esta é uma questão que deve ser levada em conta quando se pretende instituir biobancos. Desta forma, quando envolver mais de um tipo de material biológico (humano, animal e de microrganismos), deverá haver completa separação dos espaços reservados a cada um.

Capítulo 10

Biobanco de DNA

Luciana Morganti Ferreira Maselli, Adriana de Aguiar Debes e Sérgio Paulo Bydlowski

Introdução

Nas últimas décadas, os avanços científicos nas inúmeras áreas nas quais a biologia molecular está envolvida, incluindo a genética, produziram uma oportunidade sem precedentes para a utilização de material genético em estudos que se estendem por vários campos do conhecimento. A manipulação do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) já está estabelecida como prática rotineira em diversas áreas e possibilitou o mapeamento e o sequenciamento do genoma humano, proporcionando importantes descobertas durante a última década. Novas áreas de estudos foram assim criadas, como a análise da expressão gênica (genômica), de proteínas (proteômica), de metabólitos (metabolômica) e resposta a fármacos (farmacogenômica), criando-se assim a necessidade de coleções de amostras biológicas humanas bem organizadas, incluindo-se o DNA. Apesar deste rápido avanço na genética, muitas questões permanecem incertas quanto ao entendimento sobre as ações específicas dos genes no desenvolvimento de doenças e como as variações na expressão gênica podem afetar a resposta ao tratamento.

Na área da saúde, a utilização de DNA no diagnóstico molecular já é uma realidade. O mesmo se aplica à medicina forense para a elucidação de casos pela ligação de suspeitos aos locais de crimes ou interligação entre diferentes locais relacionados com um mesmo crime, por meio de pequenos vestígios biológicos coletados pela polícia científica. São inúmeras as situações em que amostras de materiais biológicos podem ser extremamente valiosas para a aquisição ou melhoramento do conhecimento científico.

A pesquisa clínica depende fundamentalmente da possibilidade de pesquisadores trabalharem com significantes quantidades de materiais biológicos humanos, incluindo espécimes de sangue, DNA, órgãos e tecidos que estejam arquivados em biobancos, cuja finalidade seria a de estocar amostras de doadores voluntários e de pacientes com algum tipo de doença. Como resultado do aumento da pesquisa genética, o armazenamento de DNA e de dados da amostra recebe atenção crescente.

Definição de biobanco

É uma coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletados prospectivamente e armazenados para fins de análise conforme recomendações e/ou normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas. Os materiais biológicos são gerenciados pelo biobanco e compartilhados entre grupos que trabalham em colaboração, com regras de utilização e divulgação de informações e resultados bem definidos, respeitando os aspectos éticos e legais.

Utilização do biobanco

As coleções de DNA podem ser usadas com várias finalidades na clínica, na investigação e na indústria, e a troca de material biológico ou de informação dele obtida deve ser feita respeitando-se regras estabelecidas, tanto por meio de legislação pertinente como por autorização por meio de consentimento informado para utilização da amostra, conforme determinado nesse consentimento. As amostras podem fornecer dados valiosos em diversas análises, como:

- Mutações: avaliação de mutações genéticas que podem levar ao desenvolvimento de doenças, possibilitando uma

análise do efeito dessa mutação na gravidade da doença, distribuição populacional dessa mutação, padrão de herança, e outros fatores importantes

- Câncer: possibilita estudos para avaliar e conhecer melhor os processos que causam câncer, o seu desenvolvimento e mecanismos envolvidos na resposta aos tratamentos. Conhecendo melhor esses aspectos, é possível desenvolver métodos futuros mais eficazes para o diagnóstico e tratamento, aumentando as chances de cura
- Doenças mono e multigênicas: avaliando-se alterações que levam à doença, padrões de herança, fatores que influenciam a gravidade e distribuição da mesma na população, visando ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e melhorias no tratamento
- Agentes infecciosos: possibilita estudos epidemiológicos, definição de zonas endêmicas da doença, aprimoramento dos métodos de diagnósticos, tornando-os mais sensíveis e específicos
- Pesquisa de biomarcadores: para definição de população de risco para determinadas doenças como tumores e doenças metabólicas
- Avaliação de resposta a fármacos: avaliação genética de uma determinada população com relação a possíveis alterações genéticas que possam influenciar a ação e/ou metabolismo de drogas, com o objetivo de minimizar efeitos adversos e reduzir a morbidade
- Transplante de órgãos: definindo possíveis doadores compatíveis na população e facilitando a localização desses doadores quando necessário, e reduzindo, assim, o tempo de espera em filas de transplante de órgãos
- Identificação: neste caso, são muitas as aplicações de um banco de DNA como banco de dados, por exemplo, em casos de grandes catástrofes; de militares que foram vítimas no desempenho de suas funções; de criminosos em medicina forense. Com a utilização da informação genética é possível, analisando o material disponível, identificar com uma precisão e sensibilidade maior a origem da amostra e ligar não só o indivíduo a um determinado local, mas também rastrear amostras colhidas em diferentes locais.

Validade de um biobanco

A validade de um biobanco está relacionada com as etapas envolvidas em todo o processo de formação desse banco de amostras e de informações ligadas a essas amostras. Desse modo, é importante definir adequadamente essas etapas, assim como as informações que serão coletadas para a construção do banco de dados vinculados a cada amostra.

Os procedimentos em cada etapa são de suma importância, tanto para a obtenção de material de boa qualidade em quantidade suficiente para sua utilização como na obtenção de informações específicas que possibilitem a seleção das melhores amostras a serem utilizadas em uma determinada investigação, evitando-se, assim, a utilização de amostras que teriam pouca ou nenhuma correlação ao objetivo da investigação.

Na Figura 10.1, mostramos um esquema das etapas envolvidas na construção de um biobanco.

Desenho do estudo

É o estabelecimento por parte do pesquisador de todos os parâmetros que envolvem a pesquisa. É quando se definem os objetivos da pesquisa, o número de amostras necessárias tanto de pacientes como de controles, os critérios de inclusão/exclusão de amostras, os materiais e métodos a serem utilizados, entre outros.

Consentimento informado

O documento contendo todas as informações necessárias para a pesquisa, além das características da pesquisa a serem repassadas aos doadores de amostras para que eles entendam qual é a proposta da pesquisa e possam, mediante este entendimento, autorizar ou não a coleta de sua amostra.

Coleta

O DNA pode ser extraído de quase todos os tecidos e fluidos corporais. O sangue é, em geral, o material biológico de escolha, pois costuma estar disponível em estudos clínicos e epidemiológicos. Além disso, dispõe-se de protocolos de extração de DNA bem estabelecidos e com bom rendimento.

As amostras de DNA são quase sempre extraídas de sangue total preservado, como manchas de sangue seco, sangue seco coletado em cartões Guthrie, de sangue total recém-coletado, de linfócitos imortalizados extraídos do sangue total ou linfócitos separados por gradientes, de células do epitélio bucal, de material incluído em blocos de parafina, utilizados na análise anatomopatológica, de células e tecidos em cultura. Instruções detalhadas devem ser fornecidas por protocolos escritos, qualquer que seja a técnica de coleta. Coletas em condições assépticas também são essenciais. Amostras de diferentes grupos de estudos, incluindo controles, devem ser coletadas e tratadas do mesmo modo, particularmente se o estudo se estender por um longo período.

Armazenamento e transporte da amostra

Eventualmente, a coleta pode ser efetuada em local distinto daquele onde a amostra será processada para a extração de DNA. Assim, para a preservação da integridade da amostra torna-se necessária a definição das melhores condições de armazenamento e transporte da amostra. Estas condições vão variar de acordo com o tipo de material coletado e a forma da coleta (Tabela 10.1).

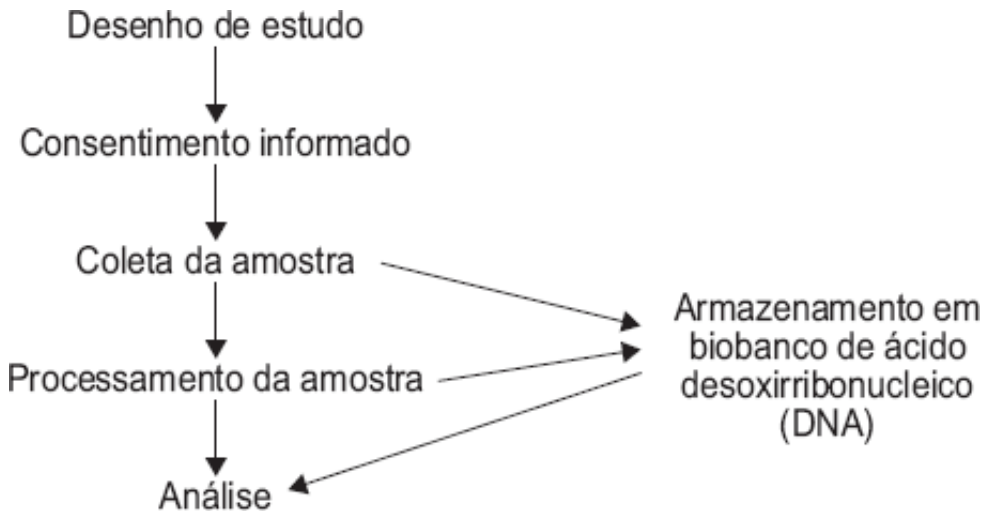

Figura 10.1 Esquema de estudo e suas etapas.

Certos procedimentos possibilitam o adequado armazenamento de sangue e outras amostras biológicas e podem evitar a degradação da amostra. O DNA é componente estável nas amostras biológicas, incluindo sangue, células esfoliadas e outros tecidos. A estabilidade do DNA permite que a amostra analisada provenha de fontes, como o sangue contido em cartões de Guthrie, fluidos secos ou presente em roupas, como é frequente no caso de investigações forenses. Em contraste, o ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*) é particularmente sensível à degradação por RNases, que são abundantes e ubíquas. A fonte mais comum de RNase é a pele. Por conseguinte, luvas devem ser usadas sempre. A integridade do RNA é assegurada pelo manuseio das amostras, de modo a tornar o processo livre de RNases, proteínas muito estáveis que funcionam sem cofatores; pode-se, inclusive, adicionar inibidores de RNase à amostra. Sempre devem ser utilizados tubos plásticos estéreis e hidrofóbicos, que não tenham sido manipulados por mãos sem luvas e que, preferencialmente, tenham sido tratados de modo a eliminar RNases.

As manchas sanguíneas em cartões Guthrie tratados com compostos bactericidas e inibidores de nuclease são fonte estável e barata de DNA, útil para estudos de associação por genotipagem de polimorfismos e estudos para determinação das frequências gênicas em uma população. As vantagens são: pequeno tamanho da amostra, facilidades de coleta e de enviar a amostra (inclusive por correio), armazenamento estável e de baixo custo.

Quando a amostra for sangue total, o anticoagulante utilizado pode ser muito importante. A heparina, por exemplo, inibe a reação de amplificação ou reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) agindo diretamente na DNA polimerase. O período durante o qual as amostras são armazenadas na presença de heparina também tem importância: quanto maior este tempo, menor a possibilidade de se obterem resultados na PCR. Assim, apesar de a heparina não constituir um critério para a rejeição da amostra, pois o laboratório pode tomar medidas para reverter seu efeito inibitório, seu uso é desencorajado. O ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) é o anticoagulante mais indicado. Similarmente, o grupo heme também é um potente inibidor da PCR, embora existam protocolos de remoção de hemoglobina; portanto, evitar a hemólise do

sangue coletado é indicado.

Células bucais podem ser obtidas para isolamento de DNA, pela utilização de escovas especiais e *swabs*, para esfoliar as células bucais, ou lavagem da boca. Poucos são os estudos sistemáticos que comparam os vários métodos para coletar células bucais, ou lavagem da boca, mas sabe-se que o uso de álcool etílico na lavagem bucal vem sendo proposto como o meio ideal de coleta para prevenir o crescimento bacteriano em *swabs*, pelo fato de ter propriedades bacteriostáticas. Alternativamente, também já foi proposto o uso de escovas especiais, seguido de expectoração do fluido, que é coletado como manchas em cartões Guthrie.

Tabela 10.1 Armazenamento de amostras. Condições ideais de tempo e temperatura de armazenamento para melhor rendimento de material.

Temperatura de armazenamento	Fluidos biológicos*	Tecidos sólidos**	DNA ou RNA***
23 a 25°C	1 a 8 dias para DNA	Não recomendado: máximo de 5 min	DNA é estável por pelo menos 26 semanas
2 a 8°C	1 a 8 dias para DNA	Não recomendado: máximo de 1 h	Pelo menos 1 ano para o DNA
–20°C	Pelo menos 1 ano	Pelo menos 2 semanas para DNA§	Pelo menos 7 anos para DNA e RNA precipitado em álcool
–70°C	Mais de 1 ano	Pelo menos 2 anos	Pelo menos 7 anos para DNA e RNA precipitado em álcool

*Sangue, plasma, urina, líquido amniótico, aspirado pulmonar etc. **Amostras para biopsia, pedaços de tecidos etc. ***Tanto DNA como RNA são suscetíveis à degradação por ação de endonucleases, o RNA mais que o DNA. Desse modo, é preferível armazenar estas amostras precipitadas em álcool absoluto. §É possível armazenar amostras de fluidos biológicos, principalmente sangue, em cartões de Guthrie ou cartões FTA™ por pelo menos 17 anos à temperatura ambiente, pois estes cartões são tratados para permitir o armazenamento da amostra sem perda significativa de material.

Quanto à obtenção de RNA, fluidos em geral, incluindo sangue, devem ser colocados em gelo imediatamente após a coleta. O RNA deve ser extraído, ou pelo menos deve haver lise dos eritrócitos em cerca de 1 h após a coleta.

Processamento da amostra

São diversos os métodos descritos para o processamento de amostras com a finalidade de obtenção de DNA. O método de escolha é sempre aquele que, dependendo da forma como foi coletado o espécime, já esteja bem padronizado pela equipe que processará essas amostras e que apresente o melhor rendimento possível.

De maneira geral, o rendimento de DNA é de 12 a 42 ng/μℓ em adultos e de 43 a 78 ng/μℓ em recém-nascidos. Uma mancha média tem 50 a 75 ng/μℓ de sangue. A genotipagem, em geral, requer 10 ng de DNA/genótipo e, com a tecnologia corrente, 2,5 ng por polimorfismos de base única (SNP, do inglês, *single-nucleotide polymorphism*). Assim, centenas de características genotípicas podem ser analisadas em uma única mancha sanguínea. Suas desvantagens são as seguintes: trata-se de fonte não renovável, o baixo rendimento do DNA pode não ser conveniente para todas as amplificações desejadas e os amplicons obtidos são menores.

As amostras provenientes de sangue total podem ser o sangue total direto (sangue coagulado ou anticoagulado) e a camada leucocitária. Suas vantagens são: constitui armazenamento com relativo baixo custo e oferece uma fonte para estudos de outros compostos que não o DNA. Dentre as desvantagens está o fato de constituir fonte não renovável, necessita de coleta invasiva, cujo envio para outro local exige requerimento especial. O sangue deve ser coletado preferencialmente com EDTA. Uma extração de DNA, partindo-se de sangue total, fornece cerca de 100 a 400 μg de DNA/10 mℓ, e da camada leucocitária, aproximadamente 200 μg/mℓ. Há excelente rendimento, com produção de grandes quantidades de DNA genômico de alta qualidade. Tubos de polipropileno, em vez de vidro,

devem ser utilizados para armazenar sangue congelado ou tampão leucocitário.

Ainda que haja poucos estudos sistemáticos que comparem os vários métodos para coletar células bucais em termos de rendimento de DNA, um crescente consenso sugere que o uso de lavagem bucal acarreta maior rendimento e DNA de melhor qualidade (excluindo a contaminação bacteriana), que outros métodos de coleta. O DNA é coletado de células bucais em média de 50 µg. Assim, milhares de genotipagens podem ser feitas de um espécime bucal. As células bucais têm a vantagem de serem obtidas por uma coleta fácil e não invasiva, além de ser fácil o envio da amostra por correio. A desvantagem é haver produção pequena de DNA; por isso, quase nunca é usado para o sequenciamento de todo o genoma. A produção de DNA é altamente variável e deve-se ter cuidado com a contaminação bacteriana. O rendimento de DNA diminui com o tempo de armazenamento, para uma quantidade mediana de pelo menos 32 µg, se guardado por até 5 dias, que diminui para 21 µg aos 30 dias. As taxas de eficiência da amplificação em uma PCR são superiores a 94%, e DNA de alto peso molecular é encontrado em praticamente todas as amostras.

Quando o material a ser armazenado em um biobanco é o RNA, as frações celulares podem ser armazenadas a –20 ou –80°C por pelo menos 1 ano. Já o armazenamento de tecido sólido deve ser feito a –80°C, situação na qual o RNA estará estável por, pelo menos, 2 anos.

Armazenamento do DNA

A estrutura de um biobanco de DNA pode ser cara, uma vez que demanda recursos, equipamentos, conhecimento, espaço, trabalho técnico especializado e tempo. Neste caso, a opção de uso de um biobanco secundário que administre material obtido por outros pode ser de interesse.

Para o usuário final, o valor das amostras de um biobanco está relacionado com a qualidade e a quantidade de dados clínicos relevantes a elas associados. O desenho do *site* da rede (*website*) que abrigará a base de dados também é crítico. Ele deve ter uma plataforma flexível que abrigue grande quantidade de informações, possibilite a adição de novos dados e a integração com outros sistemas de dados semelhantes.

Além do extremo controle sobre as informações da amostra, todo o esquema de suporte (armazenamento em temperatura ambiente, *freezers*, sistemas de *backup*, de monitoramento e alarmes, bem como segurança física), envolvido na manutenção a longo prazo do material biológico, deve ser estritamente controlado.

O armazenamento do DNA em pelo menos dois locais distintos é importante para evitar perdas acidentais. O biobanco deve manter um manual de procedimentos. Essa prática não visa apenas assegurar o controle de qualidade, mas pode também ser útil na abordagem de conflitos éticos.

Assim, as amostras mantidas no biobanco devem:

- Ser guardadas em local seguro e estarem devidamente identificadas e codificadas
- Dispor de um sistema de gerenciamento de inventário com informações detalhadas
- Ter número limitado de pessoas com acesso à identidade do depositante
- Estar submetidas a regulamentos internos bem estabelecidos quanto ao uso de amostras por terceiros
- Manter arquivados os termos de consentimento informado até a destruição da amostra.

O American College of Medical Genetics recomenda alguns pontos que devem ser especificados no registro das amostras, incluindo a duração do armazenamento e a possibilidade de utilização da amostra para pesquisa anônima, dentre outros. Nos termos de consentimento, podem constar a opção sobre o tempo de armazenamento da amostra e o conhecimento dos resultados.

Os processos de criopreservação têm papel fundamental no desenvolvimento de procedimentos de armazenamento a longo prazo para a conservação de amostras genéticas.

O DNA é uma macromolécula relativamente estável e sua extração do sangue é possível, mesmo quando este é armazenado à temperatura ambiente ou refrigerado (2 a 8 °C) por até 8 dias; o rendimento em relação à obtenção do DNA reduz-se com armazenamentos por período superior. O sangue não deve ser armazenado congelado, a não ser quando não houver opção. É preferível o congelamento do tampão de leucócitos em vez do sangue total. O armazenamento do sangue à temperatura ambiente deve ser considerado apenas quando o DNA for extraído em até 24 h após a coleta. Para outros fluidos que não sangue e medula óssea, o armazenamento à temperatura ambiente por mais de 1 h não é recomendável. A lise de eritrócitos, que ocorre quando amostras de sangue total são

congeladas e descongeladas, libera o grupamento heme, conhecido inibidor da amplificação por PCR. Desse modo, o ideal é que o sangue seja processado, isolando-se as células mononucleares. Esses espécimes são estáveis por pelo menos 1 ano a –20°C e, por muito mais tempo, a –70°C.

Após a extração, o DNA isolado pode ser armazenado a 4°C por até 6 meses, a –20°C por até 1 ano, a –80°C por vários anos, lembrando que o armazenamento de ácidos nucleicos por anos pode afetar sua integridade. Deve-se considerar que as técnicas de purificação de DNA, em certos aspectos, são imperfeitas. A maioria dos contaminantes, incluindo as nucleases, é removida, mas, obviamente, mesmo a presença de quantidades ínfimas de nucleases pode ter efeito deletério na qualidade do DNA. O tampão Tris-EDTA ou o etanol são os solventes de escolha para a armazenagem de DNA por longos períodos, pois, dentre outras vantagens, protege contra a ação das nucleases, conservando as amostras, se armazenadas a –80 °C, por incontáveis anos. O DNA está protegido da ação das nucleases em temperaturas abaixo de 0°C; nas soluções que descongelam, porém, as nucleases podem agir mesmo na presença de EDTA. Portanto, é aconselhável evitar ciclos repetidos de congelamento/descongelamento, o que pode ser evitado dividindo em alíquotas as amostras.

Já o armazenamento de tecido sólido à temperatura ambiente ou refrigerado, para posterior extração do DNA, não é recomendado. No primeiro caso, a amostra é viável por 5 min no máximo e, no segundo, por no máximo 1 h, pela presença maciça de endonucleases. O armazenamento nessas condições é ideal para a degradação do DNA. Já a –20°C a amostra é viável por pelo menos 2 semanas e a –80 °C, por pelo menos 2 anos.

Quanto ao RNA extraído, seu armazenamento como precipitado em etanol, a –80°C, torna-o estável indefinidamente.

Cadeia de custódia

Cadeia de custódia é um conceito que se aplica à manipulação de amostras e informações relacionadas com elas e com a integridade das mesmas. É um termo bastante comum e teve origem na medicina forense, tendo em vista que vestígios e indícios podem ser utilizados para a condenação de pessoas pela prática de um crime e, por isso, devem ser assegurados, de forma estrita, os cuidados para se evitarem alegações tardias que possam alterar ou comprometer a argumentação da acusação ou da defesa.

No caso de biobancos de amostras biológicas, também é necessária a manutenção de procedimentos estritos durante todas as etapas, para evitar que quaisquer intercorrências, desde a coleta até a análise final, não estejam sujeitas a qualquer tipo de questionamento quanto aos resultados encontrados. Mais ainda, esse procedimento preserva a confidencialidade das informações e, portanto, os direitos do doador.

A cadeia de custódia, assim, é o procedimento pelo qual todas as pessoas, materiais e procedimentos envolvidos no processo são identificados e mantidos em registro, possibilitando, assim, a rastreabilidade de tudo aquilo que ocorreu com a amostra, desde a sua coleta até o armazenamento do produto final.

Biobancos pelo mundo

Os pesquisadores do campo da genética médica vêm se empenhando para implantar biobancos de DNA, cuja finalidade seria a de estocar amostras de DNA de doadores voluntários ou pacientes com algum tipo de doença genética. Esses biobancos de DNA passariam a ser repositórios de informações genéticas que poderiam oferecer um sem-número de oportunidades para várias atividades, tais como descobrir associações entre os genes, o meio ambiente e as doenças, ter acesso ao estudo da prevalência de determinados genes (ou variantes) na população, simplificar a procura de marcadores moleculares, refinar as estratégias para a prevenção de doenças, estudar as várias associações entre polimorfismos genéticos e o risco de doença (fornecendo um poder estatístico importante), melhorar as técnicas de obtenção dos dados necessários na busca de evidências, situação na qual serão tomadas algumas decisões legais, como nos casos forenses.

A crescente expansão da coleta de amostras de DNA humano e armazenamento de dados vem constituindo atividade estratégica para a pesquisa genética, cuidados clínicos, tratamentos futuros e também para a identificação de indivíduos (criminosos ou vítimas de grandes catástrofes).

Estados Unidos

Desde o início dos anos 1980 foram instituídas, em diversos estados dos EUA, a coleta de material e a construção de bancos de dados genéticos de criminosos condenados por crimes sexuais ou violentos. As amostras coletadas desses indivíduos foram analisadas e os perfis genéticos agrupados em um banco de dados estadual. Em 1994, o Congresso americano definiu a legislação e autorizou a criação de um banco de dados de DNA nacional. Em janeiro de 2006, por meio de Lei Pública (PL 109 a 162 – Violence Against Women and Department of Justice Reauthorization Act of 2005), expandiu o escopo do banco de dados para todos os indivíduos presos ou detidos por qualquer autoridade nos EUA. Iniciado em 1996, este banco já contava, em 2010, com 9 milhões de amostras. O segundo biobanco instituído nos EUA foi o dos militares, com a exigência de que todos os integrantes das Forças Armadas americanas fornecessem ao Departamento de Defesa amostras biológicas que passaram a integrar o banco de dados de DNA do Pentágono. Tal banco foi criado devido às dificuldades de reconhecimento dos restos mortais de soldados que lutaram na primeira Guerra do Golfo (1991), cujas amostras começaram a ser coletadas em 1992. Nos dias de hoje, entidades privadas em pelo menos 29 dos 51 estados dos EUA possuem biobancos com centenas de milhares de amostras de células, tecidos e/ou material genético especializado em alguma doença, geralmente câncer ou tumor, ou bancos mais abrangentes contendo amostras da população em geral.

Europa

Na Europa existem biobancos espalhados por diversos países. A Islândia foi um dos primeiros países a construir um biobanco e, no final de 2008, este já continha mais de 200 mil amostras. Nessa época, a população do país era de apenas 320 mil habitantes. Em 2006, em uma iniciativa pública, o UK Biobank começou a recrutar pessoas com idades entre 40 e 69 anos para a construção de um banco que é incomum por seu tamanho e pela profundidade dos dados coletados – os participantes voluntários forneceram amostras de sangue e de urina e passaram de 2 a 3 h respondendo questionário médico, tendo sido examinados quanto a peso, altura, gordura corporal, audição, força muscular e função pulmonar. Já conta com meio milhão de amostras. As análises preliminares dos dados mostram que, até 2022, cerca de 10 mil participantes terão câncer de mama, 9 mil serão acometidos pelo doença de Alzheimer e cerca de 28 mil morrerão por doença cardíaca. Hoje, o banco de dados encontra-se aberto a qualquer pesquisador que se registre. Outros biobancos europeus como o European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) conta com 520 mil amostras; mas os dados biomédicos relacionados com essas amostras são menos detalhados.

Brasil

No Brasil, os biobancos são comuns em universidades e centros de investigação para o estudo de determinadas doenças. Biobancos direcionados para a coleta sistemática de amostras biológicas humanas com fins de investigação são mais raros e recentes. Esses bancos podem ser organizados e mantidos por entidades públicas, como o Banco Nacional de DNA de Pacientes com Câncer de Mama da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), ou o biobanco do Hospital A. C. Camargo, criado em 1997, possibilitando a realização de pesquisas sobre o câncer. O Conselho Nacional de Saúde (CNS), pela Resolução nº 347/05, instituiu normas mínimas para o uso e armazenamento de materiais biológicos para pesquisa, enquanto a Lei 11.105/05 de Biossegurança e a RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 33/06 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentam a ação de bancos de células e tecidos germinativos. Desde 2009, o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação de Bioética e Ética em Pesquisa, vem buscando informações para caracterizar laboratórios de instituições nacionais e elaborar Diretrizes Nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano com finalidade de pesquisa. A portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011, estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa, visando ao trabalho em rede. A legislação brasileira considera o biobanco uma coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, e o biorrepositório como uma coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, entretanto, instrui que ambos devem obedecer a normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas, sob a responsabilidade institucional e sob o gerenciamento do pesquisador, não podendo ter fins comerciais.

Aspectos éticos de biobancos

Existem quatro diferentes formas das amostras serem armazenadas:

- Amostras anônimas, que são as amostras coletadas sem identificação
- Amostras "anonimizadas", ou seja, foram coletadas com identificação, mas irreversivelmente dissociadas de todos identificadores, sendo impossível determinar a sua origem
- Amostras identificáveis, que se encontram sem os identificadores para efeito de pesquisa, mas podem ser ligadas à sua origem por meio de códigos
- Amostras identificadas, as quais têm identificação por meio do uso de nome, número do paciente etc.

As amostras anônimas e as "anonimizadas" são aquelas utilizadas para pesquisas que envolvem genética de populações, avaliando prevalência de alelos, distribuição geográfica, ou mesmo para correlacionar mutações a fatores ambientais e/ou exposição a agentes químicos ou físicos de uma região. Já as amostras identificáveis e as identificadas são aquelas empregadas em pesquisas médicas, nas quais há a necessidade do conhecimento de fatores clínicos do doador para a correlação dos achados à doença estudada.

Essas amostras são de suma importância para o desenvolvimento tanto da ciência como da possível aplicabilidade de dados encontrados em uma pesquisa científica. Contudo, também é de extrema importância preservar os dados coletados de utilização indevida, de maneira a evitar prejudicar aqueles que se prontificaram a fornecer o material biológico.

No final dos anos 1990, surgiu a percepção de que a maioria das doenças comuns não teria como causa apenas o componente genético e que este componente não estaria limitado à ação de um único gene. As doenças cardiovasculares, o diabetes, o câncer e a obesidade são algumas dessas doenças. Para seu estudo, não são obtidas amostras apenas dos indivíduos afetados, mas também de indivíduos saudáveis, pois a intenção é identificar, por meios dos perfis genéticos obtidos, mecanismos de doença e fatores de risco genético e, assim, desenvolver novas técnicas diagnósticas e terapêuticas para melhorar os cuidados de saúde da população. Para tal, são igualmente necessários dados sobre registros médicos, estilo de vida e genealogia dos indivíduos estudados.

Isto levou ao aparecimento das primeiras instituições oficiais com financiamento público, privado ou em parceria, dedicadas exclusivamente à implantação de grandes biobancos representativos da população ou subpopulações. Esta nova atividade tornou-se, assim, um assunto de estudo, levando-se em consideração as questões éticas na implantação de biobancos populacionais, na medida em que não se limitam a captar o interesse da comunidade científica, mas sim do público em geral. Alguns biobancos têm finalidade de comercializar as amostras obtidas e, em algumas situações, são cedidos direitos exclusivos de utilização a empresas de biotecnologia que, em contrapartida, se encarregam de sua manutenção.

Por outro lado, a necessidade cada vez maior de estudos extensos e de compartilhar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos, bem como de uniformizar os procedimentos aplicados aos biobancos existentes, motivou o desenvolvimento de grandes consórcios de biobancos no mundo, que reúnem números extraordinários de amostras biológicas.

Essa expansão acelerada na criação de biobancos para investigação genética, que, em alguns casos, sai da esfera de investigação acadêmica para uma atividade puramente comercial, traz novas implicações para a privacidade e integridade dos depositantes das amostras. A elevada capacidade de cruzamento de dados de resultados genéticos e dados pessoais torna a confidencialidade um aspecto-chave na regulamentação de biobancos. As preocupações aumentam, nos casos de fiscalização de clínicas privadas, quanto ao cumprimento das condutas legais estabelecidas para a proteção dos interesses pessoais, face aos interesses de terceiros.

Desta forma, a proliferação de biobancos é rigorosamente acompanhada pela multiplicação de legislações e regras de condutas criadas por organizações governamentais, profissionais, instituições e associações científicas, no sentido de regulamentar essa atividade.

A necessidade de um consentimento informado é tema bastante controverso. Normalmente, o consentimento relaciona-se apenas com a utilização primária da amostra e a utilização a longo prazo não é mencionada. Assim, não existe consenso sobre qual é a solução para o uso de amostras antigas, obtidas sem consentimento informado ou com o consentimento apenas para um determinado estudo genético, em situações nas quais obter um novo consentimento é uma tarefa difícil ou mesmo impossível. Na legislação brasileira, a portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011, determina que no caso de impossibilidade de obtenção de novo consentimento informado, a amostra só poderá ser utilizada mediante autorização da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) registrada na

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e que instituições que utilizem amostras que não disponham de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) têm o prazo de 1 ano para regularizar sua situação.

Outro aspecto amplamente debatido é o tipo de permissão a adotar na obtenção de amostras que se pretenda usar repetidamente no futuro, em estudos variados e indefinidos quando da coleta das amostras.

Mais ainda, há a questão da divulgação dos resultados genéticos aos próprios participantes e aos seus familiares, pois muitas das recomendações criadas para a investigação genética não distinguem os resultados que levam à obtenção de informação clinicamente relevante aos participantes dos estudos com impacto na saúde pública, mas sem repercussões físicas, psicológicas ou sociais significativas em nível pessoal ou familiar. Assim, em alguns biobancos, os resultados obtidos são divulgados, enquanto em outros essa prática não é permitida.

A possível comercialização das amostras, ou de produtos dela derivados, por parte dos responsáveis pela sua conservação e/ou utilização, é outra eventual causa de conflito entre investigadores e participantes. É necessário definir, de forma consensual, o direito de propriedade das amostras e as formas de sua utilização, uma vez que as pesquisas que serão desenvolvidas com essas amostras dificilmente gerarão benefícios diretos e individuais para aqueles que as doaram de forma tão altruísta.

Capítulo 11

Organização de Sorotecas

Luciana Morganti Ferreira Maselli, Joel da Cunha e Sérgio Paulo Bydlowski

Introdução

Uma soroteca pode ser definida como uma coleção organizada de diferentes amostras de soros, devidamente planejada, conservada, catalogada e acessível sob certos critérios, cuja informação contida no material biológico possa ser rastreada. Pode-se comparar uma soroteca a uma biblioteca, na qual as amostras estão armazenadas de modo a facilitar a sua localização. Suas aplicações são inúmeras: diagnóstico e tratamento de doenças congênitas ou adquiridas, controle, documentação, repetição de exames, controle de qualidade, estatísticas, melhoria dos métodos de triagem, estudo de doenças emergentes, uso em questões legais mediante solicitação jurídica, transplantes de órgãos, bem como em pesquisas clínicas ou básicas. O funcionamento e o acesso à soroteca devem obedecer tanto às regras do Conselho de Ética da instituição mantenedora, como às de órgãos nacionais, como o Ministério da Saúde (MS) do Brasil e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), visando estabelecer critérios para criação, encerramento, controle e supervisão da soroteca, assegurando os direitos dos doadores do material biológico. Estas regulações podem variar conforme o país.

Boas práticas para coleta de material biológico

Partindo-se da premissa de que todo material biológico deve ser manipulado como sendo potencialmente infectado, a coleta de amostras de sangue que originarão a soroteca deve ser realizada por pessoal treinado, como ocorre para qualquer outra coleta de material biológico, obedecendo-se aos critérios de boas práticas laboratoriais estabelecidos por órgãos competentes. Para consulta, recomendam-se as diretrizes do MS/ANVISA e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC).

As peculiaridades de cada protocolo de estudo, dentro das boas práticas laboratoriais para materiais biológicos, devem estar claramente descritas e ser rigidamente seguidas quanto ao preparo prévio do doador da amostra, da necessidade e período de jejum, do tipo de tubo de coleta, uso ou não de anticoagulante, escolha adequada do anticoagulante, volume, temperatura e condições de coleta, separação e armazenamento, possibilidade de congelamento, quantidade de alíquotas, entre outras, visando garantir a segurança do profissional envolvido e do indivíduo doador da amostra, bem como a obtenção do material biológico nas melhores condições, minimizando a ocorrência de erros potenciais. Ressalte-se que outros erros podem ser independentes do processo de controle na obtenção da amostra, como ocorre nos casos de períodos de janela imunológica, variação da sensibilidade dos testes ou prevalência do agente na população.

Após a coleta de sangue em tubos com ou sem anticoagulante, sugere-se a imediata e suave inversão por, no mínimo, 5 vezes, para haver uma completa homogeneização da amostra, mantendo-se os tubos em repouso à temperatura ambiente durante 30 a 60 min. Esse procedimento minimiza a liberação de componentes celulares para o soro. A coleta e a homogeneização da amostra de sangue não devem provocar a formação de espuma. Uma centrifugação a 3.000 × g durante 5 min ou a centrifugação por 10 min a 1.500 × g para a obtenção do soro são consideradas ideais. É extremamente importante verificar o aspecto da amostra, uma vez que o soro ou plasma deve estar livre de resíduos de hemácias. Se houver hemólise ou material lipêmico, nova coleta deverá ser providenciada. Após a obtenção do soro e/ou plasma, o mesmo deve ser dividido em alíquotas, utilizando-se ponteira descartável, conforme instruções descritas em protocolo apropriado. A alíquota obtida deve ser transferida para outro tubo previamente identificado, em até 2 h após a coleta do material biológico, e em seguida armazenada a –80ºC em até 4 h após a coleta.

Diferentes determinações requerem a utilização de amostras com tratamentos específicos, como a quantificação de citocinas, que deve ser realizada em amostras de soro imediatamente separado para a pesquisa, uma vez que a existência de anticoagulantes por tempo prolongado pode promover a elevação artificial de sua concentração. Ou a adição rápida de preservantes e estabilizantes, como os ácidos etilenodiaminotetracético (EDTA) e ascórbico, em amostras de plasma, para a determinação de folato. Por sua vez, o ácido metafosfórico e a glutationa reduzida podem ser usados para preservar o ácido ascórbico. A imediata adição de inibidores de proteases a uma amostra, como aprotinina, pepstatina ou leupeptina, evita a degradação enzimática, especialmente se a integridade celular foi comprometida no processo.

As concentrações de bilirrubina, por sua vez, são influenciadas pela exposição à luz, devendo-se manter os tubos no escuro quando da preparação das alíquotas. Quanto mais rapidamente ocorrer o processamento das amostras e o preparo das alíquotas, com ou sem adição de substâncias, melhor será a qualidade dos componentes de interesse que serão extraídos e analisados.

Armazenamento de amostras biológicas

A quantidade de alíquotas de soro de uma mesma amostra a ser armazenada deve ser otimizada, prevendo com segurança a capacidade de realização dos exames e a viabilidade ou necessidade de reposição do material biológico. Apesar das necessidades experimentais, esse volume a ser coletado também deve obedecer à aprovação ética; contudo, ao menos 15 mℓ de soro de pacientes adultos, e 3 mℓ de pacientes pediátricos poderiam ser mantidos. No caso desses últimos, os pais devem autorizar a coleta e serem informados da manutenção da amostra na soroteca. No desenvolvimento de um banco de soros, uma das questões a serem resolvidas é a representatividade das amostras selecionadas para o objetivo proposto. A finalidade de uso das amostras da soroteca influencia as condições da coleta, preparo, armazenamento e o tempo de guarda.

Sugere-se que as amostras pertencentes à soroteca sejam mantidas em microplacas ou tubos com tampa rosqueável, confeccionados em material como o polietileno de alta densidade que suporte temperaturas muito baixas (criotubos), e armazenadas em *freezer* ou câmara fria destinados apenas a essa finalidade. Devem ainda ser identificadas conforme a quantidade original destinada a cada registro de caso/indivíduo e ser acondicionadas em caixas ou estantes próprias para baixas temperaturas.

Assim, deve-se desenhar o protocolo de estudo de maneira criteriosa e adequada, avaliando-se o biomarcador de interesse em um estudo-piloto para, por exemplo, conhecer suas características em relação a todas as etapas do processo, da coleta ao armazenamento do soro. A concentração do biomarcador pode exibir um ciclo circadiano, variando desde minuto a minuto até dia a dia, como as variações hormonais. Assim, pode-se necessitar algumas vezes de coletas múltiplas para estabelecer as verdadeiras oscilações metabólicas, ou ainda, para determinar as potenciais relações causais. Por exemplo, os níveis séricos de mercúrio em mulheres, antes e durante a gravidez, podem ser mais informativos sobre a exposição do embrião ao mercúrio do que amostras coletadas das mães somente após o parto. Mais ainda, o efeito da doença pré-clínica nos níveis de biomarcadores é um assunto em aberto, especialmente para aqueles mensurados durante pequeno período de desencadeamento da doença. Se a amostra for coletada durante o período de desencadeamento da doença, mas antes das suas manifestações clínicas, há chance de que alguns parâmetros biológicos mensurados sejam provenientes da doença *per se*, e não um valor preditivo dessa doença. Amostras coletadas bem antes do desencadeamento da doença poderiam ser mais informativas e mais bem associadas à causa da doença.

As condições de centrifugação, preparo e manutenção das alíquotas devem ser respeitadas. Por exemplo, a análise de OVX1, um biomarcador de câncer ovariano, necessita da coleta de sangue com anticoagulante específico (ácido etilenodiaminotetracético, EDTA) e separação imediata do soro, mantendo-o a 4ºC até o processamento. A avaliação de fluidos biológicos humanos por meio de ensaios espectroscópicos de prótons por ressonância magnética (RM) para estudos clínicos, farmacológicos e toxicológicos, por sua vez, é influenciada pela temperatura de armazenamento e o tempo de espera para a pré-centrifugação da amostra, assim como pela quantidade de ciclos de congelamento e descongelamento das alíquotas. Determinações de atividade enzimática, como a da enzima paraoxonase, necessitam de coleta em tubo seco e imediata imersão deste tubo em banho de gelo (0ºC), bem como de centrifugação e separação do soro em baixas temperaturas.

Esses procedimentos, assegurados em todas as etapas, desde a coleta até o armazenamento da amostra, certamente fornecerão análises fidedignas.

Registro e identificação de amostras

O arquivo das amostras de soro e sua identificação são os principais documentos na rotina de laboratório ou pesquisa. Desse modo, a sua organização facilita o acesso e a confiabilidade do processo.

As etiquetas para essa finalidade também devem ser resistentes a baixas temperaturas e centrifugação, a fim de não se desprenderem dos respectivos tubos. O *freezer* ou câmara fria deve dispor de monitoramento por meio de sistema de registro de temperatura e alarmes óptico e auditivo.

O registro pode ser feito manualmente por meio de planilhas, mas o desenvolvimento de programas eletrônicos de gerenciamento de dados para controle do armazenamento é altamente recomendável por possibilitar a automação e tornar o processo de registro mais ágil e seguro, prevenindo o erro da operação.

Um sistema de etiquetagem de código de barras deve ser utilizado para facilitar a identificação e a rastreabilidade da amostra e de suas alíquotas, bem como das informações contidas nos formulários de registro do caso, garantindo a origem da amostra de cada paciente. A aplicação da etiqueta deve ser feita de modo a possibilitar a visualização da quantidade de amostra, soro ou plasma, contida no tubo. Ressalta-se que cada caso deve ter apenas uma numeração. O arquivo do banco de dados contendo os resultados sorológicos pode estar localizado em local físico distinto, com acesso restrito e autorizado, bem como ser mantido em banco de dados virtual do laboratório ou serviço com acesso via *internet*. Sugere-se que apenas o coordenador ou gerentes das coleções de soros controlem o acesso às amostras e possam distribuir alíquotas do material biológico para o trabalho experimental necessário. A opção pelo sistema informatizado, além de aumentar a segurança, pode proporcionar facilidades, por exemplo o acesso rápido a dados, como a data e o responsável pela inclusão, localização exata da amostra armazenada, quantidade e volume das alíquotas, controle da quantidade de descongelamentos com data, hora, motivo, quantidade, técnico que realizou o procedimento, bem como informações sobre a validade da amostra, eventuais descartes, investigador principal e a emissão de relatórios específicos. Estes cuidados, quando padronizados, associados aos registros interligados de sorotecas de diferentes centros, possibilitam a realização de estudos com grande quantidade de indivíduos, como metanálises. Recomendam-se maiores buscas, se necessário, em *sites* como os da International Society for Biological and Environmental Repositories e do National Institute of Health (NIH).

Critérios para armazenamento amostras biológicas

O controle de temperatura entre o momento da coleta e o processamento final da amostra é essencial, uma vez que afeta a estabilidade da amostra quando de sua obtenção e guarda. Se obtido dentro dos parâmetros necessários, o soro deverá ser separado logo após a coleta e colocado em temperatura apropriada. A temperatura de armazenamento está relacionada com o tempo em que a amostra deverá ser conservada, com as características das determinações previstas e até com a legislação pertinente. Para o congelamento, normalmente empregam-se temperaturas entre –20ºC e –80ºC, conforme as características necessárias: a análise de citocinas, quando não realizada de imediato, necessita de soro mantido a –80ºC e não aceita processos de repetidos congelamentos/descongelamentos da alíquota, enquanto o soro empregado em determinações de marcadores de oxidação plasmática, por exemplo, requer cuidados extras, como sua manutenção em atmosfera de nitrogênio antes do fechamento dos tubos contentores para posterior guarda a –80ºC, para evitar a oxidação da amostra mesmo sob baixíssimas temperaturas. Já outras moléculas, como as imunoglobulinas (Ig) plasmáticas, são mais estáveis, podendo permanecer em temperatura ambiente por alguns dias.

O período de manutenção das amostras da soroteca também varia conforme sua aplicabilidade. A Portaria nº 1.353, de 13 de junho de 2011, que se refere ao regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos, instrui que uma alíquota da amostra de soro ou plasma de cada doação de sangue deva ser conservada em soroteca e/ou plasmateca em temperatura igual ou inferior a –20ºC por, no mínimo, 6 meses após a doação. A Portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009, que aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), instrui que os laboratórios de histocompatibilidade são responsáveis pela coleta e guarda de material para manutenção da soroteca, entre outras atribuições, devendo o banco de tecidos manter disponíveis, na forma de prontuário do doador, todos os registros de dados de identificação e triagem do doador, dos tecidos e do receptor, bem como amostras da soroteca utilizadas para a realização dos testes de segurança biológica, por um período mínimo de 20 anos para rastreabilidade. Para projetos de pesquisa, a Resolução nº 441, de 12 de maio de 2011, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), instrui que o prazo de armazenamento de material biológico humano, incluindo-se aqui

as sorotecas, pode ser autorizado por até 10 anos, com relatórios a cada 5 anos, passível de renovação mediante solicitação do pesquisador junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, de justificativa e de relatório das atividades desenvolvidas com o material no período.

Concluindo, o armazenamento da soroteca deve ser feito de maneira adequada para garantir a qualidade do material, pois a amostra do soro ou plasma passa a ser um documento do laboratório.

Capítulo 12

Desenvolvimento Clínico de Fármacos

Marcio Falci

Papel do ensaio clínico na inovação terapêutica

Introdução

Todo trabalho de criação e desenvolvimento de um novo medicamento busca provar que a relação risco-benefício da introdução do novo agente na terapêutica clínica, para uma classe de pacientes, é vantajosa em relação à terapêutica existente.

O processo de inovação terapêutica para a criação de um novo medicamento, por parte da indústria farmacêutica, divide-se em três principais fases, denominadas estágios do desenvolvimento: (1) pesquisa básica; (2) pré-desenvolvimento; (3) desenvolvimento, sendo a etapa do desenvolvimento clínico a de maior importância; a que requer maior investimento e também a de maior risco financeiro, o qual aumenta de modo desproporcional com a evolução do processo. É, portanto, a parte crítica do desenvolvimento de um fármaco, até sua introdução efetiva na terapêutica clínica.

O objetivo amplo do processo de desenvolvimento clínico de um novo fármaco é descobrir se existe uma faixa de dose e um esquema terapêutico para o qual se possa demonstrar que o fármaco é simultaneamente seguro e eficaz, e que a relação risco-benefício (incluindo o custo de tratamento) é adequada. Também precisam ser definidos os pacientes que serão beneficiados com o uso do fármaco e as suas indicações clínicas específicas.

Para alcançar esse objetivo amplo, em geral, é necessário um programa organizado de ensaios clínicos, cada um deles com objetivos claros e bem determinados. Isso deve ser estabelecido em um plano clínico, ou em uma série de planos, com pontos de decisão e flexibilidade adequados para permitir modificações, à medida que os conhecimentos forem se acumulando.

O processo de desenvolvimento clínico pode ser entendido como a criação de um grande banco de dados sobre o fármaco que permita obter respostas que levem ao uso racional do novo medicamento.

Atualmente, o grande desafio, para a indústria farmacêutica, advém da explosiva expansão do conhecimento científico e dos avanços na tecnologia, os quais proporcionaram crescente número de marcantes inovações na terapêutica nos últimos 50 anos, e que continuam a exigir, cada vez mais e de modo mais rápido, a busca da inovação, para a própria sobrevivência das empresas farmacêuticas. A necessidade da rápida comprovação dos reais benefícios da nova terapêutica em relação aos riscos e seu custo – sempre crescentes – induz à realização de maior número e mais sofisticados ensaios clínicos na etapa do desenvolvimento clínico.

Entende-se por ensaio clínico "qualquer forma de experimento planejado envolvendo pacientes e projetado para elucidar o mais adequado tratamento para futuros pacientes com uma determinada condição médica".[1] A principal característica, talvez a de maior importância, do ensaio clínico é que, com base no resultado obtido em uma pequena amostra de pacientes, infere-se acerca de como o tratamento deverá ser conduzido na população de pacientes com a dada condição médica que utilizará esse tratamento no futuro. Obviamente, os ensaios realizados em animais não se enquadram nessa definição e aqueles feitos em voluntários sadios estão dentro de um limite impreciso, uma vez que proporcionam somente evidências indiretas dos efeitos de fármacos nos pacientes.

Histórico

Ao planejar um ensaio comparativo para avaliar tratamentos para o escorbuto, Lind, em 1753,[1] talvez tenha realizado o tipo de ensaio que antecipou a metodologia atualmente empregada para avaliação de fármacos em

terapêutica. Louis,[2] em 1834, propôs os fundamentos para a utilização do método numérico para acessar o valor das terapêuticas. Ele estabeleceu, também, conceitos como o de realizar uma correta observação dos resultados dos pacientes; de conhecer, de modo adequado, o progresso natural da condição clínica-moléstia dos pacientes não tratados; de definir precisamente a moléstia a ser estudada antes do tratamento e de observar, cuidadosamente, as alterações no decorrer do tratamento.

Sutton[1] é lembrado como aquele que, pela primeira vez, usou o placebo em um ensaio clínico ao estudar portadores de febre reumática, tratando-os com água de menta, para poder avaliar a evolução natural da moléstia.

Em 1915, Greenwood e Yule[1] sugeriram que, para haver nos ensaios clínicos grupos comparáveis em tratamento, devia ser utilizada alguma forma randômica de alocação de pacientes aos tratamentos.

Deve-se a Ferguson *et al.* a realização do primeiro estudo do tipo cego (simples-cego). Ele ministrou, a um grupo de pacientes, vacina contra o resfriado e ao outro, solução salina, sem que os pacientes soubessem o que estavam recebendo.[1]

Em 1948, realizou-se aquele que é considerado o primeiro ensaio clínico com grupo-controle, adequadamente randomizado, para avaliação de um fármaco: o da eficácia da estreptomicina no tratamento da tuberculose pulmonar. Nesse ensaio, avaliou-se, por meio de alocação randômica, pacientes que receberiam estreptomicina, além de permanecerem em repouso no leito *versus* pacientes que receberiam, como terapêutica, apenas o repouso no leito. A avaliação das radiografias de tórax foi realizada por dois radiologistas independentes e por um clínico, os quais não tinham conhecimento da avaliação feita pelos outros e tampouco do tratamento administrado. Esse ensaio, pela sua organização e condução, é considerado o pioneiro dos modernos ensaios clínicos para avaliação de fármacos.

O primeiro ensaio controlado randomizado, duplo-cego, usando placebo, foi realizado em 1950, para estudar se o uso de anti-histamínicos no tratamento e prevenção do resfriado comum era eficaz. O resultado demonstrou a inexistência de benefício no uso dos anti-histamínicos.[3]

Após o desastre da talidomida no início da década de 1960, as autoridades de saúde internacionais, em especial as inglesas e norte-americanas, aumentaram as exigências para registro e autorização de comercialização de novos medicamentos. Em decorrência da Emenda Kefauver-Harris do Congresso Americano (Drug Amendments of 1962), tornou-se obrigatória a aprovação governamental prévia para a comercialização de um novo fármaco e se estabeleceram novos requisitos para que a comprovação da eficácia e a segurança fossem analisadas e aprovadas pela autoridade regulatória antes da liberação final do medicamento para venda.[4]

A nova regulamentação estabelecia que, para obter a autorização de comercializar um novo fármaco, o patrocinador, ou a empresa solicitante, deveria apresentar e conduzir ensaios clínicos controlados e adequados.

A partir de 1969, a Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória dos EUA, tornou obrigatória a realização de ensaios clínicos controlados, comparativos contra placebo e randomizados para demonstrar a eficácia e a segurança dos fármacos, antes de serem aprovados para comercialização.[1]

No período compreendido entre 1960 e 1980, ocorreu o desenvolvimento e a aprovação de 1.498 novas moléculas, dando origem a inúmeros novos medicamentos.[5] As empresas farmacêuticas internacionais, pressionadas pela competitividade e buscando inclusão mais rápida de novos produtos nos mercados mundiais, iniciaram ensaios clínicos multicêntricos em seus países e incentivaram para que ensaios pré-registro locais e de pós-*marketing*, dentro dos preceitos estabelecidos pela FDA, fossem conduzidos fora dos EUA e Europa.

No Brasil, criou-se a Associação Brasileira de Médicos Assessores da Indústria Farmacêutica (ABMAIF) em 1971, a qual se constituiu em centro irradiador de conhecimentos e debates sobre pesquisa clínica, e de incentivo de atividades com a universidade brasileira, visando incrementar a realização, no país, de ensaios terapêuticos dentro dos padrões aceitos internacionalmente.

Com o título *O ensaio terapêutico: problemas e sugestões*, José Natal Sartoreto publicou uma série de artigos, em *A Folha Médica*, sobre a importância das amostras aleatórias, ciências clínicas *versus* estatística, mensuração dos efeitos dos fármacos, fases dos estudos clínicos, o protocolo do ensaio terapêutico e testes de significância, proporcionando conhecimentos básicos sobre pontos fundamentais que deveriam ser observados na realização de ensaios clínicos.

Em abril de 1975, a FDA promulgou resolução aceitando dados de ensaios clínicos realizados fora dos EUA como suporte para registro dos produtos no país. Essas normas estabeleciam, em geral, que a FDA aceitaria os dados de estudos realizados no exterior, se eles fossem bem desenhados, bem conduzidos por pesquisadores

qualificados e realizados de acordo com os princípios éticos, sendo, o principal requisito, a adesão aos padrões enunciados na Declaração de Helsinque, versão 1975.

Em 23 de setembro de 1976, foi publicada a Lei nº 6.360 e, em 5 de janeiro de 1977, o Decreto nº 79.094 que a regulamentou e que dispõe sobre a realização de ensaios clínicos no Brasil.

Em 4 de março de 1977, coordenado pelo Professor E. Carlini, com o patrocínio do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), realizou-se importante debate sobre "Pré-requisito para avaliação clínica de novas drogas", com a participação de farmacologistas clínicos dos EUA, consultores da FDA, Associação Médica Brasileira e Mundial, ABMAIF e Central de Medicamentos. O objetivo era dar suporte para que nossas autoridades dedicassem maior atenção à realização de ensaios clínicos no país.[6]

A preocupação com a defasagem existente entre a evolução das técnicas, os novos conhecimentos sobre medicamentos e o avanço da terapêutica com relação ao preparo de profissionais de saúde aptos a estimular a prescrição racional de medicamentos e de uma terapêutica clínica alicerçada em bases científicas adequadas levou o governo brasileiro, por intermédio do Ministério da Educação e Cultura (MEC), da Secretaria de Ensino Superior, do MS e do Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS), a realizar importante seminário sobre Farmacologia Clínica em Brasília, em março de 1981. O objetivo foi o de levar, até a comunidade acadêmica, a análise e o debate sobre a oportunidade de inclusão da Farmacologia Clínica nos currículos das profissões de saúde, de criar, com os hospitais universitários, as condições necessárias de Centros de Farmacologia Clínica para realizarem estudo e pesquisa do uso de medicamentos, criarem laboratórios de farmacocinética e realizarem pesquisas farmacoclínicas com conotações com a indústria farmacêutica privada visando à realização de ensaios para registro de novos medicamentos.

Em 1988, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou, por meio da Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988, as Normas de Pesquisa em Saúde, cujo objetivo foi normatizar a pesquisa na área de saúde em relação às práticas em evolução no período. Em 15 capítulos, as normas relacionam os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos, estabelecem a noção de risco, a responsabilidade da instituição em que a pesquisa é realizada, abordam e definem o consentimento pós-informação, estabelecem critério para credenciamento de instituição de pesquisa e exigem a aprovação dos protocolos para pesquisa pelo comitê de ética da instituição. Estabelecem, ainda, as regras para pesquisa em menores de idade e em grupos de indivíduos sem condições de consentir, conscientemente, sua participação em ensaios clínicos. Também regulam a pesquisa farmacológica em humanos e estabelecem os estudos pré-clínicos necessários para garantir, de modo razoável, a segurança do emprego do medicamento em seres humanos.

Em 1993, as normas estabelecidas até aquela data pela FDA, lastreadas em normas e procedimentos estabelecidos pelas indústrias farmacêuticas de pesquisas, formaram um conjunto de padrões, modelos e roteiros, que se constituíram nas regulações e diretivas que constituem a denominada Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice*). Nesse ano, as normas de Boas Práticas Clínicas foram reconhecidas e aceitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

A criação da International Conference on Harmonization por parte de autoridades governamentais da União Europeia, Japão e EUA procurou, e procura, estabelecer padrões, orientações e resoluções que, implementadas por esses países, permitiriam a aceitação mútua dos informes regulatórios para registro, por parte dos países participantes, no que concerne aos dados clínicos de ensaios conduzidos naqueles países. Outros países, como Canadá, Austrália e Países Nórdicos e a OMS, participam também do grupo e aceitaram as Normas de Boa Prática Clínica (GCP, *Guideline for Good Clinical Practice*) estabelecidas pela Conferência tripartite. As boas práticas clínicas propostas para a Comunidade Europeia foram adotadas pelos estados membros em 2001 e, em maio desse ano, foi instituída The European Clinical Trials Directive (2001/20EC).

As GCP são um padrão de qualidade ético e científico para desenhar, realizar, documentar e relatar estudos que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a esse padrão fornece a garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo estão protegidos conforme os princípios contidos na Declaração de Helsinque e suas modificações e que, portanto, os dados do estudo clínico são confiáveis.[7]

No Brasil, como consequência do crescimento dos debates envolvendo a bioética e as pesquisas em seres humanos, o CNS, após abrangente trabalho de suas comissões, estabeleceu a Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, aprovando as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Como diz em seu

preâmbulo, essa resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres, que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. A resolução abrange, em seus capítulos, os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, o consentimento livre e esclarecido, os riscos e benefícios e sua análise sobre a realização dos projetos de pesquisa, cria os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), bem como institui a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde (CONEP/MS). Por meio da Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997, o CNS aprovou as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Desenvolvimento de novos fármacos

O moderno processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e sua transformação em medicamentos incorpora três principais estágios: pesquisa básica, pré-desenvolvimento e desenvolvimento.

Estágio de pesquisa básica

Fundamentalmente, incorpora todas as atividades básicas de pesquisa em química, biologia e medicina, resultando em melhor entendimento da patologia das doenças, o que abre caminhos para o desenvolvimento de novos fármacos. Esse tipo de pesquisa desenvolve-se no âmbito da Academia ou institutos de pesquisa médica e, em boa parte, é apoiado pela indústria farmacêutica em seus países, a qual gasta cerca de 10 a 20% de seu dispêndio anual em pesquisa e desenvolvimento com tais atividades. A grande indústria farmacêutica de pesquisa, de modo geral, investe, anualmente, em torno de 15 a 18% de seu faturamento bruto na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.[4] A segunda fase, entendida como de pré-desenvolvimento, bem como a terceira, de desenvolvimento, são realizadas, totalmente, pela e dentro da indústria farmacêutica.

Estágio de pré-desenvolvimento

Nessa fase, a biologia, a partir do conhecimento advindo da Academia ou de Centros de Pesquisas da Indústria, desenvolve métodos (a maioria *in vitro*) para seleção de moléculas candidatas e desenvolve modelos em animais que mimetizem a patologia da moléstia no ser humano a partir dos mecanismos postulados derivados da biologia molecular e do conhecimento da fisiopatologia das doenças. Os químicos procuram integrar o entendimento das relações estruturais dos compostos com a atividade biológica, desenhando e sintetizando novas moléculas. Do trabalho conjunto de síntese e seleção dentre os modelos desenvolvidos, separam-se as moléculas para futura avaliação clínica, já se levando em consideração aquelas que melhor atendem às vias de administração desejada, biodisponibilidade, cinética de transformação e estabilidade farmacêutica. Ao término dessa fase, deve estar disponível o conhecimento sobre identificação química, avaliação da importância técnica, cientifica e de proteção intelectual da ou das patentes, método de síntese para produção do fármaco e exequibilidade de sua produção em escala, métodos analíticos, estabilidade do fármaco, seu polimorfismo e a possibilidade de atender às necessidades de uso pela via de administração desejada. Ação biológica com sua potência *in vitro*, seletividade de ação, potencial mutagênico, tolerabilidade e cinética em espécie animal, metabolismo *in vitro* e atividade no modelo animal de doença e métodos analíticos para determinação plasmática completam a lista de dados necessários.

Estágio de desenvolvimento

Essa fase envolve diversas subfases no processo de desenvolvimento que visa transformar o princípio ativo no medicamento que será futuramente comercializado e compreende a fase de desenvolvimento farmacêutico, incluindo as pesquisas relativas à matéria-prima e ao produto acabado, de desenvolvimento pré-clínico e a fase de desenvolvimento clínico.

Desenvolvimento farmacêutico

O fármaco ativo é transformado em medicamento pela associação a outras substâncias conhecidas como excipientes. A seleção dos excipientes deve estar de acordo com as necessidades de uso, conforme a via de administração e fazendo com que o medicamento mantenha as mesmas características do fármaco ativo.

Na fase de pré-formulação, o emprego da espectrometria de massa, ressonância magnética (RM) e exame com

infravermelho permitem estabelecer a exata estrutura química do fármaco. Criam-se os métodos analíticos capazes de detectar os componentes principais, os compostos intermediários da síntese, de degradação, de impurezas, os solventes e os resíduos catalíticos. Com o emprego de técnicas cromatográficas específicas, tem-se a segurança de se medir apenas o fármaco e de excluir as impurezas. Esses ensaios todos permitem chegar a uma matéria-prima com elevado grau de pureza e estabelecer o limite de impureza aceito.

A estabilidade química do fármaco sintetizado é testada em uma série de condições diferentes de armazenagem e por períodos de tempo diversos. Os testes visam medir a influência sobre o fármaco das principais condições de degradação química: a hidrólise, a oxidação, a fotólise e a catálise. Os testes são realizados a temperaturas variando de 40 a 70 °C, umidade de até 90%, exposição à luz natural e artificial e em soluções de diversos pH. Estabelecem-se as propriedades físico-químicas, tais como solubilidade em água, solventes orgânicos, dissolução em meios de pH variados.

A maioria dos fármacos apresenta mais de um centro quiral. Estudos são conduzidos no sentido de isolar o enantiômero que apresenta maior atividade, em vez de se trabalhar com a substância química racêmica.

Estudam-se as características físicas dos fármacos sólidos, tais como ponto de fusão, distribuição e tamanho de partículas ou cristais e suas variações polimórficas, fatores de grande importância na fabricação dos medicamentos finais.

O estudo da compatibilidade dos excipientes com o fármaco ativo e a adaptação deles aos regulamentos sanitários dos diversos países garantem o bom desenvolvimento das formulações medicamentosas.

Na fase de formulação, determinam-se, conforme o tipo de forma: solução, semissólida, sólida, injetável, de liberação rápida ou prolongada, para uso com aplicador específico, ou não, os limites de variação do medicamento formulado e sua estabilidade no tempo e em diversas condições de luz, temperatura e umidade. Os testes de estabilidade são realizados em diferentes tipos de embalagem para verificar qual delas assegura maior proteção.

Durante a fase de formulação, o estágio de maior importância é a produção do lote comercial. A otimização de uma formulação é conduzida em pequenos lotes, geralmente utilizando de gramas a poucos quilos de material. A passagem para produção em maior escala, como lotes de 200 a 500 kg de material, sem que as características da formulação experimental sejam alteradas, é tarefa complexa e de custo elevado. Em geral, essa transformação é realizada usando lotes do tamanho intermediário.

Desenvolvimento pré-clínico

Posteriormente, estuda-se a toxicologia pré-clínica (desenvolvimento toxicológico) e as atividades farmacodinâmicas do fármaco, conhecidas como estudos de farmacologia primária sobre o fármaco, e visam a conhecer o seu modo de ação, a comparação de sua atividade com fármacos padrão etc. por meio de ensaios experimentais *in vivo*, *in vitro* e em modelos animais aceitos pela comunidade científica e autoridades regulatórias. Os estudos de farmacologia de segurança, também conhecidos como estudos de farmacologia secundária, buscam conhecer o perfil farmacológico geral do fármaco. O principal objetivo desses ensaios é o de conhecer os efeitos do fármaco sobre os sistemas fisiológicos do organismo e complementar os estudos de toxicidade.

A FDA, na década de 1970, publicou uma série de normas e resoluções que constituíram a regulamentação legal das denominadas Boas Práticas de Laboratório (GLP, *Good Laboratory Practice*). As regulamentações que constituem a GLP estabelecem padrões para a construção e a adequação dos locais em que os testes são realizados, áreas administrativas, cuidados com pessoal, procedimentos operacionais, manutenção e utilização de equipamentos, validação de métodos, operações de testes, protocolos, arquivos de dados e sua coleta, relatórios padronizados, bem como as sanções em caso de descumprimento do estatuído. Um aspecto importante das normas é a obrigação da existência de uma unidade de garantia de qualidade separada. O conceito estabelecido pela FDA para a garantia de qualidade fundamentou-se no fato de que, para os ensaios pré-clínicos, mesmo suportados em protocolos detalhados, com procedimentos operacionais bem escritos e estabelecidos, não se asseguravam a rastreabilidade, a integridade e a qualidade dos resultados dos estudos.

Toxicologia pré-clínica

Conforme afirma Zbinden:[8]

Quanto mais sabemos sobre as similaridades da estrutura e função dos organismos superiores em nível molecular, mais

ficamos convencidos de que os mecanismos da toxicidade química são, em grande escala, idênticos nos animais e no homem.

Justifica-se, portanto, que os estudos de toxicologia animal precedam o emprego do fármaco, pela primeira vez, no ser humano, pois os efeitos causados por um medicamento em animais são, na maioria das vezes, os mesmos provocados no ser humano.

Os estudos de toxicidade são realizados em animais para identificar possíveis perigos, a partir dos quais pode ser feita, por extrapolação, uma avaliação do risco e da probabilidade de que, sob reais circunstâncias de uso, o fármaco cause dano ao ser humano. Os ensaios toxicológicos devem levar em consideração, também, o risco assumido pelos pacientes que estão tomando doses terapêuticas, o risco de superdosagem, intencional ou acidental, ou o erro de dosagem. O programa de estudos toxicológicos precede e progride paralelamente ao programa clínico. Estudos de dose única em voluntários sadios (estudos de fase I) requerem menor suporte de dados de toxicologia animal que aqueles de doses múltiplas em indivíduos doentes.

As autoridades sanitárias somente aceitam estudos de toxicologia animal que sejam realizados de acordo com os procedimentos das GLP.

Os estudos de toxicidade, tipicamente gerados antes da realização do primeiro ensaio em seres humanos, segundo normas estabelecidas pela Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH, do inglês International Conference on Harmonization), são: farmacologia pré-clínica de segurança, farmacocinética, toxicidade de dose única, toxicidade de doses repetidas, toxicologia reprodutiva e mutagenicidade.

Grande debate ético desenvolve-se em todo o mundo objetivando diminuir o sofrimento e o uso indevido de animais para estudos pré-clínicos. Assim, pergunta-se: todo esse esquema de testes é necessário? A maioria dos toxicologistas concorda que, se for levada em consideração a lista de estudos exigidos para aprovação reguladora, há muita redundância. Deve ser questionada a utilidade de estudos com doses repetidas por mais de 1 mês. Estatisticamente, os estudos de oncogenicidade são muito insensíveis, e as espécies e cepas utilizadas devem ser escolhidas com cuidado. O emprego de testes *in vitro*, em substituição aos testes hoje realizados, é objeto de inúmeras pesquisas, tanto no meio acadêmico, como na indústria.

Farmacologia pré-clínica de segurança

O objetivo dos estudos de farmacologia pré-clínica de segurança é estabelecer se novos fármacos apresentam efeitos colaterais que poderiam impedir ou limitar seu uso terapêutico. Eles também dão uma indicação das margens potenciais de segurança. Servem como triagem inicial dos efeitos da atividade do fármaco sobre os sistemas fisiológicos de maior relevância para a manutenção da vida e detecção de quaisquer efeitos adversos. Assim, inicialmente, estudam-se as atividades relacionadas com o sistema nervoso central e autônomo, bem como sistemas cardiovascular e respiratório. Algumas vezes, são incluídos, nessa fase inicial, estudos sobre os sistemas renal e gastrintestinal.

Recomenda-se que os estudos farmacológicos de segurança sejam realizados em animais, *in vivo*. As ações inesperadas ou não explicadas podem ser avaliadas, se necessário, no seguimento de estudos sobre mecanismos de ação *in vivo* ou *in vitro*.

Esses estudos consistem, quase sempre, em se verificar os efeitos farmacológicos evidentes em animais conscientes. O fármaco deve ser pesquisado em uma variedade de doses em camundongos ou ratos, e em uma espécie superior, como cães ou primatas. A dose mais elevada deve ser, pelo menos, 30 a 40 vezes superior à dose farmacologicamente ativa ou à dose clínica prevista, e a via de administração deve ser a mesma via clinicamente pretendida e ou a via intravenosa. Nos estudos sobre os efeitos cardiovasculares e respiratórios, as medições devem incluir a frequência cardíaca, a pressão arterial e o eletrocardiograma (ECG). Os estudos dos efeitos do fármaco sobre o sistema respiratório devem incluir sua ação sobre parâmetros broncopulmonares, tais como frequência respiratória, medidas de função respiratória avaliando volume-minuto de fluxo tidal e saturação de oxigênio da hemoglobina, empregando-se testes bem estabelecidos e validados.

Nos estudos sobre os efeitos no sistema nervoso central (SNC), avaliam-se os efeitos do fármaco sobre os animais de experiência, em geral camundongos, no que diz respeito a influência na atividade motora, comportamento, ataxia, coordenação, resposta a reflexos sensoriais e motores e temperatura corporal, em diversas concentrações do fármaco. O estudo do efeito do fármaco sobre o tempo de sono induzido por barbitúricos, além de dar indicação do tipo de ação sobre o sistema nervoso, permite avaliar sua atividade no metabolismo hepático.

Os efeitos sobre o sistema autônomo são avaliados pela observação de alterações na salivação, tamanho das pupilas, ereção peniana e coloração das orelhas.

Para avaliar os efeitos no sistema gastrintestinal, os efeitos do fármaco-teste devem ser estabelecidos em ensaios realizados em ratos ou camundongos e, algumas vezes, em coelhos, visando estudar a influência do preparado sobre motilidade intestinal e trânsito, após a administração oral de carvão ou vermelho fenol. Ensaios em animais anestesiados servem para medir secreção gástrica, secreção biliar e pH gástrico.

No sistema renal, observa-se a influência do fármaco sobre a diurese de ratos com sobrecarga de sal, avaliando-se os parâmetros: volume urinário, osmolaridade, densidade, pH, balanço fluido/eletrólitos, proteínas, citologia urinária e determinação da ureia e creatinina no sangue e proteínas plasmáticas.

Estudos de farmacocinética animal

Os estudos de biodisponibilidade e farmacocinética do fármaco em animais são de fundamental importância para a racional interpretação e extrapolação dos dados da toxicologia animal para o ser humano.

As autoridades sanitárias orientam para a realização de estudos em animais que apresentem padrões de metabolização do fármaco qualitativamente similares aos dos humanos. Estudos *in vitro* do metabolismo, usando tecido hepático humano e animal em estudos iniciais, possibilitam verificar as diferenças entre as espécies quanto ao metabolismo em fases muito precoces do desenvolvimento do fármaco. Embora estudos *in vitro* sejam necessários para o entendimento íntimo de detalhes dos processos biológicos e bioquímicos e deem uma boa ideia sobre o mecanismo de ação e o metabolismo dos fármacos, eles não podem substituir os estudos *in vivo*, uma vez que a situação do organismo é muito complexa e, segundo Wade J. Adams,[9] o fármaco deve atravessar a barreira dos tecidos para chegar ao local de sua ação; substancial fração do fármaco pode ligar-se a componentes do sangue no sistema vascular, dos quais pode ser liberado em diferentes velocidades; o fármaco pode ser metabolizado para substância ativa ou inativa, ou para metabólitos reativos em uma série de tecidos; o fármaco pode ser distribuído para tecidos nos quais exerça sua ação e também para outros tecidos junto com seus metabólitos e poderá ser lentamente eliminado ou agregar-se a macromoléculas; o fármaco e/ou seus metabólitos podem ser eliminados do corpo por excreção. Esses fatores justificam plenamente a realização de estudos de biodisposição do fármaco. Devem ser estabelecidos em fases precoces do desenvolvimento e com muito critério, pois envolvem a participação de técnicas radioisotópicas bem como o uso e o sacrifício de grande número de animais por estudo.

Nessa fase, é importante produzir os métodos analíticos para identificação e quantificação do fármaco e seus metabólitos, para poder realizar os estudos de distribuição e farmacocinética do produto teste.

O meio mais direto de estudar a absorção de fármacos *in vivo* é comparar os seus níveis de concentração sanguínea e na urina, quando possível, após sua administração pela via de escolha para seu uso terapêutico (em geral a via oral [VO]) e a obtida pelo seu uso por via intravenosa (IV), resultando a denominada biodisponibilidade sistêmica. Ela quantifica a velocidade e a extensão de absorção do fármaco que atinge a circulação, isto é, determina a evidência de absorção medindo o tempo ($T_{máx}$) para ser atingida a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e dá uma indicação da exposição pela área sob a curva de concentração plasma/tempo (AUC, do inglês *area under the plasma concentration time curve*), a meia-vida de eliminação plasmática e a concentração plasmática mínima (C_{min}) após dose única e doses repetidas. As determinações cinéticas, obviamente, dependem da disponibilidade de um método de análise do fármaco no sangue ou plasma.

Os estudos de absorção e excreção em animais são mais acuradamente realizados com o emprego de fármaco marcado com radioisótopos, o que possibilita o estudo do fármaco intacto, seus metabólitos, na urina, nas fezes, no sangue e em outras excretas. Esse tipo de estudo proporciona informação sobre a velocidade e extensão da absorção, as rotas e a extensão pela qual o fármaco e seus metabólitos são excretados.

A distribuição do fármaco e seus metabólitos são estudados por meio de testes específicos com relação à sua ligação com proteínas do sangue. Os testes de ultrafiltração e de equilíbrio dialítico proporcionam conhecimento sobre a capacidade de ligação nessas proteínas.

Para se estudar a distribuição tecidual dos fármacos, o método mais usado é o da autorradiografia de corpo total.[5] Essa técnica tem vantagens sobre as técnicas habituais de análise de concentração de radioatividade em tecidos retirados e homogeneizados antes daanálise total da sua radioatividade, uma vez que a autorradiografia possibilita o estudo de tecidos e fluidos que ordinariamente não podem ser retirados e fornece dados sobre o gradiente de concentração dentro dos tecidos. Isso é de particular relevância para a avaliação toxicológica de

fármacos, uma vez que concentrações particularmente elevadas em determinados tecidos podem levar a reações tóxicas localizadas.

É importante lembrar que os fármacos excretados na urina e na bile são, em geral, não ligados, livres; consequentemente, concentrações elevadas deste ou de metabólitos livres são encontradas na urina e bile, quando comparadas às concentrações plasmáticas. Quando a ligação proteica às proteínas do plasma ou de tecidos é forte, podem ser encontradas elevadas concentrações de fármaco nos rins e baixa concentração na urina. Os estudos de autorradiografia são, nesse caso, de inestimável valor para esclarecer o fenômeno.

Estudos de dose única

Os estudos de toxicidade de dose única pertencem a duas categorias: preliminares e definitivos. Os preliminares são realizados para proporcionar uma estimativa da dosagem máxima não letal (MNLD, do inglês *maximum non-lethal dose*) para uso nos estudos definitivos. Os definitivos são realizados para avaliar os efeitos que podem resultar da exposição aguda à MNLD e prever os efeitos da superdosagem no ser humano. Nesses estudos, quase sempre, os animais são sacrificados após 48 h de recebidas as doses em estudo e seus órgãos são estudados do ponto de vista anatomopatológico.

Os estudos de dose única são realizados em duas espécies, em geral o rato e o camundongo, por duas vias de administração, em geral a IV para assegurar a exposição sistêmica e a via clínica proposta. Se a via proposta para uso na terapêutica for a IV, em geral é aceitável uma única via.

Estudos com doses repetidas

Os estudos de toxicidade com doses repetidas devem ser realizados em um roedor, tipicamente o rato, e em um não roedor, tipicamente o cão Beagle. Quanto mais longa a duração da exposição humana, mais longa deve ser a duração dos estudos de toxicidade.

Na Tabela 12.1, é mostrada a relação entre a duração de administração do fármaco aos indivíduos submetidos aos ensaios clínicos nas várias fases do desenvolvimento clínico e a duração dos ensaios animais em roedores e não roedores, conforme estabelecido em normatizações elaboradas pela ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice.

As doses para os estudos com doses repetidas costumam ter base em estudos preliminares com doses progressivas. A via de administração deve ser similar à utilizada clinicamente.

■ Estudo com dose máxima repetida

Um estudo com dose máxima (MRD, do inglês *maximum recommended dose*) será efetuado para cada espécie e para cada via de administração a ser usada nos subsequentes estudos de toxicidade com doses repetidas. É comum realizar esse teste com doses crescentes, administrando-se doses progressivamente maiores ao mesmo grupo de animais, a cada 3 ou 4 dias, até que ocorra uma toxicidade significativa. Se, entretanto, houver a possibilidade de que a irritabilidade local ou a toxicidade em órgão-alvo limitem a dose, ou se for prevista tolerância à dosagem repetida, será mais útil um estudo com uma dose fixa. O objetivo desse tipo de estudo é determinar um perfil de efeitos tóxicos, inclusive a toxicidade a um órgão-alvo, e avaliar os parâmetros cinéticos.

Tabela 12.1 Duração dos estudos de toxicidade com doses repetidas para apoio aos ensaios de fases I a III.

Duração dos ensaios clínicos	Duração mínima dos estudos de toxicidadecom doses repetidas	
	Roedores	*Não roedores*
Dose única	2 a 4 semanas	2 semanas
Até 2 semanas	2 a 4 semanas	2 semanas
Até 1 mês	1 mês	1 mês
Até 5 meses	3 meses	3 meses
Até 6 meses	6 meses	6 meses

> 6 meses	6 meses	6 a 9 meses

■ Estudos definitivos de toxicidade com doses repetidas

O objetivo desses estudos é caracterizar qualquer toxicidade a um órgão-alvo identificada em estudos anteriores, determinar quaisquer novos órgãos-alvo não constatados nos estudos anteriores e verificar se houve alteração da cinética, determinada nos estudos anteriores. Frequentemente, em seguida ao período de administração, certa quantidade de animais é mantida sem o fármaco para que se possa observar a recuperação de quaisquer alterações tóxicas. Esse período de recuperação é, em geral, de 1 semana para os estudos com duração de 14 dias a 1 mês, e de 2 semanas para os estudos de 3 ou mais meses.

Os animais, quase sempre, recebem o fármaco 1 vez ao dia durante o período de administração. Os estudos são realizados empregando-se, além do grupo-controle de animais, outros três grupos, cada um deles com doses diferentes. A dosagem baixa é um pequeno múltiplo da dose clínica estimada (com frequência, 5 vezes menor), baseando-se, quando possível, em dados cinéticos comparativos. A dosagem alta pode ser a MRD, a dose máxima não tóxica ou minimamente tóxica, a máxima dose praticável (com base nas propriedades físico-químicas da dose, mas comumente não menor que 100 vezes a dose clínica pretendida), a dose que provoca uma $C_{máx}$ ou AUC pelo menos 100 vezes à do ser humano após uma dose clínica, ou a dose com a qual esses parâmetros tornam-se claramente não lineares. A dose intermediária é, em geral, a média geométrica das dosagens baixa e alta.

A seleção de grupos-controle adequados para comparação com os animais tratados com o fármaco é, portanto, vital, assim como a avaliação das várias medidas antes da administração.

Toxicologia reprodutiva

Na Europa e no Japão, em geral, são exigidos estudos de desenvolvimento embrionário/fetal em duas espécies, se forem incluídas mulheres em idade reprodutiva. Esses estudos não são exigidos nos EUA para alguns ensaios iniciais.

A determinação dos efeitos de um novo produto farmacêutico sobre a reprodução deve levar em conta que a reprodução dos mamíferos é um processo complexo e cíclico envolvendo diversos estágios, cada um deles complicado por si mesmo. Esses estágios incluem: gametogênese, fertilização, implantação, embriogênese; crescimento fetal, parto, adaptação pós-natal e desenvolvimento e envelhecimento.

Os estudos de toxicologia reprodutiva devem objetivar a avaliação sobre os efeitos reprodutivos e sobre o desenvolvimento.

■ Efeitos reprodutivos gerais

Os estudos para os efeitos reprodutivos gerais examinam a possibilidade de que agentes possam afetar a fertilidade, masculina ou feminina, por meios farmacológicos ou bioquímicos específicos, ou pela toxicidade a diversos tipos de células, inclusive gametas. Alguns agentes podem alterar o delicado equilíbrio hormonal necessário para que os processos reprodutivos dos mamíferos mantenham seu processo cíclico. Frequentemente potentes agentes farmacológicos podem resultar em perda do estímulo reprodutor, por exemplo, perda da libido, disfunção sexual etc. Os fármacos citotóxicos visam aos órgãos reprodutores em decorrência de sua capacidade de afetar as células de divisão rápida e, possivelmente, induzir danos ao material genético.

■ Efeitos sobre desenvolvimento

A segunda área de exame são os efeitos sobre o desenvolvimento, em que os agentes podem induzir anormalidades na prole. As dificuldades para projetar estudos que detectem esses tipos de agentes, em geral referidos como teratógenos, são que a resposta interespécies é, quase sempre, variável e as anormalidades induzidas, invariavelmente, também ocorrem de forma espontânea. Outro fator de confusão é que algumas anormalidades podem se manifestar apenas no pós-natal, em consequência de um aumento de tamanho ou anormalidades funcionais da prole, por exemplo: defeitos cardiovasculares e de comportamento.

Outros estudos, examinando a farmacocinética do material em teste, são realizados para demonstrar se o fármaco atravessa a placenta, se é excretado no leite e se a gravidez afeta sua absorção, distribuição, metabolismo ou excreção.

Na avaliação dos estudos de toxicidade reprodutiva, devem ser levados em consideração os pontos a seguir:

- Efeitos antifertilidade no macho. O rato macho tem grande reserva de espermatozoides, por isso é difícil detectar efeitos antifertilidade usando a gravidez como desfecho. Se forem observados efeitos antifertilidade, pode ser útil medir os vários parâmetros do esperma (seminologia) para ajudar a caracterizar os efeitos
- Efeitos antifertilidade na fêmea. Eles são evidentes ao exame dos seguintes parâmetros:
  - Quantidade de fêmeas que não ficam grávidas
  - Rompimento do ciclo estrógeno
  - Incidência aumentada de perdas pré-implantação (quantidade de corpos lúteos/quantidade de implantes no útero)
  - Incidência aumentada de perdas pós-implantação (quantidade de implantes no útero/quantidade de fetos vivos)
- Teratogênese. A avaliação leva em consideração:
  - Quaisquer anormalidades fetais não observadas previamente ou que apenas ocorrem raramente
  - Aumento significativo de defeitos que ocorrem espontaneamente, em especial, sem qualquer toxicidade materna significativa
- Efeitos pós-natais. A avaliação leva em consideração:
  - Sobrevivência pós-natal da mãe e da prole
  - Sobrevivência pós-natal da prole pode ser influenciada por anormalidades subjacentes, por exemplo, do sistema cardiovascular, ou como resultado de lactação fraca da mãe
  - Função dos sentidos vitais deve ser avaliada na prole, por exemplo: visão, audição, equilíbrio etc.
  - Efeitos sobre o comportamento na prole podem ser avaliados por testes de locomoção, hábitos, aprendizagem e memória.

Toxicologia oculocutânea | Testes de irritação e sensibilização

Os preparados medicamentosos tópicos são aplicados por dias ou mesmo semanas, e os cosméticos por toda a vida. Por isso, é importante o conhecimento da toxicidade cutânea para se ter uma avaliação do risco global. A toxicidade cutânea, ou a lesão cutânea localizada, pode ser considerada como um evento primário, conforme o composto seja irritante ou corrosivo, ou como um evento secundário, imunologicamente mediado, se causar uma resposta retardada de hipersensibilidade.

Os dados obtidos a partir dos testes de irritação e sensibilização podem ser usados para a avaliação do risco, desse modo, possibilitando precauções a serem recomendadas para uma manipulação segura do fármaco.

■ Irritação

■ *Pele*

A dermatite primária irritante de contato resulta de citotoxicidade direta provocada ao primeiro contato. A lesão celular é caracterizada por dois eventos macroscopicamente visíveis: vermelhidão da pele (eritema) e acúmulo de líquido (edema). Observando ou medindo essas alterações, pode-se estimar a extensão da lesão cutânea ocorrida. O teste de exposição única mais amplamente utilizado baseia-se no teste do coelho de Draize, segundo mencionado no Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, da legislação brasileira.

■ *Olho*

As respostas tóxicas no olho podem ser resultado de exposição direta de fármacos, de instilação direta no olho e também de produtos dermatológicos que os pacientes deixam cair de forma acidental nos olhos. Até recentemente, o teste do olho de coelho de Draize tem servido como o principal protocolo para avaliação do potencial de irritação de substâncias aplicadas topicamente.

■ Sensibilização

A interação de um produto químico (hapteno) com as proteínas epidérmicas (transportadoras) pode resultar em um complexo hapteno transportador, capaz de provocar a ativação do tecido linfoide associado à pele (sensibilização) e a disseminação de linfócitos T antígeno-específicos (indução). Um encontro subsequente com os mesmos produtos químicos ou com produtos químicos que possam produzir reação cruzada pode resultar no surgimento de uma reação inflamatória característica na pele. A condição clínica é citada como dermatite alérgica de

contato e se caracteriza por eritema, edema, vesiculação e prurido. Por isso, a sensibilização alérgica de contato é classificada como resposta imunológica, mediada pelas células, aos produtos químicos que entram em contato e penetram na pele.

O teste de maximização, desenvolvido por Magnussum e Kligman,[10] é o mais amplamente usado e emprega tanto uma fase intradérmica, como uma fase tópica de sensibilização, em conjunto com a estimulação não específica do sistema imunológico, por meio da injeção do adjuvante completo de Freund (FCA, do inglês *Freund's complete adjuvant*).

Testes de genotoxicidade

Os testes de genotoxicidade estudam os efeitos potencialmente lesivos sobre o material genético (ácido desoxirribonucleico [DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*]), os quais podem ocorrer diretamente pela indução de alterações transmissíveis permanentes (mutações) na essência ou na estrutura do DNA dentro das células. Essa lesão do DNA pode ocorrer em três níveis:

- Mutações genéticas (pontuais) são alterações na sequência de nucleotídeos em um ou vários segmentos de codificação (pares basais) dentro de um gene
- Mutações cromossômicas são reconhecidas como alterações morfológicas na estrutura bruta dos cromossomos, isto é, são aberrações estruturais que podem ser detectadas microscopicamente. Os compostos que causam lesão cromossômica são chamados de clastógenos
- Mutações genômicas são alterações do número de cromossomos em um genoma, sendo também chamadas de aberrações numéricas.

Muitos produtos químicos têm propriedades mutagênicas que representam um perigo potencial para futuras gerações, já que as mutações nas células germinativas dos organismos com reprodução sexuada podem ser transmitidas para os descendentes. Além disso, a relação entre as alterações mutagênicas no DNA e a carcinogênese é fortemente apoiada pelas evidências disponíveis originadas de pesquisa na biologia molecular do câncer, e pela existência de genes do câncer (oncogenes) e de genes supressores de tumor.

Na indústria farmacêutica, é comum a realização de triagem da genotoxicidade em uma fase inicial do programa de desenvolvimento de um fármaco. Isso se dá, particularmente, em relação ao uso de ensaios *in vitro*. Se os problemas referentes ao potencial de genotoxicidade puderem ser identificados precocemente, usando testes de genotoxicidade bacteriana, por exemplo, poderá ser projetado um fármaco útil desprovido de propriedades genotóxicas. Os testes *in vitro* requerem pequenas quantidades do composto e geram resultados com rapidez, o que os torna particularmente úteis para esses estudos.

Uma bateria de três testes, como é referida na Tabela 12.2, será suficiente para fazer a triagem da maioria dos novos fármacos. Em circunstâncias especiais, entretanto, serão necessários testes adicionais de genotoxicidade. Isso significa que: (1) ao testar compostos antibacterianos, situação em que testes de mutação com base bacteriana terão limitado valor; (2) quando compostos "estruturalmente alarmantes" deram resultados negativos em uma bateria padrão; (3) ao tratar compostos que não são absorvidos na circulação sistêmica, caso em que uma bateria de testes *in vitro* deve ser suficiente; (4) ao testar compostos que são totalmente novos em uma classe estrutural única e estão em uma classe terapêutica que normalmente seriatestada em ensaios crônicos de oncogenicidade em roedores; (5) para compreender o mecanismo de ação dos compostos carcinogênicos que foram negativos na bateria padrão, mas que ainda não têm um claro mecanismo não genotóxico de carcinogenicidade. Antes de quaisquer estudos em humanos, devem ser providenciados dois testes separados *in vitro* para mutação e lesão cromossômica. Toda a bateria de testes deve ser completada antes do início dos ensaios de fase II.

Tabela 12.2 Testes harmonizados da International Conference on Harmonization.

1	Teste para mutação de genes em bactérias
2	Teste *in vitro* com avaliação citogenética do dano cromossômico, com células de mamífero *ou* ensaio *in vivo* em linfoma TK de camundongo
3	Teste *in vivo* para lesão cromossômica, usando células hematopoéticas de roedor

Estudos de oncogenicidade

Os estudos de oncogenicidade examinam a capacidade de um fármaco de provocar alterações neoplásicas em um ou vários tecidos. Os estudos de genotoxicidade, a curto prazo, fornecem bom indicador do potencial oncogênico, já que a maioria dos agentes oncogênicos causa lesão do DNA ou dos cromossomos. Em geral, são requeridos estudos em animais, a longo prazo, para demonstrar a realização desse potencial e também para detectar agentes que causam neoplasias por meio de um mecanismo epigenético (*i. e.*, não genotóxico). Esses agentes epigenéticos podem agir por meio de diversos mecanismos, inclusive imunossupressão, lesão tecidual crônica, ativação repetida de receptor e perturbação da homeostasia hormonal, aumentando, desse modo, a renovação celular, o que eleva as chances de desenvolvimento de uma neoplasia.

O rato será, com frequência, a espécie de preferência para o estudo padrão de oncogenicidade, porque há uma base subjacente de dados mais ampla do que com o camundongo. As espécies escolhidas, porém, devem ser as mais apropriadas, com base em considerações, como: farmacologia, toxicidade das doses repetidas, metabolismo e toxicocinética.

A via de administração deve ser, em geral, similar à usada clinicamente. A administração VO é a via de exposição mais amplamente usada. Outra via importante usada para os preparados farmacêuticos é a inalação, com o uso de um sistema de exposição de "apenas a cabeça". A administração parenteral, embora tecnicamente possível, é quase sempre evitada, por causa dos efeitos irritantes locais que podem ocorrer com injeções repetidas, em particular por via subcutânea (SC). A administração tópica é uma opção para materiais com pretendida administração na pele.

Tem havido, e continua a haver, um considerável debate sobre a seleção do nível de dose alta para os estudos de oncogenicidade. A ICH produziu diretrizes intituladas Seleção da Dose para Estudos de Carcinogenicidade em Produtos Farmacêuticos. Nesse documento, são sugeridas as cinco alternativas seguintes para a determinação da dose-teto:

- Dose máxima tolerada
- Saturação da absorção (*i. e.*, o aumento da dose não aumenta a exposição sistêmica)
- A máxima dose exequível (p. ex., 5% da dieta)
- Efeitos farmacodinâmicos limitantes (p. ex., uma dose que seda os animais)
- Utilizar um mínimo de dose 25 vezes maior no roedor, da relação AUC com a AUC encontrada quando o fármaco é usado clinicamente no ser humano.

Tipicamente, são usados tamanhos de grupos com 50 animais de cada sexo, para cada um dos níveis de dose. É usado, com frequência, um grupo-controle com o dobro do tamanho, quase sempre dividido em dois grupos com o mesmo tamanho.

A divisão do grupo-controle produz informações sobre as variações de incidência do tumor que ocorram naturalmente.

Os estudos de carcinogenicidade são, em geral, realizados durante 24 meses em ratos e durante 18 meses em camundongos.

A incidência de neoplasias é comparada entre os grupos-controle e de teste, para fins de significância estatística e para detectar se há uma tendência, isto é, uma incidência crescente com doses mais elevadas. Essa comparação é feita por tecido, de modo que todas as neoplasias no fígado, por exemplo, são comparadas entre os grupos. Também é feita a comparação do número total de animais com tumores únicos e múltiplos, para verificar se existe um aumento não específico na carga tumoral.

Assim como são comparadas as incidências simples, é levado em consideração o momento em que os tumores foram detectados. Isso porque um composto poderia não alterar a incidência global de um tipo particular de tumor, mas poderia provocar seu desenvolvimento em animais muito mais jovens, causando sua morte mais precoce.

Desenvolvimento clínico

Fases do desenvolvimento clínico

Os preceitos atualmente aceitos internacionalmente dividem os ensaios clínicos em quatro fases, a saber:

- Fase I: estudos de farmacologia clínica em pequeno número de voluntários sadios (ou às vezes pacientes) para estabelecer tolerabilidade, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco quando possível; ou seja, verificação de efeitos biológicos, ou, raramente, efeitos terapêuticos
- Fase II: geralmente dividida em IIa e IIb. A IIa compreende estudos de farmacologia clínica em pequeno número de pacientes com a doença-alvo para estabelecer farmacodinâmica e cinética, bem como dose-efeito, resposta preliminar de eficácia e segurança do fármaco. A IIb engloba ensaios envolvendo maior número de pacientes para estabelecer, de modo formal, resposta dose-efeito e expandir conhecimento relativo à segurança e eficácia do fármaco
- Fase III: ensaios terapêuticos formais (controlados, randomizados) em grande número de pacientes, para estabelecer eficácia e segurança em amostra representativa de população; comparação com fármacos já existentes
- Fase IV: estudos de pós-registro em população-alvo com critério de inclusão mais amplo, para aumentar o conhecimento na prática clínica.[11]

Em geral, as fases de desenvolvimento clínico evoluem em sequência. No entanto, muitas vezes, algumas fases podem se imbricar. O clássico exemplo é aquele, em que os estudos de fases I e II em crianças somente podem ser iniciados depois de estabelecidas, na fase III, a eficácia e a segurança no adulto.

Os novos requisitos oriundos do avanço do conhecimento e da tecnologia disponível e exigências legais têm influenciado o curso e o custo do desenvolvimento clínico. Assim, nas décadas de 1960 e 1970, o tempo médio gasto no desenvolvimento clínico era de 2,7 anos e, com cerca de 30 ensaios clínicos, era dada a autorização para comercialização. Atualmente, são necessários cerca de 7 anos e 60 ou mais ensaios para se conseguir a liberação. O risco também aumentou. Pesquisadores da Universidade de Georgetown estimaram que 10 a 30%, em média, de todos os ensaios clínicos falham em apontar informações úteis que possam contribuir com a aprovação do produto.[12]

O elevado custo de desenvolvimento de um fármaco até sua aceitação pela classe médica e o arsenal de informações e tecnologia disponíveis fazem dos ensaios realizados na fase I um importante divisor e um estágio crítico de decisão quanto a se continuar ou não o processo de pesquisa. Estima-se que 70% das novas moléculas líderes estudadas tenham seu desenvolvimento interrompido na fase I do desenvolvimento clínico. Em média, até o final da fase I, cerca de 10 a 15% do custo total do desenvolvimento foi realizado. Assim, é fácil entender por que os ensaios da fase I adquirem tanta importância como ponto decisório. Entretanto, observa-se um aumento no número de produtos que sofrem interrupção na fase III, causando um marcante prejuízo financeiro.

Os principais objetivos que devem ser alcançados no desenvolvimento clínico de um novo fármaco são: estabelecer o real benefício terapêutico; e definir como melhor utilizar o fármaco.

Quando se busca estabelecer o real benefício terapêutico do fármaco, procura-se mostrar a sua segurança para o uso, demonstrar sua eficácia no tratamento de uma condição médica específica e evidenciar a existência de melhor relação risco-benefício da terapêutica com o seu uso, quando comparado aos tratamentos existentes, caso eles existam.

Entende-se por definir como melhor utilizar o fármaco: o estabelecimento de suas indicações, ou seja, encontrar aquela população de pacientes que aproveitará, ao máximo, os benefícios da nova terapêutica; qual é a dose ótima de exposição ao fármaco, para se obter o máximo de eficácia, com o mínimo de reações adversas. Procura-se uma forma de administração que seja prática e de fácil utilização; busca-se caracterizar os efeitos do fármaco na fisiologia dos pacientes e sua disposição no organismo possibilitando, ao terapeuta, o melhor e mais racional uso desse fármaco no seu paciente de clínica diária. Como se comporta o fármaco em diferentes grupos etários, peso dos pacientes, sexo, estado da função renal ou hepática. Quais são as fontes de variabilidade que interferem na ação do fármaco, a importância dos alimentos quando utilizados de modo concomitante, ou com outros medicamentos, ou de algumas condições específicas que possam interferir na adesão do paciente ao novo tratamento.

É fundamental examinar a possibilidade de desenvolvimento de tolerância, ou seja, que os pacientes possam se tornar menos responsivos ao uso do fármaco quando sob uso prolongado e tentar desenvolver estratégias que possam diminuir tal ocorrência. Para certos tipos de fármaco, é muito importante explorar o potencial de que a própria moléstia crie resistência ao medicamento, como ocorre em relação aos antibióticos, aos antivirais, e fármacos utilizados no tratamento do câncer, e também desenvolver estratégias em que tal fenômeno seja reduzido ou evitado.

É reconhecida, pelas autoridades regulatórias e pela indústria farmacêutica, a importância dos grandes estudos

(*pivotal studies*) que buscam demonstrar o benefício terapêutico de um novo medicamento, e estes, em geral, são o centro de toda atenção durante a fase de desenvolvimento clínico. Entretanto, se esses ensaios são de muita importância para o atendimento das exigências regulatórias, os ensaios que buscam responder, de modo muito claro, sobre como será esse fármaco mais bem utilizado, são aqueles ensaios que proporcionarão, de modo muito objetivo, a definição sobre que tipo de paciente usufruirá o maior benefício com o novo medicamento. Por certo serão esses estudos que proporcionarão, aos médicos prescritores, informação suficiente e acurada para que possam empregar o novo medicamento da forma mais adequada nos seus doentes.

O processo de desenvolvimento clínico pode ser entendido como a criação de um grande banco de dados sobre o fármaco, que permita obter respostas que levem ao uso racional do novo medicamento. Perguntas como: O fármaco é seguro e eficaz? Qual é a melhor via de administração? O fármaco é efetivo para todos os pacientes ou somente para um subgrupo específico deles? Como o fármaco é comparável com outros medicamentos ou formas de tratamento, quanto à eficácia e à segurança? Quais são os eventos adversos mais comuns associados ao seu uso? Quais são os eventos mais graves? Alguma subpopulação de pacientes está sob maior risco de eventos adversos? Qual é a menor dose inicial que pode ser prescrita? Qual é a dose mais elevada tolerada? O fármaco pode ser administrado com alimentos ou outros fármacos?

Essa lista de questões, contudo, fica longe de atender a todas as necessidades no desenvolvimento clínico de um medicamento. Ela exige constante modificação, tendo em vista resultados e conhecimentos novos alcançados, com relação à população em tratamento, novas terapêuticas e curso natural da doença.

Ensaio clínico

Um estudo clínico é definido, pela ICH, como sendo qualquer investigação em seres humanos com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de produtos investigacionais, e/ou de estudar a absorção, o metabolismo e a excreção desses produtos, com o objetivo de determinar sua segurança e/ou eficácia.[13]

No desenvolvimento clínico de um medicamento, diferentes tipos de ensaios são dirigidos a diversos propósitos, tais como avaliação de segurança, estudo da farmacocinética, avaliação de eficácia, estudo do mecanismo de ação, estudos de novas formas, novas vias de administração, estudo e avaliação de uso na população em geral.

Esses ensaios podem ser classificados em:

- Exploratórios: ensaios iniciais realizados para investigar uma nova ideia
- Confirmatórios: estudos desenhados para confirmar resultados dos ensaios exploratórios
- Explanatórios: desenhados para estudar modo de ação ou entender melhor um determinado ponto ou característica do medicamento.

O racional e o esquema dos ensaios confirmatórios, quase sempre, apoiam-se em um trabalho clínico anterior realizado em uma série de estudos exploratórios. Como todos os ensaios clínicos, esses estudos exploratórios devem ter objetivos claros e precisos. Entretanto, em contraste com os ensaios confirmatórios, seus objetivos nem sempre levam a testes simples de hipóteses predefinidas. Além do mais, os ensaios exploratórios, algumas vezes, requerem que seja definida uma abordagem mais flexível, de modo que possam ser feitas alterações, em resposta aos resultados acumulados. Esses ensaios não podem ser a base da prova formal de eficácia, embora eles possam contribuir para o conjunto total de evidências relevantes.

Qualquer ensaio individual pode apresentar tanto aspectos confirmatórios como exploratórios. Na maioria dos ensaios confirmatórios, por exemplo, os dados também estão sujeitos a análises exploratórias, que servem de base para a explicação ou apoio de seus achados e para sugestão de outras hipóteses para futuras pesquisas.

Um ensaio confirmatório é aquele adequadamente controlado, no qual a hipótese é definida com antecedência e a seguir avaliada. Como regra, os ensaios confirmatórios são necessários para fornecer evidências concretas de eficácia ou segurança. Nesse tipo de ensaio, a hipótese-chave de interesse parte diretamente do objetivo primário do ensaio.

Em um ensaio confirmatório, é igualmente importante estimar, com a devida precisão, o tamanho dos efeitos atribuíveis ao tratamento de interesse e relacionar esses efeitos ao seu significado clínico.

A evidência concreta, em apoio do que se pretende, exige que os resultados dos ensaios confirmatórios demonstrem que o produto de pesquisa em teste proporciona benefícios clínicos. Os ensaios confirmatórios devem, portanto, ser suficientes para responder clara e definitivamente a cada questão clínica-chave relevante para os objetivos de eficácia e segurança. Além disso, é importante que a base de generalização para a pretendida população de pacientes seja compreendida e explicada; isso pode influenciar também o número e o tipo (p. ex., especialista ou clínico geral) dos centros e/ou ensaios necessários. Os resultados dos ensaios devem ser consistentes. Em algumas circunstâncias, pode ser suficiente o peso da evidência de um único ensaio confirmatório.

Objetivos no ensaio clínico

A análise detalhada do propósito do ensaio possibilita o estabelecimento dos objetivos do estudo clínico. O que são os objetivos? São declarações concisas de questões maiores ou menores às quais o ensaio será desenhado para responder.

Em todas as áreas do conhecimento, fazer a pergunta correta é talvez a parte mais importante da pesquisa, uma vez que a colocação do problema é que torna possível determinar o tipo de desenho de ensaio a ser usado. Os objetivos devem ser claros, completos e expressos de modo conciso. Os objetivos do ensaio devem conter uma palavra que estabeleça o contexto do estudo, como estabelecer, comparar, avaliar e determinar. O emprego da palavra "provar", por exemplo, não é correto, pois implica que os resultados já sejam reconhecidos.

Recomenda-se o estudo de um ou dois objetivos maiores, uma vez que tentar responder muitas questões em um único ensaio criará sérios problemas metodológicos e estatísticos e reduzirá a possibilidade de êxito do ensaio.

Geralmente, um ensaio clínico apresenta objetivos primários e secundários, os quais devem ser bem identificados e, idealmente, até um ou dois de cada. Os objetivos deveriam ser encarados de forma pedagógica. A hierarquização que costumeiramente se estabelece, primário ou secundário, visa a dois objetivos básicos: evitar a aglomeração de vários objetivos em um único item; e dimensionar a amostra do ensaio sob o objetivo primário.

Outro ponto importante a considerar é a verificação da compatibilidade entre os objetivos do ensaio com a metodologia clínica conhecida e, quando existente, se é possível adequá-los em termos de tempo, custos e pessoal para a realização do ensaio.

Após estabelecimento dos objetivos, no desenrolar de um projeto de ensaio clínico, várias preocupações devem ser aclaradas e resolvidas, como: quando empregar técnicas de mascaramento – código cego; qual desenho de estudo utilizar; como evitar desvios; qual tipo de voluntário a ser escolhido: sadio, paciente portador da moléstia em estudo, em estado grave, ou não; como estabelecer os controles que serão empregados; qual é o tamanho adequado da amostra populacional do ensaio; quais são os processos de randomização; quais são os pontos a considerar no recrutamento dos indivíduos participantes da pesquisa; que métodos usar para incentivar, melhorar e controlar a aderência dos indivíduos no ensaio clínico. Finalmente, estudam-se os pontos mais relevantes do projeto de ensaio clínico: as considerações éticas e legais envolvidas.

Vieses e fator de confusão

Um viés representa um erro sistemático introduzido no ensaio clínico, que distorce os dados obtidos. Um viés pode ser também uma opinião favorável ou negativa por interpretação exagerada de uma questão ou fato, sem que se disponha de dados para apoiar aquela conclusão ou ponto de vista. Em estatística, o significado de viés é diferente quando relacionado com um ensaio clínico. Viés é a tendência que tem uma amostra a não ser representativa de todos os pacientes ou dados obtidos no ensaio clínico.

Na realização do ensaio clínico, atenção deve ser dada para eliminar a maioria ou todos os vieses. No caso dos estudos de caso-controle (tipo retrospectivo), a presença de viés é inerente. Quando ele não puder ser eliminado, é importante defini-lo, de modo que seja considerado na conclusão do ensaio. Na redução dos vieses, o protocolo deve ser discutido com quem está familiarizado e conhece as maiores fontes de viés; para tanto, a participação do estatístico é de real importância.

Ensaios randomizados reduzem, em muito, a probabilidade de ocorrência de vieses. Sackett[14] descreve as principais fontes de vieses:

- Referências da literatura: ao se estudar a literatura na área. Por exemplo, o autor restringe as referências somente àquelas que referenciem suas conclusões; publicações feitas sobre assuntos da moda, mas ainda sem dados

robustos para se chegar a uma conclusão

- Seleção: ao especificar e selecionar a amostra de pacientes, deve-se levar em conta o viés decorrente da escolha inadequada do tamanho da amostra, ou por acesso ao diagnóstico ou também o viés decorrente do índice de admissão, ou seja, se a frequência de hospitalização difere para grupos com a doença, ou a relação entre exposição e doenças pode ser distorcida em estudos realizados somente em hospitais, não representando, por conseguinte, a real população de doentes
- Execução: ao se executar o experimento, podem ocorrer vieses por contaminação quando, inadvertidamente, indivíduos de um grupo-controle recebem o tratamento experimental, assim, a diferença no resultado entre os pacientes dos dois grupos pode ser sistematicamente reduzida
- De retirada: quando pacientes que são removidos de um ensaio em andamento podem diferir sistematicamente daqueles que permanecem
- De adesão: a eficácia pode ser alterada pelo descumprimento das recomendações terapêuticas por parte dos pacientes. Em geral, pacientes com angina grave tendem a abandonar os exercícios, quando comparados aos de menor gravidade
- De mensuração da exposição e resultados: ocorre por defeito na calibração de instrumentos de medidas
- De análise dos dados ou por postergar vícios de significância: quando os resultados são alterados por se estabelecerem valores para níveis de decisão alfa e beta após conhecimento dos dados. A remoção de dados de pacientes que se julga estarem fora dos limites esperados ou de ordenação, que possam ser estatisticamente justificados, induz a viés (exclusão de *outliers*).

Variáveis de confusão podem ocorrer em diferentes condições no ensaio clínico – são aquelas variáveis que afetam as condições ou a moléstia do paciente e estão associadas ao tratamento que é avaliado. Costumam ocorrer quando dois fatores ou processos estão associados e o efeito de um é confundido ou distorcido pelo efeito do outro. Isso pode ocorrer por viés de seleção, por acaso ou porque os fatores estão associados na natureza. O tabagismo, quase sempre, acompanha um maior hábito de ingerir bebidas alcoólicas. Em estudo correlacionando tabagismo e câncer de pulmão, corre-se o risco de também se chegar à conclusão de que o hábito de ingerir bebidas alcoólicas pode levar ao câncer de pulmão.

É importante, na elaboração do projeto do ensaio clínico, minimizar, de modo antecipado, a influência de viés nos resultados. Por exemplo, para evitar viés de seleção, quando se estudam pacientes com diferentes graus de gravidade de uma moléstia, recomenda-se a randomização com estratificação da amostra. Durante o ensaio e na análise dos resultados, uma boa precaução para eliminar vieses de interpretação é fazer a análise comparativa dos pacientes que abandonaram o ensaio com aqueles que continuaram o tratamento. Essa atitude pode evitar a existência de viés de terapêutica, por exemplo, um dos medicamentos ter sabor pior que outro e ser a causa de abandono.

Os vieses podem ser reduzidos, também, no estágio de esquematização, pela especificação dos procedimentos no protocolo, visando minimizar irregularidades na condução do ensaio, que poderiam prejudicar uma análise satisfatória, incluindo o tipo de tratamento para os vários tipos de violações do protocolo, interrupções e valores perdidos. O protocolo deve levar em conta maneiras tanto para reduzir a frequência desses problemas como para manipular os problemas que ocorram na análise dos dados.

Técnicas para evitar desvios

As técnicas de maior importância para reduzir ou evitar vieses em ensaios clínicos compreendem o esquema cego e a randomização. Essas técnicas devem fazer parte da maioria dos ensaios clínicos controlados que serão incluídos em uma aplicação de registro para comercialização perante as autoridades regulatórias.

Código cego/mascaramento

No ensaio clínico, o mascaramento é utilizado para reduzir os desvios que ocorrem com relação ao tratamento e para evitar o efeito placebo, que geralmente acontece nos ensaios abertos, não mascarados, não cegos. Nesse tipo de ensaio – aberto – tanto o paciente, como o pesquisador, conhecem o medicamento que está sendo usado no ensaio.

A conduta cega, ou mascaramento, pretende limitar a ocorrência de influências conscientes ou inconscientes na condução e interpretação de um ensaio clínico, a partir da influência que o conhecimento do tratamento pode exercer

sobre o recrutamento e alocação dos pacientes, seu subsequente atendimento, suas atitudes ante os tratamentos, a avaliação dos desfechos, a manipulação dos abandonos, a exclusão de dados da análise e assim por diante. O objetivo essencial é prevenir a identificação dos tratamentos, até que tenham passado todas as oportunidades de influência.

Os ensaios em que se empregam técnicas de mascaramento podem ser:

- Simples-cego: o paciente não conhece o tratamento que está recebendo, mas o ensaísta e o pesquisador conhecem. O contrário também pode ocorrer, mas é muito raro
- Duplo-cego: nem o paciente, nem o pesquisador, conhecem o tratamento que está sendo ministrado. No ensaio duplo-cego total, todo o esforço deve ser dirigido, para que todos que, de alguma maneira, interagem com o paciente não conheçam o tratamento ministrado. No ensaio duplo-cego, geralmente, a relação médico-paciente é, em parte, afetada
- Cego-combinado: quando diversos esquemas de mascaramento são usados no mesmo ensaio, ou seja, parte do ensaio é aberta, outra parte simples-cega, outra duplo-cega, conforme determinado no protocolo de pesquisa
- Triplo-cego completo: nesse caso, os esforços são estabelecidos para que todos que, de algum modo, interagem diretamente com o paciente ou pesquisador sejam mantidos cegos no ensaio. Esse modelo é muito pouco usado. Significa manterem cegos, também, patologistas, radiologistas etc.

Manter o mascaramento é, muitas vezes, desafiador, se não impossível, por motivos éticos ou pelos dados laboratoriais utilizados. Um modo de contornar esse problema é com o uso de dois pesquisadores. Um deles entrevista, examina e segue o paciente. O segundo avalia os exames de laboratório. Este, então, decide mudanças de posologia e adota outras medidas necessárias.

O ensaio duplo-cego, quando bem conduzido, é aquele que permite a mais poderosa interpretação dos dados obtidos. Assim, é de enorme importância checar a validade do mascaramento antes, durante e após o ensaio estar finalizado. Durante o ensaio, o monitor ou outro indivíduo selecionado deve avaliar se o mascaramento está sendo mantido, por exemplo, entrevistando todos os indivíduos que tenham abandonado o ensaio, questionando de modo específico esse ponto. Ao término do ensaio, poder-se-ia inquirir os pacientes, para que tentem adivinhar qual tratamento recebeu.

O paciente ou o pesquisador pode, de modo inadvertido ou deliberado, romper o código cego do ensaio. Isso pode ocorrer por: (1) reações adversas; (2) eficácia; (3) falta de eficácia; (4) alterações em exames de laboratório. A consequência resultante da quebra do código cego é a introdução de vieses nos dados obtidos. Quando provocados pelos pacientes, eles são facilmente notados. Ao contrário, quando introduzidos pelo pesquisador, não é tarefa fácil avaliar, de modo objetivo, as consequências.

Podem surgir dificuldades para atingir o caráter duplo-cego ideal: os tratamentos podem ser de natureza completamente diferente, por exemplo, cirurgia e tratamento medicamentoso; dois fármacos podem ter diferentes formulações e, embora eles possam ser tornados indistinguíveis pelo uso de cápsulas, a mudança da formulação pode, também, alterar as propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas e, em consequência, requerer que seja estabelecida a bioequivalência das formulações; o padrão diário de administração dos dois tratamentos pode diferir. Uma maneira de conseguir as condições duplos-cegas nessas circunstâncias é usar ou uma técnica de duplo placebo (cada paciente recebe duas embalagens dos produtos diversos A ou B ou seus respectivos placebos) ou outra, a de duplo engano, *double dummy*. Essa técnica pode, algumas vezes, forçar um esquema de administração incomum suficiente para influenciar, adversamente, a motivação e adesão dos pacientes. Dificuldades éticas também podem interferir em seu uso quando, por exemplo, este envolve procedimentos operativos de engano ou simulado, *dummy*. Não obstante, devem ser envidados os máximos esforços para superar essas dificuldades.

O ensaio duplo-cego é o padrão-ouro dos ensaios clínicos, no entanto, existem ocasiões em que o ensaio aberto ou simples-cego é aceito, como em:

- Ensaio-piloto, anterior a um ensaio maior, definitivo
- Estudos que envolvam situações com risco de vida ou pacientes em coma
- Ensaio de compaixão
- Estudos de fase I de limites de dose em pacientes
- Ensaios de continuação a longo prazo de um ensaio duplo-cego de fase II ou III
- Ensaios em que, por motivos éticos, o desenho duplo-cego não é indicado.

Se não for viável um ensaio duplo-cego, deve-se levar em consideração a opção simples-cega. Em alguns casos, somente um ensaio aberto é prática e eticamente possível. Os ensaios simples-cegos e abertos proporcionam flexibilidade adicional, mas é particularmente importante que o conhecimento do pesquisador do tratamento subsequente não influa na decisão de admitir o paciente; essa decisão deve preceder o conhecimento do tratamento randomizado. Para esses casos, recomenda-se o uso de um método de randomização centralizado, como a randomização por telefone, para atribuir a alocação do tratamento randomizado. Além disso, as avaliações clínicas devem ser feitas por uma equipe médica que não esteja envolvida no tratamento dos pacientes e permaneça sem conhecimento do tratamento. Nos ensaios simples-cegos e abertos, deve ser feito o máximo esforço para minimizar as diversas fontes conhecidas de desvios, e as variáveis primárias devem ser tão objetivas quanto possível.[15]

Randomização

A randomização é uma técnica usada para garantir que os testes de significância estatística sejam empregados de modo válido. A randomização introduz um elemento deliberado de probabilidade na atribuição dos tratamentos aos pacientes em um ensaio clínico.

O melhor modo de estudar os efeitos de uma intervenção clínica terapêutica, sem interferência de outros efeitos ou fatores, é alocar os pacientes ao acaso nos grupos de tratamento ou de observação, de modo que cada um deles tenha igual chance de ser incluído em quaisquer dos grupos em estudo, sem tendenciosidade. A randomização proporciona a formação de grupos de tratamento nos quais as distribuições dos fatores prognósticos, conhecidos e desconhecidos são similares. Em combinação com o mascaramento duplo-cego, a randomização ajuda a evitar possíveis desvios na seleção e alocação dos pacientes a partir da previsibilidade das atribuições de tratamento.

O processo de randomização minimiza as diferenças dos fatores relevantes entre os grupos estudados nos delineamentos paralelos.

O esquema de randomização de um ensaio clínico documenta a alocação aleatória dos tratamentos aos pacientes. Na situação mais simples, ela é uma lista sequencial de tratamentos (ou sequências de tratamento em um ensaio cruzado) ou códigos correspondentes ao número do paciente. A logística de alguns ensaios, como aqueles com uma fase de triagem, pode tornar as coisas mais complicadas, porém a atribuição pré-planejada única do tratamento, ou da sequência de tratamento, ao paciente, deve ser clara. Esquemas diferentes de ensaio exigirão procedimentos diferentes para a produção dos esquemas de randomização. O esquema de randomização deve ser reprodutível (se houver necessidade). Entretanto, somente o procedimento de uma randomização simples pode não ser suficiente para eliminar as diversidades entre grupos. Se os dados nos valores basais dos grupos em estudo forem muito diversos, sérios problemas de interpretação acontecerão ao final do ensaio, em especial se a característica afetada tiver influência no resultado e não for igualmente distribuída entre os grupos.

Embora a randomização sem restrição seja uma abordagem aceitável, algumas vantagens podem ser obtidas randomizando-se os pacientes em blocos. Isso ajuda a aumentar a comparabilidade dos grupos de tratamento, particularmente quando as características do paciente podem mudar ao longo do tempo, como resultado, por exemplo, de alterações da política de recrutamento. Ela também fornece melhor garantia de que os grupos de tratamento terão tamanho quase igual. Nos ensaios cruzados, ela proporciona os meios para se obterem esquemas balanceados e com maior eficiência e, portanto, de interpretação mais fácil. Deve-se tomar o cuidado de escolher tamanhos de blocos suficientemente pequenos, para limitar um possível desequilíbrio, mas grandes o bastante para evitar a previsibilidade até o final da sequência em um bloco. Em geral, os pesquisadores e outros membros relevantes da equipe não devem ter ciência do tamanho do bloco.

Outra maneira de minimizar riscos de grupos diversos, com relação a variáveis importantes que possam influenciar o resultado do estudo, é usar a técnica de estratificação.[15]

De maneira mais geral, a estratificação por importantes fatores prognósticos medidos no momento basal (p. ex., gravidade da doença, idade, sexo etc.) pode, algumas vezes, ser valiosa para promover uma alocação balanceada dentro dos estratos; isso apresenta maior potencial de benefício em ensaios pequenos. Raramente, é necessário o uso de mais de dois ou três fatores de estratificação, sendo menos bem-sucedido na obtenção do equilíbrio e logisticamente trabalhoso, quando se utiliza número maior de fatores.

Outras técnicas conhecidas, como a de minimização,[16] podem ser de utilidade em alguns tipos de ensaios, especificamente naqueles em que os pacientes entram no estudo lentamente ou em grupos. Esse esquema possibilita construir grupos similares em vários fatores e não limitados a alguns. Nesse caso, após o estudo de um grupo

inicial de pacientes com tamanho definido, os próximos pacientes randomizados no ensaio são alocados em grupos em que a diferença total dos outros grupos é minimizada.

O uso de um procedimento dinâmico de alocação pode ajudar a obter o equilíbrio em diversos fatores de estratificação simultaneamente, desde que o restante dos procedimentos do ensaio possa ser ajustado para acomodar uma abordagem desse tipo. Os fatores em que a randomização foi estratificada devem ser levados em consideração, posteriormente, na análise.

Os detalhes da randomização que facilitam a previsibilidade (p. ex., tamanho do bloco) não devem constar do protocolo do ensaio. O próprio esquema de randomização deve ser preenchido com segurança pelo patrocinador, ou por uma parte independente, de maneira a ser assegurado que o caráter cego será, adequadamente, mantido durante o ensaio. O acesso ao esquema de randomização durante o ensaio deve levar em consideração a possibilidade de que, em uma emergência, o caráter cego necessitará ser quebrado para algum paciente. O procedimento a ser seguido, a documentação necessária, assim como o tratamento subsequente e a avaliação do paciente devem estar descritos no protocolo.

Em ensaios multicêntricos, os procedimentos de randomização devem ser organizados centralmente. É recomendável ter um esquema de randomização separado para cada centro, isto é, estratificar por centro ou alocar diversos blocos completos a cada centro.

Delineamento do ensaio clínico

Quando se avalia o tipo de delineamento a seguir no preparo de uma pesquisa clínica e se leva em consideração o período de tempo, os ensaios podem ser classificados como prospectivos, nos quais as intervenções e as observações realizam-se a partir de determinado momento em diante, e retrospectivos, quando as observações são obtidas a partir do momento para o fato passado, buscando saber quais intervenções acarretaram a ocorrência conhecida ou uma combinação de ambos. Os modelos retrospectivos, por suas limitações e desvantagens, são úteis na geração de hipóteses, que poderão ou não ser confirmadas por meio de ensaios prospectivos. No desenvolvimento clínico de novos medicamentos, o modelo a utilizar é, sempre que possível, o prospectivo.

O delineamento pode ser desenvolvido a partir do grupo de pacientes estudado. Assim, podem-se ter ensaios envolvendo um único grupo de pacientes, que podem ser do tipo aberto ou simples-cego, e em que todos os indivíduos são tratados com o mesmo fármaco. Podem ser úteis para estudar reações adversas e tolerabilidade, usando-se critérios que tornam possível alterar a dose do fármaco, para menor ou maior, ou até mesmo a troca de fármaco. No entanto, o grupo que iniciou o estudo, que era homogêneo, transforma-se em um grupo heterogêneo de indivíduos, cada um tratado com doses diversas.

O delineamento a partir de dois grupos de pacientes pode ser dividido em dois tipos: estudos seccionais e longitudinais. Nos ensaios seccionais, um grupo de indivíduos é subdividido em dois ou mais grupos de tratamentos e, ao final, o resultado entre cada grupo de tratamento é comparado. No ensaio longitudinal, cada grupo de indivíduos é comparado contra seu estado inicial, no sentido de se avaliarem as alterações ocorridas em cada grupo. Em geral, os ensaios seccionais são de curto período de observação, quase sempre 10 a 16 semanas, e os longitudinais, usados por períodos mais longos.

No desenvolvimento clínico de um fármaco, a maior parte dos ensaios de eficácia, segurança, fases I e IIa são do tipo seccional de curta duração. Já nas fases II avançadas e III, ensaios do tipo longitudinal são utilizados, bem como em curtos ensaios epidemiológicos de fase IV.

A maior parte dos desenhos de ensaio clínico, comumente utilizados, envolvendo dois grupos de pacientes, emprega o desenho em paralelo ou o desenho tipo cruzado.

Ensaio paralelo

O esquema mais comum de ensaio clínico para ensaios do tipo confirmatório é o esquema em grupos paralelos, no qual os pacientes são randomizados para um ou mais braços, cada braço (ou grupo de tratamento) sendo alocado a um diferente tratamento. O desenho em paralelo é o mais comumente utilizado no desenvolvimento clínico de fármacos, uma vez que esse modelo resiste a problemas que ocorrem durante a realização do ensaio, como visitas perdidas ou retardadas, perda de alguma informação. No desenho em paralelo, o paciente, uma vez randomizado, é dirigido para um dos grupos de tratamento e, de modo geral, recebe o mesmo medicamento até o final do ensaio. Os tratamentos para os grupos são diferentes: ou placebo ou um dos medicamentos ou forma de medicamento em

estudo. Nesse modelo, é possível uma série de variações, tal como o uso das doses alternadas, escalonadas.

Em uma segunda fase, subgrupos, também paralelos, podem ser originados dos grupos paralelos. A inclusão de placebo pode ser feita antes do início da randomização ou durante a fase intermediária.

Ensaio cruzado

O ensaio tipo cruzado, muito usado no desenvolvimento clínico de fármacos na década de 1980, em especial na Europa, é um tipo de delineamento em que cada paciente recebe ambos os tratamentos a serem comparados no ensaio.

No esquema cruzado, cada paciente é randomizado para uma sequência de dois ou mais tratamentos e, consequentemente, cada paciente age como sendo seu próprio controle para as comparações de tratamento. Essa manobra simples é atraente, primeiramente, porque reduz o número de pacientes e, com frequência, o número de avaliações necessárias para se obter um poder de teste específico (erro beta), muitas vezes de acentuada amplitude. No esquema mais simples de 2 × 2, cada paciente recebe cada um dos dois tratamentos em disposição randomizada, em dois períodos sucessivos de tratamento, quase sempre separados por um período sem tratamento, de lavagem, *washout* (Tabela 12.3). Os esquemas cruzados apresentam diversos problemas que podem invalidar seus resultados. A principal dificuldade diz respeito ao transporte de efeito, isto é, a influência residual dos tratamentos nos períodos de tratamento subsequentes, o que se procura contornar com a inclusão do período sem tratamento entre as duas fases do ensaio. Portanto, quando o esquema cruzado é usado, é importante evitar o transporte de efeito. Isto é mais bem realizado pelo uso seletivo e cuidadoso do esquema, com base no adequado conhecimento tanto da doença como da nova medicação. A doença em estudo deve ser crônica e estável. Os efeitos relevantes da medicação devem se desenvolver, totalmente, dentro do período de tratamento. Os períodos de *washout* devem ser suficientemente longos para a completa reversibilidade do efeito do fármaco. Ademais, não deve ser possível ocorrer efeito residual após cada tratamento, inclusive psicológico. Enfim, as manifestações da doença devem regredir aos mesmos dados iniciais e o efeito do tratamento deve deixar de existir, uma vez que o tratamento seja interrompido. Como a detecção do efeito residual é difícil de ser realizada, este é um motivo para que esse modelo não seja mais utilizado.

O fato de que essas condições têm probabilidade de ocorrer deve ser estabelecido, antes do ensaio, por meio de informações e dados prévios.

Nos ensaios cruzados, existem problemas adicionais que necessitam de atenção cuidadosa. O mais notável deles é a complicação de análise e interpretação decorrente da perda de pacientes. O tempo maior de manutenção do paciente no ensaio, quando comparado ao desenho paralelo, é motivo para aumento da taxa de abandono. As principais condições mórbidas, nas quais o ensaio cruzado pode ser empregado para avaliação da eficácia e segurança de um novo medicamento, são: enxaqueca, epilepsia, narcolepsia, glaucoma, diarreia crônica, dor crônica, cefaleia crônica ou tensional, angina, insônia e espondilite anquilosante.

Tabela 12.3 Modelo de ensaio cruzado com dois grupos de tratamento A e B e período de lavagem. É o modelo mais usado nos estudos de bioequivalência.

Grupos	Períodos e tratamentos
I	A————WO————B
II	B————WO————A

WO = *washout*.

Mesmo nessas condições mórbidas, dependendo da resposta do paciente e retorno às condições iniciais dos parâmetros em avaliação, os ensaios clínicos podem falhar e a segunda parte do ensaio cruzado pode ficar invalidada.

O potencial para transporte de efeito também causa dificuldades para a vinculação, ao tratamento apropriado, dos eventos adversos que ocorrem nos períodos mais avançados. O esquema cruzado deve, em geral, ser restrito a situações em que se espera que seja pequena a perda de pacientes do ensaio.

O modelo cruzado é de grande valia nos ensaios de bioequivalência, pois envolve voluntários comumente sadios

e observados por curto período de tempo. Nessa aplicação em particular, em voluntários sadios, é muito improvável que ocorra o transporte de efeito sobre a variável farmacocinética relevante, se o tempo de *washout* entre dois períodos for suficientemente longo e maior do que cinco meias-vidas do produto estudado. Ainda é fundamental, entretanto, checar essa suposição durante a análise, com base nos dados obtidos, demonstrando, por exemplo, que não é detectado fármaco no início de cada período.

No ensaio cruzado que compara dois tratamentos, os pacientes de um grupo são retirados de um tratamento A e alocados sob o tratamento B, previamente dado aos pacientes do outro grupo.

Quando existe necessidade de submeter os pacientes a mais de dois tratamentos, os procedimentos tornam-se mais complexos. Assim, admita-se um ensaio cruzado que envolva três diversos tratamentos – A, B e C – no mesmo paciente. O efeito da ordenação dos tratamentos só poderá ser eliminado se seis grupos de pacientes forem utilizados, a saber: ABC, BAC, BCA, CBA, CAB, ACB, de modo que todos os grupos recebam os três tipos de tratamento e que a ordem deles não afete o resultado final por grupos.

Um procedimento técnico, entretanto, permite que, com número mínimo de grupos, se assegure que a ordem dos tratamentos não afetará os resultados do ensaio. Esse procedimento, retirado da matemática e denominado *quadrado latino*, pode ser usado para qualquer número de tratamentos, se bem que, na prática, é problemático seu uso com mais de cinco tipos de tratamentos. Quando se distribuem entre linhas e colunas as possibilidades de tratamento entre pacientes, deve-se escolher a que melhor se adapta à necessidade da pesquisa. Assim, usando apenas três grupos: ABC, BCA e CAB, consegue-se garantir que todos os pacientes recebam os três tratamentos, que cada tratamento apareça uma vez em primeiro, em segundo e em terceiro lugares, na ordem de tratamento, e que cada tratamento siga o outro tratamento uma vez, como exemplifica a Tabela 12.4.

Nos livros de estatística, variados exemplos de *quadrados latinos* podem ser encontrados, providenciando-se que sejam atendidas as necessidades de cada tipo de ensaio. A maior crítica que se faz a tal tipo de procedimento é que, por meio dele, os pacientes ficam retidos no ensaio por muito tempo, aumentando as perdas de casuística e exposição aos riscos.

Ensaio sequencial

Uma variação do ensaio paralelo, o ensaio sequencial é uma forma útil de se lidar com moléstias com esporádica disponibilidade de pacientes. Pode ser usado como forma de ensaio exploratório, em geral na fase II do desenvolvimento clínico. Muitas vezes, pacientes com determinada condição patológica são encontrados somente de modo esporádico, em períodos de meses ou anos, impedindo uma previsão do número de pacientes necessário para inferir a significância estatística do resultado. Uma manobra estatística, mais que uma técnica de ensaio, é um procedimento de ensaio terapêutico no qual os resultados são analisados conforme se tornam disponíveis, e não ao final do ensaio, como nos experimentos comuns.

Tabela 12.4 Esquema usado em ensaio cruzado em procedimento quadrado latino para três tipos de tratamentos diversos (A, B e C).

Pacientes	Períodos e tratamentos
1	A—WO—B—WO—C
2	B—WO—C—WO—A
3	C—WO—A—WO—B

WO = *washout*.

Uma das formas mais frequentes de ensaio sequencial é aquela na qual se compara determinado medicamento com outro ou com o placebo. Cada paciente que entra no ensaio é alocado em um ou noutro tratamento. Cada paciente é pareado com outro de modo arbitrário, mesmo que não tenham características idênticas. Como critério de respostas clínicas, adota-se aquele obtido em determinado tratamento. Por exemplo: A em comparação a outro B. As respostas podem ser: A melhor que B, A igual a B e A pior que B. Os resultados de cada par de pacientes são lançados em um gráfico de análise sequencial, como exposto na Figura 12.1. Nesse gráfico, os resultados dos pares de pacientes estudados são alocados a partir do ponto 00 da carta gráfica. Se o tratamento A é melhor que o B,

preenche-se o quadrado acima do quadrado em magenta (00). Se B é melhor que A, preenche-se o quadrado à direita de 00. Se A é igual a B, não se faz registro. O ensaio termina quando se tem a confirmação de significância estatística quanto à comparação dos tratamentos, segundo os limites estatísticos preestabelecidos.

Esse tipo de ensaio também é útil em estudos de produtos tópicos, nos quais se possa, utilizando o mesmo paciente, fazer a aplicação de cada tipo de tratamento em partes diferentes do corpo, por exemplo, fármaco A no braço direito e fármaco B no braço esquerdo. A maior vantagem desse procedimento é que o orientador da pesquisa sabe quando deve parar o ensaio. Com isso, o resultado pode ser obtido mais rapidamente, assegurando que não seja submetido à pesquisa um número de pacientes além do estritamente necessário.

Essas vantagens não significam que se deva sempre utilizar o ensaio sequencial, pois, quando as diferenças entre os tratamentos não são muito pronunciadas, perde-se, em muito, a precisão estatística em se detectar a real diferença entre os tratamentos. Ele também não é indicado quando a resposta do paciente ao tratamento ocorre após um longo período de tempo. Algumas características importantes devem ser levadas em conta, quando se planeja um ensaio sequencial, por exemplo, o ensaio deve ter pacientes cujo resultado do tratamento possa ser rapidamente avaliado, o delineamento do ensaio deve ser simples, o desfecho a ser avaliado deve ser único e claro. Essas características, por si sós, limitam muito o uso desse modelo. Esse modelo também é de mais difícil organização e tem seu orçamento menos controlável. Esse tipo de ensaio não permite que os resultados de ensaios, usando o mesmo protocolo e realizado em outros centros, sejam analisados de modo conjunto.

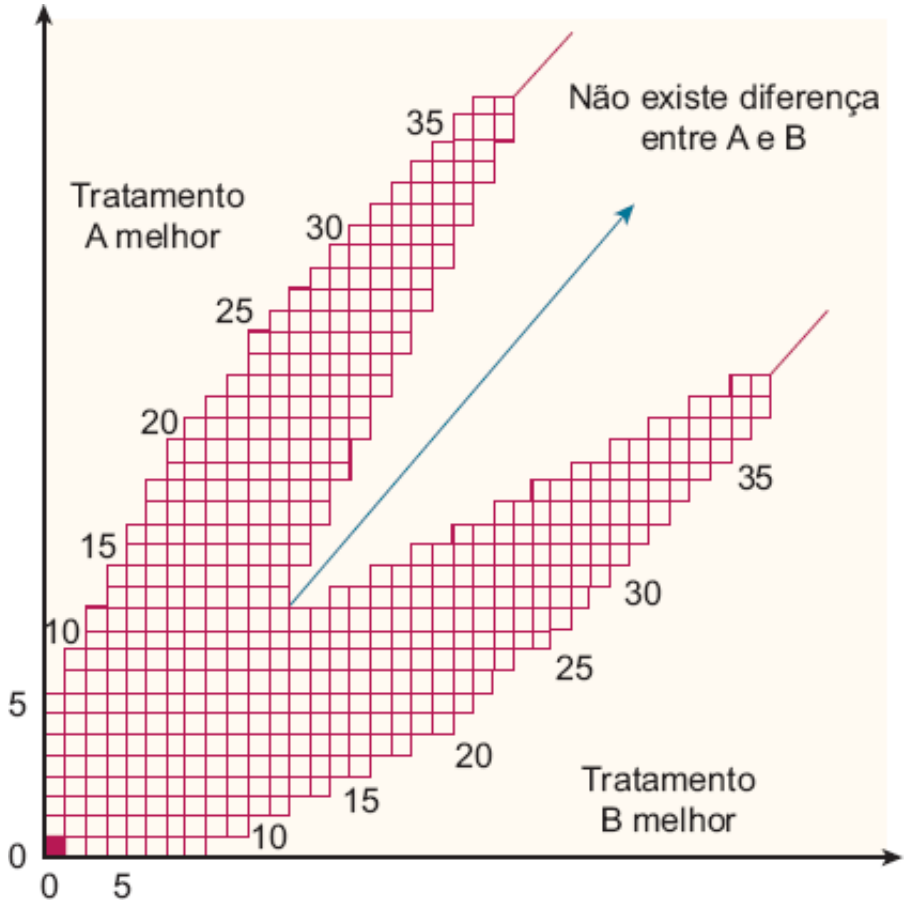

Figura 12.1 Modelo de carta gráfica utilizada para avaliar resultados em ensaios sequenciais.

Finalmente, deve-se também lembrar que, em um ensaio sequencial, quando este é dado por encerrado, nem todos os indicadores atingiram um estágio de elucidação suficiente, perdendo-se, por conseguinte, muita informação útil.

Ensaio sequencial de grupos

Nesse tipo de delineamento, um grupo de pacientes entra no ensaio, uma análise interina dos resultados é realizada e se estes são significantes estatisticamente, o ensaio é interrompido. Caso contrário, outro grupo de pacientes é incluído, seguindo o mesmo tipo de randomização empregado para o grupo original. Os esquemas sequenciais de grupo são usados para facilitar a conduta da análise intermediária. Embora os esquemas sequenciais de grupo não sejam os únicos tipos aceitáveis de esquema que possibilitam análise intermediária, eles são os mais

comumente aplicados, porque é mais prático acessar os resultados de pacientes agrupados a intervalos periódicos durante o ensaio, do que em uma base contínua, à medida que os dados de cada paciente se tornam disponíveis. Os métodos estatísticos devem ser amplamente especificados antes da disponibilidade das informações sobre os resultados do tratamento e a designação do tratamento ao paciente. Pode ser usado um Comitê Independente de Controle dos Dados para revisão ou realização da análise intermediária dos dados que chegam de um esquema sequencial de grupo. Apesar de o esquema ter sido mais amplamente, e com maior sucesso, usado em ensaios grandes, a longo prazo, de mortalidade ou grandes desfechos não fatais, seu uso está aumentando em outras circunstâncias. Em particular, é fato reconhecido que a segurança deve ser monitorada em todos os ensaios e, por isso, deve sempre ser levada em consideração a necessidade de procedimentos formais para cobrir a interrupção precoce por motivos de segurança.

■ Desenhos adaptativos ou flexíveis

Um ensaio clínico sequencial de grupo é aquele no qual os dados acumulados são analisados, por motivos éticos ou práticos, em análises intermediárias durante seu desenrolar. A análise intermediária serve a dois propósitos. Um é o de rever o tamanho da amostra e os resultados serão utilizados para estabelecer a nova amostra para o restante do ensaio. O segundo propósito da análise intermediária do ensaio sequencial é possibilitar a interrupção do ensaio com a conclusão de que o tratamento experimental é eficaz, ou abandonar o ensaio, ou continuá-lo com novo tamanho de amostra.

Recente é um debate, que gera grande interesse, com relação a uma modificação ao desenho dos ensaios sequenciais, proposto por Bauer em 1992 e Bauer e Köhne em 1994 e denominado desenho adaptativo ou flexível. Esse desenho permite a realização de ampla variedade de modificações no desenho do ensaio e no tamanho de amostra e mais de uma análise intermediária, sem que se perca o controle do índice de erro tipo 1, sem alterar o poder do teste.

De modo geral, qualquer desenho sequencial é adaptativo ou flexível quando o futuro desenrolar do ensaio depende do resultado obtido na análise intermediária e apresenta uma ou mais das seguintes características:

- Uma análise intermediária é realizada em um tempo t_1 com n_1 amostras
- Usa os resultados das n_1 amostras para decidir o curso futuro do ensaio
- O curso futuro pode ser: o encerramento do ensaio por eficácia ou falta de resultado; ou a continuação com novas amostras recrutadas por determinado período de tempo e os dados acumulados analisados em uma outra análise intermediária. Quando se decide pela continuação do ensaio, será possível testar a mesma ou outra hipótese, manter ou alterar os objetivos, selecionar outros grupos de tratamento etc. e, ao fazer tais alterações, manter o controle total do índice de erro tipo 1, assegurando poder adequado do teste e minimizando os vieses potenciais decorrentes de análises intermediárias.[7,17]

■ Esquemas fatoriais

O desenho fatorial pode ser considerado quando for possível ministrar os tratamentos conjuntamente sem modificações (ou seja, um não interfere no outro ou potencializa a toxicidade do outro). Segundo Byar e Piantadosi,[13] os ensaios envolvendo a terapêutica do câncer são adequados para esse tipo de ensaio. Em um esquema fatorial, dois ou mais tratamentos são avaliados simultaneamente com o uso de várias combinações de tratamento. O exemplo mais simples é o esquema fatorial 2 × 2, no qual os pacientes são aleatoriamente alocados a uma de quatro possíveis combinações de dois tratamentos, diga-se A e B. Elas são: apenas A; apenas B; tanto A, como B; nem A, nem B. Em muitos casos, este esquema é usado com o propósito específico de examinar a interação de A e B.

Outro importante uso do esquema fatorial é estabelecer as características de dose-resposta do uso simultâneo de dois tratamentos C e D, por exemplo, especialmente quando a eficácia de cada monoterapia foi estabelecida em uma determinada dose, em ensaios anteriores. É selecionado um número, m, de doses de C, em geral incluindo uma dose zero (placebo), e um número similar, n, de doses de D. O esquema completo consiste, então, em grupos de tratamento m × n, cada um recebendo uma diferente combinação de doses de C e D. A estimativa resultante da faixa de resposta pode, assim, ser usada para auxiliar a identificação de uma combinação apropriada de doses de C e D para uso clínico.

Em alguns casos, o esquema 2 × 2 pode ser usado para fazer uso eficiente dos pacientes do ensaio clínico, pela

avaliação da eficácia dos dois tratamentos, com o mesmo número de pacientes que seria necessário para avaliar a eficácia de qualquer um deles sozinho. Esta estratégia comprovou ser particularmente valiosa em ensaios com mortalidade muito alta. A eficiência e validade dessa abordagem dependem da inexistência de interação entre os tratamentos A e B, de modo que os efeitos de A e B sobre as variáveis primárias de eficácia seguem um modelo aditivo e, portanto, o efeito de A é praticamente idêntico, quer seja adicional ou não aos efeitos de B. Como no ensaio cruzado, deve ser estabelecida antes do ensaio, por meio de informações e dados prévios, a evidência de que há probabilidade de ocorrer essa condição.

Ensaios multicêntricos

Os ensaios multicêntricos são realizados por dois motivos principais. Em primeiro lugar, um ensaio multicêntrico é uma maneira aceita de avaliar com mais eficiência uma nova medicação; em algumas circunstâncias, ele pode representar o único modo prático de prover número de pacientes suficiente para satisfazer o objetivo do ensaio dentro de um razoável período de tempo. Os ensaios multicêntricos dessa natureza podem, em princípio, ser realizados em qualquer estágio do desenvolvimento clínico. Podem ter diversos centros com um grande número de pacientes por centro ou, no caso de uma doença rara, ter um grande número de centros com poucos pacientes por centro.

Em segundo lugar, um ensaio pode ser esquematizado como multicêntrico (e multipesquisador) para proporcionar melhor base para a subsequente generalização de seus achados. Isso decorre da possibilidade de recrutamento de pacientes de uma população mais ampla e administração de medicação em uma gama maior de condições clínicas, desse modo apresentando uma situação experimental mais típica de seu futuro uso. Nesse caso, o envolvimento de diversos pesquisadores também dá o potencial para maior variação de julgamentos clínicos referentes ao valor da medicação. Este seria um ensaio confirmatório nas últimas fases de desenvolvimento do fármaco, e provavelmente envolveria um grande número de pesquisadores e centros. Ele poderia, algumas vezes, ser realizado em diversos países, a fim de tornar mais fácil a generalização dos resultados para várias populações.

Se for necessário que um ensaio multicêntrico seja significativamente interpretado e extrapolado, então, a maneira de implementar o protocolo deve ser clara e similar em todos os centros. Além do mais, o tamanho usual da amostra e os cálculos de poder estatístico dependem da pressuposição de que as diferenças entre os tratamentos comparados nos centros não sofrem desvios com relação à estimativa quanto à mesma quantidade de pacientes. Os procedimentos devem ser padronizados o mais completamente possível. A variação dos critérios de avaliação e dos esquemas empregados pode ser reduzida com encontros dos pesquisadores, pelo treinamento do pessoal antes do ensaio, e cuidadoso monitoramento durante o ensaio. Um bom projeto deve, em geral, visar à obtenção da mesma distribuição de pacientes aos tratamentos dentro de cada centro. Os ensaios que evitam variações excessivas do número de pacientes por centro e os ensaios que evitam muitos pequenos centros apresentam vantagens, se posteriormente for considerado necessário levar em consideração a heterogeneidade do efeito do tratamento de um centro para outro, porque eles reduzem as diferenças entre estimativas diferentemente ponderadas do efeito do tratamento. A deficiência dessas precauções, combinada com dúvidas sobre a homogeneidade dos resultados pode, em casos graves, reduzir o valor de um ensaio multicêntrico a tal grau que não se poderá considerar que forneça uma evidência convincente para as alegações do patrocinador.

O modelo estatístico a ser adotado para estimativa e teste dos efeitos do tratamento deve sempre ser descrito no protocolo. Se forem encontrados efeitos positivos do tratamento em um ensaio com um número apreciável de pacientes por centro, deverá, em geral, ser feita uma exploração da heterogeneidade dos efeitos do tratamento entre os centros, já que isso pode afetar a generalização das conclusões. Uma heterogeneidade acentuada pode ser identificada pela apresentação gráfica dos resultados dos centros individuais ou por métodos analíticos, como um teste de significância da interação do tratamento por centro. Ao usar esse teste de significância estatística, é importante reconhecer que isso, geralmente, tem pouco poder em um ensaio programado para detectar o principal efeito do tratamento.

Se for constatada a heterogeneidade dos efeitos do tratamento, isso deverá ser interpretado com cuidado, devendo ser realizadas vigorosas tentativas para encontrar uma explicação em termos de outros aspectos do controle do ensaio ou das características do paciente. Essa explicação, em geral, sugerirá análise e interpretação posteriores apropriadas. Na ausência de uma explicação, a heterogeneidade do efeito do tratamento conforme é evidenciado, por exemplo, por acentuadas interações quantitativas, implica que podem ser necessárias estimativas alternativas do efeito do tratamento, com a atribuição de diferentes pesos para os centros, com o objetivo de confirmar o vigor das

estimativas do efeito do tratamento. É ainda mais importante compreender a base de qualquer heterogeneidade, caracterizada por acentuadas interações qualitativas, e a dificuldade para se encontrar uma explicação pode tornar necessária a realização de outros ensaios clínicos, antes que o efeito do tratamento possa ser previsto com confiança.

Ensaios para mostrar superioridade, equivalência ou não inferioridade

Cientificamente, a eficácia é estabelecida de modo mais convincente pela demonstração de superioridade do fármaco-teste sobre o placebo, em um ensaio controlado com placebo, de superioridade do fármaco-teste sobre um tratamento ativo de controle, ou demonstrando uma relação dose-resposta. Esse tipo de ensaio é citado como um ensaio de *superioridade*. Em doenças graves, quando existe um tratamento terapêutico, que por meio de ensaio(s) de superioridade já demonstrou ser eficaz, um ensaio controlado com placebo pode ser considerado antiético. Nesse caso, deve-se considerar o uso cientificamente válido de um tratamento ativo como controle. A conveniência de um controle com placebo *versus* um controle ativo deve ser levada em consideração em base de ensaio por ensaio.

Atualmente, as agências regulatórias para avaliação de produtos medicinais aceitam considerar os aspectos relativos aos ensaios de superioridade, equivalência e de não inferioridade na avaliação da eficácia de um novo fármaco. Ou seja, os tipos de ensaios citados são aqueles desenhados para comparar um novo produto com uma referência ativa no lugar de um placebo.

O objetivo pode ser, então, demonstrar a superioridade do novo produto, ou a equivalência do novo produto, ou sua não inferioridade.

Um ensaio de superioridade é desenhado para detectar uma diferença entre os tratamentos, ou seja, a hipótese estatística a ser rejeitada é aquela de que não há diferença entre os tratamentos. O grau de significância estatística – o valor de p – indica a probabilidade que a diferença observada ocorreu por acaso, uma vez que se assumiu que não existia diferença. Quanto menor essa probabilidade, mais improvável será assumir que realmente não existem diferenças entre os tratamentos. Em geral, p é menor ou igual a 0,05.

Uma vez demonstrado que essa diferença existe, é necessário estabelecer se o efeito estabelecido como estatisticamente significante tem relevância clínica, o que pode ser feito pela diferença observada entre as médias para dados de distribuição normal e, a seguir, que existe uma extensa gama de valores da verdadeira diferença, que são plausíveis, de acordo com os resultados de ensaio, ou seja, o *intervalo de confiança* (*IC*).

Em alguns casos, um produto de pesquisa é comparado com um tratamento de referência sem o objetivo de se demonstrar superioridade. Este tipo de ensaio é dividido em duas grandes categorias, segundo seu objetivo: um é um ensaio de *equivalência* e o outro é um ensaio de *não inferioridade*.

Os ensaios de bioequivalência se enquadram na primeira categoria. Em algumas situações, os ensaios de equivalência são realizados também por outros motivos exigidos por órgãos reguladores, como demonstrar a equivalência clínica de um produto genérico a um produto comercializado, quando o composto não é absorvido e, portanto, não está presente na corrente sanguínea.

O ensaio de equivalência é desenhado para confirmar a ausência de diferença significativa entre os tratamentos. Em geral, são analisados pelo cálculo e exame do IC. A margem de equivalência clínica é escolhida pela definição de qual é a maior diferença clínica aceitável na prática (d). Para que os dois tratamentos sejam declarados equivalentes, o IC bicaudal deve estar totalmente dentro do intervalo –d a +d. Nos ensaios de bioequivalência, admite-se que os resultados das médias dos valores dos parâmetros farmacocinéticos devam estar próximos e dentro do intervalo –d a +d, com uma probabilidade de 90%. Nos ensaios de equivalência clínica, utilizados para substituir o teste de bioequivalência, ou no teste de bioequivalência para produtos de margem terapêutica estreita, por exemplo, a carbamazepina, a probabilidade estabelecida é de 95% para o intervalo de confiança bicaudal.

Nos estudos de fase III, os ensaios de não inferioridade têm sido utilizados com maior frequência que os de equivalência. Nos ensaios de não inferioridade, deseja-se demonstrar que o novo tratamento não é menos eficaz que o tratamento existente padrão. Nesse caso, também o emprego do IC é um meio de se realizar a análise e o exame dos dados. Em geral, usa-se o IC bicaudal com 95% de probabilidade.

Um dos pontos que envolvem muita discussão é o estabelecimento de escolha da diferença máxima aceitável entre os tratamentos d, uma vez que será sempre possível encontrar um valor (d) que leve à conclusão de equivalência ou não inferioridade entre os tratamentos. Desse modo, a escolha dessa diferença deve ser realizada no planejamento do ensaio, bem como o indicador de probabilidade de cobertura do IC, em geral 95%. Para os estudos

de bioequivalência, as autoridades sanitárias estabeleceram como padrão 90%.

Muitos ensaios com controle ativo são programados para mostrar que a eficácia do produto sob pesquisa não é pior que a do produto ativo de comparação e, portanto, se enquadram na segunda categoria. Outra possibilidade é um ensaio no qual doses múltiplas do fármaco em investigação são comparadas com a dose recomendada, ou doses múltiplas, de um fármaco padrão. O propósito deste esquema é, simultaneamente, mostrar uma relação dose-resposta do produto em pesquisa e comparar o produto em investigação com o controle ativo.

Os ensaios de equivalência com controle ativo ou os ensaios de não inferioridade também podem incorporar um placebo, desse modo perseguindo metas múltiplas em um ensaio; eles podem, por exemplo, estabelecer a superioridade sobre o placebo e, desse modo, validar o esquema do ensaio e, simultaneamente, avaliar o grau de similaridade de eficácia e segurança com o produto ativo de comparação. Há dificuldades bem conhecidas associadas ao uso dos ensaios de equivalência (ou de não inferioridade) com controle ativo, que não incorporam um placebo, ou não usam doses múltiplas do novo fármaco. Elas estão relacionadas com a ausência implícita de qualquer medida de validade interna (em contraste com os ensaios de superioridade), tornando, por isso, necessária a validação externa. O ensaio de equivalência (ou de não inferioridade) é, por natureza, não conservador, por isso muitas falhas no esquema ou na condução do ensaio tenderão a desviar os resultados, no sentido de uma conclusão de equivalência. Por esses motivos, as características do esquema desses ensaios devem receber atenção especial, e sua condução precisa de cuidado especial. É especialmente importante, por exemplo, minimizar a incidência de violações dos critérios de admissão, não adesão, interrupções, perdas do seguimento, extravio de dados e outros desvios do protocolo, assim como minimizar seu impacto sobre as análises subsequentes.

Os fármacos ativos de comparação devem ser escolhidos com cuidado. Um exemplo de fármaco ativo de comparação seria uma terapêutica amplamente usada, cuja eficácia na indicação relevante já tenha sido claramente estabelecida e quantificada em ensaio(s) de superioridade bem programado(s) e bem documentado(s) e dos quais se pode, com confiança, esperar que apresentem eficácia similar no ensaio com controle ativo previsto. Para obter isso, o novo ensaio deve apresentar os mesmos aspectos importantes no esquema (variáveis primárias, dose do fármaco ativo de comparação, critérios de elegibilidade etc.) que os ensaios de superioridade anteriormente realizados e nos quais o fármaco ativo de comparação demonstrou eficácia clinicamente relevante, levando em conta os progressos na prática médica ou estatística relevantes para o novo ensaio.

É vital que o protocolo de um ensaio programado para demonstrar equivalência, ou não inferioridade, contenha uma clara declaração de que essa é a sua intenção explícita. Deve ser especificada a margem de equivalência no protocolo. Essa margem é a maior diferença que pode ser considerada como clinicamente aceitável, e deve ser menor que as diferenças observadas nos ensaios de superioridade do fármaco ativo de comparação. Para o ensaio de equivalência com controle ativo, são necessárias tanto a margem de equivalência superior, como a inferior, enquanto somente a margem inferior é necessária no ensaio de não inferioridade com controle ativo. A escolha das margens de equivalência deve ser justificada clinicamente.

A análise estatística, em geral, baseia-se no uso de intervalos de confiança. Nos ensaios de equivalência, devem ser usados IC bilaterais. A equivalência é deduzida, quando todo o IC cai dentro das margens de equivalência. Operacionalmente, isto é equivalente ao método de usar dois testes bilaterais simultâneos para testar a hipótese nula (composta) de que a diferença de tratamento está fora das margens de equivalência *versus* a hipótese alternativa (composta) de que a diferença do tratamento está dentro das margens. Como as duas hipóteses nulas estão separadas, o erro tipo I é apropriadamente controlado. Nos ensaios de não inferioridade, deve ser usado um intervalo bilateral. A abordagem do IC tem um teste de hipótese bilateral, em contrapartida, para testar a hipótese nula de que a diferença de tratamento (produto em pesquisa menos controle) é igual à margem inferior de equivalência *versus* a alternativa de que a diferença de tratamento é maior que a margem inferior de equivalência. A escolha do erro tipo I deve ser uma consideração em separado do uso de um procedimento unilateral ou bilateral. Os cálculos do tamanho da amostra devem se basear nesses métodos.[18]

É inadequada a conclusão de equivalência, ou não inferioridade, com base na observação do resultado de um teste não significante da hipótese nula, em que não exista diferença entre o produto em pesquisa e o produto ativo de comparação.

Há, também, aspectos especiais na escolha dos conjuntos de análise. Os pacientes que interromperam ou abandonaram o grupo de tratamento, ou o grupo de comparação, tenderão a apresentar ausência de resposta e, portanto, os resultados da utilização do conjunto completo de análise podem ser desviados no sentido de demonstrar equivalência.

Alguns pontos devem ser levados em consideração na avaliação de um estudo de equivalência, conforme Jones *et al.*:[19]

- O tamanho da amostra do ensaio deve se basear na hipótese nula de não equivalência e em uma hipótese alternativa de equivalência
- As conclusões devem ser analisadas com base em um IC apropriado, usando os critérios preestabelecidos de equivalência que foram utilizados no cálculo do tamanho da amostra
- Devem-se analisar os resultados por meio de dois métodos de avaliação: "intenção de tratamento (quando todos os participantes, voluntários sadios ou pacientes, que ingeriram ao menos uma dose de qualquer um dos fármacos de tratamento são considerados válidos para a análise final dos resultados) e de conformidade com o protocolo (quando são incluídos, na análise final, apenas os participantes que completaram todas as etapas de tratamento do protocolo)"
- Certificar, quando possível, que o estudo foi realizado com todo o rigor metodológico e de seguimento e que o delineamento do ensaio levou em consideração as características de importância dos ensaios comparativos realizados, no passado, com o fármaco padrão de comparação
- Comparar os resultados de eficácia alcançados no ensaio de equivalência com os resultados obtidos pelo fármaco padrão.

Delineamentos que procuram contornar problemas éticos

Esquemas | Abandono por cautela, tratamento de preservação e ensaios dose-resposta

Embora o estudo randomizado, controlado com placebo, seja considerado o padrão-ouro dos ensaios clínicos, e essencial pelas autoridades regulatórias internacionais para provar a eficácia de medicamentos, o fato de existir algum tipo de terapêutica medicamentosa para várias doenças tem feito com que o emprego do placebo encontre, por motivos éticos, oposição em vários comitês institucionais de ética em pesquisa. Alguns modelos de delineamento de pesquisa têm sido sugeridos, na tentativa de minimizar esse tipo de oposição, apesar de se reconhecer que sérios problemas de interpretação de resultados possam ocorrer na ausência do estudo controlado contra placebo.

Entre os modelos bastante utilizados, incluem-se aqueles delineamentos nos quais se pretende proteger os pacientes que irão receber placebo, mediante a utilização de cláusulas de abandono ou retirada do ensaio, ou empregando-se tratamento de preservação ou proteção. Por exemplo, é possível citar os ensaios com fármacos antianginosos, em que se permite que grupos de pacientes anginosos sejam submetidos a tratamento com placebo, desde que possam receber, quando necessário, tratamento para crise anginosa com nitroglicerina ou outro nitrato de ação rápida. Nesse caso, o consumo desse produto é mensurado como parâmetro secundário de resultado. No estudo de fármacos em pacientes com dor, que devem receber o tratamento com fármaco teste ou placebo, o uso de analgésico conhecido como eficaz é autorizado para debelar as crises dolorosas. Nesse caso, também, o consumo de analgésico torna-se um parâmetro de mensuração de efeito.

No desenho de abandono por cautela, evita-se manter no ensaio indivíduos com piora do quadro ou que não respondam ao tratamento, pertençam eles ao grupo-placebo ou ao grupo do fármaco teste. Nesse desenho, os pacientes são submetidos a avaliações periódicas mais frequentes. A avaliação é sempre realizada em relação ao momento do ensaio designado como basal para início do tratamento. Se o paciente sofre piora quanto aos parâmetros de avaliação, é, de imediato, retirado do ensaio e o tratamento tido como fracasso terapêutico. O mesmo é válido para aqueles pacientes que, após algumas avaliações (número delas baseado em rígidos critérios), não apresentem melhora. Todos os que são retirados do ensaio passam a receber tratamento alternativo.[15]

Um desenho alternativo, que procura evitar o emprego do placebo, é o conhecido ensaio do tipo dose-resposta. Os ensaios dose-resposta podem servir para diversos objetivos, dentre os quais apresentam particular importância os seguintes: a pesquisa da forma e locação da curva dose-resposta; a estimativa de uma dose inicial de tratamento mais apropriada; a identificação das condições ótimas para ajustes individuais da dose; a determinação de uma dose máxima, acima da qual é improvável que ocorra um benefício terapêutico adicional. Esses objetivos devem ser alcançados com o estudo dos dados coletados com o uso de diversas doses do produto teste, que está submetido à pesquisa, inclusive um placebo (dose zero) quando apropriado. Para esse fim, é importante a aplicação de procedimentos para estimar a relação entre dose e resposta, inclusive a construção de IC e o uso de métodos

gráficos, como o uso de testes estatísticos. Os testes de hipótese que são usados devem ser ajustados à disposição natural das doses ou a questões particulares referentes à forma da curva dose-resposta. Os detalhes dos procedimentos estatísticos planejados devem ser apresentados no protocolo. Nesse desenho, o grupo de pacientes inicia com uma dose limiar de atividade e, a seguir, doses mais elevadas são testadas, de modo a se obter uma relação dose-resposta. Esse tipo de ensaio não deve ser confundido com ensaios nos quais são empregadas titulações de dose. Esse desenho de dose-resposta utiliza grupos paralelos, sendo o grupo I submetido à dose A, o grupo II, à dose 10^A e o grupo III, à dose 50^A. Isso não ocorre quando se titula a dose. No entanto, é possível utilizar os dois modelos conjuntamente: dose-resposta com titulação. Esse modelo, dependendo da patologia estudada, pode não mostrar resultado. É o caso dos fármacos para tratamento da depressão, para os quais não se consegue estabelecer um padrão dose-resposta.[15]

Outro modelo que visa impedir a rejeição ética quanto ao uso do placebo é o esquema de adição *add on*, idealizado para situações nas quais os pacientes não possam ter outras medicações retiradas. Nesse caso, os medicamentos em uso concomitante devem ser rigorosamente controlados quanto à dose e à adesão dos pacientes aos tratamentos no ensaio.[15] Os grupos submetidos ao tratamento teste ou placebo recebem um tratamento já aceito e utilizado como terapêutica de base. Esse modelo não apresenta bons resultados em estudos com antidepressivos.

Os modelos de delineamento apresentados aplicam-se às várias fases do desenvolvimento clínico, o qual não termina com a aprovação para comercialização por parte da autoridade regulatória.

Estudos de fase IV

Uma grande quantidade de ensaios continua a ser realizada com o medicamento após sua introdução na prática clínica, sendo conhecidos como estudos de fase IV. Os ensaios de fase IV não se restringem somente aos estudos de farmacoepidemiologia e à farmacovigilância. Variados propósitos levam à realização de ensaios clínicos na fase IV, como os que buscam responder questões surgidas durante as fases anteriores. Incluem ensaios comparativos com outros fármacos, influência sobre a qualidade de vida, farmacoeconomia e estudos sobre o mecanismo de ação. Ensaios para estudos de interação medicamentosa, novas indicações terapêuticas, avaliação em populações específicas (crianças, asmáticos etc.) não expostas anteriormente também são geralmente realizados nessa fase.

Os delineamentos apresentados, e que são utilizados em estudos de fases I, II e III principalmente, o são, também, em muitos ensaios confirmatórios ou exploratórios de fase IV, pós-comercialização.

Na fase IV, grande realce é dado às atividades de farmacovigilância e aos estudos de farmacoepidemiologia. Dessa maneira, os desenhos de estudos podem ser classificados, na epidemiologia, em estudos descritivos, individuais e analíticos.

Os estudos descritivos individuais são muito utilizados em sistemas de farmacovigilância instituídos por autoridades regulatórias, sendo os mais conhecidos o Yellow Card, no Reino Unido, e o formulário 1639, nos EUA. Nesses sistemas, são relatadas suspeitas de reações adversas pela comunidade médica, ou outros profissionais de saúde, diretamente às empresas produtoras do medicamento ou para a autoridade regulatória. A vantagem desse sistema é permitir reconhecimento mais precoce de problemas com o uso do fármaco na prática clínica, que não puderam ser detectados durante a fase de ensaios pré-registro por suas limitações em número de pacientes expostos e pelos controles empregados. Possibilita, também, o reconhecimento de interações com outros medicamentos.

Embora a coleta de relatos de suspeita de reação adversa ao fármaco seja, tecnicamente, uma forma de estudo no seu conceito básico, a organização de bancos de dados contendo tais relatos permite o monitoramento de sinais de ocorrência de eventos adversos raros, quando do uso massivo do medicamento na população. Apesar do sistema de coleta de relatos de eventos adversos ter limitações, uma vez que depende de o médico detectar a toxicidade em um fármaco e relacioná-la com ele, ou não ser adequado para detectar reações adversas que ocorram em índices elevados na população habitualmente, o sistema é de grande valor na geração de hipóteses para estudos complementares mais conclusivos. Muitas vezes, no entanto, é possível obter-se, com esse sistema, um grupo razoável de casos bem documentados que torna possível às autoridades sanitárias adotarem medidas adequadas que vão desde a inclusão de advertências ou contraindicações em bulas até a retirada do produto do mercado.

Nos estudos descritivos do tipo individual, além dos relatos de eventos adversos, são comuns e úteis a coleta e a publicação de um ou mais casos do uso do fármaco em determinado tipo de paciente, constituindo-se em estudos de casos ou série de casos.

Os estudos analíticos, experimentais, ou de intervenção, envolvem grandes populações. Em geral, o estudo epidemiológico experimental emprega protocolos com delineamento prospectivo.

Estudos de campo, em geral empregados em ensaios de grande escala com medicamentos ou vacinas para prevenção ou controle de doenças, usam técnicas observacionais, mas são considerados "experimentais", ou do tipo intervenção, uma vez que promovem a seleção ativa das pessoas que serão expostas ou não ao tratamento.

São denominados estudos de intervenção em comunidade aqueles ensaios de campo que implicam o estudo de toda uma comunidade a ser exposta, comparada a outra comunidade não exposta, chamada comunidade de controle.

Efeito placebo

Para Shapiro, "placebo é qualquer procedimento terapêutico que não tem, objetivamente, atividade específica para a condição mórbida sob tratamento". O placebo, em si, deve ser diferenciado do que se denomina "efeito placebo", que, segundo o mesmo Shapiro,[20] define-se como:

> os efeitos psicológico, fisiológico e psicofisiológico de uma medicação, ou procedimento terapêutico, ministrado com intenção terapêutica, o qual é independente, ou só minimamente relacionado com o efeito farmacológico da medicação ou os efeitos específicos do procedimento, e que opera através de mecanismos psicológicos.

Denomina-se "placebo puro" ou "inativo", uma substância administrada que não apresenta efeito conhecido, de ordem fisiológica ou farmacológica, para o paciente. O "placebo impuro" ou "ativo" é aquela substância com efeito fisiológico ou farmacológico potencial, embora não se relacione com a doença em tratamento (p. ex., uso da vitamina B_{12} em pequena dose em casos que não são de anemia perniciosa).

Tendo em vista a utilidade do uso de placebos em ensaios clínicos, vários estudos foram realizados no sentido de melhor avaliar seu significado. Assim, é conhecido que a terapêutica com placebo pode produzir efeitos em quase todos os tipos de doenças. Beecher,[21] em um estudo envolvendo 1.082 pacientes com várias condições mórbidas, concluiu que 35% deles obtinham alívio com uso de placebos. Em síndromes dolorosas, tosse, alterações do humor, *angina de peito*, cefaleias, enjoo de movimento, ansiedade e tensão, resfriados, *status asmathicum*, hipertensão arterial, depressão mental e várias outras moléstias, encontra-se um número considerável de pacientes que são aliviados somente com a medicação placebo.

A teoria mais aceita, que tenta explicar o mecanismo do efeito placebo, preconiza que seu efeito seja decorrente do fenômeno induzido por sugestão. Em um enfoque psicoanalítico, o efeito placebo está relacionado com o conceito de transferência: o paciente transfere as emoções, originalmente dirigidas para certos objetos, em direção a novos, tais como pílulas, injeções, máquinas, ECG etc.

Qualquer que seja o mecanismo envolvido, dois requisitos para a existência do efeito placebo são absolutamente necessários: o processo da doença, por si só, ou os sintomas que ela produz devem ser capazes de variar, em intensidade, com o tempo; e deve haver um relacionamento "médico-paciente" real ou implícito.

Quando se analisam os estudos sobre a natureza do efeito placebo, verifica-se que os pacientes não respondem de um único modo à ação dos placebos. Alguns mostram resposta positiva, ou seja, eles melhoram com o uso do placebo; outros parecem ser neutros ou não afetados pelo placebo; e um terceiro grupo pode revelar um efeito placebo negativo, isto é, há deterioração em sua condição mórbida ou ocorrência de outros sintomas disfuncionais. Neste último caso, em que os pacientes respondem negativamente, é utilizada a denominação efeito *nocebo*, em vez de efeito placebo.

Todos os pacientes que respondem de modo positivo ou negativo ao emprego de placebo são denominados *placebo-reatores*. Em estudo bem concebido, Lasagna *et al.*[22] conseguiram evidenciar que é impossível, para o pesquisador ou ensaiador, determinar, por observação ou exame clínico, se um paciente será ou não "placebo-reator". Também não existe base para afirmar que um paciente reator hoje, continuará a sê-lo amanhã, e vice-versa. Com isso, realça-se o fato de que o efeito placebo, dependendo de uma série de circunstâncias, da somação e interações de muitas variáveis, por uma simples mudança na ordem destas, possa fornecer uma resposta alterada.

O uso de medicação placebo nos ensaios clínicos tornou-se quase rotina. O placebo é útil em ensaios clínicos porque seu efeito pode ser notado em quase todos os esquemas terapêuticos. Em algumas ocasiões, seu emprego em um grupo-controle não é tão necessário, uma vez que não se demonstra um real benefício nesse procedimento. Outras vezes, seu emprego é evitado por motivos éticos, quando põe em risco a vida do paciente ou possibilita a progressão da moléstia, ou ainda quando significa maior sofrimento ao paciente. Uma evidência, no entanto, é

declarada: a introdução do emprego de grupos-controle usando placebo permitiu avaliação mais perfeita, tanto da real eficácia de um medicamento, quanto de seus potenciais efeitos colaterais.

As principais razões para inclusão de grupo-placebo nos ensaios clínicos são:

- Controlar os aspectos psicológicos envolvidos na realização do ensaio clínico
- Evitar que reações adversas sejam atribuídas ao medicamento, quando em realidade são resultados de alterações espontâneas da moléstia
- Possibilitar a interpretação mais fidedigna dos resultados e com maior poder estatístico para conclusão quanto à eficácia do novo tratamento.

Para o emprego do placebo nos ensaios clínicos, algumas condições devem ser respeitadas, tais como:

- Inexistência de tratamento para a moléstia-alvo
- O tratamento padrão não é eficaz ou não teve sua eficácia comprovada
- O tratamento padrão não é apropriado para o particular tipo de ensaio
- O efeito placebo tem sido relatado como relativamente eficaz no tratamento daquela moléstia em particular
- A moléstia é leve e a ausência de tratamento não tem importância médica
- O placebo é ministrado em adição a tratamento de base que não é suficiente para tratar o paciente
- O processo mórbido evolui por exacerbações e remissões espontâneas
- Quando o protocolo estabelece cláusulas de escape
- O placebo é usado como tratamento concomitante para auxiliar na avaliação do resultado.

Controles no ensaio clínico

Entende-se como controle em ensaio clínico aquele grupo de pacientes que recebe o tratamento usado para comparação com o fármaco teste. O propósito do controle é reduzir vários fatores e vieses que possam influenciar o resultado do ensaio. É reconhecido que a porcentagem de resultados positivos encontrados em ensaios clínicos não controlados e abertos é bem maior que a observada com o mesmo medicamento submetido a ensaios clínicos controlados, duplos-cegos, randomizados para a mesma condição de moléstia. O mesmo é válido, quando se empregam controles históricos, como bem evidenciaram Sacks *et al*.[23] Uma série de publicações, comparando índices de positividade encontrados em ensaios não controlados *versus* controlados, evidencia, em diferentes áreas da terapêutica, tais como psiquiatria, reumatologia, pediatria e endocrinologia, que os resultados obtidos em ensaios clínicos não controlados apresentavam maior quantidade de resultados positivos, indicando eficácia do tratamento do que os ensaios controlados, como é possível observar na Tabela 12.5.

Os principais tipos de grupos-controle usados com maior frequência em ensaios clínicos incluem grupos-controle por placebo, por medicamento ativo, grupo de não tratamento, ou grupos com doses diferentes do mesmo fármaco em estudo, somente cuidados usuais fisioterápicos ou dietéticos, grupos históricos de comparação envolvendo o próprio paciente em ausência de terapêutica, a mesma terapêutica ou outra diversa e grupos-controle históricos, empregando outros pacientes com as mesmas características demográficas e de moléstia-alvo em ausência de terapêutica, com a mesma terapêutica ou outra diversa.

Conforme o delineamento de estudo empregado, pode-se lançar mão de mais de um grupo-controle, estudos com múltiplos grupos-controle. Tais estudos são mais comuns em pacientes com moléstia-alvo, submetidos a cirurgias, ou em moléstias com terapêutica reconhecida, mas em que o efeito placebo é elevado, ou em estudos retrospectivos de fase IV.

Adesão ao tratamento

Uma das preocupações dos envolvidos no desenvolvimento clínico de fármacos, durante a realização do ensaio clínico, é garantir a aderência do paciente ou voluntário ao tratamento. O termo em inglês *compliance*, aderência ou adesão, é entendido e usado, nos ensaios clínicos, para descrever a adesão do paciente, ou voluntário, em tomar seus medicamentos e seguir as orientações médicas, conforme prescritos.

Para se estabelecer a eficácia e segurança de um fármaco sob as variadas condições dos ensaios, os participantes, pacientes ou voluntários sadios devem usar o fármaco como recomendado, pois um resultado negativo com relação ao fármaco submetido ao ensaio pode ser imputado tanto à falha do paciente, quanto à do

pesquisador em cumprir o estudo do protocolo, ou ao fármaco.

Várias são as razões que acarretam falha de adesão de pacientes ao tratamento e entre elas estão as relacionadas com as condições de moléstia estudada, como no caso em que o tratamento pode induzir mais desconforto que a própria moléstia, o que é muito bem percebido em estudos com pacientes hipertensos leves, ou depressão leve. Existem, também, as condições próprias relativas dos pacientes, como esquecimentos, falta de confiança no tratamento ou no ensaísta, doença mental; e as relativas aos fármacos, como mau sabor, comprimido muito grande, tipo de embalagem, reações adversas.

Existem razões de ordem clínica ou da prática médica que também interferem na adesão do participante do ensaio, como número de comprimidos que devem ser ingeridos, número de vezes que são tomados por dia, outros medicamentos concomitantes, tipo de dosagem e de regime terapêutico difícil e complexo para ser seguido, ou ensaio de longa duração.

Muitas vezes, o próprio pesquisador pode ser a razão da fraca adesão, como o fato de deixar o paciente esperando em demasia, por faltar à consulta ou por relação interpessoal falha.

Tabela 12.5 Percentual de ensaios clínicos relatando resultados positivos quanto à eficácia em ensaios não controlados *versus* controlados.

Autores	Não controlados (%)	Controlados (%)	Observação
Sacks *et al.*[23]	79	20	Controle histórico
Sacks *et al.*[23]	84	11	Controle histórico
Foulds[24]	83	25	Psiquiátrico
Glick e Margolis[25]	60	38	Esquizofrenia
Wechsler *et al.*[26]	57	29	Depressão
Smith *et al.*[27]	58	33	Depressão
Viamontes[28]	95	6	Alcoolismo
Sinclair[12]	89	50	Pediatria

No sentido de minimizar o problema relativo à pouca ou falha adesão de pacientes nos ensaios, medidas para avaliar a aderência do paciente e outras para melhorar a adesão são utilizadas.

Os métodos utilizados para avaliar a adesão dos pacientes podem ser divididos em diretos e indiretos. O método mais direto é aquele de observar o paciente ingerir o medicamento. Infelizmente, só alguns tipos de ensaios permitem o uso desse método. O uso de marcadores biológicos tipo riboflavina, quinina, brometo de sódio, fenol vermelho, produtos esses que podem ser detectados na urina ou no sangue e coletados durante a visita comum ou na residência do paciente. Um marcador deve ser usado sem que o paciente tenha conhecimento. Ele deve ser inerte, não sofrer influência dos alimentos ou outros medicamentos e passível de ser determinado nos fluidos biológicos e, o mais importante, não tóxico.

Outro método direto empregado para atestar a adesão é a determinação de níveis sanguíneos do medicamento em uso. Esse método é passível de restrição quando o fármaco apresenta meia-vida longa, superior a 24 h, ou meia-vida curta. Nesses casos, a medida realizada quando da visita clínica, que não é confiável, pode ser contornada com a coleta, de surpresa, em visitas de um membro da equipe de pesquisa à residência do paciente para coleta das amostras sem aviso prévio.

Vários métodos indiretos também são utilizados. Os mais frequentes são:

- Paciente ser questionado se aderirá ou não ao tratamento antes de sua inclusão
- Contagem do fármaco fornecido e utilizado pelo paciente nas visitas regulares à clínica. O uso de frascos com marcação eletrônica, indicando a remoção dos comprimidos, é uma maneira mais sofisticada de controle indireto. Outra variante desse tipo de frasco é aquele que alerta ao paciente para a tomada da medicação.

O emprego do questionamento direto feito pelo pesquisador ao paciente durante as visitas clínicas tipo “você

está tendo alguma dificuldade em lembrar ou tomar seu medicamento conforme lhe prescrevi?" e o uso de diários do paciente, em que ele é instado a relatar por escrito sempre que tomar a medicação, são outras formas indiretas de avaliar sua adesão.

Os métodos para estimular a adesão do paciente são variáveis e vão desde a administração do medicamento ao paciente diretamente por algum membro da equipe de pesquisa, até outras que são parte do "bom senso", como perguntas ao paciente com relação ao motivo pelo qual ele não está aderindo de modo adequado ao tratamento; ensiná-lo com relação à sua doença, realçando a importância da adesão ao tratamento para impedir sua evolução; escrever instruções; utilizar embalagens especiais que reduzam o risco de confusão; manter sempre a visita clínica com o mesmo médico; estimular técnicas que melhorem o relacionamento médico-paciente, aumentando o grau de cumplicidade do paciente com o resultado do tratamento.

Tamanho da amostra

O número de pacientes em um ensaio clínico deve sempre ser bastante grande para dar uma resposta confiável às questões apresentadas. Esse número é, em geral, determinado pelo objetivo primário do ensaio. Se o tamanho da amostra for determinado por alguma outra base, isso deverá ser esclarecido e justificado. Por exemplo, um ensaio com o tamanho baseado nas questões ou exigências de segurança, ou em objetivos secundários importantes, pode necessitar de números maiores de pacientes do que um ensaio cujo tamanho é baseado na questão primária de eficácia.

Ao empregar o método usual de determinação do tamanho apropriado da amostra, deverão ser especificados os seguintes itens: uma variável primária; a estatística do teste; a hipótese nula; a hipótese alternativa, estudo adequado da diferença de tratamento a ser detectada ou rejeitada na dose e na população de pacientes selecionada; a probabilidade de rejeição errônea da hipótese nula (o erro tipo I); e a probabilidade de erroneamente deixar de rejeitar a hipótese nula (o erro tipo II); assim como a abordagem para tratar das interrupções do tratamento e das violações do protocolo.[24] O método pelo qual é calculado o tamanho da amostra deve constar do protocolo, junto com as estimativas de quaisquer quantidades usadas nos cálculos (tais como diferenças, valores médios, taxas de resposta, taxas de eventos, diferença a ser detectada). Também deve ser dada a base dessas estimativas. É importante investigar a sensibilidade da estimativa do tamanho da amostra a diversos desvios dessas suposições e isso pode ser facilitado pelo fornecimento de uma gama de tamanhos de amostras para uma razoável gama de desvios das suposições. Nos ensaios confirmatórios, as suposições, em geral, devem se basear em dados publicados ou nos resultados de ensaios prévios. A diferença de tratamento a ser detectada pode se basear em um julgamento referente ao efeito mínimo que tem relevância clínica no controle de pacientes, ou em um julgamento referente ao efeito antecipado do novo tratamento, em que este for maior. Convencionalmente, a probabilidade de erro tipo I é de 5% ou menos, ou conforme seja ditada por quaisquer ajustes tornados necessários por considerações de multiplicidade; a escolha precisa pode ser influenciada pela plausibilidade prévia da hipótese em teste e o desejado impacto dos resultados. A probabilidade de erro tipo II é, convencionalmente, estabelecida em 10 a 20%; é do interesse do patrocinador manter esse número o mais baixo possível, especialmente no caso de ensaios cuja repetição seja difícil ou impossível.

O tamanho da amostra de um ensaio de equivalência ou de um ensaio de não inferioridade, normalmente, deve se basear no objetivo de obtenção de um intervalo de confiança para a diferença de tratamento, mostrando que os tratamentos, no máximo, divergem por uma diferença clinicamente aceitável.

A escolha de uma diferença "clinicamente aceitável" precisa de justificativa com respeito a seu significado para os futuros pacientes, podendo ser menor que a diferença "clinicamente relevante", anteriormente citada no contexto de ensaios de superioridade, programados para estabelecer que existe uma diferença.

O tamanho exato da amostra em um ensaio sequencial de grupo não pode ser fixado antecipadamente porque depende da ocorrência de uma oportunidade em combinação com a diretriz de interrupção escolhida e a verdadeira diferença de tratamento. O esquema da diretriz de interrupção deve levar em consideração a consequente distribuição do tamanho da amostra, em geral incorporada nos tamanhos de amostras esperados e máximos.

Quando os índices de eventos são mais baixos que o previsto ou a variabilidade é maior que a esperada, estão disponíveis métodos para reavaliação do tamanho da amostra, sem violar os dados ou fazer comparações de tratamentos.

Nos ensaios a longo prazo, quase sempre, haverá oportunidade para checar as suposições que sustentam o

esquema original e os cálculos do tamanho da amostra. Isto pode ser particularmente importante, se as especificações do ensaio tiverem sido feitas com base em informações preliminares e/ou duvidosas. Uma checagem intermediária realizada nos dados não desvendados pode revelar que as diferenças de resposta global, as taxas de eventos ou a experiência de sobrevida não estão conforme o previsto. Pode, então, ser calculado um tamanho de amostra revisto, usando-se suposições adequadamente modificadas, devendo isto ser justificado e documentado em uma emenda ao protocolo e no relatório do estudo clínico. Devem ser explicados os passos dados para preservar o caráter cego e as consequências, se houver, para o erro de tipo I e a amplitude dos IC. A necessidade potencial de reestimativa do tamanho da amostra deve ser, sempre que possível, considerada no protocolo.

Desfechos

O uso do desfecho substituto ou desfecho biológico tem sido muito empregado no desenvolvimento clínico, em substituição ao resultado ou desfecho clínico. Desfecho substituto é entendido, no ensaio clínico, como "uma medida de laboratório clínico, ou sintoma, ou sinal, usado como substituto de um desfecho clinicamente significativo, que diretamente avalie como um paciente se sente, desempenha ou sobrevive".

O emprego de desfechos substitutos em desenvolvimento clínico visa reduzir custos, tornar mais rápido o processo de desenvolvimento de uma nova medicação.

O desfecho clínico primário de uma doença é a medida direta da morbidade ou mortalidade pela doença, por exemplo: retinopatia diabética, mortalidade por septicemia, tamanho do tumor na doença cancerosa; enquanto o desfecho substituto da moléstia é uma medida capaz de predizer o desfecho primário de uma doença e, por intermédio dele, pode-se medir, também indiretamente, a eficácia da intervenção sobre a moléstia, por exemplo: carga viral e contagem de CD4 na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*), hemoglobina glicosilada no diabetes ou medida da pressão arterial na doença cardiovascular por hipertensão arterial sistêmica.

Quando se empregam, no desenvolvimento clínico de um fármaco, desfechos substitutos como objetivo de um ensaio, deve-se assegurar que este preencha alguns requisitos como: ser perceptível (detectável) e quantificável em todos os pacientes; estar ligado, correlacionado diretamente (causa) ao desfecho primário da doença; consistente com a patogênese da moléstia; consistente com o mecanismo de ação do fármaco; biologicamente plausível e válido. Enfim, ele não deve ser aceito isoladamente como prova de eficácia.[25]

Assim, de modo geral, todos os desenvolvimentos clínicos lastreados na utilização de desfechos substitutos em seus objetivos, ou avaliação de resultados, devem ser posteriormente validados com ensaios usando desfechos primários de doença em seu objetivo.

Recrutamento

Planejar e estabelecer a estratégia de recrutamento de pacientes para um ensaio clínico deve ser parte integrante do desenho do estudo. O cuidadoso monitoramento do processo de recrutamento durante o ensaio é essencial. O atraso no recrutamento dos pacientes tem impacto nos custos e em sobrecarga de trabalho durante o ensaio. O recrutamento prolongado interfere no moral dos participantes do ensaio e, possivelmente, pode alterar os resultados do estudo. O fraco recrutamento de participantes no ensaio pode resultar em interrupção antecipada do estudo, com perda total do mesmo ou reduzindo o número de participantes e, por consequência, a força das conclusões. Um dos fatores principais de um fraco recrutamento é a utilização de pesquisadores com pouca experiência em realização de ensaios clínicos. O bom gerenciamento dos objetivos de recrutamento e planos de contingência para ações corretivas devem fazer parte do planejamento e execução do ensaio.

As características socioeconômicas e as atitudes dos pacientes e pesquisadores clínicos também podem afetar a participação dos pacientes durante todo o evoluir do ensaio.

Medicação de estudos clínicos

A medicação destinada ao estudo clínico é diferenciada, não quanto ao produto, pois este deve ser idêntico ao comercializado, mas quanto à embalagem secundária, que é diferente, bem como à quantidade de medicamento acondicionada – esta varia de acordo com o desenho do estudo, o qual define os períodos de tratamento a que o paciente será submetido. Outra diferença importante é quanto à identificação. Uma medicação para estudo clínico recebe um rótulo especial, diferente do comercial, em que estão contidas, geralmente, as seguintes informações:

- Identificação do protocolo
- Princípio ativo e dosagem (em estudos abertos)
- Quantidade
- Lote/validade
- Instruções de uso
- Condições de armazenamento
- Nome do investigador
- Iniciais do paciente
- Número do paciente
- Nome do fabricante e seu endereço.

No rótulo, também devem estar contidas as seguintes frases: "somente para uso em estudo clínico" e "mantenha fora do alcance das crianças".

É importante enfatizar o rigor do controle dessa medicação. Esse controle deve contemplar todas as etapas, desde a retirada da medicação do estoque do patrocinador, entrega no centro de estudo, dispensação ao paciente, retorno ao investigador e retirada pelo patrocinador para posterior destruição por incineração.

Coleta e processamento de dados do ensaio

A coleta dos dados e sua transferência do pesquisador para o patrocinador podem ser realizadas por diversos meios, inclusive fichas de papel para registro de caso, sistemas de monitoramento a distância, sistemas de computação médica e transferência eletrônica. Qualquer que seja o modo e instrumento usados na coleta dos dados, a forma e o conteúdo das informações coletadas devem estar em plena concordância com o descrito no protocolo, devendo as condições ser estabelecidas antes da realização do ensaio clínico. O protocolo deve enfocar os dados necessários para implementar a análise planejada, inclusive a informação de contexto, como a regulação dos tempos de avaliação em relação à administração, necessária para confirmar a adesão ao protocolo ou identificar desvios importantes. Os *valores perdidos* devem ser distinguíveis do *valor zero* ou da *característica ausente*.

O processo de coleta dos dados e a finalização do banco de dados devem ser realizados de acordo com o GCP. Especificamente, são necessários processos oportunos e confiáveis de registro dos dados e retificação dos erros e omissões, a fim de assegurar o fornecimento de um banco de dados de qualidade e a consecução dos objetivos do ensaio por meio da realização da análise planejada.

Monitoramento do ensaio

A condução cuidadosa de um ensaio clínico em conformidade com o protocolo tem grande impacto sobre a credibilidade dos resultados. O monitoramento cuidadoso pode assegurar que as dificuldades sejam comunicadas precocemente e que sua ocorrência ou recorrência será minimizada.

Há dois tipos distintos de monitoramento, que, em geral, caracterizam os ensaios clínicos confirmatórios patrocinados pela indústria farmacêutica. Um tipo de monitoramento diz respeito à supervisão da qualidade do ensaio, ao passo que o outro tipo envolve a quebra do caráter cego, para fazer comparações de tratamento (*i. e.*, análise intermediária). Ambos os tipos de monitoramento de ensaios envolvem o acesso a diferentes tipos de dados e informações do ensaio e, por isso, são aplicados princípios diferentes para o controle do potencial estatístico e dos desvios operacionais.

Com o propósito de supervisionar a qualidade do ensaio, as checagens envolvidas no monitoramento do ensaio podem incluir: se o protocolo está sendo seguido, a aceitabilidade dos dados que estão sendo obtidos, o sucesso dos alvos planejados, a conveniência das pressuposições do esquema, o sucesso da manutenção dos pacientes nos ensaios etc. Esse tipo de monitoramento não requer o acesso a informações sobre os efeitos do tratamento comparativo, nem a violação do caráter duplo-cego dos dados e, portanto, não tem impacto sobre o erro tipo I. O monitoramento de um ensaio para esse fim é responsabilidade do patrocinador e pode ser realizada pelo patrocinador ou por um grupo independente selecionado por ele. O período para esse tipo de monitoramento em geral começa com a seleção dos locais do ensaio e termina com a coleta e limpeza dos dados do último paciente.

As visitas de monitoramento têm diferentes objetivos, mas, entre outros, devem garantir que os estudos sejam conduzidos de maneira apropriada, auxiliando na rápida obtenção de dados, garantindo a qualidade dos dados

obtidos, resolução de problemas de forma precoce etc.

O contato com o centro de estudo pode ser feito por meio de telefonemas, cartas, computador e fax ou por visitas propriamente ditas.

Quando um centro de estudo é visitado, o monitor é responsável por avaliar os seguintes aspectos:

- *Status* do estudo, incluindo adesão ao protocolo e adequada seleção/inclusão de pacientes
- Correto preenchimento de fichas clínicas e verificação dos documentos-fonte
- Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Obediência às regulamentações de segurança: relatos de eventos adversos
- Armazenamento e contabilidade do fármaco
- Revisão da equipe e condições do centro
- Identificação de irregularidades
- Revisão de achados de monitorias anteriores.

A primeira visita de monitoria deverá ocorrer logo que possível, preferencialmente assim que os primeiros pacientes forem selecionados, a fim de evitar a inclusão de indivíduos ditos violadores de protocolo, ou seja, cuja situação clínica não esteja de acordo com os requisitos solicitados nos critérios de inclusão ou exclusão. Com essa visita, o monitor pode determinar se o centro compreendeu adequadamente todas as exigências para inclusão no protocolo, além de permitir a identificação e resolução precoce de qualquer problema em potencial.

A frequência de monitoramento e outros contatos com o centro de estudo depende de fatores como a natureza, complexidade e duração do estudo, adesão do centro ao protocolo, diretrizes regulatórias e princípios das GCP.

O outro tipo de monitoramento do ensaio (análise intermediária) envolve o acréscimo dos resultados do tratamento comparativo. A análise intermediária requer o acesso aberto (*i. e.*, com quebra do código) à designação da medicação do grupo de tratamento (real prescrição do tratamento ou identificação da prescrição do grupo) e uma informação resumida sobre o grupo de tratamento comparativo. Para isso, é necessário que o protocolo (ou emendas adequadas antes de uma primeira análise) contenha planos estatísticos para a análise intermediária, a fim de prevenir certos tipos de desvios.[24]

Mudanças dos critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão devem permanecer constantes, conforme especificado no protocolo, durante o período de recrutamento dos pacientes. Mudanças podem, ocasionalmente, ser apropriadas, como em ensaios a longo prazo, nos quais o aumento do conhecimento médico, seja de fora do ensaio ou das análises intermediárias, pode sugerir mudança dos critérios de admissão. As mudanças também podem resultar da descoberta, pela equipe de monitoramento, de que estão ocorrendo violações regulares dos critérios de admissão, ou que as taxas muito baixas de recrutamento se devam a critérios demasiadamente restritivos. As mudanças podem ser feitas sem que haja quebra do caráter cego, e devem sempre ser descritas por uma emenda ao protocolo, que deve cobrir quaisquer consequências estatísticas, como ajustes do tamanho da amostra a partir de diferentes índices de eventos, ou modificação da análise planejada, como a estratificação da análise de acordo com os critérios de inclusão/exclusão modificados.

Emendas ao protocolo

Mesmo depois da aprovação interna do protocolo, de acordo com as autoridades regulatórias e após assinatura deste pelos investigadores, ele pode sofrer alterações. Neste caso, será feita uma emenda ao protocolo, de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão adotados pelas instituições de pesquisa ou empresa.

Elaborada a emenda, esta quase sempre segue o mesmo processo de revisão do protocolo. Emendas de menor importância, que não afetem de modo significativo a condução, segurança e desenho do estudo, nem reduzam o valor científico do protocolo, não serão ressubmetidas a uma aprovação formal, nem conduzirão a uma alteração no consentimento livre e esclarecido. Essas emendas serão enviadas ao CEP apenas para notificação.

Emendas de maior importância, que afetem de modo significativo a condução ou segurança do estudo, do ponto de vista do paciente, serão submetidas à aprovação do CEP e o investigador assegurará que a emenda seja submetida e aprovada em um período de tempo apropriado.

Todas as emendas, tanto as de menor quanto as de maior importância, devem ser aprovadas pelo patrocinador e investigador.

Análise intermediária e interrupção precoce

Uma análise intermediária é qualquer análise que pretenda comparar os braços do tratamento com respeito à eficácia e à segurança em qualquer momento antes do término formal do ensaio. Como número, métodos e consequências dessas comparações afetam a interpretação do ensaio, todas as análises intermediárias devem ser cuidadosamente planejadas com antecedência e descritas no protocolo.

Circunstâncias especiais podem ditar a necessidade de uma análise intermediária que não tenha sido definida no início do ensaio. Nesses casos, deve ser completada uma emenda ao protocolo, descrevendo a análise intermediária, antes de ser permitido o acesso aberto aos dados de comparação do tratamento.

Quando uma análise intermediária é planejada com a intenção de se decidir se o ensaio deve ser terminado ou não, recomenda-se o uso de um delineamento de grupo sequencial, que empregue esquema de monitoramento estatístico como diretriz. O objetivo dessa análise intermediária é parar o ensaio precocemente, se a superioridade do tratamento em estudo estiver claramente estabelecida, quando a demonstração de relevante diferença de tratamento for muito improvável, ou se forem evidentes efeitos adversos inaceitáveis. Em geral, os limites para verificação da eficácia requerem mais evidências para se encerrar precocemente um ensaio (*i. e.*, eles são mais conservadores) que os limites para verificação da segurança. Quando o delineamento e o objetivo do ensaio envolvem múltiplos desfechos, esse aspecto de multiplicidade deve também ser levado em conta.

O protocolo deve descrever o esquema das análises intermediárias, ou pelo menos as considerações que governarão sua geração. Outros detalhes podem ser apresentados em emenda ao protocolo, antes do momento da primeira análise intermediária.

Os efeitos potenciais da interrupção precoce sobre a análise de outras variáveis importantes também devem ser considerados. Esse material deve ser escrito ou aprovado pelo Comitê de Controle dos Dados, quando o ensaio tiver um. Os desvios do procedimento planejado sempre contêm o potencial de invalidação dos resultados do ensaio. Os procedimentos selecionados devem sempre assegurar que está controlada a probabilidade global de erro tipo I.

A execução de uma análise intermediária deve sempre ser um processo completamente confidencial, visto que estão potencialmente envolvidos dados e resultados não desvendados. Toda a equipe envolvida na condução do ensaio deve permanecer sem conhecimento dos resultados dessas análises, em razão da possibilidade de que suas atitudes no ensaio sejam modificadas e possam causar alterações das características dos pacientes a serem recrutados, ou desvios nas comparações de tratamentos. Esse princípio pode ser aplicado a toda a equipe do pesquisador e à equipe empregada pelo patrocinador, exceto às pessoas diretamente envolvidas na execução da análise intermediária.

A maioria dos ensaios clínicos desenvolvidos para apoiar a conclusão sobre a eficácia e segurança de um produto de pesquisa deve proceder à total conclusão do planejado tamanho inicial da amostra; esses ensaios somente devem ser interrompidos precocemente por motivos éticos ou se o seu poder estatístico não for mais aceitável.

Para muitos dos ensaios clínicos de novos produtos de pesquisa, especialmente aqueles com grande significado na saúde pública, a responsabilidade da verificação das comparações dos resultados de eficácia e/ou segurança devem ser designados para um grupo externo independente, frequentemente chamado de Comitê Independente de Controle de Dados (IDMC, do inglês Independent Data Monitoring Committee), uma Junta de Controle de Dados e Segurança ou um Comitê de Controle de Dados, cujas responsabilidades devem ser claramente definidas.

Quando um patrocinador assume o papel de verificação das comparações de eficácia ou segurança, e por esse motivo tem acesso às informações comparativas desvendadas, deve-se tomar particular cuidado em proteger a integridade do ensaio e controlar e limitar apropriadamente a divulgação de informações. O patrocinador deve assegurar e documentar que o comitê interno de controle concordou com os procedimentos operacionais padrão escritos e que sejam mantidas minutas das reuniões de tomada de decisão, inclusive registros dos resultados intermediários. Uma análise intermediária, que não seja adequadamente planejada (com ou sem as consequências de interrupção precoce do ensaio), pode invalidar os resultados de um ensaio e, possivelmente, enfraquecer a confiança nas conclusões obtidas. Por esse motivo, essas análises devem ser evitadas. Se for realizada uma análise

intermediária não planejada, o relatório do estudo clínico deverá explicar por que isso foi necessário, em que grau o caráter cego foi quebrado, providenciar uma avaliação da magnitude potencial do desvio introduzido e o impacto sobre a interpretação dos resultados.

Comitê de ética em pesquisa

Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, conforme estabelece a legislação brasileira. O CEP deve ser composto de, no mínimo, sete membros, envolvendo área de ciências da saúde, exatas, sociais e humanas. Desses sete membros, podem existir, no máximo, 50% da mesma categoria profissional e um dos integrantes deve ser um representante da sociedade (leigo).

O CEP tem como atribuições:

- Revisar todos os protocolos de ensaios clínicos submetidos para análise
- Emitir parecer consubstanciado no prazo de 30 dias
- Acompanhar o desenvolvimento do projeto por meio dos relatórios anuais
- Comunicar todos os eventos adversos à CONEP do MS.

O investigador responsável pelo estudo deve fazer o encaminhamento do protocolo, possíveis emendas e termo de consentimento livre e esclarecido ao CEP para análise.

A CONEP/MS estabelece os seguintes documentos como obrigatórios, sem os quais o protocolo de pesquisa não poderá ser aceito pelos CEP para apreciação:

- Folha de rosto
- Projeto de ensaio clínico em português
- Antecedentes e justificativa para realização do ensaio. Registro no país de origem, em caso de fármacos e dispositivos para a saúde, já comercializados em outros países
- Descrição de material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia
- Análise crítica de riscos e benefícios para o sujeito da pesquisa
- Duração
- Responsabilidade do pesquisador, da instituição, do patrocinador
- Critérios para suspender ou encerrar o ensaio
- Local de realização das várias etapas
- Infraestrutura necessária para realização do ensaio e concordância da instituição
- Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador
- Propriedade das informações advindas dos resultados do ensaio
- Características da população em estudo, justificativa de uso de grupos vulneráveis
- Número de sujeitos da pesquisa, no ensaio local e global (ensaio multicêntrico)
- Descrição de métodos que afetem os sujeitos da pesquisa
- Fontes de material, coleta específica
- Planos de recrutamento, critérios de inclusão e exclusão
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Currículo do pesquisador principal e dos demais pesquisadores.

Para os ensaios clínicos conduzidos do exterior, ou com cooperação estrangeira, exigem-se também:

- Compromissos e vantagens para os sujeitos da pesquisa
- Compromissos e vantagens para o país
- Identificação do pesquisador e instituição nacionais corresponsáveis (folha de rosto)
- Documento de aprovação por Comitê de Ética no país de origem ou justificativa
- Resposta à necessidade de treinamento de pessoal no Brasil.

Para os ensaios clínicos com novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos, exigem-se também:

- Fase atual do desenvolvimento do produto e demonstração de cumprimento de fases anteriores
- Substância farmacológica: registro no país de origem
- Informação pré-clínica: brochura do pesquisador
- Informação clínica de fases anteriores
- Justificativa para uso de placebo ou período de *washout*
- Acesso ao medicamento, se comprovada sua superioridade
- Declaração do pesquisador de que concorda e seguirá o protocolo (folha de rosto)
- Justificativa de inclusão de sujeitos sadios
- Formas de recrutamento.

Consentimento livre e esclarecido

O Consentimento Livre e Esclarecido é a confirmação voluntária da disposição do paciente ou do participante sadio em participar de um estudo clínico. Segundo as normas requeridas pela ICH, GCP e Resolução nº 196, são documentos obrigatórios em todo estudo clínico, os quais devem ser obtidos pelo investigador, antes da entrada do paciente no estudo e somente após este ter sido informado sobre os objetivos do estudo, benefícios potenciais, riscos e inconvenientes. Uma descrição de tratamentos alternativos deve estar disponível, assim como explicação sobre os direitos e responsabilidades do paciente, segundo a Declaração de Helsinque.

São itens obrigatórios no termo de consentimento livre e esclarecido:

- Menção de que o estudo clínico envolve uma pesquisa
- Objetivos do estudo
- Tratamento
- Procedimentos necessários durante o estudo
- Direitos e responsabilidades do paciente
- Aspectos experimentais do estudo
- Benefícios potenciais, riscos e inconvenientes
- Descrição de tratamentos alternativos
- Despesas com o estudo
- Informação de que a participação do paciente é voluntária e ele pode sair do estudo a qualquer momento
- Confidencialidade das informações obtidas no decorrer do estudo
- Número aproximado de pacientes no estudo
- Duração da participação do paciente
- Informação de quem contatar para obter maiores informações ou em casos de emergência
- Espaço designado para as assinaturas e datas (do paciente e da pessoa que aplicou o termo a ele).

Avaliação de segurança e tolerabilidade

A avaliação da segurança e da tolerabilidade constitui um importante elemento em todos os ensaios clínicos. Nas fases iniciais do desenvolvimento clínico, ou seja, nas fases I e II, essa avaliação tem natureza principalmente exploratória, sendo sensível apenas às expressões evidentes de toxicidade, ao passo que, nas fases mais avançadas, o estabelecimento do perfil de segurança e tolerabilidade de um fármaco pode ser caracterizado mais amplamente em amostras maiores de pacientes. Os ensaios controlados de fase avançada, fase III, representam importante meio de exploração de quaisquer novos efeitos adversos, de maneira imparcial, mesmo que a esse respeito, em geral, falte poder a esses ensaios.

Certos ensaios podem ser programados com o propósito de estabelecer alegações específicas sobre a superioridade, ou equivalência, com referência à segurança e à tolerabilidade em comparação com outro fármaco ou outra dose do fármaco em pesquisa. Essas alegações específicas devem ser apoiadas por uma evidência relevante dos ensaios confirmatórios, similar à necessária para as correspondentes alegações de eficácia.

Em qualquer ensaio clínico, os métodos e medidas escolhidos para avaliar a segurança e a tolerabilidade de um fármaco dependerão de um variado número de fatores, inclusive o conhecimento dos efeitos adversos dos fármacos

intimamente relacionados, as informações de ensaios não clínicos e clínicos iniciais e possíveis consequências das propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas de um fármaco e, em particular, o modo de administração, o tipo de pacientes a serem estudados e a duração do ensaio. Os exames de laboratório concernentes a bioquímica clínica e hematologia, os sinais vitais e os eventos clínicos adversos (doenças, sinais e sintomas), em geral, formam o núcleo principal dos dados de segurança e tolerabilidade. É, em particular, importante assinalar e registrar a ocorrência de eventos adversos graves e as descontinuações do tratamento por causa de eventos adversos.

No decorrer dos estudos clínicos, a maior preocupação dos pesquisadores é em relação à segurança dos medicamentos, e quanto ao acompanhamento adequado de eventos adversos.

Define-se como *evento adverso*, em pesquisa clínica, qualquer evento que ocorra em uma das seguintes situações: enquanto um paciente estiver participando de um estudo clínico; dentro de um período estabelecido, subsequente à última administração da medicação.

Esses eventos adversos podem incluir:

- Sinais e sintomas clinicamente significantes
- Anormalidades laboratoriais
- Alterações em resultados de exames físicos
- Hipersensibilidade
- Dependência e interações medicamentosas
- Sinais e sintomas que levam à descontinuação do tratamento com o medicamento
- Superdosagem ou uso abusivo do medicamento.

Segundo as autoridades regulatórias, um evento adverso pode ser classificado como sério ou não sério.

Um *evento adverso sério* é definido como um evento indesejável, que ocorra com qualquer dose, que:

- Resulte em morte
- Ponha em risco a vida do paciente
- Resulte em hospitalização ou prolongamento da hospitalização
- Resulte em incapacidade permanente ou significativa
- Resulte em anomalias congênitas ou malformação ao nascimento.

Eventos médicos importantes podem não resultar em morte, pôr em risco a vida do paciente ou requerer hospitalização, mas podem ser considerados eventos adversos sérios quando, com base no julgamento médico adequado, possam comprometer o indivíduo e requerer intervenção clínica ou cirúrgica para evitar a ocorrência de um dos eventos anteriores.

É indispensável que esses eventos sejam documentados em prontuários médicos, fichas clínicas e formulários específicos. Na conclusão do estudo clínico, esses relatos são descritos no relatório final do estudo.

O investigador é responsável em relatar o evento ao patrocinador do estudo e ao Comitê de Ética. O patrocinador deve avisar as autoridades regulatórias – no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, em São Paulo, a Agência Estadual de Vigilância Sanitária. No caso de estudos internacionais que envolvam um produto reconhecido como *investigational new drug* (IND) ou nova droga investigacional, a FDA deve ser comunicada. Cada órgão possui seu prazo estabelecido para realização dessa notificação, que, em média, fica em torno de 5 dias úteis.

Para eventos classificados como não sérios, são enviados relatórios trimestrais a essas agências.

No ensaio duplo-cego, devem ser tomadas medidas adequadas para a não quebra do código cego instituído, sempre em conformidade com o previamente acordado com as agências regulatórias.

Todos os eventos ocorridos durante a realização da pesquisa são devidamente registrados em um sistema de cadastro e controle de eventos adversos.

Esses relatos são acompanhados:

- Enquanto o paciente está recebendo um fármaco-teste ou qualquer medicamento comparativo ou placebo especificado pelo protocolo
- Até a última visita de seguimento requerida pelo protocolo, ou após 30 dias da última administração do fármaco

em estudo (o que ocorrer por último).

As informações mínimas requeridas para se fazer um relato de evento adverso sério são:

- Descrição do evento: informações sobre o início, duração, tratamento e resolução do evento serão úteis, porém se essas informações não estiverem prontamente disponíveis, não se deve esperar para submeter o relato
- Nome do fármaco: por nominação genérica, sigla ou marca
- Identificação do paciente: iniciais e número de randomização.

Todos os esforços devem ser envidados pelo investigador no sentido de obter a maior quantidade possível de dados clínicos, laboratoriais e diagnósticos para completa elucidação do evento e para que possa estabelecer adequada relação de causa-efeito entre o evento adverso e o(s) medicamento(s) em ensaio.

Além do mais, recomenda-se que seja usada uma metodologia consistente para a coleta dos dados e a avaliação ao longo de todo um ensaio clínico, a fim de facilitar a combinação dos dados de diferentes ensaios. É particularmente importante o uso de um dicionário padrão para nominar os eventos adversos comuns para todos os ensaios clínicos que envolvam o medicamento em estudo.

Protocolo do ensaio clínico

O protocolo do ensaio clínico é o documento em que estão descritos o plano de trabalho e todos os requisitos básicos para a adequada condução do estudo. Conforme a definição estabelecida na Resolução nº 196 do CNS, protocolo de pesquisa é o documento que contempla a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.

Um protocolo de estudo clínico deve incluir os tópicos a seguir, conforme estabelecido nos ICH:[13]

- Informações gerais
  - Título, o número de identificação do protocolo e a data. Qualquer emenda também deve conter o número da emenda e a data
  - Nome e o endereço do patrocinador e monitor (caso seja outro que não o patrocinador)
  - Nome e título da pessoa autorizada a assinar o protocolo e sua(s) emenda(s) para o patrocinador
  - Nome, título, endereço e número de telefone do médico qualificado do patrocinador (ou dentista quando apropriado) para o estudo
  - Nome e título dos investigadores responsáveis pela condução do estudo e o endereço e o número de telefone do centro de pesquisa
  - Nome, título, endereço e número de telefone do médico capacitado (ou dentista, se aplicável), que é responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas com o centro-estudo (caso seja outro que não o investigador)
  - Nome e endereço dos laboratórios clínicos e outros departamentos médicos e/ou técnicos e/ou instituições envolvidos no estudo
- Informações complementares
  - Nome e descrição do produto sob investigação
  - Resumo dos achados dos estudos pré-clínicos que tenham significância clínica potencial e dos estudos clínicos que são relevantes à pesquisa
  - Resumo dos riscos e benefícios potenciais conhecidos aos participantes, caso haja
  - Descrição e justificativa para a via de administração, dose, esquema posológico e duração do tratamento
  - Declaração de que o estudo será conduzido conforme o protocolo, a GCP e as exigências regulatórias aplicáveis
  - Descrição da população a ser estudada
  - Referências à literatura e a dados relevantes ao estudo e que produzam informações complementares a este
- Objetivos e propostas do estudo
  - Descrição detalhada dos objetivos e a proposta do estudo
- Deszenho do estudo
  - Declaração específica dos objetivos primários e secundários, caso haja, a serem determinados durante o

estudo

- Descrição do tipo/desenho do estudo a ser conduzido (p. ex., duplo-cego, controlado com placebo, desenho paralelo) e um diagrama esquemático do desenho, dos procedimentos e dos estágios do estudo
- Descrição das medidas para minimizar/evitar o desvio (*bias*) incluem randomização e esquema de mascaramento
- Descrição do tratamento, incluindo a posologia e o esquema posológico de produto(s) em estudo. Além disso, inclui também uma descrição da apresentação, embalagem e rotulagem do(s) produto(s) no ensaio clínico
- A duração esperada da participação do indivíduo no estudo e uma descrição da sequência e da duração de todos os períodos de estudo, incluindo acompanhamento, caso haja
- Uma descrição das "regras de interrupção" ou "critérios de descontinuação" para cada participante, partes do estudo e estudo inteiro
- Procedimentos de contabilidade para o(s) produto(s) em ensaio clínico, incluindo o placebo e o controle, caso haja
- Manutenção dos códigos de randomização do tratamento de estudo e procedimentos para abertura dos códigos
- A identificação dos dados a serem anotados diretamente nas fichas clínicas (*i. e.*, não há anotação prévia dos dados por escrito ou eletronicamente), e que serão considerados como dados originais

- Seleção e retirada dos participantes
  - Critérios de inclusão de participantes
  - Critérios de exclusão de participantes
  - Critérios de retirada de participantes (*i. e.*, encerrar o tratamento com o produto sob investigação/tratamento) e procedimentos especificando:
    - Quando e como retirar participantes do estudo/do tratamento com o produto sob investigação
    - O tipo e os momentos de coleta dos dados para retirada de participantes
    - Se e como os participantes serão repostos
    - O acompanhamento dos participantes retirados do estudo/do tratamento com o produto sob investigação
- Tratamento dos participantes
  - O tratamento a ser administrado, incluindo o nome de todos os produtos, a dose, o esquema posológico, via/modo de administração e o período de tratamento, incluindo o período de acompanhamento para os indivíduos de cada tratamento (com o produto sob investigação/grupo de tratamento do estudo/grupo do estudo)
  - Medicação/tratamento permitidos (incluindo medicamento de emergência) e não permitidos antes e/ou durante o estudo
  - Procedimentos para monitoramento da adesão dos participantes
- Avaliação de eficácia
  - Especificação dos parâmetros de eficácia
  - Métodos e momentos para avaliação, anotação e análise dos parâmetros de eficácia
- Avaliação de segurança
  - Especificação dos parâmetros de segurança
  - Os métodos e o momento para avaliação, anotação e análise dos parâmetros de segurança
  - Procedimentos para emitir relatórios de, e para, registro e notificações de eventos adversos e doenças intercorrentes
  - O tipo e a duração do acompanhamento dos participantes após os eventos adversos
- Estatísticas
  - Uma descrição dos métodos estatísticos a serem empregados, incluindo os momentos para as análises interinas
  - A quantidade de participantes que se planeja recrutar. Em estudos multicêntricos, o número de participantes recrutados projetados para cada centro deve ser especificado. A razão para escolha do tamanho da amostra, incluindo reflexões sobre (ou cálculos) do poder do estudo e justificação clínica
  - O índice de significância utilizado
  - Critérios para término do estudo

- Procedimentos para contabilidade dos dados que estão faltando, dados não utilizados e espúrios
- Procedimentos para relato de qualquer desvio do plano estatístico original (qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo e/ou no relatório final, como for adequado)
- A seleção dos participantes a serem incluídos na análise (p. ex., todos os participantes randomizados, todos os que receberem a posologia, todos os eleitos e todos os avaliados)

- Acesso direto aos documentos e dados originais
  - O patrocinador deve certificar-se de que está assentado no protocolo, ou em outro acordo por escrito, que o investigador/instituição permitirá monitoria, auditoria, revisão pelo CEP e inspeção regulatória relativos ao estudo, dando acesso direto aos documentos/dados originais
- Controle de qualidade e procedimentos para garantia da qualidade
- Ética
  - Descrição das considerações éticas relativas ao estudo
- Processamento de dados e manutenção das anotações
- Financiamento e seguro
  - O financiamento e o seguro, caso não estejam estabelecidos em um acordo à parte
- Política da publicação
  - Política da publicação, se não estiver estabelecida em um acordo à parte. Entretanto, as informações específicas dos centros podem ser fornecidas em uma página separada no protocolo, ou estabelecidas em um acordo à parte. Algumas das informações listadas a seguir podem estar contidas em outros documentos referidos no protocolo, como a Brochura do Investigador.

Brochura do Investigador

A Brochura do Investigador é uma compilação dos dados clínicos e pré-clínicos sobre o produto em estudo que são relevantes ao emprego do produto em humanos. Seu propósito é dar, aos investigadores e a outros envolvidos no estudo, informações que facilitem seu entendimento sobre o racional do protocolo e sua adesão às características principais do mesmo, como: dose, frequência/intervalo da dose, métodos de administração e procedimentos para monitoramento da segurança. A Brochura do Investigador também fornece meios de garantir a conduta clínica dos participantes do estudo durante sua realização. As informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, balanceada e não promocional, para que um médico, ou investigador potencial, possa entendê-las e fazer sua própria avaliação da relação risco-benefício e da conveniência do estudo proposto. Por essa razão, uma pessoa clinicamente capacitada deve participar da edição da Brochura do Investigador, mas o seu conteúdo deve ser aprovado pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

Tipo e quantidade de informações disponíveis variam conforme o estágio de desenvolvimento do produto foco da pesquisa. Se o produto sob investigação já estiver comercializado e sua farmacologia for amplamente entendida pelos médicos, não será necessária uma Brochura do Investigador extensa. Até onde seja permitido, pelas autoridades regulatórias, uma brochura básica com informações do produto, bula ou rótulo pode ser uma alternativa adequada, pois inclui informações atuais, compreensíveis e detalhadas sobre todos os aspectos dos produtos sob investigação que podem ter importância para o investigador. Se um produto comercializado está sendo estudado para um novo uso (*i. e.,* nova indicação), deve ser elaborada uma Brochura do Investigador específica para esse novo uso. Esta deve ser revisada, pelo menos, anualmente e também conforme a necessidade expressa em procedimentos por escrito do patrocinador. Podem ser necessárias revisões mais frequentes, dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes. Entretanto, de acordo com as GCP, as novas informações relevantes podem ser tão importantes que devem ser comunicadas aos investigadores, e possivelmente ao CEP e/ou às autoridades regulatórias, antes que sejam incluídas em uma Brochura do Investigador revisada.

Ficha clínica

A ficha clínica é um documento elaborado com base no Protocolo do Estudo. Nela, são registradas todas as informações de cada paciente, necessárias para coleta de dados e posterior análise do estudo. Todas essas informações coletadas devem refletir exatamente aquelas contidas no prontuário ou qualquer outro documento fonte do paciente, como questionário ou exame laboratorial.

Dentre as informações recolhidas pela ficha clínica estão os eventos adversos, para os quais são destinadas

páginas específicas.

A ficha pode ser preenchida e corrigida pelo investigador, coinvestigador e os dados devem ser registrados de maneira clara e objetiva, para que sejam gerados resultados estatísticos confiáveis e, posteriormente, seja possível redigir um bom trabalho científico.

Considerações finais

O desenvolvimento de um novo fármaco é um projeto a longo prazo e de muito risco. A correta realização do desenvolvimento clínico, de maneira racional, evitando superposição de estudos, e o cuidadoso planejamento dos ensaios clínicos aumentam a produtividade e tornam disponível, de modo mais rápido, o novo tratamento aos pacientes dele necessitados. É importante, pois, que sejam analisados os fatores e erros mais comuns que levam ao insucesso do ensaio clínico.

Peck, ao estudar os ensaios clínicos submetidos para registro de produtos na FDA, relata as principais causas, que levam os ensaios ao insucesso e lista os seguintes motivos:

- Escolha inadequada da população a ser estudada ou erro na dose do fármaco
- Estudo com poder de teste que não permite conclusões
- Períodos de observação muito curtos ou muito longos, que não permitem demonstrar o efeito do fármaco
- Procedimentos de mascaramento, randomização ou de aplicação de testes falhos
- Baixa adesão dos participantes aos tratamentos
- Elevadas taxas de abandono e tempo de recrutamento e inclusão muito prolongados.

Ensaios clínicos podem resultar em insucesso em razão de fatores que sejam controláveis ou de fatores que são apenas minimamente controláveis. Dentre os fatores controláveis, incluem-se os decorrentes de falhas no planejamento, ou no delineamento do ensaio.

Dentre os fatores minimamente controláveis, podem-se citar aqueles relacionados com as variáveis operacionais e aqueles atribuídos a erros de execução.

Os principais problemas que costumam ocorrer no planejamento de desenvolvimento dos ensaios clínicos estão relacionados a seguir.

▸ **Questão a ser respondida.** Erro no estabelecimento correto de hipóteses a serem testadas. Os ensaios clínicos, como visto anteriormente, são classificados em ensaios para demonstração de superioridade e naqueles para demonstração de equivalência ou não inferioridade. Em qualquer que seja o tipo de ensaio, só existem dois resultados possíveis sobre a hipótese-teste em relação à hipótese nula, ser rejeitada ou não. Uma das causas potenciais, que pode acarretar resultados falso-positivos (erro de tipo I), é quando se conclui, pela análise dos dados, que existe uma diferençaestatística significante entre os grupos de tratamento, mas, na realidade, o fármaco-teste não é melhor, nem mais eficaz do que o grupo-controle. Em geral, o problema reside em se selecionar grupos de tratamento com composição de indivíduos não equivalentes. Vieses podem ser introduzidos nos procedimentos, ou medidas em estudo, produzidos pelo pessoal ou pacientes envolvidos no ensaio, se as medidas de mascaramento não são mantidas de maneira adequada, e também podem gerar resultados falso-positivos. No caso de erros que levem a resultados falso-negativos (erro tipo II), quando não se consegue detectar diferenças estatísticas significantes entre os grupos de tratamento, mas realmente a nova terapêutica é melhor que a terapêutica estabelecida como controle, as causas potenciais de erro, em geral, são: número inadequado de pacientes (muito pequeno) para detectar uma diferença real entre os grupos tratados. Outra causa é a escolha de pacientes com alta variabilidade nas características de dose-resposta, impedindo detectar uma diferença real entre os grupos, e uma terceira causa, decorrente da variabilidade de medidas, por falhas na utilização de procedimentos adequados e condições controladas para realizar tais medições.

▸ **Indicação-alvo.** A doença escolhida para o estudo não é aquela na qual o fármaco pode apresentar um benefício ótimo, em geral motivado por erros de avaliação dos dados clínicos anteriores em que se atribuiu importância exagerada a indicações que seriam secundárias.

▸ **População-alvo.** A população específica de pacientes pode não ser a que melhor responda ao tratamento, ou porque se selecionou pacientes com a moléstia em estágio muito leve ou muito grave.

▸ **Centros de pesquisa.** Os pesquisadores podem não ser os mais bem qualificados, ou interessados na

realização do estudo, ou o centro não tem recursos para recrutar os pacientes dentro da velocidade adequada.

▸ **Delineamento do ensaio.** Suposição ou suposições que lastrearam o racional para realização do ensaio não foram adequadamente interpretadas. Por exemplo, assumir que uma terapêutica relativamente pouco mais eficaz que o placebo possa servir como fármaco-controle, excluindo o uso do controle-placebo. Esse problema pode ocorrer no desenvolvimento de produtos como antidepressivos ou supressores de apetite, induzido por constrangimentos éticos.

▸ **Código cego.** A quebra inadvertida do código cego durante a realização do ensaio pode gerar importante viés que interfere diretamente no resultado final do ensaio.

▸ **Randomização.** Um tipo de randomização que não produza grupos equivalentes de pacientes quanto a suas características, ou estágio de moléstia no período basal, pode influenciar o resultado do ensaio.

▸ **Critérios de inclusão/exclusão.** Podem causar, por sua concepção inadequada, falhas na seleção da população-alvo, introduzir fatores de confusão ou viés ou interferir na velocidade de inclusão de pacientes.

▸ **Doses.** O estudo inadequado dos intervalos corretos de doses pode induzir à escolha errônea do delineamento do ensaio seja por induzir falha terapêutica ou aumentar a toxicidade, assim interferindo diretamente no resultado do estudo.

▸ **Análise dos dados.** Quando se emprega o tipo de análise por intenção de tratar para reduzir fontes de vieses, a pouca adesão do paciente ao tratamento, em geral, origina insucessos do estudo clínico.

▸ **Medida de desfechos.** Em geral, a utilização de desfechos biológicos substitutos pode não ser adequada para substituir os desfechos clínicos, seja porque tais marcadores são incompletos, quanto a refletir a evolução da moléstia, ou, outras vezes, a relação entre o desfecho substituto e a medida de desfecho clínico não apresenta evidência direta de relação. Outras influências envolvendo tempo de medições sem correlação ao tempo de efeito terapêutico podem levar a falhas no resultado do ensaio.

▸ **Poder dos testes estatísticos.** Muitas vezes, o número de pacientes testados não é suficiente para evidenciar um efeito estatisticamente significante. Do mesmo modo, o emprego de testes ou técnicas analíticas inapropriadas podem levar a conclusões errôneas.

▸ **Falhas operacionais.** As principais falhas operacionais, encontradas na execução do projeto de ensaio clínico, em geral, decorrem de monitoramento inadequado ou falha da própria instituição de pesquisa. Os pontos principais dizem respeito a:

- Recrutamento dos pacientes, ou por demora na inclusão ou por inclusão de pacientes muitas vezes inelegíveis
- Abandonos durante o ensaio, ou por frequentes e incômodos efeitos colaterais, pobre comunicação entre pacientes e equipe, visitas muito frequentes ou muito esparsas e falhas nas anotações sobre as causas dos abandonos
- Falha no cumprimento do protocolo, equipe ou pacientes ou ambos apresentam dificuldades no entendimento do exigido pelo protocolo da pesquisa, influenciando, de modo importante, a inclusão de pacientes, dosagens, medidas de avaliação, controles, diários do paciente, restrições com relação à dieta ou medicamentos que possam ou não ser usados concomitantemente com o tratamento-teste
- Falta de acurácia na coleta e relato dos dados, indo desde falhas de relato ou anotações até falsificação de dados.[12]

Capítulo 13

Ensaios Clínicos na Pesquisa de Biológicos/Biotecnológicos

Celio Lopes Silva, Marcus Barreto Conde, Gecilmara Salviato Pileggi, Jeanne Blanco de Molfetta e Fabiana Testa Moura de Carvalho Vicentini

Introdução

Nos últimos 10 anos vem se observando um aumento da pesquisa clínica no Brasil. Dados apresentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indicam que a maioria das atividades de pesquisa, em torno de 60%, estão focadas em estudos de fase III, ou seja, o Brasil vem apresentando pouco desenvolvimento de novos fármacos. Mesmo assim, 200 novos estudos clínicos são autorizados anualmente no país.[1] Já os estudos clínicos com material biológico aumentam a cada ano. Entende-se por material biológico "todo material que contenha informação genética e seja capaz de autorreprodução ou de ser reproduzido em sistema biológico".[2]

A indústria farmacêutica vem sofrendo mudanças radicais com a entrada dos fármacos biológicos e, mais recentemente, com os biotecnológicos. Antes focada na síntese de compostos químicos, nos quais os processos são mais estáveis e controláveis, agora vem se adaptando a variabilidade biológica e complexidade dessas moléculas. A variabilidade antes apenas observada em ensaios de eficácia *in vivo* dos produtos químicos agora se apresenta dentro do processo no qual os organismos vivos estão envolvidos na linha de produção. Além disso, a caracterização dessas moléculas complexas requer uma variedade de técnicas, padronizações e conhecimentos em novas áreas da ciência como biologia molecular, proteômica, nanotecnologia e bioinformática. A garantia e o controle de qualidade na produção e caracterização desses produtos representam desafios diários. Para tanto, as agências regulatórias estão adequando-se e criando novas normas e guias para auxiliar e regulamentar a produção de biológicos, de modo que a segurança de seu uso seja garantida.[3,4]

A indústria da biotecnologia se converteu na fonte mais importante de novos medicamentos e também em um setor estratégico do ponto de vista social e econômico. A cada ano, são investidos trilhões de dólares na pesquisa de novos medicamentos, estimando-se que quase 50% dos medicamentos em desenvolvimento sejam produtos biotecnológicos. Atualmente, mais de 300 novos biofármacos já foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e aproximadamente 1.000 medicamentos de origem biotecnológica e vacinas para mais de 100 doenças estão em desenvolvimento.[5] O desenvolvimento de um medicamento biológico custa cerca de 100 a 200 milhões de dólares e todo o processo dura de 8 a 10 anos. Em comparação, o desenvolvimento de substâncias químicas, moléculas pequenas, custa cerca de 1 a 5 milhões de dólares. Essa variação é o reflexo das análises complexas no produto e principalmente devido ao fato de que manufatura de produtos biológicos requer fábricas com instalações, equipamentos e certificações especiais que custam de 250 mil até bilhões de dólares.

O mercado de produtos biológicos também cresce a cada ano. As patentes dos 27 principais biofármacos no mercado estarão expiradas até 2015. Esses biofármacos representam 87% do valor global da venda do setor, o qual foi estimado em 112 bilhões de dólares em 2009.[6] Com o término da exploração exclusiva destas patentes, muitas empresas iniciarão a produção dos biossimilares e deverão realizar os ensaios clínicos a fim de solicitar o registro dos mesmos. Desta forma, espera-se que o custo destes medicamentos diminua.[7]

Para o registro de um produto biológico no Brasil é necessário o preparo de uma brochura completa contendo todas as etapas da investigação, sendo elas:

Documento 14: Brochura do Investigador, para pesquisas em fases I, II e III, e/ou a bula do produto, em se tratando de

pesquisas em fase IV (quando aplicável), contendo informações acerca do produto e caracterizando a sua adequação ao estágio de desenvolvimento segundo as Boas Práticas de Fabricação vigentes (nome químico, fórmulas químicas e/ou estruturais, propriedades farmacêuticas e físico-químicas da molécula ou entidade molecular, incluindo descrição acerca da(s) formulação(ões), da dosagem, das condições específicas de armazenagem e manuseio, tabelas com dados dos estudos de estabilidade (realizados até então), e cumprimento das Boas Práticas de Fabricação), fornecendo embasamento científico por meio de resultados obtidos em fases anteriores, inclusive pré-clínicas, dando ênfase a segurança, toxicidade, eventos adversos e eficácia/efetividade do produto. a) Dada a variabilidade intrínseca dos medicamentos biológicos, devido à forma de obtenção dos produtos, deve ser apresentada comparação com controles em processo específicos entre as partidas produzidas nas diferentes escalas, incluindo estabilidade, produção e controles.[8]

A caracterização de um biológico de origem biotecnológica por meio de técnicas apropriadas é necessária para permitir que sejam estabelecidas suas especificações. Uma extensa caracterização é realizada na fase de desenvolvimento do produto, período em que o fabricante deve estabelecer padrões de referência que serão utilizados no controle do processo de produção. Assim, os critérios de aceitação devem ser determinados e justificados com base em dados obtidos a partir de lotes utilizados nos estudos pré-clínicos e/ou clínicos, dados de lotes utilizados na demonstração da consistência de produção, nos estudos de estabilidade, e os dados relevantes para o desenvolvimento de critérios de aceitação.[9]

Neste capítulo abordaremos em mais detalhes algumas dessas etapas de produção e análise dos produtos biotecnológicos/biológicos, assim como o desenho e a preparação de um ensaio clínico envolvendo esses produtos.

Principais questões envolvendo a produção de fármacos de origem biológica e biotecnológica para ensaios clínicos

No Brasil, os produtos de origem biológica convencionais, como os soros, vacinas, probióticos e fitoterápicos, já vêm sendo fabricados há algum tempo, porém têm sofrido maior regulamentação nos últimos anos. Já a produção de biofármacos é um processo novo, iniciado com a importação de princípios ativos e nos últimos 5 anos com os primeiros registros de produtos biológicos produzidos internamente. Abordaremos aqui as principais características necessárias para a produção de biofármacos, produtos da biotecnologia que utilizam organismos geneticamente modificados (OGM) como biofábricas, com base em leis, decretos e guias elaborados pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e a Anvisa.

Inicialmente, a empresa produtora deve enviar um pedido de cadastramento à CTNBio, descrevendo a estrutura, o pessoal e os detalhes dos projetos que serão desenvolvidos. Além disso, uma comissão interna de biossegurança (CIBio) deve ser criada para elaborar as regras internas de biossegurança e analisar o andamento dos projetos internos. Após a aprovação, a empresa recebe um número de certificado de qualidade em biossegurança (CQB), o qual representa a concessão para o trabalho com OGM. Em relação às normas de biossegurança, é necessário garantir não só a qualidade do produto, mas a do manipulador e do meio ambiente. Deste modo, é necessário e obrigatório o uso de antecâmeras, cabines de segurança biológica, equipamento de proteção individual adequado, descarte adequado e validado dos organismos biológicos.[10]

Os laboratórios de pesquisa e desenvolvimento devem trabalhar com Boas Práticas de Laboratório (BPL), ou seja, em conformidade com a norma NIT-DICLA-35[11] Deste modo, todas as etapas de produção dos vetores e transformação do sistema de expressão devem seguir procedimentos operacionais e serem cuidadosamente documentadas de forma que proporcionem a rastreabilidade completa do processo. Para fins de registro do produto os ensaios pré-clínicos devem ser realizados em laboratórios credenciados no Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) em BPL e/ou NBR-17025 para ensaios e calibrações.[12] Para tanto, três lotes devem ser produzidos em Boas Práticas de Fabricação (BPF), dos quais um poderá ser utilizado para ensaios clínicos. A norma RDC 39/2008 sobre pesquisa clínica salienta que a pesquisa clínica para fins de registro deve utilizar produtos provenientes de BPF, seguindo todos os requisitos da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)-17 de 2010.

As BPF incluem as qualificações de projeto, instalação, da operação e desempenho, requerendo um sistema de garantia e controle da qualidade. A norma exige que todos os processos de fabricação sejam definidos de maneira clara e sistematicamente revisados periodicamente.[13]

Conforme a norma RDC-17/2010 devem ser fornecidos todos os recursos necessários para a produção do biofármaco, incluindo:

> a) pessoal qualificado e devidamente treinado; registros de treinamentos; b) instalações e espaço adequados e identificados; c) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados; d) materiais, recipientes e rótulos apropriados; e) procedimentos e instruções aprovados e vigentes; f) armazenamento e transporte adequados; e g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.[13]

As salas envolvidas na produção desses biofármacos devem ter superfícies que facilitem a limpeza, sem nenhum tipo de ranhura que possa acumular sujeira e ter cantos inclinados (sanitários) que não favoreçam o acúmulo de resíduos. O desenho da área deve considerar o fluxo do produto dentro do processo, o fluxo de material sujo ou contaminado e o fluxo de pessoas. Sempre que possível, os materiais devem ser transferidos através de cabines tipo *pass-through*. O fluxo de pessoas deve ser minimizado e direcionado.[14]

Uma área limpa deve dispor de um sistema de filtração de ar adequado para evitar contaminação cruzada, controle de temperatura e, quando necessário, de umidade, além do uso de diferenciais de pressão que não permitam a dissipação do ar para a área externa. A sala de fermentação bacteriana deve ser qualificada como International Standard Organization (ISO) 8, com pressão negativa. Uma antecâmara pode ser necessária, dependendo do volume de trabalho e/ou da patogenicidade do microrganismo utilizado. Para cultura de células de mamíferos, uma sala com classificação de área ISO 7 é mais adequada. O processo de purificação, por trabalhar com uma amostra em estágio de purificação mais avançado, pode necessitar de uma sala com classificação de área de, no mínimo, ISO 7 e pressão positiva; entretanto pode haver variações de acordo com a qualidade do produto ou processo. A área de envase é a mais crítica do processo e, por esta razão, precisa de classificação ISO 5, com pressão positiva, e apresentar entrada e saída distintas. A presença de antecâmaras separando as áreas diferentes é necessária. O processo requer equipamentos de proteção individual (EPIs) para cada tipo de sala.[14,15]

Todos os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados devem ser validados para que a qualidade de todo o processo seja garantida.[13]

Visando à consistência dos lotes e segurança do produto, os bancos biológicos de referência e trabalho, utilizados para a produção de biofármacos, devem ser preparados em laboratório qualificado, ter acesso restrito, sendo investigadas periodicamente sua identidade, pureza e viabilidade. Outros ensaios necessários estão descritos detalhadamente na RDC nº 55, art. 34 da seção V.[16]

Principais especificações do produto

A caracterização de um produto biotecnológico por meio de técnicas apropriadas envolve a determinação de sua pureza; da presença de contaminantes ou impurezas; de sua atividade biológica e propriedades imunoquímicas (quando pertinente).[9,17] Os métodos empregados devem ser capazes de separar e analisar variáveis do produto com base em diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas subjacentes das moléculas proteicas.[17]

A caracterização físico-química normalmente inclui a determinação da composição, propriedades físicas e estrutura primária do produto desejado. Metodologias adequadas devem ser utilizadas para dar informações a respeito da conformação estrutural e estado de agregação do produto, já que modificações pós-traducionais podem influenciar as propriedades biológicas e farmacológicas do produto e, portanto, devem ser indicadas. Assim, embora certo grau de heterogeneidade estrutural ocorra devido ao próprio processo de biossíntese, uma vez que este utiliza organismos vivos para obtenção desses produtos, deve haver um padrão de heterogeneidade aceito, que não deve alterar a atividade, eficácia e segurança do produto obtido.

Na caracterização e/ou confirmação estrutural do produto deve-se realizar a determinação do peso molecular ou tamanho, padrão de isoforma, coeficiente de extinção ou absortividade molar, pH, concentração, osmolalidade, o sequenciamento de proteínas ou do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) vacinal e avaliação das alterações pós-traducionais que culminam em modificações nos aminoácidos.

É necessário, além de caracterizar a identidade do produto, determinar seus contaminantes e impurezas. Os contaminantes do processo que devem ser avaliados e quantificados são: bactérias, fungos, vírus e micoplasmas. As principais impurezas de produto são proteínas, ácido ribonucleico (RNA, do inglês, *ribonucleic acid*) e DNA residuais das células hospedeiras, endotoxinas ou DNA plasmidial no caso de o produto ser uma proteína

recombinante. Além destes, existem as impurezas de processo como os sais, antibióticos, surfactantes e solventes orgânicos os quais precisam ser eliminados e os residuais quantificados.

Para a caracterização de produto, de impurezas e de contaminantes são utilizados métodos físicos, químicos e biológicos. Entre os principais podemos citar: sequenciamento de DNA (no caso de vacina de DNA), eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecil sulfato de sódio (SDS [do inglês, *sodium dodecyl sulfate*]-PAGE [do inglês, *polyacrylamide gel*]), focalização isoelétrica, eletroforese capilar, cromatografia líquida de alta eficiência, espectrometria de massa, cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas, dicroísmo circular, espectroscopia de infravermelho, reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RTq-PCR, do inglês, *real time quantitative polymerase chain reaction*) *Northern blot*, dosagem de proteínas por espectofotometria (método do ácido bicincronínico [BCA, *bicinchroninic acid*]), ensaio de dosagem de endotoxinas com lisado de amebócito de límulo (LAL, do inglês, *limulus amebocyte lysate*) e plaqueamento.

Os contaminantes e impurezas devem representar menos de 1% do produto. No caso de um produto final injetável, a quantidade de endotoxina em EU (unidade de endoxina) injetada não deve ser superior a 5 EU/kg/dose/h.[18]

Tanto a escolha do parâmetro a ser avaliado como da técnica empregada são dependentes do produto.[9,18]

A atividade biológica descreve a habilidade específica ou a capacidade de um produto de obter um efeito biológico definido e assim constitui uma etapa igualmente essencial na caracterização completa de um produto biotecnológico. A avaliação biológica é uma medida de qualidade do efeito do produto e complementa as análises físico-químicas, uma vez que, apesar da existência de inúmeros métodos físico-químicos capazes de caracterizar a estrutura de um produto biotecnológico, assim como determinar a presença de contaminantes, estes dão pouca ou nenhuma informação sobre sua atividade biológica.

Exemplos de procedimentos usados para medir a atividade biológica incluem ensaios em modelo animal, em culturas de células e *in vitro* (bioquímicos).

- Ensaios em modelo animal: vêm sendo empregados há muito tempo, apesar de apresentarem importantes desvantagens, como a exigência de um grande número de animais; de instalações adequadas assim como de tratadores qualificados; um alto custo e longo tempo de análise; baixa reprodutibilidade dos resultados, principalmente devido à variabilidade interanimal; e finalmente as questões éticas relacionadas principalmente com a necessidade muitas vezes de sacrificar um grande número de animais para se obterem dados válidos estatisticamente. São, entretanto, ainda muito utilizados pela falta de ensaios em cultura de célula ou *in vitro* que demonstrem eficácia equivalente ou superior
- Ensaios em cultura de células: apresentam vantagens importantes em relação ao ensaios que empregam modelo animal, como a maior facilidade de execução, maior rapidez, além de menor custo e menos desperdício de recursos
- Ensaios *in vitro* (bioquímicos): são métodos relativamente simples, rápidos, precisos e exatos. Diversos exemplos de bioensaios *in vitro* baseados na ligação antígeno-anticorpo ou proteína-ligante (receptor) foram desenvolvidos para aplicações específicas, e são, portanto, altamente vantajosos na determinação da potência de anticorpos monoclonais ou outras proteínas.

A potência é uma medida quantitativa da atividade biológica obtida a partir de bioensaios adequados e com base em parâmetros diretamente relacionados com as propriedades biológicas relevantes do produto.

O uso de unidades internacionais e de padrões de referência, cuidadosamente estabelecidos pelas agências regulatórias, é fundamental para determinação da atividade biológica de um produto. No entanto, a potência de um agente terapêutico medida por teste *in vitro* não deve ser usada para estabelecer doses clínicas, já que não reflete exatamente a atividade *in vivo*, a qual somente pode ser determinada por testes clínicos.[9,17,18]

Quando o produto de interesse é, por exemplo, um anticorpo, suas propriedades imunológicas devem ser totalmente elucidadas. Assim, ensaios de ligação do anticorpo a antígenos purificados devem ser realizados. Além disso, a molécula-alvo que contém o epítopo relevante deve ser definida bioquimicamente. Para tal, métodos imunoquímicos ou imunoensaios, como o ensaio imunoenzimático ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), radioimunoensaios, *Western blot*, que se baseiam em uma ligação seletiva, reversível e não covalente entre antígenos e anticorpos, são comumente utilizados.[9,18,19]

Pesquisa clínica

Pesquisa clínica é um termo que se refere àqueles estudos realizados com seres humanos, aos estudos epidemiológicos e comportamentais, bem como aos de saúde pública e serviços de saúde.[20] Desta forma, o termo pesquisa clínica engloba diferentes delineamentos metodológicos, incluindo tanto estudos observacionais quanto de intervenção. Embora a escolha do delineamento metodológico seja função de diferentes fatores, ela é fortemente influenciada pela questão de pesquisa (*research question*), ou seja, pelo objetivo do estudo. A escolha do delineamento metodológico ou modelo de estudo adequado diminuirá a possibilidade de que, ao final do estudo, o pesquisador chegue a conclusões equivocadas em função de erros sistemáticos ou vieses (*systematic error* ou *bias*).[20,21] A condução de uma pesquisa clínica pressupõe a redação de um projeto de pesquisa em que todos os aspectos metodológicos, éticos e regulatórios deverão ser detalhadamente descritos e explicados.

Ensaio clínico

Os estudos de intervenção podem ser controlados, ou seja, com dois grupos ou braços (um grupo experimental e um grupo-controle para comparação) ou não controlados. Nos estudos de intervenção controlados, a designação ou a alocação do participante da pesquisa para o grupo experimental ou controle pode ser aleatória (randomizada) ou não aleatória.[21] Embora alguns autores usem termos como ensaio clínico não controlado ou ensaio clínico controlado não randomizado para estudos de intervenção sem grupo-controle ou sem designação aleatória, respectivamente, o termo ensaio clínico – por definição – se aplica apenas aos estudos de intervenção controlados e com designação aleatória.[20–22]

Por outro lado, a Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH, do inglês, International Conference on Harmonization) de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso Humano (Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) de 1996 define de forma mais pragmática o ensaio clínico como:

> qualquer investigação científica que envolva seres humanos com o objetivo de descobrir ou verificar o comportamento farmacológico e/ou farmacodinâmico de um produto sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa de um produto sob investigação e/ou estudar sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção com o objetivo de verificar sua segurança e eficácia.[23]

Projeto de pesquisa e protocolo de pesquisa

De acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), protocolo de pesquisa é definido como o conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas aos seus participantes, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.[24] Por outro lado, na Plataforma Brasil, interface digital na qual toda pesquisa clínica é submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), protocolo de pesquisa corresponde ao conjunto de documentos submetidos ao CEP enquanto a descrição escrita dos aspectos metodológicos, éticos e regulatórios do estudo é definida como projeto de pesquisa. De acordo com a legislação internacional, o projeto de pesquisa de um ensaio clínico deve incluir os seguintes itens:[23]

- Informação geral
- Informação técnica e dados preliminares
- Objetivos do estudo
- Delineamento metodológico
- População do estudo (amostra) e critérios de inclusão e exclusão
- Tratamento a ser administrado
- Critérios e parâmetros de eficácia
- Critérios e parâmetros de segurança
- Métodos estatísticos
- Acesso a dados/documentos-fonte e prontuários médicos
- Controle de qualidade
- Aspectos éticos
- Métodos de manuseio e arquivamentos dos dados

- Financiamento e seguros
- Política de publicação
- Suplementos e anexos.

Este capítulo traz informações com especial enfoque nas diretrizes publicadas pela ICH, disponíveis em diversos endereços da internet como http://www.fda.gov/cber/publications.htm.

- Informações técnicas e dados preliminares: este item do protocolo de pesquisa deve conter as seguintes informações:
  - Nome e descrição do produto em investigação
  - Resumo dos resultados dos ensaios experimentais pré-clínicos, principalmente resultados de eficácia e toxicidade derivados de modelos animais
  - Descrição da aplicação clínica potencial e relevância do fármaco em investigação
  - Descrição dos potenciais riscos e toxicidades esperadas para seres humanos
  - Descrição da via de administração, dose, intervalos, período de tratamento
  - O compromisso, por escrito, de que o ensaio em questão segue todas as normas e regulamentos aplicáveis para pesquisa em seres humanos, tanto nacionais quanto internacionais (Resolução CNS nº 466/2012, Declaração de Helsinque, Boa Prática Clínica [GCP, Guideline for Good Clinical Practice], entre outros)
  - Descrição das características da população do estudo
  - Referências relevantes de literatura para o estudo
- Objetivos do estudo: esse item deve nortear todo delineamento do ensaio clínico e deve conter uma descrição detalhada do(s) objetivo(s) e dos resultados esperados
- Delineamento metodológico: a qualidade dos resultados de um ensaio clínico depende da consistência metodológica do estudo. Fármacos já tiveram seus pedidos de aprovação rejeitados pelas agências regulatórias devido às falhas metodológicas do estudo. Esse item do projeto deve incluir, entre outros:
  - Descrição detalhada dos desfechos primários e secundários esperados (*primary and secondary endpoints*)
  - Descrição detalhada da fase do ensaio clínico, do tipo do ensaio, se há mascaramento e qual a técnica de designação dos grupos
  - Diagrama esquemático do desenho do ensaio, seus procedimentos e etapas
  - Descrição dos instrumentos e técnicas de coletas de dados de forma a reduzir os vieses (*bias*)
  - Descrição detalhada do esquema de tratamento, com detalhes das doses, intervalos, embalagem, etiquetas, referentes ao fármaco em estudo
  - Descrição do período de acompanhamento dos participantes, do número de consultas e dos seus intervalos
  - Descrição dos critérios de suspensão de parte ou de todo ensaio clínico
  - Métodos de estocagem e manejo do(s) fármaco(s) de estudo, com descrição clara das responsabilidades e da técnica de registro dos estoques
  - Descrição da técnica de randomização e de situações específicas em que o estudo pode ser aberto (no caso de estudos mascarados)
  - Técnicas de registro dos dados e fichas clínicas (CRF, do inglês, *case report form*), a serem utilizadas
- População do estudo (amostra) e critérios de inclusão e exclusão: esse item do projeto de pesquisa descreve como será a amostra a ser selecionada para o ensaio clínico, descrevendo critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão no estudo. Aspectos como idade, presença de outras patologias associadas, uso de outros tratamentos devem ser considerados, principalmente aspectos que possam interferir na qualidade ou na consistência dos resultados do ensaio clínico. No desenvolvimento de fármacos imunobiológicos, aspectos relacionados com o sistema imune (idade, uso de fármacos imunossupressores, presença de doenças autoimunes, alergias) devem receber uma atenção especial na fase de planejamento do ensaio. Esse item deve descrever:
  - Tratamento experimental: esse item do projeto de pesquisa descreve o esquema de tratamento a ser utilizado com o(s) imunobiológicos(s) em investigação, incluindo nome, vias de administração, técnicas de diluição, técnicas de estocagem, doses e intervalos. Também deve descrever quais medicações não relacionadas diretamente com o produto em investigação poderão ser utilizadas e em que situações clínicas (p. ex., sintomas como febre e náuseas serão tratados caso ocorram, com que medicamentos, quais as doses)
  - Critérios e parâmetros de eficácia: o projeto de pesquisa deve descrever quais parâmetros serão utilizados

para confirmar a eficiência do imunobiológico em estudo, com descrição do método e periodicidade da avaliação de eficiência e técnicas de registro e arquivamento desses dados

- Critérios e parâmetros de segurança: o projeto deve conter especificação e detalhamento dos parâmetros de segurança a serem utilizados: uma descrição detalhada dos períodos de avaliação, registro e análise dos dados relacionados com segurança do produto, procedimentos que serão utilizados na produção dos relatórios periódicos sobre eventos adversos que ocorram durante o ensaio clínico e descrição do tipo e do tempo de acompanhamento dos indivíduos envolvidos no ensaio clínico.

Classificação dos ensaios clínicos

Os ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) podem ser classificados em virtude de vários aspectos.

Tipo de organização

O ECCR pode ser realizado em um só local ou simultaneamente em vários centros de pesquisa, sendo então chamado de ECCR multicêntrico de intervenção.

Tipo de intervenção

O ECCR pode ser profilático ou terapêutico. Os ensaios terapêuticos são aqueles voltados para intervenções curativas, enquanto os profiláticos são aqueles cuja intervenção visa prevenir o desenvolvimento de doença. Os ensaios de vacinas ou de situações em que indivíduos assintomáticos com alto risco de desenvolver uma doença são submetidos a uma intervenção são exemplos de ensaios clínicos profiláticos.

Tipo de conhecimento sobre a intervenção a ser realizada

No ECCR aberto ou não mascarado ou não cego (*unblinded*) o participante da pesquisa e o pesquisador que administra a intervenção conhecem a intervenção que está sendo administrada. O ECCR mascarado ou cego (*single blinded*) ocorre quando, em um ensaio clínico, o participante da pesquisa não sabe se está recebendo a intervenção experimental ou a intervenção-controle. No ECCR duplo-cego (*double-blinded*) o tratamento experimental e o tratamento-controle são designados e etiquetados por meio de códigos de forma que o indivíduo do estudo e os membros da equipe clínica (em especial, aqueles responsáveis pela administração do tratamento e pela coleta de dados) não sabem qual indivíduo da pesquisa está recebendo o tratamento experimental ou o tratamento-controle. O ECCR triplo-cego (*triple-blinded*) é um ECCR duplo-cego no qual a análise de dados realizada para o monitoramento do tratamento é apresentada ao grupo responsável pelo monitoramento do tratamento do estudo de forma que a identificação do grupo que recebeu tratamento não seja feita.[23,25]

Importância da randomização e do mascaramento em ensaio clínico

O método de designação ou alocação do indivíduo de pesquisa para a intervenção experimental ou intervenção-controle é um aspecto crucial do desenvolvimento e da elaboração do protocolo de um ensaio clínico. A randomização é considerada o melhor método de alocação e começou a ser utilizada em um estudo sobre o uso de estreptomicina para o tratamento de tuberculose pulmonar há mais de 50 anos.[26] A randomização tem três grandes vantagens:[25] (1) elimina o viés (*bias*) de seleção (para os tratamentos), que é um dos principais vieses de um ensaio clínico; (2) facilita o mascaramento do tipo de tratamento utilizado; (3) permite a utilização de técnicas estatísticas para comparar os resultados entre grupos, uma vez que essas técnicas somente são válidas a partir de pressupostos alcançados com a utilização de técnicas de randomização. Além disso, a alocação aleatória dos indivíduos para os grupos ou braços de tratamento diminui a possibilidade do viés de confusão (confunde o resultado) pela distribuição de determinantes conhecidas e desconhecidas de forma semelhante entre grupos experimental e controle.[20,22]

No entanto, é importante lembrar que a randomização somente elimina a influência das variáveis de confusão presentes no momento da randomização, não sendo capaz de eliminar aquelas surgidas durante o seguimento (*follow-up*) de pesquisa do indivíduo. Por esse motivo, em um ECCR, o mascaramento é tão importante quanto a randomização, uma vez que ele protegerá o ECCR das variáveis de confusão (ou que possam confundir) surgidas

durante o seguimento. O mascaramento também é útil para evitar possíveis cointervenções. Em um estudo não cego ou não mascarado, o investigador poderá oferecer uma atenção maior ou sugerir medidas extras de cuidados para os participantes do grupo experimental. Essa cointervenção pode vir a ser a causa da diferença na variável desfecho observada entre os grupos.[20]

Fases de ensaio clínico

Várias são as fases de pesquisa durante o desenvolvimento de um novo produto imunobiológico. Os ensaios clínicos são normalmente precedidos dos chamados estudos pré-clínicos, realizados em animais. Após o fármaco ter sido testado em animais, seguindo uma série de procedimentos padrão, e ter sido aprovado para testes em humanos, ele segue para a fase de ensaios clínicos. O ensaio clínico é dividido em quatro fases principais.

Fase I

São os primeiros estudos envolvendo seres humanos com nova substância. Esses estudos não são *controlados, randomizados* ou *cegos*. A fase I é planejada com o objetivo principal de se observarem efeitos tóxicos causados pelo novo fármaco e, geralmente, envolve de 20 a 40 participantes. O desenho do ensaio de fase I utiliza o novo imunobiológico em um pequeno número de voluntários saudáveis (geralmente de três a seis pacientes por grupo) com o objetivo de avaliar preliminarmente a segurança e estabelecer o perfil farmacocinético. A dose do fármaco a ser testado é, então, aumentada gradativamente para cada novo grupo proposto, após a avaliação dos eventos adversos e ações do fármaco em teste. No caso de fármacos para tratamento de câncer, a fase I pode envolver pacientes com formas avançadas da doença. Na avaliação do perfil farmacocinético, são estudadas as modificações que o sistema biológico produz no princípio ativo (área sob a curva ou relação quantitativa entre tempo e concentração). Quando possível, procura-se, também, estabelecer o perfil farmacodinâmico do novo produto avaliando as modificações que o princípio ativo produz no sistema biológico como o cálculo da margem de segurança, indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica e a dose efetiva. O desenho de como a fase I será implantada pode ser extremamente variável e depende do tipo de imunobiológico a ser utilizado. Ensaios iniciais envolvendo células, anticorpos monoclonais ou vírus recombinantes terão formatos diferentes e os dados preliminares serão fundamentais na definição do desenho. O objetivo é maximizar as chances de se detectar um efeito adverso minimizando os riscos para os pacientes. É importante ressaltar que, no caso de vacinas e produtos imunoterapêuticos, o equilíbrio toxicidade/atividade é de grande relevância, pois para uma vacina destinada à prevenção de uma doença na infância, por exemplo, o critério segurança deve prevalecer sobre o critério toxicidade, diferente do estudo do uso de um imunoterapêutico usado em doenças que não respondem ao tratamento, como no caso de processos oncológicos ou infecções por patógenos multirresistentes ao tratamento disponível.

Fase II | Estudo terapêutico piloto

Utiliza um número (n) pequeno de participantes para os quais o novo medicamento possa ser benéfico (100 a 200 voluntários). Tem por objetivos avaliar a segurança a curto prazo, demonstrar a atividade (eficácia) e, se possível, estabelecer a relação dose-resposta do princípio ativo em pacientes com a enfermidade. Normalmente, mas não sempre, é um ensaio clínico controlado com designação ou alocação randômica, duplo-cego. Esses estudos podem ser eventualmente subdivididos em fases IIa e IIb. Os estudos de fase IIa, também chamados de estudos de prova de conceito (POC, do inglês, *proof of concept*), utilizam tamanho de amostra pequeno (alguns casos) e buscam apenas comprovar o conceito de eficácia do fármaco em participantes portadores da condição mórbida estudada. Os estudo de fase IIb, chamado de estudos de determinação da dose (*dose-finding*), tem por objetivo determinar a dose, sempre privilegiando o conceito de menor dose efetiva (*lowest effective dose*) em vez da maior dose tolerável (*highest tolerable dose*).

Fase III | Estudo terapêutico ampliado

Em geral é o estágio final da avaliação do fármaco em humanos. Avalia o risco-benefício (eficácia e segurança), a curto e longo prazo em um grande e variado grupo de participantes. Estabelece o valor terapêutico absoluto e relativo do medicamento, bem como tipo e perfil das reações adversas mais frequentes. As condições devem estar o mais próximas possível das condições de uso normal. Em geral, é um ensaio clínico controlado randomizado e

duplo-cego. Uma vez que essa fase esteja completada, a indústria pode solicitar permissão para comercializar o produto.

Fase IV | Estudo de farmacovigilância

O acompanhamento ou seguimento de grande número de pacientes usando o fármaco ou tratamento já liberado para comercialização tem por objetivo avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo e em um grande número de pessoas, além de avaliar possíveis usos terapêuticos adicionais. Esse processo é chamado de "estudo de farmacovigilância" ou "vigilância pós-comercialização" (*postmarketing surveillance*) ou ainda "estudo de fase IV".[27]

Uma vez que na definição de ensaio clínico também estão incluídas, além de novos medicamentos, novas aplicações para medicamentos já conhecidos, nem todos os ensaios avaliando fármacos ou tratamentos começam obrigatoriamente na fase I antes de seguir para a fase II ou III.

Características do ensaio clínico

Em 1967, Schwartz e Lellouch definiram dois modelos de ensaios terapêuticos: ensaios clínicos com abordagem explanatória e ensaios clínicos com abordagem pragmática.[28] Na abordagem explanatória, o ensaio clínico avaliaria a eficácia de um tratamento, ou seja, a resposta ao tratamento em condições próximas às ideais, com rígidos critérios de inclusão e exclusão no estudo, tamanho da amostra e tempo de seguimento (*follow-up*) menores e utilizando como variáveis o desfecho do estudo e variáveis biológicas (p. ex., tamanho tumoral). No ensaio explanatório, a intervenção-teste e a intervenção-controle seriam absolutamente idênticas exceto pela intervenção a ser testada, indicando que o foco do ensaio seria o resultado da intervenção-teste. Esses estudos teriam uma amostra mais homogênea de pacientes e maior validade interna. Por outro lado, o ensaio pragmático seria um estudo com o objetivo de avaliar uma intervenção nas condições mais semelhantes da rotina possíveis, aproximando-se mais de uma avaliação de efetividade, com critérios de inclusão e exclusão mais flexíveis, tamanho de amostra e tempo de seguimento mais longos, e avaliando variáveis de desfecho mais práticas como a sobrevida do paciente com câncer em vez de redução do tamanho do tumor. No ensaio pragmático, poderia haver diferenças entre a intervenção-teste e a intervenção-controle, uma vez que o objetivo desse tipo de abordagem metodológica seria aferir qual é a intervenção com melhor aplicabilidade clínica. Esses estudos teriam uma amostra de pacientes mais heterogênea, porém maior possibilidade de reprodutibilidade externa. Na análise dos dados desses estudos, seria privilegiada a intenção de tratamento (*intent to treat*), mais que o tratamento efetivamente realizado.

Segundo a tese de Schwartz e Lellouch, haveria um claro predomínio, na literatura, de ensaios com abordagem explanatória e isso significaria que a maior parte dos ensaios terapêuticos realizados até então havia sido inadequadamente formulada por responder mais as questões científicas que as clínicas.

Talvez o fato de as agências regulatórias de novos medicamentos exigirem, principalmente, evidências de que um novo fármaco ou tratamento não cause danos e seja eficaz, o que pode ser demonstrado com ensaios de abordagem explanatória, explique a maior parte dos ensaios terapêuticos desenvolvidos privilegiar a abordagem explanatória.

Não parece possível, nesse momento, estabelecer a superioridade de uma abordagem sobre a outra. Talvez seja mais razoável concluir que as abordagens explanatória e pragmática sejam complementares e, assim como o desenho geral do estudo, devam ser utilizadas para responder diferentes questões e aspectos da pesquisa. A tuberculose, por exemplo, cujo tratamento de comprovada eficácia não se reflete na efetividade do controle da doença, talvez pudesse ter novos tratamentos testados mediante ensaios clínicos com uma abordagem mais pragmática que explanatória.

Modelos (designs) de ensaios clínicos

Os modelos mais comuns de ensaios clínicos são os modelos: paralelo, cruzado (*crossover*) e fatorial.

Modelo paralelo

É o modelo mais comum. Compara dois ou mais grupos de indivíduos tratados separadamente, porém de forma concorrente, como parte do mesmo estudo. A principal preocupação do investigador deve ser a de garantir que os

grupos sejam constituídos de forma não enviesada. A inferência é feita com base na comparação entre pacientes.

Modelo cruzado (crossover)

Ensaio clínico em que dois ou mais tratamentos são administrados sequencialmente e de forma alternada para os pacientes. A inferência primária é feita a partir da comparação com o próprio paciente em vez da comparação entre pacientes.

Modelo fatorial

Ensaio clínico em que dois ou mais tratamentos são administrados simultaneamente para os pacientes de forma a responder duas diferentes questões de pesquisa em um único grupo de participantes. Assim, ao testar os imunobiológicos A e B, um grupo usará o produto A, outro grupo o produto B, outro ainda usará a combinação AB e o controle não usará composto algum. Esse modelo é contraindicado quando os tratamentos não podem ser administrados simultaneamente e tem como limitação a possibilidade de interação entre os tratamentos e os desfechos. O desenvolvimento de imunobiológicos geralmente envolve o uso de medicações adjuvantes ou esquemas com mais de um fármaco. Esse modelo permite que mais de uma opção seja testada em cada ensaio clínico.[20–22]

Aspectos operacionais do ensaio clínico

Um ensaio clínico tem três componentes principais: o financiador ou *sponsor* (indústria, órgão de fomento, órgão regulador etc.), o supervisor (responsável pela monitoria externa do ensaio clínico) e o Centro (*site*) de Ensaios Clínicos ou Centro de Pesquisa Clínica (Hospital Universitário ou não).

O Centro de Pesquisa Clínica, que é o local onde o estudo será desenvolvido, tem responsabilidades e atribuições específicas em um ensaio clínico (Tabela 13.1).

Dentro da infraestrutura logística, é de fundamental importância que um Centro de Ensaios Clínicos seja totalmente integrado ao programa de atendimento local e regional da doença que ele se propõe estudar. Deve ainda ter forte estrutura de pesquisa em epidemiologia clínica e bioestatística, além de um sistema contínuo de controle de qualidade. O Centro de Ensaios Clínicos deve, ainda, ter estrutura para diagnóstico e tratamento (eletivo e de urgência) da doença em estudo, estrutura para tratamento supervisionado, comprovada capacidade de captar pacientes e concordância da direção do hospital ou instituto para desenvolver o projeto. É importante que o laboratório de análises clínicas utilizado tenha certificação e controle externo de qualidade (PALM, PELC e CAP).

Tabela 13.1 Responsabilidades e atribuições de um centro de ensaios clínicos.

Responsabilidades	Infraestrutura físico-operacional adequada Guarda da documentação Infraestrutura logística adequada Recursos humanos qualificados e sob treinamento contínuo
Atribuições	Acordo de confidencialidade com o financiador Atividades em concordância com regulamentação local (Brasil: resolução 196/96) e com a ICH e Food and Drug Administration (FDA) Capacidade e experiência no manuseio de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), efeitos adversos, documento-fonte, prontuário hospitalar, prontuário de pesquisa e monitor externo Sistema rígido e contínuo de controle de qualidade (QA, do inglês, *quality assurance*) Capacidade de desenvolver trabalho em equipe Capacidade de armazenar dados e documentos por até 5 anos após o

	fim do estudo

A estrutura de recursos humanos de um Centro de Ensaios Clínicos deve incluir:

- Coordenador do Centro de Ensaios Clínicos
- Coordenador de estudo
- Enfermeiros
- Visitadores (supervisores de tratamento)
- Farmacêuticos
- Gerente de dados
- Médicos.

Todos devem ter treinamento em GCP e em ética em pesquisa (HPPER, do inglês, *human partipant protection education for re-search*).[22] O coordenador do centro deve ter treinamento específico dos aspectos metodológicos de ensaios clínicos (epidemiologia clínica e bioestatística), bem como em administração de centro de pesquisa clínica. O coordenador de estudo (*study coordinator*) precisa estar apto a oferecer treinamento contínuo em boas práticas clínicas e deve haver um rígido e contínuo sistema de controle de qualidade das atividades. Oferecer treinamento adequado e contínuo em ética médica, boas práticas clínicas, desenho e condução de pesquisa clínica (epidemiologia clínica e bioestatística) à equipe de pesquisa clínica é de fundamental importância para que o estudo tenha credibilidade. Um fato a ser lembrado sempre é que excelentes médicos, enfermeiros e farmacêuticos não são necessariamente excelentes investigadores em um ensaio clínico.

Por ser um tipo de pesquisa que expõe os participantes ao risco de lesões ou danos, o centro de pesquisa responsável pela condução de um ensaio clínico deve aplicar e seguir os princípios éticos e o controle de qualidade (monitoramento e treinamento) com o mesmo rigor que o faz com os princípios científicos.

Capítulo 14

Organização dos Registros Hospitalares

Edia Filomena Di Tullio Lopes

Organização dos registros hospitalares | Serviço de arquivo médico do hospital

A organização dos registros hospitalares é, na maior parte das instituições de saúde, uma atribuição dos serviços de arquivo médico, cujas denominações mais comuns são: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Serviço do Prontuário do Paciente (SPP) e Serviço de Informações em Saúde (SIS). Neste texto, será utilizada a sigla SAME para designação dos serviços de registro e informações de saúde.

Esse setor tem a tarefa de colher dados cadastrais das pessoas que procuram os serviços – denominados, aqui, pacientes — dentro de sua função de *registro*; manter a documentação *referente* aos atendimentos propriamente ditos, na função *arquivo*; coletar e divulgar informações (clínicas e administrativas) provenientes dos registros de atendimento, na função denominada *estatística*, que compreende a elaboração de *estatísticas hospitalares*.

O primeiro departamento de registros médicos que continha um arquivo completo de documentos clínicos organizados e catalogados é identificado como o do Hospital Geral de Massachusetts, inaugurado em 1821, nos EUA. Em 1987, o hospital começou a arquivar dados clínicos e organizou o primeiro SAME como conhecemos hoje.[1]

Em 1880, William Mayo formou, junto com um grupo de colegas, a Clínica Mayo, em Minnesota, também nos EUA, adotando o modelo do prontuário centralizado no paciente e orientado de forma cronológica, que facilitava a consulta aos dados clínicos ao longo do tempo.

No Brasil, o primeiro SAME organizado da forma como é concebido hoje foi criado em 1943, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, denominado Subdivisão de Arquivo Médico e Estatística, subordinado à Divisão de Serviços Técnicos.[2] Esse serviço foi idealizado pela Dra. Lourdes de Freitas Carvalho, de acordo com os moldes americanos, e previa a centralização das informações em um serviço único de arquivo, em vez da "pulverização" dos registros médicos nas diversas clínicas de atendimento aos pacientes. Esse é um conceito muito importante: o arquivo deve ser centralizado porque os registros médicos, que pertencem ao paciente e estão sob a guarda da instituição, não podem permanecer restritos a algum setor específico. Eles devem ser acessíveis a todas as pessoas envolvidas no tratamento do paciente (principal objetivo dos hospitais), seja qual for o setor de atendimento, respeitados os níveis de acesso. A disponibilidade dos registros para continuidade da assistência prestada é o principal objetivo da manutenção de registros médicos. Outras iniciativas geralmente presentes nos hospitais, como ensino e pesquisa, também são contempladas com esse conceito, afinal, o ensino técnico e a produção científica interessam a todos. As regras de acesso serão discutidas adiante.

A abordagem do assunto "organização de registros" passa invariavelmente pelo conceito de *prontuário médico*. Prontuário vem do latim *promptuarium*,[3] que significa "lugar onde se guardam ou depositam as coisas de que se pode necessitar a qualquer instante". Do ponto de vista das instituições de saúde, existem algumas definições de prontuário médico, todas muito semelhantes. A adotada neste texto é a do Conselho Federal de Medicina (CFM), datada de 10 de julho de 2002:[4]

> Documento único constituído de um conjunto de informações, sinais e imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo.

Esse é o conceito mais atual e oficial que se tem utilizado em hospitais e instituições de saúde de maneira geral.

Nota-se que ao termo "documento" segue-se a qualificação "conjunto de informações, sinais e imagens registradas". Não existe a especificação do tipo de registro (papel, filme, eletrônico ou outros). Com a presença cada vez mais intensa da mídia eletrônica, os registros de saúde têm sido constituídos, em muitas instituições, por meios eletrônicos, seja de forma total ou parcial, tanto em relação às informações coletadas e registradas pelos profissionais de saúde, como até mesmo à produção de imagens de exames subsidiários. Esse assunto não é o objetivo principal deste texto, porém é importante citar que todas as regras aplicáveis ao prontuário médico em papel devem ser aplicáveis, em igual teor, para o prontuário em meio eletrônico (total ou parcial), ou qualquer outro meio de registro. Esse conceito deve estar implícito em qualquer abordagem relacionada com registros médicos.

Cada paciente atendido no hospital deve ter um número único de identificação, denominado número de prontuário ou número de registro hospitalar, o qual é individual e constante ao longo de toda sua vida, independentemente do número de vezes que o paciente frequentar a instituição. A multiplicidade de registros provoca problemas de rastreabilidade da documentação, bem como perda do histórico de passagens do paciente pela instituição, levando à quebra de todo o ciclo de geração e utilização do sistema de informações hospitalares.

Cada vez mais os SAME são vistos como "centrais de informações", responsáveis pela coleta de dados, processamento e geração de informações para os sistemas de gestão das instituições de saúde e para a produção do conhecimento médico-científico. Procurando enfocar a pesquisa clínica, serão abordados os aspectos em que o SAME tem papel fundamental no desenvolvimento de pesquisas das instituições.

Função estatística do serviço de arquivo médico e estatística

A elaboração e a divulgação de relatórios estatísticos também são atribuições dos serviços encarregados de organizar registros de saúde.

São dois os tipos básicos de estatísticas produzidas pelo SAME: os indicadores hospitalares e as estatísticas de morbidade hospitalar.

Indicadores hospitalares

Referem-se aos índices que demonstram o desempenho da Instituição, de acordo com diversos aspectos: produção e produtividade de serviços, utilização de instalações, condições de infraestrutura, administração de recursos humanos, indicadores financeiros, indicadores de desempenho clínico e outros. Como exemplo, podemos citar as taxas de ocupação hospitalar, de mortalidade intraoperatória, de cirurgias suspensas, de rotatividade de recursos humanos e muitas outras. Na Tabela 14.1 são descritos os conceitos e as fórmulas de cálculo dos indicadores hospitalares exemplificados anteriormente, constantes das definições dadas pela Associação Paulista de Medicina (APM) – Programa de Controle de Qualidade do Atendimento Médico-hospitalar (CQH).[5] As definições de "paciente-dia" e "leito-dia" foram extraídas da Portaria nº 312, de 2 de maio de 2002, do Ministério da Saúde (MS).

Tabela 14.1 Demonstrativo das fórmulas de cálculo de alguns indicadores hospitalares de uso frequente para medida de avaliação de desempenho de hospitais.

Indicadores hospitalares	Fórmula de cálculo
Quantidade de pacientes/dia	Unidade de medida que representa a assistência prestada a um paciente internado durante 1 dia hospitalar
Quantidade de leitos/dia	Unidade de medida que representa a disponibilidade de um leito hospitalar de internação por 1 dia hospitalar
Taxa de ocupação hospitalar (%)	Quantidade de pacientes por dia/quantidade de leitos por dia ×100

Taxa de mortalidade intraoperatória (%)	Quantidade de óbitos intraoperatória/quantidade de cirurgias ×100
Taxa de rotatividade de recursos humanos (%)	Quantidade de desligamentos/quantidade de funcionários contratados ×100
Taxa de cirurgias suspensas (%)	Quantidade de cirurgias suspensas/quantidade de cirurgias ×100

A moderna administração hospitalar tem sido focada na constituição e na utilização de indicadores hospitalares, existindo diversos programas de avaliação de serviços de saúde que utilizam esses importantes instrumentos como balizadores, realizando *benchmark-ing** com outras instituições aderentes.

Esse assunto não será abordado, pois, além de muito complexo, implicaria desvio do foco que se pretende dar, voltado à utilização de informações centralizadas no SAME para pesquisa clínica.

Estatísticas de morbidade hospitalar | Arquivo nosológico

O arquivo ou índice nosológico refere-se à coleta sistemática de informações sobre as doenças que estiveram prevalentes no atendimento aos pacientes do hospital. Sua função principal é reunir grupos de prontuários de pacientes que tenham sido tratados de uma mesma doença.[1]

Neste momento, chega-se ao centro da discussão proposta neste capítulo. Como o SAME do hospital contribui para o desenvolvimento da pesquisa clínica? Certamente a constituição do arquivo nosológico é o principal serviço a ser oferecido e agrega valor de forma muito evidente ao SAME quando realizado com qualidade, tornando as informações disponíveis aos pesquisadores que delas serão usuários.

Tradicionalmente, os hospitais dedicados a atividades acadêmicas e de pesquisa investem nesse serviço de forma intensa, porém a maioria dos hospitais conta com alguma estrutura de coleta de informações sobre as doenças que motivaram o atendimento de seus pacientes, nem que seja para prestar contas às fontes pagadoras, públicas e privadas.

O arquivo nosológico deve atender às seguintes exigências:

- Compreender um sistema de codificação de diagnósticos que atenda aos sistemas internacionalmente aceitos. A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, conhecida como CID, é a recomendada. A revisão atual é a 10ª, motivo pelo qual é chamada de CID-10. Essa é uma publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) utilizada em grande parte do globo terrestre, o que confere grande legitimidade ao sistema. A conversão das doenças descritas em códigos é importante para a estruturação do sistema de coleta de dados, pois são constituídos grupos de doenças da mesma natureza, eliminando-se a dificuldade de lidar com o grande número de sinônimos, uma vez que uma doença sempre é classificada no mesmo código. A CID-10 proporciona padronização das informações sobre os diagnósticos
- Ter funcionários treinados para a classificação de doenças, supervisionados por médico com formação em administração hospitalar e/ou saúde pública
- Dar acessibilidade às informações produzidas pelos pesquisadores, de forma rápida e precisa. O mais adequado é a utilização de bancos de dados em meio eletrônico.

Organização do índice nosológico

Essa é uma tarefa básica que consiste em algumas etapas:

- Localização do(s) diagnóstico(s) do paciente no documento de registro de informações do paciente: prontuário de alta ou ficha de atendimento ambulatorial, descrito pelo médico-assistente. A qualidade do índice nosológico depende diretamente da qualidade de preenchimento dos prontuários por parte dos profissionais de saúde, particularmente os médicos, pois são eles que centralizam as responsabilidades de definição do(s) diagnóstico(s), indicação do tratamento e alta do paciente
- Escolha do diagnóstico principal: aquele que motivou o atendimento. Existem regras para ajudar os funcionários a escolherem o diagnóstico principal, quando este não estiver claramente definido pelas anotações dos médicos. Essa capacidade deve ser desenvolvida junto ao treinamento de codificação dos diagnósticos

- Codificação do diagnóstico principal e dos secundários, quando existirem, mediante a CID-10. Recomenda-se a utilização de quatro dígitos – uma letra e dois números, que indicam a categoria do diagnóstico, e um quarto número, que indica a sua subcategoria.** Para efeito de inclusão na ficha de diagnósticos, utilizam-se três dígitos – até o nível de categoria
- Inclusão dos diagnósticos em fichas de registro de diagnósticos, ou inclusão em banco de dados eletrônicos. Esses métodos devem ter a capacidade de localizar os prontuários de pacientes que receberam aquele determinado diagnóstico.

Na Tabela 14.2, descreve-se um modelo básico de ficha de índice nosológico, para ilustração. O modelo pode ser extrapolado para ficha eletrônica, sendo os campos componentes da ficha variáveis de acordo com a capacidade técnica dos sistemas de coleta de dados. Quanto maior o número de informações constantes da ficha (chamadas *variáveis*), maior a facilidade para os pesquisadores em selecionar os casos de interesse.

Outras variáveis que podem ser interessantes são: quantidade de dias de internação, tipo de tratamento (clínico ou cirúrgico), exames realizados (em especial anatomopatológicos ou microbiológicos para confirmação do diagnóstico), nome do médico responsável, nome do cirurgião (quando aplicável) etc.

Para procedimentos cirúrgicos, pode ser introduzida uma ficha de índice de cirurgias, nos mesmos moldes, em que a chave de entrada seria o procedimento cirúrgico ao qual o paciente foi submetido. Outra possibilidade é um índice nosológico único que contemple essa variável. Em hospitais com caráter de ensino e pesquisa, é muito comum os médicos necessitarem de atestados oficiais da instituição, descritivos sobre quantas e quais cirurgias os profissionais participaram, para fins de comprovação nas Sociedades de Especialidades, com a finalidade de obtenção de títulos de especialistas. Outrossim, esse tipo de informação é de extrema importância do ponto de vista gerencial, uma vez que cabe à diretoria do hospital conhecer os tipos de tratamentos praticados na instituição que representam, informação esta que norteia o planejamento das atividades e a avaliação dos resultados obtidos. Portanto, o índice de procedimentos cirúrgicos é fundamental.

Tabela 14.2 Modelo de ficha de índice nosológico a ser utilizado em hospitais.

Código CID:				**Descrição:**	
No do prontuário	Subcategoria	Idade	Sexo	Data da saída	Condição de saída*

*A = alta; O = óbito; T = transferência.

A classificação de procedimentos cirúrgicos é mais complexa do ponto de vista prático. São inúmeras as classificações de procedimentos existentes, porém não existe uma usada amplamente por vários países, como no caso da CID. As várias nações adotam modelos que se adaptam a seus sistemas de saúde, uma vez que esse tipo de classificação é muito utilizado para gerenciamento dos sistemas e serviços de saúde, pois, de alguma forma, facilitam a análise dos recursos despendidos no atendimento médico. No Brasil, utiliza-se muito a tabela do Sistema Único de Saúde (SUS) ou a da Associação Médica Brasileira (AMB). Ambas são tabelas de remuneração e não classificações estatísticas; porém, por facilidade, seus códigos são utilizados com finalidade classificatória e estatística.

As instituições têm a liberdade de criar uma tabela própria de classificação estatística de procedimentos que atenda às necessidades gerenciais, assistenciais e de pesquisa. A utilização das tabelas do SUS e da AMB apoia-se na redução de processos, pois são duas tabelas amplamente utilizadas para que os serviços de saúde apresentem suas contas para as fontes pagadoras (públicas e privadas). Portanto, a maioria dos serviços já faz essa classificação no momento do faturamento. Existem recursos de informática que podem auxiliar a conversão automática de procedimentos classificados com finalidade financeira para tabelas de classificação estatística.

A grande dificuldade na utilização das classificações de procedimentos refere-se à frequente incorporação, na prática clínica, de novas técnicas de tratamento que surgem quase diariamente, em virtude da rápida incorporação de tecnologia diagnóstica e terapêutica, fruto das pesquisas clínicas, assunto ao qual é dedicado este capítulo. As

classificações de procedimento estão sempre correndo o risco de se tornarem desatualizadas. Por esse motivo, é frequente surgirem dificuldades na classificação precisa de alguns procedimentos para composição do índice nosológico. Nesses casos, recorre-se à classificação por similaridade.

Utilização de ferramentas eletrônicas

Os bancos de dados eletrônicos tornam possível maior flexibilidade para o pesquisador quando da consulta aos dados. Por exemplo, podem-se levantar os casos submetidos a determinado procedimento cirúrgico relacionados com um diagnóstico específico. Esse tipo de relatório envolve relacionamento de dados que, se processados manualmente, podem demandar muito tempo, ao passo que, se consultados eletronicamente, podem ser caracterizados como uma operação simples. Certamente, o processamento eletrônico de dados mostra-se muito mais adequado do ponto de vista das possibilidades de levantamentos e consultas.

Idealmente, deve-se buscar um sistema de informações hospitalares que trabalhe com uma mesma base de dados institucional para as funções mais comuns: cadastro, movimentação de pacientes (internação, passagens de ambulatório, serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, pronto-atendimento), registro de diagnósticos e procedimentos, emissão de conta e faturamento, citando apenas os mais utilizados. Com uma base única, as possibilidades são ampliadas, principalmente porque é possível aplicar regras de consistência na inclusão de dados. Por exemplo, rejeitar a tentativa de registrar um diagnóstico de parto em homem, ou prostatectomia em mulher, apenas exemplificando. Os bancos de dados improvisados, em computadores pessoais, estão mais sujeitos a erros humanos e mau uso das informações.

O prontuário eletrônico é a ferramenta que melhor otimiza o uso eletrônico dos dados para a pesquisa clínica.

Prontuário eletrônico

O prontuário eletrônico pode ser definido como:

> Registro eletrônico que reside em um sistema especificamente projetado para apoiar os usuários, fornecendo acesso a um completo conjunto de dados corretos, alertas, sistemas de apoio à decisão e outros recursos, como *links* para bases de conhecimento médico.[2]

O prontuário eletrônico não pode ser confundido com a digitalização do prontuário em papel. Enquanto o prontuário eletrônico é constituído pela sistematização e integração de diversas fontes de dados sobre os pacientes, a digitalização do prontuário em papel fornece a imagem do papel copiada digitalmente, acessível pelo computador por meio de um programa de leitura de imagens, sem que haja qualquer processamento dessas informações.

O prontuário eletrônico implica estruturação e integração de sistemas, como cadastro de pacientes, avaliações médicas e multiprofissionais, captura automática de dados fisiológicos vindos de monitores, prescrições, dispensa de medicamentos, laboratório clínico, exames de diagnóstico por imagem e outros. Essa integração possibilita que os profissionais estejam com todos os dados em tempo real, propiciando que a tomada de decisão seja apoiada de forma precisa e com maior rapidez.

Do ponto de vista da pesquisa clínica, o prontuário eletrônico facilita a consulta aos dados do paciente, que estão inclusos de forma estruturada, possibilitando maior rapidez e precisão na consulta dos dados. Informações inclusas em forma de texto livre podem ser consultadas pela pesquisa de palavras-chave.

O acesso aos dados deve seguir as mesmas regras definidas para o acesso ao prontuário em papel, utilizando-se ferramentas próprias de controle.

Operacionalização do índice nosológico

O arquivo nosológico deve ser atualizado diariamente, sendo seu preenchimento uma das etapas da rotina de trabalho do SAME. Índice desatualizado é inútil.

Do ponto de vista operacional, os funcionários do SAME só devem dar por encerrado o processamento do prontuário no setor de estatística após a inclusão dos dados do prontuário no índice nosológico.

Em utilização de prontuário eletrônico, o registro do diagnóstico de saída deve ser uma etapa obrigatória do processo de alta do paciente. O próprio sistema pode ser projetado para a busca de códigos de classificação de diagnósticos e procedimentos a partir de tabelas inclusas no sistema.

Aplicabilidade do índice nosológico

O índice nosológico deve ser feito, obrigatoriamente, para os pacientes internados. Existe um dispositivo legal – Portaria nº 221 do MS,[7] que determina que todas as instituições de saúde com regime de internação (públicas e privadas) devem emitir a Comunicação de Internação Hospitalar (CIH), boletim mensal que tem a finalidade de informar o MS todos os pacientes que deixaram o hospital no mês de referência. Dentre as diversas variáveis constantes do boletim, o diagnóstico de alta e o tipo de tratamento realizado (chamado de procedimento realizado)* fazem parte desse boletim. Tendo em vista o caráter obrigatório, a constituição de um arquivo nosológico bem organizado e pronto para ser amplamente utilizado só depende da vontade dos gestores da instituição.

Para os atendimentos chamados de ambulatoriais ou externos, como aqueles prestados pelo pronto-atendimento ou pronto-socorro, ou pelo ambulatório de especialidades do hospital, a organização do arquivo nosológico é facultativa à capacidade de trabalho do SAME. Do ponto de vista da gestão, a análise desses dados é, indubitavelmente, um instrumento que confere qualidade ao planejamento e à avaliação dos serviços; portanto, é recomendada.

Para os atendimentos ambulatoriais, devem ser tomados todos os cuidados necessários nesse processo, pois os pacientes em seguimento com diagnóstico já firmado podem ser, equivocadamente, tabulados como casos novos, o que confere falsas taxas de incidência e prevalência de doenças. Portanto, os índices nosológicos devem ser orientados à entrada de casos confirmados das patologias apenas uma vez, sem que sejam reiterados os registros referentes aos mesmos pacientes já registrados em eventos ambulatoriais repetidos. Também devem ser permitidas entradas de diagnósticos em diversos momentos, uma vez que os eventos se sucedem ao longo do tempo e só são definitivamente encerrados por ocasião do óbito do paciente.

Já foi discutido como o conhecimento do perfil de morbidade do hospital deve ser visto como importantíssima ferramenta gerencial, que fornece subsídios para a tomada de decisão.

Para o atendimento dessa demanda, o SAME produz relatórios com informações sobre diagnósticos de forma agregada, apresentando os diagnósticos que mais ocorrem no período considerado (mensal ou trimestralmente, de acordo com a necessidade da administração do hospital). Em geral, agrupam-se os diagnósticos de acordo com os capítulos de classificação da CID (doenças infecciosas e parasitárias, neoplasias, doenças do sistema circulatório etc.). O nível de detalhamento dos relatórios deve ser uma escolha baseada na utilização dessa informação. Relatórios muito detalhados podem ser difíceis de analisar, assim como os muito concisos. O ideal é chegar em um nível de agrupamentos diagnósticos, que são uma subdivisão dos capítulos da CID.[6]

Regras de acesso às informações dos pacientes

Cabe aos SAME a guarda das informações dos pacientes, com regras de acesso bem definidas e que atendam aos dispositivos legais vigentes no país, incluindo Códigos Civil e Penal, bem como Códigos de Ética dos conselhos profissionais.

O SAME tem a responsabilidade de manter as informações do paciente restritas, permitindo que apenas aqueles que necessitem acessá-las para satisfazer os interesses do paciente possam fazê-lo. Os demais só podem conhecer os detalhes da saúde do paciente caso ele permita.

O acesso às informações pode ser feito de forma individualizada ou agregada. O primeiro caso refere-se ao prontuário do paciente, entendido aqui de forma ampla, incluindo cadastro, resultados de exames e qualquer outra informação inserida no banco de dados, que possibilite o conhecimento de alguma situação específica a seu respeito. São informações particulares, ou seja, podem submeter o paciente a constrangimentos e o conhecimento por parte de indivíduos não envolvidos diretamente na assistência ou autorizados por ele ou pelos responsáveis legais não deve ser permitido.

O acesso às informações de forma agregada é controlado pela administração do hospital, pois se refere a relatórios que não individualizam os pacientes, especificamente relatórios estatísticos, portanto não submetem pacientes a constrangimentos, porém podem expor a instituição à exploração de situações não desejáveis. Exemplificando, o perfil de morbidade hospitalar, ou seja, a listagem das doenças que motivaram a internação dos pacientes em um determinado período, sem identificação dos pacientes, mas sim das doenças. Esse tipo de informação não expõe nenhum indivíduo, porém cabe à alta administração definir os níveis de acesso a esse relatório e o SAME tem a obrigação de respeitar essas regras.

Dispositivos legais que regulamentam o acesso às informações dos pacientes

Desde os mais remotos tempos, existe a preocupação com a manutenção do sigilo das informações clínicas dos pacientes. Apenas para ilustrar, o famoso Juramento de Hipócrates* compromete todos os médicos a manterem o sigilo das informações:

> Eu juro...
>
> ...Àquilo que no exercício ou fora do exercício da profissão e no convívio da sociedade, eu tiver visto ou ouvido, que não seja preciso divulgar, eu conservarei inteiramente secreto...

Apesar de simbólico, o juramento é um convite a todos aqueles que praticam a medicina para que reflitam sobre o quanto a manutenção do sigilo faz parte da boa prática profissional.

O Código de Ética Médica[8] é bastante enfático nesse aspecto. Logo no preâmbulo, é evidente que ele se aplica a todos os médicos, independentemente da função ou cargo que ocupem, assim como às organizações de prestação de serviços médicos.

O sigilo é abordado em diversos artigos, destacando-se o art. 11, dos princípios fundamentais:

> O médico deve manter sigilo quanto às informações confidenciais de que tiver conhecimento no desempenho de suas funções. O mesmo se aplica ao trabalho em empresas, exceto nos casos em que seu silêncio prejudique ou ponha em risco a saúde do trabalhador ou da comunidade.

O capítulo IX do referido código dedica-se ao segredo médico (arts. 102 a 108).

Não existe a pretensão de esgotar-se, neste texto, o assunto, pois existem diversos aspectos da sociedade e das obrigações legais de profissionais que devem ser observados. Por exemplo, a informação para os órgãos oficiais das doenças de notificação compulsória não só permite, como obriga, aos profissionais quebrarem o sigilo, visando proteger a saúde da população. Da mesma forma, outras situações também fazem com que os profissionais possam, ou devam, quebrar o sigilo. O que se pretende é deixar claro que a disponibilidade de dados e informações clínicas deve ser regida de forma responsável e transparente. Para detalhamento desse assunto, é interessante consultar os pareceres emitidos pelos conselhos regionais de medicina, que divulgam em seus *sites* matérias revisadas e com análise jurídica a respeito.

No âmbito de atuação dos SAME, o sigilo sempre deve ser observado, devendo estar descritas as regras de acesso, de acordo com a legislação vigente, para atendimento a solicitações de cópias de prontuários, consulta a prontuários por parte de médicos e profissionais atuantes na instituição, profissionais auditores das fontes pagadoras e pesquisadores.

Acesso às informações dos pacientes para pesquisadores

As pesquisas realizadas em instituições de saúde devem ser aprovadas por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que analisa o projeto e julga se a pesquisa está aprovada para ser conduzida na instituição, ou redireciona o projeto para que atenda às exigências emanadas para a sua realização.

Cabe ao SAME exigir comprovação de que a pesquisa tenha tido parecer favorável do CEP da instituição para tornar disponíveis os dados do índice nosológico e os prontuários dos pacientes inclusos nas pesquisas. Uma cópia do parecer do CEP deve ser exigida e ficar arquivada no SAME para dirimir quaisquer dúvidas a respeito da consulta ao material arquivado.

Esse processo é uma exigência legal. O Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou a Resolução nº 196/96,[9] que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos. Esta está fundamentada em documentos internacionais, como o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS, 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Todas as leis brasileiras correlatas também serviram de base para a composição dessa resolução (Constituição da República Federativa do Brasil,

Código de Direitos do Consumidor, Código Civil e Código Penal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei Orgânica da Saúde nº 8.080 e muitas outras).

Dentre os princípios da eticidade das pesquisas, uma das exigências da Resolução, constante no item III.3, refere-se ao consentimento do sujeito da pesquisa em fazer parte dela.

> A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:
> • Contar com o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal
> • Prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

O item IV refere-se ao consentimento livre e esclarecido, exigindo-se:

> IV. 1. – garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

O item IV.3.c prevê casos em que o consentimento livre e esclarecido não foi obtido dos pacientes envolvidos na pesquisa: "...nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa". Portanto, se a pesquisa utilizar dados presentes em prontuários e que caracterizem estudo retrospectivo de material arquivado sem que os pacientes tenham sido informados, o pesquisador deverá solicitar ao CEP que o consentimento livre e esclarecido seja dispensado. Caberá ao CEP avaliar se esse procedimento é ético, de acordo com os objetivos e o desenvolvimento da pesquisa.

Considerações finais

Os sistemas de informação de saúde têm sido foco de estudos e investimentos, uma vez que existe o consenso entre os gestores de vários níveis sobre a necessidade de aprimoramento constante da qualidade das informações geradas, tanto do ponto de vista clínico quanto administrativo.

A utilização de dados e informações geradas por meio do atendimento médico sempre deve ser incentivada, respeitados os princípios éticos e científicos pertinentes.

A qualidade dos registros é fruto de um conjunto que envolve todas as etapas do atendimento prestado. Os registros devem, sobretudo, refletir a assistência. Bons registros, em geral, estão relacionados com a boa assistência.

*O *benchmarking é* um processo sistemático e contínuo de medida e comparação das práticas de uma organização com outras líderes, para que sejam obtidas informações que possam ajudá-la a melhorar o seu nível de desempenho. Programas específicos de avaliação de desempenho de hospitais, como o Controle de Qualidade do Atendimento Médico-hospitalar (CQH), promovido pela Associação Paulista de Medicina, e outros utilizam essa técnica (ver http://www.apm.org.br/cqh).

**Para detalhamento da classificação, podem ser consultadas as observações iniciais (notas) dos volumes 1 e 2 da CID.[6]

*Para efeito de CIH, é utilizada a tabela de procedimentos do SUS.

*Juramento de Hipócrates, extraído do *site* do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo: http://www.cremesp.org.br.

Capítulo 15

Execução da Pesquisa Clínica

Heraldo Possolo de Souza e Paulo Celso Bosco Massarollo

Introdução

Outros capítulos desta seção analisaram aspectos éticos, legais e metodológicos que contribuíram para o aprimoramento progressivo da investigação clínica. Com o emprego adequado dessas ferramentas, tornou-se possível obter evidências científicas sólidas em pesquisas com seres humanos.[1] Entretanto, a maior influência desses resultados na prática médica também implica riscos e responsabilidades, já que pesquisas mal conduzidas podem induzir comportamentos e atitudes equivocadas, se não forem reconhecidas as limitações do estudo. Por esse motivo, a proposição de ensaios clínicos deve ser acompanhada de um planejamento minucioso e uma condução cuidadosa, evitando-se a introdução de vieses capazes de comprometer o nível de evidência alcançado.

O presente capítulo pretende sugerir estratégias para prevenção, identificação e correção das fontes de erro que ocorrem mais frequentemente na fase de execução da pesquisa clínica. Para atingir esse objetivo, torna-se necessário analisar não apenas a fase de condução do estudo, na qual os vieses efetivamente ocorrem, mas também etapas anteriores, como planejamento e implementação, em que podem ser adotadas medidas preventivas, e ulteriores, como monitoramento e conclusão da pesquisa, nas quais cabe avaliar e, eventualmente, aprimorar a qualidade obtida.

Durante todo o capítulo, dois protocolos fictícios apresentados a seguir serão repetidamente citados como exemplos dos assuntos tratados:

- Projeto A: o objetivo desse projeto é saber se o antibiótico X, recentemente sintetizado, é mais eficaz que os fármacos atualmente usados no combate à infecção por bactérias gram-negativas em pacientes com pancreatite aguda internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). O estudo será duplo-cego, randomizado, no qual pacientes receberão o fármaco X ou o antibiótico usado nessa UTI para esse tipo de infecção. As variáveis a serem medidas serão mortalidade, tempo de internação em UTI e efeitos colaterais
- Projeto B: o objetivo desse projeto é saber como vivem idosos portadores de doença reumatoide. Por meio de respostas a um questionário padronizado, será mensurada a qualidade de vida e a independência desses pacientes para realizar atividades cotidianas. Como grupo-controle, serão entrevistados idosos que não tenham doença reumatoide.

Prevenção de viés no planejamento da pesquisa

A prevenção é a única maneira eficaz de se evitar o erro. Por essa razão, a boa execução do estudo depende, em grande parte, da capacidade de o pesquisador antever as dificuldades que podem ocorrer e instituir medidas preventivas eficientes, já na fase de elaboração do projeto.

Nesse tópico serão enfocados alguns cuidados que, se incorporados no planejamento da pesquisa, podem evitar falhas frequentemente observadas nos estudos clínicos. Serão analisadas a definição da dúvida, a escolha das variáveis de resposta, a definição da população de estudo, a estimativa do tamanho da amostra e a randomização dos pacientes.

Definição da dúvida

O planejamento de uma pesquisa depende de qual é a questão fundamental que o investigador pretende

responder. A definição clara e prévia da dúvida principal favorece muito a elaboração de um projeto apropriado. Na prática, o pesquisador geralmente gostaria de responder a várias questões inter-relacionadas. Entretanto, é importante que o projeto seja concebido tendo em mente uma questão principal.

A questão principal deve ser aquela na qual o investigador está mais interessado. Ainda que possam existir questões secundárias, o projeto deve ser orientado no sentido de se conseguir responder adequadamente a questão principal. Como se verá adiante, essa opção influenciará fortemente a escolha das variáveis de resposta e o cálculo do tamanho da amostra.

Tomando como exemplo o projeto A, o objetivo de comparar a eficácia de dois tratamentos antimicrobianos em pacientes com pancreatite aguda pode admitir várias questões, como a análise da sobrevida, os custos hospitalares, o risco de complicações pulmonares, a hemodinâmica sistêmica e os efeitos colaterais, entre outras. Dentre estas, é necessário definir qual é a questão particular que será utilizada para orientar a concepção do estudo.

Escolha das variáveis de resposta

Um erro comum em pesquisa clínica, que muitas vezes compromete a qualidade do trabalho como um todo, é a coleta de um número excessivo de dados. Na ânsia de evitar a perda de qualquer detalhe, o pesquisador opta por medir o maior número possível de variáveis, além de coletar o maior número possível de amostras. Um dos problemas dessa abordagem é o consumo de tempo e recursos, além da perda do foco na pesquisa: os pesquisadores encarregados da coleta e da análise dos dados acabam perdendo a motivação e o banco de dados com as informações coletadas torna-se monstruoso, impossibilitando um controle de qualidade eficaz. Outro problema metodológico diz respeito à multiplicação do número de testes estatísticos necessários para analisar todas as variáveis incluídas. Como cada comparação encerra uma probabilidade de erro (ver adiante tópico sobre cálculo do tamanho da amostra), a realização de múltiplos testes aumenta a chance de, apenas devido ao acaso, serem encontrados efeitos estatisticamente significantes. A realização de medidas repetidas, ao longo do tempo, também aumenta a complexidade da análise estatística.[2] Em resumo, deve-se refletir sobre os benefícios e inconvenientes de acrescentar variáveis e aumentar o número de amostras. Redundâncias intencionais podem facilitar a interpretação dos achados, mas, seguramente, o excesso pode ser prejudicial. Bom senso é sempre a melhor regra.

Vale lembrar que, como princípio, uma variável deve ser sempre selecionada para responder a questão principal do estudo. Se, no projeto A, a questão principal é a sobrevida, a ocorrência de morte deve merecer destaque. A análise do tempo de internação e da ocorrência de efeitos colaterais pode e deve ser realizada, mas com o cuidado de não afastar o investigador de sua questão principal.

Definição da população de estudo

Os critérios de seleção de pacientes definem a população para a qual as conclusões do estudo poderão ser estendidas. Caso os critérios de inclusão sejam muito restritos, os resultados não poderão ser generalizados. Adicionalmente, maior seletividade pode dificultar o recrutamento de pacientes, comprometendo a exequibilidade do estudo. Por outro lado, critérios excessivamente liberais podem possibilitar a participação de pacientes que, por características particulares, mas especialmente relevantes, venham a causar um desequilíbrio entre os grupos. Deve-se, ainda, levar em conta o risco de incluir pacientes nos quais a comparação não seja eticamente justificável à luz de conhecimentos já disponíveis.

Na etapa de seleção, uma fonte importante de erro pode surgir se a decisão de incluir o paciente for influenciada por etapas que deveriam ser ulteriores, como a randomização e o tratamento. Se o médico tiver alguma previsão do tipo de tratamento que um paciente específico irá receber, poderá, ainda que inconscientemente, ser mais ou menos liberal na aceitação do caso, procurando beneficiar seu doente. Para evitar esse viés, deve-se garantir que o fluxo de pacientes pelas etapas da pesquisa aconteça sequencialmente, de maneira que a sua participação em cada fase só seja iniciada após a conclusão da anterior. Assim, a análise de elegibilidade e a decisão do paciente de participar da pesquisa devem ser sempre anteriores à realização da randomização.

Cálculo do tamanho da amostra

Toda vez que se conclui uma pesquisa, enfrenta-se o risco de “erro”, no sentido de que os resultados obtidos sejam positivos ou negativos, não traduzirem a “verdade” que se procura esclarecer. Já que esse risco não é

totalmente evitado mesmo em estudos bem conduzidos, torna-se necessário, pelo menos, estimar essa fonte de erro no planejamento do trabalho. Dependendo da magnitude do erro estimado, será possível ponderar pela conveniência de prosseguir, modificar ou até mesmo desistir da pesquisa. Infelizmente, essa apreciação de exequibilidade costuma ser negligenciada pelos investigadores.

A confrontação dos resultados obtidos com a "verdade" torna possíveis quatro combinações:

- Os resultados são "positivos", ou seja, foi encontrada uma diferença significante, e traduzem a "verdade"
- Os resultados são "negativos", ou seja, não foi encontrada diferença significante, e traduzem a "verdade"
- Os resultados são "positivos", mas não traduzem a "verdade"
- Os resultados são "negativos", mas não traduzem a "verdade".

Percebe-se que não existe erro nas duas primeiras combinações. Na terceira, o erro secundário ao resultado falso-positivo é chamado de tipo I ou alfa. Na quarta possibilidade, o erro secundário ao resultado falso-negativo da pesquisa é chamado de tipo II ou beta.[3]

A identificação dos erros de tipos I e II seria simples se tivéssemos certeza da verdade. Entretanto, a realização da pesquisa é justificada apenas, e exatamente, em situações de dúvida. Essa limitação não impede a estimativa das probabilidades de erro. No erro de tipo I, essa probabilidade corresponde ao nível de significância, ou seja, à chance de ser encontrada uma diferença significante devido apenas ao acaso. Em outras palavras, quando optamos por um nível de significância de 5%, aceitamos esse risco de resultado falso-positivo. Habitualmente, os pesquisadores estão bem familiarizados com essa probabilidade, utilizada como um limite arbitrário para interpretação estatística dos achados. Já o erro de tipo II ou beta, que indica a probabilidade de encontrar um resultado falso-negativo, é pouco valorizado, embora seja comum.

Revisões de ensaios clínicos com resultados "negativos" publicados entre as décadas de 1960 e 1990 revelam que a grande maioria apresentava um número insuficiente de pacientes para observar diferenças moderadas ou mesmo grandes.[3,4] Na tentativa de corrigir esse e outros problemas, o *Journal of the American Medical Association* (*JAMA*) adotou uma série de recomendações para análise de ensaios clínicos submetidos à publicação nessa conceituada revista, que incluem a descrição detalhada de como o tamanho da amostra foi calculado.[5,6]

Em nosso meio, a reprodução dessa exigência na avaliação de projetos de pesquisa é frequentemente interpretada como preciosismo. Na verdade, além de facilitar a futura publicação do trabalho em revistas internacionais, o cálculo criterioso do tamanho da amostra pode evitar vários inconvenientes práticos e éticos. Amostras insuficientes expõem os pacientes a um risco injustificável, mesmo que seja mínimo, já que nesses casos os resultados geralmente são inconclusivos. Por outro lado, amostras excessivas expõem um número desnecessário de indivíduos ao risco, aumentam o custo da pesquisa e prolongam o tempo de conclusão do trabalho.

O cálculo do tamanho da amostra depende da definição, pelo pesquisador, da probabilidade aceitável dos erros de tipos I e II e do tamanho da diferença que se pretende demonstrar entre os grupos de estudo. Em pesquisa clínica, o nível de significância geralmente utilizado é de 5%. Já a probabilidade de erro de tipo II é habitualmente fixada em 20%. Por exemplo, no Projeto A, se soubéssemos, pela revisão da literatura, que a mortalidade com o esquema antimicrobiano atual era de aproximadamente 30% e quiséssemos demonstrar, com nível de significância de 5%, uma redução de apenas 1% na taxa de mortalidade, graças ao efeito do novo tratamento, necessitaríamos de mais de 25.000 pacientes em cada grupo para conseguir manter o erro de tipo II dentro do limite de 20%. Caso se optasse por demonstrar uma diferença de 10%, o tamanho estimado da amostra cairia para 230 pacientes em cada grupo. Note-se que, mesmo na segunda alternativa, trata-se de uma pesquisa que dificilmente poderia ser conduzida em um único serviço, necessitando, para sua viabilização, da proposição de um estudo multicêntrico. É tentador, para o pesquisador, optar pela demonstração de diferenças maiores, de forma a limitar a estimativa do tamanho da amostra. Na realidade, o ideal é que essa definição leve em consideração a menor diferença que tenha relevância clínica ou, então, alguma informação que justifique uma expectativa preliminar em relação ao resultado do novo tratamento (ver tópico *Estudo-piloto*, neste capítulo).

O exercício realizado no último parágrafo torna possíveis esclarecimentos adicionais sobre o significado do erro de tipo II (beta). São comuns estudos que encontraram diferenças estatisticamente significantes analisando proporções semelhantes às expostas, porém em populações muito menores que a calculada, o que não é surpreendente. A limitação da chance de falso-negativo (erro do tipo II) em até 20% significa que se optou por uma chance complementar de 80% de alcançar significância estatística nos resultados, dado que a diferença realmente

exista entre os grupos. Isso significa que, se a mortalidade real entre pacientes submetidos aos dois tratamentos for igual à estimada, 80% dos estudos realizados comparando dois grupos de 230 pacientes devem atingir o nível de significância estatística escolhido. Habitualmente, essa proporção é referida como o poder do teste (poder = 1 – beta).[4] Se no exemplo anterior fossem utilizados 100 pacientes em cada grupo, o poder seria de 50%, no caso da redução de 10% na mortalidade, ou seja, se a diferença realmente existisse, haveria chances iguais de alcançar ou não uma significância estatística, como em um lançamento de moeda para obtenção de "cara ou coroa". Essa probabilidade poderia parecer até razoável, se a pretensão do pesquisador fosse a de divulgar apenas os achados "positivos". Entretanto, caso se pretenda que os resultados do estudo sejam sempre valorizados, sejam eles "positivos" ou "negativos", entende-se por que esse poder fica muito aquém do aceitável.

Randomização

O projeto A fornece um exemplo de um "ensaio clínico". Essa denominação corresponde ao termo em inglês *clinical trial* e define um tipo específico de experimento.[7,8] Um ensaio clínico é um estudo prospectivo em seres humanos comparando o valor de uma intervenção em um grupo de pacientes contra um grupo-controle. Para realizar a comparação, é desejável que esses dois grupos sejam semelhantes em relação a todas as suas características, com exceção da intervenção a ser investigada. Isso possibilita que as diferenças de resultado encontradas entre os grupos possam ser atribuídas com grande probabilidade à intervenção em estudo. Nos ensaios clínicos, a técnica utilizada para a alocação dos pacientes nos grupos-controle e de intervenção é a randomização.[9]

A característica fundamental da randomização é a imprevisibilidade. Por essa razão, é fundamental que o processo utilize métodos realmente aleatórios. Equivocadamente, alguns pesquisadores acreditam que a alocação de pacientes por meio de métodos sistemáticos seja equivalente à randomização. São exemplos de ocorrências sistemáticas a data de nascimento, o número de registro hospitalar, a data de internação ou, ainda, a distribuição alternada. Na realidade, os métodos sistemáticos diferem da randomização por diversas razões. A data de nascimento, por exemplo, não é uma questão apenas de chance, já que pode ser escolhida dependendo do tipo de parto. Assim, é possível que os nascimentos se concentrem em alguns dias da semana em populações com maior acesso à cesariana. Características, como data de internação, podem ser influenciadas por aspectos socioeconômicos. Além disto, o emprego de métodos sistemáticos impede a realização de estudos cegos, como o previsto no projeto A.

Graças à imprevisibilidade, a randomização simples evita diferenças clínicas e demográficas que poderiam ocorrer entre os grupos, caso o médico ou o paciente pudesse escolher, influenciar ou conhecer o tratamento que seria utilizado.[8–10] Se bem conduzida, a randomização simples faz com que cada paciente tenha uma chance igual de receber cada um dos tratamentos. No caso de amostras com mais de 200 pacientes, a teoria da probabilidade assegura que a randomização simples é capaz de gerar grupos realmente semelhantes, ou seja, constituídos por pacientes que não difiram de qualquer forma sistemática.[10] Em estudos com amostras menores, a chance probabilística não dá garantia de que os grupos não difiram em relação a todas as suas características, conhecidas ou não. Nesses casos, torna-se importante verificar se essa semelhança foi alcançada, pelo menos, no tocante a características que, na avaliação dos pesquisadores, sejam capazes de influenciar os resultados. Isso é realizado por meio da análise comparativa entre os grupos.

Uma alternativa que pode ser empregada nos estudos com pequenas amostras, para evitar a ocorrência de desequilíbrio entre os grupos em relação a algumas características relevantes, é realizar uma randomização estratificada.[10] A forma mais comum de estratificação é a randomização em blocos. No exemplo A, poderíamos utilizar a classificação de Ranson[11] para separar os pacientes em três estratos distintos (A, B e C) com gravidade progressivamente maior da pancreatite, evitando que pacientes mais graves pudessem ficar concentrados em um dos grupos, apesar da randomização. Nesse caso, por exemplo, a estratificação poderia ser realizada por meio de randomização em blocos no interior de cada estrato, utilizando blocos de tamanho dois e uma razão de alocação de um para um.[8,10] Isso significa que, em cada par de pacientes de um mesmo estrato (bloco de tamanho dois), a alocação seria feita de tal forma que um indivíduo recebesse um tratamento em questão e o outro paciente, o segundo tratamento (razão um para um).

A forma de estratificação apresentada anteriormente introduz mudanças importantes no processo de alocação dos pacientes. Como os pares são constituídos à medida que os pacientes são admitidos na UTI, quando o segundo paciente do estrato A é incluído, a alocação do primeiro do mesmo estrato já ocorreu. Assim, enquanto o primeiro

paciente de cada estrato (A, B ou C) é efetivamente randomizado, o segundo é automaticamente alocado no tratamento antimicrobiano contrário, completando o par. Percebe-se que o pareamento, ao mesmo tempo que evita um desequilíbrio de gravidade entre os grupos, abre a possibilidade de um viés de seleção, já que torna conhecido o tratamento a ser empregado no próximo paciente. O médico, prevendo o tratamento que o paciente irá receber, pode influenciar um potencial participante sob seus cuidados em relação ao consentimento para inclusão na pesquisa. Para dificultar a previsão do tratamento, podem ser utilizados blocos de tamanho quatro ou maiores.

No exemplo citado, a estratificação limitou-se à gravidade da doença pancreática. Supondo-se que se resolvesse realizar o pareamento simultâneo de outras características demográficas, como sexo e idade, caso se desejasse acrescentar apenas o fator "sexo", os três níveis do fator "gravidade" deveriam ser multiplicados pelos dois níveis do fator "sexo", resultando em seis estratos distintos, ou seja, três estratos masculinos de gravidade A, B ou C somados a outros três estratos femininos. Se adicionássemos também apenas dois níveis do fator "idade", o resultado seriam 12 estratos distintos. Percebe-se que o número de estratos aumenta rapidamente à medida que mais fatores são incluídos. Assim, a divisão da amostra prevista em múltiplas categorias pode fazer com que alguns estratos tenham representação extremamente escassa, impedindo a análise estatística. Por essa razão, recomenda-se que, em pequenas amostras, a estratificação seja limitada apenas aos fatores mais relevantes, minimizando o número de estratos.[8]

Existem vários métodos para geração de sequências aleatórias. Os mais aceitos baseiam-se no emprego de tabelas de números equiprováveis. Assim, é fundamental que o pesquisador defina no projeto qual alternativa será utilizada. É interessante citar que, atualmente, o *JAMA* exige que os ensaios clínicos submetidos à publicação detalhem o método de randomização empregado[6] e, desde 1991, o *British Medical Journal* não publica ensaios clínicos com randomização considerada imprópria.[9]

Fontes de viés na condução da pesquisa

No tópico anterior, foi ressaltada a importância do planejamento da pesquisa. Apesar desses cuidados, é possível que falhas do projeto original tornem-se aparentes apenas na prática, exigindo correções. Além disso, a transição para a fase de execução apresenta riscos de que um bom planejamento inicial seja subvertido de forma acidental ou intencional. Entre as múltiplas falhas acidentais, podem-se citar erros de medida e dosagem. Já as falhas intencionais podem ser consideradas um risco inerente da atividade humana que, na pesquisa clínica, é multiplicado em decorrência do número de personagens envolvidos.

A pesquisa clínica já é bastante complexa quando se analisam apenas aspectos relativos aos pesquisadores e aos pacientes. Além desses, entretanto, é quase sempre obrigatório que muitas outras pessoas participem do estudo, como nos cuidados aos pacientes, coleta de dados, realização das análises e outras tarefas relacionadas direta ou indiretamente com a pesquisa. Muitos profissionais são submetidos a uma carga adicional de trabalho, geralmente retribuída apenas com uma menção impessoal de agradecimento na publicação dos resultados. É preciso que o pesquisador principal saiba motivar todos os envolvidos, demonstrando a relevância da condução adequada do estudo.

Distribuição de tarefas

O pesquisador clínico não pode, habitualmente, assumir todas as tarefas envolvidas na condução da pesquisa, por várias razões práticas e teóricas. No projeto A, por exemplo, é necessário estabelecer uma sequência aleatória de distribuição de pacientes nos dois grupos de tratamento. Caso seja utilizada a opção habitual de definição prévia da sequência por meio de tabela de números equiprováveis, o acesso a essa informação deve ser rigorosamente vetado ao investigador principal, bem como aos responsáveis pela seleção, recrutamento e alocação de pacientes, administração do tratamento, coleta de dados e análise das amostras. A alternativa é delegar a uma pessoa sem outros envolvimentos com a pesquisa, como uma secretária, a tarefa de "cegar" a ordem de distribuição em envelopes selados e numerados sequencialmente, cujo conteúdo só será conhecido no momento da administração da medicação. Ainda assim, como se trata de estudo duplo-cego, a revelação só pode ocorrer para o farmacêutico responsável pelo preparo e envio das medicações, já que o conteúdo deve permanecer oculto para os demais envolvidos, até a conclusão de todas as etapas do estudo. O desrespeito a esse princípio introduz a possibilidade de viés em cada uma das etapas citadas.

A delegação da tarefa de condução das fases de seleção, alocação e tratamento clínico a indivíduos ou equipes distintos também pode ser uma forma de evitar o viés de seleção, ao dificultar que a participação em cada fase seja influenciada por acesso a informações que deveriam ser confidenciais ou ulteriores. Imagine-se que tenha sido realizada, por exemplo, uma randomização estratificada e que o responsável pela seleção tenha conhecimento da alocação do próximo paciente. É evidente que, nessa circunstância, a análise de elegibilidade e a decisão do paciente de participar da pesquisa, que deveriam ser obrigatoriamente anteriores à randomização, poderiam ser distorcidas. Por essa razão, recomenda-se que a análise de elegibilidade e o recrutamento dos pacientes sejam conduzidos por pessoas sem envolvimento no processo de randomização ou na realização dos procedimentos clínicos.

Implementação da pesquisa

Uma reunião inicial com todos os membros participantes da pesquisa é de grande utilidade para o seu bom desenvolvimento. Embora a visão global da pesquisa só seja alcançada pelo(s) pesquisador(es) principal(is), é de suma importância que todos os membros envolvidos estejam a par dos objetivos e dos métodos a serem empregados na coleta e análise dos dados. No projeto A descrito, por exemplo, é importante que o indivíduo responsável pela análise dos pacientes na UTI conheça os objetivos gerais do projeto (embora, pela natureza da pesquisa, ele[a] não possa saber qual grupo-controle ou fármaco X estará sendo testado). No projeto B, os pesquisadores encarregados de aplicar os interrogatórios aos pacientes deverão estar cientes da razão para que esses questionários sejam preenchidos.

Quanto mais esclarecidos sobre os objetivos e resultados do projeto, mais motivados estarão os profissionais participantes, e quanto mais motivados os profissionais envolvidos no projeto, melhor a qualidade dos dados obtidos. A conclusão do trabalho[12] será construída com base nesses dados.

Padronização dos procedimentos clínicos

O início desse processo é a confecção de um *Manual de Procedimentos*. Esse manual é uma versão estendida e mais completa da seção *Material e Métodos* do projeto. Inclui não só a descrição dos métodos a serem aplicados, mas, também, detalhes mais específicos. Em nosso projeto A, o manual traria, por exemplo, a descrição detalhada do momento em que seriam coletados os exames de controle (quantas horas após a admissão na UTI?), a maneira correta de se diluir o fármaco X usado nesses pacientes, o tempo de infusão desse novo antibiótico. Esses detalhes práticos raramente são descritos na metodologia do projeto, mas são de enorme importância para que os dados coletados sejam uniformes e comparáveis.

O Manual, por si só, não é suficiente. A equipe deve estar segura no momento de aplicar os procedimentos clínicos. Assim, um treinamento formal pode ser útil na padronização das condutas. Em nosso projeto B, um treinamento será necessário para que todos os pesquisadores encarregados das entrevistas as façam de maneira efetiva e homogênea. Se um entrevistador faz as perguntas de maneira diferente para grupos diferentes de pacientes, ou se não sabe como esclarecer as dúvidas dos entrevistados, o estudo pode ser prejudicado.

Nesse caso específico, até sessões nas quais é feita a teatralização (*role-playing*) podem ser uma estratégia útil no treinamento dos entrevistadores.

Exemplos mais críticos da importância do treinamento dos procedimentos clínicos ocorrem nos projetos em que são comparadas medidas feitas por vários examinadores diferentes. É o caso, por exemplo, de medidas de pressão arterial, avaliação da composição corporal mediante medidas de dobras cutâneas etc. Nesses casos, o treinamento dos pesquisadores encarregados das medidas é fundamental para que haja padronização dos dados.

Estudo-piloto

Mesmo projetos cuidadosamente planejados podem apresentar falhas quando postos em prática. Assim, muitas vezes, é útil a realização de um estudo-piloto, utilizando um número menor de casos, em que falhas possam ser identificadas e corrigidas mais facilmente.

O objetivo do estudo-piloto é guiar o desenvolvimento do protocolo, de maneira a produzir melhores respostas a menor custo de tempo e dinheiro. Nesse piloto, devem ser verificadas, por exemplo, dificuldades no recrutamento dos pacientes ou na aplicação das metodologias escolhidas para o estudo. Além disso, esse estudo preliminar

oferecerá informações valiosas para se determinar o número de participantes de cada grupo do estudo, de maneira que o resultado possa ser estatisticamente válido. Com relação aos projetos apresentados no início do capítulo, no projeto A, um estudo-piloto seria útil para se determinar o número de pacientes internados com pancreatite nessa UTI, bem como sua distribuição: idade, sexo, raça. Por exemplo, nessa UTI, foram internados somente dois pacientes passíveis de serem arrolados no estudo no período de 2 meses, duração do piloto. Com esse número reduzido de pacientes (aproximadamente 12 por ano), o protocolo seria inviável, sendo necessário agregar outras unidades para participar da pesquisa. Por outro lado, se 20 pacientes foram incluídos no estudo-piloto em 2 meses, uma análise dos dados preliminares obtidos poderá facilitar a determinação mais precisa do número final de participantes.

Outra contribuição importante do estudo-piloto é a avaliação da adequação das metodologias a serem utilizadas. Muitas vezes, os métodos planejados, quando postos em prática, não produzem os resultados esperados. Voltando aos projetos-exemplos: no projeto B, o questionário sobre a qualidade de vida dos idosos com artrite reumatoide pode ser muito complexo para a população que vai respondê-lo. As perguntas podem ser confusas, sujeitas a dupla interpretação, com linguagem inadequada. Embora questionários desse tipo sejam sempre validados em trabalhos anteriores para determinada língua e país, esse tipo de problema pode acontecer quando eles são aplicados a populações específicas (regiões geográficas, faixa etária). O(s) pesquisador(es) principal(is) deverá(ão), então, solucionar o problema, adaptando ou utilizando outro questionário. Nesse caso, o estudo-piloto identificou o problema antes que fossem gastos recursos e tempo; é exatamente essa a sua função.

O estudo-piloto também serve para que a equipe encarregada da pesquisa faça ajustes finos na utilização das metodologias. Esses ajustes podem ocorrer na logística e no treinamento dos métodos. Voltando ao projeto B, o pesquisador encarregado das entrevistas poderá perceber, durante o estudo-piloto, que o tempo necessário para se realizar a entrevista é muito longo, o que incomoda o idoso, tornando a coleta de dados menos eficaz. Assim, após essa análise inicial, esse problema poderá ser corrigido, alterando-se o questionário ou a maneira de se realizar a entrevista (p. ex., dividindo-a em duas sessões).

Após o término da análise dos dados do estudo-piloto e feitas as correções necessárias, está na hora de começar o trabalho propriamente dito.

Recrutamento de participantes

O recrutamento de pacientes envolve aspectos éticos e práticos. É necessário garantir que a decisão de participar seja tomada pelos pacientes com total autonomia. Inicialmente, o projeto deve ser explicado em detalhes e, apenas após o esclarecimento das dúvidas, deve ser solicitada a assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido. Se o estudo for conduzido em um hospital público, é mais provável que a população torne-se vulnerável a coações, se acreditar que a negativa de participar da pesquisa possa prejudicar seu tratamento. Assim, é necessário ressaltar que a eventual recusa não tem qualquer implicação no acesso ao tratamento. A veracidade dessa afirmação pode ser demonstrada no projeto A, por exemplo, se os pacientes ou familiares puderem manifestar sua decisão somente após a internação na UTI.

Além de respeitar um direito básico dos sujeitos da pesquisa, o recrutamento de pacientes adequadamente esclarecidos e motivados favorece a adesão dos participantes, o que, em estudos com previsão de observação a longo prazo, pode ser um fator importante para evitar a perda de dados.

Coleta de dados

A execução da pesquisa gera uma série de informações clínicas e laboratoriais que devem ser armazenadas à medida que ocorrem. Falhas na coleta de dados introduzem limitações graves para ulterior análise e interpretação dos resultados. No projeto A, por exemplo, a utilização do adjetivo “prospectivo” impõe que todos os participantes devam ser diretamente observados a partir de um ponto determinado no tempo, obedecendo a uma sistemática predefinida. Isso não significa que todos devam iniciar sua participação na mesma data, o que raramente acontece, mas a partir de um evento bem definido, como um tratamento cirúrgico ou medicamentoso. Caso ocorra falha na coleta de dados clínicos, a utilização de dados retrospectivos, obtidos de prontuários e outras fontes de informação, descaracteriza o ensaio clínico, já que a observação do paciente deixa de obedecer ao planejamento.

A seguir, serão apresentados alguns cuidados para evitar falhas na coleta de dados clínicos e laboratoriais. A

entrada dos dados em formulários deve ser muito bem planejada, para que a recuperação dessas informações pelos programas, que serão usados para fazer a análise estatística, ocorra sem problemas. Deve-se levar em conta que, muitas vezes, esses dados serão digitados por pessoas não necessariamente ligadas diretamente à pesquisa, como secretárias ou escriturárias. Assim, os formulários de entrada dos dados devem ser simples, de maneira a se evitar erros em sua transposição para o computador.

Os formulários devem ser autoexplicativos, claramente formatados e facilmente legíveis, evitando rebuscamentos estéticos que não contribuam para o trabalho e possam confundir o responsável pela digitação dos dados. Não esquecer também a identificação, em cada página, dos dados que serão encaminhados para a digitação. Erros na identificação dos formulários podem ser catastróficos para o projeto.

Erros nessa etapa do projeto são mais comuns quando os dados são coletados em campo e entregues para digitação no computador. É o caso do projeto B. Formulários com as entrevistas realizadas com os idosos com artrite reumatoide serão entregues à secretária para a digitação. Se os formulários não forem devidamente claros, possibilitarão que o entrevistador faça muitas anotações manuscritas na página, ou, se não vierem devidamente identificados, o digitador poderá cometer erros ao passar esses dados para o computador, dificultando o diagnóstico e sua correção.

O auxílio de especialistas na área de informática pode facilitar a criação de formulários e rotinas que diminuam a probabilidade de erros. O uso de equipamentos digitais para a coleta de dados evitaria erros de digitação, porém esses equipamentos ainda são muito caros e de difícil obtenção.

O passo importante para se prestar atenção é a rotulagem inadequada das amostras. Pode parecer primário, mas esse erro é bastante comum. A falta de identificação inutiliza uma grande quantidade de dados coletados em pesquisas clínicas. O pior ocorre quando uma amostra de sangue ou um eletrocardiograma (ECG) é identificado com o nome de outro paciente, o que torna impossível a correção ou a descoberta do erro ulterior.

Algumas regras podem ser adotadas para evitar essa falha:

- Etiquetas impressas impedem erros de leitura que podem ocorrer em etiquetas escritas à mão
- Identificar os tubos antes de colocar neles o material coletado. O mesmo vale quando é transferido material de um recipiente para outro (p. ex., soro após centrifugação do sangue total)
- Sempre conferir o procedimento, mesmo lendo em voz alta a identificação dos tubos nos quais é feita a coleta
- É interessante que as amostras sejam colhidas em duplicata, uma amostra enviada ao observador e outra mantida em condições de ser analisada *a posteriori,* se necessário.

Um aspecto particular em relação à rotulagem das amostras ocorre na condução de estudos duplos-cegos, já que, nesse método, é necessário evitar que o observador possa identificar a origem do material. Assim, é necessário adotar um procedimento de "cegagem" das amostras, antes que elas cheguem ao pesquisador para a análise. Esse pode ser um novo fator de erro.

As amostras vão chegar ao observador contendo apenas uma identificação fictícia (número, letra, código, iniciais). O pesquisador encarregado da coleta deverá ser o responsável pela identificação, anotando em um livro (o qual só será revelado ao final do projeto) o paciente do qual se originou a amostra, com todos os dados relevantes e a identificação que foi dada à amostra.

Uma estratégia de controle de qualidade do processo é a introdução de amostras repetidas com identificações fictícias. O pesquisador responsável pelo processo de "cegagem" deverá mandar ao observador uma amostra repetida de um paciente, mas com identificações diferentes. O esperado é que as amostras produzam o mesmo resultado. Caso esses resultados sejam muito diferentes, algo de errado estará ocorrendo no processo de análise de amostras. Outra estratégia de controle de qualidade é mandar ao observador um *pool* de amostras, com identificação fictícia. Novamente, o resultado deverá estar dentro de uma faixa aceitável de erro.

Esses procedimentos simples introduzem, no processo de coleta e análise dos dados, elementos de controle de qualidade que tornam os dados mais fidedignos.

Estratégias para prevenção de perdas de dados clínicos devem ser implementadas durante toda a duração do estudo. Por isso, é sempre interessante a realização de reuniões regulares, nas quais o desenvolvimento do projeto é analisado e dúvidas, problemas e novas estratégias são discutidos. Para que essas reuniões sejam mais efetivas, é importante que todos participem e conheçam antecipadamente a pauta a ser discutida. Nessas reuniões, os participantes também podem receber o retorno do seu trabalho: os dados tabulados, como esses dados se comparam

aos de outros estudos, sua congruência com o restante do projeto. Além disso, esses dados parciais podem indicar a presença de erros na coleta de dados e essas reuniões da equipe são um bom momento para discutir a fonte desses erros.

Por último, deve ser lembrado o papel do investigador principal. Não se pode exigir que ele faça a checagem todos os resultados de maneira sistemática, mas isso pode não ser necessário se ele souber delegar responsabilidades aos seus colaboradores. É preciso que o investigador principal exerça, sobre o grupo, autoridade moral e intelectual, deixando claro aos demais membros da equipe que eles são apoiados (e vigiados). Essa autoridade pode ser sentida favoravelmente por todo o grupo, o que é um fator de motivação para realizar um trabalho melhor.

Análise dos dados

A análise dos dados coletados é um passo tão importante quanto o trabalho de campo. É nesse momento que os dados vão tomar forma, transformar-se em gráficos e tabelas, de maneira que sua mensagem seja acessível e receba uma forma matemática, possibilitando um tratamento estatístico. E, novamente, é necessário que o pesquisador esteja muito atento para evitar que erros comprometam seu trabalho nessa fase final.

A análise estatística propriamente dita será abordada em outro capítulo deste livro. Vale lembrar que é sempre interessante que o pesquisador faça tabulações periódicas dos seus dados, para poder, em tempo hábil, corrigir erros que provavelmente aconteçam na sua coleta de dados.

Monitoramento dos resultados

Um aspecto extremamente importante, e muitas vezes negligenciado, dos estudos clínicos é o controle da qualidade e da consistência dos dados obtidos. É um trabalho repetitivo, sem nenhum *glamour,* relegado ao porão da pesquisa em curso, mas, caso não abordado seriamente, pode acarretar o fracasso de todo o esforço da equipe.[12]

Serão abordados alguns dos erros mais comuns detectados na pesquisa clínica, sugerindo-se algumas soluções. Os projetos A e B serão sempre tomados como exemplos.

Dados perdidos

A perda de dados pode ser desastrosa se afetar uma parcela grande das medidas efetuadas ou, mesmo sendo proporcionalmente pequena, trouxer a possibilidade de introduzir um viés importante na pesquisa. No projeto A, suponha-se que, após 6 meses, 25 pacientes foram tratados com o antibiótico X e a mortalidade nesse grupo foi de 24% (seis pacientes), comparada com a mortalidade de 12% (três pacientes) no outro grupo. O problema é que dois pacientes do grupo-controle tiveram seus dados perdidos e não foram incluídos no estudo. Coincidentemente, esses dois pacientes morreram. A mortalidade no grupo-controle passaria a ser de 20% em vez de 12%, o que mudaria completamente as conclusões do estudo. Nesse caso, a perda de somente 4% dos dados (dois pacientes em 50) foi catastrófica para o estudo como um todo.

A perda de dados muitas vezes é inevitável, principalmente em estudos com grande número de pacientes, com seguimentos muito longos (p. ex., seguimento ambulatorial de pacientes por vários anos) ou em situações nas quais a coleta de dados é feita sob muita pressão. Um exemplo desse último caso pode ser encontrado nos protocolos testados em atendimento à parada cardiorrespiratória. Muitas vezes, a dosagem da medicação administrada não era anotada corretamente, em virtude da pressão do momento e da urgência em prover o paciente com os cuidados necessários, e os dados exatos do protocolo de atendimento ao paciente acabavam sendo perdidos. Infelizmente, não existe uma regra infalível para evitar a perda de dados. A única maneira de lidar com o assunto é rever o projeto e tomar todas as precauções para evitar ao máximo que esse problema ocorra. Caso seja identificada uma fonte sistemática de perda de dados, medidas adequadas devem ser adotadas para eliminá-la.

Dados imprecisos

Um problema mais complexo para se identificar são os dados imprecisos. A coleta de dados, muitas vezes, está a cargo de uma equipe de profissionais, com diferentes graus de habilidade para a tarefa. Assim, é esperada uma

diferença na qualidade desses dados coletados por diferentes pesquisadores, porém esse desvio entre diferentes avaliadores não pode ser significante a ponto de comprometer a qualidade total dos dados. Medidas equivocadas realizadas por um único avaliador podem comprometer todo o trabalho de coleta de dados de uma pesquisa, caso o pesquisador principal não identifique o erro. A dificuldade maior vem do fato de que, se o erro ocorre sistematicamente e é coerente *per se,* a sua identificação torna-se muito difícil. Um exemplo típico é o da medida das dobras cutâneas para a avaliação antropométrica. Embora preciso, esse método está sujeito a uma grande variabilidade, caso o avaliador não esteja muito bem treinado. Erros sistemáticos na medida das dobras cutâneas de um único avaliador, não identificados a tempo, podem invalidar uma grande quantidade de dados obtidos de forma correta.

Outro exemplo de imprecisão dos dados ocorre quando a coleta é feita diferentemente entre os grupos testados. No projeto B, os pesquisadores que entrevistam os pacientes sobre a sua qualidade de vida sabem quais deles têm doença reumatoide e podem influenciar a resposta desses pacientes ao questionário. Por exemplo, podem dar mais ênfase às perguntas sobre incapacidades motoras ao lhes aplicar o questionário do que ao aplicá-lo ao grupo-controle.

A melhor maneira de evitar esses erros sistemáticos é o treinamento e a vigilância constante. Os pesquisadores envolvidos na coleta de dados devem, antes do início da pesquisa ou durante o estudo-piloto, ser muito bem treinados e ensaiados. Além disso, devem ser submetidos a constante vigilância do pesquisador principal ou outros pesquisadores a quem essa tarefa de vigilância for delegada.

Dados fraudulentos

É preciso que o pesquisador responsável pela pesquisa clínica tenha em mente que ninguém está totalmente imune a receber dados fraudulentos. No projeto A, por exemplo, os exames laboratoriais de um paciente admitido no estudo não foram coletados porque o residente encarregado do caso esqueceu-se de pedi-los. Com medo da repreensão que vai receber, o residente resolve inventar os resultados desses exames e anexa esses dados fraudulentos no prontuário do paciente. Embora não tenha sido um erro sistemático e não tenha havido a intenção do residente em fraudar o protocolo, o dado usado na pesquisa foi fraudulento.

Um exemplo mais provável pode acontecer no projeto B. Uma pesquisadora, remunerada por entrevista feita com os idosos com artrite reumatoide, inventa várias entrevistas com o objetivo de aumentar sua própria renda, em detrimento da honestidade da pesquisa.

Esses eventos são desastrosos para o projeto e a melhor maneira de evitá-los é estar sempre atento à coleta de dados:

- Escolher bem os colaboradores envolvidos na coleta e na análise dos dados
- Desenvolver uma relação estreita com esses colaboradores, envolvendo-os no projeto, fazendo-os sentirem-se também responsáveis pela pesquisa
- Discutir com a equipe o assunto *ética em pesquisa*. Discussões sobre o tema podem, por exemplo, fazer parte das reuniões ordinárias da equipe.

Mais importante é o pesquisador estar sempre atento à possibilidade de fraude e nunca se acreditar imune a esse problema. Quando houver dúvidas, deverá exigir o exame da fonte primária dos dados, de maneira a retirar qualquer suspeita sobre sua pesquisa.

Mudanças no protocolo

Mudanças no protocolo inicial são sempre dolorosas para o projeto, mas, muitas vezes, são inevitáveis. Podem ocorrer mudanças mínimas na metodologia, na maneira de coletar os dados, que vão melhorar o projeto inicial. Mudanças mais profundas, porém, são bem mais complicadas e muitas vezes obrigam à reformulação total do projeto.

No projeto B, por exemplo, uma das perguntas feitas aos idosos com artrite reumatoide era sobre a dificuldade em subir escadas. Após 6 meses de coleta de dados e 60 entrevistas, observou-se que essa pergunta não discriminava idosos que conseguiam subir dois degraus daqueles que podiam subir, sem esforço, dois andares. A maneira de corrigir esse erro seria:

- Refazer todas as entrevistas feitas, com um alto custo de tempo e dinheiro
- A partir daquele momento do projeto, acrescentar uma pergunta quantitativa a esse item do questionário e tabular esses pacientes separadamente.

Acredita-se que os pesquisadores responsáveis pelo projeto B escolheram a segunda opção, mas nem sempre é tão fácil realizar essas mudanças.

Por exemplo, no exemplo A, observou-se que o fármaco X causava elevação de transaminases, porém essa não era uma variável medida desde o início. A opção foi reiniciar um novo grupo, no qual foram medidas as enzimas hepáticas desses pacientes. Houve a necessidade de aumentar o tempo da pesquisa, a um custo alto.

Não existem regras para se optar pela mudança do protocolo, mas há necessidade sempre de se comunicar isto a todos os envolvidos no projeto, inclusive as agências financiadoras e as comissões de ética da instituição.

Considerações finais

A execução da pesquisa clínica, como qualquer outra atividade humana, depende do desenvolvimento de habilidades adquiridas teoricamente, mas aperfeiçoadas apenas na prática. Assim, o real adestramento para a elaboração de projetos é adquirido apenas com a vivência acumulada na condução das pesquisas. Entretanto, para que esse desenvolvimento seja alcançado, são necessárias uma visão crítica do estudo, a identificação de falhas e a incorporação de soluções. Tanto quanto a bagagem de conhecimento, o pendor para o desempenho dessas atividades caracteriza o verdadeiro pesquisador.

Capítulo 16

Bioética na Pesquisa Clínica

Marco Segre e Elma Lourdes Campos Pavone Zoboli

Sempre insistimos no fato de que, antes de toda codificação, estão a índole e a essência do ser humano. Assim, o respeito e a compaixão pelo nosso semelhante estão em nós, como estão, também, o ódio e a inveja. Seja qual for nossa crença (e cultura), atribuamos esses sentimentos a Deus (ou ao Diabo), ou, simplesmente, a nós mesmos – eles existem.

O respeito e a compaixão por outra pessoa advêm, também, de um pragmatismo utilitário, no sentido que o que vulnera pode ser vulnerado, o que seria destrutivo para todo grupo humano – fato este que absolutamente não deprecia o seu sentido.

Desta maneira, foi-se construindo, através dos séculos, a ética – de *ethos*, comportamento em grego, que foi assumindo conotações diferentes, em tempos e localizações geográficas diversas. Falamos, neste capítulo, da fundamentação ética atual, em que o respeito, a compreensão e a compaixão pelo outro – mormente no que diga respeito à sua vida e dignidade – são fundamentais.

É assim que introduzimos este discurso, o da *ética na pesquisa*, quando, das nossas ações ou omissões, possam resultar danos para terceiros.

São notórios e numerosos os exemplos de situações em que a vida humana foi gravemente vulnerada, ou extinta, a pretexto de se desvendarem novos caminhos para a ciência (cuja evolução viria beneficiar a humanidade) – não é por acaso que a pioneira codificação ética pós-Segunda Guerra Mundial recebeu o nome de Código de Nuremberg, lembrança atroz dos crimes que se cometeram (frequentemente sob o disfarce de pesquisa científica) nos campos de concentração nazistas.

Entretanto, não é apenas em situações-limite, como a da guerra, que observamos infrações éticas na pesquisa em seres humanos. Elas também ocorrem nos experimentos que, embora não configurem afrontas contra a vida, a dignidade e a integridade das pessoas, não apresentam fundamentação científica que os justifique, sendo, no mínimo, fúteis, e motivados com frequência tão somente pela busca de notoriedade dos pesquisadores.

O *princípio de autonomia*, embora tenha sido proposto em concomitância com os da beneficência, não maleficência e justiça, por Beauchamp e Children nos EUA, muito mais para fins pragmáticos (proteção do profissional de saúde e do usuário de suas atenções, em processos judiciais por *malpractice*), tem um conteúdo relevante de humanismo, consolidando o respeito, já plantado por Immanuel Kant, à singularidade da pessoa.

Aspectos históricos

Sem a pretensão de esgotar a discussão acerca dos aspectos históricos relativos à ética em pesquisa clínica, faz-se necessário ressaltar alguns dos marcos da trajetória da humanidade neste campo. Para Diego Gracia,[1] a história da investigação clínica divide-se em três fases, cada qual correspondendo a uma diferente característica dos aspectos éticos que gozavam de relevância na ocasião. A primeira fase inicia-se na mais remota antiguidade ou, ao menos, nas origens da medicina ocidental e segue até o início do século passado (1900); a segunda estende-se desta data até 1947 e a terceira prossegue até a atualidade.

O primeiro período corresponde ao que compreende a investigação clínica como fortuita, casual ou acidental, sendo eticamente aceitável quando acontecia em meio a atos clínicos que tinham por objetivo primeiro o diagnóstico ou tratamento dos pacientes e não o acúmulo na produção do conhecimento científico. A investigação sem caráter clínico somente poderia ser feita em animais, cadáveres e condenados à morte, que, em certa medida, já eram considerados cadáveres. Isto não quer dizer que o médico hipocrático não experimentava, ao contrário, o fazia em

cada ato clínico ao testar novos produtos farmacológicos e novas técnicas cirúrgicas, utilizando, portanto, seus pacientes continuamente como sujeitos de pesquisa. Porém, experimentava com o objetivo primário de estabelecer um diagnóstico ou tratar determinada condição, ou seja, sua intenção era diretamente diagnóstica ou terapêutica e apenas, indiretamente, experimental. A ética em pesquisa, nesse período, caracteriza-se pela beneficência ao paciente e se regia pelo princípio do duplo efeito ou do voluntário indireto.

Nessa fase, durante um breve período da medicina alexandrina, quando se permitiu a experimentação direta (vivissecção) com seres humanos, foram estabelecidos critérios éticos que deveriam ser observados. Assim, os experimentos apenas poderiam ser realizados em criminosos condenados e a investigação deveria ser essencial para o progresso científico, além de se pautar pelo princípio utilitarista de que o benefício potencial a muitos justificaria o dano a uns poucos. Esse tipo de experimento suscitou polêmica e dividiu a comunidade científica da época na discussão acerca dos limites da experimentação com seres humanos, com um grupo defendendo que todo ato com seres humanos deveria ser em si mesmo clínico e somente, por acidente, experimental e outro alegando que em situações excepcionais ou extraordinárias, como no caso dos condenados à morte, seria possível ter por objetivo primário a experimentação. Desta forma, propunha-se como diretriz ética na experimentação a proporcionalidade entre o dano produzido a uma pessoa e o benefício gerado, não obrigatoriamente ao próprio sujeito, mas à sociedade.

Durante o século 19, o grande número de experimentos que se realizava trouxe à tona o conflito entre o desejo de investigar dos profissionais e o respeito à vontade do paciente. Ficou famoso o episódio ocorrido, por volta de 1820, quando o médico militar William Beaumont estudou, durante cerca de 3 anos, a fisiologia gástrica, utilizando-se de um soldado que tinha um ferimento abdominal. Dando-lhe vários tipos de alimentos, pôde observar as diferenças que ocorriam na função digestiva e na secreção gástrica. Em 1833, escreveu o livro *Experiments and observations on the gastric juice and the phisiology of digestion*, que é tido como um dos marcos da história da ética do ensaio clínico. Nesta obra, o benefício direto ao sujeito persistiu como o critério ético básico, entretanto, foi introduzida a noção do consentimento voluntário. Beaumont afirmava que para experimentar sobre os seres humanos era necessário o consentimento voluntário dos sujeitos, mas não considerava a possibilidade de sua retirada durante a pesquisa, sendo conhecido o fato que, cansado de fazer-se de "cobaia", o soldado fugia do insistente médico.

Trinta e dois anos depois da obra de Beaumont, Claude Bernard, fisiologista francês, publicou o livro *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, que constitui outro marco importante na história da ética em pesquisa. Admitindo a experimentação com seres humanos fora da terapia ou diagnóstico, afirmava que as experiências que prejudicavam estavam proibidas; as que não causavam danos estavam permitidas e as que poderiam produzir benefícios estavam recomendadas. Regia-se pelos princípios de beneficência e não maleficência e sequer mencionava o consentimento voluntário ou a justa seleção da amostra, aprovando o uso de condenados à morte, sem o conhecimento destes, quando os experimentos não causavam danos e eram de utilidade para a medicina.

À medida que as noções de probabilidade e de conhecimento provável ganharam força, foi se modificando a lógica da investigação científica que passou a se desenhar segundo as normas da estatística descritiva e amostral. Inicia-se, desta forma, a fase que Gracia[1] chama de "período do experimento moderno" (1900-1947), cuja tese era de que todo procedimento introduzido no domínio da clínica deveria antes ser validado e, portanto, a experimentação em seres humanos teria que ser possível *per se* e não somente por acidente, como ocorria até então. Em outras palavras, passava a vigorar a ideia de que, sem uma pesquisa bem acompanhada e com desenho metodologicamente adequado, não se poderia afirmar que algo era, de fato, diagnóstico ou terapêutico.

Nas três primeiras décadas do século 20 era grande o número de investigações clínicas utilizando seres humanos como sujeitos de pesquisa. Os abusos também não eram raros, provocando questionamentos acerca da consciência dos profissionais e dando lugar a uma série de denúncias públicas e protestos sobre a anarquia e a falta de observância de critérios éticos na execução das pesquisas. Levantou-se, assim, a necessidade de uma nova abordagem para a ética na pesquisa com seres humanos, uma vez que o benefício direto ao paciente não constituía mais o único e fundamental critério. É quando entra em cena a autonomia como uma das principais balizas, a ponto de se considerarem eticamente justificáveis os experimentos que impusessem risco à vida dos sujeitos, desde que realizados com consentimento voluntário destes. Desta forma, não é de se estranhar que as pesquisas realizadas sem o conhecimento e o consentimento voluntário dos participantes eram as que provocavam os maiores escândalos. Além disto, este cenário propiciou a aparição de novos abusos, como os da época nazista.

As experiências desenvolvidas nos campos de concentração acabaram por determinar, em reação, a elaboração do Código de Nuremberg, em 1947. Composto por 10 itens, esse documento sela o fim da tese de que a autorregulação da comunidade científica seria suficiente para evitar os abusos na experimentação clínica, deixando patente a necessidade de se explicitarem princípios e diretrizes de conduta e de ação em regulamentações. Este é o ponto ou marco inicial dos princípios e códigos que asseguram, atualmente, os direitos dos sujeitos de pesquisa.

Instala-se, então, o terceiro período da trajetória histórica da ética em pesquisa envolvendo seres humanos, que é marcado pela ética da responsabilidade e caracterizado pela centralidade dos documentos internacionais e locais que estabelecem diretivas éticas com vistas à proteção do sujeito de pesquisa.

Em junho de 1964, a 18ª Assembleia da Associação Médica Mundial promulga a Declaração de Helsinque, contendo recomendações para a condução de experimentos usando de seres humanos. Este documento foi revisado 6 vezes: 1975 (Tóquio, Japão); 1983 (Veneza, Itália); 1989 (Hong Kong); 1996 (Somerset West, República da África do Sul); 2000 (Edinburgh, Escócia) e 2008 (Seul, Coreia do Sul). Entretanto, se mantém o nome da cidade onde foi lançado (Helsinque, Finlândia). Além das revisões, ocorreram duas alterações: em 2002, com uma nota no parágrafo 29 (Washington, EUA) e em 2004, com uma nota no parágrafo 30 (Tóquio, Japão).

As últimas revisões e alterações dessa Declaração cercaram-se de muita polêmica, pois há grupos de pesquisadores, patrocinadores e eticistas que defendem o uso do placebo como braço padrão dos ensaios clínicos, mesmo quando há um tratamento conhecido. A disputa acirrou-se porque muitos advogam que, em estudos multinacionais, o critério para definir o uso ou não do placebo deveria ser a disponibilidade do tratamento no país anfitrião da pesquisa e não pelo estado da arte da medicina no mundo. É claro que isto redundaria, desastrosamente, em um duplo padrão ético, com critérios distintos para os países ricos, onde há bons sistemas de saúde, e os pobres. Também nos países, essa discriminação poderia ocorrer entre as regiões segundo seu desenvolvimento econômico. Isso possibilitaria à indústria farmacêutica realizar nos países pobres as pesquisas que seriam proibidas nos países desenvolvidos e ricos. Esta questão do uso do placebo na pesquisa com seres humanos será discutida melhor mais adiante, neste capítulo.

Outra polêmica nesse processo internacional de revisão da Declaração de Helsinque disse respeito ao acesso dos sujeitos aos benefícios da pesquisa, bem como da população do país anfitrião. É bem sabido que muitas pessoas, e mesmo as nações, não conseguem bancar financeiramente as medicações dos estudos e que há certa demora na comercialização ou disponibilização dos novos fármacos nos sistemas públicos. Se o sujeito beneficiou-se com a medicação pode se prejudicar quando o estudo termina e não tem mais acesso aos benefícios da pesquisa. Mas adiante, neste capítulo, trataremos da posição brasileira quanto a esta polêmica nas últimas assembleias médicas mundiais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), junto com o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS, do inglês Council for International Organizations of Medical Sciences), em 1981, elabora o documento Diretrizes Internacionais Propostas para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos, que sofre revisões em 1993, 2003 e 2009. Em 1991, essas entidades lançam as diretrizes éticas para as pesquisas epidemiológicas, sendo ambas integradas na revisão de 2009.

Não obstante estas iniciativas internacionais, os abusos na experimentação continuaram a ocorrer. Em 1966, Henry Beecher publicou, no *New England Journal of Medicine*, um artigo sobre ética e pesquisa clínica, no qual denunciava cerca de 50 investigações que infringiam as diretrizes éticas, com não solicitação do consentimento dos sujeitos, predominância dos riscos sobre os benefícios, utilização de sujeitos vulneráveis e emprego de grupo-placebo em agravos que contavam com tratamento efetivo.

No início dos anos 1970, nos EUA, três escândalos tomaram conta da mídia. Um deles é o estudo Tukesgee, que se estendeu entre as décadas de 1930 e 1970 com o objetivo de comparar a saúde e longevidade de dois grupos de sujeitos, um com sífilis e outro sem. Foram incluídos cerca de 400 jovens negros ao grupo de sujeitos com sífilis, e além de não receber tratamento como previa o projeto, foi impedida qualquer forma de acesso ao tratamento efetivo. Outro dos escândalos denunciados foi o do Jewish Chronic Disease Hospital, em Brooklin, Nova York. Nesta pesquisa, realizada na década de 1960, sem o consentimento dos sujeitos, injetaram-se células cancerosas em 22 pacientes idosos a fim de investigar se a diminuição da capacidade de rejeição às células cancerosas nas pessoas com câncer estava ligada à própria doença ou à debilidade em geral. O terceiro caso também ocorreu em Nova York, na década de 1950, na Willowbrook State School, um orfanato para crianças com retardo mental. Com vistas a encontrar uma vacina para a hepatite A, um grupo de médicos deliberadamente infectava parte das crianças recém-ingressadas.

Estas três denúncias foram decisivas para determinar a promulgação da lei que instituiu, nos EUA, a National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, com os objetivos de identificar os princípios éticos básicos que deveriam embasar as investigações envolvendo seres humanos e determinar diretrizes de ação para assegurar a aplicação prática desses princípios. Depois de 4 anos de trabalhos e deliberações (1974-1978), as conclusões foram publicadas no Relatório Belmont, que é um documento marco da ética em pesquisa com seres humanos.

No Brasil, em 1985, o Ministério da Saúde (MS) traduziu as diretrizes da CIOMS e, em 1988, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) editou a Resolução CNS nº 1, de 13 de junho de 1988, que foi o primeiro documento oficial brasileiro a estabelecer diretrizes para regulamentar a pesquisa em saúde. Sete anos mais tarde, o CNS promoveu a revisão dessa resolução, criando um grupo executivo de trabalho integrado por representantes de diversos setores da sociedade civil, incluindo pesquisadores, sujeitos de pesquisa, empresários e profissionais, não só da saúde, como advogados, teólogos, engenheiros biomédicos, dentre outros. Após amplo processo democrático de consulta a todos os interessados, o grupo elaborou a Resolução CNS/MS nº 196/96, que atualmente regula a pesquisa envolvendo seres humanos em nosso país.[2]

A Resolução CNS/MS nº 196/96 estabelece um sistema interligado de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), que ficam nas instituições pesquisadoras locais e uma Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que se localiza no MS como uma das comissões assessoras do CNS.

Esta rede é a responsável pela revisão da eticidade dos projetos de pesquisa com seres humanos no país, tendo por base os princípios expressos na Resolução CNS/MS nº196/96 e suas complementares:

- Resolução CNS/MS nº 240/96, que define, para efeitos de representação nos CEP, quem pode ser considerado usuário de serviço de saúde
- Resolução CNS/MS nº 251/97 que trata de pesquisas com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos
- Resolução CNS/MS nº 292/99, que se refere aos projetos com participação ou coordenação estrangeira
- Resolução nº 303/00 que dispõe sobre as pesquisas na área de reprodução humana (revogada e substituída pela Resolução CNS/MS nº 446/11)
- Resolução CNS/MS nº 304/00 que trata da utilização de populações indígenas como sujeitos
- Resolução CNS/MS nº 340/04, que define as diretrizes para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa em genética humana
- Resolução CNS/MS nº 346/05, que regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos
- Resolução CNS/MS nº 347/05, que trata das diretrizes para apreciação de pesquisas que envolvam armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores (revogada e substituída pela Resolução CNS/MS nº 441/11)
- Resolução CNS/MS nº 370/07, que define critérios para registro, credenciamento e renovação dos CEP
- Resolução CNS/MS nº 404/08, que não adota as últimas alterações feitas na Declaração de Helsinque para os estudos feitos no território brasileiro, sejam ou não coordenados do exterior. Assim, para o país, continua valendo a exigência de que ao final do estudo, todos os pacientes participantes tenham assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo. Também só se justifica o uso exclusivo de placebo como braço-controle quando não existirem métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento, caso contrário, os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de novos métodos têm de ser testados, em comparação com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos, segundo o desenvolvimento atual da medicina e não das condições do sistema de saúde local
- Resolução CNS/MS nº 421/09, que altera a composição da CONEP (revogada e substituída pela Resolução CNS/MS nº 446/11)
- Resolução CNS/MS nº 441/11, que aprova as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores
- Resolução CNS/MS nº 446/11, que regulamenta o funcionamento da CONEP, incluindo o processo de indicação de seus membros.

Os princípios éticos, ou diretrizes, que norteiam os documentos que tratam da ética em pesquisa, tanto os

nacionais como os internacionais, incluem:

- O respeito pelas pessoas como seres autônomos, ou seja, reconhece-se sua autonomia para tomar suas próprias decisões e agir segundo estas
- A não maleficência e a beneficência que determinam o dever de não causar danos, minimizar os riscos e maximizar os benefícios
- A justiça que, na ética em pesquisa, significa buscar o equilíbrio entre riscos e benefícios e entre quem é sujeito da pesquisa e quem dela se beneficia.

Aspectos éticos a serem considerados na apreciação de uma pesquisa

A eticidade de um projeto de pesquisa deve ser apreciada antes de seu início e os aspectos que serão aqui apresentados estão expressos nos capítulo III da Resolução CNS/MS nº 196/96, recomendando-se, portanto, sua leitura como complementação ao que discutiremos aqui.

Relevância social

A pesquisa deve ser de importância para onde será realizada, ou seja, deve tratar de questão de relevância para a realidade de saúde local. Assim, quanto menor a utilidade ou relevância social da investigação, mais difícil será justificar sua realização. Este aspecto ganha peso especial nas pesquisas coordenadas ou patrocinadas por outros países e realizadas aqui e também nas que envolvem comunidades específicas, como as populações indígenas.

Este ponto é bastante destacado para as pesquisas com genética, quando, na Resolução CNS/MS nº 340/04 se define que a finalidade precípua dos estudos nesta área deve estar relacionada com o acúmulo de conhecimento científico que torne possível aliviar o sofrimento humano e melhorar a saúde das pessoas.

Adequação metodológica

Em que pesem as polêmicas quanto à competência de um CEP para avaliar a metodologia, esta é questão fundamental na apreciação ética de um projeto de pesquisa e tem de ser feita, principalmente, no sentido de verificar quais são os riscos que os procedimentos metodológicos a serem seguidos impõem aos sujeitos de pesquisa. Além disto, estudos que careçam de uma fundamentação científica sólida e atualizada, bem como os que são metodologicamente inadequados, expõem sujeitos a riscos e/ou desconfortos para nenhum retorno e, quando publicados, seus resultados, se utilizados, podem causar danos maiores a pacientes e profissionais de saúde.

Todo projeto deve estar fundamentado em experimentação prévia e nos que tratam de novos medicamentos ou procedimentos devem ser bem descritas as fases anteriores e os resultados em modelos animais e de simulação em laboratório.

Quando se tratar de pesquisas coordenadas do exterior, o pesquisador brasileiro deve participar do desenho do estudo, prevendo-se a transferência de tecnologia para a realização de projetos futuros, de forma independente.

Nas pesquisas em que estiver prevista a coleta de material biológico, este deve ser utilizado exclusivamente para as finalidades da pesquisa. Quando estiver previsto o armazenamento do material biológico humano, no país ou no exterior, com vistas à utilização em investigações futuras, deve-se incluir no protocolo a justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura; o consentimento do sujeito da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano; a declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação de CEP e, quando for o caso, da CONEP, e o regulamento aprovado pela instituição depositária, destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano.

Por *material biológico humano* entendem-se os espécimes, amostras e alíquotas de material original e seus componentes fracionados. Segundo a Resolução CNS/MS nº 441/11, esse material poderá ser armazenado em *biobanco* ou *biorrepositório*. O biobanco é a coleção organizada de material biológico humano e das informações a esse associadas, que foi coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas. Fica sob responsabilidade e gerenciamento institucional e não tem fins

comerciais. O biorrepositório é coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais predefinidas e especificadas no protocolo do estudo. Também fica sob responsabilidade institucional e não tem fins comerciais, mas seu gerenciamento compete ao pesquisador responsável pelo protocolo.

O consentimento livre e esclarecido para coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano formaliza-se pelo termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), no qual o sujeito da pesquisa deve se manifestar expressamente quanto às seguintes alternativas, excludentes entre si: necessidade de novo consentimento a cada pesquisa; e dispensa de novo consentimento a cada pesquisa. No TCLE devem constar referências quanto aos tipos de informação que poderão ser obtidos nas pesquisas futuras; conter a garantia expressa da possibilidade de acesso pelo sujeito da pesquisa, a qualquer tempo, às informações relativas à utilização de seu material biológico e às orientações necessárias, incluindo aconselhamento genético, quando aplicável. Para isso, o TCLE tem de incluir as formas de contato com a instituição e/ou pesquisador responsável pelo banco. O descarte do material armazenado também tem de ser autorizado no TCLE. No caso de biorrepositórios, essas informações podem ser incluídas no TCLE específico para cada pesquisa.

O material biológico humano armazenado em biobanco ou biorrepositório continua pertencendo ao sujeito da pesquisa, mas está sob a guarda e responsabilidade institucional e/ou do pesquisador. Assim, qualquer transferência, perda ou destruição do material armazenado deve ser comunicada ao sujeito da pesquisa e, na impossibilidade, deve ser apresentada justificativa ao sistema CEP/CONEP. Da mesma forma, o sujeito da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento para a guarda e utilização do material, por meio de manifestação formal, por escrito e assinada.

O prazo de armazenamento de material biológico humano em biobanco é indeterminado, estando a manutenção do credenciamento condicionada ao atendimento das normas vigentes. A cada 5 anos, contados a partir da constituição do biobanco, a instituição responsável por ele deve apresentar ao sistema CEP/CONEP o relatório de atividades do período, no qual há de constar, obrigatoriamente, o número de sujeitos incluídos no período e a relação de pesquisas que utilizaram amostras armazenadas. Para os biorrepositórios, o prazo de armazenamento deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa que lhe deu origem, podendo ser autorizado por até 10 anos. Permitem-se renovações dessa autorização mediante solicitação do pesquisador responsável, ao CEP, apresentando-se a justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material durante o período transcorrido.

Quando os bancos são constituídos no exterior, mas com contribuição das coletas feitas no local de pesquisa brasileiro, devem obedecer às normas nacionais e internacionais para remessa de material e ser apresentado o regulamento da instituição destinatária para análise do sistema CEP/CONEP. O pesquisador e instituição brasileiros devem ter direito ao acesso e à utilização do material biológico humano armazenado no exterior para pesquisas futuras. Não é preciso que sejam necessariamente as amostras depositadas pelo pesquisador, mas há de se garantir, no mínimo, a proporcionalidade da participação.

Se o projeto da pesquisa utilizar amostras armazenadas, deve-se incluir no protocolo a justificativa para utilização do material. Se o armazenamento ocorreu a partir da homologação da Resolução CNS/MS nº 196/96, deve-se incluir cópia do TCLE que contenha autorização de armazenamento e possível uso futuro. A nova pesquisa, em princípio, tem de prever um TCLE específico ou a solicitação de sua dispensa quando esse for impossível de se obter. Cabe ao CEP autorizar, ou não, a utilização do material biológico humano armazenado em biobanco ou biorrepositório.

A legislação brasileira veda o patenteamento e a utilização comercial de material biológico humano armazenado em biobancos e biorrepositórios.

Competência da equipe investigadora

Os pesquisadores envolvidos no projeto devem gozar de idoneidade e estar preparados para investigar na área à qual se refere a pesquisa. A instituição onde será desenvolvido o projeto deve ter recursos e condições para garantir a segurança e assistência, em caso de necessidade, dos sujeitos de pesquisa. Também devem ser levadas em conta as condições de segurança para a proteção da equipe pesquisadora quanto aos riscos químicos, físicos e biológicos.

Seleção equitativa dos sujeitos

Este talvez seja o princípio mais difícil de concretizar, pois é comum que, sistematicamente, alguns sejam os sujeitos e os outros os beneficiados. Por exemplo, os pacientes dos hospitais universitários dos países pobres, frequentemente, são sujeitos de pesquisas para o desenvolvimento de novos medicamentos que, provavelmente, não poderão adquirir quando lançados no mercado.

Equilíbrio entre risco e benefício

A Resolução CNS/MS nº 196/96 define como risco a possibilidade de danos que afetem as dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa ou dela decorrente (item II.8).

Os benefícios advindos das pesquisas devem ser sempre proporcionais, ou superiores, aos riscos impostos aos sujeitos de pesquisa. Em outras palavras, deve-se buscar a maximização dos benefícios e a minimização dos riscos. Este balanço risco-benefício torna-se uma questão delicada nas pesquisas sem previsão de benefícios diretos para os sujeitos. Deve-se lembrar que a segurança e o beneficio ou não malefício ao sujeito devem prevalecer sobre o interesse da ciência e da sociedade, pois há preços, como o ultraje à dignidade e liberdade humanas, que não podem ser pagos em nome da ciência. O ser humano não pode ser reduzido a um mero meio de realização de pesquisas.

Nos casos de franca superioridade do procedimento ou fármaco em teste ou de ocorrência de riscos inesperados ou de eventos adversos graves, o projeto deve ser suspenso e o CEP notificado.

Os benefícios advindos do uso de dados de bancos genéticos formados nas pesquisas, incluindo estudos de genética das populações, devem ser compartilhados com a comunidade envolvida, tanto no âmbito internacional como nacional.

Equipolência terapêutica ou diagnóstica

A Resolução CNS/MS nº 196/96 é clara ao determinar que o novo medicamento ou procedimento em teste deve oferecer, no mínimo, um benefício igual ao melhor recurso comprovado, podendo o placebo ser utilizado quando não houver tratamento disponível. Este fato deve estar justificado no projeto.

Compensação por danos

A Resolução CNS/MS nº 196/96 define como dano o agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexo causal comprovado, direto ou indireto, decorrente de estudo científico (item II.9), devendo os danos previsíveis ser evitados (item III.1 c).

O sujeito de pesquisa deve ser compensado, indenizado por eventuais danos decorrentes da pesquisa, sendo isto uma das responsabilidades do pesquisador e do patrocinador do projeto. Sob hipótese alguma o sujeito pode abrir mão desse direito ou isentar de responsabilidade o pesquisador, a instituição ou o patrocinador.

Nas pesquisas patrocinadas pela indústria farmacêutica, é comum a existência de um seguro para compensação de danos, que deve ter uma apólice extensiva aos sujeitos incluídos no Brasil.

Veracidade

A publicação dos resultados, além de ser cercada pela honestidade dos fatos e dos resultados, deve ocorrer sejam estes favoráveis ou não.

Neste item há um potencial conflito de interesses, pois o patrocinador que, em geral, controla as publicações a serem feitas pode vetar as relativas a resultados que lhe sejam desfavoráveis. A publicação de resultados negativos também pode impor conflitos de interesses ao pesquisador, pois a comunidade acadêmica, equivocadamente, costuma valorizar mais os resultados positivos. O que confere validez e fortaleza aos resultados é o rigor metodológico e ético da pesquisa e não a confirmação ou refutação da hipótese inicial do pesquisador. Cláusulas restritivas de publicação de resultados não são permitidas pelas regulamentações brasileiras para ética em pesquisa.

Conflito de interesses

Embora não seja a única possibilidade de causar conflito de interesses, um ponto que deve ser avaliado com especial atenção por sua importância é a remuneração do pesquisador por sujeito que conclui sua participação na pesquisa. Parece claro que este procedimento pode interferir na garantia de liberdade do sujeito para se retirar da pesquisa, quando assim o desejar.

O conflito de interesses corresponde a uma situação na qual os interesses secundários influenciam, de maneira indevida, o julgamento profissional de uma pessoa no que diz respeito aos seus interesses primários, ou seja, os que são determinados pelos deveres dos profissionais. Como profissional de saúde, pesquisador ou professor, classicamente, definem-se, na medicina, três interesses primários: a saúde e bem-estar do paciente; a integridade da pesquisa clínica e a educação dos futuros profissionais. Os interesses secundários incluiriam, dentre outros, ganho financeiro, progressão na carreira, fundos para pesquisas, publicações em periódicos de renome, desejo de fama, obrigações familiares. Estes interesses, em si, não são ruins, ao contrário, muitos são até desejáveis. Então, a questão ética não está na natureza boa ou ruim dos interesses secundários, mas sim no domínio que estes podem exercer a ponto de influenciar, distorcer ou corromper a integridade do julgamento médico em relação ao melhor para a saúde do paciente, a integridade da pesquisa clínica ou a boa educação médica. A gravidade do conflito de interesses dependerá do quanto o julgamento profissional será influenciado, ou ao menos parecer que está sendo influenciado, pelo interesse secundário e da gravidade do dano ou erro que poderá resultar de tal influência ou de sua aparência.[3]

Os conflitos de interesses podem ocorrer, também, no setor público em virtude de problemas políticos ou corporativistas, por exemplo, quando a divulgação de resultados de estudos puder repercutir negativamente no prestígio de políticos, técnicos, gestores, ou interferir na opinião pública. Por isso, não se pode compreender que os interesses restringem-se aos aspectos financeiros. Eles são diversos como prestígio, autoria, compromisso com orientadores, chefias, grupos de pesquisa.[4]

A existência de conflitos de interesse não significa fraudes, mas requer transparência na declaração dos vínculos dos pesquisadores ou da pesquisa, no protocolo e nas publicações ao se especificarem fontes de apoio e financiamento.[4]

Publicação de resultados

Como já dissemos, os resultados devem ser sempre publicados, sejam positivos ou negativos. O pesquisador brasileiro, no caso de pesquisas coordenadas do exterior, tem de ter assegurado seu direito de publicação. O retorno dos resultados da pesquisa também deve ser garantido ao sujeito, à comunidade ou ao grupo em que foi realizada a pesquisa.

A publicação deve ser feita de forma a evitar a estigmatização e discriminação de grupos ou comunidades, além de preservar o anonimato da identidade dos sujeitos.

Os ensaios clínicos com resultados desfavoráveis dificilmente são publicados. Entretanto, a não publicação de achados negativos prejudica, sobretudo, as conclusões dos metaestudos e painéis de consenso que se prestam à consolidação de evidências para a tomada de decisões.[4] Ademais, a publicação de estudos com resultados negativos poderia evitar sua repetição desnecessária.

Continuidade de assistência

Deve-se garantir o retorno dos resultados e benefícios para o sujeito e/ou comunidade, bem como assegurar a continuidade de assistência e acesso ao novo fármaco ou tratamento, quando o sujeito dele estiver se beneficiando francamente. Os projetos que preveem a realização de *screenings* diagnósticos devem prever tratamento ou acompanhamento, conforme a situação. As pesquisas envolvendo testes genéticos preditivos, além de terem a coleta de material precedida pelos esclarecimentos acerca do significado do teste que será realizado, devem oferecer a opção de o sujeito escolher ser ou não informado sobre os resultados e prever aconselhamento genético, quando for o caso.

Os benefícios oferecidos na assistência não podem ser indutores da participação, pois a liberdade de consentimento do sujeito deve ser sempre preservada.

Consentimento livre e esclarecido

O verdadeiro lastro ético do consentimento livre e esclarecido está no seu processo de informação e esclarecimento ao sujeito e não no evento da assinatura do termo, que é documento legal é dá conta apenas dos aspectos legais da questão. Na obtenção do consentimento, todos devem ser tratados com respeito, como titulares de dignidade, como sujeitos autônomos e aqueles com reduzida capacidade e competência para consentir devem ser protegidos (proteção dos vulneráveis).

Uma condição básica para o consentimento é a informação que deve ser transmitida em linguagem clara, acessível e adequada ao padrão etário, social, psicológico, cultural e de entendimento do sujeito de pesquisa. Deve-se incluir e assegurar informação em quantidade e qualidade suficiente para que o sujeito possa decidir, de maneira esclarecida, sobre sua participação. Assim, devem constar do TCLE a justificativa e os objetivos da pesquisa, os procedimentos, desconfortos, riscos, benefícios, alternativas de tratamento, condições de acompanhamento e assistência e o responsável pela pesquisa e assistência, incluindo formas de contatá-lo, em caso de necessidade por parte do sujeito. Se no transcurso da pesquisa se fizerem necessários novos procedimentos, o consentimento deve ser renovado a partir da exposição da nova situação e novos fatos.

O processo e o TCLE também devem assegurar a liberdade do sujeito de participar ou retirar-se a qualquer momento e deixar claros os procedimentos que garantem sua privacidade e a confidencialidade com que serão tratados os dados obtidos. Deve-se, ainda, proporcionar ao sujeito de pesquisa oportunidade de pedir esclarecimentos adicionais e tempo para tomar sua decisão de integrar ou não a pesquisa.

Nos projetos de pesquisa coordenados do exterior, como os multicêntricos patrocinados por indústrias farmacêuticas, o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser elaborado pelo pesquisador brasileiro responsável pelo projeto, não podendo ser uma mera tradução.

Se por alguma questão metodológica, por exemplo, pesquisas observacionais ou que utilizam amostras anônimas de biobancos, não for possível obter o consentimento dos sujeitos, o pesquisador deverá justificar tal situação no projeto para apreciação do CEP. Entretanto, é bom lembrar que, primeiro, esta é situação de exceção e não de regra e, segundo, que o impedimento para obter o consentimento *a priori* não significa que este não possa ser pedido depois, como nas pesquisas observacionais, incluindo os dados somente daqueles que concordaram com a participação.

Nas pesquisas genéticas, o sujeito pode ter acesso as seus dados genéticos, se assim o quiser. Também tem o direito de retirá-los do banco onde estejam armazenados, a qualquer momento.

Antes da elaboração de um TCLE, recomenda-se aos pesquisadores a leitura cuidadosa do capítulo IV da Resolução CNS/MS nº 196/96, que contém as exigências para a sua confecção e obtenção. Se houver resoluções complementares para a área da pesquisa, indica-se, também, a sua leitura, pois pode haver especificidades a serem cumpridas no TCLE.

Proteção aos vulneráveis

As pesquisas devem ser realizadas, de preferência, com sujeitos capazes de consentir. Quando for indispensável o envolvimento de pessoas com capacidade de autoescolha comprometida, seja por idade (crianças ou idosos), perturbação ou doença mental, relações de autoridade (empregados, alunos, militares) e dependência (internos em orfanatos, asilos, presídios), dentre outros, é necessário justificar a necessidade do uso desses sujeitos e, nesse caso, a pesquisa obrigatoriamente deverá trazer benefícios diretos aos sujeitos ou grupos envolvidos. É bom lembrar que a incompetência para consentir não significa que os sujeitos não devam ser informados segundo sua capacidade de entendimento. E no caso de crianças, a depender de sua capacidade de compreender a informação, expressar seu consentimento e os benefícios e malefícios decorrentes de sua participação ou não na pesquisa, sua recusa deve ser levada em conta, ainda que os pais ou responsáveis tenham consentido seu envolvimento.

A vulnerabilidade dos sujeitos não se resume a aspectos individuais destes, mas também devem ser consideradas questões sociais e relativas às organizações de saúde e pesquisa, bem como aos próprios CEP. Itens como acesso à educação, a um sistema de saúde justo equânime, aos comitês para reivindicação de seus direitos, dentre outros, deveriam ser ponderados na apreciação da vulnerabilidade dos sujeitos, com vistas à sua proteção e a intervenções para sua diminuição.[5]

Confidencialidade

Todos os envolvidos na execução da pesquisa ficam obrigados à observação da confidencialidade dos dados obtidos, desde o pesquisador até os que executam procedimentos administrativos. A preservação da confidencialidade e sigilo, às vezes, não será relativa somente aos dados e informações, mas pode englobar outros aspectos, como a aceitação ou não de participar, pois, por exemplo, se a pesquisa é dirigida aos portadores de um agravo em especial, ao revelar os que participam, se estará também revelando o diagnóstico da pessoa. Ainda, em algumas comunidades, a recusa ou aceitação em participar pode ser mal vista pelos integrantes, expondo-se a riscos de segurança os sujeitos de pesquisa.

Especial atenção merece a pesquisa genética, com a previsão de mecanismos de proteção de dados a fim de evitar a estigmatização e discriminação de grupos, famílias e pessoas. O impacto do conhecimento causado pela pesquisa genética sobre o indivíduo, a família ou determinados grupos deve ser avaliado. A dissociação irreversível entre os dados genéticos individuais e o indivíduo identificável poderá ser feita somente após aprovação, pelo CEP e pela CONEP, da justificativa apresentada para tal procedimento. Os dados genéticos resultantes da pesquisa, associados a um indivíduo identificável, não poderão ser divulgados nem ficarem acessíveis a terceiros, como empregadores, empresas seguradoras e instituições de ensino. Também não podem ser fornecidos para cruzamento com outros dados armazenados para propósitos judiciais ou outros fins, exceto com o consentimento do indivíduo. Dados genéticos não podem ser armazenados por pessoas físicas, requerendo-se sempre a participação de uma instituição idônea nesta guarda.

A Resolução CNS/MS nº 441/11 determina que o biobanco deve contar com um sistema seguro de identificação, que garanta o sigilo, o respeito à confidencialidade e possibilite a recuperação dos dados dos sujeitos para o fornecimento de informações do interesse destes ou para a obtenção de consentimento específico para utilização em nova pesquisa.

Compensação por gastos

A Resolução CNS/MS nº 196/96 proíbe o pagamento dos sujeitos de pesquisa, mas prevê que este seja ressarcido pelas despesas e eventuais perdas de rendimento que tiver. Esta compensação por gastos não deve ser de tal monta que induza a participação das pessoas na pesquisa. Em um país como o Brasil, este é um problema, pois para muitos dos pacientes de nossos hospitais universitários, oferecer condução e alimentação já pode ser indutor da participação. Este aspecto será considerado mais adiante.

Comitês de ética em pesquisa

Os comitês de ética são mencionados, pela primeira vez, na revisão de 1975 da Declaração de Helsinque, ao determinar que os projetos de pesquisa devem ser revistos por um comitê independente do pesquisador ou do financiador. Sua função é assegurar que a pesquisa envolvendo seres humanos ocorra segundo os mais relevantes padrões éticos. Não é meramente uma entidade administrativa que emite uma chancela para o início de protocolos de pesquisa. Tem o dever e a obrigação de acompanhar o desenvolvimento do projeto, pois é seu corresponsável no tocante aos aspectos éticos, e, quando necessário, deve lançar mão de sua autoridade para proteger o bem-estar dos sujeitos de pesquisa. Em outras palavras, o foco primário dos comitês é zelar pelos direitos e pelo bem-estar dos sujeitos de pesquisa, concentrando-se no consentimento livre e esclarecido e no equilíbrio de riscos e benefícios. Além disso, em projetos coordenados do exterior, tem de se preocupar, também, com proteção do pesquisador brasileiro.

Na apreciação ética de um projeto, os membros de um comitê devem evitar os extremos “tudo é certo para o bem da ciência” ou “tudo é errado ou eticamente inadequado e precisa ser parado”.

A Resolução CNS/MS nº 196/96, em seu item II.14, define o CEP como um colegiado interdisciplinar e independente, com *munus* público, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

A mesma resolução determina que toda instituição que realiza pesquisa tenha um CEP, que deve incluir homens e mulheres, ser multiprofissional, sem que mais da metade de seus membros pertençam a uma única profissão e

incluir profissionais de fora da área da saúde (advogados, teólogos, filósofos, sociólogos, antropólogos etc.). Deve também incorporar membros externos à instituição e representantes dos sujeitos de pesquisa, os usuários dos serviços. Ainda, a Resolução CNS/MS nº 370/07 acrescenta que para requerer registro de um CEP, a instituição deve estar regularizada junto aos órgãos competentes e autorizada a funcionar de acordo com suas finalidades. Também deve ter programa de pós-graduação credenciado e com boa avaliação junto ao Ministério da Educação (ME). Na inexistência deste programa, deverá ter em seu quadro efetivo, no mínimo, 30 profissionais de nível superior, sendo um terço com nível de doutor e com comprovada experiência em pesquisa, nos últimos 3 anos. A demanda prevista de projetos deve ser ao menos igual a 12/ano.

Nos órgãos da administração pública, no âmbito estadual, municipal, regional ou intermunicipal, que não sejam instituições de pesquisa ou ensino, fica autorizada a criação do CEP, a critério da CONEP.

O registro dos comitês e o mandato dos membros valem para um período de 3 anos, após o qual devem ser renovados.

A CONEP é instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente. Vincula-se ao CNS, como uma de suas comissões assessoras. Sua composição é multi e transdisciplinar, com participação igualitária de homens e mulheres. Compõe-se por 30 membros titulares e cinco membros suplentes que, de forma rotativa, assumem as vacâncias ou impossibilidades dos titulares. Dentre os membros titulares, oito representam, de forma paritária, os segmentos do CNS. O trabalho na CONEP, como no CEP, não é remunerado.

Os membros titulares e suplentes da CONEP não podem exercer atividades capazes de caracterizar conflitos com os interesses dos sujeitos da pesquisa. Por exemplo, se tiver vínculo de trabalho com patrocinadoras de pesquisas, deve apresentar, ao candidatar-se, declaração que assegure a existência, ou não, do conflito de interesses.

A indicação dos membros da CONEP é organizada pelo CNS, a cada biênio, na primeira quinzena do mês de novembro dos anos ímpares. Cada CEP pode apresentar até dois nomes para comporem a lista indicativa de candidatos.

Dos componentes da CONEP, 15 são escolhidos por serem destacados nomes no campo da ética na pesquisa e na saúde. Os demais são escolhidos com vistas a representar os diversos campos de atuação, de saber e, desta maneira, garantir o caráter multidisciplinar da CONEP. O mandato dos membros da CONEP é de 4 anos, com renovação alternada a cada 2 anos de 15 de seus membros titulares e dois ou três dos seus membros suplentes.

A CONEP, segundo suas necessidades, pode contar com consultores e membros *ad hoc*.

Para melhor compreensão do funcionamento do sistema CEP/CONEP recomenda-se a leitura dos capítulos VII e VIII da Resolução CNS/MS nº 196/96, a Resolução CNS/MS nº 370/07 e a Resolução CNS/MS nº 446/11.

Algumas questões polêmicas

Uso do placebo

O uso do placebo, em ensaios que visam à aferição da eficácia de novos fármacos, vem sendo questionado há décadas e, finalmente, proscrito na Declaração de Helsinque 2000.

Torna-se difícil aceitar, em tempos atuais, que se deva recorrer a uma substância inerte – sob o disfarce de ela poder ter ação terapêutica – para comprovar a atuação de novo fármaco.

Salvo, e até isso é questionável, quando não houver qualquer instrumental terapêutico com relação a uma determinada patologia, já não é concebível que se deixe de usar, como termo de comparação, outra substância, de eficácia já comprovada. Há diversos matizes de aceitação, ou não, dos ensaios clínicos com placebo, que analisaremos a seguir.

O que se pretende, inicialmente, é encaminhar uma discussão conceitual sobre a matéria.

A ministração do placebo é basicamente, um engodo: ainda quando consentido pelo sujeito de pesquisa que, dentro de um ensaio, sabe que poderá estar tomando uma substância inerte.

Tem-se em conta, na ideologia da ministração do placebo, que a ilusão de estar sendo tratado poderá efetivamente melhorar o quadro clínico de uma patologia. É bem conhecida a proporção de efeito placebo em torno de 35%, divulgada, amplamente, por Bucher, em 1955. Entretanto, estudos metanalíticos de pesquisas clínicas com braço-controle placebo demonstram pouca evidência de efeitos clínicos significativos.[6]

Ocorre que o mecanismo pelo qual esse "engodo" constrói efeitos similares aos de se tomar um fármaco ainda é empírico. Todos sabemos que os aspectos psíquicos de um sujeito, tão integrados, inseparáveis e indelimitáveis da vida de forma ampla (aspectos somáticos, fisiológicos etc.) têm papel primacial na relação saúde-doença. Assim, absolutamente não surpreende que o placebo, em alguns casos, desenvolva efeitos similares aos do fármaco cuja eficácia se pretende analisar.

O que, entretanto, afigura-se insuportável é que, já no século 21, quando ao lado do funcionamento dos órgãos se tem percepção dos mecanismos afetivos (desenvolvimento da psicologia e da psicanálise) que propiciam determinados efeitos, ainda recorramos a um mecanismo que absolutamente desconhecemos – o efeito placebo.

Afigura-se intolerável, em plena vigência da valorização que se atribui ao "princípio da autonomia" de que decorre o consentimento livre e esclarecido a ser outorgado por toda pessoa submetida a qualquer forma de tratamento ou engajada em qualquer tipo de pesquisa, a ministração de substância fisiologicamente inerte, ainda que o sujeito saiba que estará correndo o risco de tomá-la. Todos esses questionamentos são absolutamente preliminares à análise da relação risco-benefício, que, já no terreno das ações práticas, também se presta à veemente objeção da utilização de placebos.

Quer-se ainda comentar a utilização de placebos em ensaios clínicos sobre portadores de alterações comportamentais. Charles Weijer[7] conduz um bem elaborado estudo sobre o uso de placebos em ensaios para tratamento da esquizofrenia. Desfila argumentos a favor e contra os ensaios randômicos, controlados com uso de placebo, posicionando-se, ao final de seu trabalho, enfaticamente, contra o uso desse recurso nos estudos comportamentais.

Se tomarmos como símbolo a esquizofrenia, na qual sequer os mecanismos etiopatogênicos do transtorno são plenamente conhecidos, ressai que a avaliação da personalidade do doente teria importância fundamental.

Sempre defendemos o conceito de que "doença" é critério estatístico, e que a pessoa que recebe cuidados deve, antes de tudo, ser percebida e "sentida", para então, se for o caso, ser medicada no sentido de ela atingir uma qualidade de vida melhor.

A medicação com base em um rótulo (ou em uma CID [Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde]) já é, a nosso ver, manifestamente antiética. E o que dizer da "não medicação", a pretexto de se compará-la com a medicação, cujo conhecimento do mecanismo de intervenção já é dúbio e discutível? Nossa resposta ao uso de placebo, juntamente com Charles Weijer, é um sonoro NÃO.

A convergência de posturas paradoxais, mencionadas na reflexão anterior, evidencia a insensatez, sob o ponto de vista científico, do uso do placebo, mormente na pesquisa de eficácia de fármacos em distúrbios comportamentais. Confrontação entre medicação e não medicação (uso do placebo) em pesquisas relacionadas com a esquizofrenia, quando tanto de uma como de outra se desconhece a intimidade do efeito terapêutico?

Poder-se-á arguir que o efeito do placebo, de índole psicológica, por menos conhecido que seja seu mecanismo específico de ação, sempre foi observado, não se podendo desprezar sua utilidade em estudos experimentais com fármacos. Também se poderá considerar que as assim chamadas práticas de "medicina alternativa", como era inclusive a situação da homeopatia (atualmente a homeopatia é reconhecida como especialidade médica), propiciam efeito terapêutico, não obstante seja discutível o seu mecanismo de ação.

Não há como negar esse aspecto, embora o empirismo dessa justificativa, ainda mais em pesquisa científica, surpreenda-nos. Se acrescentarmos o fato de um experimento placebo-controlado, "o sujeito sabe que pode estar tomando uma substância inerte", vê-se que a falta de precisão da compreensão, até mesmo do efeito psicológico, torna rústica a aceitação do emprego do placebo.

Pagamento do sujeito de pesquisa

A postura de não se dar retribuição financeira a um "sujeito de pesquisa" pode ser seriamente questionada.

Defendem, os que a banem, como a presença de uma conotação solidária na adesão voluntária de uma pessoa a uma pesquisa, mormente se dela não for esperado um benefício para a própria pessoa.

A própria Resolução CNS/MS nº196/96 carrega esse veto. É um posicionamento fundamentado em reflexão semelhante à que proíbe a venda de órgãos, a partir de doadores vivos.

O embasamento está na ideia de que a retribuição financeira é decisivamente corruptora, predispondo pessoas a porem em risco a própria saúde, sendo portanto a "pobreza" a par de, já de partida um forte fator de

vulnerabilidade, também um "determinante" de exposição do próprio corpo a risco, seja na sujeição a pesquisas, como na "venda" de órgãos.

É bastante provável que essa "corrupção" ocorra conforme já foi observado em muitas sociedades, caracterizando uma situação muito mais candente, ainda mais em países como o nosso, onde a miséria e a marginalidade social atingem níveis incompatíveis com nossos conceitos de equidade e de justiça. Como, aliás, bem demonstram autores como Berlinguer e Garrafa,[8] quando, como no caso da venda de órgãos, o "comércio" poderá beneficiar empresários que intermediarem as alegadas "doações".

Todos esses aspectos reforçam uma posição paternalista do Estado, que, sendo a saúde do cidadão dele um dever, não deveria favorecer que esse mesmo cidadão a ponha em risco.

Entretanto, há um outro enfoque: é absolutamente ilusório pretender-se que uma pessoa participe de uma pesquisa por pura solidariedade, sem que ela nada receba em troca, ainda que na esfera meramente subjetiva. Até o amor, a amizade, sustentam-se em uma reciprocidade, o que é também uma troca. Claro que há diferença entre compaixão (paixão compartilhada) e retribuição financeira. Mas, pode-se dizer que também há diferença em quem pratica um gesto altruístico por pura identificação com o próximo, ou com a expectativa de uma retribuição (mesmo que após o fim da vida) ou, ainda, desejando, em última análise, atenuar um sentimento de culpa. A busca de notoriedade, o "pagamento de uma promessa" e até uma posição política podem servir de motivação para que alguém se exponha a riscos em pesquisas.

Sabemos que o interesse em realizar pesquisas em seres humanos é sustentado por empresas poderosas, como as farmacêuticas, interessadas, por exemplo, na primazia no lançamento de um novo fármaco (para conquistar o mercado) ou na descoberta de uma característica genética ainda não evidenciada (com relação à qual requererá patente) ou na adoção de uma técnica nova de reprodução humana.

Toda a normatização ética dos últimos anos embasa-se na autonomia do "sujeito" de pesquisa – a própria palavra sujeito foi introduzida para caracterizar, assim como em uma oração gramatical, a posição de "carro-chefe" (autônoma) da pessoa que se engaja no experimento; trata-se do respeito ao ser humano, contrariamente à sua utilização seja para o que for, soberanamente exposto na Declaração Universal dos Direitos do Homem, e consagrada sucessivamente na Declaração de Helsinque e nas suas revisões.

Dentro desse contexto, nossa posição é intransigente quanto às cautelas que se devem tomar para a preservação da autonomia do sujeito de pesquisa. Nesse sentido, o Brasil tem posição bastante avançada, exercendo, por meio dos CEP e da CONEP monitoramento rigoroso atinente aos projetos de experimentos em seres humanos.

Se, por um lado, defendemos firmemente toda forma de controle da autonomia e de proteção à integridade dos "sujeitos", por outro lado questionamos a proibição categórica de remuneração às pessoas que se engajam em um experimento.

Já vimos, anteriormente, quanto podem ser diversas as motivações daqueles que se prestam a participar de pesquisas. Assim, a pretensão, principalmente no que se refira aos voluntários sadios, de ser o engajamento motivado exclusivamente por questões solidárias e humanitárias é uma abstração. Pretexta-se que a remuneração do sujeito o torna mais vulnerável, cerceando o seu poder de decisão quanto à sua participação – como se a vulnerabilidade do mais carente só existisse para a sua atuação em projetos de pesquisa, não passando pelas precariedades alimentar, educacional, de moradia, de trabalho, de atenções de saúde etc.

Aliás, o fato de uma sociedade como a nossa ainda não ter condições de oferecer a todos os seus componentes, com equidade, as condições para uma aceitável qualidade de vida, absolutamente não justifica que, por sentimentos de culpa, queiramos privar *igualitariamente* o pobre e o rico de obterem alguns proventos pelos serviços que irão prestar à comunidade.

Mistura-se, na postura radical contra a remuneração do sujeito, a insegurança que ainda temos com relação à condução da pesquisa que, indubitavelmente, requer precauções com o próprio respeito à *autonomia* do sujeito.

Soa até paradoxal que, em uma pesquisa clínica, na qual existem frequentemente grandes vantagens financeiras para os patrocinadores e também para os pesquisadores, se desejem excluir dessas vantagens justamente os sujeitos de pesquisa. O moralismo, definitivamente, não se casa com a *ética* e dela difere porque se fundamenta em premissas frequentemente superficiais e que não resistem a uma análise mais profunda.

Apresentaremos a seguir as formas de remuneração do sujeito da pesquisa, propostas em artigo publicado, em 2001, no Oncology Nursing Forum, por Jeanne Marguerite Sears.

Modelo de mercado | Market based

É regulado pela oferta e demanda, com o pagamento sendo ajustado pela antecipação da dificuldade em recrutar os sujeitos e admitindo-se o uso de incentivos para completar o estudo.

De acordo com a autora, este modelo teria como vantagens a facilitação do recrutamento; a possibilidade de os sujeitos terem uma retribuição por parte da sociedade por sua contribuição e a maximização da autonomia na medida em que valoriza as opções dos sujeitos.

Como desvantagens a autora assinala uma possível indução à participação; a inexistência de padronização de pagamento e a possibilidade de os sujeitos dissimularem condições que os excluiriam da pesquisa.

Modelo da divisão justa | Fair share

O sujeito recebe um percentual da importância paga ao pesquisador.

Segundo a autora, as vantagens deste modelo seriam, além da retribuição ao sujeito pela contribuição à sociedade, o fato de ele ser visto como parte da equipe e haver facilidade para calcular o pagamento e para recrutar.

Por outro lado, as desvantagens incluiriam o fato de esta forma de remuneração poder ser aplicada somente em pesquisas com pagamento *per capita*; a possibilidade de indução da participação e permanência do sujeito no estudo; a inexistência de padronização de pagamento e a possibilidade de os sujeitos poderem dissimular condições que os excluiriam da pesquisa.

Recompensa proporcional ao risco | Proportional reward based on risk

O pagamento é proporcional ao risco envolvido na pesquisa. Os que defendem esta forma de pagamento alegam que a sociedade oferece remunerações adicionais aos trabalhadores expostos a riscos ocupacionais e que com a pesquisa não deveria ser diferente.

De acordo com a autora, facilitar-se-ia o recrutamento dos sujeitos, que seriam adequadamente compensados pelo risco.

Um ponto contra seria a inexistência da padronização de pagamento.

Pagamento de salário | Wage payment

Parte do pressuposto que para ser sujeito de uma pesquisa se requer pouca habilidade, mas exige-se tempo, esforço e procedimentos desconfortáveis ou indesejáveis. Participar de uma pesquisa como sujeito equivale a outras formas de ocupações mais gerais que não necessitam de habilidades especiais e treinamento, mas implicam algum risco e envolvem pouco trabalho. Assim, os sujeitos receberiam um pagamento por hora, com base no que recebem os trabalhadores nessa condição, ou seja, empregos que exigem pouco preparo, mas são essenciais.

Como vantagens, a autora aponta a limitação na indução à participação, a padronização do pagamento e o fato de as pessoas serem pagas igualmente pela mesma tarefa.

Por outro lado, entre as desvantagens destaca que os pagamentos baixos limitariam a participação, enquanto os altos a induziriam. Além disto, a vigorar este modelo, poderiam se atrair mais as pessoas com baixa renda e se estabeleceria uma relação de trabalho.

Ressarcimento, com ou sem reembolso de perdas salariais | Reimbursement with or without salary replacement

Prevê o reembolso de despesas dos sujeitos com transporte, refeições e outras, podendo-se ou não repor eventuais perdas salariais.

De acordo com a autora, esta forma de pagamento limitaria a indução à participação; reduziria o incentivo para a omissão de informações e não imporia sacrifícios aos sujeitos.

Entretanto, dificultaria o recrutamento; atribuiria reembolsos distintos devidos às diferenças salariais ou de despesas, o que poderia configurar quebra do princípio da justiça, enquanto respeito à igualdade e encorajaria o recrutamento de pessoas com rendas menores.

Doação pelo bem da sociedade | Gift relationship

Baseia-se no altruísmo que motiva a doação de órgãos, sangue e tecidos. Parte do pressuposto de que o interesse por si mesmo não é o único motor da humanidade.

Dentre as vantagens, a autora menciona a não indução à participação; a menor omissão de informações; o estímulo do senso de comunidade e o altruísmo.

Como desvantagem, cita a dificuldade para o recrutamento e a possibilidade de exploração por lucros.

A ética na *pesquisa* tem um respeitável destaque dentro da *bioética*. Esta – que tem como proposta a reflexão e discussão sobre os valores atinentes à vida e à saúde do ser humano – dedica muita atenção à prática de experimentos sobre o homem, mormente quando não se ofereça um benefício para a própria pessoa e que se possa pôr em risco a sua integridade.

Cada vez mais a comunidade se conscientiza de que a "utilização" de seres humanos em pesquisas deve ser monitorada rigorosamente para que se não infrinjam os seus fundamentos éticos.

Assim, esse é um tema em constante discussão e que convém acompanhar para manter-se atualizado. As revisões das resoluções que tratam de ética em pesquisa em seres humanos estão sendo feitas com ampla participação da sociedade, o que só reforça a necessidade de a comunidade médica manter-se atualizada nesta questão para poder contribuir ativamente nos processos democráticos de revisão, nacional e internacional, destas diretrizes.

Capítulo 17

Regulamentação da Pesquisa em Seres Humanos

Daniel R. Muñoz, Victor A. P. Gianvecchio, Daniele Muñoz Gianvecchio e Ivan D. Miziara

Introdução

Realizar uma experiência científica implica produzir uma modificação no estado ou nas condições de um ser vivo, ou de uma coisa, para observar o resultado da mesma. Se o propósito é saber o que acontecerá, isto é, qual será o resultado da modificação produzida, então, por mais bem controlada que seja a pesquisa, sempre haverá o risco de ocorrerem fatos inesperados, que podem causar danos ao objeto ou pessoa a ela submetida.

Preocupado com os problemas éticos da *experimentação* em seres humanos, Claude Bernard, considerado o pai da biologia experimental, levantava a seguinte questão, ao escrever seu livro *Introduction à l'étude de la medicine experimentale* há mais de um século: "...temos o direito de fazer experimentação e vivissecção no homemℓ"[1]

A pesquisa em seres humanos, em contrapartida, pode produzir conhecimentos que possibilitem acalmar os males, curar doenças e aumentar a longevidade. Pode também colaborar para a melhoria da nossa qualidade de vida. Tanret lembra que um paciente, ao tomar um medicamento pela primeira vez, está se submetendo a uma experiência, pois não se pode saber, de antemão, se apresentará ou não uma reação colateral. Por isso, ele afirma que "aceitar a Medicina é aceitar o seu caráter experimental".[2]

Mc Cance, quase um século depois (1951), contestou a questão, afirmando: "... a profissão médica tem uma responsabilidade não apenas com a cura ou a prevenção da doença, mas também para com o avanço do conhecimento do qual ambos dependem. Esta responsabilidade pode somente se desenvolver com a investigação e a experimentação."[3]

O próprio Claude Bernard já respondia, no livro supracitado, a sua própria pergunta nos seguintes termos: "Médicos fazem experimentações terapêuticas diariamente em seus pacientes e cirurgiões, vivissecções. Experiência, então, pode ser realizada no homem, mas dentro de que limites?"[1]

As experiências executadas por Pasteur e Neisser exemplificam bem a questão dos limites. Pasteur foi o primeiro a injetar em seres humanos o vírus atenuado da raiva, na tentativa de tratar esse terrível mal, embora não tivesse como prever os eventuais efeitos colaterais dessa inoculação, nem se ela teria o efeito terapêutico desejado; muitos pacientes – camponeses russos mordidos por lobos raivosos – não tiveram a doença e ele foi considerado *benfeitor da humanidade*. Neisser injetou gonococos em uma menina em fase final de escrofulose e conseguiu, assim, demonstrar que esse micróbio é o agente etiológico da blenorragia; por essa experiência foi julgado e condenado como criminoso. Ambos os experimentos foram importantes para a humanidade pelo valor das descobertas *do ponto de vista científico*. Quanto à eticidade, porém, divergiam frontalmente; enquanto a experiência de Pasteur visava a um benefício direto aos sujeitos da pesquisa (tratá-los, prevenindo-lhes o sofrimento e a morte), a de Neisser não trazia nenhum bem à pessoa a ela submetida, ao contrário, impôs-lhe maior sofrimento e pode, até, ter contribuído para abreviar-lhe a vida.

Prisioneiros foram submetidos, compulsoriamente, a experiências científicas durante a Segunda Guerra Mundial, exorbitando todos os limites éticos. Por isso, seus executores foram condenados como criminosos de guerra e as atrocidades que cometeram nessas pesquisas, realizadas nos campos de concentração alemães, foram classificadas como crimes contra a humanidade.

Níveis de controle dos limites éticos da pesquisa em seres humanos

Esse e outros fatos mostraram a necessidade de se instituir um *controle ético das pesquisas* para evitar que nelas as pessoas fossem usadas simplesmente como cobaias. Deve-se, entretanto, estar atento ao perigo do rigor excessivo, o qual pode asfixiá-las, impedindo o avanço do conhecimento científico. Como deve ser exercido, então, esse controle?

A tendência é que as pesquisas em seres humanos tenham vários níveis de controle dos seus limites éticos, os quais, sendo exercidos dentro de critérios bem estipulados, não representarão qualquer perigo de bloqueio para o avanço ético do conhecimento.

O primeiro nível é a própria *consciência do pesquisador*: ele deve expressar uma postura moral adequada, principalmente norteando-se por princípios éticos elevados e exigindo que eles sejam respeitados por todos os envolvidos na pesquisa; os princípios fundamentais são os quatro referenciais básicos da bioética: beneficência, não maleficência, autonomia e justiça. Em se tratando de pesquisa clínica, o médico-pesquisador deve colocar o sujeito de pesquisa como seu paciente, lembrando-se que, nessa circunstância, "o alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional".[4]

O nível seguinte é representado pela instituição de pesquisa, em que o pesquisador ou o grupo de pesquisadores desenvolvem seu trabalho; são geralmente laboratórios, hospitais ou instituições de ensino superior; eles também devem ser responsáveis pelo padrão ético das pesquisas ali desenvolvidas.

A comunidade científica é um patamar importante nesse controle; as bancas examinadoras universitárias, as comissões científicas de congressos e outros eventos, os conselhos editoriais de periódicos e outros corpos de especialistas, devem exercer seu papel não apenas no que tange à qualidade científica, mas também à ética dos trabalhos que examinam. Nesse mesmo nível incluímos também as sociedades de profissionais, tais como as sociedades de especialidades médicas e as associações de medicina.

A comunidade onde se realiza a pesquisa é um estágio fundamental de controle e sua anuência, livre e devidamente esclarecida, é uma segurança para o pesquisador como prevenção a eventuais demandas jurídicas. Por isso, nesse nível devem ser incluídas, além de um representante dos sujeitos de pesquisa, outras pessoas representativas da sociedade. Aqui se encontra também a vigilância governamental. Esta deve ser exercida para coibir os excessos, mas não deve se restringir apenas a isso; é sua obrigação investir na educação do futuro pesquisador, incentivando sua melhor formação filosófica e ética. Isto significa não apenas muni-lo de instrumental científico para realizar pesquisa, mas dotá-lo também de "aparelhamento" crítico que lhe possibilite desenvolver o discernimento e a consciência moral, que o capacitarão a adotar e defender posturas éticas consentâneas com os altos valores que irá manusear.

Regulamentação da pesquisa em seres humanos

Como deve ser feita, então, a pesquisa em seres humanos para ser considerada lícita e ética?

Na prática, o que marca de modo nítido esses limites entre o moral e o imoral, o lícito e o ilícito são os *critérios e normas da pesquisa em seres humanos*, que podem ser diretrizes internacionais, de caráter geral, ou regras específicas como a legislação de um país.

Diretrizes internacionais para a pesquisaem seres humanos

As principais diretrizes internacionais para a pesquisa em seres humanos são o Código de Nuremberg, a Declaração Universal dos Direitos do Homem (art. 7º), a Declaração de Helsinque e as Diretrizes Internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos.

Código de Nuremberg

Os graves fatos relacionados com a pesquisa em seres humanos ocorridos durante a Segunda Guerra Mundial desencadearam as primeiras tentativas de regulamentação da pesquisa em seres humanos. Surgiu, então, o Código

de Nuremberg, em 1947, que tendo sido elaborado para proteger a integridade dos sujeitos de pesquisa, enfatiza a necessidade do seu *consentimento voluntário*, para dar licitude à pesquisa. Os dez artigos do Código de Nuremberg estão transcritos no boxe a seguir.[5]

Declaração dos Direitos Humanos

Em 1948 foi elaborada a Declaração Universal de Direitos Humanos, cujos princípios nortearam os regulamentos posteriores. Nesse documento, o art. 27 garante a todo ser humano o direito de participar do progresso científico, nos seguintes termos: "Todo homem tem o direito de participar livremente da vida cultural da comunidade, de fruir das artes e de participar do progresso científico e de seus benefícios."

O Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos, proclamado em 1966, pela Assembleia Geral das Nações Unidas, para dar força legal e moral à Declaração Universal de Direitos Humanos, no seu art. 7º, dirige-se especificamente à pesquisa científica em seres humanos nos seguintes termos: "Ninguém será submetido a tortura ou a tratamento ou punição cruel, desumana e ou degradante. Em particular, ninguém será submetido, sem seu livre consentimento, a experiências médicas ou científicas."[6]

Tribunal Internacional de Nuremberg – 1947

1. O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante, que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente.

2. O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.

3. O experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.

4. O experimento deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários, quer físicos, quer materiais.

5. Não deve ser conduzido qualquer experimento quando existirem razões para acreditar que pode ocorrer morte ou invalidez permanente; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.

6. O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver.

7. Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.

8. O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.

9. O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.

10. O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento

provavelmente causará dano, invalidez ou morte para os participantes.

Declaração de Helsinque

A Declaração de Helsinque veio à luz em 1964, tornando-se o documento básico de onde emanaram todas as normas relativas à pesquisa em seres humanos desde então. Ela foi promulgada pela 18ª Assembleia Médica Mundial reunida em Helsinque, Finlândia, em 1964, e atualizada e corrigida pelas Assembleias Médicas Mundiais de Tóquio (1975), de Veneza (1983), de Hong Kong (1989), de Somerset Oeste (1996), de Edimburgo (2000), de Washington (2002 – *Nota de esclarecimento adicionada ao para-grafo 29*), de Tóquio (2004 – *Nota de esclarecimento adicionada ao para-grafo 30*) e de Seul (2008).

O texto da Declaração adotada em Seul, Coreia do Sul, em outubro de 2008, está no boxe a seguir.[7]

Diretrizes éticas internacionais para as pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos

Elaboradas em 1982 pelo Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS, do inglês, Council for International Organizations of Medical Sciences), em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o objetivo dessas diretrizes foi mostrar como os princípios éticos fundamentais, que devem reger as pesquisas biomédicas em seres humanos, podem ser aplicados em países em desenvolvimento, respeitando a cultura, situação socioeconômica, legislação e disposições executivas e administrativas locais.[8]

Declaração de Helsinque

A. Introduça-o

1. A Associação Médica Mundial (WMA) elaborou a Declaração de Helsinki como uma declaração dos princípios éticos para pesquisas médicas envolvendo seres humanos, incluindo a pesquisa sobre dados e materiais humanos identificáveis. Essa Declaração deve ser lida por completo e cada um dos parágrafos que a constitui não deve ser utilizado sem levar em consideração os outros parágrafos pertinentes.

2. Embora a Declaração seja principalmente dirigida a médicos, a Associação Médica Mundial convida outros participantes de pesquisas médicas que envolvam seres humanos a adotar esses princípios.

3. É dever do médico promover e resguardar a saúde das pessoas, inclusive daquelas envolvidas nas pesquisas médicas. O conhecimento e a consciência dos médicos são dedicados ao cumprimento desse dever.

4. A Declaração de Genebra da WMA estabelece o compromisso do médico com estas palavras: “A saúde do meu paciente será minha primeira consideração”, e o Código Internacional de Ética Médica declara que “O médico deve agir no melhor interesse do paciente quando estiver prestando assistência médica”.

5. O avanço da medicina baseia-se em pesquisas que devem essencialmente incluir estudos que envolvam seres humanos. As populações sub-representadas nas pesquisas médicas devem ter acesso apropriado à participação nas pesquisas.

6. Nas pesquisas médicas envolvendo seres humanos, o bem-estar do sujeito da pesquisa deve ter precedência sobre todos os outros interesses.

7. O propósito fundamental da pesquisa médica envolvendo humanos é entender as causas, o desenvolvimento e os efeitos das doenças, assim como melhorar a prevenção, o diagnóstico e as intervenções terapêuticas. Até mesmo as melhores intervenções atuais devem ter sua segurança, eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade continuamente testadas por meio de pesquisas.

8. Na prática e na pesquisa médica, a maioria das intervenções envolve riscos e ônus.

9. Pesquisas médicas estão sujeitas a padrões éticos que promovam respeito a todos os sujeitos de pesquisa e protejam sua saúde e direitos. Algumas populações de pesquisa são particularmente vulneráveis e necessitam de proteção especial. Nelas incluem-se aqueles que não podem dar ou recusar o consentimento por si mesmos e aqueles eventualmente vulneráveis à coerção ou influência indevida.

10. Os médicos devem considerar as normas éticas, legais e regulatórias e padrões vigentes em seus próprios países para a pesquisa envolvendo humanos, bem como as normas e padrões internacionais cabíveis. Nenhum requisito ético, legal ou regulatório, nacional ou internacional deve reduzir ou eliminar quaisquer das proteções a sujeitos de pesquisa apresentadas nessa Declaração.

B. Princípios comuns a todas as pesquisas médicas

11. É dever do médico que participa da pesquisa médica proteger a vida, a saúde, a dignidade, a integridade, o direito à autodeterminação, à privacidade e à confidencialidade das informações pessoais dos sujeitos das pesquisas.

12. A pesquisa médica envolvendo humanos deve estar em conformidade com princípios científicos geralmente aceitos, ter como base o conhecimento minucioso da literatura científica, e outras fontes de informações relevantes, adequada experimentação laboratorial e, quando apropriado, a experimentação com animais. O bem-estar dos animais utilizados para pesquisas deve ser respeitado.

13. Cuidados adequados devem ser tomados na condução da pesquisa médica que possa prejudicar o meio ambiente.

14. O projeto e a realização de cada estudo de pesquisa envolvendo humanos devem ser claramente descritos em protocolo experimental. O protocolo deve conter uma declaração das considerações éticas envolvidas e indicar como os princípios contidos nessa Declaração foram tratados. O protocolo deve incluir informações referentes a financiamento, patrocinadores, afiliações institucionais, outros conflitos de interesse em potencial, incentivos a sujeitos e providências para tratar e/ou compensar os sujeitos que sejam prejudicados em decorrência da participação no estudo de pesquisa. O protocolo deve descrever acordos po-s-estudo para que os sujeitos de pesquisa tenham acesso às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou acesso a outros cuidados apropriados ou benefícios.

15. O protocolo de pesquisa deve ser submetido à consideração, comentário, orientação e aprovação de um comitê de ética em pesquisa antes que o estudo se inicie. Esse comitê deve ser independente dos pesquisadores, patrocinadores ou de outra influência indevida. Devem ser levadas em consideração as leis e as regulações do país ou dos países onde a pesquisa será realizada, bem como normas e padrões internacionais apropriados, mas não devem permitir a eliminação ou redução de quaisquer das proteções a sujeitos de pesquisa apresentadas nessa Declaração. O comitê deve ter o direito de monitorar estudos em andamento. O pesquisador deve fornecer informação sobre o monitoramento, especialmente sobre quaisquer eventos adversos graves. Nenhuma alteração no protocolo pode ser realizada sem as considerações e aprovação do comitê.

16. Pesquisas médicas envolvendo humanos deverão ser conduzidas somente por indivíduos com treinamento e qualificação científica apropriados. Pesquisas em pacientes ou voluntários saudáveis requerem supervisão de médico competente e adequadamente qualificado ou outro profissional de saúde. A responsabilidade pela proteção dos sujeitos da pesquisa deve sempre estar a cargo do médico ou de outro profissional de saúde e jamais dos sujeitos, mesmo que eles tenham dado consentimento em dela participar.

17. Pesquisas médicas envolvendo população ou comunidade em desvantagem ou vulnerável são justificáveis somente se a pesquisa atender às prioridades e necessidades da saúde dessa população ou comunidade, e se houver probabilidade razoável de que essa população ou comunidade se beneficie dos resultados destas pesquisas.

18. Toda pesquisa médica envolvendo humanos deve ser precedida de avaliação criteriosa dos riscos e ônus aos indivíduos e às comunidades envolvidos na pesquisa, em comparação aos benefícios previstos a eles e a outros indivíduos ou comunidades afetados pela condição sob investigação.

19. Todo experimento clínico deve ser registrado em banco de dados de acesso público antes do recrutamento do primeiro sujeito da pesquisa.

20. Médicos não podem participar de estudo de pesquisa envolvendo humanos, a

20. Médicos não podem participar de estudo de pesquisa envolvendo humanos, a menos que tenham a certeza de que os riscos envolvidos foram adequadamente avaliados e possam ser satisfatoriamente gerenciados. Os médicos devem interromper imediatamente o estudo quando os riscos encontrados excederem os benefícios em potencial, ou quando houver prova conclusiva de resultados positivos e benéficos.

21. Pesquisas médicas envolvendo humanos podem ser conduzidas apenas se a importância do objetivo exceder os riscos e ônus inerentes aos sujeitos da investigação.

22. A participação de indivíduos capazes como sujeitos de pesquisas médicas deve ser voluntária. Embora possa ser apropriado consulta a membros da família ou líderes de comunidades, nenhum indivíduo competente pode ser inscrito em uma pesquisa sem que concorde livremente.

23. Todas as precauções devem ser tomadas na proteção da privacidade dos sujeitos de pesquisa, na confidencialidade de suas informações pessoais e para minimizar o impacto do estudo em sua integridade física, mental e social.

24. Na pesquisa médica envolvendo humanos competentes, cada sujeito em potencial deve ser adequadamente informado sobre objetivos, métodos, fontes de financiamento, quaisquer conflitos de interesse possíveis, afiliações institucionais de pesquisadores, benefícios antecipados e riscos potenciais do estudo, desconforto que possa ser causado, e qualquer outro aspecto relevante do estudo. O sujeito potencial deve ser informado do direito de recusar a participação no estudo ou retirar, sem represálias, o consentimento de participação a qualquer momento. Atenção especial deve ser dada às necessidades individuais de informação específicas dos sujeitos em potencial, assim como aos métodos utilizados na entrega da informação. Depois de se assegurar que o sujeito em potencial entendeu a informação, o médico ou outro indivíduo adequadamente qualificado deve então obter o consentimento informado, dado livremente pelo potencial sujeito, de preferência por escrito. Caso o consentimento não possa ser expresso pela escrita, um consentimento não escrito deve ser formalmente documentado e testemunhado.

25. Para pesquisas médicas que utilizem material humano ou dados identificáveis, os médicos devem normalmente buscar o consentimento para a coleta, análise, armazenagem e/ou reutilização. Pode haver situações em que seja impossível ou impraticável se obter consentimento para uma pesquisa ou que isso possa ameaçar sua validade. Em tais situações, a pesquisa pode ser realizada apenas após consideração e aprovação do comitê de ética em pesquisa.

26. Ao solicitar o consentimento para a participação em um estudo de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso se o sujeito em potencial tiver relacionamento de dependência consigo ou possa consentir sob constrangimento. Em tais situações, o consentimento deve ser obtido por indivíduo adequadamente qualificado, que seja completamente independente desse relacionamento.

27. Para um sujeito em potencial que seja incompetente, o médico deve obter o consentimento informado de um representante legal autorizado. Esses indivíduos não devem ser incluídos em pesquisa que não tenha a probabilidade de beneficiá-los, a menos que haja a pretensão de promover a saúde da população representada por eles, que essa pesquisa não possa ser realizada com sujeito competente, e que a pesquisa envolva apenas riscos e ônus mínimos.

28. Quando um sujeito de pesquisa potencial for considerado incompetente, mas estiver apto a dar o consentimento às decisões sobre a participação na pesquisa, o médico deve buscar seu

assentimento, além da aprovação de representante legal autorizado. O potencial de dissentimento do sujeito deve ser respeitado.

29. Pesquisas envolvendo sujeitos física ou mentalmente incapacitados de dar consentimento, por exemplo, pacientes inconscientes, podem apenas ser realizadas se a condição física ou mental que impede a obtenção do consentimento informado seja uma característica necessária à população da pesquisa. Em tais circunstâncias, o médico deve obter o consentimento informado de representante legalmente autorizado. Caso tal representante não esteja disponível e se a pesquisa não puder ser postergada, o estudo pode prosseguir sem o consentimento informado, desde que as razões específicas para envolver sujeitos com uma condição que os torne incapazes de fornecer o consentimento informado estejam declaradas no protocolo de pesquisa e o estudo tenha sido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa. O consentimento para permanecer na pesquisa deve ser obtido o mais rapidamente possível do sujeito ou represente legal autorizado.

30. Autores, editores e publicadores têm obrigações éticas com respeito à publicação dos resultados da pesquisa. Os autores têm o dever de tornar públicos os resultados de suas pesquisas em humanos e devem ser responsáveis pela integralidade e precisão de seus relatórios. Eles devem aderir às diretrizes estabelecidas para a divulgação ética. Resultados negativos e inconclusivos, bem como positivos, devem ser publicados ou, por outro lado, tornados disponíveis ao público. As fontes de financiamento, afiliações institucionais e conflitos de interesse devem ser declarados na publicação. Relatórios de pesquisa que não estejam em acordo com os princípios dessa Declaração não devem ser aceitos para publicação.

C. Princípios adicionais para pesquisa médica associada a cuidados médicos

31. O médico pode associar pesquisa aos cuidados médicos à medida que a pesquisa seja justificável por seu valor potencial profilático, diagnóstico ou terapêutico e se o médico possuir bom motivo para acreditar que a participação no estudo de pesquisa não irá afetar de maneira adversa a saúde dos pacientes que servem como sujeitos de pesquisa.

32. Os benefícios, riscos, ônus e eficácia de uma nova intervenção devem ser testados comparativamente às melhores intervenções atuais comprovadas, exceto nas seguintes circunstâncias:

- A utilização de placebo ou ausência de tratamento é aceitável em estudos em que não existam intervenções comprovadas de uso corrente
- Onde, por motivos metodológicos convincentes e cientificamente sólidos, a utilização de placebo se fizer necessária para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os pacientes que receberem o placebo ou ausência de tratamento não estejam sujeitos a nenhum risco de dano sério ou irreversível. Cuidado extremo deve ser tomado para se evitar o abuso dessa opção.

33. Na conclusão do estudo, os pacientes nele incluídos têm o direito de ser informados sobre o resultado e compartilhar os benefícios decorrentes do estudo, por exemplo, acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados apropriados ou benefícios.

34. O médico deve informar de maneira completa ao paciente quais aspectos da assistência estão relacionados com a pesquisa. A recusa de um paciente em participar de um estudo ou a decisão do paciente em se retirar do estudo nunca deve interferir na relação médico-paciente.

35. Quando, no tratamento de um paciente, não existirem intervenções comprovadas ou tenham sido elas ineficazes, o médico pode fazer uso de um procedimento não comprovado se, no seu julgamento, isso oferecer esperança de salvar vidas, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento, desde que se tenha previamente aconselhado com um especialista e obtido consentimento informado do paciente ou de representante legalmente autorizado. Quando possível, essas intervenções devem tornar-se objeto de pesquisa destinada a avaliar sua segurança e eficácia. Em todos os casos, as novas informações devem ser registradas e, quando apropriado, tornarem-se disponíveis ao público.

Foram revisadas em 1993 e em 2002, com o objetivo de reafirmar a proteção dos direitos e do bem-estar dos sujeitos de pesquisa e de indivíduos ou grupos vulneráveis. O texto consiste em uma declaração de princípios éticos, um preâmbulo e diretrizes abordando tópicos como consentimento pós-informação individual, informações essenciais para os possíveis participantes da pesquisa, obrigações do pesquisador a respeito do consentimento pós-informação, indução à participação, pesquisa envolvendo crianças, pesquisa envolvendo pessoas com distúrbios mentais ou comportamentais, pesquisa envolvendo prisioneiros, pesquisa envolvendo indivíduos de comunidades subdesenvolvidas, consentimento pós-informação em estudos epidemiológicos, distribuição equânime de ônus e benefícios, seleção de gestantes e nutrizes como participantes de pesquisas, salvaguardas à confidencialidade, direito dos participantes à compensação, constituição e responsabilidades de comitês de revisão ética, obrigações dos países hospedeiro e patrocinador.

Limites da pesquisa em seres humanos no Brasil

Lei penal

A experiência de Neisser anteriormente referida também seria considerada um ato criminoso no Brasil?

O Código Penal Brasileiro, em seu art. 132, deixa claro que "expor a vida ou a saúde de outrem a perigo direto e iminente", é crime e implica uma pena de detenção de 3 meses a 1 ano, se o fato não constitui crime mais grave.[9]

Assim, a experimentação em seres humanos, no Brasil, também pode tornar o pesquisador criminoso, dependendo das condições em que for feita. Note-se que não é necessário que tenha havido dano ao sujeito da pesquisa; o fato de, apenas, expor a vida ou a saúde de outra pessoa a perigo direto e iminente já configura o crime. Portanto, qualquer experiência que implique colocar a saúde ou a vida do sujeito de pesquisa nesse tipo de risco poderá ser considerada como criminosa.

Vê-se, portanto, que o pesquisador vive perigosamente entre as duas condições: ser considerado *benfeitor da humanidade* ou *criminoso*. O limite entre elas pode ser muito tênue.

Pesquisa em cadáver

A Lei nº 8.501, de 30 de novembro de 1992, permite a utilização de cadáver para ensino e pesquisa.[10]

Nos termos dessa lei, o cadáver não reclamado junto às autoridades públicas, no prazo de 30 dias, poderá ser destinado às escolas de medicina, para fins de ensino e de pesquisa de caráter científico. Esse diploma legal visava, em sua origem, disciplinar a disponibilização de cadáveres para estudos de anatomia nas faculdades de medicina, tendo sido ampliado para incluir a possibilidade de utilizá-los para outros estudos, inclusive pesquisas científicas. Por isso, em seu artigo terceiro, afirma que será destinado para estudo: o corpo de pessoa falecida sem qualquer documentação (desconhecido); e o cadáver identificado, sobre o qual inexistam informações relativas a endereços de parentes ou responsáveis legais, e, neste caso, a autoridade competente fará publicar, nos principais jornais da cidade, a título de utilidade pública, por pelo menos 10 dias, a notícia do falecimento.

É importante frisar que se a morte resultar de causa não natural, o corpo será, obrigatoriamente, submetido à necropsia no órgão competente, isto é, no Instituto Médico-Legal, e se houver indício de que a morte tenha resultado de ação criminosa, não poderá ser encaminhado para fins de estudo.

Saliente-se também que, para fins de reconhecimento, a autoridade ou instituição responsável manterá, sobre o falecido, os dados relativos às características gerais, a identificação, as fotos do corpo, a ficha datiloscópica, o resultado da necropsia, se efetuada, e outros dados e documentos julgados pertinentes. A qualquer tempo, os familiares ou representantes legais terão acesso a esses elementos.

Atendidas essas exigências, o cadáver poderá ser liberado para fins de estudo.

Lei de biossegurança

No Brasil, a Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, estabeleceu normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM) e seus derivados, criou o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestruturou a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e revogou a Lei nº 8.974/95 anteriormente em vigor.[11]

Em seu artigo segundo, ela dispõe que:

As atividades e projetos que envolvam OGM e seus derivados, relacionados com o ensino com manipulação de organismos vivos, à pesquisa científica, ao desenvolvimento tecnológico e à produção industrial ficam restritos ao âmbito de entidades de direito público ou privado, que serão responsáveis pela obediência aos preceitos desta Lei e de sua regulamentação, bem como pelas eventuais consequências ou efeitos advindos de seu descumprimento.

Em seus arts. 5º e 6º, regulamenta que:

Art. 5º É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições: I – sejam embriões inviáveis; ou II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

§1º Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.

§ 2º Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.

§ 3º É vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo e sua prática implica o crime tipificado no art. 15 da Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997.

Art. 6º Fica proibido: I – implementação de projeto relativo a OGM sem a manutenção de registro de seu acompanhamento individual; II – engenharia genética em organismo vivo ou o manejo *in vitro* de DNA/RNA natural ou recombinante, realizado em desacordo com as normas previstas nesta Lei; III – engenharia genética em célula germinal humana, zigoto humano e embrião humano; IV – clonagem humana; V – destruição ou descarte no meio ambiente de OGM e seus derivados em desacordo com as normas estabelecidas pela CTNBio, pelos órgãos e entidades de registro e fiscalização...; VI – liberação no meio ambiente de OGM ou seus derivados, no âmbito de atividades de pesquisa, sem a decisão técnica favorável da CTNBio e, nos casos de liberação comercial, sem o parecer técnico favorável da CTNBio, ou sem o licenciamento do órgão ou entidade ambiental responsável, quando a CTNBio considerar a atividade como potencialmente causadora de degradação ambiental, ou sem a aprovação do Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, quando o processo tenha sido por ele avocado, na forma desta Lei e de sua regulamentação; VII – a utilização, a comercialização, o registro, o patenteamento e o licenciamento de tecnologias genéticas de restrição do uso.

Parágrafo único. Para os efeitos desta Lei, entende-se por tecnologias genéticas de restrição do uso qualquer processo de intervenção humana para geração ou multiplicação de plantas geneticamente modificadas para produzir estruturas reprodutivas estéreis, bem como qualquer forma de manipulação genética que vise à ativação ou desativação de genes relacionados com a fertilidade das plantas por indutores químicos externos.

Código de ética médica

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), criado em 1957, elaborou normas éticas a serem seguidas pelos médicos para a pesquisa em seres humanos, por intermédio de suas resoluções e do Código de Ética Médica (CEM).

Em 1975, a Resolução nº 671, do CFM, adotou a Declaração de Helsinque como guia a ser seguido pela classe médica em matéria referente à pesquisa clínica. Além disso, essa resolução traz uma série de recomendações sobre a conduta a ser adotada pelo médico em relação à pesquisa clínica medicamentosa.[12]

O Código de Deontologia Médica, de 1984, impunha também que:

É vedado ao médico no exercício de sua profissão: realizar pesquisa em *anima nobili*, sem estar devidamente autorizado e sem o necessário acompanhamento de Comissão de Ética.[13]

O atual CEM,[14] promulgado em 2009, assim se manifesta em relação à *pesquisa médica:*

É vedado ao médico:

Art. 99: Participar de qualquer tipo de experiência envolvendo seres humanos com fins bélicos, políticos, étnicos, eugênicos ou outros que atentem contra a dignidade humana.

Art. 100: Deixar de obter aprovação de protocolo para a realização de pesquisa em seres humanos, de acordo com a legislação vigente.

Art. 101: Deixar de obter do paciente ou de seu representante legal o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização de pesquisa envolvendo seres humanos, após as devidas explicações sobre a natureza e as consequências da pesquisa.

Parágrafo único – No caso do sujeito de pesquisa ser menor de idade, além do consentimento de seu representante legal, é necessário seu assentimento livre e esclarecido na medida de sua compreensão.

Art. 102: Deixar de utilizar a terapêutica correta, quando seu uso estiver liberado no País.

Parágrafo único – A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal, adequadamente esclarecidos da situação e das possíveis consequências.

Art. 103: Realizar pesquisa em uma comunidade sem antes informá-la e esclarecê-la sobre a natureza da investigação e deixar de atender ao objetivo de proteção à saúde pública, respeitadas as características locais e a legislação pertinente.

Art. 104: Deixar de manter independência profissional e científica em relação a financiadores de pesquisa médica, satisfazendo interesse comercial ou obtendo vantagens pessoais.

Art. 105: Realizar pesquisa médica em sujeitos que sejam direta ou indiretamente dependentes ou subordinados ao pesquisador.

Art. 106: Manter vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas, envolvendo seres humanos, que usem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada.

Art. 107: Publicar em seu nome trabalho científico do qual não tenha participado; atribuir-se autoria exclusiva de trabalho realizado por seus subordinados ou outros profissionais, mesmo quando executados sob sua orientação, bem como omitir do artigo científico o nome de quem dele tenha participado.

Art. 108: Utilizar dados, informações ou opiniões ainda não publicados, sem referência ao seu autor ou sem sua autorização por escrito.

Art. 109: Deixar de zelar, quando docente ou autor de publicações científicas, pela veracidade, clareza e imparcialidade das informações apresentadas, bem como deixar de declarar relações com a indústria de medicamentos, órteses, próteses, equipamentos, implantes de qualquer natureza e outras que possam configurar conflitos de interesses, ainda que em potencial.

Art. 110: Praticar a Medicina, no exercício da docência, sem o consentimento do paciente ou de seu representante legal, sem zelar por sua dignidade e privacidade ou discriminando aqueles que negarem o consentimento solicitado.

Resoluções do Conselho Nacional de Saúde

No Brasil, compete ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), órgão do Ministério da Saúde (MS) atuar na formulação da estratégia e no controle da execução da Política Nacional de Saúde.

Resolução nº 196/96

Até 1996 não havia uma lei abrangente, válida para todas as pesquisas em seres humanos e para todos os profissionais que a elas se dedicavam.

Em novembro desse ano foi promulgada a Resolução nº 196/96 do CNS, passando, então, a regulamentar as pesquisas em seres humanos no Brasil. Ela criou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do MS – e obrigou todas as instituições que se dedicam à pesquisa no país a terem um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), ou a submeterem seus projetos de pesquisa a um CEP de outra instituição.[15]

Desse modo, todo projeto de pesquisa deve ser aprovado pelo CEP da instituição onde será desenvolvido, o

qual deverá ser composto por profissionais de diferentes áreas, por exemplo, médicos, psicólogos, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e por um representante dos usuários.

Os projetos de pesquisa em algumas áreas, denominadas *temáticas especiais* (genética humana, reprodução humana, populações indígenas etc.), serão apreciados pela CONEP após a aprovação do CEP.

Essa Resolução foi considerada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) como uma das mais avançadas em termos de ética em pesquisa, tendo sido recomendada como parâmetro para os demais países latino-americanos.[16]

Resoluções complementares

A Resolução nº 196/96 foi complementada pelas seguintes normas:[17]

- Resolução nº 240/97, que define o termo *usuários* para efeito de participação nos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições e dá outras providências[17]
- Resolução nº 251/97, que regulamenta a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos[18]
- Resolução nº 292/99, que trata da área temática de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior[19]
- Resolução nº 301/00, que propõe a manutenção inalterada do Item II.3 da Declaração de Helsinque, à Assembleia Geral da Associação Médica Mundial (WMA, World Medical Association), a realizar-se em outubro de 2000 em Edimburgo[20]
- Resolução nº 304/00, que aprova as normas para pesquisas envolvendo seres humanos na área temática especial referente a povos indígenas[21]
- Resolução nº 340/04, que aprova as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana[22]
- Resolução nº 346/05, que estabelece regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema de CEP-CONEP[23]
- Resolução nº 347/05, que aprova as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolvam armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores, e que posteriormente foi revogada pela Resolução nº 441, de 12/05/11[24]
- Resolução nº 370/07, que regulamenta o registro e credenciamento ou renovação de registro e credenciamento do CEP[25]
- Resolução nº 404/08, que propõe a retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde a serem disponibilizados aos voluntários e ao uso de placebo, uma vez que elas restringem os direitos dos voluntários à assistência à saúde, mantendo os seguintes textos da versão 2000 da Declaração de Helsinque[26]
- Resolução nº 421/09, que institui a reestruturação na composição da CONEP[27]
- Resolução nº 441/11, que aprova diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores[28]
- Resolução nº 446/11, que regulamenta a composição da CONEP.[29]

Desse modo, a Resolução nº 196/96 e suas complementares, são, atualmente, a pedra angular da regulamentação da pesquisa em seres humanos no Brasil.

Considerações finais

Para concluir, a terceira pergunta formulada no início deste trabalho – como deve ser feita pesquisa em seres humanos para ser considerada lícita e ética? – constitui-se hoje, em um dos principais desafios para o homem de ciência. A resposta a essa questão exige enfoque multidisciplinar, o que acarreta dificuldades ao pesquisador que se defronta com o tema pela primeira vez, principalmente o da área de saúde; mas é fundamental que ele esteja familiarizado com a regulamentação da pesquisa. No Brasil, a Resolução nº 196/96 e suas complementares sintetizam, de modo admirável, os parâmetros que norteiam o assunto, constituindo-se em referencial seguro para

todos os que se dedicam à pesquisa em seres humanos.

No *site* do CNS (http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html), é possível encontrar a resolução da CONEP quanto ao uso de dados prontuários de pacientes para fins de pesquisa, assim como a resolução do CNS, regulamentando a utilização de biobancos (*i. e.*, material biológico humano armazenado para fins de pesquisa).[30]

Anexo I | Resolução CFM nº 671/75

O Conselho Federal de Medicina, usando da atribuição que lhe confere a Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958, e atendendo ao que ficou decidido na Sessão Plenária realizada no dia 18 de julho de 1975, e *considerando* a necessidade de estabelecer normas de orientação a serem seguidas pela classe médica referentes à pesquisa clínica; *considerando* a necessidade de definir a pesquisa combinada com o cuidado profissional; *considerando* a necessidade de definir a pesquisa clínica de fins não terapêuticos; *considerando* que deve ser dada maior importância ao direito de alguém concordar ou recusar a participação em qualquer pesquisa; *considerando* que deve haver uma perfeita compreensão das consequências da participação nessa pesquisa; *considerando* que deve haver uma perfeita comunicação e um entendimento entre o pesquisador e o alvo da pesquisa; *considerando* que o legítimo interesse do pesquisador não deve de forma alguma pôr em perigo a vida do indivíduo submetido à pesquisa, resolve:

1 – Considerar a "Declaração de Helsinque" adotada pela Associação Médica Mundial como guia a ser seguido pela classe médica em matéria referente à pesquisa clínica.

2 – Considerar que os medicamentos sob pesquisa clínica só devem ser usados quando:

a) A participação consciente e consentida do doente ou do seu representante tenha sido expressamente obtida;

b) O médico esteja certo do seu diagnóstico e de preferência haja consultado um colega;

c) Os métodos existentes para o tratamento do caso não tenham dado resultado satisfatório.

3 – A pesquisa clínica deve ser realizada com medicamentos cuja fonte seja de comprovada confiança e reputação, levando em consideração informações referentes a:

a) Experimentação animal;

b) Pesquisas clínicas já realizadas;

c) Doses recomendadas;

d) Contraindicações;

e) Possíveis efeitos colaterais;

f) Segurança e utilidade do medicamento em face dos dados existentes.

Rio de Janeiro, 18 de julho de 1975.

Murillo Bastos Belchior

Presidente

José Luiz Guimarães Santos

Secretário Geral

Publicada no D.O. de 01.09.75 – Seção I – Parte II

Anexo II | Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, resolve:

Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos:

I – PREÂMBULO

A presente Resolução fundamenta-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos

do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Cumpre as disposições da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da legislação brasileira correlata: Código de Direitos do Consumidor, Código Civil e Código Penal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei Orgânica da Saúde 8.080, de 19/09/90 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), Lei 8.142, de 28/12/90 (participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde), Decreto 99.438, de 07/08/90 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), Decreto 98.830, de 15/01/90 (coleta por estrangeiros de dados e materiais científicos no Brasil), Lei 8.489, de 18/11/92, e Decreto 879, de 22/07/93 (dispõem sobre retirada de tecidos, órgãos e outras partes do corpo humano com fins humanitários e científicos), Lei 8.501, de 30/11/92 (utilização de cadáver), Lei 8.974, de 05/01/95 (uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados), Lei 9.279, de 14/05/96 (regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial), e outras.

Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

O caráter contextual das considerações aqui desenvolvidas implica revisões periódicas desta Resolução, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.

Ressalta-se, ainda, que cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os princípios emanados deste texto, deve cumprir as exigências setoriais e regulamentações específicas.

II – TERMOS E DEFINIÇÕES

A presente Resolução adota no seu âmbito as seguintes definições:

II.1 – Pesquisa – classe de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

II.2 – Pesquisa envolvendo seres humanos – pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade, ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

II.3 – Protocolo de Pesquisa – documento contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.

II.4 – Pesquisador responsável – pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e pelo bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

II.5 – Instituição de pesquisa – organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.

II.6 – Promotor – indivíduo ou instituição responsável pela promoção da pesquisa.

II.7 – Patrocinador – pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa.

II.8 – Risco da pesquisa – possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.

II.9 – Dano associado ou decorrente da pesquisa – agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexo causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico.

II.10 – Sujeito da pesquisa – é o(a) participante pesquisado(a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração.

II.11 – Consentimento livre e esclarecido – anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

II.12 – Indenização – cobertura material em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa, ao ser humano a ela submetida.

II.13 – Ressarcimento – cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito na pesquisa.

II.14 – Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) – colegiados interdisciplinares e independentes, com "munus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

II.15 – Vulnerabilidade – refere-se a estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

II.16 – Incapacidade – Refere-se ao possível sujeito da pesquisa que não tenha capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, devendo ser assistido ou representado, de acordo com a legislação brasileira vigente.

III – ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender às exigências éticas e científicas fundamentais.

III.1 – A eticidade da pesquisa implica:

a) Consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (*autonomia*). Neste sentido, a pesquisa envolvendo seres humanos deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade;

b) Ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (*beneficência*), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;

c) Garantia de que danos previsíveis serão evitados (*não maleficência*);

d) Relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (*justiça e equidade*).

III.2 – Todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente Resolução. Os procedimentos referidos incluem, entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

III.3 – A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos, deverá observar as seguintes exigências:

a) Ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;

b) Estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos;

c) Ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;

d) Prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;

e) Obedecer à metodologia adequada. Se houver necessidade de distribuição aleatória dos sujeitos da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, *a priori*, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro através de revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;

f) Ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica;

g) Contar com o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal;

h) Contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do sujeito da pesquisa, devendo ainda haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto;

i) Prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígioe/ou econômico e financeiro;

j) Ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser sujeitos de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida através de sujeitos com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios diretos aos vulneráveis. Nesses casos, o direito dos indivíduos ou grupos que queiram participar da pesquisa deve ser assegurado, desde que seja garantida a proteção à sua vulnerabilidade e incapacidade legalmente definida;

l) Respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes quando as pesquisas envolverem comunidades;

m) Garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. O projeto deve analisar as necessidades de cada um dos membros da comunidade e analisar as diferenças presentes entre eles, explicitando como será assegurado o respeito às mesmas;

n) Garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;

o) Comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa, sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a autoestima;

p) Assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

q) Assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso, nas pesquisas de rastreamento; demonstrar a preponderância de benefícios sobre riscos e custos;

r) Assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto;

s) Comprovar, nas pesquisas conduzidas do exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os sujeitos das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização. Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacionais corresponsáveis pela pesquisa. O protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição brasileira, que exigirá o cumprimento de seus próprios referenciais éticos. Os estudos patrocinados do exterior também devem responder às necessidades de treinamento de pessoal no Brasil, para que o país possa desenvolver projetos similares de forma independente;

t) Utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo;

u) Levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;

v) Considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objetivo fundamental da pesquisa;

x) Propiciar, nos estudos multicêntricos, a participação dos pesquisadores que desenvolverão a pesquisa na elaboração do delineamento geral do projeto;

z) Descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou.

IV – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

IV.1 – Exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível e que inclua necessariamente os seguintes aspectos:

a) A justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa;

b) Os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados;

c) Os métodos alternativos existentes;

d) A forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;

e) A garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;

f) A liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;

g) A garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;

h) As formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e

i) As formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV.2 – O termo de consentimento livre e esclarecido obedecerá aos seguintes requisitos:

a) Ser elaborado pelo pesquisador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências acima;

b) Ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação;

c) Ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais; e

d) Ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

IV.3 – Nos casos em que haja qualquer restrição à liberdade ou ao esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se ainda observar:

a) Em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade;

b) A liberdade do consentimento deverá ser particularmente garantida para aqueles sujeitos que, embora adultos e capazes, estejam expostos a condicionamentos específicos ou à influência de autoridade, especialmente estudantes, militares, empregados, presidiários, internos em centros de readaptação, casas-abrigo, asilos, associações religiosas e semelhantes, assegurando-lhes a inteira liberdade de participar ou não da pesquisa, sem quaisquer represálias;

c) Nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa;

d) As pesquisas em pessoas com o diagnóstico de morte encefálica só podem ser realizadas desde que estejam preenchidas as seguintes condições:

- Documento comprobatório da morte encefálica (atestado de óbito)
- Consentimento explícito dos familiares e/ou do responsável legal, ou manifestação prévia da vontade da pessoa
- Respeito total à dignidade do ser humano sem mutilação ou violação do corpo
- Sem ônus econômico financeiro adicional à família
- Sem prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento
- Possibilidade de obter conhecimento científico relevante, novo e que não possa ser obtido de outra maneira.

e) Em comunidades culturalmente diferenciadas, inclusive indígenas, deve-se contar com a anuência antecipada da comunidade através dos seus próprios líderes, não se dispensando, porém, esforços no sentido de obtenção do consentimento individual;

f) Quando o mérito da pesquisa depender de alguma restrição de informações aos sujeitos, tal fato deve ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. Os dados obtidos a partir dos sujeitos da pesquisa não poderão ser usados para outros fins que os não previstos no protocolo e/ou no consentimento.

V – RISCOS E BENEFÍCIOS

Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade.

V.1 – Não obstante os riscos potenciais, as pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a) Oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos;

b) O risco se justifique pela importância do benefício esperado;

c) O benefício seja maior, ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

V.2 – As pesquisas sem benefício direto ao indivíduo, devem prever condições de serem bem suportadas pelos sujeitos da pesquisa, considerando sua situação física, psicológica, social e educacional.

V.3 – O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, consequente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

V.4 – O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.

V.5 – O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

V.6 – Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

V.7 – Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

VI – PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo a ser submetido à revisão ética somente poderá ser apreciado se estiver instruído com os seguintes documentos, em português:

VI.1 – Folha de rosto: título do projeto, nome, número da carteira de identidade, CPF, telefone e endereço para correspondência do pesquisador responsável e do patrocinador, nome e assinaturas dos dirigentes da instituição e/ou organização;

VI.2 – Descrição da pesquisa, compreendendo os seguintes itens:

a) Descrição dos propósitos e das hipóteses a serem testadas;

b) Antecedentes científicos e dados que justifiquem a pesquisa. Se o propósito for testar um novo produto ou dispositivo para a saúde, de procedência estrangeira ou não, deverá ser indicada a situação atual de registro junto a agências regulatórias do país de origem;

c) Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia);

d) Análise crítica de riscos e benefícios;

e) Duração total da pesquisa, a partir da aprovação;

f) Explicitação das responsabilidades do pesquisador, da instituição, do promotor e do patrocinador;

g) Explicitação de critérios para suspender ou encerrar a pesquisa;

h) Local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa;

i) Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição;

j) Orçamento financeiro detalhado da pesquisa: recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador;

l) Explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas, demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos, tão logo se encerre a etapa de

patenteamento;

m) Declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; e

n) Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados.

VI.3 – Informações relativas ao sujeito da pesquisa:

a) Descrever as características da população a estudar: tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais etc. Expor as razões para a utilização de grupos vulneráveis;

b) Descrever os métodos que afetem diretamente os sujeitos da pesquisa;

c) Identificar as fontes de material de pesquisa, tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos. Indicar se esse material será obtido especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins;

d) Descrever os planos para o recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos. Fornecer critérios de inclusão e exclusão;

e) Apresentar o formulário ou termo de consentimento, específico para a pesquisa, para a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, incluindo informações sobre as circunstâncias sob as quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza da informação a ser fornecida aos sujeitos da pesquisa;

f) Descrever qualquer risco, avaliando sua possibilidade e gravidade;

g) Descrever as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos. Descrever também os procedimentos para monitoramento da coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção à confidencialidade;

h) Apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa. A importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa.

VI.4 – Qualificação dos pesquisadores: “Curriculum vitae” do pesquisador responsável e dos demais participantes.

VI.5 – Termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição de cumprir os termos desta Resolução.

VII – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

VII.1 – As instituições nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos deverão constituir um ou mais de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme suas necessidades.

VII.2 – Na impossibilidade de se constituir CEP, a instituição ou o pesquisador responsável deverá submeter o projeto à apreciação do CEP de outra instituição, preferencialmente dentre os indicados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS).

VII.3 – Organização – A organização e criação do CEP será da competência da instituição, respeitadas as normas desta Resolução, assim como o provimento de condições adequadas para o seu funcionamento.

VII.4 – Composição – O CEP deverá ser constituído por colegiado com número não inferior a 7 (sete) membros. Sua constituição deverá incluir a participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição. Poderá variar na sua composição, dependendo das especificidades da instituição e das linhas de pesquisa a serem analisadas.

VII.5 – Terá sempre caráter multi e transdisciplinar, não devendo haver mais que metade de seus membros pertencentes à mesma categoria profissional, participando pessoas dos dois sexos. Poderá ainda contar com consultores “ad hoc”, pessoas pertencentes ou não à instituição, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos.

VII.6 – No caso de pesquisas em grupos vulneráveis, comunidades e coletividades, deverá ser convidado um representante, como membro “ad hoc” do CEP, para participar da análise do projeto específico.

VII.7 – Nas pesquisas em população indígena deverá participar um consultor familiarizado com os costumes e tradições da comunidade.

VII.8 – Os membros do CEP deverão se isentar de tomada de decisão, quando diretamente envolvidos na pesquisa em análise.

VII.9 – Mandato e escolha dos membros – A composição de cada CEP deverá ser definida a critério da instituição, sendo pelo menos metade dos membros com experiência em pesquisa, eleitos pelos seus pares. A escolha da coordenação de cada Comitê deverá ser feita pelos membros que compõem o colegiado, durante a primeira reunião de trabalho. Será de 3 anos a duração do mandato, sendo permitida recondução.

VII.10 – Remuneração – Os membros do CEP não poderão ser remunerados no desempenho desta tarefa, sendo recomendável, porém, que sejam dispensados nos horários de trabalho do Comitê das outras obrigações nas instituições às quais prestam serviço, podendo receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte, hospedagem e alimentação.

VII.11 – Arquivo – O CEP deverá manter em arquivo o projeto, o protocolo e os relatórios correspondentes, por 5 (cinco) anos após o encerramento do estudo.

VII.12 – Liberdade de trabalho – Os membros dos CEPs deverão ter total independência na tomada das decisões no exercício das suas funções, mantendo sob caráter confidencial as informações recebidas. Deste modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa, devem isentar-se de envolvimento financeiro e não devem estar submetidos a conflito de interesse.

VII.13 – Atribuições do CEP:

a) Revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas;

b) Emitir parecer consubstanciado por escrito, no prazo máximo de 30 (trinta) dias, identificando com clareza o ensaio, documentos estudados e data de revisão. A revisão de cada protocolo culminará com seu enquadramento em uma das seguintes categorias:

- Aprovado
- Com pendência: quando o Comitê considera o protocolo como aceitável, porém identifica determinados problemas no protocolo, no formulário do consentimento ou em ambos, e recomenda uma revisão específica ou solicita uma modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em 60 (sessenta) dias pelos pesquisadores
- Retirado: quando, transcorrido o prazo, o protocolo permanece pendente
- Não aprovado
- Aprovado e encaminhado, com o devido parecer, para apreciação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -CONEP/MS, nos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

c) Manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos na execução de sua tarefa e arquivamento do protocolo completo, que ficará à disposição das autoridades sanitárias;

d) Acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores;

e) Desempenhar papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência;

f) Receber dos sujeitos da pesquisa ou de qualquer outra parte denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, adequar o termo de consentimento. Considera-se como antiética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou;

g) Requerer instauração de sindicância à direção da instituição em caso de denúncias de irregularidades de natureza ética nas pesquisas e, em havendo comprovação, comunicar à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/MS e, no que couber, a outras instâncias;

h) Manter comunicação regular e permanente com a CONEP/MS.

VII.14 – Atuação do CEP:

a) A revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica. Pesquisa que não se faça acompanhar do respectivo protocolo não deve ser analisada pelo Comitê.

b) Cada CEP deverá elaborar suas normas de funcionamento, contendo metodologia de trabalho, a exemplo de: elaboração das atas; planejamento anual de suas atividades; periodicidade de reuniões; número mínimo de presentes para início das reuniões; prazos para emissão de pareceres; critérios para solicitação de consultas de *experts* na área em que se desejam informações técnicas; modelo de tomada de decisão etc.

VIII – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP/MS)

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/MS é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde.

O Ministério da Saúde adotará as medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão e de sua Secretaria Executiva.

VIII.1 – Composição: A CONEP terá composição multi e transdiciplinar, com pessoas de ambos os sexos e deverá ser composta por 13 (treze) membros titulares e seus respectivos suplentes, sendo 05 (cinco) deles personalidades destacadas no campo da ética na pesquisa e na saúde e 08 (oito) personalidades com destacada atuação nos campos teológico, jurídico e outros, assegurando-se que pelo menos um seja da área de gestão da saúde. Os membros serão selecionados, a partir de listas indicativas elaboradas pelas instituições que possuem CEP registrados na CONEP, sendo que 07 (sete) serão escolhidos pelo Conselho Nacional de Saúde e 06 (seis) serão definidos por sorteio. Poderá contar também com consultores e membros "ad hoc", assegurada a representação dos usuários.

VIII.2 – Cada CEP poderá indicar duas personalidades.

VIII.3 – O mandato dos membros da CONEP será de 4 anos com renovação alternada a cada 2 anos, de sete ou seis de seus membros.

VIII.4 – Atribuições da CONEP – Compete à CONEP o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes. A CONEP consultará a sociedade sempre que julgar necessário, cabendo-lhe, entre outras, as seguintes atribuições:

a) Estimular a criação de CEPs institucionais e de outras instâncias;

b) Registrar os CEPs institucionais e de outras instâncias;

c) Aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais tais como:

1 – Genética humana;

2 – Reprodução humana;

3 – Farmácos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações;

4 – Equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país;

5 – Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;

6 – Populações indígenas;

7 – Projetos que envolvam aspectos de biossegurança;

8 – Pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior; e

9 – Projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;

d) Prover normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para aplicação das mesmas;

e) Funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter *ex-ofício* ou a partir de denúncias ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias;

f) Rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente, podendo requisitar protocolos para revisão ética inclusive, os já aprovados pelo CEP;

g) Constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados;

h) Informar e assessorar o MS, o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos;

i) Divulgar esta e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos;

j) A CONEP juntamente com outros setores do Ministério da Saúde, estabelecerá normas e critérios para o credenciamento de Centros de Pesquisa. Este credenciamento deverá ser proposto pelos setores do Ministério da Saúde, de acordo com suas necessidades, e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde; e

l) Estabelecer suas próprias normas de funcionamento.

VIII.5 – A CONEP submeterá ao CNS para sua deliberação:

a) Propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive modificações desta norma;

b) Plano de trabalho anual;

c) Relatório anual de suas atividades, incluindo sumário dos CEP estabelecidos e dos projetos analisados.

IX – OPERACIONALIZAÇÃO

IX.1 – Todo e qualquer projeto de pesquisa envolvendo seres humanos deverá obedecer às recomendações desta Resolução e dos documentos endossados em seu preâmbulo. A responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

IX.2 – Ao pesquisador cabe:

a) Apresentar o protocolo, devidamente instruido ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa;

b) Desenvolver o projeto conforme delineado;

c) Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

d) Apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;

e) Manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP;

f) Encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;

g) Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

IX.3 – O Comitê de Ética em Pesquisa institucional deverá estar registrado junto à CONEP/MS.

IX.4 – Uma vez aprovado o projeto, o CEP passa a ser corresponsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa.

IX.5 – Consideram-se autorizados para execução, os projetos aprovados pelo CEP, exceto os que se enquadrarem nas áreas temáticas especiais, os quais, após aprovação pelo CEP institucional deverão ser enviados à CONEP/MS, que dará o devido encaminhamento.

IX.6 – Pesquisas com novos medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos para a saúde deverão ser encaminhados do CEP à CONEP/MS e desta, após parecer, à Secretaria de Vigilância Sanitária.

IX.7 – As agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo CEP e/ou CONEP, quando for o caso.

IX.8 – Os CEP institucionais deverão encaminhar trimestralmente à CONEP/MS a relação dos projetos de pesquisa analisados, aprovados e concluídos, bem como dos projetos em andamento e, imediatamente, aqueles suspensos.

X. DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

X.1 – O Grupo Executivo de Trabalho-GET, constituido através da Resolução CNS 170/95, assumirá as atribuições da CONEP até a sua constituição, responsabilizando-se por:

a) Tomar as medidas necessárias ao processo de criação da CONEP/MS;

b) Estabelecer normas para registro dos CEP institucionais;

X.2 – O GET terá 180 dias para finalizar as suas tarefas.

X.3 – Os CEP das instituições devem proceder, no prazo de 90 (noventa) dias, ao levantamento e análise, se for

o caso, dos projetos de pesquisa em seres humanos já em andamento, devendo encaminhar à CONEP/MS, a relação dos mesmos.

X4 – Fica revogada a Resolução 01/88.

Adib D. Jatene
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Adib D. Jatene
Ministro de Estado da Saúde

Anexo III | Resolução nº 251/97, de 05/08/97 – D.O.U. 23/09/97

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Décima Quinta Reunião Extraordinária, realizada no dia 05 de agosto de 1997, no uso de suas competências e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, Resolve:

Aprovar as *seguintes normas de pesquisa* envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos:

I – PREÂMBULO

I.1 – A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

I.2 – Reporta-se ainda à Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) nº 129/96, da qual o Brasil é signatário, que dispõe acerca de regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica.

I.3 – Deverão ser obedecidas as normas, resoluções e regulamentações emanadas da SVS/MS. Subordinando-se à sua autorização para execução e subsequente acompanhamento e controle, o desenvolvimento técnico dos projetos de pesquisa de Farmacologia Clínica (Fases I, II, III e IV de produtos não registrados *no país*) *e* de Biodisponibilidade e de Bioequivalência. Os projetos de pesquisa nesta área devem obedecer o disposto na Lei nº 6.360 (23 de setembro de 1976) regulamentada pelo Decreto nº 79.094 (5 de janeiro de 1977).

I.4 – Em qualquer ensaio clínico e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a dignidade e o bem-estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade.

1.5 – É fundamental que toda pesquisa na área temática deva estar alicerçada em normas e conhecimentos cientificamente consagrados em experiências laboratoriais, *in vitro* e conhecimento da literatura pertinente.

1.6 – É necessário que a investigação de novos produtos seja justificada e que os mesmos efetivamente acarretem avanços significativos em relação aos já existentes.

II – TERMOS E DEFINIÇÕES

II.1 – Pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos –Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência.

Ficam incorporados, passando a fazer parte da presente Resolução os termos a seguir referidos que constam da Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96).

a) Fase I

É o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil

farmacodinâmico.

b) Fase II

(Estudo Terapêutico Piloto)

Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

c) Fase III

Estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

- Resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo
- De maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.

d) Fase IV

São pesquisas realizadas depois de comercializado o produtoe/ou especialidade medicinal. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e de pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

e) Farmacocinética

Em geral, são as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo. Operativamente, é o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente do tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição e biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativose/ou seus metabólitos).

f) Farmacodinâmica

São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico.

Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

g) Margem de Segurança

Indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (p. ex., DL, 50) e a dose efetiva (p. ex., DE 50).

h) Margem Terapêutica

É a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica (dose tóxica/dose terapêutica). Em farmacologia clínica se emprega como equivalente de Índice Terapêutico.

III – RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

III.1 – Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

III.2 – O pesquisador responsável deverá:

a) Apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP – o projeto de pesquisa completo, nos termos da Resolução 196/96 e desta Resolução.

b) Manter em arquivo, respeitando a confidencialidade e o sigilo as fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por 5 anos, após o término da pesquisa.

c) Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS/MS.

d) Comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e/ou de reações adversas não esperadas.

e) Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e/ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a protecão dos sujeitos de pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP *a posteriori*, na primeira oportunidade.

f) Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda informação devidamente requerida.

g) Proceder à análise contínua dos resultados, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios e um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.

h) Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.

i) Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e/ou ao próprio paciente sempre que solicitado e/ou indicado.

j) Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido 1 ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

IV – PROTOCOLO DE PESQUISA

IV.1 – O protocolo deve conter todos os itens referidos no Capítulo VI da Resolução 196/96 e ainda informações farmacológicas básicas adequadas à fase do projeto, em cumprimento da Res. GMC 129/96 – Mercosul – incluindo:

a) Especificação e fundamentação de fase de pesquisa clínica na qual se realizará o estudo, demonstrando que fases anteriores já foram cumpridas.

b) Descrição da substância farmacológica ou produto em investigação, incluindo a fórmula química e/ou estrutura em um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes.

c) Quaisquer semelhanças estruturais com outros compostos conhecidos devem ser também mencionadas.

d) Apresentação detalhada da informação pré-clínica necessária para justificar a fase do projeto, contendo relato dos estudos experimentais, materiais e métodos, animais utilizados, testes laboratoriais, dados referentes a farmacocinética e toxicologia, no caso de drogas, medicamentos ou vacinas. Os resultados pré-clínicos devem ser acompanhados de uma discussão quanto à relevância dos achados em conexão com os efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos indesejados em humanos.

e) Os dados referentes à toxicologia pré-clínica compreendem o estudo da toxicidade aguda, subaguda a doses repetidas e toxicidade crônica (doses repetidas).

f) Os estudos de toxicidade deverão ser realizados pelo menos em 3 espécies animais, de ambos os sexos, das quais uma deverá estar relacionada com a recomendada para o uso terapêutico proposto e a outra deverá ser uma via que assegure a absorção do fármaco.

g) No estudo da toxicidade subaguda e a doses repetidas e da toxicidade crônica, a via de administração deverá estar relacionada com a proposta de emprego terapêutico: a duração do experimento deverá ser de no mínimo 24 semanas.

h) Na fase pré-clínica, os estudos da toxicidade deverão abranger também a análise dos efeitos sobre a fertilidade, embriotoxicidade, atividade mutagênica, potencial oncogênico (carcinogênico) e ainda outros estudos, de acordo com a natureza do fármaco e da proposta terapêutica.

i) De acordo com a importância do projeto, tendo em vista a premência de tempo, e na ausência de outros métodos terapêuticos, o CEP poderá aprovar projetos sem cumprimento de todas as fases da farmacologia clínica; neste caso deverá haver também aprovação da CONEP e da SVS/MS.

j) Informação quanto à situação das pesquisas e do registro do produto no país de origem.

k) Apresentação das informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas com a segurança, farmacodinâmica, eficácia, dose-resposta, observadas em estudos no ser humano, seja voluntários sadios ou pacientes. Se possível, cada ensaio deve ser resumido individualmente, com descricão de obietivos, desenho,

método, resultados (segurança e eficácia) e conclusões. Quando o número de estudos for grande, resumir em grupos por fase para facilitar a discussão dos resultados e de suas implicações.

l) Justificativa para o uso de placebo e eventual suspensão de tratamento (*washout*).

m) Assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

n) Em estudos multicêntricos o pesquisador deve, na medida do possível, participar do delineamento do projeto antes de ser iniciado, caso não seja possível, deve declarar que concorda com o delineamento já elaborado e que o seguirá.

o) O pesquisador deve receber do patrocinador todos os dados referentes ao fármaco.

p) O financiamento não deve estar vinculado a pagamento *per capita* dos sujeitos efetivamente recrutados.

q) O protocolo deve ser acompanhado do termo de consentimento: quando se tratar de sujeitos cuja capacidade de autodeterminação não seja plena, além do consentimento do responsável legal, deve ser levada em conta a manifestação do próprio sujeito, ainda que com capacidade reduzida (p. ex., idoso) ou não desenvolvida (p. ex., criança).

r) Pesquisa em pacientes psiquiátricos: o consentimento, sempre que esclarecido, avaliado por profissional psiquiatra e que não seja pesquisador envolvido no projeto.

No caso de drogas com ação psicofarmacológica deve ser feita análise quanto aos riscos eventuais de se criar dependência.

IV.2 – Inclusão na pesquisa de sujeitos sadios:

a) Justificar a necessidade de sua inclusão no projeto de pesquisa, analisar criticamente os riscos envolvidos.

b) Descrever as formas de recrutamento, não devendo haver situação de dependência.

c) No caso de drogas com ação psicofarmacológica, analisar criticamente os riscos de se criar dependência.

V – ATRIBUIÇÕES DO CEP

V.1 – O CEP assumirá com o pesquisador a corresponsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe ainda:

a) Emitir parecer consubstanciado apreciando o embasamento

b) Aprovar a justificativa do uso de placebo e "*washout*";

c) Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo como as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

d) No caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP. Não se deverá indicar de forma implícita ou explícita, que o produto em investigação é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.

e) Convocar sujeitos da pesquisa para acompanhamento e avaliação.

f) Requerer à direção da instituição a instalação de sindicância, a suspensão ou interrupção da pesquisa, comunicando o fato à CONEP e à SVS/MS;

g) Qualquer indício de fraude ou infringência ética de qualquer natureza deve levar o CEP a solicitar a instalação de Comissão de Sindicância e comunicar à CONEP, SVS/MS e demais órgãos (direção da instituição, conselhos Regionais pertinentes), os resultados.

h) Comunicar à CONEP e a SVS/MS a ocorrência de eventos adversos graves;

i) Comunicar à instituição a ocorrência ou existência de problemas de responsabilidade administrativa que possam interferir com a ética da pesquisa: em seguida dar ciência à CONEP, e à SVS/MS, e, se for o caso, aos Conselhos Regionais;

V.2 – Fica delegado ao CEP a aprovação do ponto de vista de ética, dos projetos de pesquisa com novos fármacos, medicamentos e testes diagnósticos, devendo porém ser encaminhados à CONEP, e à SVS/MS:

a) Cópia do parecer consubstanciado de aprovação, com folha de rosto preenchida;

b) Parecer sobre os relatórios parciais e final da pesquisa;

c) Outros documentos que, eventualmente, o próprio CEP, a CONEP ou a SVS considerem necessários.

V.3 – Em pesquisas que abrangem pacientes submetidos a situações de emergência ou de urgência, caberá ao CEP aprovar previamente as condições ou limites em que se dará o consentimento livre e esclarecido, devendo o pesquisador comunicar oportunamente ao sujeito da pesquisa sua participação no projeto.

V.4 – Avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada.

VI – OPERACIONALIZAÇÃO

VI.1 – A CONEP exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a) organizar, com base nos dados fornecidos pelos CEPs (parecer consubstanciado de aprovação, folha de rosto devidamente preenchida, relatórios parciais e final etc.) o sistema de informação e acompanhamento (item VIII.9.g, da Resolução 196/96).

b) organizar sistema de avaliação e acompanhamento das atividades do CEP. Tal sistema, que deverá também servir para o intercâmbio de informações e para a troca de experiências entre os CEP, será disciplinado por normas específicas da CONEP, tendo, porém, a característica de atuação interpares, isto é, realizado por membros dos diversos CEP, com relatório à CONEP.

c) comunicar às autoridades competentes, em particular à Secretaria de Vigilância Sanitária/MS, para as medidas cabíveis, os casos de infração ética apurados na execução dos projetos de pesquisa.

d) prestar as informações necessárias aos órgãos do Ministério da Saúde, em particular à Secretaria de Vigilância Sanitária, para o pleno exercício das suas respectivas atribuições, no que se refere às pesquisas abrangidas pela presente Resolução.

VI.2 – A Secretaria de Vigilância Sanitária/MS exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a) Comunicar, por escrito à CONEP os eventuais indícios de infrações de natureza ética que sejam observados ou detectados durante a execução dos projetos de pesquisa abrangidos pela presente Resolução.

b) Prestar, quando solicitado ou julgado pertinente, as informações necessárias para o pleno exercício das atribuições da CONEP.

c) Nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado ("uso humanitário ou "por compaixão") poderá vir a ser autorizada a liberação do produto, em caráter de emergência, desde que tenha havido aprovação pelo CEP, ratificada pela CONEP e pela SVS/MS.

d) Normatizar seus procedimentos operacionais internos, visando o efetivo controle sanitário dos produtos objeto de pesquisa clínica.

Carlos César S. de Albuquerque
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 251, de 07 de Agosto de 1997, nos termos da Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Carlos César S. de Albuquerque
Ministro de Estado da Saúde

Anexo IV | Resolução nº 240, de 05 de junho de 1997

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Sexagésima Sexta Reunião Ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de junho de 1997, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando a necessidade de definição do termo "*usuários*" para efeito de participação nos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições, conforme determina a Res. CNS 196/96, item VII.4,

resolve que:

a) Aplica-se ao termo "*usuários*" uma interpretação ampla, contemplando coletividades múltiplas, que se

beneficiam do trabalho desenvolvido pela Instituição.

b) Representantes de usuários são pessoas capazes de expressar pontos de vista e interesses de indivíduos e/ou grupos sujeitos de pesquisas de determinada instituição e que sejam representativos de interesses coletivos e públicos diversos.

c) Em instituições de referência para públicos ou patologias específicas, representantes de "*usuários*" devem necessariamente pertencer à população-alvo da unidade ou a grupo organizado que defenda seus direitos.

d) Nos locais onde existam fóruns ou conselhos de entidades representativos de usuários e/ou portadores de patologias e deficiências, cabe a essas instâncias indicar os representantes de usuários nos Comitês de Ética.

e) A indicação de nomes de representantes de usuários para os Comitês de Ética em Pesquisa deve ser informada ao Conselho Municipal correspondente.

Carlos César S. de Albuquerque
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 240, de 05 de junho de 1997, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Carlos César S. de Albuquerque
Ministro de Estado da Saúde

Anexo V | Resolução nº 292, de 08 de julho de 1999

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Octogésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 07 e 08 de julho de 1999, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e *considerando* a necessidade de regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos), atribuição da CONEP conforme item VIII.4.d da mesma Resolução, no que diz respeito à área temática especial "*pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior*" (item VIII.4.c.8), resolve aprovar a seguinte norma:

I – Definição: São consideradas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira, as que envolvem, na sua promoção e/ou execução:

a) A colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas;

b) O envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano;

c) O envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para agregação nos resultados da pesquisa;

d) Os estudos multicêntricos internacionais.

I.1 – Respeitadas as condições acima, não se incluem nessa área temática:

a) Pesquisas totalmente realizadas no país por pesquisador estrangeiro que pertença ao corpo técnico de entidade nacional;

b) Pesquisas desenvolvidas por multinacional com sede no país.

II – Em todas as pesquisas deve-se:

II.1 – Comprovar a participação brasileira e identificar o pesquisador e instituição nacionais corresponsáveis;

II.2 – Explicitar as responsabilidades, os direitos e obrigações, mediante acordo entre as partes envolvidas.

III – A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica.

III.1 – Resoluções do CNS referentes a outras áreas temáticas simultaneamente contempladas na pesquisa, deverão ser cumpridas, no que couber.

IV – Os ônus e benefícios advindos do processo de investigação e dos resultados da pesquisa devem ser distribuídos de forma justa entre as partes envolvidas, e devem estar explicitados no protocolo.

V – O pesquisador e a instituição nacionais devem estar atentos às normas e disposições legais sobre remessa de material para o exterior e às que protegem a propriedade industrial e/ou transferência tecnológica (Lei nº 9.279

de 14/05/96 que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, Decreto nº 2.553/98 que a regulamenta e Lei nº 9.610/98 sobre direito autoral), explicitando, quando couber, os acordos estabelecidos, além das normas legais vigentes sobre remessa de material biológico para o exterior.

VI – Durante o decurso da pesquisa os patrocinadores e pesquisadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP, informações relevantes de interesse público, independentemente dos relatórios periódicos previstos.

VII – Na elaboração do protocolo deve-se zelar de modo especial pela apresentação dos seguintes itens:

VII.1 – Documento de aprovação emitido por Comitê de Ética em Pesquisa ou equivalente de instituição do país de origem, que promoverá ou que também executará o projeto.

VII.2 – Quando não estiver previsto o desenvolvimento do projeto no país de origem, a justificativa deve ser colocada no protocolo para apreciação do CEP da instituição brasileira.

VII.3 – Detalhamento dos recursos financeiros envolvidos: fontes (se internacional e estrangeira e se há contrapartida nacional/institucional), forma e valor de remuneração do pesquisador e outros recursos humanos, gastos com infraestrutura e impacto na rotina do serviço de saúde da instituição onde se realizará. Deve-se evitar, na medida do possível, que o aporte de recursos financeiros crie situações de discriminação entre profissionais e/ou entre usuários, uma vez que esses recursos podem conduzir a benefícios extraordinários para os participantes e sujeitos da pesquisa.

VII.4 – Declaração do promotor ou patrocinador, quando houver, de compromisso em cumprir os termos das resoluções do CNS relativas à ética na pesquisa que envolve seres humanos.

VII.5 – Declaração do uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, de todos os que vão manipular o material.

VII.6 – Parecer do pesquisador sobre o protocolo, caso tenha sido impossível a sua participação no delineamento do projeto.

VIII – Dentro das atribuições previstas no item VIII.4.c.8 da Resolução nº 196/96, cabe à CONEP, após a aprovação do CEP institucional, apreciar as pesquisas enquadradas nessa área temática, ainda que simultaneamente enquadradas em outras.

VIII.1 – Os casos omissos, referentes aos aspectos éticos da pesquisa, serão resolvidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

José Serra
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 292, de 08 de julho de 1999, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

José Serra
Ministro de Estado da Saúde

Anexo VI | Regulamentação da Resolução CNS 292/99 sobre pesquisas com cooperação estrangeira (aprovada no CNS em 08/08/2002)

A Resolução CNS 292/99 define a área temática específica de pesquisas com cooperação estrangeira. Segundo o item VIII dessa Resolução, projetos abrangidos pela área, conforme definições, devem ter aprovação da CONEP, além daquela do CEP.

A CONEP, com a experiência já acumulada (6 anos), julga cabível propor delegação de competência aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) para análise final de parte dos projetos dessa área temática.

Dessa forma e dadas as características e complexidades envolvidas na questão, a CONEP estabeleceu que:

1. Deverão continuar dependentes da aprovação pela CONEP os projetos de cooperação estrangeira que envolvam:

a) Fases I (um) e II (dois)

b) Grupo comparativo de sujeitos de pesquisa mantidos, durante qualquer período, em regime de uso exclusivo de placebo e ou mesmo sem tratamento específico, incluindo período de *wash-out*

c) Armazenamento ou formação de banco de material biológico

d) Medicamentos para HIV/AIDS

2. Poderá ser delegada ao CEP competência para a aprovação final dos demais projetos dessa área temática, desde que:

a) O CEP manifeste essa opção, solicitando formalmente à CONEP a delegação de competência para aprovação final dos projetos;

b) O CEP seja avaliado dentro de Programa de Avaliação proposto pela CONEP, considerando-se necessário, pelo menos, o cumprimento da primeira fase do programa, compreendendo:

- Análise dos questionários recebidos sobre organização e funcionamento do CEP
- Análise dos dados de acompanhamento do CEP disponíveis na CONEP, incluindo relatórios e perfil de projetos recebidos no ano anterior com o índice de consistência entre os pareceres do CEP e da CONEP.

c) O CEP exija a apresentação do protocolo completo, conforme itens específicos das Resoluções 196/96 e suas complementares, para efetiva apreciação.

3. A CONEP poderá solicitar ao CEP, a qualquer momento e a seu critério, o projeto completo para exame.

4. A delegação em pauta tem caráter experimental, podendo ser revista pela CONEP.

Brasília, 07 de agosto de 2002
William Saad Hossne
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Coordenador

Anexo VII | Resolução nº 301, de 16 de março de 2000

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Nonagésima Quinta Reunião Ordinária, realizada nos dias 15 e 16 de março de 2000, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, considerando:

- A responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa, tendo constituído a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
- As Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, Resoluções CNS 196/96, 251/87 e 292/99
- A discussão de propostas de modificação da Declaração de Helsinque, pautada para a Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, a realizar-se em outubro/2000 em Edinburgo
- A representação da Associação Médica Brasileira na referida Assembleia.

Resolve:

1. Que se mantenha inalterado o Item II.3 da referida Declaração de Helsinque: "Em qualquer estudo médico, a todos os pacientes, incluindo àqueles do grupo controle, se houver, deverá ser assegurado o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado."

2. Manifestar-se contrariamente às alterações propostas, sobretudo a referente ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados.

3. Instar à Associação Médica Brasileira que este posicionamento seja remetido com a presteza necessária aos organizadores da Assembleia Geral da Associação Médica Mundial.

José Serra
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 301, de 16 de março de 2000, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

José Serra
Ministro de Estado da Saúde

Anexo VIII | Resolução nº 304, de 09 de agosto de 2000

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Centésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de agosto de 2000, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando:

- A necessidade de regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos), atribuição da CONEP conforme item VIII.4.d da mesma Resolução, no que diz respeito à área temática especial "populações indígenas" (item VIII.4.c.6).

Resolve:

- Aprovar as seguintes Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Área de Povos Indígenas.

I – PREÂMBULO

A presente resolução procura afirmar o respeito devido aos direitos dos povos indígenas no que se refere ao desenvolvimento teórico e prático de pesquisa em seres humanos que envolvam a vida, os territórios, as culturas e os recursos naturais dos povos indígenas do Brasil. Reconhece ainda o direito de participação dos índios nas decisões que os afetem.

Estas normas incorporam as diretrizes já previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, e fundamenta-se nos principais documentos internacionais sobre direitos humanos da ONU, em particular a Convenção 169 sobre Povos Indígenas e Tribais em Países Independentes e Resolução sobre a Ação da OIT – Organização Internacional do Trabalho – Concernente aos Povos Indígenas e Tribais, de 1989, da Constituição da República Federativa do Brasil (Título VIII, Capítulo VIII, Dos Índios) e de toda a legislação nacional de amparo e respeito aos direitos dos povos indígenas enquanto sujeitos individuais e coletivos de pesquisa.

As pesquisas envolvendo comunidades ou indivíduos indígenas devem corresponder e atender às exigências éticas e científicas indicadas na Res. CNS 196/96 que contém as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e suas complementares. Em especial deve-se atender também à Resolução CNS 292/99 sobre pesquisa com cooperação estrangeira, além de outras resoluções do CNS sobre ética em pesquisa, os Decretos 86715 de 10/12/81 e 96830, de 15/01/90 que regulamentam o visto temporário para estrangeiros.

II – Termos e definições

A presente resolução adota no seu âmbito as seguintes definições:

1. Povos Indígenas – povos com organizações e identidades próprias, em virtude da consciência de sua continuidade histórica como sociedades pré-colombianas.

2. Índio – quem se considera pertencente a uma comunidade indígena e é por ela reconhecido como membro.

3. Índios isolados – indivíduos ou grupos que evitam ou não estão em contato com a sociedade envolvente.

III – Aspectos éticos da pesquisa envolvendo povos indígenas

As pesquisas envolvendo povos indígenas devem obedecer também aos referenciais da bioética, considerando-se as peculiaridades de cada povo e/ou comunidade.

1. Os benefícios e vantagens resultantes do desenvolvimento de pesquisa devem atender às necessidades de indivíduos ou grupos alvo do estudo, ou das sociedades afins e/ou da sociedade nacional, levando-se em consideração a promoção e manutenção do bem-estar, a conservação e proteção da diversidade biológica, cultural, a saúde individual e coletiva e a contribuição ao desenvolvimento do conhecimento e tecnologia próprias.

2. Qualquer pesquisa envolvendo a pessoa do índio ou a sua comunidade deve:

2.1 – Respeitar a visão de mundo, os costumes, atitudes estéticas, crenças religiosas, organização social, filosofias peculiares, diferenças linguísticas e estrutura política;

2.2 – Não admitir exploração física, mental, psicológica ou intelectual e social dos indígenas;

2.3 – Não admitir situações que coloquem em risco a integridade e o bem-estar físico, mental e social;

2.4 – Ter a concordância da comunidade alvo da pesquisa que pode ser obtida por intermédio das respectivas organizações indígenas ou conselhos locais, sem prejuízo do consentimento individual, que em comum acordo com as referidas comunidades designarão o intermediário para o contato entre pesquisador e a comunidade. Em pesquisas na área de saúde deverá ser comunicado o Conselho Distrital;

2.5 – Garantir igualdade de consideração dos interesses envolvidos, levando em conta a vulnerabilidade do grupo em questão.

3. Recomenda-se, preferencialmente, a não realização de pesquisas em comunidades de índios isolados. Em casos especiais devem ser apresentadas justificativas detalhadas.

4. Será considerado eticamente inaceitável o patenteamento por outrem de produtos químicos e material biológico de qualquer natureza obtidos a partir de pesquisas com povos indígenas.

5. A formação de bancos de DNA, de linhagens de células ou de quaisquer outros materiais biológicos relacionados com os povos indígenas não é admitida sem a expressa concordância da comunidade envolvida, sem a apresentação detalhada da proposta no protocolo de pesquisa a ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, e a formal aprovação do CEP e da CONEP.

6. A não observância a qualquer um dos itens acima deverá ser comunicada ao CEP institucional e à CONEP do Conselho Nacional de Saúde, para as providências cabíveis.

IV – PROTOCOLO DA PESQUISA

O protocolo a ser submetido à avaliação ética deverá atender ao item VI da Resolução 196/96, acrescentando-se:

1. Compromisso de obtenção da anuência das comunidades envolvidas tal como previsto no item III § 2 desta norma, descrevendo-se o processo de obtenção da anuência.

2. Descrição do processo de obtenção e de registro do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, assegurada a adequação às peculiaridades culturais e linguísticas dos envolvidos.

V – PROTEÇÃO

1. A realização da pesquisa poderá a qualquer tempo ser suspensa, obedecido o disposto no item III.3.z da Resolução 196/96, desde que:

1.1. Seja solicitada a sua interrupção pela comunidade indígena em estudo;

1.2. A pesquisa em desenvolvimento venha a gerar conflitos e/ou qualquer tipo de mal-estar dentro da comunidade;

1.3. Haja violação nas formas de organização e sobrevivência da comunidade indígena, relacionadas principalmente à vida dos sujeitos, aos recursos humanos, aos recursos fitogenéticos, ao conhecimento das propriedades do solo, do subsolo, da fauna e flora, às tradições orais e a todas as expressões artísticas daquela comunidade.

VI – ATRIBUIÇÕES DA CONEP

1. Dentro das atribuições previstas no item VIII.4.c.6 da Resolução CNS 196/96, cabe à CONEP, após a aprovação do CEP institucional, apreciar as pesquisas enquadradas nessa área temática, ainda que simultaneamente enquadradas em outra.

2. Parecer da Comissão Intersetorial de Saúde do Índio (CISI), quando necessária consultoria, poderá ser solicitado pela CONEP.

3. Os casos omissos referentes aos aspectos éticos da pesquisa serão resolvidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

José Serra
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 304, de 10 de agosto de 2000, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

José Serra
Ministro de Estado da Saúde

Anexo IX | Resolução nº 340, de 8 de julho de 2004

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Centésima Quadragésima Quarta Reunião Ordinária, realizada nos dias 7 e 8 de julho de 2004, no uso de suas competências regimentais e atribuiçõesconferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e Considerando o recente avanço técnico-científico e suas aplicações na pesquisa em genética humana, exigindo posicionamento de instituições, pesquisadores e Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) em todo o País, demandando, portanto, regulamentação complementar à Resolução CNS nº 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos), atribuição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme item VIII.4 daquela Resolução; Considerando os subsídios advindos do sistema CEPs – CONEP e a experiência acumulada na análise dos projetos de pesquisa dessa área até o momento; e Considerando a necessidade de serem observados os riscos potenciais à saúde e a proteção dos direitos humanos, das liberdades fundamentais e do respeito à dignidade humana na coleta, processamento, uso e armazenamento de dados e materiais genéticos humanos, resolve aprovar as seguintes Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana:

I – PREÂMBULO

A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução CNS nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica, e incorpora também, no que couber, as disposições constantes das Resoluções CNS nºs 251/97, 292/99, 303/2000 e 304/2000.

II – TERMOS E DEFINIÇÕES

II.1 – A pesquisa em genética humana é a que envolve a produção de dados genéticos ou proteômicos de seres humanos, podendo apresentar várias formas:

a) Pesquisa de mecanismos genéticos básicos: estudos sobre localização, estrutura, função e expressão de genes humanos e da organização cromossômica;

b) Pesquisa em genética clínica: pesquisa que consiste no estudo descritivo de sujeitos individualmente e/ou em suas famílias, visando elucidar determinadas condições de provável etiologia genética, podendo envolver análise de informações clínicas e testes de material genético;

c) Pesquisa em genética de populações: estudos da variabilidade genética normal ou patológica em grupos de indivíduos e da relação entre esses grupos e uma condição particular;

d) Pesquisas moleculares humanas: pesquisa que envolve testes moleculares associados ou não a doenças; estudos genéticos ou epigenéticos dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) ou de proteínas visando a novos tratamentos ou à prevenção de desordens genéticas, de outras patologias ou à identificação de variabilidade molecular;

e) Pesquisa em terapia gênica e celular: introdução de moléculas de DNA ou RNA recombinante em células somáticas humanas *in vivo* (terapia gênica *in vivo*) ou células somáticas humanas *in vitro* e posterior transferência dessas células para o organismo (terapia gênica *ex vivo*) e pesquisas com células-tronco humanas com modificações genéticas;

f) Pesquisa em genética do comportamento: estudo com o objetivo de estabelecer possíveis relações entre características genéticas e comportamento humano.

II.2 – Todo procedimento relacionado com a genética humana, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes desta Resolução. Incluem-se procedimentos de genética em reprodução assistida, não regulados pelo Conselho Federal de Medicina.

III – ASPECTOS ÉTICOS

A finalidade precípua das pesquisas em genética deve estar relacionada com o acúmulo do conhecimento científico que permita aliviar o sofrimento e melhorar a saúde dos indivíduos e da humanidade.

III.1 – A pesquisa genética produz uma categoria especial de dados por conter informação médica, científica e pessoal e deve por isso ser avaliado o impacto do seu conhecimento sobre o indivíduo, a família e a totalidade do grupo a que o indivíduo pertença.

III.2 – Devem ser previstos mecanismos de proteção dos dados visando evitar a estigmatização e a discriminação de indivíduos, famílias ou grupos.

III.3 – As pesquisas envolvendo testes preditivos deverão ser precedidas, antes da coleta do material, de esclarecimentos sobre o significado e o possível uso dos resultados previstos.

III.4 – Aos sujeitos de pesquisa deve ser oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

III.5 – Os projetos de pesquisa deverão ser acompanhados de proposta de aconselhamento genético, quando for o caso.

III.6 – Aos sujeitos de pesquisa cabe autorizar ou não o armazenamento de dados e materiais coletados no âmbito da pesquisa, após informação dos procedimentos definidos na Resolução sobre armazenamento de materiais biológicos.

III.7 – Todo indivíduo pode ter acesso a seus dados genéticos, assim como tem o direito de retirá-los de bancos onde se encontrem armazenados, a qualquer momento.

III.8 – Para que dados genéticos individuais sejam irreversivelmente dissociados de qualquer indivíduo identificável, deve ser apresentada justificativa para tal procedimento para avaliação pelo CEP e pela CONEP.

III.9 – Nos casos de aprovação de desassociação de dados genéticos pelo CEP e pela CONEP, deve haver esclarecimento ao sujeito de pesquisa sobre as vantagens e desvantagens da dissociação e Termo de Consentimento específico para esse fim.

III.10 – Deve ser observado o item V.7 da Resolução CNS nº 196/96, inclusive no que se refere a eventual registro de patentes.

III.11 – Os dados genéticos resultantes de pesquisa associados a um indivíduo identificável não poderão ser divulgados nem ficar acessíveis a terceiros, notadamente a empregadores, empresas seguradoras e instituições de ensino, e também não devem ser fornecidos para cruzamento com outros dados armazenados para propósitos judiciais ou outros fins, exceto quando for obtido o consentimento do sujeito da pesquisa.

III.12 – Dados genéticos humanos coletados em pesquisa com determinada finalidade só poderão ser utilizados para outros fins se for obtido o consentimento prévio do indivíduo doador ou seu representante legal e mediante a elaboração de novo protocolo de pesquisa, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se for o caso, da CONEP. Nos casos em que não for possível a obtenção do TCLE, deve ser apresentada justificativa para apreciação pelo CEP.

III.13 – Quando houver fluxo de dados genéticos humanos entre instituições deve ser estabelecido acordo entre elas de modo a favorecer a cooperação e o acesso equitativo aos dados.

III.14 – Dados genéticos humanos não devem ser armazenados por pessoa física, requerendo a participação de instituição idônea responsável, que garanta proteção adequada.

III.15 – Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa, incluindo os estudos de genética de populações, devem ser compartilhados entre a comunidade envolvida, internacional ou nacional, em seu conjunto.

III.16 – As pesquisas com intervenção para modificação do genoma humano só poderão ser realizadas em células somáticas.

IV – PROTOCOLO DE PESQUISA

IV.1 – As pesquisas da área de genética humana devem ser submetidas à apreciação do CEP e, quando for o caso, da CONEP como protocolos completos, de acordo com o capítulo VI da Resolução CNS nº 196/96, não sendo aceitos como emenda, adendo ou subestudo de protocolo de outra área, devendo ainda incluir:

a) Justificativa da pesquisa;

b) Como os genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos em estudo se relacionam com eventual condição do sujeito da pesquisa;

c) Explicitação clara dos exames e testes que serão realizados e indicação dos genes/segmentos do DNA ou do RNA ou de produtos gênicos que serão estudados;

d) Justificativa para a escolha e tamanho da amostra, particularmente quando se tratar de população ou grupo vulnerável e de culturas diferenciadas (grupos indígenas, por exemplo);

e) Formas de recrutamento dos sujeitos da pesquisa e de controles, quando for o caso;

f) Análise criteriosa dos riscos e benefícios atuais e potenciais para o indivíduo, o grupo e gerações futuras,

quando couber;

g) Informações quanto ao uso, armazenamento ou outros destinos do material biológico;

h) Medidas e cuidados para assegurar a privacidade e evitar qualquer tipo ou situação de estigmatização e discriminação do sujeito da pesquisa, da família e do grupo;

i) Explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas e quanto à propriedade industrial, quando couber;

j) Descrição do plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico, quando indicado, incluindo nomes e contatos dos profissionais responsáveis, tipo de abordagens de acordo com situações esperadas, consequências para os sujeitos e condutas previstas. Os profissionais responsáveis pelo aconselhamento genético e acompanhamento clínico deverão ter a formação profissional e as habilitações exigidas pelos conselhos profissionais e sociedades de especialidade;

l) Justificativa de envio do material biológico e/ou dados obtidos para outras instituições, nacionais ou no exterior, com indicação clara do tipo de material e/ou dados, bem como a relação dos exames e testes a serem realizados. Esclarecer as razões pelas quais os exames ou testes não podem ser realizados no Brasil, quando for o caso; e

m) Em projetos cooperativos internacionais, descrição das oportunidades de transferência de tecnologia.

V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

V.1 – O TCLE deve ser elaborado de acordo com o disposto no capítulo IV da Resolução CNS nº 196/96, com enfoque especial nos seguintes itens:

a) Explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicação dos genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do sujeito da pesquisa;

b) Garantia de sigilo, privacidade e, quando for o caso, anonimato;

c) Plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico, com a indicação dos responsáveis, sem custos para os sujeitos da pesquisa;

d) Tipo e grau de acesso aos resultados por parte do sujeito, com opção de tomar ou não conhecimento dessas informações;

e) No caso de armazenamento do material, a informação deve constar do TCLE, explicitando a possibilidade de ser usado em novo projeto de pesquisa. É indispensável que conste também que o sujeito será contatado para conceder ou não autorização para uso do material em futuros projetos e que quando não for possível, o fato será justificado perante o CEP. Explicitar também que o material somente será utilizado mediante aprovação do novo projeto pelo CEP e pela CONEP (quando for o caso);

f) Informação quanto a medidas de proteção de dados individuais, resultados de exames e testes, bem como do prontuário, que somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos e que não será permitido o acesso a terceiros (seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos etc.);

g) Informação quanto a medidas de proteção contra qualquer tipo de discriminação e/ou estigmatização, individual ou coletiva; e

h) Em investigações familiares deverá ser obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de cada indivíduo estudado.

VI – OPERACIONALIZAÇÃO

VI.1 – Cabe ao CEP, conforme o disposto no capítulo VII da Resolução CNS nº 196/96, a análise dos projetos de pesquisa, assumindo corresponsabilidade no que diz respeito aos aspectos éticos.

VI.2 – Cabe ao CEP devolver de imediato ao pesquisador o protocolo que não contiver todas as informações relevantes (capítulo VI – Resolução CNS nº 196/96, assim como as referidas nos capítulos III e IV da presente Resolução).

VI.3 – Cabe à CONEP a aprovação final das pesquisas em genética humana que incluam:

a) Envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético;

b) Armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;

c) Alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo*;

d) Pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética);

e) Pesquisas em genética do comportamento; e

f) Pesquisas em que esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos sujeitos de pesquisa.

VI.4 – Nos casos previstos no item VI.3 acima, o CEP deverá examinar o protocolo, elaborar o parecer consubstanciado e enviar ambos à CONEP com a documentação completa conforme a Resolução CNS nº 196/96, itens VII.13.a e b e VIII.4.c.1. O pesquisador deve ser informado que deverá aguardar o parecer da CONEP para início da execução do projeto.

VI.5 – Fica delegada ao CEP a aprovação final dos projetos de genética humana que não se enquadrem no item VI.3 acima. Nesses casos, o CEP deve enviar à CONEP a folha de rosto e o parecer consubstanciado final, seja de aprovação ou não aprovação.

VI.6 – A remessa de material para o exterior deve obedecer às disposições normativas e legais do País.

Humberto Costa
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 340, de 8 de julho de 2004, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Humberto Costa
Ministro de Estado da Saúde

Anexo X | Resolução nº 346, de 13 de janeiro de 2005

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Centésima Quinquagésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 11, 12 e 13 de janeiro de 2005, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando a experiência acumulada na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) na apreciação de projetos de pesquisa multicêntricos e objetivando uma tramitação simplificada, estabelece a seguinte regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs–CONEP).

Resolve:

I – DEFINIÇÃO DO TERMO

Projetos multicêntricos – projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos.

II – TRAMITAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE PESQUISA MULTICÊNTRICOS

Os protocolos de pesquisa multicêntricos que devem receber parecer da CONEP, por força da Resolução CNS nº 196/96 e suas complementares, terão a seguinte tramitação:

1. Será analisado pela CONEP apenas o primeiro protocolo, enviado por um dos centros. A listagem dos centros envolvidos deverá acompanhar o protocolo e o parecer consubstanciado do CEP. A CONEP, após terem sido atendidas eventuais pendências, enviará o parecer final a este CEP e aos demais centros envolvidos;

No caso de existir um coordenador nacional da pesquisa, o CEP a receber inicialmente o protocolo e enviá-lo à CONEP deverá ser o CEP da instituição a qual pertence ou, conforme Resolução CNS nº 196/96 item VII.2, o CEP indicado pela CONEP.

2. O protocolo de pesquisa não aprovado na CONEP para o primeiro centro não poderá ser realizado em nenhum centro.

3. O protocolo de pesquisa aprovado pela CONEP deve ser apresentado pelos respectivos pesquisadores aos CEPs dos demais centros, que deverão exigir que o pesquisador anexe declaração de que o protocolo é idêntico ao apresentado ao primeiro centro.

Eventuais modificações ou acréscimos referentes a respostas aos requisitos do parecer da CONEP devem ser apresentados em separado, de forma bem identificada, juntadas ao protocolo após os documentos acima.

4. A CONEP delegará aos demais CEPs a aprovação final dos projetos citados no item 3 acima, mantida a prerrogativa desses CEPs de aprovar ou não o protocolo na sua instituição, cabendo-lhes sempre:

a) Verificar a adequação do protocolo às condições institucionais e à competência do pesquisador responsável na instituição;

b) Exigir o cumprimento de eventuais modificações aprovadas pela CONEP e requisitos do próprio CEP; e

c) Enviar o parecer consubstanciado à CONEP, em caso de não aprovação final no CEP.

5. Apenas o CEP do primeiro centro se encarregará das notificações à CONEP em caso de eventos adversos sérios ocorridos em centros estrangeiros, interrupções das pesquisas ou modificações relevantes, mantendo-se as notificações necessárias de cada pesquisador ao CEP local.

Em caso de evento adverso ocorrido no país, o pesquisador responsável do centro onde ocorreu, após análise, deverá notificar ao CEP e este, em caso de evento adverso sério, à CONEP.

6. Fica revogada a regulamentação de 08/08/02 da Resolução CNS nº 292/99, sobre delegação para pesquisas com cooperação estrangeira, mantendo-se a Resolução CNS nº 292/99 de 08/07/99 na íntegra.

Humberto Costa
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 346, de 13 de janeiro de 2005, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Humberto Costa
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XI | Resolução nº 347, de 13 de janeiro de 2005

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Centésima Quinquagésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 11, 12 e 13 de janeiro de 2005, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando a necessidade de regulamentar o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa.

Resolve:

Aprovar as seguintes diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores:

1. Quando, em projetos de pesquisa, estiver previsto o armazenamento de materiais biológicos humanos para investigações futuras, além dos pontos previstos na Resolução CNS nº 196/96, devem ser apresentados:

1.1. Justificativa quanto a necessidade e oportunidade para usos futuros;

1.2. Consentimento dos sujeitos da pesquisa doadores do material biológico, autorizando a guarda do material;

1.3. Declaração de que toda nova pesquisa a ser feita com o material será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);

1.4. Norma ou regulamento elaborado pela instituição depositária para armazenamento de materiais biológicos humanos.

2. O material biológico será armazenado sob a responsabilidade de instituição depositária, a qual deverá ter norma ou regulamento aprovado pelo CEP dessa instituição, que deverá incluir:

2.1. Definição dos responsáveis pela guarda e pela autorização de uso do material;

2.2. Mecanismos que garantam sigilo e respeito à confidencialidade (codificação);

2.3. Mecanismos que assegurem a possibilidade de contato com os doadores para fornecimento de informação de seu interesse (p. ex., resultados de exames para acompanhamento clínico ou aconselhamento genético) ou para a obtenção de consentimento específico para uso em novo projeto de pesquisa.

3. O armazenamento poderá ser autorizado pelo período de 5 anos, quando houver aprovação do projeto pelo CEP e, quando for o caso, pela CONEP, podendo haver renovação mediante solicitação da instituição depositária, acompanhada de justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material.

4. No caso de pesquisa envolvendo mais de uma instituição, deve haver acordo entre as instituições

participantes, contemplando formas de operacionalização e de utilização do material armazenado.

5. No caso de armazenamento e/ou formação do banco de material biológico no Exterior, deve ser obedecida a legislação vigente para remessa de material para o Exterior e ser apresentado o regulamento para análise do CEP quanto ao atendimento dos requisitos do item II.

5.1. O pesquisador e instituição brasileiros deverão ser considerados como cotistas do banco, com direito de acesso ao mesmo para futuras pesquisas. Dessa forma, o material armazenado não poderá ser considerado como propriedade exclusiva de país ou instituição depositária.

6. Sobre o uso de amostras armazenadas:

6.1. Amostras armazenadas podem ser usadas em novas pesquisas aprovadas pelo CEP e, quando for o caso, pela CONEP;

6.2. Os protocolos de pesquisa que pretendam utilizar material armazenado devem incluir:

a) Justificativa do uso do material;

b) Descrição da sistemática de coleta e armazenamento, com definição de data de início ou período;

c) Cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE obtido quando da pesquisa em que foi colhido o material, incluindo autorização de armazenamento e possível uso futuro, se o armazenamento ocorreu a partir de pesquisa aprovada depois da Resolução CNS nº 196/96;

d) TCLE específico para nova pesquisa: em caso de impossibilidade da obtenção do consentimento específico para nova pesquisa (doador falecido, tentativas anteriores de contato sem sucesso ou outros) devem ser apresentadas as justificativas como parte do protocolo para apreciação do CEP, que dispensará ou não o consentimento individual.

6.3. No caso de material biológico para cujo armazenamento se dispõe de normas da ANVISA, as mesmas devem também ser observadas.

Humberto Costa
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 347, de 13 de janeiro de 2005, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

Humberto Costa
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XII | Resolução CNS nº 370, de 8 de março de 2007

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Centésima Septuagésima Primeira Reunião Ordinária, realizada nos dias 7 e 8 de março de 2007, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando a necessidade de regulamentação complementar à Resolução CNS 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos), conforme atribuição da CONEP, definidas nos itens VIII.4, "a" e "b" na Res. CNS nº 196/96, referentes a criação e registro dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) institucionais; considerando as atribuições dos CEPs definidas nos itens VII, IX.3 e IX.8 da referida resolução; considerando a necessidade de regulamentar os critérios para registro e credenciamento e renovação de registro e credenciamento dos CEPs institucionais, visando a minimização de conflitos de interesses no julgamento dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos e a manutenção do seu funcionamento regular.

Resolve:

I – O registro e credenciamento ou renovação de registro e credenciamento do CEP será efetuado mediante:

I.1 – solicitação de registro do CEP pela Direção da Instituição, mediante apresentação de ato de criação (portaria, edital ou ato administrativo), regimento interno e preenchimento de formulário (ANEXO I), com compromisso de assegurar as condições mínimas de funcionamento do CEP;

I.1.1 – Condições mínimas de funcionamento do CEP:

a) Manutenção de composição adequada (Res. CNS 196/96, VII.4, VII.5), inclusive com representante de

usuários de acordo com a regulamentação, comunicando-se à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) as alterações eventualmente necessárias;

b) Emissão de pareceres consubstanciados sobre os projetos recebidos dentro do prazo regulamentar de 30 dias (Res. CNS 196/96, item VII.13.b);

c) Envio de relatório sobre os projetos aprovados à CONEP semestralmente;

d) Presença de mais de 50% dos membros nas reuniões;

e) Local e horários de funcionamento do CEP definidos para contato dos pesquisadores e sujeitos das pesquisas;

f) Espaço físico exclusivo e adequado, para permitir a manutenção do sigilo dos documentos;

g) Registro das reuniões em documento devidamente aprovado;

h) Arquivo na instituição, para armazenar os documentos administrativos do CEP e os projetos a ele submetidos, pelo prazo de 5 anos (Res. CNS 196/96, item VII.11);

i) Expectativa de demanda de projetos igual ou maior que 12/ano, com base no número de projetos do ano anterior;

j) No caso de renovação, regimento interno com as regras de funcionamento, aprovado após o primeiro ano de registro do CEP;

k) Reuniões dos membros do CEP com o mínimo de regularidade mensal;

l) Funcionário administrativo designado e exclusivo, especificamente para as atividades do CEP;

m) Equipamento de informática com acesso a internet, exclusivo para atividade do CEP;

n) Mobiliário, aparelho de telefonia e fax, e material de consumo, exclusivo para atividade do CEP;

o) Atividades educativas na área de ética em pesquisa aos membros do CEP, contemplando-se suas especificidades, e em especial às pessoas com perfil de voluntários e à comunidade em geral;

I.2 – A instituição requerente deverá estar devidamente regularizada junto aos órgãos competentes, autorizada a funcionar de acordo com a sua missão, ter programa de pós-graduação credenciado na CAPES com avaliação mínima de nota 4 ou ter em seu quadro efetivo número maior ou igual a 30 (trinta) profissionais de nível superior, sendo um terço deles de profissionais com nível de doutor e de comprovada experiência em pesquisa nos últimos 03 anos, informando-se as especificidades da instituição e das linhas de pesquisa a serem desenvolvidas.

I.2.1 – Será admitida a criação de CEP de âmbito estadual, regional, intermunicipal e municipal, em órgãos da administração pública, a critério de Norma Operacional da CONEP, quando não se tratar de Instituições de Ensino e/ou Pesquisa.

I.3 – Apresentar Declaração da Direção com este teor, e documentação comprobatória.

I.3.1 – A composição do CEP deverá atender ao disposto na Resolução CNS 196/96 (item VII), recomendando-se que não sejam indicadas para integrar o CEP, ou que se abstenham das deliberações, pessoas que tenham direto interesse, de qualquer natureza, nos projetos de pesquisa submetidos ao CEP.

I.4 – O registro e o mandato dos membros tem validade de 3 (três) anos, devendo ser renovado ao final desse período.

II – A renovação do Registro do CEP deverá ser solicitada desde 60 dias antes até 60 dias após a data de vencimento do mandato, e será efetivada mediante avaliação do CEP e atendimento das condições de funcionamento descritas no item I.1.

II.1 – Os membros anteriormente designados devem se manter em suas funções, por um período que não exceda 90 dias após o término do seu mandato, até a efetivação do novo registro.

II.2 – Não sendo solicitada a renovação do CEP em tempo hábil, o registro será cancelado automaticamente.

III – A avaliação do CEP poderá ser feita a qualquer tempo, a critério da CONEP.

III.1 – Caso o CEP não atenda às condições de funcionamento, será dado um prazo de 60 dias para que sejam tomadas as devidas providências e comunicação à CONEP. Não havendo resposta ou não tendo sido possível o atendimento aos critérios de funcionamento, o registro do CEP será cancelado.

IV – Em caso de cancelamento do registro, após 1 ano poderá ser solicitado novo registro, juntando-se à documentação os esclarecimentos e compromissos da Direção para solução dos problemas anteriores.

V – Esta norma entra em vigor a partir desta data, para registro de novos CEPs e para renovação dos já registrados, à medida do término do mandato.

V.1 – Os pedidos de registro formulados a partir da vigência desta Resolução devem observar todas as regras aqui estabelecidas.

VI – Os CEPs que se encontram com pedido de registro ou de renovação de registro em tramitação terão o prazo de até 90 (noventa) dias para se ajustarem às condições desta Resolução.

Francisco Batista Júnior
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 370, de 8 de março de 2007, nos termos do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006.

José Gomes Temporão
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XIII | Resolução CNS nº 404, de 1º de agosto de 2008

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Centésima Octogésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 31 de julho e 1º de agosto de 2008, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990 e pelo Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006, e considerando a responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa, tendo constituído a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); considerando as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, Resoluções CNS 196/96, 251/87 e 292/99; considerando o papel fundamental da Declaração de Helsinque na proteção de sujeitos de pesquisa; considerando a discussão de propostas de modificação da Declaração de Helsinque, pautada para a Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, a realizar-se em outubro/2008 em Seoul, Coreia do Sul; considerando a importância internacional da Declaração de Helsinque no balizamento dos requisitos de proteção principalmente para populações vulneráveis; considerando a necessidade de garantir eficientemente o acesso dos voluntários de pesquisas aos produtos que se mostrarem eficazes nos ensaios clínicos; considerando que este acesso não só deve ser garantido ao voluntário da pesquisa mas também é necessário o aprofundamento das discussões sobre acesso a todos os que podem se beneficiar do progresso proporcionado pelas pesquisas clínicas, o que deve incluir por exemplo, o compromisso da indústria de comercializar no país o método testado na sua população; considerando que apesar de haver item na Declaração de Helsinque recomendando que, se possível, os voluntários tenham acesso aos cuidados de saúde reconhecidamente eficazes independente de seu local de origem e capacidade econômica bem como item recomendando não utilizar placebo quando há tratamento eficaz, duas notas de esclarecimento sobre estes dois itens enfraqueceram estes requisitos abrindo espaço para excepcionalidades que facilitam o duplo *standard* (tratamento diferente de voluntários dependendo de sua origem e capacidade econômica); considerando que a resistência da indústria em garantir o acesso ao melhor método resultante do processo de pesquisa não encontra justificativa ética uma vez que o voluntário, especialmente o que faz uso crônico de medicamento, não poderá dar continuidade ao tratamento iniciado no curso da pesquisa sem a garantia do acesso; considerando que as justificativas apresentadas pela indústria farmacêutica internacional e agências governamentais (especialmente a FDA EUA) para a utilização de placebo como controle comparativo nos casos onde há tratamento eficaz não são eticamente aceitáveis pois expõem o voluntário a riscos desnecessários e atentam contra o direito da pessoa ao cuidado de saúde;

Resolve:

Propor a retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde a serem disponibilizados aos voluntários e ao uso de placebo, uma vez que elas restringem os direitos dos voluntários à assistência à saúde, mantendo os seguintes textos da versão 2000 da Declaração de Helsinque:

a) Sobre o acesso aos cuidados de saúde: *No final do estudo, todos os pacientes participantes devem ter assegurados o acesso* aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos *identificados pelo estudo;*

b) Utilização de placebo: Os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método devem ser testados comparando-os com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isto não exclui o

uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos onde não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

Que seja expandida a discussão sobre acesso a cuidados de saúde e aos produtos que se mostrem eficazes para todos que deles necessitem.

Francisco Batista Júnior
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 404, de 1º de agosto de 2008, nos termos do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006.

José Gomes Temporão
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XIV | Resolução CNS nº 421, de 18 de junho de 2009

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Centésima Nonagésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 17 e 18 de junho de 2009, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990 e pelo Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006, e considerando a necessidade de se garantir a ampliação da participação dos membros do CNS no colegiado da CONEP, mediante a expansão do Sistema CEP/CONEP desde 1996; considerando a necessidade de se assegurar a participação de todos os segmentos do CNS na referida comissão, estando ainda excluído o segmento de trabalhadores; considerando a necessidade de manter na referida comissão um número impar de membros, uma vez que existem votações de pareceres éticos de pesquisas.

O Conselho Nacional de Saúde resolve:

Art. 1º O inciso VIII-1 da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, passa a vigorar com a seguinte redação:

> Composição: A CONEP terá composição multi e transdisciplinar, com pessoas de ambos os sexos e deverá ser composta por 15 (quinze) membros titulares e seus respectivos suplentes, sendo 05 (cinco) deles personalidades destacadas no campo da ética na pesquisa e na saúde e 06 (seis) personalidades com destacada atuação nos campos teológico, jurídico e outros. Os membros serão selecionados, a partir de listas indicativas elaboradas pelas instituições que possuem CEP registrados na CONEP, sendo que 09 (nove) serão escolhidos pelo Conselho Nacional de Saúde e 06 (seis) serão definidos por sorteio. Dentre as escolhas do pleno do CNS será assegurada, 1 (um(a)) conselheiro(a) do segmento dos gestores, 1 (um(a)) conselheiro(a) do segmento de trabalhadores e 2 (dois(uas)) conselheiros(as) do segmento de usuários. A CONEP poderá contar também com consultores e membros "ad hoc".

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Francisco Batista Júnior
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 421, de 18 de junho de 2009, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

José Gomes Temporão
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XV | Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Ducentésima Vigésima Primeira Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 e 12 de maio de 2011, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e pelo Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006, e considerando a necessidade de atualizar a complementação da regulamentação da Resolução CNS nº 196/96 no que diz respeito ao armazenamento e à utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa; considerando a importância da utilização de material biológico humano para o desenvolvimento das ciências da saúde; considerando os subsídios advindos do Sistema EP/CONEP e a experiência

acumulada na análise dos projetos de pesquisas que envolvem material biológico humano; considerando a necessidade de ser observada a proteção dos Direitos Humanos, das liberdades fundamentais e do respeito à dignidade humana na coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano, resolve:

Art. 1º Aprovar as seguintes diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores:

1. Para os efeitos desta Resolução, considera-se:

I – Biobanco: coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais;

II – Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais;

III – Material Biológico Humano: espécimes, amostras e alíquotas de material original e seus componentes fracionados;

IV – Projeto de Pesquisa: documento em que é descrita a pesquisa em seus aspectos fundamentais, incluindo informações relativas ao sujeito da pesquisa, detalhamento a respeito dos métodos que serão utilizados para a coleta e tratamento das amostras biológicas, qualificação dos pesquisadores e instâncias responsáveis;

V – Protocolo de Desenvolvimento: documento no qual são definidos a constituição de um Biobanco, seus responsáveis e seus aspectos fundamentais, como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a ser utilizado; as informações relativas ao sujeito e às amostras; e as etapas de coleta, processamento, armazenamento, distribuição e descarte de material biológico humano; e

VI – Sujeito da pesquisa: aquele que, de forma esclarecida, livre e autônoma, consente em participar de pesquisas, atuais ou potenciais, associadas ao armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório ou Biobanco.

2. Sempre que houver previsão de armazenamento de material biológico humano, no País ou no exterior, visando à possibilidade de utilização em investigações futuras, além do cumprimento dos requisitos da Resolução CNS nº 196/96 e complementares, devem ser apresentados:

I – justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura;

II – consentimento do sujeito da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano;

III – declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); e

IV – regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano.

3. No caso de Biobanco:

I – o Regulamento corresponde ao seu Protocolo de Desenvolvimento, devendo ser primeiramente analisado pelo CEP institucional ou por CEP indicado pela CONEP e, quando aprovado, ser necessariamente avaliado e receber parecer final da CONEP;

II – o Protocolo de Desenvolvimento é necessário para o credenciamento do Biobanco, devendo ser apresentado no momento de sua proposição e avaliado de acordo com os prazos de tramitação estabelecidos no Sistema CEP/CONEP; e

III – o Biobanco deve conter um sistema seguro de identificação, que garanta o sigilo, o respeito à confidencialidade e à recuperação dos dados dos sujeitos da pesquisa, para fornecimento de informações do interesse destes ou para a obtenção de consentimento específico para utilização em nova pesquisa;

IV – quando houver alteração da titularidade da responsabilidade pelo Biobanco, tal fato deve ser prontamente comunicado ao Sistema CEP/CONEP; e

V – os Biobancos estão sujeitos à inspeção sanitária pelos órgãos competentes.

4. No caso de Biorrepositório, as condições associadas ao armazenamento de material biológico humano devem

estar explicitadas no Projeto de Pesquisa respectivo, devendo seu Regulamento ser apreciado pelo CEP institucional ou por CEP indicado pela CONEP e, quando for o caso, pela CONEP, segundo atribuições definidas na Resolução CNS nº 196/96 e complementares.

5. O consentimento livre e esclarecido referente à coleta, depósito, armazenamento e utilização de material biológico humano em Biobanco é formalizado através de TCLE, por meio do qual o sujeito da pesquisa deve se manifestar expressamente quanto às seguintes alternativas, excludentes entre si:

I – necessidade de novo consentimento a cada pesquisa; e-II – dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

a) O TCLE deve conter referência aos tipos de informação que poderão ser obtidos nas pesquisas futuras, a partir da utilização do material biológico humano armazenado, para fins de conhecimento e decisão autônoma do sujeito.

b) O TCLE deve conter a garantia expressa da possibilidade de acesso pelo sujeito da pesquisa, inclusive a(s) forma(s) de contato para tal, ao conhecimento dos resultados obtidos com a utilização do seu material biológico e às orientações quanto as suas implicações, incluindo aconselhamento genético quando aplicável, a qualquer tempo.

c) O TCLE pode conter manifestação expressa da vontade do sujeito da pesquisa quanto à cessão dos direitos sobre o material armazenado aos sucessores ou outros por ele indicado, em caso de óbito ou condição incapacitante.

d) O TCLE deve informar ao sujeito que os dados fornecidos, coletados e obtidos a partir de pesquisas poderão ser utilizados nas pesquisas futuras.

e) O TCLE pode conter referência à autorização de descarte do material armazenado e às situações nas quais o mesmo é possível.

6. O consentimento livre e esclarecido referente à coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano em Biorrepositório é formalizado por meio de TCLE específico para cada pesquisa, conforme preconizado nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

7. A transferência do material biológico humano armazenado entre Biobancos ou Biorrepositórios, da própria ou de outra instituição, deve ser comunicada ao sujeito da pesquisa, sempre que possível ou, na impossibilidade, deve ser apresentada justificativa ao Sistema CEP/CONEP.

8. O sujeito da pesquisa deve ser informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biobanco ou do Biorrepositório, quando for o caso.

9. O material biológico humano armazenado em Biobanco ou Biorrepositório é do sujeito da pesquisa, permanecendo sua guarda sob a responsabilidade institucional.

I – O gerenciamento do material biológico humano armazenado em Biobanco cabe à instituição e no caso de Biorrepositório ao pesquisador responsável.

10. O sujeito da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado em Biobanco ou Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta.

I – A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.

11. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biobanco é indeterminado, sendo a manutenção de seu credenciamento subordinada ao atendimento das normas vigentes.

I – A cada 5 anos, contados a partir da sua constituição, ou a qualquer tempo, por solicitação da CONEP, a instituição responsável pelo Biobanco deve apresentar relatório de atividades do período ao Sistema CEP/CONEP, constando, obrigatoriamente, o número de sujeitos incluídos no período e a relação de pesquisas que utilizaram amostras armazenadas.

II – O descarte do material biológico humano armazenado em Biobanco pode ocorrer:

a) pela manifesta vontade do sujeito da pesquisa;

b) devido à inadequação da amostra por critérios de qualidade;

c) por iniciativa da instituição;

d) pela dissolução do Biobanco.

III – Nas hipóteses previstas nas alíneas “c” e “d”, são obrigatórias:

a) a oferta formal do material armazenado a, no mínimo, duas instituições de pesquisa que possuam Biobanco e

a apresentação comprovada da recusa; e-b) a submissão da decisão institucional e da destinação do material biológico ao CEP, que as encaminhará para avaliação da CONEP.

12. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos.

I – Renovações da autorização de armazenamento são permitidas mediante solicitação do pesquisador responsável, ao CEP, acompanhada de justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material durante o período.

II – Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado em Biorrepositório pode:

a) Permanecer armazenado, se em conformidade com as normas pertinentes do CNS;

b) Ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco, mediante aprovação dos CEP e das instituições envolvidas;

c) ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

13. No caso de pesquisa envolvendo mais de uma instituição deve haver acordo firmado entre as instituições participantes, contemplando formas de operacionalização, compartilhamento e utilização do material biológico humano armazenado em Biobanco ou Biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais armazenados, conforme previsto no TCLE.

I – É necessário explicitar o tipo e a quantidade dos materiais compartilhados, informando sua destinação após a utilização.

14. No caso de constituição ou participação em banco de material biológico humano no exterior, devem ser obedecidas as normas nacionais e internacionais para remessa de material e ser apresentado o regulamento da instituição destinatária para análise do Sistema CEP/CONEP quanto ao atendimento dos requisitos desta Resolução.

I – O pesquisador e instituição brasileiros devem ter direito ao acesso e à utilização, em pesquisas futuras, do material biológico humano armazenado no exterior, não necessariamente das amostras por ele depositadas pelo pesquisador, garantida, no mínimo, a proporcionalidade da participação.

II – O direito de acesso e utilização compreende as amostras, informações associadas e resultados incorporados ao banco, obtidos em pesquisas aprovadas pelo Sistema CEP/CONEP.

III – os direitos relativos ao material biológico humano armazenado no exterior não podem ser considerados exclusivos de Estado ou instituição.

IV – A utilização de amostras de brasileiros armazenadas no exterior somente poderá se realizar se observado o art. 5º desta Resolução e com a participação de pesquisador e/ou instituição brasileiros.

V – A instituição destinatária no exterior deve comprometer-se a respeitar a legislação brasileira, em especial a vedação do patenteamento e da utilização comercial de material biológico humano.

15. Sobre a utilização de amostras de material biológico humano armazenado:

I – as amostras armazenadas podem ser utilizadas em novas pesquisas aprovadas pelo CEP e, quando for o caso, pela CONEP;

II – os projetos de pesquisas que pretendam utilizar amostras armazenadas devem incluir:

a) justificativa para utilização do material;

b) cópia do TCLE empregado quando da coleta do material, contendo autorização de armazenamento e possível utilização futura em pesquisa, se o armazenamento ocorreu a partir da homologação da Resolução CNS nº 196/96;

c) TCLE específico para nova pesquisa ou a solicitação de sua dispensa, conforme disposto no art. 5º desta Resolução.

III – quando fundamentada a impossibilidade de obtenção do consentimento específico para a nova pesquisa, mediante opção do sujeito em ser consultado a cada pesquisa, cabe ao CEP autorizar, ou não, a utilização do material biológico humano armazenado em Biobanco ou Biorrepositório.

16. A legislação brasileira veda o patenteamento e a utilização comercial de material biológico humano armazenado em Biobancos e Biorrepositórios.

17. Os Biobancos constituídos a partir da homologação desta Resolução deverão adequar-se à mesma e os constituídos anteriormente terão o prazo de 1 ano para sua regularização, contado a partir da data de homologação.

I – a regularização prevista no art. 17 será objeto de análise e aprovação pelo Sistema CEP/CONEP.

18. Fica revogada a Resolução CNS nº 347, de 13 de janeiro de 2005, publicada no Diário Oficial da União nº 47, de 10 de março de 2005.

Alexandre Rocha Santos Padilha
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011, nos termos do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006.

Alexandre Rocha Santos Padilha
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XVI | Resolução nº 446, de 11 de agosto de 2011

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Ducentésima Vigésima Quarta Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de agosto de 2011, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e pelo Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006, e considerando a necessidade de: fortalecer o Sistema CEP/CONEP/CNS/MS, criado pela Resolução CNS nº 196/96, ampliando a proteção aos participantes de pesquisa com seres humanos no Brasil; qualificar, cada vez mais, o processo de análise ética das pesquisas, sendo o ser humano considerado em sua individualidade, como foco essencial do processo de produção da ciência; e garantir o monitoramento das pesquisas com seres humanos em andamento no Brasil. Resolve:

Seção I

Da comissão nacional de ética em pesquisa

Art. 1º A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS) é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, cujo processo eleitoral dar-se-á de acordo com a presente resolução.

Art. 2º A CONEP/CNS/MS terá composição multi e transdisciplinar, com participação equitativa de homens e mulheres e será composta por 30 (trinta) membros titulares e 5 (cinco) membros suplentes, que assumirão em eventuais vacâncias ou impossibilidades dos titulares de forma rotativa, sendo que dentre os membros titulares, 8 (oito) representarão os segmentos do Conselho Nacional de Saúde de forma paritária.

§ 1º Os membros da CONEP/CNS/MS, tanto titulares como suplentes, não poderão exercer atividades que possam caracterizar conflitos de interesses com os dos sujeitos da pesquisa, como ter vínculo de trabalho com patrocinadoras de pesquisas, devendo apresentar, ao candidatar-se, declaração nesse sentido.

Seção II

Do processo de indicação dos membros

Art. 3º O processo de indicação dos membros da CONEP/CNS/MS será organizado e deliberado pelo Pleno do CNS, a cada biênio, na primeira quinzena do mês de novembro dos anos ímpares.

Art. 4º Por deliberação do Pleno do CNS, a Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS expedirá a todos os Comitês de Ética do Sistema CEP/CONEP ofício de comunicação sobre os prazos para indicações de nomes para comporem a lista de candidatos à CONEP/CNS/MS.

§ 1º Cada Comitê poderá apresentar até dois nomes para comporem a lista indicativa de candidatos, não necessariamente dentre seus membros.

Art. 5º Dentre os componentes da Comissão, 15 (quinze) deverão ser escolhidos por terem se destacado em sua vida profissional no campo da ética na pesquisa e na saúde, devendo os demais representar os diversos campos de atuação capazes de conferir à Comissão caráter multidisciplinar, contemplando os diversos campos do saber:

I – os membros titulares e suplentes serão selecionados pelo CNS por análise curricular, a partir da lista indicativa elaborada pela Secretaria-Executiva;

II – a lista composta por todos os indicados pelos Comitês de Ética passará por análise prévia de uma comissão composta por 50% dos membros da CONEP/CNS/MS e 50% dos membros da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, que elaborará Nota Técnica sobre os currículos apresentados, visando subsidiar as eleições no Pleno do CNS, observando especialmente eventuais conflitos de interesses para o exercício de sua função, bem como a qualificação técnica dos indicados, em consonância com as necessidades da CONEP/CNS/MS para o melhor exercício de suas atividades; e

III – a Nota Técnica elaborada pela comissão mista CONEP/CNS/MS/SCTIE será encaminhada para o Pleno do CNS, com trinta dias de antecedência da data prevista para a eleição dos membros da CONEP/CNS/MS, juntamente com todos os currículos analisados, as declarações de isenção de conflitos de interesses e as declarações de disponibilidade de tempo para o trabalho voluntário ao qual estão se candidatando.

Art. 6º O CNS indicará comissão eleitoral paritária entre seus segmentos, para conclusão do Processo Eleitoral da CONEP/CNS/MS.

Art. 7º Dentre as escolhas do Pleno do CNS para compor a CONEP será assegurada a indicação de 2 (dois) membros representando a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, 2 (dois) conselheiros(as) do segmento de trabalhadores e 4 (quatro) conselheiros(as) do segmento de usuários.

Parágrafo único. A CONEP/CNS/MS poderá contar também com consultores e membros “ad hoc”, como convidados a participar de suas reuniões, de acordo com as temáticas em pauta.

Art. 8º O mandato dos membros da CONEP/CNS/MS será de 4 anos, com renovação alternada a cada 2 anos, de quinze de seus membros titulares e dois ou três dos seus membros suplentes.

Os membros da CONEP – Conselheiros Nacionais de Saúde – indicados pelo Conselho Nacional de Saúde – CNS terão seu mandato de acordo com o art. 7º do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2011.

Seção III

Da coordenação da comissão

Art. 9º A CONEP/CNS/MS será coordenada por um coordenador e três coordenadores adjuntos. O Coordenador(a) e um Coordenador(a) Adjunto(a) deverão ser Conselheiros, sendo, pelo menos, um deles conselheiro titular, e duas Coordenações adjuntas indicadas pela CONEP/CNS/MS, dentre seus membros titulares e aprovados pelo Pleno do CNS.

§ 1º O mandato da Coordenação, bem como das Coordenações Adjuntas será de 4 anos, podendo haver uma recondução caso o CNS assim delibere em maioria absoluta. Os membros da CONEP – Conselheiros Nacionais de Saúde – indicados pelo Conselho Nacional de Saúde – CNS terão seu mandato de acordo com o art. 7º do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2011.

§ 2º O mandato da Coordenação, bem como das Coordenações Adjuntas, poderá ser interrompido a qualquer tempo por deliberação do Pleno do CNS, em maioria absoluta.

§ 3º Ao Coordenador incumbe dirigir, coordenar e supervisionar as atividades da CONEP/CNS/MS, e especificamente:

I – instalar e presidir suas reuniões;

II – suscitar o pronunciamento da CONEP/CNS/MS nas questões relativas aos projetos de pesquisa;

III – tomar parte nas discussões e votações e, quando for o caso, exercer direito do voto de desempate;

IV – indicar membros para realização de estudos, levantamentos e emissão de pareceres necessários à consecução da finalidade da comissão, ouvida a Plenária da CONEP;

V – convidar entidades, cientistas, técnicos e personalidades para colaborarem em estudos ou participarem como consultores “ad hoc” na apreciação de matérias submetidas à CONEP/CNS/MS, ouvida a Plenária da CONEP;

VI – propor diligências consideradas imprescindíveis ao exame da matéria, ouvida a Plenária da CONEP;

VII – encaminhar plano de trabalho anual e relatórios parciais ou, no mínimo, anual ao CNS, ouvida a Plenária da CONEP;

VIII – assinar os pareceres finais sobre os projetos de pesquisa, denúncias ou outras matérias pertinentes à CONEP/CNS/MS, segundo as deliberações tomadas em reunião; e

IX – emitir parecer “ad referendum” em matérias consideradas urgentes, dando conhecimento aos membros para

deliberação na reunião da CONEP subsequente.

Art. 10. Aos Coordenadores Adjuntos incumbe:

I – substituir o Coordenador nas suas faltas ou impedimentos;

II – prestar assessoramento ao Coordenador em matéria de competência do órgão;

III – propor ao Plenário e coordenar a elaboração de veículos de comunicação das atividades da CONEP/CNS/MS, com objetivo de divulgação e educação; e

IV – dentre as Coordenações Adjuntas uma, a ser indicada pela Plenária da CONEP/CNS/MS, se responsabilizará, especificamente, por acompanhar o processo de credenciamento/recredenciamento dos Comitês de Ética em Pesquisa, coordenando o processo de acreditação dos referidos Comitês junto à Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS.

Seção IV

Dos membros da comissão

Art. 11. Os membros da CONEP/CNS/MS, no exercício de suas funções, deverão:

I – guardar sigilo absoluto sobre as discussões da Plenária da CONEP/CNS/MS;

II – respeitar os prazos para emissão dos pareceres estabelecidos por essa Resolução;

III – manter sob sua guarda documentos, arquivos, bem como quaisquer materiais entregues pela Secretaria-Executiva para fins de exercício de sua função como relator, apenas enquanto efetivamente necessário;

IV – estar presente a, pelo menos, 9 (nove) reuniões ordinárias no período de 1 ano, apresentando o resultado de suas análises e, quando justificadamente ausente, enviar o resultado eletronicamente dentro dos prazos estabelecidos pela Secretaria-Executiva;

V – acompanhar inspeções a CEP, sempre que solicitados, emitindo parecer conjunto com a equipe de inspeção;

VI – representar a CONEP/CNS/MS, sempre que devidamente indicado;

VII – afastar-se da Plenária da CONEP/CNS/MS sempre que estiver em análise qualquer protocolo que por sua natureza, o pesquisador, a instituição proponente, patrocinadora ou os sujeitos da pesquisa possam guardar conflitos de interesses para uma análise livre e independente; e

VIII – propor novas normas ou atualizações de normas vigentes, apresentando proposta à Plenária da CONEP/CNS/MS, para avaliação inicial pela Comissão e, posteriormente, pelo CNS.

Parágrafo único. O não cumprimento das atribuições acima estabelecidas, bem como das exigências previstas no § 1º do art. 2º, devidamente apurado e garantido o direito da ampla defesa, poderá ensejar a perda do mandato, de forma temporária ou definitiva, a critério do Pleno do CNS.

Seção V

Da secretaria-executiva da comissão

Art. 12. A CONEP/CNS/MS contará com um(a) Secretário(a) Executivo(a) indicado(a) pela SCTIE/MS e um(a) Secretário(a) Adjunto(a) indicado(a) pelo CNS, para secretariar os trabalhos da Comissão e coordenar o trabalho técnico-operacional a ser realizado pela Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS.

§ 1º A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos do Ministério da Saúde adotará as medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão e de sua Secretaria-Executiva.

§ 2º Ao Secretário(a)-Executivo(a) compete:

I – coordenar as atividades da Secretaria-Executiva;

II – executar administrativamente o Plano de Trabalho da Comissão, aprovado pelo CNS;

III – encaminhar demandas jurídicas relevantes à Coordenação da CONEP/CNS/MS ou à Mesa Diretora do CNS, respeitando os prazos estabelecidos pela lei;

IV – elaborar e apresentar à CONEP/CNS/MS, anualmente, o Plano Administrativo visando à melhoria do desempenho das atividades da Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS;

V – elaborar e apresentar à CONEP/CNS/MS, anualmente, o Plano de Comunicação do Sistema CEP/CONEP, contendo as estratégias e instrumentos destinados a garantir adequada divulgação à sociedade e ao Sistema dos aspectos relevantes em ética e pesquisa com seres humanos;

VI – assinar documentos de expedição da Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS;

VII – relatar semestralmente ao Pleno da CONEP/CNS/MS as atividades externas e internas executadas para comporem o relatório da Comissão;

VIII – garantir que a infraestrutura administrativa da Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS esteja em consonância com as necessidades da Comissão, providenciando, sempre que solicitada pela coordenação, os recursos logísticos para realização das atividades do Pleno da CONEP/CNS/MS;

IX – solicitar e contratar funcionários para o desempenho das atividades da Secretaria-Executiva da CONEP/CNS/MS, podendo para tanto efetuar parcerias externas;

X – secretariar o monitoramento dos comitês de ética em pesquisa do Sistema CEP/CONEP, junto à Comissão, tanto para credenciamento e recredenciamento, acreditação, bem como para seu encerramento, nos casos previstos em resolução específica deliberada pelo CNS;

XI – atender às demandas da Plataforma Brasil, mantendo o Sistema atualizado e em consonância com as necessidades do Sistema CEP/CONEP;

XII – fornecer qualquer informação solicitada pela Secretaria-Executiva do CNS, bem como pela Coordenação da CONEP/CNS/MS;

XIII – sempre que a coordenação da CONEP/CNS/MS solicitar, providenciar junto à Secretaria-Executiva do CNS para que a Comissão tenha pauta nas reuniões do Pleno do CNS;

XIV – solicitar recursos ao setor responsável para a execução das atividades da Comissão, mediante Plano orçamentário;

XV – fazer pelo menos uma reunião mensal junto à Secretaria-Executiva Adjunta e Coordenação da CONEP/CNS/MS; e

XVI – organizar o processo eleitoral.

§ 3º Ao Secretário-Executivo Adjunto compete:

I – assistir às reuniões, manifestando-se sempre que necessário para contribuir com os trabalhos da Comissão;

II – encaminhar e providenciar o cumprimento das deliberações da CONEP/CNS/MS;

III – organizar a pauta das reuniões;

IV – receber as correspondências, projetos, denúncias ou outras matérias, dando os devidos encaminhamentos;

V – designar, conforme critérios estabelecidos e aprovados pelo Plenário da CONEP/CNS/MS, relatores para os projetos protocolados, e enviar cópia destes para apreciação, com antecedência mínima de 15 (quinze) dias da reunião;

VI – preparar, assinar, distribuir aos membros e manter em arquivo a memória das reuniões;

VII – informar aos membros da CONEP/CNS/MS sobre todos assuntos pertinentes à análise ética de protocolos de pesquisa tramitando no Sistema CEP/CONEP;

VIII – executar administrativamente as deliberações da Plenária da CONEP/CNS/MS sobre questões técnicas específicas e setoriais;

IX – convocar os membros suplentes sempre que necessário;

X – assinar documentos de tramitação interna e providenciar o encaminhamento dos protocolos aos membros para análise;

XI – comunicar aos CEP os assuntos deliberados pela Plenária da CONEP/CNS/MS, de interesses desses, sempre que solicitado pela coordenação; e

XII – auxiliar o processo eleitoral, divulgando-o e organizando as indicações feitas pelos CEP em listagem única.

Seção VI

Do funcionamento da comissão

Art. 13. A CONEP/CNS/MS se reunirá ordinariamente uma vez ao mês, de janeiro a dezembro, e extraordinariamente, sempre que necessário, podendo instituir câmaras temáticas de análise ética, tanto com seus membros como com convidados “ad hoc”, para melhor qualificar e agilizar o processo.

§ 1º O conteúdo tratado durante as reuniões da CONEP/CNS/MS é de ordem sigilosa, sendo que suas reuniões são, em princípio, fechadas ao público, à imprensa ou a qualquer visitante, e todos os seus membros, bem como os

membros de sua Secretaria-Executiva, deverão comprometer-se, expressamente por escrito, a manter sigilo dos temas, pareceres e decisões tratados em Plenária, constituindo-se falta a quebra de tal compromisso, que poderá originar afastamento do membro.

§ 2º A CONEP/CNS/MS poderá realizar seminários e mesas temáticas abertas ao público, sempre que julgar pertinente, para esclarecer, aprofundar ou debater temas de interesse do Sistema CEP/CONEP, sendo que, nessas ocasiões, será divulgado, com a devida antecedência, no site eletrônico da Comissão, bem como em outros meios virtuais, a disponibilidade para as inscrições nesses eventos.

§ 3º A CONEP/CNS/MS poderá convidar, especificamente, pesquisadores, patrocinadores de pesquisas, membros da imprensa, dentre outros, para prestar os esclarecimentos que julgar necessários para o melhor desempenho das suas atividades ou para o melhor interesse dos sujeitos de pesquisa brasileiros, sendo que as audiências ou participações em Plenária serão sempre registradas em ata e ocorrerão sempre com a presença de, pelo menos, três membros da Comissão.

§ 4º Os membros da CONEP/CNS/MS poderão participar de reuniões, seminários, congressos ou quaisquer outros eventos para os quais tenham sido devidamente indicados pela CONEP/CNS/MS, com referendo da Mesa Diretora ou, se a Mesa Diretora assim entender necessário, do Pleno do CNS, sempre no interesse dos sujeitos de pesquisa brasileiros, sendo expressamente vedada a percepção de quaisquer formas de incentivo ou pagamento pela referida participação, devendo as despesas de tal participação correr inteiramente por conta do orçamento destinado ao CNS.

Art. 14. Durante as reuniões, será lavrada ata contendo todas as deliberações da Plenária, que deverá ser disponibilizada a todos os membros da CONEP/CNS/MS, em caráter sigiloso, em um prazo de, no máximo, 30 (trinta) dias.

Art. 15. Os pareceres emanados por deliberação da CONEP/CNS/MS serão validados na Plataforma Brasil e/ou assinados pela Coordenação ou, em sua ausência, pela coordenação adjunta que a substituiu naquela reunião, preferencialmente durante ou até o término dos trabalhos da reunião que os originaram, devendo ser imediatamente encaminhados para os comitês de ética responsáveis pela Secretaria-Executiva, por ofício de encaminhamento.

Parágrafo único. Demais documentos, tais como cartas circulares, notas técnicas, dentre outros, que contenham qualquer conteúdo técnico de deliberação da Plenária da CONEP/CNS/MS deverão, da mesma forma, ser assinados pela coordenação da Comissão, sendo enviados com ofício de encaminhamento assinado pela Secretaria-Executiva.

Seção VII

Das competências da comissão

Art. 16. Compete à CONEP/CNS/MS o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes, podendo, para tanto, consultar a sociedade sempre que julgar necessário, cabendo-lhe ainda, dentre outras, as seguintes atribuições:

I – estimular a participação popular nas iniciativas de Controle Social das Pesquisas com Seres Humanos, bem como criação de CEP institucionais e de outras instâncias, sempre que tal criação possa significar o fortalecimento da proteção de sujeitos de pesquisa no Brasil;

II – registrar, supervisionar e cancelar, nos casos devidos, conforme resolução específica deliberada pelo CNS, os CEP que compõem a rede CEP/CONEP/CNS/MS;

III – formular diretrizes para o processo de acreditação dos comitês de ética em pesquisa registrados no Sistema CEP/CONEP/CNS/MS, que será objeto de resolução específica do CNS; e

IV – analisar e emitir parecer, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais tais como:

1. genética humana sempre que o projeto envolver:

1.1. envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético;

1.2. armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;

1.3. alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo*;

1.4. pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética);

1.5. pesquisas em genética do comportamento; e

1.6. pesquisas em que esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos sujeitos de pesquisa;

2. reprodução humana: pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "sujeitos da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas. Caberá análise da CONEP/CNS/MS sempre que o projeto envolver:

2.1. reprodução assistida;

2.2. manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto; e

2.3. medicina fetal;

3. vacinas novas (fases I, II e III) ou não registradas no País (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações;

4. equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde, novos ou não registrados no País;

5. novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;

6. estudos com populações indígenas;

7. projetos que envolvam aspectos de biossegurança: projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representam alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados com eles, conforme discriminação adiante, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte;

8. pesquisas coordenadas no exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico humano para o exterior. Não cabe análise da CONEP/CNS/MS nos seguintes casos:

8.1. aquelas cuja participação brasileira se restrinja à formação acadêmica de pesquisador estrangeiro vinculado a programa de pós-graduação nacional e não envolva participação de sujeitos de pesquisa brasileiros em nenhuma de suas etapas; e

8.2. aquelas cujas etapas sejam totalmente realizadas no exterior e que tenham sido aprovadas por comitê de ética em pesquisa ou órgão equivalente no País de origem;

9. projetos que, a critério do CEP, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP/CNS/MS;

10. protocolos de constituição e funcionamento de biobancos;

V – promover normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para a sua aplicação, sempre com a indispensável deliberação do Pleno do CNS;

VI – funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter ex-offício, ou a partir de denúncias, ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias;

VII – apurar responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas definitivas ou temporárias, podendo requisitar protocolos para revisão ética, inclusive, os já aprovados pelo CEP;

VIII – acompanhar a gestão da Plataforma Brasil;

IX – informar e assessorar o MS, o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos;

X – divulgar esta e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos; e

XI – estabelecer suas próprias normas de funcionamento, sempre submetendo ao Pleno do CNS para aprovação.

Art. 17. A CONEP/CNS/MS submeterá ao CNS para sua deliberação:

I – propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive modificações desta norma;

II – plano de trabalho anual; e

III – relatório anual de suas atividades, incluindo sumário dos CEP credenciados e acreditados, bem como dos projetos analisados.

Art. 18. Ficam revogadas as Resoluções CNS nº 421/09 e 303/00. Revogam-se os itens VIII.1, VIII.2, VIII.3

da Resolução CNS nº 196/96, bem como o Regimento Interno da CONEP/CNS/MS, deliberado na Reunião Ordinária do CNS, de 6 de junho de 2001.

Alexandre Rocha Santos Padilha
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 446, de 11 de agosto de 2011, nos termos do Decreto nº 5.839, de 11 de julho de 2006.

Alexandre Rocha Santos Padilha
Ministro de Estado da Saúde

Anexo XVII | Carta Circular nº 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS Conselho Nacional de Saúde/ Comissão nacional de ética em pesquisa

Brasília, 30 de setembro de 2011.

Assunto: Uso de dados de prontuários para fins de Pesquisa

Prezados(as) Senhores(as),

1. Esta comissão tem sido notificada reiteradas vezes sobre as dificuldades enfrentadas pelos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP com relação às pesquisas que envolvem utilização de dados provenientes de prontuários médicos.

2. Diante da relevância do tema sobre acesso e uso em prontuários médicos, em atendimento ao cumprimento de uma de suas atribuições, a CONEP afirma que:

A avaliação ética de projetos de pesquisa envolvendo dados de prontuário cabe, inicialmente, ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP presente na instituição proponente do estudo, que deve considerar em tal análise o contexto em que a pesquisa está inserida e todos os documentos apresentados juntamente ao projeto. A partir do momento em que o CEP aprova o estudo ele se torna corresponsável pela realização do mesmo.

3. Cumpre ressaltar que, os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva do próprio sujeito, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente, para realização do seu tratamento e cuidado médicos, e não para utilização de tais dados em pesquisas. Dessa forma, no que se refere ao uso e acesso aos prontuários, a CONEP alerta no sentido de obediência às disposições éticas e legais brasileiras:

- Constituição Federal Brasileira (1988) – art. 5º, incisos X e XIV
- Novo Código Civil – artigos 20 e 21
- Código Penal – artigos 153 e 154
- Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406
- Código de Defesa do Consumidor – artigos 43 e 44
- Código de Ética Médica – CFM. Artigos 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108.

Medida Provisória – 2.200 – 2, de 24 agosto de 2001

Normas da Instituição quanto ao acesso prontuário

- Parecer CFM nº 08/2005
- Parecer CFM nº 06/2010.
- Padrões de acreditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular Gl.2 – Gl 1.12
- Resoluções da ANS. (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21
- Resoluções do CFM. – nº 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002.

4. Reafirmamos que as pesquisas que envolvam acesso e uso de prontuário médico devem ser analisadas pelo Sistema CEP/CONEP, contudo não cabe a tal sistema legislar sobre o acesso e uso do prontuário médico, porém cabe determinar o cumprimento do sigilo e da confidencialidade, além de exigir que toda pesquisa envolvendo seres humanos trate os mesmos em sua dignidade, respeite-os em sua autonomia e defenda-os em sua vulnerabilidade,

conforme Resolução CNS 196/96, itens III.1.“a” e IV.1.“g”.

5. Solicitamos o empenho na efetivação destas orientações, e nos colocamos à disposição para eventuais esclarecimentos.

Atenciosamente,

Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

Capítulo 18

Divulgação de Trabalhos Científicos

Raul Cavalcante Maranhão

Introdução

Um trabalho científico só deve ser considerado concluído com êxito quando publicado em periódico indexado. Às vezes, um trabalho não é publicado porque simplesmente não chegou a bom termo, seja por má condução, mau planejamento, financiamento deficiente ou outras circunstâncias. Às vezes, uma ideia original, um trabalho bem planejado e executado, esbarra na própria natureza, que se furta em premiar o esforço.

É importante notar que as ideias mais ousadas e originais são geralmente as mais distanciadas do conhecimento presente. Dessa forma, ao se originar um trabalho científico, a probabilidade de não chegar a um resultado satisfatório, aceitável para publicação, é teoricamente maior. Em compensação, se uma hipótese poderosamente original e relevante é demonstrada, está-se diante de algo por que vale a pena correr todos os riscos, já que é essa a mais autêntica aventura da Ciência.

Algo imperdoável, no entanto, pelo desperdício do esforço e das verbas de pesquisa malbaratadas, é não publicar um trabalho consistente por displicência, falta de disciplina de pensar, analisar e escrever. Em nosso meio, é comum a demora em escrever os trabalhos já prontos, o deixar para amanhã, os dias se transformarem em meses e anos. O simples adiamento de uma publicação já é um fator de risco para sua eventual divulgação, dada a quantidade e velocidade da informação, do ritmo em que os avanços científicos acontecem na atualidade. Talvez, ainda, por deficiência já do ensino fundamental, os alunos cooperem menos na tarefa de redigir o trabalho científico. Com frequência, a distância entre a bancada de trabalho, a mesa de reuniões em que se planeja e executa o trabalho e o teclado do computador, onde ele é registrado, é mais difícil de ser percorrida. Acredita-se que esse seja um obstáculo relevante, ainda não mensurado, à produção da ciência nacional. A solução é colocar a redação dos artigos na rotina de trabalho do dia a dia. Desse modo, a distância bancada-teclado fica mais curta e a natural resistência ao ato de escrever se quebra. Sentar-se, diariamente, para escrever trabalhos e, assim, criar um hábito, é a maneira de construir o que o pesquisador deve ser antes de tudo: um autor em sua faina diária.

A divulgação de um trabalho científico enquadra-se nos seguintes formatos:

- Dissertação ou tese
- Resumo de trabalho a ser apresentado em reunião ou congresso
- Carta ao editor
- Comunicação curta
- Artigo completo.

De maneira genérica, o trabalho científico é esquematizado em: introdução, material e métodos, resultados, discussão e referências.

Mesmo um resumo de apresentação em congresso deve seguir esse roteiro geral, embora, nesse caso, se dispensem as referências.

Ao iniciar-se a redação de um trabalho científico, uma boa sugestão é organizar previamente um fluxograma, a sequência lógica de tópicos a serem abordados em cada seção do artigo. Dessa maneira, os assuntos ficam conectados e o texto flui com naturalidade, sem mudanças bruscas de curso que obriguem interrupções do pensamento.

Seções do trabalho científico

Na introdução, o planejamento deve contemplar três aspectos principais: (1) apresentação do tema em que se insere a investigação; (2) justificativa para a realização do trabalho; (3) objetivo da investigação. Da *introdução*, o leitor deve sair com base de informação suficiente para compreender o contexto da pesquisa, o que se pretendeu fazer e estar convencido da relevância da proposição de trabalho. A introdução pode ser concluída, embora não obrigatoriamente, com uma frase breve antecipando, de maneira genérica, a que resultado o trabalho chegou, para despertar a curiosidade e reforçar a relevância do trabalho.

É importante, na introdução, a delimitação do seu conteúdo. Isso é particularmente relevante no que tange ao conteúdo de informação sobre o campo da pesquisa. Por exemplo, se o trabalho se refere à avaliação do uso de um determinado fármaco para o tratamento de uma dada doença, não faz sentido uma longa consideração sobre aspectos epidemiológicos da doença, enquanto há pouco destaque aos trabalhos anteriores em que o fármaco foi usado no tratamento da doença. Essa focalização equivocada do *background* da pesquisa talvez seja um dos problemas mais frequentes de redação na introdução.

A seção *material e métodos* deve contemplar quatro aspectos principais: (1) deixar clara a estratégia de experimentação; (2) em se tratando de pesquisa clínica, caracterizar muito bem os pacientes que participaram da investigação, o critério pelo qual foram selecionados ou excluídos para o estudo e os dados clínicos relevantes para a interpretação dos resultados; (3) descrição dos procedimentos laboratoriais, de forma suficientemente clara e detalhada para que possam ser reproduzidos de maneira fiel por qualquer outro pesquisador ou grupo de pesquisa, conduzindo a resultados idênticos aos obtidos no trabalho descrito – é obrigatório indicar a procedência dos diversos itens de material e equipamentos utilizados no trabalho, o fabricante, a cidade e o país onde está situado, de modo a permitir a aquisição do material e outros elementos; (4) por fim, deve indicar procedimentos de cálculo e a abordagem estatística utilizada na análise dos dados.

A seção *resultados* deve estar voltada, exclusivamente, a transmitir os resultados do trabalho, sem conduzir o ponto de vista do próprio autor, de forma a possibilitar que o leitor faça sua própria interpretação de resultados. Os resultados são expressos, de preferência, em forma de tabelas ou figuras. Estas devem ser tão autoexplicativas que prescindam mesmo da leitura do texto da seção *resultados*. Assim, o leitor, apenas ao exame das tabelas e das figuras, pode apreender o significado dos resultados obtidos da pesquisa. A seção *resultados* deve pertencer apenas aos resultados do trabalho, mantendo-se fora dela interpretações, comentários ou citações de outros trabalhos da literatura, exceto quando indispensável; ainda assim, isso é restrito ao mínimo. O texto dessa seção deve ser, portanto, muito objetivo. Se os resultados estão expressos em tabelas ou figuras, não é necessário repetir os números no texto, mas sim o "resultado" que elas contêm.

Por exemplo, "na tabela 1, verificamos que a concentração sérica de glicose dos pacientes com diabetes foi maior que a dos indivíduos sadios". Não é necessário mencionar os valores de concentração de glicose obtidos nos diabéticos e nos seus controles, que constam da tabela 1. Tampouco é necessária a menção da análise estatística "... a concentração de glicose é significativamente maior...", já que está subentendido que toda afirmação desse tipo contém a confirmação estatística. Pode-se, no entanto, ir um pouco além no texto: "Na tabela 1, verificamos que a concentração sérica de glicose dos pacientes com diabetes foi 10% maior que a dos indivíduos sadios". E o resultado da análise estatística pode vir no fim da frase, entre parênteses: ...pacientes com diabetes foi 10% maior que a dos indivíduos sadios ($p < 0,005$). A informação do tipo "10% maior" é algo que dificilmente pode ser colocado em tabelas ou figuras, e o texto da seção *resultados* é muito apropriado para explicitar esse tipo de informação.

A seção *discussão* pode começar com uma frase que resuma, de forma muito breve, o que há de mais essencial entre os resultados da pesquisa. Isso, porém, não é obrigatório, ajudando apenas a criar uma ligação com a seção anterior, a de *resultados*, e a focalizar a *discussão*, já no seu início, no que é mais importante.

A *discussão* deve contemplar quatro aspectos principais: (1) explicar e interpretar os resultados; (2) cotejar os resultados do trabalho com os da literatura; (3) procurar o significado maior dos resultados, com apoio em dados da literatura. Especular com os resultados, criar hipóteses, embora procurando sempre, de maneira crítica, limitar-se ao raio de ação dos resultados; (4) conter as conclusões, nas quais, no parágrafo final da *discussão*, de maneira sucinta, são colocados os principais resultados do trabalho com o seu significado ou relevância.

Um erro comum em *discussão* é fazer "reiteração de resultados".

Por exemplo, "nos pacientes com diabetes houve aumento dos valores de glicose plasmática..." Essa é uma

frase típica da seção *resultados*; não deveria estar na seção discussão. No entanto, é típica da seção *discussão* a seguinte frase: "O fato de ter ocorrido aumento de glicemia em pacientes com diabetes pode ser atribuído à resistência à ação da insulina que ocorre na doença." Essa é uma afirmação de cunho interpretativo, totalmente dentro do escopo da seção *discussão*. Nesse outro exemplo: "O aumento na concentração de glicose nos participantes, nesse estudo, também foi observado por Fulano *et al.* e Sicrano *et al.*", faz-se o cotejo dos resultados do trabalho com os da literatura, o que também é uma função típica da *discussão*.

Além das eventuais intromissões de material de resultados em discussão, outro ponto importante e que exige atenção e discernimento é imiscuir material da *introdução* na *discussão*. É importante lembrar, sempre, que a *discussão* deve estar centrada nos dados do próprio trabalho, enquanto, na *introdução*, o autor preocupa-se com o tema do trabalho e o que o levou a realizá-lo.

A seção *referências* também merece atenção redobrada, na reprodução exata da citação e em cada detalhe de formatação. Um erro comum nessa seção consiste em citar um artigo de revisão em vez do artigo específico que contém a informação original, a chamada referência cruzada. Citações de revisões devem ser orientadas a um plano geral, de tomada de conhecimento e atualização de um determinado assunto. Deixar de citar um artigo original, em que foi feita a descoberta ou a observação específica mencionada é, antes de tudo, desconsiderar um autor ou um grupo de pesquisadores e desvesti-los da sua contribuição. A propriedade e exatidão de cada referência devem ser verificadas.

Considerações finais

Após o trabalho científico ter sido escrito, é necessário revê-lo ainda, buscando aperfeiçoar o equilíbrio interno de cada uma de suas seções e a integração do conjunto. Ao endereçar a conclusão de um manuscrito, deixa-se para trás uma pergunta comum: por onde começá-lo? Talvez uma boa sugestão seja começar pela seção *material e métodos*, seguindo-se a elaboração de tabelas e figuras e o texto de *resultados*. Com isso, o autor estará bem à vontade com seus experimentos e seus dados, mais bem posicionado para interpretá-los e fazê-los interagir com a literatura, o que irá acontecer na *discussão*; ou situá-los na sua temática e justificar a realização do trabalho e sua relevância, o que será feito na *introdução*. Outra sugestão é de, ao longo da execução do trabalho, ler e colecionar, sistematicamente, artigos, capítulos de livros e outros materiais relacionados com o tema, procurando anotar trechos, lições e maneiras de dizer.

A presteza com que se deve providenciar a publicação de um trabalho concluído não deve ser confundida com abreviar experimentos ou encurtar demonstrações. A procura da solidez dos resultados e de experiências adicionais que proporcionem um melhor embasamento do trabalho deve nortear a estratégia. Fragmentar um trabalho maior em dois ou três menores, visando aumentar o currículo é ilusório, pois uma publicação importante tem mais prestígio. Quando há resultados atraentes para empreendê-la, trata-se de uma oportunidade ímpar que não pode ser desperdiçada.

A bibliografia deste capítulo encontra-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 3 | Saúde no Trabalho e Meio Ambiente

Coordenadora
Lys Esther Rocha

Capítulo 19 | Introdução
Capítulo 20 | Instituições da Área de Saúde no Trabalho | Meio Ambiente e suas Relações com os Clínicos
Capítulo 21 | Ética Médica e Bioé tica na Saúde, no Trabalho e no Meio Ambiente
Capítulo 22 | Promoção da Saúde dos Trabalhadores
Capítulo 23 | O Clínico e as Intoxicações Ocupacionais e Ambientais
Capítulo 24 | Câncer Relacionado com o Trabalho
Capítulo 25 | Biomarcadores Moleculares
Capítulo 26 | Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho
Capítulo 27 | Doenças Ocupacionais Respiratórias
Capítulo 28 | Saúde Mental e Trabalho
Capítulo 29 | Doenças Otorrinolaringológicas Relacionadas com o Trabalho
Capítulo 30 | Dermatoses Ocupacionais
Capítulo 31 | Saúde dos Trabalhadores no Meio Rural
Capítulo 32 | Contaminação de Água e Solo | Radiações Ionizantes e Não Ionizantes
Capítulo 33 | Poluição do Ar e Saúde

Capítulo 19

Introdução

Lys Esther Rocha

Evolução dos conceitos em saúde, trabalho e meio ambiente

O conceito de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS) refere-se a um completo estado de bem-estar físico, mental e social, e não apenas à ausência de doenças. A saúde compreende um estado de equilíbrio entre o ser humano e seu ambiente físico, emocional e social, compatível com a atividade funcional da pessoa. As relações entre saúde no trabalho e meio ambiente são complexas e se concretizam de maneira particular em cada caso clínico atendido pelos médicos.

Tendo em vista a relação saúde e trabalho, Dejours[1] analisa a contribuição de três elementos:

- O primeiro, a *fisiologia*, demonstra estar o organismo humano em um estado dinâmico, sendo importante observar a variabilidade, ou seja, que o estado de saúde é o do movimento; que se deve deixar os movimentos do corpo livres no trabalho, não os fixando de maneira rígida
- O segundo, a *psicossomática*, compreende as relações entre corpo e mente, demonstrando que cada pessoa tem sua história, seu passado, suas experiências, sua família; observa também que ter saúde significa ter desejo/esperança
- O terceiro, a *psicopatologia do trabalho*, aponta o trabalho como um elemento fundamental para a saúde, sendo a organização do trabalho o aspecto do trabalho de maior impacto no funcionamento psíquico.

Historicamente, a relação entre saúde e trabalho foi difundida de forma estruturada por intermédio de Bernadino Ramazzini,[2] que, em 1700, publicou o livro *De morbis artificum diatriba* (*As doenças dos trabalhadores*), propondo a inclusão na anamnese da pergunta sobre a profissão dos pacientes.

No século 18, a Revolução Industrial modificou as relações de trabalho, disseminando a produção nas fábricas. Os operários, incluindo mulheres e crianças, trabalhavam 16 a 18 h por dia. Acidentes e óbitos eram frequentes, e a falta de higiene aumentava a incidência de doenças infecciosas. Os primeiros serviços de medicina nas fábricas foram criados na Inglaterra em 1830; eram serviços dirigidos por médicos de confiança do dono da fábrica, com atendimento dos trabalhadores e familiares, pois não existiam serviços de assistência à saúde. A atuação da medicina do trabalho nesse período era centrada no doente.

As transformações do processo de produção são constantes no mundo do trabalho, com diferentes repercussões na saúde dos trabalhadores. Costa e Mendes[3] analisam o papel da Organização Internacional do Trabalho na regulamentação das condições do trabalho, caracterizando os objetivos da saúde ocupacional, definidos em 1950, como a promoção e manutenção do mais alto grau de bem-estar físico, mental e social dos trabalhadores em todas as ocupações; a prevenção, entre os trabalhadores, de desvios de saúde causados pelas condições de trabalho; a proteção dos trabalhadores, em seus empregos, dos riscos resultantes dos fatores adversos à saúde; a colocação e manutenção do trabalhador de acordo com as suas aptidões fisiológicas e psicológicas; em suma, a adaptação do trabalho ao homem e de cada homem à sua atividade.

A adoção desse modelo ampliou a atuação do médico do trabalho, incorporando o trabalho de seleção dos candidatos ao trabalho nas empresas por meio dos exames de admissão. Além disso, a saúde ocupacional incorpora a avaliação dos trabalhadores expostos/não expostos a agentes patogênicos, bem como as repercussões na saúde. Os médicos do trabalho passaram a utilizar a epidemiologia,[4] que representa o estudo das distribuições e dos determinantes dos estados de saúde nas populações humanas, para caracterizar as condições de saúde dos trabalhadores, e a higiene industrial[5] para antecipar e reconhecer situações potencialmente perigosas, bem como

aplicar medidas de controle antes que agressões sérias à saúde do trabalhador fossem observadas. A atuação dos médicos do trabalho passou a incluir o controle dos riscos dos ambientes de trabalho.

Ampliando o conceito de saúde ocupacional, Laurell e Noriega[6] afirmam que a doença não representa um fenômeno biológico individual, e sim uma construção social, propondo a atuação do médico na saúde do trabalhador. Nesse campo, o trabalhador é visto como sujeito do processo, com direito a informação e participação na melhoria das situações de trabalho.[7]

A saúde do trabalhador inclui a intervenção nas situações de trabalho como atividade multidisciplinar, incorporando a ergonomia na avaliação do ambiente do trabalho. A ergonomia compreende o conjunto de conhecimentos científicos relativos ao homem e necessários para a concepção de ferramentas, máquinas e dispositivos que possam ser utilizados com o máximo de conforto, segurança e eficácia.[8]

A adoção do "olhar" da saúde do trabalhador implica que o médico avalie as repercussões biopsicossociais do trabalho na saúde, construa as histórias individuais e inclua a análise da qualidade de vida dos trabalhadores como objeto de sua atuação, com orientações para a promoção da saúde dos trabalhadores. Há o reconhecimento de que os fatores de risco do trabalho incluem aspectos do posto, equipamento, ambiente, organização e fatores psicossociais do trabalho.

A saúde do trabalhador é, por natureza, um campo interdisciplinar e multiprofissional. As análises dos processos de trabalho, pela sua complexidade, tornam a interdisciplinaridade uma exigência intrínseca que necessita preservar a autonomia e a profundidade do conhecimento de cada profissional envolvido e articular os fragmentos dos resultados das informações, ultrapassando e ampliando a compreensão pluridimensional dos objetos. Entre as várias áreas de conhecimento e especialidades envolvidas na saúde do trabalhador, destacam-se as ciências sociais e humanas (como psicologia, assistência social e sociologia), as ciências biomédicas (como a clínica e suas especialidades, medicina do trabalho e toxicologia) e áreas mais tecnológicas (como higiene e engenharia de segurança do trabalho, engenharia de produção e ergonomia).[9]

A evolução da tecnologia industrial, com novos processos produtivos, equipamentos e produtos químicos, gerou a necessidade de ampliar a atuação da medicina do trabalho para intervir nos problemas de saúde relacionados também com o meio ambiente.

Saúde ambiental é o campo do conhecimento que relaciona as condições físicas, químicas, biológicas, sociais e psicológicas do ambiente com a saúde das populações. Esse conceito incorpora duas dimensões principais: o reconhecimento e controle dos fatores ambientais que potencialmente podem causar efeitos adversos à saúde das pessoas e a promoção da saúde, que contempla a qualidade de vida, envolvendo espaços e estilos de vida saudáveis.[10]

Epidemiologia dos acidentes e doenças de trabalho no Brasil

A definição de acidente e doença de trabalho no Brasil é feita pelo Ministério da Previdência Social e representa uma construção social, relacionada com o conhecimento científico existente, com as características do processo de produção e de acordo com a capacidade de reivindicação dos trabalhadores.[11]

No Brasil, o sistema de seguro de acidente de trabalho tem monopólio estatal, por meio do Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), com taxação das empresas de acordo com a probabilidade de acidente de trabalho naquela atividade econômica.

A atual Lei de Acidente de Trabalho[12] em vigor é a nº 8.213 de 24/7/1991, que inclui o acidente típico, de trajeto e a doença de trabalho. Os acidentados de trabalho têm estabilidade de 1 ano quando tiverem afastamento do trabalho superior a 15 dias em decorrência de acidente.

O artigo 139 dessa lei define *acidente de trabalho* como o que ocorre pelo exercício do trabalho a serviço da empresa, ou ainda pelo exercício do trabalho dos segurados especiais, provocando lesão corporal ou perturbação funcional que cause a morte, a perda ou redução permanente ou temporária da capacidade para o trabalho.

O artigo 141 define as situações que se equiparam ao acidente de trabalho:

> I – O acidente ligado ao trabalho que, embora não tenha sido a causa única, haja contribuído diretamente para a morte do segurado, para a perda ou redução de sua capacidade para o trabalho, ou produzido lesão que exija atenção médica para a sua recuperação.
>
> II – O acidente sofrido pelo segurado no local e horário de trabalho em consequência de: a) ato de agressão, sabotagem

ou terrorismo praticado por terceiro ou companheiro de trabalho; b) ofensa física intencional, inclusive de terceiro, por motivo de disputa relacionada com o trabalho; c) ato de imprudência, negligência ou imperícia de terceiro ou de companheiro de trabalho; d) ato de pessoa privada do uso da razão; d) desabamento, inundação, incêndio e outros casos fortuitos decorrentes de força maior.

III – A doença proveniente de contaminação acidental do empregado no exercício de sua atividade.

IV – Acidente sofrido, ainda que fora do local e horário de trabalho: a) na execução de ordem ou na realização de serviços sob a autoridade da empresa; b) na prestação espontânea de qualquer serviço à empresa para lhe evitar prejuízo ou proporcionar proveito; c) em viagem a serviço da empresa, inclusive para estudo, quando financiada por esta, dentro de seus planos para melhor capacitação da mão de obra, independentemente do meio de locomoção utilizado, inclusive veículo de propriedade do segurado; d) no percurso da residência para o local de trabalho ou deste para aquela, qualquer que seja o meio de locomoção, inclusive veículo de propriedade do segurado.

No artigo 140 são caracterizadas as *doenças de trabalho*, incluindo a doença profissional, entendida como a produzida ou desencadeada pelo exercício de trabalho peculiar a determinada atividade, e a doença de trabalho, definida como a adquirida ou desencadeada em função de condições especiais em que o trabalho é realizado e com ele se relaciona diretamente, desde que constante do Anexo II do Regulamento da Previdência Social, aprovado pelo Decreto nº 3.048 de 6/5/1999 (anexo apresentado no capítulo sobre as instituições na área de saúde e trabalho).

O artigo 140 define que não serão consideradas doenças de trabalho as doenças degenerativas, as inerentes a grupo etário, as que não produzam incapacidade laborativa, as doenças endêmicas adquiridas por segurados habitantes da região em que se desenvolvam, salvo comprovação de que se resultou de exposição ou contato direto determinado pela natureza do trabalho.

A relação de doenças de trabalho tem aumentado progressivamente. A OMS define como *doenças relacionadas com o trabalho* aquelas que podem ser causadas, agravadas, antecipadas ou exacerbadas pelas exposições no local de trabalho e podem prejudicar a capacidade de trabalho. As características pessoais e outros fatores ambientais e socioculturais agem como fatores de risco nas doenças relacionadas com o trabalho.[13] São doenças comuns, cuja incidência ou prevalência é mais elevada, excessiva em relação à população em geral ou a outros grupos profissionais. São exemplos dessas doenças distúrbios comportamentais e doenças psicossomáticas; hipertensão arterial; doenças isquêmicas do coração; doenças respiratórias crônicas não específicas (bronquite crônica, enfisema, asma brônquica); doenças do aparelho locomotor (lombalgias, artralgia dos ombros e pescoço etc.); câncer e atopia (dermatite, rinite, asma brônquica etc.).

A principal fonte de informações sobre acidentes de trabalho no Brasil é a Comunicação dos Acidentes de Trabalho (CAT), processada pela Previdência Social para fins de benefícios aos trabalhadores acidentados. Não se conhece a real dimensão do problema dos acidentes do trabalho, pois esses dados incluem apenas os trabalhadores inseridos na força de trabalho formal.

Caso se analise a série histórica dos registros de acidentes do trabalho no Brasil junto à Previdência Social de 1970 até 2000, será percebida a redução dos acidentes típicos, acompanhada do aumento do tempo de incapacidade dos acidentados e da letalidade (Tabela 19.1).

A proporção dos acidentes notificados em relação ao número de trabalhadores segurados identifica uma queda vertiginosa na incidência dos acidentes de trabalho no país. Em 1970, ocorriam 167 acidentes para cada grupo de 1.000 trabalhadores; em 1980, essa relação reduziu-se a 78 por 1.000; em 1990, a 30 por 1.000; em 2000, 16 por 1.000.

As explicações para a redução dos acidentes de trabalho registrados são várias: subnotificação dos acidentes, em especial dos acidentes leves; variações cíclicas da economia brasileira no período; a terceirização, com diminuição dos trabalhadores registrados nas atividades mais perigosas; e o crescimento do setor terciário da economia.[14]

A subnotificação dos acidentes leves pode estar relacionada com as alterações da legislação que, em 1976, estabeleceu o pagamento dos primeiros 15 dias de afastamento pelo empregador, com a prerrogativa de emissão da CAT apenas pela empresa até 1991 e o descredenciamento dos hospitais pela Previdência Social, sem que o conjunto dos hospitais da rede pública pudesse assumir esse atendimento.[14]

As mudanças no processo de produção fazem com que a automação diminua o número de trabalhadores na área industrial e ocorra a transferência para o setor informal de etapas da produção que condicionam maior risco ao trabalhador. A terceirização, como tendência geral, parcela e transfere para empresas menores as etapas de produção, cujas tarefas são mais insalubres, monótonas e perigosas.[14] O trabalhador informal está excluído das

estatísticas da Previdência Social.

O setor terciário tem crescido nas últimas décadas e caracteriza-se pela prestação de serviços, incluindo os trabalhadores expostos a menos risco de acidentes de trabalho. Além disso, no Brasil, esse setor é constituído por uma população da classe média urbana, que teve maior acesso à educação formal e adquiriu maior consciência crítica dos seus direitos em relação à saúde.[14]

Ao lado da redução do número total de acidentes, percebeu-se o aumento da letalidade (relação óbitos/acidentes). O número de acidentes fatais permite avaliar o risco potencial de acidentes graves em determinada população trabalhadora. A letalidade mostra tendência crescente: em 1970, foi de 1,83 por 1.000 acidentes registrados; em 1980, foi de 3,29 por 1.000 acidentes; em 1990, foi de 7,72 por 1.000 acidentes; em 2000, foi de 8,22 por 1.000 acidentes registrados. No período de 2000-2005, com o crescente registro dos acidentes, a letalidade caiu para 5,5 por 1.000 acidentes registrados.

Tabela 19.1 Acidentes de trabalho e doenças profissionais registrados pela Previdência Social no Brasil (1970 a 2005).

Ano	Acidentes típicos	Acidentes de trajeto	Doenças	Total de acidentes	Mortes
1970	1.199.672	14.502	5.937	1.220.111	2.232
1980	1.404.531	55.967	3.713	1.464.211	4.824
1990	633.965	56.490	5.218	695.673	5.355
2000	287.500	37.362	19.134	343.996	3.094
2005	393.921	67.456	30.334	491.711	2.708

Adaptada de Boletim Estatístico de Acidentes do Trabalho do Ministério da Previdência Social.[15]

A partir de abril de 2007, o INSS instituiu uma nova sistemática de concessão de benefícios acidentários que teve impacto nas estatísticas de acidente de trabalho no Brasil.[16] No Anuário Estatístico da Previdência Social de 2010 são explicitados os motivos da adoção dessa sistemática. Em 2004, o Conselho Nacional de Previdência Social aprovou a Resolução nº 1.236 propondo uma metodologia para flexibilizar as alíquotas de contribuição das empresas para o Seguro de Acidente de Trabalho. O objetivo era incentivar a implantação de medidas de prevenção e proteção nos locais de trabalho. Essa metodologia precisava minimizar a subnotificação dos acidentes apenas com base no registro das CAT. Nesse sentido, foram realizados estudos estatísticos e epidemiológicos mediante o cruzamento da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e do código da Classificação Nacional de Atividade Econômica (CNAE), verificando a associação entre doenças e o ramo de atividade econômica da empresa, gerando a criação do Nexo Técnico Epidemiológico Previdenciário (NTEP).[16]

Com a implementação do NTEP, a perícia médica passou a adotar três etapas para a identificação e caracterização da natureza da incapacidade: (1) ocorrência de nexo técnico profissional ou do trabalho verificando a presença de doença constante do Anexo II do Decreto nº 3.048/1999; (2) ocorrência de nexo técnico epidemiológico previdenciário; (3) ocorrência de nexo técnico por doença equiparada ao acidente de trabalho após análise individual do caso. Desta forma, deixou de ser exigida a CAT para fornecimento de benefício acidentário.[16]

Na Tabela 19.2 observa-se a repercussão da implementação do NTEP nas estatísticas de registro de acidentes; cerca de 25% dos acidentes não têm CAT associada. Os acidentes de trajeto vêm crescendo de acordo com as estatísticas nacionais dos acidentes de trânsito, inclusive com motocicletas.

Analisando as estatísticas da Previdência Social para o Brasil no ano 2010,[16] nota-se que os registros concentram-se nas Regiões Sudeste e Sul, bem como o baixo registro de acidentes com simples assistência médica, isto é, sem afastamento do trabalho (Tabela 19.3).

O perfil epidemiológico das doenças de trabalho depende do diagnóstico dos médicos, que devem suspeitar da relação com o trabalho. Os programas de saúde dos trabalhadores, aliados ao movimento sindical, influenciaram o aumento das doenças do trabalho registradas até 2005.[17]

Analisando-se as doenças de trabalho atualmente notificadas no Brasil, constata-se um perfil heterogêneo de patologias, correspondente às diferentes situações de trabalho que incluem formas de produção arcaicas e empresas de tecnologia de ponta, resultando em persistência de doenças relacionadas com agentes específicos reconhecidos há muito tempo, como a sílica ou o ruído, e, ao mesmo tempo, com doenças associadas às novas tecnologias, como distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho, reações de estresse e distúrbios cardiovasculares.

Tabela 19.2 Distribuição dos acidentes do trabalho no Brasil por registro e motivo (2008 a 2010).

Ano	Total de acidentes	Acidentes típicos	Acidentes de trajeto	Doenças do trabalho	Sem CAT registrada
2008	755.980	441.925	88.742	20.356	204.957
2009	733.365	424.498	90.180	19.570	199.117
2010	701.496	414.824	94.789	15.593	176.290

CAT = comunicação dos acidentes de trabalho. Adaptada do Anuário Estatístico da Previdência Social de 2010.[16]

Tabela 19.3 Acidentes de trabalho liquidados, por consequência, segundo as grandes regiões na Previdência Social no Brasil (2010).

Região	Total de acidentes	Assistência médica	Menos de 15 dias	Mais de 15 dias	Incapacidade permanente	Óbitos
Brasil	720.128	97.069	299.928	306.322	14.097	2.712
Norte	30.158	4.465	12.637	12.179	707	170
Nordeste	92.935	10.785	34.112	44.537	3.055	446
Sudeste	387.029	57.352	173.465	149.140	5.784	1.288
Sul	161.295	19.258	59.545	78.314	3.681	497
Centro-Oeste	48.711	5.209	20.269	22.152	870	311

Adaptada do Anuário Estatístico da Previdência Social de 2010.[16]

Relações entre saúde no trabalho e meio ambiente

As relações entre saúde no trabalho e meio ambiente envolvem conflitos e interesses de diversos atores sociais: trabalhadores, sindicatos, empresários, moradores e profissionais da saúde e segurança. Para que sejam estabelecidas medidas de prevenção de uma doença em relação às condições de trabalho e/ou meio ambiente, é necessário que a sociedade reconheça o papel do trabalho e/ou da empresa na causalidade.[18]

Em revisão da construção histórica do conhecimento da patologia relacionada com o trabalho, desde a Antiguidade até os nossos dias, Mendes e Waissman[19] mostram que o reconhecimento da relação entre saúde e trabalho está associado ao desenvolvimento econômico e tecnológico de cada período e também às relações sociais em cada fase da história.

Analisando as relações entre saúde no trabalho e ambiente, Câmara e Galvão[10] descrevem que os modelos de desenvolvimento econômico e social têm sido responsabilizados pela má distribuição de renda e, como consequência, pelo aumento das áreas de pobreza. A globalização da economia e seus reflexos na disputa pelos mercados e os constantes períodos de crise econômica por que passam os países fazem com que a produtividade seja conseguida a qualquer custo, diminuindo o investimento na proteção ambiental e comprometendo a saúde das pessoas e trabalhadores.

Os riscos dos ambientes de trabalho não ficam restritos às empresas, atingindo a população pela poluição do ar, dos solos, dos alimentos e no consumo de resíduos dos produtos, evidenciando a importância das relações entre saúde no trabalho e meio ambiente. Embora o processo produtivo possa atingir todos os indivíduos da sociedade,

grupos específicos – como os trabalhadores e os consumidores de determinados produtos – apresentam uma dupla (trabalho e ambiente) ou tripla (trabalho, ambiente e consumo) exposição aos mesmos agentes. Isso pode ser exemplificado pelos agrotóxicos, que são amplamente usados para o controle de pragas na agricultura e na pecuária.[10]

Nas últimas décadas, aumentou a tendência de as empresas multinacionais transferirem processos de maior risco ambiental ou para a saúde dos trabalhadores para os países em desenvolvimento, pois nos países-sede as regulamentações são mais rigorosas, com legislações definidas e rígidas contando com a participação do movimento social organizado.[14]

No Brasil, em 2009, de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD),[20] o número de pessoas com idade de 10 anos ou mais ocupadas na semana de referência foi de 101 milhões. Em 2010, havia 60 milhões de contribuintes do Regime Geral da Previdência Social e 48 milhões com vínculo de trabalho formal no Cadastro Nacional de Informações Sociais,[21] mostrando a importante parcela de trabalhadores sem registro e sem garantias. Os dados indicam que a informalização é significativa na agricultura, na construção civil, no comércio e na prestação de serviços.

Na PNAD de 2001, destaca-se o número de mulheres em atividade: 30.710.723, das quais 13.861.053 (45,1%) eram contribuintes do Instituto de Previdência. É crescente a participação da mão de obra feminina na população economicamente ativa (PEA). É importante observar as repercussões, na saúde, específicas do processo de adoecimento relacionados com o gênero.[22]

As relações entre saúde no trabalho e meio ambiente não se restringem à avaliação de acidentes e doenças de trabalho. Dias[23] indica que, para se entender e intervir na saúde dos trabalhadores no momento atual, é necessário combinar abordagens e enfoques distintos, considerando o processo de reestruturação produtiva na globalização da economia, as mudanças urbanas, as transformações organizacionais do trabalho, os fatores de risco industriais e ambientais e aspectos da saúde psicofísica do trabalhador.

Segundo Dias,[23] as características básicas do campo da saúde no trabalho incluem:

- A busca da compreensão das relações (de nexo) entre trabalho, saúde e doença dos trabalhadores, para fins de promoção, prevenção e assistência, incluindo diagnóstico, tratamento e reabilitação
- A ênfase na necessidade/possibilidade de mudanças dos processos de trabalho – condições e ambientes de trabalho – em direção à humanização do trabalho
- O exercício de abordagens interdisciplinares e intersetoriais que levem à superação da compreensão e intervenção estanques e fragmentadas na questão e a mudanças nas condições e ambientes de trabalho, para torná-los mais saudáveis
- A participação dos trabalhadores, enquanto sujeitos de sua vida e sua saúde, capazes de contribuir para o melhor conhecimento das relações saúde-trabalho, dos efeitos negativos do trabalho sobre suas condições de saúde-doença e de intervir politicamente na transformação dessa realidade
- A articulação com as questões ambientais, no entendimento de que na origem de grande parcela dos problemas ambientais – degradação da vida e do meio ambiente – estão os mesmos processos de trabalho geradores de doenças para os trabalhadores.

As repercussões das doenças e dos acidentes de trabalho têm dimensões subjetivas e afetam o indivíduo, sua família e seus colegas. Cabe ao profissional de saúde da área clínica uma atenção especial na elaboração do diagnóstico e tratamento de pessoas e trabalhadores que apresentem sinais e sintomas que possam estar relacionados com o trabalho ou meio ambiente.

Capítulo 20

Instituições da Área de Saúde no Trabalho | Meio Ambiente e suas Relações com os Clínicos

Eduardo Costa Sá, José Wilson Rodrigues Almeida e Carlos Rodolfo Carnevalli

Legislação em saúde do trabalhador

A saúde do trabalhador constitui uma área da saúde pública que tem como objeto de estudo e intervenção as relações entre o trabalho e a saúde.

Entre os seus objetivos estão a promoção e a proteção da saúde do trabalhador, por meio do desenvolvimento de ações de vigilância dos riscos presentes nos ambientes e condições de trabalho, dos agravos à saúde do trabalhador e a organização e prestação da assistência aos trabalhadores, compreendendo procedimentos de diagnóstico, tratamento e reabilitação de forma integrada.[1]

A prática do campo da saúde do trabalhador está regularmente disciplinada por regras específicas, formalizadas em leis, decretos, portarias, normas e resoluções, muitas das quais competem entre si. Regendo-as, em princípio, estão a Constituição Federal de 1988 (CF/1988), principalmente no seu artigo 7º, inciso XXII,[2] e a Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), cujo Título II, Capítulo V, dispõe sobre segurança e medicina do trabalho.[3] Já na regulamentação complementar e fiscalização estão envolvidos os Ministérios do Trabalho e Emprego (MTE), da Saúde (MS) e da Previdência Social (MPS).

Além disso, o exercício das atividades relacionadas com o trabalho está sob vigilância do Poder Judiciário, na figura do Ministério Público, e é compartilhado, em muitas situações, com as entidades representativas tanto dos empregadores quanto dos trabalhadores (sindicatos e associações de classe).

Considerando que o atendimento de trabalhadores está na rotina de qualquer médico em território nacional, todos devem, em certa medida, ter noções básicas sobre as regras mencionadas, até para responder à determinação do Conselho Federal de Medicina (CFM), que, por meio da Resolução nº 1.488/1998, modificada pela Resolução nº 1.940/2010, instituiu como obrigatórios para todos os médicos alguns procedimentos básicos relacionados com a saúde do trabalhador.[4,5] O novo Código de Ética Médica (2009), nos seus artigos 12, 76, 92, 93, 94, 97 e 98, define alguns princípios de conduta que incluem a saúde do trabalhador.[6]

Como será descrito adiante, o atendimento de um trabalhador que resulte na confirmação ou mesmo na presunção de um agravo à saúde, decorrente de sua atividade laboral, poderá ser desdobrado em diferentes direções: encaminhamento previdenciário, procedimento médico-legal ou até ação ou intervenção técnica em seu ambiente de trabalho.

O objetivo deste texto é oferecer aos médicos não especializados na área da saúde do trabalhador (aos quais se chamará, por conveniência didática, de médicos assistentes), da forma mais simples possível e na medida exata, as fontes e os conhecimentos em legislação que os possam auxiliar na lida diária com pacientes trabalhadores.

A preocupação universal com a relação entre o homem, a saúde e o trabalho data de séculos e essa abordagem histórica está presente nos textos que nos precedem. Contudo, o uso de leis específicas, efetivamente direcionadas para regulação do binômio homem *versus* trabalho, deu-se entre os séculos 18 e 19, período que se reconhece como de estabelecimento da Revolução Industrial. Desde 1802, quando o parlamento britânico editou a primeira lei de proteção aos trabalhadores, muitas leis se sucederam, com maior ou menor abrangência espacial e geográfica, sempre restritas a sociedades que já estavam imersas no processo de industrialização tanto no velho (Europa) como

no novo mundo (EUA), compreendendo a discussão e a apropriação de ações isoladas, pontuais, com alcance e intensidades variáveis e limitados.[7]

Esse ritmo estendeu-se pela segunda década do século 20, quando o desejo de universalização e harmonização de leis que de fato regulassem a relação entre homem e trabalho ganhou uma forte aliada com o nascimento da Organização Internacional do Trabalho (OIT), em 1919. Criada e mantida por países a ela filiados, essa entidade passou a ser o foro privilegiado naquele campo, muito embora se deva à Comissão Conjunta OIT/OMS (Organização Mundial da Saúde), em 1950, a definição dos objetivos da saúde ocupacional.[7] A OIT envolve-se com todos os aspectos e conteúdos da categoria trabalho, citando-se, entre outros, os normativos, os técnicos e os educativos. Tem emitido, desde a sua criação, uma série de orientações batizadas de recomendações e convenções que balizam a postura dos países-membros em relação ao assunto.[7] Entre elas, três devem ser lembradas por sua relevância histórica:

- A Recomendação 112, de 1959, que definiu os objetivos e as funções dos Serviços Médicos de Empresa[8,9]
- A Convenção 155, de 1981, preceituando a elaboração de uma política nacional de segurança e saúde dos trabalhadores e meio ambiente de trabalho, mediante consulta às organizações mais representativas de empregadores e de trabalhadores[9,10]
- A Convenção 161, de 1985, determinando aos países-membros "formular, aplicar e reexaminar periodicamente uma política nacional coerente sobre Serviços de Saúde no Trabalho".[10]

No Brasil, apesar de serem relatados movimentos sociais, proposições e mesmo disposições legais nos primórdios do século 20, foi em 1919 que de fato surgiu a primeira lei promulgada para disciplinar o acidente de trabalho, ainda que com fins de indenização.[11] A título de crítica, cabe dizer que, nas leis brasileiras, sempre houve, e persiste até hoje, a linha de conduta "reparatória", traduzida pelo vigente adicional de insalubridade e outros mecanismos de compensação financeira como forma de reparar o risco e o possível dano à saúde.

Após um período de pouca ação efetiva, coube ao recém-criado Ministério do Trabalho (MT), sob o governo de Getúlio Vargas, assumir a competência de regulamentar e fiscalizar a atenção à saúde no trabalho, tendo como referência a CLT, de 1943. Seguiram-se outros períodos com muitos eventos e personagens históricos importantes antecedendo e permeando as décadas de 1960 e 1970, época da edição, pelo MT, da Lei nº 6.514/1977 e da Portaria nº 3.214/1978, com complementos posteriores e relacionadas com o Título II, Capítulo V, da CLT.[11–13]

Nessa portaria, foram dispostas as denominadas normas regulamentadoras (NR) e, posteriormente, as normas regulamentadoras rurais (NRR), que disciplinam toda a atividade dos serviços especializados em segurança e medicina do trabalho (SESMT) em empresas, estabelecimentos e locais de trabalho, desde sua configuração profissional, dimensionamento, funcionamento, direitos e deveres, estendendo-os aos empregadores e trabalhadores.[11] Essas normas visam à identificação, à correção e ao controle dos riscos à saúde em ambientes ocupacionais, bem como ao controle médico da saúde do trabalhador em suas múltiplas dimensões.[12]

Como foi afirmado no princípio do texto, três Ministérios de Governo regulamentam as muitas regras que condicionam as atividades na área da saúde do trabalhador, incorporando-se nesse grupo o Poder Judiciário e as entidades de classe.

Serão feitos, a seguir, os comentários sobre aquelas que, na opinião dos autores, devam ser alvo de interesse.

Ministério do Trabalho e Emprego

O MTE é responsável, por intermédio do Departamento de Segurança e Saúde no Trabalho (DSST) e das Superintendências Regionais do Trabalho e Emprego (SRTE), por coordenar, orientar e controlar, na área de sua jurisdição, a execução das atividades relacionadas com a fiscalização do trabalho, a inspeção das condições ambientais do trabalho, a aplicação de sanções previstas em normas legais ou coletivas e a orientação ao trabalhador.[14]

Para auxiliá-lo em algumas de suas competências, foi criada, em 1966, a Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (Fundacentro), voltada a realizar estudos e pesquisas sobre as condições do trabalho e do trabalhador, visando identificar as causas de acidentes e doenças de trabalho, propondo medidas preventivas e corretivas para evitar sua ocorrência ou reincidência.[14]

Na sua concepção, o MTE tem como função primordial a prevenção das doenças de trabalho e seus maiores instrumentos são as NR, que são de observância obrigatória pelas empresas públicas e privadas e pelos órgãos públicos de administração direta e indireta, bem como pelos órgãos dos Poderes Legislativo e Judiciário que possuam empregados regidos pela CLT. Dentre elas, quatro merecem a atenção do médico assistente: a NR-7, a NR-9, a NR-15 e a NR-16; o conhecimento, particularmente da primeira, facilita o seu trabalho.[12]

A NR-7, ou Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional (PCMSO), é a mais importante para o clínico e está diretamente relacionada com a prática do médico do trabalho. Constitui-se em programa mínimo de ações a ser obrigatoriamente cumprido, sempre articulado com o PPRA (NR-9), desde a admissão do trabalhador até o seu desligamento da empresa. Por meio de exames médicos, conhecidos como admissional, periódico, para mudança de função, de retorno ao trabalho, após afastamento por doença e demissional, o médico pode acompanhar a trajetória de saúde do trabalhador. Todos devem ser concluídos com a emissão do Atestado de Saúde Ocupacional (ASO), em duas vias, ficando uma cópia com o trabalhador.

Nessa norma encontram-se dispostos alguns parâmetros que, no limite dos conhecimentos e recursos atuais, permitem a identificação da exposição, o controle e o monitoramento de agentes de risco, em diferentes componentes, estruturas ou funções do organismo humano (sangue, urina, ar expirado, aparelho auditivo, funções hepática e pulmonar etc.).[12]

A NR-9, também conhecida como Programa de Prevenção dos Riscos Ambientais (PPRA), preceitua a identificação, a avaliação qualitativa e quantitativa e o estabelecimento de medidas corretivas e de controle para todas as situações de risco à saúde, presentes no ambiente de trabalho, e por riscos, que podem ser:

- Físicos: ruído, vibrações, pressões anormais, temperaturas extremas, radiações ionizantes, radiações não ionizantes, infrassom e ultrassom
- Químicos: poeira, fumo, névoa, neblina, gases ou vapores
- Biológicos: bactérias, fungos, bacilos, parasitas, protozoários e vírus.

Nas NR-15 e NR-16 estão descritos, em forma de anexos, muitos dos agentes e condições de trabalho e seus respectivos limites de tolerância, isto é, aqueles limites acima dos quais, em um raciocínio simplista, podem provocar danos ao organismo humano.

Amparada pela norma, a conduta médica deve guiar-se pela prática convencional, integrando as ações de promoção, proteção, assistência e recuperação da saúde do trabalhador, ficando cada vez mais evidente o esforço para privilegiar, dentro de concepções contemporâneas da relação entre saúde, doença e trabalho, os procedimentos mais associados à promoção.[15] A atenção médica destina-se a todos os trabalhadores, incluindo os considerados "pessoas com deficiência", portadores de doenças crônico-degenerativas com determinadas limitações, ao idoso, ao menor, ao dependente químico e outras categorias de trabalhadores, sempre levando em conta as peculiaridades de cada um.

Assim, embora responsável por essa modalidade de exames, não cabe ao médico do trabalho "assistir" sozinho o trabalhador, pois o acompanhamento de determinados agravos será tarefa do médico assistente, no seu consultório, no convênio de assistência médica ou mesmo em serviços públicos, inclusive os universitários. Isso ocorre, por exemplo, com os diabéticos, portadores de cardiopatias, hipertensão arterial, dependentes químicos e outros. Nesse contexto, é máxima a necessidade de uma estreita parceria entre aqueles dois profissionais, sempre de forma adequada e respeitando os preceitos éticos. O médico do trabalho, por ser conhecedor do ambiente de trabalho e de todos os seus postos, consegue identificar melhor as limitações e impedimentos temporários e/ou definitivos para cada trabalhador, determinando as recomendações e/ou restrições imperativas para a boa execução das novas tarefas laborativas.

Entremeando esse espectro de atividades, vale reforçar a previamente mencionada importância do "olhar" ampliado para o binômio saúde e trabalho pela perspectiva de sua determinação social. Por isso, tem-se criado, cada vez mais, a demanda para o envolvimento de diferentes áreas do conhecimento, tornando inclusive imprescindível e coerente que o médico do trabalho compartilhe sua prática com uma equipe multi e interdisciplinar.[15,16] Atualmente, sabe-se que o processo de reabilitação profissional do qual, eventualmente, o trabalhador necessite participar é conduzido melhor pela somatória do conhecimento das subespecialidades, como enfermagem do trabalho, engenharia de segurança, fisioterapia do trabalho, psicologia do trabalho, assistência social e terapia ocupacional.

Ministério da Saúde

A partir da década de 1980, o Brasil passou por um processo de redemocratização e, nesse contexto, o Movimento da Reforma Sanitária propôs uma nova concepção de saúde pública para o conjunto da sociedade brasileira, que incluiu a saúde do trabalhador como campo de práticas institucionais no Sistema Único de Saúde (SUS). O modelo proposto incluía a participação dos trabalhadores na gestão e nas ações desenvolvidas, enfatizava as ações de vigilância e de educação em saúde e foi amplamente discutido na I Conferência Nacional de Saúde dos Trabalhadores em dezembro de 1986, organizada em seguimento da VIII Conferência Nacional de Saúde, quando foi proposta a elaboração de uma Política Nacional de Saúde do Trabalhador (PNST).[17]

Coube à Constituição Federal de 1988, em seu artigo 200, definir a competência do SUS para executar as ações de saúde do trabalhador e colaborar na proteção do meio ambiente, nele compreendido o do trabalho.[2] A regulamentação desse dispositivo constitucional se fez por meio da Lei Orgânica da Saúde (LOS – Lei Federal nº 8.080 de 19/9/1990), que reafirma a saúde do trabalhador como integrante do campo de atuação do SUS.

É muito importante destacar que a incorporação do tema saúde do trabalhador no âmbito do SUS, trazida pela Constituição Federal de 1988 e pela LOS, expressa, principalmente, a necessidade de que o setor de saúde não se limite a receber os acidentados e adoecidos no trabalho, mas sim se dedique a desenvolver ações de promoção e vigilância que transformem os processos e os ambientes de trabalho que impactam negativamente a saúde da população.

A Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (RENAST) foi criada por meio da Portaria GM/MS nº 1.679 de 19/9/2002, para a consolidação da implementação da PNST, e tem como objetivo a articulação de ações intersetoriais, buscando o estabelecimento de relações com outras instituições e órgãos públicos e privados, como universidades e instituições de pesquisa.[18]

O eixo integrador da RENAST é a rede regionalizada de Centros de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST), constituída por centros estaduais, localizados em cada uma das capitais, e regionais, de gestão estadual ou municipal, com a atribuição de dar suporte técnico e científico às intervenções do SUS no campo da saúde do trabalhador, no âmbito de uma determinada região.[18,19]

Quanto à necessidade de estruturação da Rede de Serviços Sentinela em Saúde do Trabalhador, ressalta-se como marco institucional a Portaria GM/MS nº 777, de 28/4/2004, que dispôs sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no SUS. Foram estabelecidos 11 agravos para notificação compulsória: acidente de trabalho fatal; acidentes de trabalho com mutilações; acidente com exposição a material biológico; acidentes de trabalho em crianças e adolescentes; dermatoses ocupacionais; intoxicações exógenas (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados); lesões por esforços repetitivos (LER)/distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho (DORT); pneumoconioses; perda auditiva induzida por ruído (PAIR); transtornos mentais relacionados com o trabalho; e câncer relacionado com o trabalho.[20,22]

Cabe então à Rede de Serviços Sentinela em Saúde do Trabalhador, constituída basicamente por serviços de atenção de básica, média e alta complexidade e hospitais de referência para o atendimento de urgência e emergência, o atendimento, o diagnóstico e a notificação dos agravos à saúde do trabalhador considerados prioritários pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan-NET).[20]

O médico assistente tem a responsabilidade de atendimento do trabalhador acidentado ou adoecido e, nas ocorrências como a internação hospitalar, é obrigado a especificar a suspeita de origem ocupacional para a doença ou acidente nos campos apropriados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), a fim de subsidiar o banco de dados – Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS).[23]

Ministério da Previdência Social

De acordo com as Leis nº 8.212/1991 e 8.213/1991, a seguridade social se divide em três componentes: assistência social, saúde e previdência social; esta é regulamentada pelos Decretos nº 3.048/1999 e 6.042/2007.[24,25]

Inicialmente, o procedimento para que a previdência social reconhecesse um agravo à saúde do trabalhador como acidente ou doença de trabalho era estabelecido entre o agente etiológico e a doença e entre a atividade exercida pelo trabalhador e o agravo apresentado, conforme descrito nos Anexos I e II do Decreto nº 3.048/1999

(Tabelas 20.1 e 20.2). Esses procedimentos foram completamente reformulados em abril de 2007. A possibilidade de estabelecer o nexo pela detecção epidemiológica da associação entre o agravo (CID-10) e a atividade econômica do empregador (Classificação Nacional da Atividade Econômica – CNAE) foi inserida na legislação pela Lei nº 11.430/2006. Assim foi estabelecido o Nexo Técnico Epidemiológico Previdenciário (NTEP).[26] Como exemplo, o empregado de uma empresa de transporte coletivo urbano (ônibus) – CNAE 6023-2, que apresentar lombalgia (CID-10: M54): essa doença pode ser considerada relacionada com o trabalho e de responsabilidade do empregador, estabelecendo nexo da doença com o trabalho.

A parceria entre o médico assistente, o médico do trabalho e o perito médico é fundamental e deve ser estabelecida com preceitos éticos profissionais. O primeiro deve conduzir o diagnóstico, a conduta terapêutica e o prognóstico da patologia, sugerindo ao segundo o tempo estimado de afastamento da atividade para a completa recuperação do seu paciente. O médico do trabalho, por sua vez, deve procurar evidências da possível relação da doença do trabalhador e a atividade por ele executada e encaminhá-lo, quando necessário, à perícia médica do INSS.

Na ausência dessas providências por ambos, cabe ao médico assistente, a partir de suas convicções, o encaminhamento institucional do trabalhador, utilizando-se de um documento apropriado, a CAT. É necessário lembrar que a emissão da CAT deve ocorrer em todas as circunstâncias em que se presuma a relação do agravo com o trabalho, independentemente da necessidade de afastamento deste.[24–27]

Em todas essas situações, o relatório do médico assistente é peça fundamental para a decisão a ser tomada pelo médico do trabalho e para o posicionamento do perito médico do INSS.

Assim, o estabelecimento desse nexo causal com a atividade laboral pode ser o passo inicial para se desencadear uma ação de vigilância e mesmo a notificação institucional do evento para fins de controle epidemiológico.

Tabela 20.1 Regulamento da Previdência Social: Anexo II do Decreto nº 3.048 de 6/5/1999. Agentes patogênicos causadores de doenças profissionais ou do trabalho, conforme previsto no artigo 20 da Lei nº 8.213, de 1991.

Agentes patogênicos	Trabalhos que contêm o risco
Químicos	
I. Arsênio e seus compostos arsenicais	1. Metalurgia de minérios arsenicais e indústria eletrônica 2. Extração do arsênio e preparação de seus compostos 3. Fabricação, preparação e emprego de tintas, lacas (gás arsina), inseticidas, parasiticidas e raticidas 4. Processos industriais em que haja desprendimento de hidrogênio arseniado 5. Preparação e conservação de peles e plumas (empalhamento de animais) e conservação da madeira 6. Agentes na produção de vidro, ligas de chumbo, medicamentos e semicondutores
II. Asbesto ou amianto	1. Extração de rochas amiantíferas, furação, corte, desmonte, trituração, peneiramento e manipulação 2. Despejos do material proveniente da extração, trituração 3. Mistura, cardagem, fiação e tecelagem de amianto 4. Fabricação de guarnições para freios, materiais isolantes e produtos de fibrocimento 5. Qualquer colocação ou demolição de produtos de amianto que produza partículas atmosféricas de amianto
III. Benzeno ou seus homólogos	Fabricação e emprego do benzeno, seus homólogos ou seus

tóxicos	derivados aminados e nitrosos: 1. Instalações petroquímicas em que se produz benzeno 2. Indústria química ou de laboratório 3. Produção de cola sintética 4. Usuários de cola sintética na fabricação de calçados, artigos de couro ou borracha e móveis 5. Produção de tintas 6. Impressores (especialmente na fotogravura) 7. Pintura a pistola 8. Soldagem
IV. Berílio e seus compostos tóxicos	1. Extração, trituração e tratamento de berílio 2. Fabricação e fundição de ligas e compostos 3. Utilização na indústria aeroespacial e manufatura de instrumentos de precisão e ordenadores; ferramentas cortantes que não produzam faíscas para a indústria petrolífera 4. Fabricação de tubos fluorescentes, de ampolas de raios X, de eletrodos de aspiradores, catodos de queimadores e moderadores de reatores nucleares 5. Fabricação de cadinhos, vidros especiais e de porcelana para isolantes térmicos
V. Bromo	Fabricação e emprego do bromo e do ácido brômico
VI. Cádmio ou seus compostos	1. Extração, tratamento, preparação e fundição de ligas metálicas 2. Fabricação de compostos de cádmio para soldagem 3. Soldagem 4. Utilização em revestimentos metálicos (galvanização), como pigmentos e estabilizadores em plásticos, nos acumuladores de níquel-cádmio e soldagem de prata
VII. Carbonetos metálicos de tungstênio sintetizados	Produção de carbonetos sintetizados (mistura, pulverização, modelado, aquecimento em forno, ajuste, pulverização de precisão), na fabricação de ferramentas e de componentes para máquinas e no afiamento das ferramentas. Trabalhadores localizados nas proximidades e dentro da mesma oficina
VIII. Chumbo ou seus compostos tóxicos	1. Extração de minérios, metalurgia e refinação do chumbo 2. Fabricação de acumuladores e baterias (placas) 3. Fabricação e emprego de chumbo-tetraetila e chumbo-tetrametila 4. Fabricação e aplicação de tintas, esmaltes e vernizes à base de compostos de chumbo 5. Fundição e laminação de chumbo, de bronze etc. 6. Fabricação ou manipulação de ligas e compostos de chumbo 7. Fabricação de objetos e artefatos de chumbo, inclusive

	munições 8. Vulcanização da borracha pelo litargírio ou outros compostos de chumbo 9. Soldagem 10. Indústria de impressão 11. Fabricação de vidro, cristal e esmalte vitrificado 12. Sucata, ferro-velho 13. Fabricação de pérolas artificiais 14. Olaria 15. Fabricação de fósforos
IX. Cloro	Fabricação e emprego de cloro e ácido clorídrico
X. Cromo ou seus compostos tóxicos	1. Fabricação de ácido crômico, de cromatos e bicromatos e ligas de ferrocromo 2. Cromagem eletrolítica de metais (galvanoplastia) 3. Curtição e outros trabalhos com couro 4. Pintura a pistola com pigmentos de compostos de cromo, polimento de móveis 5. Manipulação de ácido crômico, de cromatos e bicromatos 6. Soldagem de aço inoxidável 7. Fabricação de cimento e trabalhos da construção civil 8. Impressão e técnica fotográfica
XI. Flúor ou seus compostos tóxicos	1. Fabricação e emprego de flúor e de ácido fluorídrico 2. Siderurgia (como fundentes) 3. Fabricação de ladrilhos, telhas, cerâmica, cimento, vidro, esmalte, fibra de vidro, fertilizantes fosfatados; produção de gasolina (como catalisador alquilante) 4. Soldagem elétrica 5. Galvanoplastia 6. Calefação de superfícies 7. Sistema de combustível para foguetes
XII. Fósforo ou seus compostos tóxicos	1. Extração e preparação do fósforo branco e de seus compostos 2. Fabricação e aplicação de produtos fosforados e organofosforados (sínteses orgânicas, fertilizantes, praguicidas) 3. Fabricação de projéteis incendiários, explosivos e gases asfixiantes à base de fósforo branco 4. Fabricação de ligas de bronze 5. Borrifadores, trabalhadores agrícolas e responsáveis pelo armazenamento, transporte e distribuição dos praguicidas organofosforados

XIII. Hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos (seus derivados halogenados tóxicos):	
Cloreto de metila	Síntese química (metilação), refrigerante, agente especial para extrações
Cloreto de metileno	Solvente (azeites, graxas, ceras, acetato de celulose), desengordurante, removedor de pinturas
Clorofórmio	Solvente (lacas), agente de extração
Tetracloreto de carbono	Síntese química, extintores de incêndio
Cloreto de etila	Síntese química, anestésico local (refrigeração)
Dicloroetano	Síntese química, solvente (resinas, borracha, asfalto, pinturas), desengraxante
Tricloroetano	Agente desengraxante para limpeza de metais e limpeza a seco
Tricloroetano	Solvente
Tetracloroetano	Solvente
Tricloroetileno	Desengraxante, agente de limpeza a seco e de extração, sínteses químicas
Tetracloroetileno	Desengraxante, agente de limpeza a seco e de extração, sínteses químicas
Cloreto de vinila	Intermediário na fabricação de cloreto de polivinila
Brometo de metila	Inseticida em fumigação (cereais), sínteses químicas
Brometo de etila	Sínteses químicas, agente especial de extração
Dibromoetano	Inseticida em fumigação (solos), extintor de incêndios, solvente (celuloide, graxas, azeite, ceras)
Clorobenzeno	Sínteses químicas, solvente
Diclorobenzeno	Sínteses químicas, solvente
XIV. Iodo	Fabricação e emprego do iodo
XV. Manganês e seus compostos tóxicos	1. Extração, tratamento e trituração de pirolusita (dióxido de manganês) 2. Fabricação de ligas e compostos do manganês 3. Siderurgia 4. Fabricação de pilhas secas e acumuladores 5. Preparação de permanganato de potássio e fabricação de corantes 6. Fabricação de vidros especiais e cerâmica 7. Soldagem com eletrodos contendo manganês 8. Fabricação de tintas e fertilizantes 9. Curtimento de couro
XVI. Mercúrio e seus compostos tóxicos	1. Extração e fabricação do mineral de mercúrio e de seus compostos 2. Fabricação de espoletas com fulminato de mercúrio

	3. Fabricação de tintas 4. Fabricação de solda 5. Fabricação de aparelhos: barômetros, manômetros, termômetros, interruptores, lâmpadas, válvulas eletrônicas, ampolas de raios X, retificadores 6. Amalgamação de zinco para fabricação de eletrodos, pilhas e acumuladores 7. Douração e estanhagem de espelhos 8. Empalhamento de animais com sais de mercúrio 9. Recuperação de mercúrio por destilação de resíduos industriais 10. Tratamento a quente de amálgamas de ouro e prata para recuperação desses metais 11. Secretagem de pelos, crinas e plumas e feltragem à base de compostos de mercúrio 12. Fungicida no tratamento de sementes e brilhos vegetais e na proteção da madeira
XVII. Substâncias asfixiantes	
Monóxido de carbono	Produção e distribuição de gás obtido de combustíveis sólidos (gaseificação do carvão); mecânica de motores, principalmente movidos a gasolina, em recintos semifechados; soldagem acetilênica e a arco; caldeiras, indústria química; siderurgia, fundição, mineração de subsolo; uso de explosivos; controle de incêndios; controle de tráfego; construção de túneis; cervejarias
Cianeto de hidrogênio ou seus derivados tóxicos	Operações de fumigação de inseticidas, síntese de produtos químicos orgânicos; eletrogalvanoplastia; extração de ouro e prata; produção de aço e de plásticos (especialmente o acrilonitrilo-estireno); siderurgia (fornos de coque)
Sulfeto de hidrogênio (ácido sulfídrico)	Estações de tratamento de águas residuais; mineração; metalurgia; trabalhos em silos; processamento de açúcar da beterraba; curtumes e matadouros; produção de viscose e celofane; indústria química (produção de ácido sulfúrico, sais de bário); construção de túneis; perfuração de poços petrolíferos e gás; carbonização do carvão a baixa temperatura; litografia e fotogravura
XVIII. Sílica livre (óxido de silício – SiO_2)	1. Extração de minérios (trabalhos no subsolo e a céu aberto) 2. Decapagem, limpeza de metais, foscamento de vidros com jatos de areia e outras atividades em que se usa areia como abrasivo 3. Fabricação de material refratário para fornos, chaminés e cadinhos, recuperação de resíduos 4. Fabricação de mós, rebolos, saponáceos, pós e pastas para polimento de metais 5. Moagem e manipulação de sílica na indústria de vidros e porcelanas 6. Trabalho em pedreiras

	7. Trabalho em construção de túneis 8. Desbastes e polimento de pedras
XIX. Sulfeto de carbono ou dissulfeto de carbono	1. Fabricação de sulfeto de carbono 2. Indústria de viscose, raiom (seda artificial) 3. Fabricação e emprego de solventes, inseticidas, parasiticidas e herbicidas 4. Fabricação de vernizes, resinas, sais de amoníaco, tetracloreto de carbono, têxteis, tubos eletrônicos a vácuo, gorduras 5. Limpeza a seco; galvanização; fumigação de grãos 6. Processamento de azeite, enxofre, bromo, cera, graxas e iodo
XX. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos ou resíduos dessas substâncias, causadores de epiteliomas primitivos da pele	Processos e operações, industriais ou não, em que sejam utilizados alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos ou resíduos dessas substâncias
Físicos	
XXI. Ruído e afecção auditiva	Mineração, construção de túneis, exploração de pedreiras (detonação, perfuração); engenharia pesada (fundição de ferro, prensa de forja); trabalho com máquinas que funcionam com potentes motores a combustão; utilização de máquinas têxteis; testes de reatores de aviões
XXII. Vibrações (afecções dos músculos, tendões, ossos, articulações, vasos sanguíneos periféricos ou dos nervos periféricos)	Indústria metalúrgica, construção naval e automobilística; mineração; agricultura (motosserras); instrumentos pneumáticos; ferramentas vibratórias, elétricas e manuais; condução de caminhões e ônibus
XXIII. Ar comprimido	1. Trabalhos em caixões ou câmaras pneumáticas e em tubulões pneumáticos 2. Operações com uso de escafandro 3. Operações de mergulho 4. Trabalho com ar comprimido em túneis pressurizados
XXIV. Radiações ionizantes	1. Extração de minerais radioativos (tratamento, purificação, isolamento e preparo para distribuição), como o urânio 2. Operação com reatores nucleares ou com fontes de nêutrons ou de outras radiações corpusculares 3. Trabalhos executados com exposições a raios X, rádio e substâncias radioativas para fins industriais, terapêuticos e diagnósticos 4. Fabricação e manipulação de produtos químicos e farmacêuticos radioativos (urânio, radônio, mesotório, tório X, césio 137 e outros) 5. Fabricação e aplicação de produtos luminescentes radíferos 6. Pesquisas e estudos dos raios X e substâncias radioativas em

	laboratórios
Biológicos	
XXV. Microrganismos e parasitas infecciosos vivos e seus produtos tóxicos	Agricultura; pecuária; silvicultura; caça (inclusive a caça com armadilhas); veterinária; curtume Construção; escavação de terra; esgoto; canal de irrigação; mineração Manipulação e embalagem de carne e pescado
Mycobacterium; vírus hospedados por artrópodes; coccidioides; fungos; *Histoplasma*; *Leptospira*; riquétsia; bacilo (carbúnculo, tétano); ancilóstomo; tripanossomo; pasteurela Ancilóstomo; *Histoplasma*; coccidioides; *Leptospira*; bacilo; sepse *Mycobacterium*; *Brucella*; estreptococo (erisipela); fungo; riquétsia; pasteurela Fungos; bactérias; mixovírus (doença de Newcastle) Bacilo (carbúnculo) e pasteurela Bactérias; micobactéria; *Brucella*; fungos; *Leptospira*; vírus; mixovírus; riquétsia; pasteurela Micobactéria, vírus; outros organismos responsáveis por doenças transmissíveis Fungos (micose cutânea)	Manipulação de aves confinadas e pássaros Trabalho com pelo, pele ou lã Veterinária Hospital; laboratórios e outros ambientes envolvidos no tratamento de doenças transmissíveis Trabalhos em condições de temperatura elevada e umidade (cozinhas; ginásios; piscinas etc.)
Poeiras orgânicas	
XXVI. Algodão, linho, cânhamo, sisal	Trabalhadores nas diversas operações com poeiras provenientes desses produtos
XXVII. Agentes físicos, químicos ou biológicos, que afetam a pele, não considerados em outras rubricas	Trabalhadores mais expostos: agrícolas; da construção civil em geral; da indústria química; de eletrogalvanoplastia; de tinturaria; da indústria de plásticos reforçados com fibra de vidro; da pintura; dos serviços de engenharia (óleo de corte ou lubrificante); dos serviços de saúde (medicamentos, anestésicos locais, desinfetantes); do tratamento de gado; dos açougues

Tabela 20.2 Doenças relacionadas com o trabalho (CID-10).*

Doenças (grupo I)	Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional
I. Tuberculose (A15-A19.-)	Exposição ocupacional ao *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de

	Koch) ou *Mycobacterium bovis*, em atividades em laboratórios de biologia e atividades realizadas por pessoal de saúde, que propiciam contato direto com produtos contaminados ou com doentes, cujos exames bacteriológicos são positivos (Z57.8) Hipersuscetibilidade do trabalhador exposto a poeiras de sílica (silicotuberculose) (J65.-)
II. Carbúnculo (A22.-)	Zoonose causada pela exposição ocupacional ao *Bacillus anthracis*, em atividades suscetíveis de colocar os trabalhadores em contato direto com animais infectados ou com cadáveres desses animais; trabalhos artesanais ou industriais com pelos, pele, couro ou lã (Z57.8)
III. Brucelose (A23.-)	Zoonose causada pela exposição ocupacional a *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* etc., em atividades em abatedouros, frigoríficos, manipulação de produtos de carne; ordenha e fabricação de laticínios e atividades assemelhadas (Z57.8)
IV. Leptospirose (A27.-)	Exposição ocupacional a *Leptospira icterohaemorrhagiae* (e outras espécies), em trabalhos expondo ao contato direto com águas sujas ou efetuado em locais suscetíveis de serem sujos por dejetos de animais portadores de germes; trabalhos efetuados dentro de minas, túneis, galerias, esgotos em locais subterrâneos; trabalhos em cursos d'água; trabalhos de drenagem; contato com roedores; trabalhos com animais domésticos e com gado; preparação de alimentos de origem animal, de peixes, de laticínios etc. (Z57.8)
V. Tétano (A35.-)	Exposição ao *Clostridium tetani*, em circunstâncias de acidentes do trabalho na agricultura, na construção civil, na indústria ou em acidentes de trajeto (Z57.8)
VI. Psitacose, ornitose, doença dos tratadores de aves (A70.-)	Zoonoses causadas pela exposição ocupacional a *Chlamydia psittaci* ou *Chlamydia pneumoniae*, em trabalhos em criadouros de aves ou pássaros, atividades de Veterinária, em zoológicos e em laboratórios biológicos etc. (Z57.8)
VII. Dengue (dengue clássica) (A90.-)	Exposição ocupacional ao mosquito (*Aedes aegypti*) transmissor do arbovírus da dengue, principalmente em atividades em zonas endêmicas, em trabalhos de saúde pública e em trabalhos de laboratórios de pesquisa, entre outros (Z57.8)
VIII. Febre amarela (A95.-)	Exposição ocupacional ao mosquito (*Aedes aegypti*) transmissor do arbovírus da febre amarela, principalmente em atividades em zonas endêmicas, em trabalhos de saúde pública e em trabalhos de laboratórios de pesquisa, entre outros (Z57.8)
IX. Hepatites virais (B15-B19.-)	Exposição ocupacional ao vírus da hepatite A (HAV); vírus da hepatite B (HBV); vírus da hepatite C (HCV); vírus da hepatite D (HDV); vírus da hepatite E (HEV), em trabalhos envolvendo manipulação, acondicionamento ou emprego de sangue humano ou de seus derivados; trabalho com "águas usadas" e esgotos; trabalhos em contato com materiais provenientes de doentes ou objetos contaminados por eles (Z57.8)
X. Doença pelo vírus da	Exposição ocupacional ao HIV, principalmente em trabalhadores

imunodeficiência humana (HIV) (B20-B24.-)	da saúde, em decorrência de acidentes perfurocortantes com agulhas ou material cirúrgico contaminado, e na manipulação, acondicionamento ou emprego de sangue ou de seus derivados e contato com materiais provenientes de pacientes infectados (Z57.8)
XI. Dermatofitose (B35.-) e outras micoses superficiais (B36.-)	Exposição ocupacional a fungos do gênero *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*, em trabalhos em condições de temperatura elevada e umidade (cozinhas, ginásios, piscinas) e outras situações específicas de exposição ocupacional (Z57.8)
XII. Candidíase (B37.-)	Exposição ocupacional a *Candida albicans*, *Candida glabrata* etc., em trabalhos que requerem longas imersões das mãos em água e irritação mecânica das mãos, tais como trabalhadores de limpeza, lavadeiras, cozinheiras, entre outros (Z57.8)
XIII. Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana, blastomicose brasileira, doença de Lutz) (B41.-)	Exposição ocupacional ao *Paracoccidioides brasiliensis*, principalmente em trabalhos agrícolas ou florestais e em zonas endêmicas (Z57.8)
XIV. Malária (B50-B54.-)	Exposição ocupacional ao *Plasmodium malariae*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium falciparum* ou outros protozoários, especialmente em atividades de mineração, construção de barragens ou rodovias, em extração de petróleo e outras atividades que obrigam a entrada dos trabalhadores em zonas endêmicas (Z57.8)
XV. Leishmaniose cutânea (B55.1) ou leishmaniose cutaneomucosa (B55.2)	Exposição ocupacional a *Leishmania braziliensis*, principalmente em trabalhos agrícolas ou florestais e em zonas endêmicas e outras situações específicas de exposição ocupacional (Z57.8)
Intervalo CID-10	**CNAE**
A15-A19	0810 1091 1411 1412 1533 1540 2330 3011 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4299 4312 4321 4391 4399 4687 4711 4713 4721 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4923 4924 4929 5611 7810 7820 7830 8121 8122 8129 8610 9420 9601
Doenças (grupo II)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Neoplasia maligna do estômago (C16.-)	Asbesto ou amianto (X49.-; Z57.2)
II. Angiossarcoma do fígado (C22.3)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X48.-; X49.-; Z57.5) 2. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5)
III. Neoplasia maligna do pâncreas (C25.-)	1. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5) 2. Epicloridrina (X49.-; Z57.5) 3. Hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos na indústria do petróleo (X46.-; Z57.5)
IV. Neoplasia maligna da cavidade nasal e dos seios paranasais (C30-C31.-)	1. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 2. Níquel e seus compostos (X49.-; Z57.5) 3. Poeiras de madeira e outras poeiras orgânicas da indústria do

	mobiliário (X49.-; Z57.2) 4. Poeiras da indústria do couro (X49.-; Z57.2) 5. Poeiras orgânicas (na indústria têxtil e em padarias) (X49.-; Z57.2) 6. Indústria do petróleo (X46.-; Z57.5)
V. Neoplasia maligna da laringe (C32.-)	Asbesto ou amianto (Z57.2)
VI. Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão (C34.-)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X48.-; X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Asbesto ou amianto (X49.-; Z57.2) 3. Berílio (X49.-; Z57.5) (Quadro IV) 4. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 5. Cromo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 6. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5) 7. Clorometil éteres (X49.-; Z57.5) 8. Sílica-livre (Z57.2) 9. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos de resíduos dessas substâncias (X49.-; Z57.5) 10. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 11. Emissões de fornos de coque (X49.-; Z57.5) 12. Níquel e seus compostos (X49.-; Z57.5) 13. Acrilonitrila (X49.-; Z57.5) 14. Indústria do alumínio (fundições) (X49.-; Z57.5) 15. Neblinas de óleos minerais (óleo de corte) (X49.-; Z57.5) 16. Fundições de metais (X49.-; Z57.5)
VII. Neoplasia maligna dos ossos e cartilagens articu-lares dos membros (inclui “sarcoma ósseo”) (C40.-)	Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
VIII. Outras neoplasias malignas da pele (C44.-)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos de resíduos dessas substâncias causadores de epiteliomasda pele (X49.-; Z57.5) 3. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 4. Radiações ultravioleta (W89; Z57.1)
IX. Mesotelioma (C45.-): mesotelioma da pleura (C45.0), mesotelioma do peritônio (C45.1) e mesotelioma do pericárdio (C45.2)	Asbesto ou amianto (X49.-; Z57.2)
X. Neoplasia maligna da bexiga	1. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos de

(C67.-)	resíduos dessas substâncias (X49.-; Z57.5) 2. Aminas aromáticas e seus derivados (betanaftilamina, 2-cloroanilina, benzidina, o-toluidina, 4-cloro-ortotoluidina (X49.-; Z57.5) 3. Emissões de fornos de coque (X49.-; Z57.5)
XI. Leucemias (C91-C95.-)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 3. Óxido de etileno (X49.-; Z57.5) 4. Agentes antineoplásicos (X49.-; Z57.5) 5. Campos eletromagnéticos (W90.-; Z57.5) 6. Agrotóxicos clorados (Clordane e Heptaclor) (X48.-; Z57.4)
Doenças (grupo III)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Síndromes mielodisplásicas (D46.-)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
II. Outras anemias decorrentes de transtornos enzimáticos (D55.8)	Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
III. Anemia hemolítica adquirida (D59.2)	1. Derivados nitrados e aminados do benzeno (X46.-; Z57.5)
IV. Aplásica decorrente de outros agentes externos (D61.2)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-)
V. Anemia aplásica não especificada, anemia hipoplástica SOE, hipoplasia medular (D61.9)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
VI. Anemia sideroblástica secundária a toxinas (inclui “anemia hipocrômica, microcítica, com reticulocitose”) (D64.2)	Chumbo ou seus compostos tóxicos (X46.-; Z57.5)
VII. Púrpura e outras manifestações hemorrágicas (D69.-)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Cloreto de vinila (X46.-) 3. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
VIII. Agranulocitose (neutropenia tóxica) (D70)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) (Quadro III) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 3. Derivados do fenol, pentaclorofenol, hidroxibenzonitrilo (X49.-; XZ57.5)
IX. Outros transtornos especificados dos glóbulos brancos: leucocitose, reação leucemoide (D72.8)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
X. Meta-hemoglobinemia (D74.-)	Aminas aromáticas e seus derivados (X49.-; Z57.5)

Doenças (grupo IV)	Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional
I. Hipotireoidismo decorrente de substâncias exógenas (E03.-)	1. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 2. Hidrocarbonetos halogenados (clorobenzeno e seus derivados) (X46.-; Z57.5) 3. Tiuracil (X49.-; Z57.5) 4. Tiocinatos (X49.-; Z57.5) 5. Tiureia (X49.-; Z57.5)
II. Outras porfirias (E.80.2)	Clorobenzeno e seus derivados (X46.-; Z57.4 e Z57.5)
Intervalo CID-10	**CNAE**
E10-E14	1091 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4292 4299 4313 4319 4329 4399 4721 4921 4922 4923 4924 4929 4930 5030 5231 5239 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 8411 9420
Doenças (grupo V)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Demência em outras doenças específicas classificadas em outros locais (F02.8)	1. Manganês (X49.-; Z57.5) 2. Substâncias asfixiantes: CO, H2S etc. (sequela) (X47.-; Z57.5) 3. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5)
II. *Delirium*, não sobreposto à demência, como descrita (F05.0)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5)
III. Outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física (F06.-): transtorno cognitivo leve (F06.7) (redação dada pelo Decreto nº 3.265, de 29/11/99)	1. Tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 2. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 4. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 5. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 6. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 7. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 8. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)
IV. Transtornos de personalidade e de comportamento decorrentes de doença, lesão e de disfunção de personalidade (F07.-): transtorno orgânico de personalidade (F07.0); outros transtornos de personalidade e de comportamento decorrentes de doença, lesão ou disfunção cerebral (F07.8)	1. Tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 2. Tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 3. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 6. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5)

	7. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)
V. Transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado (F09.-)	1. Tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 2. Tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 3. Brometo de metila (X46.-; Z57.5) 4. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 6. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 7. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)
VI. Transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso do álcool: alcoolismo crônico (relacionado com o trabalho) (F10.2)	1. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego: condições difíceis de trabalho (Z56.5) 2. Circunstância relativa às condições de trabalho (Y96)
VII. Episódios depressivos (F32.-)	1. Tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 2. Tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 3. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 6. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 7. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)
VIII. Reações ao estresse grave e transtornos de adaptação (F43.-): estado de estresse pós-traumático (F43.1)	1. Outras dificuldades físicas e mentais relacionadas com o trabalho: reação após acidente do trabalho grave ou catastrófico, ou após assalto no trabalho (Z56.6) 2. Circunstância relativa às condições de trabalho (Y96)
IX. Neurastenia (inclui “síndrome de fadiga”) (F48.0)	1. Tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 2. Tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados (X46.-; Z57.5) 3. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 6. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 7. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)
X. Outros transtornos neuróticos especificados (inclui “neurose profissional”) (F48.8)	1. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego (Z56.-): desemprego (Z56.0); mudança de emprego (Z56.1); ameaça de perda de emprego (Z56.2); ritmo de trabalho penoso (Z56.3); desacordo com patrão e colegas de trabalho (condições

	difíceis de trabalho) (Z56.5); outras dificuldades físicas e mentais relacionadas com o trabalho (Z56.6)
XI. Transtorno do ciclo vigília-sono em razão de fatores não orgânicos (F51.2)	1. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego: má adaptação à organização do horário de trabalho (trabalho em turnos ou trabalho noturno) (Z56.6) 2. Circunstância relativa às condições de trabalho (Y96)
XII. Sensação de estar acabado (síndrome de *burn-out*, síndrome do esgotamento	1. Ritmo de trabalho penoso (Z56.3) 2. Outras dificuldades físicas e mentais relacionadas com o trabalho (Z56.6)
Intervalo CID-10	**CNAE**
F10-F19	0710 0990 1011 1012 1013 1220 1532 1622 1732 1733 2211 2330 2342 2451 2511 2512 2531 2539 2542 2543 2593 2814 2822 2840 2861 2866 2869 2920 2930 3101 3102 3329 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4292 4299 4313 4319 4321 4329 4399 4520 4912 4921 5030 5212 5221 5222 5223 5229 5231 5232 5239 5250 5310 6423 7810 7820 7830 8121 8122 8129 8411 8423 8424 9420
F20-F29	0710 0990 1011 1012 1013 1031 1071 1321 1411 1412 2330 2342 2511 2543 2592 2861 2866 2869 2942 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4391 4399 4921 4922 4923 4924 4929 5212 5310 6423 7732 7810 7820 7830 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 8423 9420
F30-F39	0710 0892 0990 1011 1012 1013 1031 1220 1311 1313 1314 1321 1330 1340 1351 1359 1411 1412 1413 1422 1531 1532 1540 2091 2123 2511 2710 2751 2861 2930 2945 3299 3600 4636 4711 4753 4756 4759 4762 4911 4912 4921 4922 4923 4924 4929 5111 5120 5221 5222 5223 5229 5310 5620 6110 6120 6130 6141 6142 6143 6190 6311 6422 6423 6431 6550 8121 8122 8129 8411 8413 8423 8424 8610 8711 8720 8730 8800
F40-F48	0710 0990 1311 1321 1351 1411 1412 1421 1532 2945 3600 4711 4753 4756 4759 4762 4911 4912 4921 4922 4923 4924 4929 5111 5120 5221 5222 5223 5229 5310 6110 6120 6130 6141 6142 6143 6190 6311 6422 6423 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 8411 8423 8424 8610
Doenças (grupo VI)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Ataxia cerebelosa (G11.1)	Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5)
II. Parkinsonismo secundário decorrente de outros agentes externos (G21.2)	Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
III. Outras formas especificadas de tremor (G25.2)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Tetracloroetano (X46.-; Z57.5) 3. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Outros solventes orgânicos neurotóxicos (X46.-; X49.-; Z57.5)

IV. Transtorno extrapiramidal do movimento não especificado (G25.9)	1. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cloreto de metileno (diclorometano) e outros solventes halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5)
V. Distúrbios do ciclo vigília-sono (G47.2)	Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego: má adaptação à organização do horário de trabalho (trabalho em turnos ou trabalho noturno) (Z56.6)
VI. Transtornos do nervo trigêmeo (G50.-)	1. Tricloroetileno e outros solventes halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5)
VII. Transtornos do nervo olfatório (G52.0) (inclui “anosmia”)	1. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 2. Sulfeto de hidrogênio (X49.-; Z57.5)
VIII. Transtornos do plexo braquial (síndrome da saída do tórax, síndrome do desfiladeiro torácico) (G54.0)	Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8)
IX. Mononeuropatias dos membros superiores (G56.-): síndrome do túnel do carpo (G56.0); outras lesões do nervo mediano: síndrome do pronador redondo (G56.1); síndrome do canal de Guyon (G56.2); lesão do nervo cubital (ulnar): síndrome do túnel cubital (G56.2); lesão do nervo radial (G56.3); outras mononeuropatias dos membros superiores: compressão do nervo supraescapular (G56.8)	Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8)
X. Mononeuropatias do membro inferior (G57.-): lesão do nervo poplíteo lateral (G57.3)	Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8)
XI. Polineuropatia decorrente de outros agentes tóxicos (G62.2)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Chumbo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Fósforo (X48.-; X49.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 5. N-hexano (X46.-; Z57.5) 6. Metil-n-butil cetona (MBK) (X46.-; Z57.5)
XII. Polineuropatia induzida pela radiação (G62.8)	Radiações ionizantes (X88.-; Z57.1)
XIII. Encefalopatia tóxica aguda (G92.1)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Chumbo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos (seus derivados halogenados neurotóxicos) (X46.-; Z57.5) 4. Mercúrio e seus derivados tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5)

XIV. Encefalopatia tóxica crônica (G92.2)	1. Tolueno e xileno (X46.-; Z57.5) 2. Chumbo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Solventes orgânicos halogenados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 4. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Substâncias asfixiantes: CO, H2S etc. (sequela) (X47.-; Z57.5) 6. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5)
Intervalo CID-10	**CNAE**
G40-G47	0113 0210 0220 0810 1011 1012 1013 1321 1411 1412 1610 1621 1732 1733 1931 2330 2342 2511 2539 2861 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4292 4299 4313 4319 4399 4921 4922 4923 4924 4929 4930 5212 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129
G50-G59	0155 1011 1012 1013 1062 1093 1095 1313 1351 1411 1412 1421 1529 1531 1532 1533 1539 1540 2063 2123 2211 2222 2223 2229 2349 2542 2593 2640 2710 2759 2944 2945 3240 3250 4711 5611 5612 5620 6110 6120 6130 6141 6142 6143 6190 6422 6423 8121 8122 8129 8610
Doenças (grupo VII)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Blefarite (H01.0)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 3. Cimento (X49.-; Z57.2)
II. Conjuntivite (H10)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Berílio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Flúor e seus compostos tóxicos (X49.-) 4. Iodo (X49.-; Z57.5) 5. Cloreto de etila (X46.-; Z57.5) 6. Tetracloreto de carbono (X46.-; Z57.5) 7. Outros solventes halogenados tóxicos (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 8. Ácido sulfídrico (sulfeto de hidrogênio) (X49.-; Z57.5) 9. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 10. Radiações ultravioletas (W89; Z57.1) 11. Acrilatos (X49.-; Z57.5) 12. Cimento (X49.-; Z57.2) 13. Enzimas de origem animal, vegetal ou bacteriana (X44.-; Z57.2) 14. Furfural e álcool furfurílico (X45.-; Z57.5) 15. Isocianatos orgânicos (X49.-; Z57.5) 16. Selênio e seus compostos (X49.-; Z57.5)
III. Queratite e queratoconjuntivite	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5)

(H16)	2. Ácido sulfídrico (sulfeto de hidrogênio) (X49.-; Z57.5) 3. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 4. Radiações infravermelhas (W90.-; Z57.1) 5. Radiações ultravioleta (W89.-; Z57.1)
IV. Catarata (H28)	1. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1) 2. Radiações infravermelhas (W90.-; Z57.1)
V. Inflamação coriorretiniana (H30)	Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
VI. Neurite óptica (H46)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cloreto de metileno (diclorometano) e outros solventes clorados neurotóxicos (X46.-; Z57.5) 3. Tetracloreto de carbono (X46.-; Z57.5) 4. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 5. Metanol (X45.-; Z57.5)
VII. Distúrbios visuais subjetivos (H53.-)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cloreto de metileno e outros solventes clorados neurotóxicos (X46.-; Z57.5)
Intervalo CID-10	**CNAE**
H53-H54	0210 0220 0810 1071 1220 1610 1622 2330 2342 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4212 4213 4222 4223 4291 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4922 4923 4924 4929 4930 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129
Doenças (grupo VIII)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Otite média não supurativa (H65.9)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Pressão atmosférica inferior à pressão padrão (W94.-; Z57.8)
II. Perfuração da membrana do tímpano (H72 ou S09.2)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Pressão atmosférica inferior à pressão padrão (W94.-; Z57.8)
III. Outras vertigens periféricas (H81.3)	Cloreto de metileno e outros solventes halogenados tóxicos (X46.-; Z57.5)
IV. Labirintite (H83.0)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8)
V. Efeitos do ruído sobre o orelha interna/perda da audição provocada pelo ruído e trauma acústico (H83.3)	Exposição ocupacional ao ruído (Z57.0; W42.-)
VI. Hipoacusia ototóxica (H91.0)	1. Homólogos do benzeno otoneurotóxicos (tolueno e xileno) (X46.-; Z57.5) 2. Solventes orgânicos otoneurotóxicos (X46.-; Z57.8)
VII. Otalgia e secreção auditiva	“Ar comprimido” (W94.-; Z57.8)

(H92.-): otalgia (H92.0), otorreia (H92.1) ou otorragia (H92.2)	
VIII. Outras percepções auditivas anormais: alteração temporária do limiar auditivo, comprometimento da discriminação auditiva e hiperacusia (H93.2)	Exposição ocupacional ao ruído (Z57.0; X42.-)
IX. Outros transtornos especificados do ouvido (H93.8)	1. Brometo de metila (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 2. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8)
X. Otite barotraumática (T70.0)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Alterações na pressão atmosférica ou na pressão da água no ambiente (W94.-; Z57.8)
XI. Sinusite barotraumática (T70.1)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Alterações na pressão atmosférica ou na pressão da água no ambiente (W94.-)
XII. “Mal dos caixões” (doença de descompressão) (T70.4)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Alterações na pressão atmosférica ou na pressão da água no ambiente (W94.-; Z57.8)
XIII. Síndrome decorrente do deslocamento de ar de uma explosão (T70.8)	1. “Ar comprimido” (W94.-; Z57.8) 2. Alterações na pressão atmosférica ou na pressão da água no ambiente (W94.-; Z57.8)
Doenças (grupo IX)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Hipertensão arterial (I10.-)	1. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 2. Exposição ocupacional ao ruído (Z57.0; X42.-) 3. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego (Z56.-)
II. Angina de peito (I20.-)	1. Monóxido de carbono (X47.-; Z57.5) 2. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 3. Nitroglicerina e outros ésteres do ácido nítrico (X49.-; Z57.5) 4. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego (Z56.-)
III. Infarto agudo do miocárdio (I21.-)	1. Monóxido de carbono (X47.-; Z57.5) 2. Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5) 3. Nitroglicerina e outros ésteres do ácido nítrico (X49.-; Z57.5) 4. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego (Z56.-)
IV. *Cor pulmonale* SOE ou doença cardiopulmonar crônica (I27.9)	Complicação evolutiva das pneumoconioses graves, principalmente silicose (Z57.2)
V. Placas epicárdicas ou pericárdicas (I34.8)	Asbesto ou amianto (W83.-; Z57.2)

VI. Parada cardíaca (I46.-)	1. Derivados halogenados dos hidrocarbonetos alifáticos (X46.-) 2. Monóxido de carbono (X47.-; Z57.5) 3. Outros agentes potencialmente causadores de arritmia cardíaca (Z57.5)
VII. Arritmias cardíacas (I49.-)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.5) 2. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Derivados halogenados dos hidrocarbonetos alifáticos (X46.-; Z57.5) 4. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 5. Monóxido de carbono (X47.-; Z57.5) 6. Agrotóxicos organofosforados e carbamatos (X48; Z57.4) 7. Exposição ocupacional a cobalto (X49.-; Z57.5) 8. Nitroglicerina e outros ésteres do ácido nítrico (X49.-; Z57.5) 9. Problemas relacionados com o emprego e com o desemprego (Z56.-)
VIII. Aterosclerose (I70.-) e doença ateroesclerótica do coração (I25.1)	Sulfeto de carbono (X49.-; Z57.5)
IX. Síndrome de Raynaud (I73.0)	1. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7) 3. Trabalho em baixas temperaturas (frio) (W93.-; Z57.6)
X. Acrocianose e acroparestesia (I73.8)	1. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7) 3. Trabalho em baixas temperaturas (frio) (W93.-; Z57.6)
Intervalo CID-10	**CNAE**
I05-I09	4921
I10-I15	0111 1411 1412 4921 4922 4923 4924 4929 5111 5120
I20-I25	1621 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4299 4329 4399 4921 4922 4930 6110 6120 6130 6141 6142 6143 6190
I30-I52	0113 0210 0220 0810 1011 1012 1013 1061 1071 1411 1412 1610 1931 2029 2330 2342 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4391 4399 4621 4622 4623 4921 4922 4923 4924 4929 4930 8121 8122 8129 8411 9420
I60-I69	0810 1071 2330 2342 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4222 4223 4291 4299 4312 4313 4319 4321 4391 4399 4921 4922 4923 4924 4929 4930 8112 8121 8122 8129 8411 8591 9200 9311 9312 9313 9319 9420
I80-I89	1011 1012 1013 1020 1031 1033 1091 1092 1220 1311 1321 1351 1411 1412 1413 1422 1510 1531 1532 1540 1621 1622 2123 2342 2542 2710 2813 2832 2833 2920 2930 2944 2945 3101 3102 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900

	4621 4622 4623 4721 4722 4921 4922 5611 5612 5620 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 8411 8610 9420 9491 9601
Doenças (grupo X)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Faringite aguda, não especificada (“angina aguda”, “dor de garganta”) (J02.9)	1. Bromo (X49.-; Z57.5) 2. Iodo (X49.-; Z57.5)
II. Laringotraqueíte aguda (J04.2)	1. Bromo (X49.-; Z57.5) 2. Iodo (X49.-; Z57.5)
III. Outras rinites alérgicas (J30.3)	1. Carbonetos metálicos de tungstênio sinterizados (X49.-; Z57.2 e Z57.5) 2. Cromo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Poeiras de algodão, linho, cânhamo ou sisal (Z57.2) 4. Acrilatos (X49.-; Z57.5) 5. Aldeído fórmico e seus polímeros (X49.-; Z57.5) 6. Aminas aromáticas e seus derivados (X49.-; Z57.5) 7. Anidrido ftálico (X49.-; Z57.5) 8. Azodicarbonamida (X49.-; Z57.5) 9. Carbetos de metais duros: cobalto e titânio (Z57.2) 10. Enzimas de origem animal, vegetal ou bacteriano (X44.-; Z57.3) 11. Furfural e álcool furfurílico (X45.-; Z57.5) 12. Isocianatos orgânicos (X49.-; Z57.5) 13. Níquel e seus compostos (X49.-; Z57.5) 14. Pentóxido de vanádio (X49.-; Z57.5) 15. Produtos da pirólise de plásticos, cloreto de vinila, teflon (X49.-; Z57.5) 16. Sulfitos, bissulfitos e persulfatos (X49.-; Z57.5) 17. Medicamentos: macrólidos; ranetidina; penicilina e seus sais; cefalosporinas (X44.-; Z57.3) 18. Proteínas animais em aerossóis (Z57.3) 19. Outras substâncias de origem vegetal (cereais, farinhas, serragem etc.) (Z57.2) 20. Outras substâncias químicas sensibilizantes da pele e das vias respiratórias (X49.-; Z57.2)
IV. Rinite crônica (J31.0)	1. Arsênico e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cloro gasoso (X47.-; Z57.5) 3. Cromo e seus compostos tóxicos (X49.-) 4. Gás de flúor e fluoreto de hidrogênio (X47.-; Z57.5) 5. Amônia (X47.-; Z57.5)

	6. Anidrido sulfuroso (X49.-; Z57.5) 7. Cimento (Z57.2) 8. Fenol e homólogos (X46.-; Z57.5) 9. Névoas de ácidos minerais (X47.-; Z57.5) 10. Níquel e seus compostos (X49.-; Z57.5) 11. Selênio e seus compostos (X49.-; Z57.5)
V. Faringite crônica (J31.2)	Bromo (X49.-; Z57.5)
VI. Sinusite crônica (J32.-)	1. Bromo (X49.-; Z57.5) 2. Iodo (X49.-; Z57.5)
VII. Ulceração ou necrose do septo nasal (J34.0)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 3. Cromo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 4. Soluções e aeoressóis de ácido cianídrico e seus derivados (X47.-; Z57.5)
VIII. Perfuração do septo nasal (J34.8)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cromo e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
IX. Laringotraqueíte crônica (J37.1)	1. Bromo (X49.-; Z57.5)
X. Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (incluem “asma obstrutiva”, “bronquite crônica”, “bronquite asmática”, “bronquite obstrutiva crônica”) (J44.-)	1. Cloro gasoso (X47.-; Z57.5) 2. Exposição ocupacional à poeira de sílica livre (Z57.2-) 3. Exposição ocupacional a poeiras de algodão, linho, cânhamo ou sisal (Z57.2) 4. Amônia (X49.-; Z57.5) 5. Anidrido sulfuroso (X49.-; Z57.5) 6. Névoas e aerossóis de ácidos minerais (X47.-; Z57.5) 7. Exposição ocupacional a poeiras de carvão mineral (Z57.2)
XI. Asma (J45.-)	Mesma lista das substâncias sensibilizantes produtoras de rinite alérgica (X49.-; Z57.2, Z57.4 e Z57.5)
XII. Pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (J60.-)	1. Exposição ocupacional a poeiras de carvão mineral (Z57.2) 2. Exposição ocupacional a poeiras de sílica livre (Z57.2)
XIII. Pneumoconiose devida ao asbesto (asbestose) e a outras fibras minerais (J61.-)	Exposição ocupacional a poeiras de asbesto ou amianto (Z57.2)
XIV. Pneumoconiose devida à poeira de sílica (silicose) (J62.8)	Exposição ocupacional a poeiras de sílica livre (Z57.2)
XV. Beriliose (J63.2)	Exposição ocupacional a poeiras de berílio e seus compostos tóxicos (Z57.2)
XVI. Siderose (J63.4)	Exposição ocupacional a poeiras de ferro (Z57.2)
XVII. Estanhose (J63.5)	Exposição ocupacional a poeiras de estanho (Z57.2)

XVIII. Pneumoconiose decorrente de outras poeiras inorgânicas especificadas (J63.8)	1. Exposição ocupacional a poeiras de carboneto de tungstênio (Z57.2) 2. Exposição ocupacional a poeiras de carbetos de metais duros (cobalto, titânio etc.) (Z57.2) 3. Exposição ocupacional à rocha fosfática (Z57.2) 4. Exposição ocupacional a poeiras de alumina (Al2O3) (“doença de Shaver”) (Z57.2)
XIX. Pneumoconiose associada a tuberculose (“silicotuberculose”) (J65.-)	Exposição ocupacional a poeiras de sílica livre (Z57.2)
XX. Doenças das vias respiratórias devidas a poeiras orgânicas (J66.-): bissinose (J66.0), devidas a outras poeiras orgânicas especificadas (J66.8)	Exposição ocupacional a poeiras de algodão, linho, cânhamo, sisal (Z57.2)
XXI. Pneumonite por hipersensibilidade à poeira orgânica (J67.-): pulmão do granjeiro (ou pulmão do fazendeiro) (J67.0); bagaçose (J67.1); pulmão dos criadores de pássaros (J67.2); suberose (J67.3); pulmão dos trabalhadores de malte (J67.4); pulmão dos que trabalham com cogumelos (J67.5); doença pulmonar decorrente de sistemas de ar condicionado e de umidificação do ar (J67.7); pneumonites de hipersensibilidade em razão de outras poeiras orgânicas (J67.8); pneumonite de hipersensibilidade por causa de poeira orgânica não especificada (alveolite alérgica extrínseca SOE; pneumonite de hipersensibilidade SOE (J67.0)	1. Exposição ocupacional a poeiras contendo microrganismos e parasitas infecciosos vivos e seus produtos tóxicos (Z57.2) 2. Exposição ocupacional a outras poeiras orgânicas (Z57.2)
XXII. Bronquite e pneumonite em consequência de produtos químicos, gases, fumaças e vapores (“bronquite química aguda”) (J68.0)	1. Berílio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 2. Bromo (X49.-; Z57.5) 3. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 4. Gás cloro (X47.-; Z57.5) 5. Flúor ou seus compostos tóxicos (X47.-; Z57.5) 6. Solventes halogenados irritantes respiratórios (X46.-; Z57.5) 7. Iodo (X49.-; Z57.5) 8. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 9. Cianeto de hidrogênio (X47.-; Z57.5)

XXIII. Edema pulmonar agudo decorrente de produtos químicos, gases, fumaças e vapores (edema pulmonar químico) (J68.1)	1. Berílio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 2. Bromo (X49.-; Z57.5) (Quadro V) 3. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 4. Gás cloro (X47.-; Z57.5) 5. Flúor e seus compostos (X47.-; Z57.5) 6. Solventes halogenados irritantes respiratórios (X46.-; Z57.5) 7. Iodo (X49.-; Z57.5) 8. Cianeto de hidrogênio (X47.-; Z57.5)
XXIV. Síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias (SDRVA/RADS) (J68.3)	1. Bromo (X49.-; Z57.5) 2. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 3. Gás cloro (X47.-; Z57.5) 4. Solventes halogenados irritantes respiratórios (X46.-; Z57.5) 5. Iodo (X49.-; Z57.5) 6. Cianeto de hidrogênio (X47.-; Z57.5) 7. Amônia (X49.-; Z57.5)
XXV. Afecções respiratórias crônicas devidas à inalação de gases, fumos, vapores e substâncias químicas: bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso, fibrose pulmonar crônica (J68.4)	1. Arsênico e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Berílio e seus compostos (X49.-; Z57.5) 3. Bromo (X49.-; Z57.5) (Quadro V) 4. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 5. Gás cloro (X47.-; Z57.5) 6. Flúor e seus compostos (X47.-; Z57.5) 7. Solventes halogenados irritantes respiratórios (X46.-; Z57.5) 8. Iodo (X49.-; Z57.5) 9. Manganês e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 10. Cianeto de hidrogênio (X47.-; Z57.5) 11. Ácido sulfídrico (sulfeto de hidrogênio) (X47.-; Z57.5) 12. Carbetos de metais duros (X49.-; Z57.5) 13. Amônia (X49.-; Z57.5) 14. Anidrido sulfuroso (X49.-; Z57.5) 15. Névoas e aerossóis de ácidos minerais (X47.-; Z57.5) 16. Acrilatos (X49.-; Z57.5) 17. Selênio e seus compostos (X49.-; Z57.5)
XXVI. Pneumonite por radiação (manifestação aguda) (J70.0) e fibrose pulmonar consequente à radiação (manifestação crônica) (J70.1)	Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
XXVII. Derrame pleural (J90.-)	Exposição ocupacional a poeiras de asbesto ou amianto (Z57.2)

XXVIII. Placas pleurais (J92.-)	Exposição ocupacional a poeiras de asbesto ou amianto (Z57.2)
XXIX. Enfisema intersticial (J98.2)	Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5)
XXX. Transtornos respiratórios em outras doenças sistêmicas do tecido conjuntivo classificadas em outra parte (M05.3): “síndrome de Caplan” (J99.1)	1. Exposição ocupacional a poeiras de carvão mineral (Z57.2) 2. Exposição ocupacional a poeiras de sílica livre (Z57.2)
Intervalo CID-10	**CNAE**
J40-J47	0810 1031 1220 1311 1321 1351 1411 1412 1610 1622 1629 2330 2342 2539 3101 3102 3329 4120 4211 4213 4292 4299 4313 4319 4399 4921 8121 8122 8129 8411
Doenças (grupo XI)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Erosão dentária (K03.2)	1. Névoas de fluoretos ou seus compostos tóxicos (X47.-; Z57.5) 2. Exposição ocupacional a outras névoas ácidas (X47.-; Z57.5)
II. Alterações pós-eruptivas da cor dos tecidos duros dos dentes (K03.7)	1. Névoas de cádmio ou seus compostos (X47.-; Z57.5) 2. Exposição ocupacional a metais: cobre, níquel, prata (X47.-; Z57.5)
III. Gengivite crônica (K05.1)	Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
IV. Estomatite ulcerativa crônica (K12.1)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.5) 2. Bromo (X49.-; Z57.5) 3. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
V. Gastrenterite e colite tóxicas (K52.-)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.5) 2. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 3. Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
VI. Outros transtornos funcionais do intestino (síndrome dolorosa abdominal paroxística apirética, com estado suboclusivo – “cólica do chumbo”) (K59.8)	Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
VII. Doença tóxica do fígado (K71.-): doença tóxica do fígado com necrose hepática (K71.1); doença tóxica do fígado com hepatite aguda (K71.2); doença tóxica do fígado com hepatite crônica persistente (K71.3); doença tóxica do fígado com outros transtornos hepáticos (K71.8)	1. Cloreto de vinila, clorobenzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio e outros solventes halogenados hepatotóxicos (X46.- e X48.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Hexaclorobenzeno (HCB) (X48.-; Z57.4 e Z57.5) 3. Bifenilas policloradas (PCB) (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 4. Tetraclorodibenzodioxina (TCDD) (X49.-)
VIII. Hipertensão portal (K76.6)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Cloreto de vinila (X46.-; Z57.5) 3. Tório (X49.-; Z57.5)

Intervalo CID-10	CNAE
K35-K38	0810 1011 1012 1013 1071 1411 1412 1531 1540 1610 1621 1732 1733 2451 2511 2512 2832 2833 2930 3101 3329 4621 4622 4623 4921 4922 8610
K40-K46	0113 0210 0220 0230 0810 1011 1012 1013 1020 1031 1033 1041 1051 1061 1066 1071 1091 1122 1321 1354 1510 1610 1621 1622 1629 1722 1732 1733 1931 2211 2212 2219 2330 2341 2342 2349 2443 2449 2451 2511 2512 2521 2539 2541 2542 2543 2592 2593 2710 2815 2822 2832 2833 2861 2866 2869 2930 2943 2944 2945 3011 3101 3102 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4212 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4621 4622 4623 4632 4634 4687 4721 4722 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4922 4930 5212 8121 8122 8129 9420

Doenças (grupo XII)	Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional
I. Outras infecções locais da pele e do tecido subcutâneo: “dermatoses papulopustulosas e suas complicações infecciosas” (L08.9)	1. Cromo e seus compostos tóxicos (Z57.5) 2. Hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos (seus derivados tóxicos) (Z57.5) 3. Microrganismos e parasitas infecciosos vivos e seus produtos tóxicos (Z57.5) 4. Outros agentes químicos ou biológicos que afetem a pele, não considerados em outras rubricas (Z57.5)
II. Dermatite alérgica de contato em decorrência de metais (L23.0)	1. Cromo e seus compostos tóxicos (Z57.5) 2. Mercúrio e seus compostos tóxicos (Z57.5)
III. Dermatite alérgica de contato por causa de adesivos (L23.1)	Adesivos, em exposição ocupacional (Z57.5)
IV. Dermatite alérgica de contato em razão de cosméticos (fabricação/manipulação) (L23.2)	Fabricação/manipulação de cosméticos (Z57.5)
V. Dermatite alérgica de contato decorrente de drogas em contato com a pele (L23.3)	Drogas em exposição ocupacional (Z57.5)
VI. Dermatite alérgica de contato por causa de corantes (L23.4)	Corantes em exposição ocupacional (Z57.5)
VII. Dermatite alérgica de contato em decorrência de outros produtos químicos (L23.5)	1. Cromo e seus compostos tóxicos (Z57.5) 2. Fósforo ou seus produtos tóxicos (Z57.5) 3. Iodo (Z57.5) 4. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina ou resíduos dessas substâncias (Z57.8) 5. Borracha (Z57.8) 6. Inseticidas (Z57.5) 7. Plásticos (Z57.8)

VIII. Dermatite alérgica de contato em consequência de alimentos em contato com a pele (fabricação/manipulação) (L23.6)	Fabricação/manipulação de alimentos (Z57.5)
IX. Dermatite alérgica de contato por causa de plantas (não inclui plantas usadas como alimentos) (L23.7)	Manipulação de plantas em exposição ocupacional (Z57.8)
X. Dermatite alérgica de contato por causa de outros agentes (causa externa especificada) (L23.8)	Agentes químicos, não especificados anteriormente, em exposição ocupacional (Z57.5)
XI. Dermatite de contato por irritantes em razão de detergentes (L24.0)	Detergentes em exposição ocupacional (Z57.5)
XII. Dermatite de contato por irritantes decorrente de óleos e gorduras (L24.1)	Óleos e gorduras em exposição ocupacional (Z57.5)
XIII. Dermatite de contato por irritantes em decorrência de solventes: cetonas, cicloexano, compostos do cloro, ésteres, glicol, hidrocarbonetos (L24.2)	1. Benzeno (X46.-; Z57.5) 2. Hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos ou seus derivados halogenados tóxicos (Z57.5)
XIV. Dermatite de contato por irritantes por causa de cosméticos (L24.3)	Cosméticos em exposição ocupacional (Z57.5)
XV. Dermatite de contato por irritantes em razão de drogas em contato com a pele (L24.4)	Drogas em exposição ocupacional (Z57.5) 1. Arsênio e seus compostos arsenicais (Z57.5)
XVI. Dermatite de contato por irritantes por causa de outros produtos químicos: arsênio, berílio, bromo, cromo, cimento, flúor, fósforo, inseticidas (L24.5)	2. Berílio e seus compostos tóxicos (Z57.5) 3. Bromo (Z57.5) 4. Cromo e seus compostos tóxicos (Z57.5) 5. Flúor ou seus compostos tóxicos (Z57.5) 6. Fósforo (Z57.5)
XVII. Dermatite de contato por irritantes em decorrência de alimentos em contato com a pele (L24.6)	Alimentos em exposição ocupacional (Z57.8)
XVIII. Dermatite de contato por irritantes por causa de plantas, exceto alimentos (L24.7)	Plantas em exposição ocupacional (Z57.8)
XIX. Dermatite de contato por irritantes em consequência de outros agentes: corantes (L24.8)	Agentes químicos, não especificados anteriormente, em exposição ocupacional (Z57.5))
XX. Urticária alérgica (L50.0)	Agrotóxicos e outros produtos químicos (X48.-; Z57.4 e Z57.5)

XXI. Urticária decorrente de calor e frio (L50.2)	Exposição ocupacional a calor e frio (W92,-; W93.-; Z57.6)
XXII. Urticária de contato (L50.6)	Exposição ocupacional a agentes químicos, físicos e biológicos que afetam a pele (X49.-; Z57.4 e Z57.5)
XXIII. Queimadura solar (L55)	Exposição ocupacional a radiações actínicas (X32.-; Z57.1)
XXIV. Outras alterações agudas da pele decorrentes da radiação ultravioleta (L56. -): dermatite por fotocontato (dermatite de berloques) (L56.2); urticária solar (L56.3); outras alterações agudas especificadas da pele em razão de radiação ultravioleta (L56.8); outras alterações agudas da pele por causa da radiação ultravioleta, sem outra especificação (L56.9)	Radiação ultravioleta (W89.-; Z57.1)
XXV. Alterações da pele por causa da exposição crônica a radiação não ionizante (L57.-): queratose actínica (L57.0); outras alterações: dermatite solar, “pele de fazendeiro”, “pele de marinheiro” (L57.8)	Radiações não ionizantes (W89.-; X32.-; Z57.1)
XXVI. Radiodermatite (L58.-): radiodermatite aguda (L58.0); radiodermatite crônica (L58.1); radiodermatite, não especificada (L58.9); afecções da pele e do tecido conjuntivo relacionadas com a radiação, não especificadas (L59.9)	Radiações ionizantes (W88.-; Z57.1)
XXVII. Outras formas de acne: “cloracne” (L70.8)	1. Derivados halogenados dos hidrocarbonetos aromáticos, monoclorobenzeno, monobromobenzeno, hexaclorobenzeno (X46.; Z57.5) 2. Derivados do fenol, pentaclorofenol e do hidrobenzonitrilo (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 3. Policloretos de bifenila (PCB) (X49.-; Z57.4 e Z57.5)
XXVIII. Outras formas de cistos foliculares da pele e do tecido subcutâneo: “elaioconiose” ou “dermatite folicular” (L72.8)	Óleos e gorduras de origem mineral ou sintéticos (X49.-; Z57.5)
XXIX. Outras formas de hiperpigmentação pela melanina: “melanodermia” (L81.4)	1. Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Clorobenzeno e diclorobenzeno (X46.-; Z57.4 e Z57.5) 3. Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina, creosoto, piche, coaltar ou resíduos dessas substâncias (Z57.8) 4. Antraceno e dibenzoantraceno (Z57.5) 5. Bismuto (X44.-; Z57.5)

	6. Citostáticos (X44.-; Z57.5). Compostos nitrogenados: ácido nítrico, dinitrofenol (X49.-; Z57.5) 7. Naftóis adicionados a corantes (X49,-; Z57.5) 8. Óleos de corte (Z57.5) 9. Parafenilenodiamina e seus derivados (X49.-; Z57.5) 10. Poeira de determinadas madeiras (Z57.3) 11. Quinino e seus derivados (Z57.5) 12. Sais de ouro (X44.-; Z57.5) 13. Sais de prata (sequelas de dermatite crônica de contato) (X44.-; Z57.5)
XXX. Leucodermia, não classificada em outra parte (inclui “vitiligo ocupacional”) (L81.5)	1. Arsênio e seus compostos (X49.-; Z57.4 e Z57.5) 2. Hidroquinona e ésteres derivados (X49.-; Z57.5) 3. Monometil éter de hidroquinona (MBEH) (X49.-; Z57.5) 4. Para-aminofenol (X49.-; Z57.5) 5. Parabutilfenol (X49.-; Z57.5) 6. Paracresol (X49.-; Z57.5) 7. Catecol e pirocatecol (X49.-; Z57.5) 8. Clorofenol (X46.-; Z57.4 e Z57.5)
XXXI. Outros transtornos especificados da pigmentação: porfiria cutânea tardia (L81.8)	Derivados halogenados dos hidrocarbonetos aromáticos: monoclorobenzeno, monobromobenzeno, hexaclorobenzeno (X46.-; Z57.4 e Z57.5)
XXXII. Queratose palmar e plantar adquirida (L85.1)	Arsênio e seus compostos arsenicais (X49.-; Z57.4 e Z57.5)
XXXIII. Úlcera crônica da pele, não classificada em outra parte (L98.4)	1. Cromo e seus compostos tóxicos (Z57.5)) 2. Enzimas de origem animal, vegetal ou bacteriana (Z57.8))
XXXIV. Geladura (*frostbite*) superficial (T33): eritema pérnio	1. Cloreto de etila (anestésico local) (W93.-; Z57.6) 2. Frio (X31.-; W93.-; Z57.6)
XXXV. Geladura (*frostbite*) com necrose de tecidos (T34)	1. Cloreto de etila (anestésico local) (W93.-; Z57.6)) 2. Frio (X31.-; W93.-; Z57.6)
Intervalo CID-10	**CNAE**
L60-L75	8610
L80-L99	0113 1011 1012 1013 1071 1411 1412 1610 1621 1931 2451 5611 5620 8121 8122 8129 8610
Doenças (grupo XIII)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Artrite reumatoide associada à pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (J60.-): “síndrome de Caplan” (M05.3)	1. Exposição ocupacional a poeiras de carvão mineral (Z57.2) 2. Exposição ocupacional a poeiras de sílica livre (Z57.2)
II. Gota induzida pelo chumbo	Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)

(M10.1)	
III. Outras artroses (M19.-)	Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8)
IV. Outros transtornos articulares não classificados em outra parte: dor articular (M25.5)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
V. Síndrome cervicobraquial (M53.1)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
VI. Dorsalgia (M54.-): cervicalgia (M54.2); ciática (M54.3); lumbago com ciática (M54.4)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Ritmo de trabalho penoso (Z56.3) 3. Condições difíceis de trabalho (Z56.5)
VII. Sinovites e tenossinovites (M65.-): dedo em gatilho (M65.3); tenossinovite do estiloide radial (de Quervain) (M65.4); outras sinovites e tenossinovites (M65.8); sinovites e tenossinovites não especificadas (M65.9)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Ritmo de trabalho penoso (Z56.3) 3. Condições difíceis de trabalho (Z56.5)
VIII. Transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão, de origem ocupacional (M70.-): sinovite crepitante crônica da mão e do punho (M70.0); bursite da mão (M70.1); bursite do olécrano (M70.2); outras bursites do cotovelo (M70.3); outras bursites pré-rotulianas (M70.4); outras bursites do joelho (M70.5); outros transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão (M70.8); transtorno não especificado dos tecidos moles, relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão (M70.9)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Ritmo de trabalho penoso (Z56.3) 3. Condições difíceis de trabalho (Z56.5)
IX. Fibromatose da fáscia palmar: “contratura ou moléstia de Dupuytren” (M72.0)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
X. Lesões do ombro (M75.-): capsulite adesiva do ombro (ombro congelado, periartrite do ombro) (M75.0); síndrome do manguito rotatório ou síndrome do supraespinhoso (M75.1); tendinite bicipital (M75.2); tendinite calcificante do ombro (M75.3); bursite do ombro (M75.5); outras	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Ritmo de trabalho penoso (Z56) 3. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)

lesões do ombro (M75.8); lesões do ombro não especificadas (M75.9)	
XI. Outras entenopatias (M77.-): epicondilite medial (M77.0); epicondilite lateral ("cotovelo de tenista"); mialgia (M79.1)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
XII. Outros transtornos especificados dos tecidos moles (M79.8)	1. Posições forçadas e gestos repetitivos (Z57.8) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
XIII. Osteomalacia do adulto induzida por drogas (M83.5)	1. Cádmio ou seus compostos (X49.-) 2. Fósforo e seus compostos (sesquissulfeto de fósforo) (X49.-; Z57.5)
XIV. Fluorose do esqueleto (M85.1)	Flúor e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
XV. Osteonecrose (M87.-): osteonecrose decorrente de drogas (M87.1); outras osteonecroses secundárias (M87.3)	1. Fósforo e seus compostos (sesquissulfeto de fósforo) (X49.-; Z57.5) 2. Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7) 3. Radiações ionizantes (Z57.1)
XVI. Osteólise (M89.5) (de falanges distais de quirodáctilos)	Cloreto de vinila (X49.-; Z57.5)
XVII. Osteonecrose no "mal dos caixões" (M90.3)	"Ar comprimido" (W94.-; Z57.8)
XVIII. Doença de Kienböck do adulto (osteocondrose do adulto do semilunar do carpo) (M93.1) e outras osteocondropatias especificadas (M93.8)	Vibrações localizadas (W43.-; Z57.7)
Intervalo CID-10	**CNAE**
M00-M25	0113 0131 0133 0210 0220 0810 0892 0910 1011 1012 1013 1020 1031 1033 1041 1051 1052 1061 1064 1071 1072 1091 1122 1220 1311 1321 1351 1354 1411 1412 1413 1532 1621 1732 1733 1931 2012 2019 2312 2330 2341 2342 2349 2431 2443 2449 2511 2522 2539 2543 2550 2710 2813 2815 2822 2852 2853 2854 2861 2862 2865 2866 2869 2920 2930 2944 2945 2950 3011 3102 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4212 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4621 4622 4623 4636 4661 4711 4721 4921 4922 4923 4924 4929 4930 5012 5021 5212 5310 5611 5620 7719 8121 8122 8129 8411 8424 8430 8591 8610 9200 9311 9312 9313 9319 9420 9491 9601
M30-M36	1412 8121 8122 8129 8610
M40-M54	0113 0131 0133 0210 0220 0230 0500 0710 0810 0892 0910 0990 1011 1012 1013 1020 1031 1033 1041 1051 1052 1061 1062 1064 1071 1072 1092 1122 1311 1312 1321 1323 1340 1351 1354 1411 1412 1413 1421 1422 1510 1532 1610 1621

	1622 1623 1629 1710 1721 1722 1732 1733 1931 2012 2019 2029 2040 2091 2093 2123 2211 2212 2219 2221 2222 2312 2320 2330 2341 2342 2349 2391 2431 2439 2441 2443 2449 2451 2511 2513 2521 2522 2539 2542 2543 2550 2592 2593 2710 2722 2733 2813 2815 2822 2832 2833 2852 2853 2854 2861 2862 2864 2866 2869 2920 2930 2942 2943 2944 2945 2950 3011 3101 3102 3240 3321 3329 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4212 4213 4222 4223 4291 4292 4299 4311 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4621 4622 4623 4632 4636 4661 4681 4682 4685 4686 4687 4689 4921 4922 4923 4924 4929 4930 5012 5021 5211 5212 5221 5222 5223 5229 5310 5612 5620 6431 7719 7732 8121 8122 8129 8424 8430 8610 9420
M60-M79	0113 0155 0210 0220 1011 1012 1013 1020 1031 1033 1051 1052 1062 1064 1092 1093 1094 1095 1096 1099 1122 1311 1314 1321 1323 1340 1351 1352 1354 1359 1411 1412 1413 1414 1421 1510 1521 1529 1531 1532 1533 1540 1623 1732 1733 1742 1749 2040 2063 2091 2110 2121 2123 2211 2219 2221 2222 2223 2229 2312 2319 2342 2349 2439 2443 2449 2451 2531 2539 2541 2542 2543 2550 2591 2592 2593 2610 2631 2632 2640 2651 2710 2721 2722 2732 2733 2740 2751 2759 2813 2814 2815 2822 2823 2824 2840 2853 2854 2861 2864 2866 2869 2920 2930 2941 2942 2943 2944 2945 2949 3092 3101 3102 3104 3230 3240 3250 3291 3299 3316 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4221 4632 4634 4711 4713 4912 5111 5120 5212 5221 5222 5223 5229 5310 5320 5612 5620 6021 6022 6110 6120 6130 6141 6142 6143 6190 6209 6311 6399 6422 6423 6431 6550 7410 7490 7719 7733 8121 8122 8129 8211 8219 8220 8230 8291 8292 8299 8610 9420 9601

Doenças (grupo XIV)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Síndrome nefrítica aguda (N00.-)	Hidrocarbonetos alifáticos halogenados nefrotóxicos (X46.-; Z57.5)
II. Doença glomerular crônica (N03.-)	Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5)
III. Nefropatia tubulointersticial induzida por metais pesados (N14.3)	1. Cádmio ou seus compostos (X49.-; Z57.5) 2. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 3. Mercúrio e seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.4 e Z57.5)
IV. Insuficiência renal aguda (N17)	Hidrocarbonetos alifáticos halogenados nefrotóxicos (X46.-; Z57.5)
V. Insuficiência renal crônica (N18)	Chumbo ou seus compostos (X49.-; Z57.5)
VI. Cistite aguda (N30.0)	Aminas aromáticas e seus derivados (X49.-; Z57.5)
VII. Infertilidade masculina (N46)	1. Chumbo ou seus compostos tóxicos (X49.-; Z57.5) 2. Radiações ionizantes (W88.-: Z57.1) 3. Chlordecone (X48.-; Z57.4)

	4. Dibromocloropropano (DBCP) (X48.-; Z57.4 e Z57.5) 5. Calor (trabalho em temperaturas elevadas) (Z57.6)
Doenças (grupo XIX)	**Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional**
I. Efeitos tóxicos de solventes orgânicos (T52.-): alcoóis (T51.8) e cetonas (T52.4); benzeno, tolueno e xileno (T52.1 e T52.2); derivados halogenados dos hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos (T53): tetracloreto de carbono (T53.0); clorofórmio (T53.1); tricloroetileno (T53.2); tetracloroetileno (T53.3); dicloroetano (T53.4); clorofluorcarbonos (T53.5); outros derivados halogenados de hidrocarbonetos alifáticos (T53.6); outros derivados halogenados de hidrocarbonetos aromáticos (T53.7); derivados halogenados de hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, não especificados (T53.9); sulfeto de carbono (T65.4)	Exposição ocupacional a agentes tóxicos em outras indústrias (Z57.5)
II. Efeito tóxico de substâncias corrosivas (T54): fenol e homólogos do fenol (T54.0); flúor e seus compostos (T65.8); selênio e seus compostos (T56.8); outros compostos orgânicos corrosivos (T54.1); ácidos corrosivos e substâncias ácidas similares (T54.2); álcalis cáusticos e substâncias alcalinas similares (T54.3); efeito tóxico de substância corrosiva, não especificada (T54.9)	Exposição ocupacional a agentes tóxicos em outras indústrias (Z57.5)
III. Efeito tóxico de metais (T56): arsênico e seus compostos (T57.0); cádmio e seus compostos (T56.3); chumbo e seus compostos (T56.0); cromo e seus compostos (T56.2); manganês e seus compostos (T57.2); mercúrio e seus compostos (T56.1); outros metais (T56.8); metal não especificado (T56.9)	Exposição ocupacional a agentes tóxicos em outras indústrias (Z57.5)
IV. Asfixiantes químicos (T57-59): monóxido de carbono (T58); ácido cianídrico e cianetos (T57.3); sulfeto de hidrogênio (T59.6); aminas aromáticas e seus	Exposição ocupacional a agentes tóxicos em outras indústrias (Z57.5)

derivados (T65.3)	
V. Praguicidas (pesticidas, “agrotóxicos”) (T60): organofosforados e carbamatos (T60.0); halogenados (T60.1); outros praguicidas (T60.2)	Exposição ocupacional a agentes tóxicos na Agricultura (Z57.4)
VI. Efeitos da pressão do ar e da pressão da água (T70): barotrauma otítico (T70.0); barotrauma sinusal (T70.1); doença descompressiva (“mal dos caixões”) (T70.3); outros efeitos da pressão do ar e da água (T70.8)	Exposição ocupacional a pressões atmosféricas anormais (W94.-; Z57.8)
Intervalo CID-10	**CNAE**
S00-S09	0210 0220 0230 0810 1011 1012 1013 1033 1041 1061 1071 1122 1321 1510 1532 1610 1621 1622 1732 1733 1931 2212 2330 2342 2391 2511 2512 2539 2542 2543 2593 2832 2833 2866 2869 2930 3011 3101 3102 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4520 4530 4541 4542 4621 4622 4623 4635 4671 4672 4673 4674 4679 4687 4731 4732 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4922 4930 5212 5320 7810 7820 7830 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 9420
S20-S29	0113 0131 0133 0210 0220 0230 0810 1011 1012 1013 1071 1321 1510 1610 1621 1622 1629 1732 1733 1931 2330 2342 2512 2539 2543 2832 2833 2866 2869 3600 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4321 4399 4621 4622 4623 4632 4687 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4922 4930 5212 5310 8121 8122 8129 9420
S30-S39	0131 0133 0210 0220 1011 1012 1013 1061 1071 1610 1621 2330 2342 2511 2512 3101 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4621 4622 4623 4687 4722 4741 4742 4743 4744 4789 4921 4930 5212 5221 5222 5223 5229 7810 7820 7830 8121 8122 8129 9420
S40-S49	0131 0133 0210 0220 0500 0810 1011 1012 1013 1031 1033 1041 1051 1061 1064 1071 1091 1122 1321 1351 1354 1411 1412 1510 1531 1532 1533 1540 1610 1621 1622 1623 1629 1722 1732 1733 1931 2212 2221 2222 2223 2229 2330 2342 2349 2391 2451 2511 2512 2539 2542 2543 2592 2593 2710 2813 2815 2822 2823 2832 2833 2861 2866 2869 2930 2944 2945 2950 3101 3102 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4329 4391 4399 4520 4530 4541 4542 4618 4621 4622 4623 4635 4661 4671 4672 4673 4674 4679 4687 4721 4722 4731 4732 4741 4742 4743 4744 4784 4789 4921 4922 4930 5212 5221 5222 5223 5229 5310 5320 7719 7810 7820 7830 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 9420

S50-S59	0210 0220 0810 1011 1012 1013 1031 1033 1041 1051 1061 1064 1071 1091 1092 1093 1096 1099 1122 1311 1321 1354 1411 1412 1510 1531 1532 1533 1540 1610 1621 1622 1623 1629 1722 1732 1733 2211 2221 2222 2223 2229 2330 2341 2342 2391 2511 2512 2539 2542 2543 2592 2593 2710 2759 2813 2822 2823 2832 2833 2861 2866 2869 2930 2944 2945 2950 3011 3101 3102 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4322 4329 4391 4399 4520 4621 4622 4623 4635 4661 4685 4686 4687 4689 4711 4721 4722 4741 4742 4743 4744 4784 4789 4921 4923 4924 4929 4930 5212 5221 5222 5223 5229 5310 5320 7719 7732 7810 7820 7830 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 9420
S60-S69	0113 0210 0220 0500 0810 1011 1012 1013 1031 1033 1041 1042 1051 1052 1061 1062 1063 1064 1071 1072 1091 1092 1093 1094 1096 1099 1122 1311 1312 1321 1323 1340 1351 1353 1354 1359 1411 1412 1510 1529 1531 1532 1533 1540 1610 1621 1622 1623 1629 1710 1721 1722 1731 1732 1733 1741 1742 1749 1813 1931 2012 2019 2029 2061 2063 2091 2092 2123 2211 2212 2219 2221 2222 2223 2229 2311 2312 2319 2330 2341 2342 2349 2391 2392 2399 2431 2439 2441 2443 2449 2451 2452 2511 2512 2513 2521 2522 2531 2532 2539 2541 2542 2543 2550 2591 2592 2593 2599 2632 2651 2710 2721 2722 2732 2733 2740 2751 2759 2790 2811 2812 2813 2814 2815 2821 2822 2823 2824 2825 2829 2831 2832 2833 2840 2852 2853 2854 2861 2862 2864 2865 2866 2869 2920 2930 2941 2942 2943 2944 2945 2949 2950 3011 3012 3032 3091 3092 3099 3101 3102 3103 3104 3220 3230 3240 3250 3291 3299 3319 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3832 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4292 4299 4312 4313 4319 4321 4322 4329 4391 4399 4520 4621 4622 4623 4632 4634 4661 4671 4672 4673 4674 4679 4681 4682 4685 4686 4687 4689 4711 4721 4722 4741 4742 4743 4744 4789 4930 5211 5212 5320 5819 5829 7719 7732 7810 7820 7830 8121 8122 8129 8423 9420 9529
S70-S79	0210 0220 1011 1012 1013 1033 1122 1610 1621 1622 2330 2391 2511 2512 2539 3101 3329 3701 3702 3811 3812 3821 3822 3839 3900 4120 4211 4213 4221 4222 4223 4291 4299 4312 4321 4391 4399 4520 4530 4541 4542 4618 4687 4731 4732 4741 4742 4743 4744 4784 4789 4921 4930 5212 5221 5222 5223 5229 5232 5250 5320 7810 7820 7830 8011 8012 8020 8030 8121 8122 8129 9420

*Ao final de cada agrupamento estão indicados intervalos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), em que se reconhece o Nexo Técnico Epidemiológico (na forma do parágrafo 1º do artigo 337, do Decreto nº 6.042/2007) entre a entidade mórbida e as classes de CNAE (Classificação Nacional de Atividades Econômicas) indicadas, nelas incluídas todas as subclasses cujos quatro dígitos iniciais sejam comuns. As doenças e os respectivos agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional listados são exemplificativos e complementares.

Poder Judiciário

O Ministério Público do Trabalho (MPT) possui atribuições judiciais e extrajudiciais. A atuação judicial refere-

se à atuação nos processos judiciais, seja como parte, autora ou ré, seja como fiscal da lei. Tem poder e instrumentos para realizar a abertura de investigações e até de intervenção em ambientes e situações individuais e coletivas de risco à saúde no trabalho. Isso inclui a incorporação institucional dos movimentos de valorização da qualidade de vida e, particularmente, a preocupação com o comprometimento do meio ambiente em geral, a partir dos processos industriais. Estão sob marcação, como responsáveis e corresponsáveis, todos os envolvidos nesses processos, desde a extração ou síntese de matérias-primas até o consumo do produto final. Amplia-se o espectro do dano à saúde para além do ambiente de trabalho, absorvendo a comunidade próxima e, via ecossistema, a sociedade em geral.[13,28]

Já a atuação extrajudicial refere-se à sua atuação fora do âmbito judicial, na esfera administrativa; além disso, destaca-se a sua atuação como agente de articulação social, incentivando e orientando os setores não governamentais e governamentais na execução de políticas de elevado interesse social, especialmente nas questões ligadas à erradicação do trabalho infantil, do trabalho forçado e escravo, bem como no combate a quaisquer formas de discriminação no mercado de trabalho.

O Poder Judiciário, nas suas distintas instâncias, trabalhista, cível e penal, pode estar envolvido em ações tanto de iniciativa do trabalhador ou de sua coletividade, como dos empregadores. Essas ações podem reclamar o cumprimento das leis trabalhistas vigentes ou a reparação e/ou punição por danos à saúde e, nesses casos, por intermédio da responsabilização cível (indenização) e, às vezes, criminal, envolvendo pessoas físicas e/ou jurídicas.[13]

Entidades de classe

As entidades representativas de classes, particularmente os sindicatos dos trabalhadores, já tiveram envolvimentos mais consistentes em passado recente, com importante contribuição tanto no âmbito da configuração legal quanto na outra extremidade, fiscalizando a aplicação das leis. No presente, as razões conjunturais, prevalecendo as de ordem econômica, representadas pela fragmentação da classe trabalhadora e pela globalização da produção e das crises do capital, têm comprometido sua participação mais efetiva, revelando em certos momentos um pragmatismo pontual. Mesmo assim, sua coparticipação nas ações que dizem respeito à saúde do trabalhador é preceito constitucional, na definição de políticas e na gestão dos serviços públicos, bem como no acesso às informações sobre condições de risco e de intervenção nos ambientes de trabalho.[1] Segundo Carelli, é nesse panorama que os sindicatos passam a procurar o MPT para a defesa dos direitos sociais dos trabalhadores, atribuição que antes realizavam com os instrumentos tradicionais de atuação sindical.[29] Muito embora a manutenção de prontuários e registros claros e completos, bem como a identificação do profissional, sejam procedimentos obrigatórios e inerentes à atividade do médico, alerta-se que essa prática assume relevância no atendimento ao trabalhador, porque poderá ser uma fonte de informação epidemiológica, um documento de prova em ações administrativo-periciais do INSS e/ou até judiciais quando trabalhistas, cíveis ou penais.

Finalizando, é sempre bom recordar que as leis são escritas pelo homem, suscetível e vulnerável às tendências temporais, espaciais, sociais, tecnológicas, quiçá políticas e econômicas, deixando, muitas vezes, de refletir o pensamento universal. Daí a obrigação de considerá-las dinâmicas e flexíveis. Assim é que se vive, no presente, um momento todo especial, no qual se observam, progressivamente, a conscientização coletiva para o exercício pleno da cidadania e a conjunção de políticas públicas favoráveis em curso, norteando ações em todas as direções, abrangendo o meio ambiente, aí incluindo-se o trabalho.

Nesse contexto e com a Constituição de 1988, a partir da qual o campo da saúde do trabalhador evoluiu muito em qualidade, pode-se esperar ainda o aprimoramento, a integração e a harmonização das leis em benefício de todos os participantes do processo.

Alguns textos legais e outros assuntos de interesse deste texto podem ser encontrados nos seguintes endereços eletrônicos:

- Ministério da Previdência e Assistência Social: www.previdenciasocial.gov.br
- Ministério da Saúde: www.saude.gov.br
- Ministério do Trabalho e Emprego: www.trabalho.gov.br/Temas/SegSau/
- Associação Nacional de Medicina do Trabalho: www.anamt.org.br
- Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho: www.fundacentro.gov.br

- Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social: www.dataprev.gov.br/servicos/servicos
- Imprensa Nacional. D.O.U. (Diário Oficial da União): www.in.gov.br
- Conselho Federal de Medicina: www.portalmedico.org.br
- Organização Internacional do Trabalho: www.ilo.org.

Capítulo 21

Ética Médica e Bioética na Saúde, no Trabalho e no Meio Ambiente

Vera Lucia Zaher e Marina de Neiva Borba

Introdução | Da ética médica à bioética

Em todas as culturas antigas, as indagações acerca da natureza, da origem e dos males do homem eram respondidas pelos mitos, transmitidos e ensinados pelos poetas, os educadores do povo.[1] A partir de uma lenta e profunda transformação social ocorrida na Grécia (com a invenção da escrita, o surgimento da moeda, o nascimento da *pólis* e da lei escrita), o saber mitológico foi substituído pelo saber racional.[2]

Surgiu, então, no século 6 a.C., o conhecimento científico-filosófico, fundado na racionalidade, fruto da observação. Essa mentalidade científica, desenvolvida pela filosofia grega, possibilitou o nascimento de varias ciências, como a medicina.

Hipócrates, fundador da medicina enquanto conhecimento científico autônomo, separou todas as crenças religiosas que acompanhavam o nascimento da medicina do seu conteúdo científico,[3] adotando o método filosófico para a pesquisa dos males humanos.

Entretanto, o conhecimento científico, tal como entendido atualmente, é uma conquista recente da humanidade: surgiu no século 17 com a revolução metodológica promovida por Galileu Galilei.[2] A partir daí, a ciência moderna desligou-se da filosofia, conquistando sua autonomia.

Pouco a pouco, foram surgindo as *ciências particulares* (física, astronomia, química, biologia, psicologia, sociologia etc.), delimitando, cada uma, um campo específico de pesquisa. O saber, portanto, foi se fragmentando à medida que cada ciência passou a se ocupar de um objeto específico: à física coube investigar o movimento dos corpos; à biologia, a natureza dos seres vivos; e assim por diante. A filosofia, consequentemente, teve o seu conteúdo esvaziado.[2]

Além da delimitação de um objeto específico para cada ciência, o método científico, fundado, sobretudo, na experimentação e na matematização, foi se aperfeiçoando[2] e se consagrando, equivocadamente, como a única forma de conhecimento adequado.

Tal corrente de pensamento, denominada cientificismo,[2] foi se alastrando, inclusive, entre as ciências humanas, que passaram a reivindicar um estatuto epistemológico que lhes conferisse cientificidade. Contudo, a busca das ciências humanas por um método científico próprio (*tendência humanista*) ou por uma adequação ao método das ciências da natureza (*tendência naturalista*) enfrenta dificuldades até hoje.[2] Fala-se, então, em crise das ciências humanas.

Nessa esteira, a ética (disciplina tradicional da filosofia, que enfrenta o problema de saber como devemos viver) passou a ser marginalizada pela comunidade científica, pois a neutralidade axiológica foi apontada por Max Weber como condição indispensável à objetividade da ciência. Em consequência, as decisões morais (objeto de estudo da ética), por serem "contaminadas" pelo compromisso com determinados valores, foram consideradas subjetivas, irracionais e arbitrárias.[4]

A situação da ética, portanto, tornou-se deplorável por não poder aspirar ao *status* de ciência.[4] Com isso, perante outras disciplinas científicas, a ética restringiu-se a códigos deontológicos, que representam, apenas, um tratado de deveres das profissões. Por conseguinte, qualquer tentativa de indagação ético-filosófica aos limites da ciência passou a ser desprezada pelos mitos do progresso e da neutralidade científica.

Os avanços produzidos pelas ciências deixaram de ser, portanto, acompanhados de uma reflexão crítica. Contudo, diante dos novos desafios éticos suscitados pela Revolução Molecular, Van Rensselaer Potter,[5] oncologista americano, desenvolveu uma teoria interdisciplinar para ligar os fatos *bio*lógicos aos valores *éticos* – a bioética.

No âmbito da medicina, a ética médica, posta nos códigos profissionais, tornou-se insuficiente diante dos novos questionamentos suscitados pelos avanços tecnológicos. Assim, a bioética figura-se como um importante instrumento para solução desses conflitos éticos, especialmente aqueles relacionados com a saúde, o trabalho e o meio ambiente – áreas essencialmente interdisciplinares –, que serão aprofundados neste capítulo.

Assim, inicialmente, apresentar-se-ão as definições de saúde, trabalho e meio ambiente e a interface dessas áreas com a ética médica e a bioética. Em seguida, buscar-se-á desenvolver uma reflexão sobre o campo da ética do trabalho e do meio ambiente a partir da saúde, especialmente, dos trabalhadores.

A Figura 21.1 apresenta um esquema conceitual da Ciência antes e após a Bioética.

Saúde, trabalho e meio ambiente | Definições

Ao longo dos anos, em especial do último meio século, o conceito e a concepção de saúde sofreram uma série de transformações, em especial pela modificação das sociedades e do pensamento dos homens e pelos avanços (bio)tecnológicos. Por isso, torna-se imperioso apresentar uma conceituação de saúde e a sua interface com o trabalho e o meio ambiente.

Independentemente do segmento, teórico e/ou prático, no qual o médico venha a atuar, geralmente, seus objetivos estão canalizados para assistir seu paciente, tentando conduzi-lo à chamada “saúde” (do latim *salute*) como conservação da vida.

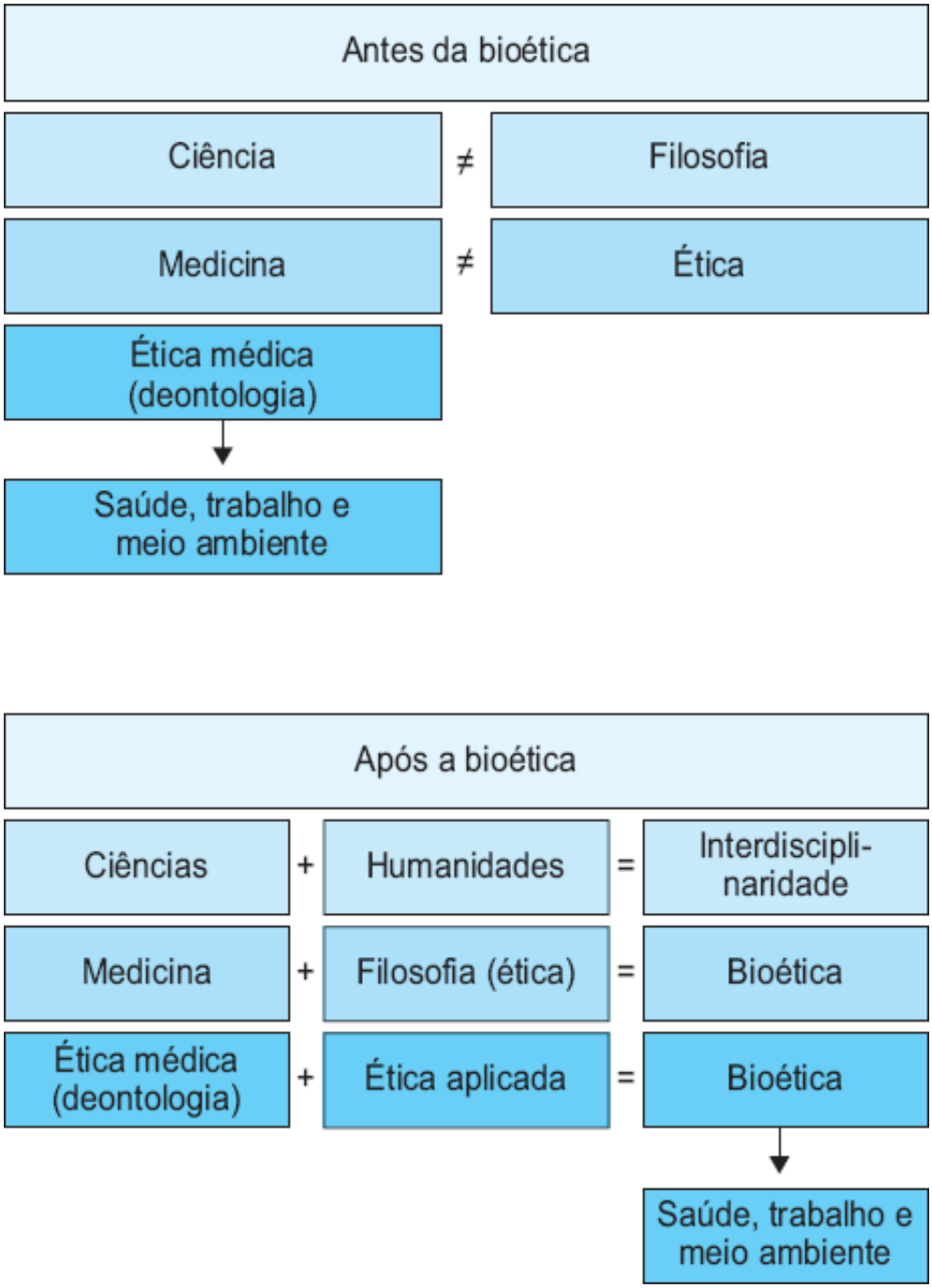

Figura 21.1 Esquema conceitual.

Se for aceito como verdadeiro que a premissa maior da medicina é a promoção da saúde, é preciso buscar suas diversas definições e conceitos, a fim de que se possa fazer uma inferência também na saúde dos homens. Minayo[6] comenta que:

> A saúde enquanto gestão humana e existencial é uma problemática compartilhada indistintamente por todos os segmentos sociais. Porém as condições de vida e de trabalho qualificam de forma diferenciada a maneira pela qual as classes e seus segmentos pensam, sentem e agem a respeito dela. (...) a saúde e a doença envolvem uma complexa interação entre os aspectos físicos, psicológicos, sociais e ambientais da condição humana e de atribuição de significados. Saúde e doença exprimem agora e sempre uma relação que perpassa o corpo individual e social, confrontando com as turbulências do ser humano enquanto ser total.

Dejours[7] faz algumas considerações, afirmando que a saúde não é algo externo; ela é mutável o tempo todo, não estável:

> É uma sucessão de compromissos com a realidade, que se mudam, se reconquistam, se redefinem, que se perdem e que se ganham onde o papel ativo de cada indivíduo é fundamental (...) A saúde para cada homem, mulher ou criança é ter meios de traçar um caminho pessoal e original, em direção ao bem-estar físico, psíquico e social.

Ele define, ainda, bem-estar físico como "a liberdade de regular as variações que aparecem no estado do

organismo", bem-estar psíquico como "a liberdade que é deixada ao desejo de cada um na organização de sua vida" e bem-estar social como "a liberdade de se agir individual e coletivamente sobre a organização do trabalho, ou seja, sobre o conteúdo do trabalho, a divisão de tarefas, a divisão dos homens e as relações que mantêm entre si".[7]

Para garantir a proteção e a promoção da saúde, faz-se necessário que o Estado também delimite o seu conceito. Nesse sentido, a Constituição Federal de 1988, nos artigos 196 a 200, considera a saúde "direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças e de agravos e ao acesso universal e igualitário às ações de serviços para sua promoção, proteção e recuperação".

A Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080/1990) contempla, em seu artigo 3º, a saúde com os seus respectivos "determinantes e condicionantes, entre outros: alimentação, moradia, saneamento, meio ambiente, trabalho, renda, educação, transporte, lazer e o acesso aos bens e serviços essenciais, os níveis de saúde da população expressam a organização social e econômica do país".

Atualmente, a definição de saúde mais conhecida é a formulada na introdução da Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 22 de julho de 1946: "a saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, que não consiste somente na ausência de doença ou enfermidade".

No que tange ao trabalho, a sociologia e a antropologia explicitam várias definições, além de ressaltarem a importância ou o desgaste do trabalho sobre a saúde e o seu futuro em um mundo globalizado, em que há cada vez menos empregos para uma população em constante crescimento e com uma tecnologia muito desenvolvida que substitui rapidamente a força de trabalho.

O trabalho, como atividade imprescindível ao homem, será aqui tratado pelo enfoque da saúde – saúde esta que não separa o corpo físico do psíquico, que por sua vez é composto, em sua essência, por uma série de momentos, vivências, rotinas e cuidados, e onde o trabalho exerce uma função quase obrigatória na manutenção dessa saúde.

Sob esse enfoque, a proteção e a promoção à saúde são as linhas condutoras que norteiam esse pensamento. Se, para Berlinguer,[8] a prevenção está ligada à modificação dos comportamentos, Dias,[9] ao falar a respeito do mundo do trabalho, afirma que o mundo é um só; que os trabalhadores existem nesse mundo, transformando e sendo transformados; que o modo de viver está determinado histórica e socialmente e que o desafio de cada um dos profissionais envolvidos com essa questão está em se buscar o trabalho, a saúde e a doença no conjunto dos indivíduos e da coletividade.

A intervenção sobre a atenção à saúde, portanto, não está mais restrita ao campo dos profissionais da saúde. Há uma preocupação de integração da vida como um todo no planeta, nas relações entre as pessoas, no trabalho, na natureza e no ambiente. Torna-se, pois, fundamental compreender a esfera da multicausalidade, que transcende os aspectos biológicos do corpo, aliada aos âmbitos sociais, laborais e pessoais do indivíduo, propiciando um enfoque interdisciplinar e multiprofissional da saúde.

Ética médica e bioética

Definições

A ética sendo, como uma de suas definições, a filosofia da moral, que procura determinar a finalidade da vida humana e os meios de atingi-la, acompanha os grupos sociais desde a Antiguidade. Nascida com Sócrates, com uma concepção intelectualista, em que se tenta mostrar o bem e o mal e que "ninguém é mau voluntariamente", a ética foi trazida à discussão para os demais filósofos, sendo aceita por alguns e rejeitada por outros.[10]

Outros autores, como Burns[11] e Andery *et al.*,[12] afirmam que a ética surgiu com os sofistas que "introduziram a noção de que era possível discutir o valor dos argumentos e o valor das próprias coisas (...) e uma reflexão sobre a linguagem representando, desta forma, uma transição entre a reflexão cosmológica e uma filosofia centrada no homem".

Eram os sofistas que assinalavam não haver verdades absolutas ou padrões eternos de direito e justiça. Para Burns,[11] "sendo a percepção dos sentidos a fonte exclusiva do conhecimento, só pode haver verdades particulares, válidas para um certo tempo e um certo lugar". Essa afirmativa relativista dos sofistas foi radicalmente contestada por Sócrates, pois ele "defendia que havia valores e virtudes permanentes e que precisavam ser conhecidos para serem seguidos em defesa do bem de todos e não de alguns".[12]

Hipócrates não se limitou a conferir à medicina o *status* de conhecimento científico autônomo, mas também

explicitou, com uma lucidez impressionante, a *estatura ética* do médico, ou seja, a identidade moral que deveria caracterizá-lo.[3] Reale e Antiseri resumem, de forma simples e moderna, o significado contido no Juramento de Hipócrates: "Médico, lembra-te de que o doente não é uma coisa ou um meio, mas um fim, um valor, e portanto comporta-te consequentemente."[3]

Ao falar de ética na medicina, Segre[13] comenta que, quando se investigam um fenômeno e as circunstâncias em que se realiza, por exemplo, o encontro do médico com seu paciente, estar-se-ia fazendo uma *fundamentação* e oferecendo bases para um código de ética. Assim, o conhecimento das pessoas propicia elementos para se confeccionarem os códigos: uma deontologia aplicada, codificada. E, continua Segre, é nesse encontro que surgem as compreensões de um determinado fenômeno e tudo com ele relacionado:

> Quando penso em ética não estou pensando em código, mas no que vem antes dele, naquilo que cada pessoa considera adequado ou não para determinada circunstância. Penso no exercício de reflexão permanentemente ligado à área de humanidades, onde se busca estabelecer hierarquia de valores, sempre lembrando que antes, em todos os tempos, sempre existiu o pensamento das pessoas e depois as leis.

Hossne,[14] sobre o exercício da ética e a sua consequente responsabilidade, comenta:

> O exercício da ética, não raro, pode criar desconforto, ansiedade, "angústia" – angústia esta, porém, mobilizadora de nossas capacidades racionais e emocionais, vale dizer mobilizadora das capacidades e evolução do ser humano (...) sem liberdade, não existe reflexão ética. A liberdade tem como contraponto a responsabilidade. Liberdade para ter responsabilidade e responsabilidade para ter liberdade. Outras condições indispensáveis: não preconceito, não coação, humildade no respeito aos valores de outrem e a grandeza de espírito para mudar pontos de vista pessoais.

Cabe ressaltar que, para Cohen e Ferraz,[15] o *sujeito ético* é "aquele indivíduo que pode reconhecer os conflitos que representam o significado de estar no mundo, sendo que é a resolução destes que o permitirá autodeterminar-se".

Vários foram os filósofos que discutiram a ética: Platão, Aristóteles, Santo Agostinho, São Tomás de Aquino, Bossuet, Spinoza, Kant, Schopenhauer, entre outros.[12] Atualmente, a ética está sendo incorporada, como conceito teórico e filosófico, às reflexões da bioética, na interface com as questões da saúde dos indivíduos em diversas sociedades. Assim, não se pretende discutir a conceituação e elaborar exercícios filosóficos sobre ética, mas sim propiciar uma reflexão sobre esse saber na relação entre saúde, trabalho e meio ambiente.

A bioética é um novo campo do saber que propicia uma aproximação teórica reflexiva dos movimentos do pensamento humano ante as questões conflitivas das sociedades. Surge a partir de diversas novas situações ou de diferentes e inusitados modos de se apresentarem em relação ao ser humano e suas atividades no mundo. Diz respeito à vida e a essa ampla relação com a natureza e o homem.

Potter,[5] ao cunhar a palavra bioética, em 1971, nos EUA, marcou o início de uma nova forma de reflexão ética interdisciplinar, embora seu propósito inicial fosse um alerta sobre os rumos do planeta. Outros momentos consecutivos importantes, durante o século 20, em especial, justificam essa reflexão: as atrocidades ocorridas durante a Segunda Guerra Mundial e as demais guerras no mundo, o avanço tecnológico e sua revolução de conceitos e práticas etc. Além disso, surgem os conflitos morais perante a grande revolução dos valores do homem contemporâneo e do comportamento ético adequado em relação às pesquisas com seres humanos.

Na década de 1970, ampliaram-se muito as discussões sobre a bioética, principalmente com o Relatório Belmont, de 1978, e com o livro "The principles of bioethics", de Beauchamp e Childress, de 1979. A partir desses marcos históricos, a bioética tomou impulso e se estabilizou como uma área de saber aberta para a discussão e reflexão de assuntos envolvendo a vida em comunidade.

Os livros de Durand,[16] Diniz e Guilhem,[17] Lolas,[18] Pessini e Barchifontaine,[19,20] além de Segre e Cohen,[21] entre outros autores do Brasil e do mundo, enfatizam a necessidade cada vez maior de se ampliarem as discussões sobre os assuntos conflitivos, que são considerados, neste capítulo, como dúvidas e questionamentos acerca da saúde, do trabalho e do meio ambiente.

Normas, regras e leis na sociedade contemporânea

As regras da sociedade propiciam aos cidadãos, em muitos momentos, um conforto, uma acomodação ao não questionamento. As leis são, geralmente, obedecidas e não são questionadas. Isso pode ocorrer pelo medo

permeado dos indivíduos de se tornarem infratores das regras sociais. Essas normas seriam mais conhecidas para saber o que é proibido, tolhido pelo grupo, do que para saber o comportamento natural que cada indivíduo teria no confronto com suas próprias percepções.

Entretanto, as regras existem. São os códigos de uma população, de um grupo social, de um país, de uma maioria que opta por ditar normas e obedecê-las. Queiroz[22] define as regras como "a expressão da ordenação de preceitos, que, por serem oriundas da verdade retirada das necessidades sociais, destinam-se a evitar que as soluções estejam à mercê das múltiplas e transitórias conveniências dos componentes de uma comunidade".

Hossne[23] afirma que "leis foram e continuadamente são feitas, em todos os países, desde que o mundo é mundo, para regular as atividades do homem; contudo, pouca preocupação tem havido no sentido de definir o homem, ao menos no sentido profundo".

Quando o profissional da saúde envolvido é o médico, as regulamentações da profissão são marcos que precisam ser conhecidos, avaliados e utilizados como balizadores de um grupo profissional, e não como regras estritas que não podem ser questionadas.

Sobre o código de ética médica, alguns autores, entre eles Marañon,[24] discorrem que "os regulamentos, os códigos de ética, têm mais ou menos significado idêntico ao famoso juramento hipocrático. Este é dividido em três partes: ética em relação aos outros médicos, a relação médico-paciente e o médico relacionado com a sociedade".

Esse tipo de relação presente entre o médico e o paciente também se estende para os outros profissionais da saúde, balizando o exercício profissional dos enfermeiros, dos fonoaudiólogos, dos psicólogos, assistentes sociais, entre outros profissionais (como os engenheiros de segurança, os técnicos de segurança) que estão intimamente vinculados com saúde, trabalho e meio ambiente.

Para Oselka,[25] "os códigos de ética médica adotados no Brasil caracterizam-se por representar uma mescla de código de moral (amplia e define a doutrina hipocrática) com código administrativo". A sociedade, portanto, deveria participar de sua elaboração, contando com a participação do maior número possível de médicos e entidades organizadas, não se restringindo a poucos profissionais.

Os códigos são ditados pela experiência já vivida pelos membros de uma sociedade. Não surgem do nada, mas sim de situações que já ocorreram e que propiciaram situações de dúvida, de polêmica, de conflitos de opiniões. Falam das diferenças de pensar das pessoas, mas constatam a existência de características comuns ao grupo que precisam ser preservadas.

O atual Código de Ética Médica Brasileiro, de 17 de setembro de 2009, pode ser citado para ilustrar essa ideia. Tem 14 capítulos que regulam a responsabilidade profissional, os direitos humanos e dos médicos, a relação com pacientes e familiares, a doação e o transplante de órgãos, as relações entre médicos, a remuneração profissional, o segredo médico, os atestados e os boletins médicos, a perícia médica, a pesquisa médica, a publicidade e os trabalhos científicos, além dos princípios fundamentais e disposições gerais. Todos os capítulos tentam abarcar os diferentes pontos de vistas dos diversos assuntos. Entretanto, há uma infinidade de outras indagações para novas situações que surgem, cotidianamente, no movimento dinâmico e complexo que é a evolução da sociedade e a dos homens.

Os médicos buscam os órgãos que regimentam as leis para orientações e conselhos. Em última instância, os capítulos em que se encontra a expressão "é vedado ao médico" nada mais são que circunstâncias que falam das características pessoais dos médicos, seus mecanismos de pensar o mundo e as relações, a influência do psíquico nos atos e nas diferenças com os demais colegas.

As diferenças do pensar, ricas, criativas e ímpares, são permeadas pelo grupo social que necessita também de uma padronização ou, quem sabe, de algumas orientações para as dúvidas que permeiam constantemente os indivíduos.

Os indivíduos não mantêm o mesmo modo de pensar sempre, apesar de manterem um certo eixo de comportamento. Há momentos de dúvidas, de desconhecimento do assunto, de não ter se deparado com a questão previamente e, assim, as regras podem orientá-los. Esta é apenas uma forma de pensar. Outra visão pode ser empregada quando as regras são impostas somente de fora e devem ser cumpridas sem uma reflexão a respeito do que está sendo proposto, sem optar pelo que se acredita ser o correto para si.

As normas e as regras, os códigos e as leis, a ética e a bioética, a sociedade e os homens, enfim, o encontro de duas pessoas tornam a convivência humana complexa e dinâmica e estão sempre voltados para a evolução do

comportamento e do pensamento de uma sociedade.

A ética nas relações entre saúde, trabalho e meio ambiente envolve trabalhadores, empregadores, profissionais da saúde, previdência e diversas instâncias distintas da sociedade, tornando a discussão mais acirrada, pois implica diversas esferas do saber com visões particulares e distintas.

Ética médica e bioética na saúde

> A ética, enquanto processo reflexivo e de invenção de regras morais de ação, é intrínseca à atividade clínica (médica).[26]

Quando aplicadas à área da saúde, especialmente à prática cotidiana dos hospitais, a ética médica e a bioética são denominadas *ética clínica*. Essa expressão foi utilizada pela primeira vez em 1976 por Joseph Fletcher, para designar "a prática da decisão em meio hospitalar para os casos eticamente problemáticos".[26]

A primeira organização profissional com serviços de consulta em ética clínica – a Society for Bioethics Consultation – surgiu em 1987,[26] embora já existissem, sem esse nome, nos hospitais universitários americanos, desde o final da década de 1960, os *consultants* em ética.

O processo de tomada de decisão em ética clínica apoia-se em duas *teorias*.

A primeira, idealizada por Beauchamp e Childress[27] e atrelada ao nascimento da bioética, é conhecida como *principialismo*. Na clássica obra *Principles of biomedical ethics*, foi proposta, como método específico para a deliberação ética na saúde, a aplicação de quatro princípios universais abstratos nas diversas situações clínicas: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça.

O *princípio da autonomia* estipula que "qualquer ato que tenha consequências para outrem seja subordinado ao consentimento (livre e esclarecido) da pessoa envolvida".[28] Dessa forma, esse princípio injeta valores próprios do doente na deliberação ética, contrapondo-se à tradicional abordagem paternalista da relação médico-paciente, bem como reivindica a expressa anuência do sujeito investigado como condição legítima para a realização da pesquisa clínica.

A atenção ao *princípio da beneficência* na reflexão e deliberação ética pressupõe que "a ação (médica) deve tender para a realização do bem (do sujeito envolvido), tendo em consideração a concepção do *bem* de outrem".[29] Assim, destina-se a assegurar a produção de benefícios na prática médica.

Como desdobramento especial desse princípio, formulou-se o *princípio da não maleficência*, cuja origem remonta ao famoso preceito hipocrático *primum non nocere*. Suscitando o equilíbrio positivo da relação risco-benefício, esse princípio "impõe a obrigação de garantir que os benefícios de uma ação (médica) superem os malefícios".[29]

Consoante os ditames da bioética, o *princípio da justiça* exprime "a obrigação de repartir de maneira equitativa os recursos médicos".[30] Logo, no âmbito da saúde, a *justiça* refere-se às questões de equilíbrio distributivo: acesso igualitário aos serviços de saúde, políticas de saúde inclusivas (como aquelas direcionadas às gestantes e aos idosos) etc.

Em imediata contraposição ao *principialismo*, a segunda teoria de deliberação ética médica critica, principalmente, a insuficiência daquele método,[26] supostamente *universal*, diante das peculiaridades da prática clínica e do pluralismo dos agentes morais.[31] No cotidiano da atividade clínica, a decisão ética deve ser processada a partir de uma diversidade de elementos de inteligibilidade (como as contingências de ordem política, econômica, organizacional etc.) que não podem ser ignorados.[26] Dessa forma, o método *principialista* afigura-se restritivo e indiferente às singularidades morais de cada sujeito.

Redescobriu-se a relevância da *casuística* e, consequentemente, da produção de obras com relatos de doença – *illness narratives* – e casos clínicos.[26] Com isso, as éticas narrativa e descritiva ganham maior espaço no processo de deliberativo.

As decisões em ética clínica, portanto, devem ser tomadas de forma compartilhada – *shared decision making* – e baseadas em discussões interdisciplinares, promovidas por Comitês de Ética Clínica-Hospitalar, que ponderem a autonomia do doente e do próprio médico com os interesses do paciente em busca da melhor solução para o caso concreto.

Ética médica e bioética no trabalho

O *trabalho* é um dos fatores determinantes e condicionantes da saúde (artigo 3º, *caput*, da Lei Orgânica da Saúde).

A atividade laboral interfere diretamente na saúde das pessoas. Por isso, o Estado tem o dever de desenvolver políticas públicas de saúde do trabalhador.

É o que estabelece o artigo 200, inciso II, da Constituição Federal, que determina, ao Sistema Único de Saúde (SUS), entre outras atribuições, a competência para executar *ações de saúde do trabalhador*. Reproduzindo o imperativo constitucional, a Lei Orgânica da Saúde também consagra a execução de ações de saúde do trabalhador pelo SUS (artigo 6º, inciso I, alínea "c").

A Lei Orgânica da Saúde define, ainda, o que se entende por (política de) saúde do trabalhador (artigo 6º, parágrafo 3º):

> Entende-se por [política de] *saúde do trabalhador*, para fins desta lei, um conjunto de atividades que se destina, através das ações de vigilância epidemiológica e vigilância sanitária, à promoção e proteção da saúde dos trabalhadores, assim como visa à recuperação e reabilitação da saúde dos trabalhadores submetidos aos riscos e agravos advindos das condições de trabalho.

Para a consecução das *ações de saúde do trabalhador*, a Lei Orgânica da Saúde especifica as seguintes atividades:

- Assistência ao trabalhador vítima de acidentes de trabalho ou portador de doença profissional e do trabalho
- Participação, no âmbito de competência do SUS, em estudos, pesquisas, avaliação e controle dos riscos e agravos potenciais à saúde existentes no processo de trabalho
- Participação, no âmbito de competência do SUS, da normatização, fiscalização e controle das condições de produção, extração, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio de substâncias, produtos, máquinas e equipamentos que apresentam riscos à saúde do trabalhador
- Avaliação do impacto que as tecnologias provocam à saúde
- Informação ao trabalhador e à sua respectiva entidade sindical e às empresas sobre os riscos de acidentes de trabalho, doença profissional e do trabalho, bem como os resultados de fiscalizações, avaliações ambientais e exames de saúde, de admissão, periódicos e de demissão, respeitados os preceitos da ética profissional
- Participação na normatização, fiscalização e controle dos serviços de saúde do trabalhador nas instituições e empresas públicas e privadas
- Revisão periódica da listagem oficial de doenças originadas no processo de trabalho, tendo na sua elaboração a colaboração das entidades sindicais
- A garantia ao sindicato dos trabalhadores de requerer ao órgão competente a interdição de máquina, de setor de serviço ou de todo o ambiente de trabalho, quando houver exposição a risco iminente para a vida ou saúde dos trabalhadores.

Em consonância com a definição de (política de) saúde do trabalhador, essas atribuições podem ser condensadas em:

- Ações de *promoção* e *prevenção* à saúde do trabalhador (incisos II, III, IV, V, VI e VIII)
- Ações de *recuperação* e *reabilitação* da saúde do trabalhador (incisos I, V e VII).

Como se nota, a política de saúde do trabalhador será concretizada, em grande medida, pelos médicos. Cabe a estes, portanto, zelar pela saúde dos trabalhadores.

Nesse sentido, o Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 1.937/2009), no Capítulo I – Princípios Fundamentais, item XII, determina ao médico empenhar-se pela "eliminação e controle dos riscos à saúde inerentes às atividades laborais".

Ademais, configuram-se deveres dos médicos:

- Empenhar-se em eliminar e controlar os riscos à saúde decorrentes das atividades laborais
- Esclarecer o trabalhador e o empregador sobre os riscos daquelas condições de trabalho
- Comunicar às autoridades competentes se os riscos persistirem

- Esclarecer o paciente sobre as determinantes profissionais de sua doença.

O descumprimento de quaisquer desses deveres gera responsabilização profissional ao médico pelo respectivo Conselho de Medicina, conforme dispõe o Código de Ética Médica:

> Capítulo III – Responsabilidade profissional
> - É vedado ao médico:
> - (...)
> - Artigo 12. Deixar de esclarecer o trabalhador sobre as condições de trabalho que ponham em risco sua saúde, devendo comunicar o fato aos empregadores responsáveis.
> - Parágrafo único. Se o fato persistir, é dever do médico comunicar o ocorrido às autoridades competentes e ao Conselho Regional de Medicina.
> - Artigo 13. Deixar de esclarecer o paciente sobre as determinantes sociais, ambientais ou profissionais de sua doença.

Por fim, é vedado ao médico, segundo o artigo 76 do Capítulo IX – Sigilo Profissional do Código de Ética Médica, "revelar informações confidenciais obtidas quando do exame médico de trabalhadores, inclusive por exigência dos dirigentes de empresas ou de instituições, salvo se o silêncio puser em risco a saúde dos empregados ou da comunidade".

Derradeiramente, no âmbito internacional, o Código Internacional de Ética para os profissionais da saúde ocupacional ressalta que o propósito da medicina do trabalho é servir à saúde e ao bem-estar dos trabalhadores, individual e coletivamente. Portanto, a prática da saúde ocupacional deve pautar-se nas mais elevadas diretrizes éticas, veiculadas especialmente pelos códigos de deontologia, e nas orientações de respeito à saúde dos trabalhadores e suas necessidades.

Resolução CFM nº 1.488/1998

A resolução, promulgada pelo CREMESP, cuja aplicação, no mérito, foi estendida para todo o Brasil, conforme Resolução do CFM nº 1.488 de 11/02/1998, visou à caracterização da posição do médico que presta serviços de atenção à saúde dos trabalhadores, seja ele médico do trabalho ou não, inserido no complexo contexto em que interagem o profissional de saúde, o trabalhador, o "patrão" (tanto o empresário "privado" como o próprio Estado), a Justiça e o ambiente de trabalho (incluindo-se a natureza do próprio trabalho).

Procurou-se, sempre, proteger a relação de parceria entre o profissional de saúde e o usuário. Não podendo, obviamente, deixar de lado os aspectos inerentes à Justiça, quis "imparcializar", tanto quanto possível, a figura do perito-médico, cujo compromisso de lealdade, diferentemente do médico do trabalho, é com a Justiça, condenando toda "cumplicidade" *entre um e outro* para fins forenses.

A resolução, composta de 15 artigos divididos em 4 grupos, trata sobre as responsabilidades e os deveres dos médicos. Os grupos contemplam os médicos em geral, os médicos de empresa, os médicos do trabalho e o perito médico, todos vinculados à saúde do trabalhador, dispostos da seguinte forma:

- Do médico, independentemente de sua especialidade, no atendimento ao trabalhador: artigos 1º ao 4º.
- Do médico de empresa, independentemente de sua especialidade: artigos 5º e 6º (responsabilidades).
- Do médico do trabalho: artigo 7º (corresponsável e solidário ao empregador).
- Do perito médico judicial, assistente técnico, previdenciário e securitário: artigos 8º a 14.

A Resolução na íntegra está no boxe a seguir.

Resolução CFM nº 1.488/1998 (publicada no DOU de 06 março 1998, Seção I, p.150). Dispõe de normas específicas para médicos que atendam o trabalhador.

O Conselho Federal de Medicina, no uso das atribuições conferidas pela Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958 e, considerando que o trabalho é um meio de prover a subsistência e a dignidade humana, não devendo gerar mal-estar, doenças e mortes; considerando que a saúde, a recuperação e a preservação da capacidade

de trabalho são direitos garantidos pela Constituição Federal; considerando que o médico é um dos principais responsáveis pela preservação e promoção da saúde; considerando a necessidade de normatizar os critérios para estabelecer o nexo causal entre o exercício da atividade laboral e os agravos da saúde; considerando a necessidade de normatizar a atividade dos médicos que prestam assistência médica ao trabalhador; considerando o estabelecido no artigo 1º, inciso IV, artigo 6º e artigo 7º, inciso XXII da Constituição Federal; nos artigos 154 e 168 da Consolidação das Leis do Trabalho, bem como as normas do Código de Ética Médica e a Resolução CREMESP nº 76/96; considerando as recomendações emanadas da 12ª Reunião do Comitê Misto OIT/OMS, realizada em 5 de abril de 1995, onde foram discutidos aspectos relacionados com a saúde do trabalhador, medicina e segurança do trabalho; considerando a nova definição da medicina do trabalho, adotada pelo Comitê Misto OIT/OMS, qual seja: proporcionar a promoção e manutenção do mais alto nível de bem-estar físico, mental e social dos trabalhadores; considerando as deliberações da 49ª Assembleia Geral da OMS, realizada em 25.8.96, onde foram discutidas as estratégias mundiais para a prevenção, controle e diminuição dos riscos e das doenças profissionais, melhorando e fortalecendo os serviços de saúde e segurança ligados aos trabalhadores; considerando que todo médico, independentemente da especialidade ou do vínculo empregatício – estatal ou privado –, responde pela promoção, prevenção e recuperação da saúde coletiva e individual dos trabalhadores; considerando que todo médico, ao atender seu paciente, deve avaliar a possibilidade de que a causa de determinada doença, alteração clínica ou laboratorial possa estar relacionada com suas atividades profissionais, investigando-α da forma adequada e, caso necessário, verificando o ambiente de trabalho; considerando, finalmente, o decidido na Sessão Plenária realizada em 11 de fevereiro de 1998, resolve:

Art. 1º – Aos *médicos que prestam assistência médica ao trabalhador*, independentemente de sua especialidade ou local em que atuem, cabe:

I – assistir ao trabalhador, elaborar seu prontuário médico e fazer todos os encaminhamentos devidos;

II – fornecer atestados e pareceres para o afastamento do trabalho sempre que necessário, considerando que o repouso, o acesso a terapias ou o afastamento de determinados agentes agressivos faz parte do tratamento;

III – fornecer laudos, pareceres e relatórios de exame médico e dar encaminhamento, sempre que necessário, para benefício do paciente e dentro dos preceitos éticos, quanto aos dados de diagnóstico, prognóstico e tempo previsto de tratamento. Quando requerido pelo paciente, deve o médico por à sua disposição tudo o que se refira ao seu atendimento, em especial cópia dos exames e prontuário médico.

Art. 2º – Para o estabelecimento do nexo causal entre os transtornos de saúde e as atividades do trabalhador, além do exame clínico (físico e mental) e os exames complementares, quando necessários, deve o médico considerar:

I – a história clínica e ocupacional, decisiva em qualquer diagnóstico e/ou investigação de nexo causal;

II – o estudo do local de trabalho;

III – o estudo da organização do trabalho;

IV – os dados epidemiológicos;

V – a literatura atualizada;

VI – a ocorrência de quadro clínico ou subclínico em trabalhador exposto a condições agressivas;

VII – a identificação de riscos físicos, químicos, biológicos, mecânicos, estressantes e outros;

VIII – o depoimento e a experiência dos trabalhadores;

IX – os conhecimentos e as práticas de outras disciplinas e de seus profissionais, sejam ou não da área da saúde.

Art. 3º – Aos *médicos que trabalham em empresas*, independentemente de sua especialidade, é

atribuição:

I – atuar visando essencialmente à promoção da saúde e à prevenção da doença, conhecendo, para tanto, os processos produtivos e o ambiente de trabalho da empresa;

II – avaliar as condições de saúde do trabalhador para determinadas funções e/ou ambientes, indicando sua alocação para trabalhos compatíveis com suas condições de saúde, orientando-o, se necessário, no processo de adaptação;

III – dar conhecimento aos empregadores, trabalhadores, comissões de saúde, CIPAS e representantes sindicais, através de cópias de encaminhamentos, solicitações e outros documentos, dos riscos existentes no ambiente de trabalho, bem como dos outros informes técnicos de que dispuser, desde que resguardado o sigilo profissional;

IV – Promover a emissão de Comunicação de Acidente do Trabalho, ou outro documento que comprove o evento infortunístico, sempre que houver acidente ou moléstia causada pelo trabalho. Essa emissão deve ser feita até mesmo na suspeita de nexo causal da doença com o trabalho. Deve ser fornecida cópia dessa documentação ao trabalhador;

V – Notificar, formalmente, o órgão público competente quando houver suspeita ou comprovação de transtornos da saúde atribuíveis ao trabalho, bem como recomendar ao empregador a adoção dos procedimentos cabíveis, independentemente da necessidade de afastar o empregado do trabalho.

Art. 4º – São deveres dos *médicos de empresa* que prestam assistência médica ao trabalhador, independentemente de sua especialidade:

I – atuar junto à empresa para eliminar ou atenuar a nocividade dos processos de produção e organização do trabalho, sempre que haja risco de agressão à saúde;

II – promover o acesso ao trabalho de portadores de afecções e deficiências para o trabalho, desde que este não as agrave ou ponha em risco sua vida;

III – opor-se a qualquer ato discriminatório impeditivo do acesso ou permanência da gestante no trabalho, preservando-a, e ao feto, de possíveis agravos ou riscos decorrentes de suas funções, tarefas e condições ambientais.

Art. 5º – Os *médicos do trabalho* (como tais reconhecidos por lei), especialmente aqueles que atuem em empresa como contratados, assessores ou consultores em saúde do trabalhador, serão responsabilizados por atos que concorram para agravos à saúde dessa clientela conjuntamente com os outros médicos que atuem na empresa e que estejam sob sua supervisão nos procedimentos que envolvam a saúde do trabalhador, especialmente com relação à ação coletiva de promoção e proteção à sua saúde.

Art. 6º – São atribuições e deveres do *perito-médico* de instituições previdenciárias e seguradoras:

I – avaliar a capacidade de trabalho do segurado, através do exame clínico, analisando documentos, provas e laudos referentes ao caso;

II – subsidiar tecnicamente a decisão para a concessão de benefícios;

III – comunicar, por escrito, o resultado do exame médico-pericial ao periciando, com a devida identificação do perito-médico (CRM, nome e matrícula);

IV – orientar o periciando para tratamento quando eventualmente não o estiver fazendo e encaminhá-lo para reabilitação, quando necessária.

Art. 7º – *Perito-médico judicial* é aquele designado pela autoridade judicial, assistindo-a naquilo que a lei determina.

Art. 8º – *Assistente técnico* é o médico que assiste às partes em litígio.

Art. 9º – Em ações judiciais, o prontuário médico, exames complementares ou outros documentos poderão ser liberados por autorização expressa do próprio assistido.

Art. 10 – São atribuições e deveres do *perito-médico judicial* e assistentes técnicos:

I – examinar clinicamente o trabalhador e solicitar os exames complementares necessários;

II – o perito-médico judicial e assistentes técnicos, ao vistoriarem o local de trabalho, devem fazer-se acompanhar, se possível, pelo próprio trabalhador que está sendo objeto da perícia, para melhor conhecimento do seu ambiente de trabalho e função;

III – estabelecer o nexo causal, CONSIDERANDO o exposto no artigo 2º e incisos. *(Redação aprovada dada pela Resolução CFM n. 1940/2010)*

Art. 11 – Deve o *perito-médico judicial* fornecer cópia de todos os documentos disponíveis para que os assistentes técnicos elaborem seus pareceres. Caso o perito-médico judicial necessite vistoriar a empresa (locais de trabalho e documentos sob sua guarda), ele deverá informar oficialmente o fato, com a devida antecedência, aos assistentes técnicos das partes (ano, mês, dia e hora da perícia).

Art. 12 – O *médico de empresa*, o médico responsável por qualquer programa de controle de saúde ocupacional de empresa e o médico participante do serviço especializado em Segurança e Medicina do Trabalho *não podem atuar como peritos judiciais*, securitários, previdenciários ou assistentes técnicos, nos casos que envolvam a firma contratante e/ou seus assistidos (atuais ou passados). *(Redação aprovada pela Resolução CFM n. 1810/2006)*

(Por ordem judicial – Proc. 2007.34.00.032067-4 – este artigo não se aplica aos médicos integrantes dos quadros da COPEL)

(Por ordem judicial – Proc. 2009.34.00.003451-8 – este artigo não se aplica aos médicos integrantes dos quadros da FUNASA)

(Por ordem judicial – Proc. 2009.34.00.037277-2 – este artigo não se aplica aos médicos integrantes dos quadros da TRANSPETRO)

(Por ordem judicial – Proc. 2010.50.01.0010250-5 – este artigo não se aplica aos médicos integrantes dos quadros da CODESA)

Art. 13 – A presente Resolução entrará em vigor na data de sua publicação, revogando-se as disposições em contrário.

Brasília-DF, 11 de fevereiro de 1998.
WALDIR PAIVA MESQUITA
Presidente
ANTÔNIO HENRIQUE PEDROSA NETO
Secretário-Geral

Anamnese ocupacional

Anamnese é a conversa que ocorre entre o profissional da saúde, mais precisamente o médico, e o seu paciente (cliente ou usuário dos serviços de saúde). Serve para conhecer e registrar alguns aspectos da vida do paciente-trabalhador-usuário dos serviços de saúde e de sua queixa no momento em que procura aquele profissional.

Largamente utilizada entre os profissionais da saúde, a sistematização desse diálogo, aliada a outras etapas de uma consulta, serve como um contato entre duas pessoas de forma a criar um raciocínio clínico sobre o paciente, sobre sua queixa e o motivo da sua busca àquele profissional. Embora o histórico clínico seja padronizado, a forma como ele é conduzido pelo médico influenciará não só o diagnóstico como também o sucesso do tratamento.[32] Quando o foco é o trabalho, a anamnese pode ser também reveladora de outros aspectos conflituosos que envolvam questões éticas no trabalho e as consequências para a saúde.

A anamnese ocupacional é a ampliação da anamnese usual dos profissionais da saúde. Visa conhecer melhor a situação do trabalho, envolvendo as condições do ambiente de trabalho e a organização do trabalho daquele paciente-trabalhador, na tentativa de estabelecer mais precisamente o diagnóstico entre a saúde do indivíduo, o seu trabalho e o meio ambiente.

Obrigatória em todas as entrevistas pelos profissionais da saúde, a anamnese ocupacional não tem sido adequadamente utilizada e difundida na área da saúde. Acabou sendo utilizada pelos profissionais da saúde ocupacional, em especial pelo médico do trabalho, e seu não uso dificulta a precisão clínica, deixando um espaço lacunar no diagnóstico, necessário e fundamental.

Sistematizada para avaliar os riscos ocupacionais aos quais os pacientes estão expostos, seguem alguns parâmetros que auxiliam o profissional nessa investigação.

Historicamente, o primeiro profissional a preconizar a inclusão do trabalho na entrevista médica foi o médico italiano Bernardino Ramazzini que, em 1700, em seu livro *Tratado sobre as doenças causadas pelo trabalho*, perguntava aos pacientes-trabalhadores sobre o seu trabalho, como eles trabalhavam, o que manipulavam e uma série de outros questionamentos que o levavam a construir um raciocínio sobre a ligação do trabalho e a saúde. Com isso, ficou conhecido com o pai da medicina do trabalho.

Ramazzini ressaltou a necessidade de um olhar diferenciado para as doenças dos trabalhadores. Pode-se afirmar que ele abriu a possibilidade de uma reflexão ética sobre a prática da medicina da época, pois, historicamente, não se considerava relevante olhar para o trabalhador e para as suas patologias, fato que suscita, até hoje, uma discussão política sobre as doenças profissionais.

Levy e Wegman[33] destacaram a importância de se prevenir de maneira eficaz, recomendando que não se deva reconhecer apenas o histórico clínico dos sintomas apresentados, mas também os que apresentam outros sintomas não característicos e os trabalhadores assintomáticos que podem estar expostos aos riscos ocupacionais.

Afirmam que o correto diagnóstico, aliado ao tratamento adequado de um trabalhador portador de doença de trabalho, é essencial para maximizar oportunidades de promoção à saúde e de proteção do trabalhador. Ademais, supõem que esse correto diagnóstico ocupacional será provido se forem obtidas informações de diversas fontes.

Logo, não basta o histórico correto e abrangente feito junto ao paciente. É necessário haver, também, o conhecimento da empresa, a realização de testes e de exames laboratoriais e, em muitas situações, o biomonitoramento do trabalhador (embora haja muita controvérsia sobre esse tipo de controle sobre o trabalhador).[33]

Os autores sugerem, além do conhecimento da função exercida, o conhecimento dos riscos aos quais os trabalhadores estão expostos, o conhecimento da epidemiologia dos sintomas entre outros trabalhadores de mesma função ou da mesma empresa e, como não poderia ser esquecido, os riscos não relacionados com o trabalho, como o fumo e hábitos que possam contribuir para a patologia ocupacional.[33]

Atualmente, a utilização de *screenings* em saúde ocupacional tem sido uma prática de algumas empresas para o reconhecimento de doenças ocupacionais.[34–36] Embora necessários, trazem algumas questões sobre o respeito ao paciente e a sua autonomia quando essa avaliação vai além da ocupacional, buscando conhecer as particularidades da saúde pessoal do trabalhador e confundindo o limite do cuidado da saúde do trabalhador e da saúde do sujeito que trabalha.

Alguns autores, como Mendes,[37] e alguns comitês de saúde ambiental também descrevem diferentes aspectos que devem ser abordados na investigação diagnóstica: descrição da função, aspectos do ambiente físico, trabalhos e riscos em ocupações anteriores à atual, compreensão do trabalhador sobre o seu trabalho e questões de organização do trabalho.

Esses autores preconizam, portanto, a sistematização do pensamento clínico, aliada a uma visita à empresa e ao ambiente de trabalho real, para que se avalie o posto de trabalho na interface da empresa. Não se deve esquecer, ainda, de questionar sobre os empregos anteriores, os riscos passados e eventuais acidentes que possam ter ocorrido. Todos esses elementos auxiliam na boa confecção de uma anamnese ocupacional.

Na sociedade moderna do século 21, a anamnese ocupacional vai muito além de perguntas sobre o trabalho e os riscos aos quais os pacientes-trabalhadores estão expostos. Faz-se necessário perguntar sobre a complexa imbricação da dinâmica da organização do trabalho, como as relações hierárquicas, o ritmo de trabalho, as exigências de produtividade, o não dito do trabalho etc.

As questões mais atuais que surgem na saúde do trabalhador superam a correlação do nexo direto entre a função exercida e o agente ao qual o trabalhador estava exposto. Pensa-se a saúde do trabalhador não somente como uma relação causal direta, mas na relação da sociedade com o seu ambiente físico, geográfico, social, econômico e político.

O trabalhador dessa nova era precisa ser olhado como um sujeito ativo, copartícipe de sua saúde e sujeito a riscos invisíveis ocasionados pela organização do trabalho. Assim, pode-se afirmar que a anamnese ocupacional precisa estar cada vez mais afinada com as necessidades da sociedade, sendo dinâmica e atualizada à medida que as relações de trabalho a solicitem.

Ética médica e bioética no meio ambiente

> O meio ambiente é um dos fatores determinantes e condicionantes da saúde (artigo 3º da Lei Orgânica da Saúde – Lei nº 8.080/1990).

Da mesma forma que o trabalho é um fator determinante e condicionante à saúde das pessoas, há uma ligação intrínseca entre saúde e meio ambiente: um ambiente ecologicamente equilibrado proporciona um meio saudável para o desenvolvimento das pessoas.

Essa correlação encontra-se evidenciada no artigo 200 da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, que determina, entre outras atribuições, ao SUS:

> Artigo 200. Ao Sistema Único de Saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei:
> (...)
> II – executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador;
> (...)
> IV – participar da formulação da política e da execução das ações de saneamento básico;
> VIII – colaborar na proteção do meio ambiente, nele compreendido o do trabalho.

Nesse sentido, a Lei Orgânica da Saúde também explicita, entre as atribuições do SUS, o dever de formular e executar ações de saneamento básico e colaborar na proteção do meio ambiente:

> Artigo 6º. Estão incluídas ainda no campo de atuação do Sistema Único de Saúde:
> (...)
> II – a participação na formulação da política e na execução de ações de saneamento básico;
> (...)
> V – a colaboração na proteção do meio ambiente, nele compreendido o do trabalho (...)

A vigilância sanitária constitui, portanto, um dos pilares da política de cuidados com a saúde. Conforme o artigo 6º, parágrafo 1º da Lei Orgânica da Saúde, a vigilância sanitária pode ser entendida como "um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde".

Para o pleno desenvolvimento da saúde, faz-se necessária, pois, a vigilância das condições ambientais em que as pessoas vivem (artigo 6º, parágrafo 3º). Logo, periódicas avaliações ambientais são imprescindíveis à execução das políticas de saúde (artigo 6º, parágrafo 3º, inciso V).

O Código de Ética Médica, Resolução CFM nº 1.937/2009, preceitua como princípio fundamental, no seu Capítulo I, inciso XIII, que "o médico comunicará às autoridades competentes quaisquer formas de deterioração do ecossistema, prejudiciais à saúde e à vida".

Ademais, sob pena de responsabilização profissional, o artigo 13 do Capítulo III desse Código veda ao médico deixar de esclarecer o paciente sobre as determinantes ambientais de sua doença.

Responsabilidade profissional do médico nas relações com a saúde, o trabalho e o meio ambiente

A relação dos médicos com a saúde, o trabalho e o meio ambiente tem algumas peculiaridades próprias dessa área.

Na prática do médico, há várias inserções profissionais que vão além da prevenção, do diagnóstico e do tratamento. Na relação entre saúde, trabalho e meio ambiente, o médico acaba por se responsabilizar e atuar em outras frentes, tendo maior contato com o processo de produção das empresas com as quais está vinculado. O médico estuda, entre outros, o campo e a organização do trabalho e participa de áreas do conhecimento diferentes e complementares à saúde, como o modo de produção, a relação entre saúde e trabalho, os riscos profissionais, os vínculos empregatícios, os direitos e deveres dos trabalhadores-pacientes. Ele precisa, ainda, estar atento para discriminar os cuidados que deve dispensar à saúde dos trabalhadores e auxiliar na rotina operacional dos encargos burocráticos necessários ao processo.

A sociedade exige do médico grande coerência profissional, conhecimento técnico atualizado e comportamento ético, uma vez que as questões que podem surgir do vínculo trabalho/saúde geram, em muitos momentos, grandes conflitos com partes distintas, como os empregadores e os trabalhadores.

É usual, em muitas ocasiões, que as questões da influência do trabalho sobre a saúde do trabalhador deixem de ser o foco principal e sejam substituídas por interesses entre as partes.

Por outro lado, sabe-se que, historicamente, a saúde fica sempre relegada a um segundo plano nas sociedades modernas de economia capitalista, nas quais a produção exige diversos sacrifícios do corpo humano e até desrespeito à vida.[38,39]

Ao lado das relações das empresas com a saúde de seus trabalhadores, há outras considerações a serem lembradas: a saúde da população também está vinculada com a saúde dos trabalhadores das empresas e as empresas estão em estreita relação com a população de certa localidade.

Há, portanto, uma interligação sistêmica das atividades de uma empresa e da população com a água, o lixo industrial, os resíduos da produção, o controle do ar, entre outros. Cabe, então, ao médico estar atento a essas questões e participar das transformações da empresa, aliando-se à equipe multiprofissional na atenção à saúde dos trabalhadores.

Dos compromissos profissionais dos médicos que atendem o trabalhador, podem ser citados o segredo profissional e a privacidade, os atestados médicos e a responsabilidade profissional.

Muñoz e Almeida,[40] em seu artigo *Responsabilidade em bioética*, comentam sobre as responsabilidades do profissional e do paciente: "O profissional da área da saúde tem responsabilidade para consigo mesmo, para com o paciente e para com terceiros (para com a sociedade, para com a profissão e até para com o próprio meio ambiente)".

Para que o médico possa exercer a sua profissão dentro das normas ditadas pela sociedade, torna-se necessário, portanto, o reconhecimento da complexidade do ser humano e a possibilidade de execução dos princípios de liberdade e autonomia.

Será Segre[41] que afirmará:

> A existência da capacidade de autogoverno está tão profundamente arraigada no que significa um ser humano, que constitui um direito moral que gera em outras pessoas o dever de respeito. Esse direito se expressa como o princípio de autonomia, isto é, uma dinâmica nas relações entre as pessoas, que permite a cada uma o exercício de autogoverno, tanto quanto o permitam as circunstâncias.

O médico e os demais profissionais da saúde estão sujeitos a algumas situações que apresentam complexas questões relacionadas com o mundo do trabalho. Eles esbarram em atividades tão intimamente imbricadas com a privacidade do mundo do trabalhador, em seus questionamentos relacionados com a sua saúde, e as necessidades das empresas e dos seus departamentos administrativos (p. ex., recursos humanos, departamento pessoal) que, nessas situações, é preciso um grande esforço para ser mantida a privacidade do trabalhador e do trabalho do médico ou dos profissionais da saúde.

A inclusão do preceito de respeito ao outro nos setores e nos interesses das empresas fica sob a responsabilidade de cada profissional, acarretando ao médico, em um exercício constante, um maior cuidado em relação ao seu paciente-trabalhador.

Lurie,[42] McCunney[43] e Rischietelli[44] discorrem longamente sobre a necessidade de rigor ético quanto à privacidade da saúde do trabalhador.

A relação médico-paciente em saúde, trabalho e meio ambiente tem, portanto, diversas faces: além de ser uma relação de extrema confiança e de busca de auxílio para um sofrimento, uma patologia ou uma dúvida diagnóstica, também se pode desenvolver uma relação com o trabalhador para o estabelecimento do nexo causal entre o trabalho exercido e a patologia apresentada, ou mesmo a prevenção desta. Igualmente, pode ser um encontro pericial, em que o médico apresenta outro enfoque de questionamento, buscando conhecer os aspectos normativos que irão auxiliar o direito, quer do paciente, quer do sistema previdenciário, quer da empresa.

Nas relações *sub judice*, o vínculo que se estabelece foge da relação usual: ao perito cabe fazer uma ponte entre a medicina e o direito, com atribuições específicas que irão, ou não, orientar e auxiliar o trabalhador na obtenção dos benefícios previdenciários e assistenciais. Assim, a imparcialidade deve preponderar e a avaliação pericial deve ser a mais fiel possível aos dados encontrados.

Todavia, é comum haver posicionamentos pessoais que levam a várias leituras diferentes sobre o mesmo fato, além da diversidade usual entre profissionais de uma mesma área que podem preconizar condutas diferentes, quer pericial, quer sob a óptica trabalhista. Logo, cabe ao médico ser isento de conceitos de foro íntimo, tentando aproximar-se das evidências que existem sobre o complexo e imbricado relacionamento existente entre a saúde, trabalho e meio ambiente.

O médico deve orientar o paciente-trabalhador, esclarecer dúvidas e oferecer todos os exames realizados. Diante da necessidade de tomar condutas administrativas compatíveis com o quadro clínico apresentado, deve fornecer informações técnicas para um afastamento do trabalhador de seu ambiente de trabalho. Além disso, dentro de um quadro de maior rigor ético e de sigilo profissional, deve transmitir a informação, não fornecendo diagnósticos ou dados privativos do trabalhador. Quando isso não for possível, será necessário o consentimento do paciente-trabalhador. Porém, o que se nota é que nem sempre esses cuidados éticos são observados quando se fala de saúde ocupacional.

O segredo profissional é uma condição *sine qua non* na área da saúde, tendo raríssimas exceções, embora, no campo da saúde, do trabalho e do meio ambiente, seja de difícil manutenção. Como há várias outras pessoas envolvidas na emissão de documentos médico-legais, como os membros de um departamento de recursos humanos, além de funcionários de agências previdenciárias, muitas vezes a privacidade da saúde do trabalhador não se mantém como deveria.[45]

Ao lado de todas essas questões, há, ainda, uma grande responsabilidade médica e dos demais profissionais da saúde ocupacional: é preciso cuidar da saúde dos trabalhadores, evitar os danos e os agravos à saúde no ambiente de trabalho e arcar com as consequências desse conhecimento.

Hoje, o médico responde pela saúde de um trabalhador que esteja sob seus cuidados. Além disso, há algumas resoluções da comunidade médica que orientam sobre os cuidados necessários, bem como sobre os direitos e os deveres dos médicos junto ao trabalhador.

Considerações finais

O século 20 propiciou um grande avanço na produção de bens, acarretando, consequentemente, para o campo do trabalho, o desafio da preservação da saúde dos trabalhadores na inter-relação com a função exercida. Desenvolveram-se ações práticas de prevenção e promoção à saúde e tentativas de tratamento e reestabelecimento da saúde perante as exposições ocupacionais.

Os diversos campos de trabalho, passando do trabalho físico para o mental, das exposições à enorme gama de produtos químicos (impossíveis de serem mensurados em sua maioria, por um único campo do saber), das contaminações pelos agentes biológicos e dos acidentes, associados à complexa e difícil gestão da organização do trabalho e sua influência sobre a saúde, demonstram a necessidade de um olhar cuidadoso do Estado mediante a elaboração de políticas públicas voltadas à saúde do trabalhador.

Não menos importante é a influência do meio ambiente na saúde das pessoas, especialmente dos trabalhadores. De fato, algumas atividades podem alterar os entornos do campo de trabalho, levando os riscos ocupacionais para fora dos muros restritos de uma prática profissional. Em outras palavras, a preservação do meio ambiente é necessária para a manutenção de um planeta saudável nas diversas instâncias da vida dos homens.

Dessa forma, o trabalho exerce uma influência capital no desenvolvimento socioeconômico de uma sociedade. Entretanto, ele traz, em seu bojo, os agravos causados pelos avanços tecnológicos, pelos novos descobrimentos nos campos industriais, pela difícil relação homem-máquina (tal como a desvalorização do trabalho humano em virtude da sua substituição pelo trabalho das máquinas) e pela difícil e cruel solicitação máxima da força de trabalho humano para atender às exigências econômicas de maior produção, culminando, equivocada e perversamente, na exaustão física e alienação do ser humano trabalhador.

O início do século 21, portanto, assinala, já para além de sua primeira década, que as sociedades em todos os continentes vivem um momento histórico de reflexão e de definições sobre o mundo do trabalho e sobre a sobrevivência do planeta. Essa abrangência mostra nitidamente a grandiosidade de uma problemática mais pessimista, para alguns, com laivos de esperança, para outros.

Mas, são os homens que, em suas posturas morais, deixam marcas indeléveis na história da civilização. E são esses homens que precisam abrir espaços reflexivos para que se possa discutir e propiciar as modificações

necessárias (ou não) na forma de se gerirem as sociedades, os países e o planeta como um todo. Ao se abrir um espaço de discussão, propicia-se a inter-relação das pessoas na busca de soluções possíveis e prudentes para melhor deliberação e, assim, a proteção da humanidade e do planeta.

Uma leitura possível e necessária desse complexo campo de ação é ter a saúde de todos como foco e, mais precisamente, neste capítulo, a saúde dos trabalhadores, com ênfase na difícil discussão dos aspectos éticos e bioéticos do campo da saúde, do trabalho e do meio ambiente.

Capítulo 22

Promoção da Saúde dos Trabalhadores

Mario Ferreira Junior, Ana Claudia Camargo Germani e Alfredo Almeida Pina de Oliveira

Introdução

Imagine um homem aqui apresentado por suas iniciais R.N. Ele procura o serviço de saúde com queixa de insônia e crises de palpitação intensa, acompanhadas por sudorese e tremor. Pelos itens de identificação, na anamnese, você descobre que ele tem 38 anos e é casado. Ao ser questionado sobre sua ocupação, ele responde rapidamente que é policial militar e, inclusive, relaciona seus sintomas com a sua profissão. Diz ainda que tem um forte desejo de deixar a carreira para cuidar da família.

A situação de consulta apresentada acima é fictícia, sendo o perfil do paciente inspirado em um filme nacional de grande repercussão. R.N. poderia ser o Capitão (Roberto) Nascimento ou outro policial militar do Rio de Janeiro ou de outra cidade brasileira.

É prudente justificar a opção por iniciar o capítulo com essa narrativa. O foco principal deste material é organizar conhecimentos de modo a favorecer o fortalecimento das práticas de promoção da saúde. Contudo, para que tal resultado seja alcançado, é essencial entender a complexidade do pensamento na perspectiva de uma clínica ampliada e produção de cuidados que se fundamentam na autonomia dos sujeitos nos seus modos de viver e trabalhar.

Morin[1] defende uma mudança de paradigma, pela qual os fenômenos e os contextos sejam apreendidos juntos. Tal complementaridade entre análises e sínteses do conhecimento pode favorecer a construção de parcerias entre o profissional e o indivíduo para a identificação de fatores de proteção e de risco em prol da melhor efetividade na resolução de problemas e construção de intervenções que incorporem o caráter processual e multifacetado da produção de vida e do conceito positivo e ampliado de saúde.

Nesse sentido, espera-se do leitor uma atitude cognitiva, que identifique, sistematize, avalie, analise e sintetize os conhecimentos de promoção da saúde apresentados a seguir. Já nesse ponto o caso mencionado possibilita destacar um conhecimento "simples", com grandes implicações práticas: perguntar sobre a ocupação durante a anamnese é um procedimento-chave tanto para o diagnóstico quanto para a conduta clínica (pois pode haver relação direta entre os sintomas e as atividades profissionais do trabalhador), além de ser um fator importante para o pensar, o sentir e o agir na promoção da saúde.

Entretanto, o breve relato busca também despertar no leitor uma atitude estética. Como coloca o filósofo francês Morin,[1] o "filme revela a universalidade da condição humana, ao mergulhar na singularidade de destinos individuais localizados no tempo e no espaço". Em outras palavras, o propósito de recuperar um personagem fictício busca provocar no leitor lembranças, impressões e sensações. Quando sentimos e reconhecemos o homem Capitão Nascimento, somos capazes de compreender o humano, o paciente, a figura central da atenção à saúde e do cuidado.

Tendo em vista a força do exemplo e sua relevância para a discussão posterior, complementa-se a narrativa individual com dados epidemiológicos encontrados por Minayo *et al.*[2] Em levantamento sobre o impacto das atividades profissionais na saúde dos policiais do Rio de Janeiro, as autoras encontraram três grupos de agravos físicos: causas externas, problemas decorrentes do *estilo de vida* e enfermidades que combinam riscos da atividade ocupacional com o estilo de vida (distúrbios osteomusculares, gastrintestinais e doenças crônicas). Observaram também sofrimento mental, sobretudo no grupo de policiais militares. Vinte por cento dos policiais militares queixam-se de dificuldade no serviço (*i. e.*, referem que o trabalho é penoso e causa sofrimento). Ao dar visibilidade para a situação atual da *saúde* e a vulnerabilidade desses trabalhadores, as autoras enfatizam a

necessidades de *mudanças* (individuais, profissionais, corporativas e nos serviços de saúde). Ao longo deste capítulo, pretende-se explorar esses tópicos de maneira sistemática.

Promoção da saúde | Conceitos e campos de ação

Um passo preliminar à discussão das bases conceituais da promoção da saúde é a reflexão sobre o conceito de saúde. Esse vocábulo é habitualmente utilizado, afinal trata-se de uma experiência universal, familiar a todos; mas um olhar criterioso revelará que o conceito de saúde é complexo e polissêmico, podendo ser visto a partir de perspectivas diversas.

No entanto, uma análise bastante simplificada da extensa literatura sobre o assunto ajuda a identificar duas vertentes principais. A primeira, chamada (bio)médica, inclui teorias que enfocam o corpo e visualizam, *grosso modo*, a saúde e a doença como opostas entre si. Já a segunda perspectiva reconhece o processo dinâmico entre situações de saúde e doença, com forte influência social, originando o chamado processo saúde-doença. Neste texto, adota-se o termo processo saúde-doença-cuidado, como maneira de valorizar a dimensão do cuidado.[3]

O conceito de saúde mais difundido é o proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1946: "saúde é o estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não somente a ausência de doenças ou enfermidades". A amplitude de tal conceito, inicialmente percebida como fator positivo, atualmente esbarra em críticas por possibilitar interpretações tidas como idealistas ou sem aplicação prática. Entre as recentes reformulações propostas, Huber *et al.*[4] propõem não um conceito fechado, mas sim um arcabouço, um referencial que enfatize a saúde como "a capacidade de adaptação e autogestão diante dos desafios sociais, físicos e emocionais" (tradução livre).

Adota-se aqui a definição proposta na Carta de Ottawa,[5] marco histórico internacional da promoção da saúde: a "saúde deve ser vista como um recurso para a vida cotidiana, e não como objetivo de viver. Nesse sentido, a saúde é um conceito positivo, que enfatiza recursos sociais e pessoais, bem como capacidades físicas". Uma dimensão complementar moderna, não colocada de maneira explícita nos conceitos de saúde existentes, é aquela que diz respeito às condições do meio ambiente onde se vive e se trabalha, que está em constante modificação, com seus fatores de risco e protetores, que podem influenciar a utilização dos recursos sociais e pessoais e, por consequência, a saúde.

Já aqui vale retomar o caso de R.N. (a discussão sobre a situação de saúde-doença dos policiais). Espera-se que o conceito positivo de saúde, apresentado de modo bastante resumido, fortaleça a mudança de olhar do profissional de saúde. A oportunidade de atenção à saúde (de maneira individual ou coletiva, pensando na categoria profissional) pode e deve ter como objetivo não apenas o controle de sintomas relatados (alteração de sono, da frequência cardíaca e os tremores), mas sim a autonomia dos sujeitos para que possam buscar suas aspirações e sonhos, assim como a concretização de seus projetos de vida, mediante seus contextos de vida e de trabalho.

O termo promoção da saúde foi utilizado pela primeira vez por Sigerist em 1945, quando ele definiu quatro funções da medicina: promoção da saúde, prevenção da doença, restauração do doente, reabilitação. A sistematização do conceito de promoção da saúde começa no livro "Medicina preventiva", de Leavell e Clark.[6] Tais autores descrevem a história natural da doença (HND) como "todas as inter-relações do agente, do hospedeiro e do meio ambiente que afetam o processo global e seu desenvolvimento, desde as primeiras forças que criam o estímulo patológico no meio ambiente ou em qualquer outro lugar, passando pela resposta do homem ao estímulo, até as alterações que levam a um defeito, invalidez, recuperação ou morte".

Nesse entendimento do processo saúde-doença, estabelecem-se dois períodos: o pré-patogênico (fase pré-adoecimento) e o patogênico (instalação da doença, com ou sem sintomas), para os quais Leavell e Clark[6] propõem estratégias de prevenção. A promoção da saúde é citada como uma medida de prevenção primária, realizada no período de pré-patogênese, sendo definida como "medidas destinadas a desenvolver uma saúde ótima". As propostas de promoção da saúde para esses autores privilegiavam ações educativas normativas voltadas para indivíduos, famílias e grupos.

Entretanto, o modelo da HND não enfatiza elementos e interações reconhecidos como decisivos no processo saúde-doença-cuidado. Atualmente, a discussão mundial sobre os determinantes de saúde (ou determinantes sociais de saúde ou, ainda, os determinantes de inequidade em saúde) ganha espaço e figura como foco das ações de promoção da saúde (busca-se enfrentar a "causa das causas"). De acordo com a Comissão Nacional sobre os

Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS),[7] entende-se por determinantes de saúde "os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população". Cabe aqui acrescentar os determinantes ambientais.

Em paralelo ao debate sobre determinantes sociais da saúde, observa-se aumento significativo da expectativa de vida. Concomitantemente, destaca-se a incorporação crescente de alta tecnologia material na atenção à saúde, na forma de equipamentos de diagnóstico e recursos terapêuticos, respaldada na hegemonia da abordagem hospitalocêntrica. Contudo, o impacto nos indicadores de saúde e qualidade de vida ainda é baixo. Nesse cenário, os sistemas de saúde dos países ocidentais caminham rumo a uma crise estrutural. Essa crise, especialmente no Canadá, favoreceu a ampliação da ideia de promoção da saúde. O Informe Lalonde,[8] documento oficial do Governo do Canadá publicado em 1974, amplia a discussão sobre os fatores que influenciam a saúde e propõe quatro componentes determinantes:

- Biologia humana: inclui características imutáveis dos indivíduos, por isso mesmo consideradas por alguns autores como "marcadores de risco" (p. ex., idade, sexo, raça, herança genética)
- Meio ambiente: "eventos externos ao corpo sobre os quais o indivíduo tem pouco ou nenhum controle." Esse mesmo autor divide o ambiente em três dimensões: (1) física (características de relevo, clima, bem como poluidores ambientais do ar, água, solo); (2) psicológica e (3) social (nível socioeconômico, escolaridade, tipo de inserção na força de trabalho, riscos ocupacionais, processo de urbanização/migração e absorção de novas tecnologias)
- Estilos de vida: compreende hábitos e comportamentos individuais e coletivos, adquiridos social e culturalmente (p. ex., tabagismo, padrão inadequado de consumo de calorias, inatividade física). Ao optar pelo termo estilo de vida, o documento canadense valoriza uma perspectiva comportamental e preventivista. Na lógica deste capítulo, é prudente apresentar a noção de modos de vida, na qual os comportamentos das pessoas são "produtos de uma ação recíproca de fatores socioculturais e individuais".[9]
- Organização da atenção à saúde: consiste na disponibilidade quantitativa e qualitativa e na abrangência da medicina preventiva, curativa e de reabilitação para a população; em suma, o acesso aos bens e serviços relacionados com o setor de saúde.

Portanto, com o Informe Lalonde, a organização dos serviços de saúde passa a ser corresponsável pela ocorrência das doenças crônicas não transmissíveis e ter coparticipação na determinação de complicações e de mortes evitáveis. Lessa[10] aponta que cada um desses quatro itens rapidamente descritos é composto de fatores conhecidos (listados como exemplo), mas também fatores ainda desconhecidos. A autora ressalta a possibilidade de efeitos aditivos, multiplicativos ou de sinergismos entre esses elementos.

Quatro anos após a publicação canadense, em 1978, aconteceu a Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde em Alma-Ata. Considerada a primeira expressão sobre a necessidade de promover a saúde de todos os povos, tal evento internacional formalizou a necessidade de ação por todos os governos, envolvendo todos os que trabalham nos campos da saúde e do desenvolvimento e a comunidade mundial. Na Declaração de Alma-Ata, pediu-se ação internacional e nacional urgente e eficaz para que os cuidados primários de saúde fossem desenvolvidos e aplicados em todo o mundo e, particularmente, nos países em desenvolvimento, em um espírito de cooperação técnica e em consonância com a nova ordem econômica internacional.[5]

O Informe Lalonde e a Declaração de Alma-Ata são marcos importantes da "nova promoção da saúde". A OMS, em 1998, apontou sete princípios caracterizadores das iniciativas de promoção de saúde em um documento voltado para os formuladores de políticas, apresentados de maneira bastante sucinta:

- Concepção integral da saúde: discutida no início deste capítulo
- Intersetorialidade: cooperação entre os diferentes setores envolvidos com a saúde, bem como a articulação das ações
- Empoderamento: sobretudo comunitário, entendido como maior controle da comunidade sobre os fatores pessoais, socioeconômicos e ambientais que afetam a saúde
- Participação social: envolvimento das pessoas como sujeitos e protagonistas na eleição de prioridades, tomada de decisões, implementação e avaliação das iniciativas
- Equidade: ações que favoreçam a reversão das desigualdades e iniquidades sociais (injustas e evitáveis)
- Ações multiestratégicas: além do envolvimento de diferentes setores, é necessária a combinação de métodos

(formulação de leis, ações comunicativas, educativas etc.)

- Sustentabilidade: ações que se mantenham ao longo do tempo dentro da lógica do desenvolvimento sustentável.[11]

Tendo em vista a intersetorialidade e as ações multiestratégicas, faz-se oportuno distinguir o conceito de práticas colaborativas. Defendido em publicação recente da OMS,[12] diz-se que as práticas colaborativas ocorrem quando vários profissionais da saúde com diferentes experiências fornecem serviços abrangentes, trabalhando com os pacientes, familiares e comunidades, para oferecer serviços de qualidade (e eficientes) em cada contexto. O mesmo material e outras produções estrangeiras discutem as práticas colaborativas sempre de modo integrado. A educação interprofissional ocorre quando duas ou mais profissões aprendem sobre as outras, com as outras e entre si para a efetiva colaboração e para melhorar os resultados no cuidado à saúde dos indivíduos e coletividades. Diante do exposto até aqui, pensa-se ter fundamentado que tanto as práticas colaborativas quanto a educação interprofissional sejam essenciais para as práticas efetivas de promoção da saúde.

Para fechar a apresentação dos conceitos, cabe comentar sobre a Primeira Conferência Internacional sobre a Promoção da Saúde, realizada em Ottawa em 21 de novembro de 1986.[5] Tal iniciativa da OMS foi, antes de tudo, uma resposta à crescente demanda por uma nova concepção de saúde pública no mundo. Como resultado, foi emitida a Carta de Ottawa, dirigida à execução do objetivo "saúde para todos no ano 2000". Nesse documento, a promoção da saúde é definida como:

> processo de capacitação da comunidade para atuar na melhoria de sua qualidade de vida e saúde, incluindo uma maior participação no controle deste processo. Para atingir um estado de completo bem-estar físico, mental e social os indivíduos e grupos devem saber identificar aspirações, satisfazer necessidades e modificar favoravelmente o meio ambiente. A saúde deve ser vista como um recurso para a vida, e não como objetivo de viver. Nesse sentido, a saúde é um conceito positivo, que enfatiza os recursos sociais e pessoais, bem como as capacidades físicas. Assim, a promoção da saúde não é responsabilidade exclusiva do setor saúde, e vai para além de um estilo de vida saudável, na direção de um bem-estar global.

Considera-se decisiva a reflexão do promotor de saúde sobre:

- A noção de *processo*, como consta do *Dicionário Houaiss*:[13] "ação continuada, realização contínua e prolongada de alguma atividade; seguimento, curso, decurso." Logo, promover saúde é uma sequência contínua de ações individuais e coletivas produzidas com regularidade e complementaridade com as especialidades, incluindo ações curativas e de reabilitação
- O foco na *capacitação*, na perspectiva da conscientização, da reflexão crítica e da transformação social (que inclui, mas extrapola a mudança pessoal).[9] Acrescenta-se a noção do fortalecimento de competências, por meio de estratégias educativas que consideram o autocuidado, e o cuidado do outro, que transcende o nexo biopsíquico na adoção de hábitos saudáveis e que engloba aspectos socioambientais e culturais relacionados com o manter-se saudável e/ou tornar-se doente
- A ênfase na *participação*, que é fundamental nas diferentes oportunidades do processo de promoção da saúde. Deve estar presente na criação do conhecimento, na busca de soluções e, sobretudo, na decisão sobre as mudanças possíveis. Denota o agir ético-político do profissional de saúde.[14]

Outra importante contribuição da Carta de Ottawa[5] é a proposição de cinco campos de ação da promoção da saúde:

- Elaboração de políticas públicas saudáveis, que combinem enfoques diversos e complementares, nos quais figuram a legislação, as medidas fiscais, o sistema tributário e as mudanças organizacionais. É a ação coordenada entre as políticas sanitária, monetária e social, em prol da equidade
- Criação de ambientes favoráveis, mediante avaliação sistemática do impacto que as mudanças do meio ambiente produzem na saúde, particularmente nos setores de tecnologia, trabalho, energia, produção e urbanismo. A proteção tanto dos ambientes naturais como dos artificiais e a conservação dos recursos naturais devem fazer parte das prioridades de todas as estratégias de promoção da saúde
- Reforço da ação comunitária, isto é, a participação efetiva e concreta da comunidade na eleição de prioridades, na tomada de decisões e na elaboração e desenvolvimento de estratégias para alcançar melhor nível de saúde
- Reorganização dos serviços sanitários de modo que se preste maior atenção à investigação sanitária, assim como

às mudanças na educação e formação profissional

- Desenvolvimento de aptidões pessoais. É essencial proporcionar os meios para que a população se prepare para as diferentes etapas ao longo da via e enfrente as enfermidades e lesões crônicas.

Tais pilares têm sido reforçados periodicamente a cada nova conferência (desde Ottawa, foram organizadas oito conferências internacionais e cinco conferências pan-americanas).

Diante da história recente da promoção da saúde, claro está que os debates não estão encerrados e as práticas atuais apresentam enfoques distintos. A Tabela 22.1, adaptada de Guzmán, Altamirano e Albarrán,[15] busca marcar os diferentes modelos de promoção da saúde.

Propõe-se agora a retomada no caso de R.N. como maneira de reforçar as implicações práticas da discussão conceitual. Considerando a reorientação dos serviços de saúde, o espaço da consulta médica (quando torna possível o encontro do médico com o usuário do serviço) é uma oportunidade de promoção da saúde.

Os conceitos discutidos até aqui contribuem para o reconhecimento da pluralidade de aspectos envolvidos no processo saúde-doença-cuidado (que incluem a carga genética, conhecimentos sobre a idade, o gênero, a etnia, as informações sobre o ambiente onde R.N. vive e trabalha, seus comportamentos e hábitos, a relação com sua família e com a comunidade onde vive). Em outras palavras, ampliar a identificação de fatores de risco e de proteção à saúde (cientes das sinergias, interações e determinação social/cultural) é peça-chave que transforma a anamnese, a elaboração de hipóteses "diagnósticas" e a conduta do profissional.

O enfoque de promoção da saúde exige também que R.N. não seja visto como paciente, ou alguém passivo, mas sim como uma pessoa com autonomia e poder decisório. Importante ainda colocar que o processo de promoção da saúde pede a continuidade da discussão sobre como melhorar a saúde de R.N. em outros momentos e cenários (novas consultas com outros profissionais, outras ações que não envolvam necessariamente o encontro com especialistas da saúde, mas contribuam para sua saúde, como convivência com a família, conversa com colegas sobre as repercussões do trabalho sobre a vida e a saúde etc.).

Tabela 22.1 Modelos de promoção da saúde e suas práticas.

Modelo	Enfoque	Foco	Modo de ação	Práticas
Preventivo	Doenças	Hospedeiro-ambiente-agente	Multicausal (tríade)	Condutas médicas e de outros profissionais da saúde
Comportamental	Fatores de risco	Indivíduo	Probabilidades (riscos)	Autocuidado (aliado ao aconselhamento por profissionais)
Social	Saúde	Sujeito social Sociedade Cultura	Multicausal	Empoderamento, participação, advocacia em promoção da saúde, promovidas por todos (sujeitos sociais, profissionais da saúde e de outros setores)

Promoção da saúde no Brasil

Em 30 de março de 2006 foi publicada, no Brasil, a Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS),[16] que ratifica o compromisso com a ampliação e qualificação das ações de promoção da saúde nos serviços e na gestão do Sistema Único de Saúde. O objetivo geral é "promover a qualidade de vida e reduzir vulnerabilidade e riscos à saúde relacionados com os seus determinantes e condicionantes – modos de viver, condições de trabalho, habitação, ambiente, educação, lazer, cultura, acesso a bens e serviços essenciais".

Cabe aqui um esclarecimento pontual sobre o conceito de qualidade de vida. Na definição proposta no World

Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL), documento da OMS, pode ser entendida como a "percepção do indivíduo, no seu contexto, afetado pela saúde física, seu estado psicológico, nível de independência, relações sociais e salientadas nas características do ambiente".

Com o intuito de exemplificar algumas das diretrizes propostas, destacamos a seguir alguns trechos da PNPS:

- No campo da *alimentação saudável*, o objetivo é promover ações relativas à segurança alimentar e nutricional, contribuindo com as ações e metas de redução da pobreza, inclusão social e cumprimento do direito humano à alimentação adequada. Outras frentes são o desenvolvimento de ações para a promoção da alimentação saudável no ambiente escolar e a mobilização e capacitação dos profissionais de saúde da atenção básica para a promoção da alimentação saudável nas visitas domiciliares, atividades de grupo e nos atendimentos individuais
- O tema da *prática corporal/atividade física* aparece na forma de incentivos às ações na rede básica de saúde e na comunidade, como caminhadas, prescrição de exercícios, práticas lúdicas, esportivas e de lazer, voltadas tanto para a população geral como para grupos vulneráveis. Outro ponto é o estímulo à inclusão de pessoas com deficiências em projetos de práticas corporais/atividades físicas. Também nesse campo é abordada a capacitação dos trabalhadores de saúde em conteúdos de práticas corporais/atividade física na lógica da educação permanente, incluindo a avaliação como parte do processo
- Para a *prevenção e controle do tabagismo*, a PNPS defende a sistematização de ações educativas e mobilização de ações legislativas e econômicas, de modo a criar um contexto que reduza a aceitação social do tabagismo, bem como o acesso aos derivados do tabaco e estímulos que favoreçam o início ou dificultem a interrupção do hábito; proteja a população dos riscos da exposição à poluição tabágica ambiental; aumente o acesso dos fumantes ao apoio para cessação do tabagismo; controle e monitore todos os aspectos relacionados com os produtos de tabaco comercializados, desde seus conteúdos e emissões até as estratégias de comercialização e de divulgação de suas características para o consumidor
- O investimento para *redução da morbimortalidade em decorrência do uso abusivo de álcool e outras drogas* concentra-se em ações educativas e sensibilizadoras para crianças e adolescentes quanto ao uso abusivo de álcool e suas consequências; produção e distribuição de material educativo para orientar e sensibilizar a população sobre os malefícios do uso abusivo do álcool; promoção de campanhas municipais em interação com as agências de trânsito no alerta quanto às consequências da "direção alcoolizada"; desenvolvimento de iniciativas de redução de danos pelo consumo de álcool e outras drogas que envolvam a corresponsabilização e autonomia da população; investimento no aumento de informações veiculadas pela mídia quanto aos riscos e danos envolvidos na associação entre o uso abusivo de álcool e outras drogas e acidentes/violências; apoio à restrição de acesso a bebidas alcoólicas de acordo com o perfil epidemiológico de dado território, protegendo segmentos vulneráveis e priorizando situações de violência e danos sociais
- Uma das propostas para a *redução da morbi-mortalidade por acidentes de trânsito* é a divulgação em massa dos dados referentes às mortes e sequelas provocadas por acidentes de trânsito. Há menção sobre a necessidade de discussões intersetoriais que incorporem ações educativas à grade curricular de todos os níveis de formação
- No item sobre *prevenção da violência e estímulo à cultura de paz*, preconiza-se a sensibilização e capacitação dos gestores e profissionais de saúde na identificação e encaminhamento adequado de situações de violência intrafamiliar e sexual e implementação da ficha de notificação de violência interpessoal.

Evidências científicas sobre promoção da saúde

A mudança de paradigma exige sustentação científica. Na era das práticas baseadas em evidências, é preciso apontar que muitos conhecimentos vêm sendo construídos e sistematizados na área da promoção da saúde.

Uma evidência é tudo aquilo que pode ser usado para provar que determinada afirmação é verdadeira ou falsa. Uma evidência científica é o conjunto de elementos utilizados para sustentar a confirmação ou a negação de determinada teoria ou hipótese científica. Para que haja uma evidência científica, é necessário que exista uma pesquisa realizada dentro de preceitos científicos – e essa pesquisa deve ser passível de repetição por outros cientistas em locais diferentes daquele onde foi realizada originalmente.

A avaliação sistemática de vários procedimentos utilizados para prevenção de doenças e promoção da saúde é o foco de trabalho de forças-tarefa internacionais, como a Canadian Task Force on Preventive Care (www.canadiantaskforce.ca/) e a United States Preventive Services Task Force

(www.uspreventiveservicestaskforce.org/), compostas de representantes da medicina de família, pediatria, medicina interna, ginecologia e obstetrícia, geriatria, medicina preventiva, saúde pública, enfermagem. De acordo com esses grupos, são recomendadas intervenções efetivas de acordo com faixa etária, sexo e existência de outros fatores de risco.

A metodologia adotada pelas forças-tarefa valoriza a análise crítica da literatura por meio de revisões e visa servir de referência para as práticas adotadas nos serviços de atenção à saúde. Diferente da revisão narrativa, essas entidades valorizam a revisão sistemática (análise de um corpo de dados com métodos e critérios predeterminados), que favorece a reprodução do estudo e torna os resultados mais consistentes e valiosos.

Os tópicos abordados concentram-se em doenças ou fatores de risco de grande magnitude e transcendência para a sociedade, para os quais existam ações preventivas potencialmente efetivas. Os estudos são classificados de acordo com a metodologia adotada e a qualidade dos dados.

O material divulgado serve como guia dirigido a gestores e clínicos para auxiliar na determinação da inclusão ou exclusão de intervenções, bem como sua frequência. A divulgação das informações além do ambiente científico aparece em materiais desenvolvidos especificamente para pacientes e gestores de serviços disponíveis na internet.[17]

Em sua terceira edição, a força-tarefa norte-americana classifica as recomendações a favor ou contra exames "preventivos" em cinco categorias (Tabela 22.2).

Há ainda a Community Preventive Services Task Force (www.thecommunityguide.org/index.html), força-tarefa também interdisciplinar e interprofissional que tem como objetivo "fornecer recomendações baseadas em evidências sobre os serviços comunitários de prevenção, programas e políticas que sejam eficazes para salvar vidas, aumentando a longevidade e melhorar a qualidade de vida". Também tem como base metodológica a revisão sistemática, contudo organiza as recomendações em três níveis (Tabela 22.3).

Promoção da saúde dos trabalhadores e as evidências

Como reforço da noção de determinantes de saúde, sabe-se que a relação trabalho-saúde é complexa, pois, por um lado, a saúde é condição necessária para a execução do trabalho (e a doença é, muitas vezes, um impeditivo). Em contrapartida, o próprio trabalho pode oferecer riscos ou proteção à saúde. A participação do trabalho no processo saúde-doença inclui diferentes dimensões, que vão desde as condições de trabalho propriamente ditas até aspectos relacionados com remuneração, forma e tempo envolvidos no deslocamento moradia-trabalho, direitos legais, aspectos previdenciários, *status* ou reconhecimento social atribuído à ocupação etc.

Tabela 22.2 Classificação das Recomendações adotadas pela United States Preventive Services Task Force.

Recomendação	Classificação
Forte recomendação para que os médicos ofereçam o procedimento para as pessoas elegíveis	Há boa evidência de que o procedimento melhora a saúde e de que os benefícios superam os prejuízos
Há recomendação para que os médicos ofereçam o procedimento para as pessoas elegíveis	Há razoável evidência de que o procedimento melhora a saúde e de que os benefícios superam os prejuízos
Não há recomendação a favor ou contra o procedimento	Há razoável evidência de que o procedimento melhora a saúde, porém a diferença entre benefícios e prejuízos é pequena
Recomendação para a exclusão do procedimento	Há razoável evidência de que o procedimento não é eficaz ou de que os prejuízos superam os benefícios
Evidências insuficientes para recomendar a inclusão ou exclusão do procedimento	Faltam evidências de boa qualidade sobre a eficácia, ou ainda existe discordância entre benefícios e prejuízos

Tabela 22.3 Classificação das Recomendações adotadas pela Community Preventive Services Task Force.

Recomendado	A revisão sistemática de estudos disponíveis fornece fortes evidências suficientes de que a intervenção é eficaz. Os termos “fortes” e “suficientes” refletem o grau de de confiança de que uma intervenção tem efeitos benéficos. Eles não se relacionam diretamente com a magnitude esperada de benefícios. A categorização é baseada em diversos fatores, como desenho do estudo, número de estudos e consistência do efeito entre os estudos
Não recomendado	A revisão sistemática de estudos disponíveis fornece fortes evidências suficientes de que a intervenção é prejudicial ou não eficaz
Evidência insuficiente	Os estudos disponíveis não fornecem provas suficientes para determinar se a intervenção é ou não eficaz. Isso não significa que a intervenção não funciona, mas sim que pesquisas adicionais são necessárias para determinar se a intervenção é eficaz ou não

Na sociedade globalizada (da informação e do consumo), é valido reafirmar que são os trabalhadores, portanto, o foco de ações de promoção da saúde de interesse deste capítulo:

> trabalhadores são todos os homens e mulheres que exercem atividades para sustento próprio e/ou de seus dependentes, qualquer que seja sua forma de inserção no mercado de trabalho, nos setores formais ou informais da economia. Estão incluídos nesse grupo os indivíduos que trabalharam ou trabalham como empregados assalariados, trabalhadores domésticos, trabalhadores avulsos, trabalhadores agrícolas, autônomos, servidores públicos, trabalhadores cooperativados e empregadores – particularmente, os proprietários de micro e pequenasunidades de produção. São também considerados trabalhadores aqueles que exercem atividades não remuneradas – habitualmente, em ajuda a membro da unidade domiciliar que tem uma atividade econômica, os aprendizes e estagiários e aqueles temporária ou definitivamente afastados do mercado de trabalho por doença, aposentadoria ou desemprego.[18]

Historicamente, a saúde e a segurança são temas centrais nas discussões envolvendo o trabalho, em razão de aspectos individuais e coletivos dos trabalhadores, mas também pela relação direta com a produtividade, a competitividade e a sustentabilidade das empresas e comunidades, e a consequente correlação ao desenvolvimento das economias nacionais e regionais. Em 2007, a OMS incluiu a proteção e a promoção da saúde dos trabalhadores no ambiente de trabalho como um dos cinco objetivos propostos no plano de ação global da saúde ocupacional.[19]

A Organização Internacional do Trabalho (OIT) também fomenta a combinação de esforços envolvendo trabalhadores, empregadores e autoridades nacionais para a integração da promoção da saúde em ações de saúde e segurança. O projeto chamado SOLVE,[20] lançado em 2002, visava oferecer material educativo para sustentar ações que reduzissem a incidência de HIV/AIDS, o uso de tabaco, álcool e drogas, a violência no trabalho e os problemas psicossociais relacionados com o estresse no trabalho. A terceira versão, publicada em 2012, amplia os temas abordados e acrescenta os temas de alimentação no trabalho, atividade física para a saúde, sono saudável e estresse econômico. Retomando a Tabela 22.1, pode-se dizer que o foco de tais intervenções dirige-se para os modelos preventivo e comportamental de promoção da saúde.

Uma perspectiva ampliada aparece em outra publicação da OMS de 2010,[21] agora voltada para os ambientes de trabalho. O modelo desenvolvido por meio de revisão sistemática da literatura elenca quatro áreas-chave que podem ser mobilizadas ou influenciadas por meio das iniciativas voltadas para ambientes de trabalho saudáveis:

- Ambiente físico de trabalho: estrutura, maquinário, móveis, produtos, substâncias químicas, materiais e processos de produção no local de trabalho
- Ambiente psicossocial de trabalho: cultura organizacional, bem como atitudes, valores, crenças e práticas cotidianas da empresa que afetam o bem-estar mental e físico dos trabalhadores
- Recursos para a saúde pessoal: serviços de saúde, informação, recursos, oportunidades, flexibilidade e outros ambientes de apoio para dar suporte ou incentivar a melhoria ou manutenção da saúde, como refeitórios, espaços

para atividade física, locais de restrição ao tabaco etc.

- Envolvimento da empresa na comunidade: responsabilidade social e participação em atividades ou oferta de recursos que possam apoiar o bem-estar físico e social da comunidade onde a empresa atua.

A ética, o envolvimento do trabalhador (em todas as fases, desde o planejamento até a avaliação) e o compromisso da liderança são apontados como princípios fundamentais, decisivos para o sucesso das ações. Outro ponto digno de destaque é que o modelo proposto deve ser adaptado ao contexto e às necessidades locais.

Mais uma vez, o caso R.N. e, sobretudo, o estudo sobre a situação de saúde dos policiais possibilita a associação entre a teoria e a prática. Parafraseando Minayo *et al.*,[2] "[há] necessidade de mudanças nas dimensões individual e profissional e nos aspectos institucionais referentes às condições e à organização do trabalho e dos serviços de saúde". Os cinco campos de ação propostos em Ottawa (Tabela 22.4) possibilitam a intervenção nessas diferentes dimensões e podem ser correlacionados às práticas de promoção da saúde dos trabalhadores.

O arcabouço legal que envolve os direitos dos trabalhadores oficializa outras políticas já instituídas com forte potencial para a promoção da saúde. Pode-se citar o Programa de Alimentação do Trabalhador (PAT), instituído pela Lei nº 6.321 de 14/04/1976 e regulamentado pelo Decreto nº 5 de 14/01/1991, como parte do Programa Nacional de Alimentação e Nutrição. Tem o objetivo primordial de facilitar a alimentação dos trabalhadores assegurando, sobretudo, o aporte energético e proteico. Nesse sentido, o PAT amplia ações de promoção da saúde nutricional, no âmbito organizacional e individual, por abordar modalidades de serviços de alimentação. Entretanto, Bandoni *et al.*[22] investigam a percepção de 70 gestores locais sobre o PAT e sinalizam a necessidade de maior conscientização de lideranças para que o programa seja, de fato, reconhecido como uma oportunidade de promoção da saúde.

Tabela 22.4 Exemplos de oportunidades de promoção da saúde no ambiente de trabalho, de acordo com os campos de ação propostos pela carta de Ottawa.

Campos de ação da promoção da saúde	Exemplos diretamente relacionados com o trabalho
Políticas públicas	Internacionais: • Recomendações brasileiras da OIT • Constituição Federal e CLT • Normas regulamentadoras de saúde e segurança do trabalho (Ministério do Trabalho e Emprego) • Portarias e instruções normativas do INSS (p. ex., FAP) e Ministério da Saúde • Convenções e acordos coletivos de trabalho Institucionais: • Políticas corporativas e ordens de serviço internas da empresa
Ambientes saudáveis	• Ambientes e processos de trabalho seguros: priorizar a proteção coletiva • NR-9: programa de prevenção de riscos ambientais (PPRA) • Adequação ergonômica e da organização do trabalho
Reforço da ação comunitária	• Comissão interna de prevenção de acidentes • Comitê de ergonomia • Comitê de saúde ou de promoção da saúde
Reorientação dos serviços de saúde	Nas empresas: • SESMT e ambulatórios médicos "promotores de saúde"

	• NR-7: Programa de controle médico de saúde ocupacional • No SUS, atenção à saúde que valorize aspectos do trabalho • Nas operadoras de saúde, ambulatórios médicos “promotores de saúde”
Desenvolvimento de habilidades pessoais	• Aconselhamento e atividades educativas com os trabalhadores e/ou seus dependentes/familiares • Grupos de intervenção multidisciplinar (p. ex., nutrição, tabagismo)

OIT = Organização Internacional do Trabalho; CLT = Consolidações das Leis Trabalhistas; INSS = Instituto Nacional do Seguro Social; FAP = Fator Acidentário de Prevenção; PPRA = Programa de Prevenção de Riscos Ambientais; SESMT = Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e Medicina do Trabalho; NR = norma regulamentadora; SUS = Sistema Único de Saúde.

Recente revisão de literatura[23] localizou 95 artigos, dos quais 43 apresentam e discutem programas de promoção da saúde no ambiente de trabalho. Contudo, apenas 9% das publicações envolviam autores ligados ao local de trabalho, onde foram desenvolvidas as ações.

Ainda com o intuito apenas de elucidar (mas distante de esgotar o assunto), a Tabela 22.5 resume as recomendações feitas pela força-tarefa norte-americana a respeito de intervenções coletivas no ambiente de trabalho.

Competências profissionais para a promoção da saúde no trabalho

Como marcado na PNPS,[16] o enfrentamento das iniquidades em saúde pede a composição de um *continuum* de ações que considerem e articulem as interações entre sujeito/coletivo, público/privado, Estado/sociedade, clínica/política e setor sanitário/outros setores. Tal pluralidade das práticas requer a diversidade de profissionais (envolvidos direta ou indiretamente no cuidado), cujas trajetórias e competências possibilitem a sinergia entre saberes e práticas a fim de reconhecer a complexidade da realidade e favorecer a transformação dos perfis de saúde-doença.

Tabela 22.5 Resumo das evidências produzidas pela Community Preventive Services Task Force sobre práticas de prevenção de doenças e de promoção da saúde no ambiente de trabalho.

Vacinação contra *influenza* para profissionais da saúde	
Oferta ativa, gratuita, no ambiente de trabalho	Recomendada
Oferta fora do ambiente de trabalho	Evidência insuficiente
Vacinação contra *influenza* para outros trabalhadores	
Oferta ativa, com custo reduzido, no ambiente de trabalho	Recomendada
Oferta fora do ambiente de trabalho	Evidência insuficiente
Avaliação de riscos para a saúde com orientações (ARSO) para a mudança de estilo de vida	
ARSO isoladamente	Evidência insuficiente
ARSO acompanhada por educação em saúde com ou sem outras intervenções	Recomendado
Prevenção de doenças crônicas	
Prevenção do câncer de pele: educação e políticas para trabalhos ao ar livre	Evidência insuficiente
Prevenção e controle de diabetes: educação para a autogestão no ambiente de trabalho	Evidência insuficiente
Prevenção de obesidade: programas no ambiente de trabalho para o	Recomendado

controle de sobrepeso e obesidade	
Incentivo à prática de atividade física	
Avisos em pontos de decisão para encorajar o uso de escadas	Recomendado
Criação ou melhorias de espaços para a prática de atividade física, bem como atividades informativas	Recomendado
Redução do tabagismo nos ambientes de trabalho	
Políticas de ambientes livres de tabaco para reduzir o consumo dos trabalhadores	Recomendado
Incentivos e competições para potencializar a cessação do tabagismo	
Incentivos e competições isoladas	Evidência insuficiente
Incentivos e competições combinadas com intervenções adicionais	Recomendado

Neste ponto, cabe uma última consideração sobre a aquisição de competências profissionais. O termo competências ainda é bastante discutido. Saupe *et al.*[24] validaram a seguinte definição entre profissionais da saúde: entende-se por competência "o resultado de um conjunto de capacidades referidas aos conhecimentos, às habilidades e às atitudes que conferem ao profissional condições para desenvolver seu trabalho".

Neste artigo, lança-se mão de definição semelhante, porém ampliada, proposta em documento recente sobre a educação dos profissionais de saúde no novo século:[25] "competência é o uso habitual e criterioso de comunicação, conhecimento, habilidades técnicas, raciocínio clínico, emoções, valores e reflexão na prática diária para o benefício do indivíduo e da comunidade a serem atendidos".

Importante ressaltar, ainda, que a noção de competência extrapola a dimensão individual e engloba aspectos socioculturais e situacionais. Defende-se a construção de competências coletivas em prol da saúde da população, reconhecendo vantagens para o sistema de saúde, para as organizações envolvidas e para os profissionais.

A maior parte das Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) dos cursos da saúde também está baseada na definição de competências esperadas na prática profissional. Em nove cursos (Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Nutrição, Medicina, Odontologia, Psicologia e Terapeuta Ocupacional), a competência intitulada Atenção à Saúde inclui o tema da promoção:

> os profissionais de saúde, dentro de seu âmbito profissional, devem estar aptos a desenvolver ações de prevenção, promoção, proteção e reabilitação da saúde, tanto em nível individual quanto coletivo. Cada profissional deve assegurar que sua prática seja realizada de forma integrada e contínua com as demais instâncias do sistema de saúde, sendo capaz de pensar criticamente, de analisar os problemas da sociedade e de procurar soluções para os mesmos. Os profissionais devem realizar seus serviços dentro dos mais altos padrões de qualidade e dos princípios da ética/bioética, tendo em conta que a responsabilidade da atenção à saúde não se encerra com o ato técnico, mas sim, com a resolução do problema de saúde, tanto em nível individual como coletivo...

As competências específicas em promoção da saúde foram tema também na VII Conferência Internacional sediada em Nairobi (África) em 2009.[26] Buss[27] sustenta que, nos últimos 2 anos, os avanços da nova promoção da saúde concentraram-se no Canadá, EUA, Inglaterra e Austrália, que sistematizam a discussão das competências profissionais necessárias ao promotor de saúde.

Nessa direção, e novamente apenas a título de exemplo, surge o projeto CompHP[28,29] (*Developing competencies and professional standards for health promotion capacity building in Europe*) com o apoio da União Internacional de Promoção da Saúde e Educação para a Saúde (UIPES). Mediante trabalho conjunto com 24 países, é sistematizado um rol de nove competências essenciais para a promoção da saúde:

- Possibilidade de mudanças: possibilitar que indivíduos, grupos, comunidades ou organizações construam capacidade para a ação em promoção da saúde, de modo a melhorar a saúde e reduzir as iniquidades em saúde
- Advocacia para a saúde (por vezes traduzida como defesa da saúde, no idioma original *advocacy*): reivindicar com e a favor de indivíduos, comunidades e organizações para melhorar a saúde, o bem-estar e a capacitação para ação em promoção da saúde

- Parceria: trabalhar em colaboração com áreas de conhecimento/disciplinas, setores e parceiros para aumentar o impacto e a sustentabilidade de ações de promoção da saúde
- Comunicação: comunicar efetivamente ações de promoção da saúde, utilizando técnicas apropriadas para diversos públicos
- Liderança: contribuir para o desenvolvimento de uma visão compartilhada e direções estratégicas para a ação em promoção da saúde
- Diagnóstico: diagnosticar as necessidades e potencialidades de parceria com os atores/parceiros sociais, no contexto dos determinantes (político, econômico, social, cultural, ambiental, comportamental e biológico) que promovem ou comprometem a saúde
- Planejamento: desenvolver metas e objetivos de promoção da saúde que possam ser medidos, com base no diagnóstico das necessidades e potencialidades em parceria com os atores/parceiros sociais
- Implementação: concretizar ações de promoção da saúde eficientes, culturalmente sensíveis e éticas, em parceria com os atores/parceiros sociais
- Avaliação e pesquisa: utilizar métodos de avaliação (qualitativos, quantitativos e mistos) e pesquisa apropriados, em parceria com os atores/parceiros sociais, para determinar o alcance, o impacto e a eficácia das ações de promoção da saúde.

As competências supracitadas não pretendem limitar ou hipervalorizar o profissional ou o trabalho das equipes em prol da promoção da saúde. Vale destacar a importância do contexto do trabalho com o intuito de fortalecer as competências mais pertinentes para as situações e os problemas identificados pelas equipes e indivíduos no processo saúde-doença-cuidado.

Nesse documento também são ressaltados os valores éticos e princípios para a promoção da saúde, que devem incluir a crença na equidade e justiça social, respeitando a autonomia e a escolha individual e de grupos, com destaque para um modo de trabalho participativo e colaborativo.

Evidencia-se, portanto, que a discussão da promoção da saúde (sobretudo nos ambientes de trabalho) é bastante recente, o que reforça a intencionalidade da sistematização das práticas de promoção da saúde baseada em evidências e na autonomia dos sujeitos (indivíduos cuidados e profissionais envolvidos no cuidar), bem como a necessidade da incorporação de mudanças no processo de ensino-aprendizagem dos diferentes profissionais que atuam na promoção da saúde.

Considerações finais

Ao final do capítulo, espera-se ter apresentado o contexto histórico (nacional e internacional) da promoção da saúde, com enfoque especial para o cenário do trabalho. A Figura 22.1 representa um mapa conceitual, que ajuda a visualizar a organização do conhecimento apresentado e sintetizar o entendimento dos autores (não se trata de um gabarito) sobre os principais conceitos relacionados com o paradigma promocional que atendem a seguinte questão focal: quais os principais aspectos que propiciam a promoção da saúde no ambiente de trabalho?[30]

Avalie se, após a leitura, você consegue observar as aplicações dos conceitos e das estratégias de ações de promoção de saúde em seu dia a dia, como profissional da saúde. A aproximação com as evidências científicas é decisiva para uma prática de promoção da saúde mais eficaz e transformadora. Visite e acompanhe os *sites* das forças-tarefa com regularidade. Discuta casos bem-sucedidos, limites e desafios a partir de situações do cotidiano de sua equipe de trabalho com o intuito de promover educação permanente e melhoria contínua da qualidade.

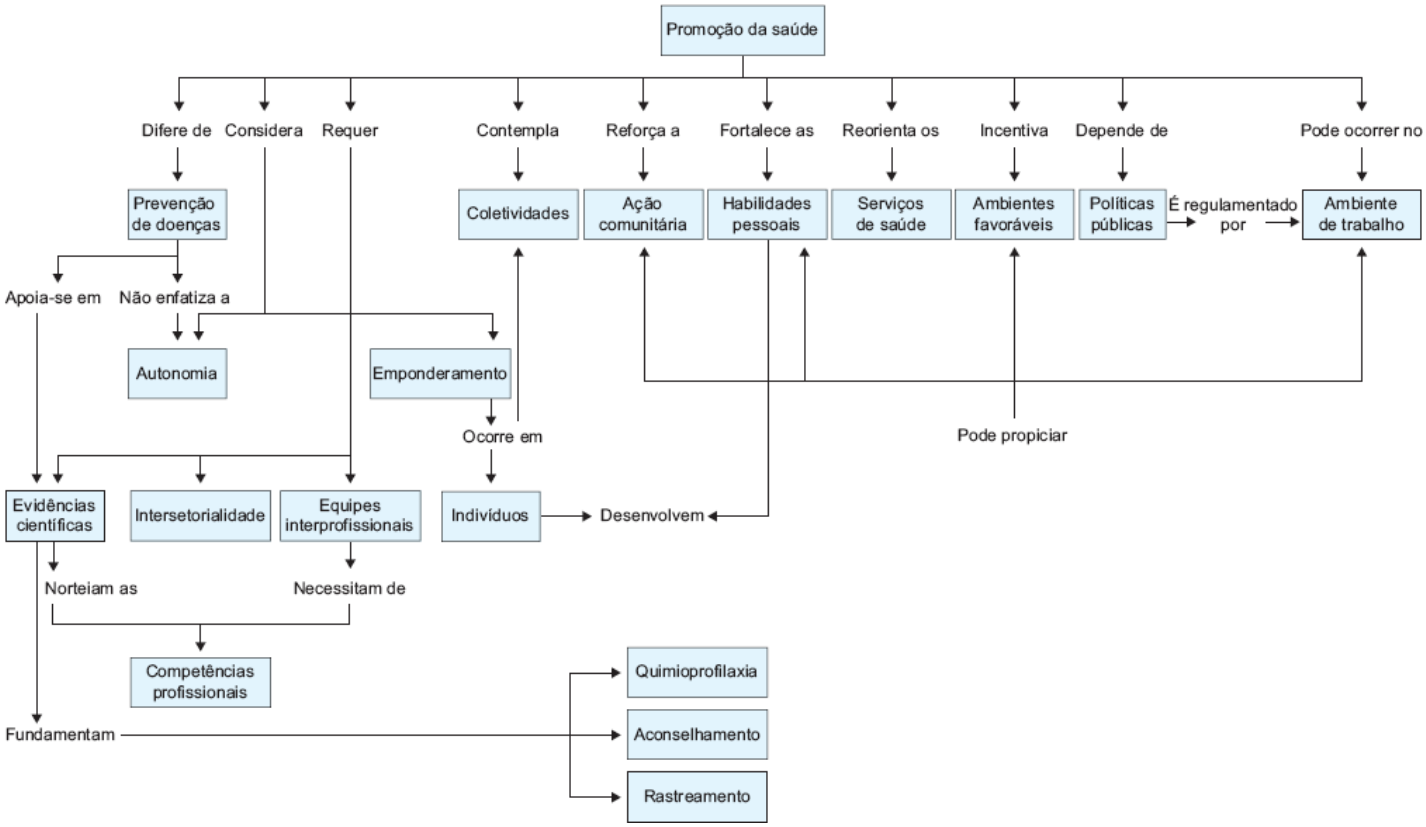

Figura 22.1 Mapa conceitual sobre promoção da saúde no trabalhador, construído pelos autores deste capítulo.

Capítulo 23

O Clínico e as Intoxicações Ocupacionais e Ambientais

José Tarcísio Buschinelli

Introdução

O objetivo deste capítulo é trazer o raciocínio da toxicologia ao dia a dia do médico, o que não é simples à primeira vista, pois os agentes químicos constituem um problema relativamente complexo; mas, na verdade, é perfeitamente possível, já que os conceitos gerais de clínica médica se aplicam também a esses agentes e, com uma breve abordagem das características dos agentes químicos e suas formas de interação com os seres vivos e alguns exemplos de efeitos, pode-se explicitar essa tarefa.

Pode-se conceituar *intoxicação* como o processo de alteração mórbida do organismo causado por substâncias endógenas ou exógenas (xenobióticos) e caracterizado por desequilíbrio fisiológico decorrente de alterações bioquímicas. Esse processo pode ser evidenciado por um quadro clínico (sinais e sintomas) e/ou dados laboratoriais.[1]

É importante frisar que a simples presença de uma substância química no organismo, mesmo em concentrações relativamente elevadas (inclusive acima dos chamados "limites biológicos"), não caracteriza uma intoxicação, assim como o inverso também é verdadeiro, pois a não detecção de uma substância no organismo não elimina a possibilidade de estar presente um quadro causado por agente químico que já foi eliminado.

Também é comum a descrição de inúmeros efeitos bioquímicos ou celulares para concentrações consideradas baixas de uma dada substância. A caracterização de uma intoxicação é *eminentemente clínica* e está relacionada com os desequilíbrios bioquímicos e fisiológicos, e não com a simples dosagem da substância química no organismo; logo, *intoxicação* pressupõe a ocorrência de processo patológico, ou seja, uma alteração do funcionamento normal (fisiologia) com ou sem repercussão clínica (doença).

Conceitos básicos em toxicologia

Dose e efeito

Um conceito fundamental em toxicologia é que quanto maior a dose, maior o efeito. Se a interação entre uma substância química e o organismo não segue essa regra, a interação deve se dar em outro âmbito, como, por exemplo, no campo da alergia.

Ainda dentro desse conceito, o tempo de exposição também é fundamental, pois quanto maior o tempo pelo qual o organismo tem contato com a substância, maior será o efeito. Assim, o efeito é o produto da dose e do tempo em que se mantém a exposição a essa dose ($E = d \times t$).

Há uma variante para os efeitos chamados de "tudo ou nada", como o carcinogênico, por exemplo, no qual, em vez de E de efeito, tem-se a probabilidade de efeito (pE) relacionada com a dose e o tempo ($pE = d \times t$). Pode-se ilustrar esse fato lembrando que, quanto maior o número de cigarros fumados (dose) e maior o número de anos como fumante (tempo), maior a probabilidade (chance, risco) de se adquirir câncer de pulmão, mas não se pode afirmar que o indivíduo vai tê-lo. O fenômeno lembra muito os efeitos estocásticos (ou probabilísticos) das radiações ionizantes.

Características das substâncias químicas em toxicologia

Sempre que alguém pergunta qual o efeito de uma determinada substância, indaga-se: é solúvel ou insolúvel? Qual a concentração? Está misturada com quê? Se for metal, qual a valência? Ou, ainda, está na forma metálica, iônica ou orgânica?

A especificidade do efeito é a mais notável característica das substâncias químicas. A simples mudança de valência de um metal transforma o cromo trivalente pouco tóxico no agressivo (e cancerígeno) cromo hexavalente. O chumbo inorgânico causa o clássico saturnismo, mas a forma metálica não é absorvível, ao passo que os sais dependem da sua solubilidade em água, variando desde o insolúvel (e sem risco algum), como o sulfeto de chumbo, até o cloreto de chumbo, altamente hidrossolúvel e, portanto, com alto risco no manuseio. E há ainda os compostos organometálicos de chumbo, que causam um quadro de intoxicação tão diferente do inorgânico, que não é denominado de saturnismo.

No caso dos hidrocarbonetos alifáticos, a simples mudança de posição dos átomos pode mudar totalmente o seu efeito, como o n-hexano (presente em cola de sapateiro), que é neurotóxico periférico, ao passo que os seus isômeros com cadeia ramificada (como o 2-metil-pentano) ou cíclicos (como o cicloexano) não possuem esse efeito.

Pequenas diferenças de pouca significação química podem também mudar totalmente o efeito. O benzeno é um hidrocarboneto aromático cancerígeno e um mielotóxico potente, ao passo que o tolueno não tem essas características.

Essa especificidade traz a necessidade de se caracterizarem muito bem as substâncias químicas a que estão expostos os trabalhadores e consumidores. Muitas vezes, é necessário que o médico peça o auxílio de outros profissionais, como engenheiros, químicos ou farmacêuticos.

Interação local ou sistêmica

As substâncias que não são absorvidas, mas não são inertes, podem interagir no local do contato, normalmente pele e mucosas. Podem ter efeito irritante, por exemplo, e, dependendo da concentração, causar graves lesões e morte.

A interação sistêmica pressupõe a absorção através da pele, mucosas, via respiratória ou gastrintestinal e efeito nas células do organismo.

Em muitos casos, as substâncias provocam ação no local de contato e internamente após a absorção.

A interação sistêmica é a mais importante na toxicologia. As substâncias, após serem absorvidas, sofrem distribuição por meio do sangue para os diferentes tecidos do organismo.[2]

As substâncias nos tecidos podem ligar-se a locais críticos, em geral enzimas e, por alterações bioquímicas, produzir os seus efeitos biológicos.[3] Podem sofrer reações químicas (biotransformação) e os produtos formados (metabólitos) ser também distribuídos pelos tecidos do organismo, produzindo efeitos (metabólitos ativos) ou não (metabólitos inativos).[2]

É essencial destacar que, para várias substâncias químicas, o efeito tóxico característico não é decorrente da própria substância e sim de um ou mais metabólitos ativos formados na sua biotransformação.

As moléculas do organismo que foram modificadas por ligação com a substância ou um de seus metabólitos sofrem processos de reparo que geram produtos de degradação das moléculas (proteínas e ácidos nucleicos).

A excreção pode ser da própria substância química, de seus metabólitos, ou ainda dos produtos de degradação que foram objeto de reparação.

Os efeitos adversos sobre o organismo são inicialmente bioquímicos, ainda sem repercussão clínica e quase sempre reversíveis com facilidade, sendo essa fase denominada pré-clínica. Se as doses e/ou tempo de exposição forem maiores, poderá haver repercussão no funcionamento normal do organismo, com o surgimento de sintomas e sinais, designando-a como fase clínica. Somente se caracteriza *intoxicação* quando o indivíduo acometido está na fase pré-clínica ou clínica.

Apenas se fala em tratamento quando o indivíduo está intoxicado, mas, como se pode perceber, a instalação do quadro clínico é o final de um longo processo que pode sofrer intervenção em qualquer uma das suas fases; por isso, as práticas de toxicologia devem ser essencialmente preventivas, visto que um ambiente pode ser controlado.

Características dos efeitos sistêmicos

Quando a intoxicação é aguda, em geral é muito clara a relação entre a absorção de uma substância e o quadro clínico sistêmico.

No caso de efeitos a longo prazo, essa relação é, com frequência, pouco evidente, pois as repercussões podem aparecer após meses ou anos do período de absorção. O comum para a maioria das substâncias químicas é o aparecimento do quadro clínico *na vigência da exposição* e não após a cessação desta.[2]

As substâncias cancerígenas (e/ou mutagênicas), cujas *probabilidades de efeito* não são proporcionais à dose e ao tempo, são as principais exceções, pois os seus efeitos podem aparecer muitos anos após a cessação da exposição.

Também existem exceções quando a substância deflagra um mecanismo imune, como no caso da silicose por toxicidade macrofágica da sílica livre cristalina ou do quadro progressivo de deterioração do sistema nervoso central (SNC) causado pelo manganês que, provavelmente, dispara um mecanismo autoimune que, não obstante se inicie durante a exposição, evolui mesmo após o afastamento da substância.

Para a grande maioria das substâncias, vale a premissa de que *o efeito é proporcional* à dose e ao tempo de exposição, e existem dois mecanismos básicos de ação: por *acúmulo da substância* ou por *acúmulo de lesões*. O quadro aparece na vigência da exposição ou poucos dias ou semanas após a cessação desta.

O acúmulo da substância no organismo causa um distúrbio, como inibições enzimáticas que prejudicam uma ou mais vias metabólicas. Como exemplo, pode-se citar a intoxicação ocupacional por chumbo inorgânico, que inibe as enzimas da síntese do heme e o acúmulo de substratos dessa via provoca uma série de alterações, além da própria anemia. Como o chumbo tem dificuldade de ser excretado, a absorção desse metal além de determinado nível vai levando a um acúmulo e, quanto maior a sua concentração, maior a inibição enzimática e pior o quadro clínico, que guarda estreita relação com a concentração de chumbo no sangue.

O afastamento da exposição à substância química resulta em melhora lenta, mas progressiva e, se não houver sequelas, há cura completa da intoxicação.

Já no caso do acúmulo de lesões, a substância pode ter uma excreção muita rápida, porém a lesão permanece e, quando a soma dessas lesões passa de determinado nível, o quadro clínico começa a eclodir. Um exemplo é a intoxicação ocupacional por inseticidas organofosforados ou carbamatos, que são inibidores da acetilcolinesterase. À medida que o indivíduo vai se expondo no seu trabalho, a dose absorvida no dia inibe uma parcela da atividade da enzima no sistema nervoso, que leva várias semanas para recuperar a atividade por ressíntese da proteína. O próprio inseticida é biotransformado e excretado no mesmo dia, mas existe um acúmulo da inibição enzimática que, ao atingir determinado nível, acarreta aparecimento do quadro clínico que, se não for fatal, reverte após a recuperação da atividade enzimática.

Para o dano do SNC causado pelo mercúrio metálico, o modelo proposto é semelhante. O metal provoca a morte de neurônios em algumas áreas do cérebro e a soma das lesões ao longo dos anos de exposição excessiva resulta em quadro clínico, que progride enquanto está exposto, mas que estaciona após o afastamento da exposição, porém o grau de dano atingido permanece como sequela.

Significado das dosagens em toxicologia

Muitas substâncias podem ser dosadas em material biológico, como sangue, urina, fezes, ar exalado etc. No entanto, o significado médico dos resultados obtidos é muito variável de substância para substância e ainda do próprio material biológico em que foi dosado.

A maioria das dosagens não tem significado direto em clínica médica, com poucas exceções, como a dosagem de chumbo no sangue para o diagnóstico e controle do tratamento do saturnismo, ou ainda a atividade da acetilcolinesterase na intoxicação por inseticidas organofosforados e carbamatos.

Em geral, a dosagem tem relação com a exposição atual e pode avaliar o risco do aparecimento de uma intoxicação, se é que já não esteja presente, mas não confirma ou afasta um diagnóstico.

A dosagem de mercúrio urinário pode avaliar a exposição atual ao mercúrio metálico, mas não tem relação com o quadro de intoxicação, pois mesmo elevado ainda pode não existir dano neuronal acima do horizonte clínico, ou ainda, pode não existir exposição atualmente, contudo, pode existir dano estabelecido de exposição elevada no

passado. Trata-se de erro comum afastar a possibilidade de intoxicação por mercúrio metálico em indivíduos com quadro clínico clássico, mas afastados da exposição há anos, simplesmente porque a concentração de mercúrio na urina é normal. O inverso também é verdadeiro, ou seja, de se firmar um diagnóstico simplesmente por haver um mercúrio elevado durante a exposição. É evidente que este último caso exige providências enérgicas do ponto de vista da correção da causa da exposição excessiva, mas o diagnóstico é eminentemente clínico e não pode ser feito por meio da dosagem.

Algumas dosagens não têm significado algum do ponto de vista prático, como a de manganês no sangue ou urina, por exemplo, que não tem relação nem com a exposição nem com a clínica.

Isso traz a necessidade do médico, perante um caso de uma possível intoxicação, verificar qual o significado da dosagem toxicológica antes de pedi-la ou mesmo levá-la em conta quando o paciente já a traz.

Intoxicações por gases e vapores

Gases e vapores irritantes

Os gases e vapores irritantes são constituídos de ácidos ou bases fortes, ou ainda substâncias oxidantes, que atacam as membranas mucosas e normalmente só têm efeitos locais. Como exemplos podem-se citar os ácidos clorídrico, fluorídrico, bromídrico, nítrico; bases como a amônia e os halogênios como flúor, cloro e bromo. O chamado gás lacrimogênio (cloroacetofenona) está nessa categoria, assim como os contaminantes dos grandes centros urbanos ozona e peroxiacetilnitrato (PAN).

Em pequenas concentrações causam desconforto com ardor ocular, rinite, rinorreia, traqueíte e bronquite com tosse, dispneia, desconforto respiratório e sensação de opressão torácica. Em altas concentrações podem levar rapidamente à morte por edema agudo de pulmão. O edema pulmonar é inflamatório (não hemodinâmico).

Como essas substâncias são muito irritantes, existe uma tendência natural de fuga do local de exposição, mesmo na presença de baixas concentrações no ar; mas, em condições de acidentes industriais, como o rompimento de tanques ou tubulações dos produtos, pode haver morte rápida dos atingidos.

Há algumas substâncias que podem provocar efeito tardio (horas após a exposição): o dióxido de nitrogênio (NO_2) é um exemplo clássico. O fosgênio ($COCl_2$), um gás clorado incolor e inodoro, é outro agente que pode causar grave edema agudo de pulmão cerca de 12 h após a exposição. Esse gás é formado por degradação térmica (aquecimento, chama direta ou faísca elétrica) de solventes clorados, muito usados na indústria e em locais próximos à soldagem. É imperceptível, pouco solúvel em água, atinge o trato respiratório inferior em que é decomposto em ácido clorídrico, responsável pela ação irritante.

O tratamento do edema agudo de pulmão por irritantes primários é à base de corticoides potentes e oxigenoterapia.

Como a maioria desses produtos químicos não possui interação sistêmica, não existe dosagem válida em toxicologia para eles. A exceção mais importante é o flúor, tanto em forma gasosa (F_2) quanto na forma de ácido fluorídrico (HF), que, além de irritante forte, tem relevante interação sistêmica (causando fluorose – doença incapacitante que leva a calcificações de ligamentos) e pode ser monitorado pela dosagem de fluoreto urinário.

Gases asfixiantes químicos

As substâncias desse grupo têm interação sistêmica com o organismo e, assim, agem em baixas concentrações. O exemplo mais clássico é o monóxido de carbono (CO), que é gerado pela combustão incompleta de combustíveis como a gasolina. Por possuir ação sistêmica, é mortal mesmo em concentrações relativamente baixas e, como é incolor e inodoro, não pode ser percebido. É mais leve que o ar, o que explica a orientação dos bombeiros de manter-se abaixado em caso de incêndio, pois o CO é uma das maiores causas de óbito nesse tipo de ocorrência.

O CO liga-se com a hemoglobina, pois essa molécula tem afinidade 240 vezes maior pelo CO que pelo O_2, bloqueando, assim, o transporte deste último para os tecidos. Forma um complexo CO-hemoglobina, a carboxi-hemoglobina (HbCO), bem mais estável que a oxi-hemoglobina, o que resulta em hipoxia por déficit de transporte de oxigênio aos tecidos. O quadro clínico é proporcional à porcentagem de $HbCO_4$. Com 10% desse complexo no sangue, há sonolência e dispneia a grandes esforços; a 20%, dispneia a médios esforços; a 30%, cefaleia intensa,

irritabilidade, alterações visuais e de julgamento; a 40 a 50%, confusão mental, náuseas, vômitos e perda de consciência em caso de esforço, podendo parecer que o indivíduo está embriagado; a 60 a 70%, convulsões, coma e morte.

O diagnóstico dessa intoxicação pode ser confirmado por meio da dosagem do complexo HbCO circulando no sangue, mas deve-se lembrar que a meia-vida deste é de cerca de 2 h, assim dosagens feitas algumas horas após a chegada em serviço de urgência não têm valor prático. O tratamento consiste principalmente em administrar O_2 em alta concentração rapidamente (reverte mais rápido a ligação do CO com a hemoglobina).

O gás cianídrico (HCN), também conhecido como cianeto de hidrogênio, é uma das substâncias mais perigosas ao homem e aos animais, sendo classicamente usado para matar condenados nas câmaras de gás.[4]

Sais solúveis de cianeto (p. ex., KCN, NaCN) são perigosos também por via oral, pois reagem com o HCl do estômago gerando HCN, que é instantaneamente absorvido para o sangue pela própria parede gástrica. Age na cadeia respiratória, uma vez que o íon cianeto se liga com o Fe^{3+} do citocromo, bloqueando o uso de O_2 nos tecidos (respiração celular) e a formação de ATP nas células. Os efeitos agudos aparecem segundos ou minutos após a absorção. Em doses muito baixas, pode causar discreta cefaleia, tonturas e náuseas. Em doses maiores, acarreta, além da intensificação dos sintomas anteriores, respiração rápida e superficial, sensação de opressão torácica, perturbação da visão e arritmias. O paciente fica intensamente vermelho, pois como o O_2 do sangue arterial não é usado pelos tecidos, o sangue venoso retorna tão oxigenado quanto o arterial. É possível a ocorrência de coma e convulsões. Pode haver morte nessa fase. Em doses elevadas, a morte pode ocorrer em poucos minutos.[5]

A base do tratamento é aumentar a oferta de Fe^{3+} livre no sangue, deslocando, portanto, o íon cianeto do citocromo para esse novo local, permitindo assim a respiração celular e a formação de ATP. Classicamente[4] se usa solução aquosa de nitrito de sódio ($NaNO_2$ – 0,5 g em 15 mℓ intravenosa [IV]). Essa solução provoca a formação de meta-hemoglobina ($HbFe^{3+}$), a qual não transporta oxigênio, mas libera o citocromo do cianeto. Em casos muito urgentes, pode-se ainda ministrar nitrito de amila (substância orgânica volátil), com que também se produz a meta-hemoglobina. O CN^- pode ser removido do corpo, rapidamente, com uma solução aquosa de tiossulfato de sódio, que é inócua e reage com o cianeto, formando tiocianato (SCN^-), íon que é excretado na urina. A meta-heglobinemia pode ser revertida com o clássico tratamento com azul de metileno IV, se necessário. Atualmente, é preferível utilizar métodos mais simples com substâncias que podem ter o mesmo efeito, como o caso da hidroxicolabalamina IV, que pode retirar o cianeto da cadeia respiratória, formando a cianocobalamina.

Em exposições a longo prazo, os efeitos crônicos podem aparecer como uma síndrome caracterizada por fadiga, dispneia a grandes esforços e cefaleia. Também há a hipótese de que esse tipo de exposição possa resultar em hipotireoidismo crônico. Esse fato é comprovado em animais de experimentação. Talvez esse efeito esteja ligado ao tiocianato (SCN^-), metabólito do CN^-.

Intoxicações por solventes

Solventes orgânicos

Solventes são substâncias orgânicas, líquidas e voláteis, que integram diversos grupos químicos. Em geral, pertencem a diferentes funções da química orgânica, como cetonas, ésteres, alcoóis, éteres, hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, derivados halogenados, nitro-amino-compostos, glicóis, entre outras. Como solventes propriamente ditos, são utilizados para extrair, deslocar, aplicar, tratar e dissolver outras substâncias, sem reagir com elas. São moléculas quase sempre apolares ou pouco polares e voláteis.

A principal via de absorção dos solventes orgânicos é a respiratória. Alguns também podem ser absorvidos pela via cutânea, mas, do ponto de vista quantitativo, a via pulmonar é a mais importante.

Os solventes orgânicos atingem o alvéolo e, tendo em vista a natureza lipídica da barreira alveolocapilar, podem atravessá-la rapidamente, por meio de difusão simples. O transporte é feito pelo sangue a todos os tecidos, nos quais penetra também por difusão simples. São distribuídos muito rapidamente por todo o organismo. O tecido adiposo e o SNC são locais de alta concentração de solventes em consequência dos seus altos teores de gordura. O acúmulo é proporcional à lipofilia do composto.

Os solventes são biotransformados principalmente no fígado, mas também há ação bioquímica pulmonar, renal e em outros tecidos. Muitas vezes, as reações de biotransformação são chamadas de destoxificação ou

desintoxicação; no entanto, isso não é correto, visto que muitos efeitos deletérios de solventes (ou mesmo outros grupos de substância com interesse toxicológico) são causados pelo metabólito e não pela substância original.[2]

O sistema citocromo P-450 é o principal responsável pelas reações oxidativas sofridas pelos solventes. Também há outras enzimas envolvidas, como esterases, amidases, glicuroniltransferase e a glutationa-S-transferase.

Cada solvente tem características particulares quanto à proporção em que sofre biotransformação. Cerca de 90 a 95% do álcool etílico são biotransformados em ácido acético e o restante tem excreção *in natura* por ar exalado e urina, ao passo que aproximadamente 85% do benzeno são biotransformados em vários compostos, dentre os quais fenol, catecol, hidroquinona e ácido *trans*-transmucônico, que são excretados na urina, e os 15% remanescentes são eliminados pelo ar exalado. Existem solventes, como o tetracloroetileno (ou percloroetileno), em que somente 3% do conteúdo absorvido são transformados em ácido tricloroacético e 97% são eliminados pela via respiratória sem modificação.

Para as dosagens das substâncias, pode-se utilizar a do próprio solvente no sangue, na urina (dependendo da hidrossolubilidade) ou no ar exalado. O "bafômetro" usado para dosagem alcoólica de motoristas é um exemplo. O mais comum é a dosagem de um produto da biotransformação do solvente. A amostra biológica deve ser coletada logo após a exposição, sob pena de se obterem resultados falso-negativos. Algumas horas após cessada a exposição, as dosagens não têm mais validade prática.

Em qualquer caso, as dosagens mostrando que as substâncias ou os metabólitos estão acima dos limites considerados normais não revelam diagnóstico de intoxicação; significam apenas que está havendo exposição excessiva. A intoxicação por um solvente é caracterizada pela presença de danos detectados por meios clínicos ou laboratoriais.

Os efeitos agudos em exposições elevadas são iguais para todos os solventes e aparecem durante a exposição, desaparecendo paulatinamente nas horas subsequentes à cessação da exposição. De modo geral, o principal efeito é a depressão do SNC. Os efeitos variam muito conforme a dose, e vão desde uma leve diminuição de reflexos e vigília, com baixas doses, até o coma e a parada cardiorrespiratória, em doses extremamente elevadas, em geral dentro de espaços confinados com grande evaporação de solventes.

Comumente, os indivíduos submetidos à exposição excessiva sofrem de cefaleia, sonolência e fadiga. Doses mais elevadas podem provocar tonturas, náuseas e perda do autocontrole, e ainda confusão mental, desorientação, diminuição da coordenação motora e queixas de parestesias em doses mais altas, como pode ocorrer nos "cheiradores" de cola.

Se submetidos a testes psiconeurológicos, os expostos ainda sob esses efeitos agudos (minutos ou até poucas horas após cessação da exposição) demonstram atraso do tempo de reação, diminuição da memória, descoordenação motora e redução da velocidade de percepção. Exposições elevadas repetidas ao longo do tempo podem causar dano cerebral caracterizado pela permanência dessas alterações, mas de forma leve.[6]

Não há tratamento específico para esse quadro agudo, sendo a retirada da exposição a conduta essencial. Em casos muito graves, pode ser necessário o uso de ventilação forçada de urgência. Se houver contaminação cutânea, deve-se submeter o paciente a um banho com sabonete e troca da roupa banhada de solvente. Esses efeitos são rapidamente reversíveis.[7]

Enquanto os efeitos agudos comuns são característicos de doses relativamente elevadas, os crônicos (ou a longo prazo) são específicos e podem, eventualmente, ser causados por concentrações muito baixas, dependendo do agente.

O tipo de efeito varia de acordo com cada solvente. Em muitos casos, a mudança da posição de um carbono na molécula da substância muda completamente o efeito.

Como exemplo pode-se citar o n-hexano, constituinte da benzina (e da cola de sapateiro), que é biotransformado em vários metabólitos, como gamavalerolactona, 2-hexanol, 5-hidróxi-2-hexanona e 2,5-hexanodiona, entre outros.[7] Este último metabólito causa uma neuropatia sensorimotora, especialmente nos membros inferiores, após alguns meses de exposição excessiva e contínua.

O quadro clínico varia de parestesia e diminuição de força nas extremidades dos membros inferiores até anestesia "em bota" e paralisia com o pé caído. A eletroneuromiografia mostra potenciais de fibrilação nos acometidos e, na biopsia, observa-se degeneração axônica.[8]

Na Itália, perante um enorme número de casos graves entre artesãos que usavam cola benzina (com n-hexano)

em trabalho por conta própria em casa, e, portanto, sem controle ambiental, o governo proibiu o uso desse solvente em colas, obrigando os fabricantes a substituírem-no pelo cicloexano, que é muito menos neurotóxico.

Há evolução para cura após 18 a 24 meses de afastamento do trabalho, mas é necessário fazer fisioterapia durante esse período.

Solventes clorados

Os *solventes clorados* formam um grande grupo de substâncias muito usadas tanto em indústrias quanto em laboratórios. Podem-se citar como exemplos desse grupo o clorofórmio, o tricloroetileno, o tetracloroetileno, o tetracloroetano e o diclorometano.

Esses solventes são extremamente hepatotóxicos e a lesão, inicialmente, só é percebida por conta da elevação das transaminases no sangue. Discreta no início e aumentando à medida que o indivíduo continua exposto, a lesão pode evoluir até esteatose e fibrose hepática. No começo, não há aumento de gamaglutamiltransferase (GGT) nem de bilirrubinas; com o agravamento da hepatite tóxica, isso pode acontecer.

Nos rins, podem aparecer lesões tubulares, mas elas costumam ser pouco importantes se comparadas com o quadro hepático, muito mais marcante. Há ainda referências sobre neurotoxicidade de alguns clorados, especialmente para pares cranianos. O clorofórmio e o tricloroetileno são ainda suspeitos de serem carcinogênicos para o fígado.[9]

Não existe tratamento específico. Deve-se, basicamente, afastar o indivíduo da exposição. Em geral, há regressão total de casos leves e moderados. Casos graves podem deixar sequelas hepáticas.

Existem dosagens biológicas para vários solventes clorados. As exposições a tricloroetileno e tetracloroetano podem ser monitoradas por meio dos triclorocompostos totais na urina, e o tetracloroetileno pelo ácido tricloroacético urinário. Em todos os casos, o indicador elevado não tem relação com a intoxicação e desaparece rapidamente após a cessação desta. O indicador é útil para o monitoramento biológico de trabalhadores expostos, mas o clorofórmio e o tetracloreto de carbono não têm indicadores biológicos.

Hidrocarbonetos aromáticos

Os hidrocarbonetos aromáticos constituem um capítulo muito importante da toxicologia ambiental e ocupacional. O benzeno hoje é usado, quase exclusivamente, na indústria petroquímica como matéria-prima. No passado, era usado como solvente e, assim, fazia parte da formulação de colas, tíner, tintas, vernizes etc. Nos últimos 10 anos, não tem sido encontrado nesses tipos de produtos no Brasil.

É absorvido através da pele íntegra e dos pulmões. Cerca de 60% são biotransformados em vários metabólitos, como fenol, ácido fenil-mecaptúrico, ácido *trans*-transmucônico, hidroquinona, catecol, benzoquinona etc.

É um mielotóxico potente, podendo causar hipoplasia ou displasia de medula que, dependendo da gravidade, pode levar ou não a alterações de hemograma. Provoca também aplasia medular, diretamente ou como evolução de hipo/displasias crônicas, sendo esse efeito característico de exposição a doses elevadas (acima de dezenas de ppm).[6,10]

É cancerígeno para o homem, causando leucemias e linfomas. Existe risco dessas doenças mesmo com exposições em nível de 1 ppm de benzeno; por isso, essa substância foi banida do uso como solvente em quase todo o mundo. Quanto maior a exposição, maior a probabilidade de ocorrência de câncer.

Deve-se ressaltar que qualquer desses efeitos pode aparecer, inclusive após cessada a exposição.

O tratamento consiste em transplante de medula em caso de aplasia e conduta específica para o tipo de leucemia ou linfoma pelo qual o paciente for acometido.

Os trabalhadores expostos (principalmente em petroquímicas) devem ser mantidos em níveis muito baixos de exposição (inferiores a 1 ppm) e ter o ácido transmucônico urinário (um metabólico do benzeno) dosado periodicamente. Esse metabólico só tem relação com a exposição e não faz diagnóstico de efeitos desse agente; mas, se elevado, mostra uma necessidade urgente de melhorias no ambiente de trabalho.

O ar das grandes cidades é poluído com pequenas quantidades de benzeno proveniente da queima da gasolina. Tipicamente, as concentrações são da ordem de algumas partes por bilhão e devem ser responsáveis por alguns casos de leucemia por ano na população.

O tolueno é um dos solventes mais usados, tanto puro quanto em misturas, em tíner, tintas, vernizes, gráficas, colas etc. É absorvido pelos pulmões (a absorção por via cutânea é desprezível) e biotransformado em vários metabólitos, sendo o principal o ácido hipúrico, que tem excreção urinária, pode ser dosado, mas não tem relação com os efeitos. Apesar de ser estruturalmente parecido com o benzeno, não é carcinogênico.[6,9]

O tolueno é considerado um hepato e nefrotóxico discreto, muito menos que os solventes clorados. Também é neurotóxico, principalmente ao VIII par, podendo levar a alterações otovestibulares. A exposição concomitante a tolueno e ruído (muito comum em vários ramos industriais) agrava a perda auditiva que haveria apenas pelo ruído.[11]

O xileno tem características e uso muito semelhantes aos do tolueno, porém é menos volátil e não tem a ototoxicidade deste.

Intoxicações por metais pesados

Os metais podem apresentar-se em três formas químicas diferentes: metálica, iônica e orgânica. Cada forma tem características físico-químicas e também efeitos tóxicos muito diferentes entre si para um mesmo metal. Esse fato exige muita atenção por parte do clínico na interpretação do histórico de exposição.

As formas inorgânicas (metálicas e iônicas) são as mais clássicas em toxicologia. Normalmente, as formas metálicas não são absorvidas e não oferecem perigo (exceto o mercúrio metálico). A oxidação das formas metálicas em óxidos ou sais solúveis em água é que propicia a absorção e, por conseguinte, a intoxicação.

Compostos insolúveis de metal (p. ex., sulfeto de chumbo) não oferecem toxicidade alguma, assim como o chumbo metálico, que não é absorvido sistemicamente nem quando fica no corpo em forma de projétil de arma de fogo, exceto quando fica alojado nas sinóvias em grandes articulações e sofre ataque químico e biológico (oxidação) e, assim, pode ser absorvido.

As formas orgânicas (compostos organometálicos) são normalmente voláteis e lipossolúveis e, por essas propriedades, são absorvidas pelas vias cutânea, respiratória e digestiva. Também, em razão da lipossolubilidade, seus efeitos costumam ser diferentes dos mesmos metais em formas inorgânicas, isto é, metálica e iônica.

Características toxicológicas gerais dos metais pesados

De maneira geral, o comportamento dos metais pesados é de acúmulo no organismo. Eles são absorvidos lentamente, acarretando aumento gradativo da concentração do elemento nos tecidos. Comumente, os metais se ligam a moléculas de vários tecidos; por exemplo, os grupos sulfidrilas (S-H) de proteínas. Muitos deles têm grande afinidade por um tecido específico, no qual podem se depositar. Como exemplos, pode-se citar a afinidade do chumbo inorgânico pelo tecido ósseo compacto e do cádmio pelo córtex renal.

Por outro lado, a excreção de um metal pesado é muito lenta, possuindo elevada meia-vida biológica. Essa meia-vida é diferente em cada tecido, sendo maior em tecidos nos quais há grande afinidade. Nos exemplos citados anteriormente, a meia-vida do chumbo no osso compacto é de 20 anos, e a do cádmio no rim é por volta de 15 anos.

A via de excreção mais importante é a urinária; porém, há alguma eliminação por fezes, sudorese, descamação cutânea e, ainda, pelo crescimento de fâneros.

Chumbo inorgânico

A principal fonte de chumbo é o sulfeto de chumbo (PbS), conhecido desde a Antiguidade como galena. Esse minério é extraído e refinado a chumbo metálico. Os principais usos são na fabricação e reforma de acumuladores elétricos (baterias); em pigmentos usados em tintas, plásticos e revestimentos de pisos, azulejos e cerâmicas; na fabricação de vidros e cristais; na funilaria de automóveis e na solda de circuitos eletrônicos. Normalmente, a exposição ocupacional se dá a poeiras de sais e óxidos e/ou fumos provenientes da fusão a alta temperatura do metal. A exposição ambiental mais comum é pela água e/ou alimentos contaminados.

O chumbo é sempre absorvido por via respiratória ou digestiva como íon chumbo livre e difusível (Pb^{2+}). Após a entrada na corrente sanguínea, a maior parte dos íons livres liga-se a hemácias ou proteínas plasmáticas, ficando menos de 1% do chumbo total do sangue, ainda como forma livre e difusível. À medida que o sangue circula, na

passagem por tecidos com baixo teor do metal, há uma difusão da fração livre no sangue para os tecidos. Com essa migração, uma porção ligada a hemácias e proteínas é liberada, mantendo assim um equilíbrio dinâmico. Nos tecidos, o chumbo liga-se, também, a macromoléculas (principalmente proteínas).

Quando o chumbo atinge o equilíbrio, a maior parte do metal (90%) está depositada nos ossos compactos e dentes, tecidos pelo quais possui maior afinidade. O remanescente é distribuído nos tecidos moles (rins, fígado, músculos etc.), ossos trabeculados e, ainda, uma pequena parte permanece no próprio sangue.

Em um indivíduo intoxicado por chumbo, o afastamento da exposição levará à diminuição da quantidade do metal nos tecidos, mas esta será desigual, dependendo das diferentes afinidades do metal pelos tecidos. No caso do osso compacto, a meia-vida biológica ($T_{1/2\div}$) chega a cerca de 20 anos. Nos demais tecidos, há eliminação mais rápida, e a meia-vida pode variar de semanas a meses.

Do ponto de vista toxicológico, o chumbo depositado no osso compacto é liberado tão lentamente que, na prática, é inócuo. Pode ocorrer liberação acelerada desse chumbo ósseo em condições patológicas, nas quais sejam eliminadas grandes quantidades de cálcio do tecido esquelético, como em caso de tumores de paratireoide e acidose metabólica. Nessas condições, um indivíduo que trabalhou com chumbo no passado, mas está afastado há vários anos da exposição, pode apresentar um quadro clínico de intoxicação pelo metal novamente.

Os principais efeitos metabólicos do chumbo inorgânico são na via metabólica da síntese do heme, em que há inibição de várias enzimas e, em consequência, diminuição da formação dessa molécula e de seus derivados, como hemoglobina, mioglobina e citocromos. Também há aumento da circulação de substratos ou intermediários dessa via metabólica por causa de sua não utilização, como o ácido aminolevulínico (ALA), coproporfirinas e protoporfirinas. As análises dessas substâncias são usadas como indicadores da ação do chumbo no organismo. Além desses efeitos metabólicos, o chumbo pode causar outros, como vasoconstrição arteriolar.

As manifestações clínicas da intoxicação pelo chumbo são observadas em uma série de órgãos e sistemas, especialmente neurológicas, gastrintestinais, renais e hematológicas. Ainda são pouco claros todos os mecanismos envolvidos: alguns efeitos seriam causados pelo íon chumbo diretamente, outros por alterações metabólicas (p. ex., anemia por inibição da síntese do heme).

A intoxicação pelo chumbo inorgânico é também denominada saturnismo. Essa doença é conhecida desde a Antiguidade, quando era comum na mineração da galena (minério de chumbo) e na metalurgia do metal. Quase sempre, divide-se a intoxicação em dois tipos: subaguda e crônica.

Intoxicação subaguda

Ocorre intoxicação subaguda quando há absorção de grandes quantidades de chumbo em curto espaço de tempo, em geral por conta de más condições de trabalho. É em geral chamada de saturnismo agudo, mas seria melhor a denominação de saturnismo subagudo, tendo em vista que um quadro agudo evolui em poucas horas, ou no máximo em dias, ao passo que esse quadro evolui em algumas semanas de exposição.

Em geral, o indivíduo aparece em pronto-socorro com um episódio de cólica intensa (chamada de cólica satúrnica), podendo algumas vezes ser confundida com “abdome agudo”, tendo em vista a intensidade da dor abdominal. Também apresenta palidez intensa e oligúria ou mesmo anúria, vômitos e desidratação.

Histórico de trabalho com chumbo há algumas semanas praticamente faz o diagnóstico, que pode ser confirmado por dosagens de PbS ou ALA-U, que estarão elevadas.

O tratamento consiste em hidratação parenteral com soro fisiológico; quando o paciente estiver bem hidratado, persistindo a oligúria ou anúria, deve-se provocar diurese hipertônica com o uso de manitol a 5% IV, lento. Recomenda-se ministrar 2 ℓ de soro fisiológico antes de cada dose do manitol. Quando a diurese se normaliza, pode-se interromper o tratamento diurético.

Intoxicação crônica

A grande maioria dos casos de saturnismo é a de evolução crônica, após meses ou anos de exposição ao chumbo inorgânico. A intoxicação subaguda vista anteriormente é muito rara, sendo saturnismo quase sinônimo de doença crônica.

A moléstia possui várias fases, evoluindo de acordo com o maior acúmulo de chumbo no organismo do trabalhador.

Alterações subclínicas iniciais

Esta fase caracteriza-se por achados de exames específicos, especialmente à eletroneuromiografia, que mostra diminuição da velocidade de condução motora, ainda sem repercussão clínica. Além disso, testes neuropsicológicos de avaliação de desempenho mostram *performance* diminuída nesses grupos de trabalhadores, revelando assim alterações funcionais discretas no cérebro.[12]

Quadro clínico

No início, o trabalhador exposto lentamente acumula chumbo em seus tecidos e, aos poucos, começa a apresentar sintomas como fraqueza, cansaço fácil, sonolência, irritabilidade, nervosismo, epigastralgia e empachamento pós-prandial.

Com o passar do tempo, os sintomas leves do quadro inicial se agravam, especialmente a irritabilidade e a fraqueza, e aparecem outros, como dores abdominais em cólicas (inicialmente em episódios esparsos, que aumentam em frequência e intensidade), constipação intestinal e impotência sexual. Nessa fase, pode também aparecer palidez cutânea, não acompanhada por palidez de mucosa de igual intensidade (dissociação cutaneomucosa), apesar da anemia que geralmente acompanha o quadro.

Também é clássico o sinal chamado de orla azul ou gengival de Burton. Trata-se de uma linha azul-escura, quase negra, que pode aparecer na borda entre a gengiva e os dentes. Essa linha azul é constituída de sulfeto de chumbo, sal que é formado pela precipitação do chumbo circulante nos capilares e difundido no tecido extracelular, com o sulfeto produzido pelo metabolismo de microrganismos presentes nas placas bacterianas. Esse sinal é considerado erroneamente como patognomônico de saturnismo porque, além de poder ser formado nas intoxicações por outros metais (p. ex., mercúrio), pode não aparecer em intoxicações graves por chumbo, se o paciente tiver boa higiene bucal. Ademais, as hemácias apresentam o ponteado basófilo como característica do saturnismo crônico.

Na evolução da intoxicação por chumbo, é importante frisar que, além de um quadro com pobreza de sinais, os sintomas se instalam insidiosamente, e o próprio doente não os considera como tais, atribuindo seu quadro ao envelhecimento ou cansaço por trabalho em demasia. Como não se considera doente, pois ainda pode trabalhar, a exposição ocupacional ao chumbo continua, e o trabalhador poderá procurar um médico quando houver agravamento do seu estado de saúde. Em geral, essa procura de atendimento ocorrerá quando as cólicas forem muito fortes ou a fraqueza o impedir até de se locomover normalmente.

Os indicadores de exposição são altos nesta fase. A plumbemia está quase sempre acima de 60 mg/100 g, e o ALA-U é superior a 10 mg/g de creatinina. Há uma correlação entre a gravidade do quadro clínico e os indicadores biológicos; à medida que o paciente continua exposto, existe elevação das concentrações destes, podendo a plumbemia chegar a níveis de 120 a 140 mg/100 g e o ALA-U a 100 a 250 mg/g de creatinina, em alguns casos.

Se o indivíduo continuar a trabalhar com exposição ao metal, seu quadro tenderá a se agravar, podendo ocorrer crises de dores abdominais em cólicas tão fortes capazes de levar o acometido ao pronto-socorro, como nas intoxicações subagudas.

A vasoconstrição arteriolar, além de provocar palidez cutânea, também afeta os rins, podendo acarretar alterações de função renal. Estas são "silenciosas" e podem ser detectadas por diminuição do *clearance* de creatinina; contudo, em alguns pacientes pode haver hipertensão arterial sistêmica, por baixo fluxo renal. Inicialmente, a alteração é apenas funcional, cedendo após o tratamento; porém, a alteração renal pode se transformar em lesão definitiva se a situação de intoxicação perdurar por muitos anos.

Há, ainda, oligospermia e diminuição da motilitidade de espermatozoides em homens intoxicados em níveis de plumbemia acima de 40 mg/100 g. Nas mulheres grávidas, há parto prematuro e aumento de abortos espontâneos com níveis superiores a 30 mg/100 g.[13]

Sequelas do saturnismo crônico

Insuficiência renal, parcial ou total pode acometer os indivíduos que tiveram mais de 5 anos de exposição intensa. Se o tempo de exposição for menor, em geral, não se observa sequela renal, por mais grave que seja a intoxicação. Quanto maior o tempo de exposição, maior a chance do aparecimento dessa sequela.

Outra sequela é a paralisia motora, que atinge principalmente os membros superiores, dando o quadro de "punho caído" clássico do saturnismo. Essa sequela atualmente é rara, pois é consequência de casos graves e

prolongados de intoxicação pelo chumbo.

O tratamento consiste, principalmente, em afastar o trabalhador da exposição ao chumbo. O afastamento propicia a excreção natural do chumbo e a melhora gradativa do quadro clínico. O acompanhamento é feito pelas dosagens dos indicadores biológicos, como plumbemia e ALA-U. Há ainda a terapia quelante, que deve ser feita com o etileno-diamino-tetra-acetato-dissódico-cálcico ($EDTANa_2Ca$) ou ácido dimercaptossuccínico (DMSA), que sequestram o chumbo dos tecidos e o excretam pela urina.

É importante frisar que a intoxicação pelo chumbo inorgânico assume características muito diferentes em crianças pequenas, especialmente nas menores de 3 anos, em que as alterações neurológicas centrais, que podem variar de uma encefalopatia leve até convulsões, são o que domina o quadro. Níveis de plumbemia considerados pouco perigosos para adultos são muito perigosos para crianças; concentrações de cerca de 15 a 25 mg/100 g de sangue já podem levar a alterações de comportamento, baixa no rendimento escolar e até no desenvolvimento neuropsicomotor. Acima de 25 mg/100 g, as alterações do SNC já são bem significativas e níveis maiores de 60 podem desencadear convulsões.[13,14]

Mercúrio metálico

Será abordado apenas o mercúrio (Hg) metálico ou elementar, tendo em vista sua importância em toxicologia ocupacional. Além dele, há ainda as formas de mercúrio iônico (sais e óxidos) e os mercuriais orgânicos (como o metilmercúrio). Cada uma dessas formas tem características físico-químicas e toxicológicas diferentes. O metilmercúrio teve grande importância na história da toxicologia ambiental, pois, na década de 1950, o efluente de uma fábrica com alto teor dessa substância contaminou os frutos do mar da baía de Minamata, no Japão, provocando uma doença nos habitantes do local. Essa moléstia caracterizava-se por perda de audição e visão (progressiva, da periferia para o centro, como no glaucoma), grave neuropatia periférica sensorimotora e era altamente teratogênica. Como nenhuma dessas características existe na intoxicação por mercúrio metálico ou iônico, ela foi chamada de doença de Minamata.[15]

O mercúrio metálico é usado na fabricação de instrumentos de precisão, como termômetros, barômetros, esfigmomanômetros etc.; na produção de lâmpadas fluorescentes e de vapor de mercúrio; e como matéria-prima na indústria química, para fabricação de compostos mercuriais.

No Brasil, ainda há a atividade de garimpo de ouro, que leva a uma grande contaminação dos garimpeiros e do ambiente.

O mercúrio metálico é um líquido extremamente volátil. Pode ser absorvido tanto pela via respiratória quanto pela pele íntegra, sendo o único metal absorvido em forma metálica.

A maior parte do mercúrio elementar absorvido é excretada na urina. A dosagem de mercúrio nesse meio biológico é usada como indicador de exposição excessiva ao metal em sua forma metálica. O valor de referência de normalidade é de 10 mg/g de creatinina. O limite de tolerância biológico é 35 mg/g de creatinina, mas constitui somente um indicador de exposição excessiva; assim, mesmo que esteja elevado, não diagnostica intoxicação e, mesmo normal, não afasta o quadro em expostos no passado.

As alterações do SNC são as mais importantes do hidrargirismo, mas também podem ser encontradas outras. Em exposições a baixas concentrações, não há sintomas gerais, exceto gosto metálico na boca e, eventualmente, algumas parestesias difusas.

Em exposições a elevadas concentrações, a grande impregnação pelo mercúrio pode causar queixas digestivas, periodontites, estomatite grave com perda de dentes e infecções bacterianas secundárias nas gengivas. Eventualmente, pode haver diarreia. Acidentes com inalação aguda de altas concentrações de vapores de Hg^0 podem resultar em grave lesão pulmonar aguda do tipo pneumonite química com edema agudo não hemodinâmico, com alta mortalidade.

Em exposições a longo prazo, alguns trabalhadores podem apresentar queixas de fraqueza e formigamentos difusos em membros inferiores e superiores, que podem ser expressão de neuropatia periférica. Essas alterações costumam estar presentes durante a impregnação por mercúrio, mas desaparecem gradativamente após o afastamento do trabalhador da exposição, e dificilmente permanecem por mais de 6 meses. Podem ocorrer, ainda, lesões tubulares renais com proteinúria (em geral de baixo peso molecular) e, excepcionalmente, diminuição de *clearance* de creatinina, mas estas são mais frequentes com mercúrio iônico (em forma de sais ou óxidos).[15]

O hidrargirismo pode provocar lesões de SNC que, inicialmente, se traduzem por alterações como mudanças de comportamento, perda de memória recente, da capacidade de concentração, da atenção, da habilidade mecânica e da coordenação motora. Quando só há essas alterações e de forma leve, o quadro pode ser chamado de micromercurialismo. Se o indivíduo continuar exposto, pode haver agravamento dessas alterações e o aparecimento de tremores de movimento do tipo parkinsoniano, podendo, ainda, aparecer quadros psiquiátricos, com depressão e paranoia, muito variáveis entre os pacientes e, em geral, irreversíveis. O tremor anteriormente citado, de início nos membros superiores, pode variar de leve (grau I) a intenso ou generalizado (grau V). Podem ocorrer alterações na letra do doente, levando a uma alteração de escrita chamada de escrita mercurial ou micrografia, pois a letra fica pequena e tremida.[15]

Para o diagnóstico de hidrargirismo, deve-se levar em conta o histórico da exposição ocupacional e o quadro clínico. Na avaliação do quadro clínico, pode-se recorrer ao auxílio de testes neuropsicológicos que avaliem as alterações descritas anteriormente, desde que aplicados por profissionais habilitados. Esses testes devem ser interpretados à luz do quadro clínico e do histórico ocupacional. Como auxílio diagnóstico, pode-se utilizar também o teste de escrita, para detectar tremores leves, especialmente quando comparada com a letra do paciente antes ou no início da exposição ao metal.

A exposição deve ser considerada com cuidado, se possível inspecionando o local de trabalho, verificando o histórico de resultados de exame de mercúrio urinário e o tempo de exposição total do indivíduo.

A doença não progride nem melhora, ficando o paciente estacionado no grau de alteração em que estava ao ser afastado. Não há tratamento específico para os intoxicados cronicamente por mercúrio metálico.

Manganês

O *manganês* também tem grande importância em toxicologia. A exposição a grandes concentrações de poeiras e de fumos desse metal (emanados de aquecimento) pode resultar em quadro de imunodeficiência na árvore respiratória que, frequentemente, causa pneumonia, denominada pneumonia mangânica.

A exposição por meses ou anos leva cerca de 5% dos expostos (os hipersuscetíveis) a um quadro de SNC grave e evolutivo, mesmo com afastamento da exposição. Este se inicia com alterações de marcha: no começo, ebriosa, com quedas sem tonturas, retropulsão e propulsão; depois, marcha em passo de bailarina. Simultaneamente, há alterações de humor, com crises de choro e riso alternadas. Também podem aparecer pesadelos, atos compulsivos e alucinações.

Na evolução, há melhora do quadro psiquiátrico e piora do quadro neurológico. Em aproximadamente 5 anos, desaparece o quadro psiquiátrico e se instala uma paralisia espástica global.

A dosagem de manganês não é útil nem para a avaliação da exposição excessiva, nem para o diagnóstico da moléstia. Durante a instalação da moléstia, há aumento transitório do ácido homovanílico na urina, mas que se normaliza em semanas, mesmo com o progresso da moléstia.[16]

O tratamento, que nem sempre tem bons resultados, consiste em ministrar levodopa em altas doses.

Capítulo 24

Câncer Relacionado com o Trabalho

Renata Matsmoto e Lys Esther Rocha

Introdução

Os termos câncer, neoplasia maligna e tumor maligno são sinônimos[1] e denominam um conjunto de doenças que possuem crescimento desordenado de células, com invasão de tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.[2]

A primeira descrição de um câncer relacionado com o trabalho foi feita em 1775, em Londres, por Percival Pott, de um tipo de câncer de bolsa escrotal em trabalhadores limpadores de chaminés, expostos à fuligem (contendo benzopireno).[1] Desde então, muitos outros cânceres têm sido associados às exposições ocupacionais.

As doenças, em sua relação com o trabalho, podem ser classificadas de duas maneiras: doença profissional e doença relacionada com o trabalho. O câncer, desse modo, classifica-se, respectivamente, em câncer ocupacional e câncer relacionado com o trabalho. O câncer ocupacional ocorre quando existe relação direta com as condições de trabalho específicas (trabalho como *causa necessária*), como, por exemplo, o desenvolvimento de mesotelioma de pleura por exposição ocupacional ao asbesto (amianto). Já no câncer relacionado com o trabalho, as exposições que ocorrem durante o trabalho são um fator de risco, ou seja, um atributo ou uma exposição que está associada a uma probabilidade aumentada de ocorrência do câncer. A eliminação desses fatores de risco reduz a incidência ou modifica o curso evolutivo da doença ou agravo à saúde.[2,3]

Epidemiologia

A incidência de câncer é extremamente elevada no mundo. Em 2004, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os cânceres foram a terceira causa de morte, atrás somente das doenças cardiovasculares (primeira causa) e das doenças infectocontagiosas (segunda causa).[4] De acordo a International Agency for Research on Cancer (IARC), em 2008 ocorreram aproximadamente 12,7 milhões de casos novos e 7,6 milhões de mortes por câncer no mundo, sendo 56% dos casos e 64% das mortes em países em desenvolvimento.[5,6] Estima-se que, em 2020, haverá 15 milhões de casos novos de câncer anuais.[7] Os cinco tipos de câncer de maior incidência são pulmão (1,60 milhão de casos), mama (1,38 milhão), cólon e reto (1,23 milhão), estômago (989 mil) e próstata (903 mil). O câncer de pulmão apresenta também a taxa de mortalidade mais alta (19,4 em 100 mil), seguido dos de mama (12,5 em 100 mil), estômago (10,3 em 100 mil), fígado (10 em 100 mil) e cólon e reto (8,2 em 100 mil).[2,5,6]

No Brasil, as estimativas para o ano de 2014 apontam a ocorrência de 576 mil casos novos de câncer. O câncer de pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) é o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores mama feminina (75 mil), da próstata (69 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) colo do útero (15 mil).[2,8]

Carcinogênese

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese. Vários anos são necessários para que uma célula cancerosa se prolifere e dê origem a um tumor (longo período de latência).[2] Essa proliferação decorre de um desequilíbrio do sistema de regulação do crescimento e morte das células, graças a um acúmulo de mutações, instabilidades cromossômicas e alterações epigenéticas.[9] Mutação é qualquer alteração na sequência primária de nucleotídios do DNA, que pode ocorrer durante a embriogênese ou em tecidos somáticos. Mutações

somáticas que facilitam a proliferação celular estão associadas a neoplasias.[10] As mutações podem originar-se de erros aleatórios de replicação, exposição a carcinógenos ou defeitos nos processos de reparo do DNA.[11] Eventos epigenéticos são alterações hereditárias que não envolvem mudanças na sequência dos genes, como alterações na metilação do DNA.[10]

A carcinogênese pode ser desencadeada por agentes físicos, biológicos e químicos. O processo de carcinogênese é composto de três etapas distintas: iniciação, promoção e progressão (Figura 24.1). Na iniciação, as células normais adquirem potencial para tornarem-se tumor. Os agentes químicos ou físicos que agem nessa etapa são chamados de agentes iniciadores, que levam a danos genéticos (mutações e deleções).[2]

Na promoção, há a expansão clonal das células "iniciadas" (proliferação celular). É uma etapa longa e reversível, não genotóxica, que não envolve modificações diretas no DNA e que resulta da exposição a doses repetidas do agente cancerígeno, em intervalos curtos. O agente promotor não tem ação mutagênica nem cancerígena e, para conseguir efeito biológico, deve persistir no ambiente.[2]

Na progressão, etapa irreversível, as lesões pré-neoplásicas benignas convertem-se em câncer neoplásico, devido a eventos genotóxicos adicionais, com dano adicional ao DNA (aberrações cromossômicas e translocações).[2]

Etiopatogenia

A caracterização etiológica ou de nexo causal com o trabalho é essencialmente de natureza epidemiológica, por meio da observação de maior frequência de afecções em determinados grupos ocupacionais ou por meio de estudos[2] epidemiológicos observacionais sobre ambientes e condições de trabalho.

Um agente carcinogênico, segundo a IARC, é qualquer entidade capaz de elevar a incidência de neoplasias malignas, reduzir sua latência ou agravá-las. São incluídos substâncias químicas específicas, grupos de substâncias químicas, misturas complexas, exposições ocupacionais e ambientais, práticas culturais ou comportamentais, organismos biológicos e agentes físicos.[12] Portanto, os cânceres são o resultado de uma combinação de fatores, incluindo exposições ambientais e ocupacionais, estilo de vida, hábitos e fatores genéticos.[13]

Oitenta por cento das mortes por câncer na sociedade industrial ocidental podem ser atribuídas a fatores como tabaco, álcool, dieta, infecções e exposições ocupacionais, sendo a dieta (35%) e o tabaco (30%) os maiores contribuintes.[14,15] As exposições ocupacionais, em geral, respondem por aproximadamente 8 a 16% dos cânceres.[2]

Fatores ambientais e ocupacionais

Ao longo dos anos, por meio de variados métodos de análise, a fração atribuível às exposições ocupacionais oscilou entre menos de 1 e até 40% dos cânceres.[16] Fração Atribuível Populacional (FAP) é a medida da proporção da incidência do desfecho na população, atribuída à exposição de um determinado fator. A FAP não informa apenas uma fração do que cada fator pode explicar do desfecho, mas também indica a proporção do desfecho que esperamos eliminar ao ser excluído o fator de exposição. Dessa forma, sua importância se deve ao fato de nos permitir quantificar o efeito de uma estratégia preventiva na saúde pública.[17] Em 1981, Doll e Peto estimaram que 4%das mortes por câncer em geral e 12,5% das mortes por câncer de pulmão, nos EUA, eram atribuíveis a exposições ocupacionais.[14] Posteriormente, Leigh, em 1996, estimou para os EUA que 6 a 10% de todos os cânceres humanos estão relacionados com exposição ocupacional, poluição ambiental e radiação ionizante.[18] Para a Espanha, a estimativa é de 4%; na Austrália, 1,5%.[2]

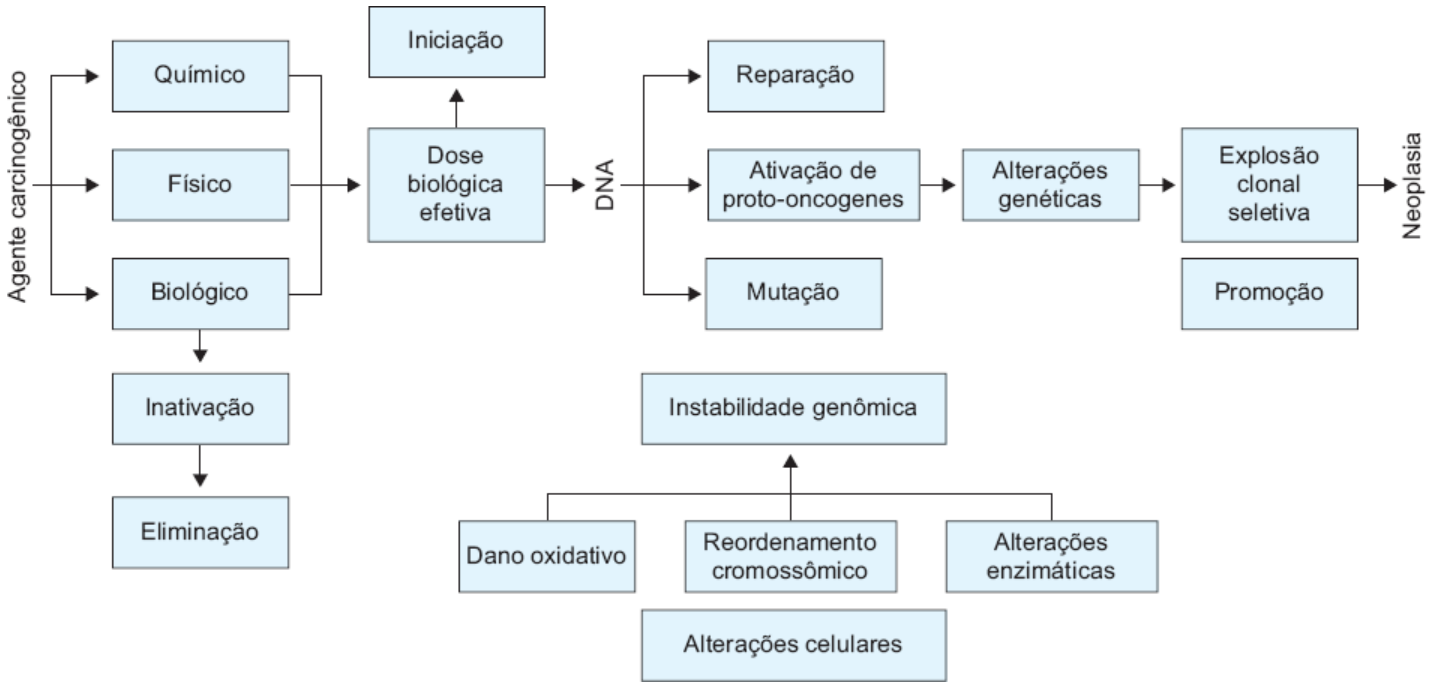

Figura 24.1 Etapas da carcinogênese.[2]

Recentemente, em estudo publicado no ano de 2010, confirmado em 2012, Rushton *et al.* estimaram que 5,3% das mortes por câncer na Grã-Bretanha (> 8.000 mortes), durante 2005, estavam associadas às exposições ocupacionais (8,2% em homens e 2,3% em mulheres). As maiores frações atribuíveis à ocupação, por tipo de câncer, para os *homens*, foram: mesotelioma (97%), sinonasal (46%), pulmão (21,1%), bexiga (7,1%) e câncer de pele não melanoma (7,1%). Para as *mulheres*: mesotelioma (83%), sinonasal (20,1%), pulmão (5,3%), mama (4,6%) e nasofaringe (2,5%). A ocupação também respondeu por 2% ou mais de todos os cânceres de laringe, esôfago, sarcoma de tecidos moles e câncer de estômago, acrescentando-se para os homens o melanoma de olhos (devido ao trabalho com soldas) e o linfoma não Hodgkin.[19–21]

Dentre os cânceres ocupacionais, o câncer de pulmão foi responsável por mais da metade das mortes (4.745), sendo estas causadas em quase 50% dos casos pela exposição ao asbesto/amianto.[16,19–21] Segundo Rushton *et al.*, em 2004, na Grã-Bretanha, o asbesto foi o carcinógeno com a maior quantidade de registros de cânceres ocupacionais. Além do pulmão, o asbesto também está associado ao mesotelioma (1.937 casos) e aos cânceres de estômago (47 casos) e laringe (8 casos). Somando-se ao asbesto, os seguintes fatores de risco estão associados, individualmente, a 100 ou mais registros de cânceres ocupacionais diversos: trabalho em turnos ou noturno (1.969 casos de câncer de mama), óleo mineral (1.730 casos – câncer de pele não melanoma, pulmão, bexiga e sinonasal), radiação solar (1.541 casos de câncer de pele não melanoma), sílica (907 casos de câncer de pulmão), combustão de motor a diesel (801 casos – pulmão e bexiga), hidrocarbonetos policíclicos aromáticos da combustão do carvão (545 casos de câncer de pele não melanoma), trabalho como pintor (359 casos – pulmão, bexiga e estômago) ou como soldador (175 casos – pulmão e melanoma dos olhos em decorrência da radiação ultravioleta), dioxinas (316 casos – pulmão, linfoma não Hodgkin e sarcoma de tecidos moles), exposição ambiental a fumaça de tabaco (284 casos de câncer de pulmão), *radon* (209 casos de câncer de pulmão), tetracloretileno (164 casos – esôfago, colo de útero e linfoma não Hodgkin), arsênico (129 casos de câncer de pulmão) e névoas ácidas inorgânicas (122 casos – pulmão e laringe).[19,21]

Dentre as indústrias e profissões com alto índice de câncer, destacam-se construção civil, metalurgia, serviços domésticos (inclusive serviços de reforma, lavanderia, lavagem a seco, limpeza, cabeleireiro), mineração, transportes terrestres (trens, estradas e ductos), impressão/publicação, hotéis e restaurantes, administração pública e vigilância, agricultura e variados setores de manufatura. Em homens, 41% dos registros de câncer são atribuíveis ao trabalho na indústria da construção (principalmente mesoteliomas, pulmão, estômago, bexiga e câncer de pele não melanoma); em mulheres, 54% dos casos de câncer são atribuíveis ao trabalho em turnos (câncer de mama).[19,21,22] Na maioria dessas indústrias e profissões, os trabalhadores estão expostos a variados carcinógenos. Seguem-se os principais, por ramo de atividade:[19–21]

- Construção civil: asbesto, combustão de motor a diesel, sílica e radiação solar

- Serviços domésticos: asbesto, combustão de motor a diesel, fumaça de tabaco (não fumantes), fuligem, tetracloretileno
- Transporte terrestre: asbesto, combustão de motor a diesel
- Mineração: asbesto, combustão de motor a diesel, sílica e radiação solar
- Administração pública e vigilância: fumaça de tabaco (não fumantes) e radiação solar
- Agricultura: dioxinas, inseticidas não arsenicais e radiação solar.

Classificação dos agentes carcinogênicos

Órgãos internacionais, como a IARC, identificam produtos e/ou substâncias cancerígenas. Hoje há em torno de 69 milhões de substâncias químicas comercialmente disponíveis registradas na American Chemical Society (CAS), sendo somente 295.207 sujeitas a regulamentação específica.[23] Cerca de 3.000 novos produtos químicos são colocados no mercado pela indústria química a cada ano;[3] porém, até o momento, a IARC avaliou somente 953 agentes quanto à carcinogenicidade, dividindo-os em quatro grupos:[24]

- Grupo 1: carcinogênico para humanos (108 agentes), categoria utilizada quando há *evidência suficiente* de carcinogenicidade em humanos, ou seja, foi estabelecida relação causal entre a exposição ao agente e o desenvolvimento do câncer em humanos[12]
- Grupo 2A: provável carcinogênico para humanos (64 agentes), categoria utilizada quando há *evidência limitada* de carcinogenicidade em humanos e *evidência suficiente* em estudos experimentais com animais. Ocorre *evidência limitada de carcinogenicidade em humanos* quando há associação positiva entre a exposição ao agente e o câncer, porém o acaso e os fatores de confusão não podem ser excluídos completamente. Considera-se *evidência suficiente de carcinogenicidade em animais* quando há relação causal bem estabelecida entre o agente e a elevação do risco de neoplasia maligna em duas ou mais espécies animais ou em dois ou mais estudos independentes na mesma espécie em épocas diferentes, sob protocolos diferentes[12]
- Grupo 2B: possível carcinogênico para humanos (272 agentes), categoria utilizada quando há *evidência limitada* de carcinogenicidade em humanos e *evidência menos que suficiente* em animais ou quando há *evidência inadequada* de carcinogenicidade em humanos, mas *evidência suficiente* de carcinogenicidade em animais. *Evidência inadequada de carcinogenicidade em humanos* ocorre quando os estudos existentes são de qualidade, consistência ou poder estatístico insuficiente para uma conclusão a respeito da existência ou não de associação entre exposição e o câncer ou ausência de estudos em humanos disponíveis[12]
- Grupo 3: não classificável como carcinogênico para humanos (508 agentes), categoria utilizada quando a evidência de carcinogenicidade é *inadequada em humanos* e *inadequada* ou *limitada* em animais. *Evidência inadequada de carcinogenicidade em animais* ocorre quando os estudos não podem indicar se há ou não efeito carcinogênico em razão de grandes limitações qualitativas ou quantitativas ou ausência de estudos de câncer em animais disponíveis.[12] Já *evidência limitada de carcinogenicidade em animais* ocorre quando os estudos sugerem carcinogenicidade, mas são limitados para uma avaliação definitiva porque (1) a evidência é baseada em um único estudo; (2) problemas no desenho, condução ou interpretação dos estudos; (3) o agente eleva a incidência somente de tumores benignos ou de lesões com potencial neoplásico incerto; (4) estudos só indicam efeito na fase de promoção do tumor em poucos tecidos ou órgãos[12]
- Grupo 4: provavelmente não carcinogênico para humanos (1 agente), categoria utilizada quando os estudos indicam ausência de carcinogenicidade em humanos e em animais.

Agentes e cânceres relacionados com o trabalho segundo a IARC

Os principais agentes carcinogênicos, segundo a IARC, encontram-se na Tabela 24.1.[2,25–28]

Além dos agentes propriamente ditos, determinados processos de trabalho, pela complexidade das exposições nos ambientes de trabalho, são considerados carcinogênicos pela IARC. Algumas dessas atividades econômicas cancerígenas encontram-se na Tabela 24.2.[2]

A listagem completa das circunstâncias e agentes reconhecidos como cancerígenos pela IARC pode ser encontrada no *site* http://monographs.iarc.fr/ENG/classification/. Os agentes foram classificados em ordem alfabética ou segundo o registro CAS, o grupo ou o tipo de câncer.[24]

Neoplasias relacionadas com o trabalho segundo a legislação brasileira

A Portaria do MS/GM nº 1.339/1999 reconhece 11 tipos de câncer como decorrentes da exposição ocupacional. A descrição de cada um, segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID), e os fatores de risco estão descritos na Tabela 24.3. O antigo Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS), por meio do Decreto nº 3.048 de 6/5/1999, adotou a mesma relação de doenças elaboradas pelo Ministério da Saúde. Assim, esses tipos de câncer passaram a ser reconhecidos pelo SUS e também pela Perícia Médica do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS).[2,3]

Quanto às exposições ocupacionais, a Norma Regulamentadora 15, redigida pela Portaria nº 3.214/1978 do Ministério do Trabalho e Emprego, proíbe o uso de quatro substâncias cancerígenas: 4-aminodifenil, benzidina, betanaftilamina e 4-nitrodifenil. Outros agentes cancerígenos, como o benzeno, o amianto e a sílica, possuem exposições toleradas. A concepção de "limites de tolerância", adotada para outras substâncias, entra em conflito com o atual conhecimento científico sobre carcinogênese, que não reconhece limites seguros para a exposição do trabalhador a quaisquer cancerígenos.[2,3,29]

Tabela 24.1 Cancerígenos presentes no ambiente de trabalho segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC).[2]

Substâncias	IARC
Acetaldeído	2B
Acetamida	2B
Acetato de vinila	2B
Ácido dicloroacético	2B
Ácido nitrilotriacético e seus sais	2B
Acrilamida	2A
Acrilato de etila	2B
Acrilonitrila	2B
Alcatrão de hulha	1
Alcatrão de hulha – destilados	1
p-aminoazotolueno	2B
Aldrin	3
s-aminoazotolueno	2B
4-aminobifenila	1
Amitrol	3
Ortoanisidina	2B
Para-anisidina	3
Aramite	2B
Arsênio e compostos arsênicos inorgânicos	1
Arseneto de gálio	1
Asbestos/amianto – todas as formas	1
Atrazina	3

Auramina	2B
Aziridina – etilenoimina	2B
Bifenila polibromada	2B
Bifenila policlorada	2A
Benzeno	1
Benzidina	1
Benzidina, pigmentos à base de benzidina	2A
Benzila violeta 4B	2B
Benzo[a]antraceno	2B
Benzo[a]fluoranteno	2B
Benzo[j]fluoranteno	2B
Benzo[k]fluoranteno	2B
Benzo[a]pireno	1
Benzofurano	2B
Berílio e compostos de berílio	1
Betumes extratos de vapor e ar refinados	2B
Bis (clorometil) éter – éter bis (clorometílico)	1
Bromato de potássio	2B
Brometo de vinila	2A
Bromodiclorometano	2B
1,3-butadieno	1
b-butirolactona	2B
Cádmio e compostos de cádmio	1
Campo magnético – frequências extremamente baixas	2B
Captafol	2A
Carbamato de etila (uretano)	2A
Carbeto de silício fibroso (incluindo filamentos)	-
Catecol	2B
Chumbo	2B
Chumbo, compostos, inorgânicos	2A
CI ácido vermelho 114	2B
CI básico vermelho 9	2B
CI Direct Azul 15	2B
Ciclopenta[cd]pireno	2A
Clordano	2B
Clordecone	2B

Cloreto de dimetil carbamoila	2A
Cloreto de vinila	1
p-cloroanilina	2B
4-cloro-s-fenilenodiamina	2B
Clorofenoxi-herbicidas	2B
Clorofórmio	2B
Clorometil metil éter (éter metílico de clorometila)	1
p-cloro-s-toluidina	2A
Cloropreno	2B
Cobalto e compostos inorgânicos de cobalto	2B
Cobalto metálico com carbeto de tungstênio	2A
Couro poeira	1
Creosotos	2A
p-cresidina	2B
Criseno (um hidrocarboneto policíclico aromático)	2B
Cromio – compostos de cromo (VI)	1
DDT (p,p′-DDT)	2B
N,N′-diacetilbenzidina	2B
4,4′-diaminodifenil éter	2B
2,4-diaminoanisol	2B
2,4-diaminotolueno	2B
Diazometano	3
Dibenzo[a,l]pireno	2A
Dibrometo de etileno	2A
1,2-dibromo-3-cloropropano	2B
p-diclorobenzeno	2B
3,3-diclorobenzidina	2B
1,4-dicloro-2-buteno	-
3,3-dicloro-4,4-diaminodifenil éter	2B
1,2-dicloroetano	2B
Diclorometano	2B
Diclorvós	2B
Diesel – exaustão de motor	2A
Diesel – combustível marítimo	2B
Diesel – destilados de diesel	3
Di(2-etil-hexil) ftalato	3

1,2-dietil-hidrazina	2B
Diglicidil resorcinol éter	2B
Di-isopropil sulfato	2B
p-dimetilaminoazobenzeno	2B
2,6-dimetilanilina (2,6-xilidina)	2B
3,39-dimetilbenzidina (s-tolidina)	2B
1,1-dimetil-hidrazina	2B
1,2-dimetil-hidrazina	2A
3,3-dimetoxibenzidina (s-dianisidina)	2B
2,4-dinitrotolueno	2B
2,6-dinitrotolueno	2B
Dinitrotolueno mistura de isômeros	-
1,4-dioxano	2B
Disperse blue	2B
Epicloridrina	2A
1,2-epoxibutano	2B
Erionite (mineral grupo dos zeólitos)	1
Estireno	2B
Etanol em bebidas alcoólicas	1
Etanol	-
Éter bis (clorometílico) – bis (clorometil) éter	1
Éter fenil glicidílico – fenil glicidil éter	2B
Éter metílico de clorometila – clorometil metil éter	1
Etil benzeno	2B
Etilenoimina – aziridina	2B
Etileno tioureia	3
o-fenilfenato de sódio	2B
Fenil glicidil éter – éter fenil glicidílico	2B
Fibras de cerâmica refratária	2B
Fluoreto de vinila	2A
Formaldeído	1
Ftalato de di(2-etil-hexila) – dioctil ftalato	3
Fuligens (como as encontradas em limpadores de chaminés)	1
Fumos de solda	2B
Furano	2B

Gás mostarda	1
Gasolina	2B
Gasolina, gases de exaustão	2B
Glicidaldeído	2B
Glicidol	2A
HC azul nº 1	2B
Heptacloro	2B
Hexaclorobenzeno	2B
Hexacloroetano	2B
Hexaclorociclo hexanos	2B
Hexametilfosforamida	2B
Hidrazina	2B
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (ciclopenta[cd]pireno [27208-37-3], dibenz[a,h]antraceno [53-70-3], Dibenzo[a,l]pireno [191-30-0])	2A
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (Benz[j]aceantrileno [202-33-5], Benzo[c]fenantreno [195-19-7]	2B
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (Benz[a]antraceno [56-55-3], Benzo[b]fluoranteno [205-99-2], Benzo[j]fluoranteno [205-82-3], Benzo[k]fluoranteno [207-08-9], Benzo[c]fenantreno [195-19-7], Criseno [218-01-9], Dibenzo[a,h]pireno [189-64-0], Dibenzo[a,i]pireno [189-55-9]Indeno[1,2,3-cd] pirenoti 193-39-5] 5-Metilcriseno [3697-24-3]	2B
Lã de vidro – algumas fibras especiais	2B
Lã de vidro – filamento contínuo	3
Lã de rocha – fibras	3
Materiais radioativos variados: fósforo 32, plutônio 239; radioiodetos incluindo iodo 131; radionuclídeos, rádio 224, 226 e 228; radônio 222	1
Mercúrio metálico e formas inorgânicas	3
2-metilaziridina (propilenimina)	2B
4,4-metileno-bis-2-cloroanilina (MOCA) (MBOCA)	1
4,4-metileno-bis-2-metilanilina	2B
4,4′-metilenodianilina	2B
Metil hidrazina	-
Metilmercúrio	2B
2-metil-1-nitroantraquinona	2B

Naftaleno	2B
2-naftilamina	1
Negro de fumo	2B
Níquel, metálico	2B
Níquel – compostos	1
Níquel – compostos inorgânicos insolúveis	-
Níquel – compostos inorgânicos solúveis	-
Subsulfeto de níquel	-
Nitrato ou nitrito (ingerido) sob condições que resultam em nitrosação endógena	2A
5-nitroacenafteno	2B
Nitrobenzeno	2B
4-nitrobifenila	3
Nitrofen (herbicida)	2B
Nitrometano	2B
2-nitropropano	2B
N-nitrosodietanolamina	2B
N-nitrosodietillamina	2A
N-nitrosodimetilamina	2A
Óleos combustíveis, resíduos	2A
Óleo Orange SS	2A
Óleos minerais, não tratados e medianamente tratados	1
Óleos minerais altamente refinados	3
Óleos de xisto	1
Óxido de etileno	1
7,8-óxido de estireno	2A
Óxido de propileno	2B
Panceau MX	2B
Panceau 3R	2B
Parafina clorada com cadeia média C12 e grau médio de cloração de aproximadamente 60%	2B
Pentacloro fenol (ver policlorofenóis)	-
Pentóxido de vanádio	2B
Plutônio	1
Percloroetileno/tetracloroetileno	2A
Poeira de madeira: carvalho e faia	1 (IARC não especifica

Bétula, mogno, teca e nogueira Todas as outras madeiras	a madeira)
Policlorofenóis e seus sais de sódio (exposição mista)	2B
1,3-propano sultona	2B
b-propiolactona	2B
Radiação solar	1
Radiações ultravioleta A, B e C	2A
Radiação ionizantes – todos os tipos	1
Rádio-228 e seus produtos de decaimento	1
Sílica cristalina	1
Subsulfeto de níquel	-
Sulfalato (dietilditiocarbamato de cloroalilo)	2B
Sulfato de dietila	2A
Sulfato de dimetila	2A
Talco contendo fibras de asbesto Sem fibras de asbesto	1
Tetracloreto de carbono	2B
2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina(TCCD)	1
Tetracloroetileno	2A
Tinturas baseadas em benzidina	1
Tioacetamida	2B
4,4′-tiodianilina	2B
Tioureia	3
a-tolueno clorado (benzal cloreto [98-87-3], trimetilclorobenzeno [98-07-7], cloreto de benzila [100-44-7]) e benzoil cloreto [98-88-4] (exposicões combinadas)	2A
Tolueno di-isocianatos (TDI)	2B
s-toluidina	2A
Tório-232 e seu produto de decaimento	1
Toxafeno (canfenos policlorados)	2B
Tricloroetileno	2A
1,2,3 tricloro propano	2A
Tri(2,3-dibromopropil) fosfato	2A
Trióxido de antimônio	2B
Trypan blue	2B
Urânio – compostos solúveis e insolúveis	-

4-vinilciclo hexeno diepóxido	2B

Tabela 24.2 Atividades econômicas cancerígenas segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC).[2]

Atividade econômica	Classificação da IARC
Indústria de alumínio	1
Coqueria	1
Fundição de ferro e aço	1
Indústria de borracha	1
Indústria de móveis e marcenaria	1
Indústria de refinaria de níquel	1
Indústria de calçados e consertos de sapatos	1
Limpeza de chaminé	1
Pintor	1
Formaldeído*	1
Salão de cabeleireiro ou barbeiro	2A
Refinaria de petróleo	2A
Inseticidas não arsenicais	2A
Lavagem a seco	2B
Carpintaria e marcenaria	2B
Produção de produtos de couro	3
Indústria de vidros planos e vidros especiais	3
Indústria de celulose e papel	3

*Muito utilizado em salões de cabeleireiros.

Prevenção e controle

Os carcinógenos ocupacionais são responsáveis por muitas mortes no mundo. Considerando-se que os cânceres relacionados com o trabalho são preveníveis, é imperiosa a diminuição do risco por meio de adequações dos ambientes de trabalho. As estratégias de redução do risco devem ser focalizadas para os locais onde ainda ocorrem essas exposições.[19,30]

Entretanto, no país, na maioria das empresas, em especial nas micro e pequenas empresas, assim como nas situações de trabalho informal, não há a real implementação de sistemas de gestão de riscos nem de medidas eficientes de prevenção. Há lugares em que as condições assemelham-se às europeias do século 18.[2] Assim, o manuseio das substâncias tóxicas se faz, muitas vezes, com exposição dos trabalhadores aos agentes cancerígenos. A prevenção, na maioria dos casos, restringe-se ao fornecimento de equipamentos de proteção individual (EPI), às vezes inadequados ao tipo de exposição.

O risco de desenvolvimento de cânceres relacionados com o trabalho praticamente não é reconhecido no país. Comparado aos demais fatores de risco para câncer, a ocupação não é enfatizada, mesmo para agentes com ação carcinogênica bem conhecida e documentada, como é o caso do asbesto, benzeno, sílica, radiação ionizante e outros. O câncer relacionado com o trabalho é praticamente invisível no Brasil. Um indicativo é o fato de somente 641 (0,2%) dos auxílios-doença acidentários concedidos pela Previdência Social em 2011 terem sido por neoplasia

relacionada com o trabalho.[2,31]

No Brasil, estudos de exposição têm sido pouco valorizados. A falta de informação e de conscientização sobre a problemática do tema explica-se, em parte, pela escassez de pesquisas sobre câncer e trabalho. Isso não favorece a priorização do debate nem as políticas públicas de prevenção dos órgãos de saúde[2] e do trabalho. Urge, portanto, a realização de mais pesquisas sobre o tema no país, a implementação de políticas públicas visando à prevenção das exposições ocupacionais, pelo menos aos agentes carcinogênicos dos grupos 1 e 2A da IARC, e a melhoria do diagnóstico, com o reconhecimento do nexo dos cânceres relacionados com o trabalho.

Tabela 24.3 Neoplasias relacionadas com o trabalho, segundo agentes etiológicos ou fatores de risco.[2]

Doença e CID	Agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional
Neoplasia maligna do estômago (C16-)	Asbesto/amianto
Neoplasia maligna da laringe (C32-)	Asbesto/amianto
Mesotelioma (C45) Mesotelioma da pleura (C45.0) Mesotelioma do peritônio (C45.1) Mesotelioma do pericárdio (C45.2)	Asbesto/amianto
Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão (C34-)	Asbesto/amianto Arsênio e seus compostos arsenicais Berílio Cádmio ou seus compostos Cromo e seus compostos tóxicos Cloreto de vinila Clorometil éteres Sílica-livre Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos de resíduos dessas substâncias Radiações ionizantes Emissões de fornos de coque Níquel e seus compostos Acrilonitrila Indústria do alumínio (fundições) Neblinas de óleos minerais (óleo de corte) Fundições de metais
Angiossarcoma do fígado (C22.3)	Arsênio e seus compostos arsenicais Cloreto de vinila
Outras neoplasias malignas da pele (C44-)	Arsênio e seus compostos arsenicais Alcatrão, breu, betume, hulha mineral, parafina e produtos de resíduos dessas substâncias causadoras de epiteliomas

	da pele Radiações ionizantes Radiações ultravioleta
Neoplasia maligna do pâncreas (C25-)	Cloreto de vinila Epicloridrina Hidrocarbonetos alifáfitos e aromáticos na indústria do petróleo
Neoplasia maligna da cavidade nasal e dos seios paranasais (C30-C31-)	Radiações ionizantes Níquel e seus compostos Poeiras de madeira e outras poeiras orgânicas da indústria do mobiliário Poeiras da indústria do couro Poeiras orgânicas (na indústria têxtil e em padarias) Indústria do petróleo

CID = Classificação Internacional das Doenças.

Capítulo 25

Biomarcadores Moleculares

Gilka J. Fígaro Gattás

Introdução

O ser humano está diariamente exposto a uma quantidade cada vez maior de compostos químicos, como aditivos alimentares, herbicidas, pesticidas, medicamentos e agentes industriais. A produção global de substâncias químicas, que era de um milhão de toneladas em 1930, se tornou superior a 400 milhões de toneladas em 2006, período em que a indústria química já era o terceiro maior setor industrial no mundo e empregava cerca de 10 milhões de pessoas. A exposição a agentes químicos e/ou físicos pode acarretar danos à saúde que incluem desde doenças respiratórias até câncer, dependendo do tempo de exposição e do tipo de substância química em questão.[1]

Nas últimas duas décadas, na chamada era "pós-genômica", acompanhamos o rápido desenvolvimento de técnicas que possibilitaram o melhor conhecimento de mecanismos envolvidos na carcinogênese. Entretanto, ainda estamos longe do pleno conhecimento desses eventos e, apesar do progresso, a maior parte dos pacientes com câncer tem sobrevida abaixo de 5 anos, mesmo em países mais desenvolvidos.[2]

A importância relativa de fatores genéticos e ambientais na etiologia do câncer varia de tumor para tumor, de indivíduo para indivíduo e para um mesmo indivíduo, desde a vida intrauterina.[3] Mutações sucessivas em genes que aceleram a divisão celular ou inibem a morte celular podem alterar o equilíbrio que existe entre o fenótipo da célula normal e da tumoral. Entretanto, esse acúmulo de mutações parece não ser totalmente ao acaso e sim dependente de mutações em genes que favorecem essa "hipermutabilidade" celular.[4]

O desenvolvimento do câncer é lento e leva anos ou até décadas para se estabelecer. Em especial, pode estar associado à ocupação exercida durante a vida produtiva ou ser decorrente de exposição a agentes potencialmente carcinogênicos, por um curto espaço de tempo.[5] A International Agency for Research on Cancer (IARC) publica periodicamente relatórios mostrando as associações encontradas entre determinados agentes e o risco de câncer, bem como as ocupações associadas a diferentes tumores.[6]

A carcinogênese química é um processo de múltiplos passos que inclui alterações na integridade do genoma, por mutações gênicas ou alterações cromossômicas, transformação maligna das células e, finalmente, o câncer, em decorrência da exposição a agentes químicos, físicos ou biológicos.[7] A associação entre mutações no DNA, como quebras, rearranjos e aneuploidias com risco aumentado de câncer, é esperada, uma vez que a maior parte dos agentes com comprovada ação carcinogênica é indutora desses tipos de alterações. Da mesma maneira, as quebras e os rearranjos cromossômicos que são observados em linfócitos de sangue periférico de populações expostas também são frequentemente detectados em células cancerosas.[7]

O acúmulo de mutações pode ser identificado por meio de biomarcadores que avaliam danos precoces no DNA, preditivos do risco de câncer. Alguns desses biomarcadores são utilizados na avaliação de populações humanas, tanto *in vivo* quanto em modelos experimentais, *in vitro*. Entre eles, destacam-se o teste de quebras únicas no DNA (teste do cometa ou *single cell gel electrophoresis assay* [SCGE]), aberrações cromossômicas, teste do micronúcleo, identificação de aneuploidias, encurtamento de telômeros, identificação de locais apurínicos, adutos de DNA, oxidação e metilação do DNA, alterações no p53, testes de mutação de ponto (HPRT, do inglês *hypoxantin phospho-ribosil transferase*), mutações em DNA mitocondrial, além da pesquisa de danos no DNA de células germinativas.[8,9]

As alterações epigenéticas que não modificam a sequência dos genes, e sim a sua expressão, também podem ocorrer como resultado de exposição ambiental e/ou ocupacional. A utilização de biomarcadores de expressão gênica pode levar à detecção preventiva de indivíduos com risco para determinadas doenças, inclusive após

exposição ocupacional.[10]

Biomarcadores moleculares de exposição, efeito e suscetibilidade

Uma das mais promissoras áreas de pesquisa, a epidemiologia molecular, que teve seu conceito introduzido em 1982 por Perera e Weinstein,[11] tem se difundido nos últimos anos e visa identificar biomarcadores capazes de detectar sinais precoces e específicos de exposição, ou mesmo de doença, em populações de risco.[12]

Embora os biomarcadores moleculares tenham sido divididos em biomarcadores de exposição, de efeito e de suscetibilidade, qualquer tentativa de sistematizar uma classificação dos biomarcadores moleculares será inevitavelmente simplificada e estará longe de representar as interações e sobreposições que se estabelecem entre eles. Os biomarcadores de exposição correspondem à expressão de um agente ambiental ou de seus metabólitos no meio interno dos indivíduos. Os de suscetibilidade indicam indivíduos mais ou menos propensos a desenvolver câncer quando expostos às substâncias cancerígenas. Os biomarcadores de efeito precoce ou de resposta indicam alterações em tumores; são tardios e possibilitam avaliar o prognóstico da doença.[13]

Biomarcadores de exposição e efeito

Uma peça fundamental na compreensão dos biomarcadores de exposição é a documentação da exposição. Muitas informações são perdidas nos estudos epidemiológicos, principalmente em relação ao tipo de exposição, intensidade e período da vida em que ocorreu, além da dificuldade de avaliação conjunta de diferentes agentes. Tradicionalmente, essas informações são adquiridas por meio de questionários, arquivos médicos das empresas ou dados de monitoramento humano. Raramente informações sobre exposição constam dos prontuários médicos, o que dificulta a comparação entre alterações genômicas e fatores ambientais. Mais recentemente, tem sido proposta a inclusão de métodos que possam avaliar de modo abrangente as diversas exposições e suas consequências, procedimento esse que vem sendo denominado “exposoma”, em concordância com a era “oma”.[14,15]

O mecanismo pelo qual os agentes químicos e seus metabólitos causam mutações no material genético ainda não foi totalmente esclarecido. A afinidade entre substâncias químicas e macromoléculas celulares como DNA, RNA e proteínas se dá pela formação de ligações covalentes, também denominadas “adutos”. Se não ocorrer o processo natural de remoção desses adutos, por meio de um sistema dinâmico de reparo, eles podem provocar mutações, transformações celulares ou mesmo câncer. Embora seja um instrumento valioso na identificação de indivíduos expostos, é fundamental ressaltar que, em geral, o nível de adutos no DNA reflete a exposição passada recente e não a mais remota.[16]

Grande quantidade de adutos já foi identificada, incluindo os formados pelos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), as aminas aromáticas e os compostos nitrosos. A identificação de adutos de DNA ou de proteína específicos parece estar também relacionada com determinadas doenças, como câncer de fígado. Existe evidência suficiente para associação de hepatite por vírus B (HBV) e contaminação por aflotoxinas como fatores de risco para o câncer de fígado.

A pesquisa de adutos de DNA (AFB^1-N^7-guanina) na urina, em um período anterior ao desenvolvimento do câncer, comprovou o valor preditivo desse teste em populações humanas de risco. Como resultado, programas de prevenção foram desenvolvidos com o intuito de reduzir a contaminação de aflotoxinas, principalmente na alimentação, bem como a vacinação contra HBV.[17]

Outro biomarcador de exposição, também considerado por alguns autores biomarcador de efeito precoce, inclui a detecção de quebras no DNA. Diferentes testes citogenéticos podem ser aplicados para esse fim, como trocas entre cromátides-irmãs,[18] teste do cometa (também conhecido como teste de célula única em gel de agarose),[19] teste do micronúcleo *in vivo* e *in vitro* [20] e o teste de aberrações cromossômicas.[21] Embora esses testes sejam informativos na avaliação de mutagenicidade de produtos *in vitro*, os estudos populacionais têm mostrado resultados variáveis, decorrentes de fatores como instabilidade dos danos no DNA ocasionados por manipulação e transporte das amostras, tipo de célula analisada para identificar o dano (linfócitos *versus* leucócitos polimorfonucleares), condições de saúde, além de hábitos e ocupação, que caracterizam a variabilidade individual.[22]

As alterações na forma ou na quantidade modal de cromossomos podem ser identificadas em microscópio óptico a partir de linfócitos humanos cultivados *in vitro*. Os testes visam identificar aumento da incidência de

mutações em populações de risco, comparadas com grupos-controle. As mutações podem ser classificadas em "gênicas" ou "de ponto", quando envolvem uma ou mais bases púricas ou pirimídicas do nucleotídio, e "mutações cromossômicas", quando envolvem modificações na estrutura e/ou na quantidade de cromossomos. Entre as substâncias consideradas mutagênicas, existem algumas capazes de alterar a estrutura dos cromossomos, sendo por isso denominadas clastogênicas (do grego *klastos*, "quebra" ou "fragmento"). Essas alterações morfológicas podem ser identificadas pela análise citogenética de cromossomos metafásicos (Figura 25.1), a partir de linfócitos de sangue periférico, sendo esse teste considerado um indicador extremamente sensível de mutações, tanto *in vivo* quanto *in vitro*.

Pesquisas epidemiológicas recentes confirmaram maior incidência de câncer em indivíduos que apresentaram, cerca de 15 anos antes do aparecimento da doença, aumento da frequência de aberrações cromossômicas em linfócitos, indicando haver efeito mutagênico semelhante no tecido-alvo.[23] Todavia, os autores não conseguiram estabelecer a contribuição efetiva de diferentes hábitos de vida ou mesmo do tipo de ocupação no aumento da frequência de aberrações cromossômicas e do consequente aparecimento de câncer.[24]

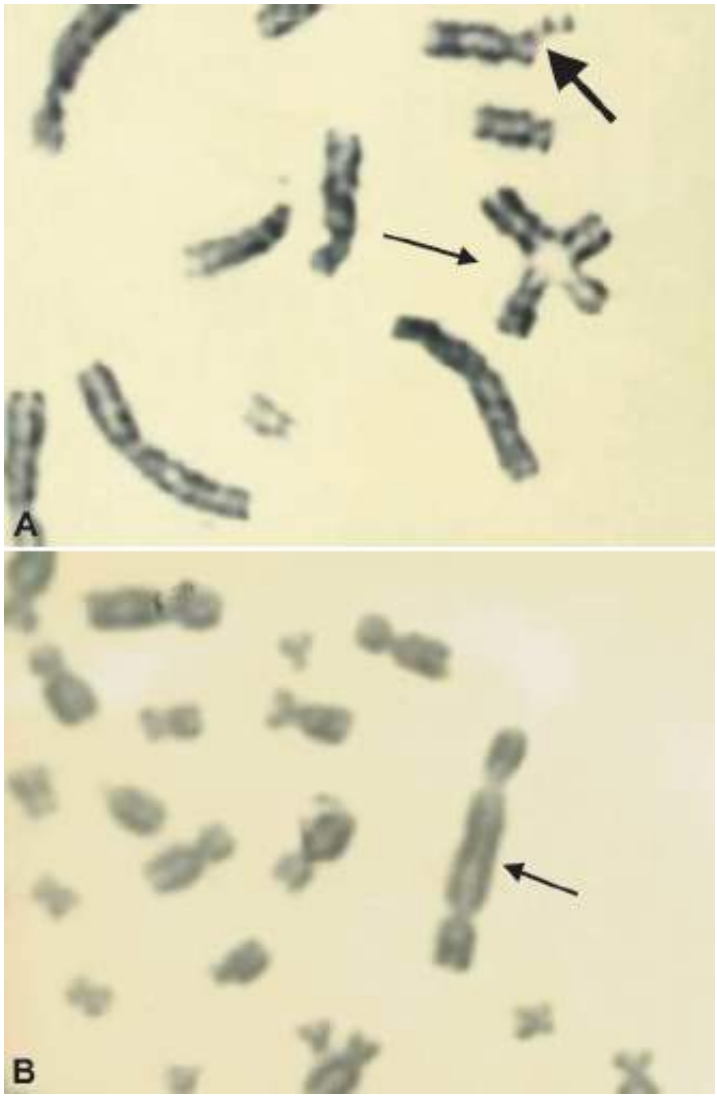

Figura 25.1 Representações de metáfases de linfócitos de sangue periférico, coradas com Giemsa. **A.** Quebras cromossômicas (*seta grossa*) e figura multirradial (*seta fina*) resultante de quebras e rearranjos cromossômicos. **B.** Cromossomo dicêntrico (*seta*).

Exposições ocupacionais, ingestão de álcool, tabagismo e dieta parecem influir na incidência de aberrações cromossômicas. O consumo crônico de bebidas alcoólicas tem sido relacionado com diferentes tipos de câncer e com o aumento, estatisticamente significante, da frequência de linfócitos com aberrações cromossômicas numéricas e estruturais. Isso ocorre mesmo após longos períodos de abstinência, sugerindo uma ação do álcool na capacidade de reparo celular e nas funções oxidativas da célula.[25] Desse modo, os testes citogenéticos, quando aplicados em populações ocupacionalmente expostas, devem levar em consideração os hábitos de consumo que muitas vezes podem surgir como fatores de confusão na avaliação dos dados.[22]

Outro teste que vem sendo utilizado no monitoramento biológico de populações humanas é o teste do micronúcleo. Os micronúcleos são identificados em células interfásicas e se apresentam na forma de corpúsculos citoplasmáticos, de tamanho não superior a um terço do núcleo principal. Correspondem a fragmentos acêntricos resultantes de deleções cromossômicas ou cromossomos inteiros que se atrasam durante a anáfase da divisão celular. O teste do micronúcleo é considerado, por vários autores, um teste auxiliar rápido e econômico para a análise de aberrações cromossômicas.[26,27]

Somente células em divisão podem expressar micronúcleos; sua frequência depende da cinética celular e do tecido em estudo. Os tipos celulares utilizados para o teste do micronúcleo incluem os linfócitos de sangue periférico, cultivados *in vitro* e tratados com citocalasina-B (Figura 25.2), células epiteliais da mucosa oral (Figura 25.3 A), mucosa vaginal (Figura 25.3 B), entre outros. A análise de células epiteliais é um método não invasivo que favorece coletas sucessivas, além do estudo direto das células da camada basal que sofreram mutação, em média, 20 dias após a exposição.[28] O teste do micronúcleo tem sido utilizado no monitoramento de populações ocupacionalmente expostas, bem como de populações de risco para o câncer.[29–35]

Mais recentemente, o teste do cometa (*Single Cell Gell Assay* ou *Comet Assay*) tem sido incorporado na avaliação de populações ocupacionalmente expostas.[30,36,37] Esse teste também avalia lesões no DNA de células individualizadas que são passíveis de reparo.[38] Nesse teste, células individualizadas em uma lâmina de vidro com gel de agarose são primeiramente rompidas e depois expostas a uma corrente de eletroforese, provocando a migração do DNA para o polo positivo (ânodo). Como ocorreu a lise das membranas (celular e nuclear) e das histonas, o DNA se expande no espaço formado no gel e, caso tenham ocorrido quebras, as alças de DNA se movimentam formando um halo ou cometa. Essa imagem na forma de cometa é visualizada em microscópio de fluorescência, e os cometas são classificados de acordo com o tamanho da cauda e a intensidade de fluorescência (Figura 25.4). A análise pode ser feita visualmente ou por programas específicos de análise de imagem.

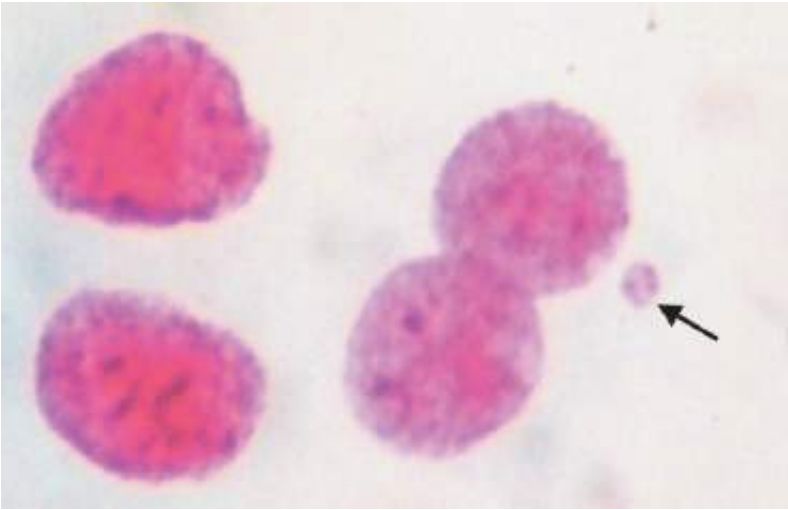

Figura 25.2 Linfócitos binucleados de sangue periférico, cultivados *in vitro* e tratados com citocalasina B, apresentando micronúcleos no citoplasma de uma das células (*seta*).

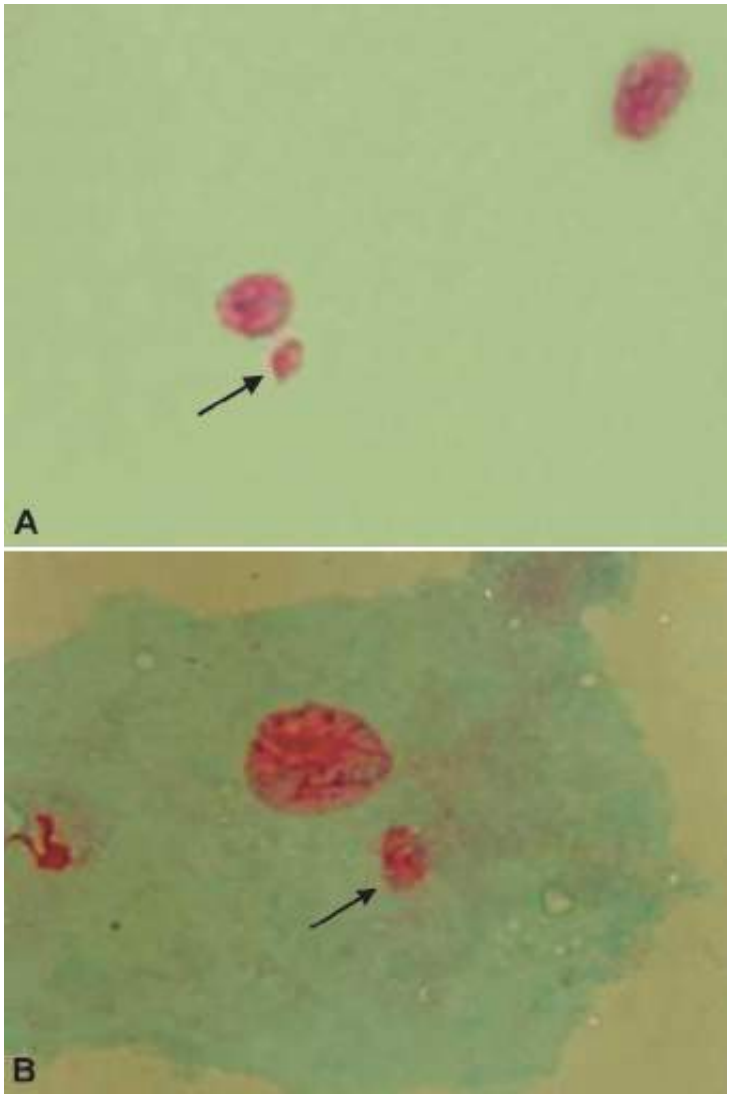

Figura 25.3 Micronúcleos identificados em células de escamação da mucosa oral (**A**) e da mucosa vaginal (**B**), em lâminas preparadas a partir de células fixadas em solução de ácido acético/metanol (1:3), após coloração diferencial com Fuelgen/Fast-green.

Biomarcadores de suscetibilidade

Os carcinógenos químicos, em sua maioria, não são capazes de induzir dano genético, a menos que sofram ativação metabólica dando origem a produtos eletrofílicos, com afinidade por macromoléculas como o DNA. Variações interindividuais na herança de genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos resultam em variabilidade individual aos efeitos mutagênicos e carcinogênicos de fármacos ou agentes químicos no meio ambiente.

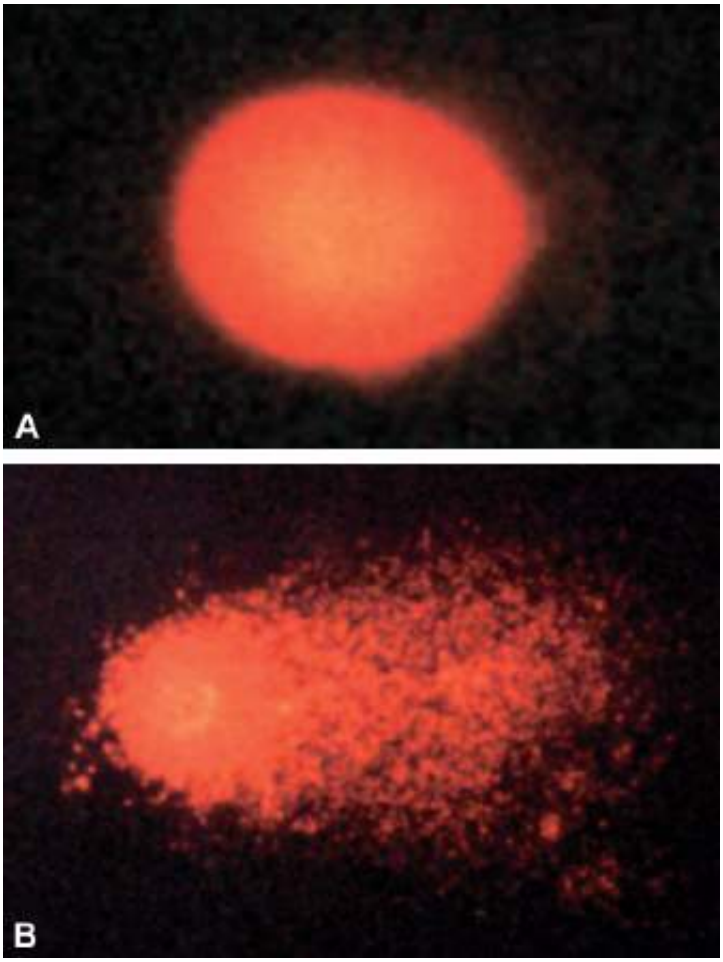

Figura 25.4 Linfócitos de sangue periférico submetidos a uma corrente de eletroforese, corados com brometo de etídeo e analisados em microscópio de fluorescência (teste do cometa). **A.** Cometa classificado como classe zero (ausência de dano). **B.** Cometa classe 3 com expressiva indução de dano no DNA.

A metabolização de xenobióticos é feita por meio do processo oxidativo mediado, ou enzimas de fase I, e enzimas de conjugação, ou de fase II. Muitos compostos são convertidos a metabólitos eletrofílicos pelas enzimas oxidativas da fase I, que são principalmente enzimas da superfamília do citocromo P450 (CYP). Dessa maneira, por meio da introdução de um ou mais grupamentos hidroxila no substrato, um pró-carcinógeno pode se tornar um carcinógeno, como o benzopireno, que é convertido em epóxido de benzopireno. Portanto, as reações da fase I também podem transformar produtos não tóxicos em produtos potencialmente tóxicos.[39]

Por outro lado, as reações de fase II envolvem a conjugação do metabólito com um substrato endógeno (glutationa, sulfato, glicose, acetato) por meio das glutationas S-transferases (GST), UDP-glucuroniltransferases e N-acetiltransferases (NAT), que agem como enzimas inativadoras dos produtos originados na fase I. Como resultado, os metabólitos se tornam hidrofílicos e, portanto, menos ativos, sendo facilmente excretados na urina ou por meio da bile, nas fezes. Quando isso não ocorre na velocidade esperada, os metabólitos ativos da fase I podem se ligar covalentemente a macromoléculas como DNA, RNA e proteínas, formando adutos que, se não reparados, podem causar mutações, transformações celulares ou mesmo câncer.[1] Após a extração do DNA, a identificação dos polimorfismos genéticos é possível por diferentes técnicas, que incluem a amplificação da região de interesse por reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de tratamento com enzimas de restrição específicas (SNP), reação de PCR em tempo real (RT-PCR), sequenciamento, entre outras. Os diferentes genótipos podem ser classificados de acordo com o peso molecular dos fragmentos produzidos, após serem submetidos a uma corrente de eletroforese (Figura 25.5).

No ser humano, grande parte das enzimas envolvidas na metabolização de xenobióticos é polimórfica, influindo na suscetibilidade individual ao câncer.[40] Existem aproximadamente 50 enzimas CYP, algumas das quais são importantes na ativação de pró-carcinógenos, como a CYP1A1, que ativa HPA existentes na fumaça do cigarro, na poluição atmosférica, na dieta e que está associada ao câncer de pulmão; as CYP1A2, que ativam aminas aromáticas que há em corantes e na indústria de cosméticos, associadas ao câncer de bexiga; CYP2A6, que ativa a aflotoxina B1 e nitrosaminas presentes na dieta, associada a tumores hepáticos e esofágicos; CYP2E1, que ativa nitrosaminas e alguns carcinógenos de baixo peso molecular, além de desempenhar papel fundamental no metabolismo da 4-(N-

metil-nitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), resultando na formação de agentes que rapidamente alquilam diferentes locais nucleofílicos de proteínas, RNA e DNA. Além disso, a CYP2E1 é induzida pela ingestão de álcool, sendo a segunda via de metabolização deste, depois da enzima álcool desidrogenase. A ocorrência do polimorfismo *Pst*I na região reguladora do gene *CYP2E1* está associada a aumento de 10 vezes na expressão do gene quando comparado com sua forma selvagem, além de estar associada a câncer de cabeça e pescoço.[41–43]

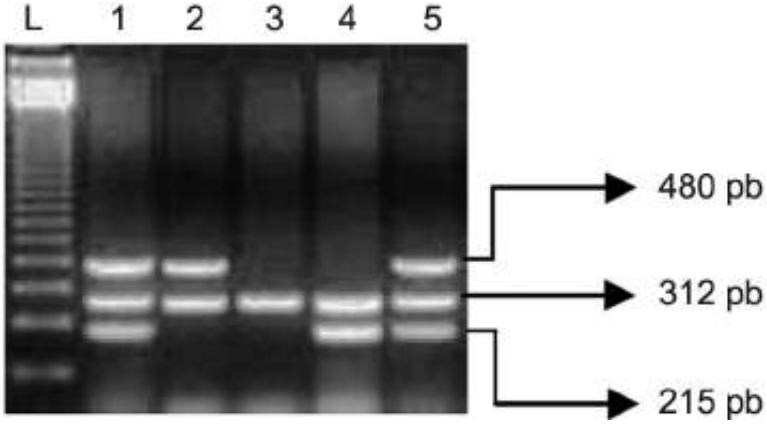

Figura 25.5 Produto de amplificação (PCR) conjunta dos genes *GSTM1* (215 pb) e *GSTT1* (480 pb) e do gene *CYP1A1* (312 pb) utilizado como controle positivo da reação. A existência de polimorfismo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* foi avaliada em gel de agarose (2%) corado com brometo de etídeo. Os indivíduos 1 e 5 têm os genes *GSTM1* e *GSTT1* (genótipo GSTM1+/+ e GSTT1 +/+), o indivíduo 3 não apresenta os dois genes (genótipo *GSTM1* nulo –/– e *GSTT1* nulo –/–) e os indivíduos 2 e 4 têm apenas um dos genes estudados (*GSTM1* nulo e *GSTT1* +/+ e *GSTT1* nulo e *GSTM1* +/+ nos indivíduos 2 e 4, respectivamente).

Quanto ao polimorfismo das GST, parecem existir em torno de 20 isoformas expressas no ser humano, embora as mais estudadas sejam as *GSTM1* (neutralizam HPA), *GSTP1* e *GSTT1*, parte delas associadas a maior risco de câncer.[44] De fato, verificou-se que a redução na atividade das GST altera a destoxificação de HPA e tem sido associada a aumento do risco de câncer de pulmão.[45]

Os polimorfismos de genes de metabolização de xenobióticos são frequentes e étnico-dependentes. Em relação ao *CYP2E1*, a frequência do mutante c2/c2, bem como de heterozigotos, é bastante rara, compreendendo cerca de 4% nos indivíduos brancos e 20% em japoneses.[46] Quanto à distribuição do genótipo nulo para *GSTM1* e *GSTT1*, as prevalências oscilam entre 47 e 58% para deleção *GSTM1* e de 13 a 25% *GSTT1* nulo.[47] Em uma avaliação realizada em nosso laboratório com 233 caucasoides, 87 mulatos e 137 negros, a mais baixa frequência de *GSTM1* nulo foi observada entre o grupo representado por negros (32,8%); a mais alta, pelos caucasoides (55,4%); mulatos apresentaram frequências intermediárias (41,4%). Nesse mesmo grupo, a frequência de *GSTT1* foi mais alta para os negros (26,3%), depois para os indivíduos de cor branca (22,3%) e pardos (17,2%).[48] Essas frequências são semelhantes às observadas em populações de portugueses[49] ou mesmo em diferentes grupos no Brasil.[50–53]

Aspectos éticos na genética molecular e o trabalho

Além da exposição ocupacional a agentes físicos, químicos e biológicos, muitas vezes o trabalhador tem de enfrentar também a discriminação como um fator de risco. É mundialmente aceita a seleção de funcionários de maneira prospectiva, com base em suas experiências profissionais anteriores ou grau de instrução. Entretanto, com o crescente acúmulo de informações sobre o genoma humano e identificação de genes potencialmente deletérios, tem sido discutida a inclusão de informações genéticas no processo seletivo, atitude que em 2000 foi aceita em cerca de 7% das empresas norte-americanas na seleção de seus trabalhadores.[54]

De alguma maneira, a discriminação "genética" no trabalho ou na sociedade ocorre quando os mais fortes ou mesmo os potencialmente mais saudáveis são selecionados. Com o acesso às informações genéticas pelo diagnóstico preditivo, correm paralelas pelo menos duas expectativas: de um lado, a esperança de cura ou mesmo de medidas precoces de prevenção de uma doença; de outro, o medo de ser portador saudável de alterações genéticas sugestivas de uma doença que pode não se manifestar. É importante salientar que o *screening* genético de doenças monogênicas, como Huntington e Alzheimer, com sérias repercussões na saúde do indivíduo e na sua capacidade de trabalho, não garante a manifestação da doença no futuro, pois depende também da expressividade e penetrância do

gene identificado. Isso significa carregar a angústia de um diagnóstico e talvez nunca vir a ter a doença.[55]

Por meio de técnicas de biologia molecular, mencionadas anteriormente, e com a utilização de biomarcadores de exposição e de efeito, é possível identificar indivíduos suscetíveis a determinadas doenças e, ainda, avaliar o grau de exposição a agentes exógenos, principalmente na população ocupacionalmente exposta.[56] As mudanças gradativas nos conceitos de diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças crônicas, principalmente, deverão se refletir de modo significativo na relação entre saúde, trabalho e ambiente. O médico do trabalho deverá ampliar sua área de atuação na busca da identificação de danos não perceptíveis ao indivíduo (diagnóstico preditivo), bem como na busca de compreensão dos mecanismos de interação de genes e exposições ambientais e seus efeitos não só na saúde do trabalhador, como também nos seus descendentes.[57]

A discussão dos benefícios e potenciais riscos da aplicação de metodologias de biologia molecular em saúde e trabalho, tanto para o indivíduo como para a comunidade, frequentemente reflete conflitos éticos.[58,59] A utilização dessa informação na prática da medicina do trabalho suscita questionamentos ainda sem resposta. Discussões junto à comunidade civil sobre a legalidade ou não do *screening* genético em trabalhadores e sua importância devem ser estimuladas. Se, por um lado, portadores de genes desfavoráveis poderão ser "protegidos" ao serem afastados de determinadas funções, o trabalhador com genes favoráveis poderá ser "superexposto" sem as devidas precauções. Outra discussão urgente é a inclusão ou não dos testes genéticos no exame pré-admissional. Essa preocupação foi contemplada junto ao Projeto Genoma Humano, que destinou 3 a 5% de sua verba total para discussões éticas criando um grupo denominado ELSI (*Ethical, Legal, and Social Issues Research*), composto de profissionais de diferentes áreas, além de representantes da comunidade civil, com o objetivo de discutir, principalmente, os problemas relacionados com a segregação e o determinismo genético (www.orln.gov/hqmis/elsi/elsi.html).

Por fim, não podemos esquecer que as informações quanto aos marcadores genéticos de suscetibilidade, ou seja, de polimorfismos nos genes de metabolização de xenobióticos, podem ter um efeito devastador não só na colocação do trabalhador, como também nos contratos de seguro de saúde. Serão necessários programas de esclarecimento envolvendo empregados e empregadores para que os benefícios oriundos do mapeamento genético sejam utilizados tendo como prioridade a saúde do ser humano e a promoção do bem-estar da sociedade.

O clínico e os biomarcadores moleculares | Exemplo do benzeno

O maior objetivo das pesquisas em epidemiologia molecular é poporcionar informações sobre a etiologia e os mecanismos de evolução de diversas doenças, inclusive o câncer, possibilitando assim a sugestão de possíveis medidas de prevenção. A possibilidade de substituição de indicadores de incidência da doença, como a taxa de mortalidade, por biomarcadores é um grande desafio, com profundos reflexos na saúde pública e na prática clínica.[9]

As pesquisas clínicas propiciam o acúmulo de informações importantes quanto ao desenvolvimento das doenças e a melhor terapêutica, ao comparar os resultados com parâmetros clássicos e bem estabelecidos, como recorrência da doença ou taxa de sobrevivência dos afetados. Entretanto, geralmente são pesquisas de longa duração e, no caso do câncer, muitas vezes de difícil estabelecimento da relação entre o tipo de exposição e o tipo de tumor.

Um exemplo que pode ser citado diz respeito à exposição ao benzeno. O benzeno é encontrado em diferentes indústrias: manufatura de calçados, artefatos de borracha e plásticos; fabricação de explosivos, estireno e fenóis; fabricação de produtos farmacêuticos, cosméticos e tintas; e está presente também em combustíveis fósseis, siderurgia, refinarias de petróleo e petroquímicas. Desde 1897, o benzeno é considerado um agente mielotóxico, levando às anemias aplásica e hipoplásica e também a leucemias, principalmente a mieloide aguda.[60]

O benzeno é considerado um contaminante ambiental. Além disso, uma parcela de indivíduos está exposta a esse agente, em concentrações diferentes, no ambiente ocupacional. A grande preocupação é identificar se os níveis atuais de exposição ao benzeno são inofensivos à saúde humana. Para tanto, é necessário o estudo de um grande quantidade de indivíduos para o estabelecimento da relação exposição-efeito ou a introdução de biomarcadores biológicos que auxiliem na identificação precoce do dano.

Aproximadamente 50% do benzeno absorvido são biotransformados predominantemente no fígado, com formação de derivados mais hidrossolúveis para facilitar sua excreção pelos rins. O processo de biotransformação também ocorre na medula óssea, onde pode acarretar leucopenia, anemia, trombocitopenia e leucemia. A toxicidade medular do benzeno parece ser decorrente da capacidade de ligação de um ou mais de seus metabólitos, formados a partir da biotransformação, com macromoléculas como DNA e proteínas.[61]

O benzeno pode atuar causando danos cromossômicos (aneuploidias, deleções e translocações) por meio da inibição da topoisomerase II; pode romper os microtúbulos; criar radicais de oxigênio que levam a mutações pontuais; quebrar as fitas de DNA; reduzir o tamanho das células-tronco pela hematotoxicidade; e ainda alterar a metilação do DNA e, possivelmente, micro-RNA específicos. Esses vários mecanismos de ação sugerem que o efeito do benzeno sobre o processo leucemogênico não é singular e pode ocorrer do começo ao fim do processo.[62]

Estudos prospectivos realizados com trabalhadores expostos ao benzeno ao longo de 30 anos revelaram que a frequência de aberrações cromossômicas estruturais se manteve alterada, mesmo após esse período, tendo 11 expostos falecido entre 1 e 20 anos após a análise citogenética. Entre eles, os cinco indivíduos que apresentaram as maiores taxas de aberrações cromossômicas foram a óbito por câncer.[63] Pesquisas que vêm sendo realizadas em nosso laboratório parecem indicar aumento da frequência de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico de trabalhadores com diagnóstico de intoxicação por benzeno (dados não publicados), resultados esses semelhantes aos observados na literatura.[64,65] A exposição ao benzeno parece estar associada também a alterações cromossômicas em espermatozoides dos trabalhadores, acarretando riscos de infertilidade, abortos espontâneos, nascimento de crianças com retardo mental ou malformações, mesmo que a exposição não seja atual.[66]

Também em relação à exposição ao benzeno, observou-se suscetibilidade individual quanto ao desenvolvimento ou não de doenças hematológicas ou mesmo leucemias. Indivíduos com polimorfismos nos genes de metabolização (*CYP2E1*) ou de destoxificação (*NQO1*) do benzeno apresentam risco aumentado de desenvolver leucemia.[67] Os polimorfismos dos genes *CYP1A1* parecem estar associados também a redução do tempo gestacional em mulheres que ficaram expostas a baixas concentrações de benzeno.[68] Esses dados sugerem existir diferenças individuais de suscetibilidade ao benzeno que podem modificar os efeitos da exposição. Os resultados apresentados sugerem a avaliação clínica do trabalhador exposto ao benzeno associada à investigação de biomarcadores de efeito e de suscetibilidade.

Concluindo, a utilização de biomarcadores moleculares poderá representar, em um futuro bastante próximo, um instrumento valioso na avaliação da saúde humana. O uso de metodologias inclusive mais atuais, como os *microarrays* de DNA, obtidos a partir do RNA (cDNA), possibilitará melhor compreensão dos genes que são ativados ou "desligados" logo após uma exposição genotóxica específica e da relação desse efeito em termos de danos no DNA. Esse conhecimento ajudará a estabelecer também a contribuição de outros fatores, como dieta, hábitos de consumo e idade, com os danos genéticos observados. A participação conjunta de médicos e demais profissionais da área biológica e ocupacional será imprescindível para avaliação do risco do trabalhador exposto e estabelecimento de medidas de controle e prevenção.

Capítulo 26

Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho

Gisele Mussi, Carlos Souto dos Santos Filho e Rogério Muniz de Andrade

Introdução

Queixas de problemas no aparelho locomotor relacionadas com o trabalho, em diferentes estágios de gravidade, são cada vez mais frequentes nos serviços de saúde. No Brasil e em vários outros países, essas alterações vêm demonstrando rápido aumento de incidência e alta prevalência e apresentam-se como o principal agravo do processo saúde-doença no trabalho.[1–3]

Os distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho (DORT) constituem um conjunto de perturbações do aparelho locomotor, principalmente da coluna vertebral e dos membros superiores, com causa multifatorial, decorrentes da inadequação dos aspectos sociais, organizacionais e físicos do trabalho e de sua interação com os aspectos sociais, culturais e comportamentais do estilo de vida do trabalhador e de suas características individuais.

Apesar de os primeiros relatos desse agravo à saúde remontarem ao ano de 1700, quando Bernardino Ramazzini, o Pai da Medicina do Trabalho, descreveu a doença dos escribas, foi na segunda metade do século 20 que esse grupo de moléstias passou a ser encarado como grave problema de saúde do trabalhador, na medida em que se avolumaram os relatos de casos e suas repercussões no mundo do trabalho.[4]

Diferentes denominações foram sendo usadas, como *occupational cervicobrachial disorders* no Japão, *cumulative trauma disorders* nos EUA, *repetitive strain injuries* na Austrália, esta última adotada no Brasil e traduzida como lesões por esforços repetitivos (LER).

O nome "lesões por esforços repetitivos" mostrou-se inadequado porque o termo lesão tem o significado de um dano bioquímico, celular ou tecidual que, em grande parte dos casos, não pode ser demonstrado, apesar da referência do paciente ao desconforto, à dor ou à perturbação física e funcional. Da mesma forma, os esforços repetitivos não constituem a única causa desse prejuízo à saúde, o que fez com que essa nomenclatura fosse bastante criticada.

No entanto, no início da década de 1990, a sigla LER já estava sendo amplamente utilizada no Brasil, constando de documentos elaborados por profissionais de saúde e pelos sindicatos e associações das principais categorias de trabalhadores acometidos pela moléstia. Em 1992, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo publicou a Norma Técnica sobre Lesão por Esforços Repetitivos, oficializando a denominação no sistema de saúde.

Em 1998, na Norma Técnica para Avaliação de Incapacidades, o INSS propôs o termo DORT, tradução livre da expressão na língua inglesa *Work Related Musculoskeletal Disorders*, que vem sendo adotada nos trabalhos científicos e nos textos médicos mais atuais sobre o tema e está baseada na definição de doenças relacionadas com o trabalho da Organização Mundial da Saúde.[5] Todavia, a Norma Técnica do INSS foi revista em 2003 (Instrução Normativa 98), voltando a adotar, para fins da previdência social, o termo LER/DORT.[6]

O Ministério da Saúde, direção nacional do Sistema Único de Saúde (SUS), que, segundo a Lei Orgânica da Saúde, tem entre suas responsabilidades a de elaborar e revisar periodicamente a lista das doenças originadas no processo de trabalho, adota a terminologia LER/DORT para designar o grupo de doenças do aparelho locomotor relacionadas com o trabalho, aí incluindo as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo e as doenças do sistema nervoso, seguindo a taxonomia proposta pela 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).[1] Na Tabela 26.1 encontram-se as doenças que compõem o grupo DORT listadas pela Direção Nacional do SUS, na Portaria MS nº 1.339/1999 e no Decreto nº 3.048/1999, que regulamenta o artigo 20 da Lei Orgânica da

Previdência Social. A lista de todas as doenças relacionadas com o trabalho arrola outras doenças do aparelho locomotor que não se incluem nesse grupo.

Tabela 26.1 Lista de doenças e códigos (CID-10) que compõem o grupo LER/DORT, segundo o Ministério da Saúde.

G 54.0	Transtornos do plexo braquial (síndrome da saída do tórax, síndrome do desfiladeiro torácico)
G 56.-	Mononeuropatias dos membros superiores
G 56.0	Síndrome do túnel do carpo
G 56.1	Outras lesões do nervo mediano: síndrome do pronador redondo
G 56.2	Síndrome do canal de Guyon
G 56.2	Lesão do nervo ulnar: síndrome do túnel cubital
G 56.8	Outras mononeuropatias dos membros superiores: compressão do nervo supraescapular
G 57.-	Mononeuropatias do membro inferior
G 57.3	Lesão do nervo poplíteo lateral
M 53.1	Síndrome cervicobraquial
M 54.-	Dorsalgia
M 54.2	Cervicalgia
M 54.3	Ciática
M 54.4	Lumbago com ciática
M 65.-	Sinovites e tenossinovites
M 65.3	Dedo em gatilho
M 65.4	Tenossinovite do estiloide radial (de De Quervain)
M 65.8	Outras sinovites e tenossinovites
M 65.9	Sinovites e tenossinovites não especificadas
M 70.-	Transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão de origem ocupacional
M 70.0	Sinovite crepitante da mão e do punho
M 70.1	Bursite da mão
M 70.2	Bursite do olécrano
M 70.3	Outras bursites do cotovelo
M 70.4	Outras bursites pré-rotulianas
M 70.5	Outras bursites do joelho
M 70.8	Outros transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão
M 70.9	Transtorno não especificado dos tecidos moles, relacionados com o uso, o uso excessivo e a pressão
M 72.0	Fibromatose da fáscia palmar: contratura ou moléstia de Dupuytren

M 75.-	Lesões do ombro
M 75.0	Capsulite adesiva do ombro (ombro congelado, periartrite do ombro)
M 75.1	Síndrome do manguito rotador ou síndrome do supraespinal
M 75.2	Tendinite bicipital
M 75.3	Tendinite calcificante do ombro
M 75.5	Bursite do ombro
M 75.8	Outras lesões do ombro
M 75.9	Lesões do ombro, não especificadas
M 77.-	Outras entesopatias
M 77.0	Epicondilite medial
M 77.1	Epicondilite lateral (cotovelo de tenista)
M 79.-	Outros transtornos especificados dos tecidos moles, não classificados em outra parte (inclui mialgia)

CID-10 = 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças; LER/DORT = lesões por esforços repetitivos/distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho.

Epidemiologia

Existe na literatura grande número de trabalhos científicos sobre a ocorrência de DORT, o que permite concluir tratar-se de um sério problema de saúde pública, que acarreta incapacidade física e para o trabalho, permanente ou temporária, de curta ou longa duração, além de ocasionar perdas econômicas relevantes.

O verdadeiro impacto das DORT sobre a produtividade dos trabalhadores e os custos diretos e indiretos não são conhecidos, pois há grande limitação no tratamento dos dados, tanto pela falta de padronização como pela subnotificação. Nesse último aspecto, principalmente quando os dados primários provêm de sistemas de compensação e indenização, a subnotificação é extremamente elevada. Morse *et al.*[7] realizaram um estudo em Connecticut e estimaram que os casos existentes de DORT superavam os dados oficiais do sistema de compensação na proporção de 11:1.

Nos EUA, a Occupational Safety & Health Administration (OSHA) estima que, somente em indenizações no sistema previdenciário norte-americano, o custo seja de 15 a 20 bilhões de dólares ao ano.[8] A situação é mais crítica nos países em desenvolvimento, principalmente em razão da subnotificação dos casos, pois muitas vezes apenas aqueles que geram incapacidade são registrados.[9] No Brasil, o Anuário Estatístico da Previdência Social mostra que, em 2010, foram pagos cerca de R$ 390 milhões em benefícios por doenças relacionadas com o aparelho locomotor.[10]

Categorias de trabalhadores

Na literatura científica internacional, há citações de centenas de categorias de trabalhadores que são vítimas de DORT. Mineiros, pedreiros, faxineiros de hospitais, processadores de carne bovina, de frango e de peixe, trabalhadores em armazéns de secos e molhados e em matadouros, montadores de caminhões, assentadores de piso, fabricantes de esqui, operadores de terminais de computador, cirurgiões-dentistas e técnicos de higiene bucal, carpinteiros, condutores de ônibus, trabalhadores domésticos, operários de estamparias de metal e da indústria de plásticos e borrachas, fisioterapeutas, trabalhadores em cuidados de enfermagem, escritório, na indústria de vestuário e na construção civil, em correios e em transportes rodoviários e aéreos, embaladores, operadores de linha de montagem eletrônica, caixas de bancos e de supermercados são algumas categorias profissionais acometidas pela doença e citadas na literatura mais recente.

Incidência e prevalência da doença

Nos EUA, segundo o National Research Council, uma amostra nacional das notificações de agravos relacionados com o trabalho ocorridos no setor privado, abrangendo 165.000 estabelecimentos e cerca de 75% da força de trabalho total do país, estimada em 135 milhões de pessoas no ano 2000, denominada *Annual Survey of Occupational Injury and Illnesses,* tem mostrado os resultados descritos a seguir.[2]

A estimativa de ocorrência de doenças relacionadas com o trabalho cresceu de 105.600 em 1982 para 514.700 em 1992, baixando para 392.000 em 1998. Nesse total, o subitem doenças associadas ao "trauma repetitivo" foi estimado em 22.600 casos em 1982, crescendo para 332.100 em 1992 e baixando para 253.300 em 1998. Os eventos relacionados com o "trauma repetitivo" cresceram, portanto, de 21 para 65% de todas as doenças relacionadas com o trabalho notificadas pelas empresas nesse período de 17 anos. Nesse grupo, no entanto, encontram-se a perda auditiva induzida por ruído; sinovites, tenossinovites e bursites; fenômeno de Raynaud e outras condições devidas aos movimentos repetitivos, vibração e pressão. Assim definido, esse grupo inclui as perdas auditivas, mas deixa de incluir as lombalgias ou a dor muscular por esforço.

Nesse mesmo estudo, ao analisar-se a ocorrência de casos de "trauma repetitivo" por tipo de empresa, em 1997, verifica-se que 72% provêm da manufatura, 10% dos serviços e 6% do mercado varejista. Ao serem analisados os coeficientes de incidência por "trauma repetitivo", o setor de manufatura tem mais de três vezes o coeficiente de incidência do total dos setores da economia, ou seja, 106 contra 32 casos a cada 10.000 trabalhadores empregados.

Em outra parte desse estudo, já por grupos de doenças, entre os casos que podem ser enquadrados como distúrbios osteomusculares, a manufatura é responsável por 22% dos casos de lesões devidas a esforços, síndrome do túnel do carpo e tendinites, enquanto o setor de serviços responde por 26% dos casos. Entre as categorias de distúrbios osteomusculares, a mais comum, mas também menos específica, é a lesão por esforços, que apresenta incidência de 92,5/1.000, apresentando o setor de transporte o maior coeficiente, com 191/1.000. Nessa estatística, os setores da construção, mineração, agricultura e vendas por atacado apresentam coeficientes maiores que o coeficiente geral.

Na Grã-Bretanha, dos 43.764 casos de doenças ocupacionais relatados por médicos do trabalho em 4 anos de funcionamento de um programa de vigilância, entre 1996 e 1999, 49% tratavam-se de doenças osteomusculares. Doenças de pele e doenças mentais foram responsáveis, cada uma, por 20% dos casos, problemas respiratórios por 8% e perda auditiva por 5% do total.[11]

Ainda nesse país, um programa de vigilância osteomuscular ocupacional do qual participaram médicos reumatologistas, entre 1997 e 2000, teve 8.070 casos notificados, com 8.442 diagnósticos. Distúrbios dos membros superiores foram responsáveis por 66% do total de casos, sendo mãos, punhos e braços as principais sedes dos distúrbios. Alterações da coluna lombar e tronco (13%), coluna cervical (12%) e ombros (11%) também foram notificadas; 82% das notificações de distúrbios osteomusculares estavam relacionadas com esforço repetitivo.

No Brasil, no Registro de Comunicações de Acidentes (e Doenças) do Trabalho referente aos trabalhadores filiados ao Regime Geral da Previdência Social (RGPS), no ano de 2010, o grupo DORT constitui o principal agravo notificado.[12] Entre os 200 códigos da CID-10 com maior incidência no ano de 2010, o grupo DORT respondeu por 13,25% dos casos de doenças do trabalho notificadas, sendo as dorsalgias o diagnóstico com o maior número de notificações. A Tabela 26.2 mostra as cinco principais doenças do grupo DORT notificadas.

Em estudo realizado entre os 565 pacientes atendidos em 1996 no Ambulatório de Doenças Profissionais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Reis *et al.*[13] verificaram que 64% apresentavam um quadro suspeito ou confirmado de DORT.

Etiopatogenia

Fatores individuais

Gênero

No Brasil, em vários estudos, é significante a maior incidência de DORT nas mulheres. Reis *et al.*,[13] ao considerarem apenas o grupo dessas perturbações entre os pacientes do Ambulatório de Doenças Profissionais em Belo Horizonte, encontraram a razão mulher:homem de 4,47:1. Oliveira e Barreto[14] verificaram que, entre os

pacientes com DORT atendidos pelo Ambulatório do Sindicato dos Trabalhadores nas Indústrias Químicas, Plásticas e de Cosméticos de São Paulo, 86,72% são mulheres. As mesmas autoras encontraram dados semelhantes em pesquisa realizada com trabalhadores do setor bancário de São Paulo, em estudo realizado pelo Núcleo de Estudos e Pesquisas em Saúde da Mulher em Relações de Gênero da Universidade Federal de São Paulo e em levantamentos realizados em centros de referência em saúde do trabalhador.

Tabela 26.2 Principais doenças do grupo DORT notificadas no ano de 2010.[10]

CID	Diagnóstico	Quantidade de casos
M54	Dorsalgias	40.274
M75	Lesões de ombro	19.674
M65	Sinovites	16.208
G56	Mononeuropatias dos membros superiores	6.613
M77	Outras entesopatias	5.071

DORT = distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho.

Fredriksson *et al.*[15] realizaram um estudo prospectivo de 24 anos na região de Estocolmo (Suécia) e verificaram que, entre as mulheres, os fatores psicossociais estão associados aos distúrbios de pescoço e ombro e, entre os homens, os fatores físicos estão mais fortemente associados a essas perturbações da saúde.

Há vários estudos que buscam a associação entre níveis hormonais e menor tolerância à dor e a ocorrência de distúrbios musculoesqueléticos em trabalhadoras, porém sem evidências conclusivas.[16,17] Dessa forma, pelos conhecimentos atuais, as explicações para essa distribuição de DORT são a divisão sexual do trabalho em todas as suas dimensões e a maior inserção das mulheres nas atividades com maior risco para o desenvolvimento dessas doenças, fato que reforça a necessidade de incluir-se a categoria gênero nos estudos sobre o adoecimento no trabalho.

Idade

Em recente e extensa revisão da literatura internacional, Occhipinti e Colombini[18] estudaram o envelhecimento e as alterações osteomusculares em coluna vertebral e membros superiores. Concluíram que há forte evidência da influência da idade na determinação do aumento progressivo da ocorrência de espondiloartropatia com sinais radiológicos claros, o que não acontece com os distúrbios osteomusculares do membro superior, nos quais a idade parece não ter importância.

No estudo desenvolvido por Reis *et al.*[13] em Belo Horizonte, a idade teve significância estatística fraca entre os pacientes acometidos por DORT ($p = 0,08$). Os autores encontraram diagnóstico mais estabelecido desse grupo de afecções entre as pessoas abaixo de 40 anos e indefinição quanto ao diagnóstico em pacientes acima de 40 anos. Infere-se que, após os 40 anos, as doenças degenerativas estão mais presentes, fazendo com que o diagnóstico diferencial fique mais difícil.

Alguns trabalhadores mais idosos permanecem mais tempo afastados do trabalho em virtude de DORT; outros, ao contrário, ficam menos tempo afastados que os mais jovens. Dados do Bureau of Labor Statistics dos EUA[2] mostram que, nos casos de síndrome do túnel do carpo, tendinites do membro superior e lombalgias, digitadoras com idade entre 35 e 44 anos permanecem afastadas do trabalho por um período 50% maior que as que possuem entre 55 e 64 anos. O mesmo ocorre com recepcionistas, categoria em que os mais novos ficam cinco vezes mais tempo afastados que os mais idosos. Já com funcionários contábeis, ocorre o inverso, com dez vezes mais tempo de afastamento para os mais velhos que para os mais novos.

Índice de massa corporal e outros fatores individuais

O índice de massa corporal, junto com idade, gênero e condição física geral, incluindo a presença de outras doenças, tratamentos clínicos e cirurgias realizadas, representam o conjunto de fatores individuais que podem contribuir para a suscetibilidade à DORT e à incapacidade dela decorrente.[2]

Vários trabalhos apontam a existência de associação estatística entre o aumento do índice de massa corporal e a vulnerabilidade do indivíduo para esse grupo de distúrbios.[19,20] O hábito de fumar também está associado ao desenvolvimento de doenças na coluna lombar.[21]

Fatores psicossociais, organizacionais e físicos do trabalho

Pesquisas epidemiológicas e revisões de literatura científica têm sido utilizadas para avaliar a significância de vários fatores de risco no trabalho na associação a DORT.[2,22–25] As lombalgias estão forte e consistentemente associadas a levantamento de cargas pesadas, flexão e rotação repetida do tronco e vibrações de corpo inteiro. Evidência mais moderada de associação de risco foi identificada com trabalho físico pesado. Os maiores riscos para lesão em coluna lombar ocorrem quando o peso é erguido de baixas alturas, quando a distância da carga do corpo (momento) é grande e quando a rotação do tronco é combinada com a flexão. Mais de 60% dos casos de lombalgia estão associados a carregamento de material. Há evidências de que alguns fatores psicossociais, como falta de satisfação, monotonia, ritmo intenso, controle limitado do trabalho, alta demanda, falta de suporte social e relações interpessoais no trabalho, como também a autopercepção do trabalhador de sua capacidade, estejam associados aos distúrbios da coluna lombar.[23,24] Há também evidências de que a exposição a estressores psicossociais resulta em maior atividade muscular do tronco, independentemente da carga biomecânica, favorecendo a ocorrência de distúrbios da coluna vertebral.

Existe forte evidência de que as posturas estáticas constituem um fator de risco para distúrbios do pescoço e ombros.[26] Distúrbios do pescoço têm sido relatados como o problema osteomuscular mais frequente entre trabalhadores de escritório, tanto pelo uso prolongado de telefone como pelo uso de computadores ou máquinas de escrever e calcular. O uso do *mouse*, mais que o uso do teclado, tem sido responsabilizado pelo aumento da atividade muscular no pescoço, provavelmente pela maior demanda visual durante o seu uso.[27] As demandas mentais durante o uso de computador aumentam a atividade muscular não só do pescoço, mas também dos ombros e membros superiores.

A postura de costas redondas, ou seja, o trabalho sobre escrivaninha, mesa ou bancada, com os dois membros superiores apoiados sobre ela e o pescoço fletido para a visualização do ponto de operação (montagem, inspeção, escrita, desenho etc.), aumenta muito o peso da cabeça e, desta forma, sobrecarrega a musculatura do pescoço e as articulações intervertebrais, favorecendo a ocorrência de distúrbios nessa região.

Na literatura internacional, as áreas de manufatura, processamento de carne, corte de madeira, demais indústrias pesadas e serviços de transporte possuem os maiores coeficientes de incidência de DORT acometendo os membros superiores, principalmente em virtude da grande exposição dos trabalhadores aos fatores de repetição, força e vibração. Muitas vezes, nesses estudos, é impossível separar o papel desempenhado pela vibração localizada no uso de ferramentas manuais dos movimentos repetitivos, das forças de preensão e impulsão, das posturas inadequadas e de outras cargas físicas na ocorrência dos distúrbios osteomusculares nos membros superiores.[28] Trabalho em ambientes frios também está associado a aumento de casos de DORT nos membros superiores e na coluna lombar.[29]

Fatores psicossociais do trabalho têm forte associação a DORT em membros superiores, particularmente o alto nível de estresse e a alta demanda de trabalho. Os fatores de risco psicossociais têm maior associação estatística aos distúrbios osteomusculares de membros superiores quando os fatores de risco físicos do trabalho são elevados do que quando estes são baixos, o que demonstra uma interação potencializadora entre eles.[26]

Fisiopatologia

Segundo estudo de revisão que citou os critérios adotados pelo Departamento do Trabalho Norte-americano, definem-se DORT como lesões de músculos, nervos, tendões, articulações, cartilagens e disco da coluna vertebral associadas à exposição a fatores de risco no ambiente do trabalho. Essas lesões incluem entorses, distensões, rupturas, dor na coluna vertebral, dor musculoesquelética, síndrome do túnel carpo e outras doenças do tecido conjuntivo, quando a exposição que ocasiona a doença é uma reação corporal, um movimento de flexionar, subir, alcançar, torcer, agachar ou esforço excessivo ou mesmo a repetição de movimento.[30] Vários são os fatores de risco relacionados com o surgimento ou a exacerbação de DORT no local de trabalho, incluindo aspectos físicos,[30,31]

predisposição individual,[30,31] fatores biomecânicos[30] e condição psicossocial.[30,32]

Outro órgão norte-americano, OSHA, adota os mesmos conceitos.[33] Dentre as principais morbidades, tem-se lombalgia, cervicobraquialgia, síndrome do túnel do carpo, síndrome do manguito rotador, síndrome de DeQuervain, dedo em gatilho, síndrome do túnel do tarso, dor ciática, epicondilite, tendinite, fenômeno de Raynaud, síndrome mão-ombro, lesões nas mãos ocasionadas por exposição à vibração excessiva, síndrome femoropatelar e transtornos dos discos intervertebrais.[33]

Estudos epidemiológicos em DORT associaram o aparecimento e a gravidade de lesões em mãos e punhos ao desempenho de tarefas manuais repetitivas e vigorosas.[30,31,33] Esses distúrbios musculoesqueléticos são agravados quando estão presentes posturas fixas ou anormais por longos períodos, vibração e frio.[30,31] Não existe uma exata relação entre dose-resposta das tarefas realizadas no trabalho e o surgimento de DORT. Já foram pesquisados os critérios de forças e movimentos máximos aceitáveis para as tarefas laborais com base em resultados psicofísicos. Por exemplo, para as atividades do setor industrial, considera-se taxa de repetição alta quando o ciclo da tarefa é realizado em menos de 30 segundos. Apesar da enorme variabilidade dos métodos nas pesquisas sobre a intensidade de preensão deletéria no trabalho, há um consenso de que, se a força de preensão for menor que 15% da máxima, não ocasiona lesão tecidual, mas se for maior que 50% pode constituir fator de risco para DORT.[30]

Os fatores de risco psicossociais no local de trabalho também contribuem para lesões musculoesqueléticas.[32] Esses fatores são associados a altos níveis de estresse no trabalho, como conteúdo e demandas excessivas, falta de controle na organização do trabalho e suporte social ruim.[30] Fatores de estresse ambientais também podem contribuir para desenvolvimento e exacerbação de DORT, como altos níveis de estresse no domicílio. Outro fator de risco são as comorbidades, que incluem lesão traumática prévia, doenças sistêmicas que afetam o sistema musculoesquelético[31,32] e doenças cardiovasculares. Em relação ao gênero, existe certa predileção pelo feminino. A idade avançada também pode favorecer o impacto de outros fatores de risco sobre a gravidade desse transtorno.[30]

Papel dos mediadores e biomarcadores da inflamação

Existe semelhança da fisiopatologia de DORT e dor, pois ambos possuem mecanismos inflamatórios comuns. Em ambas as morbidades, existe a descrição da participação do sistema imunológico e de citocinas pró-inflamatórias na indução de dor aguda e manutenção de dor crônica de origem neuropática e nociceptiva.[34,35]

Resultados de estudos em modelo animal mostram evidência do papel das citocinas na indução de DORT e dor por diversos mecanismos.[34,36] Existem cinco mecanismos descritos na literatura, mas somente um tem maior reconhecimento científico.[36] Este está relacionado com a ação integrada de diversas citocinas, sendo denominado cascata das citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral a (TNF-α), interleucina (IL)-1β, IL-6 e IL-8, que induziriam a produção persistente de prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas. Nesse mecanismo existe a participação das citocinas anti-inflamatórias IL-10, IL-13 e IL-4, antagonista de receptor de IL-1 (IL-1ra) e fator transformador de crescimento β1 (TGF-β1), que modulariam a ação das citocinas pró-inflamatórias.[35,36]

Apesar da evidência epidemiológica sobre a associação de surgimento e gravidade de DORT a tarefas repetitivas e vigorosas, existe ainda pouco conhecimento da fisiopatologia desse transtorno. Os estudos iniciais da fisiopatologia de DORT foram em modelo animal (ratos) e objetivavam compreender as alterações fisiológicas teciduais nos aspectos motores e comportamentais em DORT de início precoce.[34] Os resultados mostram uma relação dose-dependente entre o nível de exposição excessiva e as concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-1α e IL-1b no soro de ratos. Esses dados levam à hipótese de que existe uma relação entre a gravidade dos casos de DORT em fase aguda e subaguda com a concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias.[34]

Na fisiopatologia da dor, as citocinas IL-1b, TNF-α e IL-6 são polipeptídios intercelulares de sinalização produzidos por células lesionadas e células do sistema imunológico (monócitos e macrófagos). Essas citocinas são as principais proteínas estimuladoras da fase aguda e contribuem para a indução e manutenção da fase crônica, por meio do recrutamento de células imunológicas. IL-1b e TNF-α podem estimular intensamente as células imunológicas e do estroma a produzir outras citocinas e quimiocinas, além da proliferação e ativação de fagócitos, adesão e angiogênese.[34]

Já a IL-6, uma citocina pleiotrópica, tem muitos efeitos pró-inflamatórios que se sobrepõem aos papéis de IL-1 e TNF-a. A IL-6 induz todas as proteínas de fase aguda e tem valores aumentados durante o exercício, independentemente de lesão muscular. A produção de IL-6 ocorre, inicialmente, no músculo e no peritendão, com

posterior liberação na corrente sanguínea, estando na dependência da intensidade e da duração do exercício, sendo a síntese ativada no músculo pela depleção de glicogênio muscular. A IL-6 sérica atua como hormônio que regula a lipólise e oxidação de gordura. Já IL-1b e o TNF-α não são influenciados pelo nível de glicogênio muscular e, portanto, não estão elevados no soro durante o exercício, exceto nos casos de lesão tecidual.[34]

A resposta de fase aguda auxilia na reparação tecidual e facilita o retorno à homeostase fisiológica. A proteína C reativa é um reagente sensível dessa fase, produzido pelos hepatócitos. É considerado um protótipo biomarcador da inflamação de leve intensidade. Esse biomarcador pode estar aumentado em fumantes, idosos frágeis, portadores de diabetes e outras doenças metabólicas. Há evidência emergente de que a proteína C reativa (PCR) possa também ser responsável pela patogênese da doença inflamatória.[34]

Poucos trabalhos avaliaram os níveis de citocinas em trabalhadores. Estudo transversal[37] objetivou determinar a relação dos níveis séricos de IL-1b, TNF-α, IL-6 e PCR com a gravidade de DORT em fase aguda (sintomas inferiores a 3 meses). Vinte e dois indivíduos com distúrbios musculoesqueléticos dos membros superiores foram estratificados de acordo com a gravidade da lesão por instrumento específico (UBMA). Foram incluídos nove indivíduos assintomáticos como controles. A proteína C reativa foi fortemente correlacionada e TNF-α, IL-1b e IL-6 foram moderadamente correlacionados a escores do UBMA. Somente proteína C reativa e TNF-α foram significativamente associados a escores do UBMA na análise de regressão logística ordinal. Os autores enfatizaram a necessidade de pesquisas com biomarcadores inflamatórios em DORT.[37]

Em 41 pacientes com síndrome do túnel do carpo idiopática foram pesquisados mediadores e biomarcadores inflamatórios no soro e no tecido tenossinovial.[38] Somente IL-6 teve níveis aumentados nas amostras de tecido, mas não no soro. Baixos níveis séricos e rápido metabolismo das citocinas foram as justificativas dadas pelos autores.[38]

Reorganização do sistema nervoso central em distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho

Neuroplasticidade refere-se às alterações estruturais e fisiológicas persistentes do neurônio que ocorrem durante a regeneração neuronal, desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), manipulações experimentais ou mesmo em atividade persistente de uma sinapse. Há evidências de reorganização neuronal após aprendizagem de competências, dor crônica, inflamação periférica, lesão nervosa periférica e no desempenho de tarefas repetitivas.[39]

Dor crônica, inflamação e lesão tecidual periférica resultam em repetida ativação e/ou hiperestimulação crônica das terminações nociceptivas aferentes do corno posterior da medula espinal. A manutenção da estimulação dos nociceptores resulta em maior liberação de neuropeptídios excitatórios e aminoácidos do que aquela que ocorre na fase aguda.[40] Os nociceptores tornam-se hipersensibilizados no local da lesão e nas áreas adjacentes. Ocorre aumento da responsividade do SNC, em virtude da excitabilidade de neurônios secundários na medula espinal, e perda da capacidade do sistema supressor de dor em modular ou inibir os estímulos álgicos.[39,41] Essas alterações contribuem para desenvolvimento de hiperalgesia associada a dor crônica e inflamação. Essa sensibilização central é mediada, principalmente, pela estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que se tornam altamente responsivos ao glutamato e aspartato, resultando em despolarização de canais iônicos, com consequente influxo de cálcio no meio intracelular, ativação de proteínas quinases, aumento da excitabilidade neuronal e alterações no limiar de responsividade dos neurônios a estímulos álgicos.[41]

As alterações patológicas do sistema nervoso periférico acarretam reorganização do tronco cerebral e de regiões do córtex cerebral. Isso foi demonstrado em experimento com pacientes com síndrome do túnel do carpo crônica.[42] Com uso de potencial evocado somatossensorial, após estimulação do nervo ulnar, verificou-se aumento das amplitudes de resposta nas regiões da medula espinal, tronco cerebral e córtex sensorial, que transportam a informação do nervo ulnar ipso-lateral ao nervo mediano lesionado.[42] Ressonância magnética funcional do córtex de pacientes com síndrome do túnel do carpo também demonstrou invasão das áreas representadas pelo nervo mediano por áreas dos nervos ulnar e radial.[15] Essas informações indicam que alterações estruturais e fisiológicas podem ocorrer em todo o neuroeixo após lesão nervosa periférica crônica.[39]

Áreas corticais podem sofrer alteração pelo desempenho de tarefas repetitivas das mãos. Há fortes evidências de que movimentos repetitivos podem resultar em desorganização do córtex somatossensorial em estudos experimentais.[43,44] Em pesquisa com humanos, a desorganização da representação cortical da mão foi documentada

nos casos de distonia focal.[44] Esse estudo correlacionou positivamente a gravidade da distonia à razão da amplitude média de latência do potencial evocado somatossensorial no córtex somatossensorial primário.[45] Em outra pesquisa sobre distonia, a desorganização da representação cortical dos dedos estava expandida para outras áreas corticais (parietal posterior e somatossensorial secundário).[46] Além disso, perda de discriminação espacial, como o não reconhecimento de simples toque na pele, já foi observada.[47] A melhora da distonia após treino de estimulação sensorial e discriminativa corroborou as alterações de neuroplasticidade do SNC após lesão periférica.[48]

Papel das citocinas pró-inflamatórias em sickness behaviors, depressão e ansiedade

Os efeitos neuropsicoimunológicos das citocinas pró-inflamatórias, especificamente IL-1, TNF-α e IL-6, têm sido estudados em humanos e em modelos animais para o maior conhecimento da fisiopatologia dos *sickness behaviors*.[30] Os sinais e sintomas desse comportamento incluem febre, fraqueza, apatia, hiperalgesia, alodinia, isolamento social, sonolência, diminuição da atividade sexual e da perda de apetite.[49] *Sickness behaviors* já foram induzidos em modelos animais por meio da injeção de citocinas, tanto pela administração em tecidos periféricos quanto no SNC.[30] Wieseler-Frank *et al.*[49] revisaram as funções das células da glia no mecanismo imunológico em relação ao cérebro e à medula espinal. A ativação das células gliais do SNC promove a produção de citocinas pró-inflamatórias que levam a hiperalgesia.[30]

Pesquisa mais recente investigou o possível papel dos níveis séricos das citocinas na etiologia da depressão e de outros transtornos do humor, particularmente em pacientes com câncer tratados com terapia de citocinas.[50] Cohen *et al.*[51] especularam sobre a associação de fadiga à elevação sérica de IL-6, que poderia explicar a diminuição da capacidade funcional. Portadores de distúrbios inflamatórios crônicos podem apresentar sintomas depressivos pela interação de citocinas pró-inflamatórias local e sistemicamente, e isso pode ter implicações no manejo de DORT.[30]

Existe associação entre distúrbios osteomusculares e transtornos psíquicos. Isso foi observado em estudos epidemiológicos e, além disso, ensaios clínicos já verificaram a presença de sintomas depressivos, ansiedade, estresse intenso no trabalho, raiva com empregador, escores mais elevados de dor, maior reatividade à dor, sentimentos de menos valia pela dor e baixo nível de confiança nas habilidades ocupacionais em indivíduos com lesões musculoesqueléticas.[52,53] Shaw *et al.*[53] investigaram fatores correlacionados a limitações funcionais em 165 trabalhadores afastados em sistema de compensação. Em análise de regressão múltipla, mostraram que a presença de sintomas nas mãos, sensação de dor incapacitante, dificuldade para resolução de problemas e maior exposição a fatores ergonômicos foram preditores significativos de limitações motoras e funcionais.[53] Apesar da evidência da interação de citocinas pró-inflamatórias, *sickness behaviors*, depressão e ansiedade, mais pesquisas são necessárias para verificar a associação de DORT, biomarcadores inflamatórios, funcionalidade, manifestações clínicas da dor crônica e qualidade de vida.

Distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho e a dor crônica

Na definição de dor, renomados estudiosos adotam os critérios da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), que define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano. Essa definição afirma claramente que a dor é subjetiva. É, ao mesmo tempo, uma sensação fisiológica e uma reação emocional a essa sensação. Do ponto de vista evolutivo, dor é reação a ameaça ou a dano à integridade biológica e tem três dimensões: sensório-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa.[54,55]

A duração da dor tem a seguinte classificação:[54,56,57]

- Dor aguda: duração de 1 a 3 meses; tem valor biológico de função protetora (alarme); frequentemente resulta de lesão tecidual ou doença identificável que, ao ser resolvida, elimina a dor; é autolimitada
- Dor crônica: contínua ou recorrente, com duração superior a 3 meses; persiste além do período razoável de resolução da condição causal ou que acompanha doenças naturalmente crônicas; é desprovida de valor biológico, não exercendo função protetora; está presente mesmo após a retirada do fator causal; afeta a saúde e a qualidade de vida; pode ser encarada como doença por si só.

Em relação aos mecanismos fisiopatológicos, ela é classificada em:[58]

- Dor nociceptiva: surge a partir de estímulos periféricos com sistema nervoso íntegro; é proporcional à estimulação de receptores; na fase aguda, tem função protetora
- Dor neuropática: surge a partir de lesão primária ou qualquer disfunção do sistema nervoso; não tem estimulação nociceptiva; é desproporcional ao estímulo dos receptores; é uma evidência de dano do nervo
- Dor mista: apresenta danos dos sistemas nervoso e musculoesquelético.

Diagnóstico clínico e ocupacional em distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho

Os principais procedimentos diagnósticos consistem em anamnese ocupacional; exame físico geral, ortopédico e neurológico; vistoria do posto de trabalho, quando possível, ou relatório detalhado do ambiente, das condições e atividades de trabalho, para o estabelecimento do nexo causal da doença com o trabalho. Os exames complementares serão pouco importantes na definição diagnóstica e, na grande maioria das vezes, utilizados para descartar diagnósticos diferenciais e não para confirmação da hipótese.

Anamnese ocupacional

Além dos dados pessoais, incluindo nome, idade, data e local de nascimento, devem ser obtidos os dados da vida profissional do trabalhador: empregos e funções anteriores, riscos profissionais a que esteve exposto, proteção individual e coletiva utilizada, exames admissionais, periódicos, de retorno ao trabalho, de mudança de função e demissionais, afastamentos do trabalho e benefícios do seguro social, acidentes e doenças do trabalho anteriores. Posteriormente, citam-se os dados sobre a atual ou última função, ou então aquela atividade que o trabalhador suspeita que tenha sido a causa do distúrbio de saúde que está apresentando.

A Norma Técnica de Avaliação de Incapacidade para fins de benefícios previdenciários do INSS[6] relaciona as informações a serem obtidas na anamnese ocupacional:

- Ambiente e trabalho: percepção do trabalhador quanto a temperatura, ruído, poeira, iluminação, radiação e outras cargas físicas, químicas e biológicas existentes
- Equipamentos: qualidade e manutenção de equipamentos e ferramentas, necessidade de emprego de força decorrente da inadequação do equipamento, desvios posturais impostos pelo uso do equipamento, necessidade de repetição da atividade por falha do equipamento
- Mobiliário: qualidade e manutenção, acolchoamento de assentos, encostos e apoios, frequência de reposição, adaptação do posto de trabalho à introdução de novos processos, desvios posturais impostos pela inadequação do mobiliário, apoios para os membros
- Organização do trabalho: ritmo, pausas, trabalho em turnos e noturno, hierarquia, horas extras, estímulo à produção, rotatividade de mão de obra, composição da mão de obra quanto a gênero e idade, relacionamento interpessoal.

Muita atenção deve ser dada à caracterização das queixas de dor e de incapacidade funcional. A dor é a queixa mais frequente nos casos de DORT e deve ser muito bem caracterizada pela sua localização inicial, evolutiva e atual, pela duração, pelo tipo (*i. e.*, em pontada, facada, agulhada, em peso, em queimação ou outra caracterização), pela irradiação, fatores de melhora ou piora e por sinais ou sintomas que apareceram concomitantemente. É comum a dor ser o único sintoma da DORT, e a ausência de outros sinais ou sintomas não pode vir a descaracterizá-la, já que muitas outras doenças também são caracterizadas apenas pela dor e nem por isso deixam de ser diagnosticadas e tratadas.

A relação do surgimento do quadro clínico com as tarefas de trabalho deve ser também investigada, para a caracterização do nexo causal do distúrbio com o trabalho. A incapacidade funcional deve ser pesquisada, principalmente, quanto à sua localização inicial, sua evolução, segmentos corporais acometidos, atividades prejudicadas, alterações sensoriais e motoras e períodos e motivos de afastamentos do trabalho e de outras atividades, como estudo e lazer.

Além desses itens, outros também devem ser incluídos na anamnese, sobretudo ligados aos aspectos

psicossociais profissionais, como satisfação no trabalho, possibilidade de carreira ou evolução profissional, pressões de chefia ou de colegas, competição, controle sobre a tarefa, suporte social e autopercepção sobre a capacidade para o exercício da atividade.

Exame físico

O exame físico em DORT é voltado ao principal achado: a dor. Esse exame inclui a pesquisa de sinais e sintomas que reflitam a fisiopatologia do quadro álgico. Os sinais vitais podem estar elevados nos casos agudos ou normais nos casos crônicos. A aparência do indivíduo pode ser de desconforto ou pode expressar uma emoção negativa.[59]

O primeiro passo é observar a interação do trabalhador com o médico, desde a forma como o indivíduo responde à saudação inicial, o levantar, a forma de andar, de sentar e a postura durante essas atividades. Na ectoscopia, atentar para o estado de saúde geral, peso atual, trofismo muscular e aparência das vestimentas, além da atitude e comportamento (grau de desconforto e reações às manobras de exame específico). No percurso até o consultório do médico, o padrão de marcha (p. ex., ataxia, claudicação e uso de meio auxiliar de marcha) pode fornecer informações iniciais importantes.[55]

Na inspeção da área de dor, deve-se procurar:[55,59]

- Distorções (deformidades) na anatomia: presença de tumorações, sequelas de traumas e assimetria dos membros
- Alterações na cor, temperatura e consistência da pele
- Aparência dos pelos e das unhas
- Presença de espasmos ou fasciculações do músculo subjacente à área de dor
- Observar o alinhamento da coluna vertebral (escoliose, cifose, cifoescoliose) e as amplitudes de movimento.

Na técnica da palpação, o médico deve, inicialmente, pressionar de forma suave a área dolorosa, aumentando gradativamente o nível de pressão até chegar a planos mais profundos. Palpação da mesma área com diferentes abordagens dá uma visão sobre a reprodutibilidade da dor. Distrair o trabalhador durante a palpação pode evitar dor antecipatória ao toque e mecanismo de defesa como cinesiofobia.[59]

A dor nociceptiva somática normalmente se intensifica com a palpação de uma área específica (ou seja, a pressão sobre uma costela provocando dor local pode refletir fratura ou doença metastática). Dor intensificada com atividade está relacionada com distúrbios musculoesqueléticos; já a dor nociceptiva visceral é de início súbito (p. ex., dor torácica retroesternal com irradiação para a mandíbula, causada pela isquemia do miocárdico). A palpação não deve exacerbar ou aumentar a dor nesses casos. A dor neuropática periférica caracteriza-se pela presença de alodinia (condição na qual os estímulos não dolorosos evocam dor), analgesia (abolição da sensação dolorosa durante a aplicação de estímulos dolorosos), anestesia (abolição da percepção de todas as qualidades sensoriais), disestesia (sensação anormal desagradável, espontânea ou evocada), hiperestesia (aumento da sensação durante aplicação de estímulos térmicos, mecânicos ou químicos), hiperpatia (reações exacerbadas, geralmente explosivas, a estímulos dolorosos, especialmente repetitivos, em regiões em que há aumento do limiar de dor), hiperalgesia (resposta exagerada ao estímulo doloroso), hipoestesia (diminuição da sensibilidade à estimulação sensorial), pan-estesia (comprometimento da distribuição espacial de pontos na superfície do corpo submetidos a estimulação tátil, térmica ou dolorosa), causalgia (anormalidades de temperatura e cor da pele, atrofia da pele e perda de pelos na área afetada), fraqueza de um grupo muscular associada à dor e parestesias aos estímulos na área dolorosa. A presença de alodinia e hiperpatia indica sensibilização central da dor.[59]

A propedêutica dos casos de DORT envolve avaliação neurológica, ortopédica e psiquiátrica.

Exame neurológico direcionado é fundamental. Testes de irritação de raízes nervosas, como teste de elevação da perna estendida (teste de Lasègue), teste de elevação da perna estendida cruzada (teste de Fajersztajn), sinal de Kernig, teste de Ely (teste de extensão femoral), manobra de Spurling cervical, entre outros, podem ser necessários caso se tenha dados positivos no histórico clínico.

Em relação ao exame dos pares cranianos, somente nos casos em que o trabalhador referir cefaleia ou alteração sensorial no território do nervo trigêmeo (neuralgia do trigêmeo) o exame deve ser objetivo, com a verificação da simetria facial, dos movimentos dos olhos e da sensibilidade da face. Exames motores, sensoriais e dos reflexos profundos são realizados em conjunto. Nos casos de suspeita de radiculopatias, independentemente do nível, esse

exame deve buscar dor na distribuição da raiz nervosa. Testes específicos já foram mencionados anteriormente. Quando há lesão de um nervo ou raiz nervosa, a pesquisa da integridade motora, sensorial e dos reflexos profundos deve coincidir com a queixa clínica. Já nas plexopatias, propedêutica mais detalhada faz-se necessária com avaliação neurofisiológica.

No exame motor, devem-se pesquisar os miótomos de cada raiz nervosa segundo os achados no histórico ou grupo muscular específico quando de lesões nervosas periféricas.

No exame sensorial, faz-se a avaliação da sensibilidade superficial e profunda. Isso deve incluir a resposta ao toque leve, à pressão, à picada, ao frio (dor e temperatura são conduzidas pelas mesmas fibras nervosas), à vibração e avaliação da propriocepção. Lesões de raízes nervosas, mais comumente por compressão, acompanham-se de perda de sensação, dor ou parestesias com distribuição segmentar de acordo com dermátomo acometido. Recomenda-se o uso do mapa de dermátomos de Keegan e Garrett (1943).

O exame da marcha é útil na triagem para teste motor, sensorial ou disfunção de equilíbrio, e também pode ajudar na pesquisa de toxicidade de alguns medicamentos coadjuvantes (p. ex., intoxicação por anticonvulsivantes pode causar marcha de base alargada e perda de equilíbrio, também conhecido como ataxia axial – de cabeça e tronco).

O exame ortopédico deve ser também focado nas queixas do trabalhador. É realizado com a inspeção (cicatrizes, intumescência), palpação de extremidades ósseas e de partes moles, mensuração das amplitudes de movimento, testes específicos para tendões, instabilidade articular, entre outros.

Exame do estado mental tem início no histórico clínico. Avaliam-se atenção e concentração, linguagem, memória, construções, habilidades de cálculo, abstração, autopercepção e juízo crítico e práxis, além de pesquisa de sintomas depressivos e de ansiedade, aparência, comportamento motor, afetividade e pensamento. O efeito de psicofármacos na função cognitiva deve ser documentado para ajudar nos ajustes do manejo terapêutico. Essa avaliação psiquiátrica é essencial em todos os pacientes com DORT em fase crônica, pois pode identificar casos de abuso sexual, assédio moral e violência física em qualquer fase do ciclo de vida. Estudos recentes sugerem que o trauma psíquico ou físico possa produzir mudanças no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise com somatização dolorosa mais tardiamente.[54]

Exames complementares

O diagnóstico dos distúrbios musculoesqueléticos, neuropáticos ou mistos relacionados com o trabalho é eminentemente clínico e baseia-se em anamnese clínica e ocupacional, exame físico e análise das condições de trabalho. Os exames complementares são necessários para auxiliar no diagnóstico clínico e avaliar o grau de comprometimento estrutural e anatômico.

Exames laboratoriais

Os exames séricos mais utilizados na avaliação de DORT são os mesmos para dor crônica: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia em jejum, ureia, creatinina, hemoglobina glicosilada, fator reumatoide, mucoproteínas, lipidograma total e frações, triglicerídios, T3, T4, T4 livre e TSH, enzimas hepáticas, ácido úrico e PSA.[54]

Exames complementares neurológicos

Em caso de suspeita de doença neurológica relacionada com DORT, pode ser necessária a realização de exames de neuroimagem, eletrofisiológicos ou do líquido cefalorraquidiano.

Radiografia óssea

Auxilia o diagnóstico e o seguimento da recuperação de fraturas, artrites, artroses, desvios e deformidades ósseas, tumores, anormalidades metabólicas e osteopenia. Tem a vantagem de ser um exame acessível e relativamente barato. No entanto, fornece informações limitadas sobre partes moles, como tendões e ligamentos, sendo também muito pouco sensível para o diagnóstico de distúrbios iniciais. Tem seu uso preconizado nos casos

de lombalgias resistentes ao tratamento, para a identificação de alterações da estrutura da coluna vertebral.[54]

Exame de ultrassonografia musculoesquelética

Avalia as partes moles por excelência e auxilia na avaliação estrutural de ligamentos, tendões, sinóvias, ventre muscular e articulações. É insatisfatório para avaliação óssea. Apesar de ser muito usado em DORT, tem grande número de falso-positivos e falso-negativos pelo fato de ser examinador-dependente. As vantagens desse exame são ser relativamente acessível, possuir capacidade multiplanar e não usar radiação ionizante para a sua realização. Pode ser usado, mas sempre correlacionado à clínica, não podendo se constituir em fator decisivo na confirmação ou exclusão do diagnóstico de DORT.[54]

Tomografia computadorizada

Avalia preferencialmente a parte óssea, sendo um ótimo exame para detalhes ósseos e anatomia complexa, permitindo contraste com tecidos moles. No entanto, tem a desvantagem de ser caro e pouco acessível. Usa radiação ionizante e está limitado a cortes axiais da região a ser examinada. Bastante sensível e específico para diagnóstico de distúrbios dos discos intervertebrais, é o exame de escolha para esse grupo de afecções.[54]

Ressonância nuclear magnética

É o melhor exame para avaliar partes moles. Apresenta boa resolução espacial e capacidade multiplanar, não usando radiação ionizante. No entanto, é um exame caro e com acesso difícil, sendo contraindicado para claustrofóbicos e portadores de artefatos metálicos no corpo. Pode ser usado para diagnóstico de lesões de ligamentos, tendões e bolsas sinoviais, com boa especificidade e sensibilidade, principalmente no punho, cotovelo e ombro.[54]

Cintigrafia

É um exame caro e de difícil acesso, fornecendo informações fisiológicas. Não é específico e apresenta baixa resolução espacial, dependendo fundamentalmente do aporte sanguíneo e da resposta osteoblástica da região a ser examinada. Não é indicado para o diagnóstico de DORT.

Eletroneuromiografia

Esse exame invasivo avalia a unidade motora e ajuda no diagnóstico de neuropatías periféricas, somente de fibras grossas. Não avalia fibras finas. Possibilita também localizar a lesão e sua natureza axônica ou desmielinizante. Para a sua realização, é necessária a inserção de uma agulha-eletrodo no músculo através da pele. Em seguida, solicita-se ao paciente que realize movimentos com o segmento examinado e a atividade elétrica é mostrada em um osciloscópio. São necessários vários eletrodos para realizar um exame com precisão, o que o torna muito doloroso, sendo frequente os pacientes que já o realizaram negarem-se a repeti-lo. É utilizado, principalmente, para o diagnóstico complementar da síndrome do túnel do carpo, mas também para auxiliar o diagnóstico de outras compressões de nervos periféricos e de raízes nervosas. Há grande número de falso-positivos e falso-negativos, não podendo constituir-se em único critério de confirmação ou exclusão diagnóstica. A neuropatia do mediano em fase inicial pode ter exame de eletroneuromiografia normal. Esse exame é fundamental para se estabelecer o prognóstico da lesão e se há indicação cirúrgica. Não é critério diagnóstico para síndrome do túnel do carpo.[54]

Nexo causal

Nas doenças relacionadas com o trabalho, o nexo com o trabalho deve basear-se em parâmetros que auxiliem o estabelecimento da relação etiológica. O diagnóstico clínico deve ser comparado com gestos, posturas e esforços realizados no trabalho, em busca da evidência de carga funcional estática ou dinâmica para o estabelecimento do nexo.

Vários trabalhos relacionam as tarefas e atividades associadas ao desenvolvimento de DORT,[1] as quais se encontram a seguir.

- **Síndrome do desfiladeiro torácico (G 54.0).** Trabalho em posição forçada ou repetida com elevação dos membros superiores acima da altura dos ombros, empregando força, flexão ou hiperextensão; compressão sobre a fossa supraclavicular ou desta contra algum objeto; flexão lateral do pescoço (p. ex., fazer trabalho manual sob veículos, trocar lâmpadas, pintar paredes, lavar vidraças, apoiar telefone entre o ombro e a cabeça).
- **Síndrome do túnel do carpo (G 56.0).** Flexão e extensão repetidas do punho, principalmente se associadas a força ou vibração; compressão mecânica da palma das mãos; uso de força na base das mãos; vibrações (p. ex., digitar, cuidados odontológicos, fazer montagens industriais, empacotar, processar carne, operar ferramentas manuais vibratórias, como parafusadeiras e furadeiras).
- **Síndrome do pronador redondo (G 56.1).** Supinação e pronação repetidas; repetição do esforço manual com antebraço em pronação (p. ex., carregar pesos, apertar parafusos).
- **Síndrome do canal de Guyon (G 56.2).** Flexão e extensão repetida de punhos e mãos; contusões contínuas; impactos intermitentes ou compressão mecânica na base das mãos (região hipotenar ou borda ulnar); vibrações (p. ex., carimbar, andar de bicicleta).
- **Síndrome do túnel cubital (G 56.2).** Movimentos repetitivos do cotovelo; flexão extrema do cotovelo com o ombro abduzido; flexão repetida de cotovelo associada a sua extensão contra resistência; apoio de cotovelo em superfícies duras; vibrações localizadas (p. ex., apoiar cotovelo em mesas, carregar pesos sobre a cabeça ou ombros, segurando-os com o membro superior elevado e em flexão do cotovelo).
- **Compressão do nervo supraescapular (G 56.8).** Compressão direta sobre o nervo suprascapular; exigência de elevação de objetos pesados acima da altura do ombro (p. ex., carregamento de peso em sacolas ao lado do corpo, apoiadas em tiras sobre os ombros).
- **Síndrome cervicobraquial (M 53.1), cervicalgia (M 54.2).** Contratura estática ou imobilização por tempo prolongado de segmentos corporais como cabeça, pescoço ou ombros; tensão crônica; esforços excessivos com o pescoço e a cintura escapular; elevação dos membros superiores acima dos ombros empregando força; tarefas com alta demanda visual; vibrações de corpo inteiro (p. ex., trabalho manual sobre escrivaninhas, mesas ou bancadas, trabalhos com microcomputadores, uso prolongado de telefones, trabalhos que exigem atenção, carregamento de peso sobre a cabeça, operação de tratores e empilhadeiras).
- **Ciática (M 54.3), lombociatalgia (lumbago com ciática; M 54.4), lombalgia (dor lombar baixa; M 54.5).** Trabalho permanente em pé, com pouca ou nenhuma deambulação; trabalho permanente sentado; posição de trabalho inclinada para frente, inclinada para os lados, com torção do tronco ou com a cabeça inclinada para frente; braços executando tarefas acima ou na altura dos ombros; esforços de empurrar, puxar, levantar, abaixar, transportar e arremessar pesos, principalmente quando da ausência de alças; deslocamento horizontal do centro de gravidade no transporte de cargas; realização de força muscular com o corpo inclinado para frente ou com o tronco torcido, sentado ou parado em pé; alcançar objetos distantes com manuseio de peso; trabalho com vibração de corpo inteiro (p. ex., operação de máquinas, alimentação de prensas hidráulicas com chapas metálicas, cuidados de enfermagem, trabalhos de escritório e recepção, operação de tratores e empilhadeiras, saída e entrada repetida em veículos).
- **Dedo em gatilho (M 65.3).** Compressão palmar de cabo de ferramenta, alça de balde ou outro objeto associada à realização de força com flexão dos dedos (p. ex., carregar baldes, apertar alicates e tesouras).
- **Tenossinovite estiloide radial (doença de De Quervain; M 65.4).** Movimentos repetidos do polegar; pinça de polegar associada a flexão, extensão, rotação ou desvio ulnar repetido do carpo, principalmente se associado a força; polegar mantido elevado e/ou abduzido durante atividades; uso prolongado de tesouras (p. ex., torcer roupas, apertar botão com o polegar, usar ferramentas retas, como chaves de fenda).
- **Tenossinovite do extensor radial do carpo (M 65.8), tenossinovite do extensor dos dedos (M 65.8).** Movimentos repetidos de mão e dedos, principalmente com extensão do punho; fixação antigravitacional de punhos em extensão; força, vibração e estresse mecânico dos tendões (p. ex., digitação, operação do *mouse*).
- **Tenossinovite do flexor radial do carpo (M 65.8).** Contração estática de dedos mantida por tempo prolongado ou associada a esforço; movimentos repetitivos de flexão dos dedos e da mão (p. ex., operação de ferramentas manuais, operação de microcomputadores, processamento de carne, pilotagem de motocicletas).
- **Fibromatose da fáscia palmar (doença de Dupuytren; M 72.0).** Compressão palmar repetida com trabalho pesado, associada ou não a vibrações (p. ex., operação de martelos e perfuradores pneumáticos).

▸ **Síndrome do manguito rotador (síndrome do supraespinal; M 75.1), síndrome de colisão do ombro (síndrome do impacto; M 75.4).** Movimentos repetidos de braço e ombro; elevação do membro superior acima da altura do ombro, principalmente se associada ao uso de força por tempo prolongado; estender os membros superiores para pegar objetos (p. ex., trocar marcha de veículo com câmbio mecânico e duro; operar comandos localizados acima dos ombros; limpeza de pisos, paredes e vidraças; realizar manutenção mecânica de veículos e máquinas).

▸ **Tendinite bicipital (M 75.2).** Manutenção do cotovelo supinado e fletido (p. ex., carregar pesos).

▸ **Epicondilite medial (M 77.0), epicondilite lateral (M 77.1).** Movimentos com esforços estáticos e preensão prolongada de objetos, principalmente com o punho estabilizado em extensão, com o braço também estendido, e nas pronossupinações repetidas com utilização de força (p. ex., uso prolongado de martelo, apertar parafusos, desencapar fios, tricotar, operar motosserras).

Principais síndromes clínicas

Cada distúrbio do grupo DORT tem um quadro clínico diferente em virtude da localização anatômica e das estruturas e funções acometidas. Esses distúrbios serão, dessa maneira, analisados de acordo com o critério anatomofuncional, iniciando-se pelas neuropatias compressivas e seguindo-se pelos distúrbios osteomusculares da coluna vertebral, do membro superior e do membro inferior.[1]

Na Comunicação de Acidente do Trabalho (CAT) da Previdência Social há um campo de preenchimento obrigatório para a colocação do código alfanumérico da CID-10. Por esse motivo, as denominações das doenças serão sempre acompanhadas desse código, conforme a seguir.

▸ **Síndrome do desfiladeiro torácico (G 54.0).** É a compressão do feixe neurovascular, constituído de plexo braquial, veia e artéria subclávias, na sua passagem pela região cervical, em virtude de alterações na via anatômica formada pela primeira costela, a clavícula e os músculos escaleno anterior e médio. A maioria das manifestações decorre da compressão do plexo braquial, com quadro de dor intermitente, irradiada para o membro superior e relacionada com os movimentos. Pode haver hipoestesia (dormência e sensação de frio) no território do nervo ulnar, diminuição da força de preensão da mão e diminuição da estereognosia. Nos casos mais avançados, pode ocorrer atrofia dos músculos intrínsecos. A compressão vascular pode ocasionar edema e alterações da cor do membro superior, além de claudicação.

▸ **Síndrome do túnel do carpo (G 56.0).** É a síndrome causada pela compressão do nervo mediano no canal do carpo. Há queixas sensoriais, como hipoestesia (formigamento, amortecimento) no território do nervo mediano, dor e parestesia em todo o membro superior, principalmente à noite (braquialgia parestésica noturna). Há frequentes queixas de irradiação da dor por toda a extensão do membro superior, até o ombro. Há piora da hipoestesia e da parestesia com o frio.

▸ **Síndrome do pronador redondo (G 56.1).** É a síndrome causada pela compressão do nervo mediano em sua passagem pelo terço proximal do antebraço, entre a cabeça umeral e a cabeça ulnar do músculo pronador redondo. Há dor no antebraço aos esforços, com hipoestesia no território do nervo mediano, diminuição da força de preensão e de pinça, com déficit dos músculos inervados pelo nervo mediano. Pode haver atrofia da região tenar.

▸ **Síndrome do canal de Guyon (G 56.2).** É a síndrome causada pela compressão do nervo ulnar no punho, na sua passagem pelo canal de Guyon, o qual é delimitado pelo hâmulo do osso hamato e pelo osso pisiforme. Há queixa de hipoestesia na polpa medial dos dedos anular e mínimo e, nos casos mais avançados, atrofia na musculatura intrínseca inervada por esse nervo.

▸ **Síndrome do túnel cubital (G 56.2).** É a síndrome causada pela compressão do nervo ulnar no túnel cubital, entre o epicôndilo medial e o processo olecraneano (goteira epitrócleo-olecraneana), ou entre a cabeça umeral e a cabeça ulnar do músculo flexor ulnar do carpo. A cabeça umeral desse músculo insere-se no epicôndilo medial; a cabeça ulnar, no olécrano e na margem posterior da ulna. Há queixa de dor na região medial do cotovelo, diminuição da força de flexão do punho, fraqueza nas mãos e hipoestesia no território do nervo ulnar.

▸ **Compressão do nervo suprascapular (G 56.8).** É a síndrome causada pela compressão do nervo suprascapular sob a fáscia que recobre a chanfradura do processo coracoide. Há dor na região escapular e diminuição da força dos músculos supra e infraespinal. Não há alterações sensoriais.

▸ **Síndrome cervicobraquial (M 53.1).** É uma raquialgia da região cervicobraquial que pode apresentar-se com dor na nuca, na porção superior do músculo trapézio, mais comumente referida como dor em peso, irradiada

para o ombro e toda a extensão do membro superior. Podem ocorrer hipoestesias (adormecimento, formigamento ou sensação de frio) e parestesias. Há pacientes que apresentam déficit motor no membro superior, queixando-se de que não têm força e que deixam cair objetos. Podem também apresentar queixas de tontura.

▸ **Cervicalgia (M 54.2).** É a dor espontânea que acomete a musculatura da região posterior do pescoço e a região escapular, sem que haja comprometimento dos discos intervertebrais cervicais. A dor piora com os movimentos e com períodos de maior tensão. Pode haver tonturas e parestesias.

▸ **Ciática (M 54.3), lombociatalgia (lumbago com ciática; M 54.4), lombalgia (dor lombar baixa; M 54.5).** A lombociatalgia é a dor na região lombar com irradiação para um ou ambos os membros inferiores, podendo avançar até a perna ou o pé nos casos mais graves. A lombalgia é a dor na região lombar sem irradiação. Se houver apenas a irradiação da dor, sem dor na região lombar, denomina-se o quadro como ciática ou ciatalgia. A dor é o principal sintoma e, frequentemente, o único a ser encontrado nesse distúrbio osteomuscular. Pode ocorrer hipoestesia, parestesia ou hiperestesia na região que sofre a irradiação da dor. Quando a lombalgia ou a lombociatalgia persiste por 3 meses ou mais, podendo ou não ocorrerem episódios de melhora e piora da dor, denomina-se o quadro como de lombalgia ou lombociatalgia crônica.

▸ **Dedo em gatilho (M 65.3).** É uma tenossinovite estenosante decorrente do espessamento da bainha sinovial dos tendões flexores profundos dos dedos e flexor do polegar. O espessamento sinovial dificulta o deslizamento do tendão pelo interior da bainha, podendo estar agravado por derrame sinovial, dificultando a extensão do dedo após sua flexão. Os tendões mais frequentemente acometidos são os flexores do polegar e os flexores profundos dos dedos médio e anular.

▸ **Tenossinovite estiloide radial (doença de De Quervain; M 65.4).** É uma tenossinovite estenosante causada pela constrição da bainha sinovial comum dos tendões abdutor longo e extensor curto do polegar, os quais estão localizados na tabaqueira anatômica. Há dor na região acometida que pode estar irradiada para toda a extensão do membro superior, até o ombro.

▸ **Tenossinovite do extensor radial do carpo (M 65.8), tenossinovite do extensor dos dedos (M 65.8), tenossinovite do flexor radial do carpo (M 65.8), outras sinovites e tenossinovites (M 65.8), sinovite e tenossinovite não especificadas (M 65.9).** Vários outros tendões e bainhas sinoviais do punho e da mão podem estar acometidos. Os tendões flexores do punho e dos dedos estão envoltos por bainhas sinoviais, o mesmo acontecendo com os tendões extensores que, ao chegarem ao punho, também são envoltos por bainhas sinoviais, sendo o líquido sinovial de grande importância para a sua nutrição e lubrificação. Os tendões extensor radial do carpo, extensor dos dedos e flexor radial do carpo são os mais acometidos por distúrbios relacionados com o trabalho. O paciente queixa-se de dor, em todo o segmento acometido ou no trajeto do tendão, bem como de sensação de peso e diminuição de força. Pode haver outros sinais de inflamação nos trajetos dos tendões e as dores aumentam com a movimentação.

▸ **Bursite da mão (M 70.1), bursite do olécrano (M 70.2), outras bursites do cotovelo (M 70.3), outras bursites pré-rotulianas (M 70.4), outras bursites do joelho (M 70.5).** Bursite é a inflamação das bolsas sinoviais que se localizam entre os tendões ou entre estes e proeminências ósseas, com a finalidade de protegê-los e reduzir o atrito entre eles. Apresentam diversas localizações e há referência a dor difusa ou localizada, a qual pode ser exacerbada pelo movimento.

▸ **Outros transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, uso excessivo e pressão (M 70.8), transtorno não especificado dos tecidos moles relacionado com o uso, uso excessivo e pressão (M 70.9).** Outros transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, uso excessivo e pressão podem ser diagnosticados, como as sinovites e os cistos sinoviais. As sinovites correspondem à inflamação do tecido sinovial que recobre as articulações. Os cistos sinoviais são o resultado da degeneração mixoide do tecido sinovial, podendo aparecer em tendões e articulações, consistindo em tumorações císticas e circunscritas, localizados preferencialmente no dorso do punho.

▸ **Fibromatose da fáscia palmar (doença de Dupuytren; M 72.0).** Caracteriza-se por espessamento e retração da fáscia palmar, formando cordões fibrosos e retração dos dedos, com incapacidade funcional da mão acometida. O paciente inicialmente queixa-se da presença de nódulos na face palmar, com subsequente transformação destes em cordões, com retração dos dedos. Pode ser bilateral ou unilateral (neste caso acometendo, preferencialmente, a mão dominante).

▸ **Capsulite adesiva do ombro (periartrite do ombro; M 75.0).** O ombro é a articulação com maior mobilidade no corpo humano e, por isso, é frequente sede de lesões decorrentes de esforços no trabalho. A

capsulite adesiva é resultante de agravamento e complicações de tendinites ou bursites do ombro, apresentando-se com dor e grande limitação de movimentos, por isso mesmo sendo também conhecida como "ombro congelado".

▸ **Síndrome do manguito rotador (síndrome do supraespinal; M 75.1), síndrome de colisão do ombro (síndrome do impacto; M 75.4).** O manguito rotador é composto pelos músculos subescapular, supraespinal, infraespinal e redondo menor, que se fundem em forma de coifa e abraçam cerca de dois terços da cabeça do úmero, firmemente aderidos à cápsula articular glenoumeral. A forma mais frequente, mas não única, de lesão do manguito rotador é o seu impacto, geralmente do tendão supraespinal, com a porção anteroinferior do acrômio, o ligamento coracoacromial e a articulação acromioclavicular na elevação do ombro. Entre o manguito rotador e o acrômio encontra-se a bolsa sinovial subacromial, que também é envolvida no choque. Tanto a síndrome do manguito rotador como a síndrome do impacto fazem com que o paciente refira dor na região anterossuperior do ombro, a qual pode se estender até a metade proximal do braço. A dor pode piorar à noite e com os movimentos do ombro, queixando-se o paciente de crepitação à movimentação.

▸ **Tendinite bicipital (M 75.2).** É a inflamação do tendão da cabeça longa do bíceps no sulco intertubercular do úmero, podendo estar associada a bursites do ombro, com a tendinite do supraespinal e com a síndrome do impacto. Existe dor na projeção da cabeça longa do bíceps, na face anterior do ombro, a qual piora aos movimentos.

▸ **Tendinite calcificante do ombro (M 75.3).** Decorre da calcificação dos tendões do manguito rotador do ombro, em virtude de tendinites e bursites primárias. Há dor súbita e de grande intensidade, muitas vezes impedindo totalmente a movimentação da articulação.

▸ **Bursite do ombro (M 75.5).** No ombro encontramos as bolsas sinoviais subacromial, subdeltóidea, subtendínea do músculo infraespinal, subtendínea do músculo subescapular e subtendínea do músculo redondo maior. As duas primeiras são as mais frequentemente acometidas nos esforços do trabalho. Existe dor intermitente, principalmente à noite, e à movimentação do ombro.

▸ **Epicondilite medial (M 77.0), epicondilite lateral (M 77.1).** A inserção do tendão no osso é denominada entese. As epicondilites são entesopatias ou tendinoses decorrentes dos distúrbios dessas estruturas. A epicondilite lateral é cerca de sete vezes mais frequente que a medial. Essas afecções são caracterizadas por dor no local, que piora com os movimentos, muitas vezes com queixa de inchaço, principalmente na localização medial.

▸ **Mialgia (M 79.1).** Vários músculos da região escapular e dos membros superiores podem apresentar dor em decorrência dos esforços do trabalho, sobretudo pela sobrecarga funcional estática. As mialgias podem ocorrer de forma isolada, mas frequentemente estão associadas aos quadros de tenossinovites ou tendinites. Há dor espontânea na região muscular afetada, a qual piora com os movimentos e à palpação.

Diagnóstico diferencial

A CID-10 traz 80 inclusões no Capítulo XIII – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo, muitas das quais possuem sinais e sintomas semelhantes a DORT. Desta forma, desde a anamnese até o exame complementar, principalmente quando o quadro acomete várias regiões do membro superior, ou ambos os membros superiores, ou os membros superiores e a coluna vertebral, ou membro superior e inferior, o raciocínio visando ao diagnóstico diferencial deve estar sempre presente nos procedimentos diagnósticos. Algumas dessas doenças, no entanto, pela sua frequência e pela similaridade de quadro clínico, devem ser consideradas diagnósticos diferenciais principais.

Fibromialgia

É uma síndrome dolorosa crônica que afeta, preferencialmente, o sexo feminino (na proporção de 9 para 1) e manifesta-se por meio de dor nos quatro quadrantes, com sensibilidade dolorosa em determinados pontos (*tender points*), além de alterações do sono, rigidez muscular, fadiga crônica e sintomas neurovegetativos. O diagnóstico de fibromialgia é de exclusão. Nos casos crônicos de DORT com sinais de sensibilização periférica e central, a fibromialgia precisa ser descartada.

Síndrome miofascial

Caracterizada por dor regional e pela presença de pontos-gatilho (*trigger points*) sobre determinado músculo, tecido conjuntivo e fáscia, principalmente na região cervical, lombar e cintura escapular. É uma patologia bastante

frequente e, da mesma forma que a fibromialgia, pode simular DORT em fase crônica.

Outras doenças

Gota, diabetes melito, distúrbios da tireoide, síndrome de dor do complexo regional tipos I e II, tumores ósseos e de partes moles, síndrome da costela cervical, artrite reumatoide, lúpus eritematoso, mixedema, hanseníase, artropatias infecciosas e outras doenças reumáticas e metabólicas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de DORT.

Tratamento

Por constituir-se em um grupo de distúrbios com múltiplas causas, de ordem física e psicossocial, que se apresenta de várias formas clínicas, o tratamento de DORT deve levar em conta essa gama de variáveis e, na medida do possível, envolver uma equipe multiprofissional e uma abordagem interdisciplinar. Quanto mais precoce o diagnóstico e o início do tratamento, maiores serão as possibilidades de êxito.

Tão logo seja feito o diagnóstico e caracterizado o nexo com o trabalho, medidas devem ser instituídas para o afastamento do trabalhador das condições que determinaram o problema de saúde, seja com a mudança da atividade, seja com o afastamento do trabalho. Quando a doença relacionada com o trabalho for de notificação compulsória, o trabalhador deve ser encaminhado à autoridade sanitária e deve ser instituído o adequado manejo previdenciário do caso, com emissão da Comunicação de Acidente do Trabalho do INSS ou encaminhamento para o órgão de seguro social respectivo ou orientação do trabalhador sobre como fazê-lo.

Tratamento farmacológico

Vários são as classes de fármacos empregadas no tratamento de DORT. Dentre os analgésicos, incluem-se os anti-inflamatórios não hormonais e os opioides, que são mais utilizados no tratamento de dor em fase aguda por nocicepção, mas também podem ser utilizados em casos de dor crônica. Existem medicamentos chamados de adjuvantes, que são os corticoides, os antidepressivos, os neurolépticos, os ansiolíticos, os anticonvulsivantes, os psicoestimulantes, os moduladores adrenérgicos, os anestésicos locais, os inibidores da reabsorção óssea, os inibidores do fluxo axônico e os inibidores dos receptores NMDA.

É necessário ter experiência com o manuseio desses fármacos, realizando o controle dos efeitos adversos, vigilância do uso abusivo e de fatores de risco para dependência.

Tratamento reabilitacional

Embora não exista um formato único para o manejo multidisciplinar da DORT, quase todas as modalidades de tratamento usam o mesmo conceito genérico e plano terapêutico de dor crônica. Atualmente, o modelo de intervenção mais divulgado pelos especialistas em dor crônica e que pode ser adaptado para reabilitação nos casos de DORT é o biopsicossocial. Este foi desenvolvido por pesquisadores do Centro Multidisciplinar de Dor da Universidade de Washington. Em contraste ao modelo biomédico, que ainda é o empregado na maioria dos serviços de saúde, o biopsicossocial foca a intervenção no paciente e não a doença. A Tabela 26.3 mostra as diferenças entre o modelo biopsicossocial e o biomédico.[54]

A dor e o sofrimento são comportamentos humanos inerentes de cada indivíduo, cuja existência só pode ser inferida pela observação.

É impossível mensurar com exatidão esses comportamentos, pois cada trabalhador pode exteriorizar de forma diferente esses sentimentos. A observação pelo profissional de saúde ajuda a quantificar o comportamento doloroso. O modelo biopsicossocial infere que o comportamento doloroso é o somatório da queixa relatada, do reconhecimento e autoavaliação da dor na vida da pessoa, das respostas afetivas perante o quadro álgico e da influência do ambiente.[54]

Nos programas de reabilitação multidisciplinar de DORT (dor crônica), os indivíduos são elegíveis em grupos de 5 a 15. Nessa modalidade terapêutica, os trabalhadores recebem orientações e adquirem habilidades por meio de reuniões sistemáticas, que também oferecem apoio, reforço positivo e uma devolutiva para os comportamentos

adaptativos. Essas atividades devem ser cuidadosamente supervisionadas para garantir qualidade e experiências educacionais positivas. Os tópicos de educação familiar, reeducação postural global, conservação de energia nos movimentos, orientação ergonômica no trabalho e no domicílio, autocontrole do estresse, orientação quanto ao abuso de substâncias e técnicas de enfrentamento da dor são assuntos geralmente abordados nesses programas.[60]

A intervenção multiprofissional deve focar quatro tipos de terapia de forma simultânea: física, farmacológica, psicológica e profissional. Esses programas priorizam os exercícios de condicionamento físico, a otimização do tratamento farmacológico e sua gestão, a aquisição de estratégias de enfrentamento da dor e o aprendizado de novas habilidades laborais, além da aquisição de conhecimentos sobre a doença e o funcionamento do corpo humano no estado de dor crônica. As terapias podem ser individuais e ou em grupo, e devem abordar todas as necessidades dos trabalhadores.

Tabela 26.3 Tipos de modelos de intervenção em dor crônica.[54]

Modelo biopsicossocial	Entende a dor como uma experiência biológica, social e psicossocial Foca o doente O profissional da saúde é educador, motivador e cuidador Ação proativa Objetiva aumento da função, melhora da qualidade vida, resgate ou melhora das relações Modelo educacional, motivacional, interpessoal, psicológico, farmacológico e técnico Relações recíprocas entre queixas sentidas e emoções, processos psicológicos e funções interpessoais Pensamentos do doente sobre dor Amplitude do impacto da dor
Modelo biomédico	Dor como manifestação de doença Foca o médico O profissional da saúde é *expert* no alívio da dor Ação passiva Objetiva a cura ou alívio Modelo farmacológico e técnico Queixas: • Dor corresponde à lesão • Sem lesão = dor irreal • Dissocia pensamentos sobre dor • Causas da dor

A equipe, basicamente, é composta de médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, orientadores vocacionais, assistentes sociais, nutricionistas e educadores físicos. A comunicação e a interação entre os profissionais de saúde devem ser harmoniosas e em sintonia com os objetivos propostos de reabilitação. A participação do trabalhador na definição dos objetivos do programa de reabilitação não pode ser negligenciada. As instalações necessárias para essas intervenções podem ser as de um hospital geral, centro de reabilitação ou unidades de complexidade intermediária (p. ex., clínicas privadas ou unidades de saúde). Casos clínicos de menor complexidade podem ser abordados em serviços ambulatoriais das empresas ou nos Centros de Referência em Saúde do Trabalhador (Cerest), quando dispõem de estrutura física e quadro técnico adequados.

Os objetivos principais de um programa de tratamento de dor crônica são:[60]

- Intervenção para redução e otimização do uso de medicamentos: a monoterapia com fármacos traz poucos benefícios e é improvável que seja eficaz para a melhoria funcional e da qualidade de vida do trabalhador. Uma revisão criteriosa dos medicamentos utilizados pelo paciente pode diminuir ou até eliminar alguns fármacos do arsenal terapêutico. Isso pode se traduzir em uma medida de impacto, pois pode reduzir os efeitos adversos, melhorar a adesão medicamentosa e reduzir os custos totais do tratamento. O médico do trabalho ou assistente deve ficar atento para as seguintes classes de medicamentos: ansiolíticos, indutores do sono e relaxantes musculares de ação central, pois o uso prolongado destes pode comprometer as funções cognitivas (principalmente atenção, memória, funções executivas frontais), causar sedação, sonolência excessiva e alterações do humor. A indicação de opioides (principalmente os de curta duração) deve ser criteriosa e individualizada, em virtude dos riscos de dependência
- Recondicionamento físico: a dor crônica ocasiona diminuição das atividades diárias, predispondo ao sedentarismo e à redução da capacidade para o exercício. Terapia de condicionamento físico de forma supervisionada e gradual, respeitando o limiar de dor e ou fadiga do paciente, é fundamental no processo de reabilitação. Os objetivos são melhora da dor e ganhos funcionais. Outras técnicas empregadas em terapias físicas são massagem, agentes físicos (calor e frio) e eletroterapia (estimulação elétrica nervosa transcutânea). Os benefícios são globais e os resultados obtidos podem ser melhora da capacidade aeróbica, ganho de amplitude de movimento e aquisição de funcionalidade, além de impacto positivo sobre a saúde mental e o ciclo de sono e vigília. Profissionais de fisioterapia e educação física são indicados nesse tipo de intervenção
- Ganho funcional nas atividades da vida diária (AVD): a dor pode promover forte impacto na funcionalidade. A capacidade de executar atividade básica do autocuidado (tomar banho, higiene pessoal, vestir-se, uso do sanitário e preparar as refeições) e atividade de vida prática (realizar tarefas domésticas ou sociais) pode estar comprometida. O profissional de terapia ocupacional pode ajudar no ganho de função e na orientação de estratégias eficazes de controle da dor nas AVD. Abordagens empregadas nessa área são técnicas de estimulação sensorimotora e cognitiva, técnicas corporais, indicação e utilização de dispositivos de assistência (tecnologia assistiva)
- Controle da dor com medidas não farmacológicas: técnicas de estratégias de relaxamento, *biofeedback*, acupuntura, hipnose, entre outras, são adjuvantes no tratamento reabilitacional. Psicoterapia breve e focal, além de terapia cognitivo-comportamental, são modalidades terapêuticas fortemente recomendadas na literatura médica
- Melhoria da saúde mental: intervenção psiquiátrica e psicológica para as comorbidades psiquiátricas pode melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida
- Criação de rede de apoio: geralmente é um dos componentes do processo de reabilitação mais negligenciado. A construção de uma rede familiar e social de apoio provoca mudanças favoráveis na adesão do tratamento e melhora global do paciente. A inserção do cônjuge e outros familiares no programa terapêutico, como participantes ativos do tratamento, ajuda na reinserção do trabalhador na sociedade. Comportamentos de superproteção dos familiares devem ser identificadose combatidos, pois podem influenciar os resultados do tratamento. Uma família disfuncional pode colocar a reabilitação em risco e predispor a recaídas.

Reabilitação profissional

Embora o retorno ao trabalho seja um resultado importante, pois tem implicações socioeconômicas, vários fatores impedem esse retorno. Fatores como economia local, disponibilidade de emprego, acesso a programas de reabilitação profissional e falta de suporte por parte dos empregadores podem dificultar a reinserção de indivíduos com DORT no mercado de trabalho. O tempo de afastamento do posto de trabalho é grande na maioria dos casos de DORT, com média de 7 anos. Existe também a possibilidade de defasagem das habilidades laborais pelo enorme tempo de afastamento, tornando os indivíduos com DORT menos competitivos no mercado de trabalho. Existe o estereótipo de que o trabalhador com histórico de DORT é menos produtivo e os empregadores tendem a não contratar tais pessoas. Estudos mostram resultados animadores com reabilitação profissional.[54]

Em 11 pesquisas com 259 indivíduos tratados de forma conservadora e 435 pacientes abordados de forma multiprofissional, os resultados obtidos mostram que a taxa de retorno ao trabalho é substancialmente maior nos pacientes que receberam algum tipo de intervenção (67%) quando comparados com os que não receberam tratamento (24%).[54] Em revisão de literatura, os autores concluíram que indivíduos tratados de forma multiprofissional tiveram taxas duas vezes maiores de retorno ao trabalho que os tratados no modelo convencional.

Já nas pesquisas com lombalgias crônicas com tratamento convencional, os resultados são desanimadores. No seguimento de 3 meses após o tratamento, a taxa de retorno ao trabalho é mínima.[54]

Feuerstein *et al.* estudaram a taxa de regresso ao trabalho após tratamento multidisciplinar e tradicional em portadores de lombalgia crônica. Cerca de 71% dos pacientes tratados com método multidisciplinar voltaram a trabalhar e apenas 44% retornaram após receber intervenção convencional. Já nos estudos que compararam o tratamento cirúrgico com o multidisciplinar para portadores de lombalgias, os resultados mostraram que, dos pacientes tratados cirurgicamente, 53 tiveram taxa de retorno de 36%. Mais recentemente, North *et al.* relataram que apenas 25% dos pacientes que receberam implantes de estimuladores da medula espinal voltaram ao posto de trabalho.[54]

As intervenções em reabilitação profissional devem ser em equipe multiprofissional. Os objetivos devem ser definidos com o trabalhador, o empregador e os profissionais de saúde. As políticas e estratégias na reabilitação profissional dependem da cooperação dos empregadores, dos trabalhadores e do empenho dos profissionais de saúde. O objetivo principal é o retorno de empregado que sofreu lesão ou doença no local de trabalho, que deve começar simultaneamente à reabilitação física ou logo depois. Os elementos-chave do modelo de reabilitação profissional são:

- O retorno ao trabalho deve ser realizado logo que possível após do tratamento
- O estudo do local de trabalho (posto) e das tarefas realizadas antes do afastamento são o foco do planejamento
- Quando o retorno ao trabalho é possível, o trabalhador deverá ter um programa individualizado e adaptado às suas necessidades
- O empregador também deverá ser responsável pela gestão e monitoramento do programa de retorno ao trabalho, juntamente com os profissionais de saúde
- Os empregados deverão ser obrigados a participar ativamente desse processo de reabilitação
- O empregador deverá prevenir futuros agravos à saúde do trabalhador.

Os programas de reabilitação profissional visam ao reconhecimento das habilidades, experiências e capacidades do empregado, ao fornecimento de treinamento no local de trabalho por meio de cursos e estágios profissionalizantes e à readaptação em outras funções.

Prevenção

Um programa de prevenção de LER/DORT inicia-se pela identificação dos componentes do trabalho que tenham alguma relação com as manifestações clínicas. O conteúdo desse programa deve ser estruturado levando-se em consideração:[2]

- A avaliação dos fatores de risco, por meio da inspeção dos locais de trabalho e entrevistas com os trabalhadores para o reconhecimento de situações de trabalho que demandem avaliação ergonômica
- A identificação dos problemas ou possíveis agravos à saúde decorrentes da exposição a esses fatores de risco
- Uma proposição de medidas a serem tomadas para eliminação ou controle dos fatores de risco e para a proteção da saúde dos trabalhadores
- A utilização dos recursos de vigilância em saúde e de fiscalização do trabalho para verificar o cumprimento, pelo empregador, de seus deveres em relação a identificação, avaliação e documentação dos fatores de risco existentes no processo de trabalho e adoção de medidas de correção do controle ambiental e de proteção da saúde do trabalhador.

Para se prevenir LER/DORT, deve-se recorrer à ergonomia, pois embora essa disciplina não esteja exclusivamente relacionada com a prevenção desses distúrbios, ela é uma ferramenta fundamental para se estudarem as diversas situações de trabalho que podem gerar agravos à saúde dos trabalhadores. A ergonomia é definida como "o conjunto de conhecimentos científicos relativos ao homem e necessários à concepção de instrumentos, máquinas e dispositivos que possam ser utilizados com o máximo de conforto, segurança e eficiência".[60]

Um dos principais objetivos da ergonomia é a melhoria das condições de trabalho visando ao conforto e à saúde dos trabalhadores. Esses aspectos compreendem as formas de se evitarem os riscos de acidentes e de doenças associadas ao trabalho, assim como as formas de se minimizarem as fontes geradoras de fadiga diretamente ligadas

ao metabolismo do corpo humano, à força muscular, às articulações ou mesmo às exigências cognitivas do trabalho.[61]

O ponto central no estudo ergonômico é a análise da situação de trabalho, que compreende vários fatores, como os objetivos a cumprir, os meios técnicos, a organização do trabalho, as regras e punições, as relações humanas, as normas quantitativas, qualitativas e de segurança, o espaço de trabalho e o contrato de trabalho.[62]

A ergonomia propõe a realização da análise ergonômica do trabalho com base na avaliação da atividade real do trabalhador (comparada às atividades prescritas pela empresa), envolvendo a observação sistemática do trabalho, o estudo do comportamento e a análise do discurso dos trabalhadores, assim como medições do ambiente e do posto de trabalho.[60]

Destaca-se que *atividade*, em ergonomia, significa a maneira pela qual o homem coloca seu corpo, sua personalidade e suas competências em contribuição para realizar um trabalho.[55] Por outro lado, *tarefa* é o objetivo a ser atingido pelas empresas, com os meios determinados anteriormente.[60]

A análise da tarefa compreende a investigação dos resultados do trabalho (relativos à produtividade), os métodos de trabalho (podem ser prescritos ou impostos) e todos os fatores com os quais o trabalhador se envolve durante a realização de seu trabalho (máquinas, ferramentas, materiais, equipamentos, colegas, documentos, informações e ambiente de trabalho).[63]

A Portaria nº 3.753 de 23/11/1990, que deu nova redação à Norma Regulamentadora nº 17 – Ergonomia, regulamenta vários aspectos relacionados com as condições de trabalho. Essa norma estabelece que compete ao empregador realizar a análise ergonômica do trabalho para avaliar a adequação entre a natureza da tarefa e as características psicofisiológicas dos trabalhadores.

Os estudos das situações de trabalho que se utilizam da análise ergonômica da atividade têm como objetivo compreender tudo que o trabalhador faz para realizar seu trabalho. A análise ergonômica evidencia que as tarefas são realizadas de diversas formas durante a jornada de trabalho e que o trabalhador é submetido também às variações internas do seu organismo, como o ciclo de sono e vigília, os efeitos do envelhecimento, as variações ante sua história pregressa, sua personalidade, sua forma de se comportar diante de imprevistos e outros; assim, os fatores de risco devem ser avaliados no contexto organizacional onde o trabalhador está inserido.[2]

As diferentes atividades do homem constituem os componentes da carga de trabalho. Diversos fatores influenciam as relações entre o homem e a sua tarefa, modificando a carga de trabalho. Alguns desses fatores constituem-se no campo de ação da ergonomia:[64]

- As características materiais do trabalho: as fontes de informação, o peso dos instrumentos, a dimensão dos postos de trabalho
- O meio ambiente físico: ruído, iluminação, vibrações, ambiente térmico
- A duração, os horários e as pausas de trabalho
- O modelo de aprendizagem, as ordens dadas
- Outros fatores importantes: sexo, idade, estado de saúde, experiência adquirida, relacionamento com colegas e chefes.

Os elementos que compõem uma situação de trabalho não devem ser analisados separadamente, pois interferem e interagem.

Biomecânica e ergonomia

A postura e o movimento de uma pessoa são determinados pelo posto de trabalho e pela tarefa. Por isso, devem ser considerados no conjunto dos fatores estudados durante a análise ergonômica do trabalho.

O conforto é um elemento importante na qualidade de vida no trabalho e está diretamente relacionado com a eficiência e a qualidade. Uma postura se torna desconfortável quando ocorre compressão de partes do corpo contra um objeto, contração prolongada dos músculos que mantêm uma determinada posição e quando há redução da circulação sanguínea (compressão de partes do corpo e contração permanente dos músculos posturais).

Diversos músculos, ligamentos e articulações do corpo são acionados durante a realização de uma postura ou um movimento. Os músculos são responsáveis pela força necessária para que o corpo adote uma postura ou realize

um movimento. Os ligamentos desempenham uma função auxiliar, enquanto as articulações possibilitam o deslocamento de partes do corpo em relação às outras. Posturas e movimentos inadequados produzem tensões mecânicas nos músculos, ligamentos e articulações, resultando em dores em várias regiões do sistema osteomuscular.

Os princípios mais importantes da biomecânica para a ergonomia são:[65]

- Restringir a duração do esforço muscular contínuo: uma postura prolongada ou de movimentos repetitivos gera uma tensão contínua de certos músculos do corpo, ocasionando fadiga muscular localizada, com consequente desconforto e queda de desempenho. Quanto maior o esforço muscular, menor será o tempo que se irá suportar; a maioria das pessoas não consegue manter o esforço muscular máximo além de alguns segundos. Com 50% do esforço muscular máximo, o tempo suportável é em torno de 2 min
- Prevenir a exaustão muscular: na exaustão muscular, há uma demora de vários minutos para a recuperação dos tecidos, sendo necessários 30 min para a recuperação de 90% de um músculo exausto; a recuperação completa pode demorar várias horas
- Pausas curtas e frequentes: recomenda-se instituir pausas curtas e frequentes distribuídas ao longo da jornada de trabalho para a redução da fadiga muscular. Estas são mais indicadas que as pausas longas no final da tarefa ou da jornada de trabalho. As pausas curtas podem ser instituídas dentro do próprio ciclo de trabalho
- Alternar posturas e movimentos: os movimentos repetitivos e as posturas prolongadas são fatigantes; depois de algum tempo, podem produzir lesões em músculos e articulações, daí a importância de se alternarem posturas ou tarefas
- As articulações devem ocupar uma posição neutra: nessa posição, os músculos e ligamentos que se estendem entre as articulações são tensionados ao mínimo. Quando as articulações estão na posição neutra, os músculos conseguem liberar a força máxima. Exemplos de posturas em que as articulações não estão em posição neutra são braços elevados, cabeça abaixada, tronco inclinado
- Conservar pesos próximos ao corpo: quanto mais os pesos estiverem afastados, mais os braços serão tensionados e o corpo penderá para a frente, sendo as articulações mais exigidas, aumentando as tensões sobre elas e seus respectivos músculos
- Evitar torções do tronco: nas torções do tronco, os discos intervertebrais são tensionados e os músculos e articulações existentes nas duas partes da coluna vertebral são submetidos a cargas assimétricas, o que é prejudicial
- Evitar movimentos bruscos que produzam picos de tensão: levantamentos rápidos de peso podem produzir dores intensas nas costas. O levantamento deve ser feito de forma gradual, sendo necessário preaquecer a musculatura antes de realizar uma elevada força
- Evitar curvar-se para frente: quando isso ocorre, há contrações dos músculos e ligamentos das costas para a manutenção dessa postura; normalmente, surgem dores na parte inferior do tronco
- Evitar inclinar a cabeça: na inclinação superior a 30º, para frente, ocorre tensionamento dos músculos do pescoço para manter essa postura, surgindo, assim, dores na região da nuca e dos ombros. Dessa forma, a cabeça deve ser mantida o mais próximo possível da postura vertical.

Durante a execução do trabalho, o indivíduo geralmente mantém uma postura base, seja em pé, sentado ou alternando. Qualquer que seja a posição, as tarefas demandam a movimentação das articulações dos membros superiores e inferiores, com maior ou menor frequência.

É importante salientar que o corpo humano necessita da realização de movimentos de alternância de posturas. Por isso, mesmo que o trabalho seja realizado em uma posição fixa, deve-se proporcionar meios para que a pessoa possa variar a postura periodicamente durante a jornada de trabalho.

Comparando-se as posturas sentada e em pé, a primeira é melhor, pois o corpo (ou partes do corpo) fica apoiado em diversas superfícies, como piso, assento, encosto, braços da cadeira, mesa. Essa postura possibilita boa estabilidade do corpo e boa coordenação dos movimentos, desde que o desenho do assento seja adequado.

A posição em pé representa a posição de maior dispêndio de energia e de maior sobrecarga para as diversas estruturas envolvidas para manter essa postura.

A seguir, apresentam-se algumas recomendações básicas para o trabalho na posição sentada ou em pé:[65,66]

- Posição sentada:

- Deve-se evitar a permanência por longos períodos na posição sentada, pois muitas atividades demandam exigências visuais, mantendo-se, para tal, inclinação da cabeça e tronco, acarretando tensões na região do pescoço e das costas, ocasionando dores nessas regiões
- As tarefas que exigem um longo período sentado devem ser alternadas com outras que permitam ficar em pé
- Deve-se ajustar a altura do assento e a posição do encosto da cadeira de acordo com as características antropométricas
- Deve-se evitar a manipulação de objetos fora da zona de alcance dos braços, pois isso exige esforço da região do tronco
- Recomenda-se o uso de apoio para os pés para facilitar a mudança de postura e reduzir a fadiga
- As tarefas que exigem acompanhamento visual contínuo (leitura, inspeção de qualidade e outros) devem ser realizadas em uma superfície de trabalho inclinada e próxima ao trabalhador (aproximar o objeto dos olhos)
- Para tarefas que exijam o uso de força, deve-se reduzir a altura da superfície de trabalho
- Deve existir um espaço adequado embaixo da mesa (ou bancada) para possibilitar a postura adequada e a movimentação dos membros inferiores
- A altura ideal para realizar as atividades sobre uma mesa é quando se trabalha com os cotovelos baixos e com os braços dobrados em ângulos retos
- A altura mínima das mesas ou bancadas para atividades de montagem e que necessitam de espaço suficiente, contendo, em média, 4 centímetros de superfície, é de 68 centímetros para os homens e 65 centímetros para as mulheres
- A altura das mesas recomendada para trabalhos em escritórios é de 74 a 78 centímetros, pois possibilitam melhor adaptação individual dos trabalhadores, desde que haja disponibilidade de cadeiras com alturas reguláveis e apoio para os pés

- Posição em pé:
  - A posição em pé é melhor quando o trabalho demanda a utilização de maior força física ou movimento com deslocamento do corpo
  - Tarefas que exijam longo período em pé devem ser intercaladas com tarefas que possam ser realizadas na posição sentada
  - Deve-se permitir que os trabalhadores se sentem durante as pausas naturais do trabalho (tempo de espera do ciclo da máquina, espera de clientes etc.)
  - Recomenda-se que se projetem postos de trabalho que permitam alternância de posturas
  - As alturas das mesas e bancadas de trabalho devem estar de acordo com as medidas antropométricas da população trabalhadora. Não sendo isso possível, deve-se tomar como base as pessoas mais altas, pois é possível aumentar a altura do piso por meios artificiais (estrados, pisos falsos etc.). O ideal é que as mesas e bancadas sejam de alturas reguláveis
  - Em trabalhos essencialmente manuais, de forma geral, as alturas recomendadas para as bancadas em relação ao trabalhador na posição em pé são de 5 a 10 centímetros abaixo do nível de seus cotovelos, ficando, desta forma, a altura média de 95 a 100 centímetros para os homens e de 88 a 93 centímetros para as mulheres.

As medidas gerais de prevenção para os distúrbios osteomusculares podem ser explicitadas da seguinte forma:[2,67]

- Adequação do mobiliário dos equipamentos e instrumentos de trabalho: devem ser projetados ou reestruturados, visando diminuir a intensidade dos esforços aplicados, assim como corrigir as posturas desfavoráveis, valorizando a alternância postural
- Dimensionamento do posto de trabalho: o posto deve ser projetado de forma a proporcionar liberdade e conforto ao trabalhador; deve-se avaliar as exigências a que está submetido o trabalhador (visuais, articulares, circulatórias, antropométricas) e as exigências relacionadas com a tarefa, o material e a organização da empresa
- Adequação das condições ambientais: as condições ambientais de iluminação, temperatura e ruído devem ser compatíveis com a tarefa; um local de trabalho com ruído, mal iluminado e com desconforto térmico desencadeia contratura muscular desnecessária e também insatisfação; conforto térmico, visual e acústico favorece a adoção de gestos de ação, observação e comunicação e a realização da atividade com menor desgaste físico e mental

- Organização do trabalho e fatores psicossociais: estruturar meios para permitir que o trabalhador possa agir individual e coletivamente sobre o conteúdo do trabalho (atender a necessidade de responder aos desafios e expressar a criatividade), a divisão das tarefas (conteúdo, normas de produção, modo operatório), a divisão dos trabalhadores e as relações que mantêm entre si
- Propiciar o aumento da participação real dos trabalhadores nos processos de decisão na empresa:
  - Viabilizar o enriquecimento das tarefas, eliminando-se as atividades monótonas e repetitivas, assim como as horas extras
  - Favorecer o desenvolvimento de uma relação de confiança entre trabalhadores e demais integrantes do grupo, incluindo-se superiores hierárquicos
  - Proporcionar condições que destaquem a substituição da competição pela cooperação
  - Estipular a não exigência de produtividade e não imposição do ritmo de trabalho; a duração da jornada deve ser compatível com o ritmo do corpo
  - Instituir pausas para descanso; as pausas são importantes a fim de se evitar a sobrecarga musculoesquelética e a fadiga mental
  - Levar em consideração as repercussões sobre a saúde dos trabalhadores, em todo o sistema de avaliação de desempenho, para efeito de remuneração e vantagens de qualquer espécie.

Como medidas complementares ao programa de prevenção de LER/DORT, podem ser citados os programas de treinamento para os trabalhadores sobre técnicas para levantamento e manutenção de cargas, orientação postural, ginástica laboral, exercícios de relaxamento e alongamento muscular, que objetivam a redução do impacto da carga de trabalho, melhorando, desta forma, a capacidade do sistema osteomuscular dos trabalhadores.

É importante destacar que cada situação de trabalho irá demandar medidas de controle específicas para evitar o aparecimento ou a progressão dos distúrbios osteomusculares.

Uma medida que tem sido desenvolvida por algumas empresas é a instituição de um comitê ou grupo de ergonomia, composto de profissionais provenientes de setores como serviço médico, gerência e produção, cuja missão é estudar os diversos setores para a identificação de fatores de risco que possam desencadear problemas osteomusculares. Outras empresas possuem em sua infraestrutura um setor de ergonomia que também desenvolve estudos e participa de novos projetos de concepção de setores ou postos de trabalho. As empresas que não contam com um setor próprio contratam ergonomistas para a realização de estudos ergonômicos.

Independentemente da escolha das medidas de controle, o sucesso de um programa de prevenção de LER/DORT dependerá do envolvimento e compromisso dos dirigentes, profissionais da saúde e trabalhadores de uma empresa visando à melhoria da qualidade de vida no trabalho.

Capítulo 27

Doenças Ocupacionais Respiratórias

Eduardo Algranti e Eduardo Mello De Capitani

Introdução

O trato respiratório está em direto contato com o meio ambiente. O ar ambiente contém gases e aerossóis sob a forma líquida ou sólida. A fase gasosa é relativamente constante, com variações das pressões parciais do oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono, de acordo com a altitude. A fase sólida pode ser de origem orgânica ou inorgânica; varia de intensidade e dose de acordo com a estação do ano, a proximidade de zonas urbanas ou rurais e a industrialização da área. Há um constante equilíbrio entre o trato respiratório e o ambiente externo.[1]

Os poluentes gerados em ambientes de trabalho associam-se a uma ampla gama de doenças respiratórias. Podem-se encontrar reações em qualquer nível do trato respiratório, agudas ou crônicas, causadas tanto por inalações de gases quanto fumos, vapores, névoas e aerossóis sólidos.

Para haver penetração de particulados no trato respiratório, é necessário que o diâmetro aerodinâmico das partículas seja inferior a 10 mm. Essa faixa de diâmetros é denominada "fração respirável". A Tabela 27.1 dá uma indicação do tamanho aproximado das partículas de diversos componentes dos aerossóis normalmente inalados. O estudo da penetração e deposição de partículas divide o trato respiratório em três regiões, agrupadas em dois compartimentos:

- Compartimento extratorácico: nasofaringe até glote
- Compartimento intratorácico: árvore traqueobrônquica e bronquíolos respiratórios e alvéolos.

Normalmente, partículas entre 10 e 6 mm ficam retidas na região nasal, partículas entre 5 e 3 mm depositam-se preferencialmente na árvore traqueobrônquica e partículas menores de 3 mm depositam-se preferencialmente na região alveolar. Os mecanismos de deposição das partículas no trato respiratório são semelhantes aos mecanismos físicos que regem a deposição.[1]

Tabela 27.1 Dimensões relativas dos aerossóis mais comuns em contato com o sistema respiratório.

Material	Dimensões das partículas
Grãos de areia	200 a 2.000 µm (diâmetro)
Poeira de cimento	4 a 10 µm
Polens	10 a 100 µm
Esporos de fungos	0,5 a 7 µm (diâmetro) 2 a 200 µm (comprimento)
Esporos de *Actinomyces*	0,6 a 2,5 µm (comprimento)
Poeira de rocha moída	1 a 10 µm (diâmetro)
Fumaça de tabaco	0,1 a 1 µm (diâmetro)
Fumos metálicos (solda, fundição)	0,1 a 0,4 µm (diâmetro)
Vírus	28 nm a 0,2 µm (diâmetro)

Nanopartículas (partículas ultrafinas)	1 a 100 nm (diâmetro)

Adaptada de Parkes.[2]

O trato respiratório responde à deposição de partículas de forma ativa. Os dois principais mecanismos de defesa são o sistema mucociliar e os macrófagos alveolares. É necessário que esses mecanismos estejam íntegros e ativos para uma adequada resposta perante a inalação de partículas. Eles atuam de forma independente e complementar, uma vez que têm locais de atuação distintos.

A exposição contínua e excessiva a agentes ambientais leva a um aumento da demanda aos mecanismos protetores dos pulmões, situados tanto nas vias respiratórias como na região alveolar.

O principal mecanismo de defesa das vias respiratórias é o transporte mucociliar, ao passo que o macrófago alveolar representa a maior barreira dos alvéolos diante de agentes tóxicos que ali são depositados, auxiliado por linfócitos, polimorfonucleares e eosinófilos. Particulados depositados em regiões de epitélio ciliado são eliminados em horas, ao passo que, na região alveolar, a eliminação é lenta, da ordem de meses.

Os gases penetram livremente no trato respiratório. A toxicidade de um gás depende de suas características de solubilidade nos líquidos orgânicos e membranas, concentração e condições ambientais. Gases hidrossolúveis, como o cloro, costumam causar sintomas de irritação de vias respiratórias superiores. Outros, de baixa solubilidade, podem exercer sua ação tóxica mais perifericamente, como os óxidos de nitrogênio (NOx).

Existe um número limitado de respostas pelas quais o pulmão reage aos agentes agressores, dependendo das características destes. Gases e fumos tendem a comprometer, preferencialmente, as vias respiratórias. Dependendo do perfil de exposição (toxicidade, tempo e concentração) e da solubilidade do gás, os espaços aéreos distais podem também ser acometidos, promovendo um remodelamento estrutural do parênquima pulmonar, podendo resultar em enfisema e/ou fibrose (p. ex., NOx). Particulados provocam alterações inflamatórias notadamente no território de trocas gasosas, contudo podem também acometer as vias respiratórias de maior calibre. Essa predileção deve-se ao fato de que os mecanismos de remoção do material particulado das vias respiratórias são extremamente eficientes e mais rápidos que o *clearance* alveolar de partículas das estruturas de troca gasosa.

Para fins didáticos, os particulados dividem-se em:[3]

- *Não fibrogênicos*, tidos como atóxicos ou pouco tóxicos, como estanho, ferro, carbono puro, titânio. Produzem apenas acúmulo no interior dos macrófagos, e poucos fibroblastos são recrutados no local onde os macrófagos estão aderidos a uma fina rede de fibras de reticulina
- *Fibrogênicos*, como sílica, asbesto, poeiras geradas na mineração subterrânea de carvão no Brasil. Causam intensa reação inflamatória à custa de recrutamento de células de defesa, resultando em deposição de colágeno em forma focal (nodular) ou difusa (intersticial). Com frequência, as duas formas de deposição de colágeno são encontradas em um mesmo paciente, dependendo da região pulmonar analisada. Em geral, o local da reação inicial é a região peribronquiolar, causando pigmentação e fibrose que são distintas das lesões causadas pelo fumo, por exemplo. Poeiras de sílica, de mineração de carvão e silicatos cursam geralmente com deposição focal de colágeno na forma de nódulos, preservando áreas de parênquima pulmonar normal de permeio, ao passo que o asbesto e outras fibras causam deposição difusa de colágeno no interstício pulmonar.[4]

É importante ressaltar que o termo não fibrogênico ou inerte é relativo, uma vez que mesmo a deposição de aerossóis assim considerados causa uma discreta reação inflamatória local, às vezes acompanhada de fibrose, como o óxido de ferro. É possível que a presença de fibrose em casos de aerossóis comumente não fibrogênicos reflita algumas situações particulares (exclusivas ou concomitantes): (1) a quantidade de particulados depositada é grande; (2) exposições em locais confinados com alta concentração de particulados; e (3) reação orgânica individual excessiva.[3]

As expressões histológicas do sistema respiratório mediante agressões de agentes externos inaláveis manifestam-se, comumente, na forma de:[5]

- Dano alveolar difuso: secundário à lesão do epitélio bronquioloalveolar e das células endoteliais, causado por viroses, radiação, drogas, doenças do colágeno, oxigênio e outros gases tóxicos, produzindo edema pulmonar não hemodinâmico, podendo evoluir para morte na fase aguda, resolução total ou fibrose
- Pneumonia intersticial descamativa: caracterizada por espessamento alveolar septal difuso, hiperplasia dos

pneumócitos tipo II e acúmulo intenso e difuso de macrófagos preenchendo os espaços alveolares, associado ou não a diferentes graus de fibrose. Tem como causa frequente o tabagismo; é também consequente de exposição a drogas, asbesto, sílica, talco, cobalto e tungstênio, alumínio e uma variedade de silicatos, embora possa ocorrer idiopaticamente[6]

- Pneumonia intersticial por células gigantes: causada, na maioria dos casos, por poeira de metais duros
- Proteinose alveolar: doença autoimune, geralmente de ocorrência em adultos jovens, pode ser diagnosticada como consequência da inalação de grandes quantidades de finas partículas de sílica cristalina
- Doenças pulmonares ocupacionais por hipersensibilidade: diversos agentes extrínsecos, na forma de gases, vapores, fumos metálicos e fumos de plásticos ou finos particulados orgânicos, podem ser inalados e provocar doenças por hipersensibilidade devida ao seu teor de substâncias químicas de baixo e alto peso molecular, antígenos proteicos e outras substâncias, gerando casos de asma ocupacional (p. ex., isocianatos)
- Pneumonite por hipersensibilidade (p. ex., pulmão de fazendeiro) e febre por inalação de fumos metálicos e de polímeros (p. ex., soldagem de ferro galvanizado, aquecimento de Teflon®)[7,8]
- Doença granulomatosa intersticial difusa por exposição ao berílio: o berílio causa reações teciduais similares à sarcoidose.[5]

Aspectos gerais das doenças ocupacionais respiratórias

As diferentes classificações das doenças ocupacionais respiratórias podem embasar-se na reação tecidual, nos tipos de agentes envolvidos ou no quadro clínico. A Tabela 27.2 mostra uma classificação clínica que fornece uma visão ampla da gama de patologias ocupacionais do trato respiratório. Note-se que todas as regiões do trato respiratório podem ser afetadas por agentes ocupacionais. Este capítulo abordará apenas as doenças que afetam predominantemente as vias respiratórias intratorácicas, o parênquima pulmonar e a pleura.

O termo pneumoconiose refere-se às doenças causadas pela inalação de aerossóis sólidos e à consequente reação tecidual do parênquima pulmonar. Como as pneumoconioses são de conhecimento antigo e seus métodos diagnósticos são, em geral, simples e objetivos (p. ex., radiografia de tórax), tem-se a falsa impressão de que são as mais prevalentes. Em áreas industrializadas, a prevalência de asma relacionada com o trabalho tem sido maior que as pneumoconioses.[9]

O diagnóstico de uma doença ocupacional respiratória é sempre feito com base na integração entre sintomas e sinais clínicos, histórico ocupacional e exames complementares funcionais e/ou de imagem e/ou anatomopatológicos e, ocasionalmente, laboratoriais.[5]

Histórico ocupacional

O histórico ocupacional é de fundamental importância para o levantamento de hipóteses diagnósticas, exploração clínica e estabelecimento do *nexo causal*. Entende-se por nexo causal a relação de causa e efeito. Histórico ocupacional é o detalhamento das atividades profissionais do paciente, produtos presentes na sua função e também no ambiente que o cerca, processo produtivo, ritmo de trabalho, carga horária, riscos percebidos, periodicidade de manuseio de substâncias suspeitas. As relações temporais entre a exposição suspeita e o quadro clínico é de fundamental importância para o estabelecimento do nexo causal, como na suspeita de asma ocupacional ou mesmo de doenças de largo período de indução (latência), como as pneumoconioses. Atividades fora do ambiente de trabalho, como *hobbies*, também devem ser relacionadas. Não há um "aprendizado formal" em histórico ocupacional – é necessário ter presente que a simples indagação de "profissão" ensinada nas escolas médicas como parte da anamnese é insuficiente e pouco informativa em relação a exposições de risco respiratório. Portanto, a curiosidade do profissional que investiga um caso suspeito, o estudo e as vivências práticas são ingredientes básicos para obterem-se dados de boa qualidade. Com frequência, é necessário que o local de trabalho seja visitado para um correto entendimento da exposição.[10]

Tabela 27.2 Classificação clínica das doenças ocupacionais respiratórias.

Local afetado	Doenças agudas	Doenças crônicas
Trato respiratório	Irritação/inflamação das cavidades	Úlcera de septo nasal

alto	nasais e seios da face, faringe e laringe, por inalação de gases ou particulados irritantes e/ou tóxicos Rinite	
Trato respiratório baixo	Asma relacionada com o trabalho (incluindo bissinose e síndrome de disfunção reativa das vias respiratórias)	Bronquite crônica ocupacional Enfisema pulmonar Limitação crônica ao fluxo aéreo
Doenças do parênquima pulmonar	Pneumonites por hipersensibilidade Pneumonites tóxicas	Silicose Asbestose Pneumoconiose dos trabalhadores de carvão Outras pneumoconioses (incluindo reações granulomatosas)
Doenças pleurais	Derrame pleural	Fibrose pleural (em placas ou difusa)
Carcinomas do trato respiratório	–	Adenocarcinoma dos seios da face Carcinoma broncogênico Mesotelioma

Os exames complementares são indispensáveis para o diagnóstico das doenças ocupacionais respiratórias. Como regra geral, as doenças que afetam vias respiratórias são preferencialmente investigadas com provas funcionais, ao passo que as doenças de parênquima pulmonar e pleura são preferencialmente investigadas com métodos de imagem.[5]

Questionários de sintomas respiratórios

Questionários costumam ser utilizados em avaliação de grupos, porém podem ser usados em avaliações individuais, como instrumento complementar de anamnese. A principal vantagem do questionário é a padronização de informações e a possibilidade de gradação de sintomas. Para ser um instrumento útil, ele deve obedecer a princípios de validade e confiabilidade (repetibilidade). Na prática, dois questionários são adotados: o questionário de bronquite crônica britânico do Medical Research Council e o questionário de sintomas respiratórios da American Thoracic Society. Este último pode ser completado pelo próprio entrevistado. Ambos investigam tosse, catarro, dispneia, sibilância e tabagismo.[11]

Imagem

As pneumoconioses são diagnosticadas por meio de histórico ocupacional e clínico, tempo de latência apropriado e alterações de imagem compatíveis. Raramente se utilizam métodos diagnósticos invasivos para a sua exploração. O método de referência para a análise de radiografias convencionais de tórax é a Classificação Radiológica da Organização Internacional do Trabalho (OIT), cuja última versão é a revisada de 2011.[12] Ela permite que as radiografias sejam interpretadas e codificadas de forma padronizada, por meio da utilização de radiografias padrão comparativas e folhas de registro apropriadas. A revisão de 2011 estende a aplicabilidade da classificação para imagens digitais, garantindo a continuidade e consistência do método. Traz em sua edição eletrônica o conjunto de padrões anteriores digitalizados em formato DICOM, assim comoinstruções técnicas referentes a produção, documentação e interpretação das imagens nessa nova tecnologia.[13] As alterações radiológicas são sumarizadas com informações sobre a identificação do paciente e da radiografia, qualidade da chapa, alterações de parênquima pulmonar, alterações de pleura e símbolos, que denotam alterações associadas ou não às pneumoconioses. A periodicidade das radiografias é ditada pela legislação trabalhista.[8] É necessário que o profissional que interpreta os exames tenha treinamento específico e adequado para fazê-lo, uma vez que um

diagnóstico de doença pulmonar ocupacional acompanha-se de procedimentos e consequências legais que afetam a vida do portador.

Atualmente, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem sido utilizada com maior frequência na investigação de casos suspeitos. A TCAR é superior à radiologia convencional na detecção de lesões pleuropulmonares causadas pela exposição ao asbesto, assim como de fases iniciais da silicose, quando a imagem básica é de micronódulos na região peribronquiolar, bem como na detecção precoce de grandes opacidades.[14] Os exames devem ser feitos em decúbito ventral, para eliminar o efeito gravitacional nas regiões basais posteriores, local de início das alterações fibróticas causadas pelo asbesto. O custo da TCAR ainda é proibitivo e a dose de radiação por exame ainda é elevada demais para sustentar sua indicação como exame de controle médico periódico.

Provas funcionais

As provas de função pulmonar são indispensáveis na investigação das doenças ocupacionais respiratórias que afetam vias respiratórias, assim como no estabelecimento de incapacidade em pacientes com pneumoconiose. Em contraste com a asma relacionada com o trabalho, as provas funcionais não têm aplicação no *diagnóstico* das pneumoconioses.[15]

A espirometria é a forma de avaliação funcional mais corriqueira. É um exame rápido, de fácil execução e baixo custo. No âmbito ocupacional, as principais indicações são:

- Avaliação de trabalhadores sintomáticos respiratórios
- Avaliação de disfunção e de incapacidade respiratória
- Seguimento longitudinal de trabalhadores expostos a riscos respiratórios
- Avaliação de candidatos ao uso de equipamentos de proteção respiratória.

Sua utilidade em avaliações individuais (clínicas) de trabalhadores que procuram atenção médica por queixas respiratórias é semelhante à prática clínica rotineira. A padronização da espirometria nos itens referentes a equipamentos, técnica e técnicos, controle de qualidade e interpretação deve obedecer aos critérios das diretrizes para testes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.[16]

No âmbito ocupacional, o "efeito do trabalhador sadio" é claramente presente em certos setores econômicos.[17] Trata-se de um fenômeno de seleção, que concentra trabalhadores com aptidões físicas necessárias para o desempenho de certas funções, como mineração de subsolo. Em geral, trabalhadores com função pulmonar alterada ou com queixas respiratórias tendem a não permanecer em funções de alta demanda física. Portanto, é comum o encontro de espirometrias normais em grupos expostos a riscos respiratórios importantes. Uma forma de análise de dados que permite que esse efeito seja minimizado é o comportamento longitudinal dos índices espirométricos. Já há publicações de metodologia de análise de espirometrias seriadas que recomendam que os limites inferiores de normalidade do declínio sejam estabelecidos grupo a grupo, após a verificação da precisão dos dados espirométricos;[18,19]

Em asma relacionada com o trabalho, as curvas seriadas de pico de fluxo expiratório são um método prático de estabelecimento do nexo causal entre o trabalho e os sintomas. O histórico clínico detalhado permite que o médico programe um registro de medidas adequado. Em situações nas quais a exposição causa sintomas imediatos, os registros podem ser de curta duração (cerca de 1 a 2 semanas), com medições feitas em horários próximos (a cada 2 h), sem período de afastamento. Sintomas predominantemente noturnos exigem maior duração da curva (3 a 5 semanas), incluindo um período de afastamento, que também será orientado pelo histórico clínico.

Algumas situações exigem maior sofisticação da exploração da função pulmonar, principalmente a avaliação da disfunção e incapacidade respiratória consequentes a uma doença ocupacional respiratória, para fins de compensação previdenciária e reparações cíveis. O estudo da difusão de monóxido de carbono e a avaliação da capacidade de exercício destacam-se pela sua capacidade de melhor avaliar as queixas de dispneia, nem sempre expressas por alterações espirométricas. Esses métodos normalmente estão disponíveis em serviços de referência em pneumologia.

Conduta em pacientes com doença ocupacional respiratória

As pneumoconioses são doenças de notificação compulsória no Sistema Único de Saúde. Além disso, o diagnóstico de uma doença ocupacional respiratória implica notificação por meio de Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT), que é um documento do Ministério da Previdência e Assistência Social. A CAT pode ser emitida pela empresa, pelo sindicato ou por qualquer profissional de saúde envolvido no processo de investigação do caso. Com esse documento, o trabalhador afetado será submetido a uma perícia médica pelo INSS para avaliação do nexo causal e incapacidade, critérios utilizados no julgamento de direito a benefício previdenciário. A *incapacidade* diferencia-se da *disfunção* de acordo com as seguintes definições:[20]

- Disfunção: redução da função do sistema respiratório, habitualmente avaliada por testes de função pulmonar em repouso e exercício e por questionários de avaliação de sintomas, notadamente a dispneia. É tarefa primariamente médica
- Incapacidade: efeito global da disfunção na vida do paciente, expressa pela impossibilidade de realizar adequadamente uma tarefa no trabalho ou na vida diária, devido à disfunção. A incapacidade não é relacionada apenas a condições médicas, mas envolve fatores mais complexos, como idade, sexo, antropometria, educação, condição psicológica, situação socioeconômica e tipo de necessidade energética da ocupação, constituindo-se em uma atribuição médico-administrativa.

O diagnóstico de uma doença ocupacional respiratória necessita ser acompanhado de incapacidade para a tarefa ou da necessidade de mudança de função, para que o trabalhador faça jus ao benefício previdenciário. Entretanto, o diagnóstico de doença ocupacional respiratória, mesmo sem disfunção, é suficiente para que o trabalhador ajuíze uma ação por danos físicos na justiça comum.

Doenças das vias respiratórias

Asma relacionada com o trabalho

A asma relacionada com o trabalho engloba a asma ocupacional, a asma agravada pelas condições de trabalho e a síndrome da disfunção reativa das vias respiratórias. Esta última entidade será destacada no tópico referente à exposição a irritantes, adiante.

Definições

A definição mais citada de asma ocupacional é a de "obstrução reversível ao fluxo aéreo e/ou hiper-responsividade brônquica devido a causas e condições atribuíveis a um determinado ambiente de trabalho e não a estímulos externos".[21] Na asma ocupacional, porém, nota-se também o desencadeamento de crises por estímulos inespecíficos, como exercícios físicos, infecções e outros.[22]

Trabalhadores com asma preexistente podem ter o quadro agravado por irritantes no ambiente de trabalho, assim como desenvolver sensibilização a determinados agentes. Essa primeira condição pode não ser considerada como asma ocupacional, e sim como asma agravada pelas condições de trabalho; contudo, do ponto de vista prático, deve ser investigada, orientada e encaminhada da mesma forma que a asma ocupacional.

No ambulatório de doenças ocupacionais respiratórias da Fundacentro/SP, a asma relacionada com o trabalho foi responsável por 62% de todos os casos de doença ocupacional respiratória diagnosticados no período de 1984 a 1994. Um registro conjunto de casos de asma relacionada com o trabalho diagnosticados em cinco centros de referência em pneumologia ocupacional na cidade de São Paulo no ano de 1995 permitiu calcular uma incidência mínima de casos de 17/1.000.000 de trabalhadores formais.[23] Estima-se que a proporção de asma atribuível ao trabalho seja superior a 17.[24]

Mecanismos e agentes causadores de asma relacionada com o trabalho

A asma relacionada com o trabalho pode ter sua patogênese em mecanismos imunogênicos e não imunogênicos. Os primeiros relacionam-se com a "asma ocupacional com latência", ao passo que os últimos são conhecidos como "asma ocupacional sem latência". Os mecanismos imunes são mediados pela imunoglobulina E (IgE), normalmente exemplificados por exposições a agentes de alto peso molecular, como antígenos biológicos, e também agentes de baixo peso molecular, como sais de platina que atuam como haptenos. Costumam causar reações imediatas ou

bifásicas (imediatas e tardias). Entretanto, para uma série de agentes, como metais e isocianatos, não se demonstram IgE específicas, sendo provável a participação de linfócitos T na patogênese da asma. A asma relacionada com o trabalho não imunogênica é causada por exposição a irritantes que agem diretamente na mucosa brônquica, como em exposições a névoas ácidas, amônia e outras; normalmente, dependem da concentração do irritante e do tempo de exposição.

Existem hoje cerca de 360 agentes específicos e ambientes de trabalho sensibilizantes causadores de asma ocupacional.[25] Há tendência a um aumento gradativo de agentes, uma vez que os processos produtivos estão em constante reformulação, com a incorporação de novos processos de produção e novas substâncias químicas ao mercado. Exposições a irritantes primários são também causa de asma relacionada com o trabalho. A Tabela 27.3 traz uma relação resumida de agentes comumente envolvidos na asma ocupacional.

Clínica e exploração diagnóstica

O diagnóstico de asma relacionada com o trabalho é feito por uma tríade:

- Histórico clínico consistente com asma
- Exposição a agente suspeito
- Evidência de obstrução reversível associada à exposição ocupacional.

O primeiro passo para a caracterização de asma relacionada com o trabalho é o diagnóstico da asma brônquica.

Deve-se caracterizar a relação entre a exposição e os sintomas. O broncospasmo pode ser imediato, ao final da jornada de trabalho, ou noturno. Pode haver uma combinação de sintomas imediatos e tardios; eles guardam uma relação direta com o mecanismo patogênico envolvido. O questionamento sobre sintomas durante os fins de semana, férias e fora da jornada de trabalho é de grande auxílio. O período de recuperação funcional e clínica também guarda relação com o mecanismo patogênico envolvido.

Após o diagnóstico de asma e histórico clínico e ocupacional compatíveis com asma relacionada com o trabalho, é necessário o estabelecimento do nexo causal. O estabelecimento do nexo não implica a descoberta do agente envolvido. Ocasionalmente, o histórico ocupacional é indicativo do agente; porém, na maior parte dos casos, a exposição é composta de diferentes substâncias, fazendo com que se obtenha, em um primeiro momento, uma relação de produtos suspeitos.

Tabela 27.3 Agentes habitualmente causadores de asma ocupacional.

Agente	Exemplos de ocupação
Alto peso molecular	
Alergênios animais	Trabalhadores em biotérios
	Tratadores de animais
Alergênios de peixes	Trabalhadores em indústria de pesca
Cereais	Padeiros Trabalhadores em carga e descarga de cereais
Látex	Trabalhadores em indústria de borracha Profissionais de saúde
Enzimas	Trabalhadores na produção de material de limpeza Trabalhadores em indústria farmacêutica
Baixo peso molecular	
Isocianatos	Pintores e envernizadores (setores automotivos, indústria de móveis, impressão em plásticos, adesivos) Produção de espumas

	Produção de plásticos moldados
Anidridos	Trabalhadores em indústria de plásticos Resinas epóxi
Metais	Trabalhadores em refinarias Soldadores
Glutaraldeído	Profissionais de saúde
Poeiras de madeira	Trabalhadores em serrarias Indústria de móveis
Cloramina	Trabalhadores em limpeza

O melhor método de estabelecimento do nexo causal, quando o paciente se encontra no trabalho, é a realização de medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (curva de pico de fluxo) com um medidor do pico de fluxo expiratório (*peakflow meter*). A orientação para a realização da curva depende de dados do histórico clínico e ocupacional. Em situações que caracteristicamente causam sintomas imediatos, os registros podem ser de curta duração com medidas seriadas a cada 1 ou 2 h. Os dados são colocados em gráficos e analisados visualmente.[26] Quando os sintomas são noturnos e recorrentes, é necessário que os registros sejam prolongados, incluindo um período de afastamento de, no mínimo, 1 semana. A Figura 27.1 mostra um exemplo de curva.

Os testes de provocação brônquica têm lugar de destaque na investigação de asma brônquica, bem como de asma relacionada com o trabalho. Podem ser efetuados com agentes inespecíficos, como histamina, metacolina ou carbacol, ou específicos, com agentes suspeitos. A provocação brônquica inespecífica tem duas utilidades na asma relacionada com o trabalho: na confirmação do diagnóstico de asma, embora haja descrições de asma relacionada com o trabalho sem hiper-reatividade brônquica, e na evolução do paciente após o afastamento da exposição. Diminuição progressiva da hiper-reatividade brônquica no correr dos meses, associada a melhora sintomática, é indício de regressão clínica e, ocasionalmente, de cura da asma. Os testes de provocação brônquica específicos são de difícil padronização, uma vez que envolvem o controle de uma série de variáveis, e devem ser realizados em ambiente hospitalar, com rápido acesso a medidas de reanimação. Dependendo do agente suspeito, é possível realizar provocação brônquica específica pelo método de Pepys em ambulatório.[27]

Os testes cutâneos e sorológicos podem ser utilizados de forma análoga. Ambos podem ser inespecíficos, como o teste de puntura (*prick test*) com alergênios ambientais ou a dosagem sérica de IgE total. Por meio destes, classifica-se o paciente como atópico ou não, o que auxilia na exploração, juntamente com dados clínicos e ocupacionais. Testes de RAST para a identificação de IgE sérica específica para alguns agentes ocupacionais selecionados estão disponíveis comercialmente. Os testes específicos, cutâneos e sorológicos indicam que houve sensibilização a determinado agente, porém não são indicadores definitivos da etiologia da doença.

Tratamento e prevenção

O diagnóstico de asma relacionada com o trabalho e o seu correto equacionamento podem oferecer cura ao paciente. Os sintomas de asma devem ser tratados de forma convencional, porém a principal medida é o correto manejo ocupacional. Em geral, a asma relacionada com o trabalho significa uma impossibilidade de o paciente se expor ao agente causador, o que normalmente implica afastamento da função específica e/ou do ambiente que gerou os sintomas. Se houver possibilidade de realocação do paciente para setores da empresa isentos do agente causador, pode ser possível evitar afastamento do trabalho. Infelizmente, essa situação é rara; além disso, como o mecanismo da asma relacionada com o trabalho é imunológico, passa a ser dose-independente, o que significa que mínimas exposições ao agente podem manter os sintomas.

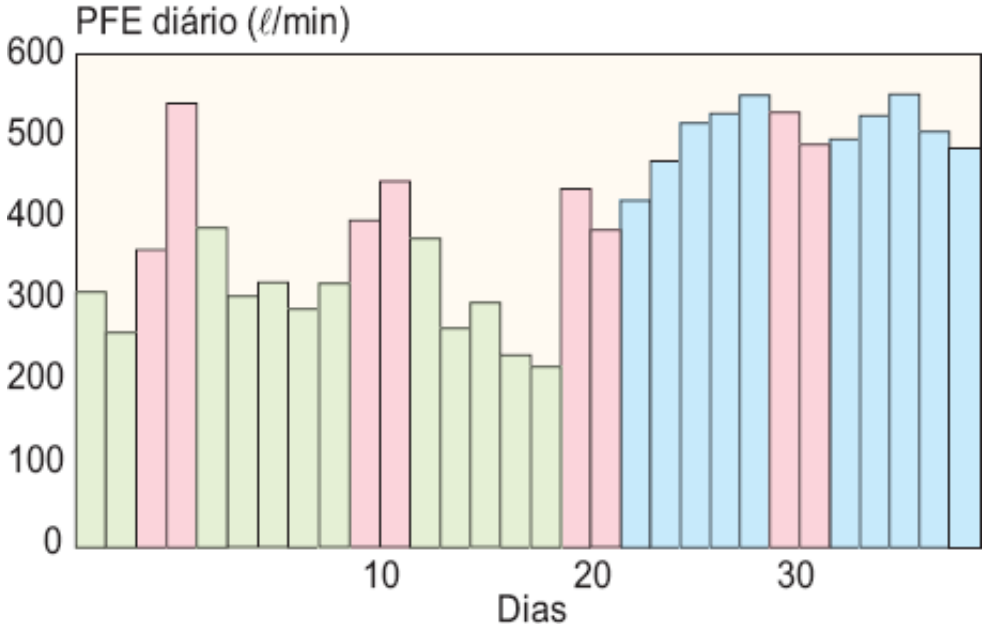

Figura 27.1 Curva de pico de fluxo expiratório (PFE) em laminador (indústria naval) exposto a resina poliéster e tinta poliuretânica. Período de afastamento (*azul*); período de trabalho (*verde*); sábado e domingo (*rosa*).

Estudos recentes demonstram que, em sua maioria, os casos de asma relacionada com o trabalho permanecem sintomáticos após conduta correta. O prognóstico de asma relacionada com o trabalho relaciona-se com tempo de início dos sintomas, função pulmonar na ocasião do diagnóstico e hiper-reatividade brônquica; quanto maior a duração dos sintomas, quanto mais alterada a função pulmonar e quanto mais acentuada a hiper-reatividade brônquica, pior o prognóstico. As consequências clínicas, sociais e econômicas da asma relacionada com o trabalho são dramáticas para o paciente.[23] Há descrições na literatura de mortes por asma em pacientes sensibilizados, quando reexpostos.[28]

Exposição a irritantes | Síndrome da disfunção reativa de vias respiratórias e exposição crônica a irritantes primários

Em 1985, Brooks, Weiss e Bernstein[29] descreveram os efeitos de exposições acidentais agudas à inalação de gases, vapores ou fumos. Nenhum deles apresentava antecedentes de problemas respiratórios. Todos desenvolveram hiper-reatividade brônquica, medida por meio de provocação brônquica com metacolina, e sintomas respiratórios persistentes por meses a anos após o evento inicial. Os agentes envolvidos eram irritantes de vias respiratórias e, diferentemente da asma relacionada com o trabalho com latência, foi proposto um mecanismo não imunológico, denominando a entidade como *síndrome de disfunção reativa de vias respiratórias* (SDRVR).

Outra situação frequente é a exposição de trabalhadores a irritantes respiratórios primários em baixas concentrações, de forma habitual. Exposições a irritantes primários podem ser desencadeantes de asma, por meio de inflamação persistente de vias respiratórias, hiper-reatividade brônquica e maior facilidade para penetração de antígenos.

Exposição a poeiras orgânicas e vias respiratórias

Exposição a poeiras de algodão

A exposição ocupacional a poeiras de algodão associa-se a um aumento da prevalência de sintomas respiratórios e diferentes acometimentos do sistema respiratório. Classicamente, a bissinose é a doença mais conhecida, tendo como principal manifestação a dispneia e a opressão torácica. É causada pela inalação de aerossóis derivados da manipulação de algodão, juta e sisal, notadamente nas seções de abertura de fardos, penteadeiras e cardadeiras de fiações. Sua importância decorre do grande número de indivíduos potencialmente expostos ao risco e das características clínicas descritas originalmente por Schilling *et al.*,[30] evidenciadas por sintomas predominantes no retorno ao trabalho após um afastamento de final de semana ou férias.

A patogênese da bissinose é ainda questão de debate. Diversos estudos sugerem tanto a participação de

componentes da planta[31] como de endotoxinas bacterianas contaminantes.[32] Há uma nítida relação dose-resposta expressa pelas taxas de prevalência diferentes, de acordo com a operação industrial envolvida, e alguns estudos associam o tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento da bissinose.

Outras poeiras orgânicas

Exposições a poeiras orgânicas abrangem um enorme número de atividades na agricultura, agroindústria e indústria. Os riscos respiratórios associados envolvem exposição a fragmentos de resíduos vegetais, grãos, agentes biológicos como fungos, bactérias, vírus, endotoxinas, fragmentos de pele, penas, pelos de pequenos animais, resíduos de agrotóxicos, gases tóxicos provenientes de processos de armazenamento de grãos ou vegetais e, até mesmo, poeiras minerais.[33] As reações do sistema respiratório envolvem amplo espectro de sintomas/doenças de vias respiratórias, doenças intersticiais pulmonares e infecções respiratórias. Uma excelente revisão sobre o tema, publicada pela American Thoracic Society, pode ser consultada.[34]

Bronquite crônica e limitação crônica ao fluxo aéreo

A bronquite crônica e a limitação crônica ao fluxo aéreo (LCFA) são duas entidades distintas, podendo ou não estar relacionadas.[35] A principal causa de ambas é, sem dúvida, o tabagismo, que agride tanto grandes vias respiratórias, preferencialmente acometidas na bronquite crônica, como pequenas vias respiratórias, preferencialmente acometidas na LCFA.

Indivíduos expostos a poeiras minerais apresentam alterações anatomopatológicas no nível de pequenas vias respiratórias, as quais são supostamente características e morfologicamente distintas das alterações provocadas pelo tabagismo.[3] Há significativa associação entre alterações estruturais e função pulmonar, na presença dessas lesões. A proporção média de risco de LCFA atribuível à ocupação é de 17%.[36,37] A exposição a poeiras orgânicas também leva a um aumento da prevalência de bronquite crônica e LCFA. O exemplo clássico é a exposição a poeiras de algodão.

Enfisema

O enfisema pulmonar foi relacionado com exposição a poeiras de mineração de carvão,[38] sílica,[39] exposições maciças a proteases de *Bacillus subtilis*[40] e como consequência a retrações fibróticas de outras pneumoconioses com fibrose maciça progressiva.

As evidências de enfisema associado a fumos de cádmio são controversas, porém há estudos clínicos e de mortalidade, sumarizados por Nemery,[41] apontando uma provável relação causal.

Doenças do parênquima pulmonar e da pleura

As pneumoconioses são definidas pela OIT como “doenças pulmonares causadas pelo acúmulo de poeira nos pulmões e reação tissular à presença dessas poeiras”.[42] São doenças de longo período de latência, frequentemente identificadas após cessada a exposição causadora. São irreversíveis, exceto raros casos de pneumoconiose por acúmulo de poeiras com mínimo potencial tóxico, como a estanose (estanho) e a baritose (bário).

Em uma visão de saúde pública, são exemplos gritantes de falhas na prevenção de exposições quase sempre controláveis. Acarretam pesado ônus econômico e social ao indivíduo afetado e ao país, uma vez que boa parte dos casos receberá benefícios previdenciários, além de necessitar de assistência médica adequada, e tornam o portador suscetível a outras moléstias.

As pneumoconioses são diagnosticadas por meio de histórico clínico e ocupacional, tempo de latência apropriado e alterações de imagem compatíveis. Raramente se utilizam métodos diagnósticos invasivos na sua exploração. O método de referência para a análise de radiografias convencionais de tórax é a Classificação Radiológica da OIT,[12] conforme abordado anteriormente.

Silicose

A silicose é uma pneumoconiose causada pela inalação de sílica cristalina, caracterizada pela deposição de sílica no parênquima pulmonar e a resposta tecidual na forma de nódulos fibróticos formados por colágeno denso. É uma doença de origem tipicamente ocupacional. Há relatos anedóticos de silicose em habitantes de comunidades de regiões desérticas ou com altas concentrações de sílica cristalina no solo.[43]

Exposição ocupacional

No Brasil, a silicose é a pneumoconiose de maior prevalência, devido à ubiquidade da exposição à sílica. A relação das atividades de risco é vasta:

- Indústria extrativa mineral: mineração subterrânea e de superfície, incluindo garimpo
- Beneficiamento de minerais: corte de pedras, britagem, moagem, lapidação de pedras preciosas e semipreciosas
- Indústria de transformação: cerâmicas, fundições que utilizam areia no processo, vidro, abrasivos, corte e polimento de granito, cosméticos, produtos de limpeza abrasivos, indústria naval (jateamento de areia)
- Construção civil: perfuração de rocha, polimento de concreto, corte de pedras, perfuração de poços
- Agricultura: coleta com máquinas
- Atividades mistas: protéticos, cavadores de poços, artistas plásticos, jateadores de areia em pequenas empresas.

O número estimado de trabalhadores potencialmente expostos a poeiras contendo sílica no Brasil é superior a 6 milhões, sendo cerca de 4 milhões na construção civil, 500 mil em mineração e garimpo e acima de 2 milhões em indústrias de transformação de minerais, metalurgia, indústria química, de borracha, cerâmicas e vidros.[44] Dentre os trabalhadores formais, cerca de 1,8 milhão tem frequência de exposição de mais de 30% de sua jornada de trabalho,[45] porém não se conhecem os expostos efetivamente em risco.

Patogenia e patologia

O estímulo para o desencadeamento dos fenômenos inflamatórios que levam à deposição de colágeno inicia-se na interação dos macrófagos alveolares com as partículas de sílica cristalina. Estas possuem propriedades de superfície que alteram a permeabilidade de membranas de organelas citoplasmáticas e de parede celular, por meio de reações de oxirredução que acabam por produzir a liberação de mediadores de inflamação, morte dos fagócitos e recrutamento celular para as áreas de deposição. Quanto mais recente a formação de cristais de sílica, maior o potencial reativo de sua superfície, como o jateamento de areia e a perfuração de rochas. Portanto, atividades que geram cristais "frescos" têm potencial de risco maior que outras atividades em que a sílica cristalina utilizada não sofre processos de quebra.

À macroscopia, notam-se e palpam-se nódulos duros na superfície e no interior do parênquima. Se a silicose for avançada, os pulmões estão enrijecidos, com espessamento pleural principalmente nas regiões apicais. A Figura 27.2 mostra um corte de pulmão com silicose leve, tratado com técnica de Gough. O achado histológico característico da silicose é o nódulo silicótico, que se inicia na região peribronquiolar, apresentando-se como uma área de deposição concêntrica de colágeno denso, associada à presença de cristais birrefringentes no nódulo, notadamente na sua periferia (Figura 27.3). Com a progressão da doença, os nódulos tendem a coalescer, formando áreas fibróticas acelulares que, eventualmente, transformam-se em grandes massas de colágeno conhecidas como fibrose maciça progressiva (FMP), que se expressam pela presença de grandes opacidades à radiografia de tórax.

Figura 27.2 Corte de Gough de pulmão de trabalhador de mina polimetálica, mostrando nódulos silicóticos e gânglios hilares pigmentados e aumentados. (Cedida pelo Dr. K. Honma, Dokkyo Medical School, Japão.)

O risco de formação de nódulos silicóticos clássicos está relacionado com poeiras respiráveis que contenham mais de 7,5% de quartzo na fração respirável. É necessário lembrar, porém, que a presença de outros minerais pode aumentar ou diminuir a toxicidade da sílica.

Há três formas de silicose: crônica, acelerada e aguda, com diferentes expressões clínicas. A silicose aguda apresenta também distinções radiológicas e histopatológicas.[46]

- Silicose crônica: também conhecida como clássica ou nodular simples, é a mais comum e ocorre após longo tempo do início da exposição, normalmente após 15 a 20 anos. Radiologicamente, caracteriza-se pela presença de pequenos nódulos (menores que 1 cm de diâmetro), que predominam nos terços superiores dos pulmões. Os pacientes costumam ser assintomáticos nas fases leve e moderada. A dispneia aos esforços é o principal sintoma e o exame físico, na maioria das vezes, não mostra alterações significativas no aparelho respiratório. Esse tipo de silicose pode ser exemplificado com os casos observados na indústria cerâmica no Brasil[47]
- Silicose acelerada ou subaguda: caracteriza-se por apresentar alterações radiológicas mais precoces, normalmente após 5 a 10 anos do início da exposição. Histologicamente, encontram-se nódulos silicóticos, semelhantes aos da forma crônica, porém em estágios mais iniciais de desenvolvimento, com componente inflamatório intersticial intenso e descamação celular intralveolar.[47] Os sintomas respiratórios costumam ser precoces. Há maior potencial de evolução para formas complicadas da doença, como a formação de conglomerados e de FMP. É o caso da silicose observada em cavadores de poços[48]
- Silicose aguda: forma rara da doença, associada a exposições maciças à sílica livre por períodos que variam de poucos meses a 5 anos do início da exposição. Histologicamente, nota-se proteinose alveolar associada a infiltrado inflamatório intersticial. O padrão radiológico é distinto das outras formas, notando-se infiltrações alveolares difusas, progressivas, às vezes acompanhadas por nodulações mal definidas. Notam-se dispneia, tosse seca e intenso comprometimento do estado geral. Ao exame físico, auscultam-se crepitações difusas.[49]

A exposição à sílica/silicose predispõe o organismo a uma série de comorbidades pulmonares e extrapulmonares, notadamente a tuberculose pulmonar. O enfisema, a limitação crônica ao fluxo aéreo, as doenças autoimunes e o carcinoma broncogênico têm nexo causal estabelecido com exposição à sílica.

A associação à tuberculose é uma temida complicação, uma vez que normalmente implica rápida progressão da

fibrose pulmonar. O risco relativo de se adquirir tuberculose é aumentado tanto em silicóticos quanto em expostos não silicóticos.[47] Nestes últimos, demonstrou-se relação dose-resposta na associação.[50]

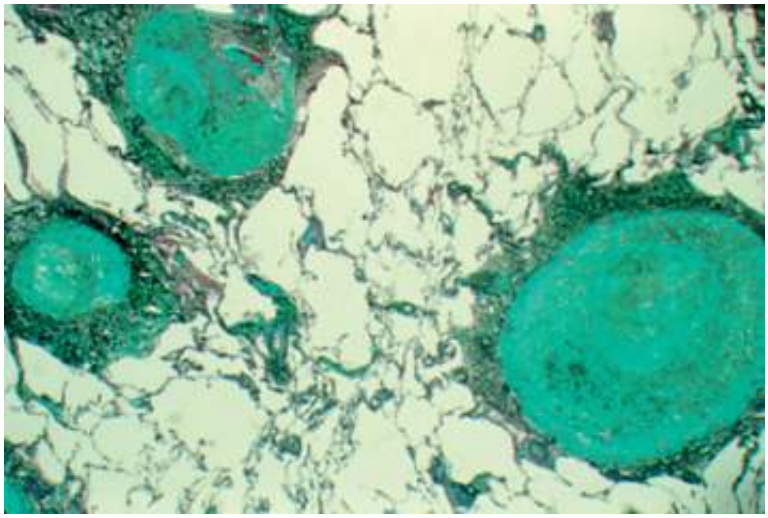

Figura 27.3 Nódulos silicóticos. Notar o padrão de disposição concêntrica de colágeno e tecido pulmonar normal de permeio. (Cedida pelo Dr. K. Honma, Dokkyo Medical School, Japão.)

Clínica e exploração diagnóstica

O principal sintoma associado à silicose é a dispneia aos esforços, que normalmente aparece após as lesões radiológicas instaladas. Fazem exceção os portadores de silicose fumantes, que podem apresentar sintomas mais precoces, associados ao comprometimento de vias respiratórias causado pela interação entre esses dois agentes agressores, assim como casos de silicose acelerada e aguda, quando os sintomas são precoces e podem se acompanhar de astenia, emagrecimento e tosse. A progressão independente de exposição é consequente à toxicidade da sílica cristalina, fagocitada e liberada pela destruição do macrófago alveolar, perpetuando o ciclo evolutivo da doença. Formas avançadas de silicose podem ser acompanhadas por sintomas de *cor pulmonale,* insuficiência respiratória e morte.

A associação à tuberculose soma sintomas que poderiam ser atribuíveis à própria silicose, o que, com frequência, retarda o diagnóstico dessa complicação.

O diagnóstico da silicose baseia-se na radiografia de tórax, em conjunto com histórico clínico e ocupacional e período de latência coerentes. A radiografia evidencia opacidades nodulares que, normalmente, iniciam-se nos campos superiores e progridem para todos os campos. Com frequência, notam-se gânglios hilares e mediastinais com cálcio, coalescência de nódulos, grandes opacidades e distorções das estruturas intratorácicas.

Não existem padrões de disfunção típicos em silicose. A forma nodular simples costuma ser acompanhada de alterações espirométricas que guardam um paralelismo com as alterações radiológicas. O padrão obstrutivo é o mais comum nas fases iniciais. Nas formas complicadas, como nas grandes opacidades ou na fibrose pulmonar maciça, há tendência a predomínio do padrão restritivo ou misto, que pode ainda estar associado a diminuição da capacidade de difusão e hipoxemia, assim como nas formas agudas da doença. Deve-se ainda considerar a participação de outros fatores, como tabagismo e presença de doenças concomitantes, como o enfisema, quando se avalia a disfunção pulmonar em silicóticos.

Tratamento e prevenção

Não há tratamento para a silicose no momento. Os sintomas e as complicações devem ser tratados de forma convencional. A lavagem pulmonar total pode estar indicada como medida emergencial em casos de silicose aguda ou acelerada, na tentativa de remover células, mediadores inflamatórios, particulados e debris intra-alveolares. O transplante pulmonar é uma tentativa possível em casos de insuficiência respiratória grave. No entanto, como já referido, a silicose é uma doença prevenível. Cada caso de silicose diagnosticado reflete uma total falha no reconhecimento e controle do risco de exposição, o que não é admissível na grande maioria das situações.

Doenças associadas ao asbesto

A asbestose é a pneumoconiose associada à exposição ao asbesto, também conhecido como amianto. Além da asbestose, o asbesto pode causar o câncer de pulmão, as alterações pleurais "benignas" e o mesotelioma de serosas, principalmente pleura. A importância do tema justifica-se por ser um agente reconhecidamente cancerígeno associado a um tipo raro de câncer, que é o mesotelioma de pleura, além de ser um fator de risco independente para o carcinoma broncogênico. O asbesto corresponde a uma família de silicatos hidratados em forma de fibra. Define-se fibra como um particulado cuja relação comprimento:diâmetro seja de 3:1 ou mais. Do ponto de vista mineralógico, as fibras de asbesto dividem-se em serpentinas (crisotila) e anfibólios (crocidolita, amosita, tremolita, antofilita, actinolita). A crisotila responde por praticamente toda a produção mundial na atualidade. Os anfibólios comerciais (crocidolita e amosita) já não são mais minerados devido à restrição de seu uso industrial. Os maiores depósitos de crisotila em exploração atualmente podem apresentar contaminação geológica natural por anfibólios, notadamente a tremolita, mesmo que em mínimos percentuais.[51,52] O Brasil é um dos cinco grandes produtores mundiais de crisotila. A exploração se dá em mineração de superfície no Estado de Goiás, e os levantamentos geológicos independentes realizados até o momento mostram não haver contaminação com anfibólios. O mesmo acontece com as análises feitas na mina de crisotila de Balangero na Itália.[51] Em estudos experimentais, todos os tipos de asbesto associam-se à ocorrência de asbestose, carcinoma broncogênico e mesotelioma, sendo a crisotila, aparentemente, menos agressiva com relação à ocorrência de mesotelioma. Isso provavelmente se deve ao fato de que as fibras de crisotila têm menor biopersistência no pulmão, por serem mais maleáveis e apresentarem um tipo de fratura que facilita sua dissolução química nos tecidos. Ao contrário, as fibras de anfibólios são persistentes. As propriedades físico-químicas de superfície relacionadas com a presença de determinados iontes, como o ferro, desencadeiam a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, levando ao processo de iniciação carcinogênica por lesão molecular do DNA. Há evidência também de que ele seja um promotor no processo de carcinogênese.

Exposição ocupacional e ambiental

O Brasil é produtor, consumidor e exportador de asbesto. O país exportou, em 2007, 68% da produção nacional de amianto. As exportações chegaram a 173 mil toneladas.[53] Os principais mercados externos são Índia (45,6%), Indonésia (17,1%), Tailândia (10,3%) e México (7,1%). Os 32% restantes da produção nacional de amianto foram destinados à indústria de fibrocimento brasileira, para a fabricação de telhas e, em menor medida, caixas d'água.[53] Os processos de trabalho nos quais o asbesto ainda é, ou foi, a principal matéria-prima são (os processos e produtos, mesmo que não mais existentes, têm importância do ponto de vista da anamnese ocupacional):

- Mineração
- Produtos de cimento-amianto (caixas d'água, tubulações e telhas)
- Materiais de fricção (pastilhas de freios e discos de embreagem)
- Gaxetas e outros materiais de vedação
- Produtos têxteis (tecidos resistentes ao fogo)
- Processos de isolamento térmico industrial, como em tubulações, vasos, reatores, caldeiras e fornos
- Processos de isolamento térmico em construção civil, como em lareiras, encanamentos de água quente e sistemas de aquecimento central.

Calcula-se em aproximadamente 10 mil os trabalhadores brasileiros ocupacionalmente expostos na indústria extrativa e de transformação do asbesto. Além desses, há um grande contingente de trabalhadores que manipulam produtos de asbesto na indústria de construção civil (número desconhecido) na instalação de coberturas e caixas d'água, bem como nas indústrias de demolições e de manutenção de veículos (cerca de 225 mil), expostos direta ou inadvertidamente, o que limita o controle ocupacional apenas a uma pequena parcela dos expostos, inviabilizando o "uso controlado".[54]

Não há dados objetivos sobre a exposição ambiental ao asbesto no Brasil. Presume-se que haja possibilidade de exposição relevante em aterros contendo a fibra, como em antigas áreas industriais, nos entornos de indústrias que manipulam a fibra e em residências de trabalhadores que manipulam asbesto nos seus empregos. Não há indícios de que moradores de residências que contenham produtos de cimento-amianto, como tetos e caixas d'água, tenham risco de adquirir doenças relacionadas com o asbesto. A prática de isolamento térmico na construção civil com *spray* de asbesto, pouco utilizada no Brasil, é uma das grandes causas da ocorrência de mesoteliomas e outras

doenças em populações inadvertidamente expostas em países da Europa e América do Norte. A contaminação do ambiente doméstico, bem como a exposição paraocupacional inadvertida, podem ser causas da ocorrência de mesotelioma após 30 a 40 anos do contato inicial.[55]

É necessário lembrar que há possibilidade de contaminação de depósitos de talco por asbesto do tipo anfibólio, por possuírem uma origem geológica similar. O talco é largamente empregado em diversas atividades industriais, bem como na área médica e cosmética. No Brasil, já se identificou contaminação em um grande veio de talco e em depósitos de pedra-sabão em Minas Gerais, com a ocorrência de doenças associadas ao asbesto.

Patogenia e patologia

A exposição crônica ao asbesto pode causar fibrose pulmonar de tipo difuso (asbestose), doença pleural em placas hialinas da pleura parietal, diafragma e mediastino, derrames pleurais, espessamento comprometendo os dois folhetos pleurais (espessamento pleural difuso), atelectasias redondas, carcinoma broncogênico e mesotelioma de pleura e outras serosas.

As características físicas do asbesto são primordiais em relação ao espectro de doenças associadas. Fibras com menos de 0,25 mm de diâmetro e mais de 8 mm de comprimento são mais perigosas por terem características aerodinâmicas que permitem deposição profunda, além de serem mecanicamente mais difíceis de remover. Fibras de crisotila costumam ser clivadas longitudinalmente pela quebra das pontes de magnésio entre as fibrilas e, portanto, removíveis com mais facilidade. Fibras curtas (menores de 5 mm de comprimento) são também removidas mais facilmente. Fibras longas de anfibólios são muito persistentes no tecido pulmonar. Portanto, a distribuição de tipos de fibras em análises mineralógicas de pulmão não reflete devidamente o histórico de exposição ocupacional, uma vez que há remoção preferencial de alguns tipos de fibras.

As fibras podem migrar da região subpleural para a pleura parietal por meio do sistema linfático, onde causam inflamação, deposição de colágeno e fibrose, formando as placas pleurais hialinas. A inflamação pleural pode levar a reações exsudativas, com a formação de derrame pleural, que não apresenta características bioquímicas e histológicas patognomônicas. O espessamento pleural difuso afetando os dois folhetos pleurais pode ser consequente ao derrame pleural ou a um intenso processo inflamatório subpleural.

Fibras de asbesto são fagocitadas pelos macrófagos, total ou parcialmente. Essa interação faz com que se gerem radicais livres e espécies reativas de oxigênio, o que constitui o fenômeno inicial para o processo fibrótico. Possivelmente, essa via comparte passos comuns com danos ao material genético de células no microambiente bronquioloalveolar. Fibras de asbesto, na tentativa de serem fagocitadas pelos macrófagos, ficam recobertas por debris celulares e material proteináceo, formando os chamados “corpos de asbesto” ou “corpos ferruginosos”, que têm aparência característica à microscopia óptica. A fibrose resultante é do tipo difuso, similar em localização e distribuição à fibrose idiopática pulmonar. O padrão histopatológico costuma ser condizente com pneumonia intersticial não específica e, mais raramente, com a pneumonia intersticial usual, diferenciando-se destas apenas pela presença de corpos de asbesto e/ou fibras não recobertas associadas às alterações histológicas.[56] Com a progressão da doença, há formação de áreas de faveolamento (Figuras 27.4 e 27.5).

Figura 27.4 Corte de Gough de pulmão de trabalhador de fundição exposto ao asbesto. Notar o espessamento da pleura visceral e o intenso faveolamento do parênquima pulmonar. (Cedida pelo Dr. K. Honma, Dokkyo Medical School, Japão.)

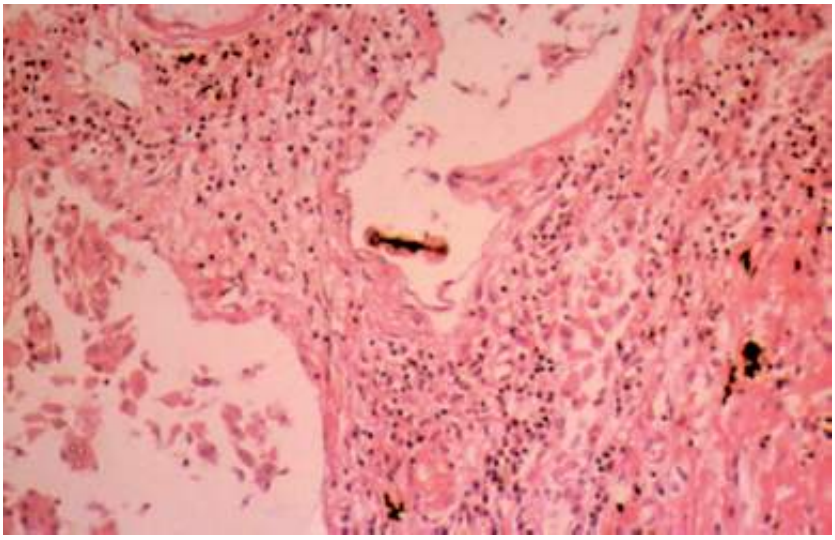

Figura 27.5 Fibrose intersticial. Notar o padrão de espessamento dos septos alveolares, associado a infiltração de células inflamatórias e deposição de colágeno. No lúmen alveolar visualiza-se um corpo de asbesto. (Cedida pelo Dr. K. Honma, Dokkyo Medical School, Japão.)

Carcinogenicidade

O asbesto tem sido extensamente estudado quanto a seu potencial de carcinogenicidade desde a primeira metade do século 20, quando os primeiros casos de câncer de pulmão foram associados causalmente a ele.[57] Essa relação foi repetidamente confirmada em diversos estudos epidemiológicos, tanto de caso-controle quanto de coortes observacionais, em vários países da Europa e América do Norte, mantendo-o há várias décadas no Grupo 1 da classificação da International Agency for Research on Cancer (IARC).[58] O carcinoma broncogênico associado ao asbesto não guarda diferenças em relação aos casos em não expostos. Há um intenso sinergismo entre exposição ao asbesto e tabagismo quanto ao risco relativo de se desenvolver a doença.

O mesotelioma pleural é um tumor raro cuja ocorrência está intimamente ligada à exposição a qualquer tipo de fibra de asbesto.[59] Costuma ser limitado à caixa torácica, apresentando três variantes histológicas: epitelial, sarcomatoso e misto. Com frequência, necessita ser diferenciado do adenocarcinoma metastático por meio de testes imuno-histoquímicos e microscopia eletrônica. Normalmente, cresce encarcerando o pulmão, o mediastino e o coração. Pode ocorrer também no pericárdio e no peritônio.[59]

A revisão da IARC de 2012 reforça a existência de evidência suficiente para carcinogenicidade em humanos de todas as formas de asbesto (crisotila, crocidolita, amosita, actinolita, tremolita e antofilita), enfatizando a relação de causa e efeito dessas fibras com câncer de pulmão, laringe, ovário e mesoteliomas, ressaltando a inexistência, até o momento, de evidências que sustentem a carcinogenicidade, para o trato digestivo, de asbesto veiculado por água potável.[58]

Clínica e exploração diagnóstica

Doença pleural

As placas pleurais parietais isoladas são a manifestação mais comum das doenças associadas ao asbesto. Não costumam causar sintomas, têm pouca repercussão funcional, sendo frequentemente achados radiológicos. Quando as placas são extensas, assim como quando há espessamento pleural difuso, acompanham-se de redução dos volumes pulmonares. O derrame pleural pelo asbesto pode ser um evento assintomático. Quando se manifesta clinicamente, os sintomas mais comuns são dor pleurítica, tosse, dispneia e febre. Em geral, placas precedem a asbestose e têm um período de latência superior a 20 anos. Localizam-se nas partes médias e inferiores do tórax, em geral bilaterais. São visualizadas na radiografia simples de diversas formas, dependendo de sua localização. A apresentação mais comum é a de uma linha pleural densa que corre no sentido craniocaudal. Placas frontais pouco densas podem não ser reconhecidas à radiografia convencional. O reconhecimento de placas pleurais pela TCAR é superior à radiografia simples, por visualizar os recessos posteriores e paravertebrais de forma nítida e não depender tanto da densidade do espessamento para sua visualização, além de distinguir casos de presença de gordura extrapleural simulando placas pleurais.

A relação dose-resposta para ocorrência de placas é mais fraca que a relação para a ocorrência de asbestose. Quanto mais prolongada e mais intensa a exposição ao asbesto, maior o risco de ocorrência de placas, mas mesmo exposições leves e de curta duração podem promover o seu aparecimento. Familiares de trabalhadores expostos a asbesto estão sob risco de desenvolver placas pleurais e mesotelioma em função de contaminação domiciliar.[60]

Ocasionalmente, a pleura visceral espessada sequestra uma parte do pulmão subjacente, causando imagens pseudotumorais, geralmente basais posteriores ou paravertebrais, com características de imagem distintas que permitem o diagnóstico de uma atelectasia redonda. A TCAR mostra-se extremamente útil na distinção desse processo de massa tumoral. Caracteristicamente, visualiza-se massa justapleural associada a um espessamento pleural com vasos curvos em sua direção. Pode haver parênquima pulmonar de permeio na imagem.[61]

Asbestose

Caracteriza-se clinicamente por dispneia de esforços, estertores crepitantes nas bases e, ocasionalmente, baqueteamento digital. Em estágios iniciais, pode ser assintomática. Normalmente, o período de latência da asbestose é de mais de 20 anos, não sendo necessário que haja exposição continuada, pois a doença pode progredir de forma independente. As alterações radiológicas podem ser indistinguíveis das alterações da fibrose idiopática pulmonar (FIP). As imagens parenquimatosas, à radiografia simples de tórax, seguem o padrão de opacidades irregulares predominantes nas bases, com eventuais imagens de traves fibróticas, pinçamentos de pleura diafragmática e, em casos mais graves, faveolamento subpleural com sinais de redução volumétrica. A presença de alterações pleurais, em geral ausentes na FIP, é útil no diagnóstico diferencial.[61,62] Atualmente, a TCAR tem demonstrado ser de grande auxílio em casos iniciais de asbestose, quando as alterações radiológicas simples são discretas ou duvidosas, permitindo avaliar áreas como os recessos costodiafragmáticos posteriores, onde se originam as alterações fibróticas da asbestose. Nos casos em que as alterações pleurais são muito exuberantes, a radiografia simples de tórax mostra dificuldade em se discernirem alterações parenquimatosas. Nesses casos, a TCAR é um melhor método de avaliação por produzir imagens em corte transversal.[61]

As alterações funcionais características são de insuficiência respiratória restritiva; contudo, se considerarmos que cerca de dois terços dos trabalhadores brasileiros são fumantes ou ex-fumantes, podem ser detectados defeitos mistos ou obstrutivos puros pelo efeito combinado das exposições ou apenas devido à exposição em não fumantes. A base anatomopatológica para essa disfunção seria a doença de pequenas vias respiratórias ou fibrose peribronquiolar. Nas fases moderadas e avançadas da doença, pode-se encontrar também uma baixa na difusão do CO (DL_{CO}).

Embora os critérios anatomopatológicos de diagnóstico da asbestose estejam bem definidos, a realização de

biopsia pulmonar não é exame indispensável e obrigatória. Apesar de nenhum sinal clínico ou radiológico, incluindo imagens de TCAR, ser específico de asbestose, a presença de alterações radiológicas características associadas a histórico ocupacional compatível autoriza o diagnóstico de asbestose, mesmo sem a presença de alterações funcionais.[63] Em casos duvidosos – histórico ocupacional e/ou alterações radiológicas pouco características –, a biopsia de pulmão será indicada, notadamente quando o paciente puder ter benefícios quanto ao diagnóstico diferencial.[62]

Câncer de pulmão

Todos os tipos de asbesto associam-se a aumento de prevalência de câncer de pulmão em grupos ocupacionalmente expostos;[51] porém, há algumas considerações importantes:

- Provavelmente, existe uma associação mais forte entre exposição a anfibólios e câncer do que à crisotila[51]
- O risco de câncer varia de acordo com o ramo de atividade, sendo, por exemplo, maior no ramo têxtil do que na mineração[64]
- Apesar de os primeiros casos de câncer por asbestos terem sido descritos em pacientes com intensos graus de asbestose,[51,57] hoje sabe-se que a asbestose não é um requisito do carcinoma de pulmão atribuível ao asbesto, mas sim que as duas afecções são doenças independentes associadas a uma determinada relação dose-resposta. O carcinoma de pulmão pode ocorrer, e ocorre, na ausência de asbestose.[63,65–67]

O período de latência para o câncer de pulmão associado ao asbesto geralmente é superior a 30 anos, porém aceito com 15 anos de latência.[64] Os tipos celulares de câncer de pulmão associado à exposição ao asbesto seguem uma distribuição semelhante à população geral. O tipo histológico e a localização anatômica nos pulmões não têm qualquer valor na decisão de atribuição do câncer à exposição ao asbesto.[60]

Estima-se que o risco relativo para câncer de pulmão praticamente dobre para expostos a asbesto com exposição cumulativa de 25 anos/fibra, níveis nos quais a asbestose é dificilmente detectável.[63] Em recente revisão, Becklake[68] demonstra não haver necessidade da presença de asbestose para explicar o índice elevado de casos de câncer em populações expostas.

O efeito sinérgico multiplicador do tabagismo na exposição ao asbesto quanto ao risco de ocorrência de carcinoma broncogênico foi demonstrado em estudos de coorte de milhares de expostos. Considerando o risco relativo (RR) de morte por câncer de pulmão em controles não fumantes e não expostos como 1, esses estudos mostraram RR = 5 para expostos ao asbesto e não fumantes, RR = 11 para fumantes não expostos e RR = 53 para expostos e fumantes.[69,70]

Mesotelioma

Os mesoteliomas malignos afetam a pleura, o peritônio e o pericárdio. Aparentemente, a ocorrência de mesotelioma de peritônio está relacionada com doses extremamente elevadas de exposição. Mais de 80% dos casos são relacionados com exposição ocupacional ou ambiental ao asbesto, o que estimula a realização de minuciosa anamnese ocupacional visando estabelecer essa relação. Os casos restantes ocorrem em indivíduos sem histórico ocupacional ou ambiental e com contagem de fibras em tecidos pulmonares semelhantes à da população geral.[59]

Clinicamente, o mesotelioma tem curso desfavorável, com sobrevida de 12 meses menor que 20%. Em geral, manifestam-se com dor torácica, dispneia, podendo levar a deformidades da caixa torácica e sintomas causados por encarceramento pericárdico, restrição diastólica e insuficiência cardíaca. A latência costuma ser superior a 30 anos da exposição inicial. Até o momento, nenhuma modalidade de tratamento convencional, cirurgia, radioterapia e quimioterapia específica revelou-se promissora em relação à sobrevida de pacientes tratados.[59]

Em quase todas as séries de casos de mesotelioma publicadas, existe um número significativo de casos associados a exposição inadvertida, domiciliar ou ocupacional indireta (*bystanders*).[55,71]

Tratamento e prevenção

Não há tratamento específico para a asbestose. O clínico deve limitar-se a tratar os sintomas associados. Em geral, casos de asbestose grave com insuficiência respiratória não são passíveis de transplante pulmonar pelo comprometimento pleural frequente.

O câncer de pulmão e o mesotelioma devem seguir os protocolos específicos de tratamento dessas doenças.

Indivíduos e grupos ocupacionalmente expostos ao asbesto devem ser estimulados a não fumar em razão do aumento do risco de câncer.

A prevenção das doenças associadas ao asbesto é limitada a situações ocupacionais típicas nas quais é factível o controle de exposição a poeiras; porém, como já discutido, engloba apenas uma pequena parcela dos expostos. Além disso, os limites ocupacionais de exposição são estabelecidos em função do risco de asbestose, o que pode ser ineficiente para o controle de um risco relativo aumentado do carcinoma broncogênico. A efetiva prevenção dessas doenças só será obtida com a progressiva e completa substituição do asbesto por materiais menos tóxicos. Mesmo que isso ocorra, como são doenças de largo período de latência, serão diagnosticadas no Brasil por muitas décadas à frente.

Pneumoconiose dos trabalhadores do carvão

A exposição a poeiras de carvão mineral relaciona-se com a pneumoconiose de trabalhadores de carvão (PTC),[72] FMP,[73] bronquite crônica[74] e enfisema pulmonar.[41] Essas entidades podem ocorrer de forma isolada ou combinada, embora sejam raros os casos de FMP em radiografias sem a presença de pequenas opacidades. Define-se a PTC como a pneumoconiose causada por inalação de poeiras de carvão. Os casos de PTC são restritos a atividades de mineração de carvão, havendo apenas uma descrição de PTC em estivadores britânicos na função de carregadores de carvão mineral em navios.

As atividades de mineração de carvão no Brasil trazem riscos de adoecimento distintos quando comparados com outros países, pois, no desmonte do extrato rochoso carbonífero, há muitos minerais contaminantes, incluindo sílica. A prevalência pontual de pneumoconiose em mineiros ativos é de 5,6%. O risco de se adquirir pneumoconiose em minas de carvão brasileiras é muito elevado.[75]

Patogenia e patologia

A lesão característica da PTC é a mácula de carvão, uma coleção de macrófagos repletos de poeira ao redor de bronquíolos respiratórios. A fibrose resultante é discreta pela baixa toxicidade do elemento carbono. Certas atividades no subsolo expõem o mineiro a grandes quantidades de sílica, juntamente com poeiras de carvão, notadamente em furadores de frente e de teto, sendo possível encontrar nódulos silicóticos típicos na histologia. É também frequente o encontro de nódulos estelados, característicos de pneumoconiose por poeiras mistas.

Em uma minoria de casos[76] ocorre o aparecimento de massas, constituídas por grande acúmulo de poeira e fibrose, que levam à distorção de estruturas intratorácicas e associam-se a mortalidade precoce por problemas respiratórios. A causa não é bem conhecida, mas acredita-se que esteja ligada a exposição excessiva a poeiras, associada a fenômenos de autoimunidade.

A presença de depósitos de poeiras de carvão estimula a secreção de proteases. Há excesso de casos de enfisema pulmonar nesse grupo ocupacional.

Clínica e exploração diagnóstica

O sintoma mais comum é a dispneia aos esforços, que, da mesma forma que na silicose, aparece tardiamente. Sintomas de bronquite crônica são comuns em mineiros de carvão, mesmo nos não fumantes. Pacientes que desenvolvem FMP podem progredir para quadros de insuficiência respiratória e *cor pulmonale*.

A PTC caracteriza-se radiologicamente pela presença de opacidades nodulares disseminadas. À medida que aumenta a deposição de poeiras, as alterações progridem, revelando um aspecto nodular difuso. As alterações visíveis à radiografia devem-se, basicamente, ao acúmulo de poeiras – as chamadas “máculas de carvão” –, muito mais que a um processo fibrótico. Os nódulos podem aumentar em tamanho e apresentar-se radiologicamente como conglomerados. Quando se tornam maiores do que 10 mm, são chamados de “grandes opacidades”. As grandes opacidades costumam aparecer nos campos superiores e médios, em geral são periféricas e crescem de forma centrípeta, causando distorções importantes na anatomia das estruturas intratorácicas. A presença de opacidades irregulares pode ocorrer em consequência à PTC. Elas normalmente se associam a outras entidades, como o enfisema pulmonar.[14,38,77]

Funcionalmente, a expressão da PTC nos casos iniciais e intermediários é precária. Caso haja associação ao

tabagismo, pode haver alterações mais precoces do tipo obstrutivo. Casos de PTC avançados podem cursar com diminuição de volumes pulmonares e diminuição da DL_{CO}. A presença de FMP pode associar-se a obstrução de vias respiratórias por conta de distorção brônquica. A exposição a poeiras em mineração de carvão pode ser causa de perdas funcionais aceleradas, clinicamente relevantes, em casos isolados, independentemente da presença de pneumoconiose.[78]

Tratamento e prevenção

Não há tratamento para a PTC. Da mesma forma que outras pneumoconioses, mineiros e ex-mineiros devem ser tratados sintomaticamente, sem que isso influencie o curso da doença. Casos avançados são passíveis de transplante pulmonar.

A melhor medida para o controle dos casos de PTC é a prevenção da exposição, obtida com adequado sistema de controle na geração de poeiras nos pontos de origem (procedimentos de furação, carregamento e transporte sempre a úmido), assim como uma adequada ventilação exaustora nas galerias e frentes de lavra.

Outras pneumoconioses

Neste item, descrevem-se doenças pulmonares menos frequentes, mas não menos importantes do ponto de vista fisiopatogênico, causadas por inalação de vários tipos de aerossóis particulados em ambiente de trabalho. São incluídas aqui doenças com clara reação dose-resposta, isto é, cujo aparecimento depende da intensidade e duração da exposição, e outras que ocorrem por meio de mecanismos imunológicos dose-independentes, como a doença pulmonar pelo berílio e a pneumopatia por metais duros.

Pneumoconioses por poeira mista

Por poeira mista entende-se todo tipo de particulado inalado com teor de sílica livre menor que 10%, associado a uma infinidade de materiais geológicos, como silicatos e metais. Apresentam-se como pneumoconioses de padrões radiológicos sobrepostos de opacidades regulares e irregulares. Caracterizam-se histologicamente pela presença de nódulos estelados e áreas de fibrose intersticial, com eventual acometimento pleural, podendo também evoluir para conglomerações fibróticas e FMP. São exemplos bem conhecidos dessa combinação a *antracossilicose* em mineiros de carvão expostos a altos teores de SiO_2 e a *silicossiderose* em fundidores de ferro. A antigamente denominada *doença de Shaver*, nos trabalhadores da fabricação de abrasivos de alumina, a *pneumoconiose pelo caulim*, a *talcose* e a *pneumoconiose por micas* também podem se enquadrar nessa classificação, dependendo do teor de sílica no espécime geológico manipulado.

Pneumoconiose pelo caulim

O caulim é um mineral argiloso composto basicamente de um silicato aluminoso hidratado, com variáveis teores de SiO_2 na forma de quartzo, daí sua utilidade na fabricação de porcelana e outras cerâmicas. A pneumoconiose ocorre, basicamente, em trabalhadores expostos na atividade de extração do mineral. O caulim é largamente utilizado na indústria de papel como branqueador, na indústria cerâmica e também da borracha, tintas, plásticos, sabonetes e dentifrícios e como veículo de inseticidas. A exposição ocupacional ocorre nos processos de mineração, trituração e moagem, bem como nas aplicações anteriormente descritas. O quadro radiológico, na maioria dos casos, é semelhante ao das pneumoconioses nodulares, com formação de grandes opacidades em categorias mais avançadas.

Pneumoconiose por material abrasivo

Dois tipos principais de abrasivos são produzidos e utilizados na maioria dos processos industriais metalúrgicos: a alumina ou corindo (Al_2O_3) e o carbeto de silício ou carborundo (SiC). A produção e manipulação industrial desses abrasivos pode levar à pneumoconiose. O primeiro é produzido a partir da fusão de bauxita, minério contendo contaminação por sílica livre a altas temperaturas (2.200°C) que, após resfriamento, sofre processo de britagem e moagem, liberando poeira com variados percentuais de cristobalita e tridimita, ambas formas de SiO_2 altamente fibrogênicas.[79]

Na fabricação de carborundo, utiliza-se areia com alto teor de sílica, que é misturada com carvão e sal, fundidos

a 2.400°C. A essa temperatura, a sílica se funde completamente, incorporando-se ao material carbonáceo.

O risco de desenvolvimento de pneumoconiose na utilização de rebolos de materiais abrasivos ainda é motivo de controvérsia, em razão da concentração variável de sílica livre presente nessas peças e da simultaneidade de exposições a outros materiais particulados potencialmente fibrogênicos nos locais de trabalho em que se utilizam rebolos em processo de abrasão, como em fundições, metalúrgicas em geral, afiação de ferramentas e outros. A moagem de sucatas de rebolos já utilizados e desprezados é considerada ocupação de altíssimo risco para pneumoconiose.[80]

Doença pulmonar pelo berílio

O berílio (Be) é o mais leve dos elementos metálicos sólidos e quimicamente estáveis (número atômico = 4, peso atômico = 9). Em virtude de seu alto ponto de fusão (2.500°C) e elevado índice força-peso, é utilizado em ligas, aumentando a dureza e a resistência a corrosão, fadiga, vibração e choque. Foi o elemento básico utilizado em lâmpadas fluorescentes algumas décadas atrás, tendo sido substituído pelo mercúrio. Atualmente, é utilizado na indústria aeroespacial, indústria de energia nuclear, fabricação e uso de rebolos especiais, junto com outros elementos como cobalto, níquel, cromo e cobre, e em ligas especiais em próteses dentárias, por exemplo.

A doença pulmonar pelo berílio é uma entidade relativamente nova, tendo sido o primeiro caso descrito há menos de 60 anos. Podem ocorrer dois tipos de acometimento secundários à inalação de fumos, sais ou poeiras de berílio:

- Quadro de irritação aguda da árvore traqueobrônquica, podendo ocasionar pneumonite química com consequente hipoxia e fibrose secundária[81]
- Quadro crônico caracterizado por acometimento granulomatoso pulmonar e sistêmico, secundário a exposições crônicas a doses baixas, chamado de doença pulmonar pelo berílio.

O tempo de latência é, em média, de 10 a 15 anos, podendo ocorrer vários anos após cessar a exposição. Sintomas característicos são dispneia progressiva aos esforços, dor torácica, tosse, fadiga, perda de peso e artralgias, podendo cursar com adenopatias, lesões de pele, hepatoesplenomegalia e baqueteamento digital.[81]

A doença pulmonar pelo berílio está associada à alveolite caracterizada por acúmulo de linfócitos e macrófagos dentro de alvéolos e interstício adjacente, com formação de granulomas não caseosos, sarcoide-símile, sugerindo mecanismo etiopatogênico imunológico envolvendo reação por hipersensibilidade de tipo tardio. A presença de eritema nodoso, envolvimento uveal, de glândulas salivares e do sistema nervoso central sugere o diagnóstico de sarcoidose. Há uma especificidade linfocitária de resposta ao berílio, explicando o caráter crônico da alveolite em alguns casos (o berílio tem meia-vida e eliminação renal extremamente longas, podendo chegar a vários anos) e o caráter dose-independente para ocorrência de doença pulmonar pelo berílio.

O padrão radiológico é de opacidades reticulonodulares difusas, às vezes associadas a adenomegalia hilar. O diagnóstico é feito, em geral, a partir da radiologia, associada a histórico de exposição comprovada ao berílio e auxiliada com lavado broncoalveolar que demonstra quadro de alveolite linfocítica. A descrição de um caso clínico brasileiro e revisão da literatura podem ser encontrados em De Capitani *et al.*[82]

Doença por exposição a metais duros

Manifesta-se por pneumopatia de evolução subaguda, com possibilidade de desenvolvimento de fibrose a longo prazo, devido à inalação de poeira metálica proveniente de ligas compostas de carbeto de tungstênio e outros metais duros, como titânio, tântalo, nióbio, vanádio, associados ao cobalto na propriedade de ligante. O cobalto parece ser o causador do processo. A ocupação mais comum ligada a esse tipo de exposição é a de afiador de ferramentas (facas) de torno e fresa na indústria metalúrgica em geral.

O quadro clínico é semelhante ao de uma pneumonia por hipersensibilidade, e inclui dispneia aos esforços, tosse seca, dor e constrição torácica, febre e perda de peso com o progredir da afecção. Em geral, os sintomas surgem após período de "sensibilização" variável de meses a alguns anos. A radiografia de tórax mostra um padrão reticulonodular difuso bilateral, com áreas de "vidro fosco", no início do quadro. O padrão histopatológico mais específico dessa afecção é o de pneumonia por células gigantes multinucleadas presentes nos alvéolos e interstício, apresentando aspecto bizarro e "canibalístico" típico.[83] Um padrão mais inespecífico inclui infiltração linfocitária e plasmocitária, hiperplasia do epitélio alveolar e, ocasionalmente, acúmulo celular no lúmen alveolar, característico

da pneumonia intersticial descamativa.[84,85]

O tratamento com corticoides na fase aguda pode levar à remissão completa do quadro. O não afastamento da exposição e a demora na introdução da corticoterapia podem levar a sequela fibrótica pulmonar. Não se conhece ao certo o risco relativo de acometimento dos expostos, tendo em vista as características aparentemente imunológicas de mediação, o que explicaria o baixo número de casos relatados no Brasil e no mundo até o momento.[86–88]

Siderose

A siderose tem sido observada em sua forma pura, "benigna", ou seja, não fibrogênica, em soldadores de arco elétrico e de oxiacetileno trabalhando com peças de ferro. Os fumos provocados pela alta temperatura no ponto de solda são compostos de óxidos de ferro e, quando inalados e depositados, reproduzem à radiografia de tórax imagens semelhantes às da silicose, em virtude da grande radiopacidade do metal. A histopatologia na exposição ao óxido de ferro puro não mostra fibrose, concordando com achados experimentais que demonstram ausência de reação tecidual fibrótica em animais expostos a óxido de ferro.[89,90] No Brasil, descreveram-se quatro casos de siderose de grau acentuado em moedores de ferro, sem outras contaminações. Apesar de o estudo histopatológico mostrar fibrose em alguns dos casos, todos os trabalhadores apresentaram provas de função pulmonar dentro dos padrões de referência.[91]

A contaminação por poeiras fibrogênicas com conteúdo significativo de sílica livre é observada com mais frequência nos ambientes de trabalho dos soldadores e fundidores de ferro, favorecendo um acometimento que pode ser caracterizado como de "pneumoconiose por poeira mista" ou "silicossiderose". O quadro radiológico consiste em micronodulações difusas bilaterais, de forma semelhante ao que ocorre na silicose, mas com radiodensidade mais pronunciada. O acúmulo de óxido de ferro ao longo dos vasos linfáticos interlobulares pode produzir linhas B de Kerley. A histopatologia apresenta máculas pigmentadas de cor vermelha intensa, tendendo ao cinza ou preto, na dependência da quantidade do material particulado depositado, concentradas mais intensamente ao redor dos bronquíolos e pequenos vasos.[92] No caso da presença de fibrose nodular junto ao quadro histopatológico descrito, existe a necessidade do diagnóstico de associação a silicose, considerando-se que o prognóstico é diferente. Na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, a siderose mostra padrão de opacidades nodulares centrilobulares com discretas alterações fibróticas e enfisema centrilobular.[92]

Pneumonia por hipersensibilidade

A pneumonia por hipersensibilidade é manifestação clínica característica de um grupo de doenças pulmonares, resultante da sensibilização por exposições recorrentes a inalações de partículas antigênicas derivadas de material orgânico e de algumas substâncias químicas, tanto em ambiente ocupacional quanto em outros. Na Europa e em outros países, é também denominada bronquioloalveolite alérgica extrínseca. Sua prevalência em nosso meio é praticamente desconhecida.

A maioria das ocupações e dos ambientes de trabalho descritos referem-se a criação de animais, processos de transporte, carregamento, descarregamento e armazenagem agrícola e manipulação de substâncias químicas. Uma lista completa de ocupações e exposições incriminadas na ocorrência de pneumonia por hipersensibilidade pode ser consultada em revisão recentemente publicada em português.[8]

Seus aspectos fisiopatológicos caracterizam-se pela resposta imunológica desencadeada pela presença de antígenos bacterianos, fúngicos e proteicos de alto peso molecular e de algumas substâncias de baixo peso funcionando como haptenos, nas pequenas vias respiratórias. Em geral são partículas com menos de 10 mm que atingem os bronquíolos terminais, respiratórios e alvéolos. A resposta tecidual à agressão depende do tamanho da partícula, de sua concentração, do potencial antigênico e da reatividade imunológica individual.[93] A intercorrência com infecções pulmonares ou outras exposições tóxicas pode agravar a evolução da doença. Precipitinas séricas estão presentes na maioria dos indivíduos acometidos, principalmente de IgG e imunocomplexos mediados pela resposta imunológica tipo Arthus.[8]

O diagnóstico da pneumonia por hipersensibilidade baseia-se nos dados obtidos de histórico clínico e, fundamentalmente, no histórico ocupacional, nos achados radiológicos, na função pulmonar e em testes imunológicos. Após um período variável, necessário para a sensibilização, que pode variar de meses a anos, a queixa clínica habitual, de curso subagudo, é de falta de ar, chiado, febre, tosse seca, mal-estar geral e fadiga,

durante exposição ao ambiente de trabalho ou ao ambiente onde se encontra o antígeno em suspensão. Frequentemente, tais episódios são caracterizados como "estado gripal", ou mesmo tratados como "pneumonia atípica", havendo alguma melhora com o afastamento da exposição. A exposição continuada leva a crises frequentes de gravidade crescente, com agravo da sintomatologia e perda de peso. Ocasionalmente, não há sintomas agudos diante da exposição aos antígenos, porém a reação tecidual é desencadeada de forma insidiosa, levando às consequências da fase crônica da doença.

Ao exame clínico, nota-se a presença de estertores crepitantes nas bases e sibilos em sua fase aguda. Com a progressão para a fase crônica, instala-se um quadro irreversível e progressivo de doença intersticial, caracterizado por hipoxia, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.[82]

Nos quadros agudos, podem-se encontrar, à radiografia de tórax e à tomografia, opacidades pulmonares difusas de tipo vidro fosco com padrão e distribuição similares aos do edema agudo de pulmão.[7] Com o avançar das lesões, notam-se opacidades regulares e irregulares dispersas por todo o parênquima pulmonar, nítido aumento da trama vasobrônquica por espessamento do interstício axial sugestivo de pneumonia intersticial inespecífica e, na fase final, intensa profusão das opacidades, redução volumétrica dos pulmões e aspecto característico de favo de mel.[7]

O diagnóstico de pneumonia por hipersensibilidade deve ser feito a partir do preenchimento de critérios que envolvam apresentação clínica, histórico ocupacional e alterações tomográficas. Lacasse *et al.*,[94] estudando uma série de 661 pacientes com pneumonia por hipersensibilidade, conseguiram validar como fatores preditivos do diagnóstico os seguintes manifestações clínicas na presença de alterações tomográficas sugestivas:

- Exposição a antígeno ou situação ocupacional e ambiental conhecidos (ver Tabela 27.2)
- Preciptinas relativas ao antígeno positivas
- Sintomas recorrentes
- Estertores inspiratórios
- Sintomas ocorrendo 4 a 8 h após exposição
- Perda de peso.

O preenchimento desses critérios estabeleceu uma área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) de 0,93,[94] sem a necessidade de exame histopatológico.

A presença de linfocitose (maior que 50%) no lavado broncoalveolar reforça o diagnóstico, na presença de positividade aos critérios clínicos, sem a necessidade de biopsia pulmonar, porém não descarta outras possibilidades, como a sarcoidose.[7,94] A biopsia transbrônquica pode ser empregada em casos que não preenchem os critérios e apresentam tomografia não característica, lembrando, porém, que a mera presença de granulomas pode levar ao diagnóstico de outras granulomatoses.[94–96] A identificação do antígeno específico não deve ser condição imprescindível para o diagnóstico, sendo mais fácil reconhecer a fonte do antígeno em um primeiro momento.[97]

No tratamento da pneumonia por hipersensibilidade, deve-se usar corticoides para remissão dos sintomas e do processo inflamatório da fase aguda, mas o afastamento da exposição é essencial para a redução do estímulo antigênico, sendo a base da terapêutica. A introdução de corticoterapia precoce pode levar à restituição completa da integridade tecidual e funcional.[8]

Câncer ocupacional do trato respiratório

Muitos poluentes ocupacionais são carcinógenos para o pulmão. Estima-se que 1 a 40% dos cânceres de pulmão em países industrializados sejam relacionados com exposições ocupacionais, dependendo da região estudada e das atividades econômicas locais.[98] Nos EUA, estima-se que 10 a 15% das mortes por câncer de pulmão sejam causadas por fatores de risco que não o tabagismo. Isoladamente, estas responderiam por 16 mil a 24 mil mortes anuais, o que corresponderia a uma classificação entre os dez tipos de câncer mais fatais.[99] No Brasil, em recente revisão, os setores econômicos elencados como de risco para a ocorrência de câncer de pulmão incluíam mineração, processamento de minérios e transformação mineral, processamento de metais, indústria química e indústria da construção, incluindo a fabricação de materiais construtivos.[100] Periodicamente, a IARC revisa e publica a lista de cancerígenos, classificados como definitivamente cancerígenos para o homem (Grupo 1), provavelmente (Grupo 2A) e possivelmente (Grupo 2B).[101] Uma estimativa conservadora nos EUA, em grupos expostos a uma lista de cancerígenos do Grupo 1 da IARC, calculou que 9% de todos os cânceres de pulmão são devidos à ocupação em

homens.[102] O longo período de latência entre uma exposição ocupacional e o carcinoma broncogênico, assim como o efeito confusional com o tabagismo, faz com que o estabelecimento do nexo causal se torne difícil, notadamente quando o agente não é tão conhecido. Apesar dessas dificuldades, o Ministério da Saúde recentemente editou uma portaria tornando compulsória a notificação de casos de câncer ocupacional. O Regulamento da Previdência Social (Decreto nº 3.048/99), alterado pelo Decreto nº 6.957 de 9/9/2009, apresenta uma lista de neoplasias relacionadas com o trabalho que são reconhecidas para fins previdenciários, entre os quais está o câncer de pulmão ocupacional.[103]

Os principais agentes cancerígenos para o pulmão classificados no Grupo 1 da IARC são arsênio, asbesto, berílio, cádmio, cromo hexavalente, sílica cristalina, níquel, radônio, gás mostarda e acrilonitrila. Dentre eles, a sílica e o asbesto destacam-se pela frequência e difusão da exposição. A associação entre a exposição ao asbesto e o câncer de pulmão e pleura foi discutida no tópico sobre o asbesto. Quanto à associação entre sílica e câncer de pulmão, a IARC, em 1997, havia classificado a sílica cristalina no Grupo 1, com ressalvas em relação à falta de evidências de carcinogenicidade para expostos sem silicose. Recente revisão da monografia de 1997 mostra, no entanto, que coortes de expostos a sílica, sem silicose diagnosticada, apresentaram risco relativo variando de 1,25 a 1,42 para câncer de pulmão, em quatro estudos publicados entre 2004 e 2009.[58]

Considerações finais

Na presença de sintomas respiratórios e/ou suspeita de doença ocupacional respiratória, o histórico ocupacional é extremamente importante e deve ser detalhado pelo médico atendente. Em geral, o médico não está familiarizado com a diversidade de processos de trabalho industriais existentes e as ocupações e funções de trabalho com eles relacionadas. Da mesma forma, a velocidade de inovações tecnológicas e mudanças nos processos de trabalho dificultam sobremaneira a tentativa de entendimento da exposição real do paciente. A busca de informações adicionais em bibliotecas, bancos de dados específicos na área química e toxicologia (p. ex., Centros de Informação Toxicológica) e em tratados de pneumopatias ocupacionais ou enciclopédias de processos de trabalho deve ser colocada como parte do atendimento desse tipo de paciente.[104] A investigação inclui também um estreito contato com outros profissionais da área, como engenheiros, químicos, técnicos em segurança do trabalho, enfermeiros e outros, tornando a prática multidisciplinar. Conforme mencionado, a boa prática investigativa em doença ocupacional respiratória reside em conhecimento clínico, curiosidade, interesse e, fundamentalmente, saber ouvir, qualidade pouco presente na prática clínica atual. Finalizando, lembramos que um diagnóstico de doença ocupacional respiratória tem implicações legais, sociais e econômicas. Em algumas ocasiões, a investigação clínica pode resultar em sanções profissionais ou até perda de emprego do paciente. Recomenda-se sempre discutir abertamente a questão com o investigado, pois entendemos que é uma decisão que extrapola um ato médico.

Capítulo 28

Saúde Mental e Trabalho

Débora Miriam Raab Glina e Lys Esther Rocha

Aspectos conceituais

Definição de saúde mental

O conceito de saúde mental é complexo, variando de acordo com os diferentes autores. Neste capítulo, refletiremos sobre a saúde mental em sua relação com o trabalho. A normalidade é concebida por Dejours[1] como um estado em que as doenças estão estabilizadas e os sofrimentos compensados, mediante inúmeras estratégias defensivas: higiênicas, comportamentais, médicas, sociais, psicoterápicas ou psíquicas, individuais ou coletivas. Essas defesas são essencialmente inconscientes, mas intencionais e, pelo menos em parte, aprendidas. A normalidade e a saúde, portanto, dependem do aprendizado de defesas.

Segundo Dejours,[1] a saúde mental é uma noção limite que constitui uma espécie de horizonte, de ponto de fuga, de ideal, jamais verdadeiramente alcançado, mas colocado por uma necessidade lógica.

De acordo com Dejours,[1] excluindo-se as intoxicações e as doenças parasitárias, existe uma relação entre o que se passa na cabeça das pessoas e o funcionamento de seus corpos. Quando se tem uma doença, esta tem momentos de evolução, de crises, que ocorrem justamente quando se passa algo no plano psíquico. A falta de desejo e de esperança ameaça a mente e o corpo.

Para Glina,[2] a questão da relação corpo-mente tem apresentado as seguintes soluções ao longo da história: a posição dualista-ontológica, que acredita na existência de duas instâncias distintas, que se comunicam via glândula pineal; o monismo ontológico espiritualista ou mentalista, que ignora a realidade orgânica, só havendo a mente; o monismo ontológico materialista, que acredita na existência apenas da matéria, sendo a partir da complexificação cada vez maior dos agregados de matéria que surgem as funções mentais superiores.

O ser humano deve ser abordado como um todo, de maneira holística, para que se consiga alguma efetividade. Faz mais sentido falar de "corpo-mente" do que corpo *versus* mente.

O papel do trabalho na saúde mental

De acordo com Dejours *et al.*,[3] não há neutralidade do trabalho, pois ou ele é operador da saúde ou da doença. O trabalho ocupa lugar importante na construção da saúde mental. A identidade é o nó central da saúde e se constrói no campo do amor e no campo do trabalho. Isso porque a identidade nunca depende exclusivamente da própria pessoa; ela sempre passa pelo olhar do outro. No caso do trabalho, a identidade está relacionada com o reconhecimento no trabalho e às relações interpessoais no trabalho.

O encontro entre o trabalhador e a situação de trabalho pode propiciar as condições para a autorrealização ou provocar o sofrimento patológico em suas mais diversas maneiras. Trata-se de uma relação dialética em que o trabalho afeta a pessoa e o trabalhador cria uma realidade de trabalho a cada momento.

Uma segunda questão a considerar é a possibilidade de o trabalho provocar doenças mentais. Para Dejours,[1] apenas a "síndrome subjetiva pós-traumática" poderia encontrar sua explicação no trabalho. Ele afirma que as doenças mentais, descompensadas ou não, são acompanhadas da síndrome da deficiência (alterações na concentração, na resistência à tensão e no desempenho intelectual, cognitivo e produtivo), que acaba se traduzindo em queda da produção, sendo esta imediatamente detectada por critérios de rendimento e punida com a exclusão do trabalhador. Depois de estabelecido o distúrbio, torna-se impossível determinar a parte desempenhada pelo trabalho

entre outros fatores.

Aubert[4] apresenta uma compreensão contrária à de Dejours. Ela acredita na existência de neuroses profissionais por ela definidas como "um estado de desorganização persistente da personalidade, com consequente instalação de uma patologia, vinculada a uma situação profissional ou organizacional determinada". Quando essa neurose não remete particularmente a um conflito infantil, ela propõe o conceito de neurose profissional atual, que seria "uma afecção psicogênica persistente na qual os sintomas são a expressão simbólica de um conflito psíquico no qual o desenvolvimento está ligado a uma situação organizacional ou profissional determinada". Quando a situação profissional ou organizacional é uma ocasião em que um conflito anterior se torna novamente atual e é revivido, ela propõe o conceito de psiconeurose profissional.

Wisner[5] descreve a existência de uma "síndrome neurótica" ponderando que o trabalho, por si só, não pode criar uma verdadeira neurose. No entanto, uma vez que a nosologia oficial considera a existência de neuroses situacionais e reativas, a discussão permanece aberta. Para Seligmann-Silva,[6] as situações de trabalho podem atuar desencadeando crises mentais agudas, neuróticas e psicóticas. Quanto às síndromes neuróticas, ela aponta síndromes da fadiga crônica, do esgotamento profissional, pós-traumáticas, depressivas e paranoides; dentre as alterações da personalidade e transtornos psicossomáticos, as síndromes da insensibilidade e as normopatias. Em suma, a questão de o trabalho poder ou não causar doenças mentais comporta respostas diferentes e permanece controvertida.

Segundo Glina *et al.*,[7] o espectro da inter-relação de saúde mental e trabalho abrange do mal-estar ao quadro psiquiátrico, incluindo o sofrimento mental. Para Dejours *et al.*,[3] o sofrimento mental pode ser concebido como a experiência subjetiva intermediária entre a doença mental descompensada e o conforto (ou bem-estar) psíquico. Seria o espaço de luta que cobre o campo situado entre o bem-estar e a doença mental ou loucura. Esta, por sua vez, se manifesta por sintomas como delírio, depressão, fobia, inibição, excitação etc.

A não caracterização do papel do trabalho como agravante ou desencadeante de transtornos mentais e do comportamento relacionados com o trabalho ocasiona prejuízos não só à qualidade e à eficácia do tratamento, como aos direitos legais do trabalhador, que deixa de usufruir os benefícios previdenciários aos quais eventualmente tenha direito.

A reversão desse quadro requer, em primeiro lugar, que os profissionais de saúde atentem para a necessidade de maior compreensão da situação de trabalho em que o paciente está envolvido, avaliando não só as condições do ambiente do trabalho, mas também as características da organização do trabalho. Em segundo lugar, aponta-se como um dos desafios do Sistema Único de Saúde (SUS) a tarefa de reverter a centralização e a fragmentação institucional das ações de saúde, em especial na área de saúde mental e trabalho.

Epidemiologia

A baixa prevalência dos transtornos mentais e do comportamento relacionados com o trabalho resulta das dificuldades inerentes ao reconhecimento da inter-relação de saúde e trabalho por parte dos profissionais dos serviços de saúde, dos sindicatos e dos próprios trabalhadores. Para estes, perante si mesmos e seus colegas de trabalho, torna-se mais fácil a aceitação de uma doença orgânica física, fazendo com que a procura por atendimento médico ocorra quando existam quadros físicos associados.

Entre os segurados da Previdência Social, os transtornos mentais e comportamentais ocupam o terceiro lugar entre as causas de auxílio-doença.[8] A Previdência Social incluiu os transtornos mentais e do comportamento que podem estar relacionados com o trabalho no Anexo II do Regulamento da Previdência Social, aprovado pelo Decreto nº 3.048 de 6/5/1999, que define as doenças profissionais e do trabalho.

As estatísticas de acidentes de trabalho apresentadas pela Previdência Social[8] mostram a importância da inclusão dos transtornos mentais e do comportamento nesse decreto, pois, a partir de 2000, foram reconhecidos e registrados casos dessas afecções. Em 2000, entre os 200 principais motivos de acidente registrados no Brasil segundo a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), apareceu o diagnóstico F43, que inclui a reação aguda ao estresse e o estado de estresse pós-traumático. No período entre 2000 e 2009, percebe-se um crescimento importante desse tipo de doença, estando, desde 2005, o CID F43 incluído entre os 50 códigos mais incidentes (Tabela 28.1).

Fisiopatologia e etiopatogenia

Dentre os modelos de explicação das relações entre saúde mental e trabalho, podem-se definir duas principais correntes: a psicopatologia do trabalho – mais tarde denominada psicodinâmica do trabalho – e os estudos que tratam da relação entre estresse e trabalho.

A psicodinâmica do trabalho enfatiza a centralidade do trabalho na vida dos trabalhadores, analisando os aspectos dessa atividade que podem favorecer a saúde ou a doença. Ao analisar a inter-relação de saúde mental e trabalho, Dejours[3] acentua o papel da organização do trabalho no que tange aos efeitos negativos ou positivos que aquela possa exercer sobre o funcionamento psíquico, à vida mental do trabalhador. Esse autor conceitua organização do trabalho como a divisão das tarefas e a divisão dos homens. A divisão das tarefas engloba o conteúdo das tarefas, o modo operatório e tudo que é prescrito pela organização do trabalho. A divisão dos homens compreende o modo pelo qual as pessoas são divididas em uma empresa e as relações humanas que aí se estabelecem.

Na psicodinâmica do trabalho, as vivências coletivas das situações de trabalho determinam o surgimento de verdadeiras estratégias defensivas produzidas e vivenciadas coletivamente e que, em muitos casos, chegam a caracterizar uma tradição da profissão. A ideologia defensiva caracteriza-se por ser uma defesa suscitada pela vivência, partilhada pelos trabalhadores, dos perigos, riscos, sofrimentos e adoecimentos no trabalho.

A segunda corrente de análise dedicada à inter-relação de saúde mental e trabalho é a que privilegia a relação entre estresse e trabalho. Tal abordagem apresenta alto grau de complexidade, a começar por uma ampla variação do conceito de estresse. Destacam-se, nesse campo, os autores escandinavos,[9–12] que definem estresse como um desequilíbrio entre as demandas do trabalho e a capacidade de resposta dos trabalhadores.

Tabela 28.1 Acidentes de trabalho registrados como F43: reação aguda ao estresse e estado de estresse pós-traumático no Brasil entre 2000 e 2009.

	Quantidade de acidentes de trabalho registrados				
	Motivo				
CID-10	Total	Típico	Trajeto	Doença do trabalho	Sem CAT*
2000	482	348	40	94	–
2001	832	703	40	89	–
2002	1.043	833	52	158	–
2005	3.701	3.182	150	369	–
2009	6.412	3.082	213	333	2.784

*Casos registrados a partir do Nexo Técnico Epidemiológico sem Comunicação de Acidente de Trabalho.

No âmbito dessa vertente, observa-se a preocupação com a determinação dos fatores potencialmente estressantes em uma situação de trabalho. Estressores podem ser definidos como características das situações/ambiente de trabalho que podem produzir uma reação de tensão geralmente reversível, mas ocasionalmente irreversível e danosa. Eles são constituídos por condições de trabalho e fatores psicossociais e organizacionais. Os fatores psicossociais podem ser definidos como "aspectos do desenho do trabalho, organização e gerenciamento do trabalho e seus contextos sociais e ambientais, que têm o potencial de causar danos psicológicos, sociais ou físicos".[13,14] Eles envolvem aspectos do próprio trabalho ou organização, aspectos extraorganizacionais e aspectos individuais. Kalimo e Lappanen[11] afirmam que os fatores psicossociais podem contribuir para causar ou agravar a doença e/ou afetar o resultado das medidas curativas e reabilitativas.

Karasek e Theorell[12] propõem um modelo com abordagem tridimensional, contemplando os seguintes aspectos: exigência/controle, tensão/aprendizagem e suporte social. A situação saudável de trabalho seria a que permitisse o desenvolvimento do indivíduo, alternando exigências e períodos de repouso com o controle do trabalhador sobre o processo de trabalho. As características de personalidade mediariam os fatores de estresse do ambiente e os

sintomas.

O modelo desequilíbrio esforço recompensa (ERI, do inglês *effort reward imbalance*)[15] tem como foco a reciprocidade social. A reciprocidade social afirma que os investimentos mútuos cooperativos se baseiam na norma de expectativa de retorno em que os esforços se igualam às recompensas.

O modelo ERI afirma que a falta de reciprocidade em termos de muito esforço despendido e baixas recompensas recebidas pode levar a emoções negativas recorrentes e respostas de estresse nas pessoas. Emoções positivas evocadas pelas recompensas sociais adequadas promovem o bem-estar, a saúde e a sobrevivência. As recompensas são distribuídas por meio de dinheiro, estima e oportunidades de carreira, incluindo a segurança no emprego. Ocorre desequilíbrio nas seguintes situações: (1) contratos de trabalho mal definidos ou empregados com pouca escolha de locais de trabalho alternativos (p. ex., devido a baixa capacidade, falta de mobilidade ou mercado de trabalho precarizado); (2) os empregados aceitam o desequilíbrio por motivos estratégicos (melhorar as perspectivas futuras de emprego por investimentos antecipatórios); (3) a experiência de alto custo/baixo ganho é frequente em pessoas com padrão cognitivo e motivacional específico: o enfrentamento das demandas se caracteriza por excessivo compromisso (distorção perceptual que impede que eles avaliem adequadamente as relações de custo-ganho).

Levi[9] destaca que "a relação causal entre a exposição a fatores de estresse no trabalho e as morbidades psicossomática e psiquiátrica compõem-se de muitos elementos complexos, relacionados entre si de modo não linear e condicionados por múltiplas influências, que atuam no trabalho e fora dele, com frequência, por período prolongado". Segundo Levi,[9] as reações individuais envolvem diversos mecanismos patogênicos (que podem ser cognitivos, afetivos, de conduta ou fisiológicos) e, em certas condições de intensidade, frequência ou duração, podem provocar a aparição de precursores de enfermidades. São exemplos de *mecanismos cognitivos* a diminuição de concentração e criatividade; *mecanismos afetivos*: ansiedade ou angústia, depressão, alienação, fadiga mental, apatia e hipocondria; *mecanismos de conduta*: consumo excessivo de álcool, fumo ou outras drogas; *mecanismos fisiológicos*: reações neuroendócrinas e do sistema imunológico.

O estresse pode levar a sintomas psicossomáticos, como baixa imunidade levando a resfriados, gripes etc., frequentes especialmente nos dias de folga; dores no peito e angina; hipertensão arterial; ataques cardíacos; derrames; cefaleias e enxaquecas; perda ou ganho de apetite; síndrome do intestino irritável; vômitos reativos antes ou depois de reuniões, de um evento desencadeador ou de ir a um local específico; irritações e distúrbios de pele (p. ex., psoríase, eczema, urticária, ulcerações); problemas hormonais (distúrbios do ciclo menstrual, dismenorreia, perda da libido, impotência); excessiva falta de jeito (não consegue segurar pequenos objetos ou separar folhas de papel, derruba coisas); distúrbios do sono, incluindo pesadelos e acordar muito cedo; distúrbios do equilíbrio; ataques de pânico, ansiedade, suor excessivo, tremor e palpitações; dores em músculos e articulações sem causas aparentes; dores na coluna; ranger os dentes; tiques; coceira; entorpecimento dos dedos, lábios etc.; distúrbios visuais, levando à necessidade de prescrições de um dia para o outro; não suportar ruídos altos ou luzes brilhantes; desenvolvimento de novas alergias.

Entre os fatores que intervêm nas reações de estresse estão a situação de vida pessoal, o apoio social, o tipo de personalidade, as crenças pessoais, as habilidades para solucionar problemas e lidar com o estresse. As quatro características básicas da personalidade tipo A são: (1) grande compromisso e envolvimento no trabalho; (2) senso de urgência bem desenvolvido (sempre consciente de pressão de tempo e de trabalhar contra *deadlines*); (3) forte sentido de competição e (4) tendência marcada de ser agressivo. Nesse tipo de personalidade, há risco de distúrbios coronarianos pelo menos 2 vezes maiores que nos outros tipos. De maneira oposta, a pessoa com *hardiness*[16] apresenta comprometimento, controle e desafio e está mais bem equipada para lidar com o estresse. Outro aspecto importante é o *locus* de controle, ou seja, as crenças sobre quem controla os eventos da vida. Quando ele é externo, a pessoa acredita que fatores exteriores detêm o controle sobre a sua vida e, portanto, que ela nada pode fazer. Essa crença influi na maneira como se enfrenta o estresse. O apoio social pode ser definido como a percepção e a realidade de se estar sendo cuidado, ter assistência disponível de outras pessoas e ser parte de uma rede de apoio social. O apoio social pode ser emocional (p. ex., nutrição), tangível (p. ex., assistência financeira), informacional (p. ex., conselhos) ou tomar a forma de companhia (p. ex., sentimento de pertencimento). O apoio social pode vir de uma variedade de fontes, incluindo (mas não limitado a) família, amigos, parceiros românticos, animais de estimação, laços comunitários e colegas de trabalho.[17] As fontes de apoio podem ser naturais (p. ex., família e amigos) ou mais formais (p. ex., especialistas em saúde mental ou organizações comunitárias). A hipótese de proteção (*buffering hypothesis*) afirma que o apoio social intervém entre o estressor e a resposta de estresse para

reduzir seus efeitos.[18]

Exigências do trabalho

Wisner[5] aponta os três aspectos do trabalho: físico, cognitivo e psíquico. Cada um deles pode determinar sobrecarga ou sofrimento. O autor afirma que o componente cognitivo abrange dificuldades perceptivas, conteúdo cognitivo da própria tarefa, questões de identificação e reconhecimento, o processamento de informações, a tomada de decisões, a memória de curto e longo prazos e exigências de rapidez no trabalho mental. A dimensão psíquica pode ser definida em termos de níveis de conflito no seio da representação consciente ou inconsciente das relações entre a pessoa (ego) e a situação (organização do trabalho).

As exigências físicas do trabalho manifestam-se por meio de trabalho muscular estático e dinâmico, ritmo de trabalho, custos energéticos, posturas inadequadas e esforço físico, força e repetitividade.

As exigências cognitivas do trabalho manifestam-se em situações nas quais o trabalho é monótono e é necessária a manutenção da vigilância, ou quando existe excessiva quantidade de trabalho a ser executada por unidade de tempo, há limitações impostas de tempo, é necessária vigilância permanente em alto nível, tomada de decisões ligada a grandes responsabilidades e quando existem limitações de contatos pessoais, dificuldade na compreensão das demandas dos clientes.

Ainda que as atividades de carga predominantemente cognitiva existam há muito tempo (telefonistas, contadores, professores), seu número cresce rapidamente, em particular por causa da informatização.[19]

As exigências psíquicas estão relacionadas com o subemprego das atividades psíquicas, fantasmáticas e psicomotoras, ocasionando a retenção da energia pulsional. Resultam da confrontação do desejo do trabalhador com a injunção do empregador contida na organização do trabalho. Wisner[5] ressalta que o aspecto psíquico da tarefa está às vezes escondido, podendo explicar, eventualmente, a grande rotatividade dos trabalhadores e as fases de agressividade.

É importante diferenciar os conceitos de exigência e de carga de trabalho. Carga de trabalho é uma medida quantitativa ou qualitativa do nível de atividade (mental, sensorimotora, fisiológica etc.) do operador, necessária para a realização de determinado trabalho. Ela é distinta das exigências da tarefa (quantidade e qualidade do trabalho) e das limitações impostas aos trabalhadores (constrangimentos).

Para Leplat e Cuny,[20] a carga de trabalho não pode ser deduzida diretamente das exigências do trabalho. Existem várias maneiras de responder às mesmas exigências e vários métodos de trabalho possíveis, aos quais não corresponde, necessariamente, a mesma carga. A noção de carga será sempre relativa à interação do sujeito com as exigências de um meio determinado.

Em todas as situações nas quais existir uma defasagem entre as exigências de trabalho e as competências e habilidades dos trabalhadores poderão ocorrer sub ou sobrecargas, que podem ser classificadas como:

- Sobrecarga quantitativa: é necessário fazer-se muito (além das possibilidades do trabalhador)
- Subcarga quantitativa: é necessário fazer-se pouco (aquém das possibilidades do trabalhador)
- Sobrecarga qualitativa: o trabalho é muito difícil, apresentando grande complexidade
- Subcarga qualitativa: o trabalho é muito fácil, levando à monotonia e à falta de desafios.

As exigências do trabalho associadas aos transtornos mentais e do comportamento compreendem tanto aspectos do ambiente quanto da organização do trabalho e variam de acordo com o quadro clínico observado.

O Institute of Occupational Health de Helsinki[21] desenvolveu um roteiro de observação do trabalho para identificação dos fatores de estresse no trabalho: responsabilidades pela segurança (risco de acidentes), por outras pessoas e por valores materiais (equipamento ou matéria-prima); trabalhos solitários; contatos com pessoas com problemas e que necessitam de apoio; repetitividade; ritmo “forçado” (imposto por máquina ou organização do trabalho); demandas de atenção combinando com baixo nível de estímulo; demandas de discriminação precisa (p. ex., visão); “pressa” (várias máquinas, alta velocidade do trabalho, pressão do tempo); demandas por decisões complexas; mudanças no processo de trabalho e outros fatores (substâncias químicas, trabalho noturno, relações humanas).

Diagnóstico clínico

Segundo Jardim, Ramos e Glina,[22] não é simples estabelecer relações de determinação entre o trabalho e as doenças ou transtornos mentais.

Trata-se, então, de um processo diagnóstico que se dá em diversos níveis, mas que necessariamente passa pela clínica, pois apenas nesse nível se pode estabelecer um vínculo entre uma teoria a respeito do psíquico ou uma classificação a respeito dos transtornos mentais e os efeitos do trabalho ou, mais especificamente, da organização do trabalho.

Conforme Jardim, Ramos e Glina,[22] na anamnese livre, que já é uma entrevista que busca a formulação de uma hipótese diagnóstica, deve-se atentar para alguns pontos essenciais para a detecção da relação com o trabalho:

- Perguntar sempre pelo trabalho do paciente
- Explorar os relacionamentos no trabalho e fora dele
- Considerar o histórico clínico e ocupacional em correlação à história de vida
- Obter informações sobre as condições de vida (família, convívio atual, moradia, alimentação, trajeto)
- Obter informações fidedignas e completas do histórico ocupacional, explorando as datas e outros fatos importantes relativos a empregos anteriores. Pode-se usar a consulta às carteiras de trabalho do paciente como parte do roteiro
- No levantamento do histórico ocupacional, procurar compreender como o trabalhador vê a sua trajetória profissional e as repercussões na saúde
- Ao detalhar a situação atual de trabalho, atentar também para a comunicação e os relacionamentos interpessoais (com colegas, chefias e clientes), o conhecimento do processo de trabalho, o controle sobre o trabalho, a natureza e o conteúdo das tarefas, conflitos de papel, o reconhecimento social, responsabilidade no trabalho (seja por outras pessoas ou materiais), consequências dos erros
- Ao abordar as condições de trabalho, identificar cada uma, qualificar, apontar as fontes, o tipo e o tempo de exposição: ao calor ou ao frio, à vibração, à umidade, à iluminação inadequada, às radiações ionizantes e não ionizantes, ao ruído, às substâncias químicas e aos agentes biológicos, entre outras. Perguntar sobre as condições de higiene e de ventilação
- Indagar sobre as características do posto de trabalho: mobiliário, equipamentos, instrumentos, materiais etc.
- Com relação à organização do trabalho, abordar: horário, turnos (fixo, alternado, noturno), escalas, pausas, horas extras, ritmo, pagamentos de prêmios associados à produção, políticas de pessoal existentes na empresa, sistema de avaliação, plano de carreira, quantidade de trabalho *versus* de trabalhadores, tipo de vínculo, treinamento recebido
- Buscar a compreensão sobre as exigências físicas (esforços físicos, movimentos repetitivos e posturas adotadas), mentais (níveis de vigilância, atenção concentrada, memória imediata, a curto e longo prazos, quantidade de informações a processar, tomada de decisões etc.) e psicoafetivas (elementos afetivos e relacionais) que o trabalho coloca, bem como as possibilidades de utilização das aptidões e potencialidades
- Na descrição da situação atual de trabalho, além de uma detalhada e acurada descrição das atividades do trabalhador, é importante localizar os momentos exatos em que este começa a perceber mudanças em si e problemas que dificultam a sua atuação no trabalho e fora dele
- Abordar também as percepções do trabalhador sobre os riscos ocupacionais
- Considerar a existência de riscos combinados e simultâneos nas situações de trabalho, com seus sinergismos e outras possíveis interações
- Além da queixa principal trazida pelo paciente, pode-se utilizar um *checklist* de sintomas com prevalência reconhecidamente aumentada na população trabalhadora em geral, como fadiga, tensão muscular, distúrbios do sono e irritabilidade, ou buscar um *checklist* específico para a hipótese diagnóstica em questão
- Atentar para o uso abusivo de drogas
- Avaliar como o paciente sente a relação entre o seu trabalho e os sintomas apresentados.

A pessoa frequentemente tem consciência de que o trabalho a está afetando. Ao pensar retrospectivamente sobre o seu trabalho, orientado pela anamnese desenvolvida pela equipe ou profissional de saúde mental do trabalhador, o paciente vai elaborando o vivido e compreendendo de que maneira adoeceu.

De acordo com Jardim, Ramos e Glina,[22] o nexo com o trabalho é complexo, pois o processo de adoecer é específico para cada indivíduo e envolve sua história de vida e de trabalho. Só o estudo detalhado de cada caso pode oferecer uma visão da articulação dos diversos quadros clínicos, em seu desenvolvimento e dinâmica, com a vida laboral. Depende de descrição do contexto organizacional, do próprio trabalho e da situação de trabalho, salientando os fatores problemáticos no trabalho que poderiam potencializar os transtornos mentais e do comportamento conforme a vivência do trabalhador. É importante mostrar, de modo processual, como todos esses e outros "ingredientes" vão se articulando até a eclosão do quadro clínico, que pode se manifestar de maneira insidiosa e gradativa ou por meio de uma crise.

A emissão da Comunicação do Acidente de Trabalho (CAT) deve ocorrer quando, no diagnóstico, foi evidenciado que a situação de trabalho teve papel como desencadeante ou agravante do adoecimento. É recomendável que a CAT venha acompanhada de relatório que deixe claro o processo de adoecer e o nexo com o trabalho. Os testes psicológicos vão de inventários ou questionários adaptados, validados e padronizados (p. ex., inventário de ansiedade estado-traço, escalas de depressão de Beck) a testes projetivos.

Fernandes[23] mostra a adoção do modelo epidemiológico para a compreensão das relações entre saúde mental e trabalho, destacando que a ocorrência da doença mental/psíquica pode ser avaliada pela ocorrência de sintomas psicológicos, adotando-se escalas e inventários como o *Self Report Questionnaire* (SRQ-20) e o *General Health Questionnaire* (GHQ-12).

O SRQ é um instrumento autoaplicado que adota uma escala bimodal (sim/não) para avaliação de distúrbios psicoemocionais. Na sua versão integral tem 24 itens, sendo 20 para *screening* de morbidade não psicótica e 4 para sintomas psicóticos. Os estudos de validação anteriormente desenvolvidos adotaram o escore de corte (ponto 7 na escala). A versão do instrumento em português adota os 20 itens de distúrbios não psicóticos (SRQ-20). Mari[24] aplicou o SRQ-20 para avaliar a prevalência de distúrbios psiquiátricos menores em atenção primária à saúde na cidade de São Paulo.

O GHQ-12 foi elaborado visando à identificação de distúrbios psiquiátricos não psicóticos em serviços de atenção primária e estudos comunitários e é indicado, por Goldberg,[25] para uso em estudos transversais ou como *screening* na primeira etapa dos estudos de desenho em dois estágios.

Segundo Fernandes,[23] os resultados utilizando metodologias quantitativas em estudos em empresas ajudam no rastreamento (*screen-ing*) dos principais problemas na esfera do trabalho e na esfera da saúde mental no contexto específico. Entretanto, deve-se posteriormente aprofundar a análise dos problemas identificados em áreas específicas da empresa (dependendo da exposição) ou em segmento de trabalhadores (p. ex., sexo, idade, tempo de empresa, trabalho noturno). Entre as vantagens desses instrumentos estão rápida aplicação; possibilitar um primeiro diagnóstico da situação; identificar, na organização, os locais em que as características do trabalho e o ambiente da organização estejam afetando mais diretamente a saúde mental dos trabalhadores. As desvantagens são impossibilidade de apreensão das categorias analíticas centrais (processo de trabalho e saúde mental nas suas múltiplas dimensões), não incorporação das questões inerentes à subjetividade (dinâmicas intersubjetivas e interativas dos contextos de trabalho), caráter inespecífico do adoecimento mental e suas manifestações.

Em se tratando dos transtornos mentais relacionados com o trabalho, em diversos casos chega-se a mais de um diagnóstico. É comum o trabalhador não ter o diagnóstico no período em que está trabalhando, mas buscar o serviço de saúde apenas após a demissão. Esses trabalhadores, em geral, são demitidos porque não conseguem cumprir as exigências do trabalho.

De acordo com o Ministério da Saúde,[26] o Decreto nº 3.048 de 6/5/1999 apresenta, na Lista B do Regulamento da Previdência, a nova lista de doenças profissionais e relacionadas com o trabalho. Essa lista caracteriza-se por ter uma dupla entrada, em cuja primeira coluna se encontram os diagnósticos das doenças e, na segunda, estão os agentes etiológicos ou fatores de risco de natureza ocupacional conhecidos como relacionados com cada categoria. Faz parte dessa lista um conjunto de 12 categorias diagnósticas de transtornos mentais.

Em relação à CID, podem ser utilizados os itens Y ou Z, que incluem fatores relacionados com o trabalho associados aos transtornos mentais e do comportamento: problemas relacionados com o emprego e o desemprego – condições difíceis de trabalho (código: Z56.5) ou "circunstância relativa às condições de trabalho" (código: Y96).

Jardim, Ramos e Glina[21] e o Ministério da Saúde[26] descrevem cada um desses transtornos.

Demência relacionada com o trabalho (F02.8)

É uma síndrome, geralmente crônica e progressiva, decorrente de uma afecção encefálica, de caráter adquirido, na qual se verificam diversas deficiências das funções corticais superiores: memória, pensamento, compreensão, cálculo, capacidade de aprender, linguagem e julgamento. A lucidez da consciência não está afetada e as deficiências cognitivas são acompanhadas, e ocasionalmente precedidas, por deterioração do controle emocional, da conduta social ou da motivação.

Um declínio das capacidades cognitivas é essencial para o diagnóstico de demência. As interferências no desempenho de papéis sociais na família, no trabalho e em outras esferas da vida de relação não devem ser utilizadas como única diretriz ou critério diagnóstico. Entretanto, podem servir como indicadores da investigação do diagnóstico de demência e, uma vez feito o diagnóstico, podem ser um indicador útil da gravidade do quadro.

A demência pode estar associada a inúmeras doenças que afetam primária ou secundariamente o cérebro, como epilepsia, degeneração hepatolenticular, hipotireoidismo adquirido, lúpus eritematoso sistêmico, tripanossomíase e intoxicações. Pode decorrer ainda de doenças consequentes de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças de Huntington e de Parkinson, de múltiplos infartos e outras doenças vasculares cerebrais isquêmicas, além de contusões cerebrais repetidas, como as sofridas pelos boxeadores.

As demências decorrentes de drogas e toxinas (incluindo a demência em razão do alcoolismo crônico) correspondem a 10 a 20% dos casos de demência em geral. Os traumatismos cranianos respondem por 1 a 5% dos casos. Não dispomos de dados que indiquem quais as porcentagens relacionadas com o trabalho e a ocupação.

Quadros de demência têm sido encontrados entre os efeitos da exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: solventes orgânicos (clorofórmio, tricloroetileno, éter, gasolina); substâncias asfixiantes (monóxido de carbono, outras); sulfeto de carbono; metais pesados (manganês, mercúrio, chumbo e arsênico); derivados organometálicos (chumbo tetraetila e organoestanhosos).

Delirium relacionado com o trabalho (F05.0)

Delirium é uma síndrome caracterizada por rebaixamento do nível de consciência, com distúrbio da orientação (no tempo e no espaço) e da atenção (hipovigilância e hipotenacidade), associados ao comprometimento global das funções cognitivas. Podem ocorrer alterações do humor (irritabilidade), das vivências perceptivas (ilusões e/ou alucinações, especialmente visuais), do pensamento (ideação delirante), do comportamento (reações de medo e agitação psicomotora). Em geral, o paciente apresenta inversão característica do ciclo sono-vigília, com sonolência diurna e agitação noturna. Isso pode vir acompanhado de sintomas neurológicos como tremor, asterixe, nistagmo, incoordenação motora e incontinência urinária. Geralmente, o *delirium* tem início súbito (em horas ou dias), curso breve e flutuante e melhora rápida assim que o fator causador seja identificado e corrigido.

Para o diagnóstico de *delirium*, o aspecto fundamental é o rebaixamento do nível de consciência, isto é, redução da clareza da consciência em relação ao ambiente, com diminuição da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção. Além disso, as alterações na cognição, como déficit de memória, desorientação, perturbação de linguagem ou desenvolvimento de uma perturbação da percepção, não são explicadas por demência preexistente, estabelecida ou em evolução. O *delirium* pode, porém, ocorrer no curso de uma demência, evoluir para demência, para recuperação completa ou para a morte, apresentando níveis de gravidade variando de formas leves a muito graves.

Cerca de 15 a 25% dos pacientes em alas de medicina interna e 30% dos pacientes em alas cirúrgicas de tratamento intensivo e unidades cardíacas apresentam *delirium* por intoxicação com substâncias, devendo o médico verificar o agente específico envolvido, a ocorrência de uso abusivo ou abstinência de substância, fazendo o diagnóstico diferencial com o *delirium* em razão de outras etiologias.

Quadros de *delirium* têm sido encontrados entre os efeitos da exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: solventes orgânicos (clorofórmio, tricloroetileno, éter, gasolina); substâncias asfixiantes; sulfeto de carbono; metais pesados (manganês, mercúrio, chumbo e arsênico); derivados organometálicos (chumbo tetraetila e organoestanhosos); e nos traumas cranioencefálicos (TCE).

Transtorno cognitivo leve relacionado com o trabalho (F6.7)

Caracteriza-se por alterações da memória, da orientação e da capacidade de aprendizado, bem como por redução da capacidade de concentração em tarefas por períodos prolongados. O paciente se queixa de intensa sensação de fadiga mental ao executar tarefas intelectuais e um aprendizado novo é percebido subjetivamente como difícil, ainda que objetivamente consiga realizá-lo bem. Esses sintomas podem manifestar-se precedendo, acompanhando ou sucedendo quadros variados de infecções (inclusive pelo HIV) ou de distúrbios físicos, tanto cerebrais quanto sistêmicos, sem que haja evidências diretas de comprometimento cerebral.

O principal aspecto do diagnóstico é um declínio no desempenho cognitivo, que inclui queixas de comprometimento da memória, dificuldades de aprendizado ou de concentração. Testes psicológicos podem ser úteis para definir com mais precisão e quantificar a deficiência. O diagnóstico diferencial entre essa doença e a síndrome pós-encefalítica ou a síndrome pós-traumática pode ser feito partindo-se do histórico clínico e ocupacional.

Quadros de transtorno cognitivo leve têm sido encontrados entre os efeitos da exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: brometo de metila; chumbo e seus compostos tóxicos; manganês e seus compostos tóxicos; mercúrio e seus compostos tóxicos; sulfeto de carbono; tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos; tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos; e outros solventes orgânicos neurotóxicos.

Transtorno orgânico de personalidade relacionado com o trabalho (F07.0)

É conceituado como a alteração da personalidade e do comportamento que aparece como um transtorno concomitante ou residual de uma doença, lesão ou disfunção cerebral. Caracteriza-se por alteração significativa do comportamento em relação às características pré-mórbidas do paciente, particularmente no que se refere à expressão das emoções, necessidades e impulsos. As funções cognitivas podem estar comprometidas de modo particular ou mesmo exclusivo nas áreas de planejamento e antecipação, acarretando consequências pessoais e sociais, como na chamada “síndrome do lobo frontal”, que pode ocorrer não apenas associada aos lobos frontais, mas também em lesões de outras áreas cerebrais circunscritas.

Além de um histórico bem definido ou outra evidência de doença ou disfunção cerebral, um diagnóstico definitivo requer dois ou mais dos seguintes aspectos: (1) capacidade consistentemente reduzida de perseverar em atividades com fins determinados, especialmente aquelas envolvendo períodos mais prolongados e gratificação postergada; (2) comportamento emocional alterado, caracterizado por labilidade emocional, alegria superficial e motivada (euforia, jocosidade inadequada) e mudança fácil para irritabilidade ou explosões rápidas de raiva e agressividade, ou apatia; (3) expressão de necessidades e impulsos sem considerar as consequências ou convenções sociais (p. ex., roubo, propostas sexuais inadequadas, comer vorazmente ou mostrar descaso pela higiene pessoal); (4) perturbações cognitivas na forma de desconfiança ou ideação paranoide e/ou preocupação excessiva com um tema único, em geral abstrato (p. ex., religião, certo e errado); (5) alteração marcante de velocidade e fluxo da produção de linguagem com aspectos como circunstancialidade, prolixidade, viscosidade e hipergrafia; (6) comportamento sexual alterado (diminuição da libido ou mudança da preferência sexual).

Quadros de transtorno orgânico de personalidade têm sido encontrados entre os efeitos da exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: brometo de metila; chumbo e seus compostos tóxicos; manganês e seus compostos tóxicos; mercúrio e seus compostos tóxicos; sulfeto de carbono; tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos; tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos; outros solventes orgânicos neurotóxicos.

Transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado relacionado com o trabalho (F09)

O diagnóstico de transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado compreende uma série de transtornos mentais agrupados por terem em comum uma doença cerebral de etiologia demonstrável, uma lesão cerebral ou outro dano que leve a uma disfunção que pode ser primária, como nas doenças, lesões ou danos que afetam direta e seletivamente o cérebro; ou secundária, como nas doenças sistêmicas que comprometem o cérebro como mais um dos múltiplos órgãos envolvidos. Essa categoria diagnóstica inclui a psicose orgânica e a psicose

sintomática.

O diagnóstico de transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado relacionado com o trabalho é feito com base nos seguintes critérios: evidência de doença, lesão ou disfunção cerebral ou de uma doença física sistêmica, sabidamente associada a uma das síndromes relacionadas; relação temporal (semanas ou poucos meses) entre o desenvolvimento da doença subjacente e o início da síndrome mental; recuperação do transtorno mental seguindo-se à remoção ou melhora da causa presumida subjacente; ausência de evidência que sugira uma causa não relacionada com o trabalho para a síndrome.

Quadros de transtorno mental orgânico ou sintomático têm sido encontrados entre os efeitos da exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: brometo de metila; chumbo e seus compostos tóxicos; manganês e seus compostos tóxicos; mercúrio e seus compostos tóxicos; sulfeto de carbono; tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos; tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos; outros solventes orgânicos neurotóxicos.

Alcoolismo crônico relacionado com o trabalho (F10.2)

Alcoolismo é um modo crônico e continuado de usar bebidas alcoólicas, caracterizado pelo descontrole periódico da ingestão de bebidas alcoólicas ou por um padrão de consumo de álcool com episódios frequentes de intoxicação e preocupação com o álcool e o seu uso, apesar das consequências adversas desse comportamento para a vida e saúde do usuário. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a *síndrome de dependência do álcool* é um dos problemas relacionados com o trabalho. A Sociedade Americana das Dependências, em 1990, considerou o alcoolismo uma doença crônica primária, frequentemente progressiva e fatal, que tem seu desenvolvimento e manifestações influenciados por fatores genéticos, psicossociais e ambientais. A perturbação do controle de ingestão de álcool caracteriza-se por ser contínua ou periódica e por distorções do pensamento, particularmente a negação, isto é, o bebedor alcoólatra tende a não reconhecer que faz uso abusivo do álcool.

A síndrome de dependência do álcool caracteriza-se pela ocorrência de três ou mais das seguintes manifestações, que devem ocorrer conjuntamente por, pelo menos, 1 mês ou por períodos menores que 1 mês de modo persistente no tempo:

- Forte desejo ou compulsão de consumir álcool em situações de forte tensão existente ou causada pelo trabalho
- Comprometimento da capacidade de controlar o comportamento de uso da substância em termos de seu início, término ou níveis, evidenciado pelo uso da substância em quantidades maiores, ou por período mais longo que o pretendido, ou por desejo persistente ou esforços infrutíferos para reduzir ou controlar o seu uso
- Estado fisiológico de abstinência quando o uso do álcool é reduzido ou interrompido
- Evidência de tolerância aos efeitos da substância, de modo que há necessidade de quantidades crescentes da substância para obter o efeito desejado
- Preocupação com o uso da substância, manifestada por redução ou abandono de importantes prazeres ou interesses alternativos por conta de seu uso ou pelo gasto de grande quantidade de tempo em atividades necessárias para obter, consumir ou recuperar-se dos efeitos da ingestão da substância
- Uso persistente da substância, a despeito das evidências das suas consequências nocivas e da consciência do indivíduo a respeito do problema.

O alcoolismo crônico associa-se ao desenvolvimento de outros transtornos mentais, a saber:

- *Delirium* (*delirium tremens*)
- Demência induzida pelo álcool
- Transtorno amnéstico induzido pelo álcool
- Transtorno psicótico induzido pelo álcool
- Outros transtornos relacionados com o álcool: transtorno do humor induzido pelo álcool
- Transtorno de ansiedade induzido pelo álcool
- Disfunção sexual induzida pelo álcool
- Transtorno do sono induzido pelo álcool.

O trabalho está entre os fatores psicossociais de risco capazes de influenciar o desenvolvimento da dependência

do álcool e suas manifestações. O consumo coletivo de bebidas alcoólicas associado a situações de trabalho tem aspecto de prática defensiva, sendo também um meio de garantir pertencimento ao grupo e, portanto, um modo de viabilizar o próprio trabalho, em virtude também dos efeitos farmacológicos próprios do álcool: calmante, euforizante, estimulante, relaxante, indutor do sono, anestésico e antisséptico. Entretanto, essas situações não são suficientes para caracterizar o uso patológico de bebidas alcoólicas.

Uma frequência maior de casos (individuais) de alcoolismo tem sido observada em determinadas ocupações, em especial aquelas que se caracterizam por serem socialmente desprestigiadas e mesmo determinantes de certa rejeição, como as que implicam contato com cadáveres, lixo ou dejetos em geral; apreensão e sacrifício de cães; atividades em que a tensão é constante e elevada, como nas situações de *trabalho perigoso* (transportes coletivos, estabelecimentos bancários); de grande *densidade de atividade mental* (repartições públicas, estabelecimentos bancários e comerciais); de *trabalho monótono*, que provoca tédio; ocupações em que a pessoa trabalha em *isolamento* do convívio humano (vigias); situações de trabalho que envolvem *afastamento prolongado do lar* (viagens frequentes, plataformas marítimas, zonas de mineração).

Episódio depressivo relacionado com o trabalho (F32.-)

Os episódios depressivos caracterizam-se por humor triste e perda do interesse e prazer nas atividades cotidianas, sendo comum sensação de fadiga aumentada. O paciente pode se queixar de dificuldade de se concentrar; apresentar baixa autoestima e autoconfiança, desesperança e ideias de culpa e inutilidade; visões desoladas e pessimistas do futuro, ideias ou atos suicidas. O sono está frequentemente perturbado, em geral por insônia terminal. O paciente se queixa de diminuição do apetite, quase sempre com perda de peso sensível. Sintomas de ansiedade são muito frequentes. A angústia tende a ser tipicamente mais intensa pela manhã que à tarde. As alterações da psicomotricidade podem variar da alentecimento à agitação. Pode haver alentecimento do pensamento.

O diagnóstico de episódio depressivo requer pelo menos cinco dos sintomas a seguir, por um período de pelo menos 2 semanas, sendo pelo menos um dos sintomas de humor triste ou diminuição do interesse ou prazer: humor triste; marcante perda de interesse ou prazer em atividades que normalmente são agradáveis; diminuição ou aumento do apetite com perda ou ganho de peso (5% ou mais do peso corporal, no último mês); insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda da energia; sentimentos de desesperança ou culpa excessiva ou inadequada; diminuição da capacidade de pensar e de se concentrar ou indecisão; pensamentos recorrentes de morte (sem ser apenas medo de morrer); ideação suicida recorrente sem plano específico ou tentativa de suicídio ou plano específico de suicídio.

Os episódios depressivos devem ser classificados nas modalidades leve, moderada e grave, com ou sem sintomas psicóticos.

A relação dos episódios depressivos com o trabalho pode ser sutil. Decepções sucessivas em situações de trabalho frustrantes; perdas acumuladas ao longo dos anos de trabalho; exigências excessivas de desempenho cada vez maior no trabalho, provocadas pelo excesso de competição, implicando ameaça permanente de perda do lugar que o trabalhador ocupa na hierarquia da empresa; e perda efetiva do lugar que ocupa, no caso de demissão, podem determinar depressões mais ou menos graves, mais ou menos protraídas.

A situação de desemprego prolongado tem sido muito associada ao desenvolvimento de episódios depressivos em vários estudos, em diferentes países.

Estudos comparativos controlados mostraram prevalências maiores de depressão em digitadores, operadores de computadores, datilógrafas, advogados, educadores especiais e consultores. Wisner[5] observou que existe uma taxa, em particular, elevada de absenteísmo ligada principalmente a uma síndrome depressiva nas situações em que o contato com o público é essencial.

Episódios depressivos também estão associados à exposição ocupacional às seguintes substâncias químicas tóxicas: brometo de metila; chumbo e seus compostos tóxicos; manganês e seus compostos tóxicos; mercúrio e seus compostos tóxicos; sulfeto de carbono; tolueno e outros solventes aromáticos neurotóxicos; tricloroetileno, tetracloroetileno, tricloroetano e outros solventes orgânicos halogenados neurotóxicos; e outros solventes orgânicos neurotóxicos. A sintomatologia depressiva nesses casos geralmente não constitui o quadro primário, estando quase sempre associada aos transtornos mentais orgânicos induzidos por essas substâncias, como demência, *delirium*, transtorno cognitivo leve, transtorno orgânico de personalidade ou transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado, conforme descrito nos itens pertinentes anteriormente.

Transtorno de estresse pós-traumático relacionado com o trabalho (F43.1)

O transtorno de estresse pós-traumático caracteriza-se como resposta tardia e/ou protraída a evento ou situação estressante (de curta ou longa duração) de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, a qual, reconhecidamente, causaria extrema angústia em qualquer pessoa, como desastres naturais ou produzidos pelo ser humano, acidentes graves, testemunhar a morte violenta de outra pessoa, ser vítima de tortura, assalto, estupro ou outro crime. A pessoa experimentou, testemunhou ou foi confrontada com um evento que implicou morte ou ameaça de morte ou de lesão grave, ou ameaça da integridade física do paciente ou de outros.

Fatores predisponentes, como traços de personalidade ou história prévia de doença neurótica, podem baixar o limiar para o desenvolvimento da síndrome ou agravar seu curso, mas não são necessários nem suficientes para explicar sua ocorrência.

O início do quadro segue o trauma, com período de latência que pode variar de poucas semanas a meses (raramente excede 6 meses). O curso é flutuante, mas a recuperação pode ser esperada na maioria dos casos. Em pequena proporção dos pacientes a condição pode evoluir cronicamente por muitos anos, transformando-se em alteração permanente da personalidade.

O diagnóstico de transtorno de estresse pós-traumático relacionado com o trabalho pode ser feito em pacientes que apresentem quadros de início em período de até 6 meses após evento ou período de estresse traumático caraterizado por evento ou situação estressante (de curta ou longa duração) ao qual o paciente foi exposto, de natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, em uma situação de trabalho ou relacionada com o trabalho do paciente; rememorações ou revivescências persistentes e recorrentes do evento estressor em imagens, pensamentos, percepções ou memórias vívidas, e/ou pesadelos, e/ou agir ou sentir como se o evento traumático estivesse acontecendo de novo (incluindo a sensação de reviver a experiência, ilusões, alucinações) e episódios dissociativos de *flashback*, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado, e/ou angústia quando da exposição a indícios internos ou externos que lembram ou simbolizam um aspecto do evento traumático, e/ou reação fisiológica exacerbada a indícios internos ou externos que simbolizem ou lembrem um aspecto do evento traumático; atitude de evitação persistente de circunstâncias semelhantes ou associadas ao evento estressor (ausente antes do trauma) indicada por esforços para evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas ao trauma; esforços para evitar atividades, lugares ou pessoas que tragam lembranças do trauma; incapacidade de relembrar, parcial ou completamente, alguns aspectos importantes do período de exposição ao estressor; interesse ou participação significativamente diminuída em atividades importantes; sentimentos de distanciamento ou estranhamento dos outros; distanciamento afetivo (p. ex., incapacidade de ter sentimentos amorosos); sentimento de futuro curto (p. ex., não espera mais ter uma carreira, casamento, filhos, uma expectativa de vida normal); sintomas persistentes de estado de alerta exacerbado; dificuldade para adormecer ou permanecer dormindo; irritabilidade ou explosões de raiva; dificuldade de concentração; hipervigilância; resposta de susto exagerada.

Glina *et al.*[7] descrevem esses transtornos em cobradores, motoristas e bancários. O risco de desenvolvimento do transtorno de estresse pós-traumático relacionado com o trabalho parece estar ligado a trabalhos perigosos, que envolvem responsabilidade por vidas humanas, com risco de grandes acidentes, como o trabalho nos sistemas de transporte ferroviário, metroviário, aéreo e o trabalho dos bombeiros.

Os fatores relacionados com o trabalho que determinam o transtorno de estresse pós-traumático podem ser classificados, segundo a CID-10, como "outras dificuldades físicas e mentais relacionadas com o trabalho: reação após acidente do trabalho grave ou catastrófico, ou após assalto no trabalho" (código Z56.6); ou "circunstância relativa às condições de trabalho" (código Y96).

Síndrome de fadiga relacionada com o trabalho (incluída em neurastenia) (F48.0)

A característica mais marcante da síndrome de fadiga relacionada com o trabalho é fadiga constante, resultante da fadiga acumulada ao longo de meses ou anos em situações de trabalho em que não há oportunidade de obter descanso necessário e suficiente. Essa categoria deve incluir a chamada "síndrome da fadiga industrial", considerada decorrente da monotonia do trabalho repetitivo dos trabalhadores industriais, e a "síndrome da fadiga patológica", associada ao trabalho em serviços.

A fadiga é referida pelo paciente como sendo constante ("acordar cansado"), simultaneamente mental e física, caracterizando uma fadiga geral. Outras manifestações importantes são a má qualidade do sono (dificuldade de aprofundar o sono, despertares frequentes durante a noite, especificamente a insônia inicial – dificuldade para adormecer: "a cabeça não consegue desligar"); a irritabilidade ("falta de paciência") e o desânimo. Outros sintomas que podem fazer parte da síndrome são dores de cabeça, dores musculares (em geral nos músculos mais utilizados no trabalho), perda do apetite e mal-estar geral. Trata-se quase sempre de um quadro crônico resultante da fadiga acumulada ao longo de meses ou anos.

O diagnóstico de síndrome de fadiga relacionada com o trabalho depende de anamnese e histórico ocupacional. Cabe perguntar a duração da jornada de trabalho, as condições de trabalho (incluindo as pausas para descanso), o ritmo de trabalho, o processo de trabalho, a pressão no trabalho, as condições de vida e habitacionais, visando avaliar as características do descanso e lazer.

Os critérios seguintes auxiliam a concluir o diagnóstico: queixas persistentes e angustiantes de fadiga aumentada após esforço mental ou de fraqueza e exaustão corporal após esforço físico mínimo. Pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensação de dores musculares; tonturas; cefaleias tensionais; perturbações do sono; incapacidade de relaxar; irritabilidade; dispepsia. O paciente é incapaz de se recuperar dos sintomas por meio de descanso, relaxamento ou entretenimento. A duração do transtorno é de pelo menos 3 meses.

O diagnóstico diferencial da síndrome de fadiga relacionada com o trabalho deve ser feito entre síndrome de fadiga pós-viral (G93.9), síndrome pós-encefalítica (F07.1), síndrome pós-concussional (F07.2), transtornos do humor (F30-F39), transtorno do pânico (F41.0) e transtorno de ansiedade generalizada (F41.1). O diagnóstico diferencial depende quase exclusivamente da anamnese.

Neurose profissional (incluída em outros transtornos neuróticos especificados) (F48.8)

O grupo "outros transtornos neuróticos especificados" inclui transtornos mistos de comportamento, crenças e emoções que têm associação estreita a determinada cultura. As chamadas *neuroses profissionais* podem ser classificadas nesse grupo de transtornos, pois não dispõem de critérios diagnósticos estabelecidos na classificação e os sintomas apresentados são inespecíficos: cansaço, desinteresse, irritabilidade, alterações do sono (insônia ou sonolência excessiva) etc. Muitas vezes, é a inibição para o trabalho que surge como primeiro sintoma, indicando neurose profissional: a pessoa que antes trabalhava bem disposta e com dedicação não consegue mais trabalhar; sente-se cansada, mas não consegue explicar os motivos exatos.

A anamnese e o exame físico não revelam determinantes somáticos para o quadro. O diagnóstico é estabelecido pelo histórico ocupacional e a análise da situação de trabalho atual. Por exemplo, na neurose de excelência, os valores pessoais caracterizados pelo alto nível de exigência são determinantes que se articulam com a cultura organizacional em que a "excelência" é imperativa.

A categoria neurose profissional é definida por Aubert[4] como "uma afecção psicógena persistente, na qual os sintomas são expressão simbólica de um conflito psíquico cujo desenvolvimento se encontra vinculado a uma determinada situação organizacional ou profissional". A neurose profissional apresenta três manifestações clínicas:

- Neurose profissional atual: neurose traumática, reativa a um trauma atual
- Psiconeurose profissional: quando uma dada situação de trabalho funciona como desencadeante, reativando conflitos infantis que permaneciam no inconsciente
- Neurose de excelência: desenvolvida a partir de certas situações organizacionais que conduzem a processos de estafa; pessoas que investem intensamente seus esforços e ideais em determinada atividade.

A categoria *neurose profissional* serve para classificar os quadros psiquiátricos relacionados com o trabalho em que chamam a atenção os aspectos subjetivos e as características pessoais aliadas às condições organizacionais do trabalho como determinantes do sofrimento psíquico. Geralmente, são quadros de evolução crônica que tendem a se definir como um padrão de comportamento.

Os fatores relacionados com o trabalho que determinam neurose profissional, como anteriormente conceituada, podem ser classificados, segundo a CID-10, como "problemas relacionados com o emprego e o desemprego": desemprego (Z56.0); mudança de emprego (Z56.1); ameaça de desemprego (Z56.2); ritmo de trabalho penoso

(Z56.3); desacordo com o patrão e colegas de trabalho (condições difíceis de trabalho) (Z56.5); outras dificuldades físicas e mentais relacionadas com o trabalho (Z56.6).

Transtorno do ciclo sono-vigília relacionado com o trabalho (F51.2)

Os transtornos do ciclo sono-vigília em decorrência de fatores não orgânicos são definidos como perda de sincronia entre o ciclo sono-vigília do indivíduo e o ciclo sono-vigília socialmente estabelecido como normal, resultando em queixa de insônia ou de sonolência excessiva. Esses transtornos podem ser psicogênicos ou de origem orgânica presumida, dependendo da contribuição relativa de fatores psicológicos, psicossociais ou orgânicos.

O transtorno do ciclo sono-vigília relacionado com o trabalho pode estar associado ao trabalho em turnos, que representa um modo de organização do trabalho no qual equipes de trabalhadores se revezam para garantir a realização de uma mesma atividade em um esquema de horários que diferem sensivelmente da jornada de trabalho "normal" da média da população. No trabalho em turnos, os trabalhadores exercem suas atividades modificando seus horários de trabalho durante a semana (turnos alternados) ou permanecem em horários fixos (manhã, tarde ou noite).

Os processos de trabalho mais associados à ocorrência desse transtorno são sistemas de transporte de massa (em especial, aéreo, ferroviário e metroviário), trabalhadores da saúde (em particular, de enfermagem e médicos), indústria pesada (metalurgia), polícia e serviços que implicam trabalho em turnos contínuos (24 h por dia, todos os dias da semana).

Para os seres humanos, o ambiente social circundante e a hora do relógio são os sincronizadores do ciclo sono-vigília mais importantes. Os distúrbios do sono são os transtornos mais frequentes dos trabalhadores em turnos. Outros distúrbios que podem ocorrer são os gastrintestinais (dores de estômago e diarreia) e os psicossociais (dificuldades afetivas e sexuais, problemas conjugais e familiares, dificuldades de participar da vida comunitária com a família, os vizinhos e os amigos). O trabalhador não consegue descansar adequadamente no horário disponível para dormir e participar da vida social em geral.

O transtorno do ciclo sono-vigília relacionado com o trabalho caracteriza-se especialmente pelas queixas de fadiga, irritabilidade, sonolência diurna, tendência a cochilar durante o horário de trabalho (diminuição dos níveis de atenção, ou seja, da vigilância e da tenacidade). O diagnóstico de transtorno do ciclo sono-vigília relacionado com o trabalho implica preenchimento dos seguintes critérios: trabalhar em sistema de turnos; o ciclo sono-vigília do paciente é diferente do padrão da sociedade em que vive; insônia durante o principal período de sono e hipersonia durante o período de vigília quase todos os dias por, pelo menos, 1 mês, ou de modo recorrente por períodos mais curtos; quantidade, qualidade e regulação insatisfatórias do sono causam angústia marcante ou interferem no funcionamento social ou ocupacional. Não há fator orgânico causal identificado, tal como condição neurológica ou outra condição médica, transtorno de uso de substância psicoativa ou de um medicamento.

Os fatores relacionados com o trabalho podem ser classificados, segundo a CID-10, como "problemas relacionados com o emprego e desemprego: má adaptação à organização do horário de trabalho (trabalho em turnos ou noturno)" (Z56.6) e "circunstância relativa às condições de trabalho" (Y96).

Síndrome de esgotamento profissional

A síndrome de esgotamento profissional (*burnout*) é um tipo de resposta prolongada a estressores emocionais e interpessoais crônicos no trabalho. Tem sido descrita como resultante da vivência profissional em um contexto de relações sociais complexas, envolvendo a representação que a pessoa tem de si e dos outros. O trabalhador, que antes era muito envolvido afetivamente com os seus clientes, com os seus pacientes ou com o trabalho em si, desgasta-se e, em dado momento, desiste, perde a energia ou "queima completamente". O trabalhador perde o sentido de sua relação com o trabalho, desinteressa-se e qualquer esforço lhe parece inútil.

Segundo Maslach,[27] a síndrome de esgotamento profissional é composta de três elementos centrais: exaustão emocional (sentimentos de desgaste emocional e esvaziamento afetivo); despersonalização (reação negativa, insensibilidade ou afastamento excessivo do público que deveria receber os serviços ou cuidados do paciente); diminuição do envolvimento pessoal no trabalho (sentimento de diminuição de competência e de sucesso no trabalho).

Deve-se diferenciar o *burnout*, que seria uma resposta ao estresse laboral crônico, de outras formas de resposta ao estresse. A síndrome de *burnout* envolve atitudes e condutas negativas com relação aos usuários, clientes, à organização e ao trabalho, sendo uma experiência subjetiva que acarreta prejuízos práticos e emocionais para o trabalhador e a organização. O quadro tradicional de estresse não envolve tais atitudes e condutas, sendo um esgotamento pessoal que interfere na vida do indivíduo, mas não de modo direto na sua relação com o trabalho.

O diagnóstico de síndrome de esgotamento profissional implica histórico ocupacional característico com grande envolvimento subjetivo com o trabalho, função, profissão ou empreendimento assumido que, muitas vezes, ganha o caráter de missão.

Geralmente há sintomas inespecíficos como insônia, fadiga, irritabilidade, tristeza, desinteresse, apatia, angústia, tremores, inquietação, caracterizando síndrome depressiva e/ou ansiosa. Pode estar associada a suscetibilidade aumentada para doenças físicas, uso de álcool ou outras drogas para obtenção de alívio dos sintomas e ao suicídio.

A síndrome afeta, principalmente, profissionais da área de serviços ou "cuidadores" quando em contato direto com os usuários, como trabalhadores da educação, da saúde, policiais, assistentes sociais, agentes penitenciários, professores, entre outros.

Ultimamente, têm sido descritos aumentos de prevalência de síndrome de esgotamento profissional em trabalhadores provenientes de ambientes de trabalho que passam por transformações organizacionais como dispensas temporárias do trabalho, diminuição da semana de trabalho sem reposição de substitutos, enxugamento (*downsizing*), a chamada reestruturação produtiva. O risco da síndrome de esgotamento profissional é maior para todos aqueles que vivem a ameaça de mudanças compulsórias na jornada de trabalho e declínio significativo na situação econômica. Todos os fatores de insegurança social e econômica aumentam o risco de esgotamento profissional em todos os grupos etários.

Em geral, os fatores relacionados com o trabalho estão mais fortemente associados ao transtorno que os fatores biográficos ou pessoais. Os mais importantes fatores no trabalho predisponentes para a síndrome são papel conflitante, perda de controle ou autonomia e ausência de suporte social.

Assédio moral | Problema atual em saúde mental no trabalho

O assédio moral, também conhecido como *bullying*, *mobbing*, *psychological harassment*, *emotional abuse*, *bossing*, *victimization*, *harcèlement moral*, *harcèlement psychologique*, *assédio no local de trabalho*, *acosso moral*, *hostigamiento moral*, entre outros, é um fenômeno que vem crescendo no mundo todo. Embora o assédio moral no trabalho seja um fenômeno mundial, ele apresenta diferenças na forma como ocorre e na sensibilidade a ele em função das especificidades culturais entre os países.

Não há uma definição única de assédio moral acordada mundialmente. Leymann,[28] pioneiro no assunto, conceitua o assédio moral como "a deliberada degradação das condições de trabalho através do estabelecimento de comunicações não éticas (abusivas), que se caracterizam pela repetição, por longo tempo, de um comportamento hostil de um superior ou colega(s) contra um indivíduo que apresenta como reação um quadro de miséria física, psicológica e social duradoura". Barreto[29] define assédio ou violência moral como aquele que acontece dentro do local de trabalho, ao longo da jornada, de forma repetitiva contra o trabalhador, colocando-o em uma situação constrangedora, vexatória por parte do superior hierárquico. Segundo a autora, ele se caracteriza por relações desumanas, antiéticas.

Cabe ressaltar que o assédio moral é um fenômeno diferenciado de outros tipos de violência psicológica no trabalho em virtude da repetição de comportamentos hostis e à duração no tempo. Situações não intencionais, pontuais e que não se repetem são consideradas atos de violência psicológica, mas não de assédio moral. Além disso, o assédio moral no trabalho é um processo composto de fases de crescente gravidade, dirigido a pessoas e no qual deve existir uma diferença de poder entre o assediado e o assediador. A intencionalidade e a necessidade de ocorrerem danos à saúde para se definir o assédio moral no trabalho são critérios controversos.

Glina e Garbin[30] afirmam que o assédio moral no trabalho também difere de outros tipos de conflito, porque é caracterizado por ações antiéticas. Em situações de assédio, o clima de trabalho é pesado, a comunicação é ambígua e a interação, hostil.

Além disso, o assédio moral caracteriza-se como uma violência multilateral: pode ser vertical, horizontal ou

ascendente. Assim, o assédio moral pode provir do comando hierárquico (vertical), de colegas da mesma hierarquia funcional (horizontal), da omissão do superior hierárquico diante de uma agressão (descendente) ou, caso raro, quando o poder, por alguma razão, não está com o comando superior, e sim nas mãos do subalterno (ascendente). Pode ser perpetrado ainda por clientes e fornecedores. Mas quem detém o poder pode mais facilmente abusar dele, quando, no nível gerencial, são estimulados comportamentos e atitudes de abuso de poder, mau gerenciamento e descumprimento de normas e acordos.

A exteriorização do assédio moral ocorre por meio de gestos, agressões verbais, comportamentos obsessivos e vexatórios, humilhações públicas e privadas, amedrontamento, ironias, sarcasmos, coações públicas, difamações, exposição ao ridículo. Exemplos práticos dessas situações são tarefas degradantes ou abaixo da capacidade profissional, sorrisos, suspiros, trocadilhos, jogo de palavras de cunho sexista, indiferença à presença do outro, silêncio forçado, trabalho superior às forças do empregado, sugestão para pedido de demissão, ausência de serviço e tarefas impossíveis ou de dificílima realização, controle do tempo no banheiro, divulgação pública de detalhes íntimos, agressões e ameaças, olhares de ódio, instruções confusas, referências a erros imaginários, solicitação de trabalhos urgentes para depois jogá-los no lixo ou na gaveta, imposição de horários injustificados, isolamento no local de trabalho, transferência de sala por mero capricho, retirada de mesa de trabalho e pessoal de apoio, boicote de material necessário à prestação de serviços e supressão de funções.

O assédio moral tem o potencial de causar ou contribuir para muitos distúrbios. Não se sabe quantas vítimas de assédio moral desenvolvem problemas de saúde. Isso provavelmente depende da duração e da intensidade dos estressores. A personalidade da vítima também pode ter papel protetor ou favorecedor.

Os sintomas podem ser psicopatológicos, psicossomáticos ou comportamentais. Os sintomas psicopatológicos incluem reações de ansiedade, apatia, reações de esquiva, problemas de concentração, humor deprimido, reações de medo, *flashbacks*, hiperexcitabilidade, insônia, insegurança, irritabilidade, mudanças de humor, pesadelos recorrentes, pensamentos intrusivos, falta de iniciativa, melancolia e labilidade afetiva. Entre os sintomas psicossomáticos podem ser citados hipertensão arterial, ataques de asma, palpitações, distúrbio coronariano, dermatite, perda de cabelos, cefaleia, dores musculares e articulares, perda de equilíbrio, enxaqueca, epigastralgia, úlceras estomacais e taquicardia. Os sintomas comportamentais incluem reações auto e heteroagressivas, distúrbios alimentares, aumento do consumo de álcool e outras drogas, aumento do tabagismo, disfunções sexuais e isolamento social.

Os diagnósticos mais comuns associados a situações de assédio moral no trabalho são depressão e distúrbios ansiosos, mas outros diagnósticos são frequentemente estabelecidos, como o transtorno de ajustamento e o transtorno de estresse pós-traumático.

Prevenção

A prevenção visando à saúde mental no trabalho foi recentemente incorporada pelas empresas para atendimento da legislação, em virtude das modificações do processo produtivo, que têm causado uma demanda crescente em termos de exigências mentais, da intensificação do processo de trabalho e da adoção de mudanças tecnológicas acompanhadas de insegurança quanto à manutenção do emprego.

O programa de prevenção pode proporcionar maior dinamismo, flexibilidade e inovação nas organizações, fazendo uso de potencialidades dos trabalhadores pela possibilidade de participação.

A primeira etapa da construção de um programa de prevenção consiste na elaboração de um diagnóstico da situação; a segunda, em desenhar e implementar a intervenção; e a terceira, em avaliar o programa. É preciso avaliar continuamente o que está sendo realizado para proceder às correções necessárias ao longo da intervenção. Um programa de prevenção deve ser visto como um processo contínuo em que a melhoria em alguns aspectos pode provocar “novas” ações.

A prevenção deve considerar o ser humano em seus aspectos físico, mental, social e econômico. A complexidade da dinâmica das ações recíprocas entre o indivíduo e o seu ambiente deve ser considerada. A abordagem deve ser interdisciplinar e interinstitucional, e a participação dos trabalhadores e dos demais *stakeholders* é fundamental para a efetividade de qualquer programa.

Existem duas abordagens para a prevenção do estresse no trabalho: aquela cujo foco é o indivíduo e aquela cujo foco são os estressores. Com relação ao controle do estresse, é preciso ensinar os trabalhadores a reconhecerem os

seus sintomas e as suas fontes.

Algumas ações para redução do estresse individual foram descritas por Rocha e Glina:[31] tentar ter controle sobre os estressores (mudança de cargo, empresa ou setor, planejamento da vida e do trabalho, estabelecimento de prioridades), mudança de atitudes e crenças sobre o estressor e si mesmo (evitar crenças construtoras de estresse; ter expectativas legítimas, realísticas e executáveis; ser adaptável e flexível), mudar as respostas aos estressores (melhorar a comunicação, ser afirmativo, aprender a expressar sentimentos, divertir-se, ter *hobbies*) e usar os recursos disponíveis (conversar com amigos e pessoas de confiança).

Com relação aos exercícios físicos, um programa pode produzir alterações fisiológicas desejáveis a longo prazo. Os exercícios físicos trazem benefícios clínicos durante o seu desempenho, logo após ou a longo prazo. Durante os exercícios, declinam os triglicerídios liberados na corrente sanguínea durante a resposta de estresse.

O consumo alimentar deve ser estruturado levando em conta a qualidade, a quantidade, a adequação e a harmonia dos nutrientes. As refeições devem oferecer componentes dos vários grupos alimentares: energético (carboidratos e gorduras), construtor (proteínas) e regulador (fibras vegetais, vitaminas e minerais), assim como água.

As empresas têm adotado alguns aspectos da prevenção no nível individual com programas de promoção da saúde: combate ao tabagismo, oferta de exercícios físicos, diversas técnicas de relaxamento, orientação alimentar e controle de saúde. A adoção de apenas essas medidas não é suficiente em um programa de saúde mental, sendo necessário acoplar ações que visem à modificação das situações de trabalho.

As ações nas situações de trabalho baseiam-se no diagnóstico dos fatores causadores de alterações na saúde mental. Na avaliação da situação do trabalho, é importante considerar a duração e a força de cada agente do local de trabalho. Todos os fatores não têm o mesmo significado para o conjunto de trabalhadores. Uma intervenção deve sempre estabelecer medidas a curto, médio e longo prazos.

Os programas que visam à saúde mental dos trabalhadores devem concentrar-se na melhoria da organização do trabalho, podendo incluir melhorias do planejamento e conteúdo do trabalho, estabelecimento de metas de produção realistas, melhor organização do tempo de trabalho e melhor interface entre trabalhadores e máquinas ou novas tecnologias. Devem ser incorporados elementos dos três níveis de intervenção: primário, secundário e terciário. O planejamento das intervenções deve ser abrangente, com enfoque passo a passo e soluções de acordo com o contexto específico.[32]

Capítulo 29

Doenças Otorrinolaringológicas Relacionadas com o Trabalho

Everardo Andrade da Costa e Marcelo Hamilton Sampaio

Introdução

As doenças otorrinolaringológicas relacionadas com o trabalho são muito mais numerosas do que se imagina. A população trabalhadora está exposta diuturnamente a diversos agentes agressores (físicos, químicos, biológicos ergonômicos), capazes de produzir disfonias, rinites, sinusites, anosmias, faringites, laringites, tumores, perdas auditivas, vestibulopatias e muitos outros problemas de grande prevalência, sobre os quais o fator ocupacional tem sido negligenciado. A simples pergunta "qual é a sua ocupação?" já faz descortinar um novo horizonte no diagnóstico etiológico de inúmeras enfermidades, inclusive de ouvidos, nariz e garganta. A preocupação com a existência de agentes agressores no ambiente de trabalho, assim como de inadequações na organização do trabalho, como geradores de fatores de risco, abre muitas possibilidades no diagnóstico, no tratamento e, principalmente, na prevenção de muitas afecções.

Destaca-se, cada vez mais, a necessidade de se incorporar à anamnese clínica uma cuidadosa anamnese ocupacional. Por falta dessa preocupação, no nosso meio, a literatura nacional é carente de estudos epidemiológicos em doenças otorrinolaringológicas de origem ocupacional e os poucos programas preventivos existentes baseiam-se em estatísticas estrangeiras, que nem sempre refletem a realidade brasileira. Assim, nunca se sabe se a suscetibilidade do trabalhador brasileiro equivale à dos países de origem dos dados pesquisados. Da mesma forma, não se pode saber se a agressividade dos agentes causais citados na literatura (madeiras, couros, silicatos, radiações solares) é a mesma dos aqui encontrados.

É necessário que as doenças otorrinolaringológicas venham a ser mais estudadas, no Brasil, pelo enfoque ocupacional. Que seja determinada, em dados estatísticos, a magnitude dos problemas. Que sejam estabelecidas diretrizes de atendimento, com coleta organizada de dados e obtenção de documentação informatizada, que disponibilizem prontas informações clínicas e ocupacionais e que produzam relatórios com formatação uniformizada. Que se padronizem as condutas com base em conhecimento técnico-científico e dados epidemiológicos aqui desenvolvidos.[1]

Este capítulo pretende abordar algumas doenças otorrinolaringológicas relacionadas com o trabalho, sobre as quais já se dispõe de alguma informação, sob o enfoque predominantemente epidemiológico e preventivo,[2] e despertar o interesse para que outras áreas sejam também desenvolvidas.

Perdas auditivas relacionadas com o trabalho

A perda auditiva de origem ocupacional tem sua ocorrência registrada desde a pré-história, mas seu interesse é de grande atualidade, principalmente por ter uma das maiores prevalências dentre as doenças profissionais ou do trabalho. O ruído intenso é, sem dúvida o agente causal mais frequente e universalmente distribuído para as perdas auditivas ocupacionais, mas alguns produtos químicos, vibrações, calor e radiações têm sido apontados como outros fatores frequentes. A combinação de agentes concausais tem sido tão comum que a consagrada expressão *perda auditiva induzida pelo ruído* (PAIR) tende a ser substituída por outras expressões, como *disacusia de origem ocupacional*. Além do mais, a participação de fatores extraocupacionais, principalmente por pressão sonora elevada (música, esportes, lazer), tem contribuído como fator associado, comprometendo a eficácia dos programas preventivos das empresas e gerando situações sociais de difícil controle.

É importante destacar que o volume de atenção e investimento destinados a uma doença incurável, aparentemente sem gravidade e de discreta sintomatologia, decorre dos relevantes problemas psicossociais gerados em seus portadores, comprometendo suas relações familiares, sociais e no trabalho.

Além da doença profissional, gerada pela exposição continuada a agentes otoagressores do ambiente do trabalho, os trabalhadores podem ter sua audição reduzida por exposição súbita a ruído de altíssima intensidade (o *trauma acústico*), por *traumatismos mecânicos* da cabeça e pescoço e pelo *barotrauma*, situações distintas, todas enquadradas como acidentes de trabalho.

Epidemiologia

Estima-se que milhões de pessoas, em todo o mundo, sejam portadoras de perda auditiva relacionada com o trabalho, algumas centenas de milhares só no Brasil.

Embora nos faltem mais estudos epidemiológicos nacionais, pode-se notar que a doença apresenta alguma diversidade de apresentações devido à grande variabilidade dos agentes causais e à diferente suscetibilidade individual dos trabalhadores. Enquanto os agentes causais (ruído intenso, produtos químicos, vibrações) mostram-se em diferentes formatos e níveis de concentração ou intensidade, eles ainda interagem com estressores psicossociais e organizacionais, que atuam como variados *fatores contextuais* exógenos. Por outro lado, diferentes fatores endógenos ou individuais (estados mórbidos, condição física ou psicológica, teor de melanina no organismo, idade) tornam os trabalhadores mais ou menos suscetíveis aos agentes agressores. Os limites de tolerância estabelecidos pela legislação preventiva (85 dB para 8 h de jornada) deixam de ser seguros ante tais variabilidades e suscetibilidades.

Fisiopatogenia e sintomas

Os ruídos muito intensos, de impacto, tendem a produzir lesões nas estruturas do *órgão espiral* (de Corti), por sua ação mecânica, com consequente processo degenerativo. Já os ruídos contínuos e prolongados originam alterações cocleares e neurais, predominantemente por exaustão metabólica.

As células ciliadas externas do órgão espiral, com grande atividade mecânica e pouco protegidas pelas células de sustentação, degeneram-se primeiro e em maior quantidade. Com o avanço da lesão, deterioram-se, depois, as células ciliadas internas e, com elas, as fibras nervosas, sempre em menor extensão. Em fases mais adiantadas, degeneram-se também as células de sustentação, despovoando e colabando setores mais ou menos extensos do órgão espiral.

Como consequência dessas lesões, surgem diversas alterações: perda da sensação auditiva, detectada pelo exame audiométrico, mas nem sempre percebida pelo portador; dificuldade para reconhecer sons complexos (como os da fala), em condições ambientais desfavoráveis à escuta (ruído de fundo, fala competitiva, reverberação das paredes, sinais com emissão defeituosa etc.); o recrutamento, que se reflete na intolerância por sons intensos, também passível de comprovação audiológica; acúfenos ou zumbidos, que acometem boa parte dos portadores da PAIR; a dificuldade para localizar fontes sonoras; e outros sintomas não auditivos, como tonturas, irritabilidade, insônia, distúrbios psicossomáticos etc.

A perda auditiva relaciona-se com a destruição menor ou maior de setores do órgão espiral. Por conseguinte, ela é sempre do tipo sensorineural. Como a maior concentração das lesões situa-se na espira basal da cóclea, a doença compromete primeira e predominantemente as frequências altas, com entalhe inicial entre 3.000 e 6.000 Hz; só em fases mais avançadas o entalhe audiométrico se alarga, em direção às frequências médias e baixas. Por isso, os traçados audiométricos da PAIR têm sempre um formato característico, de entalhe nas frequências altas, similar bilateralmente, embora sejam comuns as assimetrias nos agudos. Outra importante característica da doença é que, cessada a exposição ao ruído, a perda auditiva deixa de progredir.

A ocorrência de outros agentes de interação deve ser considerada fator de suscetibilidade sempre que se avaliam os critérios de insalubridade. O estado físico ou psíquico do indivíduo pode torná-lo temporariamente mais suscetível ao ruído: certos estados mórbidos (como diabetes, hipotireoidismo, infecções), cansaço, estresse e até mesmo problemas familiares, sociais e financeiros. A exposição simultânea a ruído intenso e vibrações, tão frequente em algumas atividades profissionais, pode ter, também, efeito interativo na perda auditiva. A literatura recente também tem relatado outros fatores que geram maior suscetibilidade ao ruído, como má utilização ou não

uso de protetores auriculares, tabagismo, sedentarismo, baixa ingesta de alimentos ricos em vitaminas e minerais antioxidantes, presença de diabetes ou cardiopatia, senilidade e saúde bucal precária.[3]

Há um certo número de medicamentos e produtos químicos que, por si sós, podem lesar as estruturas da orelha interna, sejam cocleares ou vestibulares, seja temporária ou permanentemente. Entre os medicamentos, destacam-se os antibióticos aminoglicosídios, os salicilatos, alguns diuréticos, oncoterápicos, quinino e antimaláricos. Hoje em dia, existe evidência de propriedades ototóxicas de vários produtos químicos industriais: *fumos metálicos* (chumbo, mercúrio, manganês, cobalto, arsênico etc.), *gases asfixiantes* (monóxido de carbono, nitrato de butila, tetracloreto de carbono etc.) e *solventes orgânicos* (tolueno, xileno, estireno, n-hexano, tetracloroetileno, dissulfeto de carbono etc.).[4]

Diagnóstico

O diagnóstico dos problemas causados pelas exposições a agentes otoagressores do ambiente de trabalho é feito, de rotina, a partir de uma anamnese clínico-ocupacional, seguida de exame otorrinolaringológico básico, com destaque para a otoscopia, e o procedimento de testes audiométricos.

Anamnese clínico-ocupacional

A entrevista pode ser realizada oralmente ou por meio de questionários. Devem ser anotados o nome, a idade e a identificação do trabalhador, as características da ocupação, o uso de protetores auditivos individuais, o histórico ocupacional na empresa atual e nos empregos anteriores.

Averigua-se se o trabalhador tem alguma dificuldade para ouvir ou entender conversação e em que situações; se é portador de acúfenos ou de recrutamento; se tem dificuldades para localizar fontes sonoras; se tem otalgias, otorreias, tonturas, cefaleias, cervicalgias, insônia ou irritabilidade; se tem experimentado alguma dificuldade no relacionamento social, familiar, no trabalho ou na interação com os sons ambientais. Indaga-se, também, se é ou já foi portador de alguma doença, se faz ou fez uso de algum medicamento, se foi submetido a alguma cirurgia, se tem hábitos de consumo de tabaco, de bebidas alcoólicas ou de drogas. Devem ser anotados os antecedentes mórbidos ou traumáticos e sobre o uso prévio de medicamentos potencialmente ototóxicos. Deve ser relatado se o entrevistado tem familiares com perda auditiva e de que tipo. É muito importante anotar se há exposições a agentes otoagressores fora do ambiente de trabalho (música amplificada, armas de fogo, explosivos ou fogos de artifício, acidentes com faíscas elétricas, entre outros).

Exame físico

Realiza-se um exame físico geral e otorrinolaringológico básico, com destaque especial para a inspeção dos meatos acústicos externos, cujo resultado precisa ser registrado junto ao exame audiométrico.

Testes audiométricos

A *audiometria tonal liminar*, por via respiratória e por via óssea, é o exame universalmente consagrado para a avaliação da perda auditiva ocupacional. Constitui o exame inicial na avaliação clínica e obrigatório nos procedimentos ocupacionais de rotina. A estes, acrescentam-se *provas com diapasões*, *testes de percepção de fala* ou *logoaudiometria* – os índices de reconhecimento de fala (IRF) e os limiares de reconhecimento de fala (LRF ou "SRT") – e a *imitanciometria* (timpanogramas, complacência estática e limiares dos reflexos estapedianos). Eventualmente, realizam-se outros testes objetivos, como a *audiometria de potenciais evocados do tronco encefálico* (BERA) e o exame das *emissões otoacústicas* (EOA). Exames otoneurológicos, de laboratório e de imagem podem ser, também, eventualmente utilizados.

Critérios de avaliação das perdas auditivas

Durante muitas décadas, buscou-se um critério ideal para avaliar as perdas auditivas ocupacionais e o grau dos prejuízos delas decorrentes, com resultados conflitantes uns com os outros e com a realidade auditiva de seus portadores.

Hoje, no Brasil, os critérios recomendados são os da Portaria nº 19 de 9/4/1998.[5] Os exames únicos

(admissionais ou basais, periódicos, demissionais) são classificados em três categorias: *dentro dos limites aceitáveis* (todos os limiares tonais iguais ou melhores que 25 dB NA), *sugestivos de perda auditiva induzida pelo ruído* (traçados audiométricos com o formato característico) e *não sugestivos de perda auditiva induzida pelo ruído* (traçados audiométricos anômalos ou sugestivos de outra doença). Quando se dispõe de exames múltiplos (periódicos ou sequenciais), o exame atual é comparado com o referencial anterior e podem ocorrer três situações: (1) resultados *tecnicamente estabilizados*, quando não houver piora significativa entre os exames comparados; (2) *sugestivos de desencadeamento de perda auditiva induzida pelo ruído*, quando não havia o problema no exame anterior e passa a haver, quando ocorre piora significativa entre os exames comparados; e (3) *sugestivos de agravamento de perda auditiva induzida pelo ruído*, quando já havia a doença diagnosticada e houve piora significativa dos resultados, entre os exames comparados. Por piora significativa, entende-se o aumento dos limiares tonais médios de 3.000, 4.000 e 6.000 Hz iguais ou maiores que 10 dB ou de frequências isoladas em 15 dB ou mais.

Diagnóstico diferencial

Um simples exame audiométrico não é suficiente para se diagnosticar a causa da perda auditiva. As perdas auditivas condutivas ou mistas (quando há diferença de 10 dB ou mais entre os limiares por via respiratória e os de via óssea) ocorrem em afecções de orelha média ou externa. Como a perda auditiva induzida pelo ruído é uma cocleopatia, ela é *sempre* do tipo sensorineural, com o entalhe característico nas frequências altas. Mas há muitas outras doenças que podem gerar traçados audiométricos sugestivos de perda auditiva induzida pelo ruído, ou seja, do tipo sensorineural, com entalhes nas frequências altas: sequelas de infecções, traumas mecânicos ou acústicos, doenças congênitas ou hereditárias, metabólicas, hormonais, vasculares, hemáticas, reumáticas, autoimunes, tumorais, neurais, por uso de ototóxicos e outras. Muitas vezes não se chega a um diagnóstico causal, mesmo após exaustiva investigação clínica e laboratorial.

Evolução e prognóstico

A perda auditiva induzida pelo ruído é irreversível, mas nunca ultrapassa os 40 dB nas baixas e médias frequências (média aritmética dos limiares em 500, 1.000 e 2.000 Hz) e de 75 dB nas altas (média aritmética dos limiares em 3.000, 4.000 e 6.000 Hz); cessada a exposição, cessa a progressão da perda e ela não torna o ouvido mais sensível a futuras exposições. A perda maior situa-se geralmente em torno de 4.000 Hz e leva muito tempo para se estender além da faixa de 3.000 a 6.000 Hz. Dentro dessa faixa, em condições estáveis de exposição, as perdas costumam atingir o máximo em 15 anos de exposição.[6] Segundo Glorig,[7] a perda auditiva atinge sua maior intensidade dos 5 aos 7 anos de exposição, reduzindo o índice de progressão até os 15 anos, quando tende a se estabilizar, desde que mantidas as condições de exposição e na ausência de outros fatores causais.

Não existe tratamento clínico para restaurar a audição perdida. Os aparelhos de amplificação sonora individual são de difícil adaptação, mas, com os recentes avanços tecnológicos, tanto da microeletrônica digital quanto das técnicas de adaptação e de treinamento, muitos portadores de perdas auditivas ocupacionais já têm se beneficiado significativamente do uso de aparelhos. Muitos portadores da doença podem se beneficiar com apoios psicossociais que contribuam para melhorar sua qualidade de vida, atuando no ambiente de trabalho, na família e na sociedade.

Mesmo assim, em face da irreversibilidade do quadro, o melhor procedimento diante desse problema ainda é a *prevenção*.

Condutas

Diante de um trabalhador com perda auditiva sugestiva de indução por ruído e histórico de exposição a agentes otoagressores, descartadas as possibilidades de outros agentes causais, algumas posturas devem ser tomadas:

- Estabelecer (ou não) o *nexo causal* entre a exposição ao agente agressor e a perda auditiva
- Estabelecer (ou não) a existência de algum tipo de *incapacidade laboral,* mesmo que parcial, originada pela perda auditiva. É preciso definir se a perda auditiva gerou alguma limitação de desempenho ou restrição de participação na coletividade
- *Notificação* do problema às instituições oficiais indicadas pela norma legal

- *Encaminhamento* a especialistas para diagnóstico, aconselhamento de risco clínico ou reabilitação auditiva e social
- *Reabilitação profissional* para voltar a exercer eficientemente suas atividades ou para troca de função laboral, quando não mais puder exercer suas ações laborais habituais
- Inclusão em *programa de prevenção da perda auditiva*, um conjunto de medidas permanentes que a empresa adota sempre que houver fatores de risco auditivo: mensuração dos níveis de ruído e doses de exposição; levantamento audiométrico (admissional, periódicos e demissional) sempre que o nível de ruído ambiental atingir ou ultrapassar 80 dB (A) (*nível de ação*); uso de medidas de proteção individual (*equipamentos de proteção individual*) e coletiva (medidas de engenharia para atenuar os níveis de exposição e medidas administrativas, para minimizar o tempo de exposição); programas de educação continuada dos trabalhadores (e familiares); monitoramento periódico do andamento de todas as etapas do programa. Essas medidas necessitarão de adaptações quando houver outros agentes causais presentes.

Doenças ocupacionais da cavidade oral

As doenças da cavidade oral constituem hoje um importante problema de saúde pública. Pela expansão das atividades de risco, em função dos avanços tecnológicos, os trabalhadores passaram a se expor mais intensa e diretamente aos aerodispersoides industriais e ambientais, condição determinante ao aparecimento de muitas doenças ocupacionais das vias digestivas e respiratórias superiores.

Em 1700, Ramazzini[8] já descrevia que os pintores de mostradores de relógio se intoxicavam com fósforo, ao longo da vida, molhando a ponta do pincéis com a boca. Douradores, absorvendo emanações de mercúrio, desenvolviam "úlceras dolorosas na boca, das quais corria continuamente abundante e escuro sangue".

Schour e Sarnat[9] publicaram, em 1942, um relato completo sobre etiologia, fisiopatologia e agentes causais de manifestações orais das doenças ocupacionais de diversas categorias profissionais. Relataram que a primeira grande revisão sobre doenças orais ocupacionais foi de Koelsh, em 1922.

A cavidade oral é a porta de entrada de muitas doenças. Muitas substâncias deixam acumulados resíduos químicos, físicos e biológicos nas superfícies dos dentes, na mucosa e ao longo do sulco gengival.

A cavidade oral é uma câmara úmida que oferece calor e nutrientes capazes de promover o desenvolvimento de infecções bacterianas. Entretanto, a rica irrigação sanguínea e os mecanismos de defesa presentes na saliva estabelecem uma barreira que precisa ser vencida para que as doenças lá se desenvolvam. A má higiene bucal, a presença de cáries e gengivites facilitam a penetração e a maior exposição ao agente lesivo. O consumo de tabaco e bebidas alcoólicas também contribui para isso.

Há, ainda, outros agentes agressores que provocam afecções orais, independentemente da via de absorção.[10]

Principais manifestações bucais de origem ocupacional

Esmalte e dentina

As alterações de esmalte e dentina, além de provocarem transtornos estéticos e psíquicos, por má aparência (levando a constrangimentos, inibições e retração social), abrem portas para a penetração de agentes agressores na polpa dentária (levando à sensação de dor, calor ou frio) ou pulpites, que podem resultar até na perda total do dente.

Muitas vezes, essas alterações estão associadas à falta de cuidados em higiene bucal, na presença dos agentes lesivos.

Abrasões

Podem ser *localizadas*, em geral nas faces oclusais, principalmente dos incisivos, por apreensão de objetos metálicos (pregos e tachinhas, para carpinteiros e sapateiros; alfinetes, para costureiros; apitos, para guardas de trânsitos e juízes esportivos; sopradores de vidro e músicos, pelas boqueiras metálicas).

Podem ser *generalizadas*, por poeiras, cimento, areia, sílica, na construção civil, para ceramistas, jateadores e nos moleiros, por depósito de farinha.

Erosões

A ação de vapores e névoas de ácidos fortes (crômico, tartárico, nítrico, clorídrico, sulfúrico) e de fluoretos acomete mais a face labial dos doentes, por desmineralização do esmalte e da dentina. A exposição ocorre na fabricação de fertilizantes e na produção de alumínio.

Pigmentações

Muitas vezes, o esmalte dentário se impregna com poeiras, névoas e fumos metálicos, mudando sua coloração para:

- Marrom: derivados do ferro, níquel, manganês
- Amarelo-amarronzado: iodo e bromo
- Amarelo no colo dos dentes: cádmio (soldas, baterias, douradores)
- Verde: cobre, ferro, vanádio e níquel
- Preto ou cinza: prata.

Cáries

Pela concentração de açúcares ou farináceos, associada à ação bacteriana e fermentação, em doceiros, confeiteiros e padeiros.

Gengivas

O epitélio que reveste as gengivas é queratinizado e, pela presença constante de saliva, é naturalmente mais resistente às agressões por agentes ocupacionais. Mas, além da deposição direta, os agentes podem ser absorvidos e chegar às gengivas por via sanguínea. Em outras oportunidades, a gengivite subclínica já está presente e as lesões apenas se agravam ao contato com o agressor.

Pigmentações

A poeira de carvão se acumula na superfície da gengiva, ao passo que os sulfetos de metais pesados são encontrados em partes mais profundas, originando linhas de pigmentação, que têm como fator concausal a má higiene bucal.

- Linha de Burton: de cor acinzentada, na borda gengival dos incisivos inferiores, nos trabalhadores que absorvem compostos de chumbo
- Linha de Gilbert: de cor marrom-escura, por precipitados de sulfeto de mercúrio (garimpeiros, fabricantes de lâmpadas e termômetros)
- Linha de Vailly: esverdeada, por absorção de sais de cobre
- Linha de Dugnet: acinzentadas, por absorção de sais de prata
- Linha cinza-avermelhada, por absorção de sais de bismuto.

Inflamações

Agentes como mercúrio, chumbo, bismuto, arsênico, bromo, cromo, níquel, ouro, prata, formaldeído, névoas de fluoretos, ácidos e álcalis fortes podem causar gengivites crônicas.

Muitas gengivites que não respondem ao tratamento podem estar sendo mantidas pela absorção continuada de um desses elementos. Eventualmente, as gengivites evoluem para ulcerações, hemorragias, periodontites com perdas dentárias e osteomielite. A exposição ao benzeno e o hiperbarismo podem gerar hemorragias gengivais.

Mucosa oral

Substâncias corrosivas (ácidos e álcalis fortes) podem provocar irritações e estomatites, com ulcerações e necrose de mucosa oral. Muitas vezes, a cicatrização forma retrações. Outras substâncias, como mercúrio, chumbo, níquel, cromo, fenol, sais de zinco ou de cobre, podem gerar os mesmos efeitos. O bismuto pode gerar pigmentações azuladas. As neoplasias bucais podem ser induzidas por derivados de petróleo, asbesto, fibra de

vidro, formaldeído e atingir também provadores de bebidas, sopradores de vidro, soldadores e expostos a radiações.

Lábios

Substâncias ácidas e corrosivas podem provocar disqueratoses, fissuras e úlceras. As queilites podem ser induzidas por tabaco, máscara de borracha, sopradores de vidro e trabalhadores expostos à radiação solar. Contato com derivados de alcatrão e exposição à radiação solar podem contribuir para a ocorrência de neoplasias. Monóxido de carbono e absorção de anilina podem tornar os lábios azulados. Os lábios podem ainda sofrer alterações ocupacionais por frio e por trauma.

Degeneração óssea

A mandíbula pode sofrer degenerações por fósforo-necrose (indústrias de fósforos, de material fosforescente, de fogos de artifício) e por radionecrose, nos operadores de aparelhos de radiografia e radioterapia.

O arsênico e o cromo também têm sido citados como causadores de necrose óssea.

Neoplasias

O câncer de boca constitui 2,3% das neoplasias dos homens e 0,7% das mulheres. Existem alguns fatores que contribuem para a ocorrência do câncer de boca: genéticos, imunológicos, ambientais e, dentre estes, os ocupacionais.

O consumo de álcool e tabaco contribui muito para a ocorrência. Seu período de latência é prolongado, o que dificulta muito o estabelecimento do nexo causal ocupacional, em virtude da multiplicidade de agentes causais. Têm sido apontados como possíveis agentes causais: asbesto, cromo, níquel, carvão de coque, piches, fuligens, cloreto de vinila, derivados do benzeno, do alcatrão e do coque, poeira de couro e de madeira, radiações ionizantes e solares.

Discussão

As doenças bucais de origem ocupacional têm evolução lenta, mas são irreversíveis. Muitas vezes, resultam em mutilações e uso de próteses, com significativas repercussões psicossociais e de autoestima. Ressalte-se, portanto, a importância de sua prevenção, perfeitamente possível na maioria dos casos, não só pela redução da exposição a agentes causais, como também, e principalmente, pela educação do trabalhador quanto aos cuidados de higiene bucal.[11]

A literatura na área é pobre, principalmente a nacional. Há carência de dados epidemiológicos que indiquem a incidência, a prevalência, os custos sociais e econômicos dessas doenças.

Disfonias de origem ocupacional

A voz natural é o som produzido pela interrupção do fluxo aéreo vindo dos pulmões por movimentos ativos das pregas vocais, que são modificadas por controle neuromotor.

Ao mesmo tempo, esse som é modificado pela ressonância de outros compartimentos da vias respiratórias superiores.

Qualquer alteração da forma das pregas vocais ou dos compartimentos de ressonância ou distúrbios da função neuromotora que controla seus movimentos pode resultar em *disfonia* ou alteração de voz.

Uma voz, para ser considerada normal, deve oferecer inteligibilidade (ser adequada), ser estética e acusticamente aceitável (agradável) e atender as demandas sociais e profissionais (ser competente).[12] As disfonias constituem alterações da voz por modificações de suas características de normalidade, quais sejam de altura, intensidade ou timbre, isoladas ou associadas.

As *disfonias de origem ocupacional* constituem as alterações da voz, tanto em seu uso intrinsecamente profissional quanto generalizadamente, em qualquer uso ocupacional.

A importância do estudo das disfonias ocupacionais é grande e crescente, pela sua grande prevalência, pelos avanços tecnológicos que exigem cada vez mais o uso profissional da voz, pelo grande impacto econômico que tem gerado e pelo envolvimento de uma gama de profissionais.

Basicamente, as disfonias podem ser causadas pelo contato de agentes irritantes (poeiras, produtos químicos, tabaco, gelados etc.), por atividade vocal inadequada ou abusiva e pela própria condição individual da pessoa (com alterações orgânicas, funcionais, psicológicas).

Constituem grupos de risco o grande número de profissionais que têm na voz seu principal instrumento de trabalho: professores, locutores, cantores, atores, apresentadores de TV, operadores de teleatendimento, vendedores, leiloeiros, operadores de pregão, telefonistas, pregadores, tribunos, políticos, dubladores, feirantes, tradutores e intérpretes, instrutores de modalidades físicas, entre outros.

Cada categoria profissional tem suas demandas e necessidades próprias, com limitações de atividade e repercussões diferentes, em função de disfonia.[13–15]

A grande maioria dos trabalhadores não recebe orientação ou treinamento específico para atender à demanda vocal e outra grande parte utiliza a voz profissionalmente em condições inadequadas para esse exercício.

Sintomatologia

Os principais sintomas das disfunções vocais são rouquidão, cansaço vocal, perda da voz (afonia), falhas na voz, astenia, aspereza e soprosidade. Os sintomas variam em grau, duração, relação com a demanda no trabalho, modo e idade de instalação. Podem sofrer influências de fatores de piora (uso abusivo, infecções de vias respiratórias, alergias respiratórias, ar-condicionado, consumo de gelado, de tabaco, de bebidas alcoólicas, de medicações, estresse, ansiedade) e de fatores de melhora (por repouso, terapias, uso de medicamentos).

Frequentemente há sintomas associados: pigarro, tosse, odinofonia, irritações na garganta, ressecamento na garganta ou na boca, tensões musculoesqueléticas (de cabeça, face, pescoço ou ombros).

Classificação

Para a abordagem ocupacional, as disfonias podem ser classificadas em:[14,16]

- Funcionais:
  - Primárias (modelo deficiente, hábitos inadequados, falta de conhecimento vocal)
  - Secundárias (inadaptações anatômicas ou funcionais)
  - Psicogênicas
- Organofuncionais: presença de nódulos, pólipos, edema de Reinke, úlceras de contato, granulomas, leucoplasias
- Orgânicas: malformações, laringites, tumores, paralisias, escleroedema.

Avaliação

A avaliação das disfonias de origem ocupacional é multiprofissional.[14,15] Envolve diversos profissionais diretamente comprometidos com o problema (médicos laringologistas, médicos do trabalho, fonoaudiólogos, professores de canto etc.), dependendo das circunstâncias e dos motivos da consulta.

Os métodos e critérios de avaliação devem seguir diretrizes padronizadas para gerar condutas e relatórios homogêneos e que atendam, simultaneamente, as necessidades do paciente/trabalhador e as exigências legais.

O diagnóstico é feito a partir da combinação dos dados de anamnese, exame físico e instrumental, avaliação vocal e, muitas vezes, de outros exames subsidiários.

Antes de tudo, o examinador deve ouvir a voz do paciente. Já terá, de início, uma noção da qualidade de sua voz e de seu estado emocional.

Anamnese

Um modelo de anamnese deve ser padronizado para propiciar uma documentação abrangente, eficiente e passível de comparações. Deve conter:

- Identificação: dados pessoais e profissionais, data, estado empregatício atual, profissão, função, origem e motivo do encaminhamento

- Anamnese clínica: queixa principal, sintomas principais e associados, início e duração do problema, fatores de piora e de melhora
- Histórico pessoal: doenças otorrinolaringológicas, doenças sistêmicas, doenças psiquiátricas, desenvolvimento da voz e da fala, estado auditivo, cirurgias, fonoterapias, traumatismos, hábitos (lazer, consumo de água, gelados, refrigerantes, café, alcoólicos, tabaco, medicamentos, uso extraocupacional da voz)
- Histórico familiar: distúrbios da voz e da fala, problemas hereditários, doenças dos ouvidos, do sistema nervoso central, de vias respiratórias
- Histórico ocupacional: uso da voz na ocupação atual, ambiente de trabalho (sala, ruído ambiental, climatização, sistemas de amplificação sonora, número de alunos por sala de aula), métodos de trabalho (duração, intervalos, hidratação), afastamentos, exercícios de outras atividades, ocupações múltiplas, ocupações anteriores, educação vocal recebida, grau de satisfação com o trabalho
- Questionários de risco: podem ser usados como complemento, estabelecendo índices de proficiência. Alguns modelos já estão sendo desenvolvidos no Brasil, mas ainda não estão padronizados.

Exame físico

Além de uma avaliação física do estado geral, do grau de nutrição, do aspecto geral, da postura e do estado mental, deve-se realizar:

- Exame otorrinolaringológico básico (inclusive laringoscopia indireta)
- Endofibroscopia: flexível, rígida (eventualmente com estroboscopia)
- Outros: em situações especiais (p. ex., periciais), outros procedimentos podem ser efetuados (eletromiografia, quimografia, biopsia, exames de imagens e outros)
- Exame fonológico (análise perceptivo/auditiva ou acústico/computadorizada): qualidade da voz, extensão e habilidade dinâmica, prosódia, tipo respiratório, coordenação pneumofônica, sustentação de vogais, relações consonantais, articulação, posturas vocal e corporal, tensões musculoesqueléticas, aspecto de personalidade ligados à voz
- Impressões do examinador: característica emocional, consistência e fidedignidade nas respostas.

Tratamento e prevenção

Como a multicausalidade é muito frequente nas disfonias ocupacionais, a comunidade científica reconhece a necessidade de uma normatização de condutas para disfonias ocupacionais, não somente para o diagnóstico, mas também para a terapêutica.

Em face da "multiprofissionalidade" da abordagem da doença, é necessário que a qualificação e a competência dos profissionais atuantes sejam bem definidas, não só para o diagnóstico e o tratamento, mas também na atuação em questões trabalhistas, previdenciárias e judiciais.

Se, por um lado, o repouso da voz é necessário na fase aguda das disfonias, os afastamentos do trabalho tendem a ser cada vez mais reduzidos. O importante é o afastamento do fator de risco, modificando o ambiente e o processo de trabalho. Nas disfonias funcionais, a fonoterapia é prioritária, acompanhada de educação vocal. Recomenda-se que os trabalhos de readaptação sejam realizados sem afastamentos.

Os resultados têm sido mais duradouros quando a voz é adaptada em pleno exercício profissional, desde que os riscos ambientais passem por uma redução eficaz.

Nas disfonias organofuncionais e orgânicas, muitas vezes se impõe o tratamento clínico ou cirúrgico, quase sempre seguido de fonoterapia, com afastamentos mínimos necessários.

Como medidas preventivas das disfonias ocupacionais, recomendam-se práticas de higiene vocal, hidratação constante, correção de vícios alimentares, afastamento de poluentes e evitar o abuso da voz extraocupacional.

O ambiente de trabalho deve ser limpo, bem climatizado, sem ruído de fundo e livre de irritantes (poeira, produtos de limpeza, bolor, giz).

Quanto ao processo de trabalho, devem ser bem programados os tempos corridos de uso vocal, intervalos de repouso vocal, adequação da voz às dimensões do ambiente e ao número de ouvintes.

Legislação

Para atender às exigências da legislação vigente, duas questões de grande complexidade precisam ser resolvidas: o *nexo causal* e a *incapacidade laboral*.

É extremamente difícil estabelecer-se o nexo causal entre a disfonia e o exercício do trabalho. A multicausalidade das disfonias (emocionais, orgânicas, ambientais, socioeconômicas etc.) dificulta muito a comprovação de que a atividade profissional causou ou agravou a disfonia. Se a ocupação for um entre outros fatores, é difícil determinar até que ponto ela predominou sobre os demais.

Por outro lado, torna-se necessário comprovar o quanto o ambiente e a condição de trabalho contribuíram para a ocorrência da disfonia.

A incapacidade laboral será outra questão de difícil caracterização, visto que, na maioria das situações (disfonias funcionais e organofuncionais), os pacientes poderão ter sua voz readaptada sem afastamento e sem troca de função. Em situações especiais nas quais o trabalhador deverá se afastar definitivamente de suas funções habituais ou poderá voltar a exercê-las, mas com maior esforço, estará caracterizada a incapacidade laboral. Nesses casos, o trabalhador fará jus aos benefícios previdenciários (auxílio-acidente ou aposentadoria acidentária) e à estabilidade temporária no emprego.

A caracterização do nexo causal e da incapacidade laboral deve ser atestada pelos profissionais responsáveis pelo atendimento do paciente que, por sua vez, devem responder pelas implicações de suas afirmações.

As normas legais vigentes, direta ou indiretamente relacionadas com as disfonias ocupacionais, estão contidas:

- Nas Normas Regulamentadoras da Portaria nº 3.214: NR-1; NR-7 (PCMSO), NR-9 (PPRA), NR-17 (ergonomia)
- Decreto nº 3.048 de 6/5/1999, que regulamenta a Lei nº 8.213 de 24/7/1991.

Rinite de origem ocupacional

O trato respiratório é uma das principais portas de entrada de substâncias estranhas no organismo. As fossas nasais constituem o primeiro contato com os agentes inalados e executa os primeiros mecanismos de defesa: filtração, condicionamento do ar, sensação de odores e de irritantes. São funções importantes, mas geralmente subestimadas.

Pela sua localização, as fossas nasais ficam muito expostas a agentes nocivos, sejam eles gases, vapores ou aerodispersoides (poeiras, fumos, névoas, neblinas). Esses agentes podem ter ação desconfortante, irritante, alergênica ou corrosiva. No atendimento dos trabalhadores, muitas vezes fica difícil separar quais são os agentes de natureza ocupacional e quais não são.

Estima-se que circulem pelas vias respiratórias cerca de 14.000 ? de ar em 40 h trabalhadas. Se for maior a atividade física, maiores ainda serão a ventilação pulmonar e a inalação de substâncias indesejáveis.

A rinite alérgica representa, hoje, um problema de extensão mundial, com tendência a se agravar cada vez mais em virtude do progresso industrial, com o surgimento crescente de novas substâncias alergênicas, do aumento das grandes concentrações urbanas e da poluição ambiental.

Definição

A rinite ocupacional é uma doença inflamatória do nariz, caracterizada por sintomas intermitentes ou persistentes (*i. e.*, congestão nasal, espirros, rinorreia, prurido) e/ou limitação variável do fluxo aéreo nasal e/ou hipersecreção decorrente de causas ou de condições atribuíveis ao ambiente particular do trabalho e não ao estímulo encontrado fora do local de trabalho.[17]

A rinite relacionada com o ambiente de trabalho pode ser distinguida em: (1) *rinite ocupacional*, decorrente de causas e condições atribuíveis ao ambiente particular do trabalho; (2) *rinite exacerbada no trabalho*, a rinite preexistente exacerbada pelas exposições no ambiente de trabalho.[17]

Rinite alérgica ocupacional

Quando os sintomas da rinite ocupacional são causados por reações de hipersensibilidade imunologicamente mediadas, resultando em mecanismos humorais e celulares, diz-se tratar-se de *rinite alérgica ocupacional*. Essa

situação caracteriza-se clinicamente pelo desenvolvimento de hipersensibilidade nasal a um agente específico após um período de latência necessário para a aquisição da sensibilidade imunológica ao agente causal. Iniciada a sensibilização, os sintomas recorrem na reexposição ao agente sensibilizante em concentrações que não afetariam outros trabalhadores similarmente expostos. Os sintomas podem ser persistentes ou intermitentes, de acordo com a frequência e a intensidade da exposição ao agente causal.

Epidemiologia

A rinite alérgica é de grande ocorrência na população e, dentre as rinites, sua prevalência só é menor que a das virais. Embora se disponha de farta literatura epidemiológica sobre rinite alérgica, sabe-se pouco sobre sua ocorrência, quando relacionada com o trabalho. Ao contrário da asma ocupacional, que muitas vezes acomete portadores de rinite alérgica, não há muitos estudos disponíveis sobre a rinite alérgica ocupacional e sua importância não tem sido muito valorizada. Contudo, sua incidência é grande e tende a ser crescente, tanto quanto a sua importância, para a saúde do trabalhador.

Estima-se que 20% da população tenha rinite alérgica e 5%, rinite não alérgica.[18]

Na área ocupacional, tanto pode ser desencadeada quanto pode ser exacerbada pelas condições de trabalho, nas situações em que é preexistente.

Pesquisas em muitos países apontam o aumento da rinite alérgica em trabalhadores rurais, por se submeterem a sensibilização crescente a agentes alergênicos, geralmente de alto peso molecular. Outros estudos destacam maior incidência em trabalhadores urbanos, pelo aumento dos poluentes ambientais. Alguns alergênios são de ocorrência sazonal, fazendo com que as crises de rinite alérgica aconteçam predominantemente em determinadas épocas do ano. Outros são de manifestação perene, com intercursos de agravamento.[19]

Patogênese

A rinite alérgica tem por característica uma inflamação crônica das mucosas nasal e sinusal por uma reação alérgica tipo I, mediada pela imunoglobulina E (IgE). A rinite alérgica requer sensibilização prévia e ocorre em pessoas naturalmente atópicas, estimadas em 10 a 20% da população. Ao contato com antígenos específicos (os alergênios), que já teriam previamente sensibilizado o organismo, os mastócitos da mucosa se degranulam e liberam substâncias (histamina, heparina, triptase, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas etc.) que vão provocar hipersecreção glandular (rinorreia), quimiotaxia (inflamação) e vasodilatação (congestão).[18,20]

A rinite alérgica ocupacional é causada por uma ampla variedade de agentes de alto peso molecular (*i. e.*, glicoproteínas de origem animal e vegetal), alguns agentes de baixo peso molecular para os quais o mecanismo etiopatogênico mediado pela IgE já foi comprovado (como no caso de sais de platina, corantes reativos e anidridos de ácido) e alguns agentes também de baixo peso molecular que agem como haptenos, para os quais os mecanismos alérgicos ainda não foram completamente caracterizados.[17]

Uma característica da rinite alérgica é que as reações são qualitativas e acumulativas e, por conseguinte, independem da concentração dos agentes no ambiente. No escopo ocupacional, não haverá limites de tolerância para substâncias potencialmente alérgenas: seu afastamento deverá ser total. Quanto às substâncias irritantes, devem ser observados os limites de tolerância propostos pelas normas oficiais.

É muito comum a rinite alérgica vir associada a outras afecções: sinusites, conjuntivites, dermatoses e, principalmente, asma ocupacional. A asma ocupacional provocada por agentes de alto peso molecular é quase sempre precedida de rinite alérgica. A prevalência de rinite ocupacional em portadores de asma ocupacional é de 76 a 92%. Entretanto, a rinite ocupacional é três vezes mais prevalente que a asma ocupacional. Muitos portadores de rinite ocupacional evoluem para asma ocupacional, que é uma afecção de maior gravidade.[21]

Diagnóstico

O diagnóstico da rinite alérgica ocupacional deve ser iniciado mediante anamnese e exame físico. Depois, procura-se identificar os possíveis agentes causais e comprovar, quando possível, sua relação causal com o desencadeamento ou o agravamento do quadro rinítico (nexo causal).

O quadro clínico é característico: espirros, rinorreia hialina, prurido e congestão nasal. Sintomas gerais, como mal-estar, cansaço e irritabilidade, podem estar presentes. Em fases mais avançadas, podem surgir hiposmia e

ageusia. Em outras ocasiões, surgem disfunções tubárias, com queixas de repercussões auriculares. Além dos sintomas próprios da doença, a rinite alérgica ocupacional pode provocar efeitos que deterioram a qualidade de vida e a atividade profissional de seu portador, como fadiga, distúrbios das habilidades cognitivas, irritação, ansiedade, depressão, desatenção e constrangimentos. Precisam ser também considerados o absenteísmo e a redução de produtividade como consequências da doença.

O histórico familiar é fundamental. Quando os pais são alérgicos, é muito grande a possibilidade de os filhos também o serem. Além disso, o histórico ocupacional também é muito importante e todas as características do trabalho devem ser questionadas: as condições do ambiente, as substâncias presentes, o processo de trabalho, a presença de ar-condicionado, câmaras frias, tabaco, choques térmicos etc. As visitas aos locais de trabalho são fundamentais para a caracterização do nexo causal.

Ao exame físico, são característicos fácies de respirador bucal, edema palpebral e prega transversal na pele do dorso nasal. À rinoscopia anterior, a mucosa nasal apresenta-se túrgida, pálida e com secreção cristalina. À rinoscopia posterior, as caudas das conchas nasais inferiores podem apresentar hipertrofia e palidez; é frequente encontrar-se secreção espessa na rinofaringe. A mucosa orofaríngea apresenta-se irritada pela rinorreia posterior e pela respiração bucal.

Os exames laboratoriais não são determinantes para o diagnóstico final, mas são importantes em situações nas quais se exigem comprovações: aumento de eosinófilos no muco nasal e no sangue, aumento da IgE no soro e pesquisa das IgE específicas.

Os testes cutâneos trazem grande contribuição quando se dispõe de amostras dos possíveis agentes causais.

Exames que avaliam a área nasal e a resistência nasal ao fluxo aéreo (rinomanometria, rinometria acústica computadorizada, *peak flow* nasal) podem ser úteis para a documentação e quantificação do problema e podem ser associados a testes de provocação nasal. Esses exames carecem, contudo, de padronização e normatização. Ainda são necessários muitos estudos para estabelecer critérios de respostas positivas. Essas imprecisões terão muitas implicações nas áreas ocupacional, previdenciária e pericial.

Exames de imagem, como radiografias convencionais e tomografias computadorizadas, podem contribuir para avaliação da extensão do problema e, eventualmente, para o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico diferencial deve ser feito entre outras rinites não ocupacionais (infecciosas, vasomotoras, medicamentosas, metabólicas, hormonais, atróficas), a fim de estabelecer o nexo causal, o que nem sempre é possível.

Para se determinar o nexo causal com o trabalho, é importante averiguar se há melhora com o afastamento e piora com a permanência no ambiente de trabalho. Deve-se anotar os períodos de exposição e, se possível, uma listagem de todos os produtos de contato direto. Os testes de provocação nasal seriam determinantes, mas seu uso rotineiro é impraticável, pois requer condições especiais de segurança por conta dos possíveis riscos, principalmente em portadores de asma ocupacional.

Agentes causais

Os agentes causais da rinite alérgica ocupacional listados na literatura são inúmeros e os trabalhadores envolvidos na sua abordagem devem ser considerados *grupo de risco*, principalmente se já tiverem antecedentes atópicos:[2]

- Os acrilatos afetam os trabalhadores fabricantes de têxteis, revestimentos, filtros, resinas e adesivos
- Amprolina e cloretos estão presentes em frigoríficos avícolas e aviários
- Anidridos ácidos na plastificação e em fábricas de poliéster, pesticidas, essências
- Carbonetos metálicos (de tungstênio, cobalto, titânio) na fabricação e afiação de ferramentas
- Corantes (azoquinona, antroquinase) em tinturarias, cabeleireiros, fabricação de alimentos e tecidos
- Cromo e compostos em galvanoplastias, decapagens, soldas, fabricação de ligas metálicas, cimento, refratários, pigmentos, couro, mordentes
- Di-isocianatos na fabricação de poliuretano (espumas, revestimentos, vedantes), têxteis e tintas
- Enzimas em padarias, fábricas de detergentes e produtos farmacêuticos
- Formaldeído na preservação de tecidos, embalsamamentos, curtumes, fabricação de resinas, látex, produtos de borracha

- Gomas vegetais com cabeleireiros, gráficos, fabricação e comércio de tapetes e carpetes
- Grãos em depósitos e comércio de alimentos, estiva, zona rural.
- Níquel e compostos na extração, fundição, refino, galvanoplastias, joalherias, fabricação de pilhas, baterias, eletrodos, borracha sintética, mordentes
- Pentóxido de vanádio em catalisadores, limpeza de óleo, laboratórios fotográficos e de coloração
- Pirólise de plástico no fechamento de embalagens
- Poeiras de algodão, linho, cânhamo, sisal, na fabricação de óleo vegetal, padarias, carda e fiação de algodão e cordas
- Poeira de cimento na produção de cimento e construção civil
- Poeira de madeira em fábricas de móveis, serrarias, carpintarias, marcenarias, construção civil
- Poeiras industriais de mamona e café nas indústrias de óleo de rícino e de café
- Proteínas animais na fabricação de alimentos, em granjas, criadouros, laboratórios, clínicas veterinárias
- Proteínas vegetais em fábricas de alimentos, de látex, padarias, fazendas
- Tabaco na plantação e indústria de fumo.

Tratamento e prevenção

Na fase aguda, são usados corticoides ou anti-histamínicos, por via sistêmica, com ou sem vasoconstritores. Muito cuidado se deve tomar com a prescrição de anti-histamínicos de primeira geração, que provocam sonolência, para motoristas, pilotos e operadores de máquinas pesadas.[1] Lavagens nasais com solução fisiológica são necessárias na presença de muita secreção e nas inalações de substâncias irritantes ou corrosivas. Nos intercursos, é útil corticoide tópico ou cromoglicato sódico. Em rinorreias profusas, pode-se indicar brometo de ipatrópio, por seu efeito anticolinérgico. A imunoterapia é muito usada em clínica, mas não tem muito espaço na área ocupacional.

Todo o empenho deve ser feito para identificar os agentes causais e afastá-los do ambiente de trabalho, eliminando a exposição. Na impossibilidade de fazê-lo, o trabalhador deve ser afastado e até mesmo transferido de área, em última instância. A exposição extraocupacional, principalmente a doméstica, deve ser também controlada, tanto a alergênios quanto a irritantes, inclusive tabaco, ar-condicionado e poluentes do ar.

O uso de protetores individuais, como máscaras, luvas, aventais e uniformes, deve ser instituído como obrigatoriedade. Devem-se implantar medidas de proteção coletiva, como a instalação de sistemas de ventilação ou exaustão e o enclausuramento de máquinas. Medidas administrativas podem alterar o processo de trabalho, reduzindo a população exposta, com rodízios, redução do tempo de exposição, do tempo de permanência ou de passagem por áreas problemáticas etc., além de ensinar noções de higiene ambiental e corporal. Podem contribuir positivamente, também, as campanhas de promoção de saúde, de controle do consumo de tabaco, de higiene corporal e doméstica.[22]

Muitas vezes, será necessário encaminhamento a especialista (otorrinolaringologista, pneumologista, imunologista) para confirmar ou aprofundar o diagnóstico e promover o tratamento.

Rinites não alérgicas de origem ocupacional

Esta categoria engloba diferentes tipos de rinites causadas pelo ambiente de trabalho, por meio de mecanismos irritativos e não imunológicos. Vários agentes irritantes têm sido relatados na literatura como causadores de sintomas transientes ou persistentes de rinite. Esses casos de rinite não alérgica de origem ocupacional induzida por agentes irritantes geralmente ocorrem sem um período de latência, o que a diferencia do quadro alérgico.[17] Os agentes irritantes provocam uma reação inflamatória não eosinofílica, com distúrbios dos mecanismos de defesa (movimento mucociliar), lesões celulares diretas e aumento da resistência ao fluxo aéreo nasal, em razão da congestão e da secreção. As alterações histológicas da mucosa nasal causadas pelos agentes irritantes são inespecíficas e, nesses casos de rinite não alérgica de origem ocupacional, o nexo causal estabelecido com o ambiente de trabalho pode ser estabelecido apenas com a associação temporal entre a exposição a níveis altos e não usuais de irritantes e o surgimento dos sintomas de rinite.

Uma variedade de exposições a agentes no ambiente de trabalho, como ozônio, compostos orgânicos voláteis, cinzas de óleo combustível, grãos, pó de algodão, formaldeído, cloro, pó de madeira, produtos de degradação térmica de poliuretanos e tratamento de resíduos, tem sido associada a sintomas de rinite não alérgica de origem

ocupacional e inflamação nasal, geralmente com predomínio de neutrófilos.[17]

O termo "rinite corrosiva" tem sido utilizado para descrever as formas mais graves de rinite não alérgica de origem ocupacional, caracterizadas pela inflamação permanente da mucosa nasal, algumas vezes associada a ulcerações e perfuração do septo nasal, podendo se desenvolver após a exposição a altas concentrações de irritantes e produtos químicos solúveis.

Fatores de risco

Alterações preexistentes podem facilitar a instalação das rinites, como:

- Desvios de septo nasal, hipertrofias de cornetos, pólipos nasais, estenoses de fossas nasais, atresia de cóanas, corpos estranhos, tumores, rinites crônicas ou recidivantes
- Distúrbios de transporte mucociliar
- Algumas afecções sistêmicas (alergia, diabetes, endocrinopatias, colagenoses, imunodeficiências etc.)
- Uso de drogas ou medicamentos no nariz
- Contato com irritantes domésticos (detergentes, inseticidas, tintas etc.)
- Irritantes ambientais (fumaça, tabaco, ar-condicionado etc.).

São muito numerosos os agentes causais referenciados na literatura.[2] Os mais citados são:

- Compostos de cromo, níquel, manganês, antimônio, titânio, selênio, vanádio e arsênico (indústria, solda, galvanização, conservação de madeira, petroquímica, acumuladores, pilhas, baterias etc.)
- Compostos de flúor, iodo, bromo, cloro (indústria química, farmacêutica, plástica, siderúrgica, cerâmica, de fertilizantes etc.)
- Cimento, às vezes com formação de rinólitos nasais ou sinusais
- Ácidos fórmico, hidroclorídrico, hidrofluorídrico, fenol, amônia, anidridos (indústrias plásticas, de borracha, fertilizantes, tintas, corantes, resinas etc.)
- Óxido de enxofre (queima de resíduos, caldeiras, geradores, fornos, solda)
- Fumos emanados de fabricação de borracha, plásticos, óleos, solventes orgânicos, névoas ácidas ou alcalinas.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base no histórico e no exame físico. A rinoscopia anterior e posterior mostra as diversas alterações da mucosa (edema, hiperemia, ulcerações) e do muco nasal. A rinofibroscopia pode ser muito útil e, eventualmente, alguns exames de laboratório podem ajudar a identificar o agente causal. Em virtude da multicausalidade, fica difícil estabelecer-se um nexo causal entre a doença e a exposição a agentes do ambiente do trabalho.

Tratamento e prevenção

O tratamento é, de preferência, à base de medicação tópica e lavagens com soro fisiológico, mas deve, basicamente, promover a atenuação da exposição ao agente causal e corrigir os fatores predisponentes locais e sistêmicos.

A prevenção se faz com a vigilância ambiental, visando ao controle e à atenuação da exposição aos agentes causais (substituição, enclausuramento, isolamento, exaustão); intervenção na organização de trabalho (redução dos estressores ambientais, redução das pessoas expostas e dos tempos de exposição); práticas de higiene corporal e ambiental; exames médicos periódicos; fornecimento, treinamento e controle do uso de protetores individuais (máscaras, respiradores, filtros, suprimento de ar).[1]

Rinite exacerbada no trabalho

A rinite exacerbada no trabalho pode ser definida como a rinite preexistente, alérgica ou não alérgica, que é agravada, e não causada, pelas exposições no ambiente de trabalho. De fato, é altamente provável que os sintomas de rinite possam ser desencadeados por uma grande variedade de condições de trabalho, incluindo agentes irritantes (p. ex., produtos químicos, poeiras, fumos), fatores físicos (p. ex., mudanças de temperatura), emoções, tabagismo

passivo e odores fortes (p. ex., perfumes).

As características clínicas da rinite alérgica ocupacional são semelhantes às da rinite ocupacional, de modo que a possibilidade de sua ocorrência só deve ser considerada após exclusão cuidadosa de uma sensibilização específica a um agente de trabalho, por meio de procedimentos adequados de diagnóstico. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da rinite exacerbada no trabalho têm sido pouco explorados na literatura. A resposta nasal a estímulos irritantes mostra-se com grande variabilidade interindividual, com reatividade exagerada a produtos químicos comuns e a estímulos físicos, além de ser afetada por idade, sexo e presença de rinite alérgica.[17]

Rinossinusites de origem ocupacional

As inflamações de mucosa sinusal são chamadas de origem ocupacional quando o exercício da atividade laboral de seu portador desempenhou um papel contributivo ou adicional em seu desenvolvimento, pois sua etiologia geralmente é multicausal.

Podem ser agudas ou, quando duram mais de 4 semanas, crônicas. Por sua natureza, podem ser de origem alérgica ou provocadas pela aspiração de agentes irritantes ou contaminantes (vírus, bactérias, fungos). Podem ainda atingir cavidades sinusais isoladas ou grupamentos delas.

Fisiopatogenia

No início, a mucosa atingida reage aumentando a produção de muco, com a finalidade de eliminar prontamente o agente agressor. Em seguida, a atividade mucociliar fica reduzida, a mucosa se edemacia, e isso contribui para a obstrução dos óstios de drenagem natural. Ocorre então um déficit de aeração da cavidade e uma retenção anormal de muco, que facilitam a proliferação dos germes presentes. Com o assédio dos elementos sanguíneos de defesa, pode instalar-se um quadro supurativo.

Se o quadro patológico não for corrigido, o espessamento da mucosa tende a se tornar definitivo, assim como a obstrução dos óstios e a má aeração; o processo, então, torna-se crônico.

Fatores de risco

Assim como nas rinites não alérgicas, muitas alterações preexistentes podem facilitar a instalação da doença sinusal, como:

- Desvios de septo nasal, hipertrofias de cornetos, pólipos nasais, estenoses de fossas nasais, atresia de cóanas, corpos estranhos, tumores, rinites crônicas ou recidivantes
- Distúrbios de transporte mucociliar
- Algumas afecções sistêmicas (alergia, diabetes, endocrinopatias, colagenoses, imunodeficiências etc.)
- Uso de drogas ou medicamentos no nariz
- Contato com irritantes domésticos (detergentes, inseticidas, tintas etc.)
- Irritantes ambientais (fumaça, tabaco, ar condicionado etc.).

Os agentes causais mais referenciados na literatura são:[2]

- Compostos de cromo, zinco, níquel, cádmio, manganês, selênio e arsênico (indústria, solda, galvanização, conservação de madeira etc.)
- Compostos de flúor, iodo, bromo, amônia (indústria química, farmacêutica, siderúrgica, cerâmica, de fertilizantes etc.)
- Cimento, às vezes com formação de rinólitos nasais ou sinusais
- Sílica (fundição, cerâmica, mineração, pedreiras)
- Fibra de vidro
- Fumos emanados de fabricação de borracha, plásticos, óleos, solventes orgânicos, névoas ácidas ou alcalinas.

Diagnóstico

É comum que as sinusites ocupacionais sejam acompanhadas de rinites.

Os principais sintomas locais são secreção nasal ou pós-nasal, cefaleia frontomalar, odontalgias de arcada superior, peso ou pressão malar, congestão nasal, hiposmias ou cacosmias, halitose, pigarro, pressão nos ouvidos.

Alguns sintomas gerais podem ocorrer, como mal-estar, fadiga e febre.

O exame físico (rinoscopia anterior e posterior, nasofibroscopia) revela edema e secreção anormal na mucosa meatal e pós-nasal; alguns pontos faciais (pontos sinusais) podem doer à compressão.

Na fase crônica, os exames de imagem costumam ser muito úteis, principalmente a tomografia computadorizada. O exame radiológico convencional vem tendo seu uso cada dia mais restrito.

Eventualmente, alguns exames de laboratório podem ser úteis, sobretudo para identificar o agente patógeno.

A multicausalidade torna muito difícil estabelecer um nexo causal entre a ocupação e a doença.

Tratamento e prevenção

O tratamento, a cargo de especialistas, recomenda o afastamento da exposição ao agente causal. Pode ser clínico ou cirúrgico, local ou sistêmico. Objetiva, principalmente, eliminar os agentes causais, tanto irritantes quanto infecciosos, bem como garantir a aeração sinusal e a remoção de estruturas que obstruam o nariz e os óstios.

A prevenção consiste em vigilância ambiental, visando ao controle e à atenuação da exposição aos agentes causais (substituição, enclausuramento, isolamento, exaustão); intervenção na organização de trabalho (redução dos estressores ambientais, redução das pessoas expostas e dos tempos de exposição); práticas de higiene corporal e ambiental; exames médicos periódicos; fornecimento, treinamento e controle do uso de protetores individuais (máscaras, respiradores, filtros, suprimento de ar).

Perfurações de septo nasal

As perfurações de septo nasal de origem ocupacional ocorrem por ação local de aerodispersoides irritantes, que provocam ulcerações de mucosa nasal e necrose isquêmica da cartilagem septal. Elas não costumam acometer o septo ósseo.

Fatores de risco

As perfurações são provocadas pela ação de agentes irritantes, em alta concentração, no ar inspirado, sobre a mucosa septal, onde predomina a secreção serosa sobre a secreção mucosa, o que a torna naturalmente mais vulnerável à agressão. Acrescente-se uma higiene nasal precária, a provocação de microtraumas para remoção de crostas e a suscetibilidade individual.

Muitos agentes ocupacionais têm sido relatados como causais:[2]

- Cromo e derivados (galvanoplastias, fabricação, curtume, solda, fabricação de cimento, soldas, impressão fotográfica etc.)
- Níquel (galvanoplastias, fábrica de baterias, metalurgia)
- Cádmio (galvanoplastias, fundição de ligas metálicas, soldas, fabricação de acumuladores etc.)
- Arsênico e compostos (metalurgia, fabricação de parasiticidas, de tintas, de material eletrônico, de vidro, de semicondutores, conservação de madeira, empalhamento de animais etc.)
- Manganês (extração, fabricação de ligas, de pilhas e acumuladores, de corantes, vidros, cerâmica, tintas, fertilizantes, soldas etc.)
- Ácido cianídrico e derivados (galvanoplastias, combustão de espumas de poliuretano)
- Antimônio, berílio, selênio, vanádio, silicato de alumínio etc.

Existem também agentes não ocupacionais, que podem atuar isoladamente ou como concausas (microtraumas, traumas cirúrgicos, aspiração de drogas, infecções etc.).

Diagnóstico

O diagnóstico das perfurações septais se faz por meio de anamnese clínico-ocupacional e uma simples rinoscopia anterior.

Os sintomas iniciais são ardume nasal, rinorreia às vezes sanguinolenta e formação de crostas. Surgem com tempo muito variável de exposição (de 3 meses a 3 anos). Como são indolores, as perfurações septais costumam ser assintomáticas, muitas vezes passam despercebidas e constituem simples achados rinoscópicos de rotina.

Eventualmente, acompanham-se de quadros rinossinusais ou de epistaxes. São também relatados períodos de hiposmia. Nas pequenas perfurações, podem ocorrer "assovios" à inspiração profunda ou à emissão de alguns fonemas, o que pode gerar constrangimentos e repercussões psicossociais. Nas grandes perfurações, precedidas de grandes formações de crostas, pode ocorrer o desabamento do dorso nasal cartilaginoso, gerando problemas estéticos. Na imensa maioria dos casos, contudo, a perfuração nasal é absolutamente assintomática e muitas vezes desconhecida por seus portadores.

Tratamento e prevenção

Além da eliminação do agente causal, os portadores de perfurações septais devem ser encaminhados ao especialista, para avaliação do grau de comprometimento e possíveis sequelas incapacitantes. Quando muito sintomáticos, pode-se indicar o uso de próteses oclusivas (removíveis). O tratamento cirúrgico não é muito promissor, em razão do alto índice de recidivas.

Como a maioria dos casos é assintomática, é muito difícil e delicada a avaliação de incapacidades ou deficiências geradas pelas perfurações de septo nasal. Muitas vezes pesam mais os sintomas associados (sangramentos, distúrbios olfatórios, rinossinusopatias, excesso de crostas, alterações estéticas e os desagradáveis ruídos respiratórios ou fonatórios).

É fundamental a vigilância ambiental, com o controle da exposição, por automatização de processos de produção, enclausuramento ou isolamento de setores, exaustão e outros artifícios de neutralização do irritante. Deve-se promover rigorosa monitoramento da concentração dos irritantes no ambiente de trabalho e mudanças na organização de trabalho dos setores comprometidos (redução do número de pessoas expostas e dos tempos de exposição).

Devem ser disponibilizados equipamentos competentes de proteção individual (máscaras, respiradores, aventais, luvas, óculos) e seu uso deve ser eficazmente controlado, além de facilidades de higienização pessoal e ambiental.[1]

Os exames médicos periódicos são indispensáveis e os trabalhadores devem ser suficientemente instruídos sobre higiene pessoal e local, uso de protetores, causas e efeitos, afastamento de concausas (microtraumas, tabagismo, consumo de drogas e outros irritantes).

Alterações do olfato de origem ocupacional

As *disosmias*, do ponto de vista quantitativo, são chamadas de *hiposmias* quando há redução parcial da capacidade olfatória e *anosmias* quando há incapacidade total. Elas podem ser temporárias ou permanentes.

Sob o aspecto qualitativo, fala-se em *agnosia olfatória* (dificuldades para identificar odores), *aliosmias* (sensações desagradáveis para odores agradáveis) e *parosmias* (sensação de odores fantasmas).

Devem ser também lembradas as *cacosmias*, que são sensações de odores desagradáveis pelo próprio paciente (subjetivas) ou por outras pessoas próximas (objetivas), muito frequentes nas rinossinusopatias.

De modo geral, as reduções parciais ou temporárias refletem problemas de condução da corrente aérea até a área olfatória, situada no parte alta das cavidades nasais. As alterações totais, qualitativas ou permanentes estão mais ligadas a transtornos dos nervos olfatórios ou das vias olfatórias centrais.

Fatores de risco

Para as hiposmias de condução, são fatores predisponentes rinossinusites crônicas, poliposes, corpos estranhos, tumores, deformidades e desvios nasais, assim como o uso continuado de medicação tópica nasal. Para as disosmias, em geral, podem ser apontados como fatores causais os distúrbios neurológicos, psicológicos, hormonais, infecciosos, neurovegetativos, tumorais, renais e sequelas de traumas.

Os agentes ocupacionais mais citados na escassa literatura disponível como geradores de anosmias, muitas vezes definitivas, são:[2]

- Cádmio e compostos (galvanoplastias, fundição de ligas metálicas, soldas, fabricação de acumuladores etc.)
- Hidrocarbonetos alifáticos (solventes, desengraxadores, produtos de limpeza, fabricação de eletroeletrônicos, de tintas, vernizes, adesivos, petroquímicos)
- Sulfeto de hidrogênio (indústrias metalúrgica, química, de fertilizantes)
- Cimento (fabricação e construção civil)
- Ácido sulfúrico, amônia (indústrias químicas, de fertilizantes)
- Formaldeído (têxteis, embalsamadores, madeireiras, fabricação de desinfetantes, corantes, tintas, germicidas, móveis)
- Dissulfeto de carbono (fabricação, têxteis, solventes, parasiticidas, vernizes, resinas etc.)
- Acrilatos (indústrias têxteis, de tintas)
- Radiações ionizantes (extração, fabricação, reatores, laboratórios, indústrias)
- Chumbo, cromo, níquel, zinco etc.

Diagnóstico

Em virtude da subjetividade das queixas, recomenda-se uma anamnese clínico-ocupacional padronizada, pelas dificuldades de se estabelecer critérios de estadiamento, nexo causal e necessidade de afastamento.

Um exame físico padronizado deve avaliar o estado geral das fossas nasais (rinoscopia e rinofibroscopia); exames de imagem, por tomografia computadorizada, são empregados para as cavidades nasais e paranasais. Na ausência de problemas locais, procede-se à avaliação neurológica.

São pouco disponíveis os exames de olfatometria, e suas técnicas ainda não são padronizadas nem normatizadas no nosso meio.

Poderão ser muito úteis os informes epidemiológicos e, eventualmente, análises toxicológicas do ambiente de trabalho.

Tratamento e prevenção

Não há tratamento específico para as anosmias; todavia, em casos recentes, pode-se obter alguma melhora com tratamentos clínicos ou cirúrgicos, principalmente nas anosmias condutivas, pela remoção dos obstáculos à passagem do ar pela área olfatória.

Nos casos de anosmia permanente, torna-se discutível a necessidade de afastamento do ambiente de trabalho.

Em algumas situações ocupacionais, em que a boa olfação é necessária, seja para o desempenho da própria função, seja por impactos nos mecanismos de defesa, a incapacidade laboral poderá ser caracterizada.

A vigilância ambiental, visando à redução da exposição aos agentes causais, é fundamental para a prevenção de casos novos. o monitoramento da concentração de agentes, o emprego de equipamentos de exaustão, o isolamento, o enclausuramento e as modificações na organização de trabalho podem contribuir para a redução da exposição e do número de pessoas expostas.

O uso competente de equipamentos de proteção individual (máscaras, filtros, roupas) e de disponibilidades para higiene pessoal e local podem atenuar significativamente a exposição.

O exame médico periódico, com orientação ao trabalhador, é indispensável. Eventualmente, procede-se a encaminhamento a especialista, para diagnóstico causal, eventuais tratamentos e avaliação de grau de risco.

Câncer de cabeça e pescoço relacionado com o trabalho

O câncer de cabeça e pescoço deve ser considerado relacionado com o trabalho quando decorre da exposição a agentes cancerígenos do ambiente de trabalho ou interação deles com outros fatores de risco.

Acredita-se que agentes endógenos sejam capazes de provocar mutações das células. Essa ação, por sua vez, costuma ser neutralizada por outros agentes, agora supressores. Quando esse equilíbrio é rompido, geralmente por

múltiplos fatores, a maioria deles ambientais, o tumor se desenvolve. Em uma fase inicial, ocorrem mutações irreversíveis no material genético das células (*iniciação*). Em fase mais adiantada, ocorre a fase de *promoção*, em que as células transformadas se proliferam, dando origem ao tumor, que pode, mais tarde, crescer e disseminar. O *período de latência* entre a exposição a um agente cancerígeno e a evidência clínica da presença do tumor pode durar de 20 a 50 anos, para os tumores sólidos. Isso dificulta muito o estabelecimento do nexo causal entre o câncer e a exposição ocupacional a agentes cancerígenos.[23,24]

Estima-se que 60 a 90% desses agentes sejam de origem ambiental e 4 a 25%, de origem ocupacional.

Os fatores ambientais considerados cancerígenos são, geralmente, produzidos ou modificados pela atividade humana. Podem estar presentes no ambiente de trabalho ou estar relacionados com hábitos, estilo de vida, higiene, nutrição, microtraumas e outros.

Em contrapartida, há cerca de 30% de fatores causais de origem desconhecida, não ambientais, que podem estar relacionados com fatores genéticos ou mutações espontâneas.

Epidemiologia

Apesar da grande variação dos dados estatísticos, acredita-se que o câncer tenha maior prevalência nos países desenvolvidos, devido à maior exposição a agentes cancerígenos e, também, à maior longevidade da população.

Nos países em desenvolvimento, entretanto, a tendência é o crescimento da incidência, não só pelo aumento progressivo da exposição, como também pela menor atuação e investimento em medidas preventivas. Boa parte dos fatores causais poderia, em tese, estar relacionada com alguma atividade ou exposição ocupacional. Por isso, tal possibilidade deve ser investigada.

As estatísticas internacionais variam muito, sobretudo quando estratificadas por tipo histológico, faixa etária, gênero, atividade ocupacional, tempo de exposição ou período de latência. Os fatores ambientais têm muito a ver com a geografia (hábitos alimentares, clima, grau de desenvolvimento, medidas preventivas e muitos outros). Os dados epidemiológicos para o câncer ocupacional ainda são escassos no Brasil. Nos dados disponíveis, os de cabeça e pescoço não estão entre os mais comuns.

O câncer ocupacional é mais frequente no homem do que na mulher, inclusive o de cabeça e pescoço.

Os cânceres de cabeça e pescoço representam de 5 a 10% de todos os tumores malignos. Quando de origem ocupacional, são apontados como os de maior ocorrência os de laringe, de cavidade oral, de pele e nasossinusais. São classificados como Grupo II da Classificação de Schilling, ou seja, a condição de trabalho é considerada fator de risco em sua etiologia.

Outros fatores de risco costumam estar presentes, como o tabagismo (com forte relação dose-dependente), o uso abusivo de bebidas alcoólicas (como fator multiplicador de risco) e hábitos higiênicos precários, inclusive alimentares.

O *câncer da laringe* tem seu pico de ocorrência da quarta à sexta década da vida e é mais prevalente no homem do que na mulher. Dentre os casos, 57% ocorrem na região glótica e 35% são supraglóticos; 95% das neoplasias malignas da laringe são carcinoma epidermoide. Associada ao tabagismo e ao consumo de álcool, a exposição a agentes cancerígenos do ambiente de trabalho pode gerar a carcinogênese ou promover a interação de outros fatores. Dentre os agentes ocupacionais, destacam-se as névoas dos ácidos inorgânicos fortes, níquel, cromo, asbesto, fibras minerais, óleos de corte, radiações ionizantes, hidrocarbonetos aromáticos, pó de madeira e de cimento, alcatrão, breu de carvão e outros.

Dos *cânceres de boca*, 90 a 95% são carcinomas espinocelulares. Eles são de grande ocorrência no Brasil, principalmente no homem. É relevante destacar, como fatores não ocupacionais de risco, o tabaco, o álcool, a má higiene oral, algumas viroses e incorreções alimentares. A eles podem associar-se os agentes ocupacionais: radiações ionizantes e aerodispersoides (cromo, níquel, formaldeído, poeira de cimento e de madeira).

O carcinoma basocelular predomina entre os *cânceres de pele*, seguido do espinocelular e do melanoma. A etiologia do carcinoma basocelular está relacionada com a exposição a radiações não ionizantes, principalmente em trabalhadores de pele muito clara e que trabalham expostos à luz solar.

Os cânceres de cavidades nasais e paranasais são de baixa prevalência na população em geral e a maioria deles acomete os antros maxilares (cerca de 60%). Têm, também, como principais fatores de risco o tabaco e o álcool,

que podem, no ambiente de trabalho, associar-se a radiações ionizantes e aerodispersoides (cromo e seus compostos, cádmio, névoas de ácidos fortes, poeiras orgânicas de madeira e de couro, esporos de fungos, formaldeído, solventes, asbesto, ácido hidrobrômico e gás hidrocarbônico).

Diagnóstico e nexo causal

O diagnóstico de câncer ocupacional otorrinolaringológico é feito pelo histórico clínico, exame físico e por imagem, mas a confirmação é sempre anatomopatológica. A anotação do histórico ocupacional, presente e pregresso, dos hábitos e do histórico social e ambiental é de marcada importância. O estadiamento e a presença de metástases serão determinantes para o prognóstico e tratamento.

Aqui também é necessário o desenvolvimento de diretrizes de atendimento padronizado, com coleta de dados abrangente, organizada e, se possível, informatizada, em benefício não só do paciente, mas também da coletividade, para o desenvolvimento de bases estatísticas confiáveis.

São muito grandes as dificuldades para se estabelecer um nexo causal entre o câncer diagnosticado e a ocupação, por vários motivos. O principal deles é o grande período de latência entre a exposição e o surgimento da doença, que pode ocorrer mesmo após cessada a exposição. Além do mais, as pessoas se expõem a múltiplos fatores carcinogênicos e fica difícil comprovar qual deles foi o agente causal verdadeiro ou principal. Para a maior parte deles, não há como estabelecer limites de segurança para a exposição: basta a simples presença, principalmente na fase de iniciação. É grande a variedade dos tipos de câncer, e a suscetibilidade das pessoas varia muito com seus hábitos e estilos de vida.

É importante considerar os grupos de risco de trabalhadores para desenvolver certas neoplasias de origem ocupacional. Eles devem merecer atenção especial nos exames médicos periódicos de rotina. A qualquer sinal suspeito, devem ser avaliados por especialistas, pois o diagnóstico precoce é fundamental para o êxito do tratamento.

Prevenção e controle

O tratamento do câncer ocupacional não é diferente dos demais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isolada ou associadamente. Nos casos considerados curados, ocorrem muitas sequelas, algumas até incapacitantes para o retorno ao trabalho de maneira plena. São frequentes as mutilações, estenoses obstrutivas de vias respiratórias ou digestivas, disosmias, rinorreias, disfonias etc. Mais uma vez, tornam-se indispensáveis os trabalhos preventivos, principalmente de vigilância e controle ambiental, melhoria das condições de trabalho e exames médicos periódicos.

Vigilância e controle ambientais devem reduzir ao máximo as possibilidades de exposição aos agentes potencialmente carcinogênicos, promovendo sistemas de isolamento e enclausuramento, de ventilação e exaustão, limpeza do ambiente e higiene do trabalhador.[1]

Para reduzir a exposição, os ambientes suspeitos devem ser despovoados e os equipamentos de proteção individual devem ser disponibilizados e usados com eficiência.

Nos exames médicos periódicos, os grupos de risco devem merecer atenção especial e o diagnóstico de um caso implica cuidadosa revisão dos processos e do ambiente de trabalho, bem como atenta monitoramento do restante do grupo.

Por conta das constantes mutações que ocorrem com a exposição, os trabalhadores devem ser periodicamente orientados e informados sobre a doença, suas causas e consequências.

Outras doenças otorrinolaringológicas relacionadas com o trabalho

Laringites e faringites ocupacionais

As laringites, laringotraqueítes e faringites ocupacionais podem ser tanto agudas quanto crônicas.

As *formas agudas* são provocadas pela exposição a agentes irritantes em grandes concentrações ou altas temperaturas, em forma de gases, vapores ou aerodispersoides (formaldeído, névoas ácidas, fumos metálicos,

compostos anidros, compostos acrílicos, metaloides, amônia e outros). Nas laringotraqueítes, o quadro clínico é de disfonia, tosse e até mesmo asfixia, e geralmente se faz acompanhar de irritação nos olhos, nariz e faringe. A rápida absorção de produtos tóxicos pode provocar náuseas, vômitos, febre, cefaleia, taquipneia e taquicardia. O tratamento visa, primordialmente, garantir a permeabilidade das vias respiratórias, por meio de umidificação do ar, corticoides ou epinefrina; eventualmente, pode ser necessário intubação endotraqueal ou traqueotomia. Nas faringites, predominam odinofagia, dor ou ardume na garganta, pigarro, com edema, hiperemia e presença de secreção mucocatarral ou exsudato. O tratamento é local e predominantemente sintomático.

As *formas crônicas* decorrem da exposição continuada aos agentes irritantes (ver anteriormente) e têm evolução gradual, com disfonia flutuante, expectoração mucocatarral, tosse, pigarro, sensação de constrição dolorosa na garganta, dispneia e estridores. A mucosa laríngea se edemacia e, por vezes, se cobre de exsudato. Podem ocorrer acutizações e contaminações por agentes infecciosos. Alguns casos podem evoluir para estenoses e quadros de asfixia. O tratamento básico visa à liberação da via respiratória, com nebulizações e medicamentos, podendo, eventualmente, exigir também intubação ou traqueotomia.

A prevenção consiste em controle da exposição aos gases e vapores cáusticos e irritantes, vigilância ambiental, equipamentos de proteção coletiva e individual, melhoria das condições de trabalho e exames médicos periódicos. Muitas vezes, um especialista deve ser consultado.

Doenças de pele e mucosas

Muitas afecções de pele e mucosas de cabeça e pescoço são decorrentes de exposição a agentes físicos, químicos e biológicos, presentes no ambiente de trabalho.

Algumas *dermatites* podem ser provocadas por exposição da pele a agentes irritantes (plantas, metais e metaloides, drogas, cosméticos, solventes, óleos, detergentes etc.). Outras vezes, a sensibilização prévia a certos produtos químicos gera, em contatos subsequentes, *dermatites de contato* (alimentos, medicamentos, plantas, cosméticos, corantes, látex, inseticidas, adesivos e alguns metais, como cromo, níquel, mercúrio etc.). A exposição excessiva à luz solar pode provocar a ocorrência de eritema solar; fitotóxicos podem gerar queimaduras; radiações ionizantes podem ocasionar radiodermites; dermatofitoses podem ser provocadas pelo contato com certos fungos; as formas cutaneomucosas da blastomicose e da leishmaniose podem acometer os trabalhadores agrícolas e florestais. As otites externas, tanto bacterianas quanto micóticas, acometem os nadadores e mergulhadores.

Os respectivos tratamentos geralmente exigem a atuação de especialistas e os cuidados preventivos devem priorizar o controle da exposição, equipamentos específicos de proteção e exames médicos periódicos.

Rinolitíase

Os rinólitos podem se formar nas fossas nasais ou nos seios maxilares, por exposição continuada ao pó de cimento. São acometidos tanto os trabalhadores da fabricação do cimento quanto os da construção civil.

A presença do rinólito representa um corpo estranho na cavidade, gerando retenção de muco, reação inflamatória e rinossinusites purulentas secundárias. A presença do cimento nas cavidades nasossinusais pode ter efeito irritante, alergênico e provocar disosmias.

Acidentes de trabalho

A face e o pescoço são, com muita frequência, acometidos por agressões súbitas, tanto no trabalho quanto no trajeto, que constituem os acidentes-tipo.

Os traumatismos de face podem gerar fraturas e concussões de nariz, órbitas, maxilares, zigomáticos e rochedos. Os traumas de pescoço podem acarretar seríssimos problemas de laringe ou de coluna cervical. Nas orelhas, podem ocorrer oto-hematomas, lacerações de pele meatal e perfurações timpânicas.

As queimaduras podem atingir cabeça e pescoço; a orelha externa, gerando estenoses ou perfurações; as mucosas oral, faríngea, nasal, laríngea, esofágica e traqueal, gerando estenoses cicatriciais, muitas vezes de difícil correção.

As mudanças bruscas de pressão atmosférica ambiental podem gerar barotraumas de orelha média, orelha externa, orelha interna, seios paranasais, ápices dentários e pele facial (pelo uso de máscaras).

Na maioria dessas situações, será necessária a atuação do especialista. Os detalhamentos diagnósticos e terapêuticos estarão nos textos específicos.

Capítulo 30

Dermatoses Ocupacionais

Maria Angela Bianconcini Trindade, Alice de Oliveira de Avelar Alchorne, Celina Wakisaka Maruta e Roberta Criado

Introdução

A dermatite de contato é uma doença complexa e um dos importantes desafios na medicina moderna. Cerca de 15 a 20% da população é ou será acometida por algum tipo de dermatite de contato.[1]

Considerada a dermatose ocupacional mais comum, apresenta várias maneiras de aparecimento, sendo a mais frequente o eczema.

A dermatite de contato pode apresentar-se por irritação primária (dermatite de contato irritativa) ou por sensibilização (dermatite alérgica de contato). O diagnóstico causal depende do histórico, do exame físico e de testes de contato.

O tratamento mais eficaz ainda é a remoção do contatante, seja evitando-se o contato com ele ou por medidas de proteção.

Conceito

Dermatose ocupacional pode ser definida como toda alteração de pele, mucosa e/ou anexos direta ou indiretamente causada, condicionada, mantida ou agravada por tudo que seja utilizado na atividade profissional ou exista no ambiente de trabalho.[2]

Epidemiologia

As dermatites de contato são os tipos mais comuns de dermatoses relacionadas com o trabalho, representando 80% das doenças ocupacionais. Sua incidência está aumentando em decorrência do contato com novos produtos.[3–5]

A taxa de incidência anual da dermatite de contato é de 0,5 a 1,9%.[1] A estimativa da prevalência das doenças ocupacionais no Brasil é difícil, pois os estudos se baseiam em análises realizadas por testes de contato, já que não existe notificação obrigatória dos casos diagnosticados e muitos trabalhadores não revelam o diagnóstico, em razão de insegurança em relação à manutenção do emprego e do salário.

O diagnóstico etiológico depende, em especial, do histórico ocupacional, do exame físico e dos testes de contato. As substâncias sensibilizantes variam segundo a ocupação. A dermatite de contato irritativa é mais comum que a dermatite alérgica de contato, na proporção de 4:1. As dermatoses preexistentes (p. ex., dermatite atópica, psoríase) podem facilitar a penetração de agentes sensibilizantes, como as medicações tópicas (p. ex., neomicina, anestésicos) utilizadas para controlar a dermatites de contato irritativas.[6–9]

É importante observar que o uso de medidas de proteção e o treinamento profissional adequado diminuem a prevalência da dermatite alérgica de contato.[10]

Os jovens são os mais acometidos por dermatites ocupacionais, em razão de sua inexperiência profissional e da camada córnea ainda não espessada. As mãos, em geral, são as áreas mais afetadas pela dermatite de contato em virtude de manipulação de muitas substâncias, excesso de umidade e/ou atrito. No sexo masculino, as substâncias sensibilizantes mais frequentes estão nos produtos contidos no cimento e na borracha, e as lesões predominam nas mãos e nos antebraços. No sexo feminino, a substância sensibilizante mais comum é o níquel, quase sempre por

contato não ocupacional, relacionado com o uso de bijuterias; as lesões predominam nas mãos e nas pálpebras.[6,7,11]

A fragrância está se tornando a substância sensibilizante mais comum na população geral europeia.[10] A dermatite alérgica de contato por fragrância ocorre também em profissionais de saúde e de beleza que utilizam cremes em suas atividades ocupacionais.[12]

Os profissionais das etnias amarela e negra são mais protegidos da ação degenerativa e neoplásica dos raios solares que os da etnia branca. Os negros apresentam respostas queloidianas com maior frequência que os brancos. O câncer cutâneo ocupacional é pouco estudado em razão da dificuldade de se estabelecer o nexo causal, em decorrência do longo período de latência.[8]

Etiopatogenia

As dermatoses ocupacionais podem ser causadas por agentes químicos (hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, antraceno, óleos lubrificantes e de corte, arsênico, metais) (Figura 30.1), físicos (luz, radiações, traumas, pressão, calor, frio) e biológicos (vírus, bactérias, fungos, plantas, animais).

Os agentes podem afetar a pele por contato (contatantes – dermatite eczematosa localizada) ou por via sanguínea (endotantes – dermatose disseminada) e ser introduzidos por absorção percutânea, inalação, ingestão, inoculação e/ou injeção.

Figura 30.1 Carcinoma basocelular em trabalhador que manipulou arsênico.

Alterações psíquicas podem induzir à provocação de lesões lineares, geométricas, dermatites factícias, que também podem ser provocadas visando obter afastamento do trabalho ou indenização.

Terapêuticas inadequadas podem mascarar o quadro inicial e provocar dermatite de contato iatrogênica.[4] O processo inflamatório na etiopatogenia da dermatite de contato se inicia quando o agente contatante penetra a barreira cutânea. Os queratinócitos induzem à produção de citocinas que estimulam outros queratinócitos e outras células, como as de Langerhans. Em dermatites de contato irritativas, os níveis do fator de necrose tumoral a(TNF-α) e das interleucinas (IL)- 6 e 2 estão aumentados. As citocinas TNF-α e interferon-γ (INF-γ) e a IL-1 estimulam a produção das moléculas de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1), que promovem a adesão antígeno-inespecífica entre leucócitos e outras células.

Em dermatites alérgicas de contato, a reação inflamatória tem predomínio da imunidade celular e ocorre em três fases:

- Indução ou imunização: via aferente; dura de 5 a 10 dias. O hapteno, substância de baixo peso molecular, penetra o estrato córneo e une-se a uma proteína, formando um conjugado antigênico, que se liga à glicoproteína da membrana plasmática da célula de Langerhans e das células dendríticas dérmicas. Essas células, que apresentam o antígeno para células T CD8 no gânglio linfático regional, são reguladas por citocinas inflamatórias e moléculas de adesão. As células Th0, na presença de IL-12, diferenciam-se em células Th1 e Th17, com perda da regulação, e circulam no sangue, disseminando a sensibilização
- Elicitação: em um novo contato com o mesmo alergênio, com a perda da regulação imunológica celular (T_{reg})

que é associada à tolerância celular, ocorre a ativação da resposta celular mediada pelo linfócito T citotóxico, associado à ativação dos queratinócitos, e a produção de citocinas inflamatórias, além de moléculas de adesão, o que vai se traduzir pela formação do quadro clínico de dermatite de contato[5]

- Resolução: término da reação inflamatória. Inicia-se cerca de 48 h após o estímulo antigênico. Nessa fase, ocorre inibição da reação imunológica pelas interleucinas IL-10, INF-γ e fator de crescimento transformador β (TGF-β), mastócitos, basófilos e células T CD8 supressoras.[6,7]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

A anamnese ocupacional é fundamental para o diagnóstico etiológico. Deve-se pesquisar se o quadro clínico é compatível com o tipo de dermatose ocupacional: as lesões estão localizadas nas áreas de contato com os agentes dos quais se suspeita? No ambiente de trabalho, há exposição a agentes irritantes e/ou alergênios, como óleos que induzirão à elaioconiose? Existe nexo causal entre o início da dermatose e o período de exposição? O afastamento da atividade melhora e o retorno piora (p. ex., há melhora durante férias e feriados prolongados)? Há exposição não ocupacional a agentes irritantes e/ou alergênios e os testes de contato confirmaram o provável agente causal alérgico?[8] A sensibilização, em geral, é progressiva e permanente.

Dermatites eczematosas de contato

As dermatites eczematosas de contato classificam-se em dermatite de contato irritativa e dermatite alérgica de contato.

A dermatite de contato irritativa pode ser provocada por irritante absoluto ou relativo. O irritante absoluto leva ao aparecimento imediato de lesões nas áreas de contato (Figura 30.2). O irritante relativo induz ao aparecimento gradual de lesões, após sucessivas exposições, nas áreas de contato (Figura 30.3). Dependendo de sua concentração, uma substância pode ser irritante absoluto quando estiver em concentração alta ou irritante relativo quando estiver em concentração baixa. O tempo de exposição prolongado também pode induzir à irritação absoluta por uma substância que habitualmente seria irritante relativo. Em dermatite de contato irritativa, por irritante relativo, as lesões surgem após exposições sucessivas à substância irritante e são restritas às áreas de contato. As lesões decorrem de intensidade, frequência e duração da exposição à substância irritante. Não exigem sensibilização prévia à substância e, em geral, há cura depois da suspensão do contato com a substância. A dermatite de contato irritativa apresenta, clinicamente, eritema, descamação, queratose e fissuras nas áreas de contato com a substância irritante. Quando há acometimento das mãos, este quase sempre é mais intenso na mão dominante e mais frequente na região palmar, sendo de menor intensidade no dorso. Em dermatite alérgica de contato, as lesões aparecem nas áreas de contato com a substância sensibilizante, em que são mais intensas as manifestações clínicas e também a distância das áreas de contato. As lesões podem ser disseminadas se sobrevierem abruptamente após contato prévio com a substância sensibilizante. A cada nova exposição, a intensidade e extensão podem piorar e surgir mais rapidamente a cada reexposição. As lesões podem ocorrer em período variável após contato com a substância sensibilizante, sendo necessário um mínimo de 15 dias. Pode haver dermatite alérgica de contato meses ou anos depois de exposições sucessivas ao agente sensibilizante. As lesões eczematosas podem ser agudas (eritema, edema, vesículas e secreção), subagudas (predomínio de secreção e formação de crostas) e crônicas (descamação, liquenificação, queratose e fissuras).

Dermatites de contato não eczematosas

Outras dermatites de contato que apresentam quadros clínicos diferentes dos eczemas são mais raras. Descrevem-se dermatite liquenoide de contato, urticária de contato, erupções acneiformes de contato, fotodermatose, leucodermia de contato, erupção purpúrica de contato, eritema polimorfo-símile de contato, erupção pustulosa de contato, dermatite queratósica de contato e dermatite hipercromiante de contato.

Figura 30.2 Dermatite de contato por irritante primário absoluto (hipoclorito de sódio puro).

Figura 30.3 Dermatite de contato por irritante primário relativo (querosene).

A dermatite liquenoide de contato corresponde a lesões liquenoides que aparecem em áreas de contato com substâncias como reveladores fotográficos, resinas epóxi, níquel e cobre.

A urticária de contato caracteriza-se por lesões urticadas sem períodos variáveis, minutos ou horas após contato com diversas substâncias, como alimentos, plantas, medicamentos, luvas ou materiais de borracha, preservativos, fragrâncias e aromatizantes. Pode decorrer de mecanismo imunológico (mediada por IgE) ou de mecanismo não imunológico.

A erupção acneiforme de contato corresponde a lesões papuloeritematosas e pustulosas nas áreas de contato com substâncias como medicamentos, cosméticos, derivados do alcatrão, hidrocarbonetos clorados (Figura 30.4), graxas e óleos minerais.

As fotodermatoses são causadas ou influenciadas pela luz solar, com alterações inflamatórias (fotodermatites) ou degenerativas (elastose, neoplasias). As lesões predominam em áreas expostas, pois necessitam da luz para serem desencadeadas.

As fotodermatites surgem quando há agentes fototóxicos (sumo de frutas cítricas) ou fotoalérgicos (fármacos) e, em geral, são eczematosas.[4,9]

A leucodermia de contato é caracterizada por manchas acrômicas nas áreas de contato com substâncias como derivados da borracha e compostos derivados da hidroquinona.

A erupção purpúrica de contato corresponde a lesões purpúricas, como petéquias, nas áreas de contato com produtos da borracha e branqueadores de roupas.

O eritema polimorfo-símile de contato é caracterizado por manchas eritematosas, eritematopurpúricas, vesicobolhosas com conteúdo sero-hemorrágico e lesões semelhantes a alvo nas áreas de contato com plantas, madeiras e medicamentos.

A erupção pustulosa de contato caracteriza-se por pústulas nas áreas em contato com metais e pomadas.

A dermatite queratósica de contato corresponde a lesões queratósicas nas regiões palmoplantares, por sucessivas exposições à substância sensibilizante, como a borracha.

A dermatite hipercromiante de contato é caracterizada por manchas hipercrômicas nas áreas de contato com cremes, óleos, perfumes, corantes e sabões em pó.[4]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial das dermatites eczematosas de contato é obtido por testes de contato, possibilitando diferenciar a dermatite de contato irritativa da dermatite alérgica de contato.

O teste de contato deve ser realizado para confirmar o diagnóstico clínico, conhecer a prevalência dos agentes sensibilizantes e por motivos médico-legais.[6,8]

Figura 30.4 Cloracne por hidrocarboneto clorado em metalúrgico.

A dermatite de contato irritativa apresenta teste de contato negativo, ao passo que a dermatite de contato por sensibilização apresenta teste de contato positivo. Os testes de contato são feitos com a colocação de substâncias já padronizadas, preferencialmente no dorso do indivíduo, com leitura após 48 e 96 h. O veículo utilizado é a vaselina (*petrolatum* USP).[6] Podem ser testados na sua apresentação medicamentos tópicos, cosméticos e vestuário. Substâncias não padronizadas devem ser testadas com cautela, já que principalmente aquelas utilizadas no ambiente ocupacional podem ter potencial para causar lesões irritativas graves durante a realização dos testes. É importante observar que, ao se testarem substâncias não padronizadas, estas devem ser avaliadas no indivíduo exposto e em mais dez controles, nos quais o teste de contato deve ser negativo para a substância suspeita.

No diagnóstico laboratorial, o exame histopatológico de lesão cutânea da dermatite eczematosa de contato não é específico e não a diferencia dos outros tipos de eczemas. O exame micológico direto (pesquisa de fungos) muitas vezes é necessário para o diagnóstico diferencial entre micose superficial e também para pesquisar o surgimento de infecção fúngica pelo uso de corticoide no tratamento do eczema de contato.

Setores com maior frequência de dermatoses relacionadas com o trabalho

Setor de limpeza

Os trabalhadores em contato com produtos de limpeza são o grupo ocupacional com maior chance de desenvolver dermatites de contato, segundo o Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato.[6] A frequência dessa dermatose ocupacional é relativamente baixa pela quantidade de indivíduos expostos.[7]

O quadro clínico é, em geral, eczematoso nas áreas de contato.

Pode-se iniciar por dermatite de contato irritativa com xerose, eritema e descamação nas extremidades dos

dedos das mãos. A persistência do contato com água e sabão provoca lesões queratósicas fissuradas e com crostas. O prurido causa escoriações que podem provocar infecções secundárias e liquenificação, facilitando a penetração de alergênios. Os medicamentos tópicos utilizados aumentam a chance de sensibilização e de instalação da dermatite alérgica de contato.[8]

As localizações mais comuns são as mãos, podendo ocorrer nos pés de indivíduos que fazem serviços de limpeza sem botas. As lesões eczematosas nos pés podem estar associadas a candidíase e dermatofitose.

Os sabões e detergentes manipulados por esses profissionais alteram a pele por vários mecanismos. Os álcalis induzem à alteração da camada córnea, com aumento da permeabilidade. Alguns ácidos graxos têm efeito irritativo. O manto lipídico protetor é removido. A capacidade de tampão é alterada. Os aminoácidos são removidos, com alteração da capacidade de reter água.

Os agentes sensibilizantes dos produtos de limpeza são os aditivos: antioxidantes, corantes, branqueadores, perfumes e germicidas. Nos sabões, são as substâncias alcalinas e lanolina e, nos detergentes, os germicidas. Os testes de contato são realizados com os agentes em soluções diluídas de 1 a 2%, evitando o efeito irritativo. O teste de contato positivo confirma o diagnóstico.

Os detergentes enzimáticos raramente causam dermatite de contato irritativa ou dermatite alérgica de contato.[4,7]

Setor de construção civil

Nesse ramo industrial, são mais de 200 ocupações:[13] pedreiros, eletricistas, carpinteiros, azulejistas, eletricistas, encanadores, serralheiros.

Os principais riscos são cimento, madeiras e equipamentos de proteção individual de borracha (uso comum de praticamente todas essas ocupações).

O cimento é um aglomerante e um pó muito fino. Com água, adquire uma consistência pastosa e, posteriormente, se solidifica ("pega"). Existem dois tipos: natural e artificial; este último é obtido pela moagem do *clínquer* (calcário + argila + gesso), cozido a altas temperaturas. O artificial é classificado em *Portland* e aluminoso, este com 50% de alumínio.[8] O cimento *Portland* recebe vários aditivos que lhe dão diferentes propriedades (cloreto e nitrato de cálcio). Na sua composição básica, há silicatos e aluminatos de cálcio, óxidos de ferro e magnésio, álcalis e sulfatos. Argamassa é a mistura de cimento com areia; a adição de pedras britadas forma o concreto.

O pó de cimento é muito irritante (higroscópico e abrasivo), mas quando molhado se torna muito alcalino (pH > 12) e mais irritante, podendo acarretar dermatite de contato irritativa relativa a absoluta (quando permanece em contato com a pele por muito tempo, sob pressão, atrito e oclusão), resultando em formação de "queimaduras" e "ulcerações" do cimento (Figura 30.5).

A composição básica do cimento não é sensibilizante; no entanto, como ele é contaminado por metais muito alergizantes (cromo VI, níquel, cobalto), provenientes da técnica de seu preparo, desencadeia dermatite alérgica de contato aguda e dermatite hiperqueratósica quase sempre crônica.

Os aditivos do cimento podem ser irritantes e sensibilizantes[14] (Figura 30.6).

Há uma grande variedade de madeiras na construção, utilizadas como estacas, andaimes, portas, janelas, assoalhos. As madeiras tropicais ou exóticas e o pinho são os principais riscos para a pele,[14] podendo acarretar dermatite de contato irritativa, dermatite alérgica de contato, fotoalergia e fototoxicidade.

Os conservantes de madeiras podem causar ototoxicidade (creosoto), cloracne (pentaclorofenol) (ver Figura 30.4) e dermatite alérgica de contato (mercuriais).

Os equipamentos de proteção individual de borracha (luvas e botas) provocam dermatite de contato irritativa e, por seus agentes vulcanizadores, ocasionam dermatite alérgica de contato (50% dos pedreiros são sensibilizados por terem predisposição em razão de pele ressecada ou dermatite de contato irritativa). Pode haver também urticária de contato e anafilaxia pelo látex da borracha natural.

Figura 30.5 Dermatite de contato por irritante primário absoluto (cimento molhado) na área da bota de pedreiro.

Figura 30.6 Dermatite alérgica de contato por cromo do cimento em pedreiro.

Outros riscos são os adesivos e tintas (resinas formólica, epóxi e/ou acrílica), terebintina (solventes de tintas) e conservantes de tintas (antimicrobianos), que também provocam dermatite alérgica de contato. Como irritantes, os óleos das máquinas, fibra de vidro (isolante térmico), solventes e outros produtos de limpeza, que ocasionam frequentes dermatites de contato irritativas.[15]

Setor da saúde

Os profissionais da área da saúde são trabalhadores que têm a missão de promover a saúde.[13] O termo profissional da área da saúde, em sentido amplo, abrange quantidade muito grande e variada de profissões, de médicos, dentistas e enfermeiros até nutricionistas, esteticistas, veterinários e outras.[15] Em alguns países, representam os maiores grupos ocupacionais. As dermatoses ocupacionais mais estudadas nos trabalhadores da saúde são as relacionadas com o exercício de medicina e odontologia.

Os tipos de dermatoses e sua incidência variam muito conforme a profissão e mesmo nas diferentes especialidades médico-odontológicas, pois são muito diferentes os tipos de exposições de radiologistas, clínicos, cirurgiões ou laboratoristas.[16] Assim, pode haver dermatoses não só de origem química, mas também infecciosa e física.

O grupo mais suscetível a essas dermatoses são enfermeiros e auxiliares de enfermagem e, em seguida, dentistas e cirurgiões.[16] O trabalho úmido e algumas dermatoses (dermatite atópica, psoríase, desidrose)

predispõem ao aparecimento de dermatoses ocupacionais nesses trabalhadores.

A dermatite de contato nesses profissionais decorre de materiais de trabalho (luvas, metais, resinas epóxi e acrílicas) e outras substâncias químicas, como agentes de desinfecção e higiene e medicamentos.

É muito comum a dermatose ocupacional na área da saúde, sendo a mão a localização mais frequente.[13,15]

A dermatite de contato irritativa é a principal dermatose ocupacional vista nesse grupo. Os agentes habituais são umidade, sabões antibacterianos, luvas (suor, talco, pH da luva e substâncias irritantes do produto), soluções antissépticas, formaldeído, materiais de laboratório, solventes, pós para polimento. Ela é mais comum entre enfermeiros e equipes de centros cirúrgicos, pelo uso de muitos antimicrobianos e lavagem frequente das mãos.[13]

A dermatite alérgica de contato pode ser desencadeada em profissionais da saúde por aceleradores da borracha, glutaraldeído (bom antisséptico para materiais delicados e em soluções de raios X, muito usadas por dentistas), antimicrobianos (formaldeído, povidona), resinas (acrílicas e de epóxi para próteses e cimentos ortopédicos), luvas de borracha, medicamentos (penicilina, sulfa, paracetamol, mercuriais, fenotiazinas, anestésicos, procaína) e reveladores radiológicos. Os medicamentos deixaram de ser a principal causa, como no passado, para dar lugar aos aditivos da borracha das luvas. Os acrilatos causam pulpite (dermatite nas pontas dos dedos) em dentistas, que deverão usar luvas de nitrila, pois acrilatos atravessam a borracha.[13]

A urticária de contato tem tido maior incidência com o uso de luvas pelos profissionais, especialmente após as epidemias de hepatite e AIDS, desde a década de 1980. Estima-se que 5 a 10% dos médicos e enfermeiros sejam alérgicos ao látex. Diferentemente das dermatites de contato por aceleradores da borracha, que são reações mediadas por linfócitos T, estas são reações alérgicas pela proteína do látex[5] mediada por IgE. O talco das luvas retém o látex e os indivíduos alérgicos podem apresentar urticária alérgica respiratória ou anafilaxia por essa proteína e aerodispersoide. Outras causas são antibióticos tópicos (neomicina, bacitracina, penicilina), salicilato, clorpromazina e mostarda nitrogenada. Dentistas, enfermeiros e cirurgiões são os mais afetados.

Dermatoses raras causadas por agentes químicos são vitiligo químico, pela hidroquinona, em técnicos de raios X; erupção acneiforme, por anestésicos halogenados; e câncer, por formol.

Outras dermatoses comuns são as infecções, embora seja difícil estabelecer o nexo ocupacional. Podem ocorrer infecções bacterianas (estafilocócica, estreptocócica), fúngicas (candidíase, dermatofitose), virais (herpes simples, verruga) e parasitárias (pediculose, escabiose). Outras são mais raras (micobacterioses).

Dermatoses ocupacionais menos comuns são causadas por agentes físicos como traumas e atrito crônico, induzindo a queratose e psoríase; radiodermite e carcinoma em pessoal de radiologia; queimaduras (raios ultravioleta e infravermelhos); fenômeno de Raynaud em profissionais que executam crioterapia.[16]

Setor de embelezamento

São inúmeras as atividades profissionais em embelezamento, um dos setores que mais cresceu na última década. No Brasil, esse é o segundo setor empresarial em quantidade de trabalhadores. Destacam-se salões de beleza com cabeleireiro, barbeiro, manicure e maquiador; colocador de *piercing*; tatuador; esteticista, também estudado na área da saúde, e muitas outras ocupações.[16] Os salões de beleza abrigam a maior quantidade de indivíduos do setor de embelezamento.

Nos salões de beleza efetuam-se várias funções: cortar, lavar, encrespar, alisar, pentear e tingir cabelos; cuidar das unhas (higiene e esmalte, colagem de unhas postiças); maquiar; fazer a barba. Nessas funções, os trabalhadores entram em contato com inúmeros produtos irritantes e/ou alergênicos. Os de maiores riscos são:

- Irritantes
  - Xampus
  - Água oxigenada
  - Persulfato de amônia
  - Trabalho úmido
  - Ar quente: secadores de cabelo
  - Luvas: suor, talco, pH das luvas, substâncias irritantes do material do produto
- Alergênios
  - P-fenilenodiamina: é o principal, considerando-se a frequência de casos[14] – tinturas de cabelo, tatuagens de

hena

- Metais (níquel e cobalto): instrumental (Figura 30.7)
- Glicerila-tioglicolato: ondulação ("permanentes ácidas") e alisamento de cabelos
- Persulfato de amônia: oxidante para acelerar o processo de descoloração (cabelos louros platinados)
- Látex e inúmeros vulcanizadores da borracha: luvas[8]
- Fragrâncias, cremes com conservantes (formaldeído), esmalte de unhas, próteses acrílicas para unha: cosméticos.

Clínica

Atopia e psoríase são fatores predisponentes a:

- Dermatite de mãos: é o quadro mais frequente, sendo a dermatite de contato irritativa a mais comum; porém, em cabeleireiras experientes (profissionais), a dermatite alérgica de contato chega a quase 50% dos casos.[15] Já a dermatite de contato irritativa acomete especialmente ajudantes e aprendizes, por terem como função principal o trabalho úmido (lavar cabelos)
- Urticária de contato e anafilaxia: látex de luvas de borracha e persulfato de amônia.[13] São reações imunológicas do tipo imediato, mediadas por IgE
- Fístula de cabelos dos barbeiros: granulomas de corpo estranho por fragmentos de cabelo e de barba. Geralmente acometem o fundo dos espaços interdigitais das mãos. Manifestam-se em barbeiros e cabeleireiros (Figura 30.8).

Figura 30.7 Dermatite de contato por níquel em barbeiro.

Figura 30.8 “Fístula de cabelos dos barbeiros”.

Setor gastronômico

No setor gastronômico estão os profissionais que manipulam alimentos. As categorias desse setor que detêm a maior quantidade de casos de dermatoses ocupacionais são padeiros, confeiteiros e cozinheiros. Profissionais do lar, copeiros, empregados em cozinhas e em serviços domésticos podem ser incluídos nesse grupo.

Diversos tipos de dermatoses podem ocorrer nesses indivíduos: dermatite ou eczema de contato irritativo e/ou alérgico, desidrose, urticária imediata de contato, queimadura, miliária, fotodermatite, candidíase e/ou paroníquia. Essas dermatoses quase sempre se iniciam e permanecem nas mãos por manipulação de muitas substâncias, às vezes com atrito, mas, em geral, pelo trabalho úmido (Figura 30.9). Têm sido cada vez mais frequentes as urticárias ou dermatites de contato causadas por alimentos, como as dermatites por alho e cebola, que caracteristicamente ocorrem nos três primeiros dedos da mão de apoio (p. ex., a mão esquerda em paciente destro). Têm sido também frequentes as urticárias de contato por diversos alimentos e fluidos de animais.[1]

A dermatite de contato irritativa é provocada por vários agentes contidos nos produtos de padaria ou doceria: adoçantes, emulsificantes, espumantes, branqueadores, fermentos, corantes e aromatizantes. A dermatite por alimento moído é folicular e aparece, em especial, no dorso das mãos de padeiros em contato com farinha. A “psoríase” nos padeiros pode se apresentar fissurada e queratósica pelo trauma nas palmas das mãos. O eczema disidrósico pode surgir por inalação da farinha. A dermatite de contato em padeiros apresenta prurido e lesões eczematosas, podendo haver lesões urticadas durante o contato com a farinha.

Essa urticária de contato pode advir da própria farinha, do ácido sórbico ou de enzimas.[7] A dermatite de contato irritativa em cozinheiros é provocada por manipulação de diversos alimentos, sendo mais frequentes os pastosos, os sucos, o trigo e o abacaxi.

A dermatite alérgica de contato em cozinheiros com lesões fissuradas nas extremidades dos dedos das mãos é, muitas vezes, provocada por vegetais como alho, cebola, tomate e cenoura. O quadro sugestivo causado por cebola, cebolinha e alho é a dermatite eczematosa nas polpas do polegar e dos dedos indicador e médio. Os vegetais fotossensibilizantes e que podem causar fitofotodermatites são aipo, cenoura branca e salsa. Cascas de laranja e limão podem provocar dermatite alérgica de contato e fotodermatite. Alface, endívia, tomate e chicória podem produzir dermatite vesicular imediata nas mãos (Figura 30.10).

Figura 30.9 Candidíase em trabalhador do setor gastronômico trabalho úmido.

Os aromatizantes alimentares, as especiarias e os aditivos alimentares, incluindo conservantes, antioxidantes, ceras, resinas e tinturas, podem ocasionar dermatite alérgica de contato. Urticária de contato imediata pode advir de sensibilidade a peixe cru, marisco, camarão, queijo e batata crua. Os testes de contato com alimentos na pele não lesada podem ser negativos. O teste intradérmico de leitura imediata (*prick-test*) pode ser positivo. Indivíduos que apresentam dermatite alérgica de contato nas mãos por determinados alimentos podem não reproduzir a dermatite quando os ingerem. O cozimento ou a ação do suco digestivo pode torná-los hipoalergênicos às substâncias alergênicas.[8]

Setor metalúrgico

A maioria das dermatites de contato em trabalhadores do setor da indústria metalúrgica é causada por irritação primária.

Diversos óleos e fluidos são utilizados na indústria metalúrgica para resfriamento e lubrificação durante o processamento do metal.

A dermatite alérgica de contato por óleos de corte são raras.[7] As dermatites alérgicas de contato estão mais relacionadas com substâncias inibidoras da corrosão, agentes bacteriostáticos, níquel e cromo dos metais.

Testes de contato utilizando óleos originais e óleos já diluídos em solução aquosa podem apresentar resultados negativos com os óleos originais e resultados positivos com óleos já utilizados. Isso indica que agentes inibidores de corrosão, agentes bacteriostáticos, sais de níquel ou cromatos podem ser as substâncias sensibilizantes.

Tanto os óleos originais como os óleos já utilizados podem causar irritação primária, sendo indicada a realização de testes em controles (Figura 30.11).

Em galvanoplastia, durante os processos de revestimento das superfícies metálicas, os trabalhadores podem apresentar dermatite de contato irritativa durante os banhos para desengordurar (soda quente ou cal com solvente do tipo gasolina) e desengraxar (hidróxido de sódio) as peças. A dermatite alérgica de contato pode ser desencadeada durante os banhos de níquel e de cromo, que também provocam ulcerações na pele e no septo nasal (Figura 30.12).[5]

Com a automação na metalurgia, ocorreria menor contato com fluidos. Deve-se indicar a utilização de luvas, exceto em trabalhos nos quais a destreza manual seja muito necessária e naquelas condições em que seu uso implique riscos de acidentes de trabalho.[15]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das dermatites eczematosas de contato deve ser obtido entre os diversos tipos de eczema.

Figura 30.10 Dermatite de contato por aspargos em plantador.

Figura 30.11 Hipercromia por óleo de corte utilizado por metalúrgico.

Figura 30.12 Dermatite de contato por cromo em galvanoplastia em metalúrgico.

A dermatite atópica inicia-se, em geral, na infância. A maioria dos indivíduos atópicos apresenta antecedente pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica ou dermatite atópica). As lesões estão na face, no pescoço, nas pregas antecubitais e poplíteas.

A dermatite atópica em adultos, pela extensão e apresentação clínica, pode oferecer dificuldade para a diferenciação de dermatite eczematosa de contato.

O eczema numular ocorre em qualquer idade, sendo frequente em adultos. Existe tendência à piora sazonal no inverno.

As lesões são placas papulovesicocrostosas e exsudativas, arredondadas, disseminadas, com predileção por membros superiores e inferiores, principalmente extremidades.

A desidrose ou eczema disidrósico afeta mãos e pés, com vesículas recorrentes, descamação e formação de crostas. Pode, além de causas ocupacionais, ser desencadeada por infecções bacterianas, fúngicas ou ser idiopática.

Dermatite ou eczema de estase manifesta-se no terço inferior da perna, em geral próximo ao tornozelo. Surgem eritema, edema, pápulas eritematosas, lesões vesicossecretantes e liquenificação. As lesões podem ser associadas à dermatite ocre, com hipercromia da pele afetada do membro inferior e dermatoesclerose, por vezes com úlcera de

estase. Sinais de estase venosa, obesidade, artrite, história de fratura de membro inferior e alterações esqueléticas de membro inferior podem acompanhar o eczema de estase.

Líquen simples crônico ou neurodermite circunscrita apresenta lesão liquenificada, queratósica crônica, localizada em geral no pescoço, na região sacral, genital ou no membro inferior.

Tratamento

A identificação e o afastamento do agente causal são medidas de fundamental importância para o tratamento de dermatose ocupacional. Sem elas, é difícil o doente apresentar melhora das manifestações clínicas.

O tratamento precoce pode diminuir o tempo de evolução das lesões e evitar sequelas. Deve-se considerar que equipamentos de proteção individual, infecções secundárias, dermatoses autoinduzidas ou medicamentos utilizados pelo doente podem induzir irritação ou sensibilização, com piora da dermatose ocupacional.

As dermatoses ocupacionais podem causar incapacidade, necessitando de readaptação profissional com orientações médicas, vocacionais e psicotécnicas.

O tratamento dependerá da extensão e da intensidade das lesões. Para tipos localizados de dermatite de contato irritativa, preconizam-se pomadas de corticoides nas lesões descamativas e liquenificadas. Para as dermatites crônicas de mãos, de difícil controle, pode-se utilizar o retinoico alitretinoína.[17]

Em lesões exsudativas, devem ser empregadas compressas com água boricada a 2 a 3% ou com permanganato de potássio diluído a 1:40.000. Em lesões exsudativas, usa-se creme de corticoide. Se houver infecção secundária, deve-se associar antibiótico tópico.

As lesões extensas devem ser tratadas com corticoides sistêmicos, de preferência prednisona, em doses iniciais de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com redução gradual conforme a involução. Deve-se tomar cuidado com a corticoterapia sistêmica, em especial quanto à hipertensão arterial sistêmica e ao diabetes melito.

Para uso crônico, deve-se tratar antes a estrongiloidíase.

Infecções cutâneas extensas associadas devem ser tratadas com antibióticos sistêmicos, com predileção por eritromicina e cefalosporinas.

Os anti-histamínicos sistêmicos podem ser empregados para alívio do prurido.

Prevenção

A dermatose ocupacional pode causar desconforto para o trabalhador, incapacidade para a profissão, mudança de função, diminuição da produção e do rendimento do trabalhador e da empresa, além de aumento dos custos médicos e previdenciários.[6] Portanto, deve-se tomar providências para prevenir a dermatose ocupacional e suas recidivas.

A empresa deve adotar medidas coletivas para a proteção do trabalhador. O ambiente deve ser arejado, limpo e ensolarado, com lavatórios facilmente disponíveis. Os profissionais devem ser orientados por meio de palestras e informes sobre a importância do uso de medidas de proteção.

Os processos químicos perigosos devem ser enclausurados e automatizados.

A proteção individual ideal para a pele do trabalhador consiste em evitar o contato com agentes irritantes ou sensibilizantes.

A higiene pessoal deve ser cuidadosa. As áreas contaminadas devem ser lavadas imediatamente, hidratadas e massageadas com cremes sem perfume. O vestuário deve ser mantido limpo e lavado diariamente no local de trabalho.

Equipamentos de proteção muitas vezes são necessários para prevenir dermatoses ocupacionais e recidivas: luvas, botas, gorro, máscara e avental. Os alérgicos à borracha deverão utilizar luvas de vinil (os alérgicos ao látex poderão usar também a borracha sem látex) ou poliuretano. Para os alérgicos aos acrilatos, as luvas deverão ser de nitrila.

Indica-se o uso de emolientes; cremes de barreira são controversos, podendo ser utilizados para prevenção e não durante o tratamento.

O profissional deve ser orientado claramente e receber, por escrito, os nomes comerciais dos produtos e das

substâncias com as quais não pode entrar em contato.[8]

Capítulo 31

Saúde dos Trabalhadores no Meio Rural

Trabalho Agrícola | Riscos e Prevenção

Maria José Fernandes Gimenes

Introdução

Considera-se trabalhador rural aquele que exerce suas atividades no meio rural para sustento próprio ou de sua família, independentemente da forma de inserção no mercado de trabalho.

Durante a Conferência Internacional do Trabalho em Genebra, em 2001, na convenção 184 de Segurança e Saúde na Agricultura, o termo "agricultura" foi definido como atividades agrícolas e florestais conduzidas em explorações agrícolas, incluindo produção vegetal, atividades florestais, pecuária e criação de insetos, processamento primário de produtos agrícolas e animais pelo empreendedor ou em seu nome. Abrange também utilização e manutenção de maquinaria, equipamentos, aparelhos, instrumentos e instalações agrícolas, inclusive todo processamento, armazenamento, operação ou transporte realizado no empreendimento relacionado com a produção agrícola.[1]

As transformações tecnológicas, econômicas e sociais são apontadas como fatores que contribuíram para as atuais condições ambientais e de trabalho no meio rural. A sociedade global tem como desafio sua sustentabilidade, por meio da manutenção de um ambiente saudável e desenvolvimento de trabalho decente.[2]

Como trabalho decente, a Organização Internacional do Trabalho (OIT) em 1999[2] conceituou o trabalho calcado na equidade de um trabalho produtivo, na igualdade de oportunidades, nos direitos ao trabalho, na proteção social e na promoção do diálogo social.

O desenvolvimento do trabalho decente na zona rural é apontado como uma das estratégias para alcançar um dos objetivos do milênio firmados pela Cúpula do Milênio das Nações Unidas (ONU),[3] quando a comunidade mundial comprometeu-se a reduzir a pobreza.[3,4]

Em 2008, a OIT estimou que cerca de 3,4 bilhões da população mundial de trabalhadores estavam na produção agrícola, com 97% de sua mão de obra concentrada nos países em desenvolvimento; destes, 40% estavam concentrados na China e 20% na Índia, a maioria em condições ambientais, de vida e trabalho impróprias e com dificuldade de acesso a serviços de saúde.[4]

No Brasil, o setor rural corresponde a 26% da população economicamente ativa (101 milhões em 2009), sendo 75% produtores, 12% empregados temporários, 9% empregados permanentes e 4% em outras condições. Da população de trabalhadores rurais, 77% exercem suas atividades em agricultura familiar na produção de alimentos, responsável por 60% da produção agrícola nacional.[5]

Os múltiplos agravos à saúde decorrentes da atividade no setor vêm despertando, nos profissionais de saúde, a atenção para a diversidade de fatores de risco e processos de trabalho aos quais estão submetidos os trabalhadores no meio rural.

Segundo a OIT, as condições de saúde e assistência no meio rural são piores que nos centros urbanos, tanto nos países em desenvolvimento como nos desenvolvidos.[4]

Assim, a identificação das condições ambientais, dos riscos específicos existentes nos processos de trabalho e condições de transporte, tem papel relevante para a avaliação e antecipação dos possíveis danos à saúde dos trabalhadores rurais.[6]

Nos processos de trabalho do setor agrícola, o trabalhador rural está exposto a múltiplos agentes, com potencial

risco à saúde e à segurança, expondo-o a adoecimentos e acidentes de trabalho, muitas vezes com comprometimento de sua integridade física e mental.[7]

O trabalho agrícola é mundialmente considerado um dos mais perigosos na atualidade, determinando grande número de acidentes fatais, doenças ocupacionais, acidentes típicos e de trajeto, devido às condições deficitárias de segurança e assistência ocupacional.[8,9]

No Brasil, o trabalhador rural tem o reconhecimento do acidente de trabalho, parcialmente, a partir de 1974/75,[10,11] e suas garantias legais asseguradas com a Constituição de 1988, pelo Regime Geral da Previdência Social (RGPS), ao trabalhador contribuinte.[10,11]

Na atividade rural, os acidentes estão associados a lesões por ferramentas e máquinas agrícolas, intoxicação exógena, envenenamento por animais peçonhentos e queimaduras.

Na Bahia, um levantamento realizado pela Fundacentro demonstrou que 88% dos acidentes na área rural ocorrem com trabalhadores do sexo masculino e 82% na faixa etária dos 14 aos 45 anos.[5]

No estado de São Paulo, maior produtor mundial de açúcar e álcool, no período de 1997 a 1999, 10,4% dos acidentes de trabalho registrados na Previdência Social foram relacionados com a atividade rural. Com uma média de 53,2 acidentes por dia, 40,3% destes foram associados ao cultivo da cana-de-açúcar, também responsável por 52,1% das doenças de trabalho, resultando em 32,3% de afastamentos superiores a 15 dias.[9]

A subnotificação de acidentes e doenças ocupacionais dificultam uma avaliação real das condições de segurança e atenção à saúde dos trabalhadores rurais.[8,9]

Fatores de risco

A atividade rural congrega um conjunto de riscos em um mesmo processo de trabalho. São riscos de natureza:

- Física: exposição à variação das condições climáticas (frio, calor e umidade), radiação solar, vibrações e ruído originados de máquinas e implementos agrícolas
- Química: exposição a poeira orgânica, produtos químicos, produtos de uso veterinário, pesticidas e fertilizantes
- Biológica: atividades e manuseio com animais, exposição a animais peçonhentos, doenças infecciosas e parasitárias
- Organizacional: processos e organização do trabalho, com longas jornadas, imposição de ritmo e produtividade. Diversidade de vínculos de trabalho
- Riscos de acidentes: atividades envolvendo o manuseio de ferramentas, máquinas e implementos agrícolas, transporte de cargas, queda de altura, eletricidade
- Biomecânica: posturas inadequadas ao manusear ferramentas e executar tarefas, esforço físico e trabalho repetitivo que, ao longo do tempo, podem contribuir para a instalação de distúrbios musculoesqueléticos, ocasionando, muitas vezes, incapacidade para o trabalho.[7,9,12–14]

Mostrando a integração dos riscos no meio rural, podemos citar o trabalho no setor sucroalcooleiro, que tem seu crescimento impulsionado pelo consumo de etanol. As atividades nesse setor caracterizam-se por longas jornadas de trabalho e esforço físico intenso em condições ambientais adversas, como exposição a calor intenso e poluentes, causando transtornos metabólicos, cardiovasculares e pulmonares.[15]

Dentre os riscos encontrados na atividade rural, a exposição aos agrotóxicos representa uma das principais causas de danos à saúde dessa população.[15]

Definem-se como agrotóxicos, pesticidas, praguicidas ou defensivos agrícolas as substâncias químicas utilizadas para prevenir, combater ou controlar uma praga. O termo “agrotóxico” foi consolidado pela Lei nº 7.820 de 11/7/1989.

Entende-se por praga qualquer população de organismos que cause danos econômicos, lesões ou destruição, ou seja, vetores de doenças para plantas, animais e seres humanos são definidos como pragas. Pragas englobam insetos, carrapatos, aracnídeos, roedores, fungos, bactérias, ervas daninhas, agentes desfolhantes, dessecantes e substâncias reguladoras do crescimento vegetal.

Medidas de prevenção

Em função da diversidade das condições de trabalho no meio rural, as ações preventivas devem estar direcionadas a condições ambientais, processos, tarefas e recursos materiais utilizados nessa prática, procurando prevenir situações perigosas. Assim, a complexidade das tarefas exige que o planejamento de medidas preventivas englobe a segurança e a saúde do trabalhador e sua interface com o meio ambiente, com medidas educativas, de controle médico e de mudanças organizacionais e administrativas.

As ações de prevenção de acidentes e danos à saúde em consequência do trabalho em atividades agrícolas devem basear-se em:[1]

- Informação, formação e treinamento dos trabalhadores. Deve-se assegurar que os trabalhadores na agricultura, levando-se em consideração seu nível de instrução e diferença de línguas, recebam adequado e conveniente treinamento e instruções compreensíveis, em matéria de segurança e de saúde, e orientações ou monitoramentos necessários, inclusive informações sobre os perigos e riscos inerentes ao trabalho e as medidas a tomar para sua proteção
- Reconhecimento dos riscos específicos a cada ambiente e processo. Deve-se proceder a adequadas avaliações de riscos com relação à segurança e à saúde dos trabalhadores e, com base nos resultados obtidos, adotar medidas de prevenção e de proteção para garantir que, em todas as condições de utilização previstas, as atividades agrícolas, os locais de trabalho, a maquinaria, os equipamentos, produtos químicos, instrumentos e procedimentos sob o controle do empregador sejam seguros e atendam às normas prescritas de segurança e saúde
- Avaliação dos fatores individuais. A idade mínima para a execução de trabalho na agricultura que, por sua natureza ou condições, pode causar dano à segurança e saúde de trabalhadores jovens não poderá ser inferior a 18 anos. Medidas deverão ser tomadas para assegurar que as necessidades especiais de mulheres trabalhadoras na agricultura sejam levadas em conta com relação a gravidez, amamentação e saúde reprodutiva
- Avaliação, vigilância da exposição ao risco e monitoramento periódico.

O monitoramento de saúde inclui os exames médicos clínicos e complementares ocupacionais: admissionais, para a identificação de patologias preexistentes, estado nutricional ou outras condições que determinem condição inadequada na realização da atividade; periódico, retorno ao trabalho e demissional, quando se torna possível a identificação dos efeitos da exposição aos fatores de risco existentes no ambiente de trabalho.

Entre as legislações brasileiras se destacam a Norma Regulamentadora de Segurança e Saúde no Trabalho em Agricultura, Pecuária, Silvicultura, Exploração Florestal e Aquicultura (NR-31), publicada pela Portaria nº 86 de 3/3/2005, com o objetivo de estabelecer os preceitos a serem observados na organização e no ambiente de trabalho, de forma a tornar compatível o planejamento e o desenvolvimento das atividades com segurança e saúde e meio ambiente do trabalho.

Além dessa norma, existem cinco Normas Regulamentadoras para as Atividades Rurais (NRR) definindo as obrigações dos empregadores e dos trabalhadores. A propriedade rural com 100 ou mais trabalhadores é obrigada a organizar e manter em funcionamento o Serviço Especializado em Prevenção de Acidentes do Trabalho Rural (SEPATR). O empregador rural que mantenha a média de 20 ou mais trabalhadores fica obrigado a organizar e manter em funcionamento, por estabelecimento, uma Comissão Interna de Prevenção de Acidentes do Trabalho Rural (CIPATR).[16]

A avaliação, o monitoramento, o controle e a informação dos riscos devem basear-se no conhecimento das diretrizes de boas práticas. Quanto aos equipamentos de proteção individuais, são listados:

- Proteção da cabeça
  - Capacete de segurança contra impactos provenientes de queda ou projeção de objetos
  - Chapéu de palha de abas largas e cor clara para proteção contra sol, chuva, salpicos etc.
  - Protetores de cabeça impermeáveis e resistentes nos trabalhos com produtos químicos
  - Proteção dos olhos e da face
  - Protetores faciais destinados à proteção contra lesões ocasionadas por partículas, respingos, vapores de produtos químicos e radiações luminosas intensas
  - Óculos de segurança para trabalhos que possam causar ferimentos provenientes do impacto de partículas ou de objetos pontiagudos ou cortantes

- Óculos de segurança contra respingos, para trabalhos que possam causar irritação e outras lesões decorrentes da ação de líquidos agressivos
  - Óculos de segurança contra poeira e pólen
- Proteção auditiva: protetores auriculares em atividades nas quais o ruído seja excessivo
- Proteção das vias respiratórias
  - Respiradores com filtros mecânicos para trabalhos que impliquem produção de poeira
  - Respiradores e máscaras de filtro químico, para trabalhos com produtos químicos
  - Respiradores e máscaras de filtros combinados (químicos e mecânicos), para atividades em que haja emanação de gases e poeiras tóxicas
  - Aparelhos de isolamento, autônomos ou de adução de ar, para locais de trabalho onde o teor de oxigênio seja inferior a 18% em volume
- Proteção dos membros superiores
  - Luvas e/ou mangas de proteção para atividades em que haja perigo de lesões provocadas por materiais ou objetos escoriantes, abrasivos, cortantes ou perfurantes
  - Produtos químicos tóxicos, alergênicos, corrosivos, cáusticos, solventes orgânicos e derivados de petróleo
  - Materiais ou objetos aquecidos
  - Operações com equipamentos elétricos
  - Trato com animais, suas vísceras e detritos e se houver possibilidade de transmissão de doenças decorrentes de produtos infecciosos ou parasitários
  - Picadas de animais peçonhentos
- Proteção dos membros inferiores
  - Botas de cano longo ou botina com perneira
  - Botas impermeáveis e com estrias no solado para trabalhos em terrenos úmidos, lamacentos, encharcados ou com dejetos de animais
  - Botas com biqueira reforçada para trabalhos em que haja perigo de queda de materiais, objetos pesados e pisões de animais
  - Perneiras para atividades nas quais haja perigo de lesões provocadas por materiais ou objetos cortantes, escoriantes ou perfurantes
  - Calçados impermeáveis e resistentes para trabalhos com produtos químicos
  - Calçados de couro, para as demais atividades
- Proteção do tronco: aventais, jaquetas, capas etc. para proteção em trabalhos nos quais haja perigo de lesões provocadas por:
  - Riscos de origem térmica
  - Riscos de origem mecânica
  - Riscos de origem meteorológica
  - Produtos químicos
- Proteção contra quedas com diferença de nível: cintas e correias de segurança
- Mudanças organizacionais: incluem adequações dos processos de produção, com substituição de tarefas de risco por outras com menor ou ausência de risco; diminuição do tempo de exposição e intensidade das tarefas; adequação das jornadas de trabalho, evitando fadiga e intoxicações; rodízio de atividades; locais adequados a alimentação e higienização durante a jornada de trabalho e cumprimento das políticas de proteção ambiental.

Atualmente, um dos focos da prevenção dos riscos relacionados com a atividade rural são os transtornos musculoesqueléticos. Por intermédio da identificação dos fatores biomecânicos e organizacionais, avalia-se a utilização de tecnologia para automatizar tarefas como forma de proteção coletiva e individual, integrando também a reabilitação e reinserção dos trabalhadores já acometidos.[5,6,17]

Ações de boas práticas | Check-list de avaliação ergonômica

Para a avaliação ergonômica, os seguintes aspectos devem ser considerados:

- Armazenamento e manuseio de materiais: rotas e rolos de transporte simplificados, armazenagem em diferentes níveis de exposição (estantes e prateleiras)
- Estações e ferramentas de trabalho: altura adequada das estações, cadeiras e mesas estáveis para evitar posturas extenuantes e ferramentas para reduzir a força aplicada
- Segurança de máquina: uso de proteções, dispositivos de alimentação seguros e manutenção para reduzir os riscos de acidentes mecânicos e elétricos
- Veículos agrícolas: precauções básicas de segurança da máquina, cabine segura – intimamente relacionados com a ergonomia de projeto, orientação em segurança no trânsito e prevenção de acidentes com capotamento
- Ambiente físico: reduzir a exposição ao sol forte, calor e frio; envolver ou cobrir ao máximo fontes de emissões químicas perigosas
- Controle de substâncias químicas perigosas: disseminação de informação, de rotulagem; formas seguras de manuseio, utilização mínima e armazenagem de pesticidas; utilização e descarte de seus recipientes
- Proteção ambiental: uso seguro e mínimo de agrotóxicos com informações sobre o uso de produtos químicos, utilização correta dos recipientes dos agrotóxicos e como minimizar o desperdício e reduzir a poluição
- Instalações de bem-estar: condições para o trabalho agrícola saudável – água potável no local de trabalho, alimentos nutritivos, banheiros higiênicos, pausas curtas e áreas de descanso. Estações de trabalho com ajustes especiais e adequadas às gestantes e agricultores com deficiência
- Cooperação da família e da comunidade: divisão de trabalho agrícola e doméstico; cooperação familiar e cuidados especiais com gestantes, agricultores idosos e com deficiência; atividades em conjunto com outras famílias da comunidade na organização de muitas tarefas agrícolas sazonais; planos de investimento conjuntos, reuniões regulares e atividades recreativas ajudam na saúde, segurança e bem-estar dos agricultores na comunidade
- Organização e horários de trabalho: planejamento de equipes, tarefas, horários, períodos de descanso e fluxo de trabalho de acordo com a plantação, preparação do solo, cultivo, colheita e manipulação de produtos agrícolas. Também envolve a gestão das famílias.[17]

Agrotóxicos | Efeitos Toxicológicos e Registro de Intoxicações

Ângelo Zanaga Trapé

Introdução

Agrotóxicos são produtos químicos utilizados para o combate de pragas e doenças na agricultura brasileira. O termo é genérico e, dependendo da indicação, pode ser classificado em:

- Inseticidas: organofosforados e carbamatos, piretroides e neonicotinoides
- Fungicidas: ditocarbamatos, triazólicos
- Herbicidas: glifosato, paraquat
- Fumigantes: fosfina, brometo de metila
- Raticidas: dicumarínicos.

Essa tecnologia, como tantas outras (mecânica, automotiva), é perigosa e, dependendo da forma como as pessoas têm contato com ela, pode determinar um risco de intensidade variável de acordo com a toxicidade do produto, que é a propriedade de determinar algum efeito prejudicial nos organismos vivos, associado ao grau de exposição aos produtos.

Assim, risco é a probabilidade de uma pessoa ou população adoecer pela ação de uma substância química – no caso, os agrotóxicos. É definido pela expressão: R = toxicidade 3 exposição.

Ou seja, o risco corresponde à toxicidade do agrotóxico, que é a propriedade de a substância química causar algum efeito nos organismos vivos, associada à exposição, cuja intensidade é determinada pela permeabilidade das vias de absorção, dérmica, mucosas, respiratórias. Quanto maior a exposição, maior o risco, pois a absorção será mais intensa mesmo com um agrotóxico de baixa toxicidade.

Outro conceito fundamental em toxicologia é o de dose-resposta, estabelecido por Paracelsus há mais de 500

anos com a frase: “a dose faz o remédio e a dose faz o veneno”. Para que ocorra uma resposta adversa nos organismos vivos, é necessária a absorção de uma dose capaz de determiná-la. Se não houver exposição aos agrotóxicos com as vias de absorção permeáveis, não haverá dose interna capaz de causar uma resposta adversa.

Para exemplificar a relação dose-resposta, tome-se o caso do ácido acetilsalicílico (AAS), em seu uso na dosagem de 100 mg/dia, para um adulto cuja resposta obtida é de desagregação plaquetária para prevenção de infarto do miocárdio. Caso se busque como resposta a analgesia, a dose para um adulto será de 500 a 1.000 mg, pois com 100 mg não se atinge uma dose capaz de atingir a resposta analgésica dessa substância química. Portanto, é necessário haver dose interna para que ocorra resposta dos organismos vivos.

Epidemiologia

As primeiras informações sobre problemas de saúde datam de 1950, quando foram verificados, na região de Presidente Prudente (SP), pelo Instituto Biológico da Secretaria Estadual de Agricultura, casos de doenças em 118 agricultores de algodão, com 21 mortes por um produto chamado Paration (inseticida organofosforado).[1–5]

Nas décadas de 1970 e 1980, estados como Paraná e Rio Grande do Sul passaram a identificar problemas ambientais e de saúde causados pelos agrotóxicos, indicando a utilização cada vez maior desses produtos nas principais regiões de produção agrícola do país.[6,7]

Com a implantação, a partir dos anos 1980, dos Centros de Controle de Intoxicações em vários estados brasileiros, as notificações dos agravos causados pelos agrotóxicos passou a ser mais sistematizada, constituindo-se um Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), que consolida os dados gerados nos diversos estados do país e é coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde, que publica anualmente as estatísticas de casos de intoxicação registrados pelos Centros.[8]

Pela análise dos dados do Sinitox de 2009, pode-se concluir que os agravos causados pelos agrotóxicos estão mais restritos aos agricultores, havendo redução bastante significativa dos casos de intoxicação, principalmente aguda, em todo o país.

Essa conclusão decorre da análise somente dos casos notificados pelos Centros, que são apenas aqueles considerados de intoxicação aguda, que ocorrem subitamente e muitas vezes têm desfecho dramático. Não entram na análise efeitos adversos a longo prazo, que hoje são os que mais preocupam os profissionais que atuam nas áreas de saúde ambiental e toxicologia.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, em 1990, cerca de 3 milhões de ocorrências de intoxicação aguda ao ano no mundo; mais de 700 mil de efeitos adversos crônicos, como distúrbios neurológicos; cerca de 75 mil casos de câncer por exposição e 220 mil mortes.[9] Essas estimativas, de mais de duas décadas, não têm se confirmado, de acordo com dados de programas de monitoramento da saúde de populações expostas a agrotóxicos, como da área de saúde ambiental do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

No início de década de 1980, o Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp iniciou uma atividade locorregional denominada Programa de Vigilância Epidemiológica em Ecotoxicologia de Pesticidas, que buscava, além das ações anteriormente mencionadas, uma ampliação dos conhecimentos em toxicologia dos pesticidas (agrotóxicos) e maior divulgação destes aos profissionais de saúde, na medida em que não havia, nos currículos médicos, carga horária para toxicologia.

A partir dessa década, iniciaram-se no Hospital-Escola da Unicamp as atividades do Centro de Controle de Intoxicações (CCI), que funciona desde então como centro de referência e informações sobre toxicologia para toda a região de Campinas (SP).

Apesar da inserção de alunos dos cursos de Medicina e Enfermagem nas atividades do CCI, como plantonistas para atendimento telefônico, de orientação e atendimento no pronto-socorro, juntamente com docentes – o que, certamente, contribuiu para uma ampliação dos profissionais com algum conhecimento em toxicologia –, essa atividade não é contemplada pelo currículo médico.

A área de saúde ambiental do Departamento de Medicina Preventiva e Social ministrava, no currículo do 4º ano de Medicina, a disciplina de Saúde Ambiental, com carga horária reduzida de 24 h por aluno, em grupos de 36 a 40 alunos, em forma de seminários teórico-práticos sobre temas em toxicologia.

A partir de 2001, iniciou-se na disciplina MD114 de Saúde Comunitária uma atividade curricular de responsabilidade da área de saúde ambiental em toxicologia, com os internos do 5º ano de Medicina. Ela consistia em seminários teórico-práticos e atividades ambulatoriais, com supervisão docente, no ambulatório de toxicologia do Hospital das Clínicas e da área de saúde ambiental. Além disso, uma vez ao mês, realizava-se atividade de busca ativa de casos de exposição/intoxicação/efeitos adversos por agrotóxicos em municípios da região de Campinas, totalizando uma carga de 24 h por aluno, incluídas as atividades assistenciais. A partir de 2005, o trabalho de busca ativa passou a ser quinzenal, mantendo-se a participação dos internos do 5º ano, porém em grupos menores, de 4 a 5 por turno. Essas atividades estão inseridas no programa de monitoramento da saúde de populações expostas a agrotóxicos da área de saúde ambiental do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Utilizamos os dados consolidados de janeiro de 2005 a dezembro de 2010 do programa de monitoramento de busca ativa de casos e do ambulatório de toxicologia, realizando uma análise descritiva da funcionalidade do programa e da sua área de atuação, com a identificação dos municípios, quantificação das triagens e quantificação dos internos envolvidos nesse período, bem como uma avaliação qualitativa do programa.

O programa é realizado por uma equipe multidisciplinar envolvendo dois médicos toxicologistas, uma enfermeira responsável pela articulação com os municípios e pelos pacientes ambulatoriais, uma bióloga responsável pelas análises toxicológicas. Além da equipe, os internos de 5º ano, em grupos de 4 a 5, realizam as atividades de triagem dos pacientes nos municípios, sempre com supervisão docente.

O programa baseia-se na identificação de casos índices que chegam ao CCI, pelo plantão do pronto-socorro, por telefone ou no ambulatório de toxicologia, que sejam da região de Campinas e que sejam de origem ocupacional ou acidental, não sendo avaliados casos de tentativa de suicídio.

A partir dessa identificação, o enfermeiro responsável faz o contato com o município de procedência do paciente, determinando seus bairros de moradia e trabalho, e articula o trabalho de busca ativa com o nível local (departamentos ou secretarias de saúde e Vigilância Epidemiológica e Sanitária), sempre buscando privilegiar o bairro ou a comunidade a que pertence o paciente-índice.

Mais recentemente, houve uma pactuação pelo SUS em que as "vigilâncias de nível local" dos municípios onde o uso de agrotóxicos seja realizado têm a responsabilidade de realizar o programa de monitoramento de populações expostas a agrotóxicos de maneira sistemática e contínua. Assim, alguns municípios da região buscam a Unicamp a fim de apoio técnico-científico para o desenvolvimento do programa.

O trabalho de busca ativa consiste em preenchimento de ficha de investigação de exposição a agrotóxicos, dosagem da atividade das colinesterases pelo *Test Mate-AChE* – método de Ellman, modificado por Magnotti (*Kit EQM*) –, marcador de exposição a inseticidas organofosforados e/ou carbamatos, por serem os produtos de grande utilização nas atividades agropecuárias e que ainda mais causam efeitos na saúde humana, tanto agudos como a longo prazo.

Caso a pessoa se encaixe nos critérios de suspeição ou de caso, abre-se uma ficha de notificação e ela terá uma consulta agendada no ambulatório de toxicologia para uma investigação mais completa, na qual o caso será confirmado ou descartado. Esse dado será repassado para a informação estatística do sistema estadual e nacional (Sinitox).

Os critérios de suspeição ou de caso são:

- Quadro sintomatológico referenciado relacionado com a exposição
- Intoxicação aguda com internação hospitalar por mais de 1 dia nos últimos 10 anos, ou busca de atenção médica 2 ou mais vezes no último ano após contato com agrotóxicos
- Alteração das colinesterases pelo *Test Mate-AchE*, *Kit EQM*.

As atividades de atendimento nessas triagens são sempre acompanhadas de uma ação educacional ministrada, às vezes, por profissionais da área da saúde ou da área de segurança do trabalho, muitas vezes ligados à Secretaria de Agricultura dos municípios onde o trabalho está sendo realizado, sempre relacionado com a saúde e a segurança ocupacional no uso adequado dos agrotóxicos. Nessas atividades, os participantes (agricultores) interagem de maneira dinâmica, expondo suas experiências de trabalho com os agrotóxicos e suas percepções de risco no uso dessas substâncias.

Em relação ao trabalho docente, os internos são supervisionados e discutem os casos suspeitos com o docente

antes de confirmar o encaminhamento ambulatorial com o enfermeiro.

Após o atendimento, os internos acompanham as análises das colinesterases pelo método espectrofotométrico, apreendendo a metodologia analítica, a relevância da análise para o diagnóstico e os limites e indicações de sua utilização.

Em 10 anos de trabalho, realizaram-se buscas ativas envolvendo os municípios de Campinas, Sumaré, Limeira, Holambra, Mogi-Mirim, Mogi-Guaçu, Aguaí, Serra Negra, Jarinu, Jundiaí, Valinhos, Louveira, Vinhedo, Artur Nogueira, Cosmópolis, Bom Jesus dos Perdões, Atibaia, Itapira, Joanópolis, Pedra Bela, Piracaia, Camanducaia, Munhoz, Bom Repouso, Senador Amaral, Cambuí, Estiva, Pouso Alegre, Espírito Santo do Dourado, Tocos do Mogi e Poços de Caldas.

Foram triadas cerca de 10.500 pessoas com exposição direta e/ou indireta a agrotóxicos, tendo-se enquadrado 20% desse universo nos critérios de suspeição ou de caso. Essas pessoas foram encaminhadas para o ambulatório de toxicologia.

Desses 20% avaliados ambulatorialmente, cerca de 10% apresentaram algum efeito relacionado com a exposição aos agrotóxicos.

A avaliação ambulatorial indica que a grande maioria dos agricultores triados em campo não apresentou alterações clinicolaboratoriais que indicassem efeitos nos principais órgãos-alvo (fígado, medula óssea, rins, sistema nervoso central e periférico), apesar do longo prazo de exposição aos produtos utilizados nas atividades agrícolas.

Esse dado é importante porque os efeitos identificados eram, muitas vezes, reacionais, tendo regredido com o afastamento da exposição, a terapêutica secundária e a orientação de segurança no trabalho com os agrotóxicos. Em outros casos, porém, não houve regressão, indicando a instalação do dano e um efeito adverso que pode ser do tipo crônico, desde que haja persistência ou irreversibilidade do efeito.

Do ponto de vista educacional, em torno de 1.200 internos do 5º ano realizaram essas atividades nesse período. Cada aluno realizou a triagem de, em média, 6 a 7 pessoas, e muitas vezes prestou atendimento no ambulatório de toxicologia, entre casos novos e retornos. Isso representa um acúmulo didático em relação à toxicologia, em termos práticos, que contribui para a sua formação profissional.

Populações expostas a agrotóxicos

É possível afirmar que os agrotóxicos podem determinar riscos em diversos grupos populacionais, distribuídos amplamente por todas as regiões do país.

Vários grupos da população estão expostos aos agrotóxicos e podem estar sob risco potencial. Seguem-se os principais.

Profissionais

Trabalhadores das indústrias

Operários de linhas de produção, manutenção, limpeza, lavanderia e assistência técnica podem sofrer exposição com riscos potenciais, tanto agudos como a longo prazo.

Trabalhadores de transporte e comércio

Este grupo tem grande importância, principalmente nos municípios onde há número significativo de casas comerciais, cooperativas que comercializam e estocam os produtos. É importante enfatizar os casos de engenheiros agrônomos que atuam nesse setor, na emissão dos receituários agronômicos, que acabam se expondo aos produtos e tendo risco potencial agudo ou a longo prazo.

Trabalhadores de desinsetizadoras

As desinsetizadoras ou “dedetizadoras” (termo popularizado pelo uso maciço e abusivo do DDT – inseticida organoclorado – no país, durante décadas, no combate a insetos, atualmente proibido para venda comercial) são ainda motivo de preocupação.

Trabalhadores de saúde pública

Este grupo profissional apresenta riscos de contaminação, pois a exposição, apesar de muitas vezes se dar com produtos de baixa toxicidade, é contínua durante muitos anos. A resistência adquirida pelos vetores, como o *Aedes*, aos principais agrotóxicos, exige a mudança frequente de produtos, o que gera nos trabalhadores exposição a múltiplos agrotóxicos, com riscos potenciais à saúde.

Trabalhadores da agricultura

Este é, sem dúvida, o grupo mais sujeito aos riscos de exposição aos agrotóxicos. Tanto os que têm contato direto – aplicadores, almoxarifes – como os de contato indireto podem ser expostos e apresentar efeitos agudos e a longo prazo. O grupo de contato indireto, que realiza capinas, roçadas, desbastes e colheitas, também pode ter risco. Se não houver respeito a períodos de reentrada nas lavouras, esses trabalhadores podem se expor e se contaminar em maior grau que o grupo de contato direto.

População em geral

Acidentes

Acidentes com agrotóxicos ocorrem em todo o mundo, principalmente envolvendo contaminação de alimentos para consumo humano. No Brasil, vários episódios de contaminação já foram registrados em vários estados, com óbitos deles resultantes. O número de episódios tem diminuído consideravelmente, fruto do maior controle de transporte e estocagem dessas substâncias.

Resíduos nos alimentos

A contaminação dos alimentos no país teve várias constatações nas décadas de 1970 e 1980, com estudos feitos pelos Institutos Adolfo Lutz e de Tecnologia de Alimentos de São Paulo, entre outros.[10,11] Aspectos como o desconhecimento e até mesmo o desrespeito aos intervalos de segurança dos produtos em várias lavouras de importância na dieta da população brasileira podem acarretar problemas na qualidade dos alimentos em termos de resíduos de agrotóxicos. Essa vigilância é o único instrumento que se tem para a proteção do consumidor, que não consegue detectar pelo paladar e pelo olfato qualquer resíduo desses produtos.

Algumas centrais de abastecimento estaduais, como a Ceagesp e, mais recentemente, a ANVISA, com a implantação do Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos, têm realizado o monitoramento sistemático de alimentos *in natura* vendidos em supermercados em várias partes do país.

Em dezembro de 2011, a ANVISA divulgou os resultados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos, informando que haviam sido realizadas análises em 2.488 amostras de diversos produtos de hortifruticultura para variados ingredientes ativos que compõem os agrotóxicos.

Do total das amostras analisadas, 28%, ou seja, 694 apresentaram-se insatisfatórias, sendo o pimentão o alimento com maior índice de amostras insatisfatórias, perto de 91%.

Para entendermos o significado do parâmetro "insatisfatório" da agência e podermos interpretar os resultados de maneira científica, é preciso que a base da avaliação seja a metodologia científica em toxicologia (disciplina que estuda os efeitos dos agentes químicos em geral nos seres vivos).

A metodologia em toxicologia tem como princípio básico, para qualquer substância química (medicamentos, produtos industriais, metais pesados, agrotóxicos), a relação dose-resposta, ou seja, para haver uma resposta nos organismos vivos, seja ela benéfica ou não, é necessário haver a absorção de uma dose capaz de determinar alguma alteração do organismo, boa ou ruim.

A toxicologia moderna ainda mantém o ensinamento de Paracelsus: "A dose faz o remédio e a dose faz o veneno". Portanto, não é qualquer dose ou resíduo de uma substância química, no caso os agrotóxicos, que pode ser capaz de determinar alterações prejudiciais nos seres humanos, seja a curto, médio ou longo prazo. A clínica e a epidemiologia em toxicologia nos ensinam isso.

No caso dos alimentos, as agências internacionais que regulam níveis de resíduos de substâncias químicas em alimentos ingeridos *in natura* ou processados estabelecem, há muitas décadas, níveis aceitáveis dessas substâncias (conservantes, corantes, realçadores de sabor, agrotóxicos) cujo consumo cotidiano não causa danos à saúde

humana durante a vida.

Para os alimentos examinados pelo Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos, o parâmetro que deve ser respeitado pela ANVISA para que uma amostra seja "satisfatória" ou "insatisfatória" deve ser o limite máximo de resíduos de ingredientes ativos em determinado alimento, o chamado LMR, abaixo do qual não há preocupação em termos de saúde pública.

Voltando aos resultados do Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos de 2010, temos que 28% das amostras, ou seja, 694 foram consideradas "insatisfatórias" pela agência; porém, quando analisamos os dados cientificamente, vemos que, desse total, somente 42 (1,7%) das 2.488 amostras tinham algum resíduo acima do parâmetro aceito internacionalmente, o LMR. A maior parte (605 amostras ou 24,3%) eram detecções de ingredientes ativos não registrados para aquela cultura, mas com registro para outras culturas no país.

Avaliando os alimentos realçados pela ANVISA e pela mídia como os mais "contaminados", temos:

- Pimentão: 91% de 146 amostras "insatisfatórias"; porém, 84,9% com detecção de ingredientes ativos não registrados para a cultura, mas abaixo dos LMR. Não se detectou nenhuma amostra acima do LMR
- Morango: 64,3% de 112 amostras "insatisfatórias"; porém, 51,8% com detecção de ingredientes ativos não registrados para a cultura, mas abaixo dos LMR. Foram encontradas 3 amostras (2,7%) com detecção acima do LMR
- Pepino: 57,4% de 136 amostras "insatisfatórias"; porém, 55,9% com detecção de ingredientes ativos não registrados para a cultura, mas abaixo dos LMR. Foram detectadas 2 amostras (1,5%) acima dos LMR
- Alface: 54,2% de 131 amostras "insatisfatórias"; porém, 51,9% com detecção de ingredientes ativos não registrados para a cultura, mas abaixo dos LMR. Não se detectou nenhuma amostra acima do LMR
- Cenoura: 49,6% de 141 amostras "insatisfatórias"; porém, 48,9% com detecção de ingredientes ativos não registrados para a cultura, mas abaixo dos LMR. Não se detectou nenhuma amostra acima do LMR.

Esse problema é fitossanitário, referente à extensão do uso de um agrotóxico de uma cultura para outra, e não de saúde pública, pois o parâmetro que deveria ser respeitado pelo órgão regulador, o LMR, não foi ultrapassado. Mesmo nos casos de culturas nas quais houve detecção de resíduos acima dos LMR, os valores são muito baixos e têm como unidades de valor miligramas do ingrediente ativo por quilo do alimento. Do ponto de vista de saúde à luz do método em toxicologia, principalmente dose-resposta, os valores são muito baixos, não indicando riscos para a população consumidora desses alimentos a curto, médio ou longo prazo.

Fazendo uma leitura dos resultados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos com base na metodologia científica que deve sustentar qualquer estudo, relatório, norma ou portaria, principalmente de uma agência reguladora nacional, podemos dizer que os alimentos analisados em 2010 mostraram segurança química adequada, indicando à população brasileira tranquilidade em relação ao seu consumo.

Efeitos dos agrotóxicos sobre a saúde

Os agrotóxicos podem determinar efeitos sobre a saúde humana, dependendo da forma e do tempo de exposição e do tipo de produto com sua toxicidade específica. O efeito pode ser agudo – por exposição a curto prazo, ou seja, horas ou dias, com surgimento rápido e evidente de sinais e sintomas de intoxicação típica pelo produto ou outro efeito adverso, como lesões de pele, irritação das mucosas dos olhos, nariz e garganta, dor de estômago (epigastralgia) – ou crônico, por exposição de mais de 1 ano, com efeitos adversos muitas vezes irreversíveis.

Os agrotóxicos que mais causam preocupação em termos de saúde humana são os inseticidas organofosforados e carbamatos, os piretroides e os organoclorados, os fungicidas ditiocarbamatos e os herbicidas fenoxiacéticos (2,4 D), glifosato e paraquat.

Inseticidas organofosforados e carbamatos

Dentre os inseticidas, os fosforados são os que mais provocam intoxicações e, ainda, grande número de mortes no país.

Esses inseticidas são bem absorvidos pela pele e por ingestão, e pouco por inalação. É importante ressaltar que mais de 90% da absorção se dá pela pele e o restante via digestiva, pois as gotículas das pulverizações, por serem grandes, não são inaláveis, e acabam sendo deglutidas quando estão nas vias respiratórias superiores (nariz,

garganta, faringe).

A ação desses agrotóxicos se dá pela inibição de enzimas no organismo, chamadas de colinesterases, principalmente a acetilcolinesterase. Essas enzimas estão presentes na transmissão de impulsos nervosos em diversos órgãos e músculos. Quando ocorre contaminação por organofosforado ou carbamato, há ligação entre essas enzimas e o veneno, impedindo que elas realizem sua função. Há, então, uma série de sinais e sintomas:

- Síndrome colinérgica: sudorese, salivação excessiva, pupilas puntiformes (miose), hipersecreção brônquica, vômitos, cólicas e diarreia
- Síndrome nicotínica: tremores, abalos musculares, alterações da pressão arterial
- Síndrome neurológica: confusão mental, dificuldade para andar, convulsões, depressão cardiorrespiratória, coma e morte.

Alguns grupos de organofosforados podem inibir outras enzimas, denominadas esterases neurotóxicas, que agem por mecanismos ainda pouco conhecidos. Sabe-se, porém, que elas têm ação protetora dos nervos longos dos membros inferiores e superiores. Assim, quando há sua inibição, a pessoa contaminada pode apresentar uma neuropatia periférica com atrofia dos músculos de pernas e braços, paralisia que pode ser irreversível.

Outros efeitos graves e pouco mencionados das exposições a longo prazo relacionam-se com distúrbios de coagulação sanguínea que alguns organofosforados podem determinar, levando, muitas vezes, a pessoa contaminada ao óbito.

Uma suspeita toxicológica atual refere-se à possibilidade de a exposição a longo prazo determinar alterações psicológicas e depressão, com risco de tentativas de suicídio. Essa hipótese tem sido investigada, mas, até o momento, os estudos não são conclusivos.[12-14]

Inseticidas piretroides

Esse grupo vem sendo muito utilizado não só na agropecuária, como no combate ao vetor da dengue e em ambientes domésticos.

Na intoxicação aguda, os inseticidas piretroides podem determinar irritação das mucosas, náuseas, vômitos e diarreia. Por serem sensibilizantes, podem provocar alergias de pele e de pulmões, como bronquite aguda por sensibilização.

Em exposições a longo prazo, esses produtos podem determinar neurites periféricas e alterações hematológicas do tipo leucopenias.

Recentemente, foram detectados vários casos de pneumonia em uma população que foi exposta a esse grupo de inseticidas na cidade de Manaus, após pulverização contra o vetor da dengue.

Inseticidas organoclorados

O uso da maioria dos organoclorados está proibido no país em virtude de sua alta persistência no ambiente e de sua capacidade de se acumular nos seres vivos, sobretudo nos seres humanos, além do efeito carcinogênico em animais de laboratório. Vem-se estudando com maior profundidade, mundialmente, esses venenos, que compõem uma ampla variedade de substâncias chamadas de substâncias tóxicas persistentes, bastante impactantes no meio ambiente e em saúde pública. A inexistência de políticas públicas, durante décadas, em relação ao meio ambiente e a contaminantes químicos gerou um passivo ambiental, com inúmeros locais detectados como depósitos de lixo tóxico, nos quais essas substâncias estão sempre presentes, com riscos à população.

Esses agrotóxicos agem diretamente nos órgãos, em especial no sistema nervoso central, produzindo contrações musculares, formigamentos (língua, lábios, face e mãos), tremores, convulsões e coma. As convulsões são extremamente graves.

Exposições a longo prazo podem provocar alterações cardíacas, como distúrbio de ritmo cardíaco, hepatopatias e alterações renais, assim como distúrbios de comportamento (psicológicos).

Fungicidas

Dentre os fungicidas, vários grupos já apresentaram problemas toxicológicos, como os mercuriais, hexaclorobenzeno e captafol. Todos, porém, estão proibidos e, portanto, não são mais utilizados no país.

Os fungicidas de maior relevância toxicológica atualmente são os ditiocarbamatos. São produtos muito utilizados em culturas de tomate, morango, figo e flores, entre outras, e apresentam, do ponto de vista de intoxicação aguda, sinais e sintomas de irritação das mucosas, como conjuntivite, rinite e faringite. Náuseas, vômitos e diarreia podem acompanhar o quadro agudo.

Em exposições a longo prazo, pelo fato de alguns desses fungicidas apresentarem manganês (metal pesado) na molécula, pode haver um tipo de parkinsonismo, com tremores de extremidades que podem evoluir para um quadro irreversível.

Herbicidas

Dentre os herbicidas cuja utilização vem aumentando em todo o país, existem três grupos de preocupação para a saúde:

- Glifosato: este produto, na realidade, não apresenta maiores problemas toxicológicos; apesar de ser um organofosforado, não é inibidor enzimático como os inseticidas. Existe uma formulação comercial que possui uma substância surfactante com ação irritativa dermatológica significativa, não sendo uma ação do próprio princípio ativo. Como é a formulação mais comercializada no país, é necessário atentar para esse risco
- Paraquat: herbicida amplamente utilizado na agricultura brasileira há vários anos, em diferentes cultivos. É bem absorvido por via digestiva e pode ser absorvido por pele irritada ou lesada, sendo a via inalatória a de menor absorção. Provoca, quando absorvido, lesões hepáticas e renais e, principalmente, fibrose pulmonar irreversível, causando a morte em cerca de duas semanas, por insuficiência respiratória. Não há tratamento médico adequado para tal situação
- 2,4 D: produto muito usado em todo o país, em cana-de-açúcar e pastagens. É bem absorvido pela pele, via digestiva e inalação, determinando agudamente alterações transitórias de glicemia que podem simular um quadro clínico de diabetes, além de alterações neuromusculares por neurite periférica, que é um processo inflamatório dos nervos longos dos membros inferiores e superiores. Em termos de efeitos a longo prazo, a preocupação é com as dioxinas, impurezas técnicas que podem estar presentes nesses produtos. As dioxinas são substâncias organocloradas persistentes e que se suspeita causarem danos em células germinativas, o que poderia originar distúrbios reprodutivos e alguns tipos de câncer, como os linfomas, cânceres do tecido linfático que estão apresentando crescimento na população mundial.

Raticidas

Atualmente, os raticidas são à base de anticoagulantes, os dicumarínicos, bem absorvidos por via digestiva e que podem determinar, em intoxicação aguda, hemorragias de vários graus, dependendo da dose ingerida. O grupo de maior risco, neste caso, são as crianças, que têm contato com tais substâncias em forma de isca, pois algumas simulam guloseimas bastante atrativas para as crianças.

Exposição múltipla

A população trabalhadora rural dificilmente se expõe a um único tipo de agrotóxico. Há multiplicidade de exposições a diversos grupos já mencionados, de maneira sistemática e a longo prazo, com episódios agudos de intoxicação por um dos grupos específicos. O grande desafio para a toxicologia, nessas próximas décadas, será a avaliação dos indivíduos com múltiplas exposições por muitos anos.

Alguns pesquisadores em outros países, há algum tempo, verificaram vários efeitos adversos por esse tipo de exposição.[15] A Tabela 31.1 mostra a diversidade de efeitos nos sistemas do organismo humano. É importante notar que não há definição de um grupo específico de agrotóxico, mas sim uma ação sinérgica entre eles, o que configura uma situação bastante preocupante em termos de saúde pública.

É necessário, porém, realizar uma investigação clínica bastante rigorosa, com base no método científico da toxicologia clínica, para concluir que uma doença crônica foi determinada pela exposição a agrotóxicos a longo prazo, descartando outras causas de morbidade.

Deve-se ressaltar que, na maioria das vezes, a sintomatologia da pessoa exposta aos agrotóxicos é vaga e não objetiva, como dor de cabeça, tonturas, mal-estar, fraqueza e dor de estômago. Portanto, é preciso estar atento a essa situação para que haja suspeita de efeitos causados por agrotóxicos e não por doenças de outras origens, que podem apresentar também sintomatologia inespecífica e acometer pessoas expostas a esses produtos.

Tabela 31.1 Efeitos de exposição crônica a múltiplos agrotóxicos.[15]

Órgão/sistema	Efeito	Órgão/sistema	Efeito
Sistema nervoso	Síndrome astenovegetativa Polineurite vegetativa Radiculite Encefalopatias Disencefalite Distonia vascular vegetativa Esclerose cerebral Neurite retrobulbar com acuidade visual Angiopatia da retina	Sistema respiratório	Traqueíte crônica Pneumofibrose inicial Enfisema pulmonar Asma brônquica
Sistema cardiovascular	Miocardite tóxica crônica Insuficiência coronária crônica Hipertensão Hipotensão	Fígado	Hepatite crônica Colecistite Prejuízo à desintoxicação e outras funções
Rins	Albuminúria Nictúria Ureia, nitrogênio e creatinina *Clearance*	Trato gastrintestinal	Gastrite crônica Duodenite Úlcera Colite crônica (hemorrágica, espástica e formações polipoides) Hipersecreção e hiperacidez Prejuízo à motricidade
Sistema hematopoético	Leucopenia Reticulócitos e linfócitos Eosinopenia Monocitose Alterações na hemoglobina	Pele	Dermatites Eczema
		Olhos	Conjuntivite Blefarite

Capítulo 32

Contaminação de Água e Solo | Radiações Ionizantes e Não Ionizantes

Luiz Alberto Amador Pereira, Alfésio Luís Ferreira Braga, Ubiratan de Paula Santos, Chin An Lin, Marcos Abdo Arbex, Sylvia Costa Lima Farhat e Lourdes Conceição Martins

Água e solo

Casos de contaminação de água e solo no Brasil e no mundo

Diversos foram os casos documentados de contaminação ambiental associados à atividade produtiva. Em relação aos contaminantes ligados à atividade industrial em localidades urbanas, o número de casos é muito expressivo. Fora do Brasil, dois desses casos merecem citação por constituírem contaminações de solo e água que afetaram de forma marcante populações em dois países distintos.[1]

Em 1908, a companhia de produtos químicos Chisso instalou uma fábrica na cidade de Minamata, na ilha de Kyushu, no Japão, e iniciou a produção de diferentes compostos químicos para serem utilizados em equipamentos elétricos e como fertilizantes. O local foi escolhido por apresentar mão de obra barata. Era uma localidade de pescadores onde uma nova fonte de empregos seria bem-vinda, a terra era barata e a água, essencial para as atividades da empresa, era abundante. A diversificação dos produtos levou à produção, entre outros compostos, do acetaldeído. Na década de 1950, a produção era elevada, acarretando grande quantidade de resíduos líquidos contaminados por metilmercúrio, utilizado na produção do acetaldeído. Esses resíduos eram liberados diretamente nas águas da baía de Minamata. Em consequência disso, houve diminuição dos peixes e frutos do mar, alterações comportamentais nos gatos que se alimentavam desses peixes e alterações neurológicas nos habitantes da região. Apenas depois da visita de um neurologista britânico, em 1958, é que se fizeram as primeiras inferências sobre as alterações neurológicas e a contaminação por metilmercúrio. Mesmo assim, a empresa negou sua responsabilidade por vários anos, aumentou a produção em 400% ao longo do período de discussão sobre as causas das doenças descobertas na população e, quando indenizou as famílias, o fez como se estivesse contribuindo voluntariamente para ajudar as famílias, com um valor irrisório e definido pela indústria, sem assumir responsabilidade pelo ocorrido.

Na região de Niagara Falls, no estado de Nova York, no final do século 19, como parte de um plano de construção de hidrelétricas, foi iniciada a construção de um canal pelo engenheiro Willian Love. Entretanto, esse canal não chegou a ser concluído e a área foi abandonada. Ao longo dos anos, esse retângulo de 16.200 m^2 transformou-se em um lago e a vegetação tomou conta de suas margens, com as pessoas usando a área para o lazer.

Paralelamente, em 1906, instalou-se na região uma indústria química chamada Hooker. Até a Primeira Guerra Mundial, a produção da indústria era muito pequena. A partir de então, e de modo mais intenso a partir da Segunda Guerra Mundial, essa empresa aumentou suas atividades e passou a produzir diferentes tipos de compostos químicos para diversos setores industriais e para a agricultura. Com isso, cresceu também a quantidade de resíduos industriais que não mais poderiam ser armazenados nas dependências da indústria. No começo da década de 1940, a Hooker lembrou-se do Love Canal, comprou os direitos de uso da área da companhia proprietária e passou a depositar seus resíduos industriais nas margens do terreno, dentro de barris. Após alguns anos, a indústria notou que parte do material havia sido liberado e contaminava a água e o solo da região. Paralelamente, a indústria, que já pensava na possibilidade de utilizar outra área para descarte de seus resíduos industriais, passou a sofrer forte assédio por parte do equivalente à Secretaria Municipal de Educação para vender parte da área para a construção de uma escola. Gentilmente, a empresa doou toda a área, mas fez constar do acordo o aviso de que a área estava

contaminada por produtos químicos.

Foram construídas uma escola e casas sobre a área do Love Canal, agora aterrado, e em suas margens. Por décadas, inúmeras foram as vezes em que moradores relataram a presença de substâncias oleosas que afloravam à superfície em diferentes pontos do terreno, com odor forte. Como havia compostos orgânicos entre o material enterrado, casos de cloracne provocada por esses compostos clorados foram relatados. Na década de 1970, os casos tornaram-se mais frequentes e investigações feitas pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA-EUA) decidiram pelo fechamento da escola e pela remoção das famílias residentes nas cercanias do terreno. Ainda hoje se discutem as responsabilidades e investigam-se os efeitos adversos associados a essa exposição.

No Brasil, diante da política desenvolvimentista a partir da década de 1950, muitas indústrias químicas, petroquímicas e siderúrgicas se instalaram no país em áreas próximas a recursos hídricos, com o objetivo de captar a água para o seu processo produtivo. Isso levou à identificação de áreas contaminadas após décadas de ausência de políticas ambientais adequadas.

Somado à inserção de indústrias, o adensamento populacional nas áreas urbanas trouxe outros problemas relacionados com o esgoto doméstico, a destinação do lixo e, mais recentemente, a poluição pelos deslocamentos dessa população ou transporte de produtos para abastecimento, causados pelos veículos automotores.

A ideia de desenvolvimento econômico a qualquer custo teve seu apogeu na década de 1970, refletida pela posição do Brasil na conferência de Estocolmo, que priorizava a captação de grandes indústrias sem a preocupação com os danos ambientais que ocorreriam no futuro. Isso coincidiu com o endurecimento das políticas ambientais ocorridas na Europa e nos EUA.

À medida que os países desenvolvidos foram aperfeiçoando formas de controle ambiental, várias indústrias passaram a migrar para países onde a legislação e o seu controle fossem mais amenos ou mesmo inexistentes. Entre as décadas de 1960 e 1970, inúmeros países economicamente periféricos, ávidos por novas fontes de recursos e desenvolvimento, receberam indústrias multinacionais de produtos de base, principalmente na área petroquímica. Muitas dessas indústrias tinham como sede países onde a legislação ambiental determinava que altos investimentos em tecnologia fossem efetivados, principalmente para a prevenção de possíveis acidentes ambientais.[2]

É interessante ressaltar que não só as empresas contaminaram o ambiente, mas também o governo. Em muitos casos, o governo era o principal comprador dos produtos que essas empresas produziam.

É fato também que o próprio governo produziu produtos extremamente poluidores sem o mínimo cuidado ambiental. Na década de 1950, o Ministério da Educação e Saúde operou uma planta industrial para a produção de hexaclorociclo-hexano (HCH) e a manipulação de outros compostos organoclorados, como o diclorodifenilcloroetano (DDT), na Cidade dos Meninos (RJ), visando ao controle de endemias transmitidas por vetores (malária, febre amarela e doença de Chagas). Essa fábrica aproveitou uma planta de pavilhões desativados de uma escola. Devido aos custos para a fabricação do HCH, a fábrica foi desativada na década seguinte. A produção remanescente permaneceu estocada ao ar livre nas antigas dependências da fábrica. Na década de 1980, constatou-se que ocorria a venda clandestina desse pesticida pela população vizinha. Em 1991, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) tornou públicos os resultados de estudos clinicolaboratoriais que haviam realizados em 43 adultos e 4 crianças residentes em um raio de 100 metros do local da fábrica, segundo os quais foram encontrados no sangue dos amostrados níveis 65% superiores à concentração do HCH presente no grupo controle (indivíduos não expostos), porém sem correlação a patologias.[3] Ainda hoje essa situação não foi remediada, sendo objeto de estudo por parte de pesquisadores.

Podemos considerar que, no Brasil, a industrialização foi mais impactante para o meio ambiente, principalmente, nos centros urbanos. Cidades como Volta Redonda, Cubatão e as regiões de São Paulo, Campinas e Baixada Fluminense vêm sofrendo o impacto ambiental das atividades industriais ao longo das últimas décadas. Pode-se elencar vários episódios envolvendo contaminações ambientais nessas localidades.

Cubatão, desde a década de 1950, foi se consolidando como um polo industrial com siderúrgica, fábricas de fertilizantes, cimento, minerais não metálicos e indústrias químicas e petroquímicas. A grande quantidade de metais pesados e organoclorados – entre outros identificados no solo, na água e em sedimentos –, além da contaminação do ar, levaram a cidade a uma situação crítica; a região chegou a ser denominada “Vale da Morte”. Ao longo da década de 1980, foram identificadas áreas de deposição de contaminantes próximos a lençóis freáticos, cursos d’água e áreas de captação de água para abastecimento. Em relação aos trabalhadores das indústrias, foram constatados inúmeros casos de contaminação por benzeno.

Aliás, no Estado de São Paulo, segundo a Companhia Ambiental do Estado (CETESB),[4] há 4.131 áreas contaminadas. Entre elas, algumas são consideradas críticas:

- Entre 1974 e 1987, o Aterro Mantovani, instalado em Santo Antônio da Posse (SP), recebeu resíduos de 61 indústrias. Parte das 150 mil toneladas de resíduos perigosos depositados em 22 mil metros quadrados vazou para o lençol freático. Dentre as substâncias encontradas, havia organoclorados, solventes e metais tóxicos
- O bairro de Jurubatuba, na zona sul da cidade de São Paulo, sempre apresentou grande concentração de indústrias do setor químico e metalúrgico. Há comprovação da contaminação de solo e águas por solventes halogenados, levando à restrição do uso de águas subterrâneas na região
- Na Vila Carioca, bairro da cidade de São Paulo, a Shell e outras empresas que mantinham na região uma fábrica de pesticidas e depósitos de combustíveis foram responsáveis pela contaminação do solo e de poços superficiais e profundos ao longo de quase todo o bairro. Atualmente, barreiras e drenos tentam restringir a área de dispersão dos poluentes, além de existir um programa de acompanhamento dos moradores para identificar os casos de contaminação
- Na divisa entre Mauá e Santo André, Região Metropolitana de São Paulo, em um antigo terreno de uma indústria de autopeças utilizado como depósito de lixo, foi erguido um conjunto residencial onde milhares de pessoas estão expostas a metais tóxicos e substâncias orgânicas voláteis, dentre as quais benzeno e clorobenzeno. Desde 2001, quando os primeiros sinais de contaminação foram identificados, ainda não foi definida a situação dos moradores em relação ao ressarcimento ou remoção do local contaminado.

Há outras seis áreas consideradas críticas sob investigação, sendo uma em São Bernardo do Campo (Jardim das Oliveiras – lixão de indústria de borracha), uma em São Caetano do Sul (Indústria Química Matarazzo), uma no município de Campinas (Mansões de Santo Antônio – Concima, solventes) e três no município de São Paulo (Cohab Vila Nova Cachoeirinha, Cohab Heliópolis e Shopping Center Norte), todas contaminadas por resíduos industriais e domésticos de diferentes origens.

Em 1958, uma indústria química farmacêutica inaugurou um complexo industrial em Belford Roxo, na Baixada Fluminense, em uma área de dois milhões de metros quadrados, produzindo poliuretanos, vernizes, produtos veterinários e formulações de agrotóxicos. Na unidade também havia um incinerador de resíduos perigosos e um aterro sanitário. Em janeiro de 2001, constatou-se a contaminação do rio Sarapuí com bifenilas policloradas (PCB) e metais pesados – como chumbo e mercúrio –, originados na incineração de substâncias poluentes. A análise de efluente continha benzenamina halogenada, benzeno e benzamida, entre outros compostos. Já a amostra de sedimento continha benzenos clorados, PCB e derivados do DDT, entre outros.

Na cidade de Guaíba (RS), a contaminação por organoclorados no rio Guaíba também foi identificada, causada pelas indústrias, principalmente de celulose, localizadas nesse município, trazendo impacto na fauna e flora da região.

Na Região Nordeste também existem casos registrados de contaminações ambientais. Em Belo Jardim (PE), uma fábrica de baterias foi acusada de contaminar trabalhadores, solo e água com chumbo. A empresa também contribuiu para a contaminação da bacia do rio Ipojuca com o lançamento de resíduos ácidos e sais de chumbo. Entre 1995 e 1996, um relatório indicava que os efluentes ofereciam perigo de contaminação da população e de comprometimento da fauna e da flora.

Em Santo Amaro da Purificação (BA), verificou-se a contaminação do solo e de lençóis freáticos por chumbo em decorrência do depósito de lixo contaminado por uma empresa mineradora.

Outros casos mais recentes, como a intoxicação por mercúrio na Região Norte por atividades de mineração, têm sido relatados, sendo ainda objeto de estudo quanto à avaliação dos impactos no ambiente e na saúde humana.

Vigilância ambiental no Brasil

A Constituição Federal de 1988 estabelece o princípio de que a saúde é um direito de todos e dever do Estado e constitui o Sistema Único de Saúde (SUS). Em seu artigo 200, determina que compete ao SUS executar ações de vigilância e colaborar na proteção do meio ambiente, incluindo o do trabalho.

A Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080 de 19/9/1990) dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes. Essa lei estabelece, em seu

artigo 16, que compete à direção nacional do SUS participar da formulação e implementação das políticas de controle das agressões ao meio ambiente.

Em 2003, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) absorveu as atribuições do antigo Centro Nacional de Epidemiologia (Decreto nº 4.727 de 9/6/2003), assumindo também a gestão do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e Ambiental em Saúde.

Em 2005, foi regulamentado o Subsistema Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental (SINVSA) (Instrução Normativa nº 1). Entre suas atribuições estão coordenação, avaliação, planejamento, acompanhamento, inspeção e supervisão das ações de vigilância relacionadas com doenças e agravos à saúde no que se refere a água para consumo humano; contaminações do ar e do solo; desastres naturais; contaminantes ambientais e substâncias químicas; acidentes com produtos perigosos; efeitos dos fatores físicos; e condições saudáveis no ambiente de trabalho.

Cabe ainda ao SINVSA elaborar indicadores e sistemas de informação de vigilância em saúde ambiental para análise e monitoramento, promover intercâmbio de experiências e estudos, ações educativas e orientações e democratizar o conhecimento na área.

Metodologia aplicada no Brasil

A Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) foi criada nos EUA para promover ações que orientem e protejam populações em diferentes gradientes de exposição a produtos químicos.

Essa agência desenvolveu um protocolo que fornece subsídios para a composição de uma lista nacional de locais prioritários para avaliação de risco, comunicando assim aos setores responsáveis pela vigilância ambiental a existência de locais sob risco, para possíveis intervenções da exposição e dos efeitos à saúde em populações.[5]

O Ministério da Saúde tem adotado as normas da ATSDR desde o início da década de 2000 para orientar as ações de vigilância ambiental em saúde.[6] Essas normas têm como pilares os seguintes tópicos para a investigação de áreas possivelmente contaminadas:

- Avaliação da informação do local: descrição do local, aspectos históricos, avaliação preliminar das preocupações da comunidade, dados registrados sobre efeitos adversos à saúde, informação demográfica, usos do solo e outros recursos naturais, informações preliminares sobre contaminação ambiental e rotas ambientais (água subterrânea ou profunda, água superficial, solo e sedimento, ar e biota)
- Resposta às preocupações da comunidade: compreende a identificação dos membros da comunidade envolvidos, desenvolvimento de estratégias para envolver a comunidade no processo de avaliação, manutenção da comunicação com a comunidade através de todo o processo de solicitação e resposta dos comentários da comunidade sobre os resultados da avaliação
- Seleção dos contaminantes de interesse: inclui a determinação dos contaminantes no local e fora deste, as concentrações nos meios ambientais, os níveis de concentração basais, a qualidade dos dados tanto do processo de amostragem quanto das técnicas de análise, o cálculo de valores de comparação, o inventário das emissões dos compostos tóxicos, a busca de informação toxicológica sobre os poluentes e a determinação dos poluentes de interesse
- Identificação e avaliação de rotas de exposição: a partir da detecção da fonte de emissão dos contaminantes de interesse, discernem-se os meios ambientais contaminados, os mecanismos de transporte, os pontos de exposição humana, as vias de exposição e as populações receptoras. Essas informações permitem avaliar se as rotas são potenciais ou completas
- Determinação de implicações para a saúde pública: nesta etapa do processo é realizada a avaliação toxicológica (estimativa da exposição, comparação das estimativas com normas de saúde, determinação dos efeitos à saúde relacionados com a exposição, avaliação de fatores que influem nos efeitos adversos para a saúde e determinações das implicações para a saúde por perigos físicos) e dos dados sobre efeitos à saúde (usos e critérios para avaliar esses dados e discussão dessas informações em resposta às preocupações da comunidade)
- Determinação de conclusões e recomendações.

Essas informações visam orientar os gestores e profissionais de saúde quanto ao risco de exposição a que a população está exposta. Assim, é fundamental que o médico que atua na área suspeita tenha a real compreensão dos riscos a que a população está exposta nos diversos níveis de atenção à saúde.

A identificação dos agentes químicos envolvidos, as vias de exposição e as rotas de identificação devem ser informadas para que o clínico possa desenvolver, na anamnese, uma investigação que contemple a pesquisa dos contaminantes envolvidos.

Dificilmente o médico identificará, na consulta, um paciente possivelmente exposto a um ou vários produtos químicos existentes na sua área de moradia sem que exista um protocolo de pesquisa clínica que o oriente. Esse protocolo deve conter, inicialmente, os agentes existentes na região, sua toxicidade, os danos potenciais à saúde e as rotas de exposição. Esse instrumento é fundamental para orientar o clínico na condução da avaliação clínica, incluindo informações da toxicologia e efeitos agudos e crônicos dos produtos químicos a que a população está exposta. Recomenda-se que esse protocolo seja construído conjuntamente. A interlocução entre o sistema de vigilância em saúde nas esferas nacional, estadual e municipal e os serviços envolvendo as equipes de saúde é fundamental para o sucesso de qualquer investigação clínica e a contaminação ambiental em uma determinada área geográfica.

Para a prática clínica, o conhecimento e caracterização das rotas de exposição pode ser decisivo na formulação das hipóteses diagnósticas em pacientes no consultório. Cada rota completa ou potencial representa uma condição de exposição passada, presente ou futura que deve ser identificada e valorizada.

Segundo orientações do portal de saúde do Ministério da Saúde,[6] a rota de exposição será completa quando apresentar todos os cinco elementos, a saber:

- Fonte de contaminação: é a fonte de emissão do contaminante ao ambiente. Entretanto, no caso em que a fonte original for desconhecida, esta pode ser representada pelo compartimento ambiental responsável pela contaminação de um ponto de exposição
- Compartimento ambiental: os compartimentos ambientais são vários, incluindo materiais ou substâncias de resíduos, água subterrânea ou profunda (aquíferos), água superficial, ar, solo superficial, subsolo, sedimento e biota
- Ponto de exposição: é o lugar onde ocorre ou pode ocorrer o contato humano com o compartimento ambiental contaminado (p. ex., residência, local de trabalho, parque desportivo, jardim, curso de água, corpo de água, manancial, poço ou fonte de alimentos)
- Via de exposição: são os caminhos pelos quais o contaminante pode estabelecer contato com o organismo, como ingestão, inalação e absorção ou contato dérmico
- População receptora: são as pessoas que estão expostas ou potencialmente expostas aos contaminantes de interesse em um ponto de exposição.

A rota será considerada potencial quando um ou mais dos elementos citados não estiver definido.

Há, ainda, que se avaliar a *temporalidade da exposição*, que é o critério considerado durante a análise das rotas de exposição para se definir se ela é passada, presente ou futura.

O conhecimento de cada contaminante propicia ao clínico a busca de informações fundamentais na literatura. Atualmente, são várias as instituições que disponibilizam informações confiáveis. Tanto o Ministério da Saúde quanto a ATSDR possuem extenso material sobre os principais agentes químicos.[5,7]

Contaminantes de solo e água e alterações clínicas

Conforme demonstrado anteriormente, a presença de qualquer poluente, seja químico, físico ou biológico, no ambiente não é suficiente para caracterizar uma rota de exposição completa e, portanto, representar risco para a saúde da população adjacente.

Existem compostos químicos que ficam restritos a determinadas áreas menos povoadas e que representam risco para contaminação de flora e fauna. Entretanto, quando esses contaminantes estão presentes em áreas mais povoadas, aumenta a chance de que possa haver contato dos habitantes da região com esses compostos ou elementos tóxicos. Esse contato direto pode ocorrer por meio de inalação, ingestão ou da pele. Além disso, pode haver exposição indireta através do ar, da água ou de alimentos contaminados.[6]

Consumada a exposição, sua intensidade e duração determinarão os efeitos adversos sobre os expostos. Quando se discute contaminantes de solo e água, dois grupos de substâncias se apresentam como os mais frequentes e mais deletérios para a saúde dos seres humanos: os metais tóxicos e os compostos orgânicos persistentes.

Metais tóxicos

Diversas substâncias encontradas na natureza podem ser tóxicas para os seres humanos. Entre os metais tóxicos, podemos citar os metais pesados, elementos encontrados na crosta terrestre, com elevada densidade (mais de 3,5 vezes a densidade da água = 1 g/cm^3).[8] Esses metais não podem ser degradados ou destruídos e se acumulam no organismo e no meio ambiente.

Alguns deles, como manganês, ferro, cobre e zinco, em pequenas quantidades, são essenciais ao organismo, estando presentes em alimentos como frutas, legumes, verduras e carnes. Outros, como mercúrio e chumbo, não apresentam funções fisiológicas e são extremamente tóxicos para os seres humanos,[9] mesmo em baixas concentrações.

São inúmeras as aplicações para os metais tóxicos, e os produtos que os contêm fazem parte do nosso cotidiano. Baterias de carro, pesticidas, ligas metálicas e tintas para diferentes usos podem apresentar concentrações variadas de metais tóxicos. Entretanto, como alguns elementos são altamente tóxicos em concentrações muito baixas, seu uso tem sido evitado. Mesmo os que apresentam alguma utilidade para o funcionamento do organismo, quando deixam de ser metabolizados adequadamente e se acumulam nos organismos, passam a apresentar efeitos tóxicos importantes. São conhecidos os casos de intoxicação por ferro causados por administração intramuscular (IM) do metal em tratamentos de anemia ferropriva.

Exceto nos casos em que haja suplementação excessiva de metais essenciais, a contaminação pode ocorrer por meio da ingestão alimentos e água contaminados, pela inalação e pela absorção através da pele após contato direto com os metais no compartimento ambiental onde estiver disposto de modo irregular.[10]

Ao longo do século 20, muitos foram os desastres ambientais relacionados com a contaminação por metais tóxicos de forma acidental ou decorrente do descaso dos responsáveis. O caso da contaminação na baía de Minamata, anteriormente descrito, é um exemplo clássico de contaminação criminosa de uma população que até hoje carrega as marcas desse episódio.

Quatro metais tóxicos são os principais responsáveis pelos casos mais graves de intoxicação em seres humanos: cádmio, chumbo, mercúrio e arsênico. Este último não é considerado um metal pesado, mas um metaloide, apresentando características físico-químicas de um metal e um não metal. Pode ser encontrado na natureza associado a outros elementos, como oxigênio, cloro e enxofre (arsênico inorgânico), ou com carbono e hidrogênio (arsênico orgânico).

Entre as diferentes formas que os metais podem apresentar, a catiônica e as ligadas às cadeias carbônicas são as que apresentam as maiores toxicidades. É a capacidade que essas formas têm de reagir com o radical sulfidrila (–SH) da estrutura proteica das enzimas dos organismos, alterando suas propriedades, que determina a toxicidade do metal. As alterações produzidas podem modificar dramaticamente o metabolismo dos seres vivos.[11]

Detalharemos um pouco mais os efeitos do cádmio e do arsênico, pois chumbo e mercúrio foram apresentados no capítulo “O clínico e as intoxicações ocupacionais e ambientais”.

Cádmio

Fonte

Este metal está presente no solo e nas rochas, incluindo o carvão mineral, e em geral está associado a outros elementos químicos, como zinco (associação mais frequente) e oxigênio, cloro ou enxofre (mais raramente). Tem sido amplamente utilizado na produção de pesticidas, adubos, tintas, ligas metálicas, baterias e plásticos. Sua presença em pesticidas e adubos permite que o metal retorne ao solo de onde foi extraído, completando um ciclo de utilização.[12]

Exposição e absorção

A exposição ambiental e consequente contaminação pelo cádmio pode ocorrer em qualquer um dos compartimentos. Mineração a céu aberto, queima de carvão mineral, atividades industriais (refino de matais) e até mesmo queima de resíduos domésticos são as principais formas de contaminação do ar. O metal disperso irá se depositar, mais cedo ou mais tarde, dependendo do tamanho da partícula, contaminando, também, solo e água.[12] Primariamente, solo e água podem ser contaminados pela deposição irregular de resíduos industriais, principalmente, e/ou domésticos, em menor intensidade.

A inalação, principal forma de exposição ao cádmio, leva o metal para os alvéolos e de lá para a corrente sanguínea, espalhando-o pelo resto do organismo. Quanto menor a partícula, maior será sua absorção. A ingestão de fígado e rim de suínos e bovinos, cogumelos, mariscos, mexilhões, chocolate em pó e algas marinhas secas, alimentos ricos em cádmio, pode aumentar a exposição a esse metal.[13] Entretanto, pode ser creditado ao hábito de fumar a principal exposição ao cádmio. O contato através da pele também pode levar à absorção do metal, porém em pequena quantidade. Essa forma de absorção pode se tornar relevante no caso de exposições prolongadas.

A maior parte do cádmio que entra no organismo é transportada para o fígado e os rins, podendo permanecer nesses órgãos por muitos anos. Uma pequena porção desse metal é eliminada lentamente na urina e nas fezes.

Exceto em casos de acidentes ambientais muito graves, com grande quantidade de cádmio liberada de modo abrupto, os níveis de exposição ambiental são menores que o observado no ambiente de trabalho. Deste modo, os eventos agudos são menos graves mas, por outro lado, eventos crônicos são relatados com mais frequência.

Fisiopatologia e quadro clínico

As alterações clínicas decorrentes da exposição ao cádmio dependem diretamente da via de exposição. A Tabela 32.1 apresenta as vias de exposição possíveis, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, as manifestações clínicas agudas esperadas e as doenças desenvolvidas.

Cronicamente, a exposição ao metal está associada ao aumento de casos de doença pulmonar obstrutiva crônica e de câncer de pulmão. No rim, principal órgão-alvo, ocorre insuficiência renal crônica por lesão tubular. Nas fases mais avançadas da exposição crônica e em consequência das alterações renais, a hipertensão arterial pode estar presente.

Entre outros efeitos adversos atribuídos ao cádmio estão:

- Fratura óssea por descalcificação progressiva
- Anemia por deslocamento do ferro por cádmio
- Alterações reprodutivas e até mesmo infertilidade
- Alterações comportamentais e cognitivas por dano ao sistema nervoso central (SNC)
- Alterações no sistema imunológico
- Alteração de DNA com desenvolvimento de câncer (próstata).

Diagnóstico

Uma boa anamnese deve incluir informações sobre os locais de trabalho, estudo e moradia dos pacientes. Isso inclui investigar as redondezas desses locais e a presença de indústrias ou áreas de depósito de resíduos industriais e domésticos.

No caso da investigação de doenças relacionadas com a exposição ambiental não ocupacional, o histórico de ocupação dos locais frequentados pelos pacientes é de vital importância.

Laboratorialmente, o metal pode ser detectado no sangue, na urina, no cabelo e nas unhas. Enquanto a medida no sangue reflete a exposição aguda, os valores da urina refletem exposições recentes e passadas. É possível, ainda, dosar os níveis de cádmio no fígado e no rim.

Tratamento

Não há tratamento medicamentoso eficaz para os casos de intoxicação por esse metal.

Arsênico

Fonte

O arsênico existe naturalmente na crosta terrestre e é considerado um metaloide, possuindo propriedades dos elementos metálicos e não metálicos. O arsênico pode ser encontrado em três formas: elementar (arsênico metálico), verde metálico e sólido; combinado com outros elementos como cloro, oxigênio ou enxofre (arsênico inorgânico); e combinado com carbono e hidrogênio (arsênico orgânico). As formas orgânicas e inorgânicas são pós brancos ou incolores que não evaporam, não tendo gosto ou cheiro. Portanto, a exposição pode ocorrer de modo imperceptível.[14] O arsênico inorgânico está presente no solo e em várias espécies de rochas, principalmente nas que

contêm cobre ou chumbo. Quando esses materiais são aquecidos em siderúrgicas, o arsênico se transforma em finas partículas que são dispersas pelo ar.

Tabela 32.1 Vias de exposição ao cádmio, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas agudas esperadas e doenças desenvolvidas.

Via de exposição	Fisiopatologia	Manifestações clínicas agudas	Doença instalada
Inalatória	Processo inflamatório das vias respiratórias	Tosse, dispneia, queimação	Pneumonite química
Ingestão	Processo inflamatório do trato digestivo	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia	Gastrenterite
Inalatória e/ou digestiva	Acúmulo do metal nos rins – nefrite	Proteinúria, glicosúria e oligúria	Insuficiência renal aguda
	Desloca o ferro na hemoglobina	Palidez, apatia	Anemia ferropriva

O arsênico inorgânico foi bastante utilizado como preservativo para peças feitas de madeira e pesticidas usados em plantações de algodão e pomares que foram banidos. Entretanto, alguns compostos orgânicos ainda são utilizados como pesticidas na agricultura e para suplementação de dieta para animais. A forma elementar é usada, em pequenas quantidades, para composição de ligas metálicas, como no caso de alguns tipos de baterias para automóveis, para semicondutores e diodos emissores de luz.[14]

Exposição e absorção

Como esse metal está presente na natureza, a exposição pode ocorrer por meio dos alimentos (frutos do mar e peixes), da água, do ar e da deglutição de poeira. A determinação da forma de arsênico que está presente em determinado ambiente não é fácil. A concentração do metal na água pode variar mil vezes entre áreas sem contaminação (1 parte por milhão – ppm) e áreas contaminadas ou naturalmente com excesso do arsênico (1.000 ppm). Nos EUA, 80% das águas potáveis apresentam menos de 2 partes por bilhão (ppb). Nos alimentos, a concentração varia entre 20 e 140 ppb. No ar, os valores estão entre 20 e 30 nanogramas por metro cúbico de ar (ng/m^3).

A inalação e a deglutição do metal por meio de poeira, água ou alimentos são as formas mais importantes de exposição. Uma vez ingerido e absorvido, e o mercúrio orgânico é a forma com maior absorção, será distribuído e depositado, preferentemente, no fígado, no baço, nos rins e nos pulmões, com pequenas concentrações na pele, no cabelo e nas unhas.[15] A eliminação ocorre pela urina após vários dias (inorgânico) ou vários meses (orgânico).[14]

Fisiopatologia e quadro clínico

A exposição pode levar a manifestações de diversos níveis de gravidade, dependendo da quantidade ingerida e da velocidade com que esse processo ocorre.[16] Agudamente, diferentes órgãos e sistemas são afetados:

- No trato digestivo, em decorrência de necrose da mucosa intestinal, ocorrem náuseas, vômitos, disfagia, dor abdominal e diarreia. Hálito metálico e com odor de alho também é relatado. Icterícia e hepatomegalia, com alterações enzimáticas, refletem o acometimento hepático
- Alterações hematológicas observadas com mais frequência são leucopenia, redução de eritrócitos e até mesmo leucemias
- No trato urinário, observa-se hematúria e insuficiência tubular renal
- Alterações neuromusculares, como rabdomiólise e neuropatia periférica progressiva.

A presença de linhas brancas transversais nas unhas (linhas de Aldrich-Mess) é uma manifestação subaguda.

Cronicamente, observam-se:

- Alterações dermatológicas, como a hiperpigmentação conhecida como melanose do arsênico, hiperqueratoses

nas palmas das mãos e plantas dos pés e alopecia

- Diabetes
- Hipertensão
- Insuficiência vascular periférica
- Neuropatia periférica
- Câncer de pele, pulmão, fígado, vesícula e rins.

O aparecimento desses cânceres está relacionado com exposições prolongadas, entre 5 e 30 anos,[13] com ingestão crônica de arsênico por meio de água contaminada em uma concentração ao redor de 100 µg/ℓ.[17]

Diagnóstico

Além das manifestações clínicas características já mencionadas, como alterações de coloração de pele e unhas, dos distúrbios digestivos e metabólicos, da hipertensão e das alterações neurológicas, há alterações de exames laboratoriais, como:

- Alargamento do QRS, prolongamento do segmento QT, depressão de segmento ST, achatamento de ST
- Sinal radiopaco na radiografia de abdome.

A dosagem do metal pode ser realizada no sangue para exposições recentes, com valores acima de 0,9 µmol/ℓ (7 µg/dℓ na urina de 24 h, com valores acima de 67 µmol/ℓ (50 µg/dℓ); no cabelo e nas unhas, preferencialmente, por meio de espectrofotometria de absorção atômica.[16]

Tratamento

No caso de ingestão aguda e dentro das primeiras 24 h após ingestão, induzir o vômito, fazer lavagem gástrica e utilizar carvão ativado ajudam a diminuir a exposição. Além disso, a administração de dimercaprol, um quelante de arsênico, nas primeiras 24 h após a exposição, na dose de 3 a 5 mg/kg, IM, a cada 4 h por 2 dias, a cada 6 h por 1 dia e a cada 12 h por 10 dias, pode ser benéfica ao paciente. Administrada após esse prazo, não apresenta efeitos satisfatórios. Transfusões sanguíneas, diálise e, no caso de crianças, a aplicação de 2,3-ácido dimercaptossuccínico (DMSA) ou succímero, podem ser benéficas quando realizadas no início do quadro agudo.[16]

Poluentes orgânicos persistentes

Os poluentes orgânicos persistentes (POP) são substâncias químicas altamente tóxicas, produzidas primariamente para serem aplicadas na agricultura, na forma de pesticidas, e na indústria. Podem também ser subprodutos da produção de polivinilcarbono (PVC), plástico utilizado em brinquedos, utensílios domésticos, tubos e conexões, embalagens de alimentos etc.; da produção de papel, através do processo de branqueamento com cloro; da incineração de lixo doméstico, industrial e hospitalar; e de todos os processos industriais que empregam cloro e derivados do petróleo.[18]

Os POP apresentam a capacidade de se acumular (bioacumulação) em microrganismos, plantas, animais e, obviamente, no homem, não sendo eliminados pelos organismos com o tempo. Além disso, aumentam sua concentração ao longo das cadeias tróficas (biomagnificação). Eles são lipofílicos, permanecendo armazenados no tecido adiposo. Como são compostos extremamente resistentes à degradação química, biológica e fotolítica, permanecem nos ecossistemas produzindo danos importantes, mesmo em pequenas concentrações, e podem atingir locais muito distantes da fonte de contaminação pela sua capacidade de dispersão pelo ar e pela água. É frequente a contaminação de ecossistemas marinhos.[18,19]

Os graves efeitos adversos causados pelos POP nos seres humanos decorrem da sua capacidade de mimetizar ou bloquear hormônios sexuais, afetar enzimas que controlam as reações bioquímicas no organismo, interferir em neurotransmissores e células do sistema imunológico. Exposições durante a gestação podem provocar a morte do feto, abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer e retardo de crescimento intrauterino. Essas substâncias podem, ainda, produzir alterações de comportamento e rebaixamento de inteligência. Vários POP estão associados ao surgimento de câncer de fígado, trato digestivo, pâncreas, pulmões e mamas, principalmente.[18]

Dada a sua grande toxicidade para os seres vivos e os graves riscos para o meio ambiente, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP), em uma conferência na cidade de Estocolmo, na Suécia, em maio

de 2001, propôs a proibição de produção e uso de 12 substâncias orgânicas persistentes: aldrin, dieldrina, endrin, clordano, 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexaclorobenzeno (HCB), mirex, diclorodifeniltricloretano (DDT), heptacloro, toxafeno, PCB, dioxinas e furanos.[18,19]

Pesticidas organoclorados

Fonte

A ampla utilização de pesticidas na agricultura tem sido a maior responsável pela exposição dos seres humanos a esses elementos tóxicos. Entretanto, a destinação inadequada dos resíduos industriais e do material que não pode mais ser comercializado em áreas próximas a áreas habitadas tem sido outra forma de aumentar a exposição das populações humanas. Caso típico dessa situação ocorre na região do estuário de Santos e São Vicente, onde a população está exposta a essas substâncias porque houve, nas últimas décadas, seu depósito de forma irregular em diversas áreas da região.[20] Além disso, a ocupação da região fez com que essas áreas fossem cercadas por grandes aglomerados urbanos. O contato direto e a contaminação do solo e da água, além dos peixes e crustáceos, são as principais formas de exposição e afetam, principalmente, crianças e mulheres em idade reprodutiva. A transmissão da substância através do leite materno aumenta o número de pessoas que podem estar expostas a esses contaminantes.[19] Acidentes industriais também podem contribuir para a exposição a esses poluentes. É o caso do acidente ocorrido em Seveso, na Itália, em 1976, onde a explosão de uma indústria química liberou grandes quantidades de 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-p-dioxina (TCDD).[19]

Dentre os pesticidas organoclorados mais tóxicos encontram-se o aldrin, o dieldrina, o endrin, o clordano, o HCB, o mirex, o DDT, o heptacloro e o toxafeno. Apesar de estarem proibidos em diversos países, ainda ocorrem casos de contaminação por pesticidas organoclorados em diversos países, incluindo Canadá e EUA.[21] Embora todos sejam tóxicos para os seres humanos, o endrin é o que apresenta a maior toxicidade.

Exposição e absorção

Como esses contaminantes podem estar presentes no ar, na água, no solo e nos alimentos em áreas muito distantes do seu local de utilização ou liberação para o meio ambiente, por meio de atividades industriais, utilização na agricultura ou deposição irregular dos compostos, a inalação, a ingestão de alimentos e de poeira contaminados e o contato através da pele são as formas de entrada dos pesticidas nos seres humanos. Além disso, fetos podem ser expostos, pois esses compostos ultrapassam a barreira placentária; os lactentes podem ser expostos pelo leite materno contaminado.[19]

Uma vez absorvido, o pesticida pode atingir diferentes órgãos, preferencialmente o tecido adiposo.

Fisiopatologia e quadro clínico

Alguns efeitos adversos são bastante frequentes nos casos de intoxicação por pesticidas organoclorados. Na exposição aguda, o organismo absorve grande quantidade de pesticida de forma abrupta. O composto e a dose determinarão se a evolução será satisfatória, com a reversão do quadro clínico após determinado período, ou insatisfatória, ocasionando o óbito. Na intoxicação aguda, os sintomas e sinais clínicos mais frequentes são neurológicos (cefaleia; tonturas; excitabilidade; desorientação; tremores; convulsões; parestesias em língua, lábios, face e mãos; alterações de reflexos; depressão respiratória; alterações afetivas e insônia), neuromusculares (contrações e dores musculares, cãibras) e digestivos (náuseas e vômitos). Lesões hepáticas e renais também são frequentes. Alterações na gestação, como óbito fetal, aborto espontâneo, baixo peso ao nascer e retardo de crescimento intrauterino, também podem ocorrer.[19,22]

Na intoxicação crônica, a exposição ocorre por longo tempo a pequenas quantidades e leva ao acúmulo gradual dos compostos clínicos. É mais preocupante porque, no momento do diagnóstico, as manifestações podem ser irreversíveis. Cronicamente, a exposição a essas substâncias traz riscos mutagênicos, teratogênicos e oncogênicos, com maior incidência de tumores cerebrais, testiculares e leucemias. O risco de linfoma não Hodgkin é seis vezes maior entre fazendeiros cronicamente expostos aos pesticidas. Relatam-se, também, diabetes, alterações no desenvolvimento do trato reprodutivo e na fertilidade masculina, além de comprometimento do sistema imunológico e fragilidade óssea.[19,22]

Diagnóstico

O diagnóstico deve se basear no histórico de contato direto com inseticidas e na investigação dos locais frequentados e dos hábitos alimentares, na sintomatologia, no exame físico e na dosagem dos poluentes e seus metabólitos no sangue, na urina, nas fezes, no tecido adiposo e no leite materno.

Tratamento

Na intoxicação aguda, medidas como esvaziamento gástrico e limpeza da pele devem ser adotadas quando pertinentes. Para reduzir a absorção intestinal, pode-se administrar resinas para trocas de íons (colestiramina), aumentando a excreção fecal.

A administração de anticonvulsivantes (diazepínicos) por via intravenosa (IV) ajuda a controlar os quadros convulsivos.

Dada a sua característica acumulativa no organismo, é importante que seja quebrada a rota de contaminação, identificando-se a fonte e adotando-se medidas para evitar o contato com as substâncias.[23]

Bifenilas policloradas

Fonte

Existem 209 compostos clorados sintéticos que formam o grupo das PCB. Eles têm sido utilizados para a refrigeração de equipamentos elétricos, como transformadores e capacitores, e como lubrificantes. Vazamentos de PCB para o ar, o solo ou a água podem ocorrer durante sua produção, uso ou descarte. Além disso, a queima de produtos com PCB libera os compostos para o ambiente. Também podem ocorrer vazamentos a partir de produtos que contenham PCB.[15,23] No ambiente, esses compostos podem permanecer por várias décadas, contaminando o solo, a água subterrânea e de superfície, animais e peixes, onde ocorre bioacumulação dos produtos.[15]

Exposição e absorção

São quatro as principais formas de exposição a esses contaminantes:

- Utilização de aparelhos elétricos e lâmpadas fluorescentes antigas
- Ingestão por meio de alimentos, como peixe, carne e leite
- Ingestão de água contaminada
- Inalação de ar contaminado, geralmente nas proximidades de depósitos de lixo
- No ambiente de trabalho.

A inalação de ar contaminado leva as PCB diretamente para a corrente sanguínea. No trato digestivo, a absorção é mais intensa a partir de alimentos contaminados do que da água contaminada. Há, ainda, a contaminação pela pele. Após a absorção, a metabolização das PCB pode produzir metabólitos tão ou mais tóxicos que os compostos originais. Alguns metabólitos podem ser eliminados pelas fezes, ao passo que outros podem permanecer no organismo por longo período. A maior parte das PCB presente no organismo está depositada no tecido adiposo e no fígado, com pequenas quantidades espalhadas por outros órgãos e tecidos.[15] Também está presente no leite materno e pode, deste modo, afetar os lactentes.

Fisiopatologia e quadro clínico

Agudamente, a exposição a altas concentrações de PCB, geralmente observada em ambientes de trabalho e não na população em geral, pode levar ao aparecimento de acne (cloracne), hiperemia cutânea, irritação das vias respiratórias, desconforto gastrintestinal, alterações hematológicas e cardiovasculares (aumento da pressão arterial). O acometimento hepático pode ser percebido pela presença de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia.[15]

Cronicamente, em geral por exposição contínua a baixas concentrações fora do ambiente de trabalho, observa-se em mulheres com ingestão de PCB através de alimentos (p. ex., peixes) maior chance de filhos prematuros, com baixo peso ao nascer, com menor perímetro cefálico e com dificuldades cognitivas e modificações dos reflexos.[15] As alterações cognitivas podem ser decorrentes das alterações do metabolismo tireóideo na gestante e no concepto provocadas pelas PCB. A depressão imunológica que acarreta infecções de repetição também pode decorrer da ingestão crônica de PCB por meio dos alimentos, incluindo o leite materno.

Além disso, existem evidências sugestivas de que a exposição às PCB possa estar associada a maior incidência de cânceres de fígado e vias biliares, melanoma, linfoma não Hodgkin, câncer de mama e leucemia em crianças.[15]

Diagnóstico

Uma anamnese detalhada, investigando as características ambientais e/ou ocupacionais e os hábitos alimentares, associada ao quadro clínico do paciente, pode orientar o diagnóstico.

Além disso, é possível dosar os níveis de PCB no sangue, no tecido adiposo e no leite materno.

Tratamento

Não há tratamento medicamentoso específico para reduzir a concentração das PCB no organismo. A redução da exposição pelo trato digestivo (esvaziamento gástrico ou lavagem) e a limpeza da pele são medidas importantes e devem ser adotadas quando indicadas. Tratamento para os quadros de cloracne devem ser providenciados precocemente (antibióticos e isotretinoína por 4 a 6 meses).

Dioxinas e furanos

Fonte

Dioxinas e furanos formam um grupo de substâncias tóxicas sintéticas que apresentam estrutura química similar e que são gerados a partir de processos químicos para produção de outros compostos, como pesticidas, a partir de processos de branqueamento do papel e, também, a partir da queima de resíduos industriais.[24]

Exposição e absorção

A inalação e a ingestão de alimentos contaminados são os dois modos mais frequentes de exposição a dioxinas e furanos. Em geral, 90% de dioxinas e furanos presentes no corpo humano advêm da ingestão de alimentos contaminados. Os que contêm as maiores concentrações dessas substâncias são as carnes de vaca e porco, os enlatados e os peixes, pois, uma vez no organismo, essas substâncias se acumulam no tecido gorduroso.[23]

Entre os processos que emitem dioxinas e furanos para o ar, podem ser citados incineradores, indústrias de cobre, cimento ou termoelétricas a carvão. Entretanto, quando comparada à ingestão de alimentos, a contaminação pelo ar é pouco expressiva.

Depois de absorvidos, esses compostos são levados à corrente sanguínea e se depositam no tecido adiposo e em órgãos como fígado, timo, baço e pele.

Fisiopatologia e quadro clínico

Dioxinas e furanos modificam a estrutura celular, levando a alterações funcionais. Agudamente, foram observados casos de cloracne em indivíduos expostos a altas concentrações dessas substâncias. Além disso, a exposição a esses compostos pode acarretar:[23,24]

- Toxicidade a determinados órgãos, como fígado, baço, timo e pele
- Perda de peso
- Alteração no metabolismo das gorduras e da glicose
- Diabetes
- Interferência na modulação hormonal de esteroides, de hormônio da tireoide, melatonina e insulina
- Interferência no metabolismo da vitamina A
- Supressão das imunidades humoral e celular, com maior suscetibilidade a infecções
- Defeitos congênitos, morte fetal, alteração cognitiva
- Atrofia testicular, redução do tamanho dos órgãos genitais, diminuição da contagem de espermatozoides, respostas hormonais e comportamentais feminilizadas
- Diminuição da fertilidade, disfunção ovariana, incapacidade de manter a gravidez, endometriose.

A exposição a essas substâncias também está relacionada com maior risco de cânceres,[25] dentre os quais o câncer de mama.

Diagnóstico

Para o diagnóstico das intoxicações por dioxinas e furanos, é fundamental que se faça uma anamnese com investigação das características ambientais e ocupacionais, a qual, associada ao quadro clínico e à dosagem dos componentes tóxicos no sangue, no tecido adiposo e no leite materno, pode fechar o diagnóstico correto.

Tratamento

Reduzir a exposição é a principal medida a ser adotada o mais precocemente possível, dependendo da via de contaminação. Os tratamentos específicos para os quadros clínicos decorrentes da exposição crônica ou aguda, como a cloracne (mencionado anteriormente), devem ser avaliados individualmente, levando-se em conta os benefícios e os efeitos adversos dos medicamentos utilizados.

Pesticidas organofosforados e carbamatos

Fonte

Com ampla utilização na agricultura até a década de 1930, os inseticidas carbamatos e organofosforados foram utilizados como arma de guerra durante a Segunda Guerra Mundial devido a seus efeitos adversos sobre o sistema nervoso dos indivíduos expostos. Entre os chamados "gases dos nervos", os mais conhecidos são os de sarin, soman e tabun.[21] Com o final da guerra, versões menos tóxicas desses compostos passaram a ser produzidas.

Como esses compostos organofosforados se degradam mais rapidamente no meio ambiente, eles são mais seguros que os compostos organoclorados.[21] Existem alguns compostos organofosforados disponíveis no mercado, dentre os quais se destacam:

- Clorpirifós
- Coumafós
- Diazinon
- Diclorvós (DDVP)
- Fenitrotion
- Fenthion
- Supona (clorfenvinfós)
- Triclorfon (metrifonato)
- Malation
- Metamidofós
- Monocrotofós.

Entre os carbamatos, podem ser encontrados:

- Carbarila
- Propoxur
- Trisdimetilditiocarbamato
- Aldicarb
- Carbofuran.

Exposição e absorção

Além da possível exposição no ambiente de trabalho entre aqueles que atuam na linha de produção desses compostos, os que as comercializam e aqueles que atuam na aplicação em plantações e jardins, existe a exposição ambiental. A inalação, a ingestão e o contato através da pele são as formas de contaminação possíveis que podem ocorrer:

- Por intermédio do manuseio de raticidas ("chumbinho") ou praguicidas
- Na ingestão de água e alimentos contaminados ou na ingestão acidental dos produtos (crianças)
- Quando trabalhadores levam para as suas residências, intencionalmente ou não, produtos utilizados na sua atividade profissional
- Nas localidades próximas a áreas agrícolas, quando ocorre aplicação de produtos por pulverização com aviões

- Em parques públicos
- Em depósitos de resíduos químicos
- Na tentativa de suicídio e na doação de órgãos de indivíduos contaminados.[26]

Fisiopatologia e quadro clínico

Quando ligados à enzima acetilcolinesterase, os compostos organofosforados a impedem de hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina, responsável pela transmissão do impulso nervoso no SNC, nas fibras pré-ganglionares, simpáticas e parassimpáticas, bem como na placa mioneural.[27] Os carbamatos produzem efeito semelhante, mas formam um complexo menos estável com a acetilcolinesterase, permitindo a recuperação da enzima mais rapidamente. A inativação da acetilcolinesterase permite que haja maior quantidade de acetilcolina para estimular os receptores muscarínicos e nicotínicos.

Como manifestações agudas desse quadro, ocorrem alterações pulmonares, como constrição e hipersecreção brônquicas, edema pulmonar e cianose; alterações digestivas, como inapetência, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia com incontinência fecal e tenesmo; incontinência urinária; bradicardia; sudorese excessiva; salivação; lacrimejamento; miose e visão turva.[26]

Contrações, cãibras, astenia, diminuição dos reflexos, paralisia, aumento da pressão arterial, taquicardia, palidez cutânea e midríase são manifestações nicotínicas da síndrome colinérgica.[27] Pode ocorrer, ainda, comprometimento do SNC, quando se observam manifestações que podem variar desde labilidade emocional até convulsão e coma com depressão do centro respiratório. Nos primeiros 4 dias após a intoxicação, pode ocorrer paralisia muscular que, nos casos mais graves, pode levar a parada respiratória. As alterações neuromusculares podem demorar até 4 semanas após a exposição para se manifestar.[27] A recuperação pode levar mais 2 a 3 semanas.

Diagnóstico

Investigação adequada sobre ambientes ocupacionais, domésticos e escolares, locais frequentados e atividades realizadas, associada ao quadro clínico, é importante para levar em consideração possível intoxicação por organofosforados e carbamatos. Entre os principais exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico encontram-se:

- Dosagem dos níveis de colinesterase no plasma e nos eritrócitos: método colorimétrico de Ellman e cromatografia a gás de Crammer. Reduções da atividade abaixo de 75% dos valores basais já estão associadas a manifestações clínicas[26]
- Dosagem de creatino-fosfoquinase (CPK) e eletromiografia: para identificar danos neuromusculares
- Hemograma, ionograma, gasometria arterial, ureia, creatinina, eletrocardiograma e radiografia de tórax: avaliação do quadro clínico.

Tratamento

- A abordagem inicial dependerá da exposição
  - Ingestão de compostos organofosforados: lavagem gástrica e uso de carvão ativado
  - Pele: limpeza de toda a superfície com água e sabão em abundância
- Na terapêutica medicamentosa, atropina IV, em *bolus* repetidos a cada 10 min, na dose de 1 a 2 mg (ou 0,05 mg/kg em crianças), promove diminuição dos efeitos muscarínicos. Deverá ser mantida até que desapareçam as secreções do trato respiratório. Caso não haja acesso venoso, deve-se tentar as vias IM, subcutânea (SC), endotraqueal ou intraóssea[21,27]
- Nos casos mais graves, deve-se utilizar um ativador de acetilcolinesterase após o uso da atropina: pralidoxina IV, nas doses de 1 a 2 g nos adultos e 25 a 50 mg/kg em crianças, a cada 4 ou 6 h, até melhora do quadro clínico. A pralidoxina não deve ser usada nos casos de intoxicação por carbamatos. O bicarbonato de sódio pode ser utilizado como alternativa à pralidoxina.[21,27]

Radiações ionizantes e não ionizantes

Fonte e exposição

Na radiação eletromagnética, a energia se propaga através de um meio material ou espacial sob a forma de ondas eletromagnéticas. A faixa de variação em que as ondas eletromagnéticas se propagam situa-se de 0 a 10^{23} Hz.

A exposição a campos magnéticos de frequências menores que 10^{14} Hz (radiações não ionizantes), ou seja, de frequência mais baixa, pode produzir incremento da incidência de alguns tipos de câncer em populações expostas, principalmente a infantil, embora faltem evidências epidemiológicas que sustentem uma relação de causalidade entre esses eventos mórbidos.[28]

Radiação ionizante (acima de 10^{14} Hz) é definida como a radiação cuja energia é superior à energia de ligação dos elétrons de um átomo com o seu núcleo, energia suficiente para arrancar elétrons de seus orbitais. Por ser responsável pela codificação da estrutura molecular de todas as enzimas das células, o DNA passa a ser a molécula-chave no processo de estabelecimento de danos biológicos. Ao sofrer ação direta (ionização) ou indireta (por meio do ataque de radicais livres) das radiações, a molécula de DNA expõe, basicamente, dois tipos de danos: mutações gênicas e quebras.[29]

Várias são as fontes emissoras de radiação ionizante: material radioativo, equipamentos de alta voltagem, reações nucleares, entre outras. Os tipos mais importantes para a saúde são os emissores de partículas alfa, beta e gama. O efeito das radiações ionizantes em um indivíduo depende, basicamente, da dose absorvida (alta/baixa), da taxa de exposição (crônica/aguda) e da forma da exposição (corpo inteiro/localizada). Qualquer dose absorvida, inclusive das doses provenientes de radiação natural, pode induzir câncer ou matar células.[29]

Existe a exposição a níveis baixos de radiação ionizante provenientes do sol, de rochas e outras fontes naturais. Uma fonte de exposição importante que tem sido investigada comprovando danos à saúde é a radiação ultravioleta causada pelos raios solares, levando ao aumento de incidência de catarata e câncer de pele em populações altamente expostas. No entanto, não há evidências sólidas de que a exposição a baixos níveis de radiação ionizante no meio ambiente acarrete danos à saúde. A exposição a altas doses de radiação ionizante pode afetar a saúde, provocando até danos irreversíveis, culminando com a morte. Tudo depende do tempo e da intensidade de exposição.[30]

Quadro clínico

As partículas alfa e beta são pequenos fragmentos de alta velocidade, emitidos por átomos radioativos quando se transformam em outra substância. Os raios X e gama são tipos de ondas eletromagnéticas de alta frequência que têm energia para deslocar elétrons de átomos e moléculas (como água, proteínas e DNA), sendo esse processo chamado de "ionização".[29]

Alguns autores dividem os efeitos da radiação ionizante em carcinogênicos e não carcinogênicos. Os efeitos carcinogênicos dependem da dose e do tempo de exposição. Alguns dos efeitos não carcinogênicos estão relacionados com mutações genéticas, infertilidade e aplasia de medula.[29]

Do ponto de vista clínico, em uma relação direta entre dose de exposição e efeitos bem específicos, a doença da radiação, conhecida como síndrome de radiação aguda, corresponde a um conjunto de manifestações clínicas apresentadas por indivíduos submetidos a exposições envolvendo altas doses e área importante do corpo (corpo inteiro).[29]

As chances de sobrevivência diminuem com o aumento da dose de radiação. A letalidade é alta e ocorre em alguns meses de exposição. A destruição da medula óssea é a principal causa da alta letalidade.[31]

Nouailhetas[29] descreve o quadro clínico associado às seguintes doses de exposição:

- Síndrome do sistema hematopoético (1 a 10 Gy): com a destruição das células, o indivíduo desenvolve um quadro de imunodeficiência grave, anemia, propensão a hemorragias e infecções. A recuperação está ligada à capacidade de proliferação de células-tronco pluripotenciais que, recompondo o tecido radiolesado, reiniciam a hematopoese
- Síndrome gastrintestinal (10 a 50 Gy): todos os tecidos de recobrimento (pele, tecidos de revestimento do sistema gastrintestinal, tecidos de recobrimento de glândulas etc.) são formados por várias camadas de células, das quais a mais interna é responsável pela reposição das células das camadas mais externas. Nestas, as células possuem alto grau de diferenciação, perdendo a capacidade de se multiplicar; portanto, não manifestam os danos produzidos pela radiação. Uma vez que atingem a superfície do tecido, essas células são eliminadas por descamação. Quando células da camada mais interna são mortas pela ação de radiações ionizantes, o efeito se

manifesta na forma de ulcerações que surgem dias após a exposição à radiação. O tempo decorrido entre a exposição e o surgimento de lesões independe da energia transferida pela radiação ao tecido (dose); depende do tempo de trânsito das células das camadas mais internas para as camadas mais externas do tecido. Na pele, o tempo de latência corresponde a 10 dias; nas vilosidades intestinais, a ulceração tem início por volta do quarto dia após a exposição. Quadros apresentando ulcerações intestinais são praticamente irreversíveis. Caso o paciente possa ser controlado, a dose capaz de produzir ulceração a partir do quarto dia desencadeará a síndrome do sistema hematopoético a partir do 10º dia. Lesões de pele têm um tempo de latência de aproximadamente 10 dias e ocorrem apenas em situações de exposições localizadas, pois as doses envolvidas, caso fossem absorvidas pelo corpo inteiro, induziriam às síndromes do sistema hematopoético e gastrintestinal

- Síndrome de sistema nervoso central (> 50 Gy): irritabilidade seguida de apatia, hiperexcitabilidade, desmaios, convulsões e coma. Esse quadro é irreversível, sem tratamento eficaz.

Tratamento

O tratamento envolve medidas de suporte, transfusão sanguínea, antibioticoterapia e isolamento para evitar infecção e, no caso de ingestão, para evitar que um indivíduo irradie o outro.

Capítulo 33

Poluição do Ar e Saúde

Ubiratan de Paula Santos, Sylvia Costa Lima Farhat, Chin An Lin, Marcos Abdo Arbex, Lourdes Conceição Martins, Luiz Alberto Amador Pereira e Alfésio Luís Ferreira Braga

Por que se preocupar com a poluição do ar?

A resposta a essa pergunta pode ser resumida nos argumentos a seguir:

- Milhares de estudos demonstram que a mudança da composição do ar, com a contaminação por poluentes, está associada a um risco aumentado de ocorrência de doenças
- A poluição do ar não obedece a barreiras; atinge a grande maioria da população mundial, que passou a morar nas cidades, com suas indústrias e veículos poluidores, e também boa parte dos moradores da zona rural, pela queima da biomassa externa (queimadas) ou no interior dos domicílios (fogão, aquecimento)
- A poluição do ar atinge os indivíduos no período entre os dois mais importantes dias de suas vidas, o primeiro e o último, tomando emprestada a frase proferida por John Snow, célebre pelo estudo sobre o modo de transmissão da cólera, publicado na Inglaterra em 1854
- Em regiões e países mais urbanizados, a poluição do ar é o problema ambiental com maior impacto na redução da expectativa de vida e na produtividade
- Ela é gerada, em sua grande maioria, pela atividade humana, e é passível de redução e controle.

Embora as evidências dos efeitos da poluição sobre a saúde humana sejam conhecidas há mais de meio século, a preocupação com a poluição do ar vem ganhando destaque mundial recentemente, em particular pela associação ao aquecimento global e aos desequilíbrios a ele atribuídos. Essa preocupação tem se manifestado especialmente pelos efeitos provocados pelos gases de efeito estufa, que destroem a camada de ozônio localizada na estratosfera, responsável por filtrar a radiação ultravioleta do sol, aumentando assim a intensidade com que esta atinge a superfície da Terra. Por outro lado, também têm sido cada vez mais debatidos os efeitos dos poluentes produzidos pelas atividades humanas sobre a saúde da população. Numerosos estudos, realizados em diferentes países, têm evidenciado que a exposição à poluição do ar está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade por doenças respiratórias, cardiovasculares, infecciosas e câncer de pulmão, bem como à exacerbação de doenças crônicas como o diabetes.[1,2]

Embora os efeitos da poluição sejam descritos desde a Anti-guidade, associados a catástrofes naturais (erupções vulcânicas e incêndios) ou à formação das cidades, que concentravam a queima de biomassa para cocção e aquecimento,[3] somente a partir dos séculos 18 e 19, com a Revolução Industrial, a poluição passou a atingir em grandes proporções a população. Três episódios agudos bem conhecidos, caracterizados pela inversão térmica e formação de nuvens de poluentes, ocorridos no Vale do Meuse (Bélgica) em 1930, Donora (Pensilvânia, EUA) em 1948 e, sobretudo, Londres, em dezembro de 1952, deram relevância ao tema, que passou a merecer a atenção da sociedade e de governos, sendo promulgadas as primeiras leis e medidas normativas para o controle das emissões no ar e dos limites de concentração ambiental para diversos poluentes. A poluição do ar passou a atingir proporções ainda maiores quando, a partir da Segunda Guerra Mundial, ocorreu grande expansão da indústria automobilística, com a poluição de origem veicular contribuindo com a maior fração de poluentes emitidos na maioria dos médios e grandes centros urbanos.

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano de 2004 sugeriam que a exposição média mundial a material particulado com dimensões menores de 10 mm, presentes na poluição do ar ambiental externo, era de 62 mg/m,^{3} responsável por cerca de 8% (104 mil) dos óbitos por cânceres de pulmão, 5% dos óbitos por

doenças cardiopulmonares e 3% por infecções respiratórias, e somavam 8,75 milhões de anos vividos a menos ou com incapacidade.[4] Apesar de representar um fator de risco inferior ao do consumo do tabaco (1,15 milhão *versus* 5,4 milhões de óbitos/ano),[4] seu impacto é relevante e pode ser reduzido com medidas coletivas, como demonstra a diminuição da poluição que vem ocorrendo em diversas cidades do mundo.

No Brasil, estimativas da OMS sugerem como cerca de 20,4 mil o número de óbitos por ano associados à exposição a material particulado ambiental. Outros cerca de 2 milhões de óbitos prematuros (872 mil óbitos em crianças com menos de 5 anos, 1,06 milhão de óbitos de adultos por doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] e 36 mil por câncer de pulmão) e 41 milhões de anos vividos a menos ou com incapacidade são atribuídos à poluição no interior dos domicílios, decorrente da queima de combustíveis para aquecimento interno e para a preparação de alimentos. No mundo, estima-se que 56,5% da população utilize combustíveis sólidos nos domicílios (90% da zona rural); as estimativas para a América do Sul, Brasil incluído, referem o uso em cerca de 25% dos domicílios.[5]

Principais poluentes e fontes geradoras

Neste capítulo, abordaremos a poluição do ar em ambientes externos. Assim, termos como poluição, poluição do ar ou poluição ambiental aqui empregados se referem apenas à poluição do ar em ambientes externos.

Considera-se ar poluído qualquer alteração da composição química, física ou biológica, perigosa ou indesejável, do ar que respiramos. De maneira geral, quando falamos de poluição ambiental do ar, nos referimos à presença de gases, vapores e material particulado que não estão presentes normalmente em sua composição ou, quando fazem parte dele, estão em elevada concentração.

Os poluentes, quanto à forma física, podem ser gasosos ou formados por material particulado sólido ou líquido. As principais fontes de poluição externa são os veículos automotores e as indústrias, com os primeiros predominando na maioria das grandes cidades (Figura 33.1). Em diversas regiões do mundo e do Brasil, a queima de biomassa (cana-de-açúcar, florestas e pastagens) constitui a principal fonte de poluição do ar, além de usinas termoelétricas.

Figura 33.1 Vista de São Paulo a partir da Serra da Cantareira. (Foto de Francisco de Assis Honda, arquivo do Instituto Florestal de São Paulo).

Os principais poluentes monitorados pelas agências ambientais, na maioria dos países, inclusive o Brasil, e preconizados pela OMS, são:

- Poluentes primários: emitidos diretamente para a atmosfera por indústrias, usinas termoelétricas e veículos automotores pela queima de combustível e também pelo desgaste dos componentes, como pneus (p. ex., dióxido de enxofre – SO_2, óxidos de nitrogênio, material particulado, monóxido de carbono – CO). Em alguns países, também são monitorados compostos orgânicos voláteis (COV) e metais

- Poluentes secundários: resultantes de reações fotoquímicas ocorridas entre poluentes primários sob ação de radiação solar. Os principais são ozônio (O_3) e material particulado secundário, como sulfatos e nitratos. Todos esses poluentes são gerados pela queima de combustíveis, exceto o O_3, formado a partir da reação química induzida pela oxidação fotoquímica dos COV, induzida pelos radicais hidroxila (OH) e pelo NO_2, na presença de raios ultravioleta provenientes da luz solar, o que explica sua maior elevação nos dias ensolarados em ambientes com maiores concentrações de seus precursores (indústrias e veículos automotivos) (Tabela 33.1).

Embora existam estudos revelando efeitos nocivos à saúde para todos os poluentes, o mais estudado e sobre o qual existem dados mais consistentes é o material particulado, uma mistura de partículas líquidas e sólidas, de variada composição química, contendo silicatos, metais, carbono, hidrocarbonetos, antígenos animais e vegetais.

O material particulado é classificado pelo seu tamanho em PM_{10} ou fração inalável (formado por partículas com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 micrômetros), $PM_{2,5}$ ou fina (menor que 2,5 micrômetros) e $PM_{0,1}$ ou ultrafina ou nanopartículas (menor que 100 nanômetros). Quanto menores as partículas, mais tempo elas podem permanecer em suspensão e mais podem ser deslocadas a grandes distâncias. Elas são mais reativas, depositam-se com maior facilidade e permanecem retidas no epitélio e interstício pulmonar por períodos mais prolongados.

Outro poluente, o O_3, vem merecendo destaque nos últimos anos, até pelo melhor controle dos demais em muitas cidades e pela redução da camada protetora de O_3 na estratosfera (camada entre 15 e 50 km de altura, localizada entre a troposfera inferior e a mesosfera superior). Essa redução é provocada pelos gases de efeito estufa e facilita que os raios solares ultravioleta atinjam com maior intensidade a troposfera (camada próxima da superfície da Terra, até cerca de 10 a 15 km de altura). Além disso, diversos estudos evidenciam a associação do O_3 ao aumento da morbimortalidade por doenças cardiorrespiratórias.[1]

Tabela 33.1 Principais poluentes, fontes geradoras e limites de tolerância.

Poluentes	Principais fontes geradoras	Limites de tolerância no Brasil*	
Poluentes primários			
Material particulado (μg/m^3)	Emissão de veículos automotores, indústrias, queima de biomassa	PM_{10} (M24 h**):150 PM_{10} (MAA): 50	PM_{10} (M24 h): 50 PM_{10} (MAA): 20 $PM_{2,5}$ (M24 h): 25 $PM_{2,5}$ (MAA): 10
Dióxido de enxofre (μg/m^3)	Indústrias, usinas termoelétricas, veículos automotores, queima de carvão e óleos	SO_2 (M24 h**): 365 SO_2 (MAA): 80	SO_2 (M24 h): 20 SO_2 (M10 min): 500
Dióxido de nitrogênio (μg/m^3)	Veículos automotores, usinas termoelétricas, indústrias, combustão a elevada temperaturas	NO_2 (M1 h**): 320 NO_2 (MAA): 100	NO_2 (M24 h): 200 NO_2 (MAA): 40
Monóxido de carbono (ppm)	Combustão incompleta de óleo, gás natural, gasolina, carvão mineral, queima de biomassa	CO (M1 h**): 35 ppm CO (M8 h): 8 ppm	CO (M1 h): 26 ppm CO (M8 h): 8 ppm
Compostos orgânicos voláteis	Emissão veicular, vapores de hidrocarbonetos (aldeídos, cetonas)	Não estabelecido	Não estabelecido
Poluentes secundários			
Ozônio (μg/m^3)	Formado a partir da reação	O_3 (M1 h): 160	O_3 (M8 h): 100

	entre a luz solar e óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis		
Material particulado	Formado a partir de reações fotoquímicas envolvendo gases como o NO_2	PM_{10} (M24 h**): 150 PM_{10} (MAA): 50	PM_{10} (M24 h): 50 PM_{10} (MAA): 20 PM2,5 (M24 h): 25 PM2,5 (MAA): 10

*Resolução CONAMA nº 3/1990. Organização Mundial da Saúde, 2006; **Não deve ser excedido mais do que uma vez por ano. M = média; MAA = média aritmética anual; ppm = parte por milhão; M1 h = maior média diária de 1 h; M8 h = maior média diária de 8 h; M24 h = maior média diária de 24 h.

Efeitos na saúde

Por que a poluição faz mal?

Para produzir a energia necessária para o funcionamento do nosso corpo, inalamos cerca de 10 m^3 de ar por dia com o objetivo de levar oxigênio às células. Se o ar contém poluentes constituídos por gases e material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 mm, estes são inalados e atingem as vias respiratórias onde, vencendo as defesas formadas por substâncias antioxidantes, células de defesa e o *clearance* mucoliciar, provocam irritação, inflamação e a liberação de diversos mediadores que acabam por alterar as vias respiratórias e o pulmão, estimulam receptores do sistema nervoso autônomo e liberam para a corrente sanguínea substâncias que têm efeito sistêmico, especialmente no sistema cardiovascular. Boa parte desses efeitos ocorre porque o organismo humano, fruto da evolução ao longo do desenvolvimento da espécie, é pouco adaptado para se defender da ação de agentes químicos com os quais passou a ter contato em larga escala nos últimos 300 anos – diferente do engenhoso mecanismo de defesa contra infecções desenvolvido ao longo de sua existência (mais de 150 mil anos, considerando o nosso ancestral mais próximo), por meio de seleção natural. Vale lembrar que o uso de antibióticos e vacinação em escala teve início na década de 1930, com a penicilina sendo testada, entre outros, no primeiro-ministro britânico, durante a Segunda Guerra Mundial.

Os efeitos dos poluentes dependem das suas características físico-químicas, de sua concentração no ar que respiramos e da quantidade inalada, que tem relação com o esforço físico, o tempo pelo qual os indivíduos permanecem expostos e, no caso do material particulado, as dimensões, com a maioria dos estudos sugerindo que as partículas finas e ultrafinas são mais nocivas. Partículas menores possuem, proporcionalmente, maior número de átomos na superfície, aumentando exponencialmente quando abaixo de 30 nanômetros, o que as torna mais reativas em contato com a camada de revestimento das vias respiratórias.

Estudos epidemiológicos e experimentais têm avaliado isoladamente os efeitos de cada poluente, mas não tem sido possível estimar com maior precisão seu efeito combinado, de maneira a reproduzir a real situação vivida pelo homem. Acredita-se que os efeitos encontrados estejam subestimados, a exigir precaução cada vez maior e esforço na redução das emissões ambientais.

Outro aspecto relevante é a constatação de que mesmo baixas concentrações de poluentes são suficientes para produzir efeito significativo. Estudos evidenciam relação exposição-resposta linear entre a concentração de PM_{10} e a mortalidade cardiopulmonar, e que não há limite ambiental seguro para a exposição ao material particulado.[1]

Os efeitos da poluição do ar têm sido estimados por meio de estudos que exploram a variação temporal em curto espaço de tempo, horas ou dias, chamados de efeitos agudos ou por exposições por curtos períodos, e de estudos que avaliam os efeitos decorrentes da exposição prolongada (anos ou décadas), chamados de exposições crônicas ou efeitos crônicos, em diferentes cidades ou áreas geográficas definidas. Os *efeitos agudos* se manifestam, principalmente, em indivíduos mais suscetíveis, como crianças, idosos e naqueles com comorbidades (doenças cardiorrespiratórias e metabólicas crônicas).[1] Eles costumam ser avaliados por meio de estudos de séries temporais (desfechos como mortalidade, admissões hospitalares e consultas de emergência), estudos de painel (um grupo de indivíduos é estudado quanto a determinados desfechos; por exemplo, sinais, sintomas e marcadores fisiológicos), estudos *case-crossover* ou ainda experimentais. Os *efeitos crônicos*, que podem atingir toda a

população, em grau e tipo de acometimento variados, em decorrência da carga de exposição, da composição dos poluentes e do polimorfismo genético, têm sido avaliados principalmente por meio de estudos de coorte, cujos desfechos são mortalidade, morbidade ou alterações em marcadores biológicos, como função pulmonar e desenvolvimento de aterosclerose.

Entre esses dois extremos – efeitos da variação diária da poluição e efeitos observados pela exposição cumulativa ao longo dos anos –, alguns estudos têm considerado *lags* intermediários (tempo decorrido entre o momento da exposição e o acontecimento do evento estudado) de 30 a 60 dias. Outros estudos têm captado também uma variação intermediária no tempo, em decorrência de intervenções externas ou avaliando os efeitos na gestação.

Apesar de diversos estudos demonstrarem a associação da poluição do ar com efeitos em vários tecidos, órgãos e sistemas do organismo humano, como olhos, articulações e sistemas nervoso central e hematológico, este capítulo abordará os efeitos da poluição associados às doenças respiratórias e cardiovasculares, com destaque para efeitos na gestação e na criança.

Efeitos respiratórios

A Tabela 33.2 resume as evidências dos efeitos respiratórios associados às exposições agudas e crônicas da poluição do ar, descritos de maneira detalhada a seguir.

Efeitos associados a exposições e variações agudas da poluição

Grande número de estudos tem evidenciado de maneira consistente os efeitos agudos, associados às exposições de curta duração, da poluição do ar no sistema respiratório.

Impactos na internação hospitalar e mortalidade

A poluição do ar é um fator de risco independente associado ao aumento do número de internações hospitalares, de atendimentos de emergência e de óbitos.[1] Estudo[6] que avaliou os efeitos da poluição nas internações hospitalares, englobando 10 cidades e 1,8 milhão de habitantes dos EUA, revelou aumento das admissões hospitalares de 2,5% por DPOC e de 1,95% por pneumonia para cada aumento de 10 mg/m^3 na concentração de PM_{10}.

Estudo norte-americano (NMMAPS), abrangendo 50 milhões de moradores das 20 principais regiões metropolitanas, encontrou aumento de 0,69% da mortalidade por doenças cardiopulmonares para cada elevação em 10 mg/m^3 na concentração do PM_{10}. Estudo recente (APHENA), com reanálise combinada dos estudos antes referidos,[6] envolvendo 90 cidades norte-americanas, 32 cidades europeias e 12 canadenses, confirmou os achados dos estudos anteriores, com correspondência entre os efeitos na mortalidade observados nos países europeus e nos EUA e maior efeito observado nas cidades canadenses.

Tabela 33.2 Poluição do ar e efeitos respiratórios: evidências atuais.

Efeitos associados a exposições agudas
Aumento da mortalidade por doenças respiratórias
Exacerbação dos sintomas em indivíduos com DPOC e asma
Aumento da incidência por infecções respiratórias
Aumento do número de internações e de óbitos por pneumonia
Aumento da prevalência de sinais e sintomas de irritação nos olhos, narinas e garganta
Aumento da prevalência de sintomas respiratórios agudos (sibilância, tosse, expectoração)
Necessidade de aumentar a dose de medicamentos
Alterações agudas na função pulmonar
Aumento do número de consultas médicas, de atendimento de emergência, de internação e da mortalidade por doenças respiratórias

Maior taxa de absenteísmo no trabalho e escolar
Aumento da taxa de carboxi-hemoglobina durante o exercício
Redução da capacidade de exercício
Piora da função pulmonar de indivíduos asmáticos durante o exercício
Efeitos associados à exposição crônica
Aumento da mortalidade por doenças respiratórias
Aumento da incidência e prevalência de asma e DPOC
Aumento da incidência e mortalidade por câncer de pulmão
Aumento da incidência e de mortalidade por pneumonia e influenza
Alterações crônicas na função pulmonar:
• Redução crônica do VEF_1 e capacidade vital forçada
• Menor desenvolvimento pulmonar em crianças e jovens
• Aumento da prevalência de pessoas com VEF_1 abaixo da normalidade
• Aumento na taxa de declínio do VEF_1

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Análise dos principais estudos norte-americanos e europeus revelou aumento entre 0,4 e 1,3% da mortalidade cardiopulmonar associado a cada incremento de 10 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ ou 20 $\mu g/m^3$ de PM_{10}. Esses valores, embora pequenos, muito inferiores aos observados nos estudos de mortalidade associados aos efeitos crônicos, são consistentes e acredita-se que estejam subestimados, provavelmente pelo efeito subagudo (em vários dias seguintes) da elevação da poluição em um determinado dia, difícil de ser captado adequadamente por esse tipo de estudo.

No Brasil, estudos de séries temporais têm apresentado resultados semelhantes, tanto associados à poluição veicular quanto à queima de biomassa. Estudando crianças e jovens, Braga *et al.*[7] encontraram aumento de 2,7 e 1,5% nas internações de menores de 2 anos e na faixa entre 14 e 19 anos, respectivamente, associado a cada elevação de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de PM_{10}, além de verificarem efeito também dos poluentes gasosos. Martins *et al.*,[8] em estudo de série temporal com idosos acima de 64 anos, encontraram aumento de 18 e 14% nas internações por complicações respiratórias associadas à elevação de 11,8 $\mu g/m^3$ na concentração de SO_2 e de 35,9 $\mu g/m^3$ na concentração de O_3, respectivamente.

Em resumo, as análises dos estudos realizados em diversos países quanto aos efeitos de variações agudas da poluição sugerem: (1) aumento médio da mortalidade de 1% em adultos (0,5 a 1,6%), de 1,6% em crianças abaixo de 5 anos (0,34 a 3,0%) e de 2% em idosos (acima de 65 anos) para cada elevação de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de PM_{10};[1] (2) que crianças e idosos são mais suscetíveis; (3) que não existe um limiar de segurança para material particulado; e (4) que o efeito dos poluentes depende da sua concentração: quanto maior a concentração, maior o efeito.

Sintomas respiratórios e função pulmonar

Estudos epidemiológicos evidenciam que a exposição a poluentes gasosos e a material particulado está associada a maior incidência de sintomas das vias respiratórias superiores (rinorreia, obstrução nasal, tosse, laringospasmo e disfunção de cordas vocais) e inferiores (tosse, dispneia e sibilância), especialmente em crianças.[9] Em adultos, está também associada a aumento de tosse e sibilância, tanto em indivíduos com doenças pulmonares crônicas como em indivíduos hígidos.

A prevalência de sintomas respiratórios, o declínio da função pulmonar e o aumento da responsividade brônquica aguda e reversível, em adultos e crianças, têm sido descritos em vários estudos e em recente revisão da American Thoracic Society.[10] Estudo que envolveu 861 crianças com asma persistente em 7 cidades dos EUA, avaliadas a cada 6 meses durante 2 anos, encontrou maior prevalência de sintomas respiratórios e redução da função

pulmonar associada à elevação de $PM_{2,5}$ SO_2 e NO_2, embora esses poluentes estivessem abaixo dos limites recomendados naquele país.[11] Por outro lado, estudo realizado na Suíça envolvendo 9.500 crianças de diversas cidades[9,12] revelou que a redução dos níveis de PM_{10} em torno de 30% foi associada à redução de sintomas respiratórios como tosse crônica, tosse noturna e bronquite, na mesma proporção média, evidenciando a importância da redução da poluição do ar e seu rápido impacto na saúde.

Poluição em indivíduos com asma

A poluição é um fator que contribui para a sensibilização alérgica e pode induzir a exacerbação de indivíduos asmáticos, maior frequência de sintomas e redução da função pulmonar, provavelmente pela indução de estresse oxidativo e inflamação brônquica, efeitos amplamente comprovados.[9] Estudo realizado em Londres com um grupo de 60 adultos com asma leve e moderada, que realizaram caminhadas com 2 h de duração em dois momentos e locais diferentes – 1 dia em um parque com baixas concentrações de poluentes e outro, 3 semanas depois, junto a uma via de tráfego intenso e com níveis de poluição bem mais elevados –, verificou que, ao final da caminhada no ambiente poluído, houve redução da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e aumento de mieloperoxidase no escarro induzido, em comparação com a caminhada no parque.[13]

O conhecimento existente recomenda que pacientes asmáticos sejam monitorados com maior frequência nos períodos do ano com maiores variações e elevação da poluição, podendo ser necessários ajustes nas doses de medicamentos ou a introdução temporária destes.

Poluição em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica

Indivíduos com DPOC são especialmente suscetíveis aos efeitos dos poluentes. Apresentam maior frequência de exacerbações, internações e óbitos associados à elevação aguda da poluição, o que não ocorre com indivíduos normais. Revisões recentes de estudos sobre o tema[10] sugerem que o aumento dos poluentes aéreos, principalmente o material particulado, causa exacerbação de DPOC e, por conseguinte, aumento de atendimentos nos serviços de emergência, internações hospitalares e mortalidade. O aumento da mortalidade por DPOC, associado a um incremento de 10 $\mu g/m^3$ de PM_{10}, apresentou variação de 0,5 a 6% entre os diversos estudos, com maior impacto nos países menos desenvolvidos. Estudo brasileiro[14] encontrou aumento das consultas de emergência em pacientes com DPOC, associado a material particulado e poluentes gasosos; a elevação de 10 $\mu g/m^3$ de PM_{10} esteve associada ao aumento de 6,71% no número de consultas médicas.

Poluição e infecção respiratória

A exposição aguda à poluição do ar (material particulado, NO_2 e O_3) aumenta a suscetibilidade dos indivíduos a infecções respiratórias, elevando o risco de internação e óbitos por pneumonias bacterianas e infecções virais.[9,12] A base fisiopatológica envolvida estaria associada ao estresse oxidativo na camada líquida protetora do epitélio pulmonar, à redução do *clearance* bacteriano, à redução da atividade macrofágica e à redução de defesas antivirais, com menor produção de interferona.

Poluição e realização de exercícios

Realizar exercícios físicos é uma recomendação com comprovada eficácia para reduzir a morbimortalidade por diversas doenças, inclusive as cardiorrespiratórias. Entretanto, a realização de exercícios em ambientes poluídos, além de estar associada a um pior desempenho em atletas, pode trazer consequências para a saúde em populações suscetíveis (crianças, idosos e indivíduos com doenças crônicas). A realização de exercícios na presença de concentrações elevadas de O_3, como pode ocorrer em dias ensolarados em parques da cidade de São Paulo, reduz a função pulmonar e diminui a capacidade inspiratória de indivíduos normais.

Indivíduos com asma moderada podem apresentar declínio significativo da função pulmonar e inflamação brônquica, como evidenciado no estudo realizado em Londres.[13]

Durante a realização de exercícios aeróbicos, o ar inspirado penetra nas vias respiratórias, preferencialmente pela boca, sendo maior o volume minuto e a capacidade de difusão, facilitando a penetração de poluentes. A quantidade de partículas ultrafinas que se deposita no trato respiratório durante a realização de exercícios moderados é cerca de cinco vezes superior quando comparada com o repouso.

Indivíduos com asma retêm maior quantidade de material particulado fino nos pulmões do que indivíduos normais, principalmente partículas com diâmetro entre 0,1 e 1 mm, condição na qual a fração de material particulado depositada é cerca de três vezes maior com relação aos indivíduos sem asma. A fração retida aumenta durante o exercício.

Recente revisão dos principais estudos existentes conclui que a exposição aguda a poluentes durante o exercício leva à redução das funções vascular e pulmonar, tanto em asmáticos como em indivíduos hígidos.[15] Recomenda-se que indivíduos suscetíveis (pacientes com asma persistente, DPOC, cardiopatas, idosos e crianças) evitem a realização de exercícios em dias com índice inadequado de qualidade do ar, em vias com elevado tráfego de veículos ou próximo a fábricas emissoras, nos horários de pico de tráfego nas cidades e, nos dias muito secos, com umidade do ar abaixo de 30%.

Efeitos agudos associados à poluição ambiental por queima de biomassa

Em muitas cidades do Brasil, principalmente no estado de São Paulo, mas também na Região Centro-Oeste e na Amazônia, a poluição tem como principal fonte a queima da biomassa (pastos, florestas e palha da cana-de-açúcar). Dois estudos realizados em municípios com predomínio da poluição pela queima de cana-de-açúcar revelaram associação da poluição a admissões hospitalares superiores às encontradas nos estudos em cidades com predomínio da poluição veicular. Arbex *et al.,*[16] em estudo realizado na cidade de Araraquara, encontraram elevação de 11,6% nas admissões por asma associada a aumento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de partículas totais em suspensão. Esses achados são corroborados por diversos outros estudos relatados em recente revisão sobre o tema.[12]

A diferença nos efeitos encontrados entre os estudos pode decorrer das diferentes características físico-químicas dos poluentes emitidos em cada região, do nível de exposição e das desigualdades sociodemográficas da população.

Efeitos associados à exposição crônica ou prolongada ao ar poluído

Mortalidade

A associação entre exposição crônica a poluentes do ar e o aumento da morbidade e da mortalidade por doenças respiratórias tem sido demonstrada em diversos estudos.[1] Um dos primeiros e importantes estudos envolveu um estudo de coorte de 6 grandes cidades dos EUA,[17] com diferentes níveis de poluição, que revelou um risco 26% maior de morte por doenças cardiopulmonares entre os moradores das cidades mais poluídas em comparação às menos poluídas e um incremento de 8% da mortalidade por doenças respiratórias associado à elevação de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de $PM_{2,5}$.

Esses achados foram confirmados por outros estudos, dentre os quais um estudo prospectivo envolvendo 500 mil adultos de 50 regiões dos EUA,[18] que encontrou aumento de 9% e 14% do risco de mortalidade para doenças cardiopulmonares e câncer de pulmão, respectivamente, associados à elevação em 10 $\mu g/m^3$ na concentração de material particulado ($PM_{2,5}$) e, em menor proporção, também a sulfatos e ao dióxido de enxofre.[18] Também foi encontrado aumento em 20% na mortalidade por pneumonia e *influenza* em não fumantes.[19] Na mesma coorte, estudo posterior encontrou aumento de 4% na mortalidade por doenças respiratórias associado a cada incremento de 10 ppb na concentração de O_3.[20]

Análise conjunta dos principais estudos sobre efeitos crônicos e mortalidade realizados nos EUA[21] estima aumento entre 6 e 17% na mortalidade respiratória associado à elevação de 10 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$, semelhante aos achados em estudos europeus.

Reavaliação do American Cancer Study, feita pelo Health Effects Institute[22] por solicitação da Agência de Proteção, do Congresso e de Indústrias dos EUA, avaliando as concentrações de poluentes de 1979-2000, estimou aumento do risco de mortalidade de 6%, 13%, 14% e 24% por todas as causas, por doenças cardiopulmonares, por doença isquêmica do coração e por câncer de pulmão, respectivamente, associado à variação de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de $PM_{2,5}$, semelhante aos achados em estudos europeus. O estudo também encontrou efeito significativo para exposição a SO_4 e SO_2, para as mesmas causas e para O_3, com aumento de 2% para todas as causas e de 3% para doenças cardiopulmonares. Isso sugere que o O_3 parece ter efeito na mortalidade por causas respiratórias e não cardiovasculares, como sugerido pelo estudo de Jerret *et al.*[20] Estudo de coorte realizado na Holanda, avaliando 120 mil indivíduos entre 1987 e 1996, encontrou risco aumentado de mortalidade cardiopulmonar e por doenças respiratórias associado à poluição veicular. Para indivíduos que moram perto de vias

de tráfego intenso (mais de 10 mil veículos/dia), encontrou-se risco relativo (RR) de morte por doenças cardiopulmonares de 6% e RR de 17% para morte por doenças cardiopulmonares, associado a aumento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de fumaça preta nas cidades de Rotterdam, Hague e Utrecht, além de RR de 37% de mortalidade por doenças respiratórias associada à variação de 30 $\mu g/m^3$ de NO_2.

Poluição e risco de desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica

Estudos recentes revelam que a exposição crônica, além de maior risco de exacerbação da doença, aumento do risco do declínio da função pulmonar e de desenvolvimento de DPOC associado à poluição, tem nos pacientes com DPOC um efeito mais relevante.[10] Estudo realizado na Noruega revelou aumento de 17% da mortalidade de indivíduos com DPOC com 50 anos ou mais, associado a NO_2, mesmo em concentrações inferiores a 60 $\mu g/m^3$ (o limite brasileiro é de 100 $\mu g/m^3$ e o recomendado pela OMS é de 40 $\mu g/m^3$ (ver Tabela 33.1).[9,12] Estudo prospectivo realizado na Alemanha,[10] avaliando a relação entre poluição e DPOC em 4.755 mulheres entre 54 e 55 anos de idade, observou decréscimo de 5,1% no VEF_1 e risco de 33% para desenvolvimento de DPOC, associado a um aumento médio de 7 $\mu g/m^3$ na concentração de PM_{10} em 5 anos. O mesmo estudo também mostrou que as mulheres que moravam a até 100 metros de distância de vias de grande tráfego apresentaram risco 1,8 vez maior de desenvolver DPOC, quando comparadas com aquelas que moravam em áreas mais distantes.

Embora o recente *statement* da American Thoracic Society[10] ainda não seja conclusivo quanto à associação entre a poluição do ar das cidades e o aumento da incidência de DPOC, conclui, por evidência suficiente, que existe associação entre poluição e declínio da função pulmonar em crianças, adolescentes e adultos, sugere plausibilidade biológica para a associação e que a poluição produz estresse oxidativo, inflamação, redução da atividade ciliar, aumento de infecções, inflamação pulmonar e sistêmica e aumento da hiper-responsividade brônquica, condições que podem ocasionar perda irreversível da função pulmonar e DPOC.

Poluição e risco de desenvolvimento de asma

Estudos prospectivos realizados nos últimos anos trouxeram novos dados, evidenciando a associação entre exposição a poluentes e aumento da incidência de asma. Em comunidades com elevada concentração de O_3, o estudo encontrou risco 3,3 vezes maior de desenvolvimento de asma em crianças que praticavam pelo menos três tipos de esportes em comparação a crianças que não praticavam atividade física em ambientes externos expostos ao ar poluído.[9] O estudo também mostrou que a prática de exercícios em ambientes com baixos níveis de O_3 não esteve associada a aumento da incidência de asma, confirmando os dados de outros estudos que evidenciam que esses efeitos dependem da concentração de poluentes.[9]

Outro interessante estudo prospectivo acompanhou o desenvolvimento pulmonar em crianças dos 10 aos 18 anos em 12 cidades da Califórnia, evidenciando um déficit funcional, com menor aumento do VEF_1 aos 18 anos associado a $PM_{2,5}$, NO_2, vapores ácidos e carbono. A proporção de jovens que, aos 18 anos, apresentaram VEF_1 menor que 80% do valor predito foi 4,9 vezes maior (prevalência de 7,9%) nas comunidades com os maiores níveis de $PM_{2,5}$ quando comparadas com as comunidades com os menores níveis.[9,23] Outro estudo do mesmo grupo verificou que, após 8 anos de seguimento, a diferença na CVF e no VEF_1 nas crianças que moravam a até 500 metros de distância de vias de grande tráfego de veículos aumentou de 17 mℓ e 23 mℓ aos 10 anos de idade para 70 mℓ e 100 mℓ, respectivamente, aos 18 anos de idade, quando comparadas com crianças que cresceram morando a mais de 1.500 metros dessas vias.[12,23] Outro estudo realizado em cidades de uma região da Holanda, que acompanhou, por 8 anos, uma coorte de 3.863 crianças desde o nascimento, encontrou aumento da incidência de asma em 28% e da prevalência em 26% associada ao $PM_{2,5}$, com efeitos semelhantes verificados com NO_2 e fuligem, reforçando o efeito da poluição de origem veicular no aumento da incidência de asma.[9,12]

Com base em análises de estudos e modelos de risco, a OMS estima para exposição crônica, para cada 10 $\mu g/m^3$ de aumento na concentração de $PM_{2,5}$ acima do nível basal de 10 $\mu g/m^3$, um número adicional de crianças com sintomas de bronquite por ano (em uma cidade com população de 1 milhão de habitantes e cerca de 200 mil crianças) de 3.350.[24] Apesar das diferenças a serem consideradas, especialmente as sociodemográficas, em uma cidade com as dimensões de São Paulo (11 milhões de habitantes), com concentração média estimada de $PM_{2,5}$ de 20 $\mu g/m^3$, que representa cerca de 50% dos valores de PM_{10}, teríamos um número adicional, portanto prevenível, de 33.500 crianças com sintomas de bronquite por ano.

Poluição e infecção respiratória

A exposição crônica a poluentes está associada a aumento do risco de óbitos por infecções respiratórias.[9] Estudo de coorte[19] encontrou risco aumentado de 20% de óbitos por pneumonia e *influenza* em não fumantes associado à elevação de 10 µg/m^3 de $PM_{2,5}$.

Poluição e câncer de pulmão

Diversos estudos têm evidenciado os efeitos da exposição a poluentes e o desenvolvimento de câncer de pulmão, atribuídos tanto à ação direta dos cancerígenos presentes na poluição como à inflamação crônica induzida por eles.[1] Em média, a exposição crônica à poluição do ar aumenta em cerca de 20 a 30% o risco de incidência de câncer de pulmão.[1] Estudo de coorte realizado nos EUA[18] revelou aumento de 14% da mortalidade por câncer de pulmão associado à exposição crônica e a cada incremento de 10 µg/m^3 de $PM_{2,5}$. Estimativa global atribui 5% dos cânceres de pulmão à poluição do ar ambiental. Estudos realizados nos países europeus atribuem entre 5 e 7% dos cânceres de pulmão em não fumantes e ex-fumantes aos efeitos da poluição.[4]

A estimativa global da OMS para 2004 atribui aos efeitos da poluição do ar ambiental externo cerca de 8% (104 mil) dos óbitos por câncer de pulmão.[4]

Poluição e exercício

O resultado das análises, publicado em recente estudo, conclui que a exposição crônica a poluentes durante a realização de exercício pode levar à diminuição da função pulmonar e à disfunção vascular, provavelmente associadas ao estresse oxidativo, nas vias respiratórias, e sistêmico, induzido pelos poluentes.[15]

Mecanismos envolvidos nos efeitos respiratórios

Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar os efeitos respiratórios da poluição do ar. A maioria deles converge para o papel central do estresse oxidativo[3,25] que, de maneira resumida, pode ser definido como um processo potencialmente nocivo que ocorre quando existe uma situação de desequilíbrio decorrente do excesso de radicais livres em relação às defesas antioxidantes.[9] Os poluentes inalados, por conterem radicais livres (como nos óxidos nitrosos – NOx) ou induzirem a sua formação, ao entrarem em contato e reagirem com substâncias presentes na camada fluida de revestimento do epitélio pulmonar, são neutralizados pelas defesas antioxidantes nela presentes (glutationa, superóxido dismutase, catalase, tocoferol, ácido ascórbico, ácido úrico). Dependendo da progressão da exposição e da concentração inalada, novas defesas antioxidantes são geradas como resposta à ação do poluente, por meio do estímulo de fatores de transcrição nuclear, como o fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2) nos macrófagos e nas células epiteliais brônquicas e alveolares.

Se a exposição a poluentes for ainda mais elevada ou persistente, amplia-se o desequilíbrio entre os radicais livres e as defesas oxidantes, levando à progressão do estresse oxidativo, que, também de maneira simplificada, pode ser caracterizada pela depleção de glutationa intracelular (reduzida) e acúmulo de glutationa oxidada. Como consequência, os radicais livres em excesso agridem e oxidam componentes celulares como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, podendo induzir dano tecidual e estimular, por meio da proteinoquinase ativadora de mitose (MAPK), fatores de transcrição nuclear, como a proteína ativadora 1 e o fator de transcrição nuclear kB (NFkB), responsáveis pela transcrição de genes que vão dar origem às citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, responsáveis pelo afluxo e acúmulo de células inflamatórias para o local da agressão, onde irão gerar mais radicais livres.[9,12] A perpetuação desse processo ocasiona lesão mitocondrial, apoptose e necrose celular, podendo induzir alterações estruturais crônicas (aumento da produção e diminuição do *clearance* mucociliar, ruptura das junções que formam a barreira epitelial, infiltração de neutrófilos, de células mononucleares e de linfócitos e consequente inflamação e hiper-responsividade brônquica), incluindo danos no DNA, cujos acúmulos estão na base do maior risco para o desenvolvimento de neoplasias.

A diminuição da atividade macrofágica associada à poluição do ar tem sido demonstrada em estudos experimentais. Exposição de macrófagos *in vitro* diminui a habilidade do lipopolissacarídio (LPS), uma substância bactericida, de estimular a produção de interleucina 1 (IL-1) e de fator de necrose tumoral a (TNF-α). Exposição de ratos ao material particulado diminui a capacidade dos macrófagos de produzir espécies reativas de oxigênio (ERO) em resposta a fungos e reduz a produção de interferona, favorecendo a multiplicação viral e reduzindo o *clearance*

de bactérias. Esses dados poderiam explicar o aumento da suscetibilidade às infecções por reduzir o potencial da atividade antimicrobiana dos macrófagos.

Diversos estudos epidemiológicos e experimentais também têm sugerido a interação entre poluentes e alergênios, que poderia estar na origem do aumento da incidência e prevalência de asma em locais com maiores níveis de poluentes. A hipótese sugerida é a de que o estresse oxidativo acaba por levar a alterações na memória adaptativa do sistema imunológico, tornando os indivíduos mais precocemente sensíveis a alergênios. Por outro lado, alergênios ambientais podem ser adsorvidos pelo material particulado e, assim, permanecer por mais tempo nas vias respiratórias. Sabe-se também que níveis elevados de CO_2 estimulam a polinização das plantas, outra importante fonte de rinite e asma.

Efeitos cardiovasculares

Estudos publicados nos últimos 20 anos têm demonstrado os efeitos da poluição do ar, especialmente do material particulado, no sistema cardiovascular, tanto em decorrência de variações agudas dos poluentes como da exposição crônica (Tabela 33.3).[17]

A elevada prevalência das doenças cárdio e cerebrovasculares confere maior relevância ao tema, pois efeitos de pequenas dimensões podem apresentar grande impacto na morbimortalidade.

Tabela 33.3 Poluição do ar e efeitos cardiovasculares: evidências atuais.

Principais efeitos associados a exposições agudas
Aumento da morbidade, mortalidade e hospitalização por doenças cardiovasculares
Aumento de internação e óbitos por insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração
Aumento da internação e óbitos por doença cerebrovascular
Alteração da variabilidade da frequência cardíaca
Aumento da viscosidade, da agregação plaquetária e da coagulação sanguínea
Aumento de marcadores inflamatórios sitêmicos (PCR, fibrinogênio)
Disfunção endotelial e aumento da coagulação sanguínea
Aumento da pressão arterial
Aumento do risco de doença vascular periférica
Aumento de internação e óbitos por arritmia cardíaca
Principais efeitos associados à exposição crônica
Aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares
Aumento de eventos e de mortalidade por doença isquêmica do coração
Aumento da incidência e progressão de aterosclerose
Aumento do risco de trombose venosa profunda
Ativação endotelial e da coagulação
Insuficiência cardíaca, arritmia e alteração da variabilidade da frequência cardíaca

PCR = proteína C reativa.

Efeitos cardiovasculares associados à exposição aguda

Grande número de estudos epidemiológicos, realizados em diversos países e continentes, tem evidenciado discreto mas consistente aumento da morbimortalidade associado às variações nas concentrações diárias de poluentes.[17]

Impactos na mortalidade, atendimentos de emergência e internação hospitalar

Análises dos principais estudos publicados revelam aumento da mortalidade cardiovascular entre 0,4 e 1% associado à elevação de 10 µg/m^3 na concentração de $PM_{2,5}$ do 1º ao 5º dia precedente.[17] Esses estudos também sugerem não haver limite de exposição seguro para o homem e demonstraram que outros poluentes, como NO_2 e CO, e não apenas o material particulado, estão associados ao aumento da mortalidade.

Análise dos principais estudos publicados nos últimos 20 anos[17] revela que uma elevação de 10 g/m^3 na concentração de PM está associada ao aumento de 0,8% na internação por doença cerebrovascular, de 0,86% por doença vascular periférica, de 0,44% por doença isquêmica cardíaca, de 0,57% por arritmia e de 1,28% por insuficiência cardíaca. Estudo que avaliou fatores de risco para infarto agudo do miocárdio, utilizando dados de 36 estudos considerados bem desenhados, realizados em diversos países, estimou a fração atribuída à poluição do ar entre 5 e 7%, muito superior a outros fatores com maior de risco, pelo fato de a poluição do ar afetar maior número de indivíduos, praticamente toda a população que vive em ambientes urbanos.[26]

Estudo realizado na Alemanha envolvendo 691 indivíduos que apresentaram infarto do miocárdio e sobreviveram por pelo menos 24 h após o evento encontrou associação 2,9 vezes maior entre o início do evento e a exposição ao tráfego de veículos, sendo o risco proporcional ao tempo de permanência no trânsito. A associação foi mais elevada entre os ciclistas (*odds ratio* 3,94), em função da maior ventilação e, consequentemente, maior inalação de poluentes; nas mulheres (*odds ratio* 4,51) e nos indivíduos com comorbidades cardiovasculares crônicas.[27]

Esses achados corroboram a recomendação de não realizar exercícios na presença de poluentes.

Alteração na variabilidade da frequência cardíaca e na pressão arterial sistêmica

Vários estudos têm mostrado, de maneira consistente, o efeito da poluição na pressão arterial e no sistema nervoso autônomo com a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).[17] Estudo realizado em Detroit,[28] envolvendo 343 adultos, moradores de três diferentes regiões da cidade, entre 2002 e 2003, encontrou elevação de 3,2 mmHg (média) a 8,6 mmHg (entre moradores de área mais poluída) na pressão sistólica, associada a aumento de 10 µg/m^3 de $PM_{2,5}$. O impacto foi mais relevante entre indivíduos com menos de 55 anos e que não faziam uso de medicação para hipertensão. Indivíduos mais idosos e que faziam uso de medicação para hipertensão tiveram o efeito mitigado. Esses dados e outras evidências da literatura reforçam a importância do controle da pressão arterial.

Trombose e coagulação

Estudos antigos e recentes revelam o efeito da poluição do ar na viscosidade sanguínea, na elevação dos níveis de fibrinogênio e no fator de von Willebrand que poderiam explicar eventos tromboembólicos associados à poluição do ar.[17] Baccarelli *et al.*, avaliando 870 pacientes com trombose venosa profunda (TVP) na região da Lombardia (Itália), encontraram que os expostos a material particulado apresentavam encurtamento do segmento TP e, para cada aumento de 10 µg/m^3 de PM_{10}, um risco de 70% de apresentarem TVP.[29]

Estudo controlado[30] com 20 indivíduos com histórico de infarto do miocárdio, estáveis, submetidos a exercício moderado, uma vez na presença de ar filtrado e outra na presença de ar poluído, revelou depressão de segmento ST de 8 e 22 milivolts/segundo, respectivamente, sem diferença na frequência cardíaca e com redução significativa, no grupo exposto a poluentes, do ativador tecidual de plasminogênio, achados que podem auxiliar na compreensão dos eventos cardiovasculares associados à poluição do ar.

Outras alterações

Alterações da função vascular e da repolarização cardíaca, demonstradas pela depressão do segmento ST no eletrocardiograma, em idosos ou coronariopatas expostos ao exercício na presença de ar poluído, também têm sido descritas.[17]

Efeitos cardiovasculares associados à exposição crônica

O impacto dos efeitos da exposição crônica a poluentes é bem mais relevante que o observado nas exposições agudas. O conjunto das evidências dos principais estudos de coorte revela risco de mortalidade entre 3 e 76%,

associado a uma elevação na concentração crônica de $PM_{2,5}$ de 10 μg/m^3, com os maiores impactos sendo observados no sexo feminino.[17]

A comparação de estudos norte-americanos envolvendo tabagismo e poluição sugere risco 1,63 vez maior de doença cardiovascular (DCV) associada ao consumo de 1,5 cigarro/dia, contra 1,28 vez maior[31] na exposição a aumento de 10 μg/m^3 na concentração de $PM_{2,5}$. Como a fumaça do tabaco acomete os que fumam ativa e passivamente (cerca de 20 a 30% da população mundial) e a poluição atinge mais da metade da população mundial, o risco associado à poluição, embora menor, possui grande relevância.

Embora ainda carecendo de confirmações mais conclusivas, diversos estudos experimentais e epidemiológicos[17] têm evidenciado o efeito da exposição no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose. Avaliação recém-publicada de cinco estudos duplos-cegos e randomizados realizados na região de Los Angeles[32] revelou que indivíduos que moravam a até 100 metros de distância de vias de grande tráfego de veículos apresentaram progressão acelerada do espessamento das camadas média e íntima da carótida (5,5 mm), valor mais de duas vezes superior ao observado na média da população, com risco aumentado associado à maior concentração de $PM_{2,5}$. Estudo longitudinal envolvendo mais de 5 mil participantes, recrutados em centros de seis estados norte-americanos, sem manifestações clínicas de DCV, revelou risco aumentado de espessamento das camadas média e íntima da carótida associado a exposição a $PM_{2,5}$ há mais de 20 anos.[17]

Mecanismos implicados nos efeitos cardiovasculares

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de explicar os mecanismos envolvidos nos efeitos cardiovasculares associados à poluição. A inalação de material particulado induziria ao estado de estresse oxidativo responsável pela inflamação pulmonar, que estimularia receptores do sistema nervoso autônomo, levando a desequilíbrio autônomo, em favor do sistema simpático; em decorrência disso, haveria elevação da pressão arterial, redução da variabilidade da frequência cardíaca, ampliação do estresse oxidativo e aumento da agregação plaquetária. Uma segunda hipótese estaria associada à inflamação pulmonar, que orquestraria inflamação e estresse oxidativo e sistêmico, responsáveis por disfunção vascular, elevação da pressão arterial, dislipidemia, progressão da arteriosclerose, ruptura de placas de ateroma, redução da fibrinólise e aumento da coagulação. A terceira hipótese decorreria da passagem direta de partículas ultrafinas para circulação sistêmica, onde exerceriam seus efeitos no sistema vascular. Provavelmente, vários desses mecanismos coexistem e são concomitantes.[17]

Diversos aspectos importantes a serem considerados, que auxiliam na compreensão da variação dos impactos medidos, são as características dos poluentes, suas dimensões – quanto menor (fino e ultrafino), maior a toxicidade –, a presença de metais, se decorrem de poluição veicular, de biomassa ou de atividade industrial e a prevalência de fumantes na população estudada.

Populações e grupos suscetíveis

Os indivíduos apresentam diferentes suscetibilidades aos efeitos da poluição, dependendo de diversos fatores.

A maioria dos estudos existentes sugere que idosos, crianças, indivíduos com infecções respiratórias baixas, fibrose cística, DPOC, asma, doença coronariana, cardiopatias, arritmia cardíaca, diabetes, anemia falciforme, doenças do colágeno e imunodeficiência constituem subgrupos da população mais suscetíveis aos efeitos da poluição do que a população geral.[25,33,34] Pessoas com asma têm risco duas vezes maior de internação por pneumonia associado à elevação da poluição; pacientes com insuficiência cardíaca apresentam risco dobrado de internação por DPOC.[34] Outro estudo já citado também revelou que pacientes com DPOC apresentam maior risco de mortalidade quando expostos cronicamente a material particulado.[33] Observa-se também que populações com menor escolaridade e piores condições socioeconômicas são mais suscetíveis aos efeitos da poluição, ainda que seu mecanismo não seja bem compreendido.[18] Indivíduos com baixa condição socioeconômica também apresentam maiores fatores de risco para acentuar os efeitos da poluição na saúde.[25]

Estudos recentes têm demonstrado o efeito do O_3 na morbimortalidade por causas respiratórias de populações ou grupos suscetíveis (crianças, idosos e portadores de doenças crônicas). Fatores como uso de medicamentos, viés de seleção, suscetibilidade genética e características da doença são sugeridos para explicar as respostas encontradas.

Efeitos da poluição do ar na gestação

A teoria da "origem fetal das doenças adultas" propõe que exposições precoces na vida de um indivíduo poderiam aumentar o risco de doença na vida adulta. Assim, exposições na vida intrauterina levando a alterações epigenéticas poderiam ser uma causa importante de programação pré-natal das doenças. Estudos *in vitro* em animais, e mesmo estudos observacionais em humanos, têm conseguido estabelecer correlações entre alterações epigenéticas e exposições a elementos tóxicos do meio ambiente. Alterações na metilação do DNA, no RNA mensageiro e em histonas têm sido descritas associadas a metais presentes em materiais particulados inalados provenientes de fontes industriais e à exposição a benzeno.

A exposição a poluentes do ar durante a gestação pode comprometer o desenvolvimento fetal e causar retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascimento, anomalias congênitas e, nos casos mais graves, até mesmo óbito intrauterino e/ou perinatal. Todas as alterações não letais podem comprometer o crescimento no primeiro ano de vida e influenciar o subsequente estado de saúde do individuo, levando ao aumento de morbidade e mortalidade na infância e dos riscos de hipertensão, doenças coronarianas e diabetes tipo II.[23]

Os mecanismos biológicos dos efeitos dos poluentes aéreos durante a gestação não estão bem esclarecidos. A intensa proliferação celular, a imaturidade fisiológica, o acelerado desenvolvimento de órgãos e as mudanças no metabolismo aumentam a suscetibilidade do feto aos poluentes aéreos inalados pela mãe; esta, por sua vez, pode ter seu sistema respiratório comprometido pela ação dos poluentes e, com isso, afetar o transporte de oxigênio e glicose através da placenta. Além disso, os poluentes podem interferir na coagulabilidade sanguínea materna devido a uma resposta inflamatória consequente ao estresse oxidativo, aumentando a possibilidade de infarto placentário e vilosite crônica.[23]

Estudo de metanálise avaliando publicações no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003 mostrou que um aumento de 10 $\mu g/m^3$ de PM_{10} associou-se a um aumento de 5% de mortalidade pós-natal por todas as causas e de 22% por doenças respiratórias.[35] Wu *et al.,*[36] em estudo realizado na Califórnia, avaliando 81.186 nascimentos, demonstram aumento de risco materno de pré-eclâmpsia e de prematuridade fetal associado a concentrações de NOx e $PM_{2,5}$ gerados pelo tráfego. O risco de recém-nascido prematuro com menos de 30 semanas foi de *odds ratio* 2,28 (IC 95%: 2,15 a 2,42) e de *odds ratio* 1,81 (IC 95%: 1,71 a 1,92) para aumentos de 5,6 ppb na concentração de NOx e de 1,3 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$, respectivamente.

Efeitos agudos e crônicos da exposiçãoà poluição em crianças

Estudos epidemiológicos têm avaliado associações entre exposição aguda à concentração de poluentes e alguns desfechos, como decréscimo da função pulmonar, aumento do uso de medicamentos broncodilatadores, piora de sintomas, procura por atendimento de urgência por crise asmática e internações devido à intensidade das crises em crianças.[23,37]

Estudos longitudinais americanos[38] evidenciaram forte associação entre exposição a poluentes provenientes do tráfego veicular intenso e exacerbação grave da asma com necessidade de atendimento de emergência ou de hospitalização. Verificou-se que aumentos da concentração dos poluentes foram associados a maior taxa de internação em unidades de cuidados intensivos. Crianças e adolescentes com idades entre 6 e 18 anos apresentaram maior risco para hospitalização, comparados a adultos e idosos. Os efeitos observados ocorreram no mesmo dia do pico da concentração de poluentes, demonstrando um efeito quase imediato sobre as vias respiratórias. Observou-se também que o efeito foi maior nos meses mais quentes, sugerindo duas possibilidades: (1) nesse período, houve maior exposição ao ambiente externo; (2) no inverno, o risco relativo menor pode ter decorrido da presença de outros fatores, como infecções virais, maior exposição a fumaça de cigarro e alergênios em ambiente fechado (poluição *indoor*).

Outros estudos da última década demonstram que intervenções que levem a menor exposição à poluição do ar podem produzir grande melhora da saúde respiratória das crianças. Mudanças no trânsito de Oxford (Reino Unido), implementadas desde 1999, exerceram efeito positivo, melhorando os sintomas respiratórios e as medidas de pico de fluxo expiratório em 1.389 crianças com idades entre 6 e 10 anos. Durante um período de 5 dias, 2 a 3 vezes em cada ano (1998, 1999 e 2000), as crianças foram avaliadas. Observou-se que a redução do congestionamento foi associada a significativa melhora do pico de fluxo expiratório, principalmente nas crianças que recebiam tratamento medicamentoso para asma. A exposição crônica a poluentes troposféricos também pode estar associada à piora de

sintomas e influenciar outros desfechos a longo prazo.

McConnell *et al.*[39] avaliaram crianças sem asma ou chiado que faziam parte do estudo de coorte do sul da Califórnia e que, ao longo de 3 anos, tinham recebido o diagnóstico recente de asma. Exposição relacionada com o tráfego veicular, estimada pela utilização de modelo de dispersão avaliando a distância da moradia e da escola em relação a vias de tráfego, foi significantemente associada ao diagnóstico recente de asma.

Ainda não se conhece completamente a relação entre a exposição crônica na infância à poluição ambiental (principalmente a material particulado) e o desenvolvimento de DPOC. Exposição ao material particulado leva a prejuízos no crescimento pulmonar, acelera a queda da função pulmonar em adultos, estimula a secreção de muco e altera a imunidade inata dos pulmões. Desta forma, é plausível supor que exposições precoces a grandes quantidades de particulados possam ser um fator de risco para o desenvolvimento de DPOC se associadas, por exemplo, a suscetibilidade genética individual, tabagismo e infecções.

Por que as crianças são mais suscetíveis aos agravoscausados pela poluição do ar?

No ser humano, o pulmão não se encontra totalmente formado ao nascimento e seu desenvolvimento funcional completo não ocorre antes dos 6 anos de idade. Do nascimento até os 4 anos de vida, o número de alvéolos pulmonares aumenta de 24 milhões para 257 milhões. O desenvolvimento celular e funcional dos pulmões só se completa entre os 6 e 8 anos. No período pós-natal, além de continuada alveolização, ocorrem a diferenciação e a maturação de diferentes tipos celulares. Dessa forma, esse é um período crítico, no qual existe maior suscetibilidade aos efeitos deletérios causados por substâncias inaladas.

Estudos em primatas não humanos mostraram que a exposição a O_3 nos três primeiros meses de vida pode levar ao encurtamento das vias respiratórias e à redução dos ramos intrapulmonares. A exposição crônica a poluentes atmosféricos durante a infância pode ocasionar alteração da função pulmonar no início da vida adulta. A evidência de que o crescimento dos pulmões pode ser prejudicado pela exposição crônica a material particulado se apoia em estudos realizados com crianças em idade escolar e que moravam próximo a rodovias de alto tráfego.[12]

Concomitantemente ao desenvolvimento pulmonar, ocorre o amadurecimento do sistema imunológico, que se completa por volta dos 4 a 6 anos. Exposição a certos poluentes nos primeiros anos de vida pode alterar o equilíbrio da formação dos linfócitos tipo *helper* Th-1 (vinculados à resposta celular) e Th-2 (vinculados à resposta humoral), podendo causar maior risco de desenvolvimento de doenças respiratórias como asma, rinite alérgica etc.

Além disso, os mecanismos de reparo de lesões são diferentes, dependendo da idade em que a exposição ocorreu, estando relacionados com os diferentes estágios de diferenciação celular e da maturação de enzimas relevantes, como as ligadas ao *clearance* xenobiótico. Desta forma, em crianças, o reparo inadequado causado pela lesão dos tóxicos inalados pode ter consequências perenes para a saúde pulmonar.

A frequência respiratória e a respiração bucal influenciam o aumento do depósito de poluentes inalados na árvore brônquica e nos alvéolos. Um lactente apresenta frequência respiratória superior ao dobro daquela de um adulto; crianças de até 5 anos, mesmo em repouso, inalam proporcionalmente maiores concentrações de poluentes que os adultos. Crianças maiores e adolescentes passam maior tempo ao ar livre, movimentando-se, com consequente aumento da frequência respiratória. A taxa de deposição de partículas inaladas é 35% maior na superfície pulmonar de crianças de até 5 anos que nos adultos.

Outro fator que aumenta a suscetibilidade das crianças é o menor calibre das vias respiratórias de lactentes e crianças pequenas. Assim, a irritação causada pelos poluentes provoca sintomas mais importantes de obstrução e maior desconforto respiratório.

Possíveis mecanismos de ação em crianças

Um dos mais importantes mecanismos da agressão dos poluentes inalados às vias respiratórias ocorre com o aumento do estresse oxidativo e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO) após exposição a poluentes troposféricos. As ERO são formadas durante a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias e em outras reações celulares, sendo capazes de causar danos celulares por reações com constituintes intracelulares como DNA e membrana lipídica. Estudos têm demonstrado associação entre exposição a concentrações de hidrocarbonetos poliaromáticos (provenientes da combustão de partículas de diesel), SO_2, NO_2 e $PM_{2,5}$ com aumento intracelular de

ERO.[9]

Frações de material particulado fino e ultrafino com componentes de carbono são capazes de estimular respostas imunológicas, com aumento de secreção de citocinas de linfócitos tipo *helper* (Th-2) e de infiltração de eosinófilos e polimorfonucleares nas vias respiratórias.

As partículas finas e ultrafinas, tanto derivadas da poluição *indoor* como da *outdoor*, apresentam adsorvidos em suas moléculas gases, metais e endotoxinas derivadas das paredes bacterianas (LPS). Essas partículas são capazes de suscitar reação inflamatória pulmonar e causar lesão ao epitélio respiratório. A lesão epitelial causada pelo LPS e por outros elementos da poluição, como o O_3, causa alterações inflamatórias das vias respiratórias que são, provavelmente, mediadas por elementos da imunidade inata, principalmente os receptores tipo *Toll*. Esses receptores, presentes nas células epiteliais pulmonares, reconhecem moléculas de patógenos bacterianos, lipídios oxidados e fibrinogênio, entre outras. Essas moléculas são de fundamental importância na etapa inicial do processo inflamatório, pois induzem a produção de mediadores proinflamatórios como IL-1b, TNF-α e IL-6.[9,12,23]

Conclusões

A maioria dos estudos revela que a exposição aguda a poluentes (por poucas horas ou dias) pode funcionar como gatilho para a morbimortalidade respiratória (exacerbação de asma e DPOC, internação e óbito) e cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença isquêmica cerebral).

O risco de doença e óbito é maior em populações suscetíveis, não necessariamente doentes, incluindo crianças (doenças respiratórias), idosos, indivíduos com DPOC, asma, doença coronariana, hipertensão e diabetes. As mulheres parecem apresentar maior risco de DCV. O uso adequado de medicamentos, quando indicado, parece exercer influência, reduzindo os efeitos.

A exposição crônica a poluentes tem efeito mais expressivo que a exposição aguda, aumentando o risco de incidência e óbitos por doenças cardiorrespiratórias, incluindo câncer de pulmão, DPOC, asma e doença coronariana.

A exposição crônica a $PM_{2,5}$ reduz a expectativa de vida da população em meses a anos; sua redução contribui para o aumento da expectativa de vida.

A exposição a poluentes aumenta o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose.

A realização de exercícios físicos em ambientes poluídos aumenta o risco de desenvolvimento e exacerbação de asma, bem como o risco de eventos isquêmicos do coração, em indivíduos suscetíveis.

São cada vez mais consistentes os estudos associando maior risco de doenças cardiorrespiratórias em moradores de vias de grande tráfego de veículos.

A maioria dos estudos realizados demonstra a associação entre a poluição do ar e a morbimortalidade por doenças cardiorrespiratórias. Os efeitos observados podem ser tanto agudos, associados às variações diárias da poluição, como decorrentes de exposição crônica. Diversos estudos trouxeram dados que auxiliam na compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos observados, com relevância para o estresse oxidativo e a inflamação induzida pelos poluentes. Certos grupos populacionais são mais suscetíveis: crianças, idosos e indivíduos com comorbidades. Piores condições socioeconômicas, demográficas e ambientais são fatores de risco para que o efeito da poluição seja mais relevante. Estudos prospectivos recentes evidenciam que a diminuição dos níveis dos poluentes reduz o risco de mortalidade, constituindo a medida de prevenção de maior impacto. O fato de que efeitos foram observados, mesmo em exposições a baixas concentrações de poluentes, impõe a necessidade de novas medidas de controle e de limites de tolerância ambientais mais rigorosos.

Prevenção e orientações aos pacientes

Embora o aumento do risco cardiopulmonar decorrente da poluição seja menor que o observado para com outros agentes, como o tabagismo, o fato de milhões de pessoas estarem expostas acaba por contribuir com um aumento significativo da morbidade e da mortalidade. A redução das emissões de poluentes é a mais abrangente e com eficácia comprovada em diversos estudos.

A proibição de propaganda, venda e distribuição de carvão mineral em Dublin (Irlanda) revelou que a redução dos níveis de poluentes do ar ocorrida naquela cidade esteve associada à redução em 15,5 e 10,3% da mortalidade

por doenças respiratórias e cardiovasculares, respectivamente. Estudo prospectivo publicado recentemente,[40] envolvendo 51 regiões metropolitanas norte-americanas, verificou que a redução de 10 μg/m^3 de $PM_{2,5}$ esteve significativamente associada a um aumento de 0,61 a 0,82 ano na expectativa de vida da população e que a redução da poluição do ar foi, isoladamente, responsável por 15 a 20% do aumento da expectativa de vida observada na população nos últimos 10 anos do período estudado.

O estabelecimento de limites ambientais mais rigorosos é importante e, nesse sentido, o Brasil deveria passar a adotar os valores recomendados pela OMS (Tabela 33.1), e passar a monitorar também outros poluentes, como as partículas finas ($PM_{2,5}$).

Essas medidas devem ser acompanhadas de um programa para a redução progressiva da poluição e de procedimentos sugeridos em diversos estudos, tais como:

- Melhor controle para reduzir as emissões industriais
- Criar condições para o banimento do uso de combustíveis sólidos nos domicílios
- Estímulo aos meios de transporte coletivos em detrimento dos individuais
- Incentivo ao uso de combustíveis menos poluentes, como álcool, biodiesel e gás, e melhoria da qualidade dos combustíveis, ainda com muitas impurezas e misturas que os tornam mais tóxicos
- Acelerar a melhoria da qualidade dos motores a combustão, inclusive motos
- Ampliar o estímulo para o aproveitamento das energias solar e eólica, bem como da gerada pela queima industrializada da biomassa (bagaço de cana-de-açúcar e lixo)
- Proibição do emprego de queimadas nas coletas de cana-de-açúcar, pastos e florestas
- Evitar a construção de escolas próximo a vias de grande tráfego de veículos e indústrias
- Evitar a realização de exercícios em vias de grande tráfego de veículos
- Crianças, idosos e indivíduos com comorbidades devem evitar a realização de atividades físicas quando os níveis de poluentes estiverem elevados (condição inadequada, má ou péssima, classificação usada por agências de controle ambiental). Esses níveis podem ser consultados nas agências de controle ambiental, onde elas existirem.

Embora estudos realizados na China tenham evidenciado o efeito do uso de máscaras na redução de marcadores de risco cardiovascular, seu emprego é impensável como solução coletiva. Mesmo as recomendações de evitar exercícios nos períodos de maior presença da luz solar (10 às 16 h), por conta da maior formação de O_3, ou de não se exercitar próximo a vias de tráfego de veículos, não são de fácil aplicação e podem acabar por desestimular a saudável prática de exercícios.

Os médicos, na prática clínica, devem estar cada vez mais atentos à possibilidade de eventos cardiorrespiratórios associados à poluição do ar, de maneira a orientar seus pacientes quanto à prática de exercícios, aos usos e ajustes na medicação e no controle das doenças que tenham na poluição um fator risco de exacerbação e de incidência.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 4 | Doenças Cardiovasculares

Coordenadores
Antonio Carlos Palandri Chagas
João Fernando Monteiro Ferreira

Capítulo 34 | Fisiologia Cardiovascular
Capítulo 35 | Interpretação dos Sinais e Sintomas
Capítulo 36 | Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil
Capítulo 37 | Eletrocardiografia
Capítulo 38 | Princípios de Eletrofisiologia e Estudo Eletrofisiológico
Capítulo 39 | Importância da Ecodopplercardiografia
Capítulo 40 | Medicina Nuclear
Capítulo 41 | Ressonância Magnética Cardiovascular e Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores
Capítulo 42 | Cateterismo Cardíaco
Capítulo 43 | Função Miocárdica Normal e Anormal
Capítulo 44 | Insuficiência Cardíaca
Capítulo 45 | Arritmias Cardíacas
Capítulo 46 | Cardiopatias Congênitas no Adulto
Capítulo 47 | Hipertensão Pulmonar
Capítulo 48 | Doença Reumática
Capítulo 49 | Cardiopatias Valvares
Capítulo 50 | Cardiopatias e Miocardites
Capítulo 51 | Pericardiopatias
Capítulo 52 | Trauma Cardíaco
Capítulo 53 | Disfunção Endotelial e Aterosclerose
Capítulo 54 | Prevenção e Tratamento da Doença Aterosclerótica
Capítulo 55 | Síndromes Coronarianas Agudas
Capítulo 56 | Cardiopatia Isquêmica Crônica
Capítulo 57 | Hipertensão Arterial
Capítulo 58 | Cirurgia do Aneurisma e da Dissecção da Aorta Torácica
Capítulo 59 | Doenças Vasculares das Extremidades | Arterial, Venosa e Linfática
Capítulo 60 | Impacto dos Polimorfismos Genéticos nas Doenças Cardiovasculares
Capítulo 61 | Terapia Gênica e Celular na Doença Cardiovascular
Capítulo 62 | Tumores do Coração

Capítulo 34

Fisiologia Cardiovascular

Antonio Casella Filho, Renata Gomes de Araújo e Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

Avanços importantes no conhecimento da fisiologia cardiovascular ocorreram nos últimos anos. Aos conceitos tradicionais acrescentaram-se novos conhecimentos da regulação do sistema cardiovascular, o que permitiu maior entendimento da instalação e desenvolvimento das patologias cardiovasculares.

O objetivo deste capítulo é aliar aos conceitos tradicionais as novas teorias, para que, ao seu término, se tenha uma visão abrangente da fisiologia cardiovascular, e se possa assim embasar os próximos capítulos.

Considerações morfofuncionais do coração

Câmaras cardíacas

O coração humano apresenta quatro cavidades: duas superiores, denominadas átrios e duas inferiores, denominadas ventrículos. O átrio direito comunica-se com o ventrículo direito por meio da valva tricúspide. O átrio esquerdo, por sua vez, comunica-se com o ventrículo esquerdo por meio da valva bicúspide ou mitral. A função das valvas cardíacas é garantir que o sangue siga uma única direção, sempre dos átrios para os ventrículos, e dos ventrículos para a aorta ou artérias pulmonares.

O coração é composto por três tipos principais de músculo: o atrial, o ventricular e as fibras especializadas (condutoras e excitatórias).

Músculo cardíaco

O músculo cardíaco apresenta a característica de ser um sincício funcional, o que significa que as células funcionam como se fossem uma rede de células ligadas por discos intercalares (*gap junction*), proporcionando uma rápida propagação do estímulo para a contração do miocárdio. Essa característica possibilita a contração do miocárdio como um todo (mecanismo de tudo ou nada). Quando uma célula do músculo cardíaco é excitada, o potencial de ação se espalha para todas elas, passando de célula a célula, e disseminando-se por todas as interconexões.

Estrutura do miócito

O músculo cardíaco, denominado miocárdio, é composto por células musculares estriadas chamadas miócitos. Os miócitos são compostos por numerosos feixes ou ramos entrecruzados, denominados miofibrilas. As miofibrilas têm cinco componentes principais: sarcolema (membrana celular), túbulos T (para a condução do impulso), retículo sarcoplasmático (reservatório de cálcio), elementos contráteis e mitocôndrias.[1]

Os túbulos T são componentes importantes do miócito por estarem envolvidos na propagação do estímulo elétrico. Além de se entrelaçarem em torno das miofibrilas, fato que por si só facilita a propagação do estímulo, os túbulos T, por se originarem da membrana extracelular, tornam-se a extensão interna dessa membrana. Assim, quando um potencial de ação se propaga pela membrana de uma fibra muscular, ele se espalha ao longo do túbulo T, atingindo profundamente o interior da membrana.

O retículo sarcoplasmático tem como característica principal a alta concentração de cálcio, que é liberado quando os túbulos T são excitados, e se liga fortemente à troponina C levando à contração muscular. A contração muscular

continuará enquanto os íons cálcio permanecerem em concentração elevada no líquido sarcoplasmático. A concentração de cálcio permanece elevada apenas no momento imediatamente posterior a um potencial de ação. Esse fato ocorre pelo bombeamento dos íons cálcio novamente para dentro das cavidades vesiculares do retículo, realizado pela bomba do retículo sarcoplasmático, a SERCA (do inglês, *sarco/endoplasmic reticulum* Ca^{2+}), localizada na parede do retículo sarcoplasmático, e responsável pela concentração iônica baixa de cálcio nas miofibrilas.[2]

A unidade contrátil do coração é o sarcômero, funcionalmente constituído por filamentos das proteínas contráteis, sendo os filamentos finos formados pela proteína contrátil actina e os filamentos espessos constituídos por miosina, troponina e tropomiosina. A interação dos filamentos fino e espesso é responsável pela contração e relaxamento do músculo cardíaco. Tais filamentos são dispostos de tal modo a deslizarem paralelos uns aos outros em um padrão que leva o sarcômero a se alongar e encurtar. O encurtamento ocorre de tal maneira que as pontes transversas dos polipeptídios de miosina alternadamente se ligam e desligam dos locais ativos dos polipeptídios de actina.[3]

As células adjacentes são conectadas de extremidade a extremidade por uma porção espessa do sarcolema, denominada disco intercalado, um segmento com baixa resistência para a propagação da atividade elétrica pela célula, o que permite a característica singular do músculo cardíaco de propagar o estímulo elétrico por todas as células cardíacas rapidamente.

O núcleo apresenta uma posição central dentro da célula do miocárdio. As mitocôndrias estão situadas próximo às miofibrilas, o que possibilita a fácil transferência das moléculas de ATP (adenosina trifosfato) do local de produção para o local de utilização, conferindo ao coração maior capacidade oxidativa. O retículo sarcoplasmático está situado próximo ao sarcolema e tem importância fundamental no processo de contração por armazenar os íons cálcio responsáveis pela contração muscular.[4] A disposição das fibras cardíacas, a alta capacidade oxidativa e a maior afinidade ao cálcio possibilitam ao coração ter maior eficiência contrátil em relação ao músculo esquelético.[5]

Determinantes do desempenho cardíaco

Os determinantes do desempenho cardíaco englobam pré-carga, pós-carga, estado inotrópico e frequência de contração. A inter-relação desses mecanismos determina o desempenho cardíaco, tendo em vista que alterações no músculo cardíaco (conforme ocorrem durante alterações na pré e pós-carga) produzem ativação dependente de comprimento, por intermédio de alterações na sensibilidade ao cálcio dos filamentos e aumento do estado inotrópico ou da contratilidade do miocárdio. Assim, aumentos do comprimento do músculo proporcionam aumentos suplementares graduais da força do músculo cardíaco.[6]

Pré-carga

Outro fator determinante do desempenho cardíaco é a chamada pré-carga ou mecanismo de Frank-Starling, que estabelece a relação entre a força de contração e o comprimento da fibra muscular em repouso. A pré-carga pode ser definida como a tensão ou estresse de parede ventricular diastólica final. Esse mecanismo determina que o enchimento diastólico ventricular regule o desempenho sistólico; tal fato ocorre porque, quanto maior a quantidade de sangue que chega ao coração, maior será a quantidade de sangue bombeado para a aorta, considerando-se os limites fisiológicos de estiramento cardíaco.[6]

No início da contração cardíaca, a posição relativa dos filamentos de actina e miosina determina o número máximo de pontes transversas que podem ser formadas e, portanto, a força máxima de encurtamento que pode ser gerada. Se o sarcômero estiver muito alongado ou encurtado antes da contração, menos pontes transversas serão formadas, resultando em produção subótima de força deslizante. A pré-carga define o alongamento aplicado sobre o sarcômero que determina a extensão da sobreposição da actina-miosina antes do início do estado ativo.[6]

Os fatores que interferem no retorno venoso são a volemia e a capacitância venosa; logo esses fatores também terão relação direta nas alterações na pré-carga. Dentre esses mecanismos podem-se destacar a bomba muscular, que é de fundamental importância no retorno venoso, pois o trabalho da musculatura esquelética que comprime as veias facilita o seu esvaziamento. Com o aumento da bomba muscular tem-se o aumento do retorno sistólico e com a diminuição da bomba muscular tem-se a diminuição do retorno sistólico. O movimento respiratório representa também um fator de limitação para pré-carga, pois no ato da respiração a caixa torácica se expande e junto com ela

expandem-se tanto os vasos como as veias, ajudando assim no retorno venoso. Outro fator importante é a venoconstrição, estimulada pelo sistema nervoso simpático.

Pós-carga

A pós-carga é a tensão, força ou estresse exigido ao sarcômero para produzir a tensão de parede necessária para abrir a valva aórtica e ejetar sangue. Os fatores que determinam a pós-carga são a resistência vascular periférica, as características físicas da árvore arterial e o volume de sangue contido no sistema vascular ao início da ejeção. A pressão arterial e a resistência vascular periférica influenciam de modo importante a pós-carga, determinando a quantidade de sangue ejetado pelo coração. O aumento na pós-carga reduz o volume de ejeção, além da extensão e velocidade da redução da parede ventricular. Situações que cursem com aumento da pós-carga diminuirão a capacidade ejetora do coração.[6]

Papel do cálcio na contração muscular

O influxo de cálcio através das membranas dos sarcômeros desencadeia a interação troponina-tropomiosina, provocando a contração. A frequência do surgimento e a intensidade (frequência de formação de pontes transversas) são moduladas pela atividade de vários sistemas enzimáticos e pelas condições da membrana sarcolêmica que governam o fluxo de íon cálcio e a cinética do ATP no sarcômero, demonstrando que a concentração de cálcio e a capacidade oxidativa são fundamentais para a eficiência da contração muscular.[7]

Eventos elétricos do coração

Sistema de condução

A origem e a condução do estímulo elétrico se fazem por meio de células especializadas que compreendem o nó sinoatrial (SA), o nó atrioventricular (AV) e os ramos esquerdo e direito das fibras de Purkinje. Quem controla a ritmicidade do miocárdio é o nó SA, considerado o marca-passo cardíaco, pois dispara o primeiro impulso para a contração do coração. O nó SA está localizado na junção da veia cava superior com o átrio direito. O nó SA se comunica com as vias intermodais, conduzindo o estímulo para o nó AV.[8]

O nó AV conduz o impulso gerado no nó SA para os ventrículos. O nó AV localiza-se entre o átrio e o ventrículo direito, e tem a função de retardar o impulso até os ventrículos, possibilitando que os átrios se contraiam antes do ventrículo. Esse retardo ocorre por serem mais delgadas as fibras desse nó e também porque estas contam com menor número de junções abertas nos discos intercalares. O nó AV se bifurca formando as fibras de Purkinje, que por sua vez se ramificam em dois ramos: o direito e esquerdo. As fibras de Purkinje conduzem o impulso até os ventrículos de maneira rápida, possibilitando a sincronização ventricular. Essa rápida condução permite que todas as fibras do ventrículo se contraiam ao mesmo tempo.[8]

Potencial de ação

O potencial do músculo cardíaco é em platô. Isto ocorre porque, durante a despolarização, se dá a abertura de canais lentos de cálcio, além da abertura dos canais rápidos de sódio. O influxo de cálcio inicia-se após o fechamento dos canais de sódio e perdura por 0,2 a 0,3 segundo. Este influxo de cálcio inibe a abertura dos canais de potássio; portanto a repolarização também é retardada por 0,2 a 0,3 segundo, que é o tempo de duração do platô. Após esse tempo, os canais lentos de cálcio se fecham e a repolarização procede normalmente por meio do efluxo de íons potássio.[9]

O potencial de ação percorre a membrana do miocárdio, propagando-se para o interior do músculo através dos túbulos T. A despolarização promove a entrada de cálcio na célula (proveniente do retículo sarcoplasmático e dos túbulos T). O cálcio liga-se à troponina, promovendo exposição do local ativo da actina e tornando possível o acoplamento com a miosina, desencadeando a contração. A contração termina com o bombeamento de íons cálcio para fora do sarcoplasma (de volta para o líquido extracelular [LEC] ou interior do retículo sarcoplasmático).[9]

Acoplamento excitação-contração

Durante o potencial de ação, a célula necessita mobilizar o cálcio (Ca^{2+}) do retículo sarcoplasmático para o citoplasma, manter esse Ca^{2+} no citoplasma e removê-lo após a contração muscular. A chegada do potencial de ação à membrana ocasiona a abertura dos canais lentos de Ca^{2+}, porém a quantidade liberada é insuficiente para gerar a contração muscular, sendo necessário então que quantidades adicionais de cálcio sejam mobilizadas para dentro da célula.[10] Para que isso ocorra, o cálcio liberado pelos canais lentos atua como estímulo para liberação de quantidades adicionais de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático através dos canais liberadores de Ca^{2+}. O cálcio então continuará a se difundir até o fechamento dos canais liberadores de Ca^{2+}. Simultaneamente ao fechamento dos canais ocorre a ativação da bomba do retículo (SERCA) que é responsável pela recaptação do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático.[11]

A presença da proteína trocadora de Na^{+}/Ca^{2+} no sarcolema da fibra cardíaca é a explicação para o aumento da força de contração decorrente do aumento da frequência cardíaca. O aumento da frequência cardíaca se dá pela elevação dos potenciais de ação desencadeados pelo nó SA; esse aumento da frequência de potenciais de ação provoca um acúmulo de Na^{+} no citoplasma. Para estabilizar a concentração interna desse íon, a proteína trocadora atua retirando Na^{+} do citoplasma em troca de Ca^{2+}. Ocorre, portanto, aumento da quantidade de Ca^{2+} intracelular, o que promove, como já vimos até aqui, maior força de contração. Com base nesse conceito foram desenvolvidos os digitálicos que agem inibindo a Na^{+}/K^{+}-ATPase, promovendo acúmulo de Na^{+} no citoplasma, com consequente aumento da força de contração cardíaca.[12]

Características do eletrocardiograma normal

À medida que passam através do coração, as correntes elétricas disseminam-se pelos tecidos que o circundam e uma pequena proporção dessas correntes também se propaga até a superfície do corpo. Se forem colocados eletrodos sobre a pele, em lados opostos do coração, potenciais elétricos por eles gerados podem ser registrados; o registro é conhecido como eletrocardiograma (ECG).[13]

O ECG normal é composto de uma onda P, um complexo QRS e uma onda T. O complexo QRS é, na realidade, formado por três ondas separadas, a onda Q, a onda R, a onda S. A onda P é causada por correntes elétricas produzidas pela despolarização dos átrios antes de sua contração, e o complexo QRS é ocasionado por correntes produzidas pela despolarização dos ventrículos antes da contração, isto é, quando a onda de despolarização se propaga através dos ventrículos. Por conseguinte, tanto a onda P quanto os componentes do complexo QRS são ondas de despolarização. A onda T é causada por correntes geradas, enquanto os ventrículos se recuperam do estado de despolarização. Esse processo ocorre no músculo ventricular aproximadamente de 0,25 a 0,30 segundo depois da despolarização e é conhecido como onda de repolarização. Assim, o ECG é composto de ondas de despolarização e repolarização.[13]

Durante o processo de “despolarização”, o potencial negativo normal do interior da fibra é perdido e o potencial da membrana, na verdade, se inverte, isto é, torna-se ligeiramente positivo dentro e negativo fora.

Intervalo P-Q ou P-R

O tempo que decorre entre o início da onda P e o início da onda QRS é o intervalo entre o começo da contração atrial e o da contração ventricular. Esse período de tempo denomina-se intervalo P-Q. O intervalo P-Q normal oscila em torno de 0,16 segundo. Este intervalo geralmente é denominado também de intervalo P-R, porque a onda Q quase sempre está ausente.[13]

Intervalo Q-T

A contração ventricular ocorre, essencialmente, entre o começo da onda Q e o final da onda T. Esse intervalo de tempo é denominado intervalo Q-T, sendo em geral de mais ou menos 0,30 segundo.[14]

Relação entre os fenômenos mecânicos do coração e o eletrocardiograma

Antes que possa ocorrer a contração muscular, uma onda de despolarização deve se propagar através do músculo para iniciar os processos químicos da contração. A onda P resulta da difusão da onda de despolarização

através dos átrios, e a onda QRS resulta da propagação da onda de despolarização através dos ventrículos. Portanto, a onda P ocorre imediatamente antes do início da contração atrial e a onda QRS ocorre imediatamente antes do início da contração ventricular. Os ventrículos permanecem contraídos até uns poucos milissegundos após a ocorrência da repolarização, isto é, até depois do fim da onda T. Os átrios repolarizam-se em aproximadamente 0,10 a 0,20 segundo após a onda de despolarização. Entretanto, isto ocorre bem no momento em que a onda QRS está sendo registrada no ECG. Portanto, a onda de repolarização atrial, conhecida como onda T atrial, em geral está totalmente mascarada pela onda QRS, que é muito maior. Por essa razão, raras vezes se observa uma onda T atrial no ECG.[14]

Por outro lado, a onda de repolarização ventricular é a onda T do ECG normal. É comum alguma fibra ventricular começar a se repolarizar cerca de 0,15 segundo após o início da onda de despolarização, mas em muitas outras fibras a repolarização não ocorre senão 0,30 segundo depois do início da despolarização. Assim sendo, o processo de repolarização estende-se por um período razoavelmente longo, em torno de 0,15 segundo. Por essa razão, a onda T no ECG é bem prolongada, mas sua voltagem é consideravelmente menor que a do complexo QRS, em parte em razão de sua duração prolongada.[15]

Ciclo cardíaco

O ciclo cardíaco corresponde aos eventos hemodinâmicos ocasionados pela contração muscular. Três eventos interdependentes, mas não simultâneos, possibilitam o ciclo cardíaco: a despolarização celular; a contração miocárdica (que constituirá o ciclo fisiológico) e o movimento cinético do sangue e das valvas cardíacas (que compõem o ciclo cardíaco propriamente dito). Todo o ciclo cardíaco consiste em um período de relaxamento, chamado diástole e durante o qual o coração se enche de sangue, seguido por período de contração chamado sístole, no qual ocorre o esvaziamento ventricular.[16]

Participação atrial no ciclo cardíaco

O sangue normalmente flui de maneira contínua das grandes veias para os átrios; cerca de 75% do sangue flui diretamente dos átrios para os ventrículos, mesmo antes que os átrios se contraiam. Assim, a contração dos átrios possibilita que ocorra o enchimento adicional dos ventrículos com 25% do fluxo. Desse modo, os átrios funcionam como bombas de reforço que aumentam a eficácia do enchimento ventricular.[16]

Em geral, a pressão atrial direita aumenta de 4 a 6 mmHg durante a contração atrial, enquanto a pressão esquerda aumenta de 7 a 8 mmHg. Quando termina a contração ventricular, as valvas A-V se abrem, possibilitando que esse sangue flua rapidamente para os ventrículos.[16]

Participação dos ventrículos no ciclo cardíaco

A participação dos ventrículos, durante o ciclo cardíaco, inicia-se com o esvaziamento passivo dos átrios.

Enchimento dos ventrículos

Durante a sístole ventricular, grande quantidade de sangue se acumula nos átrios devido ao fechamento da valva A-V. Em consequência, tão logo termine a sístole e as pressões sistólicas comecem a cair, retornando a seus baixos valores diastólicos, as pressões moderadamente aumentadas nos átrios promovem a abertura das valvas A-V, tornando possível o fluxo rápido de sangue para os ventrículos. Essa fase é chamada de período de enchimento rápido dos ventrículos. Esse período tem duração correspondente a cerca do primeiro terço da diástole. Durante o terço médio da diástole, apenas pequena quantidade de sangue flui normalmente para os ventrículos; esse sangue é o que deságua das veias para o átrio e daí diretamente para os ventrículos.[16]

Durante o último terço da diástole, os átrios se contraem e dão o impulso adicional ao influxo de sangue para os ventrículos; isso representa cerca de 25% do enchimento ventricular durante todo o ciclo. A contração ventricular isovolumétrica ocorre para que aumentem as pressões nos ventrículos e esses possam vencer a pós-carga. O período de ejeção possibilita o esvaziamento do ventrículo nos 30% restantes; logo após ocorre o relaxamento isovolumétrico do coração. Durante esse período ocorre o enchimento dos átrios.[16]

Esvaziamento dos ventrículos durante a sístole

Após a sístole atrial, os ventrículos estão em sua capacidade máxima de volume e com sua maior pressão diastólica (pressão diastólica final ou PD2). As valvas aórtica e pulmonar encontram-se fechadas, pois as pressões diastólicas arteriais são ainda bem maiores que a pressão diastólica dos ventrículos. A ativação elétrica chega ao ventrículo e começa a fase de contração muscular. A pressão intracavitária sobe rapidamente e as valvas A-V se fecham completamente. Por um momento extremamente curto, as cavidades ventriculares se isolam completamente, enquanto a contração do músculo ventricular se propaga. Em certo ponto, a pressão intracavitária ultrapassa a pressão diastólica das grandes artérias e as valvas semilunares (aórtica e pulmonar) se abrem.[16]

É necessário 0,02 a 0,03 segundo para que os ventrículos causem pressão suficiente para abrir as valvas semilunares contra a pressão nas artérias aorta e pulmonar. Durante esse período, o fluxo aórtico é nulo e, portanto, ocorre contração ventricular, mas sem esvaziamento. A tensão dentro do ventrículo aumenta, sem ocorrer encurtamento das fibras musculares. Esse período é denominado período de contração isovolumétrica do ventrículo.[16]

Quando a pressão esquerda se eleva pouco acima de 80 mmHg (e a pressão ventricular direita pouco acima de 8 mmHg), força a abertura das valvas semilunares, então imediatamente o sangue começa a sair dos ventrículos com cerca de 70% desse esvaziamento ocorrendo durante o primeiro terço do período de ejeção, enquanto os 30% restantes saem durante os outros dois terços. Assim, o primeiro terço é chamado de período de ejeção rápida e dos terços finais formam o período de ejeção lenta.[16]

Ao término da sístole, começa subitamente o relaxamento ventricular. As elevadas pressões nas grandes artérias distendidas empurram imediatamente o sangue de volta para os ventrículos, o que força o fechamento abrupto das valvas aorta e pulmonar. O músculo ventricular continua a relaxar, não ocorrendo alteração no volume ventricular. Durante esse período, as pressões intraventriculares retornam rapidamente a seus valores diastólicos. Então, as valvas A-V se abrem para dar início a novo ciclo cardíaco.[16]

Circulação coronariana

A manutenção da função cardíaca depende do suprimento adequado de sangue, visto que a produção de energia ocorre quase que exclusivamente em decorrência de oxidação de substratos. As artérias responsáveis pelo suprimento de sangue para o coração são as artérias coronárias, que constituem os primeiros ramos emergentes da artéria aorta logo acima do plano valvar aórtico. O enchimento das artérias coronárias ocorre por intermédio de um refluxo de sangue que não entra novamente no coração porque assim que o sangue é ejetado há o fechamento das valvas aórticas, encaminhando o sangue do refluxo para as artérias coronárias.[17]

O suprimento sanguíneo do coração pode ser dividido didaticamente em suprimento sanguíneo esquerdo, realizado pela artéria coronária esquerda e responsável pela irrigação da parede anterolateral do ventrículo esquerdo, átrio esquerdo, e da porção anterior do septo ventricular, e o suprimento direito representado pela artéria coronária direita, que se encarrega da irrigação do átrio e ventrículos direitos, da porção posterior do septo ventricular, dos nós sinusal e AV e da parte posterior e mais significativa do septo ventricular.[18]

Anatomia da circulação coronariana

Artéria coronária direita

Os ramos marginais da coronária direita se originam após a coronária direita contornar o anel tricúspide anteriormente e atingir a margem direita ou aguda do coração, e são responsáveis pela irrigação da parede anterior do ventrículo direito. A artéria coronária direita pode continuar o seu trajeto pela parede posterior do ventrículo esquerdo em direção ao sulco intraventricular e a *crux cordis*, dando origem ao ramo intraventricular posterior ou descendente posterior, emitindo mais ramos que terão a função de irrigar o sulco intraventricular posterior. Esse padrão ocorre em 70% dos casos, e nessa situação é considerado então o padrão predominante de irrigação direita. Porém, se a coronária esquerda alcançar o sulco intraventricular e a *crux cordis*, sendo essa responsável pela irrigação do septo intraventricular, considera-se padrão de dominância esquerda. Em cerca de 58% dos casos, a artéria coronária direita irriga a artéria do nó sinusal, irrigando no seu trajeto o átrio esquerdo e o nó sinusal.[18]

Artéria coronária esquerda

A artéria coronária esquerda é calibrosa em uma extensão que vai de milímetros a poucos centímetros, e que é denominada tronco da coronária esquerda e segue uma direção anterior, bifurcando-se para originar a artéria descendente anterior, que ocupa o sulco intraventricular anterior, e se dirige para a ponta do ventrículo esquerdo, dando origem aos ramos septais, que se dirigem ao septo, e aos diagonais, que têm sentido oblíquo e se dirigem às paredes laterais altas do ventrículo esquerdo. O outro ramo que se origina da bifurcação do tronco da coronária esquerda é a artéria circunflexa, que em seu trajeto ao longo do sulco AV emite vários ramos para a parede lateral do ventrículo esquerdo, conhecidos como ramos marginais. Em cerca de 30% dos casos, a artéria coronária esquerda dá origem à artéria do nó SA.[18]

Controle do fluxo sanguíneo coronariano

O fluxo coronariano é função direta da pressão de perfusão coronária e tem relação inversa com o tônus vascular. A pressão de perfusão ocorre em razão de diferença entre a pressão sanguínea na raiz da aorta e a pressão do átrio direito e está relacionada com a pressão arterial sistêmica e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.[18]

O fluxo coronariano ocorre principalmente durante a diástole, assim sendo a perfusão coronária depende de sua duração. A mesma pode estar comprometida durante episódios de taquicardia em decorrência de encurtamento da duração da diástole, ou em pacientes com relaxamento tardio, em portadores de infartos prévios ou de anormalidades de condução.

O fluxo sanguíneo coronariano pode ser afetado pela estimulação dos nervos autônomos, que se dirigem ao coração de duas maneiras: direta e indiretamente. Substâncias transmissoras nervosas, como acetilcolina e norepinefrina, têm ação direta sobre os vasos coronarianos. Porém, o papel mais importante no controle normal do fluxo sanguíneo coronariano é desempenhado pelos efeitos indiretos. A maior atividade do coração produz mecanismos reguladores do fluxo sanguíneo local para dilatar os vasos coronarianos, com o fluxo sanguíneo aumentado na proporção aproximada das necessidades metabólicas do músculo cardíaco, por meio de demanda aumentada de oxigênio (O_2).[19]

Regulação da atividade cardíaca

Autorregulação intrínseca do coração | Mecanismo de Frank-Starling

A regulação intrínseca do coração ocorre em resposta a alterações no volume de sangue que chega ao coração, de acordo com a lei de Frank-Starling. Essa lei determina que sempre que houver aumento no retorno venoso haverá aumento no volume ejetado, ocasionando elevação do débito cardíaco. Isso ocorre devido à maior distensão do músculo cardíaco, o qual irá se contrair com maior força.[20]

O mecanismo de Frank-Starling age como fator regulador intrínseco do desempenho cardíaco, pois o maior estiramento das miofibrilas promoverá mais força de contração do coração. Esse mecanismo inclui ajustes subcelulares em resposta ao estiramento das miofibrilas, afetando mecanismos moleculares e iônicos da contração e alterando o inotropismo miocárdico. Esse mecanismo de regulação intrínseca do coração não funciona de forma simples como ocorre no músculo esquelético, no qual o maior estiramento das fibras musculares promoverá maior força de contração muscular. No músculo cardíaco, além desse fator espacial, o estiramento das miofibrilas promove maior afinidade das miofibrilas ao Ca^{2+}. As alterações na cinética do Ca^{2+} são os principais componentes responsáveis pela maior força de contração, enquanto as alterações físicas decorrentes das alterações espaciais contribuem para a menor parte nesse mecanismo.[21]

Regulação neuro-humoral do ritmo cardíaco

A regulação neuro-humoral do coração é realizada pelo sistema nervoso autônomo. Este é constituído pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático que inervam todo o coração. A norepinefrina liberada pelas fibras do simpático aumenta a permeabilidade cardíaca ao sódio e ao cálcio. Em consequência, a frequência de despolarização do nó SA se eleva, há aumento da velocidade de condução do estímulo, maior excitabilidade em todo o coração e

mais força de contração.[22]

Os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático secretam principalmente norepinefrina, razão pela qual são denominados neurônios adrenérgicos. A estimulação simpática do cérebro também promove a secreção de epinefrina pelas glândulas adrenais. A epinefrina é responsável por taquicardia, elevações da pressão arterial, da frequência respiratória, da secreção de suor, da glicose sanguínea e da atividade mental, além de constrição dos vasos sanguíneos da pele.[22]

O sistema nervoso parassimpático atua inervando principalmente os nós SA e AV. A acetilcolina liberada pelas fibras do parassimpático aumenta a permeabilidade cardíaca ao potássio (hiperpolarização). Em consequência, ocorre diminuição da frequência de despolarização dos nós SA e AV.

O neurotransmissor secretado pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático é a acetilcolina, razão pela qual são denominados colinérgicos, geralmente com efeitos antagônicos aos dos neurônios adrenérgicos. Dessa forma, a estimulação do parassimpático do cérebro promove bradicardia, diminuição da pressão arterial, da frequência respiratória, relaxamento muscular e outros efeitos antagônicos aos da epinefrina.

Circulação

O funcionamento sincronizado do sistema cardíaco e do sistema circulatório é de vital importância para o organismo e alterações em um dos dois sistemas inexoravelmente ocasionará alterações e disfunções no outro sistema.

A circulação é dividida em duas:

- Pulmonar ou pequena circulação: o sangue sai do ventrículo direito, vai para os pulmões (onde é oxigenado) e retorna ao átrio esquerdo; esse sistema trabalha com pressões baixas
- Sistêmica ou grande circulação: o sangue sai do ventrículo esquerdo, vai para todo o organismo e retorna ao coração (átrio direito).

Características da rede vascular

Os componentes do sistema circulatório são artérias, veias, arteríolas, vênulas e capilares. Não se pode considerar o sistema venoso apenas como um simples condutor do sangue para atender à demanda metabólica do organismo, ou somente com a função de contribuir para a regulação do equilíbrio acidobásico, ou sua participação nos processos de regulação funcional por meio da difusão de hormônios, ou mesmo como responsável pela termorregulação. Devem-se considerar como características principais e fundamentais desse sistema a capacidade de controlar seu próprio fluxo local na proporção de sua necessidade, a participação no controle da coagulação, da trombólise e na resposta inflamatória e imune, sendo essas últimas funções do endotélio, como será discutido adiante.[23]

As artérias, em geral, têm a função de conduzir o sangue e controlar a força necessária de bombeamento do coração de modo a possibilitar a perfusão sanguínea adequada e suficiente para a função celular. As artérias são compostas por três camadas que formam as suas paredes: a externa ou adventícia de tecido composta por tecido conectivo; a média formada por fibras musculares lisas; e a interna ou íntima formada por tecido conectivo, e está recoberta internamente por uma capa muito delgada de células formando o endotélio.[23]

As veias conduzem o sangue contendo os produtos oriundos do metabolismo celular, e à semelhança das artérias, suas paredes são formadas por três capas, diferenciando-se das anteriores pela menor espessura, principalmente pela diminuição da camada média. Os capilares desempenham papel importante na nutrição celular e no transporte de substâncias, moléculas e solutos do sangue para os tecidos e na remoção dos produtos provenientes do metabolismo celular para eliminação pelo organismo. Eles são vasos microscópicos situados nos tecidos e servem de conexão entre as artérias e as veias. As paredes dos capilares são compostas por uma única camada celular, o endotélio.[23]

O volume sanguíneo pode ser considerado como de 7% do peso corporal, distribuídos da seguinte maneira: 9% circulação pulmonar, 64% nas veias e vênulas, 7% arteríola e capilares, 13% artérias e 7% coração. A maior quantidade de sangue se encontra no território venoso, pois é um sistema com menor quantidade de tecido elástico, o que o torna menos rígido e com menos pressão, possibilitando maior capacidade para armazenar o volume

sanguíneo.

Endotélio vascular

O endotélio é uma capa composta por uma só camada celular, que recobre todos os vasos do organismo, desde o coração (denominado endocárdio), as grandes, médias e pequenas artérias, bem como toda a rede venosa e os vasos linfáticos.

O conhecimento a respeito das funções do endotélio mudou muito nos últimos anos, principalmente quando Furchgot e Zawadzki, em 1980, comprovaram ser o endotélio responsável pelo controle vascular.[24] O endotélio é considerado um órgão que exerce inúmeras funções metabólicas, participando ativamente da regulação do tônus vascular. Essa regulação utiliza diferentes mecanismos (metabólicos, miogênicos e neuroendócrinos), existindo verdadeira interação de todos eles. A célula endotelial é capaz, em resposta a estímulos humorais, neurais e mecânicos, de detectar mínima alteração em pressão arterial, fluxo sanguíneo, balanço oxidativo (equilíbrio entre as forças oxidativas e antioxidantes), coagulação e sinal de inflamação, ativando o sistema imune do organismo, além de sintetizar e liberar substâncias vasoativas que modulam tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo, desempenhando papel fundamental na circulação.[23]

O endotélio tem a característica peculiar de responder de maneira diferente às variações no organismo, podendo ser considerado um agente regulador por controlar alterações antagônicas, como induzir a resposta pró-coagulante ou anticoagulante, além de alterar as respostas vasculares, promovendo a liberação de agentes vasodilatadores ou vasoconstritores, ou inibir ou favorecer a angiogênese.[25]

O endotélio secreta substâncias que controlam a vasodilatação e a vasoconstrição. Dentre os principais mediadores de vasodilatação dependente de endotélio, incluem-se principalmente a prostaciclina e o óxido nítrico (NO, do inglês, *nitric oxide*). A secreção de NO é o mecanismo de primeira ordem na manutenção do tônus vascular vasodilatador. Um dos principais fatores constritores do endotélio é a endotelina, um peptídio que é o mais potente vasoconstritor conhecido. A prostaglandina H2 e o radical superóxido podem ainda ter importância em condições patológicas (hipertensão arterial e após lesão vascular).[26]

Vários estímulos acarretam a produção de NO pelo endotélio normal, como acetilcolina, bradicinina, trombina, nucleotídio de adenosina, histamina, endotelina e as alterações no estresse de cisalhamento, resultante do aumento do fluxo sanguíneo.

Controle vasomotor modulado pelo endotélio

No músculo liso vascular, os mediadores podem ligar e ativar receptores que promovem relaxamento ou constrição do músculo. A musculatura lisa dos vasos se dilata ou se contrai, e a função do endotélio consiste no controle desse processo. A regulação da vasodilatação pelo endotélio inicia-se com a estimulação da acetilcolina ao receptor muscarínico situado em uma região específica do endotélio denominado cavéola, estimulando a liberação do NO; este, sendo uma molécula de pequena dimensão e altamente lipossolúvel, difunde-se para a musculatura lisa vascular, estimulando a enzima guanilato ciclase e a produção de guanosina monofosfato cíclico (GMPc, do inglês, *guanosine monophosphate cyclic*), causando aumento do sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático da célula muscular lisa e redução do influxo de cálcio para dentro da célula por meio dos canais de cálcio. Portanto, há diminuição do cálcio intracelular disponível para iniciar a contração. A proteinoquinase dependente de GMPc, que, por sua vez, é ativada, leva à desfosforilação da miosina de cadeia leve, com consequente vasodilatação.[25]

Efeitos antitrombótico e anticoagulante

A célula endotelial produz substâncias anticoagulante e antitrombótica, incluindo a PLGL2, NO, trombomodulina (um ativador da proteína C), ativadores do plasminogênio tecidual (tPA, do inglês, *tissue plasminogen activator*) e uroquinase. Entretanto, em situações de lesão vascular, o endotélio pode ter efeitos pró-trombóticos. As citocinas e outros mediadores inflamatórios podem estimular a produção e liberação de fatores pró-trombóticos do endotélio. O inibidor da ativação do plasminogênio também é produzido pelas células endoteliais, podendo induzir a um estado pró-trombótico.[25]

Barreira seletiva

A disposição das células endoteliais, as quais estão unidas umas às outras por complexos juncionais, torna o endotélio uma barreira de difícil permeabilidade, porém, a existência de receptores específicos de membrana possibilita a passagem de algumas moléculas pelo endotélio que alcançam a camada celular. Portanto, o endotélio pode ser considerado uma barreira seletiva.[25]

Funções metabólicas

O endotélio, além de controlar o tônus vascular, produz uma variedade fatores de crescimento e agentes quimiotáticos, sendo componentes importantes do metabolismo lipídico. As células endoteliais podem interagir com os quilomícrons e lipoproteínas de baixa densidade provocando ou perpetuando a formação da placa de aterosclerose.[25]

Fluxo sanguíneo e pressão arterial

A pressão sanguínea é a força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede do vaso. Em linhas gerais, a pressão arterial é aquela que o sangue exerce contra a parede interna das artérias, sendo também a força que o movimenta pelo sistema circulatório, fluindo de um local de alta pressão para outro de baixa pressão. A pressão mais alta obtida durante a fase de contração do coração é denominada pressão sistólica; e a mais baixa, que ocorre durante a diástole ventricular, é a pressão diastólica.

O fluxo sanguíneo é a quantidade de sangue que passa por um vaso em um determinado período de tempo. O fluxo sanguíneo no interior dos vasos depende diretamente da diferença de pressão entre as duas extremidades do vaso e da resistência à passagem do fluxo. Essas duas variáveis são grandezas indiretamente proporcionais. Diante disso, pode-se concluir que, aumentando o diferencial de pressão, o fluxo aumenta; aumentando a resistência, o fluxo diminui.

A resistência ao fluxo depende de diversos outros fatores, como a extensão do vaso, já que quanto mais longo o caminho a ser percorrido pelo sangue em um tecido, maior será a resistência oferecida ao fluxo. Outro fator importante na determinação da resistência ao fluxo é o diâmetro do vaso. Vasos de diferentes diâmetros também oferecem diferentes resistências ao fluxo através dos mesmos. Pequenas variações no diâmetro de um vaso resultam em grandes variações na resistência ao fluxo e, consequentemente, em grandes variações no fluxo. Pode-se concluir então que a resistência oferecida ao fluxo sanguíneo através de um vaso é inversamente proporcional à variação do diâmetro deste. A viscosidade do sangue desempenha papel importante na determinação do fluxo sanguíneo. O sangue de uma pessoa anêmica apresenta menor viscosidade e, consequentemente, é maior o fluxo através de seus vasos.[26]

Controle do fluxo sanguíneo

O controle do fluxo sanguíneo local pode ser dividido em duas fases distintas: controle agudo e a longo prazo.

A vasodilatação ocasionada pela ação de substâncias que atuam no endotélio é considerada o mecanismo mais importante para controle local do fluxo sanguíneo. No entanto, podem-se citar outros fatores atuando para que ocorra o aumento do fluxo sanguíneo, como a hipoxia tecidual e o aumento de substâncias do metabolismo. O aumento do metabolismo induz à formação de substâncias vasodilatadoras (gás carbônico [CO_2], hidrogênio [H_2], lactato, potássio e adenosina). A diminuição de O_2 também promove vasodilatação (o O_2 é necessário para a manutenção do tônus vascular). Portanto, sempre que houver aumento do metabolismo ocorrerá vasodilatação, promovendo aumento imediato do fluxo sanguíneo para esse tecido.

Outra situação que pode levar ao aumento do fluxo sanguíneo local é a hiperemia reativa. Esta ocorre quando o tecido passa por um período de fluxo sanguíneo reduzido, levando a maior fluxo compensatório posterior. Esse aumento do fluxo sanguíneo local ocorre por liberação de NO. A elevação repentina do fluxo ocasiona uma deformação no citoesqueleto do vaso e é percebida pelo endotélio, o qual promove a liberação de NO com consequente vasodilatação local.[27]

O sistema nervoso autônomo também atua sobre os vasos sanguíneos alterando o fluxo sanguíneo. Esse mecanismo de controle do fluxo será abordado adiante.

Controle da pressão arterial

Os mecanismos de controle da pressão arterial podem ser divididos em dois: a curto e a longo prazo.

Regulação a curto prazo

A *regulação a curto prazo* conta com os mecanismos descritos a seguir.

▸ **Sistema neural.** Funciona por meio de barorreceptores ou pressorreceptores. Estes receptores de pressão do tipo mecânico são encontrados no arco aórtico e seio carotídeo e quando são distendidos aumentam a transmissão de impulsos nervosos para o sistema nervoso central (bulbo). Por se encontrarem muito próximos do coração, qualquer variação da pressão logo é percebida.[28] O controle neural da pressão arterial é feito por meio do centro vasomotor, localizado no tronco (ponte e bulbo). O centro vasomotor tem três grupos de neurônios (áreas):

- Área vasoconstritora: atua por meio de nervos eferentes do simpático e dispõe de um tônus contínuo básico de estimulação (ou seja, há um constante estímulo para a manutenção do tônus vascular e para a atividade cardíaca). Sempre que essa área for estimulada, haverá aumento do débito cardíaco (em consequência do aumento de frequência e força cardíaca) e também da resistência periférica total (RPT) em decorrência de vasoconstrição. Esses dois fatores (elevação do débito cardíaco e da RPT) promoverão elevação da pressão arterial[28]
- Área vasodilatadora: sempre que for estimulada, esta área promoverá a inibição da área vasoconstritora (revertendo os efeitos de uma estimulação simpática) e a estimulação dos nervos vagos, por onde trafegam fibras eferentes do parassimpático. O estímulo parassimpático promoverá a diminuição do débito cardíaco (devido à redução da frequência cardíaca). Estes dois fatores (inibição do simpático e estimulação do parassimpático) promoverão a diminuição da pressão arterial[28]
- Área sensorial: recebe constantemente informações dos nervos vagos e glossofaríngeos, identificando a cada momento se há elevação ou diminuição da pressão arterial. A área sensorial irá controlar a atividade das outras áreas: se houver aumento da pressão arterial, a área sensorial enviará sinais inibitórios para a área vasoconstritora e excitatórios para a área vasodilatadora. Se houver diminuição da pressão arterial, ocorrerá o oposto.[28]

Na parede da aorta, na região denominada crossa, e nas artérias carótidas, na região onde as mesmas se bifurcam (seios carotídeos), há um conjunto de células autoexcitáveis, que se excitam especialmente com a distensão dessas grandes e importantes artérias. A cada aumento na pressão hidrostática no interior dessas artérias, maior é a distensão em suas paredes e, consequentemente, maior é a excitação dos tais receptores. Por isso, esses receptores são denominados barorreceptores (receptores de pressão). Eles enviam sinais nervosos inibitórios ao centro vasomotor, reduzindo a atividade deste e, consequentemente, reduzindo a pressão arterial.[29]

O controle da pressão pode ser realizado também pelos receptores de baixa pressão, que são receptores de estiramento semelhantes aos barorreceptores; recebem este nome por estarem localizados em áreas onde a pressão sanguínea é normalmente baixa (átrios e artérias pulmonares). Atuam paralelamente aos barorreceptores, potencializando o controle da pressão arterial.

Sempre que houver elevação da pressão arterial e estiramento dos átrios, haverá vasodilatação reflexa das arteríolas renais. Isto promoverá maior filtração e diurese, e consequentemente, ocorrerá diminuição da pressão arterial, reflexo denominado reflexo atrial.[30]

Os quimiorreceptores são sensíveis à falta de O_2 e ao excesso de CO_2 e H_2. Estão localizados nas grandes artérias, próximo aos barorreceptores. São estimulados quando a pressão cai abaixo de 80 mmHg. Sempre que houver diminuição da pressão arterial, ocorrerá diminuição de fluxo sanguíneo para os tecidos, com consequente acúmulo de CO_2 e H^+ no sangue e diminuição das concentrações de O_2. Essas alterações estimulam os quimiorreceptores, que enviam sinal para a área sensorial do centro vasomotor, indicando que houve diminuição da pressão arterial. A resposta reflexa será a elevação imediata da pressão arterial, devido à estimulação da área vasoconstritora e inibição da área vasodilatadora.[31]

▸ **Mecanismo renal de controle da pressão arterial.** Este é o mecanismo mais importante e pode ser subdividido em dois: hemodinâmico e hormonal. A elevação na pressão arterial provoca também o aumento da pressão hidrostática nos capilares glomerulares do néfron. Isso promove maior filtração glomerular, o que eleva o volume de filtrado e, consequentemente, o volume de urina. O aumento na diurese faz com que se reduza o volume do compartimento extracelular. Com a redução de tal compartimento, reduz-se também o volume sanguíneo e, consequentemente, o débito cardíaco. Tudo isso ocasiona a redução da pressão arterial.[32]

Reduções na pressão arterial provocam a redução do fluxo sanguíneo renal e também da filtração glomerular,

com consequente redução do volume de filtrado. Isso faz com que células denominadas justaglomerulares, localizadas na parede de arteríolas aferentes e eferentes no néfron, liberem maior quantidade de renina. A renina age em uma proteína plasmática chamada angiotensinogênio transformando-a em angiotensina I. A angiotensina I é então transformada em angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II é um potente vasoconstritor: provoca aumento da resistência vascular e, consequentemente, elevação da pressão arterial; além disso, a angiotensina II também age para que a glândula adrenal libere maior quantidade do hormônio aldosterona na circulação. A aldosterona atua principalmente no túbulo contornado distal do néfron, provocando maior reabsorção de sal e água, levando ao aumento do volume sanguíneo e, consequentemente, à elevação do débito cardíaco e da pressão arterial.[33]

Outro hormônio importante no controle da pressão arterial é a vasopressina, também denominada hormônio antidiurético (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*). A angiotensina II vai à hipófise que secreta o ADH, que nos rins causa a diminuição da diurese e da excreção de sódio.[34]

O peptídio natriurético atrial (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*) é um hormônio produzido pelos átrios e liberado em resposta ao estiramento. Sempre que há aumento da pressão arterial, os átrios liberam o ANP, que promoverá aumento da natriurese (eliminação de sódio na urina). Quando há eliminação de sódio, elimina-se também água, promovendo diminuição do volume do LEC e do volume sanguíneo, o que irá reduzir a RPT e o débito cardíaco, diminuindo assim a pressão arterial.[35]

Regulação a longo prazo

Os reguladores nervosos da pressão arterial, ainda que tenham ação rápida e eficiente para corrigir as anormalidades agudas da pressão arterial, perdem a sua capacidade de controlá-la, após horas ou poucos dias, pois a maior parte dos receptores nervosos se adapta, perdendo a responsividade.

A regulação a longo prazo da pressão arterial se faz por intermédio dos mecanismos renais, utilizando-se do sistema renina-angiotensina e do hormônio aldosterona.

Atuação do sistema renina-angiotensina no sistema cardiovascular

O sistema renina-angiotensina deixou de ser considerado um sistema endócrino com a descoberta de que todos os componentes desse sistema, particularmente o angiotensinogênio, a renina e as angiotensinas I e II, também são produzidos localmente em vários órgãos e tecidos. Desse modo, a angiotensina II passou a ser considerada, também, um peptídio de ações parácrina e autócrina em vários locais do organismo, criando-se assim o conceito da existência de vários sistemas renina-angiotensina distribuídos em diferentes órgãos (coração, vasos sanguíneos, medula adrenal, sistema nervoso central etc.) com ação complementar à do clássico sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esses sistemas renina-angiotensina locais têm sua importância vinculada ao fato de exercerem efeitos diretos sobre mecanismos regulatórios locais, que contribuem para um grande número de mecanismos homeostáticos teciduais, como crescimento celular, modulação da função do endotélio, proliferação vascular, formação da matriz dos tecidos e controle do processo de apoptose, particularmente na fase de desenvolvimento embrionário.[36]

O sistema renina-angiotensina desempenha papel importante na manutenção do equilíbrio do organismo. A ECA participa da produção de angiotensina II que atua sistemicamente, uma vez que a renina, produzida no aparelho justaglomerular, é lançada no sangue para aí atuar sob seu substrato específico, o angiotensinogênio, formando, a partir de reações enzimáticas, a angiotensina I. Em situações fisiológicas, a ação principal da ECA é ajudar a manter o tônus vascular.[37] A ECA situada no endotélio vascular ou a circulante no plasma modula a formação da angiotensina II, que é conhecida pelos seus potentes efeitos vasoconstritores e consequente redução do suprimento de O_2 para o miocárdio.[38] A ECA também promove a degradação da bradicinina, peptídio que promove a liberação de NO pelas células endoteliais.[39] A angiotensina II aumenta a produção de ânions superóxidos mediante estimulação da enzima NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato) oxidase nas células musculares lisas, que, por sua vez, levam a maior degradação de NO.[40] O NO, como já mencionado, além de potente vasodilatador tem, além de outras funções, a capacidade de reduzir o consumo do O_2 tecidual. Por sua vez, a angiotensina II, além de vasoconstritora, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e tem efeitos inotrópicos positivos. Portanto,

a angiotensina auxilia no equilíbrio do tônus vascular e no aumento do inotropismo cardíaco.[41]

Além da atuação no controle do tônus cardiovascular, a ativação da angiotensina II e da aldosterona representa importante estímulo na produção de colágeno.[42] A angiotensina regula a deposição de colágeno tanto nos vasos como nas células miocárdicas. Experimentos em animais revelaram que a elevação crônica dos níveis circulantes de angiotensina II e de aldosterona estimula a fibrose miocárdica.[43]

Em situações de quebra desse equilíbrio, a ativação do sistema renina-angiotensina promove e potencializa o aparecimento das doenças cardiovasculares. A produção de angiotensina II é regulada tanto pelo sistema-renina-angiotensina circulante quanto pelo sistema-angiotensina tecidual, ambos com atividade aumentada na doença cardiovascular. Há maior expressão da ECA tecidual nos vasos de pacientes hipertensos e na microvasculatura da placa aterosclerótica, sugerindo que o acúmulo da ECA na placa possa contribuir para a produção local de angiotensina II.[44] Esta desencadeia vários mecanismos fisiopatológicos que estão intimamente associados a aterogênese, inflamação vascular, ruptura de placa aterosclerótica e trombose.[45] A angiotensina pode também aumentar o estresse oxidativo e, desse modo, a estimulação de fatores de transcrição nucleares *kappa* B (NF-kB, do inglês, *nuclear factor* k *B*), bem como a atração e ativação monocitária, através da MCP-1 (do inglês, *monocyte chemoattractant protein-1*).[46] Nas células endoteliais, a angiotensina II é capaz de induzir disfunção endotelial e promover a expressão de moléculas de adesão, como molécula de adesão intercelular do tipo 1 – ICAM-1 (do inglês, *intercellular adhesion molecule 1*) e moléculas de adesão às células vasculares do tipo 1 – VCAM-1 (do inglês, *vascular cell adhesion molecule 1*).[47] Nas células musculares lisas vasculares, a angiotensina II promove proliferação, apoptose, hipertrofia e estimulação das metaloproteinases que facilitam a digestão e ruptura da capa fibrosa que envolve o ateroma.[48] A angiotensina II, via receptor AT1, facilita a oxidação de lipoproteína de baixa densidade – LDL (*low-density lipoprotein*)-colesterol e promove o aumento da expressão do receptor da LDL-oxidada, resultando em aumento da infiltração de LDL-oxidada na parede vascular. Como mecanismo final, a angiotensina II pode aumentar a expressão do inibidor de ativador de plasminogênio tipo I (PAI-I, do inglês, *plasminogen activator inhibitor-I*) e promover um estado pró-coagulante. Resumindo, pelas múltiplas ações pró-aterogênicas e pró-trombóticas da angiotenina II, a ativação do sistema renina-angiotensina é capaz de influenciar a gênese da aterosclerose e das complicações aterotrombóticas.

O desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em depressão da função cardíaca, pois esse sistema tem ação importante no remodelamento ventricular ao estimular a deposição de colágeno nas fibras cardíacas. Estudos experimentais e clínicos demonstraram grande prevenção do remodelamento ventricular e redução da mortalidade com o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) I.

Capítulo 35

Interpretação dos Sinais e Sintomas

Fernando Henpin Yue Cesena e Antonio Carlos Palandri Chagas

Ainda que intuitivamente, pode-se dizer que toda atividade médica embasa-se em princípios de fisiopatologia. O conhecimento sólido de fisiopatologia é essencial para a correta interpretação de sintomas e sinais dos pacientes, formulação apropriada de hipóteses diagnósticas, decisão de condutas para investigação e tratamento, análise crítica de exames diagnósticos e avaliação de eficácia dos mais diversos tipos de terapêutica. Além disso, são os avanços no conhecimento de fisiopatologia que tornam possível a descoberta de novos fármacos e intervenções terapêuticas. Neste capítulo, abordaremos, sob um enfoque fisiopatológico, os principais sintomas e sinais apresentados por pacientes cardiopatas, quais sejam, dispneia, edema, dor torácica, síncope e cianose.

Dispneia

A dispneia de origem cardíaca resulta, em última análise, do acúmulo de líquido extravascular na ultraestrutura da membrana alveolocapilar pulmonar. Esta delgada membrana é composta de apenas três camadas: a célula endotelial, o interstício e a célula alveolar, contígua ao epitélio brônquico. Se por um lado essa fina interface entre o sangue e o ar possibilita efetiva troca de gases, por outro lado faz-se necessário um sistema capaz de impedir o acúmulo de líquido extravascular e seu extravasamento para o interior do alvéolo.[1]

As forças que regem o movimento de líquido entre os diversos compartimentos do organismo são as chamadas forças de Starling, ou seja, pressões hidrostática e osmótica.[2] A pressão osmótica é a exercida por substâncias que não atravessam os poros de uma membrana semipermeável. A pressão osmótica do plasma e do interstício deve-se a proteínas que não atravessam os poros da membrana capilar. A albumina é a responsável por aproximadamente 80% da pressão osmótica plasmática, também denominada coloidosmótica ou oncótica. A pressão osmótica do interstício tem como principais determinantes a permeabilidade capilar a proteínas e o fluxo linfático.

No microambiente do capilar pulmonar, os valores aproximados das pressões em condições normais são os seguintes: pressão hidrostática capilar pulmonar 7 mmHg, pressão oncótica plasmática 28 mmHg, pressão hidrostática intersticial 8 mmHg (valor negativo devido ao efeito da circulação linfática), pressão osmótica intersticial 14 mmHg. Deste modo, forma-se um gradiente de pressão de aproximadamente 1 mmHg no sentido do capilar para o interstício, e o excesso de líquido extravascular é recolhido pelo sistema linfático.[3]

Nas cardiopatias de diversas etiologias, o denominador comum é o aumento de pressão hidrostática em átrio esquerdo, que se transmite retrogradamente para o território venocapilar pulmonar. O organismo dispõe de mecanismos adaptativos, como expansão de vênulas, abertura de capilares e aumento do fluxo linfático,[4] que pode aumentar até aproximadamente 200 mℓ/h em um adulto de tamanho médio.[5] Além disso, o aumento crônico de pressão em átrio esquerdo estimula hipertrofia do sistema linfático pulmonar, amplificando a sua capacidade de drenagem.

O esgotamento dos mecanismos de adaptação leva ao acúmulo de líquido no espaço intersticial e posteriormente edema alveolar. Como mostrado na Figura 35.1, a partir do momento em que tais mecanismos atingem um ponto de exaustão, quanto maior a pressão de átrio esquerdo, maior a velocidade de formação de edema intersticial.[3] O edema pulmonar ocorre particularmente quando a pressão hidrostática capilar pulmonar excede sua pressão osmótica (aproximadamente 28 mmHg).[5]

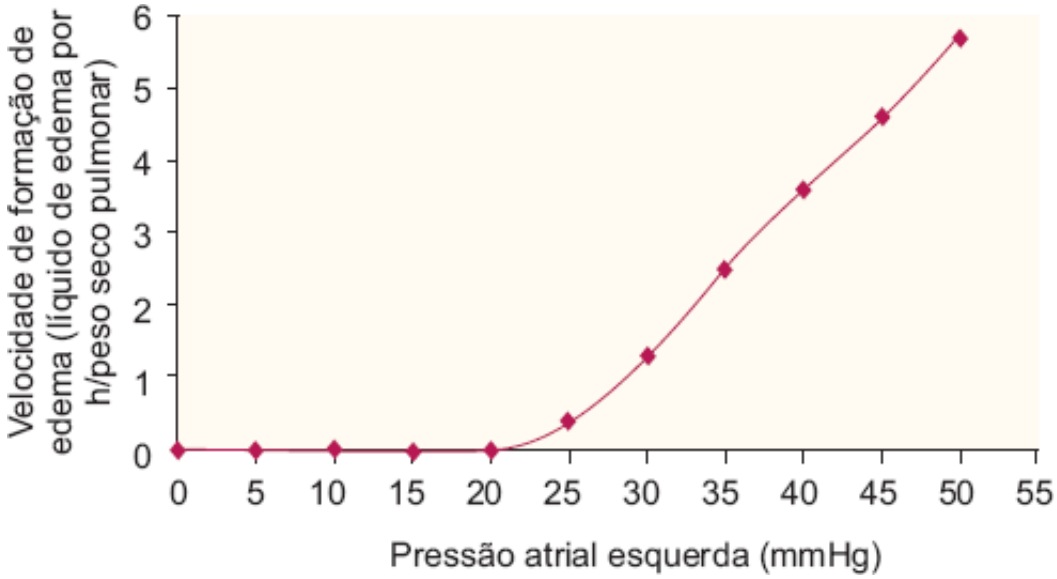

Figura 35.1 Relação entre pressão atrial esquerda e velocidade de perda de líquido para tecidos pulmonares.[3]

O acúmulo crônico de líquido no espaço extravascular estimula uma série de alterações estruturais no alvéolo pulmonar que também contribuem para manifestações clínicas. Tais alterações incluem espessamento de membrana basal, proliferação de fibras reticulares e elásticas, fibrose alveolar, hipertrofia de camada média vascular, fibrose intimal, podendo-se chegar a um estágio avançado de arterite necrosante.[5]

O edema intersticial/alveolar pulmonar provoca uma série de efeitos na mecânica respiratória e na troca de gases que acabam por gerar a sensação de dispneia. O extravasamento de conteúdo plasmático para o interstício e alvéolos diminui a complacência pulmonar e a retenção anormal de ar ocorre pelo fechamento precoce das vias respiratórias dependentes, ocasionando hipoventilação por mecanismo restritivo. O ingurgitamento de vasos pulmonares pode diminuir o calibre das vias respiratórias, aumentando sua resistência. Desta forma, maior trabalho respiratório é requerido para proporcionar uma pressão intrapleural necessária para a entrada de ar nos pulmões. No nível da membrana alveolocapilar, as trocas gasosas ficam prejudicadas em razão de diminuição da área da membrana respiratória, aumento de sua espessura e desequilíbrio entre ventilação e perfusão. A tendência a hipoxemia, hipercapnia e acidose láctica estimula o centro respiratório. Por fim, a diminuição do débito cardíaco pode prejudicar a perfusão e a função contrátil dos músculos respiratórios, colaborando para a dificuldade ventilatória. Os resultados de todas essas alterações são: diminuição do volume corrente, aumento compensatório da frequência respiratória e sensação de dispneia, provocada pela ativação de diversas vias aferentes e eferentes conectando diferentes partes do sistema ventilatório com o córtex cerebral.[6,7]

Caracteristicamente, o paciente com insuficiência cardíaca apresenta dispneia que se acentua com o esforço físico, ortopneia e dispneia paroxística noturna. A resposta fisiológica da circulação pulmonar ao esforço físico envolve abertura e distensão de capilares, aumento de velocidade do fluxo pulmonar, ocorrendo redução da resistência vascular pulmonar com pouca elevação das pressões pulmonares.[3] Dessa maneira, consegue-se acomodar o incremento de fluxo pulmonar (que pode chegar a 4 a 7 vezes o basal sob esforço intenso) sem que haja extravasamento de fluido para o extracelular. Em condições patológicas, como na insuficiência cardíaca, o comprometimento desses mecanismos compensatórios provoca elevação da pressão capilar pulmonar, facilitando a formação de edema intersticial/alveolar.

A ortopneia resulta de uma sobrecarga volumétrica ao coração decorrente de deslocamento de sangue do abdome e membros inferiores para o compartimento torácico quando o paciente assume a posição de decúbito.[5] A trepopneia é uma variante da ortopneia na qual o paciente assume preferencialmente um decúbito lateral (geralmente direito), e o mecanismo proposto envolveria distorções estruturais dos grandes vasos da base.[5] Acredita-se que a dispneia paroxística noturna ocorra por aumento do volume sanguíneo torácico logo após o decúbito, reabsorção lenta de fluido intersticial de regiões dependentes, diminuição do suporte adrenérgico da função de ventrículo esquerdo e depressão noturna do centro respiratório durante o sono.[5] A respiração tipo Cheyne-Stokes também pode ocorrer como consequência do aumento do tempo circulatório e da alteração da sensibilidade do centro respiratório a variações das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico.

O diagnóstico diferencial do edema pulmonar envolve diversas situações patológicas, e da dispneia um número

ainda maior de entidades. Do ponto de vista fisiopatológico, o edema pulmonar pode dividir-se didaticamente em quatro tipos:[5]

- Desequilíbrio de forças de Starling: aumento de pressão capilar pulmonar (estenose mitral, disfunção sistólica ou diastólica de ventrículo esquerdo), diminuição de pressão oncótica (hipoalbuminemia), aumento da negatividade do espaço intersticial (edema de reexpansão, ou seja, decorrente de rápido alívio de pneumotórax)
- Alteração de permeabilidade da membrana alveolocapilar pulmonar: diversas etiologias que determinam a síndrome da angústia respiratória aguda
- Insuficiência de drenagem linfática: pós-transplante de pulmão, linfangite necrosante ou carcinomatosa
- Outros: edema de grande altitude, neurogênico, relacionado com embolia pulmonar, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, abuso de heroína, pós-cardioversão elétrica, pós-cirurgia cardíaca, pós-anestesia.

Edema

De modo semelhante ao que ocorre no pulmão, o edema periférico é resultado do desequilíbrio das forças de Starling.[8] Didaticamente, pode-se estimar que a pressão do capilar periférico é de aproximadamente 30 mmHg na extremidade arterial (sendo regulada por esfíncter pré-capilar), diminuindo para cerca de 10 mmHg na extremidade venosa. A pressão oncótica plasmática é de aproximadamente 28 mmHg; as pressões hidrostática e osmótica do interstício são calculadas em –3 e 8 mmHg, respectivamente. Desta maneira, na extremidade arterial, forma-se um gradiente de pressão de 13 mmHg no sentido de movimento de líquido do intra para o extravascular (pressão de filtração). Por outro lado, na extremidade venosa o gradiente desenvolvido é de 7 mmHg no sentido do extra para o intravascular (pressão de reabsorção).[2] O excesso de líquido e proteínas é drenado pelos vasos linfáticos, cujo fluxo pode se elevar de 10 a 50 vezes.[9] Estima-se que o aumento do fluxo linfático represente um fator de segurança contra a formação de edema de aproximadamente 7 mmHg.[9] Além disso, a característica marcante do sistema linfático é sua capacidade de transportar proteínas que não são absorvidas pelos capilares sanguíneos. À medida que ocorre acúmulo de líquido no interstício, aumentando a sua pressão hidrostática, eleva-se o fluxo linfático com consequente "lavagem" de proteínas intersticiais. Reduz-se, assim, a pressão osmótica do interstício, o que também representa um fator de segurança contra edema da ordem de 7 mmHg.[9]

A fisiopatologia do edema de origem cardíaca envolve não só aumento da pressão em câmaras cardíacas direitas, transmitida retrogradamente ao território venoso e capilar periférico, mas também retenção renal de água e sódio,[8] via angiotensina II e norepinefrina em túbulo proximal e aldosterona e hormônio antidiurético em túbulo coletor. De fato, a ativação neuro-humoral é a característica fisiopatológica marcante da insuficiência cardíaca, como um mecanismo adaptativo frente à diminuição do débito cardíaco, da perfusão renal e da filtração glomerular. Entende-se, assim, a importância de medicamentos que bloqueiam as vias neuro-humorais no alívio de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca.

Do ponto de vista mecanístico, o edema periférico pode ser classificado em quatro grupos:[9]

- Aumento de pressão hidrostática capilar: excessiva retenção renal de água e sódio (insuficiências renal e cardíaca, excesso de mineralocorticoide), elevação da pressão venosa (insuficiência cardíaca, obstrução venosa, falha de bomba venosa), redução da resistência arteriolar (fármacos vasodilatadores, aquecimento excessivo, alteração do sistema nervoso simpático)
- Redução da pressão oncótica plasmática: excesso de perda (síndrome nefrótica, queimaduras, feridas), redução de síntese (desnutrição, insuficiência hepática)
- Aumento de permeabilidade capilar: reações alérgicas, angioedema, toxinas, infecções, queimaduras, isquemia prolongada, deficiência vitamínica
- Obstrução linfática com aumento de pressão osmótica intersticial: neoplasias, filariose, pós-cirurgia, pós-radiação, alterações congênitas.

Além disso, o edema periférico também pode ser causado, por meio de diferentes mecanismos, por diversos medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais, anti-hipertensivos (bloqueadores de canais de cálcio, hidralazina, clonidina, alfametildopa), hormônios (corticosteroides), glitazonas, inibidores da monoaminoxidase, ciclosporina e imunoterapia.[8,10]

Caracteristicamente, o edema de causa cardíaca é depressível, localiza-se em regiões de extremidades e acentua-se no período vespertino/noturno. Geralmente um ganho de 3 a 5 kg precede o edema visível.

Dor torácica

O diagnóstico diferencial da dor torácica envolve várias patologias de diferentes aparelhos (circulatório, respiratório, digestivo, musculoesquelético). As principais entidades cardiovasculares que cursam com dor torácica são: insuficiência coronariana, processos inflamatórios (pericardite), prolapso de valva mitral, dissecção de aorta torácica e tromboembolismo pulmonar.

Consumo de oxigênio e fluxo coronariano

A dor cardíaca de origem isquêmica resulta de desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco. Deve ser ressaltado que o coração é um órgão com taxa relativamente alta de gasto energético e funciona quase exclusivamente sob metabolismo aeróbico.

Os principais determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio são a tensão desenvolvida na parede miocárdica, a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, ou seja, seu estado inotrópico.[11,12] Pela lei de Laplace, a tensão na parede é diretamente proporcional ao raio da cavidade e à pressão e inversamente proporcional a 2 vezes sua espessura.[11]

Em situações de maior demanda, o músculo cardíaco pode obter maior quantidade de oxigênio recebendo uma oferta maior em consequência de aumento do fluxo coronariano e/ou extraindo maior fração de oxigênio. Em condições basais, a extração de oxigênio pelas células miocárdicas já é alta, da ordem de 75 a 80%, de modo que o aumento de fluxo coronariano é essencial para satisfazer a necessidade energética maior.[13]

O fluxo coronariano, por sua vez, depende da interação de pressão de perfusão coronariana, resistência coronariana e tempo de diástole.[14] A maior parte do fluxo coronariano ocorre na diástole, particularmente na região subendocárdica, e pequenas variações da frequência cardíaca produzem alterações significativas no tempo de diástole.

A pressão de perfusão coronariana em indivíduos sem doença coronariana obstrutiva pode ser calculada pela subtração da pressão diastólica do ventrículo esquerdo (pd_2VE) da pressão diastólica da aorta. Elevações da pd_2VE e/ou reduções da pressão diastólica da aorta diminuem a pressão de perfusão. Em coronárias sem obstruções, o nível crítico de pressão de perfusão abaixo do qual há comprometimento significativo do fluxo sanguíneo situa-se em torno de 40 a 50 mmHg.[13,15]

A resistência coronariana representa o principal mecanismo regulador do fluxo coronariano em condições fisiológicas e é determinada em sua maior parte por arteríolas intramiocárdicas com menos de 300 J/m de diâmetro.[16] Na ausência de doença aterosclerótica significativa, os vasos epicárdicos maiores e seus principais ramos, ou seja, os vasos de condutância, contribuem com apenas 5% da resistência vascular coronariana total. Diversos fatores modulam a resistência coronariana, como a taxa de metabolismo, substâncias liberadas pelo endotélio, fatores miogênicos e influências neuro-humorais.[16–18]

O aumento de metabolismo miocárdico eleva a concentração local de adenosina, produto da quebra de adenosina trifosfato (ATP). A adenosina, por sua vez, é um potente vasodilatador de arteríolas com menos de 100 J/m de diâmetro, atuando por meio de estimulação de receptores específicos em células musculares lisas.[19] A hipoxia também pode mediar a regulação metabólica do fluxo coronariano.[20] Além disso, o fluxo coronariano sofre um processo de autorregulação, que é a propriedade dos vasos sanguíneos responderem a variações de pressão transmural com dilatação ou constrição, no sentido de manter relativamente constante o fluxo sanguíneo em situações fisiológicas basais.[21] Nessas condições, como mostrado na Figura 35.2, variações da pressão de perfusão coronariana dentro da faixa de aproximadamente 40 a 150 mmHg ativam mecanismos reguladores que mantêm quase constante o fluxo coronariano.[13] A autorregulação é mediada por mecanismos miogênicos, metabólicos e endoteliais.[16]

Efeitos da estenose coronariana sobre o fluxo coronariano

A limitação do fluxo coronariano e a queda de pressão de perfusão coronariana resultantes de uma estenose dependem de vários fatores, como o grau de estenose, sua extensão, suas características geométricas, sua distensibilidade. Particularmente, o grau de estenose é o principal determinante da resistência coronariana; a perda de pressão sanguínea através da estenose é indiretamente proporcional à quarta potência do diâmetro luminal mínimo da estenose. Isso quer dizer que pequenas alterações do diâmetro luminal mínimo no interior da estenose resultam em grandes perdas da pressão de perfusão coronariana.[22]

Mecanismos de dor

Os mecanismos exatos pelos quais ocorre a sensação anginosa não são bem conhecidos. Presume-se que o microambiente isquêmico provoque excitação de receptores quimiossensitivos e mecanorreceptivos, liberando adenosina, bradicinina e outros mediadores que estimulam vias finais sensoriais de fibras aferentes simpáticas e vagais. Tais fibras transmitem informações que são processadas no sistema nervoso central, propiciando a sensação de dor.[23,24]

Situações clínicas associadas à isquemia miocárdica

Na prática clínica, a insuficiência coronariana pode dever-se ao aumento de demanda de oxigênio pelo miocárdio e/ou à diminuição da oferta de oxigênio. Como discutido anteriormente, o organismo dispõe de mecanismos adaptativos com o intuito de incrementar o fluxo coronariano e a oferta de oxigênio. A exaustão dessa reserva de fluxo coronariano, desequilibrando a relação entre oferta e demanda de oxigênio, leva à isquemia miocárdica e a suas consequências fisiopatológicas e clínicas.

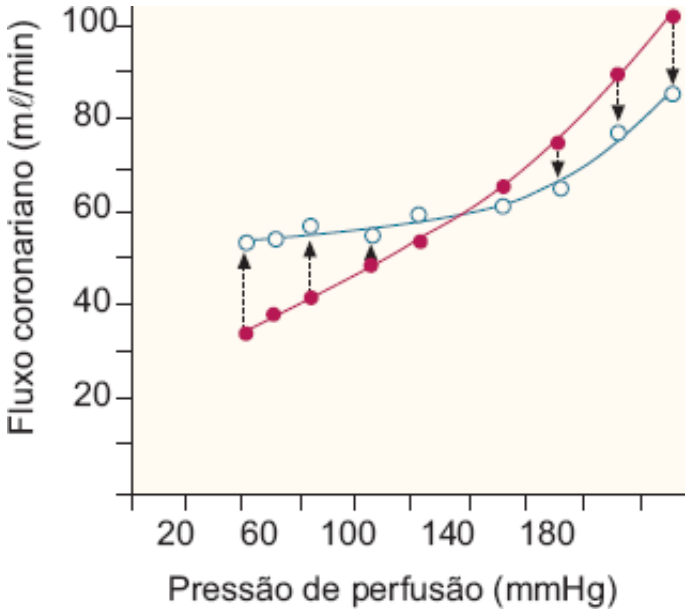

Figura 35.2 Fenômeno de autorregulação do fluxo coronariano. A curva com símbolos vazios representa o fluxo coronariano basal sob diferentes pressões de perfusão. Alterações abruptas e sustentadas da pressão de perfusão podem alterar o fluxo coronariano transitoriamente (curva com símbolos preenchidos), pois mecanismos regulatórios impedem grandes variações do fluxo a despeito das variações da pressão de perfusão.[13]

As situações mais comumente relacionadas com o aumento da demanda miocárdica de oxigênio são o exercício físico e o estresse emocional, que provocam liberação adrenérgica que atua sobre os três determinantes do consumo de oxigênio, quais sejam, a frequência cardíaca, a tensão na parede miocárdica e a contratilidade miocárdica. Outras condições associadas a aumento de consumo de oxigênio são: febre, tireotoxicose, hipoglicemia (todas relacionadas com o aumento de frequência cardíaca e/ou liberação adrenérgica), hipertensão arterial sistêmica e estenose aórtica (estas vias de aumento de pressão em ventrículo esquerdo).

Em algumas situações, a demanda de oxigênio pode ser suficientemente alta para provocar isquemia miocárdica sem que haja prejuízo dos mecanismos de oferta de oxigênio. Em outras condições, a limitação de oferta de oxigênio é o fator preponderante para o desencadeamento de isquemia miocárdica. A redução de oferta de oxigênio, por sua vez, pode dever-se a obstruções coronarianas ateroscleróticas fixas e/ou a fatores dinâmicos que provocam

espasmos ou vasoconstrições transitórias nas artérias coronárias.

O tônus coronariano pode se alterar frente a diversos estímulos. Primeiramente, as artérias coronárias são bastante inervadas. Além disso, o endotélio sintetiza uma série de substâncias vasoativas; em situações de disfunção endotelial, os fatores vasoconstritores predominam sobre os vasodilatadores.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na isquemia miocárdica tem importantes implicações terapêuticas. Todo tratamento clínico atual da insuficiência coronariana embasa-se nos princípios assinalados. Entende-se, por exemplo, a importância de manter a frequência cardíaca em níveis baixos e a pressão arterial controlada como forma de reduzir o consumo de oxigênio e otimizar o tratamento antianginoso. Por outro lado, a frequência cardíaca baixa (permitindo maior tempo de diástole) e a correção de anemia são fatores que otimizam a oferta de oxigênio.

Em alguns casos, o componente dinâmico de vasospasmo,[25] tendo ou não placa aterosclerótica, pode ser significativo e a angina tem caracteristicamente limiar variável, ou seja, ora aos esforços grandes, ora aos esforços menores. Nessas situações, os bloqueadores de canais de cálcio, inibindo vasoconstrição coronariana, podem ser de maior valor.

Os nitratos também são utilizados com o intuito de alívio sintomático, atuando tanto na vasodilatação coronariana como na redução de consumo de oxigênio, via redução da pré-carga e consequentemente da tensão na parede miocárdica.

Síncope

Definida como súbita perda de consciência e de tônus postural com recuperação espontânea, a síncope associa-se geralmente ao comprometimento da perfusão cerebral, particularmente no tronco cerebral. As funções cerebrais são bastante dependentes do fluxo sanguíneo, de modo que 10 segundos de interrupção desse fluxo são suficientes para haver síncope.[26]

O diagnóstico diferencial de síncope envolve uma gama de alterações vasculares, cardíacas, neurológicas/cerebrovasculares e metabólicas.[27,28] A maioria dos casos ocorre por alterações vasculares, englobando hipotensão ortostática e mediada por reflexo. Hipotensão ortostática pode ocorrer na presença de hipovolemia e nas situações em que há prejuízo dos mecanismos necessários para ajustes na vasomotricidade após mudanças posturais, o que depende da adequada atuação dos sistemas nervoso e hormonal. São as causas mais comuns de hipotensão ortostática: desidratação, uso de diversos medicamentos (diuréticos, vasodilatadores, outros anti-hipertensivos, antidepressivos), doença de Parkinson, outras afecções do sistema nervoso central e periférico, diabetes melito, alcoolismo, doenças autoimunes, insuficiência adrenal e o próprio envelhecimento.[26,29]

Síncopes reflexo-mediadas, ou seja, neurocardiogênica, situacional (desencadeada por tosse, micção, defecação) e por hipersensibilidade de seio carotídeo, são também comuns na prática clínica. Nessas situações, o reflexo pode desencadear síncope por mecanismo cardioinibitório (bradicardia) e/ou vasodepressor (hipotensão).

As causas cardíacas de síncope englobam arritmias e alterações anatômicas. Tanto bradi como taquiarritmias podem reduzir a perfusão cerebral a ponto de provocar um episódio de síncope. As causas cardíacas anatômicas mais frequentes são: estenose aórtica, dissecção de aorta, carmiodiopatia hipertrófica e tamponamento cardíaco.

Cianose

A maior parte (97%) do oxigênio é transportada pelo sangue carreado por meio de uma combinação química com a hemoglobina no interior das hemácias. Essa ligação é reversível e fraca, de modo a possibilitar a liberação do oxigênio para os tecidos. Diz-se, então, que a hemoglobina está oxidada (após oxigenação na circulação pulmonar – sangue arterial) ou reduzida (após liberação do oxigênio para os tecidos – sangue venoso). A cianose, ou seja, o aspecto azulado-violáceo de pele e mucosas, reflete aumento da concentração capilar média de hemoglobina reduzida (para pelo menos 4 a 5 g/dℓ) ou a presença de um pigmento de hemoglobina anormal no sangue (p. ex., metemoglobina ou sulfemoglobina).

A cianose pode ser classificada em central, periférica ou mista.[10] A cianose central resulta de dessaturação de oxigênio, o que pode ocorrer por mistura de sangue arterial com venoso (comunicação direita-esquerda em cardiopatias congênitas), comprometimento da função pulmonar, altas altitudes ou presença de hemoglobina com baixa afinidade por oxigênio. A cianose periférica ocorre por aumento da extração periférica de oxigênio, como nas

obstruções vasculares periféricas arteriais ou venosas e em situações de vasoconstrição periférica (redução de débito cardíaco, frio, ansiedade, fenômeno de Raynaud). A cianose mista ocorre quando os dois mecanismos estão implicados, como em casos de insuficiência cardíaca e choque.

No campo da Cardiologia, a cianose ocorre primordialmente em diversos tipos de cardiopatias congênitas, classificadas então em acianogênicas e cianogênicas.[30] Nestas últimas, a cianose nitidamente piora com o esforço, quando ocorre diminuição da resistência vascular sistêmica aumentando a comunicação direita-esquerda, havendo também maior extração de oxigênio pelos músculos envolvidos. Além disso, o prejuízo de oxigenação adequada em nível pulmonar pode contribuir para a cianose em indivíduos com cardiopatias congênitas. Como a cianose depende de concentração de hemoglobina reduzida, sua detecção é facilitada na vigência de policitemia secundária (comum em cardiopatias congênitas cianogênicas) e dificultada em situações de anemia.

Uma situação particular, que merece consideração, refere-se à crise hipoxêmica. Ocorrendo principalmente na tetralogia de Fallot, caracteriza-se por um quadro súbito de intensificação da cianose, hiperpneia, ansiedade, podendo evoluir para convulsão, acidente vascular cerebral e óbito. O mecanismo implicado envolve abrupta queda do fluxo pulmonar por flutuações da pressão parcial de gás carbônico ou pH, diminuição da resistência vascular periférica, elevação da resistência vascular pulmonar ou aumento da obstrução na via de saída de ventrículo direito. Caracteristicamente, o paciente assume a posição agachada para alívio sintomático. Tal posição melhora a saturação de oxigênio por elevar a resistência vascular periférica diminuindo o fluxo pela comunicação direita-esquerda, aumentando o retorno venoso e o fluxo pulmonar.

Capítulo 36

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil

Paulo A. Lotufo

Introdução

A compreensão das doenças cardiovasculares no Brasil tem melhorado ano a ano com uma quantidade cada vez maior de informações que ajudam a avaliar o perfil dessas doenças no país. Inicialmente, estudos transversais e de casos-controle propiciaram novos dados sobre a nossa realidade. Se, no passado, somente os dados de mortalidade apresentavam um mínimo de consistência, hoje já se pode contar com informações do Sistema Único de Saúde (SUS) que contabiliza todas as autorizações de internação hospitalar no país. Outra fonte de dados de grande importância vem do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) que tem ajudado a acompanhar as variações da prevalência dos fatores de risco cardiovascular ano a ano.

O grande salto qualitativo na epidemiologia das doenças cardiovasculares é a concretização da primeira coorte de adultos brasileiros: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que já avaliou 15.105 participantes em seis cidades brasileiras (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro e Vitória), entre 35 e 74 anos de idade, no período de agosto de 2008 a dezembro de 2010. No ELSA-Brasil foi possível avaliar variáveis de exposição sociais, psicológicas, antropométricas, dietéticas, fisiológicas como pressão arterial, velocidade de onda de pulso, tolerância à glicose e marcadores de aterosclerose subclínica como espessura médio-intimal e escore coronariano de cálcio. O seguimento desses participantes e a realização da segunda bateria de exames (agosto de 2012) favorecerá o conhecimento detalhado da epidemiologia das doenças do aparelho circulatório em uma população urbana brasileira.[1] Neste capítulo, será apresentada a situação brasileira com destaque para a mortalidade comparada, a morbidade hospitalar e a morbidade referida.

Mortalidade

Em 2010, houve 326.345 mortes identificadas no país e as doenças cardiovasculares foram a principal causa em todas as regiões, com aproximadamente um terço do total de óbitos. No total de casos cardiovasculares, no ano de 2010, pela primeira vez no Brasil, a quantidade absoluta de mortes por doença coronariana superou as causadas pelas cerebrovasculares. A Figura 36.1 mostra a mortalidade proporcional por doenças cardiovasculares por sexo nos principais grupos: coronariana, cerebrovascular, miocardiopatias, arterial periférica e embolia pulmonar. Esses óbitos com classificação bem definida significam 85% de todas as mortes cardiovasculares. Os demais 15% são de causas mais raras (doença reumática, pericardite) ou então com causa básica que não possibilita muitas conclusões porque a declaração foi incompleta, como no caso de aterosclerose e hipertensão arterial.

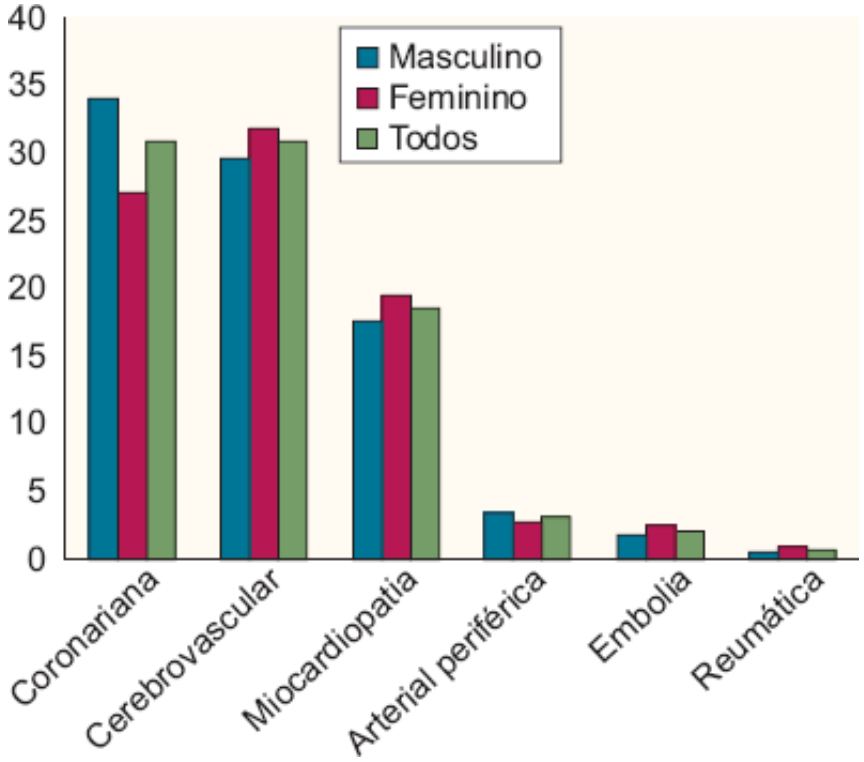

Figura 36.1 Mortalidade proporcional (em porcentagem) de diferentes doenças do aparelho circulatório em todo o território nacional por sexo e para todas as idades no ano de 2010. Cálculos do autor desconsiderando causas raras ou com baixa especificidade como causa básica de morte. (Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília – DF, 2013.)

A magnitude das taxas de mortalidade coronariana e cerebrovascular já foi mostrada tanto para as capitais como para todo o país, evidenciando que as doenças cardiovasculares merecem o devido destaque nas ações de saúde pública. A tendência temporal das doenças coronariana e cerebrovascular no país está declinando, como pode ser mostrado no caso da doença cerebrovascular para os casos considerados como agudos dessa doença (Figura 36.2). Porém, quando se observam as notificações em que consta a sequela do acidente vascular cerebral (AVC) como causa básica, há uma elevação de taxas (Figura 36.3). Essa contradição aparente reflete, de certa maneira, redução da letalidade com consequente aumento da prevalência da doença cerebrovascular.[2]

O declínio das taxas de mortalidade observadas na população brasileira, no entanto, não implica que ocorram de modo igual por sexo e estrato social. Na cidade de São Paulo, o risco de morte por doença cardíaca (66% de causa final coronariana) foi muito distinto tanto para homens como para mulheres, quando se estratificou pelo nível de renda da região da cidade estudada. Apesar de a redução do risco de óbito por doença do coração estar ocorrendo em toda a cidade, torna-se possível distinguir que a declividade da curva das taxas ajustadas por idade a cada ano é diferente e com consequências muito importantes. A principal conclusão é que as taxas da doença cardíaca em homens de regiões afluentes encontram-se cada vez mais próximas às das mulheres em regiões mais pobres (Figura 36.4).

Morbidade hospitalar

A morbidade hospitalar pelas doenças cardiovasculares apresenta padrão semelhante ao descrito em vários países. No cômputo geral das internações pelo SUS, representaram 13% do total de internações entre 2008 e 2012 para todo o território nacional. As doenças cardiovasculares ficam em segundo lugar entre os homens, depois das doenças respiratórias e, em terceiro, depois das hospitalizações decorrentes do parto e complicações da gravidez e das doenças respiratórias. No entanto, quando se avalia o custo total, as doenças cardiovasculares assumem a principal posição para ambos os sexos, com quase 20% de todo o valor gasto com internação no SUS, sendo o principal gasto entre os homens e o segundo entre as mulheres em razão do impacto das internações obstétricas.

A avaliação das internações hospitalares nesse mesmo período, pagas pelo SUS, mostrou que em proporção maior elas foram motivadas pela insuficiência cardíaca, representando quase um quarto de todas as internações da especialidade, seguidas pelas *outras doenças isquêmicas do coração* e pelo *AVC não especificado como isquêmico ou hemorrágico* (Tabela 36.1). No entanto, a análise do custo da internação mostra que aquelas situações associadas

a cirurgias ou a procedimentos representam custo maior. A Tabela 36.2 mostra que mais de um quarto dos gastos foram provenientes de internações por *outras doenças isquêmicas do coração*, entendendo-se com isso como internações motivadas pela doença coronariana não aguda, ou seja, angina do peito ou pós-infarto do miocárdio que necessita cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia. A quarta causa de custo por internação é proveniente de transtorno de condução cujo custo básico é decorrente da implantação de marca-passo. O gasto com procedimentos cirúrgicos explica por que a doença reumática crônica do coração, que responde por menos de 1% das internações no ano de 2003, totalizou o equivalente a 3,6% das hospitalizações pelas doenças cardiovasculares.

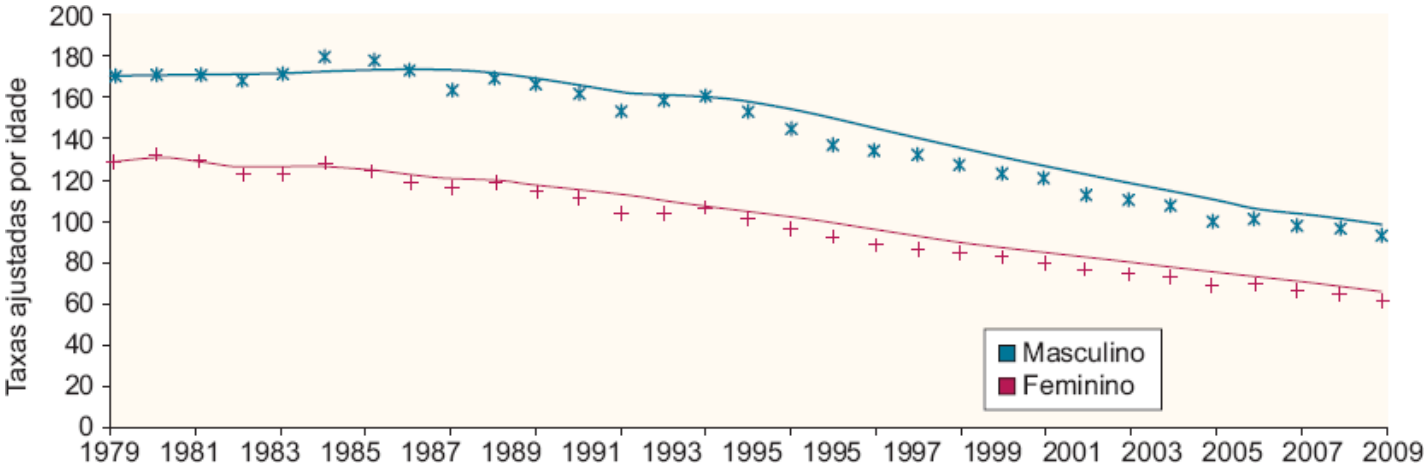

Figura 36.2 Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade por doenças cerebrovasculares agudas, no Brasil, entre 1979 e 2009, entre 35 e 74 anos de idade. (Adaptada de Lotufo *et al.*[2])

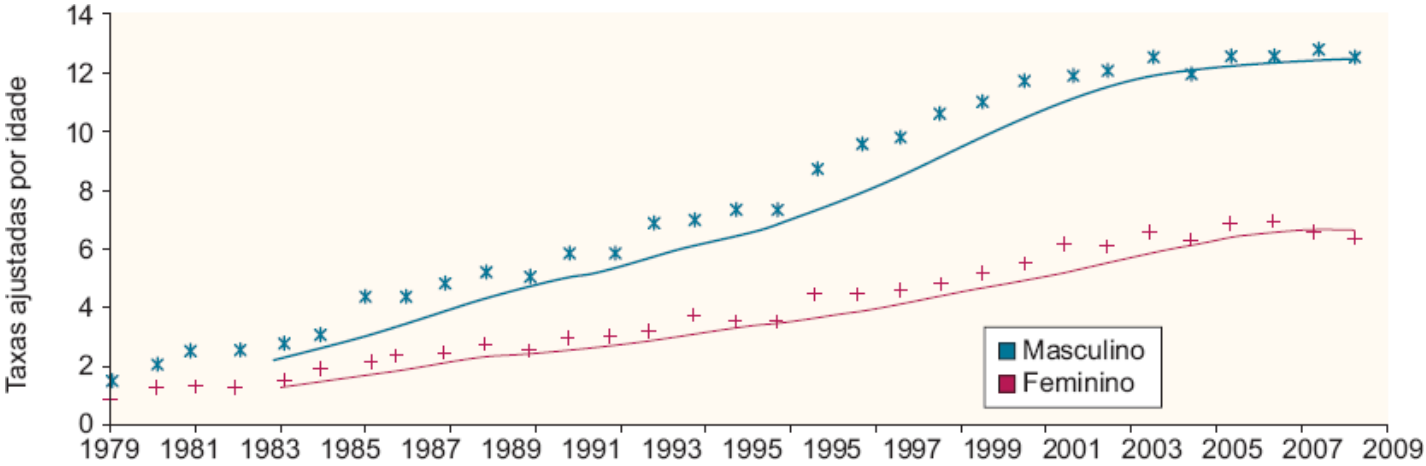

Figura 36.3 Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade por sequela da doença cerebrovascular, no Brasil, entre 1979 e 2009, entre 35 e 74 anos de idade. (Adaptada de Lotufo *et al.*[2])

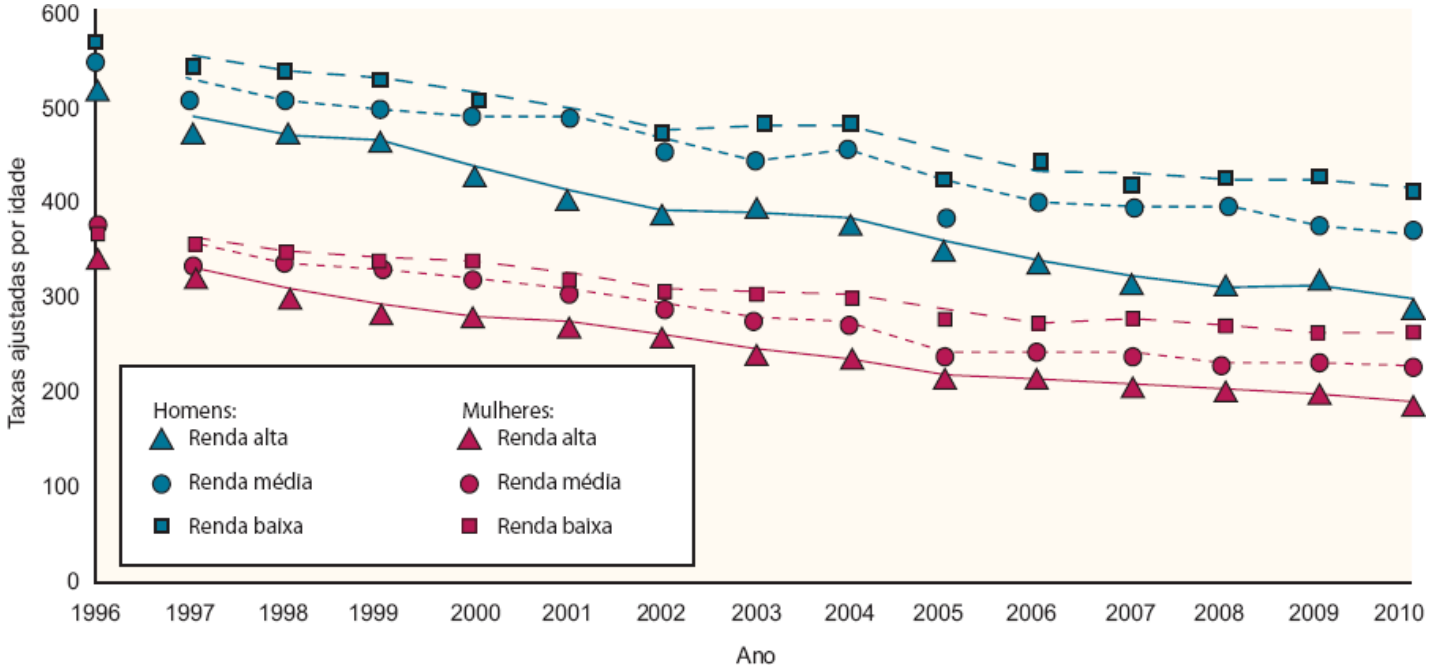

Figura 36.4 Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade para doenças cardíacas na cidade de São Paulo, entre 1996 e 2010, para a população, entre 1996 e 2010. (Adaptada de Lotufo *et al.*[3])

Tabela 36.1 Quantidade de internações por doenças do aparelho circulatório em todo o território nacional, entre janeiro de 2008 e novembro de 2012.

Doença	Quantidade de internações	Proporção (%)
Insuficiência cardíaca	1.290.733	23,1
Outras doenças isquêmicas do coração	717.504	12,8
Acidente vascular cerebral (AVC) não especificado hemorrágico ou isquêmico	555.825	9,9
Hipertensão essencial (primária)	472.107	8,4
Veias varicosas das extremidades inferiores	419.814	7,5
Infarto agudo do miocárdio	363.820	6,5
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	260.162	4,7
Outras doenças das artérias, arteríolas e capilares	187.912	3,4
Hemorragia intracraniana	177.719	3,2
Outras doenças cardíacas	177.195	3,2
Flebite, tromboflebite, embolia e trombose venosa	174.478	3,1
Outras doenças hipertensivas	170.531	3,1
Hemorroidas	151.391	2,7
Embolia e trombose arteriais	81.017	1,4
Outras doenças cerebrovasculares	75.363	1,3
Infarto cerebral	69.392	1,2
Arterioesclerose	66.472	1,2
Outras doenças do aparelho circulatório	56.398	1,0

Doença reumática crônica do coração	37.605	0,7
Outras doenças vasculares periféricas	32.124	0,6
Febre reumática aguda	25.992	0,5
Embolia pulmonar	25.633	0,5
Total	5.589.187	100

Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília (DF), 2013.

Tabela 36.2 Custo de internações por doenças do aparelho circulatório em todo o território nacional entre janeiro de 2008 e novembro de 2012.

Doença	Valor	Proporção (%)
Outras doenças isquêmicas do coração	2.768.784.007,21	27,3
Insuficiência cardíaca	1.432.953.072,99	14,1
Infarto agudo do miocárdio	1.037.982.389,18	10,2
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	967.934.582,14	9,5
Outras doenças do coração	562.372.336,73	5,5
Acidente vascular cerebral (AVC) não específico hemorrágico ou isquêmico	556.008.081,87	5,5
Hemorragia intracraniana	538.341.069,67	5,3
Outras doenças das artérias, arteríolas e capilares	473.433.066,79	4,7
Doença reumática crônica do coração	364.855.288,17	3,6
Outras doenças cerebrovasculares	293.121.319,84	2,9
Veias varicosas das extremidades inferiores	242.867.210,76	2,4
Embolia e trombose arteriais	168.732.592,85	1,7
Hipertensão essencial (primária)	135.544.954,21	1,3
Arterioesclerose	109.300.359,76	1,1
Outras doenças vasculares periféricas	102.551.704,44	1,0
Flebite, tromboflebite, embolia e trombose venosa	100.166.064,06	1,0
Infarto cerebral	87.403.402,85	0,9
Outras doenças hipertensivas	78.068.537,26	0,8
Hemorroidas	49.201.888,02	0,5
Embolia pulmonar	39.761.744,15	0,4
Outras doenças do aparelho circulatório	30.839.988,87	0,3
Febre reumática aguda	12.764.530,61	0,1
Todas as doenças cardiovasculares	10.152.988.192,43	100

Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília (DF), 2013.

Morbidade referida

A Pesquisa Mundial de Saúde foi um inquérito de base populacional realizado no Brasil, no ano de 2003, que relatou vários aspectos do binômio saúde-doenças. Entre eles, destaca-se a proporção de indivíduos que tiveram diagnósticos e tratamento de alguns problemas de saúde relatados pelos participantes como decorrentes de ação médica. A angina do peito foi relatada por 6,7% dos participantes, enquanto 5,7% estavam também em tratamento (Tabela 36.3). O custo mensal relatado por aqueles com diagnóstico de angina do peito foi de R$ 163,00 e o custo de medicamentos para angina representou um gasto mensal de R$ 65,00 (Tabela 36.4).[4] No ano de 2013, teve início um dos mais extensos e completos inquéritos epidemiológicos em conjunto entre o Ministério da Saúde (MS) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que possibilitará junto com o ELSA-Brasil um perfil muito mais avançado do que temos até o presente para as doenças cardiovasculares no Brasil.

Tabela 36.3 Proporção de indivíduos que tiveram diagnóstico e tratamento de alguns problemas de saúde relatados na Pesquisa Mundial de Saúde, inquérito de base populacional realizado no Brasil, 2003.

Problema de saúde	Diagnóstico (%)	Diagnóstico e tratamento (%)
Artrite	10,6	9,3
Angina do peito	6,7	5,7
Asma	12,1	11,6
Diabetes	6,2	5,8
Depressão	19,3	14,3
Esquizofrenia	1,7	1,6

Considerações finais

As doenças cardiovasculares apresentam impacto importante na mortalidade, morbidade e nos custos de internação e de seguimento ambulatorial. Novos conhecimentos virão com os resultados iniciais de estudos de coorte como o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) que favorecerá uma compreensão mais abrangente da epidemiologia cardiovascular no Brasil.

Tabela 36.4 Gasto médio domiciliar mensal em saúde e com medicamentos para problemas de saúde relatados na Pesquisa Mundial de Saúde, inquérito de base populacional realizado no Brasil, 2003.

Problema de saúde	Gastos (R$)	
	Saúde	Medicamentos
Artrite	165,53	56,52
Angina do peito	162,97	65,13
Asma	224,27	47,05
Diabetes	140,09	68,76
Depressão	214,77	61,65
Nenhum dos problemas	117,77	37,71

Capítulo 37

Eletrocardiografia

Paulo César R. Sanches, Paulo Jorge Moffa e Carlos Alberto Pastore

O eletrocardiograma (ECG) é a *representação gráfica das diferenças de potenciais elétricos produzidos no campo elétrico produzido pelo coração*. O ECG revela a corrente elétrica originada pelo movimento de íons pelas membranas das células miocárdicas, registrando, basicamente, dois fenômenos: a despolarização, que é a transmissão do estímulo pelo músculo cardíaco, e a repolarização, que é o retorno do músculo cardíaco estimulado ao estado de repouso.

Um sistema intrínseco de condução elétrica coordena a sequência de contrações musculares durante o ciclo cardíaco. Uma corrente elétrica ou impulso estimula cada contração miocárdica. Esse impulso origina-se no nó sinusal ou sinoatrial (SA), localizado na junção da veia cava superior com o átrio direito e, em seguida, é transmitido para ambos os átrios, deflagrando a contração dessas câmaras, e para o nó atrioventricular (AV), localizado no septo atrial. No nó AV, o impulso sofre um atraso, sendo, em seguida, transmitido pelo feixe de His e seus ramos até as fibras de Purkinje no miocárdio ventricular, do endocárdio para o epicárdio, deflagrando a contração ventricular (Figura 37.1). No entanto, o ECG registra apenas os potenciais elétricos produzidos pelo miocárdio ordinário atrial e ventricular. Todos esses fenômenos elétricos são explorados por eletrodos metálicos aplicados nas extremidades e na parede do tórax e, posteriormente, amplificados e registrados pelo eletrocardiógrafo, que é um *galvanômetro sofisticado*.

O ECG é extremamente útil na prática clínica diária, propiciando o diagnóstico de arritmias cardíacas, atrasos de condução AV e intraventricular (bloqueios de ramo ou de divisão), isquemia e infarto do miocárdio, sobrecarga das diferentes câmaras cardíacas, processos inflamatórios (miocardite e pericardite), efeitos de fármacos (especialmente digitálicos e outros antiarrítmicos), alterações metabólicas (p. ex., hiperpotassemia), alterações de canais iônicos (canalopatias), funcionamento de marca-passos e sinais de comprometimento cardíaco por doenças sistêmicas. No entanto, é oportuno lembrar que o cardiopata pode ter registro eletrocardiográfico muito próximo do normal e, em contrapartida, um indivíduo normal pode ter ECG aparentemente anormal. Desse modo, como qualquer outro exame subsidiário, o ECG deve ser interpretado em conjunto com os dados da história clínica e do exame físico.

Sistemas de derivações

Para o registro do ECG é necessário que se feche o circuito elétrico entre o coração e o eletrocardiógrafo. Para esse fim, colocam-se eletrodos em diferentes pontos da superfície corporal, conectados ao aparelho de registro por fios condutores. Dessa maneira, as derivações do ECG podem ser definidas como pares de terminais de polaridade definida e conectadas aos eletrodos exploradores. Podem ser divididas em dois tipos principais – *bipolares* e *unipolares* (Figura 37.2).

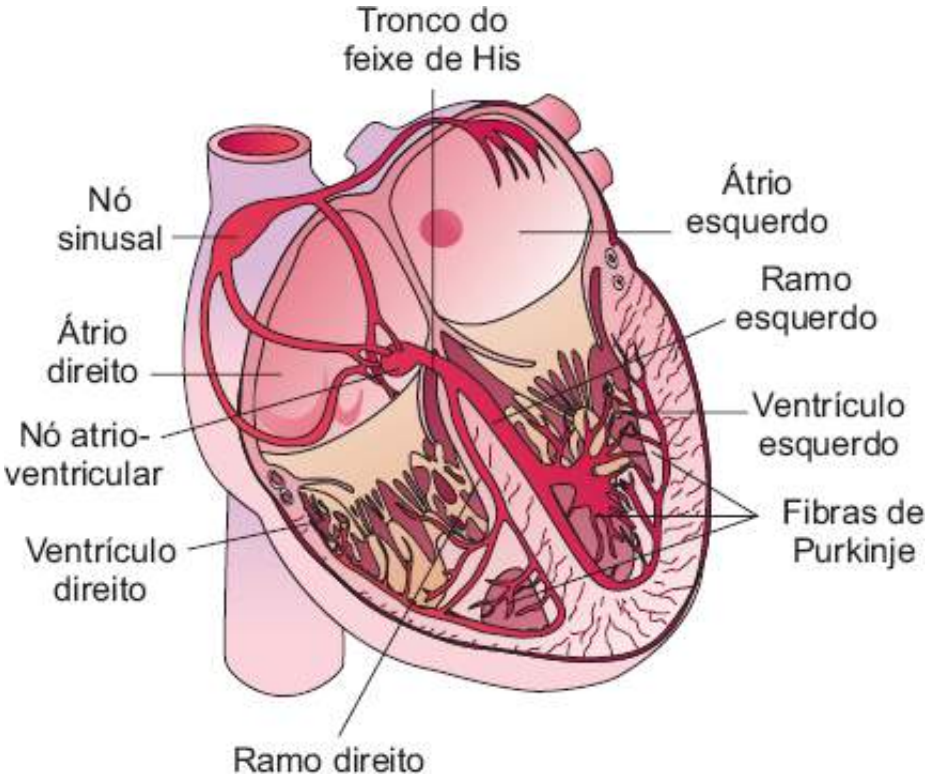

Figura 37.1 Sistema de condução normal. O impulso elétrico inicia-se no nó sinusal e, em seguida, é transmitido para o nó AV, feixe de His e seus ramos e fibras de Purkinje.

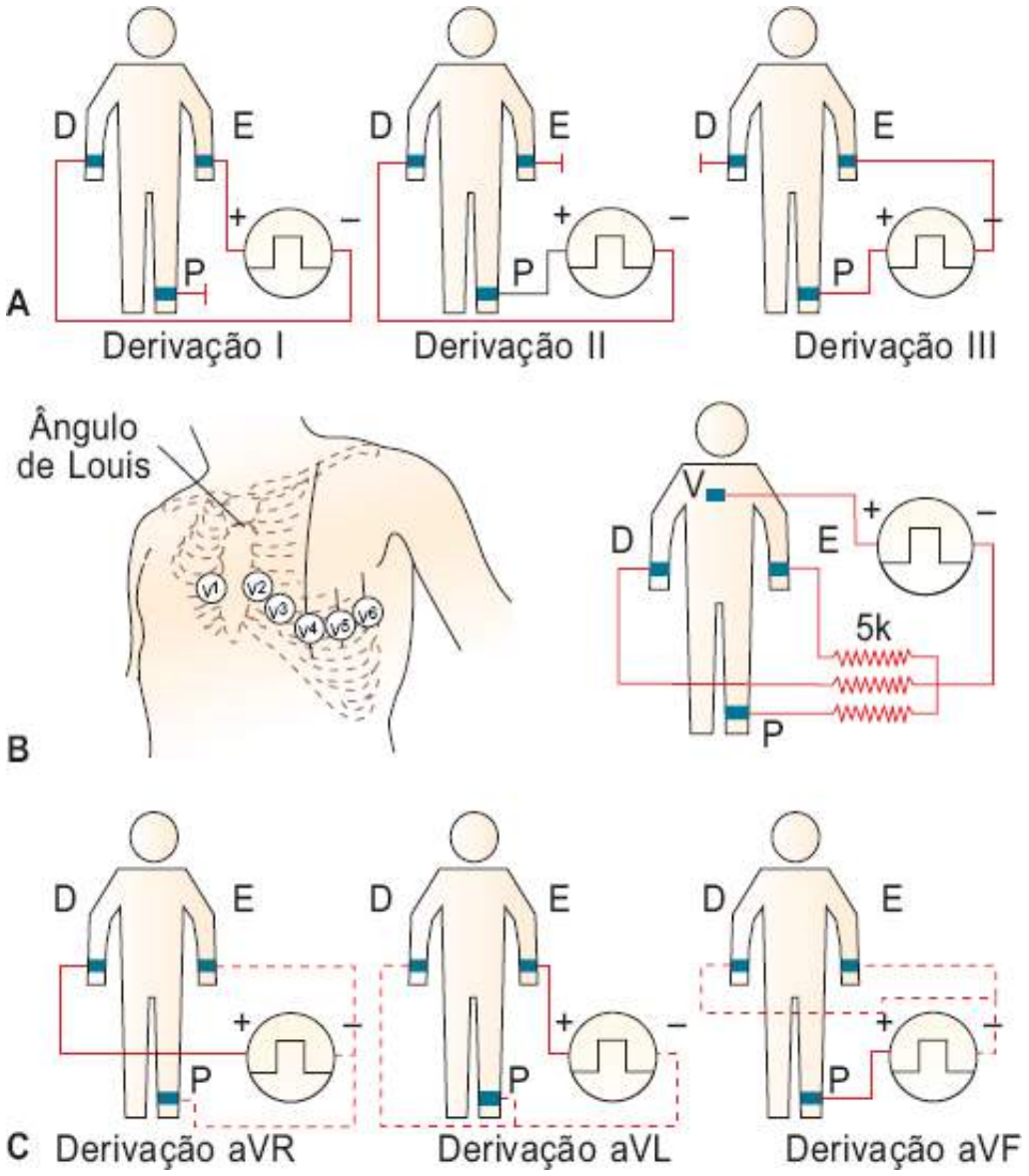

Figura 37.2 **A.** Conexões dos eletrodos para o registro das três derivações bipolares dos membros I, II e III. *D*, *E* e *P*

indicam as localizações dos eletrodos nos braços direito e esquerdo e no pé esquerdo, respectivamente. **B.** Localização dos eletrodos e conexões elétricas para o registro das derivações unipolares precordiais. *Imagem à esquerda*: posições dos eletrodos exploradores (V) para as seis derivações precordiais. *Imagem à direita*: conexões para formar o terminal central de Wilson para o registro de uma derivação (V) precordial. **C.** Localizações dos eletrodos e conexões elétricas para o registro das três derivações unipolares amplificadas aVR, aVL e aVF. As *linhas tracejadas* indicam as conexões para produzir o potencial do eletrodo referência.

Derivações *bipolares* registram as diferenças de potenciais elétricos entre dois eletrodos posicionados em locais diferentes, uma vez que o potencial real de cada eletrodo não é conhecido. As derivações bipolares D1, D2 e D3, também denominadas derivações dos membros ou *standards*, registram as diferenças de potenciais elétricos no plano frontal (PF). Os eletrodos são colocados nos braços e nas pernas, de maneira que D1 registra as diferenças de potenciais elétricos entre o braço esquerdo (polo positivo) e o braço direito (polo negativo), D2 entre a perna esquerda (polo positivo) e o braço direito (polo negativo) e D3 entre a perna esquerda (polo positivo) e o braço esquerdo (polo negativo). O eletrodo da perna direita é considerado conexão terra (ver Figura 37.2).

Essas derivações foram idealizadas por Einthoven, com base em conveniências de ordem teórica e prática, que as posicionou de maneira a formar os lados de um triângulo equilátero – o triângulo de Einthoven. As conexões elétricas entre essas derivações fazem com que a diferença de potencial registrada por D2 seja igual à soma das diferenças dos potenciais elétricos registrados por D1 e D3 (D2 = D1 + D3), conhecida como lei de Einthoven (Figura 37.3).

As derivações *unipolares* registram as diferenças de potenciais elétricos de uma pequena área sob o eletrodo explorador e todos os fenômenos elétricos do ciclo cardíaco são analisados desse ponto. Para a compreensão do funcionamento das derivações unipolares é necessária a definição do *terminal central de Wilson*. Esse terminal central é formado pelo somatório das voltagens dos eletrodos dos braços esquerdo e direito e da perna esquerda, utilizando-se resistências de 5.000 Ω. Esse ponto comum (terminal central de Wilson) é ligado ao polo negativo do aparelho de registro e o eletrodo explorador é conectado ao polo positivo, de maneira que as variações dos potenciais elétricos são registradas apenas pelo eletrodo explorador, ou seja, uma derivação unipolar. Na realidade, o potencial do terminal central de Wilson é quase nulo (aproximadamente 0,3 mV) porque representa a média dos potenciais das derivações dos membros, mas permanece relativamente constante durante todo o ciclo cardíaco. Dessa maneira, a voltagem registrada pela derivação unipolar é determinada predominantemente pelas alterações de potencial elétrico no local explorado.

Nas derivações *unipolares precordiais* (V1-V6), o eletrodo explorador, conectado ao polo positivo do aparelho de registro, é colocado nos seis pontos clássicos da face anterior do tórax (ver Figura 37.2), utilizando o terminal central de Wilson como referencial ou *eletrodo indiferente*.

Nas derivações *unipolares amplificadas dos membros*, a diferença reside na modificação do eletrodo de referência, que é desconectado do eletrodo explorador. O potencial de referência é a média dos potenciais elétricos captados por apenas dois dos eletrodos das extremidades. Isto resulta em um aumento de voltagem de cerca de 50% (*a* aumentada). Assim, na derivação aVR, o eletrodo explorador é o do braço direito, na derivação aVL é o do braço esquerdo e na derivação aVF é o da perna direita.

O ECG convencional de 12 derivações pode ser complementado por derivações adicionais, como as derivações precordiais direitas, V3R, V4R..., para o diagnóstico de isquemia ou sobrecarga do ventrículo direito, além das derivações V7, V8, V9..., para o diagnóstico de infarto do miocárdio da parede posterior do ventrículo esquerdo (Figura 37.4).

As derivações do ECG registram deflexões positivas (para cima da linha de base), se a onda de despolarização for dirigida para o polo positivo destas, e deflexões negativas (para baixo da linha de base), se a onda de despolarização for dirigida para o polo negativo. Se a onda de despolarização tiver orientação média perpendicular a uma determinada derivação, registra-se deflexão bifásica (igualmente positiva e negativa).

Sistemas de eixos

A partir do triângulo de Einthoven, pode-se transportar as linhas das derivações bipolares para o centro do triângulo (deslocando-as paralelamente à sua direção primitiva), compondo-se, assim, um sistema triaxial, com ângulos de 60° entre seus componentes (triângulo equilátero). Superpondo-se esse sistema a outro, constituído pelas três linhas das derivações unipolares dos membros, obtém-se um sistema hexaxial, com ângulos de 30° entre

seus componentes. Todas essas derivações pertencem ao PF, funcionando como um sistema de eixos em que se projetam os vetores cardíacos. Todos esses eixos têm ângulos determinados e polaridades invariáveis, estabelecidos por convenção (Figura 37.5).

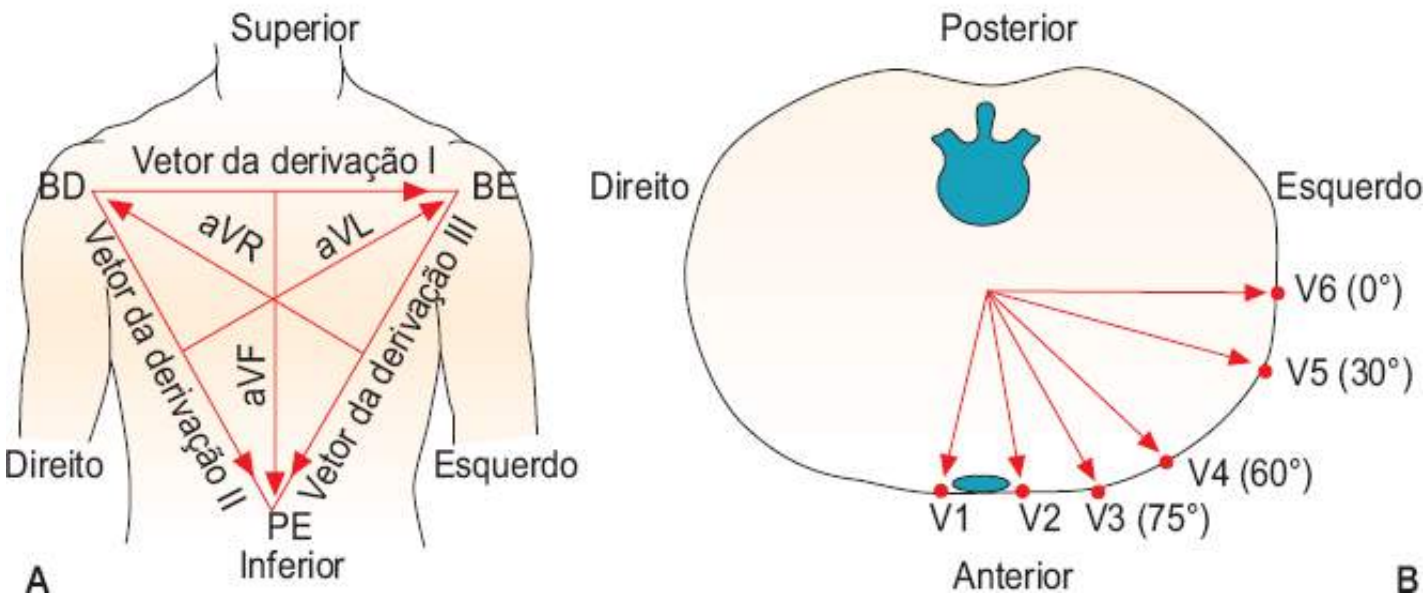

Figura 37.3 Vetores das três derivações bipolares e unipolares amplificadas dos membros (**A**) e das seis derivações precordiais unipolares (**B**).

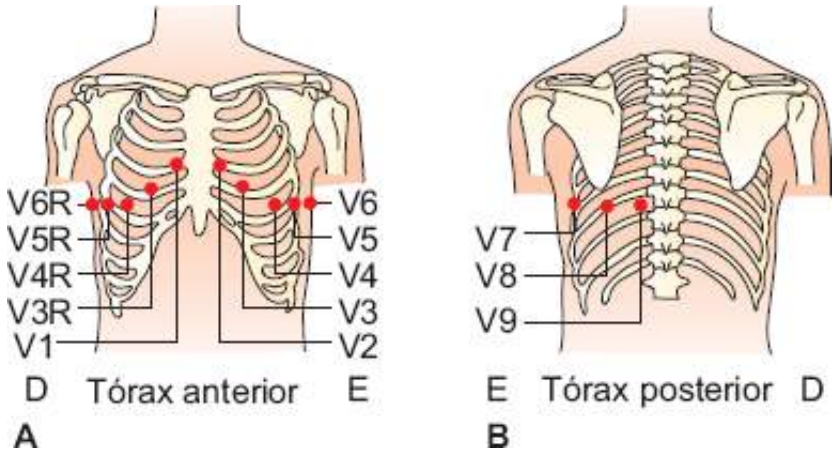

Figura 37.4 Derivações precordiais unipolares: V1 = quarto espaço intercostal na borda esternal direita; V2 = quarto espaço intercostal na borda esternal esquerda; V3 = a meia distância entre V2 e V4; V4 = quinto espaço intercostal na linha medioclavicular; V5 = linha axilar anterior no mesmo plano horizontal que V4; V6 = na linha medioaxilar no mesmo plano horizontal que V4 e V5. Derivações suplementares esquerdas: V7 = linha axilar posterior; V8 = linha escapular posterior; V9 = borda esquerda da espinha). Derivações suplementares direitas: V3R = a meia distância entre V1 e V4R; V4R = quinto espaço intercostal direito na linha medioclavicular; V5R = linha axilar anterior direita no mesmo plano horizontal que V4R-V6R – na linha medioaxilar no mesmo plano horizontal que V4R e V5R.

A projeção de um vetor no PF dá origem a outras seis projeções diferentes, uma sobre cada eixo de derivação. Portanto, quando são registradas as seis derivações do PF (D1, D2, D3, aVR, aVL e aVF), apenas se estuda a projeção de um mesmo e único fenômeno elétrico. Isto possibilita a determinação da orientação de um vetor nesse plano. Para a localização de um vetor, utiliza-se a circunferência graduada, em que o diâmetro transversal separa dois campos: um de valores positivos, situado inferiormente (ângulos de 0 a +180°), e outro de valores negativos, situado superiormente (ângulos de 0 a –180°) (ver Figura 37.5).

No *plano horizontal* (PH), as derivações precordiais registram deflexões positivas, quando o vetor cardíaco tem direção anterior e negativa quando este tem direção posterior. Da mesma maneira que no PF, a projeção de um vetor no PH dá origem a outras seis projeções diferentes, favorecendo a determinação da orientação deste vetor para frente ou para trás.

Eixo elétrico

Habitualmente, determina-se o eixo elétrico médio de P, QRS e T no PF e, com menor frequência, no PH. No PF, o eixo elétrico médio dessas deflexões tem orientação praticamente semelhante, variando de –30° a +90°. Considera-se desvio do eixo elétrico médio para a esquerda quando este se encontra entre –30° e –90° e para a direita quando se encontra entre +90° e +180°. É oportuno lembrar que o desvio do eixo elétrico médio para a esquerda pode acompanhar o envelhecimento, na ausência de qualquer evidência de cardiopatia estrutural. No PF, o eixo elétrico médio dessas deflexões reflete o predomínio das câmaras esquerdas, dirigindo-se para trás (Tabela 37.1).

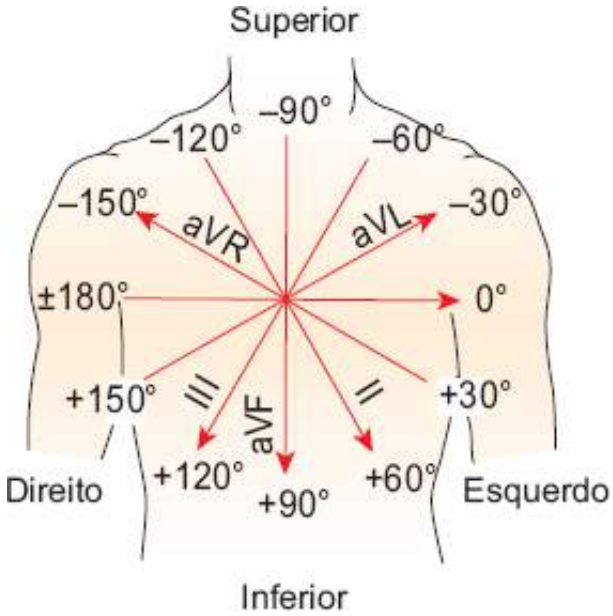

Figura 37.5 Ilustração do sistema de referência hexaxial composto pelas seis derivações do plano frontal. Os eixos das seis derivações do plano frontal foram reajustados de maneira que os seus centros permaneçam sobrepostos. Esses eixos dividem o plano em 12 segmentos, cada um subentendendo 30°. As extremidades positivas de cada eixo mostram a denominação da derivação.

Registro do eletrocardiograma

O ECG é registrado em um papel quadriculado com linhas horizontais e verticais separadas por intervalos de 1 mm e linhas mais espessas com intervalos de 5 mm. As linhas mais finas formam quadrados com 1 mm de cada lado e as linhas espessas formam quadrados com 5 mm de cada lado ou cinco quadrados menores. O tempo é medido pelas linhas horizontais de modo que, na velocidade de registro habitual de 25 mm/s, 1 quadrado pequeno = 0,04 segundo. A voltagem é medida pelas linhas verticais que, na calibração padrão, 10 mm = 1 mV. O registro pode ser realizado nas clássicas tiras de papel ou em página (Figura 37.6).

Eletrofisiologia básica

A contração rítmica do coração é decorrente da propagação organizada do impulso elétrico para todo o miocárdio pelo sistema de condução cardíaco. A estimulação elétrica dos miócitos cardíacos provoca uma sequência complexa e orquestrada de fluxos iônicos por meio de canais específicos no sarcolema, que desencadeia o *potencial de ação transmembrana cardíaco*. O potencial de ação transmembrana cardíaco (Figura 37.7) tem cinco fases: *fase 0*, ascensão ou despolarização rápida; *fase 1*, repolarização rápida inicial; *fase 2*, platô; *fase 3*, repolarização rápida final; e *fase 4*, potencial transmembrana de repouso e nas células do nó SA e nó AV, despolarização diastólica. Fase 4 – fase de repouso ou diastólica – potencial de repouso transmembrana: na ausência de atividade elétrica durante a diástole, esse potencial alcança valores de –80 a –90 mV em células miocárdicas ordinárias e –50 mV em células com despolarização diastólica (automatismo), ou seja, o meio intracelular é 50 a 90 mV negativos em relação ao meio extracelular. Nessa fase, os miócitos cardíacos têm vários canais de K^+ abertos, ou seja, a corrente iônica de K^+ (IK1) determina o potencial de repouso transmembrana. Fase 0 – ascensão ou despolarização rápida: com a despolarização do miócito, o potencial intracelular passa de um valor negativo (–80 a –90 mV), entre os batimentos,

para um valor positivo (+30 a +40 mV), durante cada batimento. Após a chegada do impulso elétrico ao miócito, a permeabilidade da membrana celular modifica-se abruptamente com a abertura dos canais de Na^+, o que possibilita a entrada rápida desse íon para o meio intracelular a favor de seu gradiente de concentração, criando a corrente de Na^+ (INa). Fase 1 – repolarização rápida inicial: nessa fase acontece a inativação da INa e a ativação concomitante das seguintes correntes externas: corrente externa transitória (I_{TO}), com a abertura de vários canais de potássio sensíveis à voltagem, corrente de cloreto ativada pelo Ca^{2+} (ICl.Ca ou I_{TO_2}) e permutador Na^+/Ca^{2+}, operando em sentido inverso, acarretando a diminuição rápida da voltagem para cerca de 0 mV. Fase 2 – o platô do potencial de ação: envolve o equilíbrio entre correntes externas de K^+ e Cl^- favorecedoras da repolarização e correntes internas de Ca^{2+} (canais de Ca^{2+} do tipo L) e permutadores Na^+/Ca^{2+} (com sentido habitual) favorecedoras da despolarização. Nessa fase, ocorre queda da condutância da membrana a todos os íons aos seus valores mais baixos. Fase 3 – fase de repolarização rápida: a repolarização acontece rapidamente em decorrência da inativação da ICa-L, com diminuição de cargas positivas no meio intracelular, e ativação de correntes de K^+ favorecedoras da repolarização, compreendendo os componentes lento e rápido da corrente de K^+ retificadora final (IKs e IKr) e correntes de K^+ retificadoras internas (IK1 e IKAch), que incrementam a passagem de cargas positivas para o meio extracelular e conduzem o potencial de ação ao seu valor de repouso (–90 mV). Fase 4 – fase de repouso ou diastólica: nas células musculares ordinárias dos átrios e ventrículos permanecem estáveis durante toda a diástole. No entanto, em outras células musculares de parte dos átrios, as que circundam os anéis das valvas mitral e tricúspide, as fibras do sistema de condução His-Purkinje e as que compõem os nós SA e AV, o potencial de repouso transmembrana não permanece constante na diástole, uma vez que passam a despolarizar-se gradualmente (despolarização diastólica da fase 4), podendo desencadear potencial de ação espontaneamente (automatismo).

Tabela 37.1 Causas de desvio do eixo elétrico.

Para a esquerda	Para a direita	Para frente
Infarto do miocárdio de parede inferior extenso	Coração em posição vertical	Infarto do miocárdio de parede posterior e lateral
Infarto do miocárdio de parede inferior associado a BDASE	Pneumopatias crônicas e certas deformidades torácicas	Sobrecarga ventricular direita
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	Embolia pulmonar	Atraso da condução do ramo direito de leve a moderado
Enfisema pulmonar	Comunicação interatrial (tipo *ostium secundum*)	Hipertrofia ventricular esquerda – seletiva apical
Hiperpotassemia	Sobrecarga ventricular direita	Coração em posição horizontal
Angiografia coronária esquerda	Infarto do miocárdio em parede lateral	Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Marca-passo em veia cardíaca média	Síndrome de Wolff-Parkinson-White	Distrofia muscular de Duchenne
Atrasos finais de condução à direita	Dextrocardia	
Atresia tricúspide	Troca de eletrodos dos membros inferiores	
Comunicação interatrial (tipo *ostium primum*)	Angiografia coronária direita	

BDASE = bloqueio da divisão anterossuperior esquerda.

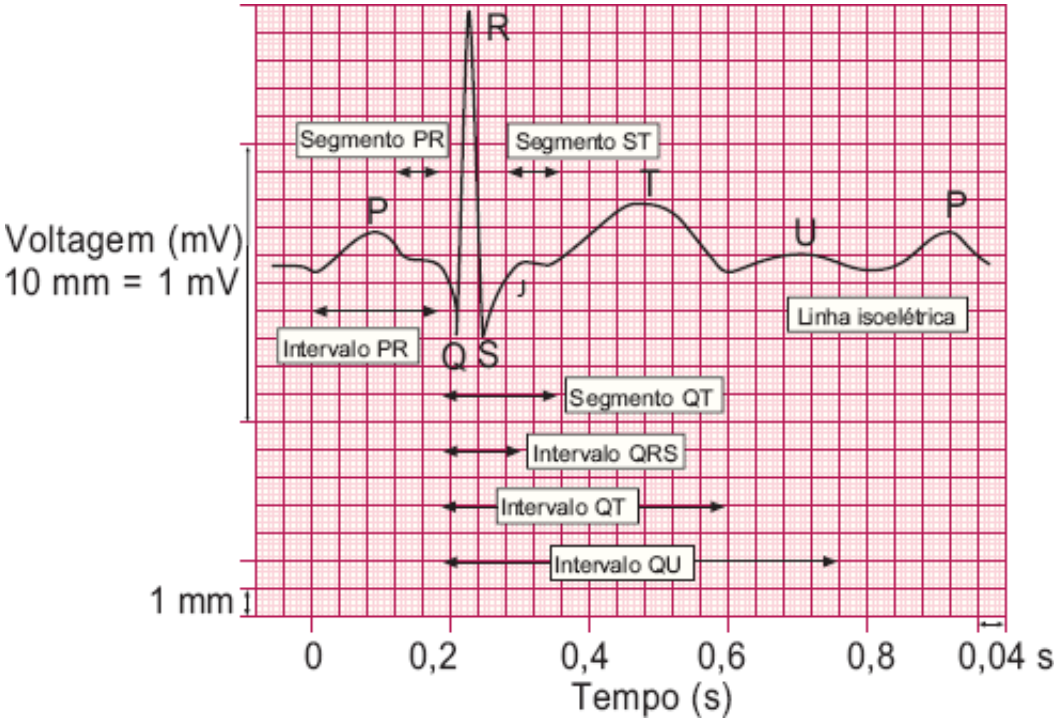

Figura 37.6 Registro do eletrocardiograma normal.

Existe grande quantidade de correntes que não foram mencionadas com o intuito de simplificar as fases do potencial de ação transmembrana, mas resta ainda definir outros aspectos do potencial de ação transmembrana, denominados períodos refratários. Durante o período refratário absoluto nenhum estímulo de qualquer intensidade obtém resposta, estendendo-se do início da despolarização até um pouco antes da porção final da fase 3 da repolarização. A seguir, compreendendo o final da fase 3, existe o período refratário relativo, em que a célula responde de maneira inadequada apenas a estímulos mais intensos. Ainda, durante um curto intervalo de tempo após o período refratário relativo, a célula é capaz de responder a estímulos de pequena intensidade, é o denominado período supranormal (Figura 37.8).

A velocidade de propagação do impulso elétrico (velocidade de condução) pelos tecidos cardíacos está diretamente relacionada com o grau de ascensão e amplitude da fase 0 do potencial de ação, mas também é influenciada por tamanho, forma e orientação das células musculares e existência de tecido conjuntivo. Propriedades passivas da membrana celular, como resistência intracelular e acoplamento intercelular, também podem influenciar a propagação do impulso elétrico, que é mais rápida em paralelo à orientação da fibra do que no sentido transversal dessa, propriedade denominada condução anisotrópica.

Teoria do dipolo

Um dos pioneiros em eletrocardiografia, o holandês Willem Einthoven, nos primórdios de 1900, descreveu os conceitos básicos de física aplicada a esse método. Um desses conceitos de física compreende a teoria do dipolo, admitindo que a onda de despolarização pudesse ser encarada como um dipolo, ou seja, um “objeto” que tem cargas opostas em dois polos. Quando o processo de despolarização está em andamento, a porção despolarizada do miócito tem cargas positivas no meio intracelular e negativas no meio extracelular, e a porção que não se despolarizou tem o aspecto básico em repouso, ou seja, cargas negativas no meio intracelular e positivas no meio extracelular. Na superfície do miócito, cria-se uma diferença na voltagem elétrica entre a área estimulada e despolarizada e a área que não foi estimulada e, portanto, polarizada. Isso constitui a onda de despolarização que tem um polo negativo atrás e um polo positivo na frente, podendo ser representado por uma seta, constituindo o dipolo de despolarização ou dipolo de ativação (Figura 37.9 A). O mesmo raciocínio pode ser empregado para a onda de repolarização, definindo o dipolo de repolarização (Figura 37.9 B). Para fibras miocárdicas individualizadas, a despolarização e a repolarização têm a mesma direção.

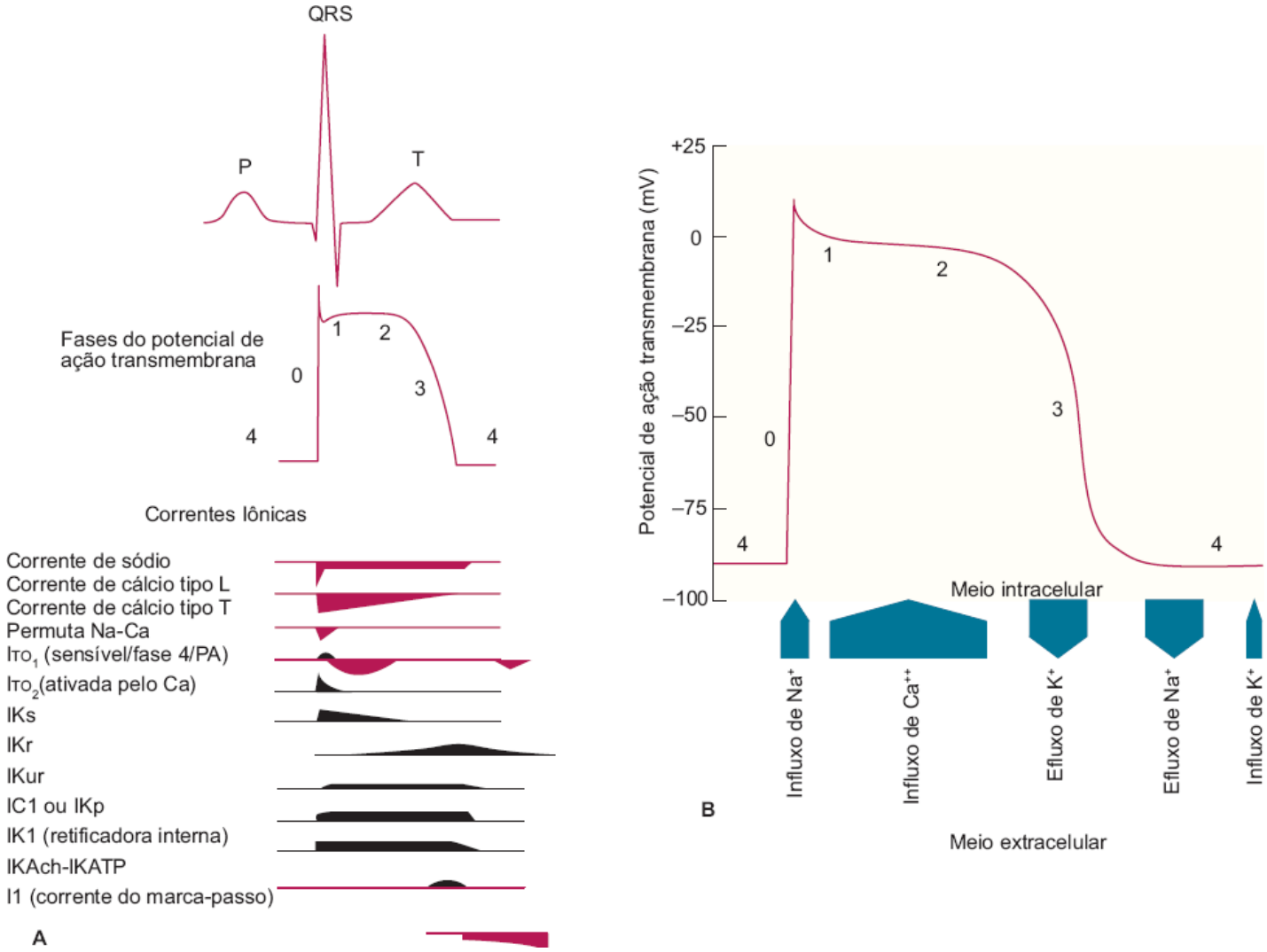

Figura 37.7 Relação entre as diferentes correntes iônicas e o potencial de ação transmembrana. **A.** Esquematiza-se o traçado do eletrocardiograma, o potencial de ação transmembrana do miócito e as correntes iônicas correspondentes. **B.** Resumo da movimentação de íons durante o potencial de ação transmembrana do miócito. I = corrente iônica; PA = potencial de ação.

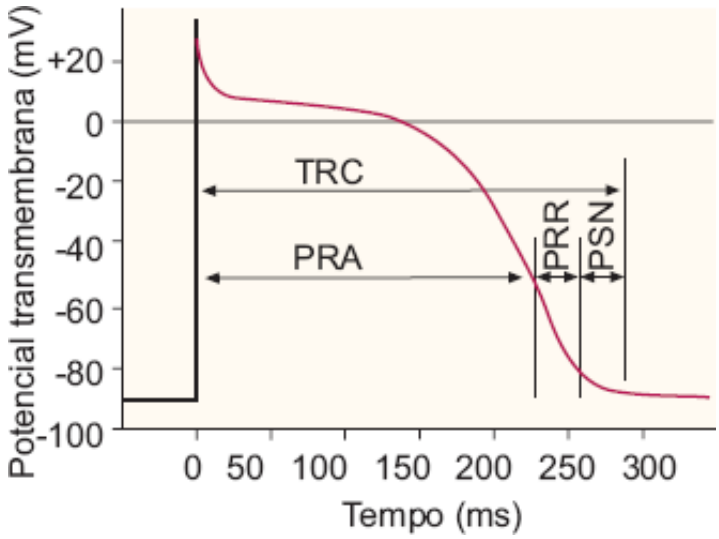

Figura 37.8 Relação entre o potencial de ação transmembrana de uma fibra e sua excitabilidade; PRA = período refratário absoluto (ausência de resposta); PRR = período refratário relativo (resposta dependente da intensidade do estímulo); PSN = período supranormal; TRC = tempo de recuperação completa.

No miocárdio como um todo, a despolarização inicia-se na camada mais interna (endocárdio) e progride até a camada mais externa (pericárdio), ao passo que a repolarização tem direção oposta e mesmo sentido (Figura 37.10).

A Figura 37.11 resume os conceitos básicos de física relacionados com a eletrocardiografia pela esquematização de um miócito isolado, com três pares de eletrodos exploradores (E_1, E_2 e E_3). Em condições basais (*A*), o meio

intracelular é negativo em relação ao extracelular e registra-se voltagem zero ou linha isoelétrica porque não há diferença de potencial. Se um estímulo elétrico despolariza a extremidade esquerda da célula (*B*), o meio intracelular torna-se positivo em relação ao extracelular, registrando uma diferença de potencial. Por convenção (*C*), registra-se potencial positivo no eletrodo explorador positivo quando este encara a face positiva (E_1) e negativo quando o eletrodo explorador positivo encara a face negativa (E_2). Resumindo, registra-se potencial positivo no eletrodo explorador positivo que encara a onda de despolarização que se "aproxima" e potencial negativo no eletrodo explorador positivo que encara a onda de despolarização que se "distancia". O eletrodo explorador (E_3), perpendicular à direção da onda de despolarização, registra potencial difásico, ou seja, parte positiva e parte negativa. Quando a célula estiver completamente despolarizada (*D*), o registro de voltagem retorna ao valor zero em todos os eletrodos exploradores. Como a célula permanece despolarizada por um determinado período de tempo na fase de platô, registra-se um segmento isoelétrico (*E*), seguido do registro de deflexão com direção oposta decorrente da repolarização.

O somatório de todos os potenciais da fase 0 das células miocárdicas atriais resulta no registro da onda P no ECG convencional. A fase 2 corresponde ao segmento PR, que sucede a onda P, e a fase 3 corresponde à onda Ta, ou seja, a repolarização atrial, que em condições normais não é registrada no ECG convencional. Por outro lado, o somatório de todos os potenciais da fase 0 das células miocárdicas ventriculares resultam no registro do complexo QRS no ECG convencional. A fase 2 corresponde ao segmento ST e a fase 3 corresponde à onda T.

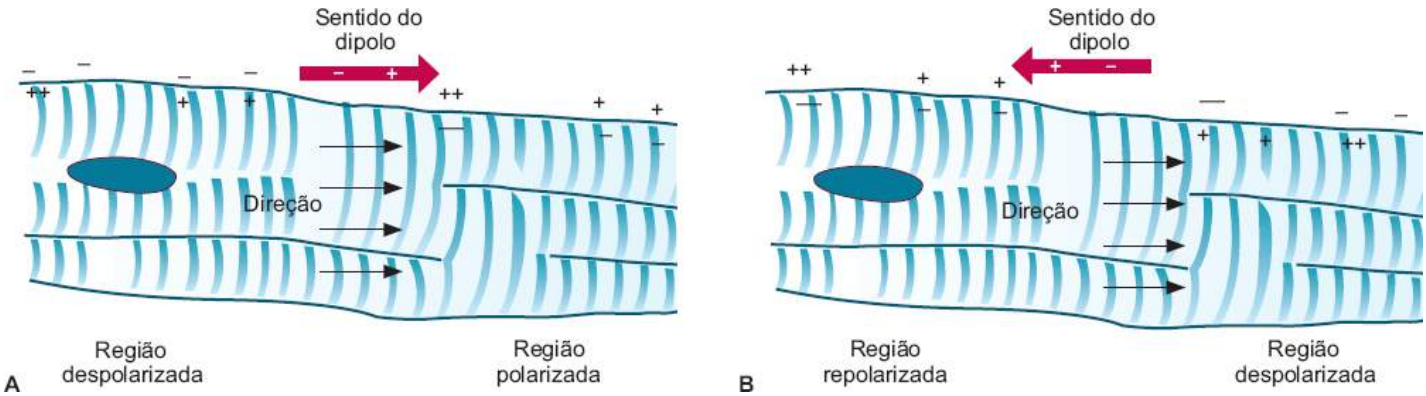

Figura 37.9 **A.** Dipolo de despolarização – polo negativo atrás e polo positivo na frente. **B.** Dipolo de repolarização – polo negativo atrás e polo positivo na frente, porém, com sentido contrário e mesma direção.

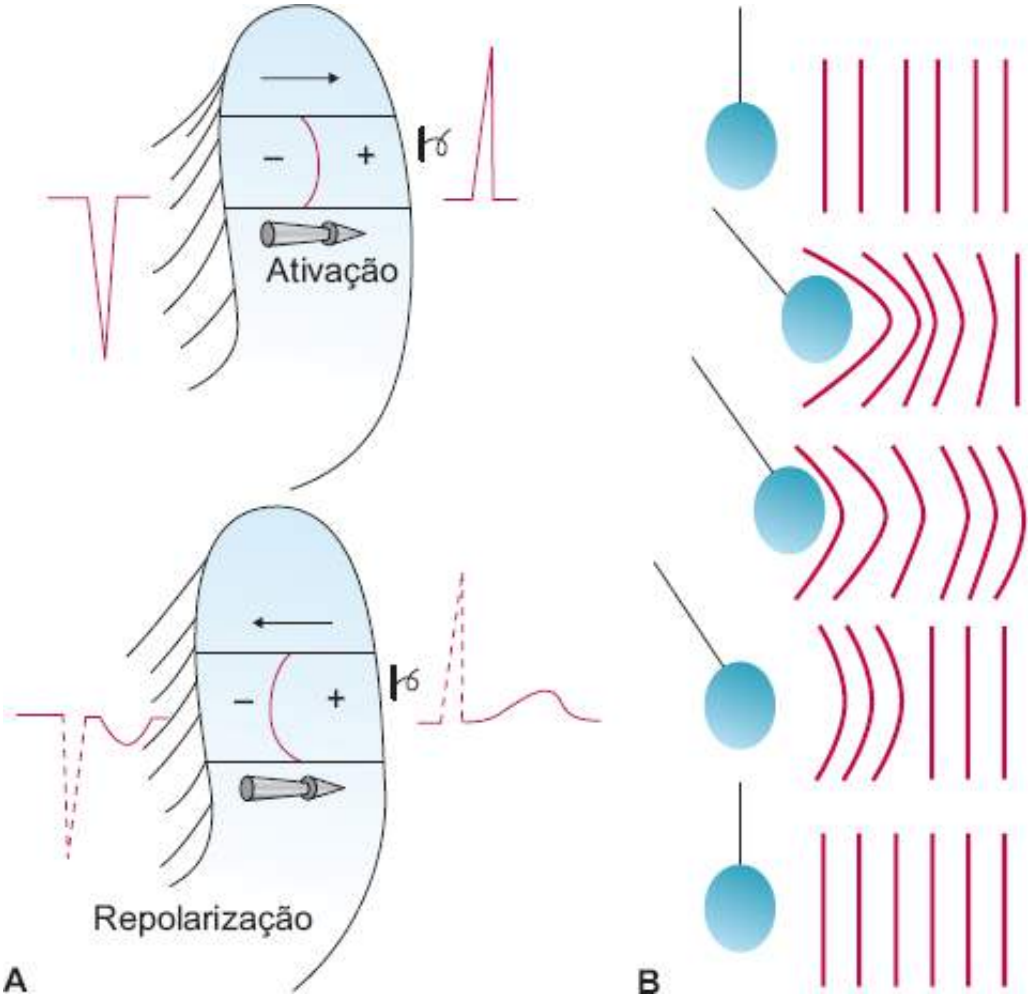

Figura 37.10 **A.** A despolarização e a repolarização ventriculares processam-se perpendicularmente à parede ventricular. Os fenômenos elétricos têm a mesma polaridade e sentido oposto do endocárdio ao epicárdio (ver dipolo). **B.** Diagrama exemplificando o fenômeno da ativação e recuperação, comparado a um pêndulo que bate em faixas suspensas. *1* = repouso; *2* = início da "ativação" (deformação das primeiras faixas); *3* = término da ativação (deformação de todas as faixas); *4* = início da "repolarização" ou seja, retorno das faixas à situação de repouso, com o mesmo iniciando-se pela última faixa; *5* = repouso (repolarização completa). As faixas mais afastadas do pêndulo (epicárdio) sofrerão as menores deformações e, portanto, retornam a sua posição primitiva antes das faixas mais próximas ao pêndulo (endocárdio).

Eletrocardiograma normal

No ECG normal, o primeiro registro identificável é o da *onda P*, que representa a despolarização dos átrios. Uma vez que o nó sinusal está localizado na junção da veia cava superior com o átrio direito, a ativação atrial inicia-se nessa câmara e progride simultaneamente para a esquerda em direção ao átrio esquerdo e para baixo em direção ao nó AV. Esse padrão de ativação é responsável pelo eixo elétrico da onda P no PF de aproximadamente +60°. Assim, a onda P é positiva em D1, D2, aVL, aVF e de V3-V6 e negativa em aVR e, dependendo do eixo elétrico (acima de +30°), em D3. Habitualmente, tem duração de 0,06 a 0,09 segundo em crianças e de 0,08 a 0,11 segundo em adultos. A amplitude varia de 0,25 a 0,30 mV (2,5 a 3 mm) em D2 e o eixo elétrico, no PF, varia de –30° a +90° (Figura 37.12).

O intervalo entre a onda P e a segundo registro identificável (complexo QRS) é denominado *intervalo PR*. Esse intervalo mede o tempo necessário para: condução intra-atrial, condução por meio do nó AV (com o atraso usual de 0,07 segundo) e condução pelo feixe de His e seus ramos. A duração mínima para o intervalo PR em crianças é de 0,09 segundo e, para adultos, de 0,12 segundo. Varia com a frequência cardíaca, com a idade e com o tônus autonômico. O valor máximo para adultos é 0,20 segundo. A porção isoelétrica do intervalo PR, ou seja, o *segmento PR*, corresponde ao tempo de condução por meio do nó AV e pelo feixe de His e seus ramos, após o término da ativação do átrio esquerdo. Durante esse período, também ocorre a repolarização atrial (Ta), mas normalmente tem amplitude muito baixa para acarretar qualquer registro no ECG convencional, com exceção dos casos de pericardite aguda ou infarto atrial em que se torna aparente.

O segundo registro identificável no ECG é o *complexo QRS*, que representa a despolarização ventricular. Como

a massa muscular dos ventrículos é maior que a dos átrios, normalmente o complexo QRS tem amplitude superior àquela da onda P. Os padrões do complexo QRS são designados pela composição das diferentes ondas, ou seja, a primeira deflexão negativa é denominada *onda Q*, a primeira deflexão positiva, *onda R*, e a primeira deflexão negativa após uma positiva, *onda S*. Uma segunda deflexão positiva após uma onda S é denominada *onda R'* (p. ex., padrão clássico do bloqueio de ramo direito – RSR'). As deflexões com amplitude superior a 5 mm são designadas por letras maiúsculas e as com amplitude inferior a 5 mm por letras minúsculas (p. ex., onda *q* do início do complexo QRS normal em V6).

A despolarização ventricular inicia-se pela ativação do lado esquerdo do septo interventricular, provavelmente em virtude da curta extensão do ramo esquerdo e pela distribuição *em leque* das suas ramificações desse lado, ativando maior quantidade de células miocárdicas ordinárias por unidade de tempo. Assim, a fase inicial da despolarização ventricular está dirigida da esquerda para a direita no plano frontal e para frente no plano horizontal, responsabilizando-se pelo registro da onda *r* de V1 e pela onda *q* de D1, aVL, V5 e V6 (Figura 37.13). A seguir, acontece a despolarização simultânea dos ventrículos direito e esquerdo, que é dominada pelo ventrículo esquerdo, pelo fato de a massa ventricular dessa câmara ser consideravelmente maior que a do ventrículo direito. Assim, o restante da despolarização dirige-se da direita para a esquerda no plano frontal e para trás no plano horizontal. Esse padrão de despolarização acarreta o registro de onda negativa (onda *S*) profunda em V1 e onda amplamente positiva (onda *R*) em V6 (Figura 37.13). As derivações intermediárias, V2-V5, mostram aumento relativo de ondas R e diminuição de ondas S em torno da face anterior do tórax da direita para a esquerda. A derivação precordial que registra ondas R e S com amplitudes semelhantes é denominada *zona de transição* (V3 ou V4).

No PF, a morfologia do complexo QRS é extremamente variável e depende da orientação do eixo elétrico. Como já foi mencionado, normalmente o eixo elétrico do complexo QRS varia de –30° a +100°. Quando o eixo elétrico do complexo QRS encontra-se além de –30°, caracteriza-se o *desvio do eixo para a esquerda* e, em contrapartida, quando se encontra além de +100°, caracteriza-se o *desvio do eixo para a direita*. Denomina-se *eixo indeterminado* quando as seis derivações dos membros registram deflexões bifásicas (QR ou RS).

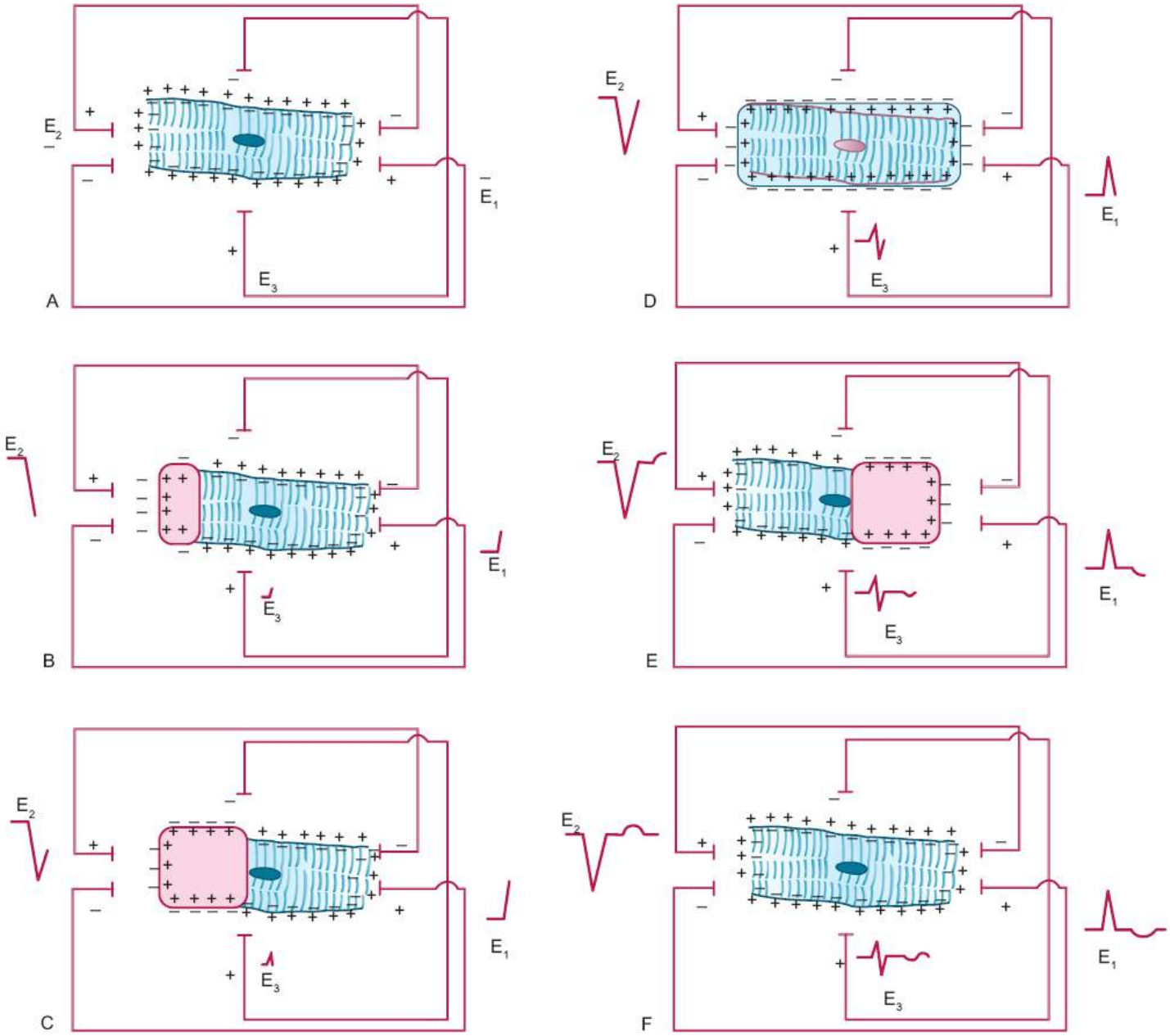

Figura 37.11 Despolarização e repolarização do miócito. **A.** Miócito polarizado – o meio intracelular é negativo em relação ao extracelular e, como não há diferença de potencial, a voltagem registrada é igual a zero – registra-se linha isoelétrica nas 3 derivações: E_1, E_2 e E_3. **B.** Aplicação de estímulo despolarizante no lado esquerdo do miócito, tornando o meio intracelular positivo em relação ao extracelular, com consequente desenvolvimento de diferença de potencial. E_1 registra deflexão positiva no eletrodo positivo que encara a superfície positiva da onda de despolarização e E_2 registra deflexão negativa porque o eletrodo positivo dessa derivação encara a superfície negativa da onda de despolarização. E_3, perpendicular à direção da onda de despolarização, registra pequena deflexão positiva inicial e, posteriormente, com a passagem da onda de despolarização, deflexão negativa com igual amplitude da positiva (registro difásico). Resumindo, registra-se onda positiva quando a onda de despolarização "aproxima-se" do eletrodo explorador positivo e onda negativa quando a onda de despolarização "foge" do eletrodo explorador positivo. **C.** Progresso da despolarização. **D.** Miócito totalmente despolarizado – não há fluxo de corrente e o registro é isoelétrico em E_1, E_2 e E_3. **E.** Fenômeno da repolarização – registro de deflexões com polaridade inversa. **F.** Miócito totalmente polarizado.

A duração do complexo QRS varia de 0,05 a 0,10 segundo em crianças e de 0,08 a 0,10 segundo em adultos. Da mesma maneira que para a onda P, a duração do complexo QRS tende a aumentar com a diminuição da frequência cardíaca. Também aumenta com o envelhecimento, mesmo sem modificação da frequência cardíaca, com os incrementos da superfície corporal ou, mais diretamente, com os aumentos de tamanho do coração e atrasos da condução intraventricular. Como já foi mencionado, a morfologia e a amplitude do complexo QRS são extremamente variáveis, sendo influenciados por diferentes fatores cardíacos (doenças infiltrativas do miocárdio e derrame pericárdico) e extracardíacos (derrame pleural, pneumotórax, enfisema, hipotireoidismo e obesidade).

Após o complexo QRS registra-se nova linha isoelétrica, denominada *segmento ST*, uma vez que não ocorre qualquer diferença de voltagem expressiva no coração. O ponto de junção entre o final do complexo QRS e o início do segmento ST é denominado ponto J. Na maioria dos casos, não há um limite nítido entre o segmento ST e onda

T, ambos representando partes do processo de repolarização ventricular que se inicia no ponto J e termina na porção final da onda T.

A *onda T* representa a repolarização ventricular. Como a repolarização de diferentes porções dos ventrículos direito e esquerdo acontece de maneira mais heterogênea que a despolarização, registram-se ondas T mais largas e de menor amplitude, ou seja, em geral abaixo de 6 mm. Tem morfologia arredondada e assimétrica, sendo a primeira porção mais longa que a segunda. Habitualmente, a deflexão da onda T tem a mesma direção que o complexo QRS, ou seja, em várias derivações os dois fenômenos registram deflexões positivas. Em indivíduos normais, porém vagotônicos e com bradicardia sinusal, é possível observar o registro de ondas T amplas e pontiagudas nas derivações precordiais.

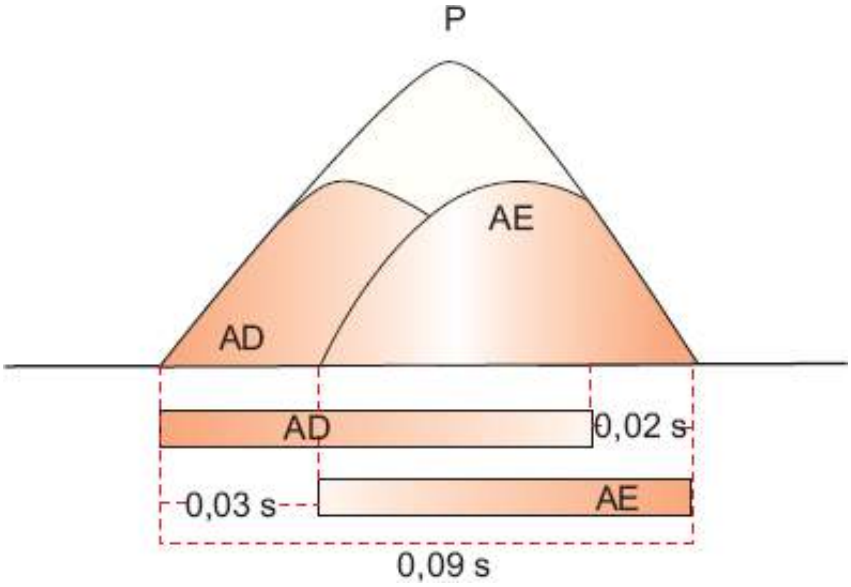

Figura 37.12 Onda de ativação atrial (P). O átrio direito (AD) é o primeiro a se ativar, vindo a seguir a ativação do átrio esquerdo (AE).

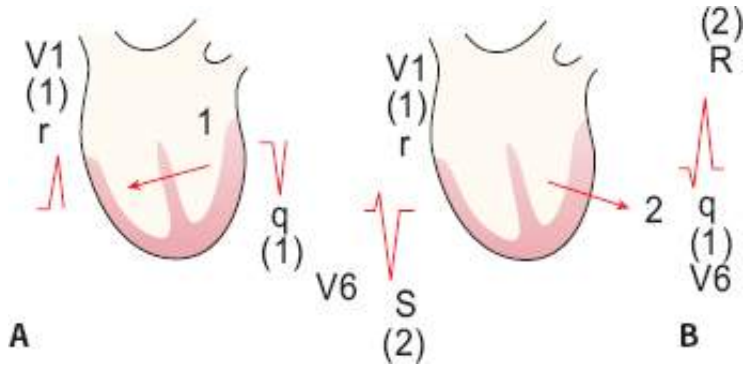

Figura 37.13 Esquema da despolarização ventricular por dois vetores sequenciais representando a ativação septal (**A**) e da parede livre do ventrículo esquerdo (**B**). Ilustra-se a morfologia do complexo QRS provocada a cada estágio da ativação nas derivações V1 e V6.

Mede-se o *intervalo QT* do início do complexo QRS à porção terminal da onda T. Esse intervalo corresponde à duração total da sístole elétrica ventricular. Varia inversamente com a frequência cardíaca, ou seja, o intervalo QT aumenta com a diminuição da frequência cardíaca. Para os limites de 45 a 115 bpm (batimentos por minuto), os limites normais desse intervalo são 0,46 a 0,30 segundo. Habitualmente, utiliza-se a derivação com a onda T de maior amplitude e limites nítidos (geralmente V2 e V3). Com o auxílio da fórmula de Bazett, calcula-se o intervalo QT corrigido, ou seja, $QTc = QT/(R\text{-}R)^{1/2}$.

Após a onda T, pode-se observar, principalmente nas derivações precordiais V3 e V4, uma deflexão pequena e arredondada, de baixa frequência, denominada *onda U*. Tem direção semelhante à da onda T, sendo positiva nas derivações dos membros e precordiais e negativa em aVR. A amplitude é proporcional à da onda T (5 a 25% desta). Sua gênese é controversa, mas pode estar relacionada com pós-potenciais do miocárdio ventricular ou repolarização das fibras de Purkinje.

Variações do padrão normal

Na infância é comum encontrar-se inversão da onda T nas derivações precordiais direitas (V1 e V2, podendo chegar até V4). Esse padrão pode persistir até a idade adulta, caracterizando a *persistência do padrão juvenil*. Às vezes, a inversão da onda T pode alcançar até 5 mm, sem qualquer sinal de cardiopatia. É mais comum em mulheres do que em homens e em negros mais do que em outros grupos étnicos e sociais. Alguns indivíduos normais apresentam discreto grau de elevação do segmento ST, principalmente nas derivações precordiais. A elevação do segmento ST com concavidade superior geralmente é acompanhada de entalhes na porção descendente da onda R, ondas Q profundas e estreitas nas derivações precordiais esquerdas, ondas T simétricas e amplas e, eventualmente, invertidas, além de baixa frequência cardíaca. Recebem a denominação de *repolarização precoce*, no entanto, publicações recentes revelam que alguns tipos especiais de "*repolarização precoce*" podem predispor à morte súbita cardíaca. O *padrão S1*, *S2*, *S3* pode ser encontrado em adultos jovens e saudáveis e caracteriza-se pelo registro de onda S nas derivações inferiores (D1, D2 e D3, mas a onda S em D2 é maior que em D3) e onda R terminal em aVR, secundário ao atraso da condução na divisão superior do ramo direito. Ainda, em indivíduos normais, também é possível identificar o *padrão rSr' em V1*, em que o complexo QRS tem duração inferior a 0,10 segundo, amplitude abaixo de 7 mm e, caracteristicamente, a amplitude de r' é inferior à de r ou S.

Principais alterações do eletrocardiograma

Sobrecarga de câmaras

É oportuno lembrar que o ECG não é um método de imagem e, por isso, não é adequado usar termos como hipertrofia ou também dilatação de câmaras cardíacas. Obviamente, um método de imagem como a ecocardiografia é mais adequado para identificar para essas alterações, além de ter maior sensibilidade e especificidade.

A Figura 37.14 ilustra as principais alterações eletrocardiográficas relacionadas com as *sobrecargas atriais*, em que o substrato anatômico pode ser a dilatação, a hipertrofia, o aumento do estresse sob a parede dos átrios ou também alterações da condução interatrial.

Sobrecarga atrial esquerda

A sobrecarga atrial esquerda (SAE) caracteriza-se pelo aumento da duração (> 0,11 segundo em adultos e > 0,9 segundo em crianças), avaliada preferencialmente em D2. Pode-se identificar entalhe dessa onda em D1 e D2, tornando-a bífida. Em V1, evidencia-se onda P bifásica, em que o componente negativo terminal é profundo ($ 1 mm), com aumento da duração (> 0,04 segundo). Desvio do eixo elétrico da onda P para a esquerda no plano frontal (Figura 37.15).

Sobrecarga atrial direita

Onda P pontiaguda, com aumento da amplitude (> 2,5 mm) em D2, D3 e aVF e com duração próxima do normal (< 0,11 segundo), denominada *P pulmonale* (Figura 37.16). Em V1, V2 e V4R, observa-se aumento da deflexão positiva inicial (> 1,5 mm). Pode haver desvio do eixo elétrico da onda P para a direita no PF ($ +80°). Além disso, existem sinais indiretos da sobrecarga atrial direita (SAD), constituídas principalmente por alterações do complexo QRS: (a) complexo qR na derivação V1 e (b) diminuição da amplitude do complexo QRS em V1, com evidente aumento desse complexo em V2 (sinal de Peñaloza e Tranchesi).

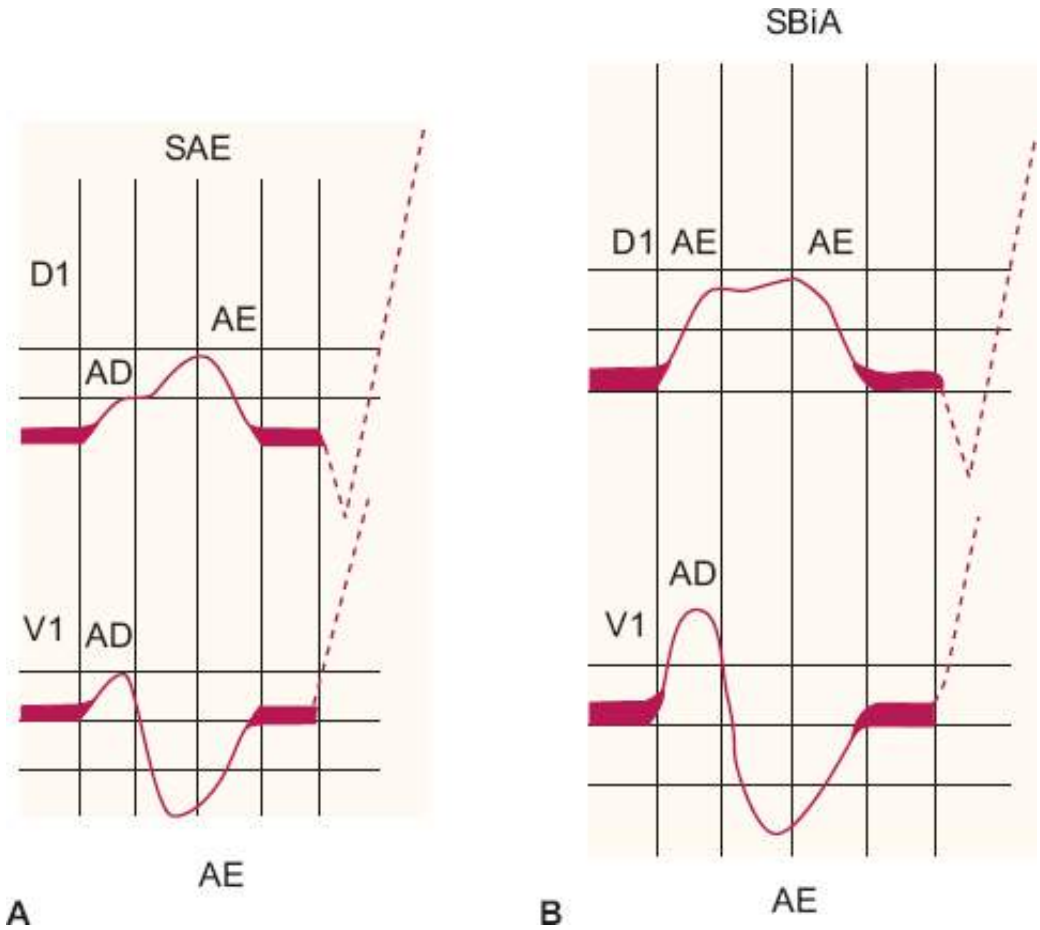

Figura 37.14 Sobrecarga atrial esquerda (SAE). Onda P e seus componentes: despolarização dos átrios direito (AD) e esquerdo (AE). Segmento PR = 40 ms. Projeção da alça de P e de seus componentes nos três planos de registro. **B.** Sobrecarga bilateral (SBiA). Onda P e seus componentes: despolarização de AD e AE. Segmento PR = 40 ms. Projeção da alça de P nos três planos de registro.

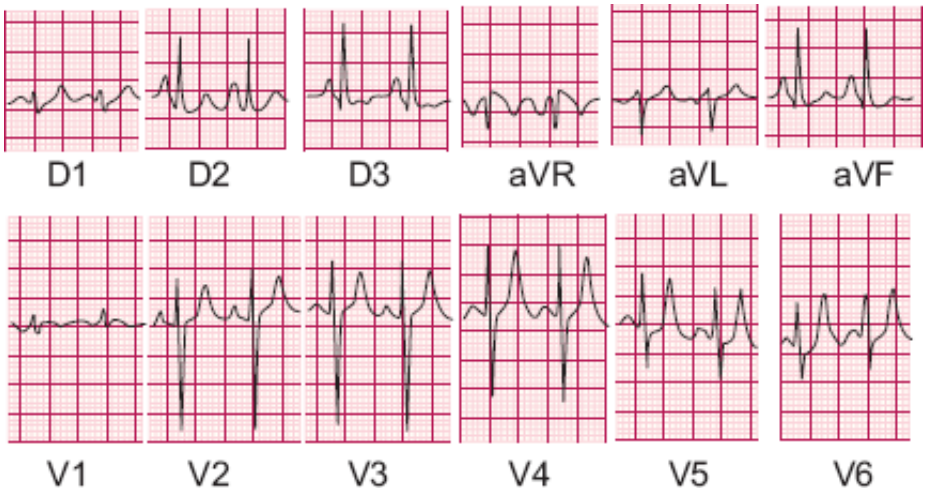

Figura 37.15 Sobrecarga atrial esquerda (SAE) em portador (18 anos de idade) de estenose mitral pura. A onda P é ampla e entalhada, medindo 0,11 segundo de duração em D1. A distância entre os dois ápices é de 0,55 segundo. O desvio de ÂQRS para a direita evidencia sobrecarga da câmara ventricular direita. Onda P em D2 com 3 mm de amplitude sugere átrio esquerdo do tipo hipertrófico.

Sobrecarga biatrial

Onda P de grande amplitude (> 2,5 mm), principalmente àcusta da primeira porção, e com aumento da duração (> 0,12 segundo).

Às vezes, identificam-se sinais de SAE, com desvio do eixo elétrico para a direita (> +80°). Nas derivações precordiais, pode-se encontrar onda P ampla e pontiaguda em V1 e V2 (SAD), algumas vezes com pequena fase negativa e onda P entalhada e com duração aumentada em V3, V4 e V5.

Sobrecargas ventriculares

Sobrecarga ventricular esquerda

Os tipos de alterações oriundas da sobrecarga ventricular esquerda (SVE) são:

- Alterações do complexo QRS
  - Aumento da voltagem do complexo QRS (critérios mais comuns: R em V5 ou V6 + S em V1 = 35 mm, S em V1 > 20 mm, R em V6 > 20 mm, R em V6 > R em V5, R em D1 > 15 mm, R em aVL > 15 mm e R em D1 + S em D3 > 25 mm)
  - Atenuação da onda *q* inicial das derivações precordiais esquerdas
  - Aumento do tempo de ativação ventricular esquerda
  - Desvio do eixo elétrico do complexo QRS para a esquerda com sentido anti-horário
- Alterações do segmento ST e da onda T
- Inversão da onda U em derivações precordiais esquerdas
- Sobrecarga atrial esquerda (Figura 37.17).

Sobrecarga ventricular direita

Na sobrecarga ventricular direita (SVD), as alterações podem ser:

- Desvio do eixo elétrico do complexo QRS para a direita (> 90° em adultos e > 110° em crianças)
- Rotação do eixo elétrico do complexo QRS para a direita em sentido horário
- Alterações do complexo QRS em V1
  - Onda R ampla (padrões qR, rR e rsR')
  - Complexos RS (padrões Rs ou Rsr')
  - Complexos rS (rS ou rsr')
- Aumento da voltagem do complexo QRS (critérios mais comuns: onda R em V1 $ 0,7 mV, onda S em V1 < 0,2 mV), rsr' em V1 > 1 mV, onda R em V1 + onda S em V5 ou V6 > 1,05 mV, onda R em aVR > 0,5 mV e onda R em V5 e V6 < 0,5 mV)
- Complexos RS ou rS em derivações precordiais esquerda
- Síndrome S1, S2, S3
- Alterações da repolarização ventricular em derivações precordiais direitas (Figura 37.18).

Sobrecarga biventricular

Na sobrecarga biventricular as alterações são:

- Ondas R amplas em V5 e V6 com eixo elétrico do complexo QRS desviado para a direita ($ +90°)
- Ondas R amplas em V5 e V6 com ondas R amplas ou padrão rSr' em V1 e V2, especialmente se associadas a sinais de sobrecarga biatrial ou ritmo de fibrilação atrial
- Complexo QRS dentro de limites normais associado a alterações da repolarização ventricular (depressão do segmento ST e onda T negativa), principalmente se o ritmo for fibrilação atrial
- Onda S de pequena amplitude em V1 com onda S profunda em V2, com ondas R amplas em V5 e V6, desvio do eixo elétrico do complexo QRS para a direita no PF ou morfologia S1, S2, S3
- Complexos QRS de alta voltagem em derivações precordiais intermediárias, acompanhados de ondas R amplas em derivações precordiais esquerdas (Figura 37.19).

Atrasos da condução intraventricular | Bloqueios

A denominação "bloqueio de ramo", apesar de amplamente utilizada na prática clínica, implica erro comum de interpretação, uma vez que encerra uma conotação definitiva da interrupção do estímulo, quando na realidade o que ocorre é um atraso na condução. Esse atraso na condução de graus diferentes acarreta também diferentes alterações na morfologia e duração do complexo *QRS*. De acordo com esse raciocínio, torna-se dispensável a caracterização como *completo* ou *incompleto*, convenientemente substituída por graus leve, moderado ou avançado.

Bloqueios de ramo

Bloqueio do ramo esquerdo (BRE)

- Grau avançado
  - Aumento da duração do complexo QRS ($ 0,12 segundo)
  - Ondas R alargadas e monofásicas, geralmente apresentando entalhes e empastamentos em D1, V5 e V6 (clássico aspecto em torre)
  - Ausência de ondas Q em D1, V5 e V6
  - Complexos QRS polifásicos e de pequena magnitude (compressos) em D2, D3 e aVF
  - Aumento do tempo de ativação ventricular com atraso da deflexão intrinsecoide de 0,10 segundo em V5 e V6
  - Deslocamento do segmento ST e onda T na direção oposta à maior deflexão do QRS (Figura 37.20)
- Grau leve a moderado
  - Duração do complexo QRS entre 0,10 e 0,12 segundo
  - Aumento da ativação ventricular com atraso do início da deflexão intrinsecoide de pelo menos 0,06 segundo em derivações precordiais esquerdas
  - Ausência de onda Q em derivações precordiais esquerdas
  - Entalhe da fase ascendente da onda R em derivações precordiais esquerdas (Figura 37.21).

Bloqueio do ramo direito (BRD)

- Grau avançado
  - Aumento da duração do complexo QRS $ 0,12 segundo

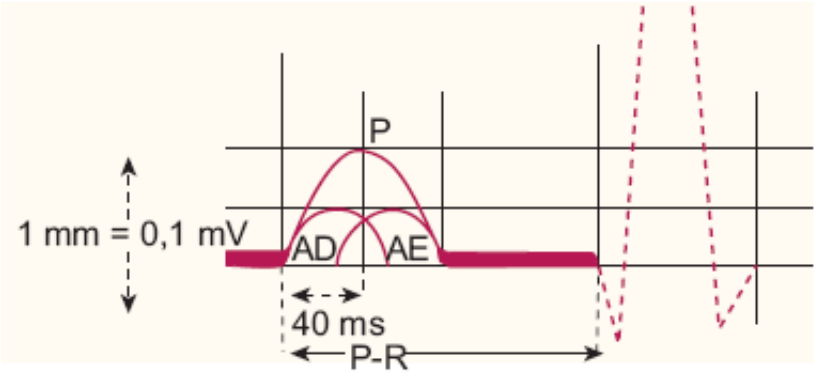
P
1 mm = 0,1 mV
AD
AE
40 ms
P-R

A

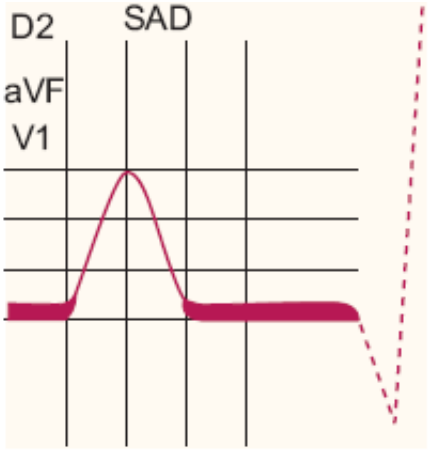
D2
SAD
aVF
V1

B

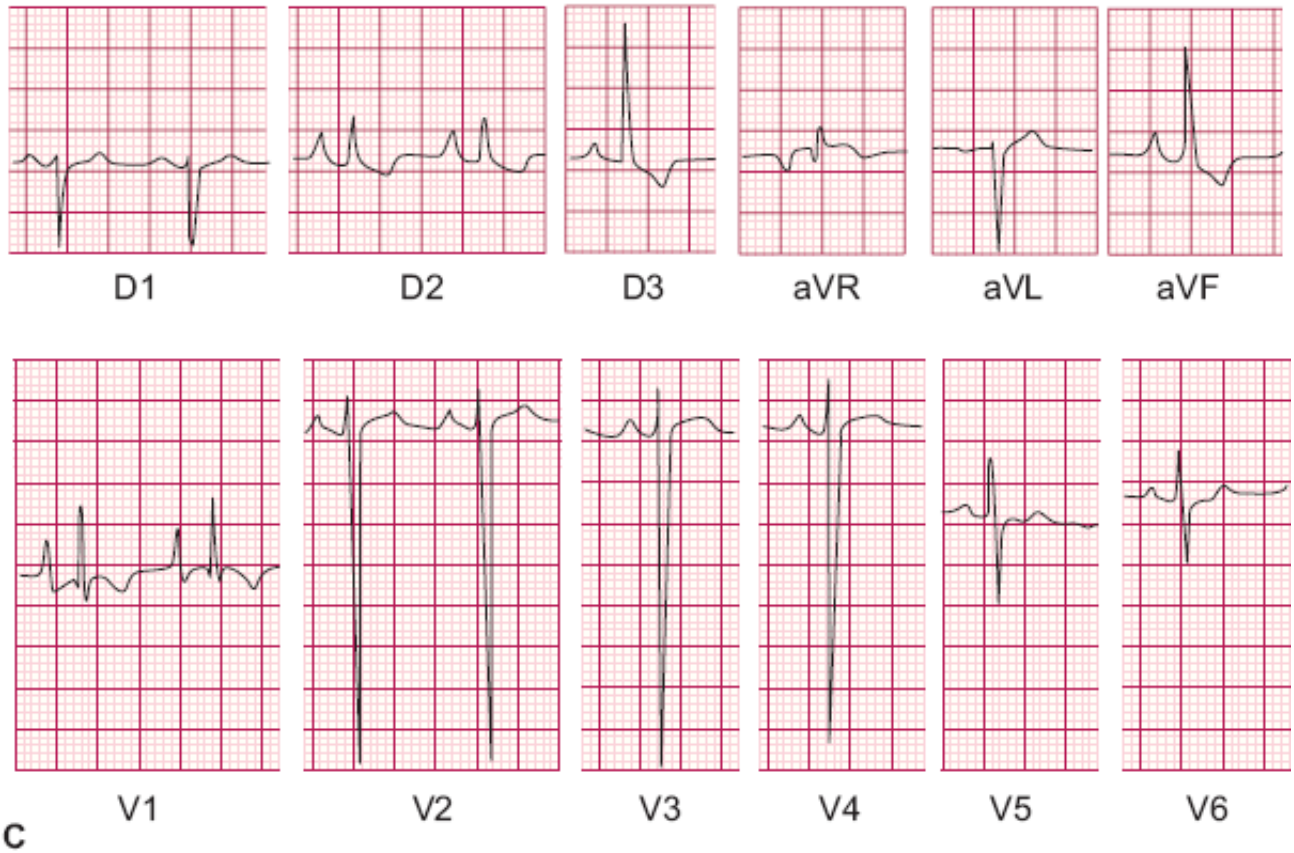
D1
D2
D3
aVR
aVL
aVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6

C

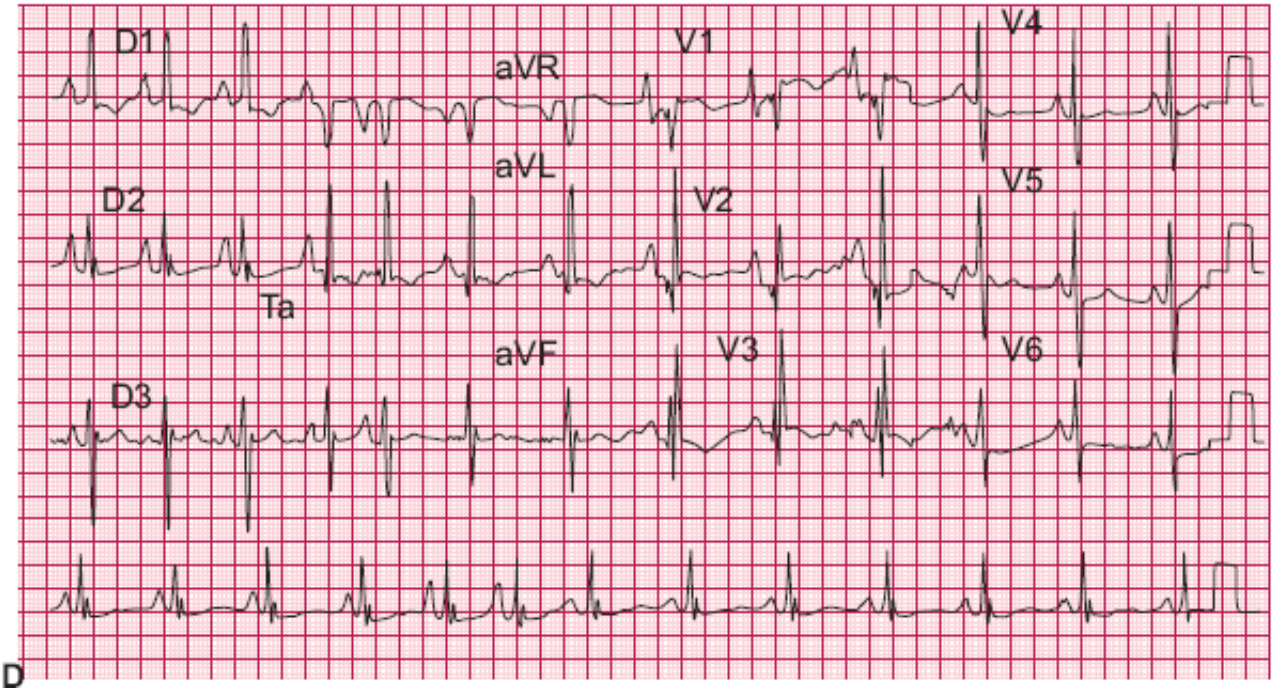
D1
aVR
V1
V4
D2
aVL
V2
V5
Ta
D3
aVF
V3
V6

D

Figura 37.16 **A.** Onda P normal e seus componentes: despolarização dos átrios direito (AD) e esquerdo (AE). Intervalo PR = 160 ms. Projeção da alça normal de P e de seus componentes nos três planos de registro. **B.** Sobrecarga atrial direita (SAD). **C.** Onda *P pulmonale*. Paciente com 60 anos de idade e portador de *cor pulmonale* crônico. A onda P é pontiaguda em D2 (3 mm de altura) e D3, sendo de baixa voltagem em D1 (ÂP a +85°). **D.** Traçado de sobrecarga atrial direita. Atentar para a variação da morfologia na derivação D2: ondas P de 7 mm, no quinto e sexto batimentos e de 3 mm, no sétimo, oitavo e nono batimentos. Existe infradesnivelamento do segmento PR nas derivações inferiores determinado pela repolarização atrial (Ta).

  - As derivações precordiais direitas, principalmente V1, mostram onda R' alargada e com frequência entalhada, geralmente maior que a onda r inicial (rSR' ou rsR')
  - Complexos QRS polifásicos (bi ou trifásico), de pequena magnitude (compressos) em D2, D3, aVF e V2
  - Aumento do tempo de ativação ventricular com atraso da deflexão intrinsecoide superior a 0,06 em derivações precordiais direitas
  - Onda S alargada nas derivações D1, V5 e V6
  - Onda T com direção oposta à deflexão terminal do complexo QRS (Figura 37.22)
- Grau leve a moderado
  - Duração do complexo QRS entre 0,08 e 0,12 s
  - Diminuição progressiva da onda S em V2, quando se comparam diferentes traçados
  - Empastamento da onda S em V2
  - Registro de padrões rsr' ou rsR' em V2 e posteriormente em V1
  - Onda T com direção oposta à deflexão terminal do complexo QRS (Figura 37.23).

Bloqueios divisionais do ramo esquerdo

O ramo esquerdo inicia-se próximo ao ponto onde o feixe de His emerge do corpo central fibroso e, após curta extensão, abre-se em um *leque de fibras* na superfície septal ventricular esquerda, didaticamente classificado em divisões anterior, média (septal) e posterior (Figura 37.24). Essas divisões apresentam grande variabilidade anatômica, o que provoca controvérsias quanto às expressões eletrocardiográficas do atraso de condução nessas estruturas.

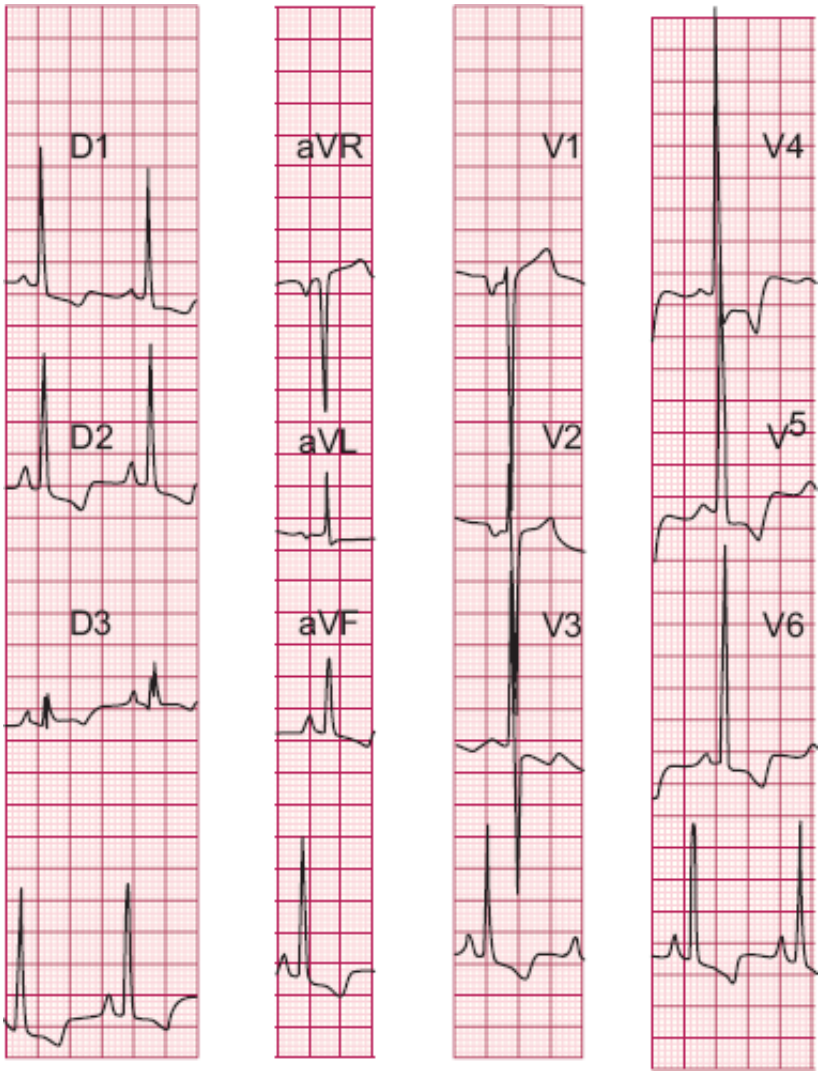

Figura 37.17 Ilustração de sobrecarga ventricular esquerda – padrão sistólico (tipo 3). Observar a ausência de ondas Q em D1 e aVL e de V3 e V6.

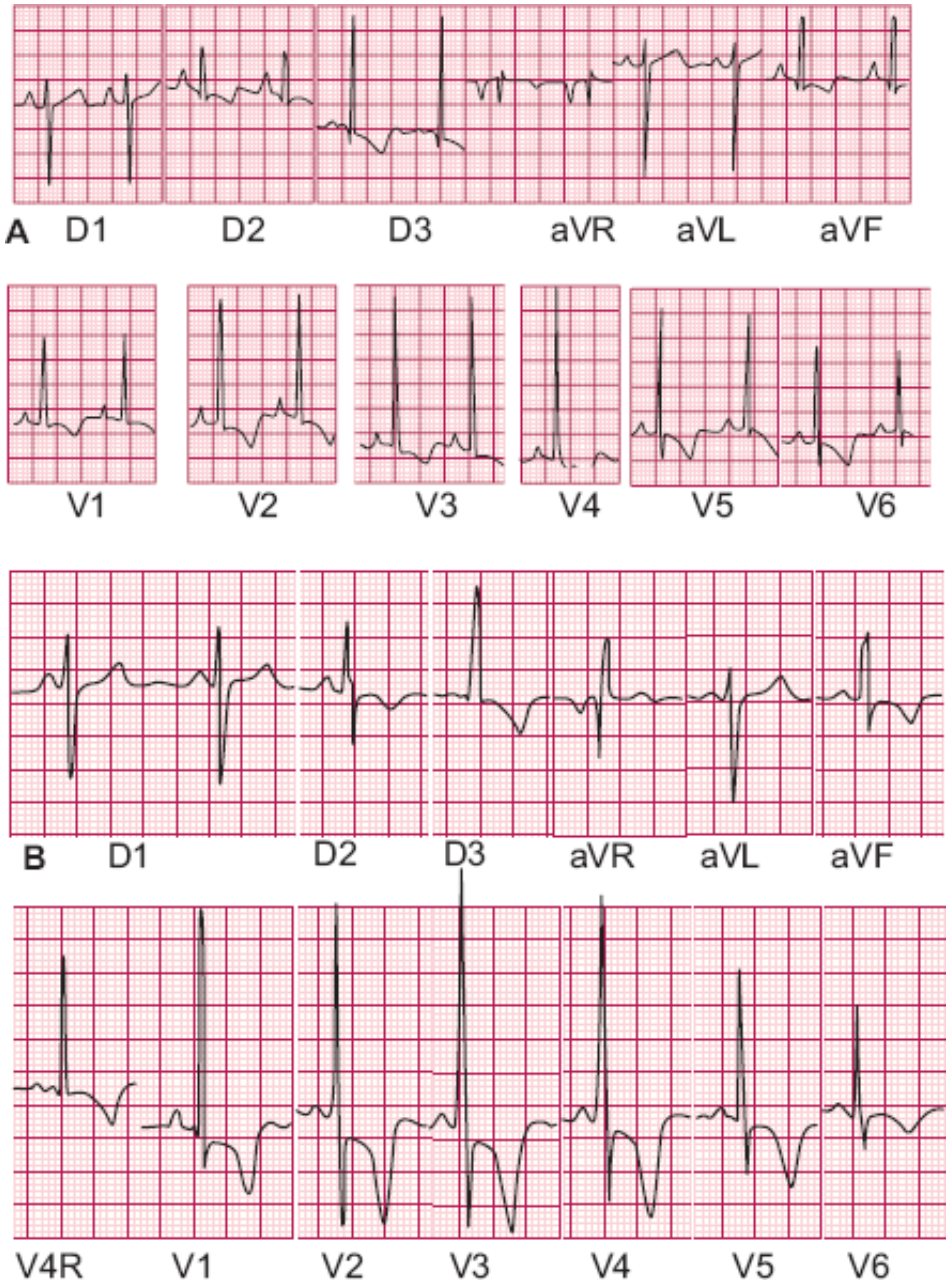

Figura 37.18 **A.** Sobrecarga ventricular direita (SVD), padrão sistólico. A morfologia R pura com onda T negativa é observada de V1-V6 (rotação horária acentuada pela importante SVD). **B.** SVD, padrão sistólico. Observar o aspecto QR em V4R e V1 – inversão da ativação septal. A pressão em ventrículo direito é de 98 mmHg.

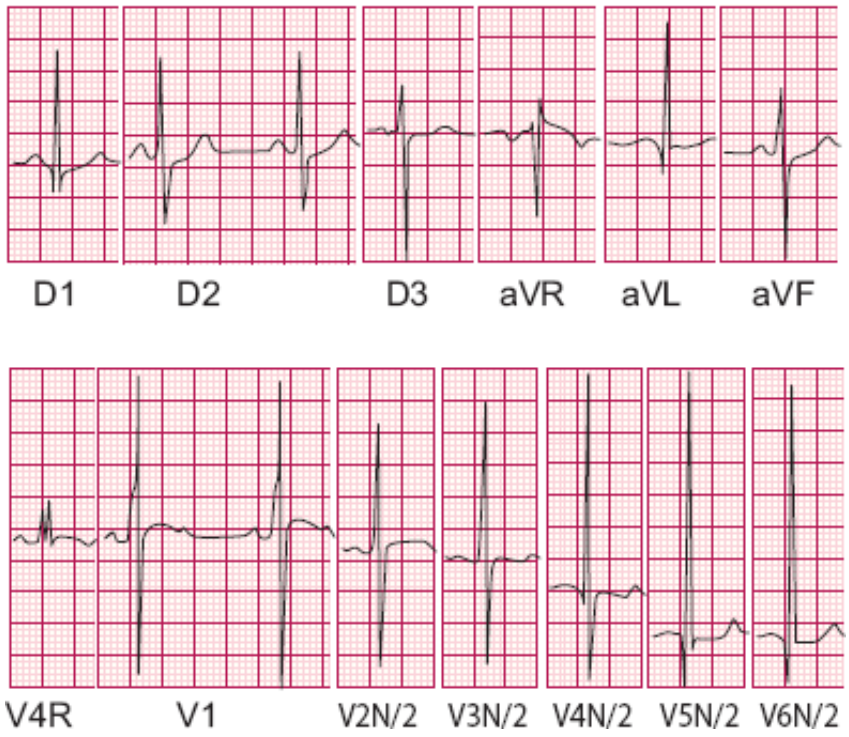

Figura 37.19 Tipo especial de sobrecarga ventricular direita – a alça de QRS orientada para trás e para a direita e complexos rS de V3-V6.

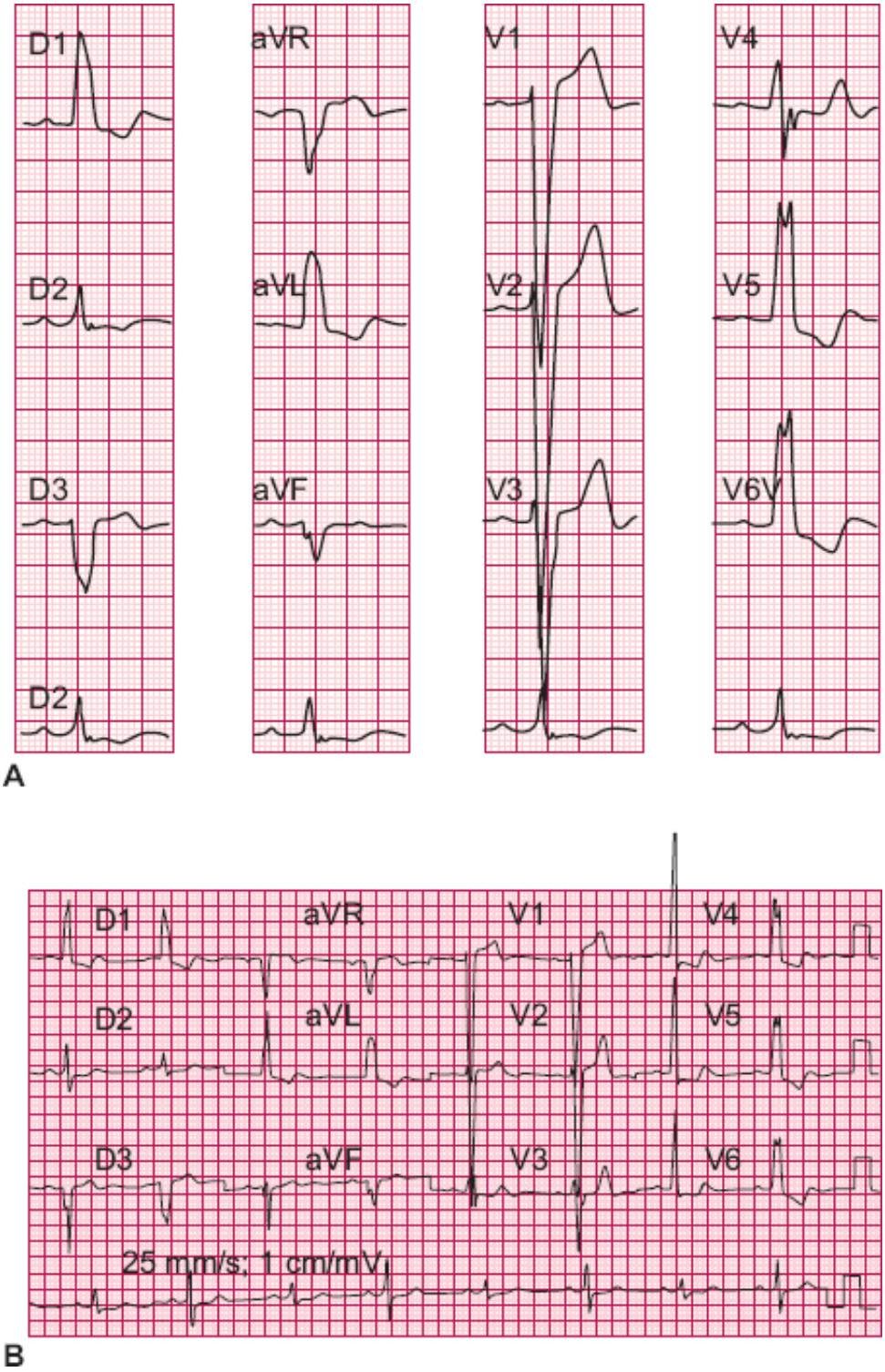

Figura 37.20 **A.** Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) clássico. O ritmo é sinusal, com onda P procedendo regularmente à ativação ventricular. Complexos QRS espessados e alargados com 0,156 segundo de duração. Onda R *pura* (sem onda Q e sem onda S) espessada e entalhada em D1, aVL, V5 e V6. Complexos do tipo rS em V1 e V2. Segmento ST e ondas T opostos aos complexos QRS. A positividade inicial em V1 depende do predomínio da ativação da parede livre do ventrículo direito e das porções baixas e direitas do septo. A alça vetorcardiográfica orienta-se para a esquerda, para trás e discretamente para cima, com rotação horária na sua maior porção e com retardo evidente na sua porção média. A alça T opõe-se ao do QRS. **B.** BRE intermitente. Observar a mudança da morfologia das derivações D3 e aVF.

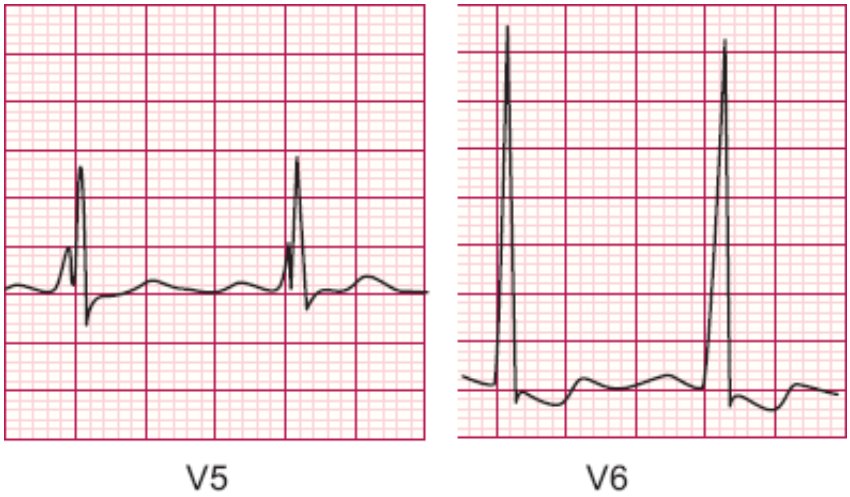

Figura 37.21 Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) de grau leve a moderado. Sobrecarga ventricular esquerda. Complexos QRS de 0,10 segundo de duração, com entalhe (V5) e espessamento (V6) do ramo ascendente de R. O QTC encurtado e o infradesnivelamento de segmento ST (côncavo para cima) estão relacionados com ação digitálica. Enfermo de 30 anos, como miocardite subaguda.

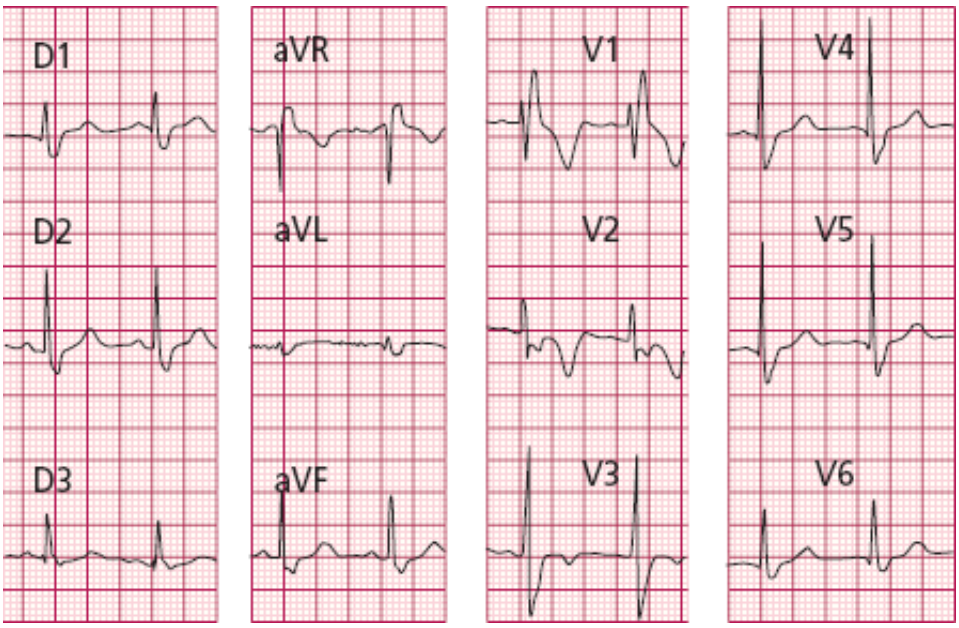

Figura 37.22 Bloqueio do ramo direito (BRD). Complexos QRS espessados e com 0,131 segundo de duração. Morfologia rsR' em V1 e qRS, com onda S espessada e alargada em D1, aVL e V6. Observar os complexos QRS compressos em D2, D3 e aVF e o aspecto polifásico em V2. O vetorcardiograma (VCG) mostra morfologia aberta no plano horizontal e com rotação anti-horária em toda a sua extensão. O atraso final de condução orienta-se para frente, para cima e para direita.

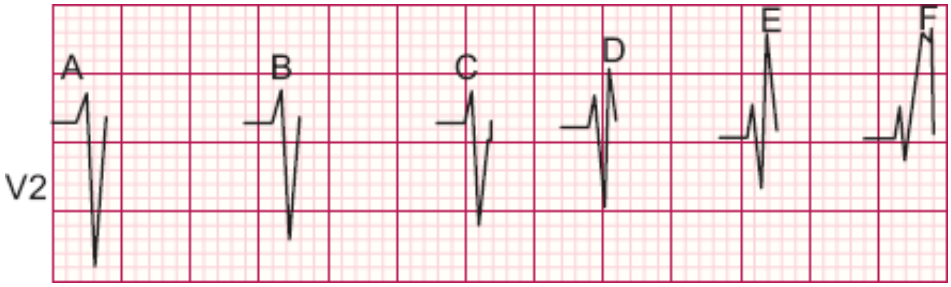

Figura 37.23 Diagrama ilustrando as modificações pelo ramo direito. (*A*) Complexo QRS normal. (*B*) Diminuição da amplitude da onda S. (*C*) A diminuição da onda S é acompanhada por enfartamento no ramo ascendente da onda. (*D*) Pequena deflexão r' e de mínima duração. (*E*) Aumento da amplitude e do tempo da deflexão R'. (*F*) A onda R' apresenta duração acima de 40 ms e com enfartamento. Bloqueio de ramo direito (BRD) de grau avançado.

Os critérios eletrocardiográficos dos bloqueios divisionais estão resumidos na Tabela 37.2 e os respectivos traçados eletrocardiográficos nas Figuras 37.25 a 37.27.

Bloqueios divisionais do ramo direito

O ramo direito surge mais anteriormente no septo membranoso distal, como continuação direta da porção penetrante do feixe de His, posicionando-se ao longo da face direita do septo ventricular. Após alcançar o músculo papilar anterior na ponta do ventrículo direito, ramifica-se também em três divisões: anterior, média e inferior.

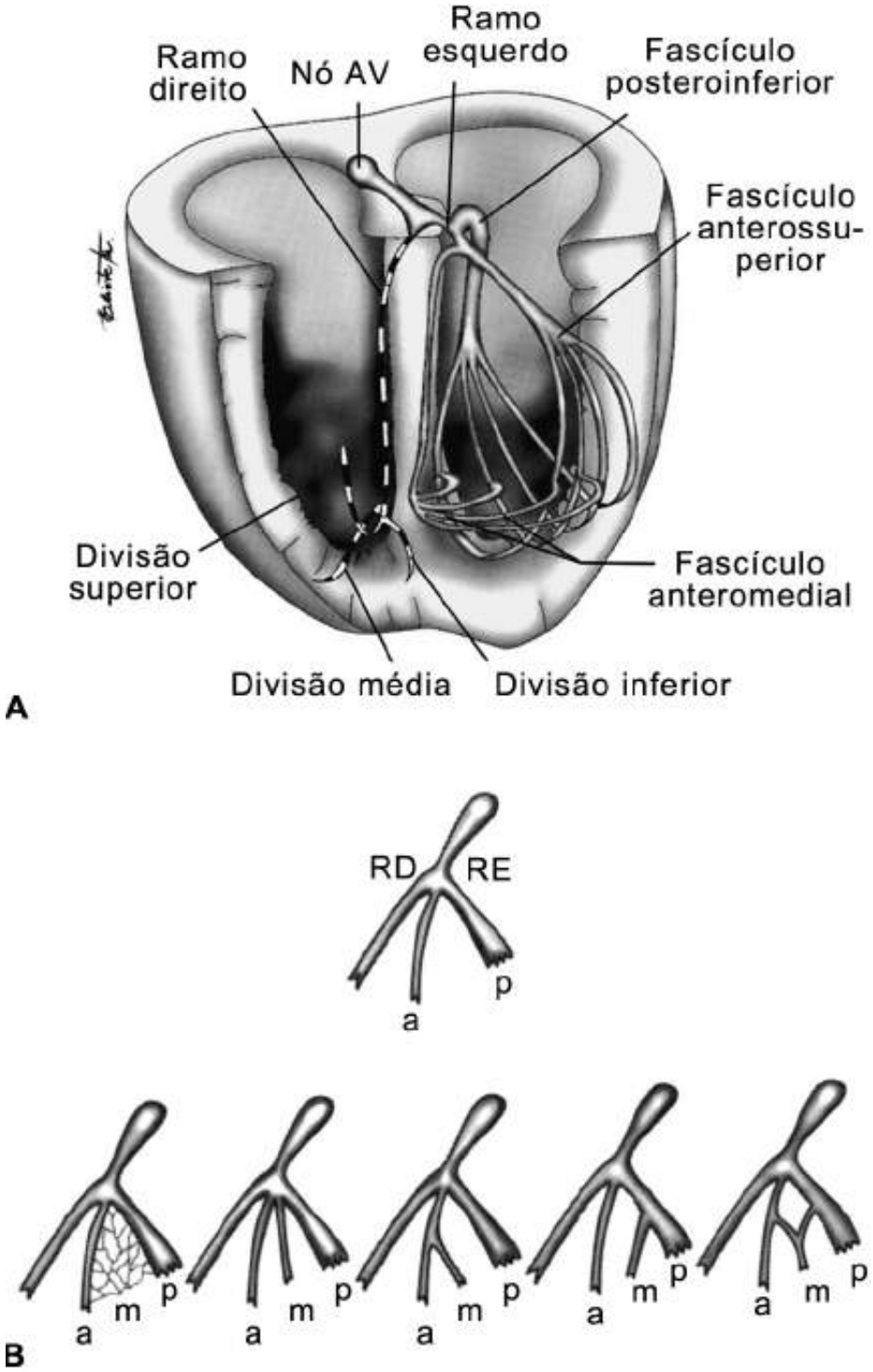

Figura 37.24 **A.** Representação esquemática do sistema de condução AV, septo membranoso (SM) e cúspides direita e posterior da valva aórtica. A origem dos fascículos do ramo esquerdo ocorre principalmente na região do SM. Na região distal do ramo esquerdo, podem-se definir os fascículos anterior, médio e posterior. São representados ainda a parte não ramificante do ramo comum de His (identificadas por 1,5 e 2 mm) e o ramo direito. **B.** A divisão anteromedial do ramo esquerdo (m), mais que um verdadeiro fascículo, é uma rede de delgados filetes, que se origina de ambos os fascículos anterior (a) e posterior (p) do mesmo ramo e se distribui no subendocárdio do terço médio do septo. Outras vezes, constitui um fino fascículo que nasce do tronco do ramo esquerdo, da divisão anterior ou posterior, ou de ambas, ramificando-se com a porção média do septo e região parasseptal anterior da câmara ventricular esquerda. AV = atrioventricular; RD = ramo direito; RE = ramo esquerdo.

Quando uma determinada área do ventrículo direito despolariza-se mais tardiamente que o habitual, sem bloqueio do tronco do ramo direito, a parte final da despolarização ventricular orienta-se mais para a direita que o

normal, pelo fato de não existir a oposição das forças do ventrículo esquerdo. Desse modo, pode-se inferir que o bloqueio da divisão superior do ramo direito dá origem a forças anômalas dirigidas para cima e para a direita (padrão S1, S2, e S3) (Figura 37.28) e o bloqueio da divisão inferior do ramo direito dá origem a forças anômalas dirigidas para baixo e para a direita, muito semelhante ao bloqueio da divisão posteroinferior (BDPI) do ramo esquerdo. Portanto, no ECG a onda R em D2 tem maior voltagem que em D3 e evidencia-se onda S empastada em D1, aVL, V5 e V6.

Associação de bloqueios

Não é incomum o registro de padrões simultâneos de bloqueios intraventriculares. O mais comum na prática clínica, tendo em vista a sua alta incidência na doença de Chagas e nas doenças degenerativas, que comprometem o sistema de condução, é a associação de BRD a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE) (Figura 37.29).

Tabela 37.2 Critérios diagnósticos dos bloqueios divisionais do ramo esquerdo.

Critérios do ECG	BDAS	BDPI	BDAM
Duração	≤ 120 ms	≤ 120 ms	≤ 120 ms
SÂQRS (PF)	– 45º e – 110º	+ 80º e + 110º	Normal
TAV ≥ 45 ms	R-aVL	S-D3	R-V2
Morfologia em D1 e aVL	QR	rS	Normal
Morfologia em D2, D3 e aVF	rS (S3 > S2)	qR (R3 > R2)	Normal
Morfologia em V2 e V3	Normal	Normal	qR (R2 > R3)
Amplitude	S3 ≥ 15 mm	R3 ≥ 15 mm	R-V2 ≥ 15 mm
Expressão do fenômeno elétrico	Plano frontal	Plano frontal	Plano horizontal
Relação temporal entre as derivações D2 e D3	r-D3 é mais precoce que r-D2 (rotação anti-horária)	q-D3 é mais precoce que q-D2 (rotação horária)	Rotação variável
Relação temporal entre as derivações aVL e V6/V2 e V3	Ra/VL/mais tardio que R-V6 (rotação anti-horária)	S aVL mais precoce que V6	R-V2 mais precoce que R-V3 (rotação anti-horária ou horária)

BDAM = bloqueio da divisão anteromedial; BDAS = bloqueio da divisão anterossuperior; BDPI = bloqueio da divisão posteroinferior; ECG = eletrocardiograma; TAV = tempo de ativação ventricular.

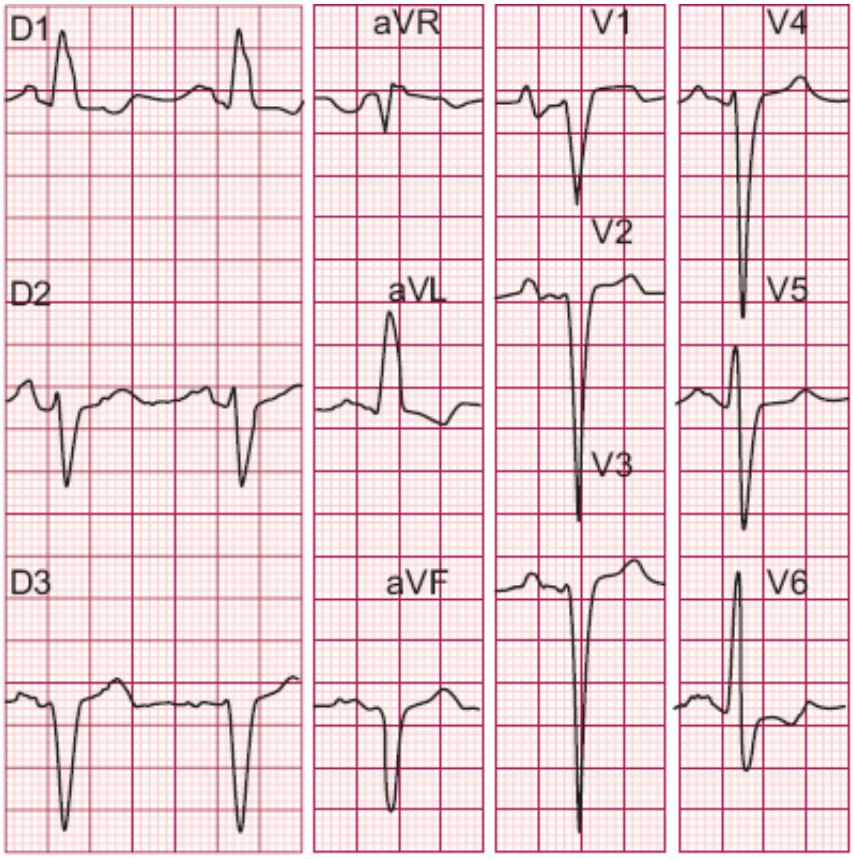

Figura 37.25 Bloqueio da divisão anterossuperior esquerda (BDASE), com ÂQRS a –60°, duração do complexo QRS = 0,10 segundo. Vetores iniciais orientados a +120° (q_1 r_3). Ondas S profundas em D2, D3, aVF, V2-V6. Alça orientada para cima, para a esquerda e para trás, com rotação anti-horária nos planos frontal e horizontal. Alça de T arredondada, indicando alteração da repolarização ventricular. Paciente com 35 anos de idade, portador de estenose subaórtica.

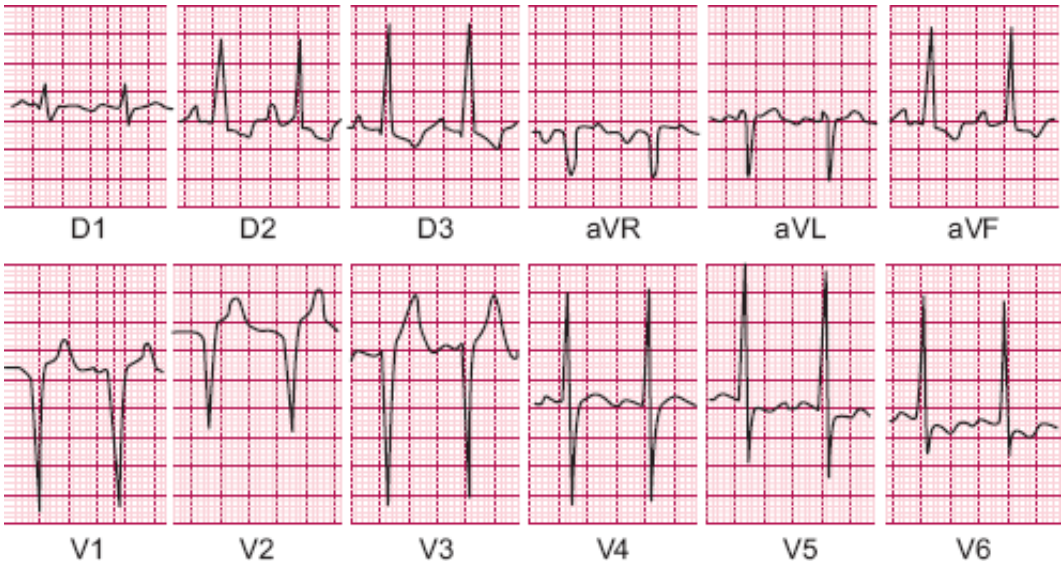

Figura 37.26 Bloqueio da divisão posteroinferior esquerda (BDPIE). Observe que a duração do complexo QRS é ≤ 120 ms, há desvio do eixo elétrico médio do complexo QRS para a direita no PF (+80º a +110º), observa-se complexo qR em D2, D3 e aVF, rS em D1 e aVL e QS ou rS em aVR. Existe pequeno aumento do tempo de ativação ventricular, mais bem avaliado em D3 e aVF, a onda "q" em D3 é mais precoce que em D2 e a onda S em aVL é mais precoce que em V6.

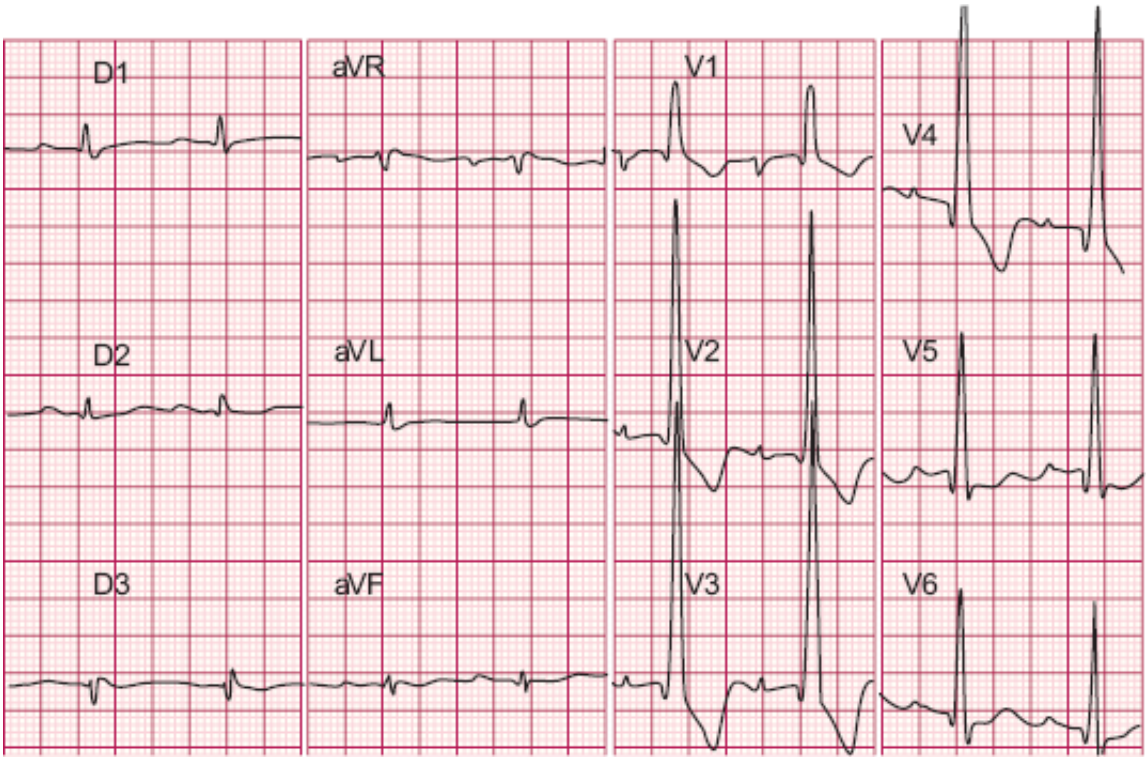

Figura 37.27 Bloqueio da divisão anteromedial do ramo esquerdo e infarto septal e anterior. Ondas Q patológicas de V1-V5 acompanhadas de ondas R de grande amplitude de 30 mm em V2 e V3. Observar a baixa amplitude dos complexos QRS no plano frontal devido à perpendicularidade do fenômeno elétrico. Paciente de 56 anos de idade, portador de coronariopatia (comprometimento da artéria descendente anterior). Alça de QRS anteriorizada de rotação horária. Ausência de forças septais e alça de repolarização ventricular orientada posteriormente.

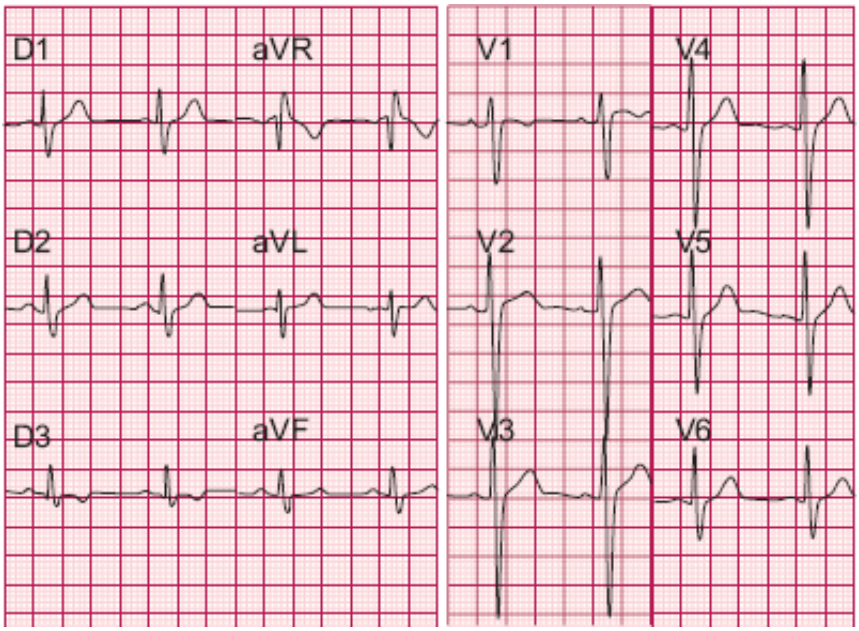

Figura 37.28 Bloqueio da divisão superior do ramo direito: a onda S em D2 é maior que em D3. Registra-se S empastado em D1, aVL e V5 e V6. O vetorcardiograma (VCG) mostra retardo final orientado para trás e para cima.

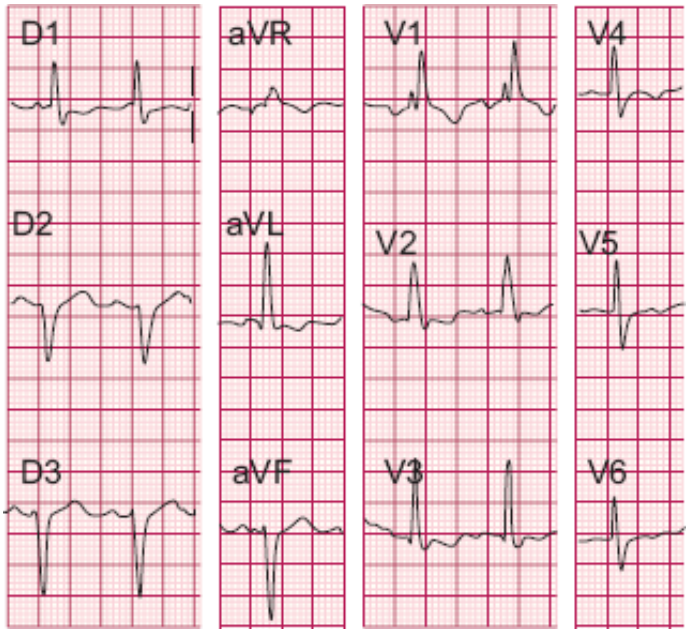

Figura 37.29 Bloqueio do ramo direito (BRD) associado a bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo.

Isquemia e infarto do miocárdio

O ECG é fundamental para o diagnóstico da cardiopatia isquêmica aguda e crônica. As alterações do traçado eletrocardiográfico dependem dos seguintes fatores relacionados com o processo isquêmico:

- Natureza: reversível ou irreversível, ou seja, isquemia ou infarto
- Duração: agudo ou crônico
- Extensão: transmural ou subendocárdico
- Topografia: inferior, posterior, anterior etc.
- Existência de alterações pregressas do ECG: atrasos de condução, sobrecarga de câmaras, pré-excitação etc.

A isquemia e o infarto do miocárdio acompanham-se de alterações do segmento ST, da onda T e do complexo QRS. A isquemia miocárdica manifesta-se principalmente por alterações da repolarização ventricular, constituídas por *depressão horizontal* ou *descendente do segmento ST* e *inversão da onda T*. Normalmente, o segmento ST é quase isoelétrico, uma vez que as células miocárdicas sadias alcançam aproximadamente o mesmo potencial durante o início da repolarização, que corresponde à fase de platô do potencial de ação ventricular. A isquemia aguda e grave é capaz de diminuir o potencial transmembrana de repouso e de encurtar a duração do potencial de ação na área isquêmica. Isso acarreta um gradiente de voltagem entre as áreas isquêmica e normal, criando uma corrente entre as duas regiões. Essa corrente de lesão é registrada no ECG convencional como desvio do segmento ST.

Quando a isquemia aguda for *transmural*, o vetor ST dirige-se para as áreas mais externas (epicárdio), acarretando elevações do segmento ST (Figura 37.30). Nos estágios iniciais da isquemia, pode-se observar as denominadas alterações hiperagudas, constituídas por ondas T positivas e amplas sobre a área isquêmica. Quando a isquemia aguda for *subendocárdica*, o vetor ST dirige-se para o subendocárdio e cavidade ventricular (Figura 37.30), de maneira que as derivações que exploram essa área revelam infradesnivelamento do segmento ST (Figura 37.31). Essas alterações podem ser transitórias, como durante um episódio de angina ou durante o teste de esforço, ou mais duradouro, como na angina instável ou infarto do miocárdio em evolução (Figura 37.32). A inversão da onda T, sem a associação de alterações do segmento ST, constitui achado inespecífico e deve ser correlacionado aos dados clínicos.

As alterações do complexo QRS, frequentemente acompanhadas por alterações da repolarização ventricular, envolvem a redução da amplitude da onda R e o desenvolvimento de ondas Q, em decorrência da perda de forças elétricas da área infartada. A onda Q patológica tem duração igual ou superior a 0,04 segundo e sua profundidade é igual ou superior a um quarto da amplitude da onda R correspondente.

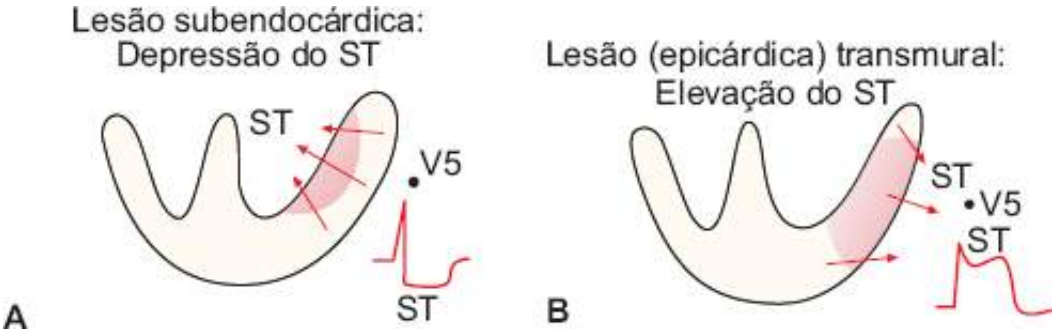

Figura 37.30 Padrões de corrente de lesão da isquemia aguda. Com a predominância de isquemia subendocárdica (**A**), o vetor ST resultante é dirigido para as camadas internas do ventrículo comprometido e para a cavidade ventricular. Desse modo, as derivações sobrejacentes registram depressão do segmento ST. Quando a isquemia envolve a camada ventricular mais externa (**B**) (lesão epicárdica ou transmural), o vetor ST é dirigido para fora. As derivações sobrejacentes registram elevação do segmento ST. A depressão recíproca do ST pode aparecer nas derivações contralaterais.

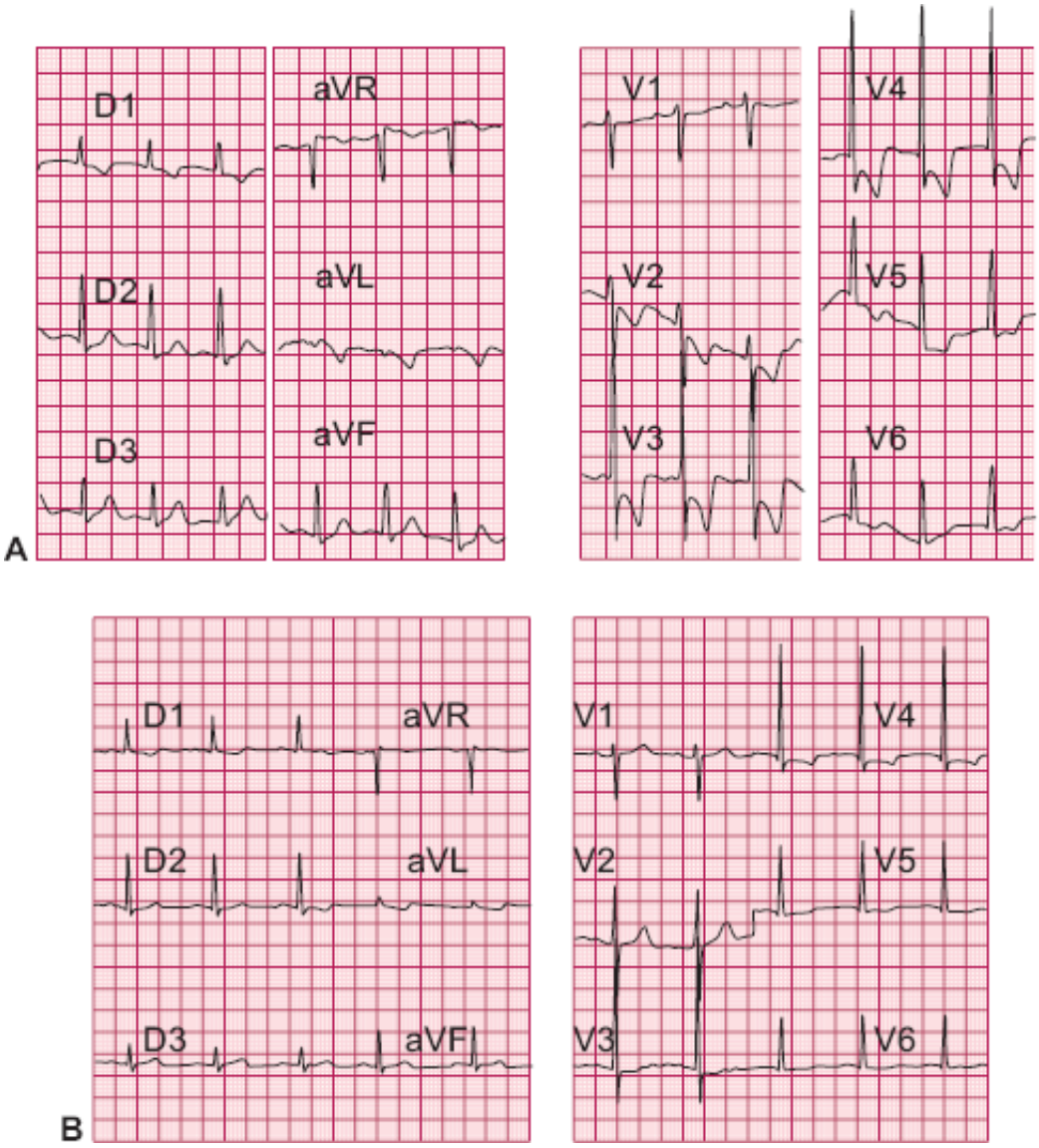

Figura 37.31 **A.** Corrente de lesão subendocárdia em crise aguda de insuficiência coronariana. Vetor de lesão orientado a –150° (desnivelamento *minus* de ST em D1 e D2, positivo em aVR e ausente em D3) e para trás (desnivelamento *minus* de V2-V5). Forte crise de angina de peito. Suspeita clínica de infarto subendocárdio. Não há evidências de necrose miocárdica ao eletrocardiograma. **B.** Mesmo paciente 40 min depois – apenas alteração da repolarização ventricular.

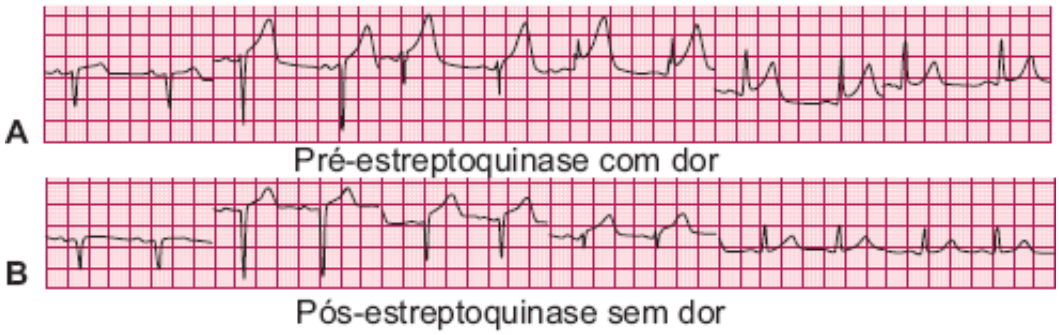

Figura 37.32 Traçados eletrocardiográficos de V1-V6 realizados em duas situações diferentes. **A.** Na vigência de dor precordial e antes da infusão de estreptoquinases, observa-se discreto supradesnivelamento do segmento ST de V3-V5 e ondas T amplas e pontiagudas de V2-V6 (alterações hiperagudas). **B.** Realizado após a infusão da estreptoquinase e sem dor, observa-se a regressão das alterações.

Do ponto de vista eletrocardiográfico, os pacientes com desconforto precordial isquêmico, ou melhor, com síndrome coronariana aguda podem ou não desenvolver elevação do segmento ST. Grande parte dos pacientes que revelam elevação desse segmento acaba desenvolvendo *infarto do miocárdio com onda Q* e uma pequena minoria desenvolve infarto do miocárdio sem onda Q. Em contrapartida, aqueles que não desenvolvem elevação do segmento ST são portadores de angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. A maior parte dos pacientes que desenvolvem *infarto do miocárdio sem supradesnivelamento de ST* não revela onda Q no ECG convencional.

A topografia da área infartada pode ser estimada pelo conhecimento das áreas do miocárdio exploradas pelas diferentes derivações. Uma abordagem didática dessa correlação encontra-se na Tabela 37.3.

Com a evolução da doença, as alterações hiperagudas da onda T e o supradesnivelamento do segmento ST, após um período de várias horas ou dias, começam a regredir, sendo substituídas pela inversão da onda T e, em alguns casos, por ondas Q. Por sua vez, pode regredir após dias ou semanas ou persistir indefinidamente. Da mesma maneira e com ampla variação, as alterações do complexo QRS podem regredir ou também persistir indefinidamente. A normalização completa do ECG pode ocorrer após infartos de pequena extensão e com a melhora da fração de ejeção ventricular esquerda e da movimentação regional da parede.

Alterações provocadas por fármacos, distúrbios metabólicos e dos eletrólitos

Além das diferentes alterações do segmento ST e da onda T, que fazem parte da variação do normal, vários fármacos e alterações metabólicas e dos eletrólitos também podem ter o mesmo efeito e estão resumidas na Tabela 37.4 (Figuras 37.33 e 37.34).

Tabela 37.3 Correlação entre a topografia da área infartada e as derivações eletrocardiográficas.

Topografia da área infartada	Derivações que registram alterações no eletrocardiograma
Inferior	D2, D3 e aVF
Septal	V1 e V2
Anterior	V3 e V4
Anterosseptal	V1 – V4
Anterior extenso	D1, aVL, V1 – V6
Lateral	D1, aVL, V5 e V6
Lateral alto	D1 e aVL
Posterior (frequentemente associada a infarto do	Onda R ampla em V1

miocárdio inferior ou lateral)	
Ventrículo direito (frequentemente associado a infarto do miocárdio inferior)	Supradesnivelamento do segmento ST em V1 e também em V4R

Tabela 37.4 Alterações do eletrocardiograma (ECG) provocadas por medicamentos, distúrbios metabólicos e dos eletrólitos.

Hiperpotassemia	Leve a moderada (K^+ = 5 a 7 mEq/ℓ) Ondas T amplas, pontiagudas e de base estreita Grave (K^+ = 8 a 11 mEq/ℓ) Alargamento do QRS, prolongamento do segmento PR e desaparecimento da onda P. Nos casos ainda mais graves, o traçado do ECG assemelha-se a uma onda senoidal
Hipopotassemia	Depressão do segmento ST, achatamento da onda T e onda U positiva e ampla
Hipercalcemia	Diminuição do intervalo QT em decorrência do encurtamento do segmento ST
Hipocalcemia	Aumento do intervalo QT devido ao prolongamento do segmento ST, com onda T de duração normal
Digitálico (Figura 37.33)	Depressão do segmento ST, achatamento ou inversão da onda T, diminuição do intervalo QT e aumento da amplitude da onda U
Quinidina (Figura 37.34)	Prolongamento do intervalo QT, devido principalmente ao aumento de duração da onda T, que se encontra achatada ou invertida
Antidepressivos tricíclicos	Aumento do intervalo QTc, alterações do segmento ST e onda T, aumento da duração do complexo QRS e taquicardias supra e ventriculares
Lesão do sistema nervoso central	Ondas T invertidas, profundas e alargadas e com aumento do intervalo QT (hemorragia intracerebral, tumor)

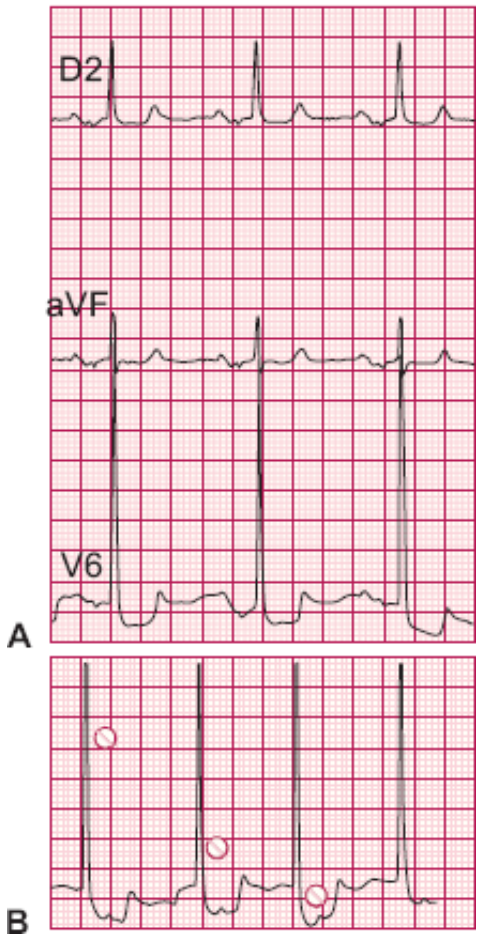

Figura 37.33 **A.** Sinais de ação digitálica e morfologia em *colher* do segmento ST e T. **B.** O comprimido do digitálico, ao cair no ramo descendente da onda R, parará na *colher*.

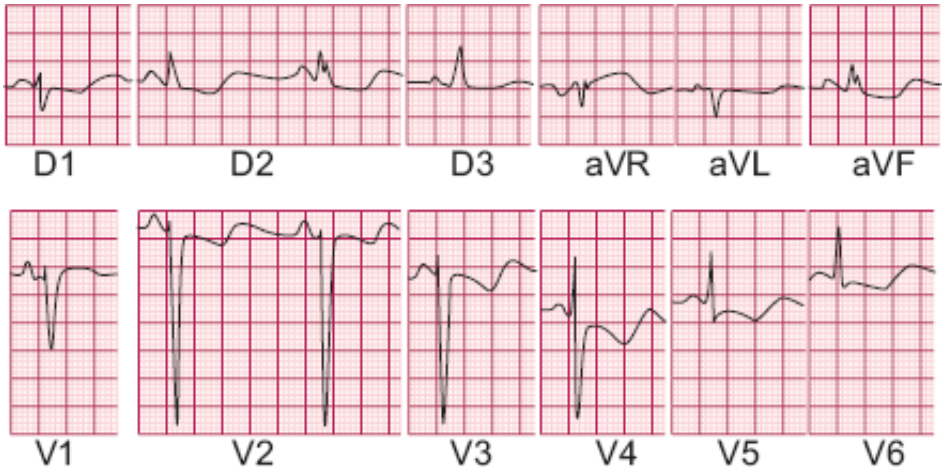

Figura 37.34 Ação quinidínica em paciente de 52 anos, apresentando dupla lesão mitral. No traçado anterior havia sido registrada fibrilação atrial que reverteu ao ritmo sinusal após o uso da quinidina.

Capítulo 38

Princípios de Eletrofisiologia e Estudo Eletrofisiológico

Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo, Fernando Piza de Souza Cannavan e Paulo Sanches

O coração é um órgão complexo que, por meio de atividade elétrica coordenada, consegue impulsionar o sangue por todo o corpo sob situações e condições variadas. Existem mecanismos elétricos que garantem que essa atividade se faça ritmicamente, em perfeita harmonia entre a contração dos átrios e dos ventrículos, em média 80 vezes por minuto, 24 h por dia, 365 dias no ano, até o fim da vida. Infelizmente, vez ou outra esse sistema falha, condição essa conhecida como arritmia. E o curioso é notar que os mecanismos responsáveis pelas arritmias estão justamente relacionados com os que garantem a atividade elétrica normal. O conhecimento do mecanismo das arritmias, portanto, está em saber como é a fisiologia elétrica normal do miocárdio.

Canais iônicos e hiatos juncionais

A importância de duas estruturas proteicas, os canais iônicos e os hiatos juncionais (do inglês, *gap junctions*), tem sido reconhecida na gênese ou na manutenção de diversas arritmias.

Os canais iônicos estão localizados na membrana celular, e são responsáveis pelo controle do fluxo de íons (principalmente sódio, potássio e cálcio) através da membrana celular. É o fluxo desses íons e o seu equilíbrio que provocam as diferenças de potenciais elétricos responsáveis pela ativação elétrica e contração do miocárdio, assim como sua recuperação. Há vários tipos de canais descritos, e cada um tem uma característica de resposta.

O papel dessas estruturas em arritmias é bem conhecido, já que a maioria dos fármacos antiarrítmicos tem ação sobre essa condição. No entanto, os conhecimentos recentemente adquiridos, principalmente no campo da genética, demonstram que há patologias relacionadas com defeitos na estrutura proteica dos canais. Esses defeitos podem causar a perda ou a redução da função, e em outras situações (menos comuns) pode haver aumento na função do canal. Em ambas, pode ser criado um estado elétrico que favorece o aparecimento ou manutenção de arritmias. Os exemplos mais conhecidos dessas chamadas canalopatias são a síndrome do QT longo congênito e a síndrome de Brugada.

Os canais iônicos têm características importantes que devem ser mencionadas. Uma é a especificidade: cada tipo de canal possibilita o fluxo de um determinado íon específico. Outra característica muito importante, que é a ativação e subsequente e rápida inativação, tem base na abertura e fechamento de estruturas que funcionam como cancelas, favorecendo ou não a passagem do íon pelo canal. Essas cancelas podem ser reguladas por sinais elétricos (canais regulados por voltagem) ou por ligação com substâncias químicas. Esses mecanismos têm sido estudados há várias décadas, com grandes avanços nos últimos anos. O conceito mais atual sugere que a estrutura proteica, que é parecida na maioria dos canais mesmo que para íons diferentes, é constituída de quatro domínios transmembrana, que formam um "poro" que conecta o meio extracelular com o intracelular, por onde é possível haver a circulação dos íons.

A permeabilidade dos canais iônicos é controlada por um sistema de "cancelas", sendo um grupo chamado de ativação e outro de inativação. A abertura de um ou de outro conjunto determina, em última análise, se o canal encontra-se disponível para a passagem do íon (canal aberto) ou não (canal fechado, podendo encontrar-se em estado de repouso ou em estado inativo). Um exemplo de canal regulado por voltagem bem estabelecido, o canal rápido de sódio, favorece uma compreensão didática dos mecanismos envolvidos (Figura 38.1). Quando a célula se encontra em repouso (etapa nº 1), a voltagem transmembrana é de cerca de –90 mV. Nessa situação, os canais

encontram-se fechados (no chamado estado de repouso), sem possibilitar a passagem do sódio para o interior da célula, mesmo contra o potencial elétrico aparentemente favorável. A configuração das cancelas, nesse momento, mostra a de inativação aberta, não havendo fluxo iônico, uma vez que a de ativação encontra-se fechada. No entanto, o canal encontra-se disponível para se abrir. Quando a célula é tomada por uma onda de despolarização, ocorrem mudanças na voltagem e o potencial da membrana se torna menos negativo, fazendo com que a cancela de ativação seja aberta, evento possivelmente mediado por mudanças de carga nos domínios do canal. Nessa fase (etapa nº 2), ambas as cancelas (de ativação e de inativação) estarão abertas, abrindo o canal e favorecendo a passagem do íon pela membrana celular (canal em estado aberto). A partir daí, ocorre rapidamente o fechamento espontâneo da cancela de inativação (etapa nº 3), cessando o fluxo iônico. Agora o canal encontra-se fechado (no chamado estado inativo), embora com a cancela de ativação aberta. É possível que o funcionamento da cancela de inativação ocorra por uma cadeia peptídica que conecta domínios e tem a capacidade de oscilar no interior da célula, abrindo e fechando o "poro" por onde passam os íons. O canal iônico não pode ser aberto novamente nesse estado. Isso só é possível depois da repolarização, quando, por causa da polaridade da célula, ocorre o fechamento da cancela de ativação e a abertura da cancela de inativação, momento em que os canais retomam suas conformações originais.

Recentemente tem sido reconhecido o papel dos hiatos juncionais na eletrofisiologia cardíaca. Essas estruturas, situadas nos discos intercalares, possibilitam a passagem de íons de um miócito para outro, facilitando a condução elétrica pelo coração. O interesse nesses canais tem aumentado com a comprovação de que as proteínas que os compõem, as conexinas, apresentam peculiaridades na sua distribuição espacial nos átrios e ventrículos, e por apresentar uma taxa de renovação rápida, o que poderia explicar algumas variações no comportamento da atividade elétrica em situações como isquemia, por exemplo. Uma das utilidades do conhecimento mais aprofundado do funcionamento dessas estruturas está no desenvolvimento de fármacos que atuem preferencialmente nos átrios, que poderiam evitar que a sua ação eletrofisiológica comprometesse as correntes iônicas nos ventrículos, teoricamente diminuindo o risco de pró-arritmia.

Origem e propagação da atividade elétrica normal do coração

Os mecanismos complexos que envolvem a despolarização e repolarização do miocárdio normal serão descritos de maneira simplificada a seguir, e estão demonstrados na Figura 38.2. Tal descrição visa esquematizar o comportamento das diferentes e mais importantes correntes iônicas, o que será importante para a compreensão dos mecanismos básicos das arritmias.

A ativação normal do coração se dá no nó sinusal, estrutura que tem células com capacidade de despolarização espontânea. A ativação dessas células começa pela entrada gradual de sódio. Esse movimento iônico faz com que o potencial de repouso fique menos eletricamente negativo (inclinação da fase 4 do potencial de ação). Quando o potencial alcança um limiar, ocorre a abertura de canais de cálcio, que provocam o rápido influxo desse íon, levando à despolarização da célula. Esta retorna ao seu estado elétrico basal pela saída de potássio por canais específicos. Essa capacidade de início espontâneo da despolarização é chamada de automatismo. No caso dos marca-passos naturais, esse comportamento é normal (chamado, portanto, de automatismo normal).

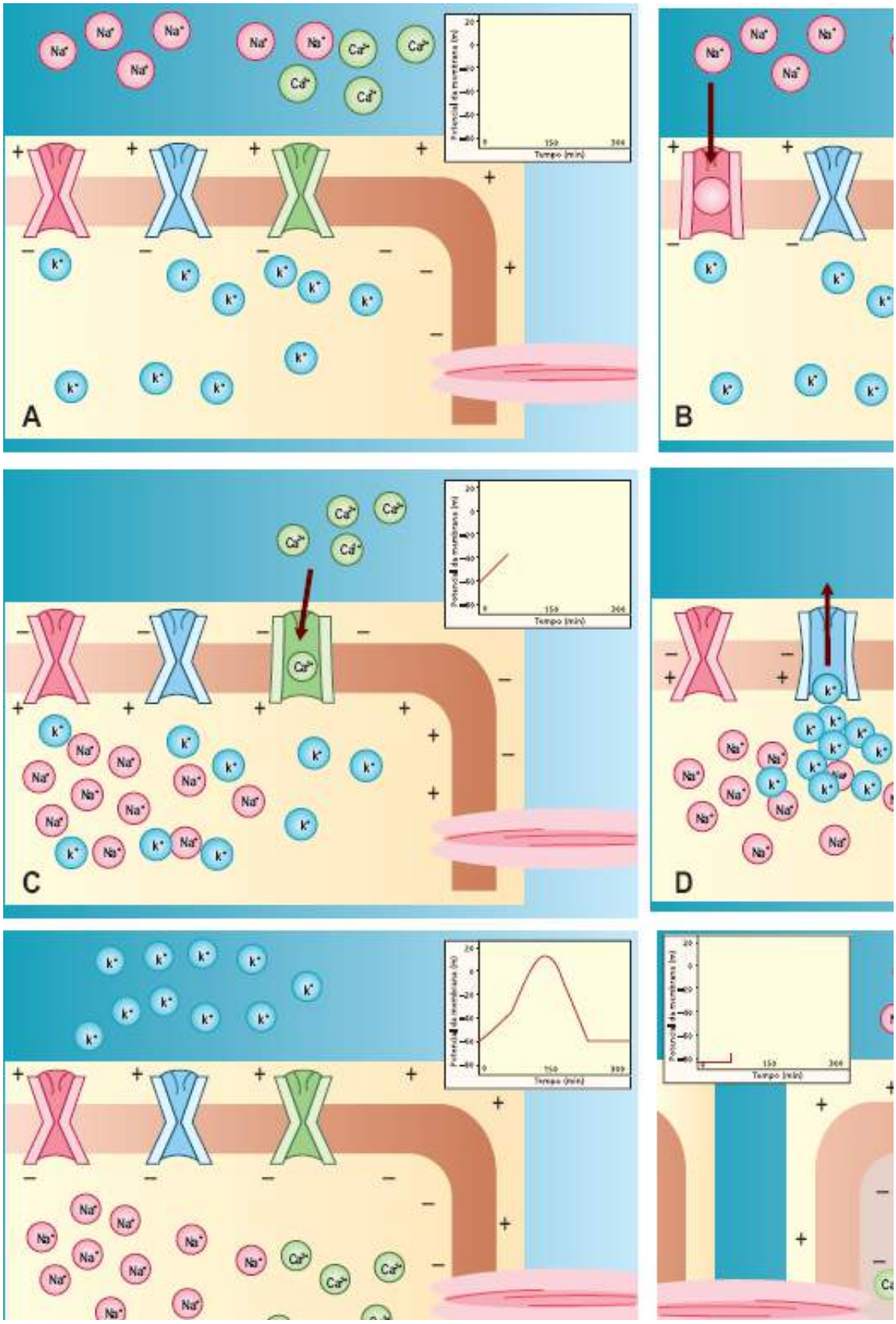
A
B
C
D
Tempo (min)

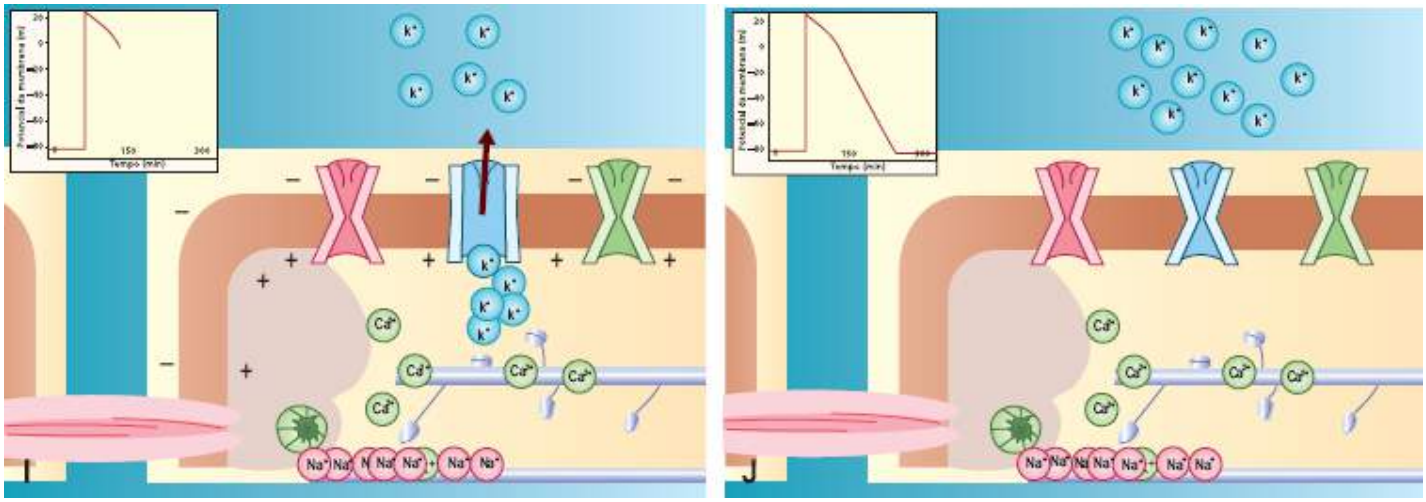

Figura 38.1 Sequência de eventos que resultam na ativação dos miócitos normais. **A.** Esquema representando uma célula automática em repouso. Observar que o interior da célula é eletricamente negativo, com maior quantidade de potássio no meio intracelular e de sódio e cálcio no extracelular. Os canais iônicos da membrana estão fechados. **B.** Início da ativação da célula automática. Observar a abertura do canal de sódio, promovendo a entrada do íon na célula. No detalhe, nota-se pequena redução da negatividade do meio intracelular. **C.** A sequência do processo de despolarização acontece com a abertura dos canais de cálcio, estabelecendo uma corrente iônica eletricamente positiva para o interior da célula. Com isso, a célula se despolariza (passa a ter o seu interior eletricamente positivo), conforme se observa no detalhe. **D.** Após a despolarização, ocorre a abertura dos canais de potássio. Com a saída desse íon, o meio intracelular volta ao seu estado elétrico de repouso (repolarização). **E.** Estado final do processo. **F.** Representação esquemática do início do processo de despolarização de uma célula não automática. Inicialmente, ocorre o influxo de cálcio e sódio através de conexões intercelulares, que leva a uma pequena alteração no potencial de repouso (negativo). Essas alterações podem ser observadas no detalhe. **G.** Essa pequena oscilação no potencial de repouso promove a abertura dos canais de sódio, o que promove a rápida entrada do íon. Com isso, a célula se despolariza (detalhe). **H.** Nessa fase, a abertura de canais de potássio e de cálcio e as correntes iônicas correspondentes fazem com que a polaridade da célula se mantenha (fase de platô). **I.** Finalmente, com a abertura de canais de potássio, a célula se repolariza, voltando ao seu estado elétrico de repouso. **J.** Estado final do processo.

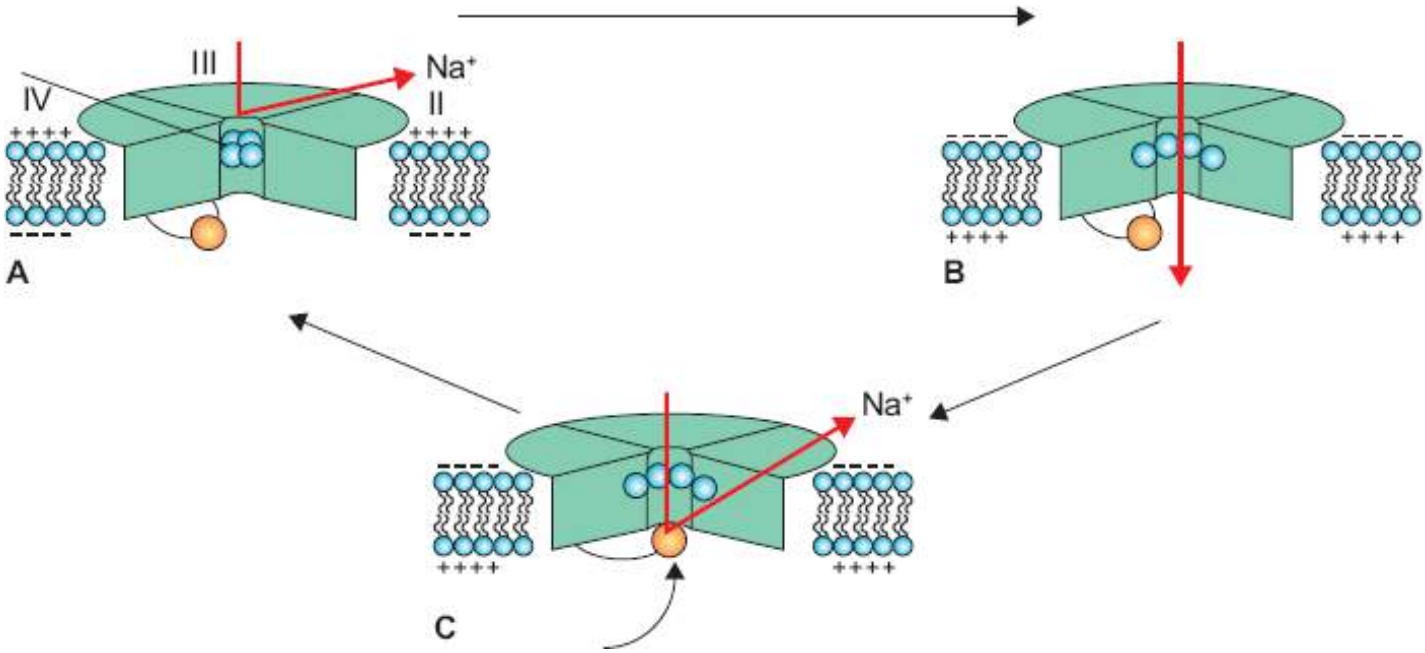

Figura 38.2 Esquema didático ilustrando o mecanismo de abertura e fechamento do canal rápido de sódio. Quando a célula se encontra em repouso (**A**), os canais encontram-se fechados (estado fechado em repouso), sem permitir a passagem do sódio para o interior da célula. A cancela de *inativação* está aberta, não havendo fluxo iônico, uma vez que a cancela de *ativação* encontra-se fechada. Quando a célula é tomada por uma onda de despolarização (**B**), ocorrem mudanças na voltagem e o potencial da membrana fica menos negativo, fazendo com que a cancela de ativação seja aberta. Assim, ambas as cancelas (de ativação e de inativação) estarão abertas, abrindo o canal e favorecendo a passagem do íon pela membrana celular (estado aberto). A partir daí, ocorre rapidamente o fechamento espontâneo da cancela de inativação (**C**), cessando o fluxo iônico. Agora o canal encontra-se fechado (estado fechado e inativo), mas com a cancela de ativação aberta. O canal iônico não pode ser aberto novamente nesse estado. Isso só é possível depois da repolarização, quando, por causa da polaridade da célula, ocorre o fechamento da cancela de ativação e a abertura da cancela de inativação, momento em que os canais retomam suas conformações originais.

A frequência com que as células do marca-passo natural do nó sinusal se despolarizam depende do potencial diastólico máximo, do potencial limiar e da inclinação da fase 4 da despolarização. Esses fatores sofrem influências extrínsecas, como a do sistema nervoso autônomo. Em um coração normal, a frequência de despolarização do nó sinusal é superior à de outras células dotadas de capacidades automáticas. Portanto, essa estrutura é o marca-passo natural do coração.

A ativação das outras células do miocárdio, que normalmente não têm capacidades automáticas, inicia-se pela entrada de pequena quantidade de cálcio e sódio no meio intracelular, pelos hiatos juncionais. Esse movimento iônico faz com que o potencial de repouso da célula se modifique ligeiramente, o que é suficiente para provocar a abertura dos canais rápidos de sódio, que leva à despolarização. Uma vez ocorrida a despolarização, a célula permanece nesse estado (fase de platô) pelo equilíbrio de cargas obtido com a saída de potássio e entrada de cálcio na célula. Finalmente, com a saída de uma grande quantidade adicional de potássio por meio de canais de ativação tardia, a célula retorna ao seu potencial de repouso.

Mecanismos básicos das arritmias cardíacas

De maneira didática, podemos dividir os mecanismos básicos responsáveis pelas arritmias cardíacas como decorrentes do início ou da condução anormal do estímulo elétrico.

Anormalidades no início do impulso

Nessa categoria são agrupadas anormalidades do automatismo e situações em que a atividade elétrica pode se iniciar em decorrência do impulso precedente (atividade deflagrada).

Automatismo

O mecanismo de automatismo normal foi descrito anteriormente, assim como o fato de que há outras células no coração com características automáticas. Em algumas situações podem ser observadas arritmias decorrentes dos mecanismos automáticos normais. Por exemplo, em uma situação de inibição acentuada da função do nó sinusal (estimulação vagal intensa) pode ocorrer um ritmo de escape juncional. A atividade de marca-passos subsidiários pode estar aumentada em situações de aumento da atividade simpática.

O automatismo anormal ocorre quando uma célula, ou um grupo de células, apresenta um mecanismo de despolarização espontânea que normalmente não seria esperado. Essas arritmias se manifestam quando a frequência de despolarização do foco ectópico ultrapassa a do marca-passo normal (nó sinusal).

As características clínicas e eletrofisiológicas das arritmias por automatismo anormal são o início progressivo (*warm up*), um término gradual (*cool down*), e a supressão por ritmos mais rápidos. Essas características podem ser observadas em traçados eletrocardiográficos (normalmente em registros de longa duração), ou durante o estudo eletrofisiológico invasivo. Observa-se, também, que o seu início pode ser facilitado pelo aumento do tônus simpático (atividade física ou infusão de isoproterenol).

A arritmia clínica mais comum que envolve o automatismo anormal é a taquicardia atrial ectópica. Pouco frequente, tem sua importância visto que o seu caráter crônico pode levar ao aparecimento de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (taquicardiomiopatia), que pode ser revertido com a eliminação do foco ectópico (habitualmente por meio de técnicas de ablação por cateter). Recentemente foi observado que focos automáticos originados nas veias pulmonares podem ser um dos mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na fibrilação atrial, com importantes implicações terapêuticas (possibilidade de tratamento com técnicas de ablação).

Atividade deflagrada

Esse mecanismo, como foi citado anteriormente, tem esse nome por ser dependente do (deflagrado pelo) estímulo precedente, e tem relação com o fenômeno de pós-despolarização.

Pós-despolarização precoce

As pós-despolarizações precoces são causadas por uma alteração na repolarização, que leva à oscilação do potencial de ação logo após a fase de platô. Se essas oscilações nos potenciais de membrana alcançarem um valor

limiar, um novo potencial de ação poderá se iniciar.

É possível observar esse fenômeno experimentalmente, porém a demonstração clínica é difícil. Além disso, o mecanismo eletrofisiológico envolvido não está totalmente elucidado. Essas características fazem com que não se disponha de manobras facilitadoras no estudo eletrofisiológico para a provocação dessas arritmias durante o exame invasivo. Medicamentos que prolongam a repolarização, como o sotalol, podem provocar pós-despolarizações precoces e atividade deflagrada. Outros fatores como hipoxia, elevação da pressão parcial do dióxido de carbono (CO_2) tecidual e alterações da concentração de catecolaminas, situações que ocorrem na isquemia miocárdica, também podem facilitar a ocorrência desses fenômenos. A redução da frequência cardíaca pode, ainda, provocar o aumento da duração do potencial de ação. Essas características são comuns na taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes*, sendo esta o exemplo mais citado de arritmia relacionada com a pós-despolarização precoce.

Pós-despolarização tardia

As pós-despolarizações tardias são oscilações no potencial de membrana que ocorrem após a repolarização de um potencial de ação, sendo induzidas por este. Esse mecanismo pode ocorrer em células cardíacas sob uma grande variedade de condições que culminam com o aumento do cálcio intracelular. Geralmente as células que apresentam esse comportamento mostram discreta hiperpolarização no final do potencial de ação, seguida de pós-despolarização tardia. Com a repetição do fenômeno essas pós-despolarizações podem aumentar em amplitude, chegando a um limiar que pode desencadear novo potencial de ação.

A situação clínica mais comum relacionada com a pós-despolarização tardia é a intoxicação digitálica. O digitálico promove acúmulo de sódio no meio intracelular, o que leva a maior liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. As catecolaminas podem causar pós-despolarizações retardadas, possivelmente por aumentarem a corrente de cálcio para dentro das células. Algumas taquicardias atriais e ventriculares associadas ao exercício podem ter como mecanismo a pós-despolarização tardia. Um exemplo dessa situação pode ser a taquicardia ventricular idiopática originada na via de saída do ventrículo direito, taquiarritmia ventricular relativamente comum em corações sem doença estrutural.

Como a arritmia depende do acúmulo intracelular de cálcio, o aumento da frequência de despolarização pode facilitar a indução de arritmias no estudo eletrofisiológico. Outra manobra que pode ser utilizada para esse fim é a infusão de fármacos com atividade adrenérgica, como o isoproterenol.

Anormalidades na condução do estímulo

Durante o ritmo sinusal, o impulso normalmente se extingue após ter despolarizado todo o tecido cardíaco excitável. Em situações especiais, o impulso elétrico pode persistir, e tecidos atriais ou ventriculares podem ser excitados pela mesma onda de ativação após o término do período refratário. Tal situação é denominada reentrada.

Existem condições necessárias para que ocorra a reentrada. A primeira é que existam dois caminhos possíveis para a propagação da onda de ativação, unidos proximal e distalmente. Em uma situação normal, a condução elétrica por esses dois caminhos é feita em paralelo, e não ocorre reentrada (no final, as ondas de ativação colidem e se extinguem). Portanto, para que haja a reentrada é necessário que ocorra bloqueio unidirecional em uma dessas vias. É necessário, também, que ocorra uma condução suficientemente lenta na via que conduz de maneira anterógrada, de modo a possibilitar que a condução pela via inicialmente bloqueada se recupere.

Com todas essas condições, pode parecer que a reentrada seja um fenômeno pouco frequente. Ao contrário: as arritmias reentrantes são as mais comuns na prática clínica, sendo responsáveis pela maioria das taquicardias paroxísticas ventriculares e supraventriculares. Pode-se observar, inicialmente, que corações estruturalmente normais podem apresentar condições para que ocorra a reentrada. Pacientes com dupla via de condução nodal são exemplos dessa situação. As crises de taquicardia paroxística normalmente ocorrem quando esses critérios são satisfeitos (duas vias de condução no nó atrioventricular, uma rápida e uma lenta; bloqueio unidirecional quando chega o período refratário da via rápida; condução lenta pela outra via). Pacientes portadores de vias acessórias atrioventriculares também apresentam essas características. As taquicardias ventriculares em pacientes com cicatrizes de infartos do miocárdio prévios podem ser decorrentes de atividade reentrante ao redor da cicatriz. Enfim, são várias as situações clínicas que têm a reentrada como mecanismo de arritmias.

Os circuitos responsáveis pela origem e manutenção de arritmias por reentrada podem ser anatômicos ou

funcionais. No primeiro caso, a taquicardia costuma ser estável, já que o circuito é fixo (seja uma cicatriz de infarto, ou estruturas anatômicas como o orifício da valva tricúspide no caso do *flutter* atrial comum). Os circuitos funcionais podem ocorrer se a ativação elétrica centrípeta promover a formação de um núcleo não excitável (decorrente do período refratário do miocárdio), levando a um movimento circular em torno de uma zona capaz de conduzir o impulso elétrico, porém temporariamente inativa. Nesse caso, o circuito não tem um limite definido, podendo variar de acordo com as condições de excitabilidade do tecido.

As características de refratariedade dos circuitos reentrantes têm implicações clínicas e terapêuticas. Essas arritmias normalmente são provocadas por estimulação programada, na qual um extraestímulo é liberado em intervalos variáveis. O encurtamento do ciclo de estimulação provoca alterações na refratariedade do tecido, facilitando a indução de arritmias. De maneira semelhante, a estimulação pode interromper a taquicardia induzida. Fármacos antiarrítmicos que alteram a refratariedade (aumentando ou encurtando) podem ser úteis na prevenção de recorrência ou na interrupção de taquicardias já instaladas. No entanto, a característica mais marcante de arritmias avaliada no estudo eletrofisiológico invasivo é a capacidade de se acelerar transitoriamente a taquicardia por meio de técnicas de estimulação artificial (encarrilhamento, ou *entrainment*).

Mecanismos mistos das arritmias cardíacas

Algumas arritmias clínicas podem apresentar mais de um mecanismo. Por exemplo, até recentemente, o conceito mais aceito para o mecanismo da fibrilação atrial era o de vários pequenos circuitos de reentrada. Com a observação da existência de focos ectópicos com características automáticas nas veias pulmonares, hoje o conceito é que, em muitos casos, essa arritmia tão comum tenha um mecanismo automático de início, sendo mantida por reentrada. Da mesma maneira, é possível que a taquicardia ventricular polimórfica da síndrome do QT longo seja originada por pós-despolarizações precoces, e mantida por algum mecanismo reentrante que seja resultado de dispersões na refratariedade do miocárdio.

Princípios do estudo eletrofisiológico invasivo

O estudo eletrofisiológico invasivo é uma técnica muito útil para elucidar o diagnóstico em várias situações, tanto em bradi como em taquiarritmias, suspeitas ou documentadas. O método oferece muitas vantagens quando comparado com métodos não invasivos. Em primeiro lugar, possibilita o registro local da ativação elétrica, inclusive do feixe de His (Figura 38.3). Essa característica é importante já que todos conhecemos a limitação de registros periféricos para o reconhecimento, por exemplo, de uma onda P durante algumas taquicardias. O registro da ativação do feixe de His também é importante para o diagnóstico de taquiarritmias, e além de possibilitar que se situe o local do bloqueio atrioventricular no estudo de bradiarritmias, dá informação relevante para a indicação de estimulação cardíaca artificial em casos específicos. Finalmente, as técnicas de estimulação, de mapeamento e a possibilidade do estudo da ação de fármacos sobre a eletrofisiologia cardíaca fazem desse exame fundamental em alguns casos, principalmente visando a terapias como a ablação com energia de radiofrequência, o implante de um cardioversor/desfibrilador automático ou o mapeamento com vistas ao tratamento cirúrgico de arritmias.

As desvantagens do método advêm da sua natureza invasiva. Embora pouco frequentes, as complicações incluem as lesões vasculares (podendo ocorrer trombose venosa ou arterial, hematomas ou hemorragias) ou cardíacas (perfurações). Tais fatos fazem com que o exame seja realizado em centros com facilidades de cirurgia cardíaca, o que restringe a sua disseminação. Mesmo sendo realizado em situações de segurança, com equipamentos de reanimação disponíveis na sala, podem ser desencadeadas taquicardias malignas que, em casos raros, não respondem às manobras usuais.

Para o estudo das bradiarritmias, as técnicas invasivas favorecem o estudo da função dos nós sinusal e atrioventricular. Na prática, a maior utilização se refere à análise desse último, já que distúrbios da função do primeiro podem ser inferidos pelo quadro clínico e por exames não invasivos. Em pacientes em que se suspeita de lesão do sistema de condução infranodal as técnicas de estimulação e registro intracardíaco é possível a avaliação da função de estruturas nodais e do feixe de His. A situação clínica mais frequente é nos pacientes com distúrbios da condução atrioventricular ou intraventricular no eletrocardiograma de repouso, e episódios de síncope sem registro eletrocardiográfico no quadro agudo. Nessa situação, o registro de graus avançados de bloqueios intra ou infra-hisianos indicam a necessidade do implante de um marca-passo. No exame invasivo, essa informação pode ser

obtida em situações basais, com técnicas de estimulação ou com o uso de fármacos.

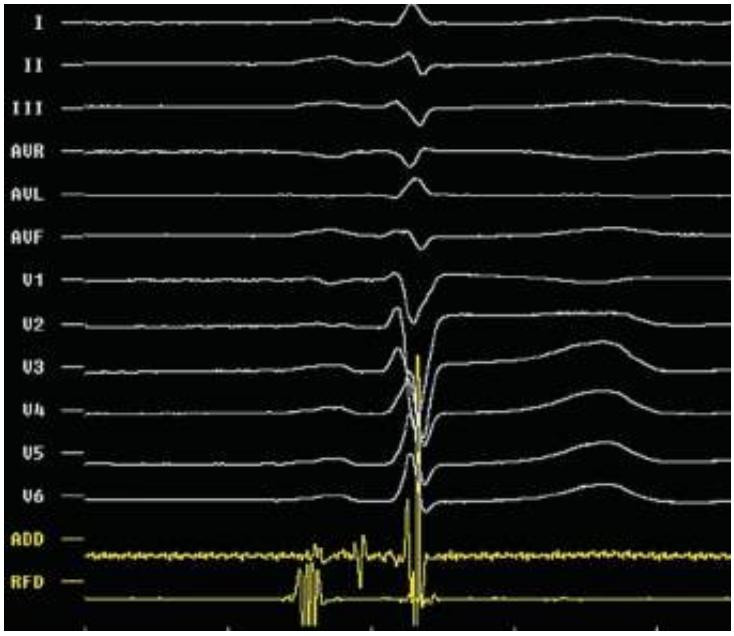

Figura 38.3 Registro obtido durante o estudo eletrofisiológico invasivo. Observa-se o registro simultâneo do eletrocardiograma de 12 derivações periféricas e de dois eletrodos intracardíacos, à velocidade de 100 mm/s. O traçado obtido por um dos cateteres, situado na região do nó atrioventricular, está na linha correspondente à denominação ADD. Nota-se o eletrograma da ativação atrial (deflexão A, registrada simultaneamente à onda P do eletrocardiograma de superfície), e dos ventrículos (deflexão V, registrada simultaneamente ao complexo QRS do eletrocardiograma). Entre os dois sinais, nota-se uma deflexão rápida, de menor amplitude, (H), correspondente à ativação do feixe de His. O traçado inferior (denominado RFD) corresponde à sequência de ativação registrada no anel atrioventricular, fora da região do feixe de His (observam-se as deflexões A e V, mas não a H).

Em pacientes com taquiarritmias, o exame pode ser indicado para variadas situações. Pacientes que vão se submeter a procedimentos de ablação com cateter são submetidos a um estudo eletrofisiológico imediatamente antes do tratamento, no mesmo procedimento, visando confirmar o diagnóstico e estabelecer critérios para a avaliação da eficácia terapêutica. No entanto, em casos em que não se vislumbra a necessidade de tratamento por meio dessas técnicas, o estudo invasivo pode não ser indicado, podendo-se avaliar os pacientes clinicamente ou com outros métodos diagnósticos. Uma situação assim, comum na clínica, são os pacientes com crises de palpitações sem registro eletrocardiográfico, em que se suspeita de taquicardia paroxística supraventricular. Nesses casos, geralmente a investigação ou o tratamento clínico são feitos sem lançar mão dos métodos invasivos. Situação semelhante ocorre com alguns portadores, assintomáticos, de um eletrocardiograma sugestivo de pré-excitação ventricular (intervalo PR curto e onda delta).

Pacientes com taquicardias de QRS largo devem ser submetidos ao exame para confirmar diagnóstico sugerido pelo eletrocardiograma, já que a ocorrência de uma taquicardia ventricular pode ter importância prognóstica em muitas situações clínicas. Nos pacientes que serão submetidos a implante de um cardioversor/desfibrilador automático, o exame pode dar informações úteis para a programação do aparelho, assim como confirmar o diagnóstico da arritmia. Finalmente, o exame invasivo pode ser útil para o estudo de síncope de causa desconhecida em pacientes cardiopatas, nos quais se suspeita de taquiarritmia ventricular como origem dos sintomas.

Uma das indicações do estudo eletrofisiológico invasivo que está praticamente em desuso é a verificação da eficácia do tratamento com fármacos antiarrítmicos. Da mesma maneira, a avaliação da indução de taquicardias ventriculares em determinados pacientes sem sintomas relacionados com arritmias, porém em risco de morte cardíaca súbita, vem declinando. Cada vez mais são estudadas medidas mais eficazes que o tratamento clínico para prevenir a ocorrência dessa complicação, podendo-se prescindir do uso do método invasivo para a estratificação de risco em determinados pacientes.

Por se tratar de um exame com riscos, inclusive de provocar arritmias potencialmente fatais, é importante uma avaliação clínica completa antes do procedimento. Deve-se conhecer o estado do sistema cardiovascular do paciente, já que muitos padecem de cardiopatias. Deve-se avaliar a função cardíaca, a existência de isquemia do miocárdio, e o uso de medicamentos é crucial. Muitos pacientes usam anticoagulantes, e o exame envolve risco de sangramento

(no local da punção ou por perfuração do sistema cardiovascular), então é importante conhecer o estado da coagulação, principalmente nesses casos. Em alguns casos, principalmente nos procedimentos que envolvem manipulação de cateteres no átrio esquerdo (notadamente nos pacientes com fibrilação atrial), é imprescindível que se exclua a ocorrência de trombos intracavitários imediatamente antes do exame.

Como para o exame são utilizadas radiografias, é importante orientar as pacientes em idade fértil para que estejam atentas ao risco de gravidez. Embora sejam descritos casos em que os procedimentos foram feitos com segurança durante a gestação, por se tratar, na maioria dos casos, de exame eletivo, a suspeita de gravidez deve ser afastada antes do procedimento. A realização do procedimento durante a menstruação normalmente não confere maior risco de sangramento.

É importante lembrar que, como todo procedimento eletivo, sua aplicação deve ser atrasada caso o paciente apresente quadro infeccioso concomitante.

Como qualquer procedimento médico, é importante que o paciente seja informado das suas indicações, bem como de seus riscos e benefícios. Em muitas situações, é adequado que se obtenha o consentimento livre e esclarecido antes do exame, no qual o paciente assume que recebeu todas as orientações necessárias e que concorda com a realização do mesmo.

O procedimento normalmente é realizado em um ambiente limpo, e com facilidades de atendimento em situações de urgência, como um centro cirúrgico ou uma sala de hemodinâmica. É importante que haja equipamento para reanimação cardiovascular, e um desfibrilador em perfeitas condições de uso deve estar sempre disponível. Embora em alguns centros o exame seja feito sob anestesia local, é importante que seja possível monitorar dados relacionados com a saturação sanguínea de oxigênio, uma vez que pode ser necessário suporte ventilatório. Essa necessidade é maior, é claro, nos locais onde o exame é feito com o paciente sedado.

Capítulo 39

Importância da Ecodopplercardiografia

Jeane Mike Tsutsui, Fábio de Cerqueira Lario e Wilson Mathias Junior

Introdução

A ecocardiografia é um meio de obtenção de imagem que possibilita a avaliação de anatomia e função cardíacas pelo uso de ultrassom. As ondas de ultrassom são vibrações mecânicas que induzem rarefações e compressões alternadas de qualquer meio físico que atravessam. Os transdutores de ecocardiografia emitem ondas de ultrassonografia que se propagam no tórax e em diferentes estruturas cardíacas e são refletidas ao mesmo transdutor, resultando na formação de imagens. A alta resolução espacial e temporal obtida pelos aparelhos modernos de ecocardiografia possibilita a visibilização das estruturas cardíacas em tempo real. Atualmente, esta é a modalidade de imagem mais empregada para avaliação do tamanho das cavidades cardíacas, determinação da função ventricular e avaliação das valvas, massas intracardíacas e doenças congênitas. Além disso, o Doppler torna possível a determinação das velocidades de fluxo de sangue e fornece informações sobre a hemodinâmica cardiovascular, com estimativa de gradientes de pressão, volumes de regurgitação, débito cardíaco e áreas de orifícios valvares. Assim, a ecocardiografia dá informações fundamentais para uma completa avaliação do paciente com cardiopatia. Em razão de seu baixo custo, ampla disponibilidade e ausência de efeitos colaterais, o ecocardiograma é o segundo procedimento diagnóstico mais frequentemente realizado, sendo o eletrocardiograma (ECG)[1] o primeiro. Neste capítulo, faremos uma descrição sucinta dos princípios físicos do ultrassom e abordaremos as principais utilizações da ecocardiografia na prática clínica.

Princípios físicos da ultrassonografia

Os seres humanos são capazes de escutar ondas sonoras com frequências entre 20 e 20.000 ciclos por segundo (Hz); frequências superiores a essa faixa são chamadas de ultrassonografia. A ultrassonografia para diagnóstico médico utiliza, geralmente, transdutores com frequência entre 1 milhão e 20 milhões de Hz, ou entre 1 e 20 MHz.

A principal parte de um transdutor de ultrassonografia é o cristal piezoelétrico, o qual tem a característica de mudar sua forma quando submetido a uma corrente elétrica. A aplicação de corrente elétrica de polaridade alternada faz com que o transdutor vibre, produzindo a onda de ultrassonografia. Por outro lado, esse mesmo cristal é capaz de transformar o sinal mecânico de uma onda de ultrassom recebida em sinal elétrico, que é então utilizado para a formação da imagem ecocardiográfica. As ondas de ultrassonografia atravessam os meios como um feixe, obedecendo aos princípios físicos de reflexão e refração. Quando um feixe de ultrassonografia é direcionado ao coração, ele se propaga em linha reta, até encontrar a superfície de contato entre dois meios com impedâncias acústicas diferentes, como entre o sangue e o músculo cardíaco. Nessa superfície, parte da ultrassonografia é refletida voltando ao transdutor, e parte é refratada, continuando seu trajeto em direção a estruturas mais profundas. Como a velocidade do ultrassom no tecido humano é conhecida (1.540 m/s), a distância entre a estrutura que produziu o eco e o transdutor pode ser calculada. As imagens cardíacas são formadas a partir da ultrassonografia refletida pelas diferentes superfícies, ou ecos, e são construídas de modo a mostrar as distâncias percorridas pelo feixe de ultrassom para alcançar as diferentes estruturas cardíacas. Uma vez que o feixe pode ser transmitido repetitivamente, os movimentos cardíacos podem ser demonstrados, à medida que os pontos mudam de posição em relação ao transdutor, em função do tempo.

Diversas formas de apresentação da imagem ecocardiográfica podem ser utilizadas: o modo unidimensional, ou modo M, apresenta as imagens formadas por um único feixe de ultrassonografia em função do tempo; no modo bidimensional, sinais de múltiplos feixes são combinados para formar uma imagem tomográfica em forma de

cunha. O modo bidimensional é amplamente utilizado na prática clínica, pois torna possível uma visão global das estruturas cardíacas, porém com resolução temporal inferior à do modo M.

Para estudo do fluxo de sangue dentro do coração, é empregada a ecodopplercardiografia. Os sinais provenientes das células sanguíneas geralmente não apresentam amplitude suficiente para serem detectados pelo modo M ou bidimensional. De acordo com o princípio Doppler, quando um sinal de ultrassonografia é refletido por um objeto em movimento, ocorre mudança na frequência do sinal. Assim, o emprego do Doppler baseia-se na mensuração da diferença entre a frequência emitida pelo transdutor e a refletida pelas hemácias em movimento, conhecida como mudança na frequência Doppler. A velocidade do fluxo de sangue pode, então, ser calculada a partir da mensuração da mudança na frequência Doppler. As velocidades de fluxo podem ser obtidas com o Doppler por meio da análise das ondas pulsáteis e contínuas. O Doppler pulsátil é utilizado para obtenção de velocidades em locais específicos das valvas cardíacas e vasos sanguíneos, e é mostrado na tela do aparelho de ecocardiografia em forma espectral. O fluxo que se aproxima do transdutor é mostrado acima da linha de base, e o que se afasta do transdutor é mostrado abaixo dessa linha (Figura 39.1). Sua principal limitação se refere ao fato de não poder registrar altas velocidades que ultrapassam o limite de frequência máxima detectada pelo Doppler pulsátil, por causa de um artefato chamado *aliasing*. O Doppler contínuo não é capaz de localizar o fluxo, mas pode ser utilizado para registro de altas velocidades. Ele é empregado para medir velocidades de fluxo através de orifícios restritivos como valvas estenóticas ou orifícios valvares regurgitantes. A velocidade de fluxo pelo Doppler deve ser obtida mantendo-se a orientação do feixe da ultrassonografia o mais paralelo possível à direção do fluxo sanguíneo. O mapeamento de fluxo a cores baseia-se nos princípios do Doppler pulsátil. As velocidades são mostradas na imagem bidimensional com o uso de uma escala de cores, em que o vermelho representa o fluxo em direção ao transdutor, e o azul, o fluxo de direção oposta. O mosaico representa velocidades acima do limite e indica a variabilidade das velocidades da amostra.

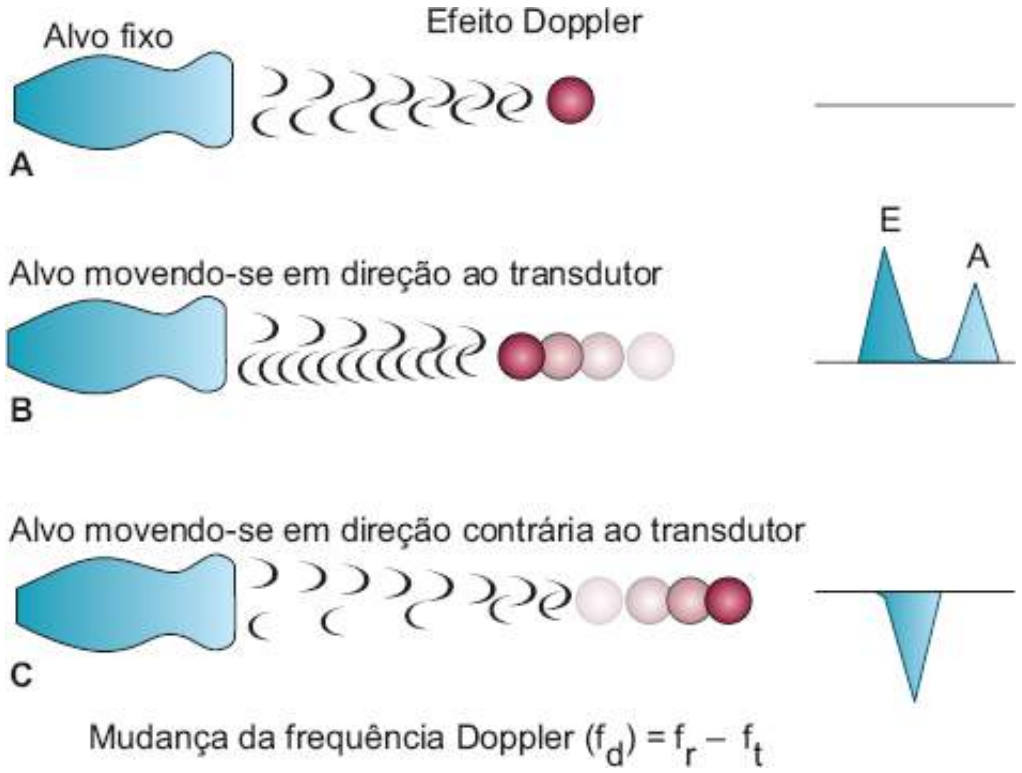

Figura 39.1 Diagrama ilustrando o efeito Doppler. Quando o alvo está imóvel, não há registro de sinal ao Doppler. Quando ele se move em direção ao transdutor, os sinais são mostrados acima da linha de base, enquanto os sinais abaixo da linha de base denotam movimentos em direção contrária ao transdutor.

Imagens e medidas ecocardiográficas

As imagens ecocardiográficas são obtidas pela colocação do transdutor nas chamadas janelas acústicas, as quais possibilitam a visibilização do coração sem interposição do pulmão. As janelas acústicas clássicas são: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal (Figura 39.2). As incidências padronizadas obtidas do coração possibilitam sua avaliação em três planos ortogonais: o longitudinal, o transversal e o de quatro câmaras, porém múltiplas incidências podem ser adquiridas com diferente angulação e rotação do transdutor. Como as imagens obtidas por

ecocardiografia bidimensional são tomográficas, deve-se tomar o cuidado de avaliar uma mesma estrutura em diferentes incidências, para evitar erros de interpretação.

Várias medidas do coração podem ser obtidas pela ecocardiografia. Os diâmetros sistólico e diastólico, bem como a espessura de parede do ventrículo esquerdo (VE), podem ser aferidos no plano paraesternal longitudinal por ecocardiografia bidimensional. Essas medidas devem ser obtidas perpendiculares ao eixo longitudinal do VE, sempre com auxílio do traçado eletrocardiográfico na tela do ecocardiógrafo.[2] A partir das medidas de espessura do septo interventricular e da parede posterior, e do diâmetro diastólico do VE, é possível estimar a massa ventricular esquerda, usando fórmulas específicas, e calcular a função ventricular. Para o cálculo da massa, a fórmula adotada pode ser a recomendada pela American Society of Echocardiography, corrigida pela convenção de Penn:[3]

$$\text{Massa VE (g)} = [(\text{DDVE} + \text{S} + \text{PP})^3 \times 1{,}04 \times 0{,}8 + 0{,}6$$

Em que DDVE = diâmetro diastólico do VE; PP = espessura diastólica da parede inferolateral; e S = espessura diastólica do septo ventricular.

O índice de massa do VE (g/m^2) é calculado corrigindo-se o valor da massa (g) pela área de superfície corporal (m^2). A hipertrofia ventricular esquerda é definida como aumento do índice de massa ventricular esquerda.

Os volumes ventriculares e a fração de ejeção são geralmente calculados empregando-se algoritmos com base na geometria do VE, e correlacionam-se bem às medidas obtidas por outras técnicas, como a angiografia. A fração de ejeção do VE pode ser estimada a partir dos diâmetros ventriculares, pelo método de Teichholz, nos casos em que a cavidade ventricular for de tamanho normal e sem alteração da contração segmentar ou da geometria ventricular. Quando essas condições não estiverem presentes, os volumes ventriculares deverão ser mensurados diretamente pela planimetria da área sistólica e diastólica do VE, utilizando a ecocardiografia bidimensional. Um dos métodos utilizados para a medida dos volumes ventriculares é o método de Simpson, no qual os volumes ventriculares são medidos a partir de imagens de planos apicais ortogonais (quatro e duas câmaras); nesses, o VE é dividido em vários cilindros de alturas semelhantes, sendo o valor final o somatório dos volumes de cada cilindro (Figura 39.3). Este método é o mais adequado quando existem alterações da contração segmentar ou alteração na geometria do VE.[4]

Para análise da contração segmentar, o VE é dividido em 17 segmentos, de acordo com as novas diretrizes da American Heart Association (AHA).[5] A análise da contração segmentar é realizada utilizando-se as diferentes incidências do VE, as quais possibilitam uma adequada visibilização da motilidade de parede de cada um desses segmentos, sendo classificada em contração segmentar normal, hipocinesia, acinesia ou discinesia.

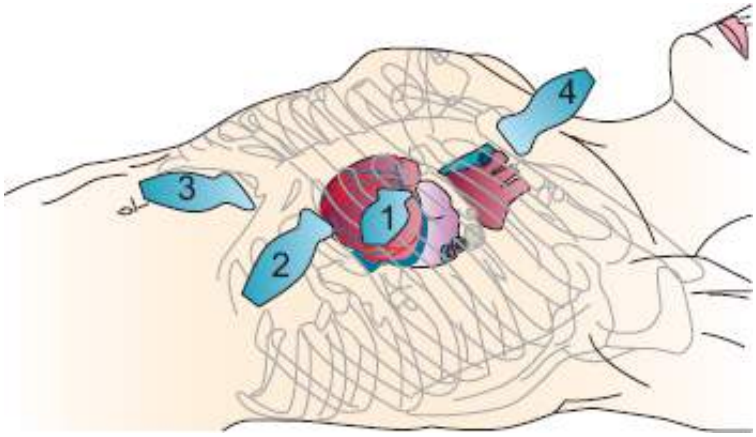

Figura 39.2 Janelas acústicas clássicas: paraesternal (*1*), apical (*2*), subcostal (*3*) e supraesternal (*4*).

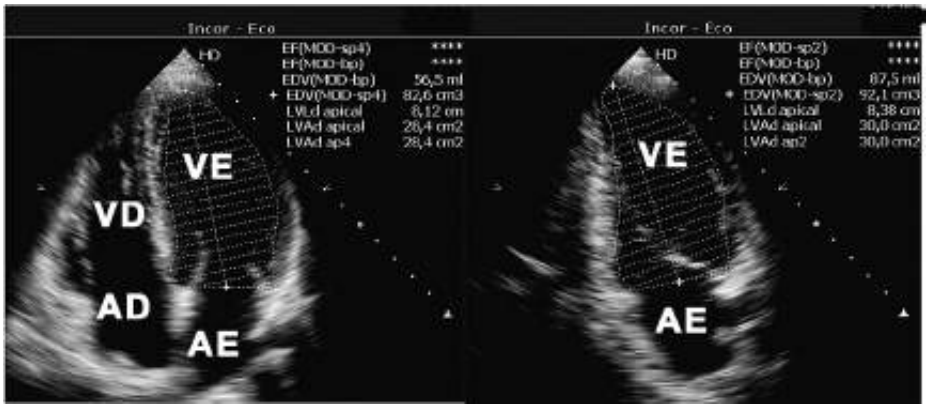

Figura 39.3 Avaliação da função ventricular esquerda pelo método de Simpson. Os volumes ventriculares são medidos em dois planos ortogonais (apical quatro câmaras e duas câmaras) na diástole e na sístole. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

A ecodopplercardiografia possibilita a avaliação da velocidade e da direção dos fluxos de sangue intracardíacos, sendo de grande aplicação para estimativa não invasiva de parâmetros hemodinâmicos. Essas velocidades são convertidas em gradientes de pressão, aplicando-se a equação de Bernoulli simplificada, como segue:

$$\text{Gradiente de pressão} = 4 \times \text{velocidade}^2$$

O fluxo volumétrico através de um orifício pode ser calculado como a área de seção transversa do orifício, que pode ser medida a partir das imagens ecocardiográficas bidimensionais, multiplicada pela integral da velocidade de fluxo obtida por Doppler pulsátil. Tais medidas podem ser feitas em qualquer valva, assim como na aorta ascendente ou artéria pulmonar. O cálculo do fluxo volumétrico pode ser aplicado para estimativa do volume sistólico e do débito cardíaco. Pode ser utilizado também para determinação do volume regurgitante através de uma valva insuficiente ou para o cálculo de área valvar pela equação de continuidade. A equação de continuidade baseia-se no fato de que o fluxo volumétrico proximal a uma valva estenótica é igual ao fluxo volumétrico através do orifício estenótico. Desde que a área e a velocidade proximal à estenose possam ser medidas, a obtenção da velocidade no local de estenose por Doppler contínuo possibilitará a estimativa da área estenótica.

Aplicações clínicas da ecocardiografia

Valvopatias

A ecocardiografia fornece imagens com alta resolução temporal e espacial, sendo possível analisar a anatomia e a movimentação valvar, sua relação com estruturas adjacentes, além do estudo dos fluxos pelo Doppler. Nenhum outro método de imagem é capaz de oferecer uma avaliação integrada com essa mesma resolução. De acordo com a Nomenclatura Anatômica de 1987, recomenda-se utilizar o termo valva para o conjunto valvar (p. ex., valva aórtica, valva mitral [VM]).[6] As valvas atrioventriculares têm cúspides (p. ex., cúspide posterior da VM), enquanto as valvas ventriculoarteriais têm válvulas (p. ex., válvula coronariana direita da valva aórtica). A descrição das valvas deve incluir inicialmente o aspecto estrutural, abrangendo mobilidade das cúspides/válvulas, alterações morfológicas e, por fim, as alterações funcionais relacionadas com os fluxos transvalvares.

A VM foi a primeira estrutura identificada por ecocardiografia. Pela janela paraesternal, em modo M, a movimentação da cúspide anterior da VM normal lembra o formato da letra “M”, refletindo as fases de enchimento rápido do VE (onda E) e a fase de contração atrial (onda A). A movimentação da cúspide posterior é uma imagem em espelho da cúspide anterior – letra “W” – contudo, de menor amplitude (Figura 39.4). No eixo curto, a valva pode ser visibilizada como uma estrutura elipsoide. No eixo longo, suas cúspides movem-se em direção contrária na diástole, como duas mãos batendo palmas, e formando um plano de coaptação fixo, na sístole. As cúspides normais são finas, com menos de 2 mm de espessura, sendo um pouco mais espessas nas bordas de coaptação.

Figura 39.4 Modo M da valva mitral mostrando o típico padrão de valva mitral normal. Os folhetos são finos e apresentam ampla abertura durante a diástole, formando a onda E da fase de enchimento rápido e a onda A da contração atrial.

Estenose mitral

As principais causas de estenose mitral adquirida são: doença reumática e calcificação valvar degenerativa. Entre as causas congênitas, podemos citar a VM em paraquedas, o anel supravalvar mitral e o *cor triatriatum*. Outras causas incluem a síndrome carcinoide e o mixoma atrial esquerdo. Na estenose mitral reumática, podemos observar, no modo bidimensional, o espessamento das cúspides, a calcificação (hiper-refringência) e a típica movimentação das cúspides por causa de fusão comissural e encurtamento das cordas tendíneas, o que resulta no característico aspecto de domo (Figura 39.5). No modo M, podemos observar a redução da separação diastólica das cúspides e a acentuada redução da mobilidade da cúspide posterior, que se apresenta fixa ou com leve movimento anterior durante a fase de enchimento rápido. A estenose mitral por calcificação das cúspides é rara e associada, principalmente, à idade, podendo ocorrer também na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e no hiperparatireoidismo secundário. No modo bidimensional, a calcificação do anel mitral pode ser facilmente identificada no eixo longo como uma estrutura brilhante, hiper-refringente, no sulco atrioventricular, com sombra acústica posterior, que, eventualmente, se estende até a base das cúspides da VM, raramente ocasionando estenose ou insuficiência valvar, ou predispondo à endocardite (Figura 39.6).

A quantificação da estenose mitral pode ser realizada por vários métodos ecocardiográficos. Os mais usados na prática clínica são a planimetria do orifício valvar pela visibilização direta no método bidimensional, utilizando-se a janela paraesternal, no eixo curto, e a medida do tempo de meia pressão (*pressure half-time*), que se baseia no conceito de que a taxa de declínio da pressão através de um orifício estenótico é determinada pela área desse orifício. O tempo de meia pressão é definido como o intervalo de tempo (em milissegundos [ms]) entre o gradiente de pressão transvalvar mitral máximo e o ponto onde o gradiente de pressão é metade do máximo.[7] Por meio de estudos comparativos com a determinação invasiva da área valvar mitral pelo método de Gorlin, determinou-se a fórmula empírica:[8–10]

Figura 39.5 Imagem paraesternal longitudinal de uma paciente do sexo feminino, de 35 anos, com estenose mitral reumática. O átrio esquerdo (*AE*) apresenta-se dilatado, e a valva mitral (*VM*) apresenta fusão comissural, formando o típico aspecto em domo, e redução da abertura durante a diástole. Ao = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

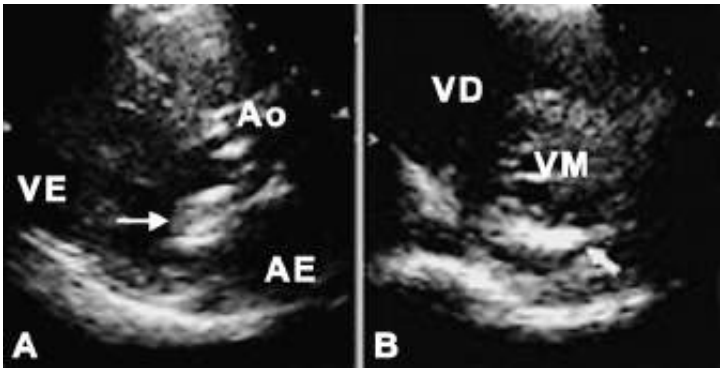

Figura 39.6 Imagem paraesternal longitudinal (**A**) e transversal (**B**) mostrando calcificação da valva mitral (*VM*) acometendo principalmente o anel posterior, como pode ser visibilizado no corte transverso (**B**, *setas*). AE = átrio esquerdo; Ao = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

$$\text{área valvar mitral} = \frac{220}{T} \times \frac{1}{2}$$

Em que T = tempo de meia pressão.

A classificação ecocardiográfica da gravidade da estenose mitral encontra-se na Tabela 39.1.

Sinais indiretos da gravidade da estenose mitral incluem: encurtamento das cordas tendíneas, calcificação das cúspides, aumento do átrio esquerdo (AE) e envolvimento das câmaras direitas (hipertensão pulmonar). Podemos, ainda, quantificar a área valvar mitral utilizando a equação de continuidade, ou pelo método PISA (*proximal isovelocity surface area*).

A ecocardiografia é também utilizada para a avaliação da probabilidade de sucesso da valvoplastia por cateter-balão. Utilizando-se um escore (escore ecocardiográfico de Block) de quatro pontos para cada uma das quatro características morfológicas da VM avaliadas: mobilidade, espessura das cúspides, calcificação da cúspide anterior e gravidade da doença do aparelho subvalvar, demonstrou-se que um escore total menor que 7 indica alta probabilidade de sucesso.[11]

Insuficiência mitral

A insuficiência mitral (IMi) pode ser causada por valvopatia reumática, prolapso da VM, endocardite, dilatação do anel valvar mitral ou alterações geométricas do VE, entre outras doenças. Na valvopatia reumática, a cúspide posterior é fixa e curta, determinando falha de coaptação com a cúspide anterior e jato de insuficiência dirigido posteriormente. No prolapso da VM, podemos observar espessamento e redundância (degeneração mixomatosa) das cúspides com alongamento das cordoalhas tendíneas, e movimento sistólico em direção ao AE maior que 2 mm em relação ao plano do anel valvar, da cúspide anterior, de um dos três segmentos da cúspide posterior ou de todos eles, eventualmente, com falha de coaptação valvar e ruptura de cordoalhas associadas. No modo M, podemos observar a clássica movimentação posterior sistólica das cúspides, embora até 23% das mulheres assintomáticas saudáveis possam ser diagnosticadas erroneamente por esse critério. Normalmente, o jato de insuficiência tem direção oposta à cúspide valvar que sofre prolapso. Dessa forma, o prolapso da cúspide anterior determinará um jato de insuficiência posterior e vice-versa. A quantificação da insuficiência valvar, na prática clínica, é realizada principalmente utilizando-se o Doppler e o mapeamento de fluxo em cores (Figura 39.7). A planimetria do maior jato pelo Doppler colorido, utilizando-se todas as janelas disponíveis, oferece uma estimativa grosseira do grau de IMi. Tem sido proposta e bem aceita na prática clínica, a normalização pelo tamanho do átrio (no mesmo plano do jato de insuficiência), com valores de corte de 20 e 40% definindo insuficiências discreta, moderada e importante. A inversão de fluxo nas veias pulmonares, detectada por Doppler pulsátil, define IMi importante. O método PISA também pode ser utilizado para a avaliação do grau de insuficiência, pela determinação do orifício regurgitante efetivo.[7,12] A Tabela 39.2 demonstra os parâmetros utilizados para avaliar a gravidade da regurgitação mitral.

Tabela 39.1 Classificação da gravidade da estenose mitral.

Estenose valvar mitral	Área valvar	Gradiente diastólico médio*

Discreta	1,6 a 2,5 cm^2	< 5 mmHg
Moderada	1,1 a 1,5 cm^2	6 a 11 mmHg
Importante	< 1 cm^2	> 12 mmHg

*Não usar esta medida isoladamente, somente se for concordante com a área valvar.

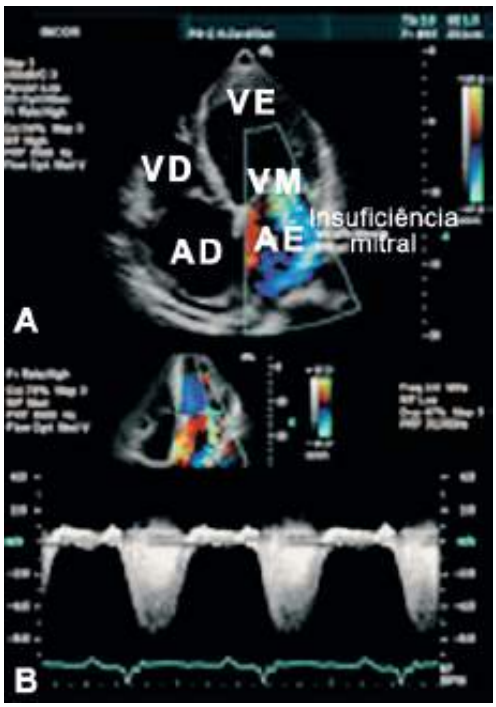

Figura 39.7 Imagem bidimensional com mapeamento de fluxo em cores, mostrando presença de jato de insuficiência mitral que se estende até o teto do átrio esquerdo (*AE*) (**A**) e curva espectral do Doppler contínuo (**B**) mostrando fluxo regurgitante se afastando do transdutor (abaixo da linha de base). AD = átrio direito; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; VM = valva mitral.

Estenose aórtica

As principais causas de estenose aórtica são a esclerose e a calcificação valvar degenerativas, a valvopatia reumática e a valva aórtica bivalvular congênita. Na estenose aórtica degenerativa, a calcificação valvar ocorre lentamente durante anos. Obstrução clinicamente significativa ocorre, em geral, após a oitava década de vida. Ao modo M podemos observar a diminuição da abertura sistólica e a calcificação (hiper-refringência) das válvulas aórticas. Ao bidimensional, observamos acentuado aumento da ecogenicidade e redução da mobilidade das válvulas (Figura 39.8 A). Pode ser difícil diferenciar a estenose por valva aórtica bivalvular da estenose degenerativa, pois, em estágios avançados da doença, a calcificação dificulta a diferenciação das válvulas abertas na sístole. Os sintomas, nesse último caso, se desenvolvem tipicamente em torno dos 45 aos 65 anos de idade. Em estágios menos avançados, podemos identificar, em modo M, o fechamento excêntrico da valva e, no modo bidimensional, as duas válvulas na sístole e a abertura em domo da valva. Na estenose valvar aórtica reumática, podemos observar aumento da ecogenicidade da borda das válvulas, fusão comissural e abertura sistólica em domo. Novamente, em estágios avançados, torna-se difícil a diferenciação por causa da calcificação acentuada dos componentes valvares. Nesses casos, a identificação da etiologia é possível pela observação de lesões valvares associadas (p. ex., fusão comissural reumática da VM). A quantificação da estenose valvar aórtica pode ser feita pela estimativa do gradiente transvalvar aórtico máximo e médio, pela equação de Bernoulli modificada, utilizando-se o Doppler contínuo (Figura 39.8 B). Em vista da possível dificuldade de alinhamento da amostra do Doppler com o jato aórtico em alguns casos, deve-se tentar a avaliação do fluxo transvalvar aórtico em todas as janelas acústicas disponíveis e considerar apenas o maior gradiente pressórico obtido. A área valvar aórtica pode ser estimada pela equação de continuidade (princípio da continuidade do fluxo), pois o volume sistólico proximal da valva aórtica deve ser igual ao volume que passa através do orifício estenótico.[7] A área valvar aórtica deve ser sempre obtida, especialmente nos casos de disfunção ventricular esquerda concomitante, quando os gradientes de pressão transvalvares podem estar reduzidos, devido à diminuição da contratilidade do VE. A Tabela 39.3 demonstra os parâmetros utilizados

para avaliar a gravidade da estenose aórtica.

Tabela 39.2 Classificação ecocardiográfica da insuficiência mitral (IMi).

Grau de IMi	Área do jato/ área AE	*Vena contracta*	VR	AOR	FR
Discreto	< 20%	< 3 mm	< 30 mℓ/b	< 0,20 cm^2	< 30%
Moderado	20 a 39%	3 a 6,9 mm	30 a 59 mℓ/b	0,20 a 0,39 cm^2	30 a 49%
Importante	> 40%	> 7 mm	> 60 mℓ/b	> 0,40 cm^2	> 50%

AE = átrio esquerdo; AOR = área do orifício regurgitante; FR = fração regurgitante; mℓ/b = mℓ por batimento cardíaco; VR = volume regurgitante.

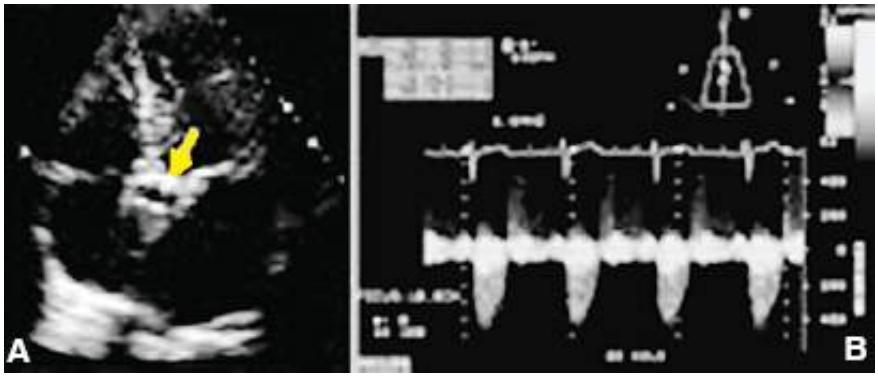

Figura 39.8 Imagem bidimensional no corte apical de cinco câmaras mostrando valva aórtica calcificada, com redução de abertura (**A**, *seta*) e curva espectral do Doppler contínuo (**B**) mostrando gradiente transvalvar aórtico de 82 mmHg (máximo) e 51 mmHg (médio), indicativos de estenose aórtica de grau importante.

Insuficiência aórtica

A degeneração valvar senil costuma resultar em insuficiência aórtica (IAo) discreta. A doença reumática causa retração das válvulas e um jato central de IAo. Valvas bivalvulares podem exibir insuficiência significativa devido ao prolapso da maior válvula. Endocardite também pode provocar IAo por meio da destruição dos componentes valvares. Outras causas de IAo incluem: síndrome de Marfan (dilatação ânulo-aórtica com falha de coaptação central valvar), doença mixomatosa, dissecção de aorta, sífilis, membrana subaórtica e defeito do septo ventricular, entre outras.

A quantificação da IAo pode ser realizada pela medida da área do orifício regurgitante e do volume regurgitante. Uma medida simples e confiável é a medida da *vena contracta*, que é a menor largura do fluxo através do orifício regurgitante. Medidas acima de 0,5 cm apresentam alta sensibilidade para diagnóstico de IAo importante, enquanto aquelas acima de 0,7 cm têm alta especificidade.[7–12] A demonstração do fluxo diastólico reverso na aorta abdominal proximal com Doppler pulsátil é altamente sugestiva de IAo importante (pode também ser observado nos casos de persistência do canal arterial [PCA]). A Tabela 39.4 demonstra os parâmetros utilizados para se avaliar a gravidade da IAo.

Valvopatia tricúspide

A valva tricúspide normal tem as cúspides septal, anterior e posterior. A insuficiência tricúspide discreta, "fisiológica", está presente em até 80% dos indivíduos normais.[13] A estenose tricúspide é incomum em adultos e causada, principalmente, pela doença valvar reumática; nesse caso podem-se observar espessamento e encurtamento das cúspides, com fusão comissural e abertura em domo. Também pode ser provocada por doença cardíaca carcinoide ou doença congênita. A insuficiência tricúspide pode ser secundária à dilatação do anel tricúspide, à disfunção sistólica do ventrículo direito (VD) ou à hipertensão pulmonar. Outras causas são a doença valvar reumática e a doença carcinoide, sendo esta última rara, com achados ecocardiográficos bem típicos: cúspides espessadas, encurtadas e imóveis, resultando em estenose ou insuficiência. Podemos, ainda, citar a endocardite e a

anomalia de Ebstein (implantação anômala da valva tricúspide, em direção ao ápice do VD).

Valvopatia pulmonar

Em geral, a doença valvar pulmonar é congênita, sendo, raramente, adquirida. Pelo modo bidimensional, podemos observar abertura em domo, espessamento variável dos folhetos, dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar e hipertrofia do VD. Pode ser difícil se distinguir da estenose sub ou supravalvar pulmonar, sendo necessária uma cuidadosa avaliação, incluindo o Doppler pulsátil para determinar o local exato da obstrução ao fluxo. Insuficiência pulmonar discreta pode ser detectada na maioria das pessoas saudáveis. Insuficiência pulmonar importante pode se desenvolver após correção cirúrgica da tetralogia de Fallot, endocardite ou carcinoide; e insuficiência pulmonar moderada pode ser secundária à hipertensão pulmonar.

Tabela 39.3 Classificação da estenose valvar aórtica.

Estenose aórtica	Área valvar	Gradiente sistólico médio	Gradiente sistólico máximo	Relação V1/V2
Discreta	> 1,1 cm^2	< 20 mmHg	20 a 45 mmHg	> 0,40
Moderada	0,8 a 1,1 cm^2	21 a 49 mmHg	45 a 79 mmHg	0,26 a 0,39
Importante	< 0,75 cm^2	> 50 mmHg	> 80 mmHg	< 0,25

Relação V1/V2 = relação entre as velocidades máximas de fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo e transvalvar aórtica.

Tabela 39.4 Classificação da insuficiência aórtica (IAo).

IAo	Tempo de 1/2 pressão	*Vena contracta*	Desaceleração da rampa de pressão VE-Ao	Largura jato IAo/VSVE	FR	VR	AOR
Discreta	> 500 ms	< 3 mm	< 2 m/s^2	< 25%	< 30%	< 30 mℓ/b	< 0,1 cm^2
Moderada	250 a 499 ms	3 a 5,9 mm	2 a 4 m/s^2	25 a 59%	30 a 49%	30 a 49 mℓ/b	0,1 a 0,29 cm^2
Importante	< 250 ms	> 6 mm	> 4 m/s^2	> 60%	> 50%	> 50 mℓ/b	> 0,3 cm^2

Ao = aorta; AOR = área do orifício regurgitante; FR = fração regurgitante; mℓ/b = mℓ por batimento; VE = ventrículo esquerdo; VR = volume regurgitante; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo.

Cardiomiopatias

A ecocardiografia tem importância fundamental para o diagnóstico das cardiomiopatias, as quais são classificadas em dilatada, hipertrófica e restritiva. A cardiomiopatia dilatada caracteriza-se por dilatação importante das cavidades cardíacas, espessura normal de parede e disfunção sistólica global (Figura 39.9). A ecocardiografia torna possível a quantificação do grau de comprometimento da função sistólica, importante marcador prognóstico em pacientes com IC, assim como a detecção de alterações da contração segmentar, indicativa de doença arterial coronariana (DAC). A IMi é bastante comum em pacientes com disfunção sistólica e dilatação do VE (ver Figura 39.7). A dilatação secundária do anel mitral prejudica a coaptação adequada das cúspides valvares, sendo, geralmente, associada à insuficiência valvar central. Pela ecocardiografia bidimensional, a aparência da VM é normal, e o grau de IMi geralmente não é importante, exceto em casos extremos de disfunção ventricular. Uma vez que a IMi primária também pode causar sintomas de IC, essa diferenciação é importante para o manejo dos pacientes. Quando a disfunção ventricular é secundária à IMi, a VM geralmente apresenta anormalidades estruturais, as quais são facilmente detectadas pela ecocardiografia bidimensional, como discutido anteriormente. As derivadas de pressão-tempo (dp/dt e dp/dt negativa) são índices de avaliação da função sistólica e diastólica do VE e, respectivamente, refletem a capacidade do VE em aumentar ou diminuir o gradiente de pressão em relação ao

AE dentro de um intervalo de tempo. A taxa de mudança no gradiente de pressão sistólica entre o VE e o AE com o passar do tempo é determinada pelo intervalo necessário para a velocidade do jato aumentar de 1 m/s para 3 m/s. A dp/dt negativa será aferida na porção sistólica ascendente do espectro Doppler e representa o tempo necessário para a velocidade diminuir de 3 m/s para 1 m/s (Figura 39.10). Valores normais são considerados maiores que 1.200 mmHg/s. A dp/dt abaixo de 450 mmHg/s se correlaciona ao pior prognóstico enquanto valores entre 850 mmHg/s e 1.200 mmHg/s têm melhor prognóstico, em pacientes com disfunção ventricular.[14]

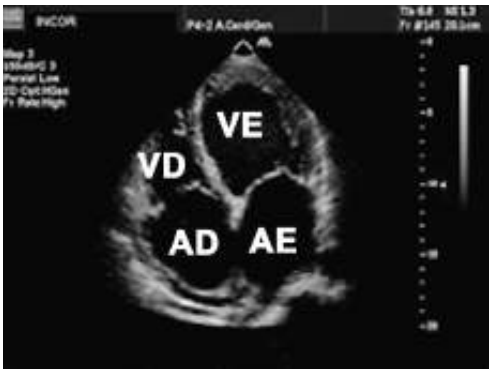

Figura 39.9 Imagem bidimensional no corte apical quatro câmaras mostrando dilatação importante das cavidades cardíacas em paciente com cardiomiopatia dilatada e presença de trombo no ápice do ventrículo esquerdo (*VE*). AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito.

A CMH é uma doença hereditária caracterizada por hipertrofia ventricular em um ventrículo não dilatado, na ausência de condições que expliquem a hipertrofia. O aumento da espessura miocárdica do VE é o achado ecocardiográfico característico da CMH, sendo geralmente assimétrico e com distribuição variável. A hipertrofia miocárdica está associada a graus variados de alterações funcionais, podendo ou não haver obstrução funcional ao fluxo sanguíneo na via de saída do VE, causada pelo movimento anterior sistólico da VM (Figura 39.11). O estudo de fluxo ao Doppler torna possível a determinação do gradiente de pressão intraventricular, assim como a avaliação da IMi, que é um achado frequente nessa doença. A ecocardiografia é o principal método utilizado tanto para o diagnóstico da CMH como para o auxílio na determinação do prognóstico e resposta terapêutica. É também de grande importância na avaliação de familiares dos pacientes com CMH, possibilitando o diagnóstico de formas mais discretas dessa doença, que poderiam passar despercebidas sem a associação com uma história familiar bem definida.

A cardiomiopatia restritiva é associada a processos infiltrativos, como amiloidose cardíaca ou hemocromatose, e caracteriza-se por espessamento miocárdico, alteração importante da função diastólica e função sistólica normal ou discretamente diminuída.

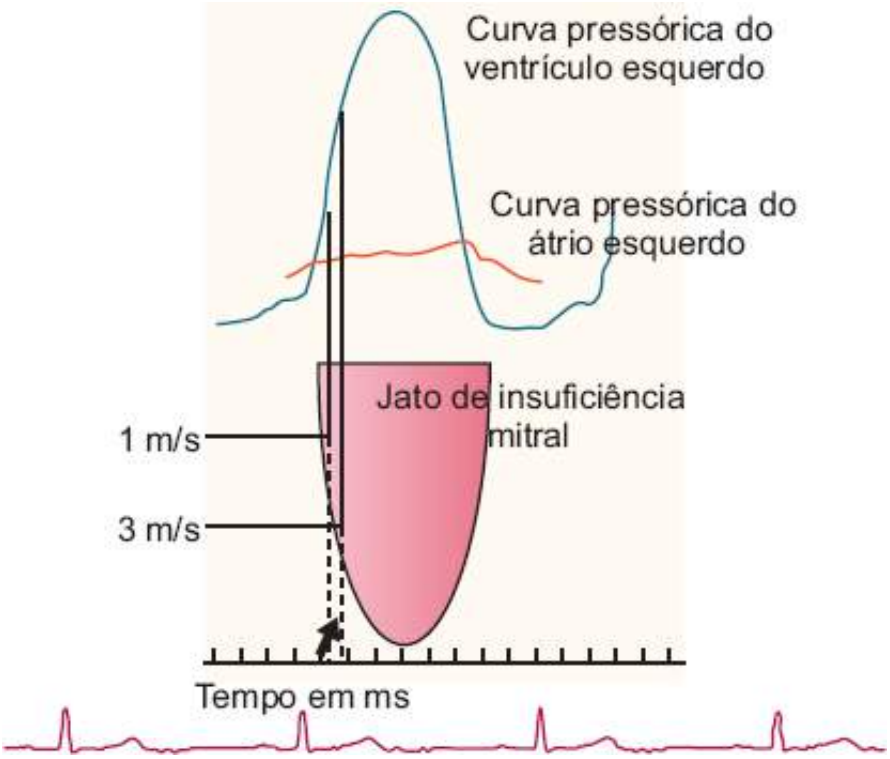

Figura 39.10 Determinação da derivada de pressão-tempo (dp/dt) pelo jato de insuficiência mitral.

Figura 39.11 Imagem bidimensional (*painel à esquerda*) no corte paraesternal longitudinal mostrando importante hipertrofia miocárdica, mais acentuada no septo interventricular (*SIV*), e movimento anterior sistólico (*MAS*) da valva mitral (*VM*) em paciente com cardiomiopatia hipertrófica. Note que, durante a sístole ventricular, a porção anterior do folheto toca o SIV. O *painel à direita* mostra o MAS da VM no modo M. AE = átrio esquerdo; Ao = aorta.

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Outro ponto a ser enfatizado é o de que pacientes com sintomas de IC podem apresentar função sistólica preservada, sendo portadores de IC diastólica. A diástole é uma importante fase do ciclo cardíaco, que se inicia com o fechamento da valva aórtica e termina com o fechamento da VM. A função diastólica normal é clinicamente definida como a habilidade do VE de acomodar um adequado volume de enchimento para manter o débito cardíaco normal, mantendo baixas pressões de enchimento. A diástole inclui o período de relaxamento isovolumétrico, que ocorre logo após o fechamento da valva aórtica e perdura até a abertura da VM; o período de enchimento ventricular esquerdo rápido; o período de enchimento ventricular esquerdo passivo, ou diástase; e por fim, o período de contração atrial.

A disfunção diastólica inclui as alterações de relaxamento ventricular (relaxamento ativo ou energético-dependente alterado) e de complacência ventricular (alterações das propriedades elásticas do miocárdio), e pode ocorrer antes do desenvolvimento de qualquer outra alteração estrutural (Figura 39.12). A disfunção diastólica pode ser resultante de fatores como isquemia miocárdica, hipertrofia miocárdica, redução do tônus beta-adrenérgico e aumento do tecido conjuntivo. Embora as medidas invasivas de pressões e volumes intraventriculares sejam consideradas o padrão-ouro para avaliação da função diastólica, essa avaliação é tecnicamente difícil, tornando-se pouco útil na prática clínica. A ecodopplercardiografia possibilita o estudo das velocidades de fluxo de enchimento

ventricular esquerdo, assim como das velocidades de fluxo nas veias pulmonares, e vários estudos na literatura têm demonstrado sua utilidade para a avaliação da função diastólica.[15–17] Essa técnica tem a vantagem de ser realizada de forma relativamente rápida, não invasiva, com baixo custo e, portanto, também torna possível a avaliação seriada dos pacientes. Embora nenhuma técnica não invasiva possa medir diretamente a função diastólica, as velocidades de fluxo obtidas pelo Doppler são usadas para inferir os parâmetros de desempenho diastólico. Na maioria dos casos, uma cuidadosa avaliação dos padrões de fluxo transvalvar mitral e do fluxo venoso pulmonar, combinados com os achados da ecocardiografia bidimensional, pode fornecer uma estimativa precisa da função diastólica. As velocidades do fluxo de enchimento ventricular esquerdo são obtidas com a amostra do Doppler pulsátil posicionada entre as pontas das cúspides da VM no corte apical quatro câmaras, enquanto as velocidades do fluxo venoso pulmonar geralmente são obtidas com a amostra do Doppler pulsátil posicionada nas veias pulmonares a 1 cm da conexão com o AE (habitualmente, a veia pulmonar superior esquerda). O fluxo venoso pulmonar pode ser obtido pela ecodopplercardiografia transtorácica em aproximadamente 90% dos pacientes. Os índices mais utilizados para o estudo da função diastólica são: velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo precoce (onda E), velocidade de enchimento ventricular esquerdo tardio (onda A), relação entre as velocidades precoce e tardia (relação E/A), tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração da onda E, velocidades sistólica e diastólica do fluxo venoso pulmonar, assim como duração e velocidade da onda A pulmonar. A Tabela 39.5 mostra os valores obtidos por ecodopplercardiografia em indivíduos normais e pacientes com disfunção diastólica (Figuras 39.13 e 39.14).

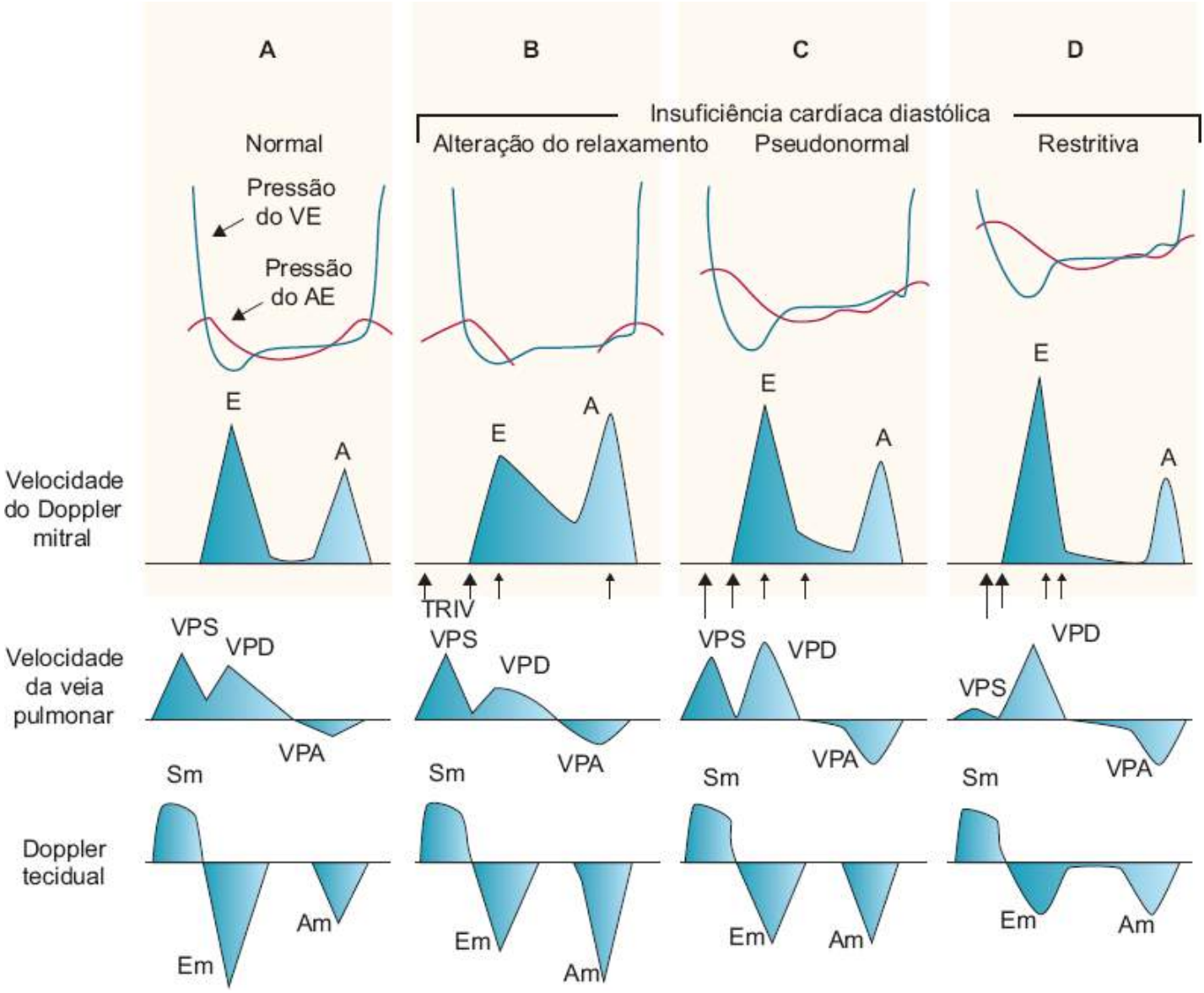

Figura 39.12 Diagrama mostrando os padrões de velocidade de fluxo transvalvar mitral, velocidade de veia pulmonar e Doppler tecidual do anel mitral nos diferentes estágios de disfunção diastólica. AE = átrio esquerdo; Am = velocidade da onda A do anel mitral ao Doppler tecidual; Em = velocidade da onda E do anel mitral ao Doppler tecidual; Sm = velocidade da onda sistólica do anel mitral ao Doppler tecidual; VE = ventrículo esquerdo; VPA = velocidade da onda A pulmonar; VPD = velocidade da onda diastólica pulmonar; VPS = velocidade da onda sistólica pulmonar.

Avaliação de tumores e massas intracardíacas

A ecocardiografia é a modalidade de imagem de escolha para o diagnóstico de massas cardíacas, tais como trombos e tumores. A formação de trombos intracardíacos está associada a várias doenças, podendo ocorrer em qualquer câmara cardíaca e, frequentemente, resultar em fenômenos embólicos. A aparência de trombos intracardíacos pode variar bastante e, embora geralmente estejam aderidos ao endocárdio, podem apresentar ampla movimentação dentro da cavidade. A maioria dos casos de trombos atriais ocorre em pacientes com fibrilação atrial, aumento do AE e valvopatias (particularmente a estenose mitral). Os trombos localizados no AE podem ser detectados por ecocardiografia transtorácica ou transesofágica, porém, a abordagem esofágica apresenta maior acurácia para detecção de trombos no apêndice atrial esquerdo. Uma vez que aproximadamente 50% dos trombos estão limitados ao apêndice, a ecocardiografia transesofágica é o procedimento de escolha para a avaliação de pacientes com suspeita de trombos atriais, com sensibilidade de 90 a 95% e especificidade de 95 a 100% (Figura 39.15).

Tabela 39.5 Parâmetros de enchimento ventricular esquerdo obtidos pela ecodopplercardiografia.

Parâmetro	Normal	Alteração do relaxamento	Restritivo
Relação E/A	1 a 2	< 1	> 2
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	70 a 90	> 90	< 70
Tempo de desaceleração (ms)	160 a 240	> 240	< 160

ms = milissegundos; relação E/A = relação entre as velocidades precoce e tardia.

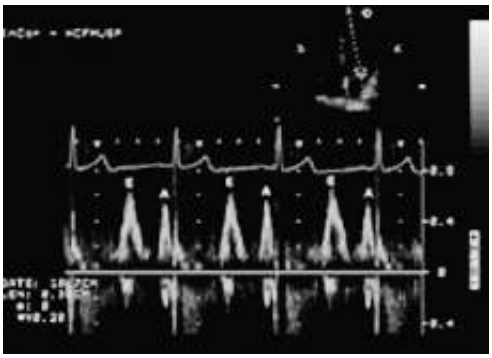

Figura 39.13 Curva espectral do fluxo de enchimento ventricular esquerdo normal obtido por Doppler pulsátil, no corte apical quatro câmaras, mostrando a velocidade de enchimento ventricular rápido (*E*) maior que a velocidade de enchimento ventricular tardio após a contração atrial (*A*), com relação E/A maior que 1,0. O tempo de desaceleração da onda E é normal.

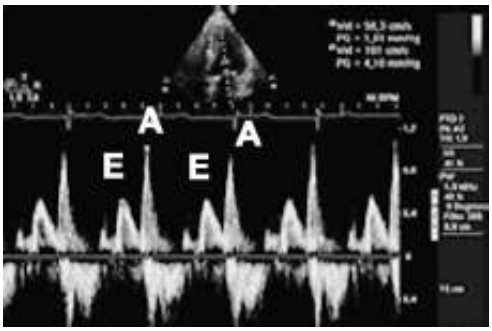

Figura 39.14 Curva espectral do fluxo de enchimento ventricular esquerdo obtido pelo Doppler pulsátil, no corte apical quatro câmaras, mostrando a velocidade de enchimento ventricular rápido (*E*) menor que a velocidade de enchimento ventricular tardio após a contração atrial (*A*), com relação E/A menor que 1,0. O tempo de desaceleração da onda E está aumentado. Esse padrão de enchimento é representativo de alteração do relaxamento ventricular esquerdo.

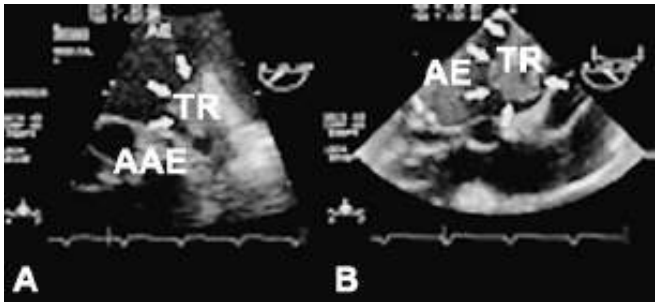

Figura 39.15 Imagens obtidas pela ecocardiografia transesofágica mostrando presença de trombo no apêndice atrial esquerdo (*AAE*) (**A**) e grande trombo (*TR*) no átrio esquerdo (*AE*) (**B**).

A maioria dos trombos localizados no VE ocorre em pacientes com disfunção sistólica (cardiomiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio [IAM], aneurisma ventricular). Os trombos localizados no ápice ventricular são detectados com maior facilidade por ecocardiografia transtorácica. Os trombos podem ser laminares e fixos, ou móveis, protraindo-se para dentro da cavidade ventricular (Figura 39.16). Suas características ecocardiográficas podem influir no risco de embolização.

Os tumores cardíacos constituem achados pouco frequentes e podem ser intracavitários ou intramurais. O mixoma é o tumor cardíaco mais comum, responsável por 25% dos casos de tumores cardíacos. Embora possa ocorrer em qualquer câmara cardíaca, está localizado no AE em 75% dos casos.[18] Em geral, o mixoma atrial esquerdo manifesta-se pela presença de um pedículo ligado ao endocárdio, mais comumente ao septo interatrial, e apresenta movimentos de graus variáveis na cavidade. Os rabdomiomas são tumores benignos associados à esclerose tuberosa. Geralmente, esses tumores são múltiplos e aparecem dentro das cavidades cardíacas (Figura 39.17).[19] Os fibromas são encontrados em crianças e afetam o VE de modo mais frequente.

Doença arterial coronariana

A DAC é a principal causa de cardiopatia nas sociedades modernas e apresenta alto grau de morbidade e mortalidade. Embora a ecocardiografia não possibilite a visibilização direta das artérias coronárias em todo o seu trajeto, essa técnica fornece informações importantes por meio do estudo do desempenho do VE. A ecocardiografia realizada sob condições de estresse induzido por esforço físico ou por agentes farmacológicos é um método não invasivo amplamente utilizado para o diagnóstico e a avaliação prognóstica de pacientes com DAC crônica suspeita ou conhecida.[20–22] Em pacientes com IAM, a ecocardiografia é amplamente utilizada para diagnóstico, avaliação funcional, estratificação de risco e detecção de complicações, tais como comunicação interventricular, ruptura do músculo papilar, pseudoaneurisma, trombo e ruptura da parede livre do VE.

Figura 39.16 Ecocardiograma transtorácico em corte apical quatro câmaras mostrando a presença de trombo no ápice do ventrículo esquerdo (*VE*) em paciente com cardiomiopatia dilatada. O trombo apresenta uma parte fixa e uma móvel, com pedículo, protraindo-se para dentro da cavidade ventricular.

Figura 39.17 Imagem paraesternal longitudinal mostrando tumor (*TU*) no interior do ventrículo direito, diagnosticado como rabdomioma. AE = átrio esquerdo; Ao = aorta; VE = ventrículo esquerdo.

Além do exame ecocardiográfico realizado em condições de repouso, a associação das imagens ecocardiográficas ao teste de estresse, seja ele físico ou farmacológico, possibilita a avaliação da reserva contrátil do VE e a detecção de alterações da contração segmentar indicativas de obstrução das artérias coronárias. A ecocardiografia sob estresse é uma ferramenta importante para avaliação dos pacientes, fornecendo dados não só para o diagnóstico, mas também para o prognóstico de pacientes com DAC suspeita ou conhecida.

Técnicas especiais de ecocardiografia

Quando as imagens ecocardiográficas obtidas pela técnica transtorácica são de qualidade inadequada para análise ou quando se quer avaliar estruturas cardíacas localizadas posteriormente, próximas ao esôfago, pode-se empregar ecocardiografia transesofágica, que utiliza transdutores de ultrassonografia montados na ponta de uma sonda endoscópica, introduzida no esôfago e na porção proximal do estômago, fornecendo imagens do coração com alta resolução. Essa técnica é frequentemente empregada para avaliação de próteses valvares, pesquisa de trombo localizado no átrio ou apêndice atrial (ver Figura 39.15), estudo da aorta, avaliação do septo interatrial para detecção de comunicação interatrial (Figura 39.18) e em situações em que a realização do exame transtorácico não é possível, como durante cirurgia cardíaca.

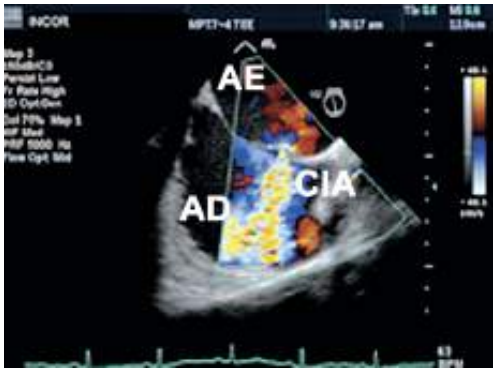

Figura 39.18 Ecocardiograma transesofágico mostrando o septo interatrial com comunicação interatrial (*CIA*) na região da fossa oval e fluxo turbulento do átrio esquerdo (*AE*) para o átrio direito (*AD*).

Recentes avanços tecnológicos expandiram a utilização da ecocardiografia na prática clínica. Novas modalidades de imagem incluem ainda a ecocardiografia tridimensional e a com contraste à base de microbolhas. A ecocardiografia tridimensional possibilita a avaliação das imagens ecocardiográficas em três dimensões e em tempo real, com o potencial de fornecer maior detalhamento anatômico das estruturas cardíacas. Embora sua real vantagem em relação à ecocardiografia bidimensional não esteja estabelecida, estudos recentes têm demonstrado maior precisão na determinação de volumes ventriculares e massa ventricular esquerda.[23]

A ecocardiografia com contraste baseia-se na injeção intravenosa (IV) de contraste ecocardiográfico à base de microbolhas para melhorar a qualidade das imagens e possibilitar o estudo da perfusão miocárdica.[24,25] Os agentes de contraste ecocardiográfico consistem em microbolhas de gases do tamanho das hemácias, envoltas por uma cápsula que lhes confere estabilidade, e que, quando injetadas por via IV periférica, atravessam a circulação capilar

pulmonar causando opacificação das cavidades cardíacas direitas e esquerdas. A ecocardiografia com microbolhas mostrou-se eficaz na melhora do sinal Doppler e delineamento dos bordos endocárdicos em pacientes com estudos tecnicamente difíceis. O uso das microbolhas também teve seu benefício comprovado durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico ou esforço físico, por possibilitar melhor detecção das alterações da contratilidade miocárdica segmentar e global do VE, tanto em repouso como no pico do estresse.[26,27] O desenvolvimento de agentes de contraste mais estáveis e o grande avanço nas técnicas ultrassonográficas possibilitaram o uso das microbolhas para o estudo da perfusão miocárdica (Figura 39.19), ampliando o papel da ecocardiografia na avaliação da DAC.[28–30] Novas perspectivas da ecocardiografia com microbolhas incluem sua aplicação terapêutica e como marcador de resposta inflamatória.[31]

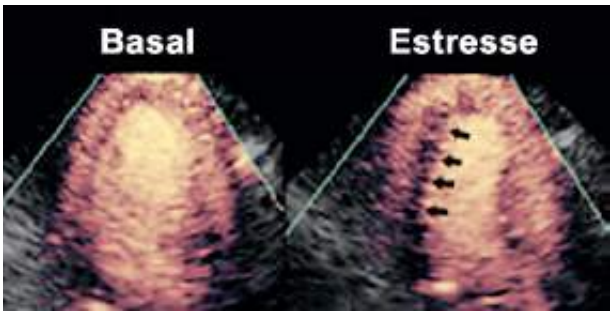

Figura 39.19 Ecocardiografia com contraste miocárdico à base de microbolhas. Imagem bidimensional em corte apical longitudinal, mostrando contraste ecocardiográfico na cavidade do ventrículo esquerdo e no músculo cardíaco, indicando perfusão miocárdica normal no estado basal (*à esquerda*) e defeito de perfusão miocárdica (*área escura, setas*) no pico do estresse por dobutamina (*à direita*).

Capítulo 40

Medicina Nuclear

William Azem Chalela, José Cláudio Meneghetti e Carlos A. Buchpiguel

Introdução

As diferentes técnicas aplicadas na aquisição e processamento de imagens em cardiologia nuclear já estão bem estabelecidas, sendo fruto de um desenvolvimento progressivo ao longo das últimas três décadas. As técnicas em cardiologia nuclear possibilitam a obtenção de imagens não invasivas do miocárdio e dos volumes sanguíneos nas câmaras cardíacas em repouso e ao estresse, utilizando como marcadores os radionuclídeos. Por serem não invasivos e de elevada acurácia, os exames em cardiologia nuclear ocupam espaço de grande importância nas decisões clínicas.

Nos últimos anos, ocorreram grandes avanços tanto na instrumentação quanto no desenvolvimento de radiofármacos. De maneira paralela, os estudos alcançaram resultados de grande relevância clínica no diagnóstico, bem como na avaliação funcional de pacientes com doença conhecida. Isso possibilitou melhor estratificação e prognóstico de risco desses pacientes. A capacidade de avaliar a repercussão funcional das coronariopatias e principalmente de estabelecer prognósticos tornou o estudo de perfusão miocárdica um teste de imagem provocativo de isquemia com a maior experiência acumulada na literatura mundial na atualidade, atestando sua credibilidade.

Inicialmente serão descritas as metodologias empregadas para a realização desses estudos, englobando a cintigrafia de perfusão miocárdica, avaliação da função ventricular, as cintigrafias para a pesquisa do infarto agudo do miocárdio (IAM), da inflamação miocárdica e para o estudo da inervação simpática. Além disso, serão abordados alguns aspectos relevantes a respeito da tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*), notadamente no que se refere às aplicações dessa tecnologia na pesquisa de viabilidade miocárdica. No final deste capítulo, será feita uma descrição resumida da I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear, que atualiza de maneira prática e objetiva os conhecimentos e as aplicações de procedimentos de investigação diagnóstica, prognóstica e de avaliação terapêutica que empregam esses métodos.

Como a medicina nuclear cardiovascular utiliza diversas modalidades de estresses, com o objetivo de provocar aumento do débito coronariano e, quando existir, heterogeneidade de fluxo sanguíneo miocárdico, serão discutidas, inicialmente, as diferentes modalidades de estresses cardiovasculares.

Modalidades de estresses cardiovasculares

A terminologia *estresse cardiovascular*, apesar de imprópria, será adotada para designar as diversas modalidades de testes provocativos associados à medicina nuclear cardiovascular, em função de já ser largamente empregada com essa conotação. Os estresses cardiovasculares podem ser utilizados para avaliar a resposta da função ventricular pela ventriculografia e angiografia radioisotópica ou, mais frequentemente, as alterações regionais do fluxo coronariano na cintigrafia miocárdica de perfusão.

Diversos tipos de estresse cardiovascular podem ser combinados às técnicas radioisotópicas. O princípio básico da aplicação dos vários tipos de estresse em conjunto com as imagens com radionuclídeos de perfusão miocárdica consiste em criar uma heterogeneidade de fluxo sanguíneo entre territórios vasculares irrigados por artérias coronárias normais e territórios vasculares irrigados por artérias coronárias com estenoses obstrutivas significantes (Figura 40.1). A heterogeneidade de fluxo sanguíneo miocárdico regional pode ser visualizada com agentes de perfusão miocárdica, contudo, a heterogeneidade regional não implica necessariamente isquemia miocárdica.

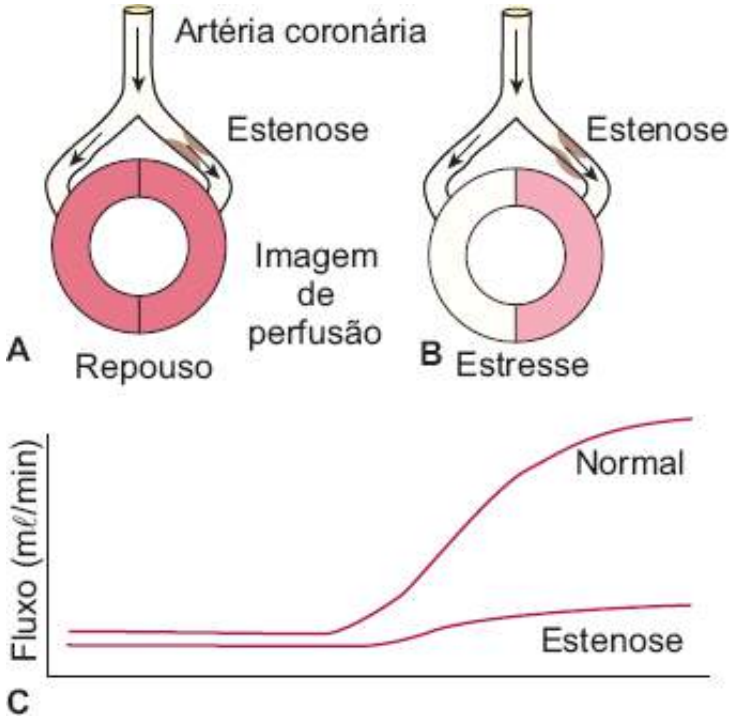

Figura 40.1 Representação esquemática do princípio das imagens de perfusão miocárdica com estresse e repouso. **A.** Dois ramos de uma artéria coronária são mostrados; o ramo esquerdo é normal e o direito tem uma estenose considerável. **B.** Imagem da perfusão miocárdica dos territórios supridos pelos dois ramos. **C.** Fluxo sanguíneo coronariano nos dois ramos em repouso e durante o estresse. Em repouso, o fluxo sanguíneo miocárdico é semelhante nos dois ramos coronarianos. Quando um agente de perfusão miocárdica é injetado em repouso, a captação miocárdica é homogênea (imagem normal). Durante o estresse, o fluxo sanguíneo coronariano aumenta 2 a 2,5 vezes no ramo normal, mas não na mesma extensão do ramo estenosado, resultando assim em uma distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo. Essa heterogeneidade do fluxo sanguíneo pode ser visualizada com ^{201}Tl (tálio-201) ou ^{99m}Tc-sestamibi ou MIBI (metoxi-isobutilisonitrila marcada com tecnécio-99m [^{99m}Tc]) como uma área com hipocaptação relativa do radiotraçador (defeito perfusional miocárdico).[1]

Dos diferentes tipos de estresses cardiovasculares, somente o teste ergométrico e as provas farmacológicas têm sido utilizados na prática. Apesar de essas duas modalidades de estresses apresentarem níveis semelhantes de sensibilidade e especificidade, o teste ergométrico, em bicicleta ou esteira, costuma ser o método de escolha pelo valor diagnóstico e prognóstico que agrega em função das informações referentes à resposta clínica e eletrocardiográfica ao esforço. As provas farmacológicas são reservadas às situações em que o esforço físico está contraindicado ou não é possível alcançar o nível submáximo de frequência cardíaca com o exercício, por limitação física ou outros fatores, como o uso de fármacos cronotrópicos negativos. Um caso particular é a existência de bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His,[2] quando a opção preferencial é pelo estresse farmacológico (dipiridamol ou adenosina) com o objetivo de evitar os resultados falso-positivos frequentemente observados quando a cintigrafia miocárdica é realizada associada ao teste ergométrico.

Estresse físico | Teste ergométrico

A metodologia de realização do teste ergométrico associado à cintigrafia é essencialmente a mesma da ergometria convencional. Existem vários protocolos de testes ergométricos padronizados. O protocolo em esteira rolante mais difundido em nosso meio é o de Bruce (Tabela 40.1). Está preferencialmente indicado para estabelecimento de diagnóstico e/ou avaliação da capacidade funcional em indivíduos que possuam algum grau de condicionamento físico. Outras sugestões de uso em esteira rolante: o protocolo de Ellestad (Tabela 40.2) que tem aplicação semelhante ao de Bruce; o protocolo de Naughton (Tabela 40.3) fica reservado a indivíduos com limitações físicas importantes, em especial em idosos, bem como em pacientes em evolução recente de IAM não complicado e em portadores de insuficiência cardíaca compensada. Em bicicleta ergométrica, geralmente o paciente começa com 35 watts, e o trabalho é aumentado a cada 3 min. O propósito do exercício é aumentar a demanda metabólica do coração e testar a habilidade da circulação da artéria coronária em satisfazer essa demanda com aumento do fluxo sanguíneo miocárdico.

Consequentemente, a isquemia miocárdica é, com frequência, provocada pelo exercício físico. Os critérios para

a interrupção do exame são: exaustão, hipotensão ou queda de 20 mmHg ou mais da pressão arterial sistólica, angina de forte intensidade, arritmias complexas, infradesnivelamento do segmento ST maior ou igual a 3 mm, supradesnivelamento do segmento ST maior ou igual a 1 mm em derivações não relativas a infarto do miocárdio etc. Entretanto, vale ressaltar algumas particularidades, quando realizado em associação à cintigrafia:

Tabela 40.1 Protocolo de Bruce.

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET
1	3	1,7	10	4,6
2	3	2,5	12	7,0
3	3	3,4	14	10,1
4	3	4,2	16	12,9
5	3	5,0	18	15,1
6	3	5,5	20	16,9
7	3	6,0	22	19,2

MET = equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mℓ-kg-min^{-1} de oxigênio).

Tabela 40.2 Protocolo de Ellestad.

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET
1	3	1,7	10	4,6
2	2	3	10	7,4
3	2	4	10	9,6
4	2	5	10	12,0
5	2	5	15	13,9
6	2	6	15	16,3
7	2	7	15	18,9

MET = equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mℓ-kg-min^{-1} de oxigênio).

Tabela 40.3 Protocolo de Naughton.

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET
1	3	2	2,5	3,2
2	3	2	3,5	3,5
3	3	2	4,4	3,7
4	3	2	5,4	4,0
5	3	2	6,4	4,3
6	3	2	7,3	4,5

MET = equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mℓ-kg-min^{-1} de oxigênio).

- O preparo do paciente deve incluir a obtenção prévia de um acesso venoso periférico através do qual será administrado o radiofármaco no esforço máximo. A interrupção do exercício obedece aos critérios tradicionais.

Entretanto, é recomendável a continuação do esforço por no mínimo mais 60 segundos após a administração do radiofármaco, salvo na completa impossibilidade de que isso seja feito, passando-se em seguida à fase de recuperação segundo a metodologia convencional

- Quando o radioisótopo utilizado é o ^{201}Tl, a aquisição das imagens precisa ser iniciada antes de ser completado o período habitual de recuperação. Nesse caso, o monitoramento dos parâmetros clínicos e eletrocardiográficos deve ser continuado, mesmo com o paciente já posicionado na gamacâmera. No estudo da função ventricular, segue-se também a metodologia convencional do teste de esforço, com monitoramento do eletrocardiograma (ECG), buscando-se complexo QRS de grande amplitude (derivação bipolar semelhante à CM5) e ausência de blindagem da radioatividade por eletrodos de liga metálica na região precordial. Não há necessidade de se empregarem sistemas de múltiplas derivações de monitoramento e registro, uma vez que a finalidade principal volta-se à avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo frente ao exercício.

Provas farmacológicas

Empregadas como alternativa às provas associadas ao estresse físico, representam aproximadamente 20 a 30% de todos os pacientes e 50% dos idosos encaminhados aos laboratórios de cardiologia nuclear. Em pacientes com impedimento clínico ou limitação física à realização de exercício ou, ainda, em situações nas quais as avaliações diagnóstica e prognóstica se encontrem limitadas estão indicadas realizações de estudos de imagens associadas às provas farmacológicas. São elas: sequelas de insuficiência vascular cerebral e patologias musculoesqueléticas degenerativas ou inflamatórias; insuficiência cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; baixa capacidade funcional; outras condições não cardíacas que resultem em inabilidade na realização de exercício eficaz; hipertensão arterial grave; arritmias ventriculares complexas desencadeadas pelo esforço; avaliação cardiológica pré-cirurgia vascular; portadores de bloqueio do ramo esquerdo; estratificação de risco na evolução recente do infarto do miocárdio; insuficiência cardíaca congestiva; uso de fármacos que interfiram na elevação do consumo de oxigênio.

Fármacos que induzem vasodilatação coronariana

Representados pela adenosina ou pelo dipiridamol, podem ser usados em associação à cintigrafia de perfusão e/ou para avaliar a função ventricular. Após a infusão, observa-se vasodilatação coronariana, com importante aumento do fluxo para as artérias normais, e pequeno ou inexistente aumento das artérias com estenose, provocando então, a heterogeneidade do fluxo miocárdico.

A adenosina é um composto heterocíclico de baixo peso molecular, constituído por uma base purínica e ribose. É produzida em pequena quantidade durante o metabolismo celular normal e aumenta expressivamente durante quadros de isquemia tecidual ou hipoxia. Suas propriedades fisiológicas englobam importante vasodilatação na maioria dos leitos arteriolares, à exceção em arteríolas pré-glomerulares renais, efeito antiadrenérgico, inibição vagal em doses baixas, com elevação da frequência cardíaca, e inibição da condução atrioventricular e sinusal em doses elevadas, podendo desenvolver bloqueio atrioventricular e bradicardia sinusal.[2] Apresenta meia-vida biológica muito curta, em torno de 2 segundos. A interação com os receptores A2A da membrana celular, abundantes nas artérias coronárias, resulta em acúmulo de adenosina no meio extracelular, com consequente vasodilatação. A vasodilatação coronariana induz à menor resposta hiperêmica em regiões do miocárdio supridas por artérias com obstrução luminal. Dependendo da magnitude da estenose e das limitações na reserva de fluxo coronariano, a adenosina irá produzir heterogeneidade no fluxo e, em pacientes com doença grave a isquemia *verdadeira,* pode ser resultante também do fenômeno de *roubo de fluxo*. Adicionalmente, atua também nos receptores A1 existentes em regiões proximais do nó atrioventricular, levando a depressão da condução do estímulo, motivo pelo qual tem sido utilizada como fármaco de escolha para o tratamento de taquicardias supraventriculares.

Para se conseguir o efeito hiperêmico, a dose habitual é de 140 $mg.kg.min^{-1}$, administrada obrigatoriamente em bomba de infusão por 6 min, sendo a injeção do radiofármaco realizada aos 3 min. Para que se obtenha um estímulo farmacológico desejado, é necessário que o paciente esteja pelo menos por 24 h sem o uso de fármacos, sem ingestão de bebidas ou alimentos que contenham cafeína e de 36 a 48 h dos medicamentos que contenham metilxantinas. Os pacientes que tomam dipiridamol por via oral devem interromper por 24 h antes do exame, para evitar a potencialização dos efeitos adversos. Outros fármacos cardiovasculares geralmente não interferem nos resultados do estímulo farmacológico; portanto, não há necessidade de interrompê-las para esse tipo de exame.

O dipiridamol é uma base pirimidínica, cujo efeito vasodilatador indireto é atribuído ao acúmulo de adenosina

no meio intersticial, por bloqueio do transporte desta para o meio intracelular. Após interação com receptores de adenosina A2 na membrana celular, mediada pela proteína G e uma série de eventos, que englobam elevação da adenilciclase, estimulação dos canais de potássio e diminuição da captação de cálcio para o meio intracelular, verifica-se a situação final de vasodilatação. Administrado por via intravenosa, na dose convencional de 0,56 mg.kg no tempo de 4 min, é distribuído em 15 min, apresentando meia-vida biológica variável (45 a 136 min). Além de seu efeito vasodilatador, o emprego na prática clínica baseia-se na diminuição da agregação plaquetária, com mecanismo de ação que inclui a inibição da fosfodiesterase, elevação nos níveis de adenosina trifosfato (ATP) e potencialização dos efeitos do ácido acetilsalicílico.

Os efeitos adversos ocorrem em até 80% dos pacientes, e são dependentes dos efeitos sistêmicos diretos dos fármacos (vasodilatação) – cefaleia, tontura, rubor facial etc. Em geral, são de curta duração e revertidos, na sua maioria, com a administração de aminofilina intravenosa.

Está contraindicado o uso desses vasodilatadores nos pacientes em broncospasmo, bloqueio atrioventricular de segundo ou maior grau, e naqueles em uso de dipiridamol. Esses pacientes são candidatos à realização do estresse físico ou o estresse farmacológico com dobutamina. As contraindicações ao uso da adenosina e do dipiridamol estão listadas na Tabela 40.4.

Se for injetado Tl^{201} ou ^{99m}Tc-sestamibi durante a vasodilatação máxima e se observar heterogeneidade de fluxo (estenose coronariana hemodinamicamente significativa), será observada também heterogeneidade de captação do radiofármaco, possibilitando então o diagnóstico da doença coronariana. A sensibilidade e a especificidade para a detecção de doença coronariana são comparáveis entre a adenosina e o dipiridamol.

Fármacos que promovem a elevação do consumo de oxigênio

Esse grupo de fármacos é que produz estresse farmacológico. São utilizados como alternativos nos pacientes que não podem se submeter ao teste ergométrico ou provas de estímulo farmacológico.

Tabela 40.4 Contraindicações ao uso de adenosina e dipiridamol.

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Broncospasmo	História de doença pulmonar reativa
Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau na ausência de marca-passo	Doença do nó sinusal
Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg)	Bradicardia sinusal acentuada
Uso recente (menos de 24 h) de dipiradamol por pacientes que receberão adenosina	

O mais frequentemente utilizado é a dobutamina,[3] que exerce ação nos receptores beta^1-adrenérgicos, com estimulação inotrópica e cronotrópica dependente da dose infundida, além de efeitos diretos sobre os beta^2-receptores, com resposta de vasodilatação periférica. Em doses mais elevadas, evidenciam ação alfa^1-adrenérgica predominante, com consequente vasoconstrição periférica e aumento da força contrátil. Em doses baixas a moderadas (5 a 20 mg.kg.min^{-1}) promove elevação significativa do débito cardíaco com aumento predominante do volume sistólico. Além disso, observam-se pequenas modificações na pressão arterial média e na frequência cardíaca, além de diminuições na pressão e resistências venosa pulmonar e sistêmica. Em doses superiores a 20 mg.kg.min^{-1} leva a aumento importante da frequência cardíaca, com consequente elevação do consumo de oxigênio do miocárdio.

Está indicada para o diagnóstico de doença coronariana obstrutiva em pacientes asmáticos descompensados, com incapacidade de realizar esforço físico; hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg); bloqueio atrioventricular de grau elevado; pesquisa de músculo viável pela análise da função sistólica; estratificação de risco em fase pré-operatória de cirurgia vascular e, principalmente, quando há lesões significativas nas artérias carótidas de ambos os lados; modalidade alternativa em pacientes que tenham ingerido substâncias derivadas de cafeína ou de metilxantina nas 24 h que precedem o exame. São contraindicações: pacientes em uso de betabloqueadores;

portadores de arritmias complexas; angina instável ou infarto do miocárdio recente; hipertensão grave ou estágio III; aneurismas ou dissecção da aorta; insuficiência vascular cerebral sintomática; estenose aórtica grave; cardiomiopatia hipertrófica na forma obstrutiva; alterações no metabolismo de potássio.

Inicia-se a administração venosa da solução (250 mg de dobutamina diluída em 250 mℓ de solução fisiológica), por bomba de infusão, na dose de 5 ou 10 $mg.kg.min^{-1}$ por 3 min. A cada 3 min acrescentam-se 10 $mg.kg.min^{-1}$ até o máximo de 40 $mg.kg.min^{-1}$. Em pacientes que não apresentam elevação da frequência cardíaca até pelo menos 85% do limite teórico estimado para a idade e sem evidências de isquemia, a associação a atropina intravenosa é recomendada na ausência das contraindicações (glaucoma de ângulo estreito, miastenia *gravis*, uropatia ou distúrbios gastrintestinais obstrutivos). Os efeitos adversos são frequentes, sendo em geral bem tolerados e de curta duração: cefaleia, dor precordial, palpitações, rubor facial, dispneia, parestesia, náuseas etc. O antagonista empregado é o metoprolol intravenoso, na dose de 2,5 a 5 mg, preconizado na vigência de taquicardia persistente ou arritmias com repercussão hemodinâmica.

A arbutamina também eleva o consumo de oxigênio do miocárdio. Esse fármaco é um agonista misto $beta_1$ e $beta_2$, com moderada afinidade por receptores alfa.[4] Tem resposta cronotrópica semelhante à da dobutamina, porém, com menor efeito vasodilatador periférico. Os efeitos adversos mais frequentes são: tremores, mal-estar, cefaleia, parestesia arritmias e hipotensão arterial.

Estresse combinado | Adição de exercício às provas de estímulo farmacológico

A associação de exercício dinâmico em baixa carga de trabalho total, como caminhar em esteira rolante até o máximo de dois estágios do protocolo de Bruce, tem evidenciado a redução da atividade subdiafragmática (hepática) e melhora a razão de atividade de radiação emitida entre órgão-alvo e vísceras (*background*), com consequente melhora na qualidade das imagens.[5] Da mesma forma, observa-se diminuição da ocorrência e intensidade dos efeitos adversos decorrentes da infusão de dipiridamol ou adenosina, bem como da incidência de bloqueios atrioventriculares.

Novos fármacos

A utilização de antagonistas específicos dos receptores A_1 de denominação N-0861, é promissora para a redução de efeitos adversos sem comprometer a eficácia da adenosina em relação à vasodilatação coronariana. Da mesma maneira, agonistas seletivos dos receptores A_2[6] (GGS-21680, MRE-0470, CVT-3146, ATL-193, ALTL-146e), ainda sob estudos, têm evidenciado hiperemia coronariana adequada e menor intensidade de efeitos sistêmicos, especialmente dor torácica e bloqueio atrioventricular. Além disso, se efetivamente não produzirem broncospasmo, como esperado, poderão ter sua aplicação ampliada de modo importante. Um estudo multicêntrico, duplo-cego, envolvendo 784 pacientes que foram randomizados para regadenoson (agonista dos receptores A_{2A}) ou adenosina na razão de 2:1 verificou informações diagnósticas comparáveis. Não foi observado nenhum efeito adverso sério e o regadenoson foi mais bem tolerado que a adenosina.[7]

Cintigrafia de perfusão miocárdica | Princípios, indicações e resultados clínicos

Princípios

Na atualidade, os métodos de imagem podem avaliar a doença coronariana por diferentes características anatômicas e funcionais. Pode-se avaliar desde a anatomia dos vasos coronários até o tipo de impacto funcional que a doença obstrutiva da circulação coronariana pode produzir. Pode-se detectar a obstrução de um determinado vaso coronariano, identificando o déficit de perfusão que essa mesma redução do lúmen arterial provoca em determinado território vascular do miocárdio. A definição crua e simples da palavra perfusão é a passagem livre de um fluido por um tecido ou órgão. Portanto, por meio de análise da perfusão miocárdica podem-se obter informações que ajudam a diagnosticar uma obstrução crítica da artéria coronária.

O estudo da perfusão miocárdica por meio da cintigrafia segue princípios fisiológicos bem determinados e

específicos. Pelo princípio básico que rege toda a medicina nuclear, devem-se empregar isótopos ou radiofármacos que se concentram, passiva ou ativamente, no miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo que flui pelas artérias coronárias. Esses compostos não podem interagir de forma medicamentosa ou interferir nos mecanismos básicos fisiológicos do miocárdio. Igualmente, todo composto administrado não pode *per se* provocar qualquer reação de hipersensibilidade ou tóxica do organismo. Igualmente, devem-se selecionar agentes que sejam disponíveis em larga escala, sejam de fácil administração no organismo, possibilitando que os mesmos sejam detectados pelas câmaras de cintilação, que constituem os equipamentos de produção das imagens em medicina nuclear.

No início da década de 1970, procurou-se desenvolver compostos que pudessem representar a distribuição do fluxo sanguíneo coronariano. Como existia apenas um isótopo radioativo do elemento potássio (K-43) que não apresentava características físicas apropriadas para administração em seres humanos, foram procurados elementos que fossem semelhantes ao potássio (elevada seletividade para musculatura cardíaca) e, ao mesmo tempo, ajudassem a obter imagens de qualidade diagnóstica. O elemento tálio pertence ao mesmo grupo da tabela periódica do potássio, com propriedades biológicas semelhantes, e seu isótopo ^{201}Tl tem propriedades físicas que favorecem detecção adequada pelas câmaras de cintilação.[8] Embora seja produzido em aceleradores lineares, o que eleva o seu custo de produção, o ^{201}Tl teve crescente aceitação na prática clínica pelas suas características biológicas e de biodistribuição. O ^{201}Tl, como análogo do potássio, se concentra no miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo coronariano. Contudo, sua retenção dentro da fibra miocárdica é dependente da integridade da bomba de Na^+ e K^+, uma vez que este composto é transportado ativamente através da membrana celular. Um aspecto interessante desse composto é que, uma vez na circulação sanguínea, ele é rapidamente extraído pelo miocárdio com uma fração de extração de primeira passagem da ordem[9] de 86%. Contudo, uma vez dentro da célula miocárdica, esse composto se redistribui organicamente no decorrer do tempo. Uma determinada quantidade de ^{201}Tl, que se concentra no interior da célula, é transferida dinamicamente para o compartimento vascular com consequente concentração em outros órgãos ou mesmo eliminação biológica por órgãos de excreção. Esse processo pode ser registrado por meio de imagens dinâmicas com curvas de atividade por tempo, nas quais se verifica que a atividade inicial cai pela metade em aproximadamente 4 h, em indivíduos normais e sem doença arterial coronariana – DAC (meia-vida biológica = 4 h). Em pacientes com obstrução de um vaso coronariano, verifica-se que essa redistribuição orgânica com saída de ^{201}Tl do interior da célula é mais lenta, ou a reentrada de ^{201}Tl proveniente de outros órgãos é relativamente maior. Obtendo-se duas séries de imagens com apenas uma injeção de ^{201}Tl, pode-se por comparação da distribuição desse agente nos diferentes territórios coronarianos determinar se há déficits de fluxo entre uma fase (estresse) e outra (repouso). Em geral se administra uma dose diagnóstica de ^{201}Tl em condição de estresse máximo, quando o ^{201}Tl se concentrará no miocárdio em proporção ao fluxo coronariano que se estabelece em regime de estresse. Essas imagens, adquiridas sequencialmente à administração do composto, representam o fluxo sanguíneo pelas artérias coronárias (fase de estresse). Uma segunda série de imagens é obtida 4 h após, pois se registra a distribuição do composto em repouso e após redistribuição do ^{201}Tl no tempo (fase de redistribuição). Essa fase de redistribuição representa a viabilidade das células miocárdicas, pois células viáveis (sem infarto prévio) supridas por vasos com estenose têm capacidade de reter ^{201}Tl em proporção igual às células irrigadas por artérias coronárias normais. Portanto, um defeito que aparece em determinado território coronariano na fase de estresse pode implicar baixo fluxo coronariano que ocorre tanto em miocárdio normal como em território com infarto prévio do miocárdio (por redução da massa de tecido vascularizado e da massa de células que podem reter o ^{201}Tl). Com as imagens de redistribuição é possível distinguir entre as duas situações anteriormente descritas, pois defeitos que desaparecem em repouso traduzem existência de células viáveis que possibilitam concentrar maior quantidade de ^{201}Tl no decorrer do tempo, e, portanto, representam o padrão clássico de isquemia miocárdica. Já os defeitos que persistem no tempo implicam perda de células viáveis ou músculo cardíaco, indicando indiretamente a possibilidade de infarto do miocárdio. Embora essa característica biológica dinâmica do ^{201}Tl seja muito interessante, requerendo assim apenas uma injeção intravenosa, algumas das propriedades físicas do mesmo têm limitado sua ampla disponibilidade. Um dos fatores é que o mesmo é produzido em aceleradores de partículas (*ciclotrons*), trazendo assim um alto custo de produção e limitada disponibilidade. Tem energia relativamente baixa, o que propicia a produção de artefatos de atenuação por tecidos moles (mama e diafragma). Por ter meia-vida física relativamente mais longa (aproximadamente 72 h), a dose administrada é baixa para limitar a exposição do paciente à radiação ionizante. Com isso, a qualidade das imagens fica um pouco prejudicada com a utilização de câmaras de cintilação modernas e tomográficas, contudo sem prejudicar a qualidade da informação diagnóstica obtida.

Para superar as limitações anteriormente descritas do ^{201}Tl, procurou-se desenvolver outros agentes de perfusão

miocárdica.

Um dos agentes mais disponíveis atualmente é a metoxi-isobutilisonitrila (sestamibi) marcada com ^{99m}Tc, isótopo que agrega características físicas muito favoráveis para produzir imagens de alta qualidade diagnóstica.[10] Outros agentes marcados com ^{99m}Tc foram sequencialmente desenvolvidos, tais como a tetrofosmina, com características semelhantes, porém não idênticas, às do sestamibi. Embora apresentem a vantagem de serem marcados com ^{99m}Tc, esses agentes têm características um pouco distintas em comparação ao ^{201}Tl. O mecanismo de concentração obedece igualmente à distribuição do fluxo sanguíneo coronariano regional, porém com mecanismos de transporte transmembrana e de retenção celular distintos. Embora o transporte para o interior da célula miocárdica envolva processo passivo sem gasto energético ativo, sua concentração é diretamente dependente da integridade de membrana e dos processos metabólicos oxidativos (relacionada com o potencial elétrico transmembrana). Portanto, para que haja concentração no miocárdio, é necessário que haja fluxo sanguíneo e integridade metabólica e de membrana da fibra miocárdica. Outra diferença com o ^{201}Tl é o fato de este agente ter uma taxa de extração de primeira passagem relativamente menor e por não se redistribuir no decorrer do tempo. Isto obriga à realização de duas injeções venosas: uma em condição de estresse e a outra em condição de repouso.

Além dos radiofármacos empregados, outro aspecto favorável dos exames de cintigrafia de perfusão miocárdica é a flexibilidade do emprego de diversos tipos de estresse. Com o objetivo de sensibilizar a prova diagnóstica, é necessário o emprego de provas de estresse que visam reproduzir condições que propiciam o aparecimento da isquemia miocárdica. Pode-se empregar o esforço físico com o teste ergométrico, ou provas farmacológicas quando o paciente não tem condições de se submeter a um teste de esforço. Essas provas farmacológicas podem empregar agentes vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) e agentes inotrópicos positivos (dobutamina).

Indicações clínicas

Diagnóstico

Grande proporção de indivíduos é portadora de doença cardiovascular. Aproximadamente um em cada quatro indivíduos pode ser portador de doença cardiovascular.[11] Justifica-se, portanto, a aplicação de testes que permitam diagnosticar DAC, e assim orientar estudos cinecoronariográficos apenas em população altamente selecionada.

Muitas técnicas de detecção utilizam modalidades de estresse, físico ou farmacológico, no sentido de promover alterações de fluxo, elétricas ou funcionais, ausentes em condição de repouso, e possibilitam sugerir etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade funcional.[12–14] Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto este detectado principalmente pela cintigrafia de perfusão miocárdica. Isto se comprova por meio de modelos experimentais, nos quais alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis de obstrução coronariana significativa.[13,14] Considerando-se que o método padrão-ouro de detecção da DAC é o estudo cinecoronariográfico, a maioria dos estudos promove uma comparação com o *status* anatômico da circulação coronariana. Isto não necessariamente reflete uma situação funcional, apesar de haver lesão anatômica obstrutiva *grave*. Portanto, os dados atuais que retratam a sensibilidade e a especificidade refletem mais a capacidade do método em demonstrar existência de doença obstrutiva, e não necessariamente a sua capacidade intrínseca de detectar isquemia miocárdica. A análise de resultados dos diferentes métodos de imagem é limitada pela heterogeneidade da amostra populacional estudada (variável conforme o grau de prevalência de DAC na população avaliada).[15] Uma série de outros fatores pode influenciar o resultado, como características do paciente (variáveis relacionados com o sexo, peso e massa corporal por artefatos de atenuação etc.), aderência ao preparo e execução da prova de estresse, tipo e característica da lesão coronariana, aspectos técnicos relacionados com o tipo de equipamento empregado, qualificação do médico que interpreta os procedimentos, bem como critérios empregados para interpretação.

Apesar de algumas limitações, reconhece-se que os estudos de cardiologia nuclear se revestem de extrema importância clínica, fazendo com que muitos pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença coronariana ou mesmo com sintomas do tipo dor torácica a esclarecer (típica ou atípica), sejam avaliados de forma não invasiva, antes que sejam direcionados diretamente para estudos cinecoronariográficos.

Qualquer estudo requisitado pelo clínico ou cardiologista deve ter um racional de indicação no sentido de otimizar as informações diagnósticas fornecidas pelo teste.

Em uma metanálise feita por Gianrossi *et al.*,[16] analisando mais de 150 estudos, na qual se compararam os

resultados do ECG de esforço com a cinecoronariografia, observou-se sensibilidade média de 68% (variando de 23 a 100%) e especificidade de 77% (variando de 17 a 100%).[16] Ao comparar com estudos que fazem metanálise com exames cintigráficos, em seis estudos coletados nos quais se empregou ^{201}Tl como agente de perfusão miocárdica, observou-se sensibilidade média de 92% e especificidade de 84%.[10,17–19] Em uma série de três estudos de tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *single photon emission computed tomography*), empregando como agente de perfusão o ^{99m}Tc-sestamibi, observou-se sensibilidade média de 90% e especificidade[20] de 93%. Uma das possíveis explicações no sentido de justificar maior especificidade com o emprego de sestamibi é o fato de este fármaco ser marcado com ^{99m}Tc, isótopo que tem características físicas mais apropriadas para uso com câmaras de cintilação, o que acarreta menos artefato de atenuação e melhor qualidade de imagem comparativamente àquela obtida com ^{201}Tl. Contudo, as características biológicas e de farmacodinâmica do ^{201}Tl podem, em condições específicas, compensar a perda de vantagem nas propriedades físicas do elemento.

O exercício realizado por meio de prova ergométrica é uma forma eficaz de se produzir isquemia, quando existem lesões obstrutivas graves nos vasos coronários, e tem sido a forma de estresse preferida por mais de três décadas (Figura 40.2).

Contudo, quando o teste pode se mostrar ineficaz, como em situações de doenças vascular periférica, neurológica, muscular e esquelética, condições respiratórias e pulmonares, hipertensão arterial não controlada, recomenda-se o emprego de agentes de estresse farmacológico, como o dipiridamol, a adenosina e a dobutamina. Em um trabalho bem conduzido, a cintigrafia de perfusão miocárdica mostrou sensibilidades de 85 e 90% quando empregados dipiridamol e adenosina, respectivamente, e especificidade para detecção de DAC de 89 e 90% para ambos agentes farmacológicos, respectivamente.[21]

A cintigrafia de perfusão tem sido aplicada em várias situações clínicas específicas, principalmente quando o objetivo é diagnosticar DAC.

Uma das indicações clínicas do método é na caracterização da dor torácica de origem a esclarecer. A avaliação de pacientes com dor torácica aguda a esclarecer embasa-se no princípio de que, na vigência de dor torácica de origem cardíaca, deve ocorrer em geral alteração de fluxo sanguíneo coronariano que, por sua vez, é responsável pelo fenômeno isquêmico. Portanto, devem-se empregar radiofármacos que possibilitem o registro do padrão perfusional no momento da dor sem que isto acarrete prejuízos ao tratamento ou na condução clínica do paciente.

Cerca de 100% do percentual de metoxi-isobutil-isonitrila (sestamibi) marcada, que se concentra no coração, é extraído da circulação sanguínea dentro dos primeiros 2 min pós-injeção venosa. Portanto, a imagem, que pode ser obtida até 4 a 6 h após injeção intravenosa, refletirá o estado perfusional no momento da injeção de sestamibi (p. ex., momento da dor). Contudo, é importante que o marcador seja administrado durante a sintomatologia dolorosa. Trabalhos realizados em outros centros têm demonstrado que a sensibilidade do método cai a níveis inaceitáveis quando a injeção do radiofármaco é realizada 12 h após do término da fenomenologia clínica.[22] Em um trabalho prospectivo, avaliando 45 exames realizados em 43 pacientes que deram entrada na unidade de emergência com dor torácica a esclarecer, Gregoire *et al.*[23] compararam os resultados da cintigrafia de perfusão miocárdica com a injeção de ^{99m}Tc-sestamibi no momento da dor e entrada no setor de emergência, com aqueles obtidos pelo ECG de 12 derivações, considerando-se como método padrão-ouro a cinecoronariografia realizada dentro de 10 dias do episódio doloroso. Foram considerados como um indicativo de DAC os vasos que apresentassem estenose $\geq$ 50%. Para os estudos de cintigrafia, como critério de inclusão obrigatório, consideraram-se válidos apenas os estudos cuja injeção ocorreu no momento da dor, antes que fármacos vasodilatadores ou cardioprotetores fossem introduzidos. As imagens cintigráficas foram obtidas apenas quando ocorreu estabilização clínica do quadro. Dos 45 estudos obtidos, 26 foram considerados positivos ou indicativos de doença arterial e 19 foram interpretados como negativos. Quando comparadas à angiografia, das 26 cintigrafias negativas, 25 mostram obstrução nos vasos coronários (sensibilidade = 96%) e dos 19 estudos negativos, quatro mostraram DAC (especificidade = 79%). O ECG de 12 derivações mostrou sensibilidade de apenas 35% e especificidade[23] de 68%. A importância de se desenvolver testes não invasivos que permitam diagnosticar com precisão quadros de angina estável e instável reside no fato de que um percentual significativo de pacientes com dor torácica aguda procura serviços de emergência, esses são internados sem necessidade e apresentam estudo cinecoronariográfico normal.[24]

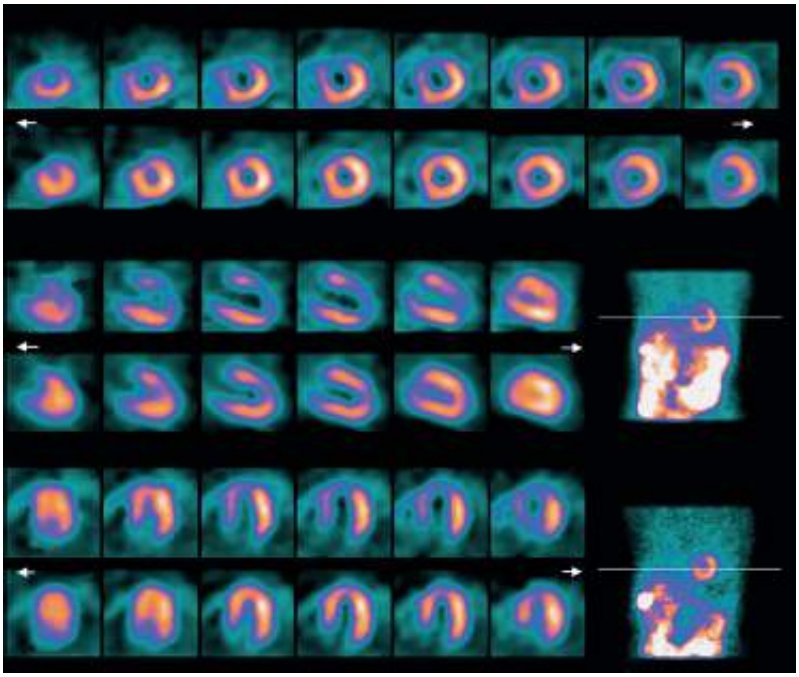

Figura 40.2 Cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-sestamibi. Imagens reconstruídas de acordo com o eixo curto (*série de imagens superior*), eixo longo plano vertical (*série de imagens intermediária*) e eixo longo plano horizontal (*série de imagens inferior*). Em cada série de imagens, o conjunto superior representa a fase de esforço e o conjunto inferior a fase de repouso. Nota-se defeito de perfusão induzido por esforço nas paredes anterior e septal, que não persiste na fase de repouso, caracterizando isquemia miocárdica naquele território.

Na área diagnóstica, avanços no campo da instrumentação, bem como no desenvolvimento de programas sofisticados de análise, fizeram com que dados funcionais mais precisos sejam disponibilizados ao clínico. Um dos aspectos de desenvolvimento que trouxe substancial valor incremental é a possibilidade de se obterem dados de funções contrátil, global e regional, mediante aquisição de imagens tomográficas sincronizadas com o ECG. Com isso pode-se obter uma representação das imagens em sístole e diástole, após a soma de vários ciclos cardíacos, aliando-se em um único estudo dados qualitativos e quantitativos de perfusão e função. Sabe-se que na cascata isquêmica existe uma relativa correspondência entre alterações de perfusão e alterações de contratilidade regional, embora as alterações de perfusão em geral precedam as alterações contráteis. Contudo, a possibilidade de se obterem dados funcionais em duas condições distintas, repouso e após estresse, proporciona segurança diagnóstica maior, com redução da taxa de resultados falso-positivos.[25,26] Um estudo inicial mostrou que a taxa de resultados falso-positivos foi reduzida de 14 para 3% com o acréscimo dos dados de função contrátil.[25] Isto pode ser explicado pois uma determinada região do miocárdio, que apresenta um déficit de perfusão, porém com contratilidade normal, pode representar um artefato de atenuação mais do que um defeito verdadeiro causado por um evento isquêmico estresse-induzido. O exemplo da Figura 40.3 demonstra a vantagem de se obterem dados de contratilidade juntamente com informações perfusionais.

Outra aplicação reconhecida da cintigrafia é no monitoramento de pacientes submetidos a procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica. Seja após uma dilatação por balão ou mesmo após a introdução de um *stent* no vaso coronariano, existe um período no qual a indicação dos estudos funcionais fica sujeita à elevada taxa de resultados positivos, principalmente entre o primeiro e o terceiro mês pós-dilatação. Isto ocorre porque durante esses primeiros meses há um processo de adaptação endotelial, que pode cursar com certo grau de disfunção do endotélio. Esse distúrbio funcional, associado a certo grau de hiperplasia da camada íntima do vaso, pode produzir distúrbios de perfusão sem que os mesmos representem necessariamente perda de resultado do procedimento. Contudo, reconhece-se que entre 3 e 6 meses, e mesmo em períodos ulteriores, a cintigrafia de perfusão miocárdica pode ser um indicador confiável de perda de resultado ou de progressão da DAC, e, portanto, reforçar a indicação de um estudo cinecoronariográfico. Em trabalho relativamente recente, Milavetz *et al.* (1998), analisando 33 pacientes que receberam *stents* e foram reavaliados por cinecoronariografia, mostraram a sensibilidade da cintigrafia na detecção de reestenoses da ordem de 95%, especificidade de 73%, valor de predição positivo de 88%, valor de predição negativo de 89% e acurácia de 88%.[27] Na Figura 40.4, observam-se os achados da cintigrafia de perfusão miocárdica realizada 9 meses após dilatação da artéria coronária direita; o estudo funcional não apenas detectou perda parcial do resultado terapêutico, mas também mostrou progressão da doença arterial para outros

vasos coronarianos.

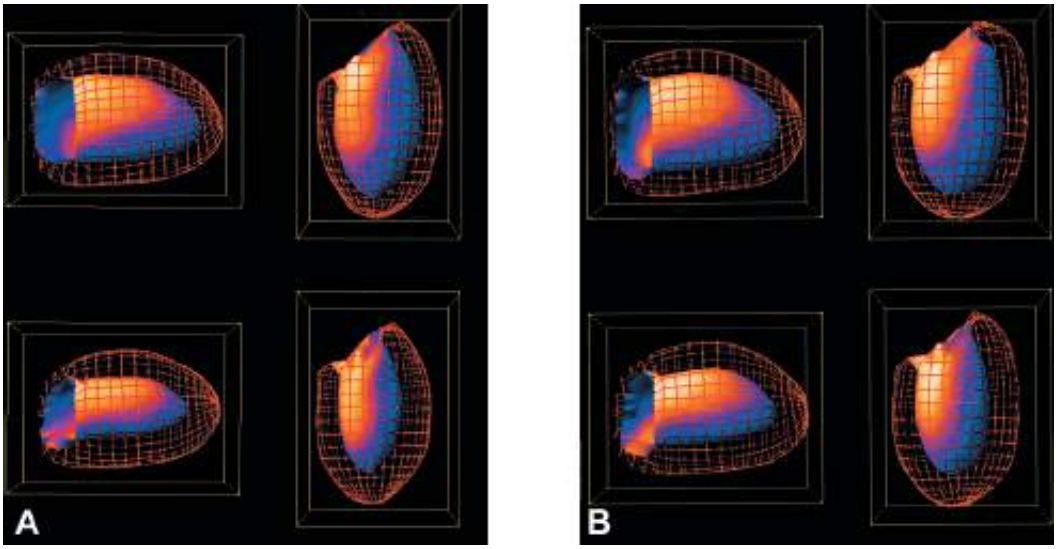

Figura 40.3 Cintigrafia de perfusão miocárdica com metoxi-isobutilisonitrila marcada com tecnécio-99m (^{99m}Tc-sestamibi). Imagens sincronizadas com eletrocardiograma (ECG) e com reconstrução tridimensional (3D). **A.** Repouso. Observa-se contratilidade normal do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção de 54%. **B.** Após esforço, nota-se aparecimento de déficit de contratilidade de parede anterior e septal, com queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo para 42,1%. A causa dessa deterioração funcional ao esforço foi isquemia miocárdica causada por obstrução de vaso coronariano.

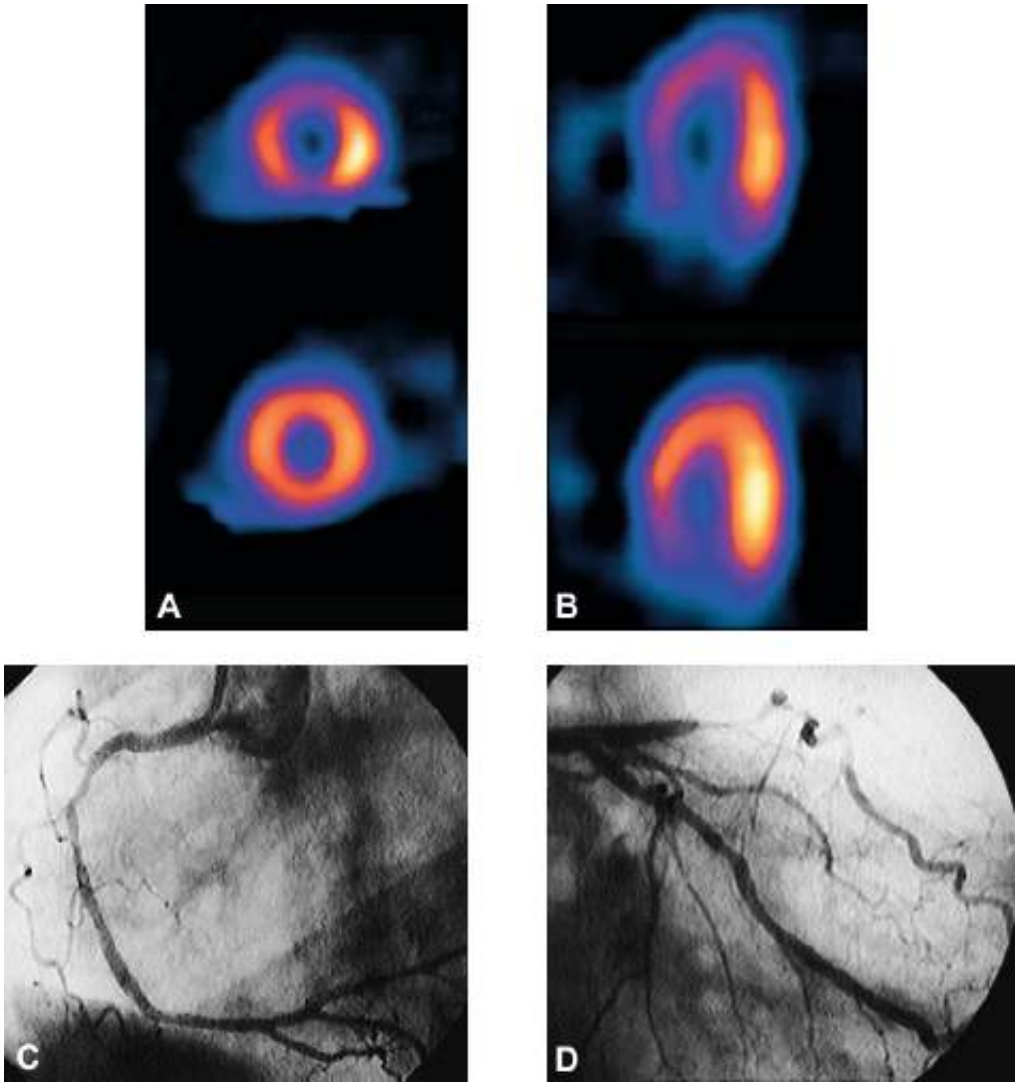

Figura 40.4 **A** e **B.** Cintigrafia de perfusão miocárdica mostrando defeito perfusional estresse-induzido nas paredes anterior e inferior. Os mesmos defeitos não ocorrem na fase de repouso (defeitos perfusionais transitórios). **C.** Nota-se perda de resultado angiográfico de intervenção percutânea prévia realizada na artéria coronária direita. **D.** Observa-se estenose grave da artéria coronária interventricular anterior, caracterizando, assim, progressão da DAC.

Mesmo após cirurgia de revascularização, não é incomum o aparecimento de sintomas inespecíficos, que podem ser mais bem definidos e esclarecidos por análise em um estudo funcional. Caso exista evidência de evento isquêmico promovido por uma modalidade de estresse, justifica-se plenamente o reestudo anatômico dos vasos coronarianos. Uma informação única fornecida pela cintigrafia é a determinação da importância funcional que certa lesão anatômica do vaso coronariano exerce sob as perspectivas clínica e prognóstica. Com a possibilidade de implantação de próteses endovasculares cada vez mais eficientes e de indicação de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, ou mesmo de revascularização, por intermédio de fatores de crescimento endotelial modelados por terapia genética, torna-se importante caracterizar o grau de repercussão hemodinâmica da cada obstrução coronariana, principalmente em situações de envolvimento multiarterial. Pode-se assim selecionar o território mais crítico a ser abordado em termos terapêuticos; principalmente em situações em que os procedimentos de revascularização se revestem de alto risco.

Em resumo, a cintigrafia de perfusão miocárdica mostra-se de extremo valor diagnóstico, em circunstâncias únicas que possibilitam ao cardiologista avaliar o seu paciente sob uma perspectiva peculiar. Contudo, seu valor só é reconhecido quando respeitados alguns aspectos básicos relacionados com o benefício que o método pode trazer ao paciente. O grupo de pacientes que mais se beneficia da indicação da cintigrafia são aqueles que apresentam uma probabilidade intermediária de DAC. Aqueles com baixa probabilidade não necessitam de uma investigação com estudos funcionais. Por outro lado, os pacientes que já apresentam sinais clínicos fortemente indicativos de DAC devem ser encaminhados diretamente para um exame cinecoronariográfico. As principais indicações da cintigrafia de perfusão miocárdica são:

- Pacientes assintomáticos e com teste ergométrico positivo
- Pacientes com angina típica ou atípica e com teste ergométrico negativo
- Pacientes com distúrbios de condução ou com alterações eletrocardiográficas de base que dificultam a interpretação do ECG de esforço
- Pacientes com distúrbio respiratório, com impossibilidade de realizar teste ergométrico eficaz
- Pacientes recém-submetidos a procedimentos de revascularização, que apresentem sintomas típicos de isquemia
- Pacientes assintomáticos, com história familiar importante
- Pacientes que apresentam qualquer outro fator que impossibilite a realização de um teste ergométrico eficaz (doença neurológica, deficiência física, insuficiência vascular periférica etc.).

Estratificação de risco

Tem-se reconhecido nas últimas décadas o valor da cintigrafia de perfusão miocárdica na estratificação de risco. A capacidade do método em predizer a taxa de risco no desenvolvimento de eventos cardíacos futuros tem possibilitado sugerir mudanças nas estratégias de tratamento e seguimento de pacientes com DAC. Isso se torna cada vez mais importante, à medida que novas alternativas terapêuticas, como medicamentos estabilizadores de placas, são disponibilizados.

Vários parâmetros de imagem podem caracterizar um pior ou melhor indicador prognóstico. Quanto maior e mais grave o defeito de perfusão, maior o risco de desenvolver eventos coronarianos futuros. Igualmente, quanto mais grave for o componente de transitoriedade de um defeito perfusional, pior o prognóstico do paciente.[28,29]

A capacidade contrátil com a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um dos fatores de maior poder prognóstico.[30,31] Embora a análise qualitativa permita estimar as capacidades funcional global e regional do ventrículo esquerdo, a análise quantitativa favorece uma estimativa mais confiável dessa particularidade funcional. Atualmente, com um simples estudo de perfusão miocárdica pode-se estimar qualitativa e quantitativamente a capacidade funcional contrátil do ventrículo esquerdo, e utilizar esses dados para estratificar o risco do paciente em avaliação.

Outros achados de imagem que têm certo valor prognóstico são o aumento da captação pulmonar de ^{201}Tl e a dilatação ventricular esquerda transitória. A captação pulmonar de ^{201}Tl na fase de estresse se correlaciona diretamente a prognóstico pior.[32] Embora essa captação seja preferencialmente visualizada com imagens planas, o mesmo pode ser verificado com as imagens tomográficas. Embora, o sestamibi mostre, com menor frequência, captação pulmonar significante (visto que normalmente pode-se observar um certo grau de captação pulmonar), índices quantitativos têm ajudado a identificar e estratificar pacientes com menor e maior risco de desenvolver eventos cardíacos futuros.[33] Outro achado que se correlaciona a pior prognóstico é a existência de dilatação

ventricular esquerda transitória. Esse achado, na fase de estresse, traduz uma dilatação ventricular que ocorre em virtude de um fenômeno isquêmico grave, como mecanismo de compensação e tentativa de manter o volume sistólico em condição de carga de trabalho aumentada. Alguns trabalhos comprovam o valor prognóstico desse achado em pacientes com DAC.[34]

Numerosos estudos têm demonstrado o poder prognóstico e de estratificação da cintigrafia de perfusão miocárdica em comparação com os achados clínicos, eletrocardiográficos e mesmo de angiografia. Os estudos funcionais refletem de forma mais acurada a repercussão fisiopatológica da DAC no miocárdio. O uso de cintigrafia na estratificação de risco pode ser observado em pacientes sem doença coronariana comprovada, em pacientes com DAC comprovada e após IAM, e mesmo em pacientes que são candidatos a cirurgias não cardíacas de grande porte.

Um elegante estudo que acompanhou prospectivamente pacientes por período médio de 4 anos mostrou que a gravidade e a extensão do defeito de perfusão detectado pela cintigrafia tinha poder prognóstico com valor incremental em comparação ao poder de estratificação obtido com a avaliação clínica e ECG de esforço ($p < 0,05$). O mesmo estudo mostrou que o acréscimo dos dados de cateterismo não elevou o poder prognóstico global da avaliação.[35]

Igualmente testou-se se existe diferença do valor prognóstico do método na avaliação de pacientes do sexo feminino apenas. Pancholy *et al.* (1995) avaliaram 212 mulheres com suspeita diagnóstica de DAC.[36] Todas as mulheres tinham que ser avaliadas por cinecoronariografia dentro de 3 meses da investigação, elas não podiam apresentar revascularização miocárdica prévia e IAM prévio. Foram também excluídos aqueles pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica dentro dos primeiros 3 meses pós-avaliação com cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{201}Tl, e ainda aqueles que apresentavam redução da FEVE. Todos os pacientes foram seguidos por 40 meses, e avaliou-se a ocorrência de IAM não fatal e óbito de causa cardíaca. Dentre as múltiplas variáveis analisadas, incluindo-se idade, frequência cardíaca alcançada ao esforço, extensão da DAC à angiografia, defeito perfusional transitório, número e gravidade dos defeitos transitórios, a extensão dos defeitos perfusionais foi o indicador prognóstico mais potente dentre todos os demais anteriormente descritos. Mulheres que apresentaram defeito de perfusão envolvendo mais de 15% do miocárdio mostraram sobrevida livre de eventos muito menor do que aquelas que apresentaram defeitos perfusionais envolvendo menos de 15% do miocárdio ($p < 0,0001$). As mulheres que apresentaram defeito de perfusão extenso tiveram uma taxa de risco de 7% ao ano, em oposição à taxa de 2% ao ano naquelas que apresentaram defeito perfusional pequeno, e menos de 1% ao ano nas mulheres que não mostram defeito de perfusão à cintigrafia. Embora vários estudos demonstrem o valor prognóstico da cintigrafia de perfusão miocárdica com o emprego do ^{201}Tl, questiona-se se o ^{99m}Tc-sestamibi ou outros agentes de perfusão mostram o mesmo valor prognóstico. Em um estudo com grande amostra populacional, Berman *et al.* analisaram os achados de 1.702 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-sestamibi, e que foram acompanhados por período de 20 ± 5 meses.[37] Em 1.131 exames que mostraram resultados normais ou equívocos, observou-se uma taxa de eventos leves de 0,7% ao ano (cirurgia ou angioplastia), e graves de apenas 0,2% ao ano (infarto não fatal ou óbito cardiovascular). Nos 571 pacientes que mostraram alterações isquêmicas nítidas à cintigrafia, observou-se uma taxa de 7,5% ao ano de eventos cardíacos graves e 7,4% de eventos cardíacos leves. Nessa mesma casuística, mesmo após estratificar os pacientes conforme os resultados dos testes ergométricos, observou-se que a cintigrafia de perfusão miocárdica modificou de forma significativa a taxa de risco estimado em todos os subgrupos. Mesmo em pacientes sem DAC comprovada observa-se valor prognóstico do método cintigráfico. Hachamovitch *et al.* analisaram 2.200 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com técnica de duplo isótopo (perfusão miocárdica com ^{201}Tl em repouso e após teste de esforço com injeção de ^{99m}Tc-sestamibi).[38] Os pacientes foram estratificados pelo teste ergométrico em riscos baixo, intermediário e alto. Com o uso dos dados da cintigrafia, mesmo os pacientes previamente classificados como de baixo risco foram transferidos para o grupo de alto risco após análise dos resultados cintigráficos, embora o maior impacto tenha ocorrido nos pacientes previamente categorizados como de risco intermediário.

O valor prognóstico da cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-sestamibi também tem sido mostrado em pacientes com angina estável. Em um estudo que avaliou 521 pacientes que se submeteram a teste de esforço máximo e cintigrafia de perfusão miocárdica, a taxa de eventos cardíacos foi substancialmente maior no grupo que mostrou alterações cintigráficas (7%/ano) do que naquele que mostrou padrão de perfusão normal (0,5% ao ano) ($p < 0,001$).[39] A taxa de sobrevida livre de eventos foi igualmente muito menor no subgrupo que apresentou defeitos perfusionais mais significativos ($p < 0,002$).

O valor prognóstico da cintigrafia tem se replicado quando agentes farmacológicos de estresse são empregados em substituição ao teste de esforço. Um estudo realizado por Heller *et al.*[40] mostra que o emprego do dipiridamol como agente de estresse não parece comprometer o valor prognóstico da cintigrafia. Avaliando 512 pacientes com angina estável, os autores mostraram que a taxa de eventos foi muito maior no grupo de pacientes que mostrou defeito perfusional à cintigrafia com emprego do dipiridamol (8,6%) em comparação ao grupo que não demonstrou déficits perfusionais (1,4%).

Mesmo após evento isquêmico agudo, seja após angina instável ou mesmo após IAM, a ausência de defeitos perfusionais significativos possibilita sugerir uma sobrevida livre de eventos cardíacos graves.[41,42] Um estudo conduzido por Mamahrian *et al.* tentou avaliar o poder de estratificação da cintigrafia de perfusão miocárdica em pacientes avaliados entre 3 e 5 dias pós-evento isquêmico agudo.[43] Dos 92 pacientes que se submeteram à cintigrafia e foram seguidos por período de 15 ± 4 meses, 30 (33%) apresentaram eventos cardíacos futuros. Os fatores que mais indicaram o aparecimento de eventos cardíacos futuros foram o tamanho do defeito perfusional à cintigrafia ($p < 0,0001$), a extensão absoluta de isquemia à SPECT ($p < 0,000001$) e a FEVE ($p < 0,0001$). Os valores que melhor possibilitaram discriminar subgrupos de alto e baixo riscos foram a extensão de defeito isquêmico à cintigrafia > 10% e a FEVE < 40%; mais de 50% dos pacientes que apresentaram isquemia quantificável maior que 10% tiveram eventos cardíacos futuros.

Outro papel importante da cintigrafia de perfusão miocárdica é na estratificação de risco pré-operatória. Um trabalho bem conduzido avaliou o poder de estratificação da cintigrafia pré-cirurgia vascular eletiva de grande porte. Foram incluídos 380 homens e 187 mulheres candidatos à cirurgia vascular eletiva, e que se submeteram à avaliação com cintigrafia de perfusão miocárdica com emprego de ^{201}Tl e dipiridamol.[44] A taxa de eventos peroperatórios e de sobrevida livre de eventos foi similar em homens e mulheres. Um estudo funcional positivo esteve associado a incremento do risco de desenvolver eventos cardíacos da ordem de 3,9 vezes no sexo masculino e 5,5 vezes no sexo feminino. Uma revisão analisando um conjunto de cinco trabalhos avaliando o papel da cintigrafia de perfusão miocárdica na estratificação de risco pré-operatória mostrou que a mesma é bastante sensível e tem um poder de predição negativa bastante elevado, da ordem de 98%.[45]

Avaliação da função ventricular | Princípios, indicações e resultados clínicos

Princípios

Várias condições patológicas cardíacas se manifestam clinicamente por insuficiência cardíaca congestiva.[46] Essa insuficiência cardíaca representa falência dos ventrículos em bombear ou ejetar o sangue de forma satisfatória em cada ciclo cardíaco. Na maioria das situações isso pode refletir uma falha da musculatura cardíaca, que pode ser regional (insuficiência coronariana) ou difusa (cardiomiopatia). Portanto, é importante o emprego de métodos que permitam estimar quantitativamente essa função muscular.

Os métodos cintigráficos ajudam a avaliar a função contrátil de ambos os ventrículos, seja em condição de repouso, ou mesmo sob condições de tipos diferentes de estresse (físico ou farmacológico). Duas técnicas básicas de estudo podem ser empregadas:

- Estudos de primeira passagem: compreendem a análise da primeira passagem de um bolo de material radioativo pelas estruturas vasculares e câmaras cardíacas[47]
- Estudos de equilíbrio: realizados quando ocorre o equilíbrio de um radiofármaco de *pool* sanguíneo no compartimento intravascular.[48,49]

Cada técnica apresenta suas vantagens e desvantagens. O estudo de primeira passagem não obriga necessariamente ao uso de um agente de distribuição predominantemente intravascular. Contudo, faz-se necessário certo rigor, além de precisão técnica para uma perfeita aquisição de imagens e posterior análise. A vantagem principal é que essa técnica ajuda a estabelecer quantitativamente a função do ventrículo direito e esquerdo separadamente, sem que ocorra sobreposição de atividade proveniente de outras estruturas intratorácicas, principalmente pela sequência temporal em que ocorre o trânsito pelas diferentes estruturas vasculares ou não.

Na técnica de equilíbrio, deve-se empregar o uso de um agente de distribuição predominantemente intravascular,

bem como registrar as imagens por meio de sincronização eletrocardiográfica. Com essa técnica podem-se obter imagens de melhor detalhamento anatômico, bem como por meio da soma de múltiplos ciclos cardíacos, obter-se uma representação mais realista da situação inotrópica do coração.

Contudo, apesar de ambas as técnicas apresentarem características de aquisição e processamento distintas, o tipo de informação fornecida é basicamente idêntico.

Uma vez que os dados foram adquiridos, podem-se analisar as imagens sob dois parâmetros:

- Análise qualitativa: por meio de imagens e seus respectivos padrões
- Análise quantitativa: por meio de números e curvas.

Display de dados qualitativos

Os dados podem ser apresentados de modo que imagens planas sejam apresentadas de maneira estática (análise anatômica) ou de maneira dinâmica, na forma de cine, em que é possível avaliar as incursões das diferentes paredes ventriculares nas diferentes fases do ciclo cardíaco. Essas imagens podem ser manipuladas por meio de suavização, filtragem, aumento de brilho e contraste, escolha de diferentes padrões e escalas de cores etc.

Imagens funcionais

Mediante manipulação matemática, podem-se construir imagens paramétricas ou funcionais que refletirão as alterações funcionais globais e preferencialmente regionais. Embora exista uma variabilidade muito grande de programas que fornecem essas imagens funcionais, a maioria das companhias fornece basicamente a imagem de volume ejetado, imagem representativa de fração de ejeção regional, imagem de contração paradoxal e, por fim, a análise de fase e amplitude (Figura 40.5).

É importante lembrar que essas imagens representam as distribuições regionais de contagens que, indiretamente, representam a variação de volume, sendo tudo isso demonstrado pela variação na escala de cinza ou cor, sem, contudo, fornecer valores.

Dados quantitativos

A análise quantitativa baseia-se no tratamento estatístico das imagens adquiridas e digitalizadas. Um dos aspectos interessantes do estudo radioisotópico é que ele ajuda a obter uma estimativa da função global e regional cardíaca, sem se embasar em formulações geométricas. Uma das variáveis mais importantes, calculada pelo método cintigráfico, é a FEVE.[50] Por definição, a fração de ejeção é calculada dividindo-se o volume ejetado pelo volume diastólico do ventrículo. Para se estimarem os respectivos volumes diastólico e sistólico, deve-se primeiramente selecionar os quadros que representam a diástole máxima e a sístole máxima na média de ciclos cardíacos adquiridos (Figura 40.6). Uma vez selecionados, devem-se desenhar regiões de interesse nas imagens digitais, que contornam em sua totalidade o ventrículo a ser analisado. O computador fornece então a quantidade total de contagens representadas por essa região de interesse, as quais irão traduzir a distribuição de contagens nos eixos x, y e z. Como habitualmente se utilizam marcadores de *pool* sanguíneo, dentre os quais hemácias marcadas com ^{99m}Tc, o número de contagens total representa o volume de sangue contido naquela estrutura. Portanto, é fundamental que se desenhe a região de interesse de forma bastante precisa e inclua apenas o ventrículo a ser analisado. Apesar de existirem programas automáticos de delineamento, é preciso tomar um cuidado extremo para que não se incluam na área do ventrículo outras estruturas, como grandes vasos ou átrios. Isso pode certamente subestimar o valor da fração de ejeção do ventrículo. Caso, por outro lado, se deixe de incluir parte do ventrículo, pode-se superestimar o valor calculado de fração de ejeção. Outro fator que certamente pode influenciar os resultados é a definição de diástole máxima e sístole máxima. Caso se defina uma imagem que não represente o ponto de enchimento máximo ventricular, podem-se obter falsos valores de fração de ejeção. Caso o paciente tenha apresentado quantidade excessiva de arritmias durante a aquisição, isso pode certamente comprometer a confiabilidade do teste para a análise quantitativa. Igualmente, o rendimento de marcação baixo pode também levar a resultados menos confiáveis do cálculo da fração de ejeção.

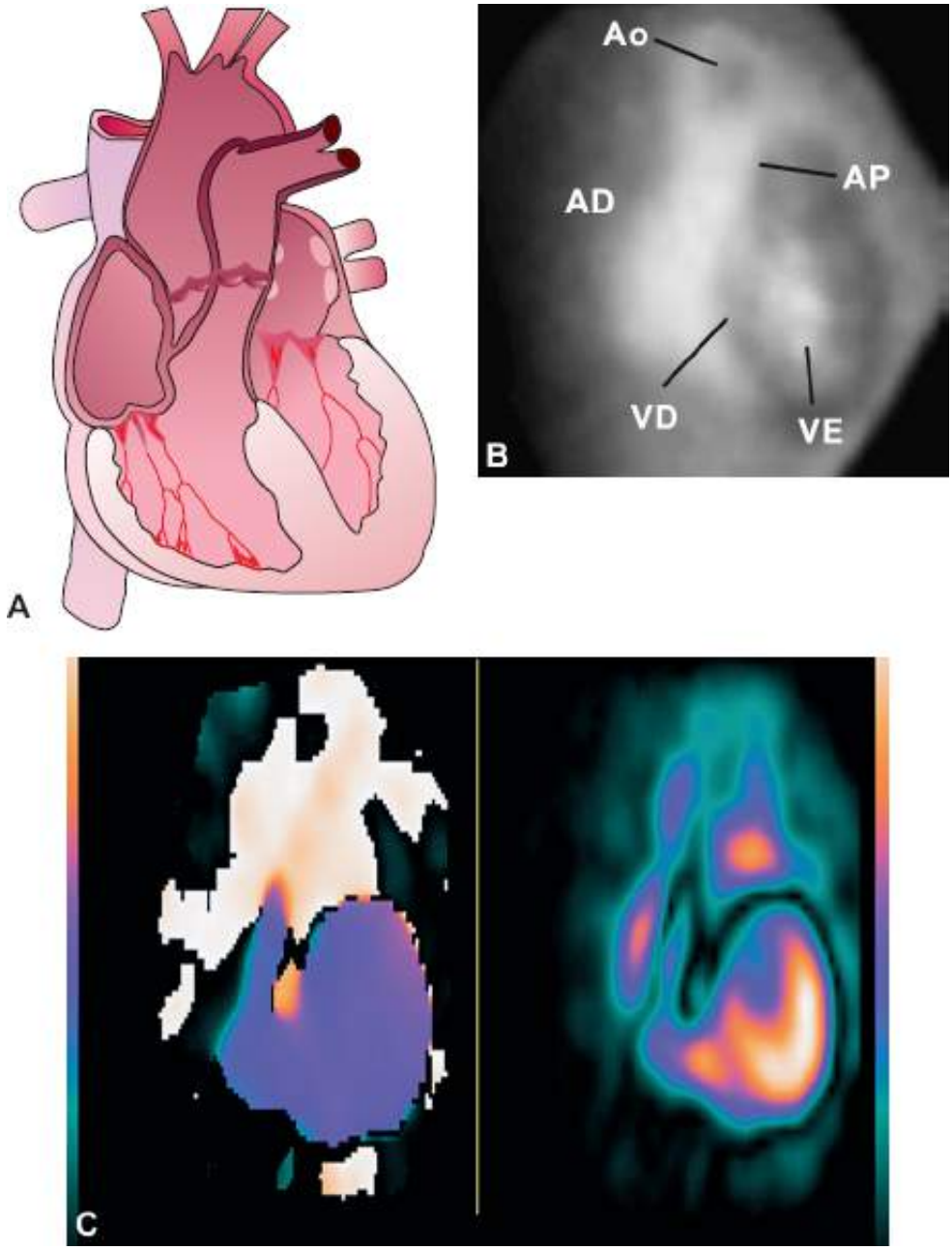

Figura 40.5 Ventriculografia radioisotópica (VR). AD = átrio direito; Ao = aorta; AP = artéria pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

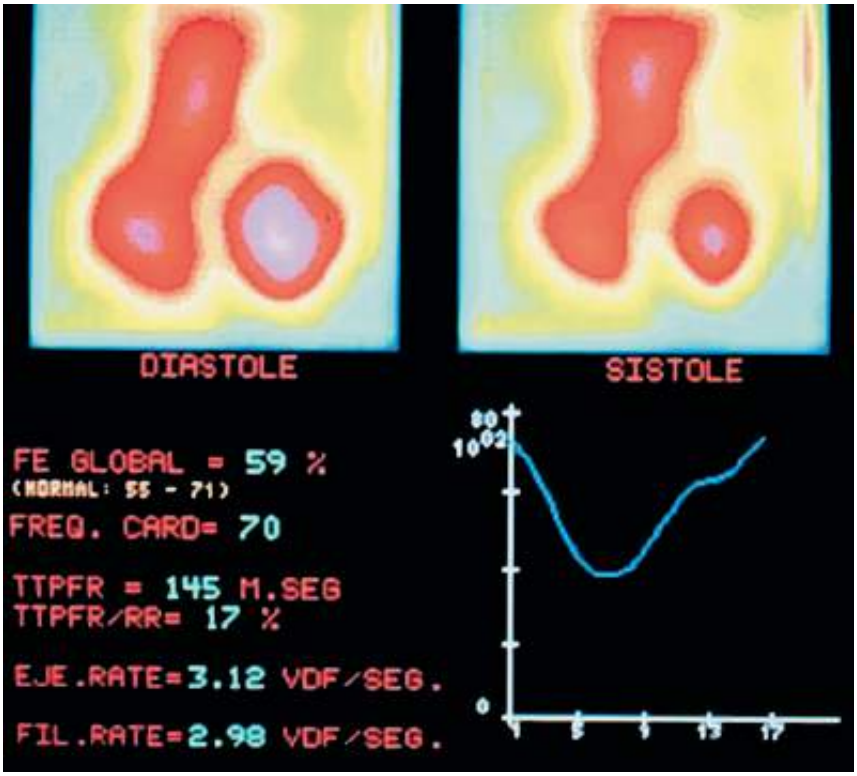

Figura 40.6 Ventriculografia radioisotópica (VR).

Quanto aos valores normais, existe certa variabilidade quando os mesmos são comparados entre os diferentes laboratórios. Habitualmente, considera-se que valores abaixo de 50% devam ser considerados anormais.[51] Porém, recomenda-se que cada laboratório padronize seus valores de normalidade, com seu próprio grupo-controle e com utilização de equipamento, técnica e programas próprios.

Tão importante quanto a função sistólica é o cálculo do índice de função diastólica.[52,53] Cerca de 40% dos casos de insuficiência cardíaca podem mostrar apenas alteração da função diastólica sem que os mesmos apresentem alteração da fração de ejeção. É fácil explicar como isso acontece, pois em certas cardiomiopatias pode ocorrer um aumento progressivo do volume diastólico final no sentido de compensar perdas de inotropismo e reduções do volume sistólico. Em certas fases, o aumento do volume diastólico é maior que a queda do volume sistólico. A FEVE nesses casos pode ser normal, quando na verdade já ocorre uma série de anormalidades funcionais, inclusive inotrópica do ventrículo. A ventriculografia possibilita estimar o grau de comprometimento da complacência ventricular, estimando o pico de enchimento ventricular (*peak filling rate*), que ocorre na primeira fase de enchimento ventricular. Isso pode ser estimado calculando-se a derivada e o *slope* da curva de enchimento ventricular. Os indivíduos normais apresentam valores superiores a 2,5 volumes diastólicos por segundo. Entretanto, é muito importante que cada laboratório padronize os valores normais, para as diferentes faixas etárias e para ambos os sexos.

Indicações clínicas

Insuficiência coronariana

Como a maioria dos pacientes com insuficiência coronariana apresenta função ventricular normal em condição de repouso, recomenda-se que os estudos sejam realizados também sob condição de estresse. Embora possa ser utilizada dobutamina como agente farmacológico de estresse, a preferência é pela realização de estresse físico.[54] A avaliação inicia-se com uma imagem basal realizada em condição de repouso, na incidência oblíqua anterior esquerda com melhor separação do ventrículo esquerdo e direito. Após o término dessa imagem, o paciente é posicionado em uma maca ergométrica. O paciente fica semi-inclinado sob uma câmara de cintilação, posiciona-se o detector para que ele permita uma separação adequada dos ventrículos. O estudo inicia-se com carga inicial de esforço isotônico de 25 W e as imagens são adquiridas apenas quando o paciente estabiliza a frequência cardíaca (geralmente no primeiro minuto de exercício da respectiva carga) e posteriormente se adquirem as imagens por período de 2 a 3 min, ou com um mínimo de 3 milhões de contagens por carga de exercício. As aquisições são progressivas até a carga máxima suportável pelo paciente. Recomenda-se que se atinja a frequência cardíaca

máxima para que se considere o teste eficaz. Para o diagnóstico de insuficiência coronariana (Figura 40.7), é necessário um ou mais dos seguintes achados: queda ou ausência de incremento em cinco pontos percentuais da fração de ejeção global, em exercício em comparação com o valor obtido em repouso, bem como alteração das contratilidades regional e segmentar. Embora a queda da FEVE seja um sinal bastante sensível (sensibilidade = 90%), sua especificidade é relativamente baixa (60%), pois outros tipos de cardiomiopatias podem igualmente mostrar esse tipo de comportamento.[55] Por essa razão, para melhor definição diagnóstica, deve-se analisar a piora da contratilidade regional, pois esse achado tem um valor específico muito maior.

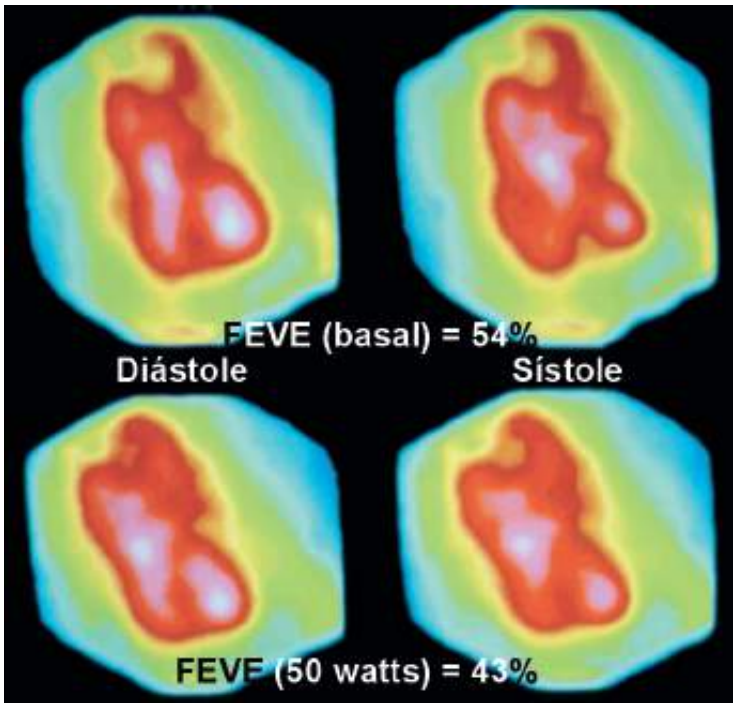

Figura 40.7 Imagens diagnósticas de insuficiência coronariana. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Além de sua utilização para fins diagnósticos, reconhece-se o seu valor do ponto de vista prognóstico.[56,57] Um paciente que apresenta, após um evento isquêmico agudo, uma fração de ejeção de 30% ou menos tem uma chance 9 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca grave e óbito como eventos futuros. Igualmente, uma fração de ejeção inferior a 40% no período pré-alta hospitalar está associada a maior taxa de eventos coronarianos futuros e óbito. Mesmo após a era trombolítica, estudos do GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) mostraram que a ventriculografia radioisotópica (VR) tem ainda importante valor prognóstico, conforme o valor obtido de fração de ejeção.[58] A taxa de eventos coronarianos futuros aumentou de 2%, com frações de ejeção acima de 40%, para 40% de taxa de eventos, quando a fração de ejeção se mostrasse abaixo de 30%. Um aspecto que se reconhece bastante bem é que pacientes com isquemia miocárdica aguda e reperfundidos agudamente podem apresentar uma ligeira queda da fração de ejeção global em virtude do atordoamento que pode ocorrer (*stunning*). Esses pacientes vão apresentar melhora da fração de ejeção progressivamente nas 2 a 4 semanas subsequentes.[59] Alguns trabalhos têm ajudado também a definir o significado da magnitude de elevação do segmento ST no período imediato que se segue ao IAM. Observa-se correlação inversamente proporcional entre o delta de elevação do segmento ST e a magnitude de resposta da FEVE com estímulo inotrópico positivo (dobutamina). Portanto, o método ajuda a caracterizar de forma adequada a viabilidade miocárdica, identificando áreas de atordoamento e mesmo de hibernação miocárdica.[60,61]

Outras cardiopatias

A ventriculografia pode também ser utilizada para avaliar funcionalmente outros tipos de cardiopatias.

A primeira indicação seria na determinação da falência ventricular esquerda em paciente que se apresente com dispneia. Quando os achados clínicos não ajudam a diferenciar entre comprometimento pulmonar e cardíaco, um estudo ventricular com radioisótopos pode facilitar essa diferenciação. Um achado, na VR, de uma câmara ventricular direita dilatada com certo grau de disfunção é forte indicador de patologia pulmonar associada.[62] Uma doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou hipertensão pulmonar primária podem levar a sobrecarga pressórica

do ventrículo direito, podendo causar insuficiência de ventrículo direito. Tem sido relatado também que fração de ejeção inferior a 35% do ventrículo direito pode ser forte indicador de hipertensão pulmonar.[63] Porém, é importante salientar que a existência de *cor pulmonale* pode cursar com comprometimento de câmaras direitas e também de câmaras esquerdas.

A segunda indicação seria na avaliação do efeito de cardiotoxicidade pelo uso de quimioterápicos para tratamento de câncer.[64] A VR pode ser empregada para:

- Selecionar pacientes que possam receber medicamentos potencialmente cardiotóxicos e evitar que pacientes com certo grau de déficit funcional recebam tais medicamentos
- Acompanhar pacientes que recebem tais fármacos no sentido de monitorar o efeito de cardiotoxicidade.

Pacientes que recebem medicamentos, como doxorrubicina, que é potencialmente cardiotóxica, devem ser periodicamente monitorados do ponto de vista funcional. Entretanto, quando a dose de doxorrubicina for inferior a 550 $\mu g/m^2$, a probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade é muito pequena. Alguns oncologistas e mesmo cardiologistas toleram uma queda da fração de ejeção de até 45% antes de substituí-la por outro fármaco.

A terceira indicação seria na avaliação funcional de diferentes cardiomiopatias. As cardiomiopatias podem ser divididas em dilatadas, hipertróficas e restritivas. A ventriculografia pode ser empregada para:

- Quantificar o grau de comprometimento funcional das câmaras cardíacas
- Estabelecer o prognóstico
- Determinar o efeito de medicamentos.

No caso de cardiomiopatias dilatadas, o padrão normalmente visualizado é de aumento de átrios e ventrículos, com déficit funcional de ambos os ventrículos. Naturalmente, podem ocorrer exceções e, dentre elas, a cardiomiopatia chagásica se destaca. Pode ocorrer por vezes o envolvimento de câmaras esquerdas apenas, sem que se perceba comprometimento envolvimento de câmaras direitas.[65]

A cardiomiopatia hipertrófica se caracteriza basicamente por ventrículo hipertrofiado, sem dilatação, no qual se visualiza fração de ejeção normal ou aumentada. Normalmente, o que mais pode ser considerado característico é o comprometimento da função diastólica, ou melhor, da complacência ventricular. Além de o pico de enchimento diastólico estar reduzido, o tempo para o pico de enchimento diastólico (*time to peak filling rate*) está também prolongado em comparação com os valores normais.

Nos casos de cardiomiopatia restritiva, o ventrículo esquerdo pode estar normal em dimensão, porém se observa fração de ejeção reduzida ou no limite inferior da normalidade. A cavidade ventricular direita pode estar aumentada ou normal e a fração de ejeção do ventrículo direito pode estar normal ou diminuída.[66]

Embora o ecocardiograma seja o método de escolha na avaliação das valvopatias, pois o mesmo possibilita, além de estabelecer o grau funcional, estimar o gradiente de estenose valvar, avaliar a anatomia das diferentes valvas e das cavidades cardíacas, os métodos funcionais como a VR ajudam a estimar de forma mais acurada o real estado funcional dos ventrículos. Isto é muito importante no caso de insuficiência aórtica, em que o monitoramento funcional é fundamental no sentido de determinar o melhor momento de troca cirúrgica da valva.[67] Apesar de a classificação clínica ser bastante útil, existem situações em que essa avaliação subjetiva falha e, muitas vezes, tem-se a impressão de que o paciente já se encontra em classe funcional III da New York Heart Association (NYHA), porém a determinação objetiva funcional mostra que o mesmo se encontra ainda em classe II. Neste caso, uma avaliação mais próxima e sequencial do paciente pode determinar qual é o momento mais adequado para indicação cirúrgica. Teoricamente, esse momento seria aquele em que começa a ocorrer um declínio da função ventricular como indicador precoce de perda da reserva funcional muscular frente ao estresse físico. Portanto, recomenda-se que todos os pacientes sejam monitorados sequencialmente com VR de repouso e em exercício. Uma das críticas existentes em relação à metodologia é que, apesar de existirem programas que calculam de forma precisa a fração de regurgitação, sabe-se que não há uma forma precisa para se determinar qual a fração de ejeção efetiva, ou melhor, a fração de ejeção descontada da fração de regurgitação que irá se correlacionar melhor ao débito cardíaco. Por isso muitas vezes pode-se ter uma estimativa não tão precisa da reserva muscular, e isso pode limitar a determinação do melhor momento do tratamento cirúrgico. Apesar dessa limitação, a cintigrafia pode, juntamente com outras variáveis analisadas, determinar o melhor momento para modificar o regime de tratamento do paciente.

No caso das valvopatias que induzem mais sobrecarga de pressão que de volume, como na estenose aórtica,

observam-se parâmetros e achados distintos. Quando ocorre sobrecarga de pressão, sem que haja dilatação do ventrículo, o equilíbrio entre o estresse da parede e a fração de ejeção é mantido pelas leis de Laplace, em que:

$$\text{estresse da parede} = \frac{\text{pressão intracavitária} \times \text{raio da câmara}}{\text{espessura da parede}}$$

Portanto, o aumento da espessura da parede ventricular atua de forma a diminuir a tensão e o estresse da parede, e consequentemente, seu desgaste e consumo metabólico. Normalmente, nessas condições, existe uma relação indireta entre estresse da parede e fração de ejeção; quando não se observa hipertrofia adequada, veem-se quedas progressivas da fração de ejeção.[68] Pacientes com estenose aórtica apresentam acentuada hipertrofia do ventrículo esquerdo; pode-se ver um ventrículo de tamanho normal e com FEVE normal ou aumentada (mais raramente). De forma pouco frequente, observa-se deterioração da fração de ejeção ou da função sistólica, porém quando esta ocorre, é difusa e pode estar associada à sobrecarga volumétrica por outra natureza associada. Não há grandes indicações prognósticas da VR, pois quando os pacientes estão assintomáticos, geralmente apresentam boa evolução clínica com tratamento conservador. Em geral, esses pacientes são mais bem acompanhados com métodos anatômicos de imagem com o objetivo de avaliar o gradiente de estenose valvar. O aparecimento de sintomas geralmente indica, associado a outros fatores, um tratamento cirúrgico.

A hipertensão provoca, de modo semelhante ao que ocorre na estenose aórtica, hipertrofia miocárdica. Frente a aumentos súbitos e agudos da resistência periférica, pode-se observar uma queda transitória da função ventricular. Porém, à medida que ocorre a hipertrofia do ventrículo esquerdo, a mesma possibilita ao ventrículo superar o aumento da pós-carga e manter a função contrátil.

Igualmente, pode-se notar a evolução assintomática dos pacientes por anos sem qualquer ocorrência clínica. Frequentemente, a fração de ejeção em repouso se mostra dentro dos limites da normalidade, porém a resposta em esforço pode estar alterada. Como muitos dos estudos mostram função sistólica preservada, muita atenção tem sido dada à avaliação da função diastólica.

A última indicação é na avaliação funcional de cardiopatias congênitas.[69] Nas cardiopatias congênitas cianóticas, o método pode quantificar o grau de *shunt* direita-esquerda, bem como avaliar o grau de repercussão funcional de ambas as câmaras ventriculares. No seguimento tardio de correções cirúrgicas, como no caso da transposição congênita dos grandes vasos, o método novamente ajuda a estimar com precisão o estado funcional do músculo cardíaco.

Apesar de o ecocardiograma e a RM avaliarem de forma adequada a função cardíaca, a VR prima por não sofrer influência de variações morfológicas do ventrículo, não ser dependente de operador e portanto altamente reprodutível, ao mesmo tempo que pode ser considerada o método de menor custo dentre todos os demais. Em síntese, quando a informação requerida pelo clínico for essencialmente a determinação funcional contrátil, a ventriculografia talvez seja o método com melhor relação custo/benefício.

Cintigrafia para detecção do infarto agudo do miocárdio

Princípios

O uso de marcadores de lesão isquêmica aguda e/ou IAM embasa-se no princípio de que alterações ultraestruturais e moleculares da fibra miocárdica advêm da quebra abrupta de suprimento sanguíneo. Os primeiros marcadores de necrose miocárdica surgiramem meados da década de 1970.[70–72] Um dos primeiros compostos investigados foi o gálio-67, reconhecidamente até então um marcador de processos inflamatórios ativos e neoplasias. Embora os mecanismos que regulam sua captação em processos isquêmicos agudos não sejam bem determinados, acredita-se que ocorra uma passagem anômala de complexo gálio-67-proteína plasmática através da membrana da fibra miocárdica lesada pelo insulto isquêmico. Além disso, a existência de células inflamatórias degeneradas no local de necrose miocárdica pode talvez constituir fator que explica a retenção desse composto no interior do miocárdio infartado. Outros marcadores, como o césio-131 e a tetraciclina marcada com ^{99m}Tc, foram também propostos como agentes de infarto do miocárdio, porém não tiveram grande aceitação clínica, principalmente em virtude de resultados controversos.

O pirofosfato marcado com ^{99m}Tc trouxe outras perspectivas na avaliação do IAM.[73] O pirofosfato é um

polifosfato de cadeia curta, com um átomo de carbono interligando dois de fósforo (P-C-P). Embora seja um marcador de metabolismo ósseo, o mesmo permanece por tempo mais prolongado na circulação sanguínea, o que propicia maior acúmulo em processos patológicos em tecidos moles. Uma vez administrado por via intravenosa, esse composto circula livremente no sangue, sendo extraído e depositado na matriz inorgânica do osso lentamente e excretado pelos rins. Acredita-se que um dos mecanismos que regulam a concentração de pirofostato-^{99m}Tc no IAM seja o aumento desproporcional do transporte de íons pelos canais de cálcio. Como os compostos polifosfatados acompanham o caminho traçado pelo íon cálcio, seja incorporando-se na matriz óssea inorgânica, adsorvendo-se na estrutura do cristal de hidroxiapatita, ou depositando-se na forma de fosfato de cálcio amorfo, sua concentração no IAM estaria diretamente relacionada com o transporte de íons cálcio transmembrana e a quantidade de cálcio depositada na área necrosada.

Contudo, para que haja concentração no tecido com lesão isquêmica é necessário que haja um mínimo de circulação sanguínea para que o pirofosfato chegue em quantidades mensuráveis. Acredita-se que esse agente esteja concentrado em maior quantidade no tecido isquêmico que delimita a área de necrose, portanto superestimando o tamanho real do território infartado. Igualmente, alguns trabalhos experimentais mostram que o método é bastante sensível para a detecção de infartos transmurais, possibilitando a detecção de áreas de extensão de infarto de apenas 1% da massa ventricular, porém a capacidade de detecção está diretamente relacionada com o restabelecimento do fluxo coronariano no território comprometido.[74]

Outros agentes foram posteriormente investigados quanto à sua especificidade para detecção do IAM. Com o desenvolvimento da técnica de produção de anticorpos monoclonais, a seleção de clones mais específicos para constituintes da musculatura cardíaca, como a miosina, poderia teoricamente detectar lesões agudas do miocárdio com extrema especificidade e eficiência. Os anticorpos monoclonais podem ser administrados na sua forma monofilamentar (Fab) ou bifilamentar (Fab2), pois assim observa-se maior *clareamento* da circulação sanguínea, e com a obtenção de imagens tardias observa-se maior contraste em comparação com ensaios empregando anticorpos íntegros e completos.[75] Contudo, alguns dos fatores que limitam muito sua introdução na prática clínica são o elevado custo de produção e a relativa baixa afinidade dos anticorpos monoclonais obtidos.[76]

Indicações clínicas

Atualmente, com o desenvolvimento de marcadores bioquímicos e moleculares mais sensíveis e específicos de dano isquêmico miocárdico agudo, como as troponinas, associados a métodos de imagem utilizados rotineiramente no acompanhamento evolutivo de pacientes com síndromes isquêmicas agudas, discute-se a real necessidade clínica de aplicar métodos que se restrinjam à detecção do IAM. As troponinas são reconhecidamente marcadores extremamente sensíveis e ao mesmo tempo específicos de necrose miocárdica e, progressivamente, vêm substituindo o uso da CK-MB na investigação de pacientes com lesão isquêmica aguda.[77] Contudo, o uso desses marcadores não possibilita definir a etiologia da necrose miocárdica induzida.

O diagnóstico do IAM embasa-se essencialmente em uma tríade de achados que consiste em avaliação clínica detalhada, análise eletrocardiográfica e enzimática. Quando os achados clínicos, eletrocardiográficos e enzimáticos confirmam a existência e a localização do IAM, não existe pronta necessidade de indicação dos métodos de imagem para confirmação do diagnóstico. Contudo, quando o paciente se apresenta tardiamente no serviço de emergência, fora do pico de sensibilidade dos marcadores enzimáticos, ou quando apresenta alterações eletrocardiográficas prévias que dificultam a caracterização de um evento isquêmico agudo, a cintigrafia pode trazer alguma contribuição no sentido de confirmar dano isquêmico agudo. Outra indicação da cintigrafia miocárdica com pirofosfato é na detecção de infarto pós-intervenção cirúrgica ou de reperfusão percutânea. Na maioria dos procedimentos cirúrgicos, principalmente associados à pericardiotomia, observa-se elevação dos níveis da enzima MB da creatinoquinase (CK-MB, do inglês, *creatinophosphokinase-MB*). A cintigrafia miocárdica com pirofosfato marcado com ^{99m}Tc pode diferenciar os pacientes com e sem infarto peroperatório com elevada acurácia.[78,79] Outra indicação da cintigrafia miocárdica é na detecção do infarto agudo envolvendo o ventrículo direito.[80]

Pode-se indicar a cintigrafia cardíaca com pirofosfato para confirmar infartos agudos em pacientes que apresentam alterações eletrocardiográficas de base que impossibilitem a identificação de áreas eletricamente inativas. É o exemplo de pacientes que procuram o serviço de emergência com quadros de dor torácica, porém com bloqueio de ramo esquerdo de base e curva enzimática duvidosa. A cintigrafia nessa situação pode determinar se houve infarto agudo transmural, caso o paciente se apresente dentro da janela temporal de maior sensibilidade do

método que varia entre 24 e 96 h.

Contudo, é importante lembrar que a cintigrafia com pirofosfato-^{99m}Tc não é absolutamente específica para infarto do miocárdio. Pacientes com aneurisma ventricular, amiloidose cardíaca, cardiomiopatia dilatada, angina instável, pacientes submetidos recentemente a cardioversão, pericardite e miocardite podem propiciar acúmulo de pirofosfato no miocárdio na ausência de necrose miocárdica.[81] Outro aspecto importante é que infartos subendocárdicos são de difícil detecção, pois na maioria das vezes demonstram acúmulo difuso e não focal do pirofosfato, o que não ajuda a diferenciar das condições mencionadas anteriormente que limitam a especificidade do método.

O uso de anticorpos monoclonais marcados com índio-111 pode, em parte, superar parte das limitações apresentadas com o uso do pirofosfato. Alguns autores acreditam que o pirofosfato superestima a extensão da área necrosada em comparação com o padrão de imagem obtido com anticorpo antimiosina. Contudo, alguns trabalhos mostram que ambos os marcadores são sensíveis para detecção da lesão isquêmica e praticamente estimam a mesma extensão de área necrosada.[82] Contudo, o custo extremamente mais elevado e, portanto, a mais limitada disponibilidade, restringiu a expansão clínica dos anticorpos monoclonais antimiosina.

Com as técnicas tomográficas de SPECT, pode-se obter um melhor delineamento das áreas envolvidas pelo insulto isquêmico. A utilização conjunta de marcadores de perfusão miocárdica, como o ^{201}Tl e o pirofosfato, possibilita estimar a área necrosada e o território isquêmico peri-infarto em risco.

Cintigrafia miocárdica para pesquisa de inflamação miocárdica | Cintigrafia miocárdica com gálio-67

O gálio-67 age como um análogo do ferro. Uma vez injetado na circulação sanguínea na forma de citrato, ele se liga aos locais livres da transferrina. Alguns autores ainda valorizam sua ligação aos leucócitos, mas com certeza é um mecanismo de ação de bem menor valor.[83] O complexo gálio-transferrina circulante se acumula em inflamações em decorrência de alteração do espaço capilar e de aumento dos espaços endoteliais fixando-se às proteínas dos tecidos, lactoferrinas e siderófilos de baixo peso molecular. Também encontramos linfócitos e macrófagos ligados ao complexo.

Indicações clínicas

Miocardite

Miocardite é uma doença caracterizada por inflamação focal ou difusa no miocárdio. Pode ser causada por infecção, estado de hipersensibilidade, radiação, venenos, agentes físicos e fármacos.[83,84] As formas clínicas são as miocardites aguda, subaguda e crônica. Enquanto na Europa e nos EUA a causa mais comum é a infecção por vírus, no Brasil existe, além das viroses, grande incidência da doença de Chagas e da doença reumática.

Essa doença é de difícil diagnóstico porque sua apresentação clínica varia da forma assintomática até os quadros fatais com insuficiência cardíaca de rápida evolução. Em geral, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é a principal manifestação da miocardite, apresentando-se sob a forma de cardiomiopatia dilatada. Pode ser aguda, logo após uma doença viral com grave disfunção ventricular, ou lenta e progressiva, com declínio gradual da função cardíaca.[85,86] A disfunção diastólica ventricular pode ainda ser a única manifestação da miocardite.

A medicina nuclear pode ser útil na avaliação funcional e prognóstica por meio de VR, que também pode avaliar resultados terapêuticos. Entretanto, esse teste não diferencia a miocardite de uma cardiomiopatia idiopática, cujo tratamento está praticamente restrito aos utilizados em ICC (Tabela 40.5).

A miocardite linfocítica é a mais frequente e seu padrão histológico está associado a infecções virais das quais o enterovírus *Coxsackie* B é o agente etiológico mais comum. Acredita-se que 2 a 5% da população que adquire uma infecção viral poderá apresentar algum grau de envolvimento cardíaco.

O gálio-67, por ser um agente marcador de tecido inflamado, pode ser utilizado para o diagnóstico de atividade inflamatória no miocárdio. Diante da suspeita de miocardite ou cardite de uma forma geral, o gálio-67 pode ser muito útil não só no diagnóstico, mas também no acompanhamento terapêutico.

Vários centros, incluindo o Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(InCor-FMUSP), utilizam o gálio-67 no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita de miocardite.[87] O'Connell *et al.* estudaram 68 pacientes consecutivos com cardiomiopatia dilatada com gálio-67 e biopsia endomiocárdica (BEM) como padrão-ouro.[88] Dos pacientes que apresentaram BEM positiva, 87% também tiveram suas cintigrafias com gálio-67 positivas e apenas 14% das BEM negativas ($p < 0,001$). A incidência de miocardite e cintigrafia com gálio-67 negativa foi de apenas 1,8% (1/57). Concluíram ainda que a cintigrafia seriada pode diminuir sensivelmente a quantidade de biopsias em pacientes com miocardite comprovada, conclusão semelhante à de Wakafuji *et al.*[89] em estudo de pacientes com miocardite aguda e BEM em que identificaram pacientes em atividade inflamatória no miocárdio, eliminando a necessidade de biopsias em série. Camargo *et al,*[90] do InCor-FMUSP, estudaram 44 pacientes entre 10 meses e 15 anos com cardiomiopatia dilatada. Aliada à BEM foi comprovada sensibilidade de 87% e especificidade de 81%. Nesse trabalho, no qual as crianças eram submetidas à imunossupressão, percebeu-se que a maioria das cintigrafias negativas correspondia a BEM com atividades inflamatórias discretas. Porém, aquelas com atividade moderada ou intensa, em que está indicada a imunossupressão, a correlação entre os exames era muito alta.

Tabela 40.5 Agentes infecciosos causadores de miocardite.

Bactérias	*Brucella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, gonococo, *Haemophilus*, *Legionella*, meningococo, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, pneumococo, *Salmonella*
Vírus	Adenovírus, arbovírus, vírus Coxsackie, citomegalovírus, vírus ECHO, encefalomiocardite, Epstein-Barr, hepatite, HIV, influenza, rubéola, varicela
Fungos	*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia*
Espiroquetas	*Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*
Helmintos	*Echinococcus*, *Schistosoma*, *Toxocara*
Protozoários	*Entamoeba*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*

Cardiomiopatia chagásica

A doença de Chagas no Brasil afeta 8 milhões de habitantes em fase de vida socialmente ativa e portanto merece estudos especiais com diagnóstico precoce. Embora seja uma doença endêmica na América Latina, no Brasil, o percentual com tropismo cardíaco é muito alto.

A cardiomiopatia chagásica apresenta infiltrado inflamatório difuso em graus variados e, portanto, se comporta como miocardite crônica. Bocchi *et al.*[91] estudaram no InCor-FMUSP pacientes chagásicos pareados com portadores de cardiomiopatia idiopática, em graus variados de ICC, segundo a NYHA, com RM, gálio-67 e BEM. O processo inflamatório foi diagnosticado pelo gálio-67 em 80% dos casos. Os pacientes com atividade inflamatória miocárdica são os que em maior grau deverão ter suas atividades sociais diminuídas pela ICC e pior prognóstico.

Cardite reumática

A doença reumática é uma doença autoimune desencadeada por cepas reumatogênicas do agente bacteriano *Streptococcus* em indivíduos suscetíveis. A cardite constitui o componente mais importante da doença e a doença reumática é ainda considerada a única causa de doença valvar adquirida. Ela pode ser aguda ou crônica e ocorre em cerca de 30 a 60% dos pacientes, dependendo da frequência e intensidade do envolvimento cardíaco durante a fase aguda.[92]

Tem sido identificado um renovado interesse com respeito aos fatores epidemiológicos e fisiopatológicos na doença reumática, sendo descrita quantidade crescente de casos em países desenvolvidos. Por outro lado, a fase aguda da doença reumática continua sendo problema atual de saúde pública em crianças de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Nesses países, entre os quais o Brasil, reconhece-se uma evolução mais frequente para a forma grave de cardite, com maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva e óbito por doença cardiovascular.

A doença atualmente é diagnosticada empregando-se os critérios de Jones, nos quais a cardite é descrita como a principal manifestação.[92] Outro fator a ser considerado é que o diagnóstico de cardite constitui fator prognóstico dos mais importantes na fase aguda da doença reumática. Entretanto, testes utilizados na rotina clínica para monitoramento de pacientes com doença reumática em fase aguda mostram baixa sensibilidade na detecção da doença cardíaca. O diagnóstico é baseado em geral no critério clínico, na maioria das vezes derivado dos sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. Achados laboratoriais, eletrocardiográficos e radiográficos são por vezes inespecíficos.

Dentre os métodos isotópicos, a cintigrafia com citrato de gálio-67 tem sido empregada no diagnóstico de processos inflamatórios ou infecciosos em atividade diversos, englobando processos que se caracterizam pelo comprometimento primário cardíaco.[93] Contudo, poucos grupos têm investigado o valor desse método em comparação com os métodos de avaliação utilizados na rotina clínica.

Trabalho realizado em nosso meio por Soares *et al.* englobou pacientes em fase aguda da doença reumática.[94] Todos os pacientes selecionados apresentavam cardite por critério clínico e doença reumática aguda pelo critério de Jones.

Trinta e seis pacientes com doença reumática aguda submeteram-se à cintigrafia cardíaca com gálio-67 e BEM (fase I). Nove desses pacientes reportavam como primeiro episódio e 27 com episódio recorrente. As idades variavam de 4 a 20 anos (10,8 ± 4 anos), sendo 18 do sexo masculino. O diagnóstico clínico de cardite baseou-se nos sintomas e sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (dispneia, palpitação, edema, cansaço e sopros). Adicionalmente, todos os pacientes apresentavam sorologia confirmatória para a fase aguda englobando hemograma, taxa de hemossedimentação, proteína C reativa e teste de antiestreptolisina O. Raios X de tórax, ECG basal e ecocardiograma foram obtidos em todos os pacientes e a maioria mostrou achados consistentes com o diagnóstico clínico.

Com o objetivo de realizar avaliação longitudinal, 19 pacientes aleatoriamente foram selecionados para realizar cintigrafia com gálio-67 de controle em intervalos de tempo que variaram de 3 a 10 meses (média = 4,6 meses) após o evento agudo (fase II). Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para caracterizar a ausência de atividade de doença reumática.

A cintigrafia com gálio-67 era considerada negativa, quando não era identificado qualquer grau de captação em projeção cardíaca. O exame era considerado positivo quando era identificada a captação em projeção cardíaca; utilizou-se critério semiquantitativo sendo o grau discreto (+), assim considerado quando a captação cardíaca era inferior à captação em costelas, moderado (++), quando a captação cardíaca era maior que nas costelas e grave (+++), quando a captação cardíaca era superior à observada no esterno.

Na fase 1 do estudo foram obtidos três a quatro fragmentos do septo interventricular direito em 30 pacientes e, em seis pacientes, as amostras foram obtidas durante o ato operatório. Os achados histológicos foram classificados como:

- Normal ou reação linfo-histiocítica inespecífica = negativo
- Miocardite linfocítica discreta, caracterizada por infiltrado linfocítico focal, miocitólise com dano miocárdico
- Cardite reumática ativa, caracterizada por nódulos de Aschoff no miocárdio ou na valva mitral. Classificações 2 ou 3 foram consideradas indicativas de cardite em atividade.

A cintigrafia com gálio-67 foi positiva para processo inflamatório cardíaco em atividade em 31 pacientes (86,1%). Destes, 16 apresentaram escore discreto de captação (+), 13 escore moderado (++) e dois apenas apresentaram escore grave (+++). Cinco pacientes mostraram resultado cintigráfico negativo.

A BEM foi negativa em 11 pacientes, e positiva em 25. A Tabela 40.6 mostra a correlação entre a cintigrafia com gálio-67 e a BEM na fase aguda.

Concordância entre os resultados da cintigrafia e da BEM foi observada em 84,3% dos pacientes. É importante mencionar que os casos de discordância entre ambos os testes incluiu apenas casos com cintigrafia positiva e biopsia negativa. Portanto, não foram identificados resultados falso-negativos com o emprego da cintigrafia.

Dezenove pacientes foram examinados novamente em intervalos de 3 a 10 meses após o evento agudo da doença reumática. Como já mencionado anteriormente, a ausência de atividade da doença foi determinada por critérios clínicos e laboratoriais. A cintigrafia cardíaca com gálio-67 foi negativa em 14 pacientes (73,7%) e positiva em cinco (26,3%), e destes pacientes quatro apresentaram grau discreto de captação cardíaca (+) e apenas um

apresentou grau moderado (++). A BEM foi negativa em 18 pacientes (94,7%) e positiva em apenas um paciente (5,3%). A Tabela 40.7 mostra a correlação entre cintigrafia e BEM na fase crônica da doença reumática.

Tabela 40.6 Correlação entre cintigrafia cardíaca com gálio-67 e biopsia endomiocárdica na fase aguda.

Gálio-67	Biopsia endomiocárdica positiva	Biopsia endomiocárdica negativa	Total
Gálio-67 positivo	25	6	31
Gálio-67 negativo	0	5	5
Total	25	11	36

Tabela 40.7 Correlação entre cintigrafia cardíaca com gálio-67 e biopsia endomiocárdica na fase crônica.

Gálio-67	Biopsia endomiocárdica positiva	Biopsia endomiocárdica negativa	Total
Gálio-67 positivo	1	4	5
Gálio-67 negativo	0	14	14
Total	1	18	19

Concordância entre a cintigrafia e a BEM foi observada em 79% dos pacientes. Todos os casos considerados negativos à cintigrafia foram igualmente negativos à BEM.

Os mecanismos de detecção da inflamação cardíaca pela cintigrafia e pela BEM são diferentes. Essa diferença, associada a erros de amostragem tecidual pela BEM, poderia em parte explicar os resultados discordantes obtidos com ambos os métodos. Essa hipótese pode ser sustentada com o seguimento dos pacientes que apresentaram cintigrafia com gálio-67 positiva e BEM negativa na fase aguda da doença reumática. Nesses pacientes, foi observado que a cintigrafia com gálio-67 mostrou-se negativa no seguimento, exibindo assim um padrão de imagem completamente diferente da fase aguda e demonstrando regressão da atividade inflamatória, enquanto fatores histológicos permaneceram inalterados (negativos em ambas as fases da doença). Analisando por outra perspectiva esses achados poderiam representar um resultado falso-negativo da análise histológica, seja por erro de amostragem ou por insuficiência de substrato inflamatório que possibilitasse qualificar como cardite ativa.

Outro aspecto importante a ser considerado é o achado de cintigrafia com gálio-67 positiva na fase crônica da doença (26,3% dos pacientes), apesar de as avaliações clínica e laboratorial se mostrarem negativas. Esses achados poderiam sugerir que exista inflamação de pequeno grau sem haver manifestação clínica ou expressão laboratorial. Contudo, a possibilidade de falso-positivo da cintigrafia não pode ser completamente excluída, uma vez que interpretações de graus discretos de comprometimento são subjetivas e sujeitas a erros de avaliação. Nem sempre o limiar de inflamação tecidual correlaciona-se ao limiar de detecção de atividade inflamatória pela cintigrafia com gálio-67. Igualmente, a expansão de *pool* sanguíneo poderia também levar a falsas interpretações da cintigrafia com gálio-67.

Em síntese, apesar de existir pouca evidência na literatura especializada, os poucos trabalhos realizados em nosso meio tornam possível sugerir a cintigrafia como um instrumento diagnóstico alternativo para confirmar e principalmente afastar comprometimento inflamatório cardíaco nas fases aguda e crônica da doença reumática. Do ponto de vista prático, um dos aspectos mais relevantes é o alto valor de predição negativo obtido com a experiência nacional e isso poderia ser de valia em situações em que existe incongruência entre os achados clínicos e laboratoriais.

Transplante cardíaco

O grande problema do transplante cardíaco continua sendo a rejeição aguda, apesar de o uso da ciclosporina ter abrandado essa questão de forma significativa. Graças à abordagem atual, o transplante cardíaco oferece menos problemas de rejeição e o paciente pode ser mais bem controlado.

A rejeição causa inicialmente uma cardite com infiltrado linfomonocitário, edema e agressão nos miócitos. Esse quadro é semelhante à miocardite descrita anteriormente, considerando-se que o agente etiológico é a resposta imunológica do paciente.

Após o transplante, no primeiro ano, o paciente sofre uma série de biopsias endomiocárdicas independentemente de apresentar sintomas de rejeição. Inicialmente eram 25 biopsias durante o primeiro ano. Com o tempo, aumentou-se o intervalo entre as biopsias. Nessa fase, muitas biopsias endomiocárdicas podem ser evitadas por meio de cintigrafia miocárdica com citrato de gálio-67 (Figura 40.8), conforme a descrição de seu mecanismo de ação na existência de *inflamação* causada pela rejeição aguda.

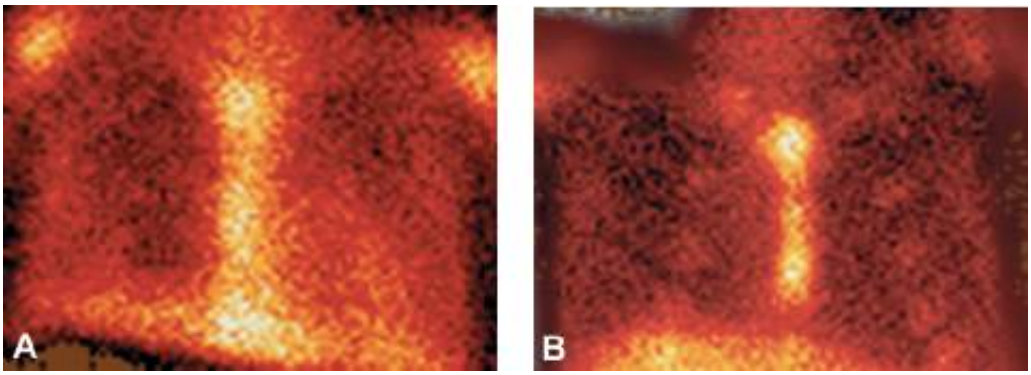

Figura 40.8 Transplante cardíaco. **A.** Gálio-67 positivo: rejeição aguda. **B.** Gálio-67 negativo após terapia.

Meneghetti *et al.*[95] realizaram um trabalho com 46 cintigrafias miocárdicas e BEM em um grupo que foi submetido ao transplante cardíaco. Ambos os estudos eram obtidos no mesmo dia, 48 h após a injeção de citrato de gálio-67. A captação cardíaca foi classificada como negativa, discreta, moderada e importante, de acordo com a concentração do marcador nas costelas. As biopsias tiveram a mesma gradação, acrescentando-se ainda a rejeição em resolução e a reação inespecífica. As biopsias negativas não foram encontradas em cintigrafias com captação moderada (precisa de pulsoterapia), nem biopsias de grau moderado ou importante de rejeição aguda foram encontradas em cintigrafias negativas. Os pacientes que necessitaram de pulsoterapia diminuíram o grau de captação de gálio-67, correlacionando-se ao processo em resolução (Figura 40.9). Desde então, o InCor-FMUSP diminuiu de forma importante a quantidade de biopsias no seguimento de pacientes transplantados.

Cintigrafia miocárdica para estudo da inervação simpática | Cintigrafia miocárdica com metaiodobenzilguanidina

As inervações simpáticas e parassimpáticas do coração regulam função miocárdica, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo miocárdico em indivíduos normais e portadores de doença cardíaca. Entre essas, destacam-se as síndromes isquêmicas, a insuficiência cardíaca, a morte súbita e o diabetes. A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um análogo da guanitidina, um falso neurotransmissor, captado pelos neurônios adrenérgicos à semelhança da norepinefrina (Figura 40.10), mas não participa do metabolismo intracelular.

Vários análogos da guanitidina foram testados para se obterem imagens de tumores da linhagem neuroectodémica e um dos melhores foi a MIBG, que apresentava captação mais rápida, baixa radiação de fundo e alta captação pelas células cromafins. Logo se verificou que esse análogo era rapidamente captado pelas terminações nervosas simpáticas cardíacas.

A sua localização no músculo cardíaco é dependente dos mecanismos de recaptação da norepinefrina, com entrada do agente nas vesículas de estocagem nas terminações nervosas pré-sinápticas e nas células da medula adrenal. O que reforça essa teoria é a redução da captação quando, de forma prévia, administra-se reserpina, desmetilimipramina ou antidepressivos tricíclicos. Bloqueadores alfa e beta não interferem em sua captação. A captação da MIBG pelo músculo cardíaco se faz por um mecanismo neuronal de alta afinidade (*uptake*-1 ou *reuptake*) e não neuronal de baixa atividade (*uptake*-2). O fato de o efluxo da MIBG do compartimento não

neuronal ser rápido em relação ao neuronal facilita a avaliação da distribuição autonômica cardíaca, podendo ser utilizada como exame clínico. A MIBG não é metabolizada pela monoaminoxidase (MAO) nem pela catecol-orto-metiltransferase (COMT). Sua captação é maior nas áreas de inervação normal e menor nas áreas de denervação anatômica ou funcional. Por apresentar as características descritas, a MIBG vem sendo utilizada na avaliação *in vivo* do papel do sistema nervoso simpático cardíaco em condições fisiológicas e fisiopatológicas. Tais imagens representam a densidade dos receptores e o tônus simpático.

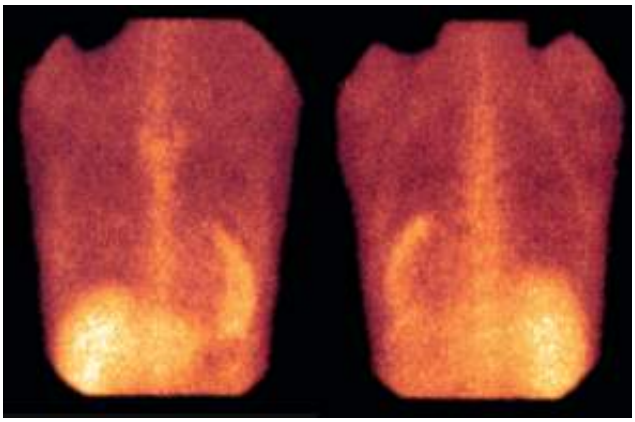

Figura 40.9 Miocardite em doença de Chagas aguda. Gálio-67.

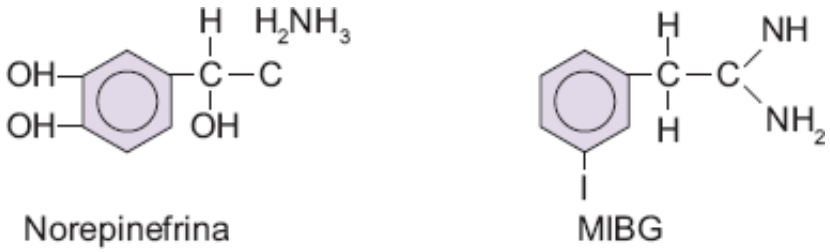

Figura 40.10 Norepinefrina e ^{123}I-MIBG. MIBG = metaiodobenzilguanidina.

A MIBG pode ser marcada com iodo-123 (^{123}I) e iodo-131 (^{131}I) para obtenção de imagens cintigráficas. Quando é marcada com ^{131}I, radioisótopo beta e gama emissor de média energia com meia-vida de 8 dias, a dose administrada deve ser baixa e o paciente deve receber iodo frio, na forma de iodeto, para bloquear a tireoide. As imagens são planares e podem ser semiquantificadas quando relacionadas com o pulmão e o mediastino.

Quando a MIBG é marcada com ^{123}I, gama emissor puro de baixa energia e meia-vida de 13 h, as doses podem ser maiores. Bloqueia-se também a tireoide e as cintigrafias são obtidas na forma tomográfica (Figura 40.11) com o objetivo de visualizar a biodistribuição cardíaca e, se necessário, também quantificar de forma relativa.

Indicações clínicas

Metaiodobenzilguanidina em doença cardíaca isquêmica

As fibras simpáticas estão distribuídas da base até o ápice do coração e penetram do epicárdio para o endocárdio paralelamente aos vasos coronarianos. As fibras parassimpáticas são em muito menor número e penetram do endocárdio para a superfície do epicárdio.

Quando há infarto sem onda Q, a denervação corresponde à zona do infarto, enquanto nos eventos com onda Q, a área denervada é maior que a do infarto. A denervação ocorre por necrose das fibras, mas essas também se alteram temporariamente pela isquemia. Na vigência de isquemia, porém, com recuperação da perfusão pode-se verificar denervação transitória nessas áreas. Isso significa que os miócitos são menos sensíveis à isquemia que as fibras nervosas. A área denervada é hipersensível a catecolaminas e isso pode explicar o aumento de arritmias nos eventos agudos.

Diabetes melito

Quando há diabetes melito com neuropatia autonômica, aumentam as taxas de morbidade e mortalidade. Os

principais efeitos são: hipotensão postural, taquicardia de repouso, alteração na regulação do fluxo sanguíneo miocárdico, disfunção ventricular e isquemia silenciosa. Pacientes com neuropatia autonômica diabética apresentam maiores alterações na cintigrafia com MIBG mesmo na ausência de aterosclerose coronariana. Por outro lado, a melhora no controle da glicemia resulta em restauração da inervação simpática observada por imagens com MIBG.

A isquemia silenciosa é mais comum em pacientes diabéticos e está associada à morte súbita. Tem sido postulado que pacientes com diabetes sofrem interrupção dos sensores aferentes e eferentes das fibras cardíacas nervosas, o que pode levar à perda da percepção da dor. Não foram demonstradas diferenças entre cintigrafia de perfusão miocárdica e de MIBG em pacientes com diabetes com ou sem isquemia silenciosa.

Insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatia

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva têm evidências de aumento da ativação do sistema nervoso simpático manifestado pelo elevado nível de norepinefrina circulante. Também mostram evidências de alteração da função cardíaca simpática. Uma das formas de medir a função nervosa simpática do coração é avaliar a capacidade dos nervos terminais em captar catecolaminas pelo transportador *uptake-1*. Essa avaliação pode ser feita de forma não invasiva com MIBG, medindo a relação da captação cardíaca com a captação do mediastino (C/M). Essa relação declina com a progressão da ICC. Por isso, quanto maior a redução, pior o prognóstico. Além disso, essas anormalidades correlacionam-se a FEVE, classe funcional (NYHA) e alterações histopatológicas.

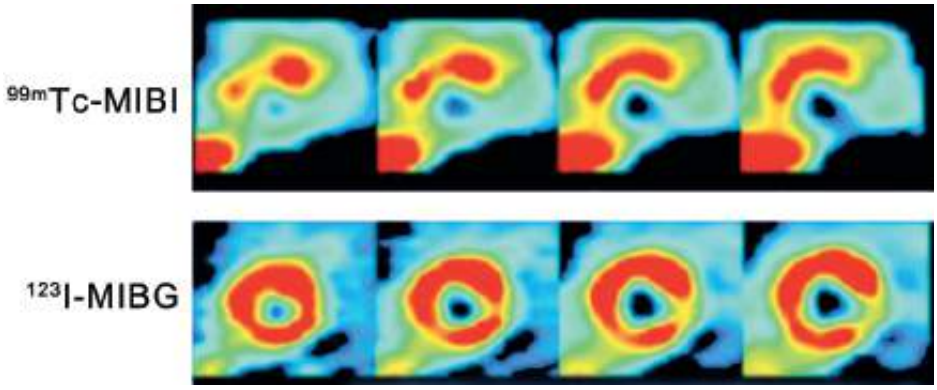

Figura 40.11 Perfusão *versus* inervação. MIBG = metaiodobenzilguanidina.

A cintigrafia cardíaca com MIBG na ICC mostra-se com alterações difusas, ao contrário da doença isquêmica. O grau de anormalidade da relação C/M mostrou ser um preditor independente de mortalidade e melhor que a FEVE, volumes ventriculares e classe funcional.

Na doença de Chagas há alteração da inervação simpática e pode ser observada pela cintigrafia com MIBG. Parte de pacientes considerados de forma indeterminada mostraram hipocaptação inferior e apical. Quando estudados simultaneamente com marcadores de perfusão miocárdica foram observados defeitos de inervação maiores que os de perfusão, possibilitando que a denervação preceda a fibrose nessa doença.

A terapia de ICC com betabloqueadores melhora as taxas de morbidade e mortalidade. Durante a terapia, pode ser observada pela cintigrafia com MIBG a melhora progressiva do índice C/M. A cintigrafia com MIBG mostra melhora na concentração do marcador antes mesmo de melhorar a FEVE, indicando com isso o valor prognóstico daqueles que irão responder ao tratamento.

Na ICC causada por ação tóxica de quimioterápicos, como a família da antraciclina, a alteração da função adrenérgica medida pela MIBG precede a queda da FEVE, mostrando ser um sensível instrumento para monitorar cardiotoxicidade.

Transplante cardíaco

Todos os pacientes após transplante cardíaco mostram denervação que pode ser observada pela MIBG. Permanece até 12 meses após cirurgia. O processo de reinervação parece começar na parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Nessa fase, alguns pacientes voltam a ter angina e variabilidade de frequência cardíaca, corroborando esses dados. Outro marcador de inervação, a 11-hidroxiefedrina, também mostra maior captação da região irrigada pela artéria descendente anterior. Esses estudos confirmam o importante papel na integridade da

regulação do fluxo sanguíneo miocárdico.

Outras considerações

Anormalidades na atividade simpática cardíaca contribuem para a progressão da ICC e a gênese de arritmia. Também parecem ter relação com o envelhecimento natural dos indivíduos. O fato é que o sistema nervoso simpático desempenha um importante papel no entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, hipertrofia miocárdica, morte súbita e outras arritmias. Não menos importante é que a MIBG pode ser significativa na avaliação de resultados terapêuticos. Vários são os problemas que envolvem sua produção, além da meia-vida curta do ^{123}I, mas a continuação desses estudos nos fará compreender os mecanismos fisiopatológicos de algumas cardiomiopatias.

Viabilidade miocárdica

Pacientes com insuficiência coronariana crônica e disfunção do ventrículo esquerdo resultam em uma subpopulação na qual a revascularização pode significar importante melhora regional ou global da função ventricular, assim como dos sintomas e potencial alteração da história natural da doença. A fisiopatologia que sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica, hibernação ou atordoamentos múltiplos, que podem coexistir no mesmo paciente, é revertida por intervenção que restabelece o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco.[96,97]

Esses casos, em que o estado do miocárdio é potencialmente reversível, têm em comum a preservação da integridade da membrana celular e suficiente preservação da atividade metabólica que mantém a função celular mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição.

O prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica continua ruim, apesar dos avanços da terapia médica. O tratamento de escolha ainda é o transplante cardíaco, porém, esbarra na quantidade de doadores e na tremenda demanda por intermédio dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Os portadores de cardiomiopatia dilatada de causa não isquêmica se apoiam nos medicamentos, porém, os de causa isquêmica podem ser encaminhados para uma terapia de revascularização, se houver boas condições clínicas para a intervenção. Considerando que não há empecilho para essa conduta, pode-se definir pelo estudo de metabolismo de glicose (^{18}FDG – fluordesoxiglicose) e estudo de perfusão miocárdica (^{13}NH3, ^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi/tetrofosmina) se houver benefício direto na recuperação do paciente.

Várias investigações têm demonstrado maior benefício da revascularização sobre o tratamento clínico em pacientes selecionados com disfunção cardíaca, que tiveram angina como início dos sintomas. Vários são os trabalhos que demonstram resultado nesse específico subgrupo, quando revascularizados, em detrimento dos que receberam apenas terapia medicamentosa. Como a cirurgia tem sério risco nesse tipo de paciente, é importante determinar previamente se esse será realmente beneficiado com o procedimento. Para tal, é necessário saber se há músculo viável e se sua massa é significativa. Sabe-se que a fração de ejeção de repouso é um excelente preditor de sobrevida em pacientes com doença coronariana obstrutiva e que áreas hipoperfundidas e hipocontráteis podem ser detectadas por alguns métodos, entre eles, a medicina nuclear em cardiologia.

Para melhor entendimento a respeito de viabilidade miocárdica, é necessário compreender a definição de miocárdio hibernado, que caracteriza disfunção ventricular esquerda em repouso em decorrência de perfusão miocárdica reduzida, mas suficiente para manter a viabilidade do tecido. A redução da contratilidade miocárdica e da demanda metabólica basal funciona como mecanismo protetor, capaz de manter viabilidade em um tecido hipoperfundido.[97] Há casos em que o fluxo sanguíneo basal pode ser normal, porém, isquemias repetidas levam ao estado de hibernação. Miocárdio hibernante é caracterizado por persistente disfunção ventricular que melhora quando se elimina a isquemia. Esse mecanismo crônico, denominado *down-regulation*, que diminui a função contrátil, é protetor além de produzir redução na demanda de oxigênio, assegurando a sobrevivência dos miócitos.[97,98]

Diferentes graus de alterações histológicas têm sido observados no miocárdio hibernante, variando de uma desdiferenciação (fenótipo fetal) à degeneração celular. A primeira tem sido associada a *stunning* ou atordoamentos repetitivos, enquanto a degeneração, com maior extensão de fibrose, tem sido associada a baixo fluxo coronariano e maior tempo para recuperação após revascularização. Esses padrões histológicos podem sugerir uma evolução contínua do primeiro para o segundo que termina em formação de fibrose, se a revascularização não for realizada.

Realmente, vários estudos têm demonstrado o valor clínico desse diagnóstico precoce na identificação e a revascularização dos segmentos para minimizar fibrose, morbidade e eventos adversos. Beanlands concluiu que, em pacientes com disfunção acentuada, a quantidade de fibrose foi um preditor independente na recuperação funcional após revascularização.[99]

Nos casos em que há viabilidade no músculo investigado, a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) proporciona melhora do desempenho cardíaco, redução de mortalidade, redução de sintomas de insuficiência cardíaca e maior tolerância ao esforço físico.[99,100] Porém, se prolongada, essa hibernação pode acarretar anormalidades estruturais graves e até a perda irreversível da capacidade contrátil segmentar.

O tempo entre revascularização e retorno à normalidade funcional é variável (horas a meses), diretamente relacionado com a duração da hibernação. A melhora da FEVE é diretamente proporcional à massa e ao número de segmentos miocárdicos com disfunção, porém, viáveis.

Cerca de um terço dos pacientes portadores de DAC e disfunção ventricular apresenta miocárdio hibernado, que pode cursar com disfunções sistólica, diastólica ou ambas.[99,100] A apresentação clínica predominante pode não ser angina, mas dispneia, devido à elevação da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo.

Existem três categorias metodológicas para investigação de viabilidade miocárdica: pesquisa de função ventricular, imagens de perfusão miocárdica e imagens de metabolismo miocárdico. Basicamente, as técnicas mais amplamente utilizadas são: ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi, PET e RM.

A viabilidade miocárdica pode ser detectada por meio da persistência de perfusão, atividade metabólica ou melhora contrátil após estímulos apropriados em segmentos miocárdicos com disfunção, o que não acontece em áreas de fibrose.

Essa investigação também é particularmente importante nos pacientes com disfunção ventricular grave nos quais se faz a triagem de transplante cardíaco *versus* revascularização miocárdica.[101,102]

Estudo de redistribuição com tálio-201

A parede da célula miocárdica constitui uma membrana semipermeável que favorece, seletivamente, a passagem de determinadas substâncias para o interior e exterior da célula. Esta apresenta um mecanismo de bomba Na^+-K^+ que transporta ativamente Na^+ para o extra e K^+ para o intracelular. A energia necessária para esse processo provém da quebra de moléculas de ATP. O mecanismo de captação miocitária do ^{201}Tl ocorre em paralelo com a captação do K^+, ou seja, dependente da integridade da bomba Na^+ -K^+ apenas em células vivas. Os protocolos geralmente utilizados são:

- Com estresse físico ou farmacológico: possibilita a detecção simultânea de isquemia e viabilidade. Injeta-se o ^{201}Tl no pico do estresse e as imagens são obtidas após 10 min. Defeitos de perfusão representam isquemia ou fibrose. Imagens de redistribuição (após 4 h) possibilitam diagnosticar músculo viável representado pelo preenchimento dos defeitos de perfusão, porém, defeitos persistentes após 4 h não necessariamente representam fibrose. Nesses casos, reinjeção do traçador e obtenção de imagens após 6 a 24 h esclarecem o diagnóstico (Figura 40.12). A captação tardia ocorre em razão de exposição contínua da membrana do miócito a níveis de traçador que recirculam pela corrente sanguínea, em função da elevada meia-vida (aproximadamente 73 h). Acredita-se que uma concentração suficiente do ^{201}Tl seja necessária para favorecer a visualização da redistribuição em defeitos perfusionais importantes, o que justifica a reinjeção e obtenção de imagens após 24 h
- Em repouso: as imagens são obtidas em dois períodos: 15 min após injeção do traçador e redistribuição após 4 a 6 h. Defeitos de perfusão em repouso, que demonstram subsequente redistribuição, são indicativos de viabilidade. A fração de extração de primeira passagem é alta (82%) e não é afetada pela redução de pressão de perfusão secundária a lesões epicárdicas. Depois da captação inicial existe um mecanismo contínuo de troca do tálio intra e extracelular dando início ao fenômeno da redistribuição. Quando houver redistribuição positiva para uma área antes hipocaptante é sinal de viabilidade miocárdica.[101–103]

Estudos demonstraram que o valor preditivo positivo da cintigrafia de perfusão miocárdica com ^{201}Tl (associado a reinjeção e obtenção de imagens após 24 h) em relação à melhora funcional após revascularização do miocárdio é de 80 a 87% e o valor preditivo negativo é de 82 a 100%.

A provável explicação para a ausência de melhora funcional em alguns casos, cuja viabilidade fora demonstrada, é a existência de cicatriz fibrótica subendocárdica, porém, mesmo esses casos se beneficiam da revascularização em razão da redução da disfunção isquêmica induzida por estresse ou reinfarto.

As limitações dessa técnica consistem em baixa qualidade de imagem em pacientes obesos, artefatos de atenuação que podem ser interpretados como defeitos de perfusão e a pouca capacidade de diferenciar entre viabilidades endocárdica e epicárdica.

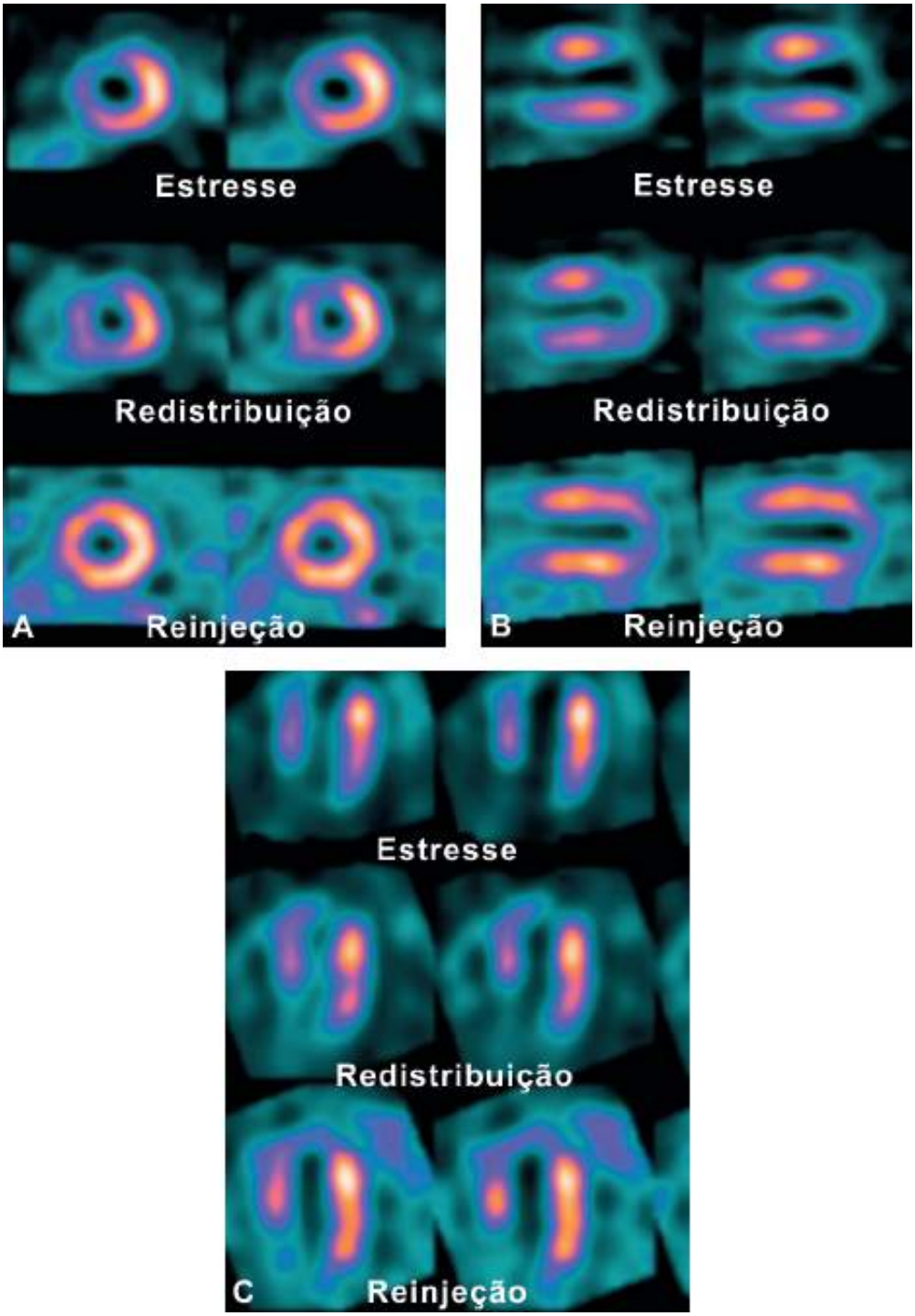

Figura 40.12 Reinjeção de tálio-201.

Estudo com tecnécio-99m-sestamibi

Imagens com substâncias marcadas com ^{99m}Tc não apresentam redistribuição significativa após injeção intravenosa em repouso, mas alguns estudos demonstraram resultados semelhantes ao estudo de redistribuição com ^{201}Tl em termos de sensibilidade e especificidade. Acredita-se que essa semelhança seja decorrente da alta extração de ^{99m}Tc-sestamibi ou ^{99m}Tc-tetrofosmina em regiões de baixo fluxo com miócitos viáveis.

A captação e a retenção desses traçadores são dependentes da integridade tanto da membrana celular quanto da função mitocondrial. Esses agentes se ligam à membrana mitocondrial e identificam miocárdio hibernado, pois as

mitocôndrias não apresentam lesões irreversíveis.

A vantagem do uso desses agentes consiste nos aspectos físicos do tecnécio e na realização de *gated*-SPECT, que demonstra espessamento sistólico e função cardíaca. Defeito de perfusão associado a adequado espessamento miocárdico sugere viabilidade.[101,104]

Os estudos são realizados após estresse e repouso quando se deseja também detectar isquemias em outras áreas, além daquela em que se pesquisa viabilidade. Quando o estudo se propõe apenas a verificar viabilidade, o protocolo consiste em aquisição de imagens 1 h após injeção de 740 MBq de ^{99m}Tc-sestamibi em jejum e repouso, adquirido de forma sincronizada ao ECG. No estudo com duplo isótopo, ^{201}Tl de repouso e sestamibi sincronizado ao ECG também são utilizados na detecção de viabilidade e é um exame que pode ser realizado em tempo menor.

Em função das melhores características físicas do ^{99m}Tc, essas substâncias proporcionam o benefício adicional do estudo sincronizado que ajuda na aquisição simultânea da perfusão e função miocárdica. Esse tipo de aquisição melhorou significativamente a sensibilidade e a acurácia na determinação de viabilidade.[104]

Tomografia por emissão de pósitrons

É considerado exame padrão-ouro como método não invasivo de detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo miocárdico.

A célula miocárdica utiliza o ácido graxo como principal substrato energético, quando em jejum, sendo substituído pela glicose após refeições. Células cronicamente isquêmicas são hipóxicas e, portanto, incapazes de realizar metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, dependendo exclusivamente da glicólise anaeróbica para manter viabilidade. Desse modo, miócitos hipoperfundidos apresentam maior fração de extração de glicose. Os traçadores mais usados são $^{13}NH_3$ e rubídio-82 (perfusão) e ^{18}FDG (metabolismo).

O nitrogênio-13-amônia tem meia-vida aproximada de 10 min. As imagens são obtidas simultaneamente com a injeção do traçador e o tempo total de aquisição é de cerca de 20 min. Entretanto, no Brasil, atualmente não se dispõe de cíclotron em hospitais e isso impede a utilização de radioisótopos com meia-vida muito curta como é o caso do nitrogênio. Substituímos os estudos de perfusão com rubídio-82 ou com sestamibi/tetrofosmina marcados com ^{99m}Tc (Figura 40.13) ou com ^{201}Tl (Figura 40.14).

Atualmente, geradores de estrôncio-82, com duração e meia-vida de 25 dias, produzem rubídio-82 com meia-vida de 76 segundos, possibilitando seu uso em todos os serviços que dispõem de PET-TC. O tempo de aquisição para estresse e repouso passou de 240 min para apenas 30 min. Esse fato implica a capacidade de suportar grande fluxo de pacientes em serviços mais dedicados à cardiologia. Isso se tornou possível graças ao exponencial crescimento de aparelhos híbridos de PET-TC devido seu amplo uso em oncologia.

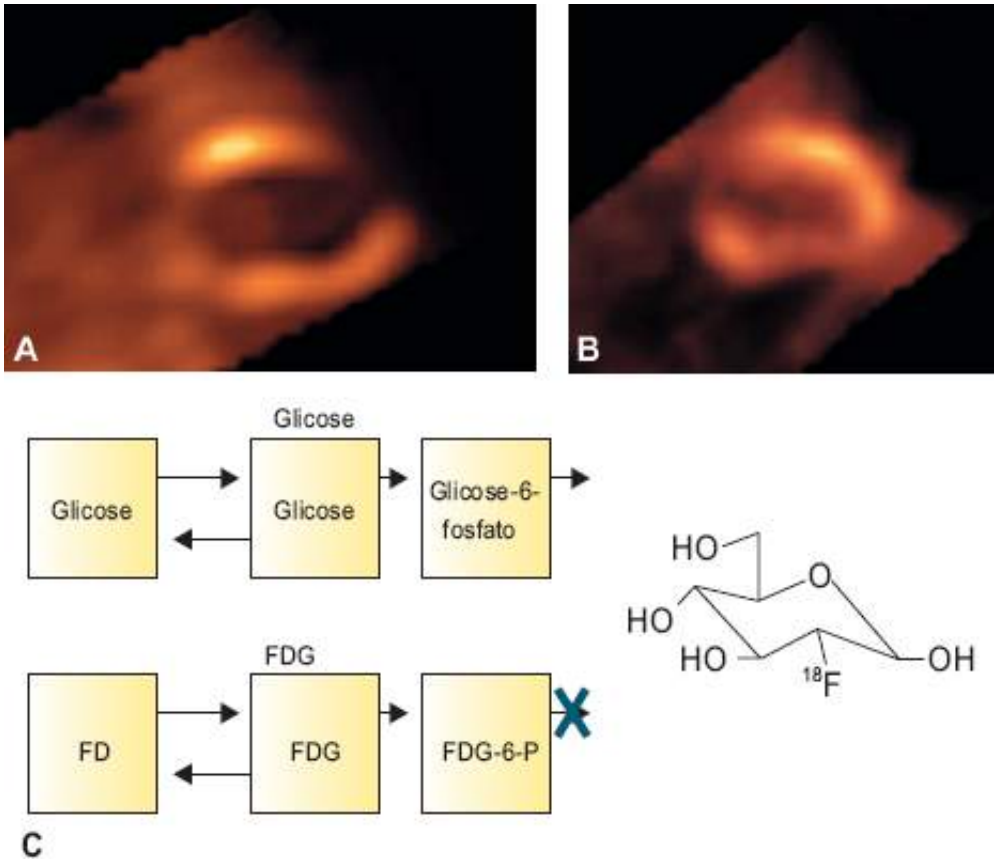

Figura 40.13 Estudo com sestamibi/tecnécio. ^{18}FDG = fluordesoxiglicose.

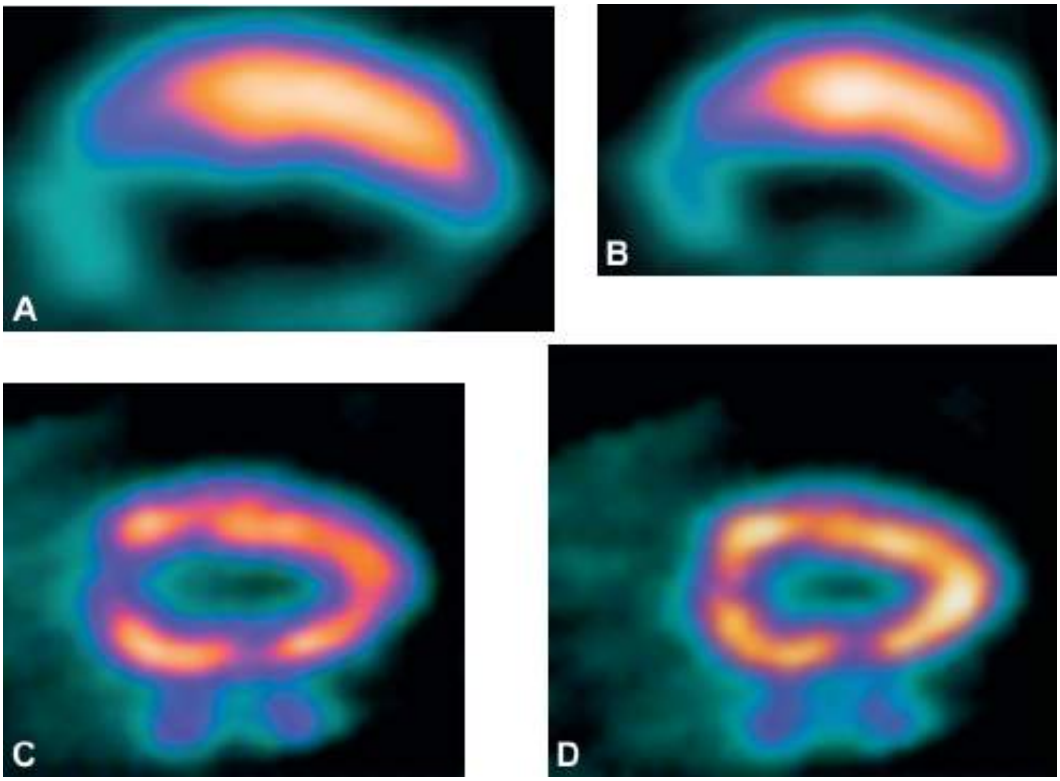

Figura 40.14 *PET mismatch*.

Comparada com SPECT, a PET-TC oferece inúmeras vantagens técnicas. Pode medir concentrações radioativas no músculo cardíaco com melhor resolução espacial com correção de atenuação já validada. O fluxo sanguíneo miocárdico pode ser medido em mℓ/min/g de tecido tanto em repouso como ao estresse, mostrando em números absolutos a reserva miocárdica regional. A dose de radiação para os profissionais é menor em comparação à SPECT. A possibilidade da medida do débito coronário absoluto resolve também a questão repetidamente discutida do paciente triarterial balanceado que é diagnosticado com alta sensibilidade por PET-TC. Em relação à MIBI, a SPECT possibilita a análise simultânea da função ventricular, porém após 20 min ou mais após estresse

(praticamente repouso). A ventriculografia obtida por PET-TC, obtida pela mesma tecnologia desenvolvida para SPECT, mede a função cardíaca em repouso e no pico do estresse, possibilitando observar as variações volumétricas e funcionais entre esses diferentes estados e, portanto, prever com maior acurácia os riscos em pacientes com sintomatologia análogas com graus distintos de gravidade. A integração de PET com TC com multidetectores uniu tecnologias que ajudam a delinear a extensão anatômica e a gravidade do acometimento fisiopatológico da aterosclerose e a doença obstrutiva em um só exame, em 30 min. Possibilita ainda a detecção e quantificação da gravidade da extensão de placas calcificadas ou não, quantificação da reatividade vascular endotelial e identificação do fluxo limite relacionado com o grau de estenose. Juntas, essas tecnologias indicam a gravidade e localização das lesões e seu significado fisiológico, além da composição da placa, dando informação que lapida o diagnóstico não invasivo de DAC, predizendo o risco cardiovascular. Nesse sentido, essa capacidade diagnóstica e de análise impulsiona a cardiologia nuclear, incluindo o estudo da aterosclerose, e pode facilitar estudos futuros da evolução das aterotromboses e sua resposta à terapia, possibilitando portanto o acesso às doenças na fase subclínica.[105–107]

Uma vantagem clara é que a integração de PET-TC aumentou sua sensibilidade e, potencialmente, providencia diagnósticos corretos em praticamente todos os pacientes. A angiografia coronária por TC possibilita detectar com alta sensibilidade estenoses nos segmentos proximais nas principais artérias. Essa sensibilidade é reduzida substancialmente nas porções distais dessas artérias e seus ramos. Essa limitação é superada com a informação da PET que não é afetada pela localização das lesões estenóticas. As lesões epicárdicas podem ser revascularizadas com próteses (*stents*) ou cirurgia. Já nas isquemias distais ou de ramos importantes, apesar de sua gravidade, na maioria das vezes o tratamento de escolha é clínico. Quando os pacientes têm aterosclerose, mas não apresentam isquemia ao estudo fisiológico com PET, portanto são não cirúrgicos, precisam de uma terapia medicamentosa mais agressiva. Logo, a união de PET e TC favorece a conduta mais acurada, com mais efetividade e melhores resultados, evitando cirurgias de revascularização.

A perfusão miocárdica com PET, conforme literatura, em lesões arteriais superiores a 50% tem sensibilidade da ordem de 93% e especificidade de 92%. O que torna o método ainda mais sensível é a medida da reserva coronariana em mℓ/min/g de tecido, do repouso para o estresse, que revela até os casos mais balanceados. A análise da perfusão de repouso e estresse, função cardíaca, reserva coronariana, índice de cálcio, anatomia das artérias epicárdicas usando PET-TC para imagens híbridas, proporciona um prognóstico de alto impacto na conduta desses pacientes. Em uma série consecutiva de 621 pacientes que realizaram PET-TC com análise da perfusão e escore de cálcio alterado, mostrou risco aumentado independente da alteração perfusional. Considerando a taxa anualizada de eventos cardíacos, quando o escore fosse inferior a 1.000 era substancialmente menor quando a perfusão era normal em relação aos iguais ou superiores a 1.000. Da mesma forma, em análise anualizada de eventos cardíacos, pacientes com isquemia à PET e escore de cálcio baixo apresentaram taxas menores do que aqueles com escores iguais ou maiores que 1.000. Esses dados mostram que as imagens híbridas, do ponto de vista de análise de risco incremental, com base personalizada, intensificam o sucesso das terapias médicas de maneira mais custo-efetiva.[108] Embora com dados ainda limitados, essa análise de risco é semelhante às obtidas com angiografia convencional.

O estudo não randomizado CASS (Coronary Artery Surgery Study) mostrou que a revascularização melhora a sobrevida somente em pacientes com isquemia importante, enquanto a terapia medicamentosa foi igual ou superior naqueles com isquemias de grau moderado ou discreto.

As imagens híbridas, que integram anatomia e dados funcionais, irão desempenhar importante papel na análise do miocárdio e sua vasculatura, por meio do diagnóstico molecular, desde a detecção de inflamação nos ateromas até a composição das placas ateromatosas. Essa detecção não invasiva é determinante para verificar o risco de complicações como erosão ou ruptura dessas placas. Essas ferramentas favorecerão a análise no interior de um processo ateromatoso, melhor estratificação de risco, ótima seleção de conduta e meios de monitorar as respostas das soluções terapêuticas. As vantagens dessas investigações será o refinamento dessas tecnologias, estabelecer protocolos padrão de aquisição, processamento e interpretação das imagens, melhorar o custo-efetividade e validar o espectro de aplicações em amplas pesquisas clínicas (Tabela 40.8).[109,110]

A FDG marcada com flúor-18 é transportada ativamente para o interior do miócito, onde é fosforilada pela enzima hexoquinase, demonstrando metabolismo celular. As imagens são adquiridas após sobrecarga oral e/ou administração intravenosa de insulina regular, com algumas diferenças metodológicas em pacientes diabéticos.

Com essa técnica, os pacientes que se beneficiam de revascularização são aqueles com perfusão e metabolismo preservados ou dissociação entre perfusão e metabolismo (*PET mismatch*), ou seja, hipoperfusão associada à

captação de glicose normal ou elevada. Quando as imagens demonstram redução concordante de perfusão e captação de ^{18}FDG (Figura 40.15) significa que há cicatriz fibrótica, ou seja, dano miocárdico irreversível.

O protocolo mais utilizado consiste na obtenção de imagem de perfusão em repouso seguido pela captação de ^{18}FDG.

Lee *et al.*,[111] em estudo com 137 pacientes portadores de DAC e disfunção ventricular, demonstraram taxa livre de eventos cardíacos não fatais em 17 (9 meses) de 52% *versus* 92% para pacientes com viabilidade miocárdica demonstrada por PET, tratados com método clínico e de revascularização miocárdica, respectivamente. Di Carli *et al.* demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pela PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em 1 ano.[101,102]

Algumas limitações dessa técnica consistem em:

- Cerca de 10% dos pacientes com diabetes melito apresentam resultados inconclusivos em função de déficit de captação do radiotraçador
- Baixa precisão com imagens obtidas na primeira semana pós-infarto do miocárdio, possivelmente em função de resposta inflamatória existente.

Tabela 40.8 Pesquisas clínicas.

Referência	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Número de pontos
Gould	95	100	50
Demer	94	95	193
Go	93	78	202
Schelbert	97	100	45
Yonekura	93	100	49
Williams	98	93	146
Stewart	84	88	319
Média	**93**	**92**	**766**

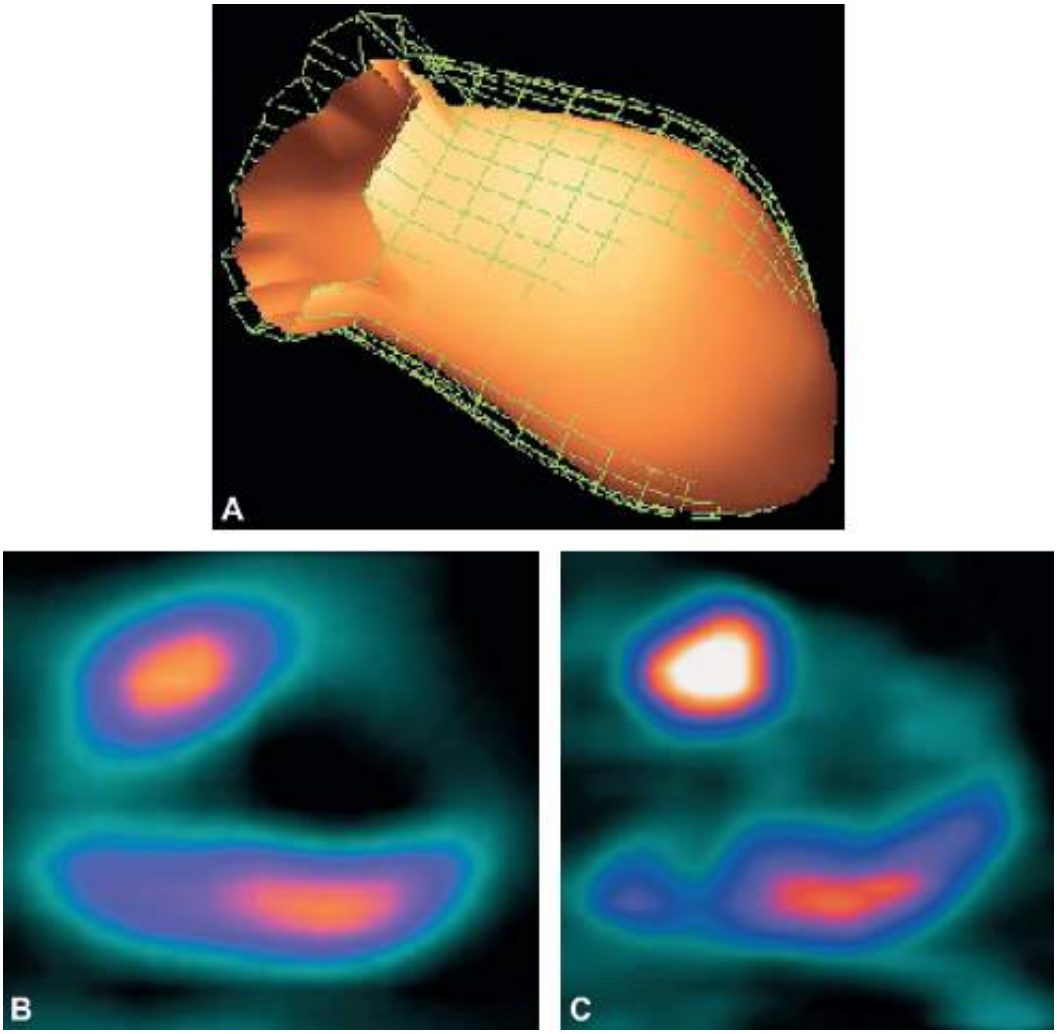

Figura 40.15 Estudo com fluordesoxiglicose (^{18}FDG).

Estudos demonstraram valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 48 a 94% e 73 a 96%, respectivamente, para detecção de miocárdio viável, além de sensibilidade de 85 a 90% e especificidade de 75 a 80% como preditor de melhora funcional após revascularização.[99,101,111–115]

Estudos de viabilidade comparativos entre PET e ^{201}Tl SPECT demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos. Em relação à ^{99m}Tc-sestamibi SPECT, a concordância de resultados foi de apenas 42% em estudo de Arrighi *et al.*[116]

Quando comparada ao ecocardiograma de estresse com dobutamina, a PET demonstrou viabilidade em 97% dos segmentos que apresentaram melhora funcional, após infusão de dobutamina, enquanto apenas 29 a 57% dos segmentos viáveis à PET demonstraram melhora com dobutamina ao ecocardiograma, como relatado por Sawada *et al.*[117]

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre cardiologia nuclear

A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a primeira diretriz para o uso de imagens nucleares cardiovasculares em 2002. Como na maioria das diretrizes, ela seguiu classificação logo a seguir (Tabelas 40.9 e 40.10).

Tabela 40.9 Níveis de evidências.

Classes	Definições
I	Existe consenso sobre a indicação
IIa	Existe divergência sobre a indicação, mas a maioria aprova

IIb	Existe divergência sobre a indicação, com divisão de opiniões
III	Existe consenso sobre contraindicação ou não é aplicável

Tabela 40.10 Graus de recomendações.

Graus	Definições
A	Grandes ensaios clínicos aleatórios e metanálises
B	Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
C	Relatos e séries de casos
D	Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

Angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST

Tabela 40.11 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e triagem terapêutica nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Triagem do paciente na vigência de dor torácica aguda e ECG não diagnóstico	*CPM repouso	I	B
Triagem do paciente após evento recente de dor torácica aguda e ECG não diagnóstico	*CPM repouso	IIb	B
	*CPM repouso/estresse	IIa	B
Rotina em pacientes com isquemia/infarto do miocárdio já clinicamente documentado	*CPM repouso	III	D
Localização, avaliação da extensão e identificação do território vascular culpado pelo evento agudo	*CPM repouso	I	B
Estratificação de risco nos pacientes com SIMI após estabilização do quadro clínico e avaliação da eficácia das medidas terapêuticas empregadas	*CPM repouso/estresse	IIa	B
Avaliação do valor prognóstico após quadro de IAM	*CPM repouso/estresse	I	B
Determinação da função do ventrículo esquerdo, avaliação conjunta de viabilidade miocárdica	*Gated*-SPECT	I	B
	VR	IIb	C
	*CPM tálio	–	–
Identificação do significado hemodinâmico de estenoses coronárias após coronariografia	*CPM repouso/estresse	I	B

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT. CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; ECG = eletrocardiograma; *gated*-SPECT = CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o ECG; IAM = infarto agudo do miocárdio; VR = ventriculografia radioisotópica; SIMI = síndrome isquêmica miocárdica instável.

Infarto agudo do miocárdio

Tabela 40.12 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Infarto de ventrículo direito	VR	IIb	B
	^{99m}Tc-pirofosfato	IIa	B
IAM não diagnosticado por exames convencionais – apresentação precoce com reperfusão	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIa	A
IAM não diagnosticado por exames convencionais – apresentação tardia com reperfusão	^{99m}Tc-pirofosfato	IIa	B
Diagnóstico de rotina	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIa	A

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o ECG). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio; VR = ventriculografia radioisotópica.

Tabela 40.13 Técnicas radioisotópicas para estratificação de risco, prognóstico e avaliação terapêutica após o infarto agudo do miocárdio.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Função de VE e VD em repouso	*Gated* repouso	I	A
Detecção e quantificação de isquemia induzida por estresse	*CPM estresse com ^{99m}Tc-sestamibi	I	A
	Gated-SPECT	IIa	B
Detecção de viabilidade miocárdica	*CPM com Tl-201	IIa	B
	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIb	B
	BMIPP-I123	IIb	B
Determinação do tamanho do infarto	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIa	B
Avaliação do miocárdio em risco	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIa	B
	BMIPP-I123	IIa	B
Avaliação do miocárdio “salvo”	*CPM repouso com ^{99m}Tc-sestamibi	IIa	B

*Dá-se preferência à utilização de *gated-SPECT*. CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; *gated*-SPECT = CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Doença coronariana crônica

Tabela 40.14 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico da doença coronariana crônica.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Diagnóstico em pacientes sintomáticos e em assintomáticos selecionados	CPM* (repouso/exercício)	I	A
Diagnóstico pela avaliação da função ventricular (repouso e exercício)	VR (repouso com exercício)	IIb	A
Detecção de viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção ventricular que serão submetidos à revascularização miocárdica	CPM* com tálio (exercício/red)	I	A
	CPM* com tálio (exercício/red/reinj)	I	A
	FDG	I	A
	VR (exercício ou dobutamina)	IIb	C
Identificação de isquemia em pacientes que serão submetidos à angioplastia	CPM* (repouso/exercício)	I	B
	VR (repouso/exerício)	IIb	D
Estratificação de risco antes de cirurgias não cardiovasculares, em pacientes com probabilidade intermediária ou alta para doença arterial coronariana	CPM* (repouso/exercício)	I	B
Estratificação de risco antes de cirurgias vasculares	CPM* (repouso/exercício)	I	A
Triagem de pacientes assintomáticos com baixa probabilidade de doença arterial coronariana	CPM*	III	A
	VR	III	A

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; FDG = fluordesoxiglicose; red = redistribuição; reinj = reinjeção; VR = ventriculografia radioisotópica.

Tabela 40.15 Técnicas radioisotópicas para identificação da gravidade, valor prognóstico e estratificação de risco da doença coronariana crônica.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Avaliação da função do ventrículo esquerdo	VR	I	A
	Gated-SPECT	IIa	B
Identificação da extensão, localização e gravidade da isquemia	CPM*	I	A

*Dá-se preferência à realização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma. CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; VR = ventriculografia radioisotópica.

Tabela 40.16 Técnicas radioisotópicas para avaliação da terapêutica na doença coronariana crônica.

Indicações		Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Avaliação da terapia medicamentosa	Função ventricular	VR	IIa	C
	Perfusão miocárdica	CPM* (repouso/exercício)	I	C
Identificação de isquemia em pacientes sintomáticos após revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia)		CPM* (repouso/exercício)	I	B
Avaliação de pacientes assintomáticos após a revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia) com teste de esforço anormal ou ECG basal alterado		CPM* (repouso/exercício)	I	A
Avaliação de rotina em pacientes assintomáticos após a revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia)		CPM* (repouso/exercício)	III	C

*Dá-se preferência à realização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o ECG). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; ECG = eletrocardiograma; VR = ventriculografia radioisotópica.

Cardiomiopatias

Tabela 40.17 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e avaliação terapêutica nas cardiomiopatias.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Determinação da função inicial e seriada do VE e VD nas cardiomiopatias dilatada, hipertrófica ou restritiva	Angiocardiografia ou VR em repouso	I	B
Avaliação inicial e seriada da função do VE em pacientes em quimioterapia (antraciclinas)	Angiocardiografia ou VR em repouso	I	A
Diferenciação entre cardiomiopatia isquêmica e dilatada	Angiocardiografia ou VR (repouso/estresse) CPM* (repouso/estresse)	IIb IIa	C C
Diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica	Angiocardiografia ou VR CPM	III III	C C
Diagnóstico de doença arterial coronariana concomitante com cardiomiopatia hipertrófica	CPM	III	C

Avaliação da angina na cardiomiopatia hipertrófica	CPM* (repouso/estresse)	IIa	B

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; VR = ventriculografia radioisotópica.

Doenças valvares do coração

Tabela 40.18 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e seguimento pós-terapêutico nas valvopatias.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Avaliação inicial e seriada dos volumes do VE, VD e fração de ejeção	VR em repouso	I	B
Quantificação da regurgitação mitral e aórtica	VR em repouso	IIb	B
	VR em estresse	III	C
Diagnóstico e avaliação da DAC concomitante	CPM* (repouso/estresse)	IIb	B

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; DAC = doença arterial coronariana; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; VR = ventriculografia radioisotópica.

Cardiopatias congênitas

Tabela 40.19 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e seguimento pós-terapêutico nas cardiopatias congênitas.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Detecção e localização de comunicações	Angiocardiografia	IIb	C
	Perfusão pulmonar D → E	IIb	C
Quantificação da comunicação E → D	Angiocardiografia radioisotópica	IIb	C
Avaliação inicial e seriada da função ventricular	VR	I	B
Diagnóstico das anomalias de origem coronariana	CPM*	I	C

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o eletrocardiograma). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; D = direita; E = esquerda.

Miocardites

Tabela 40.20 Técnicas radioisotópicas para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e avaliação

terapêutica nas miocardites.

Indicações	Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Demonstração do miocárdio inflamado	Citrato de gálio-67 ^{99m}Tc-pirofosfato	IIa IIb	B C
Determinação da função inicial e seriada do VE e VD	Angiocardiografia ou VR em repouso Angiocardiografia ou VR em repouso e exercício	I IIb	B C
Avaliação terapêutica	Citrato de gálio-67 Angiocardiografia ou VR em repouso	IIb I	C C

VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; VR = ventriculografia radioisotópica.

Transplante cardíaco

Tabela 40.21 Técnicas radioisotópicas após transplante cardíaco.

Indicações		Procedimentos	Níveis de evidências	Graus de recomendações
Avaliação da função ventricular		Angiocardiografia VR	I	C
Detecção de rejeição aguda		Citrato de gálio-67	I	B
Demonstração de insuficiência coronariana	Diagnóstico	CPM* (repouso/estresse)	IIa	C
	Avaliação da gravidade	CPM* (repouso/estresse)	IIa	C

*Dá-se preferência à utilização de *gated*-SPECT (CPM com cortes tomográficos e sincronizada com o ECG). CPM = cintigrafia de perfusão miocárdica; ECG = eletrocardiograma.VR = ventriculografia radioisotópica.

Capítulo 41

Ressonância Magnética Cardiovascular e Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores

Carlos Eduardo Rochitte, Marcello Zapparoli, Rodrigo Julio Cerci e Flávio Luiz Rua Ribeiro

Este capítulo aborda as novas técnicas de ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD), recentemente incorporadas à prática clínica na avaliação das doenças cardiovasculares. O objetivo é citar de maneira direta indicações das técnicas nas doenças específicas; dados detalhados sobre indicações podem ser encontrados nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) sobre RM e tomografia cardiovascular. Sendo assim, as discussões sobre as doenças e suas fisiopatologias fogem ao escopo deste capítulo. Apesar de o termo ressonância nuclear magnética (RNM) tradicionalmente ainda ser muito utilizado por médicos e leigos (e ter sido utilizado na edição prévia deste capítulo), a comunidade científica tem recomendado o uso do termo ressonância magnética (RM), por não trazer confusão com a nomenclatura dos métodos de medicina nuclear. Quando se trata da especialidade cardiovascular o termo mais adequado é ressonância magnética cardiovascular (RMC).

Ressonância magnética

A aquisição de imagens do coração por RM apresentou grande desenvolvimento e favorece atualmente a avaliação precisa de anatomia, função e caracterização tecidual do miocárdio. O desenvolvimento tecnológico recente englobou desde técnicas de sincronismo com eletrocardiograma (ECG) e com a respiração, até o surgimento dos gradientes de alta *performance*, a evolução da aquisição paralela e dos equipamentos de maior campo que, associados a novas técnicas de aquisição (sequências de pulso), possibilitaram aquisições de alta qualidade e rápidas suficientes para uma imagem apropriada do coração. Assim, as imagens por RM são capazes de contribuir, de modo consistente, para as avaliações diagnóstica e prognóstica de doenças cardiovasculares, além de ser um poderoso instrumento de pesquisa clínica e experimental.

Neste capítulo, serão enfocados brevemente os aspectos básicos e técnicos da RMC e, em seguida, serão discutidas as aplicações clínicas das novas tecnologias.

Princípios básicos e técnicas

O fenômeno da RM resulta da propriedade de certos átomos (núcleos) que, quando submetidos a um campo magnético externo, comportam-se como pequenos ímãs alinhando-se ao campo magnético. Esses núcleos giram sobre o próprio eixo de modo angulado, o que é chamado de precessão. A frequência desse movimento rotatório ou a quantidade de rotações por segundo (frequência de Larmour) é específica de cada núcleo e para cada intensidade de campo magnético. A frequência de rotação do núcleo do hidrogênio, por exemplo, o mais usado na prática clínica, é de 63,86 MHz em campo magnético de 1,5 tesla, isto é, 63,86 milhões de rotações por segundo, portanto, na faixa de radiofrequência (RF). A aplicação de pulsos de energia (pulsos de RF) na exata frequência de Larmour de um dado núcleo fará com que este absorva a energia e desvie sua angulação da posição inicial. A energia absorvida é liberada do núcleo assim que a RF é terminada, voltando o núcleo à sua angulação de repouso alinhada com o campo magnético.

Essa energia liberada tem uma frequência específica e pode ser captada por antenas ou bobinas de RM e

decodificada, gerando a imagem. O núcleo utilizado na RM convencional é o do hidrogênio (H^+), também referido como próton, uma vez que seu núcleo só contém um próton. De modo simplificado, os pulsos de RF podem ser organizados e repetidos de diversas maneiras e associados a variações de pequenos campos magnéticos produzidos pelos gradientes, chamados de sequências de pulso. Vários tipos de sequência de pulso utilizando variações de RF e gradientes possibilitam a obtenção de imagens com diferentes tipos de contraste dos tecidos (p. ex., sangue branco ou sangue preto), o que promove melhor caracterização dos tecidos biológicos. O contraste em RM é dado pelas propriedades de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2), as quais são inerentes a cada tecido. As sequências de pulso podem ser ajustadas para que evidenciem as propriedades de T1, T2 ou de densidade de prótons. A localização tridimensional do sinal da RM é obtida com o uso de três outros pequenos campos magnéticos chamados de gradientes, que estão arranjados em posições ortogonais nos eixos X, Y e Z do corpo. A combinação desses gradientes possibilita a localização das coordenadas de qualquer ponto e também a obtenção de cortes oblíquos em qualquer angulação. Isso auxilia na obtenção de imagens no eixo verdadeiro do coração, que é oblíquo aos eixos ortogonais do corpo humano. Os cortes clássicos do coração são: de eixo curto, que visam à avaliação do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD); e de eixo longo do VE (o de quatro câmaras, o de duas câmaras e os de via de saída do ventrículo esquerdo [VSVE], que avaliam VE, VD, câmaras atriais, valvas atrioventriculares e aórtica). Outros cortes específicos ainda podem ser utilizados: de duas câmaras do VD, de via de entrada e saída do VD etc. Em geral, os cortes de eixo curto do VE são obtidos com 8 mm de espessura e 2 mm de espaçamento, o que provoca uma distância entre o centro de cada corte de 10 mm e favorece uma varredura completa do coração com 8 a 10 cortes, em média, desde o ápice até à base do VE.

Principais técnicas utilizadas em ressonância magnética cardíaca

Anatomia cardíaca (sequências black blood) | Visualização das câmaras cardíacas

Para a avaliação da anatomia cardíaca e de grandes vasos, a sequência mais utilizada é a de *spin-echo* rápido com duplo pulso de inversão-recuperação, conhecida como *fast spin-echo* duplo pulso de inversão-recuperação (*FSE-double IR*) ou somente *double-IR*. Esta se baseia em aquisição de FSE associado a duplo pulso preparatório de inversão, sendo o primeiro direcionado a todo o tecido (não seletivo) e o segundo direcionado somente ao corte selecionado (seletivo). Ela tem como característica alta resolução espacial e sangue escuro, por isto também é conhecida por *black blood*, favorecendo definição precisa dos bordos endocárdicos (entre sangue e miocárdio). Trata-se de uma sequência de aquisição segmentada, que é realizada em apneia expiratória final e sincronizada com o ECG, de modo que os dados são adquiridos na fase mesotelediastólica do ciclo cardíaco, momento de menor movimento do coração durante esse ciclo. Isso diminui os efeitos dos movimentos respiratórios e próprios do coração. Acrescentando a essa um terceiro pulso de saturação, pode-se eliminar todo o sinal de tecido adiposo (saturação de gordura) da imagem, o que pode auxiliar no diagnóstico de algumas doenças.

Esta última sequência é conhecida como triplo pulso de inversão-recuperação (*triple IR*).

Cinerressonância magnética (sequências dinâmicas bright blood) | Avaliação da função cardíaca

Para avaliação da função cardíaca, a sequência mais utilizada é a de gradiente-eco rápido com aquisição em estado de equilíbrio (SSFP, do inglês, *steady state free precession*), que recebe diferentes nomes de acordo com o fabricante do equipamento (Fiesta: GE, True-FISP: Siemens, Balanced-FFE: Philips). Essa técnica ajuda a obter imagens de várias fases (em geral, 20 a 40) do ciclo cardíaco em um único corte a cada apneia expiratória, sempre sincronizada ao ECG. As imagens de todas as fases vistas em sequência possibilitam a visualização e a avaliação do comportamento do coração durante todo o seu ciclo, como um filme dinâmico. As características mais marcantes dessa técnica são sua ótima resolução temporal e seu delineamento do endocárdio e epicárdio. Sua imagem também tem como característica o sangue branco, por isso é conhecida como *bright blood*. Ainda na avaliação da função cardíaca pode-se utilizar a técnica de *tagging miocárdico*, que consiste em uma sequência de *fast gradient-echo* com linhas de saturação marcando o miocárdio e que se deformam durante a contração cardíaca, possibilitando a quantificação objetiva da contração miocárdica. Em pacientes com arritmia ou dificuldade em realizar apneias novas, sequências em tempo real podem ser utilizadas com qualidade diagnóstica.

As técnicas de avaliação da função ventricular podem também ser utilizadas durante a infusão de dobutamina, nos moldes da ecocardiografia de estresse com dobutamina, favorecendo a detecção de alteração de contração regional, indicativa de isquemia miocárdica e doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva.

Perfusão miocárdica por ressonância magnética | Detecção de isquemia miocárdica

A visualização da perfusão miocárdica pela RMC é avaliada pela primeira passagem do contraste (gadolínio) pelas cavidades ventriculares e, em seguida, pelo miocárdio. A técnica utilizada embasa-se em uma sequência híbrida de gradiente-eco rápido com leitura eco planar ultrarrápida precedida por um pulso de saturação do sinal tecidual. Com isso, podem ser obtidas imagens em múltiplos cortes a cada um ou dois batimentos cardíacos e repetidas em várias fases, durante aproximadamente 60 ciclos, seguindo-se assim a passagem do contraste. A perfusão miocárdica pode ser realizada em repouso e sob estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina, o que acentua as diferenças de perfusão e é considerado um método adequado para detecção de isquemia miocárdica. Nos equipamentos mais recentes houve evolução na velocidade de aquisição de dados, proporcionando imagens de perfusão com resolução espacial e temporal elevadas; métodos de correção de movimento também auxiliam na qualidade do dado obtido. A técnica de RMC com estresse farmacológico tem demonstrado acurácia similar ou superior a ecocardigrafia ou cintigrafia de estresse, dado este corroborado por estudos multicêntricos e metanálises.

Realce tardio miocárdico (myocardial delayed enhancement) | Avaliação da viabilidade miocárdica

A sequência de realce tardio foi desenvolvida para a detecção e visualização do infarto miocárdico. Esta técnica se baseia em uma sequência de gradiente-eco associada a um pré-pulso de IR. Em 5 a 10 min após a injeção intravenosa de gadolínio, ocorre maior concentração nas áreas de infarto ou fibrose quando essas são comparadas às do miocárdio normal.

O tempo de inversão, isto é, o tempo entre o pré-pulso de IR e a aquisição de dados, é ajustado para obter sinal próximo ao nulo do miocárdio normal (miocárdio normal escuro). Com isso, áreas infartadas com maior concentração de gadolínio aparecem intensamente brancas, facilmente diferenciadas do miocárdio normal ao seu redor. A visualização do infarto pode então ser realizada com excelente resolução espacial e reprodutibilidade. As imagens são obtidas na fase mesotelediastólica do ciclo cardíaco sincronizadas ao ECG e durante pausa expiratória.

Essa sequência de pulso causou grande impacto na análise da viabilidade miocárdica e detecção do infarto miocárdico na prática clínica. Vários trabalhos na literatura têm sugerido essa técnica como o padrão-ouro para a avaliação da viabilidade miocárdica.

Atualmente, ela tem sido utilizada tanto para detecção de necrose miocárdica (infarto agudo) como fibrose miocárdica (infarto crônico e outras causas de fibrose miocárdica, como cardiomiopatias, miocardites, valvopatias etc.).

Mapeamento de fluxo

O mapeamento de fluxo consiste em sequência de aquisição que possibilita a mensuração de velocidade de fluxo e volume por meio de uma estrutura anatômica. Para isto, usa uma propriedade da imagem por RM chamada contraste de fase. Nessa imagem, as estruturas estáticas manifestam intensidade zero e estruturas em movimento têm intensidade positiva ou negativa, dependendo da direção do fluxo. Com o uso de *softwares* específicos pode-se então obter valores numéricos para a velocidade de fluxo sanguíneo e juntamente com a área de secção transversal no local da medida, e por meio de fórmulas extrair o volume de sangue por unidade de tempo (fluxo em mℓ/s), gradientes ou áreas valvares. Esta técnica traz sua contribuição na avaliação de valvopatias e cardiopatias congênitas.

Aplicações clínicas da ressonância magnética cardíaca

A RMC pode dar informações clinicamente úteis em praticamente todas as subáreas da cardiologia. As aplicações clínicas abrangem cardiopatias congênitas, pericardiopatias, tumores, valvopatias, cardiomiopatias e, principalmente, a DAC.

As técnicas disponíveis vão desde aquelas já estabelecidas, com indicação definida, na clínica (função ventricular e viabilidade miocárdica) até aquelas de cunho experimental (visualização das artérias coronárias), passando por técnicas consideradas atualmente como sólidas alternativas aos métodos estabelecidos (perfusão miocárdica de estresse).

Avaliação de cardiopatias congênitas, tumores, pericárdio e vasos

Entre as indicações clínicas estão as cardiopatias congênitas simples e complexas, as doenças do pericárdio e os tumores intra e paracardíacos. Todos esses podem ser bem avaliados com o uso de cortes anatômicos associados a sequências dinâmicas de cinerressonância magnética (cine-RM). Em especial, os tumores (Figura 41.1) podem ser analisados com sequências específicas para caracterização tecidual, possibilitando, por exemplo, a detecção de gordura (*triple IR* e *fat-sat*) ou líquidos (aquisição ponderada em T2). A avaliação da perfusão miocárdica e a detecção de fibrose ou necrose associada podem auxiliar na caracterização tecidual. Por exemplo, os trombos intracavitários não apresentam perfusão, diferenciando-os da maioria dos tumores, e os fibromas são facilmente identificados pela técnica de detecção de fibrose (realce tardio miocárdico).

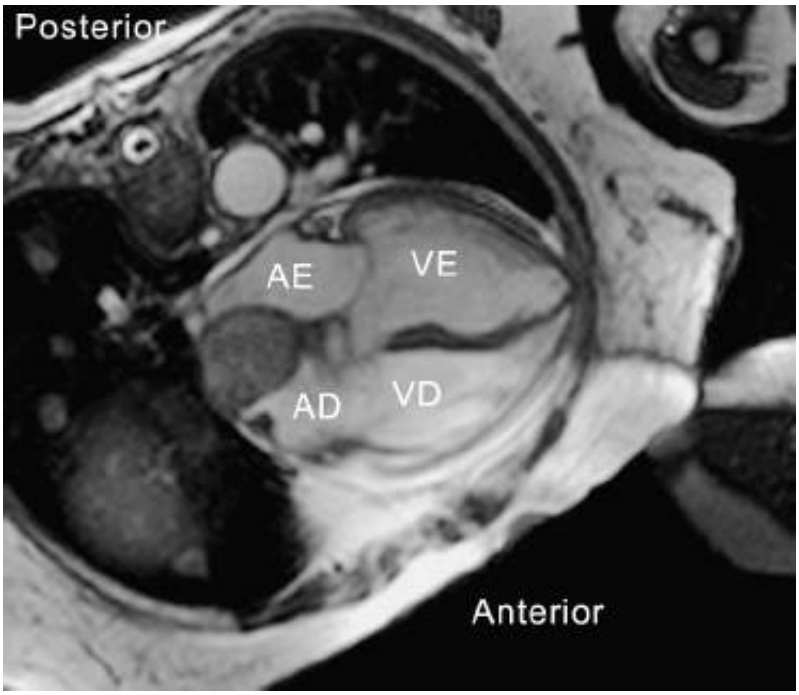

Figura 41.1 Exemplo de detecção de massa intracardíaca pela ressonância magnética (RM), utilizando a técnica de cinerressonância magnética (cine-RM) (SSFP). Massa em átrio direito (AD) comprimindo o septo interatrial. AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo.

No caso das cardiopatias congênitas, a anatomia em geral complexa e maior sobrevida dos pacientes tratados cirurgicamente vem tornando crescente a população de adultos tratados. A possibilidade de uma avaliação global, os planos de corte e ausência de radiação ionizante fazem da RMC uma opção de método diagnóstico para o seu seguimento clínico. A RMC pode ser usada para caracterizar anatomia (átrios, ventrículos, fisiologia e a avaliação da função ventricular. A angiografia por RM com posterior reformatação e reconstrução tridimensional auxilia na compreensão da anatomia ventricular e dos grandes vasos e condutos cardíacos. A possibilidade de avaliação funcional e anatômica de câmaras direitas também é de grande utilidade.

A tetralogia de Fallot operada representa uma grande parte das indicações de seguimento de cardiopatias congênitas pela RM. Devido à dificuldade do ecocardiograma em avaliar as complicações da reconstrução da via de saída do ventrículo, a RM se torna um a excelente opção. É possível avaliar com grande acurácia a função do VD, a intensidade da regurgitação pulmonar, a anatomia dos ramos pulmonares e a existência ou não de fibrose miocárdica. Estes dados se tornam importantes na avaliação prognóstica tardia e decisão de reintervenção.

Avaliação da existência e localização de tumores cardíacos, apesar de raros, é bastante facilitada pela RM. O excelente campo de visão, englobando coração, mediastino e estruturas torácicas adjacentes, associado à possibilidade de caracterização tecidual utilizando técnicas ponderadas em T1, T2, saturação de gordura e após injeção de contraste, possibilita tanto a avaliação anatômica como a sugestão de etiologias. A diferenciação

definitiva entre tumores benignos e malignos é possível somente com estudo histopatológico; porém, algumas características como infiltração de tecidos próximos e derrame pericárdico hemorrágico indicam maior probabilidade de malignidade.

As anomalias dos grandes vasos, congênitas ou não, podem ser avaliadas com o uso de cortes anatômicos associados à angiografia contrastada com gadolínio, que torna possível reconstrução, nova formatação e análise tridimensional dos vasos.

Valvopatias

A RMC favorece uma boa visualização das valvas atrioventriculares e semilunares. A cine-RM em estado de equilíbrio (SSFP) possibilita a avaliação da mobilidade, de alterações morfológicas grosseiras (espessamento e/ou calcificações) e da existência de jatos turbulentos, indicando estenose ou regurgitação valvar. Podem-se também avaliar os efeitos da maioria das valvopatias nas câmaras cardíacas com avaliação de massa, volumes, geometria e função ventriculares, podendo oferecer dados importantes sobre o remodelamento ventricular.

Assim como a ecodopplercardiografia, a RMC é capaz de fazer medidas de velocidade de fluxo. A técnica de contraste de fase ou mapa de fluxo possibilita o cálculo da velocidade máxima e do gradiente estimado.

A associação da técnica de contraste de fase ou mapa de fluxo à excelente anatomia obtida pela RMC possibilita a medida precisa dos volumes circulantes entre a cavidade ventricular e os vasos durante o ciclo cardíaco. Isso capacita o cálculo dos volumes regurgitantes, de modo prático e reprodutível, sendo essa considerada como indicação classe 1 pelas diretrizes da European Society of Cardiology e da SBC. A RMC apresenta limitações na avaliação do aparelho subvalvar mitral e tricúspide, assim como de massas pequenas como vegetações de endocardite infecciosa ou de qualquer estrutura que tenha movimento randômico (não repetitivo com o ciclo cardíaco) e, com isso, esteja em diferentes posições em ciclos cardíacos sucessivos. Em pacientes com doença valvar aórtica, a detecção de fibrose miocárdica pode auxiliar a indicação de troca valvar.

Cardiomiopatias

As cardiomiopatias mais comumente avaliadas pela RMC podem ser basicamente divididas em hipertrófica, dilatada, restritiva e cardiopatia arritmogênica do VD. As cardiomiopatias podem ser avaliadas pela RMC com a visualização de suas características peculiares, no que se refere à função e à geometria das cavidades cardíacas e caracterização tecidual miocárdica.

Cardiomiopatia hipertrófica

A RMC pode ser usada para avaliar existência, localização e extensão das hipertrofias ventriculares esquerdas de maneira precisa. Isso é possível utilizando a cine-RM em estado de equilíbrio (SSFP). Ela também tem sido de grande valia na identificação de modos não usuais da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) assimétrica. Mais recentemente, utilizando-se a técnica de realce tardio com gadolínio, foi possível identificar padrões de fibrose na parede ventricular esquerda que estariam relacionados com pior prognóstico, no que se refere a arritmias e morte súbita nesses pacientes (Figura 41.2).

Cardiomiopatia dilatada

Em razão de suas características únicas de alta reprodutibilidade e acurácia na aferição das funções ventriculares esquerda e direita, medida da massa do VE e dos volumes cavitários, a cine-RM é um método de grande valia desde a avaliação inicial ao monitoramento da terapia de pacientes com cardiomiopatia dilatada. Na avaliação inicial, ela é especialmente útil quando há dúvida na etiologia da disfunção miocárdica e a possibilidade de cardiomiopatia isquêmica não foi excluída. Utilizando-se técnicas de perfusão miocárdica e de detecção de fibrose (realce tardio), é possível determinar a existência de áreas sugestivas de fibrose ou de déficits perfusionais, indicando a etiologia isquêmica. Por outro lado, com a mesma técnica, é possível determinar padrões sugestivos de etiologia não isquêmica para a fibrose. Doenças como a de Chagas e a miopericardite aguda viral (em especial nos casos em que há elevação de marcadores de necrose miocárdica) foram descritas como tendo um padrão de fibrose miocárdica heterogênea, difusa, preferencialmente mesocárdica e que não respeita os territórios coronarianos, o que não era detectado por outros métodos de imagem.

Cardiomiopatia restritiva

As alterações anatômicas e funcionais do coração causadas pelas cardiomiopatias restritivas (Figura 41.3) podem ser avaliadas por técnicas de cine-RM. O achado de aumento dos átrios e veia cava inferior, acompanhado de ventrículos de dimensões e função sistólica normais com pericárdio de espessura normal, é bastante sugestivo de alteração do relaxamento ventricular. Doenças como amiloidose, sarcoidose e hemocromatose, quando ocorre envolvimento miocárdico, podem apresentar alterações nas imagens particulares a cada uma. Na amiloidose, o padrão sugestivo seria de espessamento miocárdico dos ventrículos e do septo interatrial, associado à disfunção ventricular e, mais recentemente, um padrão de realce tardio difuso e heterogêneo. Padrões mais focais de realce tardio miocárdico podem ser encontrados na sarcoidose. Nesta, a região que se apresenta hiperintensa pode também se apresentar afilada e com alterações focais de contratilidade, podendo até formar aneurismas localizados. A hemocromatose pelo depósito de ferro no miocárdio pode apresentar espessamento das paredes dos ventrículos, associada ou não à dilatação desses e à diminuição da intensidade do sinal em sequências ponderadas em contrastes T1 e T2. A técnica de RM para avaliação do T2 ajuda a quantificar a carga de ferro miocárdico, tendo relação direta com a piora da função ventricular e prognóstico (quando abaixo de 20 milissegundos [ms] e principalmente quando menor que 10 ms).

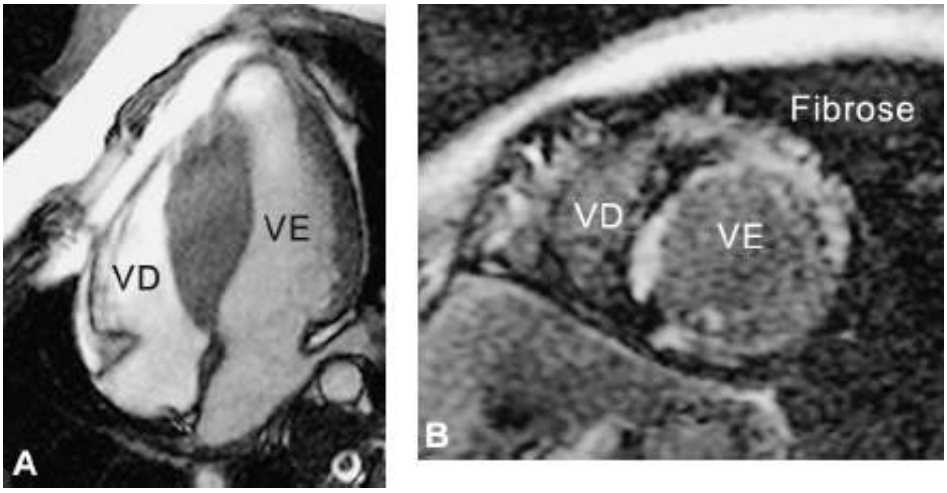

Figura 41.2 Cardiomiopatia hipertrófica pela ressonância magnética cardíaca. **A.** Imagem de cinerressonância magnética (cine-RM) evidenciando importante hipertrofia do septo interventricular. **B.** Imagem de realce tardio em eixo curto. As áreas brancas na parede do ventrículo esquerdo (VE) representam áreas de fibrose. VD = ventrículo direito.

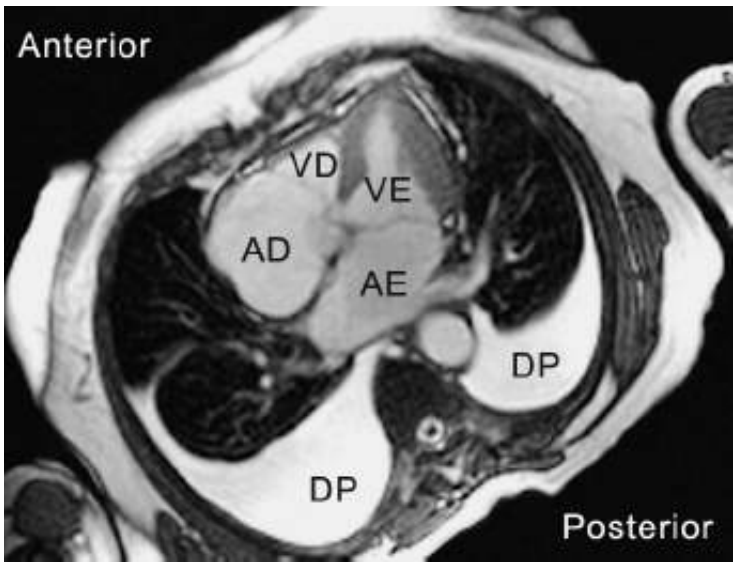

Figura 41.3 Cardiomiopatia restritiva pela ressonância nuclear magnética cardíaca. Aumento das câmaras atriais com ventrículos de tamanho normal. Observar derrame pleural (DP) bilateral. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Em muitos casos, a dúvida clínica está na diferenciação entre cardiomiopatia restritiva (muitas vezes idiopática) e constrição pericárdica. No caso de pericardite constritiva, o uso da técnica de cinerressonância com marcadores

miocárdicos (*tagging*) pode demonstrar locais de aderência (menor deslizamento das linhas de *tagging*) e áreas de pericárdio fixo e imóvel (as linhas de *tagging* não se deformam). Ainda com técnica de cinerressonância em tempo real no eixo curto do coração, durante manobra de Valsalva, pode-se observar o movimento paradoxal do septo indicativo de constrição, que pode ou não ter sido evidente nas técnicas de cinerressonância sincronizadas ao ECG durante pausa respiratória. O movimento paradoxal do septo interventricular (SIV) é o abaulamento súbito do SIV na protodiástole.

Displasia ou cardiomiopatia arritmogênica ventricular direita

A displasia arritmogênica ventricular direita (DAVD) ou cardiomiopatia arritmogênica ventricular direita (CAVD) consiste na infiltração fibrogordurosa do miocárdio ventricular direito associada aos achados clínicos de arritmia ventricular complexa com origem no VD. Inicialmente, acreditava-se que o principal papel da RNM nessa doença seria, por suas características de poder realizar a caracterização tecidual da gordura, de identificar as áreas infiltradas com técnicas de supressão desse tecido (*triple IR* ou *fat-sat*). Observou-se, porém, que na maioria dos casos de DAVD a infiltração gordurosa é microscópica e a RM apenas visualiza essa infiltração em áreas onde ela é mais proeminente. No entanto, mesmo infiltrações pequenas causam alterações de contratilidades regional e focal, o que pode ser detectado com precisão pela cine-RM. Assim, o que pode ser detectado pela RMC constitui critérios para o diagnóstico de DAVD. Segundo a Task Force 2010, para o diagnóstico da DAVD, alguns critérios clínicos e de métodos diagnósticos devem se manifestar para que o quadro seja sugestivo. A RMC pode fornecer estão função ventricular direita global e regional associada à volumetria ventricular direita. A infiltração fibrogordurosa é considerada critério somente mediante biopsia. São necessários dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores para o diagnóstico muito sugestivo, um critério maior e um menor ou três critérios menores para o diagnóstico *borderline* e um critério maior isolado ou dois menores para um diagnóstico possível, porém menos provável. Importante modificação nos critérios modificados de 2010 inclui também a investigação das mutações das proteínas que constituem os desmossomos, consideradas hoje a etiologia fundamental dessa cardiomiopatia.

Doença arterial coronariana

A DAC é ainda hoje a doença mais estudada e beneficiada pela RMC. É possível fazer uma avaliação funcional completa do paciente portador de DAC, incluídas a avaliação precisa das funções global e segmentar biventricular, a existência de regiões de afilamento parietal, a visualização da perfusão de primeira passagem em estresse e repouso e, principalmente, a avaliação da viabilidade miocárdica com a técnica de realce tardio. Ainda no campo experimental, é possível a visualização das artérias coronárias. O diagnóstico de estenoses coronarianas, no entanto, necessita de novos desenvolvimentos, mas a avaliação de trajetos anômalos de coronárias é considerada classe 1, e é muito facilitada pela técnica de aquisição volumétrica (*whole-heart*).

Na análise da função ventricular, a RMC tem a vantagem de produzir imagens com altas resoluções espacial e temporal, em cortes tomográficos e em cine, que possibilitam a mensuração da fração de ejeção com grande acurácia e reprodutibilidade (Figura 41.4). Isso pode ser obtido pelo método da área *versus* comprimento adaptado do ecocardiograma ou de maneira mais precisa pela regra de Simpson, em que são planimetrados os volumes de todos os cortes do eixo curto do ventrículo do ápice à base, em sístole e em diástole. Somados esses volumes, determinam-se os volumes sistólico e diastólico do ventrículo.

Partindo do mesmo princípio, mas com a obtenção dos contornos endocárdicos e epicárdicos e da área entre eles, somados corte a corte, e multiplicando-se esse valor pela densidade miocárdica, obtém-se a massa ventricular em gramas, também com grande reprodutibilidade e baixa variabilidade.

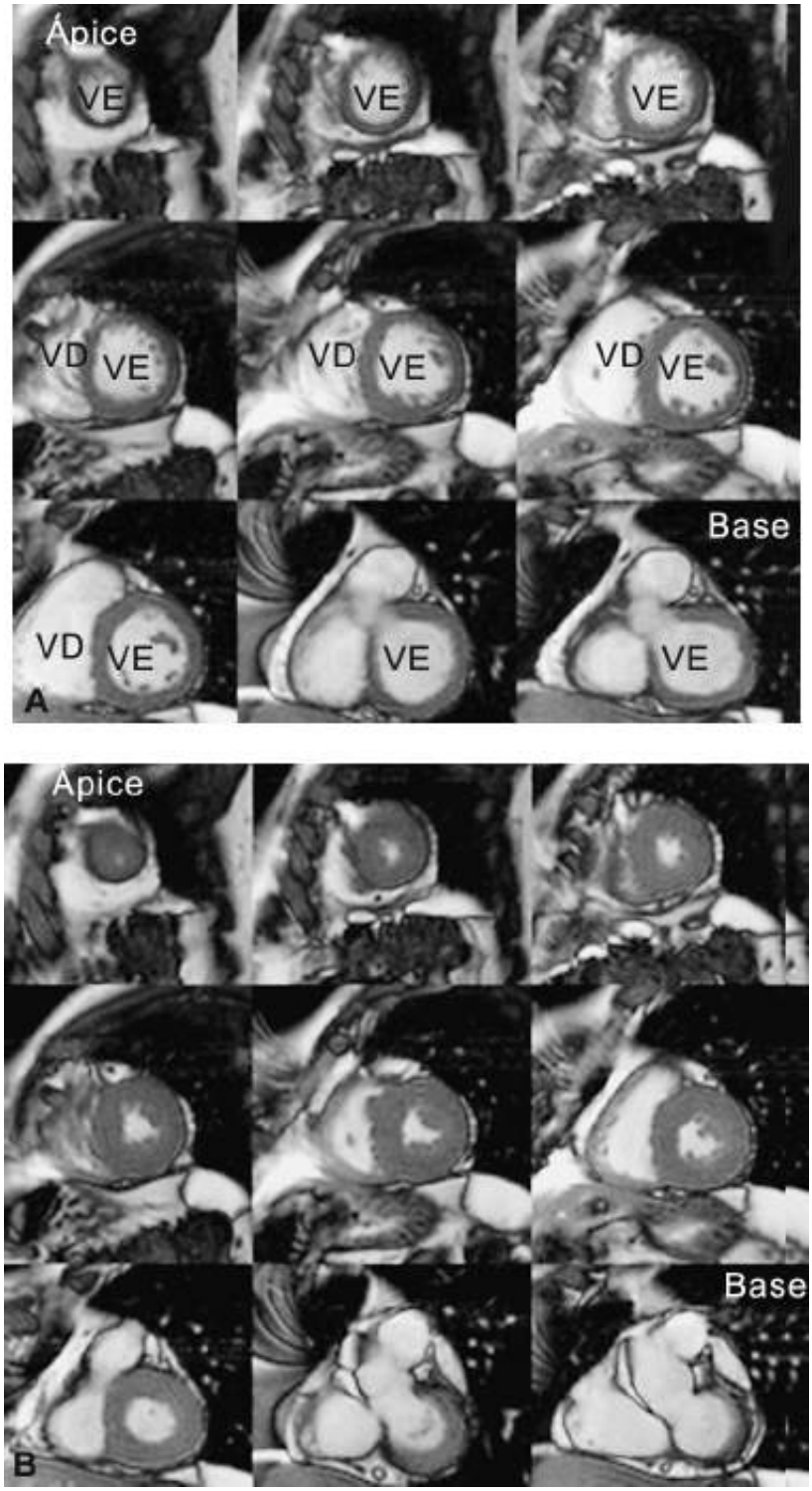

Figura 41.4 Imagens de cinerressonância nuclear magnética (cine-RM) do coração em eixo curto. Cortes de ápice à base em diástole (**A**) e em sístole (**B**). Assim, é possível a medida precisa dos volumes diastólico e sistólico ventriculares. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

A análise da função segmentar pode mostrar a diminuição do espessamento sistólico da parede do VE durante estresse com dobutamina. A viabilidade miocárdica pode ser avaliada durante estimulação com baixas doses de dobutamina em que, nos segmentos com alteração de contratilidade no repouso (disfuncionais), a melhora da contratilidade durante a infusão de dobutamina significa viabilidade. A vantagem da RMC sobre os outros métodos nesse tópico está na sua ótima resolução espacial, que favorece um perfeito delineamento do endocárdio e do seu espessamento em todos os segmentos. Ainda de maneira semiquantitativa, a função segmentar pode ser mensurada pelo *tagging* miocárdico de modo visual semiquantitativo, ou de modo quantitativo, pelas medidas das tensões miocárdicas (*strains*) com *software* específico.

A perfusão miocárdica de primeira passagem é visualizada pela RMC a partir de múltiplos cortes realizados em sequência, dando uma visão da passagem do contraste (gadolínio) primeiro pelas cavidades ventriculares e, em seguida, pelo miocárdio.

Os segmentos que se apresentam hipointensos em relação aos perfundidos durante estresse são considerados isquêmicos. Isso pode ser mensurado de maneira semiquantitativa, obtendo-se curvas de intensidade *versus* tempo. Essa técnica pode ser realizada em repouso ou sob estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina, o que acentua as diferenças de perfusão pelo fenômeno de roubo de fluxo nos casos em que há estenose coronariana significativa. Em comparação com a medicina nuclear e com a ecocardiografia de estresse, a perfusão obtida pela RMC obtém resultados semelhantes, sendo considerada uma boa alternativa aos exames clássicos tradicionais. Vários trabalhos demonstraram acurácia diagnóstica semelhante ou até superior à de outros métodos não invasivos (ecocardiografia e medicina nuclear) quando comparados com a cineangiocoronariografia invasiva como padrão. Estudos demonstraram também melhor prognóstico atribuído a pacientes que têm perfusão miocárdica normal determinada pela RM.

A visualização precisa da viabilidade miocárdica pela RMC tem destaque em razão de suas características de alta resolução espacial associada à possibilidade de grande contraste entre os tecidos (Figura 41.5). Partindo-se do princípio de que há perda da arquitetura celular miocárdica, com ruptura da membrana celular do miócito, após a lesão irreversível causada pelo infarto, o gadolínio, que em condições normais permanece somente no espaço extracelular, passa a ter livre passagem ao espaço que era ocupado pelas células (espaço intracelular). Isso causa um aumento do volume de distribuição para o gadolínio de 10% (volume extracelular do miocárdio normal) para 100% (volume extracelular da área infartada). Com isso, o contraste permanece por mais tempo nesses locais em relação às áreas de miocárdio normal, em que o contraste é lavado rapidamente por falta de espaço para se distribuir. Usando a técnica de realce tardio miocárdico (RTM) ou *myocardial delayed enhancement* (MDE) em que o miocárdio normal é saturado (seu sinal é anulado nessa sequência de ressonância, aparecendo em preto na imagem), há condições de visualizar as regiões de hiperintensidade causada pelo acúmulo de contraste com bastante nitidez após, aproximadamente, 20 min de sua injeção intravenosa. Essa técnica foi validada por vários estudos experimentais e clínicos, mostrando-se bastante sensível e específica para determinação de tamanho e localização do infarto, sendo comparável ou até superior aos dados fornecidos pela tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*). Em vista da ótima resolução espacial da RM. É possível também determinar a extensão transmural do infarto. Com isso, pode-se prever o potencial de recuperação contrátil de determinada região infartada. Com essa técnica foi demonstrado que segmentos miocárdicos, com mais de 50% de sua área sem viabilidade, têm baixa probabilidade de recuperação contrátil tanto após a revascularização (miocárdio hibernado) como após o IAM (miocárdio atordoado). A associação da avaliação da função miocárdica, perfusão sob estresse e repouso e viabilidade miocárdica pelo realce tardio demonstrou ser superior à avaliação da perfusão isoladamente para caracterização da doença coronariana e suas complicações relacionadas com o miocárdio.

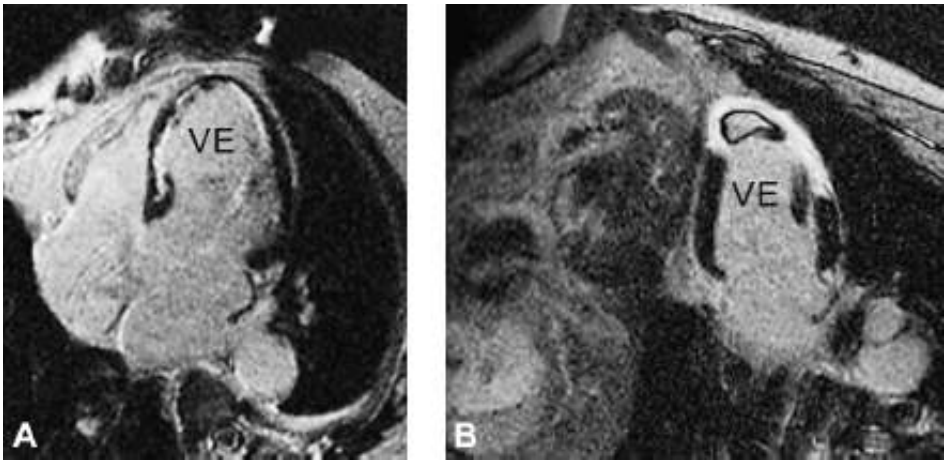

Figura 41.5 Avaliação da viabilidade do miocárdio pela técnica do realce tardio miocárdico. As áreas brancas na parede ventricular são áreas de realce tardio ou não viáveis. Note a capacidade de avaliação da transmuralidade. **A.** Área de realce tardio subendocárdico em paredes apical e septal do ventrículo esquerdo (VE). **B.** Área de realce tardio transmural em parede anterior e ápice do VE. Note trombo aderido ao ápice ventricular à direita.

Tomografia computadorizada de múltiplos detectores

A TC evoluiu dramaticamente nos últimos 5 a 10 anos, no que diz respeito a imagens não invasivas do coração. Por utilizar radiação ionizante e enfrentar as limitações da aquisição de imagens em movimento, a comunidade

científica uniu esforços com as diversas empresas produtoras de tomógrafos, desenvolvendo uma série de modificações e adaptações das técnicas e equipamentos convencionais, para obter aquisições mais rápidas e com menores doses de radiação. Foram acrescentados detectores aos aparelhos, dando origem aos tomógrafos com 4, 8, 16, 64, 128, 256 e 320 detectores, além de equipamentos com dois tubos de raios X ortogonais e tubos de raios X com capacidade de variação da dose de radiação durante uma mesma aquisição. A existência de vários detectores e de tubos ortogonais possibilita a aquisição de imagens com melhor resolução temporal e espacial, adequadas para a detecção e avaliação de placas ateroscleróticas calcificadas e não calcificadas, obstrutivas ou não obstrutivas nas paredes arteriais coronárias, além da possibilidade de avaliação funcional, de perfusão e de viabilidade miocárdica. Inovações relativas à técnica de aquisição (prospectiva, modulação de dose) e de reconstrução (reconstrução iterativa), possibilitaram a redução das doses de radiação utilizada na angiotomografia de acima de 15 mSv para abaixo de 5 mSv. Alguns pacientes específicos podem realizar o exame com menos de 1 mSv, níveis muito inferiores aos da medicina nuclear e da angiografia invasiva, tornando esse inconveniente de menor repercussão clínica atualmente. Vale destacar que, para uso clínico e se obter a melhor acurácia hoje disponível, preconiza-se o uso de tomógrafo com pelo menos 64 detectores.

As duas modalidades com aplicações clínicas validadas e endossadas pelas principais entidades em cardiologia são a quantificação do escore de cálcio e a angiotomografia de artérias coronárias. No primeiro caso, não é necessária a utilização de meio de contraste. Na segunda modalidade é utilizado contraste iodado, que possibilita estudo mais detalhado da parede arterial com visualização de placas ateromatosas, câmaras cardíacas e miocárdio. A seguir, serão exploradas as aplicações atuais desse método em cardiologia.

Quantificação do escore de cálcio

Recomenda-se a aplicação de escores de risco embasados nos fatores de risco clássicos para doença aterosclerótica e derivados de estudos populacionais (escore de Framingham, Reynolds), na avaliação de indivíduos em prevenção primária para DAC. Esses escores determinam o risco de indivíduos apresentarem um IAM não fatal ou óbito em 10 anos, estratificando-os em baixo (0,1 a 1% ao ano), intermediário (1 a 2% ao ano) e alto (acima de 2% ao ano). Esta estratificação guia diversas tomadas de decisões, como as orientações para modificação dos hábitos de vida e a determinação das metas terapêuticas a serem alcançadas por cada indivíduo. Contudo, esses escores apresentam limitações, principalmente em subpopulações como mulheres, indivíduos com história familiar positiva para DAC precoce e indivíduos classificados como de risco intermediário. Assim, predizer qual paciente desenvolverá uma síndrome coronária aguda continua a ser um grande desafio.

A calcificação coronária é um processo ativo e pode ser visto em todas as fases do desenvolvimento da placa aterosclerótica. A ocorrência de calcificação de artérias coronárias (CAC) está associada à carga total de placa aterosclerótica, podendo ser quantificada de maneira rápida e não invasiva pela TC. Utiliza-se o escore de Agatston, que é o índice que representa a magnitude da existência e a extensão da doença aterosclerótica coronária, extensamente validado na literatura, sendo o mais aplicado na prática clínica (Figura 41.6). Da mesma maneira que a própria doença aterosclerótica, a CAC está fortemente relacionada com a idade, aumentando, dramaticamente após os 50 anos, nos homens e, após os 60 anos, nas mulheres. As evidências atuais comprovam que a CAC é um excelente preditor de eventos coronarianos, infarto e morte, em 3 a 5 anos, independentemente dos fatores de risco tradicionais, incluindo diabetes. Apesar de seu elevado poder prognóstico, sua determinação não apresenta boa especificidade para determinação e quantificação de obstrução luminal, sendo a angiotomografia coronária o método não invasivo indicado para essa finalidade.

Nas principais diretrizes de entidades cardiológicas, o uso do escore de cálcio para a estratificação de risco de DAC em indivíduos assintomáticos já está bem estabelecido, com valor prognóstico adicional na estratificação de indivíduos com risco intermediário pelo escore de Framingham. Nesse grupo, os indivíduos podem ser reestratificados para baixo (CAC = 0 Agatston) ou alto risco (CAC > 100 Agatston ou acima do percentil 75 para idade e sexo), no qual as metas terapêuticas são mais bem estabelecidas. O escore de cálcio reclassifica até 55% dos pacientes em risco intermediário, sendo 19% para alto risco e 36% para baixo risco. O escore de cálcio também reestratifica pacientes semelhantes aos incluídos no estudo Justification for the Use of Statins in Prevention (JUPITER) (homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos e lipoproteína de baixa densidade [LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*] < 130 mg/dℓ), sendo os mais beneficiados com o uso das estatinas aqueles com escore de cálcio maior que zero. Além disso, a visualização da CAC pelo paciente auxilia no controle de diversos fatores de risco como, a pressão arterial sistólica, LDL-colesterol, circunferência abdominal e perda de

peso, como evidenciado pelo estudo EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research).

O Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) comparou o escore de cálcio com a análise da espessura mediointimal (IMT, do inglês, *intima-media thickness*) carotídea pelo ultrassom em uma coorte de indivíduos saudáveis. Em análise multivariada ajustada para os fatores de risco tradicionais, o risco de eventos cardiovasculares aumenta 2,1 vezes para cada desvio padrão do escore de cálcio, contra 1,6 da IMT. Em relação a eventos coronários, a taxa aumenta em 2,5 vezes para o escore de cálcio, contra 1,2 da IMT. Recentemente, o mesmo grupo ampliou essa investigação e comparou o escore de cálcio com outros novos métodos e marcadores de risco cardiovasculares como a própria IMT, o índice tornozelo-braquial, proteína C reativa, teste de resposta vascular braquial e história familiar de DAC precoce, em indivíduos de risco intermediário para DAC. O escore de cálcio foi o melhor teste para discriminar e reclassificar indivíduos quanto ao risco de eventos cardiovasculares e coronarianos, com uma área sobre a curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) de 0,78 e reclassificando corretamente quase 66% dos indivíduos.

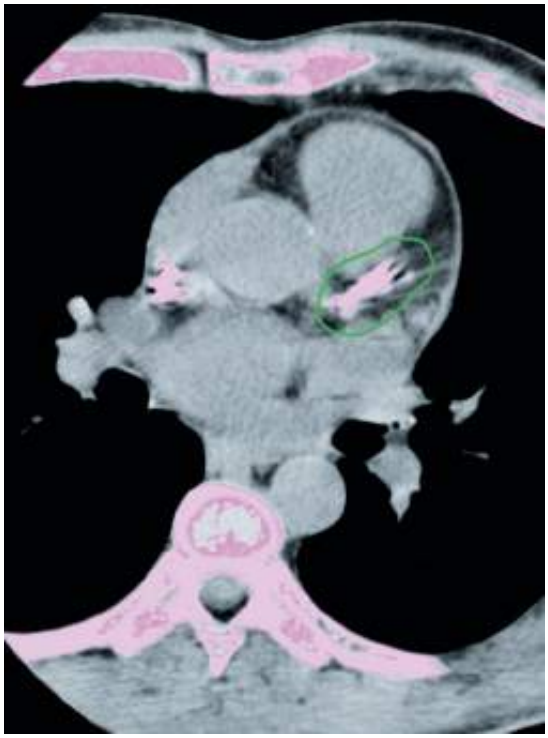

Figura 41.6 Avaliação do escore de cálcio pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD). Note importante calcificação na artéria descendente anterior (*círculo verde*).

Com base nos dados discutidos, aceitam-se as seguintes afirmações em relação ao uso clínico do escore de cálcio:

- Escore de cálcio negativo leva a uma baixa probabilidade de DAC e de eventos
- Ausência de CAC é preditiva de baixo risco em um período de 2 a 5 anos
- Escore de cálcio positivo confirma a ocorrência de DAC
- Valor de escore de cálcio alto significa risco moderado a alto de eventos em 2 a 5 anos
- A medida da CAC é um preditor independente de eventos e acrescenta valor prognóstico em relação aos fatores de risco
- A CAC reestratifica mais da metade dos pacientes em risco intermediário pelo escore de Framingham
- A quantificação da CAC pode alterar a conduta clínica, principalmente em pacientes de risco intermediário.

As principais indicações para realização do escore de cálcio, segundo as I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Ressonância e Tomografia Cardiovascular são: pacientes assintomáticos com risco intermediário de eventos (10 a 20% em 10 anos) pelos critérios de Framingham e pacientes assintomáticos com história familiar de doença coronariana precoce.

Angiotomografia de artérias coronárias

A TCMD é atualmente o método angiográfico não invasivo de melhor acurácia para a detecção anatômica de DAC (Figura 41.7). O desempenho diagnóstico da TCMD foi alvo de extensa validação clínica, acompanhando o desenvolvimento e a evolução tecnológica dos últimos anos. Houve avanço significativo na obtenção de dados prognósticos de curto e longo prazo, e grande progresso na avaliação funcional de estenoses detectadas anatomicamente, com técnicas para avaliação de perfusão miocárdica em repouso e estresse, e cálculo de reserva fracionada de fluxo (FFR, do inglês, *fractional flow reserve*). Assim, a TCMD vem se tornando um método não invasivo completo, capaz de realizar extensa avaliação anatomofuncional, em um único exame, quando clinicamente indicado.

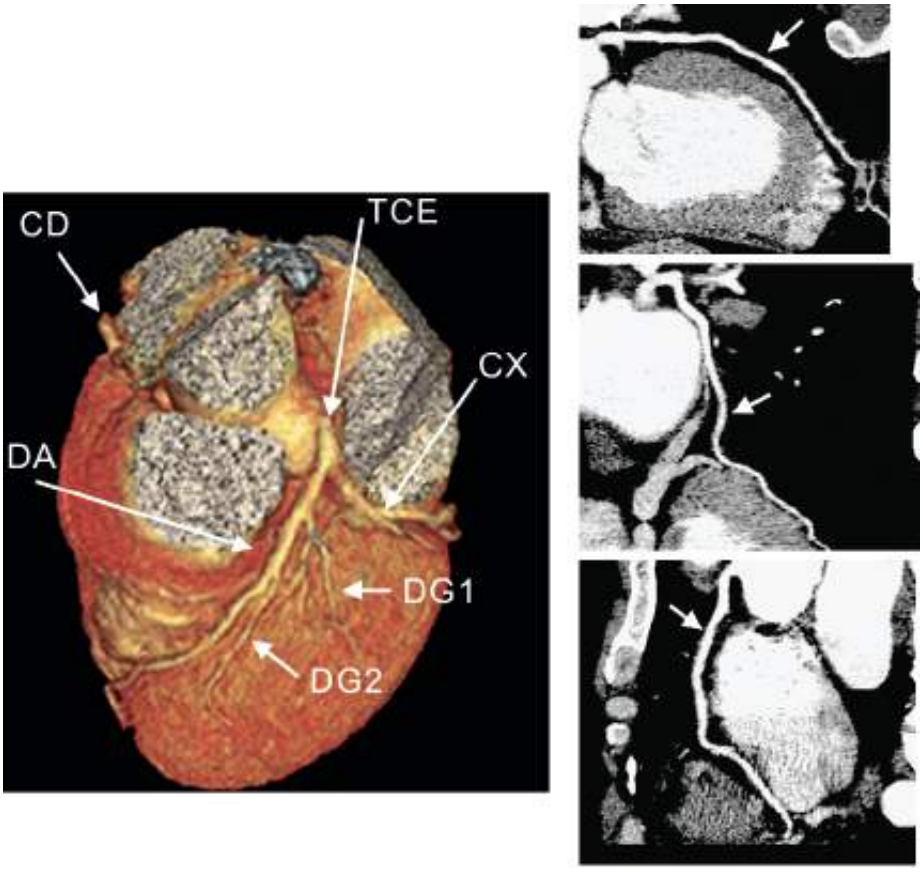

Figura 41.7 Angiotomografia de artérias coronárias. Imagem volumétrica do coração mostrando a árvore coronariana. CD = artéria coronária direita; CX = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; DG = artéria diagonal; TCE = tronco de coronária esquerda.

Acurácia para detectar doença arterial coronariana

Em relação ao estudo das artérias coronárias nativas, a TCMD pode detectar a existência de placas calcificadas, não calcificadas e mistas. Uma estimativa do grau de obstrução coronária pode ser realizada com alta acurácia na maioria dos casos. Quatro estudos multicêntricos e duas metanálises validaram essa técnica frente à angiografia invasiva, confirmando a elevada acurácia diagnóstica detectada em mais de 50 estudos unicêntricos, com sensibilidades de 85 a 99% e especificidade de 64 a 99% para detectar DAC obstrutiva. Atualmente, o grande destaque da angiotomografia de artérias coronárias encontra-se no seu elevado valor preditivo negativo (VPN), constante nos principais estudos sobre a acurácia do método, e em geral acima de 95%. A recente diretriz da American Heart Association (AHA) sugere, como principal indicação da angiotomografia de coronárias, o uso em pacientes sintomáticos e/ou com outros exames duvidosos ou inconclusivos (cintigrafia, ecocardiografia de estresse, teste ergométrico e.), com probabilidade moderada ou baixa para DAC, em decorrência de seu alto valor preditivo negativo. Em pacientes sintomáticos de alta probabilidade, com dor torácica típica, testes de perfusão ou cinecoronariografia invasiva continuam sendo indicados, pela possibilidade tanto diagnóstica como terapêutica.

Na avaliação de enxertos vasculares coronarianos, os principais estudos relataram excelente acurácia diagnóstica, com elevados valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, mesmo em populações não selecionadas. Como os vasos utilizados para enxerto normalmente têm diâmetro maior que o da

coronária e estão sujeitos a menor movimentação, a aplicação da angiotomografia nesse contexto surge como uma indicação para a propedêutica não invasiva em pacientes revascularizados. Na avaliação da permeabilidade de *stents* intracoronarianos algumas limitações ainda existem em função de artefatos de hiperatenuação provocados pelo material do *stent*. Sabe-se que *stents* com diâmetro # 3 mm representam dificuldade na análise intraluminal. No entanto, a perviedade do *stent* pode ser definida com relativa segurança, ao passo que estenoses *intra*-*stents* constituem ainda um desafio.

Valor prognóstico

O dado anatômico obtido pela TCMD não apenas confirma ou exclui aterosclerose coronariana, mas também prediz eventos coronarianos e mortalidade. Extensão, localização e distribuição da DAC predizem mortalidade total, e quanto maior a quantidade de obstruções coronarianas acima de 50% e quanto mais proximal forem as lesões, pior o prognóstico. Por outro lado, a mortalidade total é extremamente baixa em indivíduos sem DAC detectável pela TCMD, tanto a curto prazo (0,3% em seguimento de 15 meses) quanto a longo prazo (1,7% em seguimento de 6,5 anos). Em um grande registro multicêntrico com 23.854 pacientes, a mortalidade anual de indivíduos com TCMD normal foi muito baixa, em torno de 0,28%. Finalmente, dados prognósticos importantes também foram obtidos avaliando-se os pacientes com DAC não obstrutiva, ou seja, com placas ateroscleróticas que causam estenoses inferiores a 50%. Esse grupo de pacientes que normalmente não é detectado por outros métodos de imagem, cuja avaliação é estritamente funcional, apresenta um risco significativamente maior de apresentar eventos cardiovasculares e óbito, quando comparado ao grupo sem DAC, mas ainda inferior ao risco de indivíduos com DAC obstrutiva. Como a prevalência desse achado na população com indicação para o exame é elevada, abre-se uma janela e oportunidade para orientação e controle de fatores de risco, que não seria obtida se métodos de imagem funcional fossem utilizados na investigação.

Utilização no pronto-socorro

Pacientes com dor torácica aguda, com ECG não diagnósticos e marcadores de necrose miocárdica negativos na avaliação inicial, se apresentam como um grande desafio diagnóstico no pronto-socorro e unidade de dor torácica. Apesar da utilização de protocolos e rotinas específicas de atendimento, as taxas de perda diagnóstica e alta inapropriada giram em torno de 8%, além de se tratar de avaliações longas e caras. Devido ao seu elevado VPN para excluir DAC, a TCMD surgiu como uma excelente opção na avaliação de pacientes de baixo risco na sala de emergência. Uma série de estudos recentes avaliou a acurácia em diagnosticar ou excluir síndrome coronariana aguda (SCA) no pronto-socorro, demonstrando alta sensibilidade (77 a 100%) e VPN (98 a 100%), porém com baixa especificidade (74 a 92%) e valor preditivo positivo (25 a 87%), utilizando-se o critério da existência de obstrução superior a 50% na angiografia invasiva. Quando utilizada como parte da avaliação inicial dos pacientes com dor torácica aguda de risco intermediário ou baixo, a TCMD mostrou-se segura e reduziu a quantidade de admissões desnecessárias em estudo prospectivo e randomizado. Finalmente, o valor prognóstico e a segurança dessa abordagem foram avaliados a curto e longo prazos, não sendo registrado nenhum óbito ou IAM em 30 dias em indivíduos com TCMD consideradas negativas, enquanto a probabilidade cumulativa de eventos cardiovasculares incluindo IAM, óbito e revascularização miocárdica em 2 anos se eleva gradativamente com a existência e a gravidade da aterosclerose, sendo de 0% em indivíduos sem DAC, 4,6% em indivíduos com DAC não obstrutiva e 30,3% em indivíduos com DAC obstrutiva. Recente metanálise envolvendo 1.869 pacientes submetidos à TCMD e 1.397 pacientes submetidos à avaliação convencional na sala de emergência concluiu que o uso da TCMD reduz o custo e tempo de hospitalização, apesar de aumentar a quantidade de angiografias invasivas e revascularizações, além de apresentar a mesma segurança com quantidades similares de óbito, IAM, novas visitas ao pronto-socorro e re-hospitalizações.

Outras aplicações da angiotomografia

Função ventricular

Em relação à função ventricular, diversos estudos, na literatura, demonstram que a fração de ejeção, medida pela TC, tem boa correlação aos outros métodos diagnósticos.

Perfusão miocárdica

A perfusão miocárdica ainda é pouco realizada de rotina, embora seja promissor conciliar a análise anatômica com a avaliação de isquemia em um mesmo exame. Em estudo da avaliação da perfusão miocárdica em humanos, após estresse com dipiridamol, pela TC de 64 detectores, demonstrou-se que é possível a realização de TC após estresse farmacológico, associada à avaliação de estenose coronariana, em um exame de curta duração e dose de radiação inferior à cintigrafia com tálio. Uma série de autores comparou a acurácia diagnóstica desse método, com diferentes tomógrafos, em estudos unicêntricos, e demonstrou altas sensibilidades (86 a 96%) e especificidades (67 a 100%), quando comparada à cintigrafia de perfusão miocárdica na detecção de DAC obstrutiva. Os autores de um estudo multicêntrico apresentaram seus resultados no Congresso Europeu de Cardiologia de 2012, confirmando a alta acurácia diagnóstica. O impacto da adição dos dados de perfusão miocárdica, além da informação anatômica já obtida pela angiografia, também foi avaliado, com elevação da sensibilidade de 83 para 91%, especificidade de 71 para 91% e área sobre a curva ROC de 0,77 para 0,90, para detecção de DAC obstrutiva em pacientes de alto risco. As perspectivas futuras demonstram grande potencial a ser desenvolvido pela angiotomografia cardíaca, envolvendo a perfusão de estresse e o realce tardio, com dose de radiação aceitável.

Realce tardio

O realce tardio é obtido por meio da aquisição de imagens tardias após 7 a 10 min da administração de contraste, notando-se hiperatenuação das áreas fibrosadas. Como a cinética do iodo é similar à do gadolínio, o mesmo resultado pode ser encontrado na TC, quando comparada à RM. No entanto, existem limitações da técnica de realce tardio pela angiotomografia, já que envolve maior quantidade de contraste e maior radiação, pois resulta em uma segunda aquisição tardia.

Reserva fracionada de fluxo

Outras maneiras de se avaliar o significado hemodinâmico das obstruções detectadas pela TCMD vêm sendo exploradas ainda em nível experimental. A correlação de gradientes de opacificação a reserva fracionada de fluxo (FFR, *fractional flow reserve*) foi recentemente avaliada, apresentando sensibilidade de 77% e especificidade de 74% em uma coorte pequena de 54 pacientes com tomógrafo de 320 detectores. Um método distinto de avaliação de FFR pela TCMD envolve uma série de cálculos baseados na dinâmica de fluidos, utilizando-se as imagens obtidas não invasivamente, e pode ser obtida com o uso de supercomputadores sem necessidade de nova aquisição ou hiperemia. A acúracia desse método também foi avaliada, apresentando sensibilidade de 90% e especificidade de 54%, quando comparada à FFR invasiva. Em conjunto, a avaliação de FFR não invasiva pela TCMD aumenta o poder discriminatório e também a capacidade da TCMD detectar obstruções que limitem o fluxo coronariano.

Como limitações do método, deve-se levar em consideração a necessidade de uso de contraste iodado e o de radiação ionizante. A ocorrência de ritmo irregular e arritmias frequentes também pode degradar a qualidade da imagem, embora alguns recursos de *software* atualmente superem parcialmente esse problema. O elevado grau de CAC também é um fator limitante para a correta interpretação da estenose coronária, contudo, em pacientes com calcificação significativa (escore de cálcio de Agatston menor que 1.000), foram encontrados valores de sensibilidade e especificidade bastante aceitáveis.

A TCMD não deve ser vista como um substituto da angiografia de coronárias invasiva, mas sim como um método auxiliar e alternativo de diagnóstico e estratificação de risco não invasiva. Dessa maneira, citamos as já reconhecidas indicações endossadas pelas principais diretrizes nacionais e internacionais para a TCMD (escore de cálcio e angiotomografia coronária):

- Escore de cálcio para estratificação de risco em pacientes assintomáticos, de risco intermediário por escores de risco clínico
- Investigação de dor torácica em pacientes sintomáticos, com probabilidade intermediária de DAC, com ECG não diagnóstico, ou pacientes incapazes de realizar exercício físico
- Avaliação de doença aterosclerótica coronária, em pacientes com testes de estresse não diagnósticos ou conflitantes
- Avaliação de dor torácica aguda, em pacientes de risco baixo ou intermediário para síndrome coronariana aguda, com ECG e enzimas normais
- Suspeita de anomalia coronária
- Avaliação de cardiopatias congênitas complexas

- Avaliação das artérias coronárias de pacientes com início recente de insuficiência cardíaca, para investigar a etiologia
- Avaliação de massa cardíaca (tumor ou trombo), quando houver limitação técnica para a realização de ecocardiograma e ressonância
- Avaliação de pericardiopatias, quando houver limitação técnica para a realização de ecocardiograma e RM
- Avaliação da anatomia das veias pulmonares previamente à ablação por radiofrequência da fibrilação atrial.

A TCMD é hoje um método amplamente utilizado na prática clínica, com avanços tecnológicos bastante rápidos e com claros sinais de ampliação de suas aplicações nos próximos anos. A perspectiva da incorporação da avaliação qualitativa da placa aterosclerótica (composição, inflamação), além da avaliação da perfusão (análise de isquemia) na rotina diária fazem da TCMD um método muito atrativo para uma avaliação diagnóstica e prognóstica completa do paciente com suspeita de DAC.

Capítulo 42

Cateterismo Cardíaco

Rafael Cavalcante e Silva, Leonardo Cogo Beck, Eulógio E. Martinez e Pedro A. Lemos

Introdução

O cateterismo cardíaco é um procedimento invasivo que oferece uma análise detalhada da anatomia e fisiologia cardíacas, assim como dos vasos relacionados, constituindo-se até o momento em instrumento fundamental para esse tipo de análise, apesar de importantes avanços em testes não invasivos, como ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). O propósito do cateterismo pode ser tanto diagnóstico como terapêutico (intervencionista). Este capítulo dará maior ênfase ao aspecto diagnóstico do cateterismo cardíaco.

O cateterismo foi realizado pela primeira vez em seres humanos vivos por Werner Forssmann em 1929, experimentalmente, nele mesmo. Posteriormente, André Cournard e Dickinson Richards implementaram a técnica como ferramenta diagnóstica. Em 1956, os três compartilharam o prêmio Nobel por sua descoberta. Em 1959, Maison Sones introduziu a técnica de angiografia coronariana seletiva. Em 1967, Melvin Judkins desenvolveu a técnica percutânea de angiografia coronariana com o uso de cateteres pré-moldados. Em 1977, Andreas Gruentzig realizou a primeira angioplastia coronariana com balão em seres humanos. Desde então, a tecnologia de materiais e equipamentos evoluiu consideravelmente, ampliando as aplicações e, sobretudo, a segurança do procedimento.

Indicações

As informações obtidas pelo cateterismo derivam de medidas das pressões nas câmaras cardíacas e nos grandes vasos, de medidas de débito cardíaco, de cálculos das resistências vasculares e valvares, bem como de angiografias das câmaras cardíacas, dos grandes vasos e das artérias coronárias. Esses dados ajudam a avaliar a anatomia das câmaras cardíacas e a função do músculo cardíaco, além da análise da anatomia, função e repercussão hemodinâmica das afecções das valvas cardíacas. Possibilitam também avaliar a anatomia e a função dos grandes vasos e das artérias coronárias, demonstrando lesões obstrutivas, aneurismas, ectasias e outras lesões.

Atualmente, com a introdução de novas técnicas e equipamentos, é possível ir além da análise angiográfica pura e simples. Por meio de cateteres especiais, obtêm-se imagens de ultrassom e medidas de fluxo intracoronarianas, o que proporciona análise detalhada da parede dos vasos e o estudo apurado da fisiologia coronariana.

O procedimento não deve ser indicado de rotina para avaliação de qualquer tipo de cardiopatia, pois apresenta custos e riscos de complicações que, apesar de pouco frequentes, não são desprezíveis e podem ser fatais. Em geral, o cateterismo cardíaco diagnóstico é recomendado quando é clinicamente importante definir a existência ou gravidade de uma lesão cardíaca suspeita, que não possa ser adequadamente avaliada por técnicas não invasivas, principalmente se houver a possibilidade de indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista (Tabela 42.1).

Tabela 42.1 Indicações de cateterismo cardíaco.[1]

Doença coronariana	Pacientes com doença arterial coronariana conhecida ou presumida, assintomáticos ou com angina estável: • Angina estável classes III e IV (CCS) apesar de tratamento clínico adequado • Critérios de alto risco em testes não invasivos, independentemente da gravidade da angina

	• Pacientes que tenham sido ressuscitados com sucesso após morte cardíaca súbita ou tenham taquicardia ventricular (TV) monomórfica sustentada (> 30 segundos) ou TV polimórfica não sustentada (< 30 segundos) de causa desconhecida Pacientes com dor torácica inespecífica: • Com achados de alto risco em testes não invasivos Síndromes coronarianas instáveis • Pacientes com angina instável de médio e alto riscos • Pacientes com angina instável de baixo risco inicialmente, mas que passam a ser de alto risco em testes não invasivos • Suspeita da angina variante de Prinzmetal • Como terapia primária de reperfusão com angioplastia em infarto agudo do miocárdio (IAM) • Pacientes com episódios de isquemia miocárdica espontâneos ou provocados por mínimos esforços durante recuperação de IAM • Antes de terapia definitiva de uma complicação mecânica de infarto agudo, como regurgitação mitral aguda, coagulação intravascular, pseudoaneurisma ou aneurisma de ventrículo esquerdo • Pacientes com instabilidade hemodinâmica persistente após IAM • Pacientes de alto risco submetidos à cirurgia não cardíaca
Valvopatias	Antes de cirurgias valvares (inclusive por endocardite infecciosa) ou comissurotomia mitral por balão em pacientes com: • Dor torácica sugestiva de isquemia miocárdica • Outra evidência sugestiva de isquemia miocárdica • Diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo • História de doença arterial coronariana (DAC) • Fatores de risco coronariano (englobando idade). Recomenda-se em homens ≥ 35 anos de idade, em mulheres na pré-menopausa ≥ 35 anos e com fatores de risco para doença coronariana e em mulheres após a menopausa Em pacientes com aparentemente leve a moderada doença valvar cardíaca, mas com: • Angina progressiva (classe II ou mais) • Evidência objetiva de isquemia • Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo • Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) importante (desproporcional disfunção valvar) Quando testes não invasivos forem inconclusivos ou discrepantes com os achados clínicos a respeito da gravidade da valvopatia ou da necessidade de cirurgia ou de valvoplastia percutânea
Outros	Cardiopatias congênitas:

	• Quando testes não invasivos forem inconclusivos, insuficientes ou discrepantes com os achados clínicos a respeito do diagnóstico e gravidade da cardiopatia ou da possibilidade de cirurgia ou de intervenção percutânea Doença vascular: • Dissecção ou aneurisma de aorta com doença coronariana concomitante suspeita Insuficiência cardíaca: • De início recente e causa desconhecida • Suspeita de ser secundária a doença arterial coronariana Transplante cardíaco: • Avaliação pré e pós-operatória

CCS = Canadian Cardiovascular Society.

O cateterismo cardíaco pode ser utilizado no estudo das doenças dos grandes vasos, valvopatias, cardiomiopatias e cardiopatias congênitas; a vasta maioria das indicações se deve à doença arterial coronariana (DAC). No passado, o cateterismo era obrigatório para todos os pacientes considerados para cirurgia cardíaca. Hoje, muitos pacientes com doença cardíaca valvar ou congênita podem ser submetidos à correção, baseando-se somente em dados clínicos e em testes não invasivos. No entanto, para guiar o tratamento cirúrgico de revascularização miocárdica ou de intervenção coronariana percutânea, a angiografia coronariana é, ainda, a única técnica capaz de definir a anatomia coronariana com suficiente precisão. Em pacientes com outros tipos de cardiopatia (p. ex., cardiomiopatia dilatada, cardiopatia valvar), o cateterismo pode proporcionar, além de dados pré-operatórios, a caracterização hemodinâmica essencial para a idealização de um esquema clínico apropriado e para avaliação prognóstica.

Contraindicações e riscos

Praticamente não há contraindicações absolutas à realização do cateterismo cardíaco, a não ser que o paciente se recuse a ser submetido ao procedimento. Existe uma série de contraindicações relativas constituídas por situações em que o benefício é questionável ou os riscos aumentam acima de um valor de base de mortalidade de 1 em 1.000 procedimentos, que é o valor em pacientes clinicamente estáveis. Elas estão relacionadas a seguir:

- Alergia a contraste radiográfico
- Procedimentos que provavelmente não irão melhorar a qualidade ou o tempo de vida do paciente
- Falta de condições clínicas (choque, insuficiência respiratória, desorientação)
- Anticoagulação oral (relação internacional normalizada [INR, do inglês, *international normalized ratio*] > 1,8), coagulopatias ou após terapia trombolítica
- Pacientes em vigência de acidente vascular cerebral (AVC) ou com história recente (até 1 mês) da doença
- Insuficiência renal grave ou progressiva ou anúria (creatinina > 1,8 mg/dℓ)
- Ocorrência de febre ou de infecção sistêmica ativa diagnosticada
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada
- Grave distúrbio hidreletrolítico, principalmente hipopotassemia e hiponatremia
- Anemia grave (hemoglobina [Hb] < 9 mg/dℓ)
- Plaquetopenia, com contagem de plaquetas < 50.000/mm^3
- Intoxicação por digitálicos
- Gravidez
- Sangramento gastrintestinal ativo
- Irritabilidade ventricular descontrolada

- Insuficiência cardíaca descompensada.

O risco de mortalidade chega a aumentar mais de 10 vezes em pacientes com grave sintomatologia cardíaca, com certos tipos de anatomia coronariana, doenças valvares, disfunção ventricular ou doença não cardíaca grave (Tabela 42.2). Mais do que contraindicações, são condições especiais que, além de aumentar o risco de mortalidade, aumentam o risco de complicações em geral como sangramentos, piora da função renal, AVC, descompensação cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), reações alérgicas, entre outros, e nas quais o preparo, visando compensar ou reverter essas situações, pode diminuir consideravelmente o risco dessas complicações. É recomendável, portanto, quando permitido, protelar o procedimento até que o paciente esteja nas condições mais adequadas possíveis. Nas situações de emergência, requerem-se cuidados especiais durante e após o procedimento, sabendo-se que nessas situações os pacientes estão sob maior risco de complicações.

Complicações e medidas preventivas

Além do risco de mortalidade, a realização do cateterismo cardíaco se acompanha de risco de ocorrência de AVC ou IAM em torno de 1 em 1.000 procedimentos. Outras complicações menores, como bradi ou taquiarritmias transitórias, sangramentos ou pseudoaneurisma no local de inserção do cateter, ocorrem em menos de 1% dos procedimentos e podem ser tratadas com substâncias, cardioversão elétrica, marca-passo provisório ou reparo vascular cirúrgico, em geral sem sequelas a longo prazo.

Tabela 42.2 Características dos pacientes que têm risco aumentado de mortalidade por cateterismo cardíaco.

Características do paciente (procedimentos diagnósticos)		Taxa de mortalidade (%)
Relacionada com a idade	Pacientes com idade < 1 ano	1,75
	Pacientes com idade > 60 anos	0,25
Gravidade da doença coronariana	Uni ou biarterial	0,03
	Triarterial	0,16
	Lesão de tronco de coronária esquerda (TCE)	0,86
Gravidade de ICC	ICC classe I ou II (NYHA)	0,02
	ICC classe III (NYHA)	0,12
	ICC classe IV (NYHA)	0,86
Valvopatias sintomáticas		0,28
Mortalidade total		0,1

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NYHA = New York Heart Association.

Existem recomendações específicas para o preparo de pacientes que apresentam maior risco de complicações quando submetidos a cateterismo cardíaco:

- Para minimizar o risco de sangramentos, pacientes em uso de anticoagulante oral devem interromper seu uso por pelo menos 48 h antes do procedimento ou até que a INR esteja abaixo de 1,8; porém, o cateterismo de emergência pode ser realizado na vigência de anticoagulação plena ou até mesmo após a administração de trombolíticos
- Pacientes com disfunção renal de base (creatinina maior que 1,2 mg/dℓ, ou que apresentem proteinúria), pacientes desidratados, diabéticos ou em uso de fámarcos nefrotóxicos apresentam maior risco de deterioração da função renal (em torno de 12 a 30%), sendo recomendada nesses pacientes a pré-hidratação intravenosa (IV) com solução salina (1 mℓ/kg/h), 6 a 12 h antes e continuada por 6 a 12 h após o término do procedimento, conforme a

tolerância do paciente. Ainda estão sob investigação os usos de acetilcisteína, bicarbonato e ácido ascórbico como medidas preventivas, não havendo, até o momento, suficientes evidências para o uso rotineiro dessas medicações, apesar de resultados positivos em alguns pequenos estudos iniciais

- Pelo risco de acidose láctica, pacientes diabéticos em uso de metformina deverão suspender o medicamento 24 a 48 h antes do procedimento, mantendo-se a suspensão por pelo menos 72 h após, até se ter certeza de não ter havido disfunção renal. Em pacientes em uso de insulina, a dose da medicação deverá ser diminuída em um terço em relação à dose habitual no dia do procedimento. Além disso, eles deverão ser monitorados de perto, a fim de se prevenir a ocorrência de hipoglicemia. Se necessário, esses pacientes poderão receber solução glicosada IV. Pacientes em uso de hipoglicemiantes orais deverão suspender a medicação na manhã do procedimento
- Pacientes com história de atopias, reações alérgicas a frutos do mar, reações prévias à penicilina ou a contrastes radiológicos têm risco maior de desenvolver reações alérgicas ao contraste iodado durante o cateterismo, que podem variar desde uma simples urticária até a reação anafilática. Nesses pacientes, as reações podem ser suprimidas com o uso de contraste não iônico durante o procedimento e pré-tratamento com glicocorticoides (prednisona 20 a 40 mg VO de 6/6 h), anti-histamínicos (difenidramina 25 mg, via oral [VO] de 6/6 h) e antagonistas H2 (p. ex., cimetidina, 300 mg de 6/6 h) iniciados 18 a 24 h antes do procedimento. Apesar dessas medidas, alguns pacientes poderão desenvolver reações anafiláticas graves, que poderão ser manejadas com o uso de epinefrina IV ou intramuscular (IM)
- Pacientes com disfunção miocárdica e/ou doenças cardíacas valvares graves, principalmente estenose aórtica, apresentam risco maior de complicações, como hipotensão, congestão pulmonar e arritmias. O uso de contraste de baixa osmolaridade, por ter menos efeito cardiodepressor e vasodilatador, pode diminuir a incidência dessas complicações.

Técnicas

O cateterismo cardíaco em adultos é realizado habitualmente com o paciente em jejum e consciente, podendo ou não receber sedação leve. Em pacientes pediátricos, os procedimentos geralmente são realizados sob anestesia geral. Em algumas situações, o paciente necessita estar internado (pacientes em maior risco de complicações) e, em outras, ele pode ser submetido ao procedimento de modo ambulatorial (pacientes de baixo risco para complicações) (Tabela 42.3), sendo liberado no mesmo dia, 6 a 8 h após o término do procedimento. Na maioria dos casos, não é necessária a profilaxia de rotina com antibióticos.

A técnica do cateterismo consiste na introdução, por uma artéria ou veia periféricas, sob anestesia local, de cateteres plásticos longos e com lúmen, conduzidos sob radioscopia até alcançarem as cavidades cardíacas e os vasos relacionados. Por meio dos cateteres são realizadas medidas pressóricas e de fluxos (débito cardíaco), coletas de amostras sanguíneas e injeções de agentes de contraste radiográfico. Durante a injeção de contraste, este se mistura ao sangue momentaneamente, ocupando o lúmen das cavidades cardíacas e/ou dos vasos, delineando os seus contornos internos, ao mesmo tempo que um feixe de raios X atravessa o paciente e é captado em intensificador de imagens, que transmite a uma câmera que filma e grava as imagens, o que é chamado de angiografia. A captação da imagem é realizada até que o contraste seja esvaziado (desapareça), possibilitando uma análise da dinâmica do sangue por meio dessas cavidades e dos vasos. A análise das pressões, dos fluxos e das resistências constitui o que se chama de análise hemodinâmica.

Os tipos exatos de testes realizados em determinado procedimento dependem da natureza do problema clínico a ser avaliado. Em pacientes com DAC, o procedimento pode incluir somente ventriculografia e angiografia coronariana, enquanto em pacientes com doença valvar cardíaca pode ser necessário o estudo hemodinâmico completo, direito e esquerdo.

Tabela 42.3 Condições prévias ou posteriores ao procedimento que indicam a necessidade de internação do paciente.

Procedimentos diagnósticos | Fatores após o procedimento	Alto risco em virtude da identificação de lesão grave de tronco de coronária esquerda
	Sintomas isquêmicos instáveis a qualquer tempo após o procedimento
	Grande hematoma ou complicação vascular

Procedimentos diagnósticos | Fatores antes do procedimento	Infarto do miocárdio recente com isquemia pós-infarto Edema pulmonar com suspeita de ser causado por isquemia miocárdica Resposta isquêmica acentuada durante teste de estresse não invasivo ICC classe funcional III ou IV da NYHA ou fração de ejeção ≤ 35% Estenose aórtica grave com disfunção de ventrículo esquerdo Insuficiência aórtica grave com pressão de pulso > 80 mmHg Hipertensão arterial mal controlada Inadequação ou impossibilidade de acompanhamento nas 24 h seguintes ao procedimento em caso de necessidade Debilidade generalizada ou demência Portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica grave Suspeita de hipertensão pulmonar acentuada Insuficiência renal (creatinina > 1,8 mg/dℓ) Necessidade de anticoagulação contínua ou tratamento de diátese hemorrágica Alto risco para complicações vasculares (p. ex., obesidade acentuada ou doença vascular periférica grave)
Procedimentos terapêuticos	Todos os procedimentos terapêuticos adultos e pediátricos. No entanto, alta precoce em pacientes selecionados submetidos à intervenção coronariana por acesso radial está sob investigação
Procedimentos diagnósticos pediátricos	Idade jovem (≤ 5 anos de idade) Cardiopatia congênita complexa Qualquer condição resultando em importante cianose A maioria dos casos requerendo uma grande bainha arterial

Acessos vasculares

Os acessos para o cateterismo cardíaco podem ser obtidos por técnica de punção percutânea ou por dissecção e exposição direta do vaso. A técnica percutânea consiste na punção, com agulha, de uma artéria (para cateterismo esquerdo) ou uma veia (para cateterismo direito). Após a punção, um fio-guia flexível é inserido no vaso por dentro da agulha. A seguir, retira-se a agulha, mantendo-se o fio-guia. Por sobre o fio-guia é inserida uma bainha (introdutor). Por dentro da bainha serão inseridos os cateteres. Após o término do procedimento, a bainha é retirada e realizada hemostasia por compressão local por cerca de 20 a 30 min. A hemostasia também pode ser obtida com o uso de dispositivos de oclusão (sutura percutânea, *plugs* de colágeno). A vantagem desses dispositivos é reduzir o tempo de repouso pós-procedimento, em média de 6 para 3 h.

A punção femoral hoje ainda é a técnica mais utilizada, pela facilidade, comodidade e versatilidade, possibilitando a utilização de materiais de diversos calibres. Pacientes com aneurismas, tortuosidades ou doença vascular periférica, envolvendo aorta, ilíacas ou artérias femorais podem apresentar dificuldades para esse acesso. Outros locais de menor calibre podem ser usados, como a artéria braquial, artéria radial ou mais raramente a artéria e veia axilares, veia jugular e veia subclávia. Atualmente, a técnica de punção da artéria radial vem ganhando um destaque cada vez maior, na realização de angiografias e intervenções coronarianas. Esta técnica apresenta taxa significativamente menor de complicações hemorrágicas, quando comparada à técnica femoral. Isso assume maior importância no IAM com supradesnivelamento do segmento ST, em que a terapia antitrombótica é mais agressiva, e, consequentemente, o risco de sangramento é maior. Estudos recentes têm mostrado melhores desfechos em

pacientes submetidos à angioplastia primária para o tratamento do IAM com supradesnivelamento do segmento ST, quando se utiliza a técnica radial, em comparação à técnica femoral, inclusive com redução de mortalidade. Podem existir algumas limitações na técnica percutânea em pacientes em anticoagulação ou algum distúrbio de coagulação, em que a hemostasia por compressão é difícil e o risco de sangramentos é aumentado. Nesses casos, a técnica de incisão e dissecção da região antecubital com exposição direta da artéria e veia braquiais (técnica de Sones) pode ser uma alternativa. Nessa técnica, após isolamento e exposição do vaso, os cateteres são introduzidos por meio de uma pequena incisão na parede do mesmo. Após o término do cateterismo e retirada dos cateteres, é feita hemostasia direta por meio de sutura da parede do vaso.

O tempo de repouso e observação varia em média de 6 h, para acesso femoral, e de 2 a 3 h para acesso pelo membro superior, podendo o paciente deambular após esse período.

Cateterismo cardíaco direito

O cateterismo cardíaco direito consiste na medida de pressões nas câmaras cardíacas direitas, nas veias centrais e na circulação pulmonar, com eventuais coletas de amostras de sangue para dosagens oximétricas e obtenção de imagens contrastadas nos referidos territórios vasculares e cardíacos. Esse procedimento já foi utilizado de rotina em todos os cateterismos cardíacos, sendo, hoje, realizado em menos de 25% dos procedimentos, porque acrescenta poucos dados à avaliação dos pacientes com DAC. É, no entanto, muito útil quando se suspeita de disfunção ventricular direita ou esquerda, doença valvar cardíaca, doença miopericárdica ou *shunts* intracardíacos. O procedimento é realizado por meio de introdução e progressão de um cateter, que pode ser ou não guiado por um balão de flutuação (cateter de Swan-Ganz, Berman ou semelhante), em uma veia (femoral, braquial, jugular interna, subclávia), conduzido sob fluoroscopia, passando pelas veias cavas, átrio direito (VD) e ventrículo direito (VD), até alcançar a artéria pulmonar e ramos arteriais pulmonares menores. No trajeto, realizam-se medidas pressóricas e coletam-se amostras de sangue para oximetria. A comparação da saturação de oxigênio nas veias cavas inferior e superior, nas câmaras cardíacas e artérias pulmonares torna possível acessar a existência de *shunt* da esquerda para a direita em nível atrial, ventricular ou de artéria pulmonar, que se manifesta como um aumento da saturação de oxigênio (salto oximétrico) no trajeto desses vasos e câmaras. Quando o cateter afeta e oclui um dos ramos arteriais pulmonares menores, ele está na posição em cunha da artéria pulmonar (*wedge*), em que a pressão medida reflete a pressão de capilar pulmonar (PCP), que na maioria das vezes corresponde à pressão atrial esquerda. As pressões apresentam faixas de normalidade (Tabela 42.4) que servem para guiar a detecção de anormalidades.

Cateterismo cardíaco esquerdo

O cateterismo cardíaco esquerdo consiste na medida de pressões no ventrículo esquerdo (VE) e na aorta, com eventuais coletas de amostras de sangue para dosagens oximétricas e obtenção de imagens contrastadas.

O procedimento é mais comumente realizado por meio de introdução e progressão de um cateter por uma artéria periférica (femoral, braquial, radial ou axilar), retrogradamente (contra o fluxo sanguíneo arterial), guiado por fluoroscopia, até alcançar a aorta ascendente e cavidade ventricular esquerda. No trajeto, são medidas as pressões e colhidas amostras de sangue para oximetria na aorta e VE. Outra técnica, frequentemente usada em estudos de cardiopatias congênitas, e que pode ser aplicada como opção, consiste na progressão do cateter por meio do sistema venoso até as câmaras cardíacas direitas, à semelhança do cateterismo direito. Posteriormente, efetua-se a passagem do cateter para as câmaras cardíacas esquerdas por punção transeptal, ou pelo forame oval patente, ou de comunicação interatrial, afetando-se o átrio esquerdo (AE); ou por meio de comunicação interventricular, afetando-se o VE.

O cateterismo direito e esquerdo, além de fornecer as pressões nas câmaras cardíacas, nos sistemas arterial, venoso e pulmonar, bem como os eventuais gradientes pressóricos transvalvares, possibilita que se determine o valor do débito cardíaco e se calculem as resistências vasculares sistêmica e pulmonar, assim como as áreas dos orifícios valvares.

Análise hemodinâmica

As curvas de pressões cardíacas apresentam comportamentos e formatos característicos, havendo padrões

considerados normais (Figuras 42.1 e 42.2) e refletem os fenômenos hemodinâmicos durante o ciclo cardíaco (Figura 42.3). Algumas alterações ou deformidades dessas curvas podem ser indicativas de patologias específicas, como pericardite constritiva, tamponamento cardíaco, cardiomiopatias, valvopatias, entre outros.

Tabela 42.4 Pressões de câmaras cardíacas esquerdas e direitas normais.

Local		Pressão (mmhg)
AD	Média	0 a 5
	Onda “a”	1 a 7
	Onda “v”	1 a 7
VD	Sistólica máxima	17 a 32
	Diastólica final	1 a 7
AP	Sistólica final	17 a 32
	Diastólica final	4 a 13
	Média	9 a 19
	PCP média	4 a 12
AE	Média	4 a 12
	Onda “a”	4 a 15
	Onda “v”	4 a 15
VE	Sistólica máxima	17 a 32
	Diastólica final	1 a 7
Ao	Média	70 a 90
	Sistólica máxima	90 a 130
	Diastólica	60 a 90

AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; Ao = aorta; AP = artéria pulmonar; PCP = pressão capilar pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

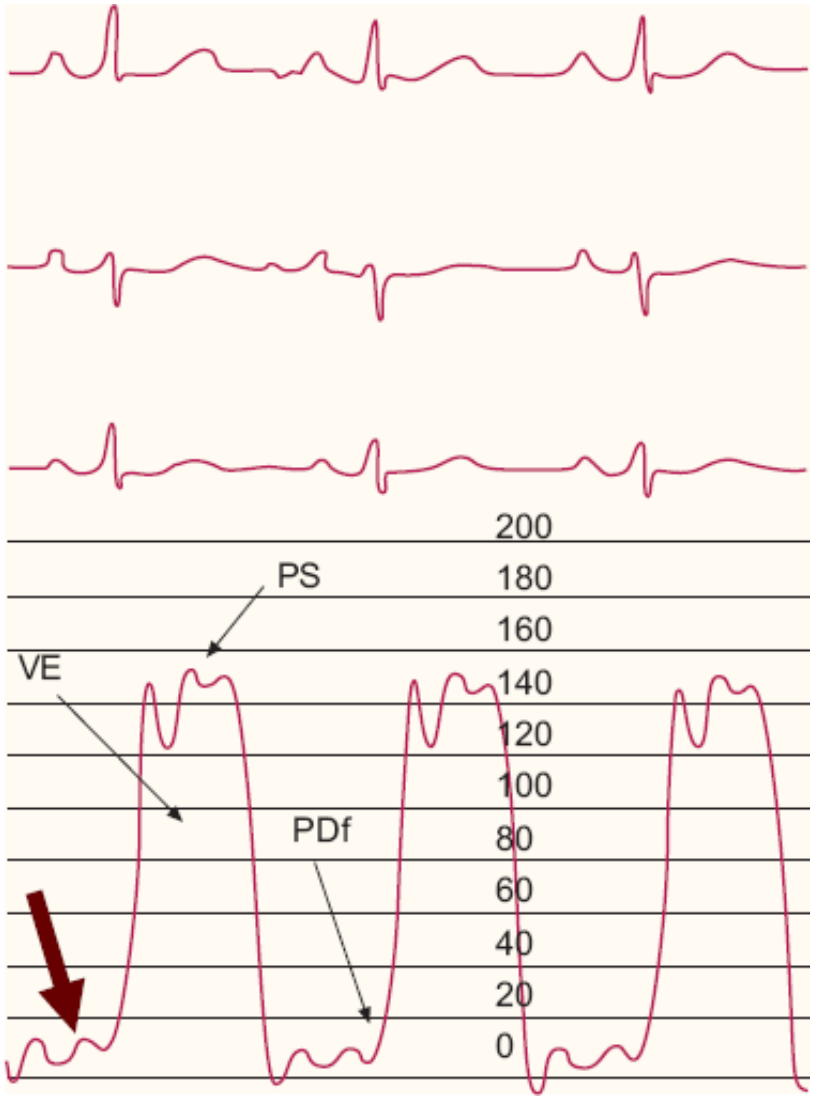

Figura 42.1 Registro da curva de pressão de ventrículo esquerdo (VE) simultâneo com o eletrocardiograma em um paciente com o coração normal. Note o aspecto ascendente e progressivo da pressão diastólica de VE e a onda "a" de contração atrial (*seta grossa*). Estão representados: o pico de pressão sistólica (PS) de VE e a pressão diastólica final (PDf) de VE.

Figura 42.2 Registro da curva de pressão normal de aorta (Ao) ascendente simultâneo com o eletrocardiograma. Nota-se, bem evidente, a existência da incisura dicrótica (*seta grossa*), coincidente com fechamento da valva aórtica durante a diástole inicial. Estão representados: o pico de pressão sistólica (PS) de Ao e a pressão diastólica (Pd) mínima de Ao.

Em um coração normal, as pressões no VE e na aorta são essencialmente iguais durante a sístole, enquanto as pressões no AE (correspondente à PCP) e no VE são iguais durante a diástole (Figura 42.3). A existência de gradiente pressórico entre o VE e aorta na sístole indica obstrução no nível da valva aórtica (p. ex., estenose aórtica valvar reumática) ou no nível subaórtico (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) (Figura 42.4). A ocorrência de gradiente pressórico entre o AE (ou PCP) e o VE durante a diástole geralmente indica estenose mitral, embora também ocorra em mixomas atriais esquerdos e em algumas cardiopatias congênitas como o *cor triatriatum*. A curva de pressão atrial normal é constituída de ondas "a", "c" e "v" (Figura 42.3). Uma curva similar é observada quando se registra a PCP. Uma onda "v" aumentada na curva de PCP pode existir em pacientes com insuficiência mitral significativa, mas também pode existir em pacientes com disfunção ventricular esquerda acentuada. Pacientes com insuficiência aórtica acentuada apresentam alargamento da pressão de pulso aórtico, com a pressão diastólica aórtica, tendendo a aproximar-se da pressão diastólica de VE. Na regurgitação tricúspide acentuada, a curva de pressão atrial direita assemelha-se muito à de VD. Na estenose tricúspide acentuada existe gradiente entre AD e VD na diástole.

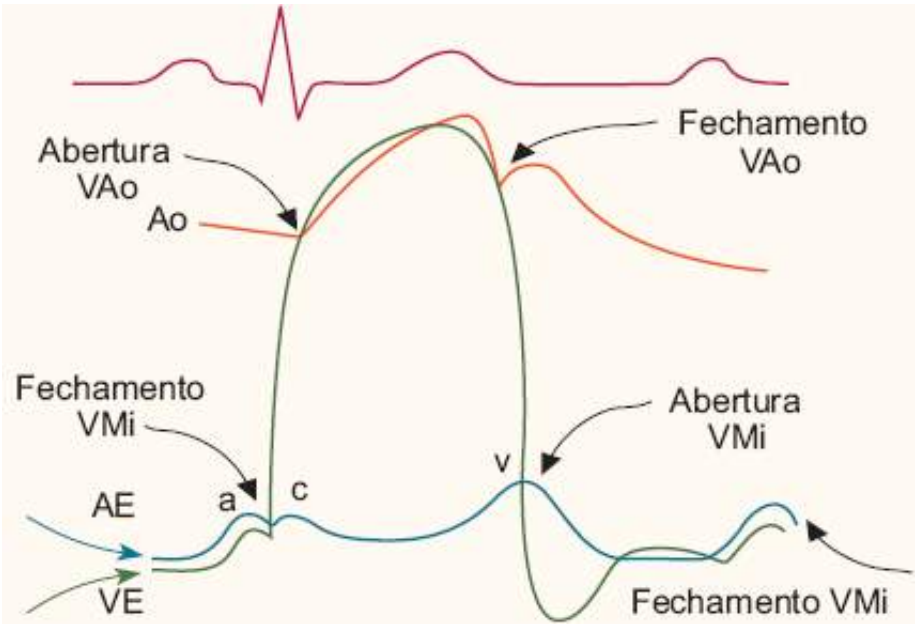

Figura 42.3 Esquema gráfico de um traçado hemodinâmico representando o comportamento das curvas de pressões relacionadas com os eventos do ciclo cardíaco. Estão representadas as pressões em átrio esquerdo (AE), ventrículo esquerdo (VE) e aorta (Ao) e suas relações entre si e com a abertura e fechamento das valvas aórtica (VAo) e mitral (VMi). Na curva de pressão do AE notamos a onda "a", que representa a fase de contração atrial, a onda "c", que representa o momento de fechamento da valva mitral e início da sístole ventricular, e a onda "v", que representa a fase de enchimento atrial durante a sístole ventricular.

Deformidades nas curvas de pressões podem ser sugestivas de algumas condições, tais como tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. Em ambos os casos, há equalização das pressões diastólicas de VE e VD. Contudo, na pericardite constritiva, quase todo o enchimento ventricular ocorre rapidamente, logo após a abertura das valvas mitral e tricúspide. Após essa fase de enchimento rápido não há aumento adicional dos volumes ventriculares limitados pela constrição. Essas alterações levam a aumento súbito e precoce da pressão diastólica ventricular seguido de um platô mesodiastólico (curva em formato de raiz quadrada) (Figura 42.5). Por outro lado, no tamponamento cardíaco costuma haver aumento gradual da pressão diastólica durante toda a diástole.

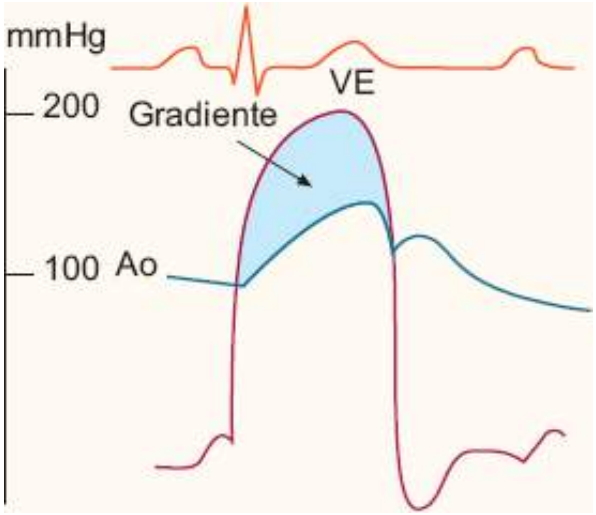

Figura 42.4 Esquema gráfico de um traçado simultâneo de pressões de ventrículo esquerdo (VE) e aorta (Ao) em um paciente com estenose valvar aórtica. Note o gradiente de pressão sistólico entre VE e Ao. O gradiente médio é obtido com o cálculo da área da curva entre a pressão sistólica de VE e a pressão sistólica de Ao.

Na disfunção miocárdica ventricular contrátil há um alentecimento do aumento pressórico na contração isovolumétrica, bem como do declínio pressórico no relaxamento isovolumétrico. Isso leva a encurtamento do período de ejeção ventricular e dá um aspecto triangular à curva pressórica ventricular esquerda.

Cálculo de débito cardíaco

Dentre os métodos disponíveis para medir o débito cardíaco, dois são amplamente aceitos e utilizados: a técnica de Fick e o método de termodiluição. Ambos se embasam no princípio descrito por Adolph Fick, em que a liberação ou extração de uma substância (ou indicador) por determinado órgão é o produto entre o fluxo sanguíneo para o órgão e a diferença de concentração arteriovenosa da substância por meio dele.

No caso dos pulmões, o oxigênio é a substância liberada pelo sangue e o fluxo sanguíneo pulmonar pode ser determinado pela obtenção da diferença arteriovenosa de oxigênio por meio dos pulmões e do consumo de oxigênio por minuto.

Método de Fick

Na ausência de *shunts* intracardíacos e, considerando o fluxo sanguíneo pulmonar igual ao sistêmico, pode-se obter o débito cardíaco sistêmico pela seguinte fórmula:

$$\text{Débito cardíaco } (\ell/\text{min}) = \frac{\text{consumo de } O_2}{\text{diferença arteriovenosa de } O_2}$$

A diferença arteriovenosa de oxigênio pelos pulmões é obtida pela coleta de amostra de sangue da artéria pulmonar (sangue venoso) e das veias pulmonares (sangue arterial). Na prática, assume-se que o conteúdo de oxigênio na aorta ou VE seja equivalente ao das veias pulmonares. Assim tem-se que:

- Diferença arteriovenosa de O_2 (mℓ/ℓ) = conteúdo arterial de O_2 – conteúdo venoso de O_2
- Conteúdo de O_2 (mℓ/ℓ) = hemoglobina (g/dℓ) × 1,34 (mℓ O_2/g de hemoglobina) × 10 × saturação de O_2.

O índice de consumo normal de oxigênio (VO_2) gira em torno de 110 a 150 mℓ/min/m^2. O débito cardíaco é obtido na prática pela medida da diferença arteriovenosa de oxigênio e de tabelas específicas, a partir da superfície corporal e da aplicação de fatores de correção para idade e sexo. O valor do débito é menos comumente obtido por meio da medida direta do consumo de oxigênio (saco de Douglas ou sistemas polarográficos).

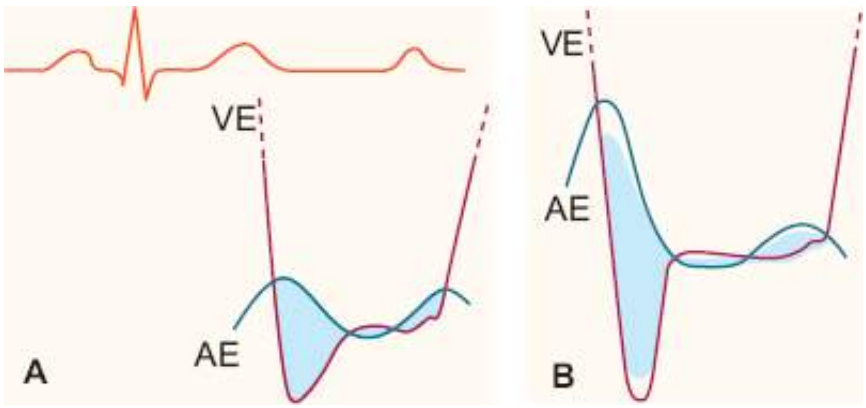

Figura 42.5 Esquema gráfico da porção de um traçado de pressão de ventrículo esquerdo (VE) na fase de diástole e sua relação com a pressão de átrio esquerdo (AE). Estão representados um traçado de um ventrículo normal (**A**) e o traçado de um ventrículo de um paciente com pericardite constritiva (**B**). Notar o aumento exuberante da pressão atrial esquerda e o aumento súbito e precoce na pressão diastólica de VE seguido de um platô mesotelediastólico (curva em formato de raiz quadrada).

O método de Fick é mais preciso em pacientes com débito cardíaco baixo, em que a diferença arteriovenosa de oxigênio é ampla. As determinações de débito cardíaco por meio dessa técnica podem conter erro estimado em até 10%.

Método de termodiluição

O método de termodiluição é uma aplicação específica do princípio de Fick, introduzido por Fegler em 1954 e aplicado à prática clínica após os trabalhos de Ganz *et al.* em 1971.

Utilizando-se um cateter de artéria pulmonar (p. ex., Swan-Ganz) com um orifício proximal localizado no AD,

injeta-se um volume conhecido de solução (geralmente soro fisiológico ou glicosado) a uma temperatura estabelecida. Um termistor na extremidade distal do cateter, posicionada na artéria pulmonar, registra uma curva de variação térmica em função do tempo. Essa curva é aplicada a uma equação de termodiluição por programas de computador e fornece o débito cardíaco.

O método de termodiluição é pouco preciso no caso de insuficiência tricúspide significativa e nos pacientes com débito cardíaco muito reduzido (< 2,5 ℓ/min). A medida cuidadosa de débito cardíaco por esse método pode conter erro de 5 a 10% e, em geral, tem boa correlação às determinações pelo método de Fick.

Cálculo de resistências vasculares

Em analogia à lei de Ohm para circuitos elétricos, a resistência hidráulica de um circuito é definida pela razão entre o gradiente de pressão e o fluxo por meio do circuito. Assim, tem-se que:

$$RVS = \frac{PAM - PAD}{DC}$$

$$RVP = \frac{PAP - PAE}{DC}$$

Em que RVS = resistência vascular sistêmica (unidade Wood); RVP =resistência vascular pulmonar (unidade Wood); PAM = pressão arterial média (mmHg); PAD = pressão de átrio direito média (mmHg); DC = débito cardíaco (ℓ/min); PAP = pressão de artéria pulmonar média (mmHg) e PAE = pressão de átrio esquerdo média (mmHg).

A PCP média é geralmente utilizada como estimativa do valor da pressão do átrio esquerdo (PAE). A medida de débito cardíaco pode ser realizada pela técnica de Fick ou pelo método de termodiluição, descritos anteriormente.

As equações anteriores fornecem resultados em unidades de resistência denominadas Wood, que podem ser convertidas em unidades de resistência métricas ($dyn.s.cm^{-5}$) pela multiplicação do valor em unidade Wood por 80 (fator de conversão).

Para efeito de comparação entre indivíduos, as resistências vasculares podem ser corrigidas para a superfície corporal com o cálculo da resistência vascular indexada (RVSI), obtida pelo produto da resistência vascular com a superfície corpórea, como demonstrado a seguir:

$$IC = \frac{DC}{SC}$$

$$RVS = \frac{PAM - PAD}{DC}$$

$$RVSI = \frac{PAM - PAD}{IC} - \frac{PAM - PAD}{\frac{DC}{SC}} - \frac{PAM - PAD}{DC} \times SC$$

$$RVSI = RVS \times SC$$

Em que IC = índice cardíaco (ℓ/min/m^2); SC = superfície corporal (m^2); RVS = resistência vascular sistêmica (unidade Wood); e RVSI = resistência vascular indexada (unidade Wood). Os valores normais para as resistências vasculares no adulto estão demonstrados na Tabela 42.5.

Tabela 42.5 Valores normais das resistências vasculares.

Resistências	Unidades Wood	dyn-s-cm^{-5}

Resistência vascular sistêmica	14 ± 3	1.130 ± 178
Resistência vascular sistêmica indexada (xM^2)	–	2.130 ± 450
Resistência vascular pulmonar	0,8 ± 0,3	67 ± 23
Resistência vascular pulmonar indexada (xM^2)	–	123 ± 54

Cálculo da área valvar

A valva cardíaca normal oferece pouca resistência ao fluxo. À medida que se desenvolve a estenose, o orifício valvar causa resistência progressiva ao fluxo, o que provoca um gradiente de pressão por meio da valva. Para qualquer tamanho de orifício estenótico, elevações do fluxo provocam gradientes de pressão maiores.

Com base em fórmulas hidráulicas e no princípio descrito anteriormente, desenvolveu-se a fórmula de Gorlin para cálculo de áreas de orifícios valvares, a partir de parâmetros hemodinâmicos:

$$AV = \frac{DC/(PED \text{ ou } PES) \times FC}{44{,}3\ C\ \sqrt{\Delta p}}$$

Em que AV = área valvar (cm^2); DC = débito cardíaco (cm^3/min); PED = período de enchimento diastólico por batimento (s/bat); PES = período de ejeção sistólico por batimento (s/bat); FC = frequência cardíaca (bpm); C = constante; e Dp = gradiente de pressão.

Para as valvas mitral e tricúspide, o fluxo anterógrado ocorre na diástole e, portanto, deve-se utilizar o período de enchimento diastólico (PED) na fórmula de Gorlin. O PED se inicia com a abertura da valva mitral e se estende até o início da sístole. Por outro lado, o fluxo anterógrado ocorre na sístole para as valvas aórtica e pulmonar e, assim, deve-se utilizar o PES no cálculo da área destas valvas. O período de ejeção sistólico (PES) inicia-se com a abertura da valva aórtica e se estende até o seu fechamento (incisura dicrótica no traçado de pressão da aorta). Os valores de PED e PES podem ser determinados a partir dos traçados de pressão obtidos durante o cateterismo cardíaco direito e esquerdo.

Considera-se o valor da constante C como 1,0 para as valvas aórtica, tricúspide e pulmonar e 0,7 para a valva mitral (posteriormente modificada por Cohen e Gorlin como 0,85).

Uma fórmula simplificada para o cálculo de área de valvas cardíacas estenóticas foi proposta por Hakki *et al.* em 1981, como alternativa à fórmula de Gorlin.

$$AV = \frac{DC}{\sqrt{\Delta p}}$$

Em que AV = área valvar (cm^2); DC = débito cardíaco (ℓ/min); e Δ p = gradiente de pressão transvalvar (mmHg).

Essa simplificação é possível, uma vez que o produto da frequência cardíaca pelo tempo de enchimento (PES ou PED) × constante se aproxima de 1.000 na maioria dos pacientes e pode, portanto ser desprezado. No entanto, como o PED e o PES variam substancialmente com frequências cardíacas elevadas ou reduzidas, Angel *et al.* demonstraram que o valor da área valvar obtido pela fórmula de Hakki deve ser dividido por 1,35, quando a frequência cardíaca estiver abaixo de 75 bpm na estenose mitral e, quando acima de 90 bpm, na estenose aórtica.

Shunts

Pacientes com cardiopatias congênitas podem apresentar *shunts* cardíacos da direita para a esquerda ou da esquerda para a direita. Alguns deles necessitarão ser submetidos à avaliação hemodinâmica para estimativa da localização e do grau de *shunt*.

A medida do *shunt* pode ser feita pela análise das variações da saturação de oxigênio nas câmaras cardíacas associada ao cálculo dos fluxos sanguíneo sistêmico e pulmonar, ou por meio de angiografias cardíacas. Quando há

aumento da saturação de oxigênio no trajeto sanguíneo do lado direito do coração, um *shunt* da esquerda para a direita está presente. Quando há queda na saturação de oxigênio no trajeto sanguíneo do lado esquerdo do coração, um *shunt* da direita para a esquerda está presente. A magnitude de um *shunt* pode ser obtida pela medida da relação do fluxo pulmonar com o fluxo sistêmico. Para um defeito septal atrial ou ventricular, uma relação maior que 1,5 para 1 é considerada clinicamente significativa e pode ser usada como parâmetro para indicar a correção do defeito. Na existência de *shunts* cardíacos o fluxo sistêmico pode ser calculado pelo princípio de Fick, utilizando-se as saturações de oxigênio da aorta e da câmara cardíaca direita *pré-shunt* (veias cavas, AD). Para o fluxo pulmonar utilizam-se as saturações de oxigênio da artéria pulmonar e da câmara cardíaca esquerda *pré-shunt* (veias pulmonares, AE).

Angiografia cardíaca

Habitualmente, após a avaliação hemodinâmica realizam-se as angiografias, em que injeções de contraste iodado são realizadas em diferentes câmaras cardíacas e vasos, dependendo do distúrbio a ser estudado. As angiografias mais frequentemente utilizadas são as de VE, aorta e artérias coronárias. Angiografias de câmaras cardíacas direitas e artérias pulmonares são comumente utilizadas no estudo das cardiopatias congênitas e nas suspeitas de embolismo pulmonar.

Ventriculografia esquerda

A ventriculografia esquerda é realizada habitualmente com uma injeção de contraste radiográfico diretamente no VE por meio de bomba injetora em um volume de 20 a 30 mℓ a uma velocidade de fluxo de 8 a 15 mℓ/s. A imagem radiográfica produzida é gravada dinamicamente, com o contraste delimitando os contornos internos do VE durante todas as fases do ciclo cardíaco, na sístole e na diástole. Por meio dessas imagens, podem-se analisar os volumes ventriculares, a fração de ejeção, a mobilidade global e segmentar das paredes do VE, bem como avaliar a competência da valva mitral e aspectos anatômicos e funcionais da valva aórtica e do septo interventricular. Os volumes ventriculares normais em adultos são de 72 ± 15 mℓ/m^2 na diástole final e de 20 ± 8 mℓ/m^2 na sístole final. A diferença entre o volume diastólico final e o volume sistólico final é o volume de ejeção sistólico. A multiplicação do volume de ejeção pela frequência cardíaca resulta no débito cardíaco. A razão do volume de ejeção sistólico pelo volume diastólico final resulta na fração de ejeção. A fração de ejeção normal pela ventriculografia varia de 0,5 a 0,7 (50 a 70%). As alterações da mobilidade segmentar das paredes do VE, geralmente associadas à doença coronariana, podem ser classificadas como hipocinesia (quando há diminuição da mobilidade de um segmento miocárdico durante a contração ventricular); acinesia (quando há ausência de mobilidade de um segmento miocárdico durante a contração ventricular) e discinesia (quando há uma expansão paradoxal de um segmento miocárdico durante a contração ventricular) (Figura 42.6).

A ventriculografia é em geral realizada na projeção oblíqua anterior direita, o que ajuda na avaliação das valvas mitral e aórtica, além da análise da mobilidade das paredes anterior, apical e inferior do VE, bem como a eventual ocorrência de trombo mural apical. A insuficiência mitral é detectada pelo vazamento de contraste para dentro do AE durante a sístole ventricular. Sua intensidade pode ser estimada qualitativamente por um sistema de gradação, como se segue:

- Leve (1+): quando o AE não se opacifica totalmente, desaparecendo o contraste completamente do AE a cada batimento
- Moderada (2+): quando o AE se opacifica após vários batimentos, mas em menor intensidade do que o VE, o contraste não desaparecendo totalmente com um único batimento
- Moderada/acentuada (3+): quando se observa opacificação completa do AE, com intensidade semelhante à do VE
- Acentuada (4+): quando há opacificação completa do AE no primeiro batimento ventricular, que se intensifica nos batimentos subsequentes, podendo haver opacificação das veias pulmonares (Figura 42.7).

Figura 42.6 Ventriculografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita em diferentes pacientes mostra função ventricular esquerda normal (**A** a **C**), com disfunção global acentuada (**D** a **F**) e com acinesia da parede anterior (**G** a **I**). Notar, na Figura 42.6 C, o déficit contrátil segmentar (infarto prévio com oclusão total da artéria interventricular anterior). FE = fração de ejeção.

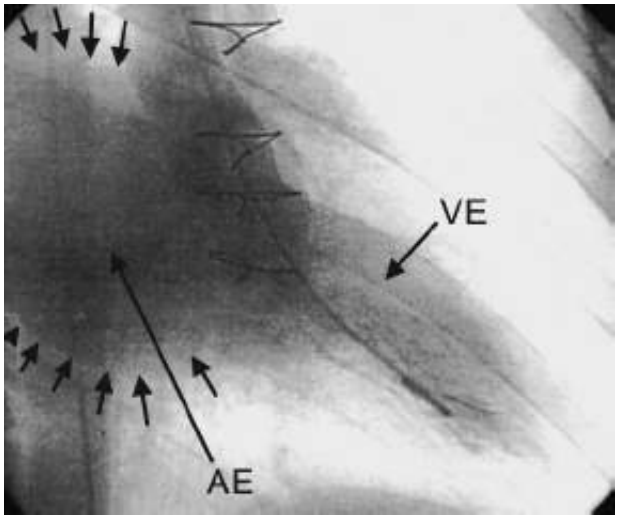

Figura 42.7 Ventriculografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita mostra regurgitação mitral acentuada. AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

Quando a ventriculografia esquerda é realizada na projeção oblíqua anterior esquerda, consegue-se a avaliação

da mobilidade segmentar das paredes lateral e septal, bem como da via de saída de VE e da região subaórtica. Na cardiomiopatia hipertrófica, essa projeção favorece a detecção do movimento anterior sistólico do folheto anterior da valva mitral e o abaulamento do septo interventricular para o interior da cavidade ventricular esquerda, em especial na região subaórtica.

Aortografia

A aortografia é realizada com a injeção rápida de um grande volume de contraste radiológico na aorta. Para a realização de aortografia proximal, 50 a 60 mℓ de contraste são injetados em 2 a 2,5 segundos. A aortografia proximal possibilita acessar a competência da valva aórtica, a anatomia da aorta proximal e dos grandes vasos da base, além de, ocasionalmente, favorecer a identificação de enxertos aortocoronarianos não cateterizados seletivamente. A aortografia distal torna possível acessar anormalidades como aneurismas, dissecções, trombos e coarctações. A projeção habitualmente usada para a aortografia é a oblíqua anterior esquerda. Na avaliação da valva aórtica, a intensidade da insuficiência aórtica pode ser avaliada por metodologia qualitativa em: *discreta (1+)*, quando o contraste entra no VE durante a diástole em pequena quantidade e clareia a cada batimento; *discreta/moderada (2+)*, quando o contraste opacifica o VE e não clareia a cada batimento, porém é menos denso que o contraste na aorta; *moderada (3+)*, quando a opacificação do VE tem intensidade semelhante à da aorta; *acentuada (4+)*, quando a opacificação do VE é maior que a da aorta ou quando o VE se opacifica totalmente em um único período diastólico (Figura 42.8).

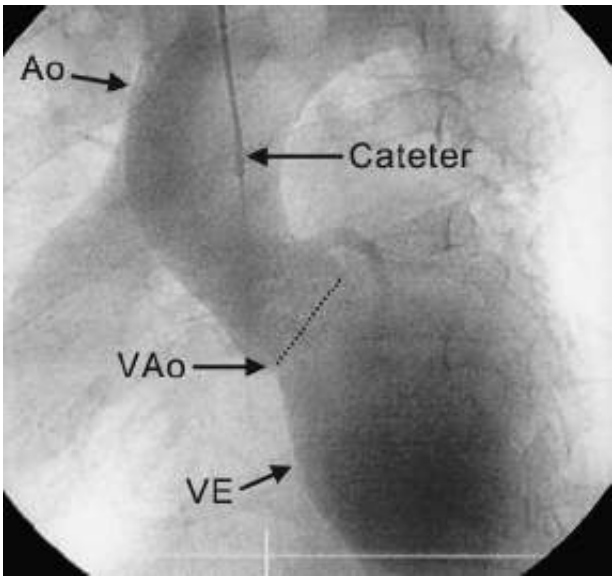

Figura 42.8 Aortografia em projeção oblíqua anterior esquerda mostra insuficiência aórtica acentuada. Ao = aorta; VAo = valva aórtica; VE = ventrículo esquerdo.

Angiografia coronariana

A angiografia coronariana é um procedimento realizado durante o cateterismo cardíaco para a visualização do lúmen das artérias coronárias, além de analisar suas origens e trajetos. É realizada por meio de cateter inserido no óstio das artérias coronárias (direita e esquerda), guiado por fluoroscopia, com injeção seletiva de contraste radiológico. A injeção de 5 a 10 mℓ de contraste radiológico para cada projeção geralmente é feita manualmente, podendo ser feita com o auxílio de bomba injetora automática. Em geral realizam-se várias projeções em diferentes ângulos para cada coronária, o que possibilita análise mais detalhada e precisa de obstruções coronarianas (geralmente excêntricas), além de contribuir para solucionar as dificuldades relacionadas com a superposição de vasos em um mesmo plano (Figura 42.9).

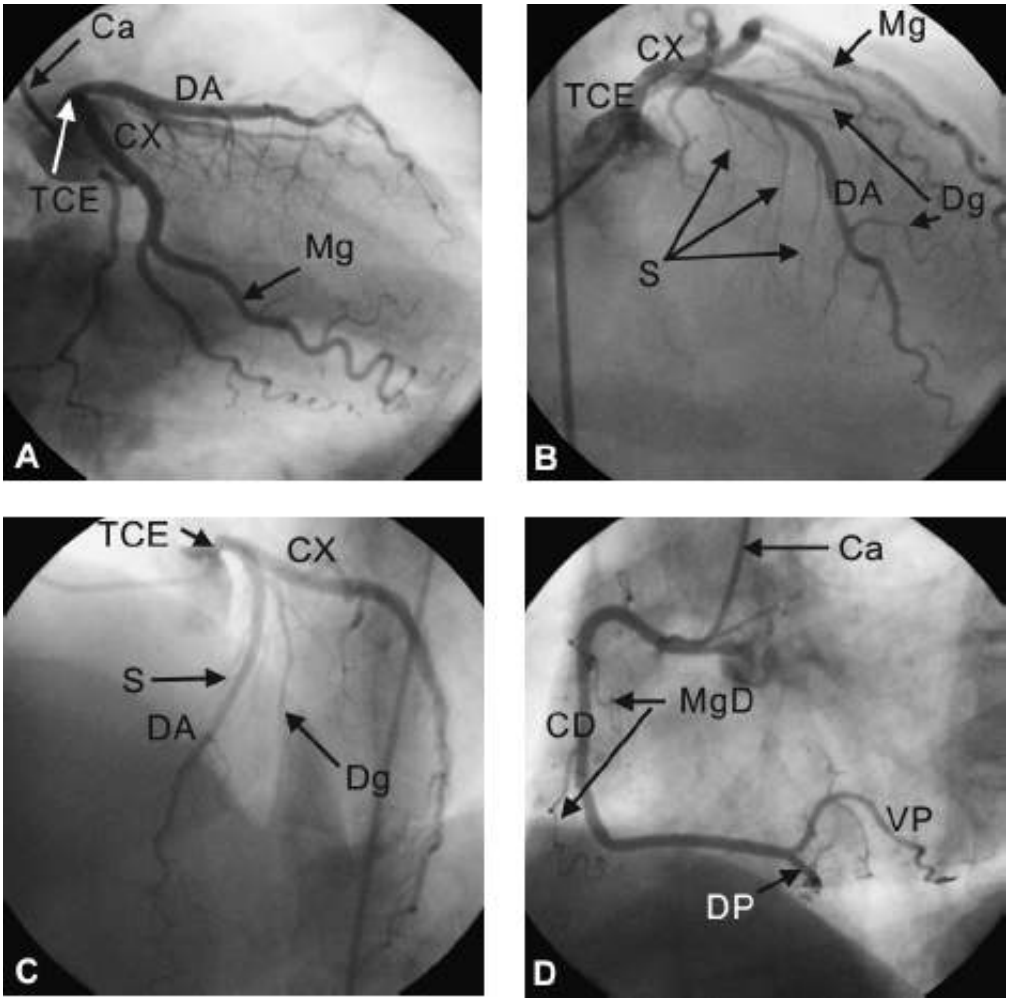

Figura 42.9 Coronariografia esquerda e direita sem obstruções ou anormalidades. Notar a importância da angiografia em várias projeções para visibilização de todos os aspectos da anatomia coronariana e de seus ramos: coronariografia esquerda em projeções oblíqua anterior direita caudal (**A**), oblíqua anterior direita cranial (**B**) e oblíqua anterior esquerda cranial (**C**); coronariografia direita em projeção oblíqua anterior esquerda (**D**), mostrando uma coronária direita dominante. Os ramos coronarianos são indicados como: Ca (cateter), CD (coronária direita), CX (circunflexa), DA (descendente anterior), Dg (diagonal), DP (descendente posterior), MgD (marginal direita), S (septal), TCE (tronco de coronária esquerda) e VP (ventricular posterior).

A anatomia coronariana normal pode ser bastante variável, mas habitualmente constitui-se em artéria coronária direita e artéria coronária esquerda; esta se subdivide a partir de um tronco principal em artéria descendente anterior e artéria circunflexa (Figura 42.9). A dominância coronariana pode ser direita, quando a parede posterior do VE é suprida pela coronária direita (Figura 42.9); pode ser a esquerda, quando ela é suprida pela coronária esquerda e codominante ou balanceada, quando ela é suprida por ambas as coronárias.

A detecção de estenoses coronarianas, bem como a análise detalhada da localização, gravidade e morfologia das lesões estenóticas, fazem da angiografia coronariana um exame de fundamental importância para o planejamento de cirurgias de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana por cateter (p. ex., angioplastia). O grau de obstrução é expresso em percentual de estenose do diâmetro, que é a relação do diâmetro do segmento mais estenótico com o do segmento *normal* adjacente proximal e/ou distal. Uma obstrução maior que 50% de diâmetro é considerada significativa, uma vez que a partir desse grau de obstrução costuma haver diminuição da reserva de fluxo coronariano (Figura 42.10). Habitualmente, a estimativa do grau de estenose é feita por análise visual, mas pode ser feita mediante técnica quantitativa computadorizada.

Cuidados no pós-procedimento

Habitualmente, o procedimento dura cerca de 30 a 40 min, mas pode prolongar-se por várias horas. Ao final do procedimento, os cateteres são retirados e é realizada hemostasia no local de acesso. Se o procedimento for efetuado por punção femoral, o introdutor (bainha) será retirado e será feita compressão do local por aproximadamente 15 a 20 min ou até que a hemostasia se complete. Após isso, será aplicado um curativo compressivo que será retirado

somente no dia seguinte. O paciente deve permanecer deitado, mantendo o membro inferior estendido por um período de 5 a 6 h, para prevenir sangramentos. Se o paciente recebeu heparina, a retirada do introdutor poderá ser realizada após reversão com protamina ou a partir do momento em que o tempo de coagulação ativado for inferior a 160 segundos. Vários dispositivos de selamento do local de punção arterial foram desenvolvidos, com os quais é possível um período mais curto de repouso no leito. Se o procedimento for realizado por dissecção braquial, a hemostasia será feita por sutura direta da artéria. O paciente deverá manter o braço estendido por pelo menos 1 h e deverá ficar em observação por pelo menos 3 h. Depois disso, dependendo da condição clínica e dos achados do exame, poderá receber alta hospitalar ou ficar internado para observação ou realização de algum procedimento terapêutico cirúrgico ou intervencionista percutâneo. Atualmente, são frequentes os casos em que o paciente é submetido à intervenção percutânea logo após o cateterismo diagnóstico.

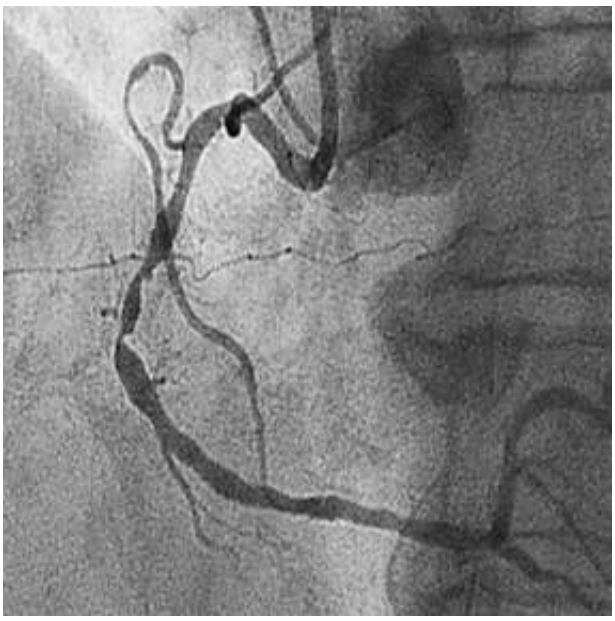

Figura 42.10 Coronariografia direita (projeção oblíqua anterior esquerda) com estenose luminal acentuada em seu terço médio.

Capítulo 43

Função Miocárdica Normal e Anormal

José Knopfholz, José Rocha Faria Neto e Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

A compreensão dos mecanismos normais de contratilidade miocárdica, bem como dos mecanismos bioquímicos e celulares para a contração normal do músculo cardíaco, é fator necessário para o estudo do aspecto final de quase todas as síndromes cardiológicas: a insuficiência cardíaca (IC). Cada vez mais, a farmacoterapia baseia-se em mecanismos histo-bioquímicos, o que torna necessário o entendimento dos fatores normais e anormais no funcionamento miocárdico. Mais do que isto, observa-se de modo crescente que mecanismos gênicos e nucleares podem não só ser estudados, mas também modificados, fato que justifica ainda mais a adequada revisão do capítulo que se segue.

A divisão do coração em duas bombas distintas – o coração direito, que bombeia sangue para os pulmões – e o esquerdo, que ejeta sangue para os demais órgãos – tem sido classicamente citada pelos fisiologistas. Entretanto, pela sua interligação, os dois lados têm repercussões recíprocas, fato que tem sido implicado em uma série de alterações sistêmicas quando de um miocárdio anormal. As câmaras cardíacas, átrio e ventrículo, comportam-se de formas distintas. O primeiro é basicamente um reservatório com função contrátil discreta, e o segundo é a força motriz de circulação sanguínea do organismo.

A cada batimento, o ventrículo exerce sua força contra uma resistência, denominada pós-carga. O retorno venoso, por sua vez, determina um volume de sangue no início da contratilidade, o qual é chamado pré-carga. Estes conceitos, juntamente com a capacidade contrátil do miocárdio, podem sofrer alterações por vários mecanismos compensatórios quando existe algum estímulo anormal. Esses mecanismos são inicialmente benéficos, mas levam a danos muitas vezes irreparáveis a prazo prolongado.

Citologia e histologia

Os cardiomiócitos são as unidades celulares contráteis do coração, e encontram-se anastomosadas irregularmente, formando aspecto sincicial. Externamente, o cardiomiócito é envolto por uma membrana celular, o sarcolema, o qual forma os túbulos T. Anatomicamente, essas estruturas são invaginações da membrana celular, que formam o percurso por onde o potencial de ação se propaga para desencadear o mecanismo de contração miocárdica. Os túbulos T têm conexão anatômica e funcional com o retículo sarcoplasmático, constituindo o sistema sarcotubular. Dentre as organelas no interior do citoplasma, destacam-se a grande quantidade de mitocôndrias, cuja função é produzir energia, e o retículo sarcoplasmático, que é detentor de grande quantidade de cálcio em seu interior, fundamental para o mecanismo de funcionamento proteico contrátil.

As miofibrilas são repletas de proteínas contráteis, actina e miosina, que microscopicamente são observadas como filamentos grossos e finos sobrepostos parcialmente. A cada 1,5 a 2,2 micrômetros visibiliza-se uma unidade morfológica e funcional, denominada sarcômero, que se repete no sentido longitudinal da fibra. Entre os mesmos, existem as bandas Z, constituídas basicamente de discos intercalares, onde os filamentos de actina e miosina estão ancorados. As zonas mais claras e escuras do sarcômero são formadas pela interposição ocasional dos filamentos grossos e finos.

O filamento fino é formado por moléculas de actina, tropomiosina e troponina. A actina é o esqueleto básico do filamento delgado, formada por moléculas de aspecto arredondado, que constituem um longo cordão helicoidal. A tropomiosina envolve helicoidalmente esse filamento, protegendo os locais de ligação da actina e impedindo a conexão da mesma com a miosina. Situadas ao longo desse filamento, encontram-se as diferentes troponinas. A

troponina T repousa sobre a tropomiosina e é responsável pelo adequado posicionamento da mesma. A troponina C, por sua sensibilidade ao cálcio, é capaz de possibilitar uma torção da tropomiosina, descortinando os locais de ligação actina-miosina. Por outro lado, a troponina I se liga à actina, fato que inibe a miosina ATPase e consequentemente impede o movimento contrátil. A ação da troponina I é revertida com cálcio.

O filamento espesso, por sua vez, tem sido descrito como um feixe por onde se projetam várias cabeças ou pontes cruzadas. A molécula de miosina é dividida em meromiosina leve ou região da cauda, que é o feixe em si e meromiosina pesada ou região globular, projeções por meio das quais a cabeça encosta no feixe delgado e realiza a sua ação enzimática. Esta é detentora de dois locais: o de ligação da actina e o de quebra de ATP.

Dentro do sarcômero, a linha H representa os segmentos de miosina que não estão sobrepostos à actina, e a linha A denota a extensão completa de um filamento de miosina, parcialmente recoberto pela actina.

O terceiro sistema de filamentos é denominado titina, a qual é uma molécula bastante volumosa e parece ter a função de manter a posição centrada dos filamentos de miosina. Em 1999, Cazorla *et al.*[1] propuseram a possível função da titina como um sensor de estiramento máximo do sarcômero, desfazendo a imagem da função basicamente estrutural que se tinha dessa proteína. Em recente estudo,[2] reforçou-se a hipótese de que a titina tem uma função moduladora, promovendo a interação actina-miosina.

Quando os filamentos de actina estão totalmente superpostos com os de miosina, a força de contração é máxima e a fibra encontra-se totalmente distendida. O funcionamento do músculo cardíaco é dependente do influxo de íons cálcio para o interior do sarcômero. O potencial de ação causa a despolarização da célula miocárdica, a qual possibilita a abertura dos canais lentos de cálcio. Essa entrada de cálcio no meio intracelular desencadeia a saída de cálcio do interior do retículo sarcoplasmático para o citoplasma. Este íon conecta-se à troponina C, a qual favorece a torção da tropomiosina e a consequente liberação dos locais de ligação actina-miosina. Com isto, a cabeça da miosina é capaz de movimentar a actina por meio de estímulos continuados, fazendo a mesma deslizar sobre o filamento espesso. Solara e Rarick[3] descreveram que a ativação de uma ponte cruzada é capaz de ativar as vizinhas, difundindo o processo de contração.

Pré-carga

A pré-carga representa a tensão exercida na parede ventricular após a contração atrial. Como o átrio é basicamente um reservatório do sangue coletado do sistema venoso, o estiramento do sarcômero ventricular é dependente basicamente do retorno venoso.

O grau de distensão da fibra é o fator determinante para o desempenho sistólico normal, ou seja, quanto maior o retorno venoso, maior a quantidade de locais de acoplamento actina-miosina. Essa melhora do desempenho sistólico, que ocorre com o grau de estiramento da fibra, é a base do mecanismo de Frank-Starling. Diferentemente do que se acreditava no início, hoje se atribui essa alteração a uma provável intensificação da atração da troponina C pelo cálcio associada a uma entrada maior desses íons no citoplasma. A curva de Frank-Starling também é útil no aprendizado de uma situação: a elevação da pressão com o acréscimo de volume ocorre de maneira ascendente até um ponto limitado, ou seja, a partir de um grau de estiramento, qualquer acréscimo no enchimento ventricular conduzirá a uma redução no desempenho sistólico.

Pós-carga

A pós-carga é a soma de todas as cargas contra as quais o coração deve se contrair durante a sístole. É, portanto, um conceito de resistência. A pós-carga é constituída basicamente de dois componentes: a complacência arterial e a resistência que determina a pressão arterial. Estes fatores dependem basicamente da resistência vascular periférica, do volume diastólico final, bem como do volume sanguíneo na raiz da aorta e da viscosidade do mesmo.

O mecanismo de pós-carga sugere que, para cada contração, existe um estresse na parede ventricular. Este obedece à Lei de Laplace, a qual pode ser escrita da seguinte maneira:

$$\text{Estresse} = \frac{\text{pressão} \times \text{raio}}{2 \times \text{espessura da parede}}$$

Portanto, pode-se inferir que uma cavidade com maior raio causará maior estresse ventricular e, consequentemente, maior consumo de oxigênio, o mesmo ocorrendo com a pressão ventricular. Além disto, torna-se compreensível o motivo pelo qual o aumento da espessura da parede tende a compensar, em fase inicial, o aumento da pressão, reduzindo o estresse na parede muscular.

Ciclo cardíaco normal

O potencial de ação desencadeado pelo nó sinusal inicia um impulso no átrio direito, que passa rapidamente pelos dois átrios e sofre um retardo no nó atrioventricular (AV), a partir do qual é espalhado pelo feixe de His para os ventrículos. O período em que uma câmara se contrai a partir desses estímulos é denominada sístole e o momento de relaxamento é chamado de diástole.

O sangue flui das veias cavas e pulmonares para os átrios e, destes, grande parte (75%) do fluxo vai diretamente para os ventrículos. Portanto, a contração atrial é responsável por apenas cerca de 25% do enchimento ventricular. A fase de enchimento rápido da diástole ventricular dura o primeiro terço da mesma e se caracteriza pela abertura das valvas AV com consequente período de enchimento fugaz dos ventrículos. No segundo terço, o fluxo sanguíneo é bem menos intenso e no terço final é que ocorre a contração atrial.

A elevação súbita da pressão intraventricular, desencadeada pelo enchimento dos átrios, faz com que as valvas AV se fechem antes mesmo da abertura das valvas semilunares (aórtica e pulmonar). Inicia-se, portanto, a contração ventricular em um momento em que não há ejeção e nem regurgitação. Esse período é denominado contração isovolumétrica. Quando a pressão ventricular ultrapassa a pressão de resistência (cerca de 80 mmHg para a câmara esquerda e 8 mmHg para a direita) ocorre a abertura das valvas semilunares com ejeção de 70% do volume no terço inicial da sístole e 30% nos dois terços finais. No final da sístole, ocorre uma queda importante da pressão intraventricular e as elevadas pressões das artérias, distendidas pelo seu volume, fazem com que ocorra um fechamento das valvas aórtica e pulmonar. Há um relaxamento ventricular mesmo após esse período, momento em que a pressão dentro do ventrículo é constante. Esta é a fase do relaxamento isovolumétrico.

O volume diastólico ventricular final é de cerca de 110 mℓ. No final da sístole, restam 40 a 50 mℓ de volume em um coração normal. Este valor é reduzido significativamente durante um exercício físico vigoroso. A fração do volume diastólico final, que é efetivamente ejetado, é designada fração de ejeção, que normalmente é igual ou maior que 60%.

Miocárdio na insuficiência cardíaca

Na IC, vários mecanismos de compensação são responsáveis pela manutenção hemodinâmica normal por um certo período. Após determinados estímulos (sobrecarga de pressão ou de volume) ocorre a reativação de fatores celulares de crescimento, normalmente não existentes no coração adulto, os quais induzem a grande síntese de mitocôndrias, fato que caracteriza a primeira alteração biocelular da IC. A intensa formação de adenosina trifosfato (ATP) que se segue constitui um estímulo para a expansão da massa miofibrilar, levando a aumento do tamanho das células (hipertrofia). Secundário a esses fatos, verificam-se intensas modificações na matriz de colágeno e extracelular, que, a prazo mais prolongado, conduzem ao remodelamento ventricular.

Conforme já descrito, a existência de uma fase clínica estável em uma fase inicial de IC é comumente observada pela progressiva ativação dos mecanismos de compensação. A transição dessa fase para a síndrome clínica da IC teve suas bases moleculares descritas por Colucci.[4] Após hipertrofia ventricular, seguem-se alterações gênicas e fenotípicas com reexpressão de genes fetais, levando a consequente alteração na expressão e função das proteínas contráteis. A perda de cardiomiócitos que se segue pode ser resultado de necrose, muitas vezes por fenômenos coronarianos, ou de apoptose, a qual está relacionada com angiotensina II, enzimas oxidativas, moléculas de citocinas inflamatórias e ativação simpática. Este é um dos mecanismos capazes de justificar a melhora de sobrevida desses pacientes com o uso de betabloqueadores e inibidores do receptor da enzima conversora da angiotensina (ECA). O papel da redução da frequência cardíaca em paciente com IC tem sido cada vez mais citado na literatura.[5]

A síndrome de IC caracteriza-se também por grandes alterações no mecanismo energético contrátil. Após grande formação inicial de mitocôndrias, tem sido demonstrado que a Mg-ATPase reduz sua atividade em corações hipocontráteis, fato que expressa diminuição da resposta das miofibrilas ao cálcio. Uma das explicações possíveis

para esse fato é que o retículo sarcoplasmático com função contrátil deprimida tem-se demonstrado incapaz de realizar adequada recaptação do cálcio citoplasmático, por provável redução do SERCA-2, enzima que medeia essa atividade. De modo bastante interessante, semelhante alteração no mecanismo do cálcio tem sido percebida no músculo esquelético de pacientes com IC.[6] Vários estudos já demonstraram a redução desse mensageiro na IC.[7,8] A depleção de magnésio é, também, prevalente em pacientes com IC, fato que pode aumentar o potencial arritmogênico e piorar a contratilidade. Em artigo sobre o assunto, Ohtsuka *et al.*[9] recomendaram suplementação desse íon em pacientes com suspeita de deficiência do mesmo.

O esqueleto de colágeno que há no coração normal sofre intensas alterações. A estrutura normal do coração, a qual é composta principalmente por colágeno dos tipos 1 e 3, sofre alterações de alinhamento levando à disfunção miocárdica mecânica. Segundo Thomas *et al.*,[10] a atividade das metaloproteinases, as quais degradam a matriz extracelular, está aumentada nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Além de não favorecer a adequada função contrátil dos cardiomiócitos remanescentes, essa alteração mecânica também é capaz de alterar profundamente a função diastólica do coração.

Miocárdio com função coronariana anormal

Diante de uma oclusão coronariana ou limitação de fluxo para determinada área de miocárdio, o dano ao mesmo pode variar desde a formação de fibrose, sem função contrátil ou elétrica, até a ocorrência de áreas que, embora com disfunção mecânica, apresentam viabilidade se novamente perfundidas.

O miocárdio hibernado é o resultado da resposta do coração à diminuição do fluxo coronariano, na ausência de necrose celular, mas com graus variáveis de disfunção contrátil. Este conceito se baseia no fato de que, provavelmente, a perda mecânica do miocárdio não ocorre na mesma velocidade que a deterioração da viabilidade, fazendo com que áreas, por vezes acinéticas, possam ser revascularizadas. Com a progressão dos métodos de imagem, tornou-se evidente que a ausência de contração em repouso não significa obrigatoriamente necrose. Becker *et al.*[11] demonstraram que o uso de estímulos apropriados, tais como potencialização extrassistólica ou epinefrina, restauram a contração.

Tem sido visualizada uma relação direta entre fluxo coronariano e função contrátil. Com a utilização de métodos sensíveis como microesferas radioativas, Gallangher *et al.*[12] observaram que pequenas restrições ao fluxo endocárdico de cerca de 18% já acarretam redução da contratilidade da ordem de 13%. Como classicamente já é conhecido, apenas lesões capazes de restringir mais de 70% do fluxo epicárdico produzem alterações mecânicas na função cardíaca global.

Fisiopatologicamente, observa-se que a produção de lactato pelo miocárdio isquêmico se estabiliza após 60 min da redução parcial do fluxo coronário, podendo, inclusive, passar a extração. Do ponto de vista metabólico, isto significa o fim das reservas aeróbicas. Este fato, entretanto, não se confirma, pois, com o aumento da demanda miocárdica a produção de lactato é retomada. Mais marcante ainda foi a demonstração por Pantelly *et al.*[13] de que a concentração de creatinofosfoquinase (CPK) se recompõe após 60 min de isquemia miocárdica. Provavelmente, a fosfocreatina, nessa situação, é originada do ATP mitocondrial, demonstrando que o miocárdio hibernado é capaz de produzir energia. Questiona-se, portanto, se a inibição da função contrátil é um meio ou um fim, ou seja, se a mesma é um mecanismo de defesa do miocárdio ou um produto real da redução da capacidade funcional do cardiomiócito.

Um mecanismo recentemente implicado na gênese do miocárdio hibernante vem do próprio endotélio. Shah *et al.*[14] demonstraram que células endoteliais são capazes de produzir redução reversível da contratilidade de miócito, quando em meio hipóxico. Sugere-se que o endotélio em hipoxia produza alguma agente ainda desconhecido capaz de provocar uma inibição transitória da função miocárdica.

Por outro lado, tem-se demonstrado que, mesmo após curtos períodos de isquemia, o restabelecimento da função contrátil não é imediato, caracterizando o chamado miocárdio atordoado. O estudo desse fato ocorreu principalmente após o advento do tratamento trombolítico no infarto agudo do miocárdio. Mesmo sem necrose e mesmo com fluxo coronariano normal, visibilizava-se disfunção contrátil. Em 1982, Braunwald e Kloner[15] reconheceram e descreveram essa nova entidade patológica, que desde então tem sido alvo de inúmeros estudos. O tempo de persistência do mesmo não é ainda definido, mas sabe-se que depende do grau de lesão celular. Entre os mecanismos utilizados para explicação desse fenômeno estão a lesão mediada pela reperfusão (principalmente por

radicais livres), denervação simpática regional, reperfusão heterogênea, dano à matriz extracelular e alterações no processo de contração mediados principalmente pelo metabolismo de cálcio.

Técnicas de ressonância paramagnética foram capazes de demonstrar diretamente a liberação de radicais hiper-reativos, causadores de lesão por reperfusão. A reversão da isquemia pela reoxigenação miocárdica resulta na formação de radicais livres de oxigênio, incluindo o ânion superóxido (O2-), o radical hidroxila (OH-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O estudo destes radicais é amplo e objeto de pesquisa de vários autores,[16,17] o que demonstra sua importância. Os radicais livres de oxigênio são altamente reativos e capazes de causar desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica e disfunção do retículo sarcoplasmático e do sarcolema, reduzindo, assim, a atividade miocárdica contrátil. Mesmo as mitocôndrias, produtoras de radicais livres, sofrem danos pelos mesmos, reduzindo sua capacidade energética e, consequentemente, o potencial contrátil da célula.

Embora a depressão da resposta simpática pós-isquêmica tenha sido implicada na disfunção contrátil, o fenômeno do miocárdio atordoado ocorre também em corações isolados, portanto, denervados. Atualmente, acredita-se que essa alteração tenha papel importante em situações especiais, nas quais a contratilidade ventricular guarda dependência significativa com a inervação simpática.

Alterações na função diastólica

Parte dos pacientes com clínica de IC apresenta função sistólica normal e músculo cardíaco com contratilidade preservada. Sua síndrome é, portanto, secundária à alteração de relaxamento ventricular. Essa redução pode ser crônica, como ocorre em algumas doenças infiltrativas e na miocardiopatia hipertrófica concêntrica, ou aguda, como pode ocorrer na isquemia súbita. A anormalidade na função diastólica normalmente é definida como uma alteração na função de relaxamento miocárdico com pressão pulmonar elevada (acima de 12 mmHg). Segundo Ewy,[18] o melhor parâmetro para conhecimento da função diastólica é o volume do átrio esquerdo relacionado com a superfície corporal.

A disfunção sistólica acarreta algum grau de alteração funcional diastólica na grande maioria dos casos sintomáticos. Tal fato se deve a um aumento da pressão pulmonar que ocorre para manter o débito cardíaco em corações com contratilidade alterada. Isto ocorre, pois o volume diastólico final é aumentado na grande maioria desses pacientes, requerendo elevação da pressão pulmonar, o que normalmente leva à disfunção diastólica. Apesar disso, a alteração de relaxamento de VE pode acontecer associada ou não à alteração funcional sistólica.

Capítulo 44

Insuficiência Cardíaca

Abilio Augusto Fragata Filho

Conceito

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida, atualmente, como uma síndrome em que há incapacidade do coração em manter a adequada perfusão tecidual ou fazê-la à custa de altas pressões de enchimento ventricular. Assim, mesmo havendo dano miocárdico, os pacientes podem ser assintomáticos, se o débito ainda for mantido à custa dos mecanismos de compensação que serão vistos a seguir. Deve-se ainda estabelecer a diferença entre os conceitos de insuficiências miocárdica e circulatória, que podem ou não estar associadas.

A insuficiência miocárdica, originada por dano à estrutura da fibra muscular do coração, leva à IC e à insuficiência circulatória; no entanto, pode-se ter IC sem insuficiência miocárdica, como nos casos de ruptura aguda de valva aórtica por endocardite infecciosa, sem que haja, ainda, disfunção ventricular. Pode ocorrer insuficiência circulatória, sem insuficiência miocárdica ou IC, como no choque hipovolêmico. Finalmente, pode ocorrer insuficiência miocárdica, com IC, sem insuficiência circulatória, desde que o débito cardíaco ainda seja mantido graças ao aumento das pressões de enchimento ventricular.

Neste capítulo, será analisada a IC ocasionada por insuficiência miocárdica, que leva à insuficiência circulatória.

Epidemiologia

É de nosso conhecimento que a população de idosos está aumentando no mundo todo, inclusive no Brasil. O ônus que a raça humana paga por esse aumento na sobrevida é o aparecimento, cada vez mais frequente, de doenças degenerativas. Consequentemente, a IC aparece como grave problema de saúde pública, com incidência e prevalência crescentes.

Países desenvolvidos, como EUA, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha e Reino Unido, estimam em 1 a 2% a prevalência dessa síndrome, o que pode significar cerca de 23 milhões de pessoas, com uma incidência anual girando em torno de 2 milhões, e esses números vêm crescendo, ao mesmo tempo que outras doenças igualmente importantes têm declinado.

Com base nos dados epidemiológicos de outros países, estima-se que haja no Brasil cerca de 6,4 milhões de portadores de IC. Dados do Ministério da Saúde (MS) nos mostram que, em 2003, houve 203.893 internações por essa síndrome (um terço do total das internações), com 14 mil óbitos e uma taxa de mortalidade de 14,7.[1]

Nos países industrializados, os custos que o tratamento representa correspondem a 1 a 2% do orçamento destinado ao sistema de saúde e, nos casos com maior comprometimento funcional, esses chegam a ser 8 a 30 vezes maiores que nos leves. Dados brasileiros do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que em 2000 houve um gasto do sistema público de R$ 4,9 bilhões com internações hospitalares e de R$ 5,7 bilhões com atendimento de ambulatório, sendo 4% desse valor relacionado com os custos com IC.[2]

Sabe-se que, apesar dos avanços no tratamento dessa condição mórbida, a progressão é inexorável e, à medida que a disfunção miocárdica aumenta, elevam-se a mortalidade e os gastos com o tratamento. O risco vitalício de se desenvolver IC (*lifetime*), para todas as idades, é de 20%, sem distinção de gênero.[3]

A imprecisão dos dados brasileiros disponíveis sobre IC não deve justificar o abandono das medidas necessárias para a sua prevenção, uma vez que se tem conhecimento de que a hipertensão arterial, a obesidade, a cardiopatia isquêmica, além da doença de Chagas e as valvopatias reumáticas, são passíveis de prevenção ou controle, minimizando a progressão da disfunção ventricular.[4]

Etiopatogenia

A IC é a via final de quase todas as cardiopatias. A falência miocárdica depende de inúmeros fatores que atuam sobre a fibra muscular do coração, como necrose, apoptose, hipertrofia e alterações de ultraestrutura, do complexo excitação-contração, da captação energética, da capacidade de responder aos estímulos neuro-humorais, além de atuar sobre a matriz extracelular, alterando a concentração e a disposição de colágeno. Essas alterações somadas acabam por determinar modificações geométricas do coração, que tende a perder sua forma elipsoide, adquirindo a forma esférica, o que leva à perda de eficiência mecânica da bomba. A essa situação dá-se o nome de remodelamento ventricular.

Fisiopatologia

Uma vez ocorrido o dano miocárdico, haverá diminuição no débito cardíaco e essa diminuição levará ao desencadeamento de diversos mecanismos na tentativa de recuperar a perfusão tecidual comprometida. Inicialmente, ocorre disfunção dos reflexos cardiovasculares, o que resulta em ativação adrenérgica exacerbada que apresenta, como consequência, uma vasoconstrição, com aumento da resistência periférica. Essa liberação adrenérgica leva à ativação de mecanismos neuro-humorais diversos que tentam restabelecer o débito cardíaco comprometido.

Os principais mecanismos aqui envolvidos serão analisados à parte, para tornar a exposição didaticamente mais clara.

Sistema nervoso simpático

A ativação simpática tem como efeitos imediatos o aumento de contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e resistência periférica, melhorando o débito cardíaco e redistribuindo melhor o fluxo sanguíneo. Esse mecanismo, inicialmente benéfico, tem alto preço, com maior gasto energético da fibra cardíaca e aumento da pós-carga, sobrecarregando ainda mais o ventrículo esquerdo (VE) já comprometido. Como consequências tardias, ocorrem hipertrofia das fibras miocárdicas e isquemia (aumento do gasto energético), o que favorece o aparecimento de arritmias, agravando ainda mais as condições desse coração. Com o decorrer do tempo, há diminuição no número e na sensibilidade dos receptores b1-adrenérgicos do miocárdio. Isso causa uma resposta contrátil menor, além de induzir a elevação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, do inglês, *tumor necrosis factor alpha*) e interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), que contribuem para decréscimo maior da contração cardíaca, aumento das câmaras e piora da IC.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A diminuição do débito cardíaco leva à maior liberação de renina pelo aparelho justaglomerular; essa age sobre o substrato de angiotensinogênio, levando à produção de uma substância inerte sob o ponto de vista de vasoação, que é a angiotensina I. Esse peptídio sofre a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), transformando-se em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. A angiotensina II também é produzida sistemicamente em coração, pulmões e endotélio vascular, produzindo intensa vasoconstrição, redistribuindo o fluxo sanguíneo, mas aumentando muito a resistência periférica, o que dificulta ainda mais o trabalho do VE. Paralelamente, a angiotensina II estimula a produção de aldosterona pela suprarrenal, causando, consequentemente, maior retenção de sódio e água, aumento da volemia e intensificação do retorno venoso (pré-carga). Esse aumento da volemia induz à elevação do volume ventricular, tendendo a aumentar o volume sistólico, pelo maior estiramento da fibra miocárdica (lei de Frank-Starling). Esse mecanismo será efetivo até alcançar o limite da dilatação ventricular; a partir desse momento, esse estiramento não se refletirá em maior contração (limite da lei de Frank-Starling). O crescimento ventricular progressivo transformará a câmara ventricular em uma esfera, não mais um elipsoide de revolução (remodelamento), elevando o gasto energético pelo aumento da força tangencial da contração (lei de Laplace).

A angiotensina II também causa hipertrofia da fibra miocárdica, apoptose e fibrose intersticial. A aldosterona também leva à proliferação de fibroblastos e à deposição de colágeno, além de reduzir a reutilização neuronal de epinefrina. Assim, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) vai agravar mais e mais a IC instalada.[5]

Endotelina

Entre outras substâncias, o endotélio produz endotelina, um peptídio de 21 aminoácidos com potente ação vasoconstritora. Sua produção é estimulada pela angiotensina II, pela norepinefrina, pela IL-1 e pelo sistema arginina-vasopressina. Seu potencial mitogênico estimula o crescimento vascular, colaborando para o remodelamento cardíaco, além de aumentar a ativação de fibroblastos. A endotelina plasmática está diretamente correlacionada com a pressão arterial pulmonar e com a resistência vascular pulmonar. Na IC, sua concentração está aumentada e isso é um dos preditores de mau prognóstico.

Arginina-vasopressina

Grandes concentrações de norepinefrina e angiotensina II estimulam a hipófise a produzir e liberar a arginina-vasopressina, neuro-hormônio que causa vasoconstrição, retenção de sódio e hiponatremia dilucional. Na IC, os níveis de arginina-vasopressina estão muito aumentados, particularmente nos pacientes sintomáticos e em casos secundários a infarto do miocárdio com grande destruição muscular.[5]

Citocinas pró-inflamatórias

Na IC, o nível de citocinas inflamatórias (TNF-α e interleucina-1 beta [IL-1b]) está aumentado, e essas substâncias podem representar importante papel na gênese da falência miocárdica. No coração, há inflamação e, sistemicamente, ocorre caquexia. O TNF-α induz à disfunção miocárdica, associada à apoptose.[6]

Peptídios natriuréticos

Três peptídios natriuréticos foram descritos: o peptídio natriurético atrial (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*), que é armazenado principalmente no átrio direito (AD), sendo liberado em resposta a aumento de pressão e distensão atrial, ocasionando natriurese e vasodilatação; o peptídio natriurético cerebral (BNP, do inglês, *brain natriuretic peptide*), que é armazenado principalmente no miocárdio ventricular, sendo igualmente liberado por aumento de pressão e distensão dessa câmara, também causando natriurese e vasodilatação; e o peptídio natriurético C, que se localiza principalmente na vasculatura e seu papel ainda não está totalmente esclarecido.

Nos pacientes com IC, os níveis desses peptídios estão aumentados, particularmente o BNP, cujo valor tem relação com o prognóstico.[7]

Quadro clínico

A IC pode estar presente mesmo em indivíduos assintomáticos, desde que os mecanismos de compensação já descritos consigam manter um débito cardíaco adequado. As consequências hemodinâmicas básicas da queda desse débito são o aumento da resistência periférica (pós-carga) e do retorno venoso (pré-carga).

Clinicamente, pode-se dividir a IC em vários tipos. Na IC anterógrada predominam as manifestações de pós-carga aumentada, com sintomas e sinais decorrentes da exacerbação adrenérgica, como cansaço, hipotensão arterial sistêmica, queda significativa do débito urinário, palidez cutaneomucosa e pele fria e úmida.

Quando há predomínio do aumento da pré-carga, fala-se em IC retrógrada ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Há, então, elevação da pressão venosa, sendo essa da pequena circulação (congestão pulmonar) e/ou da grande circulação (congestão sistêmica). Esse tipo de IC pode coexistir com função sistólica normal, caracterizando a forma diastólica de disfunção miocárdica, que corresponde a cerca de 30 a 40% dos casos. No caso de disfunção sistólica, tem-se o tipo mais comum, que é a IC com cardiomegalia e fração de ejeção (FE) rebaixada. As manifestações clínicas das disfunções sistólica e diastólica são semelhantes, impossibilitando a realização de seu diagnóstico com base exclusivamente nos sintomas. Ao exame físico, o desvio da ponta do coração para a esquerda e para baixo, evidenciando cardiomegalia, associado à existência de terceira bulha, indica IC sistólica. Por outro lado, a existência de uma quarta bulha sugere o diagnóstico de IC diastólica.

No predomínio de manifestações decorrentes de elevação da pressão venosa da pequena circulação (congestão pulmonar), considera-se ICC esquerda, pois a alteração hemodinâmica depende de disfunção de uma ou ambas as câmaras esquerdas. Considera-se ICC direita, quando há predomínio de alterações da pressão venosa da grande

circulação (congestão sistêmica).

São manifestações da IC esquerda: dispneia de esforço, progressivamente mais incapacitante; ortopneia obrigatória; dispneia paroxística noturna; e, nas fases avançadas, dispneia em repouso. As alterações estetoacústicas pulmonares ocorrerão com a estertoração inicialmente crepitante e, a seguir, subcrepitante, estendendo-se das bases até alcançar os ápices (como nos casos graves de edema agudo de pulmão, em que se auscultam estertores bolhosos em todo o campo pulmonar). Quaisquer doenças que comprometam o coração esquerdo podem levar a esse tipo de IC, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica, a insuficiência coronariana crônica e as cardiomiopatias dilatadas.

A IC direita tem como causa mais importante a própria IC esquerda, porém, doenças primárias dos pulmões que levem ao aumento da pressão no território arterial pulmonar sobrecarregam o coração direito, podendo provocar sua disfunção. São sintomas de IC direita o edema de membros inferiores, a sensação de dolorimento ou peso no hipocôndrio direito e o aumento do volume abdominal. Os sinais encontrados incluem estase jugular a 45°, edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa e, nos casos mais avançados, ascite. A esplenomegalia dificilmente é detectada no exame físico, embora ocorra, mas só é possível demonstrá-la à palpação do abdome, quando se observa importante aumento do baço (Figura 44.1).

	Sintomas	Sinais
Anterógrada	Cansaço ↓ volume de urina Sudorese fria	PA convergente Palidez Sudorese fria ↓ volume de urina
Retrógrada (congestiva)		
Esquerda	Falta de ar Ortopneia Dispneia paroxística noturna	Ortopneia Estertoração pulmonar
Direita	Inchaço nas pernas ↑ volume abdominal	Estase jugular a 45° Hepatomegalia dolorosa Edema de membros inferiores Ascite

Figura 44.1 Sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. PA = pressão arterial.

De acordo com a New York Heart Association (NYHA), a IC pode ser classificada funcionalmente, considerando-se os sintomas nos contextos:

- Disfunção, sem restrições aos esforços
- Disfunção associada a sintomas aos esforços usuais
- Disfunção associada a sintomas aos esforços menores que os usuais
- Disfunção associada a sintomas aos esforços mínimos ou mesmo em repouso.

Recentemente, o American College of Cardiology e a American Heart Association fizeram modificações nessa classificação, incluindo portadores de doenças potencialmente causadoras de disfunção miocárdica, a saber:[8]

- Doença cardíaca com potencial evolução para disfunção (hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana crônica etc.)
- Disfunção sem sintomas
- Disfunção associada a sintomas
- Disfunção associada a sintomas em repouso e IC refratária.

Essa classificação contempla também aqueles pacientes que, embora não apresentem disfunção, apresentam doenças que fatalmente causarão alterações hemodinâmicas no futuro, merecendo atenção especial no que tange à terapêutica.

Diagnóstico clínico e exames complementares

O diagnóstico clínico da IC baseia-se nos dados de história e de exame físico associados aos exames complementares que nos auxiliam, não só no diagnóstico da síndrome, como também em sua possível etiologia.

Radiografia de tórax

O aumento da área cardíaca, com ou sem congestão pulmonar (predomínio da vasculatura venosa nos ápices pulmonares), indica disfunção sistólica. A análise das diversas câmaras cardíacas poderá proporcionar elementos para o diagnóstico etiológico (p. ex., grande aumento de átrio esquerdo [AE], tronco da artéria pulmonar e ventrículo direito (VD) são altamente sugestivos de estenose mitral).

O achado de congestão pulmonar sem cardiomegalia (índice cardiotorácico inferior a 50%) ou aumento discreto do coração, desproporcional ao quadro da circulação venosa pulmonar, sugere IC diastólica (Figura 44.2).

Eletrocardiograma

Esse exame não oferece elementos para o diagnóstico de IC, mas sim para um possível diagnóstico etiológico: um paciente hipertenso, com clínica de IC e eletrocardiograma (ECG) evidenciando sobrecarga ventricular esquerda, sugere o diagnóstico de cardiopatia hipertensiva como causa dessa disfunção miocárdica; a existência de bloqueio do ramo direito associado a bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo do feixe de His, em paciente de zona endêmica para a doença de Chagas, torna imperiosa a associação dessa com a IC; da mesma maneira, um padrão eletrocardiográfico de zona eletricamente inativa, em parede anterior extensa, sugere etiologia isquêmica. O achado de fibrilação atrial ou arritmia ventricular complexa tem muita importância no planejamento da abordagem terapêutica. Por outro lado, um ECG normal exige a revisão do diagnóstico de IC, uma vez que o valor preditivo negativo desse exame excede 90%.

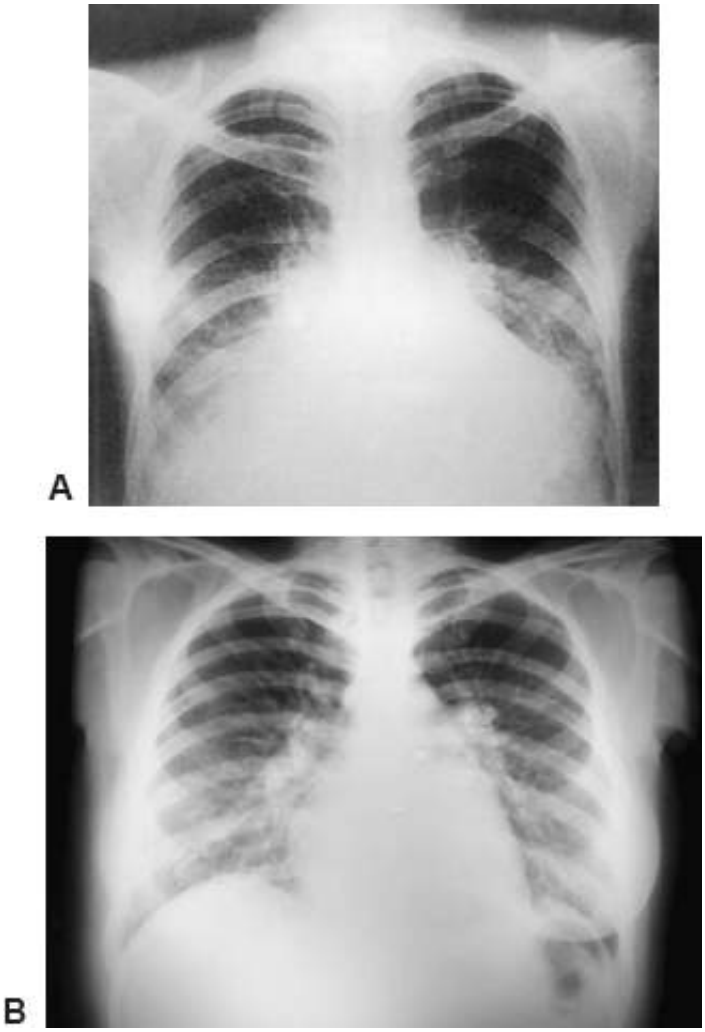

Figura 44.2 Radiografia de tórax em posição posteroanterior. **A.** Cardiomegalia e congestão pulmonar. **B.** Congestão pulmonar sem cardiomegalia.

Eletrocardiografia dinâmica | Sistema Holter

A eletrocardiografia dinâmica é utilizada no diagnóstico de arritmias cardíacas não constantes; igualmente ao ECG, não nos oferece o diagnóstico de IC, mas de uma possível etiologia decorrente de arritmias. A variabilidade R-R (marcador do equilíbrio autônomo) está diminuída nessa síndrome e seu valor como indicador de mau prognóstico já foi bem estudado na cardiopatia isquêmica.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é exame muito importante, tanto para o diagnóstico de IC nos pacientes assintomáticos ou com diagnóstico diferencial de difícil avaliação clínica, quanto nos pacientes com clínica declarada, para se avaliar etiologia e/ou evolução. Ele proporciona demonstração do tamanho das cavidades cardíacas, movimentação global e/ou regional das paredes ventriculares (de grande valia na análise da cardiopatia isquêmica com acinesia ou discinesia de repouso), bem como da função dos aparelhos valvares. Podem-se obter ainda índices de função sistólica (sendo o mais usado a FE, que mede a porcentagem de sangue ejetada pelo VE) que serão menores na IC por cardiopatia dilatada e de função diastólica, enquanto a FE estará normal ou discretamente reduzida, desproporcionalmente aos sintomas; esses dados nos auxiliarão na condução terapêutica desses pacientes. Todavia, esse exame sofre influência de pré e pós-cargas, devendo a avaliação dos resultados de função ser feita à luz dos demais dados clínicos; um exemplo dessa limitação é a insuficiência mitral grave, em que podemos encontrar aumento das câmaras esquerdas, com FE normal, muito embora o volume sistólico ejetado na aorta esteja diminuído face à quantidade de sangue que reflui para o AE. O estudo ecocardiográfico associado a estresse físico ou farmacológico (dobutamina) auxilia na demonstração de áreas miocárdicas isquêmicas e também da possibilidade de haver áreas de músculo viável entre as regiões pretensamente com fibrose.[9]

Laboratório clínico

A rotina de exames laboratoriais – incluindo o hemograma completo com contagem de plaquetas, glicemia, ureia e creatinina, sódio e potássio séricos, e o exame de urina – é indispensável, não para o diagnóstico de IC, mas para afastar possíveis etiologias e/ou agravantes, como anemia e insuficiência renal, e também para avaliação prognóstica e acompanhamento terapêutico. Estudos mostraram que pacientes internados com IC descompensada, com pressão arterial sistólica inferior a 115 mmHg, ureia sérica superior a 43 mg/dℓ e creatinina sérica superior a 2,75 mg/dℓ, apresentavam maior risco de morte intra-hospitalar, devendo ser avaliados com maior rigor.[10] Outros exames devem ser solicitados, quando pertinentes, como a dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH, do inglês, *thyroid-stimulating hormone*), quando se suspeita de afecções da tireoide como causa ou desencadeador de descompensação da IC. A dosagem de BNP tem sido utilizada para a diferenciação, na sala de emergência, entre a dispneia de origem cardíaca e a não cardíaca. Esse peptídio é produzido na parede ventricular e a elevação de pressão e/ou volume intracavitários aumenta sua concentração no sangue, razão pela qual se encontra aumentado na IC. Os valores considerados normais estão abaixo de 100 pg/dℓ (na dependência do reagente considerado), mas sofrem interferência de idade, gênero, ocorrência de hipertensão arterial e de doença pulmonar crônica, dentre outras. Sabe-se que quanto maior o nível desse peptídio no sangue, maior é a gravidade da doença, porém, seus níveis marcadores de prognóstico ainda não são consensuais.[11]

Avaliação funcional

A redução da capacidade funcional na IC associa-se a mau prognóstico. Os métodos mais usados para aferi-la são o teste de caminhada de 6 min e o teste cardiopulmonar. O teste de caminhada de 6 min consiste em uma caminhada por 6 min em um corredor de metragem conhecida, em que o paciente estabelece sua velocidade. A quantidade de metros percorridos é o resultado do exame. Admite-se que valores acima de 450 m sejam indicativos de prognóstico melhor e os pacientes que só conseguissem percorrer de 150 a 300 m teriam prognóstico mais reservado.[12] A ergoespirometria, que consiste em exame ergométrico associado à espirometria, analisa o consumo máximo de oxigênio no pico do exercício e essa medida se correlaciona à capacidade funcional e também ao prognóstico, de tal sorte que medidas abaixo de 10 mℓ/kg/min são preditoras de má evolução, inclusive com provável indicação para transplante cardíaco. Medidas superiores a 18 mℓ/kg/min traduziriam melhor prognóstico. Os valores intermediários evidenciariam graus variados de risco evolutivo.

Cardiologia nuclear

A angiografia por substâncias radioisotópicas fornece dados importantes sobre a função ventricular, sendo uma das formas mais exatas de expressar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A cintigrafia miocárdica é usada para o diagnóstico de isquemia, quando se suspeita ser essa a causa de IC, utilizando-se principalmente o tálio 201, em imagens obtidas em repouso e sob estresse, quer físico quer farmacológico (dobutamina ou dipiridamol). Outra utilidade desse método é na avaliação de viabilidade miocárdica, em que se pode determinar a existência de áreas viáveis em uma região supostamente fibrosada, que mereceriam revascularização. À suspeita de inflamação miocárdica, como nos casos de miocardite, o mapeamento radioisotópico com gálio-67 pode evidenciar os focos de inflamação. Os exames nucleares são de reprodutibilidade excelente, porém, seus altos custos ainda não os tornam rotineiros, nem substitutos da ecocardiografia.[9]

Outros métodos, como o estudo hemodinâmico e a biopsia endomiocárdica, não têm valor no diagnóstico de IC, mas sim no estabelecimento da etiologia.[9]

Tratamentos clínico e cirúrgico

Nem todas as insuficiências cardíacas são iguais e, na abordagem terapêutica, há enorme necessidade de se individualizar. As bases do tratamento estão fundamentadas nos princípios de sua fisiopatologia e assim se deve proceder.

Iniciaremos com a análise da IC sistólica, que se caracteriza, sob o ponto de vista prático, por cardiomegalia e redução da FE.

Tratamento não farmacológico

Deve-se ter em mente a identificação etiológica da IC e, se possível, sua correção, como a revascularização de áreas isquêmicas e a plastia ou troca valvar etc. Outra preocupação é a abordagem às prováveis causas desencadeantes, como infecções, estresse físico e/ou emocional, uso abusivo de sal, bebidas alcoólicas ou exagero na ingestão de líquidos. A orientação dietética deve consistir no uso de alimentos de fácil digestão, laxativos, baixo teor de sódio (em torno de 4 g/dia, nos casos com moderado comprometimento, ou de 2 g/dia, nos casos muito graves), de forma fracionada, evitando grandes repleções gástricas e desaconselhando-se o ganho de peso.[13] A restrição hídrica deverá ser mais ou menos rigorosa na dependência do estado de volemia do paciente. O repouso no leito só se justifica nos casos graves e, sempre que possível, o paciente deve ser estimulado a caminhar no plano, desde que isso não agrave seus sintomas (autolimitação).[14] A liberação para a atividade sexual deve ser particularizada, uma vez que se sabe que uma relação sexual equivale a um gasto energético de 18 METs (equivalentes metabólicos), que corresponde a subir uma escada com 18 degraus. Deve-se lembrar, ainda, que a manutenção da atividade sexual colabora para a melhoria psicológica, por agir positivamente na autoestima. Isso também ocorre com o aspecto laborativo, devendo esse ser encarado com bom senso.

A vacinação contra gripe e pneumonia deve ser aconselhada, principalmente nos casos graves, em que essas infecções poderiam agravar muito a doença existente. Por fim, a integração paciente-médico-familiares é de fundamental importância para que o tratamento seja realmente compensador.[9]

Tratamento farmacológico

Grandes estudos randomizados, controlados por placebo, envolvendo grande quantidade de pacientes com IC foram realizados e devem servir como guia à nossa conduta terapêutica; no entanto, sempre se deve lembrar que esse, como qualquer outro tratamento farmacológico, deve ser individualizado, face às características particulares dos pacientes.

Inibidores de enzima conversora de angiotensina

A angiotensina I (inerte) sofre a ação da ECA, transformando-se em angiotensina II, um potente vasoconstritor que estimula a produção de aldosterona pela suprarrenal. Dessa maneira, ocorre aumento da resistência periférica e maior retenção de sódio e água, além de aumento na fibrose intersticial. Paralelamente, sob a ação da cininase, a

bradicinina (vasodilatador) é degradada em substâncias inertes. O inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA) produzirá uma vasodilatação ao diminuir a transformação de angiotensina I em angiotensina II, favorecendo o predomínio da ação da bradicinina e diminuindo a liberação de aldosterona, e, consequentemente, a retenção de sódio e água. Assim, por ações indiretas, os IECA reduzem a resistência periférica (pós-carga) e o retorno venoso (pré-carga) (Figura 44.3). Eles apresentam ainda efeitos neuro-humorais importantes e diminuição do remodelamento ventricular (Figura 44.4).

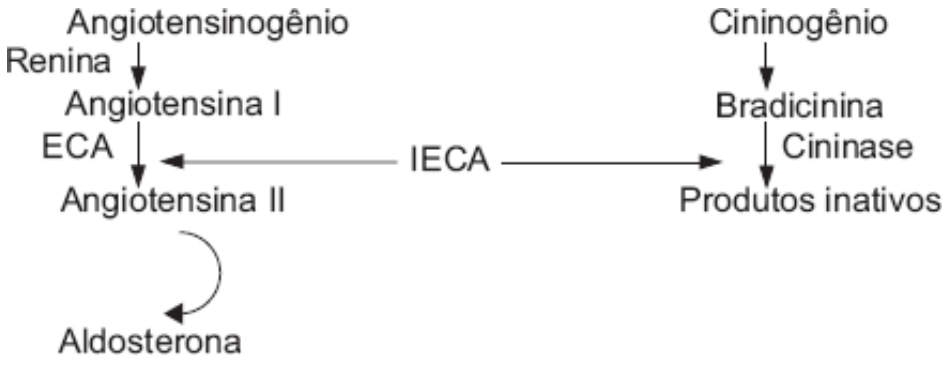

Figura 44.3 Mecanismo de ação dos inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA). ECA = enzima conversora de angiotensina.

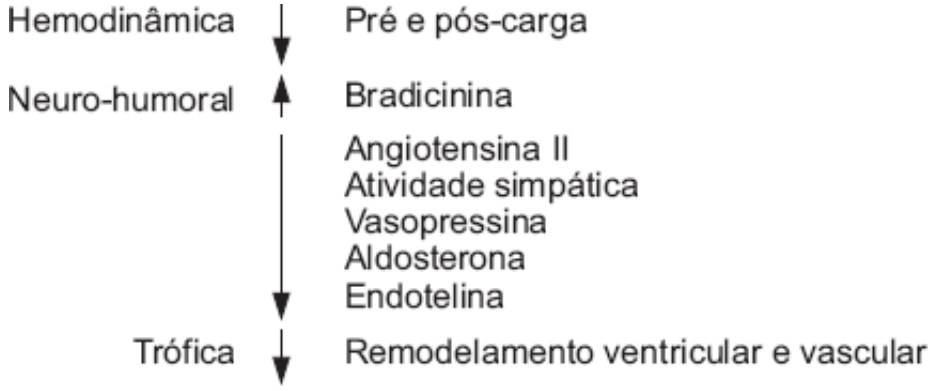

Figura 44.4 Ação dos inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA).

Esse grupo de fármacos é recomendado a todo paciente com IC com redução da função sistólica (FE inferior a 45%), mesmo e, principalmente, nos assintomáticos, nos quais vários estudos mostraram sua eficácia. Em todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com onda Q, independentemente da área comprometida, os IECA têm demonstrado diminuição da morbimortalidade, sendo o esquema vasodilatador com melhor resultado. Seus efeitos colaterais incluem uma importante queda da pressão arterial, mais comum à primeira administração e nos pacientes mais idosos ou com função sistólica mais comprometida. Esse efeito pode ser minimizado com o início do tratamento, sendo realizado com doses pequenas e progressivamente aumentadas, de acordo com a tolerância. Outro efeito adverso que ocorre em cerca de 20% dos casos é a tosse irritativa, seca e que está relacionada com acúmulo de bradicinina, sendo o efeito próprio de classe; quando isso ocorre, deve-se substituir por antagonistas específicos da angiotensina (ver adiante). A ação sobre a arteríola eferente do glomérulo renal pode fazer elevar, inicialmente, o nível de escórias, efeito que costuma ser reversível. No caso de elevações progressivas de ureia e creatinina, os IECA devem ser substituídos pelo uso de hidralazina e nitratos (ver adiante). Os IECA são totalmente contraindicados na gestação; grandes estudos com esses nos mostraram que os bons efeitos desse grupo de fármacos são dependentes da dose recebida e, portanto, deve-se sempre que possível tentar alcançá-las[15] (Tabela 44.1).

Bloqueadores de receptores de angiotensina II

Sabe-se hoje que a angiotensina II tem um sistema de geração tissular, que independe da ECA. Com esses dados, as pesquisas passaram a focalizar esse tipo de ação e seu bloqueio. No entanto, vários estudos não conseguiram demonstrar benefícios adicionais com a substituição dos IECA pelos bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA). Então, tentou-se analisar o somatório dos efeitos do bloqueio da angiotensina II,

associando-se IECA aos BRA; todavia, isso também não resultou em novos benefícios na mortalidade e, quando havia o uso associado de betabloqueadores, a evolução era desfavorável. Todavia, notou-se que nos pacientes em que não se poderiam utilizar betabloqueadores, o uso concomitante de IECA e BRA foi benéfico. Quanto aos efeitos colaterais, não houve diferença entre esses dois fármacos no que tange à insuficiência renal, porém, a tosse provocada pelos BRA foi semelhante à do placebo, justificando-se, desse modo, a substituição dos IECA por BRA, quando esse efeito colateral existir, ficando a associação restrita a casos especiais.[9,15,16]

Tabela 44.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina: dose inicial e alvo.

Medicamento	Dose inicial	Dose-alvo
Captopril	6,25 mg 3 vezes ao dia	50 mg 3 vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg 2 vezes ao dia	10 mg 2 vezes ao dia
Lisinopril	2,5 mg 1 vez ao dia	10 mg 1 vez ao dia
Ramipril	1,25 mg 2 vezes ao dia	5 mg 2 vezes ao dia
Trandolapril	1 mg 1 vez ao dia	2 mg 1 vez ao dia
Benazepril	2,5 mg 1 vez ao dia	10 mg 1 vez ao dia
Fosinopril	5 mg 1 vez ao dia	20 mg 1 vez ao dia
Perindopril	2 mg 1 vez ao dia	8 mg 1 vez ao dia

Digitálicos

Os digitálicos são os fármacos há mais tempo utilizados no tratamento da IC. Os primeiros trabalhos sobre o uso do extrato de *Digitalis purpurea* (dedaleira – planta da qual foi inicialmente extraída a digitoxina) foram apresentados por William Withering, em 1785, no tratamento da hidropisia. De outra planta semelhante, *Digitalis lanata*, são extraídos digoxina e lanatosídeo C, sendo a primeira a mais utilizada na prática clínica atual e a única submetida a estudos clínicos. Somente na década de 1990 foram realizados estudos bem conduzidos para avaliar sua eficácia. Suas principais ações incluem a modulação da ativação neuro-humoral, a redução da atividade simpática e a estimulação vagal, diminuindo a frequência cardíaca. Há, também, aumento da sensibilidade dos reflexos barorreceptores e cardiopulmonares. Por esses mecanismos ocorre menor consumo de oxigênio, diferentemente dos demais inotrópicos positivos, razão pela qual a digoxina não aumenta a mortalidade quando em uso crônico. Ela é indicada no caso de fibrilação atrial com resposta ventricular elevada, associada ou não à disfunção sistólica. Quando há ritmo sinusal com disfunção sistólica sintomática, também deve ser utilizada, com efeitos significativos na morbidade. O estudo do Digitalis Investigation Group (DIG), publicado em 1997, analisou, por 37 meses, 6.800 pacientes com IC sistólica, com FE igual ou inferior a 45% e graus funcionais de classes funcionais I a IV (NYHA), randomizados para digoxina (3.397, com idade média de 63 a ± 11) e placebo (3.403, com idade média de 63,5 a ± 11), associados ao tratamento com diuréticos e IECA. Esse não conseguiu demonstrar impacto na mortalidade global, mas na quantidade de internações por descompensação, bem como tendência à diminuição de morte por IC. Ainda mostrou que níveis séricos de digoxina superiores a 0,8 ng/mℓ foram acompanhados de maior mortalidade, bem como o número de mortes foi maior em mulheres e em portadores de cardiopatia isquêmica.[17,18] O maior benefício foi notado nos pacientes mais graves, com FE inferior a 25%, cardiomegalia acentuada e classes funcionais III e IV (NYHA). A intoxicação digitálica ocorreu em 2% dos casos; e em 70% dos pacientes que usaram dose convencional de 0,25 mg/dia, manifestando-se por fenômenos dispépticos, alterações neurológicas, como tonturas, perturbações visuais e xantopsia, ou arritmias, por aumento do automatismo e/ou da condução do estímulo. Seu tratamento é baseado na suspensão da medicação e esquematicamente, pode-se considerá-lo sob os seguintes aspectos: equilíbrio eletrolítico, antiarrítmicos, tratamento elétrico, anticorpos contra digoxina e, mais raramente, resinas permutadoras de íons e hemodiálise. A medida terapêutica mais eficaz e específica é o emprego de *anticorpos específicos antidigoxina* (FAB fragmentos-Digibend) (ainda indisponível em nosso meio).[19] A correção dos desequilíbrios eletrolíticos (potássio e magnésio baixos e cálcio alto facilitam a intoxicação) e tratamento das arritmias ventriculares com lidocaína ou difenil-hidantoína nas doses habituais.[20] Esses dados

mostram que a digoxina é indicada a pacientes com IC sintomática, mesmo em ritmo sinusal.[21]

Diuréticos

São os medicamentos de excelência no tratamento dos sintomas congestivos da IC, ainda que não haja estudos que demonstrem impacto na sobrevida com o seu uso isolado. Os diuréticos de túbulo (tiazídicos) estão indicados nos casos de leve retenção hídrica. Eles atuam inibindo a reabsorção de sódio na porção ascendente da alça de Henle e, principalmente, no túbulo contornado distal, aumentando a excreção urinária de sódio em 5 a 10%, o que lhes confere uma baixa capacidade diurética. São geralmente ineficazes quando o *clearance* de creatinina é inferior a 30 m ℓ /min. Seus efeitos colaterais são: hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, todos sem grande significado clínico. As reações de hipersensibilidade são raras.

Na ocorrência de grandes retenções de volume, com grande exacerbação dos sintomas congestivos, devem-se utilizar os diuréticos que agem predominantemente na alça de Henle (furosemida e bumetanida). Eles atuam inibindo a reabsorção de sódio, potássio e cloro na porção ascendente da alça de Henle, com excreção urinária de sódio de 15%, tendo ação rápida, diurese volumosa e curto período de atividade (4 a 6 h). A redução do conteúdo de sódio na parede arteriolar leva à vasodilatação, e por essa razão ocorre sua ação na melhora das queixas congestivas mesmo antes de se iniciar a diurese. Os efeitos colaterais mais significativos são: desidratação, com insuficiência pré-renal, hipotensão e hipopotassemia, sendo igualmente raras as reações de hipersensibilidade. O uso prolongado de diuréticos de alça pode causar redução de sua ação diurética; nesses casos, a associação de diuréticos de alça com os de túbulo pode ser sinérgica por diminuir a reabsorção de sódio em dois locais do néfron (Tabela 44.2).[22]

Antagonistas da aldosterona

Sabe-se que a aldosterona estimula a produção de fibroblastos, aumentando a fibrose miocárdica e contribuindo para maior rigidez e disfunção muscular. Ela atua também na retenção de sódio e água, com perda de potássio e magnésio, aumentando a pré-carga, dificultando progressivamente mais a função do ventrículo. Está disponível somente a espironolactona como agente farmacológico antagonista de aldosterona (o eplerenone não está ainda disponibilizado em nosso meio). O Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), multicêntrico, randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, avaliou 1.663 pacientes com IC, FE igual ou inferior a 35%, classes funcionais III e IV (NYHA), tratados com digoxina, IECA e diuréticos de alça; 822 receberam espironolactona (12,5 a 50 mg/dia) e 841 receberam placebo. O estudo foi interrompido pelo Comitê de Ética e Pesquisa aos 24 meses, diante dos resultados a favor do grupo da espironolactona. Houve nesse grupo uma diminuição de 30% na mortalidade global, por queda na progressão da IC e da morte súbita. Todavia, também houve 10% de casos de ginecomastia, que foi o efeito colateral mais significativo. Como se trata de medicamento retentor de potássio, o nível sérico desse íon deve ser monitorado, principalmente nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Tabela 44.2 Características dos principais diuréticos.

Diurético	Dose/dia (mg)	Início da ação (horas)	Pico da ação (horas)	Duração da ação (horas)
Hidroclorotiazida	25 a 100	2	4 a 6	6 a 12
Clortalidona	12,5 a 50	2	2 a 6	24 a 72
Indapamida	2,5 a 5	1 a 2	2	36
Furosemida IV	20 – indefinida	5 min	30 min	2 a 4
Furosemida VO	20 – indefinida	30 min	1	6 a 8
Bumetanida IV	0,5 a 2	5 min	0,5 a 1	2
Bumetanida VO	0,5 a 2	0,5 a 1	1 a 2	4 a 6

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Vasodilatadores diretos

Na IC ocorre aumento na pré e na pós-carga, sobrecarregando o trabalho do coração. O uso de vasodilatadores que atuem nessas duas áreas faz sentido e foi verificado, inicialmente, com o estudo Vasodilator-Heart Failure Trial 1 (V-HeFT1), que analisou pacientes com IC em uso de digitálicos e diuréticos que receberam placebo ou a associação de hidralazina e nitrato, respectivamente, vasodilatadores arterial e venoso, com significativo impacto sobre a morbimortalidade. Essa associação foi posteriormente testada em comparação com enalapril, mostrando-se inferior em resultados. Assim sendo, hoje em dia, justifica-se o emprego da associação de nitratos e hidralazina quando não for possível a utilização de IECA ou BRA (p. ex., na insuficiência renal crônica significativa associada à IC), na dose de 25 mg de hidralazina, 3 vezes/dia, e mononitrato 20 mg, 3 vezes/dia, tomando-se o cuidado de manter um período de 8 a 12 h entre a última dose diária do nitrato e a primeira dose do dia seguinte, para evitar o fenômeno de tolerância.[9] Em estudo analisando 1.050 pacientes negros com classes funcionais III e IV (NYHA), notou-se impacto sobre a morbimortalidade, quando se associaram à terapia plena para IC, hidralazina e nitrato.[23]

Bloqueadores dos canais de cálcio

Não há lugar rotineiro para o emprego de bloqueadores dos canais de cálcio na IC, porém, quando esses se fizerem necessários (cardiopatia hipertensiva e/ou isquêmica), anlodipino pode ser considerado.

Betabloqueadores

Tanto o aumento da atividade simpática como do nível de catecolaminas circulantes são fatores agravantes da deterioração miocárdica, contribuindo para a piora da IC. O bloqueio dessa atividade simpática exacerbada constituiu-se no racional para o emprego dos betabloqueadores e eles promoveram mudanças importantes no prognóstico dessa síndrome. Três foram os betabloqueadores aprovados em estudos bem conduzidos, mostrando melhora na fração de ejeção e diminuição da mortalidade e da morbidade: o carvedilol (US Carvedilol Heart Failure Study Program [US Carvedilol], Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial [Copernicus] e Carvedilol Post-infarct Survival Controlled Evaluation [Capricorn]), o metoprolol (succinato) (Metropolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure [Merit-HF]) e o bisoprolol (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II [CIBIS II]).

O carvedilol é um betabloqueador não seletivo (b1 e b2), com fraca atividade alfabloqueadora e foi o primeiro a ser utilizado no tratamento da IC. No total, cerca de 14.000 pacientes foram analisados em grandes estudos, com FE entre 30 e 40%, recebendo IECA, diuréticos e demonstrando redução nas mortes por todas as causas e de hospitalizações por IC, sendo necessário tratar somente 13 pacientes para prevenir 1 morte/ano. É importante que o início dessa medicação se dê com o paciente estável e com volemia equilibrada, com as doses de IECA otimizadas. As doses devem ser aumentadas progressivamente, com intervalo de cerca de 2 semanas, lembrando-se sempre de iniciar com doses baixas (Tabela 44.3) e advertindo-se que, nos primeiros dias, pode haver mais cansaço e falta de ar, situação que pode ser minimizada respeitando-se os esquemas citados.[9] Hoje os betabloqueadores constituem medicação indispensável a todo paciente sem contraindicações (bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus, broncospasmo e insuficiência arterial periférica grave) e que se encontre euvolêmico e estável sob o ponto de vista hemodinâmico, qualquer que seja a classe funcional. Deve-se lembrar sempre que os pacientes em grau funcional mais avançado podem apresentar mais hipotensão e piora dos sintomas, sendo necessário cuidado adicional no seu manuseio. A piora clínica significativa, a bradicardia (menos de 55 bpm) e a hipotensão (ácido periódico de Schiff – PAS, do inglês, *periodic acid-Schiff*) inferior a 90 mmHg) são situações que nos obrigam a diminuir a dose ou mesmo suspender essa medicação. O estudo Carvedilol Angiotensin Converting Enzyme Randomized Mild Cardiac Heart Failure Evaluation (CARMEN) avaliou o efeito do carvedilol comparando-o com o IECA e analisou também a associação dos dois, comparada ao uso isolado, demonstrando que a utilização simultânea do IECA e do carvedilol promoveu melhores resultados. O estudo Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA) analisou a resposta de diversas doses de carvedilol e concluiu que os melhores resultados eram notados ao se chegar ao alvo de 25 mg, 2 vezes/dia, ainda que houvesse mais benefício do que com o placebo, com qualquer dose.[24] Em paciente tratado cronicamente com betabloqueadores, o aparecimento de descompensação não deve ser motivo para a suspensão abrupta desse medicamento, pois isso poderá ocasionar

liberação de catecolaminas, com taquicardia, arritmias e angina, que agravarão o quadro; deve-se diminuir a dose em uso. Nesses casos, quando houver necessidade de inotrópicos positivos para o tratamento das crises agudas de descompensação, a dobutamina não será muito efetiva, devendo ser usadas medicações com outros mecanismos de ação, como a milrinona.[25] Mais recentemente, um novo betabloqueador (nebivolol) foi pesquisado no estudo SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure), que randomizou 2.128 pacientes com mais de 70 anos, IC e FE ≤ 35%, sendo 1.067 para nebivolol 10 mg/dia e 1.061 para placebo, com 21 meses de observação e concluiu que esse betabloqueador é efetivo e bem tolerado para o tratamento da IC em idosos.[26]

Tabela 44.3 Betabloqueadores.

Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Carvedilol	3,125 mg 2 vezes ao dia	25 mg 2 vezes ao dia
Metoprolol (succinato)	12,5 mg 1 vez ao dia	200 mg 1 vez ao dia
Bisoprolol	1,25 mg 1 vez ao dia	10 mg 1 vez ao dia
Nebivolol	1,25 mg 1 vez ao dia	10 mg 1 vez ao dia

Agentes inotrópicos positivos não digitálicos

Todos esses agentes inotrópicos mostraram pouca ação na melhora dos sintomas, porém, aumentaram a mortalidade quando em uso prolongado. Devem ser usados somente em condições agudas de descompensação, por via intravenosa e pelo menor tempo possível. A dobutamina estimula os betarreceptores do coração, aumentando os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP, do inglês, *cyclic adenosine monophosphate*), elevando o cálcio intracelular e aumentando a força contrátil. Todavia, não há estudos controlados que evidenciem de maneira inequívoca seus efeitos benéficos, mas já se demonstrou maior mortalidade com o seu uso. Os inibidores da fosfodiesterase (milrinona) têm ação pós-receptores, inibindo a enzima responsável pela degradação de cAMP, possibilitando maior influxo de cálcio e consequente aumento do inotropismo. Da mesma maneira que a dobutamina, não houve diminuição no número de hospitalizações ou eventos cardiovasculares com a utilização desse fármaco, mas sim aumento na ocorrência de fibrilação atrial e hipotensão, quando se comparou com o uso de diuréticos em altas doses. Em pacientes em uso de betabloqueadores e com descompensação da IC, necessitando de inotrópicos positivos, deve-se dar preferência àqueles cuja ação se dê por mecanismo pós-receptor (milrinona) que parecem ser mais eficazes do que a dobutamina.[9] Recentemente foi desenvolvido um novo agente inotrópico positivo para uso intravenoso, o levosimendam, cujo mecanismo é de sensibilização de cálcio; esse se mostrou tão efetivo e com menores efeitos colaterais que a dobutamina, porém seus resultados a longo prazo necessitam melhor avaliação.[27]

Anticoagulantes

Há poucas evidências de que o uso de anticoagulantes modifique a mortalidade ou a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com IC que não estejam em fibrilação atrial. O risco anual de acidente vascular cerebral (AVC) em estudos controlados de pacientes com IC é de 1 a 2% e de infarto do miocárdio é de 2 a 5%. No Stroke Prevention of Atrial Fibrillation Study (SPAF), o risco anual de AVC era de 10,3% em pacientes com fibrilação atrial e IC instalada e de 17,7% nos casos recentes. Sabe-se que os anticoagulantes diminuem o risco de AVC em pacientes com IC e fibrilação atrial, não havendo evidências quando em ritmo sinusal.[28] Recomenda-se, então o uso de heparina por via subcutânea em pacientes com IC que estejam acamados, com importante insuficiência ventricular direita e grande retenção de líquidos. Por outro lado, recomenda-se o uso de anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial, trombo em cavidade ventricular visível ao ecocardiograma ou ventriculografia, antecedentes de tromboembolismo e grandes áreas acinéticas.[9]

Antiarrítmicos

A IC cursa com arritmias em cerca de 90% dos pacientes estudados com eletrocardiografia dinâmica, variando

de extrassístole polimorfa a taquicardia ventricular sustentada ou não, além da fibrilação atrial. Os betabloqueadores mostraram-se eficazes na diminuição da morte súbita desses pacientes e devem ser utilizados nesses e em todos os pacientes com essa síndrome, conforme já discutido. Por outro lado, a amiodarona, antiarrítmico de classe III, é eficiente nas arritmias supraventriculares e ventriculares, além da fibrilação atrial, sendo o antiarrítmico com menor efeito inotrópico negativo. Seu uso profilático em pacientes com IC e taquicardia ventricular não sustentada, assintomáticos, não demonstrou alterar a mortalidade global, mas sim a morte súbita. Não se justifica, assim, seu uso profilático nessas condições. Seus efeitos colaterais, como hipo ou hipertireoidismo, pneumonite intersticial e depósito em córnea, têm pouca importância quando se utilizam doses baixas de 100 a 200 mg/dia.[29]

A amiodarona é indicada nos casos de fibrilação atrial, quer para a reversão ao ritmo sinusal, ou profilaxia de novas ocorrências, quer para o controle da frequência cardíaca.[30]

Bradicardizantes

A ivabradina é uma nova classe terapêutica que inibe seletivamente a corrente "If" do nódulo sinoatrial, determinando redução da frequência cardíaca, em repouso e ao esforço. Está indicada em pacientes em ritmo sinusal que permanecem com frequência cardíaca acima de 70 bpm, apesar de medicação corretamente usada, incluindo e não substituindo betabloqueador. O estudo BEAUTIFUL, com 10.917 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, mostrou que a associação da ivabradina em pacientes tratados, inclusive com betabloqueador, reduziu significantemente em 36% o risco de hospitalização por infarto fatal e não fatal e necessidade de revascularização miocárdica em 30%. No estudo SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment), com 6.505 pacientes (IC classes funcionais II, III e IV do NYHA), a associação da ivabradina ao tratamento otimizado, inclusive com betabloqueador, reduziu a morte cardiovascular e internação por piora da IC em 18%.[31]

Ressincronização cardíaca

Estima-se que 30% dos pacientes com IC tenham distúrbio da condução intraventricular do estímulo, ocasionando discordância na contração ventricular. O racional da ressincronização cardíaca é o estímulo sincronizado das cavidades ventriculares de modo a obter sístole mais eficaz. A curto prazo, esse procedimento pode proporcionar queda na pressão de enchimento ventricular, minimização do refluxo mitral e melhora do débito cardíaco. Vários estudos randomizados envolvendo pequeno número de pacientes têm demonstrado melhora dos sintomas e da tolerância ao exercício, todavia sem grande impacto na mortalidade global.[32,33]

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da IC deve levar em conta a abordagem de situações passíveis de se utilizar esse tipo de tratamento, como a revascularização miocárdica, as ressecções de aneurismas ventriculares e as plastias ou trocas valvares, entre outros. No entanto, não existindo essas possibilidades e estando o paciente em alto grau funcional, com terapêutica farmacológica otimizada, podem-se utilizar dispositivos de circulação assistida (balão intra-aórtico, bomba de fluxo contínuo, ventrículo artificial, coração artificial), geralmente como ponte para o tratamento radical da IC refratária, que é o transplante cardíaco. Os resultados nacionais e internacionais têm sido cada vez mais animadores nas duas últimas décadas. A sobrevida tem sido de 80, 70 e 60% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente.[9]

As principais indicações para transplante cardíaco após otimização da terapêutica são:

- Consumo máximo de oxigênio (VO2 máx) ao exercício < 10 mℓ/kg/min alcançando limiar anaeróbico
- Isquemia grave e limitante sem indicação de ressonância magnética (RM) ou outro procedimento, com disfunção ventricular
- Arritmias ventriculares graves e refratárias, taquicardia ventricular sustentada/fibrilação ventricular (TVS/FV) com disfunção ventricular
- TVS refratária ou recorrente com FEVE < 30%
- Classe funcional IV persistente
- Retenção hídrica grave, apesar do tratamento clínico e da adesão
- Classe funcional III ou IV intermitente, principalmente com hiponatremia ou catecolaminas elevadas ou taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) frequentes

- Pacientes em situação hemodinâmica insustentável, apesar de medicação.

As principais contraindicações ao transplante cardíaco são:

- Alcoolismo ou uso de drogas ilícitas
- Falta de cooperação própria ou familiar
- Doença mental crônica sem controle adequado
- Câncer tratado com seguimento < 5 anos
- Doenças graves sistêmicas
- Insuficiência renal grave, não dependente da IC
- Resistência vascular pulmonar > 6 a 8U (unidades) de Wood que não caia a < 4U com vasodilatador
- Tromboembolismo recente
- Úlcera péptica ativa
- Insuficiência hepática significante
- Comorbidades de pior prognóstico
- Quadros infecciosos.

Prognóstico

A IC é doença progressiva que leva inexoravelmente à morte. Esta pode ser súbita, por falência progressiva de bomba ou por comorbidades, como IAM e/ou AVC. Estudos de Framinghan mostram mortalidade de 37% (homens) e 38% (mulheres) após 2 anos do diagnóstico e de 82% (homens) e 67% (mulheres), em 6 anos. A Figura 44.5 esquematiza a orientação geral da terapêutica da IC.

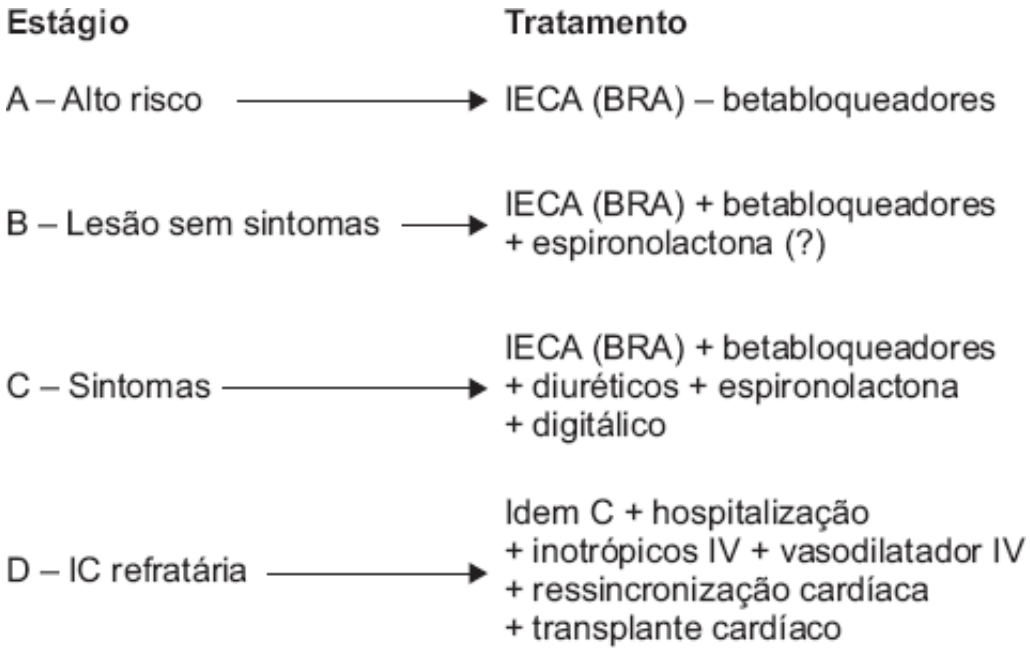

Figura 44.5 Orientação geral da terapêutica na insuficiência cardíaca (IC). BRA = bloqueadores de receptores de angiotensina II. IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidores de enzima conversora de angiotensina; IV = intravenosa.

Os principais preditores de mau prognóstico estão listados a seguir:

- Idade > 65 anos
- Classes funcionais III/IV (NYHA)
- Cardiomegalia acentuada
- Fração de ejeção < 30%
- Dilatação progressiva do ventrículo esquerdo
- Diabetes melito
- Doença pulmonar associada
- Anemia (hemoglobina [Hb] < 11 g%)

- Creatinina > 2,5 mg%
- Fibrilação atrial
- Arritmias complexas (TVS e TVNS)
- Diminuição acentuada da tolerância ao exercício
- Sódio plasmático < 130 mEq/ℓ (miliequivalentes)
- Falta de adesão ao tratamento
- Níveis elevados de BNP
- Níveis elevados de interleucina-6 e de TNF-a
- Débito cardíaco reduzido
- Elevação das pressões pulmonares
- Níveis elevados de norepinefrina
- Caquexia
- Múltiplas internações hospitalares
- Comorbidades.

Capítulo 45

Arritmias Cardíacas

Fundamento das Arritmias Cardíacas

José Carlos Pachón Mateos e Enrique Indalécio Pachón Mateos

A função cardíaca depende essencialmente do volume sistólico e do ritmo cardíaco, cujas anormalidades – arritmias cardíacas – afetam o débito cardíaco podendo ocasionar sintomas, risco de síncope e, até mesmo, morte súbita. Frequentemente causam palpitações e tonturas, entretanto, muitas vezes podem ser assintomáticas. O maior receio é a evolução para assistolia ou fibrilação ventricular. Além disso, podem predispor o paciente à ocorrência de tromboembolismo e insuficiência cardíaca.

Tipos de arritmias cardíacas

As arritmias podem ser classificadas conforme diversos critérios:

- Quanto à frequência cardíaca: podem ser por aumento da frequência (*taquicardia* – frequência cardíaca > 100 batimentos por minuto [bpm]) ou por redução (*bradicardia* – frequência cardíaca < 60 bpm)
- Quanto ao território de origem: são *supraventriculares* quando sua manutenção depende do território supraventricular, e *ventriculares*, quando dependem somente do território ventricular; mesmo que o batimento inicial tenha origem no outro território (Figura 45.1)
- Quanto à forma de instalação: são *paroxísticas* as arritmias de instalação súbita (termo mais frequentemente utilizado para taquicardias) e *não paroxísticas* quando têm início gradual
- Quanto à duração: são *sustentadas* as arritmias que permanecem por longo tempo, dependem de intervenção médica para sua reversão ou provocam colapso hemodinâmico e *não sustentadas* quando autolimitadas, de curta duração. São incessantes quando retornam repetidamente após curtos períodos de ritmo sinusal
- Quanto à duração do QRS: podem ter *QRS largo* (quando o QRS tem > 120 milissegundos [ms] de duração) e *QRS estreito* (quando o QRS é ≤ 120 ms)
- Quanto à periodicidade: denominam-se *intermitentes* quando aparecem e desaparecem espontaneamente; *permanentes* quando se instalam em definitivo
- Quanto ao número de batimentos envolvidos:
  - Batimentos isolados ou pareados: *extrassístoles* (batimentos antecipados) ou *batimentos de escape* (batimentos tardios)
  - Sucessão de três ou mais batimentos: *taquicardia* (ritmo acelerado) ou *ritmo de escape* (ritmo lento).

Eletrofisiologia celular

É fundamental, para o entendimento das arritmias cardíacas, uma revisão sintética da atividade elétrica celular – *eletrofisiologia celular* – cujos principais elementos estão representados na Figura 45.2. Todas as células cardíacas durante o repouso apresentam um potencial elétrico através dos lados da membrana celular chamado de "potencial de repouso", o qual se deve essencialmente a uma saída constante de K^+ da célula. A ativação elétrica ocorre devido ao "potencial de ação" (despolarização) em decorrência de uma entrada súbita de Na^+ (miocárdio de trabalho) ou Ca^{++} (nós sinusal e atrioventricular [AV]). A recuperação do potencial de ação (repolarização) ocorre essencialmente por uma saída adicional de K^+.

Considerações gerais nas arritmias cardíacas

É fundamental rever os conceitos das bradiarritmias, como pausas, batimentos de escape, ritmos de escape e das taquiarrimias, como extrassístoles e taquicardias.

Bloqueios

Os *bloqueios* ocorrem quando existe interrupção ou retardo na passagem do estímulo em determinada área ou estrutura do coração (Figura 45.3) devido a patologia ou ação farmacológica. Dependendo da localização podem ser sinoatriais, interatriais, intra-atriais, AV, bloqueios de ramos direito e esquerdo, fasciculares, intraventriculares e parietais. Os bloqueios sinoatriais levam a pausas sinusais, os AV levam a aumento do PR ou a ondas P bloqueadas e os bloqueios intraventriculares são os bloqueios de

ramo. A progressão ou a associação de vários bloqueios pode levar à bradicardia ou mesmo à parada cardíaca, podendo ser necessária a prevenção com implante de marca-passo.

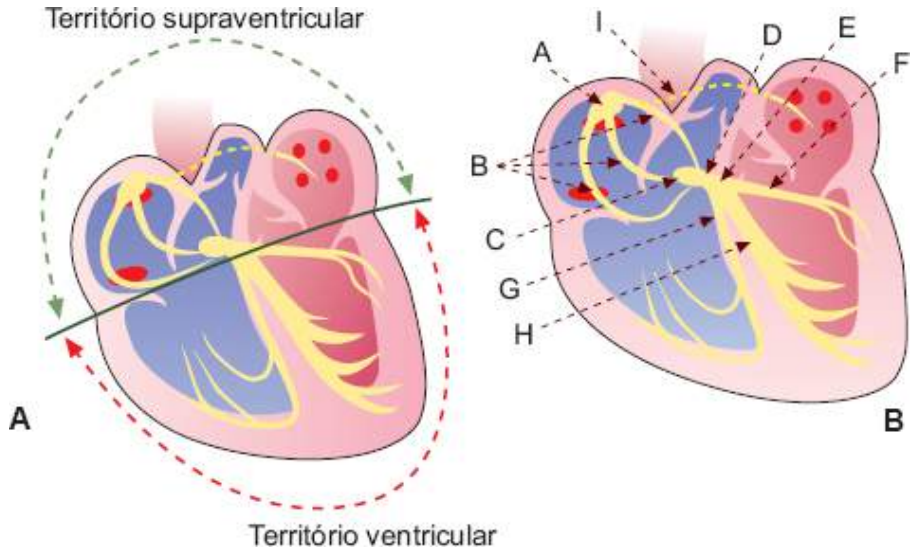

Figura 45.1 **A.** Territórios supraventricular e ventricular. **B.** Esquema do sistema excitocondutor do coração. A = nó sinusal; B = feixes internodais anterior, médio e posterior; C = nó atrioventricular (AV); D = feixe de His; E = ramo esquerdo do feixe de His; F = hemirramo anterossuperior do feixe de His; G = ramo direito do feixe de His; H = hemirramo do ramo esquerdo do feixe de His; I = feixe de Bachmann.

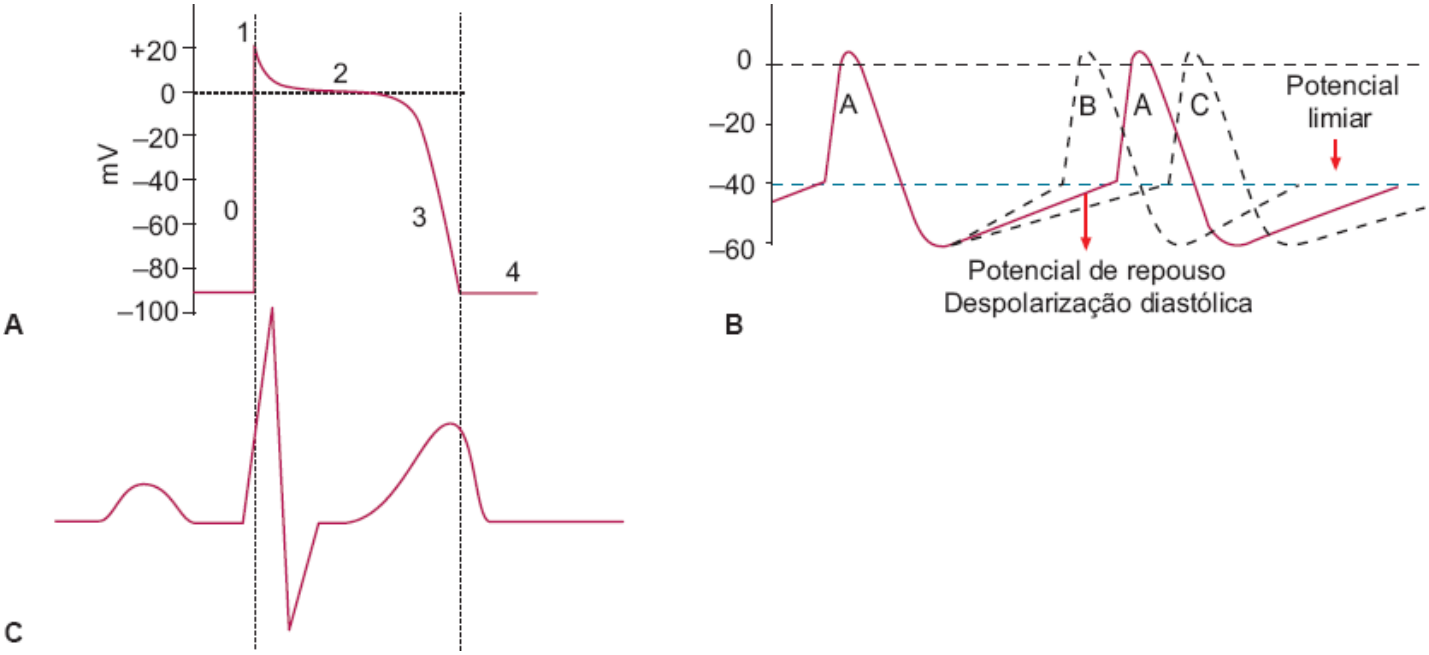

Figura 45.2 A ativação elétrica do coração ocorre através da membrana celular na forma de potenciais de ação rápidos dependentes da entrada rápida de sódio (células de trabalho) (**A**), ou lentos, dependentes da entrada de cálcio (células automáticas) (**B**). O potencial de ação lento é responsável pelo ritmo sinusal e pelo retardo AV. Relação do ECG de superfície com o potencial de ação rápido cuja duração determina o "período refratário", intervalo que segue uma ativação cardíaca durante o qual a célula não responde a um segundo estímulo, ou seja, permanece refratária a uma nova estimulação (**C**).

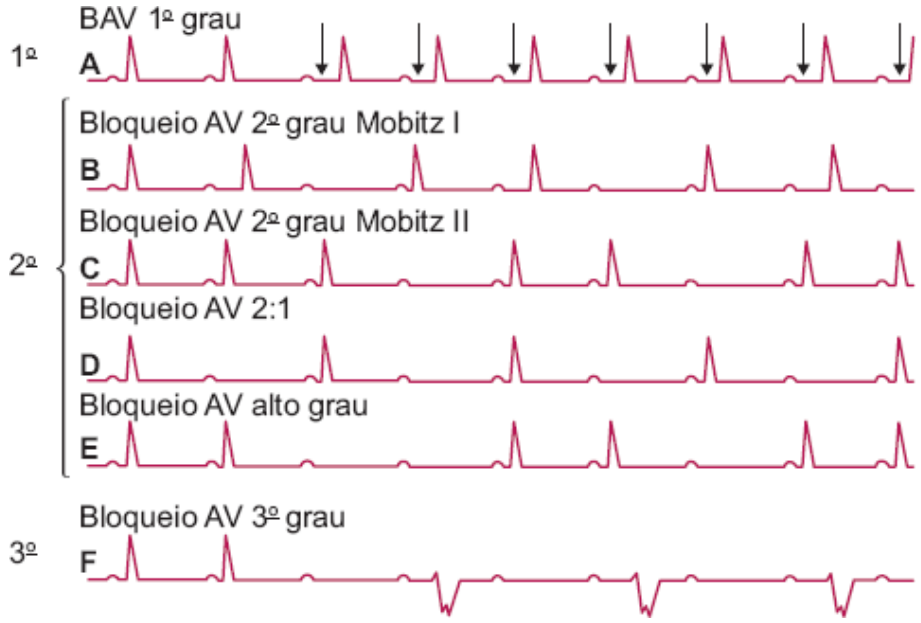

Figura 45.3 Esquema dos principais tipos de bloqueios atrioventriculares (AV). *A* = 1º grau quando existe condução 1:1, porém com retardo; *B* a *D* = 2º grau quando pelo menos um batimento é bloqueado; *E* = de alto grau quando vários batimentos sequenciais são bloqueados; *F* = de terceiro grau quando todos os batimentos são bloqueados. Podem ser uni (anterógrados ou retrógrados) ou bidirecionais, se a condução é afetada em uma ou nas duas direções.

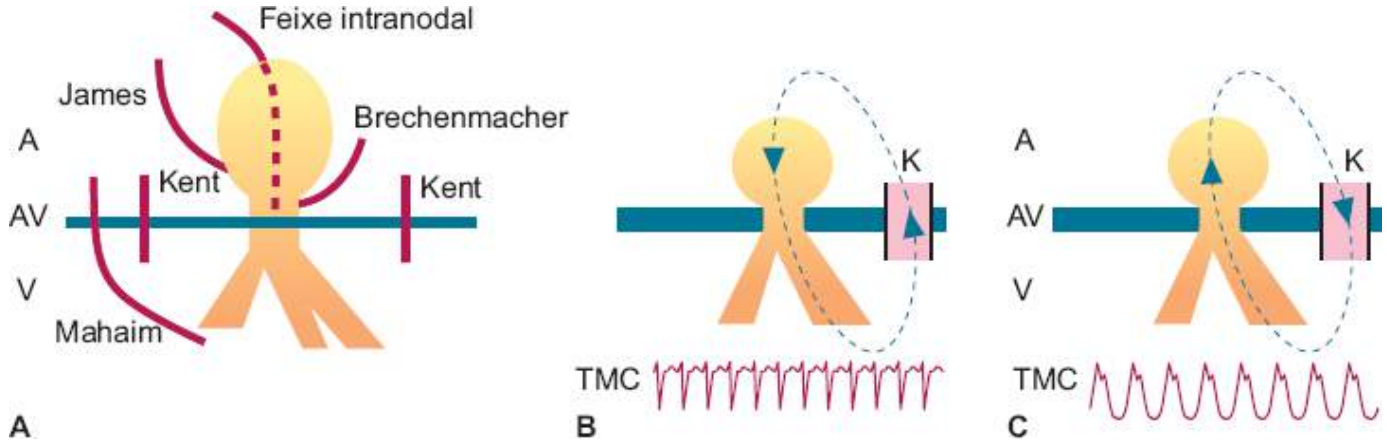

Figura 45.4 Esquemas de pré-excitação. **A.** Junção atrioventricular (AV) com os feixes relacionados com os diversos tipos de pré-excitação. A síndrome de Lown-Ganong-Levine (pré-excitação hissiana, sem onda delta) pode ser originada pelos feixes atrionodal (James), átrio-hissiano (Brechenmacher), intranodal ou devido a um nó AV eletrofisiologicamente acelerado ou infantil. A síndrome de Wolff-Parkinson-White (pré-excitação ventricular, com onda delta) é ocasionada pelos feixes atrioventriculares (Kent). As fibras de Mahaim também podem ocasionar pré-excitação ventricular; porém, comumente exibem características nodais e geralmente se inserem no ramo direito ou muito próximo a ele (feixes atriofasciculares). **B** e **C.** Esquema das taquicardias regulares "mediadas" pelos feixes anômalos. **B.** Taquicardia mais frequente, conhecida como "ortodrômica" devido à descida do estímulo pelas vias normais (QRS estreito) sendo a subida feita por condução retrógrada pelo feixe anômalo. **C.** Tipo mais raro de taquicardia por movimento circular conhecida como "antidrômica", na qual o estímulo desce pelo feixe anômalo (QRS largo) e sobe pelas vias normais. A = átrio; AV = esqueleto fibroso AV; V = ventrículo; TMC = taquicardia por movimento circular; K: feixe anômalo (Kent).

Pré-excitação

A *pré-excitação* ocorre quando uma região do coração é excitada (despolarizada) precocemente, antes do que seria em condições normais. O exemplo mais típico ocorre na junção atrioventricular, caracterizando as *síndromes de pré-excitação*. A condução atrioventricular antecipada (pré-excitação) ocorre por um nó AV acelerado (*pré-excitação hissiana*) ou por meio de um feixe anômalo AV (*pré-excitação ventricular: síndrome de Wolff-Parkinson-White*) (Figura 45.4).

QRS estreito e QRS largo

A ativação rápida e simultânea de todo o miocárdio graças à ação do sistema His-Purkinje, traduzida por um QRS estreito e normal (< 120 ms), resulta em grande eficiência contrátil e estabilidade elétrica. O alargamento do QRS (≥ 120 ms) ocorre por bloqueio de ramo, por ritmo de marca-passo ventricular, por extrassístoles ou taquicardia ventricular. Neste caso, a ativação do miocárdio é lenta, pois parte de um único ponto (*ativação monofocal*) com pouca participação do sistema de condução. Além de instabilidade elétrica, o alargamento do QRS causa dessincronia das paredes ventriculares com perda imediata de força de contração, insuficiência mitral e agravamento da insuficiência cardíaca (síndrome do QRS largo).

Mecanismos das arritmias cardíacas

A maioria das arritmias é originada pelos seguintes mecanismos:

- Distúrbios do automatismo
  - Automatismo normal: taquicardia ou bradicardia sinusal inapropriadas, parassistolia etc.
  - Automatismo anormal: taquicardia ventricular lenta dos primeiros dias pós-infarto do miocárdio (Figura 45.5)
- Distúrbios do dromotropismo (condução)
  - Pré-excitação: aceleração (pré-excitação hissiana e pré-excitação ventricular) (ver Figura 45.4)
  - Bloqueios: retardo ou interrupção (ver Figura 45.3)
- Reentrada: reexcitação pelo mesmo estímulo entre várias células. Geralmente, a reentrada ocorre por uma combinação de bloqueio unidirecional e condução lenta (ver Figura 45.5)
- Atividade deflagrada: reexcitação pelo mesmo estímulo em uma única célula. É um mecanismo conhecido como pós-despolarização ou pós-potenciais (ver Figura 45.5).

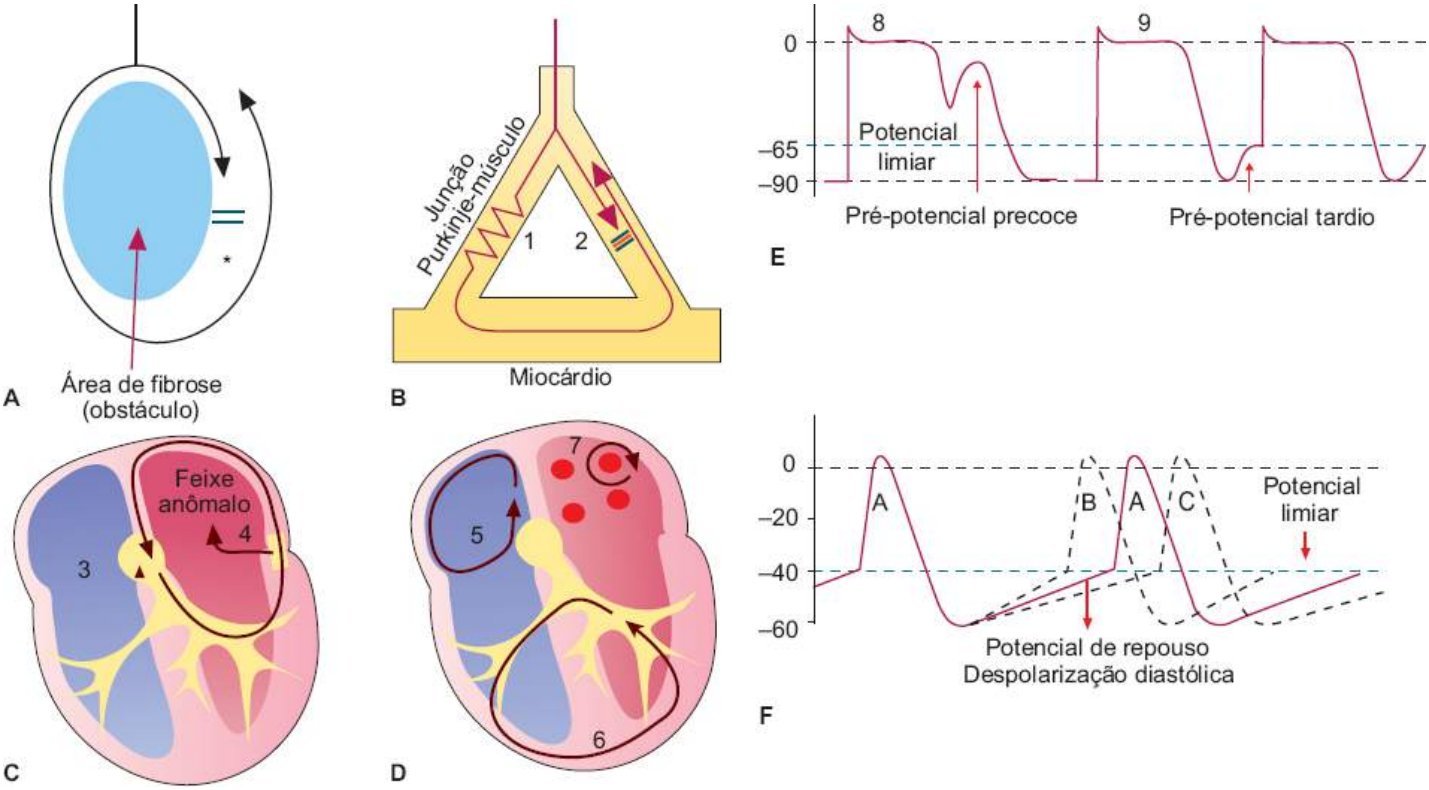

Figura 45.5 Esquema dos principais mecanismos das arritmias. **A.** Reentrada em torno de uma cicatriz, fibrose ou colo de aneurisma, geralmente responsável por taquicardia ventricular pós-infarto do miocárdio; * = ponto de bloqueio unidirecional. **B.** Microrreentrada na junção Purkinje-músculo, comumente causa de extrassístoles e taquicardias ventriculares não sustentadas. *1* = observa-se a condução lenta; *2* = ponto de bloqueio unidirecional. **C.** Circuito da reentrada nodal (*3*) e macrorreentrada atrioventricular (*4*) utilizando um feixe anômalo. **D.** Reentrada do *flutter* atrial típico comum (*5*), macrorreentrada ramo a ramo com descida do estímulo pelo ramo direito e subida pelo ramo esquerdo (*6*) e reentrada em veias pulmonares (*7*). **E.** Atividade deflagrada por pós-potencial precoce (*8*) e tardio (*9*). **F.** Automatismo.

Diagnóstico e Tratamento das Bradiarritmias

José Carlos Pachón Mateos, Juan Carlos Pachón Mateos, Remy Nelson Albornoz e Juan Carlos Zerpa

Considera-se bradiarritmia uma frequência cardíaca menor que 60 bpm em repouso. Esse conceito é relativo à situação metabólica e à idade do paciente, pois uma frequência de 50 bpm ou menos é normal durante o sono ou em pacientes idosos, assim como 70 bpm é bradicardia em recém-nascidos ou em pacientes com febre. Dessa forma, o diagnóstico de bradiarritmia depende do quadro clínico do paciente.

Causas de bradiarritmias

As bradiarritmias podem ser de origem autonômica (síndrome do seio carotídeo e síncope neurocardiogênica) ou causadas por doença do nó sinusal, bloqueios AV ou intraventriculares, originados principalmente por processos patológicos (degenerativos, inflamatórios, traumáticos etc.) do sistema excitocondutor (Tabela 45.1).

Investigação das bradiarritmias

Os métodos de investigação e os exames complementares mais utilizados são:

- Eletrocardiograma (ECG): é o mais útil, porém tem a desvantagem do curto período de observação
- Holter ou eletrocardiografia dinâmica: é de extrema utilidade. Torna possível a correlação clinicoeletrocardiográfica que é fundamental para indicar ou contraindicar um marca-passo cardíaco. É o exame mais indicado quando os sintomas são frequentes

Tabela 45.1 Aspectos principais das bradicardias com etiologias, manifestações clínicas e eletrocardiográficas mais frequentes e principais orientações terapêuticas.

Bradicardia	Etiologia	ECG	Quadro clínico	Exames	Tratamento
Síncope neurocardiogênica	Funcional	Bradicardia, assistolia ou bloqueio atrioventricular (BAV) transitório de origem reflexa	Tonturas e síncopes	*Tilt-test*	Orientação clínica, medicação, cardioneuroablação, marca-passo
Síndrome do seio carotídeo	Arterioesclerose nos pressorreceptores	Bradicardia, assistolia, BAV transitório durante estimulação dos barorreceptores	Tonturas e síncopes	Massagem do seio coronário, Holter	Marca-passo
Doença do nó sinusal (Figura 45.6)	Degenerativa, isquêmica, inflamatória, infiltrativa, lesão cirúrgica, medicação, genética	Bradicardia, BAV, fibrilação atrial (FA) com baixa frequência cardíaca, síndrome braditaqui	Assintomática, palpitações, tonturas, síncopes (raras)	ECG, Holter, *Looper*, cardioestimulação transesofágica (Cete)	Clínico, ajuste de medicação, ablação de FA, marca-passo
Bloqueios AV (Figura 45.7) e IV (Figura 45.8)	Degenerativa, isquêmica, congênita, inflamatória, infiltrativa, cirurgia, ablação, medicação, genética	BAV 1º, 2º e 3º graus, bloqueios de ramo e fasciculares, QRS largo	Assintomático, palpitações, tonturas, síncopes e morte súbita	ECG, Holter, *Looper*, Cete, EEFI	Clínico, ajuste de medicação, marca-passo

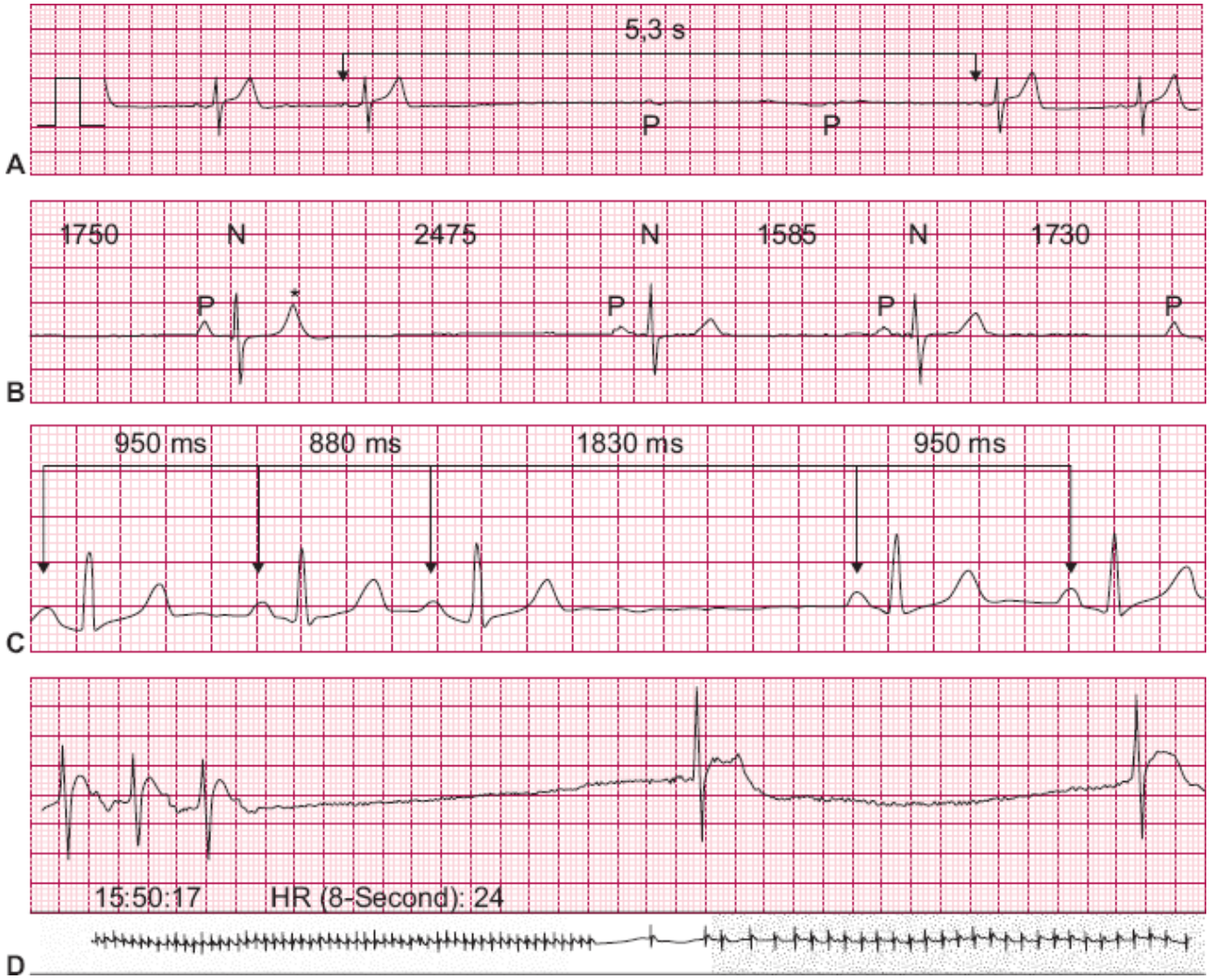

Figura 45.6 Eletrocardiogramas (ECGs) de doença do nó sinusal. **A.** Massagem do seio carotídeo em portador de síndrome do seio carotídeo mostrando pausa de 5,3 segundos por bradicardia sinusal e ondas P bloqueadas. **B.** Bradicardia sinusal espontânea. Traçado de Holter mostrando bradicardia sinusal e uma extrassístole atrial bloqueada caindo sobre a onda T (*), achado frequente na doença do nó sinusal. **C.** Holter em um caso de síndrome braditaquicardia. **D.** *À esquerda* existe um pequeno trecho de uma taquicardia atrial seguida de longas pausas após sua reversão. Este mecanismo pode levar a síncopes em casos avançados de doença do nó sinusal.

- *Looper*: possibilita o registro contínuo do ECG. Caso haja sintomas, o paciente aciona o sistema. Atualmente existem sistemas que podem ser implantados e possibilitam o monitoramento por período de até 2 anos, transmitindo o ECG de forma não invasiva (telemetria). Esse exame é utilizado quando os sintomas são raros e não foram esclarecidos de outra forma
- Teste ergométrico: possibilita estudar a resposta cronotrópica do nó sinusal que normalmente está reduzida na doença do nó sinusal, assim como os bloqueios dependentes da frequência
- *Tilt-test*: trata-se de exame não invasivo para identificar síncopes de origem funcional. O paciente é colocado em decúbito dorsal em uma mesa que, posteriormente, é inclinada e estacionada entre 60° e 80°. A frequência cardíaca, o ECG e a pressão arterial são constantemente registrados. Pacientes com síncope de origem neurocardiogênica tendem a apresentar bradicardia, hipotensão, tontura, pré-síncope e mesmo síncope, constituindo *tilt-test* positivo
- Estudo eletrofisiológico transesofágico: é método de grande utilidade principalmente quando o ECG e o Holter não foram conclusivos. Possibilita estudar o automatismo e a condução sinoatrial, a condução interatrial, a estabilidade elétrica das paredes atriais e muitos aspectos da condução AV, verificando-se também a presença ou não de feixes anômalos[1]
- Estudo eletrofisiológico invasivo: é realizado no laboratório de cateterismo cardíaco com o posicionamento de eletrodos temporários no átrio direito, ventrículo direito, região do feixe de His e seio coronário.[2] Está indicado na suspeita de lesões ocultas do sistema His-Purkinje, de taquicardia ventricular ou de feixes anômalos associados, ou quando se pretende o tratamento intervencionista definitivo.

Marca-passos cardíacos

A utilização de marca-passos cardíacos totalmente implantáveis para o tratamento a longo prazo das bradiarritmias constitui uma das intervenções médicas mais bem-sucedidas dos últimos 40 anos. Os marca-passos convencionais são sistemas que monitoram constantemente o ritmo cardíaco, estimulando ininterruptamente o coração desde que a frequência cardíaca espontânea seja menor que a programada.[3] São constituídos essencialmente por fonte de energia, circuito eletrônico e eletrodos que conectam o gerador ao coração, revestidos por materiais biologicamente inertes (Figuras 45.9 e 45.10).

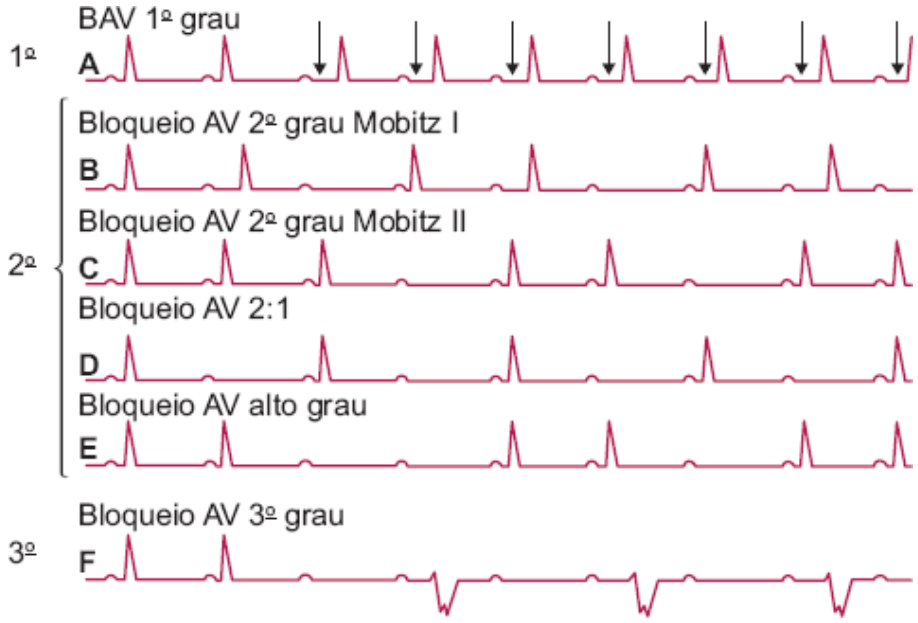

Figura 45.7 Esquema dos bloqueios atrioventriculares (AV).

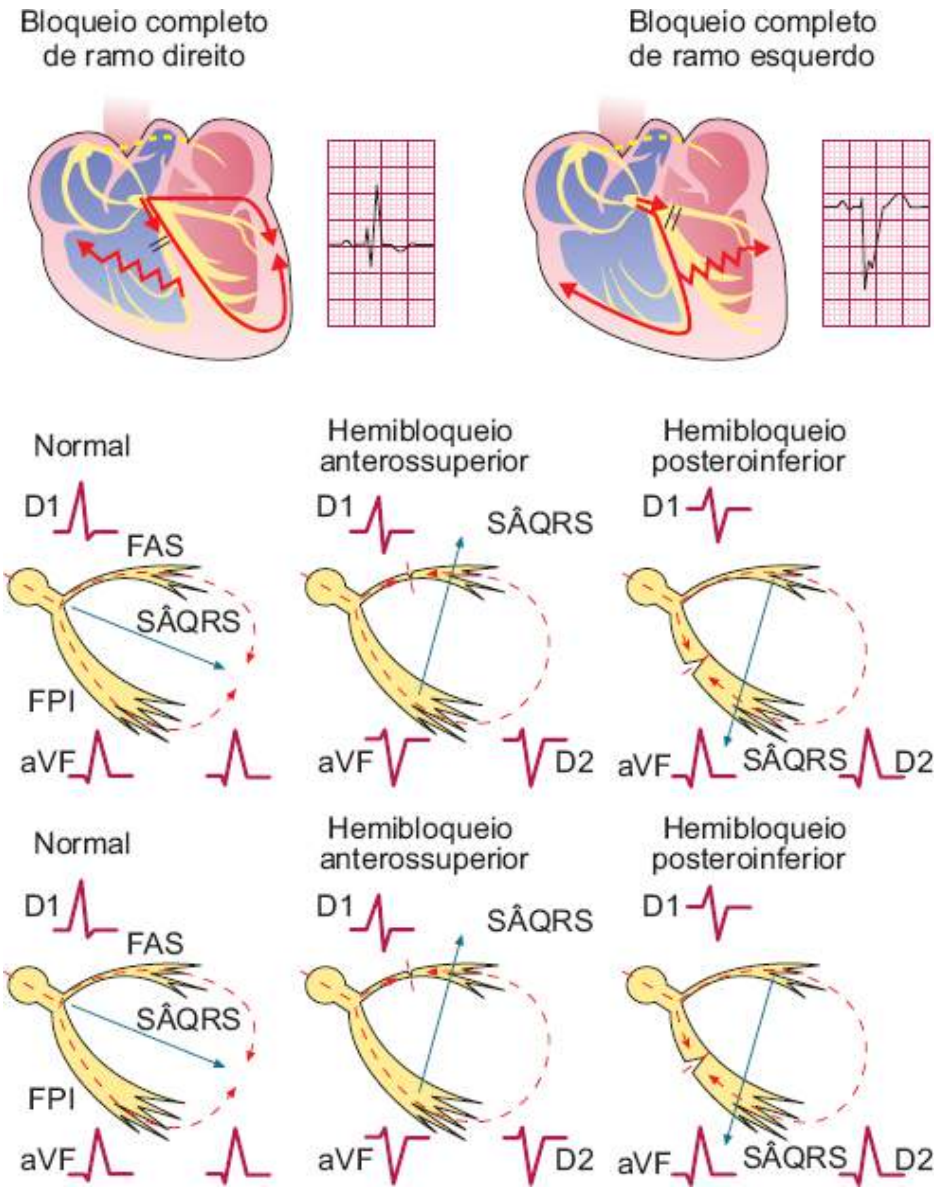

Figura 45.8 Esquema dos principais bloqueios intraventriculares. **A.** Bloqueio do ramo direito. **B.** Bloqueio do ramo esquerdo. **C.** Esquema da ativação ventricular pelo ramo esquerdo no coração normal e nos bloqueios fasciculares do mesmo ramo (hemibloqueios). Nesta parte da figura, o ramo direito não está representado. Observa-se que o SÂQRS aponta para o hemirramo bloqueado. Dessa forma, desvia-se para cima e para a esquerda no hemibloqueio anterossuperior e para baixo e à direita no hemibloqueio posteroinferior. FAS = fascículo anterossuperior; FPI = fascículo posteroinferior.

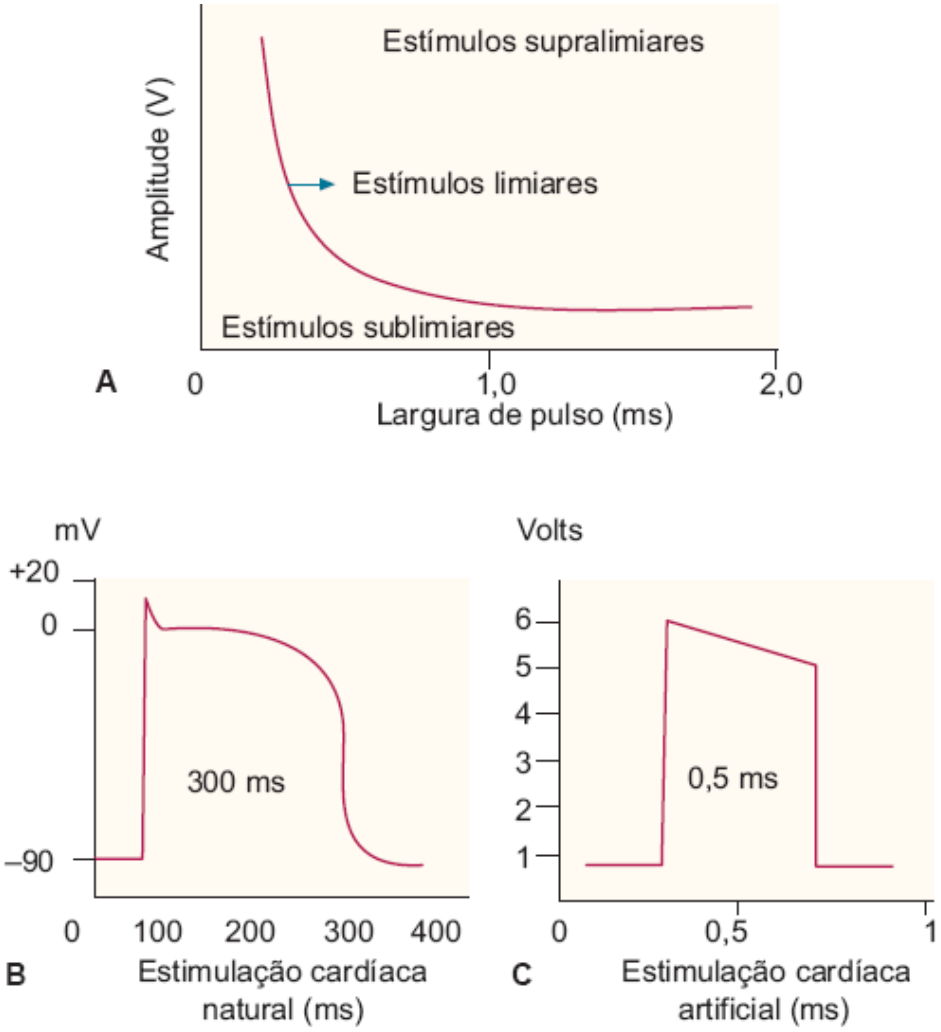

Figura 45.9 **A.** Gráfico de intensidade/duração. Quanto menor a intensidade de um estímulo, maior a duração necessária para que ele seja capaz de despolarizar a célula. Esse gráfico divide os estímulos em três categorias: os localizados acima e à direita da curva são os supralimiares; os localizados à esquerda e abaixo são sublimiares e, finalmente, aqueles que coincidem com a curva constituem os limiares. **B** e **C.** Esquema representativo da comparação entre as estimulações cardíacas natural e a artificial. A primeira se processa com pulso de baixa amplitude e grande duração (potencial de ação B) e a segunda é constituída de pulsos de grande amplitude e curta duração (pulso do circuito de saída dos marca-passos cardíacos C) ambos, normalmente, são supralimiares.

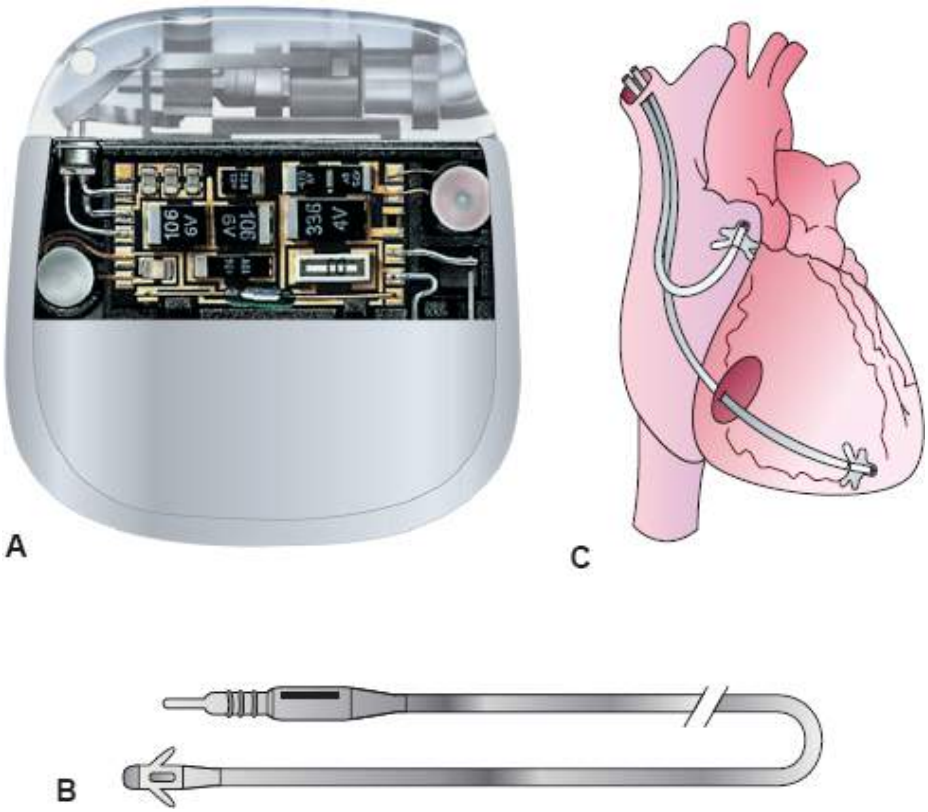

Figura 45.10 Esquema representativo dos principais componentes da estimulação cardíaca moderna. **A.** Gerador do marca-passo,

constituído por uma bateria e um circuito eletrônico hermeticamente fechados em uma cápsula de titânio. **B.** Eletrodo do marca-passo, constituído por um condutor metálico MP-35N Nickel-Alloy e por material isolante, geralmente silicone ou poliuretano. **C.** Posição típica dos eletrodos intracardíacos em um marca-passo bicameral, atrioventricular.

Tipos de marca-passos

Os marca-passos podem ser temporários (utilizados para o tratamento de bradiarritmias reversíveis) ou definitivos (para tratamento de bradiarritmias irreversíveis [Figura 45.11]). De acordo com o número de polos em contato com o coração, podem ser monopolares, quando somente um polo está em contato com o miocárdio (geralmente o polo negativo), ou bipolares, quando os dois polos estão em contato com o miocárdio. Quando somente os átrios ou os ventrículos são estimulados os marca-passos são unicamerais. Os marca-passos são denominados bicamerais (Figura 45.11 A) quando átrios e ventrículos são estimulados/monitorados pelo mesmo sistema (atualmente já existem marca-passos multicamerais conhecidos como *ressincronizadores*). Com relação à posição dos eletrodos os sistemas podem ser endocárdicos (implantados por via transvenosa) ou epicárdicos (implantados por toracotomia).

Indicações de marca-passo cardíaco

Marca-passo cardíaco definitivo

Os resultados a longo prazo da estimulação cardíaca têm sido excelentes, possibilitando ampliar as aplicações dessa modalidade terapêutica. Muitas são as diretrizes de indicações de marca-passo, entretanto, as principais indicações podem ser resumidas na Tabela 45.2.

A evolução da microeletrônica permitiu o aparecimento dos marca-passos que apresentam a possibilidade de programação não invasiva depois de implantados. Isso se dá em função de troca de informações entre programador e o gerador do marca-passo mediante telemetria ou radiofrequência – RF (*wireless*). Além disso, são equipados com biossensores que possibilitam detectar continuamente a atividade física do paciente, ajustando a frequência de estimulação para obter uma proporcionalidade entre a frequência cardíaca e a demanda metabólica do momento, melhorando a capacidade física do paciente.

Quando o paciente apresenta uma bradiarritmia sintomática de causa possivelmente reversível deve-se considerar o implante de marca-passo temporário, o qual é recomendado em situações de urgência e/ou risco de arritmias e retirado logo que a condição clínica é resolvida. Mais comumente se aplica nas bradiarritmias, porém também pode ser útil na reversão de taquiarritmias, em procedimentos diagnósticos, ou de forma profilática (Tabela 45.3). Os tipos de marca-passos temporários são o transvenoso (o mais utilizado), transcutâneo (aplicado externamente no tórax com placas adesivas) e epicárdico (por meio de fios temporários suturados diretamente no miocárdio como rotina do pós-operatório de cirurgia cardíaca).

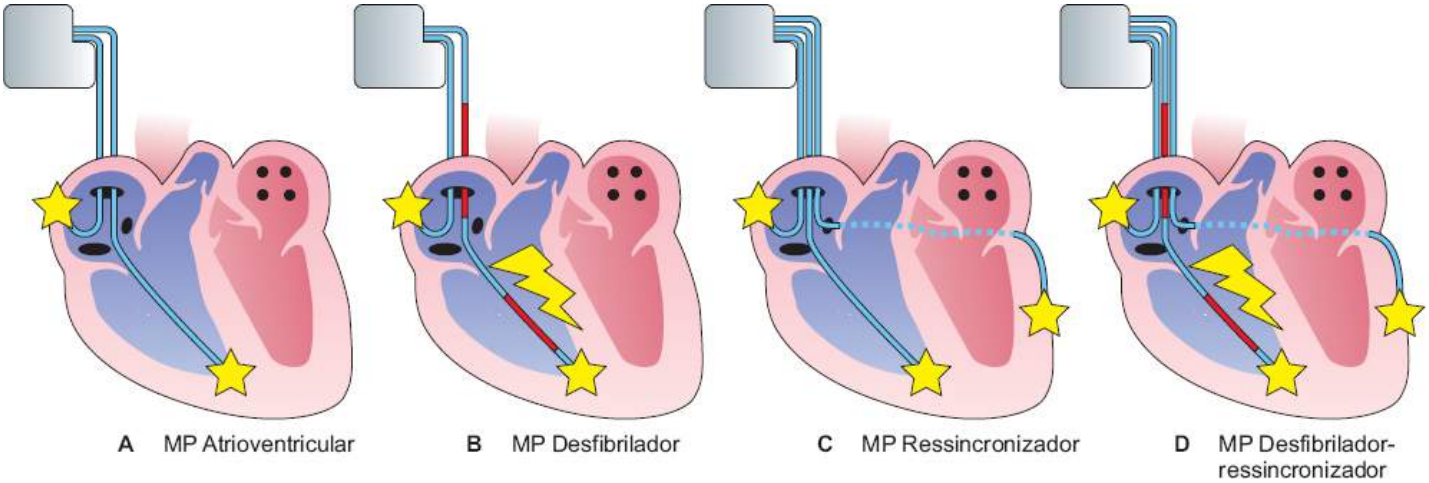

Figura 45.11 Esquema dos principais tipos de estimuladores cardíacos todos com função marca-passo (MP). Os tipos **B** e **D** têm a capacidade de desfibrilação automática na presença de taquiarritmias de alto risco. Os tipos **C** e **D** são indicados para tratamento de insuficiência cardíaca e têm o recurso adicional de ressincronização cardíaca.

Tabela 45.2 Indicações gerais de marca-passo definitivo em condições clínicas sintomáticas e irreversíveis.

Condições plenamente aceitas em pacientes sintomáticos com bradiarritmias de causa irreversível nas quais o marca-passo deve ser indicado	Síndrome do seio carotídeo hipersensível
	Casos graves de síncope neurocardiogênica que não respondem a outras terapias (forma cardioinibidora maligna refratária)
	Doença do nó sinusal
	Síndrome braditaquicardia que não responde a fármacos antiarrítmicos

	Fibrilação atrial com frequência ventricular baixa
	Bloqueio atrioventricular de 3º grau*
	Bloqueio atrioventricular de 2º grau*
	Bloqueio atrioventricular avançado*
	Lesão His-Purkinje grave (intervalo H-V > 70 ms)
	Bloqueio de ramo alternante*
Paciente com síncopes de repetição e bloqueio bifascicular, sem nenhuma outra causa aparente que justifique os sintomas	Marca-passo como suporte para medicação cardiodepressora indispensável
	Bloqueio de ramo alternante assintomático
	Bloqueio Mobitz II assintomático, com QRS estreito
	Bloqueio atrioventricular congênito assintomático

*Nesses casos, dependendo de características clínicas específicas, o marca-passo pode ser implantado mesmo em pacientes assintomáticos.

Modos de estimulação

Em vista da grande variedade dos marca-passos cardíacos modernos, fez-se necessária a criação de um código para definir o modo de estimulação que está sendo empregado em determinado momento. O código atual foi proposto pela North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) e pelo British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG), sendo constituído por cinco letras:

- Primeira letra: representa a câmara estimulada. A = átrio; V = ventrículo; D = átrio e ventrículo; O = nenhuma
- Segunda letra: identifica a câmara sentida. A, V, D ou O
- Terceira letra: indica a resposta do marca-passo à detecção de um sinal natural. T = deflagração; I = inibição; D = deflagração e inibição; O = sem resposta
- Quarta letra: identifica as capacidades de programabilidade e se apresenta telemetria ou resposta de frequência. P = programável; M = multiprogramável; R = com resposta de frequência; C = telemetria; O = nenhuma
- Quinta letra: identifica a presença ou não de funções antitaquicardia. P = *pacing*; S = *shock*; D = *pacing* + *shock*; O = nenhuma.

Tabela 45.3 Indicações gerais de marca-passo temporário.

Controle de emergência de qualquer bradiarritmia sintomática (sinusal ou por bloqueio AV):* • Doença do nó sinusal • BAV de 2º grau tipo II • BAV de 3º grau
Bradiarritmias transitórias: • Intoxicação farmacológica • Miocardite • Trauma torácico • Distúrbios hidreletrolíticos (hiperpotassemia)
Como profilaxia em: • Infarto agudo do miocárdio com bradiarritmia ou infarto anterior com bloqueio de ramo recente • Cateterismo cardíaco direito em portador de bloqueio de ramo esquerdo • Grandes cirurgias gerais em portadores de distúrbios do sistema excitocondutor do coração • Testes farmacológicos
Arritmia ventricular secundária a bradicardia
Desgaste de gerador ou falha de comando de marca-passo definitivo em pacientes dependentes
BAVT secundário à endocardite

Pós-operatório de cirurgia cardíaca
Procedimentos diagnósticos (estudo eletrofisiológico invasivo)
Taquiarritmias: • *Overdrive* em taquicardias supraventriculares ou ventriculares • *Torsades de pointes*, associada a intervalo QT longo

*Bradiarritmia sintomática: síncope, instabilidade hemodinâmica ou arritmias ventriculares devido à bradicardia. AV = atrioventricular; BAV = bloqueio atrioventricular; BAVT = bloqueio atrioventricular total.

O ECG dos marca-passos apresenta uma característica peculiar que é a espícula (artefato elétrico originado pelo estímulo do marca-passo). Está ausente somente quando o marca-passo está totalmente inibido pelo ritmo próprio do paciente ou, em condições patológicas, como na fratura completa de eletrodo ou falência total do gerador. Normalmente é uma onda muito estreita e de grande amplitude nos sistemas unipolares. Nos sistemas bipolares frequentemente a espícula é muito reduzida e até mesmo invisível em algumas derivações. Desde que eficaz, a espícula é seguida pela despolarização ectópica do miocárdio da câmara estimulada (átrios ou ventrículos, Figura 45.12).

A ativação do miocárdio ventricular por um marca-passo convencional endocárdico geralmente produz um QRS com morfologia semelhante a um bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) com eixo desviado para cima (implante em ponta) ou eixo normal (implante em septo). Nos implantes epicárdicos, geralmente realizados no ventrículo direito, o QRS resultante geralmente tem morfologia de bloqueio completo de ramo direito (BCRD). Nos ressincronizadores, comumente o QRS tem morfologia intermediária entre um QRS normal e o BCRE. Quando a câmara é despolarizada em parte por estímulo natural e em parte pelo estímulo do marca-passo ocorrem os *batimentos de fusão*. Quando a espícula do marca-passo não modifica a morfologia de um batimento natural, esse fenômeno é conhecido como batimento de *pseudofusão*.

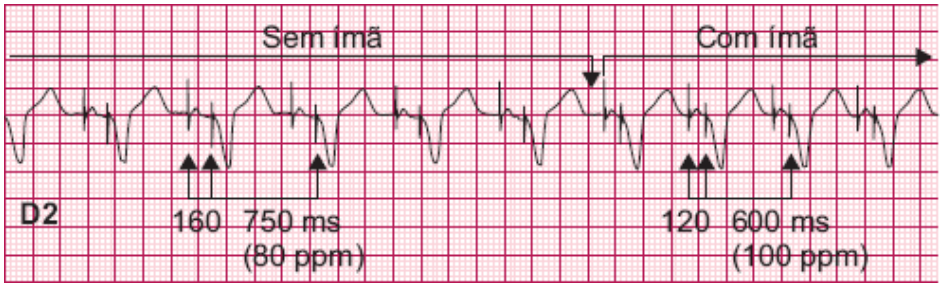

Figura 45.12 Teste magnético em marca-passo bicameral em um paciente dependente da estimulação. O marca-passo dispõe de um relê magnético (*reed switch*) que pode ser facilmente acionado pela colocação de um ímã sobre a loja do gerador. Observa-se aumento da frequência de 80 ppm basal para 100 ppm sob a ação magnética. Neste modelo a frequência magnética de 100 ppm cai para 90 quando existe desgaste da bateria. No marca-passo, o objetivo é desligar momentaneamente a sensibilidade para testar o comando e as condições da bateria e nos desfibriladores o objetivo é desligar as terapias antitaquicardia, não tendo efeito sobre a estimulação basal.

Taquicardias Supraventriculares

Enrique Indalécio Pachón Mateos, José Carlos Pachón Mateos e Tasso Júlio Lobo

Consideram-se supraventriculares as taquicardias cuja manutenção depende do território supraventricular (estruturas compreendidas acima do feixe de His). Durante a taquicardia é fundamental analisar o eletrocardiograma (ECG) buscando as seguintes informações (Figura 45.13):

- Identificar a atividade atrial
- A relação entre o número de ondas P e de complexos QRS
- Os intervalos RP e PR
- Sempre que possível deve-se analisar a morfologia da onda P nas 12 derivações. A massagem do seio carotídeo ou a adenosina intravenosa podem ser úteis para mudar a relação P/QRS (indução de bloqueio AV, transitório) e, momentaneamente, melhorar a visualização da onda P além de muitas vezes reverter a taquicardia.

Tipos de taquicardias supraventriculares

Do ponto de vista prático, podem ser divididas em taquicardias juncionais e taquicardias atriais. Nas primeiras, há a participação direta do nó AV ou de feixes anômalos localizados na junção AV. Geralmente apresentam intervalo PR < RP. Contrariamente, as taquicardias atriais não dependem da participação direta do nó AV ou de feixes anômalos, sendo restritas às paredes atriais. A permeabilidade do nó AV determina a frequência e a regularidade ventricular. Nem sempre, mas tipicamente, nas

taquicardias sinusal e atrial o intervalo RP é maior que o PR. Os diversos tipos dessas taquicardias estão resumidos na Figura 45.14 e as características gerais estão detalhadas na Tabela 45.4.

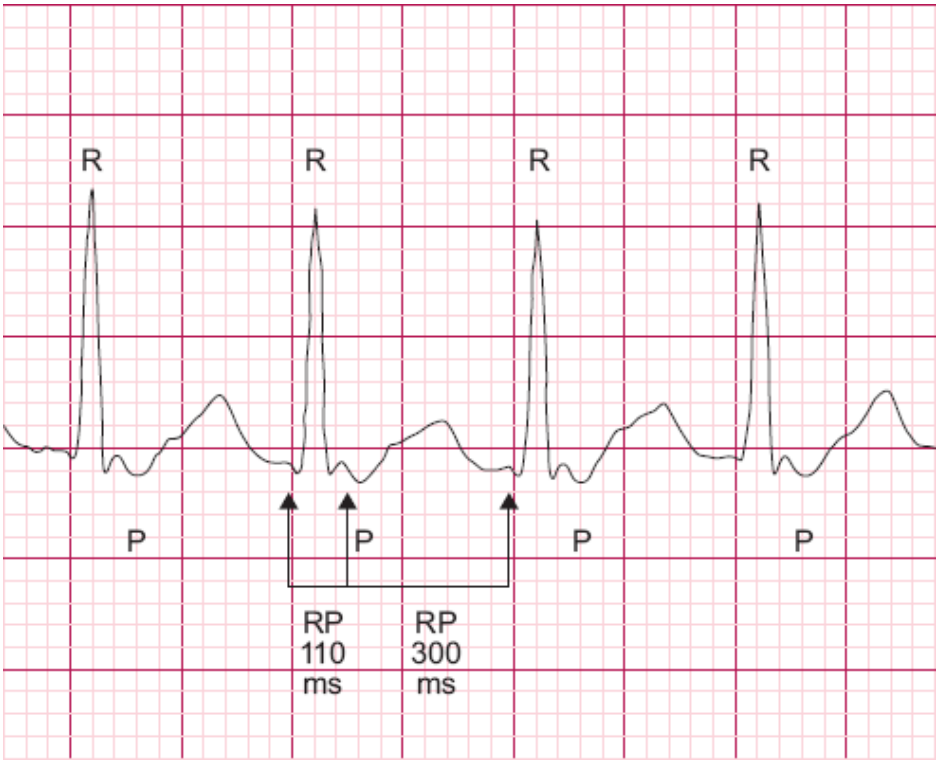

Figura 45.13 Análise do eletrocardiograma (ECG) da taquicardia. Observa-se uma taquicardia monomórfica, com QRS estreito, RR regular, relação P:QRS 1:1. RP = 110 ms e PR = 300 ms, ou seja, RP < PR, sendo o RP > 70 ms.

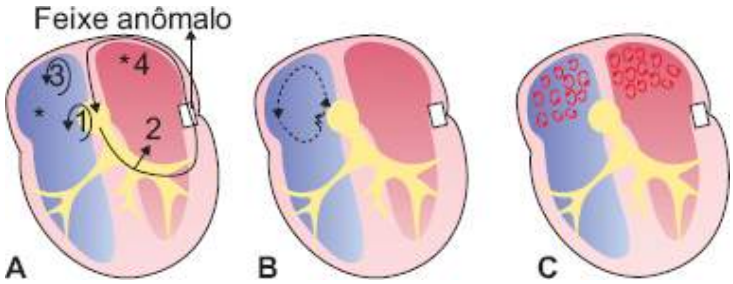

Figura 45.14 Tipos de taquicardias supraventriculares. **A.** Taquicardia por reentrada nodal (*1*). Taquicardia por reentrada atrioventricular – AV (*2*). Taquicardias atriais por reentrada (*3*, atrial ou sinoatrial) ou por automatismo (*4*, atrial, sinusal ou juncional). Nestas, tipicamente, a relação AV é 1:1. Quando existe comprometimento do nó atrioventricular as taquicardias sinusal, atrial e juncional podem mostrar relação atrioventricular > 1. Tipicamente no *flutter* a relação atrioventricular é 2:1 (**B**) e na fibrilação atrial (FA), sempre maior que 1 (**C**).

Taquicardia por reentrada nodal

A taquicardia por reentrada nodal (TRN) é a forma mais frequente de taquicardia paroxística supraventricular, ocorrendo em aproximadamente 60% dos casos das taquicardias regulares. Nesses pacientes existem pelo menos duas vias de condução, uma lenta (alfa) e uma rápida (beta), ao nível do nó AV (dupla via nodal)[1] com períodos refratários curto e longo, respectivamente. Na forma comum da TRN, o estímulo desce pela via lenta e sobe pela via rápida. A rotação no sentido inverso é responsável pela forma incomum que raramente aparece de forma espontânea. Em ritmo sinusal, o ECG é normal. Durante a taquicardia, o ECG mostra uma taquicardia regular (± 170 bpm, 130 a 220 bpm) com QRS estreito (na ausência de aberrância de condução ou bloqueio de ramo) sem onda P visível, pois, a onda P e o QRS coincidem ou estão muito próximos (Figura 45.15).

Apesar de comprometer a qualidade de vida, a TRN é uma taquicardia benigna na ausência de cardiopatia subjacente. Geralmente, as crises começam na idade escolar, porém, podem surgir em qualquer fase da vida. Podem ocasionar palpitações autolimitadas ou podem provocar tonturas, mal-estar, dor precordial e até síncope, sendo muitas vezes necessária a reversão em pronto-socorro.

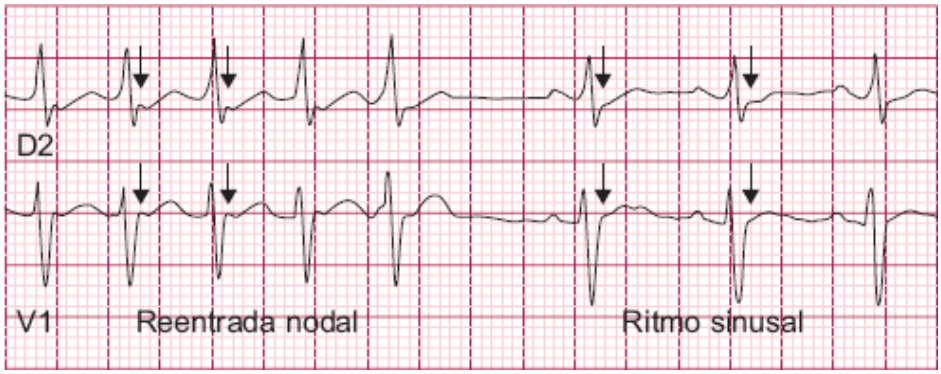

Figura 45.15 Eletrocardiograma (ECG) da TRN mostrando a coincidência entre o QRS e a onda P durante a taquicardia (*setas à esquerda*, pseudo-r'). Na sequência observa-se a reversão da taquicardia para ritmo sinusal com o desaparecimento da pseudo-r'.

Tratamento da crise

A TRN é uma das taquicardias que mais responde às manobras vagais. O paciente deve estar calmo e em decúbito dorsal. Caso não haja resposta, as medicações mais utilizadas são a adenosina (6 a 12 mg) ou o verapamil (10 mg) intravenosos. A cardioestimulação transesofágica (Cete) é uma alternativa não farmacológica altamente eficaz.[2,3] A cardioversão torácica externa é raramente utilizada, sendo reservada a casos com grave comprometimento hemodinâmico. Há dois tipos de tratamento:

- Tratamento de manutenção: nos casos de coração normal com episódios muito raros e bem tolerados, o paciente poderá ser mantido sem medicação, sendo orientado a realizar manobras vagais ou a procurar um serviço de emergência na vigência de uma crise. Quando frequentes, as taquicardias podem ser prevenidas com o uso regular de antiarrítmicos. Quase todos, com exceção do grupo I-B, podem proporcionar um bom controle, principalmente os betabloqueadores e os bloqueadores de cálcio. A quinidina, a disopiramida, o sotalol, a propafenona e a flecainamida também podem ser utilizados. Apesar de eficaz, a amiodarona deve ser evitada em razão dos efeitos colaterais a longo prazo

Tabela 45.4 Resumo das principais características das taquicardias supraventriculares mais frequentes.

Taquicardia		ECG sinusal	ECG durante a taquicardia					Mecanismo	Feixe anômalo
			Frequência atrial	RR	QRS	Relação A/V	PR/RP		
RN[1]		Normal	130 a 220	Regular	Estreito*	1	RP < PR RP ≤ 70 ms	Reentrada paranodal	–
RAV[2] (OD)	Rápido	Normal ou WPW	150 a 250	Regular	Estreito*	1	RP < PR RP > 70 ms	Reentrada AV OD feixe rápido	+
	Lento	Normal	120 a 200	Regular	Estreito*	1	RP > PR	Reentrada AV OD feixe lento	+
RAV[3] (AD)		WPW	150 a 300	Regular	Largo	1	RP > PR	Reentrada AV AD feixe rápido	+
Taquicardia sinusal ou sinoatrial		Normal	120 a 160	Regular	Estreito*	1 ou > 1	Tipicamente RP > PR	Automatismo ou reentrada sinoatrial	–
Taquicardia atrial		Normal ou distúrbio de cond. atrial	120 a 200	Regular, raramente irregular	Estreito*	1ou > 1	Tipicamente RP > PR	Automatismo, macro ou microrreentrada atrial	–
Flutter atrial		Normal ou distúrbio de condução atrial	250 a 350	Regular, raramente irregular	Estreito*	2 ou variável Raramente 1	Não se aplica	Macrorreentrada atrial	–

Fibrilação atrial	Normal ou distúrbio de condução atrial	280 a 800	Irregular	Estreito ou variável	> 1	Não se aplica	Ressonância dos NFA mantida por TBK	–
Taquicardia de *background* (TBK)	Normal ou BIA/SA	220 a 380	Irregular/regular	Estreito*	> 1/variável	Não se aplica	Microrreentrada atrial com bloqueio de entrada	–

AV = atrioventricular; RN = reentrada nodal (1: tipo comum da reentrada nodal. O tipo incomum é bastante raro clinicamente); RAV = reentrada atrioventricular; * neste caso, o QRS pode ser largo na dependência de bloqueio de ramo preexistente ou aberrância de condução; 2 e 3: as RAV são taquicardias mediadas por feixes anômalos; OD = reentrada AV ortodrômica (estímulo desce pelo nó AV); AD = reentrada AV antidrômica (estímulo desce por feixe anômalo); WPW = Wolff-Parkinson-White: pré-excitação ventricular caracterizada por PR curto, onda delta e QRS alargado. As taquicardias 1 e 2 respondem por 90% das taquicardias paroxísticas supraventriculares e pacientes sem cardiopatia aparente; + = o feixe anômalo é necessário para a taquicardia; – = o feixe anômalo não é necessário e pode ou não estar presente; BIA = bloqueio interatrial; AS = sobrecarga atrial.

- Tratamento definitivo: é realizado por meio de ablação por RF termocontrolada por sistema computadorizado. É altamente eficaz e, dependendo da experiência do serviço, obtém > 95% de sucesso na primeira sessão com risco de bloqueio AV < 1%.

Taquicardia por reentrada atrioventricular

A taquicardia por reentrada atrioventricular (TRAV), excluindo-se o *flutter* e a fibrilação atriais, é o segundo tipo mais frequente em pacientes com coração aparentemente normal (até 30% dos casos). O substrato essencial a essa arritmia é o feixe anômalo, uma conexão muscular anormal entre átrio e ventrículo, fora do sistema de condução, que pode apresentar condução rápida ou lenta, bidirecional ou unidirecional (A→V ou V→A). Quando o feixe anômalo tem condução anterógrada constitui a síndrome de WPW com onda delta em ritmo sinusal (pré-excitação ventricular).

As taquicardias por reentrada, mediadas por esses feixes, são caracterizadas por *macrorreentrada ortodrômica*, na qual o estímulo desce pelo sistema de condução normal (QRS estreito) e sobe pelo feixe anômalo (ver Figuras 45.14 A e 45.16), ou por *macrorreentrada antidrômica*, na qual o estímulo circula em sentido inverso, desce pelo feixe anômalo (QRS largo) e sobe pelo nó AV (ver Figura 45.16). Tipicamente essas taquicardias têm início súbito originado por extrassístole ventricular ou supraventricular (Figura 45.17).

Devido à alta frequência, a *alternância elétrica* é muito típica dessa taquicardia. Dessa forma, a presença de *alternância elétrica* em uma taquicardia com QRS estreito sugere ser TRAV.

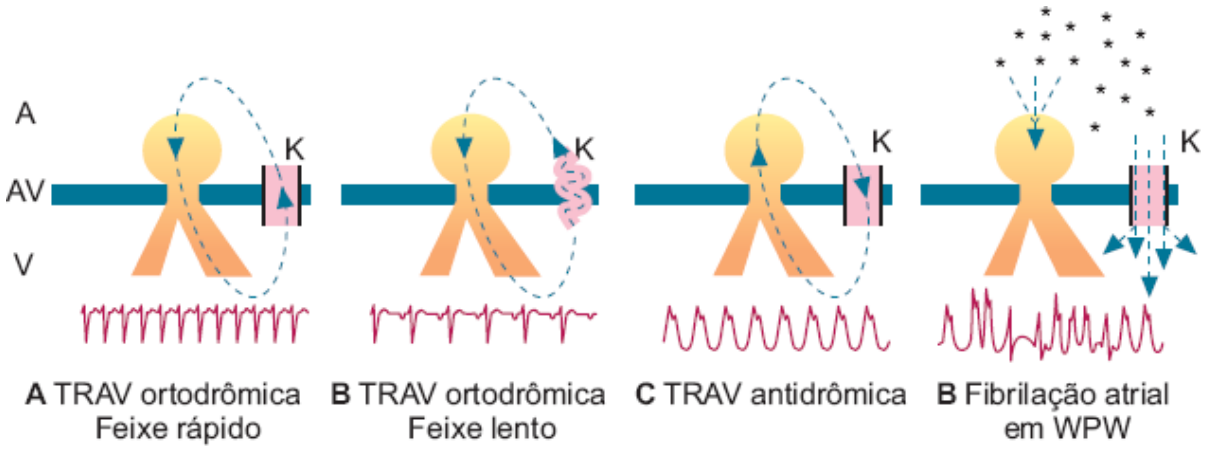

Figura 45.16 Taquicardias supraventriculares mediadas (*1*, *2* e *3*) e conduzidas por feixes anômalos (*4*).

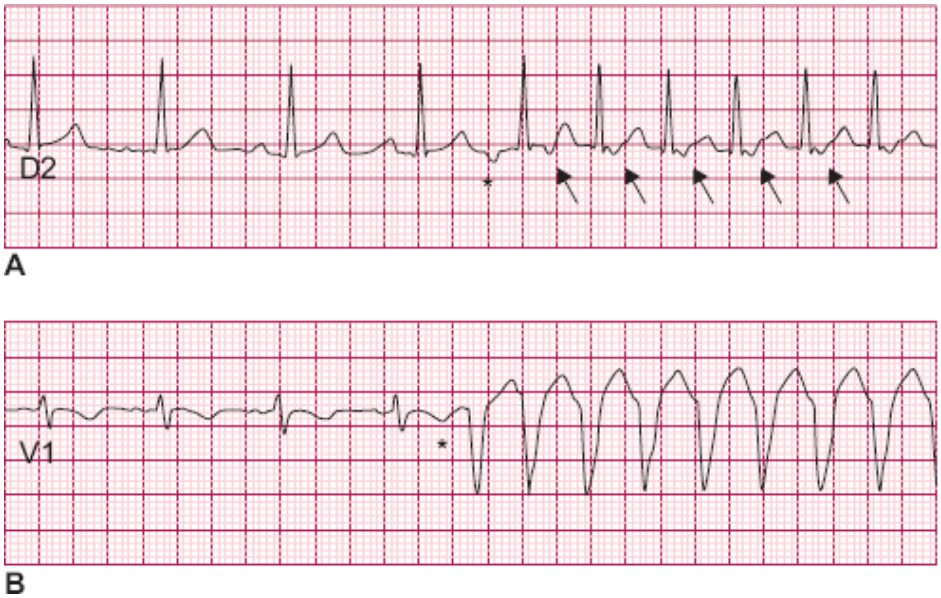

Figura 45.17 Traçados mostrando o início de taquicardias por reentrada atrioventricular (TRAV), utilizando um feixe anômalo rápido em pacientes diferentes. Ambas iniciam após uma extrassístole supraventricular (*), mais visível no traçado superior. Neste caso, a taquicardia se mantém com QRS estreito (sem bloqueio de ramo), permitindo a visualização da onda "P" retrógrada (*setas*). No traçado B, a taquicardia se mantém, porém com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo devido a aberrância de condução. A onda "P" neste caso é de difícil visualização, pois está oculta devido ao QRS alargado.

Eletrocardiograma na taquicardia por reentrada atrioventricular por feixe rápido

Tipicamente a taquicardia é regular, com QRS estreito (na ausência de condução aberrante ou bloqueios de ramo). A frequência comumente é maior do que na reentrada nodal (± 183, 140 a 280 bpm), razão pela qual é comum a alternância elétrica do QRS.[4] A relação P/QRS é obrigatoriamente 1:1. O intervalo RP é menor que o PR, porém, tipicamente maior que 70 ms.[5]

Diagnóstico

História de crises de palpitações regulares, frequentemente sustentadas em paciente sem cardiopatia aparente é o dado mais típico. É importante afastar a síndrome de pré-excitação ventricular, confirmando-se a ausência de onda delta durante o ritmo sinusal, pois durante a taquicardia com QRS estreito isso não é possível. Apesar de ser encontrada em qualquer idade, a TRAV por feixe rápido é mais frequente nos pacientes jovens. Tipicamente é paroxística, tendo início e término súbitos. Quando o nó AV tem condução rápida, a frequência pode ser muito alta e causar importante comprometimento hemodinâmico, dependendo das condições miocárdicas e de patologias associadas, tais como valvopatia ou coronariopatia. O diagnóstico geralmente é fácil quando o paciente tem um ECG da arritmia ou a mesma é registrada em um exame de Holter ou *loop-recorder*. Todavia, como as crises podem ser muito raras, o exame de melhor relação custo-benefício é a cardioestimulação transesofágica que apresenta altíssima sensibilidade e especificidade.[6] A avaliação mais completa é realizada pelo estudo eletrofisiológico invasivo, sendo normalmente reservada ao momento da ablação por RF.

Tratamento da crise

A TRAV ortodrômica por feixe rápido geralmente reponde às manobras vagais, entretanto, na vigência de hipotensão arterial e/ou estresse emocional, essa manobra é pouco eficaz. Caso não haja resposta, as alternativas farmacológicas recomendadas são: adenosina (6 mg), procainamida (10 mg/kg) ou propafenona (1 a 2 mg/kg). O verapamil intravenoso (10 mg) e a cardioestimulação transesofágica também são altamente eficazes na reversão das crises, entretanto, é recomendável afastar previamente a pré-excitação ventricular. A cardioversão torácica externa é reservada a casos com grave comprometimento hemodinâmico. Há dois tipos de tratamento:

- Tratamento de manutenção: nos casos de coração normal, com episódios muito raros e bem tolerados, o paciente poderá ser mantido sem medicação, sendo orientado a realizar manobras vagais ou a procurar um serviço de emergência na vigência da crise. Quando frequentes, a prevenção depende do uso regular de antiarrítmicos. Os fármacos dos grupos IA (quinidina, procainamida, disopiramida), IB (mexiletina), IC (propafenona, flecainamida), II (betabloqueadores) e III (amiodarona e sotalol) têm se mostrado úteis. Apesar dos bons resultados, a amiodarona não é uma boa opção para uso prolongado
- Tratamento definitivo: é realizado com ablação por RF termocontrolada por computador (Figura 45.18). Esta possibilidade deve sempre ser esclarecida ao paciente. Dependendo da experiência do serviço obtém-se cerca de 100% de sucesso na primeira tentativa. Somente a ablação do feixe anterosseptal acarreta risco de bloqueio AV. Todas as outras localizações podem ser tratadas praticamente sem risco. A ablação por RF termocontrolada por computador com cateter irrigado com solução salina é o tratamento mais eficiente para a cura das taquicardias supraventriculares mediadas por feixes anômalos, com ou sem pré-excitação ventricular.

Taquicardia por reentrada atrioventricular por feixe lento

Raramente, feixes anômalos AV ocultos apresentam condução lenta, possibilitando um tipo peculiar de taquicardia por reentrada AV ortodrômica (ver Figura 45.16 B) conhecido como *taquicardia de Coumel*, cujo principal aspecto é o seu caráter incessante,[7] ou seja, frequentemente começa de forma espontânea, sem a necessidade de nenhuma extrassístole, e se mantém por longos períodos. Comumente existem sintomas de palpitações muito frequentes desde a infância ou adolescência, podendo ocorrer insuficiência cardíaca por taquicardiomiopatia. O estímulo desce pelo sistema de condução normal – originando um QRS estreito – e sobe por um feixe anômalo lento geralmente localizado na região posterosseptal. Tem frequência relativamente lenta, relação AV 1:1 e PR < RP. Geralmente responde bem aos bloqueadores de cálcio ou betabloqueadores. Entretanto, a ablação por cateter é o tratamento de eleição com eliminação do feixe anômalo. A cura é obtida praticamente em todos os casos sem complicações e sem lesão do sistema de condução AV normal.

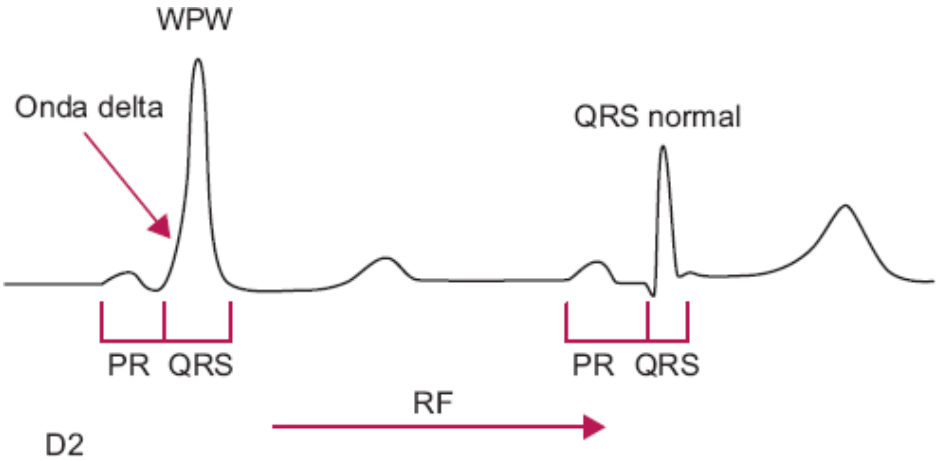

Figura 45.18 Eliminação definitiva de feixe anômalo anterosseptal por meio de ablação por cateter com radiofrequência (RF). No segundo complexo QRS, observa-se o desaparecimento da onda delta. Este é o tratamento de eleição das taquicardias supraventriculares mediadas ou conduzidas por feixes anômalos, assim como da pré-excitação ventricular. O caso deste exemplo é o que apresenta maior risco de bloqueio atrioventricular (BAV) durante a ablação. Apesar disto, observa-se a eliminação do feixe anômalo sem afetar a condução AV normal.

Taquicardia atrial

As taquicardias atriais são taquicardias supraventriculares com frequência atrial geralmente de 150 a 200 bpm. Caracterizam-se por apresentarem onda *P* precedendo o QRS com morfologia diferente da onda *P* sinusal. Pode ocorrer condução AV variável. Quando a relação AV é 1:1 comumente o intervalo PR < RP (Figura 45.19, à esquerda). Os mecanismos envolvidos geralmente são a reentrada ou o automatismo (mais frequente).[8] A atividade deflagrada é mais rara. Geralmente estão relacionadas com patologia atrial (miocardite, cicatriz cirúrgica, fibrose, isquemia, displasia, doença reumática, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], valvopatia etc.). A reversão das crises pode ser feita com betabloqueadores, propafenona ou amiodarona (intravenosa), com Cete (reentrada) ou com cardioversão torácica externa. O tratamento paliativo é feito com antiarrítmicos (betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, propafenona ou amiodarona). A anticoagulação pode ser necessária nos casos em que a arritmia persiste por longos períodos. O tratamento definitivo é feito com a correção da causa subjacente e a eliminação do foco arritmogênico é obtida com ablação por cateter com RF com até 80% de sucesso na primeira sessão (Figura 45.20).

Taquicardia sinusal

A taquicardia sinusal é uma condição clínica, caracterizada por aumento da frequência sinusal, acima dos 100 bpm, podendo ultrapassar os 200 bpm. É muito comum na infância e adolescência, podendo ser fisiológica em situações de estresse físico ou emocional, ou mesmo em repouso, como na febre, hipotensão, tireotoxicose, anemia, hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto, síndrome do pânico, medicamentos, fármacos, taquicardia postural inapropriada etc. O início da taquicardia pode ser gradual (por hiperautomatismo)[9] ou súbito (reentrada sinoatrial).[10] O ECG mostra uma taquicardia regular, com P antes do QRS com morfologia sinusal e, geralmente, PR < RP. Manobras respiratórias e/ou vagais podem alterar transitoriamente a frequência sinusal ou a condução AV, permitindo o diagnóstico correto. Os pacientes geralmente se queixam de palpitações paroxísticas e/ou persistentes. Quando eventuais, podem ser conduzidos clinicamente, porém quando muito frequentes ou permanentes podem necessitar de intervenção em unidades de emergência para infusão intravenosa de antiarrítmicos ou reversão mediante estimulação esofágica no caso da taquicardia sinoatrial. Quando não há controle da causa subjacente e não há resposta adequada às manobras farmacológicas pode ser realizada a ablação por RF na região do nó sinusal (ver Figura 45.20), porém, nesse caso eventualmente pode ser necessário o implante de marca-passo após a ablação.

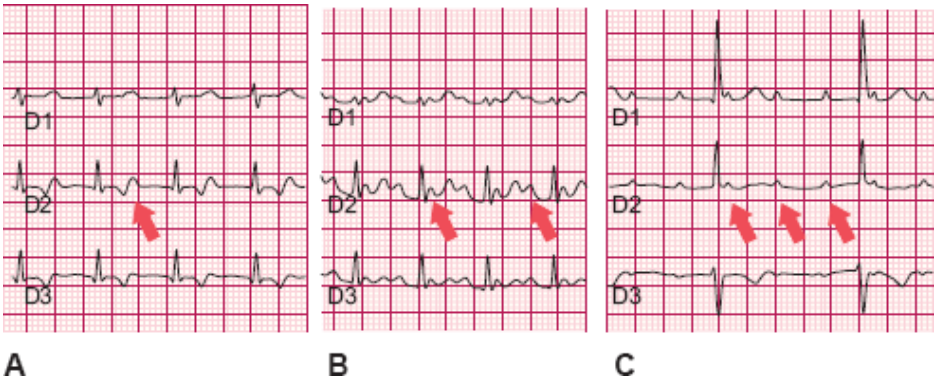

Figura 45.19 Traçados mostrando taquicardias atriais com diferentes graus de bloqueio atrioventricular (BAV). **A.** Forma comum da taquicardia atrial com RP > PR. **B.** Taquicardia atrial com BAV de 1º grau. O intervalo RP torna-se menor que o PR e as ondas P podem coincidir com a onda T. **C.** Taquicardia atrial mais rápida conduzida aos ventrículos na razão 2:1. São necessárias três ondas P para gerar cada QRS, mantendo a frequência ventricular reduzida.

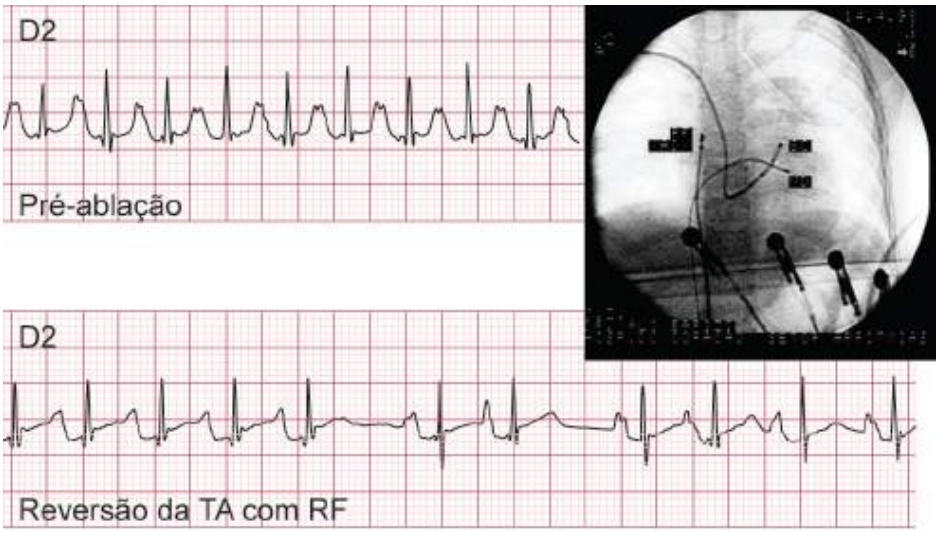

Figura 45.20 Tratamento de taquicardia atrial (TA) por meio de ablação por radiofrequência (RF). Neste caso, a taquicardia era originada por reentrada em uma área próxima ao nó sinusal. A onda P está coincidindo com o final da onda T. No traçado inferior, verifica-se o desaparecimento da taquicardia poucos segundos após o início da aplicação de RF. No detalhe, observa-se o eletrodo de RF em uma posição lateral ao nível da junção da veia cava superior com o átrio direito.

Taquiarritmias Ventriculares

Enrique Indalécio Pachón Mateos, José Carlos Pachón Mateos e Tasso Júlio Lobo

Considera-se taquiarritmia ventricular uma sucessão de três ou mais batimentos ventriculares (originados abaixo do nó AV) em uma frequência maior que 100 bpm.

Classificação e tipos de taquiarritmias ventriculares

A classificação das taquiarritmias ventriculares é organizada da seguinte maneira (Figura 45.21):

- Quanto à duração
  - Sustentada: quando têm duração maior que 30 segundos ou necessitam intervenção terapêutica imediata para evitar colapso hemodinâmico
  - Não sustentada: quando a duração é menor que 30 s
  - Incessante: quando recomeça espontaneamente de forma repetitiva, após alguns batimentos sinusais, geralmente não necessitando de extrassístoles deflagradoras
- Quanto à morfologia
  - Monomórfica: quando os complexos QRS têm morfologia constante
  - Polimórfica: quando existe variação da morfologia de um QRS para outro, na mesma derivação
- Quanto à regularidade
  - Regular: quando os intervalos RR são iguais
  - Irregular: quando os intervalos RR têm durações diferentes

- Quanto ao modo de início
  - Paroxística: quando têm início e término súbitos
  - Não paroxística: quando têm início e término gradativos
- Outras classificações
  - Idiopática: recebe essa denominação a taquiarritmia para a qual não se encontra nenhuma etiologia (também chamada *taquiarritmia do coração normal*)
  - Fascicular: trata-se de uma taquiarritmia originada nos fascículos do sistema His-Purkinje (ramos direito ou esquerdo ou nos hemirramos) caracterizada geralmente por QRS mais estreito que o da taquiarritmia parietal (ver Figura 45.21 C)

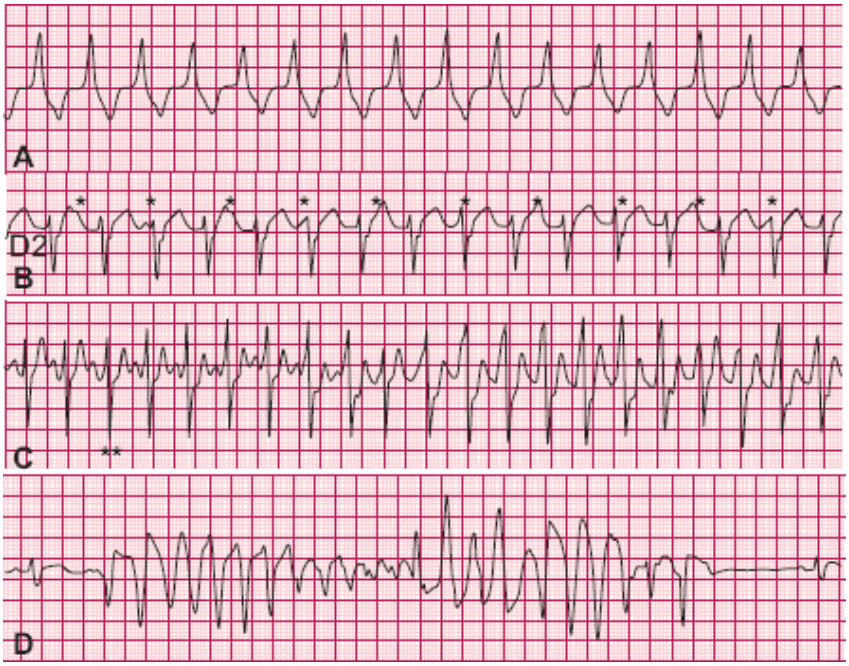

Figura 45.21 Tipos de taquiarritmia. **A.** Taquiarritmia ventricular sustentada, regular. Não é possível observar a atividade atrial. **B.** Taquiarritmia fascicular sustentada. As ondas P são visíveis (*) e estão dissociadas do ritmo ventricular, mostrando que não há condução retrógrada aos átrios (dissociação atrioventricular) e confirmando o diagnóstico da origem ventricular da taquiarritmia. **C.** Taquiarritmia ventricular não paroxística. Observa-se que, a partir do complexo (**), ocorre uma fusão progressiva até a captura completa dos ventrículos pela taquiarritmia. **D.** Tipo especial de taquiarritmia ventricular polimórfica que apresenta mudança cíclica da polaridade dos complexos QRS, conhecida como *torsades de pointes* ou taquiarritmia helicoidal.

  - Bidirecional: tipo especial de taquiarritmia ventricular que apresenta complexos QRS com polaridades opostas em uma mesma derivação, de forma alternada, que em geral se origina em portadores de síndrome do QT longo, de taquiarritmia ventricular adrenérgico-dependente ou na intoxicação digitálica
  - *Torsades de pointes*: é um tipo especial caracterizada por surtos de taquiarritmia ventricular polimórfica não sustentada. Tipicamente, os complexos QRS, a cada surto, tendem a inverter a polaridade na mesma derivação, originando o nome característico. É uma arritmia grave que facilmente evolui para fibrilação ventricular (Figura 45.21 E).

Mecanismo das taquiarritmias ventriculares

As taquiarritmias ventriculares podem ser originadas por mecanismo de reentrada, atividade deflagrada ou automatismo.

Reentrada

A reentrada no músculo ventricular, com ou sem a participação do tecido especializado de condução, é o mecanismo responsável pela grande maioria das taquiarritmias ventriculares. O exemplo típico é a taquiarritmia paroxística da fase crônica do infarto do miocárdio. O circuito de reentrada em geral é formado em uma área de cicatrização onde existem cordões de células miocárdicas (tecido excitável, geralmente de condução lenta e anisotrópica) entremeados com material fibroso (tecido não excitável) (Figura 45.22). A origem mais comum é a cicatrização deixada por um infarto do miocárdio, porém as miocardites, a doença de Chagas, os aneurismas, as cardiomiopatias, as cicatrizes cirúrgicas, a displasia e as doenças degenerativas também podem formá-los. As taquiarritmias ventriculares originadas por reentrada geralmente são monomórficas paroxísticas e, na forma típica, uma extrassístole ventricular é o agente deflagrador.

Atividade deflagrada

Esse mecanismo origina arritmias por oscilações de voltagem do potencial de ação na fase de recuperação. Essas oscilações são

conhecidas como pós-potenciais precoces – quando ocorrem nas fases 2 e 3 – e tardios – quando ocorrem na fase 4 (Figura 45.23). De modo geral, os pós-potenciais precoces são favorecidos por bradicardia, ao passo que os tardios são geralmente induzidos por condições que aumentam a frequência cardíaca.

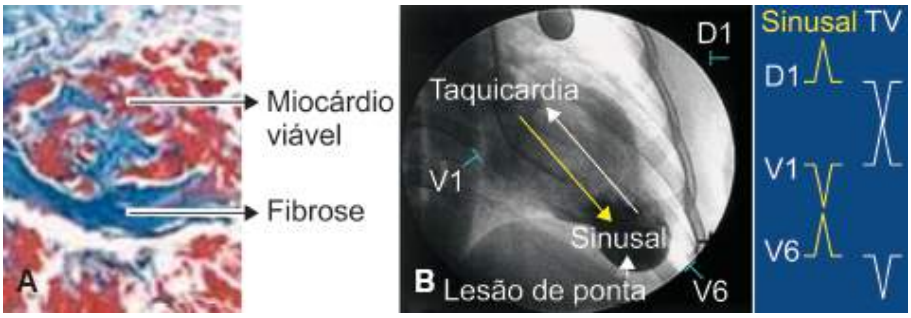

Figura 45.22 **A.** Histopatologia de uma região arritmogênica do miocárdio. As trabéculas fibrosas e eletricamente não excitáveis estão coradas em *azul* e o miocárdio viável está corado em *vermelho*. A atividade elétrica do miocárdio pode circular em volta das regiões de fibrose, criando uma reentrada. **B.** Imagem de uma ventriculografia de um paciente chagásico que desenvolveu a típica lesão de ponta. No esquema, a inversão de polaridade da taquiarritmia quando originada nessa região.

Automatismo

O automatismo é uma propriedade normal das células do nó sinusal, nó AV e sistema His-Purkinje. Também existe nas células miocárdicas de forma quiescente. Quando o nó sinusal deixa de atuar, marca-passos subsidiários do nó AV e sistema His-Purkinje assumem o comando do ritmo cardíaco, constituindo os ritmos de escape. Não obstante, em determinadas condições podem surgir focos de automatismo anormal que competem ou superam o marca-passo sinusal.

Tipos específicos de taquiarritmias ventriculares

Taquiarritmia ventricular pós-infarto do miocárdio

A etiologia mais frequente da taquiarritmia ventricular é a coronariopatia, principalmente o infarto do miocárdio. As arritmias ventriculares podem ocorrer nas primeiras 48 h, após esse período (mas ainda na fase aguda) ou na fase crônica quando a fibrose ficou bem estabelecida. A redução imediata da isquemia é o primeiro tratamento para a arritmia ventricular, em qualquer fase. Na Tabela 45.5 temos as alternativas para o tratamento imediato da taquiarritmia ventricular secundária ao infarto.

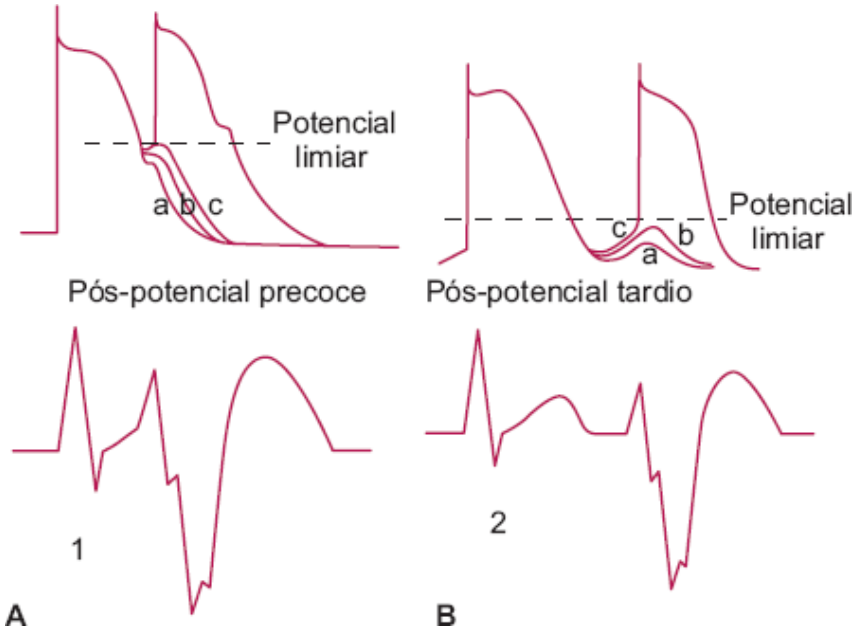

Figura 45.23 Esquema dos pós-potenciais precoces (**A**) e tardios (**B**), originando, respectivamente, extrassístoles ventriculares muito precoces (protodiastólicas) e tardias (mesodiastólicas). No primeiro caso, ocorre interrupção da onda T pela extrassístole (R/T). Eventualmente em razão de grande precocidade, a ectopia pode não ocorrer graças à refratariedade miocárdica. Na parte superior do esquema, observa-se que somente os pós-potenciais que atingem o potencial limiar originam um novo potencial de ação (*c*). Os pós-potenciais *a* e *b* não atingem o potencial limiar, restringindo-se a uma atividade localizada, sem propagação.

Taquiarritmia ventricular na cardiomiopatia dilatada

Apresenta-se de forma variada tais como extrassístoles monomórficas, polimórficas, isoladas, pareadas, taquiarritmias

ventriculares não sustentadas e sustentadas. Apesar da enorme diversidade de etiologias da cardiomiopatia dilatada (boxe *Principais etiologias da cardiomiopatia dilatada*), a gravidade das arritmias nessa condição é mais relacionada com o grau de comprometimento miocárdico que com a origem da cardiomiopatia. É na cardiopatia chagásica crônica que se encontra a maior variedade de taquiarritmias ventriculares da cardiomiopatia dilatada. Além de comprometimento difuso do miocárdio, geralmente ocorrem lesões localizadas capazes de constituir áreas de fibrose, discinesias e aneurismas, o mais típico deles conhecido como *lesão da ponta* do ventrículo esquerdo (ver Figura 45.22). Muitas vezes, o melhor tratamento é a retirada cirúrgica da ponta do ventrículo esquerdo.

O tratamento pode ser:

- Farmacológico: os antiarrítmicos dos grupos I (A, B e C) e IV tendem a aumentar a mortalidade independente do efeito antiarrítmico. Somente a amiodarona e alguns betabloqueadores têm mostrado valor na prevenção de morte súbita. Isso também tem sido observado na doença de Chagas[1]
- Ablação por radiofrequência por meio de cateter: nos portadores de taquiarritmias monomórficas sustentadas, bem toleradas e reprodutíveis no estudo eletrofisiológico é possível localizar o foco arritmogênico e eliminá-lo com RF, na maioria dos casos. Quando o foco arritmogênico não é totalmente eliminado, em geral pode ser modificado, tornando-se mais responsivo aos medicamentos
- Desfibrilador-cardioversor implantável: é o tratamento de escolha nos casos em que não se consegue eliminar ou controlar a taquiarritmia com outras alternativas terapêuticas.

Taquiarritmia ventricular por reentrada ramo a ramo

Geralmente ocorre em cardiomiopatia dilatada isquêmica e não isquêmica e é originada por macrorreentrada, utilizando estruturas normais do território ventricular. Na sua forma mais típica, o movimento de reentrada sobe pelo ramo esquerdo, desce pelo ramo direito e retorna ao ramo esquerdo através do miocárdio ventricular. Consequentemente, a morfologia da taquiarritmia é de bloqueio de ramo esquerdo, porque o miocárdio ventricular é ativado a partir do ramo direito (Figura 45.24).

Tabela 45.5 Alternativas para o tratamento imediato da crise de taquicardia ventricular pós-infarto do miocárdio (foram omitidos os fármacos não comercializados no Brasil).

Mal tolerada		
Cardioversão torácica externa imediata, sincronizada (100 a 360 J)		
Overdrive com marca-passo provisório ou definitivo sob programação temporária		
Bem tolerada		
Fármaco	**Dose IV**	**Cuidados e complicações**
Amiodarona	150 mg/10 min	Repetir a cada 15 min, DM = 2,2 g/24 h – hipotensão, bradicardia
Lidocaína	0,5 a 0,75 mg/kg	Repetir a cada 5/10 min até DM = 3 mg/kg/h. Iniciar infusão contínua 1 a 4 mg/min. Cuidado com depressão respiratória e convulsões
Ablação por RF	–	Casos de TV bem tolerada, incessante ou rebelde às manobras farmacológicas podem ser imediatamente tratados com ablação do foco arritmogênico
MP provisório	–	Além de útil na reversão por *overdrive* de casos refratários, pode evitar novas crises com técnicas de “sobre-estimulação”

BAV = bloqueio atrioventricular; DM = dose máxima; IV = via intravenosa; MP = marca-passo; RF = radiofrequência; TV = taquicardia ventricular.

Principais etiologias da cardiomiopatia dilatada

- Cardiomiopatia isquêmica
- Cardiomiopatia infecciosa: viral, doença de Chagas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*), doença de Lyme etc.
- Cardiomiopatia tóxica: álcool, antiblásticos, cocaína, acúmulo de arsênico e cobalto, deficiência de selênio etc.
- Cardiomiopatia familiar

- Condições hereditárias: hemocromatose, doenças neuromusculares, anemia sideroblástica etc.
- Cardiomiopatia periparto
- Taquicardiomiopatia
- Cardiomiopatia do lúpus eritematoso sistêmico
- Sarcoidose
- Doença celíaca
- Cardiomiopatia autoimune
- Distúrbios endócrinos
- Desnutrição
- Apneia obstrutiva do sono
- Não compactação ventricular.

O tratamento farmacológico não é eficaz e seguro nessa arritmia. A ablação por RF é o tratamento de eleição, permitindo a cura de todos os casos. Pode ser necessário o implante de marca-passo definitivo, que deverá ser do tipo multissítio, tendo-se em conta a presença de cardiomiopatia dilatada grave na grande maioria dos casos.

Taquiarritmia fascicular

É uma taquiarritmia originada no sistema His-Purkinje caracterizada por QRS relativamente estreito (confundida com supraventricular) em decorrência de ativação ventricular muito rápida (Figura 45.25). É também conhecida como *taquiarritmia idiopática do ventrículo esquerdo* ou *taquiarritmia ventricular verapamil-sensível* ou *taquiarritmia de Belhassen*. Na maioria dos casos, não há cardiopatia associada. Palpitações e tonturas são as formas clínicas mais frequentes. O quadro clínico e o padrão eletrocardiográfico geralmente possibilitam o diagnóstico sem dificuldade. O ECG de alta resolução é praticamente normal, assim como o ecocardiograma e a ressonância magnética (RM). O estudo eletrofisiológico intracardíaco é muito importante porque possibilita induzir a taquiarritmia, estudar sua origem, estudar a estabilidade elétrica ventricular e afastar outros tipos de taquiarritmia. Apesar de ser uma taquiarritmia ventricular, mostra bons resultados ao tratamento com verapamil que pode ser utilizado para reverter e prevenir as crises. Os fármacos do grupo III (amiodarona e sotalol) geralmente são bastante eficientes na prevenção das crises. O tratamento definitivo é realizado com ablação por RF que apresenta uma eficácia de cura de 85 a 100%.

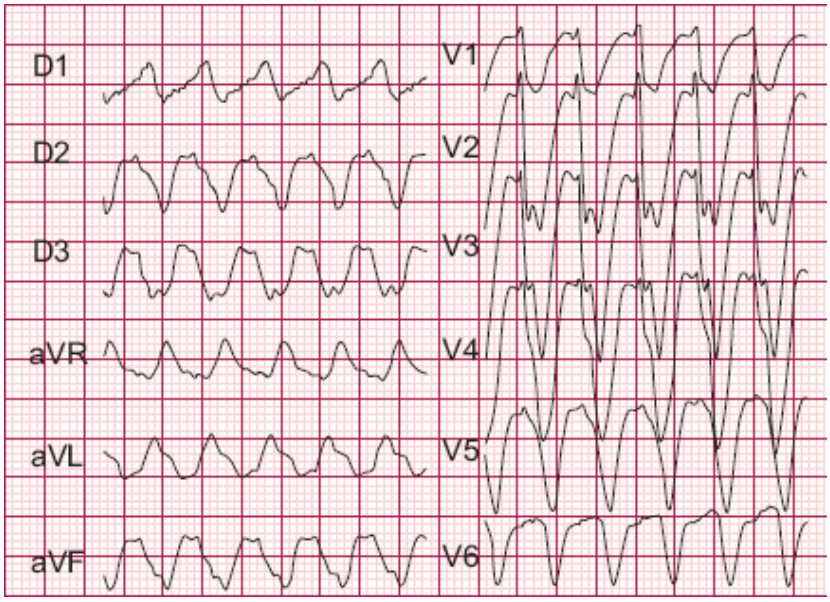

Figura 45.24 Taquiarritmia ventricular por reentrada ramo a ramo em paciente portador de cardiomiopatia dilatada com frequência de 202 batimentos por minuto (bpm), evoluindo com síncopes de repetição e dois episódios de morte súbita recuperada.

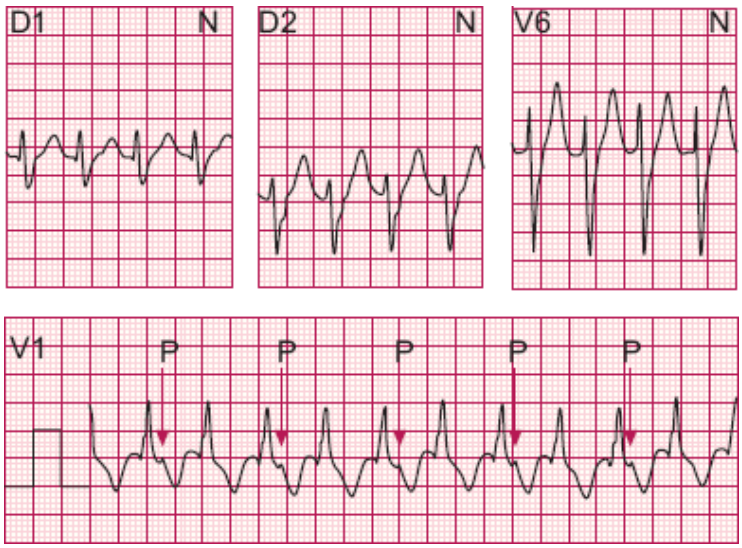

Figura 45.25 Taquiarritmia fascicular. Observa-se morfologia de bloqueio completo de ramo direito (BCRD) com eixo desviado para cima e QRS relativamente estreito (140 ms). Além disso, existe dissociação atrioventricular – AV (frequência atrial menor que a ventricular). Apesar de estar no território ventricular, essa taquiarritmia foi induzida e revertida por estimulação atrial transesofágica.

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

Patologia caracterizada por alterações estruturais do ventrículo direito (dilatação, hipertrofia, aneurismas), associada a taquiarritmias ventriculares sustentadas e não sustentadas. É causa frequente de morte súbita em algumas regiões (principalmente no sul da Itália).[2] Existe infiltração fibrogordurosa e inflamatória da parede do ventrículo direito (vias de saída, ponta e/ou região subtricúspide), que favorece o aparecimento de aneurismas e de microaneurismas, resultando em áreas de reentrada.

O ECG pode estar normal ou apresentar bradicardia e bloqueio AV de primeiro grau; padrão de bloqueio de ramo direito (BRD) ou QRS alargado (> 110 em V1); quando não existe bloqueio de ramo podem ser observados espessamento e prolongamento da porção final do QRS mais evidente em V1 e V2 (onda épsilon); presença de ondas T invertidas em V2 e V3 sem BRD e pode existir extrassístole ventricular com morfologia do ventrículo direito. As taquiarritmias tipicamente apresentam morfologia de BCRE (Figura 45.26) com eixo desviado para a direita (quando originadas na via de saída) ou, menos comumente, para a esquerda (quando originadas em região apical ou parede inferior). O diagnóstico é muito raro em crianças. O paciente pode ser totalmente assintomático ou ter palpitações, síncope ou morte súbita. As arritmias são geralmente desencadeadas por esforço físico.[3] O ecocardiograma e a cintigrafia miocárdica possibilitam detectar dilatação do ventrículo direito e redução de sua fração de ejeção. Além disto, pode identificar aneurismas em alguns casos, assim como o cateterismo cardíaco. O exame não invasivo mais útil na avaliação estrutural dessa patologia tem sido a RM. Outro exame não invasivo de grande importância é o ECG de alta resolução.

No tratamento, podem ser utilizados os antiarrítmicos das classes I, II e III, porém os melhores resultados têm sido obtidos com sotalol. A ablação por RF é reservada aos casos rebeldes à terapia farmacológica e tem grande aplicação nos portadores de desfibrilador-cardioversor implantável que apresentam choques repetitivos. Nos casos refratários ao tratamento clínico e à ablação por RF o tratamento de escolha é o implante de desfibrilador-cardioversor implantável.

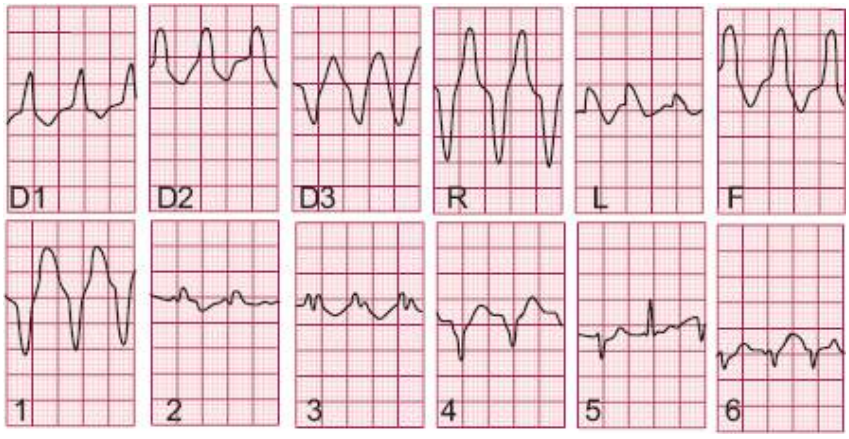

Figura 45.26 Taquiarritmia ventricular com frequência de 150 batimentos por minuto (bpm), originada por displasia arritmogênica do ventrículo direito com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) e eixo normal.

Síndrome de Brugada

É caracterizada por um padrão eletrocardiográfico específico – morfologia de BRD e supradesnivelamento de ST de V1-V3 –

intervalo QT normal e arritmias ventriculares com alto risco de síncopes e morte súbita.[4] Os conhecimentos atuais indicam que é causada por anomalia genética originada por uma mutação do gene SCN5A. Do ponto de vista anatômico, o coração é normal. A redução da atividade dos canais de sódio na camada subepicárdica favorece uma repolarização mais rápida nessas células, reduzindo a duração da fase 2 (*plateau*) em relação à camada subendocárdica (Figura 45.27). Dessa forma, logo após a despolarização surgem áreas repolarizadas ao lado de outras ainda despolarizadas resultando em um ECG bastante característico (Figura 45.28). A síndrome de Brugada é muito rara em nosso meio, mas é muito frequente em países orientais como Tailândia, Filipinas e Japão. O diagnóstico é definido pela história clínica e pelo ECG típico. Muitos casos apresentam ECG normal, sendo a patologia evidenciada somente pelo teste dos bloqueadores de sódio. A síndrome de Brugada é uma doença de alto risco de morte súbita por taquiarritmia ventricular, mesmo em pacientes assintomáticos. Estima-se que a probabilidade anual de evento arrítmico potencialmente fatal seja de 13,7% nos pacientes recuperados de morte súbita, 8,8% naqueles com história de síncope e 5% nos casos assintomáticos. Infelizmente, o tratamento farmacológico é ineficaz. O único fármaco que mostra efeito eletrofisiológico favorável é a quinidina,[5] porém não existem dados clínicos concretos que permitam recomendá-la como uma alternativa segura para a prevenção de morte súbita nessa patologia. O isoproterenol tem mostrado propriedade supressora da arritmia, tendo sido demonstrada em condições de extrema gravidade como a *tormenta elétrica*. O desfibrilador-cardioversor implantável é o tratamento indicado para todo portador da síndrome de Brugada em condição de risco.

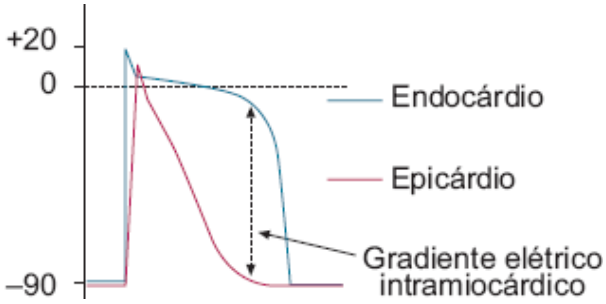

Figura 45.27 Esquema dos potenciais de ação transmembrana na síndrome de Brugada. A recuperação mais rápida da camada subepicárdica em relação à subendocárdica causa um gradiente elétrico transmural. A diferença de potencial momentaneamente resultante pode ser suficiente para reexcitar as células, causando uma reentrada de fase 2.

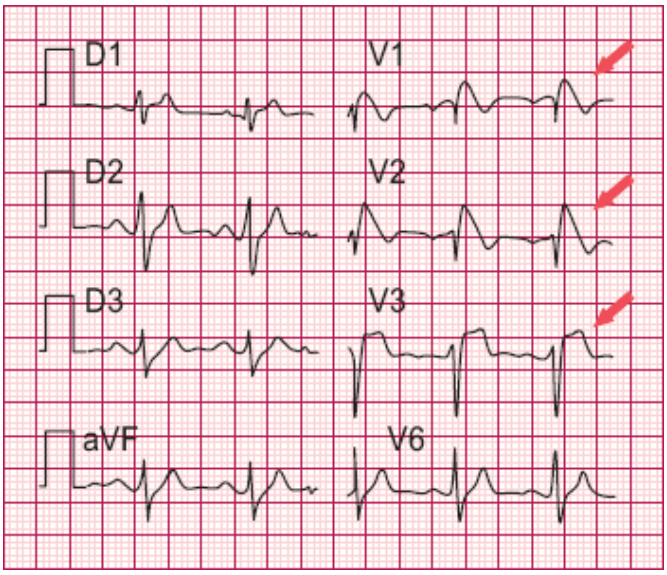

Figura 45.28 Eletrocardiograma (ECG) típico da síndrome de Brugada mostrando o padrão sugestivo de bloqueio de ramo direito, elevação do segmento ST de V1-V3 e tendência a bloqueio atrioventricular de 1º grau. (Adaptada de Ramón Brugada Senior Foundation.)

Síndrome do QT longo

Trata-se de uma condição caracterizada por prolongamento anormal do intervalo QT, associada à ocorrência de taquiarritmias ventriculares com alto risco de morte súbita, em geral extrassístole e taquiarritmia ventriculares polimórficas. Pode ser congênita ou adquirida. A forma congênita pode ser muito rara, autossômica recessiva, acompanhada de surdez (síndrome de Jervell-Lange Nielsen) ou, com mais frequência, sem surdez, autossômica dominante (síndrome de Romano Ward). Um novo tipo, também raro, acompanhado de anormalidades musculoesqueléticas e paralisia muscular periódica por hipopotassemia, é conhecido como síndrome de Andersen. Existem também os portadores da anomalia genética, que não apresentam nenhuma manifestação clínica espontânea, porém podem apresentá-las diante de certas condições, como o uso de certos fármacos, estresse físico ou alterações eletrolíticas (boxe *Causas de síndrome do QT longo*). As arritmias são extrassístoles ventriculares polimórficas, taquiarritmia ventricular bidirecional, taquiarritmia ventricular polimórfica (tipicamente a *torsades de pointes*) e a fibrilação ventricular.

A sintomatologia pode variar desde pré-síncope, convulsão, síncope até morte súbita. Uma história familiar de morte súbita é

forte preditor de mortalidade. Na síndrome do QT longo tipo 1, geralmente as arritmias são deflagradas durante esforço físico, o tipo 2 por estresse mental, por exemplo por fortes ruídos, e o tipo 3 apresenta as arritmias em repouso ou durante o sono. O diagnóstico é feito principalmente por história clínica e ECG (Figura 45.29). O estudo eletrofisiológico tem indicação limitada. O estudo genético ainda não é utilizado rotineiramente, devendo ser amplamente utilizado em um futuro próximo.[6]

O tratamento pode ser:

- Forma congênita: redução acentuada da atividade física. Os esportes competitivos estão contraindicados, assim como os medicamentos e as substâncias que prolongam o QT. Devem-se utilizar betabloqueadores em doses máximas. A denervação cirúrgica está indicada essencialmente nos casos que continuam com síncope. O marca-passo está indicado quando há bradicardia ou BAV e o desfibrilador implantável nos sobreviventes de parada cardíaca

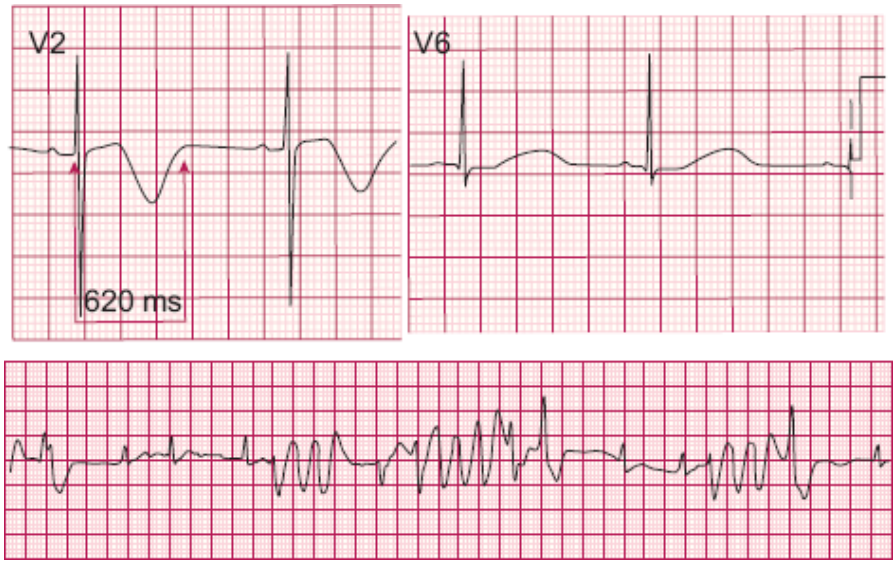

Figura 45.29 Caso de síndrome do QT longo tipo 1. Observam-se as ondas T amplas, monofásicas. Esse paciente, com 12 anos de idade, apresentou dois episódios de parada cardíaca. O intervalo QT medido (620 ms) e o QT corrigido (567 ms) são bastante prolongados. O intervalo QT corrigido > 500 ms é indicador de alto risco. O traçado inferior mostra o início de crises de taquiarritmia tipo *torsades de pointes* e foi obtido por ocasião do ingresso na unidade de terapia intensiva.

Causas de síndrome do QT longo

- Congênita: síndrome de Jervell-Lange Nielsen, síndrome de Romano Ward, síndrome de Andersen
- Idiopática
- Adquirida
- Distúrbios metabólicos: hipopotassemia, hipomagnesemia, desnutrição grave, dietas com proteína líquida, anorexia grave
- Bradiarritmias
- Antiarrítmicos: quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida, mibefradil, amiodarona
- Antimicrobianos: eritromicina, azitromicina, claritromicina, sulfametoxasol, trimetoprima, cetoconazol, itraconozol, pentamidina, ampicilina, espiramicina, cloroquina
- Anti-histamínicos: terfenadina, astemizol
- Psicotrópicos: tioridazina, fenotiazinas, butirofenona, antidepressivos tri ou tetracíclicos, haloperidol, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, risperidona
- Outras causas: prolapso de valva mitral, infarto ou isquemia miocárdicos, lesões intracranianas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*), hipotermia etc.

- Forma adquirida: é fundamental a eliminação do fator causal com a retirada de condições precipitantes e a correção de anormalidades metabólicas (hipopotassemia, por exemplo).

Taquiarritmia ventricular polimórfica catecolaminérgica

É caracterizada por taquiarritmia ventricular polimórfica, induzida por ação adrenérgica, em portadores de coração estruturalmente normal e intervalo QT normal. Os pacientes têm história pregressa de síncopes e história familiar de síncopes e morte súbita em 33% dos casos.[7] O ECG em ritmo sinusal não apresenta nenhuma anormalidade específica. A taquiarritmia é polimórfica (Figura 45.30 A), porém os complexos QRS podem assumir um padrão tipicamente bidirecional (Figura 45.30 B) (essa morfologia também pode ser observada na síndrome do QT longo). Durante o teste ergométrico ou infusão de isoproterenol,

geralmente é possível reproduzir a taquiarritmia que surge quase sempre com frequência sinusal maior que 120 bpm. Nos casos graves, a mortalidade é alta mesmo com tratamento clínico adequado, sendo necessário o implante de desfibrilador-cardioversor implantável (30% dos pacientes).

Taquiarritmia ventricular do coração normal

Exceto pelo foco da arritmia, o coração é normal sob os pontos de vista estrutural, funcional e eletrofisiológico. Se considerado que sua manifestação mais comum é na forma de extrassístoles do mesmo foco, observa-se que se trata de uma arritmia muito frequente e de grande relevância clínica pelo grande número de consultas cardiológicas. Grande parte dos pacientes é totalmente assintomática, sendo a arritmia descoberta em exames admissionais, pré-natais, escolares ou pré-operatórios. Quando sintomáticos, a queixa – praticamente constante em todos os casos – é a palpitação. As tonturas são menos frequentes e as síncopes são raras.

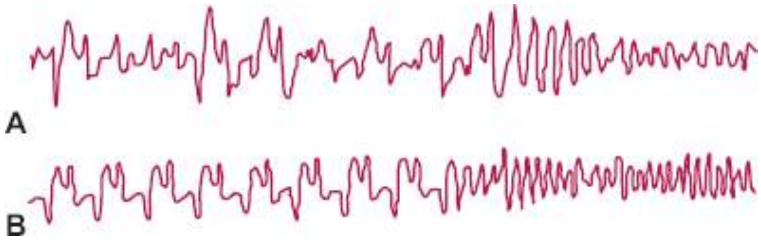

Figura 45.30 Taquiarritmias ventriculares catecolaminérgicas polimórficas (**A**) e bidirecional (**B**). Observa-se a evolução para fibrilação ventricular nos dois casos. (Fonte: por Priori *et al.*)[7]

No diagnóstico, é fundamental que se afastem hipertrofia, a isquemia, cardiomiopatia dilatada, condições agudas, como a miocardite e os distúrbios eletrolíticos, canalopatias (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada e taquiarritmia ventricular polimórfica catecolaminérgica), bem como a displasia arritmogênica do ventrículo direito.

O objetivo principal do tratamento é corrigir ou amenizar os sintomas. O tratamento farmacológico pode ser feito com verapamil, betabloqueadores, antiarrítmicos do grupo I (quinidina, disopiramida, mexiletina, propafenona) ou do grupo III (amiodarona, sotalol), porém, a taxa de sucesso é muito variável. A ablação por RF é indicada nos casos resistentes, de risco ou por decisão do paciente e sua taxa de sucesso é de 85 a 90% em nosso serviço.[8]

Diagnóstico Diferencial das Taquicardias com QRS Largo

José Carlos Pachón Mateos, Enrique Indalécio Pachón Mateos e Tomás Guilhermo S. Pena

Quando o QRS é estreito, com raras exceções, a taquicardia é supraventricular, porém quando é largo pode ser ventricular ou supraventricular. O tratamento e o prognóstico variam conforme seja de origem supraventricular ou ventricular, razão pela qual é importante fazer o diagnóstico diferencial, sempre que possível. Como o QRS normalmente é muito mais visível que a onda P, é altamente desejável que se pratique o diagnóstico a partir da análise do QRS. Neste capítulo, será exposta uma sequência diagnóstica adaptada e modificada por nós a partir dos trabalhos de Wellens[1] e Brugada.[2]

Algumas definições básicas estão relacionadas a seguir:

- Taquicardia: ritmo cardíaco com frequência maior que 100 bpm em repouso
- QRS largo: QRS com duração igual ou maior que 120 ms
- Território supraventricular: conjunto de estruturas acima da bifurcação do feixe de His (paredes atriais, nó sinusal, nó atrioventricular e feixe de His)
- Território ventricular: conjunto de estruturas abaixo da bifurcação do feixe de His (ramos do feixe de His e paredes ventriculares)
- Taquicardia supraventricular: taquicardia cuja manutenção depende do território supraventricular, mesmo que eventualmente seja originada no território ventricular. Podem apresentar-se com QRS largo ou estreito
- Taquicardia ventricular: taquicardia cuja manutenção depende do território ventricular mesmo que eventualmente seja originada a partir do território supraventricular. Com raras exceções apresentam sempre QRS largo
- Aberrância: neste capítulo considera-se "aberrância" quando o QRS de origem supraventricular se alarga em decorrência do bloqueio funcional de um ramo do sistema de condução intraventricular
- Ectopia: do grego *éktopos*, "que está fora de lugar". Neste capítulo, consideramos como "ectopia" o QRS que nasce nos ventrículos a partir de um foco "ectópico".

Alguns motivos para fazer o diagnóstico diferencial de uma taquicardia com QRS largo são:

- Na presença de cardiopatia, o diagnóstico de taquicardia ventricular significa um pior prognóstico

- A infusão intravenosa de medicamentos, normalmente utilizados no tratamento das taquicardias supraventriculares, tais como adenosina, verapamil ou betabloqueadores, pode ocasionar graves complicações (choque, isquemia, refratariedade etc.), se realizada em portadores de taquicardia ventricular
- A terapia definitiva, especialmente a não farmacológica, depende da localização do foco de origem da taquicardia.
- Quanto mais rápido o diagnóstico e a terapia apropriados, melhor o resultado. Quando a arritmia está sendo bem tolerada, frequentemente uma taquicardia ventricular é confundida com supraventricular.

Mecanismos das taquicardias de QRS largo

A taquicardia de QRS largo pode ser originada essencialmente por quatro mecanismos básicos, três de origem supraventricular e um de origem ventricular (Figura 45.31):

- Taquicardia supraventricular com bloqueio de ramo preexistente (Figura 45.31 A)
- Taquicardia supraventricular com aberrância de condução (Figura 45.31 B)
- Taquicardia supraventricular com condução AV por feixe anômalo (Figura 45.31 C)
- Taquicardia ventricular (Figura 45.31 D).

Taquicardia com aberrância de condução

Em pacientes com QRS estreito, o aumento súbito da frequência cardíaca originada por ritmo supraventricular pode ser acompanhado de alargamento reversível do QRS. Esse fenômeno é conhecido como *aberrância de condução* ou *fenômeno de Ashman*. De maneira simplificada, considera-se que os principais mecanismos de aberrância de condução são: bloqueio de fase 3 (Figura 45.32), captura retrógrada do ramo bloqueado (ver Figura 45.32) e bloqueio de fase 4 (Figura 45.33).

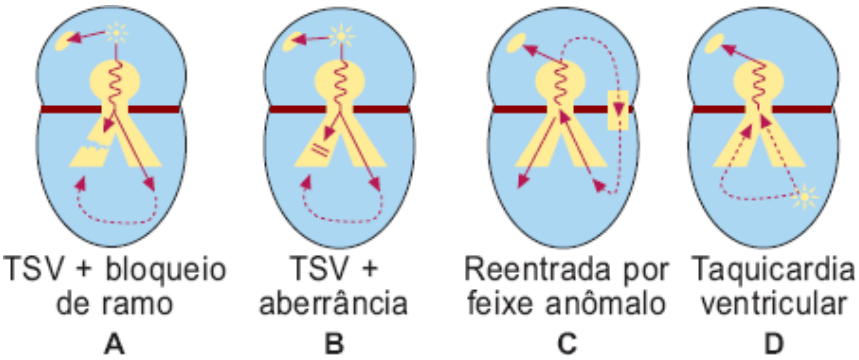

Figura 45.31 Mecanismos das extrassístoles ou taquicardias com QRS largos. No caso de existir bloqueio de ramo prévio (**A**) ou aberrância de condução (**B**) a taquicardia supraventricular terá QRS largo. Caso uma taquicardia supraventricular ative os ventrículos por um feixe anômalo (**C**) o QRS também será largo devido à ativação ventricular ectópica. Na taquicardia ventricular (**D**) o QRS é largo devido à captura ectópica dos ventrículos. Todavia, nas taquicardias fasciculares o QRS pode ser pouco alargado, porém, geralmente ≥ 130 ms.

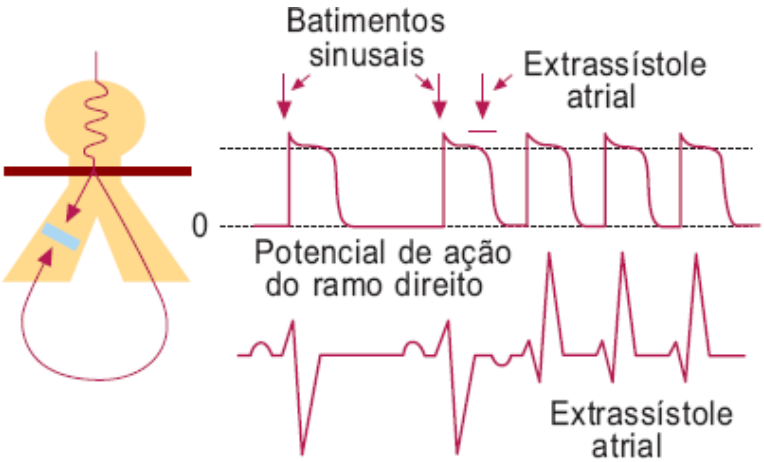

Figura 45.32 Mecanismos de instalação e de manutenção da aberrância de condução taquicardia-dependente ou de fase 3. O esquema mostra que a extrassístole supraventricular chega ao ramo direito no seu período refratário, sendo bloqueada nesse ponto, porém, acaba conduzida com morfologia de bloqueio do ramo direito (BRD). O bloqueio ocorreu porque a antecipação da extrassístole chegou no ramo direito na fase 3 do potencial de ação. Dessa forma, a aberrância ocasionada por antecipação do ciclo é chamada aberrância de fase 3 ou taquicardia-dependente. Todavia, a manutenção da aberrância nos outros complexos depende de que a condução pelo ramo esquerdo capture retrogradamente o ramo direito. Este é o segundo mecanismo da aberrância taquicardia-dependente, ou seja: captura retrógrada pelo ramo contralateral.

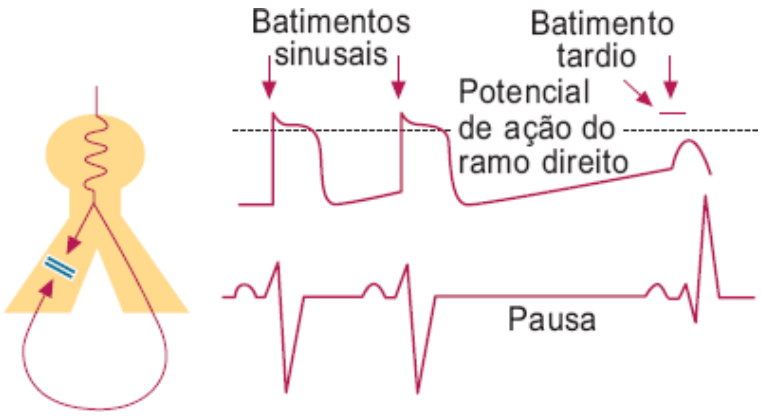

Figura 45.33 O oposto da aberrância de fase 3 ou taquicardia-dependente é a aberrância de fase 4 ou "bradicardia-dependente". Ao contrário da primeira que geralmente é funcional esta sempre acontece devido a doença do sistema His-Purkinje. Aparece no final de uma pausa (RR mais longo). Neste caso, a inatividade prolongada do sistema His-Purkinje provoca uma hipopolarização espontânea incapaz de conduzir adiante o próximo potencial de ação.

O grande dilema frente a um QRS largo é o diagnóstico de aberrância (supraventricular) ou de ectopia (ventricular). A seguir há algumas considerações para o diagnóstico diferencial:

- Ausência de complexos tipo RS de V1-V6: o padrão supraventricular sempre tem complexos rS nas precordiais direitas. A ausência de RS havendo complexos unicamente R ou qS sugere ectopia, ou seja, origem ventricular (Figura 45.34)
- Duração do intervalo RS: o intervalo RS > 100 ms é altamente sugestivo de ectopia (ver Figura 45.34)
- Dissociação AV: a presença de dissociação AV e/ou batimentos de fusão é altamente específica de ectopia (Figura 45.35).

Morfologia do QRS

Neste sentido, vamos analisar essencialmente as derivações V1-V2 e V6. V1 e/ou V2 facilmente nos possibilitam classificar o QRS largo no tipo BRD ou tipo BRE. É importante analisar a polaridade predominante do QRS em V1-V2 e V6 para concluir a origem provável da ativação ventricular. Complexos predominantemente negativos em V6 e positivos em V1 são tipicamente ectópicos (Figura 45.36), ou seja, a inversão do eixo normal fala a favor de ectopia. A seguir, são apresentadas algumas considerações sobre o assunto:

- QRS largo tipo bloqueio completo de ramo direito: a presença de complexos polifásicos tipo rR' ou rsR' (segundo r maior) é altamente sugestiva de aberrância principalmente se em V6 o QRS for predominantemente positivo. Complexos Rr', Rs ou qRs com predomínio de negatividade em V6 sugerem ectopia (Figura 45.37)

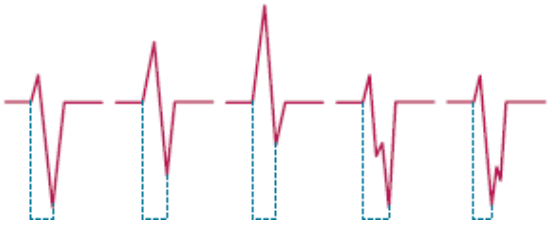

Figura 45.34 Exemplos de complexos RS com a recomendação para a medida do intervalo RS nas diversas morfologias.

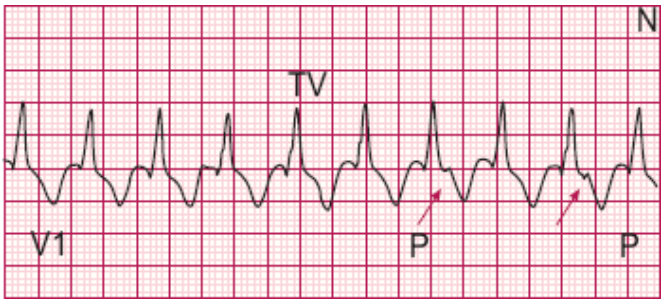

Figura 45.35 Exemplo de dissociação atrioventricular (AV) caracterizada por frequência ventricular maior que a atrial. Este achado é altamente específico de taquicardia ventricular, entretanto, pode ser difícil de ser observado. Tem o mesmo valor dos batimentos de fusão que são complexos formados pela fusão de uma captura ventricular pelo ritmo sinusal e um complexo ectópico ventricular. Aproximadamente 50% das taquicardias ventriculares capturam retrogradamente os átrios, impedindo o surgimento da dissociação AV.

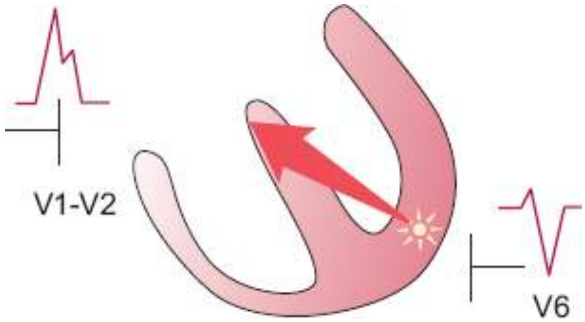

Figura 45.36 Na morfologia tipo bloqueio do ramo direito (BRD) a presença de complexos predominantemente negativos em V6 e positivos em V1 sugere fortemente a origem ventricular (ectopia) do QRS. Esta origem naturalmente inverte o complexo normal de origem sinusal (supraventricular) que desce em direção à ponta do coração e, portanto é negativo em V1 e positivo em V6.

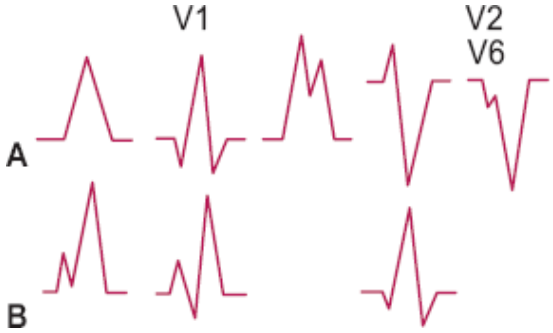

Figura 45.37 Diagnóstico diferencial de ectopia e aberrância no QRS tipo BRD. A existência de complexos polifásicos em V1 com R < R' sugere aberrância, e o contrário sugere ectopia. Ao mesmo tempo, complexos predominantemente positivos em V6 sugerem aberrância, e o contrário, ectopia.

- QRS largo tipo bloqueio completo de ramo esquerdo: deve ser analisado em V1 ou V2, tendo-se em vista três parâmetros principais: a duração da onda *r* (*a*), o intervalo de tempo entre o início do QRS e o nadir da onda *S* (*b*) e, finalmente, a presença de empastamento nos braços, descendente ou ascendente, da onda *S* (*c*) (Figura 45.38).

Cardiopatia subjacente

A presença de cardiopatia significativa e, principalmente, se o paciente tem história de infarto prévio é altamente sugestiva de ectopia (taquicardia ventricular). Algumas considerações:

- Idade: os portadores de taquicardia ventricular geralmente têm idade mais avançada que os de taquicardia supraventricular. O diagnóstico mais comum em crianças é o de taquicardia supraventricular por feixe anômalo e, em adultos jovens, o de taquicardia por reentrada nodal

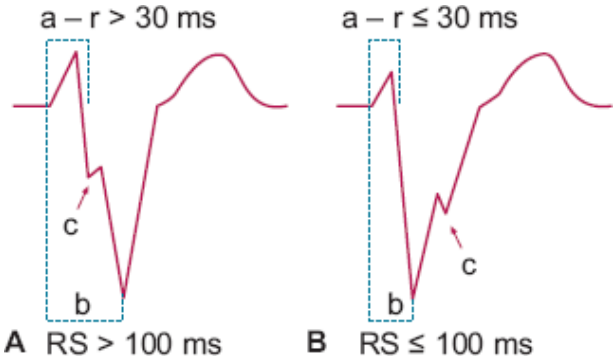

Figura 45.38 Morfologia do QRS largo em V1-V2 tipo bloqueio do ramo esquerdo (BRE). Devem-se analisar os elementos: *a* = r inicial; *b* = intervalo RS; *c* = empastamento descendente ou ascendente. *a* > 30 ms, RS > 100 ms e empastamento descendente da onda S no braço são típicos de ectopia (**A**), ao passo que o contrário é tipicamente visto na aberrância (**B**). O empastamento do QRS indica condução lenta. Esta ocorre quando o estímulo sai do sistema His-Purkinje (2ª fase da aberrância provocando empastamento ascendente) ou antes de entrar no sistema His-Purkinje (1ª fase da ectopia provocando empastamento na fase inicial, descendente, da onda S).

- Sintomas: dependem da combinação de uma série de fatores como: frequência ventricular; presença de cardiopatia; função ventricular; presença de assincronia AV e duração do QRS. De modo geral, quanto maior a frequência ventricular, mais grave a cardiopatia (valvopatia, discinesias etc.), pior função ventricular, maior assincronia AV e mais alargado o QRS, pior será o quadro clínico resultante. O diagnóstico diferencial entre ectopia e aberrância baseado somente na tolerância clínica da taquicardia não é seguro.

Exame físico

A visualização de *ondas a em canhão* no pulso venoso jugular, associado à grande mutabilidade da primeira bulha, sugere a presença de dissociação AV e, portanto, de taquicardia ventricular. A manobra de massagem dos seios carotídeos pode promover as seguintes respostas:

- Pode reverter ou alentecer uma taquicardia supraventricular
- Pode induzir um bloqueio AV transitório, reduzindo a frequência ventricular e permitindo observar o ritmo supraventricular subjacente
- Pode induzir um bloqueio ventriculoatrial transitório, demonstrando uma dissociação AV e, consequentemente, fazendo o diagnóstico de taquicardia ventricular
- Pode não interferir na taquicardia.

Diagnóstico diferencial do QRS largo em quatro passos

O diagnóstico diferencial entre ectopia e aberrância pode ser facilitado pela abordagem sistematizada do eletrocardiograma por meio de quatro etapas em sequência, conforme se observa na Figura 45.39. Seguindo esses quatro passos, é possível realizar o diagnóstico eletrocardiográfico com sensibilidade de 98% e especificidade de 97%.

Recentemente foi publicado outro algoritmo para o diagnóstico diferencial de aberrância e ectopia, também constituído por quatro passos, porém bastante simples, utilizando somente a derivação aVR[3] com sensibilidade e especificidade semelhante ao anterior (Figura 45.40).

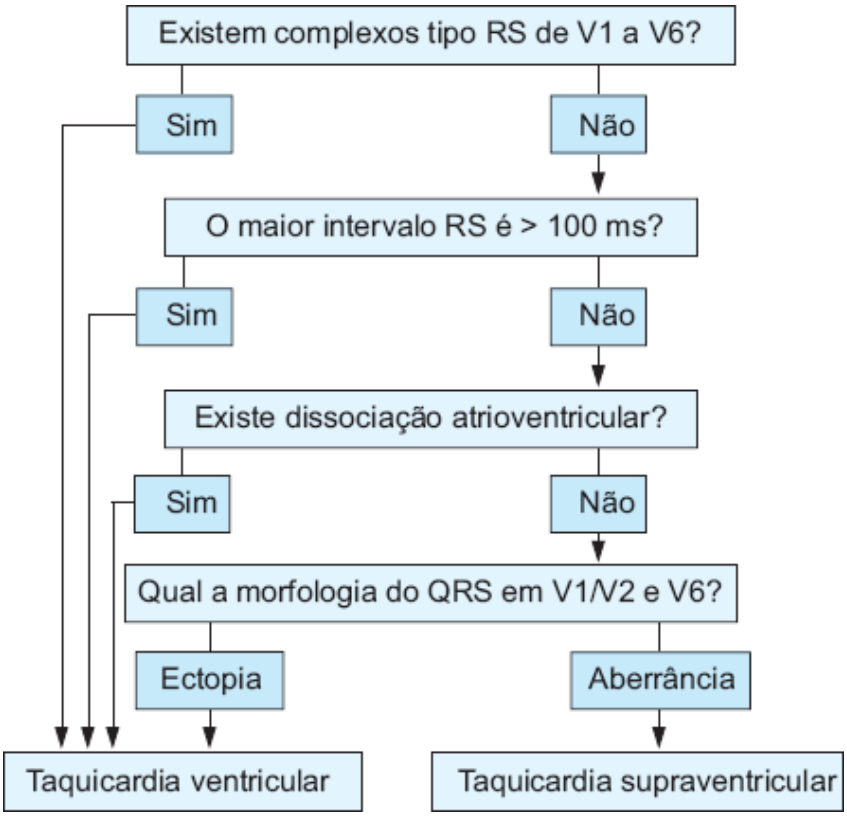

Figura 45.39 Diagnóstico diferencial entre ectopia e aberrância. É fundamental seguir os passos na ordem apresentada na figura, pois qualquer inversão tende a reduzir a acurácia diagnóstica.

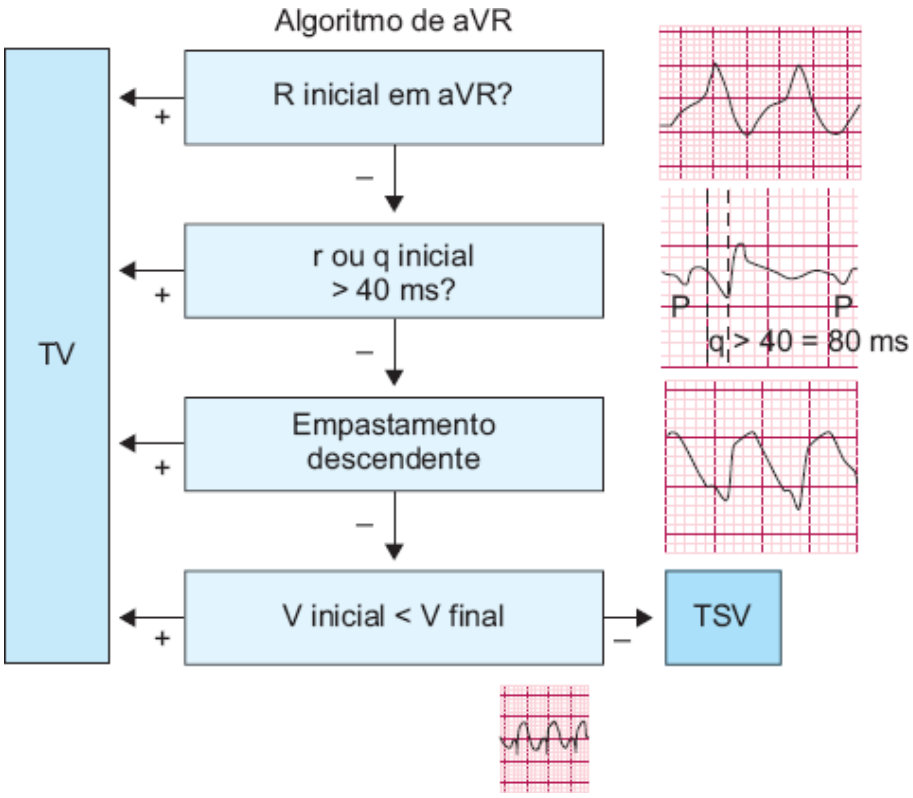

Figura 45.40 Esse algoritmo para o diagnóstico diferencial de aberrância e ectopia utiliza somente a derivação aVR. 1º passo: R puro em aVR sugere ectopia. 2º passo: Q ou R > 40 ms em aVR sugere ectopia, 3º passo: empastamento descendente em aVR sugere ectopia e finalmente 4º passo: atividade elétrica dos primeiros 40 milissegundos (ms) mais rápida do que a atividade elétrica dos 40 ms finais também sugere ectopia.

Fibrilação Atrial

José Carlos Pachón Mateos, Tasso Júlio Lobo, Maria Zélia Cunha Pachón e Enrique Indalécio Pachón Mateos

A FA é a taquiarritmia sustentada mais frequente caracterizada por alta frequência e grande desorganização da atividade elétrica atrial (Figura 45.41). A ativação ventricular resultante é irregular, rápida ou lenta, dependendo da permeabilidade da junção AV (Figura 45.42).

Fisiopatologia

Ainda não está totalmente definida.[1] A miocardiopatia atrial, a dilatação, a hipertrofia e a fibrose das paredes atriais são grandes causadoras de FA. Não obstante, a FA pode ocorrer no coração normal, mostrando que não é necessário existir substrato patológico. Muitos novos conhecimentos estão surgindo através da ablação da FA. Neste capítulo, são mostrados os novos conceitos de fisiopatologia da FA obtidos com a ablação baseada no mapeamento espectral das paredes atriais (Figura 45.43). Por meio desse método, verifica-se que a FA depende dos seguintes elementos:

- Fator modulador: constituído pelo sistema nervoso autônomo
- Fator deflagrador: constituído pelas extrassístoles de veias pulmonares
- Substrato: constituído principalmente pelos "ninhos de FA" (NFA)
- Fator mantenedor: constituído pela "taquicardia de *background*" (TBK).

Fator modulador

A FA pode ser induzida pelo parassimpático (FA induzida pelo sono) ou pelo simpático (FA induzida por esforços). Os dois mecanismos promovem o "transiente de cálcio"[2] responsável pelo surgimento de pós-potenciais que facilitam a instalação da FA.

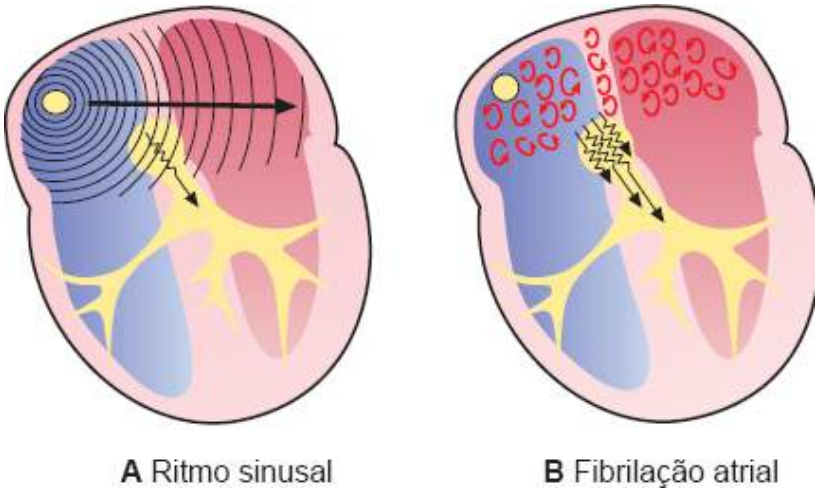

Figura 45.41 Esquema representativo da ativação atrial em ritmo sinusal e durante a fibrilação atrial (FA). Em ritmo sinusal, os átrios se comportam com se fossem uma única célula (sincício elétrico). A despolarização segue homogênea como uma única frente de onda. Inversamente, na FA as células se comportam independentemente devido à perda do sincício elétrico. A captura desordenada do nó AV provoca a irregularidade típica do ritmo ventricular na FA.

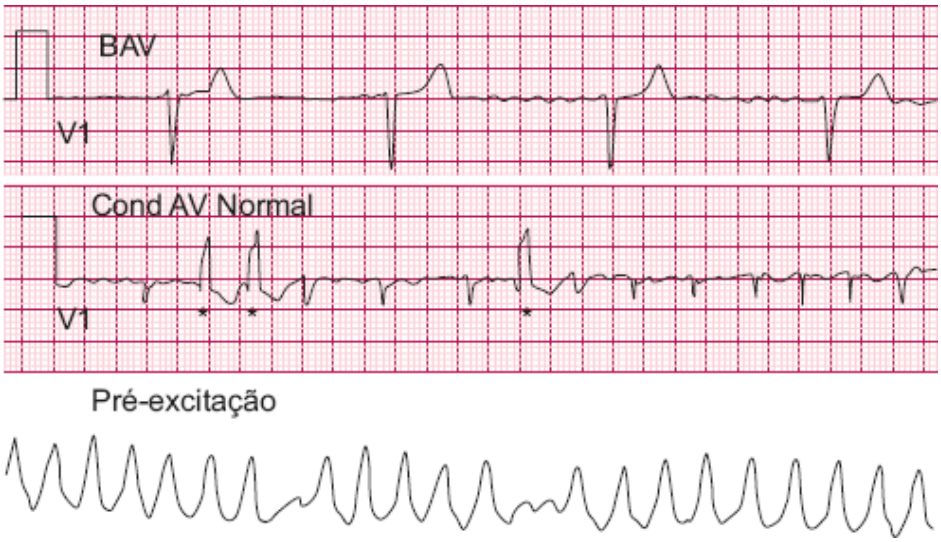

Figura 45.42 Dependendo da condução AV a FA pode ser uma bradi ou uma taquiarritmia. No traçado superior, a fibrilação atrial (FA) se comporta como bradiarritmia devido à coexistência de bloqueio atrioventricular total (BAVT). No centro, na vigência de condução AV normal a FA promove uma taquiarritmia com frequência ventricular entre 110 e 180 bpm. Esta irregularidade comumente origina complexos QRS largos devido à aberrância de condução (*). O traçado inferior é de um portador de FA + síndrome de pré-excitação ventricular (Wolff-Parkinson-White – WPW). Esta é uma condição de alto risco devido à estimulação ventricular muito rápida através do feixe anômalo.

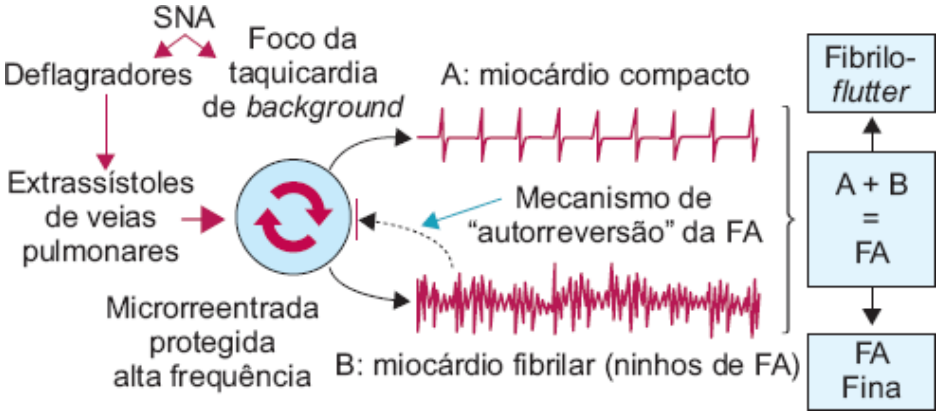

Figura 45.43 Fisiopatologia da fibrilação atrial (FA) conforme mapeamento espectral do miocárdio. Comportamento dos miocárdios fibrilar e compacto ativados pela taquicardia de *background,* a qual se comporta como uma microrreentrada protegida com alta frequência, induzida pelos deflagradores. O miocárdio compacto responde até o limite do seu período refratário de forma regular e organizada enquanto o fibrilar (período refratário mais curto) responde com frequência muito alta e irregular (comportamento ressonante). A somatória dessas atividades elétricas resulta na expressão eletrocardiográfica que conhecemos como FA. O predomínio do miocárdio compacto causa uma FA mais organizada (fibrilo-*flutter*) e o do miocárdio fibrilar causa uma FA mais fina. A frequência alta dos NFA pode, eventualmente, reverter a TBK, recuperando o ritmo sinusal.

Fator deflagrador

Extrassístoles originadas nas veias pulmonares são as principais responsáveis pela deflagração das crises de FA.[3] Este achado permitiu o desenvolvimento do isolamento das veias pulmonares para tratar a FA paroxística[4] por meio de ablação. Entretanto, taquicardias como *flutter* atrial, reentrada AV e TBK também podem deflagrar a FA mesmo sem extrassístoles de veias pulmonares.

Substrato

O mapeamento espectral mostra que o miocárdio atrial é constituído por dois tipos de músculo: o miocárdio compacto (células bem conectadas) e o miocárdio fibrilar (células mal conectadas) cujos agrupamentos são conhecidos como NFA[5] (Figura 45.44). Ao contrário do miocárdio compacto, os NFA apresentam respostas repetitivas durante estimulação atrial progressiva, o que multiplica e desorganiza a atividade elétrica atrial, realimentando a FA (frequência de ressonância elétrica dos NFA). Sempre que o átrio for estimulado acima da frequência de ressonância dos NFA ocorre FA. Os NFA existem mesmo no átrio normal na ausência de fibrose (devido à penetração da inervação, à inserção das veias pulmonares ou à desconexão – ambas ocasionam desconexão de células miocárdicas [Figura 45.44 B]), o que explica a FA no coração normal. A ablação dos ninhos de FA provoca denervação parassimpática[6] e impede a reindução da FA.[7]

Fator mantenedor

É a TBK, uma taquicardia atrial por microrreentrada focal com frequência alta e bloqueio de entrada, o que a torna "protegida" e capaz de persistir durante a FA, realimentando continuamente a arritmia. A frequência da TBK é maior do que a da ressonância dos NFA. Desta forma, durante a TBK, os NFA apresentam respostas repetitivas com alta frequência, o que realimenta a FA (ressonância elétrica). Nesta situação, a TBK se mantém devido ao seu bloqueio de entrada. A cura da FA persistente depende da ablação do foco da TBK.

Apresentação clínica

A FA pode ser *secundária*, ou seja, consequente a uma cardiopatia (a mais frequente é a hipertensão, porém qualquer cardiopatia pode provocá-la), ou *primária*, conhecida como *lone atrial fibrillation*, que ocorre sem cardiopatia aparente. Além disso, elas podem ser:

- Paroxística: de início súbito que termina espontaneamente nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 24 h). Tem alta prevalência entre os 50 a 69 anos e constitui 25 a 62% de todos os casos
- Persistente: necessita da intervenção médica para a reversão (química ou elétrica), ou dura > 7 dias. Pode ser a primeira forma de apresentação ou evolução de episódios recorrentes da forma paroxística
- De longa duração: > 12 meses de duração
- Permanente: não responde à cardioversão elétrica ou farmacológica ou recidiva facilmente, ocorrendo somente curtos intervalos sem FA. Na FA, existe uma tendência evolutiva de forma que a persistente não tratada comumente se torna permanente.

Epidemiologia

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente. Pode chegar a um terço das internações por distúrbios do ritmo cardíaco.[8] Nos EUA, estima-se que 2,2 milhões de pessoas apresentem atualmente FA paroxística ou persistente[9] e que surjam 200.000 a 400.000 novos casos por ano (0,4% da população geral). A prevalência aumenta com a idade.[10] É rara na infância, < 1% na população com menos de 60 anos e > 6% acima de 80 anos.[11] A prevalência é maior nos homens e aumenta com a gravidade da cardiopatia, principalmente com o grau de insuficiência cardíaca e com as valvopatias. A frequência da *lone fibrillation* chega até 30% de todos os casos em alguns estudos.[12]

Etiologia

Apesar de ser encontrada no coração normal, a presença de cardiopatia aumenta sensivelmente a incidência de FA. As etiologias mais frequentes são a hipertensão arterial e a miocardioesclerose seguidas da cardiopatia isquêmica, valvopatia, cardiomiopatia dilatada e hipertrófica, miocardites, endocrinopatias (principalmente da tireoide), doenças infiltrativas do miocárdio, pericardites, cirurgia cardíaca etc. (Tabela 45.6).

Prognóstico

A mortalidade na FA é pelo menos o dobro da observada na população de mesma idade.[13] Depende do grau da cardiopatia subjacente e do risco de tromboembolismo. O risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico na FA aumenta de 1,5% por

ano em pacientes entre 50 e 59 anos para 24% por ano na faixa etária de 80 a 89 anos. Além disso, foi verificado que a taxa de AVC isquêmico na FA não valvar foi 5 vezes a da população normal e 17 vezes na FA da valvopatia reumática.[14] Um em cada seis AVC isquêmicos ocorre em pacientes com FA.[15]

Consequências clínicas

Na ausência de pré-excitação, a FA é uma arritmia geralmente benigna, entretanto pode comprometer a qualidade de vida, a condição hemodinâmica e o risco cardiovascular em graus muito variados de um paciente a outro ou, no mesmo paciente, em diferentes épocas. As principais consequências clínicas da FA são: sintomas; perda da contribuição atrial no débito cardíaco; irregularidade do ritmo ventricular; frequência cardíaca inapropriada e tromboembolismo.

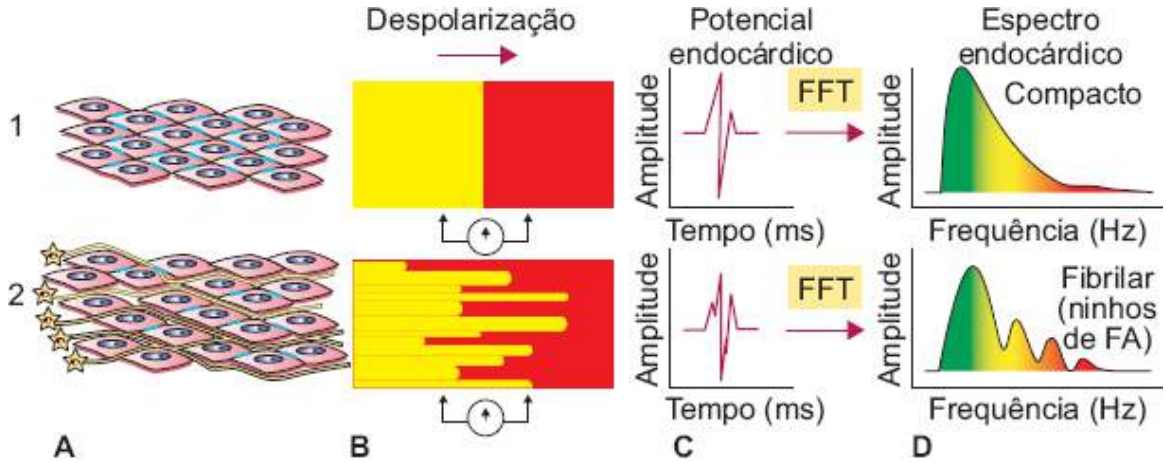

Figura 45.44 (*1*) Miocárdio compacto; (*2*) miocárdio fibrilar. **A.** Esquema da histologia do miocárdio. **B.** Esquema da condução. **C.** Potencial endocárdico (domínio do tempo). **D.** Espectro endocárdico (domínio da frequência). As células do miocárdio compacto são bem conectadas possuindo muitas conexinas, representadas pelas pequenas barras azul-claras (*1***A**). Neste tecido, a condução é isotrópica (homogênea) e o espectro é liso (*1***D**) semelhante à condução em uma única célula (*1***A** e *1***B**). Contrariamente, quando as células se desconectam (*2***A**, como nos pontos de entrada da inervação ou nas áreas patológicas), ocorre condução anisotrópica (*2***B**). Como resultado o espectro é segmentado, mostrando vários grupos de frequências (*2***D**). Isto caracteriza o miocárdio fibrilar no qual a condução é heterogênea, anisotrópica e semelhante à condução em um feixe de células mal conectadas (*2***B**). FFT = transformada rápida de Fourier (complexo processo matemático que possibilita obter o espectro [gráfico das frequências] de qualquer fenômeno que oscila no decorrer do tempo).

Tabela 45.6 Etiologia da fibrilação atrial.

Tipo de fibrilação atrial (FA)	Características
Ocasionada por causas agudas	São condições geralmente reversíveis. A FA nestes casos pode ser curada com a resolução do fator causal como: ingestão alcoólica, cirurgia cardíaca ou torácica, eletrocussão, pericardite, miocardite, embolia pulmonar, doença pulmonar, distúrbios metabólicos, hipertireoidismo, infarto agudo do miocárdio etc.
Sem cardiopatia	É largamente conhecida na literatura como *lone fibrillation*. Caracteriza-se por acometer pacientes mais jovens (< 60 anos) nos quais não há cardiopatia associada.
Com cardiopatia	Corresponde à maioria dos casos (70% ou mais principalmente em pacientes > 60 anos de idade). As doenças associadas são hipertensão, valvopatias, cardiomiopatias dilatada e hipertrófica, coronariopatia (o infarto do miocárdio aumenta em 40% o risco de FA), miocardioesclerose, doenças infiltrativas etc.
Neurogênica	Arritmia deflagrada pelo sistema nervoso autônomo por ação vagal ou adrenérgica. Pode existir isolada ou induzir o aparecimento de FA relacionada com outras causas: • Vagal: aparece mais em adultos jovens (40 a 50 anos) ou adolescentes; frequentemente constitui casos de *lone fibrillation*; raramente evolui para a forma permanente; os episódios geralmente aparecem à noite, durante descanso, após alimentação, ou após ingestão alcoólica; comumente evolui com bradicardia; é 4 × mais frequente no sexo masculino

	• Adrenérgica: mais comum até os 50 anos; frequentemente relacionada com estresse e com estilo de vida competitivo; não raramente associa-se à hipertensão lábil ou permanente; geralmente não há cardiopatia; os episódios ocorrem mais durante o dia deflagrados por exercício ou estresse emocional

Tabela 45.7 Estratégias para o tratamento da fibrilação atrial (FA).*

Estratégia	Tratamento	Descrição
Curto prazo	**Controle do ritmo: recuperação do ritmo sinusal por cardioversão farmacológica ou elétrica**	
	Cardioversão farmacológica	Abordagem simples, porém não muito eficaz se a FA tem > 48 h
	Cardioversão elétrica	É o tratamento padrão; choque mono ou bifásico; requer sedação; eficácia de 70 a 90%
Longo Prazo	**Controle do ritmo: recuperação do ritmo sinusal na FA paroxística ou persistente**	
	Terapia farmacológica	Tratamento inicial de pacientes que toleram antiarrítmicos; manutenção
	Ablação cirúrgica	Visa anular o substrato. Segmentação cirúrgica dos átrios com suturas (barreiras) para eliminar ou reduzir a reentrada; requer circulação extracorpórea; indicada no caso de cirurgia cardíaca concomitante
	Ablação por cateter	Visa eliminar ou isolar os focos deflagradores (taquiarritmias de veias pulmonares, taquicardias atriais, *flutter* atrial), reduzir o substrato (ninhos de FA) e eliminar a taquicardia de *background*
	Desfibriladores atriais implantáveis	Os atuais têm agregado o desfibrilador ventricular de segurança; devem ser ativados pelo paciente e têm 80% de sucesso; indicado nos casos com FA rara, sintomática, refratária à medicação. O grande inconveniente é o desconforto dos choques
	Marca-passo permanente	Terapia de apoio na síndrome braditaqui que não tem indicação ou não responde à cardioneuroablação
	Controle de frequência: na impossibilidade do controle do ritmo	
	Farmacológico	Drogas para reduzir a condução nodal AV (betabloqueio, bloqueio de cálcio, amiodarona, digoxina). Pode ser mais bem tolerada que o controle do ritmo
	Ablação do nó atrioventricular (AV)	Ablação do nó AV com cateter por meio de radiofrequência (RF) + implante de marca-passo definitivo. Utilizada como terapia de exceção na impossibilidade de recuperar o ritmo. Pode levar a dissincronia ventricular
	Modificação do nó AV	Terapia sob investigação. Aplicação de RF no acesso posterior do nó AV. Baixo sucesso, alta recorrência, alta incidência de bloqueio atrioventricular (BAV)
	Estimulação do nervo vago	Terapia sob investigação. Efeito temporário

* Sempre que possível deve-se realizar o controle do ritmo, revertendo a fibrilação atrial (FA) e recuperando o ritmo sinusal. Nos casos em que a FA é irreversível (permanente) ou quando há contraindicação temporária ou definitiva para revertê-la deve-se realizar o controle da frequência, atuando sobre a permeabilidade do nó AV.

Tratamento

O tratamento da FA (Tabela 45.7) depende de várias ponderações como o grau de sintomatologia, o comprometimento

hemodinâmico, a presença de cardiopatia de base, a duração da FA, a idade do paciente, a etiologia, a presença de fatores removíveis etc. Alguns princípios básicos podem ser considerados: (1) a FA deve ser revertida, sempre que possível; (2) se houver comprometimento hemodinâmico grave a FA deve ser revertida imediatamente com cardioversão elétrica; (3) a FA com mais de 48 h não deve ser revertida sem prevenção do tromboembolismo; (4) caso haja insucesso na reversão, o tratamento deve almejar o controle da frequência ventricular; (5) a cuidadosa identificação clínica, eliminação ou controle do "fator modulador ou condição predisponente" são essenciais ao sucesso do tratamento da FA.

Desta forma, o tratamento resume-se a: reversão da FA (controle do ritmo) e controle da frequência ventricular (controle de frequência), se não for possível revertê-la e prevenção do tromboembolismo, que se aplica em todos os casos.

Controle do ritmo | Reversão da fibrilação atrial

Este é o tratamento naturalmente desejado em todos os casos. A reversão pode ser farmacológica ou elétrica. Aplica-se tipicamente na FA aguda ou paroxística e na FA persistente. Muitas são as vantagens de reversão da FA:

- Elimina as palpitações pela recuperação do ritmo sinusal
- Melhora o rendimento hemodinâmico pela recuperação da atividade mecânica atrial, pela regularização do ritmo ventricular e melhora da função mitral
- Evita a cardiomiopatia atrial
- Reduz acentuadamente o risco de tromboembolismo
- Reduz ou elimina o uso de anticoagulantes.

Reversão farmacológica da fibrilação atrial

Indicada sempre que o paciente estiver tolerando a arritmia sem grande comprometimento hemodinâmico. É menos eficaz que a cardioversão elétrica. Os melhores resultados são obtidos nas crises recentes, com menos de 48 h de duração. Antes da reversão é absolutamente indispensável realizar a prevenção do tromboembolismo e indicar um ansiolítico de ação imediata. Caso haja hipertensão arterial ou isquemia coronariana as mesmas deverão ser rapidamente aliviadas. O paciente deverá ser monitorado, pois os medicamentos podem eventualmente provocar efeitos colaterais como hipotensão, diarreia, BAV, QT longo ou pró-arritmia que necessitam medidas imediatas. A reversão poderá ser feita por medicação intravenosa ou de uma forma mais lenta, por via oral, conforme mostrado na Tabela 45.8.

Tratamento de manutenção da fibrilação atrial para prevenção de recidiva (farmacológico e intervencionista)

Depende de uma avaliação clínica rigorosa com definição da etiologia. A Tabela 45.9 resume os principais antiarrítmicos existentes em nosso meio e a ablação por radiofrequência no caso de insucesso da terapia farmacológica. Na hipertrofia ventricular esquerda (HVE), coronariopatia ou insuficiência cardíaca deve-se evitar a propafenona. Os anticoagulantes devem ser acrescentados conforme a tabela de risco $CHADS_2$-Vasc (Tabela 45.10).

Reversão elétrica da fibrilação atrial (cardioversão torácica externa)

É o tratamento de eleição, principalmente quando a FA provoca sintomatologia importante, comprometimento hemodinâmico grave ou angina. De forma eletiva, está indicada quando houve insucesso na reversão farmacológica. Antes da reversão, é indispensável realizar a prevenção do tromboembolismo e providenciar recursos adequados para a reanimação cardiopulmonar. O paciente deverá estar em jejum de pelo menos 4 h e monitorado quanto a ritmo cardíaco, pressão arterial e oximetria com sedação adequada. É fundamental aplicar o choque sincronizado com a onda R, bifásico, de 100 a 200 J. Nos portadores de marca-passo ou desfibrilador, em nenhuma hipótese uma das pás poderá estar aplicada sobre o gerador. Nestes casos, a desfibrilação anteroposterior é a mais segura.

Tabela 45.8 Fármacos utilizados na reversão farmacológica da fibrilação atrial.

Fármaco	Via	Dose	Complicações
Amiodarona	VO	Hospitalar: 1,2 a 1,8 g/dia até 10 g/dia Ambulatorial: 600 a 800 mg/dia até 10 g/dia	Hipotensão, bradicardia, QT longo, TP (rara), diarreia, constipação intestinal, flebite (intravenosa)
	IV		5 a 7 mg/kg em 30 a 60 min; 1,2 a 1,8 g/dia IV até 10 g/dia Manutenção = 200 a 400 mg/dia/VO
Propafenona	VO	450 a 600 mg*	Hipotensão, *flutter* com condução AV 1:1

	IV	1,5 a 2 mg/kg em 10 a 20 min**	
Quinidina	VO	0,75 a 1,5 g dividido em 6 a 12 h	QT longo, TP, diarreia, glaucoma, hipotensão, prostatismo
Disopiramida	VO	< 50 kg: 100 mg/6 h ou 200 mg/12 h > 50 kg: 150 mg/6 h ou 300 mg/12 h	QT longo, TP, diarreia, glaucoma, hipotensão, prostatismo
Procainamida	IV	10 mg/kg/10 min**	QT longo, TP, diarreia, glaucoma, hipotensão, prostatismo

*Utilize sob vigilância hospitalar, pois pode induzir condução atrioventricular (AV) rápida com risco de morte súbita; **Cuidado na utilização em casos com baixa fração de ejeção. O paciente deve ser monitorado. TP = *torsades de pointes*; VO = via oral.

Tabela 45.9 Tratamento de manutenção para prevenção de recidiva na fibrilação atrial (FA) considerando essencialmente as principais etiologias e os antiarrítmicos existentes no mercado nacional.

Opção	FA isolada	Hipertensão		Coronariopatia	Insuficiência cardíaca
		Com HVE	Sem HVE		
1ª	Propafenona ou sotalol	Amiodarona	Propafenona ou sotalol	Sotalol	Amiodarona
2ª	Amiodarona ou ARF	ARF	Amiodarona ou ARF	Amiodarona ou ARF	ARF

ARF = ablação por radiofrequência; HVE = hipertrofia ventricular esquerda.

Tabela 45.10 O escore $CHADS_2$-Vasc é um aperfeiçoamento do escore $CHADS_2$ com detalhamento maior para os casos de menor risco.

Fator de risco	Escore
ICC (*congestive* – C)	1
HAS (hipertensão)	1
Idade (A_2ge) > 75	2
Diabetes	1
AVC/AIT/TE (*stroke*)	2
Doença vascular (V)	1
Idade (*age*) 65-74 anos	1
Sexo (*category*)	1
Escore máximo	**9**

AVC = acidente vascular cerebral; AIT = ataque isquêmico transitório; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

Controle do ritmo por meio de tratamento não farmacológico

Neste caso, o objetivo é obter a cura da FA sem a necessidade do uso crônico de antiarrítmicos. As principais alternativas são a ablação por RF, marca-passos especiais e cirurgia.

Ablação por radiofrequência

A grande vantagem desse método é obter a cura da FA com o uso de cateter por via transcutânea, sem toracotomia e mínima permanência hospitalar (≤ 2 dias). Existem diversas técnicas com diferentes taxas de sucesso e risco. Nossa conduta é uma abordagem híbrida com as seguintes etapas: eliminação do *fator deflagrador* (por meio de isolamento das veias pulmonares), eliminação ou redução do *substrato* e da *inervação vagal* (por ablação dos NFA) e eliminação do *fator mantenedor* por meio de mapeamento e ablação do foco da TBK. Os resultados com essa técnica têm sido altamente promissores, possibilitando a eliminação da arritmia em 71 a 94% dos casos, dependendo de a FA ser permanente ou paroxística (Tabela 45.11). Graças à grande evolução da tecnologia, as complicações menores são < 3%, sendo raríssima alguma complicação grave. As temidas estenoses de

veias pulmonares, tamponamento cardíaco e lesão do esôfago praticamente não existem com a tecnologia atual.

Cirurgia

A cirurgia para tratamento da FA está indicada em caso de oportunidade cirúrgica quando o portador de FA é submetido a cirurgia cardíaca por outra razão. A principal técnica cirúrgica é conhecida como "cirurgia Cox-Maze"[16] cuja evolução atualmente se encontra na terceira geração (CM III). O propósito dessa cirurgia é "excluir" os fatores deflagradores (isolando as veias pulmonares) e "inativar" o substrato, criando diversas linhas de bloqueio nas paredes atriais.

Tabela 45.11 Resultados da ablação por radiofrequência com técnica híbrida (isolamento das veias pulmonares + ablação dos ninhos de fibrilação atrial (FA) + ablação da taquicardia de *background*) em seguimento de 12 meses.

Tipo de FA	N	Idade (anos)	Gênero	Seguimento (meses)	AE (mm)	FE (%)	Eventos			Sucesso (% 12 m)
							FA	TA	FLA	
Paroxística	36	53,7 ± 12	4F/32M	16,7 ± 3	38,8 ± 6	68,5 ± 6	1	1	0	94,4%
Persistente	33	53,5 ± 12	2F/31M	13,6 ± 2	43,4 ± 6	66,7 ± 9	2	1	1	87,9%
Permanente	7	55,4 ± 16	1F/6M	14,3 ± 2	39 ± 5	59,7 ± 12	1	1	0	71,4%

AE = átrio esquerdo; FE = fração de ejeção; FA/TA/FLA = fibrilação, taquicardia e *flutter* atriais.

Marca-passo no controle do ritmo

O marca-passo pode ser utilizado para tratamento da FA com o objetivo de manter o ritmo sinusal na síndrome braditaqui, entretanto, apesar de ser excelente no tratamento da bradicardia tem pouco valor na prevenção das crises de FA. É um excelente coadjuvante como apoio de frequência para a utilização de antiarrítmicos. Todavia, nos pacientes que apresentam resposta normal à atropina, indicamos a ablação da FA associada à cardioneuroablação, sem a necessidade de implante de marca-passo.

Marca-passo no controle da frequência

Sua utilização maior é em combinação com a ablação do nó AV após indução de BAVT. Nestes casos, o controle de frequência é completo apesar da manutenção da FA, entretanto surge o problema da dissincronização ventricular decorrente de estimulação ventricular com QRS largo e a necessidade de manutenção do anticoagulante. Desta forma, muitas vezes é necessário indicar um ressincronizador cardíaco em vez de um marca-passo convencional. Além disso, como é necessário provocar um BAVT, essa opção terapêutica deve ser reservada para casos refratários e de exceção, embora seja altamente eficiente.

Controle farmacológico da frequência

Depende de fármacos que atuam por via oral reduzindo a condução e aumentando o período refratário do nó AV, tais como os betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, sotalol, amiodarona e digitálico (Tabela 45.12). O digitálico reduz a frequência em repouso, porém falha durante esforço físico. Desta forma, funciona melhor quando associado a betabloqueadores ou bloqueadores de cálcio. O controle da frequência deve ser monitorado em consultas periódicas e por eletrocardiografia dinâmica.

Prevenção do tromboembolismo

A complicação mais grave da FA certamente é o tromboembolismo responsável maior pela mortalidade e morbidade dessa arritmia. A reversão espontânea, farmacológica ou elétrica de uma crise com mais de 48 h de duração, aumenta consideravelmente o risco de tromboembolismo (1 a 5% até 10 dias pós-reversão) devido à estase sanguínea pela redução da atividade mecânica atrial.[17] De um modo geral, considera-se que a terapia antitrombótica para prevenir o tromboembolismo é recomendada para todos os pacientes com FA, exceto nos casos de baixo risco (< 65 anos e *lone atrial flutter*) ou com contraindicações.[18] A maneira mais prática de indicar a anticoagulação é seguir a pontuação $CHADS_2$-Vasc (ver Tabela 45.10), havendo indicação, se $CHADS_2$-Vasc for > 0.

Tabela 45.12 Principais medicamentos com as respectivas doses diárias e principais efeitos colaterais, utilizados no controle da frequência da fibrilação atrial (FA) a longo prazo.

Medicação	Dose diária	Efeitos colaterais maiores
Amiodarona	200 a 600 mg	Depósito corneano, discromias, hipo ou

		hipertireoidismo, neuropatias, interação com varfarina, pneumopatia
Digoxina	0,125 a 0,375 mg	Intoxicação digitálica, BAV, bradicardia
Diltiazem	120 a 360 mg	Hipotensão, BAV, IC
Metoprolol	25 a 100 mg	Hipotensão, BAV, bradicardia, asma, IC
Propranolol	80 a 240 mg	Hipotensão, BAV, bradicardia, asma, IC
Sotalol	240 a 320 mg	TP, IC, bradicardia, pneumopatia obstrutiva
Verapamil	120 a 360 mg	Hipotensão, BAV, bradicardia, IC, interação com digoxina

BAV = bloqueio atrioventricular; IC = insuficiência cardíaca; TP = *torsades de pointes*.

Flutter atrial

O *flutter* atrial é um tipo peculiar de taquicardia atrial (Tabela 45.13). Caracteriza-se por frequência atrial muito rápida, comumente 300 bpm, mas pode variar de 240 a 430 bpm. Tipicamente, a frequência ventricular é igual ou próximo a 150 bpm em razão de condução AV 2:1. Entretanto, pode ser muito alta quando existe pré-excitação ventricular ou baixa e irregular quando existe bloqueio AV funcional, farmacológico ou orgânico.

Incidência

Estima-se em 88 casos por 100.000 habitantes por ano, aumentando com a idade e variando de 5 a 587 por 100.000 habitantes, se considerada a população com menos de 50 e mais de 80 anos, respectivamente.[19] É muito raro em crianças e adultos jovens.

Etiologia

Em 70% dos casos está associado a cardiopatia principalmente hipertensiva (30%) e coronariopatia (30%). É 3 vezes mais frequente na presença de insuficiência cardíaca e 2 vezes mais frequente na pneumopatia obstrutiva crônica. Em 30% dos casos, a arritmia ocorre sem nenhuma cardiopatia identificável, *lone atrial flutter*. As condições predisponentes são as doenças degenerativas, a doença reumática, o aumento de câmaras atriais e todas as patologias que favorecem o surgimento de FA, como a insuficiência cardíaca, a pneumopatia obstrutiva crônica, a tireotoxicose, a doença do nó sinusal, a pericardite, pós-operatório de cirurgia cardíaca com ou sem atriotomia, a comunicação interatrial, alcoolismo etc.

Mecanismo e tipos de flutter

A classificação do *flutter* atrial é controversa porque algumas taquicardias atriais mais raras ainda têm mecanismo mal definido. Em 2001, a North American Society of Pacing and Electrophysiology fez uma reclassificação incluindo todos os tipos na categoria das *taquicardias atriais* que podem ser *focais* ou por *macrorreentrada*.[20]

Flutter tipo I ou típico

É a forma mais frequente, ocasionada por macrorreentrada no átrio direito em torno do óstio da tricúspide com frequência atrial de 240 a 320 bpm. Apresenta uma zona crítica de condução lenta conhecida como "istmo cavo-tricuspídeo".[21] O movimento circular ocorre no sentido *anti-horário*, subindo pelo septo interatrial, descendo pela parede anterolateral do átrio direito – *forma comum*. Mais raramente ocorre no sentido *horário – forma incomum*. Estas duas formas são conhecidas como *flutter istmo-dependente*. Vários outros tipos de *flutter* são originados por diferentes circuitos de reentrada e são considerados *não dependentes do istmo*.

Tabela 45.13 Principais características das taquicardias relacionadas com a fibrilação atrial (FA).

Taquicardias relacionadas com a FA	ECG sinusal	ECG durante a taquicardia					Mecanismo
		Frequência atrial	RR	QRS	Relação A/V	PR/RP	
Flutter atrial	Normal ou distúrbio de condução	250 a 350	Regular, raramente irregular	Estreito	2:1 ou variável Raramente 1:1	N/A	Macrorreentrada atrial

	atrial						
Fibrilação atrial	Normal ou distúrbio de condução atrial	280 a 800	Irregular	Estreito ou variável	> 1	Não se aplica	Ressonância dos NFA mantida por TBK
Taquicardia de *background* (TBK)	Normal ou BIA/SA	220 a 380	Irregular/regular	Estreito	> 1/variável	Não se aplica	Microrreentrada atrial com bloqueio de entrada

BIA = bloqueio interatrial; ECG = eletrocardiograma; NFA = ninhos de fibrilação atrial; SA = sobrecarga atrial.

Flutter tipo II ou atípico

Tem frequência atrial mais rápida (320 a 430 bpm) e não respeita claramente os princípios da reentrada em decorrência de alta frequência, circuito muito pequeno ou origem automática.

Eletrocardiograma do flutter

Caracteriza-se por alta frequência atrial e linha de base ondulada em *dente de serra*. Essas ondas são conhecidas como *ondas F*, bastante regulares no tipo I. Tipicamente não apresentam linha isoelétrica entre elas. A frequência e o ritmo ventricular dependem da permeabilidade AV. O *tipo I* se caracteriza por atividade atrial entre 240 e 320 bpm, regular, bem definida, com predomínio de polaridade negativa em D2, D3, aVF e positiva em V1 (forma comum) ou predomínio de polaridade positiva em D2, D3 e aVF e negativa em V1 (forma incomum). O *tipo II* se caracteriza por uma frequência atrial mais rápida (320 a 430 bpm) e uma polaridade das ondas F variável, de um caso para outro, dependendo do local de origem.

Quadro clínico

Além de todos os sintomas das taquicardias atriais o *flutter*, quando prolongado, promove a *remodelação elétrica e mecânica* atrial com predisposição para tromboembolismo, FA e taquicardiomiopatia ventricular. Quando existe pré-excitação poderá ocorrer condução AV 1:1 e consequente comprometimento hemodinâmico grave com risco de síncope, edema agudo de pulmão e morte súbita. O prognóstico depende da condição clínica subjacente e da frequência ventricular resultante. O tromboembolismo é a complicação mais temida.

Tratamento

As linhas gerais são: controle da frequência ventricular; reversão dos episódios sustentados; prevenção das recorrências; prevenção do tromboembolismo e tratamento definitivo e cura da arritmia. No caso de instabilidade hemodinâmica, o tratamento indicado é a cardioversão elétrica torácica externa imediata. Se tiver mais de 48 h, deverá ser iniciado esquema de anticoagulação ou realizar ecocardiograma transesofágico para afastar a presença de trombos, de modo semelhante ao que se faz na FA. Manobras vagais ou adenosina intravenosa raramente revertem o *flutter*, mas podem reduzir a condução AV, permitindo melhor visualização das ondas *F*. *Overdrive* por via esofágica (Cete) ou mediante acesso endocárdico ou por marca-passo preexistente é eficaz em 40 a 80% dos casos ou induz FA que pode reverter para ritmo sinusal.

Tratamento farmacológico da crise

Responde mal à mediação intravenosa. Uma alternativa é a amiodarona intravenosa que, além de proporcionar controle da frequência ventricular, pode reverter até 50% dos casos. A propafenona deve ser evitada pelo risco de induzir condução AV 1:1. A prevenção das crises é semelhante àquela da FA, inclusive com anticoagulação nos casos prolongados. A amiodarona e o sotalol têm sido úteis na prevenção, porém, após o tratamento da doença ou condição subjacente, o paciente poderá ser mantido em observação, evitando os fatores precipitantes. A propafenona pode ser somente usada quando afastado o risco de condução AV rápida.

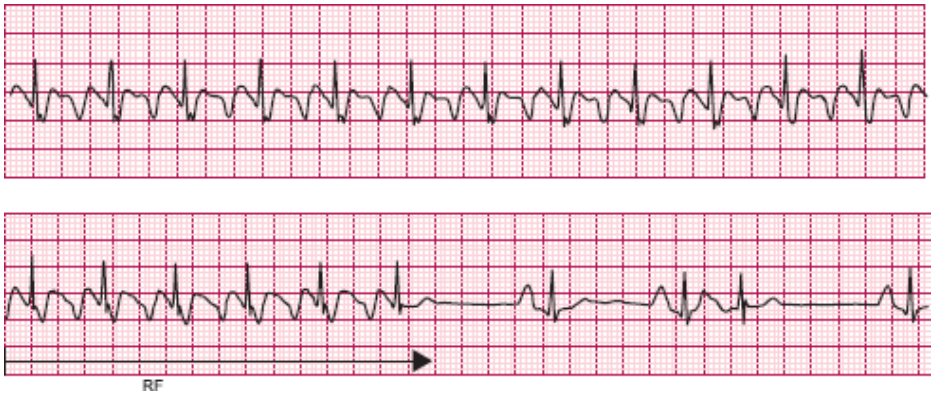

Figura 45.45 Traçado mostrando tratamento definitivo do *flutter* atrial. Momento da aplicação de radiofrequência (RF) no istmo cavo-tricuspídeo em portador de *flutter* atrial típico com interrupção da arritmia e reversão para ritmo sinusal.

Tratamento definitivo

O tratamento de escolha é a ablação com cateter por meio de RF, mantendo-se intacta a condução AV (Figura 45.45). No *flutter* istmo-dependente, obtém-se a cura em praticamente todos os casos. A ablação AV com implante de marca-passo deve ser evitada, sendo considerada um tratamento de exceção nessa arritmia.

Exames Complementares nas Arritmias Cardíacas

José Carlos Pachón Mateos, Tasso Júlio Lobo, Maria Zélia Cunha Pachón e Enrique Indalécio Pachón Mateos

Atualmente, o clínico dispõe de uma grande variedade de exames complementares que possibilitam o diagnóstico das arritmias com grande precisão. A questão que sempre se impõe é como escolher o caminho mais curto, ou seja, o menor número de exames para esclarecer uma suspeita, o que significa menor custo e menor desconforto.

Eletrocardiograma

É o mais útil pela facilidade de realização, reprodutibilidade e rapidez do resultado, sendo o ponto de partida na avaliação de arritmia. A limitação maior é o curto período de observação que reduz sua sensibilidade. Entretanto, frequentemente o ECG mostra determinadossubstratos muito importantes na avaliação da origem da arritmia como: pré-excitação ventricular ou hissiana, bloqueios de ramo, BAV, presença de zonas inativas, zonas de necrose ou isquemia, suspeita de aneurismas, QT longo, dispersão do intervalo QT, sinal de Brugada, onda épsilon, distúrbio da condução interatrial etc.

Holter

É de extrema utilidade. Quando flagra a arritmia, estabelece o diagnóstico. Além disto, torna possível: a correlação clínico/eletrocardiográfica que é fundamental para relacionar sintomas com uma arritmia; quantificar as arritmias e determinar seu padrão circadiano; identificar disfunções de marca-passos; diagnosticar isquemia silenciosa. É o exame mais indicado quando os sintomas são frequentes. O paciente elabora um diário de atividades e sintomas, além de acionar um comando que marca na gravação um momento sintomático. Sua limitação é o registro temporário (os sistemas de fita magnética gravam normalmente 24 h; os gravadores digitais em cartão de memória podem registrar de 24 a 96 h) associado à natureza aleatória/ocasional dos eventos arrítmicos (Figura 45.46).

Looper ou monitor de eventos sintomáticos

Também conhecido como *loop event recorder* possibilita o registro contínuo do ECG, em uma alça de memória, por longos períodos de tempo (1 ou 2 semanas) (Figura 45.47). Caso ocorram sintomas, o paciente aciona o sistema e a gravação é interrompida para que a memória seja analisada. Alguns equipamentos possibilitam a transmissão do traçado eletrocardiográfico armazenado por telefone. Recentemente, Pachón e uma equipe de engenheiros do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia desenvolveram um sistema que transmite o ECG em tempo real diretamente do paciente para a internet, por meio da rede de telefonia celular. A vantagem deste sistema é permitir o armazenamento contínuo ou intermitente do ECG em um provedor; o médico pode ver o ECG em tempo real ou armazenado, a qualquer momento, de qualquer parte do mundo. Além desses sistemas registradores de eventos externos existem também os implantáveis com autonomia para 1 a 3 anos. Esses aparelhos, menores que um marca-passo cardíaco, podem ser implantados no ambiente do consultório. O ECG é armazenado em uma alça de memória que pode ser lida a qualquer momento, de forma não invasiva, através de telemetria. O *looper* é utilizado quando os sintomas são raros

e não foram esclarecidos de outra forma. Já os sistemas implantáveis são utilizados quando os sintomas são muito mais raros.

Teste ergométrico

Possibilita estudar diversos aspectos tais como resposta cronotrópica do nó sinusal que normalmente está reduzida na doença do nó sinusal; presença de bloqueios frequência-dependentes; desaparecimento ou a persistência da condução por um feixe anômalo durante o esforço; taquiarritmias atriais ou ventriculares induzidas por esforço ou estresse físico; resposta cronotrópica dos biossensores de marca-passos; hipotensão neuromediada pós-esforço; controle terapêutico em arritmias adrenérgico-dependentes; comportamento de um foco de escape em um bloqueio AV congênito mantido sob observação clínica; avaliação de sintomas/ritmo cardíaco em cardiopatias obstrutivas etc.

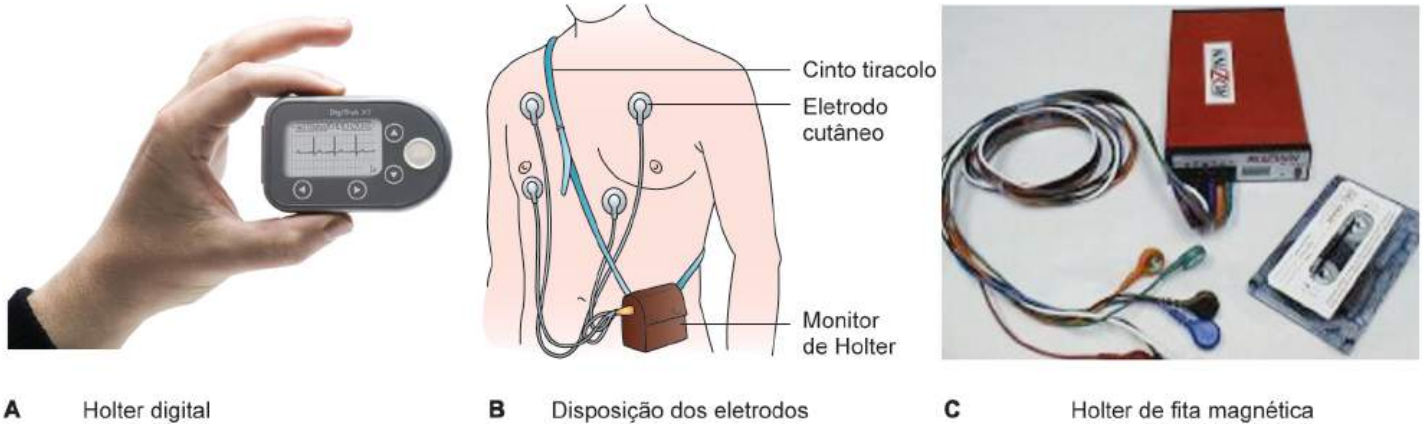

Figura 45.46 A. Sistema de Holter com gravador digital que vem progressivamente substituindo os antigos gravadores de fita magnética (**C**). **B.** exemplo da instalação das derivações em um sistema de sete eletrodos.

Tilt-test

Trata-se de exame não invasivo para identificar síncopes de origem funcional. O paciente é colocado em decúbito dorsal em uma mesa que, posteriormente é inclinada e estacionada entre 60° e 80°. A frequência cardíaca, o ECG e a pressão arterial são constantemente registrados (Figura 45.48). Pacientes com síncope de origem neurocardiogênica tendem a apresentar um reflexo com bradicardia e hipotensão seguido por tontura, pré-síncope e mesmo síncope. É um exame útil para o diagnóstico diferencial de síncope neurocardiogênica, hipotensão postural, síndrome da taquicardia sinusal ortostática, disfunção autonômica e síncope psicogênica.

Eletrocardiograma de alta resolução

Constitui método não invasivo e de fácil aplicação clínica, com a finalidade principal de identificar a presença (ou não) dos assim chamados "potenciais tardios" (PT). Estes correspondem a sinais de alta frequência e baixa amplitude resultantes da fragmentação da atividade elétrica ventricular, identificados na parte terminal do complexo QRS, mas não evidentes no ECG convencional. A presença de PT representa substrato para reentrada, portanto risco de taquicardias (Figura 45.49). Por outro lado, verifica-se PT ausente quando a atividade elétrica não se apresenta fragmentada. Os critérios diagnósticos foram mais estudados em pacientes com QRS estreito (ausência de bloqueios de ramo). Considera-se um exame com valor preditivo negativo elevado, portanto, a ausência de PT apresenta baixo risco para desenvolver taquiarritmias ventriculares. É utilizado principalmente em duas situações: na investigação da causa de síncope/pré-síncope em miocardiopatas (após infarto agudo do miocárdio) e na diferenciação das arritmias ventriculares idiopáticas benignas daquelas relacionadas com a cardiomiopatia (displasia) arritmogênica do ventrículo direito (PT positivo é critério menor para displasia) (Figura 45.50).

Estudo eletrofisiológico transesofágico

É método de grande utilidade principalmente quando o ECG e o Holter não foram conclusivos. Na sua principal aplicação, possibilita induzir e estudar de forma bastante detalhada as taquicardias supraventriculares, principalmente naqueles pacientes com suspeita clínica de taquiarritmias, porém não conseguiram flagrar o registro eletrocardiográfico no momento da crise. Além disso, avalia a função sinusal, a estabilidade elétrica das paredes atriais e muitos aspectos da condução AV. Tem grande utilidade nas síndromes de pré-excitação, principalmente naquelas intermitentes ou inaparentes que podem ser diagnosticadas pela estimulação esofágica. Realiza-se conjuntamente o teste da atropina que proporciona uma avaliação farmacológica do nó sinusal e de sua inervação. O estudo é realizado com estimulador com características especiais para estimular os átrios através do esôfago, associado a uma metodologia específica para permitir estudos em regime ambulatorial, chamada Cete ou estudo eletrofisiológico transesofágico (não invasivo) (Figura 45.51).

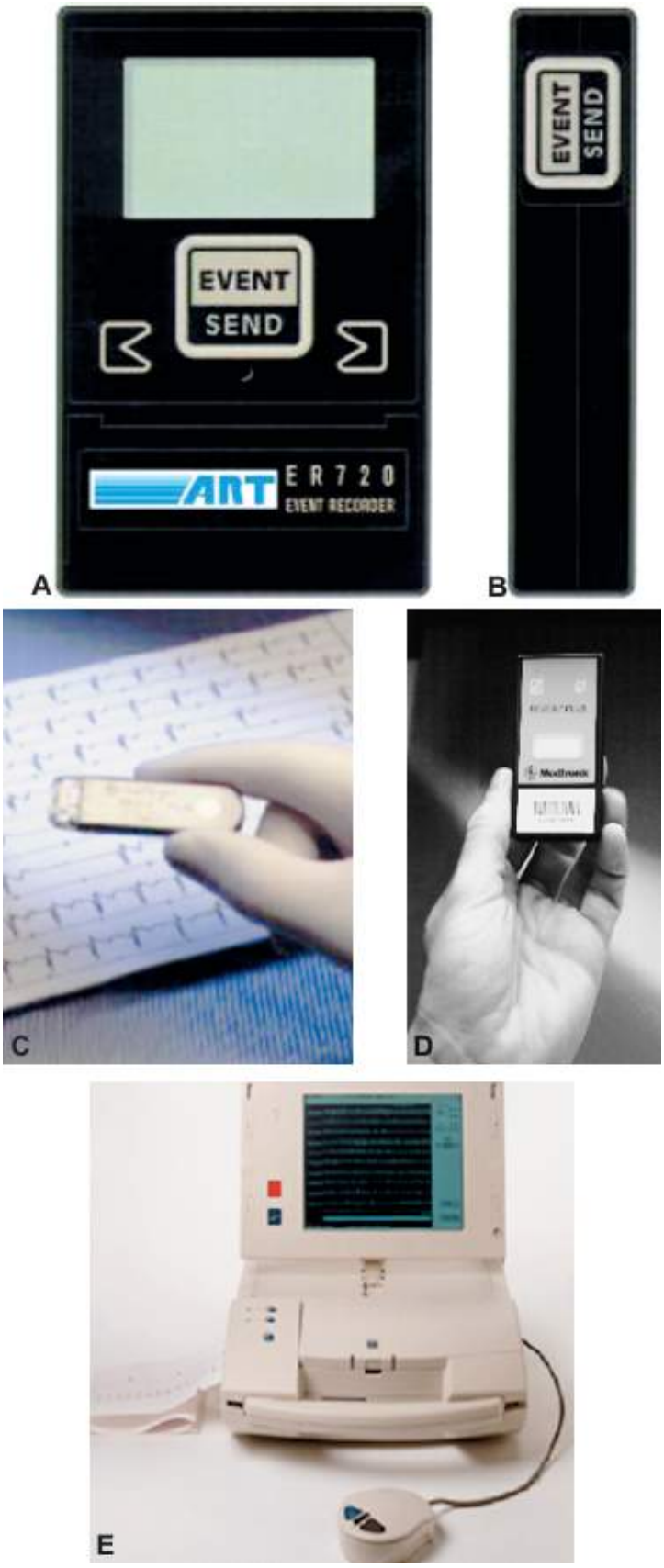

Figura 45.47 Monitor de eventos sintomáticos externo. **A.** Frente. **B.** Perfil. **C.** Registrador implantável. **D.** Acionador do paciente. **E.** Programador e leitor e impressora da telemetria.

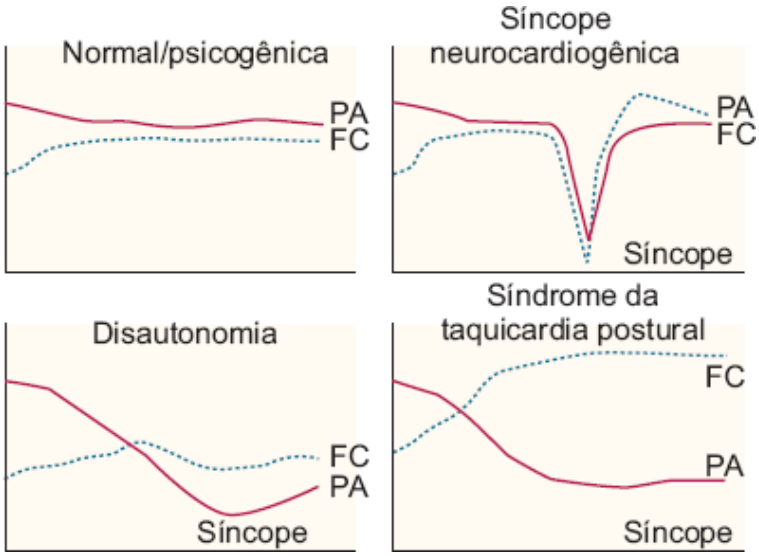

Figura 45.48 Gráficos da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) em diferentes condições clínicas. Na síncope neurocardiogênica típica ocorre subitamente bradicardia, hipotensão arterial grave e síncope. Na disautonomia ocorre redução progressiva da pressão arterial sem compensação adequada da frequência cardíaca até a ocorrência da síncope. Finalmente, na síndrome da taquicardia postural ortostática. Apesar de aumento importante da frequência sinusal, ocorre queda progressiva da pressão arterial.

A Cete possibilita induzir (Figuras 45.52 a 45.54), estudar e reverter a maioria das taquicardias supraventriculares de forma incruenta.

Diante desses dados, conclui-se que a Cete é metodologia de grande utilidade clínica para o diagnóstico, classificação, planejamento terapêutico e controle pós-ablação dos diversos tipos de taquicardias supraventriculares e síndromes de pré-excitação (Figuras 45.55 e 45.56). Além disto, tem grande aplicação como forma alternativa de reversão imediata, por meio de sobre-estimulação das taquicardias supraventriculares em unidades de emergência. Adicionalmente, possibilita estudar o automatismo sinusal, a condução sinoatrial, a condução interatrial, a estabilidade das paredes atriais, a condução atrioventricular, verificando facilmente se está normal, reduzida (BAV) ou acelerada (pré-excitação).

Estudo eletrofisiológico invasivo

É a forma mais extensa e completa de estudo de arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares e do sistema de condução. É realizado no laboratório de cateterismo cardíaco por meio de acesso venoso (veia femoral, veia subclávia) com posicionamento de eletrodos temporários no átrio direito, ventrículo direito, região do feixe de His, seio coronário ou esôfago (ao nível do átrio esquerdo). Está indicado na suspeita de lesões ocultas do sistema His-Purkinje, de taquicardia ventricular ou de feixes anômalos associados, ou quando se pretende o tratamento intervencionista definitivo. O eletrodo localizado na região do feixe de His registra o potencial A (que corresponde à ativação do átrio próximo à junção AV), o potencial H (que corresponde à despolarização do tronco do feixe de His) e o potencial V (que corresponde à ativação do miocárdio ventricular). Estas três ondas possibilitam dividir a condução AV em três intervalos principais: PA (do início da onda P na superfície até o início da onda A, intracavitária) que corresponde ao tempo de condução intra-atrial; AH (da onda A até o potencial de His) que corresponde ao tempo de condução pelo nó AV, e HV (do potencial H até o início da ativação ventricular) que corresponde ao tempo de condução no sistema His-Purkinje (Figura 45.57).

O registro desses potenciais é muito importante para localizar a origem dos bloqueios AV e das taquicardias. O prolongamento do intervalo PA denota uma dificuldade de condução na parede atrial. O aumento do intervalo AH ocorre na presença de bloqueios nodais AV (lesões do nó AV) e, finalmente, o aumento do intervalo HV ocorre tipicamente nas lesões do sistema de condução His-Purkinje. Dessa forma, pode-se avaliar o prognóstico e a indicação de marca-passo nos bloqueios AV. Os bloqueios de maior risco são caracterizados por aumento do intervalo HV e frequentemente necessitam de marca-passo independentemente de sintomas. Os bloqueios ao nível do intervalo AH (no nó AV) geralmente são benignos. O marca-passo está indicado somente nos casos avançados e irreversíveis. Os bloqueios ao nível do intervalo PA são ainda mais benignos e, comumente, estão relacionados com taquiarritmias atriais. Outra informação muito importante no estudo eletrofisiológico é a duração do potencial do feixe de His, ou seja, o potencial H. O alargamento ou o desdobramento desse potencial indica lesão grave do tronco do feixe de His. Assim como o aumento do intervalo HV, geralmente está associado a sintomas graves como tonturas, síncopes e risco de morte súbita. Os intervalos do "hisiograma" também são estudados de forma ativa, sob estimulação atrial e ventricular e sob ação farmacológica para sensibilizar a identificação de algumas lesões subclínicas.

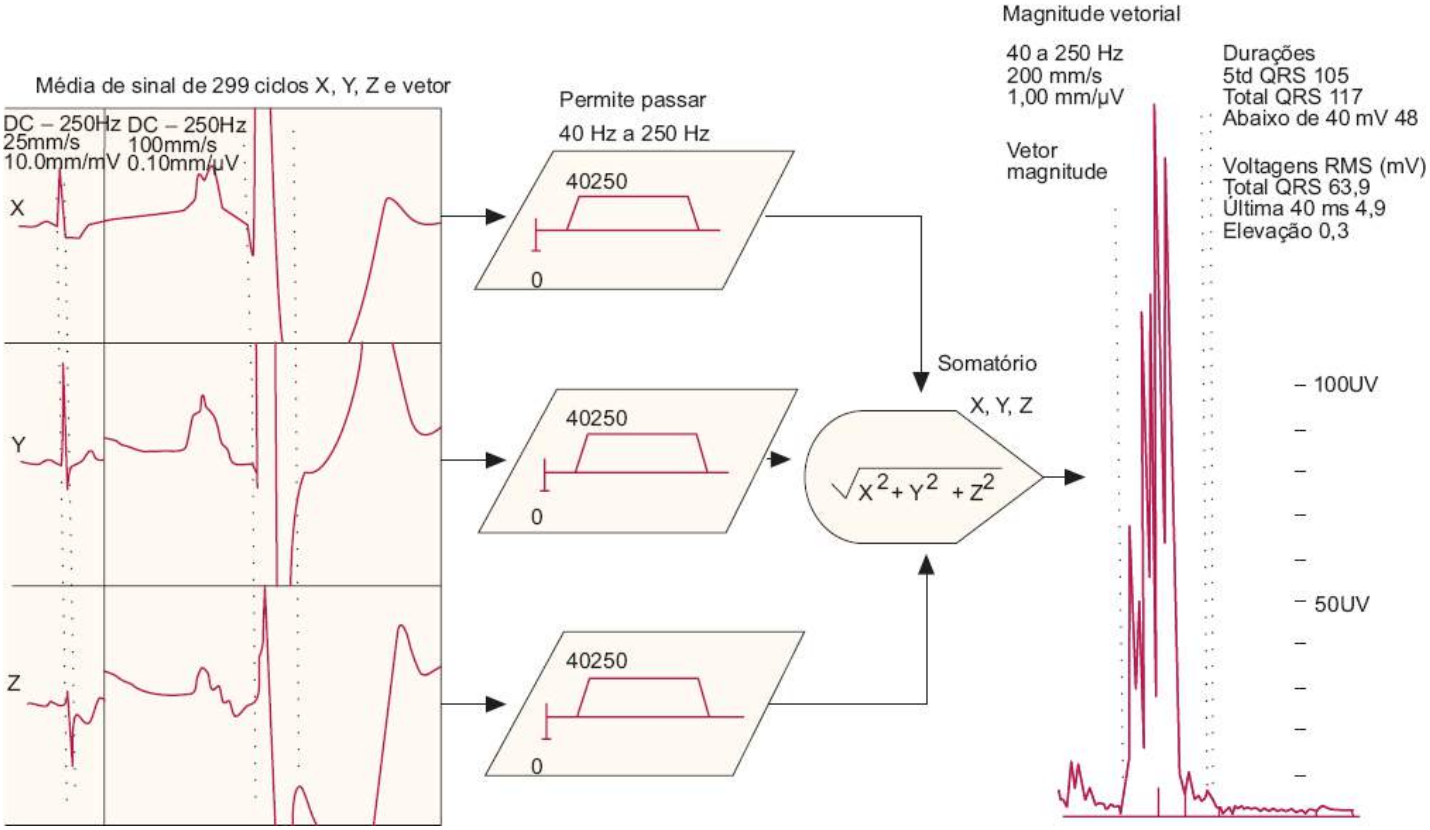

Figura 45.49 Esquema da metodologia para obtenção do eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR). O ECG nas derivações ortogonais X, Y e Z é amplificado, filtrado e decomposto em pontos de voltagem. Cada ponto é promediado sucessivamente com o mesmo ponto do próximo QRS. Após 200 a 400 complexos QRS promediados comumente obtém-se boa rejeição de ruído. Após a promediação obtém-se a raiz quadrada do somatório de cada amostra de voltagem nas derivações X, Y e X previamente elevadas ao quadrado. Finalmente, a junção de todas as amostras de voltagem obtidas com essa metodologia constitui o vetor magnitude (somatórios de todas as ondas positivas e negativas nas três derivações ortogonais). Na parte final desse vetor, residem os potenciais tardios (PT).

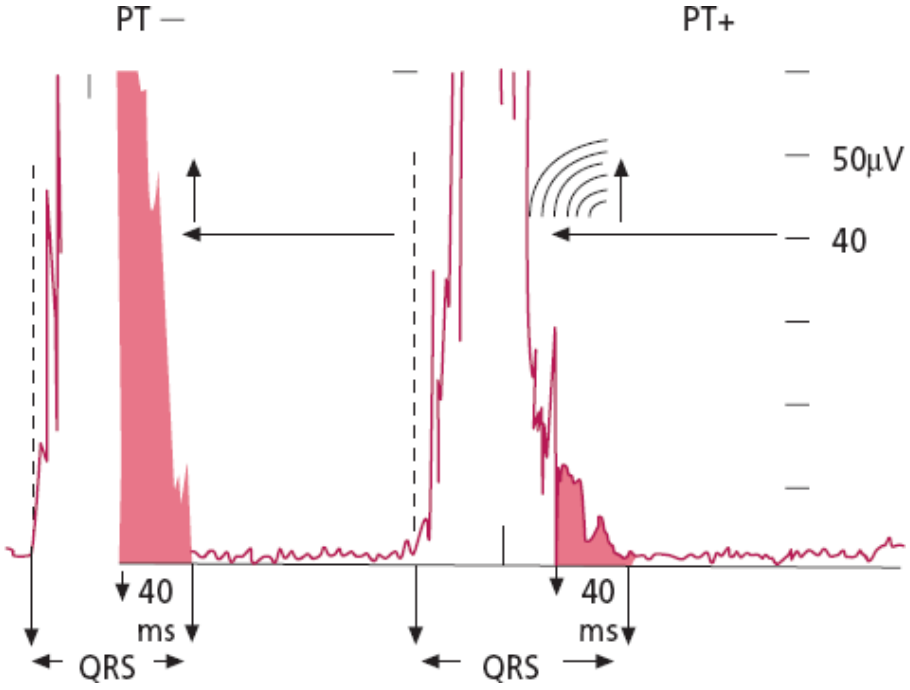

Figura 45.50 Exemplos de eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR). *À esquerda*, potencial tardio negativo (PT–). *À direita*, potencial tardio positivo (PT+). 1. QRS: duração total do QRS filtrado; 2. área rosa: voltagem espacial (X, Y e Z) dos 40 ms finais e 3. duração da porção final do QRS com voltagem abaixo de 40 mV.

Figura 45.51 Cardioestimulador transesofágico. Aparelho com características eletrônicas especiais para a realização de estudo eletrofisiológico simplificado através do esôfago (cardioestimulação transesofágica – Cete).

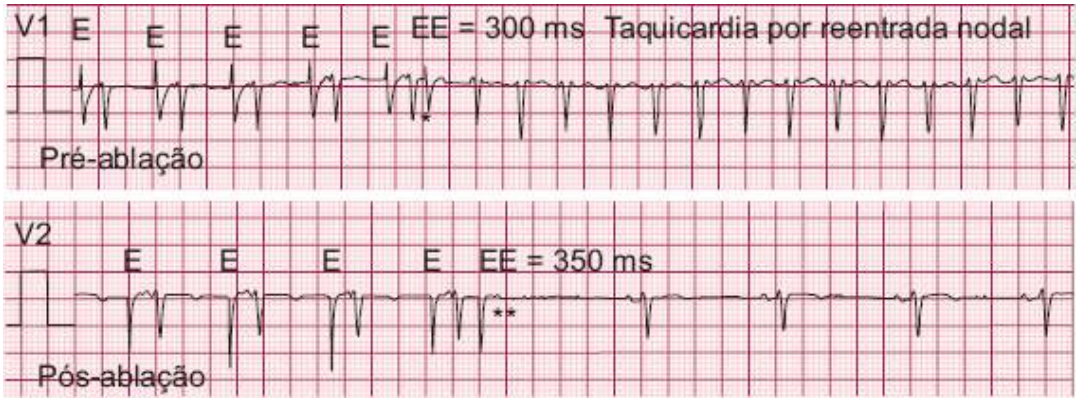

Figura 45.52 Cardioestimulação transesofágica (Cete) na taquicardia por fibrilação atrial (reentrada nodal) antes e após a ablação por radiofrequência (RF). No traçado superior, um extraestímulo com 300 ms de acoplamento é conduzido com retardo atrioventricular (AV) significativo (*), iniciando uma taquicardia por reentrada nodal. No traçado inferior, um extraestímulo com intervalo de acoplamento bem mais longo (350 ms) não mais é conduzido (**), sendo impossível reinduzir a taquicardia. O prolongamento do período refratário efetivo anterógrado AV ocorre tipicamente, após a ablação bem-sucedida da via lenta. E = estímulo; EE = extraestímulo.

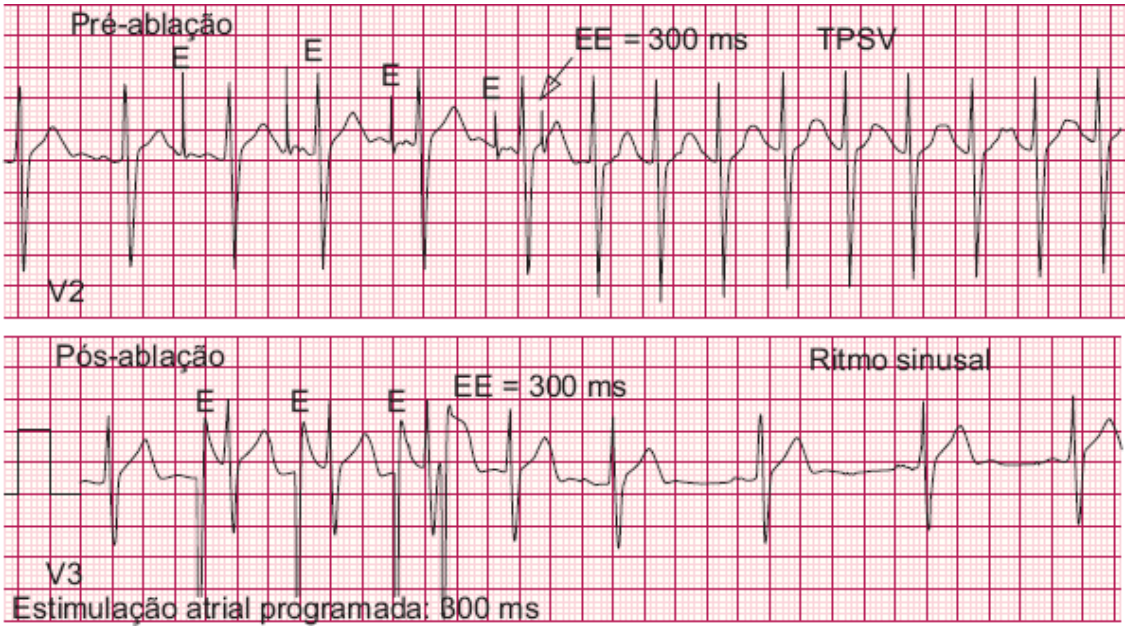

Figura 45.53 Cardioestimulação transesofágica (Cete) para controle terapêutico na taquicardia por reentrada atrioventricular, em portador de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) oculta. O extraestímulo com 300 ms de acoplamento induz facilmente a taquicardia antes da ablação, mas não a reinduz após a ablação, denotando que houve sucesso terapêutico. Nestes casos, a Cete se mostrou de extremo valor, tendo em vista que na WPW oculta, o eletrocardiograma (ECG) não tem valor para controle da ablação pelo fato de não apresentar onda delta mesmo antes da ablação. Assim sendo, a única forma de controle terapêutico objetivo é o reestudo pós-ablação. E = estímulo; EE = extraestímulo; TPSV = taquicardia paroxística supraventricular.

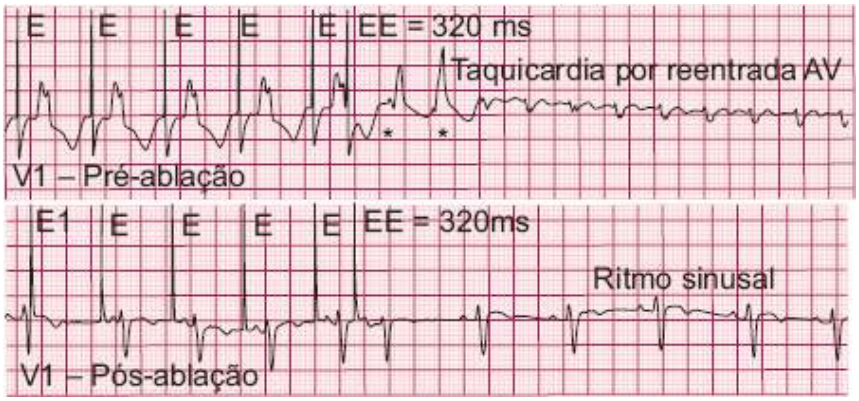

Figura 45.54 Taquicardia por reentrada AV em portador de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), induzida por cardioestimulação transesofágica (Cete) pré-ablação (traçado superior). Os dois complexos assinalados (*) mostram aberrância tipo bloqueio completo de ramo direito (BCRD) fase 3. A taquicardia tem QRS estreito com discreto distúrbio de condução intraventricular frequência-dependente (QRS de baixa amplitude). Os complexos estimulados apresentam importante aberrância inicial em decorrência da condução anômala. No traçado inferior, vê-se a Cete de controle pós-ablação. Todos os complexos QRS estão normais. Não foi possível reinduzir a taquicardia. E = estímulo; EE = extraestímulo; E1 = estímulo em período refratário atrial.

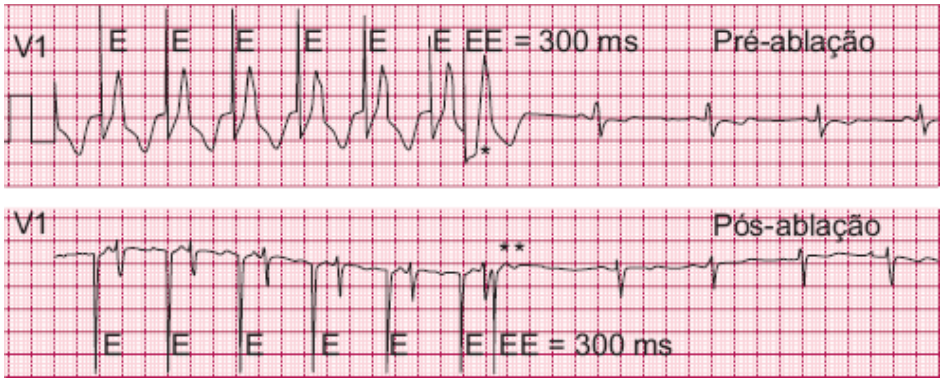

Figura 45.55 Controle terapêutico de pré-excitação ventricular por meio da cardioestimulação transesofágica (Cete). No traçado superior, antes da ablação, observa-se grande aberrância na condução intraventricular durante a estimulação atrial pela Cete. Este aspecto é muito importante considerando que muitas vezes, em ritmo sinusal, a pré-excitação pode ser pouco evidente. A aberrância torna-se máxima com a aplicação de um extraestímulo com 300 ms de acoplamento (*). No traçado inferior, após a ablação, verifica-se que a estimulação atrial pela Cete apresenta complexos QRS estreitos e normais. A aplicação de um extraestímulo idêntico ao anterior (**) mostra ausência total de condução anômala, sendo a onda P bloqueada. Este comportamento mostra claramente a eliminação completa da condução anterógrada anômala. E = estímulo; EE = extraestímulo.

Um grande avanço na eletrofisiologia cardíaca foi o advento da estimulação programada. As câmaras atriais e ventriculares são estimuladas, aplicando-se extraestímulos que são estímulos precoces e que possibilitam medir os "períodos refratários" dos vários segmentos do coração. Os períodos refratários podem estar anormalmente aumentados ou diminuídos nas diversas patologias. Além dessa informação, a estimulação programada tem valor inestimável na medida em que torna possível induzir e reverter as arritmias por reentrada (Figura 45.58).

De maneira sintética, as indicações atuais para estudo eletrofisiológico invasivo são mostradas na Tabela 45.14.

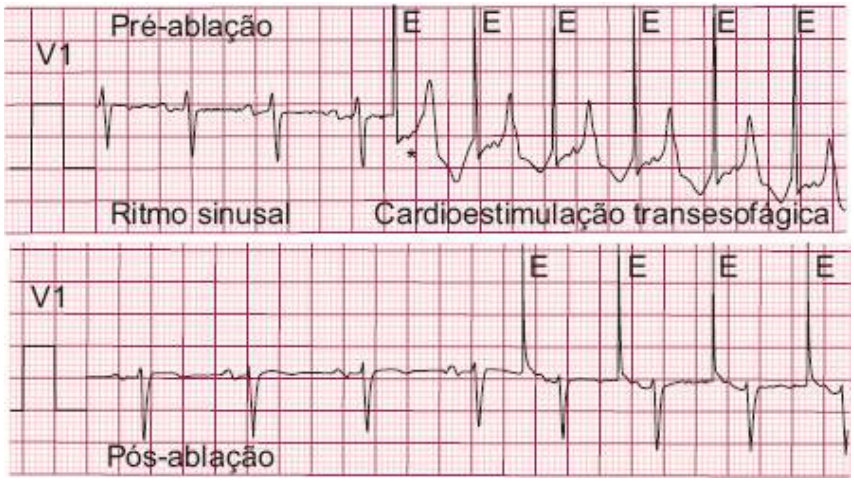

Figura 45.56 Cardioestimulação transesofágica (Cete) para controle terapêutico de ablação por radiofrequência (RF) em portador de síndrome de Woll-Parkinson-White (WPW) inaparente. No eletrocardiograma (ECG) inicial, a pré-excitação somente é visível durante a Cete (WPW inaparente). Observa-se o desaparecimento da pré-excitação no traçado inferior devido à eliminação do feixe anômalo pela

ablação. O ECG apresenta apenas modificações mínimas (discreta redução da amplitude da onda r), não sendo adequado, isoladamente, para o controle terapêutico. *Aparecimento da onda delta potencializada pela Cete. E = estímulo.

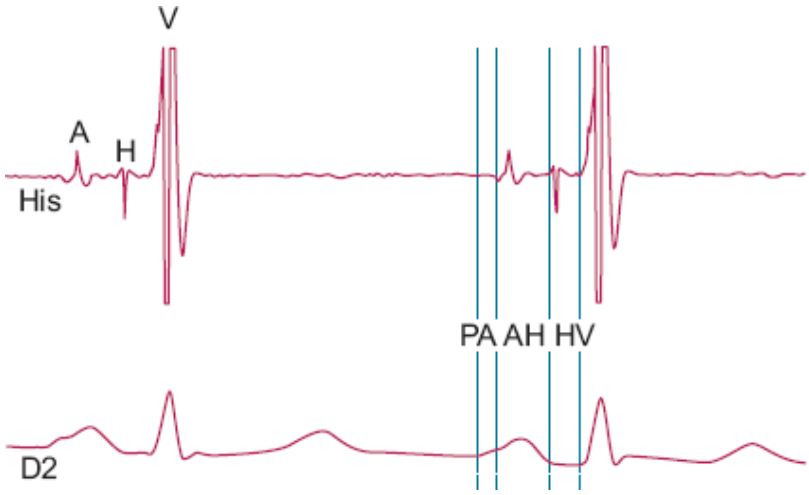

Figura 45.57 Estudo eletrofisiológico invasivo. Por meio de punções venosas são colocados eletrodos no átrio direito, ao nível do folheto septal da valva tricúspide (His) e no ventrículo direito. O eletrodo ao nível do feixe de His registra a onda A (que corresponde à onda P na região do feixe de His), o potencial H (que se deve à despolarização do tronco do feixe de His) e o complexo V (que se deve à despolarização do miocárdio ventricular).

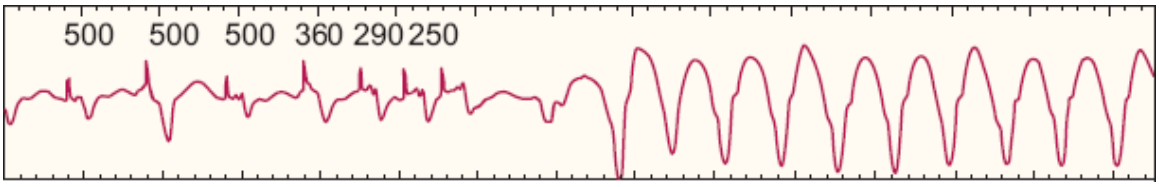

Figura 45.58 Estimulação ventricular programada durante estudo eletrofisiológico intracardíaco. Neste caso aplicam-se três extraestímulos de 360, 290 e 250 ms em um ciclo básico de estimulação de 500 ms que corresponde a 120 ppm. Observa-se que a sequência de extraestímulos induz uma taquicardia ventricular. As taquicardias ventriculares, monomórficas, sustentadas, indicam a presença de pelo menos um circuito de reentrada bem definido e organizado, ou seja, indicam que existe substrato permanente para a arritmia. A localização desse foco pode permitir a aplicação de radiofrequência (RF) e a cura da arritmia.

Tabela 45.14 Principais indicações para o estudo eletrofisiológico intracardíaco.

Tipo de estudo	Indicações
Diagnóstico e tratamento das bradiarritmias	Definir a lesão e identificar o local determinando prognóstico e conduta
Diagnóstico e tratamento de taquiarritmia	Esclarecimento do mecanismo de uma taquicardia com QRS estreito
	Esclarecimento do mecanismo de uma taquicardia com QRS largo
	Reprodução controlada da arritmia clínica para mapeamento e tratamento intervencionista (ablação, cirurgia)
Investigação de síncope de etiologia desconhecida	Avaliação do automatismo sinusal, pesquisa de bloqueios, de pré-excitação e de taquicardias
	Identificação de substratos específicos com a síndrome de Brugada, QT longo, displasia arritmogênica do VD, reentrada His-Purkinje, fibrilação ventricular primária e etc.
Protocolos de prevenção primária da morte súbita	Avaliação da estabilidade elétrica ventricular (indução de TV e/ou fibrilação ventricular) em coronariopatas com função ventricular comprometida para implante preventivo de desfibrilador cardíaco automático
Outras indicações	Estudo e localização do foco das taquicardias ventriculares para programação detalhada dos desfibriladores
	Estudo da eficácia de procedimentos intervencionistas como a ablação ou cirurgia em taquicardias

	Estudo da eficácia e do grau de proteção de antiarrítmicos em situações especiais
Além destas indicações temos utilizado rotineiramente o estudo eletrofisiológico invasivo em testes farmacológicos específicos para pesquisa de	Bloqueios AV (procainamida)
	Síndrome de Brugada (ajmalina, procainamida)
	Displasia arritmogênica do VD e TV/fibrilação ventricular adrenérgica (epinefrina)
	Feixes anômalos (adenosina)
	Doença do nó sinusal (atropina)

VD = ventrículo direito; TV = taquicardia ventricular.

Capítulo 46

Cardiopatias Congênitas no Adulto

Sonia Maria Ferreira Mesquita e Antonio Augusto Lopes

Introdução

O sucesso da cirurgia cardíaca na área da cardiologia pediátrica nessas últimas três décadas resultou em uma população crescente de adultos. Antes do advento da cirurgia, menos de 20% das crianças com doença cardíaca congênita sobreviviam à idade adulta.[1] Agora, muitos dos óbitos por defeito cardíaco ocorrem na idade adulta. Essa nova população de pacientes requer um tratamento com a mesma qualidade que lhes foi oferecido desde as fases precoces da vida. No entanto, criou-se um impasse, pois nem sempre o cardiologista pediátrico está suficientemente preparado para manejar muitas das doenças adquiridas pelos adultos e, em contraste, o cardiologista de adulto tem dificuldades para o manejo das doenças cardíacas congênitas, especialmente as de maior complexidade.

Com a finalidade de suprir essas dificuldades, é realidade hoje a existência de centros e organizações especializadas que visam sistematizar e implementar programas para um atendimento médico especializado, multiprofissional, com consequente aquisição de conhecimentos sobre a evolução tardia das cardiopatias congênitas, desenvolvimento de pesquisa e de melhores estratégias para a solução de problemas médicos, psicológicos e até mesmo de ordem social.[2–6]

Conceito

A cardiopatia congênita no adulto pode ser conceituada como a forma de apresentação, na idade adulta, do substrato anatomofuncional primário da malformação. Esse conceito envolve a necessidade do conhecimento dos substratos anatômico e fisiológico da lesão inicial e das modificações impostas aos mesmos na evolução da história natural e/ou pós-operatória tardia.

Os principais determinantes das modificações da lesão inicial, em pacientes que seguem a história natural de sua malformação, estão relacionados com as sobrecargas impostas pela própria presença do defeito, pelos danos ocasionados aos pulmões e ao miocárdio em razão do tempo de permanência das lesões e por fatores decorrentes de processos fisiológicos, como gravidez, menopausa, envelhecimento do sistema cardiovascular, de processos patológicos, como hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia, entre outros. Por outro lado, os adultos que apresentam sua lesão inicial operada também constituem um grupo de pacientes que apresentam uma série de problemas relacionados com o grau de lesão residual, tipo e idade do procedimento cirúrgico realizado, potencial para o desenvolvimento de arritmias, necessidade de reoperações e interferência de situações fisiológicas e patológicas que podem ocorrer na evolução pós-operatória tardia.

Epidemiologia

As cardiopatias congênitas ocorrem em aproximadamente 10 crianças a cada 1.000 nascidas vivas.[7] Essa incidência torna-se muito significativa em números absolutos, pois corresponde, na população brasileira, a cerca de 20 a 30 mil crianças por ano. No entanto, a falta de estudos epidemiológicos nem sempre reflete essa realidade, especialmente pelas dificuldades de se conhecer o grande número de partos domiciliares, o sub-registro dos nascidos vivos, principalmente na população de baixa renda, bem como pela existência, no território nacional, de cemitérios não regulamentados. Assim sendo, seguramente não se tem conhecimento da verdadeira incidência de cardiopatia congênita no Brasil. Por todas essas dificuldades, e tendo em vista a impossibilidade de se conhecerem as mortalidades precoce e tardia por cardiopatia congênita, pode-se inferir que também não se dispõe de dados

epidemiológicos da real incidência de cardiopatia congênita no adulto. Esta não é uma dificuldade apenas nacional, mas comum a vários países porque muitos dos pacientes são atendidos em clínicas não especializadas ou acabam perdendo o acompanhamento médico.[3]

Etiopatogenia

Sempre houve um grande interesse dos pesquisadores em reconhecer os fatores responsáveis pela etiologia das cardiopatias congênitas. Alguns aspectos sempre foram instigantes, visto que em apenas 5 a 10% dos defeitos cardíacos é possível constatar a presença de fatores genéticos cromossômicos.[8] No entanto, nos demais casos, nem sempre é possível reconhecer a real etiologia das malformações. Investigações epidemiológicas e patológicas possibilitaram identificar múltiplos agentes teratogênicos, infecciosos e ambientais como responsáveis pela gênese de alguns defeitos cardíacos.[9,10]

As principais anomalias genéticas que não impedem que os adultos portadores de cardiopatias congênitas cheguem à vida adulta encontram-se na Tabela 46.1. Vale ressaltar que, nos casos de trissomia do cromossomo 8, a expectativa de vida está relacionada com o grau de mosaicismo observado no cariótipo.

As síndromes que resultam da mutação em um único gene (monogênicas), como as de Noonan, Holt-Oram e Marfan, também podem ser compatíveis com a sobrevida na idade adulta. Nessas situações, além do diagnóstico clínico, as técnicas de genética molecular têm contribuído para a identificação da mutação envolvida. O reconhecimento do distúrbio monogênico é de real valor na determinação do padrão de herança (autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X dominante e ligada ao cromossomo X recessiva) e, por conseguinte, possibilita um aconselhamento genético mais preciso, podendo-se estimar com maior segurança o risco de recorrência para uma futura prole do casal ou do indivíduo afetado.

Algumas síndromes genéticas estão associadas a deleções muito pequenas, sendo de difícil detecção pelo estudo cromossômico tradicional. Nesses casos, o diagnóstico requer o emprego da técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) ou o uso de marcadores moleculares na região afetada.

Excluídos os fatores genéticos primários e, na impossibilidade da detecção de outro agente etiológico conhecido, tem sido demonstrada a ocorrência de malformações cardíacas em mais de um membro de uma mesma família. Relatos da literatura têm mostrado aumento da incidência de tetralogia de Fallot, transposição dos grandes vasos da base e *truncus arteriosus* entre os familiares de pacientes portadores do defeito do septo interventricular. Essas observações conduziram à identificação de mutações em um único gene, associadas a defeitos cardíacos congênitos em famílias, e à constatação de algumas particularidades. Nas famílias afetadas, encontraram-se mutações em genes de fatores de transcrição como TBX-5, NKX-2,5 e GATA-4. Todos esses fatores de transcrição são extremamente importantes para o início do desenvolvimento cardíaco e para muitas das suas etapas posteriores.

Tabela 46.1 Estimativa do risco de recorrência de cardiopatia congênita.

Lesão	Afetados (%)	
	Mãe	Pai
Comunicação interventricular	6 a 10	2
Comunicação interatrial	4 a 4,5	1,5
Persistência do canal arterial	3,5 a 4	2,5
Coarctação da aorta	4	2
Tetralogia de Fallot	2,5	1,5
Estenose pulmonar	4 a 6,5	2
Estenose aórtica	13 a 18	3

Em estudos experimentais,[11] observou-se que a mutação em homozigose nesses genes é incompatível com a vida. Em contraste, constatou-se que quase todas as mutações que produzem cardiopatias congênitas na forma familiar ocorrem em situação de heterozigose. Esse aspecto nos leva a inferir que os indivíduos homozigóticos para

mutações nesses genes não são viáveis e sucumbem em fases muito precoces da vida intrauterina.

Outra característica interessante das cardiopatias congênitas é a heterogeneidade genética.[10] Um dos exemplos clássicos dessa situação pode ser observado com a ocorrência de uma única mutação no gene NKX-2,5, transmitida ao longo de gerações de uma única família, podendo produzir fenótipos distintos, como tetralogia de Fallot e comunicação interatrial.

No entanto, sabe-se que a maioria dos casos de cardiopatia congênita ocorre em casos esporádicos e sem nenhum contexto familiar. Nessa situação não há, até o momento, uma reposta para explicar a etiologia do defeito cardíaco. É provável que um conjunto de genes bem maior que os já conhecidos esteja envolvido na gênese da malformação.[10]

Estudos na área da genética molecular e os novos conhecimentos da embriogenia cardíaca prosseguem objetivando conhecer, no futuro, a etiopatogenia das cardiopatias congênitas e a terapia gênica.

Ainda que nem sempre seja possível definir a etiologia dos defeitos cardíacos não associados a síndromes genéticas, algumas estimativas de risco de recorrência da malformação foram referidas[12] (Tabela 46.2), possibilitando, na medida do possível, oferecer orientação aos pacientes. Daí a necessidade de se interrogarem os adultos portadores de cardiopatias quanto à incidência de cardiopatias congênitas em outros elementos da família.

Fisiopatologia

Para a análise dos aspectos fisiopatológicos das cardiopatias congênitas é necessário distinguir dois grupos fundamentais de lesões:

- Grupo I: cardiopatias congênitas acianogênicas
  - Lesões com desvio do fluxo de sangue da esquerda para a direita: fazem parte desse grupo as cardiopatias com fluxo pulmonar aumentado (comunicações interventricular e interatrial, persistência do canal arterial (PCA), janela aortopulmonar e defeito do septo atrioventricular)
  - Lesões obstrutivas ao nível das câmaras cardíacas esquerdas: essas lesões são representadas por estenose aórtica, estenose mitral congênita e coarctação da aorta
  - Lesões obstrutivas ao nível das câmaras cardíacas direitas: destas, a entidade mais frequente é a estenose pulmonar
  - Anomalias congênitas das artérias coronárias: o achado de origem anômala da artéria coronária esquerda do tronco ou das artérias pulmonares é uma das situações mais representativas
- Grupo II: cardiopatias congênitas cianogênicas.

Grupo I | Cardiopatias congênitas acianogênicas

Lesões com desvio do fluxo da esquerda para a direita ao nível ventricular

As alterações fisiopatológicas dessas lesões são determinadas pelo diâmetro do defeito cardíaco e pelas modificações da resistência vascular pulmonar. A hipervolemia pulmonar origina hipertensão venosa pulmonar e atrial esquerda com consequente dilatação e aumento da massa dos ventrículos. Como mecanismo de adaptação compensatória, na presença de fluxo da esquerda para a direita, ocorre maior atividade simpático-adrenal com elevação da frequência cardíaca, da resistência vascular sistêmica (vasoconstrição) e da contratilidade miocárdica com progressivo aumento das necessidades metabólicas e do consumo de oxigênio.

Em geral, os pacientes portadores desse tipo de lesão, que alcançam a idade adulta, apresentam defeitos pouco expressivos ou, quando amplos, em situação de inoperabilidade, decorrente do acentuado grau de hipertensão pulmonar.

Lesões com desvio do fluxo da esquerda para a direita ao nível atrial

O principal fator fisiopatológico envolvido nesse tipo de lesão está relacionado com o diâmetro da comunicação interatrial, consequente magnitude do fluxo da esquerda para a direita, com a complacência relativa dos ventrículos e situação de resistência nas circulações pulmonar e sistêmica. Há predominância do fluxo no final da sístole ventricular e início da diástole, com aumento durante a contração atrial que resulta em sobrecarga diastólica do

ventrículo direito e maior fluxo pulmonar. A hipertensão pulmonar é um acontecimento raro e, quando ocorre, geralmente aparece na idade adulta. Mesmo assim, com frequência, são encontrados pacientes, com idades além da quinta ou sexta década da vida, portadores de comunicação interatrial ampla, assintomáticos ou pouco sintomáticos e sem evidência de alterações pulmonares importantes.

Tabela 46.2 Principais anomalias genéticas em adultos portadores de cardiopatias congênitas.

Anomalias genéticas	Localização cromossômica	Tipo de cardiopatia
Aberração cromossômica		
Síndrome de Down	Trissomia do 21	DSAV (33%), CIV (33%), CIA (10%), T4F (7%), PCA (3%)
Síndrome de Turner	Deficiência parcial ou completa do cromossomo X	Valva aórtica bicúspide (30%), CoAo (10%), EAo, PVM, dilatação e ruptura da aorta, hipertensão arterial sistêmica
Trissomia do 8	Mosaico	CIV, PCA, estenose pulmonar, CoAo, DAVP
Monogênicas		
Síndrome de Noonan	Braço longo do cromosssomo 12 (12g24.1), gene PTPN11	EP (50%), cardiomiopatia hipertrófica (20%)
Síndrome de Holt-Oram	Braço longo do cromossomo 12, gene TBX-5 (12 g24.1)	CIA, CIV
	Outros genes também estão sendo considerados	
Síndrome de Marfan	Braço longo do cromossomo 15 (15g21), gene fibrilina I	PVM, aneurisma de aorta e defeitos valvares
Síndrome de Kartagener	Cromossomo 12	Dextrocardia com situs inversus, bronquiectasia e sinusite
Microdeleções		
Síndrome de Williams-Beuren	Braço longo do cromossomo 7 Mais de 20 microdeleções já foram identificadas na região 7q11.23	EAo supravalvar (64%)
Síndrome de Shpringten (velocardiofacial)	Braço longo do cromossomo 7 Microdeleção 22q11.2	CIV, arco aórtico à direita, T4F
Síndrome de Di George	Microdeleção 22q11.2	Anomalias troncoconais

CIA = comunicação interatrial; CIV = comunicação interventricular; CoAo = coarctação da aorta; DAVP = drenagem anômala de veias pulmonares; DSAV = defeito do septo atrioventricular; EAo = estenose aórtica; PCA = persistência do canal arterial; PVM = prolapso de valva mitral; T4F = tetralogia de Fallot.

Lesões obstrutivas à esquerda

Nesse grupo estão incluídos tanto os defeitos relacionados com a via de entrada como os de via de saída do ventrículo esquerdo e as lesões que se encontram ao nível da valva aórtica e da aorta propriamente dita. A presença desse grupo de lesões resulta na evolução em hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Entre as malformações situadas na via de entrada do ventrículo esquerdo podem-se citar as obstruções das veias pulmonares, a estenose mitral congênita e o *cor triatriatum*. Esses defeitos são responsáveis pela elevação da pressão venosa pulmonar, gradiente diastólico entre o átrio e o ventrículo esquerdo, redução do fluxo sanguíneo sistêmico, hipertensão em átrio e ventrículo direito, além de congestão venosa sistêmica. Em razão da acentuada repercussão dessas anomalias, é rara a existência de pacientes adultos seguindo a história natural dessas malformações. Em contraste, a obstrução que ocorre ao nível da via de saída do ventrículo esquerdo, em especial a estenose aórtica valvar, é relativamente mais frequente entre os pacientes adultos. Em geral, decorre da presença da valva aórtica bicúspide que pode já ter sido diagnosticada na infância e, evolutivamente, na idade adulta, constitui-se na estenose aórtica do adulto. A obstrução ao nível valvar resulta em hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, que é, sem dúvida, um importante mecanismo de adaptação, possibilitando a manutenção do débito cardíaco em repouso. No entanto, ao esforço, a vasodilatação periférica produzida pelo exercício associado à hipertrofia ventricular resultará na redução do fluxo sanguíneo coronário, favorecendo o desenvolvimento de arritmias cardíacas e síncope.

No que tange aos defeitos relacionados com a aorta, a entidade mais representativa é a coarctação e o maior efeito fisiopatológico determinado pela lesão é o aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo. Durante a ejeção, essa câmara tem que se esvaziar contra a resistência imposta pela obstrução, além de lutar contra a elevação da pressão que se desenvolve na região proximal à coarctação. Consequentemente, há aumento da tensão sistólica do ventrículo esquerdo ocasionando o desenvolvimento de hipertrofia ventricular. Abaixo da coarctação, há redução das pressões sistólica e diastólica, que pode estar mascarada pelo desenvolvimento da circulação colateral, principalmente nos pacientes adultos. No entanto, a explicação para a etiologia da hipertensão arterial que acompanha a coarctação da aorta não parece ser apenas um fator mecânico.[13] Têm sido demonstradas elevações da concentração da atividade da renina e da norepinefrina, alterações estruturais em segmentos hipoplásicos da aorta, influência dos barorreceptores no segmento aórtico como possíveis fatores responsáveis pela gênese da hipertensão arterial em pacientes portadores de coarctação da aorta.

Lesões obstrutivas à direita

A repercussão das lesões obstrutivas à direita está relacionada com o grau de obstrução ao fluxo pulmonar. O desenvolvimento de hipertensão sistólica no ventrículo direito e o gradiente de pressão através do trato de saída do ventrículo direito resultam em hipertrofia do mesmo e comprometimento do fluxo sanguíneo pulmonar. Dependendo do gradiente transvalvar pulmonar, o paciente pode alcançar a idade adulta sem nenhum tratamento cirúrgico, mas a qualidade de vida nem sempre é normal, pois as alterações do desempenho ventricular direito estão comprometidas em maior ou menor grau.

Anomalias congênitas das artérias coronárias

As anomalias congênitas das artérias coronárias são responsáveis pelo desenvolvimento de isquemia miocárdica. O exemplo clássico desse grupo é a origem anômala da artéria coronária esquerda do tronco e das artérias pulmonares. Trata-se de uma malformação que, em geral, se descompensa precocemente em razão da redução da pressão no território pulmonar, fechamento do canal arterial e do forame oval. Essa situação ocorre nas primeiras semanas de vida, o que favorece o desenvolvimento de isquemia miocárdica, uma vez que a circulação colateral oriunda da artéria coronária direita é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas. Além desse aspecto, outro agravante está relacionado com os aumentos de volume e massa do ventrículo esquerdo proporcionados pela própria isquemia miocárdica. Em razão da gravidade da malformação, são raros os pacientes que alcançam a idade adulta sem tratamento cirúrgico. Casos esporádicos são relatados na literatura[14,15] e a sobrevivência desses pacientes pode ser explicada pelo desenvolvimento da circulação intercoronariana e pelo grande desenvolvimento da circulação da artéria coronária direita, reduzindo, assim, a área do miocárdio perfundida pela artéria coronária esquerda.

Grupo II | Cardiopatias congênitas cianogênicas

Análise dos aspectos fisiopatológicos

Os aspectos fisiológicos das cardiopatias congênitas cianogênicas são descritos a seguir.

▸ **Tetralogia de Fallot.** A gravidade das alterações fisiopatológicas nessa entidade está basicamente relacionada com o grau da estenose pulmonar infundíbulo-valvar e, secundariamente, com as variações da resistência vascular sistêmica e grau de cavalgamento da aorta. A presença de ampla comunicação interventricular possibilita que as pressões em ambos os ventrículos sejam similares. Quando o grau de obstrução na via de saída do ventrículo direito é pouco expressivo (estenose pulmonar infundíbulo-valvar), haverá predominância de fluxo por meio de comunicação interventricular da esquerda para a direita e o paciente não apresentará cianose. Em contrapartida, se a obstrução for acentuada ocorrerá fluxo da direita para a esquerda, com cianose progressiva. Em vista da possibilidade de uma ampla variação anatômica da malformação, pode-se verificar que os pacientes que apresentam as condições mais favoráveis podem alcançar a idade adulta sem nenhum tratamento cirúrgico.[16] No entanto, na evolução da história natural podem-se constatar modificações anatômicas e fisiológicas da geometria do ventrículo direito e da via de saída do mesmo decorrentes de hipertrofia acentuada das cavidades direitas.

▸ **Transposição das grandes artérias.** As alterações fisiopatológicas decorrem do fato de que as circulações sistêmica e pulmonar estão em paralelo e não em série como acontece no coração normal. Assim, o débito sistólico de cada ventrículo retorna para o mesmo ventrículo após o trajeto circulatório correspondente. Para a sobrevida, é necessário haver comunicações intercavitárias (comunicações interatrial e/ou interventricular) ou interarteriais (PCA) que possibilitem a mistura de sangue entre as circulações. Dessa forma, os determinantes do fluxo pulmonar estão intimamente relacionados com o diâmetro das comunicações, com o grau de resistência arteriolar pulmonar e com a complacência do ventrículo esquerdo. A perfeita estabilidade do sistema, isto é, tamanho adequado das comunicações para suprir a circulação pulmonar, nem sempre é ideal e, por esse aspecto, é extremamente raro serem encontrados pacientes adultos seguindo a história natural dessa malformação. Algumas exceções ocorrem como nos casos de transposição associada à ampla comunicação interventricular e em outros decorrentes da associação com a comunicação interventricular e estenose pulmonar. Na primeira situação, constata-se que, em geral, os pacientes adultos apresentam as complicações decorrentes do desenvolvimento da doença vascular pulmonar e, na segunda, o fluxo pulmonar estará limitado em maior ou menor proporção, dependendo do grau de obstrução e de equilíbrio com o defeito do septo interventricular associado.

▸ **Atresia tricúspide.** Na atresia tricúspide, os aspectos fisiopatológicos dependem das lesões associadas (atresia da valva pulmonar, grau da estenose da valva pulmonar, presença de grandes artérias normalmente posicionadas ou transpostas, presença ou ausência de estenose subaórtica ou subpulmonar, assim como do nível e diâmetro do defeito do septo interventricular).

Nos casos de atresia tricúspide, com fluxo pulmonar aumentado, os pacientes apresentam um retorno venoso pulmonar relativamente maior que o sistêmico e, consequentemente, a saturação de oxigênio do sangue de origem sistêmica encontra-se mais elevada. Em contraste, os que apresentarem fluxo pulmonar reduzido, em razão de estenose pulmonar ou comunicação interventricular restritiva, podem cursar com acentuada hipoxemia. O ventrículo esquerdo, como recebe todo o sangue que retorna dos pulmões e do restante do organismo, trabalha com sobrecarga de volume. Evolutivamente, esse aspecto associado à hipoxemia contribui para o desenvolvimento de fibrose, hipocontratilidade, que se manifesta por elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção, dilatação secundária do anel da valva mitral com desenvolvimento de insuficiência dessa valva.

Pelos aspectos de gravidade da malformação, os pacientes são operados na infância e, raramente, alcançam a idade adulta, seguindo a história natural.

▸ **Anomalia de Ebstein.** A característica fundamental dessa anomalia está relacionada com o grau de deslocamento, para o interior, do ventrículo direito, de um ou mais folhetos da valva tricúspide, que determinam o grau de disfunção da valva, e com presença ou ausência de outras lesões associadas. Essas alterações resultam em um amplo espectro de formas de apresentação e variáveis fisiopatológicas.[17] A presença de insuficiência tricúspide faz com que o débito do ventrículo direito seja determinado pela quantidade de sangue que volta ao átrio direito e pelo que alcança a circulação pulmonar. Evolutivamente, ocorre progressiva disfunção do pequeno ventrículo funcional direito, agravando ainda mais a insuficiência da valva tricúspide. Nessa situação, se a anomalia estiver associada à presença de uma comunicação interatrial ou se houver forame oval pérvio ocorrerá um aumento do fluxo da direita para a esquerda, através dos defeitos, piorando a cianose. Evolutivamente, a disfunção do ventrículo direito acarreta redução tanto da circulação pulmonar quanto da sistêmica. O ventrículo esquerdo sofre alterações decorrentes da hipoxia e das modificações da geometria do ventrículo direito. Dessa forma, instala-se o quadro de insuficiência cardíaca e hipoxemia.

Além disso, todos esses distúrbios hemodinâmicos são agravados pelas arritmias relativamente frequentes nessa

cardiopatia, em razão de alterações do sistema de condução, como fibrose do ramo direito do feixe de His e feixe anômalo acessório.

A análise desses aspectos mostra que os principais determinantes da gravidade das alterações fisiopatológicas nessa anomalia estão relacionados com as condições anatômicas. Esse fato contribui para que muitos dos pacientes que apresentam o espectro mais favorável da malformação alcancem a idade adulta.

▸ **Drenagem anômala total das veias pulmonares.** Tanto o retorno venoso pulmonar como o sistêmico atingem o átrio direito, proporcionando uma mistura, estando a distribuição da mesma na dependência do tamanho da comunicação interatrial. Nos casos de comunicações pequenas, ocorre elevação da pressão no átrio direito, quantidade reduzida de sangue no átrio esquerdo com redução do débito sistêmico. Em contrapartida, se o defeito do septo interatrial for amplo, a distribuição do sangue dependerá da resistência imposta pela circulação pulmonar e sistêmica. Além do tamanho da comunicação interatrial, a obstrução venosa pulmonar constitui outro fator determinante do fluxo pulmonar, sendo responsável pelo desenvolvimento da insuficiência cardíaca direita, consequente redução do fluxo sanguíneo pulmonar e das saturações pulmonar e sistêmica. Mesmo em situações mais favoráveis, a ausência de obstrução e a presença de ampla comunicação interatrial, são raros os pacientes que sobrevivem à idade adulta, seguindo a história natural dessa malformação.

Anatomia patológica

Os conhecimentos anatomopatológicos das cardiopatias congênitas são de real importância para que se possa estabelecer condutas terapêuticas apropriadas e, assim, melhorar a expectativa de vida do paciente. Em recente trabalho do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP),[18] identificou-se a causa de óbitos e, principalmente, as de ordem cardiovasculares em 80 necropsias de pacientes adultos portadores de cardiopatias congênitas, com idade entre 11 e 59 anos (mediana 26,5). Nessa casuística, os defeitos mais representativos foram: tetralogia de Fallot (n = 15), defeito do septo interventricular isolado (n = 10), estenose aórtica (n = 8), atresia tricúspide (n = 7), defeito do septo interatrial isolado e coarctação da aorta (n = 6) em cada entidade. Dos 80 casos estudados, 55 deles foram submetidos à cirurgia cardíaca durante a vida; tendo sido reoperados 25 deles.

Entre os pacientes operados, constatou-se que 58,2% faleceram no primeiro mês de pós-operatório, 9,1% no primeiro ano de pós-operatório e 32,7% após o primeiro ano de evolução cirúrgica. As evoluções pós-operatórias mais longas de 30 e 33 anos corresponderam a dois pacientes portadores da tetralogia de Fallot.

A embolia pulmonar constituiu a principal causa do óbito em 12,7% dos pacientes que seguiam a evolução natural e de 3,6% no grupo de operados.

No grupo dos pacientes operados, a insuficiência cardíaca crônica foi responsável por 10,9% dos óbitos e a septicemia por 9,1%, sendo, portanto, considerada a segunda causa de óbito nesses pacientes. As arritmias também constituíram fatores responsáveis pelo óbito em 8 e 3,6% dos pacientes não operados e operados, respectivamente.

A ruptura de aorta foi detectada em dois casos que apresentavam coarctação da aorta; um deles já havia sido operado (Figura 46.1). A hipertensão pulmonar constituiu a principal complicação em 60% no grupo de pacientes não operados e em 7,3% entre os operados. A endocardite infecciosa foi observada em 24% dos pacientes não operados e em 10,9% dos operados (Figura 46.2). Complicações decorrentes do cateterismo intervencionista ocorreram em um paciente não operado (4%) e em três operados (5,4%) que apresentavam lesões residuais.

Esses dados mostram que o reconhecimento dos principais eventos cardiovasculares responsáveis pelos óbitos em portadores de cardiopatias congênitas, nessa faixa etária, pode colaborar para o manejo clínico dos pacientes.

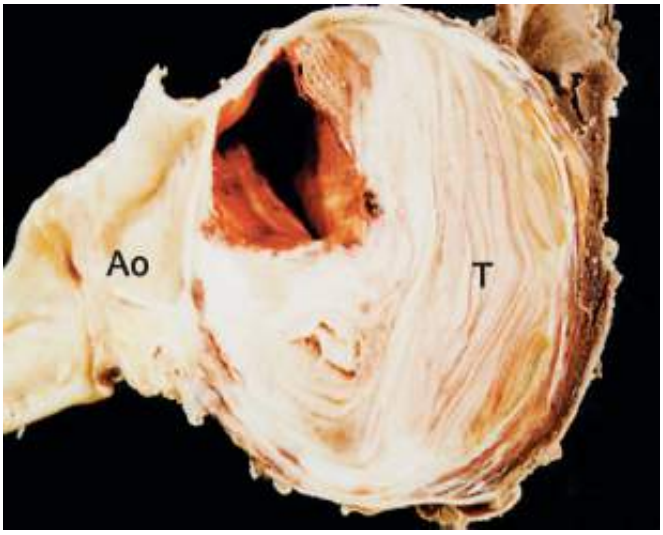

Figura 46.1 Dissecção crônica da aorta em um paciente com coarctação da aorta. Há trombose (*T*) do falso lúmen *(*)*. Ao = aorta descendente.

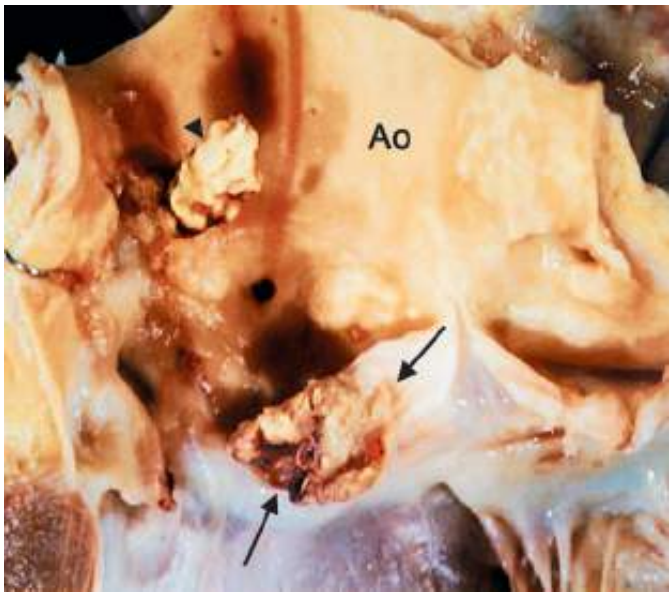

Figura 46.2 Endocardite infecciosa em valva aórtica bivalvularizada. Presença de uma grande vegetação na superfície ventricular de um folheto semilunar (*setas*) e outra vegetação aderida à superfície intimal da aorta (*Ao*) ascendente (*ponta de seta*).

Quadro clínico

As formas pelas quais o adulto exterioriza as cardiopatias congênitas são bem diferentes da criança e, na maioria das vezes, podem constituir um problema para o diagnóstico. Não raro, o paciente pode apresentar-se assintomático e a suspeita de lesão cardíaca ocorre ao acaso, como em exame médico de rotina ou até mesmo quando realiza uma radiografia de tórax como requisito para ser admitido no trabalho. É dessa forma que muitos pacientes portadores, por exemplo, de comunicação interatrial têm o diagnóstico de sua malformação. Em outras ocasiões, esse mesmo defeito pode manifestar-se de forma súbita, ocasionando a procura de atendimento médico de urgência por quadro clínico de episódio paroxístico de arritmia atrial (fibrilação ou *flutter* atrial), ou episódio tromboembólico e ainda por insuficiência cardíaca.

Esse contraste, na forma de apresentação do defeito cardíaco é frequente entre os pacientes adultos, portadores de doença cardíaca congênita, especialmente no caso de lesões acianogênicas. Na realidade, muitas vezes o paciente não exprime seus sintomas por desconhecer os parâmetros clássicos de normalidade, uma vez que convive com o defeito cardíaco desde o nascimento. No entanto, quando ocorre piora da condição hemodinâmica provocada por situações, como aumento da hipertrofia e/ou dilatação das cavidades cardíacas, desenvolvimento de hipertensão pulmonar, maior grau de obstrução ao fluxo pulmonar ou sistêmico, o quadro clínico manifesta-se de forma mais exuberante com queixas de limitação física, palpitações e outras situações.

Por outro lado, os pacientes portadores de defeitos cardíacos, que cursam com cianose, exteriorizam um quadro clínico com queixas bem mais expressivas. Esse fato ocorre principalmente em razão da hiperviscosidade sanguínea em consequência de cianose crônica. Assim, podem ocorrer sintomas de limitação física, tonturas, cefaleia, distúrbios da coagulação, fenômenos tromboembólicos, dores articulares e endocardite infecciosa.

Tanto as cardiopatias acianogênicas como as cianogênicas, operadas ou não, podem ser responsáveis por manifestações clínicas de arritmias cardíacas nos pacientes. A manifestação de sintomas da endocardite infecciosa pode ocorrer e está relacionada, em geral, a quadros infecciosos ou procedimentos dentários ou cirúrgicos que eventualmente o paciente tenha realizado. Vale ressaltar que as lesões residuais, o uso de próteses e tubos para a correção de algumas malformações constituem fatores de maior risco para o desenvolvimento dessa entidade.

Diagnóstico clínico

Para o diagnóstico clínico das cardiopatias congênitas, em adultos, é de extrema importância a realização de uma anamnese que possa caracterizar com detalhes os sintomas cardiovasculares desde a infância até a vida adulta. É relevante para o diagnóstico serem obtidas informações dos sintomas e sinais que ocorreram por ocasião de situações, como gravidez, procedimentos cirúrgicos não cardíacos, internações hospitalares, doenças associadas etc.

Em casos de pacientes já operados, a anamnese pode elucidar o diagnóstico do defeito cardíaco. No entanto, quando essa informação não é possível, o exame clínico do sistema cardiovascular torna-se fundamental e deve ter entre seus objetivos avaliar o local da incisão cirúrgica. Nos casos da anastomose sistêmico-pulmonar, como a de Blalock-Taussig utilizada para as cardiopatias que cursam com hipofluxo pulmonar, ressecção e anastomose terminoterminal para a correção da coarctação da aorta, secção e sutura do canal arterial são realizadas por toracotomia lateral esquerda. Outro objetivo é caracterizar nos pacientes operados o grau de lesão residual (p. ex., mesmo com o reparo cirúrgico de valvas cardíacas anatomicamente malformadas sempre permanece algum grau de estenose e/ou insuficiência).

Além do exame físico, é necessário conhecer as modalidades dos métodos diagnósticos não invasivos[19] que possam oferecer a melhor qualidade de informações para a suspeita diagnóstica clínica. O eletrocardiograma (ECG) convencional e o estudo radiológico do tórax são exames fundamentais para a investigação inicial dos adultos com doença cardíaca congênita.

O ecocardiograma transtorácico em adultos é menos efetivo que em crianças nas determinações anatômica e fisiológica dos defeitos. A técnica transesofágica frequentemente proporciona informações mais precisas.

A ressonância magnética vem se tornando um exame cada vez mais importante no diagnóstico de muitas das malformações cardíacas. A reconstrução da anatomia, a melhor resolução das imagens, assim como as informações fisiológicas têm permitido a avaliação de volume e massa do ventrículo direito, assim como dos tubos do ventrículo direito para a artéria pulmonar, a investigação de dilatação e estenose das artérias pulmonares, da coarctação da aorta e das anomalias venosas pulmonar e sistêmica.

A tomografia computadorizada até há pouco tempo não era praticamente utilizada na avaliação da doença cardíaca congênita. No entanto, a nova tecnologia *multislices*, pela obtenção rápida das imagens, passou a ser, em muitos casos, um excelente exame complementar.

O estudo da função ventricular pode ainda ser realizado por ventriculografia radioisotópica. No entanto, em alguns casos, o exame é de difícil interpretação em função das alterações da geometria das cavidades ventriculares produzidas pela remodelação que pode ocorrer em razão de cirurgias ou até mesmo pelo tempo de permanência da malformação.

Tendo em vista que os exames não invasivos constituem hoje um importante meio diagnóstico, o cateterismo cardíaco tem sido utilizado para a resolução de questões anatômicas e fisiológicas específicas, como a doença arterial coronariana (DAC) e a resistência vascular pulmonar. No entanto, o estudo hemodinâmico vem assumindo cada vez mais a sua importância como procedimento intervencionista. Entre estes, destacam-se a dilatação da valva pulmonar, da valva aórtica, implante de *stents* para o tratamento da coarctação da aorta e oclusão de *shunt* sistêmico-pulmonar, fechamento de pequenos canais arteriais com *coil* e uso de próteses para o fechamento do defeito do septo interatrial tipo *ostium secundum* e do forame oval pérvio. A experiência com esses procedimentos tem sido bastante favorável.

O conhecimento das modalidades dos exames complementares facilita a indicação de um ou de outro exame para

determinada hipótese diagnóstica. No entanto, torna-se necessário interpretar de forma correta, tanto em exames mais simples como nos mais sofisticados, as alterações observadas.

Nos casos, por exemplo, de pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot, o bloqueio do ramo direito do feixe de His é um achado frequente, decorrente do emprego da técnica cirúrgica (ventriculotomia) utilizada na correção (Figura 46.3).[17] A morfologia de distúrbio da condução intraventricular do estímulo é um padrão eletrocardiográfico frequente em alguns defeitos, como nas comunicações intercavitárias, anomalia de Ebstein da valva tricúspide e outras (Figura 46.4).

Em algumas situações, como nos casos de discordância atrioventricular e ventrículo arterial, a constatação no ECG do padrão QS em precordiais direitas, especialmente em V1 e morfologia de bloqueio do ramo direito do feixe de His, pode ser interpretada erroneamente como infarto do miocárdio, sem que na realidade exista qualquer comprometimento das artérias coronárias.

Dos 1.500 pacientes adultos portadores de cardiopatias congênitas, avaliados no ambulatório da Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatia Congênita do Adulto do InCor-FMUSP, durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, 500 foram analisados de forma específica (Tabela 46.3). Observou-se que 174 seguiam a história natural da malformação e os demais representavam a evolução pós-operatória tardia. Como se pode observar, o defeito do septo interatrial tipo *ostium secundum* foi a malformação mais representativa no grupo das cardiopatias acianogênicas e a tetralogia de Fallot a mais frequente entre as cianogênicas.

No defeito do septo interatrial, o diagnóstico pode ocorrer ao acaso, conforme discutido anteriormente, uma vez que o paciente pode se tornar sintomático a partir da quarta década da vida. No exame do precórdio, os achados de um desdobramento fixo e amplo da 2ª bulha, associado a discreto ou moderado sopro sistólico ejetivo em área pulmonar, vibrações diastólicas em área tricúspide, são compatíveis com defeito do septo interatrial. O sopro sistólico em área pulmonar decorre da dilatação do tronco pulmonar e as vibrações diastólicas em área tricúspide estão relacionadas com estenose relativa da valva tricúspide decorrente de fluxo aumentado nessa valva. No entanto, vale ressaltar que esses dados clássicos do exame físico podem sofrer alterações entre os pacientes adultos. Assim, quando ocorre aumento da resistência vascular pulmonar e diminuição do fluxo da esquerda para a direita, há redução da intensidade do sopro pulmonar e tricúspide, enquanto o componente pulmonar da 2ª bulha cardíaca acentua-se. Em situações raras, os dois componentes da 2ª bulha podem se fundir e, consequentemente, é audível um sopro diastólico de regurgitação pulmonar.

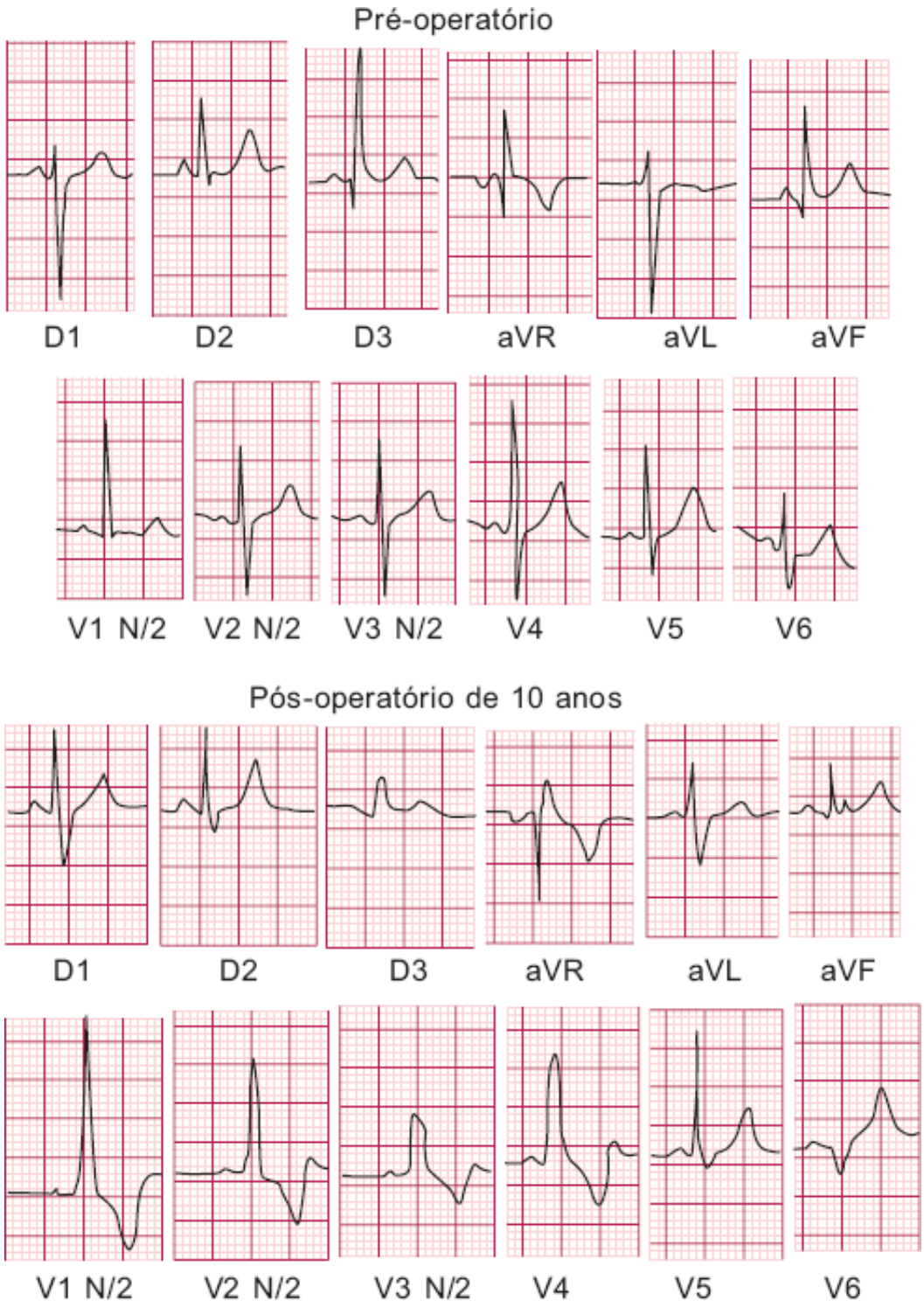

Figura 46.3 Paciente submetido à correção da tetralogia de Fallot. Eletrocardiograma (ECG) pré-operatório mostra sobrecarga do ventrículo direito e, no de pós-operatório tardio, observa-se a morfologia de distúrbio de condução pelo ramo direito do feixe de His.

Figura 46.4 Eletrocardiograma (ECG) de paciente com 31 anos de idade, portadora da anomalia de Ebstein, mostrando complexos de baixa voltagem, sobrecarga atrial direita e bloqueio completo do ramo direito do feixe de His.

Na radiografia de tórax, os defeitos do septo atrial com desvio do fluxo sanguíneo da esquerda para a direita mostram dilatação dos vasos pulmonares centrais e periféricos. O botão aórtico pode ser mais saliente, especialmente em pacientes mais idosos, e a área cardíaca estar aumentada à custa das câmaras direitas.

O ritmo cardíaco geralmente é sinusal. No entanto, principalmente em pacientes em idades além da terceira ou quarta década de vida, é frequente a fibrilação ou *flutter* atrial. Quando o ritmo é sinusal, pode-se observar no ECG uma onda P apiculada e de duração normal. O prolongamento do intervalo PR pode ocorrer e está relacionado com aumento do tamanho do átrio e maior distância para a condução internodal produzida pelo próprio defeito. O QRS apresenta duração que tende a aumentar com o avanço da idade e o desvio do eixo para a direita (entre 60 e 120°) está associado à sobrecarga ventricular direita. O padrão RSR' corresponde a um discreto fluxo da esquerda para a direita através do septo atrial, e o padrão rSR' é observado quando o fluxo é mais intenso. A existência de bloqueio divisional anterossuperior relaciona-se com a comunicação interatrial do tipo *ostium primum*.

O estudo ecocardiográfico com Doppler possibilita a identificação de tipo, local, dimensões do defeito e conexões das veias pulmonares. Além disso, avalia o grau de dilatação e hipertrofia das câmaras, magnitude do fluxo mediante comunicação e das condições da pressão pulmonar.

Em pacientes adultos, o ecocardiograma transesofágico proporciona uma visualização mais nítida das condições do defeito e tem sido utilizado especialmente quando o exame transtorácico se mostra insuficiente ou há necessidade de uma análise mais criteriosa para o fechamento do defeito por cateterismo intervencionista.

Com o advento da ecocardiografia, o estudo hemodinâmico ficou restrito aos casos que necessitam de avaliação quanto à hipertensão pulmonar, à investigação de lesões associadas e de coronariopatias. Em geral, é realizado o exame em pacientes com idade superior a 40 anos, com o objetivo de avaliar a circulação coronariana, independentemente da suspeita clínica de síndrome de insuficiência coronariana.

Comunicação interventricular

Os adultos portadores do defeito do septo interventricular podem se apresentar com lesões de pequena magnitude e, portanto, sem repercussões clínica e hemodinâmica ou com lesões grandes, mas já com a complicação de hipertensão pulmonar decorrente do hiperfluxo pulmonar ocasionado pela lesão. Na primeira situação, o paciente é, em geral, assintomático, mas está exposto a riscos, como o desenvolvimento endocardite infecciosa, ou, ainda, se a comunicação tiver localização subaórtica, de apresentar evolutivamente insuficiência da valva aórtica.

Ao exame do precórdio, as comunicações pequenas, por não ocasionarem elevação da pressão venocapilar no território pulmonar, em geral, constatam-se bulhas normais ou com discreta acentuação do componente pulmonar da 2ª bulha e sopro holossistólico no mesocárdio. Em contrapartida, nas comunicações grandes, correspondendo, portanto, à segunda situação, pode-se constatar elevação expressiva da fonese da segunda bulha, especialmente à custa do componente pulmonar ou ainda tornar-se única. À medida que a hipertensão pulmonar se instala, ocorre o desaparecimento do sopro sistólico e evidência de sopro diastólico em área pulmonar, denotando insuficiência valvar.

Mesmo em pacientes adultos com comunicações pequenas, pode-se observar na radiografia do tórax uma área cardíaca normal com discreta acentuação da trama vascular pulmonar. Em contraste, as comunicações grandes podem mostrar alterações compatíveis com o aumento da resistência vascular pulmonar, caracterizadas por aumento dos vasos hilares e diminuição do calibre dos vasos periféricos, com tronco pulmonar muito proeminente. Com o desenvolvimento da hipertensão pulmonar há redução da área cardíaca, passando a predominar a hipertrofia do ventrículo direito.

Tabela 46.3 Diagnóstico do defeito cardíaco em 500 pacientes adultos.

Diagnóstico	Percentual de adultos afetados	Diagnóstico	Percentual de adultos afetados
Comunicação interatrial	158 (32%)	Persistência do canal arterial	9 (2%)

Tetralogia de Fallot	60 (12%)	TGVB + CIV + estenose pulmonar	6 (1%)
Defeito do septo atrioventricular	39 (8%)	Síndrome de Shone	4 (0,8%)
Coarctação da aorta	36 (7%)	TGVB + CIA	4 (0,8%)
Comunicação interventricular	35 (7%)	Dilatação idiopática do tronco pulmonar	3 (0,6%)
Anomalia de Ebstein	34 (7%)	Coronária anômala	3 (0,6%)
Transposição corrigida	31 (6%)	Síndrome da cimitarra	3 (0,6%)
Estenose pulmonar	22 (4%)	Banda anômala do VD	2 (0,4%)
Complexas	20 (4%)	Janela aortopulmonar	1 (0,2%)
Estenose aórtica	17 (3%)	*Cor triatriatum*	1 (0,2%)
Atresia tricúspide	11 (2%)	*Criss-cross heart*	1 (0,2%)

CIA = comunicação interatrial; CIV = comunicação interventricular; TGVB = transposição dos grandes vasos da base; VD = ventrículo direito.

Em geral, o ritmo é sinusal, mas o aparecimento de bloqueios e arritmias pode ocorrer na evolução da história natural, mesmo nos casos de comunicações pequenas. Os defeitos amplos com acentuada hipertensão pulmonar mostram no ECG sobrecarga ventricular direita.

O estudo ecocardiográfico torna possível o reconhecimento, a localização anatômica e a avaliação do diâmetro do defeito. Dá também informações a respeito do grau de repercussão sobre as cavidades cardíacas, faz a estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar obtida pela velocidade de fluxo através da comunicação, pelos refluxos tricúspide e pulmonar. A técnica transesofágica é de grande valor no diagnóstico do defeito entre os pacientes adultos, especialmente naqueles com deformidades torácicas ou obesidade que, em geral, prejudicam a aquisição de janela adequada.

Entre os pacientes adultos, o cateterismo cardíaco deve ser basicamente considerado quando há necessidade de avaliar a hipertensão pulmonar. Utilizam-se no exame provas especiais como fármacos vasodilatadores e oxigênio a 100%. A obtenção dos valores das resistências pulmonar e sistêmica é um dos critérios para a decisão nos casos de dúvidas quanto à indicação da cirurgia.

Defeito do septo atrioventricular

Em geral, apenas o defeito do septo atrioventricular na forma parcial possibilita que o paciente alcance a idade adulta seguindo a história natural. Essa malformação caracteriza-se fundamentalmente por comunicação interatrial tipo *ostium primum* e fissura mitral. Os achados de exame do precórdio são similares aos da comunicação interatrial acrescidos de sinais de insuficiência da valva mitral. Dependendo do diâmetro da comunicação e do grau da disfunção valvar podem-se constatar na radiografia de tórax sinais de congestão venocapilar pulmonar ou, dependendo da fase de evolução, sinais compatíveis com hipertensão pulmonar (Figura 46.5). Ao estudo eletrocardiográfico podem-se observar aumento da amplitude e duração da onda P, indicando o crescimento do átrio direito e do esquerdo. O intervalo PR está frequentemente prolongado, em razão de uma ativação intra-atrial prolongada. A duração do complexo QRS pode ser normal, mas, em geral, apresenta-se com morfologia de bloqueio de ramo direito do feixe de His. A sobrecarga do ventrículo direito está presente nos pacientes com hipertensão pulmonar. Dependendo do grau de regurgitação da valva mitral, podem-se observar ao ECG sinais de hipertrofia ventricular esquerda.

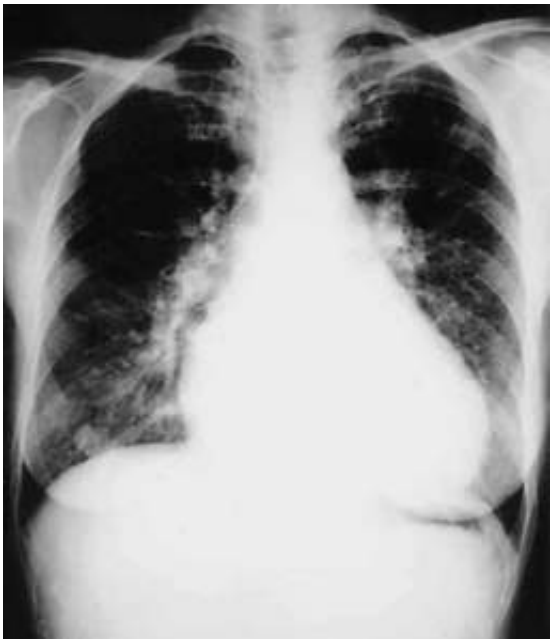

Figura 46.5 Radiografia de tórax de paciente com 46 anos de idade portadora do defeito do septo atrioventricular parcial. Observam-se aumento da vascularidade pulmonar e cardiomegalia.

O estudo ecocardiográfico, especialmente pela modalidade transesofágica, é fundamental para caracterizar os aspectos anatômicos do defeito e serem obtidas estimativas de pressão pulmonar.

O cateterismo cardíaco fica reservado aos casos de suspeita clínica de hipertensão pulmonar ou necessidade de avaliação da circulação coronariana.

Drenagem anômala das veias pulmonares

A drenagem anômala total das veias pulmonares é um defeito raro entre os adultos. A sobrevivência na idade adulta pode ocorrer nos casos em que não haja obstrução ao retorno venoso e, portanto, em presença de ampla comunicação interatrial. A forma de drenagem anômala parcial é a situação mais frequente entre os adultos e, geralmente, está associada à comunicação interatrial. Na radiografia de tórax pode-se observar cardiomegalia à custa de cavidades direitas, artéria pulmonar proeminente e sinais de congestão pulmonar e aumento da área cardíaca por sobrecarga de volume. No entanto, se houver predominância da hipertensão pulmonar podem-se observar as alterações habituais dessa entidade. O ECG apresenta sobrecarga do ventrículo direito e bloqueio do ramo direito do feixe de His. O estudo ecocardiográfico com Doppler possibilita identificar as veias pulmonares, seu trajeto, conexões com a circulação sistêmica, os locais de obstrução, estimativa da pressão pulmonar e o aumento da cavidade ventricular direita. A realização do estudo hemodinâmico é fundamental entre os pacientes adultos para avaliar o grau de hipertensão pulmonar.

Persistência do canal arterial

Os dados clínicos mais representativos da PCA em adultos são determinados pelo calibre do canal e pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar. A partir da segunda década da vida, o risco de endocardite infecciosa excede o de insuficiência cardíaca, que é uma situação frequente em crianças. Nos casos de canais arteriais de pequena magnitude, os pacientes são, em geral, assintomáticos. Na literatura é relatada a sobrevivência bastante prolongada (84 anos) de pacientes portadores de canal arterial de discreta magnitude. Em contraste, os defeitos amplos evoluem com resistência vascular pulmonar, consequente inversão de fluxo através do canal e significativo risco cumulativo de desenvolvimento de endocardite infecciosa.

Entre os principais achados do exame cardiovascular destaca-se o pulso célere e com amplitude discretamente aumentada. A pressão arterial pode ter componente sistólico aumentado, devido ao grande volume de sangue desviado para o ventrículo esquerdo, enquanto a diastólica diminui, em consequência do escape sanguíneo da raiz da aorta para a artéria pulmonar, resultando em aumento da pressão diferencial. Um frêmito sistólico-diastólico pode ser perceptível na região infraclavicular esquerda, na fúrcula e fases laterais do pescoço. Esse frêmito corresponde ao sopro contínuo, que tem alta frequência, e é característico da anomalia. No entanto, entre os pacientes adultos, é

mais raro encontrarmos essa situação clássica. Em geral, apresentam redução significativa do componente diastólico e até mesmo o seu desaparecimento. Esse fato relaciona-se com o aumento da resistência pulmonar e pode ser explicado pela redução do gradiente aortopulmonar. Assim, o sopro pode adquirir as características de sopro sistólico ejetivo, com acentuação do componente pulmonar da 2ª bulha.

Na radiografia de tórax pode-se observar acentuação da trama vascular pulmonar, especialmente nos casos de canais de pequena magnitude, expressão do botão aórtico; área cardíaca pode esboçar a presença do ventrículo esquerdo (Figura 46.6). Por outro lado, em defeitos maiores, que cursam com progressão da hipertensão pulmonar, observa-se que, enquanto as artérias pulmonares periféricas tornam-se adelgaçadas, o tronco pulmonar e os hilos ficam dilatados. Além do aumento do ventrículo esquerdo, torna-se visível o aumento do ventrículo direito (Figura 46.7 A).

O ECG pode ser praticamente normal se o canal for de pequena magnitude. Em decorrência da hipertrofia septal, observam-se ondas Q profundas, resultado da sobrecarga diastólica do ventrículo esquerdo. Ao instalar-se a hipertensão pulmonar, aparecem os sinais de sobrecarga biventricular, com o eixo desviado para a direita. Com a progressão da hipertensão pulmonar ocorre predominância da sobrecarga do ventrículo direito (Figura 46.7 B).

O estudo ecocardiográfico bidimensional com Doppler contribui de forma significativa para o diagnóstico. No entanto, o cateterismo cardíaco constitui um exame importante na avaliação da hipertensão pulmonar e nos casos que se tenciona realizar a oclusão do canal arterial com *coil*. Para a indicação do cateterismo intervencionista, devem-se considerar a dimensão do canal arterial e o risco do procedimento, pois as calcificações ao nível da aorta e a maior fragilidade na região podem levar a situações complicadas durante o procedimento.

Estenose pulmonar

Em geral, os pacientes adultos, portadores de estenose pulmonar valvar, apresentam-se pouco sintomáticos ou com queixas de fadiga, dispneia e dor precordial incaracterística. No entanto, esses sintomas dependem do grau de repercussão do defeito. Na estenose leve, a 1ª bulha é nitidamente audível e o componente pulmonar da 2ª bulha é normal ou discretamente diminuído. O sopro sistólico em ejeção é precoce, tendo início após o ruído protossistólico de abertura e termina antes do componente aórtico da 2ª bulha. Nos casos de estenose moderada, o sopro tem início também logo após o ruído de abertura, mas sua duração é mais prolongada e o componente pulmonar da 2ª bulha encontra-se mais diminuído. Em situações de estenoses mais graves, o ruído de abertura encontra-se ausente, o sopro prolonga-se até encobrir a 2ª bulha, tornando o componente pulmonar inaudível.

Figura 46.6 Radiografia de tórax de paciente com 63 anos de idade com persistência do canal arterial (PCA). Observam-se cardiomegalia, proeminência do hilo à direita, dilatação da aorta e do tronco pulmonar.

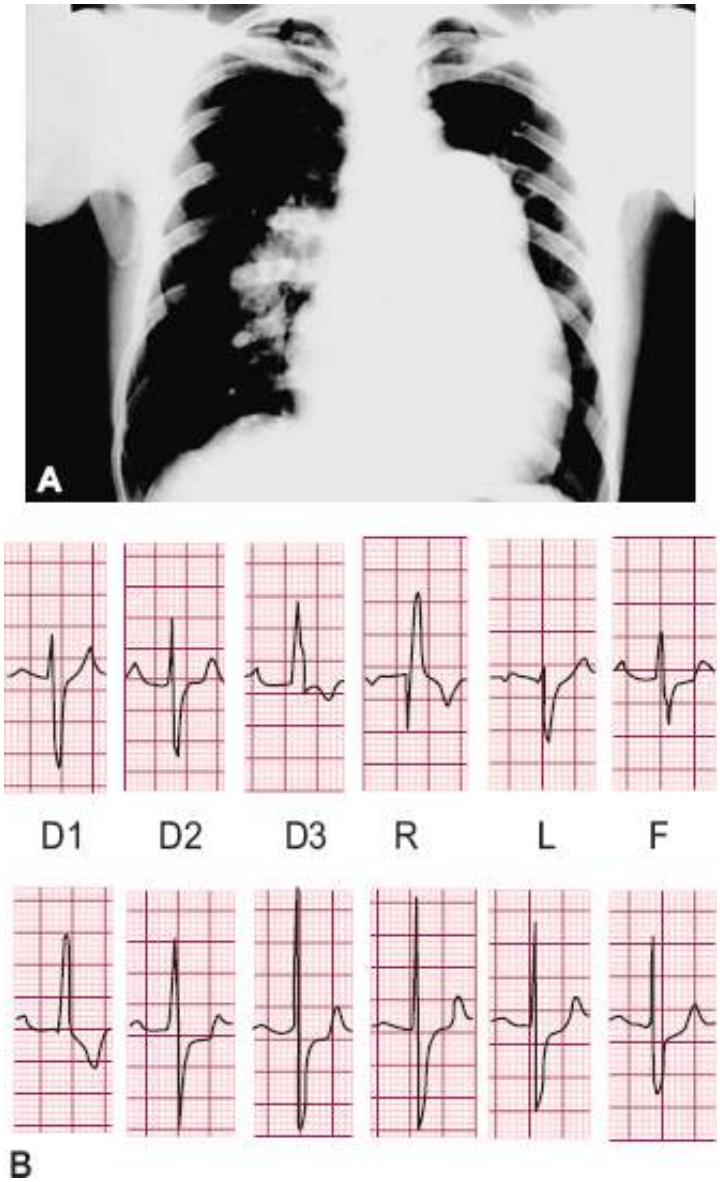

Figura 46.7 A. Radiografia de tórax de paciente com 21 anos de idade portador de persistência do canal arterial (PCA). Observam-se os sinais de doença vascular pulmonar com dilatação acentuada do tronco pulmonar e redução da vascularidade pulmonar. **B.** Eletrocardiograma (ECG) do mesmo paciente mostrando acentuada sobrecarga do ventrículo direito.

Na radiografia de tórax, chama a atenção a proeminência do tronco pulmonar decorrente da dilatação pós-estenótica (Figura 46.8 A). O fluxo pulmonar, em geral, é normal, sendo reduzido nos casos mais graves, especialmente quando houver falência do ventrículo direito. Tanto na radiografia de tórax como no ECG, o aumento das cavidades direitas pode ser observado nos casos mais graves (Figura 46.8 B). No ecocardiograma bidimensional com Doppler, pode-se obter a estimativa do gradiente transvalvar entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar, bem como as características anatômicas da valva e o grau de alterações das cavidades direitas. O estudo hemodinâmico fornece dados similares aos obtidos pelo ecocardiograma e torna possível a realização da valvoplastia pulmonar, nos casos em que a valva não esteja displásica e, portanto, com anatomia favorável para o procedimento.

Coarctação da aorta

Os sinais clássicos dessa lesão são encontrados nos pacientes adultos que seguem a história natural dessa malformação. Entre estes, destacam-se: hipertensão arterial sistêmica, redução ou ausência de pulsos nos membros inferiores, evidência de circulação colateral e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Nessa patologia, o exame do precórdio é pouco expressivo e, em geral, pode-se constatar a presença de sopro sistólico em ejeção na via de saída do ventrículo esquerdo, denotando dilatação da aorta. O padrão eletrocardiográfico é de sobrecarga do ventrículo esquerdo. A radiografia de tórax pode mostrar, especialmente em adultos, corrosão dos arcos costais, dilatação da aorta ascendente, visível no contorno direito da silhueta cardíaca e hipertrofia do ventrículo esquerdo (Figura 46.9).

O estudo ecocardiográfico possibilita o diagnóstico, mas, principalmente em adultos, o estudo por angiorressônancia magnética tem resolução melhor, favorecendo a visualização mais precisa da lesão e de toda a aorta. Assim, esse estudo vem sendo realizado e, na maioria dos casos, é suficiente para o diagnóstico e indicação do tratamento cirúrgico.

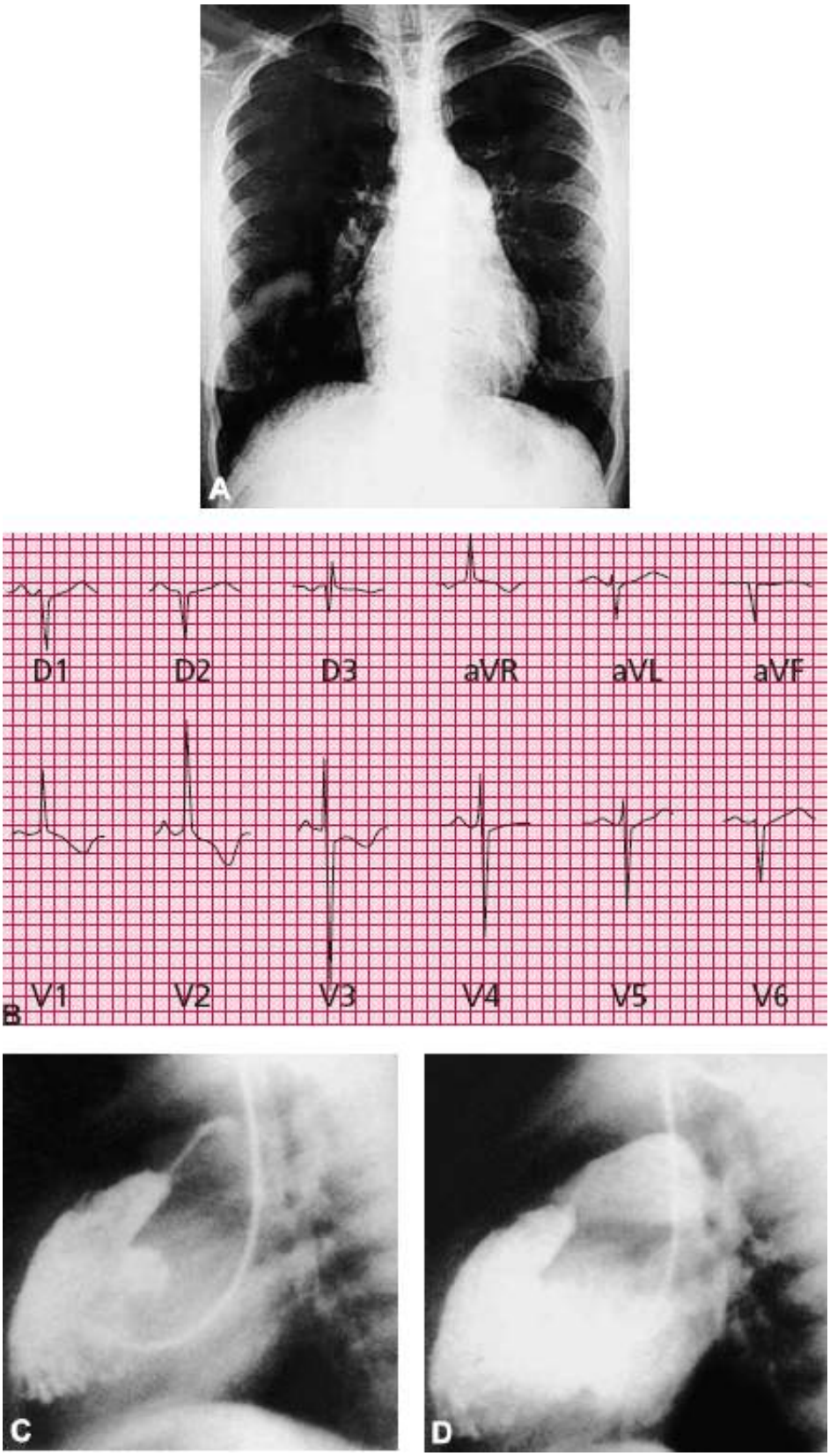

Figura 46.8 **A.** Radiografia de tórax de paciente com 30 anos de idade, portador de estenose pulmonar valvar, mostrando dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar esquerda. **B.** O eletrocardiograma (ECG) do mesmo paciente mostra onda S profunda na derivação I, onda R predominante em V1 e inversão da onda T nas derivações direitas, caracterizando sobrecarga do ventrículo direito. **C** e **D.** Angiografia do ventrículo direito mostra estenose pulmonar e dilatação pós-estenótica.

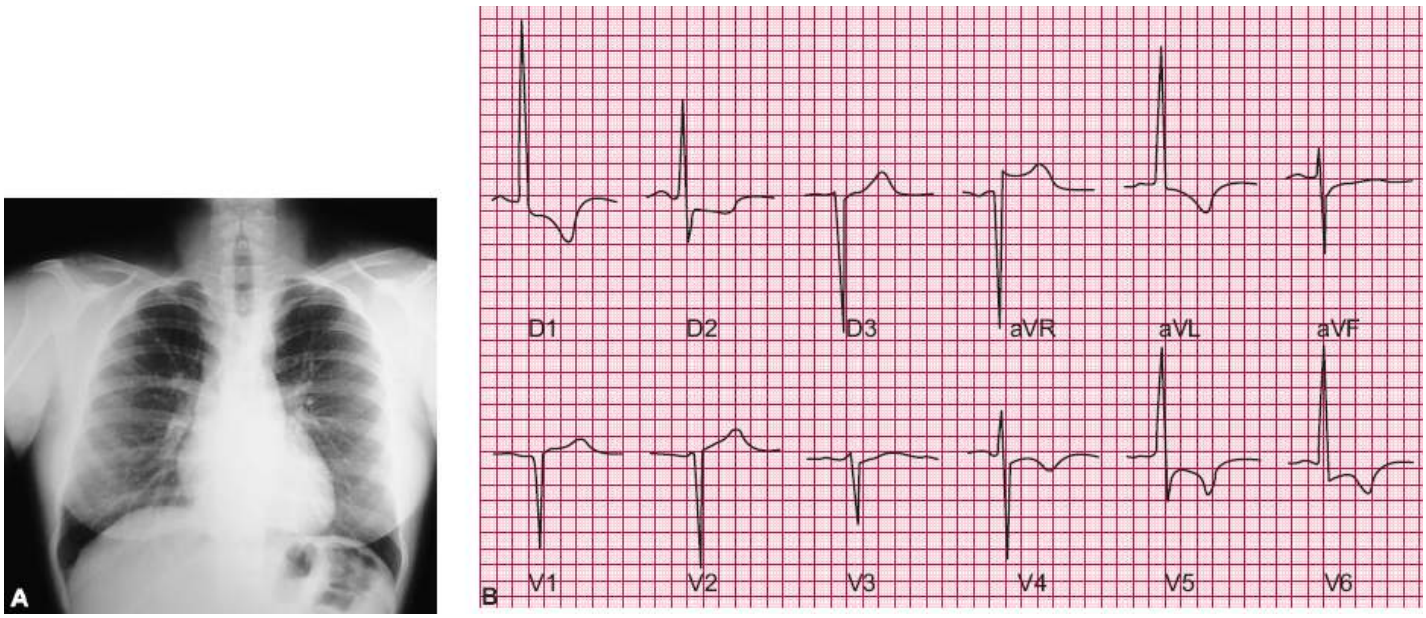

Figura 46.9 **A.** Radiografia de tórax de paciente com 18 anos de idade, portador de coarctação da aorta. O sinal do "3" está presente. A saliência superior, na posição do arco aórtico que deveria ser alto, é formada pela artéria subclávia esquerda dilatada, saindo do arco aórtico antes da coarctação. A saliência inferior é formada pela dilatação pós-estenótica da aorta descendente abaixo da coarctação. **B.** No eletrocardiograma (ECG) do mesmo paciente, observam-se complexos QRS de alta voltagem e as alterações ST-T nas derivações I, II, aVL e V4-V6, indicando hipertrofia ventricular esquerda.

Anomalia de Ebstein

Pacientes com situações anatômicas mais favoráveis da anomalia alcançam a vida adulta e podem chegar a idades avançadas. A longevidade está, portanto, relacionada com o grau de disfunção da valva tricúspide, presença da comunicação interatrial e coexistência de arritmias supraventriculares, sobretudo nos portadores da síndrome de Wolff-Parkinson-White. As manifestações clínicas mais frequentes entre os pacientes adultos que seguem a história natural são representadas por arritmias atriais e disfunção do ventrículo direito.

Ao exame clínico pode-se constatar cianose, cujo grau depende da presença da comunicação interatrial ou do forame oval pérvio e do grau de insuficiência da valva tricúspide. A cianose intensa pode resultar em policitemia, baqueteamento digital, alterações da coagulação, com possibilidade de episódios tromboembólicos.

Entre os principais aspectos da ausculta cardíaca, pode-se constatar uma 1ª bulha desdobrada, que se relaciona com o fechamento retardado da valva tricúspide, e uma 2ª bulha também desdobrada, decorrente do prolongamento da sístole ventricular direita e bloqueio do ramo direito do feixe de His. Um sopro sistólico, tipo regurgitação em área tricúspide, traduz a insuficiência da valva. A 3ª e 4ª bulhas podem estar presentes, sugerindo o diagnóstico da anomalia.

A radiografia do tórax nessa malformação mostra redução da trama vascular pulmonar e cardiomegalia decorrente do aumento do átrio e do ventrículo direito (Figura 46.10), e a intensidade desses sinais relaciona-se com o grau de disfunção da valva tricúspide e presença de outras lesões associadas.

O ecocardiograma bidimensional, principalmente a modalidade transesofágica, é um exame importante para a avaliação do aspecto anatômico, grau de regurgitação da valva tricúspide, defeitos associados, assim como da função e tamanho das cavidades direitas e esquerdas. Em geral, o estudo fornece dados suficientes para a indicação de procedimento cirúrgico. Apenas nos casos de dúvida no diagnóstico, em presença de lesões associadas, necessidade de avaliação das coronárias, o cateterismo cardíaco é indicado.

Figura 46.10 Radiografia de tórax de paciente com 31 anos de idade portadora da anomalia de Ebstein. Observam-se redução da vascularidade pulmonar e acentuada cardiomegalia à custa das cavidades direitas.

Tetralogia de Fallot

A maioria dos pacientes adultos resulta do pós-operatório tardio. São raros os pacientes que chegam à idade adulta, seguindo a história natural dessa malformação. Quando isso ocorre, em geral, eles apresentam o melhor espectro da anomalia. A cianose, em maior ou menor grau, é um achado frequente e está relacionada com o grau de obstrução na via de saída do ventrículo direito. No exame do precórdio podem-se constatar 1ª bulha normal e 2ª bulha normal ou diminuída, desdobrada com componente pulmonar reduzido em relação ao aórtico; sopro sistólico em ejeção em borda esternal esquerda alta, correspondendo à via de saída do ventrículo direito. Ao ECG, ocorre a sobrecarga das cavidades direitas com desvio do eixo do QRS para a direita. Na radiografia de tórax, pode-se observar redução da trama vascular pulmonar e aumento discreto da área cardíaca com contorno da silhueta, lembrando a hipertrofia do ventrículo direito. O estudo ecocardiográfico possibilita definir a anatomia e o grau de comprometimento das cavidades cardíacas. No entanto, o cateterismo cardíaco é necessário quando se tenciona verificar possíveis anomalias de coronárias ou houver suspeita de coronariopatia associada.

Com relação aos pacientes operados, em geral eles apresentam lesões residuais no nível da valva pulmonar, graus variados de bloqueio do ramo direito do feixe de His e evidência de dilatação e hipertrofia do ventrículo direito.

Outras malformações

Entre os pacientes adultos, as transposições dos grandes vasos da base, as atresias da valva tricúspide e as cardiopatias mais complexas apresentam-se na idade adulta com cirurgias realizadas em geral, na infância ou até mesmo em idades precoces da vida. O exame cardiovascular deve, nesses casos, avaliar as lesões residuais, as alterações eletrofisiológicas que são situações relativamente frequentes nesses pacientes.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Para a análise do tratamento clínico e cirúrgico dos pacientes adultos, portadores de cardiopatias congênitas, é importante definir a real condição do substrato anatômico da malformação. Podem-se distinguir dois grupos fundamentais:

- Grupo I: pacientes que alcançam a idade adulta seguindo a história natural da malformação
  - Lesões de pequena magnitude
  - Lesões de grande magnitude: com possibilidade de tratamento cirúrgico e sem possibilidade de cirurgia
- Grupo II: pacientes que alcançam a idade adulta com suas lesões operadas
  - Cirurgias paliativas
  - Cirurgias corretivas

Com relação ao grupo I, pacientes que alcançam a idade adulta, seguindo a história natural de sua malformação, o tratamento depende do grau de repercussão da lesão. Assim, aqueles com lesões sem repercussão clínica e hemodinâmica, como o arco aórtico à direita, a dilatação idiopática do tronco pulmonar, isolada ou associada a defeitos cardíacos pouco expressivos, o *situs solitus* com dextrocardia, a valva aórtica bicúspide, a discordância atrioventricular e ventriculoarterial isolada ou associada a defeitos pouco expressivos, as pequenas comunicações intercavitárias e as insuficiências valvares discretas não têm indicação de tratamento cirúrgico. As radiografias de tórax nas Figuras 46.11 e 46.12 exemplificam essa situação. Em contrapartida, as lesões de maior magnitude, incluindo desde as cardiopatias acianogênicas, como as comunicações intercavitárias, a estenose pulmonar valvar e outras, até as cardiopatias cianogênicas ou potencialmente cianogênicas, em geral necessitam de correção. Não raro, pela anatomia favorável da malformação, são encontrados pacientes portadores, por exemplo, de tetralogia de Fallot, com longevidade superior à quarta década de vida.[16] Casos de transposição das grandes artérias, com comunicação interatrial de diâmetro adequado ou comunicação interventricular associada à resistência pulmonar, podem ser observados em pacientes até a terceira ou quarta década de vida. Portadores da anomalia de Ebstein, com alterações não tão desfavoráveis da valva tricúspide, podem chegar até a quarta ou quinta década de vida.

No manejo desses pacientes, principalmente em relação à indicação do tratamento cirúrgico, há necessidade de uma análise criteriosa das alterações fisiopatológicas que as cardiopatias congênitas determinam nos pulmões e miocárdio. Por essa razão, é necessário estabelecer o grau repercussão da lesão, o tempo de permanência da mesma, as condições do desempenho ventricular, a presença ou não de outras doenças cardiovasculares e sistêmicas para o real sucesso do procedimento cirúrgico. Resultados favoráveis à correção do defeito cardíaco, na idade adulta, podem ser observados pela redução da área cardíaca nas radiografias de tórax de pacientes operados de comunicação interatrial e anomalia de Ebstein (Figuras 46.13 e 46.14), respectivamente.

Figura 46.11 Radiografia de tórax de paciente portadora da anomalia de Ebstein. Observa-se discreto aumento da área cardíaca. Nesse caso, a anomalia apresenta-se isolada e com discreto grau de insuficiência da valva tricúspide.

Figura 46.12 Radiografia de tórax de paciente com 45 anos de idade portador de discordância atrioventricular e ventriculoarterial (TCGVB), mostrando o aspecto da silhueta cardíaca caracterizada por convexidade superior esquerda.

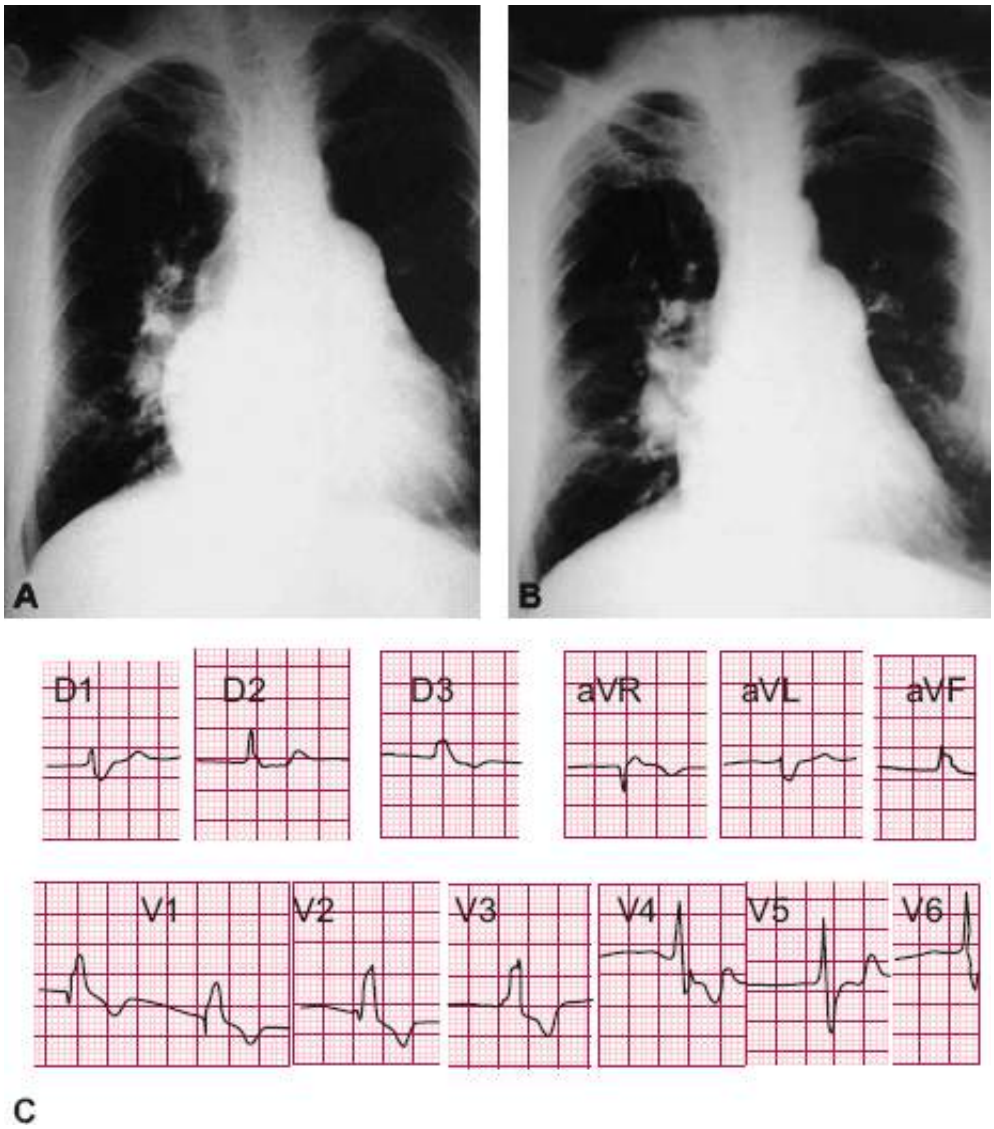

Figura 46.13 **A.** Radiografia de tórax de paciente com 60 anos de idade, portador da comunicação interatrial. Observam-se aumento da trama vascular pulmonar, tronco pulmonar abaulado e cardiomegalia. **B.** Radiografia de tórax do mesmo paciente mostrando redução da área cardíaca na evolução pós-operatória de 2 anos. **C.** Eletrocardiograma (ECG) do mesmo paciente mostrando fibrilação atrial e a morfologia de bloqueio completo do ramo direito do feixe de His.

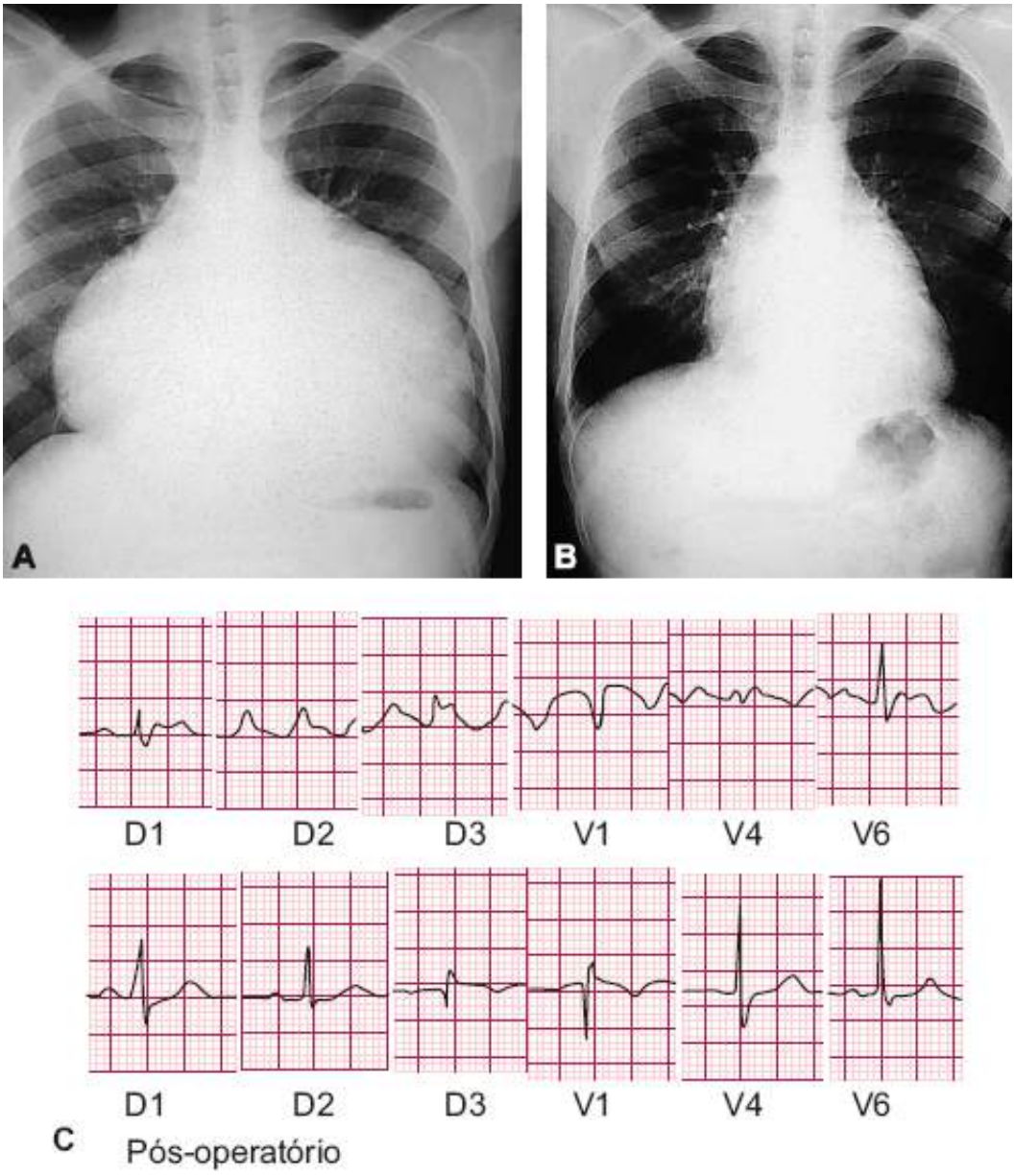

Figura 46.14 **A.** Radiografia de tórax de paciente com 30 anos de idade, portador da anomalia de Ebstein. Observam-se acentuada cardiomegalia à custa das cavidades direitas e redução da vascularidade pulmonar. **B.** Radiografia de tórax do mesmo paciente em pós-operatório de 4 meses, mostrando redução acentuada da área cardíaca. **C.** Eletrocardiogramas (ECG) pré e pós-operatório do mesmo paciente mostram redução da sobrecarga do átrio direito e melhora da condução intraventricular do estímulo.

Por outro lado, quando os critérios de indicação cirúrgica não são observados, os resultados do procedimento cirúrgico podem não ser satisfatórios. A Figura 46.15 mostra a radiografia de tórax de paciente portador de transposição dos grandes vasos da base com ampla comunicação interatrial, que foi submetido à cirurgia de Senning na idade adulta. Esse paciente não apresentou boa evolução pós-operatória tardia, em razão do desenvolvimento de hipertensão pulmonar, disfunção ventricular e arritmias.

É importante ainda ressaltar que, em determinadas situações, como é o caso de um paciente idoso com pequeno canal arterial, cujo principal risco é a endocardite infecciosa, a indicação do tratamento cirúrgico é questionável, se for considerada a possibilidade da existência de aterosclerose ao nível do canal e da aorta, tornando os riscos associados à cirurgia não tão desprezíveis e, provavelmente, superiores aos benefícios. A radiografia de tórax de uma paciente de 63 anos de idade ilustra essa condição (ver Figura 46.6). Outra situação, na qual o tratamento cirúrgico é interrogado, são os pequenos defeitos do septo interatrial, em pacientes idosos e assintomáticos.

A maioria dos pacientes com cardiopatias congênitas que alcançam a vida adulta sem possibilidade cirúrgica apresenta acentuada hipertensão pulmonar (síndrome de Eisenmenger). A Figura 46.16 mostra a radiografia de tórax de paciente portadora de ampla comunicação interatrial e a Figura 46.7 refere-se a outro paciente com a PCA. Em ambos os casos, podem-se observar sinais radiológicos compatíveis com hipertensão pulmonar. Do ponto de vista clínico, eles necessitam de cuidados específicos, em virtude da policitemia crescente, riscos de hemorragias, distúrbios da coagulação, deterioração do miocárdio, desenvolvimento de arritmias, insuficiência cardíaca e

possibilidade de morte súbita.

Figura 46.15 Radiografia de tórax de paciente portador de transposição dos grandes vasos da base e comunicação interatrial, submetido à cirurgia de Senning na idade adulta. Observam-se abaulamento do tronco pulmonar, redução da vascularidade pulmonar e acentuação dos vasos hilares, denotando hipertensão pulmonar.

Figura 46.16 Radiografia de tórax de paciente com 63 anos de idade portadora de comunicação interatrial e hipertensão pulmonar (síndrome de Eisenmenger). Observam-se abaulamento acentuado do tronco pulmonar e redução da vascularidade pulmonar.

O segundo grupo de pacientes é representado pelos pacientes operados e, sem dúvida, é o mais numeroso. Eles podem resultar de procedimentos cirúrgicos paliativos ou corretivos.

As cirurgias paliativas, como a de Blalock-Taussig (anastomose entre as artérias subclávia e pulmonar), Blalock-Hanlon (atrisseptectomia), bandagem do tronco pulmonar e outras, podem envolver a necessidade de novas intervenções cirúrgicas e as complicações decorrentes, que se relacionam com o substrato anatômico da malformação.

Em relação aos pacientes com correção cirúrgica definitiva dos defeitos cardíacos, isso não significa, necessariamente, que a malformação esteja totalmente curada ou que a função e a estrutura do coração estejam normais. O sucesso do procedimento deve ser avaliado por meio de vários parâmetros, englobando o grau de lesão residual, as alterações eletrofisiológicas, pela necessidade de reoperações e, principalmente, pela qualidade de vida dos pacientes após a cirurgia. Ao tratar lesões residuais, é importante discernir dois aspectos. O primeiro refere-se àqueles intencionalmente deixados, por ocasião da operação, e o segundo decorre das alterações que a cirurgia

provocou e que nem sempre podem ser vistas como complicações, mas como consequências aceitáveis da intervenção. Para exemplificar o primeiro caso, podemos citar a concomitância de coarctação da aorta e presença da valva aórtica bicúspide funcionalmente normal. Após o reparo da malformação básica, a valva aórtica bicúspide pode evoluir a longo prazo com calcificação e resultar em estenose aórtica do adulto. A outra situação pode ser verificada à realização de procedimentos cirúrgicos, em valvas cardíacas malformadas, cujo reparo pode torná-las incompetentes ou estenóticas, em razão das dificuldades técnicas da correção. Outro exemplo pode ser observado na evolução pós-operatória da coarctação da aorta. Nesse defeito, mesmo na ausência de gradiente residual, podem ocorrer complicações na evolução pós-operatória tardia, como a hipertensão arterial sistêmica e o aneurisma da aorta (Figura 46.17), em especial quando o paciente foi operado na idade adulta. A Figura 46.18 mostra a angiorressonância magnética de outra paciente operada de coarctação da aorta na idade adulta, que, na fase tardia da evolução pós-operatória, desenvolveu dilatação aneurismática da aorta ascendente.

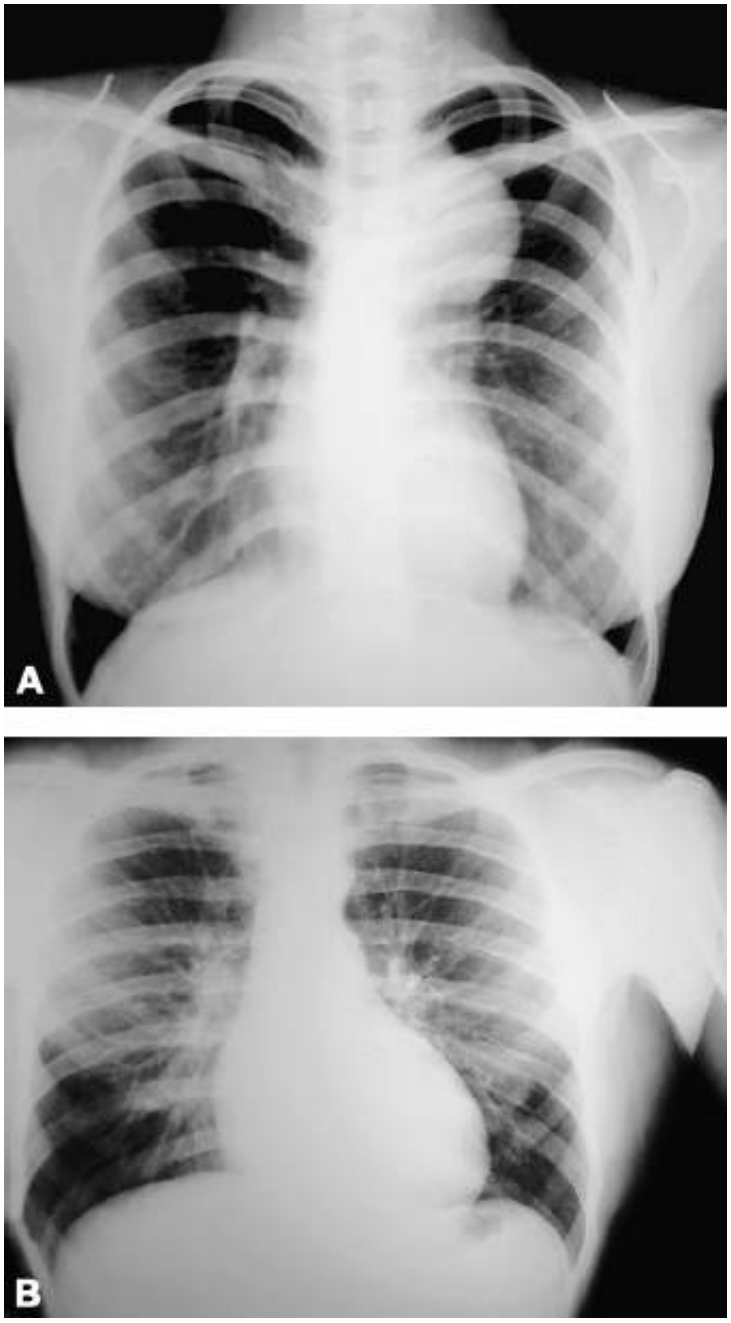

Figura 46.17 **A.** Radiografia de tórax de paciente operada de coarctação da aorta na infância. Na evolução pós-operatória tardia constatou-se a presença de aneurisma da crossa da aorta. **B.** Radiografia de tórax de paciente com 18 anos de idade, portador de coarctação da aorta. Observam-se entalhes nas costelas, aspecto da corrosão de arcos costais, expressão do botão aórtico e aumento da área cardíaca.

As alterações eletrofisiológicas são relativamente frequentes no pós-operatório das cardiopatias congênitas. Nos defeitos do septo interatrial tipo *ostium secundum*, a incidência de arritmias supraventriculares tende a aumentar com o tempo de evolução pós-operatória em resposta ao progressivo aumento do grau de fibrose no átrio direito.

Tem-se observado que a ocorrência de episódios paroxísticos de fibrilação ou *flutter* atrial no pré-operatório são indícios de recorrência desta no pós-operatório mais precoce. Por outro lado, os pacientes que apresentam fibrilação atrial crônica no pré-operatório permanecem, em geral, com a mesma arritmia no pós-operatório tardio.

Ainda com relação à correção da comunicação interatrial, a manipulação e a canulação da veia cava superior no procedimento cirúrgico podem ocasionar sinais de disfunção do nó sinusal. Em geral, as manifestações de bradicardia sinusal são um fator preocupante no pós-operatório imediato, pois evolutivamente pode haver necessidade do implante de marca-passo.

Na cirurgia de Senning para a transposição dos grandes vasos da base, em razão da extensa reconstrução do átrio, as arritmias são frequentes e se associam à disfunção do nó sinusal. Já na operação de Jatene, que também é utilizada na correção dessa mesma patologia, o procedimento cirúrgico engloba a transferência e a sutura da pulmonar e aorta nos ventrículos concordantes e implante das artérias coronárias no interior da aorta. Dessa forma, o risco de danos ao tecido atrial e nós sinusal e atrioventricular é determinado pela necessidade de correção dos defeitos dos septos interatrial e interventricular que estejam associados.

A cirurgia de Fontan clássica (correção atriopulmonar) e nas formas modificadas são utilizadas para a atresia da valva tricúspide e malformações cianóticas complexas que necessitem de correção univentricular. Por causa dessa cirurgia, o átrio direito passa a exercer de forma muito ativa a sua função de bomba, justificando o aparecimento das arritmias atriais.

O reparo cirúrgico da tetralogia de Fallot pode ser responsável por danos ao sistema de condução atrioventricular que se manifestam por meio de alterações da condução e arritmias ventriculares. A Figura 46.11 mostra o ECG de um paciente portador desse defeito na condição pré-operatória e na evolução pós-operatória tardia. A presença do bloqueio divisional anterossuperior esquerdo indica que houve danos ao fascículo anterior do ramo esquerdo e à porção proximal do sistema His-Purkinje. As arritmias ventriculares constituem um problema na evolução pós-operatória tardia.[20] Tem sido estimado que o risco de morte súbita em pacientes com mais de 30 anos de cirurgia é de cerca de 6%. Vários fatores são sugeridos como responsáveis por essa ocorrência. Entre estes, destacam-se: insuficiência pulmonar residual acentuada, correção em fases mais tardias da vida, disfunção do ventrículo esquerdo,[21] bloqueio atrioventricular total transitório no pós-operatório imediato, aumento da pressão do ventrículo direito após a cirurgia, presença de extrassístoles ventriculares e, mais recentemente, duração do complexo QRS superior ou igual a 180 ms (milissegundos). O aumento da duração do QRS tem sido correlacionado com a dilatação do ventrículo direito e desenvolvimento das arritmias ventriculares e morte súbita.[22,23] Publicação recente sugere que a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo associada à duração do QRS superior ou igual a 180 ms pode estar implicada na gênese da morte súbita que pode ocorrer na evolução pós-operatória tardia.[17,20,24]

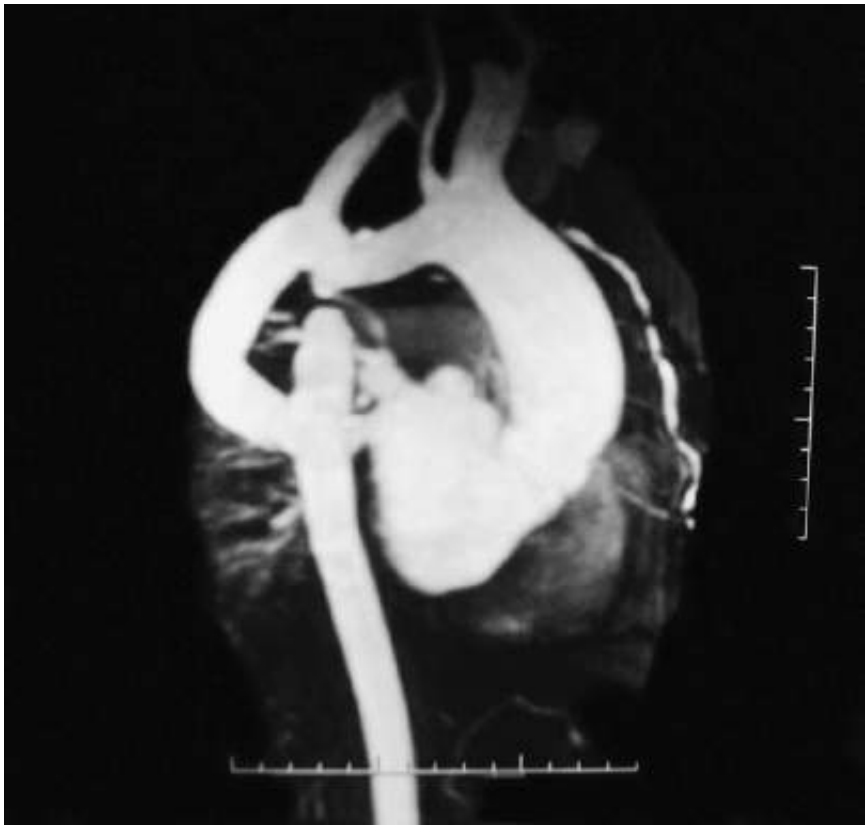

Figura 46.18 Angiorressonância magnética da aorta torácica em paciente com 56 anos de idade, submetida à correção de coarctação da aorta aos 39 anos de idade. Observam-se dilatação da aorta ascendente (40 mm de diâmetro) e afilamento abrupto da porção ístmica da aorta.

Na discordância atrioventricular e ventriculoarterial (TCGVB), o sistema de condução é malformado e responsável pelo desenvolvimento do bloqueio atrioventricular total, que pode ocorrer tanto em pacientes que seguem a evolução natural, como naqueles submetidos à correção dos defeitos associados.

Na anomalia de Ebstein, podem-se distinguir três componentes anatômicos no lado direito do coração (átrio verdadeiro, ventrículo direito funcional e uma zona que é anatômica e eletricamente ventrículo direito, mas funcionalmente átrio direito), responsáveis por determinar alterações eletrofisiológicas importantes nessa patologia. Entre estas, destacam-se: distúrbios da condução intra-atrial como alterações da onda P e prolongamento do intervalo PR, distúrbio da condução atrioventricular, como maior duração do intervalo PR, distúrbio da condução infranodal, como bloqueio do ramo direito do feixe de His, síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia supraventricular, fibrilação e *flutter* atrial, entre outras.

Mesmo após reconstrução ou substituição da valva tricúspide, fechamento do defeito do septo interatrial ou do forame oval pérvio e até mesmo ablação de feixe anômalo, a presença de arritmias atriais e ventriculares, o bloqueio do ramo direito do feixe de His e o grau de bloqueio atrioventricular são preocupantes na evolução pós-operatória tardia.[25]

Diante desse contexto, pode-se entender que, mesmo após a correção do defeito cardíaco, frequentemente existem alterações em níveis valvar, miocárdico e pulmonar que justificam o acompanhamento clínico do paciente, medidas profiláticas para endocardite infecciosa por ocasião de tratamento dentário, cirurgias não cardíacas, tratamento imediato de intercorrências infecciosas e até a indicação de reoperações.

Prognóstico

O desenvolvimento da cirurgia cardíaca e o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos nessas últimas décadas foram, sem dúvida, responsáveis pelo fato de que bebês, que até então sucumbiam precocemente, agora alcancem a vida adulta. Hoje, é realidade uma população crescente de adultos, que resulta principalmente do tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas. Essa nova população de pacientes tem merecido uma dedicação especial dos estudiosos, o que tem contribuído, de forma efetiva, para proporcionar melhor qualidade e expectativa de vida.

Tanto na área clínica da cardiologia como na cirúrgica, há uma preocupação constante em se determinarem os

fatores que possam estar envolvidos no melhor ou pior prognóstico de cada uma das cardiopatias congênitas. Do ponto de vista clínico, alguns dos fatores limitantes do prognóstico favorável relacionam-se com o grau de complexidade da malformação, tipo de procedimento cirúrgico realizado, idade à cirurgia, lesões residuais, assim como grau de comprometimento miocárdico e pulmonar ocasionado pela lesão ou até pela própria cirurgia. Embora não haja uma correção definitiva para algumas cardiopatias como, por exemplo, para as atresias da valva tricúspide, existe a preocupação em se estabelecerem técnicas cirúrgicas mais apropriadas e que sejam mais fisiológicas e benéficas na evolução tardia. Nas correções mais definitivas, os cirurgiões procuram, na medida do possível, utilizar incisões menos traumáticas ao miocárdio e ao sistema de condução do coração.

A sistematização de critérios para o acompanhamento clínico, tanto dos pacientes que seguem a evolução natural como daqueles que resultam do pós-operatório tardio, favorece o tratamento das complicações previsíveis ou não, precocemente, contribuindo para um melhor prognóstico. Assim, nos casos de pacientes cianóticos, a hiperviscosidade sanguínea, o tratamento por técnicas de hemodiluição e uso adequado de anticoagulante oral pode evitar situações tromboembólicas e ser benéfico ao prognóstico dos pacientes. De forma similar, a detecção precoce de insuficiência cardíaca, DAC, hipertensão arterial sistêmica, arritmias e outras situações patológicas pode conduzir a um prognóstico mais favorável. As arritmias cardíacas são uma das complicações relativamente frequentes, tanto no grupo de pacientes operados como entre os não operados. Assim, merecem atenção especial, pois a eletrofisiologia pode contribuir, de forma substancial, para o tratamento desses pacientes.

Mesmo a hipertensão pulmonar, que é uma complicação grave entre os adultos portadores de doença cardíaca congênita, pode hoje ter uma perspectiva de tratamento. Novos fármacos vasodilatadores e antiproliferativos, como epoprostenol, bosentana e sildenafila, já são comercializados no exterior e no Brasil. Estudos recentes têm demonstrado que o uso desses medicamentos melhora a sobrevida e a capacidade física dos pacientes.[26]

Ainda que a expectativa de vida dos adultos com doença cardíaca congênita tenha hoje muito mais perspectivas, recentes publicações,[19] que têm como objetivo avaliar a qualidade de vida dessa população, mostram que os pacientes portadores de lesões cianóticas, independentemente de terem sido submetidos a cirurgias, apresentam pior qualidade de vida, quando comparados com a população de adultos com cardiopatias congênitas. Paralelamente a esse dado, tais publicações demonstram que, na mesma faixa etária, todos os adultos com cardiopatias congênitas têm nível de capacidade física inferior ao da população geral.

Capítulo 47

Hipertensão Pulmonar

Ângela Maria Pontes Bandeira de Oliveira e Antonio Augusto Lopes

Conceito

Hipertensão pulmonar (HP) é uma doença caracterizada por elevação persistente da resistência vascular pulmonar decorrente de três mecanismos básicos: vasoconstrição, remodelação vascular e fenômenos trombóticos. Sem tratamento, progride para disfunção ventricular direita e óbito. Em geral, é definida como pressão média da artéria pulmonar (PAPm) superior a 25 mmHg em repouso e a 30 mmHg durante exercício.[1,2]

Classificação

Com o objetivo de facilitar a detecção, o diagnóstico e o tratamento dos muitos tipos de HP, em 1998, durante o Segundo Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em Evian, França, foi proposta uma nova classificação clínica.[1] Pretendeu-se individualizar diferentes categorias da doença que compartilhavam similaridades em relação a mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica e opções terapêuticas. Posteriormente, no Terceiro Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar ocorrido em 2003 em Veneza, Itália, foram feitas algumas modificações na *classificação de Evian*, relacionadas principalmente com o abandono do termo *hipertensão pulmonar primária* (atualmente chamada de hipertensão pulmonar idiopática) e a reclassificação da doença pulmonar venoclusiva e da hemangiomatose capilar pulmonar; ademais, foi feita uma atualização dos novos fatores de risco para HP e a revisão da classificação dos *shunts* sistêmico-pulmonares congênitos[3] (Tabelas 47.1 a 47.3). Observe-se na Tabela 47.1 que o primeiro grupo de doenças passa a ser designado como hipertensão arterial pulmonar. Este grupo será amplamente mencionado neste capítulo, por englobar as entidades mais frequentes e por ser o grupo mais estudado sob os pontos de vista fisiopatológico e terapêutico.

Epidemiologia

A incidência estimada de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é de um a dois casos por milhão na população geral, tendo maior prevalência na faixa etária dos 20 aos 40 anos, sem predileção racial. Na infância, afeta igualmente ambos os sexos; após a puberdade é mais frequente no sexo feminino (proporção de 2:1).[4]

Em outras patologias, a prevalência é variável:

- De 9 a 13% na esclerose sistêmica (30% na forma CREST, calcinose, fenômeno de Raynaud, alterações esofágicas, esclerodactilia e telangiectasias)[5,6] e em 14% dos portadores de lúpus eritematoso sistêmico[7]
- Na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), a incidência é de um a dois casos por mil; a hipertensão arterial pulmonar ocorre em um terço das cardiopatias congênitas não corrigidas cirurgicamente[8]
- Em relação à hipertensão portal, nos grandes centros de transplante de fígado, é registrada uma frequência entre 4 e 15%[9,10]
- A esquistossomose mansônica está associada a uma prevalência que varia de 6,5 a 21,6%[11]
- A hipertensão arterial pulmonar relacionada com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*) ocorre em 0,5% dos casos[12]

Tabela 47.1 Classificação clínica revisada de hipertensão pulmonar.[15]

Hipertensão arterial pulmonar	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
	Hipertensão arterial pulmonar familial
	Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
	Associada a: • Doença vascular do colágeno • *Shunts* sistêmico-pulmonares congênitos • Hipertensão portal • Infecção pelo HIV • Drogas e toxinas • Outros (distúrbios de tireoide, doença de Gaucher, doença do depósito de glicogênio, telangiectasia hemorrágica hereditária, distúrbios mieloproliferativos, esplenectonia)
	Associada a significativo envolvimento venoso ou capilar: • Doença pulmonar venoclusiva • Hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão pulmonar associada a patologias do coração esquerdo	Doença cardíaca atrial ou ventricular esquerda
	Doença cardíaca valvar esquerda
Hipertensão pulmonar associada a doenças das vias respiratórias e/ou hipoxemia	Doença pulmonar obstrutiva crônica
	Doença intersticial pulmonar
	Apneia obstrutiva do sono
	Doença por hipoventilação alveolar
	Exposição crônica a grandes altitudes
	Anormalidades do desenvolvimento das vias respiratórias
Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica	Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
	Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais
	Embolismo pulmonar não trombótico (tumores, parasitas, corpos estranhos)
Outros	Sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatias, tumores, mediastinite fibrosante)

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 47.2 Classificação dos *shunts* congênitos sistêmico-pulmonares.[15]

Tipo	Simples:

	• CIA • CIV • Persistência do canal arterial • Drenagem venosa anômala parcial ou total
	Combinada: combinações de patologias e definição de defeito prevalente
	Complexa: • *Truncus arteriosus* • Ventrículo único sem obstrução do fluxo pulmonar • Defeitos do septo atrioventricular
Dimensões	Pequenas (CIA ≤ 2 cm e CIV ≤ 1 cm)
	Grandes (CIA > 2 cm e CIV > 1 cm)
Associação com anormalidades extracardíacas	*Status* da correção: • Não corrigida • Parcialmente corrigida (idade) • Corrigida espontânea ou cirurgicamente (idade)

Recomenda-se consulta à Diretriz sobre Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar, disponível no *site* da Sociedade Brasileira de Cardiologia (www.cardiol.br) para maior detalhamento da magnitude das lesões congênitas cardíacas e seu manejo clinicocirúrgico. CIA = comunicação interatrial; CIV = comunicação interventricular.

Tabela 47.3 Fatores de risco e condições associadas à hipertensãoarterial pulmonar.[15]

Drogas e toxinas	Definido: • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Óleo de colza
	Muito provável: • Anfetamina • L-triptofano
	Possível: • Meta-anfetaminas • Cocaína • Agentes quimioterápicos
	Improvável: • Antidepressivos • Contraceptivos orais • Terapia estrogênica

	• Tabagismo
Condições médicas e demográficas	Definida: sexo (feminino)
	Possível: • Gravidez • Hipertensão arterial sistêmica
	Improvável: obesidade
Doenças	Definida: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
	Muito provável: • Hipertensão portal/doença hepática • Doença do tecido conectivo (colagenoses) • Cardiopatias congênitas
	Possível • Doenças da tireoide • Condições hematológicas: ○ Asplenia secundária à esplenectomia ○ Anemia falciforme ○ Betatalassemia ○ Doenças mieloproliferativas crônicas • Doenças genéticas ou metabólicas raras ○ Doença de von Gierke ○ Doença de Gaucher ○ Telangiectasia hemorrágica hereditária

- O uso do anorexígeno fenfluramina está associado à ocorrência de hipertensão arterial pulmonar em um risco relativo de 6,3, que aumenta para 23,1 após 3 meses de uso do fármaco[13]
- Aproximadamente 0,1 a 0,5% dos casos de tromboembolismo pulmonar agudo evoluem para HP cronicamente.[14]

Fisiopatologia

Embora a patogênese da maioria das formas de hipertensão arterial pulmonar seja ainda desconhecida e alvo de intensa pesquisa, nos últimos anos, sabe-se que a elevação da resistência arterial pulmonar é resultante de alterações vasoconstritivas e vasoclusivas decorrentes de lesão vascular e que estas parecem ser mecanismos patogenéticos comuns compartilhados. É amplamente reconhecido que a hipertensão arterial pulmonar tem uma biopatologia que envolve várias vias bioquímicas e tipos celulares.[15–17] Estudos na área de genética molecular e biologia celular na HAPI têm levado a um maior conhecimento sobre esses mecanismos, correlacionando-os às diversas formas da doença.[2] Fatores ambientais, suscetibilidade genética, cardiopatias congênitas, expressão alterada de substâncias efetoras vasculares, autoimunidade, exposição a fármacos, vírus e toxinas são algumas das condições implicadas na etiopatogenia da doença.

É atualmente bem estabelecido que, na circulação pulmonar normal, o tônus tende a estar reduzido em decorrência de um balanço entre mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores. A perda do equilíbrio normal entre esses fatores, na vigência ou não de substrato genético predisponente, favorecerá vasoconstrição, remodelamento vascular e trombose que obliteram o lúmen vascular levando a maior resistência ao fluxo e hipertensão pulmonar.

Essa perda de equilíbrio da homeostase é provavelmente consequente a lesão ou disfunção da célula endotelial e do músculo liso vascular pulmonar. Atualmente, a maioria dos estudos sugere que a proliferação celular em vasos pulmonares e o remodelamento da matriz extracelular, ao lado da vasoconstrição, constituam o marco fisiopatológico da hipertensão arterial pulmonar.[16]

Mecanismos pró-inflamatórios também estão envolvidos na gênese da hipertensão arterial pulmonar. Infiltrados perivasculares compostos de macrófagos e linfócitos têm sido descritos em biopsias pulmonares de portadores de hipertensão arterial pulmonar, sugerindo que células inflamatórias circulantes possam ter sido recrutadas para os vasos afetados. Níveis plasmáticos elevados de citocinas, como a interleucina-1 (IL-1) e IL-6, a expressão aumentada de quimiocinas como *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES) e fractalcinas sinalizam a participação do componente inflamatório como um dos mecanismos da doença.[17,18]

Alterações do tônus vascular pulmonar | Vasoconstrição por hipoxia

O estado de vasodilatação pulmonar é determinado pelo equilíbrio dinâmico entre mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores. Vários fatores modulam esse *status* hemodinâmico: tensão de oxigênio, canais de potássio, substâncias circulantes (peptídios natriuréticos, adrenomedulina e beta-agonistas) e substâncias produzidas no próprio endotélio (prostaglandinas, endotelinas, óxido nítrico, tromboxano A2 e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio). Existe atualmente ampla evidência, derivada de modelos animais e em seres humanos, de que o desequilíbrio entre a produção e a inativação desses fatores favorece a vasoconstrição e contribui para o desenvolvimento da vasculopatia pulmonar.

A resposta vasoconstritora à hipoxia é peculiar à circulação pulmonar, enquanto a vasodilatação é vista em outros tipos de musculatura lisa vascular.[19] A constrição das arteríolas pré-capilares, em resposta à tensão de oxigênio, reduz a perfusão em unidades pulmonares mal ventiladas, ajudando a manter normal a relação ventilação/perfusão (V/Q). A persistência do estímulo hipoxêmico (pneumopatas crônicos) poderá resultar em HP sustentada.

Em condições normais, o tônus vascular pulmonar reduzido é mantido pela baixa concentração do cálcio citoplasmático em células musculares lisas. Existe considerável número de estudos sugerindo que a vasoconstrição hipóxica está associada ao influxo aumentado de cálcio através da membrana celular via abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, tipo L. A abertura e fechamento desses canais são regulados pela despolarização da membrana via canais de potássio. Pelo menos três tipos de canais de potássio têm sido descritos nas células musculares lisas de vasos pulmonares, mas o principal determinante do potencial transmembrana é o canal de potássio Kv. A inibição dos canais Kv promove um acúmulo intracelular de íons potássio. A consequente despolarização aumenta a probabilidade de abertura dos canais de cálcio tipo L, com aumento do cálcio livre citosólico, ativação da actinamiosina e contração da célula muscular lisa vascular.[20,21]

Uma teoria complementar para a vasoconstrição pulmonar por hipoxia sugere a participação de mecanismos *redox* na célula muscular lisa. Em condições normais, a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) pelas mitocôndrias manteria um *estado oxidado* dos canais de potássio, que permaneceriam abertos. Durante a hipoxia, o transporte de elétrons mitocondrial estaria reduzido, bem como a geração de ERO. O consequente *estado reduzido* do citosol resultaria na inibição dos canais de potássio e despolarização da membrana celular induzindo vasoconstrição.[22]

A atividade dos canais Kv pode estar limitada por redução na transcrição dos seus genes. Estudos com ratos mostraram que a hipoxia crônica diminui a expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, do inglês, *messenger ribonucleic acid*) e proteína da subunidade alfa dos canais de potássio em células musculares lisas, causando um decréscimo funcional dos mesmos. Em pacientes com HAPI, há redução do número de canais de potássio funcionantes e da expressão de mRNA correspondentes às subunidades dos canais Kv, acarretando um decréscimo nas correntes de potássio, maior influxo de cálcio e vasoconstrição pulmonar sustentada.[23]

Remodelamento vascular pulmonar | Proliferação celular e alterações da matriz extracelular

Em condições normais, a parede vascular pulmonar mantém sua espessura delgada em consequência de um equilíbrio entre proliferação celular e apoptose (morte celular programada) de fibroblastos, células endoteliais e

células musculares lisas. A HP cursa com um desequilíbrio em favor de mecanismos proliferativos, levando a espessamento da parede e obliteração do lúmen vascular, com consequente aumento da resistência arterial pulmonar. Esse fenômeno pode ocorrer como resposta a uma variedade de estímulos tanto físicos (distensão mecânica e lesão de cisalhamento), quanto químicos, como a hipoxia e os chamados mecanismos moleculares. Destes, os fatores de crescimento e os mediadores vasoativos desempenham papel central na indução do remodelamento. Adicionalmente, a redução de fatores antiproliferativos e da apoptose são de relevância no processo de remodelamento da HP.

Fatores de crescimento

Entre os mecanismos moleculares envolvidos no remodelamento vascular pulmonar, os fatores de crescimento, principalmente da superfamília fator de crescimento de transformação beta (TGF-beta, do inglês, *transforming growth factor beta*) têm grande importância na gênese da HP por mediarem mecanismos relacionados com a inflamação, imunidade, diferenciação e proliferação celular.[24]

A *superfamília TGF-beta* é composta por mediadores multifuncionais, englobando TGF-beta e proteína morfogenética óssea (BMP, do inglês, *bone morphogenetic protein*). Vários estudos têm demonstrado que pacientes com HAPI apresentam alterações no receptor II da BMP (BMPR-II, do inglês, *bone morphogenetic protein receptor II*), que são decorrentes de mutações no gene que o codifica, localizado no cromossomo 2q33.[25] O BMPR-II está normalmente localizado no endotélio vascular pulmonar em células musculares lisas e outros tipos celulares, liga-se a fatores de crescimento como BMP, ativina, inibina e exerce sua função de sinalização pela formação de um complexo heterodimérico na superfície celular, juntamente com o receptor tipo I (BMPR-I). Ao ser ativado, esse complexo inicia um processo de sinalização no citoplasma da célula, por meio de enzimas específicas, denominadas SMAD, que translocam a informação até o núcleo, onde irá regular a transcrição dos genes.[26] Mutações no BMPR-II resultam em sinalização anormal, com consequente perda de mecanismos antiproliferativos e apoptóticos. Essas mutações ocorrem em aproximadamente 60, 25 e 10% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar familial, esporádica e associada à fenfluramina, respectivamente. Em 6% dos pacientes com defeitos cardíacos congênitos, que cursam com hipertensão arterial pulmonar, observa-se mutação no BMPR-II, e em 3/4 daqueles com defeito do septo atrioventricular. O BMPR-II tem sua expressão extremamente reduzida na circulação pulmonar de pacientes com HAPI.[27]

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) é outro importante fator peptídico de crescimento, cuja expressão está aumentada na hipertensão arterial pulmonar induzida por hipoxia crônica. Está implicado na formação das lesões plexiformes, em decorrência de sua ação mitogênica nas células endoteliais.[28] O fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF, do inglês, platelet-*derived growth factor*), fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês, *insulin-like growth factor*) e o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*) são outros fatores peptídicos de crescimento também implicados na patogênese da hipertensão arterial pulmonar.[29–32]

Óxido nítrico

A síntese do óxido nítrico (NO, do inglês, *nitric oxide*), um potente vasodilatador e inibidor da atividade plaquetária e do crescimento celular, é catalisada pela família de enzimas NO sintases (NOS) a partir da L-arginina. O NO formado, ao atingir a membrana celular, ativa a enzima guanililciclase, desencadeando a transformação de guanosina trifosfato (GTP, do inglês, *guanosine triphosphate*) em guanosina monofosfato cíclico (GMPc, do inglês, *cyclic guanosine monophosphate*). Este, além de vasodilatador e antiagregante plaquetário, parece ter efeito inibitório sobre o remodelamento vascular pulmonar. Tem sido cogitado que inibidores da enzima fosfodiesterase-5 (que degrada GMPc) poderiam atuar de maneira inibitória sobre o remodelamento vascular pulmonar induzido por hipoxia.[33] A redução dos níveis da isoforma endotelial da NOS tem sido observada nos tecidos vasculares pulmonares de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, particularmente na forma idiopática.[34,35] Verificou-se aumento da expressão de NOS em lesões plexiformes em HAPI, nas quais possivelmente promove a proliferação de célula endotelial.[36]

Prostaciclina

É um potente vasodilatador, inibidor da adesão plaquetária e do crescimento celular. É o principal metabólito do ácido araquidônico nas células vasculares, com ação através do aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP, do inglês, *cyclic adenosine monophosphate*) e por inibir a endotelina-1 (ET-1). A produção de prostaciclina sintase está diminuída nas artérias pulmonares de pequeno e médio calibre em pacientes com HAPI.[37]

Endotelina

A ET-1 é um potente vasoconstritor, produzido pela célula endotelial, com ação mitogênica, inflamatória e de proliferação sobre a célula muscular lisa. Há dois tipos de receptores de endotelina: ETa (encontrado nas células musculares lisas e miócitos cardíacos) e ETb (células endoteliais e musculares lisas). A ligação da ET-1 aos seus receptores ativa a enzima fosfolipase C, aumentando os níveis intracelulares de cálcio, resultando em vasoconstrição prolongada.[38] Além disso, a endotelina estimula a produção de citocinas, fatores de crescimento e induz a formação de proteínas da matriz extracelular.[39,40] Em condições normais, os pulmões retiram a ET-1 da circulação pulmonar; entretanto na hipertensão arterial pulmonar, os níveis de ET-1 estão muito elevados, tendo sido bem estabelecida uma relação inversa entre esses níveis e a sobrevida.[41]

Serotonina

A serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) está implicada na gênese da hipertensão arterial pulmonar por dois prováveis mecanismos: vasoconstrição e efeito mitogênico. A 5-HT está relacionada com a indução de hiperplasia e hipertrofia de células musculares lisas, células endoteliais e fibroblastos (ver item *Plaquetas e serotonina*, neste capítulo).

Matriz extracelular | Elastase e tenascina-C

O remodelamento vascular na HP decorre também de importantes alterações na matriz extracelular causadas por aumento de diversas proteínas (colágeno, elastina, fibronectina e tenascina). Tem sido sugerido que anormalidades endoteliais no início da evolução da HP permitem o extravasamento de fatores que estimulam a produção, nas células musculares lisas, de uma elastase vascular.[23]

Em ratos submetidos à hipoxia ou monocrotalina, a elastase mostrou-se elevada nas artérias pulmonares, antes do remodelamento vascular, estabelecendo-se assim, uma correlação entre a via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK, do inglês, *mitogen-activated protein kinases*), a indução da atividade do fator de transcrição *acute myelogenous leukemia* (AML-1)[42] e por meio deste, o aumento de expressão da primeira.

A elastase ativa metaloproteinases, amplificando a resposta proteolítica na parede do vaso, e libera fatores de crescimento da matriz em uma forma biologicamente ativa.[43] O potencial mitogênico desses fatores de crescimento é aumentado por indução da glicoproteína tenascina-C.[44] A tenascina amplifica a resposta de fatores de crescimento (como o EGF) pela indução, via integrina, de eventos como a fosforilação de diversos mediadores e a organização do citoesqueleto, culminando com a formação de conglomerados de receptores para esses fatores. Quando as proteases são inibidas, os níveis de tenascina caem e segue-se a apoptose. Em um modelo de HP por monocrotalina em ratos, a inibição da elastase resultou em 86% de sobrevivência, comparada a 100% de mortalidade na ausência de inibição, além de regressão das alterações vasculares estruturais e HP.[45] Assim, os inibidores de elastase podem ser promissores no tratamento da doença.

Disfunção endotelial | Mecanismos pró-coagulantese pró-trombóticos

Alterações pró-trombóticas têm sido demonstradas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e a trombose *in situ* está presente na microcirculação pulmonar e em artérias de maior calibre. Diversos mecanismos estão envolvidos nesse processo, sendo a disfunção endotelial entendida como fenômeno inicial, indutor de hipercoagulabilidade, inibição da fibrinólise e aumento da atividade plaquetária. Níveis de fibrinopeptídio A, que refletem a atividade da trombina e de tromboxano A2, estão ambos elevados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.[46,47]

Entre as substâncias de origem endotelial, que se encontram alteradas na hipertensão arterial pulmonar e desencadeiam o processo vasoclusivo propriamente dito, está a trombomodulina, o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA, *tissue plasminogen activator*), seu inibidor (PAI-1, do inglês, *plasminogen activator inhibitor-I*), a

selectina P e o fator de von Willebrand (FvW), além do NO e da prostaciclina. Além disso, a presença de anticorpos antifosfolipídicos e hiper-homocisteinemia são outras condições pró-trombóticas também identificadas na patogênese da doença.

A trombomodulina é um proteoglicano de membrana plasmática que, ao se ligar à trombina, ativa a proteína C, que por sua vez degrada os fatores V e VIII da coagulação.[48,49] Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, os níveis plasmáticos de trombomodulina estão diminuídos, provavelmente como resultado de síntese endotelial reduzida.[50,51] Alguns estudos demonstram também baixos níveis plasmáticos de proteína C e de seu cofator, a proteína S, possivelmente decorrentes de síntese deficiente ou de coagulação intravascular.[52,53]

Os anticorpos antifosfolipídicos estão relacionados com a ocorrência de trombose por várias razões: interferência na ativação da proteína C,[54] inibição da produção de prostaciclina[55] e estimulação da função plaquetária.[56] Na síndrome do anticorpo antifosfolipídico, a HP ocorre em uma frequência de 1,8 a 3,5% dos casos[57] e o tromboembolismo pulmonar parece ser o principal mecanismo indutor. No universo de pacientes com tromboembolismo crônico, 10 a 20% têm anticorpos antifosfolipídicos presentes no plasma.[58]

A expressiva tendência à trombose, que ocorre na síndrome de Eisenmenger (HP levando ao redirecionamento do fluxo sanguíneo da direita para esquerda através de defeitos cardíacos congênitos) é resultante de disfunção endotelial associada à hipoxemia crônica.[59,60] As principais alterações bioquímicas pró-trombóticas encontradas nesse subgrupo especial de pacientes são:

- Níveis elevados de selectina-P, uma glicoproteína de membrana produzida nas células endoteliais e plaquetas, relacionada com o recrutamento e a adesão celular, sobretudo de neutrófilos, fazendo uma aproximação entre os mecanismos de trombose e inflamação[51]
- Níveis elevados do FvW, refletindo maior tendência à adesão plaquetária junto às células endoteliais. A atividade antigênica plasmática do FvW tem sido utilizada como marcador prognóstico em pacientes com hipertensão arterial pulmonar[61]
- Expressão aumentada do PAI-1, indicando diminuição da atividade fibrinolítica.[50] Há um estudo em HAPI[62] evidenciando polimorfismo na região promotora do gene que codifica o PAI-1 e aumento de sua transcrição
- Redução da expressão da trombomodulina,[48–50] refletindo a tendência à trombose *in situ*
- Níveis de D-dímero aumentados, sugerindo processo de coagulação intravascular crônica[60]
- Aumento da expressão do fator tecidual (âncora para ativação das proteínas da coagulação) que, juntamente ao fator VII ativado, é o principal responsável pelo início da via extrínseca da coagulação. Esse aumento da expressão ocorre possivelmente via indução do gene Egr-1 pelo fator de transcrição HIF-1.[63,64]

Os marcadores bioquímicos de disfunção endotelial, além de estimarem o risco trombótico na hipertensão arterial pulmonar, parecem ter implicações prognósticas.[46] Níveis elevados de FvW em pacientes com HAPI secundária a cardiopatias congênitas foram correlacionados com redução da sobrevida.[61,65] Recentemente têm sido estudados outros marcadores como ácido úrico, catecolaminas, troponina T e peptídios natriuréticos, atrial e cerebral (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*; e pró-BNP, do inglês, *brain natriuretic peptide*).[66–69] Níveis elevados de pró-BNP e com significante impacto prognóstico têm sido demonstrados em portadores de HAPI.[66]

Plaquetas e serotonina

O estado pró-trombótico induzido pela disfunção endotelial na HP é decorrente de fibrinólise reduzida, hipercoagulabilidade e maior atividade plaquetária.

Vários estudos têm demonstrado que na HP ocorre um processo de contínua ativação plaquetária endógena, isto é, um estado crônico de consumo. Esses achados são corroborados pela observação da redução do número de plaquetas circulantes e pelos níveis elevados de betatromboglobulina.[70] A ativação plaquetária parece induzir a formação de agregados celulares (constituídos de plaquetas, leucócitos e hemácias) na circulação, o que poderia, nos vasos pulmonares, contribuir para a progressão da doença.[71]

Atualmente existem evidências de que o envolvimento das plaquetas na patogênese da HP não esteja limitado apenas à trombose, mas também à vasoconstrição e ao processo de remodelamento vascular.[72–75] Verificou-se que a ativação plaquetária promove a secreção do conteúdo de grânulos densos, com agentes mitogênicos e substâncias

vasoconstritoras, entre as quais estão o tromboxano A2, a serotonina e fatores de crescimento como PDGF, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e TGF-beta.

O tromboxano A2 é produto do metabolismo do ácido araquidônico. É um potente vasoconstritor, induz hipertrofia e hiperplasia do músculo liso vascular, facilita a agregação plaquetária e tem efeito trombogênico. Elevada produção de tromboxano A2 tem sido encontrada em pacientes com HAPI e hipertensão arterial pulmonar de outras etiologias, bem como elevação de metabólitos urinários.[76]

A associação entre trombocitose e HP tem sido relatada de modo relevante em pacientes portadores da síndrome mielodisplásica crônica e, provavelmente, é decorrente de vários aspectos peculiares dessa síndrome, englobando esplenectomia, hipertensão portal, doença obstrutiva vascular pulmonar secundária à quimioterapia e à infiltração de células hematopoéticas dentro do parênquima pulmonar.[77,78] Supõe-se que a serotonina derivada das plaquetas, PDGF ou TGF-beta tenham papel importante no desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar nesses pacientes. Em um modelo animal de lesão vascular pulmonar, a normalização da contagem plaquetária retardou o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar.[79]

A serotonina ou 5-HT é o principal componente dos grânulos densos das plaquetas, sendo liberada a partir de sua ativação.[80] As ações mais importantes na hipertensão arterial pulmonar são a vasoconstrição e o efeito mitogênico. A serotonina exerce sua função ligando-se ao seu receptor, 5-HTR, e ao seu transportador, 5-HTT. Ao ligar-se ao 5-HTR (do inglês, *5-HT receptor*), a serotonina ativa a produção de IP3 (trifosfato de inositol), induzindo a liberação de cálcio intracelular e promovendo vasoconstrição; ao ligar-se a 5-HTT (do inglês, *5-HT transporter*), inicia eventos intracelulares envolvendo a formação de espécies reativas de oxigênio e à ativação da via das MAPK, resultando na expressão de genes envolvidos na hipertrofia e proliferação celular.[81]

Vários estudos sugerem o envolvimento da serotonina na patogênese da hipertensão arterial pulmonar. Tem sido demonstrado polimorfismo na região promotora do gene que codifica o 5-HTT e expressão aumentada do mesmo. Esse gene é considerado um *facilitador* do processo de remodelamento vascular pulmonar. Eddahibi *et al.* demonstraram que 65% dos pacientes com HAPI, mas 27% dos controles eram portadores de alterações gênicas relacionadas com o 5-HTT, resultando em aumento da expressão do transportador e proliferação de células musculares lisas de vasos pulmonares.[82]

A HP associada ao uso de fármacos supressores do apetite (derivados da anfetamina, tais como a fenfluramina e dexfenfluramina) é outra condição relacionada com anormalidades no metabolismo da serotonina. O mecanismo pelo qual a fenfluramina desencadeia HP parece ser o aumento dos níveis de 5-HT livre (liberação pelas plaquetas e bloqueio de sua captura e armazenamento). Essa complicação tem sido relacionada com polimorfismo no transportador da serotonina, justificando, em parte, o fato de que nem todos os usuários de fenfluramina desenvolvem essa complicação.

Launay *et al.*[83] demonstraram experimentalmente que a HP induzida por hipoxia em ratos está associada a aumento da expressão do 5-HTR 2B, resultando em remodelamento vascular dependente de serotonina. Além disso, foi demonstrado que o principal metabólito da dexfenfluramina, a nordexfenfluramina, é um potente indutor de crescimento da célula muscular lisa vascular pulmonar, funcionando como agonista para o mesmo receptor.

Inflamação

A hipertensão arterial pulmonar é uma complicação frequentemente associada a doenças inflamatórias sistêmicas, como esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico, sinalizando para a possibilidade de que possa ser consequência de uma agressão vascular autoimune.[5,6,84] Essas condições clínicas cursam com lesões arteriais pulmonares semelhantes às encontradas nos pacientes com HAPI.[85] Por outro lado, Tuder *et al.*[86] observaram que pacientes com HAPI grave apresentavam elementos inflamatórios em vasos pulmonares (similares aos encontrados nas doenças do tecido conectivo), inferindo assim, que a inflamação constitui um aspecto relevante na patogênese da doença.

Assim, a hipótese de que o processo inflamatório pode ter papel na gênese ou na progressão da hipertensão arterial pulmonar, é apoiada pelos seguintes dados:

- Associação com condições de caráter imune: lúpus eritematoso, esclerodermia e outras doenças com distúrbios imunológicos, englobando a infecção por HIV[87] e a síndrome polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M (gamopatia monoclonal) e alterações da pele (POEMS do inglês, *polyneuropathy, organomegaly,*

endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes)[88]

- Autoimunidade é um achado comum em pacientes com HAPI, com presença de diferentes tipos de anticorpos circulantes, englobando anticorpos antinúcleo,[89] verificando-se também maior prevalência de certos alelos do complexo de histocompatibilidade presentes em doenças autoimunes. Tem-se observado frequência aumentada de antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*)-DR3 e HLA-DR52 em crianças com HAPI[90] e HLA-DR52 em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e esclerodermia[91]
- Níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com HAPI[92]
- Anti-inflamatórios (corticosteroides e imunossupressores) têm melhorado acentuadamente a condição clínica de alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar[93,94]
- Infiltrados de células inflamatórias perivasculares, compostas por macrófagos e linfócitos T e B, têm sido descritos em biopsias pulmonares de pacientes com HAPI, corroborando o conceito da importância do processo inflamatório nessa condição[86]
- Expressão aumentada de quimiocinas em artérias pulmonares de pacientes com hipertensão arterial pulmonar[95,96]
- A fractalcina CX3C é produzida pelas células endoteliais e promove rápido recrutamento de leucócitos. Em pacientes com hipertensão arterial aumentada, a função e expressão do seu receptor, CX3CR1, estão exacerbadas em linfócitos T circulantes e as concentrações de fractalcina plasmática[92] estão elevadas
- Outra quimiocina que pode estar envolvida na patogênese da HAPI é a proteína MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) que tem forte poder de quimiotaxia em relação a células mononucleares. Participa da ativação e migração de monócitos para os locais de inflamação e exerce papel na desdiferenciação e proliferação de células musculares lisas.[97]

Patologia

Os achados histopatológicos nas várias formas de HP são qualitativamente semelhantes, mas com diferenças quantitativas na distribuição e prevalência das alterações histológicas nos diferentes componentes do leito vascular pulmonar (arteríolas, capilares e veias). Uma atualização da classificação patológica foi proposta no Terceiro Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, em Veneza, com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS), e recomenda a descrição das lesões patológicas utilizadas em conjunto com informações clínicas, hemodinâmicas e moleculares para se chegar ao diagnóstico de uma causa específica da HP. As mais relevantes alterações patológicas na HP são a arteriopatia pulmonar, os achados específicos da doença venoclusiva e da hemangiomatose capilar pulmonar.

Arteriopatia pulmonar

Os principais aspectos histopatológicos da arteriopatia pulmonar englobam espessamento de toda a parede do vaso: hipertrofia da camada média, espessamento intimal, espessamento adventicial. Além disso, há as chamadas lesões complexas[16,17] (Figura 47.1).

Hipertrofia medial

É um aumento na área de secção transversa da média das artérias pulmonares pré e intra-acinares. Decorre de hipertrofia e hiperplasia de fibras musculares lisas, bem como do aumento da matriz do tecido conectivo e fibras elásticas na média das artérias musculares. Uma importante função do músculo liso vascular é a síntese de material da matriz (como elastina), que contribui para a hipertrofia da média vascular. Em segmentos pré-capilares, a diferenciação de pericitos em células intermediárias e em miofibroblastos causa aumento do músculo liso em pequenos vasos parcialmente ou não muscularizados. Essas células mudam seu fenótipo para células musculares lisas, com alterações características nas propriedades de síntese e contratilidade.

Espessamento intimal

Pode ser laminar concêntrico, excêntrico ou concêntrico não laminar. Sob o ponto de vista ultraestrutural e de imuno-histoquímica, as células intimais mostram características de miofibroblastos.

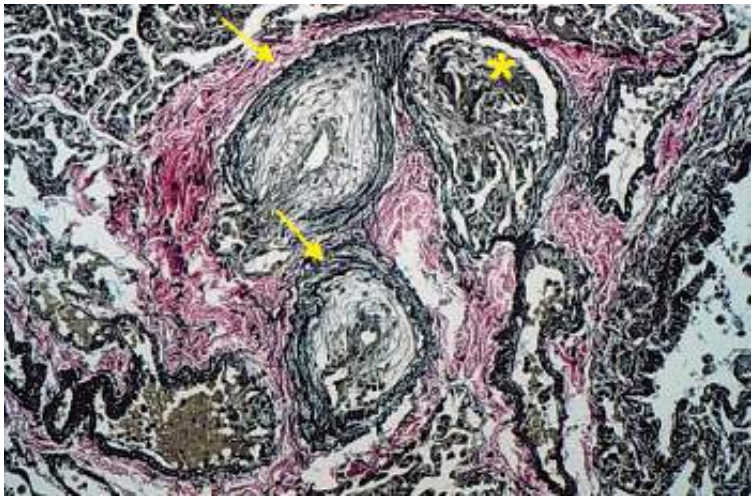

Figura 47.1 Fotomicrografia de biopsia pulmonar de paciente com hipertensão pulmonar mostrando proliferação intimal oclusiva (*setas*) e lesão plexiforme (*) em vasos pré-acinares. Coloração para fibras elásticas, objetiva 20×. (Cedida pela Dra. Vera Aeillo.)

Espessamento adventicial

Ocorre na maioria dos casos de hipertensão arterial pulmonar. Os fibroblastos adventiciais sofrem hiperplasia e marcado aumento na produção de colágeno, que espessa a camada adventícia e altera a complacência do vaso.

Lesões complexas

Essas lesões em geral são chamadas de *dilatadas* e incluem vários tipos. A lesão plexiforme é uma proliferação focal de canais endoteliais onde também se encontram outros tipos celulares. Acredita-se que as lesões plexiformes possam ter origem a partir da necrose fibrinoide da parede de uma pequena artéria.

Trombose in situ

Pode ocorrer em diversas formas de HP, não só naquelas classificadas como trombótica e tromboembólica crônica, mas também na HAPI, hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas e outras. A trombose *in situ* pode ocorrer em grandes e/ou pequenos vasos pulmonares.

Doença pulmonar venoclusiva

Os principais aspectos histopatológicos consistem na extensa e difusa oclusão das vênulas e veias pulmonares de várias dimensões. A oclusão luminal pode ser maciça ou excêntrica. Além disso, a camada média pode estar espessada. Grandes quantidades de hemossiderina são encontradas dentro do citoplasma dos macrófagos alveolares e pneumócitos tipo II, bem como no interstício. Os vasos capilares estão congestos e proeminentes e podem ser tão tortuosos que mimetizam a hemangiomatose capilar pulmonar. As arteríolas pulmonares podem mostrar remodelamento com hipertrofia da média e fibrose intimal. O interstício pulmonar frequentemente mostra edema no septo lobular, que pode progredir para fibrose.

Hemangiomatose capilar pulmonar

É uma rara condição caracterizada por proliferação capilar localizada. A distribuição da microvasculopatia é em geral panlobar. Observa-se também hemossiderose pulmonar. As arteríolas pulmonares mostram marcada hipertrofia da média e espessamento intimal (Figura 47.2).

Na hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica, Guimarães identificou a presença do granuloma esquistossomótico com redução do lúmen das artérias pulmonares e proliferação intimal, além da presença de ovos de *Schistosoma mansoni* decorrentes de embolização. O desenvolvimento de capilares neoformados e recanalizados, foi observado.[11]

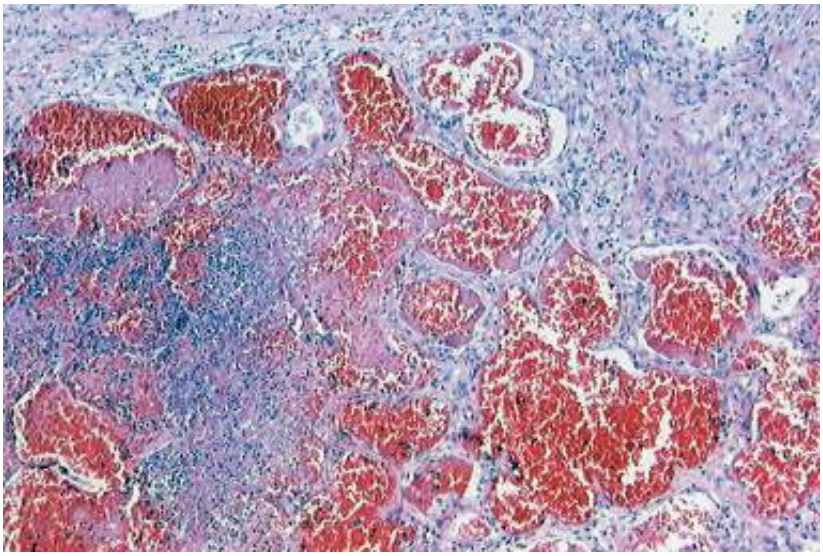

Figura 47.2 Hemangiomatose capilar pulmonar. Observa-se proliferação de vasos capilares de paredes finas, em espaço subpleural e interstício pulmonar e, em alguns trechos, foco de necrose isquêmica. Coloração em hematoxilina-eosina. (Cedida pela Dra. Zaida Cavalcante.)

Quadro clínico

O quadro clínico geral da HP, em virtude de sua multiplicidade etiológica, apresenta muitas vezes características que são inerentes à doença subjacente. Assim, variam desde aspectos específicos da história clínica e do exame físico, à velocidade de apresentação e progressão das manifestações clínicas nas diversas entidades nosológicas. Dispneia paroxística noturna sugere elevação da pressão venocapilar pulmonar por doenças do coração esquerdo. O fenômeno de Raynaud, artralgias, edema e espessamento de polpas digitais associados à dispneia induzem a doenças do tecido conectivo. História de roncos ou apneia relatados pelos parceiros favorecem hipoventilação por apneia obstrutiva do sono. Outro aspecto evolutivo de interesse é a reconhecida progressão rápida da hipertensão arterial pulmonar em lactentes portadores de síndrome de Down e defeito de coxim endocárdico, relacionada com a variante CREST da esclerodermia.[6]

Em relação ao quadro clínico da HP, os sintomas habitualmente surgem em uma fase tardia da doença, em que importantes alterações na hemodinâmica cardiopulmonar já se estabeleceram (Figura 47.3). Nos estágios iniciais, o paciente em geral é assintomático ou tem queixas vagas e inespecíficas aos esforços maiores. Com o decorrer do tempo e aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, os sintomas surgem, tanto em função da remodelação e disfunção global do VD, quanto decorrentes de hipoxemia.[98] A dispneia progressiva aos esforços é o sintoma mais frequente, ocorrendo em cerca de 60% dos pacientes, em um estudo de coorte prospectivo do National Institutes of Health (NIH), estando praticamente presente em todos os pacientes, com a progressão da doença.[99] Outros sintomas comuns são: fadiga, palpitações, tonturas, pré-síncope e síncope, dor torácica, tosse, distensão abdominal, fenômeno de Raynaud e hemoptise.[100] Sintomatologia em repouso é observada nas fases avançadas da doença.

Em analogia à insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial pulmonar encontra-se classificada pela OMS em quatro estágios: classes de I a IV. Essa classificação apresenta importante aplicabilidade no monitoramento da progressão clínica da doença, resposta à terapia e especialmente, sob o ponto de vista prognóstico (Tabela 47.4).

As alterações clássicas ao exame físico na HP em geral revelam sinais decorrentes de elevada pressão na artéria pulmonar, sobrecarga de volume do VD e finalmente de insuficiência cardíaca direita. São observados:

- Impulsão sistólica paraesternal esquerda
- Turgência de veias jugulares, com onda *a* proeminente
- Turgência de jugulares com onda *v* visível (refluxo tricúspide)
- Acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca
- Terceira bulha ventricular direita
- Sopro sistólico de regurgitação tricúspide
- Sopro diastólico de insuficiência pulmonar

- Hepatomegalia

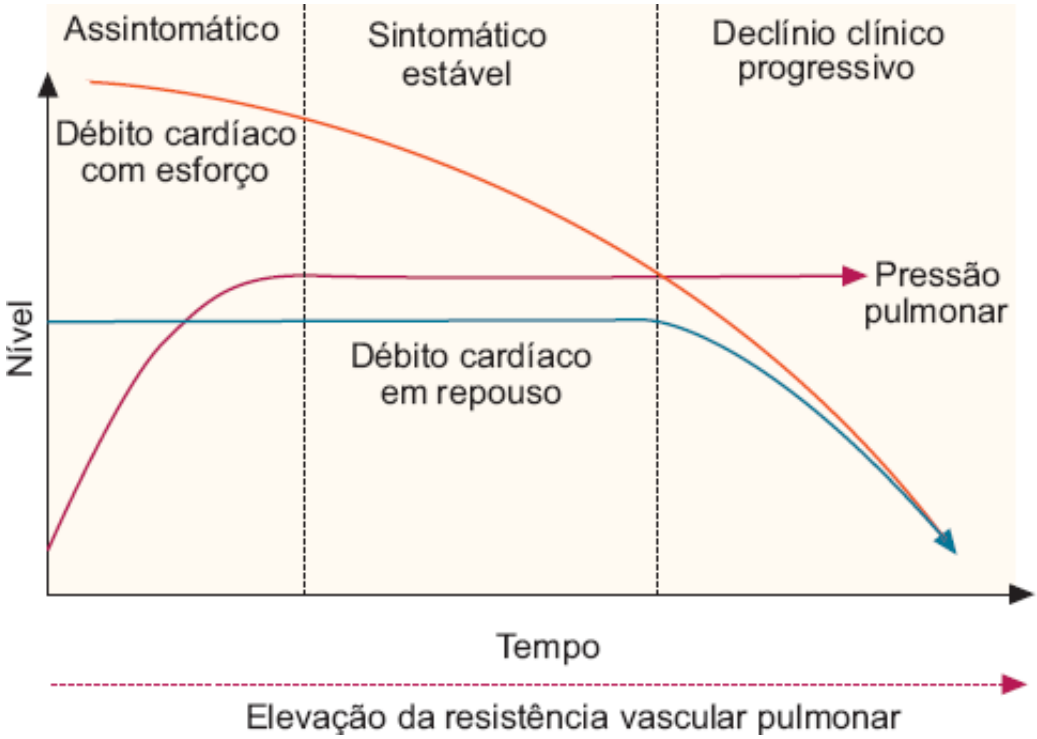

Figura 47.3 Modificações clínicas e hemodinâmicas na hipertensão arterial pulmonar ao longo do tempo.[3]

Tabela 47.4 Classificação funcional da hipertensão pulmonar de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Classe I	Sem restrição da atividade física: sem esgotamento, dispneia, dores torácicas ou desmaios em atividade normal
Classe II	Leve restrição da atividade física: sem sintomas em repouso; a atividade normal implica esgotamento, dispneia, dores torácicas ou desmaios
Classe III	Restrição acentuada da atividade física: sem sintomas em repouso; a leve atividade corpórea implica esgotamento, dispneia, dores torácicas ou desmaios
Classe IV	Nenhuma atividade física sem sintomas: dispneia e/ou esgotamento em repouso; sinais manifestos da insuficiência cardíaca direita; restrições consideráveis e progressivas no caso de atividade física

- Pulso hepático
- Edema periférico
- Ascite
- Cianose central
- Cianose periférica (Raynaud) e formas mistas
- Estertores pulmonares (atenção para doenças intersticiais e doença venoclusiva).

Diagnósticos clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico da HP geralmente é feito nos estágios mais avançados da doença, sendo o intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico em torno de 2 anos. A doença vascular pulmonar deve sempre ser considerada no contexto clínico de *dispneia inexplicada*. Para fins práticos, consideraremos a estratégia de abordagem diagnóstica sugerida pela European Society of Cardiology:[15]

- Suspeição clínica de hipertensão pulmonar

- Detecção da hipertensão pulmonar
- Identificação da classe clínica da hipertensão pulmonar
- Avaliação (estratificação) da hipertensão pulmonar.

Suspeição clínica de hipertensão pulmonar

O diagnóstico de HP deve ser cogitado:

- Em casos de dificuldade respiratória sem sinais subjacentes de doença cardíaca ou respiratória que a justifique
- Em condições clínicas com maior prevalência da doença: doenças do tecido conectivo, hipertensão portal, áreas endêmicas para esquistossomose, infecção pelo vírus HIV, cardiopatias congênitas com *shunts*, entre outras
- Na presença de alterações eletrocardiográficas, na radiografia de tórax ou no ecodopplercardiograma transtorácico, sugestivas de HP, evidenciadas incidentalmente em investigação clínica
- Nos parentes em primeiro grau de pacientes com HAPI.

Detecção da hipertensão pulmonar

Nessa fase, os principais exames requeridos para confirmar a presença de HP são eletrocardiograma, radiograma de tórax e ecocardiograma.

Eletrocardiograma

Mostra sinais de sobrecarga ventricular direita, distúrbios de condução do ramo direito e sinais de dilatação atrial direita. Em HAPI, 87% dos pacientes apresentam sobrecarga ventricular direita e a sobrecarga atrial direita é detectada em 79% dos casos.[99] O padrão de depressão do segmento ST e inversão de onda T são frequentemente observados em derivações precordiais direitas.[98] Entretanto, o eletrocardiograma tem inadequada sensibilidade (55%) e especificidade (70%) como ferramenta para detecção de HP grave.[101] Pacientes assintomáticos podem mostrar padrões de normalidade (Figura 47.4).

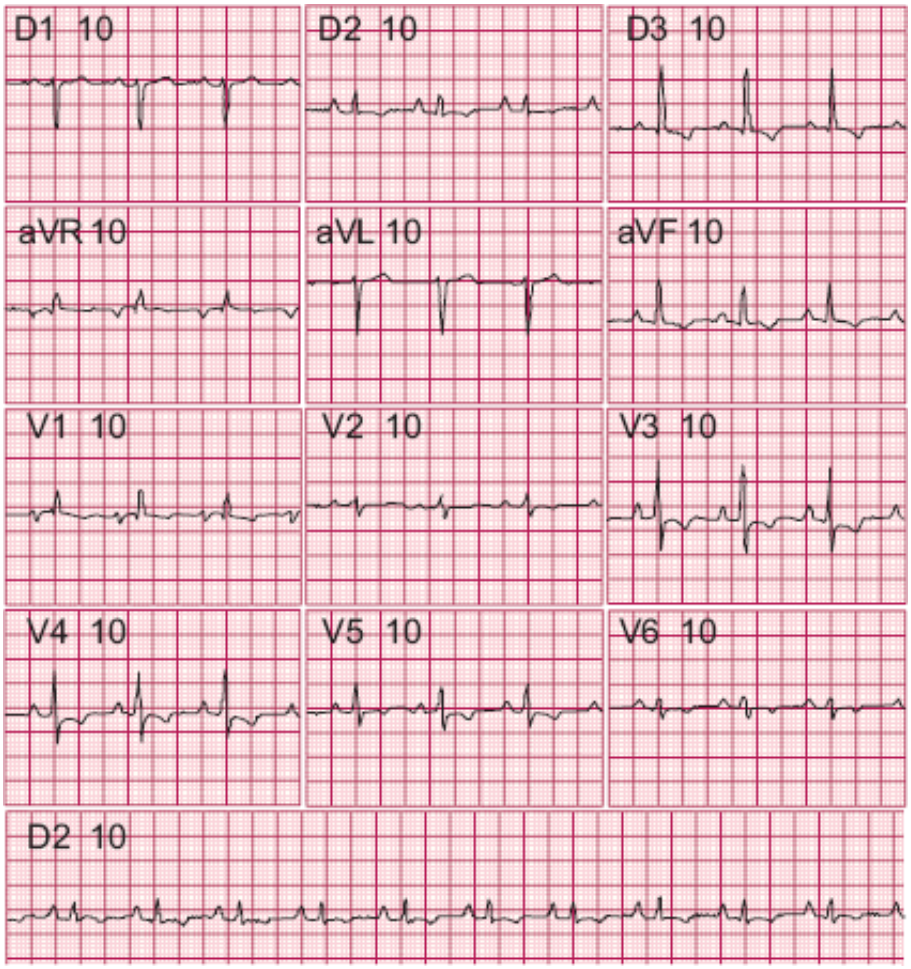

Figura 47.4 Eletrocardiograma de paciente do sexo feminino, 23 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar idiopática. Observa-se importante sobrecarga de câmaras direitas, com padrão alterado de repolarização ventricular.

Radiograma de tórax

Em 90% dos casos de HAPI o radiograma tórax é pouco alterado no momento do diagnóstico.[99] Os principais achados são proeminência dos vasos pulmonares hilares, contrastando com a pobreza vascular periférica (*prunning*). Dimensão aumentada das cavidades direitas é observada nas fases tardias da doença. Embora a maioria dos pacientes assintomáticos apresente alterações discretas, a acurácia desse exame é desconhecida.[98] O diagnóstico de condições subjacentes pode ser sugerido por: congestão venosa pulmonar (hipertensão venosa pulmonar, doença pulmonar venoclusiva, hemangiomatose capilar pulmonar), hiperinsuflação com retificação diafragmática (doença pulmonar obstrutiva crônica), cifoescoliose torácica (doença pulmonar ventilatória restritiva) e oligoemia focal (sugerindo tromboembolismo pulmonar) (Figura 47.5).

Ecodopplercardiograma transtorácico

É um método não invasivo utilizado para a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e do fluxo pulmonar e para o diagnóstico de alterações estruturais e do desempenho biventricular em pacientes portadores de HP[101] (Figuras 47.6 a 47.8). A PSAP é considerada igual à pressão sistólica ventricular direita, na ausência de estenose da valva pulmonar ou obstrução da via de saída do VD. A estimativa da PSAP pode ser obtida por meio do gradiente do fluxo de regurgitação tricúspide, utilizando-se a equação de Bernoulli modificada (gradiente de pressão = $4V\text{máx}^2$), acrescida da pressão média de átrio direito (PADm) (Figura 47.9). Assim,

Figura 47.5 Radiograma de tórax de paciente do sexo feminino, 30 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar associada à comunicação interatrial, mostrando proeminência das artérias pulmonares centrais e oligoemia periférica.

$$PSVD = 4v^2 + PAD$$

Em que v = pico de velocidade do jato regurgitante tricúspide (em m/s).[102]

O jato de regurgitação tricúspide pode ser obtido na grande maioria dos pacientes com HP utilizando-se o corte apical de quatro câmaras.[101] Vários estudos evidenciam uma correlação estatisticamente significativa (0,57 a 0,93) entre o ecocardiograma transtorácico e o cateterismo cardíaco direito na medida da PSAP.[103,104] A faixa de variação da PSAP entre controles saudáveis tem sido bem caracterizada. Entre uma população de homens e mulheres entre 1 e 89 anos a PSAP foi de 28 ± 5 mmHg (variando de 15 a 57 mmHg), aumentando com a idade e índice de massa corporal.[105] De acordo com esses dados, HP discreta pode ser descrita como PSAP entre 36 e 50 mmHg, ou seja, velocidade de regurgitação tricúspide entre 2,8 e 3,4 m/s (PAD normal estimada em 5 mmHg). Assumindo-se esse conceito, um certo número de falso-positivos pode ser inadequadamente incluído, especialmente idosos, e a

confirmação com cateterismo cardíaco faz-se necessária em pacientes sintomáticos (classes funcionais II e III). A possibilidade de resultados falso-negativos deve ser considerada na vigência de alta probabilidade clínica, devendo-se indicar o cateterismo cardíaco direito para a definição do diagnóstico.[106] As estimativas da pressão média e da pressão diastólica final pulmonar são obtidas pelo registro do fluxo da insuficiência pulmonar, detectada na maioria dos pacientes com HP. O gradiente de pressão (equação de Bernoulli) diastólico máximo e o registrado no final da curva de refluxo pulmonar (acrescido da PAD) correspondem às pressões média e diastólica final da artéria pulmonar, respectivamente[107] (Figura 47.10).

Outros parâmetros ecocardiográficos são importantes para confirmação do diagnóstico, avaliação da gravidade e do prognóstico da hipertensão arterial pulmonar, englobando dimensões e função global das cavidades cardíacas direita e esquerda, anormalidades morfodinâmicas valvares, padrão de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e de ejeção ventricular direita, dimensões da veia cava inferior e magnitude da efusão pericárdica.[108,109] A avaliação do desempenho funcional do VD é obtida por meio de índices de função global, o índice de Tei, anormalidades de movimentação do septo interventricular (índice de excentricidade septal) e da presença e magnitude do derrame pericárdico. Yeo *et al.*, estudando o índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) do VD em 53 pacientes com HAPI, demonstraram ser este um preditor independente de evolução adversa, dentro de um modelo de análise multivariada.[110] Nos pacientes desse estudo, o valor médio do índice de Tei encontrado foi de 0,84. Em indivíduos normais, esse valor encontra-se em torno 0,28. O índice de excentricidade septal é uma medida da relação entre o menor eixo do VE perpendicular ao septo (D1) e o menor eixo paralelo ao septo (D2), tanto na sístole como na diástole, obtidos em um corte paraesternal transverso no nível das cordas tendíneas. Valores normais estão em torno de 1 ± 0,1, porém em pacientes com HAPI têm sido observados valores de 1,7 ± 0,4 e 1,9 ± 0,5, para a sístole e diástole, respectivamente (Figura 47.11). A presença de derrame pericárdico, decorrente possivelmente de elevada PAD e dificuldade de drenagem, tem sido considerada de significante valor prognóstico em relação à mortalidade, juntamente com os índices de excentricidade e índice de área do AD.[111]

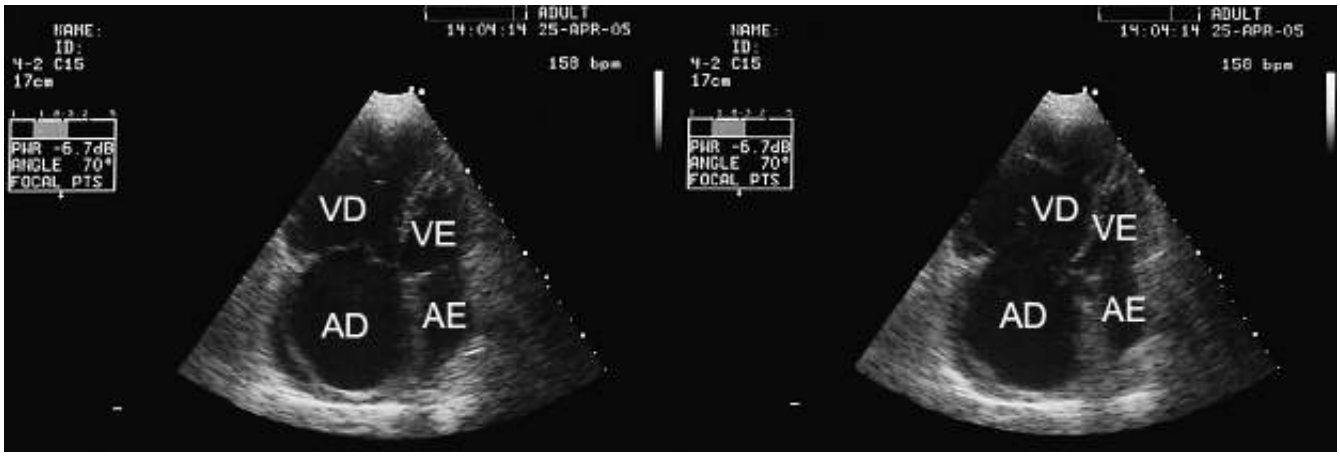

Figura 47.6 Imagem ecocardiográfica bidimensional em corte apical de quatro câmaras (sístole e diástole) de paciente do sexo feminino, 23 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar idiopática. Note a dilatação importante das cavidades direitas e derrame pericárdico. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

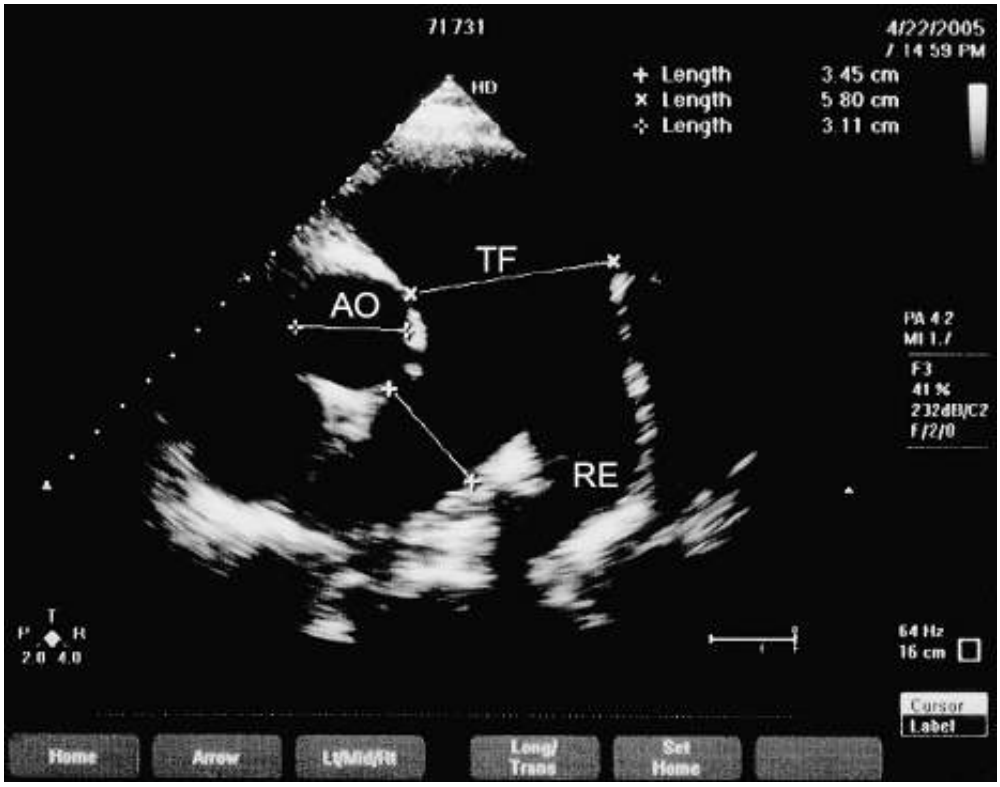

Figura 47.7 Eixo curto de corte paraesternal no nível de vasos da base. Observe a dilatação do tronco (5,8 cm) e dos ramos pulmonares. Paciente de 45 anos com hipertensão pulmonar idiopática. AO = aorta; RE = ramo esquerdo da artéria pulmonar.

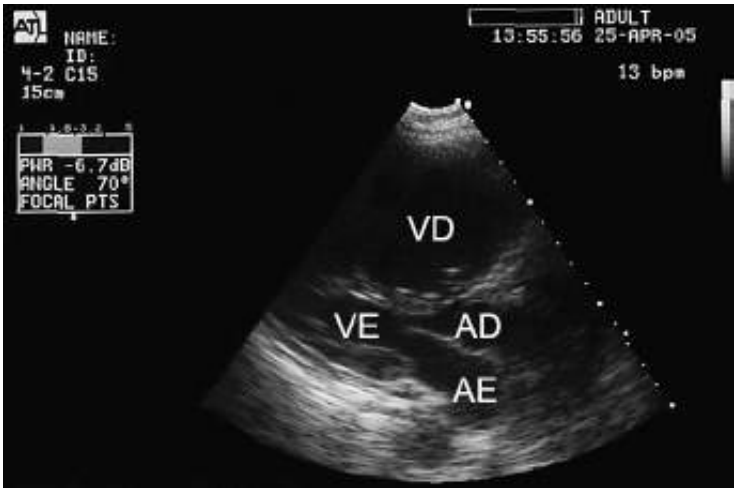

Figura 47.8 Corte paraesternal longitudinal evidenciando dilatação e hipertrofia do VD. Paciente do sexo feminino, 58 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Avaliação cardiopulmonar funcional e por imagem

Para classificação da HP dentro dos cinco grandes subgrupos propostos em Veneza, são utilizados exames especiais como: testes de função pulmonar (TFP), ecocardiograma transesofágico (ETE), mapeamento pulmonar de ventilação e perfusão (VPP), tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax e helicoidal, ressonância magnética (RM), estudo polissonográfico, bem como angiografia pulmonar.

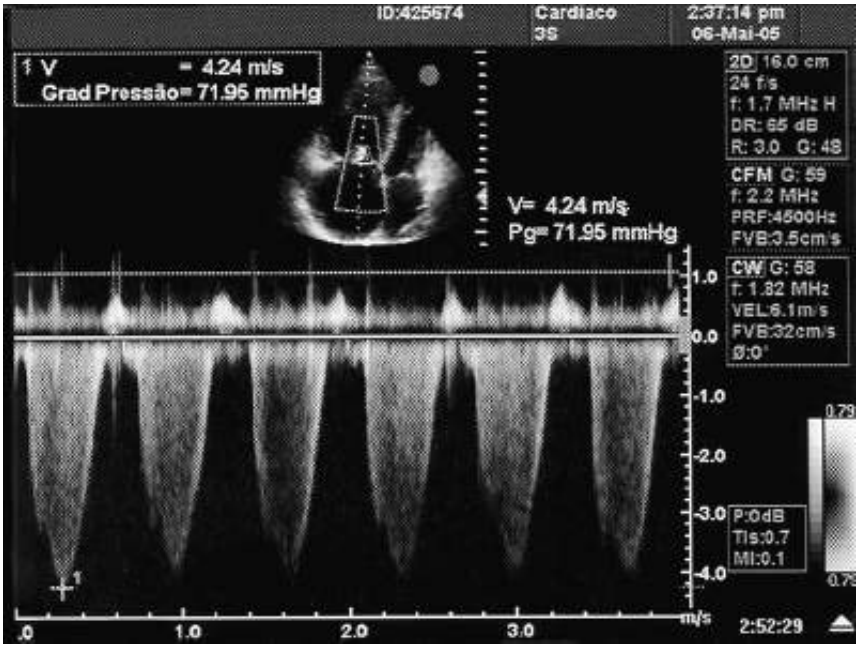

Figura 47.9 Refluxo tricúspide obtido em corte apical de quatro câmaras. Gradiente entre ventrículo direito (VD) e átrio direito (AD) de 72 mmHg estimando pressão sistólica arterial pulmonar de 87 mmHg.

Testes de função pulmonar e gasometria arterial

São importantes na identificação de doenças pulmonares parenquimatosas, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios mistos. A espirometria constitui o teste de maior importância prática para o estudo do desempenho ventilatório toracopulmonar, destacando-se a medição de variáveis simples à manobra expiratória forçada, como a capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) da CVF e a relação VEF1/CVF. Em pacientes com HP e doença pulmonar obstrutiva crônica, a evidência de irreversível obstrução ao fluxo aéreo, pela medição do VEF1 direciona facilmente para a etiologia.[112] A capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DCO) traz informações sensíveis, mas pouco específicas, a respeito da integridade anatomofuncional da troca gasosa através da membrana alveolocapilar. Em HAPI, os pacientes em geral têm redução da DCO em uma variação de 40 a 80% do previsto e discreta redução dos volumes pulmonares à prova funcional respiratória. Na esclerodermia, o aspecto isolado de redução DCO em mais de 55% está fortemente associado ao diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. Em 20% dos pacientes com esclerodemia limitada e redução isolada na DCO ocorreu hipertensão arterial pulmonar dentro de 5 anos de evolução; e 35% dos pacientes com marcada redução na DCO < 55% do previsto adquiriram hipertensão arterial pulmonar, embora apenas 5% desses pacientes apresentassem grave fibrose intersticial.[113] Em relação aos gases arteriais em HAPI, a tensão de O arterial (PaO) é normal ou levemente reduzida e a tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO) discretamente reduzida por hiperventilação alveolar. A redução nos volumes pulmonares à espirometria, associada à diminuição da DCO, pode indicar doença intersticial pulmonar, cuja gravidade deve ser mais bem avaliada com TCAR.

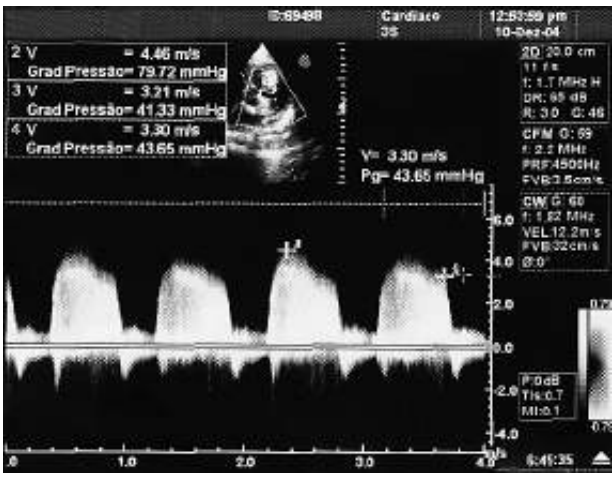

Figura 47.10 Eixo curto paraesternal esquerdo verificando-se fluxo regurgitante pulmonar e gradiente diastólico máximo de 79,7 mmHg (pressão média de artéria pulmonar – PAPm); o gradiente diastólico no final da curva estima a pressão

diastólica pulmonar em 58,6 mmHg. Paciente do sexo feminino, 29 anos, portadora de esquistossomose.

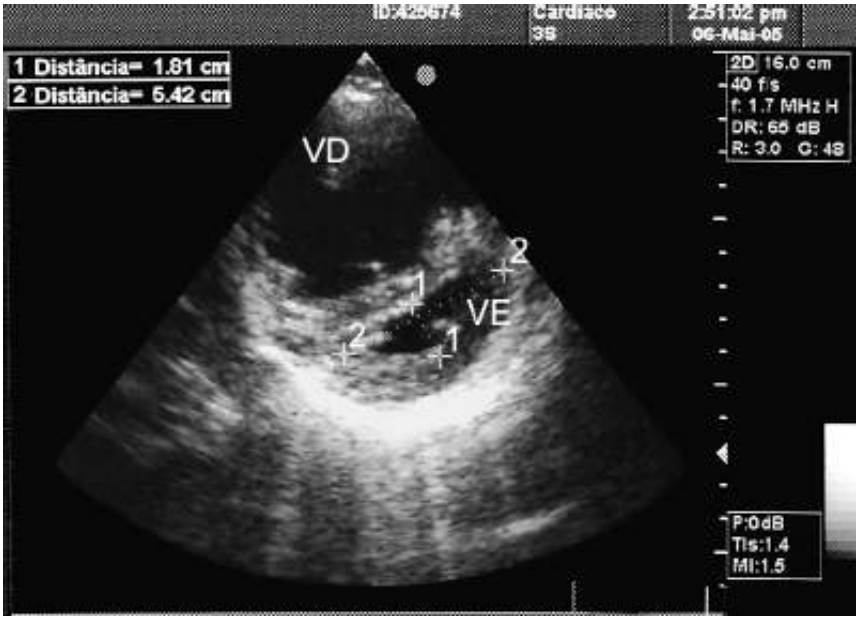

Figura 47.11 Eixo curto de VE no nível de cordas tendíneas. Observa-se importante desvio do septo interventricular para a esquerda, pela importante dilatação ventricular direita. Índice sistólico de excentricidade do VE estimado em 3,0. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Mapeamento pulmonar de ventilação e perfusão

Pode ser inteiramente normal na HAPI ou evidenciar pequenos defeitos periféricos e não segmentares de perfusão; a ventilação é normal. No tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC), constitui importante ferramenta no diagnóstico, com imagens dos defeitos de perfusão encontrados em regiões lobares e segmentares, em áreas pulmonares normalmente ventiladas. Um VPP normal torna muito improvável o diagnóstico de TEPC como causa de HP. Estudos revelam que o mapeamento VPP tem sensibilidade de 90 a 100%, com especificidade de 94 a 100% em diferenciar HAPI de TEPC. O mapeamento de perfusão tende a ter uma pobre correlação com a gravidade da obstrução.[114]

Tomografia computadorizada de alta resolução

Oferece uma visão mais detalhada do parênquima pulmonar, facilitando principalmente o diagnóstico de doenças intersticiais, enfisema e doença pulmonar venoclusiva (Figuras 47.12 e 47.13). Na doença venoclusiva observa-se infiltrado intersticial semelhante ao da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) avançada, opacificação difusa central em *vidro fosco* e espessamento dos septos interlobares.[115] Espessamento bilateral difuso dos septos interlobulares associado à presença de pequenas opacidades nodulares centrolobulares, são aspectos descritos na hemangiomatose capilar pulmonar.[116] Boueri demonstrou alterações à TCAR na esquistossomose cardiopulmonar: presença de espessamento da parede dos vasos na quase totalidade dos casos, com aumento da relação artéria/brônquio; alterações no interstício predominaram na região alveolar (70% dos casos) e o espessamento brônquico também foi bastante evidente.[117] Na tomografia computadorizada (TC) helicoidal com contraste, um espectro de anormalidades tem sido descrito em pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico, englobando: aumento ventricular direito, dilatação de artérias pulmonares centrais, material tromboembólico crônico dentro das artérias pulmonares centrais, aumento do fluxo colateral da artéria brônquica, variabilidade no tamanho e distribuição de artérias pulmonares centrais, alterações parenquimatosas compatíveis com infartos prévios e atenuação em mosaico no parênquima pulmonar[118,119] (Figura 47.14).

Figura 47.12 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), de tórax, mostrando alterações múltiplas do parênquima pulmonar: focos de enfisema, áreas em vidro despolido e espessamento de septos interlobares. Note ainda dilatação de tronco e ramos pulmonares. Paciente do sexo masculino, 70 anos, com hipertensão arterial pulmonar associada a tromboembolismo crônico e doença obstrutiva crônica.

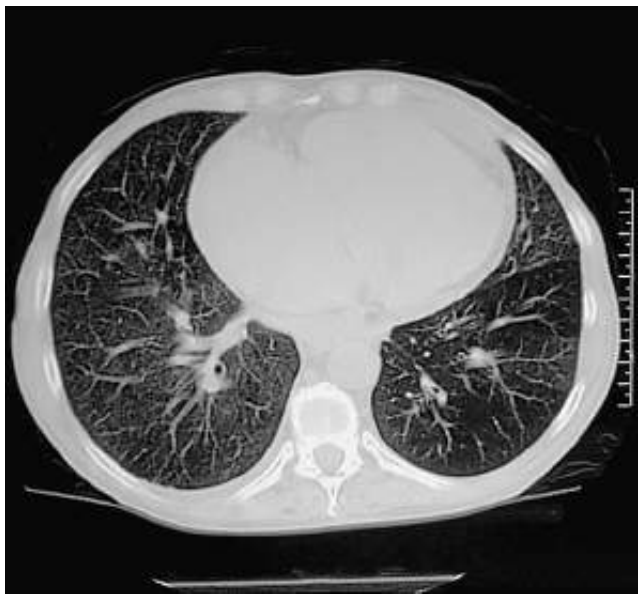

Figura 47.13 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), de tórax de paciente do sexo feminino, 47 anos, portadora de escleroderma. Observe o aspecto em vidro fosco e espessamento dos septos interlobares.

Angiografia pulmonar

Permanece, até o momento, como procedimento diagnóstico de escolha para avaliação de TEPC, diferenciando entre embolismo pulmonar agudo e crônico, e identificando melhor os pacientes que podem se beneficiar com a intervenção da endarterectomia.[120]

A angiografia pulmonar é um procedimento seguro em mãos experientes mesmo na vigência de HP importante e de disfunção ventricular direita[121] (Figura 47.15).

Ressonância magnética

Constitui um exame não invasivo utilizado de modo crescente em pacientes com HP, na avaliação de alterações estruturais, desempenho funcional do coração e circulação pulmonar[122] (Figura 47.16). É possível obter, pelo método, medidas acuradas da espessura da parede ventricular, volumes ventriculares e fração de ejeção que são importantes na caracterização e no monitoramento clínico-hemodinâmico da HP. Frank *et al.* evidenciaram uma correlação linear entre a PAPm, obtida por cateterismo cardíaco direito, e o espessamento da parede ventricular

direita, diâmetro da veia cava inferior e diâmetro do tronco da artéria pulmonar determinados por RM.[123] Em pacientes com HAPI, os volumes do VD estão significantemente aumentados e o volume diastólico final do VE, diminuído.[124] Também nessa etiologia, a massa ventricular direita se correlacionou diretamente com a PAPm (r = 0,75).[125] A medida do volume sistólico obtida por cinerressonância magnética tem demonstrado um alta correlação (r = 0,90) com aquela obtida por técnica invasiva de termodiluição.[126] Loureiro *et al.*,[127] estudando por meio de RM índices de fluxo pulmonar por artéria, massa, volumes e função ventricular direita em pacientes com hipertensão arterial pulmonar de etiologia esquistossomótica, verificaram a importância do exame no monitoramento da resposta terapêutica ao sildenafila e a boa correlação com parâmetros clínicos (classe funcional e teste de distância caminhada em 6 min, TDC6') (Figuras 47.17 a 47.19).

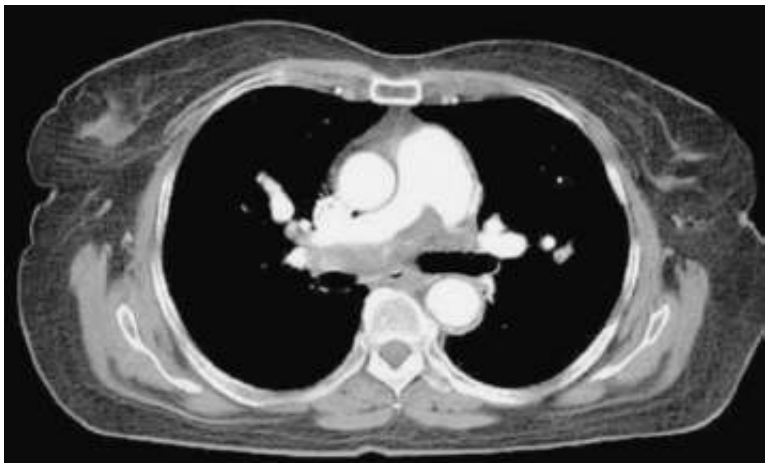

Figura 47.14 Tomografia computadorizada (TC) helicoidal com contraste evidenciando extensa trombose na região da bifurcação do tronco da artéria pulmonar (trombo *em sela*). Paciente do sexo feminino, 67 anos, portadora de síndrome trombofílica. (Cedida pelo Dr. Adriano Mendes.)

Figura 47.15 Angiografia arterial pulmonar evidenciando importante dilatação dos vasos centrais e abrupto estreitamento na transição para artérias de fino calibre em paciente com grave hipertensão arterial pulmonar associada à trombofilia.

Ecocardiograma transesofágico

Mostra-se útil na identificação de *shunts* intracardíacos em pacientes adultos, na investigação de trombose intracavitária e em ramos pulmonares e no monitoramento de procedimentos intervencionistas (atriosseptostomia) (Figura 47.20). A técnica de infusão salina agitada como meio de contraste é de auxílio na identificação de forame oval patente, defeito do septo atrial e fístulas arteriovenosas pulmonares, em especial na etiologia esquistossomótica.

Complementação diagnóstica, cateterismo cardíaco e avaliação

histopatológica por biopsia pulmonar

Após a determinação da classe clínica da HP, estudos adicionais podem ser necessários para a exata identificação etiológica e avaliação da capacidade ao exercício e hemodinâmica.

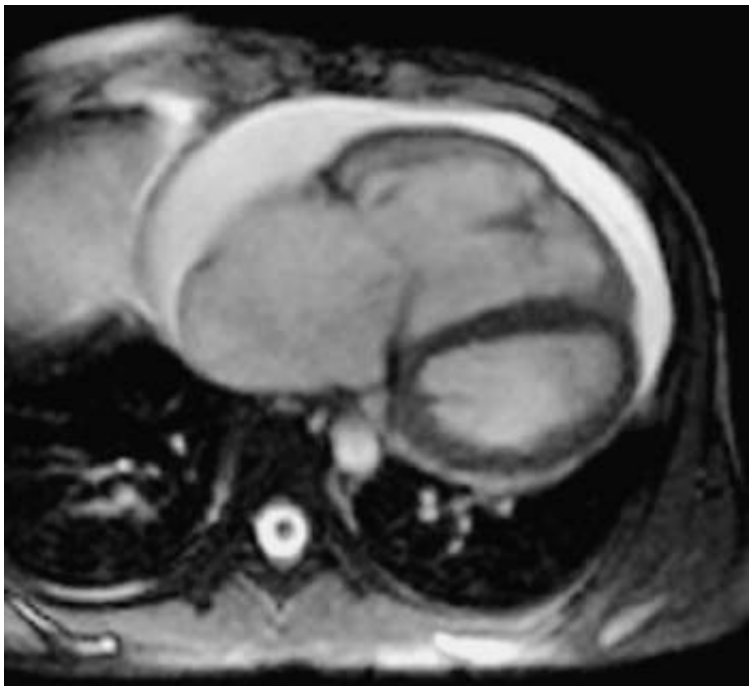

Figura 47.16 Angiorressonância magnética do coração de paciente do sexo masculino, 24 anos, com hipertensão pulmonar grave associada à síndrome trombofílica. Observar a dilatação de cavidades direitas e importante derrame pericárdico.

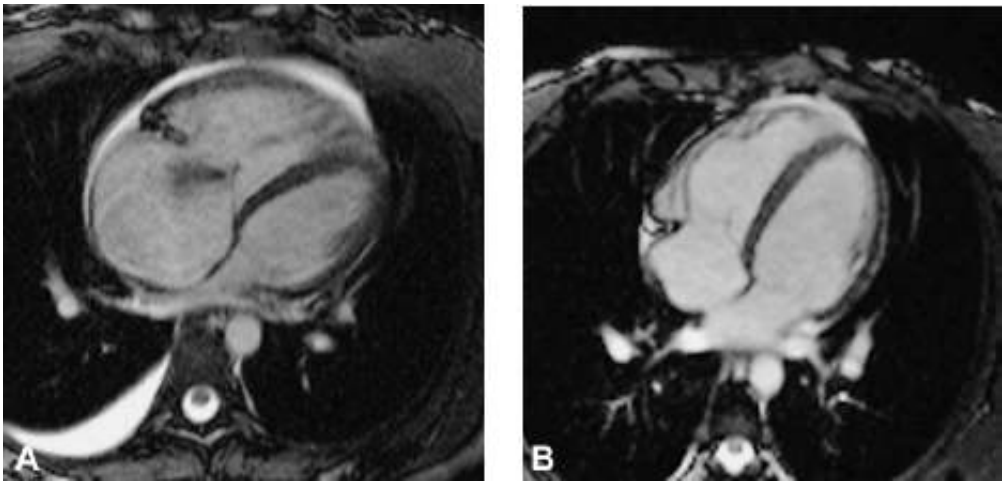

Figura 47.17 Angiorressonância magnética em paciente do sexo feminino, 22 anos, portadora de grave hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. A imagem **B** foi obtida após 3 meses do uso de sildenafila oral (comparar com **A**, fase pré-tratamento). Observe importante redução dos volumes direitos e da regurgitação tricúspide.

Figura 47.18 Cineangiorressonância magnética com contraste paramagnético de paciente do sexo feminino, 52 anos, com grave hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica, observando-se acentuada dilatação do tronco e ramos pulmonares centrais e abrupta redução de calibre das artérias periféricas. Há refluxo de contraste para a veia cava inferior e os vasos intra-hepáticos.

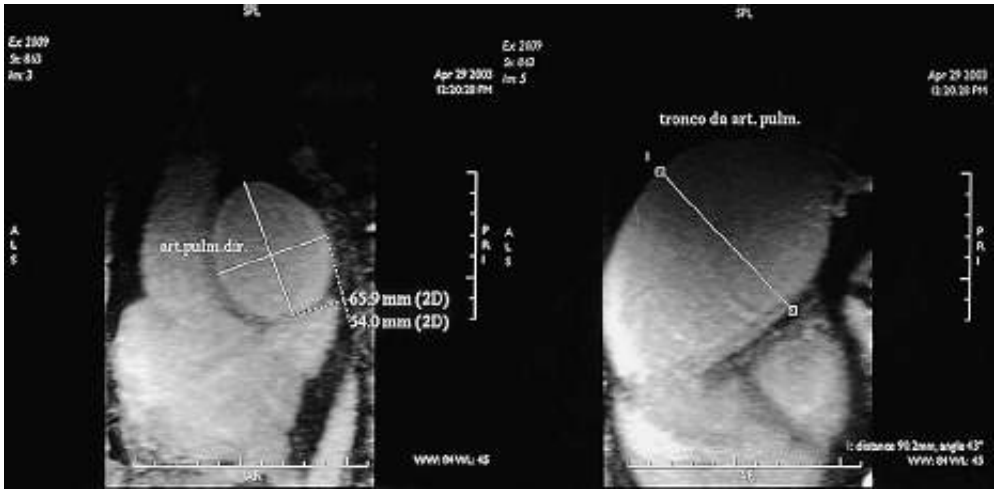

Figura 47.19 Ressonância magnética (RM) com gadolínio em paciente do sexo feminino, 56 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. Observe dilatação aneurismática do tronco e ramos pulmonares centrais.

Exames hematológicos e imunologia

Rotina bioquímica, hemograma, função tireóidea, função hepática são exames requeridos para detecção de condições associadas.

Na suspeita de síndromes trombofílicas, é necessário pesquisar a presença de anticorpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina), proceder à dosagem de proteínas C e S e de antitrombina III. As doenças do tecido conectivo são diagnosticadas sob bases clínicas e laboratoriais, sendo importantes a pesquisa de anticorpos antinúcleo, anticorpos anticentrômero, anti-SCL-70 e anti-RNP. Em torno de um terço dos pacientes com HAPI apresentam baixos títulos de anticorpos antinúcleo.[128] Investigação sorológica para a síndrome da imunodeficiência adquirida e hepatites virais devem fazer parte do diagnóstico etiológico da HP.

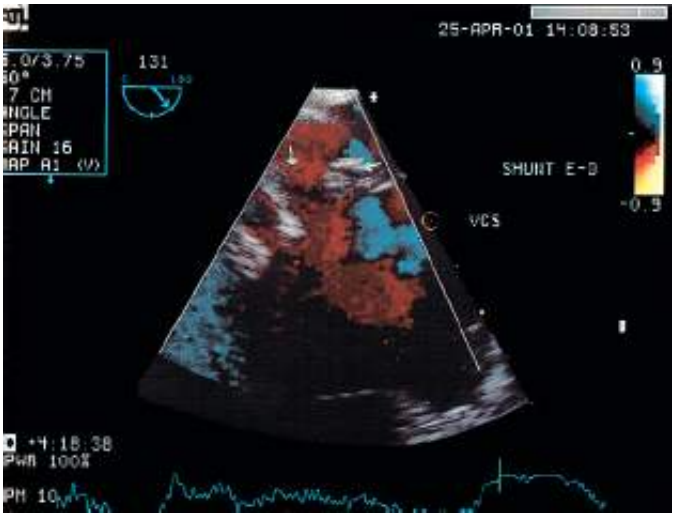

Figura 47.20 Ecocardiograma transesofágico (ETE) em paciente do sexo feminino, 28 anos, com grave hipertensão arterial pulmonar associada a comunicação interatrial corrigida com a colocação de *patch* de pericárdio bovino. Procedimento já efetuado de abertura do *patch* por meio de intervenção percutânea com cateter-balão, indicada por síncopes de repetição. Paciente em classe funcional II e em uso de sildenafila até a presente data. (Cedida pelo Dr. Flávio Roberto Oliveira, do Hospital Universitário Oswaldo Cruz [PE].)

Ultrassonografia de abdome

Exame imprescindível no diagnóstico das doenças hepáticas como causa da hipertensão arterial pulmonar. Detecta alterações estruturais hepáticas (redução do lobo direito e fibrose periporta na esquistossomose, desarranjo da arquitetura hepática na cirrose) e sinais de hipertensão portal (aumento do diâmetro da veia porta e esplenomegalia).

Avaliação da capacidade ao exercício

A avaliação objetiva da capacidade ao exercício em portadores de HP é um importante instrumento para estimativa de gravidade da doença e da eficácia terapêutica. Os testes mais comumente usados são: TDC6' e exame ergoespirométrico. O TDC6' (protocolo ATS)[129] é um preditor de sobrevivência em HAPI. Uma redução da saturação de O arterial maior que 10% durante o TDC6' eleva em 2,9 vezes o risco de mortalidade em um seguimento médio de 26 meses.[130] Esse exame constitui meta de investigação primária na grande maioria dos estudos clínicos controlados em hipertensão arterial pulmonar.[131]

O exame ergoespirométrico permite medidas de ventilação pulmonar e trocas gasosas durante teste de esforço, fornecendo informações fisiopatológicas adicionais às obtidas em um teste ergométrico padrão. Pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentam reduzido pico de consumo de oxigênio (VO_2), reduzidos limiar anaeróbico e pico de pulso de oxigênio (O_2). O VO_2 está relacionado com o prognóstico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.[132] A ergoespirometria tem sido utilizada em estudos multicêntricos, porém falhou em confirmar melhora observada no TDC6'.[133] Este fato decorre possivelmente da maior dificuldade na realização do exame, com resultados que podem ser influenciados pela experiência dos centros.

Cateterismo cardíaco direito

É necessário para confirmar o diagnóstico de HP, estabelecer o diagnóstico específico, determinar a gravidade dos distúrbios hemodinâmicos e testar a vasorreatividade da circulação pulmonar. São avaliados os seguintes parâmetros: PAD, pressão arterial pulmonar (sistólica, diastólica e média), pressão capilar pulmonar, débito cardíaco (por termodiluição ou pelo princípio de Fick nos casos de *shunts* sistêmico-pulmonares), pressão arterial sistêmica, resistência vascular pulmonar e sistêmica, saturação de O_2 arterial e venosa (e em veia cava superior nos *shunts* sistêmico-pulmonares).

A confirmação do diagnóstico de HP por cateterismo é importante em pacientes sintomáticos em classes funcionais II e III, com níveis de pressão pulmonar discretamente elevados ao exame ecodopplercardiográfico. Além disso, está indicado nos pacientes que precisam de maior investigação do diagnóstico etiológico e para definição de conduta terapêutica. A avaliação da pressão venocapilar pulmonar também permite a distinção entre HP

arterial e venosa em pacientes com doença cardíaca esquerda concomitante. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar moderada a grave, o cateterismo direito também determina variáveis hemodinâmicas de relevância prognóstica.

Vários estudos não controlados têm sugerido que a administração de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) prolongam a vida de pacientes com hipertensão arterial pulmonar que se mostram responsivos ao teste hemodinâmico agudo de vasorreatividade, comparados aos não responsivos.[134] De modo geral, é amplamente aceito que pacientes que podem se beneficiar com o uso a longo prazo de BCC podem ser identificados pela resposta positiva ao teste agudo de vasorreatividade realizado durante cateterismo direito. Mais recentemente, tem sido também definida a necessidade de resposta sustentada a longo prazo com BCC para firmar-se o benefício terapêutico com esses fármacos.[135] O teste agudo de vasorreatividade deve ser feito utilizando-se vasodilatadores pulmonares de ação curta, em centros de referência, para minimizar riscos potenciais. Os principais agentes usados para o exame são a prostaciclina, a adenosina intravenosa e o óxido nítrico inalatório. Uma resposta positiva ao teste agudo de vasorreatividade é definida como uma redução da pressão média pulmonar maior ou igual a 10 mmHg, atingindo um valor absoluto inferior a 40 mmHg, com manutenção ou elevação do débito cardíaco. Habitualmente apenas 10 a 15% dos pacientes com HAPI irão preencher esses critérios, e provavelmente mostrarão uma resposta sustentada ao tratamento a longo prazo com BCC. O tratamento com BCC sem teste hemodinâmico agudo é contraindicado.[136,137]

Biopsia pulmonar

A biopsia pulmonar por toracotomia se reveste de um certo risco em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, não sendo indicada como exame de rotina.[138] Além disso, os achados histopatológicos em pequenas artérias pulmonares são inespecíficas, podendo não ser de utilidade na diferenciação entre as diversas formas secundárias de hipertensão arterial pulmonar e a forma idiopática. Entretanto, em situações clínicas muito especiais, a histopatologia pode estabelecer o diagnóstico de vasculite ativa, doença pulmonar granulomatosa, doença pulmonar venoclusiva, hemangiomatose capilar pulmonar, doenças pulmonares intersticiais ou bronquiolite.[139]

Em cardiopatias congênitas com *shunt* intracardíaco e HP, a análise pré-operatória das características morfométricas do remodelamento vascular em amostras de biopsia pulmonar, tem sido de grande importância na identificação de parâmetros de melhor prognóstico pós-operatório.[140]

Tratamento clínico

Houve grandes avanços no tratamento farmacológico da HP nos últimos 20 anos. Apesar de, tradicionalmente, ser considerada uma doença de poucas opções terapêuticas, com dificuldade de manuseio e mau prognóstico, novos horizontes surgem decorrentes de progressos no entendimento dos mecanismos da doença. Assim, temos observado nos últimos anos, grande número de publicações com as novas terapias, com variáveis graus de evidência que apoiam seu uso. Entretanto, temos também mantido certos tratamentos (anticoagulantes orais, BCC, oxigenoterapia), com base em experiência clínica, embora não suportados por estudos randomizados e não formalmente aprovados pelas agências regulatórias com indicação específica para hipertensão arterial pulmonar.

O tratamento da HP engloba medidas gerais, tratamento convencional e vasodilatador, e procedimentos intervencionistas. As metas terapêuticas englobam atualmente várias categorias: vasodilatação, antiproliferação, prevenção da trombose, melhora da disfunção ventricular direita e correção de causas secundárias.

Medidas gerais

Engloba estratégias básicas, na tentativa de eliminar circunstâncias que possam agravar a doença, como:

- Atividades físicas exaustivas
- Exposição a altitudes
- Gestação
- Cirurgias (exceto para emergências e biopsia de pulmão).

Devido aos efeitos potencialmente devastadores de infecções no trato respiratório em pacientes com HP, eles

devem ser imunizados contra gripe e pneumonia pneumocócica, bem como tratados agressivamente na vigência de infecção respiratória.

Tratamento convencional

Oxigenoterapia

A hipoxia é um potente estímulo vasoconstritor pulmonar e contribui para o desenvolvimento e progressão da HP. É importante manter a saturação de O_2 acima de 90% na maior parte do tempo. Isso pode ser difícil em pacientes com doença pulmonar intrínseca e *shunt* direita-esquerda. Na síndrome de Eisenmenger, seu uso é controverso, porém a suplementação de oxigênio pode diminuir a necessidade de flebotomias e, consequentemente, complicações neurológicas.[141]

Anticoagulação

A trombose *in situ* é um achado bem documentado em hipertensão arterial pulmonar. Além disso, pacientes com disfunção ventricular direita e estase venosa estão sob risco aumentado de desenvolver tromboembolismo pulmonar. Melhora na sobrevida tem sido documentada com o uso de anticoagulante oral em pacientes com HAPI.[142–144] A faixa recomendada de relação normalizada internacional (INR, do inglês, *international normalized ratio*) em pacientes com HAPI varia entre 1,5 e 2,5 na maioria dos centros nos EUA e entre 2 e 3 nos centros europeus. A evidência da eficácia dos anticoagulantes orais em HAPI pode ser extrapolada para outros pacientes com HP, entretanto a relação risco-benefício deve ser bem avaliada (maior risco de sangramento gastrintestinal em pacientes com hipertensão portal e em indivíduos com escleroderma).

Diuréticos

São indicados em pacientes com evidência de disfunção ventricular direita (edema periférico, congestão hepática ou ascite); o tratamento com esse medicamento deve ser criterioso, evitando-se diurese rápida e excessiva, que pode levar à hipotensão sistêmica, síncopes e insuficiência renal. Em recentes estudos randomizados com as novas terapias, 49 a 70% dos pacientes estavam sob uso de diuréticos.

Digitálicos e dobutamina

Agentes inotrópicos têm sido considerados no tratamento da HP pela observação de que a redução na contratilidade miocárdica parece ser um dos eventos primários na progressão da insuficiência cardíaca direita. Entretanto, não há evidências de benefícios a longo prazo, podendo os digitálicos, por exemplo, serem utilizados nos casos de fibrilação atrial com resposta ventricular elevada. Em grandes estudos multicêntricos, 18 a 53% dos pacientes estavam em uso do medicamento. Nos estágios finais de HP, os pacientes são tratados com dobutamina. Esse tratamento frequentemente resulta em melhora clínica que persiste por um período variável de tempo.[141]

Tratamento vasodilatador e antiproliferativo

Bloqueadores dos canais de cálcio

Trata-se de uma classe de medicamentos vasodilatadores, cujos efeitos clínicos e prognósticos favoráveis, em pacientes que responderam positivamente ao teste hemodinâmico agudo em HAPI, foram demonstrados em um único centro e em estudos não randomizados e não controlados.[135,142,144] Os BCC que foram usados nos estudos relatados são o nifedipino e o diltiazem, em doses relativamente altas (120 a 240 mg/dia de nifedipino e 240 a 720 mg/dia de diltiazem). São fatores limitantes para o incremento da dose a hipotensão sistêmica e o edema de membros inferiores. Apenas 10 a 15% dos pacientes com HAPI preenchem critérios de vasorreatividade e apenas metade deles manterá a resposta clínica e hemodinâmica a longo prazo, o que define uma minoria de pacientes que se beneficiam da terapia. O uso de BCC em pacientes com doenças do tecido conectivo e em cardiopatias congênitas é menos claro, se comparadas com HAPI. Entretanto sugere-se que também, nesses casos, os pacientes devem ser submetidos a teste agudo e monitorados rigorosamente para determinação de eficácia e segurança da terapia.

Terapia com prostaciclina e análogos

A prostaciclina é um metabólito do ácido araquidônico, produzido primariamente no endotélio vascular. É um potente vasodilatador, atuando sobre as circulações sistêmica e pulmonar. É o mais potente inibidor endógeno da agregação plaquetária e parece também ter atividade antiproliferativa e citoprotetora.[145] Há evidências que sugerem que a deficiência relativa de prostaciclina contribua para a patogênese da hipertensão arterial pulmonar. Tuder *et al.*[37] demonstraram a diminuição de expressão da prostaciclina sintase em pulmões de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. O epoprostenol sódico, uma forma sintética da prostaciclina, foi o primeiro análogo da prostaciclina clinicamente disponível. Trata-se do derivado com o qual se desenvolveu maior experiência clínica. Com meia-vida de apenas 3 a 5 min, epoprostenol deve ser administrado sob infusão contínua, necessitando de cateter venoso central e bomba de infusão durante todo o tempo. Dados derivados de múltiplos estudos evidenciam que o fármaco melhora a capacidade ao exercício, refletida no TDC6'; melhora os índices de qualidade de vida e de dispneia (Borg); diminui modestamente os parâmetros da hemodinâmica cardiopulmonar e melhora a classe funcional.[139,141,146] Embora a maioria dos estudos não tenha força adequada para avaliar o impacto da terapia com epoprostenol na sobrevida, pelo menos quatro deles têm demonstrado efeito positivo nesse aspecto.[147–150] São efeitos adversos comuns: dor articular, diarreia, ondas de calor, cefaleia, náuseas e vômitos. Complicações sérias relacionadas com a administração do fármaco (cateter) englobam infecções, celulite, hemorragia, trombose do cateter e seu deslocamento. Em função da curta meia-vida, a interrupção da administração do epoprostenol pode precipitar hipertensão arterial pulmonar fatal. Recentemente foram relatadas, duas grandes séries de pacientes com HAPI tratados com epoprostenol.[149,150] Os dados mostram uma sobrevida tardia em torno de 65% em 3 anos, estando relacionada com a gravidade da doença no início do tratamento, e com a resposta nos 3 meses iniciais de terapia. Os autores sugerem que o transplante pulmonar deva ser considerado no subgrupo de pacientes que permanecem em classes funcionais III e IV, ou naqueles que não atingem melhora clínica e hemodinâmica, depois de 3 meses de terapia.

Treprostinila

Considerando-se que a terapia com epoprostenol está associada a complicações pela necessidade de acesso venoso central, análogos foram desenvolvidos com vias de administração mais seguras. O treprostinila é mais estável à temperatura ambiente e administrado por via subcutânea. Estudo com treprostinila em HAPI foi realizado, demonstrando melhora na capacidade ao exercício, eventos clínicos e parâmetros hemodinâmicos.[151] Os efeitos adversos comuns do treprostinila são similares aos do epoprostenol: diarreia, dor na mandíbula, ondas de calor e dor nos membros inferiores. A dor no local de infusão é o efeito colateral mais comum, afetando mais de 85% dos pacientes, levando à descontinuação do tratamento em 8% dos casos.[151] Em 2002, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do treprostinila em pacientes com hipertensão arterial pulmonar classes II, III e IV, porém o problema da dor no local da infusão limita seu uso clínico, reservando-se sua indicação aos pacientes em classe IV com contraindicações ao uso do epoprostenol.

Iloprost inalatório

É um análogo da prostaciclina quimicamente estável, disponível por vias intravenosa, oral e em aerossol. A terapia inalatória para hipertensão arterial pulmonar é mais atrativa e teoricamente há vantagens por ser seletiva para a circulação pulmonar. Após uma inalação com iloprost, observou-se redução de 10 a 20% da PAPm, que se manteve por 45 a 60 min.[152] A curta biodisponibilidade requer frequentes inalações (6 a 12 vezes/dia) para se obter efeito persistente na administração a longo prazo. Um único estudo multicêntrico avaliou o uso do iloprost inalatório em 203 pacientes com HAPI e hipertensão arterial pulmonar associada a tromboembolismo pulmonar. O estudo mostrou aumento da capacidade ao exercício, melhora dos sintomas, da resistência vascular pulmonar e eventos clínicos apenas nos pacientes com HAPI. A tolerância foi boa, ocorrendo tosse, ondas de calor e cefaleia mais frequentemente no grupo do iloprost comparado ao placebo.[152]

Antagonistas dos receptores de endotelina

A ET-1, um peptídio produzido primariamente pelas células endoteliais vasculares, é um potente vasoconstritor e mitogênico do músculo liso,[153] que se encontra com sua síntese aumentada na hipertensão arterial pulmonar. A ET-1 liga-se a dois tipos de receptores, ETa e ETb. Os receptores ET são encontrados nas células musculares lisas

e ET estão localizados nas células endoteliais e musculares lisas. A ativação do sistema ET-1 tem sido demonstrada a partir de verificações no plasma e tecido pulmonar de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.[154,155] A evidência da ativação do sistema ET-1 na hipertensão arterial pulmonar, proporciona a base para a utilização de antagonistas.[153]

Bosentana

Estudos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo avaliaram a eficácia do bosentana oral em pacientes com HAPI ou associada a escleroderma.[156,157] Demonstrou-se significante melhora nos índices de dispneia, variáveis hemodinâmicas, classe funcional e variáveis ecodopplercardiográficas, além de índices biológicos.[156–160] O efeito adverso mais comum foi a elevação das transaminases hepáticas,[157] controlado com a redução ou descontinuação do medicamento. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início da terapia com bosentana e repetidos mensalmente para monitoramento.[160] Recente estudo revela impacto significante da bosentana na sobrevida de pacientes com HAPI, tendo a classe funcional e o TDC6' como principais preditores.[155]

Sitaxsentan

É um antagonista seletivo do receptor da ET, oralmente ativo, que tem sido estudado em pacientes com HAPI. Em um primeiro grande estudo duplo-cego, controlado por placebo, 178 pacientes com HAPI, hipertensão arterial pulmonar relacionada com a doença do tecido conectivo ou relacionada com *shunts* sistêmico-pulmonares foram igualmente randomizados para receber placebo, sitaxsentan 100 mg/dia ou 300 mg/dia. Foi observada melhora na classe funcional, capacidade ao exercício e hemodinâmica depois de 12 meses de tratamento.[161]

Ambrisentana

Fármaco que atualmente se encontra em estudos clínicos de fase III em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Esse antagonista seletivo da ET foi avaliado em estudo piloto, duplo-cego em 64 pacientes e resultados preliminares mostram melhora na capacidade ao exercício e variáveis hemodinâmicas, que parecem ser similares aos resultados observados com outros inibidores dos receptores de endotelina.[162]

Inibidores de fosfodiesterase

Os mecanismos que modulam GMPc 3'-5' contido no músculo liso vascular, desempenham função crítica na regulação do tônus, crescimento e estrutura vascular. O efeito vasodilatador do NO, é dependente de sua habilidade em aumentar e manter estáveis os níveis de GMPc no músculo liso vascular. Uma vez produzido, o NO ativa diretamente a guanilato ciclase solúvel, que aumenta a produção de GMPc, que por sua vez ativa GMPc quinase, abre os canais de potássio e causa vasodilatação. O efeito do GMPc intracelular tem curta duração graças à sua rápida degradação por fosfodiesterases.[163] Medicamentos que inibem seletivamente a fosfodiesterase específica para GMPc aumentam a resposta vascular pulmonar ao NO endógeno e inalado, em modelos experimentais de HP.[164] A fosfodiesterase-5 é fortemente expressada nos pulmões; sua expressão gênica e atividade estão aumentadas na HP crônica.[165] Isto sugere que sildenafila, como seu inibidor sintético, possa ter um efeito preferencial sobre o leito vascular pulmonar.

Sildenafila

É um potente e altamente específico inibidor da fosfodiesterase-5 que tem mostrado ação segura e efetiva na disfunção erétil. Embasados no crescente entendimento da ação da fosfodiesterase-5 na circulação pulmonar, vários estudos não controlados têm avaliado os efeitos hemodinâmicos do sildenafila e seu potencial papel no tratamento a longo prazo de pacientes com HAPI[166,167] associada a tromboembolismo pulmonar,[168] fibrose pulmonar,[169] esquistossomose mansônica[170] e doença pulmonar venoclusiva.[171] Michelakis *et al.*[172] estudaram os efeitos do sildenafila em 13 pacientes com hipertensão arterial pulmonar e verificaram redução significativa na pressão arterial média e resistência vascular pulmonar, com aumento do índice cardíaco. Os resultados do estudo multicêntrico com 278 pacientes em classes funcionais II e III foram recentemente apresentados no Congresso do American College of Chest Physicians no final de outubro de 2004.[173] Foi verificada melhora no TDC6' e na classe funcional. As

variáveis hemodinâmicas também se modificaram significativamente com o tratamento, não havendo diferenças significativas entre as três doses diárias comparadas (60, 120 e 240 mg/dia). Tendo sido recentemente aprovado nos EUA pela FDA, terá sua recomendação no tratamento da HAPI, associada a cardiopatias congênitas e a doenças do tecido conectivo na dose de 60 mg/dia.

Terapia combinada

A terapia combinada é uma opção atrativa em decorrência dos múltiplos mecanismos fisiopatológicos que estão presentes na hipertensão arterial pulmonar. A eficácia e segurança do uso conjunto do bosentana e epoprostenol foram avaliadas em 33 pacientes com hipertensão arterial pulmonar em classes III e IV (estudo BREATHE-2). Discreta tendência à melhora hemodinâmica, capacidade para o exercício e classe funcional foi observada com a terapia combinada. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e deterioração clínica, a despeito do tratamento com prostanoides não parenterais, a adição de bosentana[174] ou sildenafila[175] resultou em melhor resultado clínico.

Procedimentos intervencionistas

Septostomia atrial

Tem sido observado que pacientes com grave hipertensão arterial pulmonar e forame oval patente, que aguardam transplante pulmonar, apresentam melhor sobrevida do que aqueles sem forame oval, sugerindo que a criação de um *shunt* intra-atrial D → E possa descomprimir o VD, aumentar a pré-carga do VE, incrementando o débito sistêmico e melhorando o transporte de oxigênio, a despeito da dessaturação arterial de oxigênio.[176] O impacto negativo do declínio na saturação arterial seria limitado pela policitemia compensatória, responsável por aumento do transporte de oxigênio para circulação sistêmica.[177] O verdadeiro papel da septostomia atrial por balão no tratamento da hipertensão arterial pulmonar é incerto porque sua eficácia tem sido relatada apenas em pequenas séries, totalizando aproximadamente 120 casos publicados.[178,179] Na maioria dos casos, essa intervenção foi realizada em pacientes com doença grave, como um procedimento paliativo antes do transplante pulmonar, o que pode explicar a elevada taxa de mortalidade durante o procedimento, que variou de 5 a 15%. Tem sido demonstrada também melhora sintomática e hemodinâmica e aumento da sobrevida, quando comparada com controles históricos. No momento, a septostomia atrial está indicada em pacientes em classes funcionais III e IV, com síncope recorrente e insuficiência cardíaca direita a despeito dos tratamentos farmacológicos disponíveis.[179]

Tromboendarterectomia pulmonar

Constitui uma alternativa cirúrgica para hipertensão arterial pulmonar decorrente de TEPC, no qual as artérias pulmonares centrais (principal, lobar, segmentar) foram acometidas. A tromboendarterectomia pulmonar (TEDP) envolve a verdadeira endarterectomia, pela dissecção do material tromboembólico organizado, bem como de parte da camada íntima do leito arterial pulmonar. O objetivo da TEDP é reduzir as pressões arteriais pulmonares almejando sua normalização e consequente melhora da função ventricular direita. Em casos ideais, a TEDP é completamente curativa. A cirurgia é factível quando a doença tromboembólica está situada em local cirurgicamente acessível, o que é primariamente definido pelos exames de imagens. A presença de microvasculopatia concomitante ou doença distal pode limitar a resposta à TEDP. Os critérios básicos de seleção para cirurgia correspondem a:

- Classes funcionais III e IV
- Resistência vascular pulmonar > 300 dyn.s.cm^{-5}
- Trombo cirurgicamente accessível
- Ausência de comorbidades importantes.[180,181]

Vários estudos confirmam que a TEDP leva a significativa redução na pressão arterial pulmonar e aumento no débito cardíaco, bem como a melhora importante da classe funcional, pois aproximadamente dois terços dos pacientes evoluem para as classes funcionais I e II no pós-operatório.[182] Dezenove estudos não controlados registram dados de mortalidade pós-operatória que variam de 7 a 35%. A maioria dos óbitos precoces decorre de persistente HP, edema pulmonar de reperfusão, sepse e hemorragia. Archibald *et al.* relataram 75% de sobrevivência em 6 anos.[183]

Transplante pulmonar

Quando todas as alternativas terapêuticas farmacológicas e intervencionistas falham, o transplante pulmonar e o transplante coração-pulmão constituem alternativas terapêuticas em hipertensão arterial pulmonar. O transplante cardiopulmonar é atualmente reservado a pacientes com hipertensão arterial pulmonar secundária a doença cardíaca congênita (síndrome de Eisenmenger), na qual o defeito estrutural cardíaco não pode ser cirurgicamente reparado no momento do transplante. Essa indicação, entretanto, somente seria plausível em pacientes com HP acentuada, na presença de falência miocárdica. Enfatize-se que pacientes com síndrome de Eisenmenger bem conduzidos clinicamente, apresentam sobrevida longa, não necessitando transplante. Outros pacientes com hipertensão arterial pulmonar seriam candidatos a transplante de um único pulmão ou bilateral. O procedimento deve ser indicado quando, a despeito do tratamento clínico otimizado, os pacientes permanecem em classes funcionais III e IV.[184] A morbidade e a mortalidade após transplante pulmonar ainda são significativamente elevadas com aproximadamente 50% de sobrevida em 5 anos.[185]

Um algoritmo de tratamento embasado em grau de recomendação e nível de evidência derivado de estudos clínicos é apresentado na Figura 47.21 e na Tabela 47.5.

Prognóstico

Embora HAPI seja uma doença progressiva e, em geral, com evolução sombria, a história natural da doença é heterogênea, com alguns pacientes indo a óbito dentro de poucos meses após o diagnóstico, enquanto outros vivem por décadas. Rich *et al.* demonstraram sobrevida média para HAPI de 2,8 anos, estando vivos apenas 34% dos pacientes após 5 anos do diagnóstico.[99]

Vários fatores estão associados a prognóstico reservado. A mortalidade tem correlação direta com as medidas de função ventricular direita e pressão atrial direita. Pressão média da artéria pulmonar > 85 mmHg, PADm superior a 20 mmHg e índice cardíaco 2 ℓ/min/m^2 foram associados a sobrevida reduzida. Em concordância com esses dados está o risco elevado de óbito entre pacientes em classes funcionais III e IV (NYHA), quando da definição do diagnóstico, estimando-se sobrevida de apenas 6 meses para aqueles em classe funcional IV[186] (Tabela 47.6).

Recentes séries têm sugerido pior prognóstico em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a escleroderma, comparando-se com HAPI. Stupi *et al.*[5] identificaram 673 pacientes com esclerose sistêmica entre 1963 e 1983. Destes, 9% apresentavam hipertensão arterial pulmonar, 30 dos quais apresentando a forma isolada e, nestes, a sobrevida em 2 anos foi de apenas 40%.

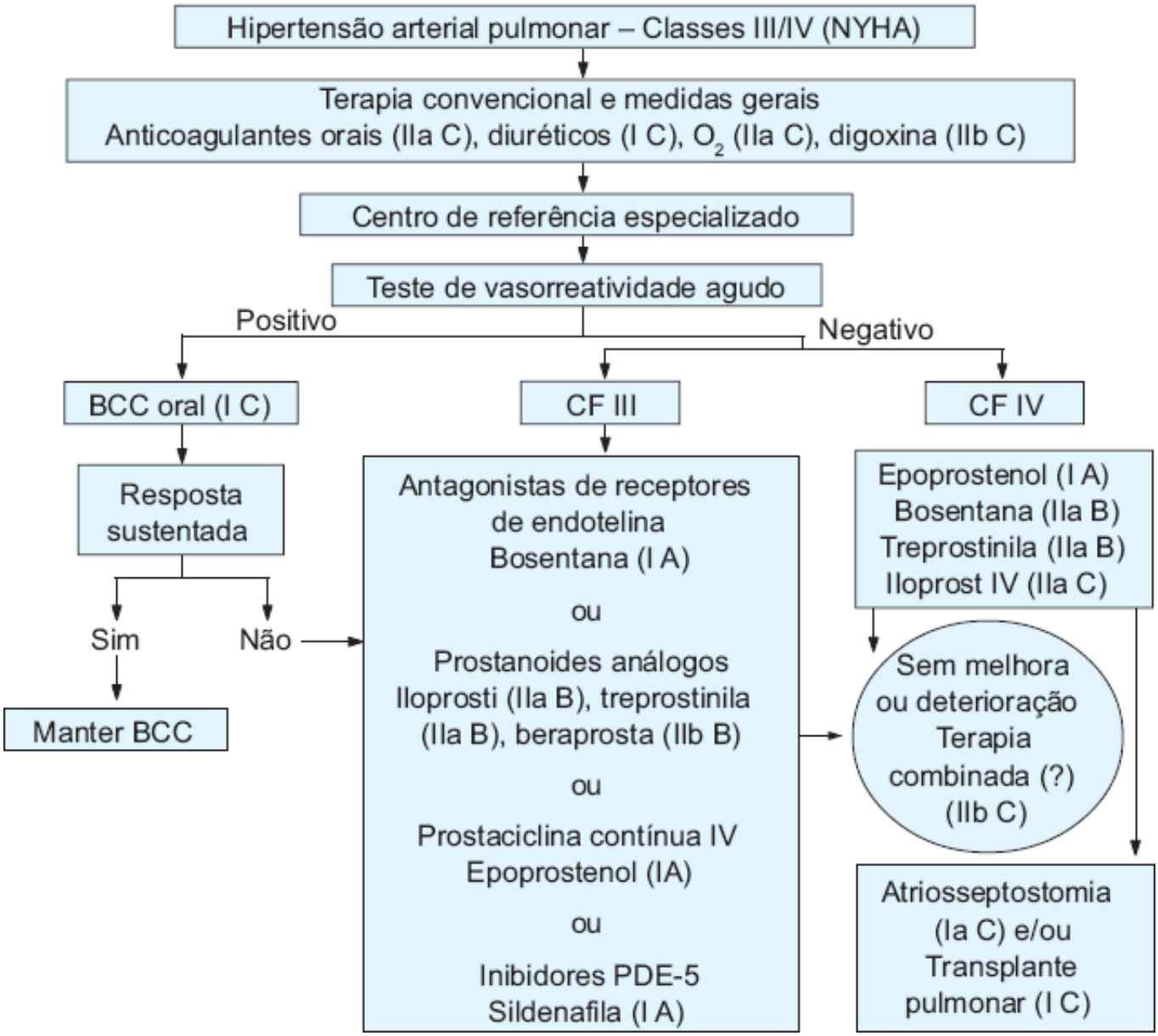

Figura 47.21 Algoritmo de tratamento com base em evidências.[15] BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; CF = classe funcional; PDE-5 = fosfodesterase-5.

Tabela 47.5 Classificação de recomendações e nível de evidência para eficácia terapêutica em hipertensão pulmonar.

Tratamento	Recomendação			Nível de evidência
	Grau I	Grau IIA	Grau IIB	
Medidas gerais	–	X	–	C
Anticoagulante oral	–	X	–	C
Diuréticos	X	–	–	C
Digoxina	–	–	X	C
Oxigênio	–	X	–	C
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)	X	–	–	C
Epoprostenol	X	–	–	A
Treprostinila	–	X	–	B
Iloprost (inalatório)	–	X	–	B

Iloprost (intravenoso)	–	X	–	C
Beraprost	–	–	X	B
Bosentana	X	–	–	A
Sitaxsentan	–	–	–	B
Ambrisentana	–	–	–	C
Sildenafila	X	–	–	A
Terapia combinada	–	–	X	C
Atriosseptostomia	–	X	–	C
Transplante pulmonar	X	–	–	C

Tabela 47.6 Expectativa de vida segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Classe	Expectativa de vida
Classes I e II	6 anos
Classe III	2,5 anos
Classe IV	6 meses

A hipertensão arterial pulmonar complica o curso evolutivo de doenças cardíacas congênitas em crianças e representa o mais importante determinante de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Estima-se que 30% de pacientes com doença cardíaca congênita adquirem hipertensão arterial pulmonar significativa sem correção cirúrgica precoce. O período de tempo em que as lesões com *shunt* esquerda-direita levam a significativa doença vascular pulmonar é variável. A complicação é rara se a correção cirúrgica for realizada nos 2 primeiros anos de vida.[187]

Com relação à influência de intervenções terapêuticas sobre o prognóstico em HAPI, o uso de anticoagulante oral dobra a sobrevida em 3 anos e os pacientes responsivos aos BCC têm sobrevida significantemente superior comparados aos não responsivos.[142] A intervenção terapêutica com epoprostenol em pacientes em classes funcionais III e IV está associada a significativa redução da mortalidade, da necessidade de transplante e a melhor sobrevida em 5 anos (de 54%, duas vezes superior à de pacientes do grupo-controle, igual a 27%).[188]

Sitbon *et al.*,[149] em um seguimento de 178 pacientes com HAPI em uso de epoprostenol IV, mostraram sobrevida em 1 ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos de 85, 70, 63 e 55%, significativamente aumentada, quando comparada a controles históricos na mesma instituição. Houve melhora na classe funcional (NYHA), tolerância ao exercício (mensurada por TDC6') e dados hemodinâmicos, medidos por cateterismo depois de 3 meses de terapia. As variáveis que, na condição basal, estiveram associadas a pior evolução foram: história de insuficiência cardíaca direita, classe funcional IV da NYHA, distância percorrida menor que 250 m no TDC6', PADm direita superior a 12 mmHg e pressão arterial pulmonar média acima de 65 mmHg. Na análise multivariada, incluindo valores basais, e após 3 meses de tratamento com epoprostenol, a história de insuficiência cardíaca direita, a persistência em classes funcionais III e IV após 3 meses, além de ausência de queda na resistência pulmonar total de pelo menos 30%, comparados aos valores basais, estiveram associados a pior sobrevida. O registro NIH[186] foi a primeira avaliação em larga escala dos fatores prognósticos em HAPI. Nele, três variáveis hemodinâmicas medidas foram associadas a maior risco de óbito: a PAPm muito aumentada, a pressão atrial direita elevada e o índice cardíaco reduzido. Esse registro foi utilizado para formular uma equação de regressão na qual essas três variáveis foram utilizadas para estimar a sobrevida.

A resposta hemodinâmica positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar tem implicações prognósticas. Raffy *et al.*[189] avaliaram a resposta vasodilatadora aguda ao epoprostenol em 91 pacientes consecutivos com HAPI. A taxa de sobrevida mostrou-se significativamente maior entre os pacientes altamente responsivos (queda da resistência pulmonar total > 50%), quando comparada aos não responsivos ou moderadamente responsivos.

O exame ecocardiográfico é uma importante ferramenta em hipertensão arterial pulmonar, tanto em termos

diagnósticos quanto prognósticos. O índice de área atrial direita, a presença de derrame pericárdico e o índice funcional ventricular direito (índice de Tei) foram variáveis de maior implicação prognóstica na avaliação de diversos estudos.[190] Em uma série de 53 pacientes com HAPI um elevado índice ecodopplercardiográfico de função ventricular direita (índice de Tei) foi o mais forte preditor de evolução adversa, definida como óbito ou transplante pulmonar.[191]

Vários estudos têm mostrado que o TDC6' é um preditor independente de sobrevivência em pacientes com HAPI. Barst *et al.*[192] estudaram 81 pacientes com HAPI em um período de 12 semanas; 41 pacientes receberam terapia com epoprostenol e 40 pacientes terapia convencional. Oito pacientes faleceram e todos estavam no grupo da terapia convencional. A distância percorrida no TDC6' foi menor no grupo dos não sobreviventes que no de sobreviventes (195 ± 63 m *versus* 305 ± 14 m). O desempenho no TDC6' foi identificado como preditor independente de sobrevida ($p < 0,05$) e os autores sugerem que a distância percorrida no TDC6' deve ser considerada também para efeito de randomização em estudos clínicos.

Biomarcadores séricos têm sido amplamente estudados para avaliação de prognóstico na HAPI, especialmente o fator von Willebrand (FvW), o ANP, o BNP, catecolaminas e ácido úrico.

Acredita-se que níveis aumentados de ácido úrico reflitam perturbação no metabolismo oxidativo, visto que a hipoxia tecidual depleta adenosina trifosfato, com degradação de nucleotídios de adenosina para diversos compostos, englobando o ácido úrico. A hiperuricemia ocorre com alta frequência em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e está relacionada diretamente às classes funcionais III e IV, anormalidades hemodinâmicas e mortalidade.[193]

Nagaya *et al.*[194] estudaram 63 pacientes consecutivos com HAPI, nos quais o ecocardiograma e a coleta de amostras sanguíneas, para determinação dos níveis séricos de catecolaminas, ANP e BNP, foram realizados imediatamente antes do cateterismo. Os níveis plasmáticos de ANP e BNP foram também avaliados em 15 controles saudáveis. Subsequentemente, os pacientes foram submetidos a tratamento com epoprostenol intravenoso (IV) e beraprosta oral, sendo realizado o seguimento de 24 meses desses pacientes. Os níveis plasmáticos de ANP e BNP mantiveram-se baixos no grupo-controle e ambos os marcadores estavam aumentados e correlacionados com a classe funcional, nos pacientes com HAPI. O ANP e BNP foram também relacionados com pressão média de átrio direito (PADm), PAPm, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar. Entre os parâmetros não invasivos avaliados, apenas o BNP foi um preditor independente de sobrevida. Após 3 meses de instituição terapêutica, foi observado que só o BNP foi preditor independente de mortalidade. A curva Kaplan-Meier de sobrevida demonstrou um marcado aumento na sobrevida em pacientes com níveis de BNP abaixo do valor médio de 180 pg/mℓ.

Lopes *et al.*[195] relacionaram níveis elevados do FvW (FvW:Ag) e sobrevivência em HAPI e hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas. O FvW é uma glicoproteína multimérica de cadeia longa, sintetizada e armazenada nas células endoteliais. Por isso, foi aventada a hipótese de que níveis séricos de FvW poderiam estar elevados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, visto que a disfunção endotelial é um mecanismo fisiopatológico básico na doença. Foram estudados 11 pacientes com HAPI e 24 pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas pelo período de 1 ano. A análise multivariada mostrou que a etiologia da hipertensão arterial pulmonar (pior evolução na HAPI) e os níveis de FvW:Ag (pior evolução com níveis elevados) estavam independentemente associados à sobrevida. Os mais relevantes parâmetros prognósticos em hipertensão arterial pulmonar estão relacionados na Tabela 47.7.

Grandes avanços no manejo da hipertensão arterial pulmonar ocorreram nesta última década em decorrência da melhor compreensão dos mecanismos patogênicos desta rara e grave doença. Entretanto, tem-se o claro entendimento de que ainda há muito ainda a ser pesquisado e aprendido. A combinação terapêutica dos novos medicamentos, os novos alvos biopatogênicos para ação de outros agentes terapêuticos e as avançadas técnicas de intervenção cirúrgica, certamente contribuirão para um prognóstico mais favorável e possível cura para uma doença, até há bem pouco tempo, considerada intratável.

Tabela 47.7 Índices prognósticos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Parâmetros clínicos	Classificação funcional NYHA
	Classe funcional NYHA sob tratamento com epoprostenol
	História de insuficiência cardíaca direita

Capacidade para o exercício	Distância percorrida no TDC6’ Distância percorrida sob tratamento crônico com epoprostenol Pico de Vo_2
Parâmetros ecocardiográficos	Derrame pericárdico Dimensão atrial direita Índice de excentricidade do VE Índice de Tei
Hemodinâmica	Pressão atrial direita Pressão média de artéria pulmonar Débito cardíaco Saturação venosa mista de O_2 Resposta positiva ao teste agudo de vasorreatividade Queda na resistência vascular pulmonar < 30% depois de 3 meses de epoprostenol
Testes sanguíneos	Peptídio natriurético cerebral Peptídio natriurético cerebral após 3 meses de tratamento Fator de von Willebrand plasmático Endotelina-1 (ET-1) plasmática Hiperuricemia Troponina Norepinefrina plasmática

TDC6’ = teste de distância caminhada em 6 min; NYHA = New York Heart Association; VE = ventrículo esquerdo.

Capítulo 48

Doença Reumática

Guilherme Sobreira Spina e Tarso Augusto Duenhas Accorsi

Definição e etiologia

O surto agudo de febre reumática (doença reumática) é uma complicação autoimune tardia, não supurativa, após faringoamigdalite estreptocócica, em indivíduos geneticamente predispostos.[1]

Cardiopatia reumática crônica (sinonímias: sequela valvar reumatismal; valvopatia reumática crônica) é uma valvopatia cardíaca que causa sequelas, em geral décadas após o surto agudo, podendo levar a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias, embolização sistêmica, hipertensão pulmonar e isquemia miocárdica.[1]

Epidemiologia

A febre reumática (FR) é das doenças de mais difícil tradução em estatísticas de saúde, por ter fase aguda muito infrequente e longo período assintomático. Apenas cerca de 5% de todos os portadores de FR têm fase aguda sintomática, enquanto a maior parte dos portadores de sequelas reumáticas cardíacas graves só tem seu diagnóstico feito na fase final da doença, ao procurar o serviço médico com sintomas de insuficiência cardíaca pela valvopatia crônica.

Para se entender a incidência e o impacto da FR, podem ser usadas algumas estratégias, nenhuma das quais é totalmente satisfatória: podemos estimar a quantidade de casos de FR aguda em determinada comunidade, mas com essa estratégia só conseguiríamos contabilizar 5% dos pacientes. Pior ainda se adotarmos a fácil estratégia de pesquisarmos, no Departamento de Informática do Sistema único de Saúde (DATASUS), a quantidade de internações por FR aguda: apenas 5% dos pacientes com FR aguda sintomática necessitam de internação.

Uma estratégia muito usada para medir o impacto da FR é estimar a quantidade de cirurgias cardíacas por FR. Entretanto, essa abordagem estatística tem vários problemas: pacientes reumáticos vão necessitar de tratamento cirúrgico na fase final de sua doença, que pode ser até meio século após a fase aguda. A quantidade de cirurgias é ainda mais inadequada, se considerarmos o acesso à cirurgia cardíaca em nosso meio: A maioria dos pacientes não tem acesso à cirurgia em suas cidades natais, por se tratar de procedimento de alta complexidade. Nos grandes centros de referência, os pacientes enfrentam listas de espera intermináveis, que podem chegar a anos, e muitos perecem antes que possa ser realizada a correção cirúrgica. Por fim, muitas vezes, o serviço tem a prioridade de apenas tratar a valvopatia do paciente, sem fazer o diagnóstico etiológico nem mandar válvulas excisadas para exame anatomopatológico.[2]

Uma terceira abordagem, recentemente proposta, é realizar a triagem populacional de FR. Esta pode ser realizada com *screenings* ecocardiográficos ou exames físicos detalhados. Os propositores dessa estratégia preconizam que exames ecocardiográficos deveriam ser realizados em toda a população, ao menos uma vez, para que sequelas reumáticas possam ser detectadas precocemente e, assim, com a utilização da profilaxia secundária, impedir que essas lesões progridam para lesões graves. Além dos problemas óbvios de implementação, com a impossibilidade da realização de exames ecocardiográficos de triagem em toda a população, mesmo nos países mais ricos, há a questão de que o paciente jovem pode não ter sequelas reumáticas hoje, mas amanhã poderá desenvolver a doença.[2]

Por fim, a triagem populacional realizada por exame físico é estratégia louvável e que pode ser executada pelas equipes existentes de atenção básica à saúde, mas há um problema sério: a falta de treinamento dos médicos em ausculta cardíaca. Quando realizada por médicos sem treinamento, a ausculta cardíaca tem baixa sensibilidade, mas

se realizada por médicos treinados a acurácia pode ser comparável à da triagem ecocardiográfica. A ausculta cardíaca é uma habilidade médica ameaçada de extinção – cada vez menos tempo no currículo médico é dado à propedêutica em geral e à ausculta em particular. A qualificação dos médicos de unidades básicas de saúde em ausculta cardíaca seria altamente desejável para possibilitar a triagem populacional pela ausculta.[3]

Partindo de um dado do DATASUS disponível, podemos estimar o impacto atual e futuro da FR: ocorrem 2.500 internações anuais por FR, segundo essa base de dados: assumindo a estatística da Liga de Combate à Febre Reumática de que apenas 5% dos pacientes com FR aguda necessitam de internação, chegamos a 50.000 casos de FR aguda sintomáticos anuais no Brasil. Considerando que apenas 5% dos pacientes têm fase aguda sintomática, chegamos à marca de 1.000.000 de pacientes que podem ter FR anualmente, sintomáticos e assintomáticos. Considerando que, dos pacientes com FR, 40% em média têm cardite e, destes, aproximadamente 30% têm sequelas cardíacas chegamos à assustadora marca de 420.000 pacientes que podem, todos os anos, desenvolver sequelas reumáticas cardíacas, a grande maioria desses assintomáticos, e que só vão estar cientes de suas valvopatias depois de várias décadas, quando iniciarem sintomas de insuficiência cardíaca.[4]

As devastadoras consequências da valvopatia reumática não são apenas cardiológicas: estatísticas de países com incidência de FR semelhante à brasileira mostram que a FR é responsável por 44,8% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos embólicos, sendo a causa mais frequente de AVC em pacientes abaixo de 40 anos, e causam 4,31 casos preveníveis de AVC a cada 100.000 habitantes. Não é infrequente que a primeira manifestação de FR seja um AVC, pela alta trombogenicidade das valvopatias reumáticas.[3]

Quadro clínico

Uma das maiores dificuldades com a qual cardiologistas e clínicos em geral se deparam diante de um paciente com FR é fechar o diagnóstico, não existindo exames específicos ou patognomônicos de FR – é um diagnóstico clínico. Desse modo, o diagnóstico de um paciente com FR sempre leva a angústia e insegurança, mesmo no médico mais experiente. Casos muito típicos, como os portadores de coreia, são de fácil diagnóstico, enquanto pacientes com artrites isoladas e lesões cardíacas duvidosas são os que apresentam as maiores dificuldades: um diagnóstico de FR implica o uso de profilaxia secundária, tratamento longo, estigmatizante e desconfortável ao paciente. Já o não diagnóstico de um paciente reumático agravará muito seu prognóstico, podendo levar a uma vida marcada por cirurgias valvares e suas inevitáveis complicações. Quando o paciente exibe fase aguda sintomática, esta em geral ocorre de 2 a 4 semanas após a estreptococcia.[5]

Para piorar o quadro, os conhecidos critérios de Jones para o diagnóstico da FR são inúteis em aproximadamente 95% dos pacientes. Explica-se: os critérios de Jones, concebidos por Tomas Duckett Jones, em 1944, e revisados por diversas vezes desde então, devem ser usados apenas para o diagnóstico de FR aguda, não servem para o diagnóstico dos tipos crônicos. Como a imensa maioria dos pacientes reumáticos, especialmente os valvopatas graves, não apresenta uma fase aguda sintomática, o uso desses critérios é bastante limitado.[6]

Os critérios de Jones favorecem diagnóstico de FR (Tabela 48.1) quando há dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, segundo as diretrizes estadunidenses mais recentes de FR. Entretanto, mesmo essa orientação é incorreta: a coreia, por ser muito típica de FR, pode isoladamente fechar o diagnóstico. Entretanto, há poucas chances de vermos mudanças nesses critérios: como são realizados nos EUA, onde a FR é muito rara, as novas gerações de médicos americanos têm pouca familiaridade com a doença. Dessa maneira, são muito resistentes a mudanças, preferindo não alterar o que seus colegas, que conheceram a FR, escreveram. Os critérios da Organização Mundial da Saúde (critério OMS) são mais atualizados e desejáveis nesse sentido.[7]

Tabela 48.1 Critérios de Jones modificados para o diagnóstico deFebre reumática (1992).

Critérios maiores	Critérios menores
Cardite	Artralgia
Artrite	Febre
Coreia	Aumento do intervalo PR
Eritema *marginatum*	Alterações laboratoriais: aumento de provas de atividade inflamatória

Nódulos subcutâneos	História de surto de FR prévio

Evidência de estreptococcia anterior (aumento nos títulos de ASLO, escarlatina recente).

Aqui deve-se dar especial atenção à famigerada "evidência de estreptococcia anterior". Esta evidência de contato com estreptococos é ocasional, tanto nas últimas diretrizes estadunidenses quanto nas recomendações da OMS. Aliás, no quadro mais típico de FR, que é a coreia de Sydenham, raramente temos evidência de infecção estreptocócica por ser esta uma manifestação tardia, que ocorre muitos meses após a estreptococcia. Assim, a ausência de evidência de infecção estreptocócica não inviabiliza um diagnóstico de FR.[7]

É muito frequente na prática clínica diária, entretanto, ocorrer justamente o oposto: diante de um paciente com evidências de infecção estreptocócica, procura-se desesperadamente fechar um diagnóstico de FR. A evidência de estreptococcia mais utilizada habitualmente são os níveis de antiestreptolisina O (ASLO, do inglês, *anti-streptolysin O*), sendo solicitados frequentemente em crianças e adolescentes com artralgia ou mesmo assintomáticos, como se fosse um *screening* diagnóstico para FR. O achado de títulos de ASLO bastante elevados causa ansiedade na mãe e preocupação no médico de que aquele paciente possa ser portador de FR.

Como já foi mencionado anteriormente, apenas cerca de 3% da população são predispostos a desenvolver a doença autoimune FR. Assim, em 97% da população, o contato ou a infecção estreptocócica são curados espontaneamente, sem levar a qualquer tipo de sequela. Dessa maneira, concluímos que 97% dos pacientes com títulos de ASLO alterados, ainda que muito elevados, são apenas pacientes normais que tiveram contato com estreptococos. Devemos tranquilizar tanto a família quanto o próprio paciente, afirmando que é absolutamente normal serem observados títulos elevados de ASLO nas crianças e nos adolescentes com vida social normal, ou seja, que vão à escola e participam de atividades e brincadeiras com outros indivíduos de idades semelhantes. O achado de ASLO normal ou baixo é mais preocupante: esse paciente pode ter dificuldades em estabelecer contato social normal ou não está frequentando a escola.[8]

Como notamos na Tabela 48.2, os critérios da OMS para o diagnóstico de FR são mais completos e compatíveis com a realidade, resultantes com certeza da elaboração por profissionais de diversos países com alta incidência de FR. Devemos destacar nesses critérios a categoria em que se inclui a maioria dos pacientes com FR atendidos em cardiologia: aqueles com sequelas valvares tipicamente reumáticas, nos quais é possível fechar o diagnóstico de FR sem usar nenhum dos critérios de Jones. Pacientes, mesmo os mais idosos, com dupla lesão mitral, estenose mitral pura, ou lesões mitroaórticas com evidentes características de acometimento reumático (fusão comissural, abertura da valva mitral "em domo", folheto posterior fixo da valva mitral) podem ter seu diagnóstico de FR sem ser necessário nenhum exame ou critério adicional. São esses pacientes, que procuram a atenção médica por sintomas de insuficiência cardíaca causada por valvopatia crônica, que perfazem a maioria dos reumáticos diagnosticados como tais em serviço de cardiologia.[9]

Cardite

A cardite é a manifestação mais temível da FR por levar a sequelas valvares, que são as mais graves consequências dessa doença. Apesar da gravidade, a cardite aguda na imensa maioria das vezes é assintomática e sua fase crônica pode permanecer assintomática por décadas, até que a sobrecarga crônica determinada pelas lesões valvares leve ao aparecimento da insuficiência cardíaca. Em textos mais antigos, era comum dividirmos a cardite em cardite leve, moderada e grave, divisão que hoje não deve ser utilizada: qualquer cardite sintomática deve ser classificada como grave, enquanto cardites assintomáticas, a grande maioria, são as representantes atuais das antigas cardites leves e moderadas.[9]

Tabela 48.2 Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica.

Categorias diagnósticas	Critérios
Primeiro episódio de febre reumática*	Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior

Recorrência de febre reumática em paciente sem doença cardíaca reumática estabelecida**	Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior
Recorrência de febre reumática em paciente com doença cardíaca reumática estabelecida	Dois critérios menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior***
Coreia de Sydenham Cardite reumática de início insidioso**	Não é exigida outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior
Lesões valvares crônicas da febre reumática: diagnóstico inicial de estenose mitral pura ou dupla lesão de mitral e/ou doença na valva aórtica, com características de envolvimento reumático§	Não há necessidade de critérios adicionais para o diagnóstico de febre reumática

*Pacientes podem apresentar apenas poliartrite ou monoartrite + três ou mais sinais menores + evidência de infecção estreptocócica prévia. Esses casos devem ser considerados como "febre reumática provável" e orientados a realizar profilaxia secundária, sendo submetidos a avaliações cardiológicas periódicas. **Endocardite infecciosa deve ser excluída. ***Alguns pacientes com recidivas não preenchem esses critérios. §Cardiopatia congênita deve ser excluída. (Adaptada de World Health Organization.)[9]

A cardite reumática é uma pancardite: afeta os três folhetos do coração. Assim, temos em conjunto pericardite reumática, miocardite reumática e endocardite reumática, causando, quando sintomáticas, um quadro clínico peculiar. Em geral, têm início de 2 a 4 semanas após a estreptococcia, podendo durar de 4 a 12 semanas em quadros mais graves. Em adultos, há relatos de pericardites reumáticas com duração superior a 6 meses.[4]

A pericardite reumática pode ser a mais sintomática manifestação de cardite aguda e causa os tradicionais sintomas de pericardite com dor precordial com melhora postural e atrito pericárdico à ausculta cardíaca. Não há descrição de tamponamento cardíaco por pericardite reumática. O achado anatomopatológico é de pericardite fibrinosa, sendo notória a descrição de "pericardite em pão com manteiga" e bastante próxima à realidade. Ocasionalmente, o cirurgião cardíaco faz esse diagnóstico ao realizar cirurgia em paciente reumático e se deparar com processo inflamatório pericárdico. Isso pode ser explicado pelo fato de que muitos pacientes com valvopatia grave, mesmo com indicação cirúrgica, podem apresentar surtos reumáticos assintomáticos, recebendo o diagnóstico da atividade reumática apenas durante a cirurgia ou em exames anatomopatológicos. A pericardite reumática não deixa sequelas nem evolui para formas constritivas ou crônicas de pericardite, tendo resolução espontânea.[4]

A miocardite reumática pode ser extremamente grave e até levar a óbito, especialmente em pacientes com sequelas valvares reumáticas graves. A miocardite manifesta-se clinicamente por taquicardia, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e terceira bulha ao exame físico. A miocardite reumática leva à disfunção miocárdica grave e transitória, não cursando com elevação de enzimas cardíacas, o que pode diferenciá-la das miocardites virais ou de outras etiologias, nas quais há elevação das troponinas cardíacas. Em um primeiro surto, os sintomas de miocardite podem ter início insidioso, com a instalação de um quadro de insuficiência cardíaca ao longo de dias ou semanas. Mas em portadores de valvopatias graves, a miocardite pode levar à súbita descompensação, com início abrupto de sintomas de insuficiência cardíaca ou até a instalação de choque cardiogênico.[4]

Na anatomia patológica da miocardite reumática, observamos o único achado patognomônico da doença: os nódulos de Aschoff. Consistem em granulomas frouxos, com um centro com necrose fibrinoide cercado de células epitelioides, células gigantes multinucleadas (células de Aschoff) e abundantes linfócitos de permeio. O achado de nódulos de Aschoff favorece o diagnóstico com certeza de FR, e é bastante útil para o diagnóstico diferencial com outras miocardites quando há espécimes disponíveis para anatomia patológica. Assim como na pericardite, não é infrequente o achado de nódulos de Aschoff no exame anatomopatológico de valvas reumáticas excisadas cirurgicamente, demonstrando que aquele paciente estava em atividade reumática.

Especialmente em pacientes com valvopatias com grande repercussão hemodinâmica, e naqueles com disfunção ventricular, a cardite pode ter efeitos desastrosos. Por isso, deve-se dar especial atenção à profilaxia secundária nesses pacientes e continuar a profilaxia secundária mesmo em pacientes com próteses valvares mitroaórticas.

Alguns cirurgiões não reintroduzem a profilaxia secundária após a cirurgia cardíaca, argumentando que a resposta imune que provoca a FR não afeta próteses valvares biológicas ou mecânicas. Ora, realmente as próteses são imunes aos efeitos da resposta imune, mas o miocárdio não é!

Clinicamente, podemos classificar a cardite reumática em três tipos clínicos:

- Agudo clássico: cardite sintomática, com taquicardia, aparecimento de sopros novos de regurgitação, como insuficiência mitral, insuficiência aórtica ou sopro de Carey-Coombs, acompanhado de aumento da área cardíaca à radiografia de tórax. O eletrocardiograma pode revelar bloqueio atrioventricular de primeiro grau, e o exame ecocardiográfico mostra geralmente a dilatação de câmaras cardíacas, com função miocárdica no limite inferior, derrame pericárdico e espessamento pericárdico. Se o exame for realizado em boas condições técnicas, será possível visualizar as verrucosidades reumáticas em borda livre das valvas. As provas de atividade inflamatória, como alfa-1 glicoproteína ácida, fração alfa-2 da eletroforese de proteínas, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) encontram-se bastante elevadas. Constitui a minoria dos casos de cardite reumática
- Assintomático crônico do adulto: pacientes em geral com mais de 20 anos de idade, que procuram assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de sequelas valvares por reumatismo. Quadro insidioso de dispneia ao esforço, relacionado não com processo inflamatório, mas com consequências hemodinâmicas das valvopatias. Quando da apresentação clínica, esses pacientes não apresentam sinais clínicos ou laboratoriais de atividade inflamatória (as provas de atividade inflamatória em geral são normais)
- De rápida evolução da criança: variante da forma assintomática crônica do adulto. Nesse tipo de manifestação clínica de FR, a criança é levada a procurar assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de sequelas valvares reumáticas com importante repercussão hemodinâmica. Entretanto, ao contrário da forma aguda clássica, esses pacientes não mostram, à apresentação, evidência de atividade inflamatória. Assim como a forma crônica do adulto, a descompensação cardíaca é devida às consequências hemodinâmicas das sequelas cardíacas.[10]

Artrite

A artrite da FR, atualmente, difere muito da clássica descrição de poliartrite migratória de grandes articulações. Hoje, o quadro mais observado também acomete grandes articulações, mas é uma poliartrite em geral aditiva e assimétrica. Uma das características mais marcantes da artrite da FR é apresentar intensos sintomas dolorosos e de limitação de movimentação importante com sinais inflamatórios frustros. Essa dissociação entre dor, limitação e sinais objetivos de inflamação representa uma das maiores características da artrite da FR. Tanto em crianças como em adultos, a artrite da FR pode levar frequentemente a importantes limitações funcionais, sendo particularmente comum a impossibilidade de deambulação por dor articular.

A artrite é a manifestação de FR aguda que mais segue o padrão clássico: geralmente se inicia de 2 a 4 semanas após a estreptococcia e sua duração é de 4 a 6 semanas. Em pacientes adultos, a artrite pode ter maior duração, de até 6 meses, e esses pacientes podem ter quadros com sintomas dolorosos mais intensos e mais persistentes, que muitas vezes são resistentes ao uso de anti-inflamatórios não hormonais. Essas manifestações peculiares da artrite em pacientes mais velhos possibilitam a classificação dessa artrite como uma entidade peculiar denominada artrite da FR do adulto.[1,5]

Alguns pacientes, especialmente crianças, podem desenvolver quadro articular mais precocemente, até 1 semana após a estreptococcia. Este quadro foi muitas vezes denominado artrite reativa pós-estreptocócica, e havia dúvidas se esta era uma doença isolada ou apenas uma forma atípica de FR. O seguimento desses pacientes a longo prazo revelou que muitos desenvolviam cardite e sequelas valvares, possibilitando se estabelecer que, na verdade, essa entidade era apenas uma forma atípica de FR.

A artrite da FR não deixa sequelas. Entretanto, devemos sempre dedicar atenção redobrada ao diagnosticar quadros articulares em pacientes reumáticos, pois estes estão mais predispostos ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes, sendo particularmente frequente a associação de artrite reumatoide e febre reumática. Em geral, os portadores de FR têm predisposição à autoimunidade, o que os torna um terreno fértil para o desenvolvimento de outras doenças semelhantes. Assim, mesmo que um paciente já tenha diagnóstico de FR, qualquer artrite nova merece um amplo diagnóstico diferencial.

Coreia

A coreia é a manifestação mais típica da FR, favorecendo isoladamente o diagnóstico com grande segurança. Tem muitas particularidades, como a apresentação tardia, iniciando-se de 4 a 8 meses após a estreptococcia. Por ter essa apresentação tardia, quando do início da coreia, as evidências de infecção estreptocócica, como ASLO, não são mais encontradas. É de 3 a 4 vezes mais frequente no sexo feminino, em geral antes da puberdade. É bastante rara em meninos pós-púberes.

A coreia é uma tríade: movimentos involuntários, hipotonia e labilidade emocional. Caracteriza-se por movimentos amplos, despropositados que pioram com o estresse e desaparecem durante o sono. A labilidade emocional é causada tanto pelo mecanismo fisiopatológico da coreia quanto pela incapacidade de controlar os movimentos. A hipotonia pode ser um sintoma precoce da coreia: a queixa de deixar cair objetos ou de falta de força pode ser um dos sinais coreicos iniciais.[11]

A piora dos movimentos com situações de estresse mental pode ser utilizada na prática clínica para exacerbar os movimentos coreicos e assim possibilitar o diagnóstico em pacientes com quadros mais leves. Podem ocorrer também movimentos involuntários em tronco e face. Nos casos mais graves, os pacientes podem ter dificuldade de fala e de deglutição, causadas por movimentos involuntários de língua e musculatura oral. Na coreia, a fasciculação e os movimentos involuntários da língua levaram à descrição destes como " línguas em saco de vermes".

A fisiopatologia da coreia envolve uma hiperatividade dopaminérgica e diminuição da neurotransmissão GABAérgica. Esse desbalanço é causado por anticorpos antinúcleo caudado, produzidos pela resposta humoral (Th2) à infecção estreptocócica.[11]

Hoje, admite-se que a coreia reumática possa deixar sequelas neurológicas: pacientes com coreia reumática são mais predispostos ao desenvolvimento de transtorno obsessivo-compulsivo, tiques e síndrome de Tourette. Além disso, mulheres que tiveram coreia podem ter retorno dos sintomas sem um novo surto durante a gestação ou quando do uso de anticoncepcionais orais. Essa recorrência coreica sem novo surto é chamada de *coreia gravidarum* ou coreia gravídica, e é prova de que a coreia deixa sequelas neurológicas que, embora sutis, são persistentes.[1]

Há outras manifestações neurológicas que ocorrem após estreptococcias, conhecidas coletivamente como PANDAS (do inglês, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal throat infections*), ou seja, transtorno obsessivo-compulsivo e tiques relacionados com a estreptococcia. Ainda não se sabe se PANDAS seria uma entidade isolada ou apenas uma manifestação atípica da coreia da febre reumática.

Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas na FR são o eritema *marginatum* ou marginado (EM) e os nódulos subcutâneos. Embora sejam critérios maiores de Jones, são manifestações bastante raras e que infrequentemente contribuem para o diagnóstico de FR.

O EM (Figura 48.1) é manifestação raríssima em nosso meio, de fundo humoral, e caracterizado por máculas róseas, confluentes com bordas ativas, eritematosas e centro claro, em regressão. São confluentes, não pruriginosas e sem descamação, motivos pelos quais raramente são percebidos pelo paciente. Em geral, ocorre em tronco e raiz de membros (chamada classicamente de região de "traje de banho"). Alguns relatos dão conta de que o EM pode ser provocado pela aplicação de calor (compressas quentes) em região torácica ou abdominal em paciente com FR aguda. O EM é evanescente, aparecendo e desaparecendo em algumas horas sem provocar nenhum sintoma, seja dor ou prurido. Por ser evanescente e estar localizado em uma área que em geral está coberta, frequentemente passa despercebido.[12]

Os nódulos subcutâneos (NSC) são móveis, indolores, podendo ser aderidos a tendões, e geralmente ocorrem em superfícies extensoras, couro cabeludo e dorso. Assim como a cardite, os NSC são uma manifestação de resposta Th1, daí derivando a constatação de que os NSC em paciente com FR ativa são sinais de cardite grave. Devem ser diferenciados dos nódulos reumatoides que ocorrem em outras doenças autoimunes.[1]

Figura 48.1 Eritema marginado (EM). (Cortesia da Liga de Combate à Febre Reumática da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.)

Tratamento

Cardite

Toda miocardite reumática sintomática deve ser tratada agressivamente, com corticoterapia. Embora alguns autores preconizem anti-inflamatórios não hormonais em casos leves de cardite, não consideramos essa conduta adequada: as cardites ditas leves são assintomáticas e por isso passam despercebidas sem que haja oportunidade de tratamento. O corticoide de escolha é a prednisona, em dose de 1 a 2 mg/kg, em crianças, e de 60 a 80 mg, em

adultos. A corticoterapia deve manter-se em dose máxima por aproximadamente 6 semanas, depois das quais procede-se à retirada progressiva do corticoide, com redução semanal de aproximadamente 10 a 20% da dose. O uso de corticoterapia nesses pacientes deve ser precedido por tratamento de estrongiloidíase, de preferência após comprovada a existência do parasita por exame parasitológico de fezes. Entretanto, em casos graves, faz-se o tratamento empírico de estrongiloidíase para prevenir o desenvolvimento de estrongiloidíase disseminada.[13]

Associado à corticoterapia devemos instituir repouso no leito, restrição hidrossalina e terapêutica para insuficiência cardíaca com digitálicos, diuréticos e vasodilatadores tipo inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Não se recomenda a utilização de betabloqueadores do tipo carvedilol em pacientes com miocardite reumática, pois o processo inflamatório já provoca acentuada diminuição do inotropismo que pode ainda ser diminuído com o uso dessas medicações; além da ausência de trabalhos com demonstração de benefício desse tipo de fármaco nessa situação.

Em caso de cardite refratária ao uso de corticoterapia oral, podem ser utilizadas altas doses de corticoides por via intravenosa, a chamada pulsoterapia. Em geral é usada metilprednisolona na dose de 1 g para adultos. Nos casos graves, devemos lembrar que a cardite reumática leva à disfunção miocárdica intrínseca, e os sintomas de insuficiência cardíaca não são decorrentes apenas de valvopatias. Por isso, não adianta apenas indicar tratamento cirúrgico em pacientes com cardite aguda grave, refratários a tratamento, é preciso também uma ação incisiva no processo inflamatório miocárdico, no caso, com a pulsoterapia.[14]

O controle clínico do tratamento se faz principalmente pela clínica, sendo a frequência cardíaca ao repouso o guia mais confiável para o acompanhamento da terapia. As provas de atividade inflamatória são úteis para acompanharmos a remissão da doença, sendo especialmente úteis a fração alfa-2 da eletroforese de proteínas e a alfa-1 glicoproteína ácida, que geralmente se elevam no início da atividade reumática e seguem seu curso clínico. A VHS tende à elevação semanas ou meses após a resolução da atividade reumática, enquanto a dosagem de proteína C reativa tende a se normalizar antes que a cardite esteja resolvida.

Artrite

Uma informação incorreta, repetida frequentemente em textos sobre a FR, é a de que a artrite reumática teria uma brilhante resposta ao ácido acetilsalicílico (AAS). A verdade é que a artrite da FR responde bem em geral a qualquer anti-inflamatório, e a medicação usada com mais frequência na prática clínica é o naproxeno, na dose de 500 mg de 2 a 3 vezes/dia. Doses realmente anti-inflamatórias de AAS são de pouco uso na prática clínica: estamos falando de doses de 80 a 100 mg/kg para crianças e de 4 a 6 g ao dia para adultos. Além da posologia extremamente incômoda, 4 vezes/dia, a tolerabilidade dos salicilatos em doses tão elevadas limita o seu uso prático.[13,14]

Coreia

O entendimento da fisiopatologia da coreia guia o tratamento: em casos graves, usamos antagonistas dopaminérgicos, como o haloperidol, em dose baixa (de 1 a 3 mg por via oral, 1 vez/dia, somente pela manhã, pois a coreia não se manifesta à noite). Pelo risco de discinesia tardia, o haloperidol só deve ser usado em casos graves. Pacientes com sintomas mais leves devem ser tratados com agonistas GABAérgicos, como o valproato de sódio.[1,13,14]

Manifestações cutâneas

Nenhuma das manifestações cutâneas da FR requer tratamento específico.

Prognóstico

Conforme exposto, o prognóstico dependerá da manifestação clínica inicial e do número de surtos agudos que o indivíduo tiver. Pior será prognóstico, quanto pior for o acometimento valvar crônico, responsável pela morbimortalidade tardia.

Profilaxias

Primária

Para impedir que novos casos continuem surgindo, o mais importante é realizar adequadamente a profilaxia primária da FR, impedindo que os indivíduos suscetíveis venham a contrair a doença. Infecções (faringites e amigdalites) por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, não diagnosticadas e não tratadas adequadamente, em indivíduos sensíveis, podem levar a um surto de FR. Assim, é necessário um esquema eficaz, não só de tratamento, mas de prevenção de infecções por estreptococos.

Alguns autores têm questionado a utilidade e custo-efetividade da profilaxia primária. Esses autores argumentam que a profilaxia primária, com a realização de testes, como o teste rápido de orofaringe para a detecção de estreptococos, é cara e pouco efetiva. Por tal motivo, esses autores postulam que deveria ser feita uma triagem populacional com vistas à detecção de pacientes com cardite reumática subclínica e apenas realizar a profilaxia secundária nesses pacientes. O *screening* de pacientes com cardite subclínica por ecocardiogramas em grande quantidade de crianças, sugerido por alguns, não parece ser a conduta a mais adequada. Além do alto custo e dificuldade logística de se realizar um grande número de ecocardiogramas, a abordagem sugerida de não se realizar a profilaxia primária deixa de prevenir as formas graves da FR, como a cardite reumática grave, que pode até ser fatal.[15]

Fatores socioeconômicos estão relacionados com essas infecções e, portanto, com os casos de FR. A FR classicamente é considerada uma doença derivada de más condições de vida da população, aglomerações e de um sistema de saúde que não consegue dar à população assistência adequada. Desse modo, o adequado tratamento das infecções estreptocócicas passa pela melhora das condições de vida da população, especialmente aquela de mais baixa renda que, por viver em condições favoráveis à disseminação de estreptococos (precárias condições de higiene, aglomerações e maior promiscuidade) e sem acesso ao sistema de saúde, é a mais suscetível à FR. Um dos fatores que levaram ao declínio da FR na Europa e América do Norte foi a melhoria das condições de vida da população, combinada a um adequado sistema de tratamento de infecções estreptocócicas, com identificação e tratamento precoce dos portadores de amigdalites estreptocócicas. Se todos os casos de amigdalites estreptocócicas pudessem ser adequadamente tratados, poderia-se esperar praticamente a erradicação da doença.

A profilaxia primária pressupõe a erradicação precoce da infecção de orofaringe por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, prevenindo, assim, o aparecimento da FR. A profilaxia primária é baseada no diagnóstico precoce dos portadores de infecções estreptocócicas de orofaringe e seu tratamento com antibióticos bactericidas. O diagnóstico rápido é essencial, devendo a infecção ser tratada nos primeiros dias do quadro, pois a persistência do microrganismo por mais de 1 semana acarretará, nos indivíduos suscetíveis, a sequência de reações imunológicas que irá provocar o surto de febre reumática.

O quadro clínico da amigdalite estreptocócica inclui dor de garganta, por vezes intensa, impedindo a deglutição, febre alta (acima de 38°C), adenopatia cervical e submandibular e petéquias em palato e úvula. Geralmente não há secreção nasal ou tosse, sendo o diagnóstico diferencial feito com outras infecções das vias respiratórias superiores, como as causadas por vírus. Podem ser realizados exames laboratoriais para o diagnóstico da estreptococcia, como a cultura de orofaringe, que em geral tem baixa positividade, e testes rápidos. Esses testes muitas vezes são de difícil obtenção e retardariam o tratamento adequado da estreptococcia, motivo pelo qual em geral em saúde pública o procedimento mais adequado é tratar com antibióticos todas as infecções de garganta com mínima possibilidade de serem bacterianas. Esse regime mais agressivo de uso de antibióticos é adequado a situações de alta prevalência de estreptococos no ambiente ou em surtos epidêmicos de amigdalite aguda.[16]

O antibiótico de eleição para a profilaxia primária da FR é a penicilina G benzatina em dose única de 600.000 UI (unidades internacionais) para crianças de até 25 kg e 1.200.000 UI para pacientes acima desse peso, em injeção intramuscular profunda, em dose única. A grande vantagem desse regime é o seu baixo custo e grande eficácia e a vantagem de não haver necessidade de repetir o tratamento. Considerando-se o tratamento por via oral, o fármaco de escolha ainda é a fenoximetilpenicilina (penicilina V), na dose de 500.000 UI, de 12 em 12 h, para crianças e em intervalo mais frequente (de 8/8 ou 6/6 h) para adultos. Devemos lembrar que o tratamento antibiótico deve ser mantido por, pelo menos, 10 dias para que possamos prevenir a ocorrência de febre reumática. Devemos lembrar que as penicilinas ocupam lugar de destaque no combate às estreptococcias também pela ausência de resistência destes a essas substâncias. Novos tratamentos para a amigdalite, por exemplo, com macrolídios ou cefalosporinas podem ser efetivos na erradicação do estreptococo, mas por serem medicamentos de alto custo têm seu emprego limitado à amigdalite estreptocócica, principalmente quando se conta com um tratamento tão efetivo e de baixo

custo. Para pacientes alérgicos à penicilina, pode-se usar eritromicina, 10 a 12 mg/kg, 8/8 h, ou 500 mg, 6/6 h, também durante 10 dias (Tabela 48.3). As sulfas são inadequadas para o tratamento das amigdalites estreptocócicas, pois não são bactericidas e assim não previnem a FR.[17–21]

Tabela 48.3 Prevenção da febre reumática.

Agente	Dose	Via	Duração
Profilaxia primária			
Penicilina G benzatina	600.000 UI para pacientes < 27 kg 1.200.000 para pacientes ≥ 27 kg	IM	Dose única
Amoxicilina	Crianças: 50 mg/kg 8/8 h por 10 dias Adultos: 500 mg VO 8/8 h por 10 dias	VO	10 dias
Para pacientes alérgicos a penicilina: eritromicina	Crianças: 40 mg/kg/dia 6/6 h por 10 dias Adultos: 500 mg VO 6/6 h por 10 dias	VO	10 dias
Profilaxia secundária			
Penicilina G benzatina	1.200.000 UI 15/15 dias nos dois primeiros anos após o surto e de 21/21 dias nos anos subsequentes	IM	Ver Tabela 48.4
Penicilina V	250 mg 2 vezes/dia	VO	Ver Tabela 48.4
Para pacientes alérgicos a penicilina: sulfadiazina	0,5 g 1 vez/dia para pacientes < 27 kg 1 g 1 vez/dia para pacientes > 27 kg	VO	Ver Tabela 48.4
Para pacientes alérgicos a penicilina e sulfadiazina: eritromicina	250 mg 2 vezes/dia	VO	Ver Tabela 48.4

IM = via intramuscular; VO = via oral.

Devemos aqui ressaltar que o diagnóstico de amigdalite estreptocócica, mesmo que esta cause aumento dos títulos de ASLO, não faz o diagnóstico de FR. Para o diagnóstico desta, é necessário um quadro clínico típico compatível, que em geral se instala após a amigdalite, e não durante essa afecção. Em estudos clássicos, em populações confinadas em quartéis, verificou-se que após um surto de amigdalites estreptocócicas apenas 3% dos infectados desenvolveram quadro clínico compatível com FR. Assim, não basta a estreptococcia, é preciso que o paciente seja suscetível à FR. Ressalte-se, portanto, que títulos elevados de ASLO apenas demonstram estreptococcia anterior, não fazem diagnóstico de FR.

Secundária

Para pacientes já diagnosticados com FR, é indicada a profilaxia secundária para a prevenção de novos surtos de FR. Devemos ressaltar, no entanto, que o diagnóstico correto da patologia é fundamental, e a melhor ferramenta

para fazê-lo é a história clínica detalhada do paciente e um exame físico minucioso. Tal cuidado é fundamental para evitar, por exemplo, que pacientes sem FR recebam profilaxia apenas por serem portadores de altos títulos de ASLO e que aqueles com valvopatia grave não recebam a adequada profilaxia, que pode melhorar o seu prognóstico a longo prazo (Tabela 48.3).

O fármaco de escolha é a penicilina G benzatina, nas mesmas doses de 600.000 UI para crianças de até 25 kg e 1.200.000 UI acima deste peso. A frequência das doses de penicilina é motivo de controvérsia, que vem ganhando mais definição graças a muitos estudos comparando diversos regimes de profilaxia. Segundo a American Heart Association (AHA),[12] o uso de aplicações mensais seria adequado, reservando-se as aplicações a cada 3 semanas às localidades com alta incidência de FR ou de amigdalites estreptocócicas. Entretanto, vários trabalhos mostram que, ao menos fora dos EUA e Europa, o regime de uma aplicação de penicilina a cada 4 semanas é inadequado. Assim, em nosso meio, a profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina com intervalo máximo de 3 semanas. Considerando-se que o maior risco de recorrência da FR se dá nos dois primeiros anos após o surto reumático, a penicilina deve ser administrada a cada 15 dias, nos dois primeiros anos após o surto reumático, e após este período deverá ser administrada a intervalos de 21 dias. Em nosso meio, pela alta prevalência de FR e de infecções estreptocócicas, não devemos usar aplicações mensais de penicilina benzatina por não proporcionar proteção adequada aos portadores de doença reumática. Para pacientes alérgicos à penicilina, está indicada a sulfadiazina, na dose de 1 g/dia, sendo necessário o controle de possíveis quadros leucopênicos.[22]

Os critérios de suspensão da profilaxia são os seguintes: pacientes sem acometimento cardíaco, apenas com manifestação articular ou coreia "pura" – suspender aos 18 anos ou 5 anos após o surto reumático; pacientes com cardite durante o surto agudo que não apresentam sequelas tardias – suspender aos 25 anos ou 10 anos após o último surto reumático; em pacientes dos quais é retirada a profilaxia e os sintomas retornam, a profilaxia deverá ser mantida por mais 5 anos. Pacientes com acometimento cardíaco, ainda que discreto, deverão ter profilaxia prolongada, de preferência por toda a vida, e quando isso não for possível, até a quarta década. Pacientes que têm contato ocupacional frequente com estreptococos, como os que trabalham em escolas e creches, necessitam cuidado especial e devem fazer uso de profilaxia secundária, enquanto se dedicarem a tais atividades, independentemente da idade. Nesse sentido, a formação de centros para o acompanhamento da profilaxia secundária da FR deve ser incentivada, pois ajuda no acompanhamento adequado de portadores de FR e na pesquisa ativa em casos de absenteísmo, pois a falta de adesão entre adolescentes e famílias migrantes leva a grande incidência de recidivas (Tabela 48.4).

Tabela 48.4 Duração da profilaxia antibiótica em pacientes com febre reumática.

Categoria	Duração
Febre reumática sem cardite	5 anos ou até os 18 anos, o que for mais longo
Febre reumática com cardite sem sequela valvar ou com sequela valvar mínima	Pelo menos 10 anos após o último surto ou até os 25 anos, o que for mais longo
Febre reumática com cardite e sequela valvar grave	Pelo menos até os 40 anos. Algumas vezes pela vida inteira (exposição ocupacional)

Capítulo 49

Cardiopatias Valvares

Marisa Amato e Paulo Jorge Moffa

Introdução

As disfunções valvares constituem grupo frequente de cardiopatias em nosso meio. Em associação com a doença reumática, é responsável pela mortalidade de mais de 50% das crianças de 5 a 12 anos.

O aprimoramento da ecodopplercardiografia tem permitido o estudo mais preciso, de maneira não invasiva, progressiva, da anatomia e da dinâmica do coração. A evolução desse método facilitou muito a identificação precoce e precisa das cardiopatias valvares. O diagnóstico em fase ainda assintomática trouxe outro tipo de problema: a possibilidade de cuidar adequadamente desse paciente a ponto de modificar a evolução natural da doença.

Os atuais conhecimentos de anatomia, funcional e patológica, assim como as observações feitas durante operação corretiva, modificaram o conceito de disfunção valvar, antes restrito a fenômenos de alterações anatômicas das valvas propriamente ditas. A função da valva depende da participação integrada de várias estruturas cardíacas, tanto daquelas que fazem parte do aparelho valvar, como das câmaras cardíacas. Assim, o aumento do ventrículo esquerdo (VE) pode levar à insuficiência mitral funcional, sem que haja lesão valvar primária, assim como o comprometimento de qualquer um dos componentes do aparelho mitral pode levar a essa disfunção.

Podem-se considerar três alterações valvares: estenose, insuficiência e associação das duas disfunções. Neste capítulo, o enfoque será exclusivamente sobre as lesões isoladas de cada uma das valvas.

Estenose valvar mitral

Conceito

Estenose mitral é a diminuição do orifício valvar de 4 a 6 cm^2 para 2 cm^2 ou até menos, causada em nosso meio mais frequentemente pela doença reumática. Ocorre também por carcinoide maligno, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, mucopolissacaridose, depósito de amiloide, terapia com metissergida, síndrome de Lutembacher, *cor triatriatum*.

É necessário fazer o diagnóstico diferencial com certas doenças que podem simular quadros hemodinâmicos de estenose mitral. Entre estas estão:

- Fibroelastose do átrio esquerdo: diminuição da cavidade atrial esquerda, que funciona como estenose relativa considerando o VE
- Mixoma do átrio esquerdo: é um tumor pediculado do septo interatrial que pode crescer, chegando a obstruir as veias pulmonares, impedindo o deflúvio do pulmão às veias pulmonares, ou obstruir o anel mitral
- Tumores ou alterações venosas: funcionam como estenose mitral ainda que as alterações estejam a montante da valva.

Epidemiologia

Em torno de 25% dos pacientes afetados pela doença reumática têm estenose mitral pura, enquanto 40% apresentam dupla lesão mitral. É duas vezes mais frequente no sexo feminino.

Etiopatogenia

A doença reumática determina quatro tipos de lesões diferentes: fusão comissural que ocorre em 30% dos casos; das cúspides em 15%; das cordas tendíneas em 10% e combinadas.

As referidas fusões modificam a forma do aparelho valvar tornando-o semelhante a um funil. É discutido se as alterações da estenose mitral resultam de um processo reumático latente ou se, uma vez deformada a valva, o constante traumatismo provocado pelo fluxo turbulento acarreta fibrose, espessamento e calcificação.

Fisiopatologia

O organismo suporta restrições até a metade da área normal sem apresentar sintomas em repouso. A partir de 1,5 cm^2 é que se iniciam as alterações hemodinâmicas.

A estenose mitral acarreta aumento do tempo de diástole com fluxo contínuo de sangue do átrio esquerdo para o VE, durante todo esse período sem as fases habituais.

Há aumento do átrio esquerdo. Este se hipertrofia e distende-se para poder esvaziar-se de maneira adequada. Consequentemente, a pressão intra-atrial aumenta, podendo atingir níveis superiores a 35 mmHg.

O gradiente de pressão diastólica entre o átrio esquerdo com pressão elevada e o VE com pressão diastólica final normal é uma característica hemodinâmica fundamental na estenose mitral.

Quando a pressão no átrio esquerdo atinge valores suficientes para estimular os receptores aí localizados, ocorre taquicardia e, assim, a situação agrava-se, porque o aumento da frequência cardíaca diminui o tempo de diástole, dificultando ainda mais o esvaziamento do átrio esquerdo.

Como o átrio esquerdo e o capilar pulmonar constituem sistema de vasos comunicantes, a elevação da pressão no átrio esquerdo leva à hipertensão venocapilar pulmonar, podendo ocorrer edema pulmonar. As arteríolas respondem a essa situação com vasoconstrição, o que leva à hipertensão arterial pulmonar. Esta acarreta alterações anatômicas, como hipertrofia da média e espessamento da íntima, que levam à hiper-resistência pulmonar e à sobrecarga de pressão no ventrículo direito (VD), que não está adaptado e logo entra em falência.

Os mecanismos de adaptação ocorrem para manter o débito cardíaco adequado. A contração atrial com hipertrofia, portanto, é responsável por um incremento de 30% do volume diastólico final. Quanto mais vigorosa for a contração atrial, maior será o volume diastólico final e a hipertensão venocapilar.

O aumento de pressão no átrio esquerdo, também, depende da capacidade de relaxamento do VE, que suga o sangue do átrio esquerdo. Na insuficiência ventricular esquerda, o ventrículo perde essa capacidade de sucção, o que contribui para elevar ainda mais a pressão no átrio esquerdo.

Fase de descompensação

O VE na estenose mitral está relativamente protegido e, portanto, o índice cardíaco é normal. Só em fases muito avançadas, quando o anel mitral está abaixo de 0,8 cm^2, é que há repercussões sistêmicas. As principais manifestações estão sempre no pulmão.

Geralmente, a primeira manifestação da descompensação mitral é o edema pulmonar.

A elevação da pressão média no átrio esquerdo aumenta a pressão venosa pulmonar e, consequentemente, a pressão capilar. Esse aumento da pressão capilar eleva o número de capilares potentes, ampliando proporcionalmente a área de filtração da rede capilar. O pulmão tem uma rica rede linfática que não alcança os alvéolos respiratórios, suas terminações mais finas são encontradas até os ductos alveolares, conforme descrito por Muller em 1948. Assim, quando os septos alveolares ficam ingurgitados com líquido edematoso, pode haver extravasamento para as cavidades alveolares e para os capilares linfáticos. Os linfáticos pulmonares drenam para o ducto linfático direito e este para a veia subclávia direita. Essa rede linfática, quando a transudação é gradativa, amplia-se com o decorrer do tempo, justificando assim o fato de certos portadores de estenose mitral permanecerem assintomáticos por longo período.

A hipertensão venocapilar pulmonar diminui o fluxo pulmonar. Em termos de capacidade de distribuição de fluxo e ventilação alveolar, existe a relação ventilação-perfusão (V/Q) geralmente igual a 0,7, que é a distribuição do volume e fluxo em nível da membrana alveolocapilar, variando do ápice com maior ventilação do que perfusão, para a base com maior perfusão do que ventilação.

Na estenose mitral, o fluxo pulmonar diminui por mecanismo de vasoconstrição brônquica distal, diminuindo a

ventilação, aumentando o espaço morto e levando à insuficiência respiratória distributiva, com alteração da relação V/Q. Ao mesmo tempo, como a drenagem não é efetiva, aparece o edema pulmonar, diminuindo a complacência pulmonar e levando a maior esforço respiratório, isso é insuficiência respiratória restritiva. Os alvéolos e os capilares estão bem próximos para facilitar a hematose, mas com a evolução do edema, o interstício entre eles também é abrangido, prejudicando a hematose e levando à *insuficiência respiratória de difusão*. Quando o edema chega a invadir os alvéolos e os capilares venosos peribrônquicos, provocando dificuldade de entrada de ar, dá-se à *insuficiência respiratória obstrutiva*.

A pressão diastólica da artéria pulmonar é igual à pressão média do capilar pulmonar. Essas duas pressões se elevam igualmente até um certo limite; quando a pressão na artéria pulmonar aumenta mais do que a pressão do capilar pulmonar, a vasculatura arteriolar entra em vasoconstrição.

A essa vasoconstrição reflexa inicial seguem-se modificações anatômicas, como hipertrofia da média, hiperplasia da íntima, degeneração da íntima com formação de trombos e oclusão do vaso, levando à *hiper-resistência pulmonar*, com uma desproporção persistente entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a pressão média do capilar pulmonar.

As alterações vasculares, ao atingirem um determinado ponto, não regridem nem com a correção da estenose mitral.

A hiper-resistência pulmonar desencadeia certa melhora das manifestações clínicas pela diminuição do débito pulmonar. Nesse momento, durante o esforço, com o aumento da frequência cardíaca, não há mais o risco de ocorrer edema agudo do pulmão, porém o débito cardíaco pode estar diminuído e o paciente sentir fraqueza e fadiga generalizada. Na realidade, é um agravamento da doença.

O VD, ao encontrar resistência à sua ejeção, hipertrofia-se tentando manter o débito pulmonar adequado até certo ponto, quando entra em degeneração e falência, levando à hipertensão venosa generalizada.

O índice cardíaco na estenose mitral vai diminuindo progressivamente, à medida que aumenta a restrição ao volume diastólico final.

A contratilidade do VE geralmente está preservada.

Existem mais duas alterações fisiopatológicas de grande importância na estenose mitral. Uma delas é consequente às alterações estruturais sofridas pelo átrio esquerdo com a hipertensão nessa câmara, levando à *desorganização do sistema de condução elétrica* e acarretando alterações do ritmo cardíaco. Outra alteração importante é a potencialidade em produzir *fenômenos tromboembólicos*, agravada pela dificuldade do átrio esquerdo em esvaziar-se, irregularidade do ritmo cardíaco e calcificação das cúspides.

Quadro clínico

O paciente com estenose mitral pode permanecer uma ou duas décadas sem apresentar sintomas. A partir desse período, a *dispneia* vai se manifestando lenta e progressivamente, inicialmente ao esforço físico.

Os primeiros episódios de dispneia são desencadeados pelo exercício, estresse emocional, relação sexual, infecção, febre, fibrilação atrial, em função de aceleração do fluxo sanguíneo através do orifício mitral, provocando aumento da pressão no átrio esquerdo.

Com a evolução, pode haver descompensação clínica e instalar-se o *edema pulmonar* em consequência de elevação repentina da pressão atrial esquerda, como na fibrilação atrial aguda.

O paciente pode apresentar: hemoptise, mais frequentemente com escarro espumoso e róseo devido ao edema pulmonar ou sangue vivo em decorrência de ruptura de veia brônquica; dor torácica incide em 15% dos pacientes e pode ser causada por hipertensão ventricular direita, coronariopatia ou embolismo coronário; tromboembolismo ocorre em 10%; arritmias, mais frequentemente a fibrilação atrial, que está presente em 40%; endocardite infecciosa, além de outros sintomas, tais como compressão do nervo laríngeo recorrente por átrio esquerdo dilatado; linfonodos traqueobrônquicos aumentados; disfagia, pelo aumento do átrio esquerdo, comprimindo o esôfago; artéria pulmonar dilatada levando à rouquidão, chamada de síndrome de Ortner; hemoptise de repetição por hemossiderose; hipertensão venosa sistêmica; hepatomegalia; edema; ascite; hidrotórax etc.

Diagnósticos clínico e laboratorial

O diagnóstico de estenose mitral é feito pela rigorosa história clínica, exame físico completo e sistemático, bem como exames complementares obtidos criteriosamente e repetidos, se necessário.

Anamnese

A história inicia-se por volta dos 30 anos com queixa de falta de ar, palpitação e, eventualmente, episódio embólico. O paciente muitas vezes é capaz de relatar histórias de amigdalites repetidas e episódio de dores articulares.

Exame clínico

A *fácies* mitral é caracterizada por mancha rosa-púrpura nas bochechas e ocorre em pacientes com estenose grave, débito cardíaco baixo e vasoconstrição sistêmica. O pulso arterial geralmente é normal, podendo ser pequeno em volume, quando a estenose mitral é grave, pela diminuição do débito cardíaco. O pulso venoso jugular evidencia onda *a* proeminente quando em ritmo sinusal. A presença da primeira bulha (B1) bem palpável sugere que o folheto anterior da valva seja flexível. Em decúbito lateral esquerdo, o frêmito diastólico pode ser palpável no ápice. A impulsão ventricular direita é palpável na região paraesternal esquerda em pacientes com hipertensão pulmonar. O ruído alto de fechamento pulmonar pode ser palpável no segundo espaço intercostal esquerdo.

Ausculta

O componente pulmonar da segunda bulha (B2) está discretamente hiperfonético com desdobramento fisiológico; entretanto, quando há hipertensão pulmonar, esta se acentua e finalmente torna-se única e hiperfonética. Pode-se auscultar estalido de abertura, mais intenso entre o ápice e a borda esternal esquerda; quando a valva mitral não se encontra excessivamente fibrosada e calcificada. Geralmente não existe estalido de abertura na estenose mitral congênita. O estalido de abertura da valva, na diástole, logo no seu início, 0,08 segundo após a B2, com melhor audibilidade no foco mitral e imediações, característico da estenose mitral, é decorrente de tensão dos folhetos valvares. É diferente do desdobramento da B2 porque ocorre mais tardiamente do que o componente pulmonar desta, a não ser que haja bloqueio de ramo direito. É um ruído seco, breve, vibrante; origina-se na valva mitral endurecida, intumescida e não soldada que, na impossibilidade de afastar as lacínias, normalmente na abertura que precede o enchimento rápido do VE, provoca o estalido de abertura, acompanhado do ruflar protodiastólico. Pode haver estalido de ejeção pulmonar, não valvar, que diminui com a inspiração em decorrência de dilatação da artéria pulmonar. O sopro de regurgitação tricúspide também pode estar presente. Ausculta-se o componente mitral da B1, intenso, no ápice, também chamado de *estalido de fechamento*. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, pode-se auscultar um sopro apical em ruflar, diastólico, com crescendo pré-sistólico também pode estar presente na fibrilação atrial, no final da diástole, quando a pressão atrial esquerda ainda é elevada.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com algumas situações que simulam os mesmos ruídos: B1 – hiperfonética em estados hipercinéticos; estalido de abertura protodiastólico no mixoma do átrio esquerdo, pericardite constritiva e estenose tricúspide e sopro diastólico na insuficiência aórtica (Austin Flint), hipertrofia ventricular, estenose tricúspide e mixoma do átrio esquerdo.

Os exames complementares possibilitam avaliar o grau de repercussão hemodinâmica dessa valvopatia e auxiliam na orientação da conduta.

Eletrocardiograma

O ritmo na estenose mitral pode ser sinusal, mas são frequentes as arritmias atriais em vários graus. A fibrilação atrial correlaciona-se a aumento prévio do átrio esquerdo, tamanho e extensão da fibrose do miocárdio, duração da atriomegalia e idade do paciente. A sobrecarga atrial esquerda é a principal alteração nessa valvopatia e ocorre em 90% dos casos. Revela-se por ondas *P* entalhadas, em razão de bloqueio de condução intra-atrial do estímulo, chamada de onda *P* mitral. De acordo com o grau de hipertensão pulmonar, manifesta-se a sobrecarga ventricular direita.

Radiografia do tórax

No início, quando as repercussões hemodinâmicas são mínimas, não ocorrem alterações. A primeira manifestação é o aumento do átrio esquerdo e, mais adiante, as ramificações das veias pulmonares, normalmente pouco visíveis, que se mostram ingurgitadas. Os sinais de hipertensão pulmonar são tardios. Observa-se inversão da distribuição das ramificações pulmonares, caracterizada pela maior riqueza vascular nos campos superiores (inverso ao padrão normal), com aumento significativo dos hilos. Com a presença de edema intersticial, muitas vezes ocorrem as linhas *B* de Kerley, que são linhas densas, curtas e horizontais que se relacionam com a gravidade da estenose. Quando há hiper-resistência pulmonar, observa-se acentuada pobreza vascular na periferia, com hilos desproporcionalmente calibrosos. O átrio esquerdo aumentado pode mostrar duplo contorno, proeminência do átrio esquerdo lateralmente ao átrio direito, elevação do brônquio esquerdo e o sinal do pico de luxação posterior do esôfago. Com a progressão da doença, o VD também aumenta, a artéria pulmonar se torna abaulada, há rotação horária, a projeção da aorta diminui e ocorre a imagem triangular característica da estenose mitral. Pode-se ver, muitas vezes, a calcificação na valva mitral.

Ecodopplercardiograma

A estenose mitral pode ser diagnosticada mesmo com a imagem fornecida pelo eco unidimensional; entretanto, hoje em dia, o Doppler, acoplado ao eco bidimensional possibilita, além da medição do tamanho da área valvar, estimar o gradiente transvalvar; revelar com maior precisão a integridade das estruturas que formam o aparelho valvar; identificar a existência de calcificação, trombos e vegetação; e avaliar as repercussões hemodinâmicas, o grau de hipertrofia do átrio esquerdo e a função ventricular.

Ecodopplercardiografia transesofágica

É indicada para avaliar a presença de trombo no átrio esquerdo e quando o transtorácico não foi satisfatório.

Ecodopplercardiografia de estresse

É indicada para pacientes sedentários, ou com alguma limitação física, para avaliar melhor o gradiente transvalvar durante o exercício.

Cateterismo

O cateterismo cardíaco está indicado para afastar coronariopatia associada ou quando há discrepância entre os achados clínicos e os dados ecocardiográficos.

Tratamentos clínico e cirúrgico

O paciente assintomático não necessita de tratamento. Aqueles com dispneia aos esforços podem ser medicados com diuréticos e betabloqueadores para diminuir a congestão pulmonar pela redução da volemia e/ou da frequência cardíaca. Contrações atriais prematuras são frequentes e prenunciam a fibrilação atrial, devendo ser tratadas, nesse momento, com fármacos antiarrítmicos para sua prevenção. Uma vez instalada, a fibrilação atrial é difícil de reverter em razão das próprias alterações anatômicas do átrio esquerdo. O tratamento imediato é diminuir a frequência cardíaca com digitálico ou betabloqueador, devendo-se mantê-la entre 60 e 65 bpm. A cardioversão está indicada nos casos de fibrilação atrial instalada há menos de 6 meses, se o átrio esquerdo for pequeno e o ritmo, depois, puder ser mantido com sulfato de quinidina. Quando for indicada a cardioversão, deve ser feito um esquema de anticoagulação prévia por 3 semanas. É importante a manutenção de anticoagulação oral após a cardioversão.

O tratamento invasivo modificou a história natural da estenose mitral e tem sua indicação em determinado momento da evolução da doença, que deve ser individualizado para cada caso, levando-se em consideração o tamanho do orifício valvar, a qualidade de vida, o risco operatório e as complicações, entre as quais o embolismo sistêmico. Dentre as valvopatias, a estenose mitral é a de menor restrição para o tratamento invasivo, uma vez que o seu resultado é bom. A valvotomia mitral percutânea representa, hoje em dia, uma alternativa de baixo risco com bons resultados. A valvoplastia é outra alternativa paliativa que preserva a valva natural e de preferência sobre o implante de uma prótese. A substituição valvar percutânea ou cirúrgica está indicada nos casos em que outros métodos não tiveram êxito.

Prognóstico

A estenose mitral tem evolução natural lenta em países desenvolvidos. Há um período de 20 a 40 anos de latência desde o surto de atividade reumática até o aparecimento de sintomas. Desde o surgimento dos sintomas há um período de aproximadamente 10 anos de sobrevida para os pacientes sem tratamento. Nos pacientes assintomáticos, ou com poucos sintomas, a sobrevida é de 80% em 10 anos; 60% não apresentam progressão da doença. Entretanto, uma vez que os sintomas se tornam limitantes a sobrevida diminui para 0 a 15% em 10 anos. Quando ocorre hipertensão pulmonar, a sobrevida média é inferior a 3 anos. A mortalidade dos pacientes não tratados é por insuficiência cardíaca em 60 a 70% dos casos, embolismo sistêmico em 20 a 30%, embolismo pulmonar em 10% e infecção em 1 a 5%.

A valvotomia por balão tem excelentes resultados, mas está diretamente relacionada com a experiência do executor. A mortalidade por esse procedimento é de 1 a 2%, podendo ser inferior a 1%. A sobrevida desses pacientes livre de nova cirurgia ou morte é de 50 a 65% em 3 a 7 anos e a sobrevida é de 80 a 90%. O estado anatômico da valva é determinante fundamental nas complicações e recorrência da estenose valvar.

O diagnóstico de reestenose mitral só pode ser feito se o paciente foi submetido a cateterismo ou ecodopplercardiografia no pré-operatório; imediatamente após a cirurgia e depois do aparecimento dos sintomas. Em torno de 4 a 7% dos pacientes submetidos à comissurotomia mitral necessitam de reoperação em 5 anos.

Insuficiência valvar mitral

Conceito

A insuficiência mitral é entidade nosológica decorrente da coaptação imperfeita dos folhetos mitrais, durante a fase de ejeção do VE. As alterações hemodinâmicas consequentes dependem da etiologia, grau e duração da insuficiência valvar. Sua gravidade depende da magnitude do volume regurgitado. A principal função da valva mitral é impedir que, durante a ejeção do VE, o sangue retorne para a câmara atrial esquerda, a qual apresenta menor resistência que a aorta. Na insuficiência mitral, o VE passa a apresentar duas vias de saída, uma efetiva para a aorta e outra com o fluxo regurgitado para o átrio esquerdo.

Epidemiologia

Atualmente, nos países desenvolvidos, as principais etiologias da insuficiência mitral a levar à necessidade de correção cirúrgica são o prolapso valvar e a doença coronária. A doença reumática, a endocardite infecciosa, as doenças do colágeno e, mais recentemente, os medicamentos anorexígenos também têm sido apontados como causas da insuficiência.

Etiopatogenia

Sob o ponto de vista anatômico, a insuficiência mitral decorre de alterações dos músculos papilares, cordas tendíneas, cúspides valvares e comissuras. O diâmetro do anel mitral não se modifica de forma significativa na insuficiência mitral, salvo no prolapso e na síndrome de Marfan.

O funcionamento do aparelho mitral depende da harmonia integrada de uma série de estruturas que formam o chamado aparelho valvar mitral, ou seja, a parede posterior do átrio esquerdo, o anel mitral, as cúspides anterior e posterior, as cordas que se inserem nos músculos papilares anterior e posterior e o miocárdio ventricular como um todo. As condições que permitem o refluxo de sangue do ventrículo para o átrio esquerdo durante a sístole podem ser causadas por alterações em qualquer um de seus componentes, como as descritas a seguir.

- **Folhetos.** Seu comprometimento ocorre mais frequentemente em paciente do sexo masculino com doença reumática. É consequente a encurtamento, rigidez, deformidade e retração de uma ou ambas as cúspides, bem como a encurtamento e fusão de cordas tendíneas e músculos papilares. Pode também haver destruição dos folhetos em decorrência de lúpus e endocardite.
- **Anel mitral.** No adulto normal mede 10 cm de circunferência. Na sístole, ocorre constrição anular contribuindo para o fechamento da valva. Qualquer *dilatação* importante do VE pode, consequentemente, levar à dilatação do anel mitral. Por outro lado, a *calcificação* idiopática é um achado frequente de necropsia. Pode ser consequente a

doença reumática, hipertensão arterial sistêmica, estenose aórtica, diabetes, defeito do esqueleto fibroso do coração e nas síndromes de Marfan e Hurler. A incidência de calcificação eleva-se em pacientes com insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo secundário. A calcificação pode imobilizar a porção basal dos folhetos da mitral, impedindo sua excursão normal na diástole e a coaptação na sístole, perdendo a ação esfincteriana do anel mitral.

- **Cordas tendíneas.** Podem ser comprometidas nas anomalias congênitas ou em consequência de endocardite infecciosa, trauma, doença reumática, proliferação mixomatosa, osteogênese imperfeita. A ruptura das cordas tendíneas do folheto posterior é mais frequente que a do anterior.
- **Músculos papilares.** O fato de serem perfundidos pela porção terminal do leito vascular coronário faz com que sejam particularmente vulneráveis à isquemia. O músculo papilar posterior é provido pelo ramo descendente da artéria coronária direita e, com frequência, é mais atingido que o músculo papilar anterolateral, suprimido pelos ramos diagonais da coronária descendente anterior esquerda. A isquemia do músculo papilar geralmente é causada por coronariopatia, podendo também ocorrer em anemia, choque, arterite, e, ainda, em casos de anomalia da artéria coronária esquerda. Quando esta é transitória, pode causar disfunção temporária do músculo papilar durante episódio de angina. A dilatação do ventrículo pode alterar a relação espacial entre músculos e cordas, levando à insuficiência mitral. A necrose do músculo é complicação grave do infarto agudo do miocárdio. A insuficiência mitral pode ocorrer em 30% das coronariopatias com indicação cirúrgica.
- **Miocárdio.** O posicionamento adequado dos músculos papilares é fundamental para o fechamento da valva mitral. Por isso, processos que determinam a dilatação do miocárdio e afastam os músculos papilares de sua posição original podem, na contração ventricular, alterar a disposição adequada e, consequentemente, causar insuficiência mitral.

Acredita-se que a dilatação do coração leve a alargamento do anel mitral; entretanto, em muitos casos com grande dilatação cardíaca, a área do anel pode permanecer normal; assim, pode-se justificar nesses casos que a causa da insuficiência seja a alteração na geometria espacial da valva durante a contração.

Na cardiomiopatia consequente à insuficiência coronária e na doença de Chagas, a insuficiência mitral pode ser decorrente de alteração localizada da contração.

Fisiopatologia

O volume regurgitante é ejetado ao átrio esquerdo antes da abertura da valva aórtica e depende da resistência ao esvaziamento ventricular esquerdo, sendo, assim, aumentado pela estenose aórtica (EAo), tamanho do orifício, bem como pelo gradiente de pressão entre VE e átrio esquerdo. A pressão sistólica do VE e o gradiente dependem da resistência vascular sistêmica e do volume sistólico efetivo. O aumento tanto na pré-carga quanto na pós-carga e a diminuição da contratilidade aumentam o tamanho do VE, alargam o anel mitral e ampliam o orifício regurgitante.

A redução da carga ventricular permite que maior proporção de energia contrátil seja gasta no encurtamento, explicando como o VE pode adaptar-se à carga imposta pela insuficiência mitral, aumentando seu débito cardíaco total. No início da insuficiência mitral o débito cardíaco mantém-se adequado graças à grande quantidade de volume no VE. Essa situação pode, muitas vezes, mascarar um comprometimento miocárdico. À medida que a insuficiência mitral persiste, o volume diastólico final do VE eleva-se ainda mais, aumentando o anel mitral e criando um círculo vicioso: quanto maior a insuficiência mitral, maiores serão o volume diastólico final, o anel mitral e a insuficiência.

Nos pacientes com insuficiência mitral, apesar de seu débito cardíaco total muito elevado, o efetivo, ou seja, aquele que vai para a aorta, pode estar diminuído.

Na insuficiência mitral aguda, não há tempo para haver adaptação do músculo cardíaco e o aumento súbito de volume causa elevação da pressão no átrio e VE e, ao contrário da insuficiência mitral crônica, pode levar à morte em poucos dias. Na insuficiência mitral crônica, o aumento progressivo do volume diastólico final leva à sobrecarga excêntrica, não favorecendo a elevação da pressão diastólica final. Em consequência, só tardiamente ocorre hipertensão capilar pulmonar.

Fase de compensação

A passagem do sangue para o átrio esquerdo contribui para a manutenção da função ventricular, porém, o próprio aumento do átrio esquerdo, ao deslocar o folheto posterior, pode acentuar o grau de insuficiência.

Na insuficiência compensada, o átrio esquerdo está aumentado, a parede é fina e a pressão e a resistência

pulmonar pouco se elevam. A elevação da pressão diastólica final do VE estimula a síntese de sarcômeros em série, produzindo a hipertrofia excêntrica, que é o aumento da espessura da parede do VE, associado a ampliação do diâmetro interno. Esse mecanismo supre as exigências normais, por longo período, ao mesmo tempo que o próprio aumento da câmara amplia a área de regurgitação. A resistência periférica nas fases iniciais da insuficiência mitral está diminuída, talvez em decorrência de mecanorreceptores ventriculares, ativados pelo aumento da contratilidade, induzindo à vasodilatação reflexa. No paciente com hipertensão arterial sistêmica e, portanto, com resistência aórtica elevada, a regurgitação torna-se acentuada.

À medida que a pressão diastólica final do VE se eleva, há dilatação; em razão de distensão do sarcômero, ou miofibrilas, que aumenta a circunferência do coração, ampliando, com isso, o diâmetro da cavidade.

No passado, dizia-se que o mecanismo de distensão do sarcômero era responsável por manter o índice cardíaco, segundo a lei de *Frank-Starling*, ou seja, de acordo com o aumento do volume diastólico final, teríamos curvas ascendentes, sendo a tensão desenvolvida pelo miocárdio durante a contração, em função do comprimento do sarcômero na diástole final.

Observou-se que pessoas com graus variados de insuficiência mitral apresentam dilatações diferentes, que se fazem acompanhar ou não de hipertrofia. Verificou-se que, ao lado dos sarcômeros em série, existem outros em paralelo que acentuam a espessura do miocárdio. Alguns autores observaram que jamais o sarcômero ultrapassava 2,2, explicando que, a partir desse comprimento, a tensão diastólica aumentada seria estímulo para formar novos sarcômeros, que se dispõem em série e, ou em paralelo, acentuando o diâmetro interno da cavidade e também a espessura do músculo.

Quando há esgotamento dos substratos bioquímicos estruturais do miocárdio, ou instalação súbita da insuficiência mitral, há elevação das pressões de enchimento, levando a hipertensão pulmonar, insuficiência ventricular direita, hipertensão venocapilar sistêmica com diminuição do débito cardíaco e morte.

Na insuficiência mitral aguda, o tamanho do átrio esquerdo está normal e a pressão intra-atrial aumentada porque não houve tempo de se desenvolverem os fenômenos de adaptação. O ritmo geralmente é sinusal. Em poucas semanas ocorrem hipertrofia e elevação da resistência vascular pulmonar.

Na insuficiência mitral crônica e descompensada, o átrio esquerdo está moderadamente aumentado, assim como a pressão atrial.

Quadro clínico

A sintomatologia depende da gravidade da regurgitação, velocidade de progressão, nível de pressão em artéria pulmonar e presença de outras valvopatias ou coronariopatias associadas.

Os sintomas só aparecem quando ocorre insuficiência do VE. O intervalo entre a doença reumática e a manifestação dos sintomas chega a ser de duas décadas. Os sintomas mais frequentes são: fraqueza crônica e fadiga; hemoptise e embolismo são raros.

A evolução da insuficiência mitral é insidiosa e pode levar à disfunção ventricular irreversível.

A insuficiência ventricular direita leva a hepatomegalia, edema e ascite, a qual é observada tanto na insuficiência aguda quanto na crônica. A angina de peito é sintoma muito raro.

Diagnósticos clínico e laboratorial

A ausculta cardíaca é de fundamental importância para o diagnóstico da insuficiência mitral, além de outros métodos descritos a seguir.

Ausculta cardíaca

A B1 é hipofonética; a B2, desdobrada; o componente aórtico (A2) é precoce pela diminuição da via de saída do VE e pelo pulmonar (P2) normal ou aumentado, se houver hipertensão concomitante. A terceira bulha (B3) do VE corresponde à fase de enchimento anormal dessa câmara. O sopro é sistólico imediatamente após a B1, podendo englobar o A2.

Há pouca correlação entre a intensidade do sopro e a gravidade da regurgitação. Em pacientes com dilatação importante de VE, o sopro pode estar ausente: trata-se de insuficiência mitral silenciosa.

Quando o sopro é telessistólico, com a B1 normal, geralmente está associado a prolapso de valva mitral ou disfunção do músculo papilar. A palpação concomitante do pulso carotídeo auxilia na diferenciação entre sopros mitral e aórtico.

Eletrocardiograma

O ritmo cardíaco em geral é sinusal; a presença de fibrilação atrial pode ser considerada um sinal de aumento significativo do átrio esquerdo e, portanto, de insuficiência valvar importante. Nas fases iniciais dessa afecção, ou mesmo quando a disfunção valvar de longa duração não for significativa, o eletrocardiograma (ECG) pode ser inteiramente normal. À medida que se acentua a disfunção, os sinais de sobrecarga atrial esquerda tornam-se mais evidentes. A sobrecarga ventricular esquerda, do tipo diastólico, está presente em 30 a 60% dos portadores dessa valvopatia. Alterações significativas da repolarização ventricular não são comuns e, na maioria dos casos, observam-se ondas T amplas e positivas em V5 e V6.

Radiografia do tórax

O quadro radiológico vascular pulmonar é semelhante ao descrito para a estenose mitral; no entanto, a congestão venocapilar tem, habitualmente, aspecto menos expressivo. Em etapas mais avançadas, observa-se a fase de hipertensão arteriolar, com a *mitralização* da trama e o aspecto de hiper-resistência pulmonar. A área cardíaca em projeção posteroanterior, em razão de dilatação do VE, é sempre maior, quando se compara com a estenose mitral pura. Conforme o grau de sobrecarga da câmara ventricular esquerda, provocada pela regurgitação mitral e o estado funcional do miocárdio, observam-se tamanhos variados de área cardíaca. A dilatação da via de entrada do VE é observada em projeção oblíqua anterior esquerda, quando se percebe alargamento e posteriorização do arco ventricular esquerdo. Os sinais clássicos de aumento do átrio esquerdo são observados em todas as projeções. A impressão esofágica revela-se, entretanto, com arco de abertura mais amplo, e a radioscopia demonstra a distensão sistólica do esôfago contrastado. Dependendo do grau de hipertensão na circulação pulmonar, podem estar presentes dilatação da artéria pulmonar e aumento do VD. Porém, a dilatação do VE possibilita observar rotação anti-horária, característica da insuficiência mitral.

A radiologia não faz diagnóstico etiológico, porém, em conjunto com dados clínicos, pode fornecer indícios de determinada causa etiológica. Assim, na endocardite infecciosa, os sinais de hipertensão venocapilar pulmonar podem ser intensos, em desproporção com pequeno grau de dilatação das câmaras cardíacas esquerdas, ainda não adaptadas às novas circunstâncias hemodinâmicas. Caracteristicamente, os sinais de estase na pequena circulação, como o edema intersticial, não se fazem acompanhar das linhas B de Kerley, da *mitralização* da trama vascular e, muito menos, de sinais de hiperresistência pulmonar. Nesses casos, a projeção posteroanterior evidencia apenas moderada dilatação do átrio esquerdo e discreto, ou até inexistente, aumento do VE. Na insuficiência mitral consequente à disfunção de músculo papilar por coronariopatia, dadas as condições de agressão miocárdica concomitante, podem-se observar sinais de grande estase venosa na circulação pulmonar, mimetizando o padrão encontrado no edema agudo dos pulmões. As câmaras esquerdas mostram aumento apenas moderado, sendo frequente o achado radiológico de cardiomegalia acentuada. As câmaras direitas mostram-se, em geral, normais, bem como a artéria pulmonar e o arco médico. A aorta pode exibir alterações, como alongamento e dilatação, correspondentes à faixa etária do paciente ou às patologias associadas.

A regurgitação mitral que ocorre na calcificação do anel mitral é, geralmente, de pequena expressão radiológica. Sendo discreta a repercussão na circulação pulmonar, o aspecto radiológico da trama vascular é praticamente normal e o aumento do átrio esquerdo pouco expressivo. A calcificação do anel mitral pode ser vista em todas as incidências, mas com maior clareza em oblíqua anterior direita e nos perfis direito e esquerdo. É identificada como imagem densa, linear, em forma de letra *C* ou *J*, na região do anel da valva mitral.

Ecodopplercardiograma

Graças à alteração da textura valvar, as cúspides, frequentemente, apresentam-se espessadas, e dificilmente mantêm a morfologia normal de movimentação. A avaliação no unidimensional é baseada em sinais indiretos, secundários à repercussão hemodinâmica da lesão; desse modo, a regurgitação mitral discreta pode fornecer exame de aspecto normal. A modalidade bidimensional permite a visualização de coaptação imperfeita da valva mitral. Entretanto, é o Doppler que possibilita a quantificação da regurgitação, e o colorido, a localização precisa da região

de maior refluxo valvar. A gravidade da lesão é avaliada em função da distância da valva quando o jato pode ser detectado e do tamanho do átrio esquerdo. Auxilia na diferenciação entre as cardiomiopatias primária e funcional. A medida de fração de ejeção (normal > 0,60) e do tamanho do diâmetro sistólico final (< 45 mm) são parâmetros importantes na conduta clínica.

Estudo hemodinâmico

A angiografia contribui para o aprimoramento diagnóstico mostrando opacificação do átrio esquerdo no momento da sístole e contribuindo para a identificação etiológica. Assim, no caso de insuficiência mitral aguda por endocardite infecciosa pode-se identificar o rompimento de cordas ou folhetos; na disfunção isquêmica pode-se identificar ruptura de músculo papilar, ou o mau funcionamento de uma prótese valvar. Com o advento da ecocardiografia, sua maior indicação é para afastar coronariopatia associada.

Teste de esforço

O teste de esforço é muito útil para avaliar a evolução do paciente com insuficiência mitral crônica e assintomático. Deve ser realizado anualmente com a intenção de avaliar objetivamente o desenvolvimento de sintomas durante o exercício e as eventuais mudanças na sua tolerância ao esforço. Existem trabalhos ecocardiográficos mostrando que os sintomas pioram com o exercício. É particularmente importante se a anamnese não for satisfatória.

Tratamentos clínico e cirúrgico

O tratamento clínico de um paciente com insuficiência mitral em fase assintomática depende da função ventricular. Quando o indivíduo é assintomático e tem a função ventricular preservada, não há indicação para se introduzir terapia medicamentosa. Quando existe disfunção ventricular com fração de ejeção ≤ 0,60 e diâmetro diastólico final ≥ 45 mm, e mesmo assim o indivíduo permanece assintomático, ou quando ele é sintomático e a função do VE está preservada, a melhor opção é a correção cirúrgica. A correção cirúrgica também está indicada para o paciente com disfunção ventricular (fração de ejeção ≤ 0,60 e diâmetro diástole final ≥ 45 mm). A indicação cirúrgica para pacientes assintomáticos e com função ventricular preservada deve ser considerada quando há possibilidade de plástica de valva e o êxito cirúrgico é garantido, devendo também ser levada em conta a experiência cirúrgica da equipe.

A fibrilação atrial é frequente nas doenças da valva mitral, mas geralmente ela pode ser controlada com o uso de digitálicos, bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores.

A cardioversão elétrica só é utilizada na falha do tratamento clínico ou com o baixo débito cardíaco. Portanto, a anticoagulação é imprescindível para evitar tromboembolismo, devendo ser feita 3 semanas antes e mantida com medicação oral após o procedimento. A fibrilação atrial, quando se torna crônica, com resposta ventricular adequada, pode ser bem tolerada.

Na insuficiência mitral aguda, a desadaptação hemodinâmica é muito rápida e está indicado o uso de vasodilatador intravenoso, como nitroprussiato e outros fármacos associados, como dopamina ou dobutamina. Esse tratamento é eficaz temporariamente, enquanto se aguarda o controle de um infarto agudo ou a substituição valvar.

A substituição da valva doente por outra em perfeitas condições seria o ideal, mas apesar de todo o progresso da última década, ainda não se alcançou esse objetivo. Assim, não se pode esquecer que a mortalidade cirúrgica depende dos estados hemodinâmico e clínico do paciente, enquanto a evolução tardia depende do tipo de cirurgia realizada, se restauradora ou substituição valvar.

Mesmo com uma prótese ideal, particularmente na posição mitral, a função ventricular deteriora-se rapidamente porque esta trabalha sincronizada com outros elementos que formam o aparelho valvar mitral, o qual, como descrito anteriormente, é muito complexo, sendo parte integrante do VE. Assim, a substituição de um de seus elementos prejudica a harmonia da sua função, levando inevitavelmente à deterioração miocárdica.

Assim, a plástica valvar, sempre que possível, deve ser considerada pelos seus melhores resultados, não só evitando as complicações das próteses, mas, particularmente, na posição mitral, por conservar a estrutura do aparelho valvar.

Prognóstico

A história natural da doença dependerá da etiologia e do comprometimento miocárdico do paciente, no momento do exame. A evolução é mais rápida em doença do tecido conectivo e síndrome de Marfan.

Quando o diagnóstico é estabelecido em fase inicial da moléstia, a sobrevida é de 80% em 5 anos e, às vezes, de até 60% em 10 anos; porém, quando em fase mais avançada, só 45% dos pacientes estão vivos em 5 anos.

O prognóstico do tratamento cirúrgico da insuficiência mitral depende, assim, de dois parâmetros: a contratilidade miocárdica e o volume sistólico final.

Contratilidade miocárdica

O débito cardíaco aumentado ocorre quando o paciente assintomático, normal, apresenta sintomas e, diminuído, indica grave comprometimento do miocárdio. Fração de ejeção entre 40 e 50 indica comprometimento grave e, menor do que 40, é disfunção avançada, podendo não se reverter com cirurgia.

Volume sistólico final

A contratilidade miocárdica determina a mortalidade operatória e sua evolução pós-operatória. Avalia a função ventricular sendo, neste caso, mais útil que a fração de ejeção.

Pacientes com insuficiência mitral têm resposta cirúrgica menos favorável do que aqueles com insuficiência aórtica graças à complexidade do aparelho valvar mitral que, se substituído, afeta a estrutura intrínseca do VE.

Prolapso valvar mitral

Conceito

Prolapso valvar mitral é uma síndrome caracterizada pela proliferação mixomatosa do folheto, aumentando-o secundariamente de tal maneira que ele se torna proeminente, para dentro do átrio, no momento da contração sistólica, podendo produzir um estalido. A lacínia posterior é a mais frequentemente acometida pelo processo.

Essa síndrome também pode ser chamada de síndrome de Barlow, síndrome de estalido sistólico, síndrome de folheto mitral crescido, síndrome de valva mitral em balão, síndrome da valva frouxa, síndrome de folheto redundante.

Epidemiologia

A incidência do prolapso valvar é maior nas mulheres; ocorrendo em 6% das saudáveis. Na totalidade dos indivíduos submetidos à substituição do aparelho valvar mitral, o exame histopatológico mostrou que 20% deles têm essa doença.

Etiopatogenia

A principal etiologia é a presença de proliferação mixomatosa da valva na qual o tecido esponjoso, ou seja, o componente frouxo da camada média, é proeminente e a quantidade de mucopolissacarídio é aumentada secundariamente a metabolismo anormal do colágeno.

A gravidade da insuficiência mitral depende do tamanho do prolapso, que pode ser mínimo e não apresentar nenhuma regurgitação, ou até significativamente acentuada, causando insuficiência mitral importante. As cúspides, as cordas tendíneas e o anel podem estar afetados pela proliferação mixomatosa.

O conceito de que a proliferação celular com aumento da produção do colágeno possa ocorrer em resposta à tensão do aparelho valvar mitral, repetida a cada ciclo cardíaco, é reforçado pelo aumento de sua prevalência, no final da adolescência e maior gravidade com o avanço da idade. Parece também ser de hereditariedade autossômica dominante. Pode ser idiopática ou ocorrer em associação com distúrbios do tecido conectivo, como nas síndromes de Marfan, de Ehlers-Danlos, osteogênese imperfeita, pseudoxantoma elástico, periarterite nodosa, distrofia miotômica, distrofia muscular de Duchenne, cardiomiopatia, doença de von Willebrand, hipertireoidismo, malformação congênita. É frequente sua coexistência com estenose mitral ou ser consequência de comissurotomia

mitral. Pode coexistir em associação com cardiopatias isquêmicas ou até mesmo ser a primeira manifestação do infarto agudo do miocárdio. O prolapso da valva mitral pode causar isquemia miocárdica por aumentar a tensão na base do músculo envolvido e, de modo reflexo, causar o espasmo das coronárias levando a angina, infarto, arritmia e morte súbita.

O paciente com a síndrome do prolapso da valva mitral apresenta exacerbação da sintomatologia, associada a aumento da atividade simpática. Parece que esses indivíduos têm receptores adrenérgicos em maior número e mais sensíveis. Esse também seria um mecanismo desencadeador da síndrome do pânico.

Quadro clínico

O quadro clínico dos pacientes com prolapso caracteriza-se pelos seguintes sintomas: fadiga, palpitação, ortostase, queixas neuropsiquiátricas, disfunção autônoma, desconforto precordial, excreção aumentada de epinefrina e norepinefrina circulantes, levando a vasoconstrição excessiva e taquicardia ortostática. A enxaqueca está frequentemente associada.

Diagnósticos clínico e laboratorial

Ausculta cardíaca

Revela B1 normofonética; estalido mesossistólico; sopro mesossistólico em crescendo até o comprometimento aórtico da B2. À ausculta dinâmica, o prolapso começa quando a redução do volume do VE durante a sístole chega a um ponto crítico no qual os folhetos não mais se coaptam, ocorrendo, então, o estalido e começando o sopro. Todas as situações que diminuem o volume do VE, como diminuição de pré e pós-carga e maior contratilidade, antecipam o sopro, fazendo com que ele se inicie mais perto da B1. Em contrapartida, todas as situações que aumentam o VE podem fazer desaparecer o prolapso.

Eletrocardiograma

Apresenta-se normal em cerca de 60% dos casos. Entretanto, pode ocorrer diminuição do intervalo PR, em função de aumento da velocidade de condução sinoventricular. É frequente, também, o achado de ritmos ectópicos, atriais, extrassístoles supraventriculares e ventriculares. As manifestações elétricas mais características são os desnivelamentos do segmento ST e a inversão das ondas T nas derivações D2, D3 e a VF; eventualmente, em casos de prolapso mais acentuado, também em V5 e V6 , mantendo-se a oposição SÂT e SAQRS. Frequentemente, os achados do ECG confundem-se com os sugestivos da presença de insuficiência coronária aguda de localização diafragmática. Algumas teorias tentam explicar as alterações da repolarização ventricular; alguns admitem que o estiramento tardio do megafolheto posterior da valva mitral transmite-se à corda tendínea, músculos papilares e endocárdio adjacente, determinando dispersão temporal do fenômeno da repolarização nessa área, levando a alterações do tipo isquêmico. Outros, como Barlow, sugerem que, em função do grande folheto que sofre prolapso, a artéria circunflexa sofre deformação ou constrição momentânea, determinando alterações do tipo isquêmico. Deve-se ressaltar, entretanto, que o estudo cinecoronariográfico, habitualmente, é normal em casos de prolapso da valva mitral.

Outros autores admitem que essas modificações decorram de alterações no sistema nervoso autônomo, levando a maior produção de catecolaminas circulantes, e a consequente aumento da dispersão da fase de repolarização ventricular, no nível do anel atrioventricular esquerdo.

Radiografia de tórax

Sob o ponto de vista radiológico, duas são as formas de prolapso da valva mitral: a primeira, quando não há regurgitação e o exame radiológico é normal; e a segunda, quando há insuficiência valvar, geralmente discreta, de modo que podem ser observados sinais radiológicos, conforme o grau de regurgitação.

Ecodopplercardiografia

O reconhecimento do prolapso da valva mitral só foi possível com o advento dessa técnica. Seu achado, entretanto, tornou-se muito frequente e, na maioria das vezes, sem nenhum valor clínico; assim, impôs-se

estabelecer um critério mais rigoroso para esse diagnóstico.

Em condições normais, durante a sístole ventricular, as cúspides mitrais estão paralelas e assumem movimentação ligeiramente ascendente. Na presença de prolapso, observa-se movimentação posterior em direção ao átrio esquerdo de uma ou de ambas as cúspides, durante parte da sístole ventricular, ou em toda, retornando as mesmas à sua posição habitual antes do início do período diastólico. Apesar da possibilidade de que ambos os folhetos sofram prolapso, o posterior mostra movimentação mais exagerada.

Na síndrome do prolapso da valva mitral, comumente a amplitude de excursão diastólica do folheto anterior está nos limites máximos da normalidade.

Em geral, obtém-se a imagem de máxima amplitude do prolapso na junção atrioventricular, na qual se registra a valva mitral nas proximidades da aorta e do átrio esquerdo. Mesmo nessa região, o prolapso pode ser registrado apenas em alguns batimentos cardíacos.

A ecobidimensional facilita a identificação do prolapso da valva mitral, inclusive identificando a presença ou não de regurgitação. Com Doppler colorido, pode-se localizar melhor e quantificar o refluxo, se estiver presente. Este ocorre em 15% dos casos.

Estudo radioisotópico e cinecoronariografia

Muitas vezes se fazem necessários o estudo radioisotópico e a cinecoriografia para afastar a coronariopatia associada. As duas doenças têm grande prevalência na população, por isso sua associação é frequente.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Não existe tratamento clínico para essa doença, entretanto, as intercorrências clínicas como arritmias e insuficiências cardíacas devem ser tratadas. Os pacientes com síndromes hipercinéticas podem se beneficiar com o uso de betabloqueadores, entretanto, na maioria dos casos, a diminuição dos estimulantes adrenérgicos como café, cigarro e álcool pode ser suficiente para controlar os sintomas.

Não é aconselhado o uso indiscriminado de betabloqueadores para diminuir a sintomatologia do prolapso. Na maioria das vezes, o esclarecimento ao paciente de que os sintomas não são graves e estão relacionados com o estado emocional é de grande valia.

A síndrome do pânico está associada, com frequência, a essa entidade clínica, necessitando muitas vezes de acompanhamento psicológico.

Quando o prolapso torna a valva insuficiente, o critério para tratamento cirúrgico segue a orientação da insuficiência mitral. Na maioria das vezes, este pode ser reparador e o êxito na evolução é quase sempre garantido. A maior incidência de indicação cirúrgica por insuficiência mitral, atualmente, na maioria dos serviços, ocorre em função de prolapso valvar.

Prognóstico

A evolução clínica do paciente com prolapso da valva mitral sem intercorrência clínica geralmente é benigna. Alguns casos evoluem para a degeneração valvar importante, necessitando de restauração ou até mesmo de sua substituição. Os pacientes com prolapso valvar e regurgitação apresentam risco maior de endocardite. Pode haver ruptura das cordas tendíneas por se tornarem muito finas. Arritmia é frequente e embolismo é raro. A morte súbita, quando ocorre, geralmente é por arritmia.

Estenose valvar aórtica

Conceito

Estenose valvar aórtica (EAo) é a obstrução à via de saída do fluxo sanguíneo ventricular esquerdo, mais frequentemente localizada na valva aórtica, podendo também ocorrer acima ou abaixo desta. No coração saudável, apenas metade da área valvar é utilizada para a passagem do fluxo aórtico; por isso, o período de evolução da doença antes do aparecimento dos sintomas é longo.

Epidemiologia

Em países desenvolvidos, é a valvopatia de maior incidência, sendo 52% por problema degenerativo; 36% congênitas e 9% reumáticas. Em nosso meio, sua incidência em razão de doença reumática é de 40%.

Etiopatogenia

A etiologia nem sempre pode ser estabelecida clinicamente e a lesão isolada pressupõe a natureza congênita ou degenerativa da valvopatia. A calcificação que ocorre com a idade é lesão degenerativa decorrente do constante traumatismo, da valva normal ou previamente lesada, evoluindo para fibrose, fusão das cúspides e, finalmente, calcificação. É frequente nos pacientes hipertensos, diabéticos e renais.

Fisiopatologia

As alterações decorrentes de estenose valvar aórtica devem ser analisadas em duas etapas. Na primeira delas, o coração está íntegro e as reservas miocárdicas ainda não foram gastas; é o que se chama de *fase de compensação*: há a redução do orifício aórtico do normal (2,5 a 3,5 cm^2) para 1 cm^2, aumenta a pressão sistólica ventricular, podendo atingir valores superiores a 300 mmHg, provocando aumento de trabalho cardíaco, diminuindo a concentração de fosfocreatina, nível de adenosina trifosfato (ATP) e glicogênio, enquanto o lactato aumenta. O aumento da pressão sistólica leva à ativação da síntese de ácido nucleico e proteínas, estimulando a síntese de sarcômeros em paralelo aos já existentes, produzindo a hipertrofia concêntrica, definida como o aumento da espessura da parede ventricular sem o aumento da câmara, a qual pode mesmo estar diminuída. Essa hipertrofia, característica da EAo, contribui para o aumento ainda maior da pressão intraventricular, produzindo gradiente de pressão sistólica entre o VE, com pressão aumentada e a aorta, com pressão normal, constituindo característica hemodinâmica da EAo. Embora a hipertrofia seja um mecanismo adaptativo importante para vencer a carga de pressão imposta pela estenose, ela traz consequências adversas, como a rigidez diastólica.

À medida que a contração do VE torna-se progressivamente mais isométrica, o pulso de pressão ventricular esquerda torna-se mais arredondado e a pressão final diastólica do VE se eleva, o que não significa presença de dilatação ou de insuficiência ventricular, mas complacência diminuída pela hipertrofia. Geralmente, o pulso de pressão do átrio esquerdo está aumentado em razão de sua contração acentuada, auxiliando o enchimento do VE e protegendo a circulação pulmonar da hipertensão. A perda de contração atrial vigorosa, como ocorre na fibrilação atrial, pode levar à rápida deterioração.

Na EAo moderada, o débito cardíaco está normal ou pouco diminuído, porque a pressão intraventricular compensa a resistência no nível da via de saída do VE.

Os barorreceptores ventriculares são estimulados pelo aumento da pressão intraventricular. Assim, Johnson os responsabilizou pelas tonturas e morte súbita porque o grande aumento de pressão intraventricular nos portadores de EAo estimula os reflexos depressores, produzindo bradicardia, vasodilatação periférica e dilatação venosa. A diminuição do retorno venoso mais a resistência periférica baixa levam a grave hipotensão e síncope. Além disso, diminui o fluxo coronário que, pela hipertrofia, já pode apresentar certa descompensação, levando à isquemia miocárdica, que causa arritmias e contribui para a falência circulatória e morte.

O volume diastólico final do VE permanece normal até a fase tardia da evolução da doença, mas a massa aumenta em resposta à sobrecarga de pressão crônica, resultando em aumento da relação massa/volume. Entretanto, pode não ser tão grande quanto o da insuficiência aórtica.

A circulação coronária em um sistema de sobrecarga de volume e de pressão necessita suprir a massa miocárdica aumentada e trabalhar em um sistema em que a força de contração, ou seja, a compressão e outras forças modificam seu fluxo padrão.

Mark *et al.* mediram o fluxo periférico durante o exercício, em portadores de estenose mitral, EAo e indivíduos normais, obtendo no grupo-controle e nos portadores de estenose mitral, durante a fase inicial do exercício, vasoconstrição e nos portadores de EAo, vasodilatação. Esse estudo aventou a possibilidade de que o exercício, ao aumentar a pressão no VE dos portadores de EAo, ative os barorreceptores ventriculares, levando à vasodilatação periférica.

Em um coração sadio, durante a sístole, ocorre elevação da pressão intramural e forças de torção que podem até

mesmo bloquear o fluxo nas artérias intramurais. Em um coração hipertrofiado, esse efeito pode estar muito acentuado. O fluxo coronário está ligado diretamente às necessidades metabólicas e seu mecanismo autorregulador da resistência vascular o mantém constante. Na hipertrofia ventricular, há maior consumo de oxigênio e as alterações metabólicas locais mantêm as coronárias em máxima dilatação, não podendo aumentar mais durante o exercício, ocorrendo então, a descompensação.

A falta de adaptação da pressão arterial, durante o exercício nos pacientes com EAo, pode ser motivada por duas causas isoladas ou associadas: débito cardíaco inadequado, aumento do grau de estenose ou disfunção ventricular e/ou diminuição da resistência vascular periférica.

Fase de descompensação

Com a progressão da doença, vai havendo desgaste dos mecanismos adaptativos do miocárdio, estruturais e bioquímicos, fazendo com que o VE não mais produza a energia necessária para realizar o trabalho adequado. O débito cardíaco cai, elevando as pressões e levando à congestão e ao edema pulmonar.

O comprometimento da função ventricular ocorre quando os mecanismos compensatórios tornam-se insuficientes. A distensibilidade do coração hipertrofiado se reduz e a própria isquemia consequente à desproporção entre oferta e consumo de oxigênio pode contribuir para essa disfunção. Essas alterações contribuem para que o débito cardíaco não se mantenha adequado, a princípio, durante o esforço e, com o decorrer do tempo, até mesmo em repouso.

Quadro clínico

O paciente com estenose valvar aórtica não apresenta sintomas até que a obstrução se torne muito grave, a ponto de comprometer o fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central, para o próprio coração ou para a periferia. Nesse período, as pressões do átrio esquerdo e do capilar pulmonar aumentam e a sintomatologia aparece de início aos grandes esforços e vai aumentado progressivamente até aos pequenos esforços. Assim, esses pacientes estão sujeitos à morte súbita durante uma demanda maior. Os doentes com EAo podem apresentar a clássica tríade de sintomas: síncope, angina e dispneia aos esforços.

A síncope em repouso é consequência da arritmia cardíaca; entretanto, quando desencadeada pelo esforço, é decorrente de hipofluxo cerebral causado por um débito cardíaco fixo inadequado à demanda, associado à vasodilatação reflexa, conforme já discutido.

A angina é decorrente da desproporção entre oferta e consumo de oxigênio, em função de massa muscular do VE hipertrofiado. Sabe-se que metade dos casos de EAo apresenta insuficiência coronária associada. Raramente pode também ser decorrente de fenômeno embólico causado pelo desprendimento de fragmentos de cálcio obstruindo ramos das artérias coronárias.

A dispneia de esforço aparece como pródromo da insuficiência cardíaca, a qual ocorre em estágio avançado da doença, como consequência da falência miocárdica.

Diagnósticos clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico é feito basicamente pela ausculta cardíaca e outros dados que podem informar sobre a gravidade da lesão.

O pulso carotídeo eleva-se lentamente e pode produzir frêmito por causa da transmissão do sopro cardíaco através dos vasos do pescoço. Quando a insuficiência aórtica está associada em grau significativo pode haver pulso bisférico. Em caso grave, a pressão sistólica é baixa e a pressão do pulso é pequena, o *pulsus parvus et tardus*. Em caso leve ou moderado, especialmente se houver insuficiência aórtica associada, a pressão sistólica pode até ser elevada.

O sopro de ejeção da EAo é tanto mais áspero e longo quanto maior for a estenose. Irradia-se para as clavículas e pescoço e, frequentemente, é mais alto sobre a carótida esquerda do que sobre a direita. Os componentes de alta frequência tendem a se irradiar para o ápice e sugerem o sopro da insuficiência mitral. Este fenômeno é chamado de *fenômeno Gallavardin*. Em paciente idoso, o sopro da EAo calcificada frequentemente é musical pela vibração das cúspides. A presença de um clique de ejeção, auscultado melhor no ápice, sugere que a estenose seja valvar. O

sopro diastólico da insuficiência aórtica é frequente em pacientes com EAo.

Os exames complementares, atualmente, possibilitam o diagnóstico precoce, em fase ainda assintomática, e a avaliação da gravidade da lesão durante sua evolução.

Eletrocardiograma

O ECG pode ser normal ou apresentar graus variados de hipertrofia do VE com depressão de ST e inversão de onda T.

Radiografia do tórax

As radiografias podem apresentar desde um padrão normal até a identificação de calcificações nas cúspides aórticas. O aumento do VE só é verificado se houver insuficiência do mesmo, lesão do miocárdio ou insuficiência valvar associada. Habitualmente, podemos perceber um abaulamento da aorta ascendente, mais pronunciado no lado direito; é a dilatação pós-estenótica que ocorre em razão de impacto do fluxo sanguíneo mais forte sobre a parede arterial.

Ecodopplercardiografia

O advento desse exame trouxe a grande possibilidade do diagnóstico precoce de uma estenose valvar, ainda em fase assintomática, permitindo a visualização da valva, bem como a medida de seu orifício efetivo e do gradiente transvalvar.

A abertura normal da valva aórtica varia de 1,6 a 2,6 cm e normalmente seus folhetos são visíveis durante a sístole. A abertura reduzida pode ser vista também na insuficiência cardíaca, quando o fluxo sanguíneo através da valva pode estar diminuindo.

Estabeleceram-se vários critérios para definir o grau de importância da EAo, basicamente pelo tamanho do orifício valvar e do valor do gradiente transvalvar. São adotados aqui os critérios do autor Rahimtoola.

Para a área valvar, os critérios são:

- Leve: área maior que 1,5 cm^2 ou índice maior que 0,9 cm^2/m^2
- Moderada: menor que 1,5 cm^2 e maior que 1 cm^2 ou índice de 0,6 a 0,9 cm^2/m^2
- Importante: menor ou igual a 1 cm^2 ou menor ou igual a 0,6 cm^2/m^2.

Para o gradiente transvalvar, os critérios são:

- Leve: < 40 mmHg
- Moderado: 40 a 70 mmHg
- Importante: > 90 mmHg.

O gradiente sistólico sofre várias influências, dependendo do débito cardíaco, do volume sistólico final e da fração de ejeção, e estes dependem das condições de sobrecarga do VE, da resistência arterial sistêmica e do estado de contratilidade miocárdica. Assim, parece que a gravidade da EAo dada pela área valvar é mais fidedigna do que pelo gradiente transvalvar. Pacientes com área moderada a importante necessitam de avaliação mais acurada porque o tamanho ideal da valva aórtica é determinado pelo tamanho do indivíduo e pelo débito cardíaco necessário; assim, o ideal é corrigir a área pela superfície corporal, como sugere Rahimtoola.

Teste de esforço

Até recentemente, o teste de esforço era contraindicado formalmente para pacientes com EAo, entretanto, hoje ele é considerado de extrema valia no estudo do paciente assintomático com estenose valvar aórtica importante ou grave, ou seja, com orifício menor do que 1 cm^2. Devem ser avaliados funcionalmente para selecionar os que dispõem de reserva miocárdica daqueles que estão no limiar do equilíbrio hemodinâmico, considerando-se que a correção cirúrgica, com todas as restrições ainda existentes, representa uma esperança de que o implante de um substitutivo valvar ofereça melhor prognóstico que a evolução natural da doença.

O teste de esforço pode contribuir muito para se conseguir definir o momento ideal da indicação cirúrgica,

diminuindo-se, de um lado, ao mínimo o perigo da morte súbita e, do outro, os inconvenientes de uma valva artificial, até que a modernidade nos apresente o substituto ideal.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Não existe tratamento medicamentoso para a EAo. Não há necessidade do uso de digitálicos, a não ser que haja evidência de aumento de volume ventricular ou fração de ejeção diminuída. Os diuréticos podem trazer algum benefício quando houver acúmulo anormal de líquido, mas devem ser usados com cautela, uma vez que a hipovolemia pode reduzir a pressão diastólica final do VE, diminuindo o débito cardíaco e provocando hipotensão ortostática. O betabloqueador, do mesmo modo, pode deprimir a função miocárdica e deve ser usado com grande cautela, quando necessário. A presença de arritmia ocorre em menos de 10% dos pacientes, isto porque o comprometimento do átrio esquerdo ocorre apenas tardiamente. A fibrilação atrial, quando presente, pode ser controlada com digitálicos para tentar manter a frequência cardíaca dentro da normalidade.

Os hipertensos devem ser tratados com diuréticos e, se houver necessidade de medicamentos vasodilatadores, eles devem ser utilizados com muita cautela porque agravam os sintomas da EAo.

O que se discute em relação ao momento ideal da operação decorre do fato de a dilatação por cateter-balão não apresentar resultados satisfatórios, como no caso da estenose mitral, o que restringe sua indicação apenas para os casos de urgência. A comissurotomia e a valvoplastia cirúrgica nem sempre podem ser realizadas e a troca valvar é frequente. Atualmente tem-se utilizado a técnica de implante percutâneo da valva aórtica. Trata-se de um procedimento realizado por via arterial femoral, com colocação de prótese biológica aórtica, ancorada em uma estrutura aramada, mas ainda não está amplamente difundido. O implante de prótese metálica ou biológica ainda apresenta sérias complicações. Portanto, a estratificação dos pacientes que teriam mais benefícios com a cirurgia é fundamental. As principais indicações cirúrgicas são:

- EAo grave em pacientes sintomáticos, com dispneia, angina ou síncope
- EAo grave em pacientes que serão submetidos à revascularização do miocárdio
- EAo grave em pacientes que serão submetidos à cirurgia em aorta ou outras valvas
- EAo grave em pacientes com disfunção ventricular sistólica
- EAo grave em pacientes assintomáticos, com função ventricular preservada e teste ergométrico positivo.

Prognóstico

Na história natural da EAo, em adultos, há longo período de latência, durante o qual ocorre o agravamento da doença com aumento gradual da obstrução e da pressão sobre o miocárdio – e, mesmo assim, os pacientes podem permanecer assintomáticos.

A evolução natural da doença leva à sobrevida de 5 anos para os portadores de angina, de 3 anos para os de síncope e de 2 anos para aqueles com insuficiência coronária. O risco de morte súbita no paciente assintomático é inferior a 1%, mas aumenta muito depois que os sintomas aparecem.

O prognóstico do paciente com estenose valvar aórtica depende não só do tamanho do orifício valvar, mas principalmente da disponibilidade dos mecanismos compensatórios e, entre estes, o grau de hipertrofia ventricular. Esta se desenvolve de maneira diferente nos indivíduos, conforme fatores étnicos, genéticos, bem como os hábitos de atividade física individual. Embora haja correlação com a gravidade da lesão, não é parâmetro adequado para quantificá-la. O teste de esforço, avaliando melhor a reserva miocárdica, é extremamente útil para se estabelecer o prognóstico.

Insuficiência valvar aórtica

Conceito

Insuficiência valvar aórtica é o fechamento imperfeito das cúspides da valva aórtica, permitindo o refluxo sanguíneo durante a diástole. Pode ocorrer por alteração dos folhetos valvares ou da parede da aorta.

Etiopatogenia

A doença reumática é a causa mais frequente dessa valvopatia em nosso meio, porém, pode ser decorrente de sífilis, endocardite infecciosa, síndrome de Marfan, cardiopatias congênitas e traumatismos. Em países desenvolvidos, a dilatação acentuada da raiz da aorta é a causa mais comum, em consequência de hipertensão arterial. Outras causas, como medionecrose cística da aorta, espondilite anquilosante, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, artropatia de Jaccoud, doença de Whipple, doença de Crohn, também podem manifestá-la.

A insuficiência crônica desenvolve mecanismos compensatórios que levam os pacientes a viverem muitos anos praticamente assintomáticos.

A insuficiência aórtica independente da etiologia produz dilatação e hipertrofia do VE, dilatação do anel da valva mitral e, por vezes, hipertrofia e dilatação do átrio esquerdo. Bolsas endocárdicas desenvolvem-se frequentemente na cavidade ventricular esquerda, nos locais de maior impacto do jato regurgitante. Já na insuficiência aórtica aguda, o coração não tem tempo de desenvolver os mecanismos compensatórios e, para um mesmo grau de insuficiência crônica, na instalação aguda ocorrem sérios problemas. O volume sistólico total não pode acomodar-se no ventrículo, débito cardíaco efetivo diminui e a frequência cardíaca aumenta.

Fisiopatologia

A intensidade da regurgitação aórtica depende, fundamentalmente, do grau de lesão valvar, da intensidade da complacência ventricular e do nível de resistência periférica. A história natural da insuficiência aguda difere da crônica.

Insuficiência aórtica crônica

A principal alteração da incompetência valvar aórtica é a sobrecarga de volume do VE. Sendo a pressão na aorta muito mais elevada do que no ventrículo durante a diástole, mesmo sendo pequena a insuficiência, ocorre grande regurgitação que pode chegar a até 5 vezes o débito sistólico efetivo. Essa sobrecarga desencadeia uma série de alterações.

A função de bomba é preservada, no início, pelo estiramento da fibra cardíaca. A tensão de parede elevada estimula a hipertrofia de sobrecarga de volume, ou seja, excêntrica, com replicação em série dos sarcômeros, alongamento das fibras e da espessura da parede suficiente para manter ou retornar à tensão diastólica final da parede, em níveis normais. A relação entre a espessura da parede ventricular e o raio da cavidade permanece constante. A massa ventricular é muito elevada, podendo exceder 1.000 g. Há aumento do volume diastólico final, os pacientes com insuficiência aórtica têm maiores volumes diastólicos finais do que qualquer outra cardiopatia, resultando no chamado *cor bovinum*. Esse aumento chega até determinado valor crítico, a partir do qual esses não mais respondem ao seu estiramento, de acordo com o mecanismo de Starling, entrando em falência, com queda da fração de ejeção.

Durante a sístole, grande volume é ejetado vigorosamente, provocando alta pressão sistólica e fluxo aórtico, chegando a 200 a 300 mℓ de débito sistólico total, nível que pode ser alcançado somente por um corredor de resistência treinado durante exercício máximo. Esse alto fluxo produz gradiente sistólico de 20 ou 30 mmHg através da valva deformada, provocando sopro do tipo ejeção, mesmo na ausência de EAo.

Durante a diástole, na regurgitação aórtica, a valva incompetente, a baixa resistência periférica e a alta complacência do VE são responsáveis pela baixa pressão diastólica aórtica e o sopro característico dessa doença.

A pressão diastólica final no VE está na maioria dos casos levemente aumentada, apesar dos grandes volumes ventriculares. O folheto posterior da valva mitral se abre com dificuldade, durante a diástole, graças à pressão exercida pelo fluxo vindo da valva aórtica insuficiente e, assim, temos o sopro de Austin Flint da estenose mitral funcional. Quando essa pressão aumenta muito, pode produzir um gradiente entre o átrio e o VE, causando regurgitação mitral, no final da diástole, enquanto a valva ainda está aberta.

As necessidades miocárdicas de oxigênio estão aumentadas em função de aumento da massa ventricular esquerda. Como o fluxo coronário ocorre na diástole, quando a pressão arterial é menor que o normal, a pressão de perfusão se reduz. Isso pode levar à isquemia miocárdica durante o exercício.

Insuficiência aórtica aguda

Na insuficiência aórtica aguda, há aumento da pressão diastólica do VE por inadaptação da câmara ao volume regurgitante, ou seja, a complacência ventricular não se encontra aumentada, como nos casos crônicos. O débito sistólico encontra-se diminuído e a resistência vascular sistêmica aumentada, na tentativa de manter a pressão arterial. A velocidade de ejeção não aumenta significativamente e a pressão sistólica não mostra elevação importante. A pressão diastólica aórtica mantém-se mais alta que nos casos crônicos, em razão do grande aumento da resistência periférica. Por isso, não ocorre grande diferença entre as pressões sistólica e diastólica. A taquicardia está sempre presente na tentativa de manter o débito sistólico efetivo. Para um grau similar de insuficiência aórtica crônica, o paciente com insuficiência aguda tem pressão de pulso aórtico, débito cardíaco efetivo e VE e frequência cardíaca mais elevada. À medida que a pressão do VE eleva-se acima da pressão do átrio esquerdo a valva mitral fecha-se prematuramente na diástole. Isso protege a circulação pulmonar. Esse evento pode prevenir a hipertensão no átrio esquerdo, mas não previne a hipertensão venocapilar pulmonar.

Durante o exercício, a resistência vascular periférica diminui e, com o aumento da frequência cardíaca, a diástole encurta-se, e a regurgitação por batimento diminui, facilitando um aumento efetivo do débito cardíaco, sem aumento de volume e pressão telessistólicos. A fração de ejeção geralmente está dentro da normalidade. A função ventricular anormal pode ser identificada em pacientes assintomáticos e com fração de ejeção normal pela falha na elevação normal da fração de ejeção durante o exercício ou pela relação volume-pressão sistólica final diminuída. À medida que o miocárdio deteriora-se, o VE dilata-se, o volume diastólico final aumenta sem aumento da regurgitação. A relação da espessura do VE com o raio da cavidade diminui a tensão de parede sistólica e, com a diminuição da resistência vascular periférica, desencadeada pelo exercício, a fração de ejeção diminui. A maioria das alterações precede o aparecimento de sintomas.

Na insuficiência aórtica grave, o débito cardíaco cai porque o VE não consegue contrair-se eficientemente. Aumenta a pressão no átrio esquerdo, há congestão e edema pulmonar.

Quadro clínico

A manifestação de sintomas ocorre após a disfunção ventricular, aparecendo dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Graças ao aumento do VE, o paciente pode sentir mais facilmente os batimentos do coração como palpitação e dor torácica em decorrência do impacto do coração na parede torácica. A angina ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com insuficiência acentuada, geralmente à noite, talvez porque a regurgitação aumente com a frequência cardíaca mais lenta durante o repouso.

À inspeção e palpação existe elevação rápida do pulso, com grande volume e redução rápida, causada, principalmente, pela vasodilatação periférica, reflexo do seio carotídeo, assim como o fluxo retrógrado para o VE. A tendência do pulso arterial a ter grande amplitude e a reduzir-se rapidamente levou à denominação *pulso em martelo d'água* ou *pulso colapsante*. O som agudo, auscultado sobre o pulso femoral, é chamado de *ruído de tiro de pistola* ou *sinal de Traube*. O sopro sistólico na artéria femoral distal à pressão do dedo e o sopro diastólico na artéria femoral proximal à pressão do dedo são chamados de *duplo sopro de Duroziez*. As pulsações carotídeas amplas, observadas no pescoço, são chamadas de *pulso de Corrigan*. O movimento da cabeça que ocorre em virtude da força balística do grande volume de ejeção é chamado *sinal de Musset*. O empalidecimento e a ruborização pulsáteis das unhas dos dedos, à compressão leve, são chamados de *pulsação capilar* ou *sinal de Quincke*. A pressão sistólica é superior à pressão normal por causa do grande volume de ejeção.

Na ausculta da insuficiência aórtica crônica, a B1 é discreta, com prolongamento do espaço PR do ECG. O componente aórtico da segunda bulha pode ser abafado pelo sopro diastólico precoce; assim, a B2 é variável. O estalido de ejeção está relacionado com a distensão abrupta da aorta, e o galope pela B3, com o volume sistólico final do VE.

O sopro alcança um pico precoce e então tem padrão dominante em decrescendo, ao longo da diástole. A gravidade relaciona-se mais com a duração do que com a intensidade do sopro.

Quando o sopro é musical, semelhante ao *arrulho de pombo*, geralmente significa eversão ou perfuração de um folheto aórtico. Pode haver também componentes de baixa e média frequência, se a insuficiência for intensa. Se esta não for de origem reumática, mas em decorrência de um aneurisma ou arteriosclerose da aorta ascendente, o sopro pode ser mais alto ao longo da margem esternal direita. Frequentemente, o sopro é auscultado melhor próximo à axila ou na região média esquerda do tórax. Pode haver um ruflar diastólico semelhante ao da estenose mitral no ápice, em virtude do impedimento da completa abertura do folheto mitral anterior pelo fluxo insuficiente aórtico

descendente (sopro de Austin Flint). A redução da pressão aórtica e melhora da insuficiência valvar aórtica com nitrito de amila atenuam ou eliminam o sopro de Austin Flint e tornam o sopro da estenose mitral mais alto. É comum o sopro de ejeção aórtico, se a valva for bicúspide. Um som de frequência baixa, telessistólico, geralmente ocorre quando a insuficiência aórtica grave está associada a pulso bisférico. O sopro do fluxo de ejeção aórtico, decorrente do fluxo anterógrado excessivo, que pode simular EAo, pode estar presente. A combinação do sopro de ejeção anterógrado e sopro do fluxo retrógrado insuficiente é chamada de sopro de gangorra.

Insuficiência aórtica aguda

Esses pacientes parecem gravemente enfermos com taquicardia, vasoconstrição periférica grave e cianose e algumas vezes congestão e edema pulmonar. Os sinais periféricos de insuficiência aórtica geralmente não são expressivos. A pressão de pulso normal pode levar a subestimar a gravidade da lesão. O impulso do VE geralmente não se manifesta. A B1 em geral é discreta ou pode estar ausente em função de fechamento prematuro da mitral. O componente pulmonar da B2 evidencia hipertensão pulmonar, B3 e quarta bulha (B4) frequentemente estão presentes.

Diagnósticos clínico e laboratorial

O diagnóstico é feito pela história rigorosa, exame físico completo com exame cardiológico detalhado. Alguns exames complementares podem auxiliar na avaliação da gravidade da lesão, como ECG, radiografia de tórax, ecodopplercardiograma e, em alguns casos, teste ergométrico.

Eletrocardiograma

O ritmo habitualmente é sinusal. A presença de fibrilação atrial indica valvopatia mitral associada ou comprometimento miocárdico importante. A onda P pode mostrar características normais; contudo, em casos mais avançados, podem ser observados sinais de sobrecarga atrial esquerda. A principal alteração eletrocardiográfica observada no estágio inicial da insuficiência aórtica é a sobrecarga ventricular esquerda do tipo diastólico. Os vetores de 10 e 20 milissegundos, assim como o vetor máximo de QRS, apresentam grande magnitude. Consequentemente, registram-se onda R ampla em V1 e onda Q profunda, acompanhada de onda R de grande amplitude, em precordiais esquerdas. A presença de onda T de grande magnitude e tendendo a pontiaguda em V5 e V6 é outro sinal característico desse tipo de sobrecarga. A manifestação dos padrões de sobrecarga ventricular esquerda sistólica indica disfunção valvar importante. Infradesnivelamento de ST, inversão de onda T em V5 e V6, e desaparecimento do vetor septal, podem, então, ser registrados. O bloqueio de ramo e os bloqueios divisionais esquerdos podem ser vistos em pacientes idosos.

Radiografia de tórax

Na insuficiência aórtica compensada, sem outras valvopatias associadas, não se observam alterações radiológicas da vasculatura pulmonar. O pulmão tem transparência normal, sem sinais de congestão vascular. O tamanho do coração é em função da duração, da gravidade da insuficiência aórtica e do estado da função ventricular esquerda. A dilatação progressiva das vias de entrada e de saída do VE confere uma forma característica à silhueta cardíaca. Na projeção posteroanterior, observam-se alargamento e abaulamento do arco inferior esquerdo e o coração desloca-se para baixo e para a esquerda. Em projeção oblíqua anterior esquerda, a via de entrada alongada projeta-se sobre a imagem da coluna vertebral dorsal. Com o progredir da lesão aórtica, aumenta a cardiomegalia em projeção oblíqua anterior esquerda, o contorno do VE ultrapassa a coluna vertebral.

No aneurisma dissecante pode-se encontrar alargamento mediastinal, por dilatação da aorta, e pequena ou moderada dilatação do VE, associados a pequeno derrame pleural esquerdo. A calcificação de valva aórtica não é frequente em pacientes com insuficiência isolada, porém é comum naqueles com EAo associada. O aumento evidente de átrio esquerdo deve sugerir presença de valvopatia mitral associada.

Ecodopplercardiograma

Na insuficiência aórtica crônica compensada, o diâmetro diastólico final do VE, a extensão do encurtamento sistólico e a movimentação do septo interventricular estão aumentados; entretanto; na presença de insuficiência

ventricular, o encurtamento é normal ou até reduzido. Estudos seriados podem detectar alterações precoces na função ventricular esquerda, conforme refletido no aumento dos diâmetros sistólicos e diastólicos finais, bem como diminuição do encurtamento fracional. Essa avaliação pode ajudar na detecção do momento correto para indicação cirúrgica. A medida do diâmetro diastólico final dá um bom prognóstico. Quando < 40 mm a mortalidade é 0% ao ano, entre 40 e 50 mm é de 6% ao ano e > 50 mm é de 19 mm ao ano. Insuficiência aórtica aguda – redução da amplitude do movimento de abertura da valva mitral, fechamento da abertura tardia da mitral. As dimensões diastólicas finais de VE não estão muito aumentadas e a fração e o encurtamento são normais. O Doppler colorido associado ao sistema sensibiliza o exame, de modo que regurgitações insignificantes passam a ser detectadas. Essa técnica fornece também uma estimativa do fluxo regurgitado efetivo e do tamanho do orifício valvar. A ecocardiografia pode mostrar espessamento das cúspides, prolapso da valva, folheto frouxo, vegetações, dilatação da raiz da aorta. Vibrações diastólicas de alta frequência do folheto anterior de valva mitral durante as diástoles podem ser observadas mesmo na insuficiência aórtica discreta.

Teste ergométrico isolado ou associado

Este exame está sendo cada vez mais utilizado em valvopatas, auxiliando na sua avaliação, precipitando alterações ou apenas sintomas de descompensação cardíaca, não detectados em repouso. Nos casos em que existe dúvida quanto à indicação do tratamento cirúrgico, ou seja, nos indivíduos assintomáticos com volume sistólico e diastólico elevados, pode-se fazer melhor avaliação com o teste ergométrico. O ecocardiograma de estresse também pode auxiliar no estudo, verificando-se durante a frequência cardíaca elevada se o diâmetro diastólico final, a extensão do encurtamento sistólico e o débito cardíaco conseguem manter-se adequados, avaliando, assim, a reserva miocárdica. A decisão cirúrgica é baseada em sintomas, disfunção ventricular sistólica e tamanho do VE. Como a fração de ejeção é um índice confiável da função ventricular esquerda na insuficiência aórtica, a decisão cirúrgica está baseada nesse parâmetro e o teste de esforço geralmente não é necessário, a não ser que existam dados conflitantes entre sintomas e alterações hemodinâmicas. O teste de esforço pode ser utilizado para acompanhamento clínico da terapia utilizada.

Cateterismo cardíaco

Não é necessário para o diagnóstico e conduta na insuficiência aórtica, a não ser em casos de dúvida a respeito da gravidade da lesão ou necessidade de avaliação das coronárias.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Pacientes assintomáticos com dimensões cardíacas normais ou ligeiramente alteradas não requerem tratamento medicamentoso, mas devem fazer acompanhamento clínico com ecocardiografia e profilaxia para endocardite. Orientações gerais, como dieta pobre em sódio e manutenção do peso corporal ideal, são recomendadas. A atividade física não precisa ser limitada, porém exercícios competitivos devem ser evitados. Pacientes assintomáticos, com aumento importante das dimensões do VE, devem fazer uso de digitálicos, mesmo que em ritmo sinusal.

Os vasodilatadores têm sido preconizados a pacientes assintomáticos com alteração volumétrica importante para retardar a evolução natural da doença. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são a primeira escolha. Nos pacientes com hipertensão diastólica, esse é o fármaco de escolha para monoterapia ou em associação com diuréticos.

Os diuréticos também devem ser utilizados, quando houver edema ou congestão pulmonar. Os betabloqueadores devem ser evitados porque aceleram a deterioração do miocárdio. O tratamento da hipertensão sistólica é controvertido. A fibrilação atrial é rara e, quando presente, pode ser controlada com digitálico e, se necessário, sulfato de quinidina.

A angina, quando presente, impõe o estudo hemodinâmico para afastar insuficiência coronária e, se esta não estiver presente, já existe indicação de correção cirúrgica.

Ao contrário da insuficiência aórtica crônica, a aguda requer tratamento cirúrgico imediato em razão de sua alta mortalidade. Enquanto o paciente é preparado para a operação, impõe-se o tratamento clínico com agente inotrópico positivo, tal como dobutamina e dopamina ou vasodilatador como nitroprussiato por via intravenosa. No caso de endocardite infecciosa, se houver condições de esperar o efeito do antibiótico por 7 a 10 dias, é conveniente; entretanto, se o paciente estiver instável, a cirurgia está indicada.

Ao contrário da estenose, a insuficiência aórtica crônica pode e deve ser tratada clinicamente com o objetivo de retardar a indicação de cirurgia. O momento oportuno para a substituição valvar deve ser criteriosamente avaliado para que não seja precoce, submetendo precipitadamente o paciente aos riscos da cirurgia, e nem tardio, de maneira que o miocárdio esteja tão comprometido que não possa mais se recuperar.

Há concordância em que a cirurgia não está indicada em pacientes assintomáticos, assim como não há dúvidas de que pacientes sintomáticos devam ser submetidos a tratamento cirúrgico.

O volume sistólico final fornece um índice total útil da função miocárdica em pacientes com insuficiência aórtica e correlaciona-se com a mortalidade operatória e sua evolução tardia. Tanto os resultados imediatos quanto aqueles a longo prazo são excelentes em pacientes com volumes sistólicos finais normais do VE, inferiores a 30 $m\ell/m^2$ e pobres em pacientes com índice elevado superior a 90 $m\ell/m^2$ e variáveis nos intermediários. De qualquer maneira, a perspectiva para melhora da função ventricular pós-operatória nos paciente com valvopatia aórtica é melhor do que para aqueles com valvopatia mitral.

O tratamento cirúrgico da insuficiência aórtica é a substituição valvar. Entretanto, ocasionalmente, quando um folheto desprende-se de sua inserção no anel aórtico, por traumatismo, a reparação pode ser feita. Às vezes, quando ocorre dilatação do anel aórtico, pode ser realizado seu estreitamento por excisão de uma parte da aorta; entretanto, não é o que ocorre frequentemente.

O risco operatório depende da condição do paciente, função ventricular, experiência da equipe cirúrgica. A taxa de mortalidade oscila entre 3 e 8%.

Prognóstico

A insuficiência aórtica associa-se a bom prognóstico. Cerca de 75% dos pacientes sobrevivem por 5 anos e 50% por 10 anos, após o diagnóstico. Todavia, uma vez que se tornam sintomáticos, a função cardíaca deteriora-se rapidamente. Após o aparecimento de angina, a sobrevida é de 4 anos e, após a insuficiência cardíaca, de 2 anos.

O maior determinante do prognóstico após a correção cirúrgica é a função ventricular prévia. Quando esta é adequada, ocorre regressão das alterações hemodinâmicas e, até mesmo, diminuição da área cardíaca, e a sobrevida passa a depender apenas das complicações intrínsecas das próteses valvares.

Estenose valvar tricúspide

A estenose valvar tricúspide consiste na abertura inadequada e diminuída dos folhetos da valva tricúspide durante a diástole ventricular. A modificação anatômica, reduzindo a via de vazão atrial direita, dificulta o deflúvio atrioventricular direito. É uma lesão rara.

A estenose tricúspide mais frequentemente é de origem reumática. Como expressão clínica é apontada em uma incidência em torno de 5%. Em geral não ocorre como lesão isolada, mas em associação com a estenose mitral e menos frequentemente com a insuficiência mitral. Como causas menos frequentes têm sido descritos atresia tricúspide e tumor atrial direito.

Fisiopatologia

A força produzida pelos sarcômeros durante a sístole atrial é transmitida ao volume de sangue atrial, pondo-o em movimento em direção à valva tricúspide com certa velocidade. A energia cinética gerada fica contida na massa de sangue em movimento. A valva tricúspide estreitada atua como barreira, reduzindo a velocidade de deslocamento do sangue com dissipação dessa energia pela parede atrial. Forma-se uma tensão sistólica considerada fator desencadeante de alterações celulares que resultam na gênese de novos sarcômeros dispostos em paralelo, responsável pela hipertrofia concêntrica do átrio direito. Dessa forma, o átrio direito está capacitado a produzir contrações sistólicas mais vigorosas, porém torna-se menos complacente. Sua magnitude fica na dependência da hipertrofia da parede. A contração dessa câmara hipertrofiada é mais vigorosa na tentativa de vencer o obstáculo atrioventricular. Nesse momento, a pressão atrial pode se aproximar dos valores de pressão medidos no VD durante o período sistólico. É importante, pois, que o ritmo cardíaco permaneça o sinusal. A pressão média do átrio direito também está elevada. Gera-se gradiente de pressão entre o átrio direito e o VD. O gradiente igual ou superior a 4 mmHg é suficiente para definir o diagnóstico de estenose tricúspide. A hipertensão do átrio direito transmite-se ao

sistema vascular periférico.

Quadro clínico

As manifestações clínicas expressas pelo paciente são pobres. Sensação de aperto no pescoço é referida muitas vezes pelos pacientes que apresentam estase jugular grave. Quando a estenose tricúspide coexiste com a estenose mitral, os sintomas estão mais relacionados com esta última patologia, que normalmente predomina sobre a primeira.

Diagnósticos clínico e laboratorial

Assim como foi descrito para a insuficiência tricúspide, na estenose desta valva, as veias jugulares apresentam-se distendidas e, enquanto permanecer o ritmo sinusal, as ondas A e V podem ser identificadas como impulsões pré-sistólicas. A identificação do pulso venoso jugular de uma onda A gigante, sem outras evidências de hipertensão pulmonar ou de hipertrofia ventricular direita, sugere a existência da estenose tricúspide. Essas impulsões também podem ser transmitidas para a veia cava inferior. Quando isso ocorre, observa-se pulsão pré-sistólica, epigástrica e pulso hepático.

O ruflar diastólico é a expressão estetoacústica da estenose tricúspide. É mais audível no apêndice xifoide, porém há irradiação para o rebordo esternal esquerdo e muitas vezes para a área mitral. Como a estenose mitral é frequente, a estenose tricúspide, que é rara, passa desapercebida. No aumento do fluxo de sangue para o átrio direito durante a inspiração profunda, a manobra de Rivero-Carvallo intensifica o sopro, tornando-se procedimento auxiliar para o diagnóstico diferencial com a estenose mitral.

Eletrocardiograma

Quando o ritmo é o sinusal e a dilatação do átrio direito supera a hipertrofia, registram-se ondas P com grande amplitude, acima de 0,25 mV, nas derivações D2 e V1, por sua vez, o aumento do átrio direito pode ser expresso por reduzida voltagem do complexo QRS na derivação V1. A frequente coexistência da estenose mitral confunde os achados do registro gráfico. Nessa situação, a onda P nas derivações D2 – D3 – aVF está aumentada e larga.

Radiologia

No exame radiológico do paciente com estenose tricúspide isolada e grave, as veias cava superior e ázigo encontram-se dilatadas, mas não se nota dilatação da artéria pulmonar.

Ecodopplercardiograma

Apesar da visualização da valva tricúspide ser mais difícil, este exame tem se mostrado útil no diagnóstico da estenose tricúspide, identificando imagens de calcificação, espessamento e abaulamento.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Na estenose tricúspide isolada, que cursa com repercussão sistêmica de leve a moderada magnitude, o tratamento medicamentoso, notadamente os diuréticos, traz alívio aos sintomas e retarda o momento cirúrgico. A presença de ascite, edemas periféricos não controláveis e epistaxe são repercussões da estenose tricúspide grave. A cirurgia corretiva se impõe nesses casos. A dilatação por balão tem sido indicada por vários autores, entretanto, os resultados ainda são precários.

A decisão final do melhor procedimento, se comissurotomia ou implante de prótese, é tomada durante o ato operatório.

Insuficiência valvar tricúspide

A insuficiência tricúspide primária pode ocorrer de forma aguda ou lenta; entretanto, quando secundária à hipertensão pulmonar decorrente de outras doenças, é lenta e progressiva. A imperfeita aproximação das bordas das valvas na regurgitação tricúspide é frequentemente funcional e de instalação lenta.

As doenças que produzem hipertensão no VD levam à dilatação dessa câmara e à incapacidade de redução adequada do anel tricúspide durante a sístole. São exemplos: as doenças vasculares pulmonares primárias – *cor pulmonale* – ou as secundárias à hipertensão arteriolar pulmonar causada pela valvopatia mitral.

A síndrome de Eisenmenger é doença de natureza congênita que frequentemente compromete o VD. A lesão de Ebstein por implantação anômala das valvas tricúspides e a dilatação do anel tricúspide observada na síndrome de Marfan, assim como a degeneração mixomatosa no prolapso da valva tricúspide, são outras manifestações não muito frequentes causadoras de regurgitação tricúspide. A síndrome carcinoide com depósito de tecido fibroso sobre as cúspides, o mixoma de átrio direito e a endomiocardiofibrose são, igualmente, causas de comprometimento do aparelho valvar pouco frequentes. Fármacos anorexígenos também podem causar infecção tricúspide.

A natureza reumatismal, com o comprometimento primário do aparelho tricúspide, é encontrada em apenas 10 e 15% dos pacientes com doença reumática diagnosticada. Em tal situação, é frequente o comprometimento simultâneo de outras estruturas valvares.

A utilização crescente de exames complementares invasivos, como o cateterismo e o monitoramento hemodinâmico cardíaco na cabeceira do paciente, e a facilidade da infusão parenteral de medicação por meio de cateterismo venoso, expõem as estruturas valvares tricúspides à instalação de endocardite infecciosa e sequelas nas cúspides.

Quando pacientes viciados em drogas apresentam insuficiência tricúspide, sua etiologia pode ser atribuída à endocardite infecciosa por estafilococos.

O comprometimento das cordas tendíneas, consequente ao infarto agudo do miocárdio do VD, e a destruição das valvas tricúspides durante a evolução da endocardite infecciosa são duas das principais causas determinantes da insuficiência tricúspide de instalação aguda.

Fisiopatologia

Na insuficiência tricúspide, em sua forma aguda, assim como na forma crônica, o fluxo regurgitante passa para o átrio direito durante a sístole ventricular, constituindo-se em volume subtraído daquele que deveria compor o fluxo para a artéria pulmonar. O fluxo pulmonar reduzido dessa fração de volume compromete o débito cardíaco. Este, mais reduzido, ativa receptores específicos localizados na raiz da aorta e seio carotídeo, ativando o sistema neuro-humoral. Na forma aguda de instalação da doença, há o predomínio da ação do sistema nervoso simpático que resulta no aumento da resistência dos vasos de complacência. A resposta é o maior retorno venoso com consequente aumento do volume telediastólico. Na forma crônica, o maior tempo de exposição da doença permite melhor atuação dos mecanismos neuro-humorais por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e hormônio antidiurético que, atuando sobre os túbulos renais distais, mantém maior volume circulante. Em consequência, será mais evidente o maior volume telediastólico do VD. Em ambas as situações, a ação humoral impõe ao VD certa sobrecarga de volume na tentativa de manter o volume sistólico adequado. O maior volume telediastólico ventricular na fase adaptada da doença compensa a fração de volume sistólico desviada para o átrio direito e facilita o distanciamento das miofibrilas, desencadeando os mecanismos descritos por Frank-Starling, aumentando o desempenho da ejeção desse ventrículo e compensando a fração do volume sistólico desviada para o átrio direito.

Na forma crônica da doença, a maior tensão diastólica, provocada também pela sobrecarga de volume, é aproveitada como estímulo oncogênico para a formação de novas fontes proteicas contráteis, sarcômeros dispostos de forma linear.

Constitui a dilatação excêntrica do VD. Na instalação aguda não há tempo hábil para a atuação eficiente desses mecanismos. A resistência oferecida pela circulação pulmonar à ejeção ventricular é o maior determinante do prognóstico da evolução da doença.

A insuficiência tricúspide isolada e sem hipertensão pulmonar, como ocorre por sequela da endocardite infecciosa ou por traumatismos, é bem tolerada e com bom prognóstico. A sobrecarga de volume imposta à câmara ventricular direita é pequena na fase compensada da doença. A baixa resistência oferecida pela circulação pulmonar facilita a manutenção do fluxo sanguíneo para esse território e a tensão sistólica na parede do VD mantém-se com valores normais. Entretanto, a lesão valvar não é estática; a progressão da doença exige constante adaptação conseguida por meio de maior sobrecarga de volume imposta às câmaras cardíacas direitas. O desarranjo estrutural das novas miofibrilas formadas na parede ventricular reduz o volume sistólico que repercute sobre o desempenho do VE e a sobrecarga atrial acaba por se refletir sobre o território vascular venoso. É a fase de desadaptação da

doença.

Insuficiência tricúspide funcional

A insuficiência tricúspide funcional, secundária à dilatação acentuada do VD e do anel valvar tricúspide, concomitante à hipertensão pulmonar grave, consequente à estenose mitral reumatismal, tem prognóstico mais reservado. Os mecanismos adaptadores atuam sobre o VD, impondo uma dilatação mista excêntrica e concêntrica. Em situação especial, em que há aumento da resistência arteriolar pulmonar primária ou secundária à persistente hipertensão nesse território, as malformações congênitas das estruturas, que compõem a via de saída do VD, são consideradas condições adversas à vazão sistólica desse ventrículo.

Durante a sístole ventricular direita, os sarcômeros contraem-se com determinada força. A resultante da soma dessas forças é transferida para a massa de sangue contida na cavidade ventricular direita, responsável pela velocidade com que esse conteúdo sanguíneo desloca-se em direção à valva pulmonar e vasos do território pulmonar.

A resistência aumentada oferecida ao fluxo de sangue, ao passar pela árvore arteriolar pulmonar ou pelas reduzidas estruturas que dão vazão ao fluxo ejetivo ventricular direito, produzem um atrito que equivale a uma força que se opõe a esse deslocamento. A tensão desenvolvida na parede do VD no momento da sístole ventricular tem sido descrita como desencadeador mecânico das alterações celulares e biomoleculares que, de forma isolada ou em associação com o sistema neuro-humoral, ocasionam a hipertrofia concêntrica da parede ventricular.

Carpentier *et al.* admitem que as estruturas fibróticas do anel tricúspide são menos resistentes do que as que formam o anel mitral e toleram mal o regime de alta pressão intracavitária, dilatando-se precocemente, possibilitando o refluxo para o átrio direito.

A sobrecarga de volume para o VD inverte a relação volume/massa, causando maior tensão telediastólica na parede do ventrículo, sendo apontada por Grossman como estímulo formador de novas fontes proteicas contráteis dispostas de forma linear, responsáveis pela dilatação excêntrica dessa câmara. Esta contribui ainda mais para a formação de um aparelho valvar incompetente ao tracionar as cordas tendíneas, impedindo a correta mobilização e ajuste das bordas das cúspides.

A insuficiência tricúspide funcional, que se forma em decorrência da hipertensão pulmonar, determina não só uma sobrecarga de volume no VD, mas também sobrecarga de pressão e diminuição da complacência ventricular.

De forma semelhante ao descrito para a insuficiência tricúspide, que cursa com sobrecarga de volume, o desarranjo estrutural das novas miofibrilas do miocárdio ventricular e modificação do colágeno intersticial comprometem o volume sistólico dessa câmara, que acaba por influenciar o rendimento do VE. As repercussões sobre a circulação venosa caracterizam a fase de desadaptação das doenças. A dificuldade no esvaziamento do átrio direito, em função da progressiva redução da complacência do VD e do aumento do volume residual sistólico, é a responsável pelas manifestações e achados clínicos.

Quadro clínico

Quando a insuficiência tricúspide é dependente da hipertensão pulmonar, como ocorre na estenose mitral, os sintomas são fundamentalmente dessa doença. Os sintomas de cansaço e dispneia são menos frequentes e ocorrem na fase final de desadaptação. A queixa de angina de peito é frequente, pressão em átrio direito maior do que em raiz da aorta mesmo em ausência de coronariopatia. Náuseas, vômitos e anorexia se associam à congestão hepática e da mucosa gástrica.

Diagnósticos clínico e laboratorial

Ao exame físico observa-se, nas fases de maior repercussão da doença, estase jugular em que se notam duas impulsões durante a fase de diástole ventricular. À inspeção, notam-se em pacientes não obesos e não enfisematosos, impulsões paraesternais esquerdas na altura do terceiro e quarto espaços intercostais que correspondem às impulsões sistólicas do VD aumentado.

O VD aumentado determina, de maneira nítida, o movimento conhecido como sendo em báscula do precórdio correspondente ao impulso do VD seguido de retração do *ictus cordis*.

Ascite, hepatomegalia e icterícia são resultantes da descompensação grave da valva tricúspide, resultam em congestão hepática. O edema de membros inferiores é manifestação frequente causada pela hipertensão em átrio direito e dificuldade do retorno venoso.

O sopro de regurgitação, mais audível em área tricúspide, intensifica-se com a manobra de Rivero-Carvallo. Esse procedimento é útil para o diagnóstico diferencial com a insuficiência mitral. Essa manobra é ineficaz quando a pressão telediastólica está muito elevada pela sobrecarga de volume imposta ao VD, concomitante à reduzida complacência dessa câmara cardíaca.

Eletrocardiograma

O exame eletrocardiográfico revela a sobrecarga ventricular direita, além da presença de bloqueio incompleto de ramo direito nas doenças em estados graves. A perda do ritmo sinusal para a fibrilação atrial não é frequente.

Radiologia

A presença de VD aumentado em relação ao esquerdo, associado à rotação horária do coração e ausência do botão aórtico são os achados frequentes que contribuem para o diagnóstico. São igualmente informativas as imagens sugestivas de hipertensão venosa, veia cava dilatada e a arterial, proeminência acentuada da artéria pulmonar. A elevação das cúpulas diafragmáticas sugere a presença de ascite.

A visualização da veia ázigo denota grande elevação da pressão em átrio direito. Nessa situação, pode ser encontrado derrame pleural.

Ecodopplercardiograma

É técnica bastante sensível na avaliação diagnóstica. É exame não invasivo, e que nos mostra com acerto as condições pressóricas da câmara ventricular direita. Essa medida é usada para avaliação da gravidade da doença.

Cateterismo cardíaco

O resultado da desadaptação cardíaca pode ser comprovado por medidas obtidas por ecocardiograma ou cateterismo cardíaco. A análise da curva de pressão do átrio direito revela maior enchimento e dificuldade de esvaziamento do átrio direito e pressão sistólica no VD aumentado. Conforme a gravidade da regurgitação, a pressão atrial direita assemelha-se à do VD, o que é considerado como a ventricularização da pressão atrial. Os valores medidos das pressões sistólicas no VD e artéria pulmonar estão elevados. Valores de pressão sistólica inferiores a 40 mmHg nessas câmaras sugerem etiologia primária, enquanto os superiores a 60 mmHg indicam com maior probabilidade regurgitação tricúspide de etiologia secundária à hipertensão pulmonar. A ventriculografia do VD auxilia no diagnóstico e na avaliação quantitativa da insuficiência tricúspide.

Tratamentos clínico e cirúrgico

A insuficiência tricúspide isolada, sem hipertensão pulmonar, é bem tolerada e não exige correção cirúrgica. Nas endocardites infecciosas, a retirada da válvula infectada é aceita, desde que não haja hipertensão pulmonar associada. A restrição hídrica e fármacos, como os cardiotônicos, mantêm as condições hemodinâmicas satisfatórias do paciente.

A insuficiência tricúspide secundária à hipertensão pulmonar, desencadeada pela estenose mitral, por exemplo, é reduzida quando o defeito mitral é corrigido.

Quando o anel valvar tricúspide estiver exageradamente dilatado, como ocorre na estenose mitral grave associada, a tentativa de redução do anel valvar por meio de plastia de seus componentes juntamente com a correção do defeito mitral poderá abreviar o tempo para a redução das repercussões sistêmicas da disfunção das câmaras direitas.

Estenose valvar pulmonar

Conceito

A estenose valvar pulmonar é a forma mais comum de obstrução do VD isolada. A etiologia congênita é a mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 75% dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas. Resulta da fusão das cúspides valvares durante o desenvolvimento intrauterino. Algum grau de estreitamento do infundíbulo do VD pode acompanhar a lesão da valva pulmonar.

Em pacientes com a síndrome de Noonan, fácies triangular, hipertireoidismo, ptose palpebral, retardo mental e implantação baixa das orelhas, pode ocorrer displasia da valva pulmonar, com folhetos espessados, rígidos e mixomatosos que resultam em obstrução da via de saída do VD.

Quadro clínico

A estenose pulmonar grave pode vir acompanhada de defeitos nos septos interventricular ou interatrial, a exemplo do que ocorre na atresia pulmonar, permitindo a ocorrência de *shunt* da direita para a esquerda. Nesses casos, as manifestações tendem a ser precoces e caracterizam-se por cianose, hipoxemia e acidose metabólica. Tais crianças devem ser submetidas o quanto antes a procedimentos terapêuticos e, nos casos em que não há hipoplasia do anel valvar, a dilatação por balão tem se mostrado eficaz.

O quadro clínico dos pacientes com estenose pulmonar valvar após o período neonatal geralmente é diferente, e o grau de obstrução é o fator determinante de maior importância na evolução. Desse modo, segundo Braunwald, pode-se considerar didaticamente a seguinte classificação:

- Estenose leve: gradiente sistólico transvalvar inferior a 50 mmHg, ou pressão sistólica máxima do VD menor que 75 mmHg
- Estenose moderada: gradiente sistólico transvalvar entre 50 e 80 mmHg, ou pressão sistólica máxima do VD entre 75 e 100 mmHg
- Estenose grave: gradiente sistólico transvalvar maior que 80 mmHg, ou pressão sistólica máxima do VD superior a 100 mmHg.

Na maioria dos pacientes com estenose pulmonar leve, a doença habitualmente é descoberta por acaso, durante exame físico de rotina.

Nos casos moderados, a queixa mais frequente é a dispneia que acompanha os esforços físicos. Os sintomas decorrentes de insuficiência cardíaca podem estar presentes, quando o grau de obstrução do VD é mais significativo, ou o grau de adaptação ventricular à póscarga é menos satisfatório.

A ocorrência de fadiga, síncopes ou dores torácicas, durante os exercícios, está relacionada com a impossibilidade de aumentar o fluxo sanguíneo conforme a demanda.

Diagnósticos clínico e laboratorial

O exame físico geral pode demonstrar pulsação hepática que reflete vigorosa contração do átrio direito, correspondendo a estenose pulmonar grave. A presença de abaulamento paraesternal direito pode significar importante hipertrofia do VD que ocorre nos casos de obstruções moderadas ou graves.

A ausculta precordial mostra sopro sistólico ejetivo, em crescendo-decrescendo, áspero, mais intenso na borda esternal esquerda, irradiando-se para o lado esquerdo do pescoço. Esse sopro tende a ser mais intenso e com pico mais tardio nas estenoses pulmonares mais graves. Nesses casos, a duração do sopro é mais prolongada. Tal fato se deve ao prolongamento do tempo de ejeção do VD, o que faz com que o componente P2 da B2 ocorra mais tardiamente, seja hipofonético e às vezes se intensifique na inspiração. Também se pode encontrar B4 consequente à diminuição da complacência do VD ocasionada pela hipertrofia acentuada dessa câmara.

Eletrocardiograma

O ECG pode ser normal nos casos leves, enquanto nos casos moderados ou graves, ocorre desvio do eixo ventricular para a direita. Uma morfologia do complexo QRS em *rSR* nas derivações direitas pode ser encontrada nos casos menos graves, enquanto nos mais graves, uma morfologia em *QR* ou ainda em *R* puro; com inversão da onda *T*, são as alterações habitualmente presentes. As ondas *P* com amplitude aumentada (ondas *P* pulmonares) nas derivações D2 e V1 indicam um aumento do átrio direito que frequentemente é encontrado nos casos de estenose

pulmonar.

Radiografia de tórax

Nos pacientes com estenose pulmonar leve ou moderada, a radiografia de tórax habitualmente mostra um coração de tamanho normal e vasculatura pulmonar normal. A dilatação pós-estenótica do tronco da artéria pulmonar geralmente é evidente. O aumento do VD e do átrio direito é observado nos casos mais graves, acompanhados de redução da vasculatura pulmonar.

Ecocardiografia

A ecocardiografia bidimensional associada a estudo por Doppler possibilita a localização da obstrução e a avaliação da gravidade da estenose, podendo determinar de modo bastante confiável o gradiente sistólico transvalvar.

Cateterismo cardíaco

Tal procedimento também localiza a obstrução, avalia a sua gravidade e documenta a possível coexistência de outras malformações. É importante que se ressalte o cuidado que se deve tomar em pacientes com estenose crítica, durante o estudo hemodinâmico, para que o cateter não oclua perigosamente o orifício valvar.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Não existe tratamento clínico. O alívio da obstrução mecânica é necessário e a valvoplastia percutânea por cateter-balão transluminal deve ser tentada em crianças com estenose pulmonar típica, com obstrução de grau moderado ou grave, como solução paliativa. A valvotomia cirúrgica com acesso por meio de incisão feita no tronco da artéria pulmonar tem resultados excelentes. Obviamente, esses resultados dependem da idade do paciente quando do procedimento e da gravidade da lesão. Se o alívio cirúrgico for realizado durante a infância, a sobrevida dessas crianças é semelhante, a longo prazo, à de crianças não portadoras de valvopatias. Quando a reparação cirúrgica se processa na vida adulta, ainda assim os resultados são bons, mas quanto mais grave for a estenose e quanto mais tempo o VD for submetido à elevação da pós-carga, os resultados a longo prazo serão menos satisfatórios.

Nas crianças com estenose pulmonar leve, a conduta é conservadora e recomenda-se a profilaxia contra a endocardite infecciosa, não havendo necessidade de restrição de atividades físicas.

Prognóstico

A sobrevida dos pacientes portadores de estenose pulmonar até a adolescência e idade adulta é a regra.

Habitualmente, com o passar dos anos, pode ocorrer um aumento do orifício da valva, embora a hipertrofia do VD consequente à estenose pulmonar possa promover o surgimento de um estreitamento da via de saída, aumentando o grau da obstrução.

A longevidade da evolução dependerá fundamentalmente de três variáveis: gravidade da obstrução, progressão do grau inicial da obstrução e adaptação funcional do VD à sobrecarga pressórica a ele imposta.

Insuficiência valvar pulmonar

A dilatação do anel valvar pode ser consequente à hipertensão pulmonar de qualquer etiologia, como a estenose mitral, as pneumopatias crônicas ou a hipertensão da regurgitação pulmonar. A endocardite infecciosa compromete mais frequentemente as outras valvas cardíacas, mas deve ser considerada como causa possível de insuficiência pulmonar adquirida.

Outras condições podem levar mais raramente à insuficiência pulmonar. Merece citação a síndrome de Marfan, que mais frequentemente compromete as valvas aórtica e mitral. Eventualmente, alguns pacientes podem vir a desenvolver regurgitação pulmonar induzida por cirurgias corretivas de estenose pulmonar congênita ou tetralogia de Fallot.

As malformações congênitas da valva pulmonar que cursam com regurgitação englobam os folhetos

supranumerários, a ausência de folheto, folhetos malformados ou fenestrados. Podem ocorrer de modo isolado, porém habitualmente estão associadas a outras anomalias, tais como a tetralogia de Fallot, defeitos do septo interventricular e estenose pulmonar valvar. Quando isolada, a insuficiência congênita da valva pulmonar raramente causa regurgitação grave, permitindo uma adequada adaptação do VD à sobrecarga de volume e consequentemente uma longa sobrevida assintomática ou oligossintomática.

Causas menos comuns de regurgitação pulmonar que merecem citação englobam a síndrome carcinoide, lesão reumática, sífilis e lesões traumáticas por cateteres ou traumas torácicos.

Quadro clínico

A insuficiência valvar primária isolada causa sobrecarga de volume do VD que será tanto mais significativa quanto mais acentuada for a regurgitação. Tal situação pode ser bem tolerada por muitos anos, a menos que se complique por hipertensão pulmonar.

A regurgitação pulmonar, ocasionada por hipertensão pulmonar de qualquer etiologia, não costuma ser tão bem tolerada quanto a insuficiência pulmonar primária e geralmente é agravada por insuficiência ventricular direita.

Em nosso meio, tal situação é geralmente encontrada na evolução de pacientes portadores de pneumopatias crônicas (caracterizando o *cor pulmonale* crônico), ou na evolução tardia da estenose mitral, entre outras condições. Nesses pacientes, quando ocorre a falência do VD, as manifestações que mais frequentemente se fazem presentes são a dispneia progressiva, a tosse paroxística, a cianose central e a retenção hídrica com o surgimento de edema periférico, podendo chegar à anasarca.

Ocasionalmente, podem ocorrer episódios de síncope consequentes à queda do débito cardíaco do VE em função da falência do VD. Veias superficiais ingurgitadas e estase jugular significativa com pulsatilidade evidente são habitualmente encontradas.

Diagnósticos clínico e laboratorial

O exame precordial revela um VD hiperdinâmico produzindo impulsos sistólicos palpáveis na região paraesternal esquerda e pulsação sistólica palpável no segundo espaço intercostal esquerdo em função de dilatação da artéria pulmonar. Frêmitos sistólico e diastólico também podem ser encontrados na mesma região.

A ausculta precordial revela o componente P2 da B2 hipofonético ou ausente na insuficiência pulmonar congênita, porém muito acentuado nos casos de insuficiência pulmonar secundária à hipertensão pulmonar. Habitualmente, a B2 apresenta-se amplamente desdobrada em função do maior tempo de ejeção do VD decorrente de aumento do volume sistólico, fato este que também explica a ocorrência de sopro de ejeção mesossistólico mais proeminente no segundo espaço intercostal esquerdo.

A presença de uma terceira e/ou quarta bulhas originadas no VD geralmente acompanha o quadro auscultatório, podendo ser audíveis na borda esternal esquerda, intensificando-se com a inspiração.

Na ausência de hipertensão pulmonar, o sopro diastólico de regurgitação pulmonar é de alta frequência, com intensidade variável, mas habitualmente baixo, suave ou raramente áspero, apresenta um comportamento em crescendo-decrescendo com fase inicial crescente de curta duração, e é mais audível ao nível de terceiro e quarto espaços intercostais esquerdos com o paciente sentado.

Quando a regurgitação pulmonar é secundária, a hipertensão pulmonar excede 60 mmHg, o sopro tende a ser mais intenso, mais prolongado, e varia menos com a inspiração ou inalação de nitrito de amila. Recebe então a denominação de sopro de Graham Steell.

Eletrocardiograma

Na ausência de hipertensão pulmonar, o ECG reflete a sobrecarga diastólica do VD com complexos QRS de morfologia em rSR' nas derivações precordiais direitas. Quando a regurgitação pulmonar é secundária à hipertensão pulmonar, a morfologia do complexo QRS reflete sinais de hipertrofia do VD com padrão em QR ou R puro com ondas T invertidas. A onda P *pulmonale* (com amplitude aumentada) também pode ocorrer, demonstrando a existência de sobrecarga atrial direita.

Radiografia de tórax

O VD e a artéria pulmonar geralmente encontram-se dilatados, embora sejam sinais inespecíficos. Os campos pulmonares podem estar normais ou apresentar as alterações consequentes à doença de base (no caso de pneumopatias crônicas). A transparência aos raios X pode ser maior na região periférica dos pulmões nos casos de hipertensão pulmonar primária.

Ecocardiografia

A ecocardiografia bidimensional revela dilatação do VD. O septo interventricular mostra movimentação anormal característica das sobrecargas volumétricas. Nos pacientes com hipertensão pulmonar, o exame revela hipertrofia ventricular direita. O estudo com Doppler é bastante sensível na detecção de regurgitação pulmonar.

Tratamentos clínico e cirúrgico

Geralmente, a regurgitação pulmonar é bem tolerada, não necessitando de tratamento específico. A utilização de medicamentos cardiotônicos pode ser considerada nos casos em que ocorre disfunção do VD.

A correção das condições primárias, quando possível, como na estenose mitral, costuma trazer benefícios ao paciente, melhorando a regurgitação pulmonar.

O tratamento cirúrgico da insuficiência pulmonar primária só é considerado ocasionalmente quando ela se associa à insuficiência ventricular direita. Nesses casos, pode ser indicada a substituição valvar.

Valvopatias associadas

O fato de as lesões valvares poderem afetar mais de uma valva, bem como causar, em cada uma delas, mais de um tipo de lesão – estenose, insuficiência ou dupla lesão –, resulta em quadros clínicos variados. Estes dependem do tipo de lesão preponderante, da gravidade de cada uma delas e também de quais sejam as valvas comprometidas. Considerando-se que temos quatro valvas cardíacas, que cada uma delas pode se encontrar em quatro situações diferentes, calcula-se que existem 255 possibilidades de associações, podendo cada uma delas apresentar manifestações clínicas diferentes.

Dupla lesão valvar

Dupla lesão valvar é a associação de estenose e insuficiência em uma mesma valva. Pode ocorrer por alteração anatômica, funcional ou ainda como sequela do tratamento invasivo.

Alteração anatômica

O próprio comprometimento valvar pode acarretar concomitantemente a insuficiência e a estenose, como no caso da fibrose causada pela doença reumática, ou da calcificação que se desenvolve nos idosos. A imobilização dos folhetos faz com que o orifício quase seja fixo tanto na sístole como na diástole.

Alteração funcional

É muito frequente e ocorre quando uma das lesões é determinada por disfunção transitória, ou seja, por exemplo, uma insuficiência mitral pode ser tão importante, acumulando tanto sangue no átrio esquerdo que, durante a diástole, quando o átrio deve se esvaziar, o fluxo encontra uma resistência relativa, ou seja, há uma desproporção em relação à área valvar. O mesmo pode ocorrer em relação à insuficiência funcional quando, no caso da valva mitral, o VE se dilata, por exemplo, durante um surto de atividade reumática e na EAo, por exemplo, em um hipertenso que tenha a aorta dilatada. Existem inúmeras situações.

Iatrogenia

A sequela do tratamento invasivo é frequente, ou seja, a dilatação de uma valva estenosada pode levar à insuficiência e, mais raramente, pode ocorrer o contrário, ou seja, a restauração de uma valva insuficiente ficar com discreta estenose. Isso ocorre com maior frequência nos implantes valvares porque nem sempre as próteses têm o

tamanho idêntico ao das valvas naturais e, geralmente, tornam-se estenóticas. Assim, há vários mecanismos que levam uma valva a se apresentar com dupla lesão.

A manifestação clínica será, de início, a da lesão predominante, podendo obviamente apresentar-se de maneira muito diversificada.

O tratamento das duplas lesões segue o mesmo princípio das lesões isoladas; só é preciso ter em mente que os procedimentos reparadores conservativos nem sempre têm o devido êxito e, com maior frequência, os substitutos valvares são necessários.

Lesões multivalvares

O comprometimento associado de mais de uma valva se deve à etiologia de acometimento mais amplo e/ou à própria evolução hemodinâmica abrangendo as outras valvas. O quadro clínico é muito variado, dependendo da gravidade de cada lesão; entretanto, se o comprometimento for igual, de um modo geral, as manifestações clínicas serão produzidas pela valva mais proximal. Assim, pacientes mitroaórticos apresentam manifestação de valva mitral, mitrotricúspide, da tricúspide.

Quanto à etiologia

Em nosso meio, a maioria das valvopatias é o resultado da cardiopatia reumática. Esta, por sua vez, acomete o coração como um todo, lesando com maior frequência a valva mitral, depois a aórtica e mais raramente a tricúspide. Na maioria dos casos de doença reumática, há comprometimento mitroaórtico. A endocardite infecciosa também pode acometer mais de uma valva. Inicia-se em uma valva já lesada, mas pode propagar-se para outras. A calcificação em idosos também se inicia em uma valva já lesada, ou mesmo normal, que sofra maior impacto, como no caso dos pacientes hipertensos na aórtica, mas geralmente o acometimento é multivalvar. A degeneração mixomatosa também pode comprometer as valvas mitral e aórtica, levando ambas à regurgitação.

A associação da *estenose mitral à insuficiência aórtica* ocorre em dois terços dos pacientes com estenose mitral e em 90% dos casos a lesão é discreta. A estenose mitral diminui a sobrecarga de volume ventricular esquerdo, característica da insuficiência aórtica. A associação da *estenose mitral à aórtica* mascara as manifestações clínicas da EAo. O débito cardíaco tende a ser menor do que nos pacientes com EAo isolada. A correção da estenose mitral em pacientes com EAo não reconhecida pode impor uma súbita carga hemodinâmica ao VE, que pode levar a edema agudo do pulmão. A associação da *EAo à insuficiência mitral* é grave, mas não frequente. A obstrução ao fluxo ventricular esquerdo aumenta o fluxo da regurgitação mitral, enquanto esta diminui a pré-carga necessária para a manutenção do volume ejetado pelo VE na EAo, resultando em débito cardíaco diminuído e acentuada hipertensão venosa pulmonar e atrial esquerda. A associação da *insuficiência aórtica à mitral* é relativamente frequente, podendo ser causada por cardiopatia reumática ou degeneração mixomatosa de ambas as valvas ou dilatação de ambos os anéis nas doenças do tecido conectivo. Os dados clínicos da insuficiência aórtica geralmente são predominantes. Quando as lesões são graves, essa combinação não é tolerada. Quando a insuficiência mitral é secundária, em função de dilatação do anel, ele deve ser reconhecido para que não seja tratado cirurgicamente sem necessidade.

Quanto à evolução hemodinâmica

A própria evolução de uma valvopatia pode levar ao comprometimento de outras valvas cardíacas. Assim, o folheto posterior da valva mitral na insuficiência aórtica se abre com dificuldade em função de pressão exercida pelo fluxo vindo da aorta e produz a estenose mitral funcional chamada de Austin Flint. Quando essa pressão aumenta muito, pode ocasionar um sopro de regurgitação mitral no final da diástole, enquanto a valva ainda estiver aberta, ou o miocárdio pode se deteriorar de tal maneira que a sua dilatação desorganize a estrutura do aparelho valvar mitral, levando à insuficiência mitral secundária. A insuficiência mitral, muitas vezes em fase avançada, com insuficiência ventricular direita, pode dilatar o anel valvar tricúspide levando à insuficiência.

Conduta

Nas valvopatias associadas alguns sintomas podem estar mascarados pela presença de outros, às vezes, mais exuberantes. A abordagem desses pacientes merece cuidado especial para que o tratamento de uma valva não

complique ainda mais a outra, já lesada. Assim, o momento cirúrgico deve ser muito bem indicado para que, se possível, já se corrijam todos os problemas simultaneamente.

As lesões associadas formam outra categoria de doença, caracterizada pela variedade de formas clínicas que podem se manifestar. Os pacientes com tais lesões apresentam risco maior pela soma das próprias lesões valvares, e também pela disfunção miocárdica que ocorre mais precocemente e com maior gravidade.

Considerações finais

Indicação clínica de anticoagulação

Em valvopatias, a anticoagulação é recomendada em algumas situações unanimemente aceitas e, em outras, com alguma controvérsia.

As alterações hemodinâmicas advindas das lesões da valva mitral levam à sobrecarga do átrio esquerdo que, em menor ou maior grau, hipertrofia-se, acarretando um desarranjo nas fibras do nó sinoatrial, responsável pela irregularidade do ritmo cardíaco, levando frequentemente à fibrilação atrial. Por outro lado, a dificuldade do sangue em escoar livremente de uma para outra câmara cardíaca leva à estase sanguínea, que propicia a formação de trombo. Esta, associada à alteração do ritmo, torna-se foco produtor de êmbolos.

Esse é o motivo pelo qual a anticoagulação é recomendada, utilizando dicumarínicos orais, para todos os pacientes com estenose ou insuficiência mitral que estejam em fibrilação atrial e apresentem trombo no átrio esquerdo ou já tenham apresentado um episódio de embolismo. Para aqueles com estenose mitral ou prolapso valvar mitral e fibrilação sem a presença evidente de trombo, nenhum episódio embólico prévio e idade inferior a 75 anos, utilizam-se, com alguma controvérsia, os antiadesivos e os antiagregantes plaquetários, preferencialmente o ácido acetilsalicílico na dosagem de 325 mg/dia.

Os pacientes com valvopatia aórtica são menos sujeitos às variações do ritmo cardíaco porque as repercussões para o átrio esquerdo são mais discretas. Assim sendo, a anticoagulação, nesses casos, raramente está indicada. Entretanto, em casos avançados de insuficiência cardíaca, o tromboembolismo pode ocorrer, quando então, indica-se anticoagulação.

Outra situação em que é rotina o uso de anticoagulante é o tratamento dos portadores de prótese mecânica, em qualquer local e por toda a vida. A cardioversão, muitas vezes necessária para pacientes com lesão mitral, requer o uso de anticoagulantes para evitar o tromboembolismo que pode ocorrer nessa situação. A ecocardiografia transesofágica deve ser realizada para verificar e identificar trombos. Na sua presença, deve-se utilizar dicumarínico oral e manter a relação normalizada internacional (INR, do inglês, *international normalized ratio*) entre 2 e 3, por 3 semanas antes da cardioversão, como profilaxia do risco causado pela estase sanguínea consequente à fibrilação atrial, e 4 semanas após, porque o atordoamento miocárdico, causado por esse procedimento, independentemente de seu resultado, também pode ser uma fonte de êmbolos. Na ausência de trombo, a cardioversão pode ser realizada na vigência de heparina e posterior manutenção com dicumarínico oral.

Profilaxia da doença reumática

A profilaxia da doença reumática fez cair drasticamente sua incidência, bem como da infecção estreptocócica. A *profilaxia primária* visa combater esta ou qualquer infecção estreptocócica, prevenindo assim a doença reumática, enquanto a *profilaxia secundária* visa combater a recorrência da doença naquela população com elevada taxa de probabilidade.

Profilaxia primária

Deve ser feita em todos os indivíduos, particularmente em crianças e adolescentes, com infecção por estreptococo beta-hemolítico do grupo A, lembrando a incidência em 3% da população em geral. O progresso da produção da penicilina afastou de vez as impurezas, responsáveis pelos processos alérgicos. Hoje se pode usá-la com maior segurança. Os testes recomendados antigamente são indicados erroneamente, uma vez que a resposta anafilática é qualitativa e não quantitativa, o que significa que o próprio teste, por si só, injetaria dose suficiente para desencadear o processo alérgico. No caso de criança sensível, asmática, alérgica, com urticárias frequentes, deve-se preferir a via oral (VO) e não a parenteral. Outra alternativa é a sulfadiazina, 0,5 a 1 g/kg. Nos casos de

hipersensibilidade aos dois medicamentos, usa-se como alternativa a eritromicina na dosagem de 250 mg/dia, com o cuidado de não prolongar muito o tratamento a ponto de criar resistência.

Profilaxia secundária

O maior problema da profilaxia secundária é que a melhor via para se obter o efeito desejado é a intramuscular (IM), o que dificulta a aceitação por parte de muitos pacientes. A penicilina por via parenteral reduz a infecção estreptocócica a 5% e a recorrência reumática a menos de 1%, comparada com a de 80% antes da profilaxia secundária. A penicilina VO e a sulfa reduzem a infecção estreptocócica a 18 ou 20%. Deve-se utilizar penicilina benzatina na dose 1.200.000 unidades (U), IM, a cada 21 dias e, para crianças até 12 anos, 600.000 U também a cada 21 dias. Se a administração IM for totalmente inviável, utiliza-se então penicilina V 250 ou 500 mg/dia e, para pacientes alérgicos, eritromicina VO, 250 ou 500 mg/dia.

Erradicação do foco

Todo tratamento profilático só pode ser instituído após erradicação do foco infeccioso.

Duração da profilaxia

Como o reumático nasce com *hipersensibilidade estreptocócica*, a profilaxia deveria manter-se por toda vida. Entretanto, na *prática clínica*, esta obedece à seguinte orientação: para crianças, mantém-se o esquema até 18 anos de idade; adultos, até 5 anos após o último surto. Essa conduta resulta do fato da incidência de recorrência, com o tempo, tornar-se menos frequente. Após a interrupção do procedimento, deve-se fazer acompanhamento pelos títulos de antiestreptolisina O (ASLO, do inglês, *anti-streptolysin O*) de 3 a 4 vezes ao ano, sabendo-se que, se os títulos se elevarem, novos surtos da doença ocorrerão, clinicamente detectáveis ou não. Em alguns casos, a profilaxia é aconselhada durante toda a vida, levando em conta indivíduos em que a suspensão da profilaxia faz recorrer a estreptococcia; indivíduos que vivem e trabalham em ambientes confinados: enfermeiros, médicos, pessoal hospitalar; indivíduos com características próprias ou familiares, com grande intensidade de recorrência de estreptococcias; e particularmente nos portadores de cardiopatias valvares residuais.

Situações que interferem na profilaxia

O absenteísmo ou irregularidade na medicação ocorre com certa frequência em período de férias escolares, mudança de colégio ou de residência; intensidade do aporte bacteriano e natureza dos germes; formas *L*, que só crescem em meios onde há bactérias produtoras de penicilinase.

Efeitos nocivos

A profilaxia secundária, após 10 ou 15 anos, pode determinar afecções digestivas por destruição da flora e infecções secundárias por germes de competição; entretanto, esses efeitos são discretos e não afastam o valor da profilaxia.

Portadores de estreptococos

Há indivíduos que, embora não tenham a doença ativa, são portadores de estreptococos. Se esses indivíduos morarem com reumáticos, deverão ser tratados.

Profilaxia para endocardite infecciosa

A instituição sistemática da profilaxia diminui significativamente a incidência dessa doença nos pacientes em alto risco. Assim, a American Heart Association (AHA) e a British Society for Antimicrobial Chemoterapy padronizaram os casos com indicação para profilaxia, conforme as condições do doente e dos procedimentos com risco de contaminação.

A profilaxia sistemática para endocardite infecciosa deve ser instituída nos pacientes de alto risco com:

- Substitutos valvares
- Endocardite infecciosa prévia, mesmo sem cardiopatia

- Cardiopatias congênitas
- Valvopatias, mesmo após correção cirúrgica
- Cardiomiopatia hipertrófica
- Prolapso de valva mitral com regurgitação valvar.

Os pacientes com prolapso da valva mitral, que apresentam sopro, devem submeter-se à profilaxia para endocardite. Essa exigência deve ser mais rigorosa se o paciente for do sexo masculino e tiver mais de 40 anos.

Procedimentos com risco de contaminação

A profilaxia deve ser recomendada para as seguintes intervenções: procedimentos que induzem sangramento gengival ou mucoso, englobando limpeza; extração dentária; tonsilectomia acompanhada ou não de adenectomia; operações envolvendo mucosa intestinal ou respiratória; broncoscopia com broncoscópio rígido; escleroterapia para varizes esofágicas; dilatação esofágica; cirurgia de vesícula biliar; cistoscopia; dilatação uretral; cateterismo ou operação do trato urinário na presença de infecção; cirurgia prostática; incisão e drenagem de tecido infectado; histerectomia vaginal; parto normal na presença de infecção.

Esquema profilático para cavidade oral evia respiratória superior

A AHA estabeleceu uma série de recomendações a serem adotadas antes da manipulação para tratamentos dentários ou procedimentos no trato respiratório ou no esôfago. Considerado o grau de risco: para *risco moderado*, o paciente deve tomar amoxicilina 2 g, VO, 1 h antes do procedimento; e para os alérgicos à penicilina, indica-se cefalodril na posologia de 2 g, também 1 h antes, ou azitromicina, bem como claritromicina 500 mg na hora precedente. No *risco elevado*, a ampicilina deve ser ministrada.

Esquema profilático para intervençõesgastrintestinais e geniturinárias

O *esquema padrão para alto risco* recomendado pela AHA é o seguinte: ampicilina 2 g via intravenosa (IV) ou IM, mais gentamicina 1,5 mg/kg IV ou IM (não exceder 120 mg), 30 min antes do procedimento; 6 h após a dose inicial, 1 g IM ou IV de ampicilina ou 1 g oral de amoxicilina. *Para pacientes alérgicos à penicilina*; vancomicina 1 g IV, administrado por 1 h mais gentamicina 1,5 mg/kg IV ou IM (não exceder 120 mg), 30 min antes do procedimento. Regime alternativo para pacientes de moderado risco: amoxicilina 2 g, oral, 1 h antes do procedimento ou ampicilina 2 g IM ou IV, 30 min antes. *Para pacientes alérgicos à penicilina*: vancomicina 1 g IV durante 1 e 2 h, completando a infusão meia hora antes do procedimento.

A profilaxia para endocardite dispõe de alguns conceitos muitos claros. Em primeiro lugar, é um procedimento padronizado por estudos multicêntricos que deve ser seguido rotineiramente para evitar danos irreparáveis. Assim, não existe razão para iniciar-se a profilaxia antes de 1 h da bacteriemia; o pico de atividade do antibiótico deve coincidir com a bacteriemia; a manutenção do antibiótico só deve ser utilizada em casos recomendados, para que não haja o aparecimento de microrganismos resistentes. A dose indicada do medicamento é sempre alta e deve ser seguida para garantir níveis séricos satisfatórios.

Os pacientes devem ser esclarecidos quanto à necessidade desse procedimento para que sempre peçam a orientação médica antes de se submeterem a alguma intervenção.

Panorama atual das valvopatias

A epidemiologia das valvopatias tem se modificado com o decorrer do tempo. A mudança de hábito, as condições sociais, o controle de algumas doenças, a maior incidência de outras e a longevidade contribuem para essas alterações. Antigamente, ao se pensar em valvopatias, associava-se sempre à doença de nível socioeconômico baixo, na qual há desnutrição, promiscuidade e baixas condições de higiene, propiciando a contaminação e facilitando o aparecimento da doença reumática ou endocardite infecciosa com posterior lesão valvar. Apesar da doença reumática ter contingente imunológico, há necessidade do fator de contaminação que, de certo modo, pode ser controlado com medidas profiláticas adequadas.

O maior espectro antimicrobiano existente atualmente e o melhor nível socioeconômico teoricamente deveriam extinguir a endocardite; entretanto, o uso de medicamentos e a maior incidência de doenças que diminuem a imunidade tornam os casos ainda mais graves. Por outro lado, a resistência desenvolvida pelo agente

antimicrobiano faz com que essa doença não se extinga e haja microrganismos cada vez mais virulentos.

A longevidade também é responsável por um número cada vez maior de valvas degeneradas e calcificadas que se tornam estenóticas, insuficientes ou com dupla lesão. O diagnóstico e a maneira de tratar o paciente com prolapso valvar também se modificaram no decorrer desses últimos anos e muita experiência foi acumulada na conduta desses anos.

A dilatação valvar por balão por meio de cateterismo cardíaco trouxe uma alternativa de tratamento para as estenoses. No caso da estenose mitral não calcificada, ela retarda a evolução natural da doença em pelo menos 10 anos. Na valva aórtica, esse procedimento tem se limitado a casos de extrema necessidade intervencionista, porém com total contraindicação cirúrgica.

No âmbito dessa problemática, ainda é muito discutível a oportunidade da indicação cirúrgica. A restauração valvar pela comissurotomia, pela anuloplastia e outras técnicas preservativas estão conquistando seu espaço; entretanto, nem sempre as condições anatômicas permitem sua realização e o implante de um substituto valvar se faz necessário. Assim, deve-se ter sempre em mente que ainda não foi encontrado esse substituto ideal, e as complicações causadas pelo implante de prótese, seja ela metálica ou biológica, ainda são sérias. Na verdade, ainda hoje, a substituição de uma valva significa, para o paciente, apenas estar trocando a doença. Entretanto, apesar da consciência desse fato, o tratamento cirúrgico algumas vezes se impõe. Assim, o critério de indicação cirúrgica também exige, além de grande competência, muito bom senso para estabelecer o momento adequado para indicar a cirurgia.

Espera-se, para o futuro próximo, uma solução satisfatória para esse problema. Algumas pesquisas talvez já não tragam esperanças para a sua solução. Será que a clonagem da própria valva não poderá ser uma alternativa? Ou será que o diagnóstico precoce da valvopatia pode eventualmente possibilitar, não o tratamento, mas a interrupção da doença em uma fase em que ela ainda é assintomática, uma vez que as alterações decorrentes da evolução natural são induzidas pelos mecanismos compensatórios que, por sua vez, são desencadeados por estímulos mecânicos e neuro-hormonais em nível celular?

Capítulo 50

Cardiopatias e Miocardites

Charles Mady, Fábio Fernandes, Edmundo Arteaga-Fernández e Félix J. A. Ramires

Cardiomiopatia Dilatada

Conceito e epidemiologia

Conforme classificação contemporânea, as cardiomiopatias são definidas como um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção elétrica ou mecânica, que invariavelmente apresentam hipertrofia inapropriada ou dilatação, de etiologias diversas e frequentemente genéticas. As cardiomiopatias podem estar confinadas ao coração ou fazer parte de uma doença sistêmica, evoluindo para insuficiência cardíaca (IC) ou morte súbita.

A cardiomiopatia dilatada é a forma mais frequente de apresentação clínica, caracterizada por dilatação ventricular e disfunção.[1] A cardiomiopatia dilatada idiopática é aquela de origem desconhecida, excluídas as causas secundárias: hipertensão arterial, doenças coronarianas, valvares, congênitas, miocardite, hipertensão pulmonar e dilatação do ventrículo direito (VD) isolada.

Nos EUA, sua incidência é de 5 a 8 em 100.000 habitantes na população geral, o que representa um quarto das cardiomiopatias dilatadas, com prevalência ajustada à idade de 36 em 100.000 na população geral, sobrevida em 5 anos de 25 a 65%, conforme o estágio evolutivo, e mortalidade anual de 10.000 casos.[2–4]

Pacientes do sexo masculino e de cor negra apresentam um risco 2,5 vezes maior, quando comparados com pacientes de cor branca do sexo feminino.[5]

Etiopatogenia

Tendo em vista que a presença de disfunção e dilatação cardíacas pode ser resultante de uma grande variedade de doenças adquiridas e hereditárias, a diferenciação entre cardiomiopatia dilatada idiopática das formas secundárias e potencialmente reversíveis é de grande importância terapêutica e prognóstica (Tabela 50.1).[6]

A cardiomiopatia dilatada idiopática é considerada doença de origem multifatorial, sendo vários os mecanismos relacionados. Dentre estes, destacam-se fatores genéticos, virais, autoimunidade a antígenos epítopos miocárdicos e fatores adquiridos, como infecciosos, metabólicos e tóxicos.[7]

As hipóteses viral, autoimune e genética são as mais aceitas por serem responsáveis pela etiopatogenia da cardiomiopatia dilatada.[5]

A hipótese autoimune embasa-se no achado de autoanticorpos séricos em pacientes com cardiomiopatia dilatada.[8] São descritos autoanticorpos contra miosinas de cadeia pesada alfa e beta, proteínas sarcoplasmáticas, enzimas mitocondriais e receptores beta-adrenérgicos e muscarínicos.[9,10] Esse processo autoimune pode ser deflagrado por diversas formas de agressão, tais como infecções virais e bacterianas. O mimetismo entre proteínas virais e bacterianas com moléculas cardíacas desencadeia a autorreatividade e a produção de anticorpos contra antígenos cardíacos.[7]

Algumas formas de cardiomiopatia dilatada hereditária não podem ser diferenciadas pelo padrão anatomopatológico, dessa forma, a distinção depende do padrão de transmissão. Formas autossômicas recessivas, autossômicas dominantes e ligadas ao cromossomo X são descritas. Cerca de 20 a 30% dos parentes em primeiro

grau de pacientes com cardiomiopatia dilatada podem apresentar algum grau de comprometimento miocárdico. A implicação desse achado é de grande importância para a avaliação de familiares para comprometimento miocárdico.[2] Outras formas de cardiomiopatia dilatada familiares estão relacionadas com mutações específicas de miosina de cadeia pesada e de troponina e com a deleção/mutação do gene da distrofina nos miócitos cardíacos.[11]

Tabela 50.1 Causas conhecidas de cardiomiopatia dilatada.

Toxinas	Álcool Agentes quimioterápicos Cobalto Agentes retrovirais Fenotiazinas Monóxido de carbono Cocaína Mercúrio Anormalidades metabólicas Deficiências nutricionais (tiamina, selênio, carnitina) Distúrbios endocrinológicos (hipotireoidismo, acromegalia, tireotoxicose, doença de Cushing, feocromocitona, diabetes melito) Distúrbios de eletrólitos (hipocalcemia e hipofosfatemia)
Inflamatórias	–
Infecciosas	–
Virais (vírus Coxsackie, citomegalovírus, HIV etc.)	Rickéttsia Bactéria (difteria) Fúngica Parasitória (toxoplasmose, triquinose, doença de Chagas)
Não infecciosas	Doenças reumatológicas (esclerodermia, lúpus, dermatopolimiosite etc.) Miocardite por hipersensibilidade Sarcoidose
Causas neuromusculares	Distrofia muscular de Duchenne Distrofia miotônica Ataxia de Friedreich
Cardiomiopatias familiares	–
Alterações de estruturas contráteis	Distrofinas e proteínas de membrana nuclear (emerina e proteínas laminares), a maioria ligada ao X

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Fisiopatologia

A IC é o resultado de agressões ao tecido miocárdico, como as que ocorrem em sobrecargas de volume, de pressão, inflamações ou isquemia. Em muitos casos, porém, a retirada do fator causal não leva à reversão da disfunção. Isso ocorre porque essa agressão desencadeia um processo de remodelamento miocárdico, envolvendo os compartimentos miocítico, vascular e intersticial com repercussões clínicas no tamanho, massa, geometria e função cardíacos.[12] Conforme descrito por Cohn, o remodelamenrto, e não a disfunção contrátil, é a chave para a depressão da fração de ejeção e esta deve ser encarada como um marcador clínico de alterações estruturais e de geometria que ocorrem no miocárdio, à medida que a síndrome de IC progride.[13]

As alterações estruturais que contribuem para a deterioração hemodinâmica na cardiomiopatia dilatada são: fibrose miocárdica, os diferentes tipos de colágeno, aumento da atividade das metaloproteinase, desenvolvimento de hipertrofia, ativação do sistema reninaangiotensina-aldosterona e outros neuro-hormônios, expressão de determinados componentes do sistema imune, tais como as citocinas e a inflamação miocárdica.[14–16]

Anatomia patológica

A alteração morfológica descrita em pacientes com cardiomiopatia dilatada é a dilatação de ambos os ventrículos e átrios. Podem também estar presentes trombos intracavitários, espessamentos focais dos folhetos mitral, tricúspide e dilatação dos anéis valvares.[6]

A alteração estrutural histológica é representada pelo acúmulo inadequado de colágeno e hipertrofia nos diferentes compartimentos do miocárdio, promovendo desorganização da morfologia do coração e dilatação ventricular.

Soufen constatou, em pacientes com cardiomiopatia dilatada de diferentes etiologias, que a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) era caracterizada por fibrose miocárdica, sendo maior na alcoólica e na hipertensiva, quando comparadas à idiopática.[17] Assim, pode-se sugerir que algumas etiologias, por meio de seus mecanismos patogênicos, determinariam alterações histológicas diferentes e evoluções prognósticas distintas, mas ainda é incerto se existe relação direta entre elas.

Exame físico

Dependendo do grau de IC e da causa de seu aparecimento podem predominar os sinais de congestão venosa pulmonar, tais como dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna ou os sinais de congestão venosa sistêmica, tais como estase jugular, hepatomegalia e edema de membros inferiores. Arritmias, tromboembolismos e até morte súbita podem fazer parte da apresentação clínica.

À ausculta cardíaca podem ser detectados sopros ou bulhas acessórias, como a terceira bulha (B3) e o ritmo de galope, sinais de falência ventricular. Hiperfonese de segunda bulha (B2), à custa do segundo componente (pulmonar), por aumento de pressão em território pulmonar, também pode ser evidenciada.

Exames complementares

Ao eletrocardiograma (ECG), podem ser observados taquicardia sinusal, distúrbios de condução, hipertrofia, alterações de repolarização ventricular, ondas “q” patológicas e arritmias cardíacas. Os distúrbios de condução descritos são: bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueios divisional anterossuperior e atraso final de condução.[18]

A radiografia de tórax evidencia cardiomegalia e sinais de congestão.

As imagens cardíacas obtidas por métodos de imagem, como ecocardiograma e ressonância magnética (RM), são utilizadas para determinar tamanho da cavidade ventricular, espessamento da parede, fração de ejeção e encurtamento, bem como para excluir todas as causas reversíveis de disfunção ventricular.

Ao ecocardiograma evidencia-se dilatação do VE, sem aumento de espessura ventricular, depressão da função

sistólica, graus variáveis de disfunção diastólica, disfunções valvares, trombos intracardíacos, estimativas indiretas de pressão intraventricular e de pressão arterial sistólica pulmonar. O ecocardiograma também é importante no acompanhamento de parentes com antecedentes de cardiomiopatia hereditária.[19]

À RM observam-se aumento dos ventrículos, átrios e espessamento uniforme da parede. Pela cinerressonância magnética pode-se quantificar a massa ventricular e os volumes ventriculares para a determinação do grau de disfunção. As imagens obtidas pela RM são inespecíficas, no entanto em alguns casos podem-se diferenciar formas dilatadas idiopáticas de isquêmicas ou hemocromatose cardíaca. O afilamento da parede segmentar é característica que sugere área de infarto antigo, já o espessamento uniforme e o aumento das trabéculas do VE são mais característicos de cardiomiopatia dilatada idiopática. A hemocromatose cardíaca caracteriza-se pela perda de sinal ao *spin-echo* e *gradiente-echo* miocárdico.[20]

A biopsia endomiocárdica do VD é um método complementar invasivo que dá importantes informações diagnósticas e prognósticas. É utilizada na avaliação de pacientes com suspeita de causas específicas de cardiomiopatias e no diagnóstico de miocardite.[21]

Tratamento

O tratamento da cardiomiopatia dilatada consiste na identificação das possíveis causas reversíveis de dilatação cardíaca e dos fatores desencadeantes de IC.

O tratamento clínico da cardiomiopatia dilatada é o mesmo da síndrome de IC manifesta.[22] Restrições hídrica e salina devem ser observadas. A ingestão de sal recomendada é de 3 a 4 g/dia e a restrição hídrica é individualizada.

Todos os agentes inotrópicos positivos, com exceção da digoxina, pioram o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada. Em contrapartida, a digoxina não ocasiona aumento da mortalidade e reduz o número de internações por recorrência de IC. Deve ser prescrita aos pacientes sintomáticos com comprometimento sistólico da função do VE.[23]

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser utilizados inicialmente em doses baixas, principalmente naqueles pacientes internados, com creatinina sérica > 2,5 mg/dℓ, hipotensão arterial, sódio sérico baixo, devendo ser titulada progressivamente até a dose máxima. São os medicamentos com comprovada eficácia no acompanhamento de pacientes com IC.[22]

A espirolactona é utilizada nos pacientes em classes funcionais III e IV na dose de 25 mg em conjunto com o medicamento padrão. Não deve ser prescrita nos casos em que a creatinina está acima de 2,5 mg/dℓ.[22]

Os betabloqueadores são fármacos que melhoram prognóstico, função e qualidade de vida em pacientes com IC. Devem ser utilizados após otimização clínica com digitálico, diuréticos e inibidores da ECA. Devem ser iniciados em doses baixas e aumentados de acordo com a tolerabilidade clínica do paciente.[18,22]

Fatores prognósticos

Os dados epidemiológicos das cardiomiopatias e os de sua principal manifestação, a IC, mostram que os marcadores de prognóstico são fundamentais e necessários para definir grupos de alto risco que necessitem de tratamento específico – procedimentos cirúrgicos como transplante cardíaco, cardiomioplastia, reconstrução do VE e troca valvar.

O prognóstico de pacientes com cardiomiopatia dilatada pode ser estratificado por critérios clínicos, laboratoriais, hemodinâmicos e morfológicos.[24–28]

Presença de B3, hipotensão arterial são fatores clínicos prognósticos adversos em pacientes com cardiomiopatia dilatada.[24,25]

Os fatores relacionados com a capacidade funcional também são importantes sinalizadores de prognóstico. A avaliação subjetiva da classe funcional pelos critérios da New York Heart Association (NYHA) é muito utilizada, tanto na prática clínica como em estudos clínicos e está relacionada com o prognóstico das cardiomiopatias de forma não independente. O teste de distância caminhada em 6 min é mais objetivo para avaliação clínica funcional, mas a medida do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) durante o pico do exercício é uma medida objetiva, quantitativa e um fator independente no prognóstico dos pacientes com cardiomiopatia dilatada e IC.[24]

Os marcadores bioquímicos também têm importância como fatores de prognóstico. Além da estimulação simpática com aumento da norepinefrina, outros fatores neuro-hormonais também vêm sendo utilizados no seguimento da IC, como endotelina, angiotensina, aldosterona, mediadores inflamatórios, citocinas, fatores de crescimento, peptídios natriuréticos e outros.[26,27]

O principal determinante da evolução natural nessa doença é o envolvimento do músculo cardíaco. Dessa forma, parâmetros que avaliam a função ventricular, como o índice cardiotorácico e a medida da fração de ejeção, são também de grande importância. A avaliação da função diastólica, caracterizada pelo achado de um padrão restritivo, também é um importante fator prognóstico adverso. Essa alteração na função diastólica é considerada um sinal indireto de rigidez da câmara ventricular, encontrado em pacientes com quadros clínicos mais graves de insuficiência cardíaca.[24,26,28,29]

Vários são os fatores prognósticos em pacientes com cardiomiopatia dilatada, dessa forma não existe um único índice que possa ser definido como ideal, porém mediante a análise dos fatores clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais pode-se estratificar melhor os pacientes.

Cardiomiopatia Hipertrófica

Conceito

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é doença primária do coração caracterizada por hipertrofia do miocárdio, aumento da espessura das paredes sem dilatação ventricular, na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas que possam levar à hipertrofia. A hipertrofia geralmente é assimétrica e a cavidade do VE é normal ou reduzida, havendo importante disfunção diastólica com função sistólica normal. Entretanto, aproximadamente 10% dos pacientes podem evoluir tardiamente para dilatação do VE com função sistólica diminuída.[1]

Epidemiologia

A prevalência de CMH na população geral é de cerca de 0,2% (1 em 500) e de 0,5% entre os portadores de cardiopatia. Dessa forma, a CMH é a doença cardíaca mais comum transmitida geneticamente. A mortalidade anual é de 0,5 a 1% em adultos e 6% em crianças.[1–3]

Etiopatogenia

A CMH é transmitida de forma genética autossômica dominante em 50 a 63% dos casos, sendo possível nas formas familiares determinar a mutação em até 82% dos casos e nas formas esporádicas, em até 60%. Nos outros, ainda não se tem a etiologia definida, podendo ser também genética com mutações ainda não reconhecidas. Até o momento foram identificadas alterações em 19 genes que codificam proteínas do miofilamento cardíaco, do disco Z e controladores do cálcio, são eles: gene da cadeia pesada da b-miosina cardíaca, troponina T cardíaca, a-tropomiosina, proteína C de ligação à miosina, cadeia leve da miosina regulatória, cadeia leve da miosina essencial, troponina I cardíaca, actina cardíaca a, titina, cadeia pesada da a-miosina cardíaca, troponina C, proteína muscular LIM, teletonina, domínio 3 de ligação LIM, vinculina/metavinculina, a-actinina, miozenina, nexilina, junctofilina-2 e fosfolambam. Atualmente estão identificadas mais de 900 mutações, e mais da metade delas ocorre nos genes da cadeia pesada da b-miosina cardíaca, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T.[4–6]

Fisiopatologia

O mecanismo molecular na CH não é conhecido, porém as possíveis vias incluem: aumento da fibrose miocárdica, alteração do ciclo do cálcio, do estresse mecânico e da homeostase energética que associadas levam a modificações anatômicas, as quais determinam disfunções que podem se manifestar clinicamente. Assim, as alterações fisiopatológicas observadas são: disfunção diastólica por alteração do relaxamento ventricular e da distensibilidade ventricular, a isquemia e a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em mais de

75% dos pacientes.[7,8]

Anatomia patológica

As alterações constatadas em necropsia incluem: hipertrofia do VE com espessamento maior do septo interventricular (SIV) em relação à parede livre; cavidade ventricular normal; átrio esquerdo (AE) dilatado e valva mitral (VM) com alterações em 49% dos casos; placa de fibrose no SIV em VSVE, no local de choque do folheto anterior da VM; pequenas artérias intramurais com espessamento da camada média e diminuição do lúmen em 80% dos casos; alteração da arquitetura miocárdica por hipertrofia e desarranjo das fibras, assim como das miofibrilas e da matriz extracelular, com aumento do colágeno e destruição das fibras elásticas.[7,8]

Quadro clínico

A doença costuma ser diagnosticada entre os 30 e 40 anos de idade, embora seja encontrada também em natimortos e octogenários. A maioria dos pacientes é assintomática, porém, muitas vezes, a morte súbita, que é a forma mais frequente de morte, pode ser a única manifestação da CMH e ocorre, principalmente, em pacientes jovens.[7]

Os sintomas, por ordem de frequência, são: dispneia, precordialgia, palpitações, síncope e pré-síncope. A intensidade de cada um deles depende da combinação dos quatro componentes fisiopatológicos que são a disfunção diastólica, a isquemia, as arritmias e a obstrução. A dispneia está relacionada com a disfunção diastólica por aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico associado à isquemia, e diminuição da distensibilidade associada à fibrose e ao desarranjo das fibras miocárdicas. Isso vai determinar diminuição do enchimento ventricular e elevação da pressão diastólica final do VE, com consequente aumento das pressões atrial esquerda e venosa pulmonar.

A dor precordial resulta de aumento excessivo da massa muscular, com consequente desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, assim como da anormalidade das pequenas artérias intramurais ou dificuldade de enchimento destas durante a diástole, por causa da pressão diastólica elevada. Em alguns casos, pode levar ao aparecimento de áreas de fibrose no miocárdio, na ausência de lesões obstrutivas das artérias coronárias. As palpitações são queixa comum e decorrem das arritmias ventriculares e supraventriculares, frequentes nessa moléstia. Os episódios de síncope e pré-síncope geralmente estão associados à incapacidade do VE em aumentar o débito cardíaco durante esforço, a arritmias complexas, como a taquicardia ventricular não sustentada, ou à resposta anormal do sistema vascular periférico ao exercício.[1,7]

Exame físico

Em pacientes assintomáticos e sem obstrução na VSVE, o exame físico costuma ser normal. Em geral, o pulso venoso jugular é normal, mas pode apresentar onda *a* elevada por causa da contração atrial acentuada resultante da diminuição da distensibilidade do ventrículo. O pulso carotídeo é característico, apresentando ascensão rápida, uma vez que não existe obstrução na protossístole, diminuindo na metade da sístole (aspecto digitiforme), quando aparece a obstrução para, no final, apresentar discreta elevação.

Pode-se palpar frêmito sistólico no nível da ponta ou na borda esternal esquerda baixa. O primeiro ruído é normal, enquanto o segundo pode apresentar desdobramento paradoxal na presença de obstrução acentuada da VSVE. O terceiro e o quarto ruído podem estar presentes, principalmente este último, relacionado com a contração atrial vigorosa. Na maioria dos pacientes com a forma obstrutiva, ausculta-se sopro sistólico rude em "crescendo-decrescendo", que se inicia pouco tempo após o primeiro ruído, sendo bem audível entre o foco mitral e a borda esternal esquerda baixa e não se irradia para o pescoço. Pode-se ouvir também sopro holossistólico de regurgitação na região apical, com irradiação para a axila, pela insuficiência mitral (IMi).[1,7]

Existem certas manobras que modificam o gradiente de pressão entre o VE e a aorta e, dessa forma, alteram a intensidade do sopro, podendo ser úteis em sua caracterização (Tabela 50.2).

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser suspeitado pela anamnese quando da presença de outros casos na família ou relato de morte súbita em parentes jovens de primeiro grau, associado ao achado de sopros no exame físico; entretanto, ele deve ser confirmado pela demonstração de hipertrofia de mais de 15 mm de espessura da parede ventricular no estudo ecocardiográfico, que estabelece o diagnóstico definitivo (Figura 50.1).[1,7]

Tabela 50.2 Manobras que modificam o gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta.

Manobras que aumentam o gradiente e o sopro	Manobras que diminuem o gradiente e o sopro
Diminuindo a pós-carga: • Posição postural ereta rápida • Administração de diuréticos • Hipovolemia	Aumentando a pós-carga: • Agachamento abrupto • Exercícios isométricos
Aumentando a contratilidade miocárdica: • Exercícios • Uso de drogas como isoproterenol e digitálicos	Diminuindo a contratilidade miocárdica: • Anestesia geral
Diminuindo a pré-carga: • Manobra de Valsalva • Uso de diuréticos • Posição postural ereta rápida	Aumentando a pré-carga: • Elevação dos membros inferiores • Depois da manobra de Valsalva

Como em mais da metade dos pacientes existe algum erro genético, é importante que se realize a avaliação clínica com estudo eletro e ecocardiográfico em familiares em primeiro grau, de forma ascendente e descendente, com o objetivo de diagnóstico precoce para orientação e acompanhamento. O estudo genético também pode ser realizado, uma vez que apesar de complexo, está ficando cada vez mais acessível.

Eletrocardiografia

O ECG de repouso em 12 derivações está alterado em 90% dos pacientes, sendo: a sobrecarga ventricular esquerda com alteração do segmento S-T e inversão da onda T, a sobrecarga atrial esquerda e ondas Q anormais (Figura 50.2). Fibrilação atrial (FA) é observada em 5 a 8% dos pacientes e 1 a 2% têm síndrome de Wolff-Parkinson-White associada.

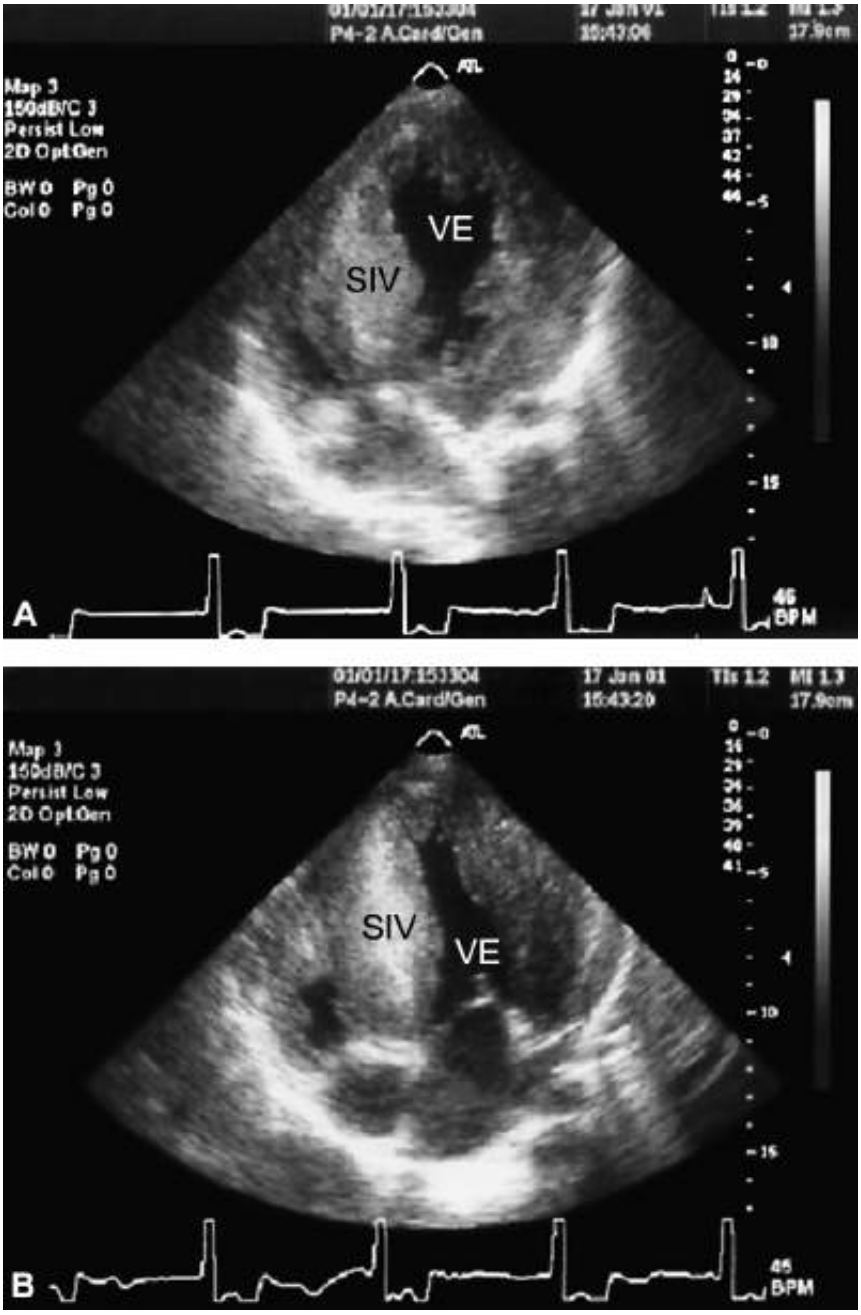

Figura 50.2 Eletrocardiograma (ECG) convencional de paciente com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) apresenta sobrecarga ventricular esquerda, caracterizada por desvio de ÂQRS para a esquerda no plano frontal, onda S profunda em V1, ondas R altas em V4 e V5 e ondas T negativas de V4 a V6.

Foi descrita inicialmente no Japão uma forma especial de CMH, em que a hipertrofia está localizada na ponta do VE, acometendo 25% dos pacientes portadores dessa moléstia nesse país, e que apresentam ao ECG ondas T (*gigantes*) invertidas e profundas, com mais de 10 mV nas derivações precordiais.[1,7]

A eletrocardiografia dinâmica de 24 h (sistema Holter) é um exame complementar importante e obrigatório para estratificação do risco de morte súbita, uma vez que vários trabalhos têm mostrado incidência de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em até um terço dos pacientes e relação com esse desfecho (Figura 50.3).[9]

Ecocardiografia

É método padrão, utilizado no diagnóstico e seguimento da CMH. Permite a caracterização da hipertrofia, avaliação da obstrução da via de saída, da IMi e das funções sistólica e diastólica do VE (Figura 50.1). Os principais sinais observados à ecocardiografia são:[10]

- Espessamento de qualquer segmento do miocárdio, principalmente do SIV (assimétrico), maior que 15 mm, em pacientes, e de 13 mm, em familiares
- Movimento anterior sistólico da VM
- Movimento sistólico anormal da valva aórtica

- Cavidade de VE normal ou reduzida
- AE aumentado
- Função sistólica normal ou hiperdinâmica
- Disfunção diastólica
- Gradiente de VSVE > 30 mmHg em 25% dos pacientes em repouso e em 75% com exercício.[11]

Ressonância magnética

Tem sido utilizada atualmente para melhor avaliar a presença e distribuição da hipertrofia e da quantidade de fibrose com a utilização de gadolínio. A literatura tem mostrado uma relação entre a presença e quantidade de fibrose e a morte súbita, e, portanto, pior prognóstico, podendo ser utilizada na estratificação de risco.[12,13]

Atualmente, outros exames complementares, como o estudo hemodinâmico e o angiocardiográfico, são indicados em casos em que se pretende indicar tratamento cirúrgico ou terapia percutânea transcoronária de redução da hipertrofia miocárdica, ou em protocolos de pesquisa.

Tratamento

O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, melhorando assim a qualidade de vida e, a longo prazo, evitar a progressão da doença e a morte súbita.[14,15] Quanto a esta última, parece que tanto o tratamento clínico como o cirúrgico não a modificam. Entretanto, trabalhos mais recentes com o tratamento das arritmias com fármacos e, principalmente, o uso de cardiodesfibriladores tem mostrado melhor prognóstico (Figura 50.4).[16,17]

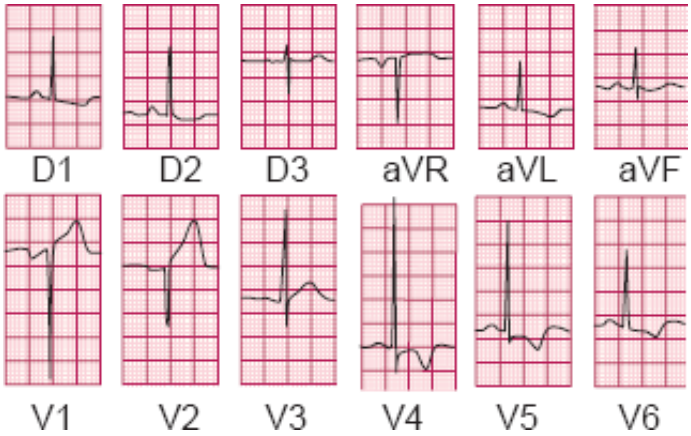

Figura 50.1 Ecocardiograma de paciente com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Corte apical longitudinal mostra hipertrofia do septo interventricular (SIV). VE = ventrículo esquerdo.

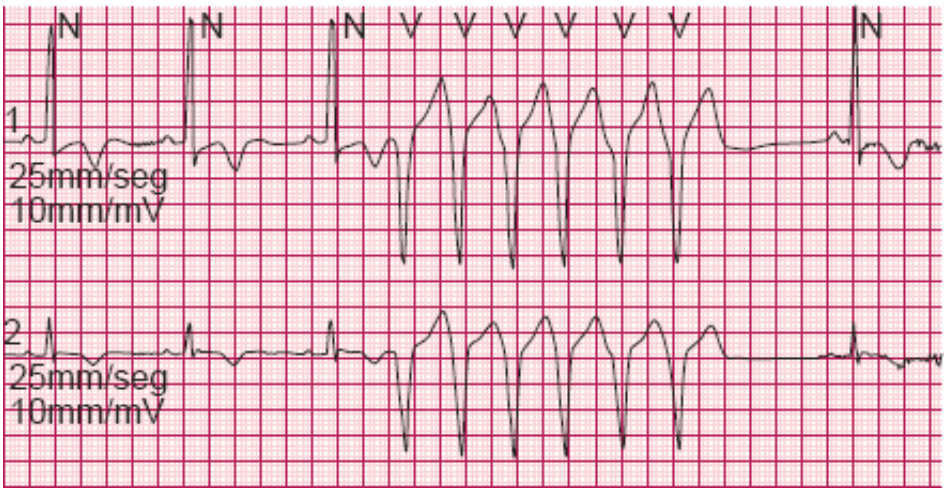

Figura 50.3 Eletrocardiograma (ECG) dinâmico (sistema Holter) de paciente com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) mostra episódio de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS).

Pacientes jovens assintomáticos, sem parada cardiorrespiratória prévia ou taquicardia ventricular

sustentada/fibrilação ventricular devem ser acompanhados com controle ecocardiográfico e eletrocardiografia dinâmica anual. Deverão ser orientados para evitar a prática de exercícios físicos intensos e esportes competitivos, uma vez que essa doença é a causa mais frequente de morte súbita em jovens atletas.[1,15]

O uso profilático de antibióticos é indicado para pacientes com sopros, submetidos a tratamento dentário ou a qualquer outro procedimento cirúrgico, uma vez que apresentam maior risco de endocardite infecciosa. Deverão ser medicados com 2 g de amoxicilina, por via oral (VO), 1 h antes do procedimento.

Nos pacientes sintomáticos, a sequência proposta atualmente é: tratamento clínico, terapia percutânea transcoronária de redução da hipertrofia miocárdica septal e cardiomiectomia transvalvar aórtica.[15]

Tratamento clínico

Os bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos vêm sendo utilizados, desde 1960, em pacientes com a forma obstrutiva, principalmente, o propranolol, na dose inicial de 80 mg/dia, que deverá ser aumentada progressivamente até que se atinja a frequência cardíaca de 60 bpm em repouso, podendo chegar-se à dose máxima de 480 mg. Atenolol, nadolol e metoprolol também podem ser utilizados. Eles melhoram a dispneia de esforço e a precordialgia por inibirem a estimulação simpática do coração, diminuindo o consumo de oxigênio por redução da frequência cardíaca, contratilidade e estresse miocárdico durante a sístole, além de aumentar o período diastólico. A diminuição da obstrução ao fluxo na VSVE, durante o exercício, levaria à melhora da dispneia e da síncope. Hoje se sabe que esses fármacos não diminuem a incidência de arritmias ventriculares ou de morte súbita.[15,16]

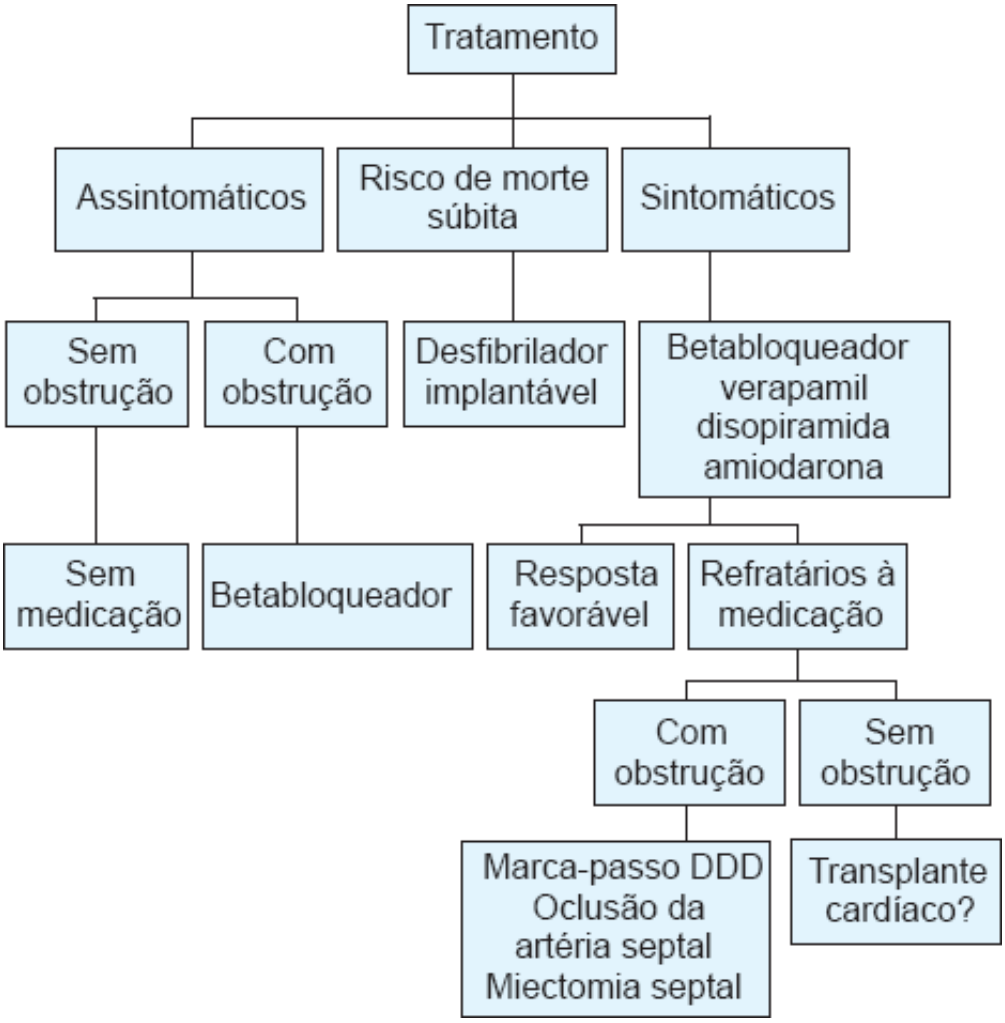

Figura 50.4 Esquema do tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Os bloqueadores dos canais de cálcio são os fármacos mais indicados em pacientes com a forma não obstrutiva. O mais utilizado é o verapamil na dose de 80 a 480 mg/dia. Ele leva à redução do grau de obstrução, provavelmente, por diminuição da contratilidade, melhora do relaxamento e do enchimento diastólico ventricular. A precordialgia é minimizada por diminuição dos fatores determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio e melhora da função diastólica. Outros fármacos, como o nifedipino e o diltiazem, têm sido utilizados, porém o efeito

sobre a função diastólica é menor que o do verapamil.[15,17]

Temos utilizado losartana na dose de 100 mg/dia,[15,18] associada à espironolactona 25 mg/dia, para bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona e diminuir a formação de colágeno que está aumentado com melhora dos sintomas e da função diastólica.

A amiodarona tem sido utilizada na dose de 200 mg/dia em pacientes com TVNS, com o intuito de diminuir a incidência de morte súbita. Também é indicada no controle da FA, que leva à piora dos sintomas pela perda da contribuição atrial ao enchimento do ventrículo, já com a complacência diminuída.

Em pacientes com FA crônica, o risco de episódios tromboembólicos está aumentado e ocorre em 19 a 26%, devendo, por isso, receber terapêutica anticoagulante com varfarina, mantendo a relação normalizada internacional (INR, do inglês, *international normalized ratio*) entre 2 e 3.

Outras fármacos, como os digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores da angiotensina, estão indicados somente nos casos que evoluem para dilatação com diminuição da função sistólica, em fase tardia da moléstia.[14,15]

Terapia percutânea transcoronária de redução da hipertrofia miocárdica septal

Esta terapia provoca um infarto de miocárdio localizado e controlado, e é realizada na sala de hemodinâmica, com o paciente sob anestesia geral. É colocado, previamente, marca-passo temporário, e o paciente é submetido à cinecoronariografia, na qual são observados os ramos septais e, com o auxílio de ecocardiografia contrastada, observa-se qual é o vaso relacionado com a área responsável pela obstrução e o gradiente, logo se coloca o cateter-balão e se injeta de 1 a 5 mℓ de álcool absoluto, ficando o balão insuflado durante 10 min. Após o procedimento, o paciente permanece em unidade coronariana e segue o protocolo de paciente infartado. Os pacientes apresentam queda significativa do gradiente, assim como melhora dos sintomas em mais de 90%, da classe funcional, da capacidade de exercício e aumento da área da VSVE. Está indicado em pacientes refratários ao tratamento clínico, com gradiente > 50 mmHg e indicação de tratamento cirúrgico. As complicações observadas são: bloqueio atrioventricular temporário em 65%, com necessidade de marca-passo definitivo em menos de 5%. A mortalidade está entre 1 e 2%.[15,19,20] É considerado tratamento opcional nos casos em que o tratamento cirúrgico implica alto risco.

Cardiomiectomia transvalvar aórtica

Foi o primeiro tipo de tratamento proposto para essa doença. Entretanto, hoje é indicado para pacientes com gradiente na VSVE > 50 mmHg que não respondem ao tratamento clínico. O objetivo é diminuir a obstrução e o refluxo mitral que leva à diminuição do tamanho do AE e evitar a FA. Na experiência de centros dos EUA e do Canadá, atualmente, a mortalidade operatória é inferior a 5%, com melhora imediata da qualidade de vida em 90% dos pacientes e, a longo prazo, em 80%, sem, no entanto, prolongá-la, uma vez que não altera a incidência de morte súbita.[15,21]

Cardioversor | Desfibrilador implantável

A taquicardia ou fibrilação ventricular é o principal mecanismo de morte súbita em pacientes com CMH. Esses aparelhos são eficazes no controle das mesmas e são indicados em pacientes recuperados de morte súbita (prevenção secundária), e podem ser indicados naqueles com história de morte súbita familiar, espessura miocárdica superior a 30 mm e síncope de repetição (prevenção primária) associadas.[15,22,23]

Os fatores de risco de morte súbita são: antecedente de parada cardiorrespiratória ou taquicardia ventricular sustentada; história familiar de morte súbita em parentes em primeiro grau com menos de 45 anos; TVNS ao Holter; síncope recorrente; hipertrofia ventricular com espessura > 30 mm; e ausência de resposta da pressão arterial sistólica ao exercício.[1,12,22,23]

Prognóstico

A evolução clínica e a história natural dos pacientes com CMH resultam da complexa interação entre hipertrofia ventricular, remodelamento cardíaco e alterações funcionais, como a disfunção diastólica, a isquemia miocárdica, a obstrução da VSVE e as arritmias. Essas alterações são diferentes em cada paciente, possivelmente por determinação genética, fazendo com que a evolução clínica e a história natural variem. Hoje se sabe que o indivíduo pode ter a hipertrofia desde o nascimento, que pode aparecer ou aumentar na fase de crescimento e, a partir daí, poderá ocorrer diminuição após os 65 anos ou, se evoluir para dilatação, em fase avançada da doença, esta será acompanhada de disfunção sistólica.[1–3,15]

Miocardite Viral

Introdução

A miocardite é um processo histopatológico caracterizado por infiltrado inflamatório do miocárdio, com necrose ou degeneração de miócitos, na ausência de isquemia.[1] Miocardite é o termo utilizado para descrever inflamação do músculo cardíaco secundária a agentes tóxicos, infecciosos ou autoimunes. A grande maioria dos casos dessa doença em indivíduos saudáveis apresenta etiologia infecciosa. Causas não infecciosas, tais como sarcoidose, doenças vasculares do colágeno, psoríase, vitiligo e doenças intestinais (doença celíaca), também têm sido associadas às miocardites, denotando um mecanismo fisiopatológico complexo.[2,3]

Epidemiologicamente, ela é observada em 0,11 a 5,5% da população geral.[4] Durante epidemias virais, 5% dos pacientes podem apresentar sintomas de cardite.[5,6]

Qualquer processo viral pode desencadear miocardite. Tem-se observado uma mudança quanto ao agente infeccioso nas últimas décadas. Na década de 1950, o principal agente era o vírus Coxsackie; já na década de 1990, era o adenovírus; e nos últimos anos, o parvovírus B19. O agente etiológico determinará o fenótipo da miocardiopatia. Por exemplo, os enterovírus e o herpes-vírus humano 6-A (HHV6-A, do inglês, *human herpesvirus 6-A*) ocasionam infecção de cardiomiócitos e consequentemente disfunção sistólica, já o parvovírus B19 e o HHV6-B também causam infecção do endotélio e consequentemente podem desenvolver disfunções endotelial, sistólica e diastólica.[7,8] A presença de genoma viral é descrita em 10 a 34% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada.[6]

Fisiopatologia

A evolução temporal da miocardite pode ser dividida em fases aguda, subaguda e crônica. O conhecimento dessas fases cronológicas facilita a compreensão do diagnóstico, bem como das possibilidades terapêuticas.

A fase aguda caracteriza-se pela presença de viremia. Nessa fase, cuja duração é de 4 dias, existe necrose de miócitos ocasionada pelo efeito citotóxico direto do vírus. Após invasão viral, ocorre ativação do sistema imune, representado por células *natural killer* (NK), macrófagos e produção de citocinas (interleucinas 1 [IL-1] e 2 [IL-2], interferona-g e fator de necrose tumoral).[9] Não se observam anticorpos neutralizantes virais até o quarto dia, quando os títulos virais são os mais elevados. Esses anticorpos atingem seus níveis mais elevados no 14º dia, estando relacionados com a eliminação do vírus no coração (10º dia). A fase subaguda inicia-se a partir do quarto dia da inoculação e estende-se até o 14º dia. Infiltrado de linfócitos T segue-se na invasão do miocárdio, atingindo o seu pico em 7 a 14 dias após a inoculação viral. Nessa fase ocorre maior dano celular miocárdico. A resposta inflamatória lesa o miocárdio. Existe também infiltração de linfócitos B, e essa proporção aumenta gradativamente no decorrer do primeiro ao terceiro mês. A resposta imune humoral tem importante papel na agressão e disfunção miocárdica, isto porque alguns anticorpos apresentam reação cruzada com as proteínas virais. O soro de pacientes com miocardite apresenta múltiplos padrões imuno-histoquímicos, que podem reagir com a membrana dos miócitos, receptores beta, miosina e adenosina difosfato (ADP, do inglês, *adenosine diphosphate*) e adenosina trifosfato (ATP, do inglês, *adenosine triphosphate*) etc.[10] A terceira fase ocorre do 15º ao 90º dia após a inoculação viral e caracteriza-se por sequela fibrótica, dilatação e IC.[6]

Outros mecanismos fisiopatológicos, tais como isquemia, disfunção endotelial e apoptose, têm importância na agressão miocárdica.[2,11]

Diagnóstico

Exame clínico

A apresentação clínica da miocardite viral é variável, podendo ocorrer casos subclínicos, outros com clínica exuberante e progressiva, e até morte súbita, como única manifestação.

Os sintomas prodrômicos variam desde febre à presença de infecções não específicas do trato respiratório ou gastrintestinal.

O clínico deve pensar na possibilidade de miocardite, quando se deparar com um paciente com alterações cardíacas e história de afecção viral prévia. Herskowitz *et al.* encontraram, em 57% dos pacientes com miocardite, quadro clínico sugestivo de infecção das vias respiratórias superiores nos 3 meses que precederam o comprometimento cardíaco, e somente em 41% no último mês.[5]

As principais pistas para suspeita de miocardite são: presença de taquicardia desproporcional ao quadro febril, ausência de lesão cardíaca prévia, aparecimento súbito de arritmias ou distúrbio de condução, presença de aumento da área cardíaca ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sem causa aparente, dor torácica e IC em pacientes jovens.[7]

Os pacientes com miocardite são de faixa etária mais baixa, se comparados àqueles com cardiomiopatia dilatada idiopática. Tal fato é concordante com a predisposição das pessoas nessa faixa etária a adquirir infecção por enterovírus. A incidência de miocardite viral vem aumentando na adolescência e no início da idade adulta.[5]

Após a instalação da miocardite, a manifestação clínica mais comum é a IC.

Arritmias podem ser as únicas manifestações de miocardite, com ou sem dilatação das câmaras cardíacas. Em certo número de pacientes com taquicardia ventricular, sem causa aparente, quando submetidos à biopsia endomiocárdica, há um processo inflamatório. A miocardite deve ser vista como causa potencial de morte súbita.

Em geral, os pacientes com quadro clínico de pericardite aguda, com dor precordial, atrito pericárdico e segmento ST supradesnivelado recebem o diagnóstico de pericardite viral e são tratados com anti-inflamatórios. Muitos desses pacientes, na verdade, são portadores de perimiocardite, que pode evoluir para dilatação cardíaca.

Como se vê, a apresentação clínica da miocardite viral é heterogênea, devendo haver sempre alto grau de suspeição em diferentes condições clínicas.

Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas descritas são: alterações da repolarização ventricular (100%), sobrecarga ventricular esquerda (89,9%), sobrecarga atrial esquerda (83,3%), sobrecarga ventricular direita (13,9%), sobrecarga atrial direita (19,4%), bloqueio atrioventricular (11,1%), bloqueio do ramo esquerdo (11,1%), bloqueio do ramo direito (2,8%), bloqueios divisionais (11,1%), taquicardia ventricular (5,6%), taquicardia paroxística supraventricular (5,6%), FA (11,1%) e ECG normal (2,8%).[12]

Radiografia do tórax

Na radiografia do tórax, a silhueta cardíaca apresenta-se normal ou aumentada, em consequência da dilatação das câmaras cardíacas. Podem estar presentes congestão pulmonar e derrames pleurais.

Marcadores séricos

Anormalidades enzimáticas sugerem necrose miocárdica, estando presentes leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada.[13]

Pacientes com IC sem causa aparente e elevações de troponina sugerem a hipótese de lesão miocárdica e possibilidade de miocardite. Outras causas de lesão, como isquemia, toxina e doenças infiltrativas, podem elevar os valores de troponina, pois esse marcador não é específico para agressão miocárdica inflamatória mediada. A troponina pode ser detectada até 14 dias após a agressão miocárdica.[14]

O aumento da enzima MB da creatinoquinase (CK-MB, do inglês, *creatinophosphokinase-MB*) esteve relacionado apenas a elevações do segmento ST durante o curso de miocardite.[15]

Ecocardiograma

O ecocardiograma pode detectar disfunção sistólica com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dilatação de câmaras ventriculares e atriais, IMi e insuficiência tricúspide secundárias e, eventualmente, disfunção diastólica. Outros achados são: hipertrofia miocárdica, acinesia, discinesia, derrame pericárdico e trombose intracardíaca.

Cintigrafia miocárdica

Vários radiofármacos são utilizados no diagnóstico de inflamação do miocárdio, entre eles o gálio-67 e o estudo cintigráfico com anticorpo monoclonal antimiosina marcado com índio-111 (^{111}I) ou tecnécio-99m (^{99m}Tc).[16]

Ressonância magnética

A análise por RM cardíaca traz informações precisas sobre as funções global e segmentar de ambos os ventrículos e sobre a caracterização tecidual do miocárdio.[17]

Uma técnica desenvolvida para a visualização do infarto do miocárdio, chamada de realce tardio, pode detectar áreas de lesão miocárdica irreversível, ainda que de extensão muito pequena. Em pacientes jovens há quadro de dor torácica, alterações do segmento ST ao ECG, aumento dos marcadores miocárdicos (CK-MB e troponina) e coronárias normais à cineangiocoronariografia, e tem sido descrita presença de áreas brancas no miocárdio, de pequena extensão, não envolvendo o subendocárdio e não respeitando qualquer território coronariano. Esse padrão atípico de realce tardio tem se correlacionado com o diagnóstico clínico de miopericardite aguda, geralmente viral.

Essa técnica pode ser utilizada no início do processo inflamatório, assim como no seguimento de pacientes com miocardite, uma vez que as áreas de realce representam lesão miocárdica irreversível, necrose (aguda) e/ou fibrose (crônica) e são marcas indeléveis no miocárdio.[18]

Biopsia

Até há pouco tempo, o padrão-ouro de miocardite era o padrão histológico da biopsia endomiocárdica de VD. Os critérios de Dallas foram publicados com o objetivo de uniformizar o padrão diagnóstico para a classificação das miocardites. A miocardite ativa caracteriza-se por um infiltrado inflamatório celular com presença de necrose de miócitos. Já a miocardite *borderline* é caracterizada por um infiltrado celular inflamatório sem evidência de lesão miocárdica. O infiltrado inflamatório pode ser linfocítico, eosinofílico e granulomatoso.[19] Na miocardite intensa não há controvérsia entre os patologistas. O problema continua nos casos com processo inflamatório discreto. Também sabemos que a biopsia endomiocárdica confirma o diagnóstico histológico de miocardite apenas em pequena porcentagem dos casos, apesar do alto grau de suspeição clínica.

A biopsia endomiocárdica tem sido indicada em pacientes com deterioração aguda da função ventricular de etiologia incerta e não responsivos à terapia médica.[20]

Técnicas de biologia molecular, tais como reação em cadeia de polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) e hibridização *in situ*, permitem detectar a presença de genoma viral nos fragmentos miocárdicos.[21,22]

Utilizando as técnicas de biologia molecular PCR ou transcriptase reversa, Calabrese *et al.* analisaram 59 biopsias endomiocárdicas de 48 pacientes consecutivos (< 18 anos) com diagnóstico clínico e histológico de miocardite empregando *primers* para amplificar sequências de vírus do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) e do RNA. Genoma viral foi encontrado em 20 pacientes (49%): 12/26 (46%) com miocardite, 6/13 (46%) pacientes com cardiomiopatia dilatada.[21] Enterovírus foram os agentes mais comumente encontrados na cardiomiopatia dilatada (72%) e os adenovírus e enterovírus foram os mais prevalentes na miocardite (36%). Também observaram que nos casos em que havia genoma viral, também havia infiltrado inflamatório, lesão miocárdica, assim como pior função ventricular. Outro estudo demonstrou que a persistência do genoma viral no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia dilatada também esteve associada a pior prognóstico.[22] Outros estudos demonstraram que possíveis diferenças na etiologia viral estão relacionadas com determinadas regiões e a idade do paciente. Como exemplo, o vírus da hepatite C tem sido mais relacionado com pacientes japoneses com miocardite, e o parvovírus B19 com alemães.[8,23] Kuhl *et al.* identificaram a presença de mais de dois

agentes diferentes virais em 25% dos casos de miocardite.[24]

Por outro lado, as técnicas de imuno-histoquímica permitem caracterizar o diagnóstico de inflamação. Em condições fisiológicas, o miocárdio normal não expressa antígenos de histocompatibilidade, passando a fazê-lo na vigência de processo inflamatório sendo, portanto, um critério mais homogêneo de inflamação.[25] Tal alteração pode ser observada mesmo nos fragmentos miocárdicos em que não se evidencia miocardite pelos critérios de Dallas.

Dessa forma, a biopsia endomiocárdica ressurge como importante método complementar na caracterização de inflamação cardíaca.

Tratamento

As consequências fisiopatológicas da miocardite, como IC, arritmias e tromboembolismo, devem ser tratadas de acordo com os critérios estabelecidos para cada uma dessas condições.

Em 1995, Mason *et al.*, com a finalidade de avaliar o tratamento imunossupressor na miocardite linfocitária, realizaram estudo multicêntrico com prednisona associada à azatioprina ou à ciclosporina. As conclusões foram de que a imunossupressão não trouxe melhora da função ventricular e nem aumentou a sobrevida.[26] Esse estudo desestimulou, por bastante tempo, o tratamento imunossupressor nas miocardites. Porém, algumas críticas foram posteriormente feitas. Apenas 78 pacientes de um total de 111 foram seguidos por 12 meses, ou seja, 30% deles se perderam durante o estudo. Quando as lâminas foram revisadas por um painel de patologistas, houve 39% de desacordo quanto ao diagnóstico de miocardite. Por outro lado, se tivessem utilizado um critério de melhora na fração de ejeção de 5%, em vez de 10%, número de casos de pacientes tratados com imunossupressão seria maior.[27]

Posteriormente, estudos europeus tentaram ressaltar a importância do tratamento imunossupressor na evolução clínica de pacientes com miocardite.

Wojnicz *et al.*, baseando-se no diagnóstico imuno-histológico da inflamação (*upregulation* do antígeno leucocitário humano [HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*]), em vez de diagnóstico clínico ou histológico, randomizaram 84 pacientes para tratamento imunossupressor (azatioprina e prednisona) contra placebo durante 3 meses.[25] Os desfechos primários foram morte, transplante cardíaco ou readmissão hospitalar; e os secundários, a melhora da fração de ejeção e dos diâmetros e volumes ventriculares. Como resultado, não se observou melhora na sobrevida com tratamento imunossupressor, quando comparada à da terapia convencional. Entretanto, com relação ao objetivo secundário, 71,4% dos pacientes do grupo imunossupressor e 30,8% do placebo tiveram melhora. Vale ressaltar que apenas 8% desses pacientes tinham, à biopsia endomiocárdica, diagnóstico de miocardite pelos critérios de Dallas. Estes autores recomendam o tratamento imunossupressor com base em um diagnóstico imuno-histológico, e não somente em um diagnóstico histopatológico ou clínico.

Frustaci *et al.* avaliaram retrospectivamente os perfis virológico e imunológico em 41 pacientes com miocardite e que haviam recebido tratamento imunossupressor.[28] Esses pacientes foram divididos em responsivos e não responsivos, de acordo com a melhora da classe funcional e da fração de ejeção. Cerca de 85% dos não responsivos apresentava genoma viral no miocárdio e nenhum autoanticorpo cardíaco. Em contrapartida, os pacientes responsivos apresentavam 14% de genoma viral no miocárdio (todos os vírus da hepatite C) e 90% de autoanticorpos cardíacos. Esse estudo concluiu que os pacientes que se beneficiaram do tratamento imunossupressor eram aqueles nos quais não se detectava genoma viral no miocárdio e que tinham autoanticorpos cardíacos detectáveis no sangue. Novas evidências apontam para uma intervenção farmacológica na presença de infecção viral persistente.[21]

Outras formas de tratamento foram utilizadas, destacando-se as imunoglobulinas intravenosas que têm ação antiviral e modulam a resposta imune. Entretanto, o estudo Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC) não demonstrou benefício das imunoglobulinas com relação ao grupo placebo, apesar de ambos os grupos apresentarem melhora da fração de ejeção.[29]

A interferona-a e a interferona-b têm sido descritos com fatores de melhora na terapêutica clínica em pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite. Kuhl *et al.* utilizaram interferona-b em um estudo fase II, unicêntrico, em pacientes com presença de adenovírus e enterovírus detectados por biopsia endomiocárdica.[30] A conclusão desse estudo foi a de que o tratamento com interferona resultou em melhora da fração de ejeção e eliminação do genoma viral.

O estudo TIMIC avaliou o papel da imunossupressão em pacientes com cardiomiopatia inflamatória com

ausência de genoma viral. A infecção viral foi excluída por testes de biologia molecular, antes de iniciar o tratamento. O desfecho primário do estudo foi melhora da FEVE após 6 meses de tratamento imunossupressor. Cerca de 89% dos pacientes tratados melhoraram de acordo com a classificação da NYHA, mas nenhum no grupo de placebo. Após o final do estudo, cinco dos 42 pacientes tratados com placebo (12%) foram internados devido a sintomas progressivos de insuficiência cardíaca. Dentro do período de 10 a 72 meses, dois pacientes morreram e dois pacientes receberam transplantes de coração. Não houve eventos no grupo imunossupressor.[31]

Evolução natural

São considerados fatores prognósticos em pacientes com miocardite:[8]

- Parâmetros clínicos: classes funcionais III a IV, síncope
- Eletrocardiográficos: bloqueios de ramo, arritmias ventriculares complexas
- Ecocardiográficos: fração de ejeção inferior a 40%
- Hemodinâmicos: elevações da pressão de enchimento ventricular, hipertensão arterial pulmonar.

Biopsia

Pacientes com miocardite ativa têm pior prognóstico do que aqueles com miocardite *borderline*. A resolução da miocardite ativa em biopsias consecutivas também está associada a melhor prognóstico.

Cardiomiopatia Restritiva

Conceito e epidemiologia

Dentre as cardiomiopatias, a forma restritiva é a mais incomum, não apresentando critérios diagnósticos uniformes.

A cardiomiopatia restritiva caracteriza-se por redução ao enchimento diastólico ventricular, determinando um padrão hemodinâmico típico. A fração de ejeção pode encontrar-se preservada, os volumes diastólicos são normais ou diminuídos, a espessura ventricular é normal ou aumentada e, quase sempre, uma grande dilatação atrial está presente.[1,2]

Por determinar um quadro fisiopatológico restritivo, os sinais e sintomas são de congestão venosa sistêmica predominante, mas também pode haver congestão pulmonar. Vale lembrar que a suspeita clínica deve ser aventada nos quadros clínicos descritos anteriormente com área cardíaca normal à radiografia de tórax. O diagnóstico diferencial com a pericardite constritiva é difícil, pois os quadros clínico e hemodinâmico são semelhantes.

A cardiomiopatia restritiva pode resultar de afecções locais ou sistêmicas. A amiloidose cardíaca é a forma mais prevalente fora dos trópicos, enquanto em partes da Índia, África, América do Sul e Central a endomiocardiofibrose (EMF) é a mais frequente.[2]

A classificação das cardiomiopatias restritivas[3] encontra-se na Tabela 50.3.

Fisiopatologia

As alterações fisiopatológicas são decorrentes das paredes rígidas que impedem o enchimento ventricular.[4]

A principal característica é a alteração na função diastólica. O enchimento ventricular depende basicamente de um gradiente de pressão entre as câmaras atriais e ventriculares. O enchimento inicial depende da pressão atrial e da pressão negativa criada pelo relaxamento ventricular. A fase tardia envolve a contração atrial e a pressão passiva ventricular que se correlaciona com o tecido cardíaco (miócito, vasos e interstício). As disfunções diastólicas são secundárias a alterações do relaxamento ou das propriedades elásticas ventriculares, ou de ambos, levando à elevação da tensão diastólica, por redução da complacência e consequente desenvolvimento dos sintomas congestivos.[5]

O estudo hemodinâmico reflete as alterações fisiopatológicas presentes na cardiomiopatia restritiva. Benotti *et al.*, em 1980, descreveram essas alterações como elevação das pressões de enchimento ventricular e um padrão em *dip* e *plateau*.[6] Desde então vários autores utilizam esses critérios para diagnóstico de cardiomiopatia restritiva. A manometria demonstra pressões atriais e diastólicas ventriculares elevadas; o início da diástole apresenta descenso rápido, precoce e profundo (*dip*) seguido de um patamar (*plateau*), também denominado *sinal da raiz quadrada*. Tais alterações não necessariamente estão presentes e são influenciadas pelo uso de determinados medicamentos e pela frequência cardíaca.

Tabela 50.3 Classificação das cardiomiopatias restritivas.

Tipos	Miocárdicas	Endomiocárdicas
Não infiltrativas	Cardiomiopatia idiopática Esclerodermia Cardiomiopatia familiar Pseudoxantoma elástico Cardiomiopatia diabética Cardiomiopatia hipertrófica (CMH)	Endomiocardiofibrose Cardiopatia de Loeffler Síndrome carcinoide Toxicidade por antraciclina Radiação Fármacos que causam fibrose (serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriais, bussulfan)
Infiltrativas	Amiloidose Sarcoidose Doença de Gaucher Doença de Hurler	–
Depósito	–	Hemocromatose Doença de Fabry Glicogenose Infiltração gordurosa

Cardiomiopatia restritiva idiopática

A cardiomiopatia restritiva idiopática é uma doença rara, caracterizada por padrão restritivo hemodinâmico na ausência de alterações endomiocárdicas, pericárdicas ou de cardiopatias específicas.[7] Acomete indivíduos em faixa etária mais avançada – quinta, sexta e sétima décadas de vida.[8] Na forma familiar, a idade de acometimento é mais precoce (segunda e terceira décadas) e a transmissão é autossômica dominante.

Macroscopicamente, três formas distintas podem ser identificadas:

- Cardiomiopatia restritiva pura, na qual o peso do coração é normal, os ventrículos são pequenos e não há hipertrofia
- CMH restritiva, na qual há aumento do peso do coração associado à hipertrofia de parede livre ou septo
- Forma dilatada restritiva, na qual os ventrículos são dilatados com espessuras normais.

As características histopatológicas são: hipertrofia, fibrose intersticial e desarranjo de fibras.[7]

Clinicamente, os sintomas são semelhantes aos das síndromes restritivas, sendo um dado importante na diferenciação com as pericardiopatias a existência de ICC esquerda, achado infrequente nas afecções do pericárdio.[9] Pode estar associada a miopatia esquelética e a bloqueios cardíacos.

Ao ECG, evidenciam-se alterações, como FA, alterações de repolarização ventricular, sobrecargas atriais e

ventriculares, áreas inativas, bloqueios de ramo e bloqueio atrioventricular total. Os achados ecocardiográficos são compatíveis com aumentos atriais, função sistólica ventricular em repouso geralmente preservada, podendo estar presentes hipertrofia ventricular e derrame pericárdico. O estudo com Doppler pulsado, contínuo e tissular pode revelar o padrão restritivo da doença.

O resultado dos tratamentos clínico e cirúrgico, como plastia da valva tricúspide, é desfavorável. Portanto, o transplante pode ser a opção mais adequada aos pacientes sintomáticos em classe funcional avançada (III, IV).[9]

Amiloidose

A amiloidose é um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários, inflamatórios ou neoplásicos que resultam em depósitos de fibrilas amiloides em diversos órgãos, como coração, rins e sistema nervoso. As fibrilas amiloides são consideradas subunidades proteicas de baixo peso molecular derivadas de proteínas séricas normais ou aberrantes.[10,11]

O acometimento cardíaco deve-se à infiltração miocárdica dessas proteínas,[12] tornando-se clinicamente aparente quando o depósito extracelular de amiloide altera a arquitetura do tecido normal e modifica o relaxamento ventricular.[10]

A classificação da amiloidose embasa-se na estrutura química das fibrilas amiloides. A amiloidose primária é consequência do depósito de imunoglobulinas de cadeia leve, produzidas por células plasmáticas como ocorre, por exemplo, no mieloma múltiplo. A amiloidose secundária decorre de um depósito reativo de proteínas, que não sejam imunoglobulinas, denominado amiloide A, associado a doenças crônicas, infecciosas e inflamatórias. As amiloidoses familiar e senil são entidades distintas, não devendo ser confundidas com amiloidoses secundárias. No tipo familiar, as fibrilas amiloides são variações da proteína plasmática transtiretina (pré-albumina), sendo descritas mais de 40 diferentes mutações associadas ao depósito. Em sua maioria, são de transmissão autossômica dominante com presença de neuropatia periférica ascendente e amiloidose cardíaca.[2] Em geral, a idade de acometimento é mais tardia.

Com o avançar da idade, a incidência de amiloidose senil é elevada, sendo relatados três tipos: amiloidose isolada atrial, amiloidose sistêmica senil e amiloidose isoleucina transtiretina 122. Os pacientes com a forma isolada atrial são mais propensos a desenvolver arritmias cardíacas, em especial FA. Cerca de 50% dos indivíduos com mais de 90 anos têm amiloidose cardíaca (forma sistêmica senil), pois outros locais podem também apresentar esses depósitos. Nessa forma de apresentação, a sobrevida é melhor que nos casos primários. A terceira forma é causada pela mutação do gene da transtiretina, que resulta em substituição da isoleucina por valina, acometendo indivíduos afrodescendentes.[10]

O envolvimento cardíaco na amiloidose ocorre independente da etiologia da infiltração amiloide, geralmente associada a acometimentos de outros órgãos. A deposição amiloide pode ocorrer nos elementos contráteis, sistema de condução, valvas e artérias coronárias.[8] Em outros casos, o depósito extracelular de amiloide causa atrofia dos miócitos adjacentes.

O acometimento cardíaco ocorre em até um terço dos casos de amiloidose, sendo a maioria dos casos do tipo primário.

Quadro clínico

As formas de apresentação clínica são variadas: ICC, cardiomiopatia restritiva, CMH, FA, distúrbios de condução, taquicardia ventricular, angina, disfunções valvares (insuficiências e estenoses), síncope, embolismo pulmonar e sistêmico e até morte súbita por fibrilação ventricular.[10]

As manifestações extracardíacas, como macroglossia, síndrome do túnel do carpo, síndrome nefrótica, sangramento intestinal, hipotensões ortostática e mononeuropatia múltiplas, devem ser sempre pesquisadas, pois podem ser pistas diagnósticas.[8]

Exames complementares

Ao ECG são observadas baixa voltagem de complexo QRS, alterações de repolarização, presença de onda q

(pseudoinfarto), pouca progressão de onda R em derivações precordiais e distúrbios de condução.

A radiografia de tórax evidencia área cardíaca pouco aumentada, podendo haver sinais de congestão pulmonar.

O ecocardiograma é um método complementar de grande utilidade no diagnóstico, na avaliação do padrão restritivo e prognóstico da amiloidose. A função sistólica do VE encontra-se normal em repouso na fase inicial da doença. O diagnóstico pode ser feito pelo achado de pontos de hiper-refringência disseminados pelo músculo cardíaco e aparelhos valvares. A presença de disfunção valvar é consequência do envolvimento cardíaco, sendo a valva mitral a mais acometida (90%), seguida da tricúspide (70%), aórtica (43%) e pulmonar (23%).[13,14]

A medicina nuclear, mediante mapeamento com pirofosfato de tecnécio e antimiosina marcada com índio, pode auxiliar no diagnóstico.[15] A RM é um método complementar que pode auxiliar no diagnóstico da amiloidose. Por intermédio desse exame pode-se analisar a morfologia ventricular com realce subendocárdico característico dessa doença.[16]

A biopsia endomiocárdica de VD é o método diagnóstico que permite a caracterização histológica da substância amiloide. Outros locais podem ser utilizados para biopsia, como aspiração de gordura peritoneal, retal, gengiva, medula óssea e renal. Apesar dos diferentes tipos bioquímicos, as substâncias amiloides compartilham características. Nos cortes histológicos aparecem com coloração homogênea e eosinofílica e, quando expostos à luz polarizada após coloração por vermelho congo, aparecem com coloração verde-maçã.

História natural, prognóstico e tratamento

A evolução clínica individual é imprevisível. A deposição de substância amiloide é mais rápida em pacientes jovens com amiloidose primária e lenta nos casos de amiloidose senil.[17]

O prognóstico em pacientes com amiloidose depende de etiologia, tipo de apresentação clínica, grau de hipertrofia ventricular e padrão de relaxamento ventricular.

Em nosso meio, Pereira Barreto *et al.* definem a amiloidose cardíaca como "uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos".[18] Nessa casuística, os autores identificaram dois tipos de evolução: IC e distúrbios de condução. Os pacientes, cuja apresentação clínica foi o distúrbio de condução, apresentaram melhor evolução do que aqueles que evoluíram com IC; nesse último grupo, o prognóstico foi reservado.

A avaliação da espessura ventricular ao ecocardiograma é um dado importante que se correlaciona com o prognóstico. Em um estudo, os pacientes com aumento de espessura ventricular também apresentaram outras anormalidades, como dilatação de AE, aspecto granular e função sistólica ventricular reduzida. Nos casos de espessura ventricular de 15 mm a sobrevida média foi de 5 meses.[19] Outras variáveis ecocardiográficas, como o enchimento diastólico ventricular, são importantes preditores de sobrevida. Os pacientes que apresentaram tempo de desaceleração curto, < 150 milissegundos, tiveram sobrevida média de 11 meses.[20]

O tratamento da amiloidose embasa-se na detecção do distúrbio de base e no controle dos sintomas.[10] O tratamento da forma primária visa diminuir o processo proliferativo celular. Em um estudo de 100 pacientes,[21] concluiu-se que a utilização de melfalana, prednisona e colchicina foi favorável nos casos de envolvimento sistêmico, à exceção daqueles nos quais havia acometimentos cardíaco e renal.[21] Em outro estudo, com 220 pacientes,[22] 46 dos quais com envolvimento cardíaco, a utilização de melfalana e prednisona resultou em melhor sobrevida, comparando-se com a colchicina. A sobrevida média dos pacientes com comprometimento cardíaco foi de 5 meses. Com esses dados, concluiu-se que o tratamento da amiloidose primária é insatisfatório e o transplante cardíaco geralmente não é indicado, pois a doença recidiva em curto espaço de tempo.

Com relação ao tratamento dos sintomas, os diuréticos e os vasodilatadores devem ser utilizados com cautela, pois pacientes com cardiopatia restritiva necessitam de elevadas pressões de enchimento para manter o débito cardíaco. O uso de digoxina e bloqueadores de canais de cálcio deve ser evitado, pois esses fármacos se ligam à substância amiloide causando toxicidade. Quanto aos distúrbios de condução, estes devem ser tratados com estimulação cardíaca artificial, quando necessário.[18]

Endomiocardiofibrose

A EMF caracteriza-se por comprometimento fibrótico do endocárdio e miocárdio adjacente, ápice e via de entrada. O processo fibrótico acomete frequentemente os músculos papilares, determinando disfunções

atrioventriculares. Esse quadro provoca restrição do enchimento ventricular, ocasionando as manifestações clínicas e os distúrbios hemodinâmicos sugestivos da doença.[23]

O aspecto macroscópico do coração é variado, em geral com ventrículos de tamanho normal e átrios de grandes proporções. Dependendo do grau de fibrose, pode-se observar dilatação da via de saída. Quanto ao aspecto microscópico, somente 50% dos casos apresentam fibrose à biopsia endomiocárdica de VD.[23]

Após o desenvolvimento da cineangiocardiografia e da ecocardiografia, a doença passou a ser diagnosticada com maior facilidade e frequência. O diagnóstico diferencial deve ser feito com as pericardiopatias e diferentes síndromes restritivas.

Etiopatogenia

A etiologia da EMF é desconhecida. Já foram considerados como desencadeantes do espessamento fibroso as infecções virais, bacterianas, parasitárias, a alimentação rica em serotonina e a desnutrição.[21] Existem alguns indícios de associação entre eosinofilia e fibrose endomiocárdica, apesar de não se encontrar aumento significativo no número de eosinófilos no sangue periférico. A EMF é semelhante à terceira fase da cardiopatia de Loeffler. Por outro lado, algumas síndromes eosinofílicas, como a síndrome eosinofílica idiopática, desenvolvem as mesmas fases dessa cardiopatia.

A cardiopatia de Loeffler, descrita em 1936, apresenta três fases: a primeira, denominada infiltrativa, caracteriza-se por infiltrado inflamatório agudo, com predomínio de eosinófilos. A segunda, denominada trombótica, é caracterizada pela persistência do infiltrado inflamatório e formação de trombos. A terceira fase, também denominada fibrótica, é a via final do processo.[4] São descritas diferenças entre a cardiopatia de Loeffler e a EMF: a cardiopatia de Loeffler tem predomínio no sexo masculino, faixa etária mais elevada e geralmente acomete outros órgãos.

Quadro clínico

Clinicamente, caracteriza-se por síndrome restritiva, com sinais e sintomas de ICC de difícil controle. O quadro clínico dependerá do tipo de acometimento, se do VD, VE ou biventricular. Nos casos de acometimento de VD há predominância de ICC direita, sendo um dado propedêutico importante no diagnóstico o predomínio da intensidade da ascite sobre o edema de membros inferiores. Existe também, nessa forma, maior incidência de derrame pericárdico, edema e hepatomegalia. Na forma ventricular esquerda, observa-se dispneia e maior incidência de dor precordial nos casos de maior comprometimento fibrótico. Os sintomas da EMF biventricular são uma mistura dos tipos esquerdo e direito. Ao exame clínico observam-se pacientes consumidos em decorrência de má absorção consequente à grande hipertensão venocapilar sistêmica naqueles com comprometimento de VD e precórdio quieto, diferentemente dos portadores de dilatações ventriculares. À inspeção das veias jugulares, nota-se descenso Y proeminente; à ausculta pode ocorrer estalido protodiastólico que frequentemente é confundido com B3, mas, ao contrário desta, tem timbre agudo, sopros sistólicos que representam as disfunções atrioventriculares e comumente são confundidos com valvopatias.[23]

Estudos não invasivos

O eletrocardiograma não é específico, mas pode ser útil na identificação do tipo de envolvimento ventricular. No envolvimento do VD foram notados: baixa voltagem do complexo QRS no plano frontal, bloqueio incompleto de ramo direito e baixa voltagem de qr ou qs em V1, em contraste com maior voltagem em V2 e V3. Hemibloqueio anterior esquerdo, áreas inativas e alta voltagem nas precordiais esquerdas foram observados nos casos de envolvimento de VE. No grupo biventricular foram observadas alterações mistas. A FA é um achado frequente.[24]

O estudo radiológico do tórax é um método simples e eficaz, possibilitando a identificação do tipo de comprometimento ventricular. No reconhecimento do tipo VD, observamos trama vascular diminuída, cardiomegalia com forma globosa e grande dilatação de átrio desproporcional ao VD, mediastino superior alargado e índice cardiotorácico > 0,7 em 80% dos casos. No grupo de VE, a radiologia torácica caracteriza-se por área cardíaca pequena, morfologia triangular do coração em projeção posteroanterior, assemelhando-se à silhueta da valvopatia mitral e *mitralização* da trama vascular pulmonar. Em geral, o índice cardiotorácico é normal ou pouco

aumentado. Nesse grupo, a suspeita diagnóstica é mais difícil, pois não há grandes alterações na silhueta cardíaca, a não ser nas formas mais acentuadas. No grupo biventricular, a trama vascular pulmonar pode ser pobre ou com aspecto *mitralizado*, ressaltando o ingurgitamento das veias pulmonares dos lobos superiores. Há, frequentemente, derrames pleurais e átrio direito de grandes proporções responsável pelo índice cardiotorácico aumentado. A calcificação ventricular é outro achado infrequente que auxilia no diagnóstico da doença e da câmara acometida, devendo ser diferenciado da calcificação pericárdica. O estudo radiológico por si só não permite o diagnóstico, mas os dados descritos permitem alto grau de suspeita.[25]

O ecocardiograma tem grande valor diagnóstico e também permite diferenciá-la das outras síndromes restritivas, como a pericardite constritiva e a amiloidose.[26] O achado principal é a presença de fração de ejeção normal, aumento dos átrios direito e esquerdo, com ventrículos de tamanho pequeno ou normal, regurgitação atrioventricular e obliteração apical. A fibrose é mais ecogênica do que a parede miocárdica, permitindo sua diferenciação. A combinação desses achados e o padrão restritivo ao Doppler são característicos dessa doença.

A RM é um método complementar que pode auxiliar no diagnóstico de EMF. Por intermédio desse exame pode-se analisar a morfologia ventricular, bem como o grau de acometimento e as repercussões hemodinâmicas. Observa-se preenchimento por fibrose em ponta, cavidades ventriculares de tamanhos normais e átrios aumentados. Pode-se também aferir as funções sistólica e diastólica e presença de regurgitações valvares, além de ser também importante no diagnóstico diferencial com a pericardite constritiva.[27]

O estudo hemodinâmico foi por muito tempo considerado padrão no diagnóstico. Existem alguns aspectos sugestivos da doença, nesse estudo, como mudanças na morfologia ventricular, presença de restrição ou obliteração na via de entrada ou ápice e irregularidades endocárdicas.

Regurgitações mitral e tricúspide podem ser encontradas em todas as formas. O estudo hemodinâmico permite também a análise da curva de pressão no qual se observa padrão restritivo com elevação da pressão diastólica inicial e final da câmara acometida.[26]

As síndromes restritivas compreendem as alterações que podem afetar todas as camadas do coração, ou seja, do endocárdio ao pericárdio. Muitas vezes, essa diferenciação com a pericardite constritiva é difícil, pois ambas as entidades compartilham o mesmo quadro fisiopatológico. Porém, algumas diferenças hemodinâmicas ajudam a distinguir essas duas entidades, como:

- Equalização da pressão diastólica final do VD e da pressão diastólica final do VE (diferença < 5 mmHg) sugere constrição
- Nas restrições, a pressão sistólica do VD geralmente excede 50 mmHg
- Na maioria das constrições, a pressão diastólica final do VD excede em um terço a pressão sistólica do VD; já nas restrições, a relação é menor que um terço.

Outras medidas de estresse podem ser utilizadas para exacerbar as alterações hemodinâmicas descritas anteriormente, como o exercício e a infusão de volume. Nesses casos pode ocorrer elevação das pressões diastólicas de VE e VD; os pacientes com restrição apresentam aumento mais pronunciado da pressão diastólica de VE.[28]

Determinantes de sobrevida

A EMF é doença de mau prognóstico. D'Arbela *et al.*, na África, descrevem uma média de sobrevida de 24 meses.[29] Os determinantes de sobrevida relatados são:[30]

- Classe funcional: os pacientes em classes I e II tiveram prognóstico significativamente melhor do que aqueles em classes III e IV
- Envolvimento ventricular: os pacientes com envolvimento grave de VD tendem a deteriorar-se rapidamente, caso não recebam tratamento cirúrgico; aqueles com envolvimento de VE podem ser tratados clinicamente. Quanto maior o grau de envolvimento do VD, pior o prognóstico. Em relação ao lado esquerdo, os pacientes com comprometimento moderado e grave tiveram evoluções semelhantes, porém piores que aqueles com envolvimento discreto
- Regurgitação mitral esteve presente em 6% de pacientes em classes I e II e em 61% dos pacientes em classes III e IV, determinando mau prognóstico. A regurgitação tricúspide também foi menos frequente nas classes I e II, determinando mau prognóstico.

Dessa forma, a mortalidade esteve significativamente associada ao tipo de envolvimento ventricular, classes funcionais III e IV e presença de regurgitações mitral e tricúspide.

Tratamento

Qual seria o melhor tipo de tratamento para EMF? De acordo com D'Arbela *et al.*, 50% desses pacientes morrem em 2 anos quando tratados clinicamente.[29] Tentando modificar esse prognóstico, Dubost propôs ressecção cirúrgica da fibrose, porém a taxa de mortalidade era alta, quase 20% em período pós-operatório precoce em quase todos os centros de pesquisa.[31] Mas essas taxas foram aos poucos caindo, com o ganho de experiência e o aparecimento de novas técnicas cirúrgicas. Mas permanecia a questão – quais pacientes deveriam ser operados?

O tratamento clínico é a escolha em pacientes em classes funcionais I e II, pois a mortalidade foi baixa nesse grupo. Nos pacientes que estavam em classes III ou IV, a mortalidade foi alta apenas com o tratamento clínico.[32]

Em todos os pacientes operados, as pressões sistólica e diastólica reduziram-se no período pós-operatório. Houve nítida redução na pressão média em ambos os ventrículos. O aspecto angiográfico do VE torna-se quase normal, mas o VD permanece distorcido com ausência de zona trabecular, a despeito de evidente melhora na contração.[33]

Outras doenças restritivas

Outras doenças caracterizam-se pelo acúmulo de determinadas substâncias que infiltram o músculo cardíaco, levando a um quadro restritivo. A doença de Gaucher é secundária à deficiência da enzima B glicosidase, levando a acúmulo de cerebrosídeos em vários locais do organismo, entre eles o coração. No miocárdio, observam-se células de Gaucher no interstício.[34] Na doença de Hurler ocorre depósito de mucopolissacarídios no miocárdio, endocárdio, valvas, coronárias e aorta.[35] A doença de Fabry ocorre por distúrbio de metabolismo glicolipídico, levando a espessamento da parede ventricular. A atividade da enzima alfagalactosidase diminuída confirma o diagnóstico.

A sarcoidose é uma doença granulomatosa de causa desconhecida, cuja característica histopatológica é a presença de granulomas não caseosos. O envolvimento miocárdico é relatado em até 27% dos casos. As manifestações cardíacas englobam ICC, distúrbios de condução, arritmias ventriculares, aneurisma, disfunções musculopapilares com incompetências valvares, dor torácica e morte súbita.[8,36] O diagnóstico pode ser realizado pelo eletrocardiograma, mapeamento cardíaco com gálio[67] e tálio-201, que demonstram captação segmentar anormal. O diagnóstico requer alto grau de suspeita clínica.

A hemocromatose ocorre pelo depósito de ferro em múltiplos órgãos. A forma primária é uma doença genética recessiva localizada no cromossomo 6. O coração é acometido somente após alguns órgãos estarem saturados, como pâncreas, fígado, tecido conectivo. Com a progressão da doença, ocorre dilatação cardíaca.[8]

A doença carcinoide apresenta comprometimento de VD em 66% dos casos, sendo o grau de acometimento relacionado com os níveis plasmáticos de neuropeptídio K, substância P e excreção urinária dos metabólitos da serotonina. As alterações morfológicas e funcionais em valva tricúspide relatadas estão presentes em 52 e 83%, respectivamente, com aumento em átrio (53%) e VD (30%).[37]

A radiação em fase precoce acarreta pericardite. Tardiamente, ocorrem fibrose miocárdica, pancardite, doença do sistema de condução e doença coronariana. As fibroses endocárdica e miocárdica determinarão a síndrome restritiva.

Capítulo 51

Pericardiopatias

Múcio Tavares de Oliveira Jr.

O pericárdio é um saco fibroso composto de duas membranas, o pericárdio visceral e o pericárdio parietal, que cobre toda a superfície cardíaca e se estende até a porção proximal dos grandes vasos. Há, separando as membranas, de 15 a 50 mℓ de líquido ultrafiltrado do plasma, o líquido pericárdico.

As funções do pericárdio são anatômicas:

- Isolar o coração dos órgãos adjacentes
- Diminuir o atrito e a fricção entre o coração e os órgãos adjacentes, mas são também fisiológicas e relacionadas com a diástole, por meio de:
  - Modulação do enchimento ventricular
  - Prevenção da dilatação ventricular súbita e excessiva que potencialmente pode ocorrer durante exercícios físicos intensos e nas hipervolemias.

As doenças pericárdicas ocorrem tanto isoladamente, como nas pericardites virais, associadas a doenças cardíacas, como o infarto do miocárdio, ou são manifestações de doenças sistêmicas, como o lúpus e a artrite reumatoide. As apresentações clínicas englobam pericardite aguda, tamponamento cardíaco e pericardite crônica constritiva.

Pericardite aguda

As afecções agudas do pericárdio se manifestam na forma de pericardite, sendo sua forma clássica, o derrame pericárdico. Na maioria das vezes, a pericardite aguda não tem etiologia definida. Doenças sistêmicas e anormalidades das demais estruturas torácicas podem acometer o pericárdio.

Epidemiologia e etiologia

A prevalência da pericardite não é fácil de estimar, pois nem sempre ocorrem manifestações clínicas, ou estas são brandas e fugazes, e o paciente não procura assistência médica, mas as séries de casos têm relatado detecção de pericardite aguda entre 1 e 6% das necropsias. Outras demonstram que cerca de 0,1% dos pacientes internados por qualquer causa apresenta pericardite aguda e aproximadamente 5% dos pacientes que procuram serviços de emergência com dor torácica de características não isquêmicas têm pericardite.[1,2]

A pericardite aguda ou é a manifestação local de uma doença sistêmica ou é um envolvimento pericárdico e/ou cardíaco isolado, e suas etiologias mais frequentes são:

- Idiopática
- Infecciosa: viral (vírus Coxsackie, *influenza*, vírus da imunodeficiência humana [HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*], herpes, citomegalovírus etc.), tuberculose, bacteriana, fúngica, *Mycoplasma*, leptospirose, *Listeria*, parasitas
- Inflamatória: artrite reumatoide, doença reumática, lúpus, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, polimiosite, doença de Behçet, poliarterite, púrpura trombocitopênica, vasculites etc.
- Doenças do coração e estruturas adjacentes: infarto do miocárdio, miocardites, dissecção de aorta, pneumonia, embolismo pulmonar, empiema

- Distúrbios metabólicos: uremia, mixedema, gota
- Neoplasias: primárias (mesotelioma, sarcoma, fibroma, lipoma, outros), metastáticas e invasão direta por contiguidade (carcinomas, linfomas e outros)
- Trauma: direto (perfuração torácica ou através do esôfago e estômago), trauma cardíaco (pericardiotomia para cirurgia cardíaca, procedimentos percutâneos), indiretos (radiação, traumas não perfurantes)
- Miscelânea: síndromes de Loffler, eosinofílica, Stevens-Johnson, pancreatite aguda, outras.

Apesar do grande número de agentes causadores, na prática nem sempre a etiologia pode ser perfeitamente definida e portanto com os métodos atuais de investigação, a etiologia idiopática continua sendo a mais frequente. Séries de casos indicam que só se pode chegar ao diagnóstico etiológico em 14 a 22% das vezes. Além da idiopática, a etiologia viral e a pericardite tuberculosa figuram entre as mais comuns.[3–5] Enquanto a pericardite tuberculosa é rara nos países ricos, ela é muito comum nos países pobres e em desenvolvimento, mas o diagnóstico dessa forma de acometimento pericárdico é de capital importância, já que o desenvolvimento de pericardite em portadores de tuberculose contém um significado prognóstico: a mortalidade dos casos de pericardite tuberculosa não tratada chega a 85%. Além disso, metade daqueles também não tratados evolui para pericardite constritiva.[6,7] Nas séries de casos em regiões geográficas, onde a tuberculose é prevalente e a etiologia pode ser determinada em 18% dos casos, a pericardite tuberculosa foi a causa de 24% dos casos e de 4,3% de todos as pericardites.[8] As demais etiologias mais frequentes foram: neoplasia (30%), doenças autoimunes (29%) e pericardite bacteriana (3,5%).

Quadro clínico

O sintoma mais comum da pericardite aguda é a dor torácica retroesternal de início súbito, progressiva e intensa, que piora com a inspiração.[9] Da mesma forma que a dor do infarto do miocárdio, pode se irradiar para os ombros, braços, pescoço e, com frequência, é confundida com a dor do infarto do miocárdio. Porém, quando ela se irradia para a região do músculo trapézio, é muito mais provável de se tratar de pericardite, pois tanto o pericárdio como a região do trapézio são inervados pelo frênico. Outra característica que ajuda a diferenciar as duas patologias é que na pericardite ocorre dor mais intensa, quando se adota a posição supina, melhorando quando o paciente se senta inclinado, com o tronco para frente. Nessa posição, diminui a mobilidade do coração dentro da caixa torácica e, consequentemente, diminui a fricção entre o pericárdio visceral e o parietal. Além de dor, febre baixa pode estar presente, mas na pericardite purulenta ela pode ser alta, além de haver também sinais de sepse.

O atrito pericárdico é patognomônico de pericardite e está presente em cerca de 85% dos casos.[10] Sua presença confirma o diagnóstico, mas sua ausência não o exclui. O atrito é ouvido melhor na borda esternal esquerda, no final da expiração com o paciente inclinado para frente e o som lembra raspagem ou fricção. Em metade dos pacientes, o ritmo do atrito ocorre em três tempos, que correspondem ao som da fricção dos folhetos pericárdicos durante a sístole atrial (nos pacientes com ritmo sinusal), durante a sístole ventricular e durante o enchimento rápido dos ventrículos no início da diástole. Com menor frequência, o ritmo do atrito pode ser em um ou dois tempos.

As características do atrito são mutáveis tanto na intensidade como na sonoridade, podendo até desaparecer em menos de 24 h. Portanto, pacientes com suspeita de pericardite, mas sem atrito, devem ser reexaminados várias vezes no mesmo dia.

A presença de hipotensão, taquicardia, estase jugular túrgida e pulso paradoxal (diminuição da pressão sistólica superior a 10 mmHg na inspiração em relação à pressão sistólica medida na expiração) sugere tamponamento cardíaco. Este é mais comum nos casos de pericardite purulenta, neoplásica e tuberculosa.

Diagnóstico

O diagnóstico de pericardite é estabelecido quando o paciente apresenta dor torácica ou atrito com alterações eletrocardiográficas típicas, principalmente a elevação difusa do segmento ST. Em estudo de 300 pacientes, com diagnóstico de pericardite aguda, os achados mais frequentes foram dor torácica (98,3%), início agudo do quadro (89%) e elevação do segmento ST (89,3%).[11]

As alterações eletrocardiográficas acontecem em pouco mais da metade dos casos e sua duração depende do

momento em que se instituem as medidas terapêuticas: quanto mais rápido o tratamento, mais breve a duração delas. Consistem em elevação difusa do segmento ST com concavidade para cima e elevação do intervalo PR em aVR e depressão nas demais nas derivações. A alteração do intervalo PR significa lesão atrial e é uma das primeiras manifestações a acontecer.[12] Após algumas horas, ou poucos dias, ocorre normalização das alterações do PR e ST e a seguir a onda T se inverte difusamente. Essa modificação precede a normalização eletrocardiográfica. As arritmias são pouco frequentes (7%) e não ocorrem quando não há cardiopatia subjacente (Figura 51.1).

Marcadores cardíacos, como a troponina e a isoenzima da creatinoquinase (CK-MB, do inglês, *creatine kinase isoenzyme MB*), podem se elevar discretamente e refletem o envolvimento miocárdico. Leucocitose e marcadores inflamatórios, como reação em cadeia de polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*), velocidade de hemossedimentação (VHS) e mucoproteínas estão aumentados. Os exames laboratoriais não são imprescindíveis para a confirmação, ou seguimento da maioria dos casos de pericardite aguda não complicada. Nos casos em que não há resolução adequada, ou naqueles cuja evolução se torna atípica, os exames podem ser de utilidade.

O ecocardiograma é igualmente desnecessário nos casos de pericardite aguda não complicada, mas é de grande importância quando o paciente apresenta sinais de tamponamento ou para avaliação de possíveis sequelas, como espessamento ou constrição. Os achados ecocardiográficos da pericardite aguda englobam a detecção do líquido que, na maioria das vezes, é de pequena monta, mas pode ser de grande volume (Figuras 51.2 e 51.3).

A radiografia de tórax costuma ser normal, exceto nos casos de derrame moderado ou importante, em que há aumento da área cardíaca com desaparecimento de recessos entre as estruturas.

A pericardiocentese é de pequena importância no diagnóstico da pericardite aguda e é desnecessária nos casos não complicados, mas é de grande ajuda no diagnóstico nos casos de tamponamento ou quando existe a suspeita de pericardite purulenta ou neoplasia. Quando o derrame é pequeno ou moderado, é possível identificar a etiologia em 6% por meio do líquido pericárdico e em 5% por meio de fragmentos de pericárdio. Entretanto, quando há tamponamento, por meio do líquido são identificadas 29% das etiologias e por biopsia, 54%.[13] No fluido devem ser analisados glicose, proteínas, desidrogenase láctica, exame citológico, bacterioscópico, pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes. Dependendo da suspeita etiológica e do aspecto do líquido, o material deve ser enviado para cultura. A dosagem de adenosina deaminase, disponível em vários laboratórios no Brasil, pode indicar a presença do *Mycobacterium tuberculosis,* quando a concentração é maior que 30 U/ℓ. Outra forma de identificar o *Mycobacterium* é por meio de PCR.[14–16]

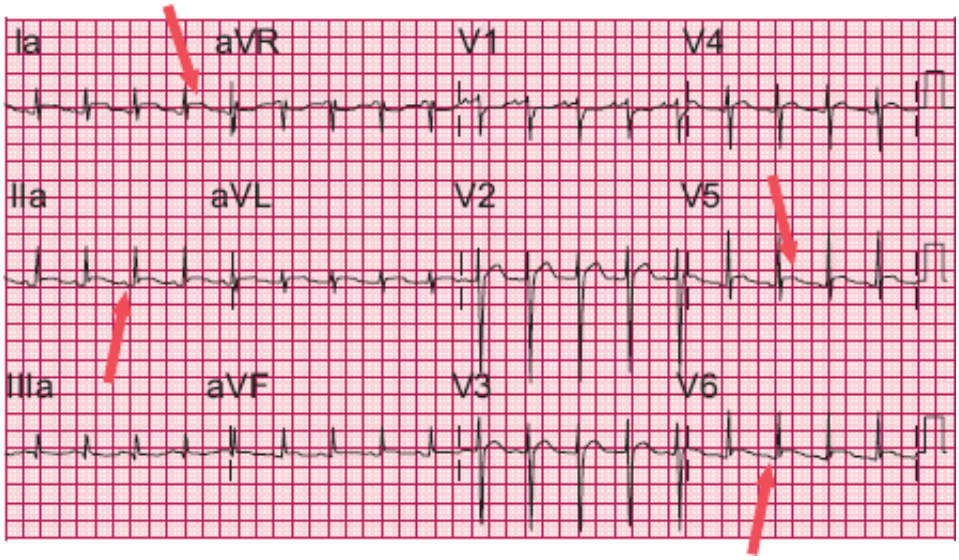

Figura 51.1 Eletrocardiograma de paciente com pericardite aguda. As *setas* indicam o infradesnivelamento do intervalo PR e supradesnivelamento do segmento ST. (Cedida pelo Dr. Carlos Alberto Pastore, do Serviço de Eletrocardiografia do Instituto do Coração [InCor].)

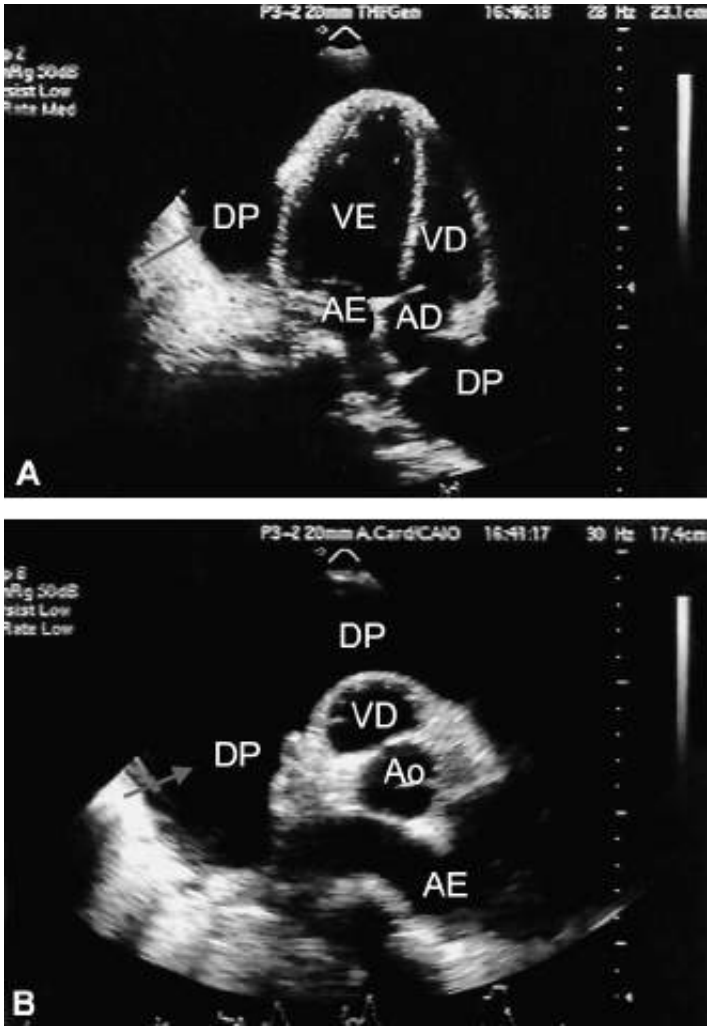

Figura 51.2 Ecocardiograma bidimensional, em corte apical de quatro câmaras e transversal no nível da valva aórtica, mostrando derrame pericárdico importante (*setas*). AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; Ao = aorta; DP = derrame pericárdico; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo. (Cedida pelo Dr. João César Nunes Sbano, Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração [InCor].)

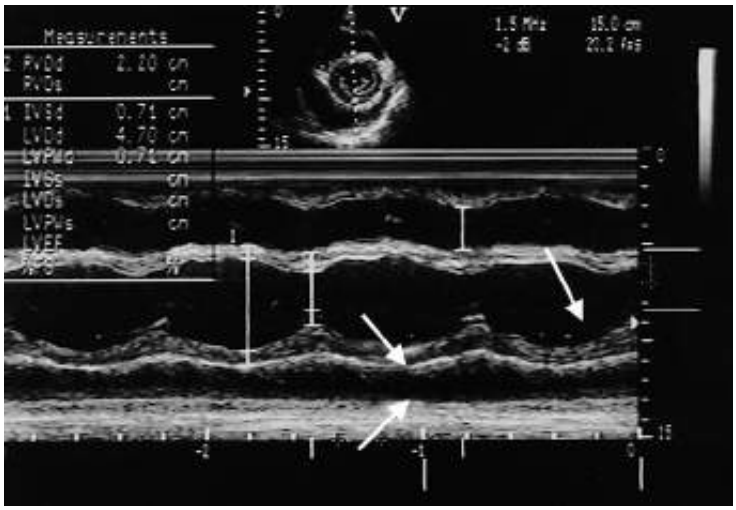

Figura 51.3 Ecocardiograma modo M em corte transversal do ventrículo esquerdo (VE), mostrando derrame pericárdico moderado em região posterior (*setas*). (Cedida pelo Dr. Marcos Valério Resende, Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração [InCor].)

Histologicamente, a pericardite se caracteriza por hiperemia, acúmulo de leucócitos e deposição de fibrina.

A etiologia da pericardite tende a ser definida em maior porcentagem, quanto maior for o número de procedimentos, especialmente os invasivos, como pericardiocentese e pericardioscopia para biopsia pericárdica e epicárdica, bem como o uso de métodos de imunologia e de biologia molecular. Essas técnicas não estão disponíveis, universalmente, são caras e necessitam intervenções invasivas. Como a maioria dos casos de pericardite aguda se resolve com o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), deve-se reservar o

diagnóstico etiológico para casos selecionados ou àqueles que não respondem adequadamente.[17]

Tratamento

O tratamento dos casos não complicados é a administração de AINHs, que são eficazes tanto na redução da inflamação, como da dor. O fármaco mais estudado é o ibuprofeno, na dose de 1.600 a 3.200 mg/dia, mas a indometacina (75 a 225 mg/dia) e mesmo o ácido acetilsalicílico (AAS) (2 a 4 g/dia) são igualmente eficazes, bem tolerados e bastante estudados.[18] A demonstração de redução do fluxo coronário epicárdico, provocada pela indometacina, indica que ela deva ser evitada nas pericardites pós-infarto do miocárdio. Os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX2) ainda não foram estudados nas pericardites.

Nos casos que não respondem aos AINHs ou nas pericardites recorrentes, foi demonstrado que a adição de colchicina (1,2 mg/dia em 2 vezes) aos AINHs potencializa o efeito anti-inflamatório.[19,20] Apesar do efeito na maioria dos casos ser evidente em 3 a 5 dias, a duração do tratamento deve ser de 7 a 14 dias. Autores defendem a continuidade do tratamento em doses menores por mais 1 ou 2 semanas, a fim de reduzir a possibilidade de recorrência.[21]

Embora largamente utilizado, o tratamento com corticoides é controverso. A administração de prednisona esteve relacionada com maior chance de recorrência e estudos em animais demonstraram que, nas pericardites de causa viral, a chance de exacerbação é maior. O uso de corticoide deve, portanto, ser reservado aos casos em que o AINH ou a associação entre AINH e colchicina não foram eficazes.[22,23] A indicação mais precisa de corticoide é nos casos de pericardite tuberculosa, em que o seu uso demonstrou reduzir a chance de evolução para pericardite constritiva.[24]

A drenagem pericárdica está indicada nos casos de tamponamento, pericardite purulenta, derrame pericárdico recorrente e comprometimento hemodinâmico em que se suspeita, ou há o diagnóstico, de tuberculose ou neoplasia e a pericardiocentese pode ser realizada pelas vias apical, paraesternal ou subcostal, sempre que possível guiada por ecocardiograma. As complicações são raras e podem ser: laceração coronária, punção do ventrículo direito e pneumotórax.[25,26]

Evolução

Na maioria dos pacientes, a evolução da pericardite é benigna e de curta duração, resolvendo-se em 1 ou 2 semanas. Mesmo o tratamento com AAS resolve cerca de 90% dos casos considerados não complicados na apresentação inicial, apenas em um pequeno número de pacientes houve persistência do derrame por algumas semanas. Além disso, apenas 13% dessa série de casos necessitaram de internação por falha de tratamento.[8]

A recorrência pode acontecer em até 30% dos casos, mas o seguimento é desnecessário, a não ser que os sintomas persistam ou voltem.

Pericardite recorrente

Por pericardite recorrente, entende-se um ou mais episódios de inflamação do pericárdio após o desaparecimento ou inatividade do agente etiológico. Acontece entre 15 e 32% dos casos, meses ou anos após o episódio inicial.[5,27–29]

A pericardite recorrente é considerada um fenômeno autoimune e é mais comum em mulheres, em pacientes tratados previamente com corticoides e naqueles que já apresentaram um episódio de recorrência. A pericardite recorrente está mais frequentemente associada aos acometimentos do pericárdio secundário às doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, lúpus, esclerodermia e púrpura, mas acontece também quando a causa é idiopática, na síndrome pós-pericardiotomia, na síndrome de Dressler e também na reinfecção viral e costuma se resolver com nova administração de AINH, associação de AINH com colchicina ou corticoide.

Pericardiectomia pode ser considerada, mas raramente consegue suprimir novos episódios, possivelmente pela permanência de antígenos no epicárdio.[30]

Pericardite constritiva

Na pericardite constritiva ocorrem espessamento e adesão dos folhetos do pericárdico levando a perda completa de complacência e encarceramento do coração, restringindo o enchimento das câmaras. Como resultado, ocorre disfunção biventricular mais pronunciada no ventrículo direito e baixo débito sistêmico.[31,32] Ela pode ser resultante de uma única pericardite aguda e de grande intensidade ou o resultado de múltiplos episódios recorrentes, que levaram ao espessamento e adesão dos folhetos. O curso de instalação é lento, frequentemente silencioso e as manifestações aparecem muitos meses ou anos após o episódio inicial, embora a constrição também possa se instalar em poucos dias após o início dos sintomas.

As causas mais comuns, no Brasil, são a tuberculose e as pericardites idiopáticas; entre as demais etiologias estão a radioterapia de estruturas mediastinais ou torácicas, a uremia, a pericardite hemorrágica e o hemopericárdio, estes geralmente pós-traumáticos ou pós-pericardiotomia.[33–35]

A pericardite constritiva se manifesta como um quadro de insuficiência cardíaca direita e de longa duração, geralmente com os sintomas estando presentes durante muito tempo até que se chegue ao diagnóstico. Como na pericardite constritiva e na cardiomiopatia restritiva, o enchimento ventricular está acentuadamente diminuído, com frequência as duas doenças são confundidas.

Fisiopatologicamente, o encarceramento do coração isola-o das variações de pressão intratorácica durante a inspiração e a expiração. Durante a inspiração, a pressão intratorácica diminui, mas essa variação pressórica não é transmitida para as cavidades cardíacas e ocorre diminuição do fluxo para o coração esquerdo e aumento para o direito, ocorrendo o oposto na expiração.[31,32]

Os sinais clínicos são: hepatomegalia pulsátil, diminuição ou desaparecimento do impulso apical, um ruído protodiastólico (chamado *knock* pericárdico), nas jugulares um descenso Y proeminente (sinal de Friedreich) e o aumento ou ausência de queda durante a inspiração (sinal de Kussmaul).

O eletrocardiograma mostra complexos de baixa voltagem, alterações inespecíficas do segmento ST e onda T e na radiografia de tórax podem ser vistos locais de calcificação na projeção do pericárdio.[31]

O estudo hemodinâmico mostra, além de baixo débito cardíaco, um descenso *x* proeminente e um descenso *y* na onda de pressão atrial, uma onda de enchimento ventricular com um término abrupto do enchimento rápido, levando ao chamado padrão *dip-plateau.* Ocorre também equalização das pressões diastólicas finais dos ventrículos direito e esquerdo (menos de 5 mmHg), queda da pressão capilar pulmonar.[5]

O ecocardiograma demonstra o espessamento pericárdico característico (Figura 51.4), movimento septal paradoxal e enchimento acentuado da veia cava inferior.[36]

Outras técnicas, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, fornecem imagens com excelente definição, permitindo também uma avaliação adequada do espessamento pericárdico.

O tratamento dos casos leves ou moderados responde ao uso de diuréticos, mas a pericardiectomia está sempre indicada quando há demonstração de constrição.[37,38] A mortalidade peroperatória é em torno de 5% e o prognóstico a longo prazo está relacionado com a doença de base, sendo pior nas pericardites constritivas secundárias a radioterapia (sobrevida em 7 anos de 27%) e melhor nas idiopáticas (sobrevida em 7 anos de 88%).[39]

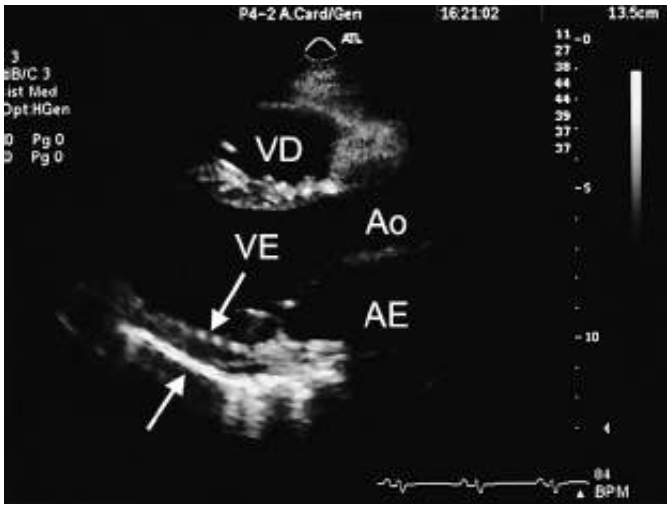

Figura 51.4 Espessamento pericárdico (*setas*) em corte longitudinal paraesternal do ecocardiograma bidimensional. AE = átrio esquerdo; Ao = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo. (Cedida pelo Dr. Marcos Valério Resende,

do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração [InCor].)

Capítulo 52

Trauma Cardíaco

Leonardo Fernando Ferrari Nogueira e Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

A violência em grandes centros urbanos vem sendo alvo de preocupação crescente da população brasileira. O trauma mata mais de 130.000 pessoas por ano no Brasil, ocupa a terceira posição no *ranking* de mortalidade total e perde apenas para doenças cardiovasculares e neoplasias. Esses números são crescentes e nos últimos 3 anos ultrapassaram as 150.000 mortes anuais, havendo uma concentração na faixa etária dos 15 aos 49 anos.[1] Isso provoca uma perda no potencial produtivo do país, já que acomete a faixa etária de maior produção socioeconômica e cultural.

Nos EUA, estima-se que até 15% da mortalidade por trauma seja causada por lesão cardíaca, número que pode se elevar a até 70% em levantamentos associados a acidentes automobilísticos.[2] O mecanismo e a energia cinética do trauma irão definir o potencial acometimento cardíaco, que, quando existir, determinará um pior prognóstico. O atendimento inicial ao paciente politraumatizado adequado, seguindo os preceitos do Advanced Trauma Life Support (ATLS), e o adequado transporte do paciente a centro de referência em trauma, serão imprescindíveis para o correto manejo desse doente.

Neste capítulo serão discutidas a classificação do trauma cardíaco, quais lesões cardíacas podem ocorrer devido ao trauma e suas abordagens iniciais.

Classificação e quadro clínico

O trauma cardíaco será classificado de acordo com o mecanismo etiológico da lesão: penetrante, não penetrante ou fechado, metabólico, por lesão elétrica e outros; sendo os dois primeiros de maior relevância.

Toda lesão traumática extensa, mesmo quando não acomete o tórax diretamente, é capaz de promover lesão cardíaca. Um paciente exposto a uma grande lesão como o grande queimado, politraumatizado, lesão elétrica com alta voltagem e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, apresenta enorme liberação de mediadores inflamatórios. A liberação de citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-10, fator de necrose tumoral e catecolaminas, parece ser a responsável pela lesão miocárdica que pode culminar com a falência cardíaca.[3]

Quando uma corrente elétrica inclui o coração no circuito, além das lesões cardíacas secundárias à inflamação, poderá haver lesão direta do miocárdio. Arritmias ventriculares complexas, necrose de tecido muscular, isquemia miocárdica, hipertensão aguda por vasoconstrição periférica e até parada cardiorrespiratória poderão ocorrer.

Traumas cardíacos iatrogênicos são afecções raras. Lesões e perfurações cardíacas por cateteres venosos centrais são descritas e são de difícil diagnóstico. A perfuração de artéria coronária durante cineangiocoronariografia ou angioplastia requer diagnóstico e ação imediatos. Quando não passíveis de correção durante o procedimento angiográfico, podem ser catastróficos e necessitam de intervenção cirúrgica de emergência.

Trauma cardíaco penetrante

A imensa maioria das lesões cardíacas penetrantes relevantes não chega ao hospital, tendo como desfecho o óbito ainda antes da chegada de atendimento médico. Aqueles que chegam a receber o atendimento pré-hospitalar e são transferidos para um centro de referência em trauma normalmente apresentam lesões menos graves, mas mesmo assim com altíssima mortalidade.[4]

As etiologias mais comuns das lesões são armas de fogo e armas brancas. A localização da lesão no tórax relaciona-se com a anatomia da lesão cardíaca, principalmente nas lesões por armas brancas. Nas lesões por armas de fogo, a inspeção minuciosa da pele para reconhecer os orifícios de entrada e, quando existir, de saída, é importante para a suspeita da lesão cardíaca e das possíveis estruturas lesadas.[5]

O trauma cardíaco por arma de fogo provoca lesões mais extensas, com grandes hemorragias e potencial muito elevado de óbito. Pode provocar lesão miocárdica perfurante ou tangencial, lesão de grandes vasos e normalmente lesão do pericárdio. Requer sempre medidas iniciais que garantam a vida, reanimação volêmica e hemostasia até o tratamento definitivo.

As lesões cardíacas ocasionadas por armas brancas tendem a ser menos catastróficas, mas podem se agravar tardiamente. Uma lesão miocárdica que transfixe o ventrículo esquerdo, após a retirada da lâmina, pode impedir grandes hemorragias devido à elasticidade das fibras musculares. Porém, um sangramento constante associado à lesão do pericárdio de pequena extensão pode levar ao tamponamento cardíaco.

A existência dos sinais clássicos de tamponamento cardíaco levantará a suspeita clínica, porém a tríade de Beck (hipotensão, abafamento de bulhas e estase jugular), pulso paradoxal e sinal de Kussmaul ocorrem em menos de 10% dos casos.[6] Um paciente com choque hipovolêmico apresentará aumentos cíclicos da pressão venosa central e da pressão de pulso após cada fase de reanimação volêmica. Assim, a elevação da pressão venosa central e a redução da pressão de pulso após fase rápida de cristaloide é uma grande suspeita clínica de tamponamento cardíaco no trauma. O tamponamento cardíaco pode ocorrer em mais da metade dos casos com trauma cardíaco penetrante.[7]

Trauma cardíaco não penetrante

O trauma cardíaco não penetrante ou trauma cardíaco fechado foi, por muito tempo, chamado de *contusão cardíaca*, porém desde 1992 esse termo vem sendo abandonado por causar confusão na determinação da real lesão existente no coração.[8]

As lesões no trauma cardíaco fechado passaram a ser descritas conforme o acometimento cardíaco: ruptura de parede livre, ruptura de septo interventricular, insuficiência cardíaca, trombose coronariana, arritmias complexas e com alterações discretas de eletrocardiograma (ECG).

A lesão do miocárdio causada pelo trauma fechado é muito semelhante às alterações anatomopatológicas da isquemia. Observou-se intensa necrose de miócitos com hemorragias e infiltrado leucocitário, promovendo fibrose local.[9]

O trauma torácico de alta energia é capaz de provocar a compressão do coração entre o esterno e a coluna vertebral. Essa compressão, quando ocorre na fase de contração isovolêmica, em que as válvulas aórtica e mitral estão fechadas, leva a intenso aumento pressórico nas câmaras cardíacas e pode acarretar rupturas de septo interventricular, de parede livre de ventrículo ou das estruturas valvares.

Uma série clássica de análise de necropsias pós-trauma torácico fechado mostrou que a causa da morte, na maioria dos casos, foi a ruptura do ventrículo esquerdo, com lesão da aorta associada em mais de 20% das vezes.[10] Já em outra série de casos, dessa vez com pacientes admitidos com vida após trauma torácico fechado, mostrou que a maioria das rupturas cardíacas ocorre em câmeras de baixa pressão: átrios direito, esquerdo e ventrículo direito.[11]

O trauma direto ou ainda uma desaceleração brusca pode levar também à ruptura de grandes vasos, com consequente hemomediastino e tamponamento cardíaco, situação em que o paciente chega ao serviço de saúde já sem vida na maioria dos casos.

As valvas cardíacas mais acometidas são respectivamente a aórtica, a mitral e a tricúspide, com potencial lesão de cordoalhas tendíneas, folhetos valvares e músculos papilares.[12]

A lesão traumática pode acarretar trombose coronariana e infarto agudo do miocárdio, com alterações clássicas de exames subsidiários. Nesses casos, a clínica da dor torácica, o ECG e curva de marcadores de necrose miocárdica mais específicos ajudarão a diferenciar um quadro anginoso da dor causada pelo trauma torácico.[13] Em alguns casos pode ocorrer um infarto agudo do miocárdio durante a condução de um automóvel, ocasionando acidente grave e dificuldade para diferenciar se o trauma causou o infarto agudo do miocárdio ou se ocorreu o inverso.

As arritmias também são descritas no trauma cardíaco fechado, sendo sua ocorrência de extrema importância para definição de prognóstico e conduta desse paciente. A arritmia mais comum no trauma cardíaco é a taquicardia

sinusal, seguida da extrassistolia ventricular, podendo ocorrer taquicardias ventriculares não sustentadas. A fisiopatologia das arritmias ventriculares é decorrente da lesão miocárdica, da isquemia e diretamente do trauma. Distúrbios de condução também podem ocorrer, assim como bloqueios atrioventriculares. As taquicardias supraventriculares, apesar de mais raras, já foram relatadas.

O *commotio cordis* é um colapso circulatório imediato após trauma torácico de intensidade desproporcional à gravidade do quadro, e decorre de arritmias ventriculares complexas. Foi descrito como morte súbita, após pequenos traumas torácicos, durante atividades esportivas em jovens com coração estruturalmente normal.[14,15]

A lesão do pericárdio ocorre mais comumente na face lateral esquerda, podendo haver lesão do nervo frênico. Assim, a paralisia diafragmática esquerda pode ser indício de acometimento pericárdico. Lacerações extensas podem provocar herniação cardíaca com grave acometimento hemodinâmico, necessitando de correção cirúrgica de emergência. Nas lesões menores, a conduta tende a ser expectante, com observação cuidadosa ao aparecimento de derrame pericárdico devido ao processo inflamatório. A pericardite pós-trauma ocorre nas primeiras 48 h, com caráter benigno e resolução espontânea.[16] Uma velocidade maior de acúmulo do derrame pericárdico pode ocorrer em processos inflamatórios mais intensos, levando a quadro de tamponamento cardíaco.[17]

Os sinais e sintomas que o paciente apresenta variam conforme a lesão acometida. A dor torácica anginosa ocorre no quadro de trombose coronária, com alterações eletrocardiográficas isquêmicas e alterações dos marcadores de necrose miocárdica. Os quadros de disfunção valvar ou lesão miocárdica se apresentam como uma insuficiência cardíaca aguda, com sinais de hipervolemia e baixo débito cardíaco. Nas rupturas cardíacas e lacerações, o paciente é admitido em estado crítico, com grandes hemorragias ou tamponamento cardíaco.

Tratamento

Avaliação inicial

O atendimento inicial ao paciente com trauma cardíaco deve respeitar a avaliação preconizada pelo ATLS. Após avaliação do ABC (A = vias respiratórias; B = respiração; C = cardiovascular) e garantida a estabilização ventilatória e hemodinâmica, é que se iniciarão as avaliações secundárias. Em casos críticos, como na parada cardiorrespiratória e no tamponamento cardíaco, o trauma torácico e as medidas terapêuticas serão avaliados primariamente por causar instabilidade hemodinâmica.

A ultrassonografia FAST (do inglês, *focused assessment with sonography for trauma*) no trauma vem sendo cada vez mais utilizada na sala de emergência. A avaliação de quatro pontos ultrassonográficos inclui a observação de fluidos no pericárdio pela janela subxifoide. Quando ocorre, faz-se o diagnóstico de trauma cardíaco com possibilidade de tamponamento cardíaco.

O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado na suspeita de disfunção ventricular secundária ao trauma, bem como na suspeita de lesão valvar. Pode ser necessária a realização de ecocardiograma transesofágico para melhor acurácia do método.

Avaliação no trauma cardíaco não penetrante

O quadro clínico deve nortear a avaliação do paciente com trauma torácico fechado, porém o ECG de 12 derivações deve fazer parte de toda avaliação. Um ECG normal sem nenhum outro sintoma cardiovascular determina um ótimo prognóstico. Por outro lado, o ECG com alguma alteração indica a observação por pelo menos 24 h, período em que complicações arritmogênicas podem ocorrer. Podem ser observados ao ECG a extrassistolia ventricular, distúrbios de condução com bradiarritmias e alterações da repolarização ventricular. Alterações eletrocardiográficas indicam pior prognóstico, com a possibilidade de aparecimento de arritmias ventriculares complexas (taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular).[18]

Os marcadores de necrose miocárdica não devem ser utilizados como rotina no trauma cardíaco fechado. A elevação de creatinofosfoquinase e sua fração MB não se relacionaram com pior prognóstico.[19] A troponina, apesar de ser mais específica da lesão miocárdica, também não indicou pior morbidade ou mortalidade, quando avaliada isoladamente, apesar de apresentar ótimo valor preditivo negativo quando associado ao ECG.[20] Assim, os marcadores de necrose miocárdica devem ser utilizados apenas naqueles pacientes com suspeita de quadro anginoso associado ao trauma, dando-se preferência à mensuração da troponina.

Tratamento cirúrgico

Após avaliação inicial pré-hospitalar e estabilização, é importante o rápido transporte para centro habilitado em trauma. Quando a abordagem cirúrgica for indicada, a rápida transferência para sala cirúrgica trouxe benefícios aos desfechos desse paciente.[21]

A pericardiocentese não tem indicação clara no trauma. Mesmo em casos de tamponamento cardíaco, a simples punção pericárdica pode não ser efetiva na descompressão cardíaca, já que o volume e velocidade de formação do derrame podem ser grandes, além de haver coágulos.

A janela pericárdica com intenção diagnóstica vem sendo cada vez menos utilizada por substituição pela ecocardiografia. Seu uso acaba se restringindo à descompressão cardíaca em tamponamento cardíaco na sala de emergência, como ponte à toracotomia em centro cirúrgico.

O tratamento definitivo das afecções com indicação cirúrgica inclui grande exposição do coração via esternotomia mediana ou toracotomia anterolateral esquerda. A inspeção do coração em local cirúrgico e descompressão de tamponamento cardíaco são as primeiras medidas tomadas. As rafias de rupturas cardíacas e correções de lesões valvares devem ser realizadas por cirurgião experiente, com o intuito de evitar aumento de lacerações ou ligaduras inadvertidas de artérias coronárias.[7] Em caso de inabilidade do cirurgião em um primeiro momento, deve-se realizar compressão digital ou uso de sonda de Foley para hemostasia até a chegada de cirurgião experiente.

Capítulo 53

Disfunção Endotelial e Aterosclerose

Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão e Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

A aterosclerose, doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídios e componentes fibrosos em grandes artérias, é a causa primária de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral (AVC), sendo responsável por aproximadamente 50% das mortes em países ocidentais.[1] Por esse motivo, há grande interesse na elucidação da etiopatogenia da aterosclerose.

Uma grande evolução no conhecimento sobre a fisiopatologia da aterosclerose ocorreu somente no século 20, apesar de a doença ter sido observada já em múmias egípcias.[2] Atualmente, a hipótese mais aceita da aterogênese é a elaborada por Ross,[3] que integrou duas antigas hipóteses e postulou um complexo mecanismo de resposta à lesão vascular como fator inicial para o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

A aterosclerose, atualmente, é considerada uma doença inflamatória, e não simplesmente o resultado do acúmulo passivo de lipídios na parede arterial.[4–6] Os avanços recentes no estudo da aterosclerose possibilitam que seja conceituada como doença multifatorial e progressiva, que envolve inflamação crônica em todos os seus estágios, desde o início até sua progressão, que, eventualmente, culmina com ruptura da placa.[7]

Segundo a hipótese de resposta à lesão, o processo de aterosclerose inicia-se com a agressão do endotélio por fatores diversos, como estresse mecânico e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada.

O endotélio lesado, mas sem alteração morfológica, passa a apresentar disfunção, que pode se manifestar de maneiras distintas.[8] Essa disfunção endotelial causaria inicialmente maior aprisionamento de LDL no espaço subendotelial[9] e o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. Essas moléculas são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial.

Sabe-se atualmente que o recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima dos vasos é um evento celular precoce que ocorre no ateroma em formação. Trabalhos realizados nos últimos anos demonstraram expressão de várias moléculas de adesão na superfície de células endoteliais; essas moléculas medeiam a interação do endotélio vascular com os leucócitos.[10] Os leucócitos penetram na íntima por meio de ligação e passagem pela camada de células endoteliais. Múltiplos receptores leucocitários interagem de maneira sequencial com moléculas de adesão vascular durante o processo de migração.[11] No endotélio, moléculas de adesão da família das selectinas (E-selectina e P-selectina) podem ligar-se a leucócitos na existência de fluxo e mediar eventos iniciais de rolamento. Após a ativação leucocitária, outras moléculas endoteliais, tais como as moléculas de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1 e ICAM-2) e a molécula de adesão à célula vascular do tipo 1 (VCAM-1), também começam a participar do processo de ativação inflamatória. Essas moléculas possibilitam adesão estável dos leucócitos e subsequente passagem entre as células endoteliais. Há ainda outras moléculas de adesão endotelial, tais como a proteína de adesão vascular do tipo 1 (VAP-1)[12] e o CD-73,[13] que estão também envolvidas na interação entre os leucócitos e a célula endotelial.

Dessas moléculas de adesão, a VCAM-1 é de particular importância, nos estágios iniciais da aterosclerose. A VCAM-1 liga-se ao antígeno tardio do tipo 4 (VLA-4), expresso seletivamente por vários tipos de leucócitos recrutados durante a formação das estrias gordurosas, as quais são as lesões precursoras do ateroma.[14] Monócitos e leucócitos circulantes (que se acumulam precocemente em modelos de aterosclerose experimental) expressam VLA-4. Coelhos alimentados com dieta rica em colesterol e camundongos deficientes em apolipoproteína E (sendo ambos então suscetíveis ao desenvolvimento de hiperlipidemia e ateroma) expressam VCAM-1 precocemente, nos locais de formação da lesão.[15] Em coelhos que consomem uma dieta rica em colesterol e gordura saturada, a

expressão focal de VCAM-1 pelas células endoteliais aórticas precede a adesão de monócitos.[16] Já são conhecidos os fatores que sinalizam um aumento focal na expressão de VCAM-1 nos locais de formação da lesão.[9,13,16,17] Lipoproteínas modificadas, por exemplo, contêm moléculas de lisofosfatidilcolina, que podem aumentar a transcrição do gene da VCAM-1.[17] Citocinas produzidas localmente em resposta a estímulos lesivos, tais como lipoproteínas modificadas, também podem induzir expressão de moléculas de adesão, englobando a VCAM-1.[10,14,18] Por outro lado, a regulação da expressão de moléculas de adesão também pode sofrer um controle negativo. Por exemplo, demonstrou-se que o NO pode reduzir a adesão leucocitária às artérias.[19,20] Estudos posteriores confirmaram que o NO pode reduzir a adesão de leucócitos mononucleares a células endoteliais humanas.[21]

Após adentrar o ateroma nascente (mediante adesão às células endoteliais e penetração na camada íntima por diapedese entre as junções intercelulares),[22] os leucócitos mononucleares transformam-se em células espumosas, por meio de acúmulo de lipídios.[23] Recentemente, considerável esclarecimento a respeito da base molecular do acúmulo lipídico pelos macrófagos vem sendo obtido. Várias moléculas da superfície celular, que se ligam seletivamente a formas modificadas de lipoproteínas (seja por peroxidação, lipólise ou proteólise), foram identificadas. Elas incluem os receptores *scavenger* de macrófagos,[24] o CD36[25] e o CD68.[26]

O acúmulo de células espumosas, característico das estrias gordurosas, pode ser reversível e não causar consequências clínicas.[23] Entretanto, o acúmulo de macrófagos dentro da camada íntima significa um primeiro estágio, que predispõe à progressão do ateroma e à evolução para uma placa mais fibrosa e eventualmente mais complicada, que pode ocasionar consequências clínicas. O acúmulo de células musculares lisas, as quais irão produzir macromoléculas da matriz extracelular, pode contribuir de modo importante para a formação de lesões fibrosas durante essa fase de progressão do ateroma.

Na Tabela 53.1 encontram-se, de maneira resumida, os passos para a formação da estria gordurosa.

Alguns anos atrás, um desnudamento do endotélio era considerado o responsável por ocasionar a adesão plaquetária, degranulação e liberação de mediadores fibrinogênicos, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Atualmente, sabe-se que a formação do ateroma pode ocorrer sem descamação endotelial,[28,29] mas sim na vigência de uma disfunção do endotélio.

Até algum tempo, o endotélio era considerado simplesmente uma barreira não trombogênica que possibilitava a difusão de substâncias, separando o sangue do músculo liso vascular; e o controle vascular era atribuído primordialmente ao sistema nervoso simpático e a hormônios vasoativos circulantes.[30] A descoberta de que o endotélio sintetiza importantes vasodilatadores, tais como o fator relaxante derivado do endotélio[30] e a prostaciclina,[31] despertou enorme interesse na função endotelial e no seu papel sobre o controle vascular, tanto em situações fisiológicas quanto em processos patológicos, como as síndromes coronarianas agudas, por exemplo. Atualmente, sabe-se que o endotélio influencia não somente o tônus vascular, mas também o remodelamento vascular, pela produção de substâncias promotoras e inibidoras do seu crescimento, além dos processos de hemostasia e trombose, por meio de efeitos antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos.[30]

Tabela 53.1 Desenvolvimento da estria gordurosa.

Etapa	Passos
1	Transporte da lipoproteína
2	Retenção da lipoproteína
3	Modificação da lipoproteína
4	Aderência de monócitos
5	Migração de monócitos
6	Diferenciação dos monócitos
7	Formação das células espumosas

Entre as alterações causadas pela existência de LDL oxidada está também a produção de interleucina-1, que estimula migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a

íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, mas também a matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura.[32] A disfunção endotelial induzida pela LDL oxidada pode causar também a formação de microtrombos de plaquetas, que também irão produzir fatores de crescimento, como o PDGF.[33]

Anatomia da placa aterosclerótica

A evolução da lesão aterosclerótica de estria gordurosa até placa fibrosa é bastante lenta. Estudos patológicos demonstraram, em homens e animais, que o crescimento da placa aterosclerótica ocorre inicialmente em direção à porção externa do vaso.[34] Glagov *et al.*[35] demonstraram remodelamento da parede arterial em placas ateroscleróticas, com expansão da parede no sentido externo e preservação do lúmen no início do processo. Logo, a placa pode passar anos nesse processo contínuo de remodelamento até apresentar estenose luminal.

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é seu componente fibrótico. Esse componente fibroso representa cerca de 70% do tamanho total da placa,[36] e quanto maior, menos propensa ao rompimento é a placa aterosclerótica.

A capa fibrosa é formada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas proteicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese dos componentes da matriz. O colágeno, principal componente da matriz, tem sua síntese estimulada pelo fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) e inibida por interferona gama.

O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lipídios extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. Sua patogênese é controversa, pois pode derivar tanto dos lipídios aprisionados no extracelular como da necrose ou apoptose das células espumosas.[37] O conteúdo desse núcleo lipídico é altamente trombogênico. Quando em contato com a corrente sanguínea, por ruptura da capa fibrosa ou erosão endotelial, ocorrem os fenômenos de adesão e agregação plaquetária, produção de trombina e fibrina, com formação de trombo sobrejacente, que representa o ponto inicial comum das síndromes isquêmicas coronarianas agudas.

Instabilização da placa aterosclerótica

De fato, a placa aterosclerótica pode permanecer clinicamente silente por décadas. Repentinamente, a lesão clinicamente silente pode desencadear manifestação aguda de aterosclerose, tal como infarto agudo do miocárdio (IAM), angina ou AVC. Trabalhos recentes buscaram esclarecer os mecanismos moleculares que ocasionariam a transição de uma placa crônica para a sua agudização.[38] As evidências encontradas sugerem a ocorrência de trombose como a causa da maioria das manifestações agudas da aterosclerose. Antigamente, acreditava-se que artérias com estenoses de alto grau provocassem trombose, que por sua vez causaria as manifestações agudas da aterosclerose. Atualmente, assume-se que o grau de obstrução luminal ocasionada pelo ateroma exibe pouca correlação com sua propensão a ocasionar trombose.[39] Conforme demonstrado angiograficamente, muitos IAM originam-se de lesões arteriais que produzem pouco ou nenhum estreitamento do diâmetro arterial.

A formação do trombo parece estar relacionada com a ruptura do ateroma, ocasionada principalmente por estresse físico. Além disso, o estresse mecânico imposto ao ateroma parece ser maior no caso de lesões menores do que no de lesões maiores. A alteração da placa ocasionando trombose pode ser também uma erosão superficial, expondo colágeno (que é trombogênico) da membrana basal da camada íntima. Adicionalmente, a ruptura da placa fibrosa pode propiciar contato do sangue com material trombogênico, como o fator tecidual, por exemplo, que é elaborado por macrófagos dentro do núcleo lipídico da placa.[40] Na maioria dos IAM, uma placa com a capa fibrosa rompida ou que sofreu erosão aparece na base de um trombo oclusivo.[41]

A quantidade de colágeno na capa fibrosa, determinante da força tênsil da placa, também depende de processos de degradação. Várias enzimas especializadas podem degradar colágeno, elastina e outros constituintes da matriz extracelular arterial. Leucócitos e células musculares lisas dentro do ateroma podem produzir algumas das enzimas que degradam a matriz extracelular. Estudos *in vitro* evidenciaram que mediadores inflamatórios, tais como as citocinas, podem regular a expressão de genes que codificam metaloproteinases da matriz.[42] Recentemente, foi demonstrada a existência de potentes elastases e catepsinas em macrófagos e células musculares lisas em placas ateroscleróticas humanas avançadas. Além disso, patologistas categorizam as placas como aquelas exibindo sinais

de estabilidade (principalmente uma capa fibrosa espessa) e aquelas vulneráveis à ruptura (aquelas que exibem capa fibrosa fina e escasso esqueleto de colágeno ao exame patológico).

Assim, passa-se a entender a aterosclerose não apenas como consequência de distúrbios no metabolismo lipídico, mas como um processo complexo, que envolve a participação do sistema inflamatório e a ocorrência de disfunção endotelial. Esse recente aprendizado a respeito da fisiopatologia da aterosclerose possibilita a realização de estudos a respeito de novos tratamentos e medidas preventivas no campo da doença arterial coronariana.

Capítulo 54

Prevenção e Tratamento da Doença Aterosclerótica

Paulo Magno Martins Dourado, Paulo José Bertini e Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

A aterosclerose é uma doença sistêmica da parede vascular que ocorre principalmente na aorta, nas carótidas, nas coronárias e nas artérias periféricas.[1] A ateromatose está associada a inúmeras alterações estruturais e funcionais que ocorrem na parede arterial: disfunção endotelial, acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, elevada concentração de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, bem como migração de células musculares lisas. Essas condições associadas são algumas das mais importantes disfunções que ocorrem na progressão da doença arterial coronariana (DAC).[2,3] Apesar de a existência de estenose luminal por placa aterosclerótica e vasoconstrição anormal ser basicamente a causa de sintomas das doenças cardiovasculares (DCV), é a superimposição de um trombo por erosão ou ruptura de uma ou mais placas que causa a maior parte dos sintomas ou manifestações clínicas mais graves dessas doenças. Portanto, a trombose coronariana é a principal responsável pelas síndromes coronarianas agudas (SCA): angina instável, infarto agudo do miocárdio ou morte súbita.[4–6] Apenas cerca de 50% dos casos de DCV estão relacionados com a hipercolesterolemia; portanto, a aterosclerose atualmente é considerada uma doença inflamatória e não ocorre apenas pelo depósito de lipídios na parede do vaso.[3] Caso se consiga modificar seletivamente os componentes deletérios que levam à inflamação nas artérias e manter seus aspectos protetores intactos, podem-se criar novos métodos de diagnóstico e intervenção em todos os pacientes com DCV.[3]

Dados epidemiológicos

As DCV são a principal causa de morte, tanto em homens como mulheres, no mundo ocidental. Informações estatísticas dos EUA apontam prevalência da doença em 34% de toda a população.[7] A DAC equivale a 53% de todos os eventos cardiovasculares em homens e mulheres com menos de 75 anos, e estima-se que haja cerca de 700.000 novos casos de SCA por ano, além de 500.000 casos recorrentes.[7] Em segundo lugar entre as DCV, a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) por ano naquele país é de 700.000 casos, sendo a terceira causa de morte e a principal doença incapacitante.[7] Também no Brasil, as DCV são a principal causa de morte em indivíduos com mais de 40 anos, com predominância das doenças cerebrovasculares.[8,9] Assim como na maioria dos países desenvolvidos, também em nosso país a mortalidade global por doenças circulatórias, isquêmicas do coração e cerebrovasculares diminuiu progressivamente nas últimas décadas.[9]

Placa vulnerável

Os principais componentes da placa aterosclerótica são:

- O núcleo lipídico, que compreende colesterol cristalino, ésteres de colesterol e fosfolipídios
- A capa fibrosa, composta por matriz de tecido conjuntivo extracelular, incluindo colágeno, proteoglicanos e fibronectina
- Células inflamatórias, como macrófagos e linfócitos T, que produzem várias enzimas e fatores procoagulantes.[2]

Proporções variáveis desses componentes ocorrem em diferentes placas e definem a probabilidade de um amplo espectro de lesões.[1,4]

Evidências indicam que tanto as propriedades intrínsecas da placa (vulnerabilidade) como forças extrínsecas que agem sobre ela levam ao risco de ruptura, sendo os principais determinantes de eventos isquêmicos futuros.[4] As placas propensas a ruptura em artérias coronárias, chamadas de alto risco ou vulneráveis, têm as seguintes características: tendem a ser maiores, geralmente com remodelamento positivo, grande núcleo lipídico ocupando mais de 40% do volume total da placa, alto conteúdo de macrófagos, com infiltração destas e de outras células inflamatórias na capa fibrosa e adventícia, apresentam capa fina e têm maior neovascularização.[4,5,10–12] Um núcleo lipídico grande e excêntrico pode conferir desequilíbrio mecânico à placa pelo estresse circunferencial às regiões mais propensas à ruptura.[12]

Desde os estudos anatomopatológicos de Davies *et al.* estabeleceu-se o conceito de que a ruptura de placas ateroscleróticas precipita a formação de trombos oclusivos, o que leva ao IAM.[13] A ruptura, com consequente trombose, também foi descrita em mortes de causas não cardíacas na ausência de sintomas de infarto agudo do miocárdio (IAM). Sabe-se hoje que placas com elevado conteúdo lipídico são mais trombogênicas que as fibróticas, provavelmente pela alta concentração de fator tecidual.[6] Os macrófagos são a principal fonte desse fator trombogênico. Trombose coronariana tem sido observada sobrepondo placas ateroscleróticas em cerca de 20 a 40% de casos, mesmo sem ruptura da capa fibrosa.[13,14] Esses trombos ocorrem em placas que sofrem erosões superficiais, geralmente mais comuns em indivíduos jovens vítimas de morte súbita, fumantes e mulheres.[14] Apesar de o mecanismo que leva a essa trombose não estar totalmente elucidado, provavelmente fontes circulantes de fator tecidual, além daqueles fatores derivados da placa, contribuem para trombose em locais onde existe denudação endotelial pela sua erosão.[15]

As placas vulneráveis de artérias coronárias são geralmente pouco estenóticas e contêm grande conteúdo lipídico. Em contraste, as placas mais graves localizadas em carótidas são severamente estenóticas, heterogêneas, com predomínio de fibrose, e não necessariamente ricas em lipídios. Essas características levaram ao conceito de placas de *alto risco*, e não de *vulneráveis*, nesses locais.[16] A ruptura da placa em carótidas geralmente ocorre por um hematoma intramural ou dissecção, provavelmente relacionada com o impacto do sangue durante a sístole contra a resistência de importante estenose. Os processos de aterosclerose e trombose com frequência se correlacionam, e por esse motivo deveriam ser integrados em um único termo chamado aterotrombose.[16] Na Figura 54.1 são resumidos os principais aspectos relacionados com a instabilização da placa aterosclerótica.

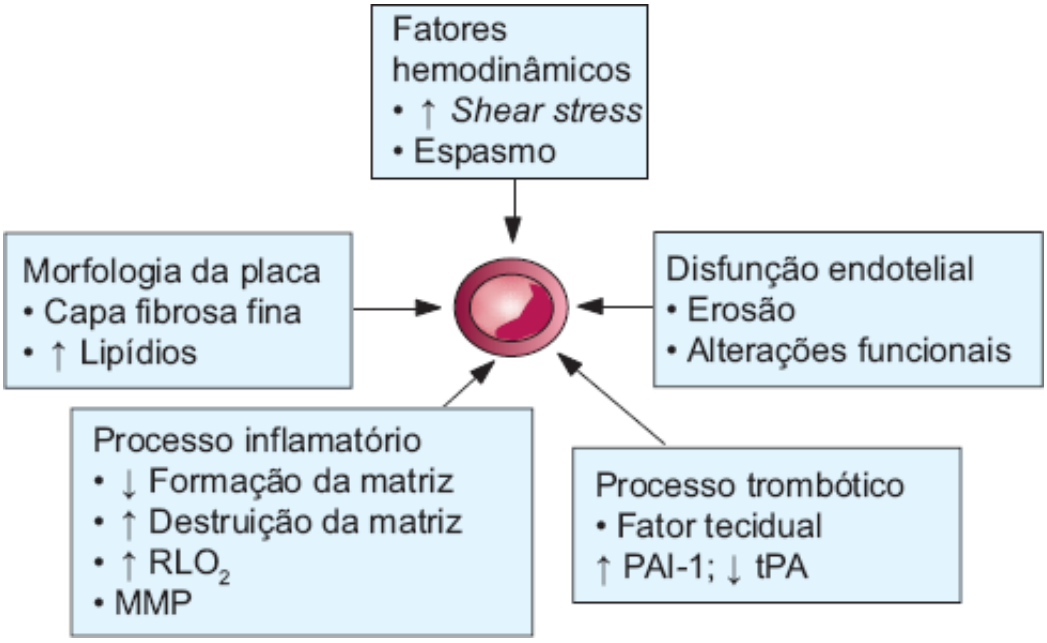

Figura 54.1 Esquema dos vários fatores envolvidos no complexo processo de instabilização da placa. MMP = metaloproteinases de matriz; PAI-1 = inibidor do ativador de plasminogênio 1; RLO_2 = radicais livres de oxigênio; tPA = ativador tecidual do plasminogênio. (Adaptada de Da Luz *et al.*)[17]

Categorias de fatores de risco

O conceito de fatores de risco foi baseado principalmente nos resultados dos últimos 60 anos do Estudo de Framingham, e atualmente é fortemente aceito e utilizado.[18] Várias evidências definem alguns fatores de risco como independentes e maiores, sendo diretamente causadores de DAC; além disso, a modificação destes leva à redução de eventos coronarianos mais graves. Essa classe engloba o tabagismo, a pressão arterial elevada, o colesterol elevado (particularmente a fração LDL) e o diabetes. A lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol baixo, principalmente por estudos epidemiológicos, como o Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM), tem estreita relação com maior incidência de DAC.[19] Magalhães,[20] avaliando pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, demonstrou que HDL abaixo de 35 mg/dℓ foi o único fator de risco independente para mortalidade em 5 anos. A idade avançada é também um fator de risco maior, de acordo com estudos epidemiológicos, apesar de não estar relacionada como causa direta, mas sim por maior tempo de exposição aos fatores agressores para instalação da aterosclerose.[18] Além desses fatores de risco tradicionais e maiores, existem outros considerados como condicionais, por exemplo, elevação de triglicerídios, partículas LDL pequenas e densas, homocisteína, lipoproteína (a) (Lpa), fatores protrombóticos e inflamatórios. Outros fatores, como obesidade, inatividade física, variáveis socioeconômicas e de comportamento, além de raça e sexo, são considerados como predisponentes e contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, bem como de desencadeamento de eventos. Embora a identificação desses fatores de risco tradicionais não defina todo risco de DAC, a ausência dos fatores maiores identifica indivíduos com baixo risco. A existência de múltiplos fatores de risco está associada a aumento substancial no risco de eventos cardíacos subsequentes, além de a coexistência de fatores de risco determinar maior possibilidade de DAC, sendo frequentemente multiplicativo.[21]

O estudo de caso-controle INTERHEART, conduzido em 52 países, foi realizado para determinar a associação de fatores de risco e infarto agudo do miocárdio, a fim de definir de maneira consistente e globalizada quais são os fatores de risco responsáveis por esse evento.[22] Os resultados mostraram que apenas nove facilmente mensuráveis são responsáveis por praticamente 90% dos casos de IAM. O preditor de risco mais importante foi a relação APOB/APOA1 (um marcador mais confiável do risco relacionado com o colesterol), seguido por tabagismo ativo. A obesidade abdominal foi definida como um fator de risco mais importante que a definição do índice de massa corpórea (IMC), e o estresse psicológico foi confirmado como um FR independente. Apenas cinco destes (tabagismo, lipídios séricos, hipertensão, diabetes e obesidade) são responsáveis por cerca de 80% dos casos de IAM.[22] Outros fatores, como consumo elevado de frutas e vegetais, atividade física moderada ou vigorosa e consumo moderado de bebidas alcoólicas, foram considerados como protetores, reduzindo a incidência de IAM.[22] Os resultados mais importantes, com respectivas *odds ratio* (OR), ou razões de chances, são demonstrados na Tabela 54.1.

Avaliação do risco global

Em contraste com a relativa facilidade em reconhecer e definir o tratamento e a prevenção de eventos futuros em paciente com DCV, o desafio está em detectar, prevenir e tratar a população que não apresente sintomas, ou esteja sob alto risco para ocorrência de eventos. Existem vários modelos matemáticos que incorporam avaliação dos fatores de risco maiores para DAC para calcular níveis de risco em geral (baixo, intermediário ou elevado), além de estimativa do percentual de risco anual (risco absoluto) de eventos futuros.[18,21] O mais utilizado atualmente, publicado nas mais recentes *guidelines* (Sociedade Europeia de Cardiologia e National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel – NCEP-ATP III) e referendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, utiliza um escore derivado do estudo de Framingham (ERF), que estima o risco de um evento cardíaco em 10 anos, dividindo os pacientes em riscos baixo, intermediário e elevado, além de especificar diferentes intensidades de tratamento para cada subgrupo.[18,23,24]

Tabela 54.1 Fatores de risco atribuídos a infarto agudo do miocárdio (estudo INTERHEART).[22]

Fator de risco	Indivíduos-controle (%)	Casos (%)	*Odds ratio* 99% intervalo de confiança ajustado Todos os fatores
APOB/APOA1	20,0	33,5	3,25 (2,81, 3,76)

Tabagismo	26,8	45,2	2,87 (2,58, 3,19)
Diabetes	7,5	18,4	2,37 (2,07, 2,71)
Hipertensão	21,9	39,0	1,91 (1,74, 2,10)
Obesidade abdominal	33,3	46,3	1,62 (1,45, 1,80)
Psicossocial	–	–	2,67 (2,21, 3,22)
Vegetais e frutas	42,4	35,8	0,70 (0,62, 0,79)
Exercício	19,3	14,3	0,86 (0,76, 0,97)
Álcool	24,5	24,0	0,91 (0,82, 1,02)
Todos combinados			129,2 (90,2, 185,0)
Todos combinados (extremos)			333,7 (230,2, 483,9)

APO = apolipoproteína.

De acordo com novos conhecimentos, Greenland *et al.* sugeriram modificações na avaliação inicial do risco global, bem como procedimentos adicionais não invasivos, visando a melhor definição do risco de eventos coronarianos em indivíduos assintomáticos.[21] Essa nova análise sugere que os indivíduos de baixo risco são aqueles com menos de 6% de risco de eventos em 10 anos (ou até 0,6% por ano), sendo geralmente livres de quaisquer fatores de risco maiores independentes. Quando apresentam uma taxa de risco entre 6 e 20%, em 10 anos, são considerados como de risco intermediário, e aqui estão incluídos indivíduos com, pelo menos, um fator de risco maior positivo. Aqueles com risco superior a 20% em 10 anos (ou mais de 2% de risco anual) são considerados como de risco elevado, com nível de risco semelhante aos indivíduos com DAC estável estabelecida.

Após o cálculo inicial do risco absoluto global, o próximo passo é determinar qual a intervenção apropriada para esse indivíduo, ou mesmo a necessidade de testes adicionais. Esses autores propõem que indivíduos assintomáticos que tenham um baixo escore de risco e ausência de fatores para DAC (não fumantes, colesterol total [CT] < 200 mg/dℓ, HDL-colesterol superior a 40 mg/dℓ, pressão arterial inferior a 120/80 mmHg, sem intolerância à glicose, IMC inferior a 25 kg/m^2 e sem história de DAC precoce familiar) são considerados de *baixo risco* para desenvolvimento de DAC.[21] Traduzindo os resultados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, esses indivíduos perfazem 35% da população adulta dos EUA e apresentam uma probabilidade de eventos sérios, como morte ou IAM, inferior a 5 a 6% em 10 anos. A curto prazo, devem ser orientados quanto à prevenção geral da população e não necessitam de outros métodos de avaliação cardiológica, podendo ser reavaliados em 5 anos.[21]

No outro extremo da análise de risco global estão os indivíduos sintomáticos ou assintomáticos chamados de *alto risco*. São pacientes portadores de DAC ou outra forma de doença aterosclerótica definida, diabetes tipo 2 ou idosos com múltiplos fatores de risco. De acordo com as *guidelines* do Adult Treatment Panel (ATP-III) e o VII Joint National Committee (JNC-VII), indivíduos assintomáticos de alto risco devem ser agressivamente tratados tanto com mudanças de hábitos quanto com medicamentos, para que todos os fatores de risco sejam controlados. Estima-se, pela análise do NHANES III, que 25% da população americana adulta com mais de 20 anos se enquadre nessa faixa de risco, com probabilidade de 2% ou frequentemente acima de 3% de eventos mais sérios por ano.[21] Portanto, se acatados esses dados, pode-se estratificar aproximadamente 60% da população adulta norte-americana simplesmente com uma boa avaliação inicial de consultório, com análise de história clínica, exame físico e testes de baixo custo.

Uma terceira classe assintomática, definida na primeira avaliação, são os indivíduos chamados de *risco intermediário*, que têm pelo menos um ou mais fatores maiores e que perfazem os 40% restantes da população adulta.[21] Esses pacientes devem ser encorajados à mudança de hábitos de vida e a receber orientação dietética. Muitos pacientes situados nessa classe intermediária podem necessitar de tratamento com drogas hipolipemiantes, principalmente aqueles com maiores valores lipídicos. Evidências que definem pesquisa subsequente com testes não invasivos, tanto de avaliação de isquemia silenciosa como para detecção de placa aterosclerótica, nesses indivíduos de risco intermediário, foram revisadas amplamente na V Conferência sobre Prevenção, da American Heart

Association (AHA).[25]

Em vista de novos estudos demonstrando maiores evidências dos benefícios que a redução mais intensiva do colesterol traria à população em geral e principalmente àqueles em risco elevado, foi publicada uma revisão do NCEP-ATP III.[26] Nessa revisão ficou confirmado que as modificações de estilo de vida, com dieta saudável e exercícios físicos, mantêm-se como essencial no manuseio do colesterol, e que aqueles com risco elevado devem manter LDL-colesterol inferior a 100 mg/dℓ. Houve a inclusão dos pacientes com diabetes nesse grupo de alto risco, confirmando os benefícios do tratamento nessa população.[26] As principais modificações dessa revisão foram as seguintes: na população de risco muito elevado, principalmente naqueles com DAC instalada, a meta de LDL-colesterol a ser tentada com auxílio principalmente das estatinas deve ser inferior a 70 mg/dℓ, mesmo nos que já estejam com valores abaixo de 100 mg/dℓ.[26] Naqueles caracterizados pelo ERF entre os de risco intermediário permanece a meta de LDL-colesterol inferior a 130 mg/dℓ, porém estipulando como opção ideal menos de 100 mg/dℓ. Além dessas diferenças em relação à análise de risco, nos indivíduos considerados como de alto risco, com dosagem elevada de triglicerídios e/ou HDL-colesterol reduzido, deve ser considerada a adição de fibratos ou de ácido nicotínico ao uso de estatina previamente prescrita.[26] Posteriormente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou nova diretriz, que, além de referendar essas sugestões de tratamento em relação às categorias de risco baixo, intermediário, elevado ou muito elevado, trouxe a novidade de agregar, à análise do risco global, fatores ou exames subsidiários chamados de agravantes.[27] Essa avaliação pelo ERF é menos precisa nos indivíduos de risco intermediário (nos quais ocorre a maioria dos eventos), na avaliação do risco cardiovascular a curto prazo e nos jovens e em mulheres.[27] Os agravantes que levam os indivíduos de baixo e médio riscos, pelo escore, a uma categoria de risco imediatamente superior estão relacionados a seguir:[27]

- História familiar de doença coronária prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
- Síndrome metabólica
- Micro ou macroalbuminúria (> 30 mg/min)
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Insuficiência renal crônica (creatinina ≥ 1,5 mg/dℓ ou *clearance* de creatinina < 60 mℓ/min)
- Proteína C reativa de alta sensibilidade > 3 mg/ℓ (na ausência de etiologia não aterosclerótica)
- Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica:
  - Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo
  - Espessamento de carótida (IMT – espessura mediointimal, *intima-media thickness*) máximo > 1 mm
  - Índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9.

Mudança no estilo de vida

Intervenções em relação à interrupção do tabagismo, orientação de dietas saudáveis, controle de peso corpóreo e atividades físicas são o fundamento da cardiologia preventiva e com elevada relação de custo-efetividade. Devem ser implantadas em toda a população, independentemente de fatores socioeconômicos ou intensidade de risco cardiovascular.[28]

Tabagismo

Cerca de 20% de todas as mortes cardiovasculares estão relacionadas com o uso do tabaco, incluindo 148.000 entre fumantes ativos e 35.000 entre fumantes passivos.[29] Entre as pessoas que param de fumar, o risco de morte por DAC reduz em 50% após 1 ano em relação aos que persistem fumando.[29] Além de medidas governamentais de restrição a propagandas e vendas para menores de idade e da não utilização em espaços públicos, uma firme e decidida orientação do médico é o principal passo inicial para a interrupção. A utilização de repositores de nicotina em adesivos ou goma de mascar pode duplicar as taxas de sucesso, além de fármacos como bupropiona e vareniclina poderem ser associados ao intuito de maximizar a resposta.[29]

Obesidade

O excesso de peso corpóreo é um fator de risco independente para DCV e está correlacionado com outros, como hipertensão, dislipidemia e diabetes tipo 2.[30] Um IMC ideal e com menor risco de DCV se encontra entre 20 e 25 kg/m^2. Quando a pessoa se encontra com sobrepeso (IMC superior a 25 e inferior a 30 kg/m^2) e obesidade (IMC superior a 30 kg/m^2), existe aumento progressivo de mortalidade, principalmente por DCV.[28] Obesidade central, definida por aumento de gordura intra-abdominal, está associada a fatores de risco adversos, como resistência à insulina, e a avaliação de circunferência abdominal ou relação cintura-quadril está mais fortemente relacionada com risco de DAC ou de qualquer DCV do que a simples obtenção de IMC.[28] Por outro lado, modesta redução no peso e incremento em atividade física podem levar à redução de risco, por diminuírem pressão arterial, LDL-colesterol e triglicerídios, além de elevação do HDL-colesterol. Também proporciona uma redução de intolerância à glicose.[28] A utilização de modelos matemáticos estima que uma perda consistente de 10% do peso corpóreo em obesos pode reduzir a incidência de 12 a 38 casos/1.000 de DAC e 1 a 13 casos/1.000 de AVC.[31]

Alimentação

Apesar de ser difícil fazer uma definição precisa da contribuição individual dos vários nutrientes para a aterosclerose, há grandes evidências de que uma dieta bem balanceada pode exercer impacto positivo no peso corpóreo, controle de pressão arterial e lipídios plasmáticos.[29] O consumo excessivo de colesterol e gorduras, principalmente saturadas e *trans*, está associado ao aumento de DAC e, portanto, deve ser evitado. A dieta do Mediterrâneo é um exemplo de dieta saudável, em que as gorduras saturadas são substituídas por poli-insaturadas com estímulo ao consumo de fibras e carboidratos complexos. Estudo observacional analisou a mortalidade entre idosos (homens e mulheres de 70 a 90 anos aparentemente saudáveis) com acompanhamento de 10 anos[32] e demonstrou que a adesão à dieta do Mediterrâneo, juntamente com atividades físicas, ausência de tabagismo e consumo moderado de álcool, levou à redução de mortalidade por DAC, DCV ou por câncer para 0,35 (95% intervalo de confiança 0,28 a 0,44).[32] Orientação quanto à dieta com baixo teor de sal (cloreto de sódio inferior a 5 g/dia) deve ser estimulada pelos médicos. A associação de restrição de sódio a aumento no consumo de fibras, frutas, vegetais e cálcio foi mais eficaz em reduzir a pressão arterial que a restrição isolada de sal no estudo Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).[33]

Atividade física

Várias evidências têm definido papel importante das atividades físicas em reduzir a incidência de doenças crônicas, tanto diretamente, com ação benéfica em níveis hormonais, como indiretamente no controle de peso corpóreo.[29] Estudos epidemiológicos prospectivos documentam consistentemente a redução da incidência de DAC e AVC em indivíduos fisicamente ativos.[22,34] Inversamente, a inatividade física ou sedentarismo exagerado tem sido reconhecido como importante fator de risco cardiovascular, tanto independente como por interação de outros fatores, por exemplo, tendência ao sobrepeso. Apesar de o efeito benéfico do exercício físico ser progressivo, de acordo com sua intensidade e duração, mesmo esforços de 30 min durante 5 vezes/semana foram relacionados com a redução de eventos cardiovasculares.[34] Além disso, outros fatores de risco cardiovascular, como diabetes, idade, tabagismo, sedentarismo e uremia, estão negativamente relacionados com os níveis de células progenitoras endoteliais (CPE). Zhang *et al.*[35] avaliaram a relação entre CPE e retinopatia diabética, utilizando um modelo de ratos portadores de diabetes melito tipo I induzido por estreptozotocina, e encontraram nesses ratos menores níveis de CPE quando comparados a ratos normais. A resistência à insulina prejudica a via de sinalização celular PI3K/Akt, que está relacionada com a proliferação de células endoteliais. Além disso, a translocação do transportador GLUT-4 para a membrana celular também é afetada, diminuindo a captação de glicose e, consequentemente, promovendo aumento da glicemia. A hiperglicemia impede o amadurecimento de CPE e sua capacidade de vasculogênese, além de estimular apoptose, aumentando a formação de espécies reativas de oxigênio.[36] Há vários trabalhos mostrando a importância da atividade física no recrutamento de CPE. Xia *et al.*[37] demonstraram que em homens idosos a atividade física aumentou a capacidade de regeneração vascular por meio de CPE e promoveu melhora da função endotelial. Porém, os estudos ainda são controversos sobre os efeitos de diferentes tipos de exercícios no recrutamento dessas células.[38] Também o treinamento, como parte de um programa de reabilitação, tem demonstrado redução na progressão ou regressão parcial na gravidade de aterosclerose coronariana. Cabe aos médicos, com o auxílio de uma equipe multiprofissional, uma proposta na

mudança de hábitos de vida, criando estímulos para prática persistente de atividades físicas em toda a população, principalmente naqueles com qualquer tipo de doença aterosclerótica instalada, mesmo na ausência de sintomas.

Hipertensão arterial

A prevalência de hipertensão entre os adultos nos EUA é de aproximadamente 30%, e a incidência da hipertensão está crescendo em todo o mundo – a quantidade de hipertensos está se aproximando de 1 bilhão de pessoas.[39,40] A hipertensão está associada ao aumento substancial da morbimortalidade em todos os estratos de idade, e controle adequado da pressão arterial é alcançado em apenas uma minoria dos pacientes.[41] A hipertensão arterial é a principal causa de AVC e contribui para aumento de risco de IAM recorrente em pacientes com DAC. O tratamento de hipertensão arterial é importante estratégia de prevenção primária e secundária.[28] Vários estudos em pacientes coronarianos com drogas redutoras de pressão arterial, principalmente com betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), particularmente após IAM, demonstraram redução em IAM recorrente e na mortalidade global.[42] Do mesmo modo, o tratamento da hipertensão arterial se mostra como importante redutor na incidência de AVC fatal ou não. Recomendações nacionais e internacionais propõem tratar pacientes com doença aterosclerótica instalada visando a uma pressão arterial inferior a 140/90 mmHg. Em indivíduos assintomáticos, existe consenso entre todas as recomendações de que a decisão de iniciar tratamento medicamentoso depende tanto do nível de pressão arterial como do risco global de DCV ou DAC, bem como da existência de DCV subclínica ou lesão em órgãos-alvo.[28] A ocorrência de marcadores, como hipertrofia ventricular esquerda, redução da taxa de filtração glomerular, proteinúria e alterações ao exame de fundo de olho, como hemorragia ou exsudatos, está associada a aumento de risco independentemente do nível de pressão arterial. A existência de microalbuminúria, tanto em diabéticos como não diabéticos, também se relaciona com pior prognóstico.[28] A pressão arterial sistólica tem sido definida como preditor de risco mais forte que a diastólica, com evidências em recentes estudos da importância do controle da hipertensão sistólica isolada na prevenção de eventos, principalmente em indivíduos idosos.[28]

As metas de pressão arterial a serem alcançadas ainda não foram bem definidas por estudos randomizados, porém o risco de eventos cresce substancialmente de acordo com níveis progressivamente maiores de pressão arterial. Metas fixadas em nosso país pelas Diretrizes de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia são no mínimo para valores inferiores a 140/90 mmHg.[43] Reduções para níveis inferiores a 130/85 mmHg propiciam maior benefício em pacientes de alto risco cardiovascular, diabéticos em especial com microalbuminúria, com insuficiência cardíaca, com nefropatia e na prevenção primária e secundária de AVC.[44]

Várias classes de drogas anti-hipertensivas têm demonstrado em estudos randomizados o poder de reduzir a incidência de DAC ou DCV: diuréticos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, IECA ou antagonistas de receptores de angiotensina. O ponto mais importante é que, independentemente do fármaco escolhido, o tratamento deve ser contínuo e eficaz para se alcançarem as metas preconizadas. Porém, os resultados ainda são limitados, pois estudos demonstram que apenas 34% estão com pressão arterial bem controlada e 25% estão medicados, mas sem controle efetivo.[42]

Dislipidemia

Apesar de evidências bem definidas sobre orientação nutricional e efetiva redução com drogas hipolipemiantes atuais, estima-se que mais de 50% da população mundial tenha valores acima de 200 mg/dℓ de colesterol e cerca de 45% com valores de LDL-colesterol superiores 130 mg/dℓ.[44] Com o crescente aumento de incidência da obesidade em crianças e adolescentes, cerca de 10% deles, entre 12 e 19 anos de idade, apresentam níveis de colesterol superiores a 200 mg/dℓ.[44] Níveis elevados de colesterol, principalmente de sua fração LDL, têm sido reconhecidos como fatores de risco importantes e independentes para DAC e, em menor intensidade, para outras DCV. A relação entre a fração HDL-colesterol e triglicerídios com doença aterosclerótica é um pouco mais complexa.[28] Assim como com a pressão arterial, existe uma relação linear entre aumento progressivo de risco cardiovascular, principalmente para DAC, e níveis mais elevados de LDL-colesterol, a partir dos valores considerados normais.

Para definição de tratamento com drogas hipolipemiantes, utiliza-se análise do risco global principalmente com o escore de risco de Framingham modificado pelo NCEP-ATP III.[24] De acordo com esse algoritmo, as pessoas são

colocadas em três categorias de risco:

- DAC estabelecida e equivalente de DAC
- Múltiplos (dois ou mais) fatores de risco
- Zero a um (0 a 1) fator de risco. Equivalente de DAC inclui doenças ateroscleróticas não coronarianas, diabetes e múltiplos (dois ou mais) fatores de risco para DAC com risco entre 10 e 20% para DAC em 10 anos.

Todas as pessoas com DAC ou DAC-equivalente são consideradas de alto risco e devem ter como meta um valor de LDL-colesterol inferior a 100 mg/dℓ com instituição imediata de dieta hipolipemiante. Ainda de acordo com o ATP III, não havia necessidade de se tratar indivíduos de alto risco com valores de LDL inferior a 100 mg/dℓ, e, mesmo naqueles com níveis entre 100 e 129 mg/dℓ, a utilização de drogas hipolipemiantes era tida como opcional.[24]

Como citado anteriormente, a partir dos últimos estudos publicados após o NCEP-ATP III, houve uma mudança de referenciais. Esses estudos incluíram o Heart Protection Study (HPS), o Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), o Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) e o Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Trial.[45–49] Todos os estudos citados utilizaram as estatinas como drogas hipolipemiantes e demonstraram benefícios adicionais com redução de eventos cardiovasculares, particularmente naqueles indivíduos considerados de alto risco, inclusive para valores basais menores que 100 mg/dℓ de LDL-colesterol. Há trabalhos avaliando o efeito de diferentes estatinas na mobilização de CPE. Em estudo recente de Zhou *et al.*[50] foi avaliada a influência da rosuvastatina sobre CPE, sendo encontrado que a estatina foi capaz de aumentar o recrutamento de CPE e promover neovasculogênese por mecanismos dependentes de eNOS. O referendo do ATP III determina meta de menos de 100 mg/dℓ para o grupo de alto risco e mudanças principalmente na inclusão de indivíduos com diabetes tipo 2 nesse grupo, além de que idosos também se beneficiam com terapia redutora de colesterol.[26] O ponto mais importante desse documento se refere a um tratamento mais agressivo naqueles indivíduos considerados como de risco muito elevado, nos quais a meta de LDL-colesterol deve ser de menos de 70 mg/dℓ.[26] Além disso, naqueles com níveis elevados de triglicerídios ou de HDL-colesterol reduzido, deve ser considerada a adição de um fibrato ou ácido nicotínico às vastatinas.[26] Entretanto, achados mais recentes sugerem que a relação entre HDL-C e risco cardiovascular é bem mais complexa, podendo ir além dos níveis de HDL-C no plasma. Um estudo voltado para observar as relações de aumento de concentração de HDL-C com desfechos clínicos foi The Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation (ILLUSTRATE), em que se utilizou o torcetrapibe, um inibidor da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Esse fármaco, apesar de aumentar expressivamente a concentração de HDL-C, não promoveu os benefícios esperados de redução de aterosclerose e de desfechos clínicos; pelo contrário, observaram-se efeitos deletérios traduzidos por aumento de morte cardiovascular entre os pacientes que utilizaram o fármaco, o que obrigou a uma interrupção precoce do estudo. Corroborando esses fatos, dados do recente estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA),[51] em que se compararam eventos cardiovasculares com concentração de HDL-C e com o número de partículas de HDL, comprovaram que as funções antiaterogênicas de HDL eram mais bem representadas por quantas partículas na realidade existiam, em vez do quanto de colesterol elas carregavam. Na verdade, não existe uma razão biológica plausível para se pensar que o colesterol que as partículas de HDL carregam seja uma boa medida, mas apenas o que é possível dosar laboratorialmente, de modo fácil, no momento. A simples dosagem do HDL-C, então, talvez não represente toda a complexidade das partículas de HDL e suas relações com processos ateroscleróticos.

Diabetes melito

Evidências sugerem que a redução agressiva de glicose sanguínea com insulina em pacientes com IAM reduza mortalidade, tanto durante internação como após 1 ano de seguimento.[28] A *guideline* do American College of Cardiology/American Heart Association para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica identificou o diabetes como um dos fatores de risco para falência cardíaca.[52] Em indivíduos com diabetes, mas sem evidência de doença vascular aterosclerótica, estudos randomizados têm demonstrado que o controle da glicemia promove redução de risco de complicações microvasculares tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2. Novas drogas antidiabéticas

demonstraram suprimir proliferação neointimal, que pode estar relacionada com a melhoria da disfunção endotelial. Particularmente em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, essas drogas podem ser benéficas.[53] Apesar de ainda não haver estudos randomizados especificamente para redução de pressão arterial em pacientes com doença aterosclerótica e diabetes, vários subestudos de pacientes diabéticos com IAM mostraram benefícios com utilização de betabloqueadores e IECA.[28] Análise de subgrupos em grandes estudos com vastatinas mostrou reduções de eventos semelhantes ou maiores entre os indivíduos diabéticos comparados aos não diabéticos.[24] O estudo com indivíduos diabéticos tipo 2 (United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS]) demonstrou que o controle da glicemia leva a uma tendência na redução de IAM, além de, um dado ainda mais importante, ao reduzir a pressão arterial desses indivíduos, ter havido significativa redução de risco de IAM.[54] Também, em pacientes diabéticos, observou-se claramente que a existência de partículas HDL disfuncionantes influencia diretamente menor produção de óxido nítrico pelo endotélio, levando a vasculatura a um estado preponderantemente vasoconstritor, situação que sabidamente propicia a aterosclerose. A taxa de HDL de pacientes com diabetes melito tipo 2 perde em muito a capacidade de estimular diretamente a produção de óxido nítrico endotelial vascular, em contraste marcante com os efeitos observados de HDL de indivíduos saudáveis.[55] O exercício físico, quando praticado de modo intenso e regular por longos períodos, pode levar tanto a um aumento no HDL-C como a melhora na reatividade vascular. Entretanto, sabe-se hoje em dia que o exercício físico promove precocemente benefícios nas lipoproteínas plasmáticas de pacientes com HDL-C baixo, como os portadores da síndrome metabólica, promovendo melhora substancial das características funcionais das partículas de HDL, antes mesmo de aumentar a concentração plasmática de HDL-C.[56]

Tratamento medicamentoso

A farmacoterapia cardiovascular continua a evoluir rapidamente, com novos agentes que são utilizados para preencher as lacunas existentes ou para diminuir as reações adversas das terapias existentes.[57,58] Em indivíduos com alto risco para desenvolvimento de DAC ou qualquer outra doença vascular aterosclerótica, existem evidências, por meio de estudos randomizados, do benefício no uso de ácido acetilsalicílico profilático na redução de risco.[59] Tendências crescentes em nível mundial sugerem que indivíduos em risco intermediário ou alto risco para eventos graves podem se beneficiar com a utilização de 75 a 160 mg/dia de ácido acetilsalicílico, mesmo sem doença aterosclerótica definida.[28] Para pacientes com DAC ou qualquer outra doença aterosclerótica, a utilização de ácido acetilsalicílico em dose igual ou maior que 75 mg/dia ou outra droga antiagregante plaquetária é universalmente recomendável. Em pacientes com síndromes coronárias agudas, a combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel demonstrou redução significativa de eventos cardíacos adversos.[60,61] Assim, nessa população, a terapia antiplaquetária dupla é a preferida. O mesmo não pode ser dito para pacientes com acidente vascular cerebral. Nestes, ácido acetilsalicílico e clopidogrel podem reduzir o risco de eventos recorrentes quando administrados individualmente, mas, em conjunto, essas drogas não incrementam a redução de taxas de eventos suficientes para justificar um risco maior de sangramento.[62]

Em uma metanálise de uso de betabloqueadores após IAM, existem fortes evidências sobre a redução de morte por todas as causas, particularmente morte súbita cardíaca, bem como a redução de reinfarto não fatal.[63] Os benefícios foram maiores naqueles com disfunção ventricular ou com taquiarritmias ventriculares ou supraventriculares.

Em outra metanálise, que avaliou a utilização de IECA em cerca de 100.000 pacientes, ficou confirmado o efeito protetor dessas drogas em eventos e mortalidade por todas as causas, em pacientes com IAM e sinais de insuficiência cardíaca (IC), com disfunção ventricular, mesmo na ausência de sintomas ou sinais de IC, ou mesmo naqueles com função ventricular preservada, mas de alto risco.[64] Pacientes com sinais de IC pós-IAM também se beneficiaram com o uso de antagonistas de receptores da angiotensina.[65]

Quanto ao uso de drogas hipolipemiantes, excetuando-se os casos de dislipidemia familiar em que todos devem ser tratados, não há recomendação da utilização indiscriminada em terapia primária, devendo ser baseada na análise de risco global[66] e na avaliação de possíveis efeitos adversos.[67]

Considerações finais

A avaliação de fatores de risco, bem como seu controle com mudanças de estilo de vida ou utilização de medicamentos, deve ser encorajada visando a uma redução global de eventos cardiovasculares. Especificamente indivíduos com DAC ou outra doença aterosclerótica estabelecida, além daqueles caracterizados como de risco elevado, devem ser enfocados como prioridade por todos os clínicos ou cardiologistas, necessitando, além de mudanças no estilo de vida, redução da pressão arterial e do colesterol, bem como utilização de ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e hipolipemiantes, principalmente as estatinas. Em relação aos indivíduos assintomáticos ou sem evidências de doença aterosclerótica, existe um consenso de que a necessidade de tratamento, tanto da pressão arterial como de lipídios, deve se basear em análise de risco multifatorial para DCV.

As sociedades médicas, bem como os órgãos governamentais, devem adotar programas de promoção de saúde global para a população, incluindo: redução do tabagismo, redução de gorduras saturadas e sal na dieta, estímulo ao consumo de frutas e vegetais e incentivo à redução de peso e à prática de exercícios físicos.

Capítulo 55

Síndromes Coronarianas Agudas

Carlos Vicente Serrano Júnior, Gilson Soares Feitosa-Filho, Rony Lopes Lage e Cibele Larrosa Garzillo

Conceito

O termo síndrome coronariana aguda (SCA) envolve dois grandes grupos: *síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST*, que compreende a angina instável e o infarto agudo do miocárdio (IAM) sem elevação do segmento ST, e as *síndromes coronarianas agudas com elevação do segmento ST*, ou IAM com elevação do segmento ST. Essa classificação tem importância na abordagem terapêutica e no prognóstico.

O diagnóstico de *angina instável* é essencialmente clínico, com base na história de dor torácica e na exclusão do diagnóstico de IAM, quando os marcadores de necrose miocárdica (isoenzima da creatinoquinase [CK-MB] e troponina) permanecem dentro da normalidade. São basicamente três tipos de apresentação: angina de repouso, angina de início recente e angina em crescendo (Tabela 55.1).[1,2]

Os pacientes com SCA sem elevação do segmento ST que cursam com alteração dos marcadores de necrose miocárdica são definidos como portadores de infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSST).

Com o advento de novas tecnologias, como os marcadores de necrose miocárdica mais sensíveis e específicos, podem-se detectar pequenas áreas de necrose miocárdica, ou seja, pequenos infartos, que anteriormente não seriam detectados.

O infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMST), como o próprio nome indica, exige elevação persistente do segmento ST de pelo menos 1 mm em duas ou mais derivações contíguas no ECG durante a avaliação do paciente com dor torácica. Além disso, classifica-se a SCA como IAMST quando esta se apresentar com bloqueio de ramo esquerdo novo ou supostamente novo. Adicionalmente a essa classificação (IAMSST e IAMST), o IAM é classificado em vários tipos, conforme características clínicas, fisiopatológicas e diferenças no prognóstico (Tabela 55.2), o que é definido como a classificação universal do infarto agudo do miocárdio.[3]

O ECG na avaliação dos pacientes com suspeita de SCA é um *divisor de águas*. Além de contribuir muito para o diagnóstico, orienta de modo simples e rápido a abordagem inicial dos pacientes com sintomas isquêmicos.

Tabela 55.1 Tipos de apresentação de angina instável.

Tipo de angina	Característica
Angina de repouso	Angina iniciada ao repouso e prolongada, em geral > 20 min
Angina de início recente	Angina de início recente com intensidade de pelo menos Classe III (CCS)
Angina em crescendo	Angina prévia que muda seu padrão, tornando-se mais frequente, prolongada e mais intensa

Tabela 55.2 Classificação universal do infarto agudo do miocárdio (IAM).

Tipos	Características

Tipo 1 | IAM espontâneo	Complicações na placa aterosclerótica (fissura, erosão ou dissecção), resultando em trombo intraluminal. O diagnóstico é feito quando há elevação dos marcadores de necrose miocárdica acima do percentil 99, associada a um dos seguintes fatores: sintomas de isquemia; BRE novo ou alterações isquêmicas do segmento ST novas; desenvolvimento de onda Q patológica; documentação por exames de imagem de nova perda de viabilidade miocárdica ou alterações segmentares; identificação de trombo intracoronário em cineangiocoronariografia ou necropsia
Tipo 2 | IAM secundário a desequilíbrio isquêmico	Lesão miocárdica com necrose por outro mecanismo que não aterosclerótico, contribuindo para desbalanço entre oferta e/ouconsumo de oxigênio (exemplos: disfunção endotelial, vasospasmo, anemia, taqui ou bradicardia, embolização coronária, taqui ou bradiarritmias, insuficiência respiratória, hipotensão e hipertensão associada ou não a hipertrofia ventricular)
Tipo 3 | Morte devido a IAM	Sintomas sugestivos de isquemia acompanhados de alterações isquêmicas novas no ECG ou BRE novo, porém sem biomarcadores disponíveis, porque não puderam ser obtidos ou porque a morte ocorreu antes que houvesse elevação dos mesmos
Tipo 4 | IAM relacionado com a intervenção coronariana percutânea	Elevação de troponina acima de 5 vezes o percentil 99 em pacientes com valores basais normais ou aumento em 20% de troponina se os valores basais estavam elevados, porém estáveis ou em queda, associado a pelo menos um dos seguintes fatores: sintomas sugestivos de isquemia; nova alteração isquêmica ou BRE novo no ECG; perda de patência angiográfica de uma coronária ou ramo secundário ou persistente *slow-reflow* ou *no-reflow* ou embolização; exame de imagem demonstrando nova perda de miocárdio viável ou alteração segmentar nova
Tipo 4b | IAM associado à trombose de stent	Detectado por angiografia ou necropsia no contexto de isquemia miocárdica e com aumento ou queda de biomarcadores cardíacos com pelo menos um valor acima do percentil 99
Tipo 5 | IAM relacionado com a cirurgia de revascularização miocárdica	Elevação de biomarcadores cardíacos acima de 10 vezes o percentil 99 em pacientes com valores basais normais, associada a pelo menos um dos seguintes fatores: nova onda Q patológica ou BRE novo; documentação angiográfica de oclusão de coronária nativa ou ponte; exame de imagem demonstrando nova perda de miocárdio viável ou alteração segmentar nova

BRE = bloqueio de ramo esquerdo; ECG = eletrocardiograma.

Epidemiologia

O IAM é responsável por mais de 60.000 óbitos por ano no Brasil, sendo a principal causa isolada de morte no país, o que coincide com dados de países desenvolvidos.

Não se conhece o número de infartos anualmente no Brasil. Estima-se em 300 a 400 mil casos anuais, ou seja, a cada cinco a sete casos ocorre um óbito, conferindo a essa doença elevada taxa de mortalidade, apesar dos inúmeros avanços tecnológicos e terapêuticos alcançados nas últimas décadas.[2]

A mortalidade hospitalar por IAM na década de 1950 situava-se ao redor de 30%. Com o advento das unidades de tratamento intensivo (UTI) e em seguida das unidades coronarianas, na década de 1960 essa mortalidade caiu pela metade, fundamentalmente por conta do controle das arritmias.

A partir da década de 1980, com a confirmação dos benefícios da recanalização da artéria coronária relacionada com o IAM, a mortalidade atingiu os atuais 6 a 10%.[2,4]

Estudos epidemiológicos revelam taxas de mortalidade geral ao redor de 30%; metade dos óbitos ocorre nas primeiras 2 h do evento e 14% dos acometidos morrem antes de receber atendimento médico.[5–7]

Etiologia e fisiopatologia

Episódios de isquemia podem ser provocados por aumento na demanda miocárdica de oxigênio, como, por exemplo, quando precipitada por hipertensão ou taquicardia, e/ou redução na oferta de oxigênio, como, por exemplo, pela redução no diâmetro do lúmen coronariano por trombos ou espasmo.[1,8]

Os cinco principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas SCA são: trombose, obstrução mecânica (placa aterosclerótica), obstrução dinâmica (espasmo), inflamação e aumento do consumo miocárdico (angina secundária, associada a anemia, hipertireoidismo, hipertensão mal controlada, entre outros).

O principal mecanismo fisiopatológico é a ruptura ou fissura de uma placa ateromatosa e a formação de um trombo sobreposto. A fissura superficial de uma placa promove a deposição plaquetária. Nos pacientes com angina instável há menos formação de trombo que em pacientes com IAMST, que em geral está associado a lesão arterial mais profunda e trombo oclusivo. O trombo associado a angina instável/IAMSST é branco e composto principalmente de plaquetas, enquanto o trombo nos pacientes com IAMST é vermelho e composto predominantemente de células sanguíneas envoltas em uma malha de fibrina.

A inflamação tem uma importante função na aterosclerose. A ativação dos macrófagos desencadeia o processo inflamatório, levando a instabilidade da placa, estado pró-coagulante e eventos clínicos. A ruptura ou fissura da placa pode ser desencadeada pelo aumento do estresse por cisalhamento com mudanças súbitas na pressão e no tônus vasculares.[9] É mais frequente em placas vulneráveis, com características bem definidas.

Os macrófagos produzem metaloproteases, enzimas que degradam a matriz extracelular. Os linfócitos T ativados também existem nos locais de ruptura da placa e liberam citocinas, que ativam ainda mais os macrófagos, inibem a proliferação das células musculares lisas e deprimem a síntese de colágeno.

Níveis elevados de proteína C reativa e interleucina-6 (IL-6) têm sido encontrados em pacientes com angina instável e estão associados a taxas elevadas de morte, IAM intra-hospitalar e após 1 ano.[10]

Após a ruptura ou fissura da placa, proteínas de adesão subendotelial, fator tecidual do colágeno e fator de von Willebrand são expostos e o fator tecidual é liberado. As plaquetas aderem às glicoproteínas Ia e Ib, mudando sua conformação e liberando serotonina, tromboxano A2 e adenosina difosfato (ADP). A liberação de fator tecidual combina com o fator VII, estimulando a cascata de coagulação extrínseca para formar trombina, um potente estimulador da agregação plaquetária. Na superfície plaquetária, os fatores V e X são ativados e resultam na geração de mais trombina.

O trombo intracoronariano é visualizado em 35 a 52% nos pacientes com angina instável submetidos a angiografia coronariana, elevando-se esse número para 70 a 93% quando ultrassom intracoronariano é realizado. A existência de trombo na angiografia significa que a recorrência da isquemia e de IAM é maior.

Em 1959, Prinzmetal *et al.* descreveram um tipo variante de angina caracterizado por dor torácica predominantemente ao repouso e frequentemente associado à elevação do segmento ST no ECG. A hiperatividade vasomotora pode localizar-se em regiões com ateroma coronariano ou em segmentos normais angiograficamente. Quando há disfunção endotelial, estímulos com acetilcolina, que normalmente causariam vasodilatação, podem, portanto, causar vasoconstrição.

Se houver estenose aterosclerótica importante, particularmente nas lesões excêntricas com um arco de artéria capaz de contrair-se, tônus coronariano aumentado poderá resultar em redução crítica no fluxo coronariano.

Anatomia patológica

As alterações patológicas nas SCA são vistas principalmente no IAM, que, como visto anteriormente, pode ser dividido em IAMST e IAMSST. O IAMST, anteriormente chamado de infarto transmural, caracteriza-se geralmente por necrose de toda a espessura da parede miocárdica, ao passo que o IAMSST, antes chamado de

infarto subendocárdico, habitualmente acomete apenas o subendocárdio.[11,12]

Alterações macroscópicas

As alterações macroscópicas do miocárdio são de difícil identificação, até que pelo menos 12 h tenham se passado após o início da necrose. Inicialmente, a região afetada do miocárdio pode ter aparência pálida e levemente edemaciada. Cerca de 18 a 36 h após o infarto, o miocárdio é castanho ou vermelho-púrpura (devido a eritrócitos capturados), com um exsudato serofibrinoso evidente no epicárdio nos IAMST. Essas alterações persistem por aproximadamente 48 h; o infarto se torna, então, cinzento, e linhas finas, amarelas, secundárias ao infiltrado neutrofílico, aparecem em sua periferia.

Nos 8 a 10 dias subsequentes ao infarto, a espessura da parede cardíaca na área do infarto é reduzida, pois o músculo necrosado é removido pelas células mononucleares. A cicatrização completa da área infartada leva de 2 a 3 meses.[13]

Alterações microscópicas

As alterações microscópicas mais precoces vistas no músculo cardíaco são: redução do tamanho e do número de grânulos de glicogênio, edema intracelular, edema e distorção do sistema tubular transverso, retículo sarcoplasmático e mitocôndrias.[14] Essas alterações ocorrem nas primeiras 2 a 3 h de ligação de uma artéria coronária. Após 8 h, edema de interstício torna-se evidente, à medida que há infiltração de leucócitos polimorfonucleares neutrofílicos e hemácias; sobrevém, então, necrose do músculo cardíaco. Existem três padrões de necrose no IAM:

- Necrose de coagulação: resulta de isquemia grave e persistente, localizada, em geral, na região central do infarto; tem por consequência a paralisia de células musculares no estado de relaxamento e a distensão passiva de células musculares isquêmicas[15]
- Necrose com bandas de contração: é vista na periferia de infartos extensos e resulta de isquemia grave, seguida de refluxo. É também chamada de miocitólise coagulativa
- Miocitólise: geralmente, isquemia sem necrose não provoca alterações agudas que sejam visíveis à microscopia óptica. No entanto, isquemia grave e prolongada pode causar vacuolização do miócito, chamada, geralmente, de miocitólise.

Quadro clínico

História

A despeito dos recentes avanços na detecção laboratorial de SCA, a história permanece de valor substancial para se estabelecer um diagnóstico. O quadro pode ser precedido de pródromos com um *desconforto precordial* inespecífico, porém o que caracteriza clinicamente a SCA é a dor. A dor é variável em intensidade; na maioria dos pacientes é intensa e algumas vezes intolerável. A dor é prolongada, com duração, em geral, de mais de 20 min, frequentemente estendendo-se por diversas horas. O desconforto é descrito como aperto, esmagamento, sufocamento ou compressão; geralmente, o paciente se queixa da sensação de forte peso ou aperto no peito. Habitualmente, a dor é retroesternal, e com frequência irradia-se para ambos os lados do tórax anterior, com predileção pelo lado esquerdo. Em alguns casos, a dor da SCA pode se iniciar no epigástrio e simular uma variedade de distúrbios abdominais, um fato que habitualmente confunde a SCA com indigestão. Em outros pacientes, o desconforto da SCA se irradia para os ombros, extremidades superiores, pescoço, maxilares e região interescapular, predominando, novamente, no lado esquerdo.

Em alguns pacientes, principalmente idosos, mulheres e diabéticos, a manifestação pode ser menos típica, com características não usuais da dor ou mesmo sem dor, apenas com manifestações como dispneia, fraqueza, síncope, náuseas, vômitos e/ou sudorese. Quando a dor é epigástrica e está associada a náuseas e vômitos, o quadro clínico pode facilmente ser confundido com colecistite, gastrite ou úlcera péptica agudas. A dor torácica pode ser classificada em quatro tipos (Tabela 55.3), conforme suas características, visando otimizar a investigação diagnóstica e o tratamento dos pacientes que chegam à emergência.

A dissecção aguda da aorta é um diagnóstico diferencial importante, que pode ter manifestação idêntica. A dor da dissecção, no entanto, costuma ser lancinante, muitas vezes com irradiação para as costas. A dor das articulações costocondrais (síndrome de Teitz) é localizada, em pontada, e piora com a digitopressão no local. A dor da pericardite aguda geralmente é inespecífica, com piora ao deitar e melhora ao sentar. No tromboembolismo pulmonar (TEP), há frequentemente descrição de dor torácica e dispneia, sendo um importante diagnóstico diferencial a ser afastado.

Tabela 55.3 Classificação e respectivas definições dos diversos tipos de dor torácica.

Tipo de dor torácica	Definição
Dor tipo A (definitivamente anginosa)	Dor torácica característica de SCA, independente dos exames complementares
Dor tipo B (provavelmente anginosa)	Dor torácica que faz da SCA a principal hipótese diagnóstica, mas que necessita de exames complementares para sua confirmação
Dor tipo C (provavelmente não anginosa)	Dor torácica que faz da SCA uma das hipóteses diagnósticas, mas que necessita de exames complementares para sua exclusão
Dor tipo D (definitivamente não anginosa)	Dor torácica que não inclui a SCA como hipótese diagnóstica

SCA = síndrome coronariana aguda.

Estudos populacionais sugerem que entre 20 e 60% de IAM não fatais não são reconhecidos pelo paciente e são descobertos subsequentemente apenas em ECG de rotina ou exames *post mortem*.[16] A metade desses infartos é verdadeiramente silenciosa, sendo os pacientes incapazes de se lembrarem de qualquer tipo de sintoma. A outra metade apresenta sintomas compatíveis de IAM após a realização do ECG e minuciosa anamnese.

Exame físico

O exame físico dos pacientes geralmente é inocente; porém, quando há falência de ventrículo esquerdo, vários sinais são importantes.[15] Normalmente o paciente infartado apresenta-se na emergência com sudorese, agitação psicomotora, taquipneia e frequência cardíaca, que pode variar de bradicardia importante para taquicardia, regular ou irregular. A pressão arterial geralmente é normal ou um pouco elevada, porém pacientes com falência ventricular esquerda apresentam-se hipotensos, às vezes com choque. Outros sinais importantes são: congestão pulmonar, dispneia, pulso fraco, oligúria, cianose, existência da terceira bulha. Quase sempre há uma quarta bulha, reflexo de uma disfunção diastólica aguda própria da isquemia. A dor à palpação do gradeado costal pode existir em até 15% dos IAM não complicados.

Na admissão, é importante palpar os pulsos periféricos e aferir pressão arterial em ambos os membros superiores, tendo em vista o diagnóstico diferencial com dissecção de aorta. Quando há predomínio de hipoxemia, sem ausculta compatível com congestão pulmonar, deve-se afastar o diagnóstico de TEP.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico das SCA embasa-se na história de desconforto torácico, alterações do ECG e dosagem de marcadores de lesão miocárdica. A história e o exame físico de pacientes com IAM foram previamente detalhados. Dos três fatores, a história é, sem dúvida, o fator mais importante para o diagnóstico de SCA. Já o ECG é um divisor de águas. Com ele, determina-se qual a fisiopatologia predominante envolvida e, com isso, guia-se o tratamento. O ECG convencional é um método diagnóstico não invasivo, barato, acessível e amplamente utilizado, principalmente nas salas de emergência. Ele está apto a nos auxiliar por demonstrar o tipo de lesão envolvida (trombo branco ou vermelho) e qual a artéria envolvida (as derivações eletrocardiográficas com alterações

isquêmicas agudas correspondem a certas paredes do coração, com irrigação determinada por artérias específicas – Tabela 55.4). Portanto, o ECG constitui o primeiro exame subsidiário para avaliar pacientes com desconforto precordial na sala de emergência. O principal critério para o diagnóstico de IAMST é a elevação do segmento ST de 1 mm ou mais em duas derivações consecutivas. Também se considera como IAMST a existência de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) novo ou supostamente novo, junto a sintomas condizentes com isquemia. É importante afastar outras condições que elevam o segmento ST, como pericardite aguda, aneurisma ventricular esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda e repolarização precoce. Os pacientes com sintomatologia compatível com isquemia miocárdica e BRE devem ser tratados de maneira semelhante àqueles com IAMST. O bloqueio do ramo direito (BRD) não dificulta a interpretação do ECG. Nos pacientes com IAMSST e angina instável as alterações do ECG são, principalmente, o infradesnível do segmento ST e/ou a inversão de onda T de pelo menos 0,5 mm. É importante frisar que o ECG normal não exclui diagnóstico de SCA, sendo uma das maneiras de apresentação das SCA sem supradesnível de ST.

Tabela 55.4 Correlação entre derivações eletrocardiográficas com alterações isquêmicas agudas e território miocárdico acometido.

Topografia	Derivações alteradas	Coronária relacionada
Anterior	V1-V4	DA 1/3 médio
Anterior extenso	V1-V6	DA 1/3 proximal
Inferior ou diafragmático	DII, DIII e aVF	CD ou CX
Lateral	V5, V6 ou DI, aVL	Dg, Mg ou Dglis
Dorsal ou posterior	V7, V8	CD ou CX
Ventrículo direito	V3R e V4R	CD ou CX

DA = artéria descendente anterior; CD = coronária direita; CX = artéria circunflexa; Dg = diagonal; Mg = marginal; Dglis = diagonalis.

O diagnóstico de SCA é determinado pela história e auxiliado pelo ECG. A distinção entre angina e IAM é feita pela mensuração de marcadores de lesão miocárdica. São dois os mais utilizados: CK-MB e troponina. A CK-MB é uma isoenzima da CK (creatinoquinase) que existe principalmente no miocárdio, mas também no músculo esquelético (1 a 2%). Níveis elevados de CK-MB podem ser encontrados 4 a 6 h após o infarto, com níveis de pico entre 9 e 30 h, e retornando ao normal entre 48 e 72 h. Nos últimos anos, tem-se dado importância à dosagem de CK-MB massa, ao contrário da atividade, com sensibilidade maior. A CK-MB massa é importante também na diferenciação entre lesão miocárdica e lesão não miocárdica. Um dos critérios é o índice de CK-MB massa, calculado pela razão CK-MB massa/CK × 100. Razões acima de 20% são consideradas sugestivas de dano miocárdico.[17]

As troponinas são proteínas do complexo miofibrilar, o qual não existe no músculo liso. Existem três subunidades: T, I e C. Clinicamente, as mais importantes são a troponina T e a troponina I. As concentrações séricas de ambas começam a elevar-se em torno de 4 a 6 h após o IAM e permanecem elevadas por vários dias. A troponina T tende a atingir o pico mais tardiamente e permanece elevada por mais tempo que a troponina I. Dano miocárdico de origem não isquêmica pode ser responsável pela elevação das troponinas T e I (contusão miocárdica, cirurgia cardíaca, ablação, choques de desfibrilador, miocardite e uso de agentes cardiotóxicos). Outras situações estão associadas à elevação das troponinas, entre elas insuficiência cardíaca, sepse, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, TEP, doenças infiltrativas (amiloidose e sarcoidose), exercício extenuante, entre outros.[3] Em uma metanálise, Newby e Ohman observaram que as sensibilidades da troponina T e da CK-MB para o diagnóstico de IAM foram semelhantes (98 e 97%, respectivamente), porém a especificidade da troponina T foi menor que a da CK-MB (68 *versus* 90%).[18] Há autores que sugerem que, como no IAMST já existe alteração diagnóstica, a dosagem de troponina não é obrigatória, sendo a curva da CK-MB o principal parâmetro para avaliar o prognóstico desses pacientes.

Um terceiro marcador de lesão miocárdica é a mioglobina, que é sensível, porém não específica para o músculo

cardíaco. A mioglobina apresenta aumento sérico dentro de 1 a 3 h do início da dor, porém apresenta queda precoce. O valor preditivo negativo é alto; ou seja, se a mioglobina for negativa, pode-se descartar o IAM. Sua mensuração de rotina geralmente não está disponível.

Os pacientes com angina instável não apresentam aumento sérico dos marcadores de lesão miocárdica. Não é recomendada a utilização de desidrogenase láctica (DHL) ou aspartato aminotransferase (AST) para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SCA.

Nos primeiros 10 min de avaliação da suspeita de SCA, devem ser realizados ECG, exames laboratoriais contendo marcadores miocárdicos, hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos e coagulograma. Uma radiografia de tórax deve estar disponível em, no máximo, 30 min e serve principalmente para afastar a possibilidade de dissecção aguda de aorta nos casos em que exista alguma dúvida. De posse dos dados clínicos, é possível diagnosticar SCA e, com o ECG, dividi-la nos dois grupos: IAMST ou IAMSST/angina instável. No segundo caso, ou seja, não havendo supradesnível de segmento ST em duas derivações contíguas, deve-se estratificar o risco em alto, moderado ou baixo. Existem várias possibilidades de estratificação. Uma delas está exibida na Tabela 55.5.[19]

Todos os pacientes de alto risco e, sempre que possível, os de risco intermediário devem ser submetidos a estudo hemodinâmico precoce (nas primeiras 48 h), conforme será discutido de modo mais amplo adiante. Nos pacientes classificados como de risco moderado em serviços sem disponibilidade de hemodinâmica ou que tenham grande chance de nefropatia por contraste, ou ainda em pacientes classificados como de baixo risco, com muitos fatores de risco associados, pode-se dispor de alguns exames de estratificação não invasiva, desde que já se tenha afastado convenientemente o IAM. São eles: teste de esforço, ecocardiograma com estresse e cintigrafia com estresse.

Tratamento clínico

Primeira abordagem comum das síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnível de ST

A primeira abordagem ao paciente com suspeita de SCA é semelhante, apresentando ou não, no ECG, supradesnível do segmento ST. Envolve a oferta dos itens citados a seguir.

Tabela 55.5 Classificação das síndromes coronarianas agudas quanto ao risco de eventos adversos (American College of Cardiology).

Alto risco	Risco intermediário	Baixo risco
Sintomas isquêmicos agravando-se nas últimas 48 h	IAM ou revascularização prévia ou diabetes Doença cerebrovascular ou periférica Uso de AAS	Sem nenhum desses achados
Dor contínua em repouso por mais de 20 min	Angina de repouso que dura mais que 20 min, agora resolvida Angina de repouso que dura menos de 20 min ou que responde a nitrato	Sem nenhum desses achados
Idade > 75 anos	Idade > 70 anos	Sem nenhum desses achados
Edema pulmonar relacionado com a isquemia	–	–
Sopro de insuficiência mitral recente ou agravado	–	–
Terceira bulha ou estertores	–	–

Hipotensão, bradicardia, taquicardia	–	–
Angina de repouso com alterações dinâmicas de ST > 0,05 mm	Ondas T invertidas > 0,2 mm Ondas Q patológicas	Sem nenhum desses achados
Bloqueio de ramo esquerdo recente	–	–
Taquicardia ventricular sustentada	–	–
Elevação importante da troponina (> 0,1 ng/mℓ)	Elevação discreta da troponina (entre 0,01 e 0,1 ng/mℓ)	Sem nenhum desses achados

AAS = ácido acetilsalicílico; IAM = infarto agudo do miocárdio.

Oxigênio

A todos os pacientes deve ser ofertado oxigênio suplementar por cateter nasal, 2 ou 4 ℓ/min, por 2 a 3 h ou enquanto persistir hipoxemia ao ar ambiente.[20,21]

Nitrato

Dinitrato de isossorbida deve ser administrado precocemente ao paciente com suspeita de SCA, preferencialmente logo após a realização do ECG, caso este possa ser feito rapidamente. Os nitratos são usados principalmente para controlar a dor por eventual espasmo coronariano e controle da pressão arterial. Deve ser usado na formulação sublingual. Está contraindicado quando há pressão sistólica inferior a 100 mmHg, IAM de ventrículo direito ou uso de sildenafila nas últimas 24 h. A dose de dinitrato de isossorbida é de 5 mg, com intervalos de 5 min, e no máximo 15 mg. Assim que possível, o paciente poderá receber infusão contínua de nitroglicerina intravenosa, em uma dose inicial de 10 mg/min, tendo sua velocidade de administração aumentada em 5 mg/min a cada 5 a 10 min, até que cesse a dor, surjam sintomas relacionados com o fármaco (p. ex., cefaleia) ou se reduza a pressão arterial em 10% se o paciente for normotenso ou 30% se for hipertenso.[20,21]

Morfina

O sulfato de morfina, usado por via intravenosa (IV), fica reservado às situações em que a dor não cessou apesar do uso do nitrato, o que é muito frequente. Podem ser administradas doses de 2 em 2 mg IV até que o sintoma doloroso desapareça. A subdosagem de morfina é comum e deve ser combatida, pois leva à permanência da dor, podendo aumentar o consumo miocárdico de oxigênio.[20,21]

Betabloqueador

Todos os pacientes com SCA devem receber betabloqueadores com o objetivo de diminuir a frequência cardíaca, reduzindo assim o consumo miocárdico de oxigênio. O uso imediato intravenoso é opcional e decidido após julgamento clínico de caso a caso. Em virtude do estudo COMMIT,[22] o amplo uso de betabloqueador intravenoso foi reduzido e, geralmente, limitado aos casos em que haja importante hipertensão, arritmias recorrentes ou dor refratária às medidas iniciais.[23] No entanto, o betabloqueador faz-se necessário sempre, pelo menos por via oral, salvo se existirem contraindicações específicas à medicação, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada, insuficiência arterial periférica grave, bradicardia, hipotensão, entre outros. Os antagonistas de cálcio, como diltiazem ou verapamil, são opções aos betabloqueadores quando existirem contraindicações específicas, pela habilidade de também reduzirem a frequência cardíaca do paciente e, com isso, diminuírem o consumo miocárdico de oxigênio.[20,21]

Antiagregação plaquetária

O ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser ministrado macerado, na dose inicial de 160 a 325 mg, por via oral, assim que o paciente for recebido no pronto-socorro com dor sugestiva de isquemia miocárdica. Trata-se de um antiagregante plaquetário que age pela inibição da ciclo-oxigenase plaquetária. No Brasil, utilizam-se 200 mg como dose inicial.[20,21] Para os dias seguintes (e a partir de então indefinidamente) deve ser mantida uma dose menor (em geral 100 mg/dia). Só há uma contraindicação absoluta ao uso de AAS: alergia à medicação. Outras condições são

contraindicações relativas, e devem ser pesados os prós e os contras para seu uso em cada caso: sangramento ativo, hemofilia, úlcera péptica ativa ou alta probabilidade de sangramento gastrintestinal ou geniturinário.[20,21] É demonstrado pelo estudo Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) que o AAS reduz a mortalidade em torno de 20% isoladamente, quase tanto quanto a estreptoquinase. A associação de ambos reduz a mortalidade do IAM em 42%.[24]

Nos dias atuais, um segundo antiagregante faz-se necessário no tratamento de todos os pacientes com SCA. Este pode ser, dentre os disponíveis no Brasil, o clopidogrel, o prasugrel ou o ticagrelor. Esses fármacos são antagonistas do receptor P2Y12 da adenosina difosfato (ADP), inibindo a ativação e agregação plaquetária mediada por ADP (Tabela 55.6).[1] Os inibidores de GP IIbIIIa (abciximabe, tirofibana) têm sido menos utilizados mais recentemente, ficando mais restritos ao uso em sala de hemodinâmica, especialmente após identificação de árvore coronariana muito rica em trombos.

Na SCA com supra-ST, a escolha pelo 2º antiagregante plaquetário recai sobre o clopidogrel, que foi o único antagonista de P2Y12 testado nessa condição até o momento.

Anticoagulação

A anticoagulação com HNF (heparina não fracionada), HBPM (heparina de baixo peso molecular) ou fondaparinux deve ser administrada a todos os pacientes com SCA.

A dose de HNF é de 60 UI/kg (máximo de 4.000 UI) em *bolus* seguida de infusão contínua de 12 UI/kg/h (máximo de 1.000 UI/h). Deve-se realizar tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 6/6 h e ajustar a infusão, conforme o resultado, objetivando TTPA de 50 a 70 segundos.

A dose de enoxaparina é de 1 mg/kg, via subcutânea, de 12/12 h. Não é necessário o monitoramento com TTPA; porém, a dose deve ser corrigida em pacientes com insuficiência renal (creatinina acima de 2 mg/dℓ e/ou *clearance* inferior a 30 mℓ/min) e em pacientes idosos.[21] O estudo SYNERGY mostrou que mais importante do que saber qual o tipo de heparina escolher para o tratamento da SCA sem supradesnível é o fundamento de nunca alterar o tipo de heparina escolhida (não fracionada ou baixo peso) em uma mesma internação.[25]

O único inibidor seletivo do fator X ativado (Xa) disponível para uso é o fondaparinux. A atividade antitrombótica de fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII). Por meio da ligação seletiva à ATIII, fondaparinux potencializa (em aproximadamente 300 vezes) a neutralização fisiológica do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação sanguínea e assim inibe a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. Ele pode ser usado como opção para anticoagulação (2,5 mg subcutâneo 1 vez/dia),[1] mas seu uso é contraindicado para pacientes com IAM com supra-ST com estratégia de angioplastia primária.

Nos pacientes submetidos a angioplastia sem complicações, a heparinização deve ser descontinuada após o procedimento. Naqueles em que se opte apenas pelo tratamento medicamentoso, deve-se manter heparina não fracionada por 48 h. Quando o paciente estiver em uso de enoxaparina ou fondaparinux, estes devem ser mantidos durante a internação, por no máximo 8 dias.[1]

Estratificação invasiva

Na SCA sem supradesnível, a estratificação invasiva deve ser realizada precocemente (dentro das primeiras 48 h) nos pacientes considerados de alto risco. O estudo hemodinâmico de urgência só é realizado nos casos em que há instabilidade hemodinâmica, ou elétrica, ou dor refratária/recorrente apesar de tratamento medicamentoso máximo oferecido. Os pacientes de risco intermediário podem realizar estratificação invasiva ou não invasiva precoces.[1]

Tabela 55.6 Doses de ataque e manutenção dos antagonistas do receptor da ADP plaquetária.

Medicação	Ataque	Manutenção por 1 ano
Clopidogrel*	300 mg	75 mg 1 vez/dia
Prasugrel**	60 mg	10 mg 1 vez/dia
Ticagrelor	180 mg	90 mg 12/12 h

*Pode-se aumentar a dose de ataque do clopidogrel para 600 mg, quando o momento inicial de uso for poucas horas antes de cateterismo com provável angioplastia. **O prasugrel é contraindicado em pacientes com histórico de ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC); nos pacientes com idade superior a 75 anos, ele habitualmente não é prescrito, devido ao aumento do risco de sangramento no sistema nervoso central. ADP = adenosina difosfato.

Abordagem específica do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST

Fibrinolíticos

Com o propósito de se tentar dissolver o trombo intracoronariano, restituindo assim o fluxo anterógrado, no final da década de 1950 iniciava-se a utilização de estreptoquinase intravenosa no tratamento de indivíduos com IAM.[23] Foi em 1986, com a publicação do estudo do Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI-1), que pela primeira vez se demonstrou que o tratamento com fibrinolítico diminuía a mortalidade em pacientes com IAMST.[26] Os fibrinolíticos não devem ser usados em SCA sem supradesnível de ST.

Tempo é um importante fator de sucesso da trombólise. Quanto menos tempo tiver decorrido entre o início da dor e a trombólise, maiores são as chances de sucesso. A trombólise está indicada nas primeiras 12 h de dor. Como demonstração de eficiência de cada serviço, deve-se sempre objetivar a administração da trombólise em, no máximo, 30 min da chegada do paciente à emergência. É o que se chama de tempo porta-agulha inferior a 30 min.

Os pacientes submetidos à fibrinólise devem receber AAS 200 mg na admissão, seguido de dose de ataque de clopidogrel (300 mg em paciente com idade # 75 anos, ou 75 mg nos com idade > 75 anos). O clopidogrel (75 mg) deve ser mantido por no mínimo 14 dias após trombólise, e seu uso pode ser estendido por até 1 ano.[6]

A seguir, são apresentadas as contraindicações relativas e absolutas ao emprego dos fibrinolíticos (Tabela 55.7).

A escolha do agente fibrinolítico depende da análise individual dos riscos e benefícios, da disponibilidade e do custo. A preferência é administrar um agente fibrino-específico (tenecteplase, alteplase, reteplase) em relação aos não fibrino-específicos. Os regimes de administração dos fibrinolíticos para o tratamento do IAMST estão listados a seguir (Tabela 55.8). A heparinização deve ser mantida por no mínimo 48 h, e de preferência por toda a internação (máximo de 8 dias) ou até a revascularização ser realizada.[6] Pode ser utilizada enoxaparina intravenosa (30 mg em *bolus*) seguida de administração subcutânea (15 min após *bolus*, 1 mg/kg 12/12 h), ou HNF (posologia semelhante ao IAMSST, objetivando TTPA de 50 a 70 segundos). Quando realizada trombólise com estreptoquinase, pode-se utilizar fondaparinux[27] para anticoagulação (2,5 mg em *bolus* intravenoso, seguido de 2,5 mg subcutâneo 1 vez/dia).

Intervenção coronariana percutânea

A intervenção coronariana percutânea no IAMST pode ser dividida em primária, de resgate (quando não há critérios de reperfusão após trombólise) e aquela praticada de maneira eletiva após trombólise. A intervenção coronariana primária compreende o uso de cateter-balão, preferencialmente associado ao implante de *stent* coronariano. Idealmente, o procedimento deve ser realizado nas primeiras 12 h após o início da dor. Em pacientes admitidos entre 12 e 24 hapós início do IAM, porém com persistência de sintomas, o procedimento pode ser considerado.[6] Essa técnica, quando rapidamente disponível, constitui-se na melhor opção para a obtenção da reperfusão coronariana. A intervenção coronariana percutânea é preferível à fibrinólise se no serviço existir laboratório de hemodinâmica experiente e for possível efetivar a reperfusão mecânica em menos de 90 min da chegada do paciente. O implante de *stents* coronarianos pode ser realizado com segurança, de acordo com o perfil angiográfico de cada caso. Todos os pacientes admitidos no hospital por IAMST, que tenham sido submetidos à trombólise química, devem realizar cateterismo diagnóstico eletivo antes da alta hospitalar.[20]

Tabela 55.7 Contraindicações absolutas e relativas à trombólise química.

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
AVC hemorrágico em qualquer tempo	Ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses

AVC isquêmico nos últimos 6 meses Recente trauma maior/cirurgia nos últimos 3 meses Sangramento gastrintestinal no último mês Discrasia sanguínea ou sangramento ativo (exceto menstruação) Suspeita de dissecção aórtica Doença terminal	Terapia com anticoagulante oral Gravidez ou período pós-parto na última semana Reanimação cardiopulmonar traumática Pressão sistólica > 180 mmHg ou pressão diastólica > 110 mmHg Doença hepática avançada Endocardite infecciosa Úlcera péptica ativa Exposição prévia a estreptoquinase (mais de 5 dias)

AVC = acidente vascular cerebral.

Tabela 55.8 Principais trombolíticos e suas formas de administração.

Trombolítico	Tratamento
Estreptoquinase	1,5 milhão de UI em soro fisiológico 0,9% 100 mℓ em 60 min
Alteplase (tPA)	15 mg IV em bolus, seguidos de 0,75 mg/kg em 30 min e então 0,5 mg/kg em 60 min
Reteplase (rPA)	10 unidades + 10 unidades IV em duplo bolus, separadas por 30 min
Tenecteplase (TNK)	*Bolus* único: 30 mg se < 60 kg 35 mg se entre 60 e 70 kg 40 mg se entre 70 e 80 kg 45 mg se entre 80 e 90 kg 50 mg se > 90 kg

IV = via intravenosa.

Nos pacientes com IAMST que apresentam choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca aguda grave, a angioplastia deve ser realizada, independentemente do intervalo de tempo decorrido desde o início dos sintomas de IAM.[6]

Além do AAS 200 mg na admissão hospitalar, os pacientes submetidos à angioplastia primária devem receber dose de ataque de um antagonista de ADP o mais precoce possível (ou no momento da angioplastia), com manutenção do mesmo por 1 ano após o procedimento quando utilizado *stent* convencional e por pelo menos 1 ano quando utilizado o farmacológico, semelhante ao esquema exemplificado na Tabela 55.6. Deve-se dar preferência ao uso dos *stents* convencionais aos farmacológicos[6] em algumas situações, entre elas pacientes com alto risco de sangramento ou quando não há possibilidade de manter a dupla antiagregação pelo tempo necessário (pacientes com perspectiva de procedimentos invasivos ou cirúrgicos no ano seguinte).

Durante a angioplastia deve ser usada anticoagulação com HNF ou enoxaparina. Não deve ser utilizado fondaparinux.[6,27]

Critérios de reperfusão

Após a realização da reperfusão coronária, seja por trombólise, seja pela angioplastia primária, considera-se que o paciente foi reperfundido com sucesso quando observados:

- Diminuição ou desaparecimento súbito da dor
- Normalização ou redução do supradesnível do segmento ST 70% em relação ao ECG inicial, no ECG realizado

90 min após início da infusão do trombolítico (estreptoquinase ou t-PA), ou 60 min após o término da angioplastia ou infusão de TNK

- Pico de CK-MB até 12 h a partir da primeira medida
- Arritmias de reperfusão (ritmo idioventricular acelerado, bradiarritmias e aparecimento ou reversão de bloqueios).

Tratamento após estabilidade clínica

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) devem ser iniciados no IAM geralmente 6 h após o início do quadro álgico, já com o paciente estável, de preferência nas primeiras 24 h de IAM. Eles agem favoravelmente no processo de remodelação ventricular.[28,29] O IECA mais frequentemente usado é o captopril, por ser um fármaco já bem estudado e por sua posologia com meia-vida mais curta. Se, à realização de ecocardiograma após o IAM, ficar documentado que não há área hipo ou acinética, o IECA deve ser descontinuado, a menos que ele tenha outra indicação que não a disfunção ventricular. Quando houver disfunção ventricular, o uso do IECA é mandatório e se dará por tempo indefinido. Os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II são opções quando o paciente não tolera o IECA, geralmente por tosse seca.

Estatinas

Não existem estudos comprovando benefício do uso de estatinas nas primeiras horas do IAM. Até há pouco tempo, o maior benefício do uso da estatina, na fase ainda hospitalar, ocorria graças à maior adesão ao tratamento, quando já em acompanhamento ambulatorial. A última diretriz brasileira de dislipidemias sugere, a exemplo das mais recentes recomendações em todo o mundo, que a lipoproteína de baixa densidade (LDL), alvo nos pacientes com SCA, deve ser inferior a 70 mg/dℓ, usando como evidência principalmente o estudo PROVE IT.[30,31] A solicitação do perfil lipídico deve ser feita o quanto antes, uma vez que todo o perfil lipídico fica suprimido após 24 h do IAM, tornando todos os lipídios artificialmente baixos. A estatina deve ser introduzida de modo precoce, necessariamente antes do 10º dia de IAM, ou antes da alta hospitalar.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do IAM tem sido amplamente discutido com base em observações clínicas, sem que haja consenso sobre seus riscos e benefícios. O intervalo entre o IAM e o procedimento é motivo de muita discussão. Dados sugerem que o tempo decorrido entre o IAM e a operação é um fator determinante na evolução do paciente.

Durante muito tempo, a cirurgia precoce foi considerada de risco. Entretanto, mais recentemente têm sido registrados baixos índices de morbidade e mortalidade em pacientes operados nos primeiros dias após o IAM.[32]

As indicações atuais de cirurgia de emergência em pacientes com IAM são:

- Insuficiência mitral aguda (por isquemia ou ruptura de cordoalha)
- Comunicação interventricular
- Ruptura da parede ventricular
- Angina pós-IAM refratária ao tratamento clínico com lesões de padrão cirúrgico.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com SCA depende de vários fatores, como diabetes, função ventricular esquerda, idade, função renal, entre outros. No entanto, o principal fator corrigível é muito claro: tempo entre a dor e o início do tratamento adequado. Assim, um diagnóstico rápido e o tratamento adequado são fundamentais para se reduzir a morbidade e a mortalidade dos pacientes com SCA e devem ser motivos de educação continuada entre todos os profissionais envolvidos em emergências.

Capítulo 56

Cardiopatia Isquêmica Crônica

João Fernando Monteiro Ferreira, Miguel Antonio Moretti e Luiz Antonio Machado César

Introdução

A primeira descrição de dor torácica relacionada com o termo angina de peito foi feita por Willian Heberden em conferência realizada na cidade de Londres em 1768. Iniciou-se, a partir de então, uma longa caminhada para o desenvolvimento do conhecimento dessa doença, desde a identificação de fatores desencadeantes por John Hunter (1794), ao relatar que a angina poderia ser deflagrada por emoções, seguido por Edward Jenner e Caleb Parry (1822), ao estabelecerem como etiologia a doença das artérias coronárias, e chegando a Allan Burns (1964), que levantou a possibilidade de que obstruções e espasmo coronário alteram o fluxo para o miocárdio, promovendo a angina de peito. Atualmente, com a aquisição de inúmeros métodos, como eletrocardiografia, coronariografia e outros exames de imagem disponíveis, chegou-se a um avançado grau de conhecimento sobre a doença coronária e sua principal apresentação, a insuficiência coronariana.[1]

A doença isquêmica cardíaca e demais doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica são consideradas um dos maiores problemas de saúde no Brasil e no mundo, sendo a principal causa de morte e invalidez. As doenças do aparelho circulatório representam 32% das causas de morte no Brasil, sendo 28% na cidade de São Paulo.[2,3] Nos EUA, dentre todas as causas, estima-se em 40,6% a morte por doença cardiovascular, com mais de 12 milhões de portadores de doença coronária isquêmica.[4] Compreende-se, portanto, a importância do entendimento da doença coronária e suas apresentações, na busca de sua identificação e instituição de tratamento.

Anatomia e fisiologia

O coração é um órgão aeróbico, obtendo sua energia quase que exclusivamente da oxidação, de modo que o aporte de oxigênio é crucial para a manutenção do metabolismo basal e da atividade contrátil e elétrica das células miocárdicas. O coração, ao utilizar-se do metabolismo aeróbico, extrai e utiliza a maioria do oxigênio contido no suprimento de sangue trazido pelas artérias coronárias, sendo que um aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio resulta em um aumento proporcional do fluxo sanguíneo coronário, que, controlado por vários fatores, possibilita aumentar em até seis vezes o fluxo de repouso, advindo o conceito de reserva coronária, ou seja, a capacidade de se prover oxigenação adicional ao miocárdio frente ao aumento de consumo.

Vários são os fatores que influenciam o fluxo sanguíneo coronário – anatômicos, físicos, metabólicos, humorais e neurais – com o objetivo de garantir o suprimento das necessidades de oxigênio do miocárdio.[5]

Anatomia

O sangue oxigenado afeta as células miocárdicas por um fluxo que ocorre por meio de um conjunto de vasos sanguíneos específicos, chamados de artérias e veias coronárias, distribuídas de modo a irrigar todos os territórios. Apesar de existirem diferenças anatômicas individuais, podemos proceder a uma descrição padronizada da anatomia coronária. Existem dois óstios na raiz de aorta dando origem à coronária direita e à esquerda. Essas artérias inicialmente têm um percurso epicárdico, ou seja, sobre a superfície do coração, para a seguir penetrarem no miocárdio e assumirem um percurso intramiocárdico.

A coronária esquerda começa no seio de valsava anterior esquerdo e acompanha o sulco atrioventricular antes de se dividir nas artérias descendente anterior e circunflexa. A artéria descendente anterior curva-se, anteriormente, ao redor da base da artéria pulmonar, perfundindo o septo interventricular e porções do ventrículo esquerdo e direito.

A artéria circunflexa curva-se para a esquerda no sulco atrioventricular, emergindo por debaixo do átrio esquerdo, descendo em direção ao ápice, irrigando a superfície lateral, posterior e inferior do coração. A coronária direita emerge do seio de valsalva anterior direito, penetrando no sulco atrioventricular direito. Curva-se para a direita ao redor da borda do coração, onde pode dar origem aos ramos descendente e ventricular posterior. Frequentemente nutre a maior parte da parede basal e inferior do ventrículo esquerdo, metade posterior do septo interventricular e uma porção do ventrículo direito.

As veias coronárias seguem a distribuição das artérias coronárias, unindo-se no final em uma desembocadura única, o seio coronário, que drena para o interior do átrio direito.[6]

Existe ainda uma rede de vasos microscópicos preexistentes que não dispõem de células musculares lisas em sua parede, chamada de circulação colateral. São comunicações anastomóticas sem leito capilar entre porções de uma mesma artéria ou entre diferentes artérias. Os estímulos responsáveis pela formação e desenvolvimento da circulação coronária colateral não são todos conhecidos, sendo considerada a hipoxia o maior fator. A pressão e dilatação inicial sobre esses vasos sem componente muscular levam a alterações da sua estrutura, seguidas do desenvolvimento de grandes vasos com células musculares e, portanto, responsivos a estímulos de dilatação e constrição. Estima-se que curtos episódios de isquemia servem para estimular a formação de colaterais.[5]

Determinantes da oxigenação do miocárdio e circulação coronária

Vários fatores anatômicos e funcionais influenciam a oferta e o consumo de oxigênio da célula miocárdica (Figura 56.1). Os fatores determinantes da oferta de oxigênio são a capacidade do sangue em conduzir O_2 e o fluxo coronário. Exemplo de alterações da condução são os distúrbios do transporte de oxigênio pelas hemácias, quer pela redução da concentração sérica destas, como na anemia, quer por anomalias congênitas ou adquiridas da hemoglobina, como na anemia falciforme, na intoxicação por monóxido de carbono e na meta-hemoglobinemia. Já os determinantes do fluxo coronário são a diferença de pressão entre a raiz da aorta e o átrio direito, as características da fase diastólica e a resistência vascular coronária. Os fatores que influenciam o consumo de O_2 são a frequência cardíaca, a tensão sistólica sobre a parede do ventrículo e a força de contratilidade.[7]

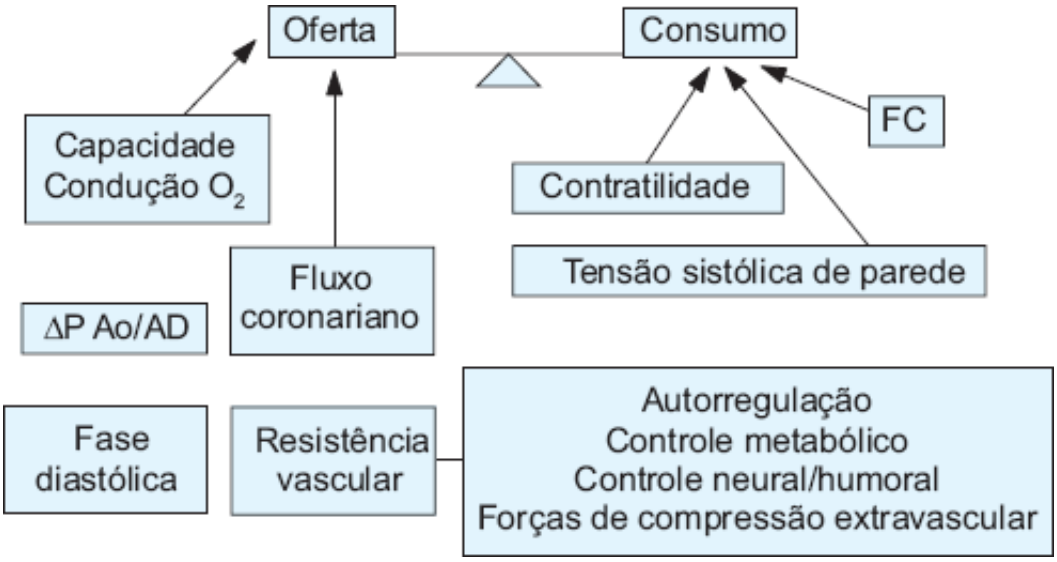

Figura 56.1 Fatores de influência sobre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. AD = átrio direito; Ao = aorta; FC = frequência cardíaca.

A circulação coronária é um sistema regido pelas leis da física, que garantem o suprimento de oxigênio às células miocárdicas. Este ocorre pelo fluxo de sangue por meio de um conjunto de vasos sanguíneos (coronárias). O fluxo é resultado da pressão de perfusão – no caso, um gradiente de pressão entre as pontas do sistema (aorta e átrio direito) – e da resistência coronária – no caso, a somatória das resistências dos vasos epicárdicos, intramiocárdicos e arteríolas:

$$\text{Fluxo} = \frac{\text{pressão de perfusão}}{\text{resistência coronariana}} = \frac{\text{P aorta} - \text{P átrio direito}}{\text{R epicárd.} + \text{R intramioc.} + \text{R arteríolas}}$$

Em que P = pressão e R = resistência.

A pressão de perfusão é criada fundamentalmente durante a diástole para o ventrículo esquerdo, no momento em que a válvula aórtica está fechada. A pressão diastólica da aorta se transmite para os seios de valsalva e óstios das coronárias. Há ainda uma particularidade anatômica, a formação de um pequeno reservatório pela morfologia do arco aórtico e seio de Valsalva, facilitando a uniformidade do fluxo coronário durante a diástole.

A resistência coronária é determinada pelos diversos segmentos anatômicos da circulação coronária, sendo divididos em porção epicárdica, intramiocárdica e arteríolas pré-capilares. Os vasos epicárdicos funcionam como vasos de condutância, já que correspondem a apenas 2 a 5% da resistência total do sistema. Portanto, os maiores determinantes da resistência coronária são a porção intramiocárdica e as arteríolas. A porção intramiocárdica sofre grande influência do ciclo cardíaco, já que a contração da massa miocárdica durante a sístole promove a compressão desses vasos com consequente redução de fluxo, fazendo com que o fluxo coronário ocorra preferencialmente na diástole. Já as arteríolas servem como vasos de regulação fina regional, direcionando o fluxo para as diferentes regiões do miocárdio.

Vários fatores influem na pressão de perfusão e resistência coronária, controlando o fluxo sanguíneo coronário e garantindo a perfusão miocárdica, estando descritos a seguir.[5,8]

Fatores hemodinâmicos

O gradiente pressórico entre a aorta e a pressão diastólica do ventrículo esquerdo e o tempo de diástole é o maior determinante do fluxo sanguíneo coronário. Entretanto, alterações como elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo ou redução da pressão de perfusão não levam necessariamente à diminuição do fluxo coronário. Em geral, mecanismos compensadores, como alteração do tônus coronário, são suficientes para sustentar o fluxo coronário, sendo necessário obstrução coronária ou vasoconstrição para causar significativo decréscimo do fluxo coronário.

Fatores metabólicos e humorais

O fluxo coronário normalmente aumenta linearmente com o aumento das necessidades de oxigênio, sendo seus principais determinantes os fatores relacionados com o consumo de oxigênio (massa miocárdica, tensão da parede do ventricular, estado inotrópico, frequência cardíaca) e a vasodilatação. Vários mediadores responsáveis foram identificados, como o oxigênio, o dióxido de carbono e outros metabólitos vasodilatadores. Entre estes últimos, destaca-se a adenosina, derivada da quebra do AMP ciclíco, como um dos principais vasodilatadores coronários.[9–11] A tensão de oxigênio parece influenciar a resistência coronária secundariamente pela liberação de outros mediadores, mais que por sua ação direta. A liberação local de angiotensina II também pode auxiliar a modular o fluxo coronário, por sua ação direta vasoconstritora, mas também secundariamente pela ação cronotrópica, inotrópica e pelo estímulo da liberação de prostaglandina E_2 e F. Apesar de muitas prostaglandinas produzirem vasodilatação coronária, especialmente PGI_2, não existe até o momento comprovação de sua importância no controle da circulação coronária normal. Entretanto, alguns estudos destacam o tromboxano A2 como um potente vasoconstritor coronário nos pacientes portadores de doença coronária. Serotonina e vasopressina também produzem vasoconstrição, porém com efeitos mediados pela função endotelial, como será discutido posteriormente.[12] Alguns íons também podem interferir na circulação coronária, apesar de não estar estabelecida sua importância: o cálcio promove vasoconstrição; o magnésio, vasodilatação; o potássio tem resposta dose-dependente (doses baixas levam à vasodilatação, doses altas, à vasoconstrição), enquanto o sódio não tem influência. O hormônio tireoidiano produz vasodilatação secundária ao aumento do consumo de oxigênio pelos seus efeitos na frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, o mesmo ocorrendo com o glucagon. As catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina, estimulam receptores a dos vasos coronários, promovendo vasoconstrição direta, mas também indiretamente levam à vasodilatação, pelo aumento do consumo de oxigênio. Já a dopamina tem seu efeito relacionado com dose administrada, mas em geral provoca vasodilatação coronária.

Fatores neurais

Os vasos coronários e o miocárdio são ricamente inervados tanto por terminações simpáticas quanto parassimpáticas, com suas ações exercendo importante influência no tônus vasomotor. A inervação simpática do coração e dos vasos coronários se origina no plexo cervical e nos quatro primeiros gânglios simpáticos torácicos. As fibras simpáticas inervam vasos coronários epicárdicos e intramiocárdicos. Os grandes vasos possuem receptores a e b_2, enquanto nos pequenos vasos predominam receptores b_2. O estímulo simpático produz vasoconstrição das artérias coronárias, ação que geralmente é atenuada pela vasodilatação secundária ao aumento do metabolismo miocárdico devido à resposta concomitante de aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica. Já os receptores b_1 e b_2 nas pequenas artérias medeiam vasodilatação. A inervação parassimpática do coração é realizada pelo nervo vago. Existe constatação experimental de que o estímulo vagal promove vasodilatação direta coronária mediada pela acetilcolina. Em organismos normais, o estímulo vagal promove bradicardia e diminuição da contratilidade miocárdica, resultando em vasoconstrição secundária. Apesar da influência discreta da inervação autonômica direta das coronárias sobre o fluxo coronário, existem outros tipos de modulação, além de esta também poder ser desencadeada por ação reflexa. O sistema simpático é estimulado em resposta a alterações da pressão arterial, por via reflexa de baroceptores existentes no seio carotídeo, assim como quimioceptores carotídeos (que podem detectar acidose, hipoxia, hipercapnia), levando a efeito vasodilatador mediado pelo vago. Existem ainda evidências discretas de constrição coronária reflexa desencadeada por fenômenos periféricos, como quando há gastrite ou colecistite.

Autorregulação do fluxo coronário

A autorregulação coronária é o fenômeno que preserva o fluxo em situações nas quais ocorrem alterações súbitas e transitórias da pressão de perfusão. Com um nível de pressão entre 60 e 130 mmHg, consegue-se manter constante o fluxo coronário. Esse mecanismo é mais eficiente no subepicárdio, sendo explicado por dois mecanismos: miogênico (fenômeno Bayliss), com vasoconstrição da musculatura lisa vascular e aumento da pressão de perfusão; e controle metabólico, pelo qual a hipoxia estimularia o acúmulo de metabólicos vasodilatadores, aumentando o fluxo coronário.[5]

Papel do endotélio

A camada interna dos vasos sanguíneos, denominada endotélio, é recoberta por células epiteliais especiais. Trata-se de uma monocamada pavimentosa entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular. Mas seu papel não se resume apenas a ser uma simples camada de revestimento, sendo atribuídas à célula endotelial várias funções: metabolismo de substâncias vasoativas, inativação da norepinefrina, serotonina e bradicinina e formação de prostaglandinas. Atualmente considerado um órgão endócrino ativo, sintetiza e libera substâncias vasoativas que modulam o tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo em resposta a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sendo fundamental no controle da circulação.[13,14]

Dentre as várias substâncias produzidas pelo endotélio, destacam-se os fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF) – óxido nítrico, prostaciclina – e os fatores constritores derivados do endotélio (EDCF) – endotelina, tromboxano, PGH_2.

O endotélio tem ação fisiológica protetora do vaso sanguíneo, já que com endotélio preservado há produção normal de óxido nítrico e PGI_2, inibição da adesão e agregação plaquetária e relaxamento inicial da musculatura lisa arterial.[15]

O estudo clássico de Furchgott e Zawadzki demonstrou a importância da mediação do endotélio, pela liberação de EDRF, nas respostas vasculares. Quando um anel arterial com endotélio íntegro era submetido à ação da acetilcolina, ocorria vasodilatação, enquanto na situação de endotélio lesado ocorria vasoconstrição.[16]

Portanto, o endotélio tem importante influência no controle do tônus vascular coronário e no controle do fluxo coronário, o que pode ser comprovado por meio da análise da medida do diâmetro da artéria coronária epicárdica em resposta à acetilcolina, demonstrando-se a integridade funcional do endotélio vascular.

Distribuição do fluxo coronário

Subendocárdio e subepicárdio

Modelos experimentais demonstram que o consumo de oxigênio miocárdico no repouso é de 10 a 30% maior no subendocárdio do que no subepicárdio; ou seja, o subendocárdio proporcionalmente recebe um fluxo maior de sangue. Entretanto, durante condições em que há aumento do consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo coronário torna-se igual nas diferentes camadas do miocárdio. Já outros estudos em humanos normais sugerem que ocorre distribuição homogênea do fluxo coronário nas diversas camadas do miocárdio quando em repouso. Também há evidências de que o subendocárdio do ventrículo esquerdo tem vasculatura mais densa e maior pressão intramiocárdica, estresse de parede e consumo de oxigênio do que o subepicárdio, além de sofrer forças de compressão extravascular maiores durante a sístole.

Devido a essas condições fisiológicas díspares entre o subendocárdio e subepicárdio, compreende-se por que o subendocárdio é especialmente sensível a taquicardia, hipertrofia miocárdica e condições de aumento da pressão diastólica, culminando em isquemia miocárdica anterior e de maior intensidade do que ocorre no epicárdio.

Ventrículo esquerdo e ventrículo direito

Durante a sístole ventricular, a pressão intramiocárdica do ventrículo esquerdo excede a pressão sistólica aórtica, quase impedindo o fluxo coronário. Consequentemente, o ventrículo esquerdo recebe a maior parte do fluxo sanguíneo durante a diástole. Já o ventrículo direito, por ter menor massa muscular, sofrer menos a ação das forças da contração miocárdica, acaba recebendo fluxo sanguíneo mais equalizado, tanto durante a sístole como na diástole. A curva comparando o fluxo coronário durante o ciclo cardíaco nas artérias coronárias esquerda e direita foi demonstrada por Berne e Levy.[8]

Conceito e fisiopatologia

A insuficiência coronária se caracteriza por um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (O_2) pelo miocárdio consequente a alterações em qualquer ponto da circulação coronária, desde a origem das artérias coronárias até distúrbios da microcirculação, causando isquemia celular com acometimento regional transmural ou isquemias focais com perda gradativa de músculo cardíaco.

Vários fatores que influenciam a oferta e o consumo de oxigênio pela célula miocárdica estão apresentados na Figura 56.1, desde alterações anatômicas (obstrução coronária) até funcionais.[17] Os fatores determinantes da oferta de oxigênio são a capacidade de condução de O_2 e fluxo coronário. Exemplo de alterações da condução são os distúrbios do transporte de oxigênio pelas hemácias, quer pela redução da concentração sérica destas, como na anemia, quer por anomalias congênitas ou adquiridas da hemoglobina, como na anemia falciforme, na intoxicação por monóxido de carbono e na metaemoglobinemia. Já o fluxo coronário tem como seus determinantes a diferença de pressão entre a raiz da aorta e o átrio direito, as características da fase diastólica e a resistência vascular coronária. Os fatores que influenciam o consumo de O_2 são frequência cardíaca, tensão sistólica sobre a parede do ventrículo e força de contratilidade.[5]

Uma das principais causas da insuficiência coronariana é a redução do fluxo coronário por um obstáculo fixo causado por uma placa aterosclerótica nos vasos de resistência R1. Uma redução de 50% na área do lúmen vascular associada a um aumento do consumo de O_2 já é suficiente para provocar isquemia miocárdica. Esta aparecerá com menores consumos de oxigênio quanto maior for a redução do lúmen vascular. A redução do fluxo coronário pode também ocorrer por alterações do tônus vascular e espasmo na artéria coronária, este último caracterizando a chamada angina de Prinzmetal. Em alguns pacientes, quando submetidos ao monitoramento eletrocardiográfico de 24 h, observamos alterações do segmento ST (supra ou infradesnivelamento) na ausência de sintomas, situação essa denominada de isquemia silenciosa.[18,19]

Etiologia

A insuficiência coronária crônica pode ser classificada em obstrutiva ou não obstrutiva, conforme a existência ou não de redução do lúmen do vaso. O principal processo etiopatogênico da doença coronária é a forma obstrutiva pela aterosclerose, tema de capítulos específicos nesta publicação. Esse é um processo multifatorial ainda não completamente conhecido, com mecanismos de resposta à lesão, atividade imunoinflamatória, lipogênica e

infecciosa. As consequências da aterosclerose são: obstrução de artérias coronárias epicárdicas, disfunção endotelial, alteração da agregabilidade plaquetária, trombose e espasmo. Essas alterações, em conjunto, levam à perda da reserva funcional coronária pelo aumento da resistência proximal devido a estenose fixa e aumento da resistência pelos aspectos funcionais, como alteração do tônus vascular e agregação celular, tornando o fluxo coronário sensível a alterações de pressão no óstio coronário, e assim promovendo o declínio da pressão de perfusão nos segmentos distais da circulação coronária. A doença tem caráter evolutivo, com progressão da obstrução até oclusão do lúmen coronário e risco de instabilização das placas, levando aos eventos agudos (infarto e angina instável).[15,20]

Os chamados fatores de risco para a doença aterosclerótica têm papel fundamental tanto na etiopatogenia, como na determinação da suspeita diagnóstica, quanto na abordagem terapêutica, assumindo importância capital para a prevenção primária ou secundária. Os principais desses fatores de risco para doença coronária estão descritos na Tabela 56.1.

Em 1960, foi descrita pela primeira vez a associação entre níveis séricos elevados de colesterol e doença aterosclerótica. O estudo "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial"[21] encontrou forte relação entre níveis elevados de LDL-colesterol e a incidência de doença coronária. Seguiram-se estudos de prevenção primária (WOSCOPS)[22] e secundária (LIPID,[23] 4S,[24] CARE,[25] e HPS),[26] confirmando a redução de eventos e morte por doença coronária após intervenção medicamentosa e não medicamentosa sobre a hipercolesterolemia.

O risco de aterosclerose é duas a três vezes maior em diabéticos que em não diabéticos, o que independe de outros fatores de risco. Portanto, são recomendadas medidas preventivas para o diagnóstico e o início precoce de controle da doença, procurando impedir o aparecimento e a progressão da aterosclerose.[27,28]

Tabela 56.1 Fatores de risco para doença aterosclerótica coronária.

Tradicionais	Novos
Sexo e idade	Homocisteína
Dislipidemia	Lipoproteína (a)
Tabagismo	Marcadores inflamatórios (PCR-fibrinogênio)
Síndrome metabólica	Função fibrinolítica
• Diabetes melito	Infecção (*Clamydia pneumoniae*, citomegalovírus)
• Resistência à insulina	
Hipertensão arterial	
História familiar de doença coronária precoce	

PCR = proteína C reativa.

A hipertensão arterial acomete aproximadamente 20% da população adulta. Em 1966, o Veterans Administration Cooperative Study Group[29] foi o primeiro estudo a demonstrar a redução da mortalidade cardiovascular com o emprego de terapia anti-hipertensiva. Vários outros estudos demonstraram a relação entre hipertensão arterial e doença coronária, como o de Siegel *et al.*,[30] fazendo com que o diagnóstico e controle da hipertensão arterial sejam recomendados para a prevenção e controle da progressão da doença coronária.

A frequente associação entre hipertensão arterial e diabetes melito levantou a possibilidade de haver algum mecanismo em comum, e de fato, posteriormente, se evoluiu esse conceito com a identificação da maior resistência à insulina como um denominador comum. Em 1988, Reaven caracterizou a síndrome metabólica, inicialmente com a associação de fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial e a intolerância à glicose. Atualmente, a síndrome metabólica é considerada precursora do desenvolvimento da doença cardiovascular e do diabetes melito, estando diretamente relacionada com o desenvolvimento dessas doenças e suas consequências.[31–33] Desse modo, está bem determinado o aumento do risco de complicações macrovasculares quando existe síndrome metabólica, mesmo na ausência de diabetes. Os critérios diagnósticos da síndrome metabólica estão descritos na Tabela 56.2.

O tabagismo se coloca como um dos maiores fatores de risco para a doença coronária, apesar de isso ser totalmente modificável. Os mecanismos que justificam sua aterogênese são as alterações do HDL/LDL, o desenvolvimento de taquicardia, a hipertensão arterial, além do aumento da agregação plaquetária.[34]

Outros processos inflamatórios (arterites) podem também reduzir o lúmen das artérias coronárias, assim como alterações da microcirculação por hipertrofia ventricular esquerda e a síndrome X. A síndrome X é definida pela comprovação de isquemia miocárdica por meio de métodos de investigação (eletrocardiográficos ou pela cintigrafia de perfusão miocárdica) na ausência de lesões obstrutivas das artérias coronárias à coronariografia.[17] É interpretada como uma doença da microcirculação coronária, com disfunção endotelial ou alteração do tônus vascular. Anomalias anatômicas também podem levar à insuficiência coronária, como, por exemplo, a origem anômala da coronária esquerda a partir da aorta ou do tronco da artéria pulmonar.[35] As causas de insuficiência coronariana obstrutiva e não obstrutiva estão listadas na Tabela 56.3.

Apresentação clínica

As apresentações clínicas da insuficiência coronariana crônica são a angina de peito, a isquemia silenciosa, o equivalente isquêmico e a insuficiência cardíaca pela cardiopatia isquêmica.

A principal manifestação é a angina de peito. A história clínica típica caracteriza-se por episódios transitórios de desconforto ou dor torácica na face anterior do tórax, geralmente retroesternal ou precordial, normalmente desencadeada pelo esforço físico. Geralmente o desconforto é descrito pelo paciente como aperto, queimação, opressão, constrição ou mesmo dor, podendo irradiar para um ou ambos os braços (geralmente para o esquerdo), pescoço, mandíbula ou para a região posterior do tórax. Excepcionalmente, o único local do sintoma corresponde à dor irradiada. Assim, só desconforto ou dor no membro superior esquerdo, ou só na mandíbula, por exemplo, podem ser manifestação de angina. O que se considera como típico é o acontecimento de sintomas com as características anteriores, na maioria das vezes localizados na região retroesternal e com a irradiação mais frequente para o membro superior esquerdo até o cotovelo, durando geralmente de 5 a 20 min, dependendo do que desencadeou o quadro. A dor é de intensidade variável, melhorando ou cessando com o repouso ou o uso de nitrato sublingual, e a intensidade não se relaciona com maior ou menor comprometimento das artérias coronárias. Cansaço, dispneia e palpitações podem estar associados.[36]

Tabela 56.2 Critérios diagnósticos da síndrome metabólica.

Fator de risco	Nível definido
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal > 102 cm para homem e > 88 cm para mulher
Triglicerídios	> 150 mg/dℓ
Colesterol-HDL	< 40 mg/dℓ para homem e < 50 mg/dℓ para mulher
Pressão arterial	> 130 × 85 mmHg
Glicose em jejum	> 110 mg/dℓ

Definição de síndrome metabólica: existência de três ou mais dos critérios. HDL = lipoproteína de alta densidade.

Tabela 56.3 Causas de insuficiência coronariana.

Obstrutiva	Não obstrutiva
Aterosclerose coronária	Anomalias congênitas das artérias coronárias (artéria única, origem anômala, fístulas)
Embolia coronária (trombo, tumor, cálcio, vegetação, cateterismo cardíaco)	Espasmo coronário – ponte miocárdica
Dissecção de artéria coronária (dissecção da aorta)	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
	Estenose aórtica

Arterites (lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, sífilis, doença de Takayasu) Proliferação da íntima (terapia de radiação) Trombose sem placa adjacente (hipercoagubilidade, policitemia)	Tireotoxicose Doença de pequenos vasos (cardiopatia hipertrófica, diabetes melito) Tóxicos (cocaína, anfetaminas) Síndrome X

A isquemia silenciosa é caracterizada pela documentação de isquemia miocárdica por qualquer método (eletrocardiográfico ou de imagem) na ausência de sintomas,[37] sendo a mais comum dentre as apresentações clínicas conhecidas da insuficiência coronariana.[38–40] Os mecanismos prováveis para a não percepção do fenômeno isquêmico ainda não estão completamente esclarecidos. Maseri *et al.*[37] consideram a existência de defeitos no sistema de percepção da dor, maior liberação de endorfinas, degeneração das vias nociceptivas e alteração de baroceptores como algumas das explicações para tentar justificar a ausência de angina. A implicação prognóstica da isquemia miocárdica foi estudada por vários autores,[39–41] demonstrando-se que os pacientes com episódios isquêmicos, mesmo que assintomáticos, têm pior prognóstico para eventos fatais e não fatais do que os pacientes livres de isquemia.

O equivalente isquêmico se caracteriza pela existência de algum sinal ou sintoma originado por um episódio de isquemia que não o quadro de dor torácica clássica descrita como angina de peito. O quadro clínico mais frequente é a queixa de dispneia e sudorese desproporcionais ao esforço realizado.

Diagnóstico

A angina de peito constitui a principal manifestação da insuficiência coronariana. A história clínica é o passo mais importante na avaliação de um paciente com dor torácica, o que, associado à existência dos chamados fatores de risco para doença aterosclerótica, possibilita ao clínico estimar a probabilidade de ser doença coronária. O exame físico frequentemente é normal. Entretanto, pode apresentar alterações durante a crise de isquemia, como sopros cardíacos ou sinais de congestão pulmonar. Conforme os dados obtidos, a dor torácica pode ser classificada em típica, atípica ou não cardíaca (Tabela 56.4).

Uma vez caracterizado o diagnóstico de angina estável, é importante proceder à estratificação com relação a sua gravidade, sendo a classificação utilizada a da Sociedade Canadense de Cardiologia, que a qualifica em classes I a IV (Tabela 56.5).[42]

Habitualmente são necessários exames complementares para a confirmação diagnóstica ou estratificação de risco da insuficiência coronariana. O eletrocardiograma convencional é exame obrigatório em todos os pacientes, apesar de se encontrarem anormalidades em apenas 50% dos casos, sendo mais comuns as alterações da repolarização ventricular.[43]

Tabela 56.4 Classificação clínica da dor torácica.

Angina típica definitiva	Desconforto subesternal provocado por esforço ou estresse emocional. Alívio com repouso ou nitrato sublingual
Angina típica provável	Reúne duas das características da típica definitiva
Dor torácica não cardíaca	Reúne uma ou nenhuma das características da típica

Tabela 56.5 Classificação da angina de peito da Sociedade Canadense de Cardiologia.

Classe I	Atividades físicas comuns não causam angina. Angina ocorre com esforço intenso e prolongado
Classe II	Leve limitação das atividades habituais
Classe III	Grande limitação das atividades habituais

Classe IV	Incapacidade de desempenhar qualquer atividade. Angina pode ocorrer em repouso

O eletrocardiograma de esforço é o método complementar mais utilizado no diagnóstico, prognóstico e para a análise dos tipos de tratamento da insuficiência coronária crônica, sendo caminhar na esteira rolante o modo mais utilizado e o de melhor mimetismo com as atividades físicas habituais. Com sensibilidade de 55 a 70% e especificidade em torno de 85%, é o método mais adequado para avaliação populacional. O principal critério para o diagnóstico de isquemia miocárdica é o infradesnivelamento transitório do segmento ST < 1 mm. A concomitância com outros sinais e sintomas durante o exame melhora a sensibilidade do método. É importante salientar que esse teste possibilita reconhecer os pacientes de alto risco (testes alterados com carga baixa, existência de hipotensão e congestão pulmonar) com probabilidade de infarto e/ou morte, nesses casos, maior até que 20% em 1 ano.[44]

O ecocardiograma de repouso pode ser útil para mostrar alterações da contratilidade segmentar miocárdica, que é compatível com sequela regional, característica da ocorrência da doença coronária. Um exame normal não afasta a doença, sendo importante avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo. Alteração no relaxamento ventricular é encontrada na maioria dos pacientes com doença coronária, embora não seja um sintoma específico, pois também ocorre na hipertrofia ventricular esquerda, em miocardiopatias e em pessoas acima de 65 anos. De modo geral, o ecocardiograma de repouso tem importância no diagnóstico diferencial de precordialgia e na detecção de disfunções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo. No entanto, o ecocardiograma com estresse (físico ou químico), principalmente com o uso da dobutamina, pode mostrar, durante o estresse, alterações da contratilidade miocárdica sugestivas de isquemia miocárdica. Por isso, vem sendo cada vez mais utilizado com boa sensibilidade e especificidade na detecção e estratificação da doença coronária.[45] O exame pode ser realizado com esforço ou estresse farmacológico, mais comumente dobutamina e atropina em nosso meio. Constitui-se uma opção ao teste ergométrico nas situações em que o esforço é contraindicado ou alterações eletrocardiográficas basais dificultam a interpretação do teste (bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga de ventrículo esquerdo, ritmo de marca-passo, alterações de repolarização ventricular, efeito de digital). Vários estudos demonstram sensibilidade e especificidade maiores que o teste de esforço convencional,[46] com a vantagem de localizar a área isquêmica, de estimar sua gravidade e extensão e ao mesmo tempo de avaliar a função do ventrículo esquerdo. Indicam risco elevado de complicações a detecção de isquemia importante e/ou extensa, isquemia em diferentes territórios, particularmente em parede anterior, isquemia com baixas doses de dobutamina (< 10 mg/kg/min) ou com frequência cardíaca baixa (< 120 bpm), disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral.

A cintigrafia de perfusão miocárdica tem indicações para diagnóstico, avaliação do tratamento e prognóstico da doença coronária por meio da análise de disfunção ventricular e detecção de isquemia e viabilidade miocárdica. Porém, devido ao alto custo do método, à semelhança do ecocardiograma de estresse, a cintigrafia de perfusão miocárdica é uma alternativa ao teste de esforço convencional para o diagnóstico e estratificação de risco da doença coronária, aumentando a acurácia diagnóstica e fornecendo a intensidade, localização e extensão da isquemia. Seu uso está indicado em casos específicos, como, por exemplo, na avaliação de pacientes assintomáticos submetidos a avaliações periódicas e que apresentam eletrocardiograma de esforço positivo, pacientes com eletrocardiograma não interpretável (BRE) impedindo avaliação do segmento ST, e em pacientes com impossibilidade física de realizar um teste de esforço.[47] A cintigrafia é realizada pelo método planar ou, preferencialmente, tomográfico (SPECT), sendo que técnicas quantitativas aplicadas à cintigrafia planar elevam a sensibilidade para 90% e a especificidade para 80%. Quando o método tomográfico é sincronizado ao ECG (GATED-SPECT), é possível avaliar concomitantemente a função sistólica global e regional do ventrículo esquerdo. O exame pode ser realizado com vários radiofármacos (geralmente tálio-201 ou tecnécio-99m) e pode ser feito em repouso ou com estresse físico ou farmacológico, mais comumente dipiridamol, adenosina ou dobutamina. A intensidade, extensão, localização e o número de defeitos reversíveis de perfusão são valorizados para a determinação do risco de eventos, a par da função do ventrículo esquerdo, da ocorrência ou não de dilatação transitória do mesmo e de captação pulmonar do radiofármaco. O valor preditivo negativo para indicar a necessidade de revascularização miocárdica é bastante alto, possibilitando rápida definição de prognóstico favorável e possibilitando que se reduzam internações desnecessárias. O exame com estresse pode ser realizado precocemente com segurança e também tem alto valor prognóstico: ausência de alterações implica risco de eventos graves de aproximadamente 1 a 2% em 1 ano, elevando-se para ao redor de 20 a 25% quando há defeitos reversíveis de perfusão.[48,49]

A cintigrafia de perfusão miocárdica e o ecocardiograma de estresse têm mostrado acurácias diagnósticas

semelhantes para a detecção de doença coronária em pacientes estáveis. Os dados disponíveis mostram que ambos os testes proporcionam informações prognósticas de valor,[49,50] com alguma superioridade da cintigrafia de esforço com tálio sobre o ecocardiograma de esforço em um estudo.[49] A adição da cintigrafia quando o ecocardiograma com dobutamina-atropina não atingir a frequência cardíaca preconizada pode aumentar a capacidade de prever eventos.[50]

O monitoramento eletrocardiográfico de 24 h está indicado em pacientes com suspeita de angina de etiologia vasoespástica e no diagnóstico e quantificação da isquemia silenciosa. Esse método é feito pelo sistema Holter, analisando as alterações do ritmo e as variações do segmento ST. De acordo com o Consenso SOCESP–SBC sobre Eletrocardiografia pelo Sistema Holter, as indicações do Holter para a detecção de isquemia miocárdica são:

- Classe I: suspeita de angina vasoespástica, não esclarecida por outros métodos diagnósticos
- Classe II: dor precordial sugestiva em indivíduos incapazes de realizar teste de esforço
- Classe III: avaliação de rotina da dor torácica ou para a detecção de isquemia miocárdica no pós-infarto do miocárdio, pós-revascularização do miocárdio e em pré-reabilitação física.[51]

A ressonância magnética (RM) é um método promissor para a análise de isquemia e viabilidade miocárdica. As experiências iniciais, usando estímulo farmacológico com dobutamina ou dipiridamol, têm propiciado resultados superponíveis aos da medicina nuclear. Mais recentemente, usando contrastes paramagnéticos e técnicas de angiorressonância das artérias coronárias, relatam-se progressos importantes, embora não transponíveis ainda para a atividade clínica diária. Recentemente, foi observado que é possível detectar necrose e diferenciá-la de músculo isquêmico. Séries bem documentadas já revelaram que, quando a RM mostra viabilidade, há recuperação da contratilidade global e regional do ventrículo após a revascularização miocárdica, o contrário acontecendo quando as imagens demonstram existir somente fibrose. Desse modo, a identificação de miocárdio viável à RM é um método útil, sendo também uma grande vantagem suas imagens serem muito fidedignas à anatomia miocárdica, possibilitando a detecção de aneurisma.[52]

A tomografia computadorizada (TC), assim como a ressonância magnética, tem evoluído em relação a imagens não invasivas do coração. Por também ainda enfrentar dificuldades na aquisição de imagens em movimento, algumas evoluções na técnica vêm surgindo, principalmente o desenvolvimento dos tomógrafos de múltiplos detectores. Atualmente, a TC possibilita a obtenção do escore de cálcio e de imagens coronárias, chamada de angiotomografia coronária. Com base nos resultados de importantes estudos, podem-se aceitar as seguintes afirmações sobre o uso clínico do escore de cálcio: escore negativo implica baixa probabilidade de doença coronária; escore positivo confirma o diagnóstico de aterosclerose coronária; o valor do escore determina risco de eventos; e sua quantificação pode alterar a conduta em pacientes de risco intermediário. A existência de grandes cargas de cálcio detectadas pela determinação do escore de cálcio não deve ser utilizada como indicativo de coronariografia, e também não está indicada para pacientes com baixo risco de doença coronária. Até o momento, as evidências mostram que a avaliação do escore de cálcio pode ser útil para melhorar a avaliação de indivíduos com risco intermediário (10 a 20%), possibilitando sua transferência para alto risco e consequente indicação do uso de antiagregante plaquetário e medidas de prevenção secundária. Com relação à angiotomografia coronária, embora os resultados com os tomógrafos de múltiplos detectores sejam promissores, ainda não há evidência formal para a indicação desse exame para substituir a coronariografia na avaliação da doença coronária.[53–55]

A avaliação clínica, portanto, é fundamental para determinar a probabilidade de estarmos diante de um paciente com insuficiência coronariana e seu potencial risco. Os pacientes com suspeita de insuficiência coronariana ou com apresentação clínica de baixo risco devem ter seu diagnóstico confirmado por exames de avaliação funcional, como o teste ergométrico, o ecocardiograma de estresse ou a cintigrafia. Os pacientes com apresentação inicial de alto risco (angina de início recente, progressiva ou limitante, acompanhada de insuficiência cardíaca ou arritmia grave) devem ser encaminhados para avaliação anatômica por meio da coronariografia.

As Figuras 56.2 e 56.3 descrevem os algoritmos com as recomendações da American Heart Association para a abordagem e diagnóstico do paciente com insuficiência coronariana.

Estratificação de risco cardíaco

Após o diagnóstico, a estratificação de risco é fundamental por sua implicação terapêutica. Assim, para os pacientes com diagnóstico firmado de insuficiência coronariana com apresentação clínica e exames caracterizados

como de baixo risco está indicado o tratamento medicamentoso, seguido de reavaliação por estratificação funcional. Os pacientes estratificados como de baixo risco têm bom prognóstico e podem ser seguidos clinicamente sem a necessidade de cinecoronariografia ou tratamento invasivo.

Na avaliação do paciente levamos em conta o tipo de angina (conforme classificação de Braunwald), alterações ao ECG convencional, refratariedade à medicação, função ventricular esquerda e provas funcionais de isquemia.

São considerados de alto risco os pacientes com as seguintes características:

- Angina refratária ao tratamento medicamentoso
- Isquemia em múltiplas derivações do ECG convencional

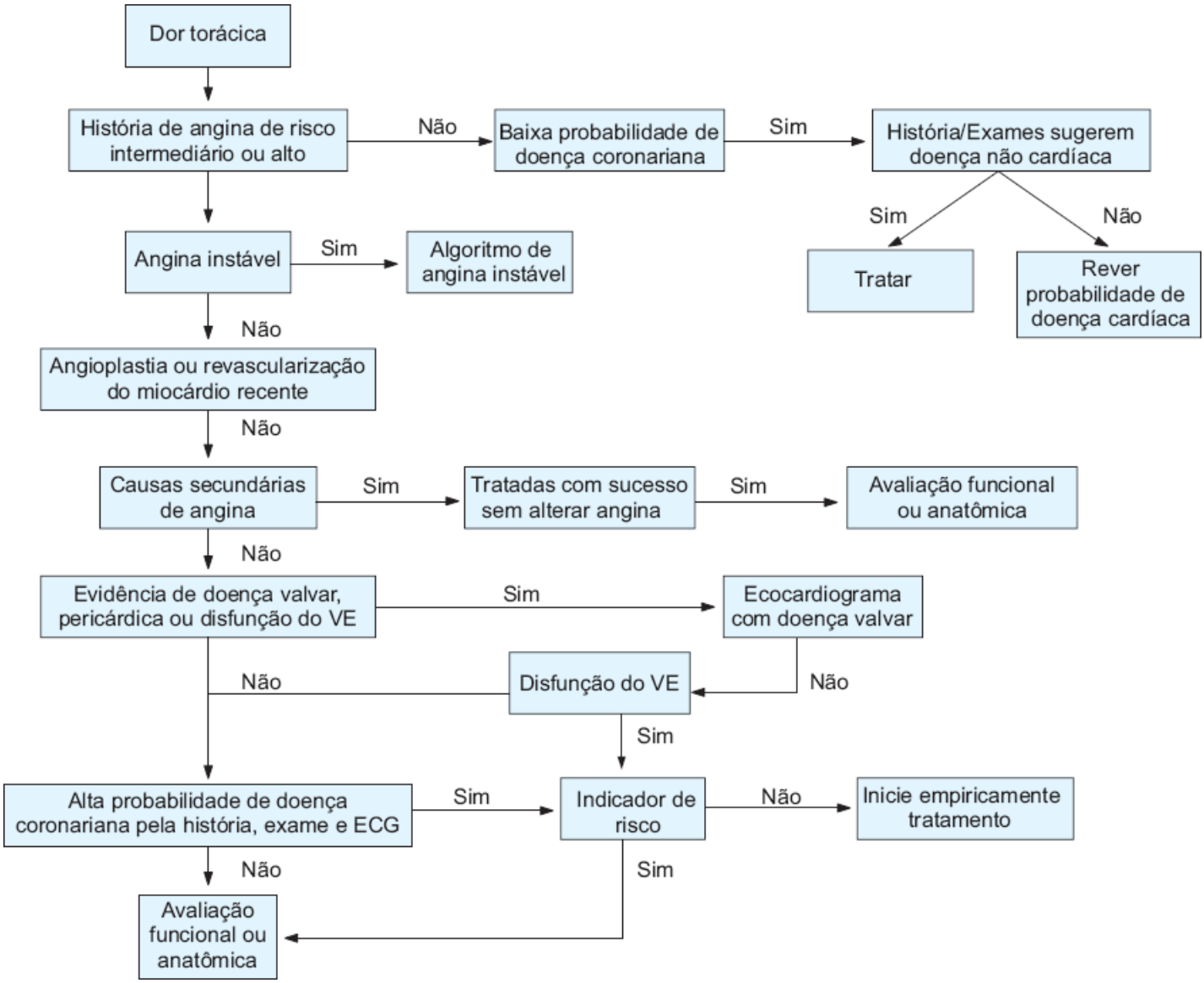

Figura 56.2 Fluxograma de atendimento do paciente com suspeita de insuficiência coronária. ECG = eletrocardiograma; VE = ventrículo esquerdo.

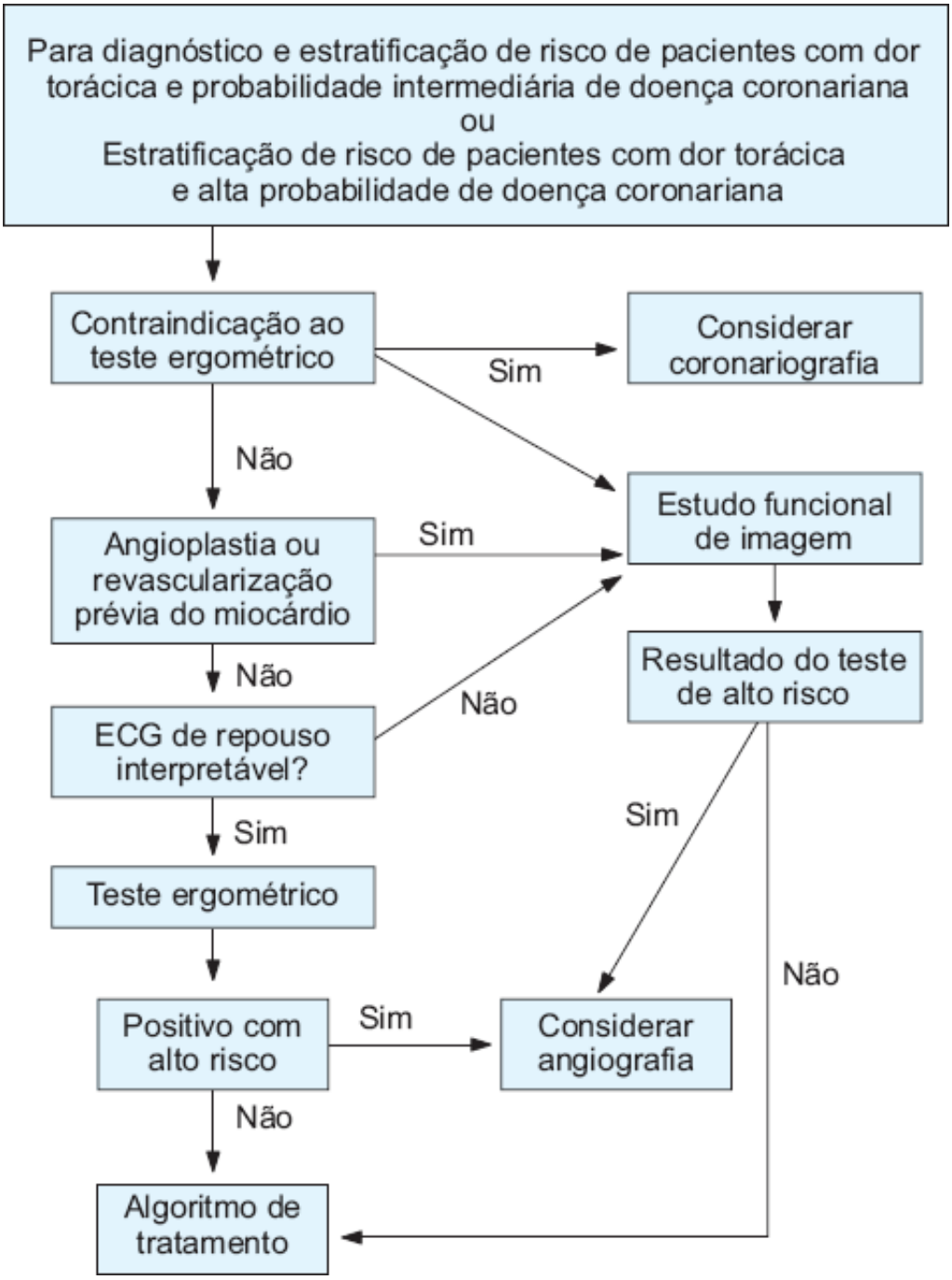

Figura 56.3 Avaliação funcional e angiográfica da doença coronária. ECG = eletrocardiograma.

- Função ventricular esquerda deprimida (< 50%), avaliada pelo ecocardiograma ou radioisótopo (p. ex., GATED)
- Alteração em prova funcional de isquemia, como o teste ergométrico e o estudo radioisotópico de cintigrafia miocárdica (tálio, Mibi): alteração do segmento ST com carga baixa, queda da pressão arterial durante o exercício, falha ao executar exercício de até 6 min, extensas áreas de isquemia à cintigrafia miocárdica, sendo este último considerado o método com melhor correlação com o prognóstico.

Esses pacientes de alto risco devem ser encaminhados para a coronariografia, para que os dados anatômicos, clínicos e funcionais associados possam determinar entre o tratamento medicamentoso e a revascularização cirúrgica ou por cateter.

Tratamento

A angina estável é uma condição clínica bem definida, porém com espectro prognóstico variável. Seu tratamento tem os seguintes objetivos: aliviar os sintomas, reduzir eventos mórbidos, tratar condições que promovam angina e modificar os fatores de risco.

O tratamento da angina estável pode ser medicamentoso ou por procedimentos de revascularização do miocárdio

(cirúrgico ou por cateter). Por ser a taxa anual de eventos estimada entre 1,6 a 4,0%, e os sintomas geralmente serem bem controlados com fármacos, a realização de cinecoronariografia e o tratamento cirúrgico/angioplastia coronária não trazem maiores benefícios quando comparados ao tratamento medicamentoso para uma grande parte dos pacientes. Assim, a terapia medicamentosa é a primeira opção de tratamento, ficando a cinecoronariografia e a terapêutica invasiva reservadas para os pacientes considerados de alto risco ou refratários à medicação. Assim, a estratificação do risco coronário na angina estável, distinguindo pacientes de baixo e alto risco, é fundamental para a manipulação e a decisão quanto ao tipo de tratamento a ser instituído.

Tratamento medicamentoso

O tratamento clínico é baseado nos seguintes pontos: identificação e tratamento de condições que provoquem/piorem a angina; antiagregantes plaquetários; fármacos antianginosos; e controle dos fatores de risco/prevenção secundária, que estão descritos a seguir.[56–58]

Fatores desencadeadores ou agravantes da isquemia miocárdica

Fatores como hipertensão arterial, arritmias, anemia, tireotoxicose e outros estados hiperdinâmicos (febre, hipovolemia, choque) devem ser identificados e imediatamente tratados.

Antiagregantes plaquetários

O ácido acetilsalicílico é efetivo nos pacientes com quadros coronarianos agudos, como a angina instável e o infarto agudo do miocárdio. Posteriormente, demonstrou-se que o benefício do seu uso se estende para os pacientes com doença coronariana estável, reduzindo eventos primários (infarto agudo do miocárdio e morte súbita) e secundários (eventos vasculares, AVC e mortalidade geral).[59] Portanto, está indicado na angina estável, na dose de 75 a 325 mg/dia. O uso de clopidogrel ou ticlodipina é considerado como de 2ª opção, no caso de contraindicação ao uso do ácido acetilsalicílico. O clopidogrel demonstrou sua eficiência no CAPRIE, um estudo que o comparou com o ácido acetilsalicílico em mais de 19.000 pacientes com risco aumentado de aterosclerose, demonstrando que o mesmo foi mais efetivo na prevenção de eventos cardiovasculares. Entretanto, as recomendações ainda mantêm o ácido acetilsalicílico como a droga de primeira escolha.[60] Já o uso de outras drogas com ação na agregação plaquetária, como os inibidores da glicoproteína IIb-IIIa, ainda não demonstrou benefício nos quadros estáveis.

Antianginosos

Quatro classes de agentes são largamente utilizadas, individualmente ou em associação: nitratos, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e a trimetazidina. Quanto à escolha do esquema terapêutico, todos os fármacos são efetivos, sem haver demonstração de superioridade de algum grupo sobre os outros. Entretanto, para o imediato alívio do episódio anginoso agudo, principalmente desencadeado por esforços, a única droga comprovadamente efetiva é a nitroglicerina sublingual ou em *spray*. Assim, inicialmente é indicada a monoterapia com um dos três primeiros fármacos, levando em conta o uso racional e a individualização do caso. A individualização do tratamento é baseada na ocorrência de doenças associadas: uso de betabloqueadores em arritmias e hipertensão arterial; bloqueadores de canal de cálcio em espasmo coronário, doença pulmonar, vasculopatia arterial, hipertensão arterial; e nitratos em disfunção ventricular esquerda e espasmo coronário. Em casos refratários, pode-se iniciar a bi ou a triterapia, sendo que a associação nitrato com betabloqueadores se mostrou superior por aumentar a tolerância ao exercício. Portanto, deve-se levar em conta a intensidade do sintoma, a função ventricular esquerda, as doenças associadas, os efeitos colaterais e a aderência do paciente para a escolha do esquema terapêutico (Tabela 56.6).

Nitratos

São os mais antigos fármacos antianginosos. Sua absorção pode ocorrer por via sublingual, oral, por *spray* nasal ou por meio da pele. Após ser absorvido, ocorre a metabolização hepática, podendo haver uma ou mais passagens pelo fígado conforme o tipo de nitrato. Seus metabólitos aumentam o GMP cíclico das células musculares lisas da vasculatura com consequente produção de NO, levando ao efeito vasodilatador. A ação anti-inflamatória e antitrombótica dos nitratos já foi descrita, porém necessita de maiores esclarecimentos quanto à

relevância clínica desses achados.

Tabela 56.6 Opções de tratamento medicamentoso em pacientes com angina estável conforme doenças associadas.

Doença associada	Nitratos	Betabloqueador	Antagonista do cálcio		
			Nifedipino	Diltiazem	Verapamil
Nenhuma	+++	+++	++	+++	+++
Hipertensão arterial	+	+++	+++	+++	+++
IAM recente	+++	+++	0	0	+
Disfunção de ventrículo esquerdo	+++	+	0*	0	0
Arritmia	+	+++	0	+++	+++
DPOC	+++	0	+++	+++	+++
Vasculopatia periférica	+++	+++	+++	+++	+++
Diabetes melito	+++	++	+++	+++	+++
Insuficiência renal	+++	+	+++	+++	+++
Bradicardia/bloqueio atrioventricular	+++	0	+++	0	0

+++ = muito efetivo; ++ = moderadamente efetivo; + = pouco efetivo; 0 = deve ser evitado. *Anlodipino pode ser utilizado. IAM = infarto agudo do miocárdio; DPOC = doenças pulmonar obstrutiva crônica. (Fonte: Thadani U. Am J Cardiol. 1997; 79 [12B]: 24-30.)

Os nitratos atuam tanto diminuindo o consumo de O_2 pelo miocárdio como aumentando sua oferta. A redução do consumo é consequência da venodilatação sistêmica com diminuição da pré-carga, levando a queda da pressão diastólica e tensão da parede do ventrículo esquerdo. Ocorre ainda queda da pós-carga (vasodilatação arterial sistêmica) e resistência periférica, diminuindo o trabalho cardíaco. O aumento da oferta ocorre pela dilatação das artérias coronárias epicárdicas, dilatação de pequenas artérias subendocárdicas e aumento do fluxo de colaterais (Tabela 56.7).

Existem preparações de curta e longa duração de efeitos. As de curta duração são administradas por via sublingual, por *spray* nasal ou intravenoso, com ação imediata, sendo indicadas para o tratamento do episódio anginoso. Já as de longa duração são indicadas na profilaxia da isquemia miocárdica, podendo ser administradas por via oral ou transcutânea. No Brasil os fármacos mais utilizados são: propatilnitrato, que pode ser utilizado por via sublingual ou oral na dose habitual de 20 a 30 mg, dinitrato de isossorbida (apresentação sublingual de 2,5 mg ou via oral de 20 ou 40 mg), com dose de 60 a 120 mg/dia, mononitrato de isossorbida (20 ou 40 mg), na dose via oral de 60 a 120 mg/dia ou intravenosa na dose média de 240 mg nas 24 h, e nitroglicerina transdérmica (*patches* de 16 e 32 mg) e intravenosa com dose titulada.

Os principais efeitos colaterais são cefaleia, habitualmente controlada com analgésicos, náuseas, hipotensão arterial e raramente meta-hemoglobinemia. Um importante problema com o uso dos nitratos é o desenvolvimento da tolerância, fazendo com que ocorra uma diminuição do efeito terapêutico hemodinâmico e antianginoso com o seu uso continuado. Estima-se que, com a administração transcutânea e intravenosa contínua em 24 h, já exista o fenômeno da tolerância. O mesmo ocorreria com as apresentações por via oral com três a quatro semanas de uso. Portanto, é recomendado que os nitratos sejam administrados de modo intermitente ou com esquema de uma dose livre diariamente. Não há indicação para o uso prolongado, exceto quando há necessidade pelos sintomas.

Tabela 56.7 Mecanismos de ação dos nitratos na angina de peito.

Evento	Ação	Efeito
Aumento da oferta de O_2	Dilata a estenose coronária	Aumento do fluxo coronário
	Dilata as coronárias epicárdicas	Aumento do fluxo coronário
	Diminui a pressão diastólica do ventrículo esquerdo	Melhora do fluxo subendocárdico
	Inibe o espasmo coronário	Melhora do fluxo coronário
Diminuição do consumo de O_2	Diminui o retorno venoso	Redução da tensão da parede do ventrículo esquerdo
	Diminui a resistência arterial	Redução do pós-carga
	Diminui a pressão sistólica	Redução do pós-carga

Adaptada de Thadani U. Am J Cardiol. 1997; 79 (12B): 24-30.

Betabloqueadores

São os fármacos mais utilizados no tratamento de uma grande variedade de doenças cardíacas. Todos atuam bloqueando receptores β-adrenérgicos, existindo receptores β_1 (no coração) e β_2 (na vasculatura periférica e na musculatura brônquica). Diminuem o consumo de O_2 pelo miocárdio por reduzir a frequência cardíaca, contratilidade e pressão arterial. Todas as apresentações melhoram a tolerância ao exercício, sendo esse efeito mais predominante nas formas sem ação simpaticomimética intrínseca (Tabela 56.8).

Existe um grande número de fármacos e apresentações comerciais deste grupo, podendo ser administrados por via intravenosa ou oral. No Brasil os fármacos mais utilizados são o propranolol, com dose via oral habitual de 80 a 240 mg/dia, existindo também apresentação intravenosa, o atenolol, com dose de 25 a 200 mg/dia, o metoprolol, com apresentação intravenosa (1 a 2 mg/min até 15 mg) ou oral com dose média de 200 mg/dia, e o nadolol (40 ou 80 mg), com dose por via oral de 40 a 240 mg/dia.

Os principais efeitos colaterais são o desencadeamento de insuficiência cardíaca no início do tratamento, bradiarritmias, broncospasmo, sonolência/insônia, depressão, impotência sexual e efeito negativo sobre perfil lipídico. A disfunção ventricular esquerda, antes vista como contraindicação, hoje é a situação com maior benefício da utilização desses fármacos, principalmente daqueles que também levam ao bloqueio a-adrenérgico periférico, como o carvedilol.

Tabela 56.8 Mecanismo de ação dos betabloqueadores e dos antagonistas do cálcio na angina de peito.

Agentes	Redução do consumo de O_2	Aumento do fluxo coronário
Betabloqueadores	Reduz frequência cardíaca, contratilidade, pressão arterial	Aumenta período diastólico/tempo de perfusão coronariana
	Reduz liberação de ácidos graxos durante exercício	Reduz constrição coronária durante exercício
Antagonistas do cálcio	Dilatação arterial reduzindo pós-carga	Vasodilatação coronária
	Redução da pressão arterial reduzindo pós-carga	Prevenção espasmo coronário
	Redução contratilidade*	–
	Redução da frequência cardíaca*	–

*Ações do verapamil e diltiazem. (Adaptada deThadani U. Am J Cardiol. 1997; 79 [12B]: 24-30.)

Bloqueadores de canal de cálcio

Diferentemente dos betabloqueadores, os bloqueadores de canal de cálcio constituem um grupo heterogêneo de fármacos. Podem ser divididos em seletivos e não seletivos para o miocárdio e classificados em 3 classes: di-hidropiridínicos, benzotiazepinos (diltiazem) e fenilalquilaminas (verapamil).

Atuam diminuindo o consumo e aumentando a oferta de O_2 para o miocárdio por sua ação na musculatura lisa arterial sistêmica e coronária e efeito cronotrópico e inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco. O efeito vasodilatador é importante, além da diminuição da contratilidade com verapamil e a ação cronotrópica negativa com verapamil e diltiazem. São os fármacos de escolha no tratamento da angina variante de Prinzmetal, sendo altamente efetivos no controle dos sintomas e episódios isquêmicos. A associação dos bloqueadores de canal de cálcio di-hidropiridínicos e dos betabloqueadores se destaca pela atenuação da taquicardia reflexa, prevenção de vasoconstrição e aumento da tolerância ao exercício (Tabela 56.8).

Dentre os fármacos mais utilizados, o anlodipino é o que apresenta o melhor perfil farmacocinético na dose de 2,5 a 10 mg/dia por via oral. Também são utilizados o verapamil (80, 120 e 240 mg), na dose de 240 a 480 mg/dia, e o diltiazem (30, 60, 90, 120 e 180 mg), na dose de 90 a 360 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, edema de membros inferiores, rubor facial, além de hipotensão arterial e obstipação intestinal.

Trimetazidina

Agente metabólico, sem ação hemodinâmica, protege as células das consequências da isquemia por inibir a enzima 3-cetoacil-CoA tiolase, impedindo a oxidação de ácidos graxos e a produção de íons hidrogênio. Em condições de hipoxia, aumenta a produção de ATP e reduz o dano metabólico da isquemia por desvio da via metabólica para a glicólise. Alguns estudos compararam a trimetazidina com betabloqueador demonstrando ação clínica semelhante no tempo de isquemia durante teste ergométrico, assim como resultados benéficos quanto a controle de sintomas quando associada a outros antianginosos.[61] A única apresentação comercial disponível até o momento é o Vastarel® (20 mg), com a dose recomendada de três comprimidos ao dia.

Está bem estabelecido que as modificações dos fatores de risco são benéficas na redução da mortalidade e morbidade dos pacientes. Como já descrito anteriormente, a importância do controle da pressão arterial e do diabetes melito, a diminuição dos níveis de colesterol (LDL < 100 mg/dℓ e HDL > 40 mg/dℓ), o uso rotineiro de vastatinas independentemente do perfil lipídico (resultados do estudo HPS)[26] e a interrupção do tabagismo têm demonstrado aumentar a sobrevida e diminuir eventos coronários. A síndrome metabólica deve ser identificada e tratada, tanto com abordagem dos fatores ambientais, em particular a obesidade e o sedentarismo, como por intervenções dirigidas à melhora da sensibilidade periférica à insulina com controle do diabetes melito (metformina e tiazolidinadionas) e à melhora do perfil lipídico (vastatinas e fibratos).[62–64] A terapêutica de reposição hormonal em mulheres menopausadas ainda permanece controversa, principalmente após a divulgação do estudo HERS,[65] que demonstrou maior incidência de fenômenos trombóticos nas pacientes que iniciaram a reposição hormonal.

Situações especiais

Idosos

A insuficiência coronariana é comum no grupo de pacientes com mais de 65 anos. Esta pode ser acompanhada ou não de sintomas, sendo que os fatores de risco, como hipertensão arterial e dislipidemia, têm importância similar aos das pessoas com menos de 65 anos. Soma-se ainda a inatividade e outras doenças associadas mais prevalentes com o aumento da idade, além da própria gravidade da doença. O esquema terapêutico não difere do utilizado em outros pacientes, apenas com a particularidade do uso de doses menores, devido à maior possibilidade de efeitos colaterais. Deve-se dar atenção especial aos idosos quanto ao diagnóstico de estenose aórtica concomitante à doença coronária ou como diagnóstico diferencial de angina.

Isquemia silenciosa

O paciente com angina estável habitualmente apresenta variação no limiar de isquemia, tanto com quanto sem sintomas. A isquemia silenciosa identificada pela cintigrafia miocárdica ou Holter pode chegar a 50% dos episódios isquêmicos, levando igualmente a produção de lactato, liberação de potássio, alteração da motilidade ventricular esquerda, aumento da pressão diastólica de VE e queda do débito cardíaco. A exposição crônica à isquemia leva a

fibrose e desenvolvimento da miocardiopatia. Há ainda, nos pacientes com isquemia silenciosa, maior risco de apresentarem infarto agudo do miocárdio, quando comparados com indivíduos sem isquemia (22% *vs*. 4%). Portanto, recomenda-se o controle tanto dos episódios sintomáticos como dos assintomáticos, utilizando-se o mesmo esquema terapêutico.

Mulheres

Costuma ser difícil o diagnóstico de doença coronária nas mulheres, tanto pela diversidade dos sintomas relatados como pela alteração da especificidade das provas funcionais de isquemia. Em termos de prevenção, deve-se adotar a mesma estratégia que se utiliza para os homens, ficando uma grande dúvida quanto ao eventual benefício da reposição hormonal, no momento contraindicada para as mulheres com doença coronária e que não usavam estrógenos até então.[65]

Inibidores da enzima de conversão

Os resultados do estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) demonstram que o uso de inibidor de enzima de conversão reduz a incidência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em paciente de alto risco para doença aterosclerótica com função ventricular esquerda preservada. Um subestudo, o MicroHOPE, demonstrou benefícios expressivos para proteção cardíaca e renal em pacientes diabéticos, com redução de risco de eventos em torno de 25%. Com base nesses dados, passou-se a indicar o uso dessa droga, com a classe I de recomendação em pacientes com doença coronária documentada que também tenham diabetes melito ou disfunção ventricular esquerda, e com a classe II nos demais pacientes com diagnóstico de doença aterosclerótica coronária.[66,67]

Tratamento por métodos invasivos

Por mais que se tente definir situações nas quais é preferível modificar o grau das obstruções existentes nas coronárias epicárdicas utilizando cateteres-balão, ou então criar vias alternativas para restabelecer o fluxo sanguíneo para os territórios miocárdicos sob risco utilizando enxertos arteriais ou venosos pela técnica de toracotomia convencional ou microtoracotomia, não se pode considerar essas técnicas como alternativas, mas sim como complementares ao tratamento medicamentoso, tanto para reduzir mortalidade e infarto quanto para melhora da qualidade de vida. Há grande dificuldade para se interpretar resultados de estudos que foram realizados nas décadas de 1970 e 1980, caso das comparações entre tratamento clínico e cirúrgico, em especial o estudo CASS,[68] e os realizados na década de 1990, caso dos estudos comparativos entre tratamento clínico e angioplastia transluminal coronária, como o BARI e o MASS.[69,70] Primeiro, porque as técnicas cirúrgicas são hoje melhores do que no passado, implicando menor morbimortalidade. Segundo, porque os cateteres têm tido mudanças técnicas incrivelmente rápidas, como o uso dos *stents* intracoronários (mais recentemente os *stents* revestidos), o que torna inviáveis essas comparações. Além disso, o grande avanço no entendimento da fisiopatologia da evolução da doença aterosclerótica e dos fatores envolvidos na precipitação dos quadros agudos possibilitou o desenvolvimento de inúmeros novos fármacos, em especial as vastatinas, que têm alterado de modo altamente significativo a evolução dessa doença em consecutivos estudos com número muito grande de pacientes. Outra grande dificuldade é a definição, em estudos pregressos, de pacientes multiarteriais, baseando-se na existência de lesões $ 50% de obstrução. Um paciente com obstruções de 50% nas três coronárias principais e ausência de isquemia em testes funcionais tem prognóstico de evento futuro, incluindo morte, bem diferente de outro com 95% em artérias interventricular anterior (descendente anterior) e coronária direita dominante, muito embora o primeiro seja triarterial e o segundo biarterial. Por exemplo, pelo estudo CASS seria prudente indicar a cirurgia para o primeiro, principalmente se a lesão da artéria interventricular anterior for no seu início, enquanto o segundo não teria benefícios. Sem nos alongarmos nessa discussão, tem importância a existência de: isquemia em provas funcionais, disfunção ventricular esquerda, lesão de tronco de artéria coronária esquerda, sintomas não controlados com o tratamento e muita limitação das atividades habituais, idade biológica do paciente e experiência dos hemodinamicistas e cirurgiões do local. Assim considerando, quando se decide pela intervenção, os pacientes com lesão em uma artéria são, frequentemente, tratados com angioplastia. No caso de lesões biarteriais, ambas as técnicas podem ser indicadas, dando-se preferência para a cirurgia. Em lesões de três artérias principais ou necessidade de revascularizar vários segmentos arteriais não principais, a cirurgia é certamente preferida.

Lembramos que a variabilidade anatômica das lesões coronárias, seus graus de obstruções, os vários graus de disfunção ventricular, as variações dos segmentos miocárdicos com isquemia, os fatores associados e a experiência dos serviços nas técnicas de revascularização frequentemente tornam a indicação da revascularização do miocárdio uma decisão altamente individualizada.[71] O que se observa cada vez mais é a indicação de procedimentos invasivos em paciente com doença de maior gravidade e a manutenção do tratamento medicamentoso em pacientes com função ventricular preservada na ausência de grandes segmentos miocárdicos com isquemia. Nesse último caso, o mais importante é a orientação para o paciente observar e relatar o aparecimento de sintomas, por menores que sejam, e a rápida intervenção quando se comprova isquemia miocárdica silenciosa significativa por meio de métodos de avaliação funcional. Embora tratar isquemia silenciosa possa trazer discussão, muitos estudos têm demonstrado sua importância em prognosticar o acontecimento de eventos futuros, principalmente quando se utiliza a cintigrafia de perfusão miocárdica e o ecocardiograma de estresse para sua detecção, pois ambos os métodos são mais sensíveis e também mais específicos como indicadores de eventos do que o teste de esforço e o eletrocardiograma de longa duração pelo sistema Holter.

Assim, os pacientes triarteriais com disfunção ventricular esquerda e os com lesão de tronco de coronária esquerda são os de pior evolução, enquanto uni, bi ou triarteriais com função ventricular esquerda preservada são de melhor prognóstico. Nos casos considerados de alto risco, é indicada a cinecoronariografia, e, conforme a avaliação da anatomia coronária, função ventricular e demais condições clínicas do paciente, se opta pelo tratamento cirúrgico ou pela angioplastia coronária.

O tratamento cirúrgico apresenta maior benefício nos pacientes com acometimento do tronco da coronária esquerda, triarteriais, e disfunção ventricular esquerda. A angioplastia coronária tem aumentado o seu leque de indicações com a melhora técnica dos cateteres e balões, e principalmente com a redução da reestenose na era pós-*stent*. Tem suas maiores indicações em pacientes uniarteriais considerados de alto risco, nos quais melhorou os sintomas e a tolerância ao esforço, ou nos casos de baixo risco, porém refratários ao tratamento medicamentoso.

Para situações muito especiais, técnicas alternativas têm sido propostas há vários anos, como nos casos de angina intratável com medicamentos e com impossibilidade de abordagem invasiva pelas técnicas atuais. Embora já disponível há vários anos, a utilização do *laser* para produzir pequenos canais de comunicação dentro do miocárdio até a cavidade ventricular, com o tórax aberto e aplicando os raios do epicárdio em direção à cavidade ventricular, tem ganhado impulso com os novos aparelhos e novos tipos de raios *laser*. Alguns centros da América do Norte têm mostrado melhora dos sintomas em boa parte dos pacientes tratados e comprovado a melhora da isquemia tanto por cintigrafia quanto pelo eco de estresse,[72] sendo esta também a experiência do nosso centro.[73] No momento está em curso estudo com a utilização do *laser* por cateter, aplicando-o do endocárdio em direção ao epicárdio, com resultados iniciais promissores.[74–76] A Figura 56.4 apresenta algoritmo de tratamento da insuficiência coronariana crônica.

Terapia celular

Recentemente, a utilização terapêutica de células-tronco passou a ser investigada, principalmente na isquemia miocárdica e na disfunção ventricular esquerda, baseada na possibilidade de formação de novas células miocárdicas e vasos. Resultados iniciais demonstram o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, melhora da motilidade regional e aumento do fluxo coronário. Protocolos vêm utilizando de modo combinado a cirurgia de revascularização do miocárdio com a terapia celular com célula-tronco com o objetivo de neoangiogênese. Apesar dos resultados iniciais promissores, ainda se trata de pesquisas com número pequeno de pacientes, e que terão que ser validadas por novos estudos duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo. Concluindo, no contexto prático, ainda não existem evidências que justifiquem o uso de terapia gênica ou celular na doença coronária.[75] Maiores informações sobre terapia gênica e celular estão disponíveis em capítulo específico desta publicação.

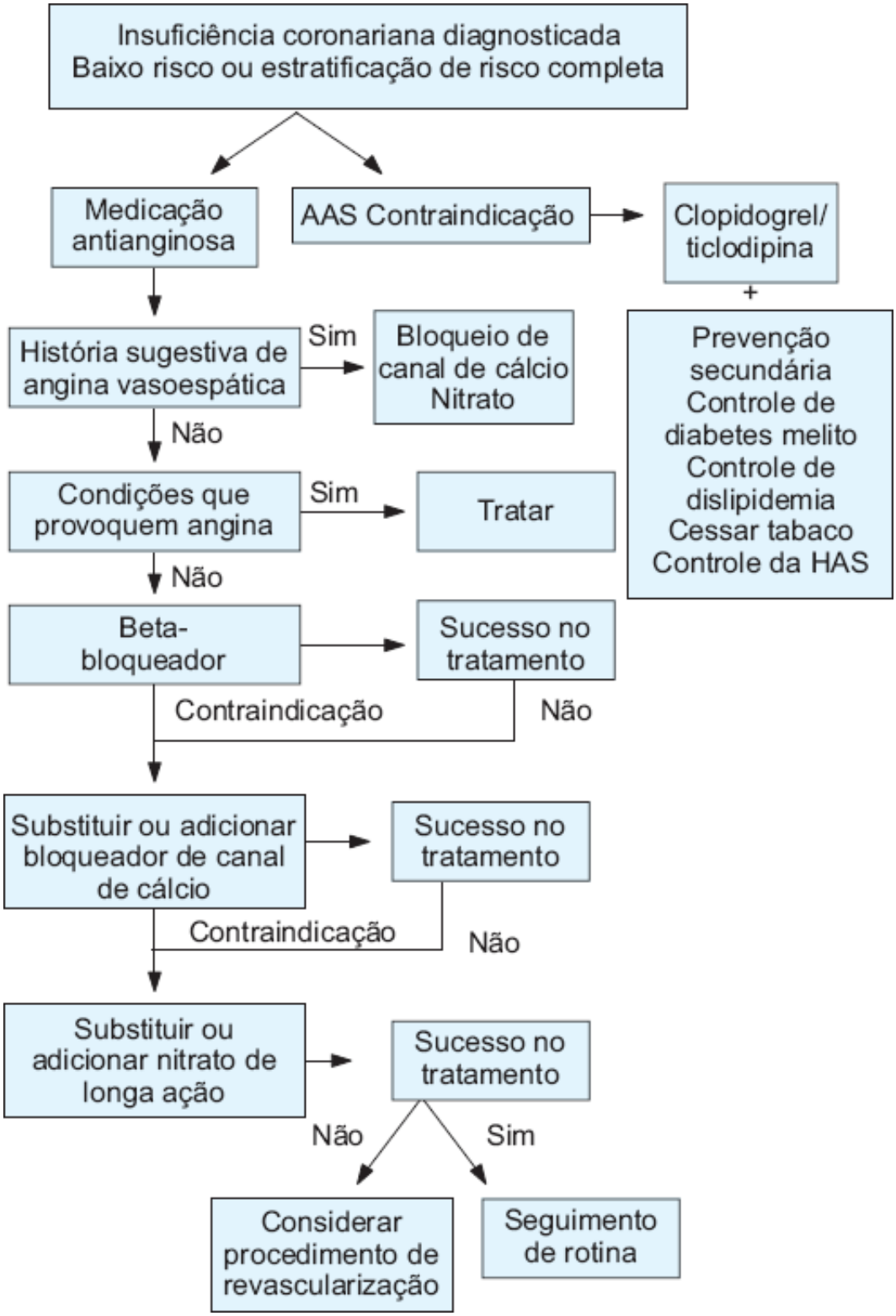

Figura 56.4 Tratamento da insuficiência coronariana crônica. AAS = ácido acetilsalicílico; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Capítulo 57

Hipertensão Arterial

Heno Ferreira Lopes e Luciano Ferreira Drager

Introdução

A título de conceituação, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser traduzida como o aumento dos níveis pressóricos acima do recomendado para uma determinada faixa etária e condição clínica. Para o seu diagnóstico, deverão ser realizadas no mínimo duas medidas da pressão arterial com intervalo de 1 a 2 min entre elas. Dessa maneira, o achado de medida da pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg para o indivíduo adulto, com base na média de duas ou mais medidas em diferentes visitas, com técnica e aparelho calibrado (ver adiante) e com o indivíduo em posição sentada define o diagnóstico.[1]

A HAS é indiscutivelmente um dos problemas de saúde pública mais importantes no mundo. Apresenta alta prevalência (no Brasil, de 22 a 44%)[2,3] e uma baixa porcentagem de controle com os tratamentos adotados (nos EUA, em torno de 30%) quando se considera o limite superior de 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica.[4] Ainda existe uma grande porcentagem de indivíduos que desconhecem sua condição de portadores da doença, e, dos que têm conhecimento, 40% ainda não estão em tratamento. Dentre as causas desse desconhecimento, podem ser destacados o fato de a doença ser assintomática e a ausência de um contínuo esforço que vise à divulgação, ao conhecimento e à facilitação do acesso da população ao Sistema de Saúde. Anualmente há um gasto médio no Brasil de hospitalizações por hipertensão e suas complicações da ordem de 400 milhões de dólares.[5] Dados americanos mostram que a HAS, isoladamente, justifica cerca de 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% das doenças coronarianas. Desse modo, o diagnóstico e o tratamento adequados da doença hipertensiva causam impacto importante na morbidade e mortalidade cardiovasculares.

A prevalência da HAS aumenta com a idade, com a maior ingestão de sal e a elevação de peso corpóreo. Em mulheres, a prevalência da HAS apresenta um aumento significativo após os 50 anos, sendo essa mudança relacionada com alterações hormonais da menopausa. Assim, a relação mulher/homem passa de 0,6 a 0,7 na idade dos 30 anos para 1,1 a 1,2 na idade de 65 anos. A HAS, além de ser mais comum, é mais grave e apresenta maior taxa de mortalidade na raça negra.[6] Sabe-se que fatores genéticos estão estreitamente envolvidos na HAS, porém ainda não se sabe com clareza como esses fatores interferem na etiopatogênese da hipertensão. Sendo uma doença complexa, é predominantemente poligênica e tem interação direta com fatores ambientais. Casos de hipertensão monogênica – descritos neste capítulo – são raros e geralmente subdiagnosticados.

Medida da pressão arterial

Apesar de muito praticada, a medida da pressão arterial é geralmente realizada de maneira inadequada. Os erros, que começam na posição do paciente e no tamanho do manguito utilizado, podem ser evitados com o preparo adequado do paciente e o uso de técnica padronizada e de equipamento calibrado. O método mais utilizado é o indireto, mediante técnica auscultatória. Nesse sentido, tanto o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio quanto o aparelho aneroide são adequados para uma medida confiável. Os esfigmomanômetros devem ser periodicamente testados e devidamente calibrados a intervalos de 6 a 12 meses.[5] Para a correta medida da pressão arterial, deve-se (Figura 57.1):

- Explicar o procedimento ao paciente, orientando-o a não falar. Deixá-lo em repouso por 5 a 10 min em ambiente calmo, com temperatura agradável
- Certificar-se de que o paciente não ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos ou não fumou até 30 min antes

das medidas, de que não está com a bexiga cheia e não praticou exercícios físicos cerca de 60 a 90 min antes do procedimento

- Utilizar manguito adequado ao braço do paciente, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A largura da bolsa de borracha deve corresponder a 40% da circunferência do braço, e seu comprimento, envolver pelo menos 80% do perímetro braquial
- Manter o braço do paciente na altura do coração, livre de roupas, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido
- Posicionar os olhos ao mesmo nível da coluna de mercúrio ou do mostrador do manômetro aneroide
- Palpar o pulso radial e inflar o manguito até o seu desaparecimento, para a estimativa da pressão sistólica; desinsuflar rapidamente e aguardar 1 min antes de insuflar novamente
- Posicionar a campânula do estetoscópio suavemente sobre a artéria braquial, na fossa antecubital, evitando compressão excessiva
- Inflar rapidamente, de 10 em 10 mmHg, até ultrapassar, de 20 a 30 mmHg, o nível estimado da pressão sistólica. Proceder à desinflação, com velocidade constante inicial de 2 a 4 mmHg por segundo. Após a identificação do som que determina a pressão sistólica, aumentar a velocidade para 5 a 6 mmHg para evitar congestão venosa e desconforto para o paciente
- Determinar a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som (fase 1 de Korotkoff), seguido de batimentos regulares que se intensificam com o aumento da velocidade de deflação. Determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase 5 de Korotkoff). Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois proceder à deflação rápida e completa
- Registrar os valores das pressões sistólica e diastólica, complementando com a posição do paciente, o tamanho do manguito e o braço em que foi feita a medida. Não arredondar os valores de pressão arterial para dígitos terminados em zero ou cinco
- Esperar 1 a 2 min antes de realizar novas medidas
- O paciente deve ser informado sobre os valores obtidos da pressão arterial e a possível necessidade de acompanhamento.

Dimensões do manguito

Como já mencionado, o manguito deve ser adequado ao braço do paciente. A largura da bolsa de borracha deve corresponder a 40% da circunferência do braço, e o seu comprimento, envolver pelo menos 80% do perímetro braquial. Internacionalmente, utilizam-se diferentes padrões de manguito, para criança até adulto jovem, para adultos de tamanhos diferentes e manguito para coxa (Tabela 57.1).[5,7]

Figura 57.1 Postura adequada do paciente para a aferição da pressão arterial. Note que o braço está apoiado e o manguito está colocado no nível do coração.

Tabela 57.1 Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro.

Circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento da bolsa (cm)

≤ 6	Recém-nascido	3	6
6 a 15	Criança	5	15
16 a 21	Infantil	8	21
22 a 26	Adulto pequeno	10	24
27 a 34	Adulto	13	30
35 a 44	Adulto grande	16	38
45 a 52	Coxa	20	42

Classificação da hipertensão

A medida da pressão arterial é comprovadamente o elemento-chave para o estabelecimento do diagnóstico da HAS. As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial classificam os níveis de pressão arterial, conforme a Tabela 57.2. Essa mesma classificação é a adotada pela Sociedade Europeia de Hipertensão.[8]

O VII Joint National Committee (JNC) fornece uma classificação da HAS um pouco diferente, introduzindo novos conceitos para sua abordagem (Tabela 57.3).[1]

Classificação segundo a etiologia

De acordo com a etiologia, cerca de 90 a 95% dos pacientes hipertensos são considerados portadores de hipertensão primária, ou seja, de hipertensão cuja causa é desconhecida. Porém, sabe-se que os fatores ambientais e genéticos envolvidos são fisiopatogênicos da HAS. Em 5% dos pacientes acometidos, a hipertensão é secundária, ou seja, são identificadas doenças responsáveis pela gênese da hipertensão. A HAS também pode ser classificada quanto aos níveis de pressão arterial e a ocorrência de fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e doenças associadas (Tabelas 57.2 e 57.3).

Tabela 57.2 Classificação da pressão arterial segundo os valores da pressão arterial sistólica e da pressão diastólica, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

Classificação da pressão arterial	Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica
Ótima	< 120 mmHg e < 80 mmHg
Normal	< 130 mmHg e < 85 mmHg
Limítrofe*	130 a 139 mmHg ou 85 a 89 mmHg
Estágio 1	140 a 159 mmHg ou 90 a 99 mmHg
Estágio 2	160 a 179 mmHg ou 100 a 109 mmHg
Estágio 3	≥ 180 mmHg ou ≥ 110 mmHg
HAS sistólica isolada	≥ 140 mmHg e < 90 mmHg

*Pressão normal-alta ou pré-hipertensão são termos que se equivalem na literatura. HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 57.3 Classificação da pressão arterial segundo os valores da pressão arterial sistólica e da pressão diastólica, segundo o VII Joint National Committee.[1]

Classificação da pressão arterial	Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica
Normal	< 120 mmHg e < 80 mmHg
Pré-hipertensão*	120 a 139 mmHg ou 80 a 89 mmHg

Hipertensão estágio 1	140 a 159 mmHg ou 90 a 99 mmHg
Hipertensão estágio 2	≥ 160 mmHg ou ≥ 100 mmHg

*O termo pré-hipertensão foi introduzido como maneira de alertar o médico para a promoção de modificações no estilo de vida, já que pacientes com esses níveis pressóricos têm um risco duas vezes maior de incidência de doenças cardiovasculares no seguimento de 10 anos em relação às pessoas com níveis abaixo dos mencionados para esse grupo.

Rotina de seguimento

O intervalo para o seguimento dos pacientes pode variar conforme a gravidade da hipertensão e das lesões de órgãos-alvo (ver intervalos entre consultas sugeridos na Tabela 57.4).[1]

Lesão de órgãos-alvo

Consideram-se como lesões de órgãos-alvo aquelas decorrentes diretamente das alterações provocadas pela hipertensão. A importância dessa designação reflete a gravidade da doença e alerta o médico para a necessidade de um tratamento intensivo visando ao controle pressórico. Dentre as várias lesões de órgãos-alvo, podem-se destacar: a hipertrofia de ventrículo esquerdo, o acidente vascular cerebral, a encefalopatia hipertensiva, a retinopatia hipertensiva e a nefropatia hipertensiva, conforme descrito a seguir.

Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A hipertrofia ventricular esquerda é um complexo fenômeno de adaptação do miocárdio ao aumento crônico da pressão arterial sistêmica.[9] Outros fatores são responsáveis pelo desencadeamento da hipertrofia, a exemplo do que acontece nas condições de sobrecarga de volume. Os mecanismos precisos pelos quais se dá a hipertrofia ainda não são conhecidos, mas sabe-se que inúmeros fatores humorais, como catecolaminas, angiotensina II e endotelinas, estão envolvidos.

Histologicamente, há um aumento da massa dos miócitos e do depósito da matriz extracelular. A importância da hipertrofia ventricular esquerda justifica-se por ser um fator de risco independente para morbimortalidade cardiovascular, com comprometimento da hemodinâmica, aumento da vulnerabilidade do miocárdio para o surgimento de arritmias, morte súbita, predisposição para as disfunções ventriculares sistólica e diastólica, bem como aceleração da aterosclerose coronariana. Ela está associada a aumento da tensão da parede ventricular e consequente aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, disfunção endotelial, redução da reserva de fluxo coronariano e quadros de angina de peito, que podem se manifestar independentemente de doença aterosclerótica coronariana (placa de ateroma).

A reversão da hipertrofia e consequentemente das repercussões cardiovasculares descritas embasam-se no controle da pressão arterial. Diversas classes de medicamentos podem ser utilizadas e são, em linhas gerais, semelhantes uma vez que o controle pressórico for obtido. Entretanto, a hidralazina, um vasodilatador direto, promove taquicardia reflexa e, nesse sentido, não promove a reversão da hipertrofia.

Tabela 57.4 Sugestão de intervalo entre as consultas de seguimento para os pacientes.

Pressão arterial inicial		
Sistólica	**Diastólica**	**Seguimento**
< 130	< 85	Reavaliar em 1 ano
130 a 139	85 a 89	Reavaliar em 6 meses*
140 a 159	90 a 99	Confirmar em 6 meses*
160 a 179	100 a 109	Confirmar em 1 mês*
≥ 180	≥ 110	Intervenção imediata ou reavaliar em 1 semana*

*Considerar intervenção de acordo com a situação clínica do paciente (fatores de risco maiores, comorbidades e danos de órgãos-alvo).

Acidente vascular cerebral

A HAS é o fator de risco mais importante para a ocorrência da doença cerebrovascular, contribuindo diretamente para o acidente vascular cerebral por pelo menos três vias: lesão focal das artérias intracerebrais (lipo-hialinólise), que provoca em última análise a oclusão arterial; necrose isquêmica com consequente surgimento de pequenas cavitações cerebrais (infartos lacunares); ruptura das pequenas artérias intracerebrais, causando hemorragias cerebrais. A HAS também promove hipertrofia e espessamento da camada média das pequenas artérias intracerebrais, o que favorece uma difusa hipoperfusão e rarefação isquêmica da substância branca. Essas alterações ocorrem na maioria dos indivíduos hipertensos de longa data e sua progressão pode determinar o aparecimento de uma síndrome demencial chamada de doença de Binswanger.[10]

Encefalopatia hipertensiva

É uma condição própria de uma HAS grave, caracterizada por uma disfunção cerebral e dano neurológico agudo. O diagnóstico diferencial pode causar dúvidas pela similaridade principalmente com o acidente vascular cerebral, porém a rápida melhora neurológica com a redução da pressão arterial sugere o diagnóstico de encefalopatia hipertensiva. Entretanto, em uma pequena parcela dos casos, a melhora dos sintomas neurológicos pode só ocorrer dias após o controle pressórico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a encefalopatia hipertensiva ocorre por perda da autorregulação cerebral frente aos aumentos da pressão arterial, ocasionando vasodilatação das artérias e arteríolas, comprometimento da barreira hematencefálica e aumento da permeabilidade, especialmente nas vênulas pós-capilares. Outros mecanismos envolvidos englobam a desregulação neurovascular e o transporte anormal de íons, especialmente dos canais de potássio cálcio-dependente. O aumento do fluxo cerebral durante um aumento agudo da pressão arterial associado ao rompimento da barreira hematencefálica promove o surgimento de edema cerebral focal. O edema e as alterações iônicas descritas contribuem para o surgimento da encefalopatia.

Clinicamente, a encefalopatia hipertensiva é caracterizada por uma elevação significativa da pressão arterial (frequentemente acima de 180/120 mmHg), associada a sintomas de cefaleia, náuseas, tonturas, confusão, convulsão, borramento visual e até mesmo cegueira. A encefalopatia hipertensiva está frequentemente associada à hipertensão maligna (ver adiante). Em decorrência disso, papiledema, em geral com hemorragia retiniana e exsudatos, pode ser observado, apesar de não ser uma condição *sine qua non* da encefalopatia hipertensiva.[11]

Os exames de imagem (p. ex., tomografia computadorizada) mostram sinais de compressão dos ventrículos laterais, edema cerebral e particularmente cerebelar, bem como áreas hipodensas na substância branca secundárias ao edema. A cegueira cortical decorrente de edema nos lobos occipitais é um tipo particular de encefalopatia hipertensiva conhecida como síndrome da leucoencefalopatia posterior. Para o tratamento dessa condição, faz-se necessário considerá-la uma emergência hipertensiva e tratá-la como tal.

Nefropatia hipertensiva

O efeito da HAS sobre o rim é marcante, de tal modo que aproximadamente 10% das mortes causadas pela HAS resultam diretamente da insuficiência renal. Ao mesmo tempo, a HAS constitui a principal causa de doença renal terminal, especialmente em negros. Embora haja significativas reduções na morbidade e mortalidade do acidente vascular cerebral e da doença coronariana, o tratamento anti-hipertensivo não trouxe uma acentuada redução na doença renal terminal. Um fato que chama a atenção é que a verdadeira incidência de nefropatia hipertensiva *pura* é difícil de quantificar, já que é frequente a coexistência de outros fatores.

As alterações vasculares renais que ocorrem na HAS são resultantes basicamente da perda do papel protetor de vasoconstrição da arteríola aferente frente às elevações da pressão arterial, elevando a pressão capilar e a isquemia glomerular.

Macroscopicamente, o rim é reduzido de tamanho, com aspecto fibrótico e de contorno granular. Microscopicamente, a HAS promove o surgimento de lesões ateroscleróticas nos capilares glomerulares (glomeruloesclerose focal), que consequentemente diminuem a taxa de filtração glomerular e a disfunção tubular.

Essas alterações são indistinguíveis daquelas observadas em outros tipos de glomeruloesclerose. Eventualmente, a glomeruloesclerose pode se tornar mais generalizada, com envolvimento dos túbulos que se tornam atróficos ou fibróticos. Essas lesões promovem o surgimento de proteinúria e hematúria microscópica. A proteinúria persistente pode acelerar as lesões glomerular e tubular, acelerando consequentemente o processo de glomeruloesclerose, como um verdadeiro ciclo vicioso. Daí os esforços dos grandes estudos para a adoção de estratégias terapêuticas que visem à redução da proteinúria. Por outro lado, a microalbuminúria em hipertensos tem sido correlacionada com resistência à insulina e disfunção endotelial, dois importantes marcadores de risco cardiovascular.[12]

O diagnóstico clínico da nefropatia hipertensiva é frequentemente difícil de ser realizado, já que um único achado, como a detecção de microalbuminúria, não confirma o diagnóstico. Muitas vezes, é feito apenas um diagnóstico presuntivo, desde que outras causas de insuficiência renal crônica estejam excluídas. Entretanto, alguns achados são úteis quando há suspeita de nefropatia hipertensiva:

- Pacientes da raça negra
- História familiar de HAS
- Início da HAS entre os 25 e 45 anos
- HAS grave ou de longa data
- Evidência de outras lesões de órgãos-alvo, tais como a retinopatia hipertensiva e a hipertrofia ventricular esquerda
- Início da hipertensão antes do desenvolvimento de proteinúria
- Ausência de uma causa primária para a hipertensão
- Achados na biopsia renal (raramente solicitados na prática clínica) de isquemia glomerular e fibrose compatíveis com lesões de arteríolas e capilares glomerulares.

Retinopatia hipertensiva

É uma condição caracterizada por um espectro de sinais vasculares retinianos em resposta à elevação dos níveis pressóricos. Na fase inicial, apresentam-se o vasospasmo e o aumento do tônus arteriolar, evoluindo posteriormente para espessamento intimal, hiperplasia da parede média e degeneração hialina, hemorragias, exsudatos e papiledema, este último na hipertensão maligna.[1]

Para a análise de fundo de olho na hipertensão, a classificação de Keith e Wegener é muito utilizada para a definição da gravidade das lesões encontradas. Ela envolve quatro graus, descritos a seguir:

- Grau I: sinais retinianos mínimos, consistindo em discreto estreitamento ou esclerose dos vasos retinianos
- Grau II: sinais acentuados de esclerose, reflexo dorsal aumentado, compressão das veias nos cruzamentos arteriais e estreitamentos arteriolares focal e generalizado. A pressão arterial é geralmente mais alta que nos pacientes de grau I e seu prognóstico é pior
- Grau III: edema de retina, exsudatos algodonosos e hemorragias, com arteríolas focal ou difusamente estreitadas (Figura 57.2). A HAS geralmente mostra valores de pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg)
- Grau IV: são os achados encontrados no grau III mais o edema de papila.

A ocorrência da retinopatia hipertensiva é um indicativo para o início do tratamento anti-hipertensivo, até mesmo em pessoas com hipertensão de estágio I ou que não tenham outras evidências de lesões de órgãos-alvo.[13]

Essas observações são respaldadas por fortes evidências de que a retinopatia hipertensiva está associada a outras lesões de órgãos-alvo, destacadamente o acidente vascular cerebral, no qual a circulação retiniana tem características embriológicas, anatômicas e fisiológicas semelhantes às da circulação cerebral.[11] Apesar da recomendação da oftalmoscopia para o paciente hipertenso, muitos médicos não realizam a oftalmoscopia como parte da avaliação global da HAS, tanto por desconhecimento da conduta quanto da técnica.

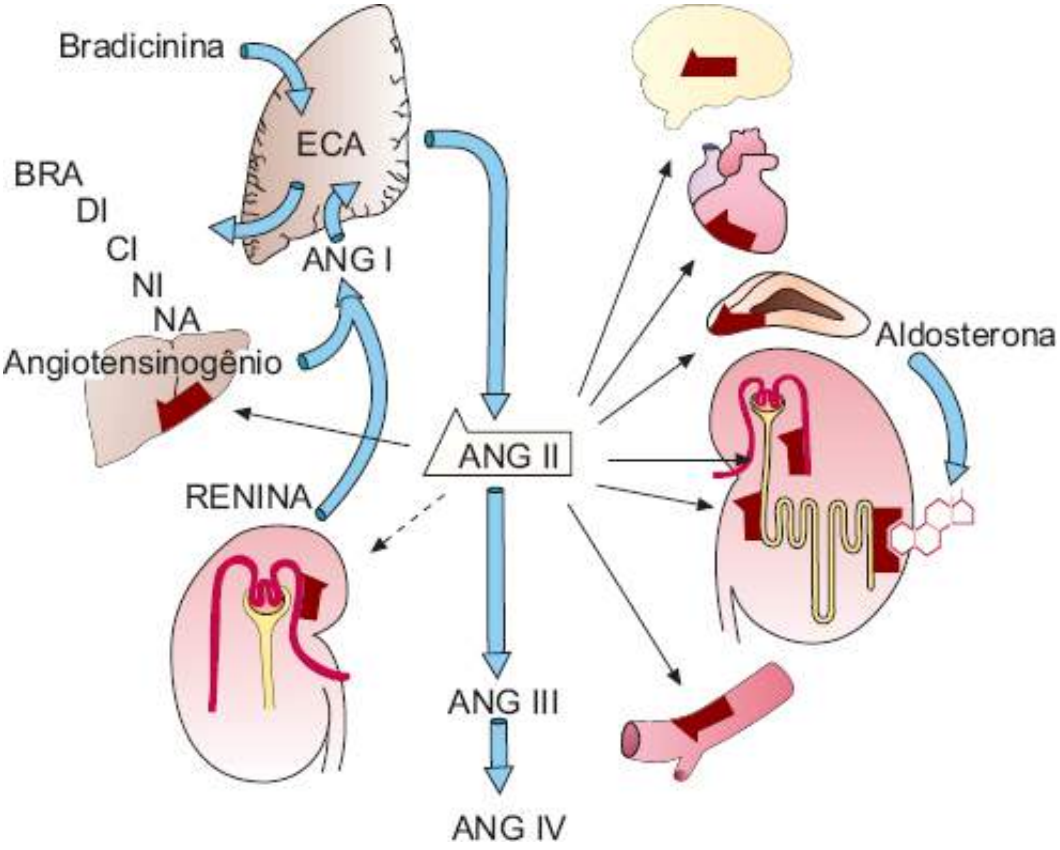

Figura 57.2 Esquema do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[14] ANG = angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina.

Avaliação inicial de rotina para todos os pacientes hipertensos

Todos os pacientes hipertensos devem realizar a avaliação laboratorial mínima. Outros exames complementares poderão ser solicitados, quando houver alguma indicação clínica. A avaliação laboratorial mínima é composta pelos seguintes exames:

- Urina tipo 1
- Dosagem de potássio e creatinina e estimativa do ritmo de filtração glomerular
- Glicemia de jejum
- Colesterol total, LDL, HDL, triglicerídios e ácido úrico
- ECG.

Monitoramento ambulatorial da pressão arterial

A pressão arterial varia em função das interações de fatores neuro-humorais, comportamentais e ambientais. Em decorrência disso, observa-se uma variação contínua no comportamento fisiológico da pressão arterial em 24 h. Entender esse comportamento é importante em determinadas circunstâncias para o estabelecimento de estratégias terapêuticas e prognósticas. Em condições normais, há uma queda de cerca de 10% da pressão arterial durante o sono (descenso noturno – padrão *dipper*). Quando a queda é inferior a 10%, esse indivíduo é considerado como *nondipper*. Apesar de muito questionado, esse padrão tem sido correlacionado com um pior prognóstico cardiovascular em relação aos indivíduos que apresentam o descenso noturno. As principais indicações do monitoramento ambulatorial da pressão arterial são:

- Hipertensão de consultório ou do avental branco
- Avaliação da HAS resistente
- Suspeita de episódios de HAS sintomática
- Avaliação da eficácia da terapia anti-hipertensiva.

Fisiopatologia da hipertensão arterial

Como dito anteriormente, por se tratar de uma doença complexa, nenhum mecanismo isolado é responsável pelo surgimento da HAS na maioria dos indivíduos. Os inúmeros fatores envolvidos vão promover alterações que modificarão a conhecida equação da pressão arterial: pressão arterial = débito cardíaco × resistência vascular periférica.

Entretanto, deve-se ter em mente que o desenvolvimento da doença é lento e gradual: à medida que a pressão arterial vai tornando-se mais elevada, inúmeros mecanismos compensatórios atuam na tentativa de normalizar as alterações, impedindo muitas vezes que os fatores iniciais sejam prontamente reconhecidos. Os principais mecanismos compensatórios são descritos a seguir.

Sistema nervoso simpático

O sistema nervoso simpático é um mediador fundamental nas mudanças agudas da pressão arterial e na frequência cardíaca, podendo contribuir para o início e a manutenção da HAS. A ativação simpática promove o aumento da pressão arterial, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção da HAS mediante estimulação do coração, dos vasos periféricos e dos rins, levando a aumento do débito cardíaco, aumento da resistência vascular e da retenção de fluidos. Os mecanismos envolvidos no aumento da atividade simpática na HAS são complexos e envolvem alterações no barorreflexo e nos quimiorreflexos central e periférico. Entretanto, outros mecanismos estão envolvidos, como aumento na retenção de sódio e anormalidades no transporte iônico. A consequência da estimulação simpática crônica envolve remodelamento vascular, hipertrofia ventricular esquerda por estimulação direta e indireta da norepinefrina, além de vários fatores de crescimento.[15]

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem uma participação destacada na gênese da HAS. A renina é uma enzima secretada pelas células justaglomerulares do rim cujo principal determinante para sua liberação é volumétrico, particularmente relacionado com mudanças na ingestão de sal. O produto da ação da renina sobre o seu substrato (angiotensinogênio) é a angiotensina I, que se converte no peptídio ativo angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina. A angiotensina II exerce uma série de efeitos biológicos por meio da ligação sobre os receptores AT1. No sistema cardiovascular, a angiotensina II promove vasoconstrição com aumento da liberação de catecolaminas, hipertrofia e hiperplasia vascular, disfunção endotelial e aumento da contração ventricular com hipertrofia; no sistema nervoso central, há uma ativação dos centros vasopressores, alteração no barorreflexo, liberação de hormônio antidiurético, sede e liberação de prostaglandinas. A atuação da angiotensina II sobre os rins leva à retenção tubular de sódio, bem como à vasoconstrição da arteríola eferente, um potente estímulo para a liberação de mais renina. Além disso, esse sistema é o estímulo primário para a secreção de aldosterona na região glomerulosa da glândula adrenal, mediando as respostas do mineralocorticoide às variações na ingestão de sal e água.[14] Do que foi exposto, compreende-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona torna-se um dos principais alvos para o tratamento da HAS (ver adiante).

Sensibilidade ao sal

A sensibilidade ao sal é uma situação clínica caracterizada pelo aumento da pressão arterial com uma ingestão maior de sal ou pela queda dos níveis pressóricos com a restrição do mesmo. A relação entre sal e hipertensão é antiga e provém de dados epidemiológicos que mostram menor incidência de HAS e de consequências cardiovasculares em populações que ingerem pouco sal (menos de 100 mEq/dia).

Entretanto, essa é uma característica que não é vista em todos os hipertensos. Diversos fatores podem estar relacionados com essa característica, tais como fatores genéticos, obesidade, idade avançada, raça, baixos níveis plasmáticos de renina, aumento da atividade simpática e a ocorrência de doenças concomitantes, como diabetes e insuficiência renal.

Vale a pena salientar que, do ponto de vista genético, vários polimorfismos genéticos têm sido estudados em relação à sensibilidade ao sal. Dentre eles, podem-se citar o polimorfismo do gene da alfa-aducina Gly460Trp, da ECA I/D, do angiotensinogênio M235T, da proteína G beta 3 C825T, da aldosterona sintase e da 11-beta-

hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 G534A15. Até o momento, dois genes têm se mostrado promissores como marcadores da sensibilidade ao sal: genes da alfa-aducina e do angiotensinogênio. O gene da alfa-aducina tem sido um dos mais bem estudados no momento. A alfa-aducina é uma proteína relacionada com a regulação da transdução celular, agindo no túbulo renal proximal, modulando a reabsorção de sódio. Estudos genéticos têm demonstrado que a substituição do triptofano por glicina no resíduo aminoácido 460 tem se correlacionado com a sensibilidade ao sal. Indivíduos hipertensos, portadores do alelo triptofano (Trp/Trp ou Trp/Gly), são mais sensíveis ao sal que os pacientes homozigóticos Gly/Gly.[16]

Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é um achado frequente nos pacientes hipertensos, que apresentam uma redução na resposta vasodilatadora para vários estímulos de liberação do óxido nítrico. Isso promove remodelamento vascular anormal, servindo como um marcador futuro de eventos. Por outro lado, o tratamento anti-hipertensivo restaura as propriedades vasodilatadoras mediadas pelo óxido nítrico.[16]

Vale destacar que esse comportamento é independente da origem da hipertensão e da existência ou não de alterações estruturais do vaso.

Resistência à insulina

A associação entre a HAS e a hiperinsulinemia não é recente, tendo sido reconhecida há muitos anos não apenas em indivíduos obesos, mas também em cerca de 20% dos hipertensos não obesos. Da mesma maneira que na obesidade, a hiperinsulinemia ocorre como consequência da resistência aos efeitos da insulina na utilização periférica da glicose.

Particularmente no sistema cardiovascular, a insulina promove o equilíbrio entre uma resposta vasodilatadora direta, mediada pelo aumento da síntese de óxido nítrico e por efeitos pressóricos marcantes, caracterizados por uma ativação do sistema simpático, ação trófica sobre a musculatura do vaso e aumento da reabsorção de sódio nos rins.[17] No caso de resistência à insulina, sabe-se que há uma falha na vasodilatação para antagonizar os efeitos da elevação da pressão arterial promovida pela ativação do sistema simpático.

O mecanismo exato pelo qual a resistência à insulina contribui para a elevação da pressão arterial não está muito claro. Sabe-se que existe uma relação direta da resistência à insulina com o peso corpóreo. Também se sabe que os pacientes com obesidade central são mais resistentes à insulina e apresentam mais doenças cardiovasculares (incluindo a HAS).[18,19] Outro ponto a ser enfatizado é que a obesidade central está associada a várias alterações metabólicas, como aumento de citocinas e dos ácidos graxos livres, principais componentes do tecido adiposo. Os ácidos graxos livres estão relacionados diretamente com a resistência à insulina e o aumento agudo desses ácidos na circulação, resultando em elevação da pressão arterial, elevação esta atenuada por uma dieta rica em antioxidantes.[20]

Suscetibilidade genética

A evidência da influência genética na HAS vem de várias fontes: estudos em irmãos mostram maior concordância da pressão arterial em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos. Estudos populacionais mostram maior similaridade da pressão arterial dentro das famílias do que entre famílias. Sabe-se, também, que indivíduos normais, filhos de pais hipertensos, têm pressão arterial mais elevada que os filhos de pais normotensos.[21]

Como exposto anteriormente, a HAS primária é uma doença complexa, envolvendo a participação de fenômenos ambientais e genéticos que frequentemente interagem entre si. Do ponto de vista genético, sabe-se que a doença é poligênica, ou seja, múltiplos genes estão envolvidos, cada qual contribuindo para exercer pequenos efeitos sobre a pressão arterial. Isso significa que, isoladamente, as variantes genéticas alteram a pressão modestamente. A procura por genes candidatos comparou os níveis de pressão arterial entre indivíduos de genótipos diferentes com os locais cromossômicos sabidamente envolvidos na regulação da pressão arterial. Um dos achados mais promissores, neste sentido, está relacionado com os genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como a variante M235T do gene do angiotensinogênio, que está associada a aumento nos níveis circulantes de angiotensinogênio, e variantes do gene da enzima conversora da angiotensina.[22]

Apesar de a grande maioria dos pacientes ser portadora do tipo poligênico, existem também os tipos monogênicos de hipertensão, que serão descritos adiante.

Hipertensão secundária

As causas secundárias correspondem a aproximadamente de 5 a 10% de todos os casos de HAS. Na prática, essa porcentagem provavelmente é maior, graças à melhora crescente da investigação diagnóstica e do reconhecimento de novas causas de HAS secundária, tais como a obesidade e a síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Doença renal crônica

As doenças do parênquima renal respondem por aproximadamente metade dos casos de hipertensão de causa conhecida. No passado, as glomerulonefrites eram responsáveis pela maioria das doenças renais crônicas que levavam à HAS, sendo atualmente superadas pela nefropatia diabética, o que, em parte, decorre do aumento da sobrevida dos pacientes diabéticos. As principais doenças renais relacionadas com a HAS estão descritas na Tabela 57.5.

Múltiplos são os mecanismos envolvidos no desencadeamento da HAS, dos quais destacam-se a retenção de sal, com aumento do volume intravascular, a hiperatividade do sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona, a diminuição da síntese do óxido nítrico e o aumento na produção de endotelina, entre outros.[23]

Para o diagnóstico desse tipo de hipertensão secundária, devemos ter em mente que pacientes com doença que compromete o parênquima renal geralmente apresentam diminuição da função renal, muitas vezes acompanhada de hematúria e proteinúria. Entretanto, alterações similares também podem ocorrer em pacientes com HAS primária que desenvolvem nefropatia hipertensiva. Essa diferenciação pode não ser simples, mas é de importância clínica significativa, já que, dependendo do agente etiológico, a terapia e o prognóstico serão completamente diferentes.

Hipertensão renovascular

A estenose da artéria renal é considerada a segunda causa de HAS secundária, apresentando uma prevalência significativa no subgrupo de hipertensos refratários, com hipertensão acelerada e em idosos. A causa mais comum de hipertensão renovascular é a estenose da artéria renal por aterosclerose, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos. Outras etiologias englobam displasia fibromuscular e arterites (destacadamente a arterite de Takayasu).

Tabela 57.5 Principais doenças relacionadas com a hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Doença renal	Incidência relatada de HAS (%)
Nefropatia diabética	65 a 70
Glomeruloesclerose segmentar e focal	75 a 80
Glomerulonefrite membranoproliferativa	65 a 70
Glomerulonefrite membranosa	40 a 50
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	35 a 40
Glomerulonefrite por IgA	30
Glomerulonefrite por lesões mínimas	25 a 30
Doença renal policística	60
Nefropatia intersticial crônica	35

IgA = imunoglobulina A.

Vale destacar que a doença é frequentemente subdiagnosticada, e que 25 a 30% dos pacientes portadores de

doença coronariana e doença vascular periférica apresentam estenose significativa de artéria renal.[24]

O diagnóstico definitivo é dado pela existência de estenose em artéria renal por meio de angiografia. Entretanto, esse não é obviamente um bom método de *screening* da doença. Considerando a baixa prevalência da hipertensão renovascular, em geral o rastreamento deve ser inicialmente conduzido a partir dos dados da anamnese e do exame físico. De acordo com a probabilidade de hipertensão renovascular em um paciente, podem ser utilizados exames não invasivos para verificação de obstrução renal, tais como cintigrafia renal, Doppler de artérias renais, angiorressonância e angiotomografia de artérias renais. A arteriografia renal é o padrão-ouro para o diagnóstico da hipertensão renovascular.

No tratamento da hipertensão renovascular, algumas considerações são importantes: o tratamento clínico com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e outros anti-hipertensivos é apropriado para pacientes idosos que são de alto risco para intervenção ou recusem qualquer tratamento invasivo. A angioplastia percutânea é o tratamento de escolha para a displasia fibromuscular, mas na aterosclerose unilateral os estudos clínicos não têm demonstrado um claro benefício para a realização de procedimentos invasivos. A cirurgia é geralmente superior à angioplastia no tratamento da aterosclerose. Entretanto, na decisão de tratamento devem-se pesar outros fatores, como o tamanho renal, já que rins com menos de 8 cm em geral não se beneficiam de revascularização. Nesses casos, pode ser cogitada a realização de nefrectomia, se a HAS estiver refratária ao tratamento medicamentoso.

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário é um tipo secundário de HAS, caracterizado por hipopotassemia, alcalose metabólica, supressão da atividade plasmática da renina e níveis elevados de aldosterona plasmática e urinária. Entretanto, alguns casos de hiperaldosteronismo primário não são acompanhados de hipopotassemia, o que tem provocado muita discussão na literatura sobre o valor desse achado.[25] Mais recentemente, a relação aldosterona:renina plasmática vem se tornando um *screening* mais sensível para a detecção do hiperaldosteronismo primário. Assim, hipertensos com valores maiores ou iguais a 25 devem prosseguir a investigação diagnóstica. Dentre os exames recomendados, existe uma série de testes de supressão, como a infusão de salina, a fludrocortisona e a sobrecarga oral de sódio, que não serão detalhadas aqui. A autonomia da secreção de aldosterona, nos casos suspeitos de hiperaldosteronismo primário, deve ser comprovada pela ausência de resposta a esses testes de supressão.

A doença deve ser suspeitada em qualquer paciente hipertenso que se apresenta com quadro de fraqueza muscular, desânimo, nictúria e parestesias, que são sugestivos de hipopotassemia. A hipertensão do paciente com hiperaldosteronismo primário não difere em linhas gerais das outras etiologias. Sinais de Chvostek e Trousseau podem existir e serem indicativos de alcalose hipopotassêmica. Alterações eletrocardiográficas podem também sugerir hipopotassemia.

O hiperaldosteronismo primário pode resultar tanto de um adenoma produtor de aldosterona (responsável por cerca de 60% dos casos) como de hiperplasia adrenal bilateral. A diferenciação das duas condições é importante, uma vez que implicam tratamento diferenciado. Alterações bioquímicas são mais pronunciadas no adenoma, como maior elevação do nível sérico de aldosterona basal (geralmente acima de 25 ng/dℓ), bem como de seus precursores. As respostas aos testes de restrição de sódio, administração de diuréticos e de espironolactona também são distintas: em todos eles, há um aumento da aldosterona plasmática na hiperplasia, não apresentando resposta no adenoma. Dos exames de imagem, a tomografia computadorizada de adrenais constitui o método de escolha, pois mostra uma sensibilidade próxima a 95%.

Para o tratamento da hiperplasia de adrenal, a administração de espironolactona (50 a 400 mg/dia) por quatro ou mais semanas resulta na normalização da pressão arterial e nos níveis de potássio séricos. Já o adenoma requer a ressecção cirúrgica da lesão, que atualmente é realizada por meio de técnicas de videolaparoscopia e laparotomia.

Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino caracterizado por tecido cromafim e composto de grânulos neurossecretores contendo catecolaminas. São localizados predominantemente na medula adrenal, mas também podem ser encontrados nos gânglios do sistema nervoso simpático. A hipertensão encontrada no feocromocitoma pode ser sustentada ou ter caráter paroxístico. Ela resulta da secreção aumentada de catecolaminas, principalmente a norepinefrina. O tumor na maioria das vezes (90%) encontra-se na topografia de adrenal. Porém, ele pode ser

localizado em qualquer local onde seja encontrado tecido cromafim. Ele pode ser isolado ou múltiplo; na maioria das vezes é de caráter benigno, mas pode ser maligno, sendo mais comum nesses casos em localizações extra-adrenais.[26]

Múltiplas alterações genéticas têm sido associadas ao feocromocitoma. Embora esses tumores frequentemente ocorram de maneira esporádica, não herdada, alguns feocromocitomas apresentam características genéticas marcantes, podendo ser subdivididos em uma variedade de grupos: neoplasia endócrina múltipla (NEM 2), doença de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1, paraganglioma hereditário, tumores relacionados com o gene da succinato desidrogenase (SDHD, *succinate dehydrogenase*), subunidade D e feocromocitomas hereditários com genes ainda não identificados. Em geral, feocromocitomas determinados geneticamente acometem pacientes mais jovens que nos tipos esporádicos.[27]

Dentre os genes que têm sido implicados na iniciação e na progressão dos feocromocitomas estão os oncogenes, genes supressores tumorais, genes do complexo mitocondrial II e SDHD.

As manifestações clínicas do feocromocitoma são variadas, sendo a HAS a mais comum, principalmente como os clássicos paroxismos hipertensivos. Além disso, podem aparecer sintomas como cefaleia, sudorese, palidez, palpitações, ansiedade, náuseas e vômitos. A tríade composta por cefaleia, sudorese profusa e palpitações apresenta sensibilidade de 67% no diagnóstico de feocromocitoma.

No diagnóstico, a pesquisa por feocromocitoma deve ser iniciada pelas dosagens basais de catecolaminas séricas e de seus metabólitos na urina (metanefrinas e ácido vanilmandélico) e no sangue.[26] Para a detecção do tumor, podem ser utilizadas a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e a cintigrafia com metaiodobenzilguanidina, sendo a ressonância nuclear magnética o método com maior sensibilidade para detectar o tumor. O tratamento cirúrgico é a conduta terapêutica definitiva, sendo o preparo clínico prévio de fundamental importância para o sucesso da cirurgia. Deve-se proceder ao uso de bloqueadores alfa$_1$-adrenérgicos pelo menos por 2 semanas antes do procedimento cirúrgico, para promover uma redução na vasoconstrição sistêmica e dos riscos de hipotensão após a remoção da neoplasia. Os paroxismos hipertensivos podem ser tratados com nitroprussiato de sódio intravenoso, na dose de 0,5 a 10 mg/kg/min. O uso de betabloqueadores só deve ser iniciado após o alfabloqueio. Nos feocromocitomas malignos com metástases irressecáveis, impõem-se medidas como controle pressórico, quimioterapia, embolização de tumores, radioterapia e analgesia.

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta é caracterizada pelo estreitamento de seu lúmen em qualquer segmento. Porém, na hipertensão resultante da coarctação da aorta, na maioria das vezes ocorre o estreitamento desta após a origem da artéria subclávia esquerda, abaixo da inserção do ligamento arterioso. A hipertensão do paciente com coarctação da aorta ocorre na extremidade superior, e o pulso femoral pode estar diminuído ou reduzido.[28] A coarctação da aorta detectada na infância está frequentemente associada a alterações cardíacas graves. A mortalidade é alta em recém-nascidos com coarctação da aorta, porém as técnicas cirúrgicas e de dilatação com balão têm melhorado com a consequente diminuição da mortalidade. Os pacientes que nascem com coarctação menos grave evoluem bem, porém desenvolvem doença cardiovascular no decorrer da vida, principalmente na terceira década.[28]

A hipertensão na coarctação resulta de obstrução ao fluxo sanguíneo e de ativação de mecanismos vasoconstritores que resultam em aumento da resistência sistêmica após a estenose. Os sintomas e sinais mais frequentes são: cefaleia, sensação de frio nos pés, dor nos membros inferiores durante atividade física, hipertensão, impulso apical hiperdinâmico, sopros na face anterior ou posterior do tórax, pulsação no pescoço e pulso femoral fraco. O diagnóstico da coarctação da aorta embasa-se fundamentalmente na clínica. A pressão alta nos membros superiores e pulsos femorais diminuídos em um indivíduo jovem sugerem fortemente o diagnóstico. A hipertrofia ventricular é geralmente detectada no eletrocardiograma, e a existência do sinal do 3, em decorrência de dilatação da aorta acima e abaixo da constrição, bem como a lesão de arcos costais pelo aumento da pressão nas colaterais (intercostais) podem ser vistas na radiografia de tórax. O tratamento cirúrgico na criança deve ser precoce, se a coarctação estiver associada a outra anomalia cardíaca e evoluir com insuficiência cardíaca. Se o estado da criança não for muito grave, a cirurgia pode ser feita de modo eletivo entre o sexto e o 12º mês de vida. Se a estenose é discreta e a criança não apresenta nenhum problema na infância, a cirurgia pode ser realizada antes de 9 anos.[29] A maioria dos pacientes apresenta elevação transitória da pressão arterial no pós-operatório ou após a angioplastia, em razão de hiperatividade dos sistemas simpático e renina-angiotensina. O betabloqueio antes do procedimento é

recomendado para evitar a elevação da pressão arterial.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) constitui uma causa recentemente identificada de hipertensão secundária, sendo o seu diagnóstico fundamental para a instituição da terapia. Assim, o relato de roncos frequentes, sonolência diurna e observação de paradas respiratórias durante a noite deve levar o médico a pensar no diagnóstico, sendo a polissonografia o exame padrão-ouro para tanto. O tratamento da SAOS, embasado no uso da pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP), promove diminuição significativa da pressão arterial pela retirada do estímulo simpático persistente desencadeado pela hipoxia.[30] O efeito pressórico do CPAP é mais evidente em pacientes com SAOS e HAS resistente.[31] A redução do peso deve ser considerada em todos os pacientes com SAOS que tenham sobrepeso ou sejam obesos.

Quando investigar hipertensão secundária

Durante a avaliação de um paciente hipertenso, alguns achados da anamnese e do exame físico servem como indício de possíveis causas secundárias. Nesses casos, uma abordagem direcionada e criteriosa possibilita um correto diagnóstico, evitando os exames muitas vezes desnecessários e caros na investigação de hipertensão secundária.

Indícios de hipertensão secundária:

- Início de hipertensão antes dos 30 anos ou após os 50 anos de idade
- HAS refratária à terapia
- Tríade de feocromocitoma: palpitações, sudorese e cefaleia de aparecimento concomitante e em crises
- Uso de fármacos que podem elevar a pressão arterial (Tabela 57.6)
- Fácies ou biotipo de doença concomitante à hipertensão: doença renal, hipertireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing
- Sopros abdominais
- Assimetria de pulsos femorais
- Aumento de creatinina sérica
- Hipopotassemia espontânea (< 3 mEq/ℓ)*
- Exame de urina anormal (proteinúria ou hematúria).

Tipos monogênicos de hipertensão arterial sistêmica

A utilização de técnicas de biologia molecular tem trazido uma enorme contribuição para a compreensão de fenômenos biológicos complexos. Essas técnicas favorecem a identificação de casos em que mutações genéticas são responsáveis pelo surgimento da hipertensão. Tais casos, chamados de mendelianos, são causados por mutações específicas que resultam em ganho de função de transportadores do néfron distal, bem como de vários componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona que provocam excessiva retenção de sal. Essas síndromes podem ser caracterizadas pelo aumento da produção da atividade dos mineralocorticoides.

Aldosteronismo suprimível por glicocorticoide

O aldosteronismo suprimível por glicocorticoide é um tipo mendeliano de hipertensão no qual a herança de uma única alteração genética é responsável pelo surgimento da hipertensão. Tem característica autossômica dominante, caracterizada pelo início precoce de hipertensão, mediado por receptor mineralocorticoide. Bioquimicamente, associa-se a hipopotassemia variável, supressão da atividade plasmática de renina e altos níveis dos esteroides 18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol. A característica desse tipo mendeliano de hipertensão é o controle aberrante da aldosterona e dos esteroides pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de modo mais intenso que a supressão pela angiotensina II. Consequentemente, a secreção de aldosterona pode ser suprimida pela administração de glicocorticoides. Daí o nome desse tipo monogênico de hipertensão, aldosteronismo suprimível por glicocorticoides.

Tabela 57.6 Fármacos que podem induzir hipertensão.

Classes	Fármaco	Efeito pressor	Ação sugerida
Imunossupressores	Ciclosporina*, tacrolim*	Intenso	Inibidor da enzima conversora da angiotensina e antagonista do canal de cálcio
	Glicocorticoide	–	Avaliar nível sérico
Anti-inflamatórios não hormonais	Inibidores das ciclo-oxigenases 1 e 2	Eventual, muito relevante com o uso contínuo	Observar função renal e informar efeitos adversos
Anorexígenos/sacietógenos	Anfepramona	Intenso	Suspensão/redução da dose
	Sibutramina	Moderado	Avaliar redução da pressão arterial com perda de peso
	Vasoconstritores	Variável, mas transitório	Usar por tempo determinado
Hormônios	Eritropoetina	Variável	Avaliar hematócrito e dose
	Anticoncepcionais orais	–	Avaliar a substituição do método
	Terapia de reposição estrogênica	–	Avaliar riscos e custo/benefício
	Hormônio de crescimento	–	Suspensão
Antidepressivos	Inibidores da monoaminoxidase	Intenso	Abordar como crise adrenérgica
	Tricíclicos	Variável	–
Drogas ilícitas e álcool	Anfetaminas, cocaína e derivados	Efeito agudo intenso	Abordar como crise adrenérgica
	Álcool	Variável	Tratamento não farmacológico

Vale destacar que fazer o diagnóstico de aldosteronismo suprimível por glicocorticoide é importante por duas razões principais: primeiro, pacientes com aldosteronismo suprimível por glicocorticoide são muitas vezes refratários ao tratamento anti-hipertensivo convencional e respondem de maneira efetiva a uma terapia direcionada à anormalidade genética; segundo, muitos casos podem ser diagnosticados a partir de um caso índice, contribuindo para uma abordagem e terapia precoces. Esses pacientes apresentam alta frequência de lesões de órgãos-alvo, como acidente vascular cerebral. O diagnóstico pode ser feito por meio da dosagem de esteroides 18-hidroxilados, teste de supressão pela dexametasona ou análise genética do sangue.[32] A análise genética pode ser feita gratuitamente pelo International Registry for Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism. O tratamento é feito por meio de dose de supressão de dexametasona ou outro glicocorticoide. O médico deve ficar atento para sinais de excesso de glicocorticoide.

Síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide

Trata-se de uma síndrome com característica autossômica recessiva, caracterizada por início precoce de hipertensão, hipopotassemia, alcalose metabólica acompanhada de supressão da atividade da renina plasmática e ausência virtual de aldosterona circulante. Nesse tipo de hipertensão, antagonistas do receptor mineralocorticoide promovem a diminuição da pressão arterial, sugerindo que exista outro mineralocorticoide circulante. Estudos demonstraram que pacientes com essa síndrome têm um defeito na conversão de cortisol em cortisona devido à ausência da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD). O significado desse achado permaneceu obscuro até a clonagem do receptor mineralocorticoide. *In vivo*, sabe-se que o cortisol circulante apresenta concentração 100 vezes maior que a aldosterona; contudo, quase toda a ativação do receptor mineralocorticoide é mediada pela aldosterona. Essa observação, combinada com os achados bioquímicos da síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide, sugere que a especificidade do receptor mineralocorticoide pela aldosterona sofre influência da 11-beta-HSD, a qual protege o receptor mineralocorticoide do cortisol, metabolizando-o em cortisona, que não ativa o receptor. Na síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide, a ausência dessa enzima possibilita ao cortisol ativar o receptor mineralocorticoide, resultando em hipertensão mediada pelo aumento da atividade dos canais epiteliais de sódio. A confirmação da patogênese da síndrome veio com a clonagem da 11-beta-HSD. O gene é expresso nas mesmas células do néfron que expressam o canal epitelial de sódio, mostrando uma mutação homozigótica com perda de função em paciente com síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide.

Em outras condições específicas, como na ingestão crônica de grandes quantidades de alcaçuz, o que foi descrito anteriormente também está envolvido na gênese desse tipo de hipertensão, com supressão de renina e aldosterona graças à ação do metabólito do alcaçuz, o ácido gliceretínico. Esse metabólito é um potente inibidor da 11-beta-hidroxiesteroide, produzindo uma fenocópia da síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide. De maneira similar, a superprodução de cortisol por adenomas nas adrenais ou hipófise, bem como por perda herdada do receptor de glicocorticoide, os altos níveis de cortisol suplantam a capacidade da 11-beta-hidroxiesteroide de converter o cortisol em cortisona, resultando na ativação do receptor mineralocorticoide.[33]

Além disso, outros esteroides, como a desoxicorticosterona e a corticosterona, são potentes ativadores do receptor mineralocorticoide, mas normalmente os níveis séricos são muito baixos. Deficiências herdadas de 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase prejudicam a biossíntese do cortisol, resultando em maior produção de desoxicorticosterona e corticosterona, com consequente hipertensão e outras anormalidades.

Hipertensão exacerbada pela gravidez

Uma mutação no domínio ligante do receptor mineralocorticoide causa um tipo autossômico dominante de hipertensão que caracteristicamente é acelerado durante a gravidez. Em condições normais, a progesterona liga-se ao receptor de mineralocorticoide, mas não o ativa. Porém, nas mulheres com mutação no domínio ligante do receptor de mineralocorticoide, o estímulo do receptor mutante resulta em aumento da pressão arterial. Uma vez que os níveis de progesterona elevam-se cerca de 100 vezes durante a gestação, as pacientes portadoras da mutação desenvolvem HAS grave nesse período.

Síndrome de Liddle

A síndrome de Liddle é caracterizada por uma transmissão autossômica dominante de penetrância variável que promove o aparecimento de mutações nas subunidades beta e gama do canal epitelial de sódio, deletando a terminação C citoplasmática. Essas mutações resultam no incremento da atividade do canal epitelial de sódio, atribuído em grande parte a aumento na quantidade de canais da superfície celular. Esse aumento decorre de alargamento da meia-vida com consequente redução no *clearance* dos canais epiteliais de sódio nas células de superfície.

O aumento da quantidade dos canais epiteliais de sódio é suficiente para produzir hipertensão em seres humanos. O quadro clínico característico é de início precoce de hipertensão associada a alcalose hipopotassêmica, atividade suprimida da renina plasmática e baixos níveis de aldosterona. Por meio de uma coletânea de casos e de análises de ligação (*linkage analysis*), os achados de hipertensão precoce foram atribuídos à participação de um segmento do cromossomo 16. Paralelamente, a determinação do gene codificador da subunidade beta do canal epitelial de sódio localizado precisamente no mesmo lugar motivou os estudos como gene candidato à síndrome de

Liddle.[34]

A consequência das mutações, assim como em outros tipos mendelianos de hipertensão, envolve o aumento preferencial no balanço de sal, por meio de uma excessiva reabsorção de sódio pelo canal epitelial de sódio no túbulo renal distal, podendo ser frequente o achado de hipopotassemia. Neste sentido, o tratamento com inibidores específicos desses canais, como o triantereno e a amilorida, pode reverter tanto a hipopotassemia quanto a hipertensão, mas o mesmo não acontece com a espironolactona, um inibidor do receptor mineralocorticoide. Têm sido descritos casos isolados de pacientes com a síndrome de Liddle que se submeteram ao transplante renal como tratamento.

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica

O objetivo primordial do tratamento da HAS é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. A decisão terapêutica é tomada a partir de um diagnóstico preciso, embasado em boa anamnese, exame físico e exames complementares. Na avaliação inicial do paciente hipertenso e na decisão terapêutica devem ser levados em conta não só os níveis de pressão arterial, mas todos os fatores de risco associados que possam aumentar o risco cardiovascular global desse paciente, a lesão em órgãos-alvo e/ou a doença cardiovascular estabelecida. Os valores de pressão arterial a serem alcançados com o tratamento são: pressão arterial < 140/90 mmHg na população geral e pressão arterial < 130/80 mmHg para pacientes com hipertensão, diabetes ou nefropatia. Para alcançar essa meta, em termos de nível de pressão arterial, devem ser consideradas as medidas não farmacológica (mudanças do estilo de vida) e farmacológica.

Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico da HAS tem sido implementado com muito entusiasmo por alguns profissionais, sendo algumas vezes visto até com certo ceticismo por outros. O fundamental é a estratificação do risco cardiovascular do paciente com hipertensão pelo médico mediante história clínica, exames físico e complementares. Na estratificação do risco deve ser pesquisado: hábito de fumar, dislipidemia, diabetes melito, idade acima de 60 anos, sexo (homem e mulher pós-menopausa), história familiar de doença cardiovascular (homem < 55 anos e mulher < 65 anos), hipertrofia de ventrículo esquerdo, angina, infarto do miocárdio prévio, revascularização coronária prévia, insuficiência cardíaca, acidente vascular ou acidente isquêmico transitório prévios, nefropatia, doença vascular periférica e retinopatia. Uma vez caracterizado o risco cardiovascular do paciente, se baixo, intermediário ou alto, o médico deve tomar a decisão terapêutica de acordo com esse risco.

Sabe-se que cada uma das medidas não farmacológicas, tais como redução do peso, consumo de dieta rica em frutas e vegetais, consumo de bebidas alcoólicas com moderação, parar de fumar, redução no consumo de sódio e realização de exercícios físicos regularmente, resulta em queda da pressão arterial. A combinação dessas medidas resulta em maior queda da pressão arterial. Dentre essas medidas não farmacológicas, a perda de peso resulta na redução de 5 a 20 mmHg de pressão arterial sistólica (para cada 10 kg de perda de peso), o consumo de dieta rica em frutas e verduras resulta na redução de 8 a 14 mmHg na pressão arterial sistólica, a redução do consumo de bebidas alcoólicas resulta na redução de 2 a 4 mmHg na pressão sistólica, o abandono do tabagismo e o uso de dieta hipossódica resultam na redução de 2 a 8 mmHg de pressão sistólica, a realização de exercício físico com regularidade resulta na redução de 4 a 9 mmHg de pressão sistólica (para atividade aeróbica regular). As medidas não farmacológicas (mudanças do estilo de vida) reduzem a pressão arterial, melhoram a eficácia dos fármacos e diminuem a possibilidade de morte por causa cardiovascular. Essas medidas devem ser recomendadas para todo paciente com HAS. Vale mencionar também o papel da equipe multiprofissional para uma abordagem integral, possibilitando maior compreensão da doença pelo paciente, bem como facilitando a adequação e o envolvimento no tratamento.

Como já mencionado, na tomada de decisões para o tratamento da hipertensão, algumas considerações com base no risco do paciente, tendo em vista o nível pressórico e outros fatores de risco associados, devem ser avaliadas (Tabela 57.7).[1,5]

Tratamento farmacológico

Diferentes estudos demonstraram que a redução da pressão arterial *per se* por meio de diferentes agentes anti-hipertensivos resulta na redução da morbimortalidade cardiovascular e renal. As informações do estudo multicêntrico Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) mostraram que o uso de diuréticos, IECA ou antagonistas de cálcio controla adequadamente a pressão arterial e diminui similarmente a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.[35] Entretanto, existem condições clínicas que, pela sua particularidade, impõem um tratamento diferenciado em relação às orientações gerais de pacientes com HAS.

Tabela 57.7 Decisão terapêutica, segundo risco e pressão arterial, de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

Parâmetros	Sem risco adicional (Risco A)	Risco adicional baixo (Risco B)	Risco adicional médio, alto e muito alto (Risco C)
Normal/limítrofe (130 – 139/85 – 89)	MEV	MEV	MEV*
Estágio 1 (140 – 159/90 – 99)	MEV (até 12 meses)	MEV** (até 6 meses)	TM
Estágios 2 e 3 (≥ 160/≥ 100)	TM	TM	TM

*TM se insuficiência cardíaca, renal crônica ou diabetes; **TM se múltiplos fatores de risco. MEV = modificação de estilo vida; risco A = sem fatores de risco e sem lesão de órgão-alvo; risco B = fatores de risco (não incluindo o diabetes melito) e sem lesão de órgãos-alvo; risco C = lesão de órgãos-alvo, doença cardiovascular clinicamente identificável e/ou diabetes melito; TM = terapia medicamentosa.

Para o início da terapia medicamentosa, procure seguir os passos propostos na Figura 57.3, baseada nas orientações das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

A introdução no mercado dos primeiros fármacos para tratar a HAS foi na década de 1920. Apesar disso, na década de 1930 os médicos ainda pensavam que não se devia reduzir a pressão arterial do paciente com HAS, pois a pressão arterial elevada era *essencial* para irrigar os órgãos do paciente, principalmente aqueles na meia-idade. Apesar de esse conceito ter sido divulgado na década de 1930, ocorreu grande evolução no arsenal terapêutico da hipertensão nos últimos 70 anos. As várias classes de medicamentos, nome genérico, mecanismo de ação e posologia são mostrados a seguir.

Diuréticos

Os diuréticos foram os primeiros anti-hipertensivos utilizados no tratamento da HAS. Esse grupo de fármacos é efetivo e bem tolerado e atualmente são considerados como medicamentos de primeira linha no tratamento da HAS. Após muitos anos de uso e da realização de vários estudos, incluindo o ALLHAT,[35] ficou clara a importância dos diuréticos no tratamento da HAS. Os vários estudos na literatura foram importantes no sentido de definir a dose ideal para o controle pressórico com menos efeitos colaterais (Tabela 57.8).[1]

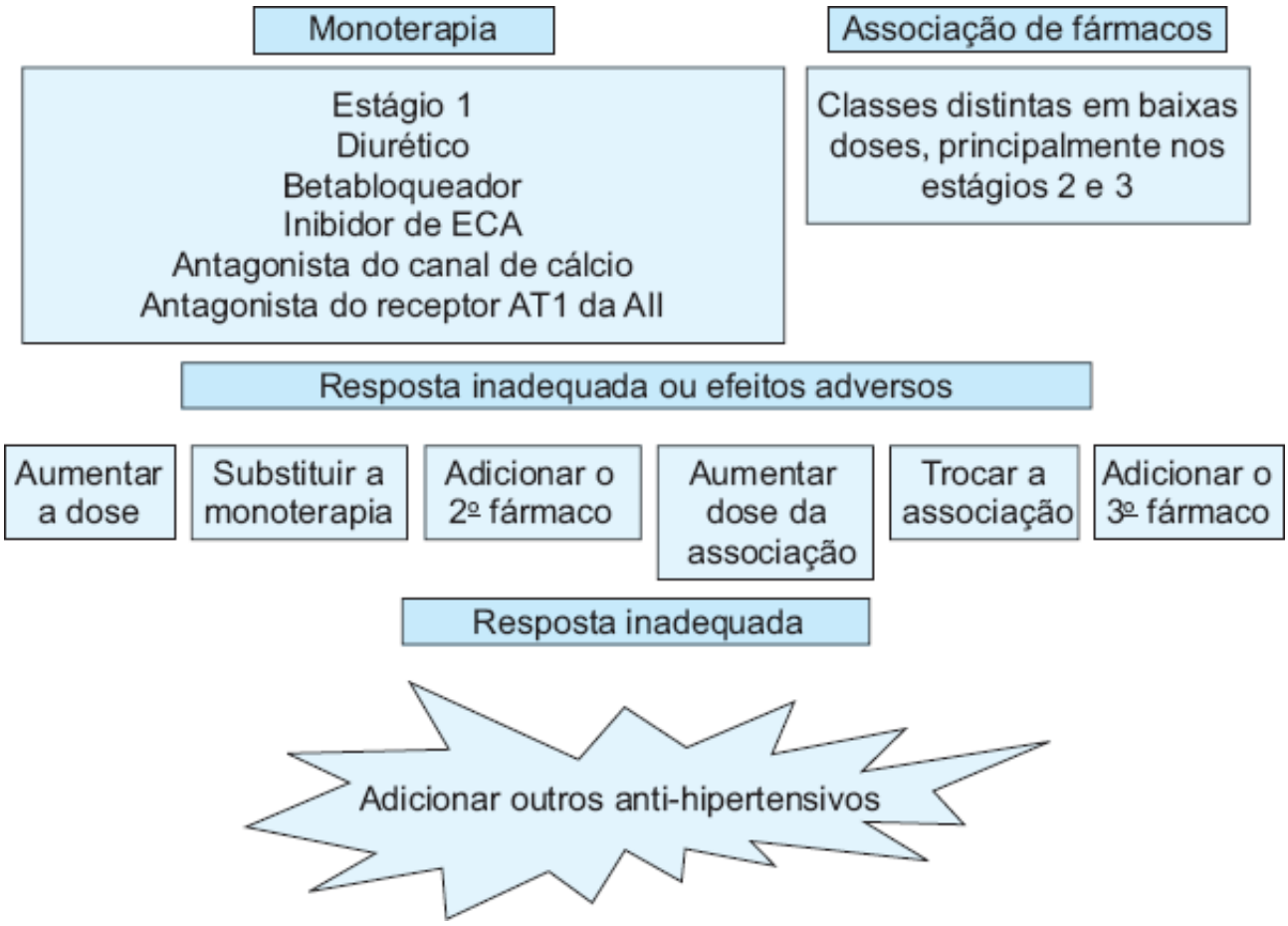

Figura 57.3 Algoritmo para o tratamento da hipertensão arterial. ECA = enzima conversora da angiotensina; AII = angiotensina II.

Tabela 57.8 Diuréticos.

Medicamentos		Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	No de administrações/dia	Mecanismo de ação
Tiazídicos	Clortalidona	12,5	25	1	Em uma primeira fase, depleção de volume; a seguir, redução da resistência vascular periférica. Os tiazídicos inibem a reabsorção de Na^+ e Cl^- na porção mais distal do néfron; os de alça inibem o cotransporte de Na/K/2Cl na alça ascendente de Henle; os poupadores de K^+ inibem a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e coletor
	Hidroclorotiazida	12,5	50	1	
	Indapamida	2,5	5	1	
	Indapamida SR	1,5	3	1	
De alça	Bumetamida	0,5	Variável	1 a 2	
	Furosemida	20	Variável	1 a 2	
	Piretanida	6	12	1	
Poupadores de potássio	Amilorida*	2,5	5	1	
	Espironolactona	50	100	1 a 3	
	Triantereno*	50	150	1	

*Em associação.

Vasodilatadores diretos

São substâncias que agem diretamente na musculatura lisa do vaso e provocam a vasodilatação. Eles diferem de outros fármacos que também provocam vasodilatação por mecanismo de ação diferente, como é o caso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, dos antagonistas do cálcio e dos alfabloqueadores (Tabela 57.9).

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, também chamados de antagonistas do cálcio, foram introduzidos no mercado na década de 1970 como antianginosos e na década de 1980 como anti-hipertensivos. Eles tornaram-se o grupo de anti-hipertensivos mais prescrito para pacientes com HAS nos EUA na década de 1990. Dispomos de três grupos: fenilalquilaminas, benzodiazepínicos e di-hidropiridinas, sendo as di-hidropiridinas as mais prescritas no tratamento da HAS (Tabela 57.10).

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora agem inibindo a conversão do decapeptídio angiotensina I, que é inativo, em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. Esse grupo de fármacos tem sido usado largamente no tratamento da HAS (Tabela 57.11).

Bloqueadores do receptor da angiotensina II

Esse grupo de fármacos também reduz a atividade do sistema renina-angiotensina pelo bloqueio competitivo dos receptores AT1 da angiotensina II. Esses anti-hipertensivos vêm sendo largamente investigados, e os vários fármacos testados têm sido efetivos e bem tolerados. São usados com frequência naqueles pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina que apresentam tosse (Tabela 57.12).

Inibidores adrenérgicos

Os inibidores adrenérgicos agem em nível central (agonistas dos receptores alfa 2) e perifericamente (bloqueio dos receptores alfa 1) e são considerados fármacos de segunda escolha no tratamento da HAS. São frequentemente associados a outros considerados de primeira linha no tratamento da HAS, tais como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e os antagonistas do receptor de angiotensina, nos pacientes com hipertensão grave (Tabela 57.13).

Bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos

Os fármacos desse grupo já foram e têm sido largamente usados no tratamento da HAS. Além da propriedade anti-hipertensiva, os betabloqueadores têm outras funções, como ser antianginosos e oferecer cardioproteção após infarto agudo do miocárdio (Tabela 57.14).

Tabela 57.9 Vasodilatadores diretos.

Medicamentos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de administrações/dia	Mecanismo de ação
Hidralazina	50	200	2 a 3	Promovem o relaxamento da musculatura da parede vascular com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica
Minoxidil	2,5	40	2 a 3	

Tabela 57.10 Bloqueadores dos canais de cálcio.

Medicamentos		Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	No de administrações/dia	Mecanismo de ação
Fenilalquilaminas	Verapamil Coer*	120	360	1	Promovem a inibição seletiva dos canais de cálcio na musculatura vascular lisa e no
	Verapamil Retard*	120	480	1 a 2	

Benzodiazepínicos	Diltiazem SR ou CD*	120	360	1 a 2	miocárdio. Diferenças entre as classes são refletidas por diferentes locais de ligação nos canais de cálcio e pela maior seletividade vascular pelas di-hidropiridinas. Os agentes não di-hidropiridinas (fenilalquilaminas e benzodiazepíncos) promovem inibição nodal
Di-hidropiridinas	Anlodipino	2,5	10	1	
	Felodipino	5	20	1	
	Isradipino	2,5	10	2	
	Lacidipino	4	8	1 a 2	
	Nifedipino Oros*	30	60	1	
	Nifedipino Retard*	20	40	1 a 2	
	Nisoldipino	10	30	1	
	Nitrendipino	20	40	2 a 3	
	Lecarnidipina	10	20	1	
	Manidipino	10	20	1	
	Levoanlodipino	2,5	5,0	1	

* Refere-se a medicamentos de preparação lenta e ação prolongada.

Tabela 57.11 Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Medicamentos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de administrações/dia	Mecanismo de ação
Benazepril	5	20	1 a 2	Inibição da conversão normal de angiotensina I circulante no potente agente vasoconstritor angiotensina II; redução na secreção de aldosterona; vasodilatação renal; redução da inativação da bradicinina, um potente vasodilatador; inibição local da formação de angiotensina II no tecido vascular e no miocárdio; melhora da resistência à insulina
Captopril	25	150	2 a 3	
Cilazapril	2,5	5	1 a 2	
Delapril	15	30	1 a 2	
Enalapril	5	40	1 a 2	
Fosinopril	10	20	1 a 2	
Lisinopril	5	20	1 a 2	
Quinapril	10	20	1	
Perindopril	4	8	1	
Ramipril	2,5	10	1 a 2	
Trandolapril	2	4	1	

Tabela 57.12 Antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II.

Medicamentos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Nº de administrações/dia	Mecanismo de ação
Candesartana	8	16	1	Antagonismo direto dos receptores de angiotensina II, com menor
Irbersartan	150	300	1	

Losartana	50	100	1	incidência de efeitos colaterais dos inibidores da ECA, como a tosse e o angioedema
Telmisartana	40	80	1	
Valsartana	80	160	1	
Olmesartana	20	40	1	

ECA = enzima conversora da angiotensina.

Tabela 57.13 Inibidores adrenérgicos.

Medicamentos (ação central)		Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	No de administrações/dia	Mecanismo de ação
Alfa$_2$-agonistas	Alfametildopa	250	1.500	2 a 3	Os de ação central promovem a estimulação dos receptores alfa$_2$-adrenérgicos pré-sinápticos, reduzindo o tônus simpático; os bloqueadores imidazolínicos têm afinidades semelhantes pelos receptores alfa 1 e alfa 2; os alfa$_1$-bloqueadores atuam diretamente na inibição desses receptores periféricos com consequente redução do tônus vascular
	Clonidina	0,1	0,6	2 a 3	
	Guanabenzo	4	12	2 a 3	
Imidazolínicos	Monoxidina	0,2	0,4	1	
	Rilmenidina	1	2	1	
Alfa$_1$-bloqueadores	Doxazosina	2	4	2 a 3	
	Prazosina	1	10	2 a 3	
	Trimazosina	2	10	2 a 3	

Associações

Existem algumas associações de anti-hipertensivos que constituem um atrativo para facilitar a adesão do paciente por diminuírem a quantidade de comprimidos ao dia. Contudo, essas associações fixas dificultam a titulação de doses de cada medicamento e pode-se optar por elas após a estabilização da pressão arterial. No Brasil, as associações fixas disponíveis estão expostas na Tabela 57.15.

Perspectivas de novas classes

Pesquisas com animais e humanos vêm destacando o papel do alisquireno, o primeiro de uma nova classe de agentes anti-hipertensivos conhecidos como inibidores da renina. Como o sistema nervoso simpático desencadeia a liberação de renina das células justaglomerulares nos rins, a inibição da renina impede que essa enzima converta angiotensinogênio em angiotensina I. Os dados dos estudos de fases II e III confirmaram sua eficácia como monoterapia e também seus benefícios em combinação com os bloqueadores dos receptores de angiotensina.[36,37] A dose habitual é de 150 a 300 mg/dia. Os benefícios dessa nova classe em relação aos inibidores da ECA e aos antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II ainda não são claros. É importante ressaltar, no entanto, que não se deve utilizar o inibidor de renina associado aos inibidores da ECA ou antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II pela detecção em um grande estudo de um excesso de eventos adversos, como hiperpotassemia, hipotensão e

acidente vascular cerebral isquêmico.[38]

Novas perspectivas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica

A denervação renal por meio de diferentes cateteres e a estimulação do barorreceptor por meio de dispositivo específico são procedimentos que têm se mostrado efetivos no controle da pressão arterial a curto e longo prazo em pacientes portadores de HAS resistente. A recomendação atual desses procedimentos, de acordo com documento da Sociedade Europeia de Hipertensão, é que, até que mais evidências estejam disponíveis em relação à denervação renal e à estimulação dos barorreceptores em termos de segurança e eficácia, a longo prazo, a implementação desses procedimentos deve ser feita por profissionais experientes.[39] É importante destacar que a indicação deve ser restrita aos pacientes com HAS resistente confirmada na ausência de estenose de artérias renais.

Tabela 57.14 Betabloqueadores.

Medicamentos	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	No de administrações/dia	Mecanismo de ação
Atenolol	25	100	1 a 2	Promovem a diminuição inicial do débito cardíaco, redução na secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas Também aumentam a biodisponibilidade de óxido nítrico
Bisoprolol	2,5	10	1 a 2	
Metoprolol	50	200	1 a 2	
Nadolol	20	80	1 a 2	
Propranolol	40	240	2 a 3	
Pindolol (com ASI)	5	20	1 a 3	
Nebivolol	2,5	10	1	

ASI = atividade simpaticomimética intrínseca.

Tabela 57.15 Associações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil.

Associações		Dose (mg)
Betabloqueador + diurético	Atenolol + clortalidona	25 + 12,5/50 + 12,5/100 + 25
	Bisoprolol + hidroclorotiazida	2,5 + 6,25/5 + 6,25/10 + 6,25
	Metoprolol + hidroclorotiazida	50 + 25
	Pindolol + clopamida	10 + 5
	Propranolol + hidroclorotiazida	40 + 25/80 + 25
Inibidor adrenérgico de ação central + diurético	Alfametildopa + hidroclorotiazida	250 + 25
Inibidor da ECA + diurético	Benazepril + hidroclorotiazida	5 + 6,25/10 + 12,5
	Captopril + hidroclorotiazida	50 + 25
	Cilazapril + hidroclorotiazida	5 + 12,5
	Enalapril + hidroclorotiazida	10 + 25/20 + 12,5
	Fosinopril + hidroclorotiazida	10 + 12,5

	Lisinopril + hidroclorotiazida	10 + 12,5/20 + 12,5
	Perindopril + hidroclorotiazida	2 + 6,25
	Ramipril + hidroclorotiazida	5 + 12,5
Antagonista do receptor AT1 da angiotensina II + diurético	Candersartana + hidroclorotiazida	8 + 12,5
	Irbersartana + hidroclorotiazida	150 + 12,5/300 + 12,5
	Losartana + hidroclorotiazida	50 + 12,5/100 + 25
	Valsartana + hidroclorotiazida	80 + 12,5/160 + 12,5
	Telmisartana + hidroclorotiazida	40 + 12,5/80 + 12,5
Antagonistas dos canais de cálcio + betabloqueador	Nifedipino + Atenolol	10 + 25/20 + 50
Antagonista dos canais de cálcio + inibidor da ECA	Anlodipino + enalapril	2,5 + 10/5 + 10/5 + 20

ECA = enzima conversora da angiotensina.

Avaliação para pacientes de subgrupos específicos[1]

Negros

A prevalência e a gravidade da hipertensão são maiores em negros, o que pode estar associado a fatores étnicos e socioeconômicos. Eles apresentam maior acometimento renal, mesmo com o tratamento efetivo da pressão arterial. O mecanismo predominante de hipertensão parece ser o de excesso de volume, com alta prevalência de pacientes com níveis baixos de renina e uma excelente resposta aos diuréticos. Entretanto, não há evidências claras de ação diferenciada dos anti-hipertensivos em nossa população.

Idosos

Estima-se que 65% dos idosos brasileiros sejam hipertensos. A maioria apresenta pressão arterial sistólica isolada com consequente aumento da pressão de pulso. Para o tratamento desse grupo, além da estratificação de risco, é fundamental a avaliação de comorbidades e do uso de medicamentos. As recomendações de tratamento para os indivíduos idosos, englobando aqueles com hipertensão sistólica isolada, seguem os mesmos princípios gerais, ou seja, obtendo a redução gradual da pressão arterial para valores abaixo de 140/90 mmHg. Em pacientes com valores muito elevados de pressão sistólica, podem ser mantidos inicialmente níveis de até 160 mmHg. No idoso, dois achados refletem as mudanças do sistema cardiovascular induzidas pela idade:

- Pseudo-hipertensão, em que a rigidez arterial proporcionada pela aterosclerose impede o colapso da artéria, quando é realizada a insuflação do manguito, resultando na necessidade de pressões maiores para sua oclusão superior ao que realmente se esperaria dentro dos vasos. Nesses casos, uma terapia agressiva poderia levar à hipotensão iatrogênica. Em casos de suspeita de pseudo-hipertensão, pode-se confirmar o diagnóstico pela comparação da medida obtida pelo manguito com a medida intra-arterial
- Hipotensão postural ou pós-prandial, observada em 20 a 30% dos idosos. Em geral, reflete a perda progressiva do barorreflexo com a idade. É recomendável que a medida da pressão arterial em posição supina seja realizada em todos os pacientes com mais de 65 anos.

Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m^2) é um conhecido e prevalente fator de risco para o surgimento da hipertensão e da doença cardiovascular. O National Cholesterol Evaluation Program/Adult Panel Treatment III (NCEP/ATP III)[36] considera como portador de síndrome metabólica o paciente que apresenta três ou mais dos seguintes critérios: obesidade central (circunferência abdominal > 102 cm nos homens e > 88 cm nas

mulheres), glicemia de jejum alterada (> 110 mg/dℓ), pressão arterial > 130/85 mmHg, triglicerídios elevados (> 150 mg/dℓ) ou HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dℓ nos homens, < 50 mg/dℓ nas mulheres). Deve-se dar ênfase à redução do excesso de peso, à prática de atividade física regular e à restrição de sal para se obter o controle pressórico, além de essas ações atuarem favoravelmente sobre a tolerância à glicose e o perfil lipídico nesses pacientes. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são benéficos para o obeso, pois aumentam a sensibilidade à insulina. Os bloqueadores dos canais de cálcio demonstram neutralidade sobre os metabolismos lipídico e glicídico. Na síndrome metabólica, a terapia medicamentosa apropriada deve ser instituída para cada componente da síndrome.

Gravidez

Dois tipos de hipertensão podem complicar a gravidez, a chamada hipertensão preexistente (crônica) e a hipertensão induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia/eclâmpsia), que se apresentam de modo isolado ou associado. A hipertensão preexistente (crônica) ocorre antes da gravidez ou é diagnosticada antes da 20ª semana de gestação. A alfametildopa é o fármaco preferido, por ser o mais bem estudado e não haver evidência de efeitos deletérios para o feto. Opções alternativas englobam os betabloqueadores (podem estar associados a crescimento fetal restrito), outros bloqueadores adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. Não usar inibidores da enzima conversora de angiotensina e os antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II. Na pré-eclâmpsia/eclâmpsia ocorre o desenvolvimento gradual de hipertensão e proteinúria. A interrupção da gestação é o tratamento definitivo da pré-eclâmpsia e deve ser considerada em todos os casos de maturidade pulmonar fetal assegurada. A HAS grave na grávida é tratada com hidralazina intravenosa, na dose de 5 mg. O nifedipino também pode ser usado; porém, sua associação com o sulfato de magnésio (que é o fármaco de escolha) pode provocar queda súbita e persistente da pressão arterial.

Diabetes melito

A prevalência de hipertensão em diabéticos é pelo menos duas vezes maior que na população em geral. No diabetes tipo 1 a hipertensão associa-se à nefropatia diabética; o controle da pressão arterial é crucial para retardar a perda da função renal. No diabetes tipo 2, a hipertensão associa-se à resistência à insulina e ao alto risco cardiovascular. O controle do nível glicêmico contribui para a redução do nível de pressão.

Recomenda-se que a pressão arterial seja reduzida a 130/80 mmHg.[5] Cabe ressaltar que todos os anti-hipertensivos podem ser usados no paciente diabético. Destaca-se, também, que os inibidores da enzima conversora de angiotensina não interferem no metabolismo glicêmico, reduzem a resistência à insulina e o risco de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos ou de alto risco cardiovascular, além de exercerem proteção renal em diabéticos tipo 1 com nefropatia diabética. Os antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II mostraram nefroproteção em diabéticos tipo 2.

Acidente vascular cerebral

A redução da pressão arterial deve ser gradual e cuidadosa em idosos com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT) pelo risco de redução da perfusão cerebral. Na fase aguda, manter os níveis pressóricos em torno de 160/100 mmHg até que o quadro clínico estabilize é recomendável. Posteriormente, devem ser seguidas as mesmas recomendações já mencionadas para o controle da hipertensão. O uso de diuréticos no tratamento da hipertensão está associado a menor incidência de acidente vascular cerebral na evolução.

Doença renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, os objetivos terapêuticos são diminuir a deterioração da função renal e evitar o surgimento de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, deve-se controlar a hipertensão, sendo frequente a associação de medicamentos visando manter os valores de pressão arterial próximos de 130/80 mmHg. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II têm demonstrado efeitos benéficos na progressão da lesão renal em pacientes diabéticos e não diabéticos. Um aumento de até 35%, aproximadamente, da creatinina basal em pacientes que estão em uso desses medicamentos é aceitável,

não havendo necessidade de suspensão. Quando o *clearance* de creatinina é menor que 30 mℓ/min, é necessária a utilização de diuréticos de alça, muitas vezes associados a outros medicamentos. O nível sérico de potássio deve ser monitorado regularmente (mensalmente) em pacientes com insuficiência renal crônica e em uso de antagonistas do receptor A da angiotensina II ou IECA. Se os níveis de potássio sérico forem maiores do que 6 mEq/ℓ, o fármaco deve ser suspenso.

Insuficiência cardíaca

A HAS pode promover alterações estruturais no ventrículo esquerdo, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca. Deve-se estabelecer o tratamento padrão, com base no uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos (entre os quais a espironolactona) e betabloqueadores (destacadamente o carvedilol, metoprolol e bisoprolol).

Anticoncepcionais orais

A hipertensão é duas a três vezes mais comum em usuárias de anticoncepcionais orais, especialmente entre as mais idosas e obesas. O aparecimento de HAS em usuárias dessas medicações impõe a interrupção imediata da medicação. A reposição estrogênica após a menopausa pode ser usada por mulheres hipertensas, pois tem pouca interferência sobre a pressão arterial. Casos selecionados de elevação da pressão arterial devem ser monitorados periodicamente após o início da reposição.

Crise hipertensiva

A crise hipertensiva pode aparecer em qualquer idade e representa a manifestação do desenvolvimento súbito de hipertensão de diferentes causas. Na maioria das vezes, essa situação reflete o controle inadequado da hipertensão primária.

Urgências hipertensivas

São situações em que ocorrem elevações importantes nos níveis pressóricos, sem apresentar quadros clínicos que sejam de risco imediato à vida ou de dano imediato a órgãos-alvo. Nesses casos, o controle da pressão arterial deve ser feito em até 24 h, com monitoramento inicial por 30 min. Podem ser utilizados, por via oral, diurético de alça, betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina, clonidina e bloqueador dos canais de cálcio. *Não* utilizar o nifedipino sublingual para esse fim, já que pode causar hipotensão acentuada e por vezes refratária, com casos descritos de acidente vascular cerebral com o seu uso.

Emergências hipertensivas

São situações clínicas que demandam redução mais rápida das cifras pressóricas, em período inferior a 1 h. Esses casos resultam de uma elevação abrupta da pressão arterial com quebra da autorregulação do fluxo cerebral e evidências de lesões vasculares e de órgãos-alvo (encefalopatia, infarto do miocárdio, angina instável, edema pulmonar, eclâmpsia, acidente vascular cerebral, sangramentos arteriais importantes e dissecção de aorta), requerendo hospitalização e tratamento anti-hipertensivo parenteral. A hipertensão acelerada/maligna é caracterizada por pressão arterial muito elevada (em geral, a pressão arterial diastólica [PAD] > 120 mmHg) e ocorrência de hemorragias, exsudatos e/ou papiledema no fundo de olho. A existência de papiledema caracteriza uma situação mais grave (hipertensão maligna) e deve ser considerada uma emergência hipertensiva. Qualquer tipo de hipertensão pode evoluir para a acelerada/maligna. Podem ser usados o nitroprussiato de sódio, a hidralazina, o diazóxido e a nitroglicerina (Tabela 57.16). Deve ser feita a titulação do fármaco para que se evitem quedas bruscas da pressão arterial. Depois de obtida a redução da pressão arterial, deve-se iniciar a terapia anti-hipertensiva por via oral e interromper a via parenteral. Não usar a hidralazina na suspeita de síndromes coronarianas agudas e dissecção de aorta, por indução de atividade simpática, taquicardia e aumento da pressão de pulso.

Tabela 57.16 Tratamento das emergências hipertensivas.

Indicação clínica	Fármaco de escolha (IV)	Dose
Redução de hipertensão aguda grave	Nitroprussiato de sódio	0,3 a 2 µg/kg/min
Hipertensão e isquemia miocárdica	Nitroglicerina	0,25 a 5 µg/kg/min
Hipertensão, isquemia miocárdica e taquicardia	Metoprolol	5 a 15 mg IV lenta
Hipertensão e ICC	Enalaprilato	0,5 a 5 mg em bolus
Hipertensão sem complicações cardíacas	Hidralazina	5 a 10 mg em bolus
Hipertensão maligna	Nitroprussiato de sódio	0,3 a 2 µg/kg/min
Hipertensão e feocromocitoma	Iniciar com fentolamina A seguir metoprolol ou nitroprussiato de sódio	1 a 4 mg em bolus 5 a 15 mg IV lenta 0,3 a 2 µg/kg/min

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IV = via intravenosa.

*Valores de potássio normais são frequentemente encontrados no hiperaldosteronismo primário. Portanto, não se deve considerar a investigação do hiperaldosteronismo primário apenas na vigência de hipopotassemia.

Capítulo 58

Cirurgia do Aneurisma e da Dissecção da Aorta Torácica

Ricardo Ribeiro Dias e Noedir Antônio Groppo Stolf

Introdução

A aorta é o maior vaso do corpo humano. Durante um período normal de vida, absorve o impacto de 2,3 a 3 bilhões de batimentos cardíacos enquanto distribui aproximadamente 2 milhões de litros de sangue pelo corpo.

A aorta torácica é dividida em três segmentos. O segmento inicial, ou aorta ascendente, é dividido em dois. A porção proximal, que se estende da valva aórtica à junção sinotubular, que compreende os seios de Valsalva, que sustenta as válvulas da valva aórtica e de onde se originam os óstios coronarianos, e a porção distal, que se estende da junção sinotubular ao arco aórtico. O arco aórtico é o segmento médio, compreendido entre o início do tronco braquiocefálico e a artéria subclávia esquerda. O segmento distal, ou aorta descendente, se estende desde a artéria subclávia esquerda até o diafragma.

Os diâmetros médios das aortas normais nas porções da junção sinotubular, aorta ascendente, arco aórtico e aorta descendente são respectivamente de 3,0 cm, 3,1 cm, 2,8 cm e 2,5 cm (com desvios padrão médios de ± 0,2 cm).[1]

Patogênese dos aneurismas e dissecções da aorta

A gênese dos aneurismas verdadeiros da aorta é um mecanismo complexo e multifatorial, contrariando o conceito intuitivo de uma dilatação passiva do vaso submetido ao estresse hemodinâmico e à degeneração das fibras elásticas, inerente ao processo de envelhecimento. A partir do conhecimento desses mecanismos, é possível identificar pacientes em grupos de risco ou aqueles já acometidos pela doença e vulneráveis as suas complicações e esperar o desenvolvimento de tratamentos específicos, locais ou sistêmicos, para evitar, retardar ou interromper o desenvolvimento da dilatação progressiva, que leva a ruptura do aneurisma e morte do paciente.

Nos últimos anos, muito se evoluiu na compreensão da intensa atividade metabólica que caracteriza a parede do aneurisma, com o desequilíbrio entre a produção e a destruição de proteínas estruturais – da elastina e do colágeno, principalmente. Embora a destruição dessas proteínas estruturais da camada média seja o evento final de uma longa cadeia de eventos, a camada adventícia é de suma importância na patogênese da doença. Não há dilatação arterial antes do acometimento inflamatório da adventícia.[2] Infelizmente, o mecanismo que produz a lesão inicial e dispara o início da inflamação e destruição da parede arterial é o passo de mais difícil elucidação, talvez por corresponder a um processo em que múltiplos fatores, genéticos e ambientais, atuam simultaneamente.

Não surpreendentemente, complicando a compreensão desses fenômenos, essa patogênese pode variar muito entre aneurismas abdominais e torácicos (e, ainda, ascendentes ou descendentes), uma vez que as diferentes porções da aorta apresentam distintas estruturas e composição celular. A necrose média cística, de característica não inflamatória, tem sido classicamente considerada como o mecanismo básico de doença na aorta torácica.

Recentemente, demonstrou-se a importância da enzima c-Jun N-terminal quinase (JNK) como fator importante no desenvolvimento inicial dos aneurismas da aorta abdominal, atuando na degradação e supressão da síntese de células musculares lisas. Sua inibição foi altamente eficaz na regressão da doença em modelo animal.[3]

As teorias citadas adiante se referem predominantemente a estudos com a aorta abdominal. Vale ressaltar que os fatores causais relacionados com a formação dos aneurismas não atuam isoladamente e que muitos sistemas estão

envolvidos. Dividiremos esses fatores apenas para fins didáticos.

Fatores genéticos

A concentração familiar da doença aneurismática da aorta é conhecida desde a década de 1970, sendo o acometimento do segmento abdominal 4 a 10 vezes maior em parentes de primeiro grau de pacientes com o diagnóstico estabelecido. A comprovação de um *locus* genético responsável pelo seu desenvolvimento é, todavia, muito difícil. Na literatura especializada, casos em que se identificam os componentes familiares se confundem com casos esporádicos que compartilham os mesmos fatores de risco, apresentando mínimas diferenças demográficas (os casos familiares são mais jovens e têm menor prevalência de homens).[4] O padrão de herança genética ainda não foi totalmente esclarecido (predominam estudos que apontam para herança do tipo recessiva) e a falta de concordância entre os estudos se deve ao caráter multifatorial da doença. Provavelmente é necessária a combinação de polimorfismos genéticos que predispõem a dilatação e inflamação associada a um excesso de proteínas proteolíticas, e não alterações exclusivas da ação de um gene específico.[5]

Situação diversa é a dos pacientes com síndrome de Marfan, cuja herança genética já foi extensamente investigada. Ainda são iniciais os estudos procurando definir o componente genético dos aneurismas torácicos não sindrômicos, mas a implicação clínica relevante é a ocorrência de agregação familiar da doença, com evidente necessidade de *screening* de parentes de primeiro grau, pelo menos naqueles pacientes com doença precoce.

Fatores de risco demográficos ou ambientais

O sexo masculino, a idade e a história familiar de aneurisma da aorta abdominal são reconhecidos fatores de risco. Entretanto, o tabagismo se encontra em primeiro lugar como agente agressor ambiental e fator de risco modificável. Nos estudos epidemiológicos, o tabagismo é responsável pelo aumento de no mínimo duas vezes do risco da doença. O aumento de risco é proporcional ao número de cigarros, e o hábito continuado aumenta as taxas de expansão e o risco de ruptura.[6,7] Embora com menor grau de evidência e menor associação com a doença, a hipertensão arterial e a dislipidemia devem ser agressivamente abordadas. O diabetes melito não foi relacionado com desenvolvimento de aneurismas. É oportuno lembrar que as mulheres têm risco mais elevado de ruptura para qualquer diâmetro de aneurisma quando comparadas aos homens.

Fatores infecciosos e autoimunes

A ocorrência de *Chlamydia pneumoniae* tem sido extensamente investigada como possível fator causal no desenvolvimento dos aneurismas abdominais, mas tanto os inúmeros problemas técnicos na sua detecção quanto a pobre resposta a agentes anti-infecciosos dificultam a interpretação dos resultados (predominantemente realizados em animais). Quando realizados em humanos, os testes utilizaram pequena casuística, além de poderem ter sido observados os efeitos anti-inflamatórios dos medicamentos, que também atuam reduzindo a produção de *matrix metaloproteinases*. Tem sido especulado que os microrganismos compartilham epítopos com a parede da aorta normal, possibilitando que infecções a distância ou repetidas também possam desencadear a inflamação na parede da artéria. Autoanticorpos existem em concentração aumentada nos pacientes com aneurisma da aorta quando comparados com pacientes com doença oclusiva ou aorta normal.[8] Como em outras doenças autoimunes, a associação com alelos específicos do HLA já foi descrita.[9]

Aumento de enzimas proteolíticas

É representado principalmente por um conjunto de mais de 20 diferentes enzimas chamadas de *matrix metaloproteinases* (MMPs), que se caracterizam por sua atuação zinco-dependente, são normalmente produzidas por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, e estão envolvidas no *turnover* e homeostasia da matriz extracelular da parede aórtica, sendo naturalmente inibidas pelo inibidor tecidual das MMPs (TIMPS) e pelos inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (PAI). Diversas MMPs têm sido detectadas em concentração aumentada na parede das aortas aneurismáticas, seja em estudos animais, em cultura de células ou nas biopsias dos pacientes operados, sendo identificadas até em dosagem sérica (o que possibilita a identificação de um marcador clínico). O aumento da expressão de MMPs pode ser estimulado por citocinas produzidas pelas células

inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral) e é detectado principalmente na camada adventícia da artéria.[10] O papel fundamental desse conjunto de enzimas é bem demonstrado pelo comportamento de animais de laboratório (*knockout mice*), nos quais está ausente o gene para a produção de MMP-2 e MMP-9. Observa-se que esses animais se tornam resistentes ao desenvolvimento de aneurismas.[11] As quantidades relativas das diferentes enzimas também variam de acordo com a evolução temporal da doença, espelhando a modificação celular que acompanha a transição da fase inflamatória aguda para a crônica, a redução progressiva da celularidade na matriz extracelular[12,13] ou, ainda, os complexos mecanismos de indução/inibição entre elas próprias e seus inibidores naturais.[14] A redução de TIMPS parece ser o mecanismo mais importante na formação dos aneurismas torácicos.[12]

Aumento do estresse oxidativo

É definido como dano tissular devido à produção aumentada e/ou redução da destruição de substâncias reativas ao oxigênio, como o óxido nítrico (NO), o superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o peroxidonitrito ($ONOO^-$), que, em conjunto, são altamente aterogênicas, produzem lesão ao DNA e apoptose. Vários estudos demonstram o aumento da atividade oxidativa nos pacientes com aneurisma da aorta abdominal,[15] embora não se tenha certeza se como agente primário ou secundário a outras alterações (atividade pulsátil, hipertensão, inflamação). Diversos grupos celulares e enzimáticos são responsáveis pelo aumento da produção de substâncias reativas ao O_2 na parede aórtica, sendo a principal delas a NADPH oxidase. As substâncias reativas ao O_2 atuam aumentando a produção de fatores quimiotáticos, estimulando a inflamação e ativando as MMPs.

Fatores mecânicos

O estresse de parede atua preferentemente no segmento abdominal da aorta devido à redução de seu conteúdo de elastina (unidades lamelares) em comparação com a aorta torácica, explicando a acentuada diferença em incidência entre as localizações. A redução dos *vasa vasorum* no segmento abdominal também pode ser um fator facilitador, reduzindo a perfusão local. A ocorrência de trombo intravascular atua reduzindo a transmissão de pressão para a parede da aorta, porém não confere proteção ao vaso, uma vez que ele é um reservatório de enzimas proteolíticas maior que a própria parede da aorta, tornando-o agente facilitador à ruptura do vaso.[15,16]

Na dissecção da aorta é a ruptura da íntima da aorta que possibilita ao sangue penetrar na parede aórtica e forçar a descontinuidade das camadas vasculares por extensões variáveis. Essa delaminação avança rapidamente ao longo do terço externo da média, mais delgado, possibilitando a ruptura para o pericárdio ou espaços pleurais assim como fenômenos isquêmicos a montante e a jusante do orifício de entrada. Na dissecção do tipo A de Stanford, os pacientes são geralmente mais jovens e a degeneração do tecido elástico é o achado mais comum, enquanto na dissecção do tipo B a lesão é secundária à degeneração da média pelo uso e desgaste do envelhecimento, acometendo em geral pacientes mais idosos.[17] A ruptura é mais frequente na aorta proximal pelo seu maior diâmetro transverso (Lei de Laplace) e porque a aorta descendente tem camada de sustentação adicional oferecida pela pleura parietal.

Aneurisma de aorta

Definição

O aneurisma da aorta é uma dilatação irreversível que excede seu diâmetro normal para idade e peso. É denominado aneurisma quando o diâmetro transversal da aorta exceder em uma vez e meia o diâmetro normal (Figura 58.1).

Aneurisma fusiforme é aquele em que toda a circunferência da aorta se encontra acometida e dilatada. No aneurisma sacular, a dilatação é restrita a uma porção da parede aórtica, estando o restante da circunferência normal. Pseudoaneurisma é o termo utilizado quando a dilatação da aorta não envolve a íntima, o que pode ocorrer nos locais de anastomoses, entre materiais protéticos, após trauma torácico fechado e em aneurismas micóticos.

Manifestações clínicas

Um dos aspectos mais importantes no manuseio dos pacientes com aneurisma da aorta é o momento ideal para a

indicação do tratamento cirúrgico.

Aproximadamente 75% dos aneurismas da aorta são assintomáticos[18] e diagnosticados ao acaso em exames de rotina ou na investigação de outras doenças.

Quando sintomáticos, podem se manifestar como dor torácica, lombar ou abdominal, com ou sem instabilidade hemodinâmica. Nas situações de ruptura da aorta, poderá ou não ocorrer exteriorização do sangramento, tamponamento cardíaco, hemotórax, hemomediastino, sangramento para o retroperitônio, sinal de Einstein, hematêmese, hemoptise, hemoptoicos. Quando houver o comprometimento da valva aórtica com insuficiência valvar, o paciente poderá apresentar insuficiência cardíaca. Sinais ou sintomas relacionados com o efeito de massa da dilatação aneurismática secundária à compressão de estruturas adjacentes, como síndrome de veia cava superior, disfagia, insuficiência respiratória e disfonia, também podem existir. Poderão ocorrer fenômenos embólicos manifestados, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou sinais de embolia periférica.

História natural

A história natural dos aneurismas da aorta torácica (AAT) é variada devido ao amplo espectro de etiologias, à falta de grandes séries de pacientes seguidos e ao fato de que parte das evidências disponíveis sobre os fatores de risco e a razão de crescimento deriva de estudos sobre os aneurismas da aorta abdominal (AAA).

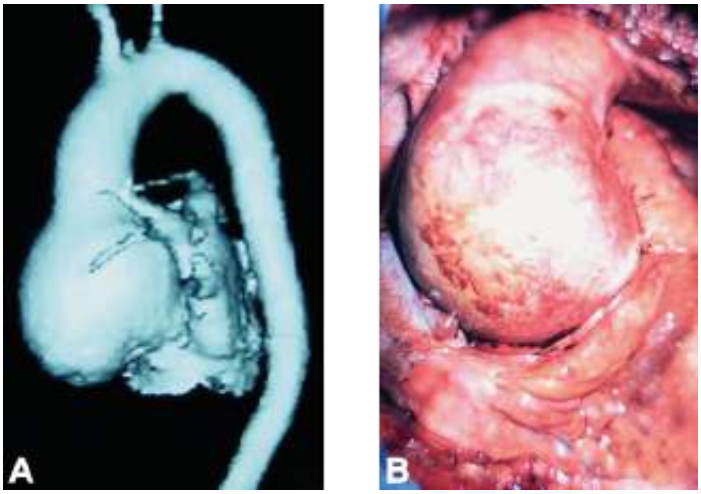

Figura 58.1 **A.** Angiotomografia do aneurisma da aorta ascendente. **B.** Fotografia intraoperatória do aneurisma da aorta ascendente.

Szilagyi *et al.*[19] observaram que, em pacientes com AAA assintomáticos, o risco de ruptura e sobrevivência em seguimento de até 10 anos dos pacientes não operados variou conforme o tamanho inicial desses aneurismas. O risco de ruptura foi de 19,5% para os aneurismas menores que 6 cm e de 43% para os maiores de 6 cm.

Guirguis e Barber,[20] em estudo prospectivo de portadores de AAA, relacionaram o tamanho do aneurisma, a velocidade de expansão e o risco de ruptura. Observaram que aneurismas com diâmetros menores de 4 cm apresentaram expansão de 0,2 cm/ano, e, nos maiores que 4 cm, houve uma expansão variada de 0,3 a 0,8 cm/ano. A incidência de ruptura em 6 anos de seguimento para aneurismas menores de 4 cm e de 4 cm a 5 cm foi respectivamente de 1 e 2%, enquanto nos aneurismas maiores de 5 cm a incidência de ruptura aproximou-se dos 20%. Apesar da importante relação do tamanho do aneurisma com suas complicações, aneurismas pequenos também rompem. Darling[21] observou 39% de ruptura nos aneurismas menores de 6 cm de diâmetro, que durante a evolução não foram operados.

Coady *et al.*[22] observaram comportamento semelhante nos AAT. O diâmetro médio relacionado com a ruptura ou dissecção foi de 6 cm, sendo que os aneurismas da aorta ascendente e arco romperam ou dissecaram com diâmetro médio de 6 cm, e os da aorta descendente ou toracoabdominal, com 7,2 cm. Os pacientes dessa série, portadores de síndrome de Marfan, apresentaram essas complicações com diâmetros menores de 5 cm. Dapunt *et al.*[23] observaram razão de crescimento maior nos aneurismas com diâmetro maior que 5 cm no momento do diagnóstico, experiência não compartilhada por Hirose *et al.*,[24] que não observaram esses efeitos do tamanho sobre a velocidade de crescimento nos AAT.

Conduta terapêutica

A moderna cirurgia para a correção do aneurisma de aorta é profilática, algumas vezes terapêutica e raramente paliativa. A razão de ser profilática é evitar a ruptura da aorta com suas consequências. Independentemente da localização, fator etiológico e sintomas, a evolução de todos os aneurismas será a ruptura ou a dissecção da aorta. Portanto, a decisão de quando o paciente deve ou não ser encaminhado ao tratamento cirúrgico profilático leva em consideração o risco de ruptura associado às comorbidades relacionadas.

Quando o paciente apresentar sintomas relacionados com o aneurisma, a cirurgia é justificada em bases terapêuticas, especialmente porque o risco de ruptura é maior, independentemente do diâmetro ou da localização. Entretanto, ainda existe controvérsia para os pacientes assintomáticos.

Os aneurismas da aorta torácica assintomáticos devem ser encaminhados para o tratamento cirúrgico quando o seu diâmetro exceder os 5 cm, pela baixa mortalidade do procedimento (menor de 2%), associada ao risco de ruptura com diâmetros maiores de 5 cm.[25–27] Svensson *et al.*[28] mostraram que 12% dos seus pacientes com aneurismas de aorta apresentaram ruptura com diâmetros menores de 5 cm.

No InCor-HCFMUSP, os aneurismas da aorta ascendente são operados quando apresentam diâmetro maior que 5,5 cm, seja pelo aumento do risco de ruptura que ocorre entre 5,5 e 6 cm (aumento abrupto de 30%), seja pela pior sobrevida que apresentam em 5 anos quando maiores que 6 cm (redução na expectativa de vida de 20 a 40%). Na ectasia anuloaórtica, com ou sem insuficiência aórtica associada, a possibilidade de correção da dilatação da aorta associada à preservação da valva aórtica possibilita que esse procedimento seja indicado mais precocemente, com diâmetro de 5 cm. Nas situações de valva aórtica bivalvulada, a substituição da aorta ascendente deve ser feita quando esta atingir 5 cm, assim como nos aneurismas saculares, pelos mesmos motivos de complicações. Em procedimentos associados, aorta ascendente com diâmetro maior ou igual a 4,5 cm também deve ser substituída. Os aneurismas do arco aórtico, pela morbidade neurológica do procedimento, são operados com diâmetro a partir de 6 cm. Os aneurismas da aorta descendente ou toracoabdominais, pela complexidade, pelos riscos de isquemia medular e esplâncnica, são operados quando maiores que 6,5 cm de diâmetro. O advento das próteses endovasculares possibilitou, para lesões específicas, o tratamento com diâmetros menores, pela menor invasividade e risco do procedimento.[29]

Pacientes portadores de síndrome de Marfan ou Ehler-Danlos têm indicação com diâmetros menores, entre 4,5 cm e 5 cm, pois, em função das alterações do tecido conectivo, apresentam risco aumentado de complicação (dissecção ou ruptura) com diâmetros menores.[25–27]

Além do tamanho, a velocidade de crescimento transversal do aneurisma maior que 0,5 cm/6 meses ou 1 cm/ano é motivo de indicação de tratamento cirúrgico nos pacientes assintomáticos pelo risco de ruptura.[25]

Dissecção de aorta

Definição

A dissecção da aorta é um evento patológico agudo, caracterizado pela delaminação da camada média, a partir de uma ruptura da íntima, e criação de um falso lúmen por onde o sangue corre paralelamente ao lúmen verdadeiro por extensão variada. A ruptura da camada íntima ocorre principalmente nos pontos de fixação do vaso onde a tensão superficial é maior, isto é, na junção sinotubular e no istmo da aorta.

Classificações

O tempo de início do evento da dissecção determina sua classificação em aguda ou crônica. Quando o início do evento ocorre em menos de 2 semanas, define-se como dissecção aguda, e processos mais tardios, como dissecção crônica.

Classificações levando em consideração o segmento da aorta acometido também foram propostas (Figura 58.2). A primeira foi proposta por DeBakey *et al.*[30] A dissecção é do tipo I quando houver acometimento da aorta ascendente com a delaminação estendendo-se pelo arco aórtico e aorta descendente por extensões variadas. Será do tipo II quando a delaminação se restringir à aorta ascendente, e do tipo III quando a delaminação se estender a partir da artéria subclávia esquerda em direção ao diafragma (IIIa) ou até o abdome (IIIb). Outra conhecida classificação

foi descrita por Daily *et al.*,[31] que definem como Stanford tipo A quando ocorrer o comprometimento da aorta ascendente e Stanford tipo B quando o acometimento for a partir da artéria subclávia esquerda. Quando a delaminação acometer o arco aórtico, sem o comprometimento da aorta ascendente, classifica-se como Stanford tipo B, diferentemente do que se fazia anteriormente.[30]

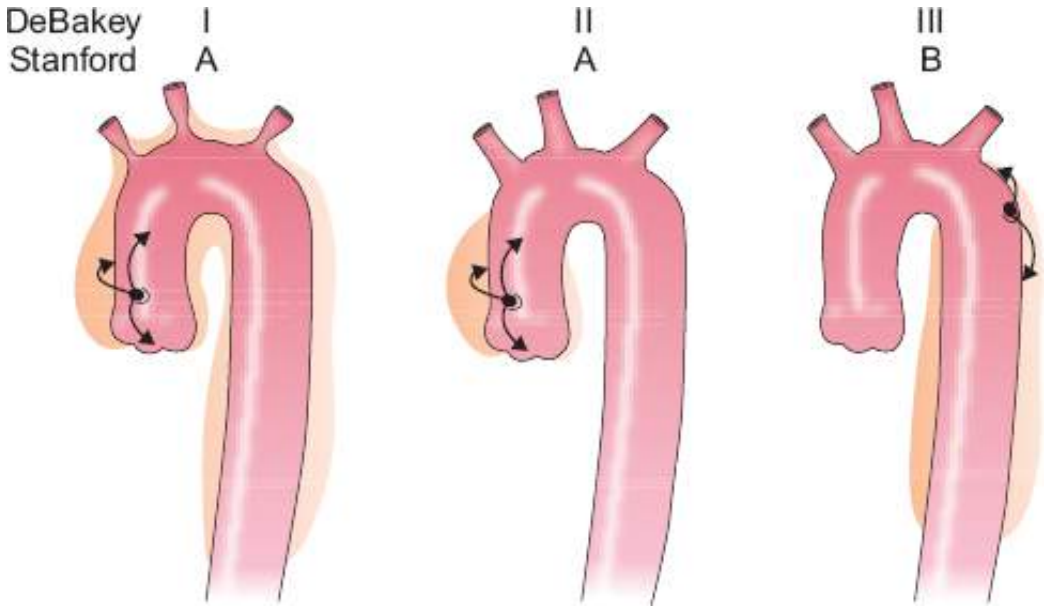

Figura 58.2 Classificação das dissecções da aorta proposta por DeBakey e Daily. Tipo I ou Stanford tipo A = delaminação da aorta ascendente que se estende por extensão variada da aorta descendente. Tipo II ou Stanford tipo A = delaminação da aorta ascendente que se restringe à aorta ascendente. Tipo III ou Stanford tipo B = delaminação da aorta descendente que se estende por extensão variada. IIIa = se for restrita à aorta descendente torácica e IIIb = se estender-se até a aorta abdominal.

O reconhecimento dessas classificações é necessário, pois será importante no tratamento a ser empregado, em função da diferença de comportamento da moléstia conforme sua localização e tempo do acometimento.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes portadores de dissecção aguda da aorta apresenta dor intensa, de início súbito, de caráter migratório e geralmente descrita como sensação de rasgamento ou pontada. A localização inicial da dor sugere o local do início da dissecção. Nas dissecções proximais, a dor começa no precórdio, irradia-se para pescoço, braços, mandíbula, antes de migrar para as costas, região lombar ou membros inferiores. Nas dissecções distais, é preferencialmente referida como dor nas costas, irradiada para dorso, abdome ou membros inferiores. Difere da isquemia miocárdica pela infrequente associação com náuseas e vômitos, pela intensidade crescente e possível isquemia de territórios adjacentes.[32–34]

O acometimento das artérias emergentes da aorta ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com dissecção da aorta. O prejuízo da perfusão coronariana caracterizando angina pode ocorrer em até 3% dos pacientes; o comprometimento dos vasos do arco aórtico resultando em agitação psicomotora, perda da consciência e acidente vascular cerebral pode acometer até 7% dos pacientes; o déficit motor em membros inferiores secundários à isquemia medular, em 1 a 2,5% dos pacientes; a insuficiência renal ocorre em 6 a 8% dos pacientes; a angina abdominal por isquemia mesentérica, em 1,5%; e a isquemia de membros inferiores por prejuízo da perfusão iliacofemoral, em 13% dos pacientes.[32–34]

O comprometimento da valva aórtica ocorre em torno de dois terços dos pacientes com dissecção proximal, sendo que, em mais da metade dos casos, a insuficiência valvar é importante e acompanhada de dispneia, pela insuficiência cardíaca secundária à regurgitação aórtica.[32–34]

O tamponamento cardíaco, um dos principais responsáveis pela instabilidade hemodinâmica desses pacientes com comprometimento proximal da aorta, pode se apresentar em 20 a 40% dos casos, variando conforme a brevidade do diagnóstico e o encaminhamento do paciente para a correção cirúrgica. Pode também ocorrer ruptura da aorta descendente ou abdominal, manifestada por hemotórax, hemoperitônio ou sangramento para o

retroperitônio.[32–34]

História natural e conduta terapêutica

As dissecções agudas proximais (tipos I e II de DeBakey ou Stanford tipo A) deverão sempre ser encaminhadas para cirurgia o mais precocemente possível pela sua história natural: o risco de ruptura nas primeiras 24 a 48 h varia de 1 a 2% por hora e no final de 2 semanas apresenta mortalidade variável em 60 a 90% dos casos.[35] Já as dissecções distais (tipo III de DeBakey ou Stanford tipo B) apresentam comportamento mais benigno na fase aguda, com mortalidade em torno de 10%, não justificando o tratamento cirúrgico, a não ser quando associadas às suas complicações de ruptura ou isquemia.

Quando a dissecção da aorta for crônica, as indicações do tratamento cirúrgico serão as mesmas das utilizadas para os aneurismas da aorta. Vale ressaltar que as dilatações secundárias à dissecção da aorta apresentam ruptura com diâmetros menores que aquelas secundárias ao aneurisma verdadeiro da aorta.

Variantes das dissecções da aorta torácica

Úlceras ateroscleróticas penetrantes

Descritas pela primeira vez por Shennan em 1934,[36] as úlceras ateroscleróticas penetrantes (UAP) caracterizam-se por apresentarem placas ateromatosas que ulceram e desorganizam a lâmina elástica interna, penetrando profundamente por meio da íntima até a camada média da aorta. Ocorrendo em pacientes com doença aterosclerótica avançada, essas placas podem provocar dissecção localizada intramedial, associada a grau variável de hematoma na parede da aorta, podendo se estender até a adventícia, formando pseudoaneurismas, ou se romper nas cavidades torácicas, mediastino e abdome (Figura 58.3).[37]

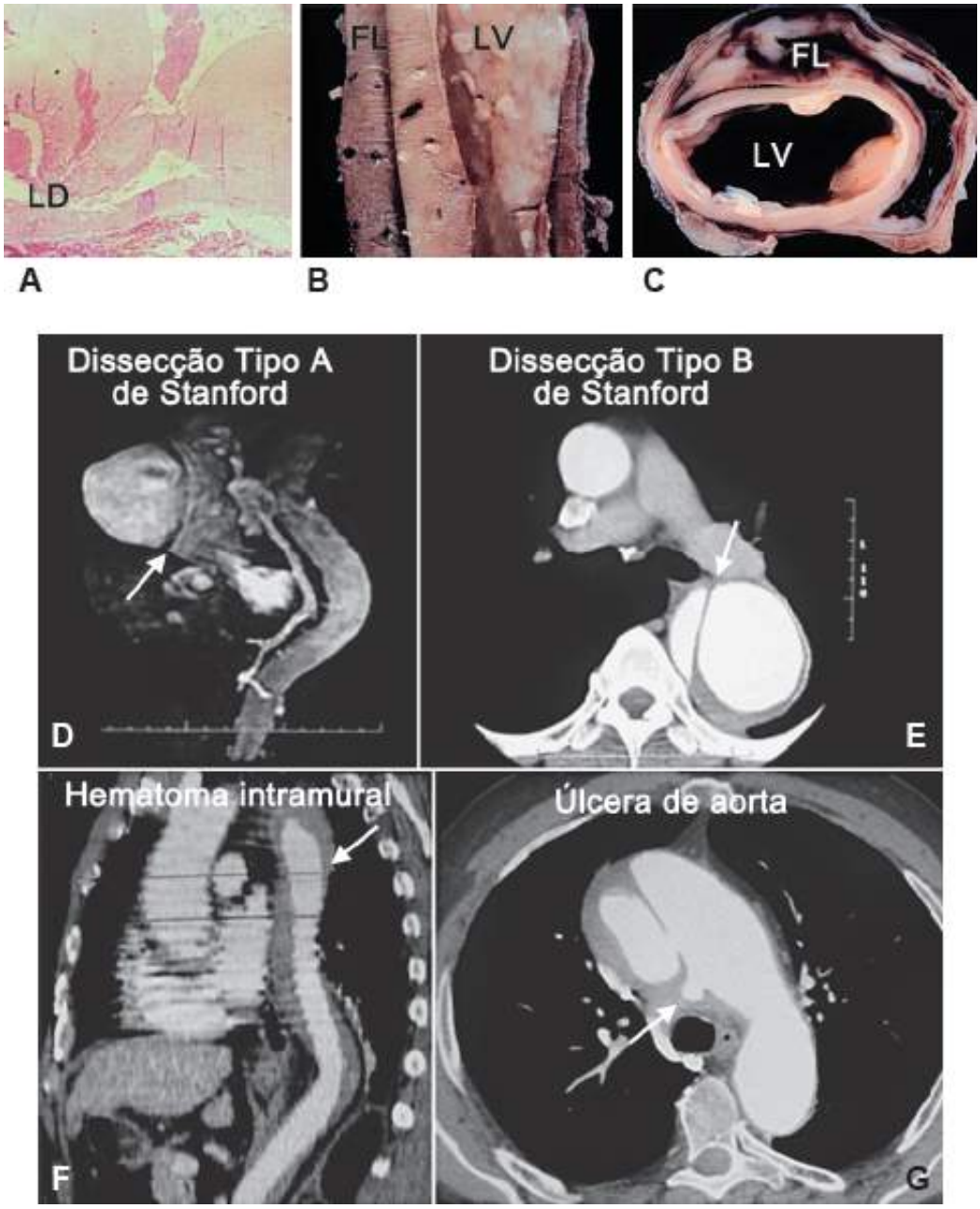

Figura 58.3 **A.** Fotografia de microscopia óptica (HE) da aorta ascendente delaminada. **B.** Fotografia de peça anatômica de aorta torácica delaminada com identificação do falso e verdadeiro lumens da aorta. **C.** Fotografia de peça anatômica de aorta ascendente delaminada com identificação do falso e verdadeiro lumens da aorta. **D.** Fotografia de angiorressonância da aorta torácica com dissecção crônica do tipo A de Stanford. **E.** Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com dissecção crônica tipo B de Stanford. **F.** Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com hematoma intramural do tipo B de Stanford. **G.** Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com úlcera no arco aórtico e hematoma intramural na aorta ascendente. LD = lâmina de dissecção; FL = falso lúmen; LV = lúmen verdadeiro.

Hematoma intramural

Descrito pela primeira vez por Krukenberg em 1920,[38] o hematoma intramural foi considerado como uma dissecção aórtica sem ruptura da íntima. O hematoma intramural (HIM) supostamente se inicia pela ruptura dos *vasa vasorum*, formando hematoma na camada média da aorta. Pode ocorrer espontaneamente em pacientes hipertensos, associado à UAP ou após traumatismos torácicos não penetrantes.

Manifestações clínicas propostas por Coady, Rizzo e Elefteriades[39]

A maioria dos pacientes apresenta dores lancinantes no precórdio ou nas costas, de início súbito, podendo apresentar características migratórias (principalmente no HIM). Não costuma haver associação com eventos isquêmicos (diferente do que ocorre nas dissecções clássicas).

Os pacientes com dissecção tipo B, UAP e HIM (idades médias respectivamente de 69,9, 73,9 e 74 anos) são mais idosos que aqueles portadores de dissecção do tipo A (média de 56,5 anos) (p=0,0001). Ocorre concomitância com o aneurisma de aorta abdominal em 42% das UAP e 29% dos HIM. Localizam-se preferencialmente na aorta

torácica descendente, sendo a UAP em 89,5% das vezes e o HIM em 70,5%, em função da associação com a doença aterosclerótica.

A incidência de ruptura na fase aguda da UAP foi de 42% e no HIM de 35%. Com exceção de um paciente, todos os acometimentos da aorta ascendente evoluíram à ruptura durante a fase aguda.

Conduta terapêutica

Os pacientes portadores de dissecção atípica da aorta torácica requerem tratamento à semelhança dos portadores das dissecções clássicas da aorta.

Diagnóstico nas doenças da aorta torácica

O diagnóstico das doenças da aorta, quando não associado às suas complicações de ruptura ou dissecção, na maioria das vezes é achado ocasional de exame de rotina para investigação de outras doenças. Somente o aneurisma da aorta abdominal pode ser identificado secundariamente ao exame físico do paciente.

Historicamente, o método clássico no estudo das doenças da aorta foi a arteriografia. Em função da invasividade do método, das suas limitações e de seus efeitos adversos, a angiografia é hoje um exame pouco utilizado.

A ecocardiografia, a tomografia e a ressonância magnética constituem modalidades não invasivas eficientes e comumente disponíveis para o estudo da aorta.

Aortografia

Historicamente proposto por Seldinger em 1953, esse método de visualização direta da aorta foi, até há pouco, considerado como a melhor maneira para o diagnóstico das doenças da aorta. É capaz de mapear toda a aorta e, por meio de imagem bidimensional, caracterizá-la tridimensionalmente, fornecendo informações precisas sobre os seus ramos, orifícios de entrada e reentradas, locais de ruptura, ulcerações e pseudoaneurismas. Suas limitações se devem ao fato de proporcionar somente avaliação endovascular, não possibilitando a identificação de trombos ou do estado da parede da aorta. Pode apresentar complicações relacionadas com o uso de cateteres e de contraste (reações alérgicas e insuficiência renal), além de complicações neurológicas, como o acidente vascular cerebral, convulsão, paraplegia, entre outras.[40]

Ecocardiografia transesofágica

A ecocardiografia transesofágica (TEE) fornece avaliação completa em relação às funções sistólica e diastólica dos ventrículos esquerdo e direito, ao funcionamento das valvas cardíacas, à espessura de parede do músculo cardíaco, à avaliação de isquemia regional e à ocorrência de derrame pericárdico. A visualização da aorta apresenta limitações principalmente na porção distal da aorta ascendente e na transição do arco aórtico para a aorta descendente pelo distanciamento dessas porções da aorta em relação ao esôfago (localização do transdutor) e pela interposição de estruturas como o brônquio fonte direito. O ecocardiograma transtorácico apresenta muitas limitações para o estudo da aorta torácica. A sua grande vantagem se deve ao fato de ser método de aquisição de imagem portátil, o que possibilita que seja trazido à beira do leito para a rápida identificação do diagnóstico.[41]

Tomografia computadorizada

Método diagnóstico não invasivo, cuja formação de imagem depende da atenuação radiográfica dos tecidos e dos meios de contraste para a visualização da imagem. Apresenta grande disponibilidade no nosso meio, é de rápida execução e possibilita imagens de reconstrução tridimensional com alta definição. É capaz de fornecer informações sobre as estruturas adjacentes à aorta, a espessura da parede ventricular, a existência de calcificação de coronárias, de derrame pericárdico e suas alterações, as dimensões da aorta, sua extensão comprometida, a ocorrência de trombos, as características da parede da aorta, suas delaminações, hematomas, ulcerações, as principais ramificações e suas oclusões. As desvantagens da utilização desse método se relacionam com as possibilidades de alergia ao contraste necessário e de insuficiência renal.[40]

Ressonância magnética

Método diagnóstico cujas imagens baseiam-se na concentração do hidrogênio móvel do sangue e dos tecidos para produzir a imagem. Apresenta indicação semelhante à da tomografia computadorizada (TC), alta definição e possibilidade de reconstrução tridimensional de imagens. Apresenta vantagem em relação à TC por não expor o paciente à radiação ionizante, nem à administração de contrastes iodados. As desvantagens estão relacionadas com o custo mais elevado do exame e a execução demorada, não sendo, portanto, prático para os pacientes politraumatizados ou clinicamente instáveis, além de ser contraindicado para pacientes portadores de próteses metálicas, tais como marca-passo ou clipes cirúrgicos.[40]

Tratamento medicamentoso

O tratamento clínico dos aneurismas da aorta torácica permanece controverso. O efeito do tratamento sobre a progressão da dilatação dos aneurismas da aorta e a sobrevida, a longo prazo, ainda não está completamente definido, sendo necessários estudos especificamente delineados para esse fim e seguimento mais longo dos pacientes.

Vários autores têm demonstrado benefício com o tratamento com betabloqueador no subgrupo de pacientes com síndrome de Marfan. Shores *et al.*,[42] em estudo prospectivo, randomizado e controlado, mostraram que o tratamento profilático com propranolol por via oral, em um período de acompanhamento de aproximadamente 10 anos, é efetivo em diminuir a velocidade de crescimento da dilatação da aorta em pacientes adultos com síndrome de Marfan e com dilatação leve a moderada da raiz da aorta. O estudo também mostrou curva de sobrevida significativamente melhor nos pacientes tratados em comparação ao grupo-controle. Existem também evidências de que o uso de atenolol também exerce efeito protetor sobre a aorta.[43,44] Esses resultados sugerem que o controle rigoroso da pressão arterial e da frequência cardíaca, com a diminuição do impulso da ejeção do ventrículo esquerdo na aorta, pode protegê-la. Os betabloqueadores constituem atualmente a principal terapia para prevenção da dilatação aórtica em pacientes com síndrome de Marfan. Pode-se assumir que essas conclusões se aplicam também para os aneurismas da aorta torácica não relacionados com a síndrome de Marfan, ampliando o uso clínico desses fármacos.

Os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina também têm sido estudados. Yetman *et al.*[45] mostraram melhora da distensibilidade aórtica e redução do seu índice de rigidez em pacientes com síndrome de Marfan tratados com enalapril em comparação com pacientes recebendo atenolol ou propranolol. Em estudo experimental, Habashi *et al.*[46] demonstraram que o bloqueador de receptor tipo I da angiotensina II pode evitar a formação de aneurismas em modelo de camundongos com síndrome de Marfan, sugerindo a necessidade de mais estudos sobre o papel terapêutico da losartana em pacientes com síndrome de Marfan.

As estatinas também parecem ter efeito favorável na atenuação do crescimento dos aneurismas,[47,48] podendo ser consideradas como mais uma opção para associação aos betabloqueadores.

A mudança de hábitos, como a suspensão do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas, também pode ter papel importante na prevenção e tratamento dos aneurismas da aorta. Homens tabagistas são 7,6 vezes mais propensos a ter aneurisma da aorta abdominal que os não tabagistas. O risco permanece mesmo após a suspensão do tabagismo, sendo três vezes maior em ex-tabagistas. O declínio do risco é muito lento com o decorrer do tempo. A duração do tabagismo também é um fator importante, com cada ano de tabagismo aumentando o risco relativo em 4%.[49] O consumo de bebidas alcoólicas também consiste em fator de risco para o aneurisma da aorta abdominal; níveis de consumo acima de 30 g/dia apresentam risco relativo ainda maior (1,6 vez).[50]

Os pacientes com aneurismas de aorta devem evitar a realização de exercícios isométricos e levantamento de peso, pois ocasionam aumento da pressão intratorácica e da pressão arterial. Exercícios aeróbicos, como caminhadas e bicicleta, geralmente são seguros. Deve-se, no entanto, avaliar a resposta da curva pressórica durante o exercício, evitando elevações de pressão arterial acima de 180 mmHg.[51]

Tratamento cirúrgico

Cirurgias da aorta ascendente

O tratamento cirúrgico convencional para os aneurismas da aorta ascendente com comprometimento da região sinotubular, associado à insuficiência aórtica, é a interposição de conduto valvulado com reimplante dos óstios

coronários no enxerto. A operação proposta por Bentall e De Bono em 1966[52] é, há muito, estabelecida na literatura pela sistematização técnica e excelência dos resultados imediatos e tardios (Figura 58.4). Outra operação clássica para o tratamento cirúrgico da aorta ascendente e valva aórtica relacionada com a interposição de conduto valvulado é a operação de Cabrol (Figura 58.5).[53] Essa operação é utilizada hoje, principalmente, em reoperações, quando a dissecção da aorta ascendente e dos óstios coronarianos representa risco adicional de lesão iatrogênica.

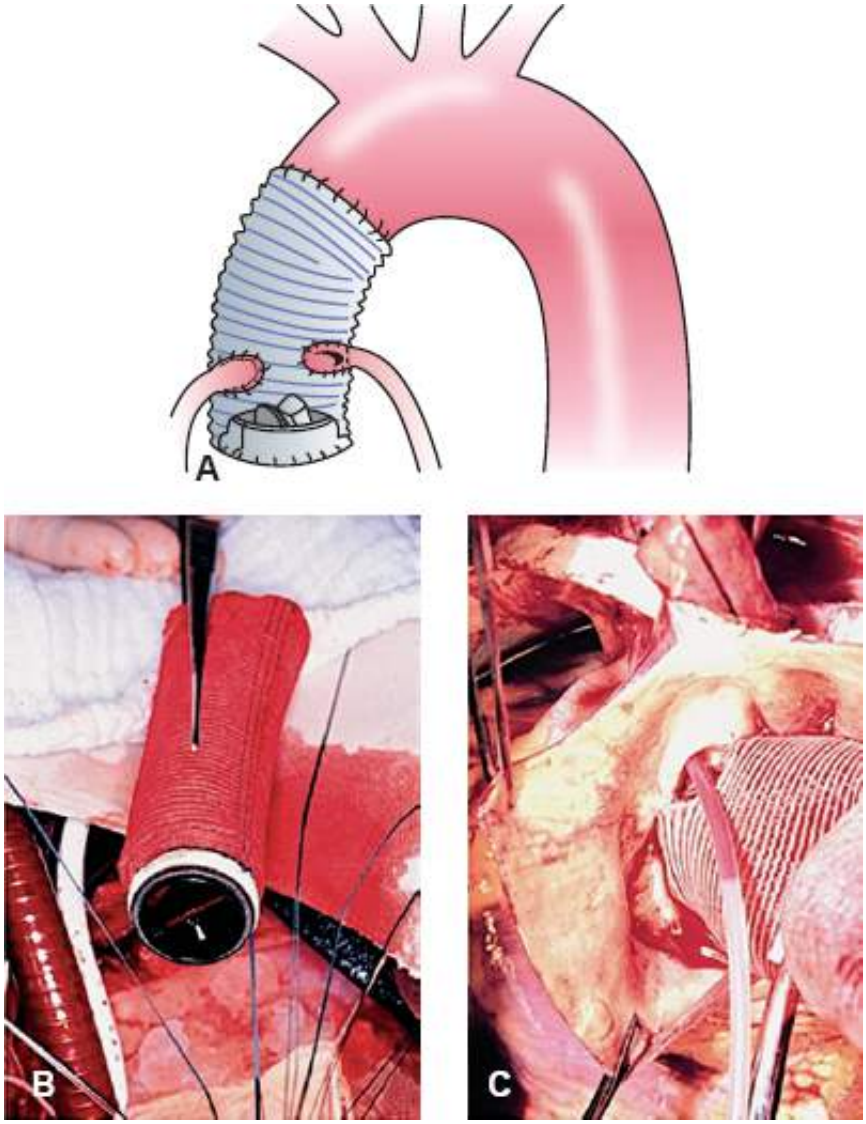

Figura 58.4 Operação de Bentall e De Bono. **A.** Desenho esquemático da técnica operatória proposta por Bentall e De Bono. **B.** Fotografia intraoperatória da interposição do tubo valvulado. **C.** Fotografia intraoperatória do reimplante do óstio da coronária direita após o reimplante do óstio esquerdo.

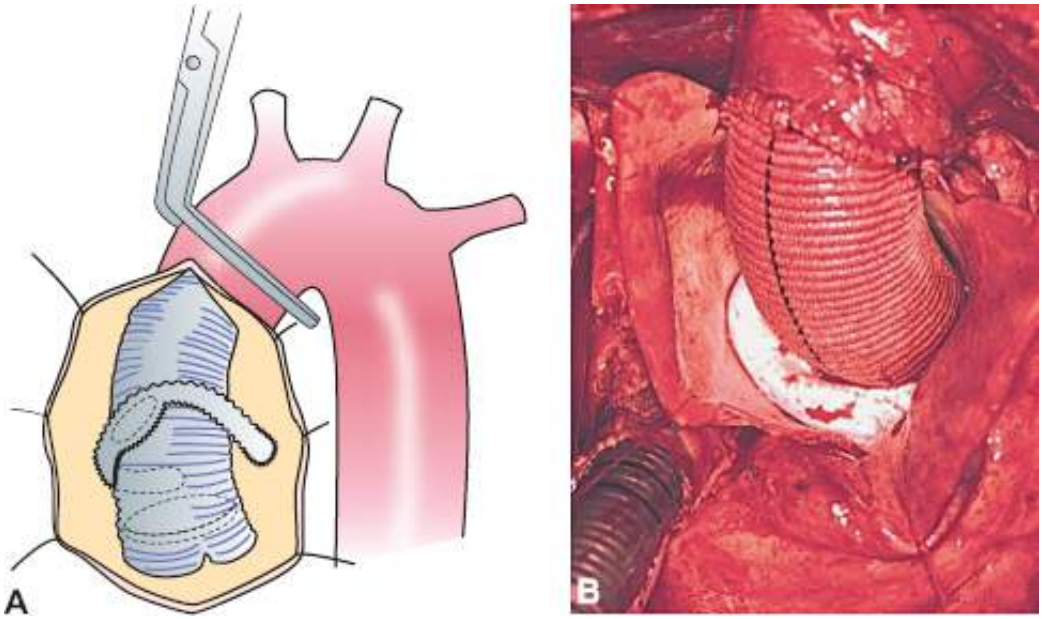

Figura 58.5 Operação de Cabrol. **A.** Desenho esquemático da substituição da valva aórtica e aorta ascendente por conduto valvulado e reimplante de enxerto tubular anastomosado entre os óstios coronarianos esquerdo e direito no conduto valvulado laterolateralmente. **B.** Fotografia intraoperatória da operação de Cabrol.

No entanto, problemas relacionados com a necessidade de anticoagulação continuada pela existência de prótese valvular mecânica (fenômenos hemorrágicos, tromboembólicos e a endocardite infecciosa) estimularam o desenvolvimento de alternativas técnicas à utilização do conduto valvulado.

Com esse objetivo, desenvolveu-se a operação da substituição radical da raiz da aorta com a preservação da valva aórtica. As duas operações descritas para esse fim foram as operações do remodelamento e a do reimplante, respectivamente propostas por Yacoub em 1983 e David e Feindel em 1992 (Figura 58.6).[54,55]

Em ambas as operações é necessária a completa ressecção da porção proximal da aorta ascendente, preservando uma pequena rima de tecido de 3 a 5 mm do anel aórtico e pilares comissurais para posterior sutura no enxerto. Os óstios coronarianos também são dissecados e reparados como dois botões. Após a reavaliação dos folhetos da valva aórtica, o procedimento continua, desde que haja boa coaptação entre eles.

Na técnica do remodelamento, para a continuação do procedimento, recorta-se o enxerto escolhido longitudinalmente, dividindo-o em três, a fim de se formarem os três novos seios de Valsalva. A seguir, essas três "línguas" são suturadas nas rimas de aorta preparadas anteriormente. Completa-se a operação com o reimplante dos óstios coronarianos e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 58.7).

Na técnica do reimplante, o enxerto é fixado externamente, envolvendo o anel aórtico e os pilares comissurais, abaixo dos folhetos da valva aórtica. A rima de aorta previamente preparada é suturada por dentro do enxerto, fixando a valva aórtica. Completa-se o procedimento com o reimplante dos óstios coronarianos e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 58.8).

A diferença básica dos dois procedimentos é a falta da fixação anular que ocorre na técnica do remodelamento, possibilitando futura dilatação anular e recidiva da insuficiência aórtica, e a possibilidade da não reconstrução dos novos seios de Valsalva, na técnica do reimplante, que pode resultar na alteração da dinâmica da perfusão coronariana e possível traumatismo dos folhetos da valva aórtica no enxerto, resultando em lesão estrutural e posterior insuficiência aórtica.[56,57]

O seguimento tardio comparativo mostra que, com a técnica do reimplante, houve menor recidiva da insuficiência aórtica, assim como menor necessidade de reintervenção.[54,56]

Cirurgias do arco aórtico

As operações sobre o segmento do arco aórtico evoluíram em paralelo às técnicas de proteção cerebral, uma vez que a interrupção do fluxo sanguíneo nessa região é necessária para a interposição do enxerto ramificado ou não no arco aórtico.

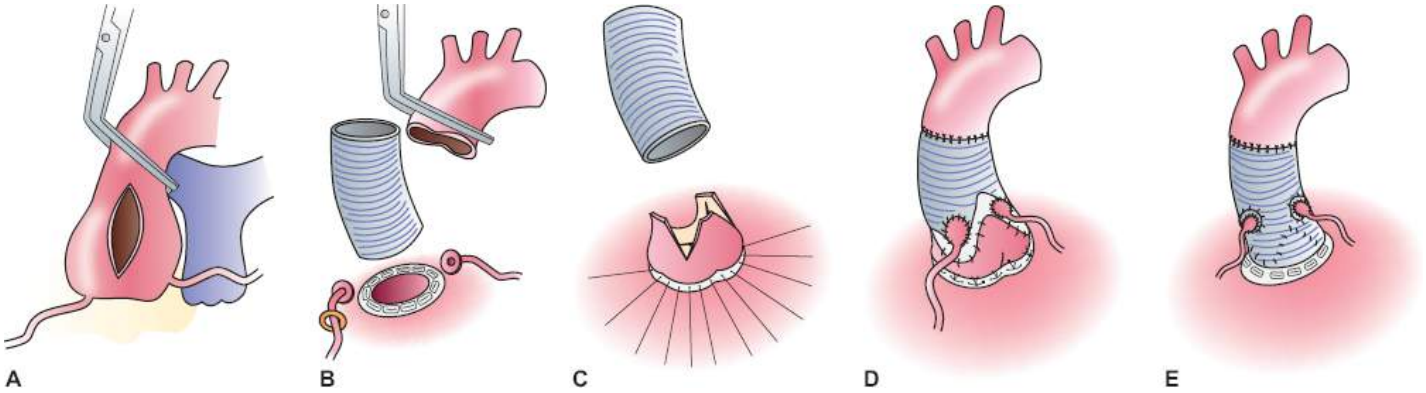

Figura 58.6 Desenho esquemático das operações de substituição radical da aorta ascendente com preservação da valva aórtica. **A.** A abordagem direta do aneurisma da aorta ascendente. **B.** Ressecção de toda a aorta ascendente comprometida, isolamento dos óstios coronarianos dissecados. **C.** Valva aórtica, pilares comissurais e pequena rima de aorta preservados com pontos de reparo, passados no plano subvalvar aórtico. **D.** Aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica – operação do remodelamento. **E.** Aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica (o enxerto envolve externamente os pilares comissurais e a sua fixação no tubo é feita por dentro do tubo) – operação do reimplante.

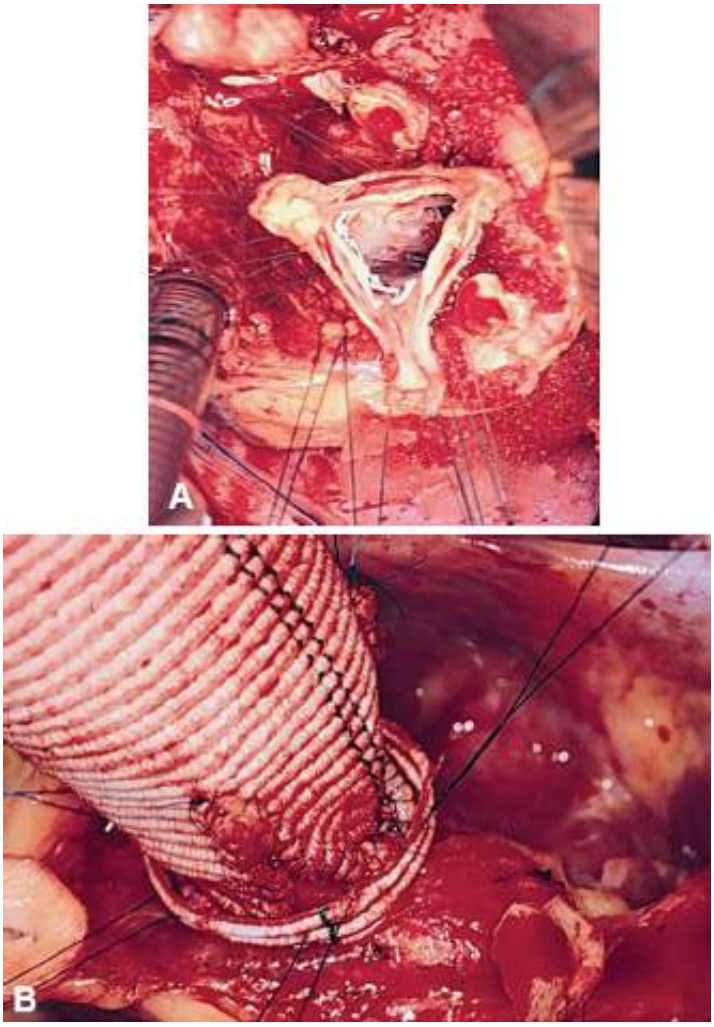

Figura 58.7 **A.** Fotografia intraoperatória ilustrando a ressecção completa da aorta ascendente, permanecendo somente a valva nativa, os pilares comissurais e os óstios coronarianos. **B.** Fotografia intraoperatória ilustrando o enxerto suturado, reconstruindo os seios de Valsalva, o anel tubular colocado na base desta neoaorta, fixado em parte do esqueleto fibroso do coração, e o anel aórtico para impedir a dilatação futura da porção proximal da aorta.

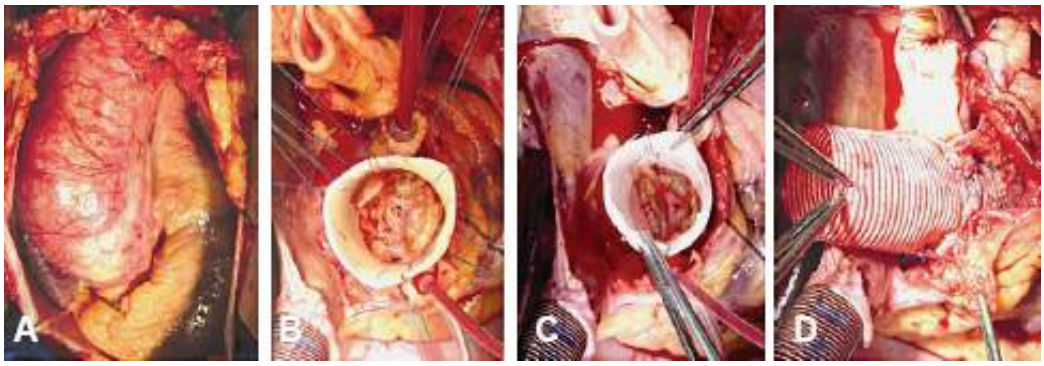

Figura 58.8 **A.** Fotografia intraoperatória do aneurisma da aorta ascendente. **B.** Após a passagem dos pontos no plano subvalvar e no enxerto, este é fixado na via de saída do ventrículo esquerdo. **C.** Fixação dos pilares comissurais e anel aórtico no enxerto, que oferece sustentação externa a essa estrutura. **D.** Reimplante dos óstios coronarianos no enxerto, ilustrando o aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica.

Os principais métodos de proteção cerebral para as cirurgias no arco aórtico são:

- Parada circulatória total em hipotermia profunda. Por meio dessa técnica é possível, com a redução do metabolismo cerebral, tempo para as correções mais simplificadas das anomalias do arco aórtico (redução de 5 a 7% do metabolismo para cada grau centrígrado que é abaixada a temperatura). Apresenta como vantagens campo operatório exangue, a não manipulação da aorta, que pode reduzir o risco de embolia cerebral, além de ser procedimento simples, que não precisa de equipamento adicional. A desvantagem está relacionada com o limitado tempo de segurança obtido na parada circulatória total (em torno de 30 min na temperatura de 15°C a 18°C)[58]
- Associação da perfusão cerebral retrógrada pela veia cava superior à hipotermia profunda com fluxo entre 100 e

500 mℓ/min, para manter pressão de perfusão entre 15 e 25 mmHg. Apesar de toda controvérsia, essa técnica confere benefício adicional de proteção cerebral pela possibilidade de retirada de debris embólicos, manutenção da hipotermia cerebral e pelo fato de conferir parcial suporte metabólico e de perfusão, estendendo por um pequeno período a segurança de tempo para se atuar no arco aórtico[59]

- Perfusão anterógrada seletiva pelo tronco braquiocefálico, ou artéria subclávia direita e carótida esquerda associada a hipotermia moderada (25°C a 28°C), é hoje o método mais efetivo de proteção cerebral, pois propicia "tempo ilimitado" de parada circulatória sistêmica, perfusão cerebral contínua com pressão entre 50 e 70 mmHg, resfriamento cerebral homogêneo em hipotermia moderada, menor incidência de desordens neurológicas transitórias e definitivas, tornando possível qualquer tipo de intervenção sobre o arco aórtico.[60]

As operações do arco aórtico possibilitam sua substituição completa com o reimplante dos vasos da base em ilha ou ramo a ramo (Figura 58.9). Mais recentemente, com o avanço das técnicas endovasculares de tratamento das doenças da aorta, esse segmento da aorta pode ser revestido internamente por uma endoprótese, e seus ramos ligados proximalmente após a revascularização individualizada dos mesmos por enxerto protético anastomosado na aorta ascendente.

Cirurgias na aorta descendente ou toracoabdominal

As operações sobre esse segmento da aorta apresentam morbimortalidade elevada, principalmente em função das complicações relacionadas com a isquemia medular.

A isquemia medular pode ocorrer em três períodos distintos:

- Durante o clampeamento da aorta descendente. Nesse período ocorre um aumento súbito da pós-carga, que pode ser prejudicial à função ventricular esquerda, aumento da pressão do liquor cefalorraquidiano, em função da estimulação dos barorreceptores aórticos e hipertensão no cérebro, e hipotensão acentuada dos territórios situados distalmente ao clampe da aorta. Após 30 min, o risco de paraplegia acentua-se rapidamente.[61] As medidas a serem tomadas durante esse período, que reduzirão a incidência de paraplegia, são: drenagem liquórica, a fim de manter pressão do liquor em torno de 10 mmHg, assistência circulatória esquerda, átrio esquerdo, aorta distal com fluxo entre 1.500 e 2.500 mℓ/min, para manter pressão de perfusão distal em torno de 70 mmHg, e hipotermia moderada (32°C)[62]

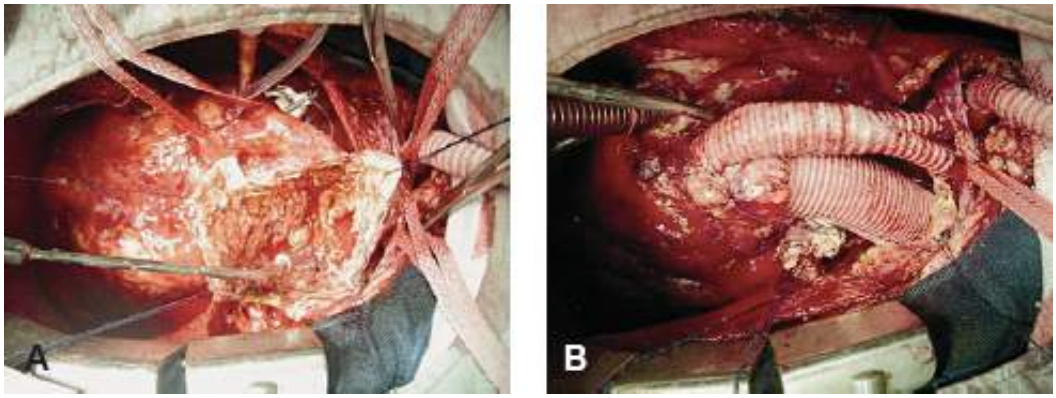

Figura 58.9 **A.** Fotografia intraoperatória do aneurisma de arco aórtico sendo aberto para correção cirúrgica (observar a grande quantidade de trombo e placas de cálcio caracterizando a doença aterosclerótica avançada). **B.** Aspecto final da substituição do arco aórtico por enxerto protético de poliéster com o reimplante dos vasos da base (tronco braquiocefálico e carótida esquerda anastomosados em enxerto bifurcado interposto na aorta ascendente).

- Após a remoção do clampe, caso não sejam perfundidas as artérias espinais importantes. A lesão ocorrerá por manutenção da isquemia quando não houver o adequado reimplante das artérias intercostais ou associados aos fenômenos de lesão por reperfusão
- Paraplegia no pós-operatório tardio. Fenômeno que pode ocorrer desde horas até dias após a correção cirúrgica, e que está relacionado com o desequilíbrio de perfusão medular em função de circulação colateral precária.

Cuidados específicos são necessários durante a intervenção cirúrgica desses pacientes: monitoramento arterial e venoso invasivo, monitoramento da pressão liquórica para drenagem do liquor (10 mmHg) e manutenção da pressão

de perfusão aórtica distal feita de maneira ativa com assistência circulatória.

Com o paciente em decúbito mediolateral direito, com os ombros a 60º e o quadril a 30º em relação à mesa cirúrgica, é feita a incisão visando à toracofrenolaparotomia com abordagem extraperitoneal da aorta. Nos AAA tipos I e II, a toracotomia é realizada no 5º ou 6º espaço intercostal esquerdo (EICE); nos AAA tipo III, no 7º EICE; e nos AAA tipo IV, no 9º EICE. Uma vez abordada a cavidade pleural, a incisão do diafragma é feita de modo circular para proteger o nervo frênico, a mais ou menos 2 cm do gradeado costal. A dissecção da aorta descendente proximal é cuidadosa, com identificação dos nervos vago e laríngeo recorrente. O acesso da aorta abdominal é transperitoneal, com abordagem da aorta no retroperitônio lateralmente ao cólon esquerdo; na extensão distal, é importante identificar o ureter esquerdo. Com a rotação medial das vísceras (baço, estômago, intestinos e rim esquerdo), há a exposição da aorta abdominal e dos seus ramos, do tronco celíaco, da artéria mesentérica superior e da artéria renal esquerda (Figura 58.10).

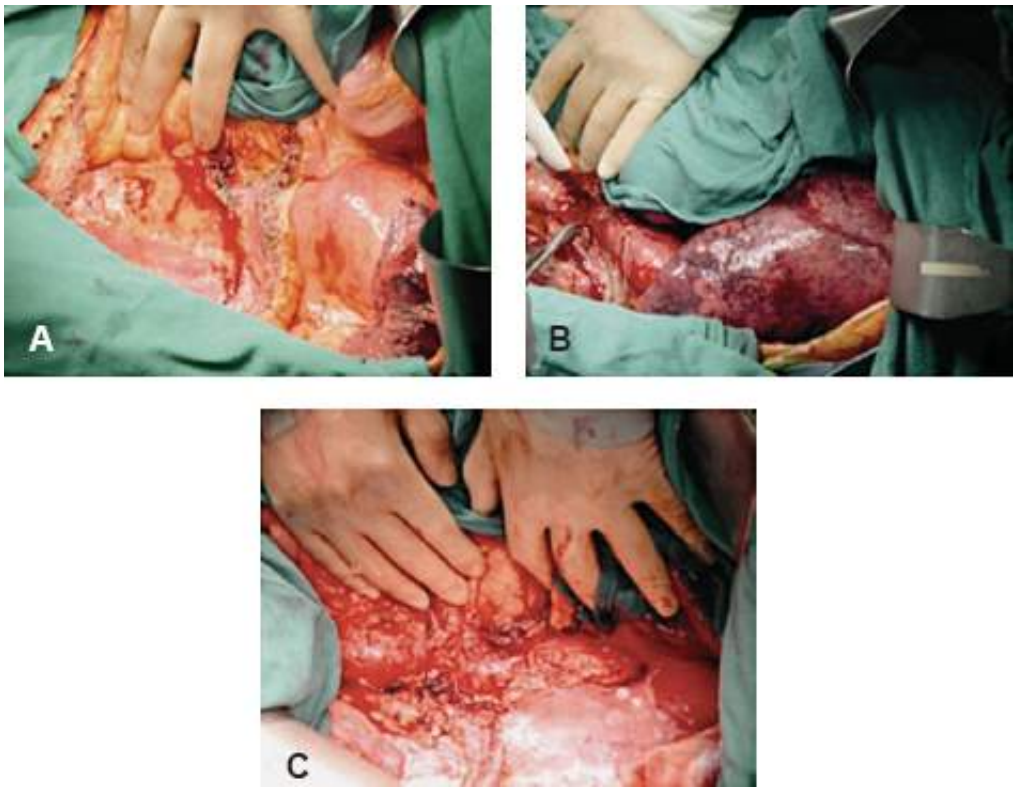

Figura 58.10 Fotografia intraoperatória. **A.** Abordagem retroperitoneal da aorta abdominal após incisão circular no diafragma com rotação medial das vísceras. **B.** Isolamento da aorta abdominal. **C.** Aorta torácica descendente e abdominal isoladas. Paciente pronto pra ser colocado em assistência circulatória.

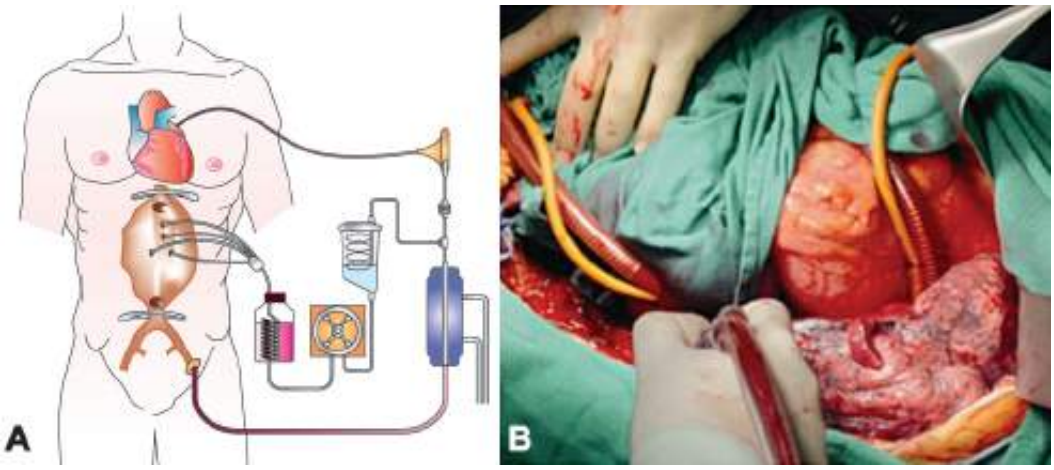

Figura 58.11 **A.** Desenho esquemático do paciente submetido a correção do aneurisma toracoabdominal utilizando-se dos recursos da assistência circulatória da CEC. **B.** Fotografia intraoperatória das cânulas da assistência circulatória instaladas na veia pulmonar inferior esquerda e aorta distal.

A assistência circulatória ou a CEC podem ser realizadas por meio de cânula inserida diretamente pela veia

pulmonar inferior esquerda e artéria femoral esquerda ou aorta distal (podendo-se utilizar a veia femoral esquerda para drenagem venosa) (Figura 58.11).

A correção da aorta é feita de modo escalonado, com clampeamento progressivo na aorta conforme vão sendo realizadas as anastomoses. Depois de iniciada a assistência circulatória, o clampe proximal é colocado após a emergência da artéria subclávia esquerda e outro mais distal, na aorta torácica média descendente. A área aórtica compreendida entre as duas pinças é aberta e as paredes são reparadas. O enxerto tubular selecionado é suturado na aorta proximal, o clampe na aorta torácica média descendente é removido e posicionado na aorta abdominal infrarrenal. As artérias intercostais inferiores de aproximadamente T8-L2 serão preservadas *in situ* e reimplantadas no enxerto em ilha sempre que possível (laterolateral). Após o término do reimplante das intercostais, o clampe proximal é removido e recolocado após a última anastomose, restaurando o fluxo das artérias intercostais. A seguir identificam-se os óstios do tronco celíaco, da mesentérica superior e das artérias renais. É frequente, nesse momento, a infusão de soluções renoplégicas, de modo intermitente, a fim de conferir proteção renal. O tronco celíaco e a mesentérica superior podem ser mantidos perfundidos com sangue durante a CEC. A seguir são implantados os vasos abdominais citados conjuntamente ou individualmente, a depender da distância que os separam entre si. Restabelecido o fluxo visceral com o reposicionamento distal do clampe, conclui-se o procedimento com a anastomose distal na aorta abdominal ou nas ilíacas conforme a extensão da doença (Figura 58.12).

O controle rigoroso da pressão liquórica deve persistir até as primeiras 72 h, e a analgesia intensa por cateter peridural deve permanecer enquanto for necessária.

Com o recente desenvolvimento e uso clínico das próteses vasculares autoexpansíveis, os *stents* de aorta são hoje a opção terapêutica com possibilidade de resolução da maioria das doenças da aorta descendente com menor incidência de paraplegia e mortalidade, proporcionando recuperação mais precoce aos pacientes (Figura 58.13). As limitações desse tipo de tratamento estão relacionadas com as características anatômicas dos locais de ancoragem das endopróteses e das vias de acesso por onde serão introduzidas.

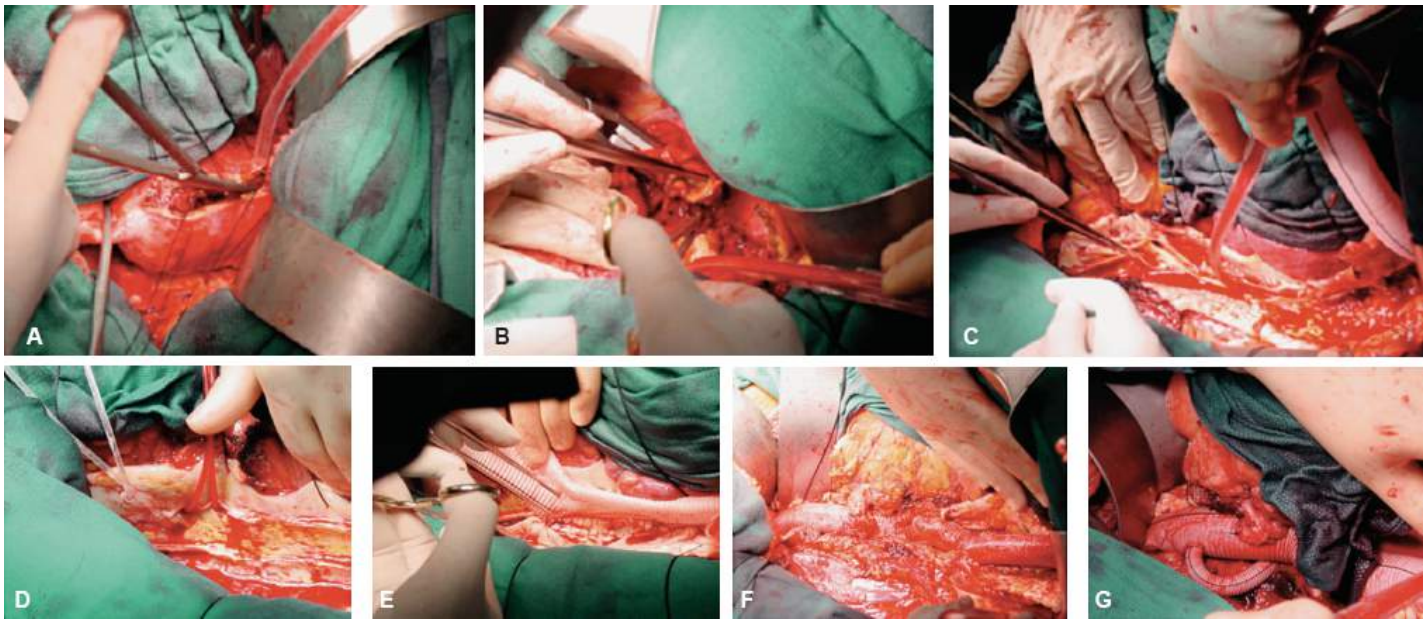

Figura 58.12 Fotografia intraoperatória da operação para a correção do TAAA. **A.** Em assistência circulatória, com o clampeamento proximal da aorta após a artéria subclávia esquerda e da aorta torácica média descendente, a aorta é abordada. **B.** Preparo da aorta (boca proximal) para anastomose T-T com o enxerto tubular. **C.** Após a sutura proximal, os segmentos da aorta torácica distal e abdominal são preparados para a correção do TAAA. **D.** Identificação das artérias viscerais seguida da perfusão intermitente das artérias renais com solução cristaloide fria e perfusão contínua do tronco celíaco e artéria mesentérica superior com o sangue. **E.** Reimplante em ilha (laterolateral) das artérias intercostais T8-L1 no enxerto tubular. **F.** Aspecto final da "neo" aorta do paciente, com reimplante da artéria renal esquerda separada dos outros três vasos pela distância entre eles. **G.** Aspecto final da "neo" aorta de outro paciente, com reimplante da artéria renal esquerda direto na prótese e da artéria renal direita interposta com enxerto tubular mais fino.

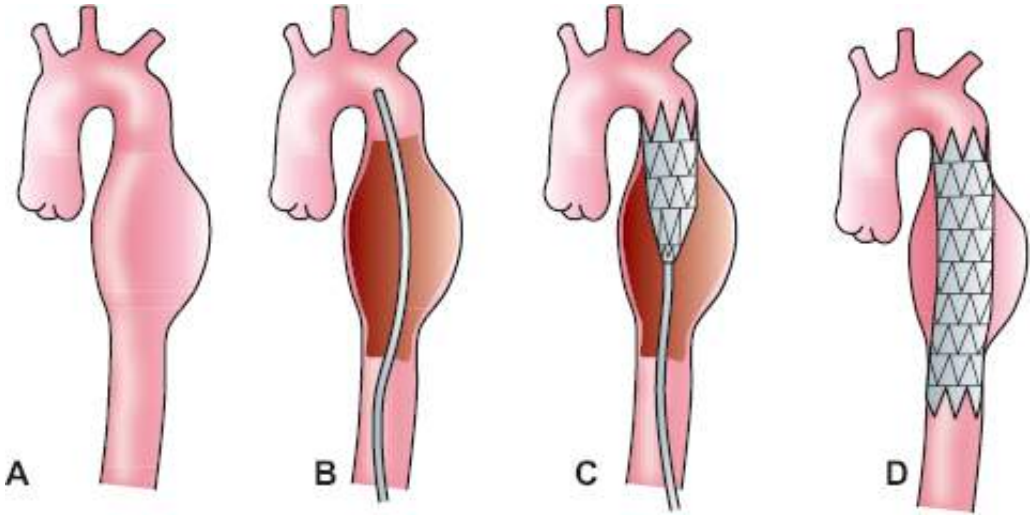

Figura 58.13 Desenho esquemático da utilização do *stent* de aorta na correção das doenças da aorta descendente (aneurisma, dissecção, UAP ou HIM – o tratamento endovascular com prótese autoexpansível é recurso alternativo às interposições de tubo de Dacron). **A.** Desenho esquemático do aneurisma da aorta descendente. **B.** Introdução do cateter-guia pela artéria femoral esquerda. **C.** Introdução endovascular do dispositivo (*stent*). **D.** Desenho do *stent* de aorta aberto, excluindo o aneurisma da aorta descendente da circulação.

Capítulo 59

Doenças Vasculares das Extremidades | Arterial, Venosa e Linfática

Aneurisma da Aorta Abdominal

Cid José Sitrângulo Jr. e Paulo Kauffman

Introdução

O aneurisma da aorta é uma doença de grande interesse médico por ser potencialmente fatal, mas passível de tratamento adequado, que evita o risco das complicações graves decorrentes de sua evolução natural. Sua principal complicação é a ruptura, com consequente sangramento profuso, muitas vezes provocando o óbito. Segundo Collin *et al.*, 1,3% dos óbitos em homens acima de 65 anos de idade são decorrentes da ruptura de aneurismas aórticos.[1] Sua correção cirúrgica, quando ainda íntegros, pode evitar muitos desses óbitos. É importante ressaltar que os pacientes submetidos, com sucesso, ao tratamento cirúrgico eletivo do aneurisma da aorta têm a mesma perspectiva de sobrevida que os demais indivíduos de sua faixa etária. No entanto, quando ocorre a ruptura, apenas um em cada três consegue chegar ao hospital com vida para ser submetido à cirurgia de emergência, a qual apresenta altos índices de mortalidade, em torno de 50 a 60%.

Epidemiologia

A prevalência do aneurisma da aorta abdominal é maior nos homens do que nas mulheres na proporção de 2:1 a 3:1, sendo mais frequente em brancos. Sua incidência está aumentando progressivamente, não só pela maior facilidade de detecção com o uso rotineiro de ultrassonografia abdominal, mas também pelo aumento da faixa etária média das populações estudadas, uma vez que o desenvolvimento dessas dilatações ocorre preferencialmente a partir da sexta década de vida.

Etiologia

A presença de placas ateromatosas com calcificação parietal, nos pacientes portadores de aneurisma da aorta infrarrenal, apontava para a possibilidade de degeneração aterosclerótica da parede aórtica como a principal causa do desenvolvimento dos aneurismas. No entanto, recentes evidências clínicas e bioquímicas vêm sugerindo fortemente a presença de outros fatores como causas etiológicas principais dessa degeneração.

Múltiplos estudos genéticos têm classificado o aneurisma da aorta abdominal como doença familiar. A constatação de que homens com parentes de primeiro grau, portadores de aneurisma de aorta abdominal, têm risco 10 vezes maior de desenvolvê-lo, proporciona um forte argumento para o componente genético.

Mutações no gene para o pré-colágeno tipo III, precursor da maior proteína estrutural da parede aórtica, são a causa de aneurisma de aorta em muitas famílias. Variações genéticas no cromossomo 16 têm sido relatadas em pacientes portadores de aneurisma da aorta abdominal, resultando em aumento da atividade de alfa-2 haptoglobulina, a qual provoca aceleração da hidrólise das fibras de elastina pelas elastases, facilitando a degeneração parietal.[2]

Outra linha de pesquisa sobre a etiologia dos aneurismas aórticos focaliza defeitos estruturais da parede arterial causados por proteólise aumentada. Assim foi demonstrada elevada atividade da colagenase na parede aórtica de

pacientes portadores de aneurisma, com maior intensidade, ainda, nos casos em que ocorreu ruptura.[3]

Alguns pacientes apresentam diminuição da enzima alfa-1-antitripsina, o maior inibidor da elastase, de forma que esse desequilíbrio parece ser preponderante no desenvolvimento da dilatação aórtica. Foi demonstrado também que essa alteração bioquímica é decorrente de uma predisposição genética, o que entrelaçaria a teoria enzimática com a teoria genética no desenvolvimento dos aneurismas aórticos.[4]

Outra possibilidade etiológica na gênese dos aneurismas aórticos estaria relacionada com anormalidades no metabolismo do cobre. O cobre é importante para a realização das ligações moleculares do colágeno e elastina, que formam a matriz extracelular da parede aórtica. A deficiência de cobre, que é cofator da metaloenzima lisil oxidase, poderia resultar em diminuição da formação de colágeno e elastina e enfraquecimento da parede aórtica, contribuindo, portanto, para sua dilatação.[5] A presença do genótipo *matrix-metaloproteinase-9* (MMP-9) pode ser considerada um marcador genético para o aneurisma da aorta abdominal.[6] Outros estudos têm relacionado o importante papel da nicotina como estimulador da expressão das MMPs na parede vascular, induzindo a angiogênese nos tecidos aneurismáticos.[6]

Como se vê, a ideia da etiologia arteriosclerótica para a maioria dos aneurismas aórticos deve ser repensada, agora não mais em termos de causa principal, mas como possível fator associado, ou eventualmente, meramente incidental.

Patogenia

A aorta infrarrenal é a localização mais frequente dos aneurismas arteriais. Este fato pode ser correlacionado ao somatório de alguns fatores que provavelmente contribuem para essa ocorrência: o diâmetro interno da aorta, desde sua origem, no tórax, até sua bifurcação, diminui progressivamente, de forma que a tensão mural está aumentada no segmento infrarrenal. Este fenômeno se intensifica nos portadores de hipertensão arterial. Além disso, a relação de fibras elásticas e musculares da camada média distal é diferente, com menor quantidade de fibras elásticas quando comparada com outros territórios arteriais, o que lhe confere menor complacência parietal, especialmente na região infrarrenal. Acresce-se a isso o fato de que a nutrição parietal através dos *vasa vasorum* ser muito pobre na aorta infrarrenal, de forma que a associação desses fatores anatomofisiológicos pode favorecer, em determinadas condições, a degeneração aneurismática da parede aórtica.[7]

A degeneração parietal origina dilatação da parede aórtica que, geralmente, é fusiforme, iniciando-se logo abaixo da emergência das artérias renais e prolongando-se até a bifurcação. Muitas vezes, as artérias ilíacas estão acometidas no mesmo processo, podendo, em algumas situações, a dilatação das ilíacas ser mais importante que a da aorta. Em outros casos, bem menos frequentes, a dilatação aórtica pode ser sacular, denotando um ponto ou região localizada de maior fraqueza de parede, possivelmente com maior tendência à ruptura do que as dilatações fusiformes. Considera-se a aorta abdominal como aneurismática quando seu diâmetro transversal máximo é igual ou superior a 3 cm; no entanto, por se tratar de média ponderal em modelo biológico, as variações, de acordo com o biotipo, devem ser consideradas em cada caso.

História natural

O controle da evolução do aneurisma da aorta leva em consideração seu diâmetro e mais especificamente seu ritmo de crescimento, porque já foi demonstrado de forma definitiva que o aneurisma, após seu diagnóstico inicial, cresce progressivamente na maioria das vezes, e quanto maior for seu diâmetro, maiores as probabilidades de ruptura. Antes de o tratamento cirúrgico estar estabelecido, demonstrou-se que a sobrevida em 5 anos, após o diagnóstico de aneurisma de aorta, era de apenas 20%.[8] Por outro lado, o risco de mortalidade cirúrgica na correção eletiva dos aneurismas aórticos, atualmente, situa-se em torno de 5%.[9] Portanto, a decisão de operar um paciente portador de aneurisma de aorta deve se basear na premissa de que o risco de morte por complicação do aneurisma seja maior do que o risco da operação para sua correção.

Para se poder avaliar melhor o risco de ruptura, de acordo com suas dimensões, Darling *et al.* realizaram estudo de necropsias em portadores de aneurismas não operados, demonstrando que 60% daqueles com mais de 10 cm de diâmetro sofreram ruptura, o mesmo ocorrendo com 45% dos que tinham de 7 a 10 cm. Entretanto, observaram ocorrência apreciável de ruptura em dilatações menores: 25% nos aneurismas medindo entre 4 e 5 cm e 10% naqueles com menos de 4 cm de diâmetro.[10] Outros estudos clínicos, entretanto, mostraram que o risco de ruptura

de aneurismas aórticos, com menos de 5 cm de diâmetro, é muito pequeno. Cronenwett *et al.* calcularam, embasados em estudo prospectivo de acompanhamento clínico de pacientes com aneurismas aórticos entre 4 e 6 cm de diâmetro, um risco de mortalidade, por ruptura, de 5% ao ano.[11] Szilagyi *et al.* demonstraram, de forma irrefutável, o maior risco de ruptura nos aneurismas maiores, ao relatar taxa de ruptura de 16% nos aneurismas com menos de 6 cm de diâmetro, comparada com taxa de 51% para os aneurismas com mais de 6 cm de diâmetro.[12]

De uma forma geral, e de acordo com os dados disponíveis atualmente, pode-se prever taxa de ruptura, aos 5 anos de evolução, para os aneurismas de 7 cm ou mais, superior a 75%. Para aqueles de 6 cm, esta taxa, aos 5 anos de evolução, é de 35%, e para aneurismas entre 5 e 5,9 cm é de, aproximadamente, 25%. Para os aneurismas com menos de 5 cm de diâmetro a taxa de ruptura, em 5 anos, é substancialmente menor.

O ritmo de crescimento dos diâmetros anteroposterior e transversal dos aneurismas da aorta abdominal pode variar de 0,2 a 0,8 cm ao ano, tendo, em média, um crescimento anual de 0,4 cm. Uma pequena parcela dos aneurismas, entretanto, pode permanecer estável, praticamente sem crescimento por períodos superiores a 1 ano. Quando se estratifica seu ritmo de crescimento, de acordo com o seu tamanho, parece haver maior crescimento nos aneurismas de maiores dimensões do que nos pequenos. Por outro lado, pode ocorrer ruptura em aneurismas que não demonstravam crescimento nos últimos acompanhamentos clínicos.

Como vemos, o risco de ruptura do aneurisma aórtico aparece como principal justificativa para a cirurgia profilática, uma vez que o prognóstico, após ruptura, é ruim, com taxas de mortalidade que podem chegar a 90%; mesmo nos pacientes em que é possível realizar a cirurgia de emergência, a taxa de mortalidade situa-se em torno de 60%.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes com aneurisma da aorta abdominal é assintomática. O diagnóstico nesses casos é feito por exames clínicos de rotina ou investigação de queixas abdominais de outra natureza, principalmente quando é solicitada ultrassonografia abdominal. Raramente o aneurisma pode ser descoberto em laparotomias realizadas por outras causas.

Nos pacientes que procuram assistência médica devido ao próprio aneurisma, a queixa mais frequente é dor abdominal ou lombar, espontânea, que, geralmente, é mais intensa à palpação da aorta. Algumas vezes, o próprio paciente descobre massa pulsátil no abdome e nesses casos, geralmente, o aneurisma já apresenta dimensões avantajadas.

Complicações do aneurisma aórtico podem constituir a primeira manifestação de quadros que levem ao diagnóstico não suspeitado. Exemplo disto são as microembolizações que podem ocorrer nos membros inferiores a partir da fragmentação de trombos parietais ou placas de ateroma, e que produzem isquemia distal, em um ou mais dedos dos pés. Compressão de estruturas abdominais pelo aneurisma podem também causar sintomas, como é o caso das compressões gástrica e duodenal, que se manifestam por quadros dolorosos, com náuseas, vômitos e perda de peso. A compressão ureteral sintomática, com hidronefrose, pode ocorrer, mais frequentemente, quando a dilatação principal é das artérias ilíacas, ou nos quadros de aneurisma inflamatório da aorta abdominal. A queixa principal é de dor lombar, disúria e infecções urinárias de repetição. A erosão de corpo vertebral pelo aneurisma pode provocar dores lombares de forte intensidade, que algumas vezes são confundidas com patologias próprias da coluna vertebral ou hérnia discal.

A trombose aguda do aneurisma da aorta é acontecimento raro, que origina quadro isquêmico extremamente grave de membros inferiores, com alterações metabólicas também importantes. A ruptura do aneurisma para o interior da veia cava inferior provoca formação de fístula arteriovenosa de alto débito, com as consequentes alterações hemodinâmicas que propiciam o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão venosa de membros inferiores. Raramente pode ocorrer erosão da parede duodenal provocada pelo crescimento e ruptura de aneurisma de aorta, produzindo fístula aortoentérica, com quadro de hemorragia digestiva alta de graves consequências, frequentemente fatal.

Quando o aneurisma rompe para a cavidade peritoneal, o sangramento é de grande vulto, com choque hemorrágico e, na maioria das vezes, o paciente sequer chega com vida ao hospital. Se a ruptura ocorrer na parede posterior da aorta, no retroperitônio, existe maior probabilidade de tamponamento temporário do hematoma pelas estruturas vizinhas, o que, em algumas situações, permite ao paciente chegar ao hospital sem alterações

hemodinâmicas graves, aumentando as probabilidades de sucesso na correção cirúrgica. De qualquer forma, pacientes que apresentam quadro súbito de dor abdominal, massa pulsátil e instabilidade hemodinâmica ou choque devem ser imediatamente considerados como portadores de aneurisma roto. Os pacientes que apresentam tumor pulsátil abdominal e que manifestam quadro súbito de dor na projeção da aorta devem ser considerados como portadores de aneurisma, em provável processo de expansão, com risco de ruptura, portanto também merecendo tratamento urgente.

A associação de aneurisma de aorta abdominal com doença arterial obstrutiva periférica é frequente. Collin e Walton relataram prevalência de 15% de aneurisma aórtico em pacientes portadores de claudicação intermitente de membros inferiores, contra prevalência de 4,5% nos pacientes sem sinais de doença arterial nos membros inferiores.[2] A ocorrência de aneurismas arteriais em outras localizações também deve ser investigada, principalmente na artéria poplítea, nos portadores de aneurisma da aorta, uma vez que, nesses pacientes, existe tendência à dilatação arterial em outros territórios.

Fatores de risco para a arteriosclerose, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo também estão correlacionados estatisticamente com maior incidência de aneurisma de aorta abdominal.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes em que é feito o diagnóstico de aneurisma de aorta são assintomáticos. Por outro lado, o exame físico falha em uma porcentagem relativamente elevada de casos na detecção de dilatações aórticas. Nos pacientes obesos, a dificuldade em perceber hiperpulsatilidade aórtica é comum, mas nos magros é possível delimitar o trajeto abdominal da aorta dilatada. Nesses casos pode-se ter ideia da extensão do aneurisma pela palpação profunda do abdome. O sinal de DeBakey é considerado positivo quando, à palpação abdominal, constata-se que a dilatação aórtica atinge o nível do gradeado costal, significando comprometimento dos ramos viscerais. Quando o limite superior do aneurisma é bem definido à palpação abdominal, a dilatação aórtica está situada abaixo das artérias renais.

A radiografia simples de abdome pode surpreender a presença de aneurisma de aorta através das calcificações parietais que eventualmente ocorrem na parede aórtica; entretanto, deixou de ser exame rotineiro na avaliação dos aneurismas.

A ultrassonografia e o eco-Doppler colorido são os exames iniciais na pesquisa ou confirmação de suspeita diagnóstica de aneurisma. São exames relativamente simples, de fácil execução, e que dão informações fundamentais sobre o tamanho da aorta em cortes longitudinais e transversais. Além disso, mostram aspectos intraluminares da parede e do trombo mural. No entanto, não fica bem clara, na maioria das vezes, a associação do aneurisma às artérias viscerais e aos órgãos que têm relação de contiguidade com a aorta. Embora possa fornecer imagens confiáveis na avaliação do diâmetro do aneurisma, o ciclo cardíaco pode provocar variabilidade na avaliação dessas imagens. Portanto, se não é o melhor exame para programação cirúrgica, a ultrassonografia é o principal método de avaliação para os pacientes portadores de aneurisma em seguimento clínico periódico (Figura 59.1).

A tomografia computadorizada (TC) é considerada hoje o exame que fornece as melhores informações de imagem sobre o aneurisma da aorta.[13] Pode ser realizada com ou sem a utilização de substância de contraste, se houver contraindicação para isto (Figura 59.2). Além de indicar as medidas exatas do diâmetro do aneurisma, a TC demonstra a relação topográfica da aorta com as demais estruturas retroperitoneais e intraperitoneais, além de possíveis anomalias tópicas vasculares ou de órgãos retroperitoneais, que podem ser importantes no planejamento cirúrgico. Através dos cortes longitudinais seriados, é possível identificar a relação do colo do aneurisma com as artérias renais e demais artérias viscerais, assim como as condições das artérias ilíacas (Figura 59.3). Características da parede aórtica ou visualização de hematoma periaórtico são outras informações importantes em decisão clínica obtidas por TC (Figura 59.4).

A evolução tecnológica permite hoje a reconstrução tomográfica tridimensional da aorta, a partir das aquisições de imagem em cortes transversais. Embora utilize maior quantidade de contraste nefrotóxico, a angiotomografia oferece detalhes impressionantes do contorno aórtico e de seus ramos viscerais, elucidando dúvidas sobre o diagnóstico e o procedimento terapêutico. Nos casos em que a opção de intervenção sobre o aneurisma é a correção endovascular, a angiotomografia é praticamente indispensável, pois fornece os detalhes necessários não só para a confirmação das condições anatômicas para a realização da intervenção como as medidas para escolha da

endoprótese adequada. Todos esses motivos justificam o uso rotineiro da TC na avaliação pré-operatória do aneurisma da aorta (Figura 59.5). Por outro lado, a angiotomografia tem sido o principal exame de imagem no acompanhamento pós-operatório da correção endovascular do aneurisma da aorta abdominal.[14]

A ressonância magnética (RM) vem se firmando também como excelente método de diagnóstico para o aneurisma da aorta. Fornece imagens semelhantes às da TC em cortes transversais, sagitais e coronais, e tem a vantagem de não utilizar meio de contraste alergênico (gadolínio), podendo ser considerada exame não invasivo (Figura 59.6). Entretanto, por utilizar campo magnético no mecanismo de obtenção de imagem, pacientes portadores de marca-passo cardíaco ou próteses metálicas estão proibidos de se submeterem a esse exame. Pacientes claustrofóbicos também têm dificuldade de permanecer no tubo do aparelho durante o tempo requerido para a aquisição das imagens. Entretanto, nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica, o uso do gadolínio pode causar um grave efeito colateral que é a fibrose nefrogênica sistêmica, com rápida e acentuada piora da função renal, além de outros efeitos sistêmicos, podendo inclusive levar ao óbito. Dessa forma, está formalmente contraindicada nesses casos. Por outro lado, a realização da angiorressonância magnética sem contraste pode ser uma alternativa útil nos pacientes que não podem se submeter à angiotomografia.[15]

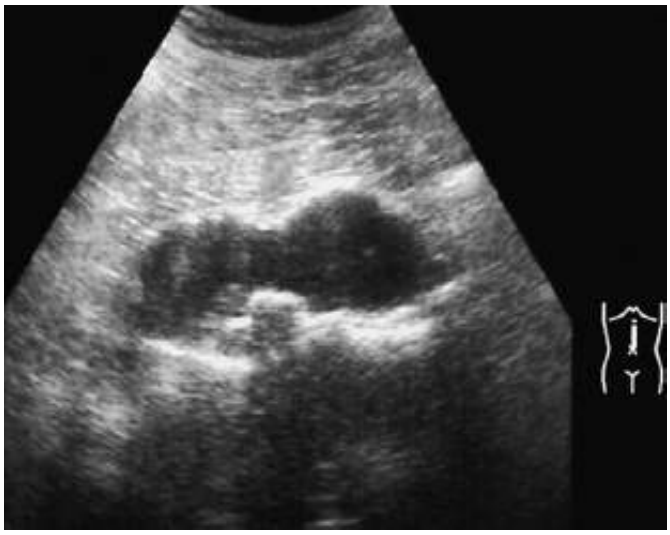

Figura 59.1 Ultrassonografia de aneurisma de aorta abdominal e artérias ilíacas em corte longitudinal.

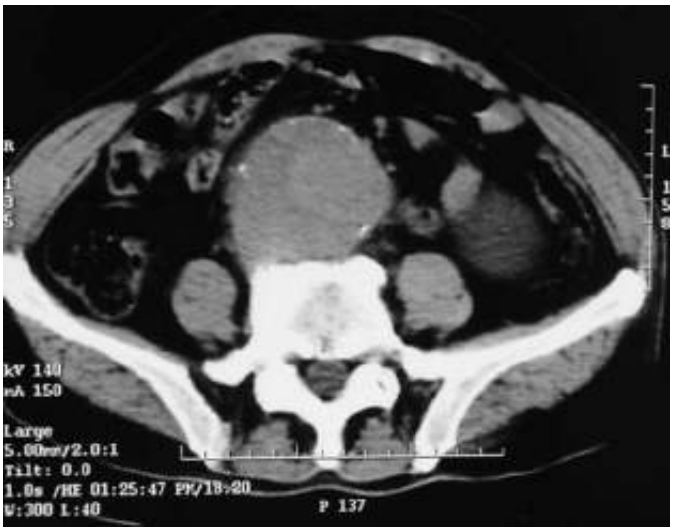

Figura 59.2 Tomografia computadorizada (TC) sem contraste mostrando aneurisma de aorta abdominal próximo à bifurcação.

Figura 59.3 Tomografia computadorizada (TC) mostrando aneurisma de aorta toracoabdominal com dilatação ao nível do tronco celíaco.

Figura 59.4 Tomografia computadorizada (TC) contrastada mostrando aneurisma de aorta infrarrenal com paredes intensamente calcificadas. Observam-se também trombos murais e lúmen com contraste.

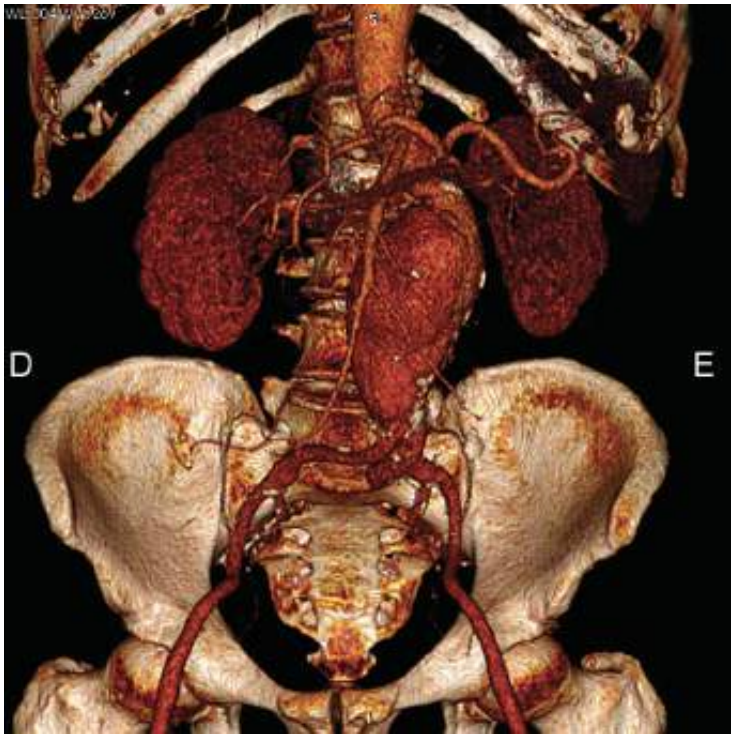

Figura 59.5 Angiotomografia com reconstrução tridimensional mostrando aneurisma da aorta infrarrenal.

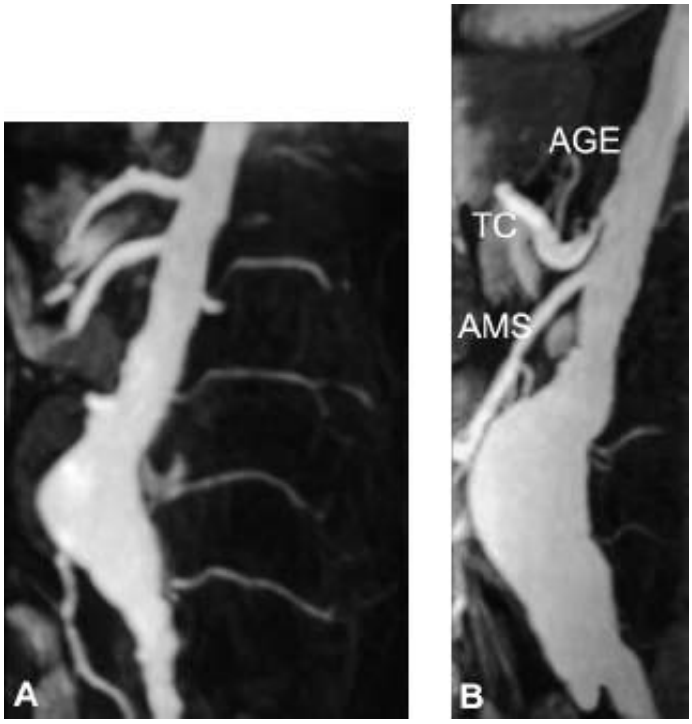

Figura 59.6 Angiorressonância nuclear magnética mostrando aneurisma de aorta infrarrenal e ramos viscerais livres de acometimento. AGE = artéria gástrica esquerda; AMS = artéria mesentérica superior; TC = tronco celíaco.

A aortografia, que no passado foi o principal exame de avaliação pré-operatória dos pacientes portadores de aneurisma de aorta, hoje ocupa uma posição secundária no armamentário diagnóstico. Por exigir cateterismo arterial e utilização de contraste alergênico e nefrotóxico, torna-se exame invasivo, passível de maiores complicações que os demais. Além do mais, não fornece informações fidedignas do tamanho do aneurisma, visto que só o lúmen arterial, geralmente ocupado por trombos murais, é bem definido. Fica reservada a solicitação de aortografia digital apenas para os casos em que se deseja estudar mais detalhadamente os troncos viscerais, principalmente nos aneurismas toracoabdominais, ou nos casos de obstruções arteriais concomitantes com aneurisma, para melhor programar o tipo de revascularização a ser realizada.

Tratamento

A abordagem terapêutica do aneurisma da aorta vem passando, nesta última década, por profundas mudanças nos conceitos inicialmente estabelecidos para o seu tratamento. O grande e contínuo desenvolvimento da cirurgia endovascular não só ampliou as opções de tratamento intervencionista, mas também provocou a rediscussão das indicações cirúrgicas.[16] Na atual fase dos conhecimentos, os cirurgiões vasculares estão diante da seguinte problemática em relação aos pacientes com indicação de tratamento intervencionista do aneurisma da aorta: realizar a operação cirúrgica convencional aberta, cujos riscos operatórios e resultados imediatos e tardios são sobejamente conhecidos ou optar pela correção endovascular, mais recente e portanto ainda sem uma ideia definitiva da sua evolução a longo prazo, porém com risco imediato muito diminuído. Outro aspecto importante que deve ser considerado também nessa decisão terapêutica é o fato de o tratamento por cirurgia aberta, quando bem-sucedido, ser praticamente definitivo, ao passo que o tratamento endovascular exige seguimento clínico e radiológico permanente, com possibilidade de reintervenção em determinadas situações.

A indicação de tratamento intervencionista eletivo do aneurisma aórtico está fundamentada na prevenção de complicações inerentes à sua evolução natural, das quais a mais importante, sem dúvida, é a possibilidade de ruptura. Dessa forma, a consideração principal que deve ser feita é a confrontação do risco de ruptura do aneurisma com o risco do procedimento operatório ou endovascular em si. A partir do desenvolvimento dos métodos de diagnóstico por imagem foi possível estabelecer correspondência entre tamanho do aneurisma e risco de ruptura, de maneira que a indicação de tratamento intervencionista ficou mais racional. Existe certo consenso hoje, reforçado por dois grandes estudos prospectivos randomizados – The United Kingdom Small Aneurysm Trial e o Aneurysm Detection and Management Study (ADAM) – de que o acompanhamento clínico dos pacientes com aneurismas

medindo de 4 a 5,5 cm de diâmetro é seguro, não resultando a operação precoce em vantagem em termos de sobrevida.[17] Acima dessa medida, a correção cirúrgica ou endovascular deve ser, em princípio, realizada. É importante considerar-se a ressalva de que se houver expansão do diâmetro maior do aneurisma superior a 0,6 cm em 1 ano, o risco de ruptura torna-se maior, mesmo nos aneurismas de menor calibre. Para aneurismas com diâmetro superior a 6 cm, quanto maior a medida, proporcionalmente maior será o risco de ruptura.

A definição do momento exato de indicar o tratamento intervencionista, entretanto, leva em consideração outros importantes fatores ligados à condição clínica dos pacientes. A idade avançada, doenças de base descompensadas, cardíacas, pulmonares ou renais, ou outras situações clínicas que aumentem o risco de procedimentos invasivos podem influenciar na decisão e retardar ou contraindicar a operação, independentemente do diâmetro do aneurisma. Por outro lado, a boa condição clínica pode ser justificativa para antecipar o tratamento intervencionista de aneurismas menores. A avaliação cardiológica tem importância central na decisão sobre o momento e o tipo de intervenção sobre o aneurisma, pois os eventos coronarianos são responsáveis por 60% das complicações pós-operatórias fatais. Nesse sentido, a estratificação do risco cardiológico pré-operatório faz parte do protocolo de indicação cirúrgica.

Tratamento cirúrgico e endovascular

A cirurgia aberta é o método clássico de correção do aneurisma da aorta abdominal. Pode ser realizada em praticamente todos os casos em que haja indicação de intervenção, com taxa de mortalidade operatória média estimada em 5% (2 a 12%, dependendo de vários fatores como volume de operações do serviço e experiência do cirurgião).[18] Nos aneurismas toracoabdominais a correção é bem mais complexa, pois envolve o pinçamento e reconstrução dos ramos viscerais e medulares da aorta, acrescentando riscos ao procedimento. Apesar disto, a mortalidade não difere significativamente dos aneurismas abdominais, podendo variar de 5 a 15%. Em termos de morbidade, entretanto, a diferença é importante em função da possibilidade de isquemia medular que pode resultar em paraplegia em torno de 10% dos casos operados e das complicações isquêmicas renais.

O tratamento endoluminal constitui nova modalidade para correção do aneurisma da aorta, permitindo a inclusão de uma prótese no lúmen da aorta, fixada por *stents*, e excluindo o aneurisma da circulação, por meio de via de acesso femoral. Utilizando-se essa técnica, em que não é necessário laparotomia e nem mesmo pinçamento da aorta bloqueando temporariamente a circulação dos membros inferiores, o porte do procedimento tornou-se obviamente menor. Isto implica diminuição de riscos para os pacientes e recuperação mais rápida. Não significa, entretanto, que possa ser aplicada em todos os casos, e muito menos que não esteja sujeita a complicações graves. Existem duas preocupações principais com o implante de endopróteses para correção de aneurisma de aorta: a durabilidade do procedimento e a possibilidade a curto e médio prazo da ocorrência de complicações resultantes da própria prótese ou do aumento do diâmetro da aorta no local do implante. Esses dois fatores exigem que haja seguimento rigoroso por meio de métodos de diagnóstico por imagem para acompanhamento pós-operatório, fato que não é obrigatório no procedimento cirúrgico convencional.

De modo geral, a indicação da técnica endoluminal depende da morfologia do aneurisma e do estado geral do paciente. São considerados aneurismas com morfologia favorável para implante de endoprótese aqueles que têm colo longo e pouca tortuosidade abaixo das artérias renais, além de artérias ilíacas também pouco tortuosas, que permitam a passagem do dispositivo endovascular com facilidade. Os aneurismas que englobam ramos viscerais da aorta podem ser corrigidos por essa técnica, no entanto exigem endopróteses customizadas e aumentam sobremaneira as dificuldades técnicas para o seu implante.[19] Em relação ao estado clínico do paciente, é praticamente consenso que nos casos mais graves e principalmente com idade avançada, a técnica endoluminal tem sua indicação máxima. Nos pacientes de baixo risco e faixa etária mais baixa, a decisão sobre indicação de correção endoluminal deve ser ponderada individualmente, em conjunto com o paciente, após exposição detalhada das vantagens e desvantagens de cada método.

É essencial o acompanhamento rigoroso dos pacientes submetidos à correção endoluminal do aneurisma da aorta, com a realização de TC a cada 3 meses, no primeiro ano, e a cada 6 meses nos anos seguintes. Na eventualidade de ser detectado, nessas avaliações, vazamento de sangue para o saco aneurismático, nova intervenção deve ser indicada para correção. Da mesma forma, se houver aumento do diâmetro do aneurisma, constatado pela TC tardia, a hipótese mais provável é a exclusão incompleta do aneurisma, que também deve ser corrigida. Apesar de ser técnica relativamente recente, já existem séries de pacientes na literatura que apontam índices de sucesso

imediato de 70 a 95% na correção endoluminal do aneurisma da aorta abdominal.[20,21] Estudos atuais com consideráveis casuísticas de correção endovascular eletiva do aneurisma da aorta abdominal confirmam resultados que justificam a tendência a uma utilização cada vez mais liberal dessa técnica.[22,23] Até mesmo nos casos de aneurisma roto da aorta abdominal, nos quais a cirurgia aberta convencional ainda predomina nas indicações de urgência, já há vários grupos importantes na literatura internacional sugerindo a correção endoluminal como primeira opção, quando possível.[24]

Aneurismas Arteriais Periféricos

Paulo Kauffman

O aneurisma é uma dilatação focal de uma artéria com aumento de seu diâmetro normal em pelo menos 50%. O aneurisma arterial periférico predomina nos membros inferiores, acometendo principalmente as artérias poplíteas e femorais.

Aneurismas da artéria poplítea

É o mais frequente dos aneurismas periféricos e o segundo em frequência no homem, perdendo somente para o aneurisma da aorta; diferentemente desse aneurisma, que implica risco de vida para o paciente, o da artéria poplítea representa risco de perda de membro, pois suas principais complicações são de caráter isquêmico.

Etiopatogenia

A grande maioria dos aneurismas poplíteos é de etiologia degenerativa, sendo ocasionalmente de origem infecciosa ou traumática; nos traumas arteriais, a lesão do vaso provoca extravasamento sanguíneo com formação de pseudoaneurismas.

Evolução natural

O acompanhamento clínico dos aneurismas poplíteos tem mostrado altos índices de complicações. Wychulis *et al.*, acompanhando clinicamente 94 pacientes com aneurismas não complicados, relataram complicações em 31%, três dos quais tiveram o membro amputado.[1] Em 1991, Dawson *et al.* relataram que em 57% dos aneurismas assintomáticos, que foram tratados de maneira conservadora, desenvolveram-se complicações, e a maioria delas ocorreu nos primeiros 2 anos de seguimento. Calcularam que a probabilidade de ocorrer complicações aumentava com o tempo, chegando a 74% em 5 anos.[2] Esse mesmo grupo fez uma revisão dos trabalhos publicados desde 1980 na literatura de língua inglesa, em que, no total, foram incluídos 1.673 pacientes em 29 estudos, verificando que o risco de complicações isquêmicas dos aneurismas da poplítea que receberam tratamento conservador variou de 8 a 100%, sendo em média de 36%, dependendo da seleção dos pacientes e da duração do seguimento.[3]

Incidência e doenças associadas

O aneurisma da artéria poplítea ocorre predominantemente no homem. Em nossa experiência, em 112 pacientes tratados cirurgicamente, somente seis eram mulheres.[4] Em trabalho anterior por nós publicado,[5] a casuística era composta somente de pacientes do sexo masculino. Como sua etiologia mais frequente é a degeneração da parede arterial, esses aneurismas prevalecem em pacientes acima dos 55 anos e, em número significativo de casos, são acompanhados de manifestações isquêmicas em outros setores do organismo. Em nossa série, cardiopatia isquêmica estava presente em 25% dos pacientes e insuficiência vascular cerebral, em 11%; a associação de hipertensão arterial e aneurisma poplíteo foi a mais frequente, tendo ocorrido em mais da metade de nossos casos, ao passo que a associação com diabetes ocorreu em somente 13%. Aneurisma de aorta foi observado em 28% de nossos pacientes,[4] índice baixo quando comparado com o relatado por outros autores, que atinge 35 a 50%.[1,6,7] Existem relatos de que essa associação é mais frequente quando o aneurisma da poplítea é bilateral, alcançando até 70%, observação esta que também foi por nós constatada.[4,8] Pacientes que apresentam aneurisma de poplítea

unilateral de início devem necessariamente ser acompanhados, pois no decorrer do tempo poderá aparecer dilatação aneurismática da poplítea do membro oposto, o que ocorreu em seis pacientes de nossa casuística, em intervalo de tempo que variou de 3 a 10 anos.[4]

Quadro clínico

Com frequência, o aneurisma poplíteo evolui assintomático por longo tempo, provocando sintomas e sinais de compressão das estruturas vizinhas somente quando atinge proporções maiores; nessa situação pode comprimir o nervo tibial, determinando dores na perna ou na veia poplítea, ocasionando edema no membro. Quando a compressão causa trombose da veia, surgem, ao lado do edema, cianose cutânea e aumento do relevo venoso superficial. Ruptura é um evento raro nos aneurismas poplíteos, tendo ocorrido em 5/142 membros operados de nossa série.[4] Nessa circunstância, o paciente refere dor aguda associada a aumento de volume no cavo poplíteo ou no terço inferior, face interna da coxa, podendo surgir sufusão hemorrágica na pele dessas regiões.

As manifestações clínicas que mais frequentemente levam o paciente a procurar atendimento médico são as de caráter isquêmico, seja por trombose aguda do aneurisma, determinando quadro de obstrução arterial aguda no membro, caracterizado por dor, hipotermia, palidez cutânea e impotência funcional, seja por embolização distal decorrente de fragmentação dos trombos que forram a parede interna do aneurisma. É preciso lembrar que o aneurisma poplíteo tem o maior potencial embolígeno dentre os aneurismas periféricos.[8] A obstrução das artérias distais pode ocasionar vários graus de isquemia, dependendo do grau da embolização, desde dor e cianose em um ou mais dedos do pé até manifestações isquêmicas agudas atingindo extensões maiores do membro. Embolizações pequenas e repetidas podem ocluir artérias do pé e da perna, sem que haja quadro evidente de isquemia aguda, determinando o aparecimento de dor tipo claudicação intermitente.

Diagnóstico

A palpação cuidadosa do cavo poplíteo e terço inferior e medial da coxa pode detectar massa tumoral pulsátil, permitindo fazer o diagnóstico clínico em muitos casos. No entanto, como a artéria poplítea está situada profundamente, torna-se difícil fazer esse diagnóstico quando a dilatação arterial tem menos de 3 cm de diâmetro, particularmente em pessoas que têm membros volumosos.[8] Quando esses aneurismas adquirem proporções maiores, podem se tornar visíveis no cavo poplíteo; em um paciente de nossa série,[4] a dilatação arterial era de tal magnitude que, em decúbito dorsal, o membro, apoiado sobre a mesa de exame, oscilava sincronicamente com os batimentos arteriais. Na eventualidade de se tratar de aneurisma trombosado, pode-se palpar tumoração endurecida no espaço poplíteo que deverá ser diferenciada de tumores não vasculares, como lipomas e fibromas, mas particularmente do cisto de Baker, o que pode ser feito por meio de exames complementares como o mapeamento duplex.[9]

A ultrassonografia, método simples, barato, não invasivo e disponível em qualquer meio, fornece informações bastante precisas sobre o aneurisma: extensão, diâmetro da dilatação e presença de trombos laminares parietais (Figura 59.7). Quando acoplada ao Doppler (mapeamento duplex), com imagem colorida do fluxo sanguíneo, permite também estudar as características do fluxo no interior do saco aneurismático (Figura 59.8). Por meio de estudos ultrassonográficos, calculou-se o diâmetro médio da artéria poplítea normal como sendo de 0,9 cm; assim, uma artéria que tenha 1,5 cm de diâmetro já é considerada aneurismática. Entretanto, Szilagyi *et al.* propuseram considerar a artéria poplítea aneurismática a partir do 2 cm de diâmetro, o que foi aceito pela maioria dos cirurgiões vasculares.[10]

A TC e a RM podem ser utilizadas quando a ultrassonografia não for suficientemente clara para diagnosticar o aneurisma, o que raramente ocorre. Além disso, são métodos mais dispendiosos que acrescentam pouco aos dados obtidos com a ultrassonografia, apesar de alguns autores acharem que a TC contrastada revela com mais precisão os trombos parietais.[11]

O estudo arteriográfico (Figura 59.9) não é adequado para nos mostrar as verdadeiras dimensões do aneurisma, pois só contrasta o lúmen do vaso, não permitindo avaliar a extensão da camada de trombos parietais.[8] No entanto, a arteriografia é importante no planejamento cirúrgico, pois nos fornece informações sobre a extensão da dilatação e as condições do leito arterial proximal e distal. Atualmente está sendo substituída pela angiotomografia, procedimento menos invasivo por não necessitar de cateterização arterial e fornecer imagens de boa qualidade. A

angiorressonância pode constituir um método alternativo à arteriografia e à angiotomografia em pacientes alérgicos ao contraste iodado.

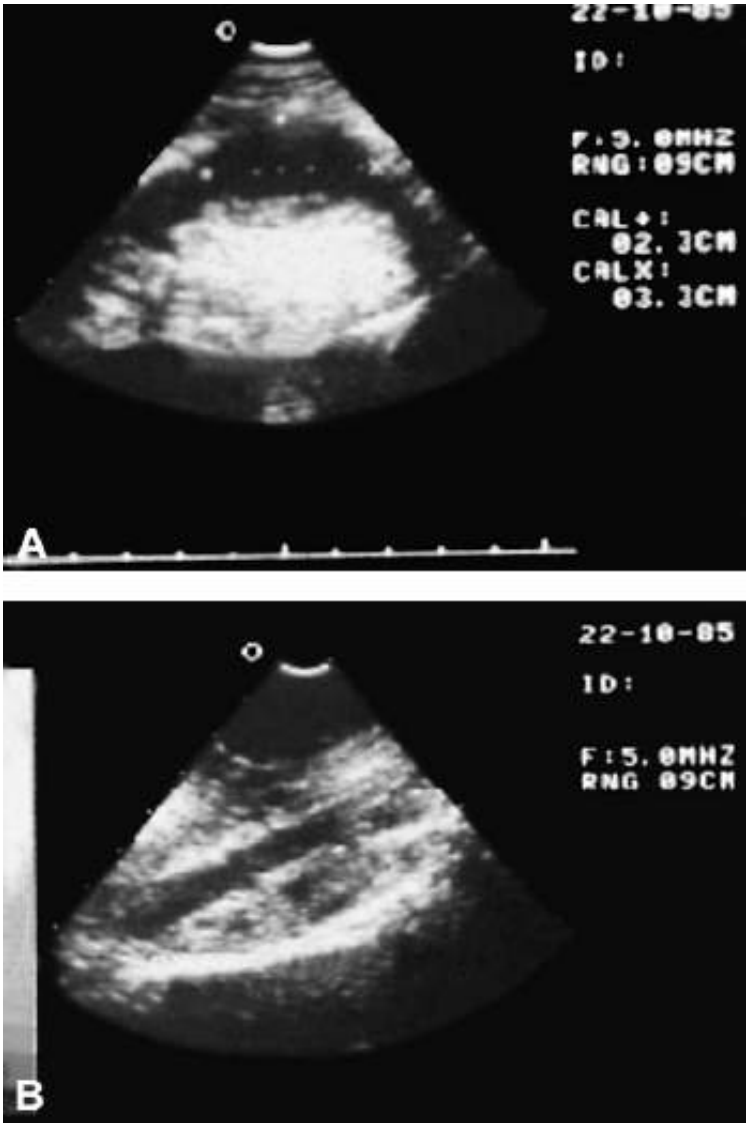

Figura 59.7 Ultrassonografia de paciente com aneurisma bilateral de artéria poplítea, com camada de trombos forrando a parede interna do saco aneurismático.

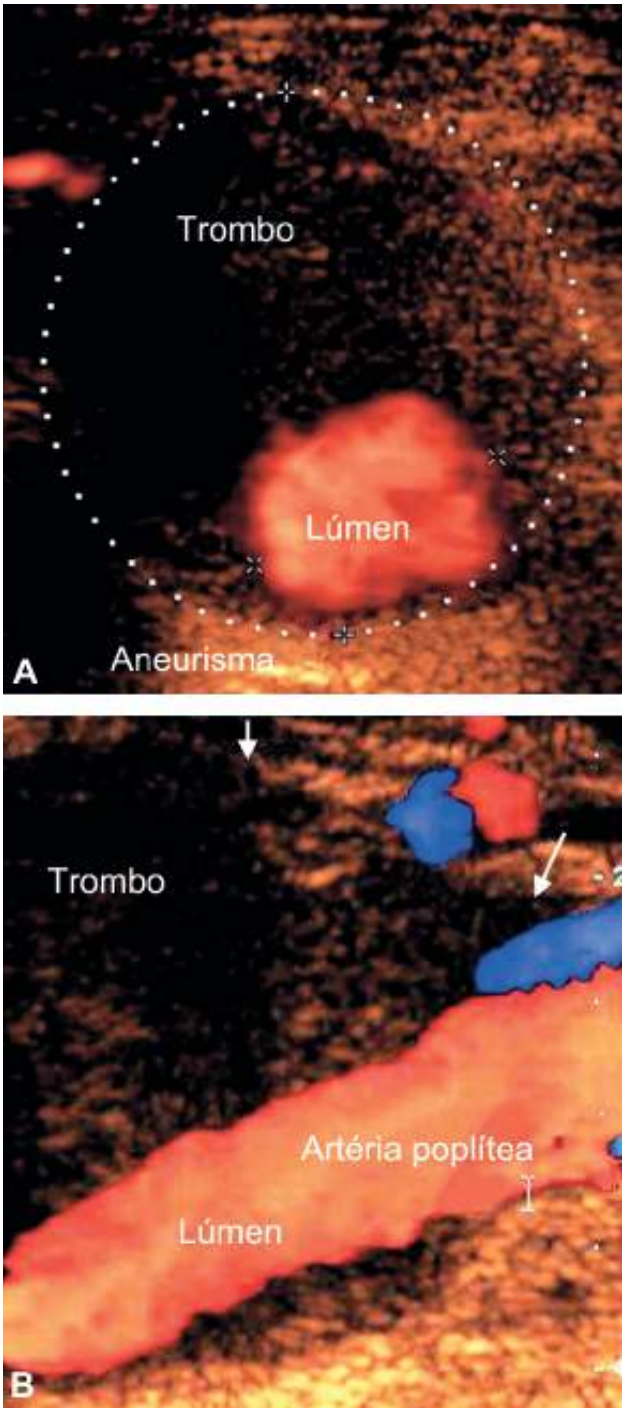

Figura 59.8 Eco-Doppler colorido (*duplex-scan*) mostrando, em cortes transversal (**A**) e longitudinal (**B**), aneurisma de poplítea com espessa camada de trombos parietais.

Figura 59.9 Arteriografia de paciente com aneurisma da artéria poplítea muito maior do que aparenta a imagem.

Tratamento

Aneurismas sintomáticos são sempre de indicação cirúrgica que consta da ressecção ou exclusão do saco aneurismático e substituição por enxerto venoso autógeno sempre que possível; existe controvérsia em relação aos assintomáticos. A maioria dos autores indica tratamento cirúrgico nos aneurismas maiores que 2 cm de diâmetro. Todavia, mais importante do que as dimensões da dilatação arterial é a presença de trombos parietais identificados na ultrassonografia ou na TC, responsáveis por complicações tromboembólicas mesmo em aneurismas pequenos.[7,8,12] Para esses aneurismas com menos de 2 cm de diâmetro, há autores que propõem tratamento conservador utilizando anticoagulantes.[13]

Os bons resultados por nós obtidos nos pacientes com aneurisma de poplítea assintomáticos, quando comparados com aqueles observados no grupo de complicações isquêmicas, reforçam nossa convicção de que a melhor terapêutica para esses pacientes é a cirúrgica, pois vários autores mostraram altos índices de eventos tromboembólicos quando se optou por tratamento conservador.[3,14] Na presença dessas complicações, particularmente nos casos de trombose aguda do aneurisma, a tentativa de restaurar a circulação não obteve sucesso em 36% dos membros afetados, resultando em amputação dos mesmos.[4]

A possibilidade de tratar as complicações tromboembólicas com o uso de trombolíticos levou alguns autores a propor tratamento conservador para os aneurismas assintomáticos.[15] No entanto, é preciso considerar que o uso desses agentes não é desprovido de complicações tanto locais como sistêmicas. Assim, a dissolução parcial de grande quantidade de trombos pode produzir embolização distal com agravamento da condição isquêmica do membro; além disso, os trombolíticos favorecem a ocorrência de hemorragias e acidentes vasculares cerebrais, principalmente tratando-se de pacientes idosos.[6]

Outro argumento utilizado por alguns autores para propor tratamento conservador para os aneurismas assintomáticos é o de que esses pacientes têm menor expectativa de vida, quando comparados com a população normal de mesma faixa etária.[7,15] Entretanto, os resultados do tratamento cirúrgico eletivo têm sido melhores do que a conduta conservadora nos primeiros 2 anos do aparecimento do aneurisma.[16] Condições que justificariam o tratamento conservador para o aneurisma poplíteo seriam a saúde precária do paciente, com expectativa de vida muito limitada ou, ainda, nos casos de leito arterial muito comprometido ou aneurisma trombosado com compensação circulatória.[8,16]

O tratamento endovascular tem sido utilizado em vários centros com resultados semelhantes aos do tratamento cirúrgico convencional.[17–21] As vantagens desse método são: menor morbidade e mortalidade e encurtamento do tempo de recuperação do paciente. No entanto, tem a desvantagem de revelar menor índice de perviedade primária,

necessitando de reintervenções com maior frequência.[22] Em pacientes selecionados e com anatomia favorável, o tratamento endovascular pode produzir resultados bastante satisfatórios.[23]

Evolução

A tendência de esses pacientes apresentarem degeneração aneurismática torna obrigatório seu monitoramento frequente e a longo prazo para surpreender o desenvolvimento de outros aneurismas não existentes de início. A utilização da ultrassonografia periódica, tanto no abdome como no segmento operado, é imperativa no período de seguimento pela possibilidade de aparecimento de aneurisma na aorta e mesmo nos segmentos adjacentes da artéria poplítea previamente tratada.[3] Dawson *et al.* calcularam a probabilidade de formação de novos aneurismas em 6% no final de 1 ano e 49% após 10 anos da cirurgia inicial, com maior tendência a essa ocorrência em homens acima dos 65 anos, hipertensos, e que, no exame inicial, apresentavam dilatação aneurismática bilateral da poplítea.[2]

A despeito de poder haver obstrução do enxerto ao longo do tempo, a amputação não se faz necessária se, por ocasião da operação, houver boas condições do leito distal.[4] Essa oclusão, no período de seguimento, ocorre gradualmente, permitindo desenvolvimento de circulação colateral suficiente para manutenção circulatória do membro após trombose da restauração. Shortell *et al.* verificaram que os enxertos que se mantiveram pérvios por, pelo menos, 1 mês, não se acompanharam posteriormente de perda do membro. O fato de a perviedade cumulativa dos enxertos ter caído para 67% no final de 6 anos não se refletiu no índice de salvamento de membro, ou seja, nenhuma falha tardia da restauração resultou em perda da extremidade.[24]

Os dados relativos à sobrevida dos portadores de aneurisma da artéria poplítea têm se mostrado controversos. Lowell *et al.* não encontraram diferenças nos índices de sobrevida desses pacientes, quando comparados com os da população geral de mesma faixa etária,[7] resultados opostos dos observados por Dawson *et al.*, na Holanda, que relataram, em 10 anos, índices de sobrevida de 35% contra 62% no grupo-controle;[2] a existência de múltiplos aneurismas fez cair esses índices para 16% no mesmo período, o que revela a maior gravidade da doença nesses pacientes.[2] A isquemia miocárdica é a principal causa de óbito, respondendo por cerca de 30% deles; quando há coronariopatia associada, o prognóstico torna-se pior, com índices de sobrevida de 53% em 5 anos e de 7% em 10 anos, diferentemente daqueles observados em pacientes sem coronariopatia, nos quais esses índices são de 74% e 54%, respectivamente, nos mesmos períodos de tempo.[8]

Aneurismas da artéria femoral

Os aneurismas verdadeiros da artéria femoral têm muitas características em comum com os da artéria poplítea, localizando-se com maior frequência na artéria femoral comum; as artérias femoral superficial e femoral profunda raramente são sede de aneurismas isolados. Na maioria das vezes, essas dilatações arteriais estão associadas a aneurismas em outras localizações, como no segmento aortoilíaco ou na poplítea. Particularmente quando acometem ambas as artérias femorais, a associação com aneurismas da aorta abdominal é muito frequente, atingindo índices superiores a 70%.

Etiopatogenia

A arteriosclerose, determinando alterações degenerativas parietais, responde pela maioria dos aneurismas verdadeiros da artéria femoral. No entanto, nessa região, atualmente, os tumores pulsáteis mais frequentes são os pseudoaneurismas iatrogênicos resultantes de punções ou de implantação de próteses anastomosadas na artéria.

As punções arteriais com passagem de cateteres têm sido realizadas com frequência crescente, tanto para fins diagnósticos como terapêuticos. Nesses procedimentos, os fatores que favorecem o aparecimento dos pseudoaneurismas são: utilização de cateteres de grosso calibre mantidos por tempo prolongado, emprego de anticoagulantes e fibrinolíticos e dificuldade de compressão da artéria femoral após a retirada do cateter, o que se observa especialmente em obesos.[8]

Outra causa de pseudoaneurismas femorais são os ferimentos penetrantes produzidos por arma branca ou de fogo.

Os chamados aneurismas anastomóticos, na maioria das vezes, são pseudoaneurismas decorrentes de ruptura de

fio de sutura ou desgarramento de uma prótese anastomosada na artéria femoral, geralmente empregada para tratamento de doença arterial obstrutiva do segmento aortoilíaco. Entretanto, algumas vezes se constata integridade da anastomose prótese-artéria, quando, então, encontra-se dilatação verdadeira da artéria femoral decorrente de evolução de doença arteriosclerótica.

Aneurismas micóticos, com a denominação mais apropriada de infecciosos, são pouco frequentes, porém a artéria femoral é um local de eleição para sua ocorrência. Êmbolos sépticos originários de válvulas cardíacas infectadas podem se alojar nos *vasa vasorum* da artéria ou sobre placas de ateroma, promovendo o enfraquecimento progressivo da parede arterial e sua consequente dilatação. Da mesma forma, durante uma septicemia pode ocorrer infecção de aneurismas arterioscleróticos preexistentes com mais destruição da parede arterial e contaminação local. Outra causa de aneurismas micóticos na região inguinal são as punções repetidas da artéria em usuários de drogas, feitas, geralmente, sem nenhuma técnica asséptica.

Evolução natural

É muito semelhante à dos aneurismas da artéria poplítea. A trombose é frequente, sendo responsável por altos índices de amputação em pacientes que foram acompanhados clinicamente.

Os aneurismas anastomóticos têm tendência a crescer progressivamente e, em aproximadamente 20% dos pacientes, põem o membro em risco por determinarem isquemia grave.[8]

Quadro clínico

Evolui de modo assintomático por longo tempo, geralmente sendo percebido somente quando já apresenta complicações, o que faz o paciente procurar tratamento médico. A compressão do nervo ou da veia femoral ocorre quando o aneurisma alcança maiores proporções, causando, respectivamente, dor local e na coxa ou edema no membro. A ruptura é rara, porém, quando ocorre, determina aumento de volume local acompanhado de dor intensa e sufusão hemorrágica. Os aneurismas anastomóticos e os pseudoaneurismas iatrogênicos mostram tendência mais rápida de crescimento, provocando sintomas compressivos mais precocemente. As manifestações isquêmicas decorrentes de trombose ou microembolização distal se revestem de maior gravidade, uma vez que põem em risco a vitalidade do membro.

Diagnóstico

O perfil do paciente que apresenta aneurisma arteriosclerótico da artéria femoral é o seguinte: homem na sétima década de vida, na maioria das vezes fumante, mais de um terço é hipertenso, 14% diabéticos, um terço com doença coronária e 7% com doença cerebrovascular.[16]

Como a maioria desses aneurismas é assintomática, a inspeção e palpação da região inguinal podem ser suficientes para se fazer o diagnóstico, pois a artéria femoral comum está situada superficialmente, permitindo a visualização de um abaulamento pulsátil nessa região (Figura 59.10) que, à palpação, revela se tratar de dilatação arterial expansível. Também quando situado na artéria femoral superficial, o aneurisma é facilmente diagnosticado pelo exame físico, diferentemente do que ocorre com o aneurisma da artéria femoral profunda pelo fato de esse vaso estar situado mais profundamente.

O método auxiliar de diagnóstico de maior utilidade nos aneurismas femorais é a ultrassonografia simples ou acoplada ao Doppler, que é bastante sensível para nos dar informações sobre as reais dimensões da dilatação arterial bem como sobre a existência de trombos parietais e as características do fluxo sanguíneo (Figura 59.11). A angiotomografia e a angiorressonância podem ser métodos úteis, porém são mais dispendiosos do que a ultrassonografia. O estudo arteriográfico tem a mesma importância já citada nos aneurismas da poplítea, sendo, atualmente, substituído com vantagens pela angiotomografia da mesma forma que a angiorressonância.

Figura 59.10 Aneurisma de artéria femoral. Note o abaulamento na região inguinal direita.

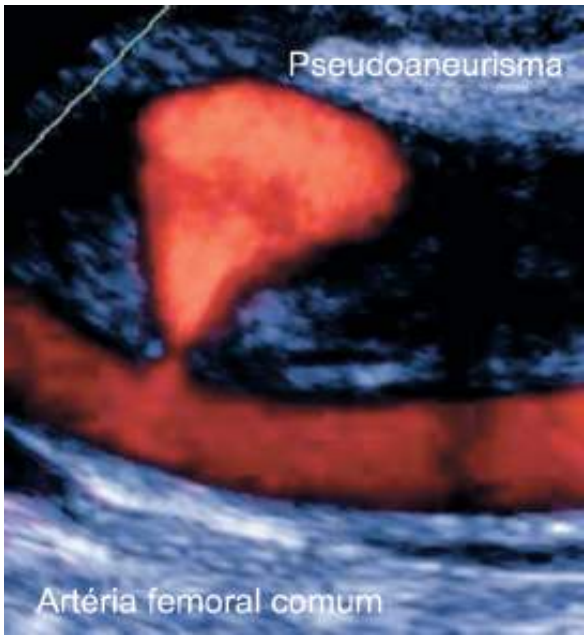

Figura 59.11 Ecodoppler colorido mostrando pseudoaneurisma de artéria femoral comum decorrente de cateterismo arterial diagnóstico.

Tratamento

Todos os aneurismas femorais assintomáticos com mais de 2,5 cm de diâmetro ou os sintomáticos são de indicação cirúrgica, conduta esta também válida para os aneurismas anastomóticos.[8] Nas dilatações arteriais inferiores a 2,5 cm e em pacientes assintomáticos com alto risco cirúrgico, a conduta conservadora é válida, devendo-se acompanhar a evolução desses aneurismas com ultrassonografias periódicas.

Alguns pseudoaneurismas iatrogênicos podem apresentar trombose espontaneamente com o simples repouso. Outros podem ser ocluídos com compressão local pelo transdutor e controle ultrassonográfico. Mais recentemente, outro procedimento simples e pouco agressivo foi proposto para tratar esses pseudoaneurismas, em casos nos quais a compressão não se mostrou efetiva: injeção de trombina guiada por ultrassom para provocar trombose, o que tem sido conseguido com alto índice de sucesso e sem complicações significativas. O tratamento cirúrgico, nesses casos, reserva-se àqueles que não são solucionados com os procedimentos referidos.

Doença Arterial Obstrutiva Crônica Periférica

Antonio Eduardo Zerati, Paulo Kauffman, Nelson Wolosker e Fernando Ferrari

Introdução

A doença arterial obstrutiva periférica crônica (DAOP) caracteriza-se por diminuição gradual do fluxo sanguíneo para os membros, na maioria das vezes decorrente de arteriosclerose, e que vem adquirindo importância crescente na prática médica devido ao aumento da população idosa.

A intensidade dos sintomas pode causar pequenos desconfortos, com queixas vagas de parestesias e cansaço, ou limitação da distância de marcha (claudicação intermitente) e, em casos mais avançados, o risco de perda de membro.

Etiopatogenia

O estreitamento progressivo do lúmen do vaso com redução do fluxo sanguíneo e consequente isquemia tecidual pode ter várias causas.

A aterosclerose obliterante periférica (AOP) é a causa mais frequente e representa mais de 90% desses casos. As arterites podem ser causa de obstrução arterial, sendo a tromboangiite obliterante (TAO) a principal delas. As outras causas, com incidências muito menores, são os traumas arteriais e as compressões extrínsecas, representadas pelos cistos adventiciais e pelas inserções anormais de grupos musculares, que, quando assumem determinadas posições, podem ocluir parcial ou totalmente as artérias, especialmente a poplítea.

A AOP é uma doença degenerativa, sistêmica, que leva à diminuição progressiva do lúmen vascular, cujo evento final é a oclusão do vaso. Este processo, em geral, ocorre de maneira lenta; no entanto, podem ocorrer acidentes de placa que o aceleram de modo imprevisível.

A intensidade dos sintomas dependerá não só do grau de obstrução, mas também do desenvolvimento da circulação colateral.

O processo de diminuição do lúmen arterial é causado por depósito de lipídios na camada subendotelial. A presença indevida desses lipídios na parede gera uma série de alterações representadas por processo inflamatório com macrófagos englobando os lipídios (células espumosas) e proliferação de músculo liso. Com isso ocorre espessamento da parede do vaso com consequente diminuição do lúmen arterial.

As placas de ateroma, embora difusas, localizam-se preferencialmente nas bifurcações arteriais ou na origem de colaterais importantes. As regiões mais afetadas são a parte terminal da aorta abdominal, as artérias ilíacas e femoral superficial na altura do canal dos adutores. As lesões arteriais apresentam-se de diversas formas. Podem ocorrer estenoses localizadas, oclusões curtas ou de segmentos arteriais extensos.

Os principais fatores de risco da AOP são o tabagismo, a hipertensão arterial, o diabetes mellito e os estados de hiperlipidemia.

O tabagismo é o fator de risco mais frequente nos pacientes com claudicação intermitente. O desenvolvimento das obstruções arteriais ocorre devido à inalação de monóxido de carbono (CO) e da nicotina. O CO está diretamente relacionado com o espasmo arterial e consequente isquemia tecidual e com o aumento da permeabilidade endotelial de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, *very low-density lipoprotein*). A nicotina determina aumento de adesividade plaquetária e das concentrações de LDL e VLDL, além da diminuição das proteínas de alto peso molecular (lipoproteína de alta densidade – HDL, do inglês, *high-density lipoprotein*) responsáveis pela retirada de lipídios da parede arterial.

A hipertensão arterial é fator de risco, uma vez que aumenta a chance de lesão endotelial. Está relacionada com o risco de doença arterial oclusiva prematura.

O diabetes favorece alterações da função endotelial: aumento da permeabilidade e diminuição dos ativadores do plasminogênio, que é um fator trombogênico, além de lesão endotelial, observada pelo aumento do fator de von Willebrand (marcador de lesão endotelial). Esses pacientes apresentam, ainda, aumento da agregação plaquetária e das proteínas de baixo peso molecular.

A hiperlipidemia também é considerada fator de risco. Indivíduos com doenças hereditárias que se acompanham de aumento de proteínas de baixo peso molecular em níveis críticos apresentam doença arterial obstrutiva disseminada e grave em idades precoces.

Fisiopatologia

As manifestações clínicas podem estar ausentes quando as estenoses são pouco acentuadas ou quando a circulação colateral está bastante desenvolvida.

Com a progressão da doença, começam a aparecer sintomas nos membros inferiores.

A isquemia leve é caracterizada pela claudicação intermitente, que representa uma situação conhecida como isquemia funcional, na qual o aporte de oxigênio é suficiente para suprir a demanda dos tecidos em repouso. Exercícios como a caminhada aumentam a demanda tecidual (em especial a muscular) de oxigênio. A doença arterial obstrutiva, entretanto, impede a elevação do aporte de oxigênio, provocando isquemia e, consequentemente, dor, fazendo com que o indivíduo interrompa a caminhada. Com o repouso, a dor regride completamente.

Com a progressão da estenose, não acompanhada de desenvolvimento da circulação colateral, pode ocorrer piora da claudicação intermitente, isto é, diminuição das distâncias de marcha e maior tempo de recuperação da dor.

Em algumas ocasiões, pode haver desprendimento de uma placa de ateroma ou trombo, que seguirá pela árvore arterial até segmentos distais, geralmente digitais, levando à isquemia de dedos, processo denominado ateroembolismo.

A progressão da doença aterosclerótica pode acarretar lesões obstrutivas em outros segmentos arteriais e/ou agravar o estreitamento de lesões já existentes, reduzindo o aporte sanguíneo aos tecidos distais dos membros. Essa insuficiência circulatória arterial pode chegar a níveis que comprometam o metabolismo celular basal, causando dor contínua, mesmo com o indivíduo em repouso, e/ou necrose tecidual. Se a claudicação intermitente é sintoma de isquemia leve, com pouca probabilidade de amputação, a dor em repouso e o surgimento de necrose tecidual sinalizam isquemia crítica, situação na qual há grande risco de perda do membro.

Quadro clínico

A claudicação intermitente é de intensidade variável, dependendo da extensão do segmento arterial acometido e do grau de desenvolvimento da circulação colateral. As distâncias percorridas, livres de dor e máxima de caminhada, bem como o tempo de dissipação da dor (que ocorre durante a interrupção da marcha), dependem da intensidade da isquemia. A claudicação intermitente mais branda só se manifesta após longos percursos de caminhada, não impedindo que o paciente continue a andar por mais tempo, mesmo sentindo dor. Com a progressão da DAOP, a claudicação intermitente torna-se mais intensa e, por isso, mais restritiva, podendo surgir já aos primeiros passos, cedendo lentamente e reduzindo a autonomia do indivíduo em suas atividades cotidianas.

A claudicação intermitente é sempre reprodutível, após esforço, com tempo e intensidade repetidos nos grupos musculares isquêmicos.[1] Trata-se de um dos sintomas mais específicos observados na medicina. Nunca ocorre com o paciente em repouso ou quando ele assume determinadas posições. Aparece apenas com o exercício contínuo e desaparece com o repouso. Alterações na posição corporal não levam à melhora da dor. Com tais características, a claudicação intermitente é facilmente diferenciada de dores causadas por defeitos estruturais em ossos e ligamentos, neurites, osteoporose, artrite, hérnia de disco e outras doenças que possam causar dor nas extremidades.

O nível muscular no qual se manifesta a dor, como a da claudicação intermitente, depende do segmento arterial acometido. Em obstruções aortilíacas e femoropoplíteas a localização mais frequente da dor é na musculatura posterior da perna (panturrilha). Se a obstrução arterial estiver localizada no segmento aortoilíaco, além da perna, a dor pode manifestar-se também na coxa e na região glútea. Nas obstruções das artérias infrapoplíteas, a dor pode acometer a região plantar. Apesar de o grupo muscular sintomático sugerir o nível de obstrução arterial, variações podem ser encontradas devido ao grau de desenvolvimento da circulação colateral.

Com a progressão da doença, as distâncias de marcha vão diminuindo progressivamente, havendo necessidade de períodos de repouso cada vez maiores, após o que o paciente pode reiniciar a marcha.

Nos casos de DAOP mais grave, a dor se torna contínua e persiste mesmo ao repouso, acometendo principalmente o segmento mais distal do pé. O uso de sedativos e analgésicos, mesmo em doses altas e repetidas, geralmente não interrompe a dor. Pequenos traumatismos, infecções e escaras posturais podem desencadear necrose tecidual.

Com o intuito de diminuir a dor, o doente adota posições características, deixando o membro afetado pendente na borda da cama, dormindo sentado ou fletindo a perna e a coxa. Nessas condições, surgem, frequentemente, estase venosa e edema, que constituem fatores agravantes da isquemia, além de rigidez das articulações do membro.

Ao exame físico, quando se eleva o membro afetado, o pé torna-se pálido até assumir aspecto cadavérico. O ângulo de elevação, a rapidez, a intensidade e a extensão da palidez dependem diretamente do grau da isquemia. Quando o paciente abaixa o pé, a pele da extremidade adquire rubor intenso, podendo chegar à eritrocianose. A rapidez do aparecimento da hiperemia, sua extensão e intensidade são, até certo ponto, dependentes do

desenvolvimento da circulação colateral e indicativas do grau de compensação clínica da isquemia provocada pela obstrução arterial troncular. Assim, eritrocianose intensa e de rápida instalação sugere boa compensação, enquanto uma reação hiperêmica lenta e pouco acentuada indica compensação deficiente.

Na evolução da insuficiência arterial crônica surgem alterações tróficas. A atrofia da pele é mais intensa nos pés e pernas, onde se torna fina e pouco resistente aos traumas e infecções. Pode-se observar também queda dos pelos das pernas e dorso dos pés, além de atrofia muscular.

As gangrenas teciduais constituem a fase mais grave das arteriopatias obliterantes crônicas periféricas. Essas lesões aparecem espontaneamente ou são provocadas por traumas ou infecções. As úlceras são do tipo atônico, profundas, circundadas por halo de pele isquêmica e cobertas por crostas necróticas, muito dolorosas.

Diagnóstico

Na anamnese, deve-se caracterizar bem o tipo de dor, localização e fatores desencadeantes e de melhora. Pacientes com isquemia crítica (dor em repouso e/ou lesão trófica) muitas vezes referem sintomas clássicos de claudicação intermitente previamente ao agravamento do quadro isquêmico. Deve-se pesquisar também fatores de risco para aterosclerose e outras manifestações de doença aterosclerótica, tais como antecedente de infarto do miocárdio e/ou acidente vascular cerebral (AVC).

A avaliação clínica oferece dados que permitem um diagnóstico sensível e específico.

No diagnóstico clínico da insuficiência arterial crônica periférica, ao lado da inspeção estática e dinâmica, sobressaem-se a palpação e a ausculta dos trajetos arteriais.

Verificam-se, na maioria dos casos, evidências de DAOP ao exame físico, tais como a diminuição ou ausência dos batimentos arteriais. A ausência de batimentos arteriais geralmente indica oclusão completa do vaso. As presenças de frêmito à palpação e de sopro sistólico à ausculta do trajeto arterial também são indicativas de estenose arterial.

Em casos de claudicação intermitente leve, os sinais clínicos podem ser pouco evidentes ou ausentes. A diminuição dos pulsos arteriais pode tornar-se evidente somente após a realização de exercícios físicos.[2]

Exames complementares

Embora a avaliação clínica seja bem específica e sensível para o diagnóstico de DAOP, não é suficiente para revelar a extensão da lesão oclusiva (p. ex., lesões multissegmentares) e o grau de limitação às atividades físicas.

As distâncias de marcha referidas pelos pacientes quase nunca são comparáveis com aquelas obtidas em testes objetivos. Em estudo retrospectivo,[3] em 1998, verificou-se que apenas 11% dos 212 doentes estudados apresentavam distância máxima de marcha, referida por eles mesmos, similar àquela obtida em teste de esforço com carga progressiva.

Os exames complementares visam oferecer tais dados, além de dirimir dúvidas diagnósticas. Atualmente, com o grande desenvolvimento tecnológico, a maioria deles não oferece risco à saúde dos doentes por serem pouco invasivos, além de fornecer dados que permitem melhor avaliação da doença e de sua evolução durante o tratamento.

Mensuração de índice pressórico tornozelo-braço

Trata-se de um método objetivo, simples, de baixo custo e não invasivo, válido para o diagnóstico dos pacientes assintomáticos e para o seguimento dos pacientes claudicantes, além de proporcionar dados úteis para predizer a chance de cicatrização de lesões, risco de perda do membro e de prognóstico de sobrevida.[4] Para se obter tal medida, utiliza-se um detector ultrassônico de fluxo e um manguito de pressão.

O índice pressórico tornozelo-braço (ITB) consiste na medida da pressão sistólica nas artérias da perna e sua comparação com a medida no membro superior (tendo como premissa que este último não apresenta obstrução arterial), aferida com o detector ultrassônico de fluxo. A calcificação intensa da parede arterial pode prejudicar a acurácia do teste, visto que esses vasos tornam-se menos compressíveis, produzindo valores irreais de medidas de pressão. Índices inferiores a 0,90 são indicativos de DAOP.[5] Baseando-se em fatores prognósticos, o ITB pode ser

indicativo de doença moderada quando seu valor estiver entre 0,41 e 0,90, ou grave se igual ou abaixo de 0,40. Esse conceito deve-se ao fato de que pacientes com índice no primeiro intervalo têm menor risco de evoluir com lesões tróficas isquêmicas ou dor de repouso, quando comparados aos do último grupo. Com relação à sobrevida, diversos estudos demonstraram relação inversa entre o valor do ITB e a mortalidade em um período de 5 anos.

Apenas com esse procedimento é possível dirimir a maioria das dúvidas, em casos de claudicação intermitente cujo diagnóstico não tenha sido possível somente com o exame clínico. Entretanto, em pequeno percentual dos doentes a dúvida persiste, sendo necessária a realização de outras provas diagnósticas.

Índice pressórico tornozelo-braço em teste de esforço

Com o auxílio do detector ultrassônico de fluxo, realizamos a medida do ITB após esforço físico de intensidade controlada. O exercício físico provoca vasodilatação muscular, causando aumento proporcional de fluxo para os membros inferiores. Quando existe estenose arterial, a perda de energia leva à diminuição da pressão sistólica nos segmentos arteriais distais à lesão. A queda do ITB após esforço físico de intensidade controlada, quando comparado aos valores anteriores ao exercício, é indicativa de lesão arterial obstrutiva.

Ecografia Doppler

O exame combina o ultrassom modo B em tempo real com o Doppler pulsado, permitindo analisar características morfológicas da parede arterial, do lúmen e das estruturas adjacentes ao vaso, além de revelar o padrão de fluxo sanguíneo. Com esses dados, podemos diferenciar as lesões arteriais segmentares das mais extensas.

Na avaliação de rotina dos portadores de cardiomiopatia isquêmica, lesões arteriais podem ser identificadas e quantificadas, sendo possível estudar sua evolução durante o acompanhamento clínico.

Embora se trate de um exame útil, a alteração evolutiva dos seus resultados não implica necessariamente modificações dos sintomas. Há indivíduos que apresentam estenoses arteriais cada vez maiores, mas, apesar disso, andam distâncias cada vez maiores, enquanto outros, apesar da estabilidade da lesão, mostram diminuição nas distâncias de marcha.

O ultrassom duplex fornece imagens coloridas do fluxo sanguíneo, produzindo informações não somente da localização anatômica das lesões arteriais, mas também do grau da obstrução. Sua sensibilidade chega a 88% e a especificidade é de 95%.[6] Tem a vantagem de ser um método não invasivo capaz de analisar estruturas adjacentes, enquanto sua desvantagem está no fato de ser operador-dependente, ter maior dificuldade em avaliar lesões multissegmentares e menor sensibilidade que os outros métodos.

Angiografia por ressonância nuclear magnética

A angiografia por ressonância magnética (ARM) começou a ser desenvolvida no final da década de 1980. Trata-se de exame pouco invasivo, cuja acurácia aumentou após a utilização do gadolínio como contraste paramagnético. Deve-se ter cuidado com a sua tendência a superestimar o grau da lesão. Tem sensibilidade e especificidade de cerca de 98 e 96%, respectivamente, para o diagnóstico de lesões que ultrapassam os 50%. Também é útil para avaliação de estruturas adjacentes, porém não pode ser realizado em pacientes portadores de clipes metálicos cerebrais e marca-passos cardíacos, além de o uso do gadolínio representar risco de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal. Wolosker *et al.*, estudando 30 pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica, compararam a ARM com arteriografia no segmento aortoilíaco. Observaram concordância absoluta entre os resultados obtidos em ambos os exames. A qualidade das imagens obtidas foi comparável às da arteriografia.[7] Assim, é possível em algumas circunstâncias programar procedimentos cirúrgicos apenas com base em seus resultados (Figura 59.12).[8]

Angiografia por tomografia computadorizada

É exame mais recente, cuja sensibilidade para detectar lesões acima de 50% fica entre 89 e 100%, com especificidade entre 92 e 100%.[6] Revela imagens das estruturas adjacentes e dados anatômicos em relação à

localização e ao grau de estenose arterial. A imagem angiográfica é construída a partir de cortes transversais e pode ser manipulada por rotações em três dimensões. Tem a desvantagem de necessitar injeção intravenosa de contraste iodado, com potencial risco de reações alérgicas e nefrotoxicidade, além da exposição à radiação.

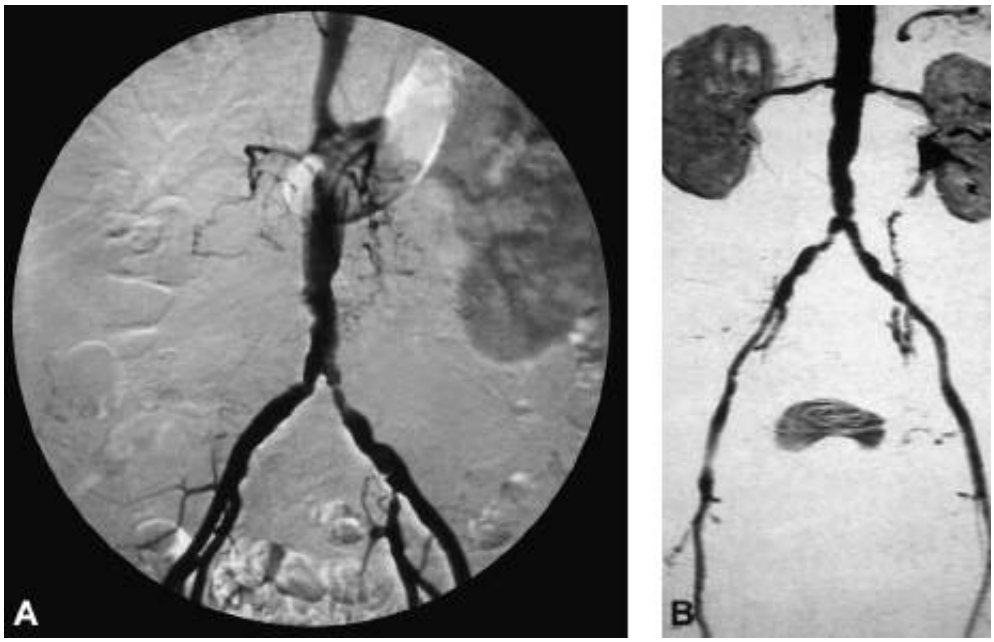

Figura 59.12 **A.** Arteriografia digital de segmento aortoilíaco evidenciando irregularidades na parede da aorta, estenose na origem da artéria ilíaca comum direita e estenose de artéria ilíaca interna esquerda. **B.** Angiorressonância magnética (ARM) do mesmo segmento arterial no mesmo paciente, evidenciando imagem semelhante.

Arteriografia

É exame radiológico invasivo que permite visibilizar as características do lúmen das artérias tronculares e de pequenos ramos musculares e colaterais, tornando possível constatar alterações parietais mínimas por meio da injeção intravascular de contraste.[9] A evolução dos equipamentos de radioscopia, incluindo a técnica de subtração digital, permitiu à angiografia maior definição na aquisição de imagens dos territórios arteriais doentes. Ainda é considerado o exame padrão em comparação com os demais métodos de imagem, porém depende de punção arterial para injeção de contraste, além de haver grande exposição à radiação. Esse caráter mais invasivo traz consigo um maior risco de complicações tanto devido à via de acesso, tais como hematomas, pseudoaneurismas, dissecções e trombose arteriais, como em relação ao uso de contraste iodado, entre as quais reações alérgicas e nefrotoxicidade. Por esse motivo, em vista da evolução constante dos demais exames de imagem de menor invasividade, a angiografia digital não é mais utilizada para o diagnóstico de DAOP, tendo maior utilidade no planejamento do tratamento cirúrgico e, especialmente, no intraoperatório durante procedimentos endovasculares.

Medidas de avaliação de distância de marcha

A avaliação objetiva das distâncias de marcha é um dos pontos mais importantes no estudo da claudicação intermitente. Os dados subjetivos oferecidos pelo paciente quase nunca coincidem com aqueles obtidos em testes objetivos, motivo pelo qual não devem ser utilizados como parâmetro de avaliação de tratamento em trabalhos científicos. Para investigar objetivamente a eficiência do tratamento do paciente com claudicação intermitente, devemos utilizar algum método que possa avaliar as distâncias de marcha percorridas pelo paciente. Para esse fim, são utilizados os testes de marcha.

Existem duas modalidades de teste de marcha: os de pista e os de esteira.

Teste de pista

O teste de pista é quantificado por um profissional que acompanha o exercício. Nesse método, o paciente caminha com velocidade constante, em terreno plano. As distâncias são medidas objetivamente. São métodos adequados, com bons índices de reprodutibilidade. Entretanto, dependem totalmente de um examinador especializado e de local apropriado, o que os torna pouco práticos.

O teste de 6 min de caminhada (*6-minute walking test*) é uma ótima maneira de avaliar a resistência à caminhada dos pacientes claudicantes. Por esse método, os pacientes são orientados a caminhar em uma pista plana, com metragem conhecida, de maneira a cobrir a maior distância possível. O total da distância caminhada durante 6 min é computada.[10]

Teste de esteira

No teste de esteira, os pacientes andam em velocidade e tempo predeterminados sobre uma esteira motorizada até que a dor máxima ocorra, quando então é medida a distância máxima de marcha. Dois tipos de testes em esteira vêm sendo utilizados em pacientes com claudicação intermitente: os de carga fixa e os de carga progressiva.

O teste de carga fixa, mais utilizado atualmente, é o preconizado pela Sociedade Americana de Cirurgia Vascular. É realizado com inclinação de 12° a uma velocidade de 2 milhas por hora. Apesar de ser mais prático do que os testes de marcha de pista, não apresenta reprodutibilidade adequada, com índices de variação de distância em exames subsequentes de 30 a 45%.

Os testes com carga progressiva são realizados em esteira com velocidade fixa, porém com elevação crescente de sua inclinação. São tão práticos quanto os de carga fixa, mas com coeficientes de variação menores, ao redor de 13%.

Classificação da doença arterial obstrutiva periférica crônica

Diversos critérios já foram propostos para classificar os graus de isquemia com o objetivo de uniformizar os estudos e facilitar o acompanhamento dos doentes. Em 1986 a International Society of Cardiovascular Surgery (ISCVS) e a Society of Vascular Surgery (SVS) dos EUA formularam uma classificação para isquemia crônica em membros inferiores, que foi atualizada em 1997 e vem sendo utilizada pela maioria dos cirurgiões vasculares. Foram definidos 4° para as diferentes manifestações clínicas, a saber:

- Grau 0: paciente assintomático, que apresenta doença oclusiva hemodinamicamente não significativa, realizando teste de esforço com carga fixa (5 min a 2 milhas por h em uma inclinação de 12°) sem nenhuma restrição
- Grau 1: subdividido em três categorias segundo a gravidade da claudicação intermitente:
  - CI leve: o paciente completa o exercício na esteira; o valor da pressão obtida após o esforço em membro inferior é maior do que 50 mmHg embora pelo menos 20 mmHg menor em relação ao repouso
  - CI moderada: faixa intermediária entre a leve e grave
  - CI grave: o paciente não completa o teste de esforço (menos que 5 min). A pressão sistólica em tornozelo ou metatarso cai para níveis inferiores a 50 mmHg
- Grau 2: paciente com dor isquêmica de repouso; pressão arterial medida no tornozelo menor que 40 mmHg e em pododáctilo menor que 30 mmHg; com ondas de pulso achatadas ou fracamente pulsáteis
- Grau 3: subdividido em duas categorias:
  - Perda tecidual pequena: úlcera que não cicatriza ou gangrena focal com isquemia difusa do pé. Na situação de repouso, a pressão do tornozelo é inferior a 60 mmHg e a pressão em pododáctilo é menor que 40 mmHg
  - Perda tecidual maior: lesão de tecidos que se estendem proximalmente aos metatarsos.

Objetivos do tratamento

Como a aterosclerose é uma doença sistêmica e os portadores de DAOP têm maior probabilidade de sofrer eventos cardiovasculares, o primeiro objetivo do tratamento desses pacientes visa reduzir o risco de tais eventos. Os outros objetivos relacionam-se com o grau de isquemia do membro. Pacientes com isquemia não crítica, como os claudicantes, têm baixo risco de perda do membro, e, portanto, o tratamento visa à melhora da qualidade de vida e tende a ser mais conservador. Já no indivíduo que apresenta isquemia crítica, definida por dor isquêmica de repouso e/ou surgimento de lesões tróficas, o risco de amputações maiores ou menores é iminente, o que justifica uma abordagem mais invasiva com a finalidade de preservação do membro.

Em suma, nos pacientes com claudicação intermitente, o objetivo do tratamento é o aumento das distâncias de marcha e, nos pacientes com isquemia grave, o salvamento de membro.

Redução do risco cardiovascular

A redução do risco de infarto do miocárdio e doença cerebrovascular passa pelo controle dos fatores de risco conhecidos para aterosclerose. Sabe-se que o tratamento da dislipidemia diminui a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com aterosclerose.[4] O controle nos pacientes portadores de DAOP é mais rigoroso, tendo por objetivo manter a LDL em níveis inferiores a 100 mg/dℓ. Indivíduos arteriopatas com diabetes, tabagismo ativo ou múltiplos fatores que compõem a síndrome metabólica são considerados de alto risco e devem ter seus níveis de LDL mantidos abaixo dos 70 mg/dℓ. Para atingir esse objetivo têm sido usados medicamentos como as estatinas.[4,11]

O controle adequado da HAS é importante para que sejam diminuídos os riscos de AVC, infarto do miocárdio e morte. As diretrizes atuais apontam para a manutenção da pressão arterial sistólica em níveis inferiores a 140 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg. Em pacientes diabéticos ou com insuficiência renal crônica, os controles devem ser mais rígidos, de modo que a pressão arterial sistólica esteja abaixo dos 130 mmHg e a diastólica não ultrapasse os 80 mmHg. A utilização dos inibidores da enzima conversora de angiotensina tem sido recomendada em portadores de DAOP por reduzir o risco de eventos cardiovasculares.[4]

O controle mais rígido do diabetes mostrou-se mais eficaz para a prevenção de doenças microvasculares, tais como nefropatia e retinopatia. Não houve redução no risco de morte, AVC, progressão da DAOP em membros inferiores e amputações, ao passo que a proteção contra infarto do miocárdio permanece discutível. Cuidados rigorosos com os pés, a fim de evitar ulcerações e complicações infecciosas, entre os quais a inspeção constante, o uso de calçados apropriados que evitem lesões plantares por pressão, bem como hidratação da pele para prevenção de ressecamento e fissuras são fundamentais para reduzir o risco de amputações.

A prescrição de medicamentos com ação antiagregante plaquetária diminui o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial obstrutiva das extremidades. A recomendação é para o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses diárias entre 75 e 325 mg. Clopidogrel na dose de 75 mg/dia é considerado uma alternativa eficaz à terapia com AAS.[4]

A interrupção do tabagismo mostrou-se importante para a redução dos eventos cardiovasculares e a melhor evolução da claudicação intermitente. Medidas de aconselhamento e reeducação, associadas ou não a terapias medicamentosas, devem ser empregadas.

O tratamento farmacológico dos pacientes portadores de níveis séricos elevados de homocisteína e DAOP de extremidades ainda é controverso.[5]

Tratamento da claudicação intermitente

Tratamento clínico

O tratamento clínico é opção não invasiva, com baixo risco de complicações e eficácia comprovada em todo o sistema cardiovascular. A atividade física previne e trata muitos dos fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e obesidade, além de reduzir a prevalência de síndrome metabólica (SM), com evidências de aumentar a sobrevida nos pacientes com DAOP.[12] Dessa forma, é recomendado como o tratamento inicial de escolha nos pacientes com claudicação intermitente.[4,13] Baseia-se no treinamento físico e, em alguns casos, na terapia medicamentosa.

Treinamento físico

O treinamento físico baseia-se em sessões de caminhada, sem interrupção da marcha com o início da dor. A deambulação é mantida até que a dor atinja níveis submáximos, quando então o paciente repousa. Após a regressão total da dor, a marcha é retomada até que novamente a dor seja forte o bastante para nova interrupção. É importante que o paciente não interrompa a caminhada logo ao início da dor, devendo forçar a marcha o máximo que suportar. Os melhores resultados são vistos com sessões de treinamento acima de 30 min, ao menos 3 vezes por semana e com duração de, no mínimo, 6 meses.[14]

O treinamento físico pode ser supervisionado ou não supervisionado. No primeiro, o exercício é acompanhado por fisioterapeutas ou educadores físicos e pode ser feito em esteiras ou pistas. Na prática clínica, entretanto, em razão dos menores custos, o treinamento físico não supervisionado, no qual o indivíduo faz o exercício por conta

própria, após orientação médica, tem sido mais empregado. Os resultados do treinamento supervisionado parecem ser superiores, talvez porque alguns pacientes interrompem o exercício logo após o início da dor, quando não há o acompanhamento de um fisioterapeuta ou educador físico.[12] O seguimento é feito com os testes periódicos para avaliação da distância de marcha (testes de pista ou esteira). O ITB não é útil na avaliação da eficácia do treinamento, já que não são esperadas elevações.

O mecanismo pelo qual o exercício físico melhora os sintomas de claudicação intermitente de causa vascular ainda não está muito bem esclarecido. O conceito inicial de que a atividade física promove aumento da circulação colateral por estimular a neoangiogênese não tem comprovação definitiva.[15] Teorias mais atuais procuram associar a melhora na distância de marcha a alterações do metabolismo muscular provocadas pelo exercício físico.[5] Os seguidos surtos de isquemia e reperfusão que o treinamento físico provoca seriam o estímulo para adaptações bioquímicas intracelulares, levando a um aproveitamento mais eficaz do oxigênio pelo músculo e melhora na função endotelial.[5,7,8,15]

Além do exercício aeróbico, tem sido estudado o efeito do treinamento com carga em pacientes com DAOP. Sabe-se que esses indivíduos têm menor força muscular nos membros inferiores e menor massa muscular na panturrilha em relação aos não portadores de DAOP, o que traz grande prejuízo funcional. Claudicantes tratados com exercícios resistidos apresentaram progresso em critérios de avaliação da qualidade de vida, como a capacidade de subir escadas, além de testes de força muscular.[10]

Profilaxia das lesões tróficas

O paciente deve ser orientado no sentido de manter os pés e pernas em boas condições de higiene, a pele bem hidratada, além de prevenir ou tratar precocemente infecções cutâneas e micoses interdigitais, e evitar traumas.

Nesse sentido, recomenda-se cuidado com as unhas, que devem ser cortadas retas, rentes à pele, aconselhando-se o uso de calçados suficientemente folgados a fim de não exercerem compressão sobre a pele isquêmica dos pés.

Aconselha-se ao doente proteger-se contra as baixas temperaturas, pois o frio determina vasoconstrição que agrava as condições circulatórias periféricas, agasalhando não só as extremidades como toda a superfície corporal.

Tratamento farmacológico

Alguns fármacos têm sido estudados visando à melhora dos sintomas resultantes da DAOP. O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase tipo III, tem propriedades vasodilatadoras e antiagregante plaquetária, tendo sido apontado também como inibidor da proliferação de células musculares lisas vasculares. É recomendado pelo American College of Cardiology para o alívio de sintomas de claudicação intermitente na dose de 100 mg 2 vezes/dia.[4] Não deve ser prescrito para portadores de insuficiência cardíaca, pois medicamentos dessa classe foram associados a maior mortalidade nesses pacientes.[4,5]

A pentoxifilina, um derivado da metilxantina, é agente hemorreológico que aumenta a deformabilidade eritrocitária, reduz a agregação plaquetária e os níveis de fibrinogênio. Apesar de aprovada para uso em pacientes claudicantes como terapia alternativa ao cilostazol, sua eficácia clínica é apenas marginal e não muito bem estabelecida.[4]

Os vasodilatadores vêm sendo utilizados há muitos anos; entretanto, até o presente momento pode-se afirmar que esses fármacos, com ampla gama de representantes e diversos mecanismos de ação, não tiveram sua real eficácia confirmada no tratamento da claudicação intermitente. Isso se deve ao fato de não existir vasoconstrição nos tecidos isquêmicos. Ao contrário, em tecidos isquêmicos, a vasodilatação já é máxima, não havendo, então, justificativa para a utilização desses medicamentos. Provavelmente os vasodilatadores ainda desviam sangue para tecidos normais, cujos vasos têm a capacidade de se dilatar, o que poderia ocasionar diminuição ainda maior do fluxo arterial para tecidos isquêmicos.

Outros fármacos, como as prostaglandinas, têm maior aplicabilidade clínica em pacientes com isquemia crítica. Suplementos nutricionais, como a L-arginina (precursor do óxido nítrico sintetizado no endotélio com função vasodilatadora) e a L-carnitina (cofator no metabolismo do músculo esquelético) ainda carecem de estudos mais definitivos até que possam ser aprovados para uso na prática médica.

Tratamento intervencionista

A indicação para o tratamento intervencionista do paciente com claudicação intermitente fica restrita àqueles que sofrem grandes restrições nas atividades cotidianas e que não responderam ao treinamento físico ou medicamentoso. Além disso, o candidato à revascularização não pode ser portador de comorbidade que limite sua atividade física após a melhora da claudicação (p. ex., angina ou insuficiência respiratória crônica). Também é importante que a morfologia da lesão permita o tratamento com a técnica cirúrgica tida como a mais apropriada, considerando os riscos peroperatórios e a probabilidade de sucesso do procedimento.[4]

Tratamento da isquemia grave

Tratamento local das feridas

Quando houver isquemia acentuada (dor isquêmica de repouso), recomenda-se ao paciente permanecer em repouso absoluto, em ambiente aquecido, com o leito em discreto proclive para melhorar a perfusão tecidual distal e para não produzir edema significativo.

A manipulação das úlceras e gangrenas e a ressecção dos tecidos necrosados devem ser feitas com extremo cuidado, evitando-se traumatizar as áreas de pele sã para prevenir a progressão da necrose.

Medicação tópica deve ser aplicada com cuidado, reduzindo-se ao mínimo o uso de pomadas, particularmente as que contêm antibióticos ou sulfas que, com frequência, provocam sensibilização local, e aquelas com anestésicos locais, que são fagedênicos.

As lesões devem ser tratadas preferentemente com curativos oclusivos que impeçam o ressecamento dos tecidos. Lesões infectadas podem exigir debridamento cirúrgico. Quando há oclusão de troncos arteriais associada, a revascularização do membro antes da abordagem direta da lesão é fundamental para que se evite a progressão da necrose tecidual, favorecendo a cicatrização das feridas.

Tratamento intervencionista

Os pacientes com isquemia crítica do membro, salvo raras exceções, têm indicação para tratamento intervencionista. A revascularização pode ser feita por meio de procedimentos abertos ou endovasculares.

As técnicas de revascularização aberta compreendem a confecção de enxertos arteriais e a endarterectomia. Na primeira, são realizadas pontes arteriais a partir de artérias com fluxo preservado até segmentos distais à oclusão. Essas pontes podem ser feitas com substitutos arteriais autólogos, entre os quais a veia safena interna é a mais utilizada (outras veias e, eventualmente, artérias são opções) ou substitutos sintéticos, como as próteses de poliéster ou politetrafluoretileno. Já na endarterectomia, promove-se a ressecção da túnica íntima e da parte interna da camada média da artéria que, espessadas, ocasionam a obstrução do lúmen do vaso, preservando a porção externa da camada média, a lâmina elástica externa e a adventícia. Trata-se de técnica factível somente em doença de etiologia aterosclerótica e tem a vantagem de não utilizar substitutos sintéticos.

A técnica endovascular (angioplastia) consiste no tratamento da obstrução arterial por meio de dispositivos que navegam pelo lúmen dos vasos, a partir de pontos distantes do local a ser tratado. São operações de menor porte, quando comparadas com a cirurgia aberta, uma vez que esses dispositivos são introduzidos através de punção arterial, evitando grandes incisões de acesso. A técnica mais adequada depende do tipo e da extensão das lesões obstrutivas,[16] bem como das condições clínicas do paciente.

Quando a revascularização não é possível, especialmente em casos de úlceras isquêmicas pouco extensas, podem ser opções a simpatectomia lombar ou, então, a prescrição de prostaglandinas, como a prostaglandina E1, que se mostrou eficaz na melhora da dor de repouso e na cicatrização de úlceras isquêmicas pouco extensas.[17] Os resultados a médio e longo prazo dessa classe de medicamentos, entretanto, ainda não estão definidos.[18]

Como último recurso, a amputação do membro isquêmico é a alternativa que resta para a melhora da qualidade de vida e, na maioria dos casos em que é empregada, para a própria preservação da vida do paciente.

Introdução

As oclusões arteriais agudas dos membros são condições clínicas frequentes e graves. Elas necessitam de rápido diagnóstico, a fim de se poder estabelecer a orientação e a conduta, evitando o agravamento do quadro clínico e sua evolução para complicações irreversíveis, como perda de um membro ou de parte dele por gangrena, e, não raramente, a morte do doente em decorrência de alterações isquêmicas e metabólicas.

Etiopatogenia

A oclusão arterial aguda interrompe, de maneira súbita, o suprimento sanguíneo da área irrigada por essa artéria, comprometendo a viabilidade dos tecidos.

As embolias, as tromboses e os traumas são as causas mais frequentes de oclusão arterial aguda. A dissecção de aorta é uma causa infrequente, mas deve ser considerada, particularmente em pacientes mais jovens com hipertensão arterial não controlada.

Este capítulo se limitará ao estudo de embolias e tromboses.

Embolia arterial

Na maioria dos casos, a embolia é a manifestação distal de uma doença proximal existente no coração ou em uma artéria e, mais raramente, resulta de complicações relativas a procedimentos médicos ou radiológicos de diagnóstico ou tratamento.

A incidência de embolia nos membros inferiores é muito maior do que nos membros superiores e o ponto preferencial de localização do êmbolo é a bifurcação da artéria femoral comum, que é responsável por 35 a 50% desses casos. As artérias poplíteas, ilíacas e aorta também são afetadas, mas em menor número de casos.

Nos membros superiores, a artéria mais frequentemente atingida é a braquial, seguindo-se, em ordem decrescente, as artérias axilar, radial, ulnar e subclávia.

A causa mais comum de formação e de desprendimento desses trombos, que se originam no coração esquerdo, é a fibrilação atrial que acompanha várias doenças cardíacas, tais como estenose mitral de origem reumática, infarto do miocárdio, miocardioesclerose, insuficiência cardíaca e endocardite. Houve diminuição da prevalência da febre reumática como causadora da lesão valvar mitral e atualmente a embolização ocorre por fibrilação atrial ou por infarto do miocárdio que acarreta a formação de trombos murais com possibilidade de embolização.

A embolização pode ocorrer também em doentes submetidos a próteses valvares cardíacas e manobras de cardioversão e, mais raramente, no mixoma atrial.

Grandes embolizações a partir de lesões ateroscleróticas ou aneurismas arteriais de qualquer localização, como aorta e artérias ilíacas, poplíteas ou subclávias são pouco frequentes. Mais comumente, essas lesões são responsáveis por microembolizações; estes pequenos êmbolos vão se alojar em artérias de pequeno calibre das mãos ou dos pés, originando o quadro clínico conhecido como “síndrome do dedo azul” devido à coloração azul-arroxeada característica da isquemia provocada por essas obstruções.

Trombose arterial

A trombose ocorre geralmente em local arterial doente devido a doença aterosclerótica, que em geral acomete a artéria femoral no canal de Hunter (canal dos adutores), ou por doenças inflamatórias, como a TAO e arterites, que levam geralmente à trombose de artérias mais distais. Graças à circulação colateral compensatória, que se forma nas oclusões crônicas, a isquemia pode ser mais branda quando comparada aos quadros embólicos.

A isquemia aguda pode ocorrer também por trombose de aneurisma de artéria poplítea ou mesmo em casos em que o doente, previamente, foi submetido a uma derivação arterial e sofre trombose desse enxerto.

Outra causa menos frequente de trombose arterial aguda são os estados de hipercoagulabilidade. Embora estejam geralmente associados a eventos venosos tromboembólicos, eles podem, também, provocar trombose arterial particularmente na presença de neoplasias malignas, síndrome antifosfolipídio, deficiência de antitrombina e vasculites.

Fisiopatologia

A oclusão arterial aguda por embolia ou trombose pode desencadear uma série de fenômenos fisiopatológicos que interferem na evolução e no prognóstico do quadro clínico.

A gravidade da oclusão está relacionada diretamente ao calibre da artéria ocluída e da área por ela irrigada. Quanto mais calibrosa a artéria, mais grave é a isquemia e maiores as complicações decorrentes de alterações isquêmicas e metabólicas.

A circulação colateral é um dos fatores mais importantes na manutenção da vitalidade dos tecidos. Se ela é bem desenvolvida, como geralmente se observa nas tromboses arteriais, permite manter por mais tempo a perfusão para a extremidade, tornando menos graves as alterações isquêmicas e metabólicas.

Caso a oclusão arterial seja acompanhada de trombose secundária proximal e distal ao ponto ocluído, há comprometimento da circulação colateral e agravamento da isquemia.

O espasmo arterial pode ser observado e geralmente atinge a porção distal ao local ocluído, reduzindo o fluxo sanguíneo para a área isquêmica, favorecendo a progressão da trombose secundária e consequentemente agravando o prognóstico do membro.

A redução do fluxo sanguíneo para a extremidade e a diminuição da pressão arterial no leito capilar refletem-se em lentidão da circulação de retorno, e podem precipitar o aparecimento de trombose venosa.

Hipovolemia, hipotensão e insuficiência cardíaca são fatores de ordem geral que devem ser cuidadosamente tratados a fim de evitar piora do quadro clínico e da evolução da isquemia periférica.

Em relação ao comprometimento tecidual, as primeiras estruturas a sentirem os efeitos da isquemia são os nervos periféricos, vindo a seguir os músculos, a pele, tecido subcutâneo, cartilagem e ossos. Por isso, é importante saber que, quanto mais rapidamente o doente for tratado, menores serão as complicações decorrentes da isquemia e menos graves serão as sequelas.

Diagnóstico

O diagnóstico da isquemia aguda é clínico. O paciente se queixa de adormecimento e dor na extremidade e, em casos graves, perda da função motora e rigidez muscular.

A anamnese é importante no diagnóstico diferencial. Paciente com história de infarto do miocárdio ou arritmia induz a provável causa embólica. O início do sintoma é abrupto e de forte intensidade, o que leva o paciente ao hospital. Aqueles com história prévia de claudicação intermitente, diabetes, hipertensão ou tabagismo já são orientados para uma possível causa trombótica.

No exame físico, verifica-se a ausência de pulsações arteriais no membro acometido e o nível mais proximal de falta de pulso permite prever o segmento arterial ocluído. Por exemplo, a ausência de pulsos femorais faz prever que a oclusão localiza-se no setor aortoilíaco; na ausência de pulso poplíteo e presença do femoral conclui-se que a oclusão é no segmento femoropoplíteo. Pacientes com êmbolo na artéria poplítea apresentam pulso no cavo poplíteo e ausência dos distais (pediosa e tibial posterior). Nos doentes com aneurisma de artéria poplítea trombosado, pode-se palpar abaulamento não pulsátil no cavo poplíteo e ausência dos pulsos distais. Em alguns casos, o paciente apresenta artéria poplítea hiperpulsátil e áreas de cianose na face plantar e nos pododáctilos, o que evidencia microembolização a partir de um aneurisma naquela localização.

Os sinais e sintomas clássicos são: paresia, dor, palidez, ausência de pulso e paralisia (na língua inglesa, a forma mnemônica dos cinco "pês": *paresthesia, pain, pallor, pulseless and paralysis*).

Ocasionalmente, os sintomas referidos pelo paciente melhoram com a perna pendente, o que faz com que o membro inferior acometido passe a apresentar edema, muitas vezes, levando ao diagnóstico errôneo de trombose venosa profunda.

Em esforço para padronizar a extensão da isquemia aguda e os resultados do tratamento, a SVS e ISCS publicaram os critérios que ficaram conhecidos como critérios de Rutherford, descritos a seguir:[1]

- Classe 1: o membro é viável e permanece assim, mesmo sem tratamento intervencionista
- Classe 2: há risco de perda do membro e necessidade de revascularização
  - Classe 2A: o risco de perda não é imediato e recomenda-se revascularização sem urgência

- Classe 2B: o risco de perda do membro é imediato e necessita de revascularização urgente para seu salvamento
- Classe 3: o membro acometido apresenta isquemia irreversível e inviável para revascularização.

A viabilidade do membro isquêmico pode ser avaliada pelos achados clínicos e pelos sinais ao Doppler linear, evidenciados nas artérias e veias do tornozelo e divididos em três grupos. Essas categorias foram formuladas pela SVS e ISCS:[2]

- Membro viável: o paciente não apresenta dor isquêmica, nem déficit neurológico, regular perfusão capilar e sinal de Doppler audível nas artérias podais com pressão > 30 mmHg
- Membro em risco: paciente com dor isquêmica controlável com medicação, presença de déficit neurológico leve e fluxo ao Doppler não audível nas artérias podálicas, mas com fluxo venoso presente
- Membro inviável, isquemia irreversível: déficit sensitivo profundo, paralisia dos pododáctilos, rigidez muscular, ausência de enchimento capilar, pele com aspecto marmóreo e ausência de sinais arterial e venoso ao Doppler. Há contraindicação à revascularização, e deve-se proceder à amputação do membro.

Exames complementares

O uso do ultrassom-Doppler linear é de grande importância na avaliação do grau de isquemia, como comentado anteriormente. Pela característica do som na artéria tibial posterior ou pediosa, pode-se inferir que se trata de um fluxo monofásico ou bifásico ou estar inaudível (isquemia grave), e também pela verificação do fluxo venoso, se a veia se encontrar pérvia.[3]

Além disso, avalia-se o ITB, que é a medida da pressão arterial no tornozelo dividida pela pressão arterial medida no braço. Normalmente o ITB é maior que 1 em pessoas sem doença. Para os pacientes com claudicação intermitente, o ITB varia de 0,40 a 0,80, e para os pacientes com isquemia aguda grave, menor que 0,40 ou mesmo menor que 0,20 e, em alguns casos, inaudível.[4]

Pacientes com diabetes ou insuficiência renal crônica podem apresentar calcificações arteriais intensas, o que torna as artérias incompressíveis e levar a um falso ITB; nesses casos, pode-se realizar índice hálux-braço, que requer um manguito pequeno, próprio para pododáctilos, sendo esse índice preditivo e confiável quanto à avaliação do grau de isquemia.[5]

O ultrassom-Doppler colorido tem sido usado em alguns centros e pode definir a extensão da oclusão, bem como visibilizar a parede arterial quanto à presença de placa aterosclerótica e calcificações. Diagnostica com precisão a presença de aneurisma trombosado de artéria poplítea e também o reenchimento das artérias distais, orientando possível derivação com substituto venoso.[6]

A angiografia por subtração digital ainda é considerada o padrão-ouro no diagnóstico diferencial da isquemia aguda e no planejamento cirúrgico. Na trombose arterial, observam-se irregularidades na parede arterial (placas aterosclerótica), circulação colateral e, muitas vezes, reenchimento de artérias distais à oclusão (Figura 59.13).

Nos quadros embólicos, visibilizam-se as artérias proximais à lesão com parede regular, normal, obstrução abrupta da artéria com imagem de trombo “em taça invertida”; distalmente, o mais comum é a não visibilização do reenchimento distal (Figura 59.14). Na prática, para os pacientes com história e exame físico típicos de oclusão embólica, a angiografia não é necessária ou de pouca ajuda no planejamento cirúrgico. Além disso, em muitos casos, o membro está em risco e a cirurgia requer urgência.

A angiorressonância e a angiotomografia multicanal com reconstrução têm sido usadas por alguns centros. Com a evolução dos *softwares* nos últimos anos, as imagens têm melhorado de qualidade e podem mostrar definição semelhante à da arteriografia.[7]

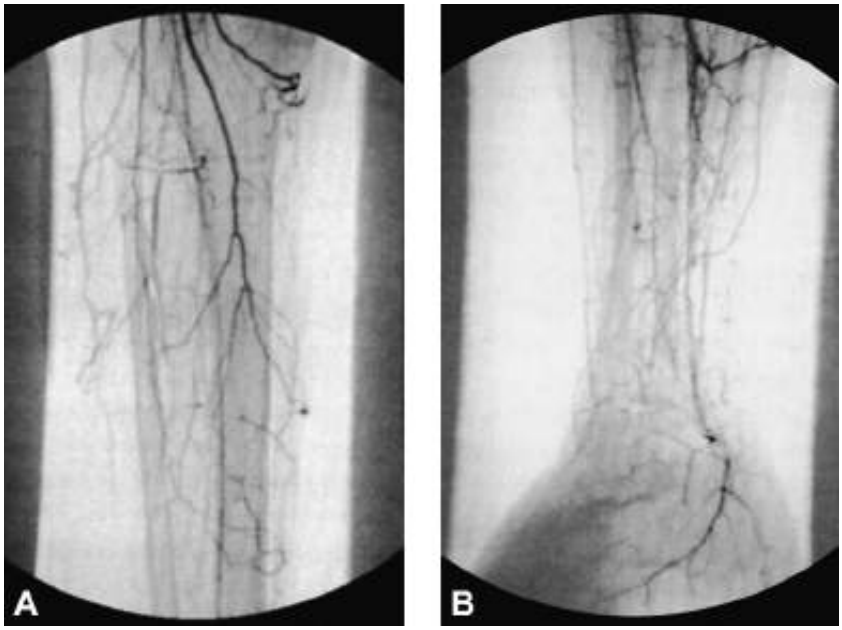

Figura 59.13 Aspecto arteriográfico de trombose arterial aguda. Note interrupção da artéria femoral no terço médio da coxa, mostrando alterações arterioscleróticas proximais.

Figura 59.14 Aspecto arteriográfico de taça invertida em pacientes com embolia de artéria poplítea (*esquerda*) de bifurcação aórtica (*direita*).

Tratamento

O tratamento é baseado na gravidade da isquemia do membro, segundo a classificação de Rutherford mencionada anteriormente. É preciso lembrar que o grau de isquemia está relacionado não só com a perda do membro, mas também o alto risco de óbito desses pacientes devido à síndrome de reperfusão pós-revascularização.

Se o grau de isquemia é classificado como classe 1 ou 2A, portanto sem ameaça iminente de perda do membro, a conduta pode ser menos agressiva até se estabelecer a causa do quadro isquêmico. O estudo angiográfico ou com ultrassom-Doppler pode ser realizado após a avaliação clínica e das comorbidades.

Nesses casos, deve-se instituir, de imediato, a anticoagulação com heparina intravenosa não fracionada administrada 5.000 UI (unidades internacionais) em *bolus* seguida da infusão contínua de solução de soro fisiológico de 250 mℓ e 10.000 UI de heparina controlando-se a anticoagulação com as medidas de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) a cada 6 h, mantendo-se o nível de anticoagulação entre 2 e 3 vezes o normal. O objetivo da anticoagulação é evitar a propagação do trombo proximal e distal, ao mesmo tempo prevenindo novos episódios embólicos.

Deve-se também aquecer o membro acometido com enfaixamento com algodão e faixa crepe e manter o paciente em repouso na posição em proclive.

Nos pacientes com isquemia grave (Rutherford classe 2B), há necessidade da imediata realização de um procedimento cirúrgico para salvamento do membro. Esse paciente deve ser submetido à angiografia para definir a causa da oclusão arterial e indicar a melhor forma de tratamento. Nos centros em que há a possibilidade do uso de fibrinolíticos, a melhor conduta seria a realização da angiografia por punção arterial contralateral ao membro isquêmico, instalação de bainha introdutora valvulada, evitando-se nova punção posterior, o que seria ponto de sangramento em eventual uso do trombolítico.

Uma vez definida a causa da isquemia como sendo embólica a melhor forma de tratamento é a realização da retirada dos êmbolos e trombos secundários utilizando cateter balão de Fogarty.

No caso de embolias aortoilíacas e femorais, a via de acesso é por incisão realizada na região inguinal, dissecando-se a artéria femoral comum. Usa-se o cateter de Fogarty, via intra-arterial, inicialmente em sentido proximal para remover o trombo proximal e liberar a circulação arterial troncular e as colaterais e só posteriormente, em sentido distal, procurando remover todos os trombos secundários e mesmo alguns fragmentos desprendidos desse local e que tenham se alojado distalmente.

Quando o coágulo está localizado somente na artéria femoral comum, sua remoção é muito simples, mas deve-se sempre introduzir o cateter em sentido distal para se ter certeza de que a árvore distal está completamente livre de trombose secundária.

Nas embolias da artéria poplítea, é preferível usar o acesso clássico a essa artéria, no terço superior e medial da perna, o que pode facilitar a passagem do cateter de Fogarty em sentido distal, desobstruindo as artérias tibial anterior, tibial posterior e fibular, removendo coágulos que tenham migrado distalmente e trombos que tenham se formado secundariamente.

Quando a história clínica e as imagens angiográficas indicarem que se trata de trombose arterial aguda com escasso reenchimento arterial distal, ou seja, leito distal com extensa trombose secundária, o tratamento fibrinolítico inicial é considerado o tratamento de primeira escolha, se não houver contraindicação para essa conduta, e, se necessário, posterior derivação em ponte com substituto autógeno (veia safena magna). Na última década, o tratamento endovascular por meio de angioplastias com balões e a colocação de *stents* têm sido indicados, após o tratamento fibrinolítico, como forma de reduzir a morbimortalidade.

O uso de trombolíticos, como os ativadores do plasminogênio (alteplase e reteplase), têm resultado em baixa morbidade e mortalidade quando instituídos por infusão no local do trombo por meio da utilização de cateteres multiperfurados instalados por técnica endovascular.[8]

Ouriel *et al.* compararam a evolução dos pacientes submetidos a tratamento fibrinolítico e cirúrgico e verificaram que o risco de amputação foi semelhante (18% em 1 ano), tendo sido o risco de mortalidade maior no grupo cirúrgico (42% × 16% em 1 ano).[9]

Quando há contraindicação à utilização do fibrinolítico, devido a hipertensão arterial grave, sangramentos em outros locais, cirurgias recentes, AVC recente etc., indica-se a realização de derivação arterial imediata, de preferência com substituto autógeno.

Alguns centros norte-americanos têm utilizado dispositivos de trombectomia mecânica percutânea, como o Angioget® e Rotarex®, cujos resultados ainda necessitam de melhor avaliação.

Anticoagulação e antiagregação plaquetária

Nos pacientes que apresentaram quadro de embolização decorrente de infarto do miocárdio ou fibrilação atrial, a anticoagulação oral, com varfarina ou mais recentemente com os novos anticoagulantes orais, de forma perene, é obrigatória, exceto nos casos de haver contraindicação.

Nos pacientes submetidos à revascularização arterial com veia autógena ou prótese e mesmo aqueles submetidos à angioplastia, a antiagregação plaquetária é mandatória e realizada com AAS e clopidogrel, por um período mínimo de 6 meses.

Complicações pós-operatórias

Edema de grau variável pode ser observado nos membros revascularizados após o tratamento da oclusão arterial aguda. O edema pode estar relacionado com quadro de trombose venosa pós-operatória ou a lesão de vasos linfáticos, inadvertidamente lesados durante a operação.

No entanto, a causa principal do edema é o aumento da permeabilidade no território capilar, devido à isquemia prolongada e à própria revascularização do território que sofreu isquemia.

Se o edema é discreto, a recomendação do repouso em posição de Trendelenburg é suficiente para reverter, aos poucos, essa situação.

Se, no entanto, o edema é muito pronunciado e endurecido na região da panturrilha ou do antebraço, deve-se suspeitar de aumento de pressão em compartimentos musculares envolvidos normalmente por fáscias e o quadro clínico pode evoluir para síndrome compartimental, caracterizada por intensa dor local, compressão de estruturas musculares e nervosas locais e que não respondem a qualquer tratamento clínico. Nesses casos, é necessário optar por cirurgia de descompressão desses compartimentos por meio de fasciotomias realizadas por meio de incisões amplas ou escalonadas da pele, subcutâneo e fáscia dos três compartimentos principais da perna. A indicação da operação deve ser feita em regime de urgência, para evitar complicações isquêmicas graves da musculatura e de nervos periféricos, as quais podem ser irreversíveis.[10]

Síndrome de isquemia e reperfusão

É o que se observa em caso de isquemia tecidual prolongada que causa alterações metabólicas muito importantes. Haimovici, em trabalho publicado, apresenta excelente sistematização dessa síndrome conhecida como mionefropática.[11] Sua incidência não é elevada, mas é muito grave. Seu aparecimento agrava as lesões celulares provocadas pela isquemia e, na reperfusão, há formação de radicais livres e liberação de ácido láctico, potássio e toxinas que provocam acidose metabólica, hipoxemia, hiperpotassemia, mioglobinemia e elevação da creatinofosfoquinase, desidrogenase láctica e transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO).

Essas manifestações clínicas e metabólicas podem aparecer durante a revascularização do membro, ou logo após, com oligúria, anúria, mioglobinúria e, não raras vezes, levam o doente a óbito.

Prognóstico

Depende de muitos fatores. Nos doentes idosos com grande comprometimento cardiovascular e atendidos tardiamente, o resultado é sofrível quanto à preservação do membro e a mortalidade é elevada.

A recuperação total ocorre naquelas em que todos os fatores são favoráveis.

Sequelas neurológicas podem ocorrer. A mais grave e de difícil tratamento é a neurite isquêmica. Sequelas musculares em virtude da isquemia ou de lesões neurológicas também são identificadas. Amputações em casos de gangrena podem ser a única maneira de salvar a vida de alguns doentes.

A principal causa de morte é a cardiopatia, principalmente a isquemia miocárdica.

Outras causas são embolia pulmonar, insuficiência renal, AVC e alterações metabólicas irreversíveis.

Tromboangiite Obliterante

Paulo Kauffman

Conceito

A TAO é um tipo de arterite, ou seja, uma doença arterial de caráter inflamatório que se caracteriza por oclusões segmentares de artérias e veias de pequeno e médio calibres nos membros inferiores e superiores, em pacientes jovens, fumantes, predominando no sexo masculino. É conhecida também como doença de Buerger, pois foi Leo Buerger que descreveu os aspectos patológicos da afecção e a reconheceu como entidade clínica definida.[1]

Epidemiologia

A TAO, apesar de ter distribuição universal, predomina nos países asiáticos, particularmente naqueles situados no sudeste do continente, Índia e Israel, estando em declínio nos EUA provavelmente pela queda progressiva do hábito de fumar entre os homens. Contrastando com esse dado, a incidência da doença em mulheres está aumentando talvez porque o tabagismo esteja crescendo progressivamente em suas vidas.[2]

Etiopatogenia

A etiologia da TAO é desconhecida, mas sua relação com o hábito de fumar é bastante evidente, sendo excepcional sua ocorrência em não fumantes; outro aspecto observado é que a abolição do hábito provoca estabilização da doença e o retorno ao tabagismo faz reaparecer as crises da doença.[1] Foi demonstrada relação de atividade de doença e tabagismo ativo com dosagem de um metabólito da nicotina, a cotinina, na urina. Reação de hipersensibilidade aos componentes do tabaco no endotélio vascular tem sido sugerida com base em achados de imunocomplexos circulantes biologicamente ativos no soro de fumante portador de TAO. A hipótese de mecanismo autoimune fica reforçada com o relato da presença de anticorpos antinucleares e aumento da produção de anticorpos específicos contra a parede arterial nessa afecção. Também antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) têm sido encontrados com frequência variável.[2]

A disfunção endotelial com comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio constitui outro mecanismo que possivelmente contribui para a ocorrência de lesões proliferativas segmentares e tromboses vasculares na TAO. Estudos recentes têm demonstrado, entretanto, que a diminuição da função endotelial que ocorre nas artérias acometidas pela TAO não é observada na circulação colateral que se desenvolve nesses pacientes (artérias em saca-rolha), medida pela avaliação de vasodilatação mediada por fluxo.[3]

Patologia

As alterações histopatológicas da fase aguda se caracterizam por processo inflamatório de todas as camadas parietais do vaso, preservando, no entanto, a lâmina elástica interna nas artérias, o que distingue a tromboangiite de outras arterites imunoalérgicas. Trombos hipercelulares, com microabscessos e células gigantes multinucleadas no seu interior, constituem aspectos característicos da doença.

Na fase crônica, encontra-se trombo organizado com vários graus de recanalização e reação inflamatória residual com intensa fibrose perivascular, não havendo mais hipercelularidade nos trombos. Não se observa calcificação parietal, diferentemente do que ocorre na arteriosclerose.[2] Em um segundo momento, caracterizado como fase subaguda, há organização progressiva do trombo.[4,5]

Quadro clínico

Caracteristicamente podemos descrever o paciente com TAO como um homem jovem, fumante, com início dos sintomas abaixo dos 40 anos, e que apresenta, primeiramente, obstrução de pequenas artérias e veias distais dos membros; com a progressão da doença, artérias mais proximais podem também ser afetadas.

Abramson descreveu cinco estágios da doença com base na localização e gravidade das manifestações clínicas.[6]

- **Primeiro estágio.** Caracteriza-se pela ocorrência de tromboflebite em veias superficiais não varicosas nas extremidades, observada em cerca de 40% dos pacientes, condição essa que pode preceder por meses ou anos o aparecimento de comprometimento arterial. Menos frequentemente, as alterações venosas ocorrem quase concomitantes com o comprometimento arterial. As veias superficiais não varicosas tornam-se cordões avermelhados, dolorosos e endurecidos em pequenos segmentos do vaso, geralmente não comprometendo mais de 5 cm de extensão, com regressão do processo inflamatório em cerca de 2 a 3 semanas. Novos surtos de flebite superficial no mesmo ou em outro trajeto venoso podem se suceder, resultando tardiamente em cordões endurecidos, recobertos por pele com manchas de cor castanha, sem sinais inflamatórios e indolores. Episódios repetidos de flebite superficial ocorrem em torno de 60% dos casos.[2] Devido a essas características, o processo é denominado tromboflebite superficial migratória.
- **Segundo estágio.** Há início de oclusão parcial das artérias, com queixa de claudicação intermitente na região

plantar e/ou na musculatura posterior da perna, ou ainda, nos dedos do pé, relatada como sensação de adormecimento ao caminhar grandes distâncias ou rapidamente. O paciente pode, também, referir que seu pé está mais frio, transpirando mais e com retardo de crescimento das unhas. O exame físico pode não revelar qualquer anormalidade, com pulsações arteriais presentes ou discretamente diminuídas em intensidade. Nesse estágio, o diagnóstico se baseará quase que exclusivamente nos sintomas; a história de flebites superficiais de repetição reforça essa possibilidade.

▸ **Terceiro estágio.** Aparecem sintomas e sinais evidentes de insuficiência arterial. A claudicação intermitente na perna ou no pé aparece mais precocemente, após andar distâncias menores e lentamente. O paciente ainda é capaz de realizar suas tarefas diárias sem grande incapacidade, tendo, ocasionalmente, que parar para descansar. O aumento da atividade simpática, resultando em sensibilidade ao frio e hiperidrose em 30% dos casos, e, particularmente, o fenômeno de Raynaud, incidindo em aproximadamente 50% dos pacientes, são outras manifestações observadas nos portadores de doença de Buerger nesse estágio.[2] Ausência de pulsações em um ou mais troncos arteriais e hipotermia dos dedos podem ser observadas. Palidez à elevação do membro e eritrocianose com retardo de enchimento venoso com a extremidade pendente são verificadas nessa fase quando, então, o diagnóstico de TAO torna-se evidente.

▸ **Quarto estágio.** Há progressão da doença, a claudicação intermitente torna-se limitante, podendo surgir dor isquêmica de repouso. A artéria poplítea e seus ramos tornam-se comprometidos com redução ou ausência de pulsações; a artéria femoral, geralmente, permanece com pulsação de intensidade normal. Nos membros superiores, as pulsações nas artérias radial e ulnar estão diminuídas ou ausentes, permanecendo normais nas artérias braquial e axilar. Em repouso, nos membros inferiores, mas também nos superiores, podemos notar hipotermia e rubor cianótico dos dedos na posição horizontal e alterações da cor da pele, referidas no estágio anterior, com a elevação do membro e posterior posição pendente do mesmo: o tempo de enchimento venoso torna-se mais longo, e a hiperemia reativa, retardada. Apesar do agravamento da isquemia, não aparecem, contudo, lesões tróficas.

▸ **Quinto estágio.** Dor de repouso em regiões do pé e da mão, nos quais áreas de gangrena iminente ou já estabelecida são notadas. A dor é contínua, acentuando-se com a atividade física, dificultando o sono da noite e determinando queda do estado geral do paciente. Ao exame observam-se sinais de isquemia grave na extremidade: cianose ou rubor cianótico fixo na região afetada que significa lesão pré-necrótica e que surge antes do aparecimento de úlceras ou gangrenas.

Diagnóstico

Cinco manifestações clínicas, que ocorrem concomitantemente, têm sido consideradas por Shionoya como suficientes para se fazer o diagnóstico da doença de Buerger, a saber:[7]

- História de tabagismo
- Início dos sintomas antes dos 50 anos de idade
- Lesões obstrutivas arteriais infrapoplíteas
- Lesões arteriais obstrutivas nos membros superiores ou presença de flebite migratória
- Ausência de outros fatores de risco para aterosclerose.

Não há exames laboratoriais específicos para os pacientes com TAO. No entanto, esses exames bioquímicos devem ser realizados para afastar outras arterites, a própria aterosclerose e, ainda, coagulopatias.

Exame não invasivo, como ultrassom-Doppler, pode ser útil para medir a pressão nas artérias distais à obstrução, possibilitando a avaliação do grau de isquemia do membro; entretanto, o mapeamento duplex é um exame mais completo, pois fornece informações anatômicas e funcionais, tornando possível identificar obstruções arteriais distais, características do fluxo em vasos distais à oclusão e alterações na parede arterial como espessamentos, calcificação e, também, trombos intraluminares. Ecocardiograma bidimensional e/ou transesofágico deve ser realizado para excluir fonte proximal de êmbolo.

Atualmente, com a evolução da definição de imagem dos aparelhos de última geração, é possível inclusive caracterizar, classificar e quantificar o grau de desenvolvimento e eficácia hemodinâmica das artérias que formam a circulação colateral característica da TAO (colaterais em saca-rolha).[8]

Embora tenha havido grandes avanços na definição de imagens das artérias mais distais das extremidades, tanto

na angiotomografia como na angiorressonância magnética, em muitos pacientes a arteriografia contrastada invasiva continua sendo de grande utilidade no estudo da doença das pequenas artérias distais.[4]

A arteriografia é, portanto, o exame complementar que fornece dados mais sugestivos da doença, a saber: artérias proximais de aspecto normal, sem irregularidades de parede características da aterosclerose ou dilatações aneurismáticas; obstruções segmentares das artérias infrapoplíteas e distais à artéria braquial, intercaladas com segmentos arteriais normais; rede de colaterais finas e tortuosas no trajeto dos vasos ocluídos (Figura 59.15).

Diagnóstico diferencial

Pode-se encontrar dificuldade diagnóstica entre doença de Buerger e arteriosclerose obliterante em portador de obstrução arterial crônica periférica. Vários aspectos devem ser levados em conta:

- Idade de início: a TAO geralmente começa abaixo dos 40 anos, ao passo que a aterosclerose se manifesta, comumente, após os 45 anos. No entanto, na presença de diabetes, a aterosclerose pode se manifestar mais precocemente, em torno dos 40 anos, tornando o aspecto idade de pouco valor diagnóstico nessa circunstância
- Manifestações de aterosclerose em outros territórios orgânicos: sinais de insuficiência coronária e alterações arterioscleróticas nos vasos da retina associadas a hipertensão arterial, e níveis elevados de colesterol sanguíneo reforçam a hipótese de que as obstruções arteriais dos membros inferiores sejam de origem arteriosclerótica
- Outros dados clínicos: a total abstinência do fumo tende a afastar o diagnóstico de TAO, ao passo que história de tromboflebites superficiais de repetição reforça essa possibilidade, pois essa manifestação nunca está presente nos casos de arteriosclerose periférica. Da mesma forma, a ocorrência de lesões isquêmicas nos dedos das mãos é relativamente frequente na TAO (Figura 59.16) e rara na arteriosclerose. A presença de diabetes, por sua vez, é muito rara em pacientes com TAO
- Aspectos arteriográficos: na arteriosclerose obliterante, as artérias mostram-se tortuosas e com defeitos de enchimento excêntrico devido à presença das placas de ateroma. Essas alterações predominam nos troncos arteriais proximais, são pouco frequentes nos membros superiores e, não raramente, se acompanham de calcificação da parede do vaso. Por outro lado, os aspectos arteriográficos na TAO são bastante característicos e já citados anteriormente.

Tratamento

A interrupção do fumo é medida fundamental para promover a estabilização da doença, pois os pacientes que continuam fumando não raramente necessitam de amputações maiores.

A dor isquêmica de repouso deve ser tratada com analgésicos potentes, associados, quando necessário, a antidepressivos e ansiolíticos de maneira a evitar que o paciente durma com o membro inferior pendente para fora do leito, aliviando o edema decorrente dessa postura e que agrava as condições de perfusão tecidual. Quando a dor se torna incontrolável pelas medidas habituais, pode-se lançar mão da neurotripsia, ou seja, procedimento cirúrgico que consiste no esmagamento dos nervos sensitivos responsáveis pela inervação do pé.

Figura 59.15 Arteriografia de paciente com tromboangiite obliterante (TAO). Observar obstrução da artéria poplítea e das artérias da perna, com circulação colateral exuberante. Note artéria proximal à obstrução com aspecto normal.

Figura 59.16 Comprometimento isquêmico de membros superior e inferior em paciente com tromboangiite obliterante, já com dedos amputados.

Na presença de lesões isquêmicas infectadas nas extremidades, estará indicado o uso de antibióticos que, combatendo a infecção, podem auxiliar a reduzir a intensidade da dor.

Medicamentos vasodilatadores periféricos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes têm sido empregados com resultados variáveis. Anti-inflamatórios não hormonais são utilizados para tratar as flebites superficiais. Corticoides, apesar de propostos por alguns autores, não têm mostrado resultados consistentes no tratamento da TAO; a resposta a esses medicamentos depende da presença e do número de receptores de glicocorticoides na parede dos linfócitos.[9] Nos pacientes com TAO, o número desses receptores está diminuído, podendo explicar o pequeno efeito dos corticoides nessa afecção.[2]

Terapia promissora, ainda em fase experimental, na doença de Buerger é a angiogênese, obtida por transferência genética do fator de crescimento endotelial, que tem revelado resultados animadores.[10] Outra linha de pesquisa em angiogênese que tem sido investigada com mais frequência nos casos de isquemia crítica dos membros inferiores, especialmente na TAO, é o implante de células mononucleares autólogas obtidas da medula óssea (MNMO).[11–14] Com esse método terapêutico, Idei *et al.* referiram resultados eficientes e com poucas complicações em número

significativo de pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.[15]

Métodos de revascularização cirúrgica do membro têm mostrado resultados pouco consistentes nos pacientes com TAO, devendo ser utilizados somente em pacientes selecionados, com leito arterial favorável e que abandonaram o tabagismo. Operações indiretas, como a simpatectomia lombar ou cervicotorácica, podem ser úteis em determinados casos em que há lesões tróficas localizadas nos dedos, associadas à dor isquêmica de repouso.[16] A angioplastia transluminal percutânea, que atualmente é largamente utilizada no tratamento de lesões arteriais distais dos membros inferiores em pacientes arterioscleróticos, não tem sido empregada habitualmente nos portadores de TAO. No entanto, Graziani *et al.* relataram bons resultados com essa técnica em portadores de TAO acompanhados por 2 anos.[17]

Prognóstico

A TAO tem evolução variável, com períodos de melhora e exacerbação da doença. A mudança de hábitos de vida nas fases iniciais da afecção, consistindo em abolição do hábito de fumar associada a medidas higiênicas e tratamento medicamentoso ou cirúrgico, constitui fator importante para evitar o agravamento da moléstia.

Em relação ao membro superior, por ter uma circulação colateral mais rica e ser menos sujeito a traumas do que o membro inferior, seu comprometimento é menos acentuado com prognóstico mais favorável.

Ao contrário do que ocorre com os arterioscleróticos que apresentam manifestações sistêmicas com sobrevida abreviada, os portadores de TAO têm bom prognóstico de vida.

Ateroembolismo

Cid José Sitrângulo Jr. e Paulo Kauffman

Introdução

A ocorrência de quadros isquêmicos agudos nos dedos do pé de pacientes em que os pulsos distais são palpáveis e normais sempre chamou a atenção dos cirurgiões vasculares. A identificação de microtrombos formados por agregados plaquetários ou fragmentos de placa de ateroma na forma de cristais de colesterol, nas porções mais distais das artérias dos membros inferiores, confirmou a procedência dos episódios de microembolização periférica provenientes de lesões ateroscleróticas irregulares de artérias tronculares proximais.

Esse fenômeno, conhecido como ateroembolismo, pode ocorrer em qualquer território arterial, mas no membro inferior caracteriza-se pela apresentação clássica da "síndrome do dedo azul". Esta manifestação aguda de isquemia digital é evidenciada por alteração súbita da temperatura e coloração do dedo, que inicialmente se torna frio e pálido, para posteriormente adquirir aspecto cianótico com pontos hemorrágicos isolados, associada a intensa reação inflamatória e dor local.[1] Quadros isquêmicos mais difusos e graves podem ocorrer por meio desse mecanismo, se houver uma "chuva" de microtrombos acometendo áreas mais extensas do pé (Figura 59.17). Em algumas situações a manifestação clínica pode ser na forma de livedo reticular.

Etiopatogenia

As fontes mais frequentes de ateroembolismo são a aorta infrarrenal, as artérias ilíacas, femorais e poplíteas. A presença, nessas artérias, de placas de ateroma estenóticas, irregulares e ulceradas é a principal causa de ateroembolismo. Entretanto, os trombos murais que se compactam de forma laminar nas paredes dos aneurismas arteriais, principalmente na aorta e na artéria poplítea, são sabidamente responsáveis por inúmeros casos de microembolização distal.[2,3]

Embora a ocorrência espontânea de ateroembolismo não seja frequente, a manipulação cirúrgica durante o ato operatório pode provocar desprendimento de microtrombos para o território digital, principalmente na abordagem dos aneurismas da aorta e da artéria poplítea. Mais importantes do que isto, como causa iatrogênica de ateroembolismo, são os procedimentos endovasculares diagnósticos e terapêuticos, com utilização de cateteres e

dispositivos intra-arteriais que mobilizam e fragmentam as placas e trombos murais, facilitando sua embolização distal. Aliás, com o grande desenvolvimento que se observa atualmente da cirurgia endovascular, tem sido cada vez mais frequente a ocorrência de microembolização provocada por dispositivos endovasculares.[4] Por essa razão, uma série de medidas preventivas e equipamentos está sendo desenvolvida no sentido de se evitar esse tipo de complicação, que pode ser desastroso em algumas situações.[5]

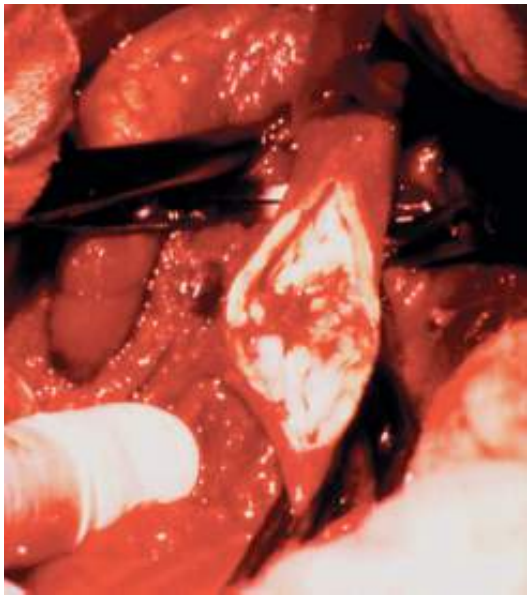

Figura 59.17 Áreas isquêmicas nos dedos do pé e na região plantar de ateroembolismo.

Diagnóstico

O diagnóstico de ateroembolismo periférico é baseado principalmente em observação clínica, com o aparecimento súbito de área isquêmica localizada no dedo ou no pé de paciente que apresenta pulsos distais e, frequentemente, não tem queixa pregressa de claudicação intermitente. Chama a atenção, muitas vezes, o fato de a gravidade da isquemia distal não corresponder a achados importantes de obstrução arterial proximal. A ausência de doença cardíaca que justifique fonte embolígena reforça, também, a possibilidade de ateroembolismo.

Uma vez instalado o quadro isquêmico causado por ateroembolismo, todo esforço deve ser feito para identificar a fonte embolígena, tarefa nem sempre fácil. Muitas vezes, as artérias proximais apresentam lesões ateroscleróticas extensas e difusas que dificultam a definição do local exato em que possa ter ocorrido o desprendimento de microtrombo. De maneira geral, se a manifestação isquêmica for bilateral pressupõe origem aórtica da embolização e, se for unilateral, é maior a probabilidade de se originar abaixo da bifurcação aórtica. Nessa situação pode-se recorrer a exames subsidiários de imagem para tentar esclarecer as dúvidas. O eco-Doppler colorido e a TC podem dar indicações da provável localização de lesão estenótica instável ou de aneurisma; no entanto, a arteriografia é o exame que proporciona melhores informações e detalhes da árvore arterial proximal (Figura 59.18). Nesse caso, o estudo deve ser completado até as porções mais distais dos pés para tentar identificar também sinais radiológicos de oclusão arterial aguda distal.[6] Quando a suspeita da origem dos microtrombos é a aorta torácica, pode ser investigada por eco-Doppler transesofágico.[7]

Tratamento

Não existe consenso sobre a abordagem terapêutica dos casos de ateroembolismo, em parte pela variabilidade de manifestações clínicas dependentes da extensão da área afetada por isquemia. Nos casos em que o episódio isquêmico se restringe a pequenos segmentos superficiais da polpa digital unilateral, é possível optar por tratamento conservador utilizando, além da analgesia, fármacos antiagregantes plaquetários ou até anticoagulantes, embora a eficácia desse tipo de tratamento não esteja plenamente comprovada. Isto porque em um número elevado de casos pode haver recorrência do episódio ateroembólico com acometimento progressivo da extremidade, culminando, algumas vezes, em gangrena de áreas mais extensas do pé, que resultam frequentemente na indicação de amputação. Por outro lado, a manutenção de terapia anticoagulante oral por tempo prolongado tem sido relatada como possível

causa de microembolismo de cristais de colesterol.[8]

Figura 59.18 Arteriografia revelando placa de ateroma estenosante na aorta abdominal, responsável por episódio de ateroembolismo em ambos os pés em paciente do sexo feminino.

Nos casos em que a manifestação inicial de isquemia é mais intensa ou há recorrência de microembolização, deve-se abordar cirurgicamente a região da lesão arterial proximal, responsável pelo evento. Muitas vezes, a endarterectomia localizada de lesão arterial troncular curta é suficiente para resolver o problema (Figura 59.19). Entretanto, quando as lesões arteriais são muito extensas, difusas e indefinidas quanto ao local exato de fonte embolígena, é preferível a realização de derivações com prótese ou veia safena, com exclusão do segmento suspeito. Se a fonte embolígena for um aneurisma, este deve ser tratado para erradicar a área dos trombos murais. Em algumas situações especiais, em que há acometimento preferencial da superfície cutânea da extremidade, cogita-se a realização da simpatectomia lombar como medida coadjuvante dos cuidados terapêuticos. Em todos os casos, o tratamento clínico dos fatores de risco da aterosclerose deve ser intensificado, especialmente a terapia com estatinas.

Uma nova modalidade de tratamento para as lesões arteriais que são fontes de ateroembolismo é a abordagem endovascular. Nesse caso, a irregularidade parietal pode ser recoberta por endopróteses revestidas com dácron, expandidas sobre a lesão arterial por meio de balões dilatadores montados em cateteres, introduzidos por punção da artéria femoral.[9]

Em alguns casos em que ocorre uma “chuva” de microtrombos consequente à operação aberta, ou mais frequentemente na correção endovascular do aneurisma da aorta infrarrenal, as manifestações isquêmicas podem ser extensas e graves, havendo inclusive a possibilidade de acometimento de outros órgãos como os rins e demais vísceras. Nessa situação, o episódio se reveste de extrema gravidade, e seu tratamento cursa com morbidade e mortalidade não desprezíveis.[10]

Figura 59.19 Aspecto cirúrgico da placa de ateroma estenosante e com vegetações na aorta da paciente da Figura 59.18.

Arteriopatias Funcionais

Erasmo Simão da Silva e Paulo Kauffman

Introdução

As arteriopatias funcionais constituem um grupo de afecções caracterizadas predominantemente por distúrbio no controle do tônus vascular. A base dessas arteriopatias está fundamentada no espasmo vascular (também são conhecidas como doenças vasoespásticas), associado a fatores extrínsecos e/ou intrínsecos. A manifestação principal, particularmente na fase inicial, em que uma doença de base ainda não se manifestou, são as alterações na coloração da pele. A principal representante desse grupo de desordens é a síndrome de Raynaud, mas também fazem parte o livedo reticular, a eritromegalia, a acrocianose, a distrofia simpática reflexa, a enxaqueca e a angina variante.

Fenômeno de Raynaud

Em 1862, Maurice Raynaud descreveu pessoas que, quando eram expostas a baixas temperaturas, apresentavam isquemia digital na mão, sendo descrita por ele como uma resposta exagerada do sistema nervoso central. Posteriormente foi criado o termo síndrome de Raynaud que abrange a doença de Raynaud, na ausência de uma doença de base que leve ao quadro e fenômeno de Raynaud, que é utilizado atualmente para descrever episódios de vasoconstrição das artérias digitais, arteríolas pré-capilares e *shunts* arteriovenosos cutâneos em pacientes com evidência de uma afecção orgânica que explique o quadro.[1] Outros dividem a síndrome em formas vasoespástica e obstrutiva. A última é secundária à obstrução arterial.[2] A tendência recente é chamar os pacientes sem causa aparente de portadores do fenômeno de Raynaud primário, e de portadores secundários aqueles nos quais existe uma causa detectável.[1]

A fase isquêmica da crise é evidenciada por palidez ou cianose da pele dos dedos. Tipicamente tem início em um ou vários dedos da mão, quando expostos ao frio ou a alguma situação de estresse, e avança para os outros dedos rapidamente (Figura 59.20). A crise termina geralmente de modo rápido, com vermelhidão nos dedos acometidos (hiperemia reativa). Na maioria dos pacientes (80%) o episódio é secundário à exposição ao frio, mas pode representar a manifestação de uma doença de base ou de isquemia arterial aguda do membro superior (embolia

arterial aguda, compressão da artéria subclávia e plexo braquial na síndrome do desfiladeiro torácico, arteriosclerose, arterite).[1–3]

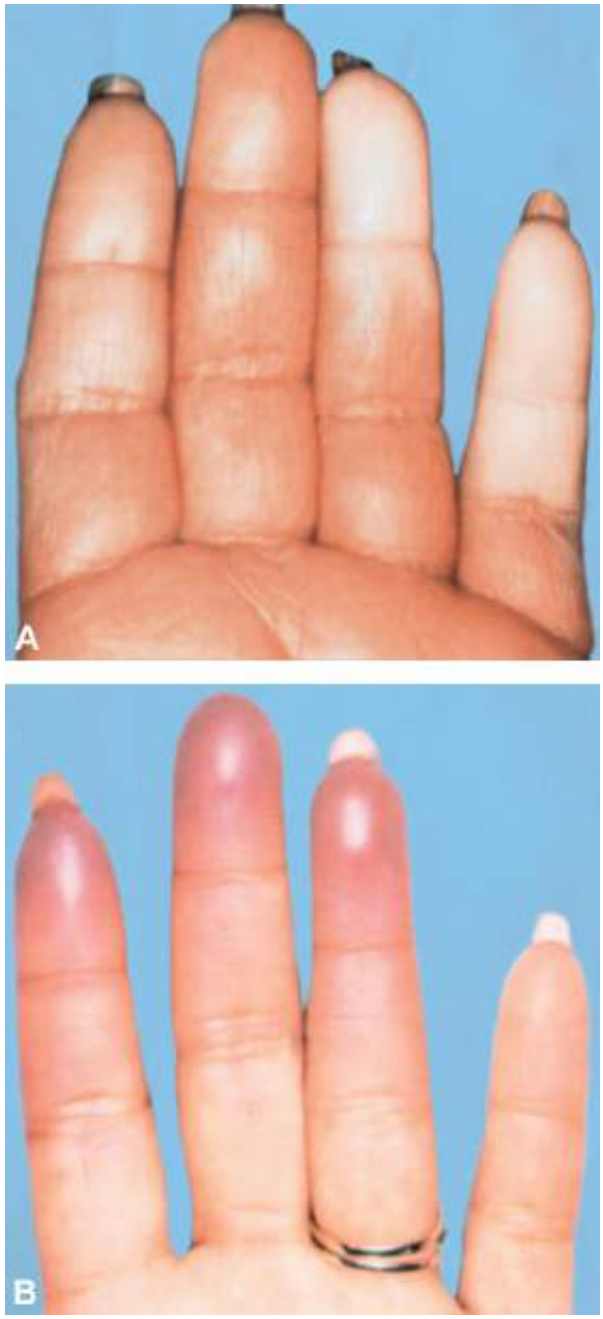

Figura 59.20 Palidez inicial (**A**) no fenômeno de Raynaud seguida de cianose (**B**).

A frequência do fenômeno de Raynaud é variável na população (3 a 5%) em decorrência da tendência a se exagerar a queixa de hipersensibilidade ao frio. A variabilidade também decorre das diferenças de prevalência entre grupos étnicos e clima.

Obviamente, é importante o diagnóstico diferencial das formas primária e secundária do fenômeno de Raynaud. Os critérios aceitos para diagnóstico da forma primária são:[4]

- Crises simétricas (nas duas mãos) desencadeadas pelo frio e/ou alterações emocionais
- Ausência de ulceração nos dedos ou gangrena
- Ausência de uma doença evidente na história clínica e exame físico
- Capilares ungueais de distribuição normal
- Velocidade de hemossedimentação normal
- Testes sorológicos normais, particularmente negativos para anticorpo antinuclear.

Outras características clínicas também são importantes na forma primária. A mediana da idade de aparecimento dos sintomas é 14 anos (somente em 27% dos pacientes os sintomas têm início após os 40 anos), os sintomas

geralmente são leves (somente 12% de crises incapacitantes) e 25% dos indivíduos têm história familiar positiva. No seguimento dos pacientes que se enquadram corretamente nos critérios do fenômeno primário, somente em 12% aparece uma doença após um período de 2 anos.

Os achados que sugerem a forma secundária do fenômeno de Raynaud são:[1]

- Idade superior a 30 anos
- Episódios intensos, muito dolorosos e associados a lesões digitais
- Manifestações clínicas que sugerem alguma doença do tecido conectivo ou doença obstrutiva arterial proximal
- Capilaroscopia anormal no leito ungueal
- Pesquisa sorológica positiva (anticorpo antinuclear, fator reumatoide, esclerodermia etc.).

As manifestações clínicas são detectadas por meio de detalhada história pesquisando características de doenças do tecido conectivo (artralgias, mialgias, febre, membranas secas, erupções cutâneas, anormalidades cardiopulmonares). Exposição a fármacos, agentes químicos, atividades profissionais (vibração constante nos membros superiores), quadros desencadeados por determinada postura (síndrome do desfiladeiro torácico), neuropatias (síndrome do carpo), hipotireoidismo, neoplasias também devem ser pesquisados. Arteriosclerose e compressão arterial proximal podem desencadear o fenômeno. Claudicação intermitente do membro superior pode estar associada a outras manifestações da arteriosclerose em outros territórios, assim como a fatores de risco conhecidos (tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, sexo masculino, idade avançada), a sopro na região supraclavicular, a tumor na fossa supraclavicular (aneurisma, costela cervical, primeira costela torácica anômala) e necroses digitais sugerindo embolização (Figura 59.21).

O tratamento inicial visa abordar a causa do fenômeno, se ela existir. De modo geral, deve-se evitar a exposição ao frio e proteger as extremidades. Também de difícil execução são as medidas necessárias para evitar as crises desencadeadas por estresse emocional. O uso de medicamentos simpaticomiméticos também deve ser evitado, em especial os derivados da ergotamina que são muito comuns. O tabagismo tende a piorar as crises e também deve ser inibido.

Quanto à terapia farmacológica, os bloqueadores dos canais de cálcio são os agentes mais utilizados. Entre eles, o uso de nifedipino na dose de 30 a 60 mg/dia mostrou-se benéfico, com redução do número de crises em mais de 60%.[5] Efeitos colaterais (particularmente cefaleia e intolerância gastrintestinal) do uso de nifedipino ocorrem em até 15% dos pacientes, o que exige a interrupção do tratamento. Outros bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino) têm sido usados com redução em 50% das crises. Outros fármacos simpaticolíticos têm sido utilizados como o prazosina (bloqueador adrenérgico a_1), losartana (antagonista do receptor tipo 1 da angiotensina II) e fluoxetina. A utilização de prostaglandinas (iloprost, alprostadil), disponíveis para infusão venosa contínua, tem sido reservada às crises agudas muito intensas e quando as medidas de suporte e medicamentosas não surtiram efeito (Tabela 59.1).

O papel da simpatectomia para o fenômeno de Raynaud é questionável, devido aos altos índices de recidiva dos sintomas que ocorrem precocemente. Alguns autores defendem sua realização atualmente devido à natureza menos invasiva do procedimento, realizada por via videoendoscópica. Apesar de a recidiva também ser alta por essa via, a realização da simpatectomia permite a cura das úlceras digitais naqueles pacientes em que elas são dolorosas e de difícil tratamento.[6] Outra indicação da simpatectomia cervical é nos casos secundários à síndrome do desfiladeiro torácico em que a compressão crônica do plexo braquial e de suas fibras simpáticas determinam a cronicidade dos sintomas relacionados com o vasospasmo.

Livedo reticularis

Ao contrário da apresentação clínica preferencial do fenômeno de Raynaud que ocorre nas mãos, o *livedo reticularis* caracteriza-se pelo aparecimento em áreas alternadas, pálidas e cianóticas, que ocorrem nos membros inferiores (pernas e coxas) e superiores (Figura 59.22). O aspecto clínico é de um rendado cianótico. Pode ocorrer em homens e mulheres na faixa etária entre 35 e 40 anos. Destacam-se duas formas, a idiopática (leve, melhora evitando-se baixas temperaturas) e a sintomática (intensa, podendo evoluir para lesões cutâneas).

Pode estar associado a diversas alterações clínicas, fazendo parte dos sintomas dessas afecções. Destacam-se como fatores causais a instabilidade emocional, doenças arteriais obstrutivas, vasculites, doenças do tecido

conectivo, endocrinopatias (hiperparatireoidismo), neuropatias, depósito de cristais, hipercoagulabilidade, crioglobulinemia, criofibrinogenemia e reações a medicamentos. O tratamento direciona-se à causa de base. Proteção da extremidade contra frio, vasodilatadores e simpatectomia (nos raros casos de ulceração cutânea intratável clinicamente) são opções para controle dos sintomas.

Acrocianose

A acrocianose é a mais rara das desordens vasoespásticas e caracteriza-se por persistente cianose da extremidade afetada (Figura 59.23). Pode afetar os pés ou as mãos, estando associada a extremidade fria e úmida, desencadeada pela exposição ao frio (sem ocorrência de palidez ou rubor). Preferencialmente atinge mulheres jovens e está associada a crioglobulinemia, uso de interferona-alfa 2, fator antinuclear e pesquisa de imunocomplexos positivos. O tratamento visa ao tratamento da causa de base e evitar e/ou proteger a extremidade do frio, pois raramente origina alterações tróficas.

Eritromegalia

A eritromegalia é uma rara desordem de etiologia desconhecida e expressa por queimação, rubor das extremidades atingidas, que pode ser pés e mãos. O quadro geralmente é assimétrico e pode ocasionar necrose. Caracteristicamente, a crise é desencadeada/agravada pelo calor e melhora com a exposição da extremidade ao frio. Além da melhora com exposição ao frio, a utilização de AAS melhora as crises.

Duas formas foram descritas, a eritromelalgia e a eritermalgia. A primeira apresenta as características apontadas anteriormente e a segunda é geralmente simétrica, não responde ao AAS e não causa úlceras. As duas estão associadas a doenças sistêmicas, como policitemia, doenças mieloproliferativas, doenças do colágeno, infecção por vírus HIV, associação com hipertensão arterial, diabetes e outras.

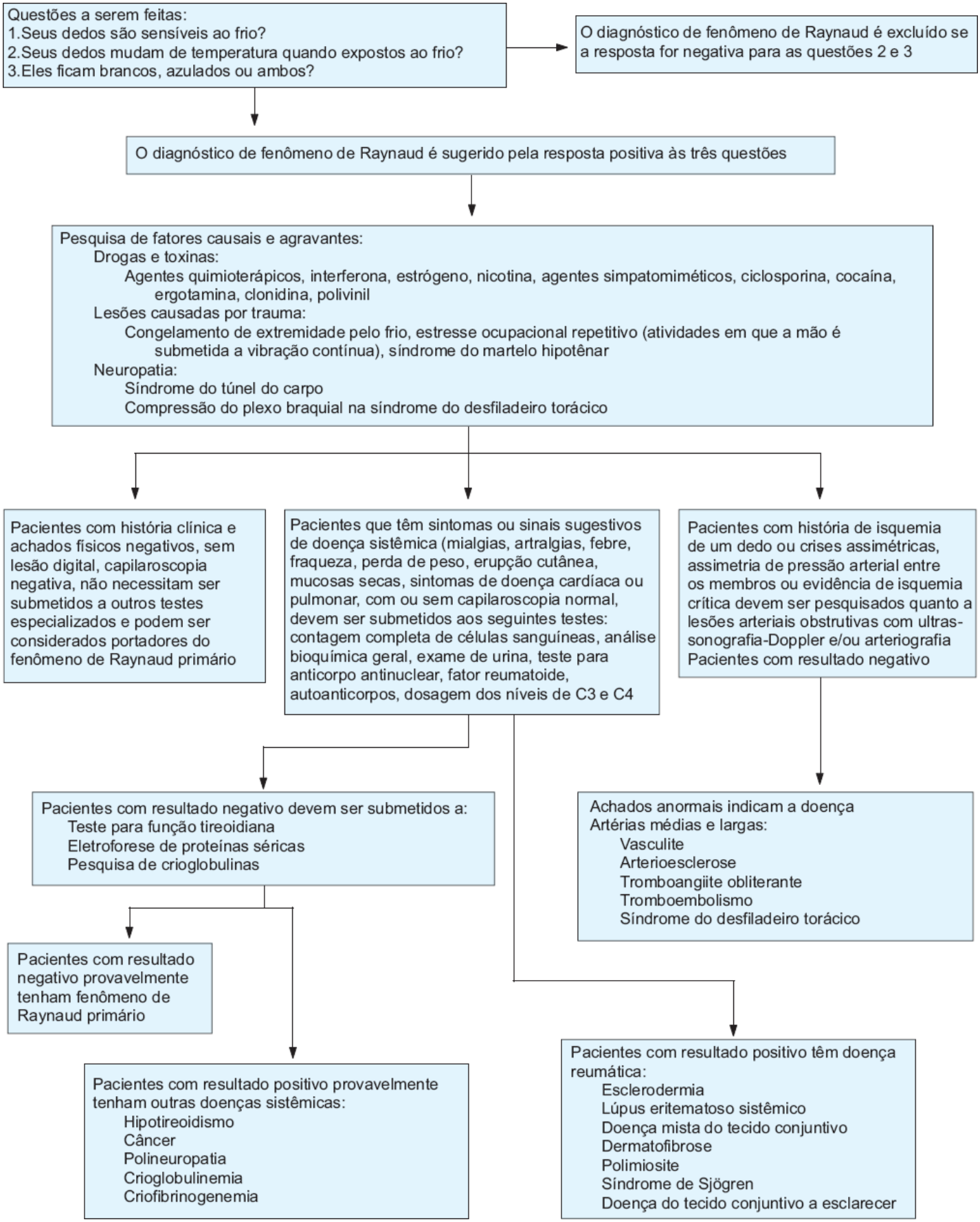

Figura 59.21 Diagnóstico diferencial entre as formas do fenômeno de Raynaud.[1]

Tabela 59.1 Tratamento farmacológico do fenômeno de Raynaud.[1]

Agentes		Dose	Efeitos adversos	Comentários
Bloqueadores dos canais de cálcio	Nifedipino	10 a 30 mg 3 vezes/dia	Taquicardia, edema, vermelhidão na	*Trials* placebo-controlados indicam benefício
	Anlodipino	5 a 20 mg/dia		

			face, convulsão, dor de cabeça, constipação intestinal, hipotensão postural	
	Felodipino	2,5 a 10 mg 2 vezes/dia		
	Diltizem	30 a 120 mg 3 vezes/dia		
	Isradipino	2,5 a 5,0 mg 2 vezes/dia		
Agentes simpaticolíticos	Prazosina	1 a 5 mg 2 vezes/dia	Síncope, hipotensão postural, convulsão, palpitação	Eficácia geralmente transitória
Antagonista tipo I do receptor da angiotensina II	Losartana	25 a 100 mg/dia	Convulsão, dor de cabeça, fadiga, diarreia	*Trial* placebo-controlado indica benefício
Inibidor seletivo da recaptação da serotonina	Fluoxetina	20 a 40 mg/dia	Insônia, náuseas diarreia, tremores	*Trial* placebo-controlado indica benefício
Vasodilatador	Nitroglicerina	0,2 a 0,4 mg/dia disco intradérmico	Dor de cabeça, taquicardia, síncope, angina, impotência, hipertensão	Sem estudos que suportem seu uso
Outras drogas vasoativas	Pentoxifilina	400 mg 3 vezes/dia	Dispepsia, náuseas, vômitos	Sem estudos que suportem seu uso
Prostaglandinas	Alprostadil	0,1 a 0,4 µg/kg/IV, em 6 a 24 h/2 a 5 dias	Diarreia, dor de cabeça, hipotensão, erupção cutânea	Utilizado somente nos raros casos de isquemia crítica (particularmente na forma primária)

IV = via intravenosa.

Figura 59.22 Áreas cutâneas pálidas entremeadas com áreas cianóticas em portadora de *livedo reticularis*.

Figura 59.23 Mãos com cianose persistente em portadores de acrocianose.

Aprisionamento da Artéria Poplítea

Introdução

A claudicação intermitente no paciente jovem é muito rara e, sempre que haja esta hipótese, devem ser lembrados os diagnósticos possíveis: aterosclerose precoce nas hiperlipidemias familiares, vasculites, diabetes tipo 1, doença cística da artéria poplítea, síndrome compartimental crônica e aprisionamento da artéria poplítea.

O aprisionamento da artéria poplítea se dá em decorrência de variação anatômica da posição da artéria poplítea na região do cavo poplíteo: com esta variação, a artéria é envolvida pela porção medial do músculo gastrocnêmio, provocando um quadro de isquemia arterial periférica durante a movimentação da perna.

Essa condição ocorre mais frequentemente em homens, e em geral seus sintomas iniciam-se antes dos 40 anos. Foi primeiramente descrita por Stuart, em 1879.

Fisiopatologia

A artéria poplítea se origina da artéria isquiática primitiva do embrião, ao contrário das artérias femorais e tibiais, cuja origem é na artéria femoral comum. Portanto, a reabsorção de parte da artéria femoral e a junção com parte da artéria isquiática primitiva podem originar uma grande frequência de variações anatômicas da posição da artéria poplítea, em relação à musculatura gastrocnêmica. Apesar dessa grande variação, somente uma pequena porcentagem dos pacientes evolui com sintomas. Geralmente estes são atletas, principalmente os que realizam muita atividade com saltos (como basquetebol e voleibol), ou fazem frequentes caminhadas em subidas, que mais apresentam os sintomas de aprisionamento da artéria poplítea.

Na Figura 59.24 estão esquematizadas as variações anatômicas mais frequentes, responsáveis pelo aprisionamento da artéria poplítea: a passagem da artéria poplítea pela porção medial do músculo gastrocnêmio, ou seu aprisionamento por inserções anômalas do músculo gastrocnêmio ou do músculo sóleo.

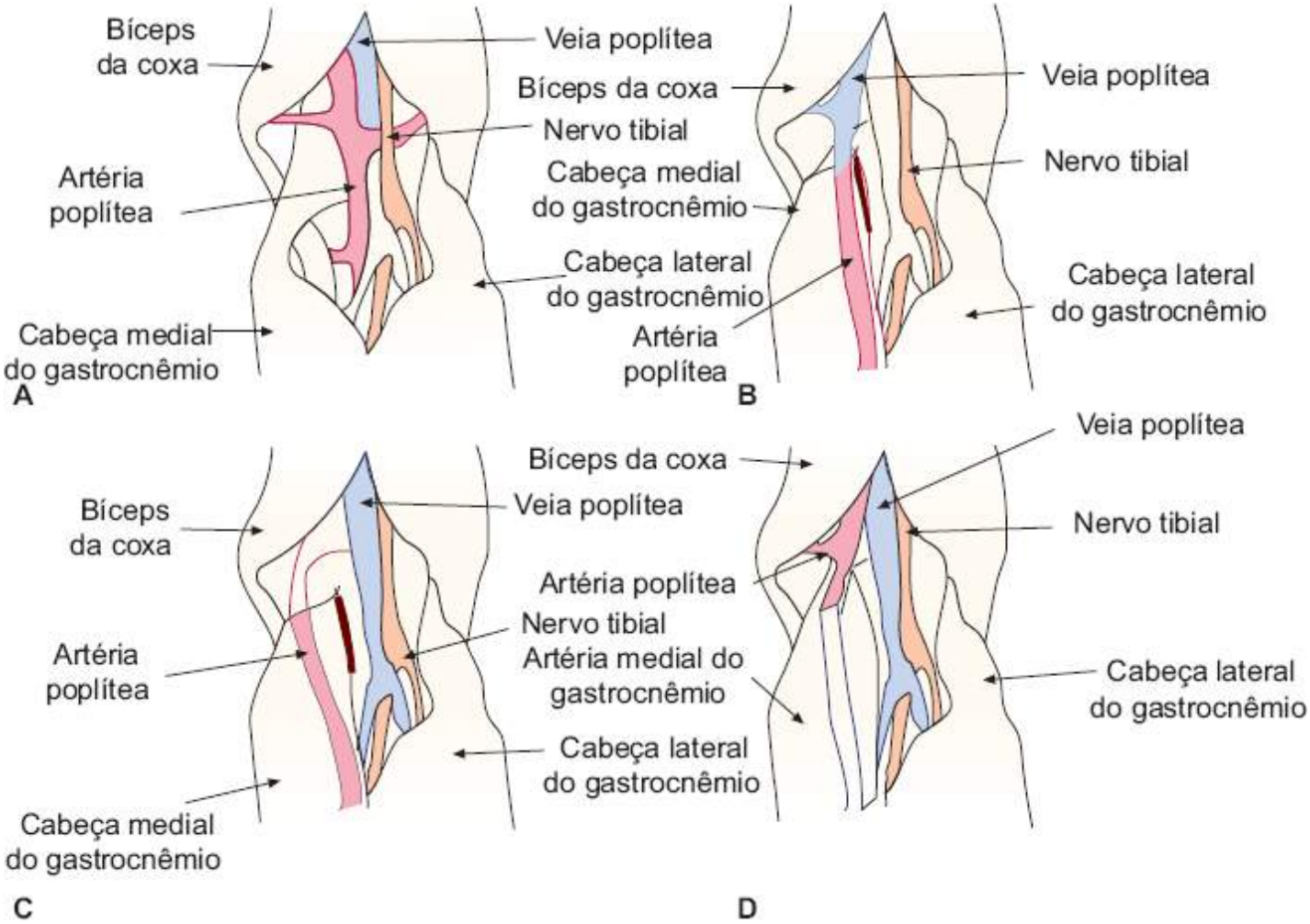

Figura 59.24 Anatomia da artéria poplítea. **A.** Posição normal. **B.** inserção do músculo gastrocnêmio medialmente,

aprisionando a artéria poplítea. **C.** Posicionamento da artéria poplítea medialmente à inserção do músculo gastrocnêmio. **D.** Inserção anômala do músculo gastrocnêmio.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito durante o exame físico, quando se observa diminuição ou ausência dos pulsos tibiais durante a dorsiflexão plantar ou hiperextensão do joelho; esta observação pode ser registrada, quando se analisa o volume de pulso com Doppler portátil, eco-Doppler colorido, angiorressonância, TC, ou durante a arteriografia.[1–3] Em todos os exames de imagem, fica evidenciada, durante a dorsiflexão plantar, a ocorrência de tração medial da artéria poplítea pela porção medial do gastrocnêmio, causando interrupção do fluxo arterial na artéria poplítea e distalmente. A RM é o melhor exame para demonstrar a compressão da artéria poplítea.

Tratamento

Deve-se orientar os pacientes assintomáticos a evitar exercícios muito forçados, os quais podem traumatizar a artéria poplítea e desencadear os sintomas. Já os pacientes sintomáticos devem evitar os exercícios de caminhada em subidas, basquetebol, voleibol, atletismo com saltos. Muitas vezes, com a simples reorientação da prática esportiva, o paciente volta a ser assintomático.[4] Nos casos em que o paciente permanece com os sintomas de claudicação intermitente, deve-se realizar a cirurgia de liberação da artéria poplítea, seccionando as bandas musculares da porção medial do gastrocnêmio que a envolvem. Tem-se optado pelo acesso medial para liberação da artéria por ser mais rápida sua recuperação em relação aos outros acessos à artéria poplítea e atingir diretamente a porção muscular medial do gastrocnêmio.[5]

Nos casos em que já ocorreu lesão da parede arterial, deve-se avaliar a necessidade de reconstrução arterial concomitante, com a substituição da artéria poplítea lesada. Como os pacientes são jovens, e em função de sua melhor durabilidade a longo prazo, a veia safena não invertida, devalvulada, é preferencialmente utilizada como substituto arterial.

Convém lembrar que a maioria dos pacientes assintomáticos, com exames de imagem revelando o aprisionamento da artéria poplítea, evolui clinicamente sem complicações, notadamente se não forçarem o membro, em geral evitando adotar a posição que provoca o aprisionamento. Também é importante mencionar que, em recente extensa revisão da literatura, Sinha *et al.* mostraram um alto índice de insucesso no tratamento cirúrgico dessa doença, com falha da reconstrução arterial e com 23% dos pacientes permanecendo sintomáticos após a correção do aprisionamento.[6]

Algias Crônicas nos Membros Inferiores

Paulo Celso Mota Guimarães e Paulo Kauffman

A dor crônica nos membros inferiores é muito frequente, sendo constatada incidência de até 29% na população geral. Essa incidência aumenta com a idade, até atingir o pico na quinta década de vida. Nos atendimentos de urgência, a queixa de dor nos membros inferiores está presente em 8% de todos os atendimentos.[1] Os pacientes referem com muita frequência a interferência da dor com a atividade diária, tanto no trabalho quanto na realização de tarefas no lar e até mesmo na escolha do lazer.

A dor aguda resulta da estimulação dos neurônios mielinizados Ad, sendo nesse caso bem caracterizada e localizada pelo paciente, ou da estimulação dos neurônios não mielinizados C; nessa situação, a dor apresenta-se em queimação ou parestesias, e é de mais difícil localização pelo paciente. Ambos os neurônios transmitem esse sinal por meio do peptídio P e do peptídio relacionado com o gene da calcitonina para diversos segmentos da medula espinal; esses sinais sobem até o tálamo, formação reticular e área cinzenta do cérebro médio. O córtex sensitivo integra os estímulos sensoriais com as funções cognitivas, produzindo a reação do paciente a esse estímulo. Em todas essas passagens do estímulo, desde o neurônio periférico até o córtex, existem mecanismos que modulam a intensidade do estímulo, podendo limitar a sensação de dor ou ampliá-la quando há um desequilíbrio desses mecanismos.[2,3]

O paciente com dor nos membros inferiores constitui um verdadeiro desafio diagnóstico e terapêutico, pois diversas etiologias são possíveis, tendo como base fisiopatológica alterações articulares, musculoesqueléticas, circulatórias e neurológicas. A importância em se diagnosticar a ocorrência de doença arterial e a alta incidência de doença venosa nos membros inferiores leva, com frequência, esses pacientes à consulta com o cirurgião vascular. Muitas vezes, com a anamnese, principalmente, detalhando-se as características da dor, pode-se suspeitar do diagnóstico que é confirmado no exame físico. Diversas classificações foram estabelecidas para a descrição das doenças associadas à dor crônica dos membros inferiores. Neste capítulo, serão abordados os sintomas que direcionam a patologias específicas (Tabela 59.2).

Características da dor em membros inferiores que mais evidentemente auxiliam o diagnóstico

A dor nas estruturas musculares, esqueléticas e articulares pode ser referida na região acometida ou em estruturas distantes, apresenta exacerbação com o movimento ou ortostase, e melhora com o repouso. Em alguns casos, o movimento pode melhorar a dor e o repouso piorar, principalmente nas dores musculares crônicas. É normalmente referida como cãibra, peso, cansaço ou incômodo.

Quando o acometimento é das estruturas neurológicas (medula espinal, raízes nervosas, plexos ou troncos nervosos periféricos), geralmente a dor é persistente e referida como formigamento, queimação, choques ou agulhadas. Apresenta-se associada a alguma alteração neurológica local, como sensibilidade, disfunção neurovegetativa, motricidade e trofismo tecidual.

Nas alterações circulatórias, quando há comprometimento do fluxo arterial, ocorre dor em cãibra associada a alterações tróficas ou neurovegetativas, dependendo do tempo de evolução dessa dor. Quando há acometimento da circulação venosa, pode-se inicialmente identificar a presença de cãibras e peso nas pernas, mas sem alterações tróficas; porém, com o evoluir da doença, os pacientes passam também a apresentar lesões na pele e no tecido subcutâneo.

Localização e fatores de melhora e piora da dor

A capacidade de localizar um ponto doloroso geralmente está associada a uma lesão específica, como ruptura de tendões, ruptura muscular, fraturas ósseas, presença de tumores. Já as dores articulares em regiões coxofemorais, joelhos e tornozelos podem estar associadas a alterações articulares (artrites, artroses, doenças reumáticas).

Dor na face lateral da coxa e da perna é muito sugestiva de comprometimento neurológico, seja por neuralgias crônicas (acometimento de nervos específicos da perna, como femoral, safeno, cutâneo lateral, ciático, obturador), seja por compressão neurológica no nível da coluna lombar ou sacral. No acometimento do canal raquidiano, a dor pode iniciar-se na região lombar e apresentar irradiação para os membros inferiores, aparecendo durante a posição ortostática, deambulação ou quando há mudança posicional. Não se manifesta durante o repouso, podendo apresentar piora com o aumento da pressão intra-abdominal ou durante a tosse.[2]

Pontos dolorosos específicos devem ser investigados com exames de imagem, como radiografia, ultrassonografia, TC ou RM, para afastar processos neoplásicos, inflamatórios, cisto sinovial, fratura óssea ou corpo estranho.

Tabela 59.2 Correlação entre dor e diagnóstico provável.

Localização	Característica	Melhora	Piora	Diagnóstico
Panturrilha	Peso, cansaço, dor mal definida	Movimentação, elevação das pernas, repouso	Ortostase, calor, período pré-menstrual	Insuficiência venosa
Pés	Pontadas, dor bem localizada pelo paciente	Parado sem apoiar os pés no chão	Ao apoiar os pés no chão	Tendinites, fraturas

Pés	Dor contínua	–	–	Artrites
Pernas ou coxas	Dor forte, tendo que parar à deambulação	Cerca de 1 min após parar. Descidas	Subidas, andar mais rápido	Insuficiência arterial periférica
Lateral de coxa	Dor forte, parestesias	Posicional,	Abaixar fletindo o dorso	Compressão de raiz neurológica
Panturrilha	Pernas irrequietas, dor muscular	Movimento, ingesta de ferro	À noite, repouso, déficit de ferro	Síndrome das pernas irrequietas

Os exercícios intensos e repetitivos podem provocar lesões e dores crônicas, as fraturas patológicas, a síndrome do estresse do músculo tibial, que ao ocorrer gera o aparecimento de dor à palpação da face anterior da crista da tíbia. Também pode surgir a síndrome compartimental na perna: o exercício pode desencadear o edema muscular na panturrilha, acometendo os compartimentos anterior, lateral ou posterior. Há compressão do feixe vasculonervoso, iniciando com o aparecimento de sintomas de isquemia neurológica, com parestesias e dores, mas com a presença de pulso pedioso. Progredindo a compressão, seja pela não interrupção do exercício ou pelo aumento do edema e, consequentemente, da pressão dentro do compartimento muscular, pode ocorrer isquemia arterial por excessiva elevação da pressão compartimental e compressão do feixe vascular.

Pontos dolorosos no pé estão associados a calcificações nos tendões flexores, calosidades, cisto sinovial, artralgias ou até fraturas de estresse.[4]

A dor contínua na face plantar até a extremidade do hálux, associada a parestesias, pode ser decorrente de compressão neurológica no tornozelo, podendo estar acometidos os nervos plantar lateral, calcâneo medial, plantares medial e tibial. A estrutura mais acometida é o nervo tibial posterior na região do tarso, caracterizando a síndrome do túnel do tarso.

A dor nas pernas, principalmente nas panturrilhas, com piora no final do dia ou à noite, melhora com a movimentação e piora durante o repouso. Associada a parestesias e inquietação nas pernas, com verdadeira compulsão para movimentá-las, pode estar associada à síndrome das pernas irrequietas. Há incidência familiar e o diagnóstico é confirmado durante a polissonografia, exame para estudo detalhado do período de sono, constatando-se movimentos característicos durante a fase de movimentos oculares não rápidos (NREM, do inglês, *nonrapid eye movements*) do sono.[5] Alguns pacientes apresentam deficiência de ferro, com melhora acentuada quando realizada a sua reposição.

Durante a noite também podem ocorrer cãibras nas panturrilhas, que melhoram ao assumir a ortostase, algo muito frequente em pacientes idosos, e extremamente incômodo. As cãibras podem, em alguns pacientes, estar associadas ao uso de medicação causadora de hipocalemia, ou mais frequentemente não se identifica nenhuma causa associada. Os pacientes apresentam boa melhora com o uso de quinidina.[6]

Nas fases iniciais da neuropatia periférica (diabetes, alcoolismo, intoxicação por metais pesados etc.) pode ocorrer uma situação de hiperestesia e parestesias, com aparecimento de sintomas incômodos e de difícil caracterização pelo paciente, como sensações de formigamento, choques, queimação. Diante desses sintomas deve-se estar sempre atento à possibilidade de o paciente ter um quadro inicial de neuropatia periférica.

A dor em panturrilha com característica de peso ou cansaço, principalmente no final do dia e melhora ao elevar os membros inferiores, associada ou não a edema, é comum no paciente com insuficiência venosa. Na fisiologia do sistema venoso dos membros inferiores existem diversos mecanismos que possibilitam o retorno do sangue ao coração, mesmo durante a deambulação. Todos esses mecanismos dependem da integridade do sistema venoso e da perfeita movimentação dos músculos das pernas e pés, de tal modo que, se na posição em pé, parados, haverá bloqueio do retorno venoso, e a pressão venosa no dorso do pé iguala-se à pressão da coluna de sangue até o átrio direito, cerca de 90 mmHg. Quando se inicia a deambulação, a contração da panturrilha, acoplada ao sistema de valvas venosas, promove o retorno sanguíneo contra a ação da gravidade, diminuindo a pressão venosa no dorso do pé para 20 mmHg. Esta medida é chamada de pressão venosa deambulatória. Qualquer falha nesse mecanismo (alterações do sistema venoso, musculoesquelético ou do padrão de atividade) pode ocasionar graus diferentes de aumento da pressão venosa deambulatória bem como graus diferentes de sintomatologia nos indivíduos.

Quando obtida a história clínica do paciente com algia nos membros inferiores, deve-se avaliar se não ocorreu piora após diminuição da movimentação diária, isto é, mudança no padrão de atividade, com o paciente assumindo

mais a ortostase e realizando menos exercícios e caminhadas. É muito frequente que a dor característica de insuficiência venosa inicie dessa maneira, quando o paciente em estágios iniciais da doença, por motivos diversos, para de realizar atividades físicas rotineiras. Ao retomar essas atividades, ele nota melhora da sintomatologia. Pode ocorrer melhora com a movimentação das pernas, mas não há compulsão neste sentido, como na síndrome das pernas irrequietas.[7]

Por outro lado, em pacientes com insuficiência arterial (obstrução ou estenoses de artérias dos membros inferiores), ocorre dor na panturrilha ao deambular, com início após certa distância, e há piora progressiva, impossibilitando a continuação da marcha; o indivíduo é obrigado a parar de andar, cessando a dor cerca de 1 min após, podendo o paciente deambular novamente. Esse tipo de dor é conhecido como claudicação intermitente e constitui sintoma patognomônico de insuficiência arterial crônica nos membros inferiores.

Na fisiologia do sistema arterial dos membros inferiores, há um contínuo bombeamento de sangue, levando nutrientes e oxigênio e retirando diversos catabólitos dos músculos. Durante a atividade física, há maior aporte sanguíneo, em decorrência de vasodilatação do território arterial muscular. Com graus progressivos de esforço, ocorre o aumento gradual no fluxo arterial usual da artéria femoral. Portanto, nos pacientes com insuficiência arterial dos membros inferiores, a dor ao deambular se deve à impossibilidade de aumentar o fluxo arterial em relação ao fluxo basal daquele membro. A intensidade dos sintomas varia conforme o grau de insuficiência arterial. A vasodilatação no território muscular, desencadeada pela atividade física, associada à não elevação do fluxo sanguíneo decorrente de insuficiência arterial, leva ao desajuste entre o continente (sistema arterial) e o conteúdo (volume sanguíneo) no membro acometido. Esse desajuste é de tal monta que provoca queda acentuada na pressão arterial no nível do tornozelo para valores próximos de zero, momento em que o paciente refere a necessidade de parar a deambulação em decorrência de dor. Nos casos em que não há insuficiência arterial, mas o paciente apresenta dor ao deambular, não ocorre essa queda pressórica, devendo-se pesquisar outras causas.

O paciente com insuficiência arterial apresenta dor à deambulação com um padrão de distância fixa, e ela aparece em distâncias mais curtas, quando ele realiza um esforço muscular maior (subidas, aumento de velocidade da marcha) e em distâncias mais longas ao realizar um esforço muscular menor (descidas, diminuição da velocidade da marcha). Este padrão pode sofrer alteração, quando da piora da insuficiência arterial, passando o paciente a apresentar dor à deambulação em distâncias mais curtas. Desse modo, no início, a dor ocorre nas longas distâncias; após alguns meses, nas distâncias inferiores a 100 m. Assim, os pacientes notarão o aparecimento da dor quando o acometimento do seu fluxo arterial for grande o suficiente para impedir um aporte sanguíneo adequado para a distância que em geral deambulam.

Os pacientes que realizam corridas longas (p. ex., corredores de longas distâncias) podem apresentar claudicação intermitente com um acometimento muito leve do sistema arterial, sem nenhum sintoma ao deambular. Já aqueles que não deambulam em razão de outras patologias (p. ex., insuficiência cardíaca), podem vir a apresentar dor do tipo claudicação em curtas distâncias, se o acometimento arterial for muito extenso. Nos casos mais graves, o aporte arterial fica tão limitado que a ação da gravidade torna-se uma ajuda para aumentar a coluna de pressão na artéria. Desse modo, quando o paciente permanece por alguns minutos em decúbito horizontal, apresenta isquemia grave da extremidade com início de dor isquêmica. Quando isso ocorre, ele posiciona imediatamente a perna para baixo, ou passa para a posição sentada, havendo melhora da perfusão periférica e consequente diminuição da dor. Esse quadro é denominado dor isquêmica de repouso.[8] Não deve ser confundido com as cãibras noturnas, muito frequentes em pacientes idosos, que melhoram com a ortostase, mas não estão associadas à isquemia arterial. Outro quadro clínico que causa confusão com a dor isquêmica de repouso é a neuropatia periférica do paciente com diabetes. Esses pacientes apresentam obstrução arterial com maior frequência, e o quadro de neuropatia periférica, principalmente em sua fase inicial, pode ser extremamente desconfortável para esses pacientes em razão das parestesias das extremidades, que pioram à noite, mas não melhoram com a mudança para a posição com os pés pendentes.

Nos casos muito sintomáticos, sem melhora com medidas de fisiatria, pode-se utilizar anticonvulsivantes para melhora da dor crônica (gabapentina, pregabalina)[9] com relatos de melhora da sintomatologia. Convém lembrar o aparecimento da algia crônica nos membros inferiores com o uso diário crônico de medicações, sendo mais frequente a associação com as estatinas e os diuréticos; no entanto, esses medicamentos não apresentam incidência de ocorrência de dor tão elevada, como é o caso da algia com o uso de beta-agonistas de longa ação (formoterol) nos pacientes com asma.[10]

Varizes dos Membros Inferiores

Baptista Muraco Netto e Paulo Kauffman

Introdução

As varizes dos membros inferiores são representadas por dilatações e tortuosidades de veias do sistema venoso superficial e/ou perfurantes comunicantes, determinadas por alterações definitivas de suas paredes e/ou válvulas e cuja consequência são as alterações definitivas das suas funções.

Doença de elevada incidência acomete pessoas de diferentes faixas etárias e preferencialmente mulheres. Além dos problemas estéticos e da sintomatologia, provocam complicações importantes e graves, algumas das quais determinando sequelas funcionais irreversíveis e incapacitantes (Figura 59.25). A úlcera varicosa é a mais conhecida das complicações cutâneas das varizes (Figura 59.26).

Epidemiologia

As controvérsias que surgem na conceituação e na classificação interferem nos estudos de incidência e prevalência das varizes e da úlcera varicosa.

Figura 59.25 Varizes volumosas, com longo tempo de evolução, fibrose de subcutâneo, pigmentação cutânea, sintomatologia de peso e cansaço bem como dificuldades de movimentação articular.

Figura 59.26 Úlcera varicosa extremamente frequente e característica, pois aparece como lesão dentro de uma área de dermatofibrose e pigmentação.

Certos grupos analisam apenas as dilatações e tortuosidades definitivas das veias tronculares colaterais e perfurantes comunicantes, independentemente de suas dimensões. Outros separam as varizes, microvarizes, veias reticulares, telangiectasias em função de seu tamanho, sintomatologia, complicações e terapia.

Alguns estudos de prevalência selecionam grupos populacionais por etnia, situação geográfica, idade, ocupação. Assim, em Tecumseh, verificou-se que a prevalência de varizes em mulheres foi de 25,9% e nos homens, de 12,9%.[1] Em Basle foram analisados operários de indústrias químicas, para varicosidades de todos os tipos, encontrando-se incidência de 55 a 68% em mulheres e de 56 a 57% em homens.[2] Incluíram-se varicosidades, veias reticulares e telangiectasias, e 3,2% representavam varizes de veias tronculares em homens e mulheres. Norgreen admite que 25 a 33% das mulheres e 10 a 20% dos homens sofrem de varizes nos membros inferiores.[3]

A prevalência das varicosidades aumenta com a idade. Estudos realizados em Israel e nos EUA mostram que homens que têm 3% de varizes antes dos 30 anos, chegam a 40% antes dos 70. Já as mulheres apresentam de 20 a 50% nesse mesmo intervalo de idade.[1,4]

Os trabalhos que analisam a incidência de varizes são raros. Em Framingham, anualmente, verificaram-se 2,6% em mulheres e 1,9% em homens.[4] Nos estudos de Basle, em indivíduos sem varizes, elas se desenvolveram a uma taxa de 0,4 a 8% anualmente.[2] Nessa pesquisa, destaca-se a prevalência de varizes em multíparas, quando comparadas a mulheres com uma só gestação. Ainda em Framinghan observou-se, após 16 anos, que obesos tinham mais varizes, particularmente as mulheres com sobrepeso.

A incidência e prevalência das úlceras varicosas não são estudadas isoladamente. Os trabalhos incluem também as lesões que acontecem na evolução e complicação crônica de tromboses venosas profundas, assim como outras em raras patologias que envolvem o sistema venoso profundo, sendo, todas, agrupadas como úlceras de estase venosa crônica. Essas constituem uma das complicações mais importantes e característica da doença, representando 73% das úlceras dos membros inferiores.

A efetiva prevalência das úlceras de origem venosa é variável e, em uma população acima de 18 anos de idade, gira em torno de 0,3%. Na Suécia varia de 0,22% nos homens e 0,49% em mulheres.[5] Geralmente os trabalhos relatam predominância da lesão no sexo feminino, embora Callam *et al.* encontrem prevalência nos homens.[6]

Quando as úlceras estão em atividade, aparecem em 0,3% da população, mas, se considerarmos as abertas e cicatrizadas, esses valores chegam a 1%.[5]

Os trabalhos sobre a incidência de úlceras venosas são poucos. Em Basle, após 11 anos de seguimento, observou-se incidência de 0,2% anual em indivíduos que não tinham varizes no início do estudo.[2]

Anatomia

No membro inferior há três sistemas venosos a considerar:

- Profundo, subaponeurótico
- Superficial, subcutâneo
- Sistema das veias perfurantes comunicantes, que comunica o superficial com o profundo.

O sistema venoso profundo é formado de veias valvuladas que se situam abaixo da aponeurose, entre as massas musculares, e acompanham os troncos arteriais principais. Sob o ponto de vista funcional é o mais importante dos três sistemas, pois drena a maior parte do sangue das extremidades (85%).

Atualmente não se admite a existência de varizes profundas, segundo o conceito de Verneuil. Todavia, Homans *et al.* verificaram que as veias do sistema profundo, após trombose e consequente recanalização, apresentam esclerose das paredes com perda de sua elasticidade e destruição das válvulas, tornando-se, assim, funcionalmente insuficientes e comportando-se, pois, como verdadeiras veias varicosas.[7]

O sistema venoso superficial é a sede habitual das varizes, sendo constituído por uma rede venosa que envolve todo o membro e que conflui para dois coletores: a safena interna (magna) e a safena externa (parva). Esses troncos principais drenam o sangue da rede através de coletores menores (secundários) que são as colaterais das veias safenas.

As veias perfurantes-comunicantes são pequenas veias que conectam o sistema venoso superficial com o profundo, atravessando a aponeurose por pequenos orifícios e pondo em comunicação os coletores principais ou secundários com as veias do sistema venoso profundo, no pé, perna e coxa. Podem ser únicas ou mais frequentemente duplas, providas de válvulas que orientam, como regra, a corrente sanguínea da superfície para a profundidade; quando varicosas ficam dilatadas assim como o orifício de penetração na aponeurose, tornando insuficientes suas válvulas. Nestas condições, na posição ortostática e durante a marcha, o sangue reflui do sistema venoso profundo para o superficial.

Etiologia

As varizes primitivas, idiopáticas ou essenciais não têm etiologia conhecida, porém, vários fatores predisponentes e desencadeantes têm sido aventados para explicá-las.

Entre os fatores predisponentes, destaca-se a hereditariedade: haveria malformação congênita na constituição da veia e de outros tecidos mesodérmicos. Em favor dessa hipótese têm sido considerados vários argumentos, a saber:

- As varizes coexistem, em grande número de casos, com outros defeitos do tecido de sustentação considerados hereditários, como vícios plantares, hérnia, hemorroidas e varicocele
- Ausência frequente ou defeito de implantação da válvula ostial da safena interna
- Persistência anormal de anastomoses arteriovenosas congênitas
- Defeitos estruturais das veias superficiais vistos nos estudos anatomopatológicos
- Elevada incidência familiar.[8]

Entre os fatores desencadeantes consideram-se a idade, as gestações e a profissão.

Com o envelhecimento do indivíduo há perda de tônus da parede e das válvulas da veia. Pratt, Lace e Wright, em 436 pessoas acima de 40 anos e trabalhando ativamente, encontraram veias dilatadas patologicamente em 42% dos homens e 70% das mulheres.[8]

É de observação corrente o aparecimento de varicosidades em mulheres durante a gravidez. Nas gestantes predispostas a varizes, seja pelo aumento do fluxo sanguíneo nas veias ilíacas internas durante os três primeiros meses, ou pelo aumento do volume do útero grávido no segundo e terceiro trimestres, o sistema venoso dos membros inferiores, sob a ação da sobrecarga, cede e se torna varicoso. Além do fator mecânico na gravidez, tem sido também considerado o fator hormonal, ou seja, a ação da progesterona na musculatura lisa da parede da veia, provocando seu relaxamento e dilatação.

Os indivíduos, cuja ocupação exige permanência na posição ereta, oferecem condição propícia à estase nas veias superficiais dos membros inferiores e, consequentemente, se forem predispostos, poderão se tornar varicosos. O

mesmo se dá com os indivíduos cujas ocupações exigem, de maneira constante, a prensa abdominal, como é o caso de estivadores e levantadores de peso.

As varizes secundárias, que aparecem em consequência de outras afecções, constituem apenas mais uma manifestação do quadro clínico das mesmas. A anamnese e o exame físico revelam outros sintomas e sinais que possibilitam o diagnóstico da doença primitiva, como sequela de trombose venosa profunda, fístula arteriovenosa, sequelas ortopédicas, obesidade mórbida.

Patogenia

Nas varizes primitivas, embora o fator hereditário não esteja totalmente esclarecido, explica facilmente as alterações patogênicas. Os defeitos herdados são muito variáveis em relação ao número, intensidade e localização nas válvulas e nas paredes venosas. As localizações mais frequentes desses defeitos são nas válvulas da crossa da veia safena interna e externa e das perfurantes-comunicantes da face medial da perna. Quando insuficientes, permitem o refluxo do sangue durante os esforços e à deambulação, levando a hipertensão e consequente dilatação dos segmentos venosos próximos. A dilatação determina insuficiência da válvula seguinte e, assim sucessiva e progressivamente, as veias vão se dilatando e se tornando varicosas.

Anatomia patológica

A veia varicosa mostra-se dilatada, tortuosa e com alterações na sua parede. Estas alterações não são uniformemente distribuídas, sendo variáveis nos diferentes segmentos venosos.

A veia submetida à hipertensão resiste inicialmente mediante hipertrofia da camada muscular. Cede com a evolução, dando lugar a alterações degenerativas, como rupturas de feixes musculares e elásticos e fibrose. Na fase inicial, o lúmen da veia é normalmente elítico, com eixo menor perpendicular à pele; torna-se progressivamente circular, alongado e irregular e as válvulas se tornam insuficientes.

Fisiopatologia

Os fenômenos fisiopatológicos que envolvem o aparecimento, a evolução e as complicações das varizes são extensamente descritos no subcapítulo sobre sequela de trombose venosa profunda. Nas duas patologias existe estase venosa crônica que, além de comprometer os vasos tronculares, estende-se às vênulas e capilares, determinando uma microangiopatia específica. Modificações enzimáticas e bioquímicas, formação de manguitos de fibrina em torno dos capilares, alterações da melanogênese e depósitos de hemossiderina, empilhamento leucocitário e produção de superóxidos, radicais livres e tromboxano são acontecimentos celulares que se estabelecem com a evolução da doença.

Quadro clínico

Sintomatolologia

Os sintomas provocados pelas varizes dos membros inferiores são extremamente variáveis e dependem, na maioria dos casos, de sua intensidade, extensão, tempo de evolução e presença de complicações. Não existe, em alguns doentes, porém, relação entre o grau de formação varicosa e a intensidade das manifestações subjetivas; há indivíduos com grandes varizes e sintomatologia escassa, e outros com varizes discretas e sintomas intensos.

A dor, quando presente, tem caráter e intensidade variáveis. Já no início da doença, o indivíduo pode apresentar sensação de distensão, de plenitude e ardor nas varizes que se esboçam. Com o progredir da afecção, muitos doentes referem sensação de peso e cansaço nas pernas quando em pé e parados que se atenua com a marcha e cessa com repouso na posição deitada. Nos casos mais avançados, à medida que se instalam edema, hiperpigmentação e fibrose, o peso e o cansaço pioram no decorrer do dia, só melhorando com repouso prolongado e com os membros inferiores elevados.

Em qualquer fase evolutiva, os sintomas intensificam-se na posição ortostática prolongada e, nas mulheres, durante o período menstrual e gestação.

Quando ocorrem complicações, como tromboflebite superficial, celulite ou úlcera, a dor torna-se contínua, mesmo em repouso, e surgem os sintomas locais inflamatórios próprios dessas condições.

As veias varicosas, de início, podem não ser visíveis, sendo perceptíveis somente à palpação. Com a evolução da doença, os trajetos venosos tornam-se progressivamente dilatados, alongados e tortuosos, com saliências na pele.

Exame físico

O exame físico geral minucioso e o exame local dos membros inferiores devem ser precedidos de anamnese completa em que o examinador investiga as ocorrências pregressas que possibilitem a interpretação adequada dos achados clínicos, principalmente os que dizem respeito às extremidades inferiores, tais como início e duração da doença, traumatismos dos membros, flebites superficiais e profundas, edema, dermatites, úlceras, intercorrências em ciclos grávido-puerperais, uso de meias elásticas e tratamento médico ou cirúrgico anterior.

O exame local deve ser feito com orientação e cuidado, sendo sua finalidade atingir três objetivos fundamentais: auxiliar no diagnóstico etiológico diferencial, avaliar o grau evolutivo da doença e orientar o tipo do tratamento a ser realizado.

A dilatação venosa nas varizes primárias é geralmente sistematizada, comprometendo os troncos principais e suas colaterais. Nas varizes secundárias, ao contrário, é anárquica, comprometendo difusamente os sistemas venosos superficial e perfurante-comunicante; as alterações tróficas são mais precoces e extensas, tendendo a circunscrever a perna, notando-se ainda aumento de volume difuso, uniforme e permanente do membro, independente do edema. A presença de lesões ortopédicas, tais como vícios plantares e posturais, atrofias musculares, rigidez articular etc., e a existência de sinais, como sopro e frêmito contínuos com reforço sistólico, observados nas fístulas arteriovenosas, são importantes para o diagnóstico de varizes secundárias.

Tendo em mente o mapa da distribuição topográfica da rede venosa colateral superficial, a localização dos troncos principais e das perfurantes-comunicantes, a inspeção fornece ideias gerais das alterações básicas do sistema venoso. Observam-se também a forma e o volume dos membros e as alterações tróficas eventualmente existentes.

A palpação e a percussão, isoladas ou simultâneas, das veias superficiais (teste de Schwatz e Heyerdale) possibilitam a demarcação dos trajetos e suas relações. São examinados sucessivamente os troncos, as colaterais e as perfurantes.

Numerosos testes clínicos foram descritos e empregados durante muito tempo para determinação dos pontos de refluxo venosos (crossas das veias safenas interna e externa e insuficiência de perfurantes-comunicantes) e para o estudo da permeabilidade do sistema venoso profundo. Dentre estes testes, os empregados mais frequentemente foram os de Trendelenburg, Homans, Perthes, Ochsner, duplo-garrote etc.

Atualmente, esses testes são apenas de interesse acadêmico. São complexos e de interpretação imprecisa e foram abandonados à medida que melhoraram os conhecimentos da anatomia cirúrgica das veias superficiais dos membros inferiores e aumentou a experiência dos cirurgiões, nos diferentes centros, com a cirurgia radical das varizes.

A introdução, mais recentemente, do método “duplex-scan” ou “eco-Doppler” para estudo das veias do sistema venoso do membro inferior aprimorou o diagnóstico e contribuiu decisivamente para o aperfeiçoamento do mapeamento das varizes e do estudo das alterações venosas profundas e das perfurantes comunicantes. São observados pormenores que caracterizam, além das dilatações e tortuosidades de colaterais, refluxo nas crossas e nos troncos das safenas, insuficiência de perfurantes, oclusões, recanalizações e/ou insuficiências das veias profundas.

A flebografia, até há alguns anos considerada um método imagenológico ideal para esses estudos, por ser processo invasivo e utilizar contraste, tem se restringido a alguns casos em que se estudam sequelas de tromboses venosas profundas.

Complicações

As varizes dos membros inferiores, mesmo as grandes, são geralmente assintomáticas e podem não ocasionar

complicações. Quando estas ocorrem, entretanto, são consideradas como parte do conjunto de sinais ao qual se dá o nome de complexo varicoso. Nem sempre é possível prever a evolução de um determinado caso. Daí a necessidade de alertar o doente assintomático para a possibilidade do aparecimento do complexo varicoso, mais cedo ou mais tarde, quando, então, a cirurgia radical poderia ser prejudicada ou mesmo contraindicada.

Os elementos mais comuns do complexo varicoso são: edema, celulite, eczema, dermatofibrose, hiperpigmentação, hiper-hidrose, úlcera, equimose, hemorragia e flebite superficial. A incidência dessas complicações está sempre na dependência do maior ou menor grau de estase venosa e do estado trófico dos tecidos. Nos casos de varizes essenciais ou primárias, essas complicações são tardias, enquanto nos de varizes secundárias são precoces e mais graves.

O edema, geralmente a primeira complicação a surgir, é frio, mole e depressível, iniciando-se no tornozelo e aí se mantendo por longo tempo, sendo geralmente vespertino e desaparecendo quando o doente dorme. Com o tempo, lenta e progressivamente, vai ascendendo até o joelho. Surtos de celulite e erisipela são frequentes nos doentes que já apresentam edema, com ou sem úlcera. Esses processos infecciosos, quase sempre causados por estreptococo hemolítico, originam-se, na maioria dos casos, de micoses interdigitais ou de ferimentos plantares ou periungueais infectados.

O eczema circunscrito ou difuso, pruriginoso, rebelde ao tratamento, é outra complicação comum das varizes dos membros inferiores. Geralmente está associado a celulite, úlcera, micoses interdigitais ou uso indevido de pomadas e outras medicações tópicas alergizantes.

A dermatofibrose, resultante do acúmulo de proteínas nos interstícios teciduais e dos repetidos surtos de celulite, é complicação grave que propicia o aparecimento de úlcera e dificulta sobremaneira o tratamento das varizes, pois provoca alterações irreversíveis da troficidade dos tecidos superficiais da perna.

A hiperpigmentação ocorre em alguns pacientes varicosos. Deve-se a depósitos de hemossiderina, localiza-se no terço inferior da perna ou nos trajetos varicosos. Não dá sintomas próprios, mas interfere definitivamente no aspecto estético dos membros e prejudica sensivelmente o tratamento cirúrgico.

A úlcera é uma das complicações mais graves das varizes. Quase sempre localizada no terço inferior da perna, um pouco acima do maléolo interno, podendo, mais raramente, ter outras localizações. A incidência da úlcera varicosa depende, em parte, da condição social do doente. Na clínica particular não chega a 10% dos casos, mas nos hospitais gerais pode ultrapassar 30%. Instala-se após comprometimento intenso dos tecidos, pele e derme e, por isso, muitas vezes, aparece após leve traumatismo que não teria nenhuma consequência em um indivíduo normal.

A úlcera varicosa aparece como uma ilha dentro de uma área de fibrose e pigmentação, com bordas pouco elevadas, fundo plano e cianótico, secretante, geralmente única e circunscrita por halos de celulite endurada e hiperpigmentação. É sede frequente de infecção secundária e eczema tópico medicamentoso, representando o último grau de evolução da estase venosa crônica.

Diagnóstico

As varizes dos membros inferiores são diagnosticadas por sintomatologia, exame físico e, quando necessário, por exames auxiliares, destacando-se a flebografia, o duplex-scan e mesmo a fotopletismografia.

O exame mais antigo utilizado no estudo das varizes é a flebografia, bem substituída pelo mapeamento duplex que não é invasivo.

O uso da ultrassonografia, associada ao efeito Doppler, permite o diagnóstico pormenorizado, morfológico e funcional dos troncos venosos profundos, superficiais e das perfurantes-comunicantes.

A fotopletismografia é mais utilizada para pesquisar os mecanismos do retorno venoso como um todo; permite que, com manobras específicas de dorsiflexão do pé, esvazie-se a rede capilar e, com aplicação do fotopletismógrafo, determine-se o tempo necessário para o seu reenchimento. Um valor abaixo de 20 s é compatível com hipertensão venosa crônica.[9]

Tratamento

As varizes dos membros inferiores foram caracterizadas como doença 500 a.C. e desde essa época despertaram grande interesse terapêutico, tendo sido tratadas com vários métodos empíricos e exóticos com resultados precários.

A era da moderna terapêutica cirúrgica das varizes inicia-se a partir de 1907 com os trabalhos de Babcock e de Moro e Novaro. Os princípios fisiopatológicos neles descritos possibilitam idealizar a cirurgia radical com a retirada das veias safenas dilatadas e tortuosas, ressecção das colaterais varicosas e ligadura das veias perfurantes-comunicantes insuficientes.[10,11]

Uma série de aperfeiçoamentos técnicos foi progressivamente introduzida até chegarmos aos dias de hoje, quando um grande número de doentes é operado com microincisões e excelentes resultados funcionais e estéticos.[10–19]

Em 1930, Biengeleisen fabricou as primeiras agulhas hipodérmicas de calibre extremamente fino, conseguindo puncionar telangiectasias. Desenvolveu-se a partir desta época a técnica de escleroterapia para esses pequeninos vasos com a produção e o aperfeiçoamento de novas substâncias esclerosantes.[20]

Apesar de ainda existirem atualmente alguns poucos simpatizantes da esclerose de grandes varizes, tal procedimento foi praticamente abandonado. A esclerose farmacológica fica reservada às telangiectasias. As polêmicas e controvérsias podem se relacionar com o tratamento das microvarizes.

Existem alguns autores que separam as alterações venosas dos membros inferiores com base em um critério dimensional. Assim, as microvarizes teriam um calibre variável entre 2 e 5 mm, de menor calibre seriam as telangiectasias e de maior, as varizes. No entanto, além do tamanho, também se diferenciam pela sintomatologia e evolução.

As microvarizes situam-se no tecido celular subcutâneo e, da mesma forma que as varizes, às vezes fazem relevo na superfície da pele, revestidas apenas pela epiderme. Quanto à sintomatologia, produzem poucas queixas, geralmente representadas por dor e queimação nos trajetos. Sempre evoluem de forma benigna e, às vezes, quando muito superficiais, podem sangrar através de erosões dérmicas.

Diferem, portanto, das varizes que, quando descompensadas, evoluem com dor, peso e cansaço e podem determinar alterações cutâneas representadas por pigmentação, dermatofibrose e úlceras.

Quando as microvarizes e telangiectasias se associam às varizes, a sintomatologia e complicações dependem destas.

O tratamento preconizado para as microvarizes é cirúrgico. A escleroterapia para esses vasos apresenta as mesmas contraindicações daquelas descritas para as varizes dos membros inferiores. A quantidade de substância esclerosante usada em microvarizes é maior do que a injetada em telangiectasias. Geralmente são necessárias várias sessões de injeções para se ocluir o lúmen dos vasos em toda a extensão. Podem se formar coágulos que se recanalizam com o passar do tempo ou se pigmentam deixando manchas castanhas antiestéticas. Como se trata de veias grandes, há risco de o medicamento empregado não se diluir no sangue e chegar às veias maiores concentrado, determinando flebite e obstrução desses vasos.

As telangiectasias, quando esclerosadas, têm lúmen preenchido por reação inflamatória, enquanto as microvarizes se enchem de coágulos. A irritação endotelial e o sangue coagulado ocasionam intensa dor e rubor nos trajetos venosos. Após alguns dias, esses segmentos se apresentam endurecidos e geralmente pigmentados. Em muitos casos, com o passar dos meses, ocorre recanalização das microvarizes com recidiva do processo, acrescida de pigmentação residual sobre esses vasos.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico das varizes dos membros inferiores modificou-se sensivelmente nos últimos anos, graças aos novos conhecimentos fisiopatológicos e à introdução de modernas técnicas de estudo do sistema venoso.

A possibilidade de verificar diretamente a perviedade e a suficiência do sistema venoso profundo por meio do eco-Doppler colorido e o reconhecimento da importância das veias perfurantes, não só na patogênese das alterações tróficas, mas também na recidiva da formação varicosa superficial, foram alguns dos elementos que influíram nessas modificações.

Com a visualização das veias profundas dos membros inferiores, tornou-se possível diagnosticar com precisão varizes secundárias ao comprometimento desse sistema, como ocorre na sequela pós-flebítica, e realizar, portanto, rigorosa seleção para a cirurgia.

O tratamento racional das varizes, baseado nos conhecimentos da fisiopatologia dessa afecção, visa à eliminação de todos os pontos de refluxo de sangue dos sistemas venoso profundo para o superficial, isto é, as crossas das

veias safenas interna e externa, as perfurantes-comunicantes insuficientes e a extirpação das colaterais e pelotões varicosos.

Faz parte do planejamento cirúrgico o tratamento da veia safena magna. Até há alguns anos, vários serviços de cirurgia vascular preconizavam sempre a exérese total dessa veia após ligadura da crossa, mesmo nos casos em que não se detectavam sinais de insuficiência. As recidivas eram atribuídas à sua preservação.

A experiência, ao longo dos anos, mostrou que a formação de varicosidades após cirurgia depende de outros fatores, como falha de técnica cirúrgica ou de mapeamento pré-operatório, indicação incorreta ou precoce, ou mesmo a doença varicosa que continua a se manifestar. O resultado dessas observações, assim como a necessidade de preservar a safena para sua utilização como eventual substituto arterial, determina atualmente a manutenção dessa veia, sempre que possível. Assim, se clinicamente ou com mapeamento duplex não houver sinais de dilatações, tortuosidades ou refluxo, a safena é mantida, mesmo que seja necessário ligar colaterais da crossa ou do tronco da veia.

Tratamento conservador

Há situações em que o tratamento cirúrgico não é oportuno. Em casos de jovens, com varizes incipientes compensadas e assintomáticas, por exemplo, é conveniente aguardar um período de tempo suficiente para que as alterações anatômicas se tornem mais definidas e possibilitem a correção radical. A terapia cirúrgica das varizes dos membros inferiores durante a gestação apresenta alguns inconvenientes: representa trauma cirúrgico-anestésico eventualmente significativo, obriga a operações mais extensas e com resultados estéticos não satisfatórios, uma vez que, em virtude das alterações hormonais e do ciclo grávido-puerperal, existe tendência a alargamento e pigmentação das cicatrizes operatórias.

A presença de complicações, tais como infecção, celulite, eczema ou úlcera, contraindica, também, temporariamente, a cirurgia. O doente deve ser tratado previamente por meios clínicos até a cura dessas lesões e só deve ser submetido à operação quando apresentar condições tróficas dos membros mais próximas do normal.

Ao lado dessas condições em que o tratamento cirúrgico é inoportuno e, portanto, contraindicado temporariamente, existem algumas que não recomendam em definitivo a operação: idade avançada, doenças graves associadas e alterações tróficas cutâneas secundárias extensas.

Em todas essas situações, transitórias ou permanentes, está indicado o tratamento clínico, conservador, das varizes dos membros inferiores que varia em função da intensidade da hipertensão venosa superficial e do tipo de complicação existente.

Edema

O tratamento do edema, consequente às varizes dos membros inferiores, baseia-se, fundamentalmente, em um conjunto de medidas que visam diminuir a pressão hidrostática no território capilar. O repouso em posição de Trendelenburg é útil e eficiente no alívio da hipertensão venosa superficial; deve ser adotado por períodos variáveis, durante o dia, intercalado com as atividades diárias ou continuamente, por tempo prolongado, em função da intensidade do edema.

Sendo a atividade dos músculos da panturrilha o fator mais eficiente do retorno venoso do membro inferior, o doente deve ser estimulado a andar muito e a não permanecer sentado ou de pé parado.

O uso de meia ou enfaixamento elástico diminui a capacidade da rede superficial e se opõe ao refluxo do sangue no sistema venoso profundo. O doente deve ser orientado a adotá-lo, constantemente, durante o dia, a partir do momento que inicia a deambulação.

Deve ser corrigido qualquer bloqueio ou rigidez de articulações, particularmente da tibiotársica e do joelho. Medidas fisioterápicas e exercícios adequados favorecem a recuperação de movimentos amplos dessas articulações e evitam postura e marcha viciosas que agravam o edema preexistente.

O edema do tecido celular subcutâneo e as alterações tróficas da pele propiciam condições favoráveis à proliferação de germes e à disseminação dos processos inflamatórios. O doente é esclarecido sobre a necessidade de manter perfeitas condições higiênicas das extremidades inferiores e orientado a lavá-las diariamente com sabão antisséptico, a evitar traumas, bem como a tratar e prevenir micoses interdigitais.

Celulite e erisipela

O tratamento dessas infecções cutâneas embasa-se no emprego de antibióticos e quimioterápicos por via sistêmica e de antisséptico local.

Os germes que mais frequentemente ocasionam celulite ou erisipela, os estreptococos beta-hemolíticos, são geralmente sensíveis à penicilina, tetraciclina e sulfas que devem ser usadas, portanto, em doses eficientes.

Ao edema da hipertensão venosa superficial soma-se, nestes casos, linfedema secundário por bloqueio da circulação linfática: de coletores cutâneos, tronculares ou dos gânglios regionais. Devem ser empregadas também as medidas gerais de combate ao edema descritas anteriormente.

Eczema

Ao lado das medidas gerais de combate à hipertensão venosa superficial, são usadas, localmente, soluções antissépticas, como as de permanganato de potássio na fase aguda ou secretante e pomadas de corticosteroides no eczema seco. Por via sistêmica, em ambos os casos, são prescritos anti-histamínicos e corticosteroides. Nos casos com infecção associada, são empregados antibióticos e quimioterápicos.

Toda medicação tópica, à base de antibióticos, deve ser evitada tendo em vista a grande frequência com que desencadeiam dermatite de contato, agravando as lesões eczematosas preexistentes.

Flebite superficial

O tratamento das flebites superficiais segmentares e pouco extensas é ambulatorial, sendo usadas medicações anti-inflamatórias. O doente é orientado a deambular constantemente e a repousar com os membros inferiores elevados. As flebites superficiais muito extensas, afetando troncos e colaterais, são tratadas com anticoagulantes da mesma maneira que as tromboses venosas profundas, em virtude da grande intensidade dos sintomas, do tempo prolongado de resolução e da grande frequência com que se propagam para as veias profundas.

Úlcera

As lesões tróficas, como fibrose e pigmentação, são definitivas e irreversíveis. Os cuidados, como meias elásticas, cremes e cirurgias interferem em sua progressão e complicações secundárias. A complicação mais marcante das varizes é a úlcera. Em alguns casos a recidiva é frequente e, em outros, evolui cronicamente por anos. Seu tratamento se relaciona com etiopatogenia, complicações e processos de cicatrização da lesão. Todos os procedimentos já comentados, que reduzem a hipertensão venosa deambulatória, favorecem o fechamento da ferida.

A principal complicação da úlcera é a infecção. Estudos demonstram que a lesão deve ser considerada infectada quando tem mais de 100.000 colônias de bactérias por grama de tecido. Clinicamente, dor, secreção, inflamação das bordas caracterizam o processo infeccioso. Nesta situação, a cicatrização é retardada.

O uso de antibióticos tópicos não é efetivo, podendo determinar o desenvolvimento de cepas resistentes. Na ocorrência de infecção, prefere-se a antibioticoterapia sistêmica. Somente se indica uso local quando o antibiograma da bactéria isolada mostrar sensibilidade a antimicrobianos de difícil uso parenteral como *Pseudomonas aeruginosa*, sensível a raros antibióticos.

A cicatrização da úlcera se faz em três fases histológicas descritas como inflamatória, proliferativa e de remodelação cicatricial. Na maioria das feridas, a lesão se fecha em 30 dias quando o tratamento da etiopatogenia e das complicações é feito com curativos simples compressivos e cuidados de higiene.

Em alguns doentes, apesar dessa terapêutica básica, a lesão evolui cronicamente, às vezes arrastando-se por mais de 1 ano. Trabalhos pioneiros, realizados por Winter na década de 1960, mostraram que curativos oclusivos ativam e reduzem o tempo de cicatrização. O curativo fechado mantém um ambiente úmido que evita a formação de crosta, aumentando a velocidade de migração das células epiteliais, da síntese do colágeno, da formação do tecido de granulação e da angiogênese. Além disso, esses curativos mantêm um exsudato da ferida, rico em fatores de crescimento que aceleram os processos cicatriciais.

O mais conhecido e clássico dos curativos fechados é a “bota de Unna” que, além de atuar sobre a lesão, reduz a estase venosa crônica. A bota tem restrições em úlceras infectadas e com muita secreção. Pode ser substituída por curativos compressivos que usam gases, esponjas e faixas elásticas.

A indústria farmacêutica lançou, nos últimos anos, uma série de novos produtos que vão desde modificações

dos tradicionais curativos fechados com pasta de Unna, gases e esponjas absorventes com medicamentos impregnados até novos produtos com base em hidrocoloides, aglomerados de fibras de alginato ou carvão ativado. Além de manter o ambiente próprio da lesão, controlam sua hidratação, absorvem o excesso de secreção e evitam a maceração das bordas da ferida.

Atualmente, há os chamados curativos bioativos, obtidos por engenharia genética e que atuam especificamente em uma ou mais fases do processo histológico de cicatrização. Também estão sendo utilizados os equivalentes à pele humana, formados por uma matriz proteica derivada de bovino e preenchida por queratinócitos e fibroblastos humanos.

Tratamento esclerosante

O procedimento escleroterápico pode ser realizado por meios químicos (medicamentos) ou térmicos (*laser*).

Nossa experiência mostra que a melhor conduta é o tratamento com esclerose medicamentosa na grande maioria dos casos, sendo o tratamento térmico acessório, auxiliar nos cuidados de algumas pequeninas telangiectasias avermelhadas, em doentes de pele muito clara.

Tratamentos alternativos, como o uso de espumas de produtos químicos, *laser* intravenoso e radiofrequência, têm resultados discutíveis, e alguns não foram aprovados pelos órgãos controladores de medicamentos e terapias. Logo, por enquanto não devem ser indicados.

Trombose Venosa Profunda Aguda dos Membros Inferiores

Calógero Presti e Paulo Kauffman

Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) aguda é a oclusão parcial ou total de veia profunda por trombo com inflamação primária ou secundária da parede do vaso. A TVP dos membros inferiores assume interesse particular, quer seja por sua alta incidência como devido ao tromboembolismo pulmonar (TEP) e às sequelas de hipertensão venosa crônica que pode provocar. Nem sempre é reconhecida na fase aguda, podendo determinar morte súbita por embolia pulmonar (EP). Acomete pacientes hospitalizados no período pós-operatório, gestantes, politraumatizados, portadores de doenças inflamatórias, infecciosas, degenerativas, e muitas vezes pacientes sem sinais de outras patologias. Estudos realizados nos EUA mostram que anualmente cerca de 600 mil pessoas apresentam TEP e cerca de 60 mil evoluem para o óbito.

Fisiopatologia

Em 1860, Virchow atribuiu grande importância à estase venosa crônica dos membros e estabeleceu os princípios básicos da fisiopatologia da trombose venosa que são conhecidos até hoje como tríade de Virchow, na qual se admite que três elementos se mesclam em maior ou menor grau, resultando na formação do coágulo intravascular: a estase venosa, a lesão endotelial e a hipercoagulabilidade sanguínea. Os dois primeiros constituem os fatores desencadeantes do processo trombótico, ao passo que a hipercoagulabilidade pode ser considerada um fator predisponente nas situações clínicas que induzem ao "estado trombogênico".

O trauma endotelial desencadeia as reações em cascata da coagulação por três vias: (1) exposição do tecido subendotelial, ativando a tromboplastina tecidual; (2) liberação do fator de necrose tumoral; (3) liberação de interleucina-1 pelas células endoteliais e por toxinas liberadas em consequência da necrose ou lesão tecidual.

A hipercoagulabilidade sanguínea desempenha papel fundamental na gênese da TVP. Estados fisiológicos ou patológicos como gestação, puerpério, reposição hormonal, neoplasias e infecções sistêmicas podem elevar os níveis séricos dos fatores de coagulação e diminuir de maneira transitória ou permanente os inibidores da ativação dos mecanismos da coagulação sanguínea.

A estase venosa pode levar à ampliação dos efeitos descritos pela diminuição da depuração dos fatores trombogênicos, aumentando seu tempo de ação e reduzindo a chegada de trombomodulina, importante

anticoagulante natural produzido pelas células endoteliais.

A TVP costuma ocorrer no pós-operatório de cirurgia de grande porte e em politraumatizados devido ao aumento dos fatores de coagulação, diminuição da atividade fibrinolítica e imobilidade. Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, em especial artroplastia do joelho e quadril, apresentam alta incidência de TVP.

Tumores malignos, idade avançada, insuficiência cardíaca, história prévia de TVP e obesidade também são considerados fatores de risco para a doença tromboembólica.[1]

O coágulo na TVP é formado, em sua maior parte, de fibrina e hemácias, e em menor quantidade, de plaquetas e leucócitos. Inicia-se em geral em regiões de fluxo turbulento das cúspides valvulares das veias profundas da panturrilha. Permanecendo os fatores que provocaram sua formação, o trombo inicial aumenta e progride nos sentidos distal e proximal, atingindo veias maiores e alcançando troncos coletores principais.

No trombo é possível distinguir três partes: a cabeça, parte inicial aderente à parede da veia, o corpo, aderente parcial ou totalmente à parede da veia e a cauda, parte flutuante, livre na corrente sanguínea e que pode se fragmentar e produzir TEP. Quanto mais lento o fluxo sanguíneo, maior e mais rápido será o comprimento do trombo, possibilitando a formação de caudas compridas e grossas que, ao se soltar, ocasionam embolias mais graves. Quanto mais extensa a propagação, tanto mais graves o quadro clínico e as sequelas a longo prazo.

Trombose venosa profunda e coagulação

As principais causas de eventos oclusivos venosos são as doenças hematológicas decorrentes de alterações dos mecanismos de coagulação do sangue, dentre as quais se destacam as trombofilias hereditárias, a síndrome antifosfolipídio e as alterações hemostáticas das doenças onco-hematológicas.

A trombofilia hereditária é causada por defeito genético nas moléculas dos fatores anticoagulantes ou em outras proteínas de interação. Em geral se manifesta em grupos familiares, em indivíduos jovens, sadios, por vezes com episódios recorrentes de trombose venosa, sem causa aparente.

Considerava-se que as principais causas de trombofilia hereditária fossem as alterações moleculares das proteínas inibidoras da coagulação, as proteínas C e S, antitrombina III e presença de anormalidades funcionais do fibrinogênio; no entanto, estudos fenotípicos demonstram que essas alterações são responsáveis apenas por 5 a 10% desses eventos. Em 1993, Dahlbäck *et al.* descreveram nova causa de trombofilia hereditária, a resistência do plasma de alguns pacientes à ação anticoagulante da proteína C ativada (RPCa) exógena. Estudos demonstraram a presença dessa alteração em cerca de 20 a 60% dos casos de TVP, sendo considerada o maior fator de risco, e sua prevalência em populações gerais é de 2 a 10%. Outros estudos constataram que misturas de plasmas de pacientes com RPCa e plasmas de pacientes deficientes em fatores da coagulação não ocorreram somente quando uma dessas misturas era realizada com plasma deficiente em fator V, o que sugere um defeito da molécula do fator V (fator V de Leiden).[2] A RPCa, na maioria dos casos, se dá em função de uma mutação simples R506Q no gene do fator V e a mutação em homozigose está associada a um risco maior de trombose do que em heterozigose.[3]

Outro fator genético foi descrito por McCully, em 1969, observando que pacientes com a síndrome de homocisteinemia familiar apresentavam mais complicações ateroscleróticas.[4] Estudos posteriores confirmaram seu papel como fator de risco para as complicações trombóticas arteriais e, também, para a trombose venosa.

A homocisteína é um aminoácido não essencial formado durante o metabolismo da metionina. Sob a ação da cistationa betassintetase, em reação dependente da vitamina B_6, a homocisteína é transformada em cisteína e excretada pelo rim. Pode ser transformada novamente em metionina por via metabólica dependente da metilcobalamina (vitamina B_{12}) e dos folatos, cofator e cossubstrato dessa reação.

Vários mecanismos podem explicar a relação entre trombose e hiper-homocisteinemia: o efeito citotóxico direto sobre as células endoteliais, síntese de prostaciclina, aumento da adesividade e agregabilidade plaquetária, ativação do fator V, secreção de fator de von Willebrand e correlação com níveis de fibrinogênio. A reposição de folatos em doses de 0,65 a 10 mg/dia reduz os níveis elevados de homocisteína; entretanto não há ainda evidências de que por meio de dieta ou suplementação vitamínica possa haver efeitos clínicos benéficos.

As alterações trombóticas que ocorrem nos pacientes com neoplasias malignas são distúrbios multifatoriais. Muitos pacientes apresentam processo de coagulação intravascular disseminada de baixo grau com diminuição dos níveis de antitrombina III, proteínas S e C, bem como redução da meia-vida de fibrinogênio e plaquetas, acompanhada por elevação compensatória de fatores da coagulação e enzimas fibrinolíticos, o que torna o paciente

suscetível a eventos trombóticos ou hemorrágicos desencadeados por pequenas alterações da hemostasia. Algumas dessas anormalidades tendem a se normalizar após o tratamento antineoplásico, enquanto outras podem se agravar, como a redução de antitrombina III em pacientes sob terapia hormonal.

A presença persistente de anticorpos anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico afeta cerca de 25% dos pacientes com trombose venosa não explicada. O anticoagulante lúpico promove a inibição das reações da coagulação que são dependentes de fosfolipídios (ativação dos fatores X e IX e da protrombina), prolongando o tempo de coagulação *in vitro*. O papel dos anticorpos que causam a síndrome antifosfolipídio não é claro; até o momento não se conhece a relação de causa e efeito. Os possíveis mecanismos patogênicos dos anticorpos antifosfolipídios são: ação sobre as plaquetas estimulando sua agregação, lesão endotelial com expressão de moléculas de adesão para leucócitos e maior expressão de fator tecidual, interferência no sistema da proteína C da coagulação, inibição da antitrombina III e bloqueio do sistema fibrinolítico.[5]

Quadro clínico

Deve ser realizada cuidadosa história clínica para identificação dos possíveis fatores predisponentes e desencadeantes da TVP, embora muitas vezes ela possa ocorrer sem nenhuma causa aparente.

A TVP não é apenas uma doença localizada, mas de todo o organismo. O paciente pode apresentar sintomas gerais como febre, mal-estar, taquipneia e taquicardia. Os sintomas e sinais locais da presença do trombo no interior da veia, por seu efeito mecânico, inflamatório e reflexo, dependem do grau, localização e extensão da lesão. O sintoma mais comum é a dor na panturrilha, coxa ou região inguinal que pode não ser significativa e ser descrita pelo paciente como de pequena intensidade, às vezes em forma de cãibras ou sensação de peso na perna ou coxa que se agrava em poucos dias. No entanto, a TVP dos membros inferiores pode ser assintomática, especialmente em pacientes com moléstias graves, idosos e restritos ao leito.

Quando a dor se instala, tende a se exacerbar com a atividade física e a melhorar com o repouso e elevação do membro no leito.

A musculatura da perna deve ser cuidadosamente examinada no sentido de se identificarem regiões de empastamento muscular e cordões dolorosos endurecidos palpáveis nos trajetos vasculares.

O sinal mais característico, porém não específico de trombose venosa da panturrilha, é o sinal de Homans, ou seja, limitação da dorsiflexão do pé causada pela irritabilidade dos músculos sóleo e gastrocnêmio.

O edema unilateral do membro é bastante sugestivo de TVP. Quando bilateral, deve-se suspeitar de causa sistêmica, como insuficiência cardíaca congestiva; no entanto, pode ocorrer quando há trombose de cava inferior. O grau do edema é variável, dependendo da circulação colateral e extensão do processo trombótico. O edema do pé e da perna sugere que a trombose atingiu a veia poplítea ou femoral e, quando há edema até a raiz da coxa, é sinal de comprometimento iliacofemoral. Nos pacientes acamados, o edema pode estar ausente ou ser de pequenas proporções devido à diminuição da pressão venosa no decúbito horizontal.

A circulação colateral se faz em parte pelas veias superficiais que se tornam dilatadas e visíveis, em especial na região inguinal nas tromboses iliacofemorais.

Em tromboses venosas extensas pode haver vasospasmo arterial que produz palidez por diminuição de irrigação da pele, caracterizando o que se chama de flegmasia *alba dolens* (Figura 59.27). Quando a trombose venosa é extensa e maciça, pode haver bloqueio da circulação colateral e o retorno venoso pode ser tão prejudicado que a estase compromete de forma grave o leito capilar com risco de necrose da extremidade. Nessa condição, o membro adquire coloração fortemente violácea, caracterizando a flegmasia *cerulea dolens*, podendo ocorrer gangrena venosa, com taxa de mortalidade extremamente alta e os pacientes que sobrevivem com frequência podem necessitar de amputação do membro. No entanto, felizmente, as complicações isquêmicas na TVP são raras, ocorrendo em 2 a 10% dos pacientes.

Figura 59.27 Flegmasia *alba dolens* no membro inferior direito.

Métodos auxiliares de diagnóstico

A flebografia, o mapeamento duplex, a TC, a cintigrafia venosa e a pletismografia são os métodos diagnósticos mais utilizados e se baseiam no estudo de imagem e fluxo venoso. Esses métodos, apesar de serem de alta sensibilidade na detecção da TVP dos grandes troncos venosos suprageniculares, têm baixa sensibilidade na detecção de TVP ao nível da perna, em especial das veias musculares da panturrilha. O teste do fibrinogênio marcado com iodo-125, apesar de apresentar grande número de falso-positivos, é o mais sensível para TVP muscular das veias da panturrilha. No entanto, deixou de ser utilizado e não está disponível comercialmente devido aos riscos de contaminação biológica.

Mapeamento duplex

É o método mais utilizado atualmente por ser não invasivo e pela versatilidade. Quando realizado por examinadores experientes, apresenta alta sensibilidade no diagnóstico de trombose em grandes troncos venosos. Nesse exame, a veia trombosada aparece como imagem hiperecogênica e as paredes não colabam à compressão. Determina localização e extensão da trombose, torna possível diagnosticar trombos oclusivos e não oclusivos, se há cauda flutuante e se o trombo é recente ou antigo (Figura 59.28).[6] As veias tibiais, fibulares e veias musculares da panturrilha também podem ser identificadas quando o método é utilizado por examinadores experientes. Compressões extrínsecas por linfadenomegalias, tumores, hematomas ou cistos também podem ser facilmente identificados, mesmo na presença concomitante da TVP com o mapeamento duplex. Este método tem como principal limitação a necessidade de profissionais altamente treinados e competentes para obtenção e interpretação dos dados, além do alto custo do equipamento.

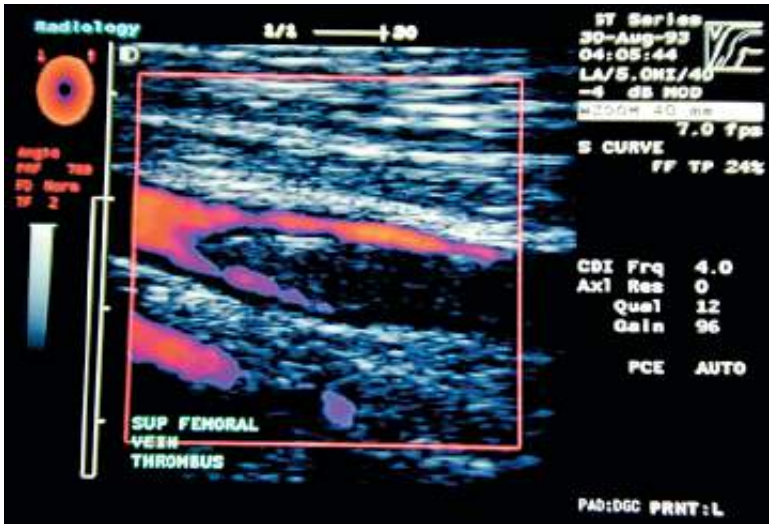

Figura 59.28 Eco-Doppler colorido mostrando trombose de via femoral superficial.

Flebografia

Apesar da evolução tecnológica dos exames de imagem não invasivos, a flebografia contrastada é ainda o padrão-ouro no diagnóstico da TVP dos membros inferiores (Figura 59.29). Tem alta sensibilidade e especificidade. No entanto, apresenta riscos de reações alérgicas e anafiláticas pelo uso do contraste iodado, podendo provocar irritação endotelial e agravamento da trombose venosa. Por isso, muitos profissionais evitam pedir a flebografia de rotina, especialmente quando a suspeita de TVP não é forte, defendendo inicialmente métodos não invasivos, em especial o mapeamento duplex.

Pletismografia

A oclusão de veias maiores do sistema venoso profundo da perna e coxa diminui a complacência e aumenta a resistência ao fluxo. A pletismografia, por qualquer das modalidades, de impedância, a ar, ou de mercúrio (*strain-gauge*) baseia-se na determinação das variações de volume do membro. Aplica-se um manguito proximal na coxa até uma pressão de 50 mmHg, suficiente para o bloqueio do retorno venoso. No paciente normal, o aumento do volume do membro, após o bloqueio, aumenta de 2 a 3% e, nos pacientes com trombose venosa, esse aumento é sensivelmente menor. O registro da variação do volume é realizado com um sensor colocado na perna. É possível, também, a obtenção do gráfico do tempo de recuperação do volume do membro após remoção do manguito proximal. Nos pacientes com TVP, o tempo de recuperação do volume é maior. É possível calcular a resistência ao retorno venoso que costuma ser 3 a 5 vezes maior nos pacientes com TVP. No entanto, apesar de sensível para os trombos em veias maiores e acima do joelho, o método é ineficiente no diagnóstico das tromboses das veias da perna.

Cintigrafia venosa

A venografia radioisotópica realizada com macroagregado de albumina marcada com tecnécio é procedimento minimamente invasivo, causa pouco desconforto, é rápido, pode ser repetido a cada 24 h e associado ao mapeamento pulmonar. Esse método, apesar da definição de imagem ser bem inferior à flebografia convencional, é particularmente útil para o estudo das veias da coxa e pelve.

Tomografia computadorizada

Exame útil no diagnóstico da TVP de veias abdominais e pélvicas (Figura 59.30). Quando há suspeita de TEP, é possível ao mesmo tempo realizar-se a angiotomografia torácica (Figura 59.31), pouco utilizada para diagnóstico da TVP dos membros devido à necessidade de uso de contraste iodado intravenoso e ao seu alto custo. Bastante útil quando há suspeita de compressão venosa por tumores e no estudo de anomalias venosas intra-abdominais.

Figura 59.29 Flebografia digital mostrando trombose venosa profunda aguda iliacofemoral extensa.

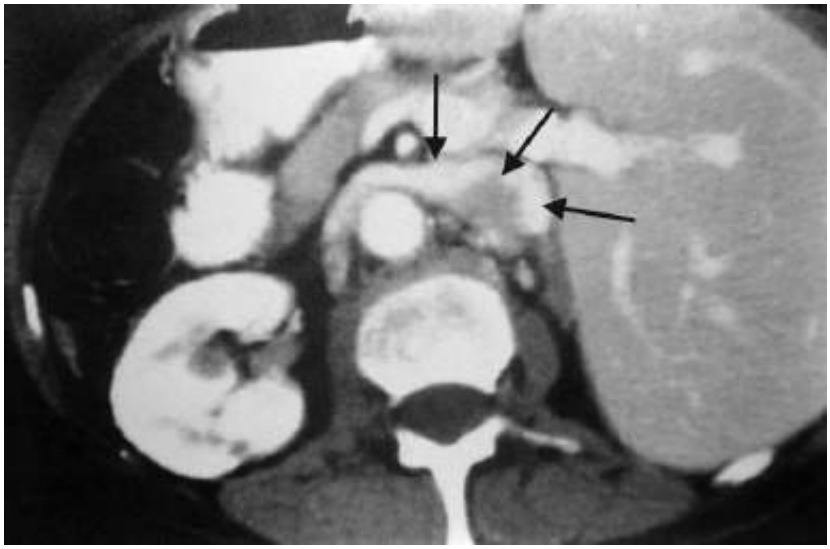

Figura 59.30 Tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste mostrando trombo em cava no nível da veia renal esquerda.

Ressonância magnética

Técnica diagnóstica pouco utilizada devido à baixa resolução em relação à flebografia convencional, mapeamento duplex ou mesmo venografia radioisotópica. Artefatos com frequência interferem na interpretação das imagens. O baixo fluxo no interior das veias pode ser confundido com coágulos.

Exames laboratoriais

Infelizmente não há exames hematológicos que tornem possível identificar com segurança a ocorrência de trombose venosa em fase aguda. Recentemente tem sido utilizada a dosagem plasmática do dímero-D. Trata-se de marcador da ativação da fibrinólise secundária à formação de fibrina, resultante da ação da plasmina sobre o trombo já formado.[7] Quando seus níveis no plasma são normais, exclui com segurança o diagnóstico de TVP; no entanto, devido ao grande número de falso-positivos, tem baixa especificidade.

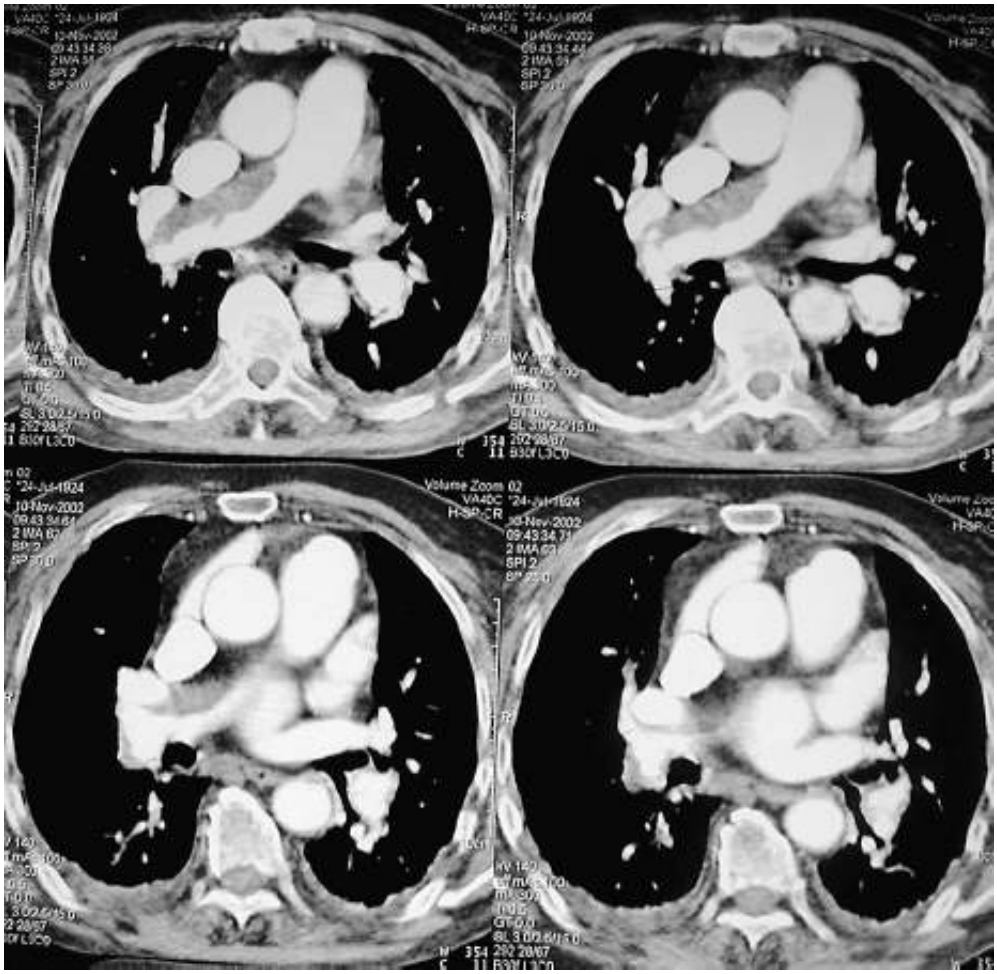

Figura 59.31 Angiotomografia torácica mostrando embolia pulmonar (EP) bilateral, com trombos no interior dos troncos das artérias pulmonares.

Diagnóstico diferencial

Ruptura muscular

A ruptura de músculos da panturrilha pode ser espontânea, durante a marcha ou após esforço, descrita pelo paciente como dor súbita na panturrilha ao andar ou ao exercício, conhecida com "síndrome da pedrada", por assim parecer ao paciente. Há hematoma e edema muscular, aumento do volume e tensão da panturrilha, dor e por vezes impossibilidade de deambular. O diagnóstico diferencial é importante, pois a administração equívoca de anticoagulantes pode aumentar o hematoma subfascial e provocar síndrome compartimental.

Hematoma muscular espontâneo

Ocorre primariamente em pacientes que fazem uso de anticoagulantes com quadro semelhante ao descrito para ruptura muscular.

Ruptura de cisto de Baker

A ruptura de cisto sinovial (Figura 59.32) na fossa poplítea pode provocar quadro bastante semelhante a TVP com edema importante por compressão da veia poplítea. O líquido sinovial pode se infiltrar nos compartimentos musculares da panturrilha, produzindo intenso processo inflamatório, quadro clínico conhecido como pseudotromboflebite.

Celulite infecciosa e erisipela

Processos infecciosos de pele e tecido celular subcutâneo que se manifestam por edema, eritema, dor e febre. O edema é subcutâneo e, diferentemente da TVP, não há empastamento muscular. Na evolução da erisipela podem se

tornar evidentes sinais de linfangite, adenopatia inguinal, petéquias e flictenas.

Miosites

São processos inflamatórios musculares, podendo ocasionar edema e necrose (rabdomiólise). Assemelham-se à TVP pelo edema e dor à palpação muscular, aumento da tensão da panturrilha e da coxa. Há elevação das enzimas musculares séricas e, nos casos mais graves, acidose metabólica, hiperpotassemia e mioglobinúria, podendo ser fatal por insuficiência renal e hipercalemia. Podem ser causadas por fármacos ou esforço muscular exagerado.

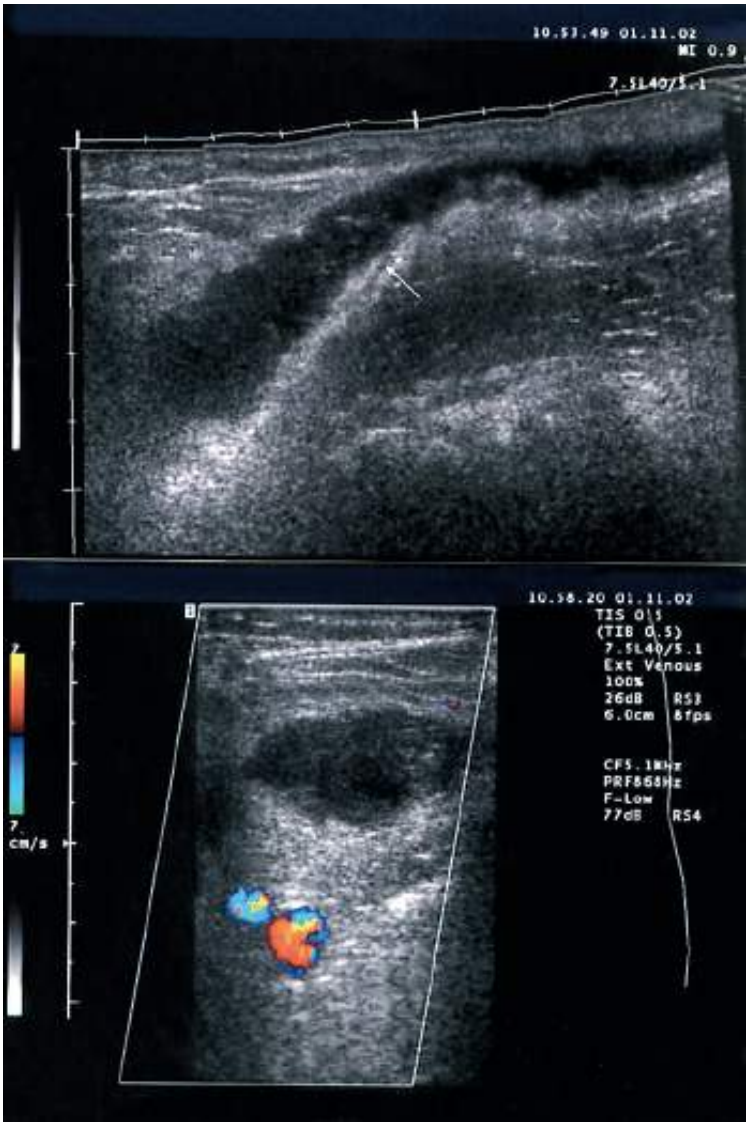

Figura 59.32 Ultrassonografia mostrando cisto poplíteo roto.

Compressões extrínsecas

Edema causado por tumores, hematomas ou abscessos que comprimem veias adjacentes.

A TVP pode coexistir na maioria das situações citadas, o que exige extremo cuidado nas avaliações dos sinais clínicos, testes laboratoriais e exames de imagem para sua exclusão.

Tratamento

A estratégia de tratamento da TVP depende do local e da extensão da doença, da magnitude dos sintomas, dos fatores de risco envolvidos e da existência de doenças associadas, em especial das complicações embólicas pulmonares.

De maneira geral, o tratamento de escolha é o tratamento clínico conservador. Nos casos de TVP de grande extensão, a tendência atual é a utilização de métodos de fibrinólise ou trombectomia cirúrgica no sentido de

minimizar as sequelas tardias, ou seja, a síndrome pós-trombótica.

Tratamento clínico

Medidas gerais

Na fase aguda o paciente deve ser mantido em repouso, na posição de Trendelenburg, aumentando-se o retorno venoso pela circulação colateral, o que permite a redução do edema do membro em poucos dias. Em geral, não há necessidade de administração de analgésicos ou anti-inflamatórios, pois a heparina utilizada tem atividade anti-inflamatória. Assim que ocorrerem a diminuição do edema e o alívio da dor, é fundamental o uso de meias elásticas e estímulo à deambulação. Desta maneira, a contração ativa da musculatura da panturrilha, associada à compressão elástica, promove considerável aumento do fluxo venoso e diminui o risco de progressão da trombose, fragmentação de novos trombos, prevenindo, em última análise, a embolia pulmonar.

Anticoagulação

Os anticoagulantes constituem a base do tratamento da TVP. Os mais utilizados são as heparinas, administradas por via intravenosa ou subcutânea e os anticoagulantes orais (cumarínicos). Seu efeito terapêutico principal é impedir a progressão da trombose, ou seja, bloquear o processo de formação de novos coágulos. No entanto, os anticoagulantes não são capazes de estimular o processo fibrinolítico, sendo, portanto, agentes essencialmente profiláticos. Na fase aguda, a heparina é a medicação de escolha, pois, uma vez administrada por via venosa, sua ação é imediata, ao passo que os anticoagulantes orais (cumarínicos) têm ação mais lenta, necessitando 3 a 4 dias de latência para início de sua atividade. Novos anticoagulantes orais foram lançados recentemente no mercado, e um deles já tem aprovação para tratamento da TVP aguda.

Após curto período de uso da heparina, inicia-se ao mesmo tempo a administração de anticoagulante oral (cumarínicos), devendo-se mantê-la até que o anticoagulante oral alcance efeito pleno. Quando se utiliza o novo anticoagulante oral (dabigatrana) na fase aguda da TVP, a heparina é dispensável.

Heparina

A heparina é uma mistura de polímeros de polissacarídeo natural com peso molecular variando de 3.000 a 30.000 dáltons, extraído de vísceras animais.

Tem efeito anticoagulante imediato, inibindo a trombina e os fatores Xa e IXa. Liga-se à antitrombina III, promovendo alterações na conformação que ativam seu poder anticoagulante, inibindo a produção da fibrina. Além do efeito anticoagulante, a heparina inibe a função plaquetária e prolonga o tempo de sangramento.

Na fase aguda, a heparina deve ser administrada em altas doses, na forma não fracionada, por via venosa contínua ou via subcutânea (SC) ou na forma fracionada, somente por via subcutânea. A forma venosa é preferida por produzir efeito imediato, não depender de condições individuais de absorção, facilidade de reversão do efeito e por não produzir hematomas no local de absorção.[8]

O tratamento convencional da TVP na fase aguda consiste na administração de heparina venosa contínua. A infusão contínua propicia doses totais diárias mais baixas e menor incidência de complicações hemorrágicas quando comparada à intermitente. Pode ser aplicada dose inicial em *bolus* de 2.500 a 5.000 UI, dependendo das condições clínicas do paciente, em especial quando há embolia pulmonar grave associada. Em seguida, o tratamento de manutenção deve ser feito com bomba de infusão contínua e a heparina diluída em soro fisiológico, com dose média de 1.000 a 2.000 UI/h, mantendo-se o TTPA entre 1,5 e 2,5 vezes do valor normal.

Na administração intermitente, as aplicações devem ser divididas a cada 3 a 5 h, pois a vida média da heparina é de 1 h e 30 min e pode permanecer na circulação por 3 a 5 h, dependendo do sistema monócito-macrófago, neutralização plasmática e excreção urinária.

As principais complicações do uso da heparina são os fenômenos hemorrágicos que variam de 3 a 5%, aparentemente relacionados com fatores de risco individuais e não com os níveis de TTPA.[8] A principal forma de prevenção dos fenômenos hemorrágicos é a observação de condições que possam contraindicar a utilização da heparina.

A contraindicação ao uso da heparina é absoluta em pacientes na vigência de hemorragias de qualquer tipo,

trauma recente em sistema nervoso central ou acidente vascular hemorrágico e coagulopatia grave. Entre as contraindicações relativas, podemos citar o sangramento digestivo recente, plaquetopenia, endocardite bacteriana, retinopatia diabética, senilidade e hipertensão arterial sistêmica grave.

A mais frequente complicação não hemorrágica da heparina é a trombocitopenia. A mais comum, de pouca gravidade, ocorre precocemente e está relacionada com a capacidade de alguns produtos da heparina não fracionada induzirem agregação plaquetária. Em menos de 3% dos casos a plaquetopenia é de causa imunológica, aparecendo em geral de 7 a 21 dias do início do tratamento, podendo causar fenômenos trombóticos ou hemorrágicos, sendo necessário suspender seu uso. Outros efeitos adversos, como necrose de pele, hipersensibilidade e osteoporose por uso prolongado são mais raros.

Anticoagulantes orais

Incluem-se nesse grupo as antivitamina K e os novos anticoagulantes

Antivitamina K

São substâncias que, devido à semelhança química com a vitamina K1, competem com ela na fase final de síntese dos fatores II, VII, IX e X e da proteína C e S.[9] Não agem sobre os fatores de coagulação circulantes e, sim, sobre os que estão sendo sintetizados no fígado; por isso seu efeito não é imediato, dependendo de vários fatores: tipo de fármaco, sensibilidade do paciente, variação da ingestão de vitamina K na alimentação, e alterações na flora intestinal produtora de vitamina K. Os derivados da cumarina e indandiona incluem-se nesse grupo de substâncias.

O controle do tratamento com anticoagulantes orais é realizado pelo método de Quick ou tempo de protrombina (TP). Os resultados, expressos em segundos, são comparados ao controle (plasma de indivíduos normais do dia) e apresentados em porcentagem do controle normal (atividade de protrombina).

A comparação desses resultados por diversos laboratórios é difícil devido à não padronização da tromboplastina utilizada nesse método. Atualmente, a maioria dos centros diagnósticos especializados usa sistema de padronização que permite o estabelecimento de paralelismo entre as diversas tromboplastinas utilizadas nos vários laboratórios e uma tromboplastina padrão, a relação normalizada internacional (INR, do inglês, *international normalized ratio*).

Na fase aguda da TVP, é recomendado manter a INR em 2,0 a 4,0, ao passo que na fase de manutenção, os níveis recomendados devem variar entre 2,0 e 3,0.

Alguns medicamentos podem potencializar a ação dos anticoagulantes orais, entre eles: cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, fenilbutazona, clofibrato, fenantoína, ácido nalidíxico, metotrexato, salicilatos, sulfonamidas, cimetidina, trimetoprima, AAS, paracetamol, quinina, quinidina, azatriopina etc. Outros fármacos podem inibir a ação anticoagulante: colchicina, barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, diuréticos, estrógenos etc.

A hemorragia é a principal complicação do uso dos anticoagulantes orais, ocorrendo, em geral, devido a erro na dose, uso de medicação que potencializa a ação anticoagulante ou falta de exames laboratoriais de controle regulares. A falha pode ocorrer também por erro técnico na determinação do TP, pois os reagentes utilizados são extratos de tecidos e passíveis de alterações e instabilidade. Pode ocorrer, também, em pacientes com patologias digestivas como hérnia de hiato, úlcera péptica, diverticulite ou tumores não diagnosticados ou não considerados. Outras situações importantes, que podem instabilizar e provocar acidentes hemorrágicos, são as alterações hepáticas decorrentes da insuficiência cardíaca congestiva, hepatite e outras viroses.

Os anticoagulantes orais podem causar descolamento prematuro da placenta, anormalidades do sistema nervoso central, sangramento fetal e embriopatia varfarínica, caracterizada por hipoplasia nasal e/ou não consolidação das epífises. Por esse motivo, não devem ser administrados durante o primeiro trimestre da gestação.[10] Nesse período, o fármaco de escolha é a heparina. Podem ser usados após o terceiro mês de gestação, devendo ser suspensos na proximidade do parto devido à hipoprotrombinemia do recém-nascido.[11]

Os cumarínicos podem ser usados no período de aleitamento. Alguns estudos não encontraram nenhuma atividade no leite de pacientes tratadas ou no sangue dos lactentes. Apesar disso, aconselha-se que os lactentes, nessas condições, devem ter a alimentação suplementada com vitamina K.[8]

Em situações de emergência, as complicações hemorrágicas causadas por altas doses de cumarínicos devem ser revertidas com o uso de plasma fresco congelado. Produtos comerciais de complexo protrombínico também podem ser utilizados; no entanto, altas doses desses produtos podem provocar situações trombóticas. Quando não há

urgência, a reversão pode ser realizada com o uso de vitamina K. Cada miligrama da vitamina K eleva o TP em 10% após cerca de 6 h.

Inibidores do fator X ativado (FXa) e do fator II ativado (FIIa)

Novos anticoagulantes orais estão sendo desenvolvidos baseados no conceito inovador de inibição de um única enzima da cascata da coagulação para obter atividade anticoagulante.

Nos últimos anos, medicações utilizadas por via oral com essa propriedade foram desenvolvidas, e três delas estão em uso, a saber: rivaroxabana, apixabana e dabigatrana. As duas primeiras são inibidoras altamente seletivas e reversíveis do FXa e a última, inibidora direta da trombina (FIIa).

A rivaroxabana e a apixabana, uma vez ingeridas, apresentam pico máximo entre 1 e 3 h, com meia-vida semelhante entre 7 e 14 h.[12] Por revelarem biodisponibilidade relativamente alta, não necessitam de monitoramento rotineiro de seus efeitos anticoagulantes.[13]

Dabigatrana, contrastando com os inibidores de FXa, tem baixa biodisponibilidade oral (6%) e por si só não mostra absorção quando ingerida por via oral. É utilizada na forma de etexilato de dabigatrana, que, uma vez absorvido, se converte, no fígado, em dabigatrana. Por ter baixa biodisponibilidade, são necessárias altas doses do medicamento para manter um efeito anticoagulante adequado. Sua meia-vida é mais longa do que a dos inibidores do FXa (14 a 17 h)[1] e mais de 80% do fármaco são eliminados por via renal, o que implica o seu acúmulo em pacientes com insuficiência renal.[13]

Todos eles mostraram, pelo menos, não inferioridade em relação à enoxaparina na profilaxia de tromboembolismo venoso após operações ortopédicas como prótese de quadril e de joelho. Rivaroxabana e dabigatrana são fármacos já aprovados para prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial, e a primeira já tem uso aprovado para tratamento da TVP e foi a única das três que mostrou benefício adicional na prevenção secundária nas síndromes coronarianas agudas.[14]

Um aspecto ainda controverso na literatura é a possibilidade de os efeitos trombogênicos, induzidos pelo inibidor da trombina (dabigatrana), provocarem aumento na incidência de infartos do miocárdio. Em alguns estudos, essa ocorrência foi observada com a dabigatrana, quando comparada com os antagonistas da vitamina K.[15] Teoricamente, a inibição da trombina poderia bloquear ou retardar a ativação da proteína C, favorecendo um estado procoagulante em certos casos, uma vez que a proteína C ativada é considerada um anticoagulante natural.[16]

Complicações hemorrágicas são pouco frequentes com esses novos anticoagulantes, analogamente com o que ocorre com as heparinas fracionadas. Todas mostraram redução significativa nos eventos hemorrágicos intracranianos. A associação desses agentes com antiagregantes plaquetários (AAS, clopidogrel) aumenta o risco hemorrágico, devendo ser utilizada com precaução. Deve-se evitar essa associação com tratamento antiplaquetário duplo.

O monitoramento rotineiro da coagulação não é necessário com o uso desses medicamentos devido à sua biodisponibilidade relativamente alta e farmacocinética previsível. Não há antídoto direto conhecido para esses novos anticoagulantes. Estão sendo desenvolvidos estudos para encontrá-lo, seja por meio de anticorpos monoclonais ou de substância neutralizadoras inespecíficas. A reversibilidade da ação desses agentes fica na dependência de sua meia-vida de eliminação.

A interação com antivirais, antibióticos antiarrítmicos pode afetar a concentração desses anticoagulantes. Indutores ou inibidores das enzimas CYP3A4 e p-glicoproteína podem diminuir ou aumentar a concentração sanguínea.

São necessários cuidados em pacientes com lesões gastrintestinais pelo fato de estarem mais sujeitos a sangramentos nesses locais e também em idosos, pois podem apresentar imprevisível deterioração da função renal e consequente acúmulo do medicamento, causando eventos hemorrágicos. Todos eles são contraindicados na gestação e na lactação.

Heparina de baixo peso molecular

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é obtida pela despolimerização da heparina com produção de fragmentos de peso molecular entre 4.000 e 6.000 dáltons, que têm ação menor na inibição da trombina, mantendo a capacidade de bloquear o fator Xa. Tem menor afinidade por proteínas plasmáticas, vasculares, células endoteliais,

macrófagos e plaquetas, apresentando, portanto, biodisponibilidade e meia-vida plasmática maiores, respostas mais previsíveis em doses fixas e redução dos efeitos colaterais relacionados com plaquetopenia.[17]

Por sua maior disponibilidade e meia-vida mais longa, a HBPM é usada rotineiramente por via subcutânea, com dose peso-dependente e sem necessidade de monitoramento laboratorial. Isso possibilita a simplificação do tratamento anticoagulante, dá oportunidade de tratamento a pacientes selecionados em domicílio e redução dos custos. Adicionalmente, acredita-se que haveria menor mortalidade entre os pacientes tratados com HBPM; no entanto, isto ainda necessita ser confirmado.[18]

Remoção precoce do coágulo

O tratamento clássico da TVP com heparina, seguida do uso de anticoagulante oral, é um método eficaz na prevenção de TEP e da extensão do trombo. No entanto, esses fármacos não têm ação fibrinolítica. Os principais métodos existentes para a remoção precoce do coágulo e restabelecimento da função venosa e preservação do endotelial e valvular são a trombectomia cirúrgica (mecânica) e fibrinólise farmacológica.

Trombectomia cirúrgica

Leriche e Fontaine, na década de 1940, descreveram a técnica para a TVP dos membros inferiores. Consiste na remoção do coágulo das veias por meio de cateteres e compressão extrínseca do membro (manual ou por faixa de Esmarch), visando expulsar os trombos através de flebotomia na femoral.

A experiência inicial da trombectomia venosa cirúrgica foi bastante entusiástica devido aos excelentes resultados publicados. No entanto, publicações subsequentes mostraram alta incidência de retrombose e ineficácia na prevenção das complicações tardias da síndrome pós-flebítica.[19] Apesar de utilizada em alguns centros europeus com sucesso, a técnica foi ignorada na maioria dos centros. Os serviços que continuaram a utilizar e refinar a técnica publicaram resultados cada vez melhores.[20] Entretanto, não existe consenso, a longo prazo, quanto à superioridade do tratamento cirúrgico em relação ao clínico na prevenção da síndrome pós-flebítica. Há ressalvas quanto à sua utilização ampla, pois muitos trabalhos não reproduziram os mesmos bons resultados tanto no pós-operatório imediato como na evolução clínica a longo prazo.[19]

Fibrinólise farmacológica

A restauração do fluxo venoso, eliminando-se o trombo e preservando, mesmo de maneira parcial, a função venosa são os objetivos ideais do tratamento da trombose venosa, seja por métodos mecânicos ou farmacológicos.

A terapêutica fibrinolítica para o tratamento da isquemia miocárdica e do TEP modificou o prognóstico dos portadores dessas patologias. Consequentemente, despertou o interesse pelo uso dos mesmos recursos para o tratamento de TVP. Inicialmente, a administração de fibrinolíticos por via venosa sistêmica para o tratamento de TVP não apresentou resultados animadores devido a uma incidência inaceitável de complicações hemorrágicas e à sua baixa eficácia.[21]

O desenvolvimento de métodos de trombólise venosa seletiva por cateteres intratrombo, na década de 1990, utilizando uroquinase, propiciou redução da dose total do fármaco e maior índice de sucesso terapêutico com menor risco e menos efeitos colaterais.[22]

Em 1999, os pesquisadores passaram a utilizar outros fármacos fibrinolíticos, em especial rt-PA, devido à retirada da uroquinase do mercado pela Food and Drug Administration (FDA) e às reações alérgicas desfavoráveis observadas com a utilização da estreptoquinase.

Alguns autores publicaram séries com bons resultados imediatos;[23] no entanto, ainda não existem trabalhos prospectivos que assegurem os benefícios dessa técnica.

Profilaxia

A TVP é problema internacional de saúde pública, seja pela sua incidência ou pelas complicações agudas, em especial o TEP que pode ser fatal e também pela complicação tardia representada pela síndrome pós-flebítica.

Muitos eventos de TVP não são detectados pelas dificuldades diagnósticas já expostas. Portanto, é de extrema

importância, para o médico, o conhecimento da epidemiologia e definição dos grupos de risco para aplicar os recursos profiláticos e tratamento precoce.

Em pacientes cirúrgicos pode se desenvolver TVP e seu risco aumenta com a idade, obesidade, presença de doenças malignas, TVP prévia, varizes e trombofilia. A duração da cirurgia, tipo de anestesia, imobilidade, desidratação e sepse também afetam o risco da doença trombótica. Estudos em pacientes cirúrgicos mostram que o risco de tromboembolismo venoso continua mesmo após a alta hospitalar.

De acordo com a classificação de risco, vários métodos, farmacológicos e mecânicos, podem ser utilizados. Nos pacientes de baixo risco (idade < 40 anos, cirurgia de pequeno porte) não há estudos para se recomendar qualquer tipo de recurso farmacológico. Em pacientes de moderado risco (idade > 40 anos, cirurgia maior, sem outros fatores de risco) recomenda-se o uso de heparina não fracionada em baixas doses (5.000 UI, via subcutânea, de 12/12 h) ou HBPM e, como opção alternativa, o uso de meias elásticas e compressão pneumática intermitente. Em pacientes de alto risco (idade > 60 anos, cirurgias maiores e fatores de risco adicionais), efetua-se a associação de terapêutica farmacológica com meias elásticas e compressão pneumática intermitente.

A duração da profilaxia deve ser mantida até a deambulação normal do paciente e, em casos especiais, mesmo após a alta hospitalar.

A interrupção cirúrgica da veia cava inferior para evitar que coágulos se dirijam ao pulmão é a proposta publicada, em 1868, por Trousseau e durante muito tempo técnicas de ligadura ou "plicatura" da veia cava infrarrenal por meio de cirurgia direta foram utilizadas, com alta morbidade e mortalidade.

A partir da década de 1970, foi possível a utilização de dispositivos endovasculares, "os guarda-chuvas" ou "filtros de cava", que podem ser introduzidos por simples dissecção ou mesmo punção da veia jugular ou femoral e implantados no interior da veia cava por controle fluoroscópico, sem a necessidade de abrir o abdome e com baixo risco operatório. Os filtros de veia cava capturam os êmbolos venosos sem interrupção do fluxo de sangue.

São indicações absolutas da colocação de filtro de veia cava inferior:

- EP na vigência da anticoagulação efetiva
- EP em pacientes com hemorragia ou com risco em potencial.

Sequela de Trombose Venosa Profunda

Baptista Muraco Netto e Paulo Kauffman

Introdução

A sequela da trombose venosa profunda (STVP), também conhecida como síndrome pós-flebítica ou síndrome pós-trombótica, é condição patológica na qual distúrbios funcionais do retorno venoso do sangue dos membros inferiores determinam a sintomatologia e as lesões tróficas características que a situam dentro de um grupo de doenças que compõem a síndrome de hipertensão venosa crônica (Figura 59.33).

A STVP acomete pessoas de diferentes faixas etárias, podendo produzir complicações estéticas e funcionais que evoluem lentamente, estendendo-se ao longo dos anos. Além do edema e aumento de volume do membro acometido, podem surgir lesões cutâneas típicas, como fibrose do tecido celular subcutâneo e hiperpigmentação, além de úlceras que recidivam com frequência; as sequelas cutâneas e funcionais, mesmo com a cura da lesão, são definitivas. No membro superior, as tromboses e sequelas são muito pouco frequentes e geralmente se manifestam de maneira crônica por aumento de volume do membro. Uma série de publicações mostra as horas de serviço perdidas, as faltas ao trabalho e mesmo a aposentadoria de indivíduos jovens em uma fase precoce e produtiva da vida.

Figura 59.33 Sequela de trombose venosa profunda com 8 anos de evolução. Aumento de volume, dermatofibrose e pigmentação, edema de parte distal da perna e do pé e úlcera.

Incidência e prevalência

Um em cada 1.000 doentes tem trombose venosa profunda aguda, segundo Goldhaber[24] e Anderson e Wheeler.[25] Suas complicações são a EP na fase aguda e a sequela na crônica; sua incidência e prevalência são de difícil avaliação e as discrepâncias observadas justificam-se pela dificuldade de tratar e acompanhar séries de casos por longos períodos.

A longo prazo, em alguns doentes desenvolvem-se importantes sequelas. Norgren, em um grupo de pacientes analisados, observou 67% com dor e edema, 23% com pigmentação e 3% com úlcera de perna.[26] Heldal *et al.* estudaram a evolução dessa patologia, em 76 pacientes, com seguimento médio de 7,5 anos; 41 morreram e apenas 25 foram seguidos. Desses, 42% tiveram sintomas, e a metade, 21%, teve problemas graves. Com a utilização do Doppler, 82% mostravam evidências de trombose venosa aguda no passado. Os sintomas tiveram a mesma frequência nas obstruções proximais ou distais, mas as complicações predominaram nas oclusões mais distais. No membro contralateral, que serviu de controle, não se detectou qualquer sinal ou sintoma de trombose.[27]

As úlceras de estase venosa crônica representam a mais importante e característica complicação da doença e, como o seu mecanismo fisiopatológico de lesão tecidual é semelhante ao das úlceras das varizes primárias, são estudadas em conjunto e representam 73% das úlceras dos membros inferiores; segundo Nelzén *et al.*, a prevalência efetiva dessas lesões é variável, mas gira em torno de 0,3% em uma população acima dos 18 anos; quando consideramos feridas abertas e cicatrizadas, essa taxa sobe para 1%.[28] Os trabalhos sobre incidência de úlceras venosas são poucos. Em Basle, após 11 anos de seguimento, observou-se 0,2% de incidência anual em indivíduos que não tinham varizes.[29]

Fisiopatologia

A STVP pode ser considerada também uma doença gravitacional, ou seja, estado mórbido cuja fisiopatologia se associa às dificuldades que a ação da gravidade opõe ao retorno venoso do sangue dos membros inferiores.

Embora existam vários fatores que participam da circulação venosa, o mecanismo propulsor básico é representado pelo coração venoso periférico. A pressão residual final no leito arteriolocapilar, promovida pela sístole cardíaca, a compressão da esponja plantar, o acoplamento de artérias e veias contidas em bainhas musculoaponeuróticas inextensíveis e a aspiração produzida durante a inspiração respiratória são fatores

complementares.

O coração venoso periférico é constituído por: musculatura posterior da perna, seios venosos contidos no seu interior e veias tronculares profundas envolvidas por esses músculos, veias perfurantes comunicantes e sistema venoso superficial. Todas essas veias são providas de válvulas que orientam a coluna sanguínea da periferia para a profundidade e desta para o coração.

A hipertensão venosa crônica é consequência da manutenção da pressão venosa elevada durante o movimento deambulatório. A contração da musculatura posterior da perna propulsiona o sangue centripetamente; quando o paciente está parado e em bípede estação, ou sentado, as válvulas se fecham e impedem o refluxo sanguíneo. A pressão venosa medida no dorso do pé é considerada elevada quando seu valor é superior a 30 mm de mercúrio e, quanto mais alta, maior a incidência de lesão trófica e úlcera.[30]

A desorganização circulatória é determinada por oclusão crônica ou recanalização e lesão valvular do segmento venoso poplíteo-fêmoro-ilíaco ou das veias de perna. O aumento de pressão gerado se transmite pelas veias menores ao leito arteriolocapilar e a longo prazo determina varizes secundárias e/ou lesões tróficas, como dermatofibrose, pigmentação e, em vários casos, estase.

Os eventos fisiopatológicos que caracterizam essa microangiopatia foram muito estudados nestas últimas décadas, podendo se separar os conhecimentos clássicos dos novos e modernos estudados a partir da década de 1980.

Classicamente se admite que a hipertensão venosa crônica no leito arteriolocapilar interfere nas trocas metabólicas entre sangue e tecido, ocorrendo a retenção de catabólitos ácidos, resultando em acidose tecidual. Nesta situação se altera uma série de reações enzimáticas e bioquímicas com aumento de histamina, serotonina, bradicinina que são substâncias vasodilatadoras e vasopermeabilizantes e que determinam migração leucocitária. Grandes moléculas proteicas passam para o interstício, estimulando o aumento de fibroblastos e a fibrose tecidual resultante acaba comprimindo os capilares por ela envolvidos.

A hemoglobina, que permanece no interior dos tecidos, transforma-se em hemossiderina que dá coloração castanha à pele. Nesse ambiente, ocorre aumento da melanogênese com maior produção de melanina, que também contribui para o escurecimento cutâneo; espontaneamente ou por trauma pode ocorrer lesão de pele nessa área de alteração trófica, iniciando-se a úlcera de estase venosa que tem dimensões variáveis, muitas vezes cicatriza e recidiva ou permanece aberta cronicamente.

Uma das primeiras cogitações sobre a origem da hipertensão venosa crônica foi a possibilidade de um aumento patológico de fístulas arteriovenosas periféricas. Esta hipótese foi abandonada após observações feitas por Lindemayer *et al.*, utilizando injeção de esferas de albumina marcadas com iodo radioativo; em doentes com estase venosa crônica, não observaram aumento da captação pulmonar do radiofármaco.[31]

A partir da década de 1980, tiveram início as modernas pesquisas sobre a microangiopatia nas complicações das varizes e/ou nas sequelas de trombose venosa profunda e em outras doenças pouco frequentes que determinam aumento significativo e constante da pressão venosa nos membros inferiores. Werner *et al.* observaram, por microscopia eletrônica nas áreas de fibrose e pigmentação, células endoteliais dos capilares edemaciadas com aumento dos poros entre elas, o que possibilitava a passagem de hemácias.[32]

Em 1979, Fagrell, empregando a capilaroscopia, observou que, nas áreas de pele comprometidas, o número de capilares era menor, havia grande afastamento entre eles e muitos se apresentavam alargados e tortuosos.[33]

Em 1982, Burnand *et al.* descreveram, utilizando imunofluorescência, a presença de um manguito de fibrina ao redor dos capilares na área de dermatofibrose e pigmentação. Formularam uma interessante hipótese para esse achado: a permeabilidade aumentada secundariamente à estase venosa e a fibrinólise diminuída favoreciam a formação do manguito; as grandes moléculas de fibrinogênio, mantidas em maior quantidade no tecido adjacente aos capilares, polimerizavam-se em fibrina. Foi observada redução da atividade fibrinolítica no sangue de veias periféricas, na parede de veias varicosas e após injeção de fibrina nessas áreas de dermatolipoesclerose. A fibrina formaria uma barreira à difusão do oxigênio, determinando isquemia.[34] O uso de fármacos fibrinolíticos, mesmo reduzindo o manguito de fibrina, não trouxe qualquer melhora nas lesões ou na progressão da doença.

Ainda em 1982, Bollinger *et al.*, pela videomicroscopia de fluorescência, constataram a presença de vários capilares com redução de fluxo nas áreas cutâneas lesadas. O fluxo total não se alterava, pois havia, em outras áreas, maior circulação compensando a deficiência.[35]

Thomas *et al.*, em 1988, estudaram o hemograma de indivíduos normais e com hipertensão venosa crônica. Colheram sangue de veias superficiais e depois mantiveram os doentes sentados por 1 h, fazendo nova coleta. Nos doentes com estase venosa crônica, houve redução de 25% no número de leucócitos, ao passo que nos normais essa redução chegou a 5%.[36]

Scott *et al.*, em 1989, mostraram que nos doentes sentados, com os membros inferiores pendentes, o número de capilares funcionantes era reduzido. Baseados nas observações de Thomas *et al.*, admitiram haver sequestro temporário de leucócitos nos capilares, com oclusão transitória, determinando hipofluxo regional e isquemia tecidual.[37]

Coleridge Smith, em 1988, admitiu que a hipertensão venosa crônica provocava aproximação e aderência leucocitária entre si e com as paredes capilares nas regiões comprometidas. Como o fluxo total não se alterava, supôs que em outras áreas haveria aumento de velocidade circulatória determinando fluxo heterogêneo. Além de determinar isquemia transitória, os leucócitos aderidos eram ativados, degranulando e liberando radicais livres, superóxidos e enzimas proteolíticas responsáveis por danos às paredes dos capilares e aos tecidos.[38]

Edwards *et al.*, em 1992, estudaram a dosagem de superóxidos e radicais livres produzidos por neutrófilos em doentes com úlceras de estase venosa crônica; colheram sangue em veia do sistema superficial em três situações: após repouso em decúbito dorsal horizontal, depois de permanecerem sentados com as pernas pendentes e após voltarem à posição deitada. O tromboxano aumentou progressivamente e os superóxidos aumentaram e voltaram aos valores iniciais. Como grupo-controle utilizaram doentes com úlceras de perna, os quais permaneceram deitados o tempo todo e nos quais não houve qualquer alteração.[39]

Guimarães *et al.*, em 1996, compararam as variações do leucograma e do tromboxano B2 em doentes com estase venosa crônica com as de indivíduos normais. Após diferentes manobras de posicionamento, colheram o sangue da veia femoral. Notaram, com o ortostatismo, considerável redução na contagem dos leucócitos e suficiente ativação dessas células e das plaquetas, ocasionando a elevação dos níveis de tromboxano B2.[40]

Atualmente se admite que o comportamento dos leucócitos, superóxidos e tromboxano é semelhante ao que se observa no estudo experimental de isquemia e reperfusão de membros, sugerindo que as lesões tróficas cutâneas da estase venosa crônica acontecem pela manutenção, ao longo dos anos, de mecanismos alternados e transitórios de isquemia e reperfusão.

Diagnóstico

A STVP é diagnosticada por seu quadro clínico e, quando necessário, por exames auxiliares como fotopletismografia, duplex-scan e flebografia.

A história pregressa de trombose venosa profunda, a existência de fibrose de subcutâneo e pigmentação castanha que se estabelece depois de surtos inflamatórios inespecíficos e vai se estendendo com o passar dos anos e o aparecimento de pequenas úlceras bastante dolorosas nessas áreas, de difícil tratamento e que recidivam com frequência ou aumentam progressivamente, transformando-se em grandes lesões são marcas características da doença. As varizes, quando presentes, são sempre secundárias e importantes pelas complicações e extensão.

A sintomatologia é bem mais importante do que nas varizes primárias, com queixa de peso e cansaço acentuado nas pernas, sintomas que aumentam no transcorrer do dia, em dias quentes e no período menstrual e são aliviados com o repouso na cama e com os membros elevados.

A localização da fibroesclerose e da pigmentação depende da topografia da estase venosa. Assim, nas varizes primárias, nas quais o comprometimento da veia safena magna e perfurantes da face interna e distal da perna é mais frequente, as lesões tróficas se situam mais em face interna e distal da perna. Na STVP, as lesões têm distribuição mais extensa, em bota ou meia, comprometendo todo o terço distal da perna.

Surtos de celulite e erisipela e eczema úmido ou seco são eventos observados ocasionalmente em alguns doentes e complicam ainda mais as lesões preexistentes.

A úlcera, na STVP, é a mais característica das que acometem os membros inferiores porque sempre se localiza no interior da área de fibrose e pigmentação; inicia-se de forma espontânea ou traumática, tem tamanho e profundidade variáveis com diversas cicatrizações e recidivas. Enquanto as úlceras varicosas só doem quando infectadas, estas são quase sempre muito doloridas e sintomáticas.

A fotopletismografia foi usada inicialmente por Barnes *et al.* em 1973 e baseia-se no enchimento do leito capilar, após seu esvaziamento com manobras de flexão e extensão do pé e perna; valor abaixo de 20 s é compatível com estase venosa crônica.

O uso do ultrassom, associado ao efeito Doppler, caracteriza o mapeamento duplex utilizado inicialmente por Szendro *et al.*[41] É exame excelente, pois mostra oclusões, refluxos por lesão e insuficiência valvular, além de permitir a medida do refluxo em mm/s, bem como o tempo de fechamento valvular e a velocidade do pico sistólico.

O exame mais antigo e tido como padrão-ouro no estudo da STVP é a flebografia realizada segundo duas modalidades técnicas: ascendente e descendente. A primeira mostra aspectos predominantemente morfológicos como paredes, válvulas e lúmen, ao passo que a segunda caracteriza os aspectos funcionais, particularmente os refluxos venosos. Pela alta especificidade e sensibilidade, é considerada o exame ideal, embora na maioria dos casos seja muito bem substituída pelo duplex-scan, que caracteriza a morfologia e a funcionalidade do sistema venoso, e não é invasivo.

Tratamento

O tratamento da STVP pode ser abordado sob dois aspectos: etiopatogênico e das lesões tróficas. O primeiro tem como objetivo combater o aumento de pressão venosa ou corrigir os mecanismos responsáveis por esse aumento, ou seja, as oclusões ou lesões valvulares do sistema venoso profundo. A terapêutica das lesões tróficas envolve cuidados com a fibrose e pigmentação de pele e subcutâneo e com a úlcera de estase.

O aumento da pressão venosa deambulatória pode ser resolvido ou minimizado com o uso de meias ou faixas elásticas. As meias são mais práticas e efetivas, pois oferecem uma compressão gradual de valor segmentar constante e que se reduz proximalmente. Nesses doentes, preferem-se as meias que dão compressão superior a 40 mmHg conhecidas como meias de alta compressão; funcionam acopladas à musculatura da panturrilha, preferindo-se as curtas até o joelho ou o modelo "meia-calça". Para desempenhar sua função com perfeição, é necessário que as articulações do membro inferior estejam livres e o movimento deambulatório seja normal.

Para correção das lesões valvulares secundárias à recanalização das tromboses, várias técnicas de reconstrução são preconizadas como valvuloplastias, transplantes de segmentos venosos valvulados ou mesmo derivações venosas que têm resultados precários a curto ou longo prazo. Quando não há recanalização da veia, a cirurgia mais indicada, em casos de trombose de veia ilíaca, é a de Palma e Esperon, que consiste em derivar a corrente sanguínea venosa do membro doente para o membro são por meio de ponte de veia safena magna suprapúbica.

As lesões tróficas como fibrose e pigmentação são irreversíveis. Os cuidados, como o uso de meias elásticas, cremes e cirurgias, podem impedir a progressão dessas lesões e as complicações subsequentes.

O tratamento da úlcera baseia-se no combate à hipertensão venosa e à infecção, favorecendo, assim, a cicatrização da lesão. A bota de Unna e os curativos compressivos têm papel importante na redução da pressão venosa aumentada durante a deambulação.

A principal complicação da úlcera é a infecção e considerações a respeito do diagnóstico e tratamento dessa complicação já foram feitas no tópico sobre varizes dos membros inferiores.

Atualmente se tentam algumas cirurgias endovasculares, utilizando-se *stents* na veia ilíaca e mesmo na cava inferior, com o objetivo de melhorar as sequelas das tromboses venosas profundas.

Linfedema

Raul Ignácio Rojas Martinez e Paulo Kauffman

Introdução

É doença crônica caracterizada por alterações teciduais e tumefação dos tecidos moles devido a acúmulo de líquido intersticial rico em proteínas, causado por deficiência da drenagem da linfa decorrente de falha de transporte, alterações da carga linfática e/ou por falha na proteólise extralinfática das proteínas plasmáticas.[1] O termo linfedema, apesar de amplamente difundido, descreve somente um sinal clínico, dentre outros, da

insuficiência linfática e se restringe apenas a uma porcentagem dos pacientes com alterações linfáticas. Insuficiência linfática seria o termo mais correto e abrangente para descrever a doença, deixando-se o termo linfedema para caracterizar formas clínicas de linfopatias acompanhadas de edema.[1,2]

Fisiologia do sistema linfático

A função do sistema linfático é drenar fluidos, eletrólitos, macromoléculas e células que não podem retornar à circulação, pois os capilares sanguíneos têm permeabilidade seletiva. Aproximadamente 40 a 50% das proteínas séricas são transportadas a cada dia pelos vasos linfáticos. A absorção é realizada pelos capilares linfáticos, nos quais junções intercelulares se abrem com o aumento da pressão intersticial, possibilitando a entrada de moléculas e substâncias de alto peso molecular e líquido. As microfibrilas, próximas às junções intercelulares dos capilares linfáticos, impedem o colabamento dos linfáticos. Vários fatores influenciam o transporte da linfa, aumentando ou diminuindo o seu fluxo. Assim, a contratilidade intrínseca dos linfáticos, a contratilidade muscular (exercício ativo ou passivo), a pulsatilidade arterial e a pressão negativa torácica facilitam o fluxo da linfa. Por outro lado, o aumento da pressão venosa central e intra-abdominal bem como a presença dos linfonodos funcionam como resistência, diminuindo o transporte linfático.

Fisiopatologia

Foldi compara o funcionamento dos linfáticos com o do coração, estabelecendo conceitos de *suficiência e insuficiência linfática*. Afirma que um sistema linfático é suficiente quando a *capacidade de transporte* é maior que a *carga linfática*.[1] Quando a carga linfática supera a capacidade de transporte, surge edema de *alto fluxo e pobre em proteínas por insuficiência funcional ou dinâmica linfática* (p. ex., hipopoproteinemia, insuficiência venosa crônica). Se a carga linfática é normal e a capacidade de transporte está reduzida pela presença de um sistema linfático alterado ou doente, seja de causa congênita ou adquirida, ocorrerá um edema *de baixo fluxo e rico em proteínas por insuficiência mecânica do sistema linfático* porque a carga linfática intersticial excede a capacidade de transporte. Isso acontece quando o fluxo linfático se reduz em até 80% ou mais, existindo até então o chamado *estágio latente do linfedema, de linfoestase compensada ou linfedema subclínico*, sem edema aparente e mantido por mecanismos compensadores. No linfedema rico em proteínas, a pressão intersticial oncótica aumenta e favorece maior acúmulo de fluidos. Quando ocorrem simultaneamente ambas as alterações, de carga e de transporte, produz-se um edema acentuado por *insuficiência da válvula de segurança*, que geralmente ocasiona necrose tissular. Geralmente o sistema linfático superficial é o mais afetado nos casos de linfedema, sendo o profundo mais preservado.[2,3]

Alterações teciduais causadas pelo linfedema

O edema rico em proteínas provoca alterações nos tecidos, facilitando a instalação de infecções e criando um círculo vicioso que se torna crônico e complica o edema, que, por sua vez, aumenta a distância intercapilar, entre capilares e linfáticos, e entre células e capilares, dificultando os intercâmbios metabólicos, favorecendo a hipoxia tecidual e a acidose que provocarão transtornos tróficos.

O acúmulo de fluido intersticial origina dilatação dos vasos linfáticos remanescentes causando incompetência valvular com posterior refluxo linfático do tecido subcutâneo para o plexo dérmico. O acúmulo de proteínas provoca inflamação crônica: há considerável aumento de fibroblastos, fibrina e colágeno, promovendo fibrose cada vez mais intensa que se instala também nos vasos linfáticos e linfonodos, levando-os à perda de função.

As alterações na homeostase e na imunidade locorregional explicam a incidência de processos infecciosos, inflamatórios e degenerativos.

Finalmente, o processo evolui para lipodermatoesclerose, com hiperqueratose, hiperacantose, verrucosidades, vesículas e fístulas linfáticas. O tecido celular subcutâneo e a pele adquirem aspecto paquidermiforme: é a chamada elefantíase[3] (Figura 59.34).

Na insuficiência venosa crônica existe um mecanismo complexo que influi na formação do linfedema – a insuficiência linfática dinâmica por excesso de carga junto com linfangite crônica que favorece o bloqueio das vias

(insuficiência mecânica).[4]

Classificação etiológica do linfedema

O linfedema pode ser classificado etiologicamente de acordo com o esquema a seguir:[3]

- Primários
  - Malformações do sistema linfático (aplasia, hipoplasia, linfangiectasia, hiperplasia)
    - Congênitos (antes dos 2 anos) – familiar (Milroy)
    - Precoces (entre 2 e 35 anos)
    - Tardios (após os 35 anos)
- Secundários
    - Neoplasia maligna primária ou recidivada
    - Propagação intralinfática de tumores
    - Compressão extrínseca de linfáticos
  - Síndrome de Stewart-Treves (angiossarcoma)
  - Traumatismos, queimaduras
  - Linfangites (bacteriana, micótica, parasitária, picadas de insetos, produtos químicos)
    - Iatrogênicos
    - Dissecções amplas
    - Radioterapia
    - Sequelas de tratamentos cirúrgicos
    - Ressecção de linfonodos (mama, próstata)
    - Lipectomias, lipoaspiração e outras
    - Fleboextração
- Entidades clínicas
  - Obesidade mórbida
  - Insuficiência venosa crônica
  - Insuficiência cardíaca congestiva
  - Hipertensão portal.

Linfedemas primários

São causados por anomalias no desenvolvimento do sistema linfático, acometendo 1 em cada 10.000 indivíduos. O momento de aparecimento do edema depende do equilíbrio entre o grau de acometimento e os mecanismos compensadores. São mais frequentes nos membros inferiores. Estão subdivididos em congênitos, precoces e tardios, de acordo com a idade de aparecimento do edema.

Figura 59.34 Linfedema primário precoce do membro inferior direito. Elefantíase depois de repetidos episódios de processos infecciosos. Observe o aumento de volume proporcional do dorso do pé em relação aos demais segmentos do membro acometido. Tipicamente, a consistência endurecida e a elasticidade diminuída da pele denotam estágio avançado da doença.

O linfedema *congênito* constitui 10 a 15% dos linfedemas primários e surge antes do segundo ano de idade, podendo estar associado a outras síndromes e malformações, ocorrer isoladamente (linfedema congênito simples) ou ter transmissão hereditária e familiar, a chamada doença de Milroy, originalmente descrita em 1892, autossômica e dominante, que apresenta grau acentuado de hipoplasia ou mesmo aplasia linfática, com incidência de 1 em cada 6.000 nascimentos.[3,5]

O linfedema *precoce* aparece entre 2 e 35 anos de idade, com maior frequência em mulheres (4:1), é geralmente bilateral e, na maioria dos casos, torna-se aparente na puberdade, provavelmente devido à influência do estrógeno e à hipoplasia dos coletores linfáticos que não acompanham o crescimento do membro (Figura 59.34). Quando apresenta característica familiar, é denominada síndrome de Meige.

O linfedema primário *tardio* aparece após os 35 anos de idade, comumente no sexo feminino e o grau de acometimento linfático é leve.

Linfedemas secundários

São causados por doenças ou anormalidades que não se originam no sistema linfático, existindo lesão em tecido linfático previamente normal. As causas mais frequentes de linfedema secundário são: pós-cirúrgico, pós-radioterápico e as neoplasias malignas, seja por compressão extrínseca, invasão dos vasos linfáticos/linfonodos ou ambos. São raros os linfedemas por trauma ou queimadura, devido à capacidade de regeneração dos linfáticos. O linfangiossarcoma (Stewart-Treves) aparece como complicação do linfedema crônico. O linfedema pós-mastectomia é o mais frequente nos países desenvolvidos, com uma incidência entre 18 e 25%, aumentando para 40% com a adição de radioterapia, segundo alguns autores.[3,6]

As linfangites e/ou erisipelas desencadeantes de linfedema, em membros previamente sadios, são muito menos frequentes do que se pensava. Na sua maioria, esses indivíduos já eram portadores de anomalias primárias ou secundárias do sistema linfático, e a infecção foi o *gatilho* que desencadeou o linfedema (Figura 59.34).

A filariose vem sendo cada vez menos frequente em nosso meio, inclusive no Nordeste Brasileiro. Além do processo inflamatório da filariose, existe a ação mecânica direta do verme sobre o vaso e a linfoparalisia induzida por uma substância por ele liberada. Algumas causas de linfedemas secundários são congênitas: a banda amniótica e a síndrome de Papendieck.

Classificação clínica de linfedema

Clinicamente, o linfedema pode ser classificado em:[7]

- Agudo: após cirurgia ou radioterapia, obstrução linfática por tumores ou traumatismos. Alguns linfedemas podem apresentar resolução espontânea
- Crônico: encontra-se subdividido em quatro estágios:
  - Estágio 0: assintomático (subclínico ou latente), em que a reserva funcional está reduzida
  - Estágio I: reversível, com edema depressível (sinal de Godet positivo), pouca ou nenhuma fibrose tecidual e regressão completa após o repouso noturno
  - Estágio II: espontaneamente irreversível, progressão do edema para fibrose (sinal de Godet negativo) e o repouso noturno não se acompanha de regressão significativa do edema
  - Estágio III: fibrose acentuada (elefantíase), com grandes deformações e incapacidade funcional (Figura 59.34).

Diagnóstico clínico do linfedema

A *anamnese* deve ser completa, minuciosa e corretamente orientada para conseguir diferenciar as causas dos fatores desencadeantes do linfedema. O linfedema afeta geralmente as extremidades, mas pode envolver a face, a genitália e o tronco. A idade do paciente, quando do aparecimento do linfedema, define a classificação do linfedema primário. Se estiver presente ao nascimento ou surgir até os 2 anos de idade, é considerado linfedema congênito, que pode ser simples ou familiar (doença de Milroy). Após essa idade até os 35, é denominado linfedema primário precoce e, após os 35 anos, linfedema tardio. Se o aparecimento é recente em indivíduos de mais idade, particularmente se predominar em regiões proximais dos membros, deve-se sempre considerar a possibilidade de uma neoplasia obstruindo a drenagem linfática (edema rizomélico).[8]

Além disso, quando o linfedema surge espontaneamente, em geral existe história de infecção (celulite, erisipela), trauma, picada de inseto, gravidez, viagem prolongada ou a áreas endêmicas como fator ou *gatilho* desencadeante. A frequência de processos infecciosos torna possível uma noção do grau de lesão tecidual no linfedema. O tempo de regressão do edema com o repouso costuma ser lento, com dias de duração, sendo um dado indireto do estágio evolutivo e prognóstico do linfedema. Nos linfedemas secundários, pode haver antecedentes de tratamentos cirúrgicos ou radioterápicos.[8]

O *exame físico* completo da área afetada e de todos os órgãos e sistemas do organismo deverá ser minucioso e ajudar a estabelecer o diagnóstico etiológico, grau de evolução e prognóstico da doença.

A palpação dos centros linfonodais é fundamental, especialmente quando se suspeita da ocorrência ou recrudescência de processos neoplásicos. A presença de linfonodos regionais palpáveis nos linfedemas primários pode ser sugestiva de hipoplasia dos vasos linfáticos distais, sendo de valor prognóstico nesses pacientes. A presença de nevos, hipertrofia e varizes no membro afetado pode sugerir a síndrome de Klippel-Trenaunnay.[8]

O linfedema, no seu estágio inicial, é mole, depressível à compressão digital, deixando fóvea (sinal de Godet ou cacifo positivo), é indolor, pode ter início segmentar e progredir pelo membro todo. No membro inferior, inclui o pé, progride lentamente, pode ser uni ou bilateral, não diminui com o decúbito, passando a ser duro com fibrose e hipertrofia da pele no seu estágio crônico (Figuras 59.34 e 59.35). A localização distal sugere linfedema primário, e a proximal é mais sugestiva de linfedema secundário. Geralmente é assimétrico quando bilateral. O aspecto frio, pálido e indolor do linfedema pode mudar se houver infecção (celulite, erisipela).[8]

A consistência e textura da pele podem variar amplamente, desde a pele normal no início até a consistência dura e lenhosa da fibrose tecidual no linfedema crônico. A pele do membro com linfedema é pálida, podendo se tornar avermelhada na vigência de processos infecciosos ou inflamatórios. Nos linfedemas de longa duração e com surtos infecciosos múltiplos são encontradas alterações da pele típicas, como hiperqueratose e lesões verrucosas chamadas de verrucose linfostática, de difícil tratamento e que podem ser focos crônicos de infecção. A fistulização pode estar presente e, se drenar fluido leitoso, temos o denominado refluxo quiloso. Os espaços interdigitais devem ser meticulosamente inspecionados, na pesquisa de dermatofitoses que atuem como porta de entrada para processos infecciosos. O sinal de Godet é de valor prognóstico, pois quanto maior o deslocamento de líquido com a digitopressão, menor a fibrose tecidual, significando maior possibilidade de alcançar bom resultado com o

tratamento clínico.[8]

Figura 59.35 Pé de paciente com linfedema de membro inferior. Note infiltração edematosa do dorso do pé e dos dedos. Esse infiltrado dificulta a preensão digital da pele da base dos dedos, definindo o sinal de Stemmer. O pé e os dedos não se encontram preservados no linfedema.

O sinal de Stemmer foi descrito como patognomônico do linfedema. O sinal está presente quando não é possível a preensão da pele na base do dedo, pois o linfedema não poupa os dedos e o espessamento cutâneo da base dos mesmos impede a preensão cutânea (Figura 59.35). Esse sinal é pesquisado habitualmente na base do segundo pododáctilo. Nos linfedemas primários incipientes, em que o edema se inicia distalmente, este sinal (decorrente de infiltração digital) possibilita o diagnóstico diferencial precoce, antes mesmo do aumento de volume do tornozelo e da perna.[9]

Diagnóstico diferencial

Os edemas de origem sistêmica podem ser: cardíacos, renais, hepáticos, digestivos (má absorção-hipoproteinemia), por desnutrição, endócrinos (idiopático, Cushing, hiper ou hipotireoidismo), edema cíclico idiopático e angioedema hereditário. As causas mais frequentes de edema são sistêmicas. Nessas situações, o sistema linfático é normal, porém o linfedema pode coexistir com doenças sistêmicas. Também os pacientes com edema crônico de membros inferiores são mais suscetíveis a infecções que podem lesar os linfáticos e agravar o edema. Esse edema de origem sistêmica é de progressão lenta, mole, indolor, acomete o rosto, pode incluir ascite, quando acomete o membro é bilateral, simétrico, diminuindo com o decúbito, e com sinal de Godet pronunciado. Devem ser investigados o sintoma e o sinal específico da afecção causadora.[8,9]

No edema por insuficiência cardíaca, a história de dispneia de esforço ou de decúbito, com estase jugular, hepatomegalia, alteração da ausculta cardíaca e pulmonar são sinais clínicos característicos. O edema é simétrico, indolor, frio e depressível. Além dos membros inferiores, o edema também pode ser observado na região lombossacra, parede abdominal e, ocasionalmente, na face.

Na síndrome nefrótica, a hipoalbuminemia diminui a reabsorção do fluido intersticial. O edema é bilateral, simétrico, com sinal de Godet pronunciado; pode se iniciar nos membros inferiores, mais frequentemente é generalizado com acometimento matinal das pálpebras. Síndrome nefrítica e hipertensão renovascular são outras causas de edema de origem renal.

Na insuficiência hepática avançada, a hipoproteinemia pode originar edema dos membros inferiores, bilateral, simétrico, frio, indolor e depressível. Os sinais clínicos característicos nesses pacientes constituem a presença de ascite, telangiectasias cutâneas, ginecomastia e icterícia.

Alterações hormonais, dentre as quais as da tireoide, podem provocar edema dos membros inferiores e os sinais clínicos podem não ser tão evidentes, particularmente no hipotireoidismo. A anamnese detalhada de sinais e sintomas de hipo e hipertireoidismo deve ser realizada. O edema deve-se à degeneração mixomatosa difusa do colágeno, sendo assim endurecido e pouco depressível. Além disso, podem aparecer lesões hiperqueratóticas na pele e geralmente o pé é poupado do edema. Esses pacientes não têm antecedentes de processos infecciosos, comuns no linfedema.

O edema cíclico idiopático está associado a distúrbios dos hormônios femininos por insuficiência do corpo lúteo que aumenta a permeabilidade capilar. O edema aparece durante o período de atividade ovariana em mulheres jovens, evoluindo em surtos ou ciclos, com aumento do peso superior a 1,5 kg durante o dia e edema difuso bilateral que regride com o repouso noturno. Pode se associar a edema de face e mãos. No seu estágio crônico, o edema se acompanha de polidipsia, oligúria, astenia, dispneia de esforço, obstipação intestinal, cefaleia e hiperaldosteronismo secundário por retenção hidrossalina. O diagnóstico diferencial pode ser difícil, sendo necessária a linfocintigrafia.[8]

O angioedema hereditário, doença autossômica dominante caracterizada por deficiência no sistema do complemento, aparece em surtos espontâneos e reversíveis, atingindo frequentemente o segmento cefálico.[8]

Os edemas de origem local decorrem de insuficiência venosa, malformações vasculares, hematomas, traumáticos, postura inadequada, eritrocianose frígida, inflamações, uso de medicamentos e lipodistrofia (lipedema).[8,9]

As doenças venosas respondem pela maior parte dos edemas unilaterais. Mesmo assim, não raramente há alterações associadas dos sistemas venoso e linfático.

Na insuficiência venosa crônica, o edema é mole, indolor, segmentar ou total, uni ou bilateral e de progressão lenta; diminui com a elevação do membro, podendo-se observar a presença de varizes, sinais de hipertensão venosa e alterações tróficas na pele. O dorso do pé e os dedos geralmente não estão acometidos pelo edema que, geralmente, é menos endurecido do que no linfedema e regride completamente após o repouso noturno.

Na TVP, o edema é de aparecimento rápido, mole, quente, doloroso (sinal de Homans), de início súbito, geralmente unilateral, podendo ser segmentar ou total, com *empastamento* muscular, cianose e dilatação das veias superficiais. O aparecimento de edema após trauma ou cirurgia não é sugestivo de linfedema, visto que a trombose venosa profunda não é rara nesses casos.

Nas malformações vasculares, faz-se necessário distinguir a associação e/ou predomínio do linfedema sobre as outras alterações vasculares. A ocorrência de hipertrofia do membro, de nevo cutâneo e de varizes deve sugerir o diagnóstico de síndrome de Klippel-Trenaunay, em que a incidência de linfedema pode chegar a até 15% dos casos.[8] É importante o diagnóstico diferencial com o gigantismo do membro, especialmente em recém-nascidos. O gigantismo pode apresentar grau variável de hipertrofia do tecido subcutâneo, mas a consistência da pele é sempre normal e quase sempre unilateral. Além disso, os dedos têm aparência normal e o aumento de volume é proporcional, ao passo que no linfedema o pé apresenta aumento de volume comparativamente maior do que o restante do membro.

O lipedema não é, na realidade, edema e sim um acúmulo anormalmente excessivo de gordura localizada na região glútea e nos membros inferiores, que aparece em mulheres jovens, quase sempre com histórico familiar e sem antecedente de celulite ou erisipela. O termo mais adequado para esse quadro é lipodistrofia. É bilateral, simétrico e respeita o pé, não diminui com o decúbito ou repouso prolongado, é mole no início evoluindo para duro, sem sinal de Godet. É geralmente indolor, mas frequentemente as pacientes se queixam de hipersensibilidade local, pré-tibial. A consistência e a elasticidade da pele estão preservadas, não se obtendo o sinal de Stemmer.[10]

Quadros psiquiátricos ou tentativas de forjar doenças para obtenção de benefícios securitários podem levar o paciente a garrotear o membro e provocar edema. Mesmo quando a consistência da pele é normal, o diagnóstico diferencial pode ser difícil e pode ser necessário realizar linfocintigrafia.

As medicações mais frequentemente relacionadas com edema são os anti-inflamatórios e os anti-hipertensivos (bloqueadores do canal do cálcio).[8]

Métodos auxiliares de diagnóstico

Os métodos auxiliares de diagnóstico ajudam a avaliar o grau de acometimento do sistema linfático e dos

compartimentos teciduais envolvidos, além de possibilitar a programação terapêutica e a avaliação de seus resultados.[11]

Radiografia

É empregada para excluir anormalidades ósseas.

Mapeamento duplex colorido arterial e venoso

É indicado para diagnóstico de patologias vasculares associadas, além de poder evidenciar canais linfáticos com ectasia, espessamento de pele e subcutâneo com aspecto de *favo de mel*.

Arteriografia

É indicada na suspeita de patologia vascular fistular (Klippel-Trenaunay) ou hiperostomia.

Tomografia computadorizada

Possibilita a avaliação não invasiva do comprometimento tecidual no linfedema. Também torna possível a identificação de massas ou recidivas tumorais e obstruções linfáticas como causa de linfedema secundário.

O estudo por TC é realizado sem o uso de contraste intravenoso, por meio de cortes transversais nas áreas afetadas. Nos membros com linfedema, podem ser observadas as seguintes alterações:[11,12]

- Espessamento da pele
- Aumento do diâmetro do membro, preferencialmente à custa de hipertrofia do tecido subcutâneo
- Alteração característica do subcutâneo, que se apresenta heterogêneo, com a presença de trabeculado com aspecto de *favo de mel*, correspondendo a áreas de gordura circundadas por fluido, tecido fibrótico, ou ambos
- Aumento da densidade tomográfica do subcutâneo
- Diminuição do compartimento muscular por atrofia.

No edema de origem venosa, não há espessamento da pele, a densidade do subcutâneo é próxima do normal e ocorre aumento do compartimento muscular pelo edema.

A avaliação da eficácia do tratamento conservador pode ser feita por estudos tomográficos de controle. A obstrução linfática por invasão ou compressão tumoral também pode ser avaliada por TC.

Linfografia radiológica

Consiste no estudo anatômico-radioscópico do sistema linfático utilizando-se uma substância de contraste, em geral lipiodol ultrafluido, que é injetado diretamente no gânglio ou no vaso linfático.

Embora tenha sido muito utilizado no passado, devido às possíveis complicações como linfangites, fenômenos alérgicos e embolia pulmonar e, ainda com o advento da linfocintigrafia, sua indicação atualmente é muito restrita, podendo-se citar algumas indicações relativas:[13]

- No caso de quilo na urina ou quilúria
- Na localização de pontos de refluxo nas fístulas
- Na avaliação do sistema linfático de extremidades para realização de cirurgias diretas sobre os vasos linfáticos
- Na diferenciação de quadros de aplasia, hipoplasia (linfedema primário congênito) e hiperplasia (linfedema secundário) dos vasos linfáticos, particularmente quando não se dispõe de linfocintigrafia ou quando esse exame não demonstra resultados conclusivos.

Linfografia radioisotópica ou linfocintigrafia

Estuda a drenagem linfática espontânea de radiofármacos, que pode ser comparada ao fluxo linfático real. Possibilita o estudo dinâmico da função do sistema linfático e diagnostica o grau de acometimento das estruturas

linfáticas. Suas principais indicações são:[12]

- Diagnóstico diferencial dos edemas: é o método inicial de escolha para afastar ou confirmar lesões linfáticas, demonstrando precocemente um acúmulo do radiofármaco nas regiões distais e/ou demora em aparecer nos linfonodos regionais
- Controle do tratamento do linfedema, avaliando os resultados dos mesmos, seja conservador ou cirúrgico
- Localização de linfonodos com infiltração cancerosa e pequenas metástases que não se evidenciam à radiografia e à TC.

Injetam-se pequenas quantidades de macromolécula marcada com material radioativo, em geral o tecnécio-99m (^{99m}Tc), por via subcutânea ou intradérmica no primeiro espaço interdigital da mão ou do pé. As macromoléculas mais empregadas são os coloides de trissulfeto de antimônio e o sulfúrico, a albumina humana e dextrana 500, esta última muito utilizada. As imagens dos vasos linfáticos e linfonodos captam-se através de uma câmara de cintilação. Na linfocintigrafia normal, observa-se o ponto de injeção com o acúmulo do radiofármaco e a progressão simétrica nos dois membros contrastando os vasos coletores que acompanham a veia safena magna. O acúmulo na região inguinal corresponde aos linfonodos (Figura 59.36).

No estudo morfológico qualitativo das imagens estáticas de pacientes com linfedema, observam-se: ausência ou retardo de trânsito nos coletores e/ou linfonodos, traçado pouco definido, aparecimento de linfonodos intermediários, dilatações, tortuosidades, vias colaterais e refluxo dérmico. O refluxo dérmico é comum em imagens mais tardias, e corresponde ao transporte extravascular da macromolécula injetada devido à destruição ou agenesia dos linfáticos (Figura 59.37). Assim, a avaliação clínica somada aos achados linfocintigráficos possibilita fazer o diagnóstico diferencial entre linfedemas primários e secundários. No linfedema primário, é possível distinguir, precocemente, a aplasia ou hipoplasia de vasos linfáticos.

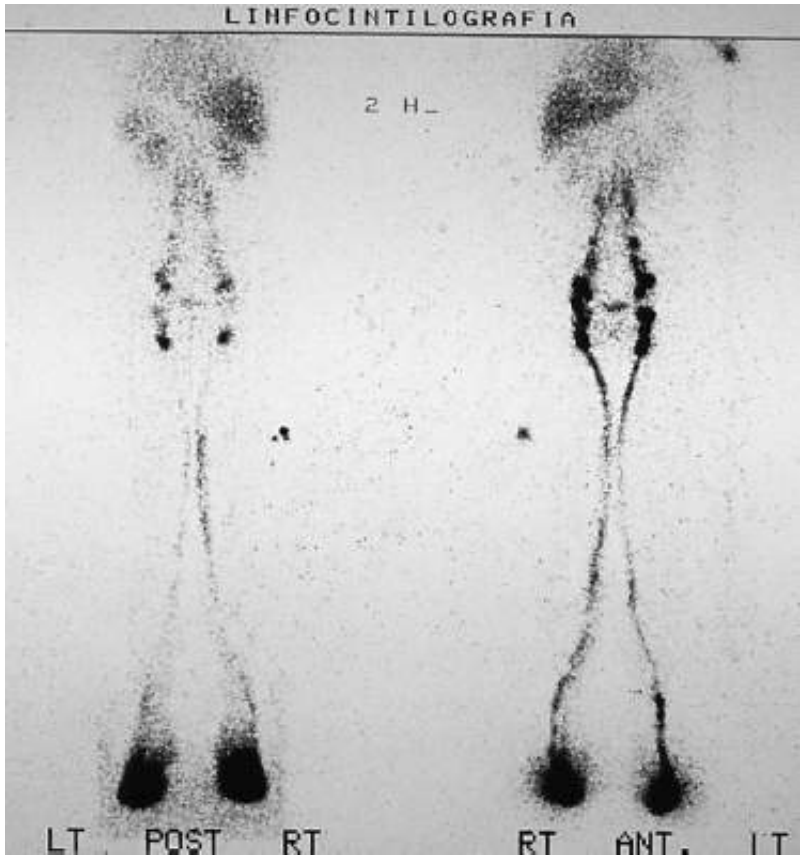

Figura 59.36 Linfocintigrafia de paciente com linfedema incipiente apresentando transporte/condução lenta (ou retardo no transporte) do radioisótopo, apresentando aspecto normal após 2 h da injeção. Observe os pedículos linfáticos acompanhando o trajeto da safena magna e contrastando os linfonodos inguinais e as cadeias ilíacas bilateralmente.

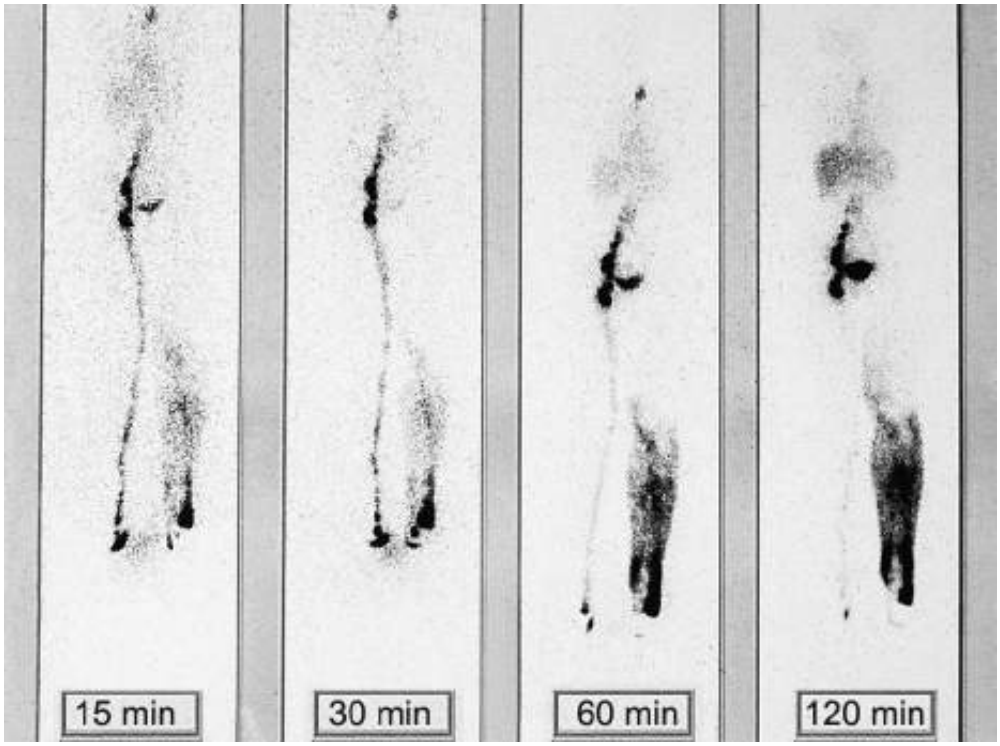

Figura 59.37 Linfocintigrafia no linfedema avançado. Ausência de trânsito no membro inferior esquerdo e grande refluxo dérmico em perna esquerda, com transporte/condução alentecida. Do lado direito, nota-se um transporte normal do radioisótopo com clareamento total do membro e visibilização dos linfonodos inguinais após 2 h somente do lado direito.

No estudo quantitativo ou semiquantitativo das imagens dinâmicas da linfocintigrafia pode-se observar a fisiopatologia do linfedema, além dos mecanismos compensadores no estágio latente e o funcionamento de cada segmento do sistema linfático. Torna possível, ainda, em membros sem edemas e/ou com imagens estáticas normais, a detecção precoce de pequenas alterações da dinâmica da circulação linfática, sensibilizando o estudo qualitativo.[14]

Apesar de perder para a linfografia direta na definição anatômica, a linfocintigrafia é um estudo objetivo que permite a visualização dos linfáticos periféricos e diagnostica alterações linfáticas em mais de 90% dos casos, sendo útil como método de diagnóstico inicial do linfedema, substituindo a linfografia convencional.[15]

Ressonância magnética

Complementa os outros exames na suspeita de malformações vasculares e massas tumorais.

Avanços na RM têm aprimorado a visualização anatômica e funcional das alterações linfáticas no linfedema, com e sem uso de contraste paramagnético. No entanto, no diagnóstico específico do linfedema, seu papel ainda não se encontra bem definido.[11]

Espectroscopia por bioimpedância

É um método ainda em investigação; determina o volume do liquido extracelular e se apresenta como um estudo promissor para o diagnóstico do linfedema.[16]

Tratamento

O tratamento do linfedema é, até agora, paliativo. O restabelecimento da função linfática normal e a regressão completa das alterações teciduais ainda não foram obtidos com a terapêutica atual. Ainda não se dispõe de tratamento ideal, obtendo-se, no máximo, redução significativa do edema.[17]

Antes do estabelecimento de um tratamento, é fundamental definir o diagnóstico etiológico e o estágio clínico em que se encontra a doença. O objetivo terapêutico é a redução do edema para manter ou recuperar a funcionalidade, reduzir as complicações e restaurar o aspecto estético do membro. Este tratamento requer, necessariamente, uma abordagem multidisciplinar e, na maioria das vezes, é demorado e custoso. A maioria dos

linfedemas é passível de tratamento conservador e, somente em casos selecionados, estaria indicado o tratamento cirúrgico.[17]

Tratamento clínico

Se for considerado que o linfedema é uma doença cuja etiologia nem sempre é conhecida, passível de ocasionar deformações físicas e que sua resolução terapêutica é parcial, é compreensível que o paciente aceite com dificuldade a doença. Geralmente, quando ele procura um especialista vascular em linfopatia, já recorreu antes a diversos outros especialistas, que nem sempre diagnosticaram e trataram corretamente sua doença. Os repetidos fracassos, indiferença, desesperança, e falta de confiança no médico leva o paciente, em algumas ocasiões, a sofrer graves problemas psicológicos. Psicose e depressões são relativamente frequentes nestes pacientes, que devem ter apoio psicológico.[18] Por outro lado, deve-se esclarecer o paciente de maneira bem clara, desde o início, que não existem resultados espetaculares nem cura completa; deve-se conscientizá-lo de que se pretende conter e reduzir ao máximo a evolução do linfedema, sua colaboração é imprescindível para enfrentar um programa terapêutico geralmente tedioso e de longa duração.

O tratamento conservador, com resultados mais consistentes, é a terapia física complexa (TFC) descompressiva ou suas variantes, que produz resultados satisfatórios na maior parte dos pacientes.[17]

A TFC exige os seguintes pré-requisitos, para ser bem-sucedida: supervisão contínua por médico e fisioterapeuta especializados em linfologia, em um centro adequando com disponibilidade de materiais para compressão do membro e a adesão total do paciente ao tratamento. Os resultados dependem, fundamentalmente, do estágio clínico, da idade do paciente e do tempo de evolução do linfedema.[17]

A TFC consta de quatro medidas fundamentais que funcionam em conjunto:[17] drenagem linfática manual, cuidados da pele, compressão e exercícios miolinfocinéticos. A drenagem linfática manual é realizada com baixa pressão em áreas normais próximas à região afetada para estimular a atividade linfática; na região com linfedema a pressão aplicada é maior para tratar os tecidos fibróticos. A compressão por bandagens é realizada com múltiplas camadas, com objetivos distintos: proteção da pele e das saliências ósseas, configuração de uma forma cilíndrica e compressão propriamente dita. As meias ou luvas de alta compressão (média de 40 mmHg), com medidas adaptadas ao paciente são indicadas, uma vez iniciada a fase de manutenção. Os exercícios miolinfocinéticos visam estimular a atividade muscular e recuperar a amplitude de movimento articular. Os cuidados de pele servem para a prevenção de infecções bacterianas e micóticas. A TFC divide-se em duas fases: descongestiva e de manutenção. Na primeira, a maior parte do edema mobilizado é reabsorvida e se inicia a regressão das alterações teciduais e, na fase de manutenção, tenta-se manter as melhoras obtidas, podendo estender-se por toda a vida.[17]

Outras formas de tratamento clínico são o medicamentoso e a compressão pneumática.

O uso de medicamentos é considerado um adjuvante no tratamento do linfedema. Os diuréticos não têm indicação, exceto no tratamento de doenças concomitantes, como hipertensão ou insuficiência cardíaca, promovendo, também, piora do linfedema. Os antibióticos são utilizados para tratamento das celulites e erisipelas que ocorrem no curso da doença. Essas infecções constituem fator importante no agravamento do linfedema. Antibióticos profiláticos, como a penicilina benzatina, são eficazes e recomendados a cada 3 semanas nos 6 meses que sucedem um surto infeccioso.[17] Uma alternativa à penicilina seria a azitromicina 500 mg/dia durante 5 dias, ou amoxicilina com ácido clavulânico 500 mg/dia durante períodos de 6 meses a 1 ano. O uso de antifúngicos tópicos na região interdigital é recomendado em razão da alta incidência de dermatofitoses nesses pacientes.[19] Ainda não existe consenso relativo ao uso de benzopironas e da diosmina, existindo resultados discordantes nesse sentido, porém se associado a outras medidas terapêuticas, parece melhorar esses resultados.[17]

As câmaras de compressão pneumática intermitente transportam o fluido acumulado para áreas onde linfáticos normais possam promover sua drenagem efetiva, porém a redução efetiva do edema deve-se ao deslocamento de água sem aumento do transporte de macromoléculas. Uma ampla variedade de aparelhos encontra-se disponível no mercado. Não foram demonstradas vantagens entre os distintos aparelhos e não existe consenso quanto às pressões que devam ser utilizadas, duração e frequência das sessões.[17] Sua associação com a TFC parece produzir resultados melhores do que com o emprego isolado desses métodos.[17]

Outras medidas adjuvantes que estão em desenvolvimento incluem a aplicação de hipertermia, oxigenoterapia hiperbárica e *laser* de baixa intensidade.[21–23]

Tratamento cirúrgico

Partindo do conceito de que a maioria dos linfedemas periféricos é de tratamento clínico, pode-se mencionar que alguns, após tratamento clínico bem-conduzido, com resposta satisfatória, são passíveis de tratamento cirúrgico. Duas técnicas têm sido propostas: as cirurgias ressectivas e as reconstrutivas ou de derivação.[24]

Assim, indica-se tratamento cirúrgico, essencialmente de caráter ressectivo, para:[25]

- Linfedema penoescrotal: é o único tipo de linfedema com indicação cirúrgica inicial
- Linfedema gigante do membro que, após uma redução significativa do seu volume com o tratamento clínico, manteve as medidas finais e sem crises de linfangite por período de, no mínimo, 1 ano e que ficou com uma sobra em avental de pele e subcutâneo ou com lesões irreversíveis de pele (verrucosidades). Realiza-se dermolipectomia ou lipoaspiração
- Grandes obesos, que apresentam áreas de linfedema com atrito de um membro com outro, impossibilitando a marcha
- Nos raros casos de malignização, as amputações são indicadas.

As ressecções têm por objetivo reduzir o volume do membro tentando restaurar sua funcionalidade. A lipoaspiração pode ser usada em casos muito específicos, não havendo consenso nessa indicação.[26]

As técnicas de microcirurgia de derivação e as reconstrutivas objetivam restaurar o fluxo linfático, por meio de anastomose linfovenosa ou linfolinfática ou mesmo de transplante de vasos linfáticos e enxertos linfáticos. Essas técnicas ainda não ganharam muitos adeptos, limitando-se, sua prática, a poucos centros especializados. Sua indicação preferencial são os casos de linfedema secundário à obstrução mecânica em uma fase inicial (p. ex., linfedema pós-mastectomia ou pós-trauma), porém as indicações ainda não estão claramente estabelecidas.[27]

Prognóstico

O prognóstico do linfedema é reservado, dependendo de sua cronicidade, complicações e fatores desencadeantes e agravantes. O linfedema primário costuma estabilizar-se após vários anos de atividade. Pacientes com linfedema crônico com 10 anos de evolução têm risco de 10% de desenvolver linfangiossarcoma, altamente agressivo, que requer amputação do membro acometido, com sobrevida inferior a 10% em 5 anos. Essa degeneração maligna é mais frequentemente observada em pacientes com linfedema pós-mastectomia descrita como síndrome de Stewart-Treves, com incidência estimada em 0,5%.[28]

As terapias gênicas, de células-tronco e de engenharia molecular, encontram-se em desenvolvimento, constituindo perspectivas terapêuticas futuras com grande potencial na modulação do crescimento do vaso linfático, dando início à tão almejada terapêutica da linfangiogênese.[29,30]

Síndrome do Desfiladeiro Torácico

Erasmo Simão da Silva e Paulo Kauffman

Introdução

Os sinais e sintomas, bem como os achados casuais, assintomáticos, decorrentes da compressão dos vasos e nervos que deixam a região toracocervical e se dirigem para os membros superiores, compreendem um dos capítulos mais controversos do conhecimento médico. Essa controvérsia pode ser constatada pela variabilidade na denominação da entidade ao longo do tempo, a saber: *síndrome da costela cervical* (descrição inicial do significado de uma costela cervical pelos relatos pioneiros de Galeno e Vesalius, passando pelos achados de necropsia de Crooke 1651, Hunauld 1743 e Pilling 1860, somando-se a tentativa de tratamento clínico de A. Cooper, em 1818, e a primeira ressecção cirúrgica por Coote, em 1861).[1,2] A *síndrome do músculo escaleno anterior*, descrita por Naffziger e Grant,[3] foi popularizada pela clássica descrição de Adson (1947)[4] e mudou o foco da costela cervical para o papel dos músculos escalenos na compressão do feixe vasculonervoso. Nota-se que o mesmo Adson, em publicação, não menos clássica, coautoria de Coffey (1927),[5] postulou e confirmou o papel primordial da costela

cervical como elemento fundamental de compressão. *Síndrome costoclavicular* representa a introdução do conceito de que uma série de pacientes poderia ter sintomas semelhantes devido à compressão no espaço costoclavicular (Falconer e Weddell).[6] *Síndrome da hiperabdução,* descrita por Wright (1945),[7] apontava para uma nova área de compressão baseada no espaço entre o tendão do músculo peitoral menor e o processo coracoide da escápula. Finalmente a denominação aceita atualmente, proposta por Peet *et al.*, em 1956,[8] é *síndrome do desfiladeiro torácico*. A mudança do nome foi acompanhada pela mudança do conceito, responsabilizando o quadro pela associação de alterações anatômicas e fisiológicas no trajeto dos vasos e nervos da região. Embora a denominação tenha ganhado ampla aceitação, as controvérsias persistem e também podem ser constatadas pela ampla gama de propostas de tratamento: tratamento clínico, ressecção da costela cervical, ressecção da primeira costela torácica, ressecção da apófise transversa da sétima vértebra cervical, escalenotomia, escalenectomia, claviculectomia e ressecção de bandas fibróticas no trajeto vasculonervoso. Completam a confusão sobre o tema: a ausência de um padrão clínico bem definido, de um método diagnóstico preciso e de um fator preditivo que aponte para uma boa evolução após o tratamento proposto; a interferência de fatores psicossociais (litígio trabalhista entre o paciente e o seu empregador, labilidade emocional desses pacientes); as múltiplas especialidades abordando o tema de maneira isolada; os relatos com base em experiência do médico-cirurgião na condução dos pacientes e a ausência de estudos randomizados entre as diversas formas de tratamento.

A abordagem proposta aqui segue as recomendações modernas propostas por Wilbourn,[9] dividindo as formas da síndrome do desfiladeiro torácico pelas estruturas que estão comprometidas (nervo, veia e artéria) e não pelas estruturas que as comprimem. Nesse contexto, as formas da síndrome são divididas em *arterial, venosa, neurológica verdadeira, neurológica inespecífica e traumática neurovascular*.

Definição

A síndrome do desfiladeiro torácico abrange um grupo de diferentes desordens, que podem afetar as artérias e veias subclávias, as artérias e veias axilares, diferentes componentes do plexo braquial ou afetar em conjunto os vasos e nervos, quando estes atravessam a região de transição toracocervicobraquial. É de fundamental importância, portanto, que o clínico tenha perfeita ideia da definição de síndrome, isto é, pacientes com sintomas semelhantes podem ter locais anatômicos de doença distintos ou uma alteração no mesmo local anatômico pode provocar compressões em estruturas diferentes.

Anatomia

Os locais de compressão vascular e/ou nervosa podem ocorrer, primeiro na abertura torácica superior. Esta região é delimitada pelo manúbrio esternal, primeira costela torácica e primeira vértebra torácica. Nota-se que essa região é guarnecida somente por elementos ósseos que podem comprimir predominantemente estruturas vasculares. O segundo local de compressão ocorre no triângulo interescalênico, que é delimitado anteriormente pelo músculo escaleno anterior, posteriormente pelo músculo escaleno médio e inferiormente pela primeira costela torácica. Portanto, o vértice deste triângulo é superior, formado pela origem dos dois músculos escalenos nas vértebras cervicais (C_4-C_6) e a base é inferior, formada pela primeira costela. Os músculos escalenos têm a função de flexionar o pescoço e elevar a primeira costela durante a inspiração, aproximando-a da clavícula. Por este triângulo passam a artéria subclávia, anterior e as raízes do plexo braquial (C_5, C_6, C_7, C_8, T_1), posteriormente. A veia subclávia localiza-se anteriormente ao músculo escaleno anterior (portanto, na situação anatômica normal não pode ser comprimida nesse local, mas pode ser lesada nos procedimentos cirúrgicos na região). Duas estruturas nervosas são importantes do ponto de vista de acesso cirúrgico, nas relações do triângulo, embora não façam parte do mesmo. O nervo frênico, anterior ao músculo escaleno anterior, responsável pela inervação do diafragma, e o nervo torácico longo, que tem origem nas raízes do plexo braquial, corre junto ao músculo escaleno médio e inerva o músculo serrátil anterior (sua lesão provoca uma deformidade conhecida como *escápula alada*). O terceiro espaço passível de compressão é o espaço costoclavicular. Ao contrário dos anteriores pode ocorrer nesse local compressão dos três elementos: artéria, veia e nervo. Este espaço é limitado, anteriormente, pela clavícula, músculo subclávio e ligamento costoclavicular, posteriormente, pela primeira costela torácica. A transição entre as veias subclávia e axilar, artérias subclávia e axilar, bem como a transição entre os troncos do plexo braquial (superior, médio e inferior) e seus fascículos (lateral, superior e médio) podem ser comprimidas nessa região. Distalmente, os

elementos do pedículo, agora vasos axilares e fascículos do plexo braquial, passam pela região limitada anteriormente pelo tendão do músculo peitoral menor e o processo coracoide da escápula. Raramente pode ocorrer compressão na região axilar (músculo axilopeitoral de Langer ou a compressão pode ocorrer pelos próprios fascículos do plexo braquial que envolvem a artéria axilar).

As compressões vasculares são relativamente fáceis de compreender, mas as compressões nervosas requerem um conhecimento anatômico apurado da formação e distribuição do plexo braquial. O plexo braquial é formado pela união dos ramos anteriores dos nervos espinais cervicais e torácicos, conhecidos como C_5-C_8 e pela maior parte do ramo anterior de T_1, formando as *raízes* do plexo. Distalmente, após a passagem pelo triângulo interescalênico as raízes de C_5 e C_6 formam o tronco superior, C_7 forma o tronco médio e C_8 e T_1 formam o tronco inferior. O tronco inferior localiza-se na porção medial mais estreita e passível de compressão no espaço costoclavicular. As raízes proximais (C_5 e C_6) são as mais vulneráveis às compressões no triângulo interescalênico, quando existe uma costela cervical ou bandas fibróticas nessa região. Os troncos do plexo braquial dividem-se e formam os fascículos lateral, medial e posterior, na região da axila. Dos fascículos formam-se nervos para tronco, braço, antebraço e mão. O fascículo medial originado das raízes inferiores (tronco inferior) origina os nervos ulnar, peitoral medial, cutâneo medial do braço, cutâneo medial do antebraço e mediano. O fascículo posterior (recebe fibras dos três troncos) e origina os nervos radial, axilar, toracodorsal e subescapulares. O fascículo lateral recebe fibras dos troncos superior e médio e origina os nervos musculocutâneo e mediano. Portanto, entre os três nervos mais importantes para a inervação da mão, o nervo mediano recebe fibras dos troncos superior e inferior, o ulnar é exclusivo do tronco inferior e o radial recebe fibras dos três troncos. Apesar de parecer complexa essa formação do plexo e de sua distribuição, ela demonstra porque os sintomas e sinais na síndrome do desfiladeiro, tipo neurológica, não são fáceis de serem avaliados e muitas vezes interpretados como queixas confusas. Como lesão por compressão ocorre antes da formação do nervo terminal, pode existir uma ampla gama de manifestações neurológicas.

Diagnóstico

São múltiplas as formas de apresentação clínica da síndrome do desfiladeiro torácico. História e exame clínico sumários frequentemente levam a diagnósticos incorretos. Por exemplo, uma extremidade superior dolorosa, fria, levemente cianótica em que a rotação cervical ocasiona o desaparecimento do pulso radial, pode levar a um diagnóstico da forma arterial ou venosa da síndrome. A compressão neurológica envolvendo as fibras simpáticas do plexo braquial produz dor, cianose e diminuição da temperatura do membro. Neste caso, a manobra que faz o pulso radial desaparecer pode não ter relação causal direta, pois é um achado clínico casual não incomum.[7]

Em todos os pacientes com suspeita da síndrome do desfiladeiro torácico, em qualquer uma de suas formas, deve-se sistematizar a anamnese e o exame físico. Identificar na anamnese a ocorrência de um fator desencadeante como trauma súbito no segmento cervical (do tipo chicote, fraturas da clavícula ou primeira costela), trauma contínuo (p. ex., atividade profissional e hábito, posturas repetidas de se elevar os braços acima da cabeça ou dormir com os membros acima dos ombros) ou trauma emocional (identificar labilidade emocional nesses pacientes é fundamental, pois a dor cervical e no braço, hoje, pode tornar-se dor no joelho amanhã). Algumas questões sociopsicológicas, como litígios trabalhistas, solicitação de indenizações, obrigatoriamente devem ser exploradas com a ajuda de psicólogos e do serviço social. Posições e condutas que desencadeiam os sintomas são importantes. O tempo de duração, frequência, tipo (dor, parestesia, hipoestesia, claudicação, diminuição da temperatura, palidez e cianose) e localização dos sintomas (dor na região cefálica, cervical, no ombro, no peito, no dorso, nas faces interna e externa do braço e antebraço, mãos e dedos) também devem ser minuciosamente abordados. Defeitos e anomalias ósseas em outros territórios (siringomielia, malformação de pododáctilos, torcicolo congênito etc.) podem coexistir com anomalias no desfiladeiro torácico.[5]

Ao exame físico geral, grande atenção deve ser dispensada à região cervical, tórax e membros superiores. A melhor forma de exame é com o paciente sentado sobre a maca, com as pernas pendentes e mãos ao longo das coxas. À inspeção, analisa-se a postura em estado natural confortável (ombros caídos, escoliose, cifose cervicais), tamanho das mamas (desproporcional para a paciente), procuram-se assimetrias cervicais, atrofias de grupos musculares, circulação venosa superficial exuberante (colateral), palidez, cianose e lesões de extremidade. À palpação cervical, busca-se a detecção de espasmos musculares, dor à palpação e percussão da fossa supraclavicular (raízes inferiores do plexo, C_8 e T_1) e da face lateral da coluna cervical (área das raízes superiores, C_5, C_6, e C_7).

Palpam-se os trajetos vasculares à procura dos pulsos e/ou frêmitos nas regiões supra e infraclaviculares, axilar, braquial, radial e ulnar. As manobras de rotação cervical, elevação dos membros e abaixamento dos ombros, provocando diminuição ou ausência dos pulsos e/ou frêmitos-sopros, no passado foram consideradas patognomônicas da síndrome do desfiladeiro torácico.[4,5] Posteriormente notou-se que esse era um achado comum em pessoas sem essas queixas[7] e os testes dinâmicos só são valorizados, hoje em dia, se desencadearem ou não sintomas de compressão neurológica.[10,11] Entre essas manobras, as mais tradicionais são a manobra de Adson[5] que consiste no desaparecimento do pulso radial (ou diminuição acentuada), quando o indivíduo, sentado, estende e roda a cabeça para o lado examinado, realizando uma inspiração profunda. Essa manobra tensiona os músculos escalenos e diminui o triângulo interescalênico. A manobra da hiperabdução do membro superior[7] tem como objetivo diminuir o espaço entre a clavícula e a primeira costela e também comprimir os vasos axilares e fascículos do plexo braquial entre o tendão do músculo peitoral menor e o processo coracoide. É realizada com o paciente sentado, pescoço na posição neutra e reta, abduzindo o membro superior. A manobra costoclavicular é realizada com o paciente ereto, tórax anteriorizado e ombros para trás. Solicita-se ao paciente nesse momento que abaixe os ombros, reduzindo o espaço costoclavicular. Roos propôs uma manobra conhecida como AER, abdução-rotação externa.[10] Os braços são abduzidos e alinhados com os ombros, os antebraços são flexionados em 90º e as mãos rodadas externamente. O paciente se mantém nessa posição por 3 min (bilateralmente) e se ocorrer desencadeamento dos sintomas, a manobra é considerada positiva. Em todos os trabalhos do autor, foi o teste que mostrou maior relação entre a positividade e melhora do sintomas com o tratamento cirúrgico.[10,11] Sanders *et al.* reproduziam os sintomas neurológicos nos pacientes por meio de uma variação do teste de Roos.[12] Somente um braço era abduzido, o antebraço flexionado, a mão rodada externamente e o pescoço virado e estendido para o lado oposto (segundo os autores a manobra era positiva, isto é, desencadeava os sintomas, em mais de 90% dos indivíduos).

Na forma arterial, os pacientes podem apresentar-se nos extremos da afecção, ou seja, assintomáticos ou com necrose e isquemia grave da extremidade, dependendo da fase da lesão na parede da artéria. Compressões graves, por exemplo, uma costela cervical completa (tem origem na sétima vértebra cervical e articula-se com a primeira costela torácica), podem levar à compressão da artéria subclávia. Embora 90% dessas costelas não provoquem sintomas, em alguns pacientes podem ocorrer lesão arterial, estenose e formação de aneurisma pós-estenótico (Figura 59.38). Formam-se trombos nesses aneurismas que migram (na forma de êmbolos) para a circulação distal, provocando necroses digitais ou mesmo quadros de obstrução arterial aguda do membro superior. Na fase inicial, o paciente pode queixar-se de um tumor na região supraclavicular que corresponde à costela cervical. Nos assintomáticos e naqueles na fase inicial do quadro, o exame de ultrassom-Doppler pode detectar lesão na parede arterial e/ou aneurisma. Na fase avançada de oclusão arterial e isquemia, os pulsos radial e ulnar podem estar ausentes, as lesões tróficas nos dedos e mãos evidentes, sendo a angiografia necessária para planejamento cirúrgico.

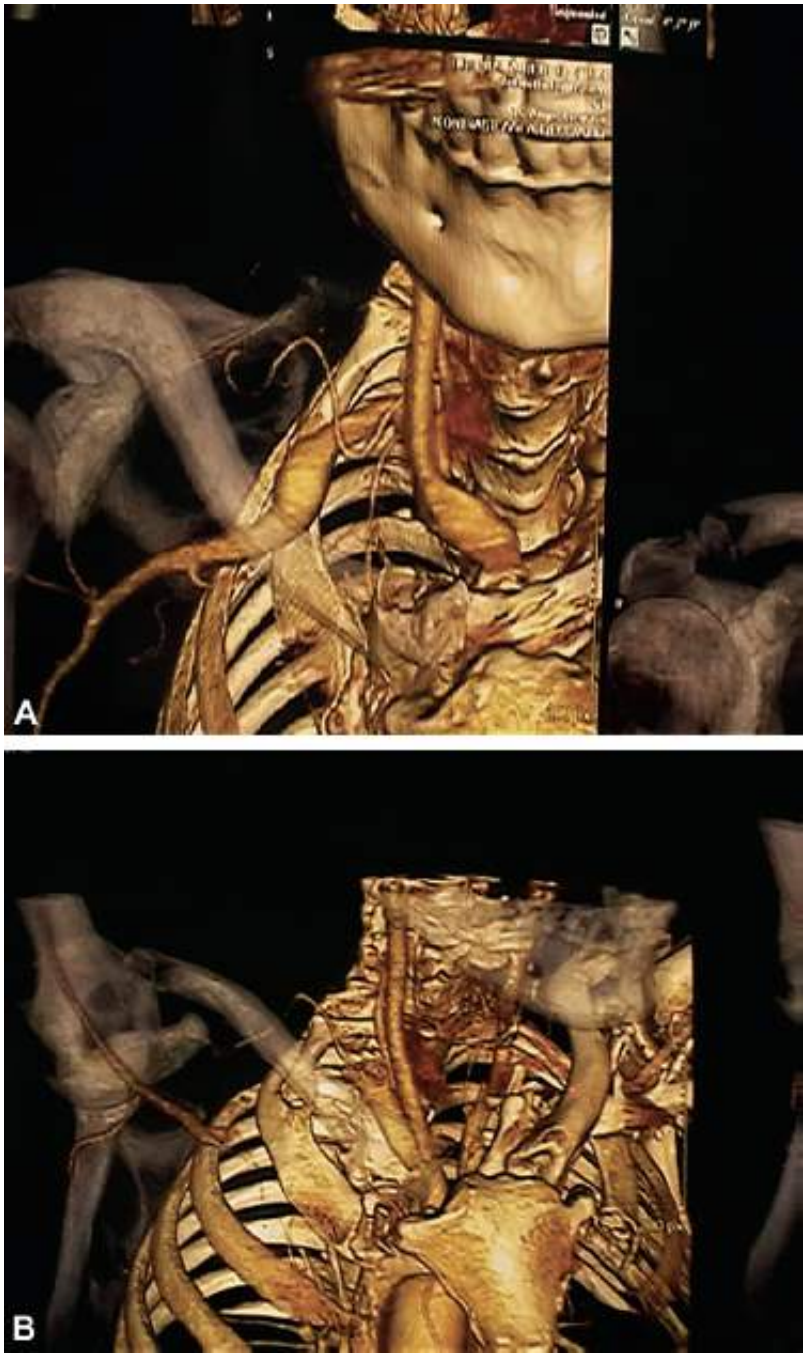

Figura 59.38 Angiotomografia. **A.** Aneurisma pós-estenótico na artéria subclávia direita na presença de costela cervical completa. **B.** Elevação do membro superior. Note a oclusão da artéria subclávia.

Existem quatro tipos de costela cervical, segundo Gruber, citado por Adson.[5] Entre nós, Wolosker descreveu sete tipos de costela dependendo do seu tamanho e se existia ou não uma articulação verdadeira com a primeira costela torácica. As incompletas não chegam até a primeira costela torácica ou, se chegam, o fazem por tratos fibrosos. Além das costelas cervicais, encontradas mais em mulheres que em homens, 70% bilaterais, 90% assintomáticas e com uma prevalência na população variando de 0,05 a 1,0%, uma mega-apófise transversa da sétima vértebra cervical ou uma primeira costela rudimentar[5] e mais raramente ainda uma clavícula malformada[13] podem originar compressão no desfiladeiro (Figuras 59.39 a 59.41). Como mencionado anteriormente, uma costela cervical completa pode causar lesão arterial, porém as anomalias ósseas causam mais lesão neurológica que vascular e geralmente as causas da síndrome decorrem de compressões por partes moles (bandas fibrosas, músculos hipertrofiados ou anômalos) e não por estruturas ósseas.[10,11,14] Em razão dessa série de anomalias ósseas, as radiografias da coluna cervical e tórax são necessárias nesta forma da afecção. Angiografia (por subtração, por angiotomografia ou por RM) é utilizada para confirmação do diagnóstico de lesão arterial (aneurisma, trombose) e planejamento cirúrgico (revascularização).

Na forma venosa da síndrome, a apresentação clínica clássica recebe o nome de trombose venosa subclávio-axilar primária ou de esforço ou síndrome de Paget-Schroetter (Figura 59.42). Os pacientes geralmente são homens jovens, na terceira década da vida, que apresentam de modo súbito edema, dor, cianose no membro superior

desencadeados por exercício físico, geralmente de alta intensidade. Quadros não tão evidentes podem ocorrer geralmente devido a obstruções parciais e segmentares. Nesses pacientes, os sintomas são desencadeados pela movimentação do membro e uma história súbita não é possível. Tromboses venosas dos membros superiores também são manifestações paraneoplásicas e inflamatórias; portanto, na história e exame clínico devem-se pesquisar alterações sistêmicas (tumores, em particular tumores de mama, primeira costela, clavícula, carcinoma broncogênico, Pancoast, lúpus, artrite reumatoide, poliarterite nodosa). O local anatômico preferencial de obstrução venosa ocorre no espaço costoclavicular e junto ao tendão do músculo peitoral menor. Além da compressão pelo tendão do músculo peitoral menor, a trombose primária está associada a estreitamento do espaço costoclavicular pela queda dos ombros, hipertrofia do músculo subclávio e ligamento costoclavicular alargado. Os exames auxiliares para diagnóstico compreendem, além das radiografias de tórax e região cervical, o ultrassom-Doppler e a flebografia. Este último fornece exata extensão da trombose e local de obstrução, sugerindo um diagnóstico anatômico. A veia utilizada para flebografia pode ser empregada para terapêutica trombolítica local por cateter. O eco-Doppler colorido pode ser repetido várias vezes para análise da evolução do tratamento por ser método não invasivo. TC, RM e radiografias simples podem ser utilizadas para detecção de estruturas comprimindo as veias subclávia e axilar.

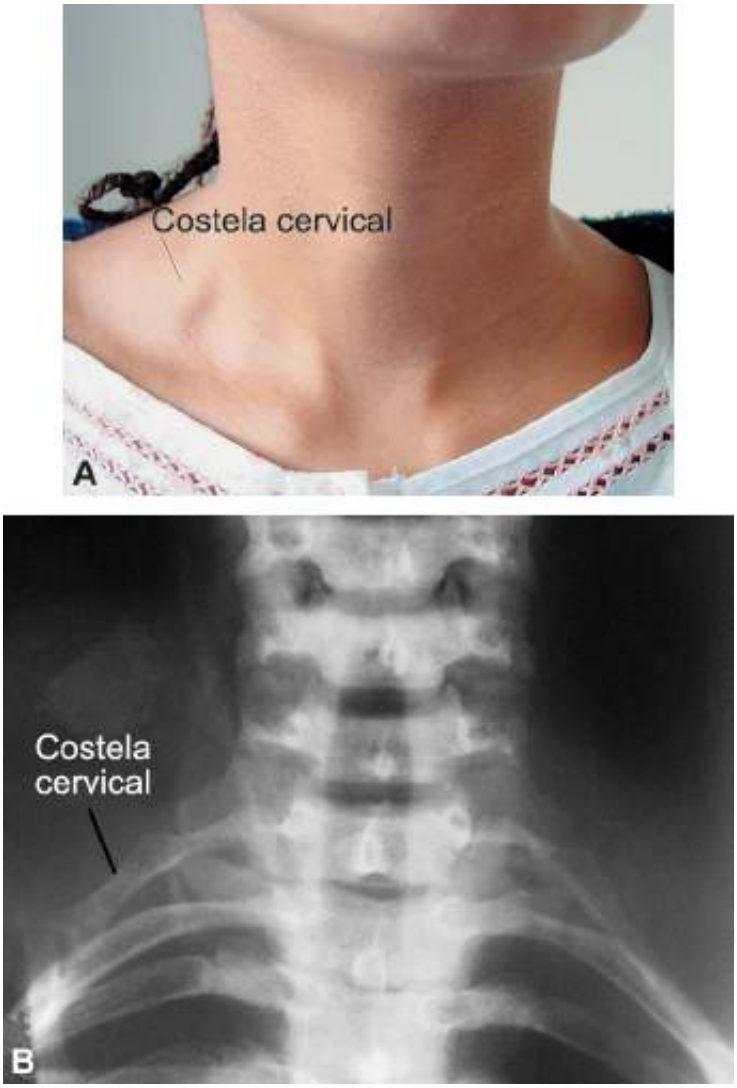

Figura 59.39 **A.** Aspecto clínico mostrando tumoração na região supraclavicular direita. **B.** Radiografia simples revelando a origem da tumoração (costela cervical).

Figura 59.40 Trombose da artéria subclávia causada por malformação clavicular (disostose clavicular).

Figura 59.41 Consequência clínica avançada de compressão de artéria subclávia no desfiladeiro torácico. A formação de um aneurisma arterial pode determinar necrose digital por mecanismo de ateroembolismo.

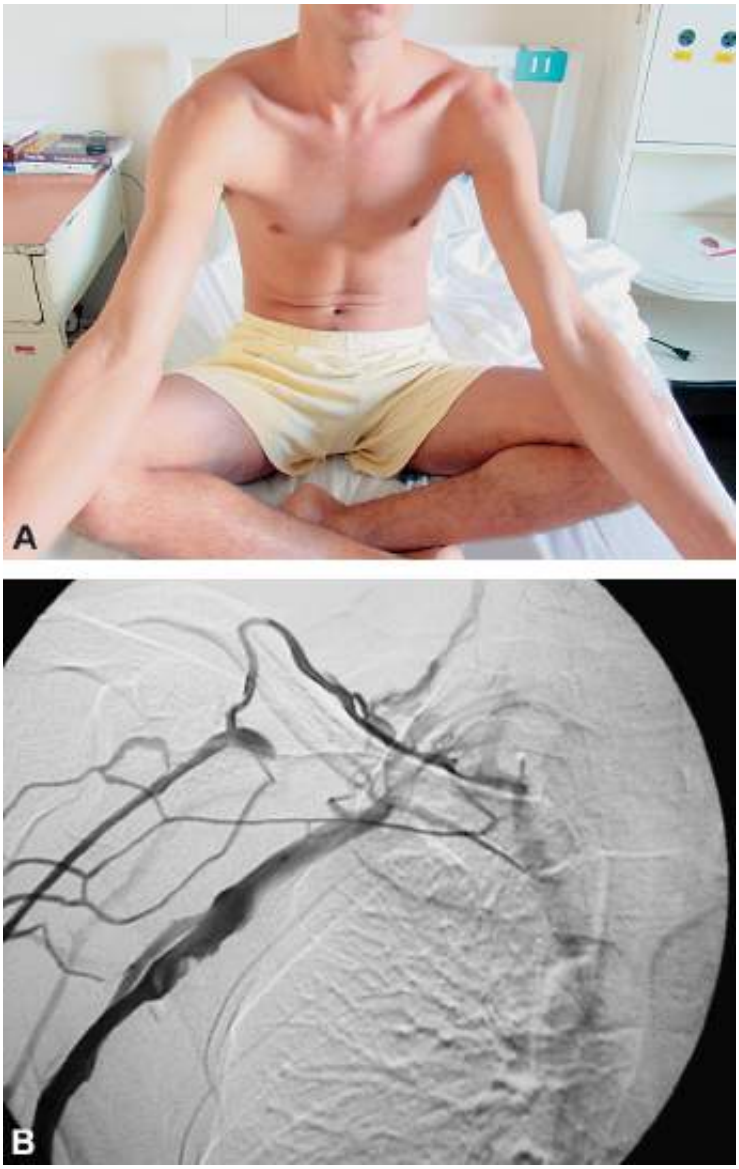

Figura 59.42 **A.** Edema do membro superior direito secundário à trombose venosa por compressão costoclavicular. **B.** A flebografia revela obstrução da veia subclávia.

A forma neurogênica da síndrome do desfiladeiro torácico é a forma mais comum. Existem duas formas neurogênicas: a verdadeira e a inespecífica.

A forma neurogênica verdadeira é rara, geralmente unilateral, com predomínio em crianças e mulheres jovens. Está associada a costela cervical, primeira costela rudimentar ou com um processo transverso aumentado (C_7). Predomina a compressão das fibras proximais do tronco inferior do plexo, com sintomas predominantemente motores, a saber, fraqueza da mão e antebraço, atrofia da musculatura, em especial da eminência tênar (Figura 59.43). O exame clínico demonstra fraqueza da mão e déficit de sensibilidade no trajeto de T_1 (axila e face anterior do antebraço). A eletroneuromiografia revela aqui comprometimento específico da área inervada pelo tronco inferior do plexo.[9]

A forma neurológica inespecífica também é mais frequente em mulheres, acometendo adultos e sendo geralmente bilateral. Trauma agudo levando a hiperextensão do pescoço (síndrome da chicotada) ou trauma repetitivo (o trauma causaria a lesão dos músculos escalenos com inflamação, fibrose e/ou hipertrofia, desencadeando o processo)[14] provoca os sintomas em pacientes com fatores predisponentes, como alterações ósseas (costela cervical, apófise transversa de C_7 aumentada, ombros caídos, com redução do espaço costoclavicular) ou, de modo muito mais frequente, bandas musculofibróticas na área do desfiladeiro (tanto em estudos de necropsia como em procedimentos cirúrgicos, várias formas de bandas foram descritas: banda unindo uma costela cervical incompleta com a primeira costela, banda unindo a apófise transversa de C_7 à primeira costela, banda que se origina no colo do primeira costela e termina junto ao tubérculo de inserção do músculo escaleno anterior, banda muscular entre os músculos escaleno anterior e médio, músculo escaleno mínimo, que tem origem nas vértebras cervicais inferiores, situa-se entre a artéria subclávia e o plexo braquial e insere-se na primeira costela, direta fusão das

fibras do músculo escaleno anterior no plexo braquial, desenvolvimento anormal da parte superior do músculo escaleno anterior, separando os troncos do plexo e finalmente, espesso ligamento imediatamente posterior ao músculo escaleno anterior). Dois tipos clínicos podem ser diferenciados na forma inespecífica. O primeiro é a compressão de raízes inferiores, que é a mais comum (80%). A dor e parestesia são referidas no pescoço, face interna do braço, antebraço e no quarto e quinto dedos da mão. O segundo é a compressão das raízes superiores. A dor e parestesia ocorrem no ombro, parede anterior e posterior do tórax, pescoço e cabeça (cefaleia occipital), irradiando-se para a face lateral do braço e antebraço.[9] Na forma inespecífica, os achados eletroneuromiográficos não são conclusivos, pois as compressões são intermitentes (não se veem atrofias graves como na forma verdadeira), as radiografias de pescoço podem mostrar as alterações ósseas, que são raras, sendo o diagnóstico eminentemente clínico.

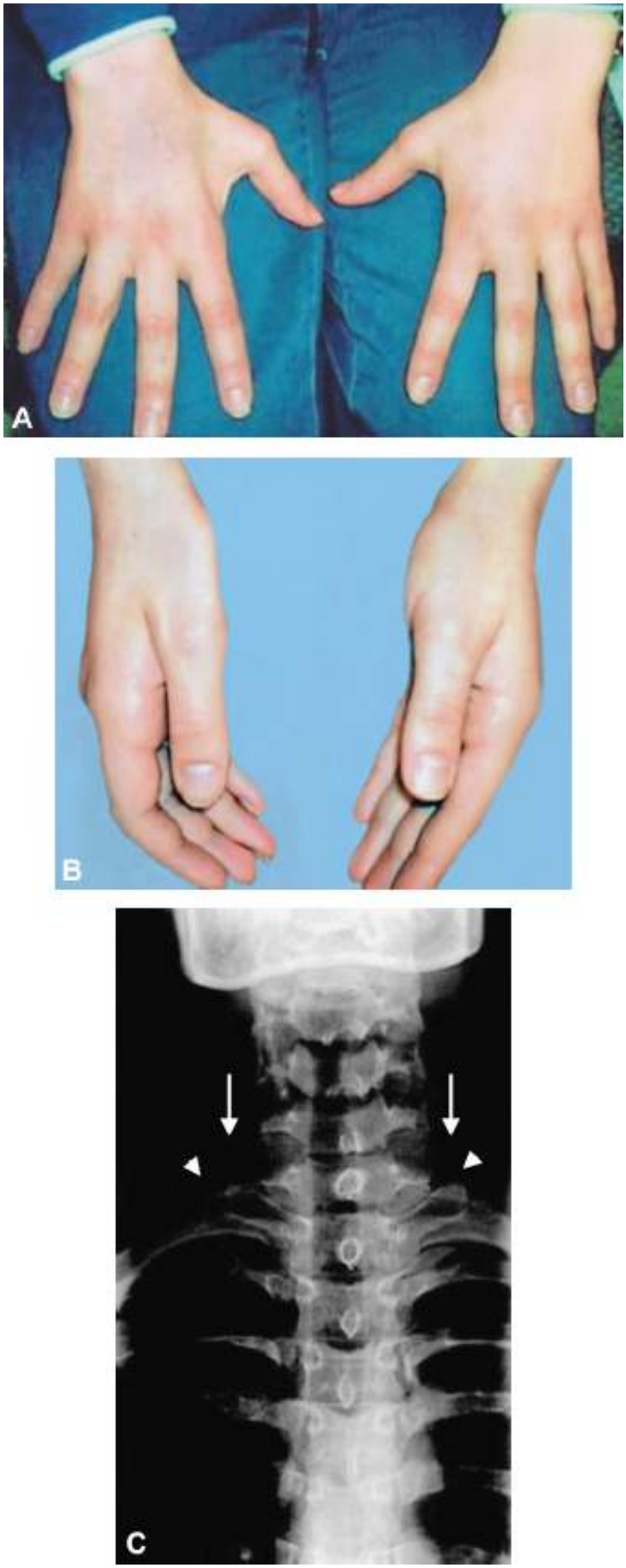

Figura 59.43 Atrofia muscular na eminência tênar causada por compressão neurológica associada a fenômenos vasomotores em decorrência de costela cervical bilateral.

A forma traumática neurovascular é rara, unilateral, afeta homens jovens e está associada a trauma direto na clavícula ou primeira costela. Dependendo da intensidade do trauma, a lesão associada da artéria, veia e plexo pode estar presente. Sequelas da própria fratura ou sequela cirúrgica (calo ósseo ou placas de fixação óssea) podem determinar compressão futura.[9]

Doenças na coluna cervical, no ombro, na musculatura cervical e nos músculos do dorso, bem como doenças

sistêmicas degenerativas devem ser cuidadosamente descartadas em pacientes com suspeita clínica da síndrome do desfiladeiro torácico. Os quadros mais problemáticos na diferenciação são: tendinite do ombro, síndrome do túnel do carpo, síndrome do túnel do cuboide ou do nervo ulnar no cotovelo, síndrome do túnel do pronador ou radial, espasmo na musculatura cervical, hérnia de disco, artrite cervical, estenose do canal espinal e lesão do plexo braquial por estiramento.

Tratamento

Anomalias ósseas encontradas casualmente, assintomáticas, não devem ser tratadas de rotina. Quando determinam lesão assintomática na artéria subclávia, o tratamento é imperativo para evitar evolução para aneurisma, com trombose e embolia distal que ameaçam o membro. As compressões vasculares sintomáticas devem ser tratadas por descompressão do desfiladeiro, optando-se pela remoção da causa identificável ou quando não, pela remoção da primeira costela torácica, que é o assoalho do espaço costoclavicular, mais a escalenectomia. Lesão endotelial, dilatação aneurismática (pós-estenótica) e trombose sintomática da artéria subclávia e axilar indicam necessidade de tratamento cirúrgico. Primeiro para a remoção da compressão em qualquer um dos espaços e segundo para revascularização do membro em risco de necrose ou com séria limitação às atividades diárias (claudicação intermitente incapacitante). Nas revascularizações da extremidade superior, os enxertos com veia autógena (veia do membro superior ou veia safena) compreendem a primeira escolha, sendo as próteses vasculares utilizadas quando não se encontram substitutos venosos no indivíduo. As angioplastias para lesões estenóticas causadas pela compressão podem ser utilizadas nas lesões segmentares que causam muitos sintomas ou em risco de trombose e oclusão. A utilização de *stents* nessa localização apresenta limitações devido à grande mobilidade e torção a que as artérias subclávias estão sujeitas (podem ocorrer migrações e fraturas de *stents*).

As opções de tratamento na forma venosa aguda, que em geral acomete jovens e potencialmente pode causar dificuldades nas atividades e retrombose venosa, são anticoagulação plena, imediata, com heparina inicialmente e manutenção da anticoagulação por 3 a 6 meses, com anticoagulante oral; ou o tratamento intervencionista, que varia de remoção cirúrgica do trombo (trombectomia venosa) à trombólise (com trombolíticos); ou as duas opções associadas e seguidas de anticoagulação prolongada. Guzzo *et al.* verificaram que a simples anticoagulação antes da retirada da primeira costela mostrou resultados semelhantes, em termos de perviedade, aos obtidos com trombólise no final de 1 ano de seguimento. Concluíram que a anticoagulação deve ser o tratamento inicial de todos os casos de síndrome de Paget-Schroetter.[15] Alguns autores preconizam a venoplastia com *stent* a seguir da trombólise ou remendo venoso seguindo a trombectomia quando existe evidência de que a veia subclávia ou axilar estão lesadas. A descompressão do desfiladeiro (espaço costoclavicular e espaço abaixo do tendão do músculo peitoral menor) é obtida com a remoção da primeira costela ou escalenectomia e/ou secção do tendão do músculo peitoral menor. A descompressão pode ser realizada imediatamente após a trombólise ou trombectomia venosa ou postergada para alguns meses depois, correndo-se o risco de retrombose, mas evitando-se o risco de hemorragia, pela alteração da hemostasia associada a heparina e fibrinolíticos utilizados. O acesso para a trombectomia venosa é feito via uma incisão infraclavicular e o acesso preferencial para remoção da primeira costela torácica, nos pacientes com a forma venosa da síndrome, é pela via transaxilar. No entanto, temos utilizado com sucesso a ressecção do primeiro arco costal por videotoracoscopia, técnica muito semelhante à utilizada por Loscertales *et al.*[16]

Na forma neurológica verdadeira existe uma estrutura comprimindo o plexo braquial, geralmente uma banda fibrosa e raramente uma estrutura óssea. Nesta forma, o tratamento clínico é ineficiente e a descompressão torna-se necessária. A remoção de uma costela cervical e uma apófise transversa muito longa associada à escalenectomia anterior e média por via supraclavicular é a melhor opção. Uma primeira costela torácica rudimentar causadora da compressão pode ser retirada por via supraclavicular ou transaxilar, dependendo da experiência do cirurgião. A escalenectomia e remoção de bandas anormais é mais fácil pela via supraclavicular, mas os adeptos da via transaxilar relatam ser possível esta via.

Por definição, na forma neurogênica inespecífica da síndrome do desfiladeiro torácico não existe uma anomalia óssea comprimindo o plexo e não existe repercussão neurológica grave que indique lesão nervosa irreversível, como atrofia muscular e evidente achado eletroneuromiográfico. Esta é a forma mais comum de apresentação clínica da síndrome e também a mais controversa. Alguns autores não acreditam nesta forma da síndrome e discordam taxativamente de qualquer proposta de tratamento cirúrgico para a afecção. Estes autores atribuem os sintomas a quadros originados a partir de doenças da coluna cervical, ombro, compressões neurológicas no túnel do carpo ou

do nervo ulnar no cotovelo ou problemas psiquiátricos. Atualmente não há dúvida quanto a uma questão. Pacientes com queixas sugestivas e enquadrados nesta forma da síndrome devem ser tratados insistentemente por meios clínicos. O tratamento clínico se baseia em uma ampla gama de opções, dependendo das características do paciente e da intensidade dos seus sintomas. Alguns necessitarão de psicoterapia e a maioria, de fisioterapia, orientada por profissionais que conhecem o tipo de afecção. Exercícios dirigidos para correção de postura, fortalecimento da cintura escapular (para melhorar a queda dos ombros), associados à correção de hábitos e até mudança de emprego, devem ser propostos. A terapia medicamentosa baseia-se na utilização de analgésicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios. Antineuríticos (gabapentina, antidepressivos tricíclicos) e ansiolíticos devem ser tentados se as primeiras medicações não surtirem efeito e com indicação precisa neurológica e psiquiátrica. Todas as tentativas devem ser utilizadas por pelo menos 6 meses. A ausência de melhora ou piora do quadro, afastando as causas de diagnóstico diferencial, tende a confirmar uma forma neurogênica inespecífica de difícil controle e para esses pacientes propostas de descompressão cirúrgica podem ser oferecidas.

O tratamento cirúrgico nos dias atuais, após uma era de inúmeras propostas de solução da afecção, é exceção, pois acarreta risco de lesão neurológica, lesão inadvertida de veia e artéria subclávia, pneumotórax e índices de recidiva importantes (20%), particularmente quando é feito o seguimento a longo prazo.[17] Além desses problemas, uma corrente acredita que o quadro pode ser autolimitado e os sintomas desaparecem após alguns anos, pois, se isso não ocorresse, existiria uma legião imensa de pacientes com paralisia dos membros superiores por lesão neurológica crônica e isto não ocorre.

A proposta de tratamento cirúrgico mais simples e com menor número de complicações é a escalenectomia anterior que é geralmente associada a escalenectomia média. Com esta manobra, o triângulo interescalênico é ampliado, explora-se a presença de bandas fibromusculares anormais e a secção muscular tende a abaixar a primeira costela, ampliando o espaço costoclavicular. Esse procedimento é realizado pela via supraclavicular.[4] Em virtude das recidivas dos sintomas com este procedimento, foi proposta a ressecção da primeira costela, por ser esta o assoalho do espaço costoclavicular e onde se inserem os músculos escaleno anterior e médio. Portanto, necessariamente os escalenos são seccionados e o espaço é ampliado pela remoção de um dos seus limites. A ressecção da primeira costela foi proposta inicialmente pela via supraclavicular[6] e com o tempo, pela via posterior (paraescapular), via transaxilar e infraclavicular. Rapidamente, a via transaxilar tornou-se a via preferencial e praticada extensamente nas décadas de 1960, 1970 e 1980. Nos últimos anos, novamente a técnica pela via supraclavicular foi enaltecida, pois permite, com apenas uma incisão, a ampla escalenectomia anterior e média associadas e também a remoção das bandas fibróticas.[18]

Alguns autores propõem uma conduta cirúrgica seletiva, dependendo da natureza dos sintomas neurológicos dos pacientes. Se a sintomatologia é mista, com evidência de compressão das raízes superiores e inferiores ou somente compressão das raízes inferiores, a ressecção da primeira costela, mais a escalenectomia é feita pela via transaxilar. Se a compressão ocorre nas raízes superiores, somente a escalenectomia é feita pela via supraclavicular.

Mais controvérsias se observam no tratamento cirúrgico dessa modalidade da síndrome, quando se comparam as duas vias mais utilizadas e se constatam semelhanças nos resultados. Além desse fato, em maior número de séries estudadas, os próprios autores consideram seus resultados excelentes e bons em até 90% dos pacientes. Análises recentes são mais pessimistas e indicam melhora em 65% dos pacientes,[18] ao passo que quando a avaliação é feita, independentemente, por grupos de neurologistas que não estavam envolvidos no tratamento inicial, 7% dos pacientes têm resolução total do quadro, 27% melhoram muito, 40% melhoram muito pouco, 13% não mudam o *status* e 13% pioram. Estes resultados tendem a piorar com o tempo de evolução e a se equilibrar com o tratamento clínico.

A cautela deve ser enfatizada no tratamento de todas as formas da síndrome do desfiladeiro torácico. O tratamento clínico na forma arterial, quando já está estabelecida uma lesão arterial, pode ser catastrófico, pois a trombose-embolização pode resultar em necrose irreversível, com a perda de dedos ou da mão. Do mesmo modo, o tratamento cirúrgico intempestivo da forma neurológica pode transformar um paciente, com queixas moderadas, em um incapacitado devido às sequelas do tratamento. O ponto fundamental parece ser, em princípio, o diagnóstico diferencial e a seguir classificar adequadamente cada paciente na forma da síndrome. Com essas premissas, uma adequada relação médico-paciente-família e abordagem multidisciplinar podem-se obter os melhores resultados no tratamento destes pacientes.

Pé Diabético

Raul Ignácio Rojas Martinez e Paulo Kauffman

Considerações gerais

No diabético, em particular, o pé torna-se extremamente vulnerável, pois a neuropatia periférica associada à arteriopatia favorece o aparecimento de lesões tróficas que habitualmente se infectam, pondo em risco não somente a viabilidade do membro afetado, mas também a própria vida do paciente. Essas alterações nos pés caracterizam o que se conhece como pé diabético; ocorrem em 1 em cada 5 diabéticos, geralmente na quinta década de vida, com evolução da doença de aproximadamente 18 anos e, apesar de a maioria apresentar diabetes tipo 2, em geral necessitam de insulina para obter bom controle da glicemia.

A prevalência de diabetes melito no mundo ocidental varia de 2 a 5%; 80 a 90% dos portadores têm diabetes do tipo 2. Nos EUA estima-se que 25% dos diabéticos apresentarão problemas nos pés, e a infecção nesse segmento e suas sequelas são as complicações que mais frequentemente determinam sua hospitalização, acarretando custos significativos, avaliados em mais de 1 bilhão de dólares por ano. O diabetes melito afeta cerca de 16 milhões de pessoas, ou seja, 6% da população, com mais de 650.000 casos novos por ano EUA, constituindo uma das principais causas de doença renal em estágio terminal, de doença cardiovascular, de cegueira, de neuropatia periférica e de amputação de membro inferior.[1]

Neuropatia diabética sintomática tem prevalência de quase 20% em insulinodependentes. No entanto, anormalidades na condução elétrica do nervo são observadas em aproximadamente 80% dos diabéticos.

Úlceras e gangrena nas extremidades inferiores incidem em aproximadamente 15% dos diabéticos idosos. O risco de amputação nos diabéticos é de cerca de 1% ao ano. Apesar de apenas 3% dos diabéticos serem amputados, 50% de todas as grandes amputações não traumáticas dos membros inferiores são realizadas em diabéticos.[1] Calcula-se que 20% desses diabéticos amputados morrem em um período máximo de 2 anos e, após 3 anos da amputação, somente cerca de 50% deles estão vivos. Pacientes diabéticos têm risco em torno de 15 a 40 vezes maior de amputação do que os não diabéticos.[1]

Consequentemente, o pé diabético constitui, sem dúvida, um grande problema de saúde pública, sendo sua assistência dispendiosa tanto para o paciente quanto para a sociedade.

Aspectos anatômicos do pé

No pé existem quatro compartimentos: *medial*, *central-plantar*, *central-profundo* e *lateral*. Como esses quatro compartimentos estão limitados por estruturas ósseas e aponeuróticas rígidas, o edema que se associa à infecção pode elevar rapidamente a pressão compartimental, resultando necrose isquêmica dos tecidos confinados. Com base nesse conhecimento anatômico, as infecções plantares podem mostrar alterações localizadas pouco acentuadas. Assim, um paciente com tumefação discreta da região, mas com manifestações tóxicas sistêmicas deve ser investigado no sentido de se detectar possível infecção oculta no pé. A disseminação da infecção pode ocorrer de um compartimento para outro devido à existência de comunicações entre eles.[2]

Aspectos fisiológicos do pé

O pé, sendo o segmento corporal que mantém nosso organismo em contato com o solo, está frequentemente sujeito a trauma, necessita absorver as forças de impacto da deambulação e da corrida, ajustar-se às superfícies irregulares, proporcionar a ação de alavanca para a propulsão e acomodar as forças transversas associadas aos movimentos do joelho e dos quadris. A superfície plantar normal, com sua epiderme grossa e o coxim adiposo subcutâneo, é uma região especializada que absorve as forças de impacto da locomoção, protegendo os tecidos moles subjacentes e as estruturas ósseas. Assim, os fatores que alteram a distribuição normal das forças de locomoção ou a sensibilidade do pé, como ocorre nos diabéticos, potencializam o risco de lesão no local. Analisado sob os aspectos circulatório e neurológico, chega-se à conclusão de que o pé é um segmento dos menos favorecidos do organismo, pois se situa no ponto mais distante dos órgãos centrais, respectivamente o coração e o cérebro,

tendo consequentemente as mais longas vias arteriais, venosas e nervosas do corpo.

Fisiopatologia

O pé diabético resulta da inter-relação única e crônica de três distúrbios: vasculopatia, neuropatia e infecção.

Vasculopatia

Grande parte das complicações do diabetes deve-se a alterações na função e na estrutura dos vasos. No pé diabético existem dois tipos de vasculopatia:

- Disfunção microangiopática não oclusiva, que é única do diabetes, acometendo os capilares e as arteríolas da retina, rins e nervos periféricos
- Macroangiopatia caracterizada pelas lesões ateroscleróticas das artérias coronárias e periféricas, morfologicamente similares aos dos pacientes não diabéticos, porém de aparecimento mais precoce, evolução mais rápida e distribuição diferente.

Microangiopatia

A retinopatia é a complicação microvascular mais frequente e característica dos diabetes. Existe correlação entre o desenvolvimento da retinopatia e a duração do diabetes, o mesmo ocorrendo com a nefropatia e a neuropatia. Estudos têm demonstrado o retardo do desenvolvimento ou da progressão das complicações microangiopáticas, obtidas com o controle intensivo e rigoroso da glicemia, afirmando a relação direta existente entre diabetes, hiperglicemia e complicações microvasculares.[3] Estudos morfológicos e fisiológicos têm demonstrado que não existe lesão oclusiva arteriolar,[4,5] descartando a concepção errônea da "intratável" lesão oclusiva microvascular e reforçando a possibilidade de revascularização dos membros isquêmicos nos diabéticos.

A disfunção microvascular consiste em aumento da permeabilidade vascular e alteração da autorregulação e do tônus vascular. Esta microangiopatia, provavelmente, resulta de múltiplas alterações bioquímicas na presença de hiperglicemia que atuam sinergicamente para causar mudanças estruturais e funcionais em múltiplas áreas das arteríolas e capilares. Essas mudanças afetam a membrana basal, o músculo liso e, principalmente, o endotélio.[6]

Membrana basal

O espessamento da membrana basal dos capilares não reduz seu lúmen, e o fluxo sanguíneo arteriolar pode ser normal ou mesmo aumentado.[4] No rim, a glicosilação não enzimática reduz a carga elétrica na membrana basal, com transudação de albumina, aumento do mesângio e albuminúria. Aumento similar da permeabilidade vascular acontece na retina e contribui para a formação do exsudato macular. O espessamento da membrana basal impede a migração dos leucócitos e a resposta hiperêmica após uma lesão, diminuindo a capacidade de reação do pé ante uma infecção.[4]

Músculo liso

O fluxo sanguíneo total na microcirculação da pele é similar em diabéticos e não diabéticos, porém o fluxo capilar encontra-se reduzido no diabético, indicando uma distribuição alterada e isquemia funcional da pele.[5] Também existe alteração funcional do *músculo liso*, responsável pela incapacidade de vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo da microvasculatura em resposta a uma lesão. Essas alterações também afetam a *reserva vascular* dos vasos periféricos, coronários e cerebrais. Foi demonstrada diminuição da reserva vascular nos diabéticos, mesmo com angiografia coronária e cerebral normal e sem complicações macrovasculares, reforçando a existência de alteração funcional vascular precoce.[7] O risco, a gravidade e a frequência do AVC aumentam ainda mais entre diabéticos com complicações microvasculares, sugerindo que a microangiopatia introduz um fator adicional à fisiopatologia do AVC.[7]

Endotélio

O endotélio tem um papel importante no controle do tônus vasomotor e na prevenção da trombose, por meio da

síntese e liberação de substâncias, como prostaglandinas, endotelinas e óxido nítrico.[8] A *função endotelial* encontra-se alterada no diabético e os principais mecanismos responsáveis pela disfunção vascular *endotélio-dependente* são:[8]

- Alterações na via do óxido nítrico
- Produção anormal de substâncias vasoconstritoras
- Diminuição da atividade de Na^+/K^+ATPase
- Produtos finais da glicosilação avançada (AGE, do inglês, *advanced glycation end products*).

Em 1980 foi descoberta uma substância que, liberada pelo endotélio, produz vasodilatação arterial. Denominada inicialmente "fator de relaxamento derivado do endotélio", a partir de 1987 passou a ser conhecida como "óxido nítrico derivado do endotélio" (EDNO, do inglês, *endothelium-derived relaxing factor nitric oxide*), e causa o relaxamento do músculo liso arterial em resposta a acetilcolina e a outros vasodilatadores. A insulina tem efeito vasodilatador por meio da modulação da síntese e liberação de EDNO pelo endotélio. Assim, parece existir diminuição da síntese e/ou liberação do EDNO, resposta diminuída do músculo liso ao EDNO ou aumento da desativação do óxido nítrico.[9]

Há controvérsias sobre a importância dos *radicais livres* na vasculopatia diabética; sabe-se que existe aumento da produção dos radicais livres no diabético que poderia contribuir para a disfunção endotelial. Os radicais livres impedem a vasodilatação EDNO-dependente e a administração de sequestradores de radicais livres melhora esta resposta.[10] Uma fonte de radicais livres, potencialmente tratável, é a hiperlipidemia. Níveis altos de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, *very low-density lipoprotein*) são frequentes no diabetes. A hiperglicemia promove a oxidação do LDL, produzindo radicais livres que desativam o EDNO.

Os AGE são o resultado de uma irreversível e complexa reação entre glicose e proteína, e se encontram em níveis elevados no diabetes. Os AGEs impedem a ação vasodilatadora do EDNO, mas essa resposta endotélio-dependente é melhorada com a administração de inibidores de AGE. Os AGEs também diminuem a carga elétrica da membrana basal, aumentando a permeabilidade vascular.

Microangiopatia e metabolismo

No diabetes existe uma forma de isquemia tecidual metabólica relacionada com hiperglicemia. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram menor utilização de oxigênio tecidual durante os episódios agudos de hiperglicemia que parece ser devido à "shuntagem" preferencial da glicose pela via do sorbitol, em vez de fazê-lo por via glicolítica, resultando em menor produção de energia. Esse processo recebeu o nome de "pseudo-hipoxia induzida por hiperglicemia" e está associado a níveis intracelulares elevados de frutose, sorbitol e lactato. Os níveis elevados desses produtos metabólicos correlacionam-se a deterioração da função neural, esquelética e do músculo liso, assim como a maior permeabilidade capilar. Esse bloqueio da utilização do oxigênio poderia explicar por que os diabéticos, precariamente controlados, experimentam maior grau de perda tecidual que os não diabéticos após episódios isquêmicos relativamente leves. Esses achados poderiam explicar também por que os diabéticos são mais propensos a apresentar ulcerações nos pés do que os não diabéticos com tensões transcutâneas de oxigênio similares nos pés.[11] Além disso, o aumento da permeabilidade vascular resultante dessa pseudo-hipoxia poderia acelerar a aterogênese por permitir o acesso subendotelial das proteínas e lipídios aterogênicos. Assim, o controle da hiperglicemia pode ser importante tanto no tratamento quanto na cicatrização das lesões do pé diabético.

A hiperglicemia é tóxica para o tecido cerebral infartado, aumentando a gravidade do acidente vascular cerebral. A hiperglicemia isolada causa diminuição do fluxo sanguíneo e alteração da resposta vasodilatadora cerebral. Este efeito pode ser abolido com a retirada do endotélio, sugerindo um mecanismo endotélio-dependente e óxido nítrico-dependente.[12] Múltiplas alterações metabólicas também contribuem para piorar a evolução do episódio isquêmico na vigência da hiperglicemia. O metabolismo anaeróbico da glicose durante a isquemia produz lactato e AGEs que se acumulam no cérebro, diminuindo o pH intracelular, o que resulta em morte celular.[12]

Neuropatia e microangiopatia

A microangiopatia também tem participação na patogênese da neuropatia diabética. A hiperglicemia induz a conversão de glicose a sorbitol pelo aumento da atividade da aldolase redutase, que impede a captação de

mioinositol pela célula. A diminuição de mioinositol determina diminuição da atividade de $Na^+/K^+ATPase$ que resulta em perda da condução elétrica pelo neurônio.[13]

Existe relação entre neuropatia, microangiopatia e os distúrbios metabólicos do diabetes. Inibidores do EDNO também diminuem a atividade de $Na^+/K^+ATPase$ que determinam a diminuição da condução elétrica neural. Essas disfunções são devidas à diminuição do óxido nítrico e se correlacionam com o achado de níveis reduzidos de óxido nítrico sintetase em pacientes com neuropatia diabética. Há também hipoxia neural como resultado da diminuição da irrigação endoneural, aumento da resistência vascular e diminuição da produção de óxido nítrico.[14]

Macroangiopatia

A doença aterosclerótica no diabético é a mesma dos não diabéticos, porém, manifesta-se em idade mais precoce e tende a acometer vasos periféricos mais distais e menores, geralmente abaixo da região poplítea. A macroangiopatia potencializa a isquemia neural, demonstrando que a revascularização do membro pode estacionar ou retardar a progressão da neuropatia.[15]

Neuropatia

O diabetes altera o reflexo axônico. A lesão estimula as fibras tipo C nociceptivas, que levam o estímulo para a medula espinal (ortodrômico). O reflexo axônico estimula a secreção de várias substâncias ativas, como a substância P e o peptídio calcitonina gene-similar que direta ou indiretamente (pela liberação da histamina pelo mastócito) promovem vasodilatação e aumentam a permeabilidade capilar. Esta resposta vasodilatadora neurogênica encontra-se alterada no diabetes, diminuindo a resposta hiperêmica sob condições de lesão e inflamação.

É provável que o ácido linoleico, um precursor das prostaglandinas, tenha um papel na patogênese da neuropatia. Estudos multicêntricos demonstraram que o tratamento com prostaglandina E1 ou com altas doses de ácido gamalinoleico estabiliza e ocasionalmente produz certa melhora na polineuropatia diabética leve.[16,17] Também existe evidência de que um subgrupo de pacientes neuropáticos com neuropatia compressiva concomitante possa se beneficiar com a descompressão cirúrgica.[18]

Independentemente de as manifestações neurológicas decorrerem de neuropatia distal progressiva ou compressiva focal, o resultado final é menor sensibilidade plantar, atrofia dos músculos intrínsecos do pé e ausência de respostas glandulares e vasomotoras autônomas.

Manifestações clínicas

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica favorece o aparecimento de lesões que muitas vezes não são reconhecidas pelo paciente e potencializam o risco de infecções. Presente em 50 a 60% dos diabéticos e em mais de 80% deles que apresentam lesões, a neuropatia mostra uma relação direta com as lesões tróficas no pé.

A incidência de neuropatia aumenta com a duração do diabetes e constitui, talvez, o fator de risco mais importante e de difícil tratamento da doença, podendo ser controlada e retardar sua progressão com bom controle glicêmico. O comprometimento do nervo periférico pode afetar as fibras sensitivas, motoras e autonômicas e, frequentemente, é bilateral e simétrico. Costuma ser um processo lento, podendo se manifestar, de início, por câibras noturnas e parestesias, evoluindo posteriormente para perda da sensibilidade superficial, profunda e dos reflexos tendinosos. A neuropatia diabética pode ser focal ou difusa, e, nessa última, se incluem três tipos: sensitiva, motora e autonômica.

Neuropatia sensitiva

O diabético perde a sensibilidade do pé e a capacidade de reagir a traumas químicos, térmicos ou mecânicos, permitindo a progressão de infecções. Concomitantemente, ocorre perda da sensação vibratória. O chamado mal perfurante plantar ou úlcera neurotrófica plantar, por ser indolor, continua a ser traumatizado na deambulação, ampliando-se e terminando por apresentar infecção. Essa lesão é habitualmente vista em extremidades com boa perfusão e com pulsações arteriais normais e pode, também, ter origem em calosidades que se formam em pontos de pressão na região plantar (Figura 59.44).

Figura 59.44 Pé neuropático com alterações estruturais acentuadas e úlceras neurotróficas plantares.

Por outro lado, a neuropatia sensitiva pode, em alguns casos, cursar com dor e parestesias. Quando há dor, ela é geralmente intensa e predominantemente noturna, tendo muitas vezes caráter de queimação e melhorando com o caminhar, diferentemente da dor de insuficiência arterial. Pode, também, existir hiperestesia cutânea no pé e na perna, que faz com que o paciente não tolere um simples toque ou o roçar da roupa ou lençol nessas regiões.

Neuropatia motora

Há perda de força e ulterior atrofia dos músculos intrínsecos (lumbricais e interósseos) do pé que estabilizam os dedos, produzindo desequilíbrios tendinosos e resultando em deformidades ósseas, dedos em martelo, com proeminência das cabeças dos metatarsianos e do calcâneo. As articulações comprometidas apresentam-se aumentadas de volume e indolores e o pé torna-se edemaciado, mais curto e mais largo e o arco longitudinal desaba (Figura 59.45). Essas alterações acabam evoluindo para a chamada *neuroartropatia de Charcot* com queda do arco plantar e deslocamentos ósseos que expõem as cabeças dos metatarsos a traumatismos excessivos e desviam a região do pé responsável pela sustentação de uma área protegida para uma área desprotegida da superfície plantar, criando rearranjos ósseos e vários novos pontos de pressão sujeitos a lesões de estresse mecânico repetitivo, com risco de formar calosidades que posteriormente inflamam e ulceram.

Neuropatia autonômica

Há diminuição na produção de suor, ficando, então, a pele seca, hiperqueratótica, com tendência a fissuras que oferecem uma porta de entrada às bactérias. A perda do tônus simpático diminui a resistência dos pequenos vasos da pele e promove abertura das comunicações arteriovenosas, determinando venodilatação, insuficiência venosa e edema que facilitam a infecção. A anidrose do pé costuma ser quente apesar de, muitas vezes, haver obstruções arteriais e ausência de pulsos distais, caracterizando um pé autossimpatectomizado.

Vasculopatia periférica

A doença arterial periférica ocorre em mais de 50% dos diabéticos com 10 a 15 anos da doença. Em diabéticos que haviam sido diagnosticados há menos de 1 ano, constatou-se que 2% apresentavam calcificações arteriais nos membros inferiores, evidenciadas nas radiografias simples e em 13% um ou mais pulsos podais estavam ausentes. A insuficiência arterial está presente em 60% dos pacientes que apresentam úlceras de difícil cicatrização e em 46% daqueles submetidos à amputação. A isquemia favorece a infecção pela diminuição do fluxo sanguíneo e da oxigenação dos tecidos, enfraquecendo as defesas locais e dificultando a cicatrização (Figura 59.46).

Diagnóstico

Inicia-se pelo exame físico cuidadoso do pé, observando-se coloração da pele e aspecto dos fâneros, presença de deformidades ósseas e articulares, fissuras cutâneas, edema, calosidades e úlceras. As pulsações arteriais devem ser verificadas, assim como a temperatura e umidade da pele. A avaliação neurológica deve incluir sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, além da sensibilidade vibratória e dos reflexos tendinosos.

Figura 59.45 Pé neuropático com queda do arco plantar e dedos "em martelo".

Figura 59.46 Pé neuropático e isquêmico notando-se pele seca e descamativa e necrose de quinto dedo.

Necroses cutâneas localizadas decorrentes da microangiopatia evoluem para lesões ulceradas, as chamadas úlceras microangiopáticas, que são muito dolorosas, localizando-se, geralmente, na face lateral ou posterior do terço inferior da perna, no dorso do pé (Figura 59.47) ou nas regiões maleolares; a infecção dessas lesões tende a ampliar a área de necrose cutânea.

Devido à nossa situação socioeconômica, em muitos pacientes, a falta de cuidados e higiene do pé e o uso de sapatos inadequados representam importantes fatores que facilitam o surgimento de infecções que variam de micoses locais da unha até lesões necróticas extensas que ameaçam a viabilidade do membro ou inclusive a vida (Figura 59.48). O diagnóstico precoce e o tratamento definitivo podem ser retardados em virtude da alteração da sensibilidade no pé, da visão precária do paciente decorrente da retinopatia ou da falha do médico em diagnosticar com exatidão a extensão do processo infeccioso. Como o surgimento de infecção costuma ser multifatorial, todo diabético com infecção no pé deve ser avaliado para a possível presença de doença vascular e/ou neurológica. Deve-se avaliar se a pele do pé se apresenta seca, escamosa e rachada, observando se há atrofia do dorso do pé, fissuras plantares, entre os dedos, unhas grossas e descoloridas pela micose e calos que necessitem debridamento. A infecção é geralmente causada por quebra da barreira cutânea. Os sinais clássicos de infecção (calor, rubor, dor, induração, secreção) nem sempre estão presentes devido a neuropatia e microangiopatia, devendo assim ser considerado pé diabético infectado quando há, no mínimo, dois sintomas ou sinais (Figura 59.49).[19] Sinais sistêmicos como febre, calafrio e leucocitose e, sinais locais, como eritema, induração e edema podem estar ausentes em mais de dois terços das lesões infectadas no pé e nesses casos a hiperglicemia costuma ser a única alteração presente.[19] Recentes estudos têm demonstrado que marcadores inflamatórios como a hemossedimentação,

a proteína C reativa e a procalcitonina tem boa acuracia para diagnosticar infecções subclínicas, como indicadores de falha terapêutica, ou para determinar que a infecção esteja resolvida.[19]

Figura 59.47 Úlcera isquêmica microangiopática no dorso do pé.

Figura 59.49 Infecção plantar em pé isquêmico com necrose de quarto dedo.

As infecções são em geral mais extensas do que demonstram os sinais e sintomas; portanto, é necessário fazer um exame completo das áreas suspeitas e, inclusive, debridando as crostas das lesões no intuito de avaliar a verdadeira extensão da infecção.[19]

Quando há úlceras plantares, torna-se necessário avaliar sua profundidade, empregando-se haste metálica romba e estéril; se eventualmente ela se estender até o plano ósseo, a suspeita de osteomielite deve ser valorizada, pois ela está presente em até 70% das úlceras de aparência benigna. Seu diagnóstico pode ser concretizado por radiografia simples do pé que, em caso positivo, mostrará erosões ósseas. É preciso ressaltar que nem sempre a radiografia inicial é suficiente para mostrar as alterações ósseas, sendo necessária sua repetição 2 semanas após, quando, então, as lesões erosivas podem estar mais evidentes. Outros métodos auxiliares de diagnóstico da osteomielite podem ser úteis, particularmente a RM que é o exame mais acurado para diagnosticar osteomielite, além de poder revelar a presença de abscessos. Se a ressonância não estiver disponível ou houver contraindicação ao seu emprego, pode-se utilizar o mapeamento ósseo com tecnécio ou índio radioativos ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) que são dispendiosos e com resultados ainda não bem estabelecidos. As infecções são, em geral, polimicrobianas e a cultura da secreção com antibiograma é útil para orientar adequada terapêutica antibiótica.

A determinação do índice tornozelo-braço (ITB) pode ser útil para avaliar funcionalmente a circulação arterial. Um ITB < 0,45 no diabético sugere que a ferida será de difícil cicatrização. Porém, a calcinose arterial da média é frequente, resultando em artérias não compressíveis e com pressões sistólicas altas. Este achado é mais frequente nos diabéticos insulinodependentes de longa duração, predominando nos vasos tibiais e plantares, poupando, habitualmente, os vasos digitais. Um ITB > 1,0 sugere calcificação arterial, tornando-se, então, necessário recorrer a medidas de pressão nos pododáctilos (PPD), onde as artérias apresentam menos calcificação, ou pressão

transcutânea de oxigênio ($TcPO_2$). A pressão sistólica no pododáctilo < 30 mmHg aumenta o risco de amputação. A determinação da PPD tem se mostrado útil em pacientes com obstrução combinada poplíteo-distal e, ainda, nas oclusões de artérias do pé, permitindo selecionar pacientes para tratamento cirúrgico precoce, sem que se alongue um tratamento conservador sem perspectiva de sucesso. Uma limitação da PPD é a proximidade da úlcera com o manguito. A $TcPO_2$ < 30 mmHg sugere difícil cicatrização, porém tem limitações de custo, de padronização dos aparelhos e uma grande variação de resultados, fornecendo, às vezes, valores mais altos do que em pacientes não diabéticos.

Figura 59.48 Pé isquêmico com necrose extensa.

O estudo angiográfico, por meio da arteriografia convencional ou de angiotomografia ou angiorressonância, constitui o método mais adequado para se verificar a extensão da doença arterial e o grau de desenvolvimento da circulação colateral, possibilitando a avaliação da circulação distal com vistas a uma possível revascularização do membro. Deve ser realizada nos pacientes em que há indicação para a restauração arterial a fim de que possa fazer um planejamento cirúrgico prévio. É importante saber que frequentemente as artérias do pé permanecem permeáveis, mesmo com a oclusão das artérias femorais ou tibiais. Assim, é fundamental que o estudo angiográfico inclua as artérias do pé. Esse estudo, em presença de quadro séptico, deve ser retardado até que o processo infeccioso esteja controlado por antibióticos e drenagem. Devido ao potencial nefrotóxico do meio de contraste angiográfico, deve-se vigiar sempre a função renal, muitas vezes comprometida nos diabéticos.

Tratamento

Deve ser agressivo, precoce e sistemático para poder prevenir complicações e, assim, reduzir a necessidade de amputação. A terapêutica se baseia em três metas:

- Rápido controle da *infecção* é a principal prioridade
- Avaliação da *perfusão* e tratamento da isquemia, uma vez tratada a infecção ativa
- *Procedimentos secundários* como debridamentos, amputações, artroplastias, osteotomias e enxertos cutâneos ou miocutâneos podem ser realizados no pé totalmente revascularizado e livre de infecção.

Infecções

A maioria das infecções é polimicrobiana, sendo os patógenos mais comuns *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*; são também comuns os anaeróbios e bacilos gram.[19] A maioria das infecções leves é causada por *S. aureus* e *Streptococcus* sp., ao passo que as infecções moderadas e graves tendem a ser polimicrobianas. As úlceras crônicas frequentemente são infetadas por gram, notadamente *Pseudomonas*. Bactérias multirresistentes

(*Staphylococcus* e *Pseudomonas*) têm se desenvolvido, tornando-se um problema cada vez mais frequente e preocupante.[19] O objetivo de qualquer procedimento cirúrgico no pé insensível ou neuroisquêmico baseia-se na remoção de todo tecido não funcional, necrótico e/ou infectado, preservando, o máximo possível, as estruturas funcionais do pé. Procedimentos urgentes no tratamento do pé diabético devem visar ao controle primário do processo infeccioso, identificação do agente causador da infecção e preparo do local para uma intervenção definitiva em um segundo tempo, quando necessário. Os debridamentos devem ser amplos. Não se deve manter tecidos e estruturas ósseas que, após a cicatrização, não possam promover uma unidade de apoio minimamente funcional e estável para a deambulação do paciente com neuropatia periférica.

Foram descritas algumas classificações das lesões infectadas de modo a se instituir a melhor forma de tratamento, se ambulatorial ou hospitalar; se com antibiótico oral ou parenteral etc.

Wagner classificou as lesões, de acordo com a quantidade e qualidade dos tecidos afetados, nos seguintes graus:[20]

- Grau 0: pele intacta com proeminência óssea ou calosidades (em risco para ulceração)
- Grau 1: úlcera restrita a pele, superficial
- Grau 2: úlcera profunda envolvendo tendão, osso e articulações
- Grau 3: abscesso ou osteomielite
- Grau 4: gangrena localizada de dedos ou antepé
- Grau 5: gangrena envolvendo a maior parte do pé, sem possibilidade de salvamento do mesmo.

Devido às alterações vasculares e da imunidade, o antibiótico a ser utilizado deve ser preferencialmente bactericida e em altas doses.

Nas infecções leves e superficiais, com debridamentos mínimos e sem sinais sistêmicos de infecção, recomenda-se antibiótico oral: *clindamicina* ou *cefalexina*. Ainda que clindamicina apresente melhor cobertura para anaeróbios, pode-se associar cefalexina + metronidazol. Caso não se observe melhora em 48 a 72 h, deve-se instituir antibiótico por via parenteral.

Nas infecções mais graves, com celulite e/ou osteomielite, a indicação são as fluoroquinolonas por via oral (ou iniciar com parenteral). *Ciprofloxacino* ou *levofloxacino* associados a metronidazol ou clindamicina também constituem esquema adequado.

Se houver infecção sistêmica, o antibiótico deverá ser ministrado por via parenteral. Nas infecções de partes moles, o antibiótico oral deverá ser mantido por 2 a 3 semanas e, no caso de osteomielite, por 4 a 6 semanas.

Para *terapia parenteral* uma cefalosporina de segunda ou terceira geração é a primeira escolha. Os antibióticos parenterais adequados são: cefoxitina, ceftizoxima, imipeném-cilastatina, ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, aztreonam, vancomicina/levofloxacino + clindamicina/metronidazol. Os aminoglicosídios têm sido evitados devido à predisposição dos diabéticos a disfunções renais e pouca eficácia desses medicamentos em tecidos mal vascularizados. Após o período inicial de tratamento parenteral, com a melhora clínica da inflamação e dos marcadores inflamatórios, pode-se passar para a administração oral do antibiótico.

Neuropatia periférica

O tratamento da neuropatia diabética periférica ainda é desanimador. A prevalência da neuropatia sintomática varia de 15 a 25% com incidência anual de 2% e, mesmo assim, sabe-se que a ausência de sintomas não afasta sua presença. Por isso, o exame neurológico é fundamental para sua confirmação e tratamento. A abordagem terapêutica pode ser dividida em quatro grandes atitudes, aplicáveis simultaneamente:

- Controle metabólico rígido: o papel da hiperglicemia no desenvolvimento da neuropatia justifica toda tentativa de normalizar a glicemia, para prevenir e melhorar as complicações da neuropatia. Estudos que realizaram um controle rígido da glicemia, às vezes até com infusão contínua de insulina, demonstraram melhora das manifestações somáticas da neuropatia, como na velocidade de condução motora e sensitiva e no controle da dor. Na neuropatia autonômica, o controle glicêmico e lipêmico tem se mostrado menos benéfico
- Terapêutica etiológica
    - Inibidores da aldolase-redutase: a neuropatia diabética resulta do efeito a longo prazo da hiperglicemia, da alta concentração de sorbitol e outras anormalidades metabólicas dentro do nervo. Os inibidores da aldolase-

redutase diminuem a concentração de sorbitol dentro do nervo, aumentam a regeneração de fibras nervosas, melhoram a condução nervosa e diminuem as parestesias e a dor. A redução da dor é um parâmetro inadequado do sucesso terapêutico, pois a dor pode diminuir conforme a neuropatia progride e pode aumentar, paradoxalmente, conforme vai ocorrendo a regeneração do nervo. O benefício desses inibidores pode ser observado a longo prazo e mais bem determinado nos estados iniciais e intermediários da neuropatia, quando se tem somente alteração de velocidade de condução nervosa e/ou sintomas neurológicos recentes. Se o paciente já apresenta anestesia, cãibras, úlceras, e deformação de Charcot, os nervos estão muito afetados e destruídos, a melhora que se espera é mínima. Entre os inibidores da aldolase-redutase mais conhecidos temos o tolrestast e o zopolrestast. Os inconvenientes desses medicamentos são a ocasional elevação das enzimas hepáticas e a deterioração da melhora obtida com tratamento após sua interrupção. As complicações tardias e o alcance terapêutico desses inibidores ainda necessitam ser mais bem esclarecidos

  - Inibidor da fosfodiesterase: o cilostazol tem demonstrado, em estudos experimentais, efeito benéfico na neuropatia diabética, restaurando alterações morfológicas e funcionais dos nervos periféricos, por aumentar a atividade da bomba Na^+/K^+ATPase e a produção de AMP cíclico e óxido nítrico nos nervos[21]
  - Outros fármacos em experimentação: incluem inibidores de AGEs (aminoguanidina, desferroxamina), ácido gamalinoleico, ácido alfalipoico e beraprosta, um análogo da prostaciclina

- Terapêutica neurotrófica[22]
  - Gangliosídeos: encontram-se normalmente na membrana neuronal e estão relacionados com os receptores dos neurotransmisores. Estudos em animais sugerem que eles aumentem as comunicações axônicas, estimulando a rápida reinervação. Estudos em pacientes somente mostraram discreta melhora na velocidade de condução nervosa
  - Vitaminoterapia: o uso das vitaminas "antineuríticas", tiamina, piridoxina e B_{12}, e de doses elevadas de vitaminas C e E é inadequado e ineficaz, pois a neuropatia diabética não é carencial. Não existem dados experimentais ou clínicos que justifiquem seu uso
  - Neurotrofinas: a utilização, em animais, de fator de crescimento do nervo e fator de crescimento *insulin-like* tem mostrado resultados encorajadores[23]
- Terapêutica sintomática
  - Da dor: pode ser dividida em dois grupos: o controle metabólico rígido e o tratamento medicamentoso, sendo o primeiro o mais importante. O controle da glicemia deve ser feito com insulina, ainda em diabéticos não insulinodependentes, pois a glicemia modula a resposta dos receptores opiáceos, aumentando o limiar doloroso e a tolerância à dor. No tratamento medicamentoso[22] é recomendado o uso de analgésicos simples como: ácido acetilsalicílico, paracetamol, paracetamol/codeína, tramadol combinados com antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina e nortriptilina. Uma segunda linha de tratamento inclui os anticonvulsivantes como a carbamazepina. A gabapentina e o topiramato, novos fármacos anticonvulsivantes com baixa toxicidade e efeitos colaterais menos acentuados do que os antidepressivos tricíclicos, têm mostrado resultados promissores. Nos casos resistentes ou com muito desconforto durante a noite, podemos adicionar fenotiazinas como cloridrato de promazina ou flufenazina; ou benzodiazepinas como diazepam ou bromazepam. A capsaicina e o opsite podem ser aplicados topicamente nas extremidades com dores em queimação ou disestésicas. A acupuntura e a estimulação medular têm surgido como complementos ao tratamento da dor
  - Da gastroparesia: o objetivo da terapêutica é acelerar o esvaziamento do estômago. A metoclopramida e a domperidona têm demonstrado serem úteis, mas sua eficácia diminui com o tempo. Cisaprida é medicamento de maior eficácia
  - Da bexiga neurogênica: o esvaziamento da bexiga deve ser estimulado para reduzir o risco de infecção urinária. A reeducação do paciente, orientado a urinar pelo menos a cada 4 h e comprimindo a bexiga no término do ato miccional, seja com os músculos abdominais ou com ambas mãos, diminui o risco citado
  - Da disfunção erétil: pode-se conseguir ereção com injeções intracavernosas de papaverina, fentolamina ou prostaglandina E1; essa última existe também na forma de supositório intrauretral. Por via oral temos sildenafila. Alguns pacientes, para se adaptarem melhor a essa situação, preferem o implante de próteses penianas, semirrígidas ou infláveis.

Revascularização arterial

A combinação de neuropatia com microangiopatia resulta em um pé comprometido que, apesar de apresentar isquemia moderada, pode evoluir para a formação de úlcera. Desse fato, pode-se concluir que:[24]

- Todo pé diabético deve ser cuidadosamente avaliado em relação ao componente isquêmico
- Correção de isquemia, ainda que moderada, acelera a cicatrização das úlceras
- Sempre que possível, a revascularização deve ser tentada.

Estudo angiográfico completo é importante para definir o tipo de revascularização, seja cirúrgico ou endovascular, ou muitas vezes uma combinação de ambos.

A maioria dessas intervenções, devido ao padrão de oclusões arteriais mais distais no diabético, consiste em restaurações arteriais realizadas em artérias de perna ou, mesmo, do pé. É preciso notar que a artéria dorsal do pé, com frequência, se mantém pérvia no diabético, mesmo quando não visualizada no exame arteriográfico; o enxerto com veia autóloga para essa artéria tem se mostrado efetivo e deve ser utilizado na eventualidade de não haver outro vaso que tenha continuidade no pé. A angioplastia vem ganhando terreno no arsenal terapêutico da isquemia crítica no diabético com a finalidade de salvamento de membro, sendo considerada por alguns autores a primeira opção de tratamento desses pacientes.[25]

Medidas profiláticas conservadoras e cirúrgicas

As deformações da arquitetura óssea do pé no diabético, determinando pontos de hiperpressão, podem favorecer o aparecimento de úlceras (mal perfurante plantar), mesmo em um pé bem vascularizado. Se a lesão se encontra em uma área de pressão, deve-se evitar a pressão mecânica sobre a lesão por meio da redistribuição dos pontos de pressão por toda a região plantar, com o uso de palmilhas e calçados adequados, dispositivos ortopédicos especiais, bota de Unna, cadeira de rodas e até repouso em cama se for necessário.

A cirurgia profilática é aquela realizada para prevenir a ocorrência de úlcera ou amputação, diminuindo as áreas de hiperpressão, melhorando a acomodação do pé no calçado e, também, sua função. Está indicada quando os tratamentos conservadores falham e existem deformidades ósseas significativas que podem ser tratadas, uma vez revascularizado o pé, mediante cirurgias profiláticas, tais como: ressecção das cabeças dos metatarsianos, osteotomias, artroplastias, artrodese, e tenotomia de alongamento (Aquiles). As úlceras no calcanhar podem se beneficiar de uma calcanectomia parcial com enxerto miotendinoso para cobrir a lesão. Nos casos de extensa perda tecidual, podem ser realizados retalhos livres ou vascularizados.

Medidas complementares adjuvantes alternativas

A rapidez da cicatrização das lesões depende de muitos fatores que devem ser avaliados constantemente: tamanho da úlcera, presença de necrose, infecção e/ou isquemia, liberação de áreas de hiperpressão, controle da glicemia e grau de aderência do paciente ao tratamento.

Quando há dificuldade de cicatrização da úlcera, pode-se lançar mão de medidas complementares ou alternativas, como retalho cirúrgico, oxigênio hiperbárico, tecido feito por bioengenharia, curativos a vácuo, fatores de crescimento plaquetário ou do granulócito. São terapias emergentes, com resultados promissores, dispendiosas e ainda pendentes de estudos para terem indicação ampla na prática.[19]

Becaplermina em gel (Regranex®) é um fator de crescimento derivado das plaquetas feito por técnicas de recombinação celular humana. Estimula e recruta macrófagos, neutrófilos e fibroblastos. Estimula a angiogênese e remodela a cicatrização. Para seu uso, o pé deve estar bem vascularizado e livre de infecção. Após 4 a 6 semanas de uso, tem demonstrado aumento do índice e da velocidade de cicatrização das lesões no pé diabético.

Tecidos feitos por bioengenharia têm demonstrado aumento do índice de cicatrização após 12 semanas de tratamento. Atualmente existem dois tipos desses tecidos, a Apligraf® e a Dermagraft®, sendo a primeira aprovada pela FDA.

A utilização de oxigênio hiperbárico pode ser um método útil no tratamento das infecções, particularmente em presença de osteomielite refratária e infecções por anaeróbios; assim, gangrenas gasosas e celulites necrosantes se beneficiam dessa terapêutica, que aumenta o nível de oxigênio tecidual, estimulando os neutrófilos a destruir bactérias por mecanismos oxidativos e inibe a formação de toxina por anaeróbios. A maior parte dos estudos sobre

seu uso não foi metodologicamente bem estruturada, aguardando melhores investigações para definir seu papel nas infecções do pé do diabético.

Amputações

As amputações nos diabéticos devem ser o mais conservadoras e distais possível, respeitando-se os limites para a boa cicatrização e utilização de próteses. Sempre que possível, deve-se tentar preservar o calcâneo e o joelho. A desarticulação do joelho e as amputações transfemorais apresentam altos índices de cicatrização, mas a autonomia funcional torna-se problemática. A amputação de Syme (tibiotársica) é recomendada quando se dispõe de dispositivos ortopédicos específicos para adaptação da prótese. Por vezes, é preferível proceder, inicialmente, a uma amputação em guilhotina para definir melhor, em um segundo tempo, o nível mais adequado da amputação definitiva.

Educação do paciente | Prevenção

As medidas preventivas incluem avaliação médica do pé pelo menos uma vez a cada 6 meses. O exame médico mínimo do pé deve constar de: avaliação da integridade da pele, da estrutura do pé, da sensibilidade e do estado vascular. É importante uma cobertura multidisciplinar com endocrinologista, ortopedista, cirurgião vascular, enfermagem treinada, infectologista, cirurgião plástico, fisioterapeutas, podólogos, podiatras, fisiatras e clínicos. O paciente deve ser instruído sobre a importância das medidas preventivas e como manter um bom controle da glicemia regularmente e também dos outros fatores de risco (hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo etc.). Programas educativos reduzem os índices de amputação em até 40%[19] e consistem em orientar os diabéticos para:

- Examinar periodicamente seus pés, principalmente a superfície plantar e interdigitais, procurando fissuras e sinais de infecções. Examinar o calcanhar com espelho ou por um parente em caso de paciente com deficiência visual
- Nunca andar descalço
- Nunca utilizar calor local ou água quente para lavar os pés
- Observar higiene rigorosa dos pés, secando bem os espaços interdigitais para evitar micoses. Usar loção hidratante para evitar fissuras e diminuir o prurido na pele ressecada
- Cortar as unhas no contorno dos dedos (solicitar ajuda se tiver deficiência visual)
- Usar calçados e palmilhas adequadas. Sempre medir o tamanho do pé no final da tarde antes de comprar um par novo. Se tiver teste de sensibilidade alterado, deve-se indicar a confecção de calçados com acolchoamento específico baseado nos pontos de hiperpressão
- Inspecionar diariamente os calçados para verificar a presença de irregularidades ou corpos estranhos
- Evitar o uso de meias remendadas
- Fazer avaliação médica do pé, pelo menos a cada 6 meses
- Procurar um profissional habilitado para tratar os calos, fissuras e unhas grossas e descoloridas
- Procurar médico para tratar:
    - Unhas encravadas
    - Prurido, vermelhidão e lesões interdigitais
    - Paresia, parestesia ou esfriamento dos dedos
    - Câibras ou sinais de edema ou vermelhidão dos pés e pernas
    - Bolhas nas pernas ou pés
    - Pequenas feridas ou úlceras que não cicatrizam.

Capítulo 60

Impacto dos Polimorfismos Genéticos nas Doenças Cardiovasculares

Maria Cristina de Oliveira, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca e Marília Izar Helfenstein Fonseca

Conceito

O advento da biologia molecular como ferramenta na identificação de genes possivelmente envolvidos em doenças complexas e multifatoriais se deve a diversos fatores, como o desenvolvimento de novas tecnologias, maior interesse da indústria farmacêutica na exploração de marcadores suscetíveis a determinados fármacos e principalmente aos novos métodos de análise seriada, que identificam grande número de genes em curto espaço de tempo. Esses avanços têm sido acompanhados de um crescente reconhecimento médico do impacto dos efeitos genéticos no diagnóstico e tratamento individual, criando um forte senso multidisciplinar e desenvolvendo forças-tarefa para elaboração de grandes estudos e metanálises. Nesse contexto, a genética cardiovascular saltou de um panorama tímido de relevância imperceptível para uma disciplina que integra investigação laboratorial de ponta e medicina clínica, o híbrido responsável pela descoberta da patogênese de doenças outrora denominadas idiopáticas e o consequente melhor entendimento dos fatores envolvidos nas avaliações prognóstica e terapêutica. A doença arterial coronariana (DAC), em grande parte como resultado do processo aterosclerótico, recebeu substancial contribuição desse tipo de investida, estimando-se que pelo menos centenas de genes regulem os processos de função endotelial, inflamação, coagulação e metabolismo de carboidratos, aminoácidos e lipídios, sendo estes últimos provavelmente os mais estudados e conhecidos por sua variedade de mutações e polimorfismos fortemente relacionados com a aterosclerose e a DAC *per se*.[1]

Desenhos de estudos clínicos em doenças genéticas

A informação médica cresce de forma exponencial e traz consigo a necessidade de um racional para a elaboração de estudos sérios e objetivos, desde grandes ensaios epidemiológicos, observacionais e de prevenção; novas formas de se compreender a fisiopatologia da doença com ênfase em seus preditores, até estudos que se propõem a criar novos métodos diagnósticos e terapêuticos. Em se tratando do código genético, com aproximadamente dois milhões de polimorfismos estimados, avaliar o efeito isolado de um determinado alelo é um desafio, principalmente na determinação de patologias complexas, como a DAC, muito suscetível a interações gene-gene e gene-ambiente. A expressão de variações específicas em um sistema biológico complexo está sujeita a modificações de outros genes envolvidos no mesmo processo fisiológico, o que prejudica, por exemplo, a identificação real do papel de um determinado polimorfismo na homeostase do sistema. Em contrapartida, um traço herdado pode ser modificado ou manifesto por influências do meio ambiente, um polimorfismo, aparentemente de pouca influência em condições basais, gera um fenótipo alternativo após sofrer influências ambientais. No caso específico das síndromes isquêmicas agudas, esse quadro se torna mais evidente, uma vez que a simples observação dos fatores de risco populacionais é insuficiente para predizer com exatidão quando o paciente evoluirá de um estado estável para a síndrome aguda, o que confere particular importância ao estudo de marcadores genéticos do estado inflamatório, de vulnerabilidade da placa e expressão de genes relacionados que podem influenciar o prognóstico e nortear o tratamento do indivíduo (Figuras 60.1 a 60.4).

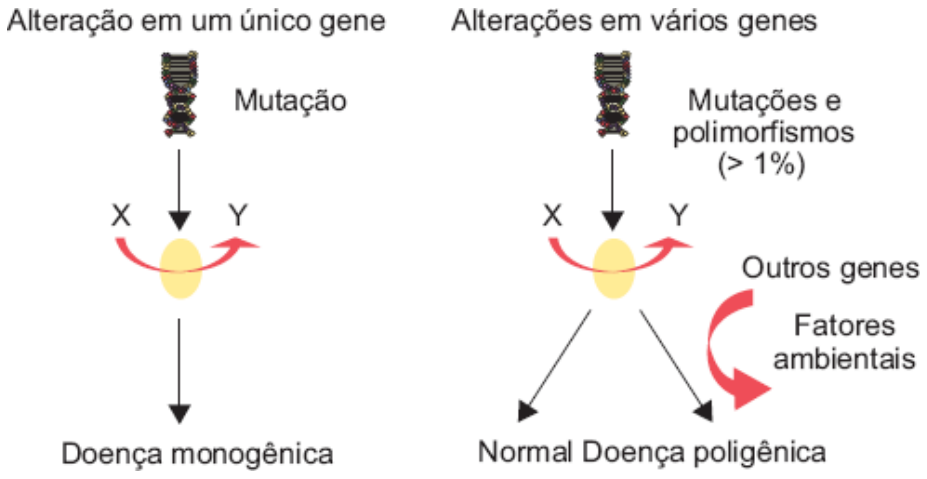

Figura 60.1 Modo de transmissão das doenças com componente genético.

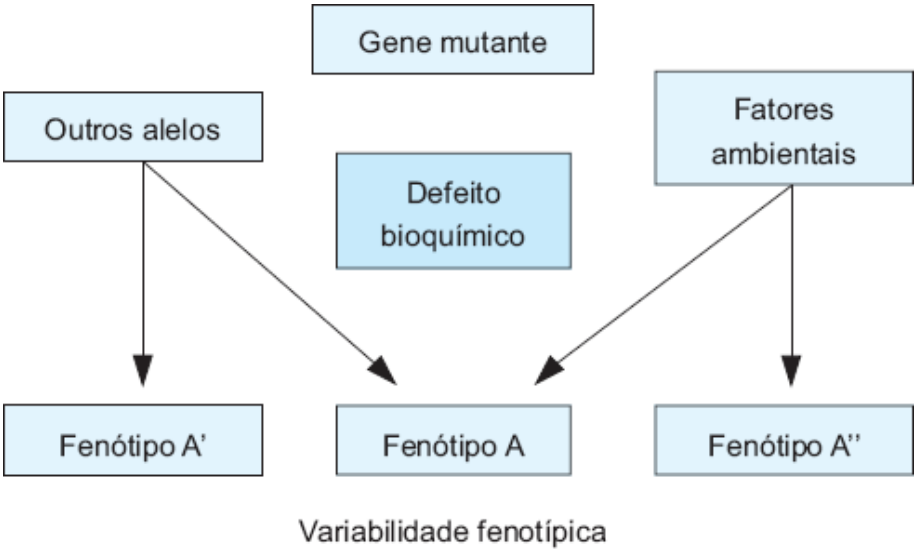

Figura 60.2 Modo de transmissão das doenças monogênicas.

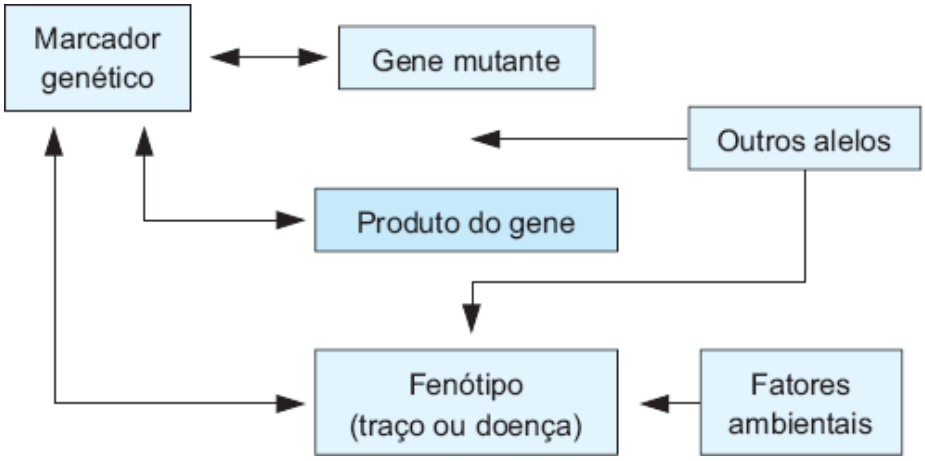

Figura 60.3 Modo de transmissão das doenças complexas.

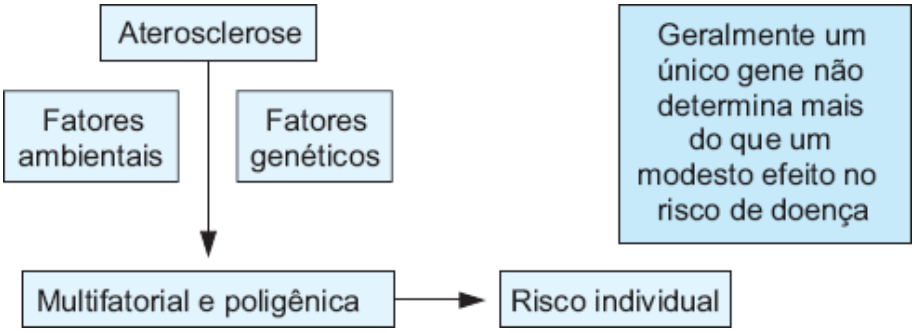

Figura 60.4 Modelo multifatorial de transmissão das doenças complexas como a aterosclerose.

Nas doenças de cunho complexo, portanto, a análise torna-se limitada pela falta de uma clara segregação genética de variantes de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) ao longo das gerações e pela modesta contribuição às doenças por um único gene. As dificuldades existem pelo desconhecimento do modelo de sua transmissão, sua variabilidade em frequência gênica populacional e penetrância de um gene determinando heterogeneidade genética. A exposição familiar aos mesmos fatores de risco pode interferir na avaliação da agregação familiar de traços herdados. Dessa forma, o estudo de genes de suscetibilidade poderá se basear no fenótipo, sendo do tipo caso-controle ou prospectivo, cuja maior limitação é o alto custo. A combinação de abordagens com técnicas de *screening*, atualmente, é a opção mais viável e a mais utilizada.

O estudo de doenças complexas, como a doença coronariana, poderá ainda determinar se vários genes estão ligados em um mesmo cromossomo, ou seja, não se segregam de forma independente, sendo primariamente de base familiar. Por outro lado, na determinação do risco de doenças por genes não ligados em diferentes cromossomos são mais indicados os estudos de associação, com abordagens qualitativa (presença/ausência da doença e o polimorfismo em estudo) ou quantitativa (quanto os polimorfismos afetam os níveis de seu produto gênico). Tais inferências partem do princípio de que, se uma mutação próxima a uma região potencialmente recombinante for identificada, a probabilidade de haver uma segregação conjunta é alta, caracterizando o padrão de *linkage* próprio das doenças oligogênicas. O que não acontece naqueles distantes de regiões recombinantes, apresentando segregação conjunta variável, com altas taxas de recombinação, portanto não determinando fenótipos específicos.

Alguns cuidados são necessários no desenho de estudos em doenças complexas, como a definição do fenótipo a ser estudado e o tipo de desfecho avaliado; o conhecimento da distribuição populacional, sexo e etnia e a reprodutibilidade desses estudos. Não raro, achados de primeiros relatos não se confirmam em estudos subsequentes com maior casuística. Metanálises e revisões sistemáticas tornam-se, assim, fundamentais para uma avaliação precisa da força da associação. O fenótipo estudado deve ocorrer em número significativo de indivíduos, já que estudos genéticos devem ter amostras maiores do que outros estudos.[1]

Etiopatogenia da doença aterosclerótica

Fatores que influenciam o desenvolvimento e a instabilização de placas ateroscleróticas

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica complexa, que afeta preferencialmente a árvore arterial em áreas de bifurcações e curvaturas, na qual o fluxo laminar uniforme é alterado.[2] As lesões iniciais caracterizam-se pelo acúmulo de lipídios no subendotélio, que sofrem modificações oxidativas na íntima vascular e ainda inibem a produção de óxido nítrico. As células endoteliais são ativadas e passam a produzir um número de substâncias pró-inflamatórias, incluindo moléculas de adesão e fatores de crescimento, como o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF, do inglês, *macrophage colony-stimulating factor*), que tem papel na proliferação e diferenciação dessas células. Enquanto selectinas (P e E) favorecem o rolamento dos monócitos na superfície endotelial, ligando-se aos carboidratos de sua superfície, integrinas permitem a sua firme adesão ao endotélio. Os macrófagos, por meio de seus receptores de varredura, cuja expressão depende de fatores de transcrição (receptor ativado gama proliferador de peroxissomo, PPAR [*peroxisome proliferator-activated receptor* g]), citocinas (fator de necrose tumoral alfa [TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*]) e interferona, incorporam as partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*) modificadas por peroxidação, lipólise, proteólise e agregação, formando as chamadas células espumosas. Células musculares lisas migram da média para a íntima e passam a sintetizar matriz, formando as lesões fibrosas, com a participação de citocinas e fatores de crescimento. Reações imunes envolvendo linfócitos T e B, com expressão de CD-40 e de seu ligante CD-40L, propiciam o desenvolvimento de lesões avançadas com produção de vários mediadores da inflamação e de metaloproteases de matriz. A instalação de um trombo em uma placa que sofre ruptura ou erosão e desencadeia o evento coronariano agudo depende mais da composição e vulnerabilidade dessa placa do que de seu grau de estenose. Assim, placas vulneráveis geralmente têm conteúdo lipídico exuberante, capa fibrosa delgada e grande número de células inflamatórias, e sua manutenção reflete os processos de síntese e degradação de matriz, que são influenciados pelos produtos da inflamação. Macrófagos e células musculares lisas sintetizam proteases, entre elas gelatinases, colagenases e estromelisina. A ruptura ocorre geralmente nos chamados "ombros" das lesões, ricos em células espumosas, expondo o subendotélio que contém o fator tecidual, desencadeando o processo de trombose.[2]

Fatores genéticos que afetam a aterosclerose

Doenças genéticas raras com herança mendeliana e polimorfismos genéticos comuns foram descritas em associação com os eventos coronarianos. Certos genes conferem suscetibilidade à DAC, posto que regulam a expressão de lipoproteínas, marcadores da inflamação, hemostasia, sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo e função endotelial, justificando-se o seu estudo em protocolos de pesquisa. Neste capítulo serão abordadas as mutações que promovem dislipidemias genéticas e os polimorfismos genéticos, cujas frequências populacionais são superiores a 1%, com ênfase em publicações de revisões sistemáticas e metanálises.

Polimorfismos em genes relacionados com o metabolismo lipídico

Hipercolesterolemia familiar

As hipercolesterolemias podem ter etiologia genética ou ambiental. A Tabela 60.1 apresenta as principais causas de hipercolesterolemia de base genética, seu modo de herança, frequência populacional e a relação com a aterosclerose prematura.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é um distúrbio herdado do metabolismo, com modo de herança autossômico codominante, caracterizado por níveis muito elevados de LDL-colesterol, xantomastendíneos e aumento do risco de doença arterial coronariana prematura. O defeito genético mais comum é no receptor de LDL (LDL-R). O gene que codifica para o LDL-R foi mapeado no cromossomo 19p13.1-13.3, sendo identificadas até o momento mais de 1.600 mutações que causam HF.[3] A penetrância da HF é de quase 100%, significando que 50% dos descendentes de um indivíduo afetado apresentarão níveis de colesterol muito elevados a partir do nascimento, afetando igualmente homens e mulheres.[3,4] Mais recentemente, outros *loci* que promovem hipercolesterolemia hereditária foram identificados e têm apresentação fenotípica muito semelhante à HF.[4]

O defeito familiar da apolipoproteína (Apo) B 100, em que esta apresenta baixa afinidade pelo LDL-R, constitui-se em uma forma comum de HF em países europeus. A Apo B 100 é uma proteína de superfície constituinte das partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, *very low-density lipoprotein*) e lipoproteína de densidade intermediária (IDL, do inglês, *intermediate-density lipoprotein*). Existem vários polimorfismos desse gene, porém sua associação com a DAC é conflitante.[4] Duas metanálises avaliaram o polimorfismo EcoR I (genótipo AA) e a inserção/deleção do peptídio sinal da Apo B (genótipo DD). Na primeira, houve associação com DAC e infarto do miocárdio, enquanto na segunda, não se observou associação.[5]

Outra forma menos frequente de HF foi recentemente identificada no cromossomo 1p32, afetando a síntese da pró-proteína

convertase subtilisina/kexina tipo 9 serina protease (PCSK9), uma proteína que interfere no ciclo do LDL-R desde sua secreção até sua reciclagem, acelerando o catabolismo do LDL-R, especialmente quando mutações com ganho de função (*gain of function* – GOF) estão presentes.[6] São descritas ainda mutações com perda de função (*loss of function* – LOF). As primeiras associam-se à HF, enquanto as últimas à hipocolesterolemia.[6] Uma forma recessiva rara de HF (*autosomal recessive hypercholesterolemia* – ARH) decorre da deficiência de uma proteína adaptadora, a qual participa da internalização do complexo LDL-R/LDL.[4,6]

De particular interesse é a sitosterolemia por defeito nos transportadores ABC G5/G8. Nesta condição, os níveis de colesterol plasmático são normais ou pouco elevados, mas há elevação dos níveis de esteróis vegetais ou fitosteróis.[4,7] Esses altos níveis de esteróis decorrem de maior absorção e menor remoção dos fitosteróis do organismo. A sitosterolemia é herdada como um traço autossômico recessivo. Estudos recentes identificaram ainda polimorfismos nos genes ABCG5 e ABCG8, contribuindo para a sitosterolemia. As proteínas ABCG5 e ABCG8 formam heterodímeros e desempenham um papel na absorção dos esteróis de plantas ou controlam sua taxa de extrusão ao lúmen intestinal.[7] Há ainda outra forma recessiva rara de HF, que é a deficiência de colesterol 7a-hidroxilase, que afeta a formação de sais biliares, com redução da excreção do colesterol pela árvore biliar.[4]

Tabela 60.1 Principais formas genéticas de hipercolesterolemia isolada.

Fenótipo lipídico	Alteração genética	Mutação	Modo de herança	Frequência populacional	Manifestação infância	Características clínicas marcantes	Associação com aterosclerose prematura
LDL ↑↑↑ (CT ↑↑↑)	Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	Codominante	1:500 (heterozigoto)	+	–	+++
				1:1.000.000 (homozigoto)	+	Xantomas	++++
	Apo B 100 defeituosa familiar (FDB)	APO B Arg 3500 Gln	Dominante	1:700	+	Tendinosos	++
		Peptídio sinal APO B	Polimorfismos	> 1%	+	Xantelasmas	++
	Autossômica dominante (HF3)	Mutações PCSK9 (1p32)	Dominante	0,2 a 34%	+	Arco corneal	+++
	Autossômica recessiva	Proteína adaptadora ARH	Recessiva	Rara	+	Precoces	+++
	Sitosterolemia	ABC G5/G8	Recessiva	Rara, comum na Sardenha	+	Precoces	+++
	Deficiência de colesterol 7α-hidroxilase	CYP 7 A1	–	Rara	+	–	+++
CT ↑ ou ↑↑	Hipercolesterolemia	?	Múltiplos genes	1:100 ou 5:100	+	–	+
LDL ↑ ou ↑↑	Poligênica	–	–	–	–	–	–
CT ↑ ou ↑↑	–	APO E4	Codominante	Até 5% da variação do CT na população	Variável	–	+ Quando for ↑↑
LDL ↑ ou ↑↑	–	–	–	–	–	–	–

CT = colesterol total; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Os familiares devem ser pesquisados, mesmo as crianças, para que se identifiquem precocemente os indivíduos sob risco de desenvolvimento de aterosclerose prematura. Os pacientes afetados devem ser rigorosamente acompanhados e medidas não farmacológicas, bem como a instituição de tratamento hipolipemiante, devem ser observadas individualmente. Diretriz nacional recente orienta a abordagem diagnóstica e terapêutica nas diversas formas de HF.[8]

Polimorfismos da apolipoproteína E

Constituinte das partículas ricas em triglicerídios, a Apo E modula o seu catabolismo e o reconhecimento pelo receptor B/E nos tecidos. Também está presente na lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês, *high-density lipoprotein*). Três isoformas (e2, e3 e e4) da Apo E diferem no conteúdo de cisteínas ou argininas no domínio de ligação ao receptor B/E, com diferentes graus de afinidade pelo receptor, sendo a isoforma e4 a de maior afinidade. Não apenas os níveis de LDL-colesterol são maiores nos indivíduos e4, mas também o risco coronariano é 40% maior do que o observado nas outras isoformas.[4] Por outro lado, os homozigotos para o alelo E2 podem desenvolver um distúrbio chamado disbetalipoproteinemia, em que há um acúmulo de partículas remanescentes resultando em aterosclerose prematura, embora defeitos genéticos e interações ambientais sejam essenciais para sua plena expressão fenotípica.

Polimorfismos da apolipoproteína (a)

Os níveis de lipoproteína (a) (Lp [a]) são determinados geneticamente e variam amplamente na população (de menos de 0,1 a mais de 200 mg/dℓ). Estudos epidemiológicos evidenciaram que níveis acima de 20 mg/dℓ associavam-se a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência vascular periférica.[9] O componente proteico da Lp (a) contém uma grande Apo (a), cuja função é desconhecida, mas guarda semelhança estrutural com o precursor do plasminogênio, sendo incapaz de degradar a fibrina, entretanto, compete com seu local de ligação. Os níveis de Lp (a) sérica guardam relação inversa com o tamanho da Apo (a), e indivíduos com isoformas de baixo peso molecular estão sujeitos a um risco maior de DAC,[10] embora aspectos étnicos estejam também relacionados com a patogenicidade da Lp(a).

Polimorfismos da lipoproteína lipase

A lipoproteína lipase (LPL) é a principal enzima do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídios (quilomícrons e a VLDL), ligada ao endotélio vascular. O gene da LPL é sede de muitas mutações. Um polimorfismo funcional, D9N, determina 59% de aumento de risco de DAC, além de aumentar os níveis de triglicerídios e diminuir os níveis de HDL-colesterol, de acordo com uma metanálise de 14 estudos.[11] Nosso grupo demonstrou a associação desse polimorfismo com o risco de infarto do miocárdio em diabéticos.[12] Foi também demonstrado que outros polimorfismos do gene da LPL estão intimamente relacionados com a resistência à insulina em determinados grupos étnicos.

Polimorfismos da apolipoproteína C-III

Polimorfismos no grupamento gênico A-I/C-III/A-IV foram descritos em associação com a DAC. Presente nos quilomícrons e na VLDL, seus níveis correlacionam-se com a trigliceridemia, tendo-se demonstrado, *in vitro*, papel inibitório da Apo C-III sobre a LPL influenciando a captação hepática das partículas remanescentes. Recentemente, dois haplótipos da Apo-CIII, em vários *loci* estudados em 1.052 pacientes de ambos os sexos, foram relacionados com um risco maior de infarto do miocárdio.[13] Entretanto, nosso grupo estudou o polimorfismo Sst I Apo C-III em diabéticos e não diabéticos portadores ou não de infarto do miocárdio não demonstrando associação entre os grupos.[14]

Polimorfismos da apolipoproteína A-I

Polimorfismos no gene Apo A-I que resultam em ausência de apolipoproteína A-I no plasma associam-se a níveis extremamente baixos de HDL-colesterol, xantomas e DAC. Já nas deficiências parciais de Apo A-I, como na Apo A-I Milano, essa associação não é tão clara, apesar dos níveis baixos de HDL-colesterol e elevação de triglicerídios, sugerindo-se um potencial benefício da Apo A-I Milano, como possível alvo terapêutico, em vista de sua associação com a regressão da aterosclerose após síndrome coronariana aguda.[15] Em nosso grupo, os polimorfismos Msp I da Apo A-I foram estudados em portadores de DAC prematura, em diabéticos e não diabéticos portadores ou não de infarto do miocárdio prévio, observando-se que o alelo natural M1+ era mais comum entre os indivíduos com diabetes tipo 2.[14]

Polimorfismos da proteína de transferência de ésteres de colesterol

Essa enzima promove a troca de ésteres de colesterol da HDL (mas também da LDL) para as outras lipoproteínas, por triglicerídios, que se acumulam na(s) primeira(s). O polimorfismo mais estudado, o Taq 1-B do gene que codifica a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP, do inglês, *cholesteryl ester transfer protein*) associa-se à maior atividade da enzima nos portadores do alelo B1, com um possível efeito pró-aterogênico. No Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS), os portadores do genótipo B1B1 (35%) tiveram maior extensão da DAC do que os outros genótipos. Entretanto, quando tratados com pravastatina, esses indivíduos apresentaram as menores taxas de progressão e maior regressão.[16] Assim, esse polimorfismo poderia predizer a progressão da DAC e resposta à intervenção farmacológica com estatinas. Em nosso meio, Relvas *et al.* demonstraram que o alelo B2 era mais frequente em não infartados e em portadores de diabetes. Postulou-se um papel adaptativo protetor desse polimorfismo em diabéticos, por promover menor atividade da CETP e níveis mais elevados de HDL-colesterol.[14] Dessa maneira, a CETP tem sido estudada como alvo terapêutico e diversos inibidores da enzima foram testados em estudos clínicos, porém até o momento, o primeiro, torcetrapib,[17] a despeito de importantes aumentos do HDL-colesterol, demonstrou no estudo Illuminate maior mortalidade por todas as causas e o dalcetrapib,[18] um modulador da atividade da CETP, não se mostrou eficaz. Apenas os fármacos anacetrapib[19] e evacetrapib,[20] outros potentes inibidores da CETP, continuam sob investigação clínica.

Polimorfismos da paraoxonase

A paraoxonase (PON) é uma arilesterase associada à HDL capaz de impedir a oxidação das LDL e da própria HDL. Está presente na parede arterial normal, mas sua concentração está aumentada na placa de ateroma. Fatores genéticos determinam variabilidade na atividade da PON. Dois polimorfismos foram bem estudados: PON 1-Q192R, e PON 1-M55L; nos diabéticos tipo 2, esses associaram-se à redução da atividade enzimática da PON. O estudo Registre Gironí del Cor (REGICOR) confirmou que o alelo 192R da PON 1 aumentava o risco de infarto em diabéticos e que esse risco aumentava em 60% nos também fumantes.[21]

Polimorfismos do gene que codifica para lecitina:colesterol aciltransferase

Responsável pela transferência e esterificação do colesterol apresentado pelo transportador ATP (*ATP-binding cassette transporter* A1– ABCA1) a HDL, sua deficiência é uma condição recessiva que resulta de mutações estruturais de seu gene, em que a gravidade das manifestações fenotípicas depende de a deficiência ser completa (deficiência familiar de lecitina:colesterol aciltransferase, LCAT) ou incompleta (*fish eye disease*). Os níveis de HDL são muito baixos (1 a 10 mg/dℓ), sendo a HDL do tipo nascente, os níveis de Apo AI estão reduzidos em cerca de 25% e há associação com coronariopatia prematura, insuficiência renal e opacidade da córnea.[22]

Polimorfismos do gene que codifica para o transportador ATP-binding cassette transporter A1

O ABCA-1 foi identificado recentemente como o gene responsável pela doença de Tangier. Os pacientes afetados têm um defeito na remoção celular do colesterol e chegam a apresentar valores de HDL-colesterol próximos de zero no plasma e um depósito maciço de ésteres de colesterol nos tecidos, particularmente nos órgãos linfoides. Embora seja de herança mendeliana autossômica recessiva e rara, foi descrito outro polimorfismo nesse transportador (-477T/C), em que os portadores de pelo menos um alelo T (TT/TC) apresentaram reduções modestas de HDL-colesterol e de Apo A-I, porém com doença coronariana grave à angiografia.[23] Recentemente foi identificado, em uma população japonesa, um alelo potencialmente antiaterogênico, que aumenta a atividade do transportador e, consequentemente, o efluxo do colesterol.[24]

Genes que afetam a função endotelial e o risco trombótico

Polimorfismos da óxido nítrico sintase endotelial

A capacidade de contrapor-se ao estresse oxidativo e manter a homeostase endotelial pode depender de um polimorfismo na enzima óxido nítrico sintase (NOS E298D), em que os portadores do genótipo DD têm uma capacidade vasodilatadora diminuída à custa de menor produção de óxido nítrico (NO, *nitric oxide*), piorando a função endotelial e aumentando o risco de DAC. Demonstrou-se por meio de dados de metanálise que os homozigotos DD apresentam um risco de infarto do miocárdio 30% maior do que os não portadores desse genótipo.[25]

Polimorfismos da metilenotetraidrofolato redutase

A hiper-homocisteinemia tem papel aterogênico ao provocar disfunção endotelial, aumentando o estresse oxidativo e o risco trombótico. Na variante termolábil da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) (C677T), relativamente frequente em caucasianos e presente em menor escala em europeus e africanos, uma metanálise demonstrou que os indivíduos TT têm risco de infarto do miocárdio 20% maior, com gradação dose-efeito entre o risco de infarto e o número de alelos T.[25] Em nosso grupo, Helfenstein *et al.* não encontraram associação entre a variante termolábil e o risco de infarto do miocárdio, mas a hiper-homocisteinemia foi preditora do infarto do miocárdio.[26]

Polimorfismos do gene que codifica para o inibidor do ativador do plasminogênio

Polimorfismo determinado pela presença de quatro ou cinco guaninas (4G/5G) em uma região promotora do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) afeta a sua transcrição e seus níveis plasmáticos, que são 50% maiores nos homozigotos 4G/4G, com diminuição na atividade fibrinolítica e aumento discreto do risco de infarto. Dados de metanálise mostram risco de infarto do miocárdio 30% maior nesses indivíduos.[27]

Fibrinogênio

O fibrinogênio (FNG) é uma proteína dimérica formada por duas subunidades idênticas, cada qual com três cadeias (a, b, g), codificadas por três genes distintos situados no braço longo do cromossomo 4. As concentrações de FNG dependem em parte dos genótipos. Vários polimorfismos são descritos na cadeia b (FNG B), entre os quais o -455G/A. No Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM), os portadores do alelo -455A, que representam 25% da população, tinham níveis maiores de FNG, com relação dose-efeito para o número de alelos A, associando-se ao infarto do miocárdio e doença vascular periférica.[28] Um estudo observou relação significativa entre uma variante genética do receptor de FNG da plaqueta e seus níveis plasmáticos na determinação de eventos cardiovasculares, sugerindo o caráter multifatorial da análise de variantes genéticas da hemostasia como fator de risco para DAC.[29]

Receptores plaquetários

Glicoproteína Ib-V-X

A glicoproteína (GP) Ib-V-X é o receptor constitutivo para o fator de von Willebrand (vWF), que modula a ligação da plaqueta ao vWF presente na matriz perivascular. São descritos dois polimorfismos que afetam o fenótipo plaquetário e se associam a um risco maior de infarto do miocárdio, embora resultados negativos também tenham sido descritos.[30]

Glicoproteína IIb/IIIa

É o receptor plaquetário para o FNG. Quando em situação de repouso, esse receptor tem baixa afinidade pelo FNG, porém após ativação essa afinidade aumenta acentuadamente. São descritas variações do gene GP IIb/IIIa, sendo a variante PLA, resultante de uma substituição prolina/leucina (Pro/Leu) no resíduo 33, associada a maior agregação plaquetária, infarto do miocárdio, especialmente em idade prematura, e, em homozigose, esse polimorfismo resulta em risco 3 a 4 vezes superior de DAC.[2,31] Esse polimorfismo também está associado a uma redução dos efeitos farmacológicos dos inibidores de GPIIb/IIIa, com efeito contrário em relação a outras drogas.

Os demais polimorfismos como os do fator V, fator tecidual, fator VIII, fator de von Willebrand, inibidor da via do fator tecidual (TFPI, do inglês, *tissue factor pathway inhibitor*), receptor da proteína C, carecem de maior investigação para avaliar sua associação com o risco aterotrombótico.

Polimorfismos dos genes envolvidos na resposta inflamatória

Várias interleucinas estão envolvidas na resposta inflamatória da aterosclerose, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e TNF-α, os quais aumentam o risco para eventos coronarianos. Outras citocinas são descritas como relacionadas com efeitos anti-inflamatórios na aterosclerose, como a IL-10, que se encontra expressa em placas precoces e avançadas, inibindo alguns processos celulares relacionados com a erosão ou a ruptura dessas placas, como a produção de metaloproteases ou a expressão de fator tecidual.

Polimorfismos genéticos de citocinas inflamatórias têm sido associados a risco maior de aterosclerose, sugerindo que variações genéticas no sistema inflamatório sejam moduladores potencialmente importantes do risco vascular.

Interleucina-1

A IL-1b e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Rα) são citocinas mediadoras da inflamação, estando envolvidas na patogênese do processo aterosclerótico. Os polimorfismos C/T -511 do gene da IL-1b e o polimorfismo do antagonista do receptor IL-1 (IL-1Rα – alelos repetidos no íntron 2) podem interferir na progressão da aterosclerose, apresentando uma associação com a incidência de DAC.[32] Observou-se também uma correlação do polimorfismo do gene da IL-1 no desenvolvimento da DAC associada à infecção por *Chlamydia pneumoniae*. Pacientes soropositivos para essa bactéria têm maior tendência a apresentar infarto do miocárdio quando são portadores dos genótipos IL-1 C/C e/ou o IL-1Rα com dois a três alelos repetidos. Recentemente, um anticorpo monoclonal anti-IL-1b (canakinumab) vem sendo estudado na prevenção da recorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com infarto do miocárdio prévio sob terapêutica otimizada. Espera-se que modulando a inflamação ocorra redução de novos eventos nessa população IL-1b.[33]

Interleucina-6

A IL-6 tem papel central na reação inflamatória sistêmica e na resposta de fase aguda, pois estimula a síntese de várias outras proteínas relacionadas com a resposta inflamatória. Altos níveis de IL-6 podem promover crescimento da placa e ruptura, aumentando a expressão de vários genes. O polimorfismo G/C–174 do gene da IL-6 diminui a sua produção, reduzindo a resposta inflamatória; os níveis circulantes de IL-6 no genótipo CC são inferiores em 50% aos do genótipo GG. Em homens sadios verificou-se que o polimorfismo no promotor do gene para IL-6 (G/C–174) associava-se a maior pressão sistólica, maior risco de DAC e melhores desfechos em pacientes portadores tratados com pravastatina.[34]

Interleucina-10

IL-10 e TNF-α têm papéis opostos na inflamação, havendo um mecanismo autorregulatório no qual TNF-α estimula produção de IL-10, que por sua vez reduz a síntese de TNF-α. A IL-10 atua inibindo a função macrofágica na sua atividade citotóxica e síntese de citocina. O gene da IL-10 está localizado no cromossomo 1 entre 1q31 e 1q32. Alguns polimorfismos para o gene IL-10 (-1082 G/A, -819 C/T e -592 C/A) foram estudados, não se observando associação com DAC ou infarto do miocárdio.[35]

Fator de necrose tumoral

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória presente na maioria das lesões ateroscleróticas, ativando fatores de crescimento, citocinas e substâncias quimiotáticas, afetando a síntese e estimulação de moléculas de adesão. Positividade mais intensa para TNF é observada em locais de lesão endotelial e trombose, podendo tornar as placas mais suscetíveis à ruptura, estimulando macrófagos a secretar metaloproteases. Dois polimorfismos bialélicos têm sido estudados; no entanto, o seu papel na progressão da aterosclerose não está definido, uma vez que a correlação de polimorfismos do gene para TNF-α com DAC é controversa. Em pacientes avaliados angiograficamente, não se observou influência do polimorfismo 252 G/A do TNF-β e -863 C/A, -308 G/A de TNF-α na ocorrência de

DAC ou infarto do miocárdio, sendo este último recentemente relacionado com a DAC e resistência insulínica, principalmente em mulheres diabéticas.[35]

Moléculas de adesão

A aderência de linfócitos e monócitos circulantes ao endotélio ativado é um dos primeiros eventos na patogênese da aterosclerose. Tem sido observado um aumento na expressão de ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) e E-selectina interagindo com linfócitos e macrófagos, além de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) nas placas ateroscleróticas.

E-selectina

A expressão de E-selectina é estimulada por TNF, IL-1 e lipopolissacarídio (LPS). Estudando-se polimorfismos das moléculas de adesão em pacientes com aterosclerose, estabelecida angiograficamente, verificou-se diferença na frequência alélica para mutações na E-selectina sendo prevalente em pacientes jovens com aterosclerose grave.[36] Foi também observado que o polimorfismo Ser128Arg pode modular as interações entre leucócitos e endotélio e servir como marcador de risco para reestenose.

Intracellular adhesion molecule-1

É uma glicoproteína de 95 kDa pertencente à superfamília do gene da imunoglobulina. O polimorfismo C/T da ICAM-1, com substituição do ácido glutâmico (K) por lisina (E) no éxon 6 do códon 469 da proteína ICAM (K469E), pode estar envolvido na patogênese da aterosclerose coronariana.[37]

P-selectina

Foram descritos 13 polimorfismos para P-selectina em que cinco estão localizados na região codificadora do gene (S 290N, N562D, V599C, T715P, T741T), mas somente T715T associou-se a infarto do miocárdio. Observou-se também que a presença de dois códons de asparagina na região S290N e N562D associava-se a maior risco de infarto do miocárdio, mas somente quando estes apresentavam o mesmo haplótipo, mostrando a complexidade da interação entre a variabilidade genética e o desenvolvimento de doenças.[38] Recentemente, em um estudo de 319 indivíduos, acompanhados prospectivamente por 13,2 anos, o polimorfismo val640leu foi um preditor independente de acidente vascular cerebral (AVC) tromboembólico.[39]

Gene ciclo-oxigenase 2

A ciclo-oxigenase-2 induz a formação de metaloproteinases pelos macrófagos que causam a digestão da matriz levando à ruptura da placa. O polimorfismo do gene *COX-2* G765C, está associado à diminuição do risco de infarto do miocárdio.[40]

Abordagem de múltiplos polimorfismos

Em face do caráter multifatorial da DAC e o pequeno efeito esperado para um único polimorfismo, abordagens de estudo com múltiplos genes podem auxiliar na estratificação do risco em doenças complexas. Um estudo multicêntrico nacional, o Genetics, Outcomes and Lipids in Type 2 Diabetes (GOLD) Study, avaliou a influência dos fatores de risco e de polimorfismos em genes relacionados com o metabolismo das lipoproteínas de potencial agravo à dislipidemia na ocorrência de infarto do miocárdio em portadores de diabetes melito tipo 2.[12,41] Em 990 diabéticos de meia-idade, esse estudo de caso-controle demonstrou que o gênero masculino triplicou, a presença de hipertrofia ventricular esquerda duplicou, o fumo aumentou em 1,8 vez o risco de infarto do miocárdio, enquanto a idade, duração do diabetes, níveis mais baixos da pressão arterial sistólica e do HDL-colesterol tiveram uma associação mais modesta com o risco de infarto (Figura 60.5). Entre os marcadores genéticos estudados, o polimorfismo D9N do gene que codifica para a LPL aumentou a chance de infarto do miocárdio em 62% (*odds ratio* para o alelo natural = 1,62, intervalo de confiança 95%: 1,14 a 2,30, p = 0,02) (Figura 60.6).

Testes genéticos vêm sendo propostos para identificar indivíduos com risco de doença cardiovascular acima da média, como aqueles com maior chance de ocorrência de trombose venosa profunda, hiperlipidemias, aterosclerose, infarto do miocárdio e doenças cerebrovasculares. Esses testes podem identificar os melhores respondedores a um tratamento em particular: farmacológico, intervenção sobre o estilo de vida ou sucesso na realização de procedimentos percutâneos. O seu valor, no entanto, precisa de uma criteriosa avaliação, uma vez que um genótipo pode ser fortemente associado a um traço intermediário e esse traço, por sua vez, ser um forte preditor de risco de doença cardiovascular, mas a associação entre o genótipo e o risco pode acrescentar muito pouco ao valor preditivo daquele fenótipo intermediário. Isso ocorre pelos efeitos da interação entre vários genes e fatores ambientais, modificando os efeitos daquele genótipo em si no risco cardiovascular. Nas doenças monogênicas e naquelas poligênicas associadas à doença cardiovascular o modo de transmissão, e principalmente o impacto do fator genético, é variável. Apenas quando o valor do teste genético ultrapassar o valor dos melhores preditores baseados em grandes ensaios clínicos populacionais esses testes poderão ser incorporados à prática clínica. No momento, embora a genômica, a farmacogenômica e a farmacogenética tenham amplas perspectivas de utilização futura, seu espaço atual destina-se à pesquisa científica, auxiliando a melhor compreensão da etiopatogenia das doenças cardiovasculares. A Tabela 60.2 mostra as principais variantes genéticas relacionadas com a aterosclerose com base em dados de metanálises. Algumas destas ocorrem em regiões não codificadoras, ou seja, não são funcionais. A melhor associação encontrada foi para a Apo E, alelo E4. O valor preditivo dessas variantes no risco de doenças cardiovasculares está bem abaixo da estimativa inicial de mais de 3 vezes, demonstrada em alguns subgrupos, o que provocou grande interesse no seu estudo, contudo

muito mais de acordo com as estimativas a partir de publicações de estudos maiores. No entanto, ainda não está estabelecido se esses valores estão acima da predição com base nos fatores de risco clássicos.[25]

Diferentemente dos defeitos genéticos que causam raras e graves doenças monogênicas, fatores genéticos que modulam a suscetibilidade individual nas doenças multifatoriais, como na doença aterosclerótica, são formas comuns, funcionalmente distintas de genes (polimorfismos), que geralmente têm um modesto efeito em nível individual, mas por sua alta frequência populacional podem se associar a um maior risco atribuível. Fatores ambientais podem facilitar a expressão fenotípica desses genes candidatos e, de fato, nas doenças complexas, os efeitos de genes podem ser revelados ou amplificados na presença de certos gatilhos. Um amplo espectro de evidências tem demonstrado que a maior parte dos genes candidatos às doenças complexas não desempenha um papel etiológico na predisposição à doença, mas atua como um modificador na resposta a fatores exógenos. Um melhor conhecimento das interações entre fatores genéticos e ambientais constitui a chave para o entendimento da patogênese da doença no campo da aterosclerose.

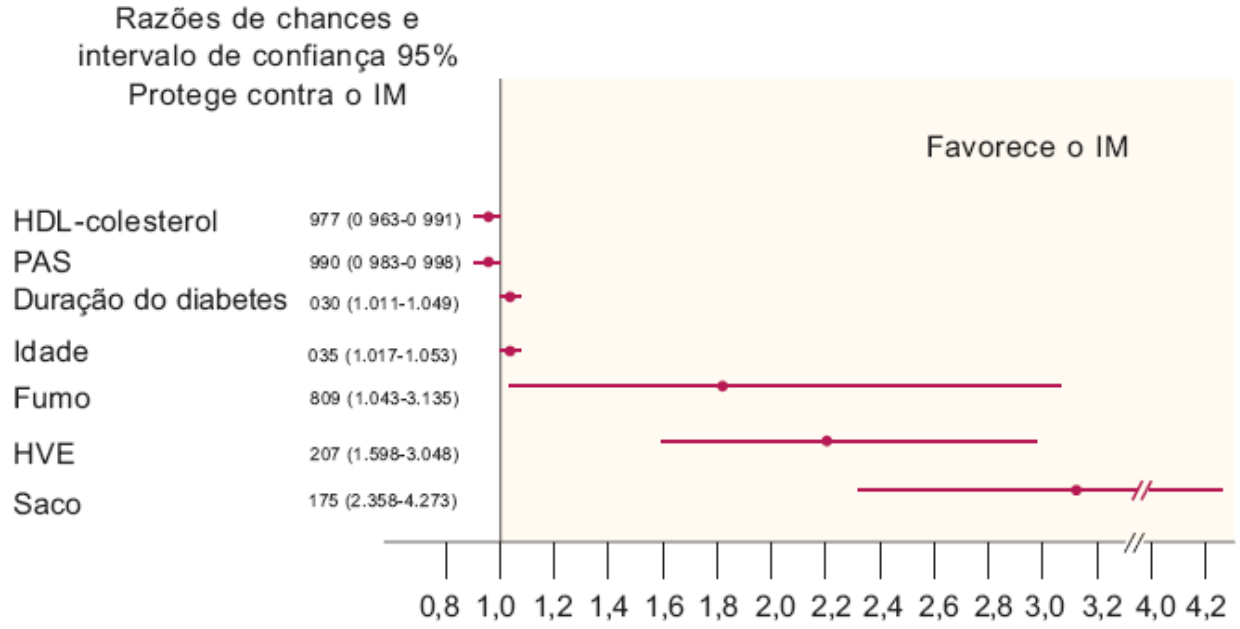

Figura 60.5 Razões de chance e intervalo de confiança de 95% para o infarto do miocárdio em pacientes com diabetes melito tipo 2, de acordo com fatores de risco. HDL = lipoproteína de alta densidade; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IM = infarto do miocárdio; PAS = pressão arterial sistólica.

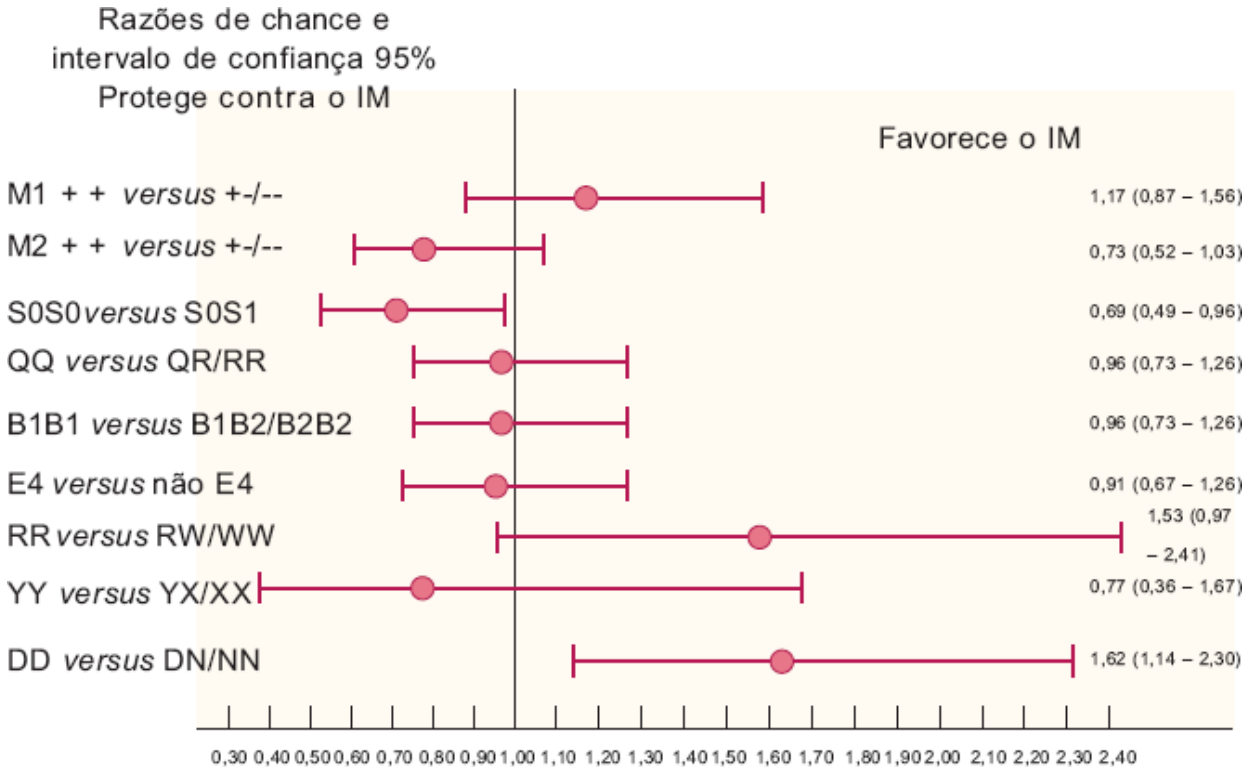

Figura 60.6 Razões de chance e intervalo de confiança de 95% para o infarto do miocárdio em pacientes com diabetes melito tipo 2, de acordo com nove polimorfismos em genes que influenciam o metabolismo lipídico. B1/B2 = polimorfismo do gene que codifica para a proteína de transferência de ésteres de colesterol (Taq1B); D/N: polimorfismo do gene que codifica para a lipoproteína lipase (D9N); E4 = polimorfismo do gene Apo E (E2, E3, E4) R/W e Y/X: polimorfismos do gene que codifica para a proteína lecitina:colesterol aciltransferase (R147W e Y171X); M1 ± e M2 ± = polimorfismos do gene que codifica para a Apo A1 (Msp I); Q/R = polimorfismo do gene que codifica para a paraoxonase-1 (Gln192Arg); S0/S1 = polimorfismo do gene que codifica para a Apo C-III (Sst I).

Tabela 60.2 Principais genes relacionados com suscetibilidade à doença aterosclerótica.

Gene	Variante (genótipo de risco)	Funcionalidade (sim/não)	Desfecho	Estimativa de risco (IC 95%)	Estudos (casos/controles)
Apo E	e2, e3, e4 (e4)	Sim	DAC	1,44 (1,27 – 1,62)	9 (2.383/3.972)
Apo B	E4154K (K+)	Não	IM	1,32 (1,14, 1,54)	15 (2.348/2.556)
	Peptídio sinal ins/del (Del+)	Sim	IM	1,15 (1,08, 1,24)	22 (9.264/8.431)
PAI-1	-675 4G/5G (4G4G)	Sim	IM	1,30 (1,07 – 1,58)	9 (1.521/2.120)
ECA	I/D no íntron 16 (DD)	Não	IM	1,26 (1,15 – 1,55)*	15 (3.394/5.479)
MTHFR	A122V (VV)	Sim	IM	1,2 (1,06, 1,39)**	48 (2.193/11.945)
eNOS	E298D (DD)	Sim	IM	1,31 (1,13, 1,51)	26 (9.867/13.161)

*Este valor está bem abaixo da estimativa inicial de mais de 3 vezes (em alguns subgrupos), o que causou grande interesse no seu estudo, mas muito mais de acordo com a estimativa de 1,13 a partir de publicações de estudos maiores. **Ainda não está estabelecido se este valor está acima da predição com base nos fatores de risco clássicos (e, em particular, acima das medidas plasmáticas de homocisteína). Apo = apolipoproteína; DAC = doença arterial coronariana; ECA = enzima conversora da angiotensina; eNOS = óxido nítrico sintase endotelial; IC = intervalo de confiança; IM = infarto do miocárdio; ins/del = inserção/deleção; MTHFR = metilenotetraidrofolato redutase; PAI-1 = inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1. (Adaptada de Humphries *et al.*[25])

Capítulo 61

Terapia Gênica e Celular na Doença Cardiovascular

Luís Henrique Wolff Gowdak e José Eduardo Krieger

Terapia Gênica

Introdução

Terapia gênica pode ser definida como uma intervenção médica em que técnicas de transferência de material genético são utilizadas para a modificação de células somáticas *in vivo*, possibilitando a expressão *in situ* do gene transferido, com consequente efeito terapêutico.[1] A transferência do material genético pode se dar por via direta ou indireta (Figura 61.1). Uma das condições necessárias à aplicação bem-sucedida da terapia gênica é a eficiente expressão do gene de interesse pelas células-alvo. Por serem os genes terapêuticos moléculas polares e extraordinariamente grandes, sua administração requer a utilização de um veículo, denominado vetor, capaz de carrear o gene de interesse e guiá-lo até a célula-alvo, facilitando, assim, a transferência de material genético a células somáticas *in vivo*.[2] Há, basicamente, dois grandes grupos de vetores de transferência gênica: virais e não virais. Entre os vetores virais, os mais utilizados para a otimização da transferência gênica são os retrovírus e os adenovírus modificados.[3]

No que concerne às doenças cardiovasculares, a terapia gênica tem sido pesquisada como opção terapêutica experimental àquelas situações de difícil manejo clínico, como as síndromes isquêmicas miocárdicas ou periféricas, refratárias ao tratamento convencional.[4]

Vetores de transferência gênica

A demonstração de que a transferência de material genético exógeno ou transgene é capaz de modificar o comportamento natural de células de mamíferos se deu através da observação de que uma família de vírus tumorais, representada pelos papovavírus SV40 e poliomavírus, é capaz de transformar o fenótipo normal de algumas células para um fenótipo tumoral. Essa transformação ocorre pela introdução de material genético na célula via integração e transdução do genoma viral. A integração do material genético viral ao material genético da célula-alvo faz com que células infectadas sejam capazes de expressar alguns genes virais de forma estável e hereditária, modificando assim algumas funções celulares.

Os vetores virais são um excelente veículo para a transferência de genes exógenos, pois sua eficiência na transdução pode chegar a 100%, o que não se observa em outras metodologias de transferência gênica. A dificuldade de obtenção em grande escala de determinados vetores virais e, sobretudo, a dificuldade em se obterem vírus deficientes em replicação faz com que apenas alguns tipos de vírus sejam utilizados em terapia gênica. Por esta razão, atualmente, os vetores retrovirais e adenovirais são os mais utilizados em protocolos de terapia gênica.

O uso dos adenovírus está associado a uma eficiente expressão gênica, porém, sua grande imunogenicidade limita sua aplicação clínica em diversas situações. O desenvolvimento de uma nova geração de vetores adenovirais, entretanto, com menor ou nenhuma resposta imune, permitiu que esses vetores se tornassem os mais utilizados em ensaios clínicos de terapia gênica cardiovascular.[3] Uma alternativa segura e eficiente às técnicas de transferência gênica *in vivo* é a transferência gênica *ex vivo*. Esta metodologia consiste na transfecção de células mantidas em

cultura empregando diferentes vetores virais para posterior implantação no órgão-alvo.

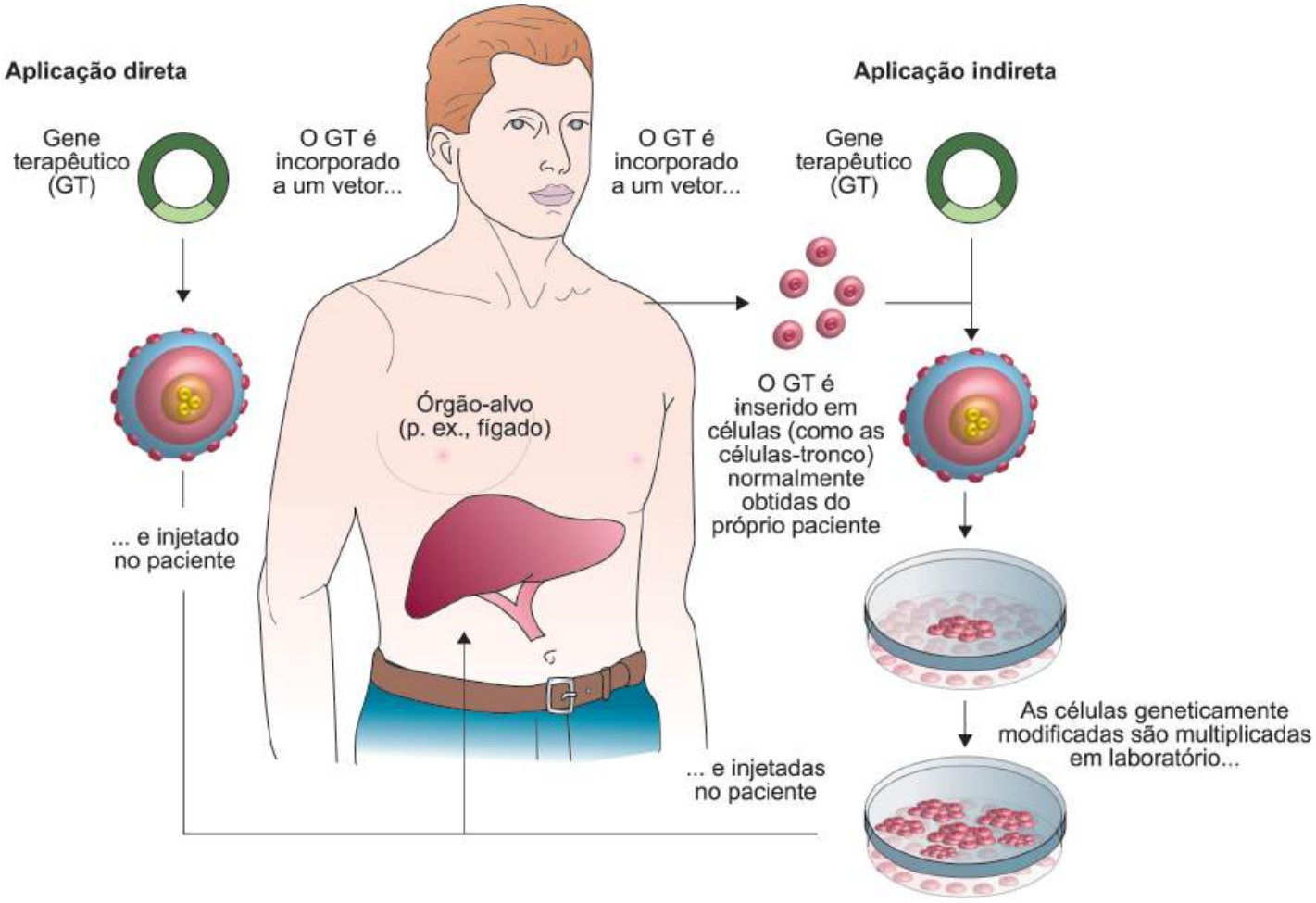

Figura 61.1 Métodos de transferência de material genético para células somáticas.

Estado atual da terapia gênica no tratamento de doenças cardiovasculares

Até março de 2013, 1.191 protocolos haviam sido submetidos ao Office of Recombinant DNA Activities do National Institutes of Health dos EUA, órgão responsável pelo controle de todos os protocolos envolvendo manipulação gênica naquele país.[5] Deste universo, 1.132 protocolos (95% do total) correspondem a protocolos de terapia gênica. O maior número de protocolos de terapia gênica está concentrado na área de oncologia com 818 protocolos submetidos à apreciação e/ou em desenvolvimento. Em relação às doenças cardiovasculares, a insuficiência arterial periférica (46 projetos), a insuficiência coronariana crônica (24 projetos), a reestenose arterial (três projetos) e a insuficiência cardíaca (IC; nove projetos) totalizam, juntas, 82 protocolos submetidos (7% do total).

Potenciais alvos terapêuticos da terapia gênica

Admite-se, hoje, que em quase toda e qualquer doença humana existe um componente genético envolvido em seu aparecimento e/ou desenvolvimento. Em doenças monogênicas como a hiperlipidemia familiar, tal componente torna-se óbvio; já em outras formas de aterosclerose, há evidente participação tanto de componentes ambientais quanto de fatores poligênicos em uma interação multifatorial. Como consequência da presença de fatores genéticos na etiopatogenia de várias doenças, a terapia gênica apresenta potencial aplicabilidade em praticamente todas as doenças cardiovasculares.[6–9] Assim, as seguintes condições clínicas em cardiologia poderiam ser abordadas pela terapia gênica: doença arterial aterosclerótica, manifestada, por exemplo, como insuficiência arterial periférica ou insuficiência coronariana crônica; doenças vasculoproliferativas como as reestenoses pós-angioplastia; dislipidemias familiares; IC de várias causas, bem como controle da rejeição pós-transplante e a hipertensão arterial.

Hipertensão arterial

Inúmeros estudos comprovaram que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular, o que justifica a busca incessante de adequado controle pressórico nos pacientes hipertensos. Tal controle pode ser obtido por meio de mudanças no estilo de vida e uso de medicamentos anti-hipertensivos atualmente disponíveis na prática clínica. Por esta razão, tem sido motivo de questionamento a real contribuição que a terapia gênica poderia oferecer ao manuseio do paciente hipertenso. Além disso, em se tratando de doença crônica de origem multifatorial e poligênica, a HAS não tem sido considerada, por alguns, uma candidata ideal para a terapia gênica.

De qualquer maneira, em experimentos recentes e bem-sucedidos em animais hipertensos de laboratório,[10] já se demonstrou que a modificação genética daqueles animais pode reverter os níveis pressóricos elevados. Para tanto, há basicamente duas estratégias distintas de manipulação gênica para a reversão da hipertensão arterial: a inserção de genes que levem à expressão de substâncias vasodilatadoras ou à inibição de genes codificadores de substâncias vasoconstritoras.[11]

Protocolos que testaram o modelo "vasodilatador" o fizeram através da introdução de genes codificadores de diversas substâncias vasoativas, entre elas o peptídio natriurético atrial, a óxido nítrico sintase (NOS, do inglês, *nitric oxide synthase*) endotelial e a calicreína tecidual humana. Em modelos experimentais utilizando-se ratos espontaneamente hipertensos (SHR, do inglês, *spontaneously hypertensive rats*), obteve-se redução dos níveis pressóricos por 2 a 12 semanas após injeção de plasmídio de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) contendo o gene da NO sintase-endotelial por via intravenosa.[12] De maneira semelhante, um única injeção do plasmídio codificador do gene da calicreína tecidual humana reduziu a pressão arterial no mesmo modelo animal por até 10 semanas após o tratamento.[13]

A vasodilatação mediada pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido estudada clinicamente há muito tempo, abrindo-se assim uma nova perspectiva para a manipulação gênica na HAS cujo alvo terapêutico seja a inibição de um ou mais elementos do SRAA.

Duas metodologias têm sido testadas para a inibição gênica do SRAA e ambas estão baseadas na chamada técnica de inibição por *antisense*.[14] Uma prevê a administração direta de oligodeoxinucleotídios *antisense* e a outra, a transferência viral de DNA com orientação *antisense*. Nos últimos anos, com o uso da tecnologia *antisense*, vários autores conseguiram reduções significativas (de 16 a 40 mmHg), porém transitórias, da pressão arterial em ratos SHR. A manipulação gênica, nesses casos, foi direcionada a diversos elementos do SRAA, em especial aos receptores da angiotensina II do tipo AT_1 e à molécula de angiotensinogênio.[15]

Além do efeito hipotensor mediado pela terapia gênica, a possibilidade de proteção de órgãos-alvo em animais hipertensos também já foi explorada experimentalmente. Nonaka-Sarukawa *et al*.[16] mostraram que a injeção intramuscular do vetor adenoassociado tipo 1 codificando para o gene da interleucina-10 (IL-10), em ratos Dahl sensíveis ao sal, expostos à dieta rica em sal, levou a maior sobrevida nos animais tratados, bem como a redução da hipertrofia miocárdica e aumento da fração de encurtamento em comparação ao grupo-controle. Essas alterações fenotípicas foram acompanhadas de redução de 26% na pressão arterial sistólica. A análise histopatológica revelou que a administração do gene da IL-10 levou a menor infiltração de células inflamatórias, fibrose e níveis de fator de crescimento de transformação β-1 (TGFb-1, do inglês, *transforming growth factor beta 1*). Em outro modelo animal, a transferência do gene da calicreína humana preveniu o aumento da pressão arterial induzida pela dieta rica em sal, em ratos Dahl sensíveis ao sal, porém não alterou os níveis pressóricos basais dos animais mantidos sob dieta normal,[17] sugerindo os autores que essa estratégia poderia ser utilizada em populações sensíveis ao sal para prevenção da hipertensão.

A Tabela 61.1 lista os principais alvos gênicos no tratamento da hipertensão baseada nas técnicas de *sense* (ou superexpressão de genes vasodilatadores) ou *antisense* (inibição de genes vasoconstritores) e os efeitos obtidos.

Trombose e reestenose

A terapia gênica também tem sido proposta como uma opção para se aumentar a eficácia de dispositivos protéticos vasculares como os *stents* e os enxertos vasculares.[18] Uma das estratégias usadas em protocolos de terapia gênica voltada à prevenção da trombose consiste no "revestimento" da camada interna daqueles dispositivos vasculares com uma camada de células endoteliais geneticamente modificadas antes da sua implantação no local da

lesão a ser tratada. Usando um vetor retroviral, células endoteliais foram transfectadas com o ativador do plasminogênio tecidual (tPA, do inglês, *tissue plasminogen activator*) humano e a seguir foram semeadas em *stents*.[19] Observou-se, a seguir, que as taxas de secreção de tPA foram mantidas nos mesmos níveis anteriores à semeadura.

Outra possível estratégia para a prevenção de fenômenos trombóticos seria pela interferência na cascata de coagulação, o que poderia levar à inibição da formação de trombos intravasculares. Com esse objetivo, tem-se obtido sucesso com a transferência, mediada por vetores virais modificados, do gene da ciclo-oxigenase humana I e da trombomodulina.[20]

A reestenose pós-angioplastia é a resultante da contribuição relativa de um ou múltiplos processos como aterosclerose, lesão vascular, trombose local, migração e proliferação de células musculares lisas (CML) ou remodelação vascular. Não bastasse a pletora de fenômenos envolvidos que levam à reestenose, a participação de cada um desses elementos pode variar de um paciente para outro, ou até mesmo de um segmento arterial para outro. Tal cenário oferece dificuldades para que a terapia gênica, a qual é extremamente específica de uma determinada via fisiopatológica, possa ser largamente empregada na prevenção das reestenoses.

Tabela 61.1 Principais genes candidatos à terapia gênica para hipertensão arterial e os efeitos obtidos sobre a pressão arterial (PA).

Gene-alvo	Manipulação genética	Efeito
Genes vasodilatadores		
Óxido nítrico sintase endotelial (eNOS)	Superexpressão	Redução da PA e melhora da função endotelial NO-dependente
Superóxido dismutase (SOD) extracelular	Superexpressão	Melhora da função endotelial
Calicreína	Superexpressão	Redução da PA
Adrenomedulina	Superexpressão	Redução da PA
Peptídio natriurético atrial (ANP)	Superexpressão	Redução da PA
Hemeoxigenase-1 (HO-1)	Superexpressão	Diminuição da resposta pressórica à angiotensina II
Enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2)	Superexpressão	Redução da PA
Genes vasoconstritores		
Angiotensinogênio (AGT)	Inibição	Redução da PA
Enzima conversora de angiotensina-1 (ECA-1)	Inibição	Redução da PA e melhora da função cardiovascular
Receptor de angiotensina tipo 1 (AT1-R)	Inibição	Redução da PA e melhora da função cardiovascular
Renina	Inibição	Redução da PA
Endotelina-1 (ET-1)	Inibição	Redução da PA
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Inibição	Redução da PA
Receptor de TRH	Inibição	Redução da PA
Citocromo CYP4A1	Inibição	Redução da PA
Cininase urinária	Inibição	Redução da PA

NO = óxido nítrico.

Ainda assim, muitos estudos experimentais procuraram comprovar a possibilidade de aplicação da terapia gênica no controle dos processos de proliferação celular, migração e formação de neoíntima após agressão vascular.[21] A maioria desses estudos[22] utilizou adenovírus recombinantes para a transferência de genes "suicidas" ou inibidores do ciclo celular, tendo como alvos celulares tanto o endotélio quanto as células musculares lisas dentro das camadas média e adventícia. Entre os muitos genes já testados, citam-se:

- O gene do retinoblastoma (Rb), um inibidor da proliferação de CML
- O gene da proteína p21, regulador negativo do ciclo celular, por meio da inibição das proteínas quinases e ligação ao cofator d da DNA polimerase
- O gene *gax*, cuja expressão aumentada em SMC mostrou prevenir a hiperplasia neointimal e a estenose luminal em artérias experimentalmente lesadas
- O gene da timidina quinase do herpes-vírus simples (HSV, do inglês, *herpes simplex virus*), que combinado ao tratamento com ganciclovir funciona como um produto gênico tóxico "matando" as células transfectadas, diminuindo assim a população de células proliferativas dentro do tecido-alvo.

Têm merecido destaque os estudos envolvendo a transferência do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*)[23] na tentativa de promover a reendotelização da parede vascular, limitando a exposição das CML aos estímulos mitogênicos e, assim, reduzir a proliferação neointimal das CML frente à lesão vascular. Infelizmente, no entanto, estudos clínicos realizados em pacientes submetidos à angioplastia coronariana em que foram administrados por via intracoronariana diversos genes (VEGF[24,25] ou óxido nítrico sintase induzível – iNOS, *inducible nitric oxide synthase*)[26] ou nucleotídios *antisense* (c-myc, um regulador do ciclo celular)[27,28] não demonstraram benefício na redução da proliferação neointimal, perda luminal tardia ou desfechos clínicos.[29]

Insuficiência cardíaca

A IC permanece um dos maiores desafios para a medicina cardiovascular moderna pela sua crescente frequência na população geral, em particular nos idosos, pelo curso progressivo e muitas vezes irreversível da doença, com grande prejuízo da qualidade de vida dos pacientes afetados e alta mortalidade. A limitação funcional imposta por essa condição clínica tende apenas a ser atenuada pela terapêutica farmacológica atual e a realização do transplante cardíaco pode ser oferecida a uma minoria de doentes, seja pela escassez de recursos tecnológicos (centros capacitados), ou pelo sempre reduzido número de doadores. Por essas razões, novas estratégias terapêuticas têm sido pesquisadas e, entre elas, destacam-se a terapia gênica e a terapia celular.

Diante de qualquer condição clínica na qual se idealize o uso da terapia gênica, um dos passos fundamentais é a identificação de possíveis "alvos gênicos". Para tanto, como já mencionado anteriormente, os fenômenos biológicos envolvidos na fisiopatologia desta ou daquela condição devem ser esmiuçados e suas bases moleculares conhecidas para que sua manipulação genética possa ser terapeuticamente útil. Trabalhos recentes em miócitos isolados ajudaram na identificação de potenciais alvos gênicos para o tratamento da IC: o controle da homeostase de Ca^{2+}, a ativação beta-adrenérgica e a regulação da apoptose celular.[30-32]

O controle da homeostase de Ca^{2+} pelo miócito ocorre em vários níveis. Estudos em miócitos isolados de animais portadores de IC mostraram haver defeitos na captação de Ca^{2+} e na modulação do Ca^{2+} intracelular por alteração na relação entre a bomba de Ca^{2+} ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a, *sarcoplasmic reticulum* Ca^{2+} *ATPase*) e a molécula inibidora fosfolambam. Especula-se que, por meio de manipulação gênica direcionada a esses elementos, tais defeitos bioquímicos poderiam ser revertidos, aumentando-se a eficiência contrátil do miócito. Em pesquisas recentes *in vitro* com cardiomiócitos humanos isolados do ventrículo esquerdo de pacientes com IC terminal, a transferência gênica do SERCA2a restaurou parâmetros contráteis, como velocidade de contração e relaxamento, a níveis observados em ventrículos normais.[33] Outra estratégia consiste na diminuição ou inibição de fosfolambam por técnica de *antisense*, na qual já se demonstrou levar a aumento de atividade do SERCA2a.

O primeiro ensaio clínico de terapia gência em pacientes com IC foi iniciado nos EUA em 2007.[34] O estudo CUPID (Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease) avaliou a segurança e os efeitos biológicos da transferência (mediada por vírus) do DNA complementar (cDNA, do inglês, *complementary deoxyribonucleic acid*) de SERCA2a em pacientes com IC avançada. Após 12 meses de

seguimento, confirmaram-se o perfil de segurança e melhora em diversos parâmetros clinicofuncionais.

Defeitos da sinalização beta-adrenérgica incluindo *down-regulation* e desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos miocárdicos (β-AR), e *up-regulation* da quinase β-AR (β-ARK1) são achados comuns na IC humana e animal, tornando-se também, portanto, candidatos potenciais à manipulação gênica. Estudos experimentais já demonstraram que a transferência gênica de b2-AR[35] ou a inibição de β-ARK1[36] levaram à restauração da sinalização beta-adrenérgica e a aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP, do inglês, *cyclic adenosine monophosphate*) citosólico.[37] Embora tais efeitos possam também prevenir o desenvolvimento de IC em modelos animais, sabe-se que a estimulação beta-adrenérgica mantida por longos períodos de tempo pode ser cardiotóxica e arritmogênica. Certamente tais observações conflitantes demandam novos estudos para que se elucide com maior clareza a possibilidade de benefício pela manipulação da sinalização beta-adrenérgica na IC.

Finalmente, a terapia gênica poderia ser útil na modulação dos fenômenos apoptóticos que, por levarem a morte celular e perda miocitária, contribuem para a disfunção ventricular e IC. Inúmeros marcadores bioquímicos reguladores da apoptose foram identificados, seja com efeitos pró-apoptóticos ou antiapoptóticos, e sua manipulação por terapia gênica foi testada em estudos experimentais. Por esta técnica, já se demonstrou que a transferência gênica de Bcl-2 mediada por adenovírus bloqueia a apoptose induzida por p53 em cardiomiócitos ventriculares.[38] Outro resultado positivo foi conseguido pela transferência de formas ativadas da fosfatidilinositol 3-quinase, enzima relacionada com os efeitos antiapoptóticos do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, do inglês, *insulin-like growth factor1*). A perspectiva de bloqueio da apoptose em cardiomiócitos por meio de terapia gênica abre as portas para uma melhor definição do significado funcional de vias específicas reguladoras de apoptose na IC, além de caracterizar essas vias como "alvos" para futuras intervenções clínicas.[39,40]

Angiogênese terapêutica

Com o acúmulo do conhecimento sobre crescimento vascular e citocinas angiogênicas e o desenvolvimento paralelo de vetores mais eficientes, inúmeros grupos de pesquisa passaram a testar a hipótese de que a transferência gênica de fatores de crescimento seria capaz de amenizar os danos decorrentes da isquemia (miocárdica ou periférica), por estimulação ao crescimento vascular. A essa estratégia terapêutica para a revascularização de tecidos hipoperfundidos mediante o uso de fatores de crescimento, deu-se o nome de angiogênese terapêutica.[41]

Insuficiência arterial periférica

A primeira substância a ser testada como fator angiogênico em modelos experimentais foi a heparina. Subsequentemente, membros da família do fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*) foram testados como indutores de crescimento vascular em modelos animais de isquemia miocárdica e periférica.

Um dos mais estudados fatores de crescimento é o VEGF. O VEGF compreende diversas isoformas com pequenas variações em suas propriedades biológicas; suas ações fisiológicas incluem o estímulo ao crescimento, proliferação e migração de células endoteliais, o aumento de permeabilidade vascular e vasodilatação mediada pelo NO, entre outras. Takeshita *et al.*[42] foram os primeiros a mostrar, em modelo animal de isquemia periférica que, 10 dias após a remoção da artéria femoral em coelhos, a administração de VEGF por via intra-arterial ou intramuscular levava a aumento da perfusão tecidual comparada aos animais-controle. Muitos estudos se seguiram a este, confirmando ser possível a indução de angiogênese em território isquêmico após a administração local de fatores de crescimento vascular.[43] No entanto, a eficácia dos fatores angiogênicos em tecidos normoperfundidos como medida preventiva de eventual agravo isquêmico era controversa e muitos autores questionavam a possibilidade de crescimento vascular em tecido não isquêmico. Gowdak *et al.*[44] mostraram que a administração profilática de VEGF previamente à retirada da artéria femoral induz ao crescimento vascular e protege o tecido muscular do agravo isquêmico após a indução de isquemia, preservando a perfusão tecidual. A demonstração de eficácia do VEGF em tecido não isquêmico amplia as possibilidades de uso da terapia gênica para aqueles pacientes nos quais a isquemia periférica é intermitente, manifestada por claudicação aos esforços, nos quais o fluxo sanguíneo é preservado no repouso.

Estimulados pelos consecutivos sucessos obtidos em experimentos animais após a administração local de VEGF, Isner *et al.*[45] publicaram em 1996 o primeiro caso bem-sucedido de angiogênese induzida após transferência

gênica de VEGF em paciente com isquemia arterial periférica grave. Dois anos após essa pioneira publicação, Baumgartner *et al*.[46] ampliaram a série de pacientes tratados por essa técnica, com resultados igualmente satisfatórios.

A despeito dos resultados encorajadores inicialmente obtidos, ensaios clínicos subsequentes, fases 2 e 3, randomizados e controlados por placebo mostraram resultados inconsistentes em termos de benefício, ainda que a segurança da técnica tenha sido bem documentada. Mäkinen *et al*.[47] submeteram pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores à injeção intra-arterial de VEGF-A165 (vetor viral), plasmídio de VEGF-A165 (lipossomo) ou solução de lactato de Ringer (controle) durante angioplastia periférica. Notou-se aumento acentuado da vascularização em ambos os grupos tratados com VEGF-A comparativamente ao grupo-controle 3 meses após o procedimento. No entanto, não houve diferença entre os grupos VEGF e controle em parâmetros clínicos, como o índice tornozelo-braço (ITB), salvamento dos membros ou taxas de reestenose. Resultados igualmente frustrantes foram obtidos por outros pesquisadores testando o uso intramuscular de VEGF-A_{121}, valendo-se de vetor viral no tratamento da claudicação intermitente unilateral[48] ou em pacientes diabéticos com isquemia crítica dos membros inferiores.[49] O tratamento da doença arterial periférica por terapia gênica ilustra a dificuldade em se reproduzirem, em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, aqueles efeitos positivos inicialmente encontrados em modelos animais e em ensaios clínicos de fase 1, sugerindo que recapitular por meio da administração de um único fator de crescimento o complexo processo de crescimento vascular é tarefa desafiadora e, certamente, ainda não bem-sucedida.[50]

Doença arterial coronariana

Em 1998, Losordo *et al*.[51] publicaram os resultados iniciais da transferência gênica do $VEGF_{165}$ por injeção intramiocárdica direta em cinco pacientes portadores de angina refratária. Durante o seguimento de 60 dias após o procedimento, os autores relataram diminuição significativa dos episódios de angina (avaliada pelo consumo semanal de nitrato SL), aumento do número de segmentos miocárdicos normalmente perfundidos (avaliado pela tomografia computadorizada com emissão de fóton único – SPECT [*single photon emission computed tomography*]-sestamibi) e aumento do escore de Rentrop (número de colaterais) em todos os pacientes. Symes *et al*.,[52] valendo-se da mesma estratégia terapêutica, confirmaram os achados iniciais de redução de isquemia em 20 pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) considerada "inoperável", tanto subjetiva (redução de angina) quanto objetivamente (diminuição de defeitos de perfusão/aumento de colaterais).

Paralelamente, Rosengart *et al*.[53] testaram os efeitos da administração intramiocárdica direta de um fator de crescimento ($VEGF_{121}$) carreado por vetor viral (adenovírus modificado) a 21 pacientes portadores de DAC crônica, seja associada à cirurgia de revascularização miocárdica (n = 15), ou isoladamente via minitoracotomia (n = 6). Novamente aqui, todos os pacientes relataram melhora na sintomatologia e em quatro dos seis pacientes tratados apenas com o fator de crescimento, houve diminuição dos defeitos de perfusão durante o seguimento de 30 dias. Não foram observados efeitos adversos relacionados com o procedimento.

Em outro estudo,[54] controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, doses crescentes de VEGF foram administradas por via intramiocárdica através de um cateter de mapeamento eletromecânico (sistema NOGA) a 19 pacientes portadores de DAC crônica estável não candidatos à revascularização miocárdica. Não houve intercorrências durante o procedimento. Avaliação realizada 12 semanas após o procedimento mostrou redução significativa da classe funcional de angina (CCS) e tendência de aumento na duração do exercício, melhora funcional $ 2 classes funcionais da CCS e do Questionário de Angina de Seattle.

Mais recentemente, o primeiro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em angiogênese terapêutica foi publicado. O Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial[55] incluiu 79 pacientes portadores de DAC sintomática para receberem uma de cinco doses crescentes de Ad5-FGF4 ou placebo, administrado via intracoronariana por cateteres subseletivos. Embora a análise de eficácia terapêutica, valendo-se do teste ergométrico, não tenha mostrado diferença entre os grupos, a análise do subgrupo com maior limitação funcional inicial revelou benefício da terapia gênica em aumentar a tolerância ao exercício. Esses dados foram considerados com cautela em função do pequeno número de pacientes incluídos nos estudos. De fato, estudos subsequentes, como o AGENT-3 e o AGENT-4,[56] envolvendo mais de 500 pacientes em diversos países, não replicaram os resultados inicialmente obtidos de aumento da tolerância ao esforço após administração de FGF4, em pacientes com angina estável, e foram precocemente interrompidos. Ainda assim, a análise de subgrupos desses

estudos mostrou aumento significativo no tempo de exercício em mulheres tratadas com o fator de crescimento vascular.[57]

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo VIVA Trial (Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis).[58] Nesse estudo, 178 pacientes portadores de angina estável, não candidatos à revascularização, foram randomizados para placebo ou VEGF recombinante (em duas concentrações diferentes), administrado por via intracoronariana seguida de infusões intravenosas 3, 6 e 9 dias após. Não houve eventos adversos relacionados com o procedimento. Não houve, também, diferenças entre os grupos quanto a incidência de angina ou desempenho em esteira rolante, 60 dias após o tratamento. Na avaliação realizada 120 dias após o tratamento, o grupo que recebeu a maior dose de VEGF apresentou redução significativa de angina (melhora da classe funcional) e apenas tendência favorável de melhor desempenho ao esforço e na frequência dos episódios anginosos.

Considerações finais

Claro está que a terapia gênica para o tratamento de doenças cardiovasculares, especialmente as síndromes isquêmicas, teve o seu princípio validado por inúmeros estudos experimentais. Os benefícios relatados nos estudos iniciais, no entanto, foram descritos em séries pequenas de pacientes sem grupo-controle; estudos subsequentes com maior número de indivíduos, em ensaios duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo, mostraram resultados desalentadores ainda que, em algumas análises de subgrupos, tenha havido aparentemente algum benefício oferecido pela terapia gênica. Antes que essa estratégia possa ser rotineiramente aplicada na prática clínica, inúmeras questões devem ser respondidas, entre as quais citamos: (1) a necessidade de identificação do gene de interesse ou citocina angiogênica mais adequados para o efeito terapêutico desejado;[59–61] (2) a duração da expressão dos genes transferidos e do efeito terapêutico obtido; (3) vias ótimas de acesso ao miocárdio (endovascular ou cirúrgica) para a transferência gênica. Ainda assim, somente a execução rigorosa de ensaios clínicos com número adequado de pacientes, com objetivos de eficácia e segurança bem definidos, em populações bem caracterizadas, poderá definir o real papel da terapia gênica no tratamento de pacientes com DAC avançada.[62]

Terapia Celular

Introdução

Em processos de reparação tecidual, como os que ocorrem após o infarto agudo do miocárdio (IAM), diferentes tipos celulares (macrófagos/monócitos, fibroblastos, neutrófilos e células endoteliais) são normalmente recrutados para a região afetada por vias específicas envolvendo citocinas, alterações na matriz extracelular e proteínas de adesão. No âmbito da medicina cardiovascular, o transplante celular, técnica desenvolvida experimentalmente em passado recente, e já testada clinicamente, poderá vir a ser uma opção terapêutica visando à indução do crescimento vascular (angiogênese)[1] e/ou limitar a perda miocitária pós-isquêmica[2] e assim reduzir, ou até prevenir o aparecimento de IC secundária à doença isquêmica crônica do coração ou atenuando a limitação funcional imposta pela cardiomiopatia chagásica. O potencial terapêutico de diversos tipos celulares tem sido pesquisado, entre os quais destacamos os mioblastos (células indiferenciadas de músculo esquelético) e as células progenitoras hematopoéticas derivadas da medula óssea de adulto.[3]

Mioblastos

Diferentemente das células miocárdicas adultas e à semelhança dos fibroblastos cardíacos, as células musculares esqueléticas sofrem divisão celular e, portanto, são capazes de regeneração tecidual. Essa capacidade de regeneração do músculo estriado esquelético se explica pela presença de células-satélites (mioblastos) capazes de, frente a um estímulo lesivo, reiniciar seu próprio ciclo celular e se dividir, dando origem a outras células musculares, que por fusão celular levarão à reparação das miofibrilas lesadas. Dorfman *et al.*[4] observaram que mioblastos implantados em miocárdio isquêmico de ratos passam por um processo de diferenciação celular, transformando-se em fibras

musculares estriadas. Em outro modelo experimental de infarto do miocárdio por ligação da artéria coronária em ratos, Scorsin *et al*.[5] mostraram que, após o transplante de mioblastos esqueléticos, houve melhora da função ventricular esquerda, ainda que *gap junctions* não fossem detectadas nas membranas das células esqueléticas, indicando ausência de acoplamento eletromecânico.

Clinicamente, o transplante de mioblastos teve início com Hagege *et al*.[6] após o implante bem-sucedido em um paciente de 72 anos portador de IC avançada. Previamente ao transplante, a cicatriz miocárdica foi caracterizada como irreversivelmente acinética na ausência de viabilidade. Cerca de 5 meses após o transplante celular, a parede acinética tornou-se contrátil e metabolicamente ativa, do que resultou aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e melhora da classe funcional do paciente. Em outra série de pacientes sobreviventes de IAM e submetidos ao transplante autólogo de mioblastos combinado à cirurgia de revascularização miocárdica, resultados semelhantes foram obtidos e mantidos por pelo menos 1 ano após o procedimento.[1,2] A exequibilidade do implante intramiocárdico de mioblastos esqueléticos documentada nos estudos iniciais permitiu a progressão para estudos randomizados e controlados por placebo para testar a eficácia na recuperação funcional do uso desse tipo celular em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. O estudo MAGIC (*myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy*)[3] analisou o impacto do implante de mioblastos sobre a função ventricular esquerda em pacientes com disfunção ventricular pós-infarto. A avaliação ecocardiográfica realizada 6 meses após o procedimento mostrou não haver diferenças entre os grupos tratados; análise de segurança mostrou aumento da incidência de eventos arrítmicos precocemente ao implante celular, embora sem aumento da taxa de eventos adversos aos 6 meses.

De fato, uma das maiores limitações ao transplante de mioblastos é o seu grande potencial arritmogênico.[4] Isto ocorre porque a aparente inabilidade de transdiferenciação dessas células em cardiomiócitos e de formação de um sincício cardíaco com as células vizinhas nativas pode criar um substrato para arritmias ventriculares por reentrada. Atualmente, em diversos protocolos clínicos de transplante de mioblastos, exige-se o implante de um desfibrilador cardíaco automático anteriormente ao procedimento de terapia celular.[5]

Mais recentemente, o estudo MARVEL[6] testou uma via alternativa ao implante cirúrgico de mioblastos, valendo-se do sistema de mapeamento eletromecânico (NOGA®) para implante transendocárdico de mioblastos em pacientes com disfunção ventricular esquerda (FEVE < 35%) pós-infarto. Observou-se nos pacientes tratados a tendência ao aumento de tolerância ao esforço avaliada pelo teste de distância caminhada em 6 min (TDC6'), embora, em razão do pequeno número de pacientes incluídos no estudo (n = 23), não se alcançou significância estatística.

Os conhecimentos adquiridos na última década sobre transferência gênica para células somáticas fizeram com que uma nova estratégia terapêutica fosse vislumbrada, qual seja, a combinação da terapia gênica à terapia celular. Assim, Becker *et al*.,[7] interessados nessa estratégia combinada, testaram a eficiência do transplante *ex vivo* de mioblastos modificados por vetor adenoviral contendo o transgene do VEGF em modelo experimental de IAM. Os resultados obtidos mostraram que a terapia celular associada à expressão de fator de crescimento vascular contribuiu para diminuir o impacto da lesão provocada pela isquemia cardíaca seguida de reperfusão, possivelmente associada ao aumento de densidade capilar. Essa mesma estratégia já foi aplicada clinicamente, com a demonstração de que a combinação de ambas as terapias (gênica/celular) determinou crescimento vascular (angiogênese) e repovoamento miocitário (miogênese) com consequente ganho funcional.[8]

Células-tronco e progenitoras hematopoéticas

Há pelo menos 50 anos, as células-tronco hematopoéticas são aquelas mais bem caracterizadas entre as células-tronco estudadas (de adulto, fetal e embrionária), o que levou à sua utilização terapêutica, juntamente às células progenitoras, no transplante de medula óssea.

A plasticidade dessas células em adquirir características de outras linhagens celulares diferentes das células hematopoéticas foi descrita recentemente e sua potencial utilização terapêutica para a reconstrução tecidual está sendo amplamente investigada.[9,10] As principais características que distinguem essas células de outros tipos celulares são a capacidade de autorregeneração e diferenciação em várias células especializadas, a possibilidade de mobilização a partir da medula óssea para a circulação e a capacidade de evoluir para a morte celular programada em circunstâncias específicas.

Inicialmente, foi demonstrada a possibilidade de implantação de células-tronco e células progenitoras

hematopoéticas em tecido miocárdico lesado e sua posterior diferenciação em cardiomiócitos e células endoteliais vasculares em diferentes tipos de experimentos. Ainda que o papel dessas células na remodelação tecidual não tenha sido completamente elucidado, admite-se que a manipulação e plasticidade potencial inerente a esses tipos celulares possibilitem sua utilização terapêutica em diferentes situações, no intuito de se obter melhora funcional e aumento de vascularização, como do coração na cardiopatia isquêmica.

Kehat *et al.*,[11] utilizando células-tronco embrionárias, foram capazes de identificar, separar e caracterizar células com propriedades funcionais e estruturais de cardiomiócitos nos primeiros estágios do desenvolvimento, abrindo novas possibilidades de uso terapêutico nas áreas de diferenciação cardíaca e terapia celular. A plasticidade de algumas linhagens celulares (células embrionárias, células-tronco e células progenitoras hematopoéticas), que se diferenciam *in vitro* em cardiomiócitos, células endoteliais e células musculares lisas, possibilitou o seu emprego em modelos animais de IAM, com evidente melhora funcional subsequente ao seu uso.

Nas últimas décadas, as células-tronco embrionárias caracterizaram-se por sua capacidade de plasticidade, potencial de multiplicação por divisão assimétrica (mantendo sua autorrenovação) e armazenamento que as tornariam aptas para o emprego imediato em terapia celular para remodelação tecidual. Questões éticas (por serem essas células obtidas da porção interna do blastocisto) e imunológicas (contornáveis pela transferência nuclear, conhecida como clonagem terapêutica), contudo, restringem seu uso.

Terapia celular nas cardiopatias e na insuficiência arterial periférica

Na busca de uma alternativa às células-tronco embrionárias, identificou-se como opção o emprego de células-tronco com capacidade de plasticidade obtidas de tecidos adultos. Orlic *et al.*,[12] em modelo de IAM, injetaram na área perilesional 2×10^5 células-tronco hematopoéticas. A análise imuno-histoquímica da região infartada identificou 53% de cardiomiócitos, 44% de células endoteliais e 49% de células musculares lisas como provenientes das células-tronco injetadas. A avaliação da função ventricular revelou um ganho médio de 30% em relação aos animais-controle.

Asahara[13] e Kocher[14] igualmente mostraram que células endoteliais progenitoras humanas mobilizadas com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF; *granulocyte colony stimulating factor*) ou cultivadas, quando injetadas na veia caudal de ratos atímicos após a ligadura da artéria coronária esquerda, acarretavam diminuição da área de necrose em cerca de 30%, além de aumento da vascularização e consequente preservação da função ventricular.

Também em modelos de isquemia arterial periférica, já apareceram evidências sugerindo um potencial papel terapêutico da terapia celular. Kalka *et al.*[15] isolaram células endoteliais progenitoras do sangue periférico de voluntários humanos, cultivaram-nas e fizeram marcação fluorescente destas células. Em seguida, 5×10^5 dessas células foram injetadas em camundongos atímicos com isquemia periférica induzida cirurgicamente. A avaliação da implantação das células e a extensão da neovascularização foram analisadas histologicamente até 4 semanas após a infusão. Os animais que receberam os angioblastos apresentaram melhora significativa da perfusão tecidual avaliada em comparação ao grupo-controle, demonstrando o potencial angiogênico dessas células em condições de isquemia periférica.

Estudos clínicos de terapia celular nas cardiopatias

A melhor compreensão da importância fisiológica das células-tronco do adulto nos processos de reparação tecidual permitiu que se estudassem eventuais relações entre fatores de risco cardiovascular e/ou terapias medicamentosas e células-tronco. Neste sentido, Vasa *et al.*,[16] mostraram que, em 15 pacientes com DAC documentada, o tratamento com 40 mg/dia de atorvastatina por 4 semanas levou a um aumento de cerca de 3 vezes no número de células progenitoras endoteliais ao final do período de observação. A importância clínica deste achado ainda está para ser determinada.

A relevância das células progenitoras endoteliais para o aparecimento de DCV começou a ser questionada recentemente, quando Hill *et al.*,[17] estudando 45 homens sem história de DCV, mas com diferentes fatores de risco, demonstraram uma forte correlação negativa entre o número de células progenitoras endoteliais circulantes e o escore de risco combinado de Framingham. Especulam os autores que a lesão endotelial (secundária à presença dos fatores de risco) na ausência de número suficiente e adequado de células progenitoras endoteliais circulantes possa

favorecer a progressão da DCV.

Na última década, os primeiros relatos de terapia celular em pacientes portadores de DAC começaram a ser publicados. Assmus *et al.*[18] transplantaram, por infusão intracoronariana, células progenitoras derivadas de medula óssea (n = 9) ou de sangue periférico (n = 11) em pacientes vítimas de IAM pós-reperfusão, dentro de 4,3 ± 1,5 dias após o IAM. Durante o seguimento de 4 meses, os pacientes tratados apresentaram aumento da FEVE, melhor motilidade regional na zona do infarto, diminuição do volume sistólico final e aumento da reserva de fluxo coronariano na artéria relacionada com o IAM. Não foram observados eventos adversos.

O uso de células derivadas da medula óssea do adulto para o tratamento de doença isquêmica grave do coração associada à IC foi proposto por Perin *et al.*[19] em trabalho conduzido em 14 pacientes. Os pacientes foram submetidos à injeção transendocárdica guiada por mapeamento eletromecânico em áreas viáveis, porém isquêmicas (miocárdio hibernante). Os autores mostraram que, em seguimento de 4 meses, houve melhora da classe funcional, redução significativa dos defeitos perfusionais avaliados por SPECT e aumento da fração de ejeção de 20% para 29%.

Stamm *et al.*[20] propuseram a utilização combinada de injeções intramiocárdicas de células-tronco derivadas da medula óssea com potencial de indução de angiogênese à cirurgia de revascularização miocárdica em 6 pacientes pós-IAM. Cerca de $1,5\times10^6$ células foram injetadas em cada paciente na borda da zona de infarto durante a cirurgia de revascularização do miocárdio. Após 3 a 9 meses de seguimento, todos os pacientes se encontravam vivos; aumento da motilidade global (em quatro dos seis pacientes) e da perfusão da área de infarto (em cinco dos seis pacientes) pôde ser documentado. Gowdak *et al.*[21] adotaram estratégia semelhante para o tratamento de pacientes com DAC grave e difusa, refratários ao tratamento clínico e não passíveis de revascularização cirúrgica completa pela extensão da doença. Em 21 pacientes, células-tronco e progenitoras hematopoéticas autólogas foram injetadas, durante a cirurgia de revascularização, naquelas áreas de miocárdio previamente identificadas como viáveis e isquêmicas. Não houve eventos adversos relacionados com o procedimento.[22]A análise da perfusão miocárdica nos seguimentos injetados e não revascularizados apontou para a reversão da isquemia nesses segmentos e melhora contrátil. Ainda que não se possa excluir a contribuição dos enxertos realizados a distância para a melhora observada nos segmentos injetados, pode-se especular que o implante de células tenha contribuído via indução de angiogênese para a melhora perfusional e contrátil nos segmentos tratados.

Mais recentemente, o uso de células progenitoras hematopoéticas foi testado em ensaios clínicos, randomizados, controlados por placebo no IAM. Schächinger *et al.*[23] mostraram que a administração intracoronariana de células progenitoras derivadas da medula óssea determinou recuperação da função contrátil de ventrículo esquerdo em pacientes com IAM, ainda que modesta comparativamente ao grupo-controle (5,5 ± 7,3% *vs* 3,0 ± 6,5%; P = 0,01). No entanto, ilustrando a complexidade do assunto, Lunde *et al.,*[24] valendo-se de estratégia semelhante, não conseguiram demonstrar o mesmo benefício observado no estudo anterior, deixando claros que novos estudos são necessários para que se possa definir mais precisamente o papel da terapia celular no tratamento da DCV. Neste sentido, aguardam-se os resultados do Estudo MiHeart,[25] estudo nacional multicêntrico que procurará testar a eficácia da terapia celular em quatro das mais frequentes cardiopatias (dilatada, chagásica, IAM e doença isquêmica crônica), em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.

De fato, os resultados da terapia com células mononucleares derivadas de medula óssea em 183 pacientes com cardiopatia chagásica e disfunção ventricular esquerda (FEVE < 35%) tornaram-se conhecidos em passado recente.[26] Neste estudo, a infusão intracoronariana de $2,20\times10^8$ células mononucleares não promoveu maior aumento da FEVE (desfecho primário) em relação ao grupo-controle tanto aos 6 meses (+3,0% *vs.* +2,5%, respectivamente) quanto aos 12 meses (+3,5% *vs.* +3,7%, respectivamente) após o procedimento.

Outra condição clínica de importância crescente a ser contemplada em terapia celular é a angina refratária. O estudo RENEW, atualmente em andamento, testará a eficácia e segurança da injeção intramiocárdica de células $CD34^+$ autólogas em pacientes com angina refratária ao tratamento clínico otimizado e não candidatos a procedimentos de revascularização.[27] Outro estudo recentemente iniciado, o IMPACT-CABG,[28] testará a segurança e eficácia da injeção intramiocárdica de células $CD133^+$ autólogas em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Observa-se que diversas populações de células derivadas da medula óssea, selecionadas ou não, têm sido exploradas quanto ao seu potencial terapêutico em medicina cardiovascular. Os avanços na caracterização fenotípica de outras células com potencial regenerativo possibilitou que fossem rapidamente exploradas em ensaios clínicos.

O tecido adiposo adulto é um dos tecidos com maior plasticidade no corpo humano. Contém duas populações celulares com funcionalidades distintas que podem contribuir para a neovascularização em tecidos isquêmicos: células endoteliais e células mesenquimais derivadas de tecido adiposo.[29] Diversos estudos clínicos foram iniciados para testar o potencial angiogênico de células mesenquimais obtidas do tecido adiposo em pacientes com doença isquêmica crônica,[30] IAM e IC.[31] A conclusão desses importantes ensaios clínicos permitirá documentar a possibilidade de uso desse abundante fonte celular no tratamento de pacientes com diversas cardiopatias.

Finalmente, um dos últimos tipos celulares explorados no tratamento de pacientes com cardiomiopatia isquêmica resultou da identificação de células-tronco residentes cardíacas com potencial para regeneração miocárdica.[32] Numerosos estudos pré-clínicos demonstraram a eficácia dessas células no tratamento da disfunção ventricular esquerda pós-infarto.[33,34] Motivados pelo sucesso em modelos experimentais, os investigadores responsáveis pela identificação e caracterização deste tipo celular iniciaram a primeira experiência em humanos em pacientes com cardiomiopatia isquêmica.[35] No estudo SCIPIO,[36] 33 pacientes (20 no grupo terapia celular e 13 controles) foram incluídos; as células-tronco residentes cardíacas foram obtidas a partir do apêndice atrial direito durante a cirurgia para revascularização miocárdica. Uma vez isoladas, as células foram expandidas e infundidas por via intracoronariana aproximadamente 4 meses após a cirurgia. Avaliação da função cardíaca medida por ressonância magnética mostrou aumento significativo da FEVE no grupo tratado de 27,5% (basal) para 35,1 e 41,2%, 4 e 12 meses após a infusão das células, além de diminuição significativa da área de infarto.

Considerações finais

Os enormes avanços experimentados nas áreas de biologia celular e molecular tornaram possível a identificação de diversos tipos celulares a serem explorados em medicina regenerativa para as doenças do sistema cardiovascular. Impulsionados pelos resultados bem-sucedidos obtidos em modelos experimentais, investigadores levaram a terapia celular para a arena clínica. A exemplo do que se discutiu na terapia gênica, entretanto, somente após a conclusão de estudos duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo, é que poderemos definir precisamente o papel das células-tronco e células progenitoras no tratamento de pacientes para os quais a terapia “convencional” seja de limitada eficácia.

Capítulo 62

Tumores do Coração

César Augusto Pereira Jardim e Mila Yugar

Introdução

Desde o século 16 há relatos de tumores cardíacos. Até 1934, o seu diagnóstico era feito apenas por exame de necropsia; nessa ocasião foi realizado o primeiro diagnóstico *aniemoriem* utilizando a eletrocardiografia e biopsia de linfonodo metastático. Em 1952, Goldberg diagnosticou com a angiografia um mixoma intracavitário.[1]

O tratamento dos tumores cardíacos foi profundamente marcado com o desenvolvimento da circulação extracorpórea. A primeira excisão bem-sucedida de mixoma de átrio esquerdo foi relatada em 1955.[2] Com o aprimoramento de novos métodos de imagem, o diagnóstico se tornou mais frequente. Na atualidade, além do ecocardiograma, são incluídas no arsenal diagnóstico a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).

Incidência

Os tumores primários do coração são raros, e sua incidência e prevalência são baixas; a primeira varia de 0,002 a 0,3% em uma série de estudos de necropsia.[3–8] São muito menos frequentes que os tumores cardíacos metastáticos.[9] Aproximadamente 75% deles são benignos, e 25% são malignos; nesse subgrupo os mixomas são responsáveis por 50% dessa incidência, sendo os demais formados por lipomas, fibroelastomas papilares e rabdomiomas. Além desses, fibromas, hemangiomas, teratomas e mesoteliomas de nó atrioventricular constituem achados menos frequentes.[10–12]

Enquanto os rabdomiomas são os tumores cardíacos primários mais comuns em crianças, os mixomas são os mais frequentes em adultos (Tabela 62.1).

Tabela 62.1 Tipo histológico dos tumores cardíacos.

Tipo histológico	Adultos (%)	Crianças (%)
Mixoma	45	15
Lipoma	20	–
Fibroelastoma papilar	15	–
Angioma	5	5
Fibroma	3	15
Hemangioma	5	5
Rabdomioma	1	45
Teratoma	< 1	15
Angiossarcoma	40	–
Rabdomiossarcoma	5	2

Classificação

Tumores benignos primários

Os mixomas ocorrem em todas as faixas etárias, porém mais frequentemente entre a terceira e a sexta década de vida.[13,14]

Na maioria das séries, predominam em mulheres.

Estudos familiares sugerem um modelo de herança autossômica dominante com manifestação variável do fenótipo.

Os mixomas cardíacos geralmente se desenvolvem nos átrios, ocorrendo 75% no átrio esquerdo e 15 a 20% no átrio direito. Somente 3 a 4% ocorrem no ventrículo direito.[15] Há relatos de mixomas em ambos os átrios; porém, é muita rara a ocorrência desses tumores nas valvas cardíacas.[16]

Dois terços dos mixomas são tumores ovais com superfície lisa ou levemente lobulada. A maioria é polipoide, sendo relativamente compacta, pedunculada e móvel. Os mixomas são brancos, amarelados ou levemente marrons e geralmente cobertos com trombo. O tamanho médio é de 5 cm, o peso varia de 50 a 60 g, e seu crescimento costuma ser rápido. Histologicamente, os mixomas são compostos de células em forma poligonal e canais capilares dentro de matriz de mucopolissacarídios. Originam-se do endocárdio e são considerados derivados das células mesenquimais multipotenciais subendocárdicas, sendo essas células capazes de se diferenciarem em células endoteliais, células musculares lisas, angioblastos, fibroblastos, mioblastos e cartilagem.[17]

Aproximadamente 2,7% dos pacientes com mixoma atrial podem fazer parte de síndromes genéticas como síndrome de Carney; síndrome NAME (do inglês, *nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibromata, and ephelides;* nevos, mixoma atrial, neurofibroma mixoide e efélides) e síndrome LAMB (do inglês, *lentigines, atrial myxomas, mucocutaneous myxomas, and blue nevi*; lentigens, mixomas atriais, mixomas mucocutâneos e nevos azuis), conhecidas como *mixoma familial* (Tabela 62.2).[18]

O fibroma é o segundo tumor cardíaco benigno mais frequente, não tem predileção de sexo e geralmente envolve o septo intraventricular ou parede livre do ventrículo esquerdo e, ao contrário do mixoma, a embolização tumoral é infrequente. São tumores solitários, geralmente firmes, nodulares, acinzentados, não são encapsulados e podem apresentar depósitos de cálcio.

Os lipomas são tumores bem encapsulados, compostos de células gordurosas, podem ocorrer em qualquer local do coração, não tendo predileção por sexo ou faixa etária. O crescimento ocorre de forma lenta e podem alcançar grandes tamanhos antes de produzir sintomas obstrutivos ou arrítmicos.

A hipertrofia lipomatosa do septo interatrial trata-se de uma hipertrofia de gordura não encapsulada dentro do septo atrial. Ocorre frequentemente em idosos, obesos e mulheres.

O fibroelastoma papilar é um tumor caracteristicamente das válvulas cardíacas ou do endocárdio adjacente. As válvulas atrioventriculares e semilunares são acometidas com frequência semelhante por esses tumores, descritos como *anêmonas-do-mar*. Tem sido sugerida a possibilidade de indução viral por citomegalovírus.

Tabela 62.2 Mixoma familial.

Síndrome de Carney	Síndrome NAME	Síndrome LAMB
Lentigens múltiplas	Nevo	Lentigens
Nevos azulados	Mixoma atrial	Mixoma atrial
Tumores mixoides periféricos	Neurofibroma mixoide	Mixoma mucocutâneo
Hiperatividade endócrina	Efélides	Nevos azulados
Mixomas recorrentes e múltiplos	–	–

NAME = nevos, mixoma atrial, neurofibroma mixoide e efélides; LAMB = lentigens, mixomas atriais, mixomas mucocutâneoas e nevos azuis.

O rabdomioma é o tumor cardíaco mais frequente em crianças e, em geral, ocorre nos primeiros dias de vida.

Está fortemente associado à esclerose tuberosa e 50% dos pacientes com essa doença hereditária têm rabdomioma. Aproximadamente 90% dos rabdomiomas são múltiplos e ocorrem com incidência semelhante em ambos os ventrículos. Patologicamente, são tumores firmes, de cor cinza, nodulares e tendem a se projetar para dentro da cavidade ventricular.

O hemangioma, o teratoma e o feocromocitoma são outros tumores cardíacos benignos primários e ocorrem muito raramente.

Tumores malignos primários

Os tumores malignos primários do coração são raros e praticamente incuráveis. Aproximadamente 75% são sarcomas e o angiossarcoma é o mais frequente (31%), seguido de rabdomiossarcoma (21%), mesotelioma maligno (15%) e fibrossarcoma (11%).

Geralmente ocorrem em adultos com faixa etária acima de 40 anos, não apresentam relação com alterações genéticas e podem ter origem em qualquer tecido cardíaco. Infelizmente podem alcançar grandes dimensões antes do diagnóstico e envolver porções do coração que são inabordáveis cirurgicamente.

Com mais frequência, as massas tumorais do átrio direito são malignas, sendo, em geral, angiossarcomas. Quando suspeitados à TC ou RM, podem sugerir a histologia e fornecer detalhes anatômicos. O diagnóstico também pode ser obtido por cateterismo cardíaco.

O angiossarcoma é 2 a 3 vezes mais comum em mulheres e tem predileção pelas cavidades direitas, ocorrendo em 80% dos casos no átrio direito. Esses tumores invadem agressivamente as estruturas adjacentes, entre as quais, valva tricúspide, parede livre do ventrículo direito, septo intraventricular e artéria coronária direita. O exame patológico demonstra canais vasculares anastamosados com células epiteliais anaplásicas.

O rabdomioma ocorre igualmente em ambos os sexos; em aproximadamente 60% dos casos são multicêntricos, acometem ambos os ventrículos e geralmente invadem as valvas cardíacas. São tumores agressivos e podem invadir também o pericárdio.

O mesotelioma maligno origina-se do coração e pericárdio sendo o terceiro tumor maligno cardíaco mais frequente. A histologia pode ser ambígua, de difícil diferenciação e pode ser chamado de histiocitoma fibroso.

Os linfomas são extremamente raros, porém a maioria responde a rádio e quimioterapia.[10]

Tumores cardíacos secundários

São tumores metastáticos e, por definição, malignos. As metástases mais frequentes provêm dos cânceres de pulmão, mama, linfoma, leucemia e melanoma.

A principal via de disseminação é hematogênica e raramente pelas artérias coronárias.

As metástases também podem alcançar o coração através dos canais linfáticos e por extensão direta principalmente do câncer torácico.

Raramente são solitários e sua frequência é 20 a 40 vezes maior que o tumor primário do coração.

Achados clínicos

As manifestações clínicas são variáveis de acordo com a topografia e o acometimento cardíaco, tanto nos tumores primários como nos secundários.

Os sintomas podem ser inespecíficos, tais como dispneia, emagrecimento, palpitações, dor torácica, febre, artralgia e perda de peso (Tabela 62.3).[19,20]

A manifestação clínica inicial dos tumores cardíacos pode ser um fenômeno embólico. No caso dos tumores intracardíacos de cavidades esquerdas, estes acarretarão uma embolização para a circulação sistêmica, enquanto os localizados à direita provocarão embolização para a circulação pulmonar. Podem ocorrer variações no caso de *shunts* cardíacos.

Os tumores cardíacos também podem se apresentar na forma de distúrbios do ritmo ou de condução. As arritmias variam de fibrilação atrial até arritmias ventriculares complexas.

Os tumores do átrio esquerdo, que na maioria das vezes são mixomas, provocam quadros de insuficiência cardíaca esquerda, que se manifestam com dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna e tosse. Os de átrio direito, por outro lado, provocam sintomas de insuficiência cardíaca direita, como estase jugular, ascite, hepatomegalia e pulso venoso amplo.

Com relação ao exame físico pode-se encontrar sopro sistólico ou diastólico em mais de 50% dos casos, dependendo do tamanho, da localização e mobilidade do tumor e, geralmente, da posição do corpo.

Pacientes com mixoma cardíaco podem desenvolver a síndrome mixoma ou síndrome de Carney, que consiste na presença de mixoma em outras áreas, como mamas ou pele, pigmentação cutânea e alterações endócrinas.[21]

Diagnóstico

Achados laboratoriais

Anemia, geralmente normocrômica ou hipocrômica. A anemia hemolítica pode ser encontrada devido à destruição mecânica dos eritrócitos pelo tumor; velocidade de hemossedimentação aumentada, proteína C reativa aumentada, hipergamaglobulinemia e alteração plaquetária, sugerindo processo infeccioso, como endocardite ou doença reumática ou distúrbios imunológicos, como artrite reumatoide, vasculite ou doença do colágeno.[22]

Eletrocardiograma

Os achados são inespecíficos. Podem refletir alterações hemodinâmicas causadas pelo tumor, as quais resultam em sobrecarga atrial ou ventricular. O ritmo geralmente é sinusal, mas pode haver distúrbio do ritmo, arritmias supraventriculares e ventriculares, nos casos de tumores atriais e ventriculares, respectivamente.

Radiografia de tórax

Pode mostrar variações que vão do normal até alterações da trama vascular pulmonar, como congestão venocapilar ou detecção de massa relacionada com a área cardíaca.

Tabela 62.3 Sintomas mais frequentes dos tumores do coração.

Sintoma	Percentual (%)
Dispneia	57
Palpitação	25
Emagrecimento	18
Angina	15
Embolia	14
Febre	8
Artralgia	6

Ecocardiograma

É capaz de determinar o diagnóstico, além de localização, tamanho, formato e mobilidade (Figuras 62.1 e 62.2).[23] No entanto, há situações que simulam a presença de tumores ao ecocardiograma, como vegetações ou trombo.[24]

Mais recentemente, o ecocardiograma transesofágico (ETE) acrescentou considerável aumento de sensibilidade e especificidade desse método de diagnóstico por imagem. O ETE evidencia melhor a definição de textura, dimensões reais e aspecto da superfície tumoral. Possibilita, ainda, a observação mais detalhada do local de inserção, tanto dos tumores pedunculados quanto dos sésseis. Para facilitar essa análise, Barbato *et al.*

estabeleceram uma padronização para o diagnóstico dos tumores cardíacos (Tabela 62.4).[25]

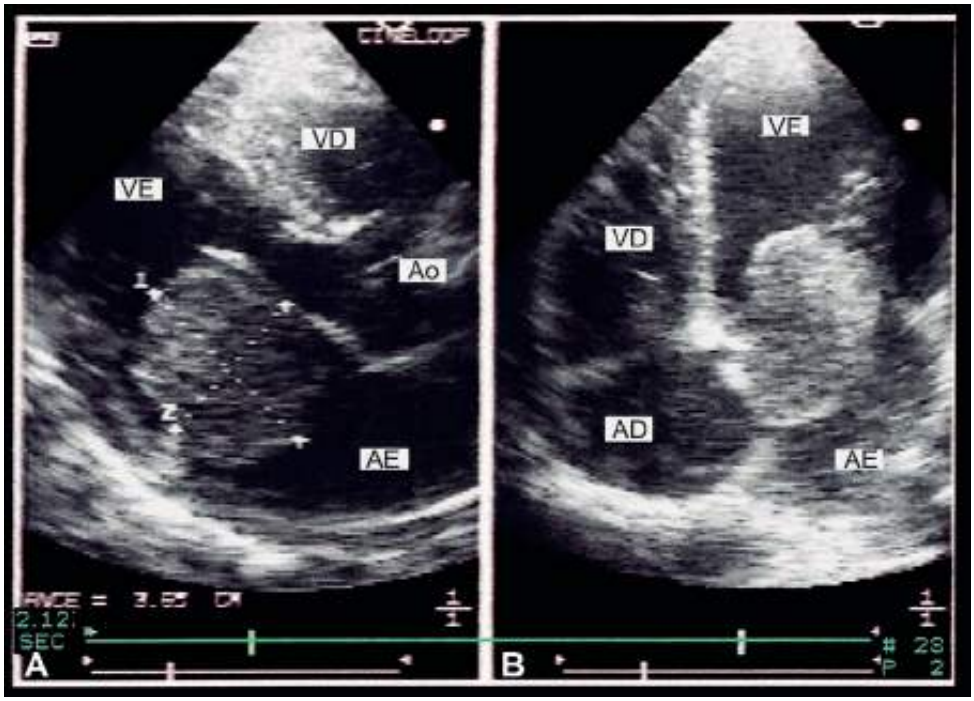

Figura 62.1 Mixoma de átrio esquerdo (AE). AD = átrio direito; Ao = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

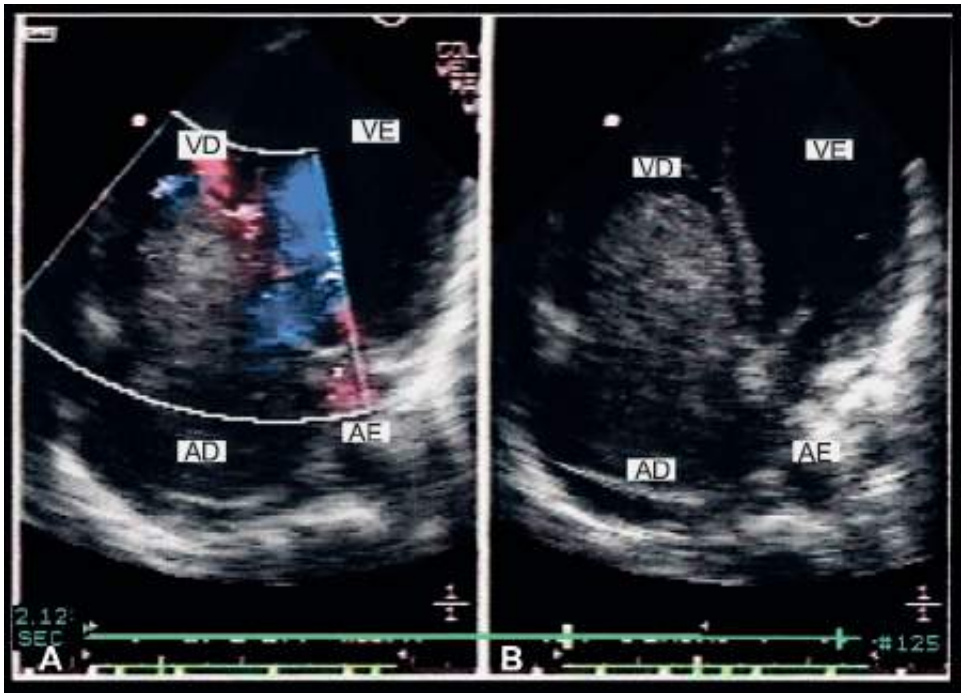

Figura 62.2 Mixoma de átrio direito (AD). AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Tabela 62.4 Padronização para o diagnóstico.

Localização	Local preferencial dos diferentes tumores
Fixação	Pedunculados ou sésseis
Crescimento	Intracavitários, intramurais ou intrapericárdicos
Limites	Precisos ou imprecisos
Textura ecográfica	Homogênea ou heterogênea
Densidade acústica (em relação ao miocárdio)	Hipo, hiper ou isoecogênica

Forma	Geométrica ou bizarra
Núcleos de crescimento	Unicêntricos ou multicêntricos
Dimensões	Aferindo os dois maiores eixos perpendiculares entre si
Repercussão hemodinâmica	Obstruções ao fluxo ou efeito massa

Tomografia computadorizada e imagem por ressonância magnética

Tumores com pelo menos 0,5 a 1 cm de diâmetro podem ser identificados por TC e RM, e em muitos casos podem ser caracterizados o tamanho, o formato e a superfície. A vantagem desses métodos é que também avaliam coração, mediastino e pulmão. Além disso, podem diferenciar a composição da massa em sólida, líquida, hemorrágica e tecido gorduroso.[26–28]

Angiografia

A angiografia cardíaca não é necessária em todos os casos de tumores cardíacos, pois como já visto, a ecocardiografia, a TC e a RM são suficientes na maioria dos casos. Desse modo, é reservada para situações em que a avaliação não invasiva não foi definitiva ou quando há suspeita de outras patologias coexistentes ou de ser tumor maligno.[29,30]

Tratamento

Tumores benignos

A cirurgia é o tratamento de escolha para a maioria dos tumores benignos e em muitos casos resulta em cura completa.[31]

Apesar de benignos, são potencialmente letais, devido a obstrução valvar, embolização periférica e distúrbios de ritmo ou condução.

Tumores malignos

A cirurgia não é um tratamento efetivo para a maioria dos tumores malignos primários do coração por causa da grande massa de tecido cardíaco envolvido ou presença de metástases.

Sobrevida de 1 a 3 anos tem sido relatada após ressecção parcial, quimioterapia, radioterapia ou a combinação dessas opções.[32]

O acompanhamento pós-cirúrgico é recomendado a cada 2 a 5 anos para avaliar recorrência e de acordo com as diretrizes da American Heart Association (AHA), os seguintes pacientes devem receber profilaxia para endocardite: aqueles com disfunção valvar residual pós-cirúrgica; com valvas biológicas ou mecânicas ou aqueles com obstrução da via de saída.

Perspectivas futuras

Muitas investigações têm sido realizadas para o desenvolvimento de futuras terapias, como a antiangiogênese com base nos novos conhecimentos da biologia molecular dos tumores cardíacos.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 5 | Doenças Gastrintestinais

Coordenador
Joaquim Prado P. de Moraes Filho

Capítulo 63 | Síndromes Digestivas
Capítulo 64 | Métodos de Estudo em Gastrenterologia
Capítulo 65 | Esôfago
Capítulo 66 | Estômago
Capítulo 67 | Intestinos Delgado e Grosso | Anatomia e Fisiologia
Capítulo 68 | Pâncreas
Capítulo 69 | Distúrbios Funcionais

Capítulo 63

Síndromes Digestivas

Síndrome Dolorosa Abdominal

Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Graciana Bandeira Salgado de Vasconcelos, Fabiana Maria dos Santos e Carmen Lucia Ortiz Agostinho

Introdução

A dor abdominal é uma sensação desagradável, que pode ser associada ao dano tissular. Esta sensação representa uma interface entre eventos fisiopatológicos e psicossociais, os quais incluem desde a natureza do estímulo doloroso e o tipo de receptores envolvidos até o tipo de personalidade, fatores étnicos e culturais.[1,2]

Os receptores nervosos sensoriais (nociceptores), quando estimulados, desencadeiam a transmissão da sensação de dor e também estão envolvidos na regulação de secreções, motilidade e fluxo sanguíneo pelos arcos reflexos locais e centrais, justificando a existência da dor em situações de alterações da função gastrintestinal, sem necessariamente haver lesão tissular.

Os neurorreceptores relacionados com os nociceptores são terminações nervosas de dois tipos de fibras aferentes: fibras A-delta (mielinizadas) e fibras C (desmielinizadas). As primeiras são distribuídas principalmente na pele e nos músculos e transmitem as dores agudas, súbitas e bem localizadas. Já as fibras C, desmielinizadas, estão envolvidas na dor somatoparietal e localizadas nos músculos, periósteo, peritônio, mesentério e vísceras. Elas transmitem sensação mal definida, de intensidade gradual e maior duração, predominando nos receptores abdominais.

Os nociceptores respondem a estímulos mecânicos e químicos. O principal estímulo mecânico ao qual os nociceptores viscerais são sensíveis é a distensão. Ao contrário dos nociceptores somatoparietais, as agressões, como corte e laceração, não resultam em dor. Os receptores viscerais sensíveis à distensão estão localizados nas camadas musculares das vísceras ocas, entre a muscular da mucosa e a submucosa, na serosa de órgãos sólidos e no mesentério (especialmente adjacente aos grandes vasos).

O estímulo de mecanorreceptores pode resultar de diversas situações: rápida distensão de vísceras ocas (p. ex., obstrução intestinal); contração muscular vigorosa (p. ex., cólica biliar); rápida distensão de cápsula ou serosa de órgãos sólidos (p. ex., congestão hepática) e torção ou tensão por tração mesentérica. Os nociceptores viscerais abdominais também respondem a uma variedade de estímulos químicos. Esses receptores estão localizados preferencialmente na mucosa e na submucosa de vísceras ocas e são diretamente ativados por substâncias liberadas em resposta a lesões mecânicas, inflamatórias, isquêmicas, térmicas ou actínicas. Tais substâncias incluem os íons H^+ e K^+, histamina, serotonina, bradicinina, substância P, peptídio relacionado com o gene da calcitonina, prostaglandinas e leucotrienos.

A dor abdominal pode ser classificada em:

- Dor visceral: resulta do estímulo de nociceptores viscerais. A dor é vaga, descrita como cólica ou queimação, mal localizada no epigástrio, região periumbilical ou hipogástrio, visto que os órgãos abdominais transmitem aferentes sensoriais para ambos os lados da medula espinal. O local doloroso corresponde aproximadamente ao dermátomo inervado pelo órgão comprometido. A localização vaga da dor justifica-se pela inervação multissegmentar da maioria das vísceras e pelo menor número de terminações nervosas viscerais comparado ao de órgãos sensitivos, como a pele. Efeitos autônomos secundários, como sudorese, adinamia, náuseas, vômitos e palidez, geralmente são observados.[2]

- Dor somatoparietal: resulta da agressão ao peritônio parietal. Quase sempre é de maior intensidade e mais bem localizada que a dor visceral. Normalmente, é agravada por movimento ou tosse. Como apenas um lado do sistema nervoso inerva parte do peritônio parietal, a dor pode ser lateralizada
- Dor referida: ocorre quando o órgão comprometido é diferente da área em que se percebe a dor. Resulta da convergência de neurônios aferentes viscerais e neurônios aferentes somáticos de diferentes regiões anatômicas para neurônios medulares de segunda ordem no mesmo segmento. Pode ser percebida na pele ou em tecidos mais profundos e é, com frequência, bem localizada.

Vale referir que existe uma entidade classificada no subgrupo das doenças anteriormente denominadas "doenças funcionais do trato gastrintestinal" e atualmente interpretada como de natureza neurológica. Trata-se da dor abdominal crônica, verificada em cerca de 2% da população, que acomete em especial mulheres, interfere frequentemente na realização de atividades habituais dos portadores e ocasiona ausência no trabalho. A dor crônica resulta de alterações funcionais neurofisiológicas do sistema nervoso aferente medular e SNC e, ao contrário de outras síndromes dolorosas, não há anormalidade estrutural, motora ou lesão tecidual.[2,3]

As fibras aferentes viscerais mediadoras da dor acompanham a distribuição do sistema nervoso autônomo, do nervo vago (parassimpático) ou dos gânglios celíaco e mesentérico (simpático). Ao entrar na medula espinal, essas fibras ramificam-se no corno dorsal, do qual se originam os neurônios de segunda ordem que transmitem os estímulos por meio do trato espinotalâmico contralateral para o núcleo talâmico e para a formação reticular na ponte e medula. Do núcleo talâmico, neurônios de terceira ordem emitem os estímulos ao córtex somatossensorial, no qual a dor é percebida. Por último, neurônios ligam este ao sistema límbico e ao córtex frontal, em que os aspectos emocionais da dor são finalmente interpretados.

Essa complexa interação nervosa explica as diferenças na experiência dolorosa entre os pacientes e a contribuição da afetividade na dor crônica, assim como a existência de sintomas na falta de agressão tecidual e a base do tratamento psicofarmacológico.[2,3]

Para melhor compreensão dessa entidade, alguns conceitos têm sido considerados, como:

- Modulação da dor: acredita-se que o corno dorsal funcione como modulador da dor, possibilitando aumento ou diminuição dos impulsos periféricos aferentes para o SNC, por estimulação de interneurônios inibitórios que atuariam nos neurônios de segunda ordem. O controle central deste sistema é efetuado por uma rede de interação corticomedular (sistema de analgesia mediado por endorfina) e facilitado pela liberação de serotonina e norepinefrina[4]
- Sensibilização visceral: resultaria do recrutamento de receptores aferentes "silenciosos", ativados apenas com estimulação prolongada e recorrente periférica, os quais acarretariam excitação continuada dos neurônios de segunda ordem por meio de estímulos subótimos, porém, suficientes para desencadear a sensação de dor. A base bioquímica, neste caso, seria a liberação de mediadores excitatórios (p. ex., substância P, neurocinina, peptídio relacionado com o gene da calcitonina) e aminoácidos excitatórios, como o glutamato, que ativariam os receptores pós-sinápticos, provocando aumento na liberação e influxo de Ca^{2+} e, em consequência, de mensageiros sinápticos (p. ex., fosfolipase C, proteinoquinase C e óxido nítrico). Estes, então, aumentariam a excitabilidade neuronal e promoveriam liberação de transmissores pré-sinápticos, causando aumento no influxo de Ca^{2+} e reinício do ciclo (*feedback* positivo).[1]

Características semiológicas da dor

Localização e irradiação

A localização da dor sugere a víscera que dá origem ao sintoma doloroso; entretanto, esta informação isolada é de pouco auxílio. A precisão diagnóstica aumenta quando é analisada também a evolução da dor, ou seja, se ela se mantém difusa, bem localizada ou modifica-se ao longo do tempo.

Dor visceral

O local no qual a dor é sentida corresponde aproximadamente ao dermátomo apropriado à inervação do órgão doente. A dor não é bem localizada porque, como já foi mencionado, a inervação da maioria das vísceras é

multissegmentar e o número de terminações nervosas viscerais é menor que a quantidade delas situada em órgãos altamente sensitivos como a pele. Esse tipo de dor é percebido na linha mediana do corpo e produzido pela tensão da parede da própria víscera, consequente à sua contração ou à sua distensão. É possível agrupar vísceras que apresentem inervação segmentar comum quanto à localização na linha mediana, sugerindo os órgãos a serem investigados: na dor epigástrica, devem ser investigados o fígado, as vias biliares, o estômago e o duodeno; na dor mesogástrica, o intestino delgado, o apêndice cecal, a porção superior dos ureteres e os rins; e, na dor hipogástrica, os cólons, a porção inferior dos ureteres, a bexiga, o útero e os anexos.

A dor visceral pode sofrer modificações quanto à irradiação, o que indica diferentes fases evolutivas da doença. Uma das situações melhor descritas é a da apendicite. Na fase de distensão da víscera, as regiões comprometidas são a epigástrica e a periumbilical média. Quando a inflamação acomete a serosa, surge dor na fossa ilíaca direita, acentuada à palpação e seguida de hiperalgesia cutânea. Nos casos de peritonite localizada, existirão defesa e rigidez muscular concomitantes.

Dor referida

Seguem quase sempre esquemas complexos, relacionados com o desenvolvimento embriológico visceral. As cólicas renais, em homens, representam um caso clássico, no qual as dores são irradiadas para os testículos e a uretra, assim como os casos de úlcera gástrica perfurada em que a dor pode ser referida nos ombros ou nas faces laterais do pescoço. A dor de origem pancreática, caracteristicamente, é em faixa no abdome superior, irradiada para as costas.

Tipo

A dor pode ser descrita de várias maneiras, e a interpretação dela sugere o tipo de lesão visceral, que inclui:

- Tipo peso: pode significar falta de relaxamento ou atraso de esvaziamento gástrico, distensão de vísceras ocas ou da cápsula de órgãos sólidos
- Tipo cólica: apresenta um padrão crescente/decrescente que pode ter origem na luta peristáltica contra obstáculo luminal mecânico e estímulo nervoso aumentado por estado flogístico visceral
- Tipo contínuo: indica comprometimento da serosa peritoneal por processo inflamatório (peritonite), neoplásico ou pela distensão da cápsula dos órgãos parenquimatosos
- Tipo queimação ou pontada: também pode corresponder à dor visceral de diferentes origens.

Modo de aparecimento, intensidade e duração

A dor pode ser de aparecimento *súbito* ou *gradual* (Figura 63.1).

Nos casos de início súbito, o paciente consegue estabelecer, com precisão, o momento de aparecimento da dor. O início abrupto e a rapidez com que se dá a piora da dor são medidas de importância e, em geral, resultam de uma catástrofe intra-abdominal, como perfuração visceral, infarto mesentérico ou ruptura aneurismática.

A dor de início insidioso ou gradual pode levar dias a semanas para ser valorizada pelo paciente e, portanto, mais dificilmente, tem o seu início indicado com precisão.

A *intensidade da dor* é uma característica de difícil valorização por depender da sensibilidade dos centros de percepção e aspectos individuais, como experiências dolorosas prévias, diferenças na personalidade e cultura dos pacientes. Sinais neurovegetativos, como bradicardia, hipotensão, sudorese, náuseas e vômitos, podem ser de auxílio na mensuração da intensidade da dor.

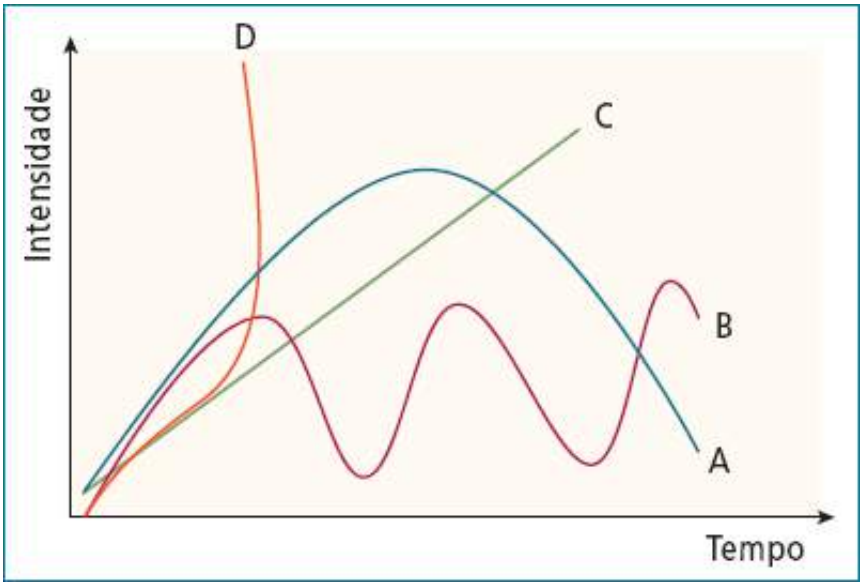

Figura 63.1 Padrões de dor. *A* = dor tipo cólica; *B* = dor autolimitada; *C* = dor progressiva; *D* = dor aguda e rapidamente progressiva.

A *duração da dor* possibilita, às vezes, localizar a origem do sintoma. Afecções agudas infecciosas são, com frequência, autolimitadas, enquanto as dores neoplásicas ou mesmo as inflamatórias são, em geral, progressivas e mais duradouras.

Ritmicidade e periodicidade

São características que também podem auxiliar no esclarecimento da origem da dor. *Ritmicidade* indica as variações em relação à atividade do órgão, sendo mais utilizada na descrição da dor decorrente de úlceras gastroduodenais pela relação dela com as refeições. Pode ser a três ou quatro tempos, isto é, *dói-come-passa* ou *passa-come-dói-passa*. No primeiro caso, a dor desaparece com a ingestão de alimentos e, no segundo, é provocada por estes, fazendo com que o paciente alimente-se mais frequentemente para obter alívio ou, ao contrário, não se alimente pelo fato disso agravar suas queixas com a refeição, respectivamente. Estas não são características patognomônicas, mas sugerem úlcera duodenal no primeiro caso e úlcera gástrica, no segundo.

Periodicidade expressa as modificações da dor observada ao longo de determinado intervalo de tempo.

Fatores que agravam, aliviam e acompanham

Certas posições adotadas pelo paciente podem agravar ou aliviar a sintomatologia na dependência da víscera comprometida. Por exemplo, o decúbito pode piorar a pirose (por facilitar o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago), fazendo com que, muitas vezes, os pacientes necessitem levantar-se à noite. Os portadores de tumor pancreático ou pancreatite costumam adotar a posição de flexão anterior do tronco para alívio da dor (posição genupeitoral ou em "prece maometana").

Afecções digestórias intra-abdominais que envolvem as serosas são capazes de produzir variação na intensidade da dor com respiração e posição do corpo, como nos casos de abscesso subfrênico ou hepático e pleurite justadiafragmática.

A qualidade do alimento ingerido também pode precipitar ou aliviar o sintoma doloroso. O uso de alcalinos alivia a dor causada por úlceras pépticas, enquanto alimentos gordurosos podem precipitar cólicas biliares e dor pancreática.

A concomitância de outros sintomas, como icterícia, sangramento digestivo, vômitos precoces ou tardios, lesões perianais ou sinais e sintomas extra-abdominais, como perda ponderal, febre e lesões cutâneas, sugere o tipo de lesão existente no trato digestivo.[2]

Diagnóstico

A dor abdominal é uma condição comum que pode ser dividida em causas diagnosticáveis e não diagnosticáveis, ambas com possibilidade de apresentarem caráter intermitente ou contínuo.

A avaliação inicial desses pacientes segue a mesma rotina de qualquer paciente, incluindo-se a história clínica e o exame físico minuciosos, bem como a caracterização da dor conforme descrito anteriormente. A investigação laboratorial e de imagem será direcionada para a suspeita clínica com base nesses dados.

São muitas as causas diagnosticáveis e tratáveis de dor crônica (boxe *Causas da dor abdominal crônica*), as quais, uma vez identificadas, devem ser tratadas especificamente. Ainda assim, boa parte dos pacientes que comparece ao consultório médico com queixa de dor abdominal, após exaustiva investigação clínica e, algumas vezes, cirúrgica, recebe o diagnóstico de "dor abdominal crônica intratável".[5–7]

Os portadores dessa condição apresentam pelo menos 6 meses de dor abdominal contínua ou frequente, *sem* relação com eventos fisiológicos, como alimentação, defecação ou menstruação, nem com perda das funções diárias, e apresentam-se sem critérios suficientes para outras doenças funcionais do trato digestivo. Tipicamente, a dor compromete áreas extensas, é desproporcionalmente intensa quando comparada aos achados clínicos e laboratoriais e, quase sempre, associa-se a outros sintomas dolorosos de longa data. Esses pacientes procuram, de forma contínua, ajuda médica e, não raro, já foram submetidos a inúmeros procedimentos diagnósticos, incluindo cirurgias, na tentativa de aliviar os sintomas e para validar a própria queixa como "orgânica". Dificilmente, reconhecem a contribuição psicossocial para os sintomas e se abstêm de qualquer responsabilidade no tratamento, atribuindo grande expectativa ao tratamento médico.[5,6]

Pode haver concomitância com outras condições estruturais (pancreatite crônica, doença inflamatória intestinal) ou funcionais (síndrome do intestino irritável). É comum os pacientes abrirem o quadro clínico com determinada doença do trato gastrintestinal (TGI); porém, com persistência dos sintomas dolorosos que deixam de responder ao tratamento empregado.

Ao exame clínico, são geralmente observadas ausência de comemorativos autônomos, abertura ocular durante o exame abdominal e múltiplas cicatrizes abdominais.[2,3,7,8]

Tratamento

No caso de detectar-se uma causa aparente para a dor abdominal, o tratamento deve ser individualizado e específico. Se a dor for abdominal crônica, a situação é mais complexa: não apenas no primeiro contato com o paciente, mas também nas consultas posteriores, é fundamental a reafirmação da doença, sem a expectativa de cura. O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e possibilitar o retorno às atividades diárias habituais.[1,6,7]

É ainda muito importante ajudar os pacientes a assumir a responsabilidade de coparticipação no tratamento da doença, identificando eventos emocionais e cognitivos associados ao aparecimento dos sintomas. Essa postura, quando assumida pelo paciente, pode colaborar com o controle da dor e favorecer uma mudança no estilo de vida e na apresentação da doença.

Causas da dor abdominal crônica

As causas diagnosticáveis e tratáveis de dor crônica são:

- Obstrução e suboclusão intestinais
- Cálculo biliar
- Estenose ampular
- Doença inflamatória intestinal
- Endometriose
- Pancreatite crônica
- Porfiria
- Epilepsia abdominal
- Radiculopatia diabética
- Uremia
- Síndrome do intestino irritável

- Dispepsia funcional
- Isquemia mesentérica
- Abscessos, neoplasias
- Distúrbios psiquiátricos
- Dor abdominal crônica intratável.

Em relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos analgésicos oferece pouco benefício por agirem perifericamente.

Pacientes com episódios intermitentes de leve e moderada intensidades e que relacionam os sintomas com eventos psicológicos respondem a tratamento psicológico. Nos casos de dor contínua e intensa, medicações como antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da recaptação de serotonina estão indicadas. O resultado desse tratamento, no entanto, pode levar algumas semanas para ser percebido, e efeitos colaterais anticolinérgicos são capazes de limitar o uso desses remédios. Hipotensão, sedação e arritmias cardíacas são os efeitos colaterais mais comuns dos ADT, enquanto os inibidores da recaptação de serotonina estão associados a diarreia/constipação intestinal, náuseas e distúrbios do sono. Em baixas doses, esses antidepressivos têm a função de analgésicos centrais, além de melhorarem a insônia.[4]

Os moduladores serotoninérgicos neuroentéricos (antagonistas 5HT3 e agonistas 5HT4) não parecem ser tão eficazes nesse grupo de pacientes.

O seguimento em longo prazo dos portadores de dor crônica de etiologia indeterminada não é animador, talvez por se tratar de uma síndrome multifatorial e complexa. De fato, McGarrit *et al*.[6] demonstraram que, de 43 pacientes encaminhados por gastroenterologistas para uma clínica de dor crônica, após pelo menos 6 meses da alta, apenas 18,6% (oito casos) mantiveram alívio dos sintomas, embora 70% referissem alívio dos sintomas ao final do tratamento, constituído de anti-inflamatório não esteroide (AINE), antidepressivos tricíclicos (ADT), gabapentina e técnicas específicas, como injeção em *trigger-points* e bloqueio intercostal. Esses dados sugerem que dor crônica de origem não esclarecida é uma condição de difícil tratamento e chama a atenção para outra entidade, a "dor crônica de parede abdominal". Esta pode ser causa frequente e tratável de dor abdominal crônica, que representa 10 a 15% da casuística deste tipo de dor. Tal grupo pode ser facilmente identificado nas primeiras consultas ao clínico ou gastroenterologista, por meio da simples realização de um exame físico direcionado, o que torna inclusive desnecessária a exclusão de causas viscerais, quando a suspeita de dor originada na parede abdominal for confirmada pelo *sinal de Carnett positivo* (dor intensa localizada associada à tensão da parede abdominal). Esse simples exame, redescoberto na década de 1970, mostrou alta sensibilidade e especificidade na diferenciação entre dor de origem visceral ou de parede. Se o sinal de Carnett for positivo, a injeção local de anestésico e de corticoide tem sido recomendada como teste diagnóstico e terapêutico, altamente acurado, incorporável, com facilidade, à prática clínica e na avaliação ambulatorial, com grande custo-benefício.[7,8]

Síndrome Disfágica

Gerson Ricardo de Souza Domingues e Joaquim Prado P. de Moraes Filho

Introdução

O esôfago é um órgão tubular que mede aproximadamente 25 cm de comprimento e estende-se da faringe ao estômago. É anatomicamente dividido em três partes, as quais estão descritas a seguir:

- Esôfago cervical: situa-se entre a laringe e a traqueia. A entrada do esôfago cervical é denominada músculo cricofaríngeo ou esfíncter superior do esôfago
- Esôfago torácico: a porção superior passa atrás da bifurcação traqueal e do brônquio principal esquerdo. Entra no abdome pelo hiato esofágico
- Esôfago abdominal: é uma área de 2 a 4 cm de extensão. É conhecido como esfíncter inferior do esôfago. Conecta o esôfago ao estômago.

O órgão situa-se predominantemente dentro da caixa torácica; por isso, o exame físico pouco contribui para a sua semiologia. Nesse caso, a anamnese é um recurso fundamental para o diagnóstico das doenças esofágicas.

A função principal do esôfago é levar o bolo alimentar da boca ao estômago, devendo manter-se vazio e evitar continuamente o refluxo do conteúdo gástrico para os órgãos proximais.

A parede do esôfago é constituída de camadas mucosa, submucosa e muscular, não contém a camada serosa como o restante do trato gastrintestinal.

As manifestações clínicas das doenças esofágicas costumam ser variadas: podem cursar com sintomas escassos, relacionados com lesões leves ou mesmo graves, ou manifestações mais intensas, tais como dor torácica e disfagia.

Disfagia consiste em dificuldade em deglutir, a qual pode resultar de um distúrbio de qualquer estrutura anatômica ou de eventos envolvidos na deglutição normal. Consiste em sintoma extremamente específico e nunca deve ser menosprezado como problema emocional ou sintoma de *globus* histérico, sem que seja realizada investigação. O paciente frequentemente refere que tem a sensação de o alimento "ficar parado" no tórax. Ocasionalmente, a disfagia pode ser acompanhada de dor à deglutição (odinofagia), porém os dois sintomas são distintos e podem ocorrer independentemente.

Existem dois tipos de disfagia: orofaríngea (inabilidade em iniciar o ato da deglutição) e esofágica (dificuldade em transportar o bolo alimentar para baixo no esôfago).

Devido à complexidade dos mecanismos de deglutição, as causas de disfagia são variadas[9] e certos aspectos da história clínica costumam ser úteis na elucidação da doença. Por exemplo, a disfagia para alimentos sólidos sugere fortemente obstrução anatômica, como carcinoma, estreitamento do lúmen esofágico, anel esofágico. A disfagia para sólidos e líquidos sugere distúrbios de motilidade, tais como acalasia, esclerodermia ou espasmo esofágico difuso.

A história é útil também em identificar a região da função anormal como orofaríngea ou esofágica.[10]

Disfagia orofaríngea inclui a dificuldade em iniciar a deglutição. Frequentemente, ocorre regurgitação de líquido pelo nariz, aspiração com a deglutição, seguida de tosse e inabilidade em impelir o alimento dentro do esôfago (p. ex., dermatomiosite, miastenia *gravis*, distrofia muscular, doença de Parkinson, esclerose amiotrófica lateral, poliomielite bulbar e outras lesões do SNC).

Disfagia esofágica é a dificuldade na passagem do alimento para baixo no esôfago com sensação de plenitude ou desconforto retroesternal após deglutição, e de que o alimento está "parado" em certo ponto no esôfago, frequentemente aliviado por regurgitação. É causada comumente por anormalidades estruturais (anel, membrana, estenose péptica ou tumor), mas pode também ser causada por esofagite de refluxo ou distúrbio da motilidade.

Perda de peso moderada pode ser descrita pelos pacientes com qualquer tipo de disfagia crônica, resultado de diminuição voluntária da ingestão de alimentos que frequentemente acompanha os sintomas. Perda de peso mais intensa com anorexia sugere carcinoma ou acalasia.[10]

Vale referir que a disfagia pode ser intermitente ou progressiva de sólidos para líquidos, acontecendo de forma rápida ou progredindo em semanas, meses e até anos. As causas de disfagia estão na Tabela 63.1.

Disfagia orofaríngea

A deglutição pode ser dividida em quatro fases: (1) fase oral preparatória; (2) fase oral propriamente dita; (3) fase faríngea ou orofaríngea e (4) fase esofágica.[11] A fase oral preparatória envolve a mastigação do bolo e sua mistura com a saliva. O bolo é, então, preparado, definido, modelado e posicionado na língua, pronto para a deglutição. Na fase oral propriamente dita, ou de transporte, o bolo é ejetado da cavidade oral para a faringe. Na fase orofaríngea, o bolo é transferido para o esôfago, sem aspiração e, finalmente, na fase esofágica, é propulsionado para o estômago.[12]

Tabela 63.1 Causas de disfagia orofaríngea e esofágica.

Faríngeas	Tonsilite
	Distrofia muscular
	Miastenia *gravis*

	Polimiosite, dermatomiosite
	Acidente vascular cerebral
	Doença de Parkinson
	Doença motora neurológica
	Esclerose múltipla
	Membrana mucosa
	Carcinoma da faringe ou laringe
	Bolsa faríngea
Estenose esofágica	Estenose péptica ou esofagite erosiva
	Estenose cáustica
	Carcinoma
	Anel de Schatzki
Distúrbio da motilidade esofágica	Acalasia
	Espasmo difuso
	Esclerose sistêmica
Causas extrínsecas	Carcinoma brônquico
	Lesões do arco aórtico
	Estenose mitral
	Bócio retroesternal
Causas agudas	Impactação de corpo estranho
	Impactação de *bolus* alimentar
	Infecção esofágica por *Candida albicans*
	Ulceração aguda induzida por drogas
	Hematoma intramural
	Radioterapia no mediastino

O processo do transporte do bolo na fase orofaríngea é complexo e necessita da ação fina e integrada entre a musculatura da língua e os músculos constritores da faringe, o qual ocorre em menos de um segundo. Após o *clearance* do bolo, a reconfiguração faríngea é revertida, reassumindo a configuração respiratória.[13]

Entende-se por disfagia orofaríngea as alterações encontradas na transferência do bolo alimentar da boca para o esôfago, ou seja, na propulsão do bolo da boca até a faringe, na reconfiguração da faringe durante a deglutição ou na abertura do esfíncter superior do esôfago. Nesta fase da deglutição, a disfagia orofaríngea poderá ser de ordem mecânica ou neurogênica, quando o comprometimento for estrutural ou neurofuncional, respectivamente.[14]

O paciente com disfagia orofaríngea apresenta clinicamente dificuldade de manejar as secreções e iniciar a deglutição, além de engasgo ou sufocação quando da deglutição de alimentos ou líquidos, tosse úmida, voz úmida ou borbulhante, xerostomia (sobretudo nos mais idosos), sensação de *globus* faríngeo, escape oral de saliva ou alimentos, regurgitação nasal de alimentos e infecções respiratórias de repetição.

As complicações mais graves das disfagias orofaríngeas são desidratação, desnutrição e pneumonia aspirativa, pois implicam risco de morte.[15,16] A falta de abertura da transição faringoesofágica pode resultar na existência de resíduos pós-deglutição na faringe, que podem ser aspirados para a via respiratória ou mesmo consistir em obstáculo ao próprio trânsito do bolo.[12]

O método diagnóstico considerado padrão-ouro na investigação da disfagia orofaríngea é a videofluoroscopia da deglutição (VFD).[11] Além de ser de grande auxílio para o diagnóstico, esta técnica é ferramenta importante na avaliação dos resultados das manobras terapêuticas.[17,18] Mais recentemente, a possibilidade da digitalização das imagens e sua complexa mensuração espacial e temporal têm-nos dado a oportunidade de novo alcance dessa metodologia, com enfoque mais apropriado à pesquisa[19,20] (Figura 63.2).

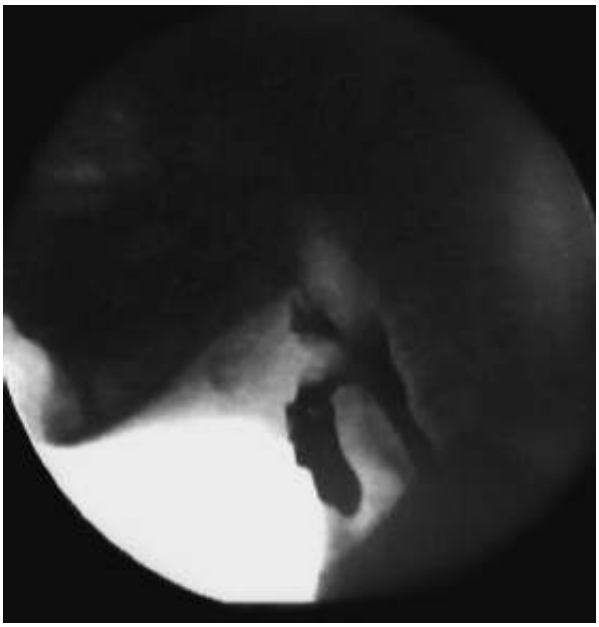

Figura 63.2 Videofluoroscopia da deglutição em paciente com disfagia orofaríngea apresentando baixa força ejetora e resíduo alimentar em hipofaringe com penetração da dieta durante a deglutição.[12]

A deglutição também pode ser avaliada com a utilização de um aparelho endoscópico de fibra óptica, denominado nasofaringolaringoscópio.[16] Para a realização da técnica endoscópica, é solicitado jejum de 12 h. A videoendoscopia da deglutição (VED) é um método de alta sensibilidade para a detecção de resíduos na faringe, penetração laríngea e aspiração laringotraqueal e, portanto, é método complementar à VFD, que acrescenta informações relevantes referentes a esta fase da deglutição.[21]

O tratamento das disfagias orofaríngeas, dada a sua complexidade, deve ser sempre multidisciplinar e interdisciplinar, envolvendo profissionais da saúde, tais como gastroenterologista, otorrinolaringologista, neurologista, cirurgião de cabeça e pescoço, nutricionista, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, enfermeiro, psicólogo e cuidador.

O manuseio destes pacientes pode incluir a necessidade de colocação de sonda nasoenteral; realização de gastrostomia endoscópica percutânea; manejo de cânulas traqueais; dilatação endoscópica e com sondas de Hurst; cricomiotomia e tireoplastia para medialização de pregas vocais em casos de paralisias. Em especial, para o tratamento da disfunção do músculo cricofaríngeo, existem três modalidades:[13]

- Cricomiotomia cirúrgica externa
- Dilatação com balão pneumático, velas ou sondas de Hurst
- Quimiodenervação transitória com injeção de toxina botulínica, transcervical ou sob visão endoscópica direta.

A gastrostomia endoscópica percutânea está indicada para os casos mais graves e com perspectivas de reabilitação clínica mais prolongada. Entre as principais vantagens da gastrostomia endoscópica percutânea, estão a simples confecção, o fácil manejo pelos cuidadores e a possibilidade de mais rápida reintegração do paciente ao convívio social.[12]

A fonoaudiologia tem participação importante na reabilitação da deglutição, pela implementação de manobras facilitadoras e protetoras para o transporte efetivo e seguro do bolo alimentar, parte das metodologias ditas direta e indireta de manejo das disfagias.[11]

Disfagia esofágica

A anamnese fornece o diagnóstico presuntivo correto da causa da disfagia na maioria dos pacientes.[22] A disfagia esofágica habitualmente é percebida na região retrosternal; porém, sua localização exata é difícil de ser apontada pelo paciente. Disfagia esofágica resulta tipicamente de uma obstrução ao fluxo do bolo alimentar ou de qualquer inabilidade à propulsão adequada do bolo na direção anterógrada em direção ao estômago.[23]

Condições que determinam obstrução parcial do lúmen do esôfago ou perda da elasticidade da parede do órgão (neoplasias em fase inicial, estenose péptica, anéis) ocasionam disfagia principal ou exclusivamente para alimentos sólidos. No entanto, os distúrbios motores do esôfago resultam em disfagia tanto para sólidos quanto para líquidos.[22,24]

Disfagia rapidamente progressiva de alimentos sólidos para alimentos líquidos, em semanas ou poucos meses, acompanhada de perda ponderal, sugere o diagnóstico de neoplasia.

Quando intermitente e de longa duração, sugere algum distúrbio motor, anel esofágico ou esofagite eosinofílica.[25,26] A suspeita clínica da ocorrência de anel em esôfago distal ou esofagite eosinofílica deve ser considerada quando o sintoma acontece em episódios separados por longos intervalos e apenas com porções de alimentos sólidos, e mais ainda, se há instalação súbita de disfagia intensa durante refeição, sugestiva de impactação do bolo alimentar em região de estenose.[25,27] Pessoas imunodeprimidas com disfagia e odinofagia são um indicativo de esofagite infecciosa. Devido à crescente utilização de anti-inflamatórios e antibióticos pela população, muitas vezes, por automedicação, a esofagite medicamentosa vem se tornando outra importante causa de disfagia e odinofagia. Atualmente, as medicações mais comumente associadas à disfagia são os anti-inflamatórios não hormonais, o cloreto de potássio e o alendronato de sódio. Entre os distúrbios motores do esôfago, a acalasia é o distúrbio que está mais intimamente ligado à disfagia.

Para a confirmação da suspeita diagnóstica da disfagia esofágica, é necessária a realização de exames complementares. Discussão existe com relação ao primeiro exame a ser realizado. Tanto a endoscopia digestiva alta (EDA) quanto o esofagograma podem ser empregados como primeiro teste diagnóstico para o esclarecimento da disfagia esofágica, na dependência da história clínica apresentada pelo paciente.

Na atualidade, os equipamentos de EDA têm alta definição de imagem e possibilitam adequada visualização da mucosa e realização de biopsias para estudo histopatológico e culturas. Isso contribui para o esclarecimento diagnóstico da etiologia das lesões detectadas, como nos casos de esofagite eosinofílica.[26] Além disso, a EDA proporciona a realização de procedimentos terapêuticos, como a dilatação de estenoses pépticas.

O esofagograma tem sensibilidade mais elevada do que a endoscopia para a detecção de distúrbios da motilidade do esôfago, bem como de dilatações ou estenoses de graus discretos do lúmen do esôfago. O teste é importante no diagnóstico do divertículo de Zenker, para o qual a endoscopia impõe algum risco de ruptura. Entretanto, é menos sensível do que a endoscopia para a detecção da esofagite.[28]

Assim, a opção de um método ou outro deve ser feita de modo individualizado, considerando-se os diagnósticos presuntivos formulados a partir dos dados clínicos e epidemiológicos. Não raro, necessitamos dos dados fornecidos pelos dois métodos para a conclusão diagnóstica. Quando a hipótese mais provável é a acalasia, o esofagograma tem melhor indicação, pois define o grau de megaesôfago e as características da junção esofagogástrica. Por outro lado, se a história do paciente sugere a doença do refluxo gastresofágico ou lesão obstrutiva orgânica, como neoplasia ou estenose péptica, o exame endoscópico é preferível.[25]

A manometria esofágica é o método considerado padrão-ouro para a avaliação da disfagia relacionada com os distúrbios motores do esôfago, quer sejam primários ou secundários. Portanto, a manometria esofágica está indicada após a avaliação inicial do paciente com disfagia pela EDA ou esofagograma, que afastaram as causas obstrutivas orgânicas.[29]

A manometria é particularmente útil para o esclarecimento da disfagia nos casos suspeitos de acalasia, de espasmo difuso de esôfago, de esôfago em quebra-nozes ou de envolvimento esofágico em portadores de esclerose sistêmica. Os distúrbios motores hipocontráteis, também detectados pela manometria, dependendo da sua intensidade, têm significado clínico duvidoso, e a imputação de responsabilidade à causa da disfagia é discutível e merece cautela.[25]

Com o advento da impedanciomanometria de alta resolução, houve um refinamento da avaliação dos distúrbios motores (Figura 63.3).[22] Defeitos na sequência peristáltica, no transporte do bolo alimentar ao longo do esôfago e na junção esofagogástrica antes não percebidos pela manometria esofágica convencional podem ser hoje diagnosticados em pacientes com disfagia, como, por exemplo, aqueles com obstrução funcional da junção

esofagogástrica ou alterações na distensibilidade do órgão.[30,31] Esta técnica ainda apresenta-se útil na avaliação do prognóstico de pacientes com acalasia em função da determinação do tipo de acalasia e sua respectiva resposta aos tratamentos disponíveis.[32]

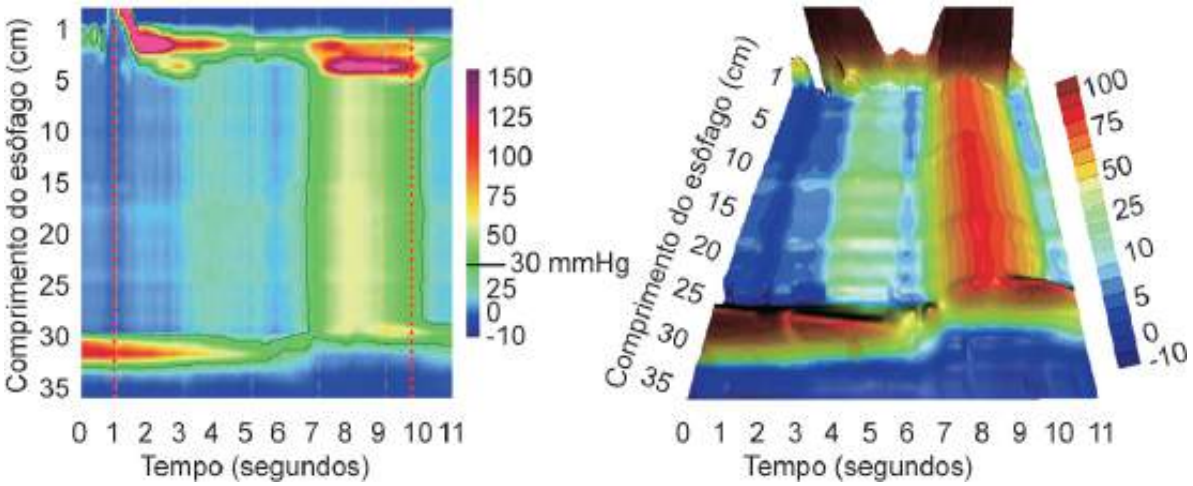

Figura 63.3 Impedanciomanometria de alta resolução em paciente com acalasia tipo II.[22]

Em resumo, na prática clínica, em pacientes com disfagia de diagnóstico mais complexo, devemos utilizar a associação de dados fornecidos pelos métodos diagnósticos a fim de que a condução ao diagnóstico primário seja realizada da maneira mais precisa possível para tomada da decisão terapêutica. Entre os casos que permanecem sem diagnóstico, alguns apresentam doença do refluxo gastresofágico, justificando a realização de pHmetria esofágica de 24 h ou o uso empírico de bloqueadores de bomba de próton como teste terapêutico.

A maioria dos pacientes tem a causa da sua disfagia revelada por uma destas técnicas ou pela combinação de resultados obtidos com a utilização de mais de uma delas, podendo, assim, um tratamento específico ser empregado. Conquanto deva ser evitado ao máximo possível para aqueles pacientes que permaneçam sem diagnóstico, o tratamento empírico pode ser adotado em casos selecionados. Os mais utilizados conforme a situação clínica são: a dilatação endoscópica, o uso de inibidores de bomba de próton, relaxantes da musculatura lisa e moduladores da função sensorimotora, como a imipramina.

Alívio prolongado da disfagia pela dilatação endoscópica foi demonstrado em pequenos grupos de pacientes com exame endoscópico normal.[33] Provavelmente, os pacientes com boa resposta à dilatação são casos de estenoses mínimas, não detectáveis por endoscopia ou exame radiológico, ou ainda, pacientes com acalasia em fase inicial do distúrbio, não diagnosticados pela manometria esofágica convencional.[34]

O uso de bloqueadores de bomba de próton pode ser prescrito para portadores de disfagia de etiologia incerta quando esta é acompanhada de sintomas que sugerem a ocorrência da doença do refluxo gastresofágico, como a pirose e a regurgitação. Drogas relaxantes da musculatura lisa (nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, óleo de hortelã) foram empregadas para disfagia esofágica de etiologia incerta sem sucesso.[25]

O tratamento de escolha para as estenoses pépticas é a dilatação endoscópica. A dilatação deve ser gradual, em sessões sucessivas a intervalos de tempo. O tratamento com inibidor da bomba de próton acompanha o tratamento endoscópico e precisa ser mantido por tempo indefinido para evitar a recidiva.[25] Nas estenoses, é importante afastar o diagnóstico de estenose por infiltração neoplásica da parede do esôfago com a realização de biopsias.[24] No anel de Schatzki, devido ao fato de ser constituído por membrana de mais fácil resolução, é recomendada a dilatação em uma única sessão visando à sua ruptura.[35]

A cardiomiotomia à Heller e a dilatação pneumática são as modalidades terapêuticas mais empregadas para a acalasia.[36] Os estudos comparativos existentes demonstraram que os resultados a médio e longo prazos da cardiomiotomia são ligeiramente superiores aos da dilatação endoscópica, enquanto as complicações graves desta última são mais frequentes.[36] Entretanto, os resultados de ambas são, em geral, satisfatórios, e a decisão de qual terapia utilizar deve levar em consideração a disponibilidade e a experiência dos profissionais locais.[25]

A injeção de toxina botulínica na musculatura lisa do esfíncter inferior do esôfago para o tratamento da acalasia é outro método endoscópico de tratamento.[37] Entretanto, a taxa de recidiva, a médio prazo, é elevada, limitando o seu emprego. Do mesmo modo, a terapia farmacológica com nitratos ou bloqueadores de canal de cálcio fornece

resultados favoráveis em proporção pequena de pacientes.

Com relação ao tratamento do espasmo difuso do esôfago, várias modalidades terapêuticas podem ser empregadas, tais como dilatação, miotomia, uso de nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio. No entanto, a evidência disponível é insuficiente para definições precisas quanto às suas eficácias. A miotomia longa do corpo esofágico apresenta experiência limitada a longo prazo, e a injeção de toxina botulínica tem sido empregada mais recentemente, com relatos de bons resultados, embora o tempo de seguimento destes pacientes seja curto.

Síndrome Diarreica

Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Graciana Bandeira Salgado de Vasconcelos, Fabiana Maria dos Santos e Carmen Lucia Ortiz Agostinho

Introdução

O intestino delgado e o cólon estão envolvidos na absorção e secreção dos fluidos e íons. A capacidade de absorção de nutrientes e fluidos excede a de secreção, principalmente à custa do intestino delgado, no qual chegam até 10 ℓ de líquido ao dia, provenientes da ingestão oral e das secreções gástrica, biliar e pancreática. Contudo, a grande capacidade absortiva do delgado e do cólon possibilita a passagem de apenas 100 mℓ para as fezes. A capacidade máxima absortiva do cólon é de 4 a 5 ℓ nas 24 h, enquanto a do delgado é indefinida.[38]

A existência de qualquer fenômeno que interfira na fisiologia da absorção e/ou secreção dos fluidos fecais pode provocar diarreia. Do ponto de vista fisiopatológico, a diarreia pode ser definida como o excesso de água nas fezes (acima de 85% do peso fecal) que ocasiona aumento no peso fecal diário (superior a 200 g/dia).

Clinicamente, a diarreia caracteriza-se por redução na consistência das fezes e elevação na frequência das evacuações (três ou mais vezes/dia, em geral).

Classificação

A diarreia aguda apresenta duração de até 4 semanas. A diarreia é considerada crônica quando a duração é superior a 4 semanas. Alguns autores, em particular pediatras, consideram a diarreia com mais de 14 dias de duração como sendo *persistente*. A diferenciação entre *diarreia aguda* e *crônica* tem implicações etiológicas.

As diarreias agudas são causadas principalmente por agentes infecciosos, como *Staphylococcus aureus* (intoxicação alimentar), *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Rotavirus* etc.

As formas crônicas de diarreia são ocasionadas por doenças que causam má absorção intestinal, pela doença inflamatória intestinal (DII; retocolite ulcerativa inspecífica e doença de Crohn), neoplasias e algumas infecções e parasitoses (p. ex., tuberculose intestinal, *Yersinia enterocolitica,* infecções oportunistas em imunodeprimidos, giardíase, amebíase e estrongiloidíase).[39–41]

Do ponto de vista topográfico *ou* anatômico, *a diarreia pode ser dividida em* alta *e* baixa.

A diarreia baixa (ou tipo colônico) caracteriza-se pela ocorrência de muco, sangue e até pus nas fezes (leucócitos positivos). Pode acompanhar-se de tenesmo, o estímulo para defecação e saída de muco, pus e/ou sangue, sem ou com pequena quantidade de fezes, o que reflete inflamação retal e, eventualmente, neoplasia. Infecções por bactérias invasivas (p. ex., *Salmonella*, *Shigella*), doença inflamatória intestinal (DII) e neoplasias são causas de diarreia baixa. A detecção de leucócitos nas fezes denota o caráter *inflamatório* da diarreia (em contraste com as *não inflamatórias*, geralmente envolvendo o intestino delgado – diarreia alta). O conceito de *disenteria*, ou seja, a perda de sangue, muco e pus nas fezes (leucócitos positivos nas fezes), equivale ao da diarreia baixa, inflamatória. Quanto à frequência de evacuações, na diarreia baixa o paciente quase sempre apresenta numerosas dejeções (10 a 20 vezes/dia), porém, na maioria delas, só evacua sangue, muco e/ou pus.

Na diarreia alta (tipo delgado), a frequência das evacuações é elevada, mas, em todas elas, há eliminação de fezes liquefeitas, sem sangue. Quando existe um componente de má absorção, as fezes tornam-se *esteatorreicas* (excesso de gordura nas fezes). Na esteatorreia (mais de 7 g/dia de gordura fecal ou mais de 14 g/dia quando há intensa diarreia), as fezes apresentam-se espumosas, oleosas, brilhantes e muito fétidas (excessiva fermentação).

As diarreias altas (tipo delgado) são caracteristicamente não inflamatórias (leucócitos negativos nas fezes) e incluem como causas: infecções (p. ex., *S. aureus*, *Rotavirus*), parasitoses (p. ex., giardíase), má absorção intestinal (p. ex., doença celíaca), entre outras.[42] Na Tabela 63.2 estão resumidas as principais classificações da diarreia e sua aplicação.

Por serem inúmeras as causas de diarreia aguda e crônica, elas são agrupadas, conforme sua *fisiopatologia*, em diarreias não inflamatórias e inflamatórias.

Diarreias não inflamatórias

Subdividem-se em:

- Diarreias osmóticas: são consequentes à ingestão de substâncias pouco absorvíveis ou à má absorção de substâncias osmoticamente ativas que acabam por atrair líquidos para o lúmen intestinal. São exemplos: deficiência de dissacaridases (p. ex., lactase), uso abusivo de laxativos (p. ex., leite de magnésia), síndrome de má absorção. Apresentam como características clínicas: melhora com o jejum, flatulência (excesso de fermentação), distensão abdominal ou meteorismo. Entre os achados laboratoriais estão o baixo pH fecal, aumento da osmolalidade fecal e *gap* osmótico, ausência de leucócitos fecais, mínima quantidade ou nenhuma de sangue nas fezes e esteatorreia nos casos com má absorção intestinal

Tabela 63.2 Principais classificações das diarreias e sua aplicação.

Classificações	Aplicação
Quanto à duração: aguda e crônica (persistente)	Identificação da etiologia
Quanto à topografia: tipo delgado ou tipo colônico	Identificação da etiologia
Quanto à existência de gordura excessiva nas fezes: • Com excesso de gordura (esteatorreia) • Sem excesso de gordura	Síndrome de má absorção (esteatorreia)
Quanto à fisiopatologia: osmótica, secretora	Identificação da etiologia (na osmótica, o jejum melhora a diarreia; na secretora, não)
Motora e exsudativa (disenteria)	–
Quanto ao período de incubação nas diarreias agudas: • < 6 h • 6-14 h • > 14 h	Identificação da etiologia • *S. aureus, B. cereus* • *Clostridium perfringens* • Infecções virais, *Shigella, Salmonella, Campylobacter*

- Diarreias secretoras: resultam do aumento na secreção intestinal ou diminuição na absorção dos fluidos fecais, produzindo diarreias volumosas, sem interferência da ingestão oral. Os achados laboratoriais incluem *gap* osmótico normal, ausência de leucócitos fecais, mínima ou nenhuma quantidade de sangue nas fezes. As causas incluem infecção por bactérias produtoras de toxinas (p. ex., *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxigênica, *S. aureus*, *C. perfringens*) ou outros patógenos que interferem no processo secretório normal do intestino delgado. O tumor produtor do hormônio polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), chamado vipoma, de localização pancreática, também é causa de diarreia secretora. O mecanismo da diarreia é o mesmo da cólera e da diarreia do viajante (*E. coli* enterotoxigênica), isto é, estimulação da adenilato ciclase, aumento do AMP cíclico intracelular e na excreção de Cl e redução na absorção de Na^+. O resultado é uma grande perda de água e eletrólitos nas fezes
- Diarreias motoras: alterações motoras intestinais secundárias a doenças sistêmicas (p. ex., hipertireoidismo) ou intervenções cirúrgicas podem condicionar mudanças na velocidade do trânsito intestinal, o que produz diarreia por aceleração ou retardo; este último com consequente estase do conteúdo fecal e supercrescimento bacteriano.

Quadros funcionais, como a síndrome do intestino irritável, podem cursar com diarreia de substrato motor.

Diarreias inflamatórias

Também conhecidas como *exsudativas* ou *disenteria.* São causadas por organismos que interferem na barreira mucosa intestinal por *ação direta* (invasão da mucosa), com ou sem elaboração de toxinas, acarretando exsudação de células inflamatórias (pus = leucócitos positivos nas fezes), sangue, soro (perda proteica nas fezes, hipoalbuminemia) e muco para o lúmen intestinal.

As características clínicas consistem em evacuações em pequena quantidade, com muco, pus e sangue, associadas a cólicas no abdome inferior, urgência fecal, tenesmo e puxos (contrações perineais intensas acompanhando o tenesmo; alguns autores consideram puxo sinônimo de tenesmo), febre e perda ponderal.

As diarreias inflamatórias envolvem, como já visto, preferencialmente o cólon (diarreia baixa ou tipo colônico). Incluem-se neste grupo as condições já mencionadas para a diarreia baixa.[38,42]

Avaliação diagnóstica

Na história clínica, algumas informações são importantes e contribuem substancialmente para o estabelecimento do diagnóstico. Incluem:

- Início e duração dos sintomas (congênito ou adquirido, agudo ou crônico)
- Sintomas contínuos ou intermitentes (p. ex., na doença inflamatória intestinal, os sintomas são mais intermitentes)
- Fatores epidemiológicos (viagens, exposição a alimentos contaminados, acometimento de outras pessoas próximas)
- Características das fezes (líquidas, sanguinolentas, gordurosas)
- Ocorrência de incontinência fecal
- Associação a dor abdominal ou emagrecimento
- Existência de fatores agravantes ou de alívio
- Medicações em uso (efeito colateral de drogas, abuso de laxativos)
- Antecedentes patológicos clínicos e cirúrgicos (*status* pós-cirúrgico, enterite actínica, colite pseudomembranosa, hipertireoidismo, diabetes, vasculites, colagenoses).

O exame físico quase sempre retrata a extensão da perda de fluidos e o grau de desnutrição consequentes ao quadro diarreico. Alguns dados podem sugerir o diagnóstico, como no caso de lesões cutâneas e articulares (p. ex., doença celíaca, doença inflamatória intestinal), massa na fossa ilíaca direita (p. ex., doença de Crohn) e tireoideana ou lesões perianais/perineais (p. ex., doença de Crohn).

A grande maioria dos casos de diarreia aguda tem curso autolimitado e não necessita de investigação do agente etiológico. Os casos de diarreia aguda com curso clínico mais agressivo e maior morbidade justificam a avaliação médica precoce e a investigação etiológica. Costumam ser caracterizados por: diarreia volumosa com desidratação, disenteria, mais de seis evacuações em 24 h ou em mais de 48 h, dor abdominal intensa em pacientes com mais de 50 anos e diarreia em idosos ou imunodeprimidos.[39]

Alguns dados da história clínica são úteis na definição do agente etiológico (Tabelas 63.3 e 63.4). A febre é característica da infecção por bactérias invasivas (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), vírus entéricos ou organismos citotóxicos que acarretam dano mucoso e inflamação (*Clostridium difficile* ou *Entamoeba histolytica*).

Diarreia associada a vômitos dentro de 6 h após exposição alimentar leva à suspeita de ingestão de toxinas pré-formadas de *Staphylococcus aureus* ou *Bacillus cereus*; quando o período de incubação é de 6 a 14 h, a hipótese é de infecção entérica por *Clostridium perfringens*. Nos períodos de incubação superior a 14 h, com predominância de vômitos, as infecções virais devem ser suspeitadas. As formas invasivas de diarreia aguda também costumam ter período de incubação mais longo.

Apesar de a principal causa de diarreia aguda ser infecciosa, causas não infecciosas ou extraintestinais também podem estar envolvidas e mimetizar os sintomas. Algumas delas são: síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doença intestinal isquêmica até síndrome de má absorção, pelagra e diabetes melito.

A critério médico, antes de dar início à avaliação de um caso com diarreia crônica, pode-se manter o paciente sob dieta sem lactose, para afastar intolerância à lactose, complicação frequente de curta duração que ocorre após diarreia aguda. Outra possibilidade, diante de uma suposta intolerância à lactose, é a realização dos testes de tolerância à lactose ou respiratório.

Favorecem a suspeita de causa orgânica: duração inferior a 3 meses do início dos sintomas (mudança recente no hábito intestinal), diarreia noturna, duração contínua, início abrupto dos sintomas, emagrecimento (perda ponderal superior a 5 kg), elevação das provas de atividade inflamatória (p. ex., VHS, proteína C reativa, alfa-1 glicoproteína ácida), anemia, hipoalbuminemia e peso fecal diário acima de 400 g.

A tendência atual consiste em não estabelecer esquemas rígidos e sequências definitivas a serem seguidos na investigação diagnóstica da diarreia crônica. Os exames complementares devem ser *individualizados* e baseados no provável diagnóstico sugerido pelas informações da história e do exame clínico. Alguns exames na amostra fecal, no soro e de imagem podem confirmar a suspeita, ou melhor, direcionar o raciocínio clínico nos casos em que apenas os dados da história e do exame físico são insuficientes para orientação diagnóstica (Figura 63.4).[41]

A seguir, são apresentados exemplos de exames auxiliares ao diagnóstico para caracterização do tipo de diarreia e definição da etiologia.

Estudo da amostra fecal

Pesquisa de Na e K para cálculo do *gap* osmótico; pH fecal; pesquisa de leucócitos e gordura fecal; rastreamento do uso de laxativos; calprotectina (útil na separação de quadros orgânicos e funcionais).

Tabela 63.3 Síndromes infecciosas associadas à diarreia aguda.[2]

Síndrome	Localização anatômica	Quadro clínico	Etiologia
Gastrenterite	Estômago e intestino delgado	Náuseas, vômitos e diarreia aquosa	Vírus, toxinas pré-formadas produzidas por S. aureus ou B. cereus, ou qualquer patógeno entérico
Diarreia aquosa aguda	Intestino delgado, às vezes, com envolvimento do cólon	Fezes volumosas, dor abdominal superior e cólicas	Qualquer patógeno entérico
Colite e proctite	Inflamação colônica (além de 15 cm distais) Proctite (15 cm distais)	Inúmeras evacuações em pequena quantidade, urgência fecal, tenesmo e disenteria	*Shigella* e *Campylobacter* são os mais comuns; *E. coli, E. hystolitica, Chlamydia trachomatis* e doença inflamatória intestinal. Em pacientes masculinos homossexuais, é necessário ampliar a suspeita para *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simples e *Treponema pallidum*
Persistente	Intestino delgado, por vezes com envolvimento do cólon	Depende da localização da doença	Infecções parasitárias (*Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora, Microsporidium*), infecção bacteriana, supercrescimento bacteriano, deficiência de lactase e síndrome de má absorção

Tabela 63.4 Considerações epidemiológicas relevantes na avaliação dos pacientes com diarreia aguda.[2]

Considerações epidemiológicas	Agentes etiológicos específicos
Viajantes para regiões tropicais, áreas montanhosas, áreas recreativas aquáticas	Agentes bacterianos nos viajantes para áreas tropicais; *Giardia* nos viajantes para áreas montanhosas e aquáticas selvagens; *Cryptosporidium* ou *Giardia* nos visitantes da Rússia
Antibioticoterapia ou quimioterapia nos últimos 2 meses	*Clostridium difficile*
Homossexuais masculinos	Qualquer patógeno entérico de transmissão orofecal, coito anal ou agentes oportunistas associados à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Indivíduos institucionalizados	Qualquer agente de transmissão orofecal, especialmente *Shigella* spp., *Giardia* ou *Cryptosporidium*
Epidemias por contaminação de água e alimentos	O período de incubação e as características clínicas sugerem o agente, que pode ser confirmado por exames laboratoriais

Exames laboratoriais

Hemograma, provas de atividade inflamatória (p. ex., VHS, proteína C reativa, alfa-1 glicoproteína ácida), eletrólitos, ureia e creatinina, hormônios tireoideanos, hormônio estimulante da tireoide (TSH), dosagem de gastrina, VIP, histamina, calcitonina e substância P, dosagem do ácido 5-hidróxi-indolacético na urina de 24 h, anticorpo antiendomísio (doença celíaca), dosagem de imunoglobulinas e FAN (colagenoses).

Estudo radiológico e endoscopia

Radiografia simples de abdome, estudo radiológico contrastado do intestino delgado, "trânsito intestinal" (tradicional ou digital), enema opaco, tomografia computadorizada de abdome, ressonância nuclear magnética, retossigmoidoscopia/colonoscopia com biopsias, endoscopia digestiva alta com biopsia da segunda porção duodenal, enteroscopia, cápsula endoscópica.[4]

A realização desses exames dependerá do caso em questão, da disponibilidade deles na instituição e da experiência do serviço.

Tratamento

Sabendo que a maioria dos acometidos por diarreia aguda terá doença infecciosa, de caráter autolimitado, e que provavelmente não procurará avaliação médica, a reposição hidreletrolítica e o uso de sintomáticos, quando os vômitos e as cólicas forem intensos, serão suficientes. Os demais casos, quando houver indicação, devem ser submetidos à determinação do agente por exames laboratoriais (p. ex., coprocultura) e procedimentos específicos sugeridos pela história clínica (ver Tabelas 63.3 e 63.4).[40]

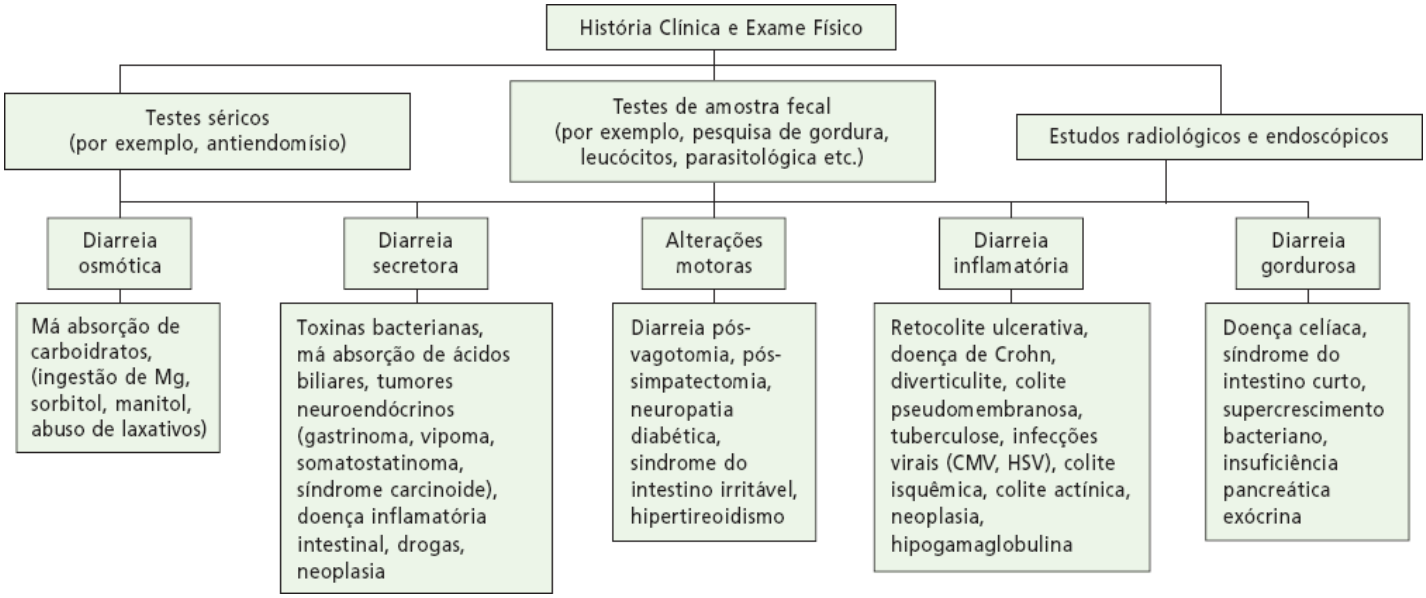

Figura 63.4 Algoritmo de investigação diagnóstica da diarreia crônica. CMV = citomegalovírus; HSV = herpes-vírus simples; Mg = magnésio.

Entretanto, existem duas situações em que a diarreia aguda merece consideração de tratamento antibiótico empírico, antes mesmo do resultado da coprocultura. São elas: (1) os casos de *diarreia bacteriana*, sugerida pelo quadro clínico e/ou pela ocorrência de sangue ou leucócitos fecais; (2) casos de diarreia persistente por mais de 2 semanas com suspeita de infecção por *Giardia lamblia*, já que apenas metade dos pacientes infectados apresenta pesquisa fecal positiva. Nas situações bacterianas, as quinolonas, como a ciprofloxacino (500 mg por via oral [VO], 12/12 h por 5 a 7 dias), têm sido muito empregadas.[39] Na giardíase, estão indicados os derivados imidazólicos (p. ex., metronidazol, secnidazol etc.).

Já o tratamento da diarreia crônica deve ser direcionado à causa. Todavia, tratamento empírico pode ser empregado para controle dos sintomas no início da investigação, quando houver insucesso na investigação etiológica ou após ter sido feito o diagnóstico, mas caso não exista tratamento específico ou falência deste. Em uma população cuja prevalência de diarreia infecciosa (bacteriana ou por helmintos/protozoários) for significativa, também está indicado o uso empírico de antibiótico (p. ex., quinolonas) ou antiparasitários (p. ex., albendazol, metronidazol etc.) antes de qualquer avaliação adicional.

As medicações que podem ser úteis no controle transitório dos sintomas diarreicos incluem loperamida, difenoxilato com atropina, codeína, clonidina, octreotida e colestiramina, racecadotril e probióticos.

A clonidina apresenta boa resposta nos casos de diarreia secretora, criptosporidiose e diarreia do diabético.

A octreotida é um análogo da somatostatina e atua na inibição da secreção de líquidos e eletrólitos. É útil nas diarreias secundárias e nos tumores produtores de hormônios atuantes no trato digestivo, como nos vipomas e tumores carcinoides.

A colestiramina é um quelante de ácidos biliares, sendo, portanto, indicada para os pacientes submetidos a ressecção intestinal extensa ou ressecção ileal.[41]

Síndrome de Má Absorção

Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Flávio Feitosa, Aytan Miranda Sipahi, Carmen Lucia Ortiz Agostinho e Iêda Nishitokukado

Introdução

Síndrome de má absorção intestinal é uma terminologia comumente usada para descrever o resultado tanto de hidrólise ineficiente de nutrientes (má digestão), quanto de defeitos na absorção intestinal pela mucosa (má absorção propriamente dita) e no transporte de nutrientes para a circulação sanguínea (no caso dos carboidratos e das proteínas) e linfática (no caso das gorduras).[43–46] A designação "síndrome de má absorção intestinal", no

entanto, pode dar a falsa ideia de que somente problemas na absorção intestinal propriamente dita causam a síndrome, o que não se aplica. Problemas na digestão e no transporte de nutrientes levam também à má absorção dos mesmos, com consequente comprometimento do estado nutricional do paciente. Um exemplo típico é a má absorção que acompanha a pancreatite crônica, em que há sério comprometimento da digestão de hidratos de carbono, proteínas e gorduras, grave esteatorreia e desnutrição.

Na síndrome de má absorção intestinal, o quadro clínico pode variar consideravelmente, desde manifestações clássicas, como diarreia, esteatorreia, emagrecimento, desnutrição, até apresentações mais discretas, como distensão abdominal e flatulência, ou mesmo manifestações extraintestinais, entre as quais, anemia ferropriva, perda óssea, hipodesenvolvimento ponderoestatural e distúrbios da menstruação.[44,45]

Atualmente, a abordagem da má absorção intestinal está mais simplificada e individualizada em virtude dos avanços nos métodos diagnósticos (p. ex., marcadores sorológicos da doença celíaca) e de imagem (p. ex., enteroscopia, cápsula endoscópica etc.). Assim, o tradicional algoritmo de investigação da má absorção intestinal deu lugar a uma abordagem mais racional, individualizada, em que etapas são antecipadas, reduzindo com isso o tempo para o diagnóstico e o custo da investigação diagnóstica. Também, classicamente, a suspeita de má absorção intestinal geralmente só surgia diante de diarreia/esteatorreia. Hoje, o conceito de má absorção engloba a absorção deficiente de um ou mais nutrientes da dieta, independentemente de haver diarreia ou esteatorreia.[46–52]

Etiologia e classificação fisiopatológica

Basicamente, a digestão e a absorção dos nutrientes envolvem três fases:

- Fase luminal: em que acontecem os processos de digestão intraluminal dos nutrientes (ver respectivos capítulos de digestão e absorção dos nutrientes)
- Fase mucosa: na qual são observadas tanto digestão complementar (hidrólise executada pelas oligossacaridases e peptidases da borda em escova) quanto absorção pela mucosa
- Fase de transporte: relacionada com a passagem dos nutrientes para a circulação sanguínea e linfática.

Portanto, didaticamente, a má absorção intestinal pode, do ponto de vista fisiopatológico, ser classificada em condições que afetam as fases luminal (ou pré-entérica), mucosa (entérica) e de transporte (pós-entérica). Esta divisão é muito mais didática do que um reflexo do que ocorre na prática, pois uma doença pode provocar má absorção por mais de um mecanismo. Por exemplo, na doença celíaca, a má absorção ocorre primariamente por lesão da mucosa. No entanto, a lesão da mucosa – e isso vale para todas as situações com lesão da mucosa intestinal – provoca redução na liberação de secretina e colecistocinina (CCK) e, por conseguinte, redução na estimulação pancreática e déficit na digestão.[49] Ademais, há relatos de fibrose retroperitoneal na doença celíaca, o que, potencialmente, pode comprometer a circulação linfática. O mesmo raciocínio pode ser feito para a doença de Crohn, doença de Whipple e linfoma, entre outras situações.[44,45,53]

A absorção de nutrientes, vitaminas e sais minerais pelo trato gastrintestinal depende de várias etapas, e qualquer uma delas pode estar comprometida na síndrome de má absorção: solubilização, liberação do substrato ou ligação a fatores, alteração química, digestão de macromoléculas, funcionamento motor e sensitivo do intestino, funções hormonais e neuro-humorais, absorção e transporte pós-mucosa (Tabela 63.5).[49]

Para fins didáticos, podemos ainda dividir as causas de má absorção intestinal de acordo com as diversas fases dos processos de digestão e absorção normais:

- Distúrbios na mistura
- Distúrbios na hidrólise luminal dos nutrientes, em especial a lipólise
- Distúrbios na formação de micelas
- Distúrbios na hidrólise da borda em escova
- Distúrbios na absorção pela mucosa
- Distúrbios no transporte de nutrientes
- Mecanismos não totalmente esclarecidos.

Distúrbios na mistura

Os pacientes submetidos a gastrectomia parcial com reconstrução à Billroth II (gastrojejunoanastomose) podem desenvolver síndrome de má absorção resultante da liberação de secreções biliares e pancreáticas distante da região na qual o quimo chega ao jejuno. Os pacientes também apresentam tendência ao supercrescimento bacteriano, pelas anastomoses criadas pelo procedimento.[48–50]

Tabela 63.5 Principais situações patológicas que podem cursar com má absorção intestinal, seus respectivos mecanismos fisiopatológicos e os substratos mais comumente mal absorvidos.

Mecanismo fisiopatológico	Substrato mal absorvido	Principais etiologias
Má digestão de nutrientes		
Deficiência de síntese ou secreção biliar, de conjugação de ácidos biliares, de desconjugação precoce de sais biliares	Gorduras Vitaminas lipossolúveis Cálcio Magnésio	Doença do parênquima hepático Doença obstrutiva biliar Supercrescimento bacteriano no intestino delgado com desconjugação Deficiência de colescistocinina
Insuficiência pancreática	Gorduras Proteínas Carboidratos Vitaminas lipossolúveis Vitamina B12	Doenças congênitas, fibrose cística Pancreatite crônica (álcool) Tumores pancreáticos Inativação de enzimas pancreáticas (síndrome de Zollinger-Ellison)
Digestão mucosa (borda em escova) reduzida	Carboidratos Proteínas	Doenças congênitas (Hartnup, cistinúria) Deficiência de lactase congênita ou adquirida Doenças generalizadas da mucosa (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn etc.)
Consumo intraluminal de nutrientes	Vitamina B12 Gorduras	Supercrescimento bacteriano Infecção por helmintos, *Giardia*
Má absorção de nutrientes		
Redução na capacidade absortiva da mucosa	Gorduras Proteínas Carboidratos Vitaminas Minerais	Defeitos de transporte congênitos Doenças generalizadas da mucosa (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn, doença imunoproliferativa do intestino delgado – DIPID, isquemia etc.) Ressecção ou *bypass* intestinal Cirurgia de obesidade Síndrome do intestino curto Infecções (p. ex., estrongiloidíase, doença de Whipple etc.) Linfoma intestinal

Diminuição do transporte (linfático ou sanguíneo)	Gorduras Proteínas	Linfangiectasia intestinal Primária Secundária – Obstrução por tumores sólidos, blastomicose, tuberculose, doença de Whipple, colagenoses, linfomas etc. Estase venosa (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva) Vasculite visceral (p. ex., lúpus, doença mista do tecido conjuntivo etc.)
Outros mecanismos		
Diminuição da acidez gástrica e/ou secreção de fator intrínseco	Vitamina B12 Ferro	Anemia perniciosa Gastrite atrófica Ressecções gástricas
Alteração na motilidade gástrica e intestinal	Gorduras Cálcio Proteínas	Ressecções gástricas Neuropatia autonômica Diabetes
Trânsito intestinal rápido	Gorduras	Hipertireoidismo Neuropatia autonômica

Distúrbios na hidrólise luminal dos nutrientes, em especial a lipólise

Como já ressaltado, as situações de lesão da mucosa, em geral, acabam por provocar déficit na digestão luminal dos nutrientes por falta de estímulo pancreático pela secretina e CCK.[49] A *lipase pancreática* é a enzima responsável pela degradação dos lipídios ingeridos na dieta, particularmente os triglicerídios. Uma série de condições é capaz de prejudicar sua síntese ou ativação, dentre elas: deficiência congênita de lipase pancreática, hipersecreção ácida gástrica, como no caso da síndrome de Zollinger-Ellison ou gastrinoma (origem pancreática ou região duodenal), e destruição da glândula pancreática, por fibrose cística (mucoviscidose), inflamação crônica (pancreatite crônica) ou neoplasia (ver capítulos específicos).[49,54]

Distúrbios na formação de micelas

Após a lipólise, o produto resultante (ácidos graxos e glicerol) interage com sais biliares e fosfolipídios para a formação de micelas, e sob esta forma ocorre a maior parte da absorção destes nutrientes. As micelas também incorporam colesterol e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) em seus centros hidrofóbicos. Existe uma concentração mínima de sais biliares necessária para a formação de micelas. Portanto, condições em que a síntese (p. ex., cirrose hepática), o transporte (p. ex., obstrução das vias biliares) ou a reabsorção (p. ex., lesão do íleo terminal, como na doença de Crohn, ou ressecção ileal) estejam prejudicados, ou em que haja remoção ou inativação luminal dos sais biliares (p. ex., uso de colestiramina que quela os sais biliares, desconjugação precoce dos sais biliares no supercrescimento bacteriano de delgado etc.) causam má absorção, a qual se caracteriza principalmente pela deficiência de vitaminas lipossolúveis, uma vez que a absorção de ácidos graxos e glicerol pode ser originada de outras maneiras em menor grau.[45,55]

Diminuição na síntese ou no transporte/secreção de sais biliares

Doenças hepáticas, colestáticas ou não, e obstrução dos ductos biliares podem causar má absorção. Uma das doenças mais importantes neste grupo é a cirrose biliar primária, pelo caráter prolongado e colestático da doença. A

manifestação mais comum é a doença óssea, como osteoporose e osteomalacia.[43]

Supercrescimento bacteriano

As principais causas de supercrescimento bacteriano no intestino delgado estão relacionadas com a diminuição da secreção ácida pelo estômago, como gastrite atrófica, uso de antiácidos ou cirurgias gástricas que diminuem a secreção cloridropéptica, e com a redução da motilidade intestinal, como diabetes melito ou esclerodermia. Condições anatômicas ou pós-cirúrgicas que levem a estase ou recirculação das bactérias, habitualmente restritas ao cólon, também provocam o supercrescimento bacteriano. As bactérias anaeróbias desconjugam precocemente os ácidos biliares, que, desse modo, são mais facilmente absorvidos no delgado superior, diminuindo, portanto, a concentração luminal e prejudicando a formação de micelas. Também, os ácidos biliares desconjugados perdem bastante o próprio poder de solubilizar as gorduras.[56,57]

Além disso, as bactérias utilizam a vitamina B12 para a produção de folato e liberam proteases que degradam dissacaridases localizadas na borda em escova do intestino delgado, levando à deficiência na hidrólise complementar da mucosa intestinal e de vitamina B12. O quadro clínico inclui diarreia aquosa ou esteatorreia, dor abdominal, emagrecimento e flatulência, além de manifestações devidas à deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). O diagnóstico é realizado por cultura de aspirado duodenal ou jejunal ou por testes respiratórios. O tratamento envolve a correção dos fatores predisponentes, quando possível, uso de pró-cinéticos e antibioticoterapia por 7 a 14 dias, em sistema cíclico e de rodízio (p. ex., 1ª semana de cada mês), sendo tetraciclina, ciprofloxacino, amoxicilina/clavulanato, cefalexina e metronidazol as drogas de escolha.[56,57]

Ressecção ileal ou doença ileal

A perda de sais biliares por deficiência na reabsorção no íleo terminal (prejuízo na circulação êntero-hepática) é também importante causa de má absorção, seja em pós-operatório de enterectomia, ou na ocorrência de doenças que comprometam a região ileal, como doença de Crohn, tuberculose, blastomicose, histoplasmose, linfoma, enterite actínica, infecção por *Yersinia* sp., espru tropical etc. Na doença de Crohn, também contribuem para a má absorção a existência de fístulas enterais e estenoses, que favorecem o supercrescimento bacteriano, além de hipomotilidade vesicular.[58]

As manifestações clínicas variam de acordo com o comprometimento ileal. Se o comprometimento for menor que 100 cm, o quadro predominante é de diarreia aquosa, por estimulação da secreção colônica em resposta à ocorrência de sais biliares no intestino grosso. Em geral, não existe esteatorreia importante, pois há aumento na produção de sais biliares pelo fígado de maneira compensatória, mas que se torna insatisfatória se a extensão do comprometimento da mucosa for superior a 100 cm. Em longo prazo, pode haver formação de litíase biliar e renal, além de doença óssea. O tratamento habitualmente é feito com colestiramina, 2 a 4 g junto às refeições. Antidiarreicos, como loperamida, e reposição de vitamina B12 por via parenteral (a vitamina B12 é absorvida no íleo) podem ser prescritos. Nos casos de esteatorreia, são recomendadas a dieta pobre em gorduras e a reposição de cálcio e vitaminas lipossolúveis.[43,59]

Distúrbios na hidrólise da borda em escova

Intolerância à lactose

A deficiência adquirida de lactase é a causa mais comum de má absorção seletiva de carboidratos, que ocorre principalmente por uma diminuição em sua síntese, mas também por deficiência no transporte intracelular e na glicosilação da lactose. A prevalência da deficiência é extremamente elevada em negros e asiáticos, bem como em pacientes com AIDS. Os pacientes apresentam-se, tipicamente, com dor abdominal em cólica, flatulência e eructações após ingestão de leite e derivados. Secundariamente, pode ocorrer diarreia osmótica devido à dificuldade na reabsorção de grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, produzida pela metabolização da lactose por bactérias colônicas. Algumas doenças podem causar deficiência de lactose secundária e reversível, como gastrenterite aguda (viral ou bacteriana), giardíase, doença celíaca e supercrescimento bacteriano. O diagnóstico é realizado pelo teste do hidrogênio expirado após sobrecarga de lactose, e o tratamento compreende uma dieta pobre em alimentos que contenham lactose e o uso da própria enzima sob forma de comprimidos.[52]

Intolerância à trealose também é descrita, por deficiência de trealose (encontrada principalmente em cogumelos).

Os sintomas são semelhantes aos observados na intolerância à lactose.[49,60]

Distúrbios na absorção pela mucosa

Infecções por Giardia intestinalis

Uma grande causa de má absorção intestinal, principalmente nos países em desenvolvimento, é a infecção por *Giardia intestinalis*, anteriormente chamada de *Giardia lamblia*. O quadro de infecção por este protozoário pode variar de assintomático até o de diarreia crônica, esteatorreia, desnutrição e retardo de crescimento. Os fatores que levam ao desenvolvimento de quadros mais graves são hipogamaglobulinemia, alta densidade de parasitas e fatores relacionados com a própria virulência do protozoário. Nos casos de má absorção, o quadro histológico é de atrofia subtotal de vilos, com hiperplasia de criptas e infiltração intraepitelial de linfócitos. Além da enteropatia produzida, outros fatores contribuem para o quadro clínico, como supercrescimento bacteriano, desconjugação de sais biliares e inibição de enzimas.[43,49]

Doença de Whipple

A doença causada pelo *Tropheryma whippelii* é multissistêmica, que envolve, além do trato gastrintestinal, sistema nervoso central, coração, articulações e outros órgãos.[49,60]

Espru tropical

O espru tropical consiste em uma síndrome de etiologia indeterminada (provavelmente não relacionada com uma entidade única) que acomete habitantes ou visitantes de regiões tropicais e subtropicais, os quais desenvolvem diarreia e má absorção de pelo menos duas substâncias não correlatas, como xilose e vitamina B12, por exemplo. Existem evidências de colonização de bactérias provenientes do intestino grosso e protozoários, como *Cryptosporidium* sp. *Isospora* sp. e *Cyclospora* sp. [43,49,60]

Enterite actínica

Os pacientes submetidos à radioterapia por tumores pélvicos podem desenvolver quadros de diarreia até 20 anos após as sessões, por má absorção de sais biliares, vitamina B12 e lactose. Histologicamente, o quadro típico é o de uma endarterite obliterativa de pequenos vasos. Alguns estudos demonstram melhora da sintomatologia com terapia à base de câmara hiperbárica de oxigênio.[43,49]

Distúrbios no transporte de nutrientes

Distúrbios na drenagem linfática

O aumento na pressão do sistema linfático leva à perda e até ruptura dos vasos linfáticos, com extravasamento para o lúmen intestinal de lipídios, gamaglobulina, albumina e linfócitos, estendendo a um quadro de diarreia e edema, por hipoalbuminemia. Entre as principais causas, salientamos a linfangiectasia intestinal congênita primária (descrita em outro capítulo) e as linfangiectasias secundárias ao linfoma, à tuberculose, à blastomicose, ao lúpus, à doença de Crohn, ao sarcoma de Kaposi, à fibrose retroperitoneal, à pericardite constritiva e à insuficiência cardíaca congestiva em graus avançados.[61]

Enteropatia perdedora de proteínas

Muitas das condições observadas anteriormente podem causar enteropatia perdedora de proteínas, sejam elas com dano da mucosa, como nos casos de linfoma, doença celíaca, espru tropical, doença de Whipple, lúpus eritematoso sistêmico e supercrescimento bacteriano, ou somente com lesão linfática.[49,61]

Mecanismos não totalmente esclarecidos

Existem certas condições que são causadoras de síndrome de má absorção, porém o mecanismo causador permanece desconhecido. Dentre as quais podem ser citados hipoparatireoidismo, insuficiência de suprarrenal,

hipertireoidismo, síndrome carcinoide, entre outras.[46,49,50,60]

Síndrome de má absorção intestinal no idoso

Um estudo revelou que alterações na arquitetura dos vilos do intestino superior em idosos resultam de um processo de doença que afeta o trato digestivo e não apenas do processo de envelhecimento *per se*.[49,62]

Qualquer doença que, eventualmente, acometa os jovens, pode também ocorrer nos idosos. Entretanto, existe uma prevalência aumentada de certas afecções com o passar da idade, como a pancreatite crônica e o supercrescimento bacteriano, este último pela hipo ou acloridria e/ou diminuição da motilidade intestinal. Mais raramente, pode haver má absorção por isquemia intestinal crônica.[62,63]

Abordagem diagnóstica na síndrome de má absorção

Como já salientado, a abordagem ao paciente com má absorção intestinal deve ser individualizada, levando-se em conta os pormenores da história clínica. Por exemplo, se um paciente tem importante história de alcoolismo, dor abdominal em faixa, sob forma de crises, com irradiação para as costas, diarreia e diabetes, não faz sentido submetê-lo a algoritmo. Podemos antecipar etapas, solicitando, neste caso, uma investigação dirigida para o diagnóstico mais provável, ou seja, pancreatite crônica. Isto implicará menor custo da investigação e ganho de tempo para o diagnóstico.

Atualmente, nos casos em que uma investigação individualizada e direcionada para um determinado diagnóstico, como no exemplo citado anteriormente, não é possível, recomenda-se uma *investigação em etapas*.[49]

Na *primeira etapa*, são solicitados exames gerais, como hemograma, provas de atividade inflamatória (VHS, proteína C reativa, alfa-1-glicoproteína ácida), eletrólitos, função renal, função hepática, ferro sérico, dosagem de vitamina B12, folato, hormônios tireoideanos, marcadores sorológicos para doença celíaca (antiendomísio, antitransglutaminase), parasitológico de fezes etc. No caso de estarem disponíveis, testes respiratórios para avaliação de intolerância à lactose e de supercrescimento bacteriano são também recomendados nesta fase. Se houver necessidade, testes iniciais simples com o intuito de distinguir diarreias *aquosas*, *gordurosas* (esteatorreia) ou *inflamatórias* podem ser realizados nas fezes, como concentração fecal de sódio e potássio, leucócitos fecais (ou como alternativa à dosagem de calprotectina ou lactoferrina nas fezes – indicam atividade inflamatória) e teste de gordura fecal quantitativo (coleta por 72 h para obter informações sobre peso das fezes e quantidade fecal de gordura), qualitativo (teste de Sudan) ou semiquantitativo (esteatócrito).[53,60,64] O teste quantitativo de gordura fecal (ou balanço de gordura fecal) hoje é pouco realizado em virtude de dificuldades técnicas (p. ex., lidar com volume excessivo de fezes) e do risco de contaminação do técnico que executa a dosagem.

Se necessário, uma *segunda etapa* de investigação é iniciada, com aprofundamento da investigação laboratorial (p. ex., dosagens hormonais como gastrina, calcitonina, polipeptídio intestinal vasoativo [VIP], dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético na urina de 24 h [tumor carcinoide] etc.). Se os testes respiratórios não tiverem sido feitos ainda, poderão ser realizados nessa etapa. Exames de imagem como trânsito intestinal de delgado, tomografia computadorizada (TC) – incluindo enterografia por TC – e exames endoscópicos, como endoscopia (com biopsias duodenais) e colonoscopia também podem ser solicitados.

A *terceira etapa* geralmente é executada em centros de referência e inclui exames endoscópicos mais refinados, como enteroscopia e cápsula endoscópica. Também exames laboratoriais, até então não solicitados, poderão ser pedidos, ao lado de testes de medicina nuclear, como PET-scan, entre outros.

A seguir, serão descritos os principais dados da investigação e comentaremos sobre os exames que podem ser solicitados nas três etapas de exploração diagnóstica da má absorção.

História e exame físico

A história clínica detalhada é essencial na avaliação de pacientes com diarreia crônica, sendo necessário diferenciar se a natureza dos sintomas é orgânica ou funcional, se a diarreia é alta (tipo delgado, com ou sem esteatorreia) ou baixa (tipo colônico, inflamatório) e verificar se há fatores de piora e/ou melhora da diarreia (p. ex., consumo de leite e derivados, alimentos contendo glúten etc.).[64,65]

Os sintomas sugestivos de doença orgânica incluem perda de peso, diarreia com duração menor que 3 meses, anemia e sangramento, entre outros. O paciente é acordado à noite pela diarreia. Se, por outro lado, o paciente preencher os critérios de Roma, para síndrome do intestino irritável, com exame físico normal e não apresentar os sintomas sugestivos de doença orgânica, presume-se que a alteração seja mais funcional.[65,66]

A diarreia de origem colônica ou inflamatória tipicamente apresenta-se com fezes líquidas ou pastosas, com muco, sangue ou pus (disenteria) e, frequentemente, é acompanhada de tenesmo e puxo. Já o quadro de má absorção pode ser acompanhado de esteatorreia – fezes de coloração pálida, em grandes volumes, espumosas, brilhantes e com tendência a flutuar –, contudo, nas formas mais leves de má absorção (p. ex., pacientes com doença celíaca sem importantes manifestações clínicas, mas com sorologia e biopsias duodenais positivas), pode não haver alteração das fezes ou no número de evacuações.[50,67,68] Distensão abdominal e flatulência são comuns e geralmente resultam da fermentação excessiva pela flora colônica dos carboidratos não absorvidos. A perda de peso é evidente nos casos de doença grave, mas pode não ocorrer nos casos mais leves de má absorção.[49,64,65,67]

Fatores de risco específicos devem ser investigados, já que fortalecem a possibilidade de doença orgânica. Desse modo, deve-se avaliar história de cirurgias prévias com ressecções extensas do intestino, doença pancreática prévia, uso crônico de álcool, viagens recentes, doenças sistêmicas como diabetes melito, hipertireoidismo e colagenoses, bem como história familiar de neoplasia, doença inflamatória intestinal e doença celíaca.[49,65]

Exames laboratoriais

Exames básicos na avaliação de má absorção intestinal incluem hemograma completo, função hepática, função tireoidiana, dosagem de folato e vitamina B12, zinco, provas de atividade inflamatória, ureia e creatinina, eletrólitos, ferro, ferritina e parasitológico de fezes.[49,64,65,67]

Marcadores sorológicos para a doença celíaca são importantes para *screening* de doença celíaca, como no caso dos testes antiendomísio (IgA) e antitransglutaminase (IgA), os quais apresentam alta sensibilidade e especificidade.[48,67–73] Os resultados positivos precisam ser confirmados por meio de análise histopatológica dos fragmentos de segunda e terceira porções duodenais, obtidos durante endoscopia digestiva alta. Nos casos em que há forte suspeita de doença celíaca, mesmo quando os exames sorológicos forem negativos, deve-se proceder a endoscopia digestiva alta e biopsias duodenais.[72] Em pacientes com deficiência de IgA, os testes sorológicos são falsamente negativos. Os pacientes com doença celíaca são, em praticamente 100% dos casos, HLA-DQ2 e/ou DQ8.[67,68]

Quanto ao exame das fezes, a medida da osmolalidade e o cálculo do *gap* osmótico não são rotineiramente realizados na prática clínica, além de não serem específicos. Entretanto, nos casos mais complicados, principalmente na suspeita de *diarreia factícia*, essas análises podem oferecer auxílio, com a osmolalidade fecal baixa (< 290 mosmol/kg) sugerindo contaminação das fezes com urina, água ou ingestão excessiva de líquido hipotônico.[49,65,66] O *gap* osmótico fecal é calculado pela fórmula 290 – 2 × (sódio + potássio), que avalia a contribuição de eletrólitos e não eletrólitos na retenção de água no lúmen intestinal. Na diarreia secretora, são os eletrólitos não absorvidos que retêm água no lúmen, enquanto na diarreia osmótica, os não eletrólitos. Assim, o *gap* osmótico fecal deverá ser maior (> 125 mosmol/kg) na diarreia osmótica e menor (< 50 mosmol/kg) na diarreia secretora. Ainda no contexto da diferenciação entre diarreia secretora e osmótica, o jejum ocasiona a suspensão da diarreia no caso da diarreia osmótica, mas não interfere na diarreia secretora nem na factícia.[49,65]

Na avaliação da diarreia inflamatória, a excreção de calprotectina ou lactoferrina fecal – constituintes dos leucócitos – pode ser usada como índice quantitativo da perda de leucócitos nas fezes e indicativo de atividade inflamatória. No entanto, tais exames não estão disponíveis em todos os centros.[56]

Na suspeita de infecção por ameba ou *Giardia*, o exame a fresco de pelo menos três amostras de fezes é de particular importância no diagnóstico, com sensibilidade variando de 60 a 90% para detecção desses parasitas.[51,60,65,74] Vale lembrar ainda que, em nosso meio, estrongiloidíase pode ocorrer e provocar má absorção intestinal grave, por diferentes mecanismos, com intensa perda entérica de proteína e anasarca.[75–77]

Testes não invasivos

Como comentado anteriormente, o quadro de má absorção intestinal pode ocorrer por defeito na digestão

luminal e da borda em escova, falha na absorção decorrente de alterações na mucosa ou problemas no transporte dos nutrientes. Na maioria das vezes, ocorre deficiência combinada de gordura, carboidratos, proteínas, vitaminas e minerais (ver Tabela 63.5). Todavia, em alguns casos, é possível que predomine uma dessas classes de nutrientes. Na insuficiência pancreática exócrina, exemplo típico de esteatorreia, ocorre predominantemente excreção fecal de gordura, a qual pode exceder em muito o valor normal de 7 g/dia.[54,65,74]

Avaliação da absorção de gordura

O teste mais simples para saber se há má absorção de gordura é o exame qualitativo das fezes.[49,65,66] A coloração Sudan III é simples na detecção de gorduras, de fácil realização e baixo custo, a qual, mais recentemente, foi adaptada para avaliação também quantitativa.[65] O teste do esteatócrito é um método semiquantitativo, simples e rápido, mas questiona-se sua vantagem frente à visualização da gordura nas fezes.[49,65]

Uma melhor avaliação pode ser obtida pela medida da excreção da gordura não absorvida, com coleta de fezes por 72 h. Nesse caso, é necessário o acompanhamento nutricional para garantir a ingestão adequada de gordura na dieta (100 g/dia), por 5 dias, incluindo os 3 últimos dias de coleta.[65] A excreção normal de gordura baseada na dieta de 100 g/dia é em geral menor que 7 g/dia.[49,60,65,66] Como mencionado anteriormente, tal avaliação sofre sérias limitações na sua realização, o que dificulta a sua rotineira feitura.

O teste respiratório para avaliação da má absorção de gorduras é uma alternativa na investigação. A absorção da C^{14}-trioleína tem sido usada na avaliação da lipólise e absorção de gordura, mas apresenta baixa sensibilidade nos casos de gordura fecal entre 7 e 14 g/dia e é inapropriada para pacientes com obesidade, diabetes e doença hepática.[49,65]

Avaliação da perda proteica

Pode-se investigar a suspeita de enteropatia perdedora de proteína pela medida do *clearance da* a*1-antitripsina*, que funciona como um marcador de perda proteica intestinal. A α1-antitripsina tem o mesmo tamanho da albumina, é relativamente resistente à hidrólise pelas enzimas intestinais, com provável liberação intestinal nas mesmas proporções da albumina. Valores maiores que 25 mℓ/dia estão associados à hipoalbuminemia. A perda entérica de albumina pode também ser investigada por meio de *clearance* de albumina marcada (*cromalbin*).[49,60,65]

Avaliação de absorção de carboidratos

A análise química das fezes pode contribuir para a investigação da má absorção de carboidratos. Como os açúcares são fermentados no cólon, uma queda no pH fecal para nível menor que 5,5 sugere má absorção de carboidratos.[49]

No teste respiratório com hidrogênio, usam-se diferentes carboidratos para avaliar se há realmente déficit de absorção desses açúcares. Os substratos, como lactose ou sacarose, são ingeridos e, caso não sejam absorvidos no delgado, passam para o cólon, sofrendo fermentação pelas bactérias, tendo como subproduto o hidrogênio. É importante salientar que uma minoria de pacientes não excreta hidrogênio, apresentando teste falso-negativo devido ao desvio do metabolismo bacteriano que origina metano, em vez de hidrogênio.[49] Os aparelhos mais modernos já incorporam a medida também do metano. Teste falso-positivo pode ocorrer nos casos de supercrescimento bacteriano.[49,60,65]

Exames de imagem

O exame radiológico simples do abdome é importante na identificação de alterações como fístulas, tumores e condições que facilitem a hiperproliferação bacteriana, como divertículos ou alças com hipomotilidade ou dilatação. Pode ainda revelar calcificações pancreáticas, como no caso da pancreatite crônica alcoólica.[49,60,65,66]

O trânsito intestinal de delgado (tradicional ou digital) é útil na identificação de estenoses e fístulas (p. ex., doença de Crohn), além de padrões de má absorção (p. ex., floculação do contraste, espessamento de pregas).

A tomografia computadorizada é útil na detecção de lesões focais intestinais como espessamento da parede do delgado, fístulas e dilatação de alças intestinais. É bastante sensível na avaliação do aumento dos linfonodos abdominais, vistos na doença de Whipple, linfoma, tuberculose, blastomicose e doença de Crohn.[49,60]

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), mais usada no passado, pode ser útil na diferenciação entre pancreatite crônica, tumores pancreáticos e cálculos. No entanto, tem sido atualmente substituída pela *ecoendoscopia* ou pela *colangiopancreatorressonância* (ressonância nuclear magnética).[49]

Exames endoscópicos

A avaliação da mucosa duodenal é capaz de oferecer pistas na investigação da má absorção. Desse modo, o achado de úlceras aftoides sugere doença de Crohn; pontos esbranquiçados podem ser vistos na linfangiectasia primária e secundária e redução do número de pregas, com mucosa nodular ou com padrão em mosaico, indicativos de doença celíaca.[49,67,68]

O exame colonoscópico é importante na investigação da diarreia crônica, além de ser particularmente útil no diagnóstico da doença inflamatória intestinal, do câncer colorretal e na obtenção de biopsias para o diagnóstico da colite microscópica.[78]

A colonoscopia pode ainda revelar a ocorrência de *melanosis coli* secundária ao uso crônico de laxativos do tipo antraquinonas (p. ex., derivados do sene).[49]

Mais recentemente, a enteroscopia, nas suas várias modalidades, e a cápsula endoscópica propiciaram maior alcance do intestino delgado, um segmento outrora considerado inalcançável.[79]

Avaliação da má absorção por insuficiência pancreática

Diante de importante esteatorreia (> 20 a 30 g/dia), temos de considerar o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. Esta insuficiência pode ser resultado de doença pancreática, como na pancreatite crônica alcoólica, ou de estimulação pancreática ineficiente, observada nas cirurgias gástricas com *bypass* duodenal, ou ainda por inativação das enzimas pancreáticas, como na síndrome de Zollinger-Ellison.[60]

A pancreatite crônica é acompanhada de destruição progressiva das células das ilhotas e do tecido acinar, com perda da função exócrina geralmente de modo tardio. Estima-se que cerca de 90% do tecido acinar precisa ser destruído para aparecerem os sintomas de má absorção, como a esteatorreia.[65]

As enzimas pancreáticas e a concentração de bicarbonato podem ser quantificadas após estimulação com secretina e/ou CCK e aspiração do suco pancreático após intubação duodenal. Concentração de bicarbonato menor que 90 mM sugere o diagnóstico de pancreatite crônica. Contudo, esse teste não é realizado rotineiramente devido à sua complexidade.[49,60,65]

Um dos mais simples exames para *screening* de insuficiência pancreática exócrina é a medida da concentração da *quimotripsina* ou *elastase nas fezes*, com a elastase apresentado maior sensibilidade.[49] A elastase fecal não é degradada no transporte intestinal, sendo um bom marcador de insuficiência pancreática e, desse modo, diferencia a diarreia pancreática da não pancreática.[49,60,65]

Como a insuficiência pancreática grave com má absorção é geralmente acompanhada de anormalidades no ducto pancreático, o exame de imagem pode ser útil na investigação. A CPRE apresenta ótima sensibilidade, podendo ser substituída pela colangiorressonância em vista da segurança deste último método. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada dispõem de sensibilidade de 50 a 60% e 74 a 94%, respectivamente, na detecção de anormalidades pancreáticas.[65]

Tratamento

O tratamento da má absorção deve ser direcionado para a condição subjacente sempre que possível, sendo importante ainda a correção dos déficits eletrolíticos e nutricionais. Em pacientes desnutridos, com lesão intestinal, a terapia enteral deverá ser realizada com dieta oligomérica, à base de di e tripeptídios, pois estes são melhor absorvidos do que os aminoácidos.[80]

O tratamento da diarreia crônica depende da etiologia específica e pode ser curativo, "supressivo" ou empírico. Se a causa pode ser erradicada, o tratamento é considerado curativo, como no caso da administração de antibiótico na doença de Whipple. Em outras condições crônicas, a diarreia pode ser controlada pela *supressão* do mecanismo subjacente, como no caso da doença celíaca, tratada com a retirada do glúten da dieta, e da intolerância à lactose,

tratada com a supressão do leite e derivados da dieta (a enzima lactase, neste caso, pode ser ofertada também). Quando a causa específica ou o mecanismo não são elucidados, a terapêutica empírica pode ser benéfica. Nos casos de diarreia aquosa leve a moderada, opioides fracos, como a loperamida ou difenoxilato, podem ser úteis. Para os casos mais graves, é possível usar a tintura de ópio ou mesmo a codeína. Para todos os pacientes com diarreia crônica, é importante a reposição de eletrólitos e fluidos, minerais (p. ex., zinco, magnésio), vitaminas, com especial atenção para as vitaminas lipossolúveis no caso de esteatorreia.[49,60]

Em casos de doença pancreática grave, distúrbios linfáticos (p. ex., linfangiectasia intestinal) e na síndrome de intestino curto, entre outras condições de má absorção, os triglicerídios de cadeia média (TCM) podem ser usados como fonte de energia. A absorção dos TCM ocorre por via sanguínea e não linfática, o que reduz a sobrecarga do sistema linfático. Além disso, os TCM são satisfatoriamente absorvidos em situações de déficit de secreção biliar e pancreática. Em pacientes com síndrome de intestino curto, porém com cólon (qualquer extensão) em continuidade com o delgado remanescente, os carboidratos oferecidos na dieta podem ser importante fonte de energia, pela transformação destes em ácidos graxos de cadeia curta.[53] Por outro lado, esses mesmos pacientes com intestino curto devem receber uma dieta hipogordurosa, pois as gorduras não absorvidas no delgado alcançam o cólon e formam sabões com o cálcio, liberando o oxalato para absorção. O oxalato, então, é excretado pelos rins, podendo precipitar como cálculos de oxalato. O risco de cálculos de oxalato aumenta com a depleção de volume observada nesses pacientes.[59,81]

Cuidado especial deve ser dado à reposição de vitaminas, ferro, cálcio, magnésio e zinco, entre outros elementos, para evitar as síndromes por deficiências.[49]

Síndrome da Obstipação Intestinal

Tomás Navarro-Rodriguez

Introdução

Sob a designação de síndrome da obstipação intestinal, relaciona-se o conjunto de sintomas e/ou sinais pelos quais mais comumente se apresentam a obstipação intestinal. Tais manifestações são secundárias a diversos fatores etiológicos e mecanismos etiopatogênicos; por isso, o reconhecimento de uma síndrome auxilia o médico, orientando-o no encaminhamento propedêutico complementar necessário para o estabelecimento definitivo do diagnóstico da doença. A obstipação é uma queixa comum em atendimento médico primário ou especializado.[82,83] Apesar de normalmente ser definida pela infrequência das evacuações (menos de três vezes na semana), a obstipação intestinal está comumente associada a outros sintomas, como meteorismo, esforço evacuatório e sensação de evacuação incompleta. A obstipação intestinal normalmente aborrece muito o paciente, a ponto de comprometer a sua qualidade de vida, suas atividades sociais e habilidades para exercer funções diárias. Inicialmente, durante a investigação, devem-se excluir causas orgânicas para posteriormente definir se a obstipação é funcional, sendo este diagnóstico baseado nos critérios de Roma III. Este requer a ocorrência de dois ou mais sintomas relacionados no boxe *Critérios de Roma III*, por pelo menos 12 semanas, não necessariamente consecutivas, durante os últimos 6 meses, associado ou não a perda de fezes (eventualmente relacionada com o uso de laxativos) e falta de critérios diagnósticos para síndrome do intestino irritável.[84]

Critérios de Roma III

Os sintomas de obstipação, segundo os critérios de Roma III, são:

- Esforço ao defecar em pelo menos 25% das evacuações
- Fezes endurecidas em pelo menos 25% das evacuações
- Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações
- Sensação de obstrução anorretal em pelo menos 25% das evacuações
- Menos de três evacuações por semana.

Epidemiologia

Sexo

Em pacientes idosos, aproximadamente 26% dos homens e 34% das mulheres referem obstipação intestinal.[83] Kamm *et al.* tentaram demonstrar a influência dos hormônios femininos na gênese da obstipação, mas seus resultados foram inconsistentes.[85]

Idade

Pode ter início na infância, mas apresenta maior prevalência entre os idosos, com aumento aparentemente exponencial após os 65 anos de idade. Estatísticas mostram que 21 a 34% das mulheres e 9 a 25% dos homens são obstipados após os 65 anos,[86] fato este que pode ser justificado pelo decréscimo de alimentação à base de fibras, redução da mobilidade, fraqueza dos músculos abdominais e pélvicos, comorbidades, fatores psicológicos e uso frequente de medicações.[87]

Nível socioeconômico

É significativamente mais comum entre as pessoas de baixa renda e com nível educacional mais baixo.[88,89]

Etiologia

A obstipação pode ocorrer como resultado de um consumo inadequado de fibras e líquidos,[90,91] de condições relacionadas com a inatividade,[91] do uso de alguns medicamentos ou de causas orgânicas, como anormalidades estruturais do cólon, reto e ânus, distúrbios metabólicos, doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos (Tabela 63.6). Pode ainda ter como causa distúrbios funcionais inerentes ao intestino (inércia colônica, síndrome do intestino irritável e disfunção do assoalho pélvico).

Tabela 63.6 Principais causas de obstipação.

Obstrutivas	Neurológicas	Metabólicas	Outras
Tumor de cólon	Doença de Parkinson	Diabetes melito	Amiloidose
Estenoses (radiação, isquemia)	Doença cerebrovascular	Hipotireoidismo	Esclerodermia
Doença diverticular dos cólons	Esclerose múltipla	Hipercalcemia	Ansiedade/depressão/anorexia
Retocele	Aganglionose/hipoganglionose	Hipopotassemia	Demência
Bridas	Neuropatia autonômica	Hipomagnesemia	Inatividade
Vólvulo	Lesão de medula espinal	Uremia	Baixa ingestão de fibras e líquidos
Fissura/úlcera anal		Feocromocitoma	Urgência fecal ignorada
		Doença de Addison	Gravidez/puerpério
		Porfiria	Medicamentos

Medicamentos

Os medicamentos comumente relacionados com a obstipação intestinal estão listados na Tabela 63.7.

Doenças metabólicas

Diabetes melito

Pacientes diabéticos com neuropatia autonômica têm maior tendência a desenvolver obstipação intestinal.[92] A prevalência de sintomas gastrintestinais é significativamente maior em mulheres que em homens, e naqueles com pior controle glicêmico.[93] A patogênese das disfunções gastrintestinais é multifuncional, e a função do sistema nervoso entérico tem ganhado importante significado. Mudança nos neurônios inibitórios e excitatórios são discutidas, salientando o papel da perda de neurônios inibitórios na neuropatia diabética entérica precocemente. As alterações de motilidade gastrintestinais também podem ocorrer devido a mudanças na camada muscular intestinal ou no controle neuronal extrínseco. Nas mudanças do sistema nervoso entérico, atuam tanto a hiperglicemia quanto o estresse oxidativo. Estudos mostram que a resposta colônica de pacientes diabéticos após uso de neostigmina foi normal, o que leva a crer que o distúrbio é mais neural que muscular.[94]

Hipotireoidismo

A obstipação intestinal é a queixa gastrintestinal mais comum em pacientes com hipotireoidismo. O mecanismo pelo qual os hormônios tireoidianos podem influenciar a motilidade gastrintestinal, mesmo que esta ainda não esteja completamente elucidada, pode ser encontrado no sinergismo entre efeito direto das tironinas e um efeito indireto mediado por catecolaminas nos receptores de células musculares. Os efeitos patológicos também são possíveis pela infiltração mixedematosa no tecido intestinal. Estudos revelam que o tempo do trânsito intestinal é significativamente maior nos pacientes com esta doença, mas que retorna ao tempo normal quando estes se tornam eutireóideos.[95]

Tabela 63.7 Principais medicamentos que causam obstipação.

Anticolinérgicos	Antiparkinsonianos Antidepressivos Neurolépticos Anti-histamínicos Antiespasmódicos
Analgésicos opioides	Morfina Codeína Difenoxilato
Anti-hipertensivos	Betabloqueadores Bloqueadores de canais de cálcio Clonidina Diuréticos
Outros	Suplementos de cálcio e ferro Antiácidos à base de alumínio Anti-inflamatórios não hormonais Colestiramina Sucralfato Simpaticomiméticos

Doenças neurológicas

Doença de Parkinson

Vários estudos têm demonstrado que a prevalência da obstipação na doença de Parkinson é alta, podendo chegar a 80% dos casos, sendo mais elevada quanto maior for o tempo de evolução da doença.[96,97] Apesar de os agentes antiparkinsonianos poderem retardar o trânsito intestinal, a patologia entérica periférica parece ser a causa principal da disfunção intestinal, que é o trânsito lento e diminuição das contrações fásicas, por alteração do sistema nervoso entérico-dopamina, o qual a normalmente promove o reflexo peristáltico. Além disso, fraco esforço evacuatório e contração anal paradoxal podem ser resultados da patologia cerebral. O tratamento desta patologia beneficia o paciente tanto pela melhora da própria qualidade de vida quanto pela promoção da absorção intestinal da levodopa, evitando emergências gastrintestinais.[98] Os corpos de Lewi, de morfologia similar aos encontrados no sistema nervoso central de pacientes com doença de Parkinson, têm sido detectados também no sistema nervoso entérico.[99]

Esclerose múltipla

Sintomas gastrintestinais são comuns na esclerose múltipla, sendo que mais da metade dos pacientes queixa-se de obstipação intestinal.[100,101] A fisiopatologia deste sintoma ainda não está bem estabelecida. As lesões no sistema nervoso central podem ser responsáveis por alguns dos casos, mas a disfunção autonômica também tem sido proposta como causa do problema. A anormalidade da atividade colônica e o trânsito intestinal lento têm sido demostrados em alguns pacientes,[102] bem como a dificuldade defecatória e a falta de relaxamento dos músculos do assoalho pélvico.[103,104] Além disso, as medicações usadas em pacientes com esclerose múltipla, como antidepressivos, relaxantes musculares, também podem provocar obstipação intestinal.

Lesões da medula espinal

A obstipação intestinal é uma queixa frequente após lesões da medula espinal.[105] Quando a lesão ocorre acima do nível sacral, não há resposta gastrocólica pós-prandial, mas a resposta colônica torna-se normal após injeção de neostigmina, mostrando que a junção neuromuscular colinérgica e a resposta muscular estão intactas.[106] Também contribui para obstipação a perda da sensação anorretal, imobilização do paciente e a fraqueza dos músculos abdominais e perineais. Lesões em segmentos sacrais levam à perda da progressão da contração em cólon esquerdo e a uma diminuição da pressão intraluminal, com dilatação do cólon distal e reto, áreas nas quais as fezes podem ficar acumuladas.[107]

Aganglionose/hipoganglionose

Doença de Chagas

É uma doença que está associada à obstipação quando apresenta a forma colônica (megacólon adquirido), na qual a destruição do plexo neural mioentérico por prováveis mecanismos autoimunes acarreta alterações peristálticas, com hipertonia de regiões do cólon distal (ausência de abertura do esfíncter anal à distensão do reto) e consequente dilatação do cólon proximal normal.

Doença de Hirschsprung

Nesta doença, temos um exemplo de megacólon congênito, que é decorrente da ausência do plexo mioentérico ("aganglionose"), levando a falhas de relaxamento de segmentos colônicos (em geral, o reto), que funcionam como áreas de obstrução com progressiva dilatação dos segmentos colônicos a montante.

Anormalidades estruturais

Qualquer condição que acarrete obstrução do lúmen intestinal pode provocar obstipação. As patologias relacionadas com obstrução intrínseca do lúmen intestinal dependem de alterações da parede do intestino, condicionadas por tumores benignos, malignos (principalmente de cólon esquerdo), estenoses inflamatórias e isquêmicas. A obstrução relacionada com a compressão extrínseca por estruturas adjacentes ao intestino tem como exemplos a gravidez, cistos e tumores de ovário, tumores de útero e outros tumores abdominais volumosos. Algumas patologias anorretais dolorosas, como fissuras, úlceras, trombose hemorroidária e abscessos, podem levar à obstipação devido a uma retenção voluntária das fezes a fim de evitar a sensação dolorosa. Nestes casos, há uma tendência para cronificação da obstipação, visto que as fezes tornam-se cada vez mais endurecidas, provocando maior estímulo doloroso durante sua eliminação.

Miopatias

Um dos exemplos de miopatia associada à obstipação é a esclerose sistêmica progressiva, cuja fisiopatologia baseia-se na substituição de fibras musculares lisas intestinais por fibrose, assim como processos isquêmicos provocados por envolvimento vascular, tendo como consequência um decréscimo da função motora colônica.

Avaliação clínica

A avaliação clínica da síndrome de obstipação depende muito das características da história clínica, as quais são peças-chave; logo, uma boa anamnese deve ser sempre realizada. Recente modificação no hábito intestinal obriga uma investigação mais cuidadosa, enquanto reclamações de longa duração são mais a favor de quadros funcionais. Histórico de exercícios e hábitos dietéticos, com especial ênfase na quantidade de fibras ingeridas, deve ser sempre obtido. Além disso, sempre é fundamental saber as medicações possivelmente em uso dos pacientes. Sinais e sintomas de doenças sistêmicas devem sempre ser investigados, tais como hipotireoidismo e diabetes melito. No Brasil, possui ainda particular interesse saber a procedência do paciente, para possível correlação com áreas endêmicas de doença de Chagas. Ao exame físico, o toque retal é importante e deve ser sempre realizado, a fim de pesquisar o fecaloma em uma primeira avaliação do paciente, bem como identificar lesões como fissuras, fístulas e outras. Além disso, o exame pode fornecer informações sobre tônus do esfíncter, tumores, estenoses etc. Guiado pela anamnese e exame físico, o médico assistente pode então lançar mão de exames complementares para a avaliação bioquímica, radiológica, exames endoscópicos ou mesmo exames funcionais de acordo com hipóteses próprias. A solicitação do teste de Machado Guerreiro, para doença de Chagas, apresenta grande valor no Brasil, especialmente se há, na anamnese, exposição do paciente às áreas endêmicas.

Tratamento clínico

O esclarecimento ao paciente sobre o que é ou não obstipação intestinal é medida importante e frequentemente esquecida na abordagem médica. Assegurar ao paciente que uma regularidade é mais importante do que o número de evacuações semanais é fundamental. Assim, paciente que historicamente apresenta evacuação a cada 2 dias e muda o padrão para duas evacuações ao dia pode ter alguma doença merecedora de investigação, ainda que não se enquadre nos conceitos estritos de constipação intestinal. O contrário também é verdadeiro. No caso da identificação de uma doença sistêmica como etiologia da constipação intestinal, o tratamento deve ser dirigido para a correção do distúrbio subjacente. Como medida geral, deve-se sugerir um aumento gradual na ingestão de fibras, podendo ser de forma incorporada à dieta, ou sob a forma de suplementos padronizados de fibras. Os pacientes devem ser instruídos quanto ao fato de que as fibras não exercerão efeito purgativo, mas serão um tratamento eficaz em longo prazo; por isso, o efeito imediato não deve ser esperado, e o paciente precisa estar ciente disso. Se o uso de fibras mostrou-se ineficaz, o próximo passo é a instituição de agentes salinos de custo baixo, tais como o leite de magnésia. Os pacientes têm de ser orientados a titular a dose até que fezes macias, porém não líquidas, sejam alcançadas. Tais agentes contêm como mecanismo de ação a retenção líquida no intestino com consequente diurese osmótica. Entre esses agentes, encontram-se hidróxido de magnésio, sulfato de magnésio, sulfato de sódio etc. Se eles não forem eficazes, pode-se partir para agentes estimulantes como o bisacodil, ou outros mais caros como lactulose e polietilenoglicol. Laxantes estimulantes como sena e bisacodil foram desencorajados do uso crônico, pois, em longo prazo, causam danos ao sistema nervoso entérico, talvez de forma irreversível. Entretanto, estudos utilizando microscopia eletrônica e imuno-histoquímica nunca confirmaram tais achados.

Síndrome da Pseudo-obstrução Intestinal

Adérson Omar Mourão Cintra Damião, André Zonetti de Arruda Leite e Aytan Miranda Sipahi

Introdução

A síndrome da pseudo-obstrução intestinal é o resultado da oclusão ou suboclusão intestinal sem causa mecânica demonstrável,[108] podendo ser classificada em *aguda* e *crônica*.

Nas *formas agudas*, geralmente transitórias, incluem-se o *íleo paralítico* e a *pseudo-obstrução aguda do cólon*, também conhecida como *síndrome de Ogilvie*.[109–111] Esta, por ser infrequente e poder evoluir para a resolução espontânea, costuma não ser diagnosticada.[109] Constitui um epifenômeno de várias condições clínicas e cirúrgicas (Tabela 63.8).

Em termos de frequência, a contribuição das situações clínicas (p. ex., drogas, sepse, distúrbios cardiopulmonares etc.) e cirúrgicas (p. ex., cesárea, pós-operatório de procedimentos na região pélvica, traumas etc.) é semelhante; outrossim, em cerca de 6% dos pacientes, não é reconhecido um fator associado (forma idiopática).[112]

As *formas crônicas* de pseudo-obstrução dividem-se em *primárias* e *secundárias*, como se verá. Neste capítulo, serão descritas as manifestações clínicas e os diagnósticos da síndrome de Ogilvie e da pseudo-obstrução intestinal crônica, além do tratamento dessas enfermidades.

Síndrome de Ogilvie

Quadro clínico e diagnóstico

A síndrome de Ogilvie ocorre com maior frequência em homens; a faixa etária mais acometida varia de 50 a 70 anos. As mulheres são afetadas pela síndrome em idade mais jovem por causa da associação com procedimentos obstétricos (p. ex., parto vaginal, cesáreo etc.).[111,112]

Os sintomas mais comuns, por ordem de frequência, são: distensão abdominal (84 a 100%), náuseas (63%), vômitos (57%), dor abdominal (56%), diarreia (20 a 41%), febre (37%) e constipação intestinal (32%).[109,111,112] Em 94% dos casos, é possível identificar condição clínica ou cirúrgica associada à síndrome (Tabela 63.9).

Além de distensão abdominal, o exame físico quase sempre revela dor à palpação que é ainda mais intensa – e, por vezes, com sinais de peritonite – nos pacientes com isquemia e/ou perfuração, acompanhada de rápida deterioração clínica.[109] Os ruídos hidroaéreos podem ser normais (40%), hipoativos (31%) ou ausentes (12%) e hiperativos ou "de luta" (17%).[112] Um terço dos pacientes tem leucocitose, porém, nos casos complicados com perfuração, a frequência alcança 100%.[109,112]

Tabela 63.8 Condições clínicas e cirúrgicas associadas à síndrome de Ogilvie.*

Condições clínicas
Doenças neurológicas: • Acidente vascular cerebral • Doença de Parkinson • Esclerose múltipla
Doenças cardiovasculares: • Insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio • Hipotensão e parada cardíaca • Aneurisma da aorta e insuficiência vascular mesentérica
Doença pulmonar e uso de aparelhos de ventilação: • Doença pulmonar obstrutiva crônica • Pneumonia e infecções respiratórias • Uso de aparelhos de ventilação mecânica
Doenças infecciosas: • Herpes-zóster

• Tuberculose peritoneal

• Septicemia estreptocócica

Distúrbios hidreletrolíticos:

• Hipopotassemia

• Hiponatremia

• Hipercalcemia

Doenças gastroenterológicas:

• Gastrite aguda

• Pancreatite aguda

• Colite pseudomembranosa

Insuficiência renal aguda ou crônica

Alcoolismo agudo e crônico

Fármacos:

• Narcóticos

• Nimodipino, nifedipino, verapamil

• Opiáceos (p. ex., loperamida)

• Quimioterápicos

• Antidepressivos

• Fenotiazinas

• Intoxicação por chumbo

• Abuso de laxantes

Radioterapia

Diabetes melito

Condições cirúrgicas

Processos inflamatórios intra-abdominais:

• Úlcera duodenal complicada

• Colecistite aguda

• Peritonite

• Apendicite

Pós-operatório:

• Craniotomia

• Colecistectomia

• Histerectomia

• Partos vaginal e cesáreo

• *Bypass* jejunoileal

• Cirurgia e procedimentos urológicos, retenção de urina, transplante renal

• Linfadenectomia, tumores, hematoma e hemorragia retroperitoneal

• Cirurgia ortopédica sobre membros inferiores e/ou bacia • Pós-trauma (p. ex., fraturas pélvicas, trauma medular etc.)
Idiopática (6% dos casos)

*Também válidas para o íleo paralítico.

Na síndrome de Ogilvie, a pressão intraluminal colônica aumenta sobremaneira, causando compressão dos vasos mucosos e parietais, com consequentes isquemia, necrose e perfuração. Esta última, quando ocorre, eleva o índice de mortalidade para mais de 50%.[109] No cólon proximal, o ceco é o segmento que mais sofre com a elevação da pressão intraluminal.[111] Assim, durante o processo de isquemia do ceco, a dor abdominal, anteriormente mais difusa, tende a localizar-se mais na fossa ilíaca direita, agravando-se à palpação.[111,112]

Tabela 63.9 Classificação da síndrome de pseudo-obstrução intestinal crônica.

Primária
Tipo familiar ou hereditário: • Miopatia visceral familiar (incluindo a miopatia mitocondrial) • Neuropatia visceral familiar
Tipo não hereditário: • Miopatia visceral • Neuropatia visceral • Histologia normal
Secundária
Doença do colágeno: • Esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia) • Dermatomiosite, polimiosite • Lúpus eritematoso sistêmico
Endocrinopatias: • Hipotireoidismo • Diabetes melito • Hipoparatireoidismo • Feocromocitoma
Agentes farmacológicos: • Fenotiazinas (p. ex., clorpromazina etc.) • Antidepressivos (p. ex., amitriptilina, imipramina etc.) • Drogas antiparkinsonianas • Narcóticos (p. ex., morfina, meperidina, codeína etc.) • Anti-hipertensivos (p. ex., clonidina, bloqueadores ganglionares etc.) • Drogas anticolinérgicas e opiáceos (p. ex., elixir paregórico, loperamida etc.) • Envenenamento com cogumelos do gênero *Amanita*

• Abuso de laxantes

• Outros: vincristina

Outras causas:

• Doença de Chagas

• Amiloidose

• Doença celíaca

• Porfiria aguda intermitente

• Diverticulose do delgado

• Gastrenterite eosinofílica

• Enterite actínica

• Doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID)

• Carcinomatose

• *Bypass* jejunoileal

• Mesenterite esclerosante

• Ganglioneuromatose intestinal

• Distrofia muscular progressiva

• Doença de Hirschsprung

• Psicose

• Disfunção autonômica

• Cólon catártico

• Ceroidose

• Doença de Parkinson

• Tumor cerebral

• Lesão de medula espinal

• Neuropatia paraneoplásica (câncer de pulmão)

• Infecções virais (p. ex., vírus Esptein-Barr, citomegalovírus, herpes simples e rotavírus)

A radiografia simples de abdome é extremamente útil no diagnóstico da obstrução colônica, o que revela dilatação preponderante do cólon proximal, em especial do ceco. O cólon dilatado apresenta septos bem definidos, haustrações preservadas e mínima quantidade de fluidos, com a ocorrência de níveis líquidos, incomuns. Apesar da dilatação e, ao contrário da obstrução mecânica, é possível, em alguns casos, identificar ar no segmento retossigmoideano.[6] O intestino delgado pode também se dilatar nos pacientes com válvula ileocecal, a qual possibilita o refluxo de ar do cólon (válvula "incompetente"). Nos que têm válvula ileocecal competente, que impede a passagem retrógrada de ar para o delgado, a obstrução ocorre em "alça fechada" e o risco de perfuração cecal é maior.[109] Pneumoperitônio pode ser constatado, todavia, a sua ausência não exclui perfuração. A medida do diâmetro cecal na radiografia simples abdominal tem sido sugerida como parâmetro de avaliação do risco de perfuração, estimado em 3%.[113] Valores superiores a 9 cm de diâmetro cecal, de acordo com alguns autores, e 12 cm, segundo outros, são sugestivos de perfuração iminente e estão relacionados com maior mortalidade.[109,111] Mais recentemente, Laine propôs que o diâmetro de 9 cm seja utilizado para o diagnóstico da síndrome de Ogilvie e 12 cm para o risco de perfuração.[114]

Atenção, pois diante de sinais de perfuração e/ou peritonite, o enema baritado e a colonoscopia estão contraindicados.[109]

Nessas situações, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética oferecem boas perspectivas, porém o valor exato delas ainda não foi determinado. Não havendo contraindicação, o enema e a colonoscopia são úteis na exclusão de obstáculo mecânico (p. ex., neoplasia) ou outras situações (p. ex., colite isquêmica, doença de Crohn).[115]

A colonoscopia tem a vantagem de funcionar também como terapia por meio da descompressão.[109] O enema e a colonoscopia devem ser realizados por profissionais experientes, com muita cautela e sem excessiva insuflação de ar, para não precipitar a perfuração ou mesmo ruptura cecal.[114]

Tratamento

O tratamento da síndrome de Ogilvie inclui medidas gerais, uso de drogas, descompressão colonoscópica e cirurgia.[114] Com o tratamento clínico apropriado, a síndrome, em geral, resolve-se em 3 a 6 dias.[109,111]

Medidas gerais

Jejum, sondagens nasogástrica e retal, correção do desequilíbrio hidreletrolítico e acidobásico, suspensão de drogas inibidoras da motilidade intestinal (p. ex., narcóticos, anticolinérgicos, opiáceos, antagonistas do canal de cálcio), tratamento das condições associadas (p. ex., insuficiência cardíaca, infecções etc.).

As doenças associadas, não raras vezes, são mais graves e preocupantes do que a síndrome de Ogilvie em si, pois, frequentemente, provocam a morte.[114] O paciente deve ser examinado cuidadosamente, e radiografias simples de abdome realizadas a cada 12 ou 24 h para avaliação da dilatação colônica e do diâmetro cecal, além da verificação da existência de pneumoperitônio.[111]

Fármacos

A *cisaprida*, reconhecido fármaco pró-cinético, na dose de 10 mg por via oral, a cada 6 ou 8 h, mostrou-se eficaz em alguns casos relatados.[116,117] Há autores que propõem o uso desse medicamento inicialmente por via intravenosa (10 mg a cada 4 h) nas primeiras 16 h e, a seguir, por via oral (30 a 40 mg/dia).[117] É importante, entretanto, considerar que seu uso, atualmente, está limitado em virtude de importantes efeitos colaterais na esfera cardiológica (alterações eletrocardiográficas). *Eritromicina*, um agonista da motilina, na dose de 250 mg diluídos em 250 mℓ de solução fisiológica e infundidos a cada 8 h, foi útil em estudo preliminar.[118] Ponec *et al.*, em trabalho controlado, utilizaram *neostigmina* (2 mg IV), um inibidor da acetilcolinesterase, em pacientes com síndrome de Ogilvie.[119] Assim, 10 dos 11 pacientes que receberam a medicação melhoraram em curto espaço de tempo (3 a 30 min). Dois pacientes que inicialmente responderam à neostigmina apresentaram recorrência do quadro e foram, então, submetidos à descompressão por colonoscopia; um deles, posteriormente, necessitou de colectomia subtotal. No grupo-controle, nenhum paciente melhorou. Sete pacientes do grupo-controle (placebo) e o único paciente do grupo neostigmina que não melhorou inicialmente receberam neostigmina IV e melhoraram. Os principais efeitos colaterais detectados foram: bradicardia, dor abdominal, sialorreia, vômitos e broncospasmo. A associação da neostigmina com *glicopirrolato* (agente anticolinérgico) parece diminuir os efeitos colaterais da neostigmina, sem interferir na sua ação sobre a motilidade colônica.[114,119] O fato dos pacientes melhorarem com neostigmina, um fármaco parassimpaticomimético, ratifica a hipótese de que, em boa parte dos casos de síndrome de Ogilvie, o que existe é uma redução da atividade parassimpática.[114]

Descompressão por colonoscopia

Se após 24 a 72 h de tratamento clínico conservador, os sintomas persistirem ou piorarem e o diâmetro cecal aumentar ou se mantiver em valores críticos (maiores ou iguais a 12 cm), o cólon *deve ser* descomprimido imediatamente para evitar-se o risco desnecessário de isquemia e perfuração, que acarretarão maior taxa de mortalidade.[114,115] A *descompressão colonoscópica* está, portanto, indicada, desde que não haja sinais de peritonite e/ou perfuração.[109] A colonoscopia até a flexura hepática costuma ser suficiente para adequada descompressão.[114,115] A descompressão por colonoscopia é eficaz em 70 a 80% dos casos, porém, o índice de recaídas pode alcançar 40%.[114] Este risco pode ser minimizado com a colocação de um tubo de drenagem durante a colonoscopia, de preferência no cólon direito.[115] Entretanto, convém salientar que a colonoscopia, nessas condições, envolve dificuldades técnicas, pois é realizada sem preparo e o risco de perfuração não é desprezível.[109,111,114]

Cirurgia

O tratamento cirúrgico está reservado para os casos resistentes à descompressão colonoscópica e naqueles em que há perfuração. As opções são: *cecostomia*, *transversostomia* e *ressecção colônica*.

A *cecostomia com tubo*, pela vantagem de não necessitar de um segundo tempo cirúrgico, tem sido a cirurgia de escolha para a descompressão e perfuração cecal (tubo de cecostomia introduzido através da própria perfuração) de acordo com alguns autores.[110,111] Outros, no entanto, preferem a *transversostomia em alça*, próxima ao ângulo hepático, nos casos em que se deseja *apenas* a descompressão. Se houver evidência de sofrimento do cólon, com ou sem perfuração, a preferência é a *hemicolectomia direita* com reconstrução do trânsito no mesmo ato cirúrgico ou em segundo tempo.[109,120] Assinale-se que os pacientes, muitas vezes graves pela doença associada, apresentam mortalidade com o tratamento cirúrgico de até 30%, quando não há perfuração, e de mais de 50%, se ela está presente.[109,114] Além da perfuração, são considerados fatores prognósticos desfavoráveis:[109,111,114]

- Idade avançada
- Diâmetro cecal acentuado (acima de 14 cm)
- Demora na indicação da descompressão.

De fato, a mortalidade foi cinco vezes maior nos pacientes em que o tempo despendido para a descompressão ultrapassou 7 dias.[112]

Síndrome da pseudo-obstrução intestinal crônica

A *síndrome da pseudo-obstrução intestinal crônica* (SPOIC) caracteriza-se por episódios repetidos de obstrução ou suboclusão intestinal (intestino delgado e/ou grosso), sem evidência radiológica, endoscópica ou cirúrgica de obstrução mecânica.[121]

Por vezes, o quadro clínico é constante, com sintomas e sinais crônicos obstrutivos, sem períodos de acalmia.[113] A SPOIC difere da síndrome de Ogilvie no tempo de evolução (crônica, em vez de aguda) e no contexto etiopatogênico.[108]

A SPOIC pode ter origem primária ou secundária (ver Tabela 63.9).[108] Da classificação da SPOIC, depreende-se que a alteração motora do trato gastrintestinal pode ser causada por comprometimento da sua musculatura lisa (*forma miopática*) ou inervação tanto extrínseca quanto intrínseca (*forma neuropática*) ou ambos.[113,122] Em crianças, predominam as formas primárias (p. ex., miopatia ou neuropatia visceral familiar ou não); já em adultos, as formas secundárias são mais comumente diagnosticadas (p. ex., esclerodermia, amiloidose, diabetes, neuropatia paraneoplásica, consumo de drogas inibidoras da motilidade intestinal, doenças de Chagas e celíaca, hipotireoidismo e enterite actínica).[122,123]

Quadro clínico

A SPOIC apresenta-se sob a forma de sintomas e sinais recorrentes de obstrução intestinal.[108] Faure *et al.*,[123] analisando a evolução de 105 crianças com SPOIC, observaram: distensão abdominal (98% dos casos), vômitos (91%), constipação intestinal (77%), hipodesenvolvimento ponderoestatural (62%), dor abdominal (58%), septicemia (34%), megabexiga (33%), diarreia com ou sem esteatorreia (31%) e disfagia (10%). Em adultos, disfagia (com ou sem pirose), dor abdominal e diarreia tendem a ser mais comuns.[122] Nas formas secundárias de SPOIC (p. ex., esclerodermia), a doença de base pode dominar o quadro clínico.

É fundamental exame neurológico bem detalhado. Hipotensão postural, distúrbios visuais e anormalidades na sudorese podem refletir neuropatia autonômica.[113] Oftalmoplegia e ptose palpebral apontam para o diagnóstico de miopatia mitocondrial.[124,125] Sintomas urinários (p. ex., retenção urinária, infecções de repetição etc.) sugerem doença neuropática ou miopática generalizada (p. ex., miopatia ou neuropatia visceral familiar ou não).[122,123]

Diagnóstico

A SPOIC deve ser suspeitada diante de sintomas crônicos de vômitos, distensão abdominal e constipação intestinal, quase sempre sem nítidos períodos de acalmia.[122] A dor abdominal dificilmente ocorre de forma isolada.

Perda de peso, desnutrição, hipovitaminoses e hipodesenvolvimento ponderoestatural refletem a má absorção intestinal por supercrescimento bacteriano.[113]

Sintomas urinários (p. ex., distensão vesical, retenção urinária, infecções de repetição) constituem as principais manifestações extraintestinais da SPOIC, especialmente em recém-nascidos.[123]

História familiar de miopatia ou neuropatia visceral orienta o diagnóstico para a forma primária da doença. Não raras vezes, o paciente apresenta-se com várias cicatrizes cirúrgicas abdominais, correspondentes às laparotomias pregressas que não evidenciaram obstrução mecânica. O mesmo ocorre com estudos radiológicos anteriores, também não consistentes com bloqueio mecânico.[123] A radiografia simples de abdome comumente revela alças dilatadas e níveis hidroaéreos; contudo, pacientes em uma fase incipiente da SPOIC não necessariamente têm alças intestinais dilatadas.[126]

O exame contrastado do esôfago, estômago e duodeno, o trânsito intestinal e o enema opaco são valiosos para descartar obstrução mecânica e caracterizar melhor a dilatação, se localizada (p. ex., megaduodeno, megacólon etc.) ou generalizada.[108] *Pneumatosis cystoides* (gás na parede intestinal) é rara. Má rotação intestinal ocorre em até 25% dos casos congênitos de SPOIC, às vezes associada à hipertrofia pilórica.[113,122,123]

Em crianças, curiosamente, microcólon foi identificado em 10% dos pacientes.[123]

Exames endoscópicos (p. ex., endoscopia digestiva alta, colonoscopia etc.) podem ser necessários para afastar quaisquer hipóteses de lesões orgânicas, como a doença de Crohn e neoplasias.[113]

O exame ultrassonográfico é útil na avaliação das vias urinárias e no diagnóstico de megabexiga, megaureter, dilatação pielocalicial, hidronefrose e má rotação renal.[123]

Cistografia tornou possível o diagnóstico de refluxo vesicorrenal em crianças com SPOIC.[123]

Radiografia simples ou tomografia computadorizada de tórax serve para excluir o câncer pulmonar, especialmente no adulto jovem (ao redor dos 40 anos), fumante e com emagrecimento (SPOIC como parte da síndrome paraneoplásica).[113,122] Radiografia simples e tomografia computadorizada de crânio ajudam no esclarecimento de possíveis causas centrais da SPOIC.[113]

O esvaziamento gástrico medido por cintigrafia ou ultrassonografia encontra-se geralmente retardado,[113] revelando o caráter sistêmico da enfermidade.

O tempo de trânsito intestinal do delgado e do cólon pode ser estudado por meio de técnicas radioisotópicas (p. ex., partículas sólidas marcadas com índio 111) ou marcadores radiopacos.[113,122] Na SPOIC, o tempo de trânsito intestinal está prolongado. A avaliação do tempo de trânsito colônico assume importância no diagnóstico da variante de pseudo-obstrução crônica exclusiva do cólon, também conhecida como "inércia colônica".[113] Nessa modalidade, outros exames, como eletromanometria anorretal, defecograma e teste cintigráfico de esvaziamento retal, podem contribuir na diferenciação da SPOIC com outros distúrbios da evacuação.[113,127,128]

A manometria esofágica e, sobretudo, a antroduodenal e jejunal são úteis na diferenciação entre as formas neuropáticas e miopáticas.[113] Nas neuropáticas, a manometria do esôfago revela ondas aperistálticas, pressão aumentada no esfíncter inferior do esôfago e teste da metilcolina positivo (estado de hipersensibilidade). Nas formas miopáticas, há ondas de baixa amplitude ou inexistentes no corpo do esôfago e a pressão do esfíncter inferior do esôfago tende a ser diminuída.[108,113,122] A manometria antroduodenal/jejunal nas formas neuropáticas mostra amplitude de ondas quase sempre normal, atividade contrátil incoordenada, não peristáltica, com configuração aberrante da fase III do *complexo motor migratório interdigestivo* (CMMI) e conversão anormal ou até ausente do padrão de jejum para o pós-alimentar. Nas formas miopáticas, a amplitude das ondas está reduzida ou não há atividade motora intestinal.[113]

Características semelhantes podem ser identificadas na manometria colônica.[129] A manometria pode também prover-nos de informações prognósticas, como no caso de crianças, em que a ocorrência da fase III do CMMI correlaciona-se com melhor resposta ao pró-cinético cisaprida e maior tolerância à alimentação enteral.[130,131] O estudo manométrico da bexiga, assim como na área gastrintestinal, pode ser útil no diagnóstico das alterações vesicais.

A eletrogastrografia é um método não invasivo que possibilita o registro da atividade elétrica gástrica. A sensibilidade e a especificidade desse procedimento, entretanto, são menores quando comparadas às obtidas com a manometria.[132]

A análise histológica da parede intestinal, a partir de espécimes cirúrgicos, possibilita a visão dos componentes mioneurais relacionados com a motilidade intestinal. A obtenção de biopsias da parede intestinal por laparoscopia constitui método menos invasivo e com menos probabilidade de aderências futuras.[113] Convém enfatizar de que maneira a intervenção cirúrgica deve ser evitada ou postergada ao máximo nesses casos; a realização de laparotomia (ou laparoscopia) *somente* para obtenção de material para exame anatomopatológico, a fim de confirmar se o diagnóstico clínico de SPOIC não é necessária.[122]

Os achados histopatológicos mais comuns, após coloração pela prata e tricrômico de Masson (avalia fibrose), são:

- Formas neuropáticas: redução dos neurônios, infiltração linfoplasmocitária do plexo mioentérico e inclusões intranucleares nos neurônios mioentéricos
- Formas miopáticas: degeneração de células musculares lisas e substituição por fibrose.[113]

Técnicas avançadas de histoquímica e imuno-histoquímica para neuropeptídios (p. ex., substância P, polipeptídio intestinal vasoativo) certamente descortinarão novos horizontes na fisiopatologia da SPOIC.[133] O mesmo é válido com relação à função do óxido nítrico e da nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato diaforase (NADPD), ainda pouco explorados na SPOIC.[15]

Marcadores sorológicos e congênitos foram também testados para o diagnóstico da SPOIC.[113,122,134] O único marcador sorológico com algum valor é o autoanticorpo contra proteínas nucleares do neurônio denominado anticorpo antinuclear neuronal tipo 1 (ANNA-1), o qual se encontra positivo na SPOIC que acompanha o carcinoma pulmonar de pequenas células.[113,122] Todavia, ele não é específico dessa condição, ocorrendo também em pacientes com esclerodermia e acalasia.[113] Dados curiosos e que carecem de confirmação foram recentemente apresentados por Pulliam e Schuster.[134] Esses autores constataram associação da forma primária da SPOIC com prolapso de valva mitral, flacidez articular, início da constipação intestinal antes dos 10 anos e aumento no "número de arcos" na impressão digital. Na Figura 63.5, é apresentado um algoritmo para investigação da SPOIC.

Tratamento

Como na síndrome de Ogilvie, o tratamento da SPOIC abrange medidas gerais, fármacos pró-cinéticos e cirurgia.

Medidas gerais

Jejum, sondagem nasogástrica e/ou retal nas crises suboclusivas. Correção do desequilíbrio hidreletrolítico e calórico, principalmente em crianças.[123] Nutrição parenteral e/ou enteral são quase sempre empregadas em algum momento da evolução da doença.[108,123] Nutrição parenteral prolongada (NPP) está associada a várias complicações, tais como: trombose, septicemia, glomerulonefrite, colelitíase, pancreatite e hepatopatia. Essas complicações são responsáveis por cerca de 50% das mortes por SPOIC.[113,122,123]

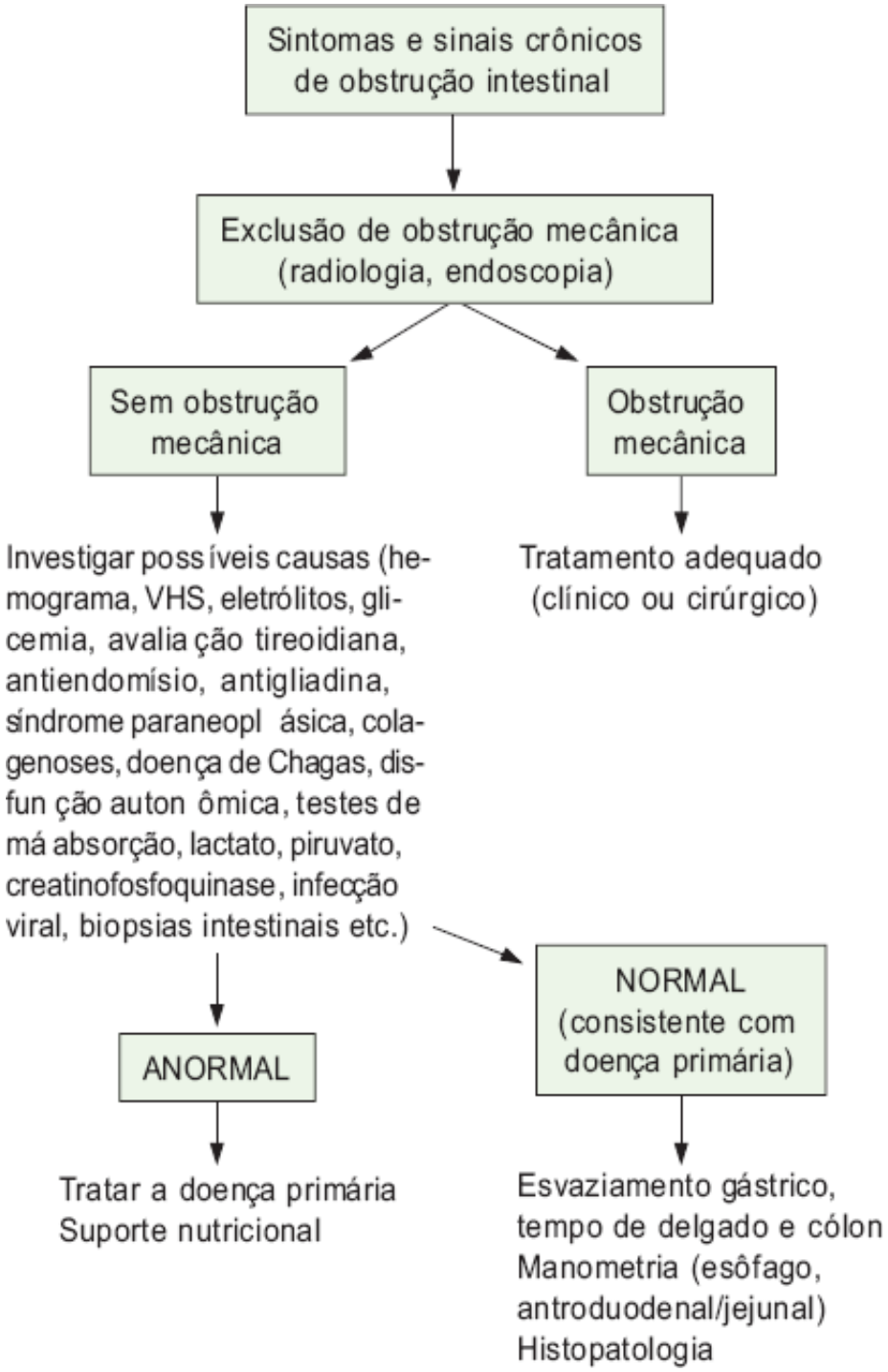

Figura 63.5 Algoritmo para investigação da síndrome de pseudo-obstrução intestinal crônica. VHS = velocidade de hemossedimentação. (Adaptada de Di Lorenzo.)[122]

Dietas líquidas ou pastosas, hipogordurosas e pobres em fibras são mais bem toleradas. A reposição de vitaminas, ferro, folato, cálcio, zinco e outros oligoelementos é necessária naqueles com desnutrição. Combate ao supercrescimento bacteriano e à consequente má absorção de nutrientes é feito com antibióticos. O seguinte esquema é sugerido: rodízio de antibióticos, via oral, 1 semana de tratamento com cada um a cada 2 a 4 semanas, a saber: doxiciclina (100 mg a cada 12 h), metronidazol (250 mg a cada 8 h), sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg a cada 12 h) e ciprofloxacino (500 mg a cada 12 h).[113]

Finalmente, suspensão de medicamentos inibidores da motilidade intestinal (ver Tabela 63.9).

Fármacos

Pró-cinéticos, como *eritromicina*, *cisaprida* e *octreotida*, podem ser úteis na SPOIC. Recentemente, a associação de eritromicina (200 mg, via oral, cada 8 h) e octreotida (50 mg subcutâneo/dia) foi benéfica em pacientes com SPOIC por esclerodermia.[135] Com reservas, cisaprida pode ser usada na mesma dose recomendada para a síndrome de Ogilvie, valendo as mesmas ressalvas feitas anteriormente. A chance de resposta à cisaprida diminui quando a doença é miopática, se há ausência de CMMI e no caso de existir disfunção vagal.[113,123]

Outros agentes relatados com possível ação na SPOIC são: metoclopramida, domperidona, leuprolida, naloxona, colecistocinina (CCK), ceruleína e trimebutina.[113]

Cirurgia

Estima-se que 70% dos pacientes com SPOIC, em especial crianças, precisarão submeter-se a tratamento cirúrgico em algum momento da evolução da doença.[123] Os procedimentos cirúrgicos mais comuns na SPOIC são os de descompressão, como gastrostomia e enterostomia (p. ex., jejunostomia). A jejunostomia pode ser usada como via de nutrição enteral.[122] Dispositivos que possibilitem, de modo simultâneo, descompressão e alimentação, são particularmente úteis.[122,123]

Bypass (p. ex., anastomose duodenojejunal) e ressecção segmentar (p. ex., enterectomia, colectomia subtotal) somente estão indicados quando a doença é localizada.[108,122] Colectomia e anastomose ileorretal são condutas extremas na inércia colônica. Cistostomia, às vezes, é necessária.[123]

Os primeiros resultados com *transplante intestinal* na SPOIC começaram a ser publicados. Em 3 anos, a sobrevida chegou a 65%.[122] Por vezes, o transplante combinado (fígado e intestino) tem de ser realizado por causa da falência hepática, que pode complicar a NPP.[113,122]

A implantação de eletrodos no estômago e/ou intestino para estimulação elétrica constitui grande perspectiva no tratamento da SPOIC.[136]

A mortalidade da SPOIC varia de 10 a 30%, sendo maior nos recém-nascidos.[122,123]

Síndrome Ictérica

Edna Strauss

Introdução

A coloração amarelada da pele e das mucosas, que deve ser pesquisada de preferência à luz solar, pode ser reconhecida quando os níveis séricos de bilirrubinas totais ultrapassam 2 mg%. Entretanto, ela se torna óbvia para o observador casual quando alcança 3 a 5 mg%.

A forma de instalação da icterícia, duração e eventuais oscilações, bem como sintomas e/ou sinais que a acompanham são de fundamental importância para o diagnóstico da síndrome e suas etiologias. De modo semelhante, o entendimento das vias metabólicas, pelas quais passam as bilirrubinas desde sua formação a partir da degradação das hemácias, sua conjugação nos hepatócitos até sua eliminação pelas vias biliares é de valioso auxílio na compreensão das diversas síndromes ictéricas.[137]

Metabolismo das bilirrubinas

A bilirrubina é o produto final do catabolismo da fração heme, uma estrutura tetrapirrólica existente na molécula da hemoglobina e de outros compostos, como mioglobinas, catalases e citocromos.

Hemácias circulantes têm vida útil de aproximadamente 120 dias. Depois disso, pelo envelhecimento, apresentam alterações estruturais nas membranas, que as diferenciam das demais, sendo então fagocitadas por células do sistema reticuloendotelial (SRE), especialmente no baço e nas destruídas. As moléculas de hemoglobina, contidas no interior delas, são também degradadas.

Cerca de 1% do volume total de hemácias é destruído a cada dia e substituído por novas células. Isso significa a degradação diária de 7 g de hemoglobina, que dá origem a 250 mg de bilirrubina, 24 mg de ferro e 6,7 g de globina.[138]

A bilirrubina assim formada – dita *bilirrubina não conjugada* – deixa o SRE e alcança a circulação. A solubilidade desse composto apolar em meio aquoso é muito baixa. Logo, para serem carreadas na circulação, as moléculas de bilirrubina não conjugada têm de fixar-se firmemente à molécula de albumina.

Certos fármacos, como sulfamida, cafeína e salicilatos, podem, por competição, deslocar a bilirrubina de seus

pontos de união com a albumina, aumentando as concentrações de bilirrubina livre. Em recém-nascidos, a bilirrubina livre tem ação nociva considerável, pois é capaz de atravessar a barreira hematencefálica, ainda imatura, lesando as células nervosas.[139] Nos sinusoides hepáticos, o complexo bilirrubina-albumina transpõe a parede sinusoidal, porque as células endoteliais que a formam são dotadas de grandes poros, que possibilitam esta passagem. Chegando ao espaço de Disse, o complexo bilirrubina-albumina entra em contato direto com a membrana plasmática dos hepatócitos.[137]

Antes de sua entrada na célula hepática, a bilirrubina dissocia-se da albumina. O mecanismo da captação e passagem da bilirrubina pela membrana plasmática dos hepatócitos faz-se por transportadores de membrana, ainda em estudo.[140]

Do total de bilirrubina conduzida para o interior da célula, 40% refluem para o plasma, enquanto 60% são levados para os locais da conjugação. Em algumas condições patológicas, por exemplo, *síndrome de Gilbert*, essa relação fica invertida, proporcionando níveis elevados de bilirrubina não conjugada no plasma.

A mobilização da bilirrubina no interior dos hepatócitos ocorre por causa da ligação de suas moléculas a elementos transportadores intracelulares. Tal função é exercida por duas frações proteicas do citosol, as proteínas Z e Y. Esta última, também denominada ligandina, representa aproximadamente 2% da massa proteica do fígado.[141]

As proteínas transportadoras do citosol conduzem as moléculas de bilirrubina até a fração microssomal, na qual, por ação da enzima bilirrubina-uridino-difosfato-glicuroniltransferase, são conjugadas ao ácido glicurônico, acarretando formação de mono e diglicuronídios de bilirrubina. Uma vez conjugada, a bilirrubina é rapidamente transportada para o polo biliar da célula hepática e excretada, pela membrana canalicular, até a corrente biliar.

Existem, portanto, dois tipos de bilirrubina: um que não sofreu processo de conjugação e outro que passou por esta fase – *bilirrubina não conjugada* e *bilirrubina conjugada*, respectivamente. A primeira é comumente designada *bilirrubina indireta*, e a última, *bilirrubina direta*. Tal expressão tem origem no teste laboratorial mais frequentemente utilizado para a determinação quantitativa das concentrações de bilirrubina – a reação de Van den Bergh.

A bilirrubina conjugada, sendo hidrossolúvel, tem excreção renal, o que não ocorre com a não conjugada. Esse fato tem grande importância clínica, pois, nas icterícias que cursam com aumento da fração conjugada, a consequente bilirrubinúria alterará a cor da urina, tornando-a escura (*colúria*).

Após deixar a célula hepática, a bilirrubina conjugada é conduzida pelas vias biliares e excretada no tubo intestinal. Mais de 97% do pigmento ali existente é fração conjugada, que percorre o delgado e alcança o cólon sem sofrer modificação.

A absorção intestinal dessa fração conjugada é irrelevante, assim como é mínima a desconjugação.

Ao nível do cólon, os conjugados de bilirrubina sofrem ação bacteriana, sendo desconjugados e degradados em uma série de compostos denominados genericamente como *urobilinogênio.* Uma parcela do urobilinogênio é absorvida pelo tubo digestivo e eliminada tanto pelo fígado quanto pelos rins. A fração do urobilinogênio absorvido no intestino e levado ao fígado é reexcretada pelas vias biliares, constituindo a *circulação êntero-hepática.*[137]

Note-se, contudo, que o urobilinogênio urinário não é responsável pela cor ou pela modificação da cor da urina. A urina escura (colúria), vista em muitos pacientes ictéricos, decorre da excreção urinária de bilirrubina conjugada. O urobilinogênio que permanece no cólon é transformado em *estercobilina,* pigmento responsável pela cor castanha das fezes.[142]

Classificação das icterícias

Por ser extremamente amplo o espectro de doenças que cursam com icterícia, o uso de classificações auxilia o entendimento e facilita a abordagem diagnóstica. Há tempos, Ducci propôs dividir as icterícias em *pré-hepáticas*, *hepáticas* e *pós-hepáticas*. As pré-hepáticas referem-se, sobretudo, às alterações por sobrecarga, subdivididas em hemolíticas e não hemolíticas. Entre as causas hepáticas, citam-se doenças agudas (p. ex., hepatites virais) ou crônicas (p. ex., hepatites virais). Eram classificadas como pós-hepáticas as doenças que cursam com obstrução mecânica de vias biliares, desde a bifurcação dos hepáticos até a papila duodenal, incluindo compressão do colédoco por tumor de pâncreas. Embora didática e abrangente, essa classificação utiliza critérios mistos, ou seja, etiológicos (hemólise), anatômicos (obstrução) e fisiopatológicos.

Em termos fisiopatológicos, a hiperbilirrubinemia pode ocorrer quando surgem afecções que:

- Causem hiperprodução de bilirrubina
- Comprometam as funções de transporte e/ou conjugação da bilirrubina no hepatócito
- Impeçam sua excreção pelas vias biliares, em nível intra ou extra-hepático.

Atualmente, de maneira mais simples, aceita-se a divisão em hiperbilirrubinemia não conjugada e hiperbilirrubinemia conjugada.[143]

Síndromes ictéricas em consequência de hiperbilirrubinemia não conjugada

Síndromes hemolíticas

As síndromes ictéricas em consequência de hiperbilirrubinemia não conjugada podem associar-se a anemia, astenia e/ou esplenomegalia. É importante observar que tais sintomas e sinais costumam preceder a instalação da icterícia. Para o estabelecimento do diagnóstico, além da história pessoal familiar e do exame físico, são importantes a dosagem de bilirrubinas totais e frações, mostrando o predomínio da fração não conjugada (ou indireta) e os níveis normais de transaminases. O hemograma e outros exames hematológicos poderão levar ao diagnóstico de esferocitose, talassemia, anemia falciforme ou eritroblastose fetal, entre as mais frequentes.

Outras causas de hemólise seriam os *shunts* arteriovenosos, cardiopatias valvares com próteses ou ainda fatores exógenos, como transfusão sanguínea incompatível, infecções, drogas, toxinas etc.[144]

Icterícias constitucionais

Entre as causas não hemolíticas, de hiperbilirrubinemia indireta, torna-se necessário mencionar a *síndrome de Gilbert*, a mais frequente das icterícias constitucionais, que se manifesta na infância ou juventude. Em comum com as síndromes hemolíticas ela se apresenta com níveis não muito elevados de bilirrubinas, predomínio da fração não conjugada e níveis normais de transaminases. Daí a necessidade de serem realizados os testes hematológicos pertinentes, a fim de ser afastada doença hemolítica. As queixas são nulas ou inespecíficas, e os vários testes de função hepatocelular são normais. O exame histopatológico do fígado não mostra qualquer alteração, o que não indica a realização de biopsia hepática. Como a evolução e o prognóstico são favoráveis, ou seja, condizentes com a vida normal, não se deve instituir qualquer terapêutica. Sabe-se que a restrição calórica (dieta com 400 cal ao dia) aumenta a icterícia, enquanto a administração de fenobarbital (50 a 100 mg/dia), por indução enzimática, ocasiona queda dos níveis de bilirrubinas. Assim sendo, o uso sequencial dessas duas atitudes constitui teste comumente utilizado para confirmação diagnóstica da síndrome de Gilbert.[145]

Outra icterícia constitucional caracterizada por aumento de bilirrubinas não conjugadas é a *síndrome de Crigler-Najjar*, a qual pode ser manifestada em dois diferentes tipos: O *tipo I* é muito raro, sendo de natureza genética, com transmissão autossômica recessiva e que se caracteriza pela ausência de atividade da enzima uridina (UDP) glicuroniltransferase. Cursa com icterícia grave, níveis de bilirrubinas superiores a 20 mg/dℓ, representado totalmente por bilirrubina indireta. O surgimento é precoce, nos primeiros dias de vida, evoluindo com comprometimento do sistema nervoso central e *kernicterus*. O prognóstico é sombrio, com óbito nos primeiros 18 meses. A síndrome de Crigler-Najjar tipo II caracteriza-se por acentuada diminuição da atividade da UDP glicuroniltransferase, sendo transmitida por gene autossômico dominante com penetração variável. O *tipo II* é mais brando, pela deficiência parcial da enzima, compatível com sobrevida mais longa[146,147] (Tabela 63.10).

Icterícia do recém-nascido

As alterações hepáticas que estão na origem de uma hiperbilirrubinemia não conjugada apresentam relevância clínica, sendo raramente proposta a utilização de métodos de diagnóstico invasivos, como a biopsia hepática. Na maioria dos recém-nascidos, uma hiperbilirrubinemia não conjugada moderada, transitória, designada habitualmente por "icterícia fisiológica", aparece nos primeiros dias de vida extrauterina, como resultado de destruição aumentada dos glóbulos vermelhos, juntamente a maior reabsorção intestinal de bilirrubina não conjugada e imaturidade nos

vários estágios do metabolismo da bilirrubina. Quase sempre são alcançados os valores máximos de 5 a 6 mg/dℓ, entre o terceiro e o quinto dia, mas recém-nascidos prematuros e de baixo peso podem apresentar níveis mais elevados. A partir das 2 semanas de vida, os teores de bilirrubina sérica normalizam-se.

Em 6% dos recém-nascidos, ocorre hiperbilirrubinemia devido à existência simultânea de outras disfunções, quais sejam a doença hemolítica por incompatibilidade Rh, ABO, por esferocitose hereditária ou por deficiência de enzimas eritrocitárias, associada a pequena ingestão calórica e reduzida secreção canalicular.

Entre as metodologias mais utilizadas na correção de uma icterícia neonatal grave, salientam-se a utilização de *fenobarbital* e a *fototerapia*, pela transformação da bilirrubina em compostos mais polares. É possível ainda o uso de agentes ligantes como *ágar*, *colestiramina* e *carvão ativado*, para interromper a circulação êntero-hepática. A alimentação do recém-nascido, com intervalo de 2 h, poderá ser igualmente importante para a diminuição da concentração sérica de bilirrubinas. A exsanguinotransfusão deve ser realizada apenas quando a elevação de bilirrubinas ultrapassar os 17 mg/dℓ.[148]

Síndromes ictéricas decorrentes de hiperbilirrubinemia conjugada

Esta designação inclui diferentes grupos de doenças, sendo possível separar entre:

- Icterícias constitucionais
- Icterícias parenquimatosas sem colestase
- Colestases intra-hepáticas e extra-hepáticas.

Icterícias constitucionais

São dois os tipos de icterícia constitucional com predomínio de bilirrubinas conjugadas, a *síndrome de Dubin-Johnson* e a síndrome de *Rotor*.

A *síndrome de Dubin-Johnson* é transmitida por via autossômica recessiva. Nesses casos, após ser conjugada no interior do hepatócito, grande parte da bilirrubina não consegue ser excretada para o polo biliar da célula. Isso ocorre pela deficiência de uma proteína transportadora, a MRP (*multidrug resistance associated protein*). A causa última da doença parece ser uma mutação genética. Ela é mais frequente em judeus, assim como em certas regiões do Japão, onde ocorrem casamentos consanguíneos. Surge quase sempre na juventude, praticamente sem sintomas, afora a icterícia com discreta colúria e os níveis de bilirrubinas são pouco elevados. O fígado apresenta histologia normal, mas contém um pigmento escuro nos hepatócitos. O prognóstico da síndrome é muito bom.[149]

A *síndrome de Rotor* é igualmente rara, crônica e de bom prognóstico. Diferentemente da síndrome de Dubin-Johnson, não existe pigmento escuro nos hepatócitos. Outras diferenças clínicas são apresentadas na Tabela 63.10, na qual estão discriminados os dados fundamentais para o diagnóstico diferencial das diversas icterícias constitucionais. Enquanto nas três primeiras faz-se necessário afastar processos hemolíticos, nas duas últimas o diagnóstico diferencial é realizado com problemas colestáticos.[150]

Tabela 63.10 Dados fundamentais para o diagnóstico das icterícias constitucionais.

Dados	Gilbert	Crigler-Najjar tipo I	Crigler-Najjar tipo II	Dubin-Johnson	Rotor
Defeito metabólico	Captação e conjugação das bilirrubinas	Conjugação: ausência da UDP glicuroniltransferase	Níveis baixos de UDP glicuroniltransferase	Secreção biliar	Secreção biliar
Incidência	4%	Rara	Pouco frequente	Mais comum em judeus	Rara
Idade de instalação	Jovem	Neonato	Primeiro ano de vida	3 a 50 anos ± 20 anos	± 20 anos

Sexo (M:F)	4:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Sintomas	Ausentes	Icterícia acentuada e kernicterus	Icterícia e sintomas neurológicos	Ausentes	Ausentes
Exame físico	Normal, icterícia sem colúria	Kernicterus	Icterícia	Icterícia com colúria	Icterícia com colúria
Níveis de bilirrubinas	BT = 2 a 5 mg%	BT = 18 a 50 mg%	BT = 10 a 20 mg%	BT = 7 mg%	BT = 7 mg%
	BD = 0,4	BD = 0	BD = 0	BD = ± 60%	BD = ± 60%
Testes de função hepática e transaminases	Normais	Normais	Normais	Normais	Normais
Curva da BSP	Normal	Normal	Normal	Normal até 45′, depois regurgitação	Anormal: retenção aos 45’
Colecistograma oral	Normal	Normal	Normal	Não opacifica a vesícula biliar	Normal
Diminuição dos níveis de bilirrubina com fenobarbital	Sim	Não	Sim	Não	Não
Macroscopia hepática	Normal	Normal	Normal	Escuro	Normal
Microscopia	Normal	Normal	Normal	Pigmento semelhante à melanina	Normal
Microscopia eletrônica	HREL	HREL	HREL	Lisossomos repletos	Normal
Meios diagnósticos	Teste de jejum e fenobarbital	Época de instalação e intensidade de icterícia Exames complementares	Níveis das bilirrubinas Resposta ao fenobarbital	Curva da BSP, colecistograma oral, biopsia hepática	Curva da BSP
Tratamento	–	Exsanguinotransfusão/Tx	Fenobarbital	–	–
Prognóstico	Bom	Péssimo sem Tx	Razoável	Bom	Bom

BD = bilirrubina direta; BSP = bromossulfaleína; BT = bilirrubina total; F = feminino; HREL = hiperplasia de retículo endoplasmático liso; M = masculino; Tx = transplante; UDP = difosfato de uridina.

Síndrome ictérica nas hepatites

A icterícia não é indispensável para o diagnóstico de hepatites agudas, sendo frequentes os casos de formas anictéricas, em qualquer dos cinco tipos de hepatites. Entretanto, ainda é a icterícia a principal queixa e o mais relevante sinal sugestivo de hepatite aguda. Nas últimas décadas, os desenvolvimentos científico e tecnológico tornaram possíveis tanto o isolamento dos agentes virais das hepatites quanto o diagnóstico de certeza dessas

infecções, por meio de marcadores sorológicos específicos (Tabela 63.11). Embora as bases para o diagnóstico clínico da hepatite aguda permaneçam as mesmas, a identificação etiológica fornece subsídios muito importantes. Desse modo, caso o médico ao diagnosticar precocemente uma hepatite aguda, determine, de maneira concomitante, se ela é hepatite pelo vírus A (HAV) ou uma hepatite pelo vírus B (HBV), os familiares poderão tomar as medidas profiláticas em tempo hábil, o que evita a propagação entre irmãos ou cônjuges. Além disso, a evolução clínica, a possibilidade de cronificação e o prognóstico geral da doença são extremamente variáveis conforme o agente etiológico.[151]

As hepatites crônicas podem seguir-se à evolução natural de alguns tipos de hepatites B, C e delta ou então serem consequentes a outros agentes etiológicos, como: drogas, autoimunidade, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, entre as mais comuns. A síndrome ictérica nas hepatites crônicas é geralmente pouco acentuada, com instalação paulatina e não acompanhada de fenômenos dolorosos. Sintomas dispépticos, astenia ou dores articulares podem ser as queixas do paciente. Além da colúria, quase sempre sem acolia fecal ou prurido, a palpação de fígado pouco aumentado, já com consistência um tanto endurecida em relação ao normal, sugere ocorrência de fibrose, caracterizando cronicidade. Os exames laboratoriais revelam aumento de transaminases entre duas e cinco vezes o próprio valor máximo normal. Nos quadros clínicos sugestivos ou mesmo em pacientes assintomáticos e anictéricos, apenas com discretos aumentos de transaminases, o diagnóstico é feito pelos achados histopatológicos da biopsia hepática. Apesar de a icterícia poder ocorrer na hepatite crônica, a existência dela sugere fortemente a evolução clínica para a fase de cirrose hepática.[152]

Síndrome ictérica na cirrose hepática

A icterícia, mesmo que de pequena monta, manifesta-se quase que sistematicamente em alguma fase do curso clínico da cirrose. Além de ser uma das principais formas de apresentação da doença, ela pode surgir após o estabelecimento do diagnóstico ou então se manifestar apenas nas fases finais, por insuficiência hepática terminal.

A icterícia pode ser a forma de apresentação da cirrose.[153] Na prática médica, no entanto, tem-se verificado que o primeiro surto ictérico em paciente cirrótico é, com frequência, rotulado como “hepatite”. Anamnese cuidadosa e exame físico do paciente podem ser bastante esclarecedores. Nem sempre, em uma primeira abordagem, é possível obter-se uma história de alcoolismo, um dos mais importantes agentes etiológicos da cirrose hepática entre os seres humanos; uma conversa mais demorada e em particular com o paciente, além do questionamento familiar, poderá auxiliar o médico nessa pesquisa. A busca cuidadosa de alguns dos vários sinais sugestivos de hepatopatia crônica é de fundamental importância.

Tabela 63.11 Diagnóstico etiológico das hepatites por vírus hepatotrópicos.

Tipo	Fase aguda	Fase crônica	Cura/imunidade
Hepatite pelo HAV	Anti-HAV IgM	Não existe	Anti-HAV total/IgG
Hepatite pelo HBV	AgHBs e anti-HBc IgM	AgHB Ig Anti-HBG total ou IgG AgHBe ou anti-HBe	Anti-HB Ig
Hepatite pelo HCV	Anti-HCV negativo e RNA-HCV positivo (inicial) ou soroconversão para anti-HCV+	Anti-HCV RNA-HCV pela PCR	RNA-HCV (PCR) negativo por mais de 3 anos
Hepatite pelo HDV	AgHBs anti-HDV IgM	AgHBs Anti-HDV total IgG	Anti-HBs
Hepatite pelo HEV	Anti-HEV IgM RNA-HEV (PCR)	Não existe	Anti-HEV total ou IgG

AgHB = antígeno da hepatite B; AgHBe = antígeno *e* da hepatite B; AgHBs = antígeno da superfície da hepatite B; HAV = vírus da hepatite A; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HDV = vírus da hepatite delta; HEV = vírus da

hepatite E; IG = imunoglobulina; PCR = reação em cadeia da polimerase (método sensível de biologia molecular para diagnóstico de ácidos nucleicos virais); RNA = ácido ribonucleico.

Embora as aranhas vasculares e o eritema palmar sejam os sinais mais comuns, associados ou não a ascite e/ou hepatomegalia, atrofia muscular, ginecomastia, unhas brancas ou em vidro de relógio, circulação colateral e esplenomegalia são achados físicos sugestivos que justificam exploração funcional do fígado. Entre os exames mais acessíveis, podem-se observar aumentos discretos de bilirrubinas, com predomínio da fração direta e elevação discreta das enzimas hepáticas, em particular a aspartato aminotransferase (AST) e a gamaglutamiltranspeptidase, com diminuição da albumina sérica e aumento policlonal das gamaglobulinas. O tempo de protrombina costuma estar pouco alterado ou mesmo normal nas fases iniciais da cirrose e seu alargamento ou queda do percentual de atividade costuma ocorrer nas fases descompensadas ou terminais.

Sempre que a icterícia for mais intensa, ou seja, com níveis de bilirrubinas acima de 10 mg%, havendo ou não sugestão clinicolaboratorial de colestase, deve-se pesquisar se há possível obstrução de vias biliares, inicialmente por ultrassonografia.

Síndrome ictérica na insuficiência hepática grave

A primeira providência, de fundamental importância, perante o quadro clínico de insuficiência hepática grave, é saber se existe hepatopatia crônica de base ou se o quadro é decorrente de processo agudo em fígado antes normal.[154]

No primeiro caso, de hepatopatia crônica evoluindo com encefalopatia por falência hepatocelular, são múltiplos os dados clínicos e laboratoriais que podem atestar a cronicidade do processo. Nesses pacientes, a detecção e o controle de eventuais fatores precipitantes de encefalopatia, como infecções, hemorragias, uso de diuréticos ou desequilíbrio hidreletrolítico, são a chave para o tratamento, qualquer que seja a intensidade da icterícia.

Quando a insuficiência hepática grave instala-se em paciente reconhecidamente sadio, sem quaisquer antecedentes ou sinais clínicos de hepatopatia crônica, o importante é caracterizar o agente causal. Além dos vírus hepatotrópicos dos tipos A, B, C, D e E, outras viroses, mais raramente, podem evoluir para formas graves, como herpes-vírus, Epstein-Barr, citomegalovírus, febre amarela etc. Entre as doenças tropicais, infelizmente ainda persistentes, a malária silvestre deve ser aqui relembrada, por causar icterícia, acometer o fígado, podendo cursar com insuficiência hepática grave. A pesquisa do *Plasmodium* e os testes sorológicos específicos para os vírus das hepatites são fundamentais nessa caracterização diagnóstica. Além dos vírus, alguns agentes tóxicos, como o fósforo, o tetracloreto de carbono ou medicamentos, como o paracetamol e o halotano, podem igualmente causar lesão hepatocelular intensa, acarretando quadro de insuficiência hepática grave.

Apresentando quadro clínico indistinguível das hepatites agudas por vírus ou fármacos, a insuficiência hepática pode ser decorrente de esteatose maciça e não de necrose hepatocelular. Entre as causas, citam-se: intoxicação pelas tetraciclinas, esteatose aguda da gravidez, síndrome de Reye e hepatite de Lábrea.[155,156]

Doenças hepáticas que cursam com icterícia colestática

Colestase, entendida do ponto de vista clinicobioquímico, é o quadro ictérico, com predomínio de bilirrubinas conjugadas, que é acompanhado de acolia fecal e prurido cutâneo; o laboratório mostra aumento das enzimas colestáticas, quais sejam a fosfatase alcalina e a gamaglutamiltranspeptidase.

Na colestase de origem hepática, o menor aporte de bile ao duodeno é consequente de inibição da secreção biliar por problemas metabólicos, sendo inexistente qualquer obstáculo mecânico em vias biliares.

Tanto as hepatites quanto as cirroses, as mais frequentes doenças do fígado, podem apresentar-se como icterícia colestática ou desenvolverem colestase em qualquer fase de sua evolução clínica. O diagnóstico será realizado tanto pelo conjunto de dados clinicobioquímicos como pela biopsia hepática, nos casos de hepatopatia crônica.[157]

A cirrose biliar primária merece destaque entre as outras cirroses por ser eminentemente colestática. Embora de etiologia não totalmente esclarecida, é reconhecido um componente autoimune e a agressão inicial faz-se aos pequenos ductos intra-hepáticos. O prurido e o aumento da fosfatase alcalina podem anteceder de meses ou anos tanto a icterícia quanto os quadros clínico e anatomopatológico de cirrose.[158]

Importância da diferenciação entre colestases intra e extra-hepáticas

A importância da diferenciação entre as colestases de origem *hepática* ou *extra-hepática* prende-se ao fato de as primeiras terem *tratamento clínico*, enquanto as últimas exigem *conduta cirúrgica*. Por muitos anos, houve intensa discussão acadêmica procurando valorizar dados clinicoepidemiológicos ou alterações laboratoriais que seriam específicas para variações parenquimatosas ou para verdadeiras obstruções mecânicas das vias biliares. Na grande maioria dos casos, os dados clínicos e laboratoriais são sugestivos do diagnóstico, os quais devem ser confirmados por métodos de imagem. Atualmente, é muito raro que o paciente faça uma cirurgia exploradora, com riscos aumentados pela hepatopatia aguda ou crônica, não suspeitada clinicamente.

Após a coleta dos dados clínicos, exames físicos e complementares pertinentes, realiza-se o diagnóstico sindrômico de colestase. Caso surja dúvida etiológica entre icterícia de origem hepática ou pós-hepática, está indicada, como exame de imagem mais acessível, a *ultrassonografia* de abdome. Se for evidenciada a dilatação de vias biliares intra-hepáticas, estará indicada a *exploração cirúrgica*, precedida ou não de outros meios diagnósticos, como a *colangiografia endoscópica retrógrada* ou ainda a *colangiografia transparieto-hepática*. A opção por um desses métodos depende da disponibilidade de cada um, embora o primeiro, menos invasivo, seja inicialmente indicado. Academicamente, indica-se a colangiografia transparietal para as obstruções altas, acima do canal cístico, quando a vesícula biliar não se distende à ultrassonografia. Já nas obstruções mais baixas em nível de colédoco terminal ou papila duodenal, é preferível a utilização da colangiografia endoscópica pela possibilidade de visualização da papila duodenal, pancreatografia concomitante e eventual terapia endocópica em obstruções benignas, como cálculos.

Quando vias biliares intra-hepáticas, ao exame ultrassonográfico, não se encontram dilatadas, deve-se prosseguir a investigação por meio da punção-biopsia do fígado, com finalidade diagnóstica (Figura 63.6).

Colestase neonatal

A *síndrome colestática do recém-nascido* coloca para o pediatra o difícil diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal e atresia de vias biliares. Descartada a icterícia fisiológica, tanto pelo predomínio das bilirrubinas não conjugadas quanto pelo tempo de evolução que nunca ultrapassa os primeiros 30 dias de vida, restam apenas as duas hipóteses referidas anteriormente. Nos casos de atresia de vias biliares, a indicação cirúrgica deve ser realizada antes dos 3 meses de vida, para que se obtenha sucesso terapêutico.[159]

Colestases intra-hepáticas

Síndromes colestáticas raras devem ser mencionadas, como a *colestase recorrente benigna idiopática familiar*, em que os surtos de colestase não podem ser imputados ao uso de medicamentos ou concomitância de hepatite e eventual estudo histológico demonstra ausência de lesões hepatocelulares, com colestase pura.

Na *colangite esclerosante primária*, a lesão localiza-se primariamente nos ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos e a apresentação clínica costuma ser de surtos de colangite.

Na *colestase recorrente benigna da gravidez*, os surtos de colestase são caracterizados por repetirem-se durante gestações subsequentes, havendo completa normalização clínica, bioquímica e morfológica após o parto, podendo essas mesmas mulheres repetirem o quadro colestático com o uso de esteroides.[160]

Diversos medicamentos podem provocar, por mecanismos previsíveis ou imprevisíveis, lesão hepatocelular, a qual pode manifestar-se clinicamente por icterícia. Assim sendo, face o aparecimento de icterícia, devem-se listar todos os medicamentos recentemente utilizados pelo paciente. Caso seja detectado fármaco potencialmente hepatotóxico, ele deve ser suspenso ou substituído. Vários deles, como *halotano*, *isoniazida* e *paracetamol*, produzem um quadro de hepatite, que pode evoluir de forma grave. Outras vezes, provocam um quadro misto de hepatite e colestase. Existem ainda aqueles que se caracterizam por produzir apenas colestase. Os *esteroides anabólicos* e *estrógenos* são os mais conhecidos e exemplificam esse tipo de lesão hepática. Com a suspensão do medicamento, obtém-se regressão dos sinais de colestase.[161] Eventualmente, nos casos do uso de *clorpromazina*, a colestase pode instalar-se tardiamente, até 3 semanas após a administração da medicação, e o quadro pode evoluir de forma arrastada por tempo prolongado.

Síndromes ictéricas por obstrução ao fluxo biliar

Uma obstrução mecânica deve situar-se entre as confluências dos ductos hepáticos e a papila duodenal para que se produza icterícia colestática. Embora todo processo obstrutivo tenha indicação cirúrgica, é interessante verificar, pré-operatoriamente, a natureza benigna ou maligna da obstrução, o que além de facilitar o planejamento cirúrgico, determinará o prognóstico do paciente.

Entre as causas benignas de obstrução extra-hepática destaca-se como mais frequente a obstrução do colédoco por *cálculos biliares*. A história clínica pode ser muito sugestiva: surtos de dor abdominal, em geral em cólica e com localização do hipocôndrio direito, seguido de colúria e icterícia fugaz, caracterizam o cálculo migratório. Nos casos acompanhados de febre e calafrios que sugerem colangite, deve suspeitar-se de cálculo impactado no colédoco. A ultrassonografia deverá mostrar cálculos na vesícula biliar, sendo mais difícil a visualização de cálculos no colédoco terminal por esse método. As vias biliares intra-hepáticas estarão normais, *sem dilatação* no primeiro caso, enquanto, no segundo, esse importante sinal caracteriza a obstrução biliar, indicando conduta cirúrgica mais precoce. A colangiografia está quase sempre indicada como método complementar e, atualmente, têm-se obtido resultados muito bons com a ressonância nuclear magnética. A colangiografia endoscópica tem assim sido postergada, sendo indicada particularmente em casos com possibilidades de algum tratamento endoscópico para resolução definitiva ou paliativa da icterícia, como retirada de cálculos ou colocação de próteses.[162]

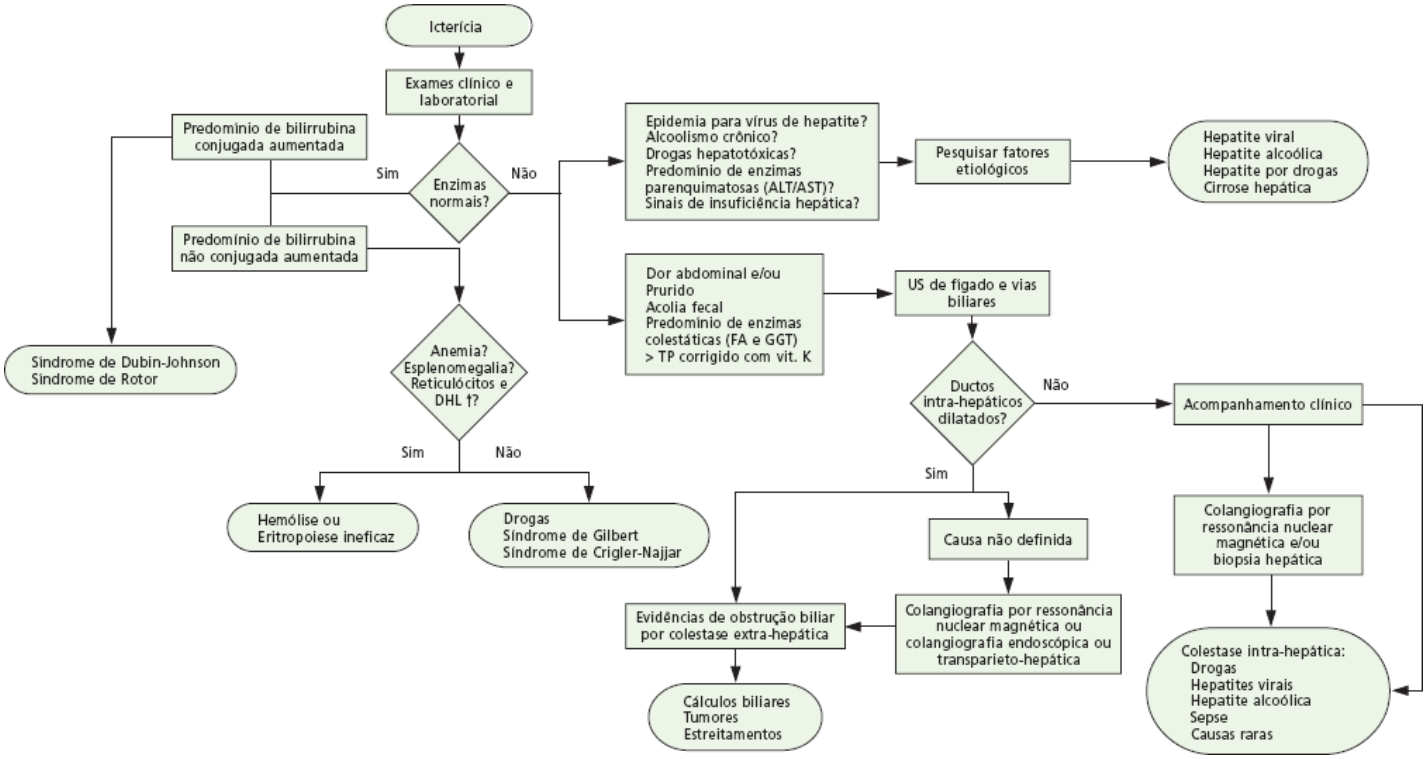

Figura 63.6 Algoritmo para diagnóstico da síndrome ictérica. ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; DHL = desidrogenase láctica; FA = fosfatase alcalina; GGT = gamaglutamiltransferase; TP = tempo de protrombina; US = ultrassonografia.

As *pancreatites crônicas*, não muito raras em nosso meio, podem cursar com icterícia. Mesmo que o padrão clinicobioquímico não seja nitidamente colestático, ela costuma ocorrer por compressão do colédoco intrapancreático. Quando esta compressão é constituída por edema da glândula, associado a surto de agudização da doença, a icterícia será transitória, geralmente por menos de 1 semana. Nos casos de icterícia duradoura, é necessário acreditar na hipótese de haver nódulos ou cistos pancreáticos comprimindo o colédoco. Além do exame ultrassonográfico, que evidenciará cistos com mais de 2 cm, a colangiografia demonstrará o afilamento do colédoco pancreático, confirmando o diagnóstico de compressão e dando subsídios à intervenção cirúrgica.

Outras causas mais raras de obstrução ou compressão benigna de vias biliares são: cisto de colédoco, tumores papilomatosos, divertículos de duodeno, hemobilia *ou* abscessos estrategicamente localizados.

Entre as obstruções de natureza maligna, o *carcinoma da cabeça de pâncreas* é o mais frequente. A *neoplasia das vias biliares* apresenta evolução mais rápida e o *tumor de papila,* desde que diagnosticado e extirpado precocemente, melhor prognóstico. Outras neoplasias, ora por contiguidade, ora por linfonodos metásticos, podem

produzir colestase, desde que provoquem fixação do colédoco. Sempre que a remoção cirúrgica não for possível, estará indicada derivação biliar aliviadora, por meio de anastomoses bílio-digestivas, drenagens externas ou colocação de próteses.

Dados relevantes de história e exame físico na síndrome ictérica

Na identificação do paciente, além de sexo e idade, os dados de profissão e procedência são essenciais para o diagnóstico. De fato, se o paciente, por exemplo, é garçom ou dono de bar, a probabilidade de alcoolismo crônico é muito alta, assim como os operários e trabalhadores rurais que podem utilizar substâncias tóxicas profissionalmente. Em termos de procedência, os exemplos são múltiplos, a começar pelas áreas endêmicas de esquistossomose e malária, até a constatação da hepatite delta, prevalente na região amazônica.

Na história clínica, a forma de instalação da icterícia e os sintomas concomitantes auxiliam o diagnóstico. Dessa maneira, a instalação paulatina, precedida de mal-estar geral, astenia, dores articulares, febrícola ou sintomas dispépticos, sugere hepatite, ao passo que a instalação súbita de icterícia, acompanhada de dores abdominais em cólicas, lembra obstrução biliar por cálculo.

Sempre que a icterícia é precedida ou acompanhada de colúria, os quadros hemolíticos podem ser descartados. De fato, esse sinal traduz a filtração glomerular das bilirrubinas diretas (ou conjugadas), em excesso no sangue circulante. Entretanto, a intensidade da colúria não guarda relação direta com os níveis de bilirrubinas, quer conjugada, quer total, e, por se tratar de informação geralmente subjetiva, não pode ser sempre confiável. A acolia fecal e o prurido, que com a colúria precisam ser sistematicamente questionados, em qualquer quadro de icterícia, fornecem ao clínico importante subsídio ao diagnóstico. Quando a acolia fecal é *transitória* e não acompanhada de prurido, há grande possibilidade de o quadro ser hepatocelular, por vírus ou medicamentos. Por outro lado, quando a acolia fecal é *persistente* e ao prurido associam-se escoriações, tem-se boa sugestão clínica de obstrução biliar. Nesse caso, conforme a faixa etária, as possibilidades diagnósticas são variadas. Enquanto no recém-nascido deve-se pesquisar atresia de vias biliares, na mulher adulta, em especial se obesa e multípara, a hipótese de calculose biliar com coledocolítiase é a mais provável. No idoso, faz-se necessário investigar a hipótese de neoplasia obstruindo as vias biliares, com mais frequência câncer de pâncreas.

Nos antecedentes do paciente ictérico, algumas questões precisam ser sistematicamente abordadas. Para caracterizar alcoolismo crônico, a quantidade diária de etanol deve ser superior a 40 g/dia no homem e 20 g/dia na mulher, por tempo mínimo de 3 anos para hepatite alcoólica e de 6 a 10 anos para a cirrose. Além de questionar passado de hepatite, o médico deve perguntar sobre antigas transfusões de sangue ou derivados, manuseios cirúrgicos principalmente cardíacos e renais, quaisquer contatos com agulhas não descartáveis e, eventualmente, tatuagens ou acupuntura, por serem fatores de risco para as hepatites B e C, ao passo que viagens à área endêmica ou recente ingestão de frutos do mar são antecedentes encontradiços nas hepatites A, em particular no adulto.

Além dos antecedentes pessoais, a história familiar, em termos de doença hepática, é de fundamental importância. No caso da hepatite B, a transmissão familiar pode ocorrer entre cônjuges, irmãos e, principalmente, da mãe para o filho. Nesta última situação, de transmissão vertical, a contaminação da criança costuma evoluir de forma sorrateira, mas, por vezes grave, com aparecimento de cirrose e hepatocarcinoma no adulto jovem. Várias doenças hepáticas apresentam história familiar, como as icterícias constitucionais e as doenças metabólicas: hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina.

Alguns dados sobre a importância do exame físico no diagnóstico das síndromes icterícias merecem ser lembrados. Além de icterícia, colúria, acolia fecal e prurido, já discutidos na história clínica, as queixas dos pacientes ictéricos costumam ser pobres, contrastando com eventual riqueza de achados físicos, principalmente nos casos crônicos.

Muito relevante, além da busca de sinais periféricos de hepatopatia crônica, como aranhas vasculares, eritemia palmar, ginecomastia, atrofia muscular etc., é o exame do abdome. Nele, busca-se detectar ascite ou circulação colateral, bem como massas, como esplenomegalia e hepatomegalia. É preciso verificar o tamanho do fígado, a partir de sua borda superior, por percussão no hipocôndrio direito. Sempre que ele for palpável, faz-se necessária a análise de sua consistência e superfície.

Nas colestases, assim como nos processos congestivos recentes, a distensão da cápsula de Glisson pode provocar dolorimento espontâneo ou à palpação do órgão, o que pode caracterizar na sua consistência, nas fases

realmente agudas, menos firmeza do que o normal. Nas hepatites crônicas, a consistência do fígado pode apresentar-se endurecida. É bastante subjetiva a análise da superfície do órgão, embora se saiba que, nas condições clínicas citadas, ela deve ser lisa. Quando a hepatite crônica evolui para cirrose, com macro ou micronódulos, além de aumentar a consistência do fígado, sua superfície pode exibir-se irregular, ou de modo mais raro, francamente nodular. Consequentemente, ao palpar um fígado aumentado, endurecido e nodular, deve aventar-se a hipótese de cirrose, se bem que os fígados muito volumosos e de consistência pétrea correspondem quase que invariavelmente a tumores hepáticos. Muito raramente, um fígado aumentado e endurecido pode corresponder a cistos hepáticos e apenas a associação dos vários achados clínicos e o auxílio de métodos de imagens esclarecem o diagnóstico.

Na Tabela 63.12, apresentam-se os vários dados clínicos e exames complementares mais frequentes na prática clínica para o diagnóstico dos quatro padrões de icterícia.

Tabela 63.12 Dados clínicos e complementares nos quatro padrões de icterícia mais frequentes.

Dados	Coledocolitíase	Carcinoma da região periampular	Hepatite aguda por vírus	Icterícia por drogas
História pregressa	Dispepsia, surtos anteriores	Nada	Transfusões, injeções e outros contatos	Uso de drogas
Dor	Epigástrica ou de hipocôndrio direito, constante ou em cólica	Epigástrica ou de hipocôndrio direito, constante, irradiando-se para o dorso/ou nada	Ausente, ou dolorimento sobre o fígado	Ausente
Acolia fecal e prurido	Existente	Existente	Transitórios	Presentes nas colestases
Tipo de icterícia	Flutuante ou persistente	Geralmente progressiva	Instalação progressiva e rápida, com diminuição lenta, na cura	Variável, quase sempre leve
Intensidade da icterícia	Moderada	Intensa	Variável	Leve/moderada
Perda de peso	Leve a moderada	Progressiva	Leve/ausente	Leve/ausente
Ascite	Ausente	Ocorre na metástase	Ausente/raramente é encontrada nas formas graves	Ausente
Fígado	Aumentado e doloroso	Aumentado e não doloroso	Pouco aumentado/eventualmente doloroso	Pouco aumentado e não doloroso
Vesícula biliar	Dor à palpação da área vesicular	Vesícula palpável (eventual)	Nada	Nada
Baço	Não palpável nem percutível	Eventual palpável (HP segmentar)	Palpável ou percutível em metade dos casos	Não palpável nem percutível
Temperatura	Alta nas colangites	Geralmente normal	Febrícola (até 38%)	Febrícola

Contagem de leucócitos	Pouco aumentados ou normais	Pouco aumentados ou normais	Diminuídos	Normais
Contagem diferencial dos leucócitos	Aumento de polimorfonucleares	Normal	Aumento de linfócitos	Normal ou eosinofilia
Níveis de bilirrubinas totais	Entre 3 e 10 mg%	Aumento progressivo até ± 30 mg%	Variável com a gravidade	Variável
Fosfatase alcalina	Aumentado	Muito aumentado	Pouco aumentado/normal	Variável
Transaminases	Pouco elevada: 1 a 5 vezes o VMN	Pouco elevadas	Elevadas acima de 10 vezes o VMN	Pouco elevadas
Ultrassonografia de abdome superior	Cálculos vesiculares	Vias biliares intra-hepáticas dilatadas/tumor	Hepatoesplenomegalia	Hepatomegalia, com vias biliares normais

HP = hipertensão portal; VMN = valor máximo normal.

Capítulo 64

Métodos de Estudo em Gastrenterologia

Diagnóstico Laboratorial | Provas Funcionais

Ângelo Paulo Ferrari Junior, Erika Pereira de Macedo e Fernanda Prata Martins

Esôfago

As lesões da mucosa esofágica são primariamente avaliadas por exames radiológico e endoscópico. As provas que descreveremos a seguir visam à avaliação do refluxo gastresofágico e da motilidade esofágica.

pHmetria

A pHmetria de 24 h é o exame padrão-ouro para diagnóstico da doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Embora possa ser normal em até 25% dos portadores de DRGE, possibilita a confirmação do refluxo ácido patológico e sua correlação com sintomas clínicos. Está indicada em pacientes com sintomas clínicos típicos de DRGE e endoscopia normal que não respondem à terapia de prova com supressão ácida, nas manifestações atípicas da doença e na avaliação pré-operatória quando não há esofagite na endoscopia.[1] A pHmetria também pode ser utilizada na determinação individualizada da melhor dose de bloqueadores de secreção ácida.

A pHmetria tradicional é realizada pela passagem de cateter por via transnasal para monitoramento da exposição do esôfago ao refluxo ácido por 24 h. O eletrodo do cateter de pHmetria deve ser posicionado 5 cm acima do esfíncter esofágico inferior (EEI). Os pacientes são orientados a manter suas atividades normais, sem restrições alimentares. Avalia-se a porcentagem de tempo em que o pH alcança valores inferiores a 4, número de episódios de refluxo, duração dos mesmos (número de episódios maiores que 5 min, duração do maior refluxo), índice de sintomas e de sensibilidade do sintoma. O diagnóstico baseia-se no tempo de exposição ácida e no cálculo do escore de Demeester pelos parâmetros observados.[2] O exame é dito normal quando o pH permanece abaixo de 4 em menos de 4,5% do tempo e o escore encontrado é inferior a 14,7.[1]

Sistema sem fio de monitoramento prolongado do pH intraesofágico (Bravo System) está disponível. O sistema consiste em cápsula "Bravo" pré-montada em um sistema de colocação, um receptor de dados, soluções de calibração e um *software* para aquisição e interpretação de dados. A Bravo é uma cápsula plástica (6 × 5,5 × 25 mm), composta de eletrodos de pH e referência, bateria e um transmissor. Seu uso está contraindicado em portadores de marca-passo cardíaco.

Antes de sua colocação, a cápsula deve ser ativada e calibrada. A seguir, os pacientes são submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) para diagnóstico de possíveis lesões e identificação da transição esofagogástrica. Ao término do exame, após a retirada do aparelho, a cápsula é afixada à mucosa esofágica e posicionada 5 cm acima do EEI com o auxílio do sistema de colocação. A cápsula também pode ser colocada sem EDA, com o auxílio da localização manométrica do EEI. As informações sobre o pH do esôfago distal são transmitidas continuamente, a cada 12 segundos, a um receptor junto ao paciente.[3]

Os pacientes também são orientados a manterem suas atividades rotineiras e alimentação habitual. Ao término da aquisição dos dados, o relatório produzido fornece informações com um traçado gráfico da variação do pH, porcentagem de tempo com pH < 4,0, episódio mais prolongado de pH < 4,0, número total de episódios de refluxo, número total de episódios de refluxo com pH < 4,0 por 5 min ou mais, duração total do registro e porcentagem total de episódios de refluxo supino, ereto e pós-prandial, com cálculo do índice de DeMeester.[3] Uma desvantagem da cápsula Bravo em relação à pHmetria convencional é o seu custo, que chega a ser 4 vezes maior.

Manometria

A manometria é utilizada para avaliação da motilidade do corpo do esôfago e seus esfíncteres, assim como das pressões de repouso e relaxamento dos esfíncteres superior e inferior. Tem indicação na avaliação funcional da disfagia, na suspeita de acometimento esofágico pelas doenças sistêmicas, no estudo da dor torácica não cardíaca e na avaliação pré-operatória da cirurgia antirrefluxo.[1]

Hoje em dia, encontra-se disponível a manometria convencional (MC) e a manometria de alta resolução (MAR), com o número de sensores de pressão encontrados nos cateteres esofágicos, sendo esta a principal diferença entre elas. A MC utiliza cateteres com 4 a 8 sensores de pressão, enquanto os cateteres da MAR dispõem de 20 a 36 canais. Podem ser inseridos via transnasal (preferencial) ou transoral.

Existem dois tipos de cateter de manometria: os de perfusão com água e os chamados *solid state*.

Os cateteres de perfusão com água contêm múltiplos capilares longitudinais que terminam em orifícios orientados radialmente ao tubo. Uma bomba de perfusão infunde água estéril continuamente ao longo do cateter esofágico e um monitor indica qual a pressão no compressor e no reservatório de água. Alterações de pressão ao longo do esôfago e no EEI são transmitidas pelos canais longitudinais até o transdutor externo e gravadas.

Os cateteres do tipo *solid state* apresentam vários sensores de pressão ao longo da sua extensão, que, na verdade, são áreas de 1 mm^2 sensíveis à pressão. Alterações na pressão esofágica são transmitidas ao gravador por esta interface *solid state*. Estes transdutores são capazes de detectar alterações rápidas de frequência, possibilitando uma melhor avaliação do esfíncter esofágico superior (EES).

A manometria é realizada sem sedação e a cooperação do paciente é crucial. O paciente deve ser informado de todas as etapas do procedimento, inclusive dos pequenos desconfortos que podem suceder o exame, tais como dor de garganta, congestão nasal ou epistaxe. O tempo médio de procedimento está reduzido na MAR em comparação à convencional, devido à maior facilidade no posicionamento do cateter.[4]

A MAR tridimensional é uma tecnologia emergente que possibilita a criação digital de uma imagem tridimensional do esôfago, que pode ser útil na avaliação do EEI e EES.[4]

Impedanciometria intraluminal multicanal

A impedanciometria intraluminal multicanal (IIM) é método de avaliação da movimentação do *bolus* alimentar ao longo do esôfago. Ela pode ser combinada à pHmetria ou à manometria, dependendo da informação clínica desejada. Quando combinada à manometria, a IIM proporciona informações simultâneas sobre o trânsito do *bolus* e as contrações esofágicas, o que possibilita a identificação de algum defeito funcional. Quando associada à pHmetria, a impedanciometria pode identificar se o refluxo líquido no esôfago é ácido e também auxiliar na correlação entre os episódios de refluxo e os sintomas do paciente, principalmente naqueles não respondedores à terapia com inibidores de bomba.

A impedanciometria mede variações na resistência de uma corrente elétrica alternada que passa pelos pares de anéis metálicos em um cateter. No esôfago vazio, a corrente é conduzida entre os anéis pelos íons na mucosa.[4] Quando um *bolus* líquido passa pelos anéis, a impedância (resistência) rapidamente diminui devido ao aumento na condutividade dos íons pelo líquido, retornando ao valor basal, uma vez que o líquido tenha passado. A ingestão de líquidos promove redução sequencial na resistência em sentido caudal, enquanto o refluxo gastresofágico leva à redução na impedância em sentido retrógrado.

A IIM é realizada com o paciente em jejum e, na maioria das vezes, sem sedação. Para estudos de impedanciometria com pHmetria, o cateter é posicionado por via transnasal de modo que o sensor proximal de pH seja posicionado 5 cm acima do EEI e o sensor distal, quando existente, fique localizado no estômago, 10 cm abaixo do EEI. O paciente é orientado a manter suas atividades e refeições diárias, anotando eventos e sintomas apresentados.

Para estudos de IIM com manometria, o cateter também é posicionado via transnasal. Após a passagem dos 10 a 15 cm distais do cateter para o estômago (local em que os sensores são zerados para pressão gástrica basal), o cateter é tracionado, até que os sensores distais sejam posicionados na zona de alta pressão do EEI, determinada manometricamente. Uma vez posicionado o cateter, o paciente deve deglutir substâncias líquidas e viscosas, com concentração iônica conhecida, a intervalos de 20 a 30 s. O tempo total do procedimento é de aproximadamente 20 a 30 min.[4]

O exame de impedanciometria é considerado alterado quanto mais de 30% das deglutições líquidas ou 40% das viscosas estiverem alteradas. No caso do exame combinado à pHmetria, são avaliados o número de eventos de refluxo, tipo e a duração do refluxo, além do tempo de *clearance* do mesmo.[4]

Cintigrafia para pesquisa de refluxo gastresofágico

É útil na investigação da DRGE em crianças e em manifestações atípicas da doença. É mais sensível do que o esofagograma e a endoscopia digestiva para diagnóstico de refluxo gastresofágico.

Após jejum de 8 h, o paciente recebe 300 mℓ de líquido contendo o radioindicador (tecnécio-99m). Após 30 e 60 min, as imagens são obtidas na posição supina para avaliação da ocorrência de episódios de refluxo gastresofágico. A principal desvantagem do método é o fato de estudar o paciente por um curto período de tempo, não sendo possível avaliar as alterações decorrentes das suas atividades diárias.

Estômago

A exemplo do esôfago, as lesões orgânicas da mucosa gástrica devem ser avaliadas de maneira direta pela endoscopia. As provas funcionais possibilitam avaliar a secreção ácida, a motilidade gástrica e a ocorrência do *Helicobacter pylori*.

Avaliação da acidez gástrica

Exame realizado pela aspiração do conteúdo gástrico por uma sonda nasogástrica após estímulo com gastrina. Atualmente, com a disponibilidade dos exames endoscópicos e até mesmo devido à dosagem sérica da gastrina, tem indicações limitadas.

Dosagem sérica da gastrina

O valor normal da gastrinemia é de até 108 pg/mℓ. A dosagem deve ser realizada após suspensão dos bloqueadores dos receptores H2 da histamina (BH2) por 24 h e inibidores de bomba de prótons (IBP) por 1 semana.

É útil no diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison, habitualmente com dosagens acima de 1.000 pg/mℓ. Hipergastrinemia, embora não tão elevada, também pode ser observada em situações de hipo ou acloridria, tais como: anemia perniciosa, gastrite atrófica, carcinoma gástrico, úlcera gástrica e após vagotomia. A injeção intravenosa de 2 U/kg de secretina eleva a gastrinemia em 200 pg/mℓ, depois de aproximadamente 30 min, em 85% dos pacientes com gastrinoma.[5]

Teste respiratório do Helicobacter pylori

O teste respiratório para pesquisa do *H. pylori* é método não invasivo, com alta sensibilidade e especificidade. Sua principal indicação está no controle de erradicação da bactéria.

Baseia-se na produção de urease pelo *H. pylori*, que é capaz de metabolizar a ureia em amônia e dióxido de carbono (CO_2), o qual é rapidamente absorvido pela mucosa gástrica.

Após ingestão de ureia marcada com isótopo de carbono (^{14}C – radioativo ou ^{13}C – não radioativo), o CO_2 marcado é pesquisado no ar expirado. O resultado será positivo quando a bactéria estiver no estômago e degradar a ureia ingerida liberando o carbono marcado. Além de ser não invasivo, evita resultados falsos negativos por falha de amostragem.

Recomenda-se jejum de 6 h, suspensão de BH2 e IBP por 2 semanas, bismuto e/ou antibióticos por 4 semanas e esquema triplo de erradicação por 4 a 6 semanas.[6]

A sensibilidade e especificidade chegam até 95% e 100%, respectivamente.[7] Resultados falsos positivos são incomuns, mas podem ocorrer no supercrescimento bacteriano. Existe a possibilidade de falsos-negativos serem observados em pacientes com uso recente de antibióticos, bismuto, BH2 e IBP.[6,8]

Cintigrafia de esvaziamento gástrico

Trata-se de estudo utilizado na avaliação da motilidade gástrica, mais frequentemente na suspeita de gastroparesia (diabética, pós-vagotomia).

Os pacientes são orientados a suspender medicações que alterem o trânsito intestinal 48 h antes do exame e permanecer em jejum por 6 a 8 h.

O teste avalia o esvaziamento gástrico de sólidos e líquidos, pela ingestão de 2 ovos marcados com tecnécio-99m, seguidos de 300 mℓ de água marcados com 111 In-DTPA, respectivamente. A fase sólida do estudo é mais fidedigna para detecção da gastroparesia, uma vez que o esvaziamento de líquidos geralmente só está alterado na gastroparesia grave. As imagens são obtidas em gamacâmara, na posição supina, imediatamente após a refeição e a intervalos de 15 min durante 3 h. O tempo normal para o radioisótopo deixar o estômago é de 90 min, valores superiores indicam mau esvaziamento.[9]

O esvaziamento gástrico é muito variável e, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, a menos que sejam inequívocos. O esvaziamento gástrico excessivamente rápido pode estar associado a sintomas dispépticos em alguns pacientes.[10]

Cápsula de esvaziamento gástrico

Um teste relativamente novo para avaliação da motilidade gástrica é uma cápsula sem fio (SmartPill®, Buffalo, NY), que pode ser utilizada para análise do esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia e no exame do trânsito colônico em pacientes com constipação intestinal crônica. A cápsula mede 26 mm × 13 mm, contém bateria com durabilidade de 5 dias, sendo capaz de medir variações de pH, temperatura e pressão enquanto percorre o trato gastrintestinal.[11]

A cápsula de motilidade é capaz de acessar os tempos de trânsito (esvaziamento gástricos, delgado e colônico) e a contratilidade ao longo do trato gastrintestinal. Os dados existentes, hoje, validam seu uso para avaliação do tempo de esvaziamento gástrico e colônico, sendo particularmente útil nos pacientes com suspeita de alteração da motilidade digestiva em múltiplas regiões.[4,11]

A SmartPill® também pode fornecer informações sobre a contratilidade gastrintestinal, tais como a frequência e amplitude das contrações e índices de motilidade, para os quais existem valores de referência disponíveis (estômago e intestino delgado proximal).[4]

Manometria gástrica

A manometria gastroduodenal pode ser sugerida para pacientes com evidência de atraso no esvaziamento gástrico à cintigrafia, sem causa identificada. A manometria pode auxiliar na diferenciação entre um processo miopático, tipicamente associado a contrações de baixa amplitude (esclerodermia e amiloidose), e um processo neuropático com contrações de amplitude geralmente normal, porém de organização anormal (diabetes melito e neuropatias).[4]

Eletrogastrografia

A atividade elétrica gástrica pode ser aferida de maneira não invasiva e relativamente simples, por meio de registro dos impulsos elétricos captados por eletrodos dispostos na superfície abdominal e analisados em equipamento apropriado. Devido à variedade de artefatos e sinais elétricos capazes de interferir no traçado da eletrogastrografia (EGG), sua interpretação é difícil e pode levar ao diagnóstico incorreto de bradigastria ou taquigastria. Previamente utilizado apenas em laboratórios de pesquisa, aparelhos de EGG já estão disponíveis comercialmente.

A aquisição das medidas deve ser feita com o paciente em repouso, porém, mesmo nesta posição, pequenos movimentos podem alterar o exame. A frequência da onda de atividade elétrica gástrica é registrada em jejum, avaliada após a refeição, em resposta a estímulos ambientais ou farmacológicos, ou ainda em condições patológicas. A correlação da amplitude do impulso elétrico e a contração gástrica pós-prandial ainda é discutível, podendo estar associada apenas à variação da relação espacial da superfície do eletrodo com o antro gástrico.[12]

Poucos estudos avaliaram o valor da EGG na prática médica, e a comparação com a cintigrafia e manometria sugeriu que, para aplicação clínica, seria necessário melhora na aquisição dos dados.[12]

Pâncreas

A reserva funcional do pâncreas é significativa, e manifestações clínicas de perda de função demoram a manifestar-se. Má absorção ocorre quando a secreção enzimática cai para 5 a 10% do normal. Nesta situação, a doença já está avançada e o diagnóstico é confirmado por outros métodos diagnósticos.[13,14]

As provas funcionais pancreáticas têm utilização limitada na rotina clínica devido à crescente evolução dos métodos de imagem, como a TC *multislice* e a ressonância magnética (RM) com pancreatorressonância. Persistem ainda algumas indicações em situações nas quais é necessário quantificar a reserva funcional do órgão, como no diagnóstico de pancreatite crônica sem calcificações ou na dilatação dos canais pancreáticos e/ou no controle evolutivo da doença pancreática.

Os testes funcionais do pâncreas podem ser divididos em testes invasivos (também chamados de diretos) e não invasivos (indiretos).

Testes invasivos

Os testes invasivos (diretos) são considerados padrão-ouro na medida da função pancreática. A estimulação das enzimas pancreáticas pode ser obtida pela administração de secretina, colecistocinina ou sua combinação. Para estes estudos, é imperativa a intubação do estômago e do duodeno. A intubação gástrica é necessária para remoção das secreções gástricas que podem interferir na dosagem do volume e das secreções pancreáticas. O pH baixo também pode alterar a atividade destas enzimas. No duodeno, é geralmente feita a aspiração das secreções para dosagens. Mais recentemente, o suco pancreático puro pode ser coletado por cateterização endoscópica retrógrada do ducto pancreático principal. Não há estudos que comparam estes dois métodos de coleta.

Prova da secretina

É considerado o melhor teste para avaliar a função pancreática exócrina, pois verifica a capacidade de as células ductais produzirem bicarbonato. A secreção pancreática é estimulada com injeção IV em *bolus* de 1 U/kg de secretina (animal ou humana).[15]

Após estímulo, faz-se a coleta do suco duodenal em três períodos de 15 min cada, perfazendo, assim, 45 min de coleta pós-estímulo. São analisados os seguintes parâmetros: volume, concentração de bicarbonatos e secreção total de bicarbonato. O teste é diagnóstico quando há comprometimento de pelo menos 30 a 50% da função pancreática. Na prática, há insuficiência pancreática exócrina quando a concentração máxima de bicarbonato for inferior a 65 mmol/ℓ nos três períodos de prova.

Teste da colecistocinina

A secreção pancreática neste teste é estimulada com injeção IV de um agonista do receptor de colecistocinina. O exame mede a capacidade das células acinares secretarem enzimas digestivas, sendo analisadas as medidas de amilase, tripsina e lipase em material coletado por aspirado duodenal.[16]

Teste da secretina e colecistocinina

A combinação destes dois hormônios provê uma informação completa sobre as secreções produzidas pelas células acinares e ductais.[17]

Teste de Lundh

São oferecidos ao paciente 300 mℓ de uma refeição líquida composta de leite liofilizado, óleo vegetal e dextrose (6% gordura, 5% proteína e 15% carboidrato). Após a administração oral, são coletadas e analisadas amostras retiradas do duodeno em intervalos regulares por 2 h, para dosagem da concentração das enzimas digestivas. Normalmente, é dosada apenas a atividade da tripsina; entretanto, a determinação da lipase e amilase podem

melhorar a sensibilidade do teste. Não deve ser realizado em pacientes com doença celíaca ou que apresentem alterações na anatomia gastroduodenal, como gastrectomia e vagotomia.

Testes não invasivos

Peptídio sintético NBT-PABA

É considerado o melhor teste não invasivo (indireto), detectando inclusive pacientes com insuficiência pancreática moderada. Tal método consiste na administração oral do peptídio sintético NBT-PABA (ácido N-benzoil-l-tirosil para-aminobenzoico) que é hidrolisado pela esterase pancreática (quando existente). Este processo libera PABA, que é absorvido no intestino, metabolizado no fígado e excretado na urina.[13,14] O PABA pode ser dosado tanto no sangue quanto na urina. Cirurgias gástricas, doenças do intestino delgado, doenças hepáticas, insuficiência renal, uso de certas substâncias (acetoaminofen, cloranfenicol, lidocaína, procaína, sulfonamida, tiazidas) e certos alimentos (ameixas, amoras) podem interferir na sua dosagem.

Em pacientes com insuficiência pancreática grave e má absorção, a sensibilidade é de 80 a 90%. Nos casos de insuficiência pancreática moderada, a sensibilidade cai para cerca de 40%.[13]

Proteínas pancreáticas

A dosagem de proteínas pancreáticas, como o quimiotripsinogênio e a elastase fecal, é útil na determinação da origem pancreática da síndrome de má absorção. Apesar de baixa sensibilidade desses métodos na insuficiência pancreática leve e moderada, têm a vantagem sobre o teste da secretina por tratar-se de métodos não invasivos.

A dosagem sérica do quimiotripsinogênio sérico é o método não invasivo mais simples e de baixo custo. Este é um teste para pancreatite crônica, sensível para insuficiência exócrina avançada quando os níveis estão abaixo de 20 ng/mℓ. Porém, o teste é muito menos sensível e específico para o diagnóstico dos estágios iniciais da pancreatite crônica e insuficiência exócrina quando os níveis estão entre 20 e 29 ng/mℓ.

Com relação à dosagem de quimiotripsinogênio, a elastase fecal é considerada mais sensível (100 *vs*. 76% na insuficiência pancreática grave, 80 *vs*. 47% na insuficiência pancreática moderada), sendo a dosagem de quimiotripsinogênio pouco utilizada na prática clínica.[18]

A elastase fecal é uma glicoproteína pancreática com atividade proteolítica. É altamente estável no trato gastrintestinal e resistente à degradação por outras proteases e pela flora bacteriana, o que evita sua degradação intestinal. Outra vantagem deste método é a dosagem conter somente elastase humana, evitando possíveis interferências, como nos suplementos enzimáticos. Do ponto de vista prático, os valores de referência são superiores a 200 mg/g na função pancreática exócrina normal, inferiores a 200 mg/g na insuficiência pancreática moderada e inferiores a 100 mg/g na insuficiência pancreática grave.[18–22]

Dosagem quantitativa de gordura fecal (Van de Kamer)

A esteatorreia por insuficiência pancreática ocorre quando há perda de 90% da secreção enzimática normal; portanto, a medida da gordura fecal é sensível apenas para o diagnóstico da insuficiência pancreática avançada.

Ademais, dosagem quantitativa de gordura fecal é capaz de estabelecer o diagnóstico de síndrome de má absorção, porém não confirma se esta é de origem pancreática. O paciente deve ingerir uma dieta com 100 g de gordura e a coleta das fezes é realizada nas 48 a 72 h seguintes, sendo considerados como valores normais aqueles abaixo de 7 g de gordura/24 h.[21]

Teste do pancrealauryl (dilaurato de fluoresceína)

O princípio deste teste é o mesmo do NBT-PABA. O dilaurato de fluoresceína é um éster, pouco solúvel em água e hidrolisado pela carboxilesterase, que libera a fluoresceína. Esta é rapidamente absorvida pelo intestino, metabolizada no fígado e excretada na urina. Assim como o teste NBT-PABA, a fluoresceína pode ser dosada tanto no sangue quanto na urina. É um teste altamente sensível e específico nas doenças pancreáticas avançadas.[22]

Ressonância magnética com estímulo de secretina

Estudos preliminares sugerem que a RM após estímulo de secretina seja capaz de quantificar a função

pancreática exócrina. A secretina estimula a secreção de água e o fluxo sanguíneo; pela avaliação do enchimento duodenal antes e depois da sua injeção venosa, é possível estimar a função pancreática exócrina.[23]

A RM é capaz de detectar a mobilidade das moléculas de água e o fluxo sanguíneo capilar aumentado no parênquima pancreático. O coeficiente de difusão aparente é uma medida calculada que leva em conta tanto a difusão quanto a perfusão.[24]

Vesícula biliar

As alterações anatômicas da vesícula biliar, assim como a ocorrência de cálculos, devem ser avaliadas por ultrassonografia (US) convencional ou endoscópica, associadas ou não à TC e à RM.

Os testes descritos a seguir visam à detecção de alterações da motilidade da vesícula biliar. Atualmente, ambos têm sido pouco utilizados na prática diária.

Cintigrafia do fígado e vias biliares

Possibilita a avaliação do enchimento da vesícula biliar e o tempo de aparecimento de atividade radioativa no lúmen intestinal. Pode ser utilizado para o diagnóstico de colecistite aguda, colestase e complicações pós-operatórias. Após injeção intravenosa do ácido diisopropiliminodiacético marcado com tecnécio-99m (DISIDA-Tc99m), há rápida captação hepática, seguida de conjugação e excreção nos ductos biliares. O fígado é visualizado após 5 min enquanto a vesícula biliar, ducto biliar comum e duodeno, em 30 a 40 min. Requer jejum de 6 h. Doenças que alterem a função e/ou perfusão hepática, bem como a obstrução da via biliar podem alterar os resultados.

O diagnóstico de colecistite aguda pode ser feito com acurácia de 95% na ausência de contraste na vesícula 4 h após a injeção, porém com opacificação do colédoco e duodeno. Se houver captação hepática, mas sem visualização da vesícula, do colédoco ou duodeno, tem-se o diagnóstico de icterícia obstrutiva.

Colecistograma oral

Praticamente abandonado na prática clínica. Baseia-se na administração via oral de 3,0 g do contraste ácido iopanoico após jejum de 12 h. O contraste é absorvido pela mucosa intestinal, transportado até o fígado, local em que é conjugado, excretado na bile e armazenado na vesícula biliar. A mucosa da vesícula absorve a água, levando à concentração do contraste e opacificação do órgão. A imagem da vesícula deve ser obtida em 2 dias consecutivos, sendo que o pico de opacificação ocorre 17 h depois da ingestão. Contraindicado na icterícia obstrutiva e em grávidas.

Intestino

A avaliação morfológica do intestino delgado é baseada em métodos de imagem. Mais recentemente, tem-se utilizado a cápsula endoscópica na investigação de sangramento, tumores e outras alterações mucosas.

A investigação funcional busca, como objetivo principal, caracterizar diversas anormalidades na função primordial do intestino delgado: absorção dos diferentes nutrientes.

Testes para absorção de gordura

Sudan III

O Sudan III é uma coloração utilizada para avaliação qualitativa da gordura nas fezes. Método de fácil execução, no qual a amostra de fezes é fixada com ácido acético, aquecida e corada com Sudan III para avaliação ao microscópico. O teste é positivo (5 vacúolos de gordura) na esteatorreia significativa, porém pode ser negativo em doenças pouco graves. Tem sensibilidade de 78% e especificidade de 70% para detecção de esteatorreia.[21]

Van de Kamer

Já descrito na seção sobre pâncreas.[21] A medida quantitativa da gordura fecal pode auxiliar no diagnóstico da síndrome de má absorção e no monitoramento do tratamento da diarreia secundária à insuficiência pancreática. Os resultados podem ser normais em casos de má absorção de outros nutrientes.

Teste do esteatócrito (pesquisa de gordura por micrométodo)

Disponível em alguns laboratórios, trata-se de medida mais fácil e simples da dosagem da gordura fecal. Há boa correlação com teste quantitativo de Van de Kamer (sensibilidade de 87%, especificidade de 97%), porém não pode substituí-lo em casos duvidosos ou quando medidas precisas são necessárias.[21,25,26] Uma amostra de fezes é diluída e centrifugada em um microcapilar e, posteriormente, determina-se o valor do esteatócrito. Resultados abaixo de 31% são considerados normais.

Testes para absorção de proteína

Utilizados na avaliação das diarreias perdedoras de proteína, como pode ocorrer na doença inflamatória intestinal, doença celíaca, síndrome de Menétrier, linfoma do tubo digestivo, linfangectasia intestinal e compressões linfáticas tumorais.

α1-antitripsina

A α1-antitripsina é glicoproteína de síntese hepática, com aproximadamente o mesmo peso molecular da albumina, resistente à hidrólise no lúmen intestinal. Em condições normais, é encontrada em pequena quantidade nas fezes, elevando-se quando há agressão da mucosa intestinal, o que leva à perda proteica.

A dosagem fecal da α1-antitripsina é teste de rastreamento para identificação de lesão da mucosa intestinal associada à perda proteica, com valor normal de até 3 mg/g de fezes secas.[27] Contudo, a dosagem fecal nem sempre indica alteração do *clearance* da α1-antitripsina.[28]

O *clearanc*e da α1-antitripsina é dado pela divisão da excreção fecal (concentração × volume) pela concentração sérica. O resultado pode ser interpretado como mililitros de plasma excretados diariamente no intestino. Valores acima de 25 mℓ/ℓ ocorrem em condições de perda proteica intestinal. O *clearance* da α1-antitripsina correlaciona-se com a concentração sérica da albumina, que deve cair abaixo de 3 g/dℓ quando o *clearance* for superior a 180 mℓ/ℓ.[28]

Cromoalbumina

O teste é realizado com injeção intravenosa de albumina marcada com ^{51}cromo, seguida de detecção fecal por período de 4 dias. Os pacientes com perda proteica intestinal podem eliminar até 30% da dose injetada.[29]

Teste da absorção de carboidratos

Excreção fecal

A dosagem fecal dos carboidratos não representa adequadamente sua má absorção no delgado, posto que parte deles é fermentada em ácidos graxos de cadeia curta pela flora bacteriana. Os ácidos graxos são absorvidos pela mucosa colônica, reduzindo a perda de açúcares pelas fezes.

Dosagem do pH fecal

Um teste indireto da má absorção dos carboidratos é a determinação do pH fecal. Se ele for inferior a 5,5, sugere fermentação colônica de açúcares não absorvidos no delgado.[21]

Gap osmótico

Quando há grande quantidade de carboidratos não fermentados na porção aquosa das fezes, nota-se um *gap osmótico*. O cálculo do *gap osmótico* é feito pela fórmula que multiplica por 2 a soma das concentrações do sódio e potássio (mmol/ℓ), seguido da subtração de 290 mOsm. Valores acima de 50 mOsm sugerem quantidade significativa de solutos não mensurados, tais como açúcares.[21]

Teste de absorção da d-xilose

A d-xilose é um açúcar simples, cuja absorção depende apenas da integridade da parede intestinal. Alteração no resultado do teste de sua absorção indica lesão da mucosa intestinal, podendo ser falseado em pacientes com disfunção renal, desidratação, ascite e retardo no esvaziamento gástrico.[21]

O teste consiste na ingestão de 25 g de d-xilose após jejum de 8 h. A concentração sérica deve ser dosada em jejum, na 1ª e 3ª horas, enquanto a urinária deve ser feita 5 h depois da ingestão. Os valores sanguíneos esperados são 20 mg/dℓ na 1ª hora e 22,5 mg/dℓ na 3ª hora, e a concentração urinária acima de 5 g/5 h.[30] Valores inferiores sugerem má absorção de carboidratos secundária à lesão da mucosa intestinal.

Teste de tolerância às dissacaridases

- **Lactose.** A deficiência de lactase é a principal enzimopatia ligada aos dissacarídios, que acarreta intolerância à lactose. A confirmação diagnóstica é feita pelo teste de sobrecarga oral com lactose. Após dosagem da glicemia basal, administra-se sobrecarga oral de 50 g de lactose e, então, são coletadas amostras aos 15, 30, 60 e 90 min para determinação da glicemia. Quando a elevação da glicemia, em relação à de jejum, é inferior a 20 mg/dℓ, caracteriza-se deficiência de lactase.[21]
- **Sacarose.** O teste é realizado conforme o anterior, e seus resultados interpretados de modo similar.
- **Testes respiratórios.** Os testes respiratórios de hidrogênio também são úteis na abordagem da má absorção dos carboidratos. Substratos como a lactose (25 a 50 gramas) ou sacarose são administrados via oral. Quando não absorvidos no delgado, alcançam o cólon, local em que são degradados produzindo hidrogênio (H_2). O H_2 absorvido é exalado pelos pulmões, elevando sua concentração no ar expirado, aferida em um cromatógrafo de gases a intervalos de 15 a 30 min por 3 h. O teste é simples e de baixo custo. Resultado falso-positivo pode ocorrer em casos de supercrescimento bacteriano. Falso-negativo é possível quando a flora bacteriana não produz hidrogênio (até 18%) ou em pacientes em uso de antibióticos. Assim, em até 25% dos casos, o resultado negativo não exclui o diagnóstico da deficiência enzimática.[6,21,31]

Deficiência de absorção de vitamina B12

Em pacientes com suspeita de má absorção e diarreia, a absorção da vitamina B12 pode ser utilizada como medida da função ileal.

Teste de Schilling

Realizado pela administração simultânea de vitamina B12 radiomarcada, um *bolus* não radiomarcado intramuscular e fator intrínseco exógeno via oral. O *bolus* de vitamina B12 não marcado deverá saturar os receptores endógenos, possibilitando que a vitamina radiomarcada seja absorvida no íleo distal e excretada na urina. Coleta-se urina de 24 h para dosagem do isótopo radioativo. Valores inferiores a 9% da dose administrada sugerem disfunção ileal. O resultado pode ser falseado caso haja insuficiência pancreática exócrina, supercrescimento bacteriano ou insuficiência renal.[21]

Testes da má absorção de sais biliares

Os ácidos biliares são necessários para absorção intestinal de gordura e mais de 90% são reabsorvidos no íleo distal. Sua má absorção, secundária a defeito primário, doença do íleo terminal ou ressecção cirúrgica, leva à diarreia crônica.

Excreção fecal de sais biliares

A dosagem fecal dos ácidos biliares é método de difícil execução, restrito a protocolos de pesquisa. Outro teste utilizado baseia-se na ingestão de bile radiomarcada (^{14}C glicocolato), seguida da dosagem do radioisótopo nas fezes após 48 a 72 h.[21,31]

Ácido homotaurocólico marcado com selênio-75

O teste mais amplamente utilizado para avaliação da má absorção dos ácidos biliares consiste na ingestão de um análogo sintético do ácido biliar taurinocólico. A fração retida pelo organismo é avaliada em gamacâmara 3 a 7 dias após administração oral. Retenção inferior a 50% no 3º dia ou menor que 15% ao 7º dia sugerem má absorção de ácidos biliares.[31] O resultado do exame pode predizer pacientes que terão benefício pelo tratamento com colestiramina.[32]

Teste respiratório com ácido glicocólico [^{14}C]

Inicialmente proposto para avaliação de supercrescimento bacteriano, baseia-se na capacidade das bactérias anaeróbias desconjugarem os sais biliares, liberando a glicina marcada com ^{14}C. Após absorção, é metabolizada em CO_2 marcado, que pode ser medido no ar expirado. A positividade é determinada pela proliferação bacteriana no delgado ou quando o ácido glicocólico é mal absorvido no íleo e alcança o cólon. A sensibilidade e especificidade para má absorção de ácidos biliares não foram determinadas.[6,31]

Avaliação de supercrescimento bacteriano

Existem poucos dados a respeito da prevalência do supercrescimento, sendo mais frequente em pacientes com alteração na motilidade intestinal, em associação a doenças sistêmicas (p. ex., diabetes, esclerodermia), alteração anatômica pós-cirúrgica (gastrectomia, ressecção do íleo terminal) ou estenose do intestino delgado.[31]

O supercrescimento bacteriano está associado à má absorção de nutrientes (gorduras, proteínas, carboidratos e vitaminas) decorrente da proliferação bacteriana intraluminal e agressão ao epitélio intestinal.[31]

Aspirado jejunal

O método ideal para o diagnóstico do supercrescimento bacteriano é a cultura quantitativa por aspirado jejunal, porém tem pouca utilidade na prática clínica.[31] O material deve ser coletado no jejuno proximal, por sonda ou endoscopia, sem que haja contaminação com microrganismos da flora bucal. Mais de 10^5 unidades formadoras de colônias/mℓ são consideradas anormais.

Teste respiratório

- **[^{14}C] Xilose.** Após administração de 1 g de xilose marcada com ^{14}C, é feita a medida do CO_2 no ar expirado (60 min). Em indivíduos sadios, a xilose é inteiramente absorvida no delgado e sofre metabolismo lento no organismo. Na existência de bactérias no delgado, a xilose é fermentada e há liberação do CO_2 marcado, que pode ser medido no ar expirado. Estudos recentes mostram sensibilidade de 58 a 65%.[6,31]
- **[^{14}C] Teste respiratório com ácido glicocólico.** Como já descrito anteriormente, tem baixa sensibilidade e 30 a 40% de falsos-negativos, com pouca aplicabilidade clínica.[6,31]
- **Teste do hidrogênio expirado.** A lactulose é um açúcar não absorvível, fermentado a partir do ceco pela flora bacteriana colônica. Após jejum de 8 h, o paciente deve receber sobrecarga de 10 g de lactulose. O açúcar sofrerá hidrólise na presença de bactérias, levando à formação de hidrogênio (H_2), absorvido pela circulação sanguínea e exalado pelos pulmões. Amostras do ar exalado são coletadas em jejum, ao início do teste, e a intervalos regulares (15, 30, 45, 60, 90 e 120 min) após a ingestão da lactulose.[6,33] O teste é interpretado como positivo para supercrescimento quando ocorrer pico de H_2 superior a 20 ppm, em relação ao jejum, até 60 min após a ingestão da lactulose. A interpretação de positividade como pico duplo superior a 10 ppm aumentou a sensibilidade do teste (62%), porém com baixa especificidade (44%).[6,31] Dentre os fatores que podem influenciar os resultados, estão incluídos uso de antibióticos e laxativos, tabagismo, ingestão de carboidratos e fibras no dia anterior e na data do exame e também diarreia em curso.[6]

Tempo de trânsito intestinal

O tempo de trânsito do intestino delgado pode ser avaliado por teste respiratório ou cintigrafia, sendo denominado tempo de trânsito orocecal.

Teste do hidrogênio expirado

O teste respiratório da lactulose, descrito anteriormente, tem sido utilizado com o propósito de avaliar o tempo de trânsito entérico. A observação das medidas de H_2 no ar expirado identifica a chegada ao ceco quando há elevação da sua taxa, o que determina o tempo de trânsito orocecal.[6,34,35]

Cintigrafia entérica

Após ingestão da refeição marcada com substância radioativa (tecnécio-99m – fase sólida e 111-In-DTPA – fase líquida), a posição dos radioisótopos é determinada na gamacâmara a intervalos de 30 min, iniciados 2 h após sua administração. As imagens são avaliadas por cerca de 360 min ou até o isótopo percorrer todo o abdome e ser coletado em região bem definida, correspondente ao íleo terminal, determinando-se, então, o tempo de trânsito intestinal.[9]

Cintigrafia colônica

A avaliação do trânsito colônico é continuação do exame anterior, e as imagens devem ser registradas 24, 48 e até 72 h após a ingestão dos isótopos. Marcador de cobalto é colocado na posição do íleo terminal como parâmetro anatômico.[9]

Trânsito colônico

O teste consiste na ingestão de cápsulas que se desintegram no estômago com 20 marcadores radiopacos. A posição dos marcadores é verificada por radiografia simples de abdome realizada 5 dias após a ingestão. A retenção de quatro ou mais marcadores após este período indica retardo no trânsito colônico. É um método de baixo custo e fácil execução.[36]

Ânus

Defecograma

Avalia a anatomia do canal anal, o ângulo anorretal, a ocorrência de anomalias estruturais (prolapso ou retocele), dinâmica do esvaziamento anorretal e o desempenho do assoalho pélvico.

Manometria anorretal

Manometria anorretal pode ser útil em pacientes com constipação intestinal ou incontinência fecal e ser realizada em conjunto com outros testes da função anorretal (p. ex., defecografia e eletromiografia do assoalho pélvico).

Possibilita realizar a medida das pressões do esfíncter anal (interno e externo), da complacência retal e do reflexo inibitório anorretal. O teste é realizado por cateteres de perfusão, com baixo fluxo (até 3 mℓ/min) e diâmetro de 5 mm ou menos. As medidas devem ser feitas a partir do reto em direção ao ânus. Os valores de normalidade estão relacionados com o sexo e a idade.[37]

A manometria pode confirmar o diagnóstico da incontinência fecal, identificando a perda do tônus esfincteriano.[37] Estes pacientes, em geral, apresentam pressão esfincteriana reduzida no repouso e durante a contração voluntária, além de ausência de contração do esfíncter externo no decorrer da distensão.[10]

A manometria é capaz de identificar também a causa da constipação intestinal em alguns pacientes. Contudo, a fisiologia da defecação e a correlação entre os achados manométricos e outras medidas objetivas da função anorretal não são completamente compreendidas. Geralmente, a manometria anorretal pode ser útil naqueles pacientes nos quais se suspeita de causas não mecânicas para constipação intestinal.[10,37]

Reflexo inibitório anorretal

Em condições normais, a distensão do reto leva ao relaxamento do esfíncter anal interno. Tal reflexo pode ser desencadeado pela insuflação de um balão, seguida do registro da pressão esfincteriana. O reflexo indica integridade do plexo mioentérico, ausente nas neuropatias viscerais ou doença de Hirschsprung. Em adultos com megacólon, o

resultado deve ser interpretado com maior cautela, pois um grande volume precisa ser insuflado para desencadear o reflexo.[37]

Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia pode ser realizada por meio de eletrodos externos posicionados na região perianal ou eletrodos internos. Os eletrodos anais longitudinais são os mais confiáveis, capazes de registrar a atividade do esfíncter anal externo e do músculo puborretal.[37] O exame consegue diferenciar o dano neurológico do muscular, além de localizar e avaliar a gravidade da lesão neurológica, porém tem seu uso restrito na prática clínica.[38]

Endoscopia Digestiva | Diagnóstica e Terapêutica

Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri, Paulo Sakai, Tomazo Antonio Prince Franzini, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, Everson Luiz Almeida Artifon, Dalton Marques Chaves, Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Fauze Maluf Filho, Flávio Coelho Ferreira e Carlos Kiyoshi Furuya Junior

Introdução

Os elementos essenciais para diagnóstico são: indicação precisa para realização do exame; preparo adequado do paciente; ambiente apropriado; materiais específicos para a realização de exames terapêuticos; estrutura de suporte para complicações anestésicas e endoscópicas e profissionais bem treinados.

A endoscopia digestiva alta tem importante função no diagnóstico, rastreamento, seguimento e tratamento de doenças do aparelho digestivo. O grande avanço técnico dos endoscópios e a ampla melhora no treinamento dos especialistas contribuem para a crescente difusão da endoscopia digestiva em todo mundo, pois trata-se de técnica de acurácia diagnóstica e eficiência terapêutica, confortável para o paciente e com baixos índices de morbimortalidade.

Sabendo que o trato gastrintestinal (TGI) tem peculiaridades anatômicas, diferentes endoscópios foram desenvolvidos, possibilitando que o TGI seja avaliado em sua totalidade. Cada método tem suas vantagens e limitações, e conhecê-las ajuda o especialista a ofertar ao paciente o melhor custo-benefício.

Neste capítulo, serão abordados os aspectos endoscópicos das principais afecções do aparelho digestivo.

Indicações da endoscopia digestiva alta

Por tratar-se de método cômodo e de fácil acesso, muitas solicitações de exames endoscópicos do TGI podem ser questionadas, elevando o custo e a eficiência do método, de tal modo que se criou, entre as sociedades de endoscopia digestiva, um consenso com as principais indicações do exame:

- Sintomas abdominais altos, persistentes mesmo após tratamento clínico
- Sintomas abdominais altos, associados a outros sinais ou sintomas ou sugestivos de doenças orgânicas ou em pacientes acima de 45 anos de idade
- Sintomas de refluxo esofágico persistentes ou recorrentes apesar do tratamento clínico
- Disfagia ou odinofagia
- Vômitos sem causa definida
- Outras doenças em que as afecções do trato digestivo alto possam modificar a conduta
- Seguimento do esôfago de Barrett (EB) ou da polipose adenomatosa familiar
- Confirmação diagnóstica de lesões visualizadas por métodos radiológicos
- Hemorragia digestiva ativa ou recente
- Pacientes com sangramento oculto ou anemia ferropriva que sugira origem do trato digestivo alto ou com colonoscopia negativa
- Obtenção de amostra de tecidos ou de fluidos

- Para diagnóstico ou tratamento de varizes esofágicas em pacientes suspeitos de hipertensão portal
- Avaliação pós-ingestão de cáusticos
- Procedimentos terapêuticos: tratamento da hemorragia digestiva, profilaxia de sangramento varicoso, remoção de corpos estranhos, ressecção de pólipos, passagem de sonda nasogástrica, gastrostomia endoscópica, dilatação de estenoses benignas, tratamento da acalasia, passagem de próteses nas estenoses malignas e ressecção de neoplasias precoces.

Esôfago

Doença do refluxo gastresofágico

Sabe-se que, mesmo sendo a endoscopia digestiva alta o primeiro exame solicitado na investigação de paciente com suspeita de doença do refluxo gastresofágico (DRGE), a esofagoscopia poderá ser normal em até 20 a 40% dos pacientes comprovadamente portadores de refluxo patológico.[1]

Em 1994, em Los Angeles, durante o Congresso Mundial de Gastrenterologia, definiu-se que os achados endoscópicos considerados característicos da DRGE, os quais, portanto, devem ser valorizados, são os diferentes graus de solução de continuidade da mucosa (*mucosal break*), expressados por erosões lineares, localizadas a partir da junção escamocolunar.

Esofagite por refluxo

Há diversas classificações da esofagite por refluxo, parecendo ser das mais reprodutíveis a de Los Angeles.[2] No grau A, há erosões menores de 5 mm; no grau B, erosões maiores de 5 mm; no grau C, as erosões confluem, porém envolvem menos de 75% da circunferência do órgão; no grau D, as erosões confluem e envolvem mais de 75% da circunferência do órgão (Figura 64.1). As formas complicadas da esofagite por refluxo, não incluídas na classificação de Los Angeles, são descritas à parte: estenose, metaplasia colunar do esôfago distal (esôfago de Barrett) e hemorragia.

Esôfago de Barrett

A definição de EB compreende a substituição do epitélio escamoso esofágico por epitélio colunar metaplásico, decorrente da ação péptica local. O epitélio do tipo gástrico intestinalizado ou especializado, também conhecido como metaplasia intestinal, é o principal substrato histopatológico do EB.[3]

Macroscopicamente, caracteriza-se o EB por área de mucosa avermelhada (classicamente, "róseo salmão"), de superfície aveludada ou rugosa junto à transição esofagogástrica, que pode acometer o esôfago distal circunferencialmente ou sob a forma de digitações em "dedo de luva", estando ambas, muitas vezes, associadas. Quanto à extensão, o EB é denominado curto quando extende-se por até 3 cm e longo se é superior a esta extensão.

O EB é uma complicação que ocorre em cerca de 10% dos pacientes com DRGE. Anualmente, cerca de 1 paciente em uma coorte de 200 portadores de EB é diagnosticado com adenocarcinoma. Acredita-se que o adenocarcinoma seja o último passo de uma fase evolutiva, que envolve neoplasia intraepitelial (displasia) de baixo grau e neoplasia intraepitelial de alto grau. A endoscopia tem o poder de identificar e direcionar biopsias em áreas suspeitas, pelo uso de corantes ou ácido acético, ou ainda pela utlização de endoscópios especiais com magnificação de imagem e filtros ópticos (NBI, do inglês *narrow band imaging*). Recomenda-se vigilância endoscópica para o câncer nos pacientes masculinos, brancos, com EB longo, obesos e com sintoma de pirose de longa duração.[4] O intervalo será determinado graças à detecção de displasia nas amostras obtidas:

- Sem displasia, controle em 3 anos
- Displasia de baixo grau, confirmar em 6 meses e, depois, anualmente
- Displasia de alto grau, confirmar com outro patologista. Tratar clinicamente o refluxo, repetir as biopsias após o tratamento de 3 meses. Se persistir o diagnóstico de displasia de alto grau, indica-se o tratamento cirúrgico ou endoscópico.[5]

O tratamento endoscópico do EB está indicado nos casos em que há displasia ou adenocarcinoma precoce,

limitado à mucosa, e pode ser dividido em duas categorias: métodos de ressecção, representado pelas técnicas de mucosectomia (Figura 64.2) e dissecção submucosa, e métodos de ablação por energia térmica, como o plasma de argônio, e, recentemente, por radiofrequência. É interessante lembrar que, mantido o ambiente em pH não ácido, ocorre reepitelização com epitélio escamoso na área metaplásica ou com displasia de grau leve que sofreu ablação. Nas displasias de alto grau ou no carcinoma precoce, há indicação de mucosectomia do local afetado e complementação com ablação com radiofrequência da área remanescente do EB.[6] Se a radiofrequência não estiver disponível, recomenda-se controle endoscópico periódico da área remanescente a cada 3 a 6 meses, devido à possibilidade de carcinoma metacrônico em até 15% dos casos, sendo possível, então, nova abordagem endoscópica.

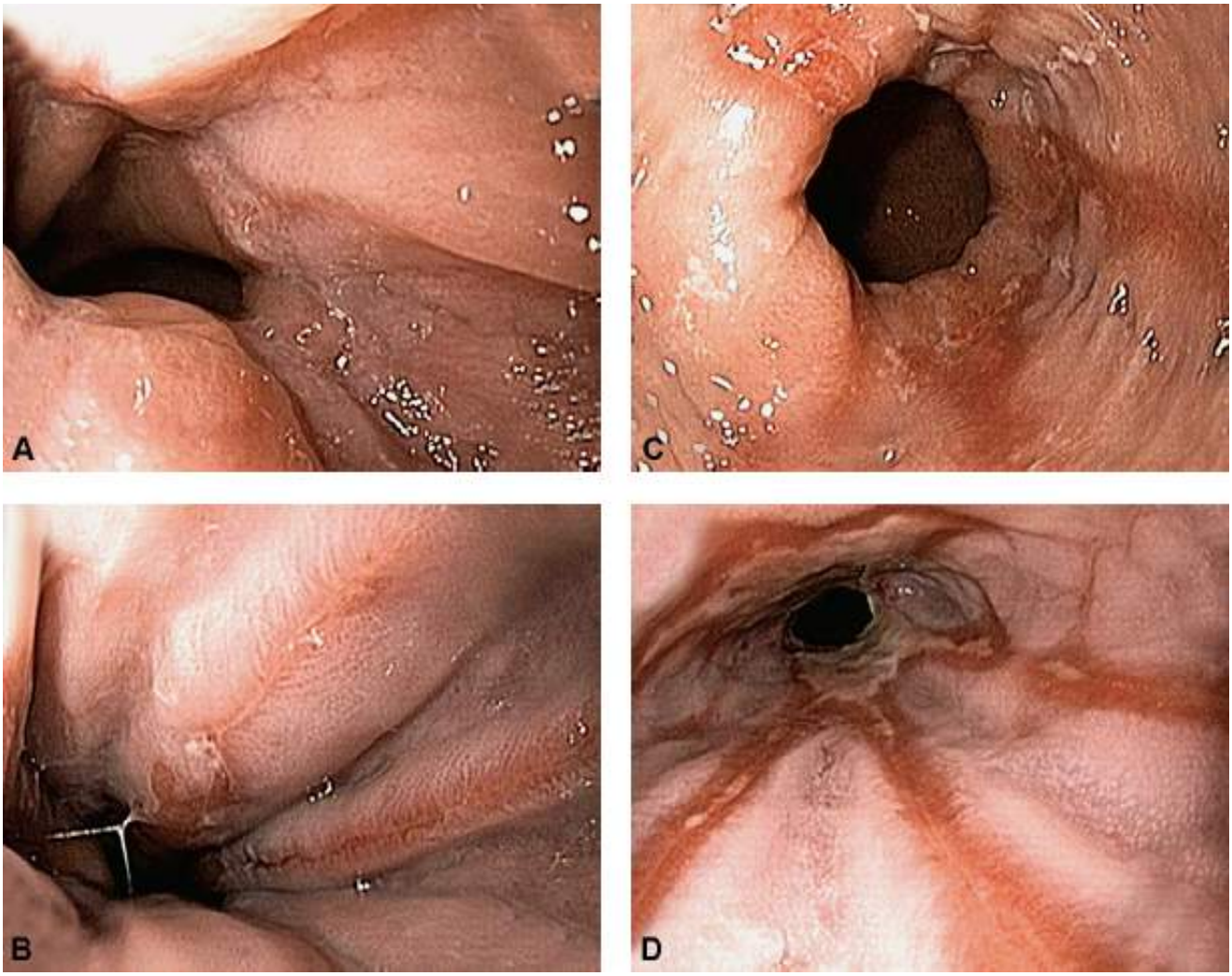

Figura 64.1 Classificação de Los Angeles da esofagite de refluxo.

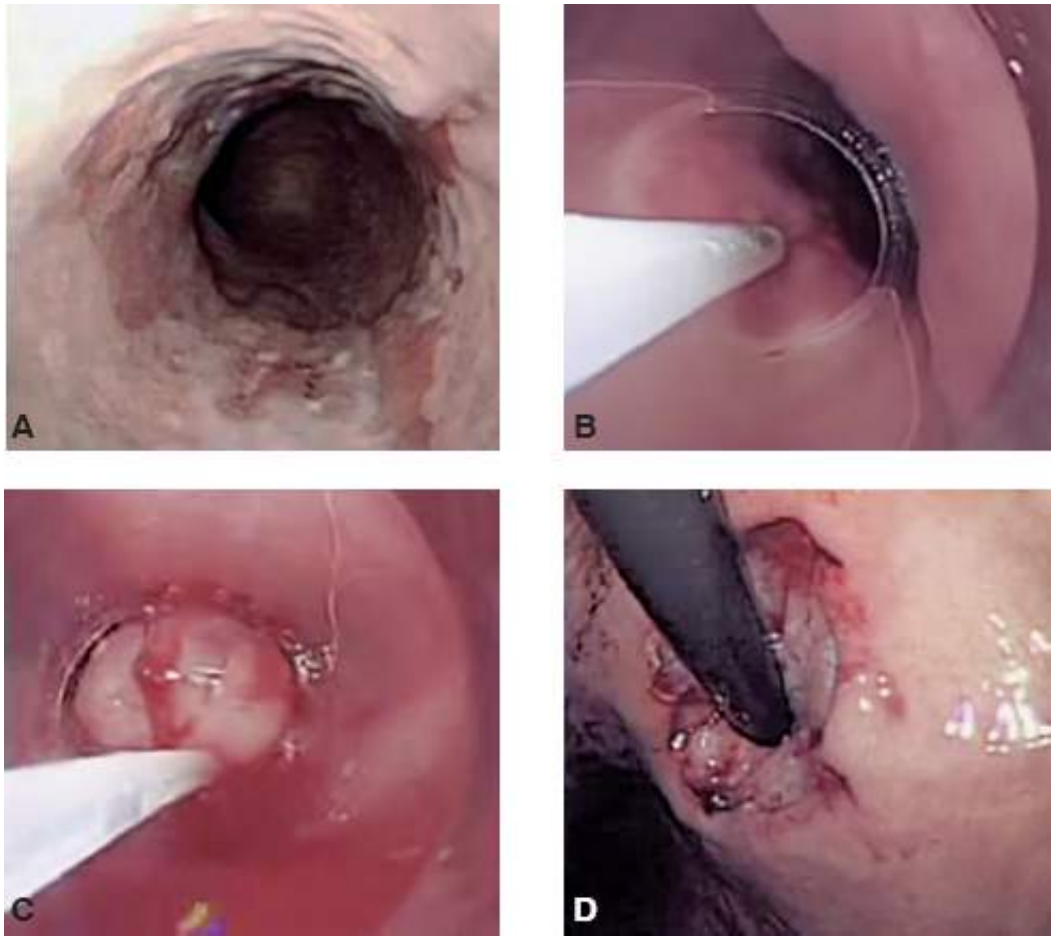

Figura 64.2 Sequência da mucosectomia do esôfago de Barrett pela técnica do uso de CAP e aspecto final após procedimento.

Esofagite eosinofílica

A esofagite eosinofílica é uma doença inflamatória, de provável origem alérgica, caracterizada por intensa infiltração eosinofílica da mucosa esofágica, podendo acometer crianças e adultos. As queixas mais frequentes são disfagia, pirose, dor e desconforto retroesternal, *globus* e eructações. Na fase mais intensa da doença, as queixas de disfagia e impactação alimentar são mais comuns.

O aspecto endoscópico da esofagite eosinofílica pode variar desde um espessamento da mucosa com apagamento da trama vascular subepitelial e aspecto granular fino na superfície, como também com sulcos em forma de fissuras longitudinais e circulares (traqueiforme) e, por vezes, pontilhados esbranquiçados exsudativos correspondentes a microabscessos eosinofílicos; ondulações mucosas grosseiras podem ainda ocupar as porções distais (Figura 64.3). A cronicidade da condição é capaz de levar a retrações anulares e subestenose esofágica.

O diagnóstico é histopatológico, demonstrando, nas biopsias, infiltração eosinofílica intensa na mucosa esofágica. A eosinofilia sérica pode ocorrer em 5 a 50% dos adultos, geralmente em baixas taxas e não excedendo 1.500 eosinófilos. Testes alérgicos dematológicos podem ajudar no diagnóstico se positivos, porém, na prática, têm apenas valor na orientação dietética. Segundo o Consenso da American Gastroenterological Association de 2006,[7] o diagnóstico de esofagite eosinofílica baseia-se nos seguintes critérios: sintomas de disfunção esofágica, infiltração de mais de 15 eosinófilos por campo de grande aumento e exclusão de outras condições que causem eosinofilia esofágica, como doença do refluxo gastresofágico, neoplasias, colagenose, gastrenterite eosinofílica e parasitose.

O tratamento da esofagite eosinofílica objetiva aliviar, prevenir impactações alimentares e evitar sequelas, como retrações cicatriciais com consequente estenose. As medicações utilizadas incluem corticoides tópicos ou sistêmicos, antagonistas de leucotrienos, imunomoduladores e inibidores de bomba protônica para casos que apresentem sintomas de refluxo gastresofágico, além de restrições alimentares conforme teste alérgico. As dilatações esofágicas podem ser efetuadas; entretanto, sempre que possível, deve-se tentar tratamento medicamentoso prévio. Dado o alto risco de perfuração, não se recomenda o uso de balões dilatadores de mais de 20 mm de diâmetro.

Figura 64.3 Aspecto endoscópico da esofagite eosinofílica.

Câncer precoce do esôfago

A denominação "câncer superficial de esôfago" é usada para os tumores que invadem a mucosa ou a submucosa, independentemente da existência ou não de metástases linfonodais, caracterizando sua superficialidade. Entretanto, somente as lesões superficiais sem metástase linfonodal são consideradas precoces. Essa distinção faz-se necessária devido à diferença na sobrevida relacionada com metástases linfonodais. Os pacientes com câncer superficial sem metástases, tratados cirurgicamente, têm sobrevida acima de 5 anos de 75 a 88%, enquanto para os que apresentam metástases linfonodais, a sobrevida ao final de 5 anos é de 40 a 55%.[8]

A endoscopia com cromoscopia por lugol é o método de melhor acurácia para o diagnóstico da neoplasia precoce de esôfago. As células displásicas, por conterem menor concentração de glicogênio, não se coram com lugol, o que facilita a identificação das mesmas. A coloração com lugol deve ser empregada de rotina no grupo de risco para carcinoma epidermoide: abuso de álcool e tabaco, carcinoma de cabeça e pescoço, esofagite por ingestão de corrosivo, megaesôfago e tilose. Em locais em que há disponibilidades, o uso de cromoscopia óptica por meio do NBI complementa ou até mesmo substitui o uso do lugol, contribuindo ainda mais para a pesquisa na busca de lesões precoces.

A ocorrência de metástase ganglionar está intimamente relacionada com o grau de invasão na parede do órgão. Para o esôfago, lesões restritas à camada epitelial e à lâmina própria não cursam com metástase ganglionar, porém, à medida que a lesão ultrapassa essas camadas, pode ocorrer a incidência de metástase.

Com base na incidência de metástase ganglionar e de recidiva local, existe a possibilidade do tratamento endoscópico das lesões precoces de esôfago, restritas à camada mucosa pelas técnicas de mucosectomia ou dissecção submucosa (Figura 64.4).

Estômago

Gastrite

A gastrite caracteriza-se pela lesão celular e pelo processo regenerativo, associado a infiltrado de células inflamatórias, como neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e eosinófilos, em proporção variável, na mucosa gástrica, de evolução aguda ou crônica. Geralmente, a gastrite aguda resulta da ingesta de substâncias, como ácido acetilsalicílico (AAS), outros anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), álcool e agentes tóxicos, de infecção aguda pelo *Helicobacter pylori* e de algumas situações especiais, como em vigência de estresse e septicemia. Já a gastrite crônica é quase sempre relacionada com a infecção pelo *H. pylori*.

É importante ressaltar que gastrite e dispepsia não são sinônimos. Trata-se de entidade histológica bem definida, que normalmente evolui sem produzir sintomas importantes, enquanto a dispepsia é uma entidade clínica, na qual não se encontra um marcador biológico definido.

Em 1990, durante o 9º Congresso Mundial de Gastrenterologia em Sydney, foram estabelecidas regras para a classificação e a graduação das gastrites. Criou-se, então, o Sistema Sydney,[9] que baseia-se na avaliação de duas classificações interligadas das gastrites, sendo uma endoscópica e outra histológica, levando em consideração os

aspectos morfológicos, topográficos e etiológicos. Seu principal mérito é de ser descritivo, facilitando e homogeneizando a comunicação entre os profissionais envolvidos. Assim, o diagnóstico endoscópico deve estar de acordo com os termos descritivos convencionados: edema, enantema, áreas de hemorragia subepitelial, friabilidade, exsudato, erosão plana, erosão elevada, nodularidade, hiperplasia de pregas mucosas, atrofia das pregas mucosas e padrão vascular visível. Com relação à topografia, destaca-se o segmento gástrico acometido e, quando duas regiões são afetadas, por exemplo, o corpo e o antro denomina-se pangastrite. A intensidade dessas alterações pode ser graduada em leve, moderada e intensa.

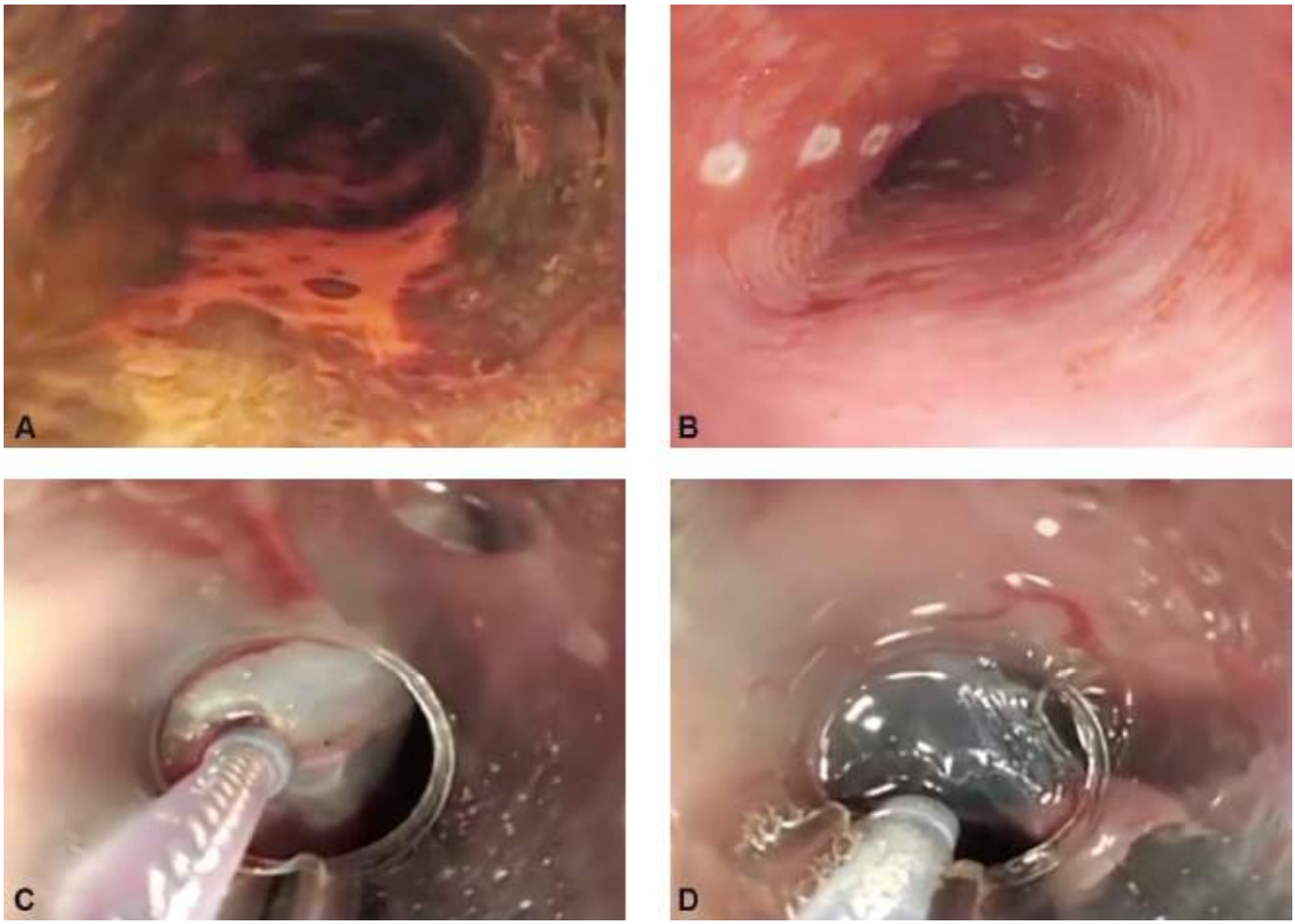

Figura 64.4 Sequência da ressecção endoscópica do câncer precoce de esôfago pela técnica de dissecção submucosa.

Câncer precoce do estômago

De acordo com a definição da Sociedade Japonesa de Pesquisa do Câncer Gástrico, de 1962, "câncer gástrico precoce é aquele cuja invasão está limitada à mucosa ou submucosa, independentemente da existência ou não de metástases nos linfonodos".[10] O termo "precoce" não faz alusão ao tamanho ou à gênese do câncer, mas ao câncer gástrico potencialmente curável. Estudos mais detalhados demonstram, contudo, que, na fase precoce, os indivíduos podem apresentar sintomas dispéticos, pirose ou emagrecimento. Portanto, o exame endoscópico deve ser indicado mesmo em indivíduos jovens com esses sintomas.

O câncer gástrico precoce, habitualmente, não apresenta apenas as conformações polipoide ou ulcerada. São lesões muitas vezes difíceis de serem diferenciadas com erosões pépticas, trauma ou atrofia focal da mucosa, caracterizadas por mínimas irregularidades ou alterações de coloração na superfície. Nestes casos. o uso de cromoscopia associada ou não à magnificação de imagem pode ser crucial para o diagnóstico.

A classificação dessas lesões é preconizada pela Sociedade Japonesa de Pesquisa do Câncer Gástrico:

- Tipo I: lesão elevada, polipoide séssil
- Tipo IIa: lesão plana levemente elevada
- Tipo IIb: lesão plana, caracterizada por alteração da cor ou irregularidade da superfície

- Tipo IIc: lesão levemente deprimida
- Tipo III: lesão escavada.

A constatação de que lesões limitadas à mucosa apresentam baixa incidência de metástases linfonodais abriu caminho ao tratamento local do câncer, e, como alternativa ao tratamento cirúrgico, pode-se aplicar o tratamento endoscópico. A taxa de sobrevida de 5 anos após o tratamento endoscópico varia de 95 a 100%, com índice de recorrência de 3 a 7%, semelhante ao obtido por tratamento cirúrgico. Evidentemente, existem critérios bem definidos para tal procedimento:

- Aspecto macroscópico: lesão plana tipo IIa ou IIb, com tamanho até 2,0 cm, e lesão plana deprimida tipo IIc, contendo até 1,0 cm de diâmetro
- Aspecto microscópico: adenocarcinoma bem diferenciado e restrito à mucosa.

A indicação atual é para ressecção em bloco, em uma única peça, pela dissecção submucosa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) com o uso de acessórios específicos (Figura 64.5). Por meio dessa técnica, tornou-se possível ampliar a ressecção a lesões maiores que 2,0 cm de diâmetro desde que as mesmas estejam limitadas à camada mucosa. Considera-se curados com o tratamento endoscópico aqueles pacientes com lesões intramucosas com margens laterais livres e que a invasão da camada submucosa indicar necessidade de ressecção cirúrgica complementar com esvaziamento ganglionar.

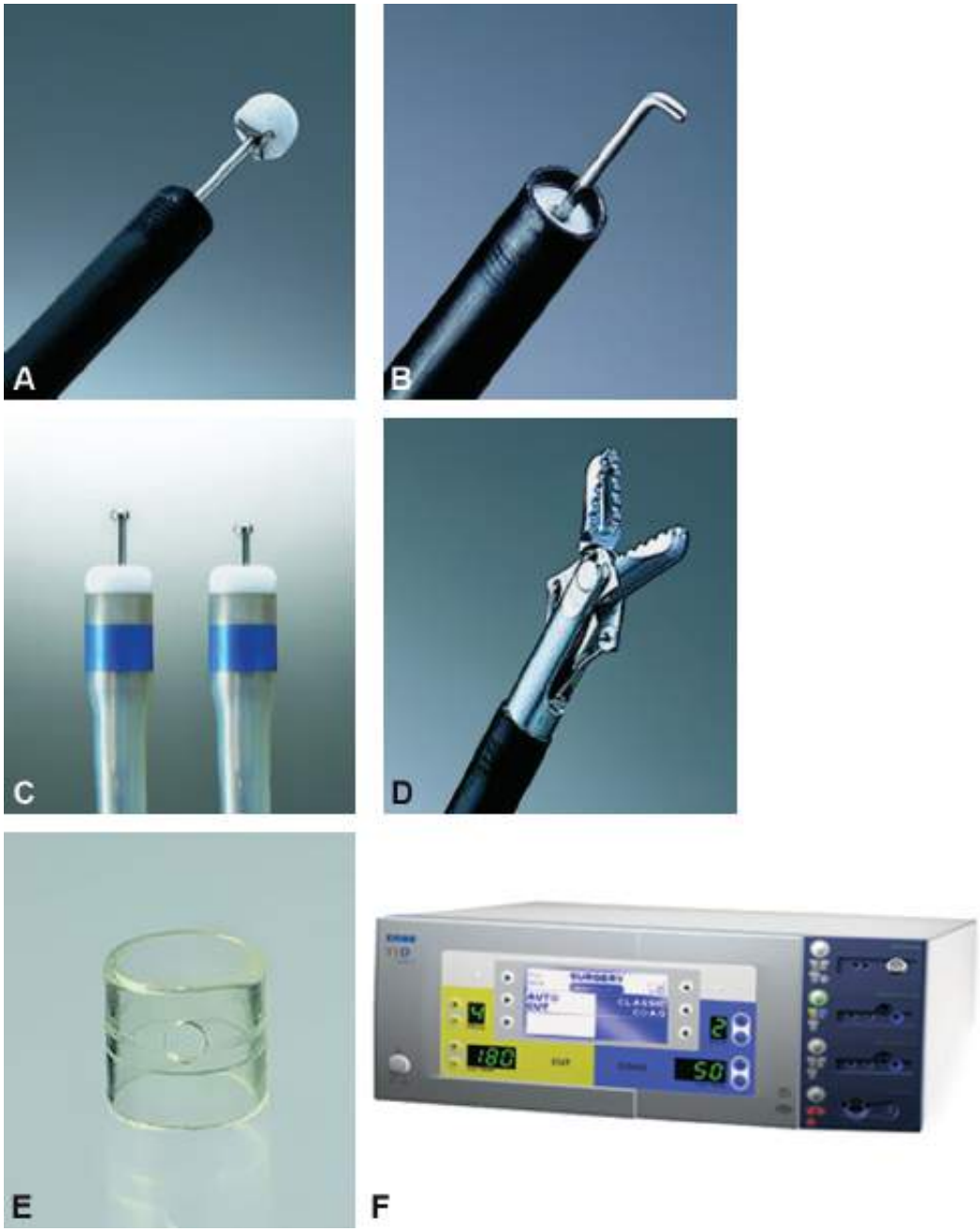

Figura 64.5 Acessórios utilizados na ressecção endoscópica pela técnica de dissecção submucosa.

Tumor carcinoide

Tumor carcinoide é a neoplasia neuroendócrina diferenciada mais comum do trato digestório, que acomete principalmente pacientes com idade entre 50 e 70 anos. Sua denominação tem origem na morfologia específica e no comportamento biológico menos agressivo quando comparado ao adenocarcinoma. A síndrome carcinoide, caracterizada por *flush* cutâneo, broncospasmo, taquicardia e diarreia, mediada pela serotonina, é infrequente, e ocorre em cerca de 10% dos pacientes que apresentam lesões localizadas no intestino delgado, sendo rara e incomum sua prevalência em carcinoides gástricos.

São três os tipos de carcinoides gástricos:

- Tipo I: correspondem a 70% de todos os carcinoides gástricos. Os pacientes apresentam gastrite atrófica (p. ex., anemia perniciosa) do estômago proximal, com redução da produção de ácido, e hipergastrinemia compensatória. Os níveis elevados de gastrina estimulam a proliferação de células neuroendócrinas na lâmina própria da mucosa gástrica, dando origem, em geral, a vários carcinoides, menores de 10 mm
- Tipo II: associados a pacientes portadores da síndrome de Zollinger-Ellison ou neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Correspondem a menos de 5% de todos os carcinoides gástricos e, biologicamente, comportam-se de modo semelhante àqueles do tipo I
- Tipo III: também chamados esporádicos, pois não há anemia perniciosa ou tumores produtores de gastrina. Correspondem a aproximadamente 25% dos carcinoides gástricos. Têm comportamento mais agressivo, e pode haver metástases locais ou hepáticas em até 60% dos pacientes. Logo, o tratamento cirúrgico é o recomendado.

As lesões do tipo I ou II, de até 10 mm, em que não há invasão muscular própria, podem ser tratadas por ressecção endoscópica. As lesões entre 10 e 20 mm, desde que de grau leve, sem invasão angiolinfática, com reduzido número de mitoses e baixo índice de proliferação, podem também ser tratadas da mesma maneira, embora a opção que oferece maior segurança deve ser a enucleação cirúrgico-endoscópica.

Tumores estromais

Tumores estromais, ou mesenquimais, que acometem o TGI, são diagnosticados como lesões subepiteliais, cuja etiologia pode ser dividida em dois grupos. O grupo mais comum consiste nas neoplasias denominadas GIST (*gastrointestinal stromal tumor*), que acometem com mais frequência o estômago e o intestino delgado proximal, podendo afetar qualquer segmento do trato digestivo, inclusive o epíplon, o mesentério e o peritônio. O grupo menos comum compreende os tumores originários de tecidos conectivos, tais como os lipomas, lipossarcomas, liomiomas, liomiossarcomas, schwannomas, tumores desmoides e neoplasias da bainha neural periférica.

Os pacientes sintomáticos ou portadores de tumores maiores de 5,0 cm cursam com maior incidência de malignidade. Apresentam baixo risco de malignidade as lesões menores de 2,0 cm, em especial as inferiores a 1,0 cm.

A ecoendoscopia possibilita definir com precisão a camada de origem da lesão, avaliar a relação dela com estruturas e vasos, diagnosticar sinais de malignidade, além de determinar o tipo do tumor baseado na imagem e em estudos citológicos pela punção ecoguiada.

Para o GIST maior de 2,0 cm de diâmetro, é recomendada a ressecção cirúrgica, já que este apresenta maior risco de malignidade. Esta ressecção poderá ser minimamente invasiva, pela combinação entre a laparoscopia e a endoscopia intraoperatória. As lesões menores que 2,0 cm, entretanto, têm sua história natural desconhecida quanto ao grau de crescimento e malignização. Recomenda-se, então, para lesões pequenas, o seguimento endoscópico e, empiricamente, aconselha-se uma nova endoscopia entre 1 e 2 anos, sendo indicada nova ecoendoscopia para as lesões que vierem a apresentar algum grau de crescimento.

A ressecção endoscópica do GIST não é recomendada, já que há risco de ressecção incompleta e perfuração da parede gástrica com possibilidade de disseminação da doença. Logo, a ressecção cirúrgica combinada passa a ser o tratamento de escolha, especialmente para os casos potencialmente ressecáveis.

Enteroscopia

É sabido que a endoscopia digestiva alta alcança até a 2ª ou a 3ª porções duodenais, e o íleo terminal pode ser

percorrido por até 30 cm, aproximadamente, pela colonoscopia. O restante do intestino delgado, que até alguns anos não era passível de avaliação endoscópica (a não ser por técnicas intraoperatórias), hoje pode ser examinado pela enteroscopia.

Os equipamentos utilizados atualmente para investigação de lesões no intestino delgado são a cápsula endoscópica (CE), os enteroscópios de duplo balão e de balão único, além do *overtube* espiral.

Cápsula endoscópica

Por tratar-se de método endoscópico não invasivo, a CE tem grande impacto na avaliação dos pacientes com sangramento gastrintestinal obscuro. Dispõe de indicação precisa, como *screening* de anemia em forma de espoliação crônica. Apresenta, no entanto, limitações, como a dificuldade de localização precisa das lesões e a impossibilidade de realizar biopsias e procedimentos terapêuticos. Além destas limitações, a CE é também contraindicada em pacientes com quadro clínico obstrutivo. Um erro comum a ser evitado na prática clínica diária é a indicação da CE em vigência de sangramento gastrintestinal ativo volumoso, já que o exame pouco irá contribuir para o diagnóstico e não oferece possibilidade de tratamento.

Enteroscopia com balão

A técnica de enteroscopia de duplo balão (EDB), também conhecida por *push-and-pull enteroscopy*, baseia-se na técnica da retificação das alças do intestino delgado, encurtando-se o trajeto a ser examinado. Tal método possibilita a visualização de todo o intestino delgado, podendo o aparelho ser introduzido tanto por via oral quanto anal, o que torna possível ainda a realização de biopsias e procedimentos terapêuticos (Figura 64.6).[11]

Na enteroscopia de balão único (EUB), não há balão acoplado ao endoscópio e somente o *overtube* contém balão.

Tanto a EDB quanto a EUB são procedimentos relativamente demorados e geralmente realizados por dois endoscopistas. É considerado um método endoscópico diagnóstico e principalmente terapêutico, que deveria fazer parte dos grandes centros de referência nos dias atuais.

Figura 64.6 Enteroscópio de duplo balão com *overtube*.

Enteroscopia espiral

Mais recentemente, foi desenvolvida a enteroscopia espiral (EE), método que difere da enteroscopia por balão, devido à maneira pela qual o endoscópio progride pelo lúmen intestinal. A progressão do aparelho dá-se pelo movimento de rotação em sentido horário, e sua retirada ocorre por movimento de rotação em sentido anti-horário. Alguns trabalhos sugerem que a EE possibilita a avaliação do intestino delgado em um tempo menor quando comparada à EDB e a EUB, além de alcançar taxas de enteroscopia total maiores que na enteroscopia com balão.[12]

Indicações

As indicações mais frequentes da enteroscopia são sangramento gastrintestinal obscuro, doença inflamatória intestinal (DII), diarreia crônica, poliposes, tumores, controle de anormalidades radiológicas diagnosticadas no intestino delgado e dor abdominal. Está indicada após cápsula endoscópica para complementação diagnóstica (biopsias) ou tratamento das lesões hemorrágicas por meio de coagulação com plasma de argônio ou injeção de agentes esclerosantes; para o diagnóstico e o tratamento de estenoses; para o acesso endoscópico em pacientes com anatomia pós-operatória, incluindo colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) após Billroth II ou Y de Roux e acesso à árvore biliar e estômago excluso depois de cirurgia bariátrica.

Deve-se lembrar de que, em 5% dos casos de sangramento gastrintestinal, não se identifica o foco da hemorragia após endoscopia digestiva alta e colonoscopia, definindo-se, assim, o sangramento gastrintestinal obscuro (SGIO), que pode ser:

- Evidente, quando visível pela melena e hematoquezia
- Oculto, quando há anemia ferropriva e/ou sangue oculto nas fezes.

Nos pacientes com sangramento do TGI médio que apresentem baixa probabilidade terapêutica, a CE apresenta-se como um bom método de rastreamento, devendo ser usada inicialmente. Em contrapartida, naqueles pacientes com sangramento ativo, a enteroscopia tem de ser considerada como modalidade endoscópica de escolha. A cápsula endoscópica deve ser indicada na ausência de estenose intestinal e no sangramento evidente, como primeiro método diagnóstico, apresentando, nestes casos, grande impacto no diagnóstico do SGIO.

É importante ressaltar ainda que a frequência de lesões fora do intestino delgado e ao alcance da EDA e de colonoscopia em pacientes encaminhados para enteroscopia é alta (aproximadamente 24%), devendo-se, assim, sempre repetir tais exames antes da enteroscopia.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

O progresso nos métodos de diagnóstico, como US, cintigrafia hepática, TC helicoidal e colangioressonância magnética, tem reduzido as indicações da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia transparietal (CTP) com finalidade puramente diagnóstica. Os consensos recentes normatizam que a endoscopia bileopancreática deve ser indicada com finalidade terapêutica.

Indicações

Aproximadamente 80% das indicações da CPRE nos dias atuais objetivam o diagnóstico e a realização, no mesmo momento, de um ou mais procedimentos terapêuticos. Por outro lado, tem-se observado que a CPRE é capaz de alterar ou acrescentar diagnósticos em até 30% dos pacientes já previamente analisados com exames laboratoriais, US e TC abdominal, segundo estudos multicêntricos.

A principal indicação da CPRE continua sendo ao paciente portador de icterícia obstrutiva em que as imagens da US, TC ou RM demonstram dilatação dos ductos biliares. Na maioria das vezes, algum procedimento terapêutico deverá ser realizado, como a retirada de um ou mais cálculos no colédoco e descompressão do segmento obstruído (Figura 64.7). As biopsias intraductais e a citologia esfoliativa são importantes no diagnóstico definitivo de infiltrações neoplásicas obstrutivas, e esses materiais, em um futuro breve, poderão ser extremamente úteis na determinação dos genótipos dos tumores.

A localização de fístula biliar pós-cirúrgica ou pós-traumática, tal como a determinação de sua gravidade pelo

volume do contraste extravasado é facilmente obtida pela CPRE, tendo ainda a CPRE importante função em seu tratamento. Nas fístulas de pequeno débito (como as que geralmente ocorrem no coto cístico ou leito vesicular pós-colecistectomia), a papilotomia com a secção do esfíncter pode ser suficiente para seu fechamento espontâneo. Entretanto, nas fístulas de grande débito, a drenagem biliar interna com colocação de endoprótese faz-se necessária.

A CPRE apresenta ainda precisa indicação na eliminação da causa da pancreatite aguda biliar, ou seja, papilotomia e retirada do cálculo impactado na papila. Muitas vezes, a pancreatite aguda biliar é de leve intensidade e com eliminação espontânea do cálculo. No entanto, a CPRE é indicada no diagnóstico e na remoção de outros cálculos, com o intuito de prevenir-se a recidiva da pancreatite aguda. Na pancreatite aguda considerada grave, principalmente, há indicação da intervenção endoscópica precoce.[13]

Após transplante hepático, 10 a 15% dos pacientes evoluem com algum tipo de complicação no trato biliar, sendo as mais comuns: estenose da anastomose coledociana, fístula biliar, hemobilia relacionada com o tubo em T, disfunção do esfíncter de Oddi e estenose isquêmica da via biliar intra-hepática. A CPRE tem função importante no diagnóstico e tratamento destas condições.

Especificamente no tratamento da estenose biliar pós-cicatricial, a CPRE apresenta-se capaz de manter recanalização sustentada e evita operações em condições inadequadas do estado geral do paciente.[14]

Na obstrução biliar maligna com doença em fase avançada, o tratamento cirúrgico é impossibilitado pela irressecabilidade, e novamente o tratamento endoscópico paliativo por meio da colocação de prótese biliar plástica ou metálica autoexpansível é o método de escolha (Figura 64.8).

Ecoendoscopia

A ecoendoscopia, conhecida também como US endoscópica, é método de imagem que acopla a visão endoscópica com a ecografia de alta frequência.

Com o surgimento dos transdutores lineares, ante os já existentes radiais, tornou-se possível realizar punção guiada por ecoendoscopia, uma vez que se controla a posição da agulha em tempo real. Desse modo, é rotineira a realização dessas punções para estabelecer o diagnóstico histopatológico de massas mediastinais periesofágicas, pancreáticas ou quaisquer outras acessíveis pela parede do trato digestivo. Mais recentemente, esse conceito ampliou-se para o campo terapêutico, como comprovam a injeção de álcool no plexo celíaco por via transgástrica, para tratamento da dor oncológica, e a drenagem do pseudocisto pancreático para o lúmen gástrico ou duodenal. Também tem sido obtido o acesso biliar ecoendoscópico pelo estômago ou duodeno, quando outros métodos como CPRE ou via transparietal não obtêm sucesso.[15]

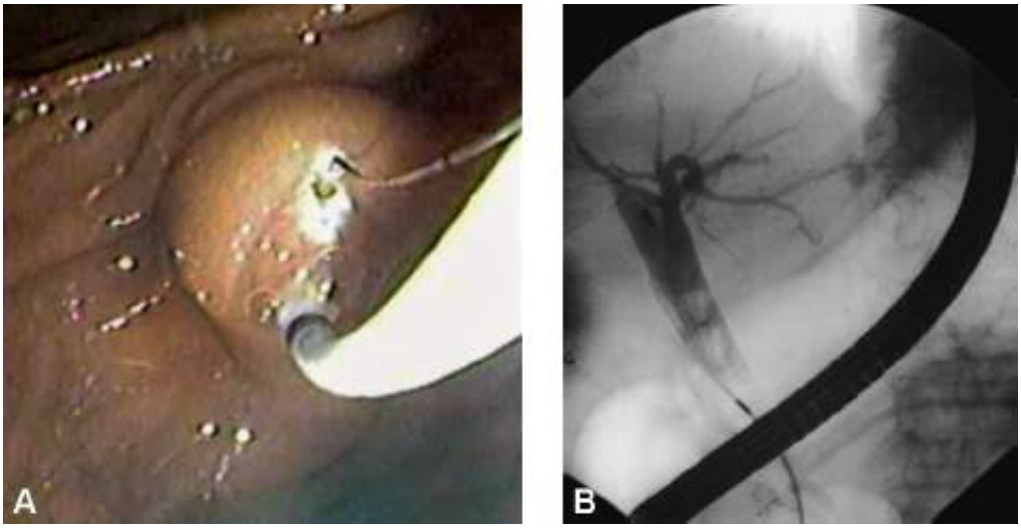

Figura 64.7 Colangiografia endoscópica retrógrada. **A.** Papilotomia endoscópica. **B.** Remoção de cálculos com cesto de Dormia.

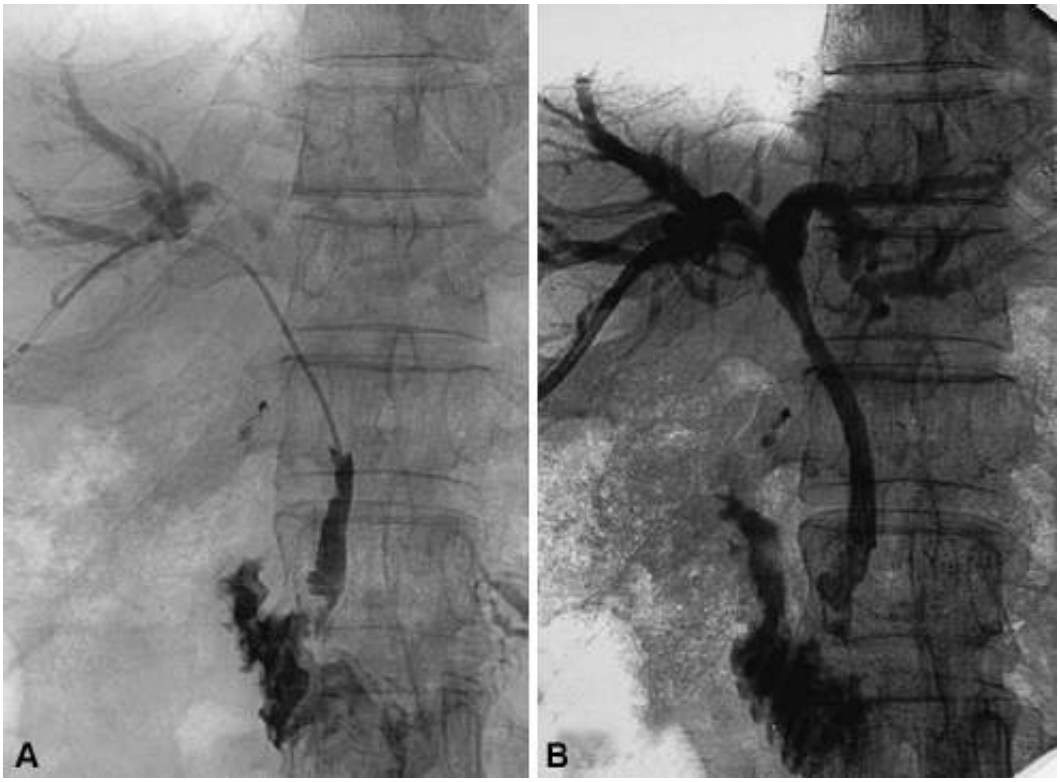

Figura 64.8 Tumor de Klatskin antes (**A**) e após colocação de endoprótese biliar metálica autoexpansiva (**B**).

Indicações

Principais indicações da ecoendoscopia:[16]

- Estadiamento do câncer esofágico, quanto ao grau de invasão parietal (estadiamento "T") e linfonodos acometidos (estadiamento "N"), com acurácia superior a 85%. Consequentemente, os pacientes com lesões mais avançadas são encaminhados ao tratamento neoadjuvante. É elevada a sensibilidade no diagnóstico da invasão da árvore respiratória e da aorta
- Avaliação de lesões subepiteliais. Por meio da ecoendoscopia, é possível confirmar, com 100% de acurácia, se determinada lesão elevada endoluminal, de aspecto subepitelial, é simples compressão extrínseca, ou lesão da parede digestória. Também se avaliam adequadamente tamanho, camada de origem e ecogenicidade
- Avaliação de nódulos pancreáticos. Mesmo com o advento da TC helicoidal de 128 canais e da RM, a ecoendoscopia continua a ser o melhor método de imagem para caracterizar lesões expansivas pancreáticas, císticas, sólidas ou mistas. Além disso, a punção-biopsia ecoguiada é método padrão-ouro para obtenção de material pancreático para estudo cito e histopatológico, dada a sensibilidade superior a 85% e complicações inferiores a 1% (Figura 64.9)
- Estadiamento do câncer de pulmão não pequenas células e diagnóstico histopatológico de lesões de mediastino posterior. Por meio da associação da ecoendoscopia e da ecobroncoscopia, tornou-se possível o estadiamento linfonodal mediastinal completo do câncer de pulmão não pequenas células, tornando dispensável a mórbida mediastinoscopia. Além disso, a punção-biopsia ecoguiada transtraqueal ou transesofágica é o método mais acurado e seguro para obtenção de fragmentos de massas mediastinais
- Elucidação de pancreatite aguda recorrente pela detecção de pequenos tumores pancreáticos ou mesmo pancreatite crônica incipiente. Neurólise de plexo celíaco com injeção de álcool e a drenagem de pseudocisto pancreático.

Colonoscopia

A colonoscopia é o melhor método diagnóstico e terapêutico para as lesões colônicas, e por isso mesmo há diversas indicações que têm sido compiladas em um consenso amplamente aceito atualmente, as quais incluem:

- Pacientes com estudo radiológico contrastado anormal, sendo necessário o conveniente estudo colonoscópico com obtenção de material para estudo histológico ou exame normal ou duvidoso em contexto não bem explicado,

como, por exemplo, paciente com alteração de hábito intestinal, anemia ou perda de sangue pelo reto

- Avaliação da mucosa e histológica de extensão de doença inflamatória crônica intestinal em paciente em tratamento, com diagnóstico confirmado e geralmente em acompanhamento clínico por mais de 6 meses
- Seguimento com pesquisa de lesões precursoras ou neoplasia intraepitelial em portadores de retocolite ulcerativa com doença inativa e após decorrer o prazo indicado para entrada nesta rotina
- Pesquisa de lesão sincrônica em portador de neoplasia de cólon, preferencialmente pré-operatória, podendo, no entanto, ser realizada até 3 meses do pós-operatório, e ainda para portador de adenoma distal com mais de 1,0 cm de diâmetro, diagnosticado durante sigmoidoscopia

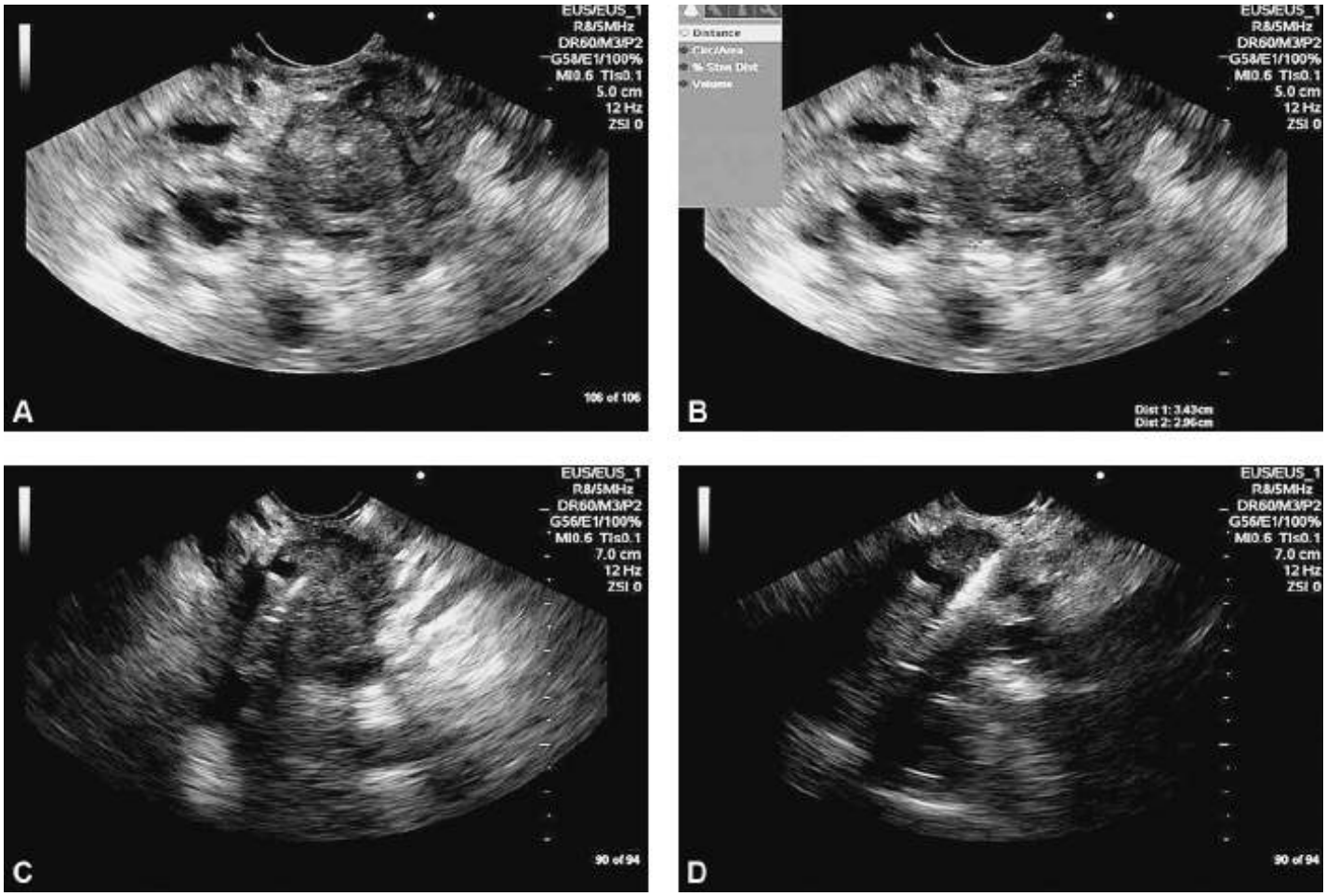

Figura 64.9 **A** e **B.** Ecoendoscopia na avaliação de tumor pancreático. **C** e **D.** Punção-biopsia ecoguiada. (Cedida pelo Dr. Marcelo Magno de Freitas Sousa.)

- Acompanhamento pós-operatório em pacientes operados de câncer de cólon, bem como pós-polipectomia endoscópica de adenoma colorretal
- Pacientes portadores de síndrome de Lynch
- Avaliação de pacientes com sangramento digestivo
- Descompressão colônica na síndrome de Ogilvie, não responsivo a tratamento clínico
- Realização de tratamentos endoscópicos, tais como polipectomias, mucosectomias e dissecções endoscópicas da submucosa para a ressecção endoscópica de câncer precoce, erradicação de lesões vasculares com sinais de hemorragia ativa ou prévia, dilatações e/ou estenotomia de estenoses benignas
- Tratamento paliativo de lesões obstrutivas malignas pela colocação de endopróteses
- Retirada de corpos estranhos
- Tatuagem da mucosa colônica de lesões a serem ressecadas cirurgicamente para melhor reconhecimento intraoperatório
- Colonoscopia intraoperatória para auxílio na identificação de lesões hemorrágicas ou delimitação de extensão de ressecção
- Diarreia crônica de origem indeterminada.

Pólipos

Pólipos não neoplásicos

Dentre os pólipos não neoplásicos, os hiperplásicos representam o tipo mais frequente, acometendo de 20 a 40% da população adulta, sendo, em 80% dos casos, menores que 5 mm. Pela cromoscopia e magnificação de imagem, é factível sua diferenciação com adenomas. Nas crianças e nos adolescentes, 90% dos pólipos encontrados são os denominados pólipos juvenis, que estão frequentemente relacionados com hemorragia digestiva baixa pela friabilidade resultante de um pedículo longo, fino e sem a camada *muscularis mucosae*. Habitualmente, aparecem isolados e não apresentam risco aumentado de câncer colorretal, diferentemente dos portadores de polipose juvenil.

Os pólipos hamartomatosos caracterizam-se pela anárquica disposição de estruturas normais da mucosa, sendo mais comumente encontrados no jejuno e íleo, assim como na síndrome de Peutz-Jeghers.

Os pólipos inflamatórios ou pseudopólipos, por fim, desenvolvem-se pela proliferação não neoplásica tanto da mucosa quanto do tecido de granulação, os quais podem ocorrer isoladamente ou serem multicêntricos, aparecendo em várias doenças, como as inflamatórias intestinais.

Pólipos neoplásicos

Os adenomas são considerados neoplasias intraepiteliais, e sabe-se, hoje, que a maioria dos casos de câncer colorretal é originada a partir de pólipos adenomatosos. O tipo mais comum de adenoma esporádico é o tubular, correspondendo de 80 a 86% dos casos, sendo caracterizados histologicamente pela composição de mais de 80% por túbulos com núcleos estratificados.

Os pólipos vilosos são maiores em tamanho e têm tendência a serem sésseis e lateralizados, com superfície vilosa e irregular. Os aspectos citológicos são semelhantes aos tubulares, mas normalmente apresentam atipias mais acentuadas. Além desses, descreve-se a ocorrência de outros tipos de pólipos: tubulovilosos, microtubulares e o adenoma serrilhado. Este último contém arquitetura glandular semelhante à dos pólipos hiperplásicos, porém apresenta aspectos citológicos distintos, havendo sinais de displasia em cerca de 40% dos casos, sendo 11% com focos de carcinoma intramucoso.[17]

Polipose colônica

Numerosas síndromes polipoides acometem o trato gastrintestinal, incluindo síndromes não hereditárias (inflamatória, linfoide, hiperplásica, lipomatose, angiomatose, liomiomatose, pneumatose cística intestinal e síndrome de Cronkhite-Canadá) e hereditárias (polipose adenomatosa familial – PAF, polipose hamartomatosa, principalmente pelas síndromes de Peutz-Jeghers e polipose juvenil familial). Algumas dessas síndromes apresentam predisposição ao câncer e/ou podem ter manifestações extraintestinais que ajudam a caracterizá-las.

Polipose adenomatosa familial

É a mais frequente (80%) e a mais importante polipose colônica, visto que esses pacientes invariavelmente desenvolverão câncer colorretal se não tratados adequadamente. Sua etiologia é autossômica dominante, sendo causada por mutações no gene supressor de tumor APC (da polipose adenomatosa do cólon), com consequente alteração na expressão de vários genes que afetam a proliferação, diferenciação, migração e apoptose das células, iniciando-se a formação dos adenomas.

A maioria dos pacientes é assintomática até a idade de 30 a 35 anos, quando se inicia hemorragia retal, diarreia ou dor abdominal. Clinicamente, caracteriza-se por múltiplos pólipos (de centenas a milhares), sendo a maioria adenomatosa (tubular, tubuloviloso e raramente viloso), em todo o trajeto colorretal, no intestino delgado (principalmente no duodeno, com 2/3 destes acometendo a região ampular e periampular) e no estômago.

A complicação mais importante da PAF é o câncer colorretal, na faixa etária dos 35 a 40 anos, verificado em 100% dos casos não tratados, seguido do adenocarcinoma periampular (até 12% dos casos) e duodenal (4%). O seguimento colonoscópico precoce é recomendado em pacientes com PAF e familiares, a partir dos 10 a 12 anos, com o objetivo de reduzir a ocorrência de câncer colorretal.

A forma atenuada da PAF caracteriza-se pelo menor número de pólipos (menos que 100) e desenvolvimento de

adenocarcinoma colorretal aproximadamente 12 anos mais tarde que os pacientes com PAF clássica.

Polipose hiperplásica

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),[18] a polipose hiperplásica consiste em pelo menos cinco pólipos hiperplásicos diagnosticados histopatologicamente, localizados em segmentos proximais ao cólon sigmoide (sendo dois maiores que 10 mm); qualquer número de pólipos hiperplásicos detectados em segmentos proximais ao cólon sigmoide, em pacientes apresentando parentes de primeiro grau com polipose hiperplásica; ou quantidade maior que 30 pólipos hiperplásicos de qualquer tamanho, localizados em todo o trajeto colônico.

Sabe-se que esses pacientes apresentam risco aumentado de câncer colorretal, estando sua carcinogênese relacionada com o desenvolvimento de adenoma serrilhado.

Síndrome de Peutz-Jeghers

É causada por mutação autossômica dominante, sendo aproximadamente 50% dos casos familiares e os outros 50% esporádicos. A mutação genética encontra-se no gene *Serine/Threonine-protein Kinase 11* (*STK11*).

A síndrome caracteriza-se por pólipos hamartomatosos associados a alterações cutâneas (pigmentos de melanina no lábio, na mucosa bucal, ao redor dos olhos e do nariz, nas palmas da mão, no plantar e nos dedos) e está relacionada com elevado risco de neoplasia de intestino delgado, estômago, cólon e pâncreas. O risco de neoplasia fora do trato gastrintestinal é 15 vezes maior que o esperado na população geral.

Preconiza-se polipectomia a cada 1 a 3 anos e colectomia quando há pólipos numerosos, displásicos ou com sangramento incontrolável. Endoscopia digestiva alta e aconselhamento genético também são recomendados.

Polipose juvenil

Representa a síndrome polipoide hamartomatosa mais comum. Os critérios para definir polipose juvenil são: ausência de história familiar, o que ocorre entre 20 e 50% dos casos, é determinada pela detecção de cinco ou mais pólipos juvenis na mucosa colorretal ou no TGI. Quando há histórico familiar, o diagnóstico é firmado independentemente da quantidade de pólipos.

Na infância, frequentemente, os pólipos podem causar intussuscepção, prolapso de reto, sangramento gastrintestinal ou enteropatia perdedora de proteína. Em adultos, o sangramento gastrintestinal agudo ou crônico é a apresentação mais comum. A maioria dos pólipos localiza-se na região do retossigmoide, diferentemente da síndrome de Peutz-Jeghers, na qual a maioria encontra-se no intestino delgado.

Câncer colorretal

De acordo com a Sociedade Japonesa do Câncer do Cólon e Reto, denomina-se câncer colorretal precoce os tumores com invasão limitada à camada mucosa ou submucosa, independentemente da existência de metástases linfonodais, o que possibilita tratamento definitivo.

Com o objetivo de uniformizar a terminologia sobre câncer no TGI, foi criada a Classificação de Viena,[19] a qual nomeia as definições anteriores de displasia leve e moderada como neoplasia intraepitelial de baixo grau, e a displasia intensa e carcinoma *in situ* como neoplasia intraepitelial de alto grau.

O adenocarcinoma com invasão limitada à camada mucosa (adenocarcinoma intramucoso), em geral, não apresenta metástases, ao passo que os tumores que acometem a camada submucosa já contêm risco considerável de metástases, principalmente quando comprometem a camada submucosa profunda (sm^2 e sm^3).

Os gastroenterologistas e cirurgiões que atuam diretamente no tratamento de pólipos colorretais devem estar cientes que casos com adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma intramucoso em adenomas retirados endoscopicamente não têm indicação cirúrgica. Na prática, se há problemas com relação ao diagnóstico da biopsia obtida, a ressecção completa da lesão via endoscópica, quando possível, pode auxiliar na confirmação diagnóstica.

Alguns adenomas plano-elevados crescem lateral e circunferencialmente pela superfície colônica, formando um “tapete”. Estes adenomas extensos podem tornar-se invasivos, geralmente focais, porém não muito profundos em

relação a seu grande diâmetro. Esse tipo de lesão é denominado *laterally spreading tumor* (LST), designação que define as lesões maiores que 10 mm de diâmetro, com crescimento mais lateral do que vertical (Figura 64.10). Tais lesões podem ser do tipo liso ou granular, sendo que as primeiras apresentam índices maiores de invasão das camadas submucosas.[20]

Atualmente, o aperfeiçoamento do processamento com imagens digitais de altíssima resolução, aliado à ampliação acima de 100 vezes (magnificação de imagem), pode diferenciar, com boa margem de acerto, as lesões neoplásicas das não neoplásicas e, dessa maneira, definir a conduta. Além disso, outros recursos tecnológicos, como a cromoscopia óptica ou digital, dispensa a aplicação de corantes, o que facilita a visualização do padrão de criptas (*pit pattern*) e microvascular.

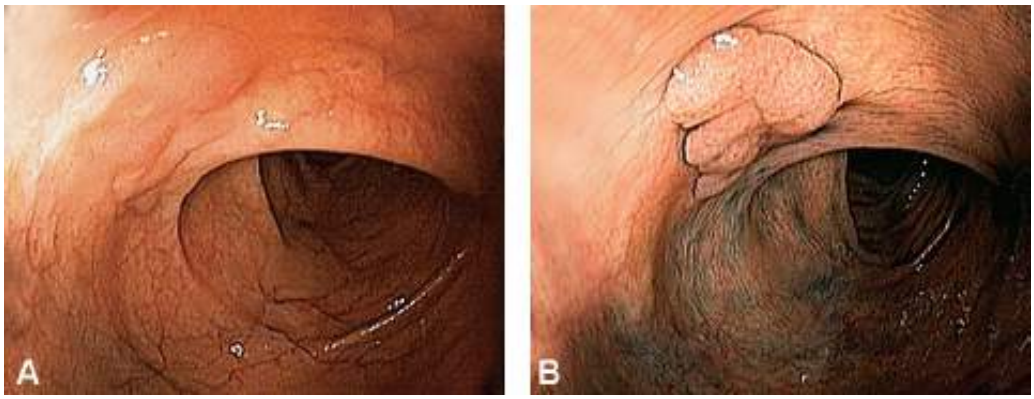

Figura 64.10 LST de cólon (**A**) e após cromoscopia com índigo-carmim (**B**).

Indicação de tratamento endoscópico

Do ponto de vista histológico, os cânceres intramucosos e as neoplasias intraepiteliais de alto grau apresentam baixíssimo risco de metástases linfonodais e, por conta disso, podem ser tratados pela ressecção local sem necessidade de dissecção linfonodal. Lesões que invadem profundamente a camada submucosa ou infiltram vasos linfáticos ou venosos, por outro lado, devem ser obrigatoriamente ressecadas cirurgicamente com esvaziamento ganglionar.

Doença inflamatória intestinal

A colonoscopia exerce importante função no diagnóstico e manejo da DII, pois, além de possibilitar a observação direta da mucosa, mostrando a gravidade, a localização e a extensão da doença, é o método primário para a obtenção de tecido direcionado à avaliação histológica. Esta avaliação confere especificidade na diferenciação das DII em cerca de 80 a 90% dos casos. O exame endoscópico ainda tem função importante na condução das complicações, tais como sangramentos e estenoses, e é o método de escolha para a vigilância do câncer colorretal nesses pacientes.

Seguimento endoscópico na retocolite ulcerativa

Quando se identifica displasia em mucosa colorretal macroscopicamente anormal, denomina-se lesão ou massa associada à displasia, ou DALM (do inglês, *dysplasia-associated lesion or mass*). As evidências atuais sugerem que o achado de DALM ou displasia de alto grau são altamente preditivos da ocorrência de câncer sincrônico ou em um futuro próximo. Em contrapartida, sabe-se que importante parcela dos portadores de retocolite ulcerativa (RCUI) desenvolve câncer colorretal sem displasia associada.

Consensos recomendam a realização de colonoscopias com biopsias seriadas que devem ser iniciadas após 8 anos de diagnóstico da doença em doentes com pancolite e depois de 15 anos do diagnóstico em doentes com colite à esquerda,[21] sendo que o exame colonoscópico, com múltiplas biopsias, deve ser realizado anualmente ou a cada 2 anos, preferencialmente durante o período de remissão da enfermidade. Áreas de irregularidade mucosa e todas as lesões polipoides devem ser biopsiadas ou excisadas nesta ordem, e exame histológico precisa ser realizado com objetivo de diagnóstico de DALM.

Seguimento endoscópico na doença de Crohn

Mesmo após tratamento clínico adequado, 70 a 80% dos pacientes com doença de Crohn (DC) necessitarão de tratamento cirúrgico. Entre 33 e 72% dessas pessoas apresentarão recidiva sintomática após ressecção, frequentemente necessitando reoperação. Frente a esses dados, cabe avaliar se o exame colonoscópico, depois do tratamento clínico com resposta adequada ou após o tratamento cirúrgico, pode contribuir na avaliação dos fatores de risco para recidivas endoscópicas ou mesmo se a detecção de alterações endoscópicas em pacientes assintomáticos é capaz de contribuir para evitar a progressão da doença. Nos locais em que há suspeita de recidiva da DC após tratamento cirúrgico, a colonoscopia fornece resposta adequada.

Ainda que o conjunto de evidências favoreça uma associação de causa e efeito entre DC e câncer colorretal, as recomendações para seguimentos são similares às definidas para os pacientes com colite ulcerativa de longa evolução. Deve-se dar especial atenção ao aumento do risco de câncer nos casos de estenose, assim como à existência de segmentos exclusos do trânsito intestinal. Não há resultados conhecidos até o momento sobre a eficácia dessa estratégia, tampouco não existe valor associado ao exame colonoscópico de repetição em pacientes com DC sem colite, a não ser frente à mudança na intensidade e nas características dos sintomas.

Terapêutica endoscópica na DII

Toda estenose colônica na DII deve ser investigada para neoplasia, já que estas podem ocorrer em até 30% dos casos. O exame deve ser realizado ultrapassando cuidadosamente o segmento estreitado, evitando, assim, o risco de perfuração, com o objetivo de observar-se o aspecto macroscópico da estenose e obterem-se biopsias para a investigação de neoplasia. As estenoses na DII podem ser dilatadas por cateteres balonados introduzidos pelo canal de trabalho do colonoscópio.

Os pseudopólipos maiores que 1,0 cm de diâmetro, em meio ao quadro inflamatório, devem ser ressecados para o estudo histopatológico.

O achado de displasia associada à lesão ou à massa (DALM) ou displasia de alto grau em biopsias seriadas para pesquisa de neoplasia indica a proctocolectomia. A DALM pode ser simples massa polipoide, lesão plana ou múltiplos pólipos, e está relacionada com alto risco de carcinoma invasivo.

Laparoscopia

Flair José Carrilho e Luís Edmundo Pinto da Fonseca

Conceito

Laparoscopia ou peritonioscopia é o exame direto dos órgãos intra-abdominais por meio de um sistema óptico introduzido pela parede anterior do abdome.

Histórico

As primeiras descrições do que se podem considerar procedimentos laparoscópicos datam do início do século 20. Em 1901, enquanto Georg Kelling utilizava um cistoscópio para visualizar a cavidade abdominal de um animal, em Dresden, na Alemanha, denominando tal procedimento de *koelioskopie*, Dimitri Edler von Ott, em São Peterburgo (Rússia), batizava sua técnica de inspeção da cavidade abdominal de *ventroscopy*.

O termo laparoscopia, utilizado até os dias de hoje, foi criado em Estocolmo, na Suécia, em 1910, por Hans Christian Jacobaeus, pioneiro na publicação das primeiras experiências em humanos, ao realizar a visualização tanto da cavidade torácica quanto da abdominal (*laparothoracoskopie*). A partir desta comunicação, a técnica passou a ser difundida e praticada em diversos países. Outras denominações à técnica, utilizadas nos primeiros anos, foram: *organoscopia*, *peritônioscopia* e *abdominoscopia*.

O método alcançou maturidade nas décadas de 1920 e 1930, com as publicações de H. Kalk e N. Henning, na Alemanha, e de J. C. Ruddock e E. B. Benedict, nos EUA, e também graças aos avanços da tecnologia aplicados à

medicina. A sua indicação como método principalmente diagnóstico foi crescente ao longo das décadas que se seguiram. Com o surgimento de novos métodos diagnósticos de imagem, como US, TC, colangiografia endoscópica e, mais recentemente, RM, houve importante redução na frequência de indicação das laparoscopias,[1] marcadamente a partir de meados da década de 1970.

A partir da década de 1980, com o desenvolvimento da videocâmera computadorizada, que passou a possibilitar o compartilhamento das imagens com toda a equipe médica, surge a cirurgia laparoscópica propriamente dita. As primeiras colecistectomias laparoscópicas foram realizadas em 1985, na Alemanha, por Erich Muhe, e, em 1987, na França, por Phillipe Mouret.[2] Desde então, o método passou a ser cada vez mais indicado. Isto é facilmente avaliado pelo crescente interesse tanto de antigos cirurgiões quanto dos estudantes e residentes de medicina no aprendizado da técnica e a consequente grande oferta de cursos de cirurgia laparoscópica. O adestramento dos profissionais, em paralelo à evolução tecnológica dos instrumentos, tem possibilitado que cada vez mais procedimentos, previamente só realizáveis pela via aberta, sejam passíveis da abordagem laparoscópica. Seguem-se alguns exemplos: colecistectomias, apendicectomias, linfadenectomias, histerectomias, nefrectomias, hernioplastias (de parede abdominal e do hiato esofágico), esplenectomias, ressecções gástricas, vagotomias, enterectomias e colectomias.[3–7]

No Brasil, a laparoscopia vem sendo utilizada desde a década de 1940, como um procedimento principalmente diagnóstico, nas áreas da gastrenterologia clínica (particularmente em hepatologia) e da ginecologia. Com a divulgação da laparoscopia cirúrgica, na década de 1990, o método se difundiu de maneira exponencial e definitiva.

Indicações

Classificam-se as indicações da laparoscopia diagnóstica em *urgentes* e *eletivas*.

Considera-se *laparoscopia em urgência* quando é realizada de maneira imediata nos pacientes que apresentam síndrome de abdome agudo, espontâneo ou traumático, cuja etiologia não foi possível estabelecer com os dados clínicos e os exames físicos e complementares habituais.

As primeiras comunicações sobre laparoscopia em urgências datam de 1937 e 1941, em que Hope e Beling,[8] respectivamente, relatam a importância deste método na acuidade diagnóstica da gravidez ectópica.

A partir de 1956, Llanio implantou serviços de laparoscopia em urgências,[8] nos quais adquiriram grande experiência com o método, defendendo a criação de serviços rotineiros especializados.

No Brasil, conhecemos as experiências na implantação da laparoscopia em urgências de Carrilho *et al.*,[9] que se iniciou em 1977 na Universidade Estadual de Londrina, e a de Zantut, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).[10]

Os quadros de *abdome agudo espontâneo* formam o principal grupo de situações de urgência para os quais a laparoscopia está indicada. Alguns exemplos são: dor abdominal, colecistopatia aguda, gravidez ectópica, ruptura de corpo lúteo, torção de cisto de ovário pediculado, síndrome de Fitz-Hugh e Curtis, doença anexial inflamatória aguda, perfuração uterina e apendicite aguda.

Em 2001, Ahmad *et al.*[11] publicaram casuística de 100 pacientes com abdome agudo, submetidos à laparoscopia. Em oito deles, houve necessidade de conduta por laparotomia. Nos 92 remanescentes, a conduta laparoscópica terapêutica foi inicialmente indicada, obtendo-se sucesso em 81 e convertendo-se à laparotomia em apenas 11 pacientes. A relação dos diagnósticos laparoscópicos consta da Tabela 64.1. Vale destacar que em 38 dos 100 pacientes, a US tinha sido inconclusiva.

Tabela 64.1 Achados ultrassonográficos e diagnóstico laparoscópico definitivo em 100 pacientes com abdome agudo espontâneo.[11]

Achados à ultrassonografia	N	Diagnóstico laparoscópico	N
Negativo	8	Apendicite aguda	37
Ascite	2	Colecistite	17
Colecistolitíase	3	Cisto de ovário complicado	14

Gravidez ectópica	8	Gravidez ectópica	8
Empiema de vesícula	6	Obstrução intestinal	8
Massa apendicular	4	Empiema de vesícula	6
Abscesso apendicular	2	Úlcera péptica perfurada	3
Massa hepática	1	Ruptura de corpo lúteo	2
Adenomegalia para-aórtica	1	Hepatoma	1
Abscesso hepático	1	Abscesso hepático	1
Sem diagnóstico	4	Linfoma	1
		Peritonite tuberculosa	1
		Gangrena de epíplon	1

O segundo grupo de indicações para diagnóstico de urgência são os casos de *abdome agudo traumático*. As principais são: *hemoperitônio* (particularmente no diagnóstico de hematomas de fígado e baço, que muitas vezes evoluem para ruptura tardia), e *localização e retirada de corpo estranho e ferimento por arma branca*. A indicação da laparoscopia na urgência é muito importante para orientar decisões com relação à conduta clínica ou cirúrgica, sendo possível evitar-se laparotomias desnecessárias, reduzindo-se a agressão ao paciente, o tempo de internação e o custo hospitalar.

As indicações diagnósticas *eletivas* da laparoscopia são: *hepatopatias* (Figura 64.11), *neoplasias primárias* (Figura 64.12), *neoplasias secundárias* (incluindo os linfomas) (Figuras 64.13 e 64.14), *lesões ocupando espaço* no abdome, *diagnóstico diferencial da ascite, peritoniopatias*, *hipertensão portal* (Figura 64.15), *febre de origem não determinada*, *esplenomegalia*, *dor abdominal crônica*, *colestases* (Figura 64.16 A), *avaliação de doenças sistêmicas* e *diagnóstico diferencial com doenças ginecológicas* (p.ex., a endometriose e a endossalpingotriose). Entre as *hepatites*, as principais indicações estão na avaliação e coleta de biopsias múltiplas na análise da extensão da necrose quando da doença grave (necrose hepática submaciça) (Figura 64.16 B) e no estadiamento dos pacientes cirróticos, quanto à evolução para o carcinoma hepatocelular (nódulo de regeneração, hiperplasia adenomatosa sem e com atipias e carcinoma de tamanho pequeno) (Figura 64.17). Embora na maioria das situações a coleta do material para exame anatomopatológico possa ser realizada com o auxílio da US, a laparoscopia ainda é o procedimento preferencial para o diagnóstico e a obtenção de amostras de nódulos localizados na superfície do fígado.

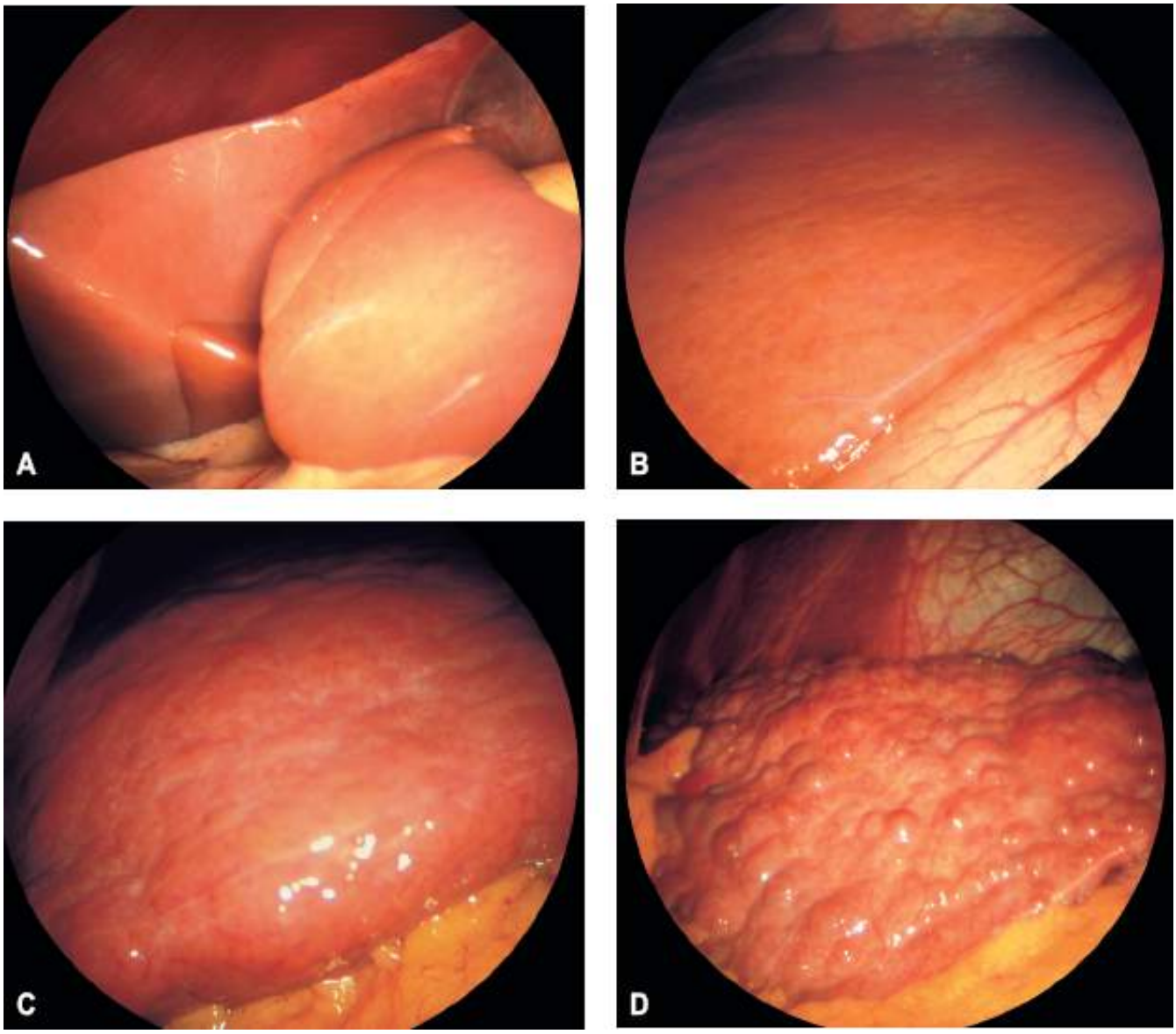

Figura 64.11 Aspectos laparoscópicos do fígado nas hepatites virais. **A.** Fígado de aspecto normal. **B.** Hepatite crônica com discreta atividade inflamatória. **C.** Hepatite crônica com intensa atividade inflamatória contendo alteração estrutural da arquitetura. **D.** Cirrose hepática.

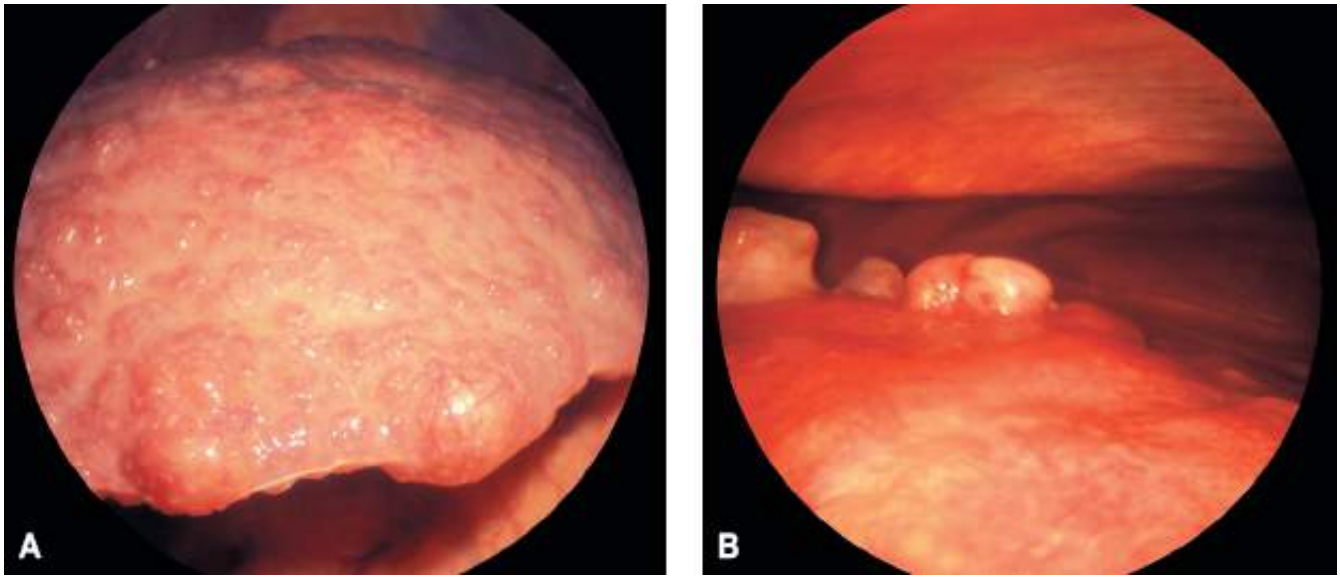

Figura 64.12 Aspectos laparoscópicos no diagnóstico dos tumores hepáticos primários. **A.** Carcinoma hepatocelular em fígado cirrótico. **B.** Colangiocarcinoma.

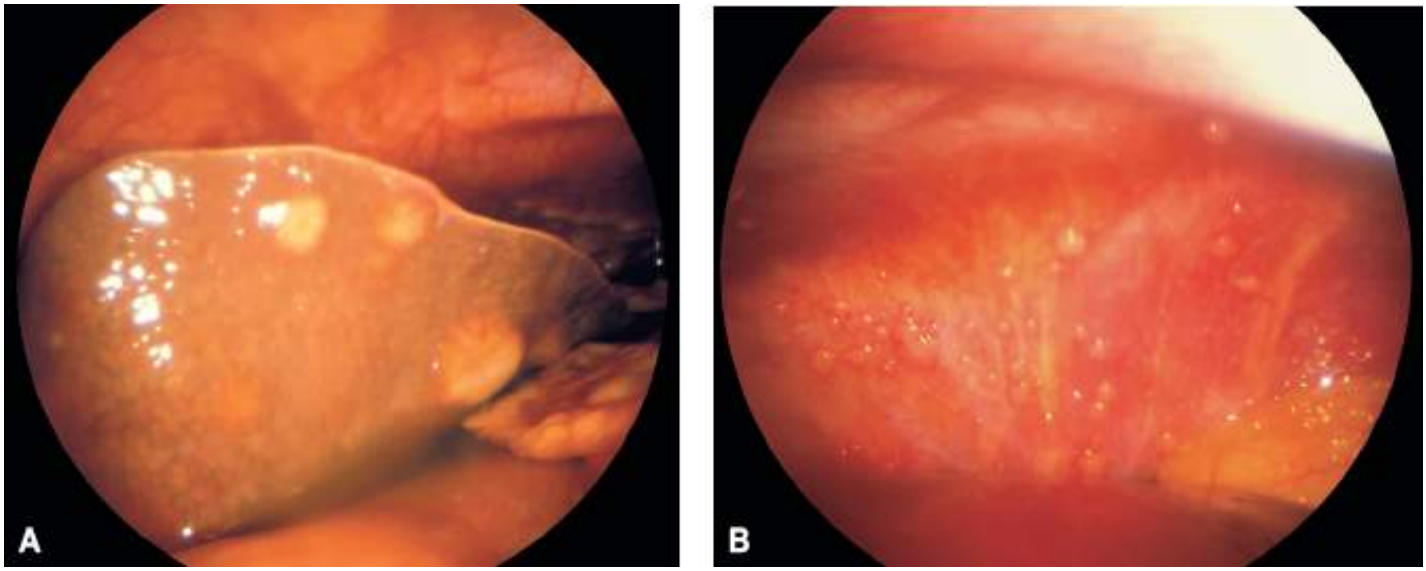

Figura 64.13 Aspectos laparoscópicos no diagnóstico dos tumores hepáticos secundários. **A.** Fígado com múltiplos nódulos umbilicados por tumor de cólon metastático. **B.** Infiltração metastática do mesmo tumor no peritônio parietal.

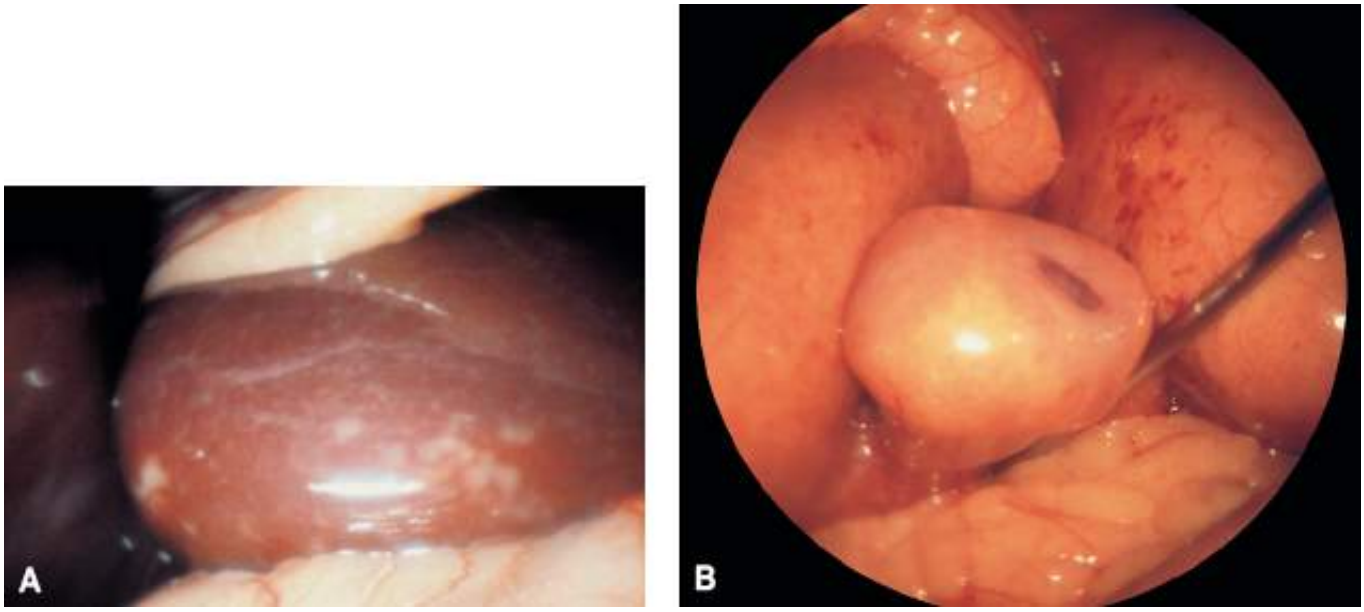

Figura 64.14 Aspectos laparoscópicos no diagnóstico do tumor hepático secundário. **A.** Infiltração hepática maciça por doença de Hodgkin. **B.** Infiltração metastática do segmento I (caudado) por neoplasia primária de mama.

Em *pediatria*, além de todas essas indicações, a laparoscopia pode ser aplicada no estudo do intersexo e diagnóstico de testículo ectópico. Diante de pacientes com genitália ambígua, cujos exames laboratoriais e de imagens sejam inconclusivos, há necessidade de exame da genitália interna e de biopsia das gônadas. Isto pode ser realizado tão bem pela laparoscopia, que alguns autores chegam a considerar a laparotomia como obsoleta para este fim.

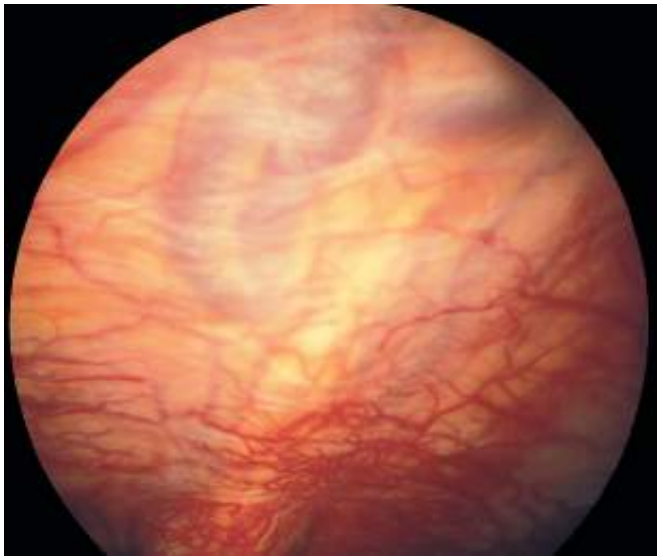

Figura 64.15 Aspectos laparoscópicos do aumento da vascularização do ligamento redondo em razão de hipertensão portal.

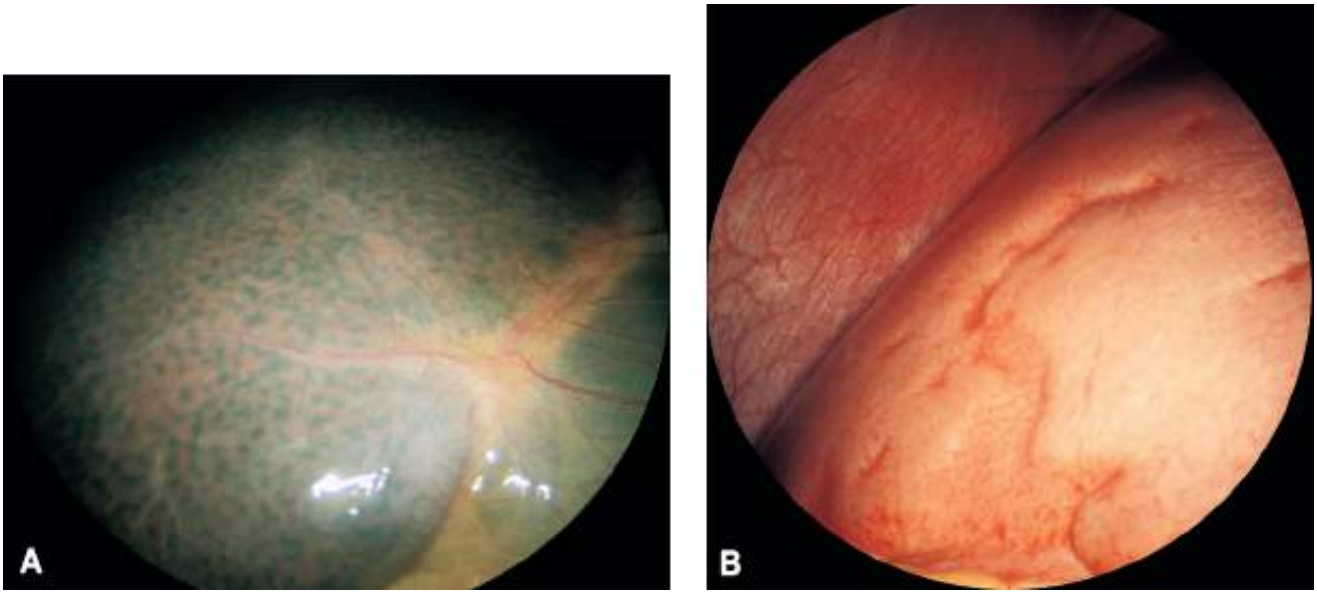

Figura 64.16 **A.** Aspectos laparoscópicos do fígado verde de colestase intra-hepática em decorrência de cirrose biliar primária. **B.** Aspectos laparoscópicos do fígado na necrose hepática submaciça por hepatite viral.

Outra indicação importantíssima da laparoscopia em crianças está relacionada com o diagnóstico diferencial entre *hepatite neonatal* e *atresia de vias biliares*. Em 1973, Gans e Berci publicaram quatro casos do uso da laparoscopia com essa finalidade e logo foram seguidos por outros autores. O exame endoscópico possibilita visualizar a vesícula biliar e realizar a colangiografia transparieto-hepática. Constatada a permeabilidade das vias biliares, o estudo é completado pela biopsia hepática dirigida. Quando a vesícula biliar está ausente ou atrésica, ou ainda quando a via biliar encontra-se obstruída ao exame contrastado, indica-se de imediato a laparotomia ou inclui-se o paciente na lista de receptores para transplante hepático. Desse modo, a cirurgia é indicada somente quando necessária, sendo evitada nos pacientes com hepatite neonatal.[12,13]

As crianças portadoras de tumores abdominais também são candidatas ao exame laparoscópico. Em casos especiais, quando o tipo de tumor, a sua possibilidade de ressecção cirúrgica e suas eventuais metástases não puderem ser definidos por exames laboratoriais e de imagem, a visualização da cavidade, complementada por biopsias do tumor ou de metástases, é de grande valia. Particularmente em tumores hepáticos, o uso da laparoscopia mais biopsia dirigida, em conjunto com mapeamento, US, TC, RM e angiografia, fornece dados imprescindíveis para o diagnóstico rápido e seguro.

Vários autores já abordaram a importância da técnica de *second look* no controle da terapêutica dos tumores,[14] sendo colocada como mais uma indicação para a peritonioscopia.

Apesar da importância de todas essas indicações, algumas delas são pouco aplicadas, tais como: febre de origem

não determinada, dores abdominais, esplenomegalias, doenças sistêmicas e em pediatria. Como exemplo de indicação eletiva, pode-se mencionar caso de aderências abdominais que envolvam epíplon, baço e peritônio parietal em paciente com dores abdominais. Outro exemplo seriam pacientes aidéticos com dor abdominal e febre, nos quais a laparoscopia poderia orientar a coleta de material para o diagnóstico de infecções (p. ex., no caso de micobacteriose atípica) envolvendo baço, fígado e/ou peritônio.[12]

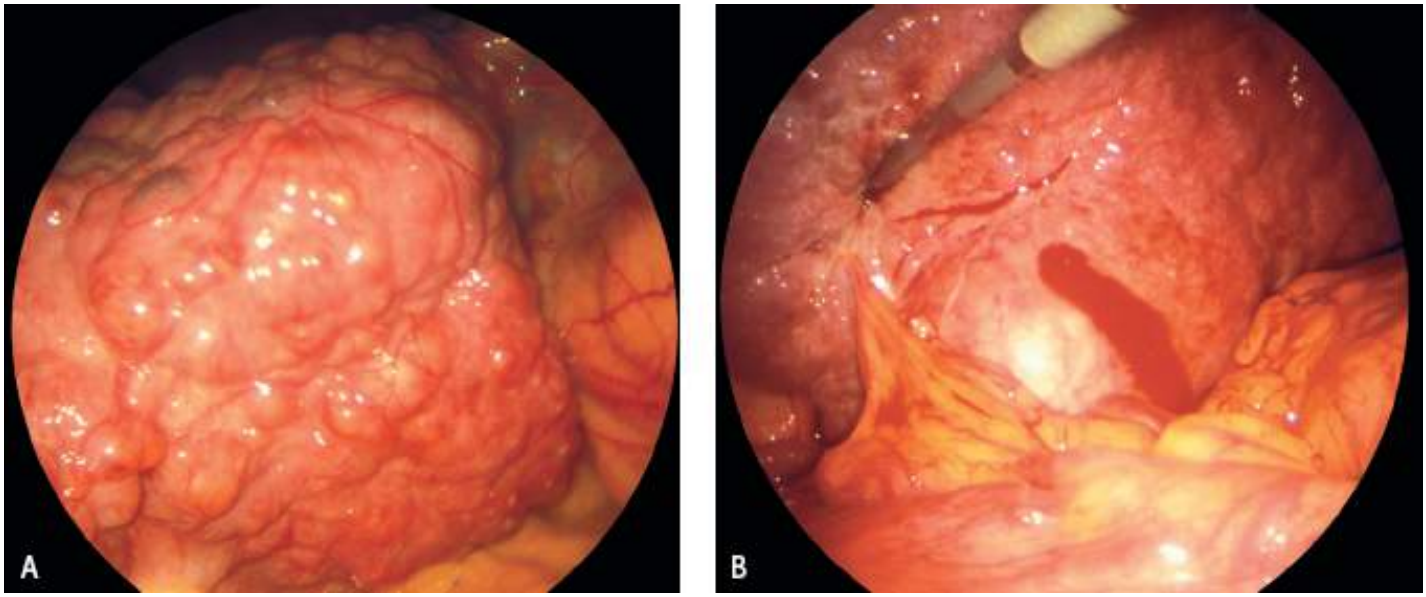

Figura 64.17 Aspectos laparoscópicos na cirrose hepática. **A.** Nódulos de regeneração. **B.** Nódulo com hiperplasia adenomatosa.

Em algumas situações, a laparoscopia diagnóstica possibilita a realização de procedimentos terapêuticos simples, como: lise de aderências peritoneais, drenagens de abscessos, reposicionamento de cateter de diálise ou de derivações liquóricas (ventriculoperitoneais), remoção de corpo estranho e tratamento de tumores hepáticos primários ou secundários (por meio da sua alcoolização ou radioablação).[12]

Contraindicações

Existem algumas contraindicações absolutas à utilização da laparoscopia. São elas: *alterações da coagulação* (taxa de protrombina abaixo de 50% e contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm^3), *distensão abdominal*, *choque*, *insuficiência respiratória e/ou cardíaca* (que contraindiquem a anestesia), *peritonite generalizada* e *hérnia de hiato muito volumosa* (com risco de compressão das estruturas torácicas quando da realização do pneumoperitônio).

Além das absolutas, existem contraindicações relativas, que geralmente estão relacionadas com a maior ou menor destreza ou experiência de quem está realizando o exame, como, por exemplo, na obesidade excessiva e suspeita de aderências peritoneais (previstas em pacientes com antecedentes de cirurgia abdominal ou de peritonite).

Técnica

Em primeiro lugar, é recomendável que o exame seja realizado em hospital com equipamentos adequados e estrutura para o acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente. Solicita-se jejum prévio de pelo menos 8 h.

O exame pode ser realizado sob anestesia local, sendo esta contraindicada quando o paciente apresenta insuficiência respiratória ou nos casos em que há necessidade de exploração mais demorada dos órgãos intra-abdominais.

Utilizam-se, como pré-medicação: (1) anticolinérgicos, como sulfato de atropina 0,3 a 0,5 mg, via intramuscular (IM); (2) prometazina 0,5 mg como sedativo; (3) meperidina 50 a 100 mg, via IM, como hipnoanalgésico. Desde que não existam impossibilidade técnica ou contraindicações clínicas, dá-se preferência à anestesia geral, visando ao maior conforto do paciente.

A antissepsia é a mesma indicada para a laparotomia, estendendo-se desde os mamilos até a sínfise púbica.

Para a produção do pneumoperitônio, utiliza-se a agulha de Veress e, pelo trocarte, são introduzidos a óptica e os instrumentos para realizarem-se as intervenções complementares.

O primeiro passo do exame é a produção do pneumoperitônio por meio da agulha de Veress. Ela tem a particularidade de, diante de um obstáculo, expor a parte cortante da ponta e, após ultrapassar o peritônio, expor a parte romba, o que evita a perfuração acidental de alguma víscera. A região indicada para a introdução da agulha de Veress é o ponto de Monro, localizado na interseção da linha pararretal externa com a linha imaginária entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca anterossuperior esquerda. O pneumoperitônio é produzido com a introdução de CO; para testar a câmara de ar que está se formando, deve-se percutir todo o abdome.

As zonas mais adequadas para a introdução do trocarte são: periumbilical, supraumbilical, infraumbilical mediana, bem com pararretais externas direita e esquerda. A escolha do local de introdução do trocarte para a passagem da óptica está intimamente relacionada com o órgão-alvo do exame e da existência ou não de cicatrizes cirúrgicas. Em pacientes sem hipertensão portal, é possível utilizar as zonas periumbilical, supraumbilical e infraumbilical mediana. No caso de circulação colateral, a introdução do aparelho deve ser nas zonas pararretais externas direita e esquerda, ou infraumbilical mediana. A manobra de introdução do trocarte deve ser com movimentos de semirrotação com pressão discreta contra a parede abdominal, evitando-se, assim, possíveis perfurações de vísceras. A introdução e a retirada da óptica e dos instrumentos auxiliares (p. ex., palpador, pinças, tesouras etc.) pelo trocarte principal e de um trocarte de segunda punção devem ser realizadas suavemente e com cuidado, evitando-se o esvaziamento frequente do pneumoperitônio e da diminuição da vida média das borrachas vedadoras.

Após a passagem da óptica, conecta-se a câmera de vídeo à óptica, cujo cabo deve estar envolvido em plástico esterilizado. Logo que as primeiras imagens apareçam no monitor, regula-se o foco e a intensidade da luz. O gravador será acionado para documentar as imagens.

Sistematização do exame

Inicia-se a visualização da cavidade abdominal pelo quadrante superior esquerdo, seguido dos quadrantes superior direito, inferior direito, inferior esquerdo, com a avaliação dos órgãos intra-abdominais, e, por último, o peritônio parietal.

A etapa seguinte está associada aos procedimentos complementares, diagnósticos ou terapêuticos.

Os procedimentos diagnósticos são: biopsias, citologia esfoliativa, punções ou aspirações de líquidos para estudo por microscopia óptica de rotina, imunoistoquímica e/ou eletrônica, conforme indicados. Os procedimentos terapêuticos deverão seguir a própria rotina para cada indicação.

A última etapa intra-abdominal do método é a revisão meticulosa da cavidade, principalmente dos locais de biopsias, da passagem de trocartes de 2ª e 3ª punções e da agulha de pneumoperitônio. Esta rotina é muito importante para a detecção precoce de possíveis complicações.

Após a retirada da óptica e das demais punções, procede-se o esvaziamento do pneumoperitônio, pela compressão manual do abdome. Por fim, fecham-se as incisões, pela sutura com fio não absorvível.

Os cuidados no pós-operatório são: repouso absoluto no leito com avaliação hemodinâmica do pulso e da pressão arterial a cada 30 min, por um período mínimo de 6 h. Se necessário, administram-se analgésicos. Geralmente, após 12 h, o paciente poderá ter alta hospitalar.

Complicações

As complicações do método estão relacionadas com a laparoscopia propriamente dita ou as intervenções combinadas.

As associadas especificamente à laparoscopia podem ser decorrentes de pré-anestesia, anestesia local ou geral, pneumoperitônio, reação vagal, perfuração de vísceras, hemorragias da parede abdominal ou intra-abdominais, enfisemas localizados ou difusos, pneumomediastino, insuficiência respiratória, embolia gasosa e infecções.

As complicações referentes aos procedimentos combinados podem ser: hemorragias, perfurações de vísceras, bíleo-peritônio, hemobilia, reação vagal, infecções e instabilidade hemodinâmica relacionada com as paracenteses volumosas.

Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética nas Afecções do Fígado e das Vias Biliares

Nestor de Barros e Giovanni Guido Cerri

Fígado

Hepatites

As hepatites virais constituem doença frequente, responsável por grande número de óbitos, determinados, em geral, por necrose hepática aguda e hepatite crônica, podendo evoluir para cirrose, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular. Existem tipos distintos de hepatites virais, alguns dos quais serão discorridos a seguir.[1]

Os achados ultrassonográficos das hepatites são variados[1] e, na maioria dos casos, o fígado tem aspecto ecográfico normal. Mesmo em hepatites crônicas, o aspecto ultrassonográfico costuma ser normal. Quando existe alguma alteração nas hepatites agudas, a hepatomegalia é o achado ultrassonográfico mais comum, geralmente com a ecogenicidade e a textura hepática normais. Em algumas situações, entretanto, as hepatites agudas podem apresentar alterações significativas na textura hepática, porém inespecíficas. Ocasionalmente, observa-se hiperecogenicidade periporta difusa, por provável infiltração leucocitária. Por vezes, identifica-se também diminuição difusa da ecogenicidade do parênquima hepático, por provável edema dos hepatócitos, o que pode ou não estar associado à hiperecogenicidade periporta. É possível haver espessamento da parede da vesícula biliar, especialmente nas fases iniciais da infecção viral. Linfonodos no hilo hepático e no tronco celíaco são comuns.

Na fase crônica (p. ex., hepatite crônica ativa), são quase sempre observadas adenopatias abdominais, bem como alterações do tipo crônico, com variação na ecogenicidade do parênquima, hipertrofia do lobo esquerdo, superfície irregular e alterações dos contornos. Este aspecto pode evoluir com o aparecimento de sinais de cirrose e hipertensão portal, sendo o diagnóstico estabelecido pela biopsia hepática.

A despeito do caráter relativamente pouco específico dos exames de imagem no diagnóstico das hepatites, a TC é utilizada, com frequência, para afastar lesões focais hepáticas ou carcinoma hepatocelular. Especialmente nos fígados cirróticos, em decorrência do caráter heterogêneo do parênquima hepático, a TC representa mais um adjunto auxiliar no estudo desses pacientes.

Como referido anteriormente para a US, os achados da TC não são específicos, podendo muitos pacientes apresentar exames normais, em particular nas fases iniciais.

Não obstante, nos pacientes com hepatite aguda, podem ser observados hepatomegalia, espessamento da parede da vesícula biliar e hipoatenuação periporta. Esta última seria em consequência do edema localizado no espaço periporta, sendo também verificada em outras situações, como nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), pós-trauma hepático, em casos de neoplasias, transplantes de fígado, rejeição pós-transplante e insuficiência cardíaca.[2]

Com o progredir do comprometimento hepático, que indica a cronificação do processo patológico, vão surgindo as alterações morfológicas representadas por heterogeneidade do parênquima e redução volumétrica do lobo hepático direito, bem como aumento relativo do lobo hepático esquerdo, embora em fases iniciais de cronificação, as dimensões hepáticas possam estar preservadas ou mesmo aumentadas. A heterogeneidade do parênquima hepático vai sendo dominada pelo desenvolvimento dos nódulos de regeneração, o que pode ser detectado pela TC. Na superfície hepática, tal aspecto é o determinante da aparência nodular, a qual pode ser evidenciada prontamente pelos métodos de imagem.[2]

Nos pacientes com hepatite crônica ativa, tem sido usual o encontro de linfonodos aumentados no hilo hepático, ligamento gastro-hepático (pequeno omento) e no retroperitônio. Alguns autores referem esse achado em 65% dos casos estudados. Outros estudos têm demonstrado a utilidade da TC no acompanhamento dos pacientes submetidos à imunossupressão, nos quais se pode observar a redução nas dimensões desses linfonodos.[2]

Da mesma maneira que a TC, a imagem por RM tem lugar no estudo desses pacientes para que sejam excluídas lesões focais hepáticas e carcinoma hepatocelular. As alterações patológicas que ocorrem nas hepatites agudas,

representadas, sobretudo, por edema periporta, espessamento da parede da vesícula biliar e hepatomegalia, podem ser reconhecidas pela imagem por RM. Há possibilidade de os tempos de relaxamento T1 e T2 do fígado estarem aumentados, encontrando-se também hipersinal periporta em imagens ponderadas em T2, o que representa o edema periporta.[2]

À US, a esteatose difusa pode ser graduada em:

- Leve ou grau I: com mínimo aumento difuso da ecogenicidade hepática, apresentando visualização preservada do diafragma e dos vasos intra-hepáticos
- Moderada ou grau II: aumento difuso moderado da ecogenicidade hepática, com pequeno prejuízo na visualização do diafragma e dos vasos intra-hepáticos
- Acentuada ou grau III: aumento importante da ecogenicidade hepática, de modo difuso, sendo pequena a penetração do som no segmento posterior do lobo hepático direito, com visualização prejudicada ou não visualização dos vasos hepáticos e do diafragma.

Em alguns casos, a esteatose pode não ser difusa, envolvendo apenas áreas focais hepáticas (esteatose hepática focal). Em outros, ocorre a esteatose difusa com áreas focais de parênquima preservado. A esteatose hepática focal e as áreas de parênquima hepático preservado podem simular envolvimento neoplásico.[3]

Na esteatose focal, observam-se áreas de aumento da ecogenicidade, com o parênquima hepático normal adjacente. Por outro lado, as áreas de parênquima hepático preservado em meio a um fígado esteatótico (esteatose difusa) têm aspecto hipoecoico.[1]

A esteatose hepática focal e/ou as áreas de parênquima preservado em fígado com esteatose difusa costumam apresentar-se com aspectos variados, como:

- As áreas focais de esteatose,[1] bem como de parênquima preservado, envolvem mais comumente a região periporta (*hilar pad*) (com maior frequência anterior à divisão portal), a região adjacente ao ligamento falciforme e o segmento medial do lobo esquerdo hepático (segmento IV), além das áreas adjacentes à vesícula biliar e à superfície hepática
- Pode ocorrer esteatose focal subcapsular especialmente em diabéticos dependentes de insulina, realizando diálise peritoneal.

Esteatose hepática

A esteatose hepática consiste em distúrbio do metabolismo adquirido e reversível, resultando no acúmulo de triglicerídios no interior dos hepatócitos.[1]

A causa mais comum de esteatose é a obesidade; outras causas incluem hiperalimentação, consumo excessivo de álcool, hiperlipidemia, diabetes, hipercortisolismo endógeno e exógeno, gravidez, hiperalimentação parenteral, hepatite grave, distúrbio do armazenamento do glicogênio, procedimentos que cursem com derivação jejunoileal para tratamento de obesidade, fibrose cística, lipodistrofia congênita generalizada e tratamento com alguns quimioterápicos. Em geral, a correção da anormalidade primária reverte o processo esteatótico.

Em crianças, assim como em adultos, várias anormalidades metabólicas também podem produzir aspectos semelhantes de esteatose, como hiperalimentação, corticoterapia, glicogenoses, intolerância à frutose e tirosinemia. Todas apresentam achados inespecíficos, sendo diagnosticadas por biopsia e testes.[1]

A esteatose cria uma série de dificuldades diagnósticas ao apresentar aspectos ultrassonográficos variados, de acordo com a quantidade de gordura e quanto à sua deposição ser focal ou difusa. A esteatose difusa é o tipo mais frequentemente encontrado. Para avaliar-se a esteatose pela ultrassonografia, deve-se comparar a ecogenicidade hepática com a do parênquima renal: quando a textura hepática é hiperecoide em relação à cortical renal, em um corte no eixo longitudinal do rim direito, o sinal é positivo para esteatose.

Outros achados que costumam ser verificados na esteatose focal e nas áreas focais de parênquima preservado são: ausência de efeito de massa, evidenciada pelo não deslocamento dos vasos hepáticos; margens geométricas nas áreas esteatóticas, que podem também apresentar aspecto redondo, nodular ou interdigitado com o parênquima normal, notando-se, ainda, limites bem definidos, sem sinais de boceladuras na superfície hepática.[1]

Em resumo, a maioria das esteatoses focais cursa como áreas ou pseudonódulos hiperecoides, ao passo que as

regiões de parênquima preservado são vistas como áreas hipoecoides, as quais podem simular lesões, devendo-se ressaltar que tanto as áreas de esteatose focal quanto as de parênquima preservado, habitualmente, não alteram o trajeto das estruturas vasculares que as atravessam. As técnicas de desvio químico da RM são úteis na distinção da infiltração gordurosa focal ou difusa. O conhecimento dos aspectos clássicos da esteatose com os métodos de imagem, como US, TC e RM, pode evitar, na maioria dos casos, a necessidade de biopsia.

A esteatose difusa ou focal pode se alterar rapidamente com o tempo, observando-se redução importante após dieta hipocalórica, bem como desenvolvimento rápido após tratamentos quimioterápicos.

No estudo da esteatose, deve ainda ser observado que, em algumas situações de esteatose difusa, pode-se verificar perda do padrão oscilatório habitual das veias hepáticas no estudo com o Doppler, que passam a apresentar um padrão comprimido, dito *portalizado*.

Na TC, em geral, pode-se considerar esteatose hepática quando a atenuação do fígado é, no mínimo, 10 UH menor que a do baço. Do mesmo modo que o referido para a ultrassonografia, a esteatose pode apresentar-se de maneira difusa ou como área de parênquima preservado em meio a um fígado esteatótico, ou ainda como esteatose focal.[2]

Na imagem por RM, a utilização de sequências *gradient-echo em fase* e *fora de fase* possibilita que se identifique facilmente a existência de gordura. Dessa maneira, a imagem por RM é capaz de revelar com precisão a esteatose difusa, as áreas de esteatose focal e as de parênquima hepático preservado em meio a um fígado esteatótico.[2] Na esteatose hepática não alcoólica, a utilização de imagem de RM pela técnica de fração de gordura de densidade protônica estimada (PDFF, *imaging-estimated proton density fat fraction*) consegue determinar qual o grau de esteatose.

Hemangiomas

Os hemangiomas são os tumores hepáticos benignos mais comuns, encontrados em até 7% dos estudos de necropsia.[4] Normalmente, são únicos e inferiores a 5 cm, mas duas ou mais lesões podem ser observadas em 10% dos pacientes.[4] Ocorrem em todas as faixas etárias; porém, são mais habituais nos adultos nas 3ª, 4ª e 5ª décadas de vida. As mulheres são afetadas mais comumente que os homens. Localizam-se, com mais frequência, no lobo hepático direito, próximos à superfície.

Do ponto de vista ultrassonográfico, quase sempre tais lesões apresentam-se como imagens hiperecogênicas e homogêneas,[5,6] em particular aquelas inferiores a 3 a 4 cm (Figura 64.18), podendo ser observada uma diminuta área central mais hipoecogênica. Também é possível ser evidenciado reforço acústico posterior. Deve ser referido que essas lesões podem assumir, por vezes, aspectos menos homogêneos. Algumas apresentam pequenas áreas centrais hipoecogênicas; outras manifestarem-se hipoecogênicos com a periferia hiperecogênica. Esta margem periférica hiperecogênica, observada nesses hemangiomas, é um sinal bastante útil na diferenciação entre essas lesões e outras massas hepáticas hipoecogênicas.[5,6] Outras lesões mostram-se totalmente hipoecogênicas, em especial em fígados com esteatose. As maiores tendem a apresentar aspecto mais heterogêneo, com áreas ora mais, ora menos ecogênicas. Estas áreas hipoecogênicas nas lesões maiores corresponderiam a fibrose ou a espaços vasculares ectasiados. As calcificações são pouco comuns. Deve ser enfatizado que os hemangiomas não apresentam halo hipoecogênico na periferia da lesão.[7]

Os hemangiomas gigantes, particularmente aqueles próximos a 8 cm de diâmetro ou que ultrapassem essa medida, exibem padrão bastante heterogêneo, com áreas hipoecogênicas entremeadas por outras ecogênicas e mesmo, hiperecogênicas.

À TC, os hemangiomas, em geral, apresentam-se hipoatenuantes em relação ao fígado normal, na fase sem contraste intravenoso. Após a administração do contraste intravenoso, observa-se realce periférico com progressão centrípeta (Figura 64.19).[2]

À imagem por RM, os hemangiomas contêm hipossinal em T1 e hipersinal em T2. Mesmo quando se usa tempo de eco acima de 140 ms, geralmente persiste o hipersinal em T2. O padrão de realce pelo contraste intravenoso é o mesmo descrito para a TC.[8]

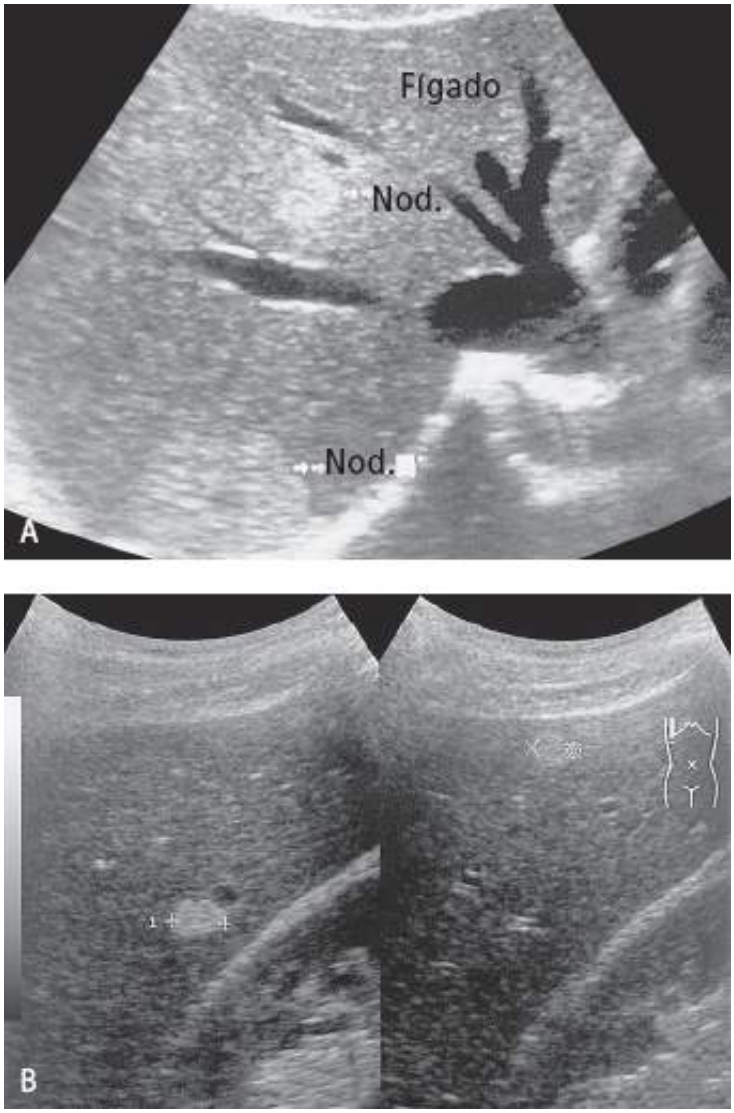

Figura 64.18 Hemangioma. Ultrassonografia demonstrando imagem hiperecogênica. Nod = nódulo.

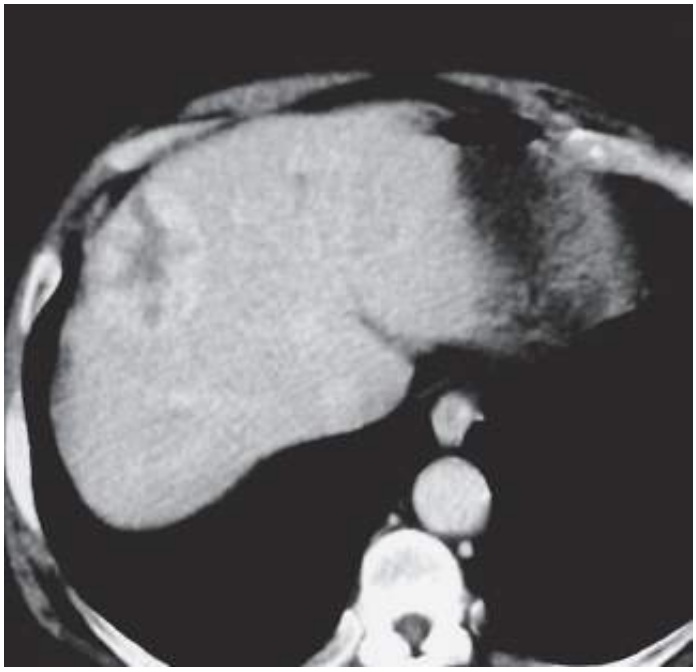

Figura 64.19 Hemangioma. Tomografia computadorizada mostrando realce centrípeto pelo contraste intravenoso.

Adenomas hepáticos

Os adenomas hepáticos são constituídos de hepatócitos e não apresentam ductos biliares, ou estes se encontram em número bastante reduzido. Acometem predominantemente mulheres (91%) na 3ª e 4ª décadas de vida.[9] Tais

tumores podem apresentar-se isoladamente, sendo múltiplos em até 30% dos casos.[4] Os anticoncepcionais orais parecem ter relação com o seu desenvolvimento, podendo-se identificar o uso desse medicamento em 89% dos casos.[9,10] Deve ser referido que tumores desse tipo podem malignizar-se.

À US, há possibilidade de essas lesões variarem em ecotextura, assumindo aspecto hipoecogênico (Figura 64.20), isoecogênico ou ecogênico, e mesmo heterogêneo. As áreas de necrose podem ser reconhecidas como áreas hipoecogênicas, eventualmente liquefeitas. Os focos de hemorragia intralesional apresentam ecotextura diversificada, dependendo da duração e da quantidade de hemorragia.[1] Na hemorragia peritoneal (por ruptura do adenoma), identifica-se líquido espesso na cavidade abdominal.

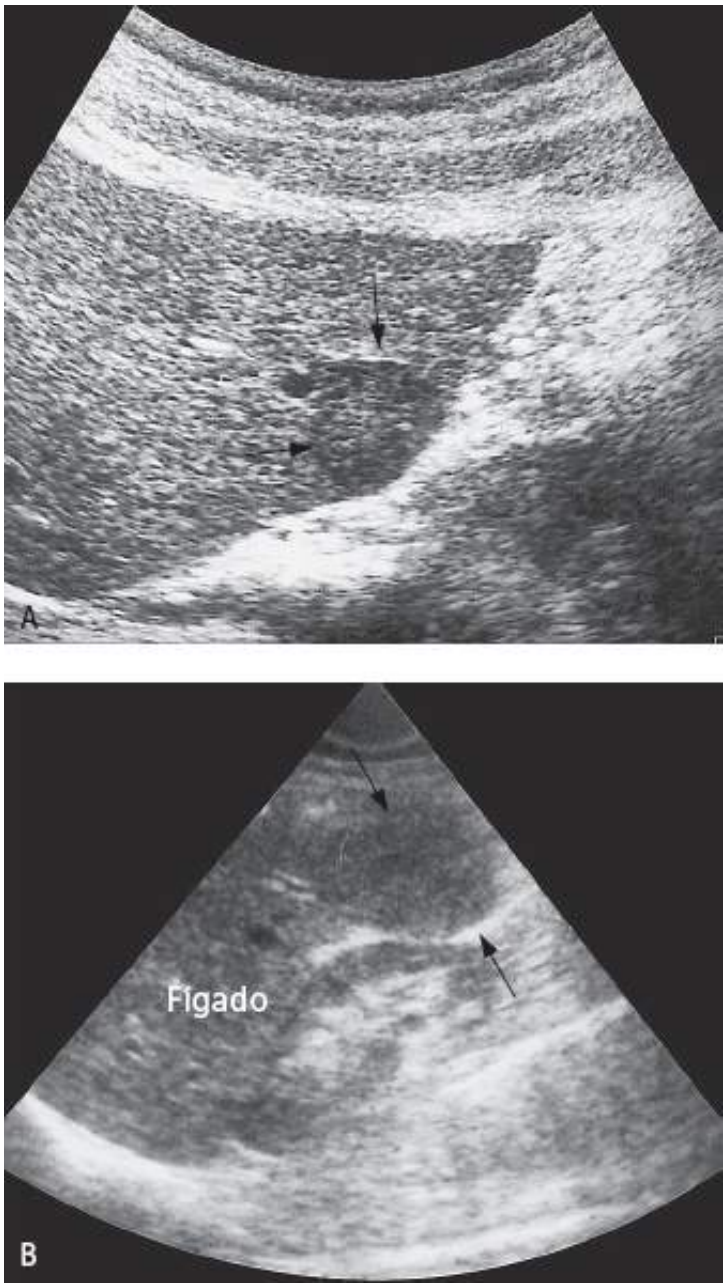

Figura 64.20 Adenoma hepático à US. Imagem nodular hipoecogênica.

À TC, os adenomas revelam-se iso ou hipoatenuantes na fase sem contraste intravenoso. Após a administração do contraste intravenoso, na fase arterial, exibem intenso realce. Na fase portal, em geral, o tumor já se apresenta isoatenuante, com perda da hipercaptação.[2]

À imagem por RM, a aparência dos adenomas pode ser variada, refletindo a diversidade de composição histológica relacionada com os fenômenos de hemorragia e necrose. O padrão de realce à imagem por RM é semelhante ao da TC.[2] Agentes de contraste específicos do hepatócito, como o acido gadoxético, são muito úteis no diagnóstico de adenomas hepáticos, sendo que os dois últimos possibilitam avaliação dinâmica. Eles também são utilizados no diagnóstico de lesões malignas, com certas limitações. O gadoxetato é ainda útil como marcador de dano hepatocítico após ressecção hepática.

Hiperplasia nodular focal

A hiperplasia nodular focal representa importante lesão hepática focal de etiologia não esclarecida. Tem sido postulado que possa representar uma resposta hiperplásica dos hepatócitos a uma malformação arterial (arteriovenosa) preexistente.[1]

São lesões mais comuns entre mulheres, ocorrendo predominantemente nas 3ª, 4ª e 5ª décadas de vida. Não existem relatos de que essas lesões possam sofrer transformação maligna.[11]

Elas podem ou não apresentar uma cápsula fibrosa, sendo a cicatriz central fibrosa e estrelada achado característico, embora não esteja em todos os casos. Segundo alguns autores, ocorre em 50% das situações.[12]

À US, lesões desse tipo são identificadas quase sempre como massas bem delimitadas, com ecogenicidade semelhante àquela do parênquima hepático adjacente. Portanto, a observação de massa isoecogênica causando alteração dos contornos hepáticos, ou distorcendo a anatomia habitual dos vasos, deve levantar a suspeita diagnóstica. Outros padrões de ecogenicidade foram descritos para essas lesões, com possibilidade de ser encontrado o aspecto hiperecogênico e, até mesmo, discretamente, o hipoecogênico. A cicatriz central pode ser reconhecida à ultrassonografia como área central hipoecogênica, por vezes estrelada. Deve-se enfatizar que a cicatriz central pode também assumir o aspecto hiperecogênico.[1]

Deve-se notar que apesar de não ser usual, esses tumores podem adquirir aspecto heterogêneo, com áreas ecogênicas e hipoecogênicas, decorrente de hemorragias intratumorais.[13]

Ao Doppler, pode ser identificada vascularização periférica evidente, observando-se também vasos nas porções centrais. Esses vasos centrais podem ser encontrados em padrões lineares ou estrelados.[1] Em estudo com infusão intra-arterial de microbolhas de dióxido de carbono, foi demonstrada uma hipervascularização central precoce (na fase arterial), com evidente fluxo capilar ao Doppler colorido.[7]

A TC demonstra lesão com intenso realce pelo contraste intravenoso na fase arterial (Figura 64.21), porém fugaz. Na fase portal, a lesão, em geral, apresenta-se isoatenuante ao restante do fígado.

À imagem por RM, identifica-se tumor com iso ou hipossinal em T1. A cicatriz central, quando existente, exibe hipossinal mais acentuado que o restante da lesão em T1. Em T2, a lesão manifesta discreto hipersinal e a cicatriz central apresenta hipersinal bem mais intenso. O realce pelo contraste intravenoso à imagem por RM apresenta padrão semelhante ao da TC.[2]

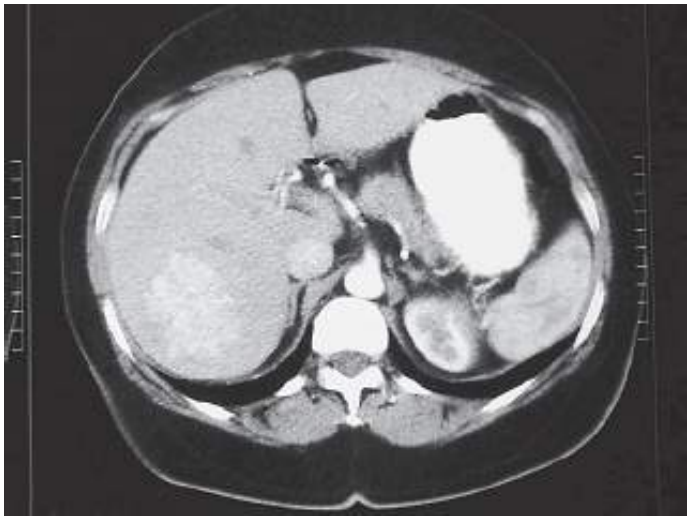

Figura 64.21 Hiperplasia nodular focal. Tomografia computadorizada revelando imagem nodular hipervascularizada, com realce precoce pelo contraste intravenoso.

Hemangioendotelioma infantil e hemangiomas

Estes tumores representam os tumores vasculares benignos mais comuns do grupo pediátrico, manifestando importante causa de morbidade e mortalidade.

Alguns aspectos dos hemangiomas merecem considerações especiais. Em recém-nascidos e em crianças, tem sido referida maior tendência de ruptura que a encontrada em adultos. Tais tumores podem produzir insuficiência

cardíaca de alto débito em decorrência de fístulas arteriovenosas, fenômeno que não tem sido observado em adultos. Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e hipofibrinogenemia são manifestações raras que ocorrem mais comumente no grupo pediátrico que nos adultos.[14] Na criança, essas lesões associam-se aos hemangiomas de pele em até 50% dos pacientes. Muitos morrem em virtude do quadro associado de insuficiência cardíaca.

Numerosos aspectos dos hemangiomas e hemangioendoteliomas são comuns. Hemangioendoteliomas e hemangiomas exibem diferença puramente histológica e, do ponto de vista de tratamento, podem ser considerados como entidade única.[15] Habitualmente, as crianças afetadas por hemangiomas ou hemangioendoteliomas têm menos de 6 anos de idade, sendo a maioria diagnosticada antes de 6 meses.[15]

Em crianças, os hemangioendoteliomas são duas vezes mais frequentes do que os hemangiomas. Ambos são considerados como anomalias do desenvolvimento no processo de diferenciação do tecido mesenquimal e acometem igualmente ambos os sexos.[15] Comumente são nodulares, bem circunscritos, entretanto, não encapsulados. Clinicamente, esses tumores quase sempre se manifestam pela tríade de hepatomegalia, insuficiência cardíaca congestiva e hemangiomas cutâneos.[15] Quando for observada hepatomegalia desproporcional ao grau de insuficiência cardíaca, deve ser lembrada a hipótese de tumor vascular do fígado. Por outro lado, eles podem ser múltiplos, exibindo dimensões variadas. Quando únicos, acometem igualmente os lobos hepáticos direito e esquerdo.[15]

Ao exame físico, observa-se, com frequência, massa abdominal. A insuficiência cardíaca de alto débito, que é atribuída a *shunts* arteriovenosas no fígado,[14] é causa usual de óbito. Existem estudos demonstrando que a história natural desses tumores pode ser para a regressão espontânea. No entanto, tais lesões podem romper-se e determinar a morte dos pacientes.[15] Quando da insuficiência cardíaca, o tratamento inicial dessas pessoas deve ser direcionado para a compensação hemodinâmica.[14] Podem ser tratados conservadoramente com corticoides e radioterapia ou ressecção cirúrgica, e até mesmo com embolizações.[14,15]

O exame ultrassonográfico aponta lesão heterogênea, que, em geral, apresenta-se predominantemente hipoecogênica, podendo ser observadas áreas de maior e menor ecogenicidade. A lesão contém aspecto sólido, mas é possível observar áreas císticas de permeio. Há possibilidade de as calcificações estarem em 30% dos casos.

Doença cística hepática | Cistos hepáticos biliares

Os cistos hepáticos têm sido descritos como de origem congênita.[1] Seriam constituídos de ductos aberrantes formados durante o desenvolvimento embrionário, que se tornariam císticos à medida que fossem aumentando de tamanho e retendo líquido.[9,16]

Didaticamente, podem-se dividir as lesões císticas que acometem o fígado em *cistos hepáticos simples*, *doença policística do adulto* e *doença policística da infância*.[11] Há ainda outras apresentações, como a fibrose hepática congênita.

Cistos hepáticos simples

Embora possam localizar-se em qualquer local do fígado, muitos estão na superfície anteroinferior do lobo hepático direito, variando de menos de 1 até 15 cm de diâmetro,[1] com alguns alcançando 20 cm ou mais. É comum também o encontro de cistos localizados na intimidade do parênquima hepático. Cerca de 50% dos pacientes apresentam apenas um cisto, o remanescente contendo dois ou mais cistos. Em alguns casos, eles podem ser numerosos, assemelhando-se com o aspecto da doença hepática multicística associada à doença renal multicística.

À US, os cistos hepáticos simples maifestam-se como estruturas de paredes finas, conteúdo anecoico, apresentando reforço acústico posterior (Figura 64.22 A a C). Podem ser identificados finos septos (completos ou incompletos) no interior dos cistos. Em alguns casos, encontram-se agrupados ou parcialmente coalescidos.

Com menos frequência, podem exibir hemorragia ou infecção. O exame ultrassonográfico, nessas situações, pode revelar conteúdo nos cistos, como áreas ecogênicas ou ecos em suspensão no seu interior.

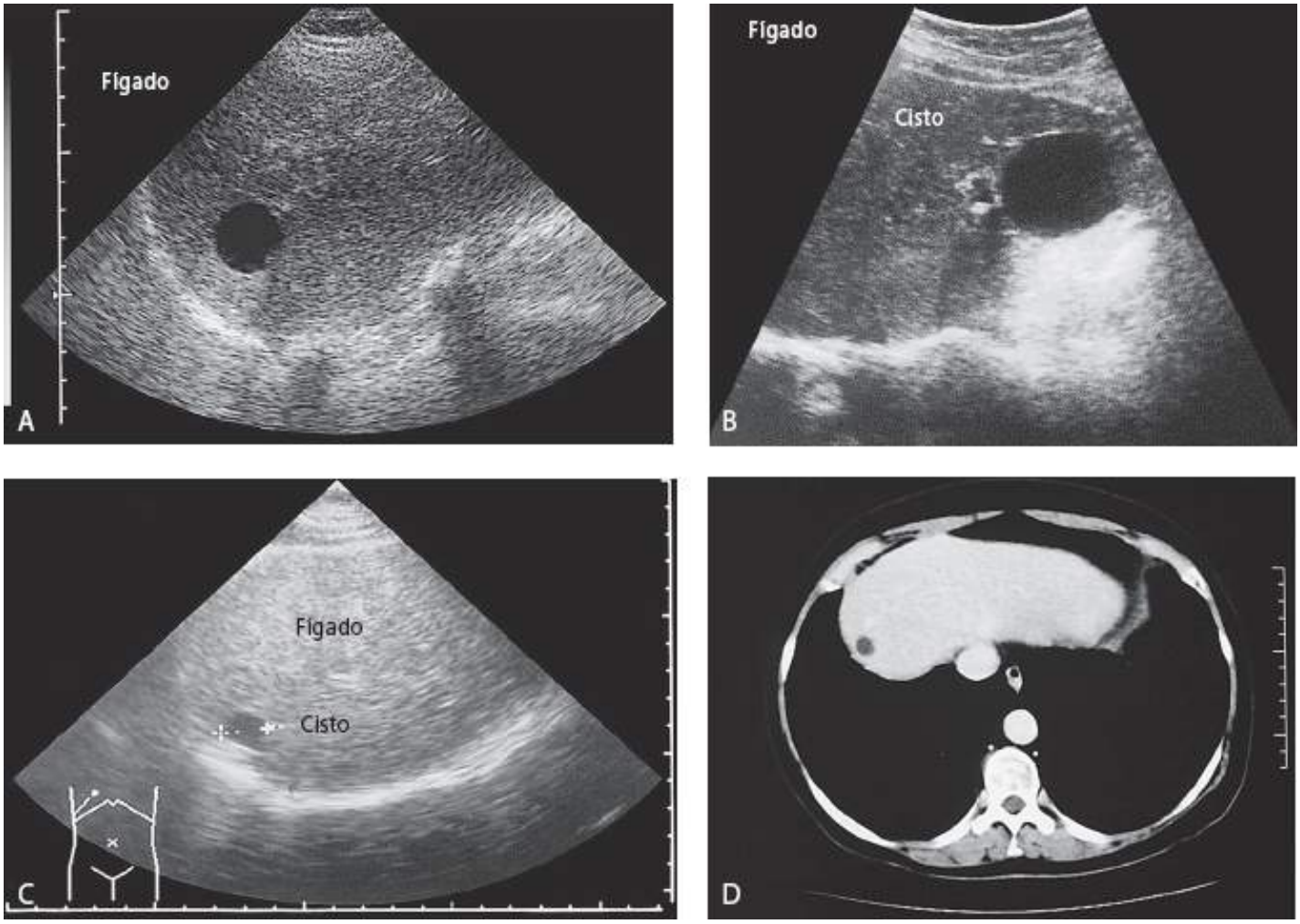

Figura 64.22 Cistos hepáticos. **A** a **C.** Ultrassonografia. Imagens anecoides com paredes finas. **D.** Tomografia computadorizada. Imagem nodular com atenuação de líquido e paredes finas.

A utilização de exame ultrassonográfico com microbolhas de contraste (CEUS, *microbubble contrast-enhanced ultrasound*) é valiosa na diferenciação de cistos complicados de equinococose, cistadenoma e cistadenocarcinoma, quando a US, a TC e a imagem por RM são ambíguas.[17]

A TC demonstra lesões hipoatenuantes, com atenuação de líquido no interior da lesão, sem realce após a injeção do contraste intravenoso (Figura 64.22 D).

A imagem por RM exibe hipersinal em T2 e hipossinal em T1, refletindo a intensidade de sinal do líquido.

Doença policística do adulto

É transmitida de maneira autossômica dominante, quase sempre identificada na idade adulta. Os pacientes, em geral, apresentam doença policística renal, podendo manifestar comprometimento funcional renal. Do ponto de vista clínico, apesar do extenso comprometimento hepático, a função hepatocítica está normalmente preservada, sendo o curso clínico determinado, com frequência, pela extensão do comprometimento renal. A doença policística hepática é arbitrariamente definida como a ocorrência de 20 ou mais cistos no fígado, que pode ou não cursar com doença policística renal. Autores de artigo recente, a partir dos achados de US, desenvolveram um algoritmo diagnóstico que facilita a tomada de decisões clínicas.[17]

Doença policística da infância

É herdada de maneira autossômica recessiva. A doença manifesta-se, em geral, na infância e, em muitos casos, pode já estar no nascimento. Da mesma maneira que na doença policística do adulto, o prognóstico desses pacientes comumente é determinado pelo grau de deterioração da função renal.

O aspecto ultrassonográfico da doença policística do fígado (autossômica dominante ou recessiva) é o de múltiplos cistos de variados tamanhos, com conteúdo anecoico homogêneo, distribuídos pelo parênquima hepático e apresentando reforço acústico posterior. O número de cistos é variado, e o fígado pode aparecer aumentado de

volume e com contornos bocelados (pelo efeito dos cistos). Em algumas ocasiões, todo o fígado parece estar substituído por cistos, podendo assumir o aspecto de *favo de mel*.

O aspecto à TC e à imagem por RNM é similar àquele descrito anteriormente.

Fibrose hepática congênita

A fibrose hepática congênita pode ocorrer esporadicamente ou ser herdada de maneira autossômica recessiva,[9,17] a qual afeta igualmente ambos os sexos. Nessa doença, observa-se aumento das dimensões dos espaços portais em razão da deposição de tecido fibroso, que forma traves densas,[18] circundando lóbulos hepáticos normais.[17] Alguns dúctulos biliares apresentam-se acentuadamente dilatados, assumindo o aspecto de microcistos.[18]

Os pacientes comprometidos costumam desenvolver hipertensão portal, que se torna evidente na infância ou quando adultos jovens. As provas de função hepática em geral permanecem inalteradas.[17] A hipertensão portal quase sempre é decorrente da hipoplasia ou da compressão fibrosa dos pequenos ramos portais no interior das bandas fibrosas, que circundam os nódulos.[17]

À US, observam-se áreas de fibrose periporta, que se apresentam ecogênicas e hiperecogênicas (em virtude dos septos fibrosos densos), dispersas pelo parênquima hepático.[17,19] Entretanto, tal aspecto de hiperecogenicidade periporta pode ser encontrado em outras condições, como na esquistossomose hepatoesplênica e na colangite oriental (causada pelo *Clonorchis sinensis*). Na colangite oriental, encontra-se esse aspecto associado a cálculos no interior dos canais biliares. A hepatite aguda viral e a hepatite crônica também podem apresentar hiperecogenicidade periporta. Do exposto anteriormente, fica evidente que o exame ultrassonográfico deve ser analisado em conjunto com as informações clínicas, para que se possa otimizar o diagnóstico de fibrose hepática congênita.

A TC e a imagem por RM demonstram as diferentes alterações ductais biliares e repercussões da hipertensão portal (varizes).[2]

Doença de Caroli

É caracterizada por apresentar dilatações congênitas, saculares e segmentares, acometendo os ductos biliares intra-hepáticos, sem outras anormalidades histológicas hepáticas. Caracteristicamente, os ductos dilatados conectam-se com os ductos principais. Como manifestam dilatações e mantêm comunicação com os ductos principais, eles podem infectar-se, originando quadros de colangite.[17]

A hipertensão portal encontra-se geralmente ausente na doença de Caroli. Há relatos de que os colangiocarcinomas complicam a evolução desses pacientes em até 7% dos casos.

A US revela formações císticas de diversos tamanhos, distribuídas difusamente pelo parênquima hepático ou localizadas em uma parte do fígado. Esse aspecto pode ou não estar associado à dilatação tubular segmentar de ductos biliares. Os cálculos podem ser encontrados, com frequência, como imagens hiperecogênicas com sombra acústica posterior.[20]

A TC e a imagem por RM manifestam as dilatações císticas das vias biliares intra-hepáticas. Na fase contrastada, identificam-se as dilatações císticas envolvendo o ramo portal com contraste intravenoso, assumindo o aspecto chamado de *dot sign*. Os cálculos podem ser identificados no interior dessas dilatações.

Cistadenomas e cistadenocarcinoma do fígado

Os cistadenomas são importantes, pois eles apresentam potencial de transformação maligna, devendo ser diferenciados dos outros cistos hepáticos. Os cistadenomas biliares são raros, em geral grandes, exibindo dimensões variadas de 10 a 20 cm, embora lesões menores possam ser encontradas. São quase sempre multiloculados e com contornos lobulados. Acometem mais comumente o lobo hepático direito.[21]

Apresentam pico de incidência na quinta década de vida, sendo as mulheres mais comumente acometidas; são mais frequentemente mucinosos.[18] Manifestam-se normalmente como imagens císticas, podendo ser observadas quase sempre múltiplas septações. Mesmo as lesões benignas são capazes de exibir projeções exofíticas (papilares) a partir de sua parede. As calcificações também podem ser observadas.

À US, apresentam-se como imagens arredondadas, císticas e septadas (multiloculadas). Ecos esparsos no

interior dos cistos também podem ser observados, assim como excrescências sólidas e ecogênicas que se projetam a partir da parede, representando as projeções papilares.[22] A calcificação nos septos e nas paredes dos cistos, quando existente, também pode ser identificada pela US.

Os cistadenocarcinomas do fígado desenvolvem-se quase que exclusivamente de cistadenomas preexistentes. À US, deve-se suspeitar de um cistadenocarcinoma quando forem observadas projeções papilares mais espessas e numerosas, insinuando-se para o interior do cisto. Entretanto, precisa ser reforçado que os critérios morfológicos das características dos cistos não são absolutos para o diagnóstico definitivo de benignidade ou malignidade.[19]

À TC e à imagem por RM identificam-se lesões císticas com componentes sólidos variados. Quanto maior for a ocorrência de componentes sólidos, maior será a possibilidade de lesão maligna. O aspecto multisseptado também pode ser identificado, podendo realçá-lo, assim como o componente sólido.[2]

Carcinoma hepatocelular e hepatocarcinoma fibrolamelar

Aproximadamente 80% dos carcinomas hepatocelulares (CHC) ocorrem em fígados cirróticos. Do ponto de vista de apresentação, esses tumores quase sempre assumem alguns aspectos mais comuns: podem ser únicos ("em massa"), eventualmente contendo nódulos satélites; outros são identificados como múltiplos nódulos dispersos pelo parênquima hepático e, outras vezes, manifestam comprometimento hepático difuso.

A maioria tende a ser hipoecogênica, e as lesões maiores apresentam aspecto mais heterogêneo (Figura 64.23), com halo hipoecogênico perilesional frequentemente identificado. Muitos estudos demonstram que a US dispõe de maior acurácia na identificação desses tumores (em especial, os inferiores a 3 cm) quando comparada com a TC.

Outro modo de apresentação dos CHC são os *precoces* ou *diminutos*, constituindo aqueles inferiores a 2 cm. Essas lesões podem manifestar-se com aspecto de nódulos hiperecogênicos ou em "olho de boi", e nódulos hipoecogênicos ou mais heterogêneos também têm sido descritos.[19]

Os estudos indicam que a variabilidade de apresentação ultrassonográfica é decorrente da diversidade de composição exibida por eles. O balanço entre vascularização, conteúdo de gordura, septos internos e áreas de necrose parece determinar a ecogenicidade desses nódulos, porém alguns consideram que a gordura seja o mais importante.[19]

Alguns nódulos de CHC podem aparecer hiperecogênicos por causa da grande quantidade de gordura que apresentam, sendo, em alguns casos, de difícil diferenciação dos hemangiomas.[19] A ocorrência de necrose é outra alteração que pode ocorrer com o crescimento da lesão.

Por ocasião do diagnóstico, os CHC podem ser multifocais em até 40 a 50% dos casos, na medida em que ocorrem quase sempre em fígados difusamente acometidos por cirrose, devendo o examinador ficar atento para esse aspecto.[19]

A avaliação desses pacientes precisa ser realizada por examinador interessado no estudo das hepatopatias. A heterogeneidade da ecotextura hepática e as alterações volumétricas e de contornos representam achados que devem estimular a realização de varreduras cuidadosas, quer subcostais ou intercostais, para que sejam identificados nódulos pequenos, como aqueles de 2 cm ou menos.[19] Tal possibilidade vem sendo utilizada no acompanhamento de pacientes cirróticos, nos quais a US é empregada como método de imagem de escolha na identificação precoce de CHC.

A US com Doppler expande a possibilidade diagnóstica dessas lesões.[23] A avaliação dos CHC com o Doppler demonstra sinais internos de fluxo na maioria das lesões (ver Figura 64.23), assim como vascularização periférica, correspondendo aos achados da anatomia patológica, os quais revelam que elas são bem vascularizadas.[19] A análise espectral com o Doppler aponta vasos arteriais, com fluxo de baixa resistência.[19]

Como têm sido exibidos pelos exames histopatológicos, os CHC apresentam tendência para a invasão vascular. Dessa maneira, o estudo ultrassonográfico deve ser cuidadoso na tentativa de identificar-se essa particularidade. No estudo dos possíveis comprometimentos vasculares, devem ser cuidadosamente avaliados a veia cava inferior, o átrio direito, as veias hepáticas, os ramos da veia porta e o território da artéria hepática (em particular ao nível do hilo hepático e de suas primeiras divisões).

O *carcinoma fibrolamelar* é uma variante do carcinoma hepatocelular, revelando características histológicas e clínicas distintas. Esses tumores ocorrem principalmente em adultos jovens, em geral acometem fígados não

cirróticos e apresentam características bioquímicas distintas do carcinoma hepatocelular. Dentre elas, podem-se referir os níveis habitualmente normais de alfafetoproteína.[24,25] Clinicamente, caracterizam-se por apresentar menor propensão a metástases do que os hepatocarcinomas e também por terem melhor prognóstico,[19] quando ressecados curativamente.[26]

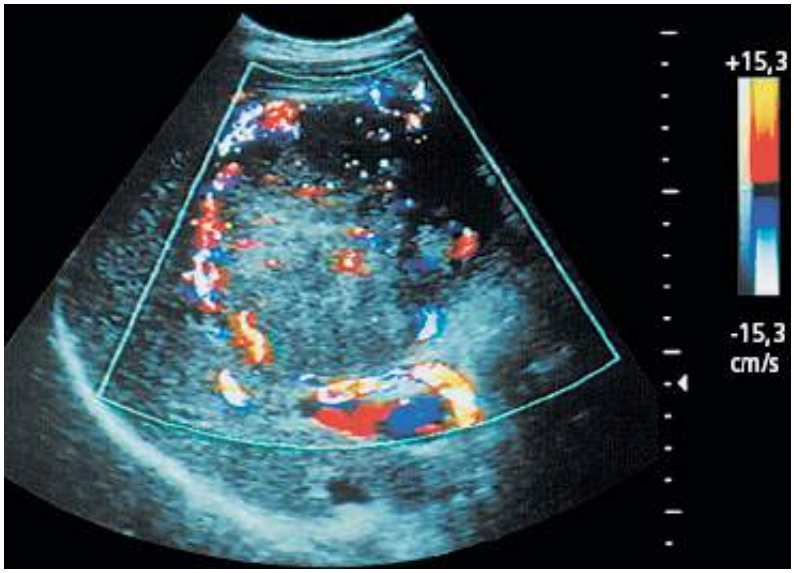

Figura 64.23 Carcinoma hepatocelular. Ultrassonografia com Doppler colorido, apresentando lesão sólida, heterogênea, com abundante fluxo intralesional.

Corroborando com os dados macroscópicos, 50% desses tumores apresentam calcificações que podem ser identificadas pelos exames de imagem, o que não é achado habitual dos hepatocarcinomas.[27] Quando seccionados transversalmente, podem demonstrar cicatriz central em até 60% dos casos.[19] Em 25% das ocasiões, essas lesões assemelham-se bastante, macroscopicamente, à hiperplasia nodular focal,[24] devendo ser observado que existem casos descritos de carcinoma fibrolamelar e hiperplasia nodular focal no mesmo fígado.[28,29] Em situações raras, é possível ser evidenciada a invasão da árvore biliar por esses tumores.

À TC, os CHC têm realce intenso na fase arterial (Figura 64.24), tendendo a tornarem-se hipoatenuantes na fase portal. Nas lesões maiores, podem ter padrões mais heterogêneos de realce. À imagem por RM, manifestam intensidade de sinal variada, tendendo a apresentar hipossinal em T1 e hipersinal em T2. O padrão de realce pelo contraste intravenoso é semelhante àquele da TC.[2] CHC com padrões atípicos de resposta à RM contendo ácido gadoxético e iso ou hiperintensidade das imagens na fase hepatobiliar (FHB) tiveram menor tamanho, grau histológico mais baixo e classificação de Child-Pugh pior do que os demais, em estudo recentemente publicado, com tempo para recorrência do tumor após a cirurgia significativamente mais longo do que os hipointensos nas imagens da fase hepatobiliar. Os autores concluíram que o exame pode ser um biomarcador de resposta à cirurgia.[30] Padrões de imagem por RM com difusão balanceada e auxiliados pelo ácido gadoxético possibilitam ampliar ainda mais a acurácia e a sensibilidade diagnóstico de CHC de pequeno tamanho (faixa de sensibilidade de 91,1 a 93,3% em estudo recentemente publicado).[31]

Tumores vasculares malignos do fígado

Os tumores vasculares malignos do fígado são raros. Pelo fato de serem muito frequentemente múltiplos, devem ser diferenciados dos tumores hepáticos metastáticos. Outra associação que assume importância nos últimos anos é aquela entre a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e o sarcoma de Kaposi.

Hemangioendotelioma epitelioide

Estes tumores não devem ser confundidos com o hemangioendotelioma hepático infantil, que ocorre fundamentalmente em crianças, exibe histologia benigna e pode apresentar resolução espontânea.[30] O hemangioendotelioma epitelioide tem histologia maligna e, em 2/3 dos casos, acomete mulheres com idade média de 45 anos.

À US, tais lesões mostram-se preponderantemente hipoecogênicas, podendo, entretanto, ser observados aspectos mais heterogêneos. Em casos nos quais se tem o envolvimento tumoral restrito a um lobo hepático, verifica-se aumento compensatório do lobo livre de doença. Existem também casos desses tumores com aspecto ecográfico hiperecogênico e isoecogênico, sendo observado halo hipoecogênico na periferia deles.

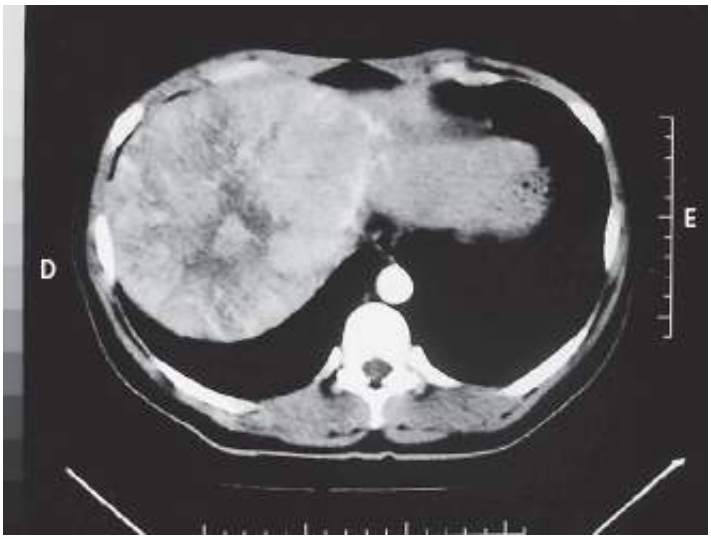

Figura 64.24 Carcinoma hepatocelular. Tomografia computadorizada exibindo imagem heterogênea, com realce precoce pelo contraste intravenoso.

Tanto na TC quanto na imagem por RM pode ser demonstrado o realce da lesão pelo contraste intravenoso, sem apresentar aquele aspecto globuliforme e centrípeto dos hemangiomas. Portanto, o hemangioendotelioma epitelioide mostra, em geral, padrão de realce diferente daquele dos hemangiomas.

Sarcoma de Kaposi

Foi originalmente descrito como um tumor cutâneo que afetava pessoas idosas; com o surgimento da AIDS, as lesões assumiram maior importância clínica. Embora continuem sendo tumores que afetam a pele, eles podem ser identificados em quase todos os setores do organismo.

O sarcoma de Kaposi é diagnosticado com pouca frequência, uma vez que, em geral, é assintomático e pouco contribui para a morbidade e mortalidade dos pacientes com AIDS. O curso clínico desses pacientes é determinado pela evolução das outras complicações que podem acometer os indivíduos e não pelo sarcoma de Kaposi. Normalmente, manifesta-se como lesões multifocais, variáveis em suas dimensões, que se originariam primariamente nos espaços portais, para, então, invadir o parênquima hepático adjacente.

O envolvimento hepático é mais bem determinado durante os estudos de necropsia. Nos exames de imagem, não são geralmente identificados, em razão de suas pequenas dimensões. Quando esses nódulos alcançam dimensões suficientes, são caracterizados pela US como nódulos hiperecogênicos, pequenos, com diâmetro variando, em geral, entre 5 e 12 mm.[30]

Nos pacientes com AIDS, muitas doenças podem também acometer o fígado, expressando-se como nódulos. Entre elas, há doenças fúngicas (microabscessos), metástases e angiomatose bacilar.[30]

À TC e à imagem por RM podem-se identificar hepatomegalia e/ou nódulos hepáticos sólidos, hipovascularizados na fase portal.

Tumores hepáticos metastáticos

As metástases hepáticas representam os tumores hepáticos malignos mais comuns. Habitualmente, são múltiplas, característica que pode ocorrer em até 90% dos casos.[31,32]

As metástases hepáticas mais frequentes são as dos tumores colorretais. Dos tumores do intestino delgado, os carcinoides são os mais comuns (mais ocorrentes que os adenocarcinomas de intestino delgado). Em crianças, o neuroblastoma é a causa prevalente de metástase hepática, e o tumor de Wilms também se dissemina para o fígado em grande número de pacientes.[33] Em revisão sistemática recentemente conduzida sobre a caracterização de lesões

hepáticas focais incidentalmente detectadas e metástases de câncer colorretal, foi feita, em adultos, a comparação entre US, TC e RM, todas auxiliadas por contraste, cuja imagem anterior foi inconclusiva. Os autores concluíram que a *performance* diagnóstica da US contratada (CEUS) foi similar à da TC e RM contrastadas (CECT e CEMRI, respectivamente).[34]

Dos pontos de vista ultrassonográfico e patológico, as metástases, em geral, são múltiplas (Figura 64.25), apesar de, com frequência, serem observados casos de lesões isoladas. Em algumas situações, os nódulos são pequenos e numerosos, aparecendo de permeio ao parênquima hepático normal, dando ao conjunto a aparência que pode ser denominada de *moteada.* Em outras situações, as metástases podem ser infiltrativas, como em alguns casos de linfomas.[19]

Um dos aspectos de apresentação das metástases hepáticas são os nódulos hipoecogênicos, podendo ser identificados em praticamente qualquer tipo histológico de tumor primário. Outro aspecto comum é o de nódulos ecogênicos, apresentando ecotextura e ecogenicidade variável, que lembram, em algumas situações, o aspecto de *flocos de neve.* A observação cuidadosa desses casos revela halo hipoecogênico nas lesões.

Outros nódulos podem ser identificados como imagens hiperecogênicas bem delimitadas,[19] consistindo em aspecto capaz de lembrar os hemangiomas. Dentre esses tumores, têm-se as metástases de alguns sarcomas, como os fibrossarcomas. Mesmo assim, nessas lesões, o aspecto é mais heterogêneo que nos hemangiomas e também se identifica halo hipoecogênico, indicando a origem metastática da lesão. Outro fator é que os hemangiomas amoldam-se aos vasos adjacentes, respeitando habitualmente a distribuição vascular e dos ductos biliares, e as metástases deslocam ou invadem essas estruturas, acarretando efeito de massa.

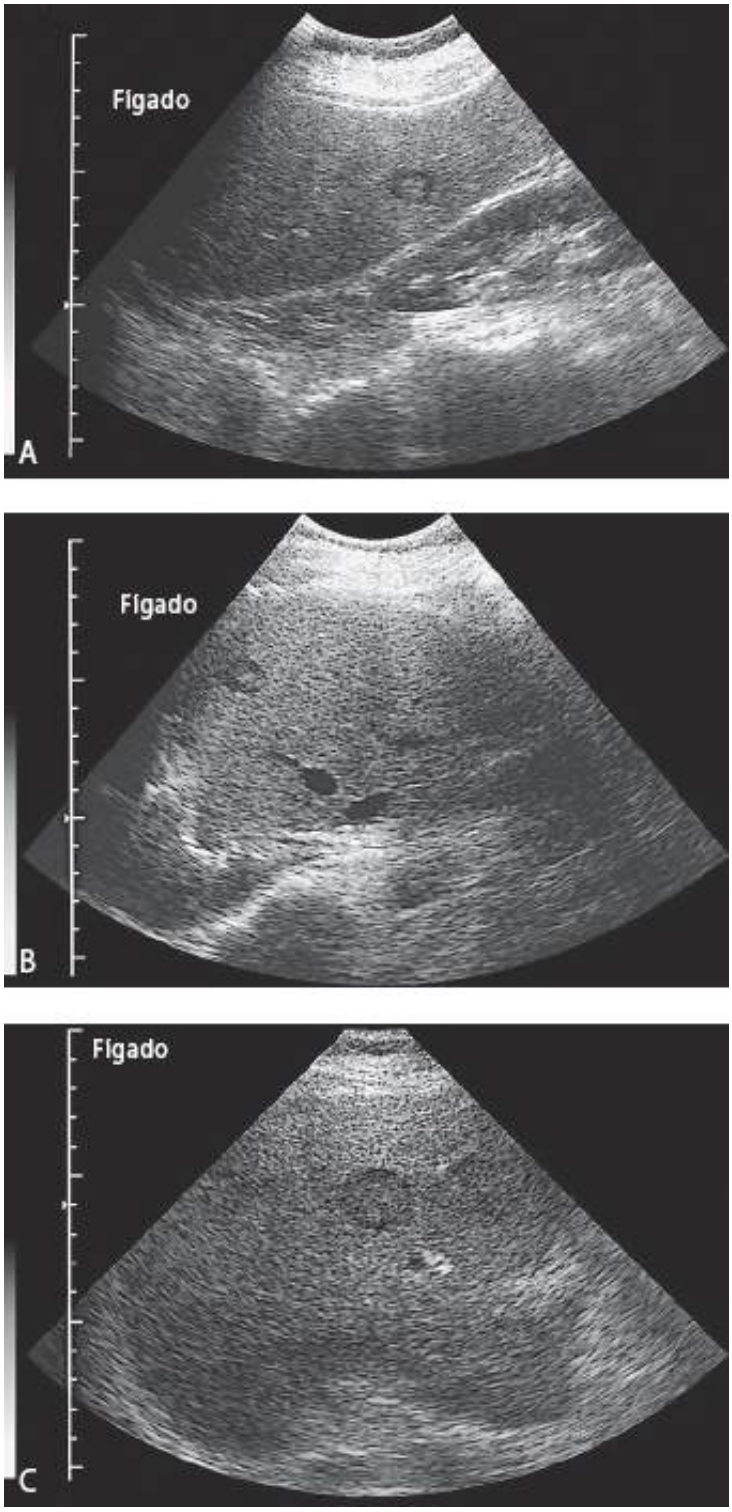

Figura 64.25 Ultrassonografia. Metástases hepáticas. Nódulos sólidos no fígado.

O aspecto em "olho de boi" ou "em alvo" é bastante característico. Nesses casos, observa-se com mais frequência uma porção central relativamente hipoecogênica (embora a ecogenicidade possa ser variável), demarcada por um halo hipoecogênico. Em outros casos, essas lesões em alvo são demonstradas como apresentando um centro hipoecogênico, periferia relativamente mais hiperecogênica, demarcados por um halo hipoecogênico periférico.[19]

As metástases císticas podem ser decorrentes de necrose ou da própria natureza cística das neoplasias. Dentre as lesões que podem manifestar-se como císticas, há os cistadenocarcinomas ovarianos e pancreáticos.[1] Outros tumores podem apresentar necrose tumoral, contribuindo para o aspecto cístico, apesar de ser identificado componente sólido periférico na maioria dos casos. Como exemplos destes últimos, têm-se os adenocarcinomas mucinosos de cólon, os tumores carcinóides,[19] o carcinoma espinocelular e o carcinoma testicular.[31,32]

Outro padrão que é possível ser reconhecido é o infiltrativo difuso. Algumas das lesões que podem assumir esse aspecto são os carcinomas de mama e pulmão e mesmo os melanomas.[1]

Algumas metástases conseguem calcificar-se extensamente, produzindo forte sombra acústica posterior. As

metástases de adenocarcinoma mucinoso de cólon seriam as que mais comumente assumiriam esse aspecto.[1] Outros exemplos seriam tumores endócrinos do pâncreas, liomiossarcomas, adenocarcinomas de estômago, neuroblastomas, sarcomas osteogênicos, condrossarcomas, cistadenocarcinomas de ovário, teratocarcinomas e carcinomas broncogênicos.[1,19] Outros adenocarcinomas mucinosos também têm tendência a manifestarem metástases calcificadas.[31,32]

Por fim, deve-se fazer referência aos linfomas. Essa neoplasia acomete o fígado primária ou secundariamente, tanto nos casos de doença de Hodgkin quanto nos linfomas não Hodgkin. Quase sempre se identificam múltiplas lesões com aspecto ecográfico variável (hipoecogênicas, ecogênicas com halo hipoecogênico e *em alvo*). Em outros casos, o envolvimento pode ser difuso, sendo a hepatomegalia o único achado, com ou sem alteração dos contornos hepáticos. O aspecto de apresentação dos linfomas metastáticos para o fígado varia bastante, sendo ocasionalmente identificado o padrão de micronódulos, macronódulos, infiltrativo ou misto. A quimioterapia determina alterações na apresentação ultrassonográfica dessas lesões, ocorrendo com frequência necrose e liquefação.

A TC e a imagem por RM demonstram lesões nodulares sólidas, mais comumente hipovasculares, exibindo-se hipoatenuantes e hipocaptantes na fase portal. Algumas metástases podem ser hipervascularizadas, como as de tumores neuroendócrinos (p. ex., insulinomas, gastrinomas, carcinoides etc.), carcinoma renal, melanoma, sarcoma e, mesmo, metástases de mama e tireoide. Nas metástases hipervascularizadas, observa-se realce precoce na fase arterial.[2]

Esquistossomose hepatoesplênica

A US apresenta grande acurácia no diagnóstico da forma hepatoesplênica da esquistossomose, com índices de diagnóstico superiores aos da biopsia hepática percutânea.[34]

Caracteristicamente, observa-se espessamento fibroso periporta, tendo sido identificado em 73 a 100% dos casos estudados por Cerri *et al.*[20,34,35] O espessamento acomete principalmente a veia porta no hilo hepático, estendendo-se também para os ramos intra-hepáticos e a região perivesicular. A fibrose perivesicular, que se traduz à US como espessamento parietal hiperecogênico, foi observada em 67 a 81% dos casos, em duas séries analisadas.[20,34,35]

Outra alteração comum é representada pela assimetria dos lobos hepáticos, com aumento do lobo esquerdo e redução do lobo direito, encontrada em 81% dos casos.[35] Por outro lado, o aumento do lobo caudado, quase sempre encontrado em pacientes cirróticos, não tem sido referido na esquistossomose.[34] A esplenomegalia ocorre em 90 a 100% dos pacientes, sendo facilmente demonstrada pela US.[20,34,35] Os contornos hepáticos mostram-se comumente lobulados.

Nos estudos populacionais em regiões de prevalência elevada, o reconhecimento dos padrões ultrassonográficos da esquistossomose hepatoesplênica pode auxiliar na identificação da doença antes do início das manifestações clínicas, antevendo e prevenindo as complicações, como a hemorragia digestiva alta.

A hipertensão portal desenvolve-se em decorrência da fibrose dos espaços portais. Como consequência, podem-se ter colaterais venosas e varizes esofagogástricas. Esta circulação venosa colateral é possível ser evidenciada pela US como vasos dilatados no hilo hepático, na pequena curvatura gástrica (veia gástrica esquerda ou coronária), no hilo esplênico (veias gástricas curtas e anastomoses venosas esplenorrenais espontâneas) e como vasos ao longo do ligamento redondo (veias paraumbilicais) e veias císticas.[20,34,35] Outras colaterais, como as veias retroperitoneais, podem ser de difícil visualização por causa da interposição gasosa intestinal.

Nos casos de esquistossomose hepatoesplênica, alguns autores referem o encontro de aumento de calibre das veias porta, esplênica e mesentérica superior em 73, 68 e 42%, respectivamente, assim como a identificação das colaterais venosas (veias gástrica esquerda, gástricas curtas e umbilicais), em 36 a 78% dos casos.[20,34,35]

O desenvolvimento do estudo com Doppler favoreceu o aprimoramento da análise dos pacientes esquistossomóticos, possibilitando avaliações hemodinâmicas, como a direção do fluxo (hepatópeto ou hepatófugo), velocidade e, eventualmente, a medida do fluxo sanguíneo.[20,34,35] Foi demonstrado que a velocidade na veia porta pode estar aumentada em 80% desses pacientes, habitualmente com o fluxo hepatópeto.[20,35] O Doppler auxilia também no estudo dos casos de trombose da veia porta. Esta parece ser pouco comum nesses pacientes, tendo sido referidos, na literatura,[20,35] índices de 6%. Na esquistossomose hepatoesplênica, a ascite quase sempre não é observada na ausência de trombose da veia porta ou de patologias hepáticas parenquimatosas associadas.

Cirrose

Na cirrose, encontra-se a fibrose alterando a estrutura habitual do parênquima hepático, com o desenvolvimento de nódulos. As alterações morfológicas são dependentes da fase em que se encontra a hepatopatia, e a esplenomegalia pode ser encontrada com frequência. Desse modo, inicialmente pode não se ter alterações reconhecíveis à US ou encontrar-se apenas hepatomegalia. Com o desenvolvimento da fibrose, é possível encontrar atenuação do feixe sonoro, em um aspecto que lembra a esteatose. Entretanto, deve ser enfatizado que, à medida que se acentuar a distorção arquitetural, haverá heterogeneidade do parênquima hepático à US.

Com o desenvolvimento da estrutura nodular do fígado, pode ser demonstrada a alteração de contornos, que se tornam serrilhados ou nodulares. As bordas comumente encontram-se rombas.

No processo de cronificação, devem ser notadas essas alterações morfológicas que podem ser prontamente reconhecíveis pela US. Existe também uma tendência de diminuição das dimensões do lobo hepático direito e aumento do lobo hepático esquerdo e segmento I (caudado).

A ecotextura do fígado deve ser avaliada criteriosamente, e a US apresenta-se como exame de escolha no rastreamento destes hepatopatas crônicos para diagnóstico de hepatocarcinomas precoces.

Na fase avançada do processo de cronificação, desenvolvem-se os sinais anatomofuncionais da hipertensão portal. Novamente, a US e o Doppler são os subsidiários mais precisos como auxiliares de clínicos e cirurgiões, no estudo dessas alterações. Em consequência do aumento da resistência hepática e do desenvolvimento de colaterais, será possível ter inversão do sentido do fluxo sanguíneo para hepatófugo.

Em termos de TC, uma publicação recente demonstrou que a combinação de dois parâmetros, a soma dos diâmetros das três veias hepáticas principais medindo 1 a 2 cm antes de suas aberturas para a veia cava inferior e a razão entre os lobos caudado e direito (largura medida horizontalmente ao nível da primeira bifurcação da veia porta direita em planos axiais) podem ser de grande valia: uma razão de diâmetros das veias hepáticas/razão entre o lobo caudado e o direito (dvh/rlcd) < 24 demonstrou sensibilidade de 83% e especificidade de 76% para fibrose hepática pré-cirrótica, enquanto < 20 apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 82% para cirrose.[35] A imagem do fígado por RM com difusão balanceada (MRI, *diffusion-weighted liver*) e a elastografia por RM (MRE) também possibilitam uma avaliação adequada da fibrose hepática e sua graduação.

Doppler na avaliação de colaterais portossistêmicas

O estudo com Doppler torna possível a avaliação dos vasos esplâncnicos e as colaterais venosas, estabelecendo-se uma angiografia ultrassonográfica deste setor.

Embora existam diversos vasos colaterais, somente alguns apresentam repercussão clínica nas hepatopatias crônicas. A veia gástrica esquerda, com a veia paraumbilical (ou paraumbilicais), as colaterais esplenorrenais espontâneas e o plexo venoso gastresofágico são os de maior importância.

A veia gástrica esquerda comunica o sistema portal com os ázigos pelas veias da região esofagogástrica. Parece haver correlação entre o diâmetro da veia gástrica esquerda e o tamanho e risco de sangramento pelas varizes esofágicas. Nos adultos, o calibre da veia gástrica esquerda acima de 5 mm sugere hipertensão portal. Em crianças normais, esse vaso é raramente visto; porém, quando superior a 3 mm, indica hipertensão portal.[19]

As colaterais paraumbilicais habitualmente apresentam fluxo hepatófugo, comunicando-se com as veias da região periumbilical. Por vezes, encontram-se esses vasos dilatados na região umbilical, visíveis ao exame físico, ao que se dá a denominação de *síndrome de Cruveilhier-Baumgarten*. Em casos mais graves de hipertensão portal, pode-se notar mais de uma veia paraumbilical dilatada. Adicionalmente, o Doppler consegue evidenciar colaterais intra-hepáticas dos ramos portais dos segmentos II, III e IV comunicando-se com as veias paraumbilicais.[19]

A veia paraumbilical apresenta fluxo venoso de alta velocidade (para os padrões venosos) e menos comumente pode exibir fluxo hepatopetal (quando há trombose do tronco da veia porta e a veia paraumbilical passa a funcionar como via alternativa para levar sangue ao fígado).[19]

As colaterais esplenorrenais podem ser estudadas ao Doppler, na tentativa de verificar-se a existência ou não de reversão do fluxo na veia esplênica. O Doppler pode revelar sinais de fluxo turbulento e de alta velocidade, podendo também ser documentado fluxo hepatófugo na veia esplênica indo em direção à veia renal.

Doppler nas derivações portossistêmicas cirúrgicas e desconexão ázigo-portal e esplenectomia

A US com Doppler tornou-se método de grande aplicabilidade no estudo da perviedade das derivações cirúrgicas. O princípio terapêutico de todas as técnicas cirúrgicas é procurar realizar o escoamento do sangue de um território de alta pressão (portal) para a circulação sistêmica, de menor pressão. Com isto, busca-se evitar a ocorrência das hemorragias digestivas (especialmente a alta), que representam grande causa de morbidade e mortalidade.

Neste estudo, deve ser examinada toda a circulação esplâncnica e hepática. Identifica-se o local de anastomose e o trajeto do *shunt* cirúrgico, quer seja ele com veias autóctones ou com próteses, na medida em que as cirurgias podem ser feitas usando-se os próprios segmentos venosos (anastomose esplenorrenal cirúrgica) ou próteses. No caso das próteses, nota-se sua existência pela maior ecogenicidade de suas paredes.

O Doppler revela que a velocidade pode estar aumentada ao nível das derivações ou próximas a elas, havendo também alguma turbulência. A direção do fluxo é habitualmente hepatófuga (em direção à circulação sistêmica), a não ser que esteja acontecendo algum problema com a anastomose ou com o segmento venoso a jusante, como tromboses.

Na veia porta, no que concerne às derivações com próteses ou à derivação esplenorrenal distal, o Doppler reconhece prontamente a ausência de fluxo quando ocorrem as tromboses, representando adjunto fundamental, na atualidade, para clínicos e cirurgiões. Dessa maneira, fica claro que a US com Doppler consiste em método de escolha na avaliação inicial da perviedade do território esplâncnico nesses procedimentos cirúrgicos.

Doppler e derivação transjugular intra-hepática portossistêmica

Estas derivações intra-hepáticas surgiram como importante alternativa no manuseio dos pacientes com hipertensão portal não esquistossomótica. Elas podem ser utilizadas para tratar as complicações da hipertensão portal, o sangramento das varizes esofagogástricas e a ascite, representado também fundamental alternativa para os doentes candidatos a transplante hepático. Nessas situações, a derivação transjugular intra-hepática portossistêmica pode controlar as complicações da hipertensão portal, enquanto os pacientes aguardam o momento do transplante hepático.

Tecnicamente, a derivação transjugular intra-hepática portossistêmica é colocada comunicando uma veia hepática com a veia porta. Em geral, comunicam a veia hepática direita (embora possam também ser locadas em outra veia hepática, como a média) com a veia porta (habitualmente, o ramo direito).

A US com Doppler colorido ou pulsado representa a primeira alternativa na determinação do fluxo na derivação transjugular intra-hepática portossistêmica. Quando estes *stents* estão funcionando adequadamente, há diminuição do calibre e da velocidade de fluxo na veia gástrica esquerda, podendo ser evidenciado também fluxo hepatopetal neste vaso. Acredita-se que o fluxo na veia porta aumenta e que a direção do fluxo, na maioria de seus ramos intra-hepáticos, torna-se hepatófuga. Em tromboses, o Doppler não identifica fluxo no local comprometido.

Síndrome de Budd-Chiari

Pode originar-se de uma obstrução em qualquer nível das veias hepáticas, desde a vênula eferente que sai do lóbulo hepático, até a entrada na veia cava inferior no átrio direito. Deve ser notado também que quadros clínicos semelhantes podem ser produzidos por outras condições, como pericardites e insuficiência cardíaca direita.[17]

A US representa importante contribuição no diagnóstico desses pacientes. É possível serem demonstradas anormalidades venosas, hipertrofia do lobo caudado do fígado e compressão da veia cava inferior. Nas fases iniciais, o trombo pode apresentar-se hipoecogênico, tornando-se ecogênico e hiperecogênico durante sua evolução. Eventualmente, observam-se apenas faixas hiperecogênicas, o que representa a substituição fibrosa no leito venoso das veias hepáticas. A ascite também é identificada com facilidade.

Ao Doppler, o fluxo na veia cava inferior e nas veias hepáticas pode estar ausente, reverso, turbulento ou contínuo.

Ainda com relação aos achados ultrassonográficos, é comum a ascite, o aumento do lobo caudado e a trombose envolvendo as veias hepáticas, embora o aumento do lobo caudado possa não ocorrer em todos os pacientes. Há

possibilidade de ser encontrada também diminuição do lobo hepático direito e crescimento do esquerdo.

Como em 10 a 20% dos casos da síndrome de Budd-Chiari pode haver trombose portal associada, a veia porta e seus ramos intra-hepáticos devem ser estudados com cautela.[19]

Na TC com contraste intravenoso, observam-se áreas com menor captação, dando aspecto heterogêneo de realce, referido como em *mosaico.* Ademais, pode ser demonstrada a oclusão das veias hepáticas ou da veia cava inferior. O lobo caudado tende a estar aumentado, sendo identificado pelos exames de imagem. À imagem por RNM, é possível identificar estas mesmas alterações descritas para a TC.[2]

Doença venoclusiva

A doença venoclusiva e a síndrome de Budd-Chiari manifestam características clínicas semelhantes, uma vez que ambas as condições envolvem o sistema venoso hepático. Entretanto, deve ser observado que as duas condições apresentam diferenças com relação ao território venoso hepático comprometido. A doença venoclusiva acomete as veias hepáticas centrais (centrolobulares) e sublobulares, em vez das veias hepáticas maiores (como ocorre fundamentalmente na síndrome de Budd-Chiari). Além desse aspecto, na doença venoclusiva, a alteração patológica é decorrente de esclerose subendotelial dos ramos venosos hepáticos, como resultado de agressões tóxicas. A trombose dos pequenos ramos hepáticos poderia ser consequente de lesão da camada íntima desses vasos.

Do ponto de vista da US, a doença venoclusiva apresenta achados inespecíficos, sendo observada textura heterogênea à custa de áreas hipoecogênicas decorrentes de áreas de infarto. A vesícula biliar pode exibir espessamento de suas paredes, em razão de edema resultante da oclusão das pequenas veias lobulares.[19] Podem ser identificadas hepatomegalia e ascite.

À TC, é possível identificar a hepatomegalia e, por vezes, faixas de hipoatenuação periportais.[2]

Avaliação ultrassonográfica do transplante hepático

A avaliação ultrassonográfica do fígado transplantado deve ser iniciada pela cuidadosa análise da ecotextura hepática e da cavidade abdominal.

Nos primeiros dias do transplante hepático, é comum que se encontre líquido na cavidade abdominal, podendo apresentar ecos ocasionais em suspensão, que correspondem a líquido com densidade variável. A observação de pequenos seromas ou hematomas na região peri-hepática também é frequente. Esses achados devem ser analisados em conjunto com o quadro clínico do paciente transplantado. É importante observar-se que, na ausência de complicações, tais achados iniciais desaparecem em um período variável de dias a semanas.[36,37]

Com relação aos ductos biliares, eles devem apresentar calibres normais, tanto em suas porções intra-hepáticas quanto no trajeto do hepatocolédoco. Dilatação intra-hepática ou extra-hepática pode indicar alterações distais, como cálculos ou estenoses.

As complicações vasculares constituem-se no mais sério problema técnico encontrado nos pacientes submetidos a transplante hepático. Assim, a ruptura de um pseudoaneurisma ou a trombose das veias hepáticas pode ser fatal, mesmo com adequada conduta cirúrgica. Existem outras situações em que o quadro tende a ser menos dramático, mas não menos importante, como no caso de trombose da artéria hepática e da veia porta.[38]

A US é o método inicial de prospecção para a detecção de alterações resultantes das complicações vasculares nesses pacientes. A arteriografia representa método de alta acurácia nesse estudo, consistindo em alternativa para confirmação dos achados ultrassonográficos ou esclarecimento de casos duvidosos ao exame de US.[36,37]

As complicações que envolvem as anastomoses arteriais podem ser de dois tipos principais: trombose com obstrucão e perda da continuidade da parede vascular, incluindo-se, aqui, os pseudoaneurismas e as fístulas arteriais.

A US com o estudo e Doppler colorido ou espectral é um método confiável e não invasivo para avaliar a permeabilidade da artéria hepática no pós-operatório dos transplantes hepáticos, pois apresenta sensibilidade de até 92%.[36,37]

As tromboses da veia porta são menos frequentes do que as da artéria hepática, sendo a US bastante acurada nesta identificação. Esse exame pode mostrar conteúdo intraluminal, com oclusão parcial ou total de seu lúmen, assim como uma veia porta anecoica, sem fluxo ao Doppler (trombose recente). Em alguns pacientes, pode haver

recanalização do trombo, o que caracteriza a transformação cavernomatosa da veia porta, além de colaterais venosas em torno do hilo hepático.

A ocorrência de estenose da veia porta após o transplante ortotópico de fígado é rara no adulto, podendo incidir nas crianças em 0,6% dos casos analisados. Ao exame com Doppler colorido, evidencia-se o fenômeno de *aliasing*, com aumento da velocidade acima de 3 a 4 vezes no local da estenose quando comparada à velocidade do segmento pré-estenótico.[36,37] A portografia ou a angiografia pode confirmar a estenose. Outros métodos, como TC e RM, também podem ser indicados.

Ainda no espectro das complicações vasculares encontradas no transplante hepático, é possível ter estenoses e tromboses da veia cava inferior. Independentemente da técnica de reconstrução utilizada, podem ocorrer tromboses parciais ou totais.

Quando há estenose da veia cava inferior supra-hepática por problemas técnicos ou devido a tromboses parciais, observa-se, em geral, pequena elevação dos níveis de bilirrubina e alterações nas provas de função hepática.

As complicações biliares são também muito importantes, sendo responsáveis pela metade de todas as complicações técnicas que podem ocorrer nos transplantes e necessitar de reoperação em 10 a 20% dos casos. Nas vias biliares desses pacientes, é possível ter fístulas, estenoses, obstruções e dilatações, assim como colangites associadas e abscessos abdominais.

Novamente, a US identifica as dilatações biliares intra e extra-hepáticas, as coleções abdominais decorrentes das fístulas e, eventualmente, alterações da ecotextura hepática em consequência da colangite.

Vias biliares

Ultrassonografia

Cálculos de vesícula biliar

Habitualmente, os critérios para o diagnóstico de cálculos de vias biliares consistem em imagem hiperecogênica, com sombra acústica posterior e que se mobiliza a partir das mudanças de decúbito. A intensidade da sombra acústica posterior depende da incidência do feixe de ultrassom no cálculo e de sua composição química.

Especialmente em cálculos pequenos, a sombra acústica posterior pode não ser demonstrada ao exame ultrassonográfico. Isso ocorre pelo fato de que esses pequenos cálculos podem estar fora da zona de foco do transdutor ou pela falta de coincidência entre o cálculo e a zona de menor espessura do feixe sonoro. O paciente, nesses casos, deve ser avaliado cautelosamente, com mudanças de decúbito e na direção da incidência do feixe sonoro. Estudos *in vitro* demonstram que todos os cálculos deveriam apresentar sombra acústica posterior.[20]

Outras condições devem ser relatadas, como cálculos que se apresentam aderidos à parede vesicular e não são móveis à mudança de decúbito, sendo difícil sua diferenciação dos pólipos, em particular se os cálculos não exibirem sombra acústica posterior.

Com relação à sua composição, os cálculos podem ser de colesterol, mistos e de pigmento. A composição química pode correlacionar-se com determinadas características mostradas à US. Os cálculos puros de colesterol provavelmente apresentam um artefato denominado *cauda de cometa*, consistindo em ecos posteriores à imagem hiperecogênica do cálculo, seguido de sombra acústica posterior não tão bem definida como aquela dos cálculos mistos. Os cálculos de pigmento podem apresentar sombra acústica posterior pouco definida ou nenhuma sombra acústica posterior. Os cálculos mistos, que são os mais comuns, tendem a apresentar uma sombra acústica posterior bem demarcada e evidente.[19,20]

A vesícula escleroatrófica caracteriza-se por apresentar-se murcha e contraída por causa do processo inflamatório de longa data, decorrente de cálculos. O diagnóstico pode ser sugerido pelo encontro de imagens hiperecogênicas associadas à forte sombra acústica posterior, não sendo, em geral, identificadas a parede e a cavidade da vesícula biliar. Do exposto, fica evidente que nem sempre é possível diferenciar, ao exame ultrassonográfico, a vesícula biliar escleroatrófica da vesícula em porcelana. Em outras situações, pode-se ter apenas a vesícula biliar repleta de cálculos e murcha (colecistopatia calculosa), sem caracterizar vesícula escleroatrófica ou em porcelana, mas exibindo o mesmo aspecto ecográfico.[20]

Colecistite aguda

A colecistite aguda representa importante causa de morbidade dentre as diversas patologias das vias biliares. O seu reconhecimento ultrassonográfico apresenta significância, na medida em que promove a otimização do tratamento. Os achados ultrassonográficos possibilitam estabelecer o diagnóstico com segurança. Os sinais ecográficos mais comuns são: vesícula hidrópica (diâmetro transverso acima de 4 cm), litíase, espessamento da parede vesicular (maior ou igual a 4 mm) e bile espessa. A distensão da vesícula biliar pode ser encontrada quando se tem obstrução do infundíbulo e do ducto cístico por cálculo impactado, embora não esteja em todos os casos. Os cálculos na colecistite aguda também podem ser móveis, não necessariamente fixos.[20]

O exame cuidadoso do interior da vesícula biliar pode revelar ecos em suspensão, que podem representar *debris* inflamatórios. Corroborando o diagnóstico da inflamação aguda da vesícula biliar, é possível ser identificado o sinal de *Murphy sonográfico* (dor no hipocôndrio direito à compressão do transdutor), que é bastante indicativo de colecistite aguda. Deve ser notado, contudo, que nem todos os pacientes apresentam esse sinal e os achados têm de ser considerados em conjunto para estabelecer-se o diagnóstico de colecistite aguda.

Outra entidade que deve ser considerada é a colecistite aguda acalculosa. Nessa situação, têm-se os mesmos achados descritos anteriormente, com exceção dos cálculos, que estão ausentes. Ocorre em crianças e adultos, comumente acometem indivíduos com estado geral comprometido por pós-operatório, pós-trauma, em grandes queimados e também associados à nutrição parenteral prolongada. Existe risco maior de gangrena e perfuração.[20]

Bile espessa

A bile espessa (*barro biliar*, *lama biliar*, *areia biliar*) representa importante achado, pelo fato de ser difícil a diferenciação com microcálculos e poder se relacionar com colecistite aguda. Ela representa grânulos de bilirrubinato de cálcio com pequena quantidade de cristais de colesterol. Nos casos de bile espessa, não se encontra sombra acústica posterior, sendo, em geral, móvel à mudança de decúbito. Podem ser encontrados ecos de baixa amplitude, que correspondem a microcálculos, *debris* inflamatórios ou muco. O muco e os *debris* inflamatórios não se depositam, permanecendo flutuantes por mais tempo durante a observação. Os microcálculos apresentam maior tendência a depositarem-se.

A bile espessa pode ainda assumir aspecto mais compacto, a bile tumefacta, simulando tumor de vesícula biliar. A bile tumefacta pode não ser móvel em um primeiro exame, devendo este ser repetido após alguns dias, em que, não infrequentemente, observa-se mobilidade ou desaparecimento, afastando a possibilidade de tumor. Deve ser notado ainda que a bile espessa pode estar associada a cálculos e ainda ocultar identificação. Tal alteração na bile pode ser encontrada tanto nas vias biliares, quanto na vesícula biliar. Existem algumas condições que se associam à bile espessa: obstrução da via biliar extra-hepática, colecistite aguda, colecistopatia calculosa crônica, jejum prolongado, nutrição parenteral prolongada, diabetes melito e alguns tipos de anemia.[20]

Coledocolitíase

A identificação dos cálculos de colédoco (coledocolitíase) depende de condições diversas. Na ocorrência de dilatação do hepatocolédoco médio e alto, o cálculo no hepatocolédoco costuma ser facilmente identificado. Embora os cálculos localizados na extremidade distal do colédoco possam também ser identificados com frequência; ar no antro gástrico e no duodeno dificultam sua identificação. Outro fator de importância consiste no fato de que em 20% dos casos de coledocolitíase não se encontra dilatação das vias biliares.[20] Nesta eventualidade, o exame do paciente em posição semiereta ou oblíqua posterior direita possibilita o deslocamento do ar para fora do campo de incidência do feixe sonoro, facilitando a identificação do cálculo.[19]

Litíase intra-hepática

Cálculos na via biliar intra-hepática também podem ser estudados pela US. Nessas situações, é observada dilatação dos ductos biliares a montante dos cálculos. Em outras alterações, como na doença de Caroli, na qual existem dilatações saculares das vias biliares intra-hepáticas, a dilatação das vias biliares é identificada a montante e a jusante dos cálculos, auxiliando na identificação deles.

Aerobilia

A aerobilia quase sempre é detectada em pacientes que se submeteram a procedimentos sobre a via biliar (p. ex.,

derivações biliodigestivas, procedimentos endoscópicos nas vias biliares) ou apresentam comunicação entérico-biliar inflamatória ou neoplásica. Ela se apresenta como imagens hiperecogênicas filiformes, pequenas, com reverberação sonora posterior, podendo ser reconhecidas pela US. Convém lembrar que a aerobilia não deve ser confundida com cálculos ou calcificações. Como referido anteriormente, os cálculos, em geral, têm sombra acústica posterior, e a aerobilia manifesta reverberação posterior.[19,20]

Colangites esclerosante e bacteriana

O diagnóstico de colangite esclerosante é sugerido quando se identifica espessamento das paredes dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, que se apresentam hiperecogênicos ao exame ultrassonográfico. Entretanto, em alguns pacientes, tais alterações não são detectadas, casos em que é de extrema importância a associação ao quadro clínico.

Os quadros de colangite bacteriana aparecem associados, principalmente, à obstrução da via biliar, parcial ou total. As causas mais comuns são: cálculos das vias biliares, tumores de cabeça de pâncreas, de papila duodenal e das vias biliares. À US, pode ser evidenciada hiperecogenicidade dos ductos biliares.[20]

Neoplasia da vesícula biliar

Como em outros setores do organismo, os achados ultrassonográficos das neoplasias da vesícula biliar refletem as características macroscópicas que esses tumores podem conter, como massa tumoral no interior da vesícula biliar, espessamento da parede vesicular e tumores vegetantes. Nos casos em que se apresentam como massa tumoral, é possível não se observar o lúmen da vesícula biliar, sendo frequente a identificação de invasão do leito hepático. A ocorrência de cálculos é achado associado comum, verificado em 65 a 95% dos casos.[20] Deve ser ressaltado que a vesícula em porcelana pode estar relacionada com carcinoma de vesícula biliar em até 25% dos casos.[20]

Quando se tem espessamento da parede vesicular, este pode ser identificado isoladamente ou ser difuso. Precisa ser enfatizado que esses casos podem ser de difícil diferenciação de outras causas de espessamento da parede da vesícula biliar, como colecistite crônica e adenomiomatose.

A forma polipoide deve ser diferenciada de outras afecções capazes de assumir esse aspecto. Dentre elas, têm-se: pólipos de colesterol, adenomiomatose e adenomas. Os pólipos de colesterol (colesterolose) quase sempre se apresentam como pólipos regulares, hiperecogênicos, pediculados e inferiores a 1 cm de diâmetro. Os adenomas manifestam-se como lesões sésseis de tamanhos variados e podem não ser diferenciados dos carcinomas polipoides; entretanto, como os adenomas são considerados como lesões pré-malignas, a orientação terapêutica dessas lesões é, em geral, cirúrgica. O adenomioma, que é a forma localizada da adenomiomatose, associa-se à imagem de ecos posteriores ao pólipo, na imagem referida como *cauda de cometa*. Em outras situações, associam-se com pequenas imagens císticas no interior do pólipo. Na ausência desses achados, a diferenciação de tais lesões, dos adenomas e dos carcinomas polipoides é bastante difícil.

A US ainda possibilita que sejam avaliados os linfonodos regionais. Os linfonodos do hilo hepático, do tronco celíaco, da artéria hepática comum e retropancreáticos podem ser estudados na busca de disseminação tumoral.

Neoplasias das vias biliares

Os tumores das vias biliares (colangiocarcinomas) podem acometer as vias biliares intra-hepáticas, extra-hepáticas e a junção dos ductos hepáticos. Os colangiocarcinomas das vias biliares intra-hepáticas periféricas apresentam-se como imagens nodulares ou como massas tumorais, heterogêneas, algumas vezes, predominantemente hipoecogênicas, localizadas na periferia do parênquima hepático.

Os colangiocarcinomas extra-hepáticos, bem como aqueles que afetam a confluência dos ductos hepáticos, mostram-se com padrão nodular, infiltrativo ou papilar. Quase invariavelmente, associam-se à dilatação das vias biliares a montante. Nas lesões ditas infiltrativas comumente não se encontram, pelos métodos de imagem, massas ou nódulos tumorais, mas apenas a interrupção dos ductos biliares. Ocasionalmente, pode ser identificada imagem isoecogênica ao nível da interrupção dos ductos biliares, o que indica lesão maligna.[5,6,19,20,39]

Nas lesões nodulares, identifica-se imagem nodular ecogênica no interior do ducto, causando obstrução biliar. Os tumores papilares apresentam-se como lesões pediculadas que se projetam para o interior da via biliar,

determinando dilatação a montante.

Em qualquer dessas formas de apresentação, a identificação de perda dos limites ecogênicos das paredes dos ductos biliares sugere a invasão dos tecidos adjacentes, como o fígado ou os tecidos peri-hilares.

Os colangiocarcinomas que acometem a confluência dos ductos hepáticos são denominados de *tumor de Klatskin*. Habitualmente, são do tipo infiltrativo e podem determinar envolvimento vascular, em especial dos ramos portais. Nesses casos, pode-se notar atrofia do lobo hepático ipsilateral.

Outros tumores, como adenomas, fibromas e tumores neurogênicos, são mais raros, sendo, em geral, caracterizados como lesões polipoides ecogênicas.

Outras patologias

Os cistos de colédoco são malformações congênitas que se apresentam como estruturas císticas ovoides ou fusiformes, com conteúdo anecoico e paredes ecogênicas. Quase sempre se encontra uma união mais proximal entre o colédoco e o ducto pancreático, formando um *canal comum* mais longo, antes de alcançar a papila duodenal. A via biliar pode ou não estar dilatada, na dependência do efeito de compressão dos cistos sobre o hepatocolédoco. Cistos pequenos e fusiformes podem determinar mínima ou nenhuma dilatação de vias biliares. É importante mencionar que esses pacientes têm maior frequência de tumores de vias biliares e da vesícula biliar, devendo, por isso, o examinador estar atento à procura de lesões associadas.

A adenomiomatose da vesícula biliar tem de ser considerada em detalhe, na medida em que deve ser diferenciada de outras lesões, como os tumores. A adenomiomatose é caracterizada pelos seios de Rokitansky-Aschoff (invaginações da mucosa para o interior da camada muscular da vesícula biliar), associados à hiperplasia da mucosa e muscular. Podem ser observados cálculos no interior destes seios. Classificam-se em forma difusa, segmentar e fúndica. Na forma difusa, há espessamento difuso da parede vesicular, relacionado com imagens ecogênicas/hiperecogênicas, identificando-se, posteriormente a elas, o aspecto ultrassonográfico em *cauda de cometa*. Por outro lado, em alguns casos, é possível observar pequenas áreas císticas associadas ao espessamento da parede vesicular. Na forma segmentar, esse aspecto é detectado apenas em áreas segmentares da vesícula biliar. A variante fúndica mostra-se como imagem que se protrunde a partir da parede da vesícula biliar, assemelhando-se a tumor. A observação do artefato em *cauda de cometa* auxilia na diferenciação entre essas duas condições.[19,20]

Alguns parasitas podem acometer as vias biliares e o fígado. Em nosso meio, assume especial interesse a ascaridíase. Os parasitas aparecem como imagens ecogênicas no interior das vias biliares ou da vesícula biliar, podendo, inclusive, estar móveis.[40]

Dentre as alterações císticas que acometem o fígado, deve-se também ser lembrada a hidatidose, particularmente nas regiões endêmicas, quando do diagnóstico diferencial dos cistos hepáticos. A US pode auxiliar nesse estudo.

Diagnóstico diferencial das icterícias

A US assume importância fundamental nos casos de icterícia, uma vez que possibilita esclarecer se há ou não dilatação da árvore biliar, além de, em muitos casos, contribuir para que seja encontrado o fator causal desta dilatação.

Na ausência de dilatação das vias biliares, deve ser procurada origem hepatocelular para a icterícia, como hepatite ou cirrose. Em contrapartida, a caracterização de dilatações das vias biliares torna possível que se oriente o estudo para a determinação do local da obstrução.

A dilatação da árvore biliar é reconhecida mais precocemente à esquerda. Este achado deve ser lembrado, pois, em muitos casos iniciais, a dilatação pode ser reconhecida apenas do lado esquerdo. O achado sonográfico característico da dilatação das vias biliares intra-hepáticas é representado pelo sinal dos *canais paralelos*, representando o ducto biliar dilatado e o ramo portal adjacente.

O hepatocolédoco é identificado como canal dilatado anterior à veia porta. A avaliação da dilatação possibilta que se determine o local da obstrução. Devem ser estudados o trajeto intra-hepático, a confluência dos ductos hepáticos e o hepatocolédoco. As obstruções intra-hepáticas costumam ser causadas por cálculos ou tumores. Na confluência dos hepáticos, o comprometimento tumoral (colangiocarcinoma – tumor de Klatskin) é causa usual de icterícia obstrutiva.

A história de colecistectomia prévia pode sugerir a possibilidade de lesão iatrogênica das vias biliares, enquanto

os cálculos podem ser identificados como material ecogênico ou hiperecogênico no interior do hepatocolédoco, com ou sem sombra acústica posterior (os cálculos no interior das vias biliares podem não apresentar sombra acústica posterior). Os tumores podem ser da via biliar (colangiocarcinomas), da papila duodenal, da cabeça pancreática ou representar compressões extrínsecas. No caso dos colangiocarcinomas do hepatocolédoco, algumas vezes, é identificada apenas dilatação do hepatocolédoco, com interrupção ao nível do tumor.

Nos tumores de papila duodenal, de cabeça de pâncreas, ou nas compressões extrínsecas causadas por comprometimento linfonodal (nos casos de linfomas), a US revela estruturas hipoecogênicas causando a obstrução. Dentre as causas extrínsecas, pode-se ter: pancreatites agudas, pancreatites crônicas e pseudocistos.

Trauma abdominal

A TC apresenta grande contribuição ao estudo do paciente politraumatizado que se encontra hemodinamicamente estável. O trauma hepático é classificado em: contusões, lacerações, hematomas (subcapsular ou intraparenquimatoso) e fraturas. A TC pode determinar a extensão do comprometimento hepático, como a proximidade da lesão com ramos da veia porta e veias hepáticas. Entretanto, a conduta do paciente dependerá da análise multifatorial do caso e não apenas do resultado da TC isoladamente. Mesmo lesões hepáticas importantes, com o paciente hemodinamicamente estável, podem ser tratadas de modo conservador.

O exame sem contraste é utilizado para a identificação de pequenos hematomas que poderiam ser obscurecidos pela administração de contraste intravenoso. O exame com contraste, entretanto, maximiza a detecção das lesões traumáticas. As contusões aparecem como imagens de atenuação diminuída, sem líquido ou hematoma. As lacerações são identificadas como linhas de baixa atenuação, que podem aparecer isoladamente ou associadas. Nos exames não contrastados, costumam apresentar-se hipoatenuantes ou hiperatenuantes, na dependência da composição do líquido encontrado no interior dessas lacerações. Deve ser notado que lacerações peri-hilares e profundas têm maior risco de sangramento e complicações. Os hematomas hepáticos são localizados na região subcapsular ou intraparenquimatosa. Os subcapsulares mostram-se como imagens convexas pela superfície externa do fígado. Revelam-se como hipo, iso ou hiperatenuantes no exame sem contraste, sendo, em geral, hipoatenuantes na fase com contraste intravenoso. As lesões centrais podem exibir áreas internas de maior atenuação, em razão de sangue coagulado. A fratura hepática compreende a laceração que compromete toda uma região do fígado, de uma superfície à outra. Como decorrência, é possível que tenha a ausência de realce, como consequência do comprometimento da vascularização. Os pacientes apresentam, muitas vezes, trauma grave e lesões associadas, sendo comumente encaminhados para a cirurgia por causa da instabilidade hemodinâmica.[31,32,41]

Abscessos

As bactérias alcançam o fígado de várias maneiras. Podem ascender da via biliar em casos de colangite ou colecistites, embora aqui, o refluxo colângio-linfático-venoso também consiga desempenhar função patogênica. Em outras situações, seguem pela circulação portal, como em casos de diverticulite, apendicite ou doença inflamatória intestinal. As cirurgias abdominais também desempenham função predisponente. Deve ser notado, no entanto, que, em muitas situações, pode-se não identificar fatores predisponentes.

À TC, os abscessos apresentam-se como áreas de baixa atenuação, que sofrem realce periférico nas fases pós-contraste intravenoso. A existência de gás também pode ser demonstrada, corroborando para o seu diagnóstico.

Note-se que a US é método de alta eficácia no diagnóstico e tratamento dos abscessos hepáticos, com a possibilidade de ser utilizada para guiar punções e acompanhar a evolução dos pacientes.

Tomografia computadorizada

Colecistopatia calculosa, colecistites aguda e xantogranulomatosa e colecistoses hiperplásicas

A imagem por RM e a TC podem demonstrar cálculos biliares e inflamação da vesícula biliar. A US, todavia, representa o método de escolha no diagnóstico de tais alterações, apresentando alta sensibilidade e especificidade. A US tem maior acurácia na identificação de cálculos de vesícula biliar quando comparada a outros métodos de imagem.

À TC, são identificados os achados indicativos de colecistite aguda, como o espessamento e o realce das

paredes da vesícula biliar, assim como sua distensão (diâmetro transverso máximo acima de 4 cm). A existência de líquido pericolecístico também é demonstrada. Na colecistite aguda, é possível revelar-se o edema da parede vesicular, representado por halo hipoatenuante, delaminando a aparência habitual. Embora geralmente associada a cálculos, pode-se ter essas alterações caracterizando a colecistite aguda sem cálculos (colecistite acalculosa).

Em casos complicados, com necrose e abscessos pericolecísticos, a TC também auxilia no diagnóstico, bem como na colecistite enfisematosa, em que é achado representativo o gás no interior da vesícula biliar e em sua parede.

Na síndrome de Mirrizzi (fístula colecistocoledocociana), há dilatação do ducto hepatocolédoco até o nível do colo da vesícula biliar. O hepatocolédoco diminui de calibre abruptamente abaixo desse ponto. A alteração quase sempre é resultante de inflamação crônica em que se observa, muitas vezes, vesícula biliar murcha, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial com vesícula escleroatrófica ou neoplasia de vesícula biliar.

A vesícula em porcelana (calcificação da parede vesicular) é outra alteração que pode ter o estudo complementado pela TC, a qual demonstra, de maneira clara, a calcificação anelar. Essa alteração associa-se a câncer da vesícula biliar em 11 a 33% dos casos.[42]

A colecistite xantogranulomatosa e as colecistoses hiperplásticas (colesterolose e adenomiomatose) representam alterações que podem ser identificadas pela TC, mas que não apresentam aspecto característico, sendo de difícil diferenciação de outras condições, como alterações neoplásicas da vesícula biliar.

Neoplasia da vesícula biliar

O tumor benigno da vesícula biliar mais comum é o adenoma, que normalmente aparece como pequeno nódulo ao longo da parede da vesícula biliar.

Dos tumores malignos da vesícula biliar, o adenocarcinoma é o mais comum; no momento do diagnóstico, até 85% dos pacientes apresentam doença localmente avançada. Os cálculos vesiculares são encontrados em 65 a 95% desses casos de neoplasia.

O aspecto inicial à TC pode ser inespecífico, simulando doenças benignas, como vesícula escleroatrófica, adenomiomatose ou pólipos de colesterol. Entretanto, alguns achados sugerem neoplasia. Podem ser reconhecidos três padrões de apresentação desses casos: massa substituindo amplamente a fossa da vesícula biliar; massa intraluminal (massa polipoide) identificada no interior do lúmen da vesícula e espessamento das paredes da vesícula biliar. Como referido anteriormente, se o espessamento não for muito irregular, costuma ser difícil a diferenciação com colecistopatias benignas. Da mesma maneira, a apresentação das massas polipoides costuma não ser diferenciada dos outros pólipos benignos da vesícula biliar.

O aspecto mais comum é a massa no leito da vesícula biliar, geralmente hipoatenuante nas fases com contraste, o que indica fortemente o diagnóstico de câncer. Infelizmente, porém, estes casos comumente apresentam-se na doença avançada. Nessas situações, é frequente a dilatação das vias biliares intra-hepáticas.[2]

Atresia de vias biliares e cistos de colédoco

Na avaliação desses pacientes, em geral, são utilizadas a US e a cintigrafia com DISIDA. A TC pode demonstrar as alterações associadas que acompanham esses pacientes, tais como poliesplenia, pulmões bilobados bilaterais, má rotação intestinal e *situs inversus*.

Os cistos de colédoco costumam ter aspecto variado, dependendo da magnitude da alteração ductal e do grau de dilatação. Normalmente, observa-se imagem cística, com atenuação de água, ao nível do hilo hepático ou da cabeça pancreática. Também podem ser verificados graus variados de dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas. Dentre os diagnósticos diferenciais, devem ser considerados os cistos de duplicação intestinal, de mesentério e hepáticos, pseudocistos e cistos pancreáticos, além de cistos renais.

Os pacientes com cistos de colédoco apresentam maior incidência de neoplasias das vias biliares. Quando se desenvolve no cisto, a neoplasia é identificada como nodularidade ou espessamento com atenuação de partes moles.

Doença de Caroli

À TC, observam-se dilatações císticas e saculares das vias biliares intra-hepáticas. Comumente, pode ser demonstrada a comunicação dessas dilatações com a árvore biliar, sendo a dilatação, com mais frequência,

segmentar. Corroborando ainda o diagnóstico dessa doença, foi descrito o *sinal do ponto central*. Este sinal representa a dilatação sacular da via biliar, contendo no centro um *ponto* de maior densidade, o qual caracteriza, na realidade, um ramo portal que foi envolvido pelo ducto biliar dilatado.

Acompanhando esse quadro, podem surgir problemas associados à estase biliar, como colangite ou abscessos. A TC documenta abscessos, assim como cálculos intra-hepáticos, que ocasionalmente são associados a essa doença.

É importante considerar que a doença de Caroli também pode estar relacionada com cistos de colédoco.

Colangite

Na colangite bacteriana supurativa, a TC revela espessamento concêntrico e difuso das vias biliares, com realce pelo meio de contraste intravenoso. Caso haja a formação de gás, este também é evidenciado. Mais uma vez, a TC poderá fornecer informação de condições associadas, como no caso de ocorrência de abscessos.

Colangite associada ao vírus da imunodeficiência humana

Dentre as anormalidades que podem ser encontradas, tem-se o espessamento difuso das paredes da vesícula biliar. Este pode ser causado por edema ou estar relacionado com a colecistite aguda acalculosa (neste último caso, podendo estar associado ao *Cryptosporidium* ou ao citomegalovírus).

Outras alterações consistem no estreitamento do colédoco distal com ligeira ectasia do hepatocolédoco, resultante de papilite decorrente, provavelmente, de organismos oportunistas. Em outras situações, há dilatações e estreitamentos da árvore biliar, envolvendo ou não o segmento extra ou intra-hepático.

Colangite esclerosante

Na colangite esclerosante, áreas focais esparsas de dilatação da árvore biliar são identificadas, podendo acometer predominantemente alguns segmentos hepáticos. Em outras situações, assume o aspecto de *contas de rosário*, em virtude de áreas de dilatação e estreitamento alternadas. O hepatocolédoco está ou não dilatado, podendo ocorrer casos com trajeto tortuoso.

Cálculos intra-hepáticos e coledocolitíase

Os cálculos de colédoco, às vezes, não são identificados pelos exames de imagem não invasivos. A colangiografia endoscópica retrógrada foi considerada o exame de maior capacidade nesta identificação. Contudo, nos últimos anos, a colangiografia por RM tem apresentado altos índices de detecção dos cálculos biliares, com a vantagem de não ser método invasivo (Figura 64.26). Deve ser notado que a US permanece como método inicial de investigação desses pacientes, com índices de detecção de coledocolitíase que alcançam 82%, evidenciando-se também condições associadas, como a dilatação das vias biliares intra-hepáticas.[31,32]

A composição dos cálculos, por vezes, torna difícil seu reconhecimento. Aqueles com predomínio de colesterol e os mistos podem apresentar atenuação de partes moles, não sendo identificáveis pela TC. Com o maior componente cálcico, eles se tornam bem evidentes pela TC. Habitualmente, detecta-se material radiodenso no interior do colédoco. Quando o componente cálcico encontra-se em quantidades suficientes, observa-se também imagem hiperatenuante, que representa o cálculo ou a sua porção mais central. Muitos estudos demonstram que até 36% dos casos de coledocolitíase não apresentam dilatação do hepatocolédoco, dificultando o seu reconhecimento.[43]

Neoplasia da via biliar extra-hepática

Esta neoplasia ocorre menos comumente que os carcinomas hepatocelulares (CHC) e os cânceres de vesícula biliar. Os colangiocarcinomas, em geral, originam-se das vias biliares extra-hepáticas, em particular na confluência dos ductos hepáticos. Embora a forma mais comum com que eles se apresentem seja a esclerosante e infiltrativa, aspectos exofíticos e polipoides também são encontrados.

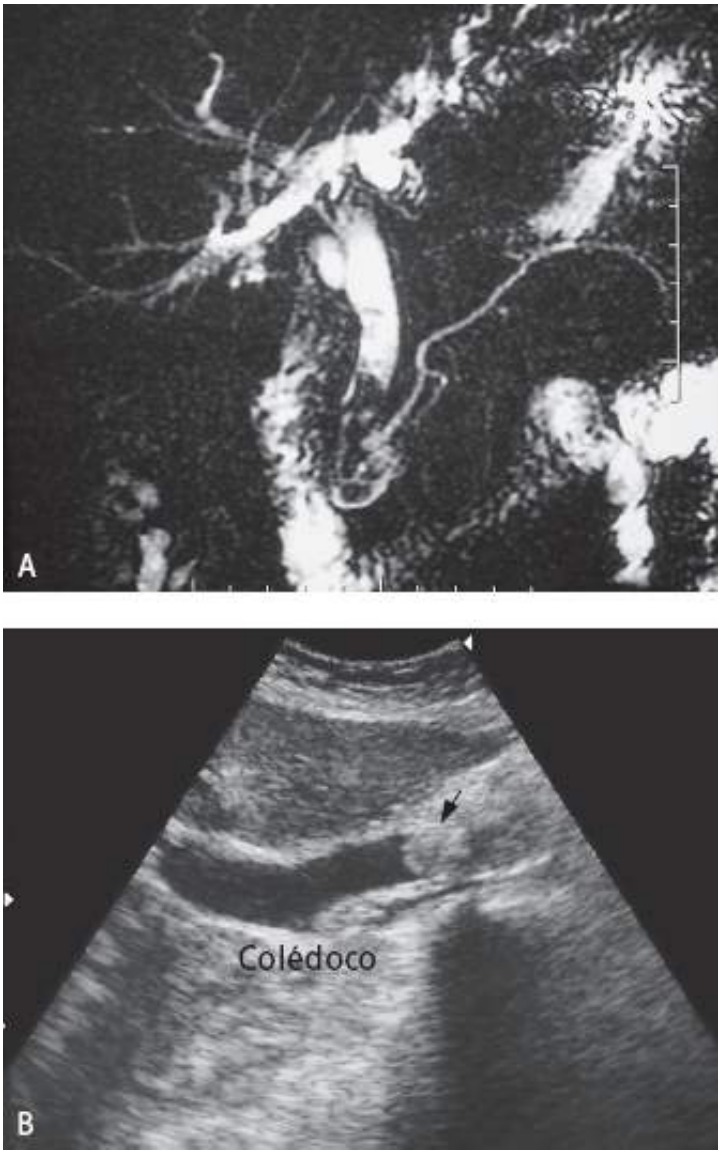

Figura 64.26 Coledocolitíase. **A.** Ressonância nuclear magnética demonstrando imagem de cálculo no colédoco distal. **B.** Ultrassonografia mostrando cálculo no colédoco distal.

À TC, quando esses tumores não formam massa, torna-se difícil o reconhecimento deles. Nos exames, observa-se muitas vezes apenas espessamento das paredes dos ductos biliares, com dilatação associada da via biliar a montante do tumor.

Quando apresentam dimensões maiores, em especial aqueles da confluência dos ductos hepáticos, é detectada massa. Nesses casos, comumente manifestam-se, à TC sem contraste, como massa heterogênea, hipoatenuante. Algumas áreas internas de maior atenuação são encontradas. Em certos casos, esses tumores podem exibir aumento da atenuação em relação ao fígado adjacente, em imagens tardias com contraste.[44]

Ressonância magnética

Recentemente, tem havido progressos significativos na utilização da RM no estudo da vesícula biliar e das vias biliares.

A vesícula biliar é identificada pela RM, apresentando-se como imagem de alta intensidade de sinal em T2. Em T1, o aspecto é variado, na dependência da intensidade de concentração da bile. Quando a bile está bem concentrada, detecta-se sinal de alta intensidade em T1.

As colecistites agudas ou crônicas revelam à RM achados que refletem as alterações morfológicas encontradas nessas situações. As imagens não oferecem vantagens diagnósticas em relação à US.

A colangiorressonância magnética fornece informações diagnósticas comparáveis àquelas obtidas por métodos invasivos, como a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), sem, contudo, apresentar riscos aos pacientes.

A imagem por RM, a anatomia das vias biliares pode ser demonstrada de maneira detalhada. Com cortes multiplanares, é possível acompanhar o trajeto dos ductos biliares dilatados em ampla extensão da árvore biliar e, assim, determinar com melhor precisão o local da obstrução e a possível patologia determinante, como cálculos, tumores ou estenoses cicatriciais. Desse modo, ela auxilia sobremaneira no planejamento terapêutico.

Nas neoplasias da vesícula biliar, a imagem por RM pode ser útil na determinação da extensão locorregional da doença (para o fígado e tecidos adjacentes), fornecendo imagens de alta qualidade nos diversos planos (sagital, coronal e axial). Outras patologias, como os cistos de colédoco, também são efetivamente demonstradas pela imagem por RM.

O espectro de aplicabilidade da imagem por RM assemelha-se ao da TC. Contudo, foi no campo do delineamento dos canais biliares e do ducto de Wirsung que a imagem por RM apresentou impacto diagnóstico diferenciado. Ela pode reconhecer cálculos e alterações anatômicas discretas nesses setores, especialmente se acompanhados de dilatação ductal, antes apenas demonstrados por métodos como a CPRE (ver Figura 64.26).[2]

Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética nas afecções pancreáticas

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda é definida como processo inflamatório agudo do pâncreas, com envolvimento variável de outros tecidos e órgãos a distância.

Seu diagnóstico é clínico e laboratorial, cabendo aos métodos de imagem (US e TC), papel de destaque na busca da etiologia e no estagiamento.

Aspectos de imagem ultrassonográficos

A *pancreatite aguda* de intensidade leve representa a grande maioria dos casos de pancreatite aguda. Nessas situações, a ultrassonografia representa importante método de imagem, pois possibilita a identificação de fatores causais (p. ex., colecistopatia calculosa) e alterações da ecogenicidade da glândula pancreática (p. ex., hipoecogenicidade difusa ou focal), além auxiliar na busca por pequenas coleções líquidas peripancreáticas ou na pequena cavidade dos epíplons.[45]

A US mostra-se também extremamente útil no estudo de casos de *pancreatite aguda grave*. Em tais situações, ela costuma identificar necrose pancreática, além das complicações infecciosas pancreáticas e peripancreáticas. A TC também pode ser utilizada nesses casos.

Pancreatite aguda leve

Os achados ultrassonográficos são variados, dos quais se destacam alguns aspectos.[45,46]

Ecograficamente, o pâncreas pode ser normal em até 20 a 30% dos casos. Nos demais pacientes, observa-se aumento glandular difuso, com redução da ecogenicidade do parênquima pancreático, podendo também ser identificada hipoecogenicidade focal.

Nas pancreatites agudas, o ducto de Wirsung costuma estar dilatado. Mais comumente, é decorrente de cálculo impactado na papila duodenal ou consequência de uma papilite determinada pela passagem de cálculo pela papila.

Ocasionalmente, podem ser encontrados também casos de pancreatite aguda leve (focal ou difusa) com aumento das dimensões pancreáticas sem alteração da ecogenicidade.

A TC apresenta função de destaque na avaliação da pancreatite aguda leve. Por meio desse procedimento, são detectados aumento difuso da glândula pancreática e densificações dos planos gordurosos peripancreáticos. Adicionalmente, pode-se identificar líquido peripancreático. O ducto de Wirsung também pode estar dilatado. A imagem por RNM apresenta a mesma gama de achados que a TC.[2]

Pancreatite aguda grave

O espectro dos achados ecográficos deste tipo de pancreatite aguda é amplo e deve ser conhecido em detalhes pelo médico ultrassonografista, uma vez que, em muitas situações clínicas, o exame é utilizado como o primeiro

método de diagnóstico.[45,46]

São encontradas alterações da glândula associadas a achados texturais peripancreáticos, assim como necrose envolvendo o pâncreas e os tecidos peripancreáticos. Algumas vezes, é também identificado derrame pleural, o qual é prontamente revelado pela US.

O diagnóstico de necrose ao exame ultrassonográfico é sugerido pela identificação de alteração textural difusa de partes ou de todo o pâncreas, desestruturando a arquitetura habitual. O aspecto é heterogêneo e, em consequência da liquefação do parênquima pancreático, é detectada hipoecogenicidade mais ou menos definida. Destaca-se que o diagnóstico de tecido pancreático não viável também é alcançado pela TC, ocorrendo ausência de realce do meio de contraste nas regiões do órgão que apresentarem a condição.

A necrose pancreática ocorre mais precocemente do que o abscesso e apresenta maior gravidade, o que exige, com frequência, desbridamento cirúrgico. A infecção secundária a esta condição torna mais grave o quadro, com bactérias oriundas do trato digestivo, geralmente gram-negativas.

As coleções fluidas agudas são as complicações mais comuns da pancreatite aguda grave, ocorrendo em 30 a 50% dos casos.[47] Resolvem espontaneamente em mais de 50% das vezes. Ocorrem precocemente no curso das pancreatites agudas graves, no leito pancreático ou nos compartimentos adjacentes.

O pâncreas localiza-se no espaço pararrenal anterior, e as coleções, em geral, iniciam-se neste local, dirigindo-se para os compartimentos pararrenal posterior, perirrenal e retroperitônio pélvico.

As coleções fluidas, quando não se resolvem espontaneamente, representam o ponto inicial de desenvolvimento de complicações, como os pseudocistos agudos e os abscessos. Persiste desconhecida a razão pela qual a maioria das coleções fluidas regride, enquanto outras evoluem para pseudocistos ou abscessos.

As coleções líquidas relacionadas com a pancreatite aguda podem assumir aspectos mais heterogêneos, com conteúdo mais ecogênico.

Os pseudocistos agudos, decorrentes da pancreatite aguda, são definidos como acúmulo de líquido inflamatório, quase sempre apresentando níveis elevados de amilase (representando suco pancreático) delimitados por paredes constituídas de tecido fibroso ou de granulação.[47] A maioria dos pseudocistos que ocorrem na evolução da pancreatite aguda grave não é palpável clinicamente, sendo descoberta nos exames de diagnóstico por imagem. São, com frequência, arredondados ou ovoides, e seu conteúdo é rico em enzimas pancreáticas, sendo, na maioria das vezes, estéreis. Têm localização extra ou intrapancreática, não sendo necessário o estabelecimento de conexão com o pâncreas para o seu diagnóstico. A formação requer evolução de quatro ou mais semanas a partir do início da pancreatite. Coleções fluidas com aparecimento em tempos mais precoces, sem paredes definidas, são mais apropriadamente designadas de coleções fluidas agudas de origem pancreática, conforme destacado anteriormente.

Os abscessos pancreáticos são definidos como coleções purulentas dentro (ou na proximidade) do pâncreas, que ocorrem como consequência de pancreatite aguda.[47] A apresentação clínica é variável, e ocorre geralmente após 4 semanas de evolução da pancreatite aguda. Conceitualmente, o abscesso pancreático teria origem em área limitada de necrose, com consequente liquefação e infecção secundária. A necrose pancreática infectada teria área de necrose proporcionalmente maior e aparecimento mais precoce.

O padrão ultrassonográfico usual é de coleção de conteúdo espesso, na loja pancreática ou nos compartimentos peripancreáticos, que pode apresentar gás em seu interior.[45,46]

O diagnóstico diferencial com necrose infectada tem importância clínica, pois esta última apresenta mortalidade duas vezes maior que o abscesso, o que exige frequentemente conduta cirúrgica.

Com relação à nomenclatura das alterações, alguns termos não seriam mais recomendados na pancreatite grave, conforme consenso do Simpósio de Atlanta.[47] Dentre eles, têm-se as pancreatites edematosa, flegmonosa, necro-hemorrágica, supurativa, gangrenosa, supurada e aguda recorrente.

Deve ser reiterado que a pancreatite aguda grave apresenta como grande característica a necrose pancreática e a TC constitui-se no método de eleição na avaliação dessa eventualidade. Novamente, a necrose pancreática é caracterizada pela demonstração de áreas hipoatenuantes que não se realçam após a administração do contraste intravenoso.[2] Ademais, identifica-se extensão do processo inflamatório para as regiões peripancreáticas, demonstrada pela densificação desses planos gordurosos. A identificação das coleções líquidas também é comum nas pancreatites agudas graves, acometendo os planos peripancreáticos.[2]

As coleções peripancreáticas mais localizadas são detectadas pela demonstração de imagens, ora mais, ora

menos circunscritas, com atenuação de líquido. Os abscessos representam a ocorrência de infecção nessas coleções, e a demonstração de gás indica esse diagnóstico à TC. Na ausência de gás, é necessária estreita correlação clínica para melhor correlação diagnóstica.[2]

Pancreatite crônica

Aspectos de imagem ultrassonográficos

É possível, didaticamente, identificar algumas alterações ultrassonográficas:

- Alteração da ecogenicidade parenquimatosa, que se apresenta aumentada em mais de 50% das vezes.[48] A ecotextura está difusamente heterogênea, com focos hiper e hipoecoicos entremeados; os primeiros, provavelmente, relacionados com a fibrose e à calcificação, e os últimos, com o processo inflamatório
- As dimensões globais do pâncreas dependem da associação ao processo inflamatório agudo e, na ausência deste, geralmente as dimensões da glândula estão reduzidas pelo processo crônico
- Poderá ocorrer aumento focal ou difuso da glândula em até 40% dos casos,[48] sendo úteis as calcificações no diagnóstico diferencial com carcinoma pancreático
- Ducto pancreático principal dilatado ocorre em cerca de 20 a 54%, de padrão irregular, podendo apresentar calcificações em seu trajeto
- Dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas pode ser observada em 10 a 20% dos casos, ocorrendo, muitas vezes, mesmo sem massa na cabeça pancreática. Postula-se que o mecanismo para essa dilatação seria a fibrose periductal e a estenose papilar.

A análise detalhada do hepatocolédoco distal deve ser feita, pois, caracteristicamente, na pancreatite crônica, há afilamento gradual e regular, embora possam surgir casos raros de afilamento súbito. Deve-se ter preocupação também em não confundir calcificações pancreáticas em sua porção cefálica, com litíase biliar.

Massa focal na cabeça pancreática ocorre em até 7% dos casos, às vezes sendo difícil diferenciá-la dos adenocarcinomas pancreáticos. Essas massas estão relacionadas com progressiva formação de cicatrizes e superposição de processo inflamatório agudo e crônico. A pancreatite aguda focal também pode ocorrer primariamente na cabeça, com consequente aumento dessa topografia. Em muitos casos, tais massas na pancreatite crônica resultam da fibrose. Muitas vezes, até a biopsia de congelação apresenta dificuldade no diagnóstico com carcinoma pancreático.

Pseudocistos pancreáticos são descritos em percentual que varia de 20 a 50%.[48] Relatos da literatura apontam a possibilidade de regressão espontânea.[49] Têm localização intra ou extraglandular, podendo também assumir localizações bizarras, como no mediastino e na pelve.

As calcificações pancreáticas são resultantes de deposição de carbonato de cálcio em matriz proteica e apresentam-se como focos hiperecoicos que contêm forte sombra acústica posterior. São responsáveis por obstrução e variam de aspecto ao longo do tempo.

Alguns relatos destacam a possibilidade de ocorrer exames dentro do padrão normal em até 13% de pacientes portadores de pancreatite crônica.[48]

Em pacientes portadores de pancreatite crônica, a ascite está significativamente relacionada com cistos/pseudocistos, denotando sua importância na gênese dos derrames cavitários de origem pancreática. Extravasamento de suco pancreático para o compartimento anterior ao pâncreas alcança a pequena cavidade dos epíplons e a cavidade peritoneal. O trajeto do suco pancreático costuma dirigir-se superiormente em direção ao mediastino e ao espaço pleural, originando derrame pleural, classicamente descrito do lado esquerdo, podendo também ser verificado do lado direito.

Na pancreatite crônica, tem-se, quase sempre, atrofia e calcificações pancreáticas, associadas a dilatações e cálculos ductais pancreáticos. É comum também a ocorrência de pseudocistos intra e peripancreáticos.[2]

A TC é bastante sensível na demonstração de cálculos e das calcificações pancreáticas. O ducto de Wirsung apresenta-se dilatado e sinuoso.

A colangiopancreatografia por RM demonstra a dilatação e a tortuosidade do sistema ductal pancreático.

Nos casos mais extremos de pancreatite crônica, há ampla substituição do pâncreas por gordura, o que pode ser

demonstrado por TC e imagem por RM.

Os pseudocistos também são facilmente identificados por TC e RM.

Neoplasias pancreáticas

Patologias pancreáticas, inflamatórias ou neoplásicas, são muito comuns na prática diária. Em geral, a história clínica, o exame físico e os exames laboratoriais direcionam para a suspeita clínica. Nesse contexto, os métodos de imagem têm como principal função auxiliar na identificação e caracterização da enfermidade. Excepcionalmente, podem também detectar anormalidades em pacientes assintomáticos.

Enquanto radiografias simples ou estudos contrastados (baritados) do abdome superior contribuam pouco para o diagnóstico nessas situações, por meio de sinais indiretos (sinal do 3 invertido – sinal de Frostberg, em neoplasia do pâncreas), a US, a TC e a RM possibilitam avaliação global e mais profunda do parênquima pancreático e das estruturas vizinhas.

A US é um método muito utilizado em nosso meio, pelo seu baixo custo e ampla disponibilidade. O método é dependente do operador e do biotipo do paciente, sendo limitado pelo meteorismo e pela obesidade.

Adenocarcinoma ductal

Representa cerca de 90% de todas as neoplasias pancreáticas. É a nona neoplasia maligna mais comum no mundo e a quarta causa de morte relacionada com o câncer, sendo que 80% dos tumores ocorrem em pacientes com idade entre 60 e 80 anos e acometem duas vezes mais o sexo masculino.[3]

Os sintomas clínicos dependem da localização. Tumores originados na região cefálica (em torno de 70%) produzem sintomatologia mais precocemente, determinada pela obstrução das vias biliares. A vesícula biliar palpável e não dolorosa, acompanhada de icterícia (sinal de Courvoisier) é verificada em aproximadamente 25% dos casos. Tumores localizados no corpo e na cauda (10 a 20%) geralmente apresentam maiores dimensões, pela dificuldade de diagnóstico precoce, em virtude do quadro clínico inespecífico, que compreende perda de peso, dor, vômitos e icterícia; os dois últimos ocorrendo quando há invasão do trato gastrintestinal e das vias biliares. Tendem a invadir os órgãos adjacentes, incluindo estômago, cólon transverso, baço e adrenal esquerda. Diabetes e má absorção intestinal são achados tardios. Envolvimento tumoral difuso do pâncreas costuma ocorrer em até 29% dos casos.[50]

Aproximadamente 2/3 terços dos pacientes apresentam invasão locorregional pela neoplasia, quando manifestam sintomatologia clínica, e, em torno de 85%, já têm doença metastática. Os locais metastáticos mais comuns são linfonodos (peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, omentais e porto-hepáticos), fígado, pulmão, peritônio e adrenais; consequentemente, apenas 10 a 20% dos pacientes são candidatos à cirurgia curativa. Desse grupo, a sobrevida de 5 anos é de 20 a 25% quando comparada a 0% nos pacientes com neoplasia irressecável.[51]

Achados ultrassonográficos

Sinais diretos

O achado ecográfico mais comumente encontrado é o de massa sólida hipoecoica, homogênea ou heterogênea, de contornos imprecisos, localizada no pâncreas.[20] A massa está restrita aos limites da glândula ou determina aumento de suas dimensões, com compressão das estruturas vizinhas. Nos pacientes que apresentam aumento difuso da ecogenicidade do parênquima pancreático por substituição gordurosa, a lesão torna-se mais conspícua, pelo maior contraste inerente entre as partes.

Em algumas ocasiões, a lesão pode ser isoecoica ao parênquima pancreático. Nesses casos, torna-se importante a avaliação minuciosa dos contornos e das dimensões do órgão, posto que estas possam ser as únicas alterações evidentes. A existência de massa no processo uncinado altera sua forma alongada para uma ovalada.

Pequenas áreas centrais de liquefação representando necrose são um achado ecográfico pouco frequente. Em geral, podem ser diferenciadas, com facilidade, de outras lesões císticas pancreáticas, por seus contornos irregulares, suas paredes espessas e seu conteúdo heterogêneo. Entretanto, pseudocistos podem ser encontrados a montante da lesão neoplásica.

A neoplasia difusamente infiltrativa, às vezes, é confundida com pancreatite aguda, considerando-se apenas os achados por imagem. O aspecto lobulado da lesão, associado à ausência de sinais inflamatórios nos tecidos adjacentes e à história clínica, costuma auxiliar na diferenciação.

Sinais indiretos

Podem manifestar-se conforme explicado a seguir.

- **Dilatação do ducto pancreático.** O ducto pancreático principal tem suas paredes paralelas, trajeto retilíneo e calibre máximo de 2 a 3 mm. Aumenta com a idade em razão de atrofia glandular, porém conserva seu paralelismo e é observado em todo o seu trajeto até a região da papila duodenal. Nos processos obstrutivos neoplásicos, o ducto torna-se dilatado, assume forma biconvexa, trajeto tortuoso e apresenta afilamento abrupto do seu calibre. No entanto, a diferenciação entre doenças neoplásicas e inflamatórias (pancreatite) pode ser muito difícil. Diz-se que se o diâmetro do ducto de Wirsung ultrapassar a metade da espessura do parênquima pancreático, a etiologia mais provável é neoplásica. Outra característica importante para diferenciar as doenças inflamatórias das neoplásicas é o *sinal do ducto interrompido*. Na pancreatite, deve-se observar a dilatação ductal em toda a extensão do órgão, ao passo que, nas neoplasias, o ducto está dilatado apenas a montante da lesão.
- **Dilatação das vias biliares.** Nas neoplasias da cabeça pancreática, frequentemente se observa dilatação das vias biliares, que varia de acordo com o local de obstrução. Se a obstrução ocorrer no colédoco, ou seja, após a junção do ducto hepático comum e do cístico, haverá dilatação das vias biliares intra-hepáticas, do cístico, da vesícula biliar e do próprio colédoco. A obstrução, no entanto, pode ocorrer no hilo hepático, proximalmente ao cístico, seja por infiltração tumoral ou por linfonodomegalias. Nesses casos, a dilatação poderá ser apenas das vias biliares intra-hepáticas. A bile espessa e os microcálculos costumam ser achados adicionais, tanto na vesícula biliar quanto no colédoco, simulando lesões sólidas intraluminais. A redução abrupta do calibre do ducto biliar é fortemente sugestiva de malignidade, diferentemente das lesões benignas, nas quais ocorre afilamento gradual. A combinação da dilatação do ducto biliar e do ducto pancreático é chamada de *sinal do duplo cano* e, ocasionalmente, é o único achado ultrassonográfico desses tumores.
- **Desproporção das dimensões.** Atrofia corpo-caudal decorrente de lesão tumoral obstrutiva na região cefálica é verificada. Pode haver também alteração da ecogenicidade do parênquima pancreático, possivelmente hiper ou hipoecogênico. Se hipoecogênico, há dificuldade de detecção da lesão pela diminuição de contraste entre esta e o remanescente da glândula. Nesses casos, o aumento desproporcional da cabeça em relação aos demais segmentos pancreáticos pode ser o único achado diagnóstico.

O adenocarcinoma pancreático é visto à TC como massa hipoatenuante e hipocaptante pelo contraste intravenoso, quando comparada ao parênquima pancreático adjacente (Figura 64.27). Os tomógrafos helicoidais são os mais apropriados para a avaliação dessas lesões. As invasões vasculares da artéria mesentérica superior e do tronco venoso mesentérico portal costumam ser prontamente demonstradas pelo estudo tomográfico.[2]

Figura 64.27 Adenocarcinoma de pâncreas. Tomografia computadorizadada revelando imagem hipocaptante na cabeça pancreática.

A imagem por RNM, realizada com protocolos dedicados ao estudo do pâncreas, apresenta alta capacidade de

caracterização dos tumores pancreáticos. Contudo, a TC helicoidal representa o método de escolha na avaliação dessas lesões.[2]

Carcinoma indiferenciado e adenoescamoso

O carcinoma indiferenciado (carcinoma de células gigantes, carcinoma pleomórfico de células gigantes, carcinoma sarcomatoide) e o carcinoma adenoescamoso (carcinoma mucoepidermoide, adenoacantoma) representam subgrupos raros dos adenocarcinomas. A distribuição etária e a predileção pelo sexo masculino são semelhantes ao adenocarcinoma ductal. Entretanto, ao contrário deste, com mais frequência originam-se no corpo e na cauda pancreáticos. Metástases e linfonodomegalias são comumente encontradas. O prognóstico é ruim, com sobrevida média de 2 meses a partir do diagnóstico. Os achados ultrassonográficos são indistinguíveis dos encontrados nos adenocarcinomas de células ductais.

À TC e à imagem por RNM, tais lesões não apresentam aspectos específicos, assemelhando-se aos adenocarcinomas ductais.[2]

Neoplasia microcística serosa

Também chamada de cistadenoma seroso ou adenoma microcístico, é considerada uma neoplasia benigna e não necessita de tratamento cirúrgico. Acomete mais frequentemente pacientes idosos, na sétima década de vida, e tem leve predileção pelo sexo feminino. Embora a maioria das neoplasias ocorra sob a forma esporádica, existe associação à doença de von Hippel-Lindau.[52] Localiza-se em qualquer região do pâncreas, porém é mais encontrada no corpo e na cabeça. Apresenta-se como massa multiloculada, de contornos lobulados e bem delimitados, sem cápsula verdadeira.

O aspecto ecográfico varia, dependendo das dimensões individuais de cada cisto. Quando muito pequenos, inferiores a 1 a 2 mm, podem simular lesão sólida, sendo hiperecogênicos em razão da interface entre as paredes finas dos cistos. Apresentam-se também como massa parcialmente sólida com áreas císticas, predominantemente periféricas ou massas multicísticas. Em cerca de 20% dos casos, observa-se área central estrelada hiperecogênica, por vezes calcificada, representando cicatriz central.[53]

Os septos dessa neoplasia são hipervascularizados, possivelmente demonstráveis com o Doppler colorido. Tal aspecto pode também ser bem observado pelo intenso realce das septações nos estudos tomográficos contrastados ou por meio da angiografia.

Raramente, observa-se dilatação do ducto pancreático principal ou das vias biliares, provavelmente em virtude da consistência amolecida desse tumor.

Ocasionalmente, os tumores císticos serosos apresentam-se como cistos de dimensões maiores, simulando a neoplasia cística mucinosa. À TC e à imagem por RNM, as lesões são identificadas como massas císticas (em geral, cistos pequenos) com intenso realce precoce após a administração do contraste intravenoso.[2]

Neoplasia cística mucinosa

É neoplasia maligna ou potencialmente maligna, que varia de cistadenoma a cistadenocarcinoma mucinoso francamente maligno. A diferenciação entre as formas benigna e maligna pode ser difícil até mesmo à cirurgia, e alguns tumores considerados benignos podem aparecer anos depois com metástases. Entretanto, até mesmo as neoplasias malignas apresentam melhor prognóstico que os adenocarcinomas. Assim sendo, o tratamento dessas neoplasias deve ser cirúrgico, quando possível.

Acometem pacientes na sexta década de vida, em contraste com os pacientes mais idosos vistos com neoplasia cística serosa, tendo marcada predileção pelo sexo feminino (mais de 80% dos casos). Aproximadamente 70 a 95% desses tumores localizam-se no corpo e na cauda do pâncreas.[53]

A avaliação ultrassonográfica demonstra massas císticas, com contornos bem definidos, uni ou multiloculadas, contendo cistos com dimensões superiores a 2 cm e em número variável, geralmente inferior a seis. As paredes costumam ser espessas, com septações internas e projeções papilares murais. Os cistos também apresentam calcificações murais curvilíneas. Quando uniloculados, sem septações identificadas por métodos de imagem, torna-se impossível diferenciá-los de pseudocistos pancreáticos. Essas características são mais bem apreciadas por meio

da US do que pela TC.

Embora não seja específico, a existência de componentes sólidos e de excrescências murais pode favorecer o diagnóstico da forma maligna, o cistadenocarcinoma.

A TC e a imagem por RM revelam as características macroscópicas dessas lesões, identificando massas císticas, multisseptadas, localizadas preferencialmente no corpo e na cauda do pâncreas.[2]

Pancreatoblastomas

Os pancreatoblastomas são tumores raros, em geral originados do pâncreas ventral. Afetam com mais frequência crianças antes de 7 anos de idade, sendo considerados decorrentes de alteração no processo de organogênese.

Do ponto de vista patológico, esses tumores quase sempre apresentam grandes dimensões e são compostos por camadas de células epiteliais de permeio a tecido mesenquimal. À US, mostram-se como massa de limites bem definidos, habitualmente com aumento da ecogenicidade.[54]

À TC e à imagem por RM, manifestam-se como massa volumosa, bem delimitada, predominantemente sólida, podendo apresentar calcificações focais e áreas de necrose.[2] Em alguns casos, as massas podem ser múltiplas e ocorrer na cabeça do pâncreas ou em outras porções do órgão, com ou sem metástases hepáticas.[55]

Neoplasia sólido-cística de pâncreas

É uma neoplasia benigna ou de baixo grau de malignidade, que ocorre de preferência em mulheres, com idade média de 24 anos, sem predileção racial. Em geral, esses tumores são descobertos incidentalmente ou em investigação de desconforto abdominal. As metástases são raras, porém, recorrência local não é infrequente. Após ressecção cirúrgica, o prognóstico é excelente, com cura de 95% dos casos. São neoplasias solitárias, volumosas, com diâmetro médio de 10 cm, envoltas por uma cápsula fibrosa espessa. Podem ocorrer em qualquer segmento pancreático. À US, aparecem como massa circunscrita, com ecotextura variável, dependendo da distribuição de seus componentes sólido, cístico e hemorrágico. Nível líquido-líquido, com *debris*, é encontrado em alguns casos. Calcificações periféricas são mais bem observadas com estudo tomográfico. O diagnóstico diferencial deve ser feito com neoplasias císticas mucinosas e serosas, neoplasias endócrinas não hiperfuncionantes, pancreatoblastoma e pseudocisto hemorrágico e calcificado.[55]

Pancreatoblastoma é um tumor extremamente raro; entretanto, representa o tumor pancreático mais comum na infância. Acomete duas vezes mais o sexo masculino nos primeiros 7 anos de vida (média de 4 anos). Todavia, há poucos casos descritos em adultos. Na ausência de metástases, o prognóstico é muito melhor que o dos adenocarcinomas. Os sintomas são inespecíficos e incluem perda de peso, dor epigástrica e massa abdominal palpável. Caracterizam-se por grandes massas sólidas e heterogêneas, bem delimitadas, mas indistinguíveis de outras massas pancreáticas.

A apresentação desses tumores à TC e à imagem por RM é variável, predominantemente sólida, sólido-cística ou prevalentemente cística. Também se identificam áreas de liquefação e hemorragia. As áreas de hemorragia são identificadas à TC como aumento da atenuação das áreas líquidas, refletindo a existência do sangue. À imagem por RM, as áreas de hemorragia apresentam-se com hipersinal em T1 e hiper e hipossinal em T2. As calcificações também podem ser identificadas nesses tumores, mais bem demonstradas pela TC que pela imagem por RM.[2]

Neoplasias endócrinas | Tumores de ilhotas e neuroendócrinos

As neoplasias de ilhotas originam-se, aparentemente, de células totipotentes do epitélio ductal, denominadas células de absorção e descarboxilação de precursores amínicos (APUD, *amine precursor uptake and descarboxylation*); daí, serem também conhecidas como apudomas. Podem ser neoplasias benignas ou malignas, com diferenciação celular endócrina. Correspondem a 1 a 2% de todas as neoplasias pancreáticas, sem predileção por sexo, com média etária de 58 anos ao diagnóstico.[53] Ocorrem esporadicamente ou fazem parte da neoplasia endócrina múltipla (NEM). São divididas em dois grupos: *neoplasias funcionantes* (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma e somatostatinoma) e *neoplasias não funcionantes*. Em geral, tornam-se clinicamente aparentes pela liberação hormonal e seus sintomas associados ou pelo seu efeito expansivo (neoplasias não

funcionantes).

Insulinomas correspondem a cerca de 60% das neoplasias endócrinas pancreáticas, podendo-se associar à NEM tipo I. Apenas 5 a 10% dos insulinomas são malignos. Clinicamente, caracteriza-se por crises de hipoglicemia secundárias à liberação de insulina. Cinquenta por cento dos tumores benignos são inferiores a 1,5 cm, ao passo que os malignos apresentam dimensões maiores (média de 6,2 cm). Somente 5 a 10% dos insulinomas são múltiplos. Encontram-se em qualquer porção do parênquima pancreático, com leve predileção pela cauda e pelo corpo.[28]

Gastrinoma é o segundo tumor endócrino mais comum no pâncreas, correspondendo a 20 a 30% dos tumores endócrinos funcionantes. Em 10 a 40% dos casos, está associado à NEM I. O quadro clínico é determinado pela excessiva produção de gastrina, com consequente hipersecreção de ácido gástrico, seguidas por múltiplas úlceras pépticas recorrentes e diarreia (síndrome de Zollinger-Ellison). Normalmente, os tumores pequenos (1 a 3 cm) localizam-se no denominado triângulo dos gastrinomas (margem superior: junção do ducto cístico com o ducto hepático comum; margem inferior: 2ª e 3ª porções do duodeno; margem medial: junção entre a cabeça e o corpo do pâncreas). Localizações menos frequentes incluem a parede duodenal, parede gástrica, vesícula biliar e o fígado. Aproximadamente 60% dos gastrinomas são malignos, com metástases para fígado e linfonodos.[20,28]

Glucagonoma é responsável pela síndrome que inclui eritema migratório necrolítico, estomatite, queilite angular, glossite, diabetes não cetoacidótica, acloridria, perda de peso e hipercoagulabilidade. Cerca de 80% dos tumores são malignos, com metástases ao diagnóstico em até 70% dos casos.[20,56]

Vipoma corresponde a 8% das neoplasias endócrinas funcionantes, das quais 60% são malignas. Caracteriza-se pela secreção do polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), produzindo a síndrome de Verner-Morrison (diarreia aquosa, hipopotassemia e acloridria).[53]

Somatostatinoma é o tumor endócrino mais raro, o qual produz sintomas relacionados com a supressão dos hormônios de crescimento, do hormônio estimulante da tireoide, da insulina, do glucagon, do ácido gástrico, da pepsina e da secretina.[53]

Neoplasia endócrina não hiperfuncionante é a terceira neoplasia endócrina pancreática em frequência (15%). É silenciosa e assintomática até determinar obstrução gástrica ou das vias biliares, quando 90% dos tumores são malignos.

O diagnóstico das neoplasias endócrinas funcionantes é feito por meio do quadro clínico e de exames laboratoriais. Assim sendo, resta aos métodos por imagem o desafio de detectar pequenos tumores e estagiar as neoplasias malignas.

A US assume papel de destaque na identificação de tumores neuroendócrinos pancreáticos. O exame deve ser meticuloso e dedicado à avaliação da loja pancreática, de modo que todos os segmentos pancreáticos possam ser examinados, ampliando-se a capacidade ultrassonográfica de detecção desses tumores.

A ultrassonografia intraoperatória (USIO) é considerada o método mais sensível e específico (e, portanto, com maior acurácia) na identificação de tumores neuroendócrinos pancreáticos.[56] Mesmo as novas técnicas de TC (helicoidal ou *multislice*) e de imagem por RM com protocolos dedicados ao estudo do pâncreas, apresentam resultados significativamente inferiores aos da USIO na capacidade de identificar pequenos tumores neuroendócrinos pancreáticos. Os tumores neuroendócrinos quase sempre são hipervascularizados. Dessa maneira, os exames axiais (TC helicoidal ou imagem por RNM), com imagens adquiridas na fase arterial, após a administração do meio de contraste intravenoso, apresentariam aumento na capacidade de identificação dessas lesões, mas, novamente, com resultados inferiores aos da USIO. A US endoscópica também apresenta resultados inferiores aos da USIO na identificação dos tumores neuroendócrinos. Esta superioridade da USIO é especialmente evidente para lesões menores que 0,8 cm localizadas no corpo e na cauda do pâncreas.

Os tumores neuroendócrinos são, em geral, hipoecogênicos, localizados no parênquima pancreático, podendo ou não abaular os contornos da glândula. Ocasionalmente, podem ser isoecogênicos. Os tumores maiores podem ser heterogêneos, com áreas hiperecogênicas e irregulares, e conter também áreas de necrose e calcificações. Deve-se, ainda, examinar cautelosamente o fígado e se há linfonodomegalias, para a pesquisa de lesões metastáticas.

As lesões que assumem dimensões que podem ser reconhecidas pela TC e imagem por RM têm a característica de manifestarem um realce intenso e precoce pelo contraste intravenoso. Para as lesões maiores, pode-se ter aspectos mais heterogêneos, decorrentes dos fenômenos de necrose e liquefação.[2]

Metástases

Quase sempre, as metástases pancreáticas (mais frequentemente de tumores da mama, pulmão, pele e rins) não se manifestam clinicamente até determinarem obstrução ductal, com consequente icterícia e pancreatite. Pode ocorrer também invasão por contiguidade de neoplasias de órgãos adjacentes (neoplasia gástrica). Os achados radiológicos dependem das características do tumor primário e, na maioria das vezes, são indistinguíveis dos adenocarcinomas ductais.

Linfoma

O envolvimento secundário do pâncreas por doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin não é incomum, ao passo que o linfoma primário do pâncreas é extremamente raro. A ocorrência de lesões grandes, multifocais, acompanhadas de extensa linfonodomegalia, obriga a incluir linfoma entre os diagnósticos diferenciais.

Cistos pancreáticos verdadeiros

Cistos pancreáticos congênitos podem ser encontrados no pâncreas, entretanto, são pouco comuns. Esses cistos podem ser únicos ou múltiplos e ainda ser encontrados como lesões isoladas ou fazendo parte do espectro da doença renal policística autossômica dominante ou da síndrome de von Hippel-Lindau. Na fibrose cística, também é possível ter cistos pancreáticos, com conteúdo espesso.[54]

Transplante de pâncreas

O transplante de pâncreas é um procedimento cirúrgico realizado desde 1966, com aproximadamente 5.700 casos operados até o ano de 1995 no mundo. Os principais candidatos a esse procedimento são diabéticos graves não terminais, que apresentam retinopatia, nefropatia e arteriopatia, além de pacientes com neoplasias que sofrerão pancreatectomia total. A cirurgia visa, primariamente, ao controle das funções endócrinas pancreáticas.

A técnica cirúrgica geralmente envolve transplante simultâneo de pâncreas e rim, com anastomoses vasculares ao nível dos vasos ilíacos e derivação da secreção pancreática exócrina por uma bolsa, formada pela inversão do segmento duodenal que é interposto entre a bexiga urinária (pancreatocistostomia). Essa técnica é utilizada em 86% dos pacientes transplantados nos EUA, com índices de sobrevida dos pacientes de 91% no primeiro ano e 83% em 5 anos.[57] As principais complicações são trombose, infecção, pancreatite, sangramento e deiscências anastomóticas, além da rejeição dos enxertos rim-pâncreas ou, raramente, do pâncreas isoladamente.

A avaliação por imagem do transplante pancreático exige primeiramente completo detalhamento dos procedimentos realizados no pedido do exame, em razão de variações na técnica operatória e reconstruções vasculares complexas, que muitas vezes provocam confusão na sua interpretação. Além disso, as complicações na fase inicial podem manifestar-se de modo discreto e inespecífico. Os métodos de imagem são complementares às avaliações clínica e laboratorial na identificação das complicações dos transplantes.

O principal uso da US está na avaliação das alterações vasculares, como trombose, estenose, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa e pancreatite aguda pós-transplante, por meio do Doppler, além de definir, com facilidade, coleções na cavidade.

As alterações na ecotextura e ecogenicidade, focais ou não, são pouco específicas, principalmente na diferenciação entre pancreatite, rejeição e lesão vascular.[57] Tem-se estabelecido a relação entre a medida do índice de resistividade por US com Doppler e os sinais de rejeição determinados por biopsia ou marcadores laboratoriais, demonstrando que o aumento no valor do índice de resistividade não tem relação com a rejeição aguda, mas, em alguns casos de rejeição crônica, encontram-se elevados.[58]

Os métodos de imagem, como a US, são importantes na avaliação de complicações, dentre as quais, pancreatites, abscessos, deiscências e coleções em geral, mas também têm pouca utilidade na rejeição.

Manometrias Esofágica e Anorretal

Ricardo Guilherme Viebig

Manometria esofágica

Introdução

O estudo dos fenômenos motores do esôfago por meio da manometria esofágica ganhou grande impulso na década de 1970, com o advento de sistemas informatizados e da introdução do sistema de infusão capilar.[1,2] Desde o final do século 19, sistemas rudimentares captavam as contrações esofágicas que sucediam as deglutições.[3] Na década de 1960, foram observados e estudados o esfíncter inferior e superior do esôfago e suas características de comportamento.[4,5] Mas, realmente, somente no início dos anos de 1980 é que a manometria esofágica tornou-se instrumento diagnóstico valioso e possibilitou identificar vários estados fisiológicos e patológicos de importância para o raciocínio clínico e orientação terapêutica.[1,6]

Em síntese, pode-se dizer que o exame manométrico é dependente de três variáveis: da *tecnologia*, da *técnica* e do *técnico*.

Da tecnologia porque o exame depende de aparelhagem sofisticada e sensível. Esta é composta, geralmente, de um computador, um fisiógrafo, uma bomba de perfusão pneumo-hidráulica e sondas multifenestradas especiais. Basicamente, o que se faz é medir pressões, transformando-as em sinais eletrônicos para serem registrados em programas específicos, normalmente compostos de uma interface gráfica, a qual possibilita cálculos. Parte-se do princípio de que a pressão exercida em uma superfície líquida transmite-se sem perda para todas as superfícies nas quais o líquido está em contato. Portanto, ao colocar-se um sistema registrador de pressões, geralmente membrana piezoelétrica em contato com esse líquido, a pressão exercida em um local distante será transmitida integralmente, logicamente se não houver outros sistemas de saída e o continente não sofrer deformações (complacência). Idealizou-se uma sonda com múltiplos canais em paralelo, cada um com pequeno diâmetro, em material de pouca complacência. Nesta sonda, os canais terminam em orifícios laterais, alguns dispostos em distâncias padrões entre si e outros em forma radial ou circular (Figura 64.28). Com esse dispositivo preenchido por água, uma vez exercida pressão na superfície líquida do orifício distal, esta se transmite integralmente ao orifício proximal que, acoplado a um transdutor de pressões, transforma o sinal mecânico em elétrico, captado pelo fisiógrafo, o qual digitaliza o sinal para o computador que expõe em forma de gráfico e armazena o sinal em banco de dados (Figura 64.29).

O exame manométrico depende da técnica, pois os fenômenos básicos estudados são fisiológicos e podem ser mal interpretados ou alterados se não for obedecido o protocolo do exame. O estudo exige que não haja sedação, e pacientes com alterações sensoriais, motoras e mesmo de psiquismo não devem ser indicados a realizá-lo. A colaboração do paciente evita artefatos e possibilita aquisição de medidas fidedignas. A deglutição é muito importante, e todos os fenômenos observados na manometria dependem dela. O paciente testado deve ser orientado a deglutir como faz normalmente, evitando movimentos sucessivos ou repetitivos da garganta. Muitos fenômenos manométricos têm sido interpretados erroneamente pela ausência do controle dos movimentos respiratórios e de deglutição. Por isso, é obrigatório o monitoramento desses eventos por meio de sensores especiais, devendo ser registrados na mesma interface do exame. A introdução da sonda por via nasal deve ser realizada sob anestesia tópica cuidadosa das narinas, com cuidado para não anestesiar a orofaringe, prosseguindo de maneira suave, evitando-se provocar náuseas ou vômitos, pois esses acontecimentos prejudicam significativamente a qualidade do exame. A sala de manometria deve ser clara e aconchegante, sem ruídos ou população excessiva. O auxiliar, que geralmente traciona a sonda, deve estar sempre atento e conhecer bem a metodologia.

De modo geral, utiliza-se sonda multifenestrada de 8 canais, com disposição radial de quatro orifícios distais que possibilitarão a medida precisa da pressão dos esfíncteres. Os outros canais geralmente ficam distantes 5 cm entre si, conforme ilustrado na Figura 64.28. Outro tipo de sonda utilizado é chamado de estado sólido, que dispensa o sistema de perfusão, pois os sensores manométricos estão inseridos na própria sonda. Esse tipo é mais delicado e tem um custo bem maior. Apresenta como vantagens, além de dispensar o sistema de perfusão, estudar, com maior precisão, fenômenos rápidos, como a abertura do esfíncter superior do esôfago (Figura 64.30).

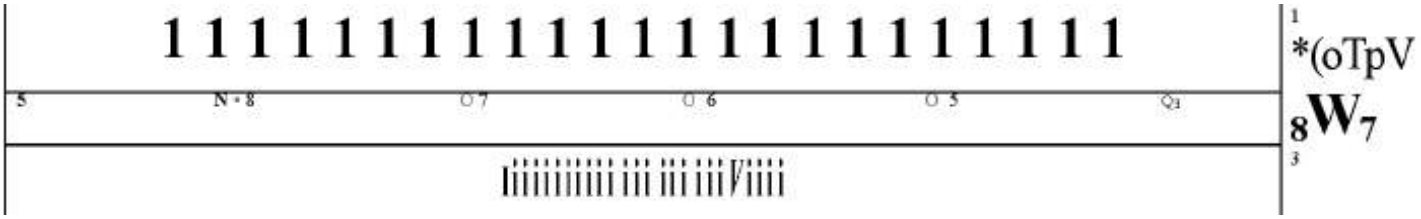

Figura 64.28 Esquema de sonda manométrica de perfusão, com oito canais, sendo quatro distais dispostos de forma radial e os adjacentes proximais, separados a cada 5 cm.

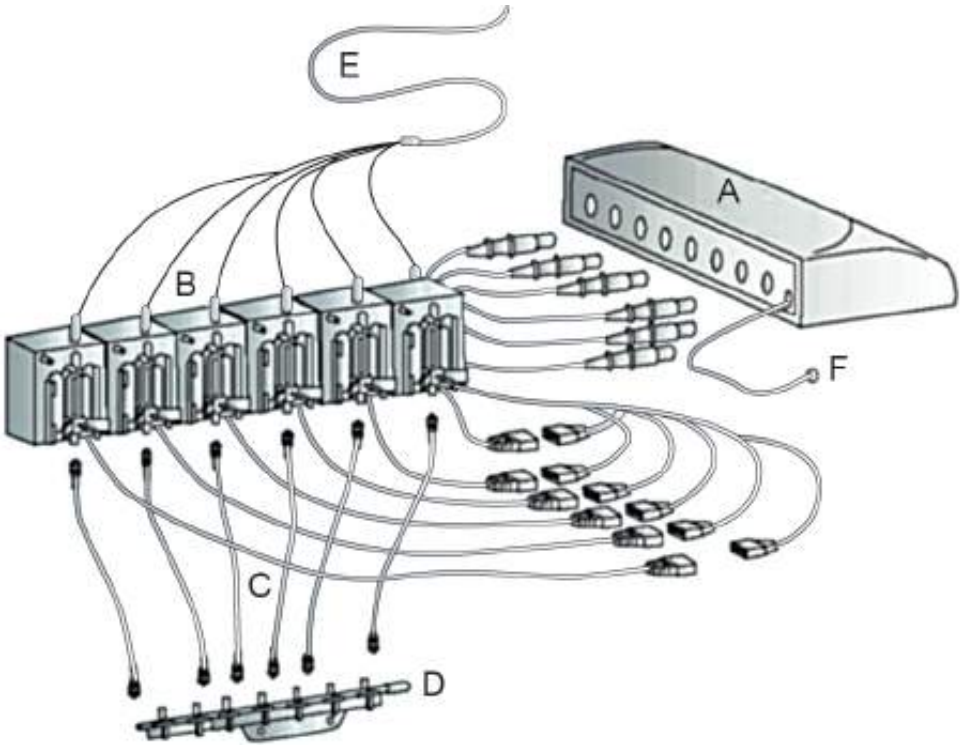

Figura 64.29 Esquema de sistema de manometria de perfusão. A = fisiógrafo; B = captadores de pressão; C = sistema de perfusão capilar; D = Sistema de perfusão contínua; E = sonda manométrica; F = comunicação com computador.

Inicialmente, procura-se introduzir a sonda até que todos os orifícios alcancem a cavidade gástrica; então, procede-se ao que chamamos de "zerar" o sistema, ou seja, estabelecer que a pressão intragástrica seja a pressão "zero" do paciente, pois a pressão intra-abdominal varia de pessoa para pessoa, e, com essa medida, as pressões tornam-se medidas comparáveis e uniformes. Em seguida, a sonda começa a ser tracionada em incrementos de l cm, sendo fornecida, por vezes, água em pequenos goles (5 a 10 mℓ), até que os orifícios distais cheguem à orofaringe.

Por fim, o exame depende do técnico, porque deve ser feito por profissional muito bem treinado. O resultado do teste pode, em muito, depender da atitude do operador, já que, se este não estiver atento aos inúmeros detalhes, a captação e a interpretação do exame ficarão prejudicadas.

O exame manométrico pode ser dividido em três módulos: estudos do esfíncter inferior do esôfago, do corpo esofágico e do esfíncter superior do esôfago.

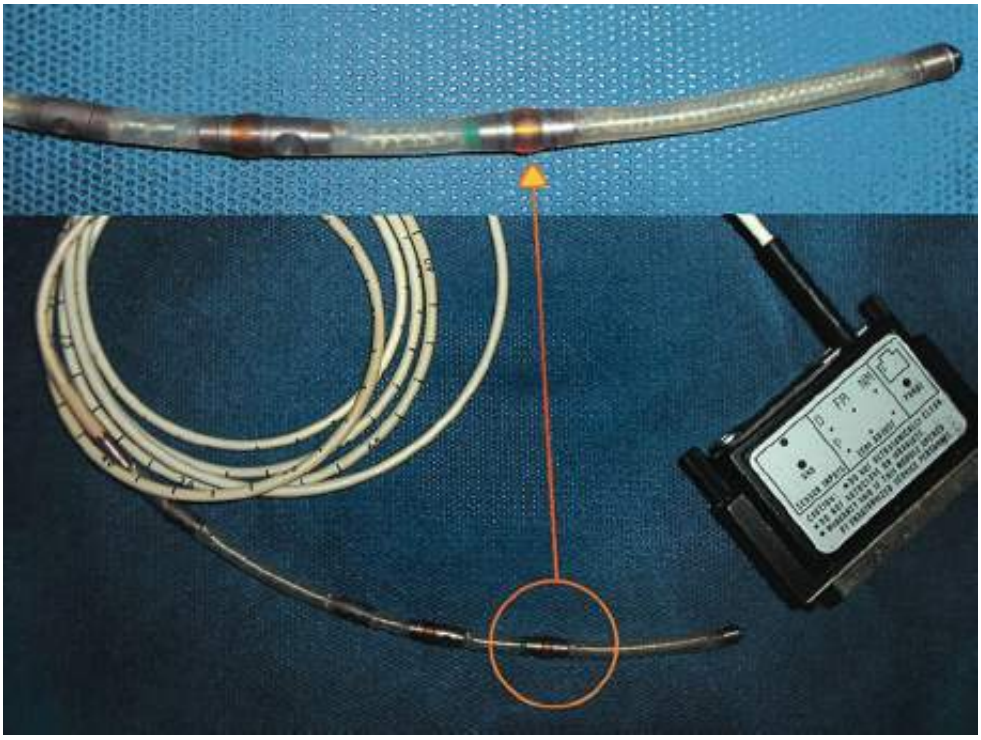

Figura 64.30 Sonda manométrica de estado sólido, com quatro canais. Os sensores distais (*detalhe*) têm captação circunferencial.

Esfíncter inferior do esôfago

Em condições normais, utiliza-se, para seu estudo, quatro canais radiais, pois os esfíncteres são, em geral, assimétricos, e a média obtida entre os canais pode, dessa maneira, ser mais bem representada. Reconhecido pela elevação da pressão assim que a sonda adentra a porção terminal do esôfago, é mensurável em média em uma extensão de 4 cm. A maior parte do esfíncter inferior do esôfago (EIE) encontra-se na região abdominal, abaixo da crura diafragmática. Os parâmetros manométricos relevantes a serem reconhecidos no EIE estão demonstrados na Tabela 64.2,[7] havendo variações nas medidas, dependentes da técnica e do autor.

Corpo esofágico

Uma vez reconhecido o limite entre o EIE e o corpo esofágico, os canais manométricos encontram-se dispostos ao longo do esôfago. Dependendo do número de canais acima dos radiais, até o esfíncter superior do esôfago (ESE), pode-se identificar o corpo esofágico. Deste momento em diante, procura-se caracterizar o complexo peristáltico que se segue após cada deglutição e, geralmente, após o mínimo de 10 deglutições, há números e fenômenos suficientes para classificar a peristalse. Dados manométricos obtidos no estudo do corpo esofágico encontram-se exemplificados na Tabela 64.3,[8] com a possibilidade de haver novamente pequenas alterações, dependendo da técnica e do autor.

Esfíncter superior do esôfago

Normalmente, este é fácil de reconhecer, pois a sua pressão basal é bem elevada em relação à pressão do corpo esofágico. A avaliação do comportamento manométrico deve obrigatoriamente ser feita por meio de canais radiais na manometria de perfusão ou circunferencial no caso da sonda de estado sólido, pois a assimetria é muito grande, havendo grande diferencial entre as pressões no eixo anteroposterior e no laterolateral. O canal imediatamente acima do ESE (5 cm) deve ser observado simultaneamente para a avaliação da coordenação faringoesofágica. Os parâmetros da análise manométrica do ESE estão descritos na Tabela 64.4.[9]

Em síntese, os propósitos principais da manometria esofágica são:

- Determinação da localização e extensão do esfíncter inferior do esôfago (EIE)
- Medição da pressão média do EIE
- Determinação dos relaxamentos pós-deglutições do EIE

- Medição da pressão residual após relaxamentos do EIE
- Medição no corpo esofágico, das contrações após deglutições, determinando amplitude média, duração das ondas e velocidade de progressão, para caracterização da peristalse
- Definição da localização e extensão do esfíncter superior do esôfago (ESE)
- Observação da abertura do ESE e a coordenação com a contração faríngea.

Outros fenômenos motores do esôfago podem ser observados e medidos, dependendo dos objetivos do estudo; porém, na prática, com as variáveis bem aferidas (Tabela 64.5), pode-se dizer que praticamente a totalidade das possibilidades de disfunção esofágica é caracterizada.

Indicações da manometria esofágica

A disfagia é o principal sintoma que determina o estudo manométrico do esôfago. A caracterização desta é muito importante tanto no sentido de incluir determinado diagnóstico, bem como excluir possíveis causas esofágicas da disfagia.

Mesmo na ausência desse sintoma, vários distúrbios da motilidade que acarretam dificuldade ou retardamento da progressão do conteúdo esofágico somente serão diagnosticados com a ajuda do método manométrico. A investigação da dor precordial de origem não cardíaca por meio da manometria tem merecido destaque, mas, por muitas vezes, é frustrante, com baixa especificidade, apesar de excelente sensibilidade.[10–13]

Tabela 64.2 Dados principais obtidos no estudo do esfíncter inferior do esôfago pela técnica da retirada lenta da sonda.

Esfíncter inferior do esôfago	Média	Desvio padrão	Mediana	Relaxamentos		
				Duração	Pressão residual	Relaxamento (%)
Pressão (mmHg)	14,87	5,14	13,8	8,4 s	3 mmHg	> 90
Comprimento abdominal	2,18	0,72	2,2			
Comprimento total	3,65	0,68	3,5			

Os valores foram obtidos por Zaninotto e DeMeester.[7]

Tabela 64.3 Valores manométricos médios de corpo esofágico quando divididos em cinco segmentos de 5 cm.

Nível	Amplitude (mmHg)	Duração (s)
I	80 (40 a 177)	2,4 (1,5 a 4,3)
II	40 (14 a 94)	3,1 (1,8 a 4,8)
III	76 (30 a 164)	3,3 (2,4 a 5,2)
IV	93 (38 a 180)	3,6 (2,6 a 5,7)
V	93 (36 a 190)	3,7 (2,4 a 7)
Nível	**Velocidade de propagação (cm/s)**	
I-II	2,4 (1,5 a 4,6)	
II-III	2,8 (1,9 a 6,2)	

III-IV	3,8 (1,9 a 8,3)
IV-V	2,6 (1,3 a 8,3)
I-IV	2,9 (2,2 a 3,7)
I-V	2,9 (2,1 a 4)

Amplitude, duração e velocidade de propagação segundo Constantin *et al.*[8]

Tabela 64.4 Valores obtidos no estudo do esfíncter superior do esôfago com sonda de estado sólido.

Parâmetros	Valores
Pressão de repouso	73 ± 29 mmHg
Pressão residual	0,7± 3,7 ms
Tempo de relaxamento	174 ± 46 ms
Duração do relaxamento	561 ± 74 ms

Adaptada de Castell.[9]

Um capítulo à parte nos dias de hoje é reservado para o estudo pré-operatório da função esofágica em pacientes indicados para fundoplicatura. A determinação de função esofágica preservada dá ao cirurgião tranquilidade para interpor o obstáculo que a fundoplicatura provoca e a motilidade esofágica intacta é capaz de transpor. Além disso, determina com fidelidade a ineficiência do EIE pela hipotonia que acompanha a síndrome do refluxo em geral.

Do mesmo modo, a manometria pós-operatória pode determinar se há prejuízo ou não da condução do conteúdo ou mesmo da abertura do EIE após a fundoplicatura. Com frequência, a manometria identifica sequelas por fundoplicaturas superajustadas, migradas ou torcidas.[14,15]

Manometria normal

Para que o estudo manométrico seja considerado normal, é necessário que todas as condições do protocolo do exame sejam satisfeitas. A realização técnica perfeita passa pela adequada adaptação da sonda pelo paciente, que o número de deglutições completas e sem artefatos seja suficiente para caracterizar peristalse, assim como o estudo do ESE tenha sido realizado sem intercorrências.[16]

Tabela 64.5 Características manométricas mais comuns da transição faringoesofágica e possíveis diagnósticos correspondentes.

Baixa pressão faríngea	Miogênica: • Distrofia muscular miotônica • Polimiosite • Dermatomiosite • Lúpus eritematoso sistêmico • Miastenia gravis • Hipotireoidismo • Hipertireoidismo • Distrofia muscular oculofaríngea
	Neurogênica: • Acidente vascular cerebral

	• Esclerose múltipla • Parkinson • Esclerose amiotrófica • Poliomielite • Guillain-Barré • Trauma cerebral ou de tronco
Alta pressão faríngea	Obstrução ao fluxo
	Divertículo de Zenker
	Barra cricofaríngea
Hipotonia do cricofaríngeo	Idiopática
	Distrofia muscular
Incoordenação faringoesofágica	Acidente vascular cerebral

Esfíncter superior do esôfago normal

A observação do ESE pela manometria passa por controvérsias decorrentes de pormenores anatômicos, dependentes da força muscular estriada, da movimentação do complexo faringolaríngeo e de outros do sistema nervoso central. A discussão fundamenta-se porque, na verdade, trata-se de uma estrutura complexa e de função mediada por todos os pormenores já mencionados.

O ESE é constituído apenas por musculatura estriada, com formato elíptico, cujo músculo principal é o cricofaríngeo, que não funciona isoladamente e age em conjunto com os músculos da faringe, destacando-se os constritores médio e inferior da faringe. A deglutição, portanto, é um fenômeno complexo, e somente alguns eventos podem ser capturados e analisados pela manometria. Como se trata de musculatura estriada, o movimento é enérgico e a estrutura analisada movimenta-se, de 2 a 3 cm, no sentido axial, por ocasião da deglutição, deduzindo-se disso quantas variáveis têm que ser controladas. Sensores manométricos mais sensíveis e de rápida resposta como os de estado sólido possibilitam observar alguns fenômenos com mais detalhes. A manometria de perfusão, referida como não tão completa para o ESE, presta-se, mesmo assim, a observações importantes.[17]

A deglutição é um fenômeno que se inicia após a mastigação, quando do lançamento do bolo alimentar para a parte posterior da língua. Nesse momento, o hioide move-se superior e anteriormente, elevando a laringe. Ao mesmo tempo, a epiglote cerra-se. A língua é, então, comprimida contra o palato, propelindo o bolo para a faringe. Consequentemente, o cricofaríngeo já está aberto, aguardando a chegada do bolo que é ejetado para o interior do esôfago, desencadeando o movimento peristáltico e a abertura do EIE. Os correspondentes fenômenos pressóricos encontram-se descritos na Figura 64.31.

O complexo esfincteriano tem forma elíptica e, quando fechado virtualmente, apresenta pressões anteroposteriores maiores que as laterais por ação da arquitetura muscular. Para estudo de esfíncteres, o cateter recomendado deve ter no mínimo quatro canais radiais, o que se torna de real importância neste caso em que a assimetria é a regra. A interpretação dos fenômenos manométricos do ESE deve ser simplificada, pois existem pontos polêmicos e alguns erros de interpretação podem ocorrer, cabendo ao médico ter a percepção das limitações do método, neste em particular. É importante ter atenção, porque as situações de hipertonia dessa região geralmente traduzem compressão extrínseca do órgão por alguma estrutura adjacente.[18]

Vale dizer que a hipotonia isolada do ESE ou mesmo a hipertonia podem nada significar. O paciente bem adaptado à sonda tende a estar com a musculatura mais relaxada, ao contrário daquele com tensão causada pela sonda, o que se traduz por pressão aumentada. O conceito de hipertonia de musculatura estriada em estado de repouso não é aceitável, pois a mesma sofre de fadiga como qualquer músculo esquelético e necessita de repouso para sua repolarização. Sempre haverá a obrigatoriedade de realizar-se a correlação clínica com o achado do exame.

Por semelhança ao EIE, costuma-se falar em “relaxamento do esfíncter superior”. Na verdade, em se tratando de musculatura esquelética, não há semelhança fisiológica com os esfíncteres de musculatura lisa e, portanto, o

termo mais adequado é *abertura do ESE*.

O fator mais importante na função do ESE é a coordenação entre a abertura do cricofaríngeo e a contração faríngea. Ambos os fenômenos devem ocorrer de maneira precisa, coincidindo o pico máximo da contração faríngea com o pico invertido da queda pressórica no cricofaríngeo. Para esse registro, é imprescindível um sensor na cavidade faríngea e outro no cricofaríngeo.

A não ocorrência ou não captação da contração faríngea pode ser observada em pacientes com escape dessa pressão para a nasofaringe ou, então, em síndromes neurológicas centrais ou periféricas ou outras afecções que alterem essa musculatura, como a distrofia muscular, ou na fenda palatina. A manometria auxilia (e, por vezes, reforça) a necessidade de ir mais além da propedêutica da disfagia, diferenciando-a de causa orofaríngea da esofágica.

A incoordenação faringoesofágica é observada com frequência em pacientes disfágicos. Muito comum após acidentes vasculares cerebrais, geralmente é responsável por pneumonias aspirativas que se seguem ao quadro. Em casos menos intensos, pode instalar-se de maneira gradativa, sendo confundida com fenômenos respiratórios provocativos de tosse, que, na verdade, decorrem de microaspirações tanto de alimentos quanto de refluxo gastresofágico, desencadeando, consequentemente, quadro infeccioso (Figura 64.32).

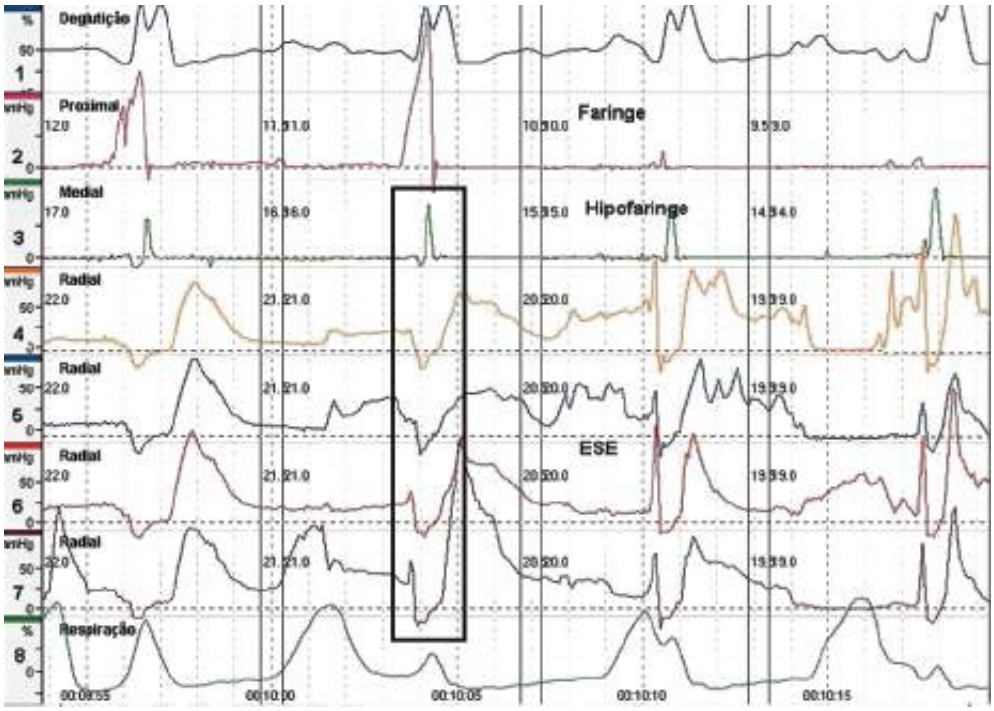

Figura 64.31 Registro manométrico de seis canais em paciente normal demonstrando função faringoesofágica normal. Notam-se os canais 2 e 3 posicionados na faringe com pressão de contração (ejeção) normal e que o cricofaríngeo (canais 4, 5, 6 e 7) abre-se coordenadamente, coincidindo o pico da contração faríngea com o pico invertido da abertura do esfíncter superior do esôfago (ESE) (*destaque*).

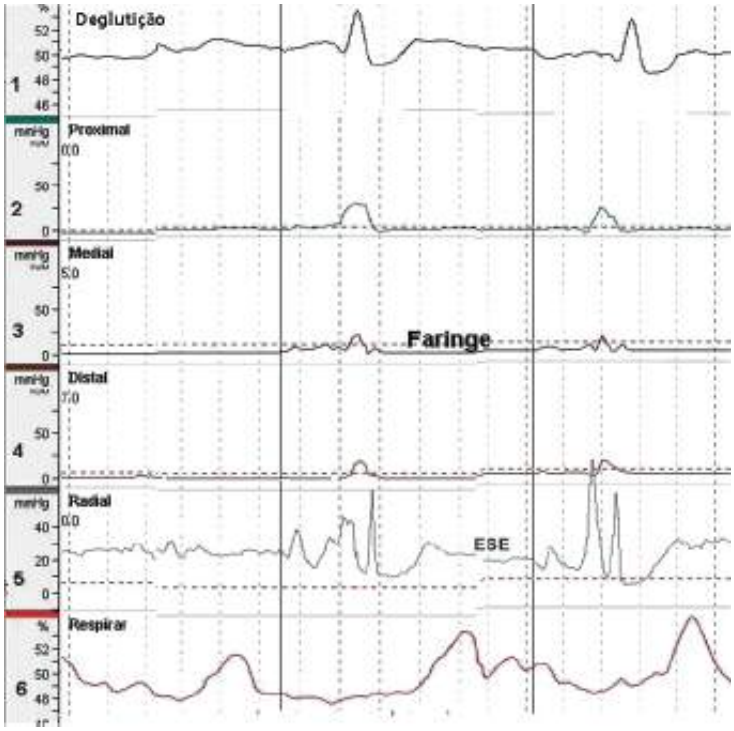

Figura 64.32 Registro manométrico com sonda de estado sólido da região faringoesofágica em paciente com disfagia pós-acidente vascular cerebral. Os canais 2, 3 e 4, dispostos ao longo da faringe, demonstram diminuição da força de ejeção/contração faríngea. O canal 5, circular, revela hipotonia do esfíncter superior do esôfago com aberturas inadequadas. ESE = esfíncter superior do esôfago.

As principais alterações da função do ESE perceptíveis pela manometria e respectivas causas encontram-se dispostas na Tabela 64.6.

Esfíncter inferior do esôfago normal

O esfíncter inferior do esôfago (EIE) é reconhecido por meio de algumas técnicas, sendo a mais comum a de *retirada lenta da sonda*. Outra técnica utilizada é a de *tração contínua*. Na primeira, a sonda é tracionada em incrementos de 0,5 a 1,0 cm, com o início do EIE reconhecido pela elevação de pelo menos 3 mmHg em 2 canais. São assinaladas as alturas em que se encontram os orifícios em relação à borda do nariz. Em cada passo da retirada, o examinador observa os movimentos respiratórios e do diafragma que se inscrevem como ondas positivas nas inspirações. No ponto de retirada da sonda, em que os sensores alcançam a porção intratorácica, a inscrição altera-se, pois o tórax tem pressões negativas na inspiração e, portanto, o traçado inverte-se, havendo, nesse novo momento, ondas negativas quando da inspiração. Este local é chamado de *ponto de inversão respiratória* (PIR) ou *ponto de inversão pressórica* (PIP) e serve para determinar as diferenças de extensão intra-abdominal e intratorácica do esfíncter. Enquanto a pressão estiver acima da linha de base, significa que permanece detectado o EIE; quando houver queda pressórica abaixo da linha de base, é determinado o final do mesmo (Figura 64.33).

O método de tração contínua utiliza um tracionador mecânico que "puxa" a sonda em velocidade constante por uma extensão predeterminada. Solicita-se ao paciente que interrompa a respiração em uma expiração não forçada e por 10 s. Em geral, a sonda é tracionada em uma velocidade de 1 cm/s. O resultado final é uma inscrição semelhante a uma onda de base larga, com final negativo (pressão intratorácica) em relação à pressão inicial (zero intragástrico) (Figura 64.34).

Tabela 64.6 Características manométricas principais do esfíncter superior do esôfago e possíveis diagnósticos correspondentes.

Hipotonia	Hérnia de hiato
	Esclerodermia
	Doença do refluxo
Hipertonia	Acalasia

	Espasmo esofágico difuso
Extensão manométrica diminuída, mobilidade do esfíncter	Hérnia de hiato
	Doença do refluxo
Relaxamentos incompletos ou ausentes	Megaesôfago
	Espasmo esofágico difuso
Relaxamentos transitórios aumentados	Doença do refluxo

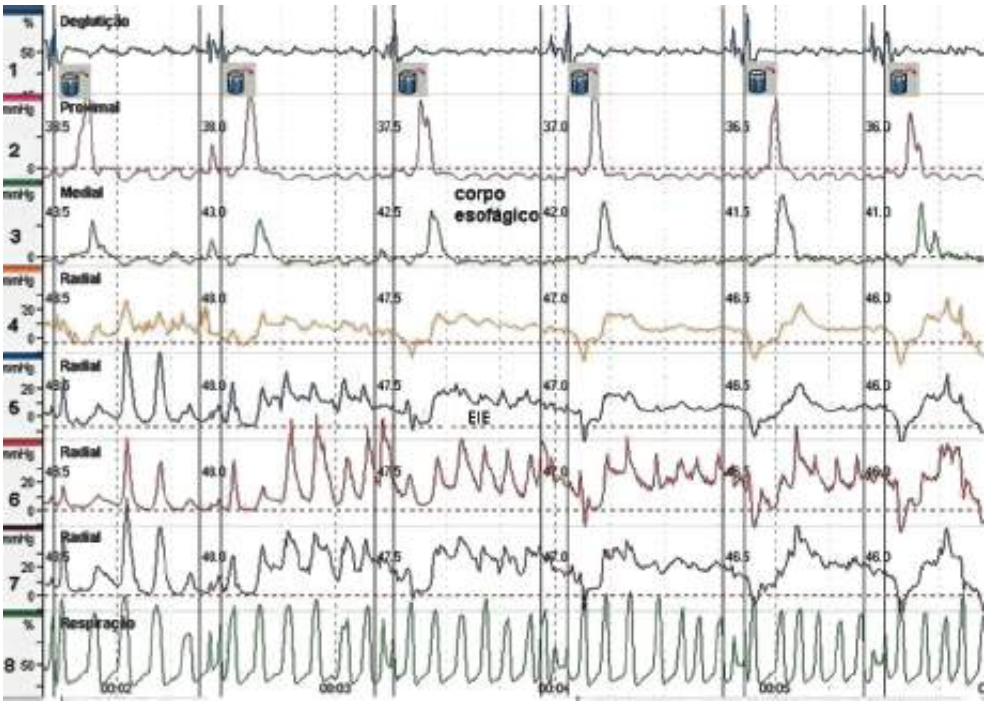

Figura 64.33 Registro manométrico de seis canais em paciente normal. Os canais 2 e 3 estão posicionados no corpo esofágico e distam 5 cm entre si. Demonstram picos contráteis pós-deglutição, coordenados e com amplitude, duração e velocidade de propagação normais. Os quatro canais radiais (4, 5, 6 e 7) estão localizados no esfíncter inferior do esôfago (EIE) e demonstram pressões de repouso normais e relaxamentos completos às deglutições.

Os dois métodos estabelecem a extensão esfincteriana e o comprimento intra-abdominal e o intratorácico. A pressão média do esfíncter é geralmente medida em região que corresponda à maior pressão antes da inversão respiratória. A pressão é sempre a média dos canais, e alguns recomendam que a média deva ser obtida no momento final da expiração (pressão expiratória média). Outros indicam a região intermediária entre a inspiração e a expiração (pressão média). A diferença entre as duas é que a primeira procura excluir da medida o componente do diafragma na pressão de repouso do esfíncter. A segunda medida, por outro lado, leva em conta a hipótese de que a pressão do diafragma também exerce influência sobre a continência do EIE e deve ser considerada.

Fenômeno dinâmico importante observado pela manometria no EIE é o relaxamento que precisa corresponder a toda deglutição. Deve-se iniciar no momento em que o alimento é introduzido no esôfago, e o esfíncter tem de permanecer aberto até o final do movimento peristáltico do corpo esofágico. A queda de pressão deve, idealmente, alcançar a linha de base, aceitando-se como completa aquela que chegue a, pelo menos, 90% da pressão inicial. Outra variável medida é o tempo de relaxamento, ou seja, o intervalo desde o início do fenômeno até a recuperação final do estado de repouso (ver Figura 64.33).

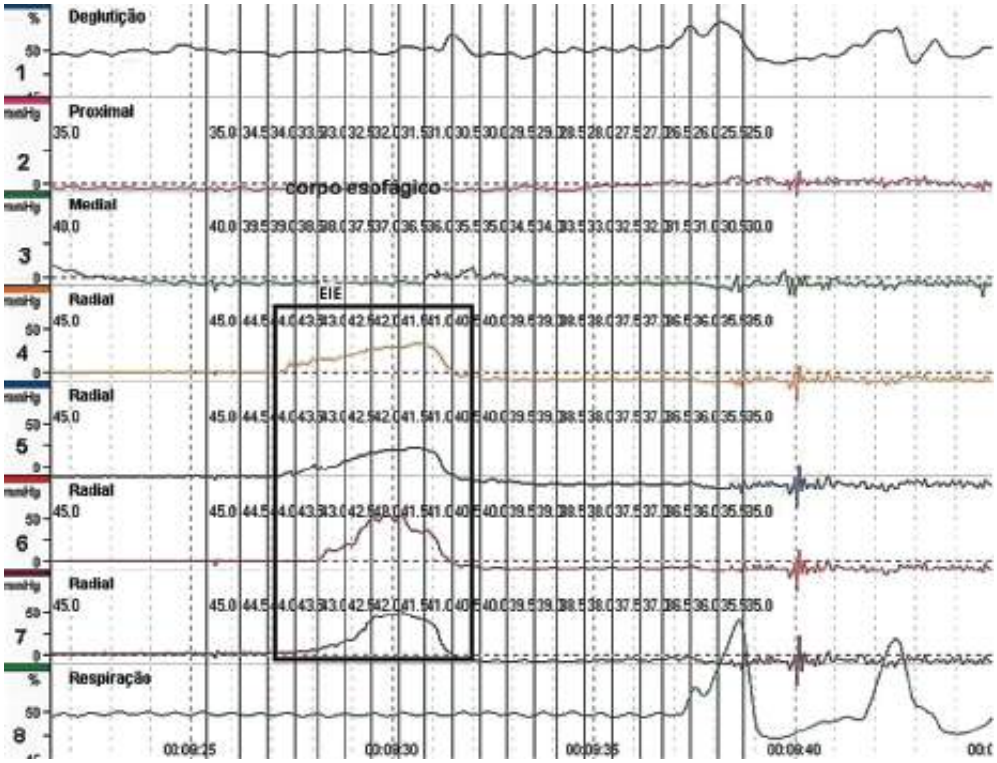

Figura 64.34 Registro manométrico do esfíncter inferior do esôfago (EIE), pelo método da retirada contínua da sonda por meio de extrator, com quatro canais radiais (*destaque*). Observa-se assimetria e que o sensor de respiração indica apneia, enquanto o sensor de deglutição não acusa movimentos durante o evento.

Disfunção do esfíncter inferior do esôfago

Chama-se de disfunção todo estado ou alteração motora que pode ser detectado pela manometria e corresponde a alguma situação patológica. O EIE é composto de fibras musculares lisas, dispostas em formato oval, com atividade neuro-hormonal constante, regulada por inervação simpática e parassimpática que determinam sua função. Seu tônus é consequência do equilíbrio entre mediadores, como a acetilcolina, o óxido nítrico e a norepinefrina, dentre outros.

As disfunções do EIE podem ser resumidas e caracterizadas como estados em que o jogo entre excitatório e inibitório pende para um ou outro lado. A hipertonia isolada do esfíncter pode advir do excesso de estímulo do componente excitatório e, geralmente, é acompanhada do mesmo fenômeno no corpo esofágico. A hipertonia do EIE (acompanhada do não relaxamento, ou mesmo somente o não relaxamento) é proveniente da falta de ação inibitória, fato bem demonstrado na acalasia.

A hipotonia é um capítulo fascinante e polêmico da função esfincteriana. Não há dúvida de que, na hipotonia franca, em que a pressão média do esfíncter não ultrapassa 6 mmHg, acompanha-se processo inflamatório crônico do esôfago distal, que será mais grave ou não diante do tempo de instalação da disfunção. Nesse caso, cabe a indagação de como se explica a esofagite de refluxo em pacientes com tônus normal ou discretamente hipotônicos? A hipótese aceita, demonstrada por Dent, é de que o esfíncter não fica permanentemente fechado e abre-se não somente após as deglutições.[2] Com a ajuda de monitoramento prolongado do esfíncter pela manometria, ficou bem demonstrado que há relaxamentos transitórios espontâneos, ou mesmo estimulados por outros fatores, destacando-se a distensão do fundo gástrico, os quais foram consagrados com o nome de *relaxamentos transitórios*. As alterações anatômicas, primordialmente a hérnia de hiato, leva à desorganização do arcabouço do fundo gástrico, provocando a perda de contato entre os pilares diafragmáticos e o esfíncter (este perde a estrutura), o que é chamado de *esfíncter externo* do EIE. A associação destes ou mais fatores predisporiam ao refluxo gastresofágico. A manometria consegue identificar não só a hipotonia, como também a mudança da posição anatômica do esfíncter, que contém a maior extensão acima da crura diafragmática, ou se sua mobilidade apresenta-se aumentada (Figura 64.35).

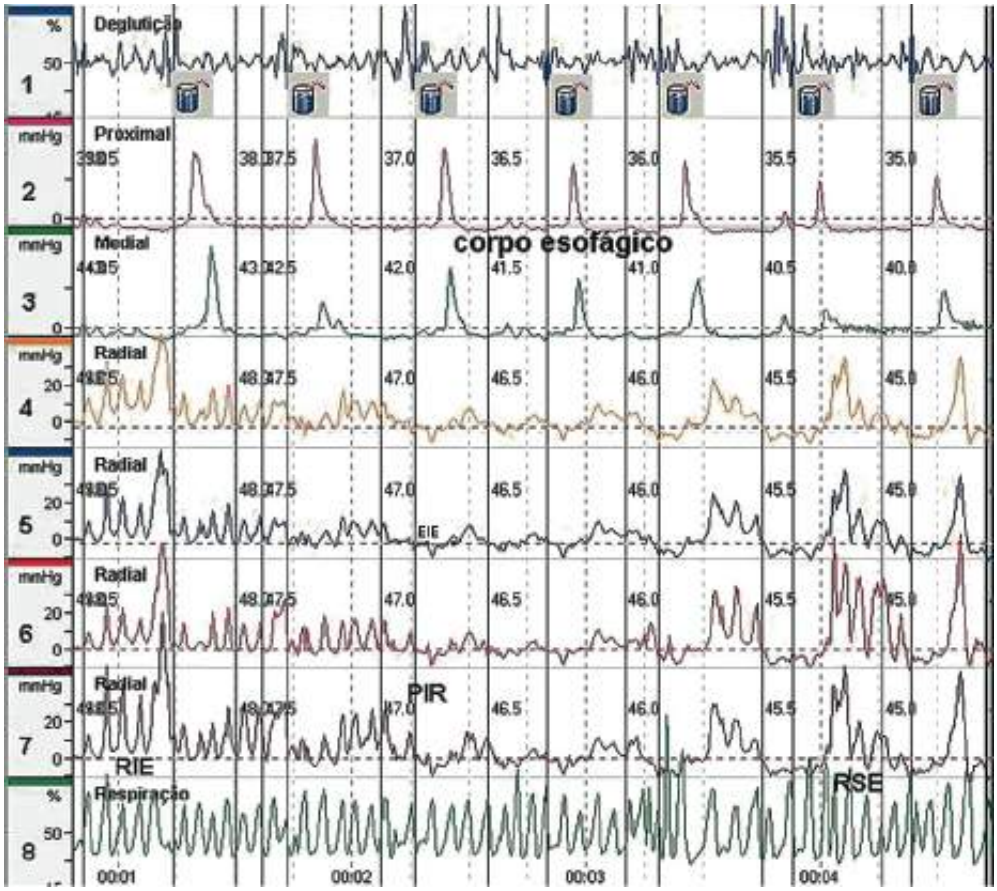

Figura 64.35 Registro manométrico de seis canais em paciente portador de hérnia de hiato. Note que a peristalse está preservada, e a hipotonia do esfíncter inferior do esôfago (EIE), que tem extensão manométrica de 4 cm, tem 2 cm intratorácicos. PIR = ponto de inversão respiratória; RIE = rebordo inferior do esfíncter; RSE = rebordo superior do esfíncter.

O tempo de relaxamento do EIE está alterado nas condições esofágicas que afetam o sistema transmissor e regulador da motilidade, para mais ou para menos. Relaxamentos rápidos, por vezes até completos, são observados na acalasia ou no espasmo esofágico difuso, mas sempre incoordenado em relação à contração esofágica, ou seja, haverá, invariavelmente, obstrução à progressão do bolo alimentar. Tal fato explica por que, na acalasia, o paciente ainda consegue alimentar-se e, algumas vezes por acomodação, demora a manifestar sintomas mais avançados. O tempo de relaxamento aumentado é observado principalmente na condição fisiológica de deglutição repetida ou sequencial, podendo ser notado em pacientes com hipotonia de moderada a intensa.

As principais alterações manométricas do EIE estão resumidas na Tabela 64.7.

Corpo esofágico normal

O esôfago inicia-se com musculatura estriada, a qual é substituída gradativamente pela musculatura lisa disposta em duas camadas (circular e longitudinal). Assim, espera-se que a deglutição, uma vez iniciada, provoque a entrada do bolo alimentar com grande força de propulsão e, ao longo do esôfago, a transmissão do conteúdo seja feita de maneira automática por ação da musculatura lisa. O fenômeno da peristalse esofágica pode ser observado de diferentes maneiras, mas a manometria talvez seja o método que mais forneça informações. A ação da camada circular faz com que os níveis pressóricos entre o repouso e a contração sejam bem definidos, formando a figura de um pico, com ascendente e descendente rápida. Como a contração propaga-se ao longo do esôfago, os sensores colocados ao longo desta via captam tais contrações de modo sequencial, possibilitando mensurar vários parâmetros individuais de cada onda e efetuar cálculos entre si, além da análise da peristalse.

Alterações motoras do corpo esofágico

A dinâmica do esôfago pode estar alterada como consequência da diminuição, da ausência ou do aumento da função contrátil, a qual pode estar associada à falha da condução de seu conteúdo.

A ausência de complexos peristálticos pós-deglutição pode ser proveniente de duas condições: destruição dos

plexos nervosos intramurais (p. ex., na esofagopatia chagásica) ou prejuízo da contração muscular (p. ex., como pode acontecer nas colagenoses, principalmente na esclerodermia). Nos dois casos, a condução do conteúdo faz-se por gravidade, de maneira passiva. No megaesôfago, além da ausência de peristalse, ainda se pode captar algumas contrações, geralmente de baixa amplitude, as quais são registradas por todos os canais que se encontram no interior do esôfago, chamadas de *ondas simultâneas*, que, na verdade, representam uma contração única, que se transmite pela chamada câmara única representada pelo esôfago dilatado ou não colabado. No esôfago de pacientes com esclerodermia, a contração está prejudicada, podendo até mesmo não existir mais, pois a estrutura muscular está afetada pela colagenose, sendo eventualmente possível observar algum esboço de peristalse, com contrações de pequena amplitude. A diferença manométrica importante entre as duas afecções está na pressão do EIE. Enquanto no megaesôfago é geralmente aumentada, na esclerodermia é diminuída ou mesmo imperceptível. Como consequência, neste último caso, a esofagite de refluxo é grave (Figuras 64.36 e 64.37).

Tabela 64.7 Características manométricas mais comuns do corpo esofágico e possíveis diagnósticos correspondentes.

Esôfago encurtado, EIE predominantemente intratorácico	Hérnia de hiato
Ondas simultâneas, relaxamentos incompletos ou ausentes do EIE	Acalasia
	Megaesôfago
Ondas peristálticas hipertônicas	Esôfago em quebra-nozes
Ondas simultâneas, hipertônicas, múltiplos picos, de longa duração e por vezes normais	Espasmo esofágico difuso
Ausência ou complexos peristálticos de baixa amplitude	Esclerodermia
Ondas predominantes hipotônicas, incompletas	Alterações inespecíficas da contratilidade
	Doença do refluxo

EIE = esfíncter inferior do esôfago.

Há cerca de 10 anos, o termo *motilidade ineficaz* passou a ser relatado em laudos de exame manométrico. Embora atraente como definição funcional, esta afirmação é errônea, pois a manometria não avalia a eficácia da peristalse. Alguns autores chegaram a tal conclusão após observarem que a condução do bolo alimentar poderia estar alterada quando a peristalse era incompleta ou composta por ondas anômalas (por vezes, de baixa amplitude), incompletas ou mesmo de longa duração.[19] Esses estudos surgiram como classificação a ser empregada em programas de computador em que a análise era automática e julgavam ineficaz toda onda incompleta, interrompida ou de baixa amplitude. Muitas dessas análises não levavam em conta artefatos produzidos pela deglutição seca, pela deglutição repetitiva ou mesmo pela tosse. Estudos simultâneos de manometria e cinerradiografia e, mais atualmente, com impedância, demonstraram que não há tal correspondência.[20–22] Os fenômenos chamados de motilidade ineficaz são, em sua maioria, excluídos quando se utiliza o controle simultâneo da respiração e da deglutição na manometria habitual. Na prática, observa-se que apenas alguns fenômenos contráteis podem contribuir para a diminuição da velocidade de condução e, como tal, devem ser julgados com bom senso. A hipocontratilidade é o termo que mais se ajusta a essa situação. Ondas com amplitude menor que 30 mmHg em esôfago médio e distal geralmente associam-se a esofagites mais graves, queixas disfágicas e dificuldade para controle clínico do refluxo gastresofágico (Figura 64.38).

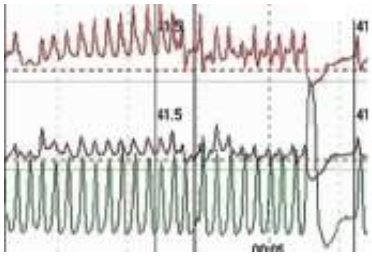

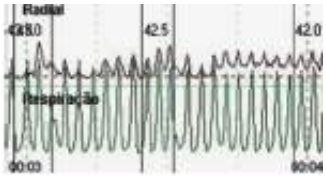

Figura 64.36 Registro manométrico de seis canais em paciente com esclerodermia. Observa-se que, nos canais 4, 5, 6 e 7 (radiais), posicionados no esfíncter inferior do esôfago (EIE), há hipotonia. Os canais 2 e 3, localizados no corpo esofágico, demonstram pouca ou nenhuma atividade peristáltica, com ondas de baixa amplitude.

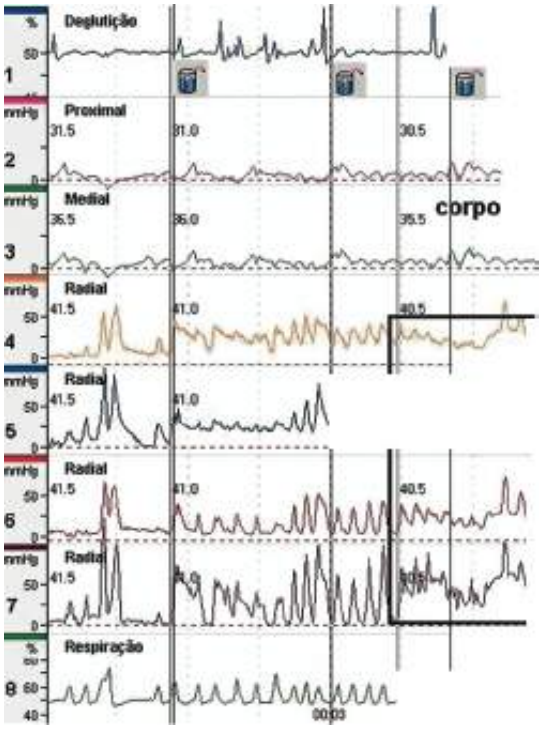

Figura 64.37 Registro manométrico de seis canais, sendo quatro radiais (4, 5, 6 e 7) em paciente com megaesôfago. Nos canais 2 e 3, posicionados no corpo, é possível notar que não há registro de peristalse, ocorrendo ondas simultâneas, de baixa amplitude. Os canais radiais estão posicionados no esfíncter inferior do esôfago (EIE), e o destaque mostra que não há relaxamentos às deglutições. No caso presente, não há hipertonia do EIE.

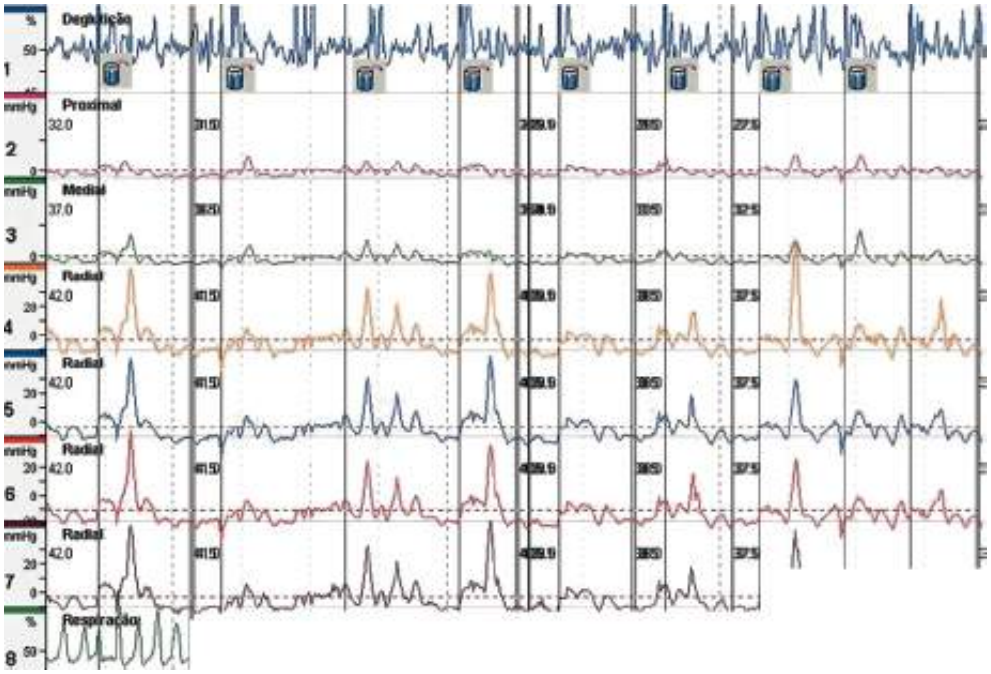

Figura 64.38 Registro manométrico de seis canais, sendo quatro radiais (4, 5, 6 e 7) em paciente com doença do refluxo, detectando atividade do corpo esofágico. A atividade peristáltica irregular pode ser notada, ora com ondas normais, ora hipotônicas, ora ausentes, o que caracteriza o *distúrbio inespecífico da motilidade esofágica*.

O termo motilidade ineficaz pode, pois, ser aceito apenas como dedutivo, após a associação do resultado da manometria, da endoscopia, do estudo radiológico contrastado. É mais correto, diante de fenômenos pressóricos não característicos de doenças primárias ou secundárias do esôfago, descrevê-los como *inespecíficos*.

A hipomotilidade de esôfago, em geral, associa-se à esofagite grave, que pode acarretar dificuldades para a contratilidade do esôfago terminal e determinar estase do conteúdo com consequente piora da esofagite.[23] A manometria esofágica é imprescindível na avaliação de tais situações.

Os estados hiperdinâmicos, da mesma maneira que ocorre com o músculo cardíaco, podem acarretar dificuldade de função. Ondas superiores a 180 mmHg, associadas ou não à duração maior que 8 s ou com velocidade rápida de propagação (maior que 1 cm/s), enquadram-se nesta situação.

O fenômeno dinâmico alterado mais observado no dia a dia é denominado *esôfago em quebra-nozes*. Caracteriza-se pelo predomínio de ondas de corpo e esôfago distal, com amplitude maior que 180 mmHg e velocidade de propagação e duração normais. Esta situação é encontrada em pacientes assintomáticos ou tem correspondência com situações de refluxo gastresofágico ou em indivíduos com queixa de dor torácica ou de bolo faríngeo. Os testes provocativos nesses pacientes não apresentam uniformidade metodológica, sem haver, portanto, explicação efetiva para o fenômeno.[12,24,25] Deduz-se que o achado do esôfago em quebra-nozes pode significar "irritabilidade" decorrente de ação intrínseca do sistema nervoso entérico ou eventual falha inibitória do sistema vagal.[26]

Outro fenômeno hiperdinâmico bem caracterizado é o *espasmo esofágico difuso*. Trata-se do encontro de ondas normais, associadas a ondas em múltiplos picos ou iterativas, a eventuais ondas simultâneas, podendo haver hipertonia e eventual ausência de relaxamento do EIE. Com frequência, associam-se aos sintomas de dor torácica e disfagia.[27] Por algum tempo, pensou-se que tais fenômenos seriam uma evolução do esôfago em quebra-nozes, mas, hoje, admite-se que possa ser um estado de descontrole da inervação intrínseca ou mesmo um estado de pré-desnervação. Seria, portanto, um momento que antecederia o fenômeno, denominado por alguns como *acalasia vigorosa*, em que as ondas simultâneas são de grande amplitude com a concomitante hipertonia e relaxamentos inadequados do EIE? Estudos prospectivos desses pacientes poderão obter respostas a tais indagações. As principais alterações manométricas do corpo esofágico estão resumidas na Tabela 64.7.

Manometria anorretal

Introdução

A aplicação clínica da manometria anorretal iniciou-se na década de 1960 com Duthie e Parksl.[28] Ao contrário das indicações do método manométrico que estão bem definidas quanto ao esôfago, na análise da função evacuatória, estas se confundem pela variedade de métodos, equipamentos e observação pessoal; por isso, a manometria anorretal sofre limitações pela falta de uniformidade das investigações.

O método é, no entanto, simples e de fácil realização, mas há desconhecimento das reais aplicações do exame por boa parte dos profissionais da área, o que, de certo modo, inibe a formação de novos especialistas.[29,30]

Considerações anatômicas do canal anorretal

O reto é um tubo muscular oco, com 12 a 15 cm de extensão, composto primordialmente das camadas musculares longitudinal e circular do intestino grosso, que se mesclam. O ânus, também de formato tubular, tem 2 a 4 cm de extensão e é acrescido dos músculos do *esfíncter externo*, que envolve parte do esfíncter interno (o qual, a esse nível, é uma continuidade dos músculos lisos do reto, que se espessam, com 0,3 a 0,5 cm de espessura). O *esfíncter externo* é constituído por fibras que emergem dos músculos elevadores do ânus. Entre os eixos do canal anal e do reto, forma-se um ângulo de 90°, quando em repouso. Entre a junção dos dois segmentos, há o enlaçamento de um músculo em forma de laço, o puborretal, que contribui para essa angulação. Durante o esforço de contenção, o ângulo torna-se agudo pela contração do conjunto músculos elevadores e puborretal. Quando do esforço evacuatório, ocorre o inverso.

Os dois esfíncteres (interno e externo) têm diferenças morfológicas e funcionais. O esfíncter interno é composto predominantemente de musculatura lisa, de resposta lenta e resistente à fadiga. É capaz de produzir atividade mecânica e elétrica. Corresponde a aproximadamente de 70 a 85% da pressão de repouso do esfíncter. Durante a distensão retal rápida, seu tônus cai em torno de 60% e, na distensão prolongada, pode chegar a 35%. O ânus é, portanto, normalmente ocluído pela atividade desse esfíncter. Esta barreira aumenta quando voluntariamente se contrai o esfíncter externo, podendo contribuir também as pregas mucosas e os botões vasculares hemorroidários. Por outro lado, a musculatura puborretal participa de certo modo compondo uma válvula acima desse complexo, com a formação do ângulo anorretal.

Estrutura neurológica e funções

A região anorretal é ricamente inervada pelos plexos autônomos, sensórios e motores e pelo sistema nervoso entérico. O principal nervo é o pudendo, que provém do 2º, 3º e 4º nervos sacral, e inerva o esfíncter externo. Tem função sensorial e motora, e o seu bloqueio provoca hipossensibilidade na pele perianal e genital, assim como fraqueza do músculo esfincteriano, sem alterar a sensibilidade retal. No bloqueio, os reflexos de contração também são abolidos, sugerindo que a neuropatia pudenda afete sua função. A sensação de distensão retal é transmitida pelos nervos parassimpáticos S2, S3 e S4. Estes correm pelo plexo esplâncnico pélvico e são independentes do nervo pudendo.

O mecanismo pelo qual o indivíduo percebe o conteúdo retal não está claramente definido. Uma vez distendido o reto, potenciais evocados são obtidos no cérebro. Além disso, são bem reconhecidas as situações de hipo e de hipersensibilidade, e todos esses dados indicam que o reto é um órgão sensorial. As terminações nervosas na mucosa são constituídas de fibras com e sem mielina. São conhecidas as respostas por estiramento, assim como os reflexos víscero-visceral, o anorretal inibitório e o anorretal de contração. A ressecção dos nervos eferentes abole a sensação retal e a defecação. Na inibição da inervação parassimpática, a percepção retal é mínima, sendo relatada como discreto desconforto. Paraplégicos ou portadores de lesões sacrais podem ter alguma percepção, mas, em lesões mais altas, não há a percepção da sensação retal.

A distensão retal é associada à queda de pressão de repouso do canal anal (*reflexo anorretal*). A amplitude e a duração deste reflexo variam de acordo com o volume da distensão retal. Acomete mesmo pacientes com secção dos nervos hipogástricos ou com lesões espinais, e sua mediação é feita pelos plexos mioentéricos. A contração em resposta à distensão é mediada pelos nervos esplâncnico e pudendo e sua amplitude e duração também aumentam com o incremento da pressão intrarretal.

Equipamentos e sondas manométricas

O sistema manométrico é igual ao descrito para o estudo esofágico.

Os primeiros captadores utilizados foram os balões manométricos de látex cheios de ar ou água, ligados a uma sonda e a um sistema medidor de pressões. Com o tempo, demonstrou-se que esses sistemas poderiam sofrer perda da intensidade do sinal (no caso de coluna de ar) ou ter influência no tônus da víscera estudada (no caso de balões preenchidos com água). O sistema de perfusão contínua ou, mais modernamente, sondas do tipo estado sólido (*solid state*), possibilitam a aquisição dos dados de maneira mais eficiente e fidedigna. Estas últimas, entretanto, são menos usadas por seu preço elevado e fragilidade.

Basicamente, as sondas devem ter, no mínimo, quatro canais de perfusão, sendo recomendáveis seis e, no máximo, oito. O canal central acessa um balão de látex aposto na extremidade da sonda para os testes de sensibilidade e de pesquisa de reflexos. As sondas, conhecidas como *open ended* ou de sistemas abertos, podem ter inúmeras configurações quanto aos orifícios captadores: dispostos radialmente ou distando de 0,5 a 1 cm entre si, em forma helicoidal, em ângulos varáveis, distribuídos por sua circunferência. Obrigatoriamente, devem ter diâmetro que não interfira com o tônus esfincteriano nem cause desconforto ao paciente (Figura 64.39).[31]

Técnica do exame

O profissional que executa o exame deve cumprir uma série de requisitos fundamentais para a aquisição dos dados e sua análise. A princípio, precisa ter conhecimentos sobre a fisiologia e a fisiopatologia evacuatórias. Além disso, é imprescindível ter noções sobre as técnicas cirúrgicas utilizadas na região, os tratamentos e os medicamentos utilizados.

Deve apresentar também sensibilidade em reconhecer estados emocionais alterados ou ansiedade existente antes da realização do exame. O estudo manométrico da região anorretal, embora isento de risco, lida com região delicada, cercada de tabus por parte da maioria dos pacientes.

É recomendável que o exame seja feito em ambiente calmo, com o mínimo de observadores externos, tais como acompanhantes ou outros médicos. Recomenda-se um enfermeiro auxiliar. A sala de exame deve ter dimensões adequadas e bloqueio de ruídos externos, configurando ambiente acolhedor e calmo.

O estudo no adulto e na criança difere no trato e na técnica, pois são duas situações bem distintas. A criança

vem ao laboratório geralmente para verificação da existência ou não de doença de Hirschsprung, situação delicada para a qual o operador deve ter muito tato e paciência. Os menores examinados têm entre dias até idade pré-adolescência. Em geral, são acompanhados pelos responsáveis, apresentam muita ansiedade e apreensão quanto à feitura e ao resultado do estudo e, com elevada frequência, têm transtornos afetivos e autoestima baixa. Raras vezes, o paciente não realizou outros exames prévios e, de certa maneira, acha-se traumatizado. Enemas, supositórios e manipulações fazem parte do rol comum de atitudes prévias. São atitudes comuns choro e agitação na sala de espera. A postura do operador e de seus auxiliares pode colaborar em muito para minimizar esses acontecimentos. A anamnese e o esclarecimento de como será o exame servem para diminuir o clima de tensão preestabelecido. Quando a criança está em uma fase que já permita comunicação e entendimento, é recomendável o trato mais adulto e sincero, sem mimos ou chantagens, dando a entender que o exame não provoca dor ou desconforto maior. Além disso, pais nervosos ou tensos transmitem toda sua insegurança para a criança, devendo também ser tranquilizados e orientados.

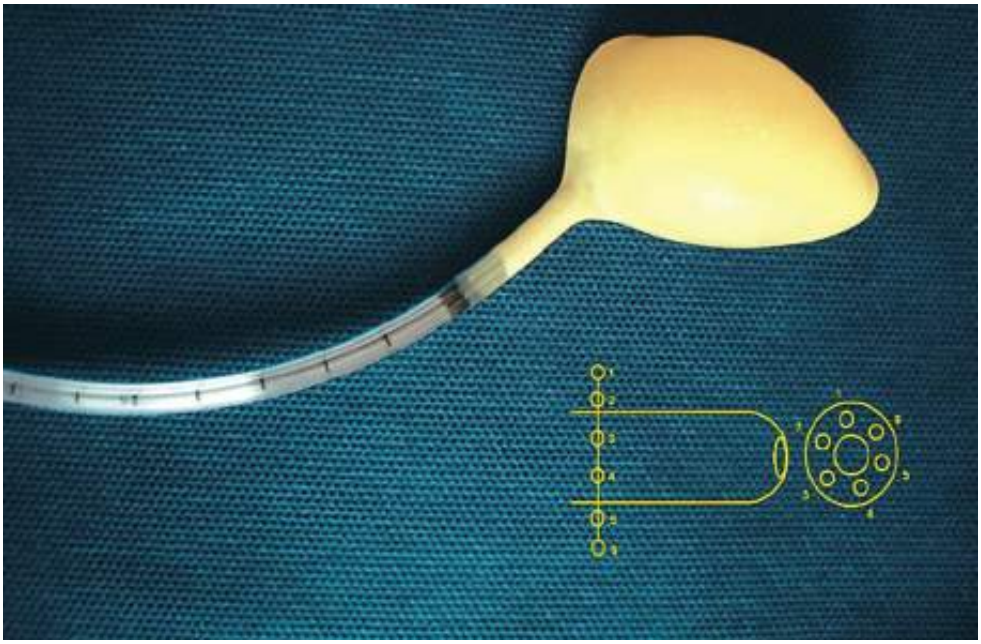

Figura 64.39 Esquema ampliado de sonda manométrica para manometria anorretal com seis canais radiais e balão de látex para insuflação na extremidade distal. Tem 4,5 mm de diâmetro externo.

No adulto, muitas vezes são necessárias as mesmas orientações. A maioria dos pacientes é do sexo feminino, com idade avançada. Deve-se respeitar o pudor e a vergonha que, certamente, existirão. É fundamental, no primeiro contato, transmitir confiança e tranquilidade. O médico deve-se apresentar antes de o paciente estar na maca do exame. Esses dois últimos parágrafos podem parecer óbvios, mas, na verdade, são muito importantes para a realização de um bom exame.

A orientação inicial é de não realizar preparo intestinal ou limpeza retal por meio de enema ou supositórios, sendo exceção pacientes com fecaloma, geralmente crianças. Não se deve realizar toque retal antes do estudo, pois se procuram dados fisiológicos. Ao final do exame, este pode ser feito para o estabelecimento de eventual correlação entre achados do estudo e alterações passíveis de diagnóstico pelo toque.

O paciente posiciona-se em decúbito lateral esquerdo, confortavelmente, simulando o repouso. As pernas têm de estar equilibradas e relaxadas.

A sonda manométrica deve estar bem lubrificada, utilizando-se gel comum. As pomadas anestésicas estão formalmente proibidas. A introdução deve ser feita de maneira suave, avisando-se ao paciente previamente. Normalmente, a uma distância entre 6 e 10 cm da margem anal, a extremidade da sonda estará no interior do reto, assim como os orifícios sensores. Deixar a sonda por alguns minutos no interior dele faz com que o paciente acomode-se com o objeto e relaxe (Figura 64.40).

Dependendo do protocolo estabelecido, as pressões intrarretais já estarão, neste caso, sendo medidas, ou, então, similarmente à manometria esofágica, estipula-se o “zero” ou a pressão basal como a pressão intrarretal. Como a sonda é marcada por centímetros, todas as medidas executadas são relativas à borda externa do ânus.

Nesse momento, inicia-se a análise estacionária. A sonda é mantida em cada local, geralmente em incrementos

de 1 cm, por tempo suficiente, e, assim por diante, até a margem anal externa. A primeira elevação, normalmente iniciada entre 5 e 4 cm da margem anal, representa o esfíncter interno, que tem sua área de maior pressão em torno de 3 cm no indivíduo adulto. O reconhecimento desta área é importante para a pesquisa do reflexo anorretal (Figura 64.41).

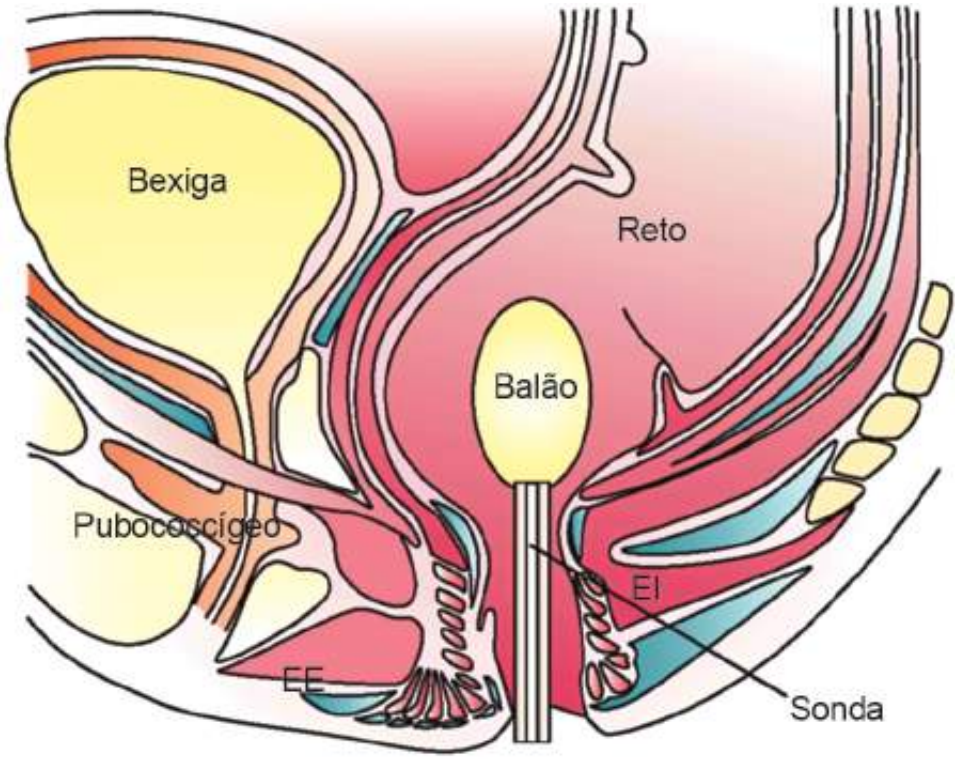

Figura 64.40 Esquema de sonda posicionada no início do exame, com anotação das estruturas anatômicas. EE = esfíncter externo; EI = esfíncter interno.

Quanto mais próximo da margem, mais a influência do esfíncter externo sobrepõe-se e as pressões tendem a ser mais elevadas. Denomina-se o gráfico dessa proporção como *perfil pressórico retal*, o qual pode ser obtido tantas vezes quanto se fizer necessário. Dependendo do número de canais, adquire-se uma visão de ângulos entre 90°, no caso de 4 canais, 60°, quando se utilizam 6 canais, e 45° se forem 8 canais.

Conforme o protocolo empregado, pode-se pedir ao paciente que, em cada momento de posicionamento da sonda, faça uma contração no sentido de contenção, para estabelecer as forças de contenção e suas diferenças em relação ao estado de repouso. Pode-se solicitar também que faça um esforço evacuatório, para observação do comportamento dos esfíncteres e da pressão retal.

Uma vez estabelecida a zona de maior pressão do esfíncter interno, inicia-se a pesquisa do *reflexo anorretal* 2 *inibidor*. O balão intrarretal (geralmente posicionado na extremidade da sonda) deve ter o menor volume inicial 5 possível. O balão é normalmente insuflado em incrementos de 10 mℓ, observando-se o gráfico obtido. Normalmente, entre a insuflação de 20 a 30 mℓ, observa-se a queda lenta da pressão, em formato de colher, exemplificada na Figura 64.42, com a tendência a elevar-se por alguns segundos depois, como resultado da acomodação retal. O teste de sensibilidade retal é feito por meio da insuflação progressiva do balão e da percepção que o paciente refere. Para tal, nesse momento, deve-se instruir o paciente, sem induzi-lo à resposta desejada, procurando identificar quando sentirá algo, tal como sensação de gases ou mesmo de evacuar. A seguir, aguarda-se o aviso de quando a vontade de evacuar é igual ao seu cotidiano e, por fim, quando é imperiosa. A análise dinâmica do perfil pressórico é realizada com a retirada lenta e contínua da sonda, em uma velocidade predeterminada. É ideal que seja feita por meio de extrator mecânico (*puller*), que possibilita tração precisa. Nada impede, contudo, que um auxiliar ou o próprio operador realize a tração, uma vez que se estabeleça certo ritmo, seja por contagem ou por metrônomo. O importante é que seja procedida pelo menos três vezes, em três tipos de situações. A primeira em estado de repouso, a segunda em contração para contenção e a terceira em esforço evacuatório.

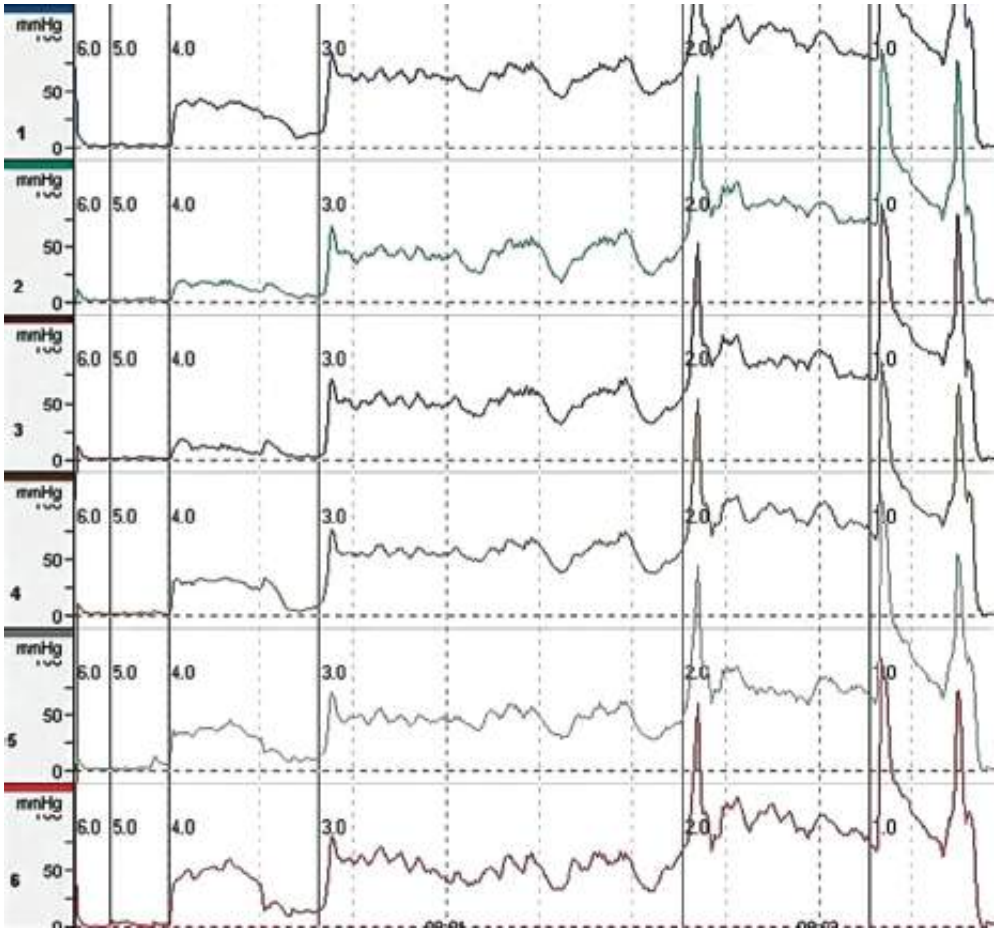

Figura 64.41 Perfil pressórico esfincteriano obtido com sonda manométrica de seis canais radiais pela técnica de retirada lenta da sonda. Observa-se aumento gradativo da pressão até a região entre 2 e 1 cm e a simetria entre as seis curvas.

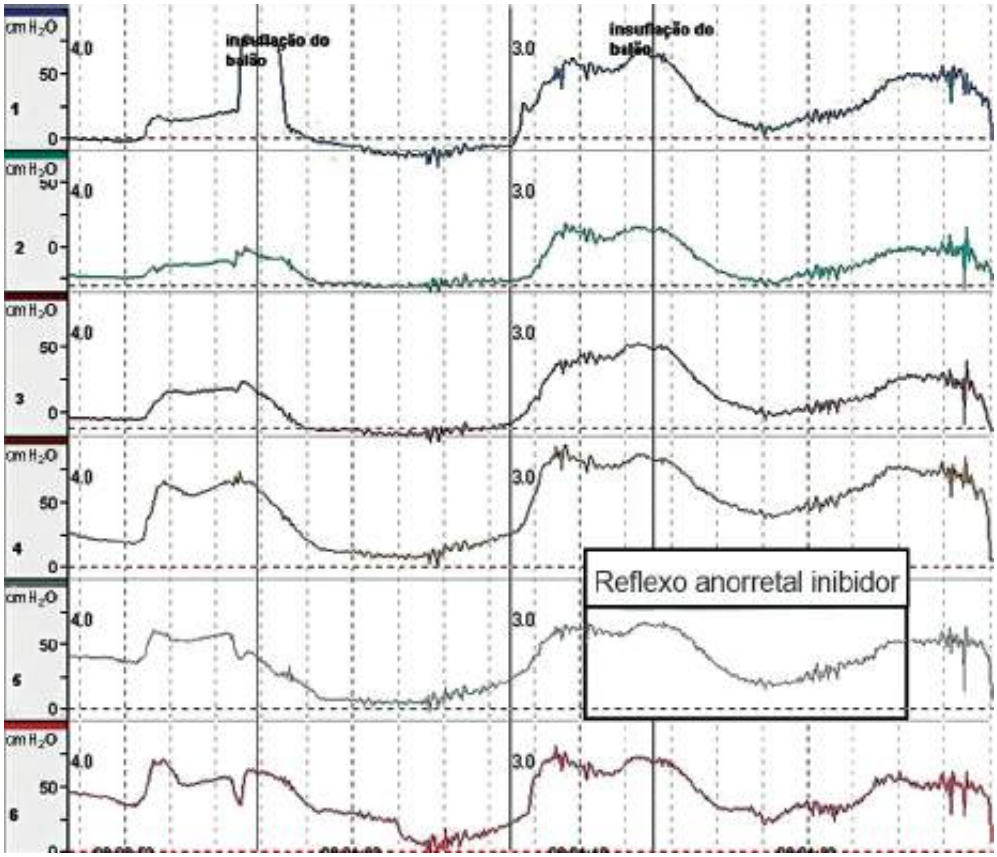

Figura 64.42 Gráfico obtido de manometria anorretal de seis canais com sensores posicionados no nível do esfíncter interno. O reflexo anorretal inibidor está em destaque, caracterizado por queda significativa da pressão.

Ao final do exame, o paciente deve-se dirigir a um sanitário, pois, no caso de exame sob perfusão, haverá certo conteúdo líquido na ampola retal em torno de 50 mℓ. O exame bem realizado não deve durar mais que 30 min.

Exames longos são cansativos e perdem acuidade.

Análise

É dividida em duas variáveis: quantitativa e qualitativa. Ambas estão sujeitas à interferência do observador e do paciente. Para que haja o menor desvio possível, deve-se julgar se a técnica utilizada apresentou confiabilidade das medidas. Por exemplo, a pressão de repouso do esfíncter externo depende da contração voluntária do indivíduo. Quando se acha em maior estado de tensão, ao pedir o esforço evacuatório, este, talvez, não relaxe a musculatura adequadamente e a impressão quantitativa estará prejudicada.

Qualitativa

Sensibilidade, capacidade e complacência retais

O estudo da sensibilidade retal é, de longe, o mais sujeito a interpretações errôneas. A sensibilidade, assim como a descrição de um sintoma, é bastante subjetiva. Fatores, como inibição, dificuldade de expressão, capacidade de acomodação, entre outros tantos motivos, podem dar ideia errada do que realmente acontece.

O reto pode reconhecer diferenças em seu conteúdo quanto ao estado sólido, líquido, ou gasoso. Idosos, incapacitados mentais ou físicos ou crianças com megarreto frequentemente têm diminuição ou insensibilidade retal. A sensibilidade prejudicada pode levar ao acúmulo de fezes, à piora do megarreto e a perdas fecais constantes. Pacientes com esclerose múltipla, diabetes ou lesões de coluna podem manifestar tal quadro.[32] A preservação dos últimos 8 cm de reto em cirurgias, em conjunto com seu suprimento parassimpático, preserva a continência.[33]

Um reflexo condicionado leva o indivíduo a reter ou eliminar o conteúdo fecal. Ao contrário, o não condicionamento pode predispor à incontinência.[34] Em crianças submetidas a abaixamento colônico, algum grau de sensibilidade é preservado. Como os sensores mucosos estão ausentes, possivelmente há sensores nos músculos puborretais que auxiliam na sensação retal. A tração desses músculos é um potente estimulador da defecação e de distensão retal.[35] A aplicação de lidocaína reduz a sensibilidade retal, mas não as pressões de repouso, e afeta parcialmente a contração voluntária.[36]

Pacientes com impactação fecal crônica, adultos ou crianças frequentemente têm alterações na sensação retal.

Apesar de o nervo pudendo e a musculatura estarem intactos, em geral, apresentam alterações na evacuação e perdas involuntárias. Por outro lado, indivíduos submetidos à radioterapia pélvica (geralmente para tumores de próstata) podem ter os plexos nervosos afetados, o que impede o reconhecimento da distensão retal causada por gases ou fezes, determinando perdas fecais ou até mesmo incontinência, apesar de o tônus e a contratilidade voluntária da musculatura estarem intactos.

O reto tem plexos mecanorreceptores em suas paredes, sensíveis à distensão. Quando ocorre a chegada de material (sólido, líquido ou gasoso) em volume suficiente para que haja estímulo dos sensores terminais, impulsos são dirigidos à corda espinal, na qual, além de desencadear o arco reflexo do relaxamento do esfíncter interno, podem, em pacientes bem condicionados, levar à contração do esfíncter externo. A informação a seguir é levada à instância superior, o cérebro, alcançando o córtex, de lá desencadeando respostas voluntárias dependentes do condicionamento e da voluntariedade. Caso o indivíduo deseje inibir a saída do conteúdo, desencadeia uma ordem de contração intensa do esfíncter externo e dos elevadores do ânus, impedindo, assim, a saída. Já foi observado que o ser humano tem a capacidade de devolver o conteúdo retal ao sigmoide graças a esse mecanismo. Ao contrário, caso deseje exonerar o conteúdo retal, a ordem dada é do aumento da pressão intra-abdominal e relaxamento dos elevadores do ânus e do esfíncter externo.

Pode-se concluir que há inúmeros níveis sensoriais passíveis de influenciar a sensibilidade retal. Vão desde a capacidade de cognição, até as lesões medulares, passando por alterações da condução do estímulo nervoso pelos neurônios eferentes e aferentes.

Preconiza-se o estudo em quatro estágios:

- Balão desinsuflado
- Volume no balão que leva à manifestação da primeira sensação retal (peso, gases ou mesmo leve para evacuar)
- O volume necessário para desencadear desejo evacuatório

- O volume correspondente à vontade imperiosa de evacuar.

Tais volumes devem ser anotados e comparados com a experiência individual do laboratório ou do operador. A insuflação precisa ser lenta e progressiva, mas em volumes incrementados em determinada velocidade, não muito lenta para não haver acomodação, e também não muito rápida. A utilidade do teste depende da situação em que o paciente se encontra e da afecção a ser estudada.

Tratando-se de crianças, o teste de sensibilidade é feito somente pela observação do operador. Dificilmente crianças menores que 6 anos verbalizarão o que sentem. Na verdade, o teste de primeira sensação e de desejo evacuatório é frequentemente associado em um só. No recém-nascido e no lactente, a manifestação de desconforto, choro ou até mesmo esforço evacuatório traduz tal nível.

Nos casos de retos dilatados, os volumes para desencadear as manifestações são bem maiores que em crianças normais. Em crianças maiores ou em adultos, o teste pode ser completo, lembrando que sempre tem valor apenas relativo.

Quantitativa

Pressão intrarretal

A pressão intrarretal varia de acordo com a pressão intra-abdominal e a capacidade retentora dos esfíncteres. Em condições normais, alterna entre 5 e 25 mmHg. Em indivíduos obesos, tende a ser mais elevada, e, nos incontinentes, às vezes, é igual à pressão atmosférica externa. Pode variar se há algum conteúdo; porém, em indivíduos sãos, a ampola retal geralmente está vazia. Pelo fato de haver variações, estabelece-se que a pressão do reto será a pressão basal do paciente, similarmente ao que acontece na pressão intragástrica na manometria esofágica. Portanto, as medidas de pressão mencionadas como padrão, em geral, levam em conta essa definição.

Pressão do esfíncter interno

O esfíncter interno é formado pela continuação das musculaturas lisa circular e longitudinal do intestino grosso. Tende a ter espessura uniforme e, portanto, circunferencial. Não deve haver diferença significativa entre os canais radiais. Como o comprimento mensurável no adulto varia entre 2 e 3 cm de extensão, em forma ascendente, craniocaudal, seus valores oscilam entre 15 e 30 mmHg. Diversos estudos demonstram que sua pressão de repouso é responsável por 85% da força de continência em repouso.[35,37,38] Por ser mais distante e acima da linha pectínea, dificilmente pode ser totalmente lesado por iatrogenia, embora cirurgias orificiais extensas, processos infecciosos, fístulas e abscessos possam alterar sua forma e suas pressões. Na acalasia da cárdia, encontra-se, em geral, um esfíncter hipertônico, não se observando, entretanto, tal fato no megacólon chagásico e idiopático. Vale notar que, da mesma maneira que não há relaxamento quando da deglutição para o esfíncter inferior do esôfago, também não há relaxamento quando da distensão retal (reflexo anorretal inibidor ausente).

Pressão do esfíncter externo

O esfíncter externo é dividido em três secções principais, de acordo com a distribuição de suas fibras. O externo, propriamente dito, tem formato circular, agindo como uma banda elástica na região mais superficial e externa do ânus. O externo profundo pode ser considerado em duas secções, uma formada pelos elevadores do ânus e outra intermediária, que se imbrica com o esfíncter superficial. É constituído por fibras musculares estriadas de ação rápida, cujo tônus maior em repouso encontra-se entre 1 e 2 cm da margem anal externa. As medidas em repouso têm grande variação: de 40 a 100 mmHg. A parte mais externa (responsável pela contenção) exerce pressão de repouso maior que a pressão intrarretal, podendo, voluntariamente, alcançar grandes elevações quando solicitada no sentido da contenção. Já no ato evacuatório, suas pressões diminuem um pouco, não se observando relaxamentos significativos, pois o que deve prevalecer no momento evacuatório é a pressão intra-abdominal transmitida para a ampola retal, com sincronismo ao relaxamento dos elevadores do ânus e do músculo pubococcígeo, alterando o ângulo retal.

Reflexo anorretal inibidor

Foi primeiramente descrito em 1877 e ocorre quando da distensão do reto, resultando em relaxamento momentâneo do esfíncter interno com eventual contração do externo.[39]

O relaxamento independe de atividade peristáltica e de centros supraespinais e exige a integridade da inervação intrínseca. As evidências que demonstram a ação de um reflexo intramural curto, mediando a função anorretal, são que o reflexo pode ser abolido pela secção mais anastomose do reto que fique entre o local da distensão e o canal anal. É possível obter relaxamento do esfíncter interno com distensão do reto, mesmo que o nervo hipogástrico esteja bloqueado ou mesmo quando há lesão nervosa sacral.[40] A função do componente extrínseco não pode, contudo, ser totalmente descartada, já que a estimulação dos nervos pélvicos provoca inibição do esfíncter, semelhante à que se obtém com a distensão do reto.

A pesquisa do reflexo anorretal inibidor deve obedecer a um protocolo para evitar interpretações equivocadas. Em primeiro lugar, a ampola retal deve estar vazia. Uma vez localizado, o esfíncter interno pela manometria estacionária, deve-se ter certeza de que o balão para insufiação está na ampola retal, e, então, inicia-se a pesquisa com insuflações de 10 mℓ de ar, com a ajuda de uma seringa. Observa-se o gráfico obtido e espera-se de 1 a 5 s para obter a resposta: a queda contínua e lenta, em formato de colher, que, após um período de acomodação, deve retornar à pressão inicial. O volume necessário para obtenção do reflexo é dependente da capacidade retal, ou seja, menores volumes serão necessários em crianças e maiores volumes, no adulto. Como regra geral, volumes entre 15 e 20 mℓ devem ser suficientes, mas convém lembrar que, em retos dilatados, pode ser necessária a insuflação de maior volume. A pesquisa deve ser realizada nas diferentes alturas do esfíncter, geralmente entre 5 e 2 cm da margem anal. O relaxamento do esfíncter pode ser total, chegando à linha de base ou não, independentemente do volume insuflado e do estado de tensão do esfíncter externo.

A intenção principal da pesquisa do reflexo é caracterizar sua presença ou não, não importando a extensão da amplitude. A ausência dos plexos neuronais ou a não integração do arco reflexo são os principais motivos de ausência. Pesquisa da doença de Hirschsprung em crianças, doença de Chagas no cólon e lesões neurológicas são as principais indicações para sua pesquisa.[40,41]

Pressão de repouso do esfíncter

Os valores obtidos da normalidade, considerando o zero como a pressão intrarretal, estão descritos na Tabela 64.8. Como se pode notar, a variação entre valor máximo e mínimo é razoavelmente grande. Esses dados foram obtidos pelas técnicas de tração lenta e contínua da sonda, por meio de tracionador.

A análise da pressão em repouso é muito mais importante para a comparação dos estados de esforço evacuatório ou de contenção, excetuando-se os extremos, como a hipotonia ou hipertonia. O início de um esfíncter é considerado quando a pressão eleva-se 15% acima da de repouso no reto, em pelo menos metade dos canais utilizados. Define-se também a *zona de alta pressão* (ZAP), que corresponde à área na qual a pressão chega a 50% da pressão máxima na região anterior do gráfico e diminui 50% após a pressão máxima, na região posterior do gráfico (ver Figura 64.40).

Ao utilizarem-se 4 canais radiais ou mais, pode-se visualizar que existem diferenças sutis entre os quadrantes. As pressões relativas ao quadrante anterior (12 h) geralmente são menores, e estudos anatômicos têm demonstrado menor espessura esfincteriana nesse nível. Pode-se observar, também, em pacientes com lesões esfincterianas localizadas, falha em determinado nível (quando esta é suficiente para não imprimir pressão sobre o sensor). A esse fenômeno denominamos assimetria.

Testes dinâmicos

Os testes dinâmicos têm função importante na manometria anorretal. Sua aplicabilidade é, mais uma vez, dependente do operador e do paciente. Após as medidas de repouso, solicita-se que o paciente faça alguns movimentos voluntários, registrando-se a pressão máxima voluntária de preensão ou contenção, a pressão durante o esforço evacuatório e o tempo de manutenção da contração.

Outros protocolos investigam o *tempo de fadiga* (tempo máximo em que o paciente consegue manter a pressão em contenção), a pressão durante uma tosse e muitas outras situações que costumam ser incluídas em protocolos de pesquisa.

Testes dinâmicos da manometria estacionária

Em geral, deve-se repetir cada situação pelo menos três vezes, sendo excluídas aquelas em que se observa que o

exercício não foi bem executado ou sofreu qualquer interferência. Na manometria estacionária, as medidas devem ser executadas entre 6 e 1 cm da margem anal.

O esforço de contenção deve ser estimulado pelo operador e durar pelo menos 10 s. Neste, como em todo exercício isométrico, existe um arranque inicial, alcançando níveis pressóricos maiores, que ocorrem depois da queda relativa. Como se trata do efeito da contração dos músculos estriados do esfíncter externo, do puborretal e do elevador, haverá um momento em que estes entrarão em fadiga. Tempos maiores que 30 s geralmente são desnecessários.

A mesma rotina deve ser utilizada para o esforço evacuatório. O operador precisa ter cuidado para que, nesta etapa, a inibição não atrapalhe a sua interpretação. Não se deve exigir muito esforço dos pacientes incontinentes, pois, em geral, as pressões de repouso já são aquém da normalidade, e, possivelmente, haverá perda fecal ou do líquido de perfusão, inibindo-o mais ainda.

Para pacientes continentes, deve-se observar se eles estão executando o esforço de maneira correta. São observados: afastamento das nádegas, contração abdominal e manobra de Valsalva. Nota-se que, em geral, não há uma abertura do esfíncter com grande queda de pressão em relação ao repouso. No início do esforço (ainda com os canais posicionados na ampola retal), há elevação pressórica em decorrência do aumento de pressão intra-abdominal. Neste momento, é definida se a manobra de Valsalva está sendo feita corretamente. A seguir, a curva sobe com as mesmas características dos outros estados (repouso e contração), devendo permanecer próxima do repouso. Nos casos de contração paradoxal, verifica-se que a curva está igual ou acima do esforço de contenção.

Testes dinâmicos na manometria por tração contínua

A técnica da manometria por tração contínua tem-se demonstrado muito útil. Pelo fato de ser mais rápida que a retirada lenta por incrementos, fica menos sujeita a interferências por parte do paciente. A sonda é retirada em velocidade constante, em geral, 1 cm/s. Como descrito anteriormente, a tração pode ser feita manualmente ou por meio de tracionador, dando-se preferência a este último, pois produz resultados mais exatos. O operador bem treinado, contudo, com o auxílio de um metrônomo, pode também executar a retirada com razoável grau de confiabilidade. Da mesma maneira que na estacionária, faz-se pelo menos três medidas: repouso, contração e esforço evacuatório, desprezando-se aquelas em que foram identificadas interferências.

Análise pelo vetor volume

O vetor volume é um artifício matemático e gráfico obtido a partir da junção de quatro ou mais curvas gráficas sobre um mesmo eixo, durante a tração contínua. Trata-se de uma extrapolação, que procura representar de forma vetorial todos os gráficos de uma vez só, construindo uma imagem tridimensional da zona esfincteriana. No caso do esfíncter anal, a sua praticidade consiste na reconstrução tridimensional. Além da representação gráfica, os resultados obtidos dão uma ordem de grandeza para vários detalhes.[42]

Em síntese, os parâmetros da análise são:

- Comprimento do esfíncter total
- Comprimento da zona de alta pressão
- Média da pressão máxima obtida
- Pressão média da zona de alta pressão
- Assimetria
- Vetor volume representado pela área sobre a curva.

Todas as medições são feitas em relação à linha de base local. Durante o procedimento de retirada contínua, um marcador, seja de repouso, contração ou esforço evacuatório, abrange a duração total da tração contínua, geralmente na velocidade de 1 cm/s (Figura 64.43).

Tempo de sustentação da contração

A ação das fibras musculares do esfíncter externo e dos músculos pubococcígeo e elevadores está intrinsecamente ligada à voluntariedade e à capacidade de contrair ou relaxar, desenvolvida ao longo da vida, desde seus primeiros anos, quando se aprendeu a socializar o ato evacuatório. Da infância em diante, o indivíduo aprende

a conter ou a expelir o conteúdo fecal por meio da estimulação desses músculos primordialmente. Como qualquer fibra muscular esquelética, seu tônus, sua velocidade e intensidade de resposta dependem de treino e uso contínuos. Uma vez aprendida, a ação é condicionada como um reflexo. Pela análise do tônus (pressão de repouso) e da intensidade (pressão de contração), tem-se uma ideia de função.

Tabela 64.8 Médias e desvios padrão (DP), em mmHg, obtidos em pacientes normais em repouso, em nosso laboratório pelas técnicas estacionária e de tração contínua.[3]

Sexo do paciente	Estacionária Amplitude média	DP	Contínua Amplitude média	DP	Contínua em ZAP Amplitude média	DP
Homens	59	19	67	24	83	33
Mulheres	53	22	60	20	78	26

ZAP = zona de alta pressão.

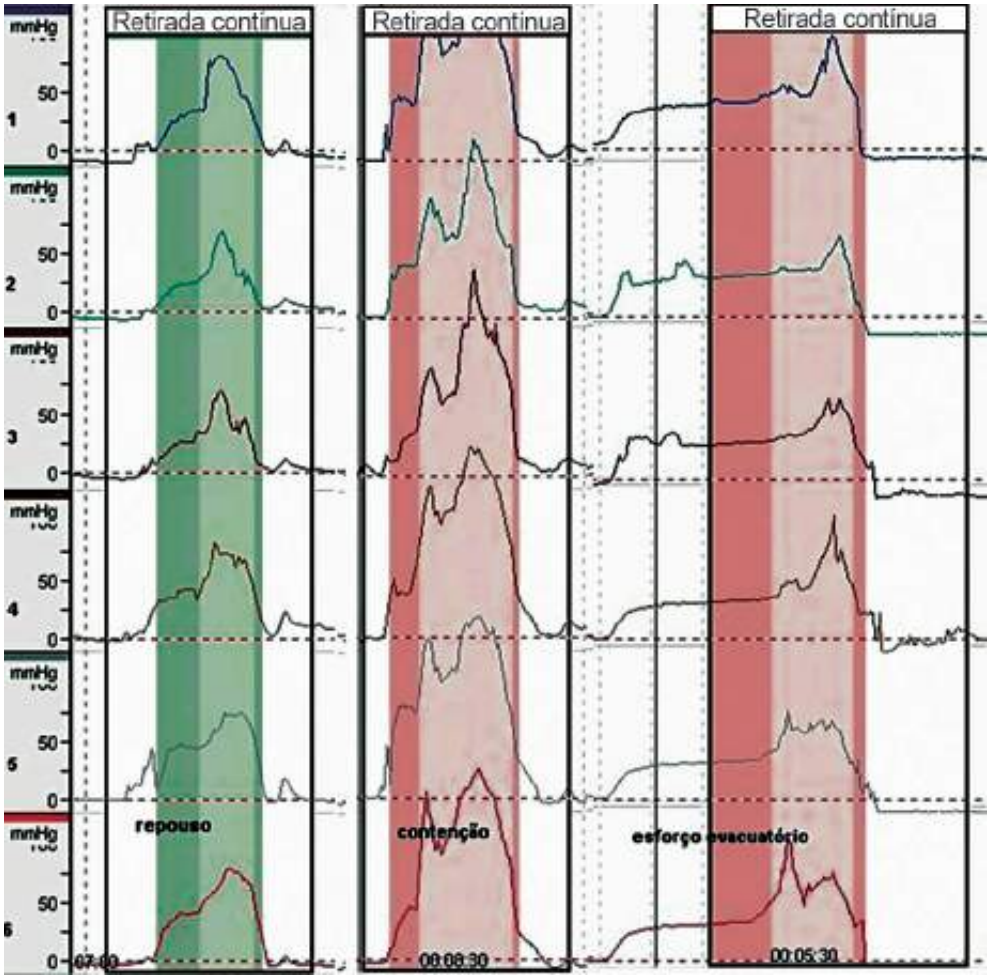

Figura 64.43 Gráfico obtido de tração contínua com perfil pressórico, em destaque para três situações: repouso, esforço de contenção e esforço evacuatório. É importante notar os três estados distintos e característicos da normalidade, destacando-se a elevação da pressão retal no último gráfico, traduzindo a manobra de Valsalva.

Em alguns pacientes, porém, observa-se que, a despeito de terem pressões de repouso normais e alguma força de contração, esta última tem tempo muito curto de duração, chegando à fadiga muito rapidamente. Isso levanta duas possibilidades: o músculo perde sua ação intrinsecamente, por dificuldades metabólicas, repolarização inadequada, ou, então, por dificuldade de exercer-se o comando neurológico para tal.[43,44]

Uma maneira simples de analisar tal fato consiste na técnica de solicitar ao paciente que mantenha a contração em um nível mais intenso que possa e pelo maior tempo possível, observando-se o tônus com os sensores localizados na zona de alta pressão.

Espera-se que, em pacientes normais, a pressão mantenha pelo menos 50% da pressão inicial e o tempo de

contração seja de, pelo menos, 30 s. Pouca elevação pressórica e tempos menores que 20 s são frequentemente observados em pacientes com hipotonia esfincteriana de leve a moderada. Nenhuma elevação ou tempos menores que 10 s são observados em hipotonias graves.

Como aspecto prático, pode-se dizer que nos casos em que há pouca elevação pressórica, mas com tempo de sustentação satisfatório, ou, ao contrário, com elevação pressórica boa, mas tempo curto de sustentação, há parâmetros manométricos que indicam razoável prognóstico de algum resultado satisfatório para o retreinamento. Em pacientes nos quais não há resposta de contração, o retreinamento será pouco favorável.

Mais uma vez, a interação observador-paciente é fundamental para a interpretação dessa variável. A capacidade de cognição, a integridade do eixo corticomedular e do sistema neuromuscular periférico são imprescindíveis para a realização e a interpretação adequada da prova.

Análises quantitativas alteradas

Esfíncter hipertônico

Em geral, o paciente que chega ao laboratório com suspeita de hipertonia anal é portador de fissura anal, de constipação intestinal crônica ou de disquezia (dificuldade para exoneração).

Durante os movimentos da sonda, o examinador deve ter o cuidado de observar se não há alguma reação de contração pelo paciente. Não se recomenda o estudo em fissuras na fase aguda, pois a dor tem importância fundamental no estado de repouso do esfíncter.

A indicação para esses casos é relativa. Que dado "a mais" poderia ser obtido nesses casos? Haveria alguma mudança da terapêutica? Os achados poderiam colaborar para uma estratégia cirúrgica? Efetivamente, a não ser em situações em que os dados clínicos e de exame físico são conflitantes, a manometria pode oferecer contribuição importante.

Intuitivamente, pressupõe-se que, em casos de estenose anal, pós-cirúrgica ou não, há hipertonia, porém isso geralmente não acontece. Quando há estenose cirúrgica, o componente de fibrose age como uma parede rígida; assim sendo, exerce pouca pressão sobre os sensores, pois não há elasticidade nesse nível. Normalmente, o que se observa é uma assimetria importante, muitas vezes estendida a vários níveis ou canais.

Esfíncter hipotônico

A maior indicação de manometria anorretal em adultos tenta estabelecer a função ou quantificar a disfunção de pacientes incontinentes.

Em grande maioria, são mulheres na 6ª ou na 1ª década de vida, em princípio deprimidas e com grandes aflições sociais. Impedidas de uma vida normal, preocupadas com os escapes involuntários de gases ou fezes, vivem reclusas em dor e sofrimento. Têm muita inibição em falar do assunto. Algumas chegam a esconder o problema do cônjuge, da família e do médico por muitos anos.

São mais comuns pacientes multíparas, partos com fórcipe, com cirurgia prévia na região esfincteriana, com quadros neurológicos ou metabólicos. A obtenção desses dados no interrogatório prévio ao exame fornece uma pista para que direção deverá ter a atenção diagnostica.[45,46]

Após a medida da pressão retal, estabelecendo-se o "zero" ou não, deve-se iniciar a retirada por incrementos de 1 cm. Mais uma vez, a atenção em se excluir artefatos é importante. É necessário repetir o estudo ao menos por 3 vezes para alcançar a média aceitável.

Incontinência anal

A continência fecal é mantida pelas estruturas da região anorretal e pela integridade funcional delas. Consequentemente, quando houver ruptura da anatomia ou da fisiologia delas, ocorrerão alterações em seu funcionamento. Muitas vezes, vários fatores estão alterados ao mesmo tempo, com envolvimeno de diversos mecanismos patogênicos.

Mecanismos patogênicos e etiologia da incontinência fecal

A incontinência manifesta-se quando ocorre a ruptura dos mecanismos de contenção e esta se sobrepõe aos mecanismos compensatórios. Cerca de 80% dos pacientes incontinentes têm mais de um fator adjuvante. As principais causas acham-se descritas na Tabela 64.9.

Tabela 64.9 Principais causas de incontinência fecal e seus principais mecanismos patogênicos.

Causas	Mecanismos
Lesão obstétrica	Lesão do nervo pudendo, lesão esfincteriana por episiotomia, fraqueza do assoalho pélvico
Lesão cirúrgica (hemorroidectomia, esfincterotomia, abaixamento etc.)	Lesão direta do esfíncter externo e interno
Lesão inflamatória (abscesso, fístula)	Lesão dos esfíncteres
Doença inflamatória intestinal (RCUI, radiação)	Perda de acomodação retal
Trauma	Lesão de esfíncteres, lesão dos elevadores, lesão do nervo pudendo
Lesões neurológicas centrais ou periféricas	Perda de cognição, perda da sensibilidade, miopatia secundária por desuso
Obstipação crônica	Perda de sensibilidade, lesão do nervo pudendo
Diarreia crônica	Fezes líquidas em quantidade, irritantes, má absorção, intolerância alimentar, alergia
Substâncias	Laxativos, relaxantes musculares, cafeína

Anormalidades estruturais

Fraqueza ou ruptura do esfíncter externo causa urgência ou incontinência fecal quando o conteúdo retal for líquido ou menos denso. Caso o dano se restrinja ao esfíncter interno, a incontinência torna-se passiva. Os dois músculos são frequentemente afetados. Quanto maior a lesão, maior a gravidade da incontinência.

O trauma obstétrico é ainda a maior causa de disfunção esfincteriana. Os mecanismos envolvidos não são totalmente conhecidos: não está claro por que um trauma ocorrido entre os 20 ou 30 anos de vida manifesta-se após os 50 anos. São reconhecidas lesões diretas sobre o esfíncter interno e externo, assim como nos nervos pudendos isoladamente ou em conjunto. Em um estudo prospectivo, 35% de primíparas mostraram algum grau de disfunção.[47,48] As possíveis causas relacionadas são: uso de fórcipe, parto prolongado, recém-nascido de alto peso e apresentações não usuais. A episiotomia ampla também se associa à incontinência; porém, como visto anteriormente, alguns estudos demonstram a incontinência mesmo em mulheres que se submeteram a cesarianas. Tal fato sugere que há outros mecanismos que afetam as mulheres de meia-idade, os quais seriam fatores de comorbidade.[49,50]

Sabe-se que as pressões esfincterianas decrescem com a idade. Mulheres e homens além dos 70 anos têm um decréscimo de 30 a 40% quando comparados com adultos jovens.[51] Outros autores apontaram que as pressões de contenção são menores em mulheres.[45,52] Há evidências de que os estrógenos podem influenciar a função muscular do esfíncter externo. Assim, ratos ooforectomizados mostraram atrofia de esfíncter externo, sugerindo que a força e a vitalidade desses músculos podem ser estrógeno-dependentes.[53] O tempo de latência do nervo pudendo está prolongado em mulheres mais idosas, assim como as que relatam esforço crônico evacuatório.[37] Maior tempo de latência é encontrado em portadores de síndrome do períneo descido. Tais mecanismos podem levar à lesão progressiva aos músculos estriados do assoalho pélvico em razão do intenso e constante esforço.

Há controvérsias sobre a função do músculo puborretal na continência. A sua inervação difere dos músculos esfincterianos, e o bloqueio do nervo pudendo não altera a contração voluntária do assoalho pélvico. A secção de sua parte posterior não se traduz por incontinência, desde que os esfíncteres permaneçam íntegros. A eventual correção do ângulo anorretal não se traduz por melhora da continência. Diversos estudos dinâmicos demonstram

sua importância no ato evacuatório ou na manobra de evitar a defecação, em conjunto com o esfíncter externo e os elevadores do ânus.[54,55]

Neuropatia autonômica

Estudos experimentais revelam que os nervos pélvicos transportam fibras inibidoras (relaxantes) para o reto. Tais nervos teriam, portanto, a função de acomodar o reto à existência de gases ou fezes. Lesões nessas fibras levariam ao prejuízo da acomodação e ao trânsito rápido pela junção retossigmoide, destruindo a barreira de contenção. O estímulo dos ramos simpáticos pré-sacrais leva ao relaxamento do esfíncter interno, assim como o estímulo parassimpático causa contração do esfíncter. Os neurônios centrais correspondentes ao esfíncter voluntário no homem localizam-se próximos daqueles que inervam os músculos dos membros inferiores no córtex parassagital e dos nervos sensoriais responsáveis pela genitália e pelo períneo. Consequentemente, lesões do sistema nervoso central podem levar à incontinência. Em alguns pacientes afetados na parte sensória e motora, pode ocorrer impactação fecal por perda da percepção de preenchimento retal, assim como alterações das respostas dos músculos do assoalho pélvico.

Cerca de 10% dos pacientes com incontinência fecal podem ter lesões mais proximais do que aquelas dos nervos pélvicos ou perianais. O achado mais comum é a *cauda equina*, que pode acontecer sem evidências clínicas claras. Tais pacientes têm condução prolongada pelas raízes da cauda, sem alterações da condução pelo nervo pudendo. Doenças como esclerose múltipla, diabetes e síndromes desmielinizantes também podem levar à incontinência.

Dificuldades para evacuação

Alguns comentários serão feitos, mas, primordialmente, serão discutidas a dificuldade de exoneração do conteúdo retal e as possíveis causas, assim como suas particularidades manométricas nesses casos.

Em primeiro lugar, convém observar que, se o conteúdo retal é de massa fecal volumosa e de consistência endurecida, é mais difícil a sua passagem pelo canal anal, que confere ao bolo fecal a forma cilíndrica. Se as fezes não se moldam, sua saída é realizada com muito mais esforço e, portanto, com desconforto ou até mesmo dor. A falta de força para efetuar a prensa abdominal (manobra de Valsalva) ou de relaxamento inadequado dos esfíncteres pode conferir disquezia, mesmo com conteúdo retal pastoso.

No ser humano, o ato evacuatório é condicionado. A cognição deve existir para que o esforço seja adequado. Assim, pacientes mentalmente incapacitados ou com afecções neurológicas centrais têm esse condicionamento prejudicado.

Em algumas ocasiões, os pacientes são enviados ao laboratório para manometria, com o intuito de eliminar possíveis causas locais. Na fase de interrogatório prévio ao exame, além das perguntas habituais, sugere-se que o operador faça a seguinte indagação: "O(a) Sr.(Sra.) não consegue evacuar porque não sente suas fezes no reto ou, mesmo que as sinta, não consegue eliminá-las?". Essa pergunta simples, mas óbvia, pode dar uma boa indicação do que está ocorrendo. O paciente portador de fissura anal ou de síndrome do anismo geralmente encontra-se na segunda situação, enquanto os portadores da primeira hipótese provavelmente têm obstipação intestinal de causa orgânica ou funcional.

A manometria pode ser útil na análise dos pacientes com fissura anal, anismo, hipossensibilidade retal ou nos casos de aganglionose (doença de Hirschsprung).

Doença de Hirschsprung e encoprese infantil

Descrita em 1897, teve sua elucidação fisiopatológica em 1924.[56,57] A manometria anorretal tem importante função no seu diagnóstico, mais como fator de exclusão, e sua aplicação remonta desde 1963.[40] A presença do reflexo anorretal inibidor afasta a hipótese de sua existência, com raras exceções, como em pacientes afetados pela forma denominada segmento ultracurto.

Estima-se que ocorra em 1/20.000 a 1/5.000 nascimentos, afetando mais crianças do sexo masculino do que as do sexo feminino, na proporção de 4:1, ocorrendo em todas as raças, e pode estar associada a outras anomalias congênitas.

O megacólon congênito manifesta-se no nascimento ou mesmo nas últimas semanas de gestação. Ocorre quando

o feto não consegue eliminar o mecônio e o bebê geralmente nasce com distensão abdominal importante ou que evolui nos primeiros dias de vida.

Como o quadro clínico é dramático, poucas vezes utilizam-se exames invasivos nesse período. A não resolução espontânea do quadro suboclusivo faz com que o cirurgião atue, em geral realizando uma colostomia descompressiva. Algumas crianças, porém, têm o quadro estabilizado por meio de toques aliviadores ou enemas e podem apresentar uma forma clínica chamada de pseudodiarreia, pela passagem forçada de fezes líquidas ao redor de um fecaloma não percebido. Muitos são tratados como portadores de diarreia neonatal ou recebem laxantes que facilitam a saída do conteúdo fecal, pois as fezes dos recém-nascidos são de consistência líquida a pastosa e, portanto, têm mais facilidade de serem eliminadas.

Com o crescimento, o quadro clínico pode chegar a certo equilíbrio, sendo relativamente frequente o diagnóstico até em crianças com mais de 1 ano. Em geral, essas crianças apresentam hipodesenvolvimento pôndero-estatural, têm abdome distendido cronicamente, anemia e história de infecções repetitivas de vias respiratórias, urinárias etc. A mortalidade de crianças não tratadas é alta, chegando a 50% no primeiro ano de vida.

A desnervação congênita é mais comum na parte terminal do intestino grosso, envolvendo o reto em extensões variáveis, podendo afetar também o cólon sigmoide, o descendente ou mesmo todo o intestino grosso, o que pode acontecer em 8% dos pacientes com doença de Hirchsprung.[58]

As fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas terminam nos gânglios intramurais. Na ausência destes, há incoordenação e contração do segmento desnervado. Ao mesmo tempo, as fibras adrenérgicas não conseguem desempenhar a função inibidora.

O sistema nervoso intrínseco do tubo digestivo é constituído pelos plexos submucosos (Meissner) e musculares (Auerbach). Existem, portanto, neurônios excitadores (colinérgicos), inibidores (adrenérgicos) e os conhecidos como purinérgicos (não colinérgicos não adrenérgicos), que têm como mediadores adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*), peptídio intestinal vasoativo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) e óxido nítrico. Para o esfíncter interno, os neurônios purinérgicos são inibidores.

A atividade tônica do esfíncter interno deve-se também à ação da inervação extrínseca. Por meio do simpático, as fibras nervosas, que emergem da medula no nível de T12 e L2, fazem sinapse nos gânglios mesentéricos inferiores com neurônios pós-ganglionares adrenérgicos, seguem em direção ao reto por meio dos nervos lombares, alcançando-o, assim como o esfíncter interno, pelos nervos hipogástricos. A atividade simpática é, portanto, inibidora para o reto. A norepinefrina liberada inibe a atividade tônica e promove a excitação do esfíncter interno por ação direta nos receptores alfa das fibras musculares lisas.

Destarte, à semelhança da acalasia da cárdia, na falta do estímulo inibitório, o esfíncter interno não consegue relaxar, criando as dificuldades para evacuação.

Na grande maioria dos exames, a criança é portadora de obstipação comum, desenvolvida por inúmeros possíveis fatores. Dentre eles, destacam-se erros alimentares, de condicionamento (p. ex., mãe ansiosa em retirar a fralda) e da esfera psicogênica (p. ex., a encoprese clássica e o abuso infantil, seja violência física ou sexual). Uma anamnese bem dirigida pode levantar a suspeita de alguns desses fatores. São características comuns pais ausentes, criança criada por parentes ou avós.

Na maioria das vezes, realiza-se o exame para excluir problemas neurológicos ou locais, auxiliando o médico para atuar junto aos pais, no sentido de existir outras hipóteses que estejam contribuindo para as dificuldades evacuatórias.

Anismo

Alguns pacientes manifestam que muitas vezes têm vontade de evacuar, mas, ao chegar ao sanitário, simplesmente não conseguem exonerar o conteúdo retal, por mais força que façam. Inicialmente, tratados como portadores de obstipação, não respondem ao tratamento com fibras, laxantes, mucilagem e outros. Não descrevem suas fezes como endurecidas, e sim com fino calibre ou até entrecortadas. Ao toque retal, nada se percebe de anormal, assim como no exame endoscópico ou radiológico.

O anismo, ou a contração paradoxal dos músculos retais, é uma síndrome descrita há muitas décadas.[59] É difícil para as pessoas entender como, em um determinado momento da vida, passam a realizar um movimento muscular oposto ao que sempre utilizaram para determinada ação. Isso, na verdade, ocorre e pode ser captado durante manometria anorretal ou pela videodefecografia. Durante o esforço evacuatório, percebe-se claramente que há um

aumento da pressão dos esfíncteres. Seria como tentar respirar profundamente sem, no entanto, conseguir que as costelas se afastassem, ou seja, o paciente faz a manobra de Valsalva, porém não relaxa a musculatura esfincteriana, ou pior, acaba contraindo-a (Figura 64.44).

O processo de instalação do anismo provavelmente é lento, gradativo, sendo sua causa desconhecida. Descrito em homens e mulheres, geralmente acompanha-se de obstipação. Alguns fatos convergem para a hipótese de ser apenas uma disfunção. Em primeiro lugar, até hoje, nenhum substrato orgânico foi demonstrado, ocorrendo melhora com a utilização de retreinamento por *biofeedback*. Com certa frequência, é descrita história de abuso sexual, tanto em crianças quanto em adultos, reforçando a hipótese de doença funcional. Fato semelhante ocorre na síndrome chamada *vaginismo*, havendo a contração para impedir a relação sexual. Outra afecção similar ocorre na parte anterior do assoalho pélvico: a dissinergia vesicoureteral, caracterizada pela retenção urinária na bexiga e infecção. Os pacientes contraem os músculos vesicoureterais durante o esforço miccional.[60]

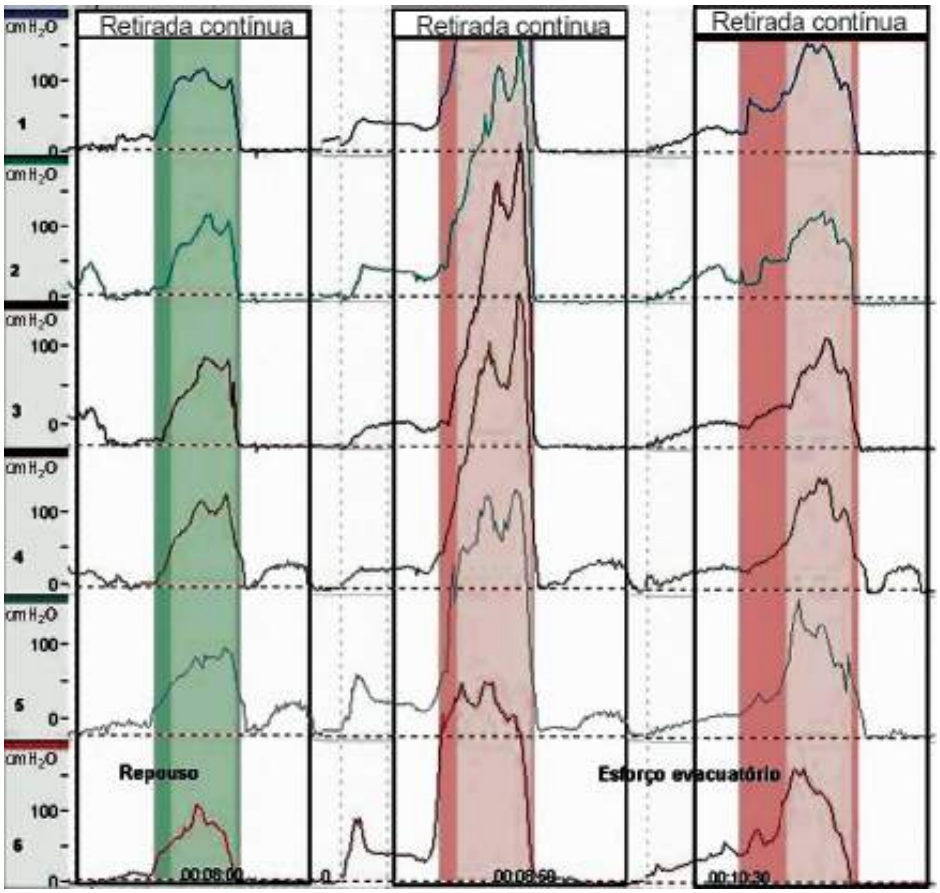

Figura 64.44 Gráfico obtido de manometria anorretal de seis canais pela técnica da retirada contínua em paciente com anismo. Nota-se a elevação pressórica paradoxal no esforço evacuatório em relação à curva de repouso.

Fissura anal

É entidade clínica bem estabelecida. A dor e o sangramento à evacuação são os sintomas mais frequentes, acompanhados de dificuldade evacuatória que pode chegar a extremos, obrigando o paciente a fazer uso de laxativos, o que, na verdade, não melhora, ou mesmo de anestésicos locais para auxiliar a evacuação. Ao exame clínico, além da fissura anal, o examinador percebe que há hipertonia anal associada, em geral decorrente da reação muscular ao processo inflamatório ou de isquemia.

A manometria não deve ser utilizada como meio diagnóstico, por ser afecção de caráter agudo e, geralmente, responder ao tratamento clínico. A utilidade maior da manometria está na compreensão dos fenômenos envolvidos nas fissuras anais crônicas ou recidivantes, mais como auxiliar no estudo do perfil pressórico evacuatório do paciente, caracterizando se há hipertonia ou anismo. A capacidade de relaxar durante o esforço evacuatório ou mesmo de contrair o esfíncter externo durante a contração, além da pressão de repouso, pode indicar integridade da função dos esfíncteres.[61,62]

Sequelas cirúrgicas

Pacientes submetidos a cirurgias orificiais podem apresentar lesões pós-operatórias que dificultam a evacuação. Hemorroidectomias amplas ou em situações de emergência compõem o quadro mais frequente. O quadro pode desenvolver-se em torno da 2ª e da 3ª semana de pós-operatório, sendo, por vezes, transitórias ou aliviadas com uso de laxantes. A fibrose cicatricial é o achado mais comum, e a gravidade de sua manifestação depende da extensão. Ocasionalmente, podem ocorrer fissuras por esforço ou manipulação, assim como a alternância de obstipação e perdas fecais quando do uso de laxantes. Sumariamente, pode-se definir esse tipo de lesão como uma estenose funcional, na qual, ao mesmo tempo em que o esfíncter não se abre durante o esforço evacuatório, também não se fecha completamente na contenção, em razão de uma ponte fibrótica que pode variar de extensão de indivíduo para indivíduo. Em geral, as pressões de repouso estão normais ou até baixas, não se obtendo grandes elevações quando do esforço de contenção. A análise pela retirada contínua pode detectar o lado dessa lesão pela imobilidade de determinado setor ao realizarem-se esforços de contenção ou evacuatório (assimetria) (Figura 64.45).

Com frequência, o exame é solicitado para análise funcional de crianças nascidas com ânus imperfurado e submetidas à colostomia ou de pacientes que, por trauma ou outras razões (p. ex., fístulas extensas), também se encontram nessa situação. Deve-se analisar caso a caso, sendo muito importantes duas variáveis: a extensão do esfíncter remanescente e suas condições em repouso e em contração.

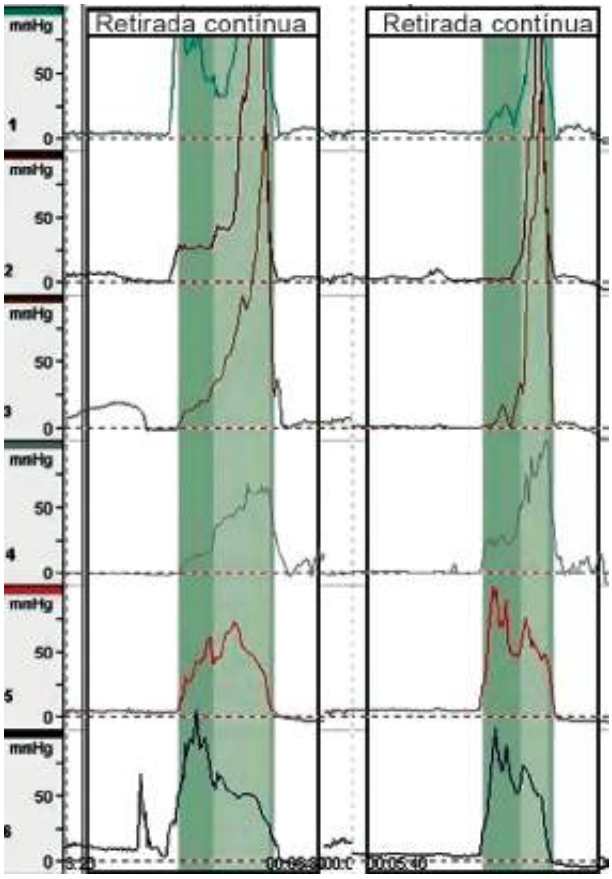

Figura 64.45 Gráfico obtido por manometria anorretal de seis canais pela técnica da retirada contínua em paciente com lesão esfincteriana pós-cirúrgica. Observar nítida diferença entre os canais e a similaridade obtida nas duas curvas.

Lembramos que colostomizados têm menor capacidade retal e, geralmente, sensibilidade retal preservada. Em crianças pequenas, deve-se observar a contração reflexa do esfíncter externo no dado instante da distensão retal ou se há contração no momento da introdução da sonda (reflexo cutâneo).

Biofeedback | Retreinamento

Por fim, algum espaço tem de ser reservado à discussão sobre o retreinamento para a disfunção evacuatória, também chamado de *biofeedback*. O retreinamento consiste na técnica fisioterápica de tentar corrigir, incrementar ou "ensinar" uma ação já aprendida ou existente em determinada função, por meio de exercícios orientados com a ajuda de estímulos sensoriais, geralmente auditivos e visuais.

Durante muito tempo, os proctologistas e ginecologistas tentaram estimular os pacientes incontinentes a contraírem os músculos perineais e esfincterianos no sentido de promover a melhora da função de continência.

Algumas dessas técnicas são usadas até hoje, e a mais comum, por exemplo, é a de retardar ao máximo a micção. Tais técnicas têm valor e resultados relativos, pois a única resposta sensível é a melhora clínica, não se avaliando adequadamente se o exercício estaria sendo corretamente feito, além de não poder mensurar quantitativamente a possível melhora.

O uso da manometria para o retreinamento possibilita que, em primeiro lugar, estabeleça-se um nível inicial pressórico de repouso e da força máxima de contração, no caso de incontinentes. Além disso, ao mesmo tempo, por meio de uma interface que pode ser a tela do computador e sua saída de som ou de aparelhos dedicados, faz com que o paciente perceba que está fazendo o exercício de maneira adequada, auxiliado por escalas sonoras e de cores (Figura 64.46).

Em primeiro lugar, é preciso ter critério e bom senso para indicar o retreinamento. Como haverá estímulo para ação de um músculo esquelético, são necessárias premissas básicas: a musculatura não pode apresentar lesão importante; o sistema neurológico deve estar íntegro e a cognição do paciente, em bom estado.[62,63]

Desse modo, pacientes com lesões musculares importantes, síndromes neurológicas e motoras ou com deficiência de cognição estão impedidos, naturalmente, de realizar o retreinamento. A manometria anorretal prévia deve ser sempre realizada para verificar casos duvidosos.

Figura 64.46 Foto de aparelho para retreinamento e respectiva sonda. O aparelho é provido de mostrador luminoso e sinal sonoro que aumentam com a intensidade da pressão exercida no sensor.

Cerca de 90% dos pacientes indicados ao retreinamento são portadores de incontinência. A entrevista prévia é fundamental. Se o paciente é encaminhado por outro colega (situação mais comum), deve-se analisar sua história clínica e exames prévios. A partir deste momento, é necessário ser estabelecida uma boa relação médico-paciente, determinando confiança e serenidade. Explicar o método, seus objetivos e suas limitações fazem com que seja compreendida a importância da atitude do paciente, pois não se trata de um método passivo. Sem essas premissas iniciais, o método tende a falhar desde o primeiro momento.

O retreinamento para incontinência consiste em um exercício dirigido para melhorar a capacidade de contenção e minimizar, ao máximo possível, as perdas fecais. Na maioria dos casos, deve-se explicar, *a priori*, que o método pode melhorar a qualidade de vida, mas que, dificilmente, tornará o hábito evacuatório tão eficiente quanto ao de um jovem saudável.

Os protocolos preconizam que os exercícios devem ser realizados de maneira rotineira 1 vez/dia, por um período entre 20 e 30 min. Em países cujo sistema social é mais avançado, uma equipe multiprofissional cuida dessas situações. No Brasil, o retreinamento pode ser feito por médico ou fisioterapeuta qualificado. O paciente vai à clínica 1 vez/semana para aprender e realizar avaliações com ajuda do método manométrico. Deve tentar realizar dois períodos de treinamento de 15 min em casa, manhã e noite, por exemplo, além de, a cada hora, fazer pelo menos 1 min de exercícios. Ao final de cinco sessões, geralmente tem-se uma boa ideia da eficiência e do progresso obtidos.

O retreinamento para pacientes obstipados contém indicações limitadas, sendo reservado para indivíduos que apresentam contração paradoxal no ato evacuatório (anismo). O paciente deve ser orientado a realizar o esforço evacuatório, sendo esperado que a pressão esfincteriana caia ou, ao menos, permaneça igual. É necessário o monitoramento da pressão intrarretal, pois, assim, pode-se estabelecer se há um gradiente pressórico efetivo entre as mesmas.[64,65]

O sucesso do retreinamento é fato conhecido. Entre nós, o método ainda é pouco divulgado e aplicado. Algumas barreiras precisam ser quebradas, destacando-se, entre elas, o modelo assistencial das empresas de saúde e das instituições governamentais, a falta de profissionais e equipamentos disponíveis e a pouca informação dos profissionais de saúde.

Nossa experiência com o método é positiva, porém relativamente limitada em comparação com os grandes centros mundiais.[66] Quando bem selecionados, os pacientes têm melhora parcial ou completa, dando a certeza de que há contribuição efetiva para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Futuro da manometria

A manometria de perfusão, ou mesmo a baseada em sondas de estado sólido, evoluirá para uso cotidiano do que se denominou de *manometria de alta resolução*, resultado da evolução da tecnologia computacional e do desenvolvimento de sondas e sistemas mais sofisticados.[1]

Em síntese, o que aconteceu foi a evolução da sonda manométrica, com a adição de múltiplos canais radiais ou circunferenciais, separados por 1 cm de distância, para estudo dos esfíncteres, ou de mais canais longitudinais para a avaliação do corpo esofágico. A aquisição de dados não se modificou, porém a apresentação gráfica passou a ser mais elaborada, somando-se aos tradicionais gráficos, o sistema de plotagem, conferindo a visualização pela escala de cores e possibilitando novas interpretações do comportamento fisiológico dos esfíncteres ou da motilidade do tubo digestivo. A possibilidade de realizar milhares de cálculos por segundo pelos programas de computador dá forma tridimensional às estruturas analisadas ou reproduz a dinâmica das contrações e dos relaxamentos musculares envolvidos no fenômeno peristáltico, por exemplo.[2]

Em breve, os tradicionais sistemas de manometria serão substituídos por este avanço tecnológico que facilitará a interpretação dos fenômenos envolvidos nas alterações funcionais do trato digestivo.

Os desenvolvedores destes sistemas, pesquisadores e indústria, já têm um consenso sobre equipamentos e uma primeira classificação dos fenômenos manométricos para o esôfago, denominada classificação de Chicago, que facilitará a troca de informações sobre as patologias esofágicas entre os pesquisadores.[3]

Espera-se que o mesmo aconteça para outras áreas do aparelho digestivo. Como se trata de nova tecnologia, a interpretação destes traçados e sua importância nos diagnósticos dos transtornos de motilidade ainda sofrerão ajustes e reclassificações.

A Figura 64.47 mostra o exemplo da interface de manometria de alta resolução em três situações comuns e bem distintas.

A inclusão de múltiplos sensores está adicionando à prática a utilização da ferramenta denominada vetor volume para o estudo das estruturas esfincterianas. Pode-se, por meio desta técnica, obter-se a imagem tridimensional resultante da compressão que o esfíncter produz ao longo e em volta da sonda. A utilidade desta técnica, além de didática e lúdica, surgirá da interpretação dessas estruturas quando em atividade, como em um relaxamento pós-deglutição. A Figura 64.48 exemplifica algumas destas condições.

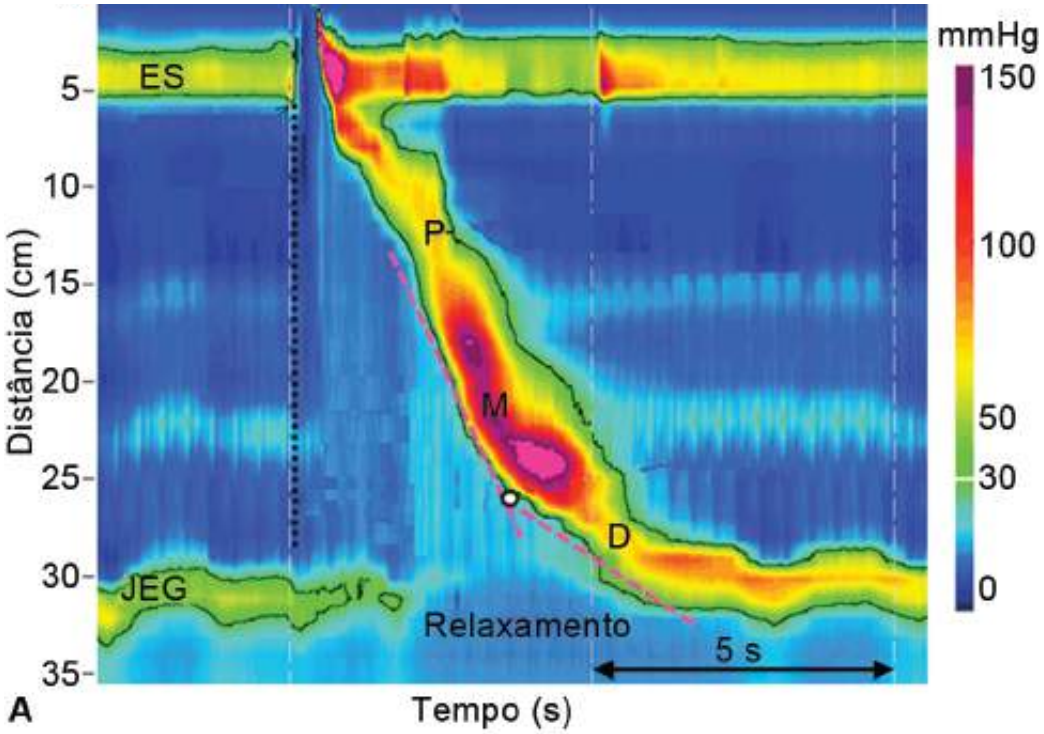
mmHg
150
100
50
30
0
ES
P
M
D
JEG
Relaxamento
5 s
Distância (cm)
5
10
15
20
25
30
35
Tempo (s)
A

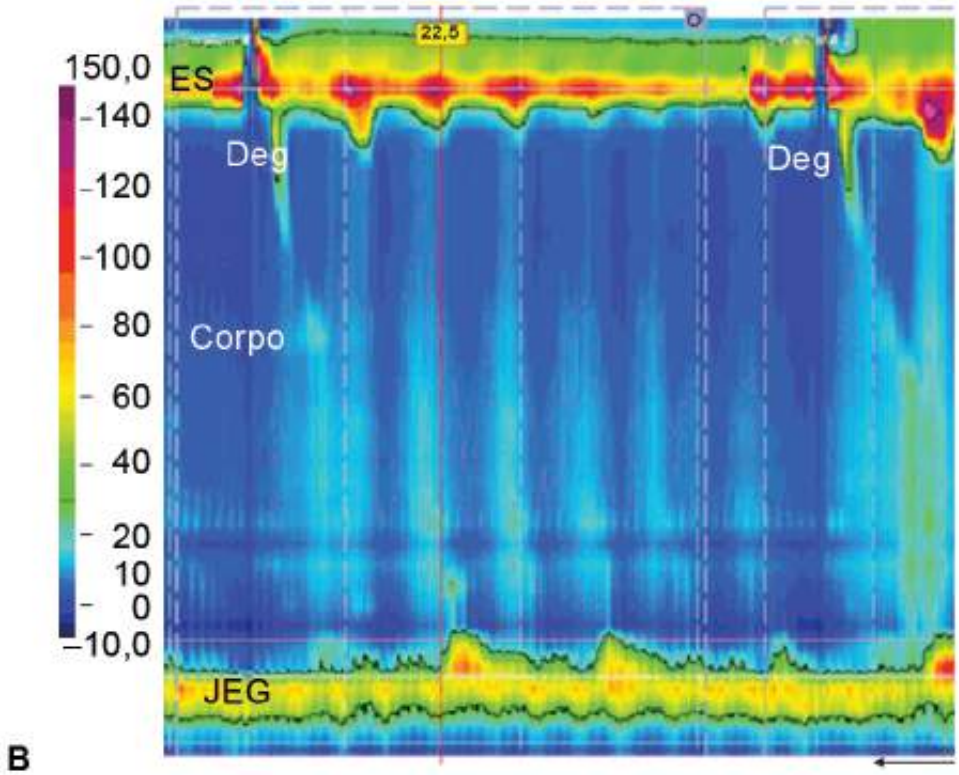
150,0
140
120
100
80
60
40
20
10
0
−10,0
ES
Deg
Deg
Corpo
JEG
B

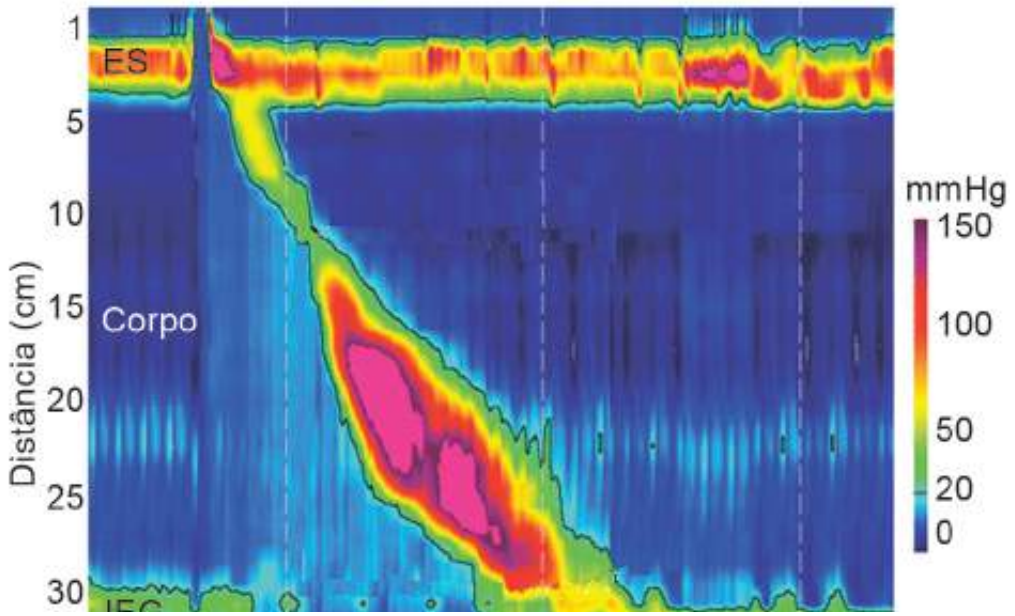
mmHg
150
100
50
20
0
ES
Corpo
Distância (cm)
1
5
10
15
20
25
30

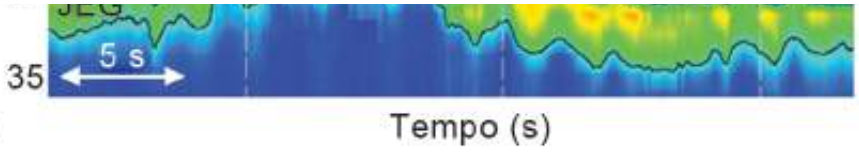

Figura 64.47 Gráficos obtidos de manometria de alta resolução em três situações distintas. **A.** Comportamento motor normal do esôfago e o ciclo de uma deglutição, seu efeito sobre o esfíncter superior (ES), o corpo esofágico e a junção esofagogástrica (JEG). No ES, há falha pressórica rápida correspondente à abertura do esfíncter. No corpo esofágico, separam-se os três segmentos: proximal, médio e distal (P, M, D), e a porção mais avermelhada diz respeito à intensidade da contração esofágica nesses níveis. Por fim, é nítida a ausência de pressão na JEG durante todo o período de contração do corpo esofágico, correspondendo ao relaxamento do esfíncter inferior. **B.** Comportamento em paciente portador de megaesôfago, com nítida ausência de contrações pós-deglutição e ausência de relaxamentos do esfíncter inferior do esôfago. **C.** Achado em paciente com esôfago em quebra-nozes, no qual há grande amplitude de contração das ondas peristálticas em corpo, com relaxamento normal do esfíncter inferior.

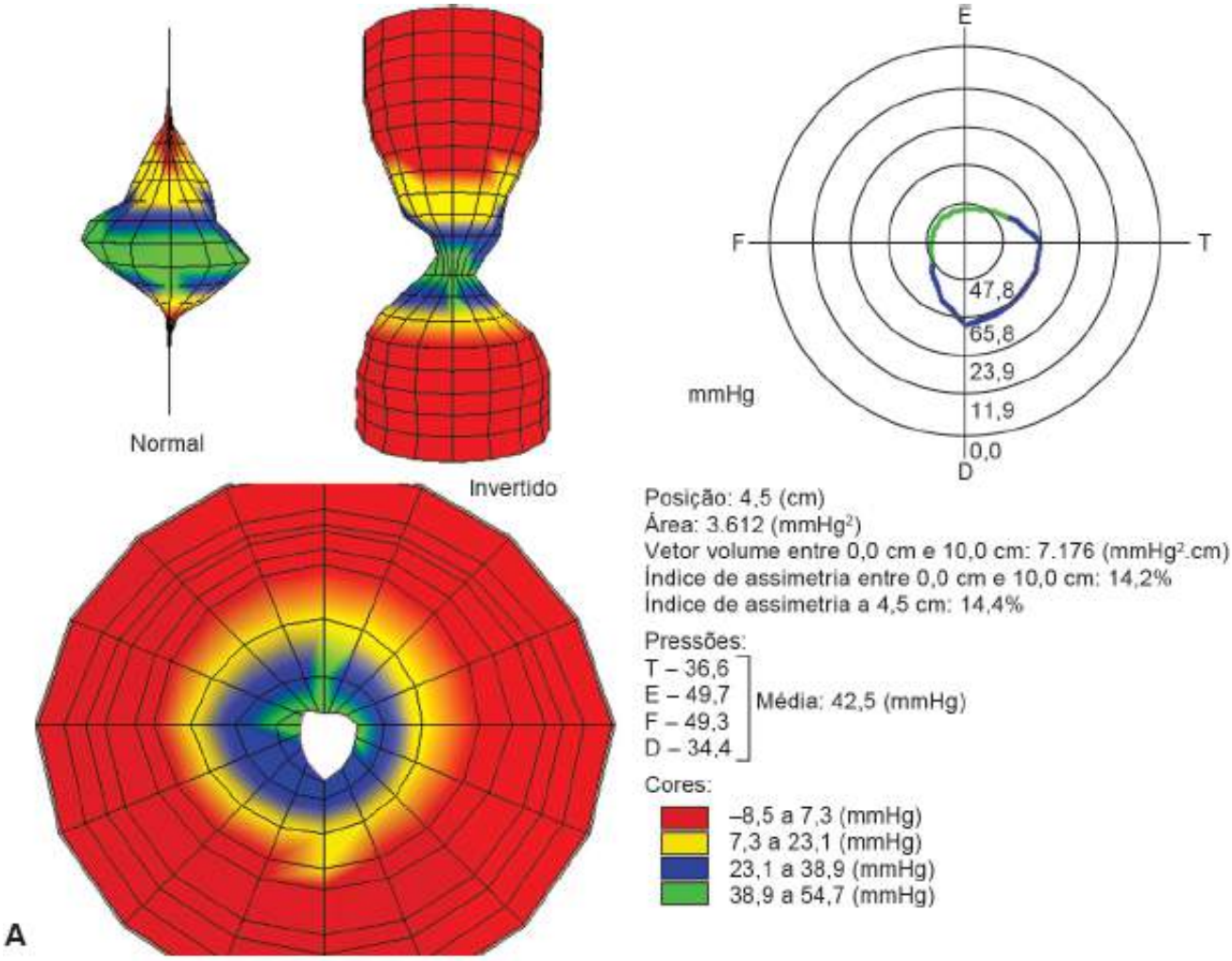

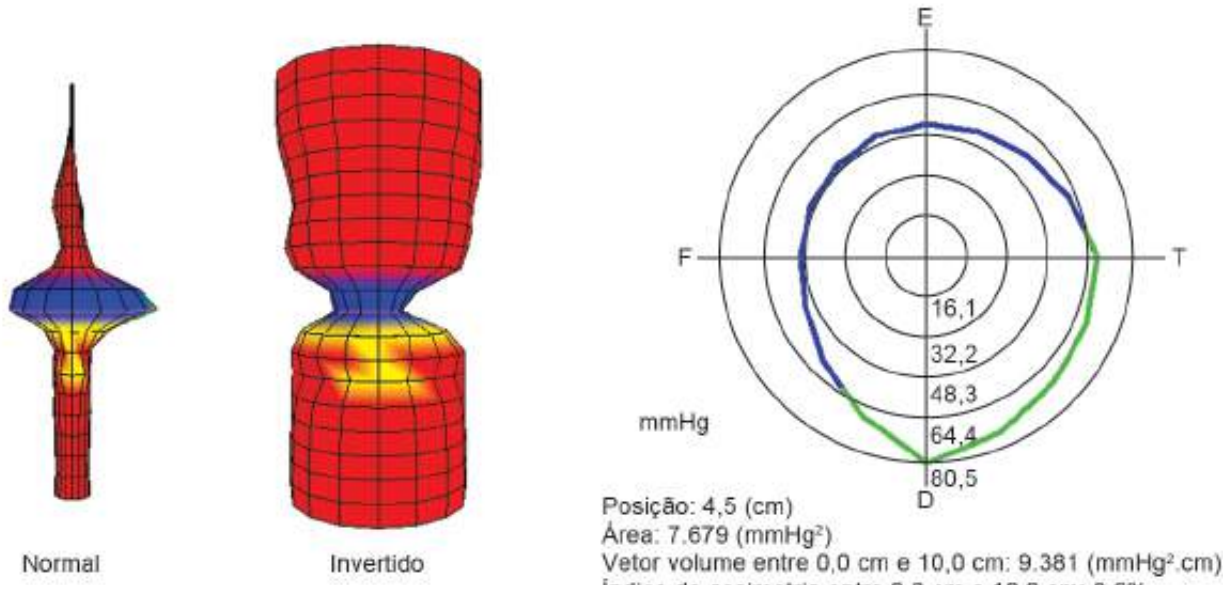

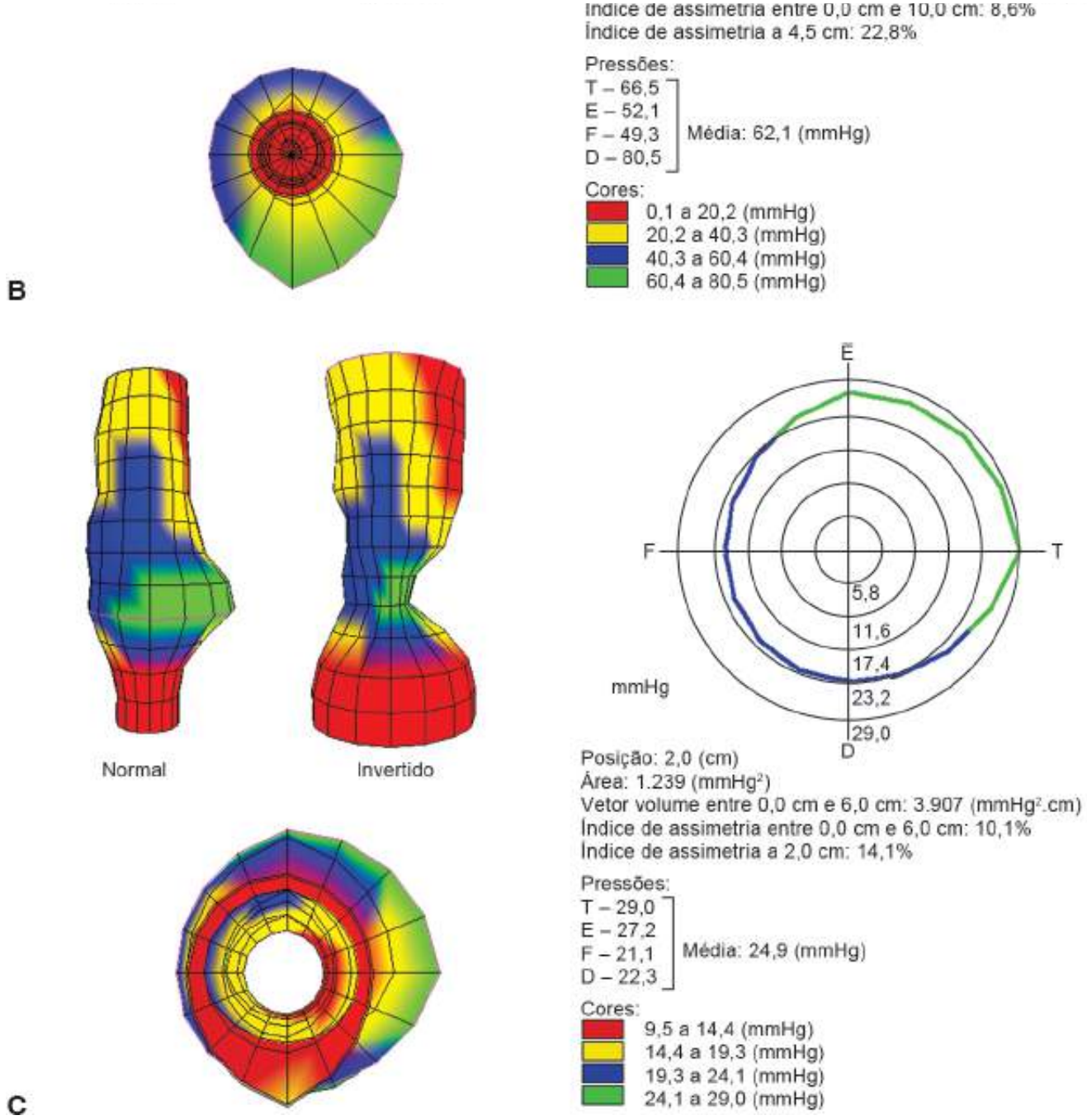

Figura 64.48 **A.** Representação gráfica do estudo do esfíncter inferior do esôfago pela ferramenta do vetor volume. Trata-se de um esfíncter de um indivíduo normal. Sua forma é regular e tem a semelhança da figura de um pião e, quando invertida, de uma ampulheta. **B.** Representação de um esfíncter inferior do esôfago de um indivíduo com megaesôfago chagásico. É válido observar que a área de pressão é maior, ou que o "estreitamento" da ampulheta é mais intenso. **C.** Esfíncter inferior esofágico de paciente com síndrome do refluxo esofágico. Nota-se a perda da forma representada pelo normal e da evidente hipotonia.

Capítulo 65

Esôfago

Anatomia e Fisiologia do Esôfago

Ricardo C. Barbuti

Introdução

O esôfago é um tubo basicamente muscular que conecta a hipofaringe, por meio das regiões cervical e torácica, à cárdia no estômago. Sua função é conduzir o alimento da cavidade oral ao estômago, e, ocasionalmente, o retorno do conteúdo do estômago em direção oposta.[1]

Embriologia

O intestino primitivo forma-se na 4ª semana gestacional. Seu endoderma dá origem à maior parte do epitélio das glândulas do trato digestivo. As camadas muscular, conjuntiva, além de outras estruturas da parede do trato gastrintestinal derivam do mesênquima esplâncnico que o envolve.[2–4]

O intestino primitivo é dividido em três segmentos: intestino anterior, médio e posterior. O esôfago desenvolve-se a partir do segmento anterior, imediatamente caudal à faringe primitiva. Ele alcança seu comprimento relativo final na 7ª semana. O epitélio de origem do endoderma prolifera e obstrui parcialmente ou totalmente seu lúmen, mas, por regra, sua recanalização acontece no final do período embrionário.

O músculo estriado, que constitui a camada muscular externa do terço proximal, origina-se do mesênquima dos arcos braquiais caudais. Já o músculo liso tem origem a partir do mesênquima esplâncnico circundante.[2–5]

Histologia

A mucosa do esôfago é composta por epitélio estratificado escamoso grosso não queratinizado. A lâmina própria apresenta tecido conectivo denso, elástico, com poucas células e glândulas mucosas. A muscular da mucosa é bastante espessa e constituída por fibras musculares lisas dispostas longitudinalmente (Figura 65.1).

A camada submucosa forma sulcos longitudinais quando contraí-da e contém as glândulas.

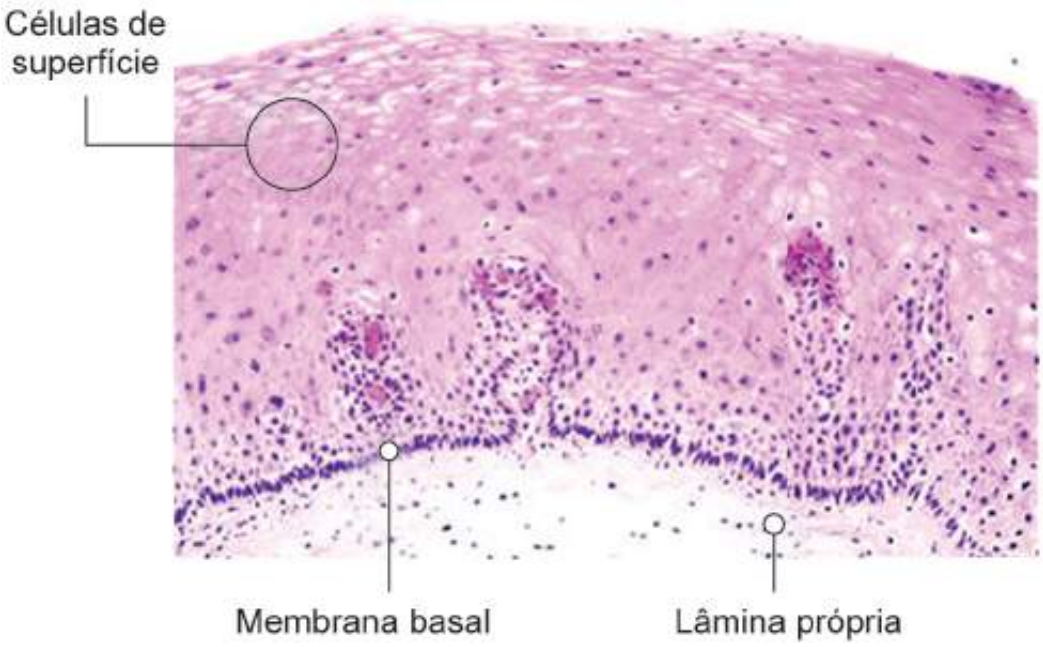

Figura 65.1 Histologia de um esôfago normal.

Anatomia

O esôfago tem basicamente duas camadas musculares que o envolvem. Uma mais externa muscular, formada por duas camadas espessas. No terço superior, ambas as camadas são de músculo estriado e estão sob controle voluntário. Nesta região, encontra-se o chamado esfíncter superior do esôfago, que funciona como parte integrante do esôfago e da faringe. Sua função esfinctérica é realizada pelo músculo cricofaríngeo, por porções adjacentes do esôfago cervical e pelo constritor faríngeo inferior. A inervação deste esfíncter ocorre pelo nervo faringoesofágico, ramo do vago.[6] Em humanos, a zona de máxima pressão intraluminal alcança cerca de 1 cm.[7] A proporção de fibras lisas ou estriadas é espécie-dependente. No homem, seu terço proximal, que corresponde a 5% de sua extensão, incluindo o esfíncter superior, é formado por musculatura estriada. O esôfago médio, o qual representa 30 a 40%, contém fibras estriadas e lisas. As últimas vão aumentando em proporção distalmente no órgão, sendo o terço distal, que representa 50 a 60%, constituído somente por fibras lisas.[8] Estas fibras agrupadas e dispostas de forma circular fazem uma função de esfíncter, o chamado esfíncter inferior do esôfago. Esta estrutura funcionalmente pode ser dividida em duas partes: uma interna, representada pelas fibras musculares esofágicas, e uma externa, composta pelas fibras do pilar direito do diafragma (Figura 65.2). A banda muscular circular que funciona fisiologicamente como esfíncter é contígua com a musculatura circular do corpo esofágico. Lieberman-Meffert *et al.*[9] mostraram de maneira detalhada a anatomia desta região, destacando um anel de espessura muscular máxima, que se angula obliqua e superiormente da pequena para a grande curvatura gástrica. Afastando-se deste anel, a espessura muscular diminui, sendo em direção ao esôfago ou ao estômago, onde se nota parte das fibras formando um verdadeiro gancho ao redor do esôfago e parte delas formando alças oblíquas para o estômago.[9]

A adventícia, apesar de não ser exatamente uma camada externa, é constituída por tecido conectivo mediastinal, que recobre o esôfago torácico e não é uma camada serosa.[2–5]

Anatomia funcional

O esôfago tem origem na borda inferior da cartilagem cricoide, ao nível da borda inferior da sexta vértebra cervical, terminando na cárdia, ao nível da junção esofagogástrica, ligeiramente à esquerda da linha média, ao nível de T_{10} ou T_{11}. Apresenta-se fixo basicamente em suas extremidades proximal e distal. Sua configuração, quando em repouso, é determinada pela própria relação anatômica e pelas pressões que sofre. Enquanto na região cervical ele é mais achatado, na porção torácica, apresenta-se mais arredondado.

O esôfago tem aproximadamente 25 cm de extensão, podendo variar com a idade, o sexo e o hábito alimentar do indivíduo. No adulto, o ponto de referência mais preciso é a distância entre os incisivos superiores e a junção faringoesofágica, que fica em torno de 15 cm. O diâmetro transverso e sagital apresenta aproximadamente 2,5 cm e 1,7 cm, respectivamente.

Durante seu trajeto, ele é dividido em: cervical; torácico superior, médio e inferior; e abdominal (Figura 65.3)

As constrições do esôfago podem ser divididas em:

- Maiores
  - Cricofaríngea ou faringoesofágica, produzida pela cartilagem cricoide e pelo músculo cricofaríngeo
  - Broncoaórtica, formada pelo arco aórtico ao nível de T_4 e brônquio fonte esquerdo ao nível de T_5
  - Do hiato diafragmático, formada pela cura diafragmática ao nível de $T_{9\text{-}10}$
- Menores
  - Do nível retroesternal, localizada entre as constrições faringoesofágica e aórtica
  - Cardíaca, formada pelo aumento do átrio direito, como na estenose mitral
  - Da aorta ateroesclerótica supradiafragmática, produzida devido a sua tortuosidade.

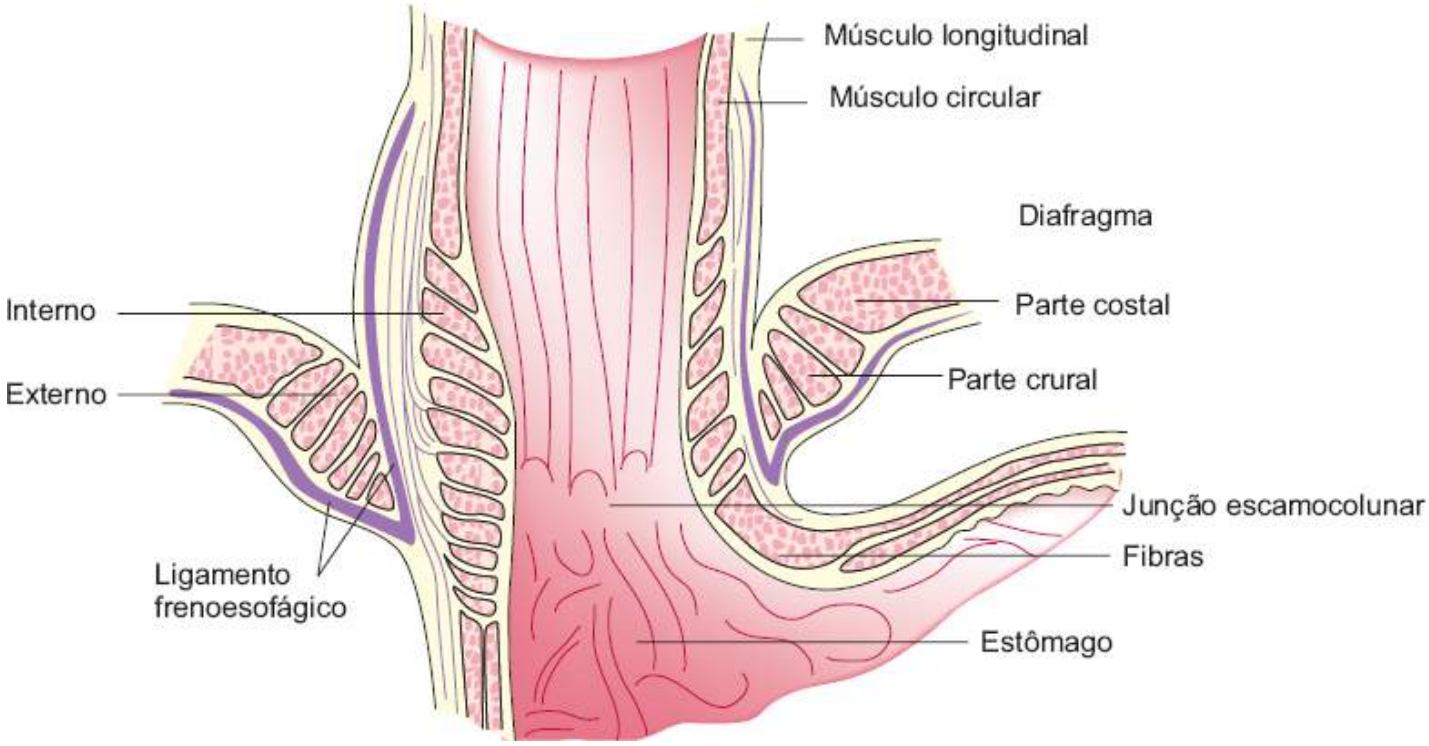

Figura 65.2 Esfíncter esofágico inferior.

Figura 65.3 Anatomia topográfica esofágica.

Apesar de ser uma estrutura mediana, o esôfago tem três suaves curvas. A primeira, na porção inferior cervical e superior do tórax, quando ele desvia aproximadamente 0,5 cm à esquerda da traqueia, retornando à linha média ao nível de T_5. Já em T_6, ele desvia novamente, desta vez à direita. Por fim, ao nível de $T_{9\text{-}10}$, desvia à esquerda para entrar no hiato diafragmático (Figura 65.3).[3,4]

Anatomia topográfica

Cervical

O esôfago cervical tem aproximadamente 5 a 6 cm de comprimento, estendendo-se de C_6 a T_1, da cartilagem cricoide e do músculo cricofaríngeo à articulação esternoclavicular. O tubérculo carotídeo de Chassaignae ao nível da apófise transversa de C_6 é um marco anatômico muito utilizado como referência. Anteriormente, o esôfago é coberto pela laringe e traqueia. Anterolateralmente, encontram-se de fora para dentro: bainha carotídea, artéria tireoidiana inferior e nervo laríngeo recorrente. Tanto a bainha carotídea quanto o lobo da tireoide são mais próximos à esquerda devido à curva que o esôfago apresenta na região cervical. À esquerda, há ainda o ducto torácico, que alcança seu ponto mais alto ao nível de C_7, cerca de 3 ou 4 cm acima da clavícula, quando este segue então uma direção descendente para terminar na junção das veias subclávia esquerda com a jugular interna. Já posteriormente, ele está relacionado com a fáscia alar, fáscia pré-vertebral, músculo longo do pescoço e as vértebras.

Tórax

Este segmento do esôfago estende-se de T_1 a T_{10}; tem início discretamente à esquerda da linha média, desvia à direita e novamente encontra-se à esquerda em sua porção terminal. Anteriormente, de cima para baixo, ele se relaciona com as seguintes estruturas: traqueia, arco aórtico, artéria pulmonar direita, brônquio fonte esquerdo, plexo esofágico abaixo da carina (bifurcação da traqueia), pericárdio e átrio esquerdo, tronco vagal anterior e hiato esofágico. Posteriormente, existem: coluna vertebral, músculo longíssimo cervical, artérias intercostais posteriores

direita, ducto torácico de T_4 a T_7, pleura visceral pulmonar direita, veia ázigos, veia hemiázigos, veia hemiázigos acessória e, algumas vezes, tronco vagal posterior. Lateralmente, à direita, estão: pleura mediastinal, veia ázigos, brônquio fonte direito, nervo vagal direito e plexo venoso esofágico. Este é chamado o lado venoso do esôfago. Já à esquerda, há: arco aórtico, artéria subclávia esquerda, nervo laríngeo recorrente esquerdo, nervo vagal esquerdo, ducto torácico de C_7 a T_4, pleura visceral pulmonar e aorta descendente. Este lado é conhecido como lado arterial.

Abdominal

Tem em torno de 0,5 e 2,5 cm de extensão. Anteriormente, está relacionado com a face posterior do lobo esquerdo do fígado, o nervo vago esquerdo e o plexo esofágico. Posteriormente, encontram-se os pilares diafragmáticos, a artéria frênica inferior esquerda e a aorta. Lateralmente, à direita, há o lobo caudado do fígado, e, à esquerda, o fundo do estômago. O segmento abdominal do esôfago é parcialmente recoberto pelo peritônio nas porções anterior e esquerda.[2–5]

Irrigação arterial

A história de má irrigação sanguínea do esôfago é mais uma desculpa para justificar complicações cirúrgicas pós-operatórias do que um fato em si. Apesar da divisão segmentar, o esôfago é irrigado por um grande número de artérias. O segmento cervical recebe irrigação das seguintes artérias: tireoidiana superior, tireoidiana inferior e um ramo da subclávia chamado de artéria de Luschka, normalmente existente. Já o segmento torácico acima da carina é suprido pela artéria de Luschka ou, na ausência desta, por ramos da artéria tireoidiana inferior. Já atrás do arco aórtico e da carina, artérias brônquicas dão origem a ramos esofagotraqueais ascendente e descendente. Abaixo do arco aórtico, uma a três artérias esofágicas nascem diretamente da aorta descendente. Os segmentos hiatal e abdominal esofágicos são irrigados pela artéria frênica inferior esquerda, artéria gástrica esquerda ou por ambas. Apesar de a irrigação do segmento torácico parecer pobre se comparado a outros órgãos do aparelho digestivo, este segmento apresenta atividade metabólica extremamente baixa (Figura 65.3).[2–5]

Drenagem venosa

A drenagem venosa dos terços superiores do esôfago é para veias sistêmicas; já o terço inferior, para o sistema porta. Contudo, não existe um limite preciso entre os dois sistemas de drenagem, e há um grande número de anastomoses tanto superficiais quanto da parede do órgão.

Os vasos da porção cervical e do terço superior do tórax originam-se da borda lateral bilateralmente no esôfago, próximo aos nervos laríngeo recorrente e projetam-se tanto lateralmente quanto medialmente, drenando para a veia tireoidiana inferior, plexo cervical e, em alguns casos, para veia vertebral ou cervical profunda anterior. No caso do terço médio, os vasos têm origem nas bordas laterais e seguem lateralmente à direita para a veia ázigos e à esquerda para a veia hemiázigos, ambas terminando na veia cava superior. Já o terço inferior do esôfago torácico drena para ramos da veia gástrica esquerda, e o segmento abdominal contém drenagem para a veia esplênica e frênica inferior esquerda. Em ambos os casos, a drenagem dá-se para o sistema portal.[2–5]

Drenagem linfática

O sistema esofágico forma plexos na mucosa (lâmina própria), submucosa, muscular da mucosa e adventícia. Os gânglios linfáticos estão distribuídos ao longo do órgão em grupos nomeados de acordo com a relação de órgãos adjacentes. Apesar de imprevisível, alguns aspectos gerais a respeito da drenagem linfática podem ser ditos. O segmento cervical tende a drenar para gânglios da jugular interna, supraclaviculares e traqueais superiores. A porção posterior do esôfago torácico drena para gânglios mediastinais posteriores, intercostais e paraesofágicos. Por outro lado, a porção anterior do esôfago drena para gânglios traqueais, hilares, subcarinais, paracárdicos e celíacos.[2–5]

Inervação

A inervação intrínseca ocorre na parede esofágica por meio de dois plexos nervosos. O mais profundo, localizado na camada submucosa, chama-se plexo de Meissner, e o outro, mais superficial, localizado no tecido conectivo entre as camadas muscular circular e longitudinal externa, é denominado plexo de Auerbach (Figura 65.4).

A inervação extrínseca recebe fibras de três origens: cerebroespinal, simpático e parassimpático (vagal).[2–5]

Fisiologia da faringe e esfíncter esofágico superior (EES)

A faringe recebe inervação farta. A inervação dos principais músculos existentes nela é a seguinte: miloioide, tensor do véu palatino e músculos digástricos anteriores (nervo trigêmeo); estiloioide e parte posterior do digástrico (nervo facial); estilofaríngeo (nervo glossofaríngeo); elevador do véu palatino, palatoioide, salpingofaríngeo, tiroaritenoide, aritenoide, constritores da faringe e cricofaríngeo (nervo vago); tireóideo, gênio-hióideo e língua (nervo hipoglosso).[10]

A pressão de repouso do EES é radialmente assimétrica, fazendo com que, anterior e posteriormente, as pressões sejam maiores do que lateralmente.[11–13] O EES contrai-se em sincronia com a inspiração, resposta que provavelmente serve para impedir a entrada de ar para o esôfago.[7,14,15] Por outro lado, o relaxamento do EES, o qual ocorre com a eructação, é acompanhado de fechamento da glote.[15] Quanto maior a quantidade de ar injetada no esôfago, maior é o tempo de relaxamento do EES.[16] Embora alguns estudos manométricos relatem um aumento da pressão do EES quando da existência de ácido no lúmen esofágico,[17,18] trabalhos mais recentes não confirmam esta observação.[19–21]

Deglutição e peristalse

A deglutição é um mecanismo complexo e integrado que envolve nervos aferentes e eferentes somáticos e viscerais. Uma deglutição eficiente não aparece antes das 35 semanas de gestação. Nos adultos, tal fenômeno ocorre mediante um controle voluntário, embora também aconteça de maneira involuntária. Um indivíduo normal deglute cerca de 600 vezes/dia (350 acordado, 200 vezes ao alimentar-se e 50 vezes enquanto dorme).[22] Fibras sensoriais do trigêmeo, glossofaríngeo e vago são cruciais para o início da deglutição, convergindo no sistema trigeminal espinal e no facículo sotitário antes de terminar no centro da deglutição. Existe um centro de deglutição em cada hemisfério cerebral capaz de, independentemente, controlar o ato de deglutir, embora sejam intensamente interconectados.[23] A deglutição pode ser dividida em três diferentes fases neuroanatômicas: oral, faríngea e esofágica.

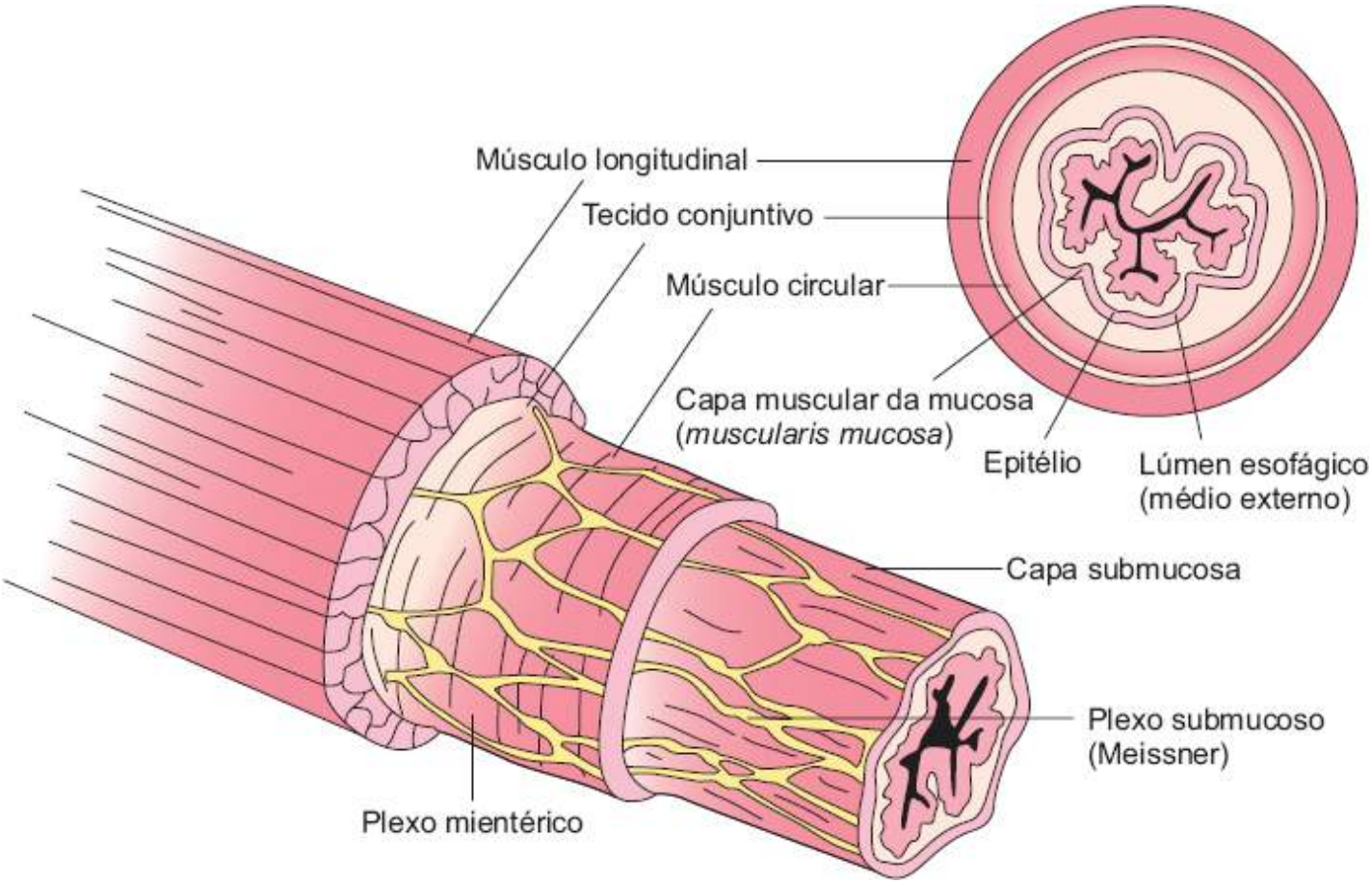

Figura 65.4 Estrutura básica do esôfago.

Deglutição oral

Esta fase inicia-se com a chegada do bolo alimentar na cavidade oral e pode ser dividida em uma fase preparatória e outra de transporte. A primeira delas envolve a manipulação do bolo e redução de suas partículas.[24] A musculatura facial, especialmente o orbicular oral e o bucinador, ajuda a manter o alimento na boca, colocando-o sob os dentes para que a mastigação seja executada.[24] A redução do tamanho das partículas é possível pela ação coordenada dos músculos pterigóideos medial e lateral, masseter e temporal.[24] A musculatura intrínseca da língua, inervada pelo nervo hipoglosso, também facilita a manipulação do bolo e a mastigação, movimentando o alimento lateralmente.[24] Informações sensoriais são dadas por células mecanorreceptoras concentradas na ponta da língua e ao longo do centro do palato. Tais células informam o posicionamento e o tamanho do bolo por meio de fibras sensoriais do trigêmeo.[24] Essas informações chegam ao sistema nervoso central, que desencadeia, pelo glossofaríngeo e facial, estímulo das glândulas salivares. A saliva produzida auxiliará a formação do bolo alimentar e sua digestão.[24] Após mastigação suficiente, a fase oral voluntária de transporte inicia-se, levando o bolo posteriormente, o que estimula mecanorreceptores localizados no palato duro, fazendo os movimentos linguais iniciarem-se.[24]

Deglutição faríngea

Esta fase tem como principais efetores a língua e os constritores faríngeos. A língua apresenta sua atividade modificada de acordo com o volume do bolo alimentar.[25]

Estudos eletromiográficos mostram que tanto o genioglosso quanto o miloioide são os primeiros a iniciar a fase faríngea.[26] Inicialmente, o esfíncter superior relaxa, a respiração é inibida e a glote fecha, enquanto a laringe vai para frente e para cima. Os músculos esofágicos relaxam, a respiração retorna e o esfíncter superior volta a contrair-se, separando o bolo alimentar da faringe e das vias respiratórias superiores. Este mecanismo complexo é controlado, a nível central, pelo centro da deglutição que, ao mesmo tempo, interage com o centro da respiração, possibilitando, assim, uma verdadeira apneia de aproximadamente 0,5 a 3,5 segundos, a qual segue cada deglutição.[27,28]

Deglutição esofágica

Esta inicia-se logo que o alimento passa pelo esfíncter superior do esôfago, que, pelo mecanismo contrátil, impulsiona o material deglutido até o estômago. As contrações esofágicas são divididas em primárias, secundárias e terciárias. Ondas primárias são de caráter peristáltico, iniciadas na faringe com a deglutição (Figura 65.5). As secundárias são aquelas desencadeadas pela distensão do lúmen esofágico, habitualmente o que ocorre quando de refluxo gastresofágico (RGE); têm um caráter protetor, clareando o esôfago de todo conteúdo gastroduodenal, que não foi limpo pelas ondas primárias. A não ser pelo seu desencadeamento (aferente), as ondas secundárias são bastante parecidas com as primárias. Contrações terciárias não têm caráter propulsivo, sendo sempre patológicas.[29,30]

O ato de deglutir provoca ondas contráteis que se iniciam no músculo constritor da laringe e seguem pela musculatura estriada até a cárdia. O tempo usual que o bolo alimentar leva para percorrer este percurso gira em torno de 8 a 12 segundos nos adultos, com uma velocidade de propagação de aproximadamente 2 cm/s.[27] O clareamento esofágico pode ser influenciado por alguns fatores, como saliva, gravidade, consistência do bolo (líquido ou sólido) e temperatura dos alimentos. Os alimentos frios e sólidos tendem a percorrer o esôfago mais lentamente que refeições quentes e líquidas.[27]

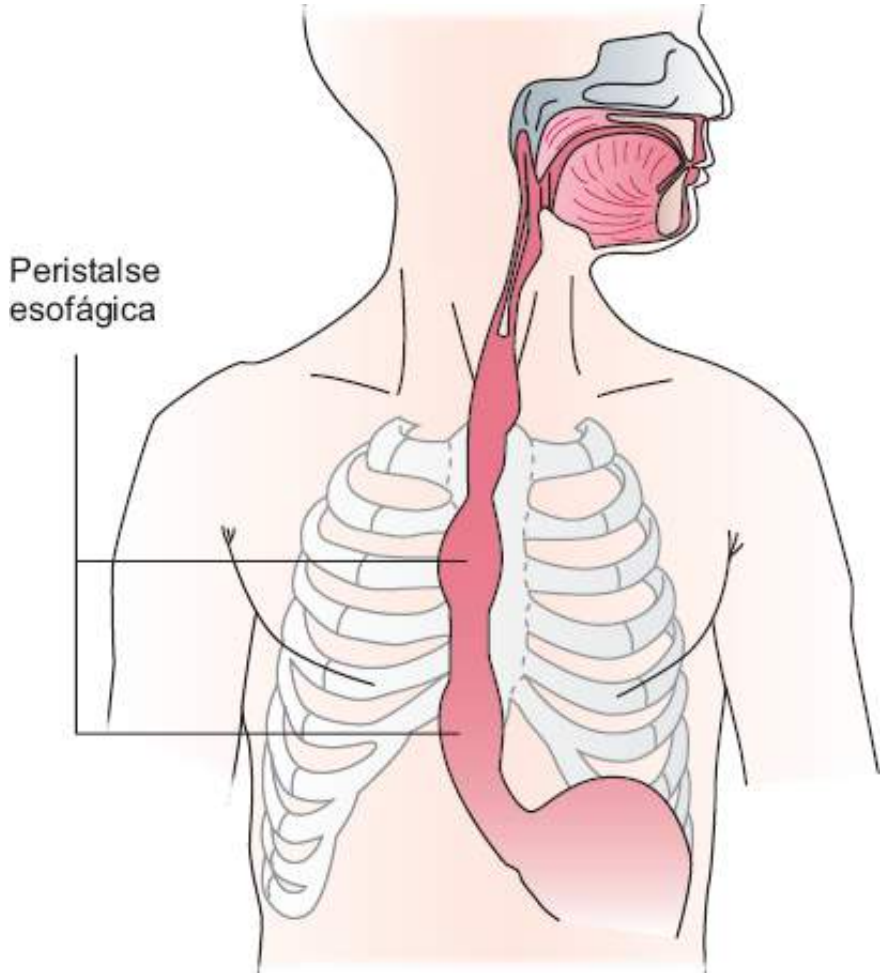

Figura 65.5 Peristalse esofágica; ondas primárias.

No período de repouso entre as deglutições, o esôfago permanece fechado em seus dois extremos. Tanto o esfíncter superior quanto o inferior relaxam quando o processo de deglutição é iniciado. Por outro lado, quando deglutimos várias vezes seguidas, por exemplo, no caso de ingerir um copo de água sem parar, o esfíncter superior relaxa e se contrai várias vezes. O inferior, contudo, relaxa no instante da chegada da primeira onda peristáltica e fecha-se somente após a última onda ter passado.[29]

Durante o dia, secundariamente a episódios de refluxo, as deglutições faríngeas aumentam sua frequência de três a quatro vezes, fato que não se repete durante o sono.[30]

O controle da peristalse esofágica é regulado por estímulos centrais e periféricos. Os primeiros, ao nível do trato solitário, produzem resposta rítmica e peristáltica. Os segundos fazem-no por meio de diferentes tipos de

receptores, como os mecânicos, químicos, térmicos e de osmolaridade.[31]

Função secretora esofágica

As glândulas esofágicas são pequenas, de distribuição errática e contêm somente células produtoras de muco. A função delas é lubrificar o bolo alimentar e facilitar sua deglutição. Outras substâncias em menor quantidade são também produzidas, a saber: bicarbonato de sódio, proteínas e glicoconjugados.[31,32]

O esôfago secreta pequena quantidade de bicarbonato que não parece ter efeito clínico de relevância.[33]

Esfíncter inferior do esôfago

O esfíncter inferior do esôfago (EIE) tem suma importância na proteção do esôfago frente ao refluxo do conteúdo gastroduodenal, funcionando como uma barreira anatômica e funcional entre o estômago e o esôfago. Consiste em um espessamento da camada muscular lisa circular da junção gastresofágica. É anatomicamente assimétrico, o que se reflete em sua fisiologia, como mostrado em estudos ultrassonográficos e farmacomanométricos.[34,35] O início das ondas peristálticas esofágicas é acompanhado por um decréscimo da pressão a nível do EIE, refletindo um relaxamento da musculatura lisa a este ponto, fazendo com que o material deglutido chegue ao estômago.[36] O tônus deste esfíncter é mantido, diferentemente do restante da musculatura lisa esofágica. Existe diferença de proteínas contráteis entre estes níveis, incluindo menor quantidade de calmodulina e caldesmina na região esfincteriana e diferente distribuição de isoformas alfa e gama da actina.[37] Outro fator que pode contribuir são os potenciais espiculados que, localizados no EIE, não ocorrem no corpo esofágico.[38]

O relaxamento do EIE acontece quando os mecanismos que levam à manutenção do tônus muscular nesta região são interrompidos. A deglutição e a distensão esofágica são os dois principais estímulos para que o EIE relaxe. Isso ocorre cerca de 2 segundos após a deglutição e tem duração de 6 a 10 segundos (Figura 65.6).[39] Este relaxamento é neurologicamente mediado, coordenado por aferentes vagais e espinais.[36] A parte eferente inicia-se no núcleo do trato solitário, onde os corpos celulares neuronais realizam sinapse com neurônios vagais eferentes, cujas células estão localizadas no núcleo motor dorsal do vago.[40] As fibras vagais eferentes, não somente terminam na proximidade do plexo mioentérico, mas também o fazem junto ao um tipo especial de células conhecidas como células intersticiais de Cajal (CIC), que, entre outras funções, são responsáveis por amplificar sinais neuronais.[41] Enquanto a acetilcolina medeia a maioria das neurotransmissões entre o vago e neurônios intrínsecos, parece que mais de um neurotransmissor realiza a comunicação entre os neurônios mioentéricos inibitórios, as CIC e a musculatura lisa. O neurotransmissor inibitório principal é o óxido nítrico (NO), essencial para o relaxamento do EIE.[36,42] Contudo, vários outros peptídios podem ter influência sobre o EIE, relaxando-o ou contraindo-o (Tabela 65.1).[43,44]

O mecanismo pelo qual o NO leva ao relaxamento do EIE, isoladamente em cada célula, não foi ainda elucidado totalmente. Várias vias têm sido caracterizadas em diversos modelos experimentais. Daniel *et al*.[45] puderam demonstrar que a inibição do relaxamento do EIE é mediada por canais de potássio e guanilciclase. Outros trabalhos sugerem a participação de canais de cloro.[46]

A participação das CIC na fisiologia esofágica tem sido motivo de debate.[47] A ocorrência delas dentro da camada muscular foi mostrada no EIE, no qual podem funcionar como verdadeiros marca-passos, geradores de fator hiperpolarização muscular (monóxido de carbono), sensores mecânicos e mediadores da neurotransmissão.[36]

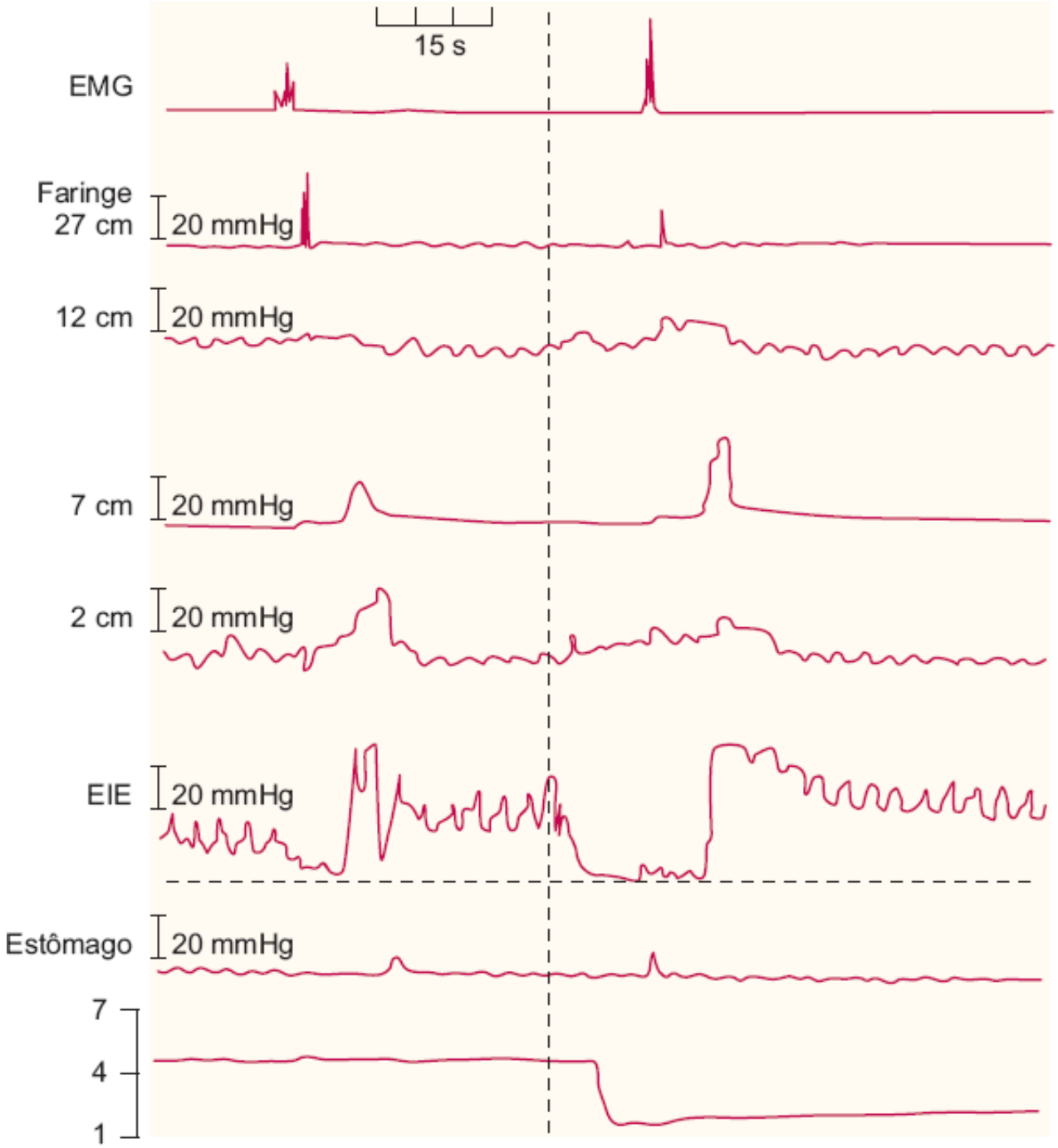

Figura 65.6 Relaxamento do EIE após deglutição.

Outro modificador do EIE é o complexo motor migratório (CMM), que pode levar ao aumento de pressão neste local.[48] O mesmo efeito pode ser observado quando do aumento da pressão intragástrica.[49]

Um complexo fenômeno que interfere sobre o EIE, descrito inicialmente como relaxamento inadequado do EIE, é o chamado relaxamento transitório do EIE.[50] Estes relaxamentos, embora já sabidamente importantes na fisiopatologia da doença do refluxo gastresofágico (DRGE), são o principal mecanismo envolvido na DRGE, se consideradas as esofagites mais leves. Mesmo observados em indivíduos saudáveis, na DRGE tendem a ser mais frequentes e mais prolongados e são caracterizados por queda de pressão na região esfincteriana sem relação com a deglutição (Figura 65.7).[50] A definição ótima deste relaxamento cita ainda: ausência de relaxamento faríngeo 4 segundos antes do relaxamento transitório e até 2 segundos após, queda da pressão do EIE de pelo menos 1 mmHg/s, tempo completo de relaxamento inferior a 10 segundos, nadir de pressão < 2 mmHg.[50,51] Outro fato de relevância envolvido é o relaxamento do esfíncter diafragmático, paralelamente ao EIE.[52] São vários os fatores associados ao relaxamento transitório do EIE. É o caso da distensão do fundo gástrico. Sabe-se que, para cada deglutição normal, aproximadamente 15 mℓ de ar entram no estômago, volumes gástricos de 750 a 1.000 mℓ causam 4 vezes mais relaxamentos.[53,54] Estímulos faríngeos também são capazes de relaxar o EIE.[55,56]

Em humanos e cães, o relaxamento do EIE induzido por distensão gasosa do estômago é quase totalmente suprimido quando em posição supina. Nos pacientes com doença do refluxo, os relaxamentos transitórios ocorrem

menos frequentemente quando o paciente encontra-se em posição supina ou decúbito lateral do que sentado.[57,58] A fundoplicatura e, eventualmente, o uso de bloqueadores H_2 podem reduzir a incidência de relaxamentos transitórios.[56,59,60]

Os relaxamentos transitórios são secundários a reflexo neural com vias aferentes e eferentes. A via eferente dominante é o nervo vago, sendo a aferente composta por fibras originárias de receptores de tensão gástricos do estômago proximal e cárdia. Normalmente, na DRGE, o relaxamento do EIE é acompanhado do relaxamento das fibras do pilar direito do diafragma.[43,56] Pandolfino coloca quatro fatores como essenciais para a ocorrência do refluxo gastresofágico:

Tabela 65.1 Peptídios e ações sobre o EIE.

Agente	Efeito	Músculo liso	Neural inibitório	Neural excitatório
Bombesina	Contração	X		X
Peptídio relacionado com o gene da calcitonina	Relaxamento	X	X	
Colecistocinina	Bifásico	X	X	
Dopamina	Relaxamento (D2) Contração (D1)	X		
Galanina	Contração	X		
Peptídio inibidor gástrico	Relaxamento	X		
Histamina	Contração (H1)	X		
Neurotensina	Contração	X		X
Óxido nítrico	Relaxamento	X		
Polipeptídio pancreático	Contração	X		X
PGE1, 2	Relaxamento	X		
PGF2	Contração	X		
Secretina	Relaxamento	X		
Somatostatina	Contração	?	?	?
Substância P	Contração	X		X
VIP	Relaxamento	X		

VIP = peptídio intestinal vasoativo.

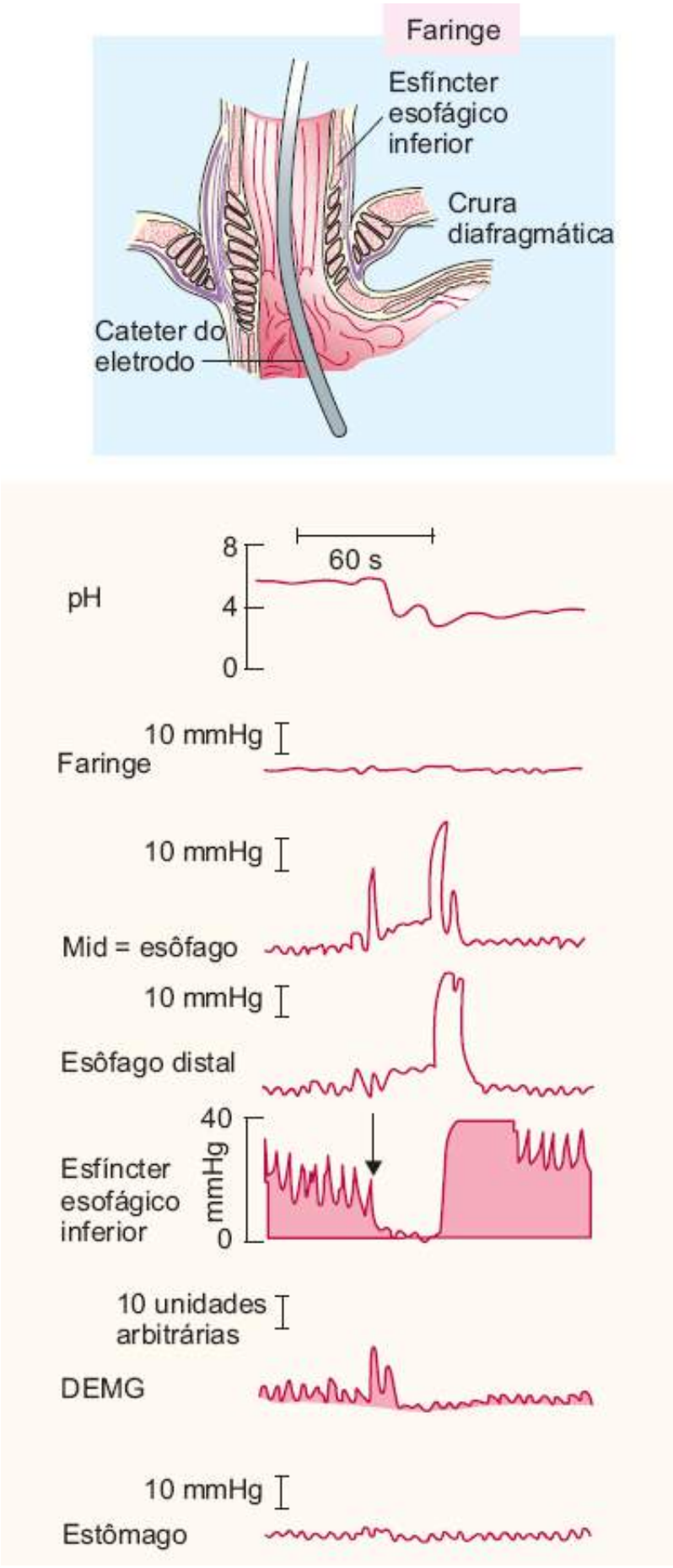

Figura 65.7 Relaxamento transitório do EIE.

- Relaxamento do EIE ou pressão do EIE diminuída
- Inibição da crura diafragmática
- Contração da musculatura longitudinal distal com encurtamento esofágico e migração proximal da TEG para dentro da cavidade torácica (pressão negativa)

- Gradiente de pressão positivo (cerca de 7 mmHg, pressão intragástrica > TEG).[61]

Doença do Refluxo Gastresofágico

Décio Chinzon, Claudio Lyoiti Hashimoto, Joffre Rezende Filho, Ary Nasi e Elisa Ryoka Baba

Conceito

Conceitua-se doença do refluxo gastresofágico (DRGE) como afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais, segundo o projeto Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, em 2011.[1]

Epidemiologia

Prevalência

A doença do refluxo gastresofágico é uma das afecções mais frequentes na prática médica, embora a estimativa correta seja difícil de quantificar precisamente, considerando que os marcadores da doença são os sintomas de azia e/ou pirose e que nem todos os pacientes com esofagite ou esôfago de Barrett apresentam esses sintomas. A despeito desta constatação, estima-se a prevalência da DRGE em inquéritos populacionais, cujos dados apontam que 10 a 20% da população ocidental apresentam pirose uma vez ao mês e menos de 5% da população oriental faça referência a esses sintomas.[2]

Em nosso país, um inquérito populacional nacional realizado pelo Instituto Datafolha em 22 capitais, com 14.000 indivíduos, revelou que 12% da população apresentam pirose semanalmente e 7,3% sofrem da DRGE.[3] Esses dados assemelham-se a outros estudos em populações ocidentais, nos quais o relato de pirose semanal variou de 10 a 20%.[3] A prevalência de pirose na população oscila conforme a região geográfica, sendo bem menor (< 5%) em países orientais.[2]

A predominância de *esofagite erosiva* e outras complicações da DRGE entre pacientes que apresentam sintomas típicos de refluxo gastresofágico (RGE) é cerca de 40%, variando de 10 a 60%.[2,4] Desse modo, uma parcela significativa de pacientes tem sintomas de RGE, sem lesões demonstráveis à endoscopia, caracterizando a *forma não erosiva da doença*. Este grupo engloba em torno de 40 a 60% dos pacientes com DRGE.[2,4]

A prevalência de *metaplasia colunar com células intestinalizadas no esôfago distal* (esôfago de Barrett) na população não é totalmente conhecida. Cameron *et al.* avaliaram a prevalência real do esôfago de Barrett com base em necropsias consecutivas e demonstraram 7 casos em 733 necropsias consecutivas (376 casos/100 mil habitantes).[5] A frequência foi, surpreendentemente, muito maior que a observada nos casos registrados clinicamente na população de Olmsted County, Minnesota (80 casos/100 mil habitantes).[5,6]

Inúmeros autores concordam que a incidência real do esôfago de Barrett na população em geral seja subestimada por várias constatações: existência da doença em indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos; avaliação estratificada e parcial dos indivíduos sintomáticos pelo exame endoscópico, além do grande número de casos de esôfago de Barrett com adenocarcinoma detectados somente quando o tumor apresenta sintomas.[6,7] Acredita-se, portanto, que apenas aproximadamente 20% do total de casos de esôfago de Barrett sejam diagnosticados.[6,8] Em nosso meio, a incidência e a prevalência dessa enfermidade não são conhecidas.

Estima-se que 20% da população norte-americana apresentem sintomas de DRGE[9] e que 3 a 5% dos pacientes com sintomas de doença do refluxo gastresofágico, com pelo menos um episódio de refluxo por semana, sejam portadores de esôfago de Barrett longo e 10 a 15% de esôfago de Barrett curto.[4] Mantidas as proporções, é possível que 1 em cada 100 adultos tenha esôfago de Barrett nos EUA.[10,11]

Fatores de risco

Reconhecem-se fatores de risco populacionais para desenvolvimento da DRGE: *idade*, *sexo*, *gestação*, *obesidade*, *fatores genéticos* e *hérnia hiatal*.

A DRGE ocorre em todas as faixas etárias; entretanto, a prevalência desta condição clínica, bem como de suas complicações (p. ex., estenoses e úlceras), é maior entre indivíduos idosos.[4,12] Alguns estudos sugerem que a evolução da doença do refluxo seja diferente entre homens e mulheres. A esofagite de refluxo seria mais predominante em homens (3:1).[4,12] Já entre as mulheres, durante a gravidez, a prevalência de pirose alcança 40 a 80% das pacientes.[4,12] Indivíduos obesos apresentam maior frequência de sintomas relacionados com o refluxo, havendo correlação entre o peso e a intensidade de refluxo.[2,12–14] A participação de fatores genéticos que condicionem a ocorrência de doença do refluxo ainda não é conhecida, muito embora sintomas de refluxo sejam mais frequentes entre familiares de pacientes do que em controles.[15]

A ocorrência de hérnia hiatal relaciona-se com as formas mais graves de esofagite de refluxo. Nos pacientes com esofagite, há associação entre a intensidade desta afecção e o tamanho da hérnia hiatal.[2,12–14]

Fisiopatologia

A DRGE ocorre como consequência da exposição da mucosa esofágica ou supraesofágica a conteúdo intragástrico, contendo agentes agressores, como *ácido*, *pepsina*, *sais biliares* e *enzimas pancreáticas*.[12–14] A magnitude da exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico depende da frequência dos episódios de refluxo gastresofágico, do volume e da agressividade do conteúdo refluído, do tempo de contato do ácido com a mucosa esofágica e da resistência tecidual a esse conteúdo agressivo,[12–14] conforme pode ser visto na Tabela 65.2.

Tabela 65.2 Fatores patogênicos na doença do refluxo gastresofágico.

Fatores de proteção esofágica	Fatores agressivos
Resistência tecidual ao conteúdo refluído	Episódios de refluxo gastresofágico
• Barreira pré-epitelial	• Frequência
• Barreira epitelial	• Volume e extensão do refluxo
• Barreira pós-epitelial	• Agressividade do conteúdo refluído
Capacidade de depuração esofágica	• Ácido
	• Pepsina
	• Hiperosmolaridade

Em condições normais, existe exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico, com episódios de refluxo de curta duração e rápida depuração, geralmente no período pós-prandial, denominado de refluxo fisiológico.[12–14]

O refluxo gastresofágico torna-se *patológico* quando a resistência do epitélio ao conteúdo refluído é superada. Vários fatores contribuem para tornar o refluxo patológico: número excessivo de episódios de refluxo, depuração esofágica prolongada ou deficiente, menor resistência da mucosa ao conteúdo refluído, ou pela interação do refluxo ácido com cofatores dietéticos, comportamentais e emocionais.[12–14]

Desse modo, verifica-se que a DRGE é uma condição clínica multifatorial, na qual vários fatores contribuem em sua patogênese. Ademais, a ocorrência de sintomas intermitentes em alguns pacientes com DRGE sugere que haja um balanço constante entre fatores agressivos e defensivos da mucosa eventualmente passíveis de alterações.[12–14]

Mecanismos de lesão do refluxo

A condição básica para o surgimento da DRGE é, portanto, a ocorrência de episódios de refluxo gastresofágico. Estes eventos são limitados pela *junção esofagogástrica*, com características morfofuncionais adequadas a um mecanismo valvular, que atua como *barreira antirrefluxo*.[12–14]

Os vários componentes anatomofuncionais da junção esofagogástrica são: *esfíncter esofágico inferior* (EEI), que corresponde a um segmento de musculatura lisa de 3 a 4 cm tonicamente contraído; *compressão extrínseca sobre o EEI* exercida pelo *pilar direito da crura diafragmática*; *porção intra-abdominal do esôfago*; *ligamento frenoesofágico* e função de *válvula exercida pelo ângulo agudo de His* entre o esôfago distal e o estômago proximal. A competência da junção esofagogástrica como barreira antirrefluxo está relacionada com o somatório de seus componentes, que mantém uma zona de pressão elevada na maior parte do tempo, conforme observado a seguir:[12–14]

- Esfíncter esofágico inferior (EEI)
- Pilar diafragmático
- Segmento intra-abdominal do esôfago
- Ângulo agudo da junção esofagogástrica – ângulo de His
- Ligamento frenoesofágico.

Alterações nos componentes da junção esofagogástrica acarretam incompetência em sua função de barreira, e, quanto maior seu desarranjo, menor a capacidade de evitar os episódios de refluxo e, consequentemente, maior exposição da mucosa esofágica ao conteúdo intragástrico.[12–14]

Os principais mecanismos que possibilitam os episódios de refluxo gastresofágico são fenômenos relacionados com o comportamento do esfíncter esofágico inferior, tais como: relaxamentos transitórios do EE; hipotensão do EEI e aumento abrupto da pressão intra-abdominal, suplantando a pressão esfincteriana.[12–14]

Os *relaxamentos transitórios do EEI* ocorrem independentemente da deglutição, são acompanhadas de inibição do diafragma crural e têm duração superior (> 10 s) em comparação aos relaxamentos do EEI relacionados com a deglutição. Representam o principal mecanismo de ocorrência de refluxo em pacientes com doença do refluxo gastresofágico leve, notadamente, em indivíduos com pressão basal do EEI normal.[7,13,14] Os pacientes com DRGE, aparentemente, não apresentam número maior de episódios de *relaxamentos transitórios* que os controles, entretanto, constatou-se a existência de refluxo ácido associado em maior proporção dos *relaxamentos transitórios*.[12–14,16]

A pressão basal do EEI em condições normais varia de 10 a 30 mmHg acima da pressão intragástrica. Esta pressão não é constante e apresenta oscilações relacionadas com vários fatores, como as fases do complexo motor interdigestivo, o período pós-prandial e o sono. A pressão basal do EEI pode sofrer influência de outros fatores, como distensão gástrica, peptídios, alimentos (p. ex., gordura, chocolate, café, álcool), hormônios e medicamentos. A maioria dos pacientes com DRGE tem pressão basal do EEI dentro de valores normais, o que reforça a importância dos *relaxamentos transitórios* como mecanismo de refluxo. Nos casos em que existe hipotensão esfincteriana, é frequente ocorrer refluxo durante episódios de aumento de pressão intra-abdominal e, também, refluxo livre (aquele no qual acontece sem variação de pressão intragástrica ou do EEI). Estes episódios de refluxo livre geralmente ocorrem quando a pressão basal do EEI situa-se até 4 mmHg acima da pressão intragástrica.[12–14]

O diafragma crural desempenha importante papel no mecanismo esfincteriano da junção esofagogástrica, sendo considerado como a porção externa desse esfíncter. A contração da crura diafragmática contribui para a manutenção da zona de alta pressão na junção esofagogástrica, sobretudo na inspiração e durante aumento de pressão intra-abdominal. Ao longo do relaxamento esfincteriano, há inibição seletiva da contração muscular da crura diafragmática.[12–14]

A *hérnia hiatal* pode acarretar diversas alterações na junção esofagogástrica que influenciam a atuação desta como barreira antirrefluxo, entre elas, dissociação entre o diafragma crural e o esfíncter esofágico inferior e alteração na extensão e pressão basal do EEI, possivelmente por afetar fibras musculares que compõem a sua porção inferior. Demonstrou-se que pacientes com *hérnia hiatal* apresentam maior suscetibilidade a refluxo induzido por manobras de esforço (aumento de pressão intra-abdominal), maior frequência de *relaxamentos transitórios do EEI* induzidos por distensão gástrica e refluxo durante as deglutições, conforme pode ser visto a seguir:[12–14]

- Dissociação entre o esfíncter esofágico inferior (EEI) e o pilar do diafragma
- Diminuição da extensão e da pressão basal do EEI
- Maior frequência de relaxamentos transitórios do EEI durante distensão gástrica

- Diminuição da capacidade de depuração esofágica
- Ocorrência de “re-refluxo”
- Aumento da área transversal da junção esofagogástrica.

Mecanismos de defesa | Depuração esofágica

Quando ocorre contato da mucosa esofágica ou supraesofágica com o conteúdo intragástrico refluído, o efeito deletério sobre a mucosa depende da magnitude desse contato: quanto maior o contato, mais grave a lesão. Por essa razão, enfatiza-se a importância dos mecanismos de depuração esofágica na patogênese da DRGE.[12–14]

A remoção do conteúdo refluído e sua neutralização dependem basicamente de dois fatores: *peristalse esofágica* e *ingestão de secreção salivar*. Além destes, a ação da gravidade pode atuar como fator auxiliar no esvaziamento esofágico.[12–14]

A peristalse esofágica promove o esvaziamento esofágico da maior parte do conteúdo refluído. Pacientes com doença do refluxo podem apresentar disfunções peristálticas caracterizadas em estudos manométricos, por falhas de condução peristáltica e contrações débeis (< 30 mmHg) que se associam a distúrbios de esvaziamento, com prolongamento do tempo de depuração esofágica. Denomina-se tempo de depuração esofágica o período necessário para elevar o pH intraesofágico acima de quatro, após um episódio de refluxo. Essas alterações peristálticas são mais frequentes nos casos com esofagites mais graves e naqueles em que há esclerose sistêmica progressiva.[12–14]

A hérnia hiatal, sobretudo as não redutíveis, também pode afetar a capacidade de depuração esofágica. Nesses casos, ocorre dificuldade de remoção do material refluído, por haver fluxo retrógrado a partir da hérnia, durante as deglutições. Além disso, quando o conteúdo ácido fica coletado na hérnia hiatal, sua neutralização é menos eficiente e propicia maior tempo de contato com maior potencial de lesão mucosa. Este fenômeno tem sido descrito como “re-refluxo”.[12–14]

A neutralização de ácido pela secreção salivar representa a etapa final da depuração esofágica de refluxo ácido. Os episódios de refluxo, que ocorrem durante o sono, têm maior duração, pois é menor a ingestão de saliva. Pacientes com xerostomia também apresentam alteração de sua capacidade de depuração ácida. Além disso, o tabagismo parece influenciar o refluxo devido à diminuição no volume de saliva, o que ocasiona aumento no tempo de depuração esofágica.[12–14]

Mecanismos de resistência tecidual e mediadores de lesão

A mucosa esofágica contém mecanismos intra e extracelulares que participam da manutenção da sua integridade, procurando evitar a acidificação celular. A resistência tecidual à agressão pode ser didaticamente classificada em três etapas: barreira pré-epitelial, epitelial propriamente dita e pós epitelial.[12–14]

A barreira pré-epitelial é formada por uma camada de muco, bicarbonato e água. O primeiro ponto de contato com o conteúdo gástrico refluído ocorre nesta fase, em que há neutralização do ácido pelo bicarbonato. Este é produzido nas porções distais e proximais do esôfago por glândulas da camada submucosa. O muco atua tanto como lubrificante quanto como protetor, pois, embora pouco efetivo em bloquear a passagem do íon H^+, impede a passagem de moléculas maiores, como a pepsina. A barreira pré-epitelial esofágica é muito menos efetiva que a barreira gástrica ou duodenal, e, dessa maneira, a maior parte da resistência tecidual se dá na camada epitelial propriamente dita.[7,12–14]

A camada epitelial esofágica contém mecanismos de defesa estruturais e fisiológicos. A barreira anatômica, composta pelas membranas celulares, junções intercelulares e matriz glicoproteica intercelular, constitui uma barreira mecânica, que limita a difusão do ácido e da pepsina. A defesa fisiológica é representada pelo tamponamento intracelular e intercelular por HCO_3, bem como por mecanismos de transporte iônico, por meio da troca do íon H^+ intracelular pelo sódio, nas membranas basolaterais.[7,12–14]

A resistência pós-epitelial depende fundamentalmente do fluxo sanguíneo que carrega nutrientes e elementos de defesa, como prostaglandinas, além de prover HCO_3, que atua em conjunto com os outros elementos já citados. A capacidade de replicação tecidual, com aumento de replicação celular induzida por lesão, é outro mecanismo adicional de defesa da mucosa esofágica.[7,12–14]

É provável que pacientes portadores da doença do refluxo gastresofágico, mesmo na forma não erosiva,

apresentem alterações primárias da resistência tecidual. Estudos com microscopia eletrônica têm demonstrado que pacientes portadores de pirose persistente apresentam dilatação de espaços intercelulares em comparação aos controles. Este aumento de espaço intercelular poderia propiciar maior difusão de ácido.[7,12–14]

A excessiva acidificação do lúmen esofágico provoca, inicialmente, alterações das junções intercelulares. Quando a capacidade de tamponamento intercelular é vencida, ocorre maior difusão do ácido para o intracelular, por meio das membranas basolaterais, com consequente acidificação do citosol. A acidificação do citosol representa o fenômeno mais relevante que leva à lesão tecidual na doença do refluxo gastresofágico.[7,12–14]

O ácido gástrico não representa o único mediador de lesão tecidual. O material refluído gástrico contém vários elementos que contribuem como mediadores de lesão da mucosa esofágica, como: *pepsina*, *sais biliares*, *tripsina*, *lisolecitina*, além de conteúdo hiperosmolar relacionado com a ingestão de alimentos. Dentre esses, a pepsina parece ter função fundamental na agressão. É possível que a ação proteolítica da pepsina sobre as junções intercelulares facilite a difusão do íon H^+ no espaço intercelular.[7,12–14]

Manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas

Sabe-se que o refluxo gastresofágico (RGE) é comum entre pacientes com asma, assim como a frequência de sintomas respiratórios, incluindo aqueles associados à asma, está aumentada em pacientes com refluxo GE. Vários estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de RGE entre os pacientes com asma varia de 30 a 90%.[1,17] Três mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a broncoconstrição em pacientes asmáticos causada pelo refluxo de conteúdo ácido e não ácido no esôfago: aumento do tônus vagal, da reatividade brônquica e da microaspiração do conteúdo gástrico para as vias respiratórias superiores.[18–20]

Os pacientes portadores de asma deveriam ser questionados sobre os sintomas esofágicos e extraesofágicos de RGE. A ocorrência de sintomas de asma durante um episódio de RGE, o uso de inalador associado aos sintomas de RGE ou sintomas de asma após a ingestão de certos alimentos (p. ex., gordura, chocolate, menta, cafeína, álcool) são indicativos da relação do RGE com a asma. É importante observar que as manifestações de regurgitação e os sintomas noturnos de asma foram preditivos para melhora desta com tratamento para o RGE.[19,20]

Hipersensibilidade do esôfago

Constata-se, na prática, que uma quantidade expressiva de pacientes tem sintomas típicos de refluxo, mas não apresenta alterações endoscópicas nem refluxo patológico documentado nos estudos de pHmetria de 24 h. Alguns autores denominam esses pacientes de hipersensíveis.[12–14,21] Este fato foi relatado por Trimble *et al*. em um estudo comparando 70 pacientes com sintomas típicos de DRGE com pHmetria a 58 pacientes sintomáticos, mas com pHmetria alterada.[22] Durante o seguimento de 4,4 a 6,5 anos, uma proporção similar de pacientes continuou a ter sintomas em ambos os grupos (87 *versus* 79%, respectivamente). Além disso, cerca de 60% dos pacientes de ambos os grupos necessitaram tomar regularmente os medicamentos para DRGE.[22]

A causa da azia em pessoas com exposição ácida esofágica normal não é completamente entendida, mas pode estar relacionada com a sensibilidade esofágica aumentada (também conhecida como hiperalgesia visceral). Essa hipótese foi analisada por Rodriguez-Stanley em um estudo que avaliou 152 pacientes portadores de azia crônica. Todos eles foram submetidos a endoscopia, manometria esofágica, pHmetria de 24 h, teste de distensão com balão intraesofágico e teste de Bernstein (infusão de solução a 0,1 N de HCl ou salina no esôfago).[21] Exposição ácida esofágica normal foi observada em 43% dos pacientes. Destes, 64% tiveram pressão do EEI normal e 79% mostraram endoscopia normal. Entretanto, 89% apresentaram o teste de Bernstein positivo e 52% manifestaram menor limiar de dor para o teste com distensão do balão esofágico em comparação aos voluntários saudáveis.[21]

Estes resultados sugerem que a azia pode ocorrer devido à hipersensibilidade do esôfago quando exposto a quantidades normais de ácido ou mesmo a outros estímulos com distensão gasosa. Este se assemelha à hiperalgesia visceral descrita em outras enfermidades, como, por exemplo, a dor torácica não cardíaca, dispepsia funcional e síndrome do intestino irritável.

Quadro clínico e diagnóstico

O primeiro passo para o diagnóstico da DRGE é o conhecimento do conceito e das várias formas de

apresentação clínica. Destaca-se a participação de outros agentes agressivos à mucosa esofágica, além dos existentes na secreção gástrica. Nota-se também a possibilidade de o refluxo afetar órgãos adjacentes ao esôfago, assim como os sintomas e/ou sinais esofágicos ou extraesofágicos serem provocados pelo refluxo. É importante lembrar, ainda, que o refluxo gastresofágico (RGE) pode ou não determinar lesões teciduais.[1,4,21]

As manifestações clínicas *típicas* da DRGE são *pirose* e *regurgitação*.[1,19] A pirose ocorre, em geral, após a alimentação, especialmente se a refeição for copiosa, rica em gordura, condimentada e ácida (cítricos), sendo caracterizada como a sensação de queimação retrosternal que se irradia do manúbrio do esterno à base do pescoço, podendo alcançar a garganta. A regurgitação ácida significa o retorno de conteúdo ácido ou alimentos para a cavidade oral. Situações que elevam a pressão intra-abdominal podem também exacerbar o sintoma, e, por outro lado, a ingestão de antiácidos ou até mesmo água é capaz de aliviá-lo. A duração e a frequência dos sintomas devem ser pesquisadas. É consenso que pacientes portadores de sintomas com frequência mínima de 2 vezes/semana e história de 4 a 8 semanas devem ser considerados como possíveis portadores da DRGE.[1,4,19]

Apesar de esses sintomas sugerirem a afecção, vale salientar que outras doenças podem cursar com uma dessas manifestações clínicas. Contudo, quando os dois sintomas estão associados em uma população com prevalência de DRGE de 12 a 25%, sem sinais de alarme, a chance de o paciente ser portador da DRGE é superior a 40%, e, nessa situação, a endoscopia não altera a evolução clínica.[1]

A intensidade e a frequência dos sintomas da DRGE são fracos preditores da existência ou gravidade da esofagite,[19] mas a duração da doença está associada ao aumento do risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett.[5,6]

Na abordagem inicial do paciente, é fundamental considerar a *idade* e a ocorrência ou não de manifestações de alarme. A investigação diagnóstica imediata por meio do exame endoscópico é particularmente importante nos pacientes com idade superior a 40 anos, bem como nos que apresentam *manifestações de alarme* (p. ex., disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva, emagrecimento). História familiar de câncer, náuseas e vômitos, sintomas de grande intensidade ou de ocorrência noturna também devem ser considerados.[1,12,14]

Mais recentemente, reconheceu-se que outras manifestações clínicas (chamadas de *atípicas* e de *extraesofágicas*) podem ser decorrentes do refluxo gastresofágico (Tabela 65.3). Considera-se que a *dor torácica não coronariana*, a sensação de *globo faríngeo* (manifestações atípicas) e as manifestações extraesofágicas respiratórias, orais e otorrinolaringológicas possam também ser decorrentes do RGE.[1,19] Além disso, é importante considerar as seguintes enfermidades no diagnóstico diferencial da DRGE: esofagite infecciosa, esofagite por pílula, esofagite eosinofílica, doença ulcerosa péptica, dispepsia, doença das vias biliares, coronariopatia e distúrbios motores do esôfago.[19]

Nasi *et al*., em um estudo prospectivo que avaliou 200 pacientes consecutivos submetidos a exame de pHmetria esofágica prolongada, obtiveram os seguintes dados: 105 (52,5%) apresentavam manifestações típicas como sintomas predominantes; 48 (24%), tinham manifestações extraesofágicas; e 47 (23,5%), manifestações atípicas. Nesta série, cerca de 50% dos pacientes tinham sintomatologia predominante atípica ou extraesofágica.[20]

Convém lembrar que a ausência de sintomatologia típica não descarta a hipótese de DRGE. Segundo Nasi *et al*., entre os pacientes que tiveram refluxo patológico confirmado por pHmetria: 50% dos pacientes com dor torácica não coronariana; 50% dos pacientes com manifestações otorrinolaringológicas; 25% dos portadores de manifestações respiratórias e 23% dos portadores de sensação de *globo* não apresentavam queixas típicas de refluxo.[20]

Tabela 65.3 Manifestações atípicas da doença do refluxo gastresofágico.

Órgão-alvo	Manifestação clínica
Esôfago	Dor torácica retrosternal sem evidência de enfermidade coronariana (dor torácica não coronariana), globo histérico (faríngeo)
Pulmão	Asma, tosse crônica, fibrose pulmonar idiopática, apneia do sono, hemoptise, bronquite, bronquiectasias, pneumonias de repetição
Otorrinolaringológico	Otite média; sinusite crônica; gotejamento nasal posterior;

	laringoespasmo; estenoses de laringe; glótica e de traqueia; granulomas e pólipos de laringe; laringite posterior crônica; úlceras de laringe e de aritenoide; hiperqueratose de laringe; faringite; rouquidão; pigarro; neoplasia de laringe; otalgia
Cavidade oral	Desgaste no esmalte dentário, halitose, aftas, alterações gengivais

A melhor estratégia diagnóstica a ser utilizada na avaliação da DRGE dependerá do tipo de manifestação predominante que o paciente exibir. Será apresentada, a seguir, a recomendação de investigação diagnóstica de acordo com a manifestação clínica predominante.

Sintomatologia típica

Se os sintomas predominantes forem típicos, o *exame endoscópico* é o método de escolha para o diagnóstico das lesões causadas pelo refluxo gastresofágico. Este possibilita avaliar a gravidade da esofagite e realizar biopsias onde e quando necessário, além da facilidade de sua execução e disponibilidade na maioria dos centros médicos em nosso meio.[1]

São consideradas consequências do refluxo gastresofágico as seguintes lesões: erosões, úlceras, estenose péptica e esôfago de Barrett. Se for diagnosticada erosão esofágica, será confirmada, portanto, a forma com esofagite da DRGE (Figura 65.8). A ausência de erosão esofágica, entretanto, não descarta a hipótese de DRGE, pois aproximadamente 40 a 60% dos portadores desta afecção não apresentam alterações endoscópicas.[1,19] Nesses casos, o monitoramento prolongado do refluxo, por pHmetria ou impedâncio-pHmetria esofágicas prolongadas, está indicado para identificar os pacientes que, apesar de terem RGE patológico, não apresentam esofagite.[19] A pHmetria, cujo exame avalia apenas o refluxo ácido, é útil nos pacientes com predomínio de queixas típicas que não estejam na vigência de antissecretores. A impedâncio-pHmetria, que avalia também os refluxos não ácidos, é especialmente útil na avaliação dos pacientes com sintomas persistentes, apesar do tratamento clínico (DRGE refratária), e nos estudos das manifestações atípicas e extraesofágicas da doença. No estudo da DRGE refratária, o teste de impedâncio-pHmetria deve ser realizado na vigência do antissecretor em uso. Se o monitoramento prolongado do refluxo não estiver disponível, é lícito realizar teste terapêutico com inibidor de bomba de prótons (IBP) em dose dobrada e considerar, nos casos com boa resposta, a hipótese de a DRGE ser a causa dos sintomas.[1]

A endoscopia digestiva alta com biopsia esofágica está indicada no caso de pacientes com permanência de sintomas a despeito do tratamento à base de IBP, pois a identificação de sinais histológicos (p. ex., dilatação do espaço intercelular, espessamento da lâmina basal etc.) atribui razão de verossimilhança positiva e negativa que eleva em seis vezes a probabilidade do diagnóstico de DRGE, possibilitando definir quanto à manutenção ou não do tratamento clínico.[1,19]

O estudo manométrico do esôfago não é útil para o diagnóstico em si da DRGE, mas fornece, todavia, bom parâmetro preditivo de evolução da doença. Quando o estudo manométrico indica defeito esfincteriano importante, como hipotonia acentuada e/ou ausência de segmento intra-abdominal do esôfago, implicará que o paciente terá alta probabilidade de necessitar do uso continuado de medicações para manter-se assintomático. A obtenção desse tipo de informação poderá ser útil ao clínico e ao paciente na decisão sobre a modalidade terapêutica a ser utilizada.[1]

O estudo manométrico do esôfago é importante na indicação do tratamento cirúrgico da DRGE. Apesar de controversa indicação de adaptar o tipo de fundoplicatura em função de características manométricas do corpo esofágico, considera-se que o estudo manométrico seja realizado, pois pode identificar alterações significativas da motilidade esofágica, como a esofagopatia por denervação (p. ex., acalasia, megaesôfago), nas quais a realização de fundoplicatura é capaz de precipitar o aparecimento ou causar agravamento da disfagia.[1,19]

Outro argumento a favor da realização pré-operatória do estudo manométrico é a obtenção de um parâmetro referencial da atividade motora esofágica, que pode ser útil para o estabelecimento de decisões terapêuticas em eventuais complicações pós-operatórias (basicamente, disfagia persistente).[1,19]

Teste terapêutico

Pacientes com menos de 40 anos de idade que apresentam sintomas típicos (*pirose* e *regurgitação*), sem manifestações de alarme, podem ser considerados para receber terapêutica, com inibidores da bomba protônica (IBP) em dose plena diária (omeprazol – 20 mg; lanzoprazol – 30 mg; pantoprazol Na – 40 mg; pantoprazol Mg – 40 mg; rabeprazol – 20 mg) por 4 semanas como conduta inicial.[1] Em condições excepcionais nas quais os IBP não podem ser utilizados, é possível a prescrição dos bloqueadores dos receptores da histamina 2 (BH2) no dobro da dose plena diária dividida em 4 tomadas (cimetidina – 1.600 mg; ranitidina – 600 mg; famotidina – 80 mg; nizatidina – 600 mg). Devem ser também promovidas as denominadas medidas comportamentais. Nesse caso, a resposta satisfatória possibilita inferir o diagnóstico de DRGE. Recomenda-se a realização prévia de exame endoscópico em situações nas quais sintomas de alarme sejam relatados e nos casos cujos sintomas não tenham melhorado com o teste terapêutico, para o estabelecimento do diagnóstico diferencial sobre outras afecções (p. ex., úlcera péptica, gastrite, neoplasia, esofagite eosinofílica etc.).[1,7]

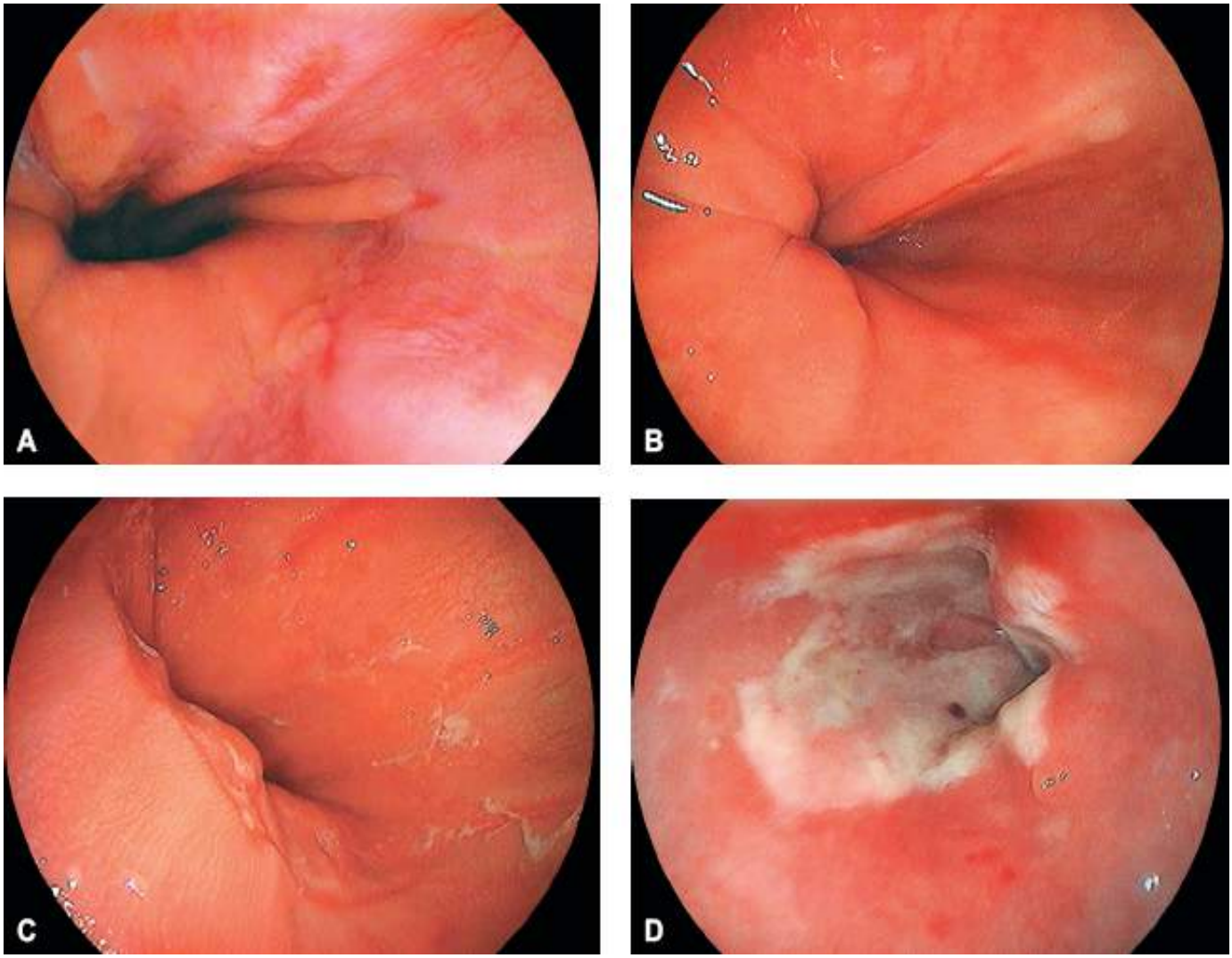

Figura 65.8 Doença do refluxo gastresofágico. **A.** Esofagite erosiva grau A de Los Angeles (soluções de continuidade inferiores a 5 mm). **B.** Esofagite erosiva grau B de Los Angeles (soluções de continuidade acima de 5 mm). **C.** Esofagite erosiva grau C de Los Angeles (soluções de continuidade, com sinais de confluência em menos de 70% da circunferência). **D.** Esofagite erosiva grau D de Los Angeles (soluções de continuidade, com sinais de confluência em mais de 70% da circunferência).

Sintomatologia atípica

Dor torácica não coronariana

Diante do paciente com dor torácica, a primeira hipótese é considerar a possibilidade de coronariopatia e realizar investigação cardiológica.[1,7,21] Estima-se que em 30% dos casos encaminhados para investigação cardiológica não se encontram alterações coronarianas que justifiquem os sintomas. Neste cenário, considera-se que o paciente apresente dor torácica não coronariana (DTNC) e procede-se com a investigação do aparelho digestivo na busca da causa de dor.[1,21]

Convém lembrar que o cardiologista exclui doença coronariana como causa da dor, mas não as alterações miocárdicas, que apesar de poderem cursar com dor torácica, não comprometem a sobrevida do paciente, por exemplo, a angina microvascular. Em função desse fato, é aconselhável utilizar o termo dor torácica *não coronariana* em vez de *não cardíaca*.[1,21]

O esôfago é o principal órgão do aparelho digestivo capaz de determinar este tipo de dor torácica. A DRGE e os distúrbios motores do esôfago são as duas principais causas esofágicas de dor torácica.[1,21]

Na investigação dos pacientes com DTNC, é importante considerar:

- Endoscopia digestiva alta: para identificação de esofagite péptica e/ou infecciosa (moniliíase) e descartar afecções de maior gravidade (câncer de esôfago)[1]
- Monitoramento prolongado do refluxo (por pHmetria ou impedâncio-pHmetria): para caracterização do RGE e eventual identificação da relação temporal existente entre dor torácica e refluxo.

Com esses dois exames, obtêm-se dados em relação à existência da DRGE. Para esclarecimento da participação de distúrbios motores do esôfago na dor torácica, indicam-se:

- Estudo radiológico contrastado do esôfago: para avaliar a morfologia esofágica e o tempo de trânsito do contraste pelo esôfago
- Estudo manométrico do esôfago: para identificação de alterações motoras. Podem-se utilizar estímulos químicos (perfusão ácida do esôfago), físicos (distensão esofágica por balão) e farmacológicos (administração de edrofônio) na tentativa de desencadear a dor torácica durante o estudo e documentar a participação de distúrbios motores.

Sensação de globo

A elevada frequência de refluxo gastresofágico, em níveis patológicos nos pacientes com sensação de globo (58,3%), justifica a investigação de refluxo nestes casos por meio de monitoramento prolongado do refluxo.[21]

Sintomatologia extraesofágica

A investigação do refluxo gastresofágico em pacientes com manifestações respiratórias ou otorrinolaringológicas deve ser realizada por monitoramento prolongado do refluxo; idealmente, por impedâncio-pHmetria. Se for utilizada a pHmetria, torna-se necessária a utilização de dois ou mais sensores para análise simultânea da ocorrência de refluxo gastresofágico e refluxo supraesofágico (RSE).[1,14,20]

Posiciona-se um sensor ao nível do esôfago distal, para monitoração de refluxo gastroesofágico, e outro ao nível do esfíncter superior do esôfago ou logo acima dele, para monitoração de refluxo supraesofágico (faringolaríngeo). No segundo caso, é imprescindível que o posicionamento dos sensores baseie-se na identificação, por meio de estudo manométrico, da localização exata dos esfíncteres inferior e superior do esôfago.[1,20]

Em uma casuística de 70 pacientes portadores de manifestações respiratórias e/ou otorrinolaringológicas, avaliados por exame de pHmetria com dois ou mais canais, foi constatado que 52,6% dos pacientes com manifestações otorrinolaringológicas e 50% com manifestações respiratórias apresentavam refluxo gastresofágico e/ou supraesofágico em níveis patológicos. Nessas situações, a realização de pHmetria com dois ou mais canais foi importante, em comparação com a pHmetria convencional, pois, nos pacientes em que se identificou refluxo supraesofágico patológico – 33,4% com manifestações otorrinolaringológicas e 16,7% com manifestações respiratórias –, não se evidenciou refluxo gastresofágico patológico. Não seriam, portanto, diagnosticados como portadores de refluxo patológico se não fossem submetidos ao monitoramento simultâneo do refluxo supraesofágico.[18]

A impedâncio-pHmetria tem-se mostrado melhor que a pH-metria na investigação de pacientes com sintomas respiratórios não responsivos à terapia convencional à base de inibidor de bomba de prótons, indicando a importante ação do refluxo não ácido na sintomatologia destes pacientes.[1,14,20]

Convém destacar que a maior parte dos pacientes com sintomas extraesofágicos de refluxo (ao redor de 85%) não apresenta esofagite ao exame endoscópico. A realização de exame endoscópico nesses pacientes teria, por conseguinte, importância secundária, sendo útil apenas para caracterização de eventuais afecções associadas.

Doença do refluxo refratária ao tratamento clínico

Há pacientes que persistem com sintomas durante o tratamento da DRGE. A ocorrência da refratariedade ao tratamento clínico depende de alguns fatores; dentre eles, destacam-se: tipo de doença do refluxo e queixas clínicas predominantes. Quanto ao tipo da doença, a maior ocorrência de refratariedade é observada nos pacientes com DRGE não erosiva e a menor, na DRGE erosiva. As formas complicadas da doença apresentam taxas de refratariedade intermediária. Fass *et al.*[23] salientam as seguintes taxas de refratariedade: DRGE não erosiva de 40 a 50%, DRGE erosiva de 6 a 15% e DRGE complicada por Barrett em 20%. Quanto ao tipo de queixa clínica predominante, observa-se maior taxa de refratariedade nos pacientes com queixas atípicas e/ou extraesofágicas.

Há várias causas para o insucesso do tratamento clínico; a seguir, salientam-se as principais:

- Decorrentes do antissecretor em uso
- Sintomas decorrentes de refluxo ácido gastresofágico não bloqueado corretamente pelo antissecretor em uso
- Sintomas decorrentes de refluxo não ácido
- Sintomas decorrentes de refluxo biliar
- Sintomas não decorrentes da DRGE.

A respeito do antissecretor, observa-se que muitos pacientes alteram o modo de uso no decorrer do tratamento. Hungin *et al.* salientam que 55% dos pacientes mantêm o uso como prescrito após 1 mês e apenas 30% continuam o tratamento inalterado após 6 meses. Quanto às causas das alterações, Paz *et al.*, avaliando a aderência ao tratamento clínico em 240 pacientes que recebem o medicamento gratuitamente para o período de tratamento, em instituição pública do estado de São Paulo, referem que apenas 114 (47,5%) deles tiveram boa aderência ao tratamento. Os autores apontam ainda que 129 (53,8%) pacientes deixaram de usar regularmente o medicamento prescrito por esquecimento, 124 (51,7%) alteraram o horário de uso, 72 (30,0%) suspenderam a medicação assim que melhoraram e apenas 17 (7,1%) deixaram de usá-la por apresentarem algum efeito indesejável.

Outro ponto de destaque é a frequente inadequação do horário de uso dos antissecretores; sabe-se que o melhor efeito é obtido quando o medicamento é ingerido antes de uma refeição substancial. Percentual expressivo de médicos, sobretudo não gastroenterologistas, prescreve IBP sem discriminar os melhores horários para tomada. Outro problema frequente é o uso de medicamentos manipulados que nem sempre têm a quantidade adequada do fármaco.

O melhor método para estudar a causa da refratariedade é a impedâncio-pHmetria esofágica que, nesses casos, deve ser realizada na vigência do antissecretor em uso. Estudo multicêntrico referencial nesse tópico, analisando 168 pacientes com DRGE refratária ao tratamento clínico, por meio de impedâncio-pHmetria, salienta que 11% dos pacientes analisados apresentavam sintomas decorrentes de refluxo ácido não bloqueado pelo antissecretor em uso e 37% manifestavam sintomas decorrentes de refluxo não ácido. Portanto, com a impedâncio-pHmetria, que avalia tanto o refluxo ácido quanto o não ácido, pode-se confirmar a causa de insucesso em 48% dos casos avaliados.

Quando não há confirmação de que os sintomas persistentes são decorrentes de refluxo, convém pensar em outras possibilidades, salientadas, a seguir:

- O diagnóstico da DRGE está correto?
- O paciente pode ter DRGE; contudo, será que os sintomas persistentes são, efetivamente, decorrentes da afecção?

Outros métodos diagnósticos

O *estudo radiológico* contrastado do esôfago, apesar das limitações no diagnóstico da DRGE, fornece informações importantes em relação à morfologia do órgão e ao tempo de trânsito do contraste. Por meio desse método, pode-se identificar: complicações do refluxo, como ulcerações e estenoses; condições favorecedoras do RGE (p. ex., herniações gástricas e alterações anatômicas da junção esofagogástrica) e evidências de alterações motoras associadas.[7]

O *estudo cintigráfico do esôfago* é um método sensível para o estudo do trânsito do contraste pelo órgão em questão, pois avalia a ocorrência de RGE, embora com sensibilidade limitada, e pode ser aplicado na investigação de refluxo na faixa etária pediátrica. Nesses casos, mapeia-se o tórax da criança após ingestão do agente radioativo, avaliando se ocorre aspiração pulmonar do material deglutido.[7]

Existem, portanto, diferentes opções em relação aos métodos de investigação que podem ser utilizados na

investigação da doença do refluxo gastresofágico. A utilização racional dos exames possibilita o diagnóstico adequado da afecção e disponibiliza informações bastante úteis para o planejamento terapêutico.[7]

Tratamento clínico da doença do refluxo gastresofágico

O tratamento da DRGE tem como principais objetivos:[24,25]

- Alívio dos sintomas
- Cicatrização das lesões
- Evitar recidivas
- Impedir complicações.

O tratamento fundamenta-se nas correções dos defeitos anatomofuncionais que ocasionam o RGE. Busca-se, portanto:

- Melhorar a função motora esofágica, intensificando a peristalse esofágica e elevando a pressão do EEI
- Aumentar a salivação, estimulando o clareamento e elevando o pH esofágico
- Acelerar o esvaziamento gástrico, que, muitas vezes, está alentecido
- Reduzir o potencial agressivo do suco gástrico, neutralizando ou suprimindo o ácido clorídrico
- Agentes que reduzem o relaxamento transitório do EEI: baclofeno.

Didaticamente, o tratamento clínico compõe-se de medidas comportamentais e farmacológicas.

Medidas comportamentais

Tais medidas têm como objetivo diminuir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago e, quando este ocorre, minimizar o tempo de contato entre o material refluído e a mucosa esofágica.[24,25]

Atualmente, em razão da potência e eficácia dos medicamentos disponíveis que diminuem a produção de ácido, a obrigatoriedade dessas medidas tem sido questionada. O caráter crônico dessa afecção, entretanto, faz as medidas não farmacológicas necessárias, pois, na suspensão, diminuição ou substituição de um medicamento por outro de menor potência, há tendência de recidiva do refluxo gastresofágico, que pode ser minimizada pelas medidas descritas a seguir:[24,25]

- Elevação da cabeceira da cama (15 cm)
- Não deitar após as refeições (2 h)
- Redução do peso corporal (se sobrepeso ou obeso)
- Moderar a ingestão dos seguintes alimentos, na dependência da relação dos sintomas: gordurosos, cítricos, café, bebidas alcoólicas, bebidas gasosas, menta, hortelã, produtos à base de tomate, chocolate, não ingerir líquido durante a refeição
- Estimular a salivação pela utilização de goma de mascar e/ou pastilhas orais
- Evitar refeições copiosas
- Suspender o tabagismo
- Evitar situações que aumentem a pressão intra-abdominal.

A elevação da cabeceira da cama favorece o clareamento esofágico e diminui a exposição ácida na posição de decúbito, observada em pacientes portadores de DRGE com manifestações noturnas e laríngeas.[23] Esses aspectos foram demonstrados pela redução significativa no tempo de clareamento e exposição ao ácido no período noturno, graças a elevação de 15 cm na cabeceira da cama.[24,25]

Uma orientação muito importante é evitar o decúbito após a refeição, obedecendo a um intervalo mínimo de 2 h. Tal orientação baseia-se em estudos que indicam aumento significativo tanto da ocorrência dos episódios de RGE quanto da duração deles quando esta medida não é considerada.[24,25]

Situações que elevam a pressão intra-abdominal, como uso de roupas apertadas e adoção de posições recumbentes, precisam ser evitadas, uma vez que ampliam o gradiente de pressão gastresofágico pelo EEI,

favorecendo o refluxo. Embora não se observem estudos controlados adequados que suportem tal hipótese, esta, por ser simples e intuitiva, não deve ser ignorada.[21,22]

A redução de peso é uma medida importante em razão da nítida relação entre pacientes obesos com o diagnóstico de DRGE e a diminuição da pressão do EEI.[1,12,21,22]

A redução da ingestão de gordurosos, doces, achocolatados e álcool, entre outros, é recomendada, pois além de colaborarem na redução do peso, diminuem a possibilidade da ocorrência de RGE. Estudos revelam que alimentos ricos em gordura diminuem a pressão e aumentam o número de relaxamentos transitórios do EEI, elevando, desse modo, tanto o número de episódios de refluxo quanto a exposição ácida do esôfago no período de 3 h após as refeições.[1,21,22]

Tratamento farmacológico

As principais classes de medicamentos para o tratamento da DRGE (Tabela 65.4) são:

- Procinéticos: metoclopramida, domperidona, bromoprida, eritromicina
- Medicamentos alcalinos ou antiácidos
- Medicamentos que suprimem a produção de ácido: bloqueadores dos receptores H2 da histamina (BH2) e os inibidores da bomba de prótons (IBP)
- Agentes protetores da mucosa: sucralfato
- Agentes que reduzem o relaxamento transitório do EEI: baclofeno.

Os antiácidos e alginatos, bem como os procinéticos, ainda que possam promover alívio dos sintomas em pacientes com DRGE leve, apresentam benefício discutível sobre a inflamação da mucosa e não são úteis na prevenção ou no tratamento das complicações.[7]

Agentes procinéticos

A utilização dos procinéticos no tratamento da DRGE baseia-se na normalização e/ou melhora das alterações motoras, resultando em menor exposição da mucosa esofágica ao ácido. Os estudos clínicos mostram, no entanto, que esses fármacos falham em alcançar este objetivo, além de serem constatados, em um razoável percentual de pacientes, efeitos colaterais que inviabilizam a utilização deles. A bromoprida e a domperidona apresentam eficácia inferior àquela observada com a cisaprida, estando seu uso restrito a associações com os inibidores da secreção ácida, principalmente, nos casos em que a DRGE está ligada a sintomas como plenitude pós-prandial, empachamento e eructações. São utilizadas na dose diária de 20 a 30 mg, administradas antes das refeições.[1,22]

Tabela 65.4 Medicamentos empregados na doença do refluxo gastresofágico.

Classe	Substância	Dose plena diária
Antiácidos ou alcalinos	Hidróxido de alumínio Hidróxido de magnésio	Depende da concentração
Bloqueadores dos receptores H2 da histamina	Cimetidina	800 mg
	Ranitidina	300 mg
	Famotidina	40 mg
	Nizatidina	300 mg
Inibidores de bomba de prótons	Omeprazol	20 – 40 mg
	Lansoprazol	30 mg
	Pantoprazol Na ou Mg	40 mg
	Rabeprazol	20 mg

	Esomeprazol	40 mg
Procinéticos	Domperidona	30 mg
	Metoclopramida	30 mg
	Bromoprida	30 mg
Agentes que reduzem o relaxamento transitório do EEI	Baclofeno Lesogaberan	Em fase de ensaio clínico

EEI = esfíncter esofágico inferior.

A metoclopramida, empregada na dose diária de 10 a 40 mg antes das refeições, apresenta eficácia semelhante à cisaprida. A ocorrência de efeitos colaterais no SNC, por exemplo, sonolência, depressão, ansiedade e convulsões, especialmente em indivíduos idosos, limita sua utilização.[1,7,22]

Agentes que reduzem o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior

Medicamentos que reduzem o relaxamento transitório do EEI, como o baclofeno e o lesogaberan, têm sido avaliados no tratamento da DRGE, reduzindo episódios de refluxo GE. As doses de baclofeno, no entanto, são maiores que as usadas para tratamento de enfermidades neurológicas, e os efeitos colaterais (sedação e tontura) tornam o tratamento inviável. O lesogaberan é um novo agonista do receptor gama-aminobutirico do tipo B, já em teste fase IIa, demonstrou melhora significativa nos sintomas de azia e regurgitação em comparação com placebo (16% e 8%), boa tolerância e efeitos adversos semelhante ao grupo placebo (45% e 37%).[25]

Antiácidos e alginato

Os antiácidos e o alginato desempenham função secundária no tratamento da DRGE, em virtude de pequena e efêmera capacidade de neutralização da secreção ácida. Desse modo, sua utilização fica restrita ao tratamento sintomático do RGE, em casos leves, como medicação adjuvante aos inibidores da secreção de ácido, administrada quando o paciente refere pirose.[1,7,22] Devem ser dados 10 mℓ após as refeições ou por ocasião de sintomas. O alginato tem a vantagem de formar uma barreira física ao RGE, que auxilia na sua prevenção.

Inibidores da secreção ácida

Na DRGE, embora esteja primariamente relacionado com a disfunção motora, o agente causador da lesão é, em última análise, a combinação do ácido com a ação proteolítica da pepsina. Esse fato pode ser demonstrado pelo índice de cicatrização das lesões e o período de tempo em que se mantém o pH intraesofágico acima de 4. Quando este período é superior a 16 h, a cicatrização alcança virtualmente o índice de 100%.[14,24,25]

Entre os inibidores da secreção ácida, destacam-se os bloqueadores do receptor H2 da histamina e os inibidores da bomba de prótons.

Bloqueadores dos receptores da histamina 2

Os bloqueadores dos receptores da histamina 2 (BH2) foram os medicamentos de escolha para o tratamento da DRGE do início da década de 1970 até a introdução dos inibidores da bomba de prótons, na década de 1980. Representados por cimetidina (800 a 1.600 mg/dia), ranitidina (300 a 600 mg/dia), famotidina (40 a 80 mg/dia) e nizatidina (300 a 600 mg/dia), todos apresentam o mesmo perfil de segurança e eficácia no tratamento da DRGE.[14,24,25]

Os estudos iniciais no tratamento da DRGE, em especial, na forma erosiva da doença, mostraram resultados decepcionantes quando utilizados nas doses preconizadas para o tratamento da úlcera péptica. Ensaios clínicos posteriores revelaram que, para cicatrizar as lesões da DRGE, requeriam-se doses superiores, devendo ser administradas 3 a 4 vezes/dia a fim de manter o pH acima de 4 pelo maior tempo possível nas 24 h. A necessidade de fracionar a dose está relacionada com a curta meia-vida da maioria dos bloqueadores H2.[14,24,25]

Um estudo randomizado, utilizando cimetidina na dose de 800 mg 2 vezes/dia, mostrou alívio sintomático e

cicatrização das lesões em 67% dos pacientes, significativamente superior ao comparado com o grupo placebo (36%). Outras pesquisas exibiram resultados comparáveis com índices de alívio sintomático e cicatrização de lesões variando entre 50 e 75%.[14,24,25]

A eficácia dos BH2 no tratamento da DRGE está claramente relacionada com a gravidade do processo inflamatório. Nos pacientes portadores de esofagite erosiva graus I e II de Savary-Miller, o índice de cicatrização varia entre 60 e 80%, enquanto nos graus III e IV está entre 30 e 50%. Nos pacientes com a forma não erosiva, observa-se alívio dos sintomas entre 60 e 85%.[14,24,25]

Estudos comparando a inibição ácida noturna com o regime de duas ou mais doses diárias apontaram que os índices de cicatrização aumentam com a administração em doses divididas, assim como pelo prolongamento da terapêutica de 8 semanas (50 a 70%) para 12 semanas (60 a 80%).[14,24,25]

Desse modo, os bloqueadores H2 não devem ser considerados como medicamentos de primeira linha no tratamento da DRGE por apresentarem eficácia discutível na cura das lesões e devido a um fenômeno de tolerância, que provoca diminuição gradativa na supressão de secreção ácida com o uso prolongado.[24] Os BH2 estão reservados, portanto, aos casos mais leves da DRGE (formas não erosivas) e/ou no controle dos sintomas, devendo ser administrados em mais de uma tomada diária, por período mínimo de 8 semanas.[14,24,25]

Inibidores da bomba de prótons

Vários estudos têm comprovado a eficácia dos IBP na DRGE, tanto no controle dos sintomas (62 a 94%) quanto na cicatrização das lesões (71 a 96%), sendo considerados atualmente medicamentos de primeira linha no tratamento da DRGE, em qualquer das fases, tanto aguda quanto de manutenção.[14,24,25]

Estudos comparativos entre os IBP e bloqueadores H2, principalmente nos casos portadores de processo inflamatório mais acentuado, mostraram nítida superioridade em favor dos IBP, tanto na taxa de cicatrização em 4 semanas (70% – IBP *versus* 40% – bloqueadores H2) e 8 semanas (85% – IBP *versus* 50% – bloqueadores H2), quanto no alívio dos sintomas em 4 semanas (70% – IBP *versus* 35% – bloqueadores H2%) e 8 semanas (75% – IBP *versus* 45% – bloqueadores H2).[14,24,25]

Em nosso meio estão disponíveis os seguintes IBP e suas respectivas doses: omeprazol 20 a 40 mg; lansoprazol 15 a 30 mg; pantoprazol Na ou Mg 20 a 40 mg; rabeprazol 20 mg e esomeprazol 20 a 40 mg. Vários estudos têm comparado os diversos tipos de IBP; entretanto, embora algumas diferenças tenham sido relatadas, a amplitude delas é pequena e de distinção clínica incerta.

No tratamento da DRGE com esofagite, recomenda-se a utilização da dose padrão, administrada preferencialmente 30 min antes das refeições. Nos casos mais graves, como nas úlceras esofágicas, orienta-se dobrar a dose da medicação, administrando-se a segunda tomada antes do jantar. É importante salientar que o prolongamento do tempo de utilização está diretamente relacionado com o resultado terapêutico, de modo que se recomenda a utilização pelo período mínimo de 6 semanas, que se pode estender por até 12 semanas. Os pacientes que não apresentam resposta satisfatória em 12 semanas com uso de IBP devem ter a dose dobrada por mais 12 semanas antes de determinar-se "falha terapêutica".[14,24,25]

Tratamento de manutenção

A DRGE é uma doença crônica, sendo comum a recidiva clínica após a interrupção da terapêutica. Alguns fatores estão associados à maior frequência na recidiva dos sintomas e/ou lesões. Entre os fatores prognósticos de recidiva, destacam-se: (1) gravidade da lesão inicial; (2) ausência ou resposta inadequada ao tratamento com antissecretores, principalmente os IBP; (3) ocorrência de hérnia de hiato volumosa (acima de 3 cm); (4) hipotensão do esfíncter esofágico inferior. A recidiva, em geral, ocorre no mesmo grau observado antes do tratamento.[14,24,25]

Algumas estratégias, apresentadas a seguir, são recomendadas na terapêutica de manutenção em longo prazo para esses pacientes.

Uso contínuo de medicação

A utilização contínua de medicamentos, habitualmente, IBP, tem sido a estratégia mais utilizada, consubstanciada pela elevada taxa de recidiva (80%) nos pacientes que fazem uso de placebo, após a cicatrização

das lesões. Os IBP podem ser administrados em dose plena, a mesma utilizada para obtenção da cicatrização, ou na metade da dose inicial. A dose plena de IBP na manutenção tem sido reservada aos casos com processo inflamatório inicial mais intenso, como nas esofagites graus III e IV da classificação de Savary-Miller ou C e D da classificação de Los Angeles. Nos pacientes com processo inflamatório menos intenso, pode-se utilizar meia-dose de IBP.[14,24,25]

Não há recomendação predeterminada sobre o tempo de tratamento. Nos pacientes com processo inflamatório mais intenso, é possível que necessitem de terapêutica de manutenção por toda a vida. Em indivíduos nos quais a doença é menos intensa, por outro lado, talvez seja possível a interrupção da medicação e a observação da evolução clínica, reintroduzindo-a assim que os sintomas reaparecerem.[14,24,25]

Outra maneira de avaliar a necessidade de terapia de manutenção pode ser pela rapidez com que os sintomas recorrem após a interrupção do tratamento. Se a recorrência for observada em menos de 3 meses, é sinal de que a doença pode ser mais bem controlada com terapia contínua. Por outro lado, se as remissões ocorrerem após mais de 3 meses, esses pacientes provavelmente responderão melhor à terapia pontual na presença de sintomas. O prazo de 3 meses baseia-se em estudos randomizados de terapia de manutenção com IBP. Quando se constatou recorrência dentro de 1 ano, esta ocorreu invariavelmente dentro dos primeiros 3 meses. Em um ensaio ilustrativo, 76% dos pacientes tratados com placebo sofreram recorrência dos sintomas em 1 ano, dos quais, 55% (72% do total de recidivas) ocorreu no primeiro mês.[26]

Terapia de demanda

O uso de medicamentos antissecretores conforme a ocorrência dos sintomas tem sido cada vez mais empregado, mas a abordagem ideal para a terapia de demanda ainda não foi estabelecida. Os melhores resultados com esta recomendação são observados nos casos mais leves, como nas esofagites não erosivas e também em alguns pacientes com esofagite erosiva grau A de Los Angeles. Nesta situação, tem-se recomendado a utilização do IBP em dose plena. Em um dos maiores ensaios, 677 pacientes portadores de refluxo com endoscopia normal esofagite leve (graus A e B de Los Angeles) foram aleatoriamente distribuídos para receber omeprazol (10 ou 20 mg/dia) ou ranitidina (150 mg 2 vezes/dia). Após 2 semanas, os pacientes assintomáticos não receberam nenhum tratamento e os com recidiva dos sintomas receberam durante 2 a 4 semanas o medicamento que causou a remissão. Ao fim de 1 ano, cerca de 50% dos pacientes em todos os três grupos de tratamento não necessitaram de medicação por pelo menos 6 meses.[27]

Tratamento clínico em situações especiais

Tratamento durante a gravidez

A terapia de primeira linha recomendada para gestantes é modificação no estilo de vida e/ou antiácidos. Nas pacientes que não melhoram com estas medidas, a maior experiência com terapia supressora de ácido está no uso dos antagonistas dos receptores H2 ranitidina e cimetidina. A eficácia de ranitidina (150 mg 2 vezes/dia) foi demonstrada em um estudo duplo-cego controlado, em 20 gestantes com azia refratária às medidas conservadoras. A intensidade dos sintomas foi reduzida em 44% em comparação com placebo.[28] Há menos experiência no uso de IBP durante a gravidez; porém, os estudos indicam que eles são seguros. Uma meta-análise de sete estudos envolvendo 1.530 mulheres grávidas expostas e 133.410 não expostas, não se evidenciou nenhuma diferença significativa no risco para defeitos congênitos, abortos espontâneos ou parto prematuro.[29]

Tratamento das manifestações extraesofágicas

As manifestações atípicas ou extraesofágicas da DRGE constituem um capítulo à parte no tratamento da DRGE. Isto decorre da baixa correlação entre sintomas atípicos e achados endoscópicos, além da baixa frequência com que os pacientes se queixam de pirose e/ou regurgitação ácida.

Convém mencionar, entretanto, que em pacientes portadores de asma moderada a grave associada a sintomas de RGE está recomendado, preferencialmente, o início do teste terapêutico para DRGE, do que solicitar outros testes diagnósticos (grau de evidência 2B). O teste terapêutico consiste no uso de um inibidor da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, ou pantoprazol) administrado 2 vezes/dia durante até 3 meses (tomado 30 min antes do pequeno almoço e jantar).[1,20–22]

Considera-se teste terapêutico bem-sucedido quando há melhora dos sintomas de asma associado à melhora de 20% na taxa de fluxo expiratório ou redução de 20% na dose de corticoide oral.[21,22] Nos pacientes em que o teste terapêutico tem sucesso, está recomendada a terapia de manutenção para RGE em associação ao tratamento da asma (nível de evidência 1B).

Por outro lado, se o teste terapêutico for bem-sucedido ou se as crises de asma não forem desencadeadas pelo RGE, a terapia RGE poderá ser interrompida. Nesses casos, a pHmetria e impedanciometria esofágica poderão distinguir entre essas possibilidades. É importante considerar que a não está recomendada a prescrição de terapia com inibidor de bomba a pacientes asmáticos sem sintomas sugestivos de RGE (grau 1B).[1,22]

Tratamento clínico do esôfago de Barrett

Comentado a seguir, na seção sobre complicações da DRGE.

Tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastresofágico

Por muito tempo, considerou-se que o tratamento cirúrgico da DRGE estaria indicado nos casos de *intratabilidade clínica* e nas formas complicadas da doença. Entretanto, atualmente, a eficácia atual das medicações é tão grande que se pode considerar muito rara a situação de *intratabilidade clínica*. Recomenda-se que os pacientes não respondedores ao tratamento sejam meticulosamente estudados para avaliar a real participação do RGE no desencadeamento dos sintomas. O mais frequente na prática é a boa resposta às medidas clínicas usuais na grande maioria dos pacientes. Convém lembrar, entretanto, que parte significativa dos enfermos (cerca de 50%) necessita de tratamento clínico de manutenção (comportamental e/ou medicamentoso) por tempo prolongado para manter-se assintomática.

Atualmente, a principal indicação do tratamento cirúrgico é a intolerância de pacientes ao tratamento clínico prolongado. Alguns preferem manter restrições comportamentais e, quase sempre, o uso de medicamentos, a serem submetidos a uma cirurgia; outros optam pelo contrário. Cabe ao clínico apresentar ao paciente, com imparcialidade, as opções terapêuticas (clínico prolongado ou cirúrgico), ponderando vantagens e desvantagens, e compartilhar a decisão sobre a modalidade de tratamento preferida.[30,31]

Indicações do tratamento cirúrgico

Intolerância ao controle clínico prolongado

Considerar que os pacientes com melhores resultados funcionais do tratamento cirúrgico são os que apresentaram boa resposta ao tratamento clínico, mas que se tornaram dependentes dele para manterem-se assintomáticos.[30,31]

Pacientes com sintomas típicos ou atípicos refratários à supressão ácida, que tenham refluxo não ácido documentado, podem se beneficiar do tratamento cirúrgico.

Pessoas com baixas pressões do esfíncter inferior do esôfago, em geral, têm maior gravidade da esofagite. Sabe-se que quando há disfunção do esfíncter inferior, com pressão < 8 mmHg, associada ou não a dismotilidade, o índice de recorrência de pacientes com DRGE tratados com IBP por 12 meses é de, respectivamente, 38,1 e 79,5%. Nesses casos, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.[30,31]

Portadores de hérnia hiatal

Considerando as evidências de que a migração permanente da junção esofagogástrica e o tamanho da hérnia hiatal (> 2 cm) são fatores de pior prognóstico para a DRGE, pois requerem habitualmente doses maiores de IBP para controle dos sintomas, e de que o resultado da fundoplicatura laparoscópica é adequado, inclusive para o tratamento da hérnia paraesofágica, recomenda-se o tratamento cirúrgico laparoscópico nos casos de hérnias hiatais associadas à DRGE, sobretudo > 2 cm e fixas.[30]

Manifestações complicadas da doença | Esôfago de Barrett, ulceração, estenose

Apesar de a indicação do tratamento cirúrgico nas formas complicadas da DRGE ser menos polêmica do que nas não complicadas, não se deve indicar a terapêutica cirúrgica simplesmente pela existência de uma das complicações da doença. Os pacientes com manifestações complicadas precisam ser cuidadosamente estudados, buscando-se compreender a fisiopatogenia da complicação para, então, indicar o tratamento mais adequado para cada caso.[1,20,21,30]

Em pacientes com DRGE erosiva com estenose, a cirurgia antirrefluxo reduz o número de dilatações em 10 vezes e o escore de disfagia em 50%, além do fato de que 91,9% dos pacientes ficam satisfeitos em 2 anos de seguimento.[31]

Pacientes com acometimento esofágico decorrente da *esclerose sistêmica progressiva*, com frequência, apresentam formas complicadas da DRGE que, no entanto, podem não se beneficiar com o tratamento cirúrgico conservador (valvuloplastias). É importante considerar também que ulcerações da mucosa esofágica (sobretudo no esôfago de Barrett) podem ser decorrentes de *neoplasia associada*.[1,20,21,30]

Pacientes com atividades profissionais nas quais o convívio com o refluxo gastresofágico é especialmente difícil

Alguns pacientes com atividades profissionais específicas (p. ex., mergulhadores, mecânicos, projetistas, dentistas etc.), pelo tipo de postura física necessária para o exercício da atividade, têm maior dificuldade em conviver com o RGE. O tratamento cirúrgico, nesses casos, está bem indicado, pois elimina as restrições impostas aos indivíduos em tais situações.[30,31]

Pacientes que apresentam doença do refluxo gastresofágico decorrente de procedimento cirúrgico previamente executado na transição esofagogástrica

Pacientes em tal situação são dificilmente controlados com o tratamento clínico e, com frequência, necessitam de nova operação para corrigir o refluxo desencadeado pela cirurgia prévia.

Pacientes com manifestações respiratórias da doença do refluxo gastresofágico

Existe, com frequência, a associação entre sintomas respiratórios com RGE. A relação de causa e efeito, todavia, nem sempre é de fácil comprovação. Alguns pacientes com problemas respiratórios primários desenvolvem, secundariamente, DRGE pelo uso de medicamentos que reduzem o tônus pressórico do EEI e, por vezes, por deformidades torácicas associadas que favorecem o RGE. Outros enfermos apresentam primariamente RGE e manifestações respiratórias em razão deste.

Quando fica bem esclarecida a participação do RGE na determinação e/ou perpetuação dos sintomas respiratórios, a correção cirúrgica do refluxo é bem indicada.[20,21,30,31]

Objetivos do tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico tem por objetivo atuar em três fatores bastante importantes na fisiopatogenia da DRGE:[31,32]

- Relaxamento espontâneo do EEI: as valvuloplastias alteram o relaxamento receptivo do fundo gástrico, reduzindo de maneira significativa o relaxamento espontâneo do EEI, o qual, atualmente, é aceito como o principal distúrbio esfincteriano em pacientes com DRGE
- Tônus pressórico do EEI: com a realização das valvuloplastias, espera-se potencializar a ação do EEI por elevação do seu tônus pressórico
- Posicionamento do EEI: é aceitável que a existência de um segmento esofágico posicionado abdominalmente seja fator importante na contenção do RGE. A realização de hiatoplastia (redução do calibre do hiato diafragmático do esôfago) tem por objetivo assegurar a existência de um segmento de esôfago abdominal.

Procedimentos cirúrgicos

Valvuloplastia

Entende-se por valvuloplastia antirrefluxo o envolvimento circunferencial do esôfago distal, em diferentes graus, pelo fundo gástrico. Nas valvuloplastias parciais, envolve-se parte da circunferência esofágica com o fundo gástrico, e, nas totais, envolve-se toda a circunferência do órgão.[31,32]

Atualmente, as modalidades mais utilizadas são totais, com 360º de envolvimento, e as parciais posteriores, com 270° de envolvimento esofágico.[31,32] Com relação à eficiência de contenção do refluxo, essas duas modalidades são bastante semelhantes.[31,32]

Os resultados funcionais, em longo prazo, das valvuloplastias são bastante satisfatórios, sobretudo nas formas não complicadas da DRGE. Nas formas complicadas, principalmente quando existe estenose esofágica associada, os resultados funcionais, em longo prazo, das valvuloplastias parciais são piores quando comparados aos obtidos com a mesma técnica nas não complicadas. Tem sido tendência realizar valvuloplastias totais nas formas complicadas, tencionando-se melhorar os resultados funcionais, pela menor chance de desgarramento da válvula em comparação com as parciais.

As valvuloplastias parciais são bem indicadas aos pacientes com idade mais elevada, aos que apresentem hipocontratilidade muito acentuada de corpo esofágico ao estudo manométrico e enfermos com evidências de distúrbios de esvaziamento gástrico.[91,32]

Hiatoplastia

Sempre que existir alargamento do hiato diafragmático do esôfago, deve-se realizar a hiatoplastia com os objetivos já referidos.

Com o advento da videocirurgia, revolucionou-se o tratamento cirúrgico de várias afecções digestivas, dentre elas da DRGE. Equipes bem treinadas com a nova modalidade de acesso conseguem realizar adequadamente os procedimentos preconizados para contenção do refluxo (valvuloplastias e hiatoplastias).[33]

Situações especiais

Nos casos com estenose esofágica associada, sendo ela passível de dilatação, emprega-se o tratamento cirúrgico conservador (valvuloplastia e hiatoplastia) com dilatação intraoperatória do segmento estenosado. Quando a estenose não é passível de dilatação, fato cada vez menos frequente, indica-se a ressecção esofágica segmentar ou subtotal, na dependência da extensão da estenose e de alterações motoras de corpo esofágico.

Sugestões práticas diante do paciente com doença do refluxo gastresofágico, com recidivas frequentes dos sintomas após tratamento clínico

O estudo manométrico do esôfago pode ser útil, pois a constatação de hipotonia esfincteriana acentuada (pressão inferior a 5 mmHg) sugere que o paciente necessitará de tratamento clínico prolongado para manter-se assintomático, e, por conseguinte, a opção cirúrgica pode ser interessante.

Em caso de dúvida quanto à relação entre os sintomas e o RGE, deve-se realizar o exame de pHmetria esofágica prolongada. O exame permite quantificar o refluxo, estabelecer a relação entre sintomas e RGE e caracterizar a posição preferencial de refluxo como ortostática, supina ou combinada. Sabe-se que os pacientes com refluxo combinado (em posições ortostática e supina) tendem a apresentar maior necessidade de tratamento medicamentoso continuado para manter-se oligossintomáticos.

Quando houver indicação de cirurgia, o estado geral e o risco operatório do paciente devem ser avaliados. Os casos que podem ser operados são os que apresentam condições clínicas favoráveis, nas quais o risco cirúrgico é baixo. Daí a importância de considerar a idade do paciente, pois indivíduos jovens, com sintomas intensos e grande expectativa de vida, são bons candidatos à correção cirúrgica do refluxo.[30–32]

Dois erros frequentes na condução desses pacientes devem ser lembrados. O primeiro é a indicação muito precoce do tratamento cirúrgico, antes da tentativa de controlar os sintomas com o tratamento clínico disponível. O segundo é postergar em demasia a indicação do tratamento operatório, privando os enfermos dos bons resultados,

em termos de qualidade de vida, alcançados com a terapêutica cirúrgica quando esta é bem embasada.

Advento da cirurgia laparoscópica | Mudanças na indicação cirúrgica

É considerável o aumento no número de pacientes encaminhados para tratamento cirúrgico da DRGE nos últimos anos. Essa observação baseia-se, provavelmente, na maior indicação à cirurgia pela intolerância ao tratamento clínico prolongado e pelo desenvolvimento de novas alternativas, como é o caso do acesso videocirúrgico. Em outras palavras, o paciente opta pelo tratamento cirúrgico quando o procedimento é menos invasivo.

Convém lembrar também que, paralelamente ao desenvolvimento da videocirurgia, os aparelhos de manometria e pHmetria modernizaram-se, tornando-se mais sensíveis e, sobretudo, mais disponíveis na prática clínica assistencial. A maior disponibilidade desses métodos diagnósticos propicia indicação mais precisa do tratamento cirúrgico, pois se identificam os pacientes que mais serão beneficiados com o tratamento operatório, além de facilitar a identificação de casos nos quais ocorre a chamada *sintomatologia atípica da doença* (dor torácica não coronariana, sintomas respiratórios e manifestações otorrinolaringológicas).

Há evidência de benefício estimado da cirurgia, como a redução na falha terapêutica de 12% (NNT* 8), quando comparado ao tratamento clínico, com índices mantidos em longo prazo (7 anos). Entretanto, existem evidências de mesma força de equivalência do tratamento clínico com IBP e o tratamento laparoscópico cirúrgico (Nissen), 93 e 90% dos pacientes permanecendo em remissão dos sintomas em 3 anos, respectivamente. Em longo prazo, o tratamento cirúrgico reduz o risco de esofagite em 44% (NNT* 2), de esôfago de Barrett e displasia, em relação ao tratamento com IBP. Em 7 anos de seguimento, a cirurgia pode beneficiar os pacientes com DRGE (erosiva ou não erosiva) que tiveram resposta parcial ao IBP, sobretudo no tocante à qualidade de vida. Entretanto, após 2,5 anos, 37% dos pacientes podem estar em uso de IBP, além do que, em 10 anos, muitos (80%) podem necessitar de reoperação. A cirurgia laparoscópica é capaz de elevar a qualidade de vida de pacientes, mesmo naqueles em que os sintomas encontram-se adequadamente controlados com IBP.[31]

Complicações da doença do refluxo gastresofágico

A DRGE é uma afecção de caráter benigno que, se adequadamente tratada, resulta em melhora dos sintomas e cicatrização das lesões na grande maioria dos pacientes. A introdução de IBP propiciou índices de sucesso terapêutico entre 80 e 90% dos casos, pela potência que estas medicações contêm em suprimir a secreção ácida, somada à ação parcial delas na redução do refluxo duodenogástrico.[1,34,35]

As complicações decorrentes da DRGE são raras, acometendo menos de 10% dos pacientes. Essas complicações, no entanto, têm grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos, tornando o tratamento dispendioso e aumentando a morbidade. As principais complicações decorrentes do refluxo crônico são:[1,34,35]

- Esôfago de Barrett
- Estenose
- Ulceração
- Sangramento
- Maior risco de desenvolver neoplasia

Esôfago de Barrett

Conceito

Um conceito aceito por um grande número de investigadores denomina esôfago de Barrett (Figura 65.9) como substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago por epitélio colunar, de qualquer um dos três tipos de epitélio colunar (fúndico, cárdico e intestinalizado), em qualquer extensão do órgão.[7,8,36,37] Esta definição, embora simples e direta, é reprodutível e demonstra nova evolução quanto aos critérios anteriores, que consideravam apenas o epitélio colunar intestinalizado com células caliciformes, proximalmente à junção gastresofágica em portadores da doença do refluxo grave. A metaplasia colunar no esôfago distal, de qualquer comprimento ou tipo histológico, independentemente de manifestações da doença do refluxo gastresofágico (DRGE), é esôfago de Barrett, inclusive

devido ao relato de adenocarcinoma em epitélio metaplásico tipo cárdico.[7,8,36,37]

Uma segunda definição, defendida por algumas sociedades, não exige a ocorrência de metaplasia intestinal para o diagnóstico. Argumenta-se que, apesar de a metaplasia intestinal ser muito frequente no EB, ocorre em áreas focais e não de maneira homogênea. Desse modo, advogam o aspecto endoscópico clássico (mucosa cor de salmão) e confirmação histológica de epitélio colunar, independentemente da confirmação ou não de metaplasia intestinal, seria suficiente para o diagnóstico.

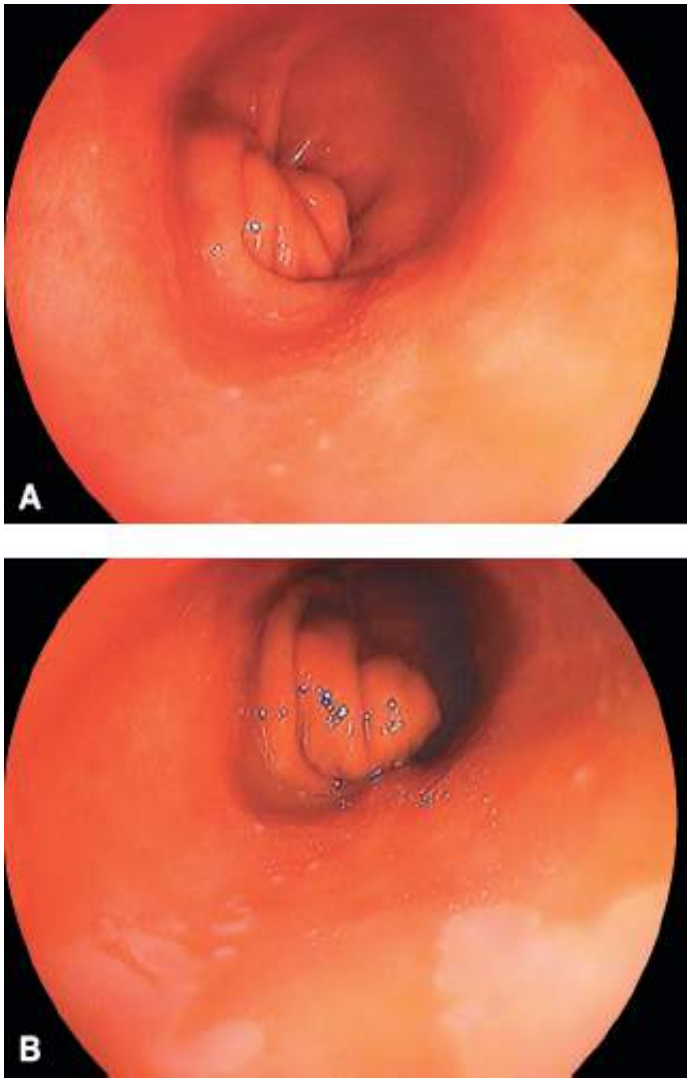

Figura 65.9 Esôfago de Barrett: mucosa de coloração vermelho-rósea no esôfago distal com envolvimento circunferencial medindo 5 cm a partir da extremidade proximal das pregas gástricas.

Na prática clínica, porém, classifica-se o esôfago de Barrett de maneira objetiva e empírica pela extensão da metaplasia em:

- Esôfago de Barrett curto (Figura 65.10): quando a extensão da metaplasia colunar é inferior a 3 cm
- Esôfago de Barrett longo: se a extensão é maior ou igual a 3 cm.

Estima-se que 3 a 5% dos pacientes com DRGE apresentam esôfago de Barrett curto e 10 a 15%, esôfago de Barrett longo.[5]

Os casos em que o esôfago distal é revestido por epitélio colunar sem metaplasia intestinal não eram considerados esôfago de Barrett, e sim esôfago revestido por epitélio colunar; entretanto, convém lembrar que até 20% ou mais dos casos de esôfago revestido por epitélio colunar têm diagnóstico de metaplasia intestinal em exames subsequentes, indicando a coexistência de mosaicos de células metaplásicas cárdicas, fúndicas e intestinalizadas nestes pacientes.[36,37]

É importante mencionar também a situação na qual o aspecto endoscópico da transição esofagogástrica é normal, mas a biopsia revela metaplasia intestinal. Esta entidade denomina-se metaplasia intestinal na transição esofagogástrica e não deve ser interpretada como esôfago de Barrett,[7,36,37] todavia, alguns investigadores

consideram-na como a forma mais precoce de DRGE e outros, como secundária a infecção por *Helicobacter pylori*.[9] De qualquer modo, o risco de adenocarcinoma, nesses casos, é mínimo.[8,10,36]

Etiopatogenia

Os mecanismos etiopatogênicos de progressão de mucosa inflamada para esôfago de Barrett ainda não são totalmente conhecidos, mas DRGE intensa, com baixo tônus do EEI, hipomotilidade esofágica, grandes hérnias hiatais e exposição ao ácido e refluxo duodenogástrico parecem ter função fundamental na agressão ao esôfago.[7,10,11,36] A lesão e a reação inflamatória ocasionada pelo ácido e/ou refluxo duodenogástrico levam a célula-tronco a diferenciar-se em uma linhagem alternativa, originando o fenótipo "tipo Barrett".[7,36]

Estudos sobre o refluxo ácido pela pHmetria de 24 h demonstraram que os portadores de esôfago de Barrett longo apresentam refluxo ácido intenso, semelhante aos pacientes com esofagite erosiva complicada em comparação aos controles e portadores de DRGE não erosiva. O dano maior ocorre pela maior exposição ao pH < 4 do que pelo número de episódios de refluxo. Reconhecem-se dois mecanismos fisiopatológicos: (1) incompetência do EEI com pressão significativamente menor, comparado aos pacientes com esofagite erosiva não complicada e ao grupo-controle; (2) amplitude de contração no esôfago distal significativamente menor (peristaltismo ineficaz), comparado aos controles normais e pacientes com esofagite não complicada. Além disso, os portadores de esôfago de Barrett apresentam maior frequência de refluxo biliar (43%), em comparação aos pacientes com DRGE não complicada (12%) e ao grupo-controle (2%).[7,10,11,36]

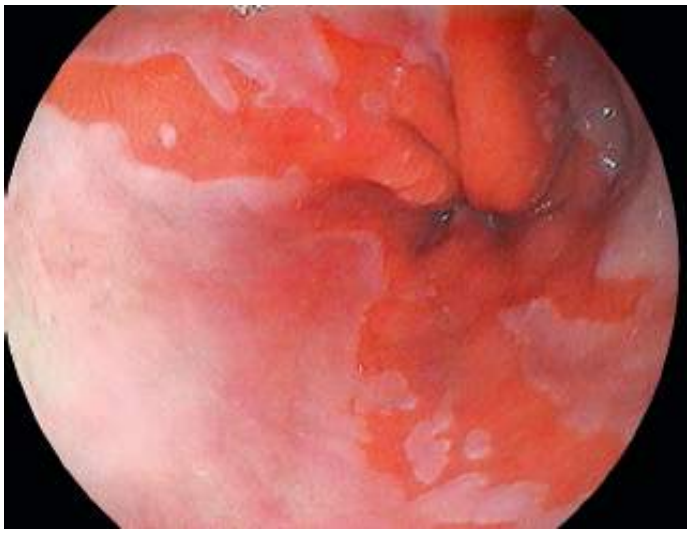

Figura 65.10 Esôfago de Barrett curto: projeção digitiforme de mucosa de coloração vermelho-rósea de 1 cm a partir da extremidade proximal das pregas gástricas no esôfago distal.

Quadro clínico

Os portadores do esôfago de Barrett longo apresentam, em geral, as mesmas manifestações clínicas dos pacientes com DRGE não complicada, porém, duração dos sintomas acima de 5 anos e queixas noturnas de regurgitação e pirose indicam maior prevalência da moléstia.[7,10,11,36] O esôfago de Barrett pode ser identificado também em pacientes com queixas dispépticas ou com manifestações extraesofágicas, como otorrinolaringológicas ou pulmonares. Além disso, cerca de 6 a 20% dos casos podem ser completamente assintomáticos, especialmente nos casos de esôfago de Barrett curto.[7,10,11,36,37]

Quanto à faixa etária, a maior incidência é observada em indivíduos na 6ª e 7ª décadas de vida.[5,7,10,36] Há clara predominância do sexo masculino e é muito mais comum em caucasianos que em afro-americanos e asiáticos.[5,7,10,36]

Diagnósticos endoscópico e histológico do esôfago de Barrett

O exame endoscópico tem função fundamental no diagnóstico do esôfago de Barrett, sendo aventado pela constatação de epitélio de cor vermelho-róseo semelhante à mucosa gástrica, recobrindo a porção proximal à junção gastresofágica. A mucosa metaplásica pode assumir aspecto de projeção(ões) digitiforme(s), ilhotas ou recobrir parcial ou totalmente a circunferência do esôfago (ver Figuras 65.9 e 65.10).[5,7,8,10,36]

Embora existam vários critérios descritos na literatura, em primeiro lugar, é fundamental a demarcação anatômica correta do estômago e esôfago.[7,8,36] Devem-se localizar os seguintes pontos de referência: (1) pinçamento diafragmático; (2) extremidade proximal das pregas gástricas (junção gastresofágica) e (3) junção escamocolunar (JEC – linha Z), mantendo o esôfago parcialmente insuflado e a cavidade gástrica desinsuflada.

Quando a extremidade proximal das pregas gástricas e a junção escamocolunar coincidem, considera-se que todo esôfago é normal e revestido por mucosa escamosa.

A existência de segmento de mucosa gástrica, compreendido entre o pinçamento diafragmático e a extremidade proximal das pregas gástricas, indica hérnia hiatal por deslizamento. O esôfago de Barrett corresponde ao segmento de mucosa colunar entre a extremidade proximal das pregas gástricas e o início da junção escamocolunar (JEC).[1,8]

Uma nova proposta de classificação endoscópica, o Critério C & M de Praga, tem sido utilizada para uniformizar a descrição sobre a existência e extensão do esôfago de Barrett.

Os critérios baseiam-se na avaliação da extensão circunferencial (o valor de C) e extensão máxima (o valor M) de epitélio metaplásico acima da junção escamocolunar (JEC). No "C", indica a extensão circunferencial do epitélio colunar suspeito e avalia-se subtraindo a profundidade de inserção do endoscópio da junção gastresofágica, da profundidade de inserção do endoscópio em que o epitélio colunar suspeito é circunferencial. O valor "M" indica a extensão máxima de epitélio colunar. Um estudo de validação indica que estes critérios tem boa confiabilidade interobservador de esôfago de Barrett ≥ 1 cm de comprimento.[7,37]

Visto o estigma que o diagnóstico de esôfago de Barrett pode causar em relação ao risco de neoplasia maligna, é prudente ao examinador enunciar a conclusão do relatório endoscópico como *epitélio colunar no esôfago distal*.

Em 1976, Paull *et al.*, descreveram três tipos diferentes de epitélio no esôfago de Barrett: (1) fúndico; (2) cárdico (juncional) e (3) epitélio colunar especializado. Os tipos cárdico e fúndico de epitélio de Barrett assemelham-se à mucosa normal adjacente do estômago, exceto por alguns graus de distorção de mucosa, atrofia glandular e inflamação leve.[5,7,8,10,36]

Tratamento clínico do esôfago de Barrett

As metas do tratamento preconizadas para os portadores de esôfago de Barrett são as mesmas para a DRGE: (1) controlar os sintomas e (2) manter a mucosa cicatrizada (Figuras 65.11 e 65.12).

Há, no entanto, grande controvérsia quanto ao tratamento, se é melhor a regressão do epitélio metaplásico ou a interrupção da progressão do epitélio intestinalizado para displasia e adenocarcinoma.[11,38,39]

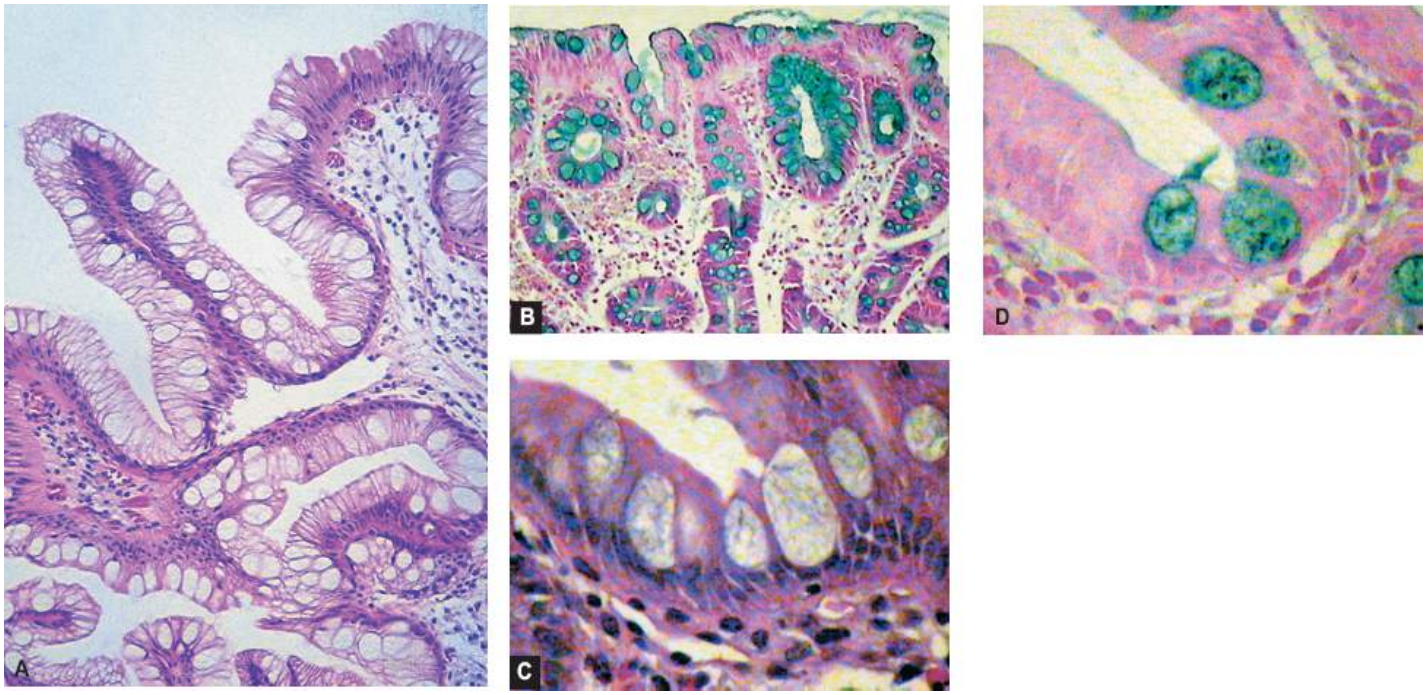

Figura 65.11 **A.** Microscopia de esôfago de Barrett demonstrando metaplasia intestinal com células caliciformes e colunares (H/E, 100 vezes). **B.** Coloração por *Alcian blue* em pH 2,5 (100 vezes) identificando células caliciformes (HE, 400 vezes). **C.** Células caliciformes (HE, 400 vezes). **D.** Células caliciformes (*Alcian blue*, 400 vezes).

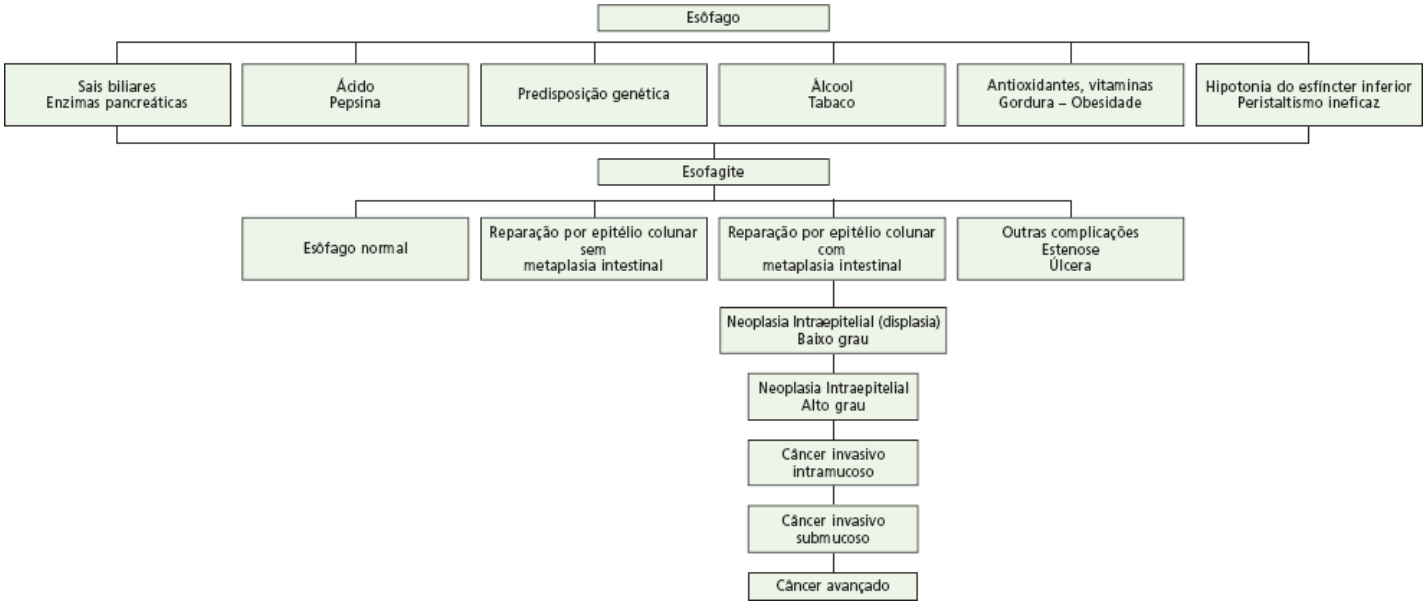

Figura 65.12 Teoria da evolução do adenocarcinoma de esôfago. Sequência de neoplasia intraepitelial-adenocarcinoma no esôfago de Barrett.

Muitos pesquisadores consideram fundamental o controle do refluxo ácido, já que este é o patógeno primário que causa as alterações histológicas do esôfago de Barrett.[11,38,39] Os IBP podem ocasionar regressão parcial da metaplasia intestinal do esôfago de Barrett, entretanto, a dose de IBP que controla os sintomas nem sempre é suficiente para normalizar o refluxo ácido em todos os pacientes.[11,38,39] Aproximadamente 70% dos pacientes tratados com IBP (duas doses diárias de 20 mg) apresentam acidificação do pH intragástrico à noite, caracterizada por episódios de exposição ácida do esôfago no período noturno. Esse fato, conhecido como escape ácido noturno, é um fenômeno farmacológico a que qualquer paciente está sujeito, desde indivíduos normais, portadores de DRGE não erosiva, erosiva e portadores de esôfago de Barrett, mesmo com uso de duas doses diárias de IBP.[27] Sabe-se também que cerca de 50% dos portadores de esôfago de Barrett apresentarão exposição ácida noturna no esôfago, mesmo com 40 mg de omeprazol, em razão da alteração primária no esfíncter esofágico inferior e do peristaltismo ineficaz. A utilização de altas doses de omeprazol (p. ex., 40 mg, 2 vezes/dia) pode apresentar resultados mais efetivos no controle do refluxo esofágico ácido noturno a longo prazo, que em comparação à utilização de omeprazol e ranitidina, inclusive com redução na área do esôfago de Barrett.

A obesidade deve ser controlada devido à maior intensidade de refluxo gastresofágico, alterações do esfíncter esofágico inferior e por afetar diretamente os mecanismos de controle da multiplicação celular.[10] O consumo de tabaco e a ingestão de etanol devem ser desestimulados.[7]

Certos alimentos têm sido descritos como redutores do risco de adenocarcinoma: fibras, luteína, niacina, vitamina B6, ferro e zinco. A ingestão diária de frutas e vegetais pode fornecer antioxidantes que protegem os pacientes do estresse oxidativo e da DRGE; contudo, a ação terapêutica dessa dieta permanece controversa.[7]

Tratamento cirúrgico do esôfago de Barrett

O tratamento por fundoplicatura foi preconizado por alguns autores como tratamento de escolha para o esôfago de Barrett, hipoteticamente por evitar o refluxo ácido e duodenoesofagogástrico.[39–41] Estudos longitudinais comparando a evolução de pacientes tratados clinicamente (IBP alta dose) e com cirurgia (fundoplicatura) apontaram que nenhum dos tipos de tratamento era capaz de reduzir a extensão de mucosa metaplásica.[39–41] Além disso, vários casos de adenocarcinoma em esôfago de Barrett, anos após fundoplicatura, foram descritos na literatura.[39–41] O fato é que, apesar do tratamento clínico ou cirúrgico, a incidência de adenocarcinoma continua evidente.

Tratamento endoscópico do esôfago de Barrett

Os resultados da ablação da mucosa colunar do esôfago de Barrett, sem neoplasia intraepitelial (displasia), têm-se mostrado duvidosos. Sabe-se que a reepitelização com mucosa escamosa completa ou parcial pode ser obtida, porém, a persistência de glândulas remanescentes é um problema e permanece a dúvida se o risco de câncer tem a

possibilidade de ser eliminado, dispensando o seguimento com exames de endoscopia e biopsias.[42,43]

O potencial maligno das glândulas remanescentes foi descrito em relato de caso de paciente de 68 anos sem displasia, que desenvolveu adenocarcinoma intramucoso após 18 meses, contendo mucosa escamosa reepitelizada pós-ablação com cautério de argônio e altas doses de omeprazol.[42] Convém considerar também a taxa de complicações (p. ex., perfuração, hemorragia, dor), que varia conforme a técnica e os custos, que não são baixos. O tratamento por terapia fotodinâmica, por exemplo, requer várias sessões, necessita de altas doses de IBP e exames de acompanhamento, mas não há garantia de que previna o câncer, cuja prevalência não é muito elevada.[44]

À luz dos conhecimentos atuais, a ablação do epitélio metaplásico sem neoplasia intraepitelial e neoplasia intraepitelial de baixo grau *não deve ser utilizada de rotina*, exceto em casos selecionados, sob rigoroso controle de investigação.[42,43]

Úlcera

Conceito

As úlceras esofágicas incidem em cerca de 5% dos pacientes com esofagite decorrente da DRGE, localizadas habitualmente na transição esofagogástrica. A ocorrência de úlcera, embora pouco frequente, representa grau avançado da doença, indicando que o processo inflamatório já se estendeu até a camada muscular da mucosa do esôfago e, ocasionalmente, pode ultrapassar a camada muscular própria, acarretando risco de perfuração do órgão.[28]

Etiopatogenia

Os estudos epidemiológicos mostram que essas complicações ocorrem mais frequentemente em homens caucasianos com mais de 60 anos. Os estudos demonstram haver, nessas pessoas, maior tempo de exposição do esôfago ao refluxo ácido, secundário, tanto à diminuição da pressão do EEI quanto pelo aumento da incidência de alterações motoras no corpo esofágico, principalmente em virtude de ondas não transmitidas. Isso leva o conteúdo gástrico a permanecer por mais tempo no esôfago, promovendo maior lesão em relação a indivíduos com idade igual ou inferior a 50 anos. Soma-se a isso o aumento na prevalência de volumosas hérnias de hiato e a diminuição da produção de saliva, que acarreta um déficit no clareamento esofágico. Finalmente, a diminuição da percepção à dor e/ou pirose faz com que esses indivíduos desenvolvam a doença de maneira assintomática e só procurem assistência médica quando a complicação já está estabelecida.[10,28]

Diagnóstico

Além dos sintomas característicos da DRGE, pirose e regurgitação, os pacientes com úlcera esofágica podem referir *odinofagia*. Há também a possibilidade de ocorrer *anemia* em virtude do sangramento crônico e insidioso. *Sangramento maciço*, exteriorizado por hematêmese, é raro e, quando acontece, é secundário à ruptura de vasos de maior calibre localizados na submucosa.[7,28]

A úlcera pode ser facilmente demonstrada pelo exame radiológico, mas a endoscopia digestiva é o melhor método diagnóstico, já que possibilita a coleta de biopsias, obrigatória no sentido de afastar qualquer indício de neoplasia (Figura 65.13).

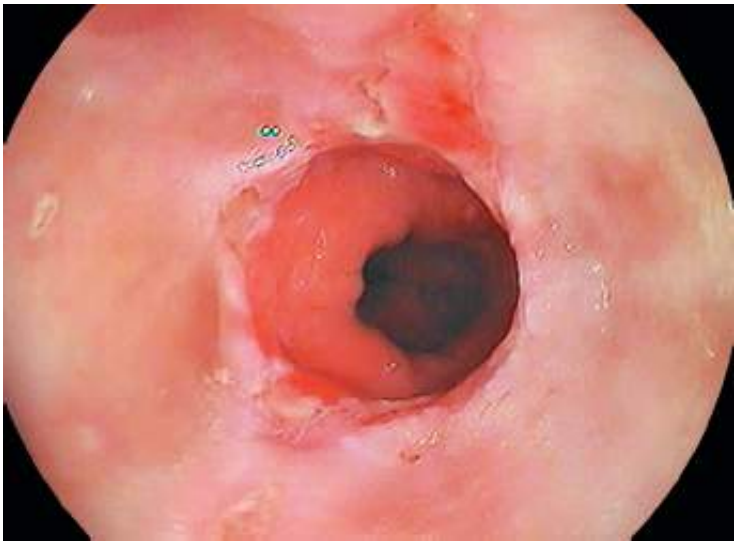

Figura 65.13 Úlcera péptica de esôfago: complicação da doença do refluxo gastresofágico.

O diagnóstico diferencial é feito com úlceras de etiologia não ácido-relacionadas, como infecção por citomegalovírus, herpes, penfigoide, tuberculose, neoplasia e doença de Crohn.[28]

Tratamento

Recomenda-se a administração do IBP em dose dobrada, por período mínimo de 8 semanas, acompanhado de medidas comportamentais, com controle endoscópico após o tratamento. Em cerca de 80% dos pacientes, a úlcera esofágica cicatriza com o tratamento clínico.[22]

A refratariedade ao tratamento é rara, e, quando ocorre, deve-se investigar a possibilidade de gastrinoma, uso crônico e inadvertido de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico ou outros fatores não relacionados com o ácido e a pepsina.

A recidiva do processo inflamatório é muito frequente, motivo pelo qual se recomenda a manutenção da terapêutica com IBP por prazos mais longos, inicialmente na dose padrão.[22]

A úlcera *per se* não é indicativa de tratamento cirúrgico. Esta obedece aos mesmos critérios da indicação de cirurgia da DRGE como um todo, embora exista uma predileção por essa modalidade de tratamento, visto que esses casos costumam estar acompanhados de hérnia hiatal de maior volume, além da necessidade de ser mantido o tratamento medicamentoso indefinidamente, algumas vezes com o dobro da dose padrão.[28]

Hemorragia

Conceito

A forma mais comum de hemorragia é a que se manifesta por perda crônica de sangue. A hemorragia maciça provocada por refluxo é rara. A utilização de AINE em pacientes com DRGE pode resultar em hemorragia importante; porém, o que se nota habitualmente é o sangramento insidioso, com quadros de anemia do tipo ferropriva, especialmente em indivíduos acima de 60 anos (Figura 65.14).[7,28]

Figura 65.14 Hemorragia: complicação da doença do refluxo gastresofágico.

Tratamento

O tratamento, além da reposição das perdas pela administração de sulfato ferroso, obedece aos critérios já descritos no tratamento da DRGE.[10]

O sangramento ativo deve ser abordado e tratado inicialmente pelo exame endoscópico associado ou não a um método de *hemostasia* (p. ex., com solução de epinefrina ou álcool absoluto) e/ou *cauterização* (p. ex., *heater probe* ou argônio).

Estenose péptica

Conceito

Estenose é o termo utilizado para descrever o estreitamento do esôfago, causado por inflamação, espasmo sem evidência de fibrose, ou ambos. Pode estar associada ou ser decorrente de outras afecções, como úlcera péptica estenosante, esofagite eosinofílica, esofagite associada à impactação de pílulas, distúrbios motores do esôfago, sonda nasogástrica, intervenções cirúrgicas, entre outras.[34,35,45]

A estenose péptica do esôfago ocorre em 7 a 23% dos indivíduos portadores de doença do refluxo gastresofágico, a qual pode ser localizada ao formar um anel ou extensa envolvendo o esôfago em sua totalidade (Figura 65.15).[34,35,45]

Diagnóstico

A *disfagia*, em seu sintoma cardinal, manifesta-se em mais de 30% dos pacientes com DRGE e ocorre inicialmente para sólidos, quando o diâmetro do lúmen do órgão é reduzido a 13 mm ou menos. Em geral, o paciente descreve alteração gradual na dieta, trocando os alimentos sólidos por semissólidos ou pastosos. A disfagia para líquidos é infrequente, a menos que a estenose esteja associada à alteração da motilidade esofágica, como a esclerodermia.

Convém lembrar que a disfagia pode ser causada por alterações motoras do esôfago, neoplasia ou anel esofágico. Ao contrário do observado na neoplasia, a perda de peso, quando existe, é pequena e a disfagia mostra-se de caráter progressivo, iniciando-se para sólidos e, posteriormente, referida para pastosos e líquidos.

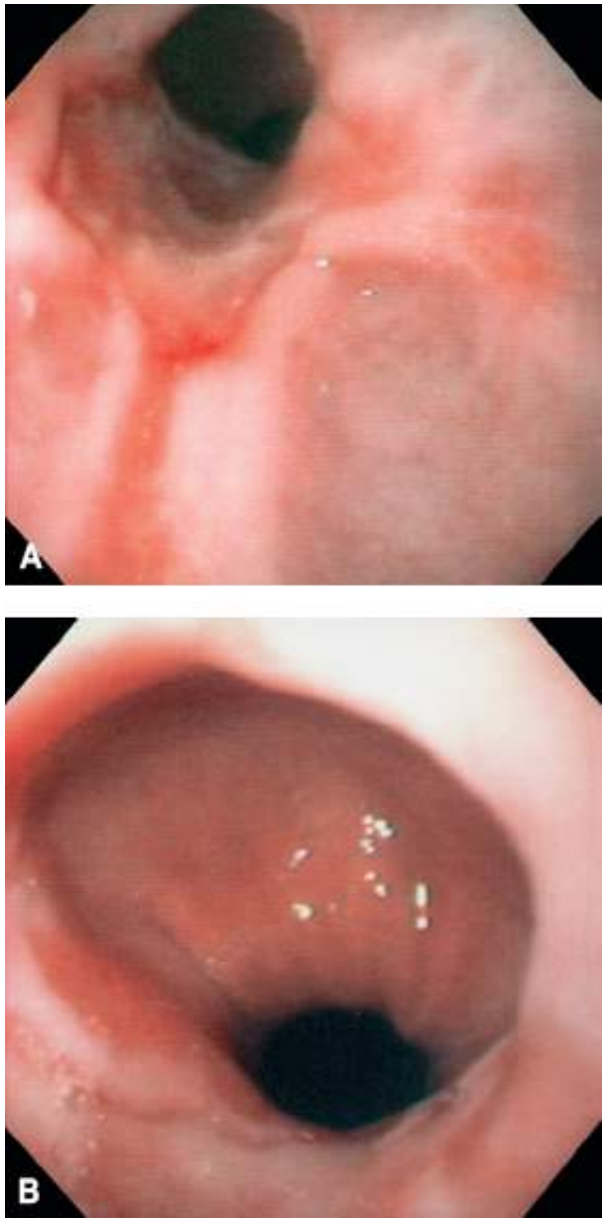

Figura 65.15 Estenose péptica: complicação da doença do refluxo gastresofágico.

A estenose esofágica tem importante efeito adverso na qualidade de vida do paciente, pois altera atividades sociais, nutrição e hidratação, além de as refeições não serem mais prazerosas. Podem ocorrer desnutrição e aspiração de resíduos ou líquidos de estase, principalmente em idosos e naqueles que não respondem ao tratamento clínico ou endoscópico.[34,35,45]

Nos pacientes com disfagia, o *exame radiológico contrastado do esôfago* é de grande valor, pois apresenta elevada acurácia no diagnóstico da estenose esofágica, hérnia de hiato e anel esofágico. É útil também no planejamento do exame de endoscopia digestiva alta diagnóstica e terapêutica (dilatação). Se a estenose for extensa, tortuosa e filiforme, há necessidade de fluoroscopia durante a dilatação endoscópica. Hérnia de hiato por deslizamento ou paraesofágica pode ser detectada ao esofagograma e alterar o planejamento da terapêutica do paciente. Por isso, recomenda-se o exame radiológico como procedimento inicial na avaliação de pacientes com suspeita de diminuição do calibre esofágico.[34,35,45]

O exame de endoscopia digestiva alta é um dos exames importantes no diagnóstico da estenose, pois possibilita a realização de biopsias e dilatação da estenose. Deve-se lembrar de que é mandatória a realização de biopsias ou escovado da área estenosada para estudo anatomopatológico, a fim de afastar a possibilidade de neoplasia.[34,35,45]

A estenose desencadeada pelo RGE pode apresentar-se em forma de anel ou segmentar. A forma de anel é caracterizada endoscopicamente pela visualização de um anel de coloração esbranquiçada (reação fibrótica) ou avermelhada (processo inflamatório ativo), associado ou não à úlcera. Localiza-se no segmento distal do órgão, na junção escamocolunar, com envolvimento fibrótico das camadas mucosa e submucosa, e a extensão da estenose é curta, geralmente, inferior a 1 cm. Em torno de 44% dos casos, a estenose está associada ao esôfago de Barrett, em geral localizada ao nível proximal da neotransição escamocolunar. Já a forma segmentar é caracterizada por

estenose concêntrica em extensão variável, podendo envolver todo o terço inferior do esôfago.[34,35,45]

A manometria esofágica é utilizada para confirmar ou excluir as alterações motoras primárias, como acalasia, além de ser útil no planejamento cirúrgico das estenoses.[34,35,45]

Tratamento

O tratamento clínico com IBP em dose dobrada fica reservado à abordagem inicial desses pacientes, no sentido de proporcionar diminuição do processo inflamatório, facilitando, assim, o resultado dos procedimentos endoscópicos e cirúrgicos ou naqueles pacientes impossibilitados da correção cirúrgica da estenose.[34–36] O tratamento dessa patologia é habitualmente da alçada dos endoscopistas e cirurgiões.

A dilatação mecânica de estenoses pépticas benignas por endoscopia com dilatadores termoplásticos ou por balões tem demonstrado resultados satisfatórios em relação à melhora na disfagia e qualidade de vida. Tecnicamente, as estenoses graves, tortuosas e rígidas requerem, preferencialmente, uso de balão dilatador alocado com auxílio de fio-guia posicionado por endoscopia ou fluoroscopia. Além disso, invariavelmente necessitam de várias sessões de dilatação, cujo agendamento depende do tipo de estenose, da sua resposta à dilatação inicial e posterior, e da tolerância do paciente em relação ao processo.[34,35,456]

A cirurgia é raramente necessária para tratar estenose péptica, embora um estudo em que 160 pacientes foram submetidos à operação para dilatação e confecção de válvula antirrefluxo por estenose péptica tenha demonstrado resultados da operação melhores do que o tratamento conservador por dilatação. No entanto, esta conclusão foi obtida antes da disponibilidade dos IBP.[45]

Adenocarcinoma do esôfago

Fatores de risco do adenocarcinoma

O esôfago de Barrett é considerado precursor do desenvolvimento de adenocarcinoma. A primeira descrição da associação entre esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago, amplamente aceita hoje, deve-se a Morson e Belcher em 1952.[11]

Dados epidemiológicos dos EUA e do oeste europeu têm registrado grande aumento na incidência de adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica nos últimos 20 anos. Nos EUA, o número de casos de adenocarcinoma de esôfago dobrou da década de 1970 para a década de 1980 e vem aumentando na ordem de 5 a 10% ao ano,[6] correspondendo atualmente a cerca de 50% dos casos de câncer de esôfago.[5] É importante destacar que, além do aumento na prevalência do adenocarcinoma de esôfago nas últimas décadas, observou-se também aumento concomitante da prevalência de esôfago de Barrett.[5,6]

Segundo a experiência de vários autores, estima-se que a incidência de adenocarcinoma no esôfago de Barrett seja de 1:146 pacientes por ano de seguimento para 1:180, 1:184-1:222.[4–7,46,47] É importante relatar, entretanto, que 40% dos pacientes com adenocarcinoma de esôfago não apresentam sintomas prévios de refluxo, sugerindo que o esôfago de Barrett pode ser assintomático e, eventualmente, evoluir para câncer.[7,46,47]

Observou-se, nos EUA, que o tipo intestinalizado do epitélio de Barrett apresenta risco de malignidade estimado em 30 a 125% superior à população em geral.[6] Um estudo europeu avaliando 14.898 pacientes com DRGE, dos quais 111 portadores de esôfago de Barrett, diagnosticou displasia em 6,3% dos casos. Todos os casos com displasia exibiam mucosa intestinalizada.[1,46,47]

O risco de malignização (displasia e adenocarcinoma) no esôfago de Barrett parece estar relacionado com a extensão do epitélio metaplásico, sendo maior nos portadores de esôfago de Barrett longo (Tabela 65.5).[46,47] Segundo Menke-Pluymers *et al.*, cada vez que dobra o comprimento do esôfago de Barrett, o risco de adenocarcinoma aumenta na proporção de 1,7 vez.[46,47]

Recentemente, inquérito epidemiológico conduzido na Suécia relatou risco oito vezes maior de adenocarcinoma em pacientes com azia e regurgitação com frequência semanal, 11 vezes aumentado em pacientes com sintomas noturnos de refluxo e 43 vezes maior em pacientes com mais de 20 anos de sintomas de refluxo (ver Tabela 65.5).[46,47]

Os fatores preditivos para adenocarcinoma no esôfago de Barrett têm sido pesquisados por vários autores e, até o momento, destacam-se: raça caucasiana e hispânica; sexo masculino na proporção de 7:1; classe social baixa;

idade acima de 50 anos e obesidade (ver Tabela 65.5).[7,46,47]

Os estudos sugerem que o menor rendimento, a baixa escolaridade e o baixo nível socioeconômico aumentam o risco de adenocarcinoma (ver Tabela 65.5).[7,46,47]

Antecedentes familiares (parentes em primeiro e/ou segundo grau) de esôfago de Barrett, adenocarcinoma de esôfago e adenocarcinoma da junção gastresofágica aparecem como fator significativamente mais comum em pacientes do que nos controles, mas não há nenhum grande estudo tipo caso-controle que confirme essa suposição (ver Tabela 65.5).[7,46,47]

Tabela 65.5 Fatores preditivos para adenocarcinoma no esôfago de Barrett.

Critérios	Características
Sintomas	Duração prolongada (20 anos) Frequência aumentada dos sintomas de DRGE (acima de 3× semana) Regurgitação noturna ↑ risco
Achados endoscópicos concomitantes	Estenose péptica ↑ risco Úlcera ↑ risco
Extensão do esôfago de Barrett	Longo > curto
Sexo	Masculino > feminino 8,5 homens:1 mulher
Raça	Caucasiano > afro-americano
Antecedente familiar	↑ risco
Nível socioeconômico	Quanto menor, ↑ risco
Nível de instrução	Quanto menor, ↑ risco
Tabagismo	↑ 2× risco para adenocarcinoma de esôfago e cárdia
Obesidade	↑ risco
Dieta pobre em fibras e vegetais	↑ risco

DRGE = doença do refluxo gastresofágico.

O tabagismo dificulta o controle do refluxo gastresofágico e está associado às formas complicadas da DRGE e também ao aumento do risco de adenocarcinoma de esôfago e câncer da junção esofagogástrica (ver Tabela 65.5).[7,46,47]

Foi observada, ainda, a associação do esôfago de Barrett a adenocarcinoma da junção esofagogástrica. Calcula-se que cerca de 50% dos adenocarcinomas da junção esofagogástrica e da cárdia originam-se a partir de esôfago de Barrett curto.

Neoplasia intraepitelial (displasia) | Conceito e importância

Várias teorias têm sido propostas para explicar o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago. A hipótese atualmente mais aceita baseia-se em estudos de mapeamento em peças cirúrgicas de esofagectomia e assemelha-se à "teoria da sequência adenoma-carcinoma" do câncer colorretal (ver Figura 65.12).[46,47]

Diversas constatações indicam que o adenocarcinoma no esôfago de Barrett é precedido pelo estágio de displasia. Assim, os pesquisadores têm trabalhado no intuito de classificar as alterações histopatológicas em categorias bem definidas.[46,47] Apesar de a acurácia e confiabilidade do diagnóstico histopatológico de displasia no esôfago de Barrett serem questionadas, demonstrou-se que o grau histopatológico é o fator preditivo isolado mais

importante na avaliação do risco para adenocarcinoma invasivo na evolução do esôfago de Barrett.[8,11,46,47]

A displasia foi definida inicialmente por Ridell como epitélio neoplásico que permanece limitado à membrana basal do epitélio.[48,49] A frequência é de aproximadamente 10%, sendo observada principalmente no epitélio metaplásico intestinalizado. A graduação histológica atualmente utilizada no esôfago de Barrett fundamenta-se no estudo original de Ridell, com modificações feitas por Montgomery.[8,11,46,47] Cabe mencionar a recomendação da Organização Mundial da Saúde e o Consenso de Viena para que o termo displasia seja gradualmente substituído por neoplasia intraepitelial de baixo e alto grau (Figura 65.16).[8,11,46,47] Desse modo, as categorias atuais seriam as seguintes:

- Negativo para neoplasia intraepitelial
- Indefinido para neoplasia intraepitelial
- Neoplasia intraepitelial de baixo grau (substituto para displasia leve e moderada)
- Neoplasia intraepitelial de alto grau (substituto para displasia intensa ou carcinoma *in situ*)
- Carcinoma intramucoso
- Carcinoma invasivo.[8,11,46,47]

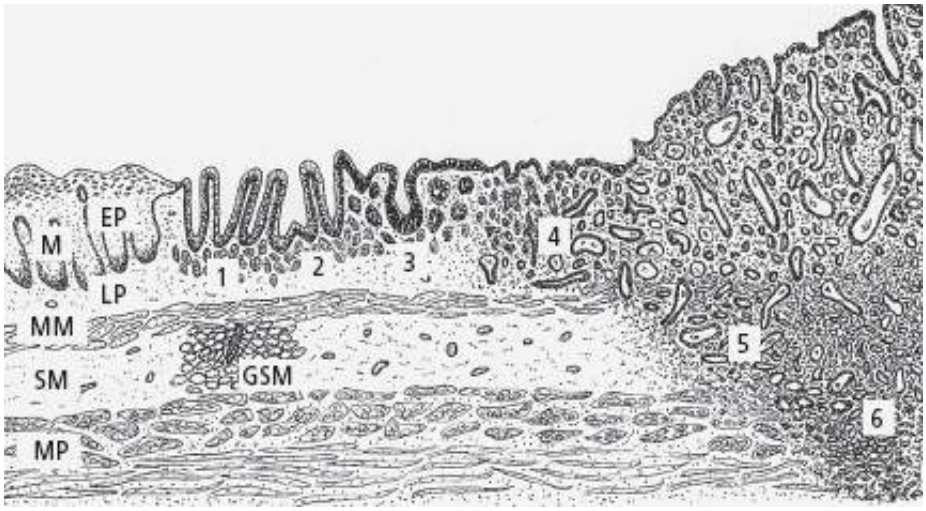

Figura 65.16 Desenho esquemático demonstrando as camadas da parede esofágica e as alterações histopatológicas do esôfago de Barrett sem neoplasia intraepitelial até câncer avançado. 1 = esôfago de Barrett sem neoplasia intraepitelial (displasia); 2 = esôfago de Barrett com neoplasia intraepitelial de baixo grau; 3 = esôfago de Barrett com neoplasia intraepitelial de alto grau – carcinoma *in situ*; 4 = esôfago de Barrett com carcinoma invasivo intramucoso (invasão da lâmina própria); 5 = esôfago de Barrett com carcinoma invasivo submucoso (invasão da submucosa); 6 = esôfago de Barrett com carcinoma avançado (invasão da muscular própria); EP = epitélio; GSM = glândula submucosa; LP = lâmina própria; M = mucosa; MM = muscular da mucosa; MP = muscular própria; SM = submucosa.

Recomenda-se que o relatório final do laudo da biopsia seja elaborado de maneira a contemplar uma das categorias de diagnóstico.

A categoria indefinida para *displasia* (neoplasia intraepitelial) indica diagnóstico duvidoso, nos casos em que há dúvida na diferenciação de displasia (neoplasia intraepitelial) com alterações epiteliais regenerativas e/ou reativas. Isto é particularmente difícil e, às vezes, impossível quando há erosões ou ulcerações.[8,11,46,47] Corresponderia à classe III de Papanicolaou na citologia cervicovaginal ou à classe II ou IV da classificação de atipias celulares e estruturais da Sociedade Japonesa de Pesquisa do Câncer Gástrico. Nessa situação, na dúvida se a alteração é regenerativa na existência de pequeno grau de atipia citológica, possibilita ao patologista alertar, tanto ao clínico quanto ao paciente, que é apropriado repetir a biopsia após controle do refluxo ácido com medicações inibidoras da bomba de prótons (ver Figura 65.16).

Os critérios que diferenciam a neoplasia intraepitelial de alto grau para baixo grau estão descritos no estudo de Montgomery (Tabela 65.6).[8,11,46,47]

A categoria *neoplasia intraepitelial* (*displasia*) de alto grau diz respeito a alterações bem definidas limitadas ao epitélio e, segundo orientação da OMS, equivale ao termo "carcinoma *in situ*" (Figuras 65.16 a 65.18).[8,11,46,47]

O exame anatomopatológico apresenta limitações, haja vista a subjetividade da interpretação, especialmente nas alterações inflamatórias e regenerativas. Por isso, a confirmação do diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto

grau é crucial e deve ser confirmado por um segundo patologista especialista na avaliação de biopsias de esôfago de Barrett, pois o paciente estará propenso a procedimento cirúrgico de alta morbidade (esofagectomia distal) ou outro procedimento não cirúrgico. Além disso, os pacientes com esôfago de Barrett associado à neoplasia intraepitelial de alto grau têm alto risco de apresentar focos de adenocarcinoma, e, nesses casos, erros de amostragem podem ocorrer mesmo com a realização de múltiplas biopsias.[8,11,46,47]

Tabela 65.6 Critérios anatomopatológicos de diferenciação entre neoplasia intraepitelial de alto e baixo graus.

Critérios	Neoplasia intraepitelial (displasia) de baixo grau	Neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau = carcinoma *in situ*
Arquitetura	Normal à distorção leve Padrão cribriforme Glândulas incipientes	Distorção leve a intensa
Citologia	Pleomorfismo nuclear mínimo	Pleomorfismo intenso
	Polaridade mantida	Perda da polaridade
	Aumento da atividade mitótica	Mitoses atípicas
Maturação	Alteração mínima ou normal	Ausente ou maturação reversa

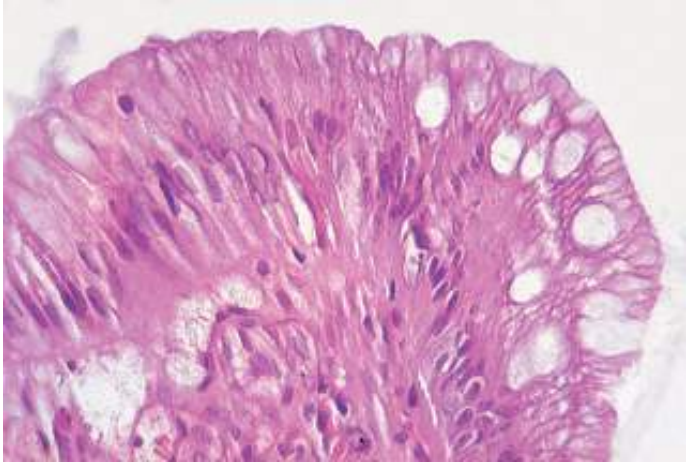

Figura 65.17 Foco de neoplasia intraepitelial de baixo grau (H/E 400 vezes).

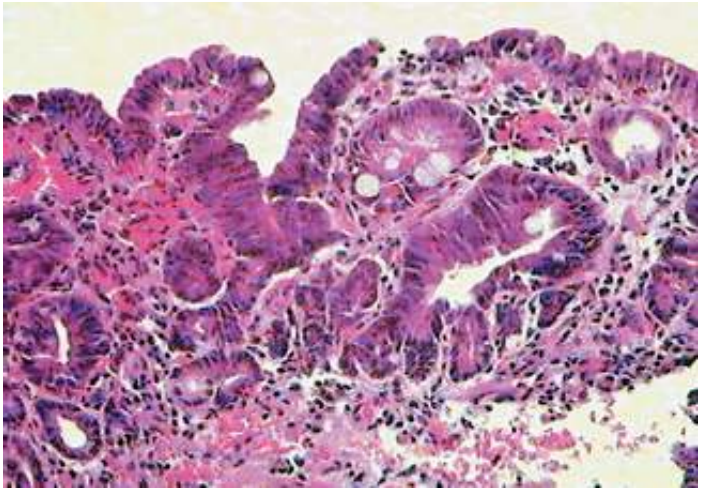

Figura 65.18 Carcinoma invasivo intramucoso (H/E 400 vezes).

Conceitua-se *carcinoma invasivo intramucoso* ao processo neoplásico que invade a lâmina própria, mas não se estende além da camada muscular da mucosa. Se a biopsia representar apenas o ápice da lesão, não será possível

determinar se a mesma é intramucosa ou se estende para a submucosa ou mais profundamente (ver Figura 65.16).

O carcinoma invasivo *submucoso*, que indica invasão da camada submucosa sem alcançar a camada muscular própria, está associado a altas taxas de invasão de vasos sanguíneos, linfáticos e metástases para linfonodos (30 a 50%), com menor sobrevida – cerca de 50% em 5 anos (Figuras 65.16 e 65.19).[8,11,46,47]

Quando há sinal de invasão da camada muscular própria pelo tecido neoplásico, classifica-se como *câncer avançado* (ver Figura 65.16). O diagnóstico, nesse caso, é frequentemente auxiliado pelo aspecto endoscópico (ulceração, infiltração ou vegetação).[8,21,29,46,47]

Tratamento da neoplasia intraepitelial e adenocarcinoma no esôfago de Barrett

O exame histopatológico, apesar dos recentes avanços nos estudos de alterações genéticas no adenocarcinoma, ainda é o principal parâmetro de conduta nos pacientes com esôfago de Barrett. Nenhum teste objetivo substituiu, na prática clínica, a avaliação histopatológica na decisão terapêutica, embora a validade do resultado dependa exclusivamente da experiência do patologista (Figura 65.20). Estima-se que 10 a 25% dos pacientes em seguimento por neoplasia intraepitelial de baixo grau progridam para alto grau, sendo possível, também, regressão para ausência de neoplasia intraepitelial.

A neoplasia intraepitelial de alto grau, por outro lado, quase que invariavelmente progride para o carcinoma invasivo, apesar de poder permanecer inalterada por vários anos.

A análise conjunta dos estudos, considerando apenas casos operados devido à neoplasia intraepitelial de alto grau em seguimento, sem lesão macroscópica evidente, revelou que 40% apresentaram adenocarcinoma na peça ressecada. Estima-se que cerca de 5 a 60% dos pacientes manifestarão câncer durante período de vigilância de 1 a 7 anos.

Existem três alternativas de conduta perante neoplasia intraepitelial de alto grau: confirmada: (1) tratamento cirúrgico (esofagectomia); (2) seguimento endoscópico; (3) terapia endoscópica (ver Figura 65.20).[8,11,46,47]

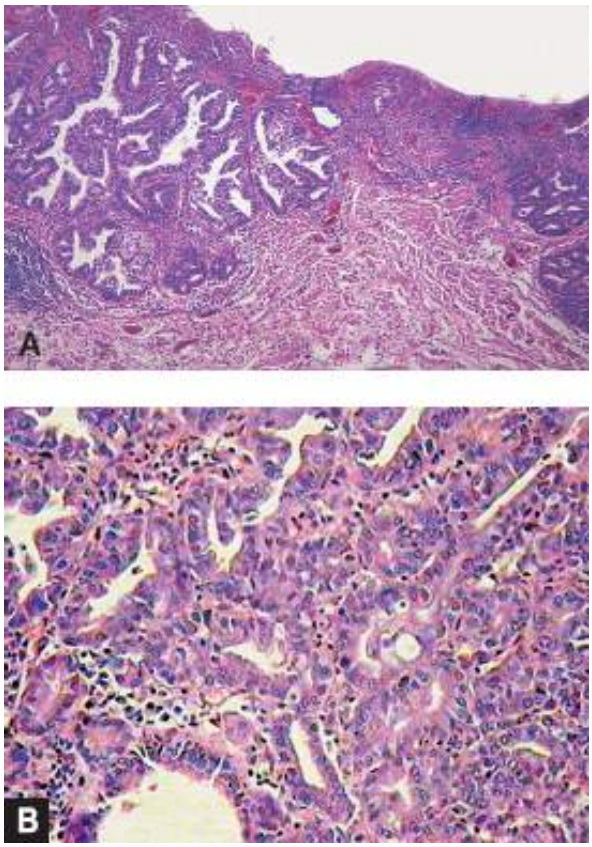

Figura 65.19 Carcinoma invasivo submucoso. **A.** H/E 100 vezes. **B.** 400 vezes.

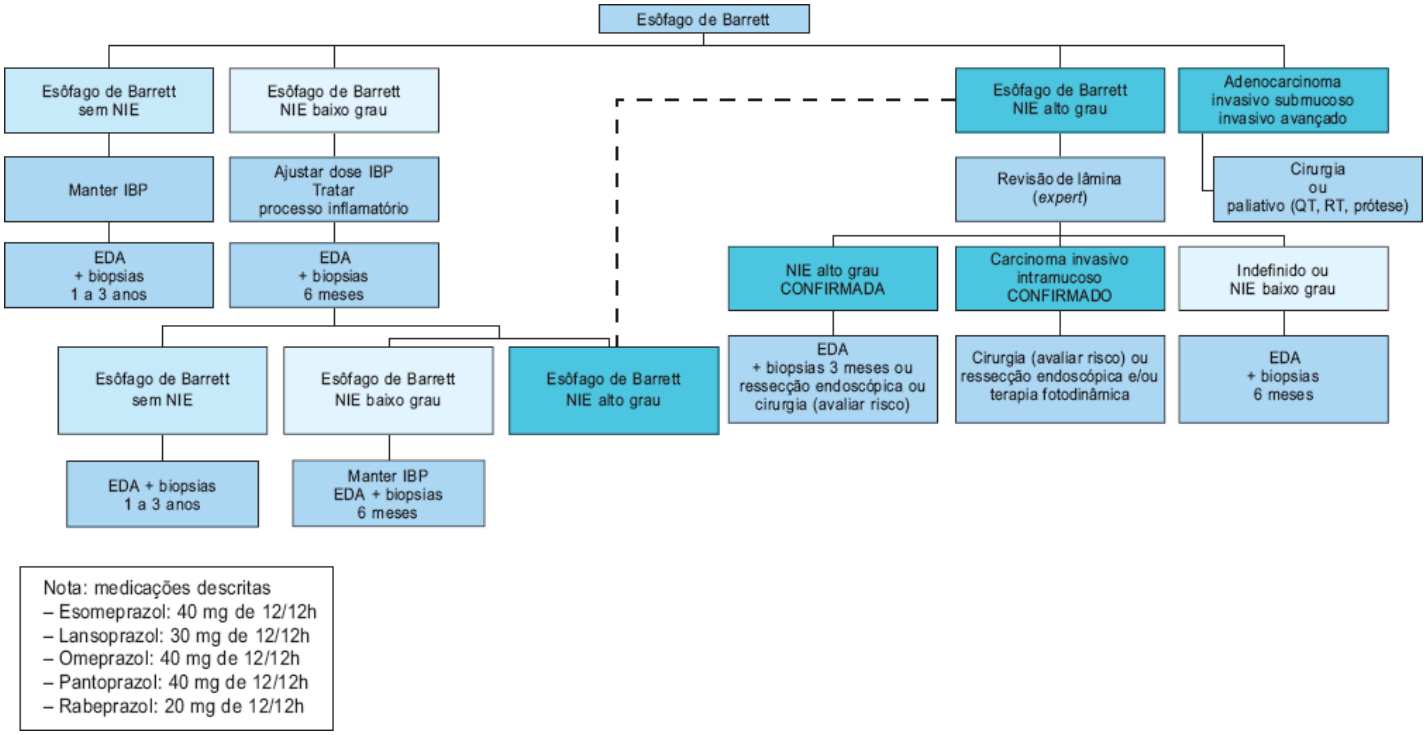

Figura 65.20 Conduta: esôfago de Barrett. EDA = endoscopia digestiva alta; IBP = inibidores de bomba de prótons; NIE = neoplasia intraepitelial; QT = quimioterapia; RT = radioterapia.

Tratamento cirúrgico da neoplasia intraepitelial e adenocarcinoma no esôfago de Barrett

O adenocarcinoma do esôfago é uma das neoplasias de maior letalidade. O tratamento cirúrgico é um dos melhores métodos terapêuticos, entretanto, a maioria dos pacientes é diagnosticada quando se manifestam os sintomas. Neste estadiamento, a possibilidade de metástases linfonodais ou invasão local é elevada e o tratamento pouco acrescenta no prognóstico desses pacientes.

Várias particularidades limitam o tratamento cirúrgico: ausência de camada serosa no esôfago; drenagem linfática para cadeias linfonodais múltiplas do pescoço, tórax e abdome; difícil acesso por estar localizado entre órgãos vitais (coração e pulmões) e aspectos intrínsecos do adenocarcinoma de esôfago, por exemplo, alta taxa de metástases à medula óssea.[50]

Com relação à neoplasia intraepitelial de alto grau, a esofagectomia é o único tratamento que impede a progressão para adenocarcinoma invasivo. Os defensores do tratamento cirúrgico advogam que a ressecção cirúrgica é a garantia da retirada do câncer oculto, podendo ser realizada com segurança e garantia de prevenção contra o câncer.[51,52]

A mortalidade operatória é elevada, variando de 3 a 12%, mas a seleção de pacientes e a realização em centros de referência podem reduzir a mortalidade em até 1,6%.[51,52] Convém mencionar que as complicações pós-operatórias são elevadas, podendo ocorrer em 30 a 50% dos casos.[51,52]

Técnicas cirúrgicas "minimamente" ou menos invasivas, utilizando laparoscopia e toracoscopia, têm sido empregadas, apresentando menores taxas de morbidade, entretanto, ainda em fase de avaliação quanto a sobrevida e eficácia em comparação à cirurgia convencional.[51,52]

Seguimento de pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau do esôfago de Barrett

Dois grandes estudos sobre seguimento de pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau merecem destaque. O realizado na Universidade de Washington, conduzido por Levine *et al.*, estudou 50 pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau: 14 apresentaram diagnóstico de câncer no exame subsequente e foram operados. Sete pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau passaram por cirurgia, mas nenhum deles apresentava câncer na peça ressecada. Os 29 pacientes remanescentes foram seguidos por exame endoscópico e biopsias até a confirmação de câncer. Sete apresentaram câncer e tiveram de ser operados, mas em nenhum havia metástases em linfonodos e a

mortalidade foi 0%. Os outros 22 pacientes foram seguidos por mais 18 meses e nenhum deles desenvolveu câncer.[8]

O estudo conduzido por Schnell *et al*. acompanhou 72 pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau pelo período médio de 9,4 anos. Onze pacientes desenvolveram adenocarcinoma e foram submetidos à cirurgia. Dezessete morreram por causas não relacionadas com adenocarcinoma e os outros 44 pacientes foram mantidos em programa de seguimento. O estudo constatou que a maioria dos pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau não desenvolveu câncer, mesmo após vários anos de seguimento.[53] Schnell *et al*. defendem a hipótese de que a maioria dos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau permanece inalterada durante meses, não necessitando de indicação cirúrgica imediata, mas, seguimento. Recomendam, portanto, exames endoscópicos e biopsias seriadas com intervalo de 3 meses nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau. Se o resultado for negativo por dois exames sucessivos e não houver sinal de lesão macroscópica (elevação/depressão/erosão), o seguimento pode ser espaçado para exame endoscópico anual.[53]

Outros investigadores sugerem que a ressecção endoscópica da lesão, precedida ou não por ultrassonografia endoscópica, seria a conduta ideal nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau, pois possibilitaria análise e estadiamento anatomopatológico completo da peça (ver Figura 65.20).[8,49]

A confirmação de adenocarcinoma intramucoso e com invasão da camada submucosa, em contrapartida, indica a necessidade de tratamento cirúrgico (ver Figura 65.20).[4,20]

Tratamento endoscópico da neoplasia intraepitelial de alto grau no esôfago de Barrett

O tratamento endoscópico do esôfago de Barrett pode ser realizado por meio de três modalidades: mecânica (mucosectomia), térmica e terapia fotodinâmica.

Mucosectomia

Dentre as modalidades de tratamento endoscópico, a mucosectomia desponta atualmente como nova opção terapêutica curativa para portadores de neoplasia intraepitelial de alto grau e carcinoma invasivo intramucoso, com base em: (1) nenhum risco de metástases linfonodais nos casos de adenocarcinoma intramucoso (0%);[54] (2) bons resultados a longo prazo e (3) baixa morbidade e mortalidade em comparação à esofagectomia tradicional.[53,54]

O método seria ideal para ressecção de lesões localizadas, pois possibilitaria: (1) avaliar o grau de diferenciação; (2) distinguir a infiltração mucosa e submucosa e (3) analisar detalhadamente as margens profundas e laterais da ressecção. A margem profunda da peça ressecada livre de invasão neoplásica é fundamental no sucesso do procedimento. A margem lateral, em caso de comprometimento, pode ser tratada por ablação endoscópica térmica (p. ex., *laser*, cautério argônio, *heater probe*), adicional sem prejuízo ao paciente.

Ell *et al*. utilizaram o método endoscópico (mucosectomia) em 50 pacientes com câncer precoce e neoplasia intraepitelial de alto grau, obtendo remissão de 97% dos casos em 12 meses de seguimento.[54] Deve-se lembrar do potencial de surgimento de lesões metacrônicas e/ou sincrônicas, que pode ocorrer em até 20% conforme a série, indicando a necessidade de vigilância permanente, ou, mais recentemente, investigadores têm utilizado a associação com outra modalidade de ablação, como terapia fotodinâmica.[25,27,53,54]

Ablação térmica e terapia fotodinâmica

O princípio da ablação mucosa implica a erradicação do epitélio de Barrett por meio de terapia fotodinâmica, coagulação bipolar, *laser* ou plasma de argônio, com posterior reepitelização por mucosa escamosa e impedimento da progressão da doença.[53,54]

Nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau e adenocarcinoma invasivo intramucoso, a terapia fotodinâmica com ácido-5-aminolevulínico tem sido aplicada com sucesso; entretanto, lesões que apresentem maior profundidade de invasão (p. ex., submucosas ou mais profundas ainda) não foram erradicadas.[55] É importante considerar, destarte, progressos com novos equipamentos de fototerapia e sensibilizantes possibilitarão melhor controle da liberação de energia e, consequentemente, manejo da profundidade de ablação e menor necessidade de novas aplicações.[55]

A ablação com cautério de argônio erradica neoplasia intraepitelial de baixo e alto graus; contudo, restos de

glândulas colunares podem permanecer sob o epitélio escamoso neoformado e o desenvolvimento de câncer foi descrito após a ablação.[34] Atualmente, a ablação térmica tem sido relegada às situações nas quais a mucosectomia é de difícil realização técnica ou na complementação de margens de ressecção.[39,40]

Considerações finais | Vigilância para câncer no esôfago de Barrett

O risco presumido de câncer de esôfago tem motivado a criação de programas de vigilância com realização de exames endoscópicos e coleta de biopsia seriada dos quatro quadrantes com intervalo de 1 a 2 cm, com o intuito de identificar lesões precursoras e câncer precoce do esôfago em pacientes com metaplasia intestinal.

A letalidade dessa modalidade de câncer e a falta de eficácia do tratamento (cirúrgico, quimioterápico e radioterápico) são argumentos suficientes para promover a vigilância nos portadores de esôfago de Barrett. Apesar de não existirem estudos randomizados, várias evidências justificam a explicação racional para essa conduta. Os pacientes com adenocarcinoma de esôfago identificados em programas de vigilância têm sobrevida mais longa do que aqueles identificados pelos sintomas. Estudos demonstram que o programa de vigilância de esôfago de Barrett apresenta relação custo-benefício equivalente aos programas de vigilância de mama, cólon e câncer de colo uterino. A sobrevida é melhor em casos de adenocarcinomas ressecados precocemente, todavia, os resultados podem estar mascarados pela evolução natural da doença, sem contar a taxa de mortalidade da esofagectomia, a qual varia de 3 a 17%, dependendo da experiência do grupo cirúrgico. Outros grupos, por outro lado, demonstraram que a vigilância não se justifica em razão do grande número de pacientes portadores de esôfago de Barrett não identificados e, por conseguinte, não contemplados. Em locais de baixa prevalência, a probabilidade de diagnóstico de câncer é baixa; a principal causa de mortalidade nos pacientes com esôfago de Barrett não é câncer, e sim doenças cardiovasculares; os custos são demasiadamente elevados.

O exame endoscópico cuidadoso com aplicação de corantes ou novas tecnologias contendo alta resolução de imagem (NBI-Olympus e FICE-Fujinon) para reconhecer as áreas de irregularidade mucosa (p. ex., hiperemia, erosão, elevação ou depressão discreta no relevo) será possivelmente a melhor tática para o diagnóstico de lesões pré-cancerosas e/ou neoplasias precoces. O exame anatomopatológico ainda é considerado padrão-ouro no diagnóstico do câncer precoce do esôfago de Barrett, não existindo, até o momento, nenhum marcador imuno-histoquímico capaz de prever a evolução da doença.

O intervalo entre o exame endoscópico com biopsias seriadas de seguimento para pacientes sem neoplasia intraepitelial é controverso e varia conforme os diferentes consensos entre 1 e 3 anos, havendo recomendação que seja individualizado para cada paciente (ver Figura 65.12).

Distúrbios Motores do Esôfago

Eponina Maria de Oliveira Lemme

Introdução

O esôfago é um órgão constituído de musculatura estriada em seu terço proximal e de musculatura lisa em seus terços distais. É dotado de dois esfíncteres, o esfíncter esofágico superior (EES), que o separa da faringe, e o esfíncter esofágico inferior (EEI), que o separa do estômago. No ato da deglutição, ocorre abertura do EES e a onda peristáltica primária percorre o esôfago em sentido aboral, encontrando o EEI aberto pronto para receber o bolo alimentar. Após a deglutição, os esfíncteres assumem seu tônus basal de repouso. Quando este intrincado mecanismo fisiológico é alterado, seja por anormalidade dos esfíncteres ou da peristalse, surgem os *distúrbios motores do esôfago* (DME).[1]

Os DME podem ser divididos topograficamente em dois grandes grupos, os *distúrbios da musculatura estriada*, quando são consequentes a alterações da faringe e/ou do esfíncter esofágico superior, e os *distúrbios da musculatura lisa*, quando o acometimento situa-se no corpo esofágico e/ou no esfíncter esofágico inferior. Tanto os distúrbios da musculatura estriada quanto os da musculatura lisa podem ser primários, caso a alteração motora

esofágica seja a própria manifestação da doença, e secundários, se a doença de base for sistêmica e o comprometimento esofágico tratar-se apenas de uma de suas manifestações.[1] Neste capítulo, serão abordados os DME de musculatura lisa.

Distúrbios motores primários

A classificação mais recente procura relacionar os DME com a principal alteração funcional por eles apresentada. Esta classificação está descrita a seguir.[1]

- Acalasia
- Espasmo esofágico difuso
- Esôfago hipercontrátil
  - Esôfago em quebra-nozes
  - Esfíncter esofágico inferior hipertenso
- Esôfago hipocontrátil
  - Motilidade esofágica ineficaz
  - Esfíncter esofágico inferior hipotenso

Acalasia

Acalasia é um DME que acomete a musculatura lisa, caracterizado por relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior (EEI) e perda da peristalse no corpo do esôfago. Pode ser *idiopática*,[2] encontrada nos países europeus, na América do Norte e também em nosso país, de natureza *chagásica*, relacionada com infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, predominante nos países onde a doença de Chagas é endêmica, entre os quais o Brasil, e *secundária a neoplasias*,[3] principalmente a de fundo gástrico, quando é também chamada de pseudoacalasia.[2]

Epidemiologia

Por motivos didáticos, as acalasias idiopática e chagásica serão abordadas juntamente.

A acalasia idiopática é relativamente incomum, sendo responsável por 8 a 14% das causas de disfagia nos países em que não existe doença de Chagas. Estudos na Europa e nos EUA estimam uma incidência de 0,5 a 1 caso novo/ano por 100 mil habitantes, com prevalência de cerca de 10 casos por 100 mil habitantes.[2]

No Brasil, onde a doença de Chagas é endêmica, relatos brasileiros indicam que a doença está em descenso, o que é atribuído à erradicação dos vetores, por meio de campanhas, e ao desmatamento e à urbanização em áreas endêmicas.[3]

A prevalência da esofagopatia no Brasil é, em média, de 8,8%, sendo 3% constituída da forma ectásica.[4]

Há franco predomínio da acalasia chagásica no Brasil como um todo, e as áreas mais acometidas estão nos estados de Goiás, São Paulo, Bahia e Minas Gerais. É pouco conhecida a prevalência da acalasia idiopática, mas estudos com grandes séries realizados no Rio de Janeiro mostram franco predomínio da acalasia idiopática sobre a chagásica nessa cidade (aproximadamente 3 para 1), uma vez que o município não é área reconhecidamente infestada pelo vetor, sendo os portadores desta última provenientes de localidades endêmicas.[5,6]

Etiopatogenia

Vários fatores são apontados na etiopatogenia da acalasia idiopática; entretanto, evidências acumulam-se em favor de uma resposta autoimune contra neurônios, desencadeada por uma fator infeccioso.[2] Essa hipótese apoia-se em estudos anteriores que demonstram, de maneira semelhante às doenças autoimunes, que o risco de desenvolver acalasia é associado a um *status* genético, cuja condição confere sensibilidade para resposta imune anormal a um agente infeccioso. Dentre os fatores infecciosos, apontam-se vírus neurotrópico, como o do sarampo; herpes simples; ocorrência de infiltrado de linfócitos T entre as células mioentéricas e frequente relação entre a acalasia idiopática e o antígeno de histocompatibilidade da classe II, o DQW1.[2] Finalmente, o suporte para uma causa autoimune advém do achado de autoanticorpos contra neurônios do plexo mioentérico em muitos pacientes com acalasia.[2]

Das evidências a favor de um fator infecioso como agente desencadeante da acalasia idiopática, a mais importante é o fato bem estabelecido de que a acalasia de natureza chagásica, causada pelo *Trypanossoma cruzi*, tem fisiopatologia muito semelhante à da forma idiopática.

Não se sabe ao certo como se processaria a destruição neuronal na doença de Chagas, sendo classicamente aceito que, na sua forma crônica, a enfermidade contém patogenia autoimune, tendo sido verificados autoanticorpos em indivíduos infectados, que fariam reação cruzada com células do hospedeiro. Estudos recentes têm considerado uma hipótese alternativa, na qual a persistência do parasita nos órgãos afetados seria responsável pela resposta inflamatória, sem necessidade de evocar autoimunidade. A demonstração de partículas de DNA do parasita em órgãos afetados, por meio da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), e a ausência delas em órgãos não afetados, além da observação de que a imunossupressão (AIDS e imunotransplantados) pode levar à reativação de focos parasitários previamente controlados pelo sistema imunológico na forma crônica e a prevenção da progressão e redução da gravidade da doença após tratamento medicamentoso apoiam esta hipótese.[7]

Fisiopatologia

O substrato fisiopatológico da acalasia, seja chagásica ou idiopática, é a desnervação esofágica, caracterizada pela destruição do plexo mientérico do esôfago, havendo evidências também de degeneração de fibras aferentes vagais e do núcleo dorsal motor do vago.[2] No esfíncter esofágico inferior, o relaxamento é ausente ou incompleto (acalasia), com perda dos neurônios inibitórios do plexo mioetérico que contém os neurotransmissores óxido nítrico (NO) e peptídio intestinal vasoativo. A via excitatória colinérgica está preservada, e, na ausência dos mecanismos inibidores, há aumento da pressão basal do EEI.

Estudos revelam que existem certas diferenças quanto à expressão da degeneração do plexo mioentérico nas acalasias idiopática e chagásica.[8,9] Enquanto na idiopática, a denervação parece ser predominantemente pré-ganglionar, com hipersensibilidade do EEI à gastrina e aumento de sua pressão basal, na acalasia chagásica, há hipossensibilidade a este hormônio, com pressão do EEI menor do que na acalasia idiopática, o que sugere anormalidades, tanto nas vias inibitórias quanto nas excitatórias.[8,9]

Da mesma maneira, a denervação intrínseca que se estabelece ao longo do esôfago ocasiona hipersensibilidade da musculatura lisa à ação de substâncias, como a metacolina e o betanecol, nas duas formas de acalasia.

No corpo do esôfago, ocorre perda da peristalse, traduzida por ausência de contrações ou contrações simultâneas. Esta aperistalse também não é muito bem compreendida e alguns a relacionam com a perda do gradiente de latência ao longo do corpo esofágico, processo também mediado pelo óxido nítrico.[2] Com o passar do tempo, o esôfago vai dilatando-se, surgindo, então, o *megaesôfago*, que é uma alteração anatômica decorrente de um distúrbio funcional. No Brasil, o termo megaesôfago é utilizado por muitos como sinônimo da forma chagásica da doença.

Quadro clínico

A acalasia idiopática é encontrada em várias faixas etárias, com maior prevalência entre os 30 e 40 anos. A distribuição quanto ao sexo masculino ou feminino é praticamente igual em trabalhos estrangeiros.[2]

Em relação à acalasia chagásica, há um predomínio do sexo masculino, sendo observada em todas as faixas etárias, com maior predominância entre os 20 e 40 anos.[5,6]

Um estudo retrospectivo conduzido no Rio de Janeiro[6] demonstrou que, nos 248 pacientes com diagnóstico de acalasia, a maioria deles pertencia à 5ª década (média 43 anos – 16 a 80 anos), a maior parte apresentava a forma idiopática (65%) e havia franco predomínio do sexo feminino, tanto na acalasia chagásica como na idiopática.

A doença é crônica, de longa duração (tempo médio de 3 a 5 anos), havendo pacientes com queixas de até 50 anos (tempo médio de 3 a 53 anos).[2,5,6] A queixa mais comum é a disfagia, apresentada por 95 a 100% dos pacientes,[5,6] lentamente progressiva, sendo comum a simultaneidade de disfagia tanto para líquidos quanto para sólidos e até a disfagia paradoxal, isto é, apenas para líquidos. É percebida em região retrosternal, mais para baixo, porém alguns pacientes a referem ao nível da fúrcula esternal, diferenciando-se da disfagia orofaríngea, por ocorrer após o ato da deglutição e de não ser acompanhada de engasgos. Entretanto, por vezes, durante o ato de ingerir grande quantidade de líquidos, estes podem retornar "até pelo nariz", causando engasgo e desconforto. Muitos executam manobras para tentar alívio da disfagia, tais como elevação dos braços e rotação da cabeça. Fato

interessante que é observado na prática clínica é a oscilação da intensidade da disfagia para a mesma consistência alimentar no decorrer da doença.

As regurgitações ocorrem com frequência (78%), sobretudo à medida que a doença avança. São derivadas de produtos alimentares, material não digerido, às vezes, surgindo horas após as refeições, não raramente à noite, e provocando tosse, engasgos, sensação de sufocação, acordando o paciente. Devido a isso, alguns apresentam pneumonias de aspiração. Nas fases iniciais da doença, o paciente pode não regurgitar alimentos, e sim material semelhante a clara de ovo batida, que corresponde à estase salivar e de secreções esofágicas.

A perda de peso, referida por 70 a 80% dos pacientes,[6] ocorre, em geral, nas fases iniciais da doença, podendo ser importante em alguns casos. Na dependência da faixa etária, há necessidade de diagnóstico diferencial com doença maligna; porém, na maioria das vezes, o paciente conserva o estado geral, havendo adaptação à disfagia.

Também nas fases iniciais da doença, o paciente pode apresentar dor torácica (20 a 30%) que se confunde com a dor anginosa, devido à sua localização frequentemente retrosternal irradiada para mandíbula.[6] Esta dor normalmente surge espontaneamente e melhora com ingestão de líquidos ou eructações frequentes, podendo preceder por meses ou anos o surgimento da disfagia e costuma ceder quando esta domina o quadro clínico. Alguns se queixam de pirose (30 a 40%), fenômeno de difícil interpretação na acalasia, já que a doença teoricamente não favoreceria o refluxo.[6] A sensação de queimação retrosternal é muitas vezes relatada pelos pacientes, nas fases iniciais, em alguns, também, precedendo a disfagia, o que confunde e retarda o diagnóstico. Tosse noturna é apresentada por cerca de 20% dos pacientes, por vezes sendo a queixa que leva o paciente ao médico, não raramente acompanhada de infecção respiratória.

Sialorreia é um sintoma menos comum e, nos chagásicos, pode ser acompanhado de hipertrofia das glândulas salivares, especialmente das parótidas.

Soluços ou singultos, ocasionalmente em crises prolongadas, podem ser observados na fase inicial da esofagopatia, durante a alimentação, acompanhando a disfagia.

Muitos pacientes relatam constipação intestinal, atribuída à alimentação inadequada e pobre em fibras, devido à disfagia e ao ajuste das consistências alimentares à sua intensidade. Na acalasia chagásica, a constipação intestinal grave pode ocorrer em razão da associação ao megacólon.[6]

Quando se compara o quadro clínico, representado pelos sintomas esofágicos em pacientes com acalasias chagásica e idiopática, nota-se que não há diferenças significativas entre eles, havendo maior incidência de constipação intestinal devido à associação de megacólon. Entretanto, os chagásicos são mais velhos e apresentam maior tempo de doença.[6]

Métodos complementares

Definição de etiologia

Indivíduos naturais ou residentes em áreas sabidamente endêmicas e/ou casa de pau a pique, são possivelmente portadores da forma chagásica.[3] A etiologia da acalasia deve ser confirmada com o emprego das reações sorológicas, cujo resultado negativo aponta para o diagnóstico da forma idiopática.

Os testes sorológicos mais empregados habitualmente são a reação de fixação de complemento de Machado e Guerreiro (90% de sensibilidade) e a imunofluorescência para Chagas, que apresenta menos falso-negativos. Em caso de epidemiologia clara com um teste negativo, este deve ser repetido, ou introduzido outro para exclusão de falso-negativo. Pelo menos três exames devem ser solicitados em caso dessa eventualidade.

Esofagografia convencional

O estudo radiológico é de fundamental importância no diagnóstico da acalasia, sendo os achados de alta especificidade quando correlacionados ao estudo manométrico. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico é feito pela esofagografia convencional. Os achados sugestivos da acalasia são retarde do meio de contraste, ausência de peristalse do órgão, junção esofagogástrica afilada conferindo o aspecto descrito como “rabo de rato” ou “bico de pássaro” e os diferentes graus de dilatação esofágica (Figura 65.21).[10] Existem classificações de megaesôfago que são empregadas para definir o grau de avanço da doença, sendo as mais empregadas a de Ferreira Santos e a de Rezende (Tabelas 65.7 e 65.8).[10,11] A maioria dos pacientes apresenta-se com megaesôfago não avançado (graus I ou II), tanto na acalasia chagásica quanto na idiopática.[9]

Algumas vezes, o diagnóstico da acalasia não é claro nas fases iniciais, surgindo contrações terciárias ou algum retarde do trânsito da substância baritada, e a sua confirmação requer exame manométrico. Entretanto, é incomum que paciente com acalasia apresente estudo radiológico inteiramente normal. Entre os distúrbios motores do esôfago, a acalasia é o que apresenta maior grau de acerto ao estudo radiológico, considerando-se o diagnóstico manométrico como padrão-ouro.

Endoscopia digestiva alta

A função mais importante da endoscopia digestiva alta (EDA) é na exclusão de alteração orgânica como causa da disfagia do paciente e, eventualmente, no diagnóstico de complicações da acalasia.[2] Muitas vezes, inicia-se a avaliação de disfagia pelo método endoscópico e, em caso de normalidade, o paciente deve ser submetido à esofagomanometria ou ao estudo radiológico. Na acalasia, a mucosa é normal e a passagem pela cárdia é acompanhada de discreta ou moderada resistência. O achado de líquidos ou resíduos alimentares no interior do esôfago deve sugerir o diagnóstico de acalasia. Quando há progressão da doença, é encontrada dilatação e/ou tortuosidade.

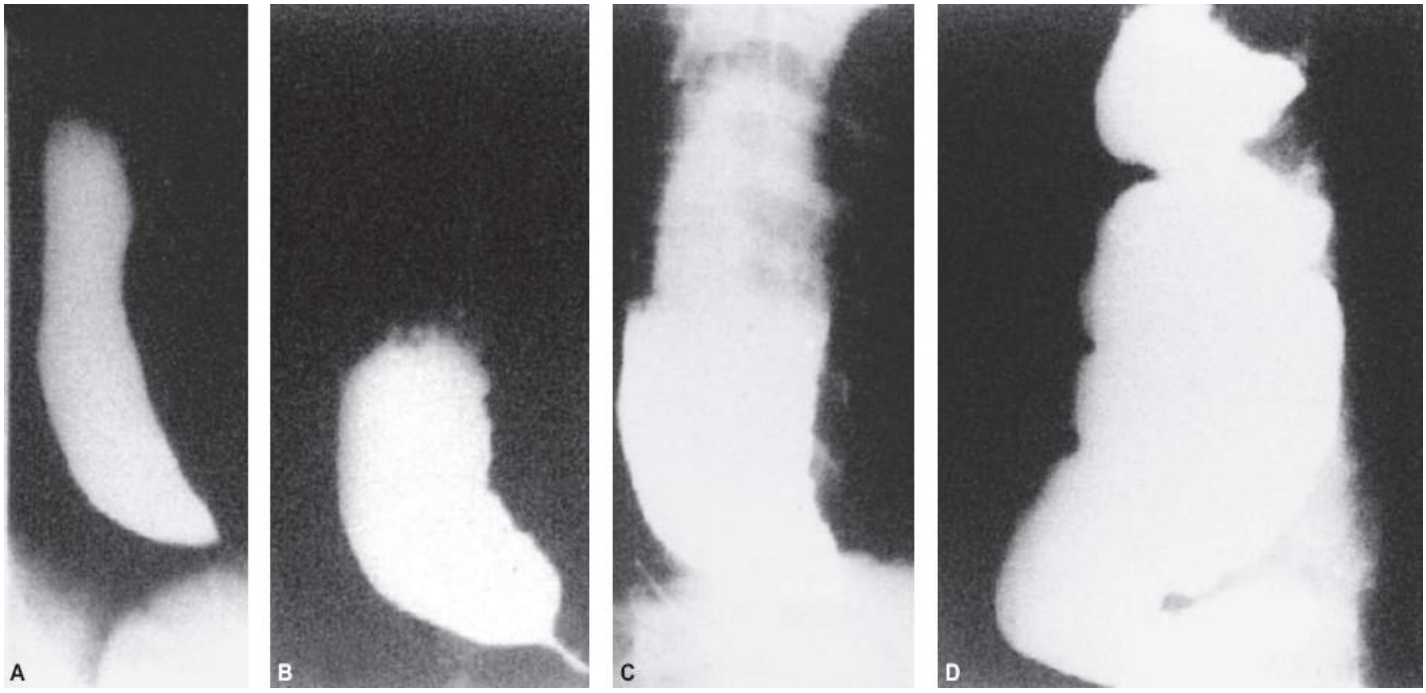

Figura 65.21 Esofagografias com megaesôfagos graus 1– 4 (classificação de Ferreira-Santos, 1961).[10]

Tabela 65.7 Classificação de Ferreira-Santos (megaesôfago).[126]

Grau I	Diâmetro < 4 cm, incoordenação, boa tonicidade
Grau II	Diâmetro entre 4 e 7 cm
Grau III	Diâmetro > 7 cm
Grau IV	Diâmetro > 7 cm, com tortuosidade (dolicomegaesôfago)

Tabela 65.8 Classificação de Rezende (megaesôfago).[127]

Grau I	Diâmetro normal com trânsito lento, coluna retida de nível plano
Grau II	Pequena/moderada dilatação, retenção evidente da coluna baritada e contrárias
Grau III	Grande dilatação, grande retenção, hipotonia ou nenhuma atividade contrátil
Grau IV	Grande dilatação, tortuoso ou dobrado, atônico (dolicomegaesôfago)

O exame endoscópico é fundamental na acalasia a fim de excluir neoplasia de fundo gástrico como causa da

doença. Grande resistência ou impossibilidade na passagem do endoscópio deve sugerir estenose ou etiologia maligna. É importante uma visão da cárdia em retroflexão com o intuito de excluir o diagnóstico de massa tumoral que invade o esôfago. Em casos suspeitos, não esclarecidos pela EDA, a ultrassonografia endoscópica é capaz de identificar mais precocemente um tumor maligno.

Há também incidência de câncer do esôfago de 2 a 4%, assestado na doença de longa duração. A mudança no padrão da disfagia, que se torna rapidamente progressiva e com grande perda de peso, deve levar à suspeita, sendo a EDA fundamental para a confirmação diagnóstica.[2]

Esofagite de estase e, eventualmente, monilíase podem existir ao exame endoscópico, sendo importante, neste último caso, a realização de raspado ou de biopsia para diagnóstico definitivo.

Para realização da EDA, é fundamental a limpeza do esôfago, visando à observação adequada da mucosa, muitas vezes sendo necessárias lavagens com sonda grossa precedendo o ato endoscópico.

Esofagomanometria convencional

A esofagomanometria convencional (EM) é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da acalasia,[2] pois ela revela alterações características que, algumas vezes, podem não ser demonstradas pelo estudo radiológico nas fases iniciais da doença. Na maioria dos casos, a EM é confirmatória de um diagnóstico francamente sugerido pela radiologia.

Como a acalasia é doença de musculatura lisa, os achados manométricos ocorrem nos terços ou na metade distal do órgão. Os mais importantes são: falta de relaxamento ou relaxamento incompleto do EEI e aperistalse do corpo esofágico (Figura 65.22). Por vezes, os relaxamentos são completos, porém de curta duração (< 6 s). A perda da peristalse pode ser registrada como ausência de contrações ou contrações simultâneas, em geral, de baixa amplitude, ocasionalmente, de caráter repetido.

Mais raramente, as contrações simultâneas alcançam amplitude mais elevada do que as habitualmente registradas, sendo esta entidade denominada de *acalasia vigorosa*.[12] A média de pressão das contrações simultâneas acima da qual é feito o diagnóstico de acalasia vigorosa é variável na literatura, com valores de 37 a 60 mmHg. Muitos pacientes com acalasia vigorosa apresentam sintomas que sugeririam uma transição clínica entre portadores de acalasia clássica e espasmo difuso. Entretanto, estudos comparativos entre acalasia clássica e acalasia vigorosa não mostraram diferenças entre o quadro clínico e os achados radiológicos quando se utilizou média de amplitude das contrações de 37 mmHg e 60 mmHg,[13] havendo dúvidas na literatura quanto à utilidade de separação deste subgrupo.

Em alguns pacientes com acalasia, pode ser encontrado relaxamento completo do EEI, o que é referido como "relaxamento aparente" ou pseudorrelaxamento. Trata-se de pacientes com quadro clínico de início recente, esôfago pouco dilatado e mais jovens do que o habitual. Estudo recente empregando manometria de alta resolução demonstrou que o pseudorrelaxamento do EEI observado nestes pacientes é produzido por encurtamento do corpo esofágico e movimento cranial do EEI, movimento este que coincide com a elevação da pressão de repouso do corpo esofágico.[14]

A média de pressão do esfíncter inferior é maior em pacientes com acalasia do que nos grupos controles assintomáticos, embora o EEI seja hipertenso em no máximo 40% dos pacientes.

Estudos manométricos comparando a acalasia chagásica com a idiopática revelam que, como grupo, a pressão de repouso do EEI é maior na acalasia idiopática quando comparada à chagásica.[15,16]

Com relação ao corpo esofágico, estudos comparativos demonstram valores de amplitude e duração das contrações semelhante em ambas as acalasias.[17,18]

A pressão do esfíncter superior é semelhante em ambas as acalasias, porém menor do que no grupo-controle, na acalasia chagásica.[19]

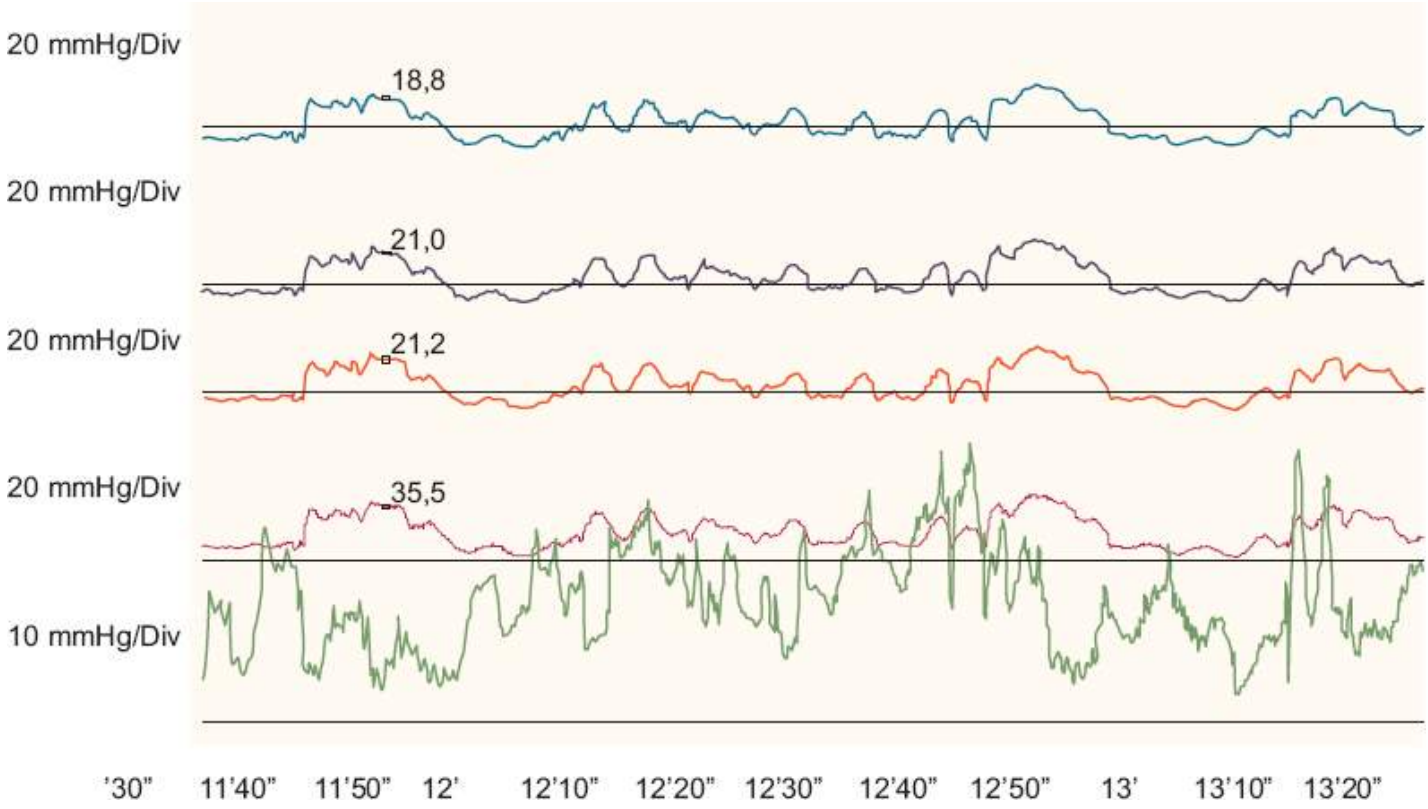

Figura 65.22 Esofagomanometria de paciente com acalasia. No canal distal (P5), o EEI com relaxamentos incompletos. Nos quatro canais proximais (P1-P4), aperistalse do corpo esofágico (distância de 5 cm entre os canais).

Avanços na investigação | Pesquisas

Manometria de alta resolução

A manometria de alta resolução (MAR) é um método de alta tecnologia que emprega até 36 sensores de pressão, posicionados muito próximos uns aos outros, de tal modo que o registro das pressões intraluminares torna-se um contínuo espacial ao longo de todo o esôfago (Figura 65.23). O desenvolvimento de sofisticados algoritmos de plotagem possibilitou exibir dados manométricos como imagens topográficas coloridas com o objetivo de evitar a superposição de inúmeras linhas de traçado, facilitando a análise.

Na AC, a MAR tornou possível categorizar os pacientes em três subtipos: Tipo I – AC com mínima pressurização (acalasia clássica); Tipo II – AC com compressão esofágica e Tipo III – AC com espasmo. Quando foram comparadas variáveis clínicas e manométricas nos três subtipos, observou-se que a AC tipo II responde melhor a qualquer tipo de tratamento (p. ex., BoTox, dilatação pneumática da cárdia [DPC] ou cirurgia), ao contrário da do tipo III, que responde pior, enquanto na do tipo I, os resultados são intermediários em relação aos anteriores. Isto sugere que a MAR representa um avanço na avaliação de pacientes com AC, uma vez que sua estratificação em subtipos possibilita predizer a eficácia do tratamento.[14]

Ultrassonografia intraluminal de alta frequência

A ultrassonografia de alta frequência (USIAF) é um método que avalia a espessura da parede esofágica, podendo ser acoplada ao registro manométrico simultâneo. Nos diferentes distúrbios motores esofágicos de definição conhecida, tem sido encontrado espessamento da musculatura esofágica, registrado tanto na camada circular quanto na longitudinal. Este espessamento na acalasia é maior do que o observado nos demais distúrbios motores.[20] Um estudo empregando USIAF em pacientes com AC idiopática, AC chagásica, esofagopatia chagásica e controles assintomáticos, apontou que, nos três grupos de pacientes, existe espessamento da camada muscular, registrada no esfíncter inferior e no corpo esofágico distal. Este espessamento é maior na AC idiopática do que na AC chagásica, e o de ambas é maior do que o encontrado em pacientes com a esofagopatia chagásica.[21] Esta técnica tem-se mostrado bastante promissora em pesquisa, com amplas possibilidades potenciais de aplicação na prática clínica.

Tratamento da acalasia

Os objetivos de qualquer forma de tratamento na acalasia são: (1) aliviar os sintomas do pacientes; (2) melhorar ou aliviar o esvaziamento esofágico e (3) evitar o desenvolvimento de megaesôfago.[22] Não há evidências de que a etiologia idiopática ou chagásica tenha influência nas respostas aos diferentes métodos de tratamento empregados.[6,8]

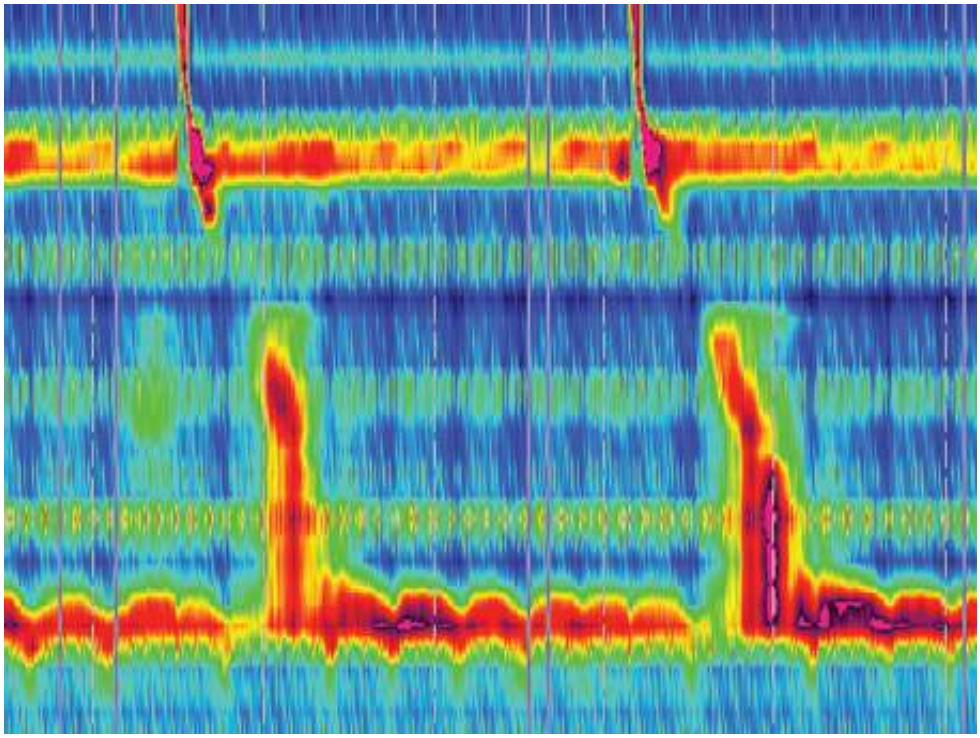

Figura 65.23 Manometria de alta resolução demonstrando contrações simultâneas de elevada amplitude em corpo esofágico associado a relaxamentos incompletos da junção esofagogástrica; diagnósticos de acalasia tipo II. (Cedida pelo Dr. Luiz João Abrahão Junior da Unidade de Esôfago do Serviço de Gastrenterologia do HUCFF – UFRJ.)

Fármacos

Nitratos, antagonistas dos canais de cálcio

Os nitratos e os antagonistas dos canais do cálcio são as medicações mais comumente empregadas no tratamento clínico. Os nitratos aumentam a concentração de óxido nítrico nas células musculares lisas, resultando em relaxamento. Administrados por via sublingual, os nitratos reduzem a pressão do EEI dentro de 15 min, e seu efeitos persistem por até 90 min.[2]

Os antagonistas do canal de cálcio, como nifedipino, também inibem a musculatura lisa e agem 30 min após sua administração sublingual na redução da pressão do esfíncter inferior. A melhora dos sintomas com o uso dessas substâncias ocorre entre 53 e 83% dos pacientes com os nitratos e entre 53 e 70% com os antagonistas de canal de cálcio em curto prazo.[2] Entretanto, seus efeitos colaterais, como cefaleia, tonturas e edema de membros inferiores, muitas vezes limitam seu uso, havendo também taquifilaxia a longo prazo. Na prática clínica, os pacientes beneficiam-se com tratamento clínico e melhora da disfagia, possibilitando ganho de peso antes de ser realizado o tratamento definitivo.

Toxina botulínica

A toxina botulínica (BoTox) inibe a estimulação do EEI pela acetilcolina e tem sido usada em injeções locais por via endoscópica, com redução dos sintomas do paciente, da pressão do EEI e do diâmetro esofágico. A dose usual é de 20 a 25 U, injetada em cada um dos quatro quadrantes da região do esfíncter inferior. Boa resposta sintomática em 6 meses foi observada em 55% de 147 pacientes de vários centros submetidos a uma única dose de BoTox,[23] mas resposta sustentada em 2 anos houve em apenas 24% dos 87 pacientes acompanhados. Portanto, os efeitos de uma única dose tem duração limitada, embora repetidas injeções possam ser realizadas sem prejuízo da resposta. Sugere-se que os melhores candidatos à BoTox sejam: pacientes idosos com associações mórbidas, uma vez que o procedimento é praticamente isento de riscos; pacientes com risco cirúrgico, que tiveram falha no tratamento cirúrgico ou múltiplas dilatações; pessoas portadoras de dilatação pneumática com perfuração e aquelas nas quais há associação com divertículo epifrênico. Pode-se empregar a BoTox em casos de dúvida diagnóstica ou

como preconizador de resposta ao tratamento definitivo da acalasia.

A experiência com a BoTox na acalasia chagásica demonstra que, a curto prazo, as respostas são melhores do que as observadas com emprego de placebo. Houve 58% de respondedores,[24] e os resultados pareceram similares aos da acalasia idiopática.

A principal limitação da BoTox é, portanto, sua eficácia em curto prazo, com necessidade de injeções posteriores.

Dilatação pneumática da cárdia

A dilatação pneumática da cárdia (DPC) é o tratamento conservador definitivo mais frequentemente empregado para o tratamento da acalasia. Tem por objetivo romper as fibras musculares do EEI, reduzindo sua pressão e, portanto, a obstrução funcional do esôfago. A consequência é a melhora do esvaziamento esofágico, bem como da disfagia.

Vários dilatadores pneumáticos já foram empregados no tratamento da acalasia, necessitando de posicionamento por meio de fluoroscopia. As técnicas são bastante variadas, não existindo uniformidade a respeito da pressão empregada, do tempo de insuflação do balão e do número de dilatações feitas em cada sessão, com os diferentes serviços seguindo suas próprias normas quanto ao procedimento.

Mais recentemente, dois novos dilatadores têm sido empregados, o dilatador de Witzel e o Rigiflex (Figura 65.24). No primeiro, o balão é de poliuretano, posicionado na junção esofagogástrica (JEG) com auxílio do endoscópio, sem necessidade de radioscopia. O dilatador Rigiflex dispõe de balão de polietileno na extremidade distal, de 10 cm de comprimento, fio condutor metálico e está disponível em tamanhos de 3, 3,5 e 4 cm. A mais importante vantagem do Rigiflex é sua baixa complacência, ou seja, o diâmetro programado é alcançado com a insuflação. A tentativa de exceder este diâmetro resulta em ruptura do balão. Os resultados da dilatação com estes novos dilatadores também foram avaliados por recente metanálise de 15 estudos envolvendo 1.065 pacientes.[25] Respostas excelentes/boas foram encontradas em 74% dessas pessoas em até 6 meses, caindo para 58% em seguimento médio acima de 3 anos. Houve uma taxa média de perfuração de 1,6%, novas DPCs foram necessárias em 25%, e miotomia posterior, em 5%.

Figura 65.24 Balões pneumáticos Rigiflex.

No Brasil, é grande a experiência com a dilatação forçada da cárdia, devido ao grande número de casos de acalasia chagásica. Esper *et al.*[26] obtiveram melhora clínica em 80% de 280 pacientes acompanhados após um período médio de 7 anos, sendo que apenas 10% necessitaram de nova dilatação.

A experiência do HU Clementino Fraga Filho da UFRJ avaliando os resultados com a DPC inclui dois estudos retrospectivos. No primeiro,[6] 132 pacientes foram submetidos a 175 DPCs, com balões de Mosher e Witzel. Destes, 85 obtiveram a resposta clínica avaliada por período entre 1 e 15 anos. Em análise estratificada, a cada 5 anos, demonstrou-se deterioração da resposta à DPC com o passar do tempo, porém os resultados foram excelentes ou bons em 46% dos pacientes em período médio de 3 anos. Não houve diferenças entre os resultados obtidos nas

acalasias chagásica ou idiopática.

O segundo,[27] que empregou o balão Rigiflex, analisou 125 DPCs, com seguimento de 85 pacientes. Observou-se que, em até 1 ano, 80% apresentavam bons resultados, caindo para 60% entre 1 e 5 anos.

Das complicações da DPC, a mais temida é a perfuração esofágica, a qual ocorre em torno de 2 a 6% dos pacientes, sendo de 1,6% em metanálise e de 4% em experiência de nosso serviço.[6,25,27]

O número de dilatações a que cada paciente é submetido também é objeto de controvérsia. Há quem realize 2 a 3 dilatações em sessões diferentes ou 1 a 3 em mesma sessão.[6,27,28] Neste caso, emprega-se balões de diâmetro progressivo e observa-se o grau de laceração, o que ditará a progressão. O procedimento pode ser realizado uma segunda vez, na falta de resposta à primeira, e uma terceira em casos especiais.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da acalasia pode ser feito por meio de cirurgias conservadoras ou de ressecção. A cirurgia conservadora mais empregada é a miotomia de Heller, em geral acompanhada de um procedimento antirrefluxo. Até alguns anos atrás, o procedimento era feito por via abdominal; porém, mais recentemente, tem sido realizado por via laparoscópica. Os resultados deste procedimento são muitos bons. Em recente revisão de 39 estudos incluindo quase 3.100 pacientes, bons resultados foram obtidos em 89,3%, com média de 35 meses de seguimento. A principal complicação da miotomia de Heller é o refluxo, que ocorre em 18% dos pacientes.[25]

As ressecções esofágicas são habitualmente indicadas quando há falha do tratamento cirúrgico inicial e, raramente, como primeiro tratamento no megaesôfago muito avançado.

Dilatação ou cirurgia?

Os estudos comparativos entre a cirurgia conservadora e a DPC demonstram que os resultados do tratamento cirúrgico são melhores e geralmente mais duradouros do que os obtidos com a dilatação, tanto em estudos retrospectivos, de grande série de pacientes (85% de bons resultados com a miotomia *versus* 65% com a DPC),[29] quanto com número menor de pacientes (65% de bons resultados com a cirurgia de Thal-Hatafuku *versus* 45% com a DPC).[6] Csendes *et al.*,[30] em estudo prospectivo, também revelaram melhores resultados com a miotomia quando comparados à DPC (95% *versus* 65%).

Estudo nacional prospectivo e randomizado, comparando a miotomia laparoscópica e a dilatação forçada, avaliou os resultados obtidos em 40 casos de megaesôfago não avançado por um período de 3 anos. Os dois métodos mostraram-se igualmente eficazes.[31] Uma pesquisa retrospectiva recente comparou os resultados da DPC ao empregar o balão Rigiflex com a cirurgia de Heller laparoscópica,[32] o tratamento cirúrgico mais utilizado atualmente. Foram avaliados 106 pacientes submetidos à DPC e 73 à miotomia. Em curto prazo (6 meses), bons resultados foram encontrados em 90% dos pacientes de ambos os grupos. Após 6 anos, bons resultados foram observados em 44% dos pacientes que haviam sido submetidos à DPC e em 57% dos tratados cirurgicamente, porém as diferenças não foram significativas. Isto confirma a observação clínica de que, com o tempo, há deterioração nos bons resultados de ambos os tipos de procedimento.

Recentemente, um ensaio clínico de 5 anos de duração randomizou 92 pacientes portadores de acalasia (sem tratamento prévio) para tratamento com DPC à base de Rigiflex ou miotomia de Heller laparoscópica com fundoplicatura(HFp). Respostas satisfatórias foram semelhantes nos dois procedimentos (HFp 84%, DPC 73%, $p < 0,05$) na avaliação precoce (3 meses). Os dois métodos apresentaram queda nos resultados de maneira semelhante no período de 2 anos (54% X 60%, respectivamente, $p > 0,05$). A taxa de refluxo determinada à pHmetria foi significativamente maior na DPC em comparação com a cirurgia, o que demonstra, possivelmente, a importância da fundoplicatura no procedimento.[33]

Não existe consenso a respeito de qual método de tratamento definitivo da acalasia deva ser o de primeira escolha. Certamente, é aquele com o qual o serviço em questão tem melhor experiência. A conduta atualmente mais aceita é a de que a DPC seja preferida em pacientes acima de 40 anos, nos quais as respostas são mais bem aceitas, e de que a miotomia laparoscópica deva ser indicada como primeira opção nos jovens, pelos seus melhores e duradouros resultados.[2]

Espasmo esofágico difuso

O espasmo esofágico difuso (EED) é um DME que se manifesta por dor no peito e disfagia. Foi descrito há mais de um século em pacientes hipocondríacos que apresentavam dor no peito inexplicada. Embora seja comum a crença de que dor no peito de origem esofágica possa ser devida a "espasmo" de esôfago, trata-se de um DME de diagnóstico exclusivamente manométrico, porém bastante infrequente em laboratórios de motilidade.

O termo espasmo esofágico difuso é o mais empregado na maior parte dos trabalhos; entretanto, admite-se que ele não seja o mais apropriado, visto que as alterações da contratilidade restringem-se quase que exclusivamente ao terço distal, enquanto o terço proximal, com musculatura estriada, é relativamente poupado. Portanto, o nome mais adequado para designar esse distúrbio motor e atualmente mais utilizado é espasmo esofágico distal (EED).[34]

Etiopatogenia

A etiopatogenia do EED é pouco conhecida, visto que poucos são os casos operados ou estudados *post-mortem.* São descritos espessamento da parede esofágica, alguma degeneração de fibras aferentes vagais com células ganglionares e hipersensibilidade colinérgica, além de relatos que mostram evolução para acalasia.[35]

Conceitos recentes atribuem este DME a síntese ou degradação alteradas do óxido nítrico (ON) endógeno.[35] Experiências em animais e em humanos sugerem que o ON tem importante função na manutenção da peristalse esofágica, como parte da rede neural inibitória. Em condições normais, uma onda de inibição se segue à deglutição, que estabelece o momento da contração na musculatura lisa, sendo os neurônios não adrenérgicos, não colinérgicos os responsáveis por este efeito. Foi confirmada anormalidade na inibição pós-deglutição em pacientes com EED, processo mediado pelo óxido nítrico, que indica defeito de síntese e/ou de degradação desta substância.[35]

Quadro clínico

A doença manifesta-se em ambos os sexos, com franco predomínio no sexo feminino na faixa etária entre 50 e 60 anos, e seus sintomas são dor no peito e/ou disfagia.[35,36] A disfagia é intermitente, súbita, com parada transitória do alimento, frequentemente acompanhada de forte dor retrosternal baixa, irradiada para dorso ou mandíbula. Para tentar alívio, o paciente ingere líquidos, executa determinadas manobras e, o que é mais comum, provoca vômitos ou tenta regurgitar para obter alívio. A dor pode ser desencadeada por líquidos quentes ou gelados, também surge em repouso, fora das refeições, acorda o paciente à noite e pode piorar ou ser desencadeada por situações de tensão emocional. Muitos frequentemente são submetidos à investigação cardiológica, mormente aqueles em que a dor é o único sintoma ou domina o quadro clínico, alarmando o paciente. Alguns pacientes com dor e/ou disfagia diárias ou muito frequentes apresentam perda de peso, devido ao receio de alimentar-se. O EED pode estar associado à DRGE, quando pirose e regurgitações ácidas, vêm associadas ao quadro clínico, sendo importante a sua pesquisa devido a implicações terapêuticas.[34]

Diagnóstico

O diagnóstico do espasmo difuso é feito exclusivamente pela esofagomanometria. Na dependência da queixa que motiva a investigação, os pacientes realizam inicialmente endoscopia digestiva, na investigação de dor torácica ou DRGE ou estudo radiológico, quando a queixa dominante é a disfagia. A esofagite é incomum nestes pacientes.[35]

Esofagografia convencional

Os achados à esofagografia convencional são inespecíficos, em sua maioria representados por incoordenação e contrações terciárias, que, com frequência, segmentam a coluna do meio de contraste. Em cerca de 30%, estas contrações tornam-se pronunciadas, conferindo ao esôfago o aspecto de contas de rosário ou de saca-rolhas, porém este aspecto não é patognomônico do EED (Figura 65.25).[36] Menos comumente, ocorre atraso no tempo de trânsito da substância baritada e associação com divertículos do esôfago torácico.[37] Alterações motoras à esofagografia convencional foram observadas em 61% dos pacientes com EED e disfagia, mas nenhum apresentou "esôfago em saca-rolhas".[36]

Figura 65.25 "Esôfago em saca-rolhas" em paciente com espasmo difuso. (Cedida pela Dra. Laura Helman, Unidade de Esôfago, Serviço de Gastrenterologia, HUCFF-UFRJ.).

Esofagomanometria

As principais anormalidades são confinadas aos terços inferiores ou mais marcadamente ao terço distal. Em resposta às deglutições, surgem contrações simultâneas de grande amplitude e duração aumentada, frequentemente repetidas. Também é corriqueiro o aparecimento de contrações espontâneas. Pode haver onda peristáltica à deglutição, mas, algumas vezes, estas ondas são prolongadas por múltiplos picos de ondas espontâneas. O diagnóstico manométrico do EED requer a ocorrência de contrações simultâneas em pelo menos 20% das deglutições úmidas empregadas para estudo do corpo esofágico, em todo o corpo ou em esôfago distal (Figura 65.26).[34,35] As contrações simultâneas podem ser de amplitude elevada, embora a maioria apresente amplitude normal, acima de 30 mmHg. Contrações repetidas, ondas de longa duração e contrações espontâneas também são possíveis, mesmo que não sejam requeridas para diagnóstico.[35]

A maioria dos pacientes com EED tem pressão basal do EEI normal e um terço exibe relaxamento incompleto.[35]

O EED é um distúrbio relativamente incomum em laboratórios de motilidade, sendo observado em no máximo 10% dos exames anormais de pacientes com DTNC,[37] ou portadores de disfagia funcional.[36]

Avanços no diagnóstico | Manometria de alta resolução

Com a introdução da MAR na prática clínica, observou-se que as contrações rapidamente propagadas não são específicas do espasmo difuso. Uma variável definida à MAR, a latência distal, mede o período de inibição que precede a contração no esôfago distal, imediatamente proximal à junção gastresofágica. Contrações prematuras, definidas como latência distal reduzida, parecem ser muito mais específica para o EED à MAR. Contrações prematuras com relaxamento normal da JEG constituem o EED, enquanto contrações prematuras com anormalidade no relaxamento da JEG fariam o diagnóstico da acalasia tipo III ou acalasia espástica.[14,34]

Esôfago hipercontrátil

Esôfago em quebra-nozes

O nome esôfago em quebra-nozes (EQN) foi cunhado por Benjamin *et al.*,[38] embora a afecção, de diagnóstico exclusivamente manométrico, tenha sido descrita por Brand *et al.* em 1977.[39] Empregando a esofagomanometria no estudo de pacientes com dor torácica não cardíaca (DTNC), a anormalidade manométrica mais frequentemente

encontrada por estes autores foi elevada amplitude de ondas em esôfago distal, que se mantinham peristálticas, a que denominaram de *peristalse esofágica sintomática*. O esôfago em quebra-nozes (EQN) foi descrito, posteriormente, como o DME mais frequentemente encontrado em DTNC.[40]

Etiopatogenia

Há controvérsia em relação ao verdadeiro significado do EQN, derivada inicialmente da ausência de manifestação clínica durante o registro manométrico e de fatos demonstrados em outros trabalhos, como a falta de reprodutibilidade em exames posteriores e a imperfeita correlação entre a "melhora" manométrica e a melhora clínica. Os sintomas persistem após tratamento com medicações bloqueadoras de canal de cálcio apesar da regressão das alterações. Entretanto, as ondas de grande amplitude observadas no EQN poderiam ser marcadores de distúrbios motores mais graves durante o surto doloroso, como evidenciado em monitoramento prolongado da pressão esofágica, e há relatos isolados da progressão do EQN para outros DME, como acalasia e EED, admitindo-se, portanto, que essas anormalidades sejam espectro da mesma doença.[41,42]

Estudos empregando ultrassonografia intraluminal esofágica de alta frequência em EQN demonstraram, respectivamente, estreita correlação entre o espessamento da camada muscular e o pico pressórico e uma anormalidade funcional caracterizada por assincronismo entre as camadas musculares longitudinal e circular durante a contração esofágica.[43]

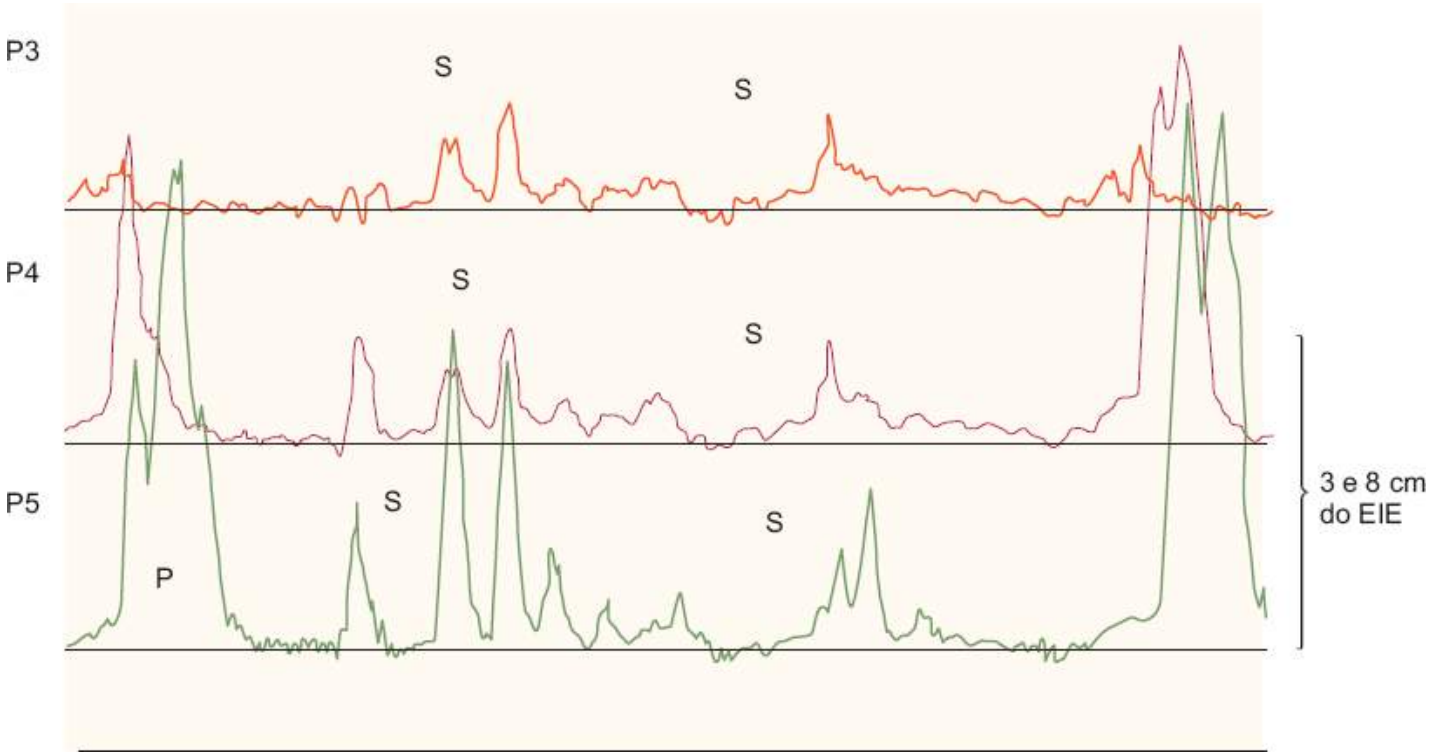

Figura 65.26 Esofagomanometria de espasmo difuso – contrações simultâneas (S) *versus* ondas peristálticas (P). EIE = esfíncter inferior do esôfago.

Aspectos psiquiátricos/psicológicos e emocionais têm sido avaliados em pacientes com DME, em especial nos pacientes com EQN, pois muitos deles apresentam características depressivas, ansiedade ou somatização. Este grupo de pacientes reage a situações de estresse, com aumento exagerado das ondas esofágicas, maior do que o observado em controles assintomáticos, havendo evidências de anormalidades na percepção visceral, com sensibilidade a estímulos, muitos dos quais não seriam percebidos por indivíduos normais.[44] Este aspecto sugeriria que o EQN representasse simplesmente um epifenômeno de uma resposta esofágica exagerada a estímulos intensos, como a dor.

Muitas das características dos pacientes com EQN e os pacientes com síndrome do cólon irritável (SCI) são semelhantes. Ambos são mais comuns em mulheres, frequentemente observa-se superposição dos sintomas nos dois grupos de pacientes, além de alterações psicoemocionais semelhantes, tais como depressão, ansiedade e somatização.[45]

Estudos empregando insuflação de balão intraesofágico em pacientes com dor torácica e EQN revelam que estes

têm menor limiar para dor em relação aos controles. Tais achados também são similares aos encontrados em pacientes com SCI, quando da realização de insuflação de balão retal, sugerindo hipersensibilidade visceral nos dois grupos de pacientes.[45]

Recentemente, tem-se demonstrado que, em torno de 35 a 40% dos portadores do EQN, há associação com DRGE, apontado por pHmetria, sendo incomum a esofagite erosiva.[46,47] A DRGE deve ser sempre excluída em pacientes com EQN antes de ser instituída a terapêutica.

Diagnóstico

Quadro clínico

O EQN acomete principalmente pacientes na sexta década, predomina no sexo feminino e a dor torácica é o principal sintoma a ele relacionado.[47] A dor do EQN é a de origem esofágica, que se localiza na região retrosternal, podendo ser irradiada para o dorso, o pescoço e os braços. É possível ser desencadeada por tensão emocional, esforço físico e ser atenuada pelo uso de vasodilatadores, sendo de difícil diferenciação com a dor de origem coronariana, implicando que esta última seja sempre excluída por avaliação cardiológica apropriada.

A disfagia é o segundo sintoma, descrito em 10 a 30% dos pacientes.[47] É intermitente na grande maioria dos pacientes, frequentemente referida na região cervical e, em sua maioria, tanto para sólidos quanto para líquidos.

A pirose é o terceiro sintoma mais prevalente, encontrada em 14 a 45% dos pacientes com EQN e pode associar-se à disfagia em 20% dos pacientes.[47]

Silva e Lemme, ao descreverem o quadro clínico de 97 pacientes com o diagnóstico de EQN,[47] observaram que 53,6% apresentavam dor torácica, 52,6% disfagia, 21,6% regurgitação, 15,4% dispepsia e manifestações ORL, principalmente sensação de globo em 14,4%.

Métodos complementares

■ Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) tem pouco valor para a suspeita diagnóstica do EQN, por não haver qualquer achado endoscópico característico. Sua importância é afastar lesões inflamatórias da mucosa esofágica. Esofagite erosiva tem sido encontrada em 7 a 8%, e hérnia hiatal, em 25%.[46,47]

■ Esofagografia convencional

A função fundamental da radiologia é afastar causas orgânicas para os sintomas, em especial a disfagia. A avaliação radiológica do esôfago é normal em 50% dos casos e demonstra alterações inespecíficas, como contrações terciárias em 16 a 40% dos pacientes.[47] A normalidade radiológica é de se esperar, uma vez que a peristalse primária não é perdida nos pacientes com EQN. Divertículos esofágicos podem ser encontrados em associação a EQN, principalmente os epifrênicos e menos frequentemente os de terço médio.[47]

■ Esofagomanometria

O diagnóstico do EQN é exclusivamente manométrico, a partir da demonstração de ondas peristálticas em esôfago distal, isto é, aquelas registradas a 3 e 8 cm acima do limite superior do esfíncter inferior, de amplitude maior que o valor da média, mais dois desvios padrão do valor encontrado em indivíduos saudáveis (Figura 65.27),[38] ou seja, acima de 180 mmHg.

As anormalidades manométricas do EQN podem estar situadas em apenas um dos segmentos do esôfago distal, quer a 3 ou a 8 cm do limite superior do EEI, sendo proposta, para este último, a denominação de EQN segmentar.[48] Não há diferença significativa entre os achados clínicos dos pacientes com EQN clássico e EQN segmentar.[48]

A duração das ondas peristálticas, em geral, também é prolongada, e o esfíncter esofágico inferior é normal na maioria dos pacientes, mas pode apresentar-se com aumento da sua pressão de repouso ou redução ou, mais raramente, com relaxamentos incompletos.[47]

Lemme *et al.*[37], em estudo manométrico de 240 pacientes com DTNC, encontraram o EQN em 6% deles, correspondendo a 10% dos exames anormais, sendo os distúrbios motores inespecíficos e o esfíncter hipotenso as anormalidades mais comuns.

Recentemente, análise retrospectiva de um grupo de pacientes com EQN revelou que, quanto maior a média da amplitude das ondas peristálticas, maior o número de pacientes que apresentam dor torácica, o sintoma mais comum do EQN, como queixa principal.[49] Esta queixa principal foi observada em todos os pacientes nos quais a média de amplitude das ondas distais (MAOD) estava acima de 260 mmHg, em 69% daqueles com MAOD entre 220 e 260 mmHg e em 23% dos com MAOD entre 180 e 220 mmHg ($p < 0,05$). O tempo de trânsito determinado pela impedância esofágica intraluminal foi tanto menor quanto mais elevada a amplitude das ondas. É desejável que outros autores reproduzam estes resultados.

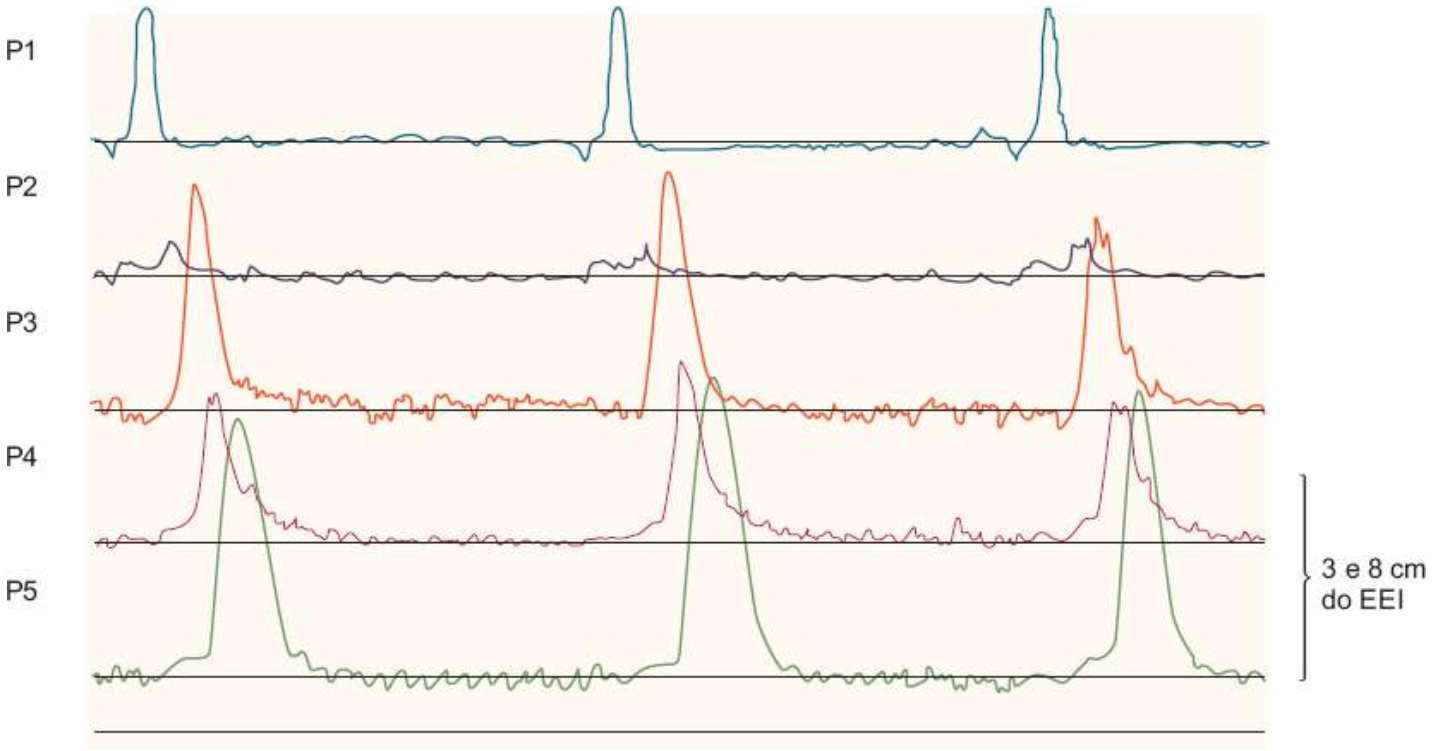

Figura 65.27 Esofagomanometria de EQN com amplitude distal (canais P4 e P5) > 180 mmHg.

■ pHmetria esofágica prolongada

Há poucos relatos do emprego sistemático da pHmetria esofágica prolongada no EQN. Achem *et al*. caracterizaram refluxo anormal em 13 de 20 pacientes (65%).[46] Já Silva e Lemme[50] encontraram pHmetria anormal em 41% de 52 pacientes com diagnóstico de EQN. Apenas um deles apresentava esofagite erosiva. O estudo comparativo entre portadores de EQN com e sem refluxo à pHmetria não demonstrou diferenças significativas entre eles em relação à amplitude das contrações.[50] A maioria dos pacientes apresentava queixa principal de dor torácica, tanto no grupo com refluxo quanto no sem refluxo, não sendo possível pelo quadro clínico distinguir os dois grupos.[50]

A estratificação de pacientes por faixas de amplitude de contração no estudo já referido demonstrou que a associação com refluxo é menos frequente naqueles com MAOD mais elevada, como, por exemplo, acima de 260 mmHg (mais de 4 DP acima da média obtida em indivíduos saudáveis).[49]

Todas estas observações sugerem que a DRGE deve ser sempre excluída em pacientes com EQN antes de ser instituída a terapêutica.

■ Testes provocativos

Os testes provocativos podem ser empregados na avaliação de DTNC, com o objetivo de reproduzir em laboratório a dor torácica da qual o paciente se queixa, constituindo-se em evidência segura da origem esofágica da mesma.[51,52] Os mais comumente empregados são o teste de perfusão ácida ou de Bernstein, o de injeção intravenosa do inibidor de colinesterase edrofônio e o teste de distensão esofágica com balão, todos com sensibilidade relativamente baixa, porém alta especificidade. Nos dias atuais, os testes provocativos visam à avaliação da sensibilidade esofágica, uma vez que o conceito de hipersensibilidade visceral tem sido um dos importantes aspectos fisiopatológicos da DTNC e em particular do EQN.[51,52] No EQN, descreve-se maior positividade dos testes provocativos de dor esofágica do que nos demais distúrbios motores, e, portanto, poderiam

ser de utilidade na identificação do tipo de sensibilidade esofágica envolvida e teoricamente empregados para orientação terapêutica, melhorando o prognóstico destes pacientes.[51]

Pesquisas e avanços diagnósticos

■ **Manometria de alta resolução**

A MAR no EQN possibilita distinguir dois tipos, empregando variável própria intitulada integral da contração distal (ICD), o EQN clássico, com ICD acima de 5.000, e o *jackhammer*, contendo ICD acima de 8.000.[53] Não se sabe ainda qual a implicação clínica e terapêutica dos dois tipos de EQN.

■ **Ultrassonografia intraluminal de alta frequência**

No EQN, também é encontrado espessamento da camada muscular do esôfago, observado à ultrassonografia intraluminal de alta frequência (USIAF). Este espessamento é menor do que o observado no EED e na AC, porém maior do que o verificado em controles,[20] sendo mais uma evidência de que o EQN é um verdadeiro DME e não um achado de natureza indefinida.

Esfíncter esofágico inferior hipertenso

Há alguns pacientes com dor torácica e/ou disfagia nos quais a única anormalidade manométrica encontrada é o aumento da pressão do EEI, definido posteriormente como acima de 45 mmHg, ou dois desvios padrão acima do encontrado em grupo-controle assintomático,[1] com relaxamento normal. O EEI hipertenso é encontrado em pequena parcela de pacientes (em torno de 2%) portadores de disfagia funcional ou DTNC,[36,37] havendo poucas publicações a seu respeito.

Um estudo descreve os achados em 100 pacientes consecutivos com diagnóstico de EEI hipertenso, perfazendo 7% de 1.390 exames realizados no mesmo período.[54] Pacientes com EQN foram incluídos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (80%), com média de idade 54 anos e tempo de doença de 3 anos. As queixas principais mais frequentes foram disfagia e pirose. Os sintomas mais comuns foram regurgitação (71%), pirose (71%), dor torácica (71%) e disfagia (49%). Havia associação a EQN em 23% dos pacientes. Refluxo anormal à pHmetria prolongada foi encontrado em 26% dos 73 que realizaram o exame. A pressão residual do EEI após o relaxamento foi significativamente maior do que a observada em indivíduos controles.

Tratamento do espasmo difuso e dos DME hipercontráteis

Serão abordados juntos, já que as opções de tratamento são as mesmas para estas entidades. Embora sejam muitas, existem poucos estudos controlados que comprovem a real eficácia da maioria delas.

Tratamento não farmacológico

Todo paciente com DME e DTNC deve ser tranquilizado a respeito da ausência de doença cardíaca e da natureza benigna e não progressiva de seus sintomas. Pacientes com outras queixas têm de ser esclarecidos a respeito da doença. Muitos se beneficiam de tratamento psicoterápico, embora não existam experimentos clínicos que comprovem sua eficácia.

Tratamento farmacológico

Caso exista refluxo associado, o que pode ocorrer em qualquer destes DME, este deve ser vigorosamente tratado de maneira apropriada. Preconiza-se, preferencialmente, um IBP em dose única ou dupla, por 6 a 8 semanas, muitas vezes com resposta irregular em pacientes com EQN, sugerindo que a ação do ácido na fisiopatologia da dor nesta anormalidade motora necessita novos estudos. Excluído o refluxo, existem algumas modalidades de tratamento.

Relaxantes de musculatura lisa

Os relaxantes de musculatura lisa, como os nitratos de ação prolongada, os bloqueadores de canal de cálcio e os anticolinérgicos, são as medicações mais empregadas no tratamento dos distúrbios motores do esôfago, tendo a propriedade de reduzir a amplitude das contrações esofágicas e a pressão do esfíncter inferior, além de aumentar o

esvaziamento gástrico, embora nem sempre aliviem os sintomas. Um estudo placebo-controlado empregando nifedipino em indivíduos-controle e em pacientes com EQN, com doses de 10 a 30 mg 3 vezes/dia, demonstrou que a nifedipino reduziu a amplitude das contrações esofágicas e a pressão do esfíncter inferior, porém não houve diferença no alívio dos sintomas em relação ao grupo placebo.[55]

Por outro lado, o bloqueador de canal de cálcio diltiazem em pacientes com EQN, na dose de 60 a 90 mg 4 vezes/dia, demonstrou redução da amplitude das contrações e melhora da dor torácica.[56]

Sedativos, tranquilizantes e antidepressivos

Pacientes com EED e principalmente os portadores de EQN têm elevada incidência de transtornos mentais, tais como ansiedade e depressão. A utilização de medicamentos sedativos e antidepressivos em pacientes com DTNC tem demonstrado benefício no controle dos sintomas.

Alprazolam e buspirona podem ser úteis em pacientes com sintomas de ansiedade.

Estudo duplo-cego-placebo-controlado com o antidepressivo trazodona (100 a 150 mg/dia/6 semanas) foi conduzido em pacientes com DTNC e distúrbios motores do esôfago, com significativa melhora,[57] sem qualquer interferência no padrão de motilidade.

Cannon *et al.*,[58] em 40 pacientes com DTOI, 43% dos quais com EQN, revelaram que a imipramina em dose de 50 mg/dia foi capaz de reduzir a frequência das crises de dor. Devido à teoria da hipersensibilidade visceral no EQN e ao conceito de *esôfago irritável* (aquele que reage da mesma maneira a vários tipos de estímulo),[59] estes antidepressivos têm sido empregados em dose baixa, como redutor de sensibilidade, ou seja, para diminuir a percepção da dor, embora não existam estudos controlados a este respeito.

Outras modalidades de tratamento

Toxina botulínica

Um estudo não controlado em 15 pacientes com vários distúrbios motores do esôfago não acalasia[60] empregou toxina botulínica injetada no esfíncter esofágico inferior. Demonstrou-se alívio da dor torácica ou disfagia em 73% dos pacientes no primeiro mês, porém com retorno dos sintomas na maioria em 9 meses. O uso da toxina botulínica deve ser feito com cuidado, até que haja mais dados disponíveis.

Tratamento dilatador

Como o tratamento clínico por vezes não é satisfatório em pacientes com distúrbios motores hipercontráteis e EED, dilatações têm sido tentadas. Um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego foi realizado em oito pacientes com EQN, empregando bugias de 25 F como "placebo" e dilatador de 54 F como "potencial terapêutico". Não houve diferenças nos resultados em relação à melhora da dor torácica nos pacientes dos dois grupos, nem redução significativa da pressão do esfíncter inferior ou da amplitude das ondas peristálticas.[61] Estes dados não sustentam o uso de tratamento dilatador no EQN.

A dilatação pneumática da cárdia pode beneficiar pacientes com EED e relaxamento incompleto do EEI.

Tratamento cirúrgico

Esta modalidade de tratamento só deve ser recomendada em casos de sintomas graves, nos quais os outros tratamentos falharam, uma vez que nem sempre alivia os sintomas. A cirurgia preconizada tem sido a miotomia alongada, que pode ajudar alguns pacientes com dor torácica. Em pacientes com EQN, há relato de redução ou desaparecimento da dor torácica nos indivíduos tratados, além de abolição ou redução da peristalse nos 10 cm distais do esôfago, sem afetar a região proximal.[62]

Esôfago hipocontrátil

Motilidade esofágica ineficaz

Em 1997, Leite *et al.* [63] cunharam o termo motilidade esofágica ineficaz (MEI) para designar a imensa maioria dos pacientes portadores de distúrbios motores inespecíficos (DMI) das classificações antigas (98%), definida como ondas de amplitude inferior a 30 mmHg e/ou contrações não transmitidas em esôfago distal, em número

superior a 20% das deglutições empregadas para estudo do corpo esofágico. Estes autores demonstraram que portadores de MEI apresentavam refluxo mais intenso em posições ereta e supina e retarde na depuração esofágica em relação a pacientes sem MEI. Ho *et al*. propõem que a MEI seja um distúrbio motor primário em pacientes com DRGE.[64] Analisando um grupo de portadores de DRGE, os autores encontraram DMI em 53% dos mesmos e, entre eles, 94% preenchiam o critério diagnóstico de MEI. Os pacientes com MEI apresentavam maiores valores de tempo de pH < 4 à pHmetria, tanto na posição supina quanto ereta, além de redução da depuração esofágica, em relação aos pacientes com outros DME ou manometria normal.

A MEI tem sido encontrada com igual prevalência na DRGE com e sem esofagite,[65] sendo mais prevalente no esôfago de Barrett,[66] o que confirma a acentuação das anormalidades motoras com a gravidade da doença.

Um estudo quantificou a MEI em leve, moderada e intensa de acordo com o número de contrações ineficazes e avaliou a prevalência dela em pacientes com doenças do refluxo erosiva e não erosiva, com a hipótese de que a MEI seria mais grave em portadores da primeira. Entretanto, não houve diferença significativa entre a prevalência dos diferentes estágios da MEI nos dois grupos de pacientes.[67]

O emprego da impedanciomanometria tem contribuído para clarificar certas anormalidades da função esofágica, uma vez que possibilita o registro pressórico (manometria), simultâneo à determinação do tempo de trânsito de um bolo líquido ou viscoso (impedância). Foi avaliada a correlação entre os dois exames em 350 pacientes portadores de distúrbios motores do esôfago.[68] Observou-se uma excelente correlação entre o diagnóstico manométrico e o tempo de trânsito em portadores de acalasia e distúrbios motores com peristalse normal (EQN, esfíncter hipotenso). Entretanto, o tempo de trânsito foi normal em 55% dos portadores de espasmo difuso e em 51% dos pacientes com MEI, demonstrando que a MEI nem sempre atrasa o tempo de trânsito.

Outro trabalho empregando impedanciomanometria associada à determinação do pH esofágico analisou a relevância da MEI durante a depuração esofágica de ácido.[69] Foram estudados voluntários saudáveis antes e depois de disfunção da peristalse induzida por sildenafila, uma substância que provoca redução gradual e reversível da amplitude da contração peristáltica, sem inibição do volume de saliva. A MEI seria considerada moderada se 30 a 80% das sequências peristálticas fossem anormais, e intensa se mais de 80% das mesmas fossem anormais. O tempo de depuração de ácido foi semelhante nas posições ortostática e supina, quando foram comparados pacientes com peristalse normal e MEI moderada. Na posição ortostática, o volume de ácido depurado foi discretamente reduzido apenas na MEI intensa, porém, na posição supina, a MEI intensa retardou significativamente a depuração. É possível que, somente em casos de intenso distúrbio da peristalse, possa-se documentar atraso do tempo de trânsito e do tempo de depuração esofágica.

Entretanto, ainda está para ser determinado se estas observações têm importância prática em influenciar condutas diagnósticas e terapêuticas na DRGE, principalmente em relação aos resultados de cirurgia antirrefluxo.

A MEI é encontrada também em pacientes com outras queixas esofágicas, como disfagia e dor torácica, sendo a primeira ou segunda anormalidade manométrica mais frequentemente registrada nestes pacientes.[36,37]

Esfíncter esofágico inferior hipotenso

A baixa pressão do EEI (< 10 mmHg) é habitualmente vista em pacientes com DRGE, sugerindo que esta baixa tonicidade possa ser secundária à lesão crônica pelo ácido, do esôfago distal.[1]

A prevalência do EEI hipotenso é mais acentuada à medida que mais intensa é a DRGE, sendo observada em 30 a 40% na doença não erosiva, 70 a 80% na doença erosiva e 70 a 90% nos portadores do esôfago de Barrett.[66]

Tratamento

O tratamento dos distúrbios hipocontráteis depende das queixas do paciente e do diagnóstico final. Como a maioria dos portadores desta alteração motora apresenta DRGE, esta deve ser tratada apropriadamente, o que será abordado em mais detalhes em outro capítulo.

A disfagia em pacientes com MEI é, em geral, discreta, e, quando mais intensa, associação com esofagite ou estenose péptica precisa ser pesquisada.

Infelizmente, nenhum medicamento disponível aumenta a amplitude da peristalse.

Um estudo publicado recentemente sob a forma de resumo revelou que um forte estímulo colinérgico (edrofônio IV) reverteu ou reduziu a MEI intensa em 55% de 30 pacientes com esofagite erosiva.[70] Isto sugere que a reversão

seja possível em pacientes com sistema neuromuscular preservado.

As limitações envolvendo a cisaprida, que poderia ser empregada com esta finalidade, têm dificultado seu uso, tendo sido este fármaco praticamente retirado do comércio.

Distúrbios motores secundários

Várias doenças podem estar acompanhadas de distúrbios motores esofágicos, como o diabetes melito, amiloidose, alcoolismo, mixedema, pseudo-obstrução crônica idiopática, o comprometimento esofágico da doença de Chagas e o da esclerose sistêmica progressiva.[1] As duas últimas, pela importância clínica, serão abordadas neste tópico.

Doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado transmitido por diversas espécies de insetos triatomídeos, sendo endêmica em países da América do Sul, notadamente o Brasil.[71] Na fase aguda, é uma doença infecciosa de intensidade variável, e, na fase crônica, é dominada por alterações cardíacas e digestivas. As manifestações digestivas são consequência de comprometimento do sistema nervoso entérico, envolvendo principalmente o esôfago e o cólon. Estudos realizados em populações de áreas endêmicas revelam evidências clínicas e radiológicas de comprometimento esofágico em 7 a 10% de indivíduos cronicamente infectados.[72]

As manifestações esofágicas podem ser indistinguíveis das da acalasia idiopática, porém, dentro do espectro da esofagopatia chagásica, há também um grupo de pacientes com esôfago não dilatado que apresenta disfagia leve e, muitas vezes, intermitente. Nestes pacientes, tem sido descrita uma gama de anormalidades manométricas menos graves, como ondas peristálticas com múltiplos picos e aperistalse total ou limitada ao esôfago inferior com relaxamento normal do EEI.[3] Um estudo recente avaliou a evolução do comprometimento esofágico de 28 pacientes chagásicos com disfagia e que não apresentavam critérios para o diagnóstico manométrico de acalasia, revistos 3 a 14 anos depois (média 7 anos).[73] Foi observado que a disfagia melhorou em 46% dos pacientes, não se alterou em 35,7% e estava pior em apenas 10,7%. Não houve modificação no estudo radiológico em 85,7%, com piora em 10,7%. Houve pequenas modificações manométricas em cerca de 30% dos pacientes, porém nenhum preencheu o critério manométrico completo de acalasia. Considerando-se todos os critérios, não ocorreu alteração clínica, manométrica ou radiológica em 53,6% dos pacientes. Os autores concluíram que um grupo apreciável de pacientes com doença de Chagas e disfagia pode não ter progressão com o passar do tempo. Esta evidência deve ser lembrada ao decidir-se uma conduta terapêutica.

O diagnóstico da doença de Chagas é feito por meio de inquérito epidemiológico para o inseto transmissor e pela positividade das reações sorológicas, das quais as mais empregadas são a reação de fixação de complemento de Machado e Guerreiro e a imunofluorescência para Chagas.[3]

Esclerose sistêmica progressiva

Etiopatogenia

A esclerose sistêmica progressiva (ESP) é a doença do colágeno que mais está acompanhada de comprometimento esofágico, encontrado em 50 a 70% dos pacientes.[74] A doença acomete apenas a musculatura lisa do esôfago, ocasionando fibrose progressiva, cuja consequência é uma fraqueza global, traduzida por redução do tônus de repouso do EEI e diminuição gradual da peristalse esofágica, até seu total desaparecimento. Devido à hipotonia do EEI, ocorre refluxo, e o enfraquecimento da peristalse causa dificuldade de remoção, pelo esôfago, do ácido refluído. A permanência do ácido no esôfago por períodos prolongados lesa a mucosa, havendo quadros de esofagite extremamente graves, às vezes de difícil tratamento e que, frequentemente, evoluem para estenose.

Quadro clínico

Os pacientes sintomáticos apresentam-se com disfagia e pirose, em graus variáveis, havendo predominância de uma ou de outra, na dependência da extensão do comprometimento,[74] embora não exista um paralelismo perfeito

entre a importância das queixas e o grau de acometimento esofágico.[75] Há pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos com grave comprometimento da motilidade. O fenômeno de Raynauld leva à sugestão diagnóstica, porém não existe relação completa entre sua existência e a manifestação esofágica.[75] Na prática clínica, observa-se que a disfagia tem relação com a gravidade de esofagite. Pode haver progressão para estenose, quando a disfagia torna-se orgânica e, por vezes, progressiva.[74]

Diagnóstico

O método que inicia a investigação é a EDA, que pode mostrar esofagite em graus variáveis, inclusive estenose e, eventualmente, esôfago de Barrett.[74] Na avaliação da motilidade, o estudo radiológico evidencia frequentemente hipotonia e algum grau de dilatação.[75] Na ausência de estenose, nota-se a JEG aberta, diferenciando-a da acalasia. Entretanto, o método padrão-ouro na avaliação das alterações motoras é a esofagomanometria. A anormalidade mais característica é a combinação de hipotonia do EEI, com aperistalse esofágica.[74,75] Todavia, alterações semelhantes à motilidade ineficaz também podem ser encontradas ou hipotensão isolada do EEI.[75] Nota-se relação entre a gravidade da esofagite e a da alteração motora – os pacientes com aperistalse apresentam os graus mais graves do que aqueles em que as alterações motoras são menos intensas ou ausentes.[75]

Tratamento

O tratamento das manifestações esofágicas depende da sintomatologia e da existência de esofagite. Esta deve ser tratada preferencialmente com inibidores de bomba de prótons, em dose única no caso de esofagite leve e dose dupla nas mais graves. As estenoses são tratadas de maneira convencional, com dilatações instrumentais, devendo-se intensificar o tratamento antirrefluxo durante o período de procedimentos.[74]

Na indicação cirúrgica em pacientes com ESP, precisam ser avaliadas a gravidade e a dificuldade de cicatrização das lesões, além da intensidade das alterações manométricas. Muitos destes pacientes apresentam aperistalse esofágica, ao que se pode seguir grave disfagia pós-operatória após uma válvula antirrefluxo.[74]

Esofagites Infecciosas

Sérgio Barbosa Marques

Introdução

O esôfago pode ser acometido por vários patógenos que causam lesões preferencialmente da mucosa e estão relacionados com alterações da imunidade congênitas ou adquiridas. Dentre elas, destacam-se as imunodeficiências adquiridas causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e por medicamentos imunossupressores utilizados nos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea. Diversos agentes etiológicos ocasionam esofagites, mais frequentemente fungos e vírus, mas também podem ser decorrentes de bactérias e parasitas.

A infecção pelo HIV pode acometer todo o trato gastrintestinal, mas especialmente o esôfago, que é afetado em mais da metade dos pacientes sem tratamento antirretroviral. No entanto, a terapia antirretroviral de alta potência (HAART, do inglês *highly active antirretroviral therapy*) foi seguida por significativa redução na prevalência das infecções oportunistas. Apesar da comprovada eficácia do esquema HAART, um número considerável de pacientes apresenta infecções esofágicas relacionadas com o HIV, por não aderência ao tratamento, resistência viral aos antirretrovirais e diminuição da biodisponibilidade dos medicamentos.

A propagação dos transplantes foi acompanhada por aumento das infecções esofágicas por agentes oportunistas decorrentes da imunossupressão requerida. A antibioticoterapia profilática reduziu a frequência de infecções virais e fúngicas, porém ainda com elevada morbidade. O transplante de medula óssea acarreta maior risco quando comparado ao transplante de órgãos sólidos, pelo maior grau de imunossupressão.

Dentre os fatores de risco para esofagite infecciosa (Tabela 65.9), destaca-se a infecção pelo HIV, especialmente quando a contagem de linfócitos T $CD4^+$ fica $\leq$ 200 células/mm^3, com aumento significativo de infecções virais. Em pacientes com HIV e sintomas esofágicos, a candidíase é a principal etiologia,[1] observada em mais da metade dos casos, seguida por citomegalovírus (CMV) e herpes simples (HSV), podendo ocorrer

coinfecção de agentes infecciosos.

As neoplasias causam predisposição às infecções esofágicas por queda da imunidade e pela utilização de agentes quimioterápicos e radioterápicos, que ocasionam mielotoxicidade e alteração da barreira mucosa do trato gastrintestinal.[2]

Os corticosteroides e imunossupressores empregados em doenças autoimunes predispõem a infecções pela supressão da função de linfócitos e granulócitos, destacando-se infecção por *Candida*, seguida por HSV e CMV.

Também são fatores de risco as alterações que causam quebra da barreira mucosa esofágica, como obstruções mecânicas decorrentes de processos de origem benigna, inflamatória ou neoplásica.[3]

Outros fatores de risco para surgimento de candidíase esofágica incluem desnutrição, diabetes melito, alcoolismo, hipocloridrias, que podem ser secundárias a gastrectomias, e uso de inibidores da secreção ácida do estômago.

Tabela 65.9 Fatores de risco para esofagites infecciosas.

Alterações no sistema imunológico	Infecção pelo HIV Neoplasias Corticosteroides Transplante de órgãos Imunossupressores: ciclofosfamida, azatioprina, clorambucila, metotrexato, OKT3, tacrolimo Imunodeficiências congênitas: candidíase mucocutânea crônica Diabetes melito Etilismo Idade avançada
Alterações da flora bacteriana	Antibioticoterapia Hipocloridria: inibidores de secreção ácida do estômago, gastrectomia, atrofia gástrica
Alterações na estrutura e função do esôfago	Esclerose sistêmica progressiva Megaesôfago chagásico Acalasia Estenoses: tumores, cáusticas Divertículos

As principais manifestações clínicas da esofagite infecciosa são a odinofagia, disfagia, dor abdominal, febre, lesões da cavidade oral, náuseas e vômitos.

O principal exame para o diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, pois possibilita avaliar as lesões esofágicas e coletar fragmentos de mucosa para exame histopatológico, citológico e cultura para pesquisa de agentes infecciosos.

O tratamento depende do agente etiológico, da imunidade do paciente e de fatores de risco associados. O resultado do tratamento está diretamente relacionado com a correção de fatores predisponentes locais e da melhora da resposta imune. A profilaxia é indicada para pacientes com alto risco de reativação de infecções virais no período pós-transplante e pacientes com imunodeficiência grave.

Infecções por fungos

Candida sp.

Candida albicans é o agente etiológico mais frequente das infecções esofágicas, por ser comumente encontrado na flora da cavidade oral de indivíduos normais. Em situações clínicas predisponentes, há colonização esofágica, com formação de pseudo-hifas ou hifas e posterior invasão da mucosa. Outras espécies patogênicas podem ser observadas, incluindo *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

A defesa contra infecção sistêmica depende da opsonização de partículas do agente infeccioso por anticorpos e complemento, que fazem o reconhecimento e a destruição do fungo por macrófagos e granulócitos. Logo, alterações funcionais de granulócitos predispõem a infecções fúngicas disseminadas. A hipocloridria, como o uso de bloqueadores de secreção ácida gástrica e vagotomias, favorece a colonização do trato gastrintestinal alto por fungos.[193] Corticosteroides sistêmicos e tópicos causam supressão da função linfocitária e granulocítica, predispondo à infecção por *Candida*. Afecções endócrinas também se associam à infecção fúngica, como diabetes melito, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e hipoadrenocortisolinismo.[4]

No paciente com infecção pelo HIV, a candidíase esofágica ocorre mais frequentemente quando a contagem de linfócitos T $CD4^+$ encontra-se $\leq$ 300 células/mm. O tratamento profilático nesse grupo de pacientes diminuiu a frequência dessas infecções.

A maioria dos pacientes apresenta-se com odinofagia e disfagia, que são detectadas em quase todos os casos. Náuseas, vômitos e dor abdominal sugerem outras afecções do trato gastrintestinal associadas à candidíase.

Lesões por candidíase oral correlacionam-se a lesões no esôfago e têm valor preditivo positivo para candidíase esofágica de aproximadamente 70 a 90%, porém sua ausência não exclui acometimento esofágico.[5] Úlceras concomitantes sugerem coinfecção por outros agentes infecciosos, como HSV e CMV.

Complicações decorrentes de candidíase são raras, e poucos relatos de hemorragias ou estenoses são descritos.

A endoscopia é o exame de escolha para diagnóstico de candidíase esofágica e possibilita avaliação da mucosa e coleta de material para confirmação diagnóstica. As alterações incluem placas brancas ou amareladas aderidas à mucosa (Figura 65.28), que podem ser confluentes e raramente com úlceras. Há predileção pelas partes proximal e média, com envolvimento distal nas fases mais avançadas. A classificação de Kodsi avalia a extensão da área acometida e complicações (Tabela 65.10).[6]

O estudo anatomopatológico tem sensibilidade de 50 a 60% e demonstra hifas e pseudo-hifas na coloração por hematoxilina-eosina. Nos casos de menor densidade de fungos, pode-se optar por colorações específicas que melhoram a sua visualização, como ácido periódico de Schiff (PAS) e prata (Figura 65.29).

O escovado e o estudo citológico apresentam maior sensibilidade que o exame histológico por biopsia, notando-se melhor preservação das hifas e pseudo-hifas.[7] No caso de resistência ao tratamento ou suspeita de infecção por outras espécies de fungos, recomenda-se a realização de culturas por meio de Sabouraud, cuja sensibilidade está em torno de 80%.[1]

Estudos radiológicos têm valor limitado pela baixa sensibilidade diagnóstica, observando-se diminuição do peristaltismo, espasmos e irregularidade na superfície que se relacionam com edema, ulcerações ou placas orientadas longitudinalmente na mucosa esofágica.

Além dos medicamentos específicos, corrigir alterações do sistema imune e de fatores de risco corrobora o tratamento. Os medicamentos de ação tópica são ineficazes para tratamento de esofagite por *Candida* e não devem ser utilizados.[1,8]

Os antifúngicos derivados de imidazólicos, como fluconazol, voriconazol e itraconazol, são os medicamentos mais utilizados para tratamento da candidíase esofágica, com boa resolução (Tabela 65.11).[8] Eles inibem a enzima citocromo P450 do fungo, essencial na síntese do ergosterol, encontrado na membrana das células do fungo. A depleção de ergosterol altera a fluidez da membrana, com inibição da replicação e da transformação das células da levedura em hifas, a forma invasiva e patogênica do parasita.

Fluconazol é o medicamento de escolha para tratamento de esofagite por *Candida* sp., com dose recomendada de 200 a 400 mg/dia, via oral ou intravenosa, por 2 a 3 semanas (ver Tabela 65.11). Este antifúngico não depende de pH ácido do estômago para absorção e, nas doses habituais, não acarreta inibição do metabolismo hepático das medicações e da esteroidogênese. É rapidamente absorvido, com biodisponibilidade oral, resultando em concentrações próximas de 90% à dose administrada por via intravenosa. A absorção não é afetada por consumo de alimentos, pH gástrico ou estágio de doenças sistêmicas. Os efeitos colaterais, geralmente leves, incluem náuseas,

cefaleia, dor abdominal e, raramente, hepatite.

Voriconazol é a segunda opção terapêutica e deve ser utilizado nos casos com resistência ao fluconazol ou por infecção causada por *C. krusei*. A dose recomendada é de 200 mg, 2 vezes/dia. A biodisponibilidade por via oral é superior a 90%, não é afetada pelo pH gástrico, mas reduz quando administrada com alimentos. O efeito colateral mais frequente é alteração visual transitória, incluindo *flashes* de luz.

Figura 65.28 Candidíase esofágica: exame endoscópico demonstrando exsudato puntiforme ou em placas recobrindo mucosa.

Tabela 65.10 Classificação endoscópica de Kodsi para candidíase esofágica.

Grau I	Poucas placas brancas elevadas de até 2 mm, com hiperemia, mas sem edema ou ulceração
Grau II	Múltiplas placas brancas elevadas maiores que 2 mm, com hiperemia e edema, mas sem ulceração
Grau III	Placas elevadas confluentes, lineares e nodulares, com hiperemia e ulceração
Grau IV	Achados do grau III, com membranas friáveis e ocasionalmente diminuição do lúmen esofágico

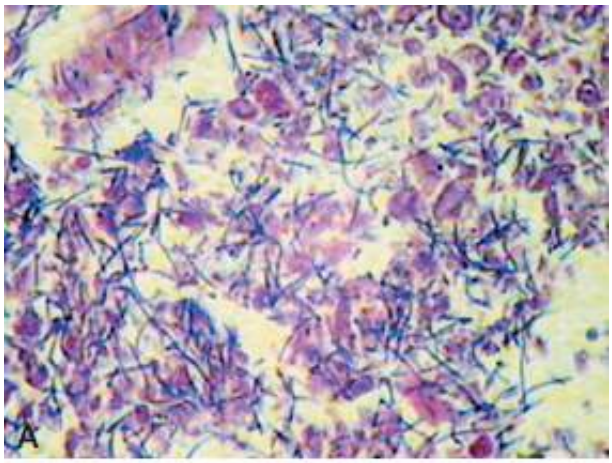

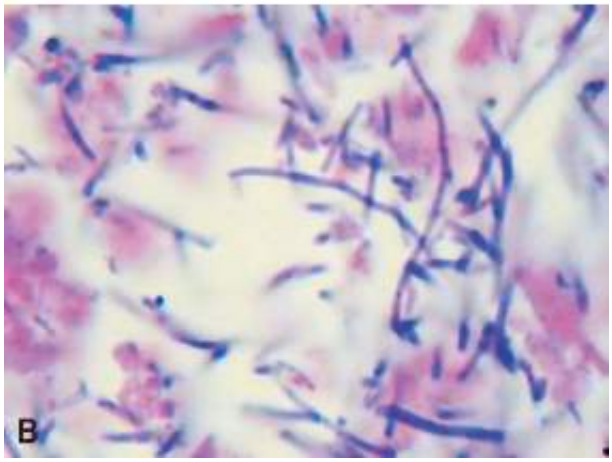

Figura 65.29 Biopsia endoscópica coloração pela hematoxilina-eosina. **A.** Aumento de 400 vezes: pseudo-hifas de *Candida* sp. e células necróticas. **B.** Aumento de 1.000 vezes (imersão): pseudo-hifas de *Candida* sp.

Itraconazol, na forma de solução oral, é uma alternativa ao tratamento com fluconazol ou indicado para casos de resistência ao tratamento à base fluconazol. A dose diária recomendada é de 200 mg, preferencialmente, evitando-se uso da formulação em cápsulas devido à sua absorção irregular e consequente comprometimento da eficácia do fármaco. As medicações antissecretoras ácidas (inibidores de receptores histamínicos e da bomba protônica) diminuem a absorção da cápsula, enquanto bebidas ácidas aumentam sua absorção. A administração da cápsula com as refeições aumenta a absorção, enquanto a formulação em solução é melhor absorvida com estômago vazio. Os efeitos colaterais consistem em distúrbios gastrintestinais, cefaleia e tonturas. Raramente, provoca hepatite, hipopotassemia e impotência sexual.

Tabela 65.11 Tratamento da candidíase esofágica.

Medicamentos de ação sistêmica	Fluconazol: 200 a 400 mg VO, 1 vez/dia durante 2 a 3 semanas Voriconazol: 200 mg VO, 2 vezes/dia durante 2 a 3 semanas Itraconazol: 100 a 200 mg VO, 1 vez/dia durante 2 a 3 semanas Anfotericina B: 0,5 mg/kg/dia IV, por 7 a 10 dias
Profilaxia primária	Fluconazol: 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 30 dias Voriconazol: 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 30 dias Itraconazol: 200 mg VO, 2 vezes/dia, durante 30 dias Anfotericina B: 1 a 2 mg/kg/dia IV, por 7 a 14 dias
Profilaxia secundária	Fluconazol: 100 a 200 mg VO, 1 vez/dia Itraconazol: 100 a 200 mg VO, 1 vez/dia

VO = via oral; IV = via intravenosa.

A anfotericina B deve ser recomendada para pacientes que necessitam de terapia intravenosa, como por candidíase refratária aos imidazólicos ou candidíase em mulheres gestantes, pois os imidazólicos são potencialmente teratogênicos e não podem ser usados no primeiro trimestre de gestação. Nesses casos, a dose recomendada é de 0,5 mg/kg/dia (ver Tabela 65.11). Para infecções disseminadas, doses cumulativas de 1,5 a 2 g devem ser usadas por 6 a 12 semanas. Pacientes neutropênicos, sem sinais de infecções sistêmicas, devem ser tratados com anfotericina B intravenosa por 7 a 10 dias. A anfotericina B é um derivado poliênico que se liga à membrana celular formando poros, interferindo na permeabilidade e nas funções de transporte. Uma das complicações é a hipopotassemia, por perda de potássio intracelular. A toxicidade renal é o efeito colateral mais comum e grave. Outros efeitos colaterais incluem trombocitopenia, febre, calafrios e tromboflebites.

Pacientes neutropênicos devem ser tratados com atenção especial devido ao maior risco de infecção disseminada, e a anfotericina pode ser o medicamento de escolha no início do tratamento.[9,10]

A profilaxia para candidíase é utilizada após transplantes de medula óssea ou hepáticos, ou ainda nos casos de neutropenia com alto risco para candidíase.[10] No transplante de medula óssea, o período de maior risco é no primeiro mês após o transplante, e isto se deve à neutropenia prolongada e à perda de integridade da barreira mucosa. O medicamento mais utilizado é o fluconazol, na dose de 200 mg, 2 vezes/dia, por um período de 30 dias após o transplante (ver Tabela 65.11).

Histoplasmose

O *Histoplasma capsulatum* pode ser causa de pneumonia, sendo que a principal via de entrada é a respiratória.[11] Após inalação dos fungos na fase filamentosa (microconídeas), chegam ao alvéolo pulmonar, no qual são fagocitados por macrófagos e transformam-se na fase leveduriforme. Cerca de 5% dos pacientes expostos desenvolverão sintomas, em geral, semelhantes ao quadro gripal. A fase leveduriforme reproduz-se no parênquima

pulmonar, alcançando os linfonodos do hilo mediastinal e disseminados pela corrente sanguínea, instalando-se em praticamente todos os tecidos do sistema reticuloendotelial, como pulmões, fígado, baço, linfonodos e tecidos linfáticos do tubo digestivo.

Antes que haja resposta imunológica mediada por células, o fungo dissemina-se por via hematogênica. Após resposta imune, há formação de granulomas com necrose caseosa e calcificação, contendo eliminação do agente infeccioso. Em pacientes com resposta imune celular comprometida, o fungo dissemina-se de maneira progressiva.

A doença pode acometer pacientes imunocompetentes, mas principalmente aqueles com algum tipo de imunodeficiência, em especial, pacientes com AIDS. Destes pacientes, os que têm maior risco são aqueles com contagem de linfócitos T $CD4^+$ 150/mm^3.

A forma disseminada aguda da afecção acomete principalmente pacientes idosos, crianças ou aqueles em uso de imunossupressores ou com outras imunodeficiências graves, como leucoses, linfomas e AIDS.

As principais manifestações clínicas incluem febre, emagrecimento, queda do estado geral, diarreia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas e lesões cutâneas e mucosas.

Na forma disseminada crônica da histoplasmose, os pacientes apresentam alterações imunes leves, e as principais delas são: lesões mucosas orofaríngeas (90% dos casos), com destruição de septo nasal e alterações laríngeas; e, menos frequentemente, as formas cutâneas (10%), que se apresentam como úlceras.

O esôfago pode estar envolvido na histoplasmose como parte da infecção disseminada progressiva nos casos de adenites mediastinais durante a fase aguda ou complicações locais devido ao processo de cura com mediastinite fibrosante.

A sintomatologia clínica da infecção aguda é inespecífica e depende da resposta imunológica ao agente infeccioso. Nos pacientes imunossuprimidos, os sintomas são exacerbados, com febre, queda do estado geral e linfadenomegalias. A principal manifestação por acometimento esofágico é a disfagia, secundária à compressão extrínseca por linfonodos mediastinais ou por fibrose mediastinal. Outros sintomas incluem odinofagia e, raramente, formação de fístulas esofagobrônquicas e hemorragia digestiva alta, provocados por erosões ou ulcerações da mucosa esofágica.[12]

A afecção deve ser suspeitada em residentes de áreas endêmicas e que apresentam disfagia, adenopatia e calcificações mediastinais.

Ao exame endoscópico, pode-se visualizar redução do calibre por compressão extrínseca e, ocasionalmente, alterações na mucosa, como erosões ou úlceras e friabilidade da mucosa, estas mais comumente observadas na fase aguda. Na forma tardia secundária à fibrose mediastinal, os principais achados endoscópicos no esôfago são os divertículos de tração e tortuosidades ou estenoses. Biopsias de lesões com pesquisa para histoplasmose deverão ser realizadas. Testes sorológicos, pesquisa direta, culturas e pesquisa de antígenos são úteis para confirmação diagnóstica. Podem ser realizados broncoscopia, mediastinoscopia ou toracotomia para obtenção de amostra tecidual.

Pacientes imunocompetentes e com doença pulmonar não requerem tratamento, pois os sintomas, em geral, resolvem-se espontaneamente. Porém, na forma disseminada da histoplasmose, a mortalidade pode ultrapassar 80% se não houver tratamento. O tratamento está indicado nos casos de doença pulmonar grave e/ou crônica; doença disseminada; imunodeficiência; compressão esofágica e/ou ulceração e mediastinite granulomatosa com obstrução ou invasão tecidual.

Os pacientes com quadro de histoplasmose mediastinal e sintomas esofágicos poderão receber tratamento com itraconazol via oral por 6 a 12 meses. Anfotericina intravenosa poderá ser utilizada na fase inicial para pacientes com formas mais graves.[12] As formas de mediastinite fibrosante não respondem ao tratamento com antifúngicos, e estes não deverão ser prescritos.

O fluconazol e o cetoconazol são menos eficazes no tratamento dessa afecção e só deverão ser indicados para pacientes que não possam receber itraconazol ou anfotericina.

Nos pacientes com AIDS, o tratamento profilático prolongado evita recidivas da doença, que ocorrem em até 80% dos casos. Nos pacientes com boa resposta ao esquema de antirretrovirais e que apresentem contagem de linfócitos T $CD4^+ \geq 150/mm^3$, pode-se tentar suspensão do tratamento, porém ainda sem dados epidemiológicos suficientes na literatura.

Complicações, como perfuração, fístula e formação de abscessos, são raras; entretanto, nesses casos, a

intervenção cirúrgica pode ser necessária.

Aspergilose

O *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus fumigatus* são as espécies mais comumente patogênicas. Geralmente, infectam pacientes com doença pulmonar preexistente. O *Aspergillus* sp. diferencia-se da *Candida* sp. pela morfologia das hifas, as quais são septadas. Trata-se de fungo que raramente causa infecção esofágica.

O principal sintoma da aspergilose é odinofagia, que pode causar ulcerações esofágicas profundas e, até mesmo, fístulas mediastinais.

O diagnóstico é confirmado, em geral, por meio da biopsia e da histologia. As hifas septadas das espécies de *Aspergillus* sp. devem ser diferenciadas das pseudo-hifas das espécies de *Candida*.

A anfotericina B é o medicamento de escolha, na dose de 1 mg/kg/dia. Nas formas menos graves e em pacientes sem imunodeficiências graves, o itraconazol pode ser uma opção terapêutica.

Infecções virais

Herpes simples vírus

Herpes simples vírus (HSV) é da família Herpesviridae, constituído por um filamento linear de DNA de fita dupla, com capacidade de estabelecer latências permanentes dentro de células específicas. Pode ser decorrente de HSV-1 e HSV-2, com maior prevalência do primeiro. A infecção geralmente manifesta-se como estomatite, sendo mais frequente em crianças. A esofagite por HSV é bastante rara em indivíduos imunocompetentes, nos quais as lesões são principalmente gengivoestomatites.[13,14]

É a infecção viral mais comum no primeiro mês após transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea, na maioria dos casos, por reativação em pacientes soropositivos para o HSV antes do transplante. O uso profilático de antivirais após transplantes reduz significativamente a frequência de infecções esofágicas.

Em pacientes portadores de AIDS, a esofagite viral é menos frequente que em pacientes transplantados, ocorrendo em 3 a 5%. A maioria das infecções ocorre por reativação da doença e geralmente na fase avançada de imunossupressão, quando a contagem de linfócitos T $CD4^+$ é $\leq 100/mm^3$.

A sintomatologia inclui disfagia, odinofagia, dor retroesternal, febre, náuseas e vômitos. A odinofagia é mais frequente que disfagia, contrário do que é observado na candidíase. Eventualmente, podem ser observadas lesões de cavidade oral, encontradas em até 25% dos casos.

As complicações da esofagite por herpes são raras por serem normalmente infecções superficiais, no entanto, podem ocorrer hemorragias, estenoses e fístulas traqueoesofágicas.

Os achados endoscópicos incluem mucosa esofágica friável, numerosas úlceras rasas e exsudato esbranquiçado (Figura 65.30). Há maior acometimento nos terços médio e distal do esôfago, com possibilidade de ser difuso em aproximadamente um terço dos casos. As vesículas são as lesões mais precoces, geralmente medindo entre 1 e 3 mm, dificilmente visualizadas devido à grande friabilidade. O HSV infecta as células epiteliais escamosas, logo, as ulcerações tendem a ser superficiais, de aspecto estrelar e fundo eritematoso, com formato em vulcão, normalmente < 2 cm e poupando a mucosa adjacente.[15] Úlceras profundas e formação de pseudomembranas semelhantes à candidíase, embora raras, podem ser vistas em infecções graves.

A confirmação diagnóstica baseia-se em histopatologia, imuno-histoquímica, citologia, cultura e reação em cadeia da polimerase (PCR). O local mais apropriado para coleta de biopsias é no epitélio relativamente preservado, adjacente às margens da úlcera. O exame histopatológico revela células gigantes multinucleadas (Figura 65.31 A), degeneração hidrópica e inclusões intranucleares eosinofílicas (corpúsculos tipo A de Cowdry) (Figura 65.31 B). Estudo imuno-histoquímico utilizando anticorpos monoclonais para antígenos do HSV-1 e HSV-2 é capaz de demonstrar células infectadas que não apresentam as alterações morfológicas encontradas na histopatologia, aumentando, assim, a acurácia no diagnóstico. A citologia do escovado da margem das úlceras também possibilita visualização dos efeitos citopáticos.

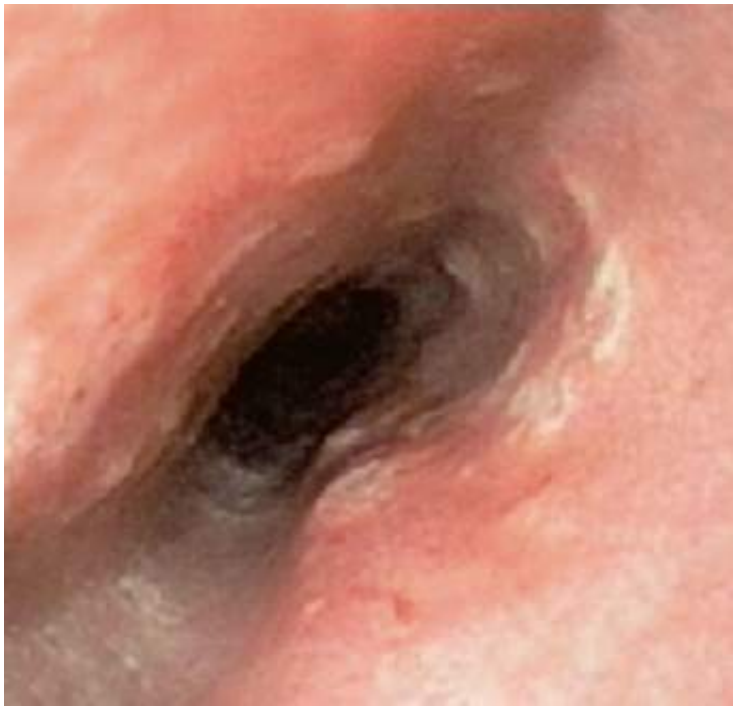

Figura 65.30 Esofagite por herpes-vírus: exame endoscópico com numerosas ulcerações rasas recobertas por exsudato esbranquiçado.

Apesar de grande acurácia, a cultura do tecido infectado é de difícil realização e pouco utilizada. Estudos moleculares, como PCR, podem ajudar no diagnóstico por meio da detecção de HSV DNA em tecido esofágico. Também não é empregado rotineiramente, mas torna-se útil nos casos com histopatologia negativa e grande suspeita clínica.

Os indivíduos imunocompetentes têm curso mais benigno, e o tratamento com antiviral ajuda na redução dos sintomas e na cicatrização precoce das lesões. O tratamento de escolha consiste em aciclovir, na posologia de 400 mg por via oral, administrados 5 vezes/dia, por 7 a 14 dias (Tabela 65.12).

Nos pacientes imunossuprimidos, o tratamento deve ser iniciado mais precocemente, podendo-se utilizar o aciclovir na dosagem já descrita anteriormente, porém com duração mais prolongada, de 14 a 21 dias. Para situações de maior gravidade e pacientes com odinofagia intensa, recomenda-se o uso de aciclovir por via intravenosa, na posologia de 5 mg/kg, infundida em 1 h a cada 8 h, durante 7 a 14 dias.

Embora pouco frequentes, os efeitos colaterais incluem flebites após infusão venosa, toxicidade renal por cristalização e precipitação do medicamento nos túbulos renais (maior após infusão intravenosa), confusão, letargia, náuseas e crises convulsivas.

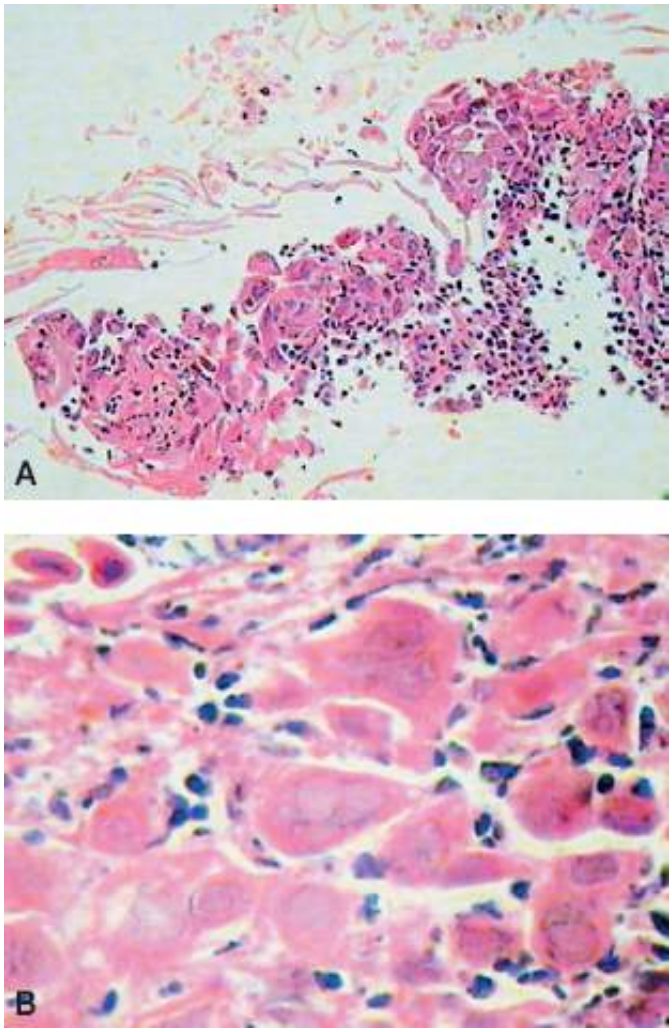

Figura 65.31 **A.** Microscopia/hematoxilina-eosina (100 vezes): exame histopatológico revela células escamosas infectadas com alterações citopáticas (células gigantes multinucleadas). **B.** Microscopia/hematoxilina-eosina (400 vezes): Multinucleação e corpúsculos tipo A de Cowdry.

Tabela 65.12 Tratamento das esofagites por herpes e citomegalovírus.

Herpes simples vírus	Aciclovir:* 400 mg VO, 5 vezes/dia, por 7 a 14 dias Fanciclovir: 500 mg VO, 2 vezes/dia, por 7 a 14 dias Foscarnet:** 60 mg/kg IV, 8/8 h, por 14 a 21 dias
Citomegalovírus	Ganciclovir:* 5 mg/kg IV, 12/12 h, por 3 semanas Foscarnet: 60 mg/kg IV, 8/8 h, por 3 semanas
Profilaxia	Herpes simples vírus: Aciclovir, 200 a 400 mg VO, 4 a 5 vezes/dia Citomegalovírus: Ganciclovir, 5 mg/kg IV, 3 a 5 vezes/semana

*Primeira escolha para tratamento. **Para casos resistentes ao aciclovir. VO = via oral; IV = via intravenosa.

O fanciclovir, na dose de 500 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante 7 a 14 dias, ou o valaciclovir, administrado na dose de 1.000 mg por via oral 3 vezes/dia pelo mesmo período, podem ser alternativas ao aciclovir. O fanciclovir é metabolizado ao penciclovir, o composto ativo, que tem ação semelhante ao aciclovir.

A profilaxia deve ser utilizada nos indivíduos imunodeprimidos e com alto risco de reativação da infecção.[10] Também é indicada de rotina nos pacientes receptores de transplante de medula óssea na fase de maior risco, ou seja, no período de 30 dias, enquanto nos transplantes de órgãos sólidos não há consenso para seu uso. O aciclovir, por via oral, na dose de 200 a 400 mg, 4 a 5 vezes/dia, ou 800 mg, 2 vezes/dia (ver Tabela 65.12), é o medicamento mais comumente utilizado.

Citomegalovírus

Também é da família Hesperviridae, com morfologia semelhante ao HSV, com elevada soroprevalência na população de aproximadamente 80%. A infecção primária habitualmente ocorre em faixas etárias de pré-escolares e adolescentes, na maioria dos casos sem confirmação diagnóstica. A infecção latente nos leucócitos parece ser a responsável pela alta frequência de transmissão por hemotransfusões. Deve-se diferenciar infecção (existência do vírus em pacientes assintomáticos) de doença pelo CMV (envolvimento de órgãos com sinais e sintomas).

Em indivíduos imunossuprimidos, como pacientes com AIDS, o período de maior suscetibilidade ocorre com a contagem de linfócitos T $CD4^+ < 100$ células/mm^3. Neste grupo, 5 a 10% das infecções localizam-se no esôfago.[16] O impacto dessa infecção em AIDS foi diminuído com a introdução dos antirretrovirais, que reduziram significativamente a morbimortalidade. Nos pacientes com contagem de linfócitos T $CD4^+ \leq 200$ células/mm^3, as infecções variam em torno de 2% no grupo de tratamento com HAART a 14% no grupo sem tratamento.

Os sintomas são disfagia e odinofagia, que ocorrem em aproximadamente dois terços dos casos, podendo vir acompanhados por náuseas, vômitos, dor abdominal, dor retroesternal e febre. O quadro clínico sistêmico é mais frequente quando comparado às demais infecções esofágicas, provavelmente refletindo acometimento concomitante de órgãos distais ao esôfago.

O exame endoscópico caracteriza-se por úlceras de tamanho variado, podendo ser grandes e bem delimitadas, algumas vezes lineares ou longitudinais e mais profundas que as úlceras causadas por herpes, habitualmente com mucosa adjacente preservada (Figura 65.32).[17] Como nas infecções herpéticas, há maior acometimento dos terços médio e distal do esôfago, podendo ser múltiplas em mais da metade dos casos.[17]

As células mais propensas à infecção são fibroblastos e células endoteliais localizadas na base da úlcera esofágica e, raramente, no epitélio escamoso. Portanto, as biopsias para estudo histopatológico deverão ser realizadas no centro da úlcera, ao contrário do herpes, em que devem ser biopsiadas as bordas. Escovado das lesões para estudo citológico não aumenta a sensibilidade diagnóstica.

Achados histológicos de infecção por CMV são caracterizados por inflamação, necrose tecidual e envolvimento vascular. As alterações citopáticas mais características são: aumento das células infectadas (3 a 4 vezes o tamanho normal) na camada subepitelial; inclusões eosinofílicas homogêneas intranucleares ("olho de coruja"); halo ao redor do núcleo e várias inclusões granulares citoplasmáticas (Figuras 65.33). A imuno-histoquímica ajuda na detecção de células infectadas mesmo na ausência de alterações citopáticas.

A cultura viral tem alta sensibilidade para diagnóstico, porém apresenta pouco valor na prática clínica pelo tempo prolongado para surgimento de alterações citopáticas (3 a 14 dias).

Os testes sorológicos podem demonstrar altos títulos de IgM e/ou elevação de títulos de IgG acima de quatro vezes. A sorologia, entretanto, não é um método preciso de diagnóstico, já que os títulos prévios de IgG dificilmente são conhecidos e, por outro lado, os níveis de IgM podem permanecer elevados por vários meses, sem doença ativa. Torna-se importante nos casos de transplantes, para profilaxia no período de maior imunossupressão dos pacientes portadores do vírus no pré-transplante ou que recebem órgãos de pacientes soropositivos.

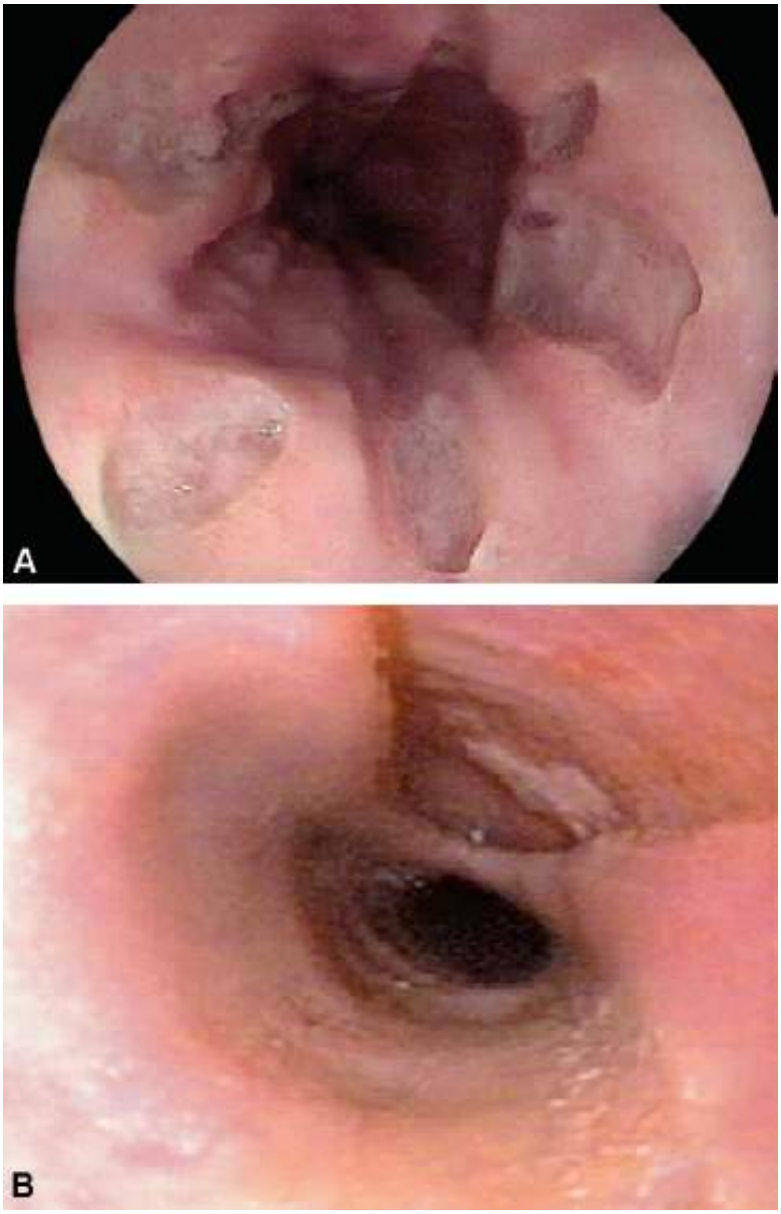

Figura 65.32 **A.** Exame endoscópico: úlceras com bordas bem delimitadas e fundo recoberto por fibrina. **B.** Exame endoscópico: grandes úlceras profundas e bordas bem delimitadas.

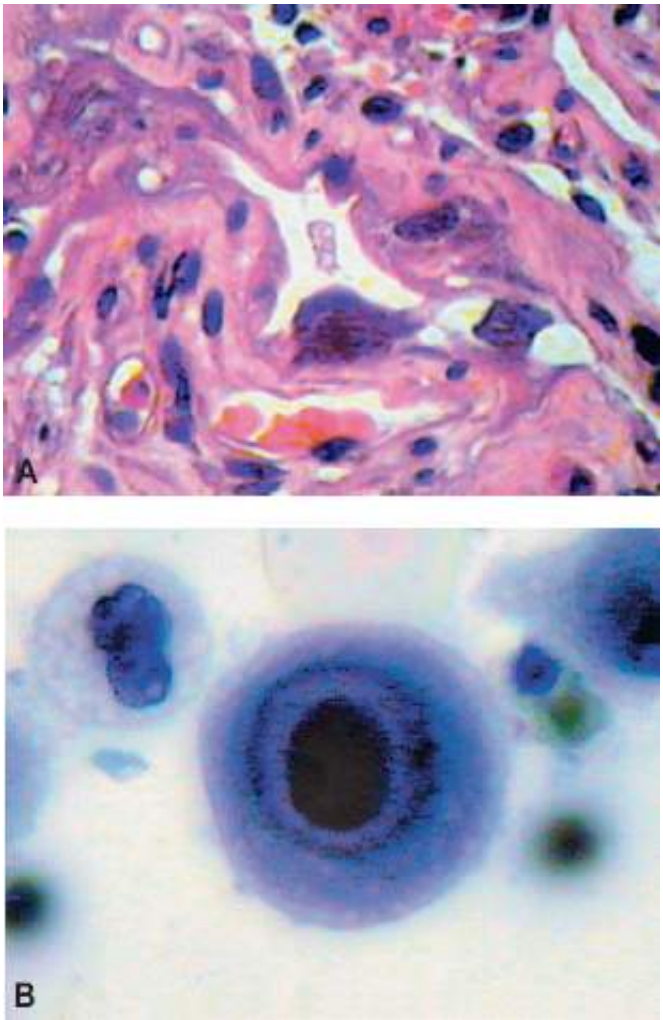

Figura 65.33 A. Microscopia/hematoxilina-eosina (400 vezes): célula endotelial infectada na camada subepitelial (lâmina própria). **B.** Microscopia/imersão (1.000 vezes): inclusão intranuclear com halo ao redor do núcleo ("olho de coruja").

A pesquisa de CMV no sangue periférico guarda boa correlação entre a viremia e doença invasiva. Dentre as técnicas rápidas para isolamento viral no sangue periférico, destacam-se: a técnica do *shell-vial*, a pesquisa de antígenos da matriz proteica inferior pp65 (antigenemia viral) e técnicas de amplificação molecular do vírus. A antigenemia demonstrou ser um método sensível e com resultado precoce (até 24 h) para diagnóstico de infecção citomegálica.[18] Técnicas de detecção de DNA do CMV também apresentam boa sensibilidade para diagnóstico, porém a detecção viral é mantida por período prolongado, diminuindo a especificidade do teste para detectar doença ativa.

Ganciclovir, um análogo do aciclovir, é eficaz no tratamento da infecção por CMV e o mais indicado, com mecanismo de ação semelhante ao aciclovir. A dose é de 5 mg/kg, via intravenosa, a cada 12 h, durante 3 semanas (ver Tabela 65.12).[209] O maior efeito colateral é a depressão da medula óssea, sendo recomendado controle com hemograma periodicamente.

Outra opção terapêutica é o foscarnet, indicado nos casos de resistência clínica e contraindicação ao ganciclovir. É administrado na dose de 60 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 h, por 2 semanas. A eficácia é semelhante à do ganciclovir, e o principal efeito colateral é a insuficiência renal, porém, reversível com a suspensão do medicamento.

Preconiza-se a profilaxia primária para pacientes transplantados soropositivos ou receptores de órgãos de doador soropositivo.[9,10]

Nos casos de transplante com doador soropositivo e receptor soronegativo para CMV, indica-se tratamento profilático com ganciclovir intravenoso, até 100 dias após o transplante de medula óssea e por 3 meses nos transplantes de órgãos sólidos (ver Tabela 65.12). Nos casos de receptor previamente soropositivo, é utilizado o tratamento apenas quando houver evidência de replicação viral pela detecção de antigenemia pp65 em leucócitos superior a duas células ou CMV-DNA por uso de PCR.

Em pacientes portadores de AIDS, indica-se profilaxia secundária até que o número de linfócitos T $CD4^+$ seja >

200 células/mm³.

Vírus da imunodeficiência humana

O HIV é um retrovírus que infecta preferencialmente a superfície dos linfócitos T $CD4^+$. Partículas virais podem ser demonstradas nas ulcerações esofágicas na ausência de outros patógenos.

Lesões da mucosa esofágica têm sido relacionadas com o HIV. Após 2 semanas da exposição ao vírus, os pacientes apresentam sintomas da soroconversão: febre, mialgia, *rash* cutâneo maculopapular, anorexia, náuseas, disfagia e odinofagia.

Na endoscopia, são comuns os achados de úlceras idiopáticas (aftoides), quando, por meio de diferentes testes diagnósticos, não tenha sido possível identificar nenhum outro agente infeccioso.

Os pacientes podem apresentar pequenas ulcerações com bordas hiperemiadas, bem delimitadas, com formas ovais ou arredondadas, podendo localizar-se em todo o esôfago ou somente no terço médio. A mucosa entre as úlceras é normal, podendo o HIV ser o agente etiológico isolado das margens das úlceras. A microscopia eletrônica das margens das úlceras demonstra partículas virais com características morfológicas dos retrovírus.

As úlceras associadas ao HIV respondem à terapêutica antirretroviral (HAART). Corticoterapia sistêmica pode ser associada para resolução temporária dos sintomas e das lesões. A terapia local com sulcralfato e dexametasona é uma alternativa para melhora da sintomatologia.

Outros vírus

A infecção pelo vírus Epstein-Barr pode cursar com lesões esofágicas. A principal sintomatologia é a odinofagia e, ao exame endoscópico, podem-se observar úlceras profundas e lineares no terço médio do esôfago.[19]

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família Papovaviridae e causa lesões hiperplásicas, verrucosas e papilomatosas em epitélio escamoso de indivíduos imunocompetentes. Infecções esofágicas são tipicamente assintomáticas e localizam-se mais frequentemente nos terços médio e distal do esôfago, como máculas eritematosas, placas esbranquiçadas, nódulos e lesões exuberantes com aspecto verrucoso. A principal alteração histológica é a coilocitose, ou seja, vacuolização citoplasmática das células infectadas (Figura 65.34). O tratamento de escolha é a ressecção com eletrocautério.

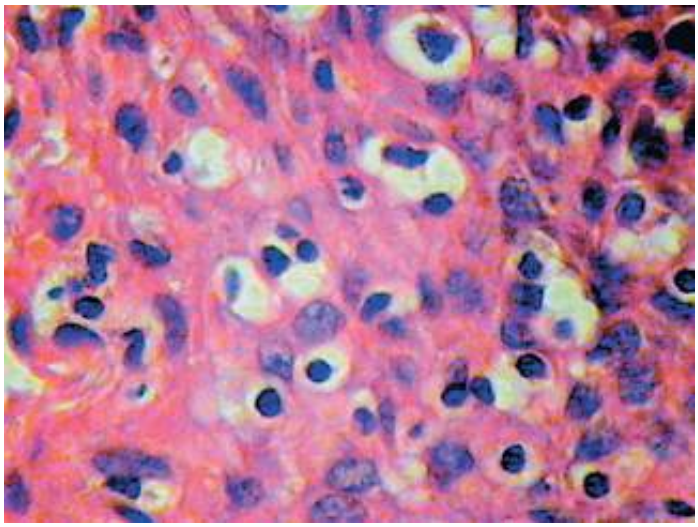

Figura 65.34 Microscopia/hematoxilina-eosina (400 vezes): coilocitose, representado por vacuolização citoplasmática das células escamosas infectadas.

Infecções por micobactérias

Mycobacterium tuberculosis

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* permanece elevada nos países em desenvolvimento, em especial, nos paciente com AIDS, que apresentam elevada taxa de manifestações extrapulmonares.

Esofagite por tuberculose é rara e, na maioria das vezes, ocorre por contiguidade de lesões pulmonares ou mediastinais. O agente infeccioso pode afetar o esôfago por via linfática, hematogênica, extensão direta de estruturas adjacentes (p. ex., brônquios, faringe, linfonodos mediastinais) e deglutição de escarro que contém o bacilo.

Na AIDS, a tuberculose geralmente ocorre por reativação da infecção primária. As principais manifestações são disfagia, perda de peso, febre, dor torácica, tosse e pneumonia aspirativa ocasionada por fístula respiratória e, raramente, hematêmese.

O terço médio é a região mais acometida, e as lesões podem ser dos tipos ulcerativo, hipertrófico e granular. Na endoscopia, é possível observar úlceras de esôfago médio com fundo necrótico, compressão extrínseca e até fístulas (Figura 65.35).

O diagnóstico é baseado nos dados radiológicos, endoscópicos e, principalmente, na identificação da micobactéria em fragmentos obtidos por biopsias, esfregaço esofágico e escarro (Figura 65.36).

O tratamento baseia-se no esquema terapêutico da tuberculose pulmonar.[20]

A primeira escolha é a associação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por 2 meses e, a seguir, isoniazida e rifampicina por 4 meses. A posologia de isoniazida é de 5 mg/kg/dia (máximo de 400 mg/dia), rifampicina é usada na dose de 10 mg/kg/dia (máximo de 600 mg/dia), e pirazinamida na dose de 15 a 30 mg/kg/dia (em geral, 2 g ao dia). Os pacientes em uso de isoniazida devem receber piridoxina na dose de 50 mg/dia. Nos casos de intolerância medicamentosa, deve-se usar outro esquema terapêutico.

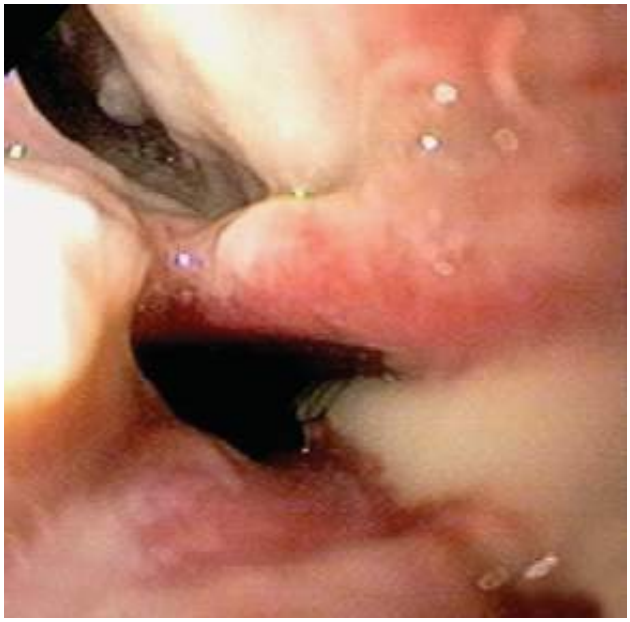

Figura 65.35 Exame endoscópico: lesão ulcerada por tuberculose em terço médio de esôfago com bordas irregulares e trajeto fistuloso.

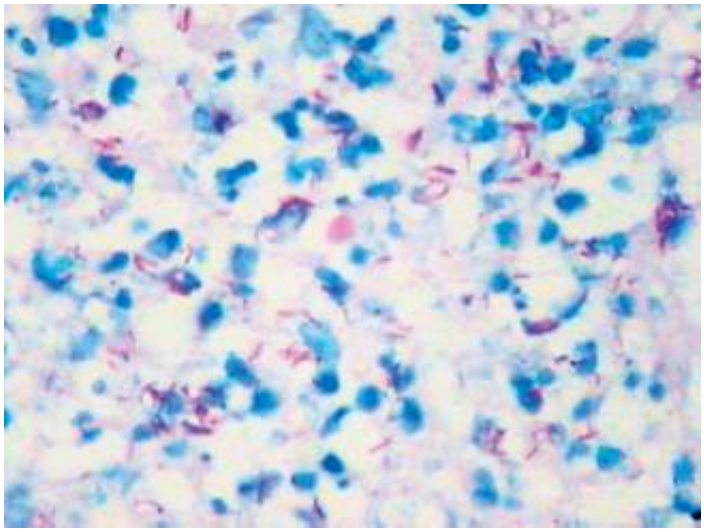

Figura 65.36 Exame histopatológico – coloração de Ziehl-Neelsen (aumento de 100 vezes). Identificação positiva de

bacilo álcool-acidorresistente (BAAR).

Complexo Mycobacterium avium-intracellulare

Esses patógenos oportunistas mais frequentemente acometem os pacientes portadores de AIDS. O envolvimento esofágico é raro, mas o intestino delgado é frequentemente envolvido. O quadro clínico inclui febre, calafrios, dispneia, perda ponderal, disfagia e odinofagia.

Ao exame endoscópico, podem ser visualizadas ulcerações extensas no esôfago. À histologia, identifica-se a micobactéria em fragmentos obtidos por biopsias, esfregaço esofágico e análise do escarro, que forma aglomerado de bacilo álcool-acidorresistente (BAAR).

O esquema terapêutico mais eficaz para essa afecção é a associação de claritromicina, etambutol e rifabutina.[21] O tratamento é prolongado e a resposta terapêutica depende da melhora imunológica do paciente.

Megaesôfago

Valter Nilton Felix

Conceito

O megaesôfago é também conhecido por acalasia. Este termo expressa somente e imprecisamente uma das anormalidades encontradas, que é a falta de relaxamento do esfíncter inferior do esôfago (EIE) na deglutição. Ocorre que o megaesôfago também pode apresentar incoordenação dos relaxamentos do EIE, os quais também tendem a ser incompletos.[1] Por outro lado, o termo megaesôfago refere-se apenas à alteração anatômica que nem sempre existe, como nas fases iniciais da moléstia.[2]

Postlethwait define-o como moléstia caracterizada por distúrbio na motilidade do esôfago,[3] manifestado por falha de abertura do esfíncter fisiológico do esôfago inferior em coordenação com a deglutição, incoordenação peristáltica do esôfago, dilatação do órgão e resposta anormal a medicações parassimpaticomiméticas.

As primeiras descrições anatômicas foram feitas no século 19, e foi neste período que se sugeriram as hipóteses de diminuição da contratilidade da musculatura e cardiospasmo.

Koeberle confirmou, do ponto de vista anatomopatológico, a correlação entre megaesôfago e doença de Chagas.[4]

Epidemiologia

Nos países onde não há a moléstia de Chagas, a prevalência da acalasia é estimada em 1 por 100 mil habitantes por ano. A acalasia pode ser encontrada em qualquer idade, desde o recém-nascido ao idoso; no entanto, é de 35 aos 47 anos de idade a faixa de maior incidência do início dos sintomas, de necessidade de tratamento, com distribuição parelha entre os sexos.[5]

Somente nos países em que a moléstia de Chagas é endêmica, observa-se elevado número de pessoas acometidas pela doença (p. ex., Brasil, Argentina, Bolívia e Venezuela, principalmente). No sul dos EUA, foram descritos vetores em animais portadores do protozoário causador da moléstia, sem, no entanto, haver casos de ocorrência humana. No Brasil, a moléstia de Chagas afeta prevalentemente a faixa etária entre 20 e 40 anos, afastando os pacientes de suas atividades profissionais, o que determina grande ônus social.[6]

No Hospital das Clínicas da FMUSP, o megaesôfago costuma aparecer entre as dez mais comuns afecções de tratamento cirúrgico.

Etiopatogenia

O megaesôfago, do ponto de vista etiológico, pode ser idiopático e chagásico.

No idiopático, não está comprovada definitivamente a etiologia familiar nem infecciosa. A exposição do esôfago a toxinas parece também não ser responsável pela perda ou diminuição dos plexos ganglionares intramurais.

Por outro lado, a causa principal do megaesôfago é sem dúvida a doença de Chagas.

A distribuição geográfica das áreas endêmicas da doença de Chagas é semelhante às de aparecimento maciço do megaesôfago, e a reação sorológica de Guerreiro e Machado é positiva em 90 a 95% dos portadores de megaesôfago.

A fase aguda da doença de Chagas é seguida de surgimento de megaesôfago depois de alguns anos, e Koeberle identificou a forma de leishmânia do *Trypanossoma cruzi* na musculatura do esôfago de pacientes com megaesôfago, provenientes de áreas endêmicas da doença de Chagas.[4]

A doença de Chagas é causada por um protozoário flagelado, *Trypanossoma cruzi*, e transmitida por um inseto hematófago pertencente a diferentes famílias, denominado "barbeiro". O inseto vive nas fendas de casas de pau a pique e, durante a noite, pica o hospedeiro e elimina na ferida fezes contaminadas pelos parasitas, inoculando-os.

A via alternativa de transmissão da doença é a transfusão de sangue contaminado.[7]

Na "fase aguda", o parasita penetra na corrente sanguínea e nos vasos linfáticos, chegando e assentando-se particularmente no miocárdio e na musculatura lisa do trato gastrintestinal. Daí, o *T. cruzi* adquire a forma de leishmânia, e a proliferação de leishmânias determina a composição de pseudocistos, que, ao se romperem, liberam diferentes formas do parasita, iniciando a "fase crônica" da doença.

O paciente permanece assintomático por muitos anos até que a doença passe a ser sintomática, ou seja, a atuação do parasita no esôfago leva à destruição progressiva dos plexos ganglionares mioentéricos, por reações neurotóxicas e autoimunes, e, para que se tenha megaesôfago instalado, é necessário que haja lesão de pelo menos 90% dos plexos intramurais (reserva funcional menor que 10%).

A liberação de substâncias neurolíticas da leishmânia destrói o neurônio, fenômeno que ocorre na fase aguda da doença, do 5º ao 6º dia à quarta semana, e as consequências desta destruição surgem meses ou anos depois.

A liberação de antígenos a partir da leishmânia, que se depositam nas células neurais, sensibiliza-as nos 7 a 10 primeiros dias da doença, criando resposta imunológica, com formação de anticorpos contra os neurônios sensibilizados, destruindo-os. As próprias células destruídas passam a constituir autoantígenos, agravando o quadro, com mais estímulo a anticorpos e maior destruição neural (perpetuação da fase ativa).

As manifestações clínicas da doença de Chagas dependerão do órgão mais parasitado, da intensidade da denervação, da própria sensibilidade do órgão desnervado e da sua solicitação ou sobrecarga no tempo decorrido desde a infecção.

Fisiopatologia

Portanto, o megaesôfago caracteriza-se pela ausência ou diminuição acentuada dos plexos nervosos intramurais do esôfago. Em decorrência disso, não ocorre transmissão adequada do estímulo da deglutição, fazendo com que haja contrações incoordenadas, simultâneas ou mesmo ausentes no corpo do esôfago (aperistalse). Desconectado o sistema nervoso intramural, o esfíncter inferior do esôfago não relaxa adequadamente em resposta à deglutição e também não ocorre o reflexo deglutitivo inibitório (Figura 65.37).[8]

A denervação que se estabelece ao longo do esôfago acarreta a hipersensibilidade da musculatura espontânea e mais ainda quando submetida a estímulos colinérgicos (lei de Cannon).

A incoordenação motora e/ou aperistalse, além da disfunção do EIE, levam progressivamente ao aparecimento da estase intraesofágica, o que determina aumento da hiperexcitabilidade da fibra muscular. Isso acarreta um quadro de hipertonia que, com o decorrer do tempo, causa hipertrofia muscular, com espessamento da parede esofágica.

A constante hiperatuação da fibra muscular implica sobrecarga, ruptura e progressiva substituição por colágeno, sobrevindo hipotonia muscular.

A estase progressiva que atua sob condição de hipotonia provoca dilatação e alongamento do órgão, alcançando-se a expressão clássica da doença.

Seguem-se complicações nutricionais, infecciosas, por aspiração do conteúdo esofágico para a árvore respiratória, determinando broncopneumonias de repetição e inflamatórias locais, com aparecimento de esofagite e a neoplasia.

Anatomia patológica

Nos estádios iniciais, a túnica muscular encontra-se hipertrófica, mais intensamente junto ao subcutâneo, pois as fibras circulares, ou internas, variam proporcionalmente ao raio do órgão distendido.

A microscopia óptica revela, habitualmente, no megaesôfago chagásico, lesões extensas dos plexos de Auerbach, havendo gânglios e neurônios em graus variáveis de degeneração, em meio a alguns normais.

Os fenômenos inflamatórios, predominantemente linfocitários, envolvem os plexos, determinando quadros histológicos de ganglionite, periganglionite, neurite e perineurite.

A musculatura lisa apresenta miosites focais (Figura 65.38), praticamente sempre desacompanhada dos parasitas e, ocasionalmente, veem-se arterites granulomatosas.

À microscopia eletrônica, há fibras hipertróficas ao lado de outras normais ou até atróficas, com evidente aumento da substância intercelular e da superfície de contato entre elas.

A fibrose de distribuição focal, consequente à miosite, e a difusa, relacionada com a mastocitose, que ocorre independentemente de focos inflamatórios, aumenta intensa e desproporcionalmente a espessura da túnica muscular.

Ao contrário do megaesôfago chagásico, o idiopático apresenta aganglionose ou hipoganglionose dos plexos mioentéricos, mais localizadas no terço inferior do órgão, e não difusas, e não tem processo inflamatório envolvendo gânglios neurais e/ou fibras musculares lisas.

A dilatação do esôfago é variável (ou ausente no estádio incipiente) e pode estar associada ao alongamento do órgão, no estádio mais avançado, surgindo, então, o denominado dolicomegaesôfago.

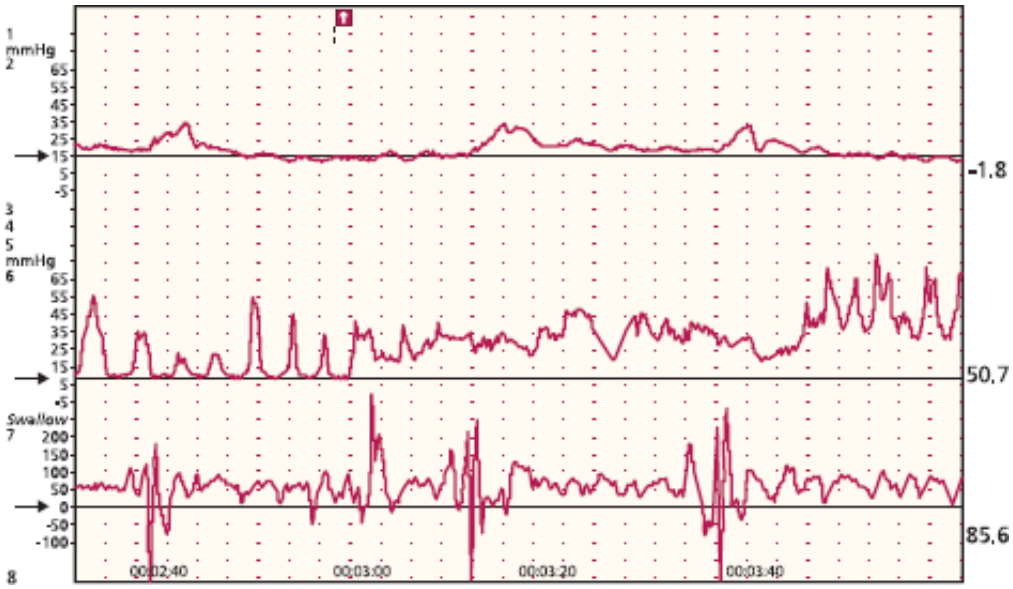

Figura 65.37 Traçado eletromotor do esôfago. O registro inferior mostra deglutições; o superior, contrações esofágicas correspondentes; o intermediário, região de pressão elevada (esfíncter esofágico inferior), que não relaxa completamente em resposta a elas.

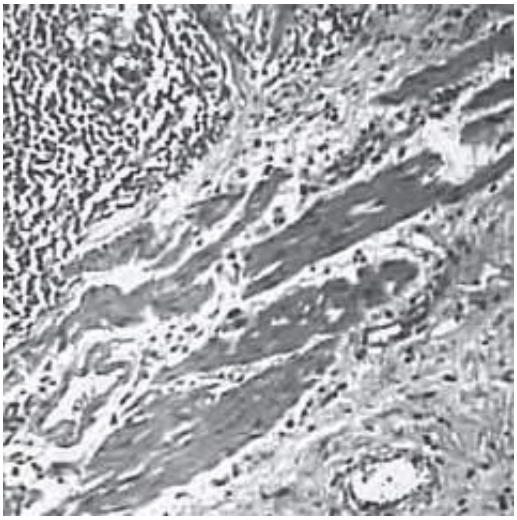

Figura 65.38 Microfotografia (20 vezes). Miosite focal. Infiltrado infoplasmocitário entre fibras musculares lisas, característico de acometimento chagásico.

Quadro clínico

A disfagia é a manifestação mais proeminente da doença, aquela que leva o paciente a procurar atendimento médico. Geralmente, é de longa evolução (anos) e se instala de maneira insidiosa. Sua característica principal é fazer com que o paciente recorra à ingestão de líquidos para facilitar a deglutição. É referida na altura do apêndice xifoide e, nas fases iniciais da doença, em posição retrosternal.

De início, ela pode ser intermitente, tornando-se constante à medida que o esôfago dilata-se, podendo chegar à intensidade tal qual o paciente não é capaz nem de ingerir líquidos.

Acompanha-se frequentemente de regurgitação, a volta espontânea do alimento represado no esôfago para a cavidade oral, sem qualquer esforço. A inclinação do corpo para a frente ou para a posição de decúbito horizontal favorecem-na, e, não raro, o paciente refere, ao acordar, a existência de alimento sólido ou líquido no travesseiro. Pode acarretar aspiração traqueobrônquica e, consequentemente, broncopneumonias de repetição.

Dor retrosternal e odinofagia podem ocorrer, principalmente nas fases iniciais da doença, quando o esôfago, ainda pouco dilatado, é capaz de contrair-se com intensidade. À medida que o esôfago dilata-se, a dor torna-se menos frequente e de menor intensidade, para finalmente desaparecer.

A perda de peso progressiva correlaciona-se à intensidade da disfagia, podendo determinar caquexia.

Hipertrofia das parótidas é comum em pacientes com megaesôfago chagásico, devido à hiperexcitabilidade das glândulas salivares, também desnervadas, e à exacerbação do reflexo esôfago-salivar de Roger, motivada pela estase alimentar e inflamação da mucosa esofágica.

Diagnóstico clínico

Destacam-se exames laboratoriais, radiológicos, endoscópico e eletromanométrico, na esofagologia contemporânea. Os demais são atualmente de uso anedótico ou de utilização exclusiva em protocolos de pesquisa.

O diagnóstico clínico deve ser complementado com a pesquisa de afecções associadas, sobretudo nos casos de etiologia chagásica, e contraposto aos diferenciais.

Exames laboratoriais

A reação de Guerreiro e Machado (fixação de complemento) e a de imunofluorescência têm sensibilidade de aproximadamente 90%. Na fase aguda, o *T. cruzi* pode ser identificado pelo exame a fresco do sangue periférico ou empregando-se a coloração de Romanovski.[5]

Na fase crônica, pode-se utilizar ainda o xenodiagnóstico, mais empregado em pesquisas epidemiológicas (faz-se com que triatomídeo não contaminado, em laboratório, pique o paciente, pesquisando-se mais tarde a existência do *T. cruzi* no intestino ou nas fezes do inseto).

Mesmo que esses exames sejam negativos, as manifestações clínicas de megaesôfago em pacientes provenientes de áreas endêmicas da doença de Chagas e o envolvimento de outros órgãos (p. ex., cardiopatia, megacólon) sugerem fortemente o diagnóstico de megaesôfago chagásico.

Exames radiológicos

Radiografia simples do tórax

Possibilita a detecção de alterações comuns nos pacientes com megaesôfago, como tuberculose e pneumonias de aspiração.

O esôfago dilatado pode determinar alargamento do mediastino superior, sombra radiopaca à direita das câmaras cardíacas e níveis hidroaéreos mediastinais (Figura 65.39).

Exame radiológico contrastado de esôfago, estômago e duodeno

O estudo radiográfico contrastado do esôfago é o mais importante para o diagnóstico do megaesôfago. Classicamente, observa-se dilatação do órgão, estase do contraste radiológico, floculado por restos alimentares e saliva, afilamento gradual e regular da transição esofagogástrica, o sinal do "rabo de rato" e, em cerca de 65% dos casos, ausência da bolha gástrica, pelo retardo do esvaziamento esofágico, impedindo que o ar deglutido penetre no estômago.

Pinotti *et al.*[9] propuseram classificação, de fundamento basicamente radiológico (as características funcionais acopladas hoje merecem ser revistas, pelos avanços recentes dos estudos funcionais), extremamente útil na fundamentação dos procedimentos terapêuticos:

- Incipiente: esôfago sem dilatação, sem estase ou com pequena retenção do contraste radiológico ingerido (Figura 65.40)
- Megaesôfago não avançado: apresenta dilatação do esôfago, sem alongamento do órgão e com estase bem definida (Figura 65.41)
- Megaesôfago avançado: neste, observa-se grande aumento de diâmetro do órgão, com perda da verticalização (dolicomegaesôfago) (Figura 65.42).

Nas fases iniciais da doença, quando o esôfago ainda não está dilatado, podem-se observar ondas terciárias, "serrilhamentos" regulares nas paredes do órgão.

Ainda podem ser encontrados, no exame, hérnia hiatal, neoplasia esofágica, úlceras ou tumores gástricos e úlceras duodenais.

Exame endoscópico

O valor da endoscopia no megaesôfago não é o de estabelecer diagnóstico, mas o de detectar afecções associadas, como esofagite (em geral, de estase) e câncer (Figura 65.43), além de demonstrar as alterações da mucosa do órgão (leucoplasia) e estabelecer diagnóstico diferencial com afecções da transição esofagogástrica que provocam disfagia. Possibilita a realização de coloração da mucosa, com coleta dirigida de biopsias ou esfregaços para citologia.

Figura 65.39 Radiografia simples do tórax em que, à direita da imagem cardíaca, nota-se sombra radiopaca representativa de megaesôfago.

Figura 65.40 Radiografia contrastada do esôfago diagnosticando megaesôfago incipiente. Não há dilatação nem estase, apenas pequena retenção do contraste radiológico ingerido.

Figura 65.41 Megaesôfago não avançado à radiografia contrastada do esôfago. Notam-se dilatação sem alongamento do órgão e estase bem definida.

Figura 65.42 Megaesôfago avançado observado à radiografia contrastada do esôfago. O órgão exibe grande aumento de diâmetro, com perda da verticalização (dolicomegaesôfago).

Portanto, deve ser realizado obrigatoriamente em todos os casos. A limpeza adequada do esôfago é importante e tem o objetivo de eliminar resíduos alimentares, tornando possível, desse modo, boa visualização da mucosa. Se jejum prolongado não for suficiente, impõe-se lavagem do órgão antes do exame, com água infundida e aspirada sucessivamente por sonda naso ou oroesofágica.

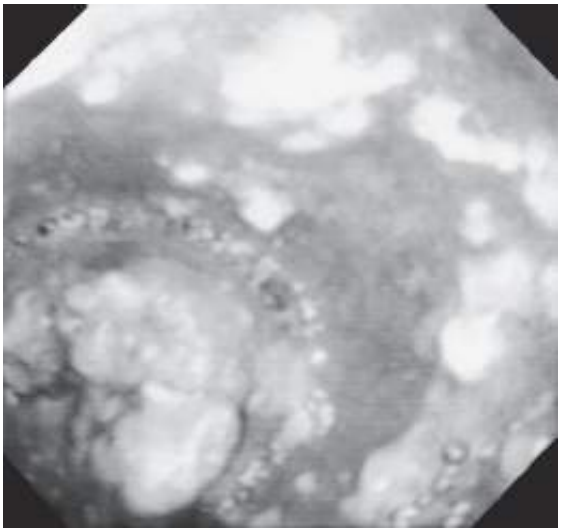

Figura 65.43 Visão endoscópica de câncer assentado em megaesôfago.

Exame eletromanométrico

As alterações motoras decorrentes da denervação podem ser comprovadas ao estudo eletromanométrico do esôfago, tanto ao nível do EIE quanto do corpo do esôfago.[6,10]

Recentemente, Moraes Filho e Felix,[6,10] utilizando sondas perfundidas com água destilada a um fluxo de 1,6 mℓ/min e o método de retirada rápida, estudaram indivíduos normais, pacientes chagásicos sem dilatação do esôfago e doentes com megaesôfago avançado; verificaram que os pacientes chagásicos com ou sem megaesôfago apresentam níveis de pressão do EIE mais elevados.

Doentes com megaesôfago chagásico apresentam também elevação de pressão basal do EIE, após estímulo com pentagastrina, a níveis significantemente mais altos do que os pacientes chagásicos sem dilatação do órgão e indivíduos normais.[6,10]

Esses fatos devem ser em decorrência da ação direta da gastrina, da pentagastrina e de outros hormônios digestivos, sem contar o sistema dopaminérgico, sobre a musculatura lisa esfincteriana, que se encontra hipertrofiada no megaesôfago.

Independentemente disso, a disfunção esfincteriana conceitua o megaesôfago.

Já a pressão basal do corpo do esôfago é, em condições normais, menor que a do registro gástrico. Não é raro, entretanto, encontrar-se, no megaesôfago, nível de pressão basal esofágica acima da gástrica, pois o esôfago, dilatado e ocluído em suas extremidades pelos esfíncteres superior e inferior, funciona como câmara fechada.

Outra característica bastante importante do megaesôfago, determinada pelo mesmo mecanismo, é a falta de peristaltismo, que se traduz, ao estudo eletromanométrico do corpo do esôfago, pelo aparecimento de ondas de contração síncronas, em resposta à deglutição, quando se avaliam simultaneamente dois ou mais níveis diferentes do órgão (Figura 65.44).

Os efeitos da denervação traduzem-se ainda pelo aparecimento de complexos de deglutição de longa duração e de ondas espontâneas e interativas. As espontâneas surgem em decorrência de estímulos ocasionados na própria parede do esôfago pela estase, correspondendo às "ondas terciárias" dos estudos radiológicos. As interativas (aparecimento de várias ondas esofágicas com uma única deglutição) decorrem da hiperexcitabilidade do órgão. Estas ondas ocorrem predominantemente nas fases mais precoces da doença.

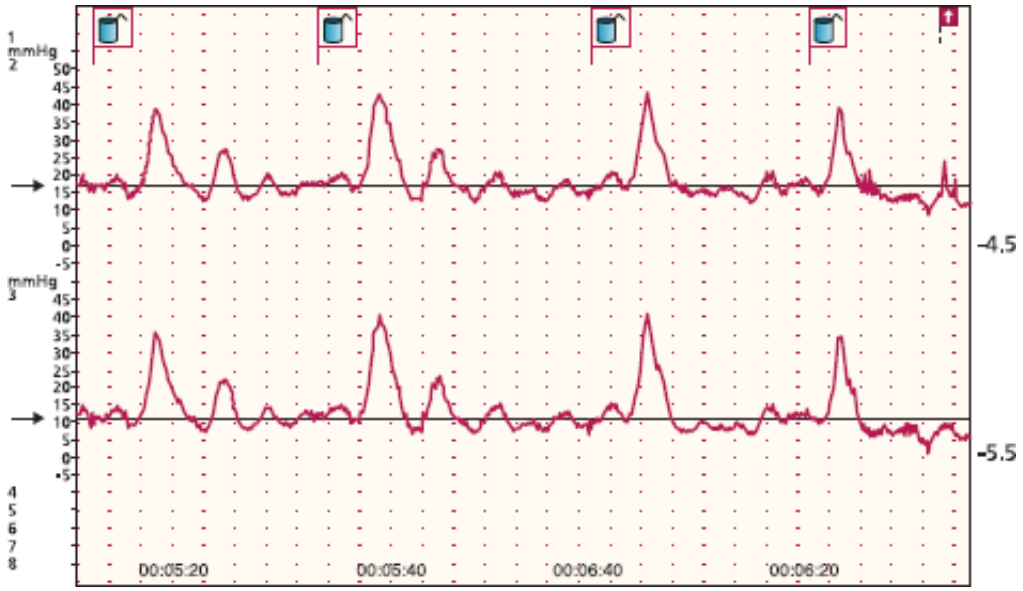

Figura 65.44 Traçado eletromotor do esôfago que demonstra aperistalse. Em níveis diferentes de registro, são notadas contrações esofágicas síncronas em resposta às deglutições.

Quanto à amplitude do complexo, mantém relação com o grau de dilatação do esôfago, relatando-se, muitas vezes, nos casos mais avançados, "total ausência de resposta à deglutição".[11]

Embora isto possa ser correlacionado com hipotonia progressiva do órgão, também é verdade que a eletromanometria computadorizada do esôfago, mais recente, exige cuidados especiais, que incluem profundo conhecimento da fisiopatologia da doença e dos limites do próprio exame.

Se a captação de pressão depende da oclusão dos orifícios da sonda ou da impressão direta dos microtransdutores, componentes das modernas sondas que dispensam perfusão (*solid state*) pela parede do órgão, deve-se considerar que a retenção, durante o exame, ou previamente a ele, de saliva, ou da própria água utilizada para perfusão, pode determinar "isolamento" da sonda, em meio à estase líquida, levando a falsas medições de pequena amplitude dos complexos de deglutição, ou mesmo de "atonia".

Principalmente para este último diagnóstico, que contraindica o tratamento cirúrgico conservador do órgão (que é contrariamente reforçado pelas contrações esofágicas de mais de 10 mmHg), é preciso assegurar-se de estar realizando o registro com o esôfago "vazio", o que talvez não tenha sido seguido em relatos prévios, falseando inclusive, conceituações contemporâneas.

Opostamente, nos casos mais incipientes, o estudo eletromanométrico pode deixar dúvidas quanto ao diagnóstico do megaesôfago pela inconstância das alterações detectáveis.

Nesta situação, está indicada administração de medicamento colinérgico, por via subcutânea ou intramuscular (metilcolina, 0,05 mg/kg; urocolina, 0,08 mg/kg), durante a realização do estudo motor. Quando o órgão está desnervado, há espasmos da musculatura esofágica, que se manifestam com o aparecimento de ondas espontâneas ou interativas, além da elevação da pressão basal esofágica (Figura 65.45).

Com o mesmo intuito, pode ser utilizada anticolinesterase (cloreto de edrofônio, 80 mg/kg) por via intravenosa, fármaco com menor potencial de colateralidades.

Mais modernamente, foram introduzidas a impedanciometria esofágica e a eletromanometria de alta resolução (EAR) como recursos pretensamente mais precisos no diagnóstico das disfunções motoras do órgão. A impedanciometria pode acrescentar algo apenas em alguns casos de refluxo gastresofágico e a EAR só associa algumas imagens aos já bem estabelecidos critérios de análise da eletromanometria esofágica computadorizada. Seu custo-benefício é discutível ao extremo.

Diagnóstico das afecções associadas

Cardiopatia

Em pacientes cirúrgicos submetidos a tratamento do megaesôfago chagásico, Ellenbogen encontrou 68% de portadores de cardiopatia ao eletrocardiograma, mais frequentemente representada por bloqueio de ramo e extrassístoles ventriculares.[12]

Gastropatia

Embora possam ser utilizadas ultrassonografia e cintigrafia, na prática clínica, o método radiológico mostra-se bastante eficaz na detecção de gastropatia.

Figura 65.45 Registro manométrico do esôfago após administração de metacolina. Caracteriza-se denervação (megaesôfago), observando-se espasmo da musculatura esofágica, que se traduz pelo aparecimento de ondas interativas.

Consiste na introdução de sonda nasogástrica e administração, por meio dela, para não falsear resultados pelo retardo de esvaziamento esofágico, de 300 mℓ de contraste radiológico no estômago. Radiografia obtida depois de 120 min que apresenta resíduo gástrico da solução baritada injetada é tida como de portador de retardo de esvaziamento gástrico (Figura 65.46).

A utilização desta técnica revela que aproximadamente 21,7% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico conservador do megaesôfago apresentam gastropatia.[9]

Com a dificuldade de passagem dos alimentos para o estômago, a "acalasia do piloro" deixa de apresentar seus sintomas característicos (plenitude, distensão, vômitos) e passa despercebida. Os sintomas só apareceriam após o tratamento do megaesôfago.

Megaduodeno

A radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno possibilita identificar se há megaduodeno associado ao megaesôfago (Figura 65.47). Esta associação ocorre em 2% dos pacientes.[9]

Litíase biliar

A litíase biliar acomete cerca de 10% dos portadores de megaesôfago.[13] Diante disso, deve-se indicar de rotina a execução de exame ultrassonográfico da vesícula e das vias biliares.

Megacólon

O megacólon pode estar associado a 70% dos casos de megaesôfago chagásico.[11] O diagnóstico é suspeitado pelo quadro clínico de obstipação intestinal e comprovado pelo enema opaco.

Câncer do esôfago

A concomitância de carcinoma epidermoide e megaesôfago (Figura 65.48) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é de aproximadamente 3%. O diagnóstico normalmente é feito tardiamente, quando a disfagia torna-se muito intensa.

Figura 65.46 Acalasia do piloro. Radiografia obtida depois de 120 min apresenta importante retenção gástrica da solução baritada injetada, caracterizando grave retardo de esvaziamento gástrico.

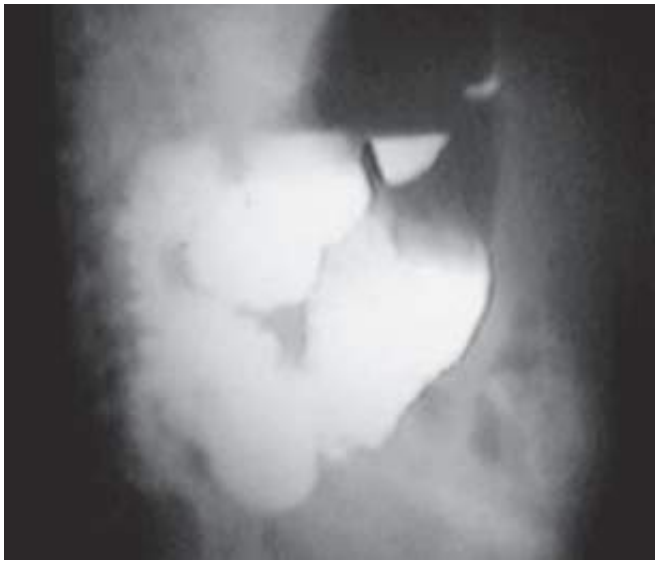

Figura 65.47 Megaduodeno associado ao megaesôfago observado em radiografia contrastada.

Figura 65.48 Peça cirúrgica. Esofagectomia indicada pela concomitância de megaesôfago e câncer epidermoide do terço inferior do órgão.

O exame radiológico contrastado do megaesôfago pode não detectar pequenas lesões, daí ser o exame endoscópico fundamental na avaliação rotineira dos pacientes com megaesôfago.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial tem de ser feito com todas as afecções que determinam disfagia, sendo as mais comuns estenose orgânica por esofagite de refluxo, ingestão de substâncias corrosivas, câncer, tumores benignos, compressões extrínsecas por massas mediastinais ou vasos sanguíneos, divertículos do esôfago, esclerodermia.

Tratamento

Tratamento clínico

A base do tratamento do megaesôfago é a de conseguir os melhores resultados com especial atenção a que os procedimentos determinem a menor morbimortalidade possível, visto tratar-se de doença benigna que acomete, na grande maioria, indivíduos jovens.

O emprego de medicamentos em busca de controle clínico do problema visa reduzir o tônus do esfíncter inferior do esôfago (EIE), e os mais usados têm sido os nitratos, na dose de 5 a 10 mg, antes das refeições, e o nifedipino (10 a 30 mg também antes da ingestão alimentar).[11,14]

No entanto, a experiência com esses pacientes mostra que o efeito desses fármacos é fugaz, irregular e dispendioso, além de, pelo menos em metade deles, provocar sintomas como cefaleia, mal-estar e lipotímia, que desencorajam seu uso rotineiro.

Apenas pacientes muito idosos, os portadores de afecções clínicas ou psíquicas graves e aqueles que momentaneamente não são passíveis de outros procedimentos poderiam beneficiar-se temporariamente de tais medidas terapêuticas.

Korn *et al.*[15] referem apenas 30% de resultados aceitáveis para esta modalidade terapêutica em série de 34 enfermos.

Injeção de fármacos por procedimento endoscópico

A toxina botulínica (Botox®), injetada diretamente na região do EIE por procedimento endoscópico (100 unidades no total, com 12,5 unidades – 0,5 mℓ – aplicadas em cada um de oito quadrantes), constitui opção moderna.

O índice de complicações é praticamente nulo, ocorre redução da pressão média do EIE e aumento do seu percentual de relaxamento, com alívio da disfagia, que alcançou 10 meses de duração (3 a 12 meses), em média, em

50% (6/12) dos pacientes seguidos por Nostrant *et al.*[16]

As casuísticas ainda seguem por demais pequenas e o seguimento dos pacientes insuficiente para que se possam ter conclusões confiáveis no momento atual, mas o mais provável é que o efeito do Botox® seja semelhante ao alcançado pelos nitratos, embora menos fugaz.

Desse modo, recai-se no binômio dilatação-operação quando se pretende instituir eficiente tratamento aos portadores de megaesôfago.

Dilatação forçada da cárdia

Em 1986, Pinotti *et al.*[11] relatavam 82% de sucesso do método, em termos de controle da disfagia, dentre 6.637 casos coletados em literatura estrangeira, e 70,6% quando analisados 1.041 casos publicados em trabalhos brasileiros.

A mortalidade do procedimento vem-se mostrando praticamente nula, mas suas complicações incluem hemorragia grave e perfuração ou ruptura do esôfago.

Mais recentemente, nos estudos a respeito, passou-se a utilizar balão pneumático, locado, por endoscopia, na região da cárdia.[6]

No entanto, trabalhos retrospectivos de grande casuística apontam superioridade do tratamento cirúrgico em relação à dilatação forçada da cárdia (DFC), quando se desconsidera o grau do megaesôfago, com índices de bons resultados, respectivamente, de 81,7 e 65,9%.[17]

No Serviço de Cirurgia do Esôfago da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastrenterologia do HCFMUSP, em estudo nos mesmos moldes,[13] com análise de 722 pacientes operados e 146 submetidos à DFC, aqueles índices apresentam diferença ainda mais expressiva, de 95 para 46%. A dilatação foi considerada malsucedida quando precisou ser repetida antes de ter decorrido 1 ano, para melhor controle da disfagia.

Estes números embasam o maior entusiasmo que se tem tido nas últimas décadas pelo tratamento cirúrgico do megaesôfago, sendo a DFC reservada para os casos de estádio inicial e para doentes que estivessem definitiva ou provisoriamente impossibilitados de serem submetidos ao tratamento cirúrgico (p. ex., más condições clínicas, desnutrição, gravidez etc.).

Restavam dúvidas, no entanto, sobre a real validade do emprego do método nos casos de megaesôfago de grau I, e, para dirimi-las, foi realizado estudo prospectivo e randomizado,[6] incluindo 40 desses enfermos (20 submetidos a esofagocardiomiotomia associada esofagofundogastropexia, e os outros 20, à dilatação hidrostática forçada da cárdia). Todos foram acompanhados durante 3 anos e submetidos a avaliações clínicas, radiológicas, endoscópicas, eletromanométricas e pHmétricas sucessivas.

Na DFC, o balão era lentamente distendido com água até que o paciente referisse dor, alcançando-se o volume médio de 107,75 ± 15,34 mℓ (Figura 65.49), correspondendo à pressão média de 174,75 ± 26,13 mmHg. O tempo total de dilatação era de 15 min (três distensões sucessivas mantidas por 5 min cada uma).

As características especiais do instrumento dilatador, com distensão inicial de sua extremidade distal, o que facilita e garante seu adequado posicionamento sem radioscopia, pois, pela resistência à tração progressiva, percebe-se seu ancoramento ao nível da cárdia, e a lenta distensão com água, respeitando-se, como limite, a dor referida pelo paciente, tornam o método desprovido de temidas e potencialmente fatais complicações já relatadas,[6] como, por exemplo, hemorragia intensa e ruptura do esôfago.

Figura 65.49 Injeção de substância de contraste iodada revela as características especiais do instrumento dilatador, com sua extremidade distal mais distendida e ancorada sob tração na cárdia, posicionando-se, assim, adequadamente o balão de dilatação sem radioscopia.

A distensão lenta do balão pode perder em capacidade de romper fibras musculares, mas, certamente, reduz a morbidade do método, tornando variáveis o diâmetro e a pressão finais do instrumento.

Mesmo assim, embora o procedimento tenha sido efetuado sem complicações de monta ou mortalidade naquela série de pacientes, a esofagoscopia realizada 2 dias depois da DFC mostrava edema do esôfago inferior em 55% dos casos, registrando-se também hiperemia em 45% e fissuras superficiais do epitélio esofágico em 30% deles, refletindo o traumatismo ao esôfago inferior causado pelas distensões forçadas do balão.[6] Destaque-se que tais alterações endoscopicamente identificáveis não determinam dor torácica ou pirose.

Após 3 anos de seguimento, os pacientes continuavam sem disfagia nem aumento do calibre do esôfago, com incidência de esofagite leve de apenas 5% (um doente com edema persistente do esôfago distal). A redução da pressão de repouso do esfíncter inferior do esôfago, determinada pela DFC, mantinha-se, e o método demonstrou-se capaz de favorecer o refluxo gastresofágico, de mais difícil clareamento que nos operados, embora sem fazer com que o tempo total de pH < 4 em 24 h fugisse dos limites normais, o que em boa parte explica o pequeno acometimento inflamatório a longo prazo do esôfago inferior (evidências clínicas e endoscópicas).

Assim, deve-se admitir que a DFC, conduzida com critérios bem estabelecidos, constitui ótima opção terapêutica para o megaesôfago incipiente, pois é método ambulatorial, de baixo custo e ótimos resultados, e ainda deixa a possibilidade de ser repetida por algumas vezes, caso necessário, nas fases de familiarização com o procedimento e de aplicação de tratamento cirúrgico, se não bem-sucedida.

Tratamento cirúrgico

O caráter benigno do megaesôfago, por um lado, e a faixa etária acometida pela doença, que geralmente afeta jovens em plena atividade profissional, por outro, fazem com que o tratamento cirúrgico da afecção deva aliar pequena morbimortalidade com grande eficácia.

A esofagocardiomiotomia demonstrou desde cedo sua capacidade em alcançar tais resultados, sendo seu sucesso atestado pelo enorme número de modificações que se seguiram.

O único inconveniente que se apresentava era o refluxo gastresofágico, com esofagite comprovada em 18 a 37% dos pacientes.[9] Para combatê-lo, passou-se a associar, à miotomia, valvuloplastias antirrefluxo, inspiradas na técnica de Nissen.

No entanto, o seguimento de enfermos operados pelas técnicas de Dor *et al.* e Jeckler e Lhotka apontou que as

que recobriam apenas a região da esofagocardiomiotomia eram insuficientes para conter o refluxo gastresofágico (RGE).

Estas constantes observações levaram a propor técnica que, realizada a partir de laparotomia, foi aplicada em mais de mil pacientes, sem mortalidade e com ótimos resultados.

Surgiu o grande avanço tecnológico viabilizador de procedimentos cirúrgicos complexos por videolaparoscopia e a mesma técnica pôde continuar sendo aplicada, com significativos benefícios aos pacientes, que além de recuperação pós-operatória mais rápida passaram a livrar-se das complicações incisionais, fator de muita importância quando se lembra de que a maior parte desses doentes é formada por trabalhadores braçais acometidos pela doença de Chagas, em zonas rurais brasileiras.

Ocorre, no entanto, que a experiência ensinou que esse tratamento cirúrgico conservador do órgão só alcança resultados convincentes se aplicado em casos de megaesôfago não avançado,[18] ou seja, que para os portadores de dolicomegaesôfago teria de ser empregada outra modalidade de tratamento cirúrgico.

Nesse sentido, passou a ser praticada esofagectomia por cervicotomia e laparotomia associada à transecção do diafragma,[19] seguida de esofagogastroplastia, com o estômago passado pelo próprio leito esofágico, sendo seu valor demonstrado ao longo de série de 162 enfermos operados, sob índice de mortalidade pouco superior a 3%.

Entretanto, o desconforto provocado pelas fístulas das anastomoses cervicais, pela diarreia e pelo *dumping* tardios,[20] embora controláveis com medidas clínicas, mas principalmente a instalação de *esôfago de Barrett* no coto esofágico remanescente constituíram fatores de inquietude e de busca de ainda outra opção técnica de tratamento cirúrgico do megaesôfago avançado.[21]

Passou recentemente a ser utilizada, em alguns desses casos, a esofagectomia parcial longitudinal, ou esofagoplastia redutora, combinada com a operação de esofagocardiomiotomia junto à esofagofundogastropexia, com acesso ao mediastino por transecção mediana do diafragma.[22]

Seus primeiros resultados são alentadores, aguardando-se que se crie maior casuística e o seguimento seja mais longo para que se possa divulgá-la como alternativa realmente valiosa entre as propostas terapêuticas cirúrgicas para o megaesôfago.

Técnicas cirúrgicas e resultados

A seguir, serão apresentados alguns exemplos de técnicas cirúrgicas e resultados observados no Serviço de Cirurgia do Esôfago, da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastrenterologia do HC-FMUSP.

Esofagocardiomiotomia associada à esofagofundogastropexia a céu aberto

As características dessa técnica são:

- Laparomia mediana xifoumbilical
- Liberação completa do esôfago terminal em relação ao peritônio e ao hiato esofágico, sendo isolado e tracionado com dreno de Penrose, preservando-se os troncos vagais
- Liberação do fundo gástrico por secção e ligadura dos vasos breves craniais
- Passagem de sonda de Fouchet, de 1 cm de diâmetro, até o estômago, e realização de cardiomiotomia extramucosa, na face anterior do esôfago distal e estômago proximal, com ressecamento de fita muscular de 0,5 a 1 cm de largura, estendendo-se 3 cm no sentido caudal e 6 cm no cranial em relação à transição esofagogástrica (TEG)
- Realização de esofagofundogastropexia por três fileiras de pontos, unindo a adventício-muscular do esôfago à seromuscular do fundo gástrico. A primeira fileira é aposta ao longo do eixo longitudinal posterior do esôfago, e as outras duas, na face anterior, incluem as bordas da miotomia, que fica recoberta pelo fundo do estômago, o qual envolve dois terços da circunferência esofágica em uma extensão de aproximadamente 6 cm (Figura 65.50).

Em série de 1.003 pacientes, registraram-se mortalidade nula e, de complicações intraoperatórias, vale destacar lesão do baço (3,1%), frequentemente suturada e perfuração da mucosa (4,5%), tratada com sutura, naturalmente recoberta pela fundoplicatura.

Figura 65.50 Radiografia contrastada evidenciando esvaziamento esofágico eficaz e clara visão da fundoplicatura, preenchida com ar, após realização de miotomia e fundoplicatura para tratamento cirúrgico de megaesôfago não avançado.

O seguimento de 223 pacientes, por período de 6 meses a 12 anos, revelou resultados excelentes (ausência de disfagia e refluxo) em 83,9% e bons (episódios ocasionais de disfagia ou queimação retrosternal) em 11,6%. Os demais pacientes (4,5%) mantiveram queixas de disfagia ou passaram a apresentar pirose frequente.

Esofagocardiomiotomia associada à esofagofundogastropexia por videolaparoscopia

As características desta técnica são:

- Posicionamento da equipe cirúrgica: cirurgião entre as pernas do paciente (colocado em posição semiginecológica), auxiliar responsável pela câmara à esquerda, primeiro auxiliar e instrumentador à direita do cirurgião
- Introdução de agulha de Veress por incisão de 2 cm, localizada aproximadamente 5 cm acima da cicatriz umbilical, para insuflação de CO_2 ao ponto de estabelecer pneumoperitônio de 14 mmHg de pressão
- Colocação, neste local, de trocarte de 11 mm, que dá passagem ao laparoscópio, que possibilita exploração visual da cavidade abdominal e orientação de entrada dos demais trocartes
- Introdução do trocarte infraxifóideo, mais à direita, de 11 mm, para o afastador de fígado, do subcostal direito, de 11 mm, e do subcostal esquerdo, de 5 mm, que possibilitam a introdução de instrumentos de secção e síntese
- Liberação da transição esofagogástrica e isolamento do esôfago distal
- Colocação de trocarte suprajustaumbilical, de 10 mm, para introdução de instrumento que tracione a transição esofagogástrica e mobilize-a, facilitando a realização da fundoplicatura
- Tração da TEG no sentido caudal e anti-horário, seguida de sutura contínua do fundo gástrico ao eixo mediano posterior do esôfago distal em extensão aproximada de 6 cm
- Alívio da tração e realização de nova sutura contínua do fundo gástrico à face lateral esquerda do esôfago
- Passagem de sonda de Fouchet, de 1 cm de diâmetro, até o estômago, servindo de apoio para esofagocardiomiotomia de 9 cm de extensão, de 6 cm acima até 3 cm abaixo da TEG, em sua face anterior, ressecando-se fita muscular de 0,5 a 1 cm de largura
- Sutura contínua do fundo gástrico à borda lateral direita da área de miectomia, configurando o mesmo aspecto final da operação realizada a céu aberto (Figura 65.51).

Em 109 pacientes, houve conversão para operação a céu aberto em 2 casos, por ocorrência de arritmia aguda no intraoperatório. Registrou-se um óbito, por explosão tardia do esôfago, decorrente de vômitos.

Sobre perfurações da mucosa, em 4,5% aplicaram-se suturas, naturalmente recobertas pela fundoplicatura, e, nos casos de lesão pleural esquerda, em 1,7% não houve necessidade de drenagem pleural.

O seguimento de 50 pacientes, por 4 a 50 meses, demonstrou resultados excelentes e bons em 97,9% dos casos.[23]

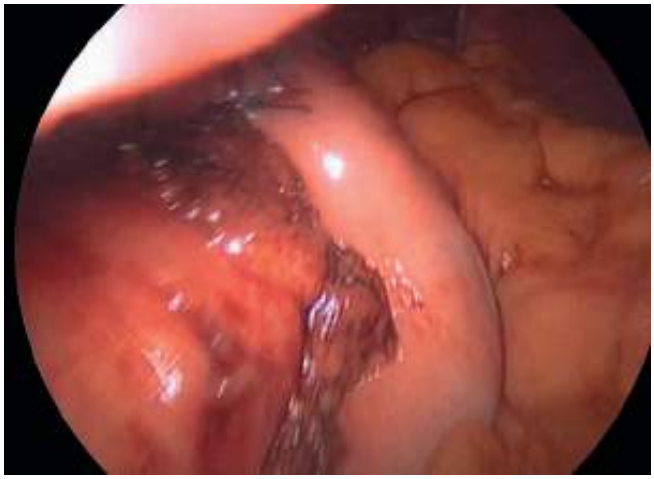

Figura 65.51 Visão intraoperatória. Aspecto final de miotomia recoberta por fundoplicatura no tratamento cirúrgico videolaparoscópico de megaesôfago não avançado.

Esofagectomia por cervicotomia, laparotomia e transecção do diafragma complementada com esofagogastroplastia

As características desta técnica são:

- Paciente posicionado em decúbito dorsal horizontal, com a cabeça voltada para a direita
- Laparotomia mediana do apêndice xifoide, ressecado a seguir, até cerca de 5 cm abaixo da cicatriz umbilical
- Secção do ligamento triangular esquerdo do fígado, rebatendo-se lateralmente seu lobo esquerdo
- Liberação da grande curvatura gástrica, mantendo-se a arcada perfundida pelo pedículo gastrocólico direito
- Ligadura dos vasos gástricos esquerdos ao nível de sua base, mantendo-se a irrigação da pequena curvatura pelos gástricos direitos
- Transecção mediana do diafragma, do hiato esofágico até a base do apêndice xifoide
- Cervicotomia, por outra equipe, de 8 a 10 cm, transversa, começando 3 cm acima da fúrcula esternal, estendendo-se para a esquerda
- Identificação e liberação do esôfago cervical, rebatendo-se o músculo esternocleidomastóideo e o pedículo vasculonervoso lateralmente, preservando-se, cuidadosamente, o nervo laríngeo recorrente esquerdo, junto à traqueia
- Prosseguimento da liberação esofágica, caudalmente, em direção ao tórax, ao máximo possível
- Simultaneamente, liberação progressiva do esôfago torácico, cranialmente, sob visão direta, com o amplo acesso ao mediastino inferior e médio, rebatendo-se o pericárdio anteriormente e as pleuras mediastínicas para os lados até o nível das veias pulmonares
- Secção do esôfago cervical, mantendo-se coto residual de cerca de 5 cm, amarradura da boca distal, invertida sob tração em direção ao abdome, posteriormente, para que a dissecção esofágica possa ser completada, os nervos vagos seccionados ao nível da bifurcação brônquica, e o órgão retirado, pelo abdome, suturando-se a cárdia
- Realização de piloroplastia e de jejunostomias, proximal (para drenagem) e distal (para alimentação)
- Passagem do estômago, pelo leito esofágico, até o pescoço, efetuando-se gastrotomia no fundo gástrico e anastomose esofagogástrica
- Fechamento da incisão diafragmática, mantendo-se folga hiatal suficiente para a livre passagem do estômago (Figura 65.52).

Em 162 pacientes, houve 3,2% de mortalidade e, dentre as complicações imediatas, a fístula da anastomose (9,2%) foi resolvida espontaneamente ao cabo de alguns dias, durante os quais se manteve dieta enteral pela jejunostomia distal; ocorreram 8% de disfonia temporária e 11% de fenômenos broncopneumônicos, tratados com antibióticos e fisioterapia respiratória.

Figura 65.52 Fotografia de campo cirúrgico obtida após esofagectomia por megaesôfago, com o tubo gástrico a ser passado pelo mediastino posterior, com propósito de substituição esofágica, disposto externamente, para demonstração didática de sua extensão, até alcançar a cervicotomia.

As complicações tardias são de há muito conhecidas: diarreia e *dumping* (cerca de 40%), de remissão espontânea com a adaptação, e "barretização" do esôfago cervical, ao contrário das outras duas, progressivamente mais frequente com o seguimento a longo termo, beirando 40% depois de 17 anos.[20,21]

Esofagectomia parcial longitudinal (ou esofagoplastia redutora) combinada com esofagocardiomiotomia e esofagofundogastropexia

As características desta técnica são:

- Incisão mediana xifoumbilical e ressecção do apêndice xifoide
- Transecção do diafragma
- Liberação do esôfago em sentido cranial até o nível das veias pulmonares
- Ressecção longitudinal da porção direita do esôfago, de cerca de 2 cm acima da TEG até o limite superior da liberação prévia do órgão, seccionando-se inicialmente a camada muscular, anterior e posteriormente, e aplicando-se grampeador linear na mucosa, reduzindo-se seu calibre de grau IV para grau II
- Sutura adventício-muscular, com pontos separados, reaproximando as bordas musculares da área de ressecção esofágica, protegendo a sutura mecânica
- Complementação da operação com esofagocardiomiotomia e esofagofundogastropexia e frenorrafia (Figura 65.53).

Em 12 pacientes, não houve óbitos nem complicações intraoperatórias e os primeiros resultados clínicos são animadores, mas ainda não há intervalo de tempo e número de casos suficientes para avaliação definitiva do procedimento.

Reoperações

O tratamento do megaesôfago por cardiomiotomia apresenta bons resultados de 85 a 96% dos casos.[6,10,13]

No entanto, certos pacientes apresentam recidiva da disfagia e requerem nova operação, neste momento sendo

de grande valia a via de acesso trans-hiatal.

Desde a publicação de Pinotti *et al.*,[18] esses pacientes têm sido analisados cuidadosamente, com o intuito de que os sucessivos relatos de casuística possam alertar os cirurgiões menos experientes sobre os fatores que podem levar ao insucesso da operação, bem como para orientar e padronizar as reoperações.

Setenta e sete pacientes submetidos à cardiomiotomia em outros serviços e internados por recidiva da disfagia foram divididos em cinco grupos, de acordo com a causa do insucesso da primeira operação:

- Grupo 1 | Miotomia incompleta (25 pacientes): a operação pode ser ineficaz se for realizada miotomia superficial e/ou curta; não sendo abolida a ação do esfíncter inferior do esôfago (EIE), sua pressão máxima permanece elevada (29 mmHg, em média), a radiografia contrastada do esôfago assemelha-se à obtida no megaesôfago não operado e a disfagia praticamente não se altera com o procedimento cirúrgico
- Grupo 2 | Esofagite de refluxo (21 pacientes): decorre da realização de miotomia não associada a esofagofundogastropexia. A disfagia reaparece depois de longo período de pirose (em média, 2,8 anos), encontrando-se, à investigação, reduzida pressão máxima do EIE (7,6 mmHg, em média) e esofagite, à endoscopia, frequentemente acompanhada de estenose do esôfago distal (57% dos casos)
- Grupo 3 | Dolicomegaesôfago (17 pacientes): aplicando-se tratamento conservador do esôfago nos estádios avançados da doença, obtém-se alguma melhora em 68,8% dos casos, mas tal efeito é transitório; aos poucos, a disfagia passa novamente a imperar, o que é facilmente explicável quando se observa, nas radiografias contrastadas do esôfago, o tortuoso caminho que o alimento precisa percorrer para chegar ao estômago

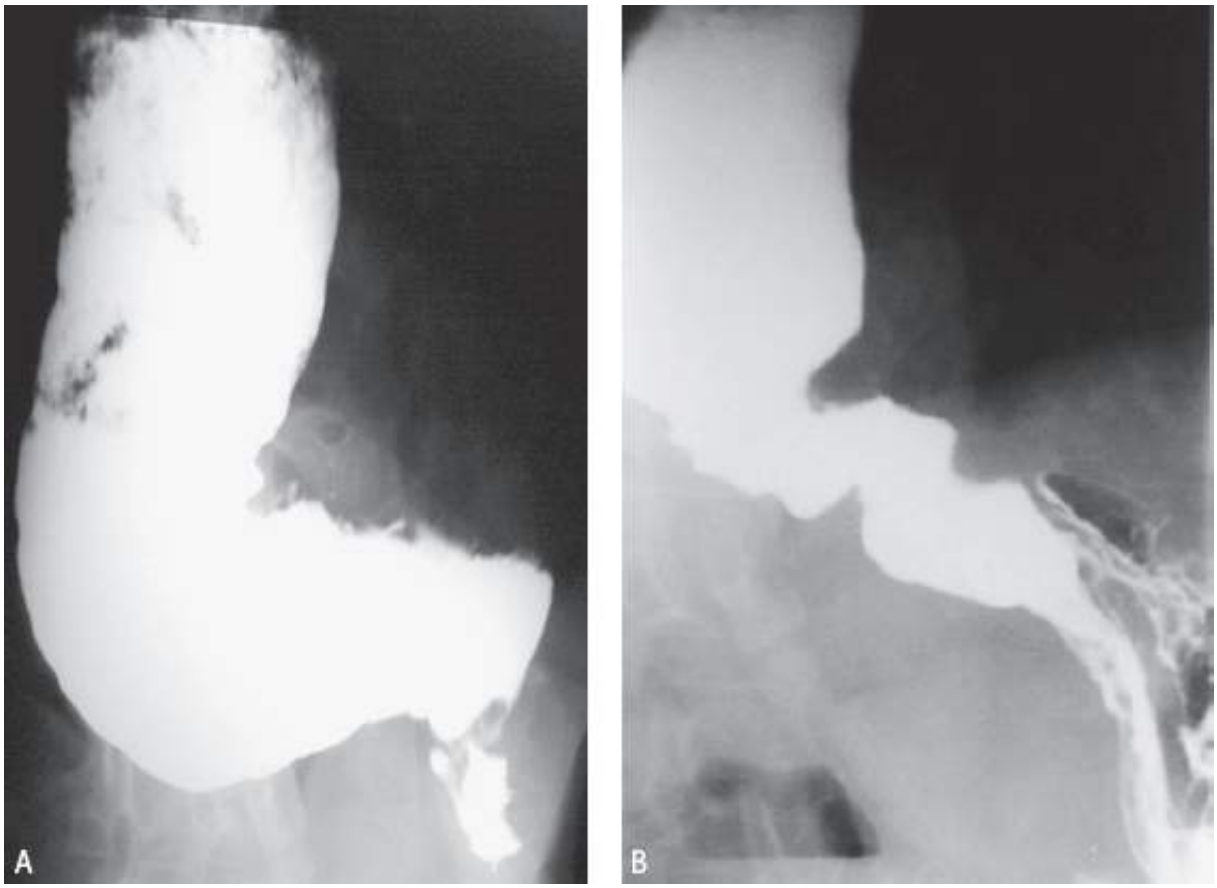

Figura 65.53 Radiografias contrastadas de megaesôfago avançado (**A**) e de transição esofagogástrica após realização de esofagectomia parcial longitudinal (ou esofagoplastia redutora) combinada com esofagocardiomiotomia e esofagofundogastropexia (**B**).

- Grupo 4 | Cicatrização da miotomia (13 pacientes): a realização de simples miotomia, sem retirada de fita muscular e sem recobrimento da área com a serosa do fundo gástrico, predispõe à progressiva cicatrização do local operado, a partir das extremidades, o que explica a imagem diverticular vista às radiografias contrastadas do esôfago desses doentes, projeção da mucosa esofágica no centro da secção muscular ainda não reaproximada. Outra condição para esta causa de recidiva disfágica é a perfuração da mucosa por ocasião da miotomia, que passa despercebida ou que é simplesmente suturada, sem proteção local com fundoplicatura; à fístula, segue fibrose que reaproxima as bordas seccionadas do EIE e deforma a transição esofagogástrica (TEG) ao estudo radiográfico.

Como consequência, ao longo do tempo (3,3 anos, em média), o EIE readquire pressão máxima elevada (19,8 mmHg, em média) e a disfagia reaparece. A passagem de sonda de Fouchet no interior do esôfago, servindo de apoio para realização da miotomia, é de grande utilidade na prevenção das perfurações

- Grupo 5 | Compressão do esôfago distal pela migração da valvuloplastia (1 paciente): para adequada realização da miotomia, é preciso liberar o esôfago distal e tracioná-lo, habitualmente por dreno de Penrose, enlaçado na transição esofagogástrica. Esta manobra pode conferir excessiva mobilidade ao esôfago distal, e, se a folga hiatal possibilitar, a tendência é a região operada migrar cranialmente. Isto também pode ser induzido por redução do calibre esofágico, à medida que se facilita a passagem dos alimentos. No caso em questão, o anel hiatal tornou-se justo demais para confortar o esôfago terminal e a esofagofundogastropexia, migrada 2 semanas depois da operação, determinou disfagia grave, mesmo com pressão máxima do EIE de 8 mmHg. A importante deformidade anatômica da TEG é facilmente reconhecível à radiografia contrastada, bem como a estase que proporciona. O simples cuidado de ajustar o hiato com pontos de sutura, mantendo folga de uma polpa digital, além do esôfago, evita esta complicação que pode até obrigar a reoperação.

Independentemente da causa, todos estes pacientes foram reoperados valendo-se da transecção do diafragma, o que conferiu segurança ao procedimento cirúrgico, com mortalidade nula em toda a série.

O grande problema na reoperação desses pacientes é liberar a transição esofagogástrica já manipulada, atitude indispensável qualquer que seja o procedimento a ser adotado para o tratamento cirúrgico da afecção.

Assim, o prioritário é evitar lesões viscerais no início da intervenção, quando o cirurgião depara-se com intenso bloqueio da região do hiato esofágico, integrado pelo diafragma, o fígado, o baço, os nervos vagos e a própria TEG, unidos por intensa fibrose.

A técnica operatória deve seguir, inicialmente:

- Paciente em decúbito dorsal horizontal, com coxim colocado na região infraescapular
- Passagem de sonda orogástrica de tipo Fouchet
- Incisão mediana xifoumbilical
- Liberação das aderências de vísceras com a parede abdominal anterior
- Liberação do lobo esquerdo do fígado da cúpula diafragmática, expondo-se sua porção tendínea
- Transecção mediana do diafragma, desde a base do apêndice xifoide até a borda superior do anel hiatal
- Identificação e isolamento do esôfago torácico inferior, isento de manipulação prévia
- Progressão craniocaudal da liberação de cada uma das estruturas envolvidas no bloqueio hiatal, já em perfeitas condições de reconhecimento dos planos de clivagem
- Isolamento dos braços musculares do pilar diafragmático medial e da TEG, desfazendo-se valvuloplastia preexistente, se for o caso.

Em seguida, são aplicadas variantes ditadas pela causa da recidiva disfágica.

Quando se trata de miotomia incompleta, geralmente é factível ampliar a miotomia prévia a dimensões ideais, de 9 cm de extensão, com ressecção de fita de 0,5 cm de largura, o que interessa completamente às camadas musculares circular e longitudinal do órgão, fixando-se o fundo gástrico à parede posterior do esôfago e às bordas da miotomia.

Isto foi claramente demonstrado em série de 11 pacientes, avaliados clínica, radiológica, endoscópica e eletromanometricamente antes e depois da reoperação nestes moldes, observando-se excelentes resultados em termos de controle da disfagia, corroborado por redução da estase radiológica. Notou-se esofagite leve, à endoscopia, em 40% dos casos, em geral, assintomática, e, à eletromanometria, comprovou-se significativa redução da pressão máxima do EIE, sem alteração de sua extensão e do comportamento funcional do esôfago.[24,25]

O índice de esofagite pós-reoperação, embora bem mais elevado que o observado após uma primeira intervenção bem-sucedida para o megaesôfago não avançado (2,8%) ou para o de grau incipiente (5%),[2627] não representa problema de maior significado. É provável que a manipulação repetida comprometa a vascularização local, desfuncionalizando, em parte, as fibras musculares do fundo gástrico, que têm função mecânica e recebem ação hormonal na contenção do refluxo.[28]

Em termos de tática e técnica operatória, as mesmas considerações já expostas aplicam-se, na prática, aos pacientes que apresentam recidiva disfágica por cicatrização da miotomia. Há apenas duas diferenças a serem

ressaltadas: enquanto nos casos de miotomia incompleta é plausível a ampliação do procedimento prévio, nos de cicatrização é preferível realizar a nova miectomia em outro local, habitualmente contraposto, evitando-se, assim, área de plano de clivagem pouco identificável, predispondo a perfurações. Nesses pacientes, a valvuloplastia continua sendo realizada com três fileiras de pontos, duas delas interessando às bordas da miectomia, e a terceira contralateral e disposta de maneira a manter os dois terços do esôfago distal envoltos pelo fundo gástrico.

Às vezes, no entanto, nesses doentes, a fibrose da TEG é tão grave que a deforma intensamente, obrigando à ressecção distal ou mesmo subtotal do esôfago.

Nesse caso, tais ressecções são feitas pela mesma via, laparotomia seguida de transecção do diafragma, o que não obriga o cirurgião a descontinuar o procedimento, o qual já se encontra em boa parte realizado; não se tem de recomeçar a operação, mas, ao contrário, de estendê-la, evitando maior desgaste da equipe e maior morbidade da intervenção como um todo.

Ao analisar-se, em conjunto, os 41 pacientes dos grupos 1 e 4 dessa série, apenas dois foram submetidos à esofagectomia (uma distal e uma subtotal), comprovando que, na maioria das vezes, a transecção do diafragma dá possibilidade de a recidiva de disfagia, a qual se deve à miotomia inadequada, ser tratada com nova miotomia associada à esofagofundogastropexia, obtendo-se, no seguimento a longo prazo, 96,5% de resultados satisfatórios.

Quando o problema é esofagite (grupo 2), o panorama não é o mesmo. No megaesôfago, o refluxo gastresofágico pode proporcionar maiores danos que no esôfago normal, visto ser o clareamento do órgão prejudicado pela falta de peristaltismo, que se mantém mesmo após a operação, sendo um problema bem caracterizado à pHmetria esofágica, a qual demonstra longos períodos de pH < 4.[20]

Reduzindo-se o tônus do EIE por meio de miotomia, sem controle do refluxo com fundoplicatura, os episódios de pH < 4 aumentam, o que, associado à estase de material refluído, provoca esofagite grave, a qual frequentemente evolui para estenose esofágica e impede, muitas vezes, operação ainda conservadora do esôfago.

Isto fica claro quando se observa que apenas 14 (48,2%) pacientes do grupo 2 puderam ser submetidos somente à esofagofundogastropexia. O seguimento de 10 deles ainda apontou disfagia ou pirose persistentes, com esofagite evidenciável à endoscopia em cinco (50%), comprovando que a conservação do órgão, caso a causa da recidiva disfágica seja a esofagite de refluxo, não tem a mesma eficiência de quando se trata de problema diretamente ligado à miotomia. Nos outros 15 enfermos, extensas estenoses distais obrigaram à ressecção segmentar ou subtotal do esôfago (respectivamente, 6 e 9 casos), todos com resultados satisfatórios.

À luz dos estudos eletromotores do esôfago, a melhor compreensão da fisiopatologia da doença faz com que seja menos frequente insistir-se em realizar miotomia em casos de estádio avançado, nos quais a própria tortuosidade do percurso alimentar constitui importante elemento determinante de disfagia.

Mesmo assim, no início da experiência com tais pacientes e por circunstâncias clínicas, que desestimulavam operação de maior porte, foi feita tentativa de efetuar miotomia mais extensa e com ressecção de fita muscular mais larga, além de 1 cm, associando-se ao final, é claro, esofagofundogastropexia, em cinco casos. Obtiveram-se 60% de maus resultados, sendo que dois doentes precisaram ser operados novamente semanas depois a fim de que não comprometessem de vez seu estado nutricional, daí com ressecção subtotal do esôfago.

Os outros 12 casos e esses dois obtiveram abolição da disfagia com a esofagectomia subtotal por cervicotomia, laparotomia e transecção mediana do diafragma, seguida de esofagogastroplastia.

O caso isolado de migração da valvuloplastia para o tórax foi resolvido de maneira simples e eficaz pela transecção diafragmática, reposicionando-se a TEG no abdome e ajustando-se o anel hiatal para uma polpa digital, após realização de hiatoplastia e frenorrafia, atitude cirúrgica que deve encerrar sempre a operação ou a reoperação do megaesôfago não avançado.

Prognóstico

Parece claro que as medicações hoje disponíveis para controle da disfagia não oferecem praticidade de emprego nem eficácia respeitável.

Quanto à toxina botulínica, injetada endoscopicamente na região do EIE, com o intuito de reduzir a liberação local de acetilcolina e diminuir o tônus local, tem proporcionado controle da disfagia por até 1 ano em alguns portadores de acalasia idiopática,[15] mas tal efeito parece discutível ou improvável em pacientes que apresentam megaesôfago chagásico, com comprometimento de sua inervação vagal intramural.

Resta a expectativa de que o outro de seus possíveis efeitos, o aumento do percentual de relaxamento do EIE, por reduzir a percepção sensorial do órgão, com bloqueio da inibição recorrente mediada pelas células de Renshaw da medula, seja suficiente para garantir, ao menos durante algum tempo, melhor qualidade de vida aos pacientes, com alívio da disfagia. Aguardam-se estudos protocolados a respeito.

A dilatação hidrostática forçada da cárdia (DHFC) indiscriminadamente empregada no megaesôfago não avançado possibilita recidiva da disfagia em 54% dos enfermos no período de 1 a 2 anos.[29]

A propósito, a avaliação dos resultados reais da DHFC é muito difícil a partir de dados da literatura, por vários motivos:

- Não é feita estratificação do grau da afecção
- O critério de "bom resultado" não está bem definido, nem sequer são especificados, nos trabalhos, o número de dilatações efetuadas e o tempo decorrido entre elas
- Os estudos são, na quase totalidade, retrospectivos
- As técnicas do procedimento são extremamente variadas
- Os exames subsidiários utilizados no seguimento dos pacientes são muito diversificados
- São poucos os autores que apresentam resultados em longo termo.

O primeiro estudo prospectivo sobre o tema é o de Csendes *et al.*,[30] que compara o método com a miotomia, referindo índices de sucesso, respectivamente, de 65% e 95%, para casuísticas de 37 e 42 pacientes.

Neste trabalho, ficam claros os problemas da dilatação pneumática por via endoscópica:

- A insuflação rápida do balão provoca dor intensa
- A padronização da pressão a ser alcançada no balão, independentemente do caso, favorece perfurações (houve dois casos naquela série)
- O uso de atropina para realização da endoscopia reduz a pressão basal do EIE e torna menos eficaz a dilatação forçada da cárdia.

Quanto à dilatação hidrostática, foi possível efetuar comprovação de sua eficácia no megaesôfago incipiente em trabalho prospectivo conduzido por Felix.[2]

Seguimento de 3 anos em 40 pacientes revelou que o método, sem morbimortalidade, é similar à cardiomiotomia associada à esofagofundogastropexia, em termos de abolição duradoura da disfagia, manutenção do calibre esofágico e redução da pressão basal máxima do EIE.

Embora seja mais propensa a favorecer o refluxo gastresofágico que a operação, à luz de pHmetria esofágica prolongada e de testes especiais, ao final de 3 anos, apenas um paciente entre 20 (5%) apresentava esofagite, ainda assim de grau leve.

Com relação ao megaesôfago de graus II e III, várias casuísticas que comparam o tratamento cirúrgico à dilatação forçada da cárdia apontam vantagens do primeiro, valendo citar o estudo multicêntrico de Moreno-González *et al.*[16], 81,7% *versus* 65% de bons resultados, para 1.416 e 320 enfermos, respectivamente.

A aplicação sistemática de cardiomiotomia e esofagofundogastropexia na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP tem promovido resultados excelentes em 83,9% deles (ausência de disfagia e refluxo) e bons resultados em 11,6% (episódios ocasionais de disfagia ou queimação retrosternal), sem mortalidade.

Mesmo em casos já submetidos à operação por cirurgiões inexperientes, que realizaram miotomia incompleta, e daí internados no Serviço, a técnica demonstrou-se aplicável. Em série de 12 destes casos, sem mortalidade, Felix *et al.*[8] obtiveram adequado controle da disfagia com a operação, que promoveu significativa redução da pressão basal máxima do EIE.

O atual desenvolvimento tecnológico da videolaparoscopia possibilita que a mesma intervenção possa ser realizada sem laparotomia. Esta nova possibilidade, de utilização de técnica segura e eficaz por método mini-invasivo, reforça a postura mundial de tratamento preferencial do megaesôfago não avançado por esofagocardiomiotomia e esofagofundogastropexia.

Embora essa operação, por problemas técnicos, possa não ser bem-sucedida, sua correta execução promove resultados muito bons, em termos de controle da disfagia, também em portadores de megaesôfago incipiente.[2]

Maior problema é enfrentado quando se trata de megaesôfago avançado. Já se tinham em conta os altos índices de mortalidade proporcionados pela esofagectomia por toracotomia e pela operação de Merendino, realizada por tóraco-freno-laparotomia até então, quando Pinotti propôs a esofagectomia por cervicotomia, laparotomia e transecção do diafragma, complementada por esofagogastroplastia.[18]

Desde logo, previam-se melhores índices de morbimortalidade, pelo simples fato de os pacientes, geralmente desnutridos e já advindos de complicações pulmonares infecciosas por fenômenos aspirativos, livrarem-se da realização de toracotomia.

De fato, as expectativas tornaram-se reais, e a longa série de enfermos operados mostrou índice de mortalidade geral de 3,2%, ainda valendo destacar que, com a progressiva experiência adquirida e o aprimoramento dos cuidados pré e pós-operatórios, tem-se tornado cada vez mais rara a morbimortalidade nos casos mais recentes.

As complicações imediatas e tardias, no geral, são perfeitamente toleráveis diante dos benefícios da operação, mas são inquietantes os índices de barretização do esôfago cervical.

Melhor seria, talvez, a busca de terapêutica cirúrgica alternativa que promovesse alívio da disfagia e também livrasse os enfermos dos inconvenientes do refluxo, ainda mais sendo, na maioria, jovens que teriam pela frente temerário longo tempo de agressão da mucosa pelas secreções refluídas.

Neste sentido foi iniciada recentemente a aplicação da esofagectomia parcial longitudinal, ou esofagoplastia redutora, combinada com esofagocardiomiotomia e esofagofundogastropexia, teoricamente capaz de reduzir o reservatório esofágico indesejável e melhorar o esvaziamento do órgão, com capacidade potencial de melhorar o comportamento funcional dele e impedir que se restabeleçam dilatação extrema e alongamento.

Apesar dos resultados clínicos iniciais animadores, maior casuística, seguimento mais longo e estudos radiológicos, endoscópicos e funcionais do esôfago em período pós-operatório tardio são fundamentais para verificar se o objetivo poderá mesmo ser alcançado e se as perspectivas promissoras realmente serão confirmadas.

Outras Enfermidades Esofágicas | Anéis, Divertículos e Hérnia Hiatal

Osvaldo Malafaia, Ronaldo Mafia Cuenca, Orlando Jorge Martins Torres, Jurandir Marcondes Ribas Filho, Nicolau Gregori Czeczko, Orlando José dos Santos e Elias Amorim

Anel esofágico

Conceito

A primeira descrição do anel esofágico foi em 1944. Em seguida passou a ser chamado também *anel de Schatzki*, após sua descrição em 1953 por Ingelfinger, Kramer e Schatzki.[1] Consiste em uma subestenose localizada na transição anatômica esofagogástrica no ponto de união do epitélio escamocolunar.

Etiopatogenia

Encontra-se com maior frequência em adultos e idosos, o que não afasta a possibilidade de ser diagnosticado em crianças ou ter origem congênita, com sintomatologia tardia. A etiologia do anel de Schatzki não está totalmente esclarecida. Sabe-se que, em quase sua totalidade, é enfermidade adquirida, tendo como causa a agressão repetida do epitélio esofágico por refluxo (Figura 65.54) e, por conseguinte, pode ser encontrado associado a edema, eritema e úlcera de esôfago.[2,3] A frequência é alta e estima-se que pode ser encontrado entre 15 e 18% de pacientes adultos submetidos a exames gastrintestinais de rotina.

Anatomia patológica

O revestimento epitelial do anel esofágico apresenta, na sua parte superior, epitélio escamoso estratificado e na inferior, epitélio colunar do tipo gástrico. O núcleo central é composto por tecido conjuntivo vascularizado

frequentemente contendo células inflamatórias. Tem espessura de 2 a 4 mm e, raramente, faz protrusão no lúmen do esôfago. O aspecto é de tecido fibrótico, com vários graus de estenose e está restrito à submucosa. No esôfago aberto, ele se apresenta como pequena elevação lisa.[4]

Quadro clínico

A maioria dos anéis de Schatzki não apresenta sintomas; entretanto, quando existentes, assim como em outras numerosas doenças esofágicas, tem a *disfagia* como principal sintoma,[5] com característica de ser intermitente para sólidos e líquidos e evolução progressiva com intervalo de vários anos, tornando-se, portanto, crônica.[6] O anel de Schatzki é considerado a causa mais comum de disfagia episódica para sólidos e impactação de alimentos no adulto. Outra característica da disfagia é sua sensação que ocorre em qualquer segmento do esôfago torácico, mesmo sendo o anel de localização baixa.

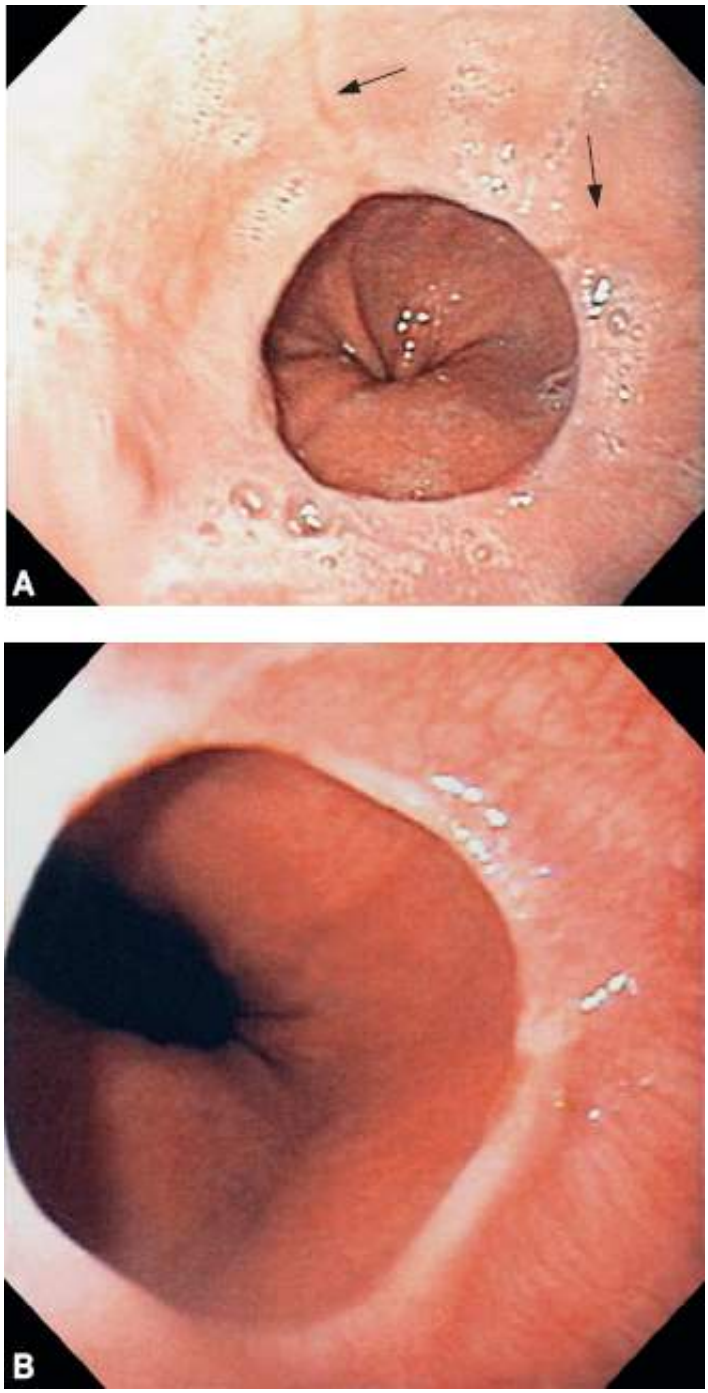

Figura 65.54 Estudo endoscópico mostrando anel de Schatzki. **A.** Com esofagite (*setas*). **B.** Sem esofagite.

Queimação retrosternal (pirose) é sintoma frequente em pacientes portadores de anel esofágico em razão da associação com a doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Outra manifestação é a *impactação de alimentos sólidos* no local do anel, principalmente em homens idosos. Alguns pacientes podem referir *regurgitação* e

broncoaspiração associados à disfagia.

Diagnóstico

O anel de Schatzki, quando sintomático, nem sempre pode ser diagnosticado com uma única técnica de imagem. Nem sempre é uma entidade única, pois pode estar associado a desordens esofágicas, como hérnia de hiato e refluxo. O exame capaz de fornecer mais detalhes do anel esofágico é a *fluoroscopia esofágica*. Embora não seja o primeiro solicitado, deve ser realizado quando a história clínica sugere e a endoscopia digestiva alta é normal. O exame contrastado do esôfago apresenta incidência de aproximadamente 20% de anel em pacientes com disfagia. (Figura 65.55). Por meio da *videofluoroscopia* e *deglutograma*, estuda-se todo o esôfago durante a deglutição, simula-se a ingestão de alimentos líquido-pastosos e sólidos e visualiza-se o ponto de estenose. É excelente meio de visualização do anel, com o qual pode também definir o seu diâmetro, determinação importante na escolha do melhor método de tratamento.

A *endoscopia digestiva alta* deve ser solicitada principalmente para excluir causa maligna da disfagia. Para fazer o diagnóstico por endoscopia digestiva, o endoscopista deve ser experiente e ter informações sobre a clínica apresentada, pois as alterações endoscópicas são discretas e podem passar despercebidas (ver Figura 65.54).

O estudo da *motilidade esofágica* pela manometria também auxilia no diagnóstico, evidenciando contrações com amplitude alta, longa duração e múltiplos picos de contração com esfíncter esofágico inferior normal.[6]

No diagnóstico diferencial, devem-se excluir as lesões esofágicas extrínsecas, estenose péptica, distúrbios motores e carcinoma de esôfago, os quais podem ser facilmente identificados com os exames anteriores.

Tratamentos clínico e cirúrgico

O tratamento preferencial do anel de Schatzki é feito pela dilatação endoscópica, que pode ser realizada com uso de balão pneumático, dilatador rígido e ainda de incisão radiada pela utilização de eletrocautério também por via endoscópica. Scolapio *et al.*[7] demonstraram que não houve diferença significante em relação às complicações e melhora da disfagia quando compararam as duas formas de dilatação. A dilatação seriada, ou seja, realizada progressivamente em várias sessões, é recomendada para evitar a dor torácica, sintoma comum após esse procedimento.

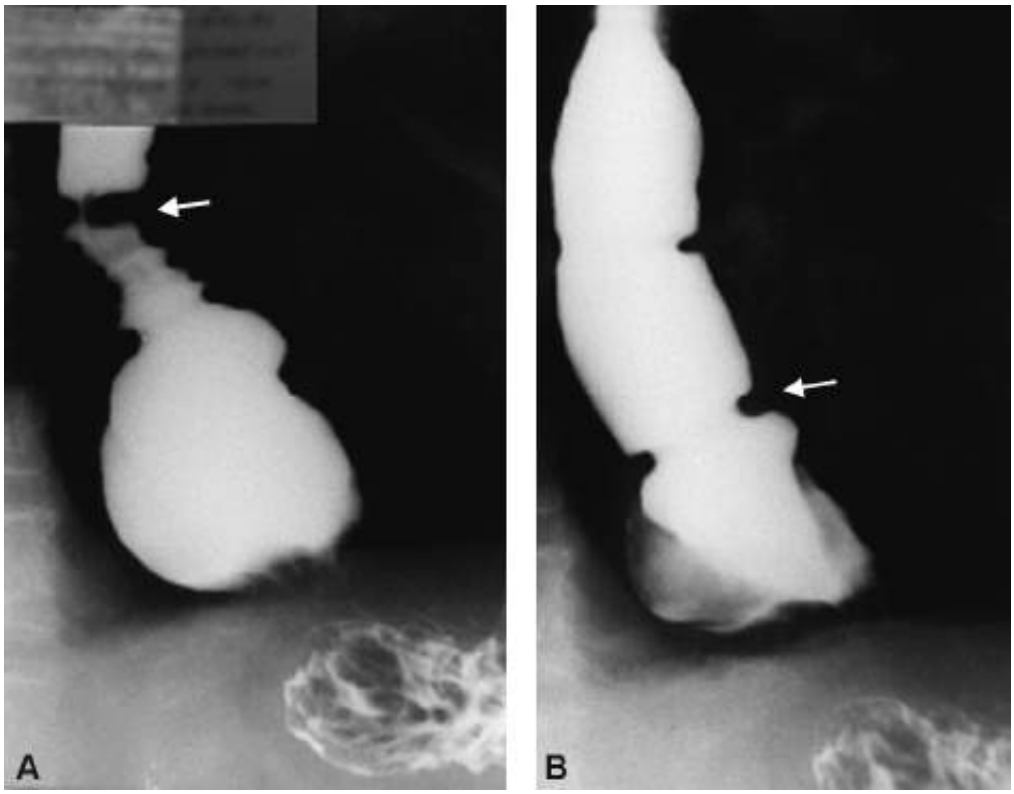

Figura 65.55 Estudo radiográfico contrastado mostrando, nas *setas*, dois casos de anel de Schatzki.

Devido à frequente concomitância em relação à DRGE, é necessária a utilização de inibidores da bomba de

prótons no tratamento clínico, para baixar a acidez e diminuir a possibilidade de contração do anel.

O tratamento cirúrgico baseia-se na correção do refluxo gastresofágico, de preferência pela fundoplicatura total laparoscópica com hiatoplastia associada. Quase nunca há necessidade de se atuar cirurgicamente sobre o anel, pois as dilatações e secções endoscópicas são suficientes para aliviar o paciente da sintomatologia disfágica.[8]

Prognóstico

A evolução clínica dos pacientes não tratados é progressivamente disfágica, podendo ser estacionária em graus de constrição variáveis. Dependendo do diâmetro no qual a evolução delimita-se, a clínica será mais ou menos evidente. Contudo, em função do processo inflamatório da DRGE associado na quase totalidade dos casos, a pirose pode ser intensa, chamando mais atenção ao processo de esofagite do que ao próprio anel.

Quando tratada a DRGE, o quadro clínico estabiliza-se e, em pouquíssimas vezes, há razão para atuar-se sobre o anel. Quando tal procedimento faz-se necessário, a dilatação endoscópica pré-operatória quase sempre é suficiente para obter-se qualidade de vida permanentemente boa.

Divertículos esofágicos

Conceito

Divertículo esofágico é uma dilatação da parede do órgão que pode estar localizada na transição faringoesofágica (*divertículo faringoesofágico* ou *de Zenker*), ao nível do esôfago médio ou ainda no esôfago distal (*divertículo epifrênico*). Apresenta tamanho variável e pode ser constituído por toda a parede do esôfago, sendo, nestes casos, chamados de *divertículos de tração* ou *verdadeiros*, preferentemente localizados no segmento superior ou médio do órgão (Figura 65.56). Os divertículos de *pulsão* ou *falsos* são os localizados na transição faringoesofágica (Figura 65.57) e no esôfago distal, sendo formados apenas pela mucosa do órgão. Uma das características dos divertículos é que o seu tratamento depende de sintomas; se existentes, devem ser tratados.

Figura 65.56 Estudo radiográfico revelando divertículo de tração.

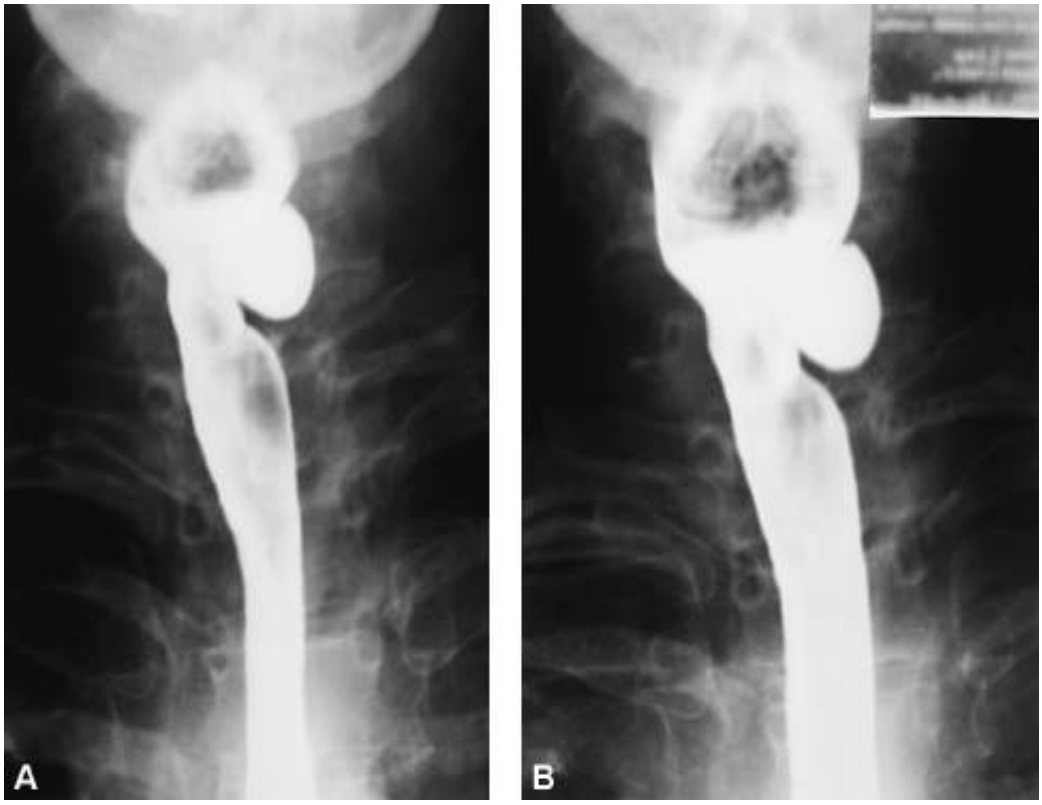

Figura 65.57 Estudos radiográficos mostrando divertículos faringoesofágicos (Zenker).

Epidemiologia

Os divertículos faringoesofágicos podem surgir em qualquer idade. Até 80% dos casos são observados em pessoas acima de 50 anos, e raramente são diagnosticados em crianças, tratando-se, portanto, de doença adquirida. São mais comuns no sexo masculino na proporção de 4:1, com incidência de 0,1 a 1,8% nos exames contrastados do aparelho digestivo alto.[9]

O divertículo epifrênico (Figura 65.58) tem maior incidência em homens de meia-idade, sendo o lado direito mais acometido. O divertículo do esôfago médio é o mais raro e está mais relacionado com a tuberculose pulmonar.

Fisiopatologia

A melhor compreensão da fisiopatologia dos divertículos é observada no divertículo de Zenker, que ocorre acima do esôfago, em um ponto de fraqueza entre as fibras musculares. A fisiopatologia dos divertículos esofágicos demonstra importante diferença entre os de pulsão e de tração. Os divertículos de tração estão relacionados com processos inflamatórios com aderência e retração da parede esofágica e os divertículos de pulsão, com o aumento da pressão no lúmen do órgão. No divertículo faringoesofágico, foi descrita falha no mecanismo de deglutição com falta de coordenação neuromuscular, o que não possibilita o relaxamento do músculo cricofaríngeo. Isto provocaria aumento da pressão no interior da faringe, causando o divertículo no ponto natural de fraqueza do músculo constritor inferior da faringe. Este músculo tem fibras musculares oblíquas e, quando se encontra com o músculo cricofaríngeo (cujas fibras são transversais), formam área triangular também chamada de triângulo *de Killian*. Outros trabalhos sugerem a hipótese de restos de bolsas branquiais e trauma na região cervical.[9]

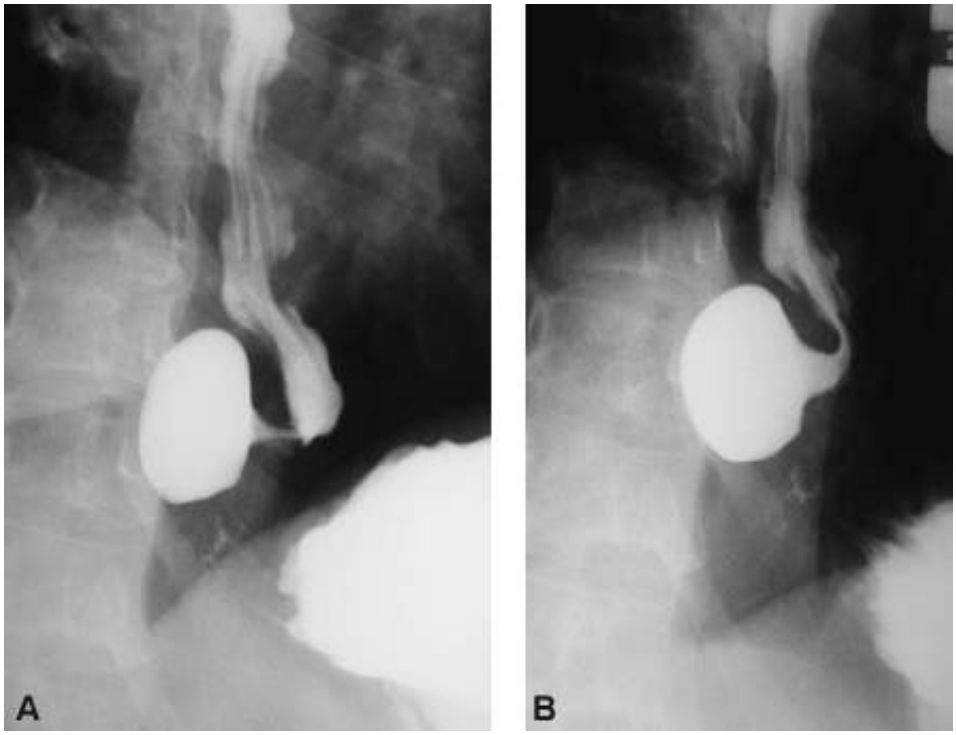

Figura 65.58 Estudo radiográfico exibindo divertículo epifrênico.

Após a sua formação, a tendência é o aumento de tamanho em direção caudal, próximo à coluna vertebral. Esta elevação ocorre por causa da pressão dos alimentos no lúmen, a qual estimula tosse para expulsão, promovendo elevação da pressão dentro do saco diverticular, que será maior ou menor na dependência do diâmetro do colo. A localização posterior ao esôfago é quase constante.

O divertículo epifrênico também é formado por aumento da pressão do lúmen associada à dismotilidade esofágica. Pode ocorrer em toda extensão do esôfago acima do diafragma, sendo mais comum nos últimos 10 cm, com tamanho variável. Assim como nos divertículos faringoesofágicos, existe associação frequente com distúrbios de motilidade. A hérnia hiatal e a doença do refluxo gastresofágico são doenças que podem estar associadas. A hipótese de a acalasia ser a causa do divertículo não tem sido confirmada pelos estudos da motilidade do esôfago.[9]

O divertículo do esôfago médio está localizado ao nível do estreitamento aortobrônquico ou acima dele. Ocorre por tração de todas as camadas da parede esofágica ocasionada por processos aderenciais de linfonodos inflamatórios mediastinais, sendo a causa mais frequente a inflamação periesofágica secundária à tuberculose. A causa de divertículo do esôfago médio tem sido atribuída a aderências provocadas por procedimentos cirúrgicos pulmonares.[10]

O esclarecimento da fisiopatologia dos divertículos esofágicos tem grande importância para a programação da tática cirúrgica e a via de acesso a ser utilizada para o tratamento cirúrgico.[9]

Quadro clínico

Os divertículos esofágicos são pouco sintomáticos, causando somente sintomas nas fases de grande volume por retenção alimentar. Contudo, como os distúrbios da motilidade existem sempre, são estes os maiores responsáveis pelos achados clínicos. Os mais exuberantes estão relacionados com os divertículos faringoesofágicos.

A disfagia é o sintoma mais comum e está vinculada diretamente ao tamanho do divertículo. Outros sintomas que podem ser observados são: regurgitação do conteúdo, dor em decorrência de processo inflamatório da mucosa e halitose consequente à fermentação dos alimentos no seu interior. Alguns pacientes referem disfagia no meio das refeições em razão do enchimento do divertículo, que é aliviado com manobras cervicais que comprimem o saco diverticular e promovem seu esvaziamento.

Manifestações extraesofágicas podem estar associadas ao quadro clínico, como tosse, pneumonia e abscesso pulmonar, que ocorrem devido à regurgitação do conteúdo para a arvore brônquica. Nos divertículos epifrênicos, sintomas, quando verificados, são em virtude de alterações motoras do corpo esofágico que quase sempre estão associadas à DRGE e não propriamente ao divertículo.

Diagnóstico

Independentemente da localização do divertículo esofágico, o estudo radiológico contrastado é o principal método e o mais efetivo diagnóstico, pois produz imagens claras (ver Figuras 65.56 a 65.58) de sua localização e seu tamanho.[10] Como parte da propedêutica, pode ser empregada a endoscopia digestiva alta, que, além de diagnóstica, também é capaz de ser terapêutica e possibilita fazer diagnóstico de doenças associadas, como hérnia hiatal, doença do refluxo gastresofágico e tumores.[11]

No divertículo de Zenker, cuja doença associada está localizada acima do esfíncter superior, a realização da endoscopia digestiva alta, nessas circunstâncias, está associada à possibilidade de perfuração do divertículo, pois, com frequência, é mais fácil ao endoscopista penetrar no saco diverticular do que no esôfago em função do óstio ser maior e ficar permanentemente aberto. Por esse motivo, o exame deve ser feito sempre por profissional experiente, com a informação prévia de que há suspeita de doença diverticular.

Exames, como ecografia, tomografia computadorizada e manometria, podem elucidar outras doenças associadas, mas são de pouca importância no diagnóstico da doença diverticular.

Tratamento

O tratamento está diretamente relacionado com a sintomatologia.[11] Em razão da associação dos divertículos esofágicos com distúrbios motores, também é essencial a abordagem da dismotilidade esofágica.[12]

Os divertículos faringoesofágicos apresentam sintomas mais exuberantes, com maior risco de complicações, sendo a eles indicado tratamento cirúrgico mais precoce. Para os divertículos epifrênicos que se manifestam associados à hérnia hiatal e doença do refluxo gastresofágico, o tratamento cirúrgico consiste em tratar tanto o divertículo quanto o refluxo.[13]

Os divertículos do esôfago médio somente devem ser tratados quando a sintomatologia é exuberante, o que é incomum, ou quando apresentam complicações, como hemorragia, perfuração e fístula esofagotraqueal. Esta precaução é para que o acesso a eles seja mais difícil, necessitando de toracotomia na maioria das vezes, constituindo tratamento de maior complexidade.

As opções cirúrgicas para tratar os divertículos esofágicos são: (1) diverticulectomia (Figura 65.59), com miotomia do esfíncter esofágico superior extramucosa; (2) invaginação do saco diverticular e (3) fixação invertida do divertículo na parede posterior da faringe, associada à ampla miotomia do esfíncter esofágico superior e de alguns centímetros proximais do esôfago. Além das cirúrgicas, há a opção endoscópica que consiste na secção do esfíncter esofágico superior.

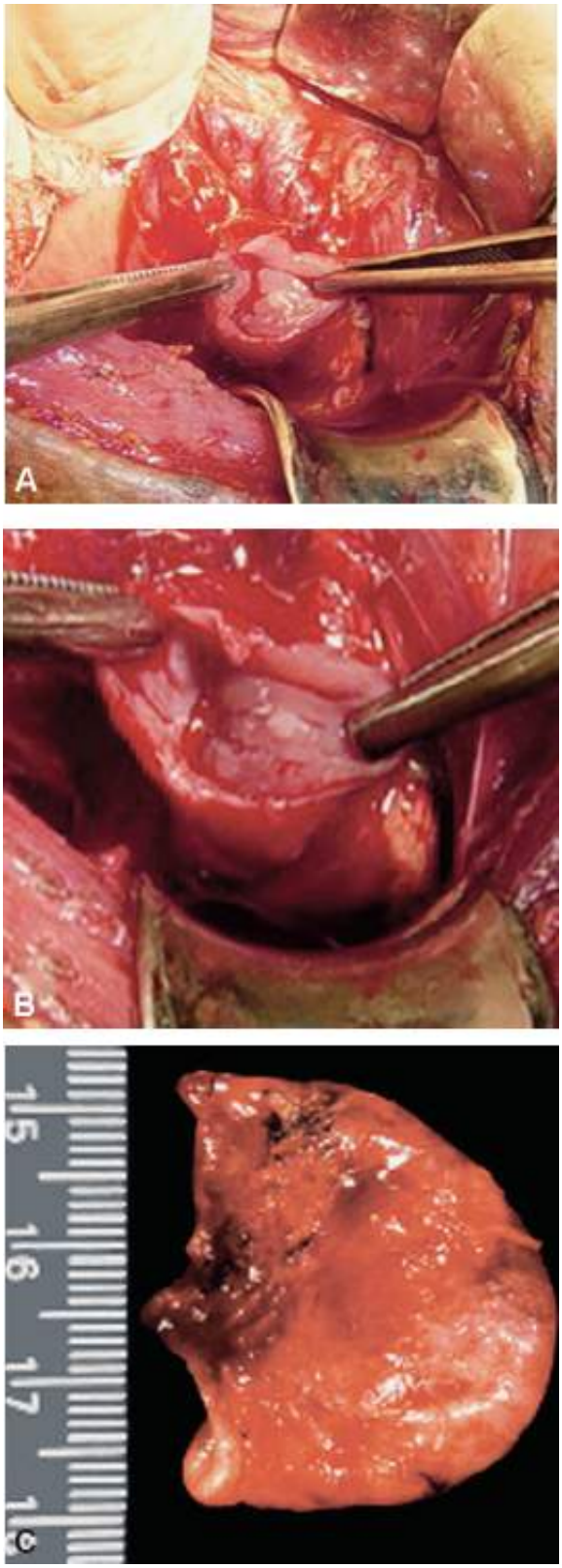

Figura 65.59 **A** e **B.** Tempos cirúrgicos de diverticulectomia faringoesofágica. **C.** Espécime cirúrgico de divertículo de Zenker.

As ressecções diverticulares podem apresentar como complicações a deiscência da sutura com criação de fístula esofagocutânea, que habitualmente tem evolução favorável, com fechamento do trajeto em poucas semanas (Figura 65.60). Para os divertículos de pulsão do esôfago médio e epifrênicos, podem ser utilizadas a abordagem cirúrgica por videotoracoscopia ou videolaparoscopia, respectivamente, como modo minimamente invasivo de tratamento.[14] Para os de tração (quase nunca operados), a toracotomia faz-se necessária em função da maior segurança na dissecção do mediastino fibrosado.

Olaciregui *et al.*[15] relatam, em sua série, que a realização da diverticulectomia com miotomia apresentou bons resultados em 91,3% dos pacientes, muito melhores quando comparados ao grupo submetido apenas à diverticulectomia para tratamento do divertículo faringoesofágico. Barthlen *et al.*[16] também utilizaram esta mesma técnica em 74% das operações do seu grupo, com resultados muito parecidos. A realização da miotomia

cricofaríngea, mesmo com técnica acurada, apresenta algumas complicações. Em sua série de 205 operações, Brouillette *et al.*[17] relatam 5,3% de infecção, 1% de fístula e 1,4% de mortalidade relacionada diretamente ao procedimento cirúrgico.[9] Thomas *et al.*,[18] realizando só miotomia ampla, relatam, em seu trabalho, que os resultados com ou sem diverticulectomia são similares, porém com menor risco de fístula e menor morbimortalidade.

Outra opção para tratar os divertículos esofágicos é a via endoscópica, que tem a sua primeira descrição em 1916, por Mosher.[9] O tratamento endoscópico é a diverticulotomia, o qual consiste na secção do septo que está entre o esôfago e o divertículo, alcançando o músculo cricofaríngeo. Nos casos de grandes divertículos, a secção do septo pode ser realizada em várias etapas, podendo ser usado *laser* ou eletrocautério. O tratamento endoscópico tem como grande vantagem a rápida recuperação do paciente,[16] mas pode apresentar complicações como fístula esofagocutânea.[9]

Prognóstico

Os divertículos não tratados evoluem com aumento do seu tamanho, com tendência de penetrar no mediastino superior. Em virtude do tamanho, podem provocar regurgitação e broncoaspiração, agravando o quadro com complicações pulmonares. A disfagia fica mais intensa e pode ser mais sintomática com líquidos do que com sólidos, em função de que os primeiros têm mais facilidade de penetrar no saco diverticular, preenchendo-o com velocidade e regurgitando com grande rapidez. Quando tratados, há completa resolução do processo com normalização da deglutição.

Figura 65.60 Estudo radiográfico mostrando (*seta*) deiscência de sutura para tratamento de divertículo de Zenker.

Hérnia hiatal

Conceito

Hérnias hiatais consistem no deslocamento axial da junção esofagogástrica e de parte do estômago pelo hiato esofágico em sentido mediastinal. Classificam-se em:

- Axiais ou por deslizamento

- Paraesofágicas ou por rolamento (Figura 65.61).

A *hérnia por deslizamento* responde por mais de 90% das hérnias do hiato. Neste caso, a transição esofagogástrica é posicionada acima do hiato, levando consigo um saco do peritônio parietal de tamanho variável, normalmente não muito grande. Esta hérnia é caracterizada pelo alargamento do hiato esofágico e comprometimento da membrana frenoesofágica, possibilitando que parte do estômago seja deslocada para cima do diafragma. Esta tem relação direta com o volume herniado, entrando ou saindo do mediastino conforme os balanços pressóricos entre o tórax e o abdome. Tais alterações alternam-se na respiração e nas hiperpressões abdominais bruscas, que ocorrem em determinados movimentos, como tosse, vômito, espirros e exercícios que usam a parede abdominal com grande esforço.

A *hérnia hiatal paraesofágica* é consequência do hiato alargado, permanecendo a transição na altura do diafragma. O fundo gástrico desliza no sentido cranial. O saco herniário quase sempre é grande para acomodar o fundo e eventualmente o corpo gástrico. São hérnias, em geral, mais volumosas que as por deslizamento.

Epidemiologia

A hérnia hiatal é afecção comum, que ocorre em até 20% da população, com distribuição equivalente entre homens e mulheres.[19] Mais de 90% são por deslizamento, aumentando a incidência ao longo da vida. A associação entre refluxo gastresofágico, esofagite e hérnia hiatal ocorre em 87% dos casos e é uma das causas importantes da doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Embora a correlação refluxo, esofagite e hérnia seja a situação mais prevalente, 13% dos pacientes apresentam hérnia hiatal sem esofagite.[20]

Etiopatogenia

A hérnia hiatal ocorre pela desestruturação do complexo anatomofuncional da junção esofagogástrica, com alteração do tamanho e da textura dos pilares diafragmáticos direito e esquerdo, frouxidão da membrana frenoesofágica, aumento do ângulo esofagogástrico e dismotilidade do esfíncter esofágico inferior (EEI).

O hiato esofágico tem conformação anatômica relativamente variável. A forma de apresentação mais frequente é ser constituído pelos feixes musculares direito e esquerdo do pilar direito do diafragma, que contornam o esôfago à maneira de uma raquete de tênis com inserção e origem na coluna lombar alta. O hiato e o EEI funcionam em harmonia, apesar de os dois elementos esfincterianos independentes terem a mesma função que é a de impedir o refluxo. Para que haja sincronia de movimentos e funções, eles são indiretamente unidos pela membrana frenoesofágica, a qual tem a finalidade de dar estabilidade ao complexo anatomofuncional (Figura 65.62) durante os movimentos diafragmáticos. Pacientes com hérnias hiatais perdem esta sincronia, e os elementos passam a funcionar independentemente um do outro: o anel hiatal se contrai sobre o estômago justacárdico, e o EEI tem disfunção por estar dentro do tórax (Figura 65.63).[20] A causa da alteração anatômica do anel hiatal pode ser congênita, por enfraquecimento muscular durante o envelhecimento ou por estiramento do diafragma (e consequentemente do hiato) durante gravidez, obesidade e tosse crônica. A disfunção do EEI manifesta-se em decorrência da mobilização constante para cima e para baixo do esôfago distal, que, nesta condição, não dá estabilidade ao EEI, ficando o mesmo hipotônico ou com instabilidade tônica. A membrana frenoesofágica é a extensão das fáscias endotorácica (supradiafragmática) e endoabdominal (infradiafragmática ou transversal) que existem normalmente em todo o abdome e o tórax, tomando várias denominações de acordo com a localização. Quando se aproximam o diafragma e o hiato esofágico, suas fibras estendem-se radialmente no orifício e fundem-se coronalmente com a parede esofágica, selando transversalmente todo o espaço hiatal. O esôfago distal fica, assim, indiretamente fixado ao diafragma e seus movimentos. A membrana frenoesofágica tem propriedades elásticas, esticando-se a cada deglutição e fracionando de volta a junção esofagogástrica para sua posição normal, após o encurtamento fisiológico que o esôfago sofre durante os movimentos peristálticos. Devido à hérnia hiatal, a membrana frenoesofágica afrouxa-se por estiramento, o que possibilita a subida e a descida da junção a cada mecanismo hiperpressórico.[21]

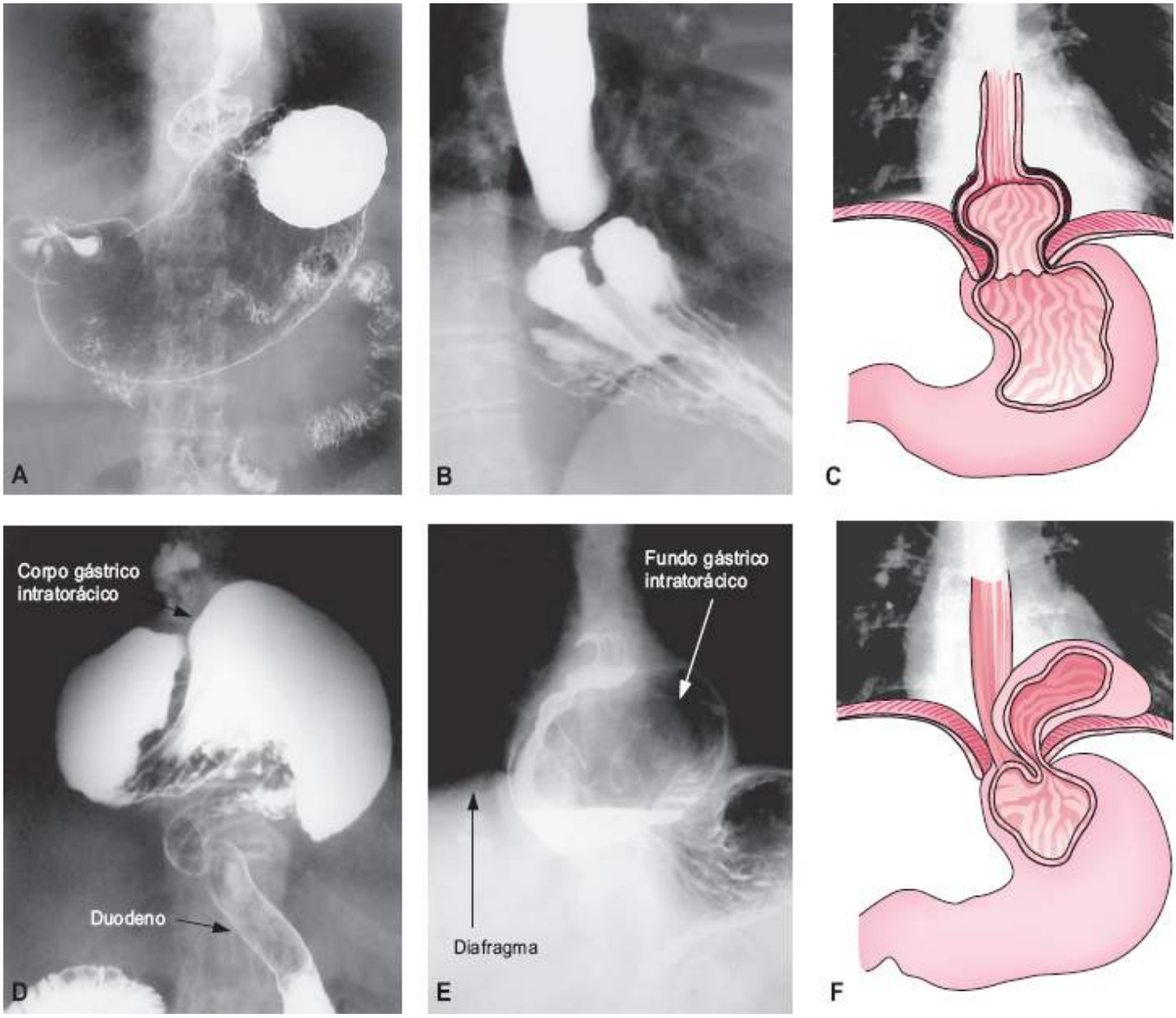

Figura 65.61 Casos de hérnias hiatais. **A** a **C.** Hérnias por deslizamento. **D** a **F.** Hérnias de rolamento ou paraesofágicas.

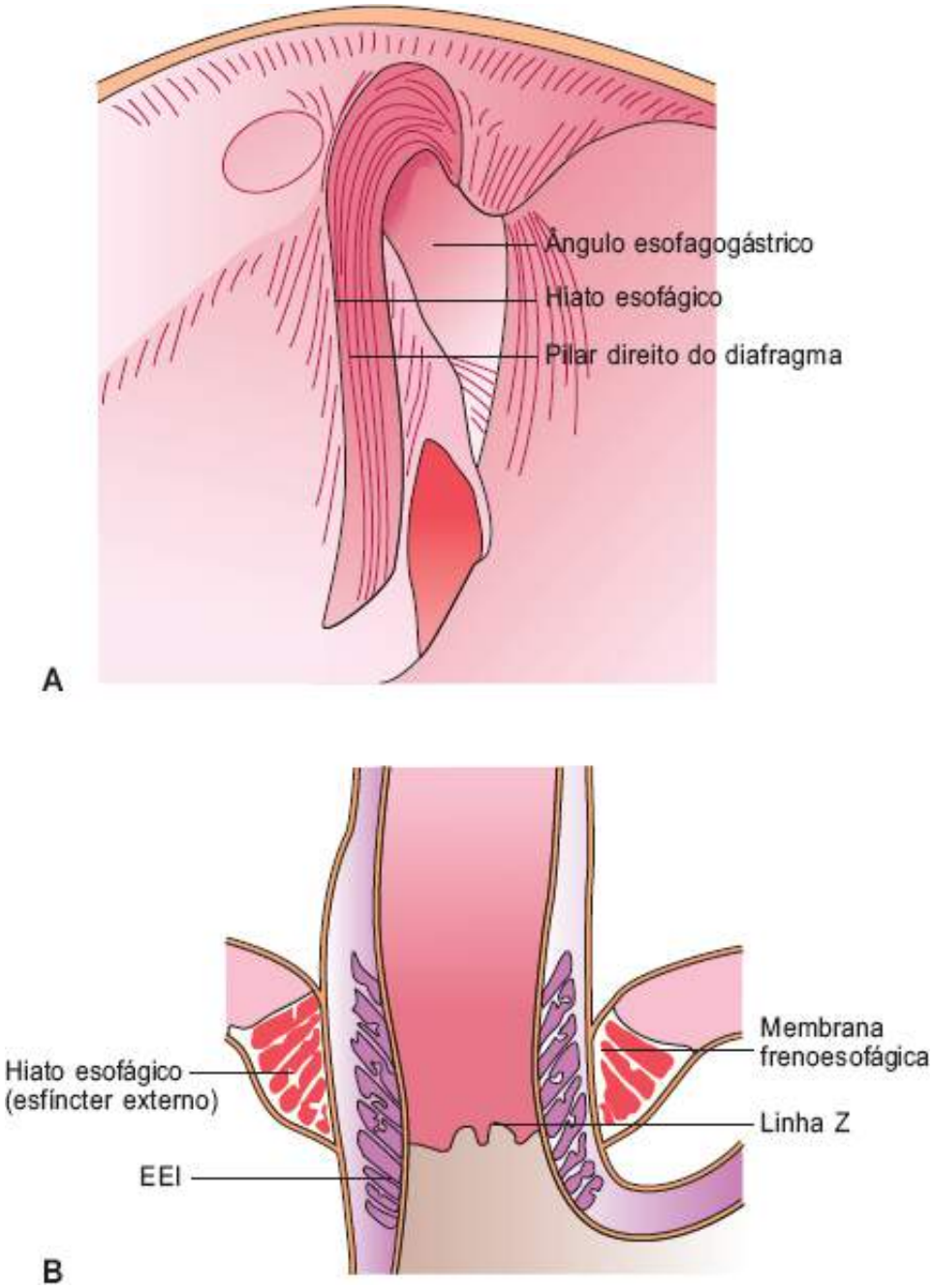

Figura 65.62 Complexo anatômico da junção esofagogástrica. **A.** Esôfago abdominal. **B.** Estrutura esfincteriana: esfíncter esofágico inferior (EEI) e esfíncter externo (hiato esofágico).

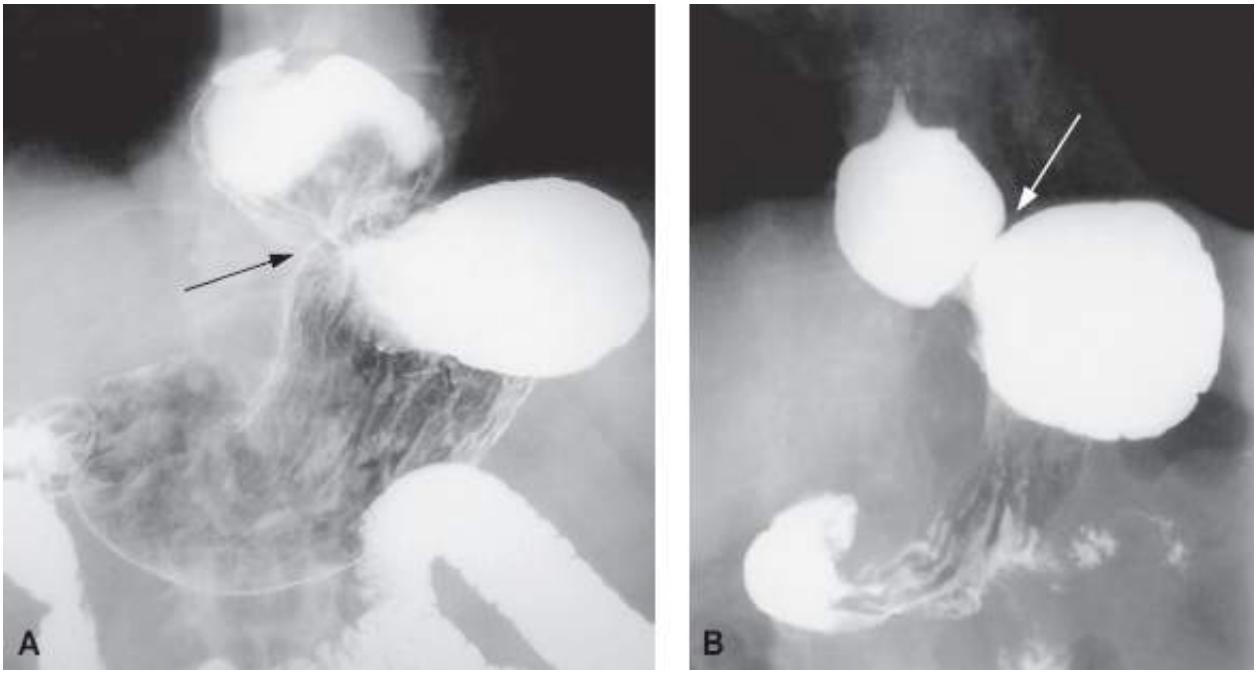

Figura 65.63 Demonstração radiográfica do efeito esfincteriano do hiato esofágico (*setas*) por sobre o estômago herniado, simulando a figura de ampulheta.

Fisiopatologia

A ocorrência e o tamanho das hérnias hiatais estão associados a profundas mudanças na função do EEI e do corpo do esôfago, decorrentes, principalmente, das alterações no complexo anatomofuncional da junção.

A posição normal do esôfago distal é intra-abdominal. No caso de hérnia hiatal, este segmento pode desaparecer nos momentos hiperpressóricos, elevando-se ao mediastino, o que promove refluxo e retenção de quantidades variáveis de conteúdo gástrico no esôfago e na parte gástrica herniada.[22]

A junção esofagogástrica deve proteger o esôfago contra o refluxo, nos estados de repouso e de deglutição, bem como nos aumentos abruptos da pressão intragástrica. Para tanto, ela se serve da ação do EEI, que permanece sempre fechado – exceção ao momento da passagem da onda peristáltica –, e de um segundo esfíncter, o hiato esofágico, o qual se fecha na contração inspiratória diafragmática, contribuindo extrinsecamente para reforçar a pressão do EEI. Na inspiração, o hiato diminui de tamanho e faz pinçamento sobre o esôfago, bem visível em exames endoscópicos, aumentando a barreira antirrefluxo nos momentos em que ocorrem aumentos da pressão intra-abdominal, como inspiração, náuseas, posição supina, flexão do abdome e tosse (Figura 65.64).

Durante a deglutição, o hiato esofágico funciona como válvula de sentido único, o que possibilita fluxo distal ao estômago apenas durante a expiração. Na hérnia hiatal, esse sistema esfincteriano externo pode estar prejudicado, pois parte do fundo gástrico justacárdico forma uma bolsa acima do diafragma e o pinçamento hiatal ocorre sobre o estômago herniado, possibilitando que o conteúdo líquido ali contido seja refluído ao esôfago sempre que tal situação suceda.

A membrana frenoesofágica, a qual é esticada durante cada contração peristáltica na deglutição, ao longo dos anos, perde elasticidade. O estresse repetitivo pode promover seu estiramento, frouxidão ou ruptura. Com isso, a extensão herniária aumenta gradualmente e a habilidade da membrana em restaurar sua configuração ao repouso torna-se progressivamente prejudicada. A consequente perda da fixação normal do esôfago, promovida por esse processo, acarreta o deslocamento cranial constante do segmento esofágico intra-abdominal e a diminuição da força contrátil do corpo gástrico, o que resulta em peristalse de pouca eficiência.[23] O aspecto final é o de saco herniário, contendo o estômago e o esôfago abdominal no mediastino posterior com frequente movimento de subida e descida.[21]

Além desses fatores dinâmicos com base na alteração anatomofuncional, outros podem ser adicionados por ação direta no tônus do EEI. É o que ocorre com determinados medicamentos, alimentos e hábitos higienodietéticos que atuam habitualmente como processos adversos, mas apresentam mais reflexos nos portadores de hérnia.[20,23]

A consequente alteração da peristalse resulta em diminuição da depuração ou clareamento esofágico, fator fisiológico de limpeza do esôfago para eliminar o depósito de líquido refluído e que ocorre normalmente várias vezes ao dia. Nos portadores de hérnia, por este fenômeno encontrar-se alterado, o esôfago fica mais tempo exposto ao material refluído, especialmente durante a posição supina, o que contribui para o desenvolvimento de esofagite. Esta aumenta a dismotilidade, ocasionando um verdadeiro círculo vicioso que agrava a esofagite e a depuração.[20,23,24]

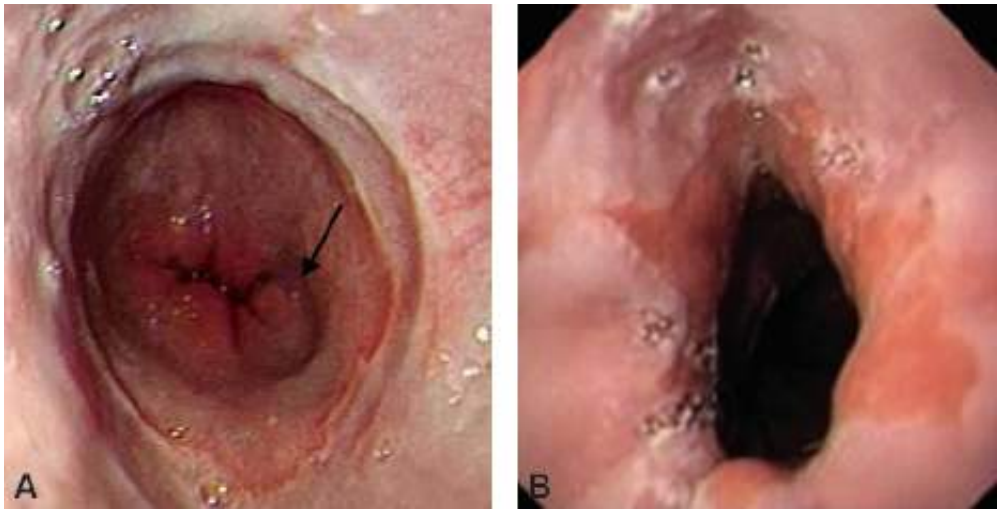

Figura 65.64 **A.** Visão endoscópica do efeito de pinçamento diafragmático (*seta*), correspondendo à contração do hiato esofágico na inspiração. **B.** Relaxamento do anel hiatal durante a expiração mostrando abertura esofágica.

As lesões causadas pelo refluxo, principalmente nas hérnias por deslizamento, são representadas por vários graus de agressão, na dependência da intensidade do processo patológico, e estão alicerçados em dois fatores: tempo de exposição e capacidade erosiva do líquido refluído. Inflamações e ulcerações decorrentes podem-se complicar com estenose esofágica ou troca do epitélio estratificado esofágico por epitélio colunar. As hérnias paraesofágicas possibilitam a formação de vólvulo organoaxial e possível estrangulamento ou sofrimento visceral da parte herniada.

A lesão celular esofágica é resultado da difusão de íons de hidrogênio para dentro da mucosa, acarretando acidificação celular e necrose. Esse fato é decorrente da excessiva exposição mucosa ao conteúdo gastroduodenal composto por ácido clorídrico, enzimas proteolíticas (p. ex., pepsina e tripsina) e surfactantes fisiológicos, como ácidos biliares e lisolecitina.

Anatomia patológica

O hiato esofágico nas hérnias hiatais está sempre alargado e a desestruturação anatômica da junção é evidente. As lesões causadas pelo refluxo assumem características diferentes, as quais podem ser erosões, ulcerações, fibrose progressiva, complicando com estenoses e, finalmente, troca do epitélio escamoso próprio do esôfago por outro colunar. É possível que este se apresente apenas com células fúndicas, padrão oxíntico, de mucosa gástrica revestido por epitélio colunar alto mucossecretor, ou com este mesmo padrão, mas adicionado com células caliciformes. Nesse caso, é chamado de *epitélio colunar especializado*, *epitélio colunar com metaplasia intestinal* ou *esôfago de Barrett*.

O esôfago de Barrett pode evoluir para displasia de baixo e alto graus, na dependência de fatores ainda não bem definidos. A taxa de malignização para adenocarcinoma apresenta controvérsias, contudo, parece que o índice mais aceitável está entre 1 e 2%. A metaplasia intestinal é fator patológico importante não só no esôfago, mas também em outras partes nas quais surja, visto que ela é reconhecida como lesão pré-maligna em qualquer local de sua ocorrência.

Estenose não fibrótica pode surgir em pacientes com esofagite intensa, devido à inflamação aguda e ao edema. A ulceração é tipificada por desnudação completa da mucosa, necrose e infiltração com inflamação crônica e tecido de granulação. Na esofagite grave, o processo inflamatório eventualmente estende-se pela muscular da mucosa, submucosa, túnica muscular e até mesmo no tecido periférico mediastinal. A estenose resulta da progressão de esofagite ulcerativa crônica para inflamação pan-mural. O segmento do esôfago envolvido torna-se cicatricial, espessado, inelástico e encurtado pela marcante fibrose.[25]

Quadro clínico

Os sintomas não são específicos,[23] contudo, entre eles citam-se a pirose, sensação de refluxo ácido retrosternal, que piora quando o paciente deita-se ou encurva-se, e manifestações respiratórias decorrentes do conteúdo gástrico na hipofaringe, podendo associar-se à broncoaspiração. A pirose e a esofagite significam que a tolerância da mucosa esofágica ao ácido foi ultrapassada,[20,26] estando a acidez abaixo do pH 4. Roupas apertadas, atividades que envolvem flexão abdominal e consumo de alimentos, que reduzem a pressão do EEI, exacerbam a pirose.

O refluxo ácido em contato com o esôfago pode causar odinofagia, dor torácica ou retrosternal, simulando angina e dor de origem cardíaca. Disfagia leve associada à alteração da motilidade, náuseas, episódios de vômitos e sialorreia pode apresentar-se de maneira intermitente. Disfagia grave está relacionada com obstrução mecânica, causada pela fibrose e estenose mural do órgão.

Hematêmese e melena são complicações raras da esofagite e indicam lesão extensa da mucosa e/ou úlcera normalmente assentada em esôfago de Barrett, que está quase sempre associado.

Dependendo do volume, grandes hérnias podem causar obstrução funcional, provocada pela excessiva angulação da transição esofagogástrica. Pacientes com este quadro apresentam, imediatamente após as refeições, dor retrosternal ou no hipocôndrio esquerdo, desconforto epigástrico, saciedade precoce, plenitude pós-prandial com vômitos eventuais e movimentos respiratórios curtos nas crises dolorosas. Disfagia aguda, sangramento, dor

epigástrica ou torácica intensa sugerem vólvulo intermitente e possibilidade de estrangulamento. Anemia crônica inexplicável pode estar presente em pacientes com grandes hérnias.

Outros sintomas, como disfagia orofaríngea, asma, rouquidão, faringite, tosse crônica, halitose, boca amarga e problemas dentais, podem ocorrer e estar relacionados com o refluxo alto que acomete a hipo e orofaringe.[26]

Diagnóstico clínico

Para o diagnóstico da hérnia hiatal, a história clínica, o exame físico, bem como avaliações endoscópica e radiológica, são fundamentais. A pHmetria de 24 h e manometria esofágica são outros exames que auxiliam muito, principalmente quando os anteriores não esclarecem bem a DRGE ou na busca de explicações para manifestações extraesofágicas do refluxo.

Pelos meios de imagem, hérnia hiatal existe quando o deslocamento longitudinal da junção esofagogástrica é superior a 2 cm em relação ao diafragma representado pelo pinçamento diafragmático.[20]

Durante a avaliação endoscópica, cuidado especial deve ser tomado na interpretação, pois manobras endoscópicas e reflexos de vômitos que os pacientes apresentem durante o exame podem sugerir resultados falso-positivos. Assim, pela endoscopia, pregas gástricas acima de 2 cm do pinçamento diafragmático são diagnósticas apenas quando surgirem espontaneamente.

Os graus da intensidade da esofagite encontrados nos exames podem variar e devem-se enquadrar em uma das duas classificações que mais são aceitas na atualidade (Savary-Miller ou Los Angeles). Elas, em geral, graduam as agressões em cinco níveis evolutivos, nos quais são correlacionadas intensidade e extensão da lesão, complicações por estenose e existência de epitélio colunar.

Convém referir que a hérnia hiatal não pode ser diagnosticada apenas pelo exame endoscópico, pois estaria sujeita à falha de identificação. O estudo radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno é usado para confirmação e avaliação do tamanho da hérnia (Figura 65.65),[20,23] para evidenciar a dinâmica do "sobe e desce" da junção esofagogástrica e complicações do refluxo (Figura 65.66).

A motilidade fisiológica e suas alterações, fixação do conteúdo do saco herniário acima do hiato e encurtamento esofágico (associados aos processos inflamatórios de longa duração e de grande intensidade) são muito bem avaliados pela videofluoroscopia (gravação da fluoroscopia normalmente feita pelo radiologista durante o exame contrastado) e pelo deglutograma que simula a deglutição das três formas físicas das dietas: líquida, pastosa e sólida. Esses exames auxiliam muito na escolha da técnica quando aplicável à cirurgia como tipo de tratamento, pois podem determinar quais os casos serão bem-sucedidos com laparoscopia, laparotomia com frenotomia ou toracotomia; estes últimos indicados nos casos de encurtamento esofágico.

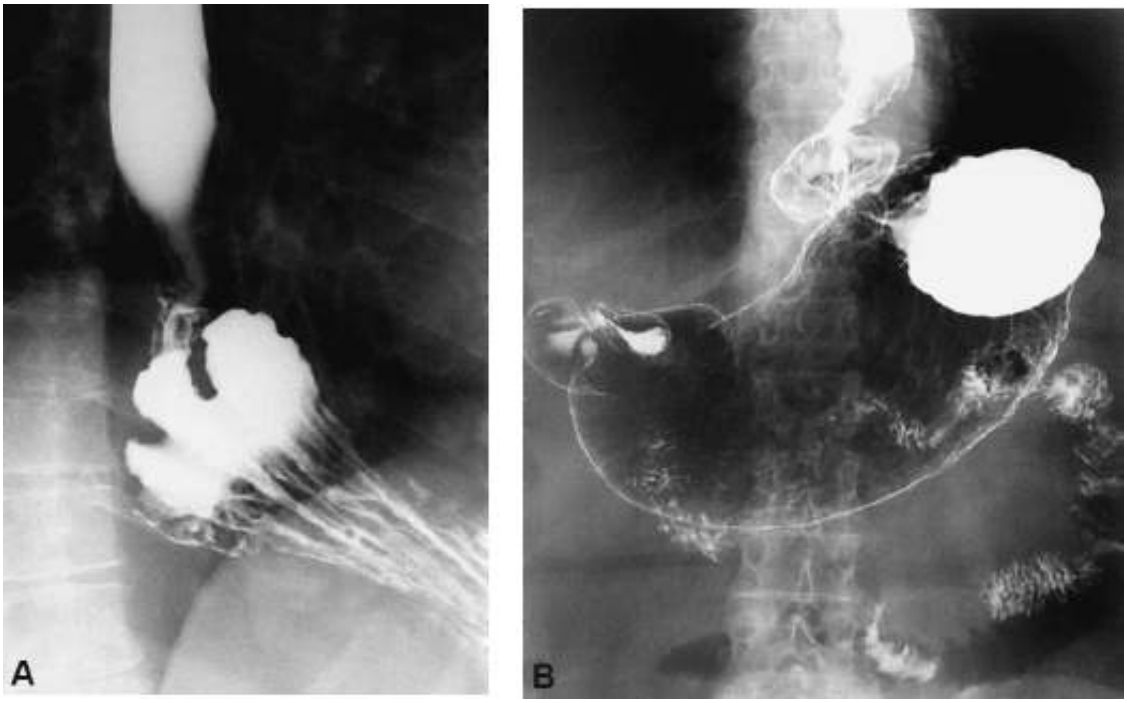

Figura 65.65 Estudos radiográficos revelando hérnias de hiato por deslizamento de tamanhos diferentes.

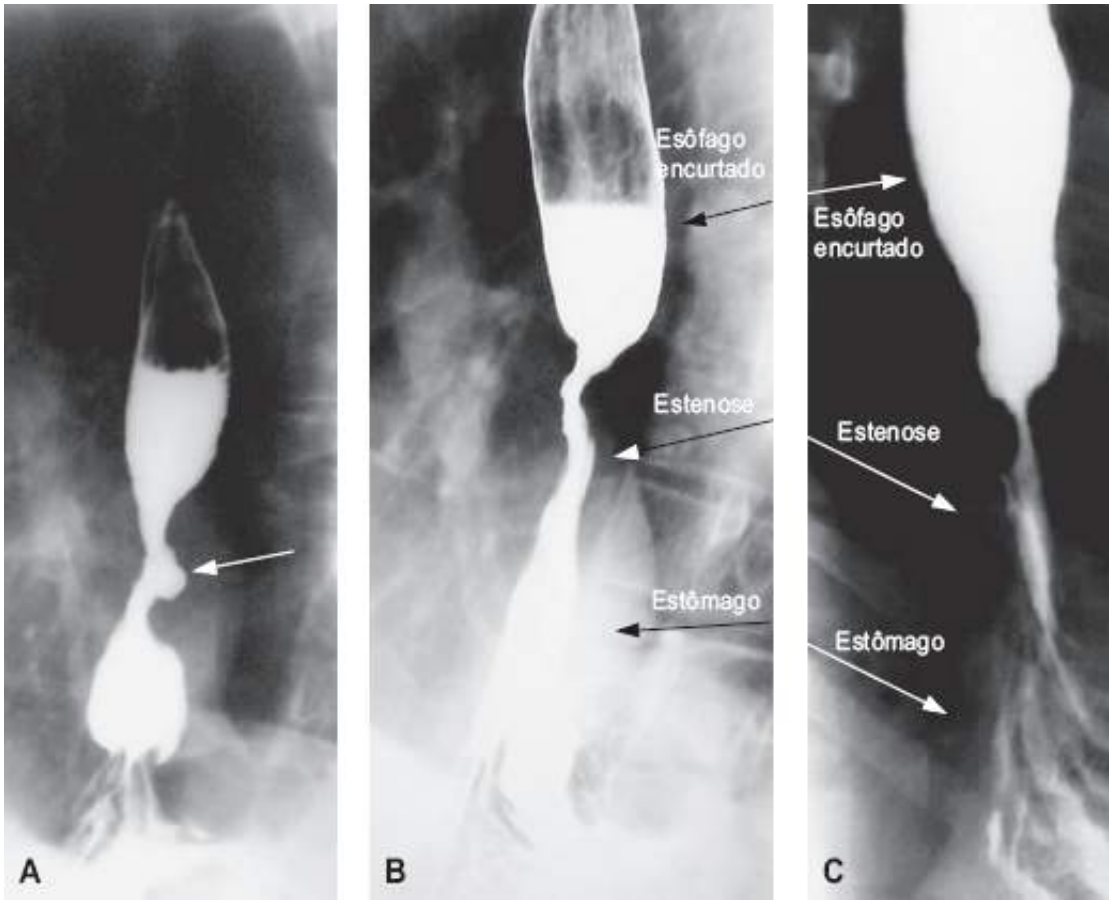

Figura 65.66 Estudos radiográficos em três casos de estenose esofágica com encurtamento do esôfago. Em **A**, a *seta* indica úlcera esofágica.

Estudos de motilidade, realizados por meio de manometria esofágica, quantificam a função motora do esôfago, fornecendo melhor evidência da existência ou não de anormalidades fisiológicas, complementando a avaliação antes de ser iniciado tratamento clínico ou cirúrgico.[27,28] Ela é importante quando se suspeita da concomitância de dismotilidade própria do esôfago e não a secundária ao refluxo, por exemplo, nos casos de esclerodermia, megaesôfago chagásico e agenesia plexular congênita.

O monitoramento ambulatorial de 24 h do refluxo ácido e biliar, obtido por sondas de antimônio e de fibra óptica, pode medir e correlacionar os episódios de refluxo com a dor torácica atípica, episódios de asma e sintomas orofaríngeos.[23] O método também é importante nos casos em que não há evidência endoscópica de esofagite e a clínica de refluxo é sugestiva de DRGE.

Tratamento clínico

O *tratamento clínico* constitui-se no primeiro modo de abordagem no controle do refluxo e das queixas do paciente. Tem como objetivo evitar ou reduzir a pirose e outros sintomas; curar e evitar a esofagite recorrente; impedir as complicações e promover a reeducação higienodietética em relação ao estilo de vida.

Boa parte dos pacientes melhora apenas com tratamento sintomático e a reeducação, centralizada em atividades físicas regulares e constantes, perda de peso com o controle permanente da obesidade, no uso de roupas soltas e não deitar após as refeições, na elevação de 20 cm da cabeceira da cama para associar a força gravitacional ao processo fisiológico de clareamento esofágico e esvaziamento gástrico.

Dieta rica em proteínas auxilia no aumento da pressão do EEI. Substâncias conhecidas em diminuí-la, tais como menta, chocolate, álcool e tabaco, devem ser evitadas.

Antiácidos dão alívio imediato aos sintomas e podem auxiliar na elevação da pressão do EEI. Os antagonistas dos receptores H2 diminuem a produção do ácido gástrico; contudo, estudos bem conduzidos mostram que não têm tanta eficácia como os inibidores da bomba de prótons. Estes são, pois, os medicamentos preferenciais de uso para cura da esofagite e devem ser administrados por períodos mais longos que os realizados nas doenças pépticas gastroduodenais. Em geral, bons resultados são encontrados com o uso contínuo, por no mínimo 2 meses, nas doses terapêuticas indicadas para cada um dos diversos inibidores existentes no mercado, administrados em jejum

pela manha.

A normalização da motilidade esofágica e o aumento da pressão do EEI com o uso de medicamentos – tão desejada como forma de tratamento da DRGE – ainda não foi totalmente alcançada. Esta pode ser melhorada pelo uso de agentes procinéticos, tais como metoclopramida e domperidona. Todavia, o maior efeito dessas substâncias ocorre sobre o esvaziamento gástrico e não propriamente sobre o esôfago, promovendo diminuição do líquido que pode ser refluído em função do menor volume residual intraluminal gástrico.[21,29,30]

Tratamento cirúrgico

A indicação cirúrgica da DRGE tem opiniões controversas. Os consensos nacionais ou internacionais, que abordam o tema, sugerem a correção cirúrgica nas seguintes condições:

- Esofagites recidivantes após tratamentos bem conduzidos de, no mínimo, 6 meses
- Pacientes que apresentem complicações da DRGE, inclusive as extraesofágicas
- Perspectiva de uso de inibidores da bomba de prótons por longos anos
- Hérnias de grande volume em pacientes com risco de vólvulo ou perfuração e baixa idade.[17]

A indicação pode ser também subjetiva quando os sintomas afetam a qualidade de vida do paciente. É interessante ressaltar que os melhores resultados das operações ocorrem precisamente nos casos em que o tratamento clínico promoveu bom resultado e houve opção tanto do médico quanto do paciente pela conduta cirúrgica.

A operação antirrefluxo é desenhada para diminuir a exposição esofágica ao suco gástrico pela criação de um mecanismo antirrefluxo sobre o EEI.[28] Como uma câmara de ar circular, este se expande, penetrando na válvula quando inflado e "estrangula" o esôfago distal. A peristalse axial distal fisiológica empurra o ar progressivamente para o duodeno e a válvula vai gradativamente afrouxando e livrando o esôfago da compressão extrínseca. As operações mais utilizadas são as fundoplicaturas totais e parciais, nas quais o esôfago distal é envolvido pelo fundo do estômago em 360 e 270°, respectivamente (Figura 65.67), associadas ao fechamento do hiato esofágico ao seu diâmetro normal. O objetivo, nesses casos, é restaurar o segmento intra-abdominal do esôfago, mantendo-o em posição anatômica, recriando uma zona de alta pressão na junção esofagogástrica para aumentar a competência do EEI. Com isso, é indiretamente melhorada a habilidade do corpo esofágico no mecanismo de clareamento, conseguido à custa do desaparecimento do processo inflamatório péptico que o refluxo promove.[23]

As hérnias paraesofágicas têm a mesma forma de abordagem cirúrgica do que as de deslizamento, devendo ser adicionada ao procedimento a ressecção do saco herniário, que normalmente é volumoso.

Prognóstico

Sem tratamento, os pacientes com hérnia hiatal podem desenvolver erosões confluentes por toda parede esofágica e úlceras. A cronicidade das lesões pode provocar formação de fibrose da mucosa e estenose e, ainda, do desenvolvimento de esôfago de Barrett e possível malignização.

O uso de medicamentos controla a doença, mas não possibilita a cura. Embora eficientes, os fármacos atuais não reduzem o refluxo e a inativação de componentes não ácidos do conteúdo gastroduodenal (pepsina, bile, suco pancreático) e não modificam as causas subjacentes, tais como a hipotensão do EEI e o alargamento do hiato esofágico. Alguns pacientes necessitarão de tratamento por toda a vida, e os sintomas, bem como a esofagite, poderão retornar ao cessar a medicação. Isto obriga o uso contínuo, o que eleva os custos do tratamento e expõe os pacientes aos efeitos adversos dos medicamentos por muitos anos. Essas condições sugerem a opção de tratamento cirúrgico.

Nos pacientes com esôfago de Barrett associado à DRGE, há necessidade de controles endoscópicos em períodos máximos de 2 anos para monitorar a transformação maligna do epitélio que, apesar de baixa incidência, pode ocorrer. Estudos estão sendo feitos para ablação endoscópica do epitélio colunar, os quais, se forem bem-sucedidos, poderão liberar os pacientes portadores de DRGE complicada com o neoepitélio de seguimento preventivo.

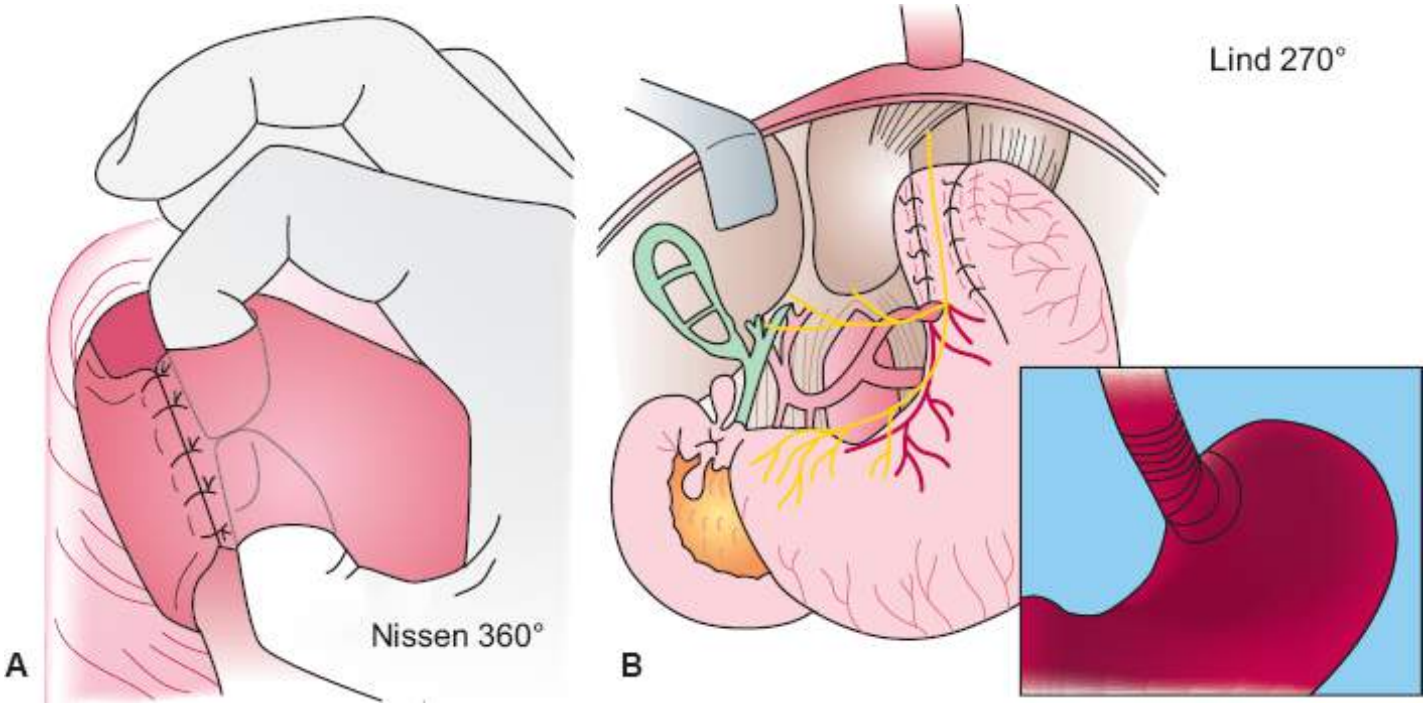

Figura 65.67 **A.** Fundoplicatura total ou operação de Nissen. **B.** Fundoplicatura parcial ou operação de Lind/Toupet.

*NNT= *number needed to treat* (número de pacientes necessário a tratar a fim de impedir um desfecho indesejado).

Capítulo 66

Estômago

Anatomia e Fisiologia do Estômago

Jaime Natan Eisig, Ernesto Lima Araújo Melo e João Eduardo Paiva Mapurunga

Introdução

O estômago (do grego *stómakhos*, orifício, abertura; pelo latim *stomachus*) é um órgão em forma de J e representa uma dilatação do canal alimentar. Localiza-se entre a cavidade esofágica, com a qual se junta proximalmente na abertura cárdica, e a cavidade duodenal situada distalmente.

O estômago funciona primariamente como um reservatório alimentar, participa no processo digestivo e libera seu conteúdo de maneira fracionada para que possa ser gradativamente acomodado no duodeno, de menor capacidade. Seu volume geralmente varia de 30 mℓ no recém-nascido até aproximadamente 1,5 a 2 ℓ no adulto.

Embriologicamente, o estômago já é reconhecido na quarta semana de gestação como uma dilatação do intestino anterior distal. À medida que o estômago desenvolve-se, o aspecto dorsal o faz mais rapidamente que o ventral, dando origem à curvatura gástrica maior. No processo de desenvolvimento, o estômago gira 90° ao longo do próprio eixo longitudinal, posicionando a curvatura maior para a esquerda e a menor para a direita. Os efeitos combinados do crescimento e do giro determinam a situação transversa do estômago no abdome médio/superior esquerdo. Esses eventos também se refletem sobre a inervação vagal: o nervo vago direito termina por inervar a parede gástrica posterior e o nervo vago esquerdo, a parede gástrica anterior.[1,2]

O estômago é um órgão móvel, facilmente deslocável, e não apresenta situação inerte. Seu posicionamento depende de seus dois pontos de fixação: a junção gastresofágica e a gastroduodenal. A junção gastresofágica, parte mais fixa, quase sempre está à esquerda do décimo corpo vertebral torácico, cerca de 1 a 2 cm abaixo do hiato diafragmático. A junção gastroduodenal situa-se no nível de L1 e está, em geral, à direita da linha mediana no indivíduo deitado e em jejum. No adulto de pé com o estômago cheio, ela pode estar em qualquer lado do plano mediano e em qualquer ponto entre o plano transpilórico e as cristas ilíacas, podendo, inclusive, penetrar a pelve. O fundo também apresenta certo grau de mobilidade, juntando-se à curvatura da cúpula diafragmática esquerda e movendo-se com ela. A maior parte do conhecimento sobre forma, posição e movimentos do estômago do ser vivo tem sido obtida por estudos radiológicos contrastados e com o uso da endoscopia digestiva.[3]

Divisões do estômago

O estômago é dividido em *cárdia*, *fundo*, *corpo*, *antro* e *piloro* (Figura 66.1). A cárdia é uma pequena área mal definida adjacente à junção com o esôfago, ligeiramente à esquerda da linha mediana. Não há linha externa de demarcação entre a cárdia e o fundo ou o corpo; a distinção interna, no entanto, existe graças à ocorrência das glândulas cárdicas.[4]

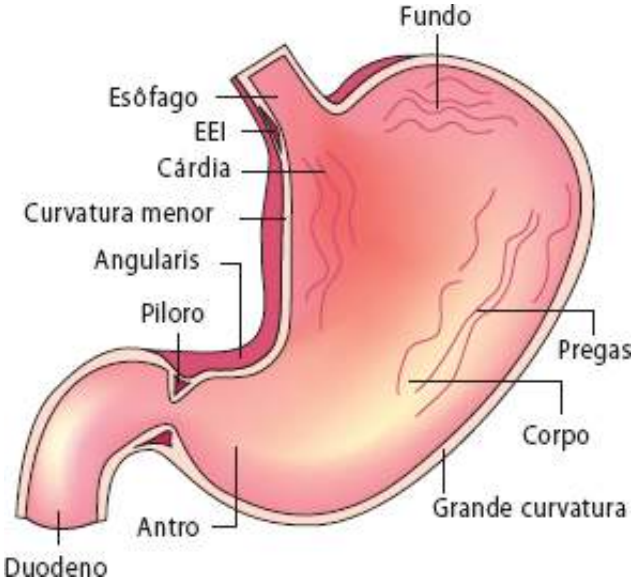

Figura 66.1 O estômago e suas diferentes partes. EEI = esfíncter esofágico inferior.

O *fundo* é a parte do estômago acima do nível da entrada do esôfago. Quase sempre contém ar deglutido (em média cerca de 50 mℓ) e, por essa razão, é visível em radiografias simples desta região. A mucosa do fundo tem estrutura similar à do corpo, com ambas contendo glândulas gástricas propriamente ditas.

O *corpo* do estômago é a porção entre o fundo e a parte pilórica. Não há linha de demarcação externa entre o corpo e o fundo, superiormente, ou na parte pilórica, inferiormente.

A *parte pilórica* do estômago é a porção revestida pela mucosa que contém glândulas pilóricas. A parte proximal é denominada antro pilórico e a parte distal, *canal pilórico.* A abertura pilórica (também denominada *piloro)* localiza-se entre a primeira porção do duodeno e o estômago e é circundada pelo esfíncter pilórico. Uma destacada veia, a veia pré-pilórica, encontra-se, com frequência, localizada anteriormente à junção piloro duodenal. A transição da parte pilórica, muscular e espessa para a fina parede duodenal é, em geral, bastante abrupta.

As curvaturas maior e menor estendem-se da cárdia à abertura pilórica. A curvatura maior fica à esquerda, tende a ser convexa e é muito mais longa. A curvatura menor situa-se à direita, é mais curta e tende a ser côncava. A curvatura menor frequentemente exibe uma incisura, a incisura angular no seu ponto mais baixo. A incisura é quase sempre evidenciada em radiografias com o estômago cheio de bário e obtidas na posição ereta.[5]

Relações

Quando o indivíduo está em decúbito e o estômago encontra-se vazio, as seguintes relações são mais comuns e importantes: anteriormente, localizam-se o diafragma, o fígado e a parede abdominal anterior, além de, às vezes, o cólon transverso. Toda a superfície anterior está coberta com peritônio, e uma parte da cavidade peritoneal interpõe-se entre o estômago e as estruturas mencionadas. Posteriormente, de cima para baixo, estão o diafragma, a glândula suprarrenal esquerda, o pâncreas, uma parte do rim esquerdo e o mesocólon transverso. A superfície posterior está coberta por peritônio, exceto por uma pequena área nua próxima à abertura cárdica, na qual o estômago encontra-se em contato direto com o pilar esquerdo do diafragma. Exceto na área nua, a superfície posterior do estômago está separada pela bolsa omental das estruturas mencionadas. O baço também se relaciona com o estômago, frequentemente na parte superior da curvatura maior ou na parte adjacente de qualquer das duas superfícies (em especial a posterior).

A porção do omento menor entre o fígado e o estômago é conhecida como ligamento hepatogástrico. As duas camadas do omento menor separam-se na curvatura menor do estômago, cobrem as superfícies anterior e posterior, com exceção da área nua, conforme observado anteriormente, e encontram-se na curvatura maior. As duas camadas prolongam-se para a esquerda, desde a parte superior da curvatura maior, como ligamentos gastrofrênicos e gastrolienal, e continuam em direção inferior, a partir da parte inferior da curvatura maior, como as duas camadas anteriores do omento maior. A cobertura peritoneal da superfície anterior do estômago continua em direção superior, por uma distância curta, sobre a face anterior do esôfago. Esses ligamentos formados pelas reflexões omentais são considerados importantes vias de extensão de lesões neoplásicas gástricas, particularmente os

adenocarcinomas.

Suprimento arterial e drenagens venosa e linfática

A nutrição arterial do estômago deriva principalmente de ramos do *tronco celíaco* (artérias hepática comum, gástrica esquerda e esplênica), que formam duas arcadas arteriais situadas ao longo da curvatura gástrica menor e dos dois terços inferiores da curvatura maior. A curvatura menor é suprida superiormente pela artéria gástrica esquerda e inferiormente pela artéria gástrica direita – com mais frequência o ramo da artéria hepática comum. Abaixo da região fúndica, a grande curvatura é suprida superiormente pela artéria gastroepiploica esquerda (ramo da artéria esplênica) e inferiormente pela artéria gastroepiploica direita (ramo da artéria gastroduodenal). As artérias gastroepiploicas direita e esquerda quase sempre se anastomosam, formando uma arcada completa ao longo da grande curvatura, em ocasiões, podendo não ocorrer anastomose. As artérias gástricas curtas, oriundas da artéria esplênica, irrigam o fundo gástrico e o aspecto superior esquerdo da grande curvatura.

A drenagem venosa do estômago geralmente acompanha a irrigação arterial e conflui para a veia porta ou suas tributárias (veia esplênica e veias mesentéricas). As veias gástricas direita e esquerda drenam a curvatura menor. A veia gástrica esquerda também é denominada de veia coronária. As veias gastroepiploicas direita e esquerda drenam parte da curvatura maior. A veia gastroepiploica direita, juntando-se a uma série de veias distais, forma as veias gastrocólicas, eventualmente drenando para a veia mesentérica superior. Habitualmente, não há veia gastroduodenal. Já a veia gastroepiploica esquerda drena para a veia esplênica, que também recebe as veias gástricas curtas, drenando, portanto, o fundo gástrico e a parte mais superior da grande curvatura.

A maioria dos linfáticos gástricos alcança os linfonodos celíacos após passarem por grupos de linfonodos intermediários. Os ductos linfáticos anastomosam-se livremente na parede gástrica, na qual o fluxo é unidirecional pelo mecanismo valvar para um dos quatro grupos de linfonodos. A região gástrica inferior drena para linfonodos subpilóricos e omentais, destes para linfonodos hepáticos e, a seguir, para os linfonodos celíacos. O baço e o aspecto superior da curvatura maior drenam para linfonodos pancreático-esplênicos e, daí, para os celíacos. A curvatura menor ou a região gástrica superior drena para os linfonodos gástricos direitos e esquerdos adjacentes a seus respectivos vasos e seguem para os linfonodos celíacos. As porções hepática e pilórica da pequena curvatura drenam para os linfonodos suprapilóricos, para os linfonodos hepáticos e, por fim, para os linfonodos celíacos.[1]

Inervação

A inervação autonômica do estômago ocorre por complexa rede de nervos de vias simpáticas e parassimpáticas cursando ao longo das artérias viscerais.

A inervação gástrica simpática deriva de fibras pré-gangliônicas oriundas predominantemente dos nervos espinais T6-T8, que fazem sinapse dentro de gânglios celíacos bilateralmente com neurônios, cujas fibras pós-gangliônicas cursam para o plexo celíaco. Acompanhando esses nervos simpáticos, há fibras aferentes transmissoras de dor oriundas do estômago e fibras motoras para o esfíncter pilórico.

A inervação gástrica parassimpática dá-se via nervos vagos direito e esquerdo, que formam o plexo esofágico distal, do qual derivam os troncos vagais anterior e posterior próximo à região da cárdia. Os troncos contêm fibras pré-gangliônicas parassimpáticas, bem como as fibras aferentes das vísceras. Ambos os troncos originam ramos celíacos, hepáticos e alguns ramos diretamente para a superfície gástrica. O primeiro ramo parietal do tronco vagal posterior, que se dirige para a grande curvatura, é o chamado *nervo de Grassi*. Ambos os troncos vagais prolongam-se por entre os folhetos do omento menor ao longo da pequena curvatura como nervos anterior e posterior de Latarget. Tais nervos lançam múltiplos ramos parietais gástricos, alguns dos quais assumem configuração em *pata de ganso* – principalmente os da região antral. Suas fibras pré-gangliônicas fazem sinapse com células gangliônicas nos plexos submucoso (de Meissner) e mientérico (de Auerbach). A partir desses plexos, fibras pós-gangliônicas são distribuídas para componentes secretores (células e glândulas) e componentes motores (fibras musculares).

Camadas gástricas

A superfície interna do estômago forma rugas ou pregas espessas orientadas longitudinalmente, que se achatam

quando há distensão gástrica. Quatro camadas constituem a parede gástrica: *mucosa*, *submucosa*, *muscular própria* e *serosa*.

A *mucosa* recobre o lúmen gástrico, tendo aspecto liso e coloração avermelhada (pelo aporte sanguíneo), cuja textura é delicadamente pontilhada em decorrência de glândulas gástricas. A mucosa da cárdia, antro e piloro é um pouco mais pálida que a do corpo e fundo. É na mucosa em que a maioria dos elementos funcionais excretores está localizada.

A *submucosa*, imediatamente abaixo da mucosa, contém o denso arcabouço conjuntivo de fibras colágenas e de elastina do estômago. A submucosa também contém linfócitos, plasmócitos, arteríolas, vênulas, linfáticos e o plexo nervoso submucoso. A terceira camada, a *muscular própria*, é constituída de três camadas musculares: oblíqua (interna), circular (média) e longitudinal (externa).

A quarta camada gástrica, a *serosa*, é formada pela serosa transparente, continuação do peritônio visceral.

Microanatomia

A superfície mucosa gástrica é composta de uma camada de células epiteliais colunares capazes de especializarem-se em diferentes funções. Essas células formam as glândulas gástricas que se diferenciam de acordo com a região do estômago em que estão localizadas (Figura 66.2).

A primeira região é a *cárdia*, uma pequena zona de transição entre o epitélio escamoso esofágico e o colunar gástrico. As glândulas na cárdia são tortuosas, ramificadas e constituídas de células endócrinas, produtoras de muco e indiferenciadas.

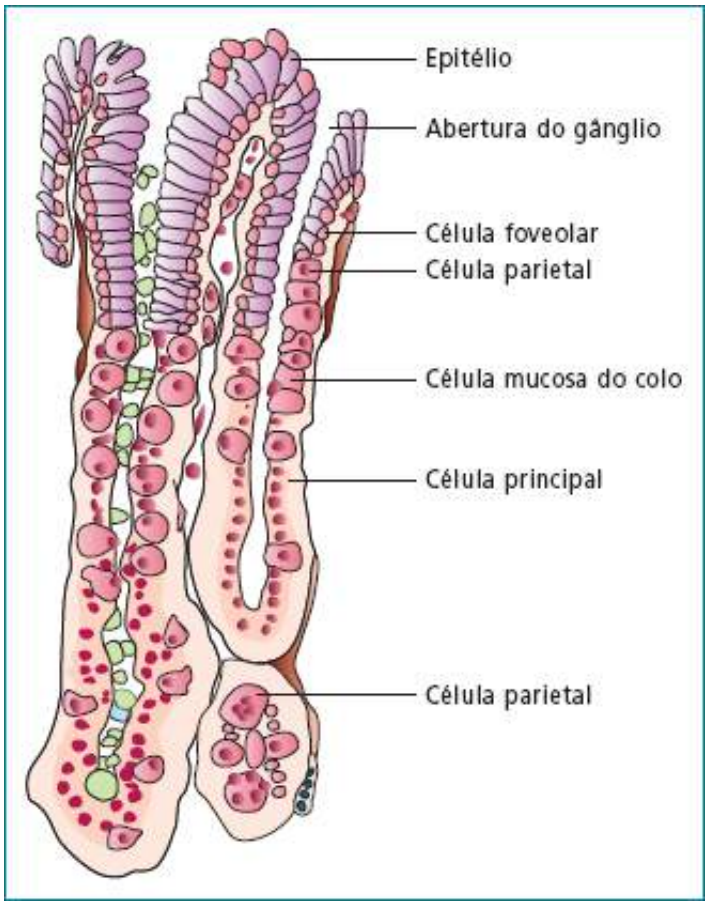

Figura 66.2 Representação esquemática de uma glândula gástrica.

A segunda região, formada por corpo e fundo, responsável pela produção ácida gástrica, compreende as *glândulas oxínticas*, que são constituídas de células parietais, principais, endócrinas, produtoras de muco e indiferenciadas.

A terceira região é composta de antro e piloro, além de conter as *glândulas pilóricas*, formadas principalmente por células G produtoras de gastrina.[6]

A célula parietal é a responsável pela secreção ácida gástrica por meio da translocação de prótons pela bomba

protônica (H^+/K ATPase). Essa célula secreta prótons contra um gradiente maior que 10.[6] O ácido é gerado dentro da célula, pela dissociação de duas moléculas de HO para formar H O^+ e OH. O H O^+ é então secretado conjuntamente com Cl^- pela bomba em troca de K^+. A célula principal é a responsável pela produção de pepsinogênio tipos I e II. As células endócrinas ou enteroendócrinas são responsáveis pela produção de diversos hormônios, lembrando as células D produtoras de somatostatina, as células argirofílicas ou ECL produtoras de histamina e as células G produtoras de gastrina.[7]

Fisiologia motora gástrica

As principais funções da motilidade gástrica são armazenar, quebrar partículas sólidas e transferir, de maneira regular, a refeição para o intestino. Esfíncteres localizados no piloro e esôfago inferior auxiliam na regulação do trânsito de alimentos pelo estômago e são regulados por *feedback*. Em termos funcionais, o estômago pode ser dividido em *proximal* (cárdia, fundo e corpo proximal), *distal* (corpo distal e antro) e *piloro*.

Existem dois padrões básicos de atividade motora no trato gastrintestinal: o padrão de jejum e o que se segue após a ingestão de alimentos. No jejum, a atividade motora é organizada em um padrão cíclico conhecido como *complexo motor migratório* (CMM). Este consiste em três fases distintas de atividade motora que ocorrem em sequência e migram lentamente ao longo do trato gastrintestinal. Cada sequência começa com um período de quiescência motora, o qual é seguido de uma fase de contrações irregulares e culmina com um período de contrações fásicas ininterruptas. O ciclo completo dura de 1 a 2 h. No estômago, o CMM tende a começar e terminar em todos os pontos ao mesmo tempo. O tônus basal no esfíncter esofágico inferior é aumentado, impedindo refluxo independentemente da contração gástrica.[8]

Durante a ingestão de alimentos, o fundo gástrico apresenta um relaxamento mediado pelo vago. As contrações gástricas são inibidas, o que leva ao aumento do volume do estômago em até três vezes. O tônus do fundo é mediado por vias colinérgicas e nitrérgicas. Na ingestão de alimentos, a resposta acomodadora é desencadeada por mecanorreceptores induzidos pela distensão. A ingestão de comida também resulta na suspensão do CMM.

O padrão e a duração do esvaziamento gástrico variam de acordo com o tipo de alimento ingerido. De modo geral, quanto mais calórico o alimento, mais lenta a peristalse gástrica. Líquidos têm peristalse mais rápida, sem fase de espera. O esvaziamento para os alimentos sólidos, entretanto, ocorre em duas fases: uma inicial (em que não há esvaziamento) e uma segunda, com esvaziamento linear. O componente sólido é primeiramente retido no estômago proximal e, após o esvaziamento do componente líquido, aquele é então transferido para o antro. Uma característica fundamental do antro é a habilidade de distinguir as partículas sólidas pelo tamanho e restringir o esvaziamento de partículas maiores do que 1 mm de diâmetro. Essas partículas são trituradas por ondas de alta amplitude que se originam no antro e se propagam ao piloro. Apenas após tais partículas terem sido reduzidas, o que pode demorar mais de 1 h, elas são transferidas ao duodeno.

A regulação nervosa da peristalse gástrica é feita por fibras nervosas do nervo vago e dos nervos esplâncnicos. O vago contém fibras inibitórias e excitatórias, mas sua função parece ser principalmente inibitória. O esvaziamento gástrico é regulado fundamentalmente via *feedback* negativo duodenal, no qual a distensão duodenal, a acidificação duodenal e a ocorrência de gordura e proteína inibem fortemente as contrações antrais. O mecanismo citado de *feedback* envolve liberação de colecistocinina.

Fisiologia da secreção gástrica

A regulação da secreção ácida gástrica é determinada por mecanismos de estímulo e inibição das células parietais. A secreção ácida tem como principais funções: supressão de microrganismos ingeridos, prover pH ideal à atuação das proenzimas gástricas, como a pepsina e a lipase gástricas, e facilitar a absorção de ferro pelo duodeno.

A regulação da atividade da secreção ácida é compreendida, com mais facilidade, caso se utilize o modelo de dois mensageiros proposto por Sutherland.[9] Segundo esse modelo, os hormônios, neurotransmissores e outras substâncias reguladoras constituem-se no primeiro mensageiro. Eles atuam em receptores específicos da membrana celular, determinando o aumento ou a diminuição do segundo mensageiro, que é intracelular; este, então, regula a atividade celular. No caso da célula parietal, as evidências são a favor de, pelo menos, três primeiros mensageiros que atuam estimulando a célula: acetilcolina, histamina e gastrina, além de um inibidor, a prostaglandina. Discute-

se a existência de um receptor para somatostatina e fator de crescimento epidérmico. A somatostatina é um potente inibidor da secreção ácida, e o fator de crescimento epidérmico estaria envolvido nos processos regenerativos da mucosa. Os primeiros mensageiros da célula parietal são:

- Acetilcolina: liberada pelos nervos pós-ganglionares resultantes da ativação vagal e dos reflexos curtos intramurais. A estimulação da célula parietal pela acetilcolina é bloqueada pela atropina, indicando, com isso, que há um receptor muscarínico na célula. O estímulo desse receptor aumenta a concentração intracelular do Ca^{++}, que interage com a calmodulina. O sistema Ca^{++} calmodulina representa o segundo mensageiro do receptor muscarínico
- Histamina: produzida no estômago pelas células enterocromafins, é também um importante estimulante da secreção ácida gástrica.[6] No homem, discute-se qual a célula que origina a histamina; é provável que sejam os mastócitos da região glandular do estômago. O mecanismo que controla a liberação da histamina é desconhecido. Admite-se que o receptor da histamina seja composto de quatro subunidades: uma para acoplar a histamina; um *transducer*; uma de controle, agindo talvez por meio da guanosina trifosfatase (GTPase), e subunidade efetora que age na adenilciclase, transformando adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (AMP) cíclico. Não existe correlação clara entre níveis máximos de histaminemia e secreção ácida, mas ocorre uma única situação em que o excesso de histamina está seguramente relacionado com a etiologia da úlcera péptica: a mastocitose sistêmica
- Gastrina: produzida pelas células G, é o mais potente estimulante endógeno da secreção ácida gástrica. Age pela ligação a receptores na membrana basolateral das células parietais. O maior estimulante para produção e liberação de gastrina é a existência intraluminal de aminoácidos, em especial os aromáticos, como a tirosina e a fenilalanina. Quando o pH gástrico cai abaixo de 3, a liberação de gastrina é inibida por *feedback* negativo. Várias gastrinas foram isoladas e todas elas contêm os mesmos quatro aminoácidos terminais, que são os responsáveis pelo seu efeito fisiológico. A G17 (*pequena gastrina*) é a gastrina predominante (80 a 90%) no antro, e a G34 (*grande gastrina*) é a preponderante no soro.[10] Os principais efeitos da gastrina são: estimulação das secreções ácida e péptica, aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e efeito trófico no estômago e pâncreas. A gastrina também estimula a secreção enzimática pancreática, a motilidade do trato gastrintestinal e do esfíncter de Oddi. Os principais inibidores das células parietais são: somatostatina, colecistocinina, secretina e prostaglandina E. A somatostatina é secretada pelas células D em resposta ao baixo pH intraluminal. A colecistocinina é secretada por células duodenais em resposta à dieta rica em gorduras e aminoácidos. A secretina é liberada na circulação pelas células S duodenais em resposta aos de íons H^+ encontrados no duodeno.

A mucosa gástrica secreta também *pepsinogênios*, que são proenzimas inativas. Estes são convertidos na forma ativa, *pepsina*, pelo ácido clorídrico (pH abaixo de 5; pH ótimo entre 1,8 e 3,5). O pepsinogênio produzido pelas células principais é, desse modo, convertido no lúmen gástrico pelo ácido em pepsina (enzima proteolítica) e necessita de baixos níveis de pH para sua ativação, digerindo preferencialmente peptídios que contêm fenilalanina e tirosina. O ácido gástrico e a pepsina trabalham conjuntamente para facilitar as digestões proteica e péptica intragástrica. Pelo menos sete pepsinogênios foram identificados no suco gástrico humano. A estimulação do nervo vago produz grande aumento na secreção de pepsinogênio, enquanto a gastrina e a histamina produzem aumento moderado.

A proteção da parede gástrica contra as agressões alimentares e suas excreções glandulares são atribuídas à alta velocidade das mitoses do seu epitélio e também ao *muco*. Existem dois tipos de muco: o produzido pelas células superficiais, que é mais viscoso, e o fornecido pelas glândulas da cárdia, do fundo e do piloro, o qual é mais fino e transparente.[11] O muco é constituído de 95% de água e 5% de glicoproteína mucinosa, sendo secretado por células especializadas localizadas na mucosa gástrica.

O *fator intrínseco* é uma glicoproteína secretada pelas células parietais. Todos os estimulantes e inibidores da secreção ácida citados anteriormente têm efeitos similares sobre a secreção do fator intrínseco. O fator intrínseco liga-se à cobalamina para facilitar a própria absorção.

As prostaglandinas E, F e I são encontradas nas mucosas gástrica e duodenal e podem ter função citoprotetora por meio da estimulação da secreção de muco e bicarbonato, aumento de fluxo sanguíneo da mucosa e elevação da regeneração da mucosa após lesão nesta.

Estímulos para secreção ácida

As fases da secreção ácida do estômago podem ser consideradas, didaticamente, em *basal* (ou interdigestiva),

cefálica, gástrica e *intestinal*.

A secreção basal, como o próprio nome indica, é a observada em condições basais, ou seja, na ausência de qualquer estímulo exterior (alimentos, emoções, estímulos sensoriais). Está provavelmente relacionada com a secreção de gastrina e acetilcolina em pequenas quantidades.

A fase cefálica ocorre quando o pensamento, o cheiro, a visão e a mastigação de alimentos estimulam a secreção gástrica pelo nervo vago, por meio do estímulo direto das células parietais e principais que as faz secretar ácido e pepsina, respectivamente, e também leva a mucosa antral a secretar gastrina, a qual, então, estimula as células parietais e principais a produzirem ácido e pepsina.[12]

A fase gástrica inicia-se pelos alimentos encontrados no estômago. Reconhecem-se pelo menos três mecanismos envolvidos no estímulo da secreção pelos alimentos encontrados no estômago: (1) reflexos colinérgicos iniciados pela distensão mecânica do estômago; (2) ação direta dos alimentos sobre a mucosa antropilórica; (3) ação direta destes sobre a mucosa oxíntica. Ao menos quatro reflexos locais participam da fase gástrica da secreção: piloro-pilórico, oxinto-oxíntico, piloro-oxíntico e oxinto-pilórico. Os dois primeiros apresentam tanto os receptores como os efetores na própria região em que se iniciam. A distensão do piloro estimula a mucosa oxíntica por um duplo mecanismo: liberação da gastrina e estímulo direto das células parietais por ação colinérgica, independentemente da liberação da gastrina. Os componentes químicos de uma refeição diretamente envolvidos na liberação de gastrina são o cálcio e os produtos da digestão proteica.

Os alimentos depositados no duodeno e jejuno liberam estimulantes e inibidores da secreção cloridropéptica. É provável que dois mecanismos estejam implicados nesse fenômeno: ação de seus constituintes sobre as células hormonais que se encontram dispersas na mucosa (células de absorção e descarboxilação de precursores amínicos [APUD, *amine precursor uptake and descarboxylation*] e células endocromafins) e distensão da alça. Dois hormônios relacionam-se com estímulo da secreção: gastrina intestinal e enteroxintina. Este último, liberado no jejuno, diferentemente da gastrina, sofre metabolização hepática. Desconhece-se a estrutura dele, mas acredita-se que tal hormônio contribui para a fase intestinal da secreção.

Helicobacter pylori

Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Introdução

Após a identificação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) por Marshall e Warren, em 1983, na Austrália, o microrganismo tem sido verificado, em diferentes partes do mundo, em 50% ou mais da população mundial.[12] Constitui um fator ambiental adquirido importante, às vezes preponderante, na patogênese de um largo espectro de afecções, como as gastrites aguda e crônica, a úlcera gástrica e duodenal, o carcinoma e linfoma gástricos. Esta parte tem por objetivo rever os principais aspectos epidemiológicos desta infecção, seus efeitos sobre a fisiologia gastroduodenal, as doenças a ela associadas, os métodos utilizados para a sua detecção e as bases de sua terapêutica.

Epidemiologia | Prevalência, época da infecção, fatores de risco e transmissão

Estudos sorológicos realizados em diferentes regiões do mundo têm demonstrado que, nos países em desenvolvimento, a infecção é adquirida precocemente na infância e que a maioria dos indivíduos está infectada. Por outro lado, em países desenvolvidos, há um progressivo aumento da prevalência da infecção com a idade, acometendo cerca de 50% da população na velhice e sendo pouco frequente na infância. A prevalência da infecção por *H. pylori* no Brasil é, quase sempre, superior a 50% em adultos, podendo variar de acordo com a população estudada e a região geográfica (Tabela 66.1).

Na infância, a infecção é adquirida nos primeiros anos de vida, porém, nas populações de baixo nível socioeconômico, a aquisição faz-se de maneira mais acelerada nos primeiros 5 anos de vida.[16–18] Embora o

mecanismo exato de transmissão permaneça obscuro, a transmissão pessoa a pessoa parece o principal meio de disseminação.

O baixo nível socioeconômico e as consequências naturais deste quadro, como más condições de habitação e higiene, elevada aglomeração ou densidade intradomiciliar ou em instituições, hábitos inapropriados de higiene e presença de um familiar infectado (especialmente a mãe), são atualmente considerados o principal marcador da ocorrência de infecção por *H. pylori*. A não identificação, de modo consistente, de *H. pylori* em outros reservatórios que não o homem sugere que o microrganismo seja um patógeno humano estrito, transmitido de pessoa a pessoa, de maneira direta ou indireta.

A transmissão pessoa a pessoa parece evidente em estudos com crianças institucionalizadas, nas quais, em diferentes levantamentos, têm sido demonstrada uma elevada prevalência da infecção.[19,20] Estudo brasileiro avaliando a influência da mãe e dos irmãos na transmissão da infecção sugere que a transmissão de *H. pylori* ocorre a partir de mães infectadas para seus filhos, tendo também os irmãos como peça-chave na transmissão da doença no domicílio familiar.[21]

Há dúvidas se a transmissão ocorre por via oro-oral, fecal-oral, ambas, ou mesmo gastro-oral. Estudos epidemiológicos empregando técnicas de biologia molecular têm aclarado alguns pontos polêmicos nesta área. Por conta disso, a favor da transmissão oro-oral, sabemos que a mucosa gástrica apresenta um *turnover* rápido, descamando-se continuamente, sendo o microrganismo facilmente isolado no suco gástrico. O refluxo do conteúdo gástrico para a cavidade oral possibilitaria a colonização da boca, com a saliva sendo o veículo da transmissão. Entretanto, apesar de isolado no suco gástrico, a cultura de *H. pylori* na cavidade oral tem sido questionada, já que apenas poucos estudos conseguiram isolá-lo na boca (saliva e placa dentária). A maior parte das pesquisas usava técnicas ainda insuficientes de biologia molecular para garantir com segurança que se tratava de *H. pylori*, e não de outros microrganismos da cavidade oral. Em uma publicação recente, em pacientes com infecção gástrica por *H. pylori*, foi feita a comparação entre duas modalidades de tratamento: terapia tríplice isolada *versus* terapia tríplice associada a tratamento periodontal e lavagem bucal diária com enxaguatório. O resultado demonstrou que a terapia associada foi mais eficaz em provocar a erradicação da infecção por *H. pylori* do que a isolada.[22] Outras evidências de experimentos em animais, bem como estudos na África, onde a pré-mastigação dos alimentos pela mãe constituía fator de risco para a infecção por *H. pylori*, sugerem que a via oro-oral possa estar envolvida na transmissão da doença. Por outro lado, a favor da via fecal-oral, sabemos que *H. pylori* é isolado no suco gástrico, sendo continuamente eliminado para os intestinos. Estudos empregando reação em cadeia de polimerase (PCR) têm mostrado que *H. pylori* é eliminado pelas fezes e, em pelo menos um estudo, foram identificados microrganismos viáveis.[23] Podendo sobreviver e ser eliminado para o ambiente, fezes ou material contaminado por fezes poderia ser o veículo da transmissão. No continente latino-americano, estudos realizados no Peru têm demonstrado que a água pode ser o veículo de transmissão, enquanto dois levantamentos, um realizado no Chile e outro na Colômbia, sugerem que o emprego de vegetais não cozidos, irrigados com água possivelmente contaminada por dejetos humanos, constitui fator de risco para a infecção por *H. pylori*.[24–26] No Brasil, foi demonstrado que amostras de *H. pylori* inoculadas artificialmente em alface e cenouras e expostas a condições atmosféricas normais e modificadas conseguiram sobreviver por 120 h, podendo, assim, constituir-se em modo de propagação da infecção.[27] A função da placa dentária agindo como reservatório habitual da infecção por *H. pylori* tem mostrado resultados discordantes em estudos realizados no Brasil e na Venezuela.[28,29]

Tabela 66.1 Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em adultos e crianças no Brasil.

Referência bibliográfica	Adultos (n)	Prevalência *H. pylori*	Crianças (n)	Prevalência *H. pylori*	Método diagnóstico
Zaterka *et al.*[13]	993	65,6%	–	–	ELISA
Rodrigues *et al.*[14]	224	80,0%	–	–	ELISA
Miranda *et al.*[15]	–	–	326	35,6%	ELISA

Concluindo, à luz dos conhecimentos atuais, parece que tanto as vias oro-oral e gastro-oral quanto a fecal-oral podem ser responsáveis pela transmissão da doença. A via fecal-oral seria a dominante em populações com alta

prevalência da infecção na infância e baixo nível socioeconômico, enquanto a via oro-oral predominaria nas populações com indicadores socioeconômicos mais favoráveis, tendo, portanto, reduzidas possibilidades de contaminação fecal; nestas circunstâncias, a colonização, mesmo transitória, da cavidade oral, seria um estágio obrigatório, o que explicaria por que a infecção por *H. pylori* vem sendo reduzida progressivamente nos países desenvolvidos. Vale ressaltar que, mesmo no continente latino-americano, há evidências iniciais de declínio da prevalência da infecção por *H. pylori*, pelo menos em alguns extratos da população. Na Argentina, estudos de Janjetic *et al*. com 1.030 crianças em Buenos Aires, por meio do teste respiratório com ureia marcada com carbono 13, mostraram redução da prevalência da infecção por *H. pylori* de 41,2% no triênio 2002-2004 para 26% no triênio 2007-2009.[30] No Brasil, Kawakami *et al*., ao avaliarem a prevalência da infecção por *H. pylori* por um período de 10 anos em crianças submetidas à endoscopia digestiva alta, constataram uma prevalência de 60,47% no primeiro ano do estudo e 30,43% no último ano.[31] Coelho *et al*., empregando o teste respiratório com carbono-13 como teste diagnóstico, também demonstraram um declínio da prevalência da infecção por *H. pylori* em estudantes de medicina de 42% em 1993 para 21% em 2007.[32]

Efeitos sobre a fisiologia gastroduodenal

A principal função do estômago é armazenar e preparar o alimento para a digestão; assim, o alimento é misturado mecanicamente com a secreção gástrica e transformado em uma forma mais líquida. No estômago, os alimentos sofrem uma pequena proteólise pela ação da pepsina, antes de passarem para o duodeno. Outra função importante do estômago diz respeito ao controle de microrganismos deglutidos com a saliva ou alimentos: o reduzido pH do suco gástrico degrada e destrói rapidamente a maior parte das bactérias porventura ingeridas.

Mecanismos de sobrevivência do H. pylori no ambiente gástrico

A mucosa gástrica é, habitualmente, bem protegida contra infecções bacterianas. O *H. pylori* é um microrganismo altamente adaptado a esse nicho ecológico, com uma série de funções singulares que lhe possibilitam penetrar e movimentar-se neste ambiente, aderir às células epiteliais, evadir-se da resposta imune e, como resultado, induzir colonização persistente e transmissão.

Os conhecimentos sobre os mecanismos patogênicos envolvidos na associação entre *H. pylori* e inflamação gástrica são ainda incompletos. Entre os mais estudados, estão:

- Motilidade: tal propriedade é considerada essencial a fim de que o microrganismo, utilizando seus flagelos, penetre rapidamente na camada de muco que reveste a mucosa, protegendo-se, dessa maneira, da acidez e do peristaltismo gástricos
- Produção de urease: elevada produção de urease pelo *H. pylori*, ao converter a ureia endógena em amônia, faz com que esta neutralize transitoriamente o ácido gástrico, protegendo o microrganismo durante seu trânsito para a superfície da mucosa gástrica. A importância da atividade ureásica, entretanto, não se restringe à proteção contra a acidez gástrica: estudos com leitões gnotobióticos demonstraram que, quase sempre, cepas mutantes, deficientes de urease, eram incapazes de colonizar animais aclorídricos.[33] Além disso, a urease pode também promover a desestabilização da camada de muco, provocando lesões sobre o epitélio de revestimento, principalmente em situações de gradientes elevados de pH
- Aderência: a aderência de microrganismos entéricos à superfície epitelial impede sua eliminação pelos movimentos peristálticos, além de, eventualmente, promover elevadas concentrações de toxinas em determinadas áreas da superfície celular. O *H. pylori* é um patógeno restrito a primatas (infecção natural restrita aos seres humanos e macacos) e, no estômago, liga-se exclusivamente à superfície das células secretoras de muco. *In vivo*, somente 2 a 20% da população bacteriana exibem aderência à superfície epitelial, permanecendo o restante dos microrganismos protegidos na camada de muco gástrico.[34] Este tropismo tecidual específico é, em parte, explicado pela existência de moléculas específicas de adesina na superfície bacteriana que atuam como ligantes em receptores no epitélio gástrico. O local de aderência localiza-se, preferencialmente, nas junções intercelulares das células epiteliais. Entre as adesinas, a mais estudada e melhor caracterizada até o momento, a BabA, é uma proteína de membrana externa do microrganismo que se liga ao antígeno fucosilado do grupo sanguíneo Lewis B. Estudos em modelos animais sugerem que a aderência, especialmente mediada por BabA, tem relevância nas doenças associadas ao microrganismo, podendo, inclusive, influenciar a gravidade do processo.[35]

Fatores de virulência

Com base na existência de fatores de virulência específicos de doenças em outras infecções bacterianas, inúmeros estudos têm sido desenvolvidos com este propósito nas infecções causadas por *H. pylori*. Os mais estudados, inicialmente, foram a citotoxina vacuolizante e uma proteína denominada cagA, a qual, posteriormente, foi identificada como um componente da "ilha de patogenicidade cag".

A citotoxina vacuolizante é codificada pelo gene vacA, o qual, embora encontrado em todos os microrganismos, irá expressar sua proteína ativa (94 kDa) em apenas 65% das cepas do microrganismo; é ela a responsável pelo surgimento de vacúolos nas células epiteliais. O gene vacA apresenta dois tipos de sequências sinalizadoras (s1 [e seus subtipos s1a, s1b e s1c] e s2) e dois tipos de sequências moduladoras (m1 e m2). Os genótipos s1a parecem mais patogênicos que s1b ou s2 e são mais frequentemente detectados na doença ulcerosa e no adenocarcinoma gástrico.[36] Também as cepas m1 parecem mais virulentas que as m2. A combinação em mosaico das duas regiões determinará a produção de citotoxina e seu potencial patogênico. Assim, as linhagens vacA s1/m1 produzem grande número de citotoxina, as linhagens s1/m2 produzem quantidade moderada, enquanto as linhagens s2/m2 não produzem citotoxina ou o fazem em pequenas quantidades. No Brasil, como na América do Sul e na Península Ibérica, predominam na população os alelos s1b, sendo também o m1 bem mais prevalente que m2.[37] O contato com as células gástricas do hospedeiro induz a expressão dos fatores de virulência cagA e vacA do *H. pylori*, e isto é dependente do seu gene Fur.[38] Finalmente, como estudos com modelos animais mutantes, vacA negativos, são capazes de colonizar o estômago e cepas com genes vacA inativos podem ser isoladas de pacientes com câncer, alguns autores têm sugerido que este fator de virulência possa não ser essencial à colonização gástrica.

Um segundo fator de patogenicidade constitui a "ilha de patogenicidade cag", um fragmento de 37 kDa existente no genoma de algumas linhagens de *H. pylori*. Contém 29 genes que codificam componentes celulares que induzem a produção de citocinas inflamatórias. A produção de citocinas está correlacionada com a intensidade da resposta inflamatória, ou seja, com a virulência bacteriana. Foi observado que o gene cagA é um indicador de que existe esta ilha no microrganismo, sendo encontrada apenas quando o efeito citotóxico do vacA também ocorre. Apesar de não ter uma função ainda definida, esta proteína de 128 kDa, chamada cagA, ou seja, citotoxina associada ao gene A, tem sido muito estudada e anticorpos contra ela podem ser detectados no soro. Estima-se que, em todo o mundo, 70% das cepas de *H. pylori* são cagA positivas. Na prática diária, não há utilidade em se tentar identificar a existência de cagA em cepas de *H. pylori*, já que úlceras gastroduodenais e tumores gástricos têm sido descritos em pacientes com cepas cagA negativas.

Como ambos os fatores de virulência discutidos podem existir em doenças mutuamente exclusivas, como a úlcera duodenal e o câncer gástrico, alguns autores questionam seu valor como fatores de virulência específicos de uma determinada doença induzida por *H. pylori*, considerando que sua ocorrência consubstancia apenas um aumento do processo inflamatório relacionado com a interleucina-8.[38]

Mais recentemente, um novo fator de virulência foi identificado, a proteína inflamatória de membrana externa (*outer inflammatory protein* – oipA).[39] A oipA é uma das 32 proteínas que compõem a família das proteínas de membrana externa do *H. pylori*, reveladas pelo sequenciamento completo de seu genoma, e está envolvida na produção de inflamação mucosa. Uma oipA ativa é capaz de acentuar significativamente a habilidade das cepas com a ilha de patogenicidade cag presente em promover inflamação da mucosa. Dados atuais sugerem que a ocorrência de oipA funcionante indique maior possibilidade de potencial evolutivo para doença sintomática que os outros fatores até agora descritos.

O níquel é outro fator determinante da virulência do *H. pylori*. Esta bactéria apresenta duas enzimas ligadas ao níquel que são essenciais para sua colonização *in vivo*, a hidrogenase e a urease (NiFe), as quais são abundantes e, em cada complexo ativo, contêm 24 íons de Ni. A sobrevida do *H. pylori* depende do suprimento de níquel em quantidade suficiente, e, para tal, a bactéria tem todo um sistema de captação, transporte e distribuição deste íon.[40]

Como visto, os fatores de virulência associados ao microrganismo são insuficientes para explicar as diferentes evoluções possíveis da infecção por *H. pylori*. O padrão e a intensidade do processo inflamatório na mucosa gástrica constituem os determinantes principais do desfecho clínico e estão relacionados não só com fatores bacterianos, mas também com aqueles associados ao hospedeiro e ao ambiente. A integração dessas três áreas é necessária para a compreensão do desfecho clínico em um determinado paciente.

Inflamação gástrica e alterações na secreção de ácido induzidas por H. pylori

Adquirido por via oral, o microrganismo penetra na camada de muco e multiplica-se em contato íntimo com as células epiteliais do estômago. O epitélio responde com depleção de mucina, esfoliação celular e alterações regenerativas sinciciais. As bactérias ali assestadas liberam diferentes agentes quimiotáticos, que penetram pelo epitélio lesado e induzem a migração de polimorfonucleares para a lâmina própria e para o epitélio. Os produtos bacterianos também ativam os mastócitos, e, por meio de sua degranulação, há liberação de outros ativadores inflamatórios que aumentam a permeabilidade vascular, a expressão de moléculas de adesão de leucócitos nas células endoteliais e também contribuem para maior migração de leucócitos. O *H. pylori* estimula o epitélio gástrico a produzir uma potente citocina, a interleucina-8, cuja produção é potencializada pelo fator de necrose tumoral e pela interleucina-1 liberados pelos macrófagos em resposta à lipopolissacáride bacteriana. Antígenos dessa bactéria, como, por exemplo, o HP0986 (TieA), também evocam tal resposta.[41] Nos poucos casos estudados de infecção aguda, parece haver igual envolvimento do antro e corpo gástricos. Nesta fase, ocorre pronunciada hipocloridria e ausência de secreção de ácido ascórbico para o suco gástrico. A secreção ácida retorna ao normal após várias semanas, e a secreção de ácido ascórbico para o suco gástrico persiste reduzida enquanto durar a gastrite crônica. A fase aguda é geralmente de curta duração. Com exceção de algumas crianças que eliminam espontaneamente a bactéria, a resposta imune é incapaz de eliminar a infecção e, após 3 a 4 semanas, ocorre um gradual aumento de células inflamatórias crônicas. Como consequência, a gastrite neutrofílica aguda dá lugar a uma gastrite ativa crônica.[40]

Embora o *H. pylori* evoque resposta imune local e sistêmica, é incapaz de promover a erradicação do microrganismo e pode contribuir para a lesão tecidual. Dessa maneira, a infecção, uma vez adquirida, persiste para sempre, sendo raramente eliminada espontaneamente. Mais ainda, é sempre acompanhada por gastrite histológica, de intensidade variável. Como mostra a Figura 66.3, após o processo agudo, os indivíduos colonizados evoluem para uma das seguintes formas de gastrite crônica: gastrite predominantemente antral, pangastrite não atrófica ou gastrite predominante do corpo com atrofia.[41]

Indivíduos com gastrite predominantemente antral terão secreção gástrica normal ou elevada graças à manutenção de mucosa oxíntica íntegra e poderão ter um risco aumentado para úlcera duodenal. É estimado em 3 a 25%, dependendo da região geográfica, o risco de um indivíduo infectado por *H. pylori* desenvolver úlcera gastroduodenal durante a vida.[41] A imensa maioria dos indivíduos infectados terá apenas uma pangastrite sem atrofia, com secreção gástrica normal e não terá sequelas clínicas. Indivíduos com gastrite afetando de modo predominante o corpo do estômago terão secreção ácida reduzida, em consequência da destruição progressiva da mucosa oxíntica. Histologicamente, exibem uma mistura de gastrite crônica superficial e alterações atróficas com tendência a progredir com o passar dos anos (ou das décadas), podendo ocorrer também o desenvolvimento de metaplasia intestinal. Estima-se que a gastrite crônica do corpo gástrico, associada à atrofia acentuada, eleva de três a quatro vezes o risco de carcinoma gástrico do tipo intestinal.

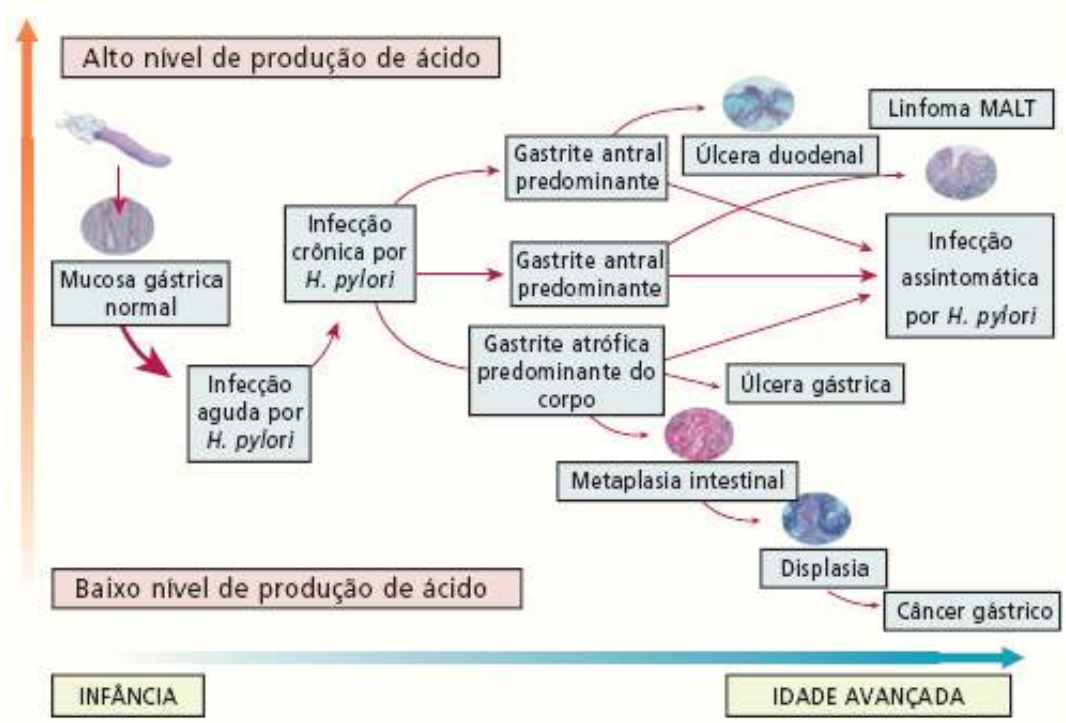

Figura 66.3 História natural da infecção por *H. pylori*. (Adaptada de Suerbaum e Michetti.)[41]

Permanecem ainda obscuros outros fatores que poderão determinar o padrão histológico da gastrite crônica e o perfil de secreção gástrica associado. Sendo a infecção gástrica adquirida quase sempre na infância, especula-se que fatores ambientais ocorridos neste período possam contribuir para o desfecho clínico da infecção. Consequentemente, a desnutrição, as deficiências vitamínicas, a dieta pobre em frutas e vegetais, além de outras doenças infecciosas capazes de, transitoriamente, promover redução da secreção ácida na infância, contribuiriam para o desenvolvimento de gastrite também do corpo, dando início à espiral em direção à gastrite atrófica e risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Por outro lado, crianças bem nutridas, com dieta adequada com frutas e vegetais (que promovem uma mucosa oxíntica saudável), mais comumente terão gastrite limitada ao antro, sob risco de desenvolver úlcera duodenal e não câncer gástrico.[41]

Estudos têm demonstrado que fatores genéticos relacionados com o hospedeiro favoreceriam, em alguns indivíduos, a extensão da colonização do microrganismo em todo o estômago. Experimentos utilizando roedores (*Mongolian gerbil*) têm demonstrado que a interleucina (IL)-1β, induzida pela infecção por *H. pylori*, é o mediador da inibição da secreção ácida do estômago.[42] Nos seres humanos, indivíduos que expressassem uma resposta vigorosa à infecção inicial por *H. pylori*, com aumento da produção de IL-1b e consequente redução da secreção ácida, facilitariam a colonização do microrganismo em todo o estômago. Desenvolveriam, como consequência, uma pangastrite, dando início a um círculo vicioso, no qual a inflamação da mucosa oxíntica pelo microrganismo comprometeria ainda mais a produção de ácido pelo estômago, com potencial risco para o desenvolvimento de gastrite atrófica e câncer gástrico. El-Omar *et al.*, em trabalho memorável, ao estudarem pacientes com câncer gástrico e familiares de portadores de câncer gástrico, constataram que fatores genéticos do hospedeiro – polimorfismos dos genes que codificam a IL-1b – aumentam a possibilidade de resposta hipoclorídrica crônica à infecção por *H. pylori* e o risco de câncer gástrico, presumivelmente por alterarem os níveis de IL-1b no estômago, o que sugere, com isso, o porquê de alguns indivíduos infectados por *H. pylori* desenvolvem câncer gástrico, enquanto outros não.[43,44] Sendo o câncer gástrico uma doença multifatorial, outros fatores estão certamente envolvidos, justificando-se, assim, por que nem todos os indivíduos com este genótipo desenvolverão o câncer no estômago.

Afecções associadas

Gastrite aguda

Embora a primoinfecção por *H. pylori* passe despercebida pela maioria dos pacientes, às vezes, após um período de incubação variável de 3 a 7 dias, alguns indivíduos desenvolvem um quadro clínico caracterizado por dor

ou mal-estar epigástrico, pirose, náuseas, vômitos, flatulência, sialorreia, halitose, cefaleia e astenia. Tais casos expressam a ocorrência de gastrite aguda à histologia, conforme comprovado em alguns estudos. Os sintomas tendem a permanecer por 1 a 2 semanas. As anormalidades macroscópicas são extremamente variáveis à endoscopia, desde pequeno enantema até erosões, úlceras ou mesmo lesões pseudotumorais. Na maioria dos pacientes, as alterações concentram-se fundamentalmente no antro, podendo, às vezes, comprometer também o corpo gástrico. Embora o quadro clínico seja autolimitado, evoluindo sem sintomas ou com os mesmos persistindo por até 2 semanas, na quase totalidade dos casos, a infecção, se não tratada, permanece indefinidamente, acompanhada sempre de quadro histológico de gastrite crônica. O diagnóstico laboratorial da infecção aguda pode ser feito por meio da histologia, de testes respiratórios com carbono 13 ou 14, da cultura e de teste da urease. A sorologia também pode ser usada, embora, em pacientes recentemente infectados, exista a possibilidade de ocorrerem resultados falso-negativos. Técnicas de biologia molecular também podem ser usadas, especialmente quando se investigam eventuais fontes de contaminação. A abordagem terapêutica, quando decidida, é feita da maneira usual. Não obstante se acredite que a hipossecreção ácida possa facilitar a resposta ao tratamento, há relato de necessidade de vários cursos de tratamento para obtenção da erradicação neste estágio do acometimento gástrico pelo *H. pylori*.[45]

Gastrite crônica

Atualmente, o *H. pylori* é considerado o principal agente etiológico em mais de 95% das gastrites crônicas. O *H. pylori* coloniza a mucosa gástrica humana com mínima competição por parte de outros microrganismos e parece estar particularmente adaptado a este ambiente. A gastrite crônica associada ao *H. pylori* é habitualmente uma condição assintomática. Apesar de alguns estudos tentarem associá-lo à dispepsia funcional ou não ulcerosa, a maioria dos estudos não encontrou correlação entre sintomas gastrintestinais e a extensão ou intensidade da gastrite. Dessa maneira, o principal significado clínico da gastrite crônica associada ao *H. pylori* reside na sua estreita ligação etiológica com a úlcera péptica duodenal, na qual 98% dos pacientes albergam o microrganismo, com a úlcera gástrica, cuja patologia acomete 75% das pessoas, e também com o carcinoma e linfoma gástricos.

A sequência *infecção pelo H. pylori → gastrite crônica → atrofia glandular → metaplasia intestinal* constitui um conjunto de alterações associativas muito frequentemente observado na espécie humana e desencadeado, ou tendo como passo inicial, a infecção pelo *H. pylori.* Para avaliar adequadamente a extensão e intensidade da gastrite, torna-se necessária a realização de, como recomendado pelo sistema Sydney revisado, cinco biopsias gástricas.[46] Embora a progressão da atrofia e da metaplasia associadas ao *H. pylori* possa causar outras consequências fisiopatológicas, como a úlcera péptica, o ponto de maior interesse está localizado, hoje, no desenvolvimento de vários tipos de câncer gástrico. Entre eles, o mais importante é o adenocarcinoma tipo intestinal, que, de acordo com muitos, poderia ser colocado como a etapa final da sequência evolutiva acima descrita em um número significativo de pacientes.

Metaplasia intestinal no estômago refere-se à reposição progressiva do epitélio gástrico pelo epitélio tipo intestinal, ou seja, por um epitélio neoformado que apresenta características bioquímicas e morfológicas (tanto a microscopia óptica quanto a eletrônica) do epitélio intestinal, seja do delgado ou do cólon. Assim sendo, o epitélio metaplásico pode ser constituído por diferentes linhagens de células próprias da mucosa intestinal, como células caliciformes, absortivas, de Paneth e endócrinas.

A atrofia da mucosa gástrica associada à gastrite crônica sinaliza para o diagnóstico de metaplasia intestinal ou torna sua ocorrência mais provável. A associação entre metaplasia intestinal e sinais histológicos conspícuos de atrofia glandular ocorre na maioria dos casos, não oferecendo dificuldade diagnóstica. Como já é conhecido, os pacientes com gastrite crônica, a qual afeta em graus semelhantes tanto o antro quanto o corpo do estômago (pangastrite crônica), costumam evoluir para um quadro de atrofia glandular do estômago e são exatamente os casos em que o câncer gástrico desenvolve-se com mais frequência.

Gastrite atrófica, atrofia gástrica e metaplasia intestinal constituem sequelas frequentes de gastrite crônica secundária à infecção por *H. pylori*. Grande estudo multicêntrico japonês relatou a ocorrência de gastrite atrófica em 89,2% dos indivíduos infectados e em apenas 9,8% naqueles não infectados. Da mesma maneira, metaplasia intestinal foi detectada em 43,1% dos indivíduos *H. pylori* positivos, enquanto somente 6,2% daqueles não infectados apresentavam tal anormalidade (Figura 66.4).[47]

Úlcera gastroduodenal

A identificação e o isolamento do *H. pylori* proporcionaram um enorme desenvolvimento em nossos conhecimentos acerca da úlcera gastroduodenal. Estes avanços foram de tal monta que, em poucos anos, algumas das maiores autoridades do mundo no assunto publicaram trabalhos falando, pela primeira vez, em cura da doença ulcerosa, fato até então inimaginável para a maioria dos estudiosos do tema. Indubitavelmente, tais assertivas fundamentaram-se, entre outros aspectos, nos resultados de ensaios terapêuticos realizados em diferentes regiões do mundo, demonstrando que a erradicação do microrganismo do estômago de pacientes ulcerosos estava acompanhada, invariavelmente, de acentuada redução ou mesmo abolição das recidivas ulcerosas, até então o apanágio da doença.[48] Os principais aspectos da úlcera péptica gástrica e duodenal associada à infecção por *H. pylori* são discutidos adiante, em *Úlcera Péptica Gastroduodenal*.

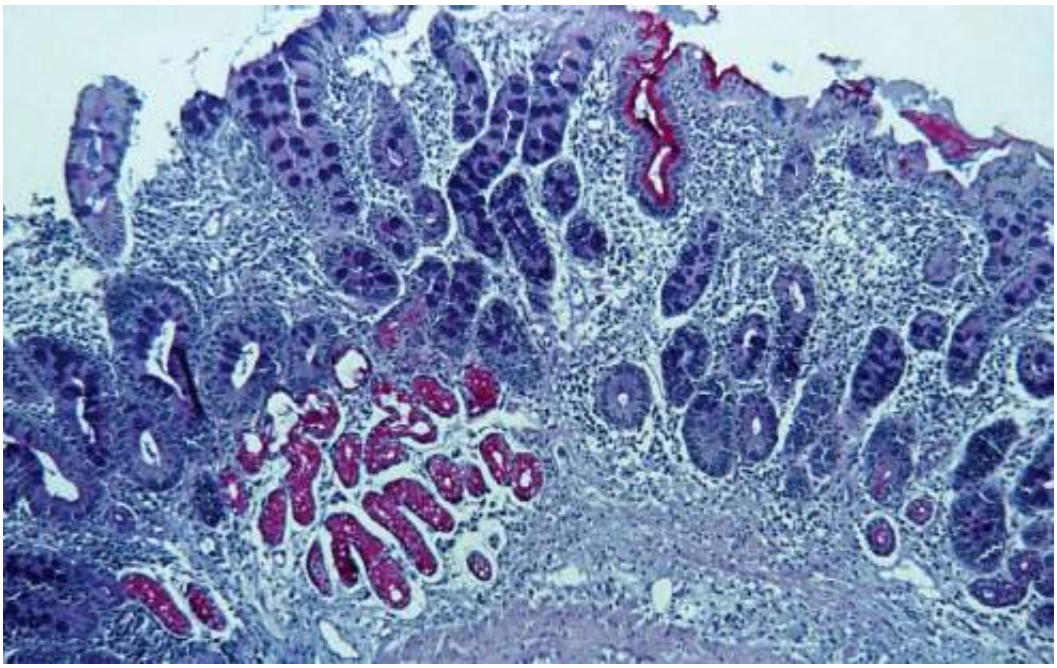

Figura 66.4 Mucosa antral mostrando hipotrofia acentuada da mucosa e extensas áreas exibindo metaplasia intestinal coradas em azul. Glândulas antrais remanescentes coradas pelo PAS em vermelho. Coloração pelo PAS/Alcian blue em pH 2,5.

Carcinoma gástrico

A infecção por *Helicobacter pylori* constitui, hoje, o maior fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma distal do estômago, sendo, desde 1994, considerada um carcinógeno tipo 1 (definido) para o desenvolvimento de câncer gástrico na espécie humana.[49] Evidências epidemiológicas atuais conferem risco de aproximadamente 18 a 21 vezes maior nos indivíduos infectados quando comparado aos não infectados, especialmente no adenocarcinoma gástrico distal.[50–52] Evidências experimentais e modelos animais têm demonstrado uma relação causal entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento das lesões que levam ao câncer gástrico.[53,54] É aceito que o microrganismo participa no desenvolvimento do câncer gástrico por uma ação direta de seus fatores de virulência, sendo o mais reconhecido deles a oncoproteína cagA, ou, de maneira indireta, pela iniciação e manutenção de inflamação crônica na mucosa gástrica. Apesar do avanço dos conhecimentos, não há recomendação de busca específica da existência de fatores de virulência bacteriana na prática diária como medida de conduta médica. Recentemente, estudos experimentais em ratos colonizados por *H. felis* têm adicionado alternativas à teoria epitelial para a carcinogênese gástrica. Neste estudo, a mucosa gástrica infectada, depois de ter-se tornado atrófica, seria colonizada por células-tronco da medula óssea que se diferenciariam em células intestinais, dando, então, sequência à cascata de metaplasia intestinal, à displasia e ao câncer intraepitelial.[55]

Fatores do hospedeiro também influenciam o risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico, especialmente aqueles relacionados com a existência de polimorfismos de genes envolvidos com as citocinas. Após os estudos iniciais envolvendo risco aumentado de atrofia gástrica e câncer gástrico em portadores de polimorfismos para a IL-1b, outros genes têm sido implicados, especialmente os relacionados com a IL-10,

interferona-gama, IL-8 e fator de necrose tumoral.[56–58] A IL-8 está expressa de modo elevado na mucosa gástrica exposta ao *H. pylori;* ela é multifuncional, tendo potente atividade quimiotática, induzindo a proliferação e migração das células cancerosas. A ocorrência dela está correlacionada com pior prognóstico e, desse modo, tem sido uma das linhas de pesquisa em busca de novos tratamentos para o câncer gástrico.[59] Variações em genes que controlam a imunidade parecem ser importantes na determinação da susceptibilidade ao câncer gástrico, envolvendo a colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori*. Um estudo recente, pela primeira vez, confirmou que as proteínas humanas NOD2 e CD14, as quais codificam outras proteínas que reconhecem o lipopolissacarídio e o peptidoglicano do *H. pylori*, estão associadas de modo significativo com o risco de câncer gástrico, estando a NOD2 relacionada com outras regiões que não o cárdia e a CD14 com a região do cárdia gástrico.[60] Entretanto, do ponto de vista clínico, também não existem, até o momento, marcadores específicos a serem investigados na busca de risco aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico. Entre os mais investigados, o anticorpo sérico flagelina A (FlaA) tem sido reconhecido como um fator de risco independente para o câncer gástrico relacionado com o *H. pylori*, e alguns autores o consideram um novo e não invasivo biomarcador para a detecção precoce deste câncer.[61]

Fatores nutricionais e ambientais também participam do desenvolvimento do câncer gástrico, incluindo o hábito de fumar, consumo de álcool, sal, alimentos salgados e compostos N-nitrosos, entre outros. O consumo aumentado de frutas e vegetais permanece considerado como fator capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, embora estudos prospectivos recentes não tenham sido capazes de confirmar tal efeito.[59,60] Tampouco a suplementação de vitaminas na dieta foi suficiente para reduzir o risco de câncer gástrico.[61] Uma conclusão importante vinda de recente e extenso estudo europeu afirma que os eventuais efeitos nutricionais sobre o câncer gástrico são estritamente dependentes da infecção por *H. pylori*, sendo mínimos em sua ausência.[62,63]

Estudos de intervenção e implicações clínicas

O *H. pylori* constitui o fator mais importante na patogênese da gastrite crônica, sendo esta considerada um fator essencial em até 90% dos casos de câncer gástrico.[46] A sequência carcinogenética de infecção pelo *H. pylori* → gastrite crônica → atrofia glandular → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma do tipo intestinal, proposta por Pelayo Correa, compõe o fundamento inicial para os estudos de prevenção do adenocarcinoma gástrico baseados na erradicação do *H. pylori*.[46] Gastrite atrófica e metaplasia intestinal, observada em indivíduos infectados por *H. pylori*, é considerada condição pré-neoplásica e indicadora de risco aumentado de câncer gástrico.[64,65]

Recentemente, biomarcadores sorológicos, como pepsinogênios séricos, gastrina-17 e anticorpos anti-*H. pylori*, entre outros, têm sido usados, isolados ou em conjunto, para predizer a detecção ou não de gastrite atrófica intensa, auxiliando ainda no manuseio desses pacientes. Os pepsinogênios, proenzimas da pepsina, são classificados de acordo com suas propriedades bioquímicas e imunológicas em dois tipos: pepsinogênio I (PGI) e pepsinogênio II (PGII). Ambos são produzidos pela mucosa gástrica, porém em locais diferentes. Enquanto o PGI é formado exclusivamente pelas células principais e mucosas do corpo gástrico, o PGII é produzido por essas células, mas também pelas células mucosas da região cárdica, glândulas pilóricas e glândulas de Brunner na mucosa duodenal. Tais proenzimas são excretadas principalmente para o lúmen gástrico; porém, uma porção mínima (em torno de 1%) difunde-se para a corrente sanguínea e pode ser mensurada. Sabe-se, hoje, que os níveis séricos de PGI refletem a morfologia e função da mucosa oxíntica, bem como o processo inflamatório.[66,67] A gastrina-17 pertence a um subgrupo da gastrina composto de 17 aminoácidos, sendo produzida exclusivamente pelas células G do antro gástrico e considerada um indicador da função antral. Seus níveis estão intimamente relacionados com o pH intraluminal do estômago, ou seja, encontram-se reduzidos em meio ácido e anormalmente elevados em caso de hipo ou acloridria. Sipponen *et al.*, na Finlândia, estudaram 100 pacientes dispépticos, com e sem atrofia antral, e observaram relação concordante entre o declínio dos níveis de gastrina-17 e a intensidade da atrofia antral.[68] O emprego conjunto da determinação sérica de pepsinogênios I e II e da relação PGI/PGII associados à dosagem da gastrina sérica e à ocorrência ou não de infecção por *H. pylori*, detectada por pesquisa sorológica de anticorpos anti-*H. pylori* (*Gastro Panel*), constitui ferramenta promissora para a avaliação e o manuseio das gastrites atróficas e do risco de desenvolvimento de câncer gástrico.

Diferentes estudos e metanálises, além de pesquisas com animais, têm demonstrado que, na ausência de alterações mais avançadas, como gastrite atrófica e metaplasia intestinal, a erradicação do *H. pylori* é capaz de promover a remissão histológica das lesões inflamatórias da mucosa gástrica em período variável de tempo.[66–69]

Entretanto, diferentes estudos e metanálises ainda são incapazes de demonstrar regressão histológica da

metaplasia intestinal e da gastrite atrófica do antro após a erradicação da bactéria.[70–75] Uma metanálise recente sugere que a gastrite atrófica do corpo possa apresentar reversão após a erradicação de *H. pylori*.[70]

Estudos de intervenção realizados na América Latina e na Ásia e metanálises demonstram que a erradicação do *H. pylori* constitui medida efetiva na prevenção do câncer gástrico, particularmente se o tratamento é realizado em pacientes antes do desenvolvimento de condições pré-neoplásicas (gastrite atrófica e metaplasia intestinal).[66,67,69,76,77] Pesquisas empregando modelos animais têm também confirmado que o desenvolvimento de câncer gástrico pode ser prevenido pela erradicação precoce do microrganismo.[68,78]

Estudos controlados e randomizados realizados na Colômbia e na China têm demonstrado efeito benéfico da erradicação da bactéria mesmo em pacientes com condições pré-neoplásicas.[76,79,80] Embora quanto mais avançada a condição pré-neoplásica existente, menor a possibilidade que a erradicação do *H. pylori* possa interromper o desenvolvimento do câncer gástrico.[81,82] Recente estudo japonês randomizado e controlado demonstrou que a erradicação do *H. pylori* em pacientes submetidos à ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce e acompanhados por 3 anos foi capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de câncer gástrico metacrônico de 4 por 100 indivíduos ao ano, para 1,4 por 100 indivíduos ao ano no grupo erradicado.[83]

Linfoma gástrico

O linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) gástrico representa, aproximadamente, 7% de todos os linfomas não Hodgkin e pode originar-se a partir de qualquer região extranodal. Pelo menos um terço deles apresenta-se como linfoma MALT gástrico. Embora raros, os linfomas não Hodgkin primários do estômago constituem o tipo mais comum dos linfomas extranodais, sendo responsáveis por 3% das neoplasias gástricas. Estudos histoquímicos demonstram que a maioria deles deriva da linhagem de células B. A mucosa gástrica normal não contém tecido linfoide, com poucas células T e células B quase ausentes na lâmina própria. A sugestão que a gastrite crônica secundária à infecção pelo *H. pylori* pudesse estar associada ao linfoma gástrico primário derivou dos estudos de Wyatt e Rathbone, na Inglaterra, que demonstraram a existência de tecido linfoide no estômago em 27,4% dos indivíduos infectados pelo microrganismo.[84] Uma revisão histológica de 110 casos de linfoma MALT gástrico encontrou *H. pylori* em 92% deles.[85] Um estudo epidemiológico, tipo caso-controle agrupado, foi realizado nos EUA, pela Universidade de Stanford, envolvendo duas coortes com um total de 230.593 participantes. O sangue dos participantes foi colhido e estocado entre 1964 e 1969 em um estudo e entre 1973 e 1991 no outro. Trinta e três participantes desenvolveram linfoma gástrico em um tempo mediano de 14 anos após a coleta do sangue. A prevalência de *H. pylori* neste grupo foi de 85%, enquanto no grupo-controle chegou a 55% e em portadores de linfomas não gástricos alcançou 65%, sugerindo que o linfoma gástrico não Hodgkin está associado à infecção prévia pelo *H. pylori*.[86] Estudos *in vitro* revelaram que a proliferação de linfomas MALT de baixo grau de células B do estômago pode ser estimulada, via linfócitos T e citocinas, por cepas específicas de *H. pylori*.[87] A resposta imune, incluindo a interação entre as células B e T envolvendo as moléculas coestimuladoras CD40 e CD40 L, é considerada a indutora deste tipo de câncer.[88] Por tratar-se de doença rara, não existem estudos prospectivos e randomizados para avaliar o efeito da erradicação da bactéria na remissão do linfoma MALT gástrico. Uma revisão sistemática recente envolvendo 32 estudos contemplando 1.408 pacientes com linfoma MALT de baixo grau apontou infecção por *H. pylori* em 88,2% dos casos e remissão completa do tumor apenas com a erradicação da bactéria em mais de 75% deles.[88] Uma recente reunião de consenso reconheceu a erradicação de *H. pylori* como primeira linha de tratamento do linfoma MALT gástrico.[89] Atualmente, esta é a primeira linha de tratamento deste quadro, levando à remissão completa em 50 a 90% dos pacientes. Outras modalidades de tratamento, tais como o simples acompanhamento (*watch and wait*), radioterapia, quimioterapia, imunoterapia com rituximabe ou uma combinação delas, devem ser avaliadas de modo individual, considerando o estágio clínico e a extensão da doença.[88] No caso de linfoma MALT em estágio inicial, no qual a terapêutica para erradicação da infecção pelo *H. pylori* não foi eficaz ou o diagnóstico de *H. pylori* foi inconclusivo ou mesmo negativo, a radioterapia tem mostrado resultados clínicos muito favoráveis.

Dispepsia funcional

A associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a dispepsia funcional permanece controversa. Um eventual mecanismo fisiopatológico na gênese dos sintomas continua incerto, sendo aventadas alterações da secreção ácida

do estômago, distúrbios de motilidade gastroduodenal e uma percepção visceral alterada. Estudos prospectivos bem conduzidos, desenvolvidos para definir se a erradicação do microrganismo resulta em remissão dos sintomas, ainda apresentam resultados conflitantes. Um estudo de revisão sistemática, envolvendo 12 dos trabalhos mais representativos do assunto, considerando mais de 2.500 pacientes, converteu os resultados obtidos em duas possíveis evoluções: pacientes melhorados (assintomáticos ou com sintomas mínimos remanescentes) e não melhorados. Nesta perspectiva, foi evidenciado um pequeno, mas significativo, benefício (8%) na população que teve o *H. pylori* erradicado (36% no grupo erradicado contra 28% no grupo placebo). Tal resultado significa, na prática, um número necessário de tratamento (NNT) antibacteriano com sucesso em 12 a 15 pacientes para obter-se remissão sintomatológica em um deles.[90] Certo estudo brasileiro recente encontrou NNT de oito pacientes para melhora sintomatológica em um paciente.[91] Tais resultados favoráveis, embora modestos, são próximos àqueles obtidos com outras alternativas terapêuticas (antissecretores e procinéticos, entre outros). Ao reconhecer tais achados e aliado ao fato de que a erradicação pode prevenir a ocorrência de sequelas da infecção como a úlcera gastroduodenal, atrofia gástrica e câncer gástrico, diferentes reuniões de consenso têm recomendado a terapêutica anti-*H. pylori* nesta situação.[92,93]

Outras associações

É bem reconhecido que condições inflamatórias crônicas podem causar repercussões em locais distantes do local da inflamação. Este conceito é exemplificado pela associação entre doença inflamatória intestinal em crianças e redução do crescimento e, também, pela ligação de sepse oral crônica e risco de doença coronariana. Tem sido postulado que a infecção por *H. pylori,* que produz uma inflamação ativa na mucosa gástrica de longa duração, poderia estar associada a uma variedade de manifestações extradigestivas, incluindo infarto do miocárdio, doença coronariana, fenômeno de Raynauld, cefaleia, redução da estatura em crianças, doenças de pele, diabetes melito, anemia ferropriva e púrpura trombocitopênica, entre outras. A maior parte destas possíveis associações provém, quase sempre, de estudos com pequeno número de participantes e com *bias* na seleção dos grupos-controle. Acresce-se a isto uma tendência à publicação preferencial de resultados de associação. Assim, a eventual associação entre a infecção por *H. pylori* e as diferentes afecções extradigestivas aguarda novos estudos envolvendo maior número de indivíduos e maior rigor metodológico para confirmar ou refutar tais associações.

Duas afecções extraintestinais têm sido recentemente melhor estudadas: anemia ferropriva de etiologia obscura e púrpura trombocitopênica idiopática. Os mecanismos postulados na anemia ferropriva obscura em pacientes infectados por *H. pylori* incluem eventual perda de sangue oculto consequente à gastrite erosiva crônica, redução da absorção de ferro secundária à gastrite crônica do corpo gástrico, causando hipo ou acloridria, e redução dos níveis de ácido ascórbico do estômago e captação, consumo aumentado de ferro pela bactéria ou elevação da hepcidina, diminuindo a absorção de ferro e sua biodisponibilização pelas células inflamatórias. Alguns estudos têm demonstrado que a erradicação do *H. pylori* promove reversão da anemia ferropriva e melhora da absorção do ferro administrado por via oral em pacientes com gastrite assintomática. Publicação recente de autores de Israel e Itália afirma que acima de 50% dos pacientes com anemia ferropriva refratária têm infecção ativa pelo *H. pylori* e, excluídas outras possíveis causas, 64 a 75% destes pacientes são permanentemente curados com a erradicação desta bactéria.[94] Com respeito à púrpura trombocitopênica idopática, alguns estudos sugerem maior prevalência de *H. pylori* em pacientes com púrpura trombocitopênica que nos controles. Embora o mecanismo patogênico seja ainda obscuro, especula-se que haja mimetismo molecular cruzado entre antígenos do microrganismo e das plaquetas. Outros possíveis mecanismos seriam a redução de fator inibidor de fagócitos, os quais utilizam as plaquetas como substrato, e a estimulação de uma subpopulação de células B1 produtoras de autoanticorpos antiplaquetas.[95] Estudos iniciais sugerem que a erradicação do *H. pylori* é capaz de induzir resposta plaquetária significativa e persistente em parte dos pacientes. Embora tais achados mostrem associação e não necessariamente uma relação causa e efeito, algumas reuniões de consenso consideram estas duas entidades como as únicas situações extraintestinais nas quais a terapêutica anti-*H. pylori* estaria recomendada.[92] Por último, pode haver a deficiência da cobalamina (vitamina B12), secundária à acloridria, à produção deficiente de fator intrínseco e ao consumo pela bactéria.[95]

Algumas evidências recentes sugerem que a infecção pelo *H. pylori* possa estar associada a outras manifestações extragastrintestinais, incluindo diabetes melito tipo 2 (DM2), obesidade e doenças hepáticas. Mais recentemente, volume significativo de documentação tem demonstrado a associação entre *H. pylori* e esteatose

hepática não alcoólica (em inglês, NAFLD). O *H. pylori* está envolvido no mecanismo de resistência à insulina, o que está associado tanto ao DM2 quanto à NAFLD, e a outras anormalidades que potencialmente podem causar ou desencadear a NAFLD (Li).

Em meta-análise recentemente publicada, avaliando nove estudos com um total de 3.033 pacientes, foi observada uma associação significativa entre infecção pelo *H. pylori* e câncer pancreático, sendo esta mais proeminente na Europa e na Ásia do que na América do Norte. De modo interessante, as cepas de *H. pylori* cagA+ pareceram não promover tal associação.[96]

Diagnóstico

O diagnóstico da existência de *H. pylori* na mucosa gástrica faz-se por diferentes métodos, seja em fragmentos retirados durante a endoscopia e utilizados para estudos histopatológicos, microbiológicos e bioquímicos, seja por técnicas não endoscópicas que incluem exames sorológicos, radioisotópicos e aquelas empregando a pesquisa de antígenos fecais ou técnicas de biologia molecular. Os principais métodos diagnósticos do *H. pylori* são:

- Histologia
- Cultura
- Teste da urease
- Teste respiratório com ureia marcada
- Testes sorológicos
- Determinação de antígenos fecais
- Testes moleculares.

Histologia | Métodos de coloração

A histologia constitui método confiável para o diagnóstico da existência do microrganismo. O *H. pylori* pode ser identificado em cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina (H&E), Giemsa, Warthin-Starry, Gram, carbolfucsina ou Gimenez, entre outros (Figura 66.5).

Figura 66.5 Bactéria *Helicobacter pylori*. 1.0003; coloração pela prata.

Há limitações para esta técnica. Primeiro, os fragmentos gástricos obtidos podem conter poucas superfícies epiteliais para serem examinadas, sendo recomendada a coleta de dois fragmentos do antro e dois do corpo gástrico para estudo. Segundo, o número de bactérias com morfologia típica pode ser pequeno para encontrar uma conclusão definitiva sobre sua existência. Terceiro, o uso prévio de antimicrobianos (nos últimos 30 dias) ou inibidores de

bomba protônica (nos últimos 7 a 10 dias) diminui a densidade bacteriana, comprometendo a acurácia da identificação. E, finalmente, o diagnóstico histológico depende da *expertise* do patologista e do tempo por ele dedicado à identificação do microrganismo. Em resumo, a histologia pode alcançar, em condições ideais, sensibilidade e especificidade próximas a 95% na identificação da bactéria. É importante lembrar que a constatação de atividade inflamatória (com polimorfonucleares na lâmina própria) sugere a ocorrência da bactéria e exige a pesquisa cuidadosa dela. A existência de outras bactérias ou artefatos de coloração na mucosa pode causar resultados falso-positivos quando a densidade bacteriana é pequena e a morfologia, atípica. Caso necessário, métodos moleculares ou imuno-histoquímicos podem confirmar se há ou não *H. pylori* no tecido.[94]

Constitui ainda prática arraigada na maioria dos laboratórios de patologia sul-americanos (fora das universidades e dos centros de excelência) a utilização apenas da coloração rotineira pela H&E, que não possibilita, muitas vezes, a identificação confiável do processo infeccioso por *H. pylori.* A inclusão de colorações adicionais de baixo custo, fácil e rápida execução, como Giemsa e carbolfucsina, descritas no Brasil em 1989, deve ser estimulada na rotina dos laboratórios de patologia do continente.[83]

Cultura

O *H. pylori* pode ser cultivado a partir de fragmentos retirados endoscopicamente, que podem ser transportados ao laboratório em diversos dispositivos: recipiente estéril, seco ou com conservantes à base de glicose hipertônica, solução salina, ágar estéril ou tioglicolato. Os fragmentos obtidos podem ser mantidos nos diferentes meios a +4°C por até cinco horas, antes de serem processados, sem perda da viabilidade. Há também a possibilidade de serem conservados, talvez indefinidamente, quando congelados a –70°C. A identificação do microrganismo é baseada na existência de colônias típicas (puntiformes, circulares, convexas e não hemolíticas), na morfologia da bactéria ao Gram e da positividade do teste da urease e das reações de oxidase e catalase. Em 1987, Queiroz *et al.*, no Brasil, descreveram a inclusão no meio de cultura do cloreto de trifeniltetrazólio (meio Belo Horizonte), tornando as colônias da bactéria mais facilmente reconhecíveis.[96] Além de fornecer um diagnóstico definitivo da infecção, ela possibilita o estudo da suscetibilidade da amostra aos antimicrobianos, bem como a existência de fatores de patogenicidade. Comparada a outros métodos diagnósticos, a cultura apresenta sensibilidade variável (82 a 98%), na dependência da experiência com a técnica. Devido às dificuldades técnicas da realização deste procedimento, não é usado comumente na prática diária.[94]

Teste da urease

Em virtude da grande produção da enzima urease pelo *H. pylori*, diferentes testes indiretos podem ser realizados, na sala de endoscopia, para confirmar se existe o microrganismo nos fragmentos de biopsia. A urease encontrada nos fragmentos gástricos desdobra a ureia contida no meio utilizado como teste, exemplificado a seguir:

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ \quad | \ \text{urease} \\ C = O + H_2O \rightarrow 2NH_4^+ + HCO_3 \\ \quad | \\ NH_2 \end{array}$$

A amônia formada (reduzindo a acidez) eleva o pH, o que pode ser detectado por um indicador, habitualmente o vermelho de fenol, alterando a cor do meio de amarelo para rosa. A velocidade da mudança irá depender da atividade ureásica existente, que, em última análise, é razoavelmente dependente do número de bactérias, embora possa haver diferenças na capacidade de produção de urease entre cepas. O teste pode tornar-se positivo dentro de minutos a horas, considerando-se como positiva a viragem da cor em até 24 h.

O emprego concomitante de antagonistas dos receptores H_2 da histamina e inibidores de bomba protônica afetam a acurácia do teste da urease, sendo recomendado um intervalo de 2 semanas entre a suspensão das drogas e a realização do exame. Por tratar-se de um teste que requer uma alta densidade de bactérias (10^3 a 10^4 microrganismos, no mínimo, para positivar um teste), também o uso prévio de bismuto ou antimicrobianos pode, ao reduzir mesmo transitoriamente a carga bacteriana, originar resultados falso-negativos. A ocorrência de hemorragia digestiva ativa ou recente é capaz de interferir no teste da urease.[92]

Cabe lembrar que o teste baseia-se no fato de que *H. pylori* é o único microrganismo produtor de urease contido no estômago. Por conta disso, excepcionalmente, pacientes infectados pelo *Helicobacter heilmanni* ou densamente colonizados por outros produtores de urease podem também apresentar teste da urease positivos (Figura 66.6).

Teste respiratório com ureia marcada com carbono 13

Do mesmo modo que no teste da urease, a atividade ureásica constitui a base dos testes respiratórios. Porém, aqui, o importante é a produção de CO_2, e não a liberação de amônia. A ureia pode ser marcada no átomo de carbono com o isótopo estável, não radioativo, ^{13}C. Os testes respiratórios consistem em levar a urease produzida pelo *H. pylori* a desdobrar a ureia marcada ingerida durante o teste, formando HCO_3^- e NH_4^+. Sendo a solubilidade do CO_2 baixa no suco gástrico, o $^{13}CO_2$ rapidamente atravessa a mucosa gástrica, alcançando a corrente sanguínea. Dessa maneira, o $^{13}CO_2$ expirado pode ser facilmente detectado por um espectrômetro de massa ou, mais recentemente, por um analisador infravermelho, equipamento de fácil uso e custo acessível. O teste com carbono 13 é absolutamente seguro e não radioativo, podendo ser realizado em crianças e mulheres grávidas. O exame é realizado após jejum noturno de 8 h. Inicialmente, o paciente sopra em um pequeno balão para coleta e exame de seu ar expirado pré-teste. A seguir, ingere 75 mg de ureia marcada com carbono 13 e adicionada a um copo de suco de laranja. Trinta minutos após a ingestão, procede-se a nova coleta de ar expirado, sendo o material analisado em espectrofotômetro infravermelho. Os resultados são obtidos em base delta por mil absoluto ou como DOB, "*delta over baseline*", que indica a modificação da relação $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ pela atividade metabólica induzida por conta da administração da ureia marcada.

Figura 66.6 Teste da urease. Quando colocado na solução contendo ureia um fragmento de mucosa gástrica colonizado por *H. pylori*, ocorre a mudança de cor de amarelo para vermelho.

Inibidores da bomba protônica e antagonistas dos receptores H_2, além de antibióticos, podem induzir resultados falso-negativos, sendo recomendada a suspensão deles em 2 e 4 semanas, respectivamente, antes da realização do teste. Resultados falso-positivos são raramente observados, podendo ocorrer em pacientes submetidos a cirurgias de ressecção gástrica ou indivíduos com flora oral rica em microrganismos produtores de urease que retenham a ureia ingerida por longo tempo na boca antes de degluti-la. É, hoje, universalmente aceito como o método padrão-ouro para o diagnóstico e controle de tratamento da infecção por *H. pylori* em adultos e crianças acima de 6 anos, com sensibilidade e especificidade sempre acima de 95%.[97] Embora estudo italiano tenha sugerido que doses de ^{13}C-ureia de até 10 mg sejam capazes de manter a elevada acurácia do teste, estudo realizado no Brasil empregando 25 mg de ^{13}C-ureia mostrou queda da acurácia do teste para 92,9%.[98,99]

Os testes respiratórios usando inicialmente carbono 14 e, desde 1999, empregando carbono 13 foram validados para adultos, adolescentes e crianças no Brasil.[100–102] Apesar de sua elevada acurácia, simplicidade e custo relativamente baixo, o exame não está ainda incorporado à prática gastrenterológica diária, com uso restrito a grandes centros urbanos e para realização de estudos epidemiológicos. O custo relativamente baixo do exame endoscópico e do respectivo estudo histopatológico entre nós em relação à América do Norte e Europa, mais as dificuldades de obtenção de espectrômetros e do substrato ^{13}C-ureia, constituem fatores que vêm impedindo a disseminação do emprego deste teste no Brasil.

Testes sorológicos

Indivíduos infectados por *H. pylori* desenvolvem anticorpos específicos no soro contra este microrganismo. Os testes sorológicos, além de não invasivos e relativamente econômicos, indicam a existência do bacilo no estômago como um todo, não se restringindo a um ou mais fragmentos do órgão, como nos métodos endoscópicos. Vários testes têm sido descritos, entre eles, a fixação do complemento, aglutinação, hemaglutinação, imunofluorescência indireta, ELISA e Imunoblot. Em geral, os testes pela técnica de ELISA são os mais utilizados atualmente. Conquanto muito úteis em estudos epidemiológicos, apresentam a mesma eficácia no diagnóstico de infecção ativa, pois pacientes que tiveram a bactéria erradicada podem permanecer com sorologia positiva por anos. Em estudo brasileiro, 83/130 (64%) pacientes portadores de úlcera péptica ainda permaneciam soropositivos 6,4 anos após a erradicação do microrganismo.[103] Assim sendo, os testes sorológicos estão recomendados em situações de resultados conflitantes entre os outros métodos diagnósticos, em pacientes que fizeram uso recente de antibióticos e/ou antissecretores, em pacientes com úlceras hemorrágicas e/ou naqueles com atrofia ou neoplasia gástrica.[92] A existência de anticorpos específicos anti-*H. pylori* pode ser também demonstrada em outros fluidos orgânicos, entre os quais, a urina e saliva, por exemplo. Como regra, a maior parte dos testes sorológicos proporciona uma especificidade maior que 90%, com sensibilidade oscilando entre 60 to 90% e acurácia diagnóstica relativamente baixa, entre 80 e 84%, devendo, sempre, ser validados localmente.[94,104] Estudos sorológicos de validação empregando IgG têm sido realizados no Brasil.[105,106] Um teste sorológico rápido, com leitura em 10 min, qualitativo, empregando sangue total obtido por micropunção digital, para a detecção de anticorpos IgG específicos anti-*H. pylori*, foi recentemente validado no Brasil quando comparado com o teste de urease e pesquisa histológica da bactéria, em indivíduos que nunca receberam tratamento de erradicação da bactéria. A análise dos resultados em 195 pacientes mostrou valor preditivo positivo de 99,2% e acurácia de 90,7%, sugerindo que o teste possa constituir opção apropriada para o diagnóstico inicial em regiões de alta prevalência da infecção.[107]

Menos utilizada na prática diária, a pesquisa de anticorpos séricos reativos à proteína cagA pode ser empregada na detecção de amostras de bactérias portadoras do gene cagA. Disponível comercialmente desde o início do ano 2000, foi validado no Brasil em 2004.[108] Como os anticorpos IgG anti-cagA, detectados pela técnica de *Western blot*, podem permanecer no plasma por tempo mais prolongado (inclusive anos após a erradicação da bactéria), que aqueles detectados pelas técnicas imunoenzimáticas, é atualmente considerado o método mais sensível para o diagnóstico de infecção prévia por *H. pylori*, sendo aceito como o padrão-ouro dos testes sorológicos.[109]

Determinação de antígenos fecais

Embora o *H. pylori* seja raramente cultivado nas fezes, a existência de antígenos no material fecal pode ser determinada por testes imunoenzimáticos, empregando anticorpos monoclonais.[110] O Consenso de Maastricht IV, publicado em 2011, reconheceu a importância dos testes de detecção de antígenos fecais no diagnóstico da infecção e sua utilidade no controle de cura, mas somente naqueles exames baseados no método ELISA.[92] Um estudo brasileiro recente demonstrou que a pesquisa de antígenos monoclonais tem boa acurácia no diagnóstico da infecção por *H. pylori* em crianças com menos de 7 anos de idade. Os autores sugerem, entretanto, sua validação local para definição do melhor ponto de corte entre infectados e não infectados.[111] Os testes rápidos de imunocromatografia nas amostras fecais, de fácil execução, em estudos realizados na Europa e Ásia, apresentaram acurácia limitada, sobretudo pelos baixos valores preditivos positivos.[112,113] Entretanto, os valores preditivos dos testes dependem da sensibilidade e especificidade (características inerentes aos testes), mas também da prevalência da doença na população estudada. Os estudos que avaliaram os valores preditivos dos testes rápidos de imunocromatografia no contexto de controle de cura da infecção por *H. pylori* foram conduzidos em populações com prevalência de infecção por *H. pylori* menor que aquela encontrada na América do Sul. Três estudos na América do Sul, empregando diferentes testes imunocromatográficos rápidos, foram realizados. Silva *et al.*, no Brasil, avaliando pacientes não submetidos ao tratamento da infecção por *H. pylori*, encontraram 88% (IC = 95%: 75,7 a 95,5) de valor preditivo positivo e 87,5% (IC = 95%: 74,7 a 95,3) de valor preditivo negativo.[114] Sanches *et al.* avaliaram um teste imunocromatográfico rápido para pesquisa de antígeno fecal no diagnóstico inicial da infecção por *H. pylori* e no controle de cura após o tratamento.[115] Foram estudados 201 pacientes, e os resultados obtidos foram comparados ao teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 (padrão-ouro). Os resultados mostraram que, naqueles participantes virgens de tratamento, os valores preditivos positivo e negativo foram de, respectivamente, de 89 e 88%, com acurácia de 88,7%. Entre os participantes já tratados da infecção, os valores preditivos positivo e

negativo apontaram, respectivamente, 88,4 e 66,3%, com acurácia de 79%. Os autores concluem que, em regiões de alta prevalência da infecção por *H. pylori*, como o Brasil, o teste rápido por imunocromatografia constitui método não invasivo razoável para o diagnóstico inicial da infecção. Contudo, nos pacientes já submetidos ao tratamento anti-*H. pylori*, sua acurácia não atingiu índices que justifiquem sua recomendação.[115] Contreras *et al.*, na Venezuela, encontraram valor preditivo positivo de 78% (IC = 95%: 58 a 91) e valor preditivo negativo de 86% (IC = 95%: 68 a 96).[115] Novos estudos empregando o método imunocromatográfico, antes e após o tratamento da infecção por *H. pylori*, são necessários para definir sua real acurácia entre nós. Dificuldades na realização do exame e na coleta das fezes, fezes malformadas ou aquosas, a temperatura a que o material é exposto, o tempo entre coleta e exame, o custo moderadamente elevado e a questionável aceitabilidade pelos pacientes têm dificultado o emprego do método.[116,117]

Testes moleculares

Métodos moleculares, especialmente a reação da polimerase em cadeia (PCR), têm sido progressivamente utilizados no diagnóstico de diferentes aspectos da infecção por *H. pylori*. PCR é um procedimento de amplificação de DNA, que resulta na produção rápida de múltiplas cópias de uma sequência-"alvo" de DNA. A técnica pode ser aplicada em material proveniente de biopsias gástricas ou quaisquer líquidos orgânicos (fezes, saliva e suco gástrico). Sua extrema sensibilidade e especificidade possibilitam a identificação de uma única cópia de DNA do microrganismo no material examinado. Esta propriedade, por outro lado, aumenta também a chance de ocorrência de falso-positivos, seja pela existência de resíduos do microrganismo no material, ou pela existência dos mesmos no instrumental utilizado na endoscopia e, eventualmente, não adequadamente esterilizado e limpo. Materiais muito contaminados, com flora mista, podem também conter bactéria com sequência de genes semelhantes às de *H. pylori*, que ocasionam também resultados falso-positivos. Apesar disso, a sensibilidade e a especificidade da PCR para o diagnóstico da infecção por *H. pylori* variam de 90 a 100%.

Mais recentemente, métodos moleculares, especialmente a reação da polimerase em cadeia (PCR), têm sido progressivamente utilizados na detecção da bactéria e na identificação de mutações associadas ao desenvolvimento de resistência a claritromicina e fluoroquinolonas, diretamente do fragmento gástrico, sem necessidade de cultura prévia do microrganismo.[94,117–122] Pontos de mutação localizados no gene 23S rRNA da bactéria, nas posições dos nucleotídios 2142 (A2142G e A2142C) e 2143 (A2143G), diminuem a afinidade entre ribossomos e claritromicina, criando resistência do microrganismo à medicação.[94] As fluoroquinolonas inibem a subunidade A da DNA girase, codificada pelo gene *gyrA*, que está localizado em uma área designada "região determinante de resistência à quinolona", sendo as mutações observadas na infecção por *H. pylori* mais frequentemente encontradas nos códons 87 e 91.[94,122,123] Estudos comparando o desempenho dos testes moleculares com a cultura do microrganismo têm demonstrado especificidade de 100% na detecção da bactéria, concordância de 96 a 100% na identificação de resistência à claritromicina e 94% na identificação de resistência às fluoroquinolonas.[117,120]

Além disso, a PCR pode ser empregada para a detecção de genes da bactéria associados a fatores de virulência, em estudos epidemiológicos e em análises retrospectivas empregando material previamente fixado em parafina. Esta propriedade da técnica é particularmente útil para estudos que envolvem a associação de linfoma MALT e *H. pylori*. A não resposta à erradicação do *H. pylori* nos pacientes com linfoma MALT gástrico de baixo grau habitualmente deve-se a um componente de alto grau não identificado no estudo histológico ou a determinadas alterações citogenéticas. Entre elas, as translocações cromossômicas, especialmente t(11;18)(q21;q21), que condicionariam uma independência das células do linfoma ao estímulo antigênico, com a consequente não regressão do linfoma após erradicação do *H. pylori*. A determinação da existência dessas alterações pode ser realizada em laboratórios de biologia molecular, mesmo em material parafinado, e tem implicações clínicas de grande significado. Assim, um paciente com linfoma MALT de baixo grau, depois de comprovado portar a translocação t(11;18)(q21;q21), além de efetuar a erradicação do *H. pylori*, poderia ser, de imediato, encaminhado para outra modalidade terapêutica, considerada eficaz e adequada (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia), não tendo de aguardar, como acontece atualmente, a resposta histológica do tumor à erradicação da bactéria, resposta esta que pode levar alguns meses para definição.[89,124]

Tratamento

O avanço dos conhecimentos acerca da relevância da infecção por *H. pylori* tem descortinado situações nas quais as indicações para erradicação do microrganismo são, a cada dia, mais numerosas. Os principais casos em que o tratamento da infecção é atualmente considerado, quer de maneira já estabelecida, quer ainda controversa, estão relacionados a seguir:

- Úlcera péptica ativa (gástrica ou duodenal)
- História prévia confirmada de úlcera péptica (sem tratamento prévio para *H. pylori*)
- Linfoma MALT gástrico de baixo grau
- Após ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce
- Pacientes com familiares de primeiro grau com câncer gástrico
- Dispepsia funcional
- Pólipos gástricos
- DRGE
- Usuários de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
- Anemia ferropriva de causa desconhecida
- Purpura trombocitopênica idiopática
- Populações de alto risco para câncer gástrico.

Embora o *H. pylori* seja sensível *in vitro* a uma ampla gama de antimicrobianos e a supressão temporária do microrganismo logo após o final da terapêutica seja facilmente obtida, a sua real erradicação – aqui definida como a ausência do microrganismo nos exames realizados, pelo menos 1 mês após o final do tratamento – não é facilmente obtida. Pode-se dizer que, praticamente, todos os antimicrobianos já foram testados em monoterapia contra o microrganismo, com resultados insatisfatórios, e índices de erradicação ficam, na maior parte das vezes, entre 20 e 40% dos casos. Além da resistência primária ou secundária do *H. pylori* aos antimicrobianos, outros fatores têm sido implicados na discrepância entre os resultados obtidos *in vitro* com aqueles observados *in vivo*. O microrganismo é possuidor de um glicocálice espesso que se apresenta como uma barreira parcial aos antimicrobianos. Além disso, por estar firmemente aderido ao epitélio, apresenta limitações à ação dos antimicrobianos.

Também de importância é a atividade intragástrica dos antimicrobianos, em especial para aqueles que contêm ação tópica contra o microrganismo e constituem o maior contingente entre os fármacos disponíveis. É necessário que eles tenham uma dissolução rápida e uma boa dispersão no estômago. Devem ser estáveis e ativos em uma ampla margem de pH, especialmente em ambientes de pH baixo. Também é fundamental que as partículas do composto biologicamente ativo tenham tamanho e carga iônica adequados para penetrar na camada de muco que reveste o estômago e alcançar a mucosa gástrica. Para aqueles fármacos de ação sistêmica, exige-se absorção pelo estômago e intestino delgado para que seja secretado pela mucosa gástrica. Dessa maneira, muito dos insucessos observados na terapêutica anti-*H. pylori* deve-se a uma reduzida atividade dos antimicrobianos empregados no microambiente gástrico, que resultam em concentrações subinibitórias ao nível da mucosa gástrica.

Embora praticamente todos os antimicrobianos disponíveis no mercado mundial já tenham sido testados contra *H. pylori*, apenas oito deles (um deles não comercializado no Brasil) são atualmente empregados no tratamento dessa infecção e estão listados a seguir:

- Sais de bismuto
- Claritromicina
- Amoxicilina
- Nitroimidazólicos
- Tetraciclinas
- Furazolidona
- Levofloxacino
- Rifabutina – não comercializado no Brasil.

Claritromicina

Constitui, até hoje, o antimicrobiano mais utilizado em esquemas de primeira linha na erradicação de *H. pylori*.

Macrolídio bacteriostático, análogo semissintético da eritromicina, exerce ação antibacteriana pela ligação às subunidades ribossômicas 50S dos microrganismos, suprimindo deles a síntese proteica. Apresenta um amplo espectro de ação *in vitro* contra bactérias anaeróbicas e aeróbicas, tanto gram-positivas quanto gram-negativas, sendo altamente eficaz contra *H. pylori*. Estável em meio ácido, sua meia-vida é de 1 h se o pH do suco gástrico está em torno de 2, mas, quando o pH eleva-se para 7, esta meia-vida pode chegar próximo a 70 h.[125] As reações adversas mais frequentes são náuseas, diarreia e gosto amargo na boca. O desenvolvimento de resistência após seu emprego decorre, essencialmente, de duas mutações cromossômicas localizadas no gene 23S rRNA, nucleotídios 2146 e 2147, diminuindo a afinidade entre ribossomos e claritromicina, causando resistência do microrganismo à medicação.[94] Com efeito, as taxas de erradicação de *H. pylori* com a terapia tripla clássica (inibidor de bomba protônica, claritromicina e amoxicilina) passam de 87%, quando a bactéria é sensível à claritromicina, e para 17%, se ela é resistente.[126] Os índices de resistência secundária (aquela observada após a falha terapêutica) alcançam 60% ou mais, o que significa que a repetição do tratamento com claritromicina deva ser evitada, a não ser que se disponha de testes de sensibilidade antimicrobiana compatíveis com sua repetição.[127]

Na América do Sul, estudos realizados na Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Paraguai e Uruguai mostraram taxas de resistência à claritromicina entre 2 e 24%, sendo os menores valores observados no Paraguai (2%) e Colômbia (3%) e os maiores na Argentina (24%). Uruguai (12%), Chile (20%) e Brasil (entre 9 e 16,5%) apresentaram taxas intermediárias de resistência.[122–124,128–133] Em revisão sistemática recente foram revisados estudos observacionais, publicados em qualquer língua, nos 20 países da América Latina, até 31/10/2013. Ao todo, 57 estudos foram selecionados. Os índices de resistência primária aos antimicrobianos comumente empregados na terapêutica anti-*H. pylori* foram claritromicina: 12% (IC 95%: 9 a 16%); metronidazol: 56% (IC 95%: 49 a 63%); amoxicilina: 4% (IC 95%: 2 a 8%); tetraciclina: 75% (IC 95%: 2 a 14%) e furazolidona: 3%. No Brasil, foram avaliados sete estudos, com índices de resistência de 11% (IC 95%: 6 a 18) à claritromicina e 54% (IC 95%: 47 a 61%) ao metronidazol. Os autores chamam atenção para o encontro de índices de resistência elevados à claritromicina em alguns países, como Peru e Colômbia, tornando nestes países o emprego deste medicamento pouco recomendável como terapia anti-H. *pylori* de primeira opção.[134] No Brasil, em estudo recentemente publicado pelo grupo de Marília, SP, a resistência primária à claritromicina em biopsias gástricas de pacientes dispépticos da região foi de 2,46%, com predomínio da mutação em A2143G.[135] Em Belo Horizonte, Martins *et al.*, empregando teste molecular GenoType HelicoDR (Hain Life Science, Alemanha) para a detecção do *H. pylori* e das mutações pontuais dos genes responsáveis pela resistência à claritromicina, observaram resistência ao fármaco em 12,5% das amostras estudadas, sendo a mutação A2147G encontrada em 78% delas.[107]

Amoxicilina

A amoxicilina – penicilina semissintética que interfere na síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana – é altamente ativa contra o *H. pylori* e apresenta uma CIM_{90} de 0,12 mg/ℓ. Por ser trivalente, torna-se lipofílica, o que facilita sua penetração nas camadas mucosa e epitelial do estômago. Atua em diferentes valores de pH, sendo bastante estável em meio ácido mesmo com pH gástrico próximo de 2, podendo, ainda, apresentar atividade antimicrobiana quando o pH intragástrico aproxima-se de 7.[136] Bem absorvida pela mucosa gastroduodenal e intestinal, alcança altas concentrações no suco e na mucosa gástrica 30 min após a administração oral, com meia-vida plasmática próxima de 15 h.[137] A administração intravenosa de amoxicilina resulta em níveis indetectáveis na mucosa gástrica, sugerindo que a absorção sistêmica tenha pouca importância. Seus efeitos colaterais mais comuns são reação alérgica, diarreia, candidíase e, menos comumente, colite pseudomembranosa. Apesar de extremamente usada, há anos, pela população, cepas de *H. pylori* resistentes à amoxicilina são extremamente incomuns. Estudo recentemente publicado por um grupo coreano encontrou resistência do *H. pylori* à amoxicilina em 6% das cepas. A análise da sequência PBP1 destas cepas demonstrou múltiplas substituições de aminoácidos. Uma elevação moderada da CIM da amoxicilina foi observada no segmento que continha o elemento de ligação da penicilina na porção terminal C, o domínio da transpeptidase. Os autores concluíram que a mutação na PBP1 afeta a resistência à amoxicilina pelo *H. pylori*.[138]

Sais de bismuto

Os compostos mais utilizados são o subsalicilato de bismuto e o subcitrato de bismuto coloidal, ambos

distribuindo-se uniformemente pela mucosa gástrica. Estima-se que quantidades mínimas são absorvidas (1 a 2%) e mais de 98% do bismuto ingerido aparece nas fezes; somente pequenas quantidades são detectadas na corrente sanguínea.[139] Embora um estudo sugira que a coadministração de omeprazol, ao elevar o pH gástrico, possa aumentar a absorção do sal e, consequentemente, seu potencial tóxico, Vieira *et al.*, em Belo Horizonte, demonstraram que o emprego de doses convencionais de subcitrato de bismuto coloidal, associado a inibidor de bomba protônica (lansoprazol), prescritos por 7 a 14 dias, não determina concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas de bismuto entre humanos, podendo ser empregados com segurança na terapêutica anti-*H. pylori*.[140,141] Sua excreção é renal e pode persistir por até 12 semanas após a descontinuação da terapia. Por conta do aumento das concentrações séricas de bismuto em casos de insuficiência renal grave (depuração de creatinina ≤ 20 mℓ/min), é prudente a redução da dose nesta situação. No cólon, os sais de bismuto são convertidos em sulfeto de bismuto, responsável pela coloração enegrecida das fezes dos pacientes. O exato mecanismo de ação dos sais de bismuto é desconhecido. Na década de 1970, altas doses de bismuto foram utilizadas por longos períodos e associadas à neurotoxicidade, sendo seu uso, até hoje, proibido em vários países, como a França, por exemplo. Meta-análise recente, envolvendo 35 estudos com 4.763 pacientes, demonstrou que os sais de bismuto, usados isoladamente ou associados a outros antimicrobianos na erradicação de *H. pylori,* são seguros e bem tolerados.[142]

Nitroimidazólicos

Os nitroimidazólicos – metronidazol, tinidazol e, menos frequentemente, o secnidazol – são amplamente utilizados nos regimes terapêuticos anti-*H. pylori*, e parece existir resistência cruzada entre eles.[143] São ativamente secretados no suco gástrico e na saliva, diferindo entre si apenas pelas dosagens empregadas e meia-vida plasmática de cada um. O metronidazol é mais comumente usado devido à sua excelente atividade *in vitro* contra o *H. pylori*. Sua atividade antimicrobiana independe do pH gástrico, apresentando uma CIM próxima de 2 mg/ℓ e meia-vida de 8 a 12 h. Os nitroimidazólicos são administrados como pró-drogas, que necessitam ser ativadas dentro das células-alvo por um ou dois processos de transferência de elétrons. Tal redução induz à formação de radicais nitroaniônicos, e intermediários imidazólicos promovem a lise de estruturas subcelulares e do DNA.[144] Os efeitos colaterais mais frequentes do metronidazol são gosto metálico na boca, náuseas, anorexia, língua saburrosa e diarreia em até 20% dos casos. Devido ao seu efeito *dissulfiram-like*, deve-se recomendar abstinência alcoólica durante seu uso. Uma relevante restrição ao seu uso é a alta frequência de resistência primária ou secundária do *H. pylori*, alcançando índices de até 82% no continente latino-americano.[93]

Tetraciclinas

A tetraciclina age ligando-se reversivelmente às subunidades ribossômicas 30S. Este processo bloqueia o RNA ribossômico, inibindo a síntese de polipeptídios bacterianos. O *H. pylori* é bastante sensível *in vitro* à tetraciclina, com uma CIM que varia de 0,12 a 1,2 mg/ℓ, sendo a mesma estável e ativa em meio e pH ácido. Sua absorção é prejudicada pelo leite e antiácidos, uma vez que ela pode combinar com os íons metálicos, cálcio, magnésio ou alumínio, facilitando a formação de quelatos inativos. As reações adversas mais comuns são dose-dependentes e incluem náuseas, vômitos e dor epigástrica, porém reações de hipersensibilidade, como urticária, *rash* e anafilaxia, podem ocorrer. Resistência à tetraciclina é raramente descrita. Embora o cloridrato de tetraciclina seja o composto mais usado, há estudos mostrando bons resultados com o emprego da doxiciclina associada a outros agentes anti-*H. pylori* no Brasil.[145]

Furazolidona

A furazolidona é um derivado sintético dos nitrofuranos, ativa contra um amplo espectro de bactérias e parasitas. A atividade bactericida da furazolidona é resultante da própria capacidade de inibir várias enzimas bacterianas, especialmente aquelas envolvidas no ciclo de Krebs. Estudos em adultos sadios demonstraram que a furazolidona aparece no plasma 1 h após sua ingestão, com um pico máximo de absorção nas primeiras 4 h. Tem o menor custo entre todos os medicamentos anti-*H. pylori*. Uma limitação ao seu uso decorre de expressivo índice de efeitos adversos, sobretudo gastrintestinais. À semelhança do metronidazol, apresenta também efeito *dissulfiram-like*, recomendando-se abstinência alcoólica durante seu emprego. São raros os registros de cepas resistentes à furazolidona. Apesar de recomendada como alternativa terapêutica pelos Consensos Latino-Americano, em 2000,

Brasileiro, em 2005, Chinês, em 2008, e da Organização Mundial de Gastrenterologia, em 2011, não está disponível no mercado europeu e norte-americano, por efeitos genotóxico e carcinogenético em animais.[93,146–151] Zullo *et al*., em recente revisão, expressaram preocupação com o uso desse fármaco.[152] A International Agency for Research on Cancer (IARC), em 1997, classificou a furazolidona como carcinógeno tipo 3, ou seja, não classificável como carcinógeno em humanos.[153] A European Agency for the Evaluation of Medical Products, em 1999, e a US Food and Drug Administration Agency, em 2002, proibiram seu emprego em animais com o intuito de evitar a ocorrência de resíduos na carne de animais a serem consumidos pelo homem. A furazolidona não é aprovada pela European Medicines Agency (EMA) para uso em animais e humanos, permanecendo comercializada em muitos países da América Latina, na China e no Irã.[154,155] Em recente editorial, revendo o estudo de Zullo *et al*., Graham e Lu consideraram que a furazolidona vem sendo injustamente condenada e subutilizada, pois ela é especialmente útil em regiões onde a resistência antimicrobiana é disseminada e múltipla.[152,156]

Levofloxacino

Fluoroquinolona de amplo espectro, mais ativa contra gram-negativos, muito utilizada nas infecções urinárias, pélvicas e respiratórias. Agente bactericida, age por inibição da síntese do DNA bacteriano. Apresenta boa absorção oral, sendo pouco afetada quando ingerida às refeições. A medicação é bem tolerada, as reações adversas são incomuns, podendo existir efeitos gastrintestinais. Meia-vida longa, com possibilidade de ser administrada em tomada única diária. Recentemente, tem sido empregada como terapêutica de segunda ou terceira linha para erradicação de *H. pylori* em pacientes resistentes aos esquemas classicamente empregados no tratamento da infecção. Um problema emergente é a ocorrência, em ascensão, de cepas resistentes.[157,158]

Rifabutina

Derivado da rifamicina, habitualmente empregado para infecções por *Mycobacterium avis* em pacientes portadores de imunodeficiência. Sua utilização como fármaco anti-*H. pylori* deriva da elevada sensibilidade *in vitro* do microrganismo e da ausência de resistência cruzada com a claritromicina.[159] A resistência primária à rifabutina é rara, inferior a 1,5%.[160] Alguns estudos sugerem a possibilidade de resistência cruzada com a rifampicina.[161] Os efeitos adversos são modestos, podendo, entretanto, causar leucopenia e plaquetopenia, reversíveis com a interrupção da medicação. Tem custo elevado e ainda não está disponível na América do Sul. Órgãos de controle de doenças infecciosas defendem que o uso da rifabutina seja reservado ao tratamento de pacientes portadores de cepas multirresistentes contra *M. tuberculosis*. Quando associada a amoxicilina e inibidores de bomba protônica, tem mostrado resultados encorajadores na erradicação de *H. pylori* em pacientes com falha terapêutica múltipla após o uso dos antibióticos clássicos, como amoxicilina, claritromicina, metronidazol e levofloxacino.[160]

Esquemas terapêuticos

O sucesso da terapêutica anti-*H. pylori* irá depender de vários fatores, como a escolha correta de um esquema terapêutico e da aderência do paciente ao mesmo, posto que, como veremos a seguir, todos os regimes disponíveis atualmente implicam a utilização de elevado número de comprimidos, nem sempre isentos de algum efeito adverso. Assim, torna-se imperioso que o médico explique ao paciente os novos conhecimentos acerca da participação do *H. pylori* nas diferentes afecções. Em seguida, há instruções detalhadas sobre o modo de uso e a duração do tratamento, seus possíveis efeitos adversos, colocando-se sempre em disponibilidade para um eventual segundo contato, a fim de esclarecer dúvidas ou analisar a ocorrência de novos sintomas. É correto afirmar que nenhum esquema terapêutico é capaz de curar a infecção em todos os pacientes e alguns serão resistentes a vários esquemas administrados sequencialmente. Entretanto, entre 80 e 90% responderão ao tratamento. Dentro deste cenário, as diferenças geográficas de resistência *in vitro* e *in vivo* e de resposta terapêutica devem ser sempre levadas em conta.[162]

Esquema tríplice clássico

O inibidor de bomba protônica (IBP) em dose padrão (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 40 mg) + amoxicilina 1,0 g + claritromicina 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7

dias, constitui ainda o regime mais usado e recomendado em todo o mundo e também no Brasil.[163,164] A eficácia desse tratamento depende, basicamente, dos índices de resistência à claritromicina, não sendo recomendado em regiões com índices superiores a 20% na população. No Brasil, diferentes estudos têm descrito índices médios de resistência à claritromicina em torno de 11%.[134] Conquanto não excelente, este regime, nos últimos dez anos, tem mostrado índices de erradicação superiores a 80% no Brasil, e, mesmo, em outros países da América Latina.

A maior parte das diretrizes de grupos de consenso recomendam a duração de 7 dias, especialmente pelo fator custo. Na realidade, estudos de metanálise mostram um ganho de 4% com a extensão da duração para 10 dias e 5% para 14 dias.[165–167] O uso indiscriminado de outros macrolídios, como azitromicina, por mecanismo de resistência cruzada, pode comprometer os índices de erradicação.[168]

Para pacientes com antecedentes possíveis ou comprovados de alergia à penicilina é recomendado o esquema antes descrito, substituindo-se a amoxicilina pela furazolidona 200 mg, 2 vezes/dia. Outras opções incluem o emprego de metronidazol ou levofloxacino em substituição à amoxicilina ou a adoção de regimes que façam uso da tetraciclina, do metronidazol e dos sais de bismuto.[169]

Outras opções como terapêutica inicial

O esquema terapêutico sequencial: IBP em dose padrão + amoxicilina 1,0 g, 2 vezes/dia nos primeiros 5 dias, seguido de + IBP em dose padrão + claritromicina 500 mg + tinidazol 500 mg, 2 vezes/dia, por mais 5 dias, é o regime terapêutico de 10 dias, desenvolvido por investigadores italianos com metanálise recente envolvendo 9.750 pacientes, o que demonstra, especialmente em regiões de alta prevalência de resistência à claritromicina, a superioridade de tal regime ao esquema tríplice clássico de duração de 7 dias.[170] Apesar da aparente vantagem sobre a terapia sequencial, a eficácia desse tratamento parece estar decrescendo nos últimos estudos, tornando necessária avaliação contínua dos resultados em diferentes cenários antes de sua recomendação como terapia de primeira linha. No Brasil, por exemplo, Eisig *et al*. demonstraram igual desempenho (86% de erradicação) do esquema tríplice clássico quando comparado ao regime sequencial.[171]

O esquema quádruplo (IBP em dose padrão, 2 vezes/dia + subcitrato de bismuto coloidal 120 mg, 4 vezes/dia + cloridrato de tetraciclina 500 mg, 4 vezes/dia + metronidazol 250 mg, 4 vezes/dia, durante 7 a 10 dias) é recomendado em regiões com índices de resistência à claritromicina superiores a 20%. Recentemente, tem sido disponibilizado em *kits* nos EUA e na Europa. Metanálise recente mostrou que a terapêutica quádrupla fornece índices de erradicação semelhantes àqueles observados com a terapia tríplice clássica.[172] Tem como inconveniente a necessidade de ingestão de número elevado de comprimidos por dia, o que pode comprometer a aderência ao tratamento.

A terapia concomitante sem bismuto (IBP em dose padrão, 2 vezes/dia + amoxicilina 1,0 g, 2 vezes/dia + claritromicina 500 mg, 2 vezes/dia + metronidazol 500 mg, 2 vezes/dia, durante 10 a 14 dias) representa alternativa efetiva, segura e bem tolerada para regiões onde os sais de bismuto não estão disponíveis ou a eficácia da terapia tríplice é inaceitavelmente baixa. Menos complexo que a terapia sequencial, é capaz de manter boa eficácia mesmo sob resistência à claritromicina. Em metanálise recente, a terapia concomitante sem bismuto mostrou-se superior à terapia tríplice clássica, com índices de erradicação de 88% (IC 95% = 85 a 91).[173] Cabe salientar que esta experiência é ainda limitada em pacientes com cepas resistentes ao metronidazol – fato frequente na realidade brasileira.

Controle da erradicação

O controle de cura da infecção deve ser realizado pelo menos 1 mês após o final do tratamento, embora prefiramos realizá-lo mais tarde, 2 a 3 meses após o final do tratamento, para evitar a ocorrência de resultados falso-negativos. O teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 ou 14 constitui o método não invasivo ideal para realizar o controle da erradicação. É altamente sensível e específico, de custo moderado, e vem gradativamente tornando-se disponível em diferentes centros do país. Caso o teste respiratório não esteja disponível, o controle da erradicação pode ser feito pela endoscopia digestiva, pesquisando-se a bactéria em cortes histológicos e pelo teste da urease pré-formada, empregando-se, nessa situação, fragmentos do antro e do corpo gástrico. A sorologia não se presta para o controle de erradicação do *H. pylori*. Nos pacientes portadores de úlcera gástrica, continua sendo imprescindível realizar endoscopia digestiva de controle da lesão ulcerosa e coleta de

material para estudo histológico, confirmando a benignidade da lesão e a existência ou ausência de *H. pylori*.

Reinfecção ou recidiva?

O ressurgimento de um teste positivo para *H. pylori*, após um tratamento em que foi obtida negativação dos testes, implica duas possibilidades: ou o paciente obteve erradicação daquele microrganismo que colonizava o seu estômago e se reinfectou por outro adquirido no meio ambiente, ou, na realidade, o seu tratamento prévio não erradicou completamente a bactéria, a qual, passado algum tempo, conseguiu alcançar uma população que a tornou detectável pelos meios diagnósticos disponíveis. Uma exata definição dessa situação é, muitas vezes, impossível, mesmo utilizando técnicas sofisticadas de biologia molecular para caracterizar a cepa da infecção inicial. Apesar dessas dificuldades, estudos bem conduzidos, empregando diferentes técnicas de biologia molecular, sugerem que as recidivas ocorrem com maior frequência que as reinfecções, especialmente nos primeiros meses após o tratamento.

A reinfecção é, hoje, considerada pouco frequente, mesmo em regiões de alta prevalência da infecção pelo *H. pylori*. Estudo realizado por nosso grupo, em Belo Horizonte, acompanhando, por 6 anos e 4 meses, 150 pacientes portadores de úlcera péptica que tiveram o microrganismo erradicado, detectou a repositivação dos exames em apenas 20 pacientes, correspondendo a uma taxa anual de reinfecção de 2,1%.[103] Tal resultado tem sido também observado em outros países latino-americanos, como Argentina e Chile, sendo algo mais elevado que aqueles detectados em países desenvolvidos, onde as taxas anuais de reinfecção situam-se entre 0,5 e 2%.

Falha terapêutica

Considera-se atualmente que um regime terapêutico é clinicamente relevante e aceitável se a taxa de erradicação for superior a 80% ou, preferencialmente, maior que 90%. A taxa de erradicação de uma primeira linha de tratamento baseado em terapia tríplice com inibidor de bomba protônica e dois antimicrobianos varia de 80 a 90%. Quando uma segunda linha de tratamento é empregada nesses 10 a 20% de pacientes que apresentaram falha terapêutica na primeira tentativa de erradicação, sua eficácia varia entre 70 e 80%. Portanto, aproximadamente 5 a 20% dos pacientes permanecerão infectados após dois cursos de tratamento.

Resistência antimicrobiana

A falha de erradicação de qualquer infecção pode levar ao desenvolvimento de resistência secundária e/ou cruzada e até mesmo ao aparecimento de microrganismos multirresistentes. As taxas de erradicação no retratamento da infecção pelo *H. pylori* exibem uma ampla faixa de variação, podendo ser inferiores a 60 ou próximas a 100% em uma segunda linha de tratamento. Na terapêutica anti-*H. pylori*, os principais agentes antimicrobianos associados ao desenvolvimento de resistência são a claritromicina e os imidazólicos (metronidazol, tinidazol e secnidazol). A principal causa para o rápido aparecimento de cepas resistentes de *H. pylori* ao metronidazol relaciona-se, principalmente, com mutações no gene rdxA, que codifica a enzima nitrorredutase. Pode ocorrer o aparecimento de resistência cruzada entre os nitroimidazólicos.

Estudos de meta-análise avaliando numerosos ensaios clínicos que contêm nitroimidazólicos associados aos regimes terapêuticos têm demonstrado que a resistência a tais medicamentos reduz a eficácia desses regimes de aproximadamente 90% para menos de 75%, quando os pacientes albergam cepas resistentes ao metronidazol. Apesar da elevada resistência aos nitroimidazólicos nos países em desenvolvimento, como o Brasil, e, mesmo em alguns países desenvolvidos, estudos recentes sugerem que ela talvez possa ser superada pelo prolongamento do período de tratamento ou pela elevação das doses empregadas ou, ainda, pela inclusão desse fármaco em regimes quádruplos.[92]

Diferentes estudos têm demonstrado que a resistência aos macrolídios – notadamente à claritromicina – causa um impacto negativo considerável na taxa de erradicação e é peça-chave na falha terapêutica anti-*H. pylori*. Vários estudos indicam que a resistência à claritromicina está associada a uma mutação localizada no gene 23S do rRNA, que diminui a afinidade entre os ribossomos e a claritromicina. Estudos apontam que, nas regiões onde a resistência primária à claritromicina é alta (> 20%), uma eficácia de 80% para um regime tríplice contendo este antimicrobiano dificilmente será conseguida. Segundo Mégraud *et al.*, quando os regimes terapêuticos de primeira linha com claritromicina falham, duas de cada três cepas do *H. pylori* tornam-se claritromicina-resistentes.[166] Tal fato

determina um impacto negativo de grande importância nas taxas de erradicação dos regimes tríplices contendo claritromicina empregados como segunda linha de tratamento, impacto este que não é superado nem mesmo com o aumento da duração do tempo de tratamento.

A prevalência da resistência à claritromicina varia de país para país, mostrando índices crescentes. No sul da Europa, esses níveis superam 20%.[167] No Brasil, levantamentos regionais (Minas Gerais, São Paulo e Pernambuco) sobre a incidência da resistência à claritromicina mostram valores inferiores a 20%.[129–132] Devido ao uso da claritromicina para tratamento de outras infecções, especialmente as do trato respiratório, espera-se uma elevação da taxa de resistência para os próximos anos, como resultado do aumento da prescrição paralela dos macrolídios. A associação dos inibidores de bomba com os antimicrobianos reduz o impacto da resistência primária e o risco da resistência secundária do *H. pylori*, uma vez que aumenta as taxas de erradicação dos esquemas terapêuticos anti-*H. pylori*. Os resultados do estudo MACH2 demonstram que existe uma ação sinérgica entre os antissecretores e os antimicrobianos, pois, quando se associa o omeprazol a dois antimicrobianos, a resistência primária à claritromicina e ao metronidazol pode ser parcialmente controlada.[168]

Regimes de retratamento

No momento da formulação do regime de retratamento, devem ser sempre considerados a validade dos ensaios clínicos regionais, a possibilidade de opções terapêuticas futuras para os casos de insucesso e a tendência global de retratamento mediante falha terapêutica, bem como os princípios básicos para o tratamento do *H. pylori* utilizados em todo o mundo. A simples repetição do mesmo tratamento geralmente não induz à erradicação, com resultados raramente superiores a 50%. Na escolha do regime da segunda linha de tratamento, desaconselha-se a reutilização dos antimicrobianos empregados na primeira tentativa de erradicação, especialmente claritromicina e nitroimidazólicos. Os principais regimes de retratamento recomendados pelo Terceiro Consenso Brasileiro sobre *H. pylori* são:[147]

- IBP em dose padrão 2 vezes/dia + levofloxacino 500 mg 1 vez/dia + amoxicilina 1,0 g, 2 vezes/dia, durante 10 dias: representa o regime anti-*H. pylori* mais utilizado, em todo o mundo, no retratamento da infecção pela bactéria, com três estudos recentes de metanálise mostrando índices de erradicação próximos a 80%.[169–171] É bem tolerado, os efeitos adversos, quando ocorrem, são de leve intensidade e, na maioria das vezes, gastrintestinais. Seu custo é accessível e, recentemente, tem sido disponibilizado em *kits*, que otimizam a aderência ao tratamento. Como limitação, estudos recentes chamam atenção para ocorrência de resistência crescente do *H. pylori* às quinolonas, especialmente em regiões onde seu emprego é mais disseminado na população[157,158]
- IBP (dose padrão) + levofloxacino 500 mg + furazolidona 200 mg (2 comp.), administrados em dose única diária por 10 dias
- IBP (dose padrão) 2 vezes/dia + subcitrato de bismuto coloidal 240 mg 2 vezes/dia + furazolidona 200 mg 2 vezes/dia + amoxicilina 1,0 g 2 vezes/dia (podendo ser substituída pela doxiciclina 100 mg), por 10 a 14 dias.

Estes dois regimes terapêuticos de retratamento contendo furazolidona em sua formulação foram recentemente validados entre nós e constituem também boa alternativa terapêutica:[145] Os 60 pacientes já submetidos, sem sucesso, ao tratamento anterior com omeprazol, amoxicilina e claritromicina por 7 dias, foram randomizados para receber o esquema tríplice anteriormente citado (IBP, levofloxacino e furazolidona) em dose única diária por 10 dias ou o esquema quádruplo (IBP, sal de bismuto, furazolidona e doxiciclina), 2 vezes/dia durante 10 dias. Controle da erradicação com teste respiratório com carbono 13 foi efetuado 60 dias após o tratamento, com índices de erradicação em torno de 80%, não havendo diferença significativa entre os dois esquemas terapêuticos. Resultados semelhantes têm sido obtidos com regime, utilizando inibidor de bomba de prótons em dose padrão associado à furazolidona 200 mg e ao levofloxacino 250 mg, administrados 2 vezes/dia, durante 7 dias.[172] Outros regimes terapêuticos de retratamento estão descritos a seguir:

- Terapia quádrupla com IBP em dose plena associada ao subcitrato de bismuto coloidal 120 mg, cloridrato de tetraciclina 500 mg e metronidazol 250 mg, administrados 4 vezes/dia, durante 10 a 14 dias. Três metanálises europeias mostram que esta alternativa é capaz de promover a erradicação após a falha do regime tríplice clássico em torno de 80%.[173–175] Devido aos elevados índices de resistência primária ao metronidazol no continente latino-americano, são poucos os estudos existentes. Alguns estudos, entretanto, sugerem que a resistência primária aos

imidazólicos talvez possa ser superada aumentando-se a dose e/ou a duração do tratamento.[176,177] Na América do Sul, constitui opção frequente o emprego do esquema quádruplo, substituindo-se o metronidazol pela furazolidona

- IBP (dose plena) 2 vezes/dia, amoxicilina 1,0 g 2 vezes/dia e rifabutina 150 mg 2 vezes/dia, por 10 dias. Constitui opção de retratamento ainda não disponível no Brasil. A rifabutina, embora altamente eficaz contra *H. pylori*, apresenta custo elevado e pode ocasionar leucopenia e trombocitopenia, reversíveis com a suspensão da medicação. Derivada da rifampicina, é empregada para tratamento de infecções por *Mycobacterium* sp. em pacientes com imunodeficiência, e recomendação de ser reservada para tratamento de micobactérias multirresistentes.[172]

Gastrites

Mauro Bafutto

As gastrites representam um grupo heterogêneo de alterações macro e microscópicas da mucosa gástrica, decorrentes de lesões variadas, frequentemente associadas a uma resposta inflamatória aguda e ou crônica. Portanto, gastrite é um termo que se aplica a alterações histológicas ou endoscópicas da mucosa gástrica. Entretanto, por desconhecerem sua etiologia, os médicos as denominaram dos mais variados modos. Além disso, o termo gastrite foi e é utilizado, de maneira inapropriada, tanto por leigos quanto por muitos médicos, como sinônimo de dispepsia, com ou sem a existência de inflamação histológica.[178]

A classificação ideal das gastrites seria aquela baseada exclusivamente na própria etiologia. Por desconhecerem a causa da maioria das gastrites, varias classificações foram propostas, dentre as quais, as dos autores a seguir:

- Shindler, 1947
- Whitehead, 1972
- Strickland e Mackay, 1973
- Glass e Pitchumoni, 1975
- Correa, 1980
- Cheli e Giacosa, 1987
- Kekki, 1987
- Wyat e Dixon, 1988
- Stole e Heilmann, 1989
- Paul e Yardley, 1989.

Shindler, em 1947, reconheceu as formas aguda e crônica, sendo que as demais classificações existentes preocuparam-se principalmente com as formas crônicas, por serem mais prevalentes e persistentes. As agudas são menos prevalentes e raramente biopsiadas, provavelmente pela transitoriedade da afecção.

A multiplicidade de classificações, a necessidade de unificação dos dados nos diferentes centros e o reconhecimento da importância do *H. pylori* na patogenia das gastrites levaram à criação de uma nova classificação em 1990, denominada Sistema Sidney (SS), que embora tenha sofrido pequenos ajustes, é utilizada até os dias atuais. O SS consiste basicamente de duas classificações interligadas de gastrites: Divisão Histológica e Divisão Endoscópica (Figura 66.7). Cabe à divisão histológica definir as gastrites por etiologia e descrever a morfologia, divisão endoscópica e a topografia do estômago afetado, além de caracterizar os diversos tipos de gastrite endoscópica e graduar a intensidade deles. O SS contempla três tipos de gastrites: agudas, crônicas e formas especiais.[179]

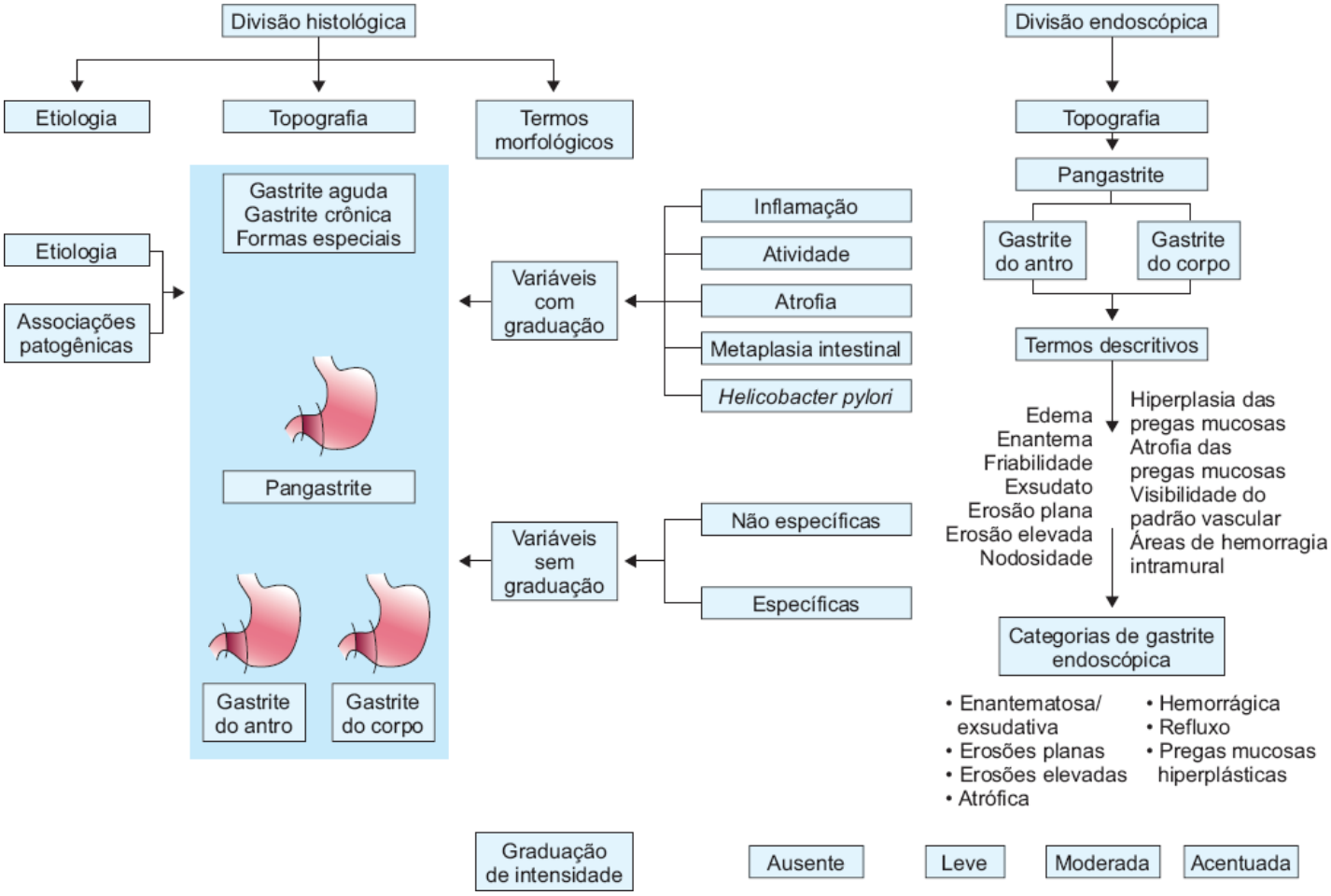

Figura 66.7 Sistema Sidney de classificação das gastrites.

Gastrite aguda

Gastrite aguda é um termo que abrange ampla gama de entidades que podem induzir alterações inflamatórias na mucosa gástrica. A inflamação pode envolver todo o estômago (pangastrite) ou de uma determinada região do órgão (gastrite antral e a gastrite de corpo).

Não existe correlação entre a inflamação microscópica (gastrite histológica) e os sintomas gástricos (dor abdominal, náuseas, vômitos). Na verdade, a maioria dos pacientes com evidências histológicas de gastrite aguda são assintomáticos. O diagnóstico é geralmente obtido durante a endoscopia realizada por outras razões.

As gastrites agudas podem apresentar uma variedade de sintomas, sendo o mais comum o desconforto epigástrico. Outros sintomas incluem náuseas, vômitos, perda de apetite, eructações, flatulência e, ocasionalmente, dor abdominal aguda.[180]

Embora raramente observadas em biopsias gástricas de rotina, as gastrite agudas podem ser divididas em: gastrite aguda por *H. pylori*, gastrite supurativa ou flegmonosa aguda e gastrite aguda hemorrágica ou gastrite erosiva aguda.

Gastrite aguda por Helicobacter pylori

Embora a primoinfecção por *H. pylori* passe despercebida na maioria dos pacientes, às vezes, após um período de incubação variável de 3 a 7 dias, alguns indivíduos desenvolvem um quadro clínico, caracterizado por dor ou mal-estar epigástrico, pirose, náuseas, vômitos, flatulência, sialorreia, halitose, cefaleia e astenia. Tais casos expressam a ocorrência de gastrite aguda à histologia, conforme comprovado em alguns estudos. As anormalidades macroscópicas são extremamente variáveis à endoscopia, desde pequeno enantema até erosões, úlceras, ou mesmo lesões pseudotumorais. Na maioria dos pacientes, as alterações concentram-se fundamentalmente no antro, podendo, em alguns casos, comprometer também o corpo gástrico. O quadro clínico, em geral, é autolimitado, evoluindo sem sintomas, ou com estes persistindo por até 2 semanas, na quase totalidade dos casos da infecção. Se não tratada, permanece indefinidamente e é acompanhada de quadro histológico de gastrite crônica.

O diagnóstico laboratorial da infecção aguda pode ser feito por histologia, testes respiratórios com carbono 13 ou 14, cultura e teste da urease. A sorologia também pode ser usada, conquanto, em pacientes recentemente infectados, tendem a ocorrer resultados falso-negativos. Técnicas de biologia molecular também são apropriadas, especialmente quando se investigam eventuais fontes de contaminação. A abordagem terapêutica, quando decidida, é realizada por meio do esquema tríplice atualmente preconizado (inibidor de bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina), 2 vezes/dia durante 7 dias.[181]

Gastrite aguda flegmonosa

É uma afecção rara, que se caracteriza por infecção bacteriana da *muscularis mucosae* e submucosa do estômago, com infiltração de células plasmáticas, linfócitos e polimorfonucleares. Na maioria dos casos descritos, a inflamação não ultrapassa a cárdia e o piloro, sendo a mucosa gástrica relativamente pouco acometida. A doença costuma instalar-se como complicação de uma patologia sistêmica ou de septicemia, que tenha sido descrita após empiema, meningite e endocardite pneumocócica em alcoólicos, entre outras condições. Muitas vezes, é possível observar alguns fatores predisponentes, como cirurgia gástrica prévia, hipocloridria, câncer gástrico, úlcera gástrica e gastrite. Em mais da metade dos casos, o agente etiológico da forma flegmonosa é o estreptococo alfa-hemolítico, embora *Pneumococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* e *Clostridium welchii* também já tenham sido identificados.

A evolução clinica é rápida, com dor epigástrica, náuseas e vômitos purulentos, constituindo-se em sintomas comumente observados. Em alguns casos, é possivel encontrar sinais de irritação peritoneal ou mesmo abdome agudo, por vezes, acompanhado de hematêmese e melena. Leucocitose com desvio para a esquerda é quase sempre descrita, sendo a amilase normal. A identificação de gás na submucosa gástrica à radiografia simples de abdome sugere a possibilidade de germes formadores de gás, tipo *Clostridium welchii*. É preciso ter em mente outras possíveis causas do surgimento de gás na parede gástrica, como a pneumatose cística e a actinomicose gástrica. Radiografia simples e tomografia computadorizada do abdome revelam espessamento da parede gástrica com redução da distensibilidade antral e, na maioria dos casos, a ocorrência de gás intramural. O exame endoscópico mostra erosões múltiplas disseminadas da mucosa e das paredes gástricas pouco distensíveis. Sendo a mucosa gástrica habitualmente poupada, a biopsia convencional pode não definir o diagnóstico, sendo necessário o uso de procedimentos endoscópicos especiais para obter material da submucosa gástrica.

Com frequência, o diagnóstico definitivo é feito somente por meio de laparotomia exploradora, ou mesmo à necropsia. A terapêutica inclui o emprego de antibióticos de amplo espectro associados à drenagem cirúrgica ou cirurgias de ressecção.[182]

Gastrite aguda hemorrágica

Foi descrita indistintamente na literatura como úlceras de estresse, gastrite erosiva aguda e lesão aguda da mucosa gastroduodenal (LAMGD), entre outros nomes. Independentemente do fator etiológico precipitante, a resultante final será o aparecimento de erosões superficiais da mucosa gástrica, acometendo inicialmente a região proximal (secretora de ácido e pepsina) do estômago. São caracterizadas por múltiplas lesões hemorrágicas, puntiformes, associadas a alterações da superfície epitelial e edema. A manifestação clínica resultante pode ser por meio de hemorragia digestiva alta.

A sua patogenia não é bem conhecida, sendo os mecanismos mais aceitos aqueles relacionados com alterações nos processos de defesa da mucosa gastroduodenal:

- Barreira mucosa: propriedade do estômago em impedir a difusão de H^+ do lúmen gástrico para a mucosa e do Na^+ do espaço intersticial para a cavidade gástrica; tal barreira, se rompida por agentes químicos como ácido acetilsalicílico, bile ou álcool, propiciaria retrodifusão de íons H^+ e consequente lesão da mucosa. Anatomicamente, a barreira mucosa estaria correlacionada com a superfície apical das células epiteliais da mucosa gástrica e suas fortes junções intercelulares
- Bicarbonato e secreção de muco: o muco gástrico constitui uma camada de 0,2 cm de espessura de uma substância viscosa, constituída por 95% de água e 30 a 50 mg/mℓ de uma glicoproteína de alto peso molecular. Essa camada protege a mucosa gástrica de traumas mecânicos por alimentos e agentes irritantes, proporciona um ambiente aquoso para a superfície mucosa, além de, em decorrência de suas propriedades físico-químicas, retardar

o movimento do H^+ e pepsina do lúmen para a superfície da mucosa gástrica. Apesar de a secreção gástrica de bicarbonato corresponder a apenas 10% da secreção ácida, o fato de o bicarbonato permanecer confinado ao muco aderente à mucosa gástrica origina um gradiente capaz de manter neutro o pH da superfície epitelial, a despeito da existência de ácido do lúmen gástrico. Os AINEs e o álcool inibem a secreção de bicarbonato e interferem na formação e composição do muco

- Renovação epitelial: em condições normais, as células do epitélio gástrico são completamente renovadas a cada 3 dias, sendo a descamação um evento fisiológico normal. Substâncias como o ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, antirreumáticos e o álcool produzem descamação excessiva, acima da capacidade regenerativa do estômago. Pacientes em uso de corticosteroides e antiblásticos ou aqueles submetidos à radioterapia têm suscetibilidade aumentada a sangramentos em decorrência de redução da taxa de renovação epitelial
- Fluxo sanguíneo da mucosa gástrica: o fluxo sanguíneo protege a mucosa gástrica por meio do fornecimento adequado de oxigênio e nutrientes, além de prover, com o bicarbonato secretado pelas células gástricas ("maré alcalina"), um mecanismo-tampão para neutralizar o ácido retrodifundido. Um dos fatores mais importantes na gênese das lesões agudas da mucosa gastroduodenal parece ser a isquemia da mucosa, em parte consequente à produção de radicais livres de oxigênio
- Depleção de prostaglandinas: as prostaglandinas endógenas (principalmente PGE2 e PGI2) são produzidas pela mucosa gástrica e exercem efeito local, sendo metabolizadas rapidamente, praticamente não alcançando a circulação arterial. Atuam como moduladores locais da função celular, influenciando a motilidade gástrica, o fluxo sanguíneo da mucosa do estômago, além de inibirem a secreção ácida e estimularem a secreção de muco e bicarbonato. As medicações anti-inflamatórias são lesivas ao estômago, provavelmente pela inibição da síntese de *prostaglandinas*. A administração prévia de *prostaglandinas* exógenas é capaz de evitar ou reduzir as lesões induzidas por tais medicamentos.

Estudos endoscópicos têm demonstrado a existência de erosões gástricas agudas em pacientes submetidos a estresse fisiológico intenso, com evidências de hemorragia digestiva alta. A lesão clássica é constituída de erosões no estômago proximal, circulares, puntiformes, rasas, secundárias à necrose celular, em geral não ultrapassando a *muscularis mucosae*. Surgem rapidamente, em minutos ou horas após a instalação do fator precipitante, e não apresentam componente inflamatório. Como os achados inflamatórios são tipicamente ausentes ou discretos, muitos autores preferem o termo gastropatia, em vez de gastrite, nessas eventualidades.

O extravasamento de sangue pode causar hemorragia submucosa e consequente sangramento para o lúmen gástrico. Menos frequentemente, a lesão ultrapassa a *muscularis mucosae*, erodindo pequenas artérias da submucosa, o que origina sangramentos mais volumosos.

O tratamento é feito por meio de drogas, com potencial para redução da secreção ácida. De acordo com a gravidade do caso, pode-se optar por inibidores H2 (ranitidina, cimetidina) ou da bomba de prótons (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol). Estão indicados também de maneira profilática, por via oral ou mesmo intravenosa, em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo, especialmente nos casos que apresentam coagulopatia (plaquetas < 50.000, RNI > 1,5 ou PTT > 2 vezes o controle), ventilação mecânica por mais de 48 h, antecedentes de doença ulcerosa péptica, ou sangramento gastrintestinal no ano anterior, ou existência de pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: sepse, internados em UTI há mais de 1 semana, sangramento digestivo oculto por mais de 6 dias e uso de corticoide (mais do que 250 mg de hidrocortisona ou equivalente).[178,183]

Gastrite crônica

É a forma mais comum de gastrite e pode cursar, ao longo do tempo, com metaplasia, atrofia glandular, displasia e neoplasia. De acordo com a histopatologia, vários tipos podem ser identificados, favorecendo, assim, uma abordagem terapêutica adequada a cada condição específica.

Gastrite autoimune

É considerada doença de transmissão genética autossômica recessiva, também conhecida como gastrite tipo A. Na gastrite autoimune, geralmente o antro gástrico é poupado e há comprometimento da mucosa de fundo e corpo gástrico. É diagnosticada pelos achados histopatológicos de infiltrado linfoplasmocitário denso, quase sempre com

formação de folículos na lâmina própria e rarefação de mucosa oxíntica. Em sua forma mais avançada, a atrofia da mucosa produz acloridria, má absorção de vitamina B e anemia macrocítica, eventualmente acompanhada de manifestações neurológicas. Encontram-se anticorpos anticélula parietal em cerca de 90% dos pacientes e antifator intrínseco em aproximadamente 50%, além de, com frequência, outras manifestações autoimunes, como tiroidite de Hashimoto e hepatite crônica autoimune. A preservação funcional da mucosa antral pode resultar em estimulação constante das células G com hipergastrinemia. A hiperplasia das células G em alguns casos (2 a 9%) pode levar ao aparecimento de tumor carcinoide como consequência da estimulação neuroendócrina continua.

A gastrite autoimune é, em geral, assintomática do ponto de vista gastrenterológico, podendo ser observados sintomas hematológicos ou neurológicos decorrentes da anemia perniciosa.

O diagnóstico conclusivo resulta da conjugação de dados de ordem clínica, endoscópica e histopatológica. A dosagem de pepsinogênio, especialmente a relação entre pepsinogênio I e II, constitui teste não invasivo promissor. A dosagem sérica de pepsinogênio I está diminuída, e, uma vez associada a níveis elevados de gastrina, é considerada um marcador de lesão da mucosa oxíntica. O exame endoscópico na gastrite autoimune avançada revela escassez de pregas gástricas e vasos da submucosa facilmente visíveis. Pólipos sésseis, pequenos e múltiplos estão em cerca de 30% dos pacientes.

O tratamento consiste na reposição da vitamina B12, por via parenteral, 200 microgramas por mês, ao longo de toda a vida. A reposição de ferro está indicada de acordo com a necessidade. Os pacientes com anemia perniciosa apresentam um risco para carcinoma gástrico de até 3 a 5 vezes maiores do que indivíduos normais. É desejável o controle endoscópico entre 2 e 5 anos ou em intervalos menores na dependência de pólipos ou alterações displásicas na mucosa.[184]

Gastrite linfocítica

Condição pouco frequente que pode ser encontrada em crianças, mas acomete preferencialmente adultos de ambos os sexos com idade superior a 50 anos. Pode evoluir de maneira assintomática ou com queixas clínicas de dor epigástrica, anorexia e emagrecimento. O aspecto endoscópico é de pregas espessadas localizadas no corpo, encimadas por nodulações com depressão central que simulam erosões. Por isso mesmo é denominada gastrite varioliforme, verrucosa ou aftoide. À histopatologia, observa-se intenso infiltrado linfocítico no epitélio superficial e foveolar e linfoplasmocitose na lâmina própria. Neutrófilos e erosões são eventuais. Considera-se diagnóstica uma concentração de linfócitos superior a 25/100 células epiteliais (normalmente, na mucosa normal há até sete linfócitos intraepiteliais por 100 células epiteliais).

Este padrão de gastrite associa-se a algumas condições como:

- Infecção pelo *H. pylori*: pacientes com gastrite linfocítica apresentam, segundo algumas observações, infecção pela *H. pylori* ou sorologia positiva em uma proporção de aproximadamente 40% dos casos. Sugere-se que, nestes casos, a gastrite linfocítica represente uma resposta imune atípica ao *H. pylori*
- Doença celíaca: o aumento da permeabilidade da mucosa gástrica é uma constante nestes casos e tem relação direta com o número aumentado de linfócitos intraepiteliais
- Doença de Ménétrier: a gastrite linfocítica pode representar uma fase no desenvolvimento da doença de Ménétrier, associada clinicamente à gastrenteropatia perdedora de proteínas. A endoscopia revela pregueado gástrico exuberante
- Linfoma gástrico: demonstrou-se que pacientes com linfoma gástrico apresentam um aumento significativo de prevalência de gastrite linfocítica. Aproximadamente 12% dos estômagos ressecados por carcinoma também exibem gastrite linfocítica. O tratamento pode ser por meio da prescrição de bloqueadores H2, cromoglicato de sódio, ou corticoides. Nos casos em que é detectada a existência de *H. pylori*, a sua erradicação pode melhorar os sintomas e reduzir a inflamação e o número de linfócitos intraepiteliais.[185]

Gastrite crônica associada ao Helicobacter pylori

O *H. pylori* é considerado o principal agente etiológico em mais de 95% das gastrites crônicas. Ele coloniza a mucosa gástrica humana, sobrevivendo na camada de muco que recobre o epitélio e as porções superiores das fovéolas gástricas. Parece particularmente adaptado a este ambiente com mínima competição por parte de outros

microrganismos. Os mecanismos patogênicos envolvidos na associação entre *H. pylori* e inflamação gástrica são:

- Motilidade: tal propriedade é considerada essencial para que o microrganismo penetre rapidamente na camada de muco que reveste a mucosa, protegendo-se, desse modo, da acidez e do peristaltismo gástricos
- Aderência: a aderência de microrganismos entéricos à superfície epitelial impede sua eliminação por meio dos movimentos peristálticos, além de, eventualmente, promover elevadas concentrações de toxinas em determinadas áreas da superfície celular
- Produção de toxinas: o *H. pylori* interfere na estrutura, integridade, síntese e secreção do muco gastroduodenal por meio da produção de proteases e lipases que degradam o muco e lesam a membrana lipoproteica das células epiteliais de revestimento. As modificações nas características físico-químicas da camada de muco favorecem a retrodifusão de íons hidrogênio, ocasionando lesão das células epiteliais. A elevada produção de urease pelo *H. pylori*, ao converter a ureia endógena em amônia, pode promover a desestabilização da camada de muco, provocando lesões sobre o epitélio de revestimento, principalmente em situações de gradientes elevados de pH
- Ações sobre as secreções das mucosas antral e oxíntica*:* indivíduos infectados por *H. pylori* mostram maior concentração de gastrina plasmática e secreção de ácido que indivíduos-controle, com os valores de gastrina retornando ao normal após a erradicação do microrganismo.[178]

A ocorrência do *H. pylori* está associada ao dano tecidual com alterações histológicas da gastrite crônica e atividade inflamatória. Esta resposta imune é realizada por meio de linfócitos T e B, com infiltração de polimorfonucleares (PMN) na lâmina própria e no epitélio gástrico.

A interação do *H. pylori* com a superfície mucosa resulta em síntese de interleucina-8 (IL-8), o que acarreta o recrutamento de PMN, iniciando assim o processo inflamatório. Grande quantidade de citocinas, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), múltiplas interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10) e leucotrienos, particularmente o leucotrieno B4, é encontrada em pacientes com gastrite crônica associada ao *H. pylori*.

Diferentes cepas de *H. pylori* apresentam vários fatores de virulência, com repercussão na evolução clínica. Pacientes infectados com cepas de *H. pylori* que secretam a toxina vacuolizante A (vacA) são mais propensos a desenvolverem úlcera péptica, enquanto as cepas que produzem a proteína cagA apresentam risco maior para o carcinoma gástrico.

A gastrite crônica associada ao *H. pylori* é encontrada com dois padrões topográficos distintos, o que também confere diferentes consequências clínicas:

- Gastrite predominantemente antral: a inflamação localiza-se principalmente no antro gástrico; pessoas com esse tipo de gastrite crônica terão secreção gástrica normal ou elevada, graças à manutenção de mucosa oxíntica íntegra, e poderão ter um risco aumentado para úlcera duodenal
- Gastrite atrófica multifocal: caracterizada pelo envolvimento do corpo e antro gástrico com o desenvolvimento de atrofia mucosa gástrica e substituição progressiva por epitélio metaplásico do tipo intestinal (metaplasia intestinal). Indivíduos com gastrite que afetam de maneira predominante o corpo do estômago terão secreção ácida reduzida, em consequência da destruição da mucosa. Esse aspecto está relacionado com o desenvolvimento da úlcera gástrica e do carcinoma gástrico.

A gastrite crônica do antro associada ao *H. pylori* é, habitualmente, uma condição assintomática. Os principais significados clínicos dessa patologia residem na sua estreita associação etiológica com a úlcera péptica duodenal, situação em que 98% dos pacientes albergam o microrganismo, e com a úlcera gástrica, quando 75% estão infectados. Outra condição de importância clínica diz respeito à persistência do *H. pylori* e a inflamação associada da mucosa, o que possibilita a acumulação de mutações no genoma das células gástricas epiteliais, aumentando, consequentemente, o risco de progressão para adenocarcinoma ou surgimento de tecido linfoide ligado à mucosa (MALT), que pode ainda evoluir para formas de linfoma MALT de baixo ou alto grau.

O diagnóstico do *H. pylori* na mucosa gástrica faz-se por diferentes métodos, seja em fragmentos retirados durante a endoscopia e utilizados para estudos microbiológicos, histopatológicos e bioquímicos, ou por técnicas não endoscópicas que incluem exames sorológicos, radioisotópicos e aqueles empregando a biologia molecular. Para avaliar adequadamente a extensão e intensidade da gastrite, torna-se necessário realizar, conforme recomendação do Sistema Sidney revisado, cinco biopsias gástricas. Embora, na prática diária, considere-se a hematoxilina-eosina (H&E) como uma colaboração suficiente para a correta identificação do *H. pylori*, é recomendado s utilização de,

pelo menos, uma coloração mais sensível, como, por exemplo, a carbolfucsina, Giemsa ou Gimenez.[185–188]

A gastrite crônica caracteriza-se histologicamente pelas células mononucleares, podendo haver associação entre atrofia e metaplasia intestinal. A gastrite crônica progride, em gravidade, de uma inflamação superficial para estágios de inflamação mais profunda, com atrofia da mucosa e graus crescentes de metaplasia intestinal.

Buscando graduar a intensidade da gastrite crônica e estimar um risco de potencial de malignização, foi criado o sistema OLGA (*Operative Link of Gastrites Assessment*). No sistema OLGA (Tabela 66.2) a atrofia gástrica é considerada como uma lesão histológica representativa da progressão da doença. O estágio da gastrite representa uma combinação da extensão da atrofia com a topografia da doença, identificada pelo local da biopsia gástrica.[189]

Tabela 66.2 Sistema OLGA* de classificação das gastrites crônicas.

Atrofia Escore	Sem atrofia 0	Atrofia leve 1	Atrofia moderada 2	Atrofia grave 3
Sem atrofia: 0	Estágio 0	Estágio I	Estágio II	Estágio II
Atrofia leve: 1	Estágio I	Estágio I	Estágio II	Estágio III
Atrofia moderada: 2	Estágio II	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
Atrofia grave: 3	Estágio III	Estágio III	Estágio IV	Estágio IV

Em cada compartimento, a atrofia é pontuada em uma escala de 0 a 3. O estágio resulta da combinação das alterações atróficas observadas na mucosa de dois compartimentos (antro e corpo). Os estágios III e IV correspondem às formas de gastrites crônicas mais intensas e com maior risco de malignização. Entretanto, há dúvidas sobre a regressão da atrofia e da metaplasia intestinal nos casos em que estas lesões estejam estabelecidas. Recentemente, consensos mundiais têm recomendado a pesquisa e erradicação profilática do *H. pylori*, visando à prevenção do câncer gástrico, sobretudo em populações de risco. A importância clínica da gastrite associada ao *H. pylori* nas dispepsias não ulcerosas permanece controversa, embora estudos tenham demonstrado que em aproximadamente 50% dos casos ocorre melhora clínica dos sintomas após a erradicação do *H. pylori*.[190,191]

Tipos especiais de gastrite

Infecciosa

A suspeita de gastrite infecciosa deve ser confirmada pela endoscopia, com coleta de material para cultura, estudo histológico com colorações especiais e cuidadosa observação de material obtido por esfregaço. À exceção da gastrite *H. pylori* positiva, outras infecções gástricas são raras, embora sua ocorrência venha aumentando recentemente, em grande parte devido à AIDS e à terapia imunossupressora.

A tuberculose gástrica associa-se, em geral, à tuberculose pulmonar ou à doença disseminada. O local de maior comprometimento é o piloroduodenal, com espessamento da parede gástrica, ulcerações múltiplas e, por vezes, estenose pilórica. O diagnóstico baseia-se no achado do granuloma típico no material de biopsia e na cultura positiva. O tratamento específico clássico está indicado e geralmente leva à remissão da doença. A cirurgia poderá ser necessária nos casos em que houver obstrução gástrica.

A sífilis gástrica ou gastrite granulomatosa luética é rara, sendo observada em menos de 1% dos pacientes com sífilis. O acometimento gástrico normalmente é observado nas fases de sífilis secundária tardia e terciária. Cerca de 70% dos pacientes têm evidência de sífilis em outras localizações. Acompanha-se de quadro endoscópico caracterizado por pregueado exuberante com múltiplas erosões. Às vezes, o aspecto é indistinguível da linite plástica ou do linfoma. Caso ocorra estreitamento fibrótico da parede do estômago, torna-se possível observar deformidades do tipo “estômago em ampulheta”. A apresentação clínica inclui náuseas, vômitos, saciedade precoce e emagrecimento. O diagnóstico é confirmado pela detecção do microrganismo em material de biopsia, sorologia positiva e regressão das lesões com o tratamento específico.

A infecção gástrica pelo citomegalovírus é própria da imunodepressão, mas, ocasionalmente, é observada em adultos imunocompetentes e em crianças sem qualquer alteração imunológica, nas quais produz uma síndrome

semelhante à doença de Ménétrier. Os sintomas geralmente são náuseas, distensão abdominal, plenitude pós-prandial e vômitos. O exame endoscópico revela lesões inespecíficas, como erosões, úlceras e hemorragia subepitelial ou espessamento das pregas gástricas. A detecção de célula típica com inclusões intranucleares circundadas por um halo claro (inclusão em olho de coruja) ao exame microscópico confirma o diagnóstico. O tratamento pode ser feito por meio de fármacos antivirais, como o ganciclovir, o foscarnet e, mais recentemente, o valganciclovir.

O herpes simples é causa de erosões gástricas em indivíduos imunodeprimidos. O herpes-vírus tipo 1 tem sido encontrado em alguns casos de úlcera gástrica e duodenal neste tipo de pacientes, nos quais, também, excepcionalmente, o herpes-zóster está associado a úlcera gástrica e gastroparesia. O tratamento, quando indicado, pode ser feito com antivirais, como o aciclovir ou o ganciclovir.

A despeito da prevalência da candidíase esofágica, o comprometimento do estômago pela *Candida albicans* é muito raro. A biopsia de lesões suspeitas possibilita o diagnóstico. Pacientes neutropênicos com erosões ou ulcerações gástricas devem receber tratamento antifúngico além do tratamento da úlcera péptica, com o objetivo de minimizar o risco de disseminação ou invasão vascular pelo fungo. Outras infecções fúngicas podem ocorrer mais raramente: histoplasmose, mucormicose, criptococose e aspergilose.

A literatura registra, ainda, o comprometimento gástrico por certos parasitas e nematódeos, como *Cryptosporidium*, *Strongyloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Schistosoma*, *Leishmania*, *Giardia*, *Acanthamoeba*, entre outros.[192–194]

As lesões gástricas causadas pela radiação ocorrem raramente, na maioria das vezes, são reversíveis em um prazo de 4 a 6 meses e variam desde diminutas alterações inflamatórias esparsas na mucosa até grave necrose de coagulação com infiltrado inflamatório secundário. A lesão inicial é caracterizada por inflamação aguda da mucosa. Se ocorrer maior exposição à radiação, a injúria tecidual pode progredir para vasculopatia da submucosa, com vasculite, endoarterite obliterante e proliferação endotelial. Este processo pode ocasionar isquemia mucosa, ulcerações, telangiectasias e fibrose.

A apresentação clínica é diversa, composta por dor epigástrica, dispepsia, disfagia, pirose retroesternal e melena. A endoscopia pode revelar telangiectasias, ulcerações ou eritema difuso da mucosa. O tratamento pode ser feito com antissecretores, corticoides e, nas lesões hemorrágicas, hemostasia endoscópica por meio de injeção ou árgon *laser*.[195,196]

Granulomatosa

O tipo mais comum é o idiopático e pode ser confundido à endoscopia com carcinoma gástrico. Causas específicas de gastrite granulomatosa incluem a doença de Crohn, sarcoidose, tuberculose e reações de tipo corpo estranho. Embora sem relação casual aparente, alguns granulomas são vistos associados ao *H. pylori*. Neste caso, indica-se o tratamento da infecção pelo *H. pylori* e da causa específica da doença granulomatosa.[194]

Eosinofílica

A gastrite eosinofílica significa o envolvimento do estômago em um distúrbio incomum denominado gastrenterite esosinofílica. É uma doença pouco comum, de causa desconhecida, caracterizada por infiltração eosinofílica de camadas da parede gastrintestinal e comumente acompanhada por eosinofilia no sangue periférico. Além de um aumento do número de eosinófilos na mucosa, ocorre também ativação de citocinas, incluindo IL-3, IL-5 e GM-CSF.

Três formas de apresentação foram descritas, considerando a intensidade e localização do infiltrado: acometimento predominante da mucosa e da parede muscular. O comprometimento antral é o mais frequente, especialmente quando há acometimento mucoso predominante. As manifestações clínicas resultantes do comprometimento gastrintestinal são saciedade precoce, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e anemia causada pela perda crônica de sangue pelas lesões da mucosa. O exame radiológico contrastado mostra, em geral, estenose antral, pregueado mucoso exuberante e padrão nodular da mucosa. Raramente, há úlceras gigantes. É usual a concomitância de lesões no esôfago, intestino delgado e cólon, além de esosinofília no sangue periférico. O diagnóstico é geralmente alcançado por meio de endoscopia com biopsias. Ao exame endoscópico, as pregas estão espessadas, podendo haver nodosidades, ulcerações ou pólipos gástricos. Observa-se o infiltrado eosinofílico na

lâmina própria, epitélio e fovéolas (abscesso eosinofílico). Pode ocorrer, no entanto, predominância seletiva do infiltrado na submucosa e nas camadas musculares e subserosas, o que dificulta o diagnóstico por biopsias.

O diagnóstico diferencial é feito com várias outras doenças, incluindo carcinoma, linfoma, doença de Crohn, vasculites e doenças parasitárias que podem produzir quadro histopatológico indistinguível da gastrite eosinofílica. O tratamento pode ser realizado por meio de corticosteroides. Nas formas com infiltração mucosa ou subserosa, é recomendado iniciar com prednisona na dose de 5 a 10 mg/dia ou 10 a 15 mg em dias alternados. Nas fases de exacerbação aguda dos sintomas, a dose deverá ser maior entre 20 e 40 mg/dia. A doença poderá manifestar-se de maneira intermitente, e a terapêutica deverá ser repetida a cada episódio de reagudização. O uso de corticoides de ação tópica, como a budesonida e a fluticasona, tem apresentado bons resultados, com a vantagem de apresentarem menos efeitos adversos. O quadro dos pacientes que apresentam acometimento da camada muscular pode evoluir para obstrução intestinal, tendo sido recomendada corticoterapia em doses mais elevadas. O prognóstico é favorável, sendo a resposta aos corticoides considerada excelente, embora a doença tenha, como descrito, uma natureza recorrente.[197]

Química

A gastrite química é quase sempre antral, a não ser que o antro tenha sido removido cirurgicamente. Resulta de uma variedade de agentes químicos dos quais os mais comuns são o refluxo biliar, o uso AINE e álcool. As alterações histopatológicas características são: hiperplasia foveolar com alongamento e/ou tortuosidade; deplessão de mucina das células foveolares; edema da lâmina própria; aumento muscular da lâmina própria e infiltrado com predomínio de eosinófilos, limitado ao compartimento intramusculoso.

A gastrite química por refluxo biliar é provocada pelo refluxo enterogástrico. É comum em gastrectomizados, independentemente da reconstrução do trânsito utilizada, seja Billroth I ou II. Também tem sido observado após vagotomia troncular com piloroplastia. A correlação entre refluxo duodenogástrico, sintomas e gastrite é incerta. Na verdade a maioria dos pacientes é assintomática. Os sintomas descritos, quando existentes, são de dor epigástrica, vômitos biliosos, perda de peso e anemia. A dor epigástrica não é aliviada por antiácidos, agravando-se com a alimentação e, com frequência, sendo associada a eructações pós-prandiais, distensão abdominal e pirose. Os doentes tendem a desenvolver pólipos hiperplásicos, especialmente na circunvizinhança da boca anastomótica, o que exige acompanhamento endoscópico visando à diferenciação com o carcinoma.

Nenhum tratamento clínico tem mostrado ser altamente eficaz nesta situação. As opções de tratamento incluem o emprego da colestiramina, uma resina sequestradora de sais biliares e ácido ursodesoxicólico, com o objetivo de tornar a bile menos tóxica para a mucosa gástrica, reduzindo a proporção de ácidos cólico, desoxicólico e litocólico, além de procinéticos, como a metoclopramida e dromperidona. Naqueles em que não há resposta ao tratamento clínico, diversas técnicas cirúrgicas podem ser empregadas, visando evitar o reluxo de bile para o estômago.[198]

Doença de Ménétrier

É doença de origem não conhecida, caracterizada pela tríade de pregas mucosas gigantes, no corpo e fundo gástrico, hipoalbuminemia secundária a gastropatia perdedora de proteínas e quadro histopatológico de hiperplasia foveolar com atrofia glandular, dilatação cística e espessamento da mucosa. É mais observada em homens após os 50 anos. Os sintomas são inespecíficos, incluindo sensação de dor epigástrica, perda de peso, edema, diarreia e pode evoluir com risco aumentado de fenômenos tromboembólicos. A hipoalbuminemia é o dado laboratorial mais significativo. A perda de proteína ocorre pela mucosa anormal via ulcerações superficiais e, também, pelo espaço paracelular. A linfangiectasia submucosa é outro fator de perda proteica.

O diagnóstico conclusivo exige, em muitos casos, ultrassonografia endoscópica e biopsias. O aspecto histológico correlaciona-se bem com o endoscópico: pregueado gástrico volumoso (pregas gigantes geralmente de 1 cm ou mais em diâmetro transversal no corpo e fundo gástrico) que não se desfaz à insuflação de ar durante o exame ou aspecto ao polipoide difuso da mucosa. Podem ser observados ainda enantema, edema, friabilidade, erosões e eventualmente ulcerações. Biopsias múltiplas devem ser realizadas não só para confirmação diagnóstica, mas, também, para avaliação da displasia ou neoplasia, uma vez que a doença envolve risco de transformação maligna. Em fases avançadas da enfermidade, o compartimento glandular sofre atrofia, revelada no exame endoscópico por pregueado menos exuberante. A associação da doença Ménétrier à gastrite linfocítica tem sido bem

documentada e ocorre em cerca de 50% dos casos. O grupo sem gastrite linfocítica apresenta doença mais típica e mais grave.

A determinação da gastrinemia é útil no diagnóstico diferencial entre doença de Ménétrier e síndrome de Zollinger-Ellisson, já que pregas gigantes podem ser encontradas em ambas as entidades. Porém, índices elevados de gastrina sérica somente fazem parte da síndrome de Zollinger-Ellisson. Além dessa síndrome, o diagnóstico diferencial inclui amiloidose gástrica, linfoma, carcinoma infiltrante e doenças granulomatosas.

Pacientes oligossintomáticos e com hipoalbuminemia discreta não precisam de tratamento, além de dieta com alto valor calórico e proteico. O *H. pylori* tem sido observado em alguns casos e, sua erradicação, muitas vezes, está acompanhada de remissão da doença. Para as ulcerações, é indicado o tratamento com antiulcerosos. A gastrectomia parcial deve ser reservada para pacientes com sintomas abdominais persistentes e acentuada hipoalbuminemia. A gastrectomia total é feita em casos raros e extremamente graves.[199]

Síndrome de Zollinger-Ellison

Nesta síndrome, o aspecto do estômago é de uma gastropatia hipertrófica resultante do aumento do número de células parietais e principais no fundo e no corpo e células G no antro. Deve ser suspeitada na ocorrência de úlceras pépticas múltiplas, persistentes, em localizações atípicas, com complicações, como sangramento ou perfuração. Esofagite, diarreia, má absorção intestinal e perda de peso também costumam ocorrer.

A síndrome é causada por tumor secretante de gastrina (gastrinoma), localizado com maior frequência no pâncreas, podendo existir em outras localizações, como no duodeno. Em 20% dos casos, está relacionada com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), acompanhada, na maioria das vezes, de hiperparatireoidismo (80%) e, em alguns raros casos, insulinomas, glucagomas, VIPomas ou outros tumores. Além disso, em aproximadamente 20% dos casos, são encontradas metástases a distância e a ligação com tumor carcinoide.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a doença de Ménétrier, carcinoma e linfoma. O tratamento é realizado por meio de inibidores de bomba de prótons, geralmente em doses elevadas, ou cirúrgico, na dependência da identificação e estadiamento do gastrinoma.[200]

Gastropatia hipertensiva portal

Pacientes com hipertensão portal exibem com frequência alterações endoscópicas decorrentes de congestão venosa. A gastropatia prefere o fundo e o corpo, raramente acomete o antro. O aspecto em “mosaico” da mucosa, retratado na endoscopia como em “pele de cobra”, as manchas avermelhadas da mucosa do estômago proximal e os pontos vermelhos são os achados endoscópicos. A gastropatia difusa grave é uma complicação temida, caracterizada pelos pontos vermelho-escuros (*cherry red spots*) e pelas áreas de hemorragia mucosa difusa (“gastrite hemorrágica”). Em estudos endoscópicos com grande amostragem de cirróticos assintomáticos, mais de 50% apresentaram sinais de gastropatia hipertensiva portal, sendo o achado mais comum o padrão mosaico, ou em “pele de cobra”, no estômago proximal. Do ponto de vista histopatológico, as alterações mais marcantes são a ectasia vascular com dilatação e tortuosidade das veias submucosas, ectasia dos capilares e veias mucosas, fibrose perivascular e a hemorragia subepitelial.

Não há correlação clara entre a gravidade da gastropatia hipertensiva portal e o calibre das varizes esofágicas, o grau de disfunção hepática ou o nível da hipertensão portal. Apesar de também ocorrer em pacientes com trombose venosa portal extra-hepática, a gastropatia é encontrada menos frequentemente do que naqueles com cirrose. A gastropatia hipertensiva portal é mais comum nos pacientes submetidos a escleroterapia de varizes.

A frequência descrita na qual se manifesta a gastropatia hipertensiva portal, como hemorragia digestiva alta, varia entre 10 e 50% em pacientes cirróticos. O sangramento da mucosa gástrica responde pobremente ao tratamento com antiácidos. O uso do propranolol reduz sangramentos ativos e o risco de sangramento e melhora o aspecto endoscópico da mucosa. A descompressão do sistema porta, seja por meio de cirurgia ou por *shunt* portossitêmico transjugular intra-hepático (TIPS), são opções efetivas para o tratamento do sangramento agudo ou para os casos de não resposta ao uso de propranolol.[200,201]

Introdução

A úlcera péptica era, até recentemente, considerada uma doença de etiologia desconhecida, de evolução, em geral, crônica, com surtos de recidiva e períodos de acalmia, resultante da perda circunscrita de tecido em regiões do tubo digestivo que entram em contato com a secreção cloridropéptica do estômago. Sendo assim, a úlcera péptica pode surgir no terço inferior do esôfago, no estômago, no duodeno proximal e distal, no jejuno superior e em pacientes submetidos à gastrojejunostomia. Diferencia-se das erosões pelo fato de estas não atingirem a submucosa e, portanto, não deixarem cicatrizes ao se curarem.

Após a identificação e isolamento do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) por Marshall e Warren, em 1984, iniciou-se uma nova era de compreensão das doenças gastroduodenais, o que proporcionou um enorme desenvolvimento em nossos conhecimentos acerca da úlcera péptica.[203] A infecção gástrica pelo *H. pylori* é atualmente responsável por mais de 95% dos casos de úlcera duodenal e em 80% dos portadores de úlcera gástrica.[204] Em decorrência disso, a úlcera péptica deixou de constituir-se em entidade de etiologia desconhecida, passando a ter, como veremos adiante, dois fatores etiológicos associados bem definidos: o *H. pylori* e os AINEs. Menos frequentemente, outros fatores podem estar envolvidos, como, por exemplo, o gastrinoma (Tabela 66.3).

O objetivo deste capítulo é rever os diferentes aspectos etiopatogênicos e terapêuticos da doença ulcerosa relacionados com os novos conhecimentos de sua associação a infecção pelo *H. pylori* e outros agentes etiológicos.

Úlcera péptica associada ao Helicobacter pylori

Úlcera duodenal

Os mecanismos pelos quais um microrganismo que sobrevive apenas em contato com epitélio gástrico e lesa com mais frequência o duodeno que o próprio estômago têm sido progressivamente aclarados. A infecção do antro gástrico pelo *H. pylori* induz uma hipersecreção ácida pela inibição das células produtoras de somatostatina e consequente aumento da liberação de gastrina pelas células G do antro gástrico. O produto final desses efeitos é o crescimento na produção de ácido e, consequentemente, a elevação da carga ácida ofertada ao duodeno.

Tabela 66.3 Causas de úlcera péptica gastroduodenal.

Causas comuns	Infecção por *H. pylori*
	Uso de AINE
Causas raras	Síndrome de Zollinger-Ellison
	Hiperparatireoidismo
	Doenças granulomatosas (doença de Crohn e sarcoidose)
	Neoplasias (carcinoma, linfoma, liomioma e liomiossarcoma)
	Infecções (tuberculose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus e *H. heilmanni*)
	Drogas
	Radioterapia
	Síndromes hipercalcêmicas
	Isquemia
	Pancreatite crônica
	Idiopática

A metaplasia gástrica no bulbo duodenal é considerada uma resposta a estímulos adversos, como um aumento

da carga ácida ao duodeno, não sendo encontrada em pacientes com hipocloridria, como anemia perniciosa, por exemplo. É considerada um pré-requisito para a colonização de *H. pylori* no duodeno. Assim, uma carga elevada de ácido alcançando o duodeno induz a formação (ou extensão, se já existente) de metaplasia gástrica, que irá favorecer a colonização por *H. pylori*. A infecção pelo microrganismo promoverá inflamação da mucosa metaplásica, a qual induzirá a um aumento da área metaplásica, que proporcionará maior densidade da colonização pelo microrganismo. Este círculo vicioso tornará o epitélio metaplásico duodenal mais vulnerável e sujeito à ulceração. Evidências sugerem que a cratera ulcerosa forma-se nas áreas de epitélio metaplásico colonizado e inflamado, talvez na junção entre mucosa gástrica metaplásica e mucosa duodenal inflamada.

Dore e Graham *et al*., em Houston (EUA), têm postulado que a secreção ácida aumentada no bulbo duodenal torna insolúveis os ácidos biliares (pK_a entre 4,3 e 5,2), possibilitando, assim, que *H. pylori* sobreviva no ambiente duodenal, o que seria impossível na ocorrência de bile.[205] Desse modo, a equação que determina a carga ácida no duodeno é composta de dois braços: a secreção ácida produzida pelo estômago e a habilidade do duodeno em neutralizá-la. Por exemplo, o hábito de fumar, ao estimular a secreção ácida e inibir a secreção de bicarbonato pelo pâncreas, pode comprometer a capacidade do duodeno em neutralizar a carga ácida recebida. Após a erradicação da infecção, o tabagismo não mais se constitui em fator de risco para a recorrência da úlcera, demonstrando que a infecção pelo microrganismo é o fator crítico para o surgimento da úlcera duodenal. Outros mecanismos também têm sido especulados. Logo, a úlcera duodenal parece mais frequente em pacientes com cirrose e pancreatite crônica, condições estas associadas a menor secreção de bile ou bicarbonato para o duodeno. Por outro lado, a inibição da secreção ácida pelo uso de medicações antissecretoras, por vagotomia superseletiva, pela cessação do hábito de fumar ou por qualquer mecanismo que resulte em elevação do pH no bulbo duodenal tenderia a inibir o crescimento de *H. pylori*, favorecendo, com isso, a cicatrização da úlcera duodenal.

A Figura 66.8 exibe um modelo hipotético de sequência patogênica para o desenvolvimento da úlcera duodenal, considerando os fatores de virulência e patogenicidade do microrganismo.

Úlcera gástrica

Considera-se a *H. pylori* responsável por 70 a 80% das ulcerações gástricas. Essa menor prevalência da bactéria na úlcera gástrica em relação à duodenal está vinculada a maior frequência de úlceras associadas ao uso de AINE.

As úlceras gástricas tendem a ocorrer em mucosa não secretora de ácido ou próximo à junção com a mucosa não secretora. Mesmo quando ocorrem na região alta da pequena curvatura, elas incidem em mucosa não secretora. Nesta circunstância, a pangastrite induzida pela *H. pylori* é a responsável pelas alterações metaplásicas que transformam a mucosa secretora em não secretora.

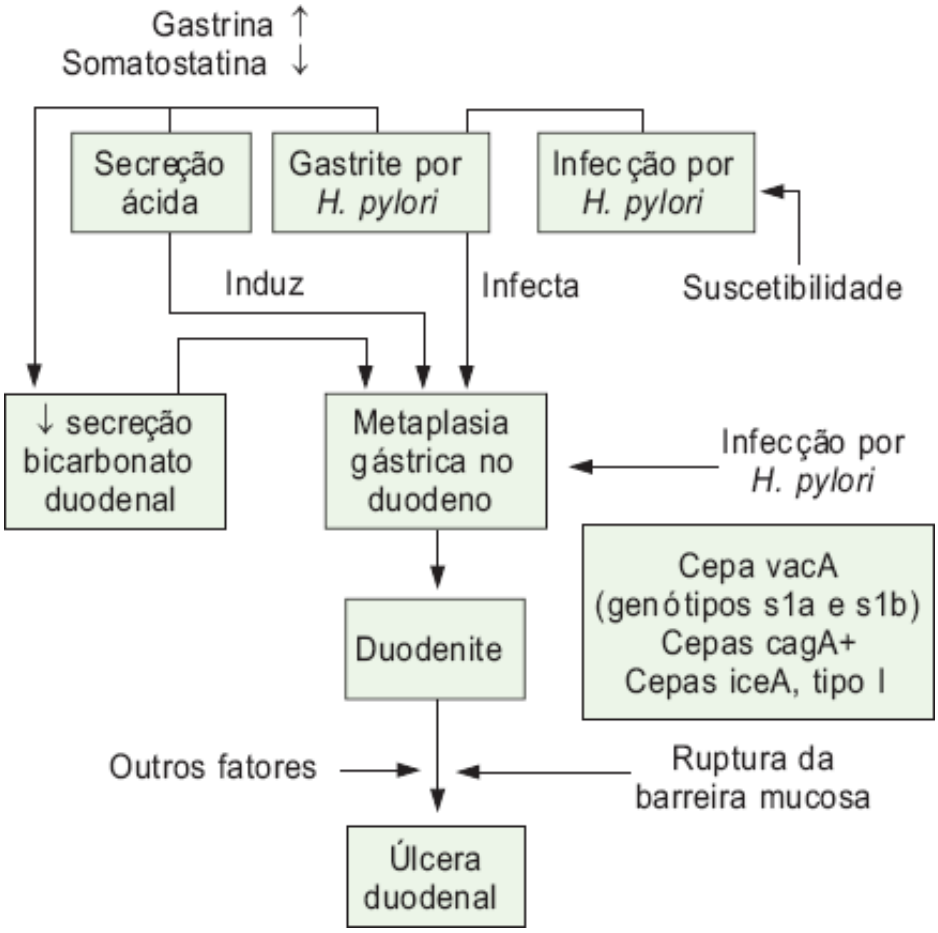

Figura 66.8 Sequência patogênica para o desenvolvimento da úlcera duodenal.

Pacientes com úlcera gástrica tendem a ter maior quantidade de bile no estômago, especialmente após as refeições. É difícil saber se tais achados representam eventos primários ou secundários. O conteúdo duodenal refluído, especialmente a bile e lecitina, é lesivo para a mucosa gástrica, tornando-a mais sensível ao ataque ácido, mesmo em pequenas quantidades. *H. pylori*, ao reduzir a camada de mucina que recobre o epitélio gástrico, também contribui para reduzir os mecanismos de defesa da mucosa gástrica. As evidências das alterações impostas pela *H. pylori* na úlcera péptica provêm dos ensaios terapêuticos que demonstram que a erradicação do microrganismo está acompanhada de cura do processo ulceroso gástrico ou duodenal na imensa maioria dos pacientes, e a recidiva da diátese ulcerosa só ocorre com falha na erradicação ou recidiva do processo infeccioso.

Quadro clínico e diagnóstico

Em relação à sintomatologia da úlcera péptica, o conceito tradicional do padrão doloroso baseia-se na assertiva de que a acidez gástrica produz dor e sua neutralização a alivia. É clássica a dor epigástrica, tipo queimação, com ritmicidade, ou seja, com horário certo para seu aparecimento, guardando íntima relação com o ritmo alimentar, ocorrendo 2 a 3 h após a alimentação ou à noite, e cedendo com o uso de alimentos ou alcalinos. Um fator discriminante importante é a ocorrência de dor noturna, acordando o paciente à noite, entre meia-noite e 3 h da manhã. Tal sintoma aparece em aproximadamente 2/3 dos ulcerosos duodenais, mas é também encontrado em pacientes portadores de dispepsia funcional. Importante salientar ainda o caráter periódico da dor epigástrica, durando vários dias ou semanas, desaparecendo a seguir por semanas ou meses, para reaparecer meses ou anos depois, com as mesmas características anteriores. A sensibilidade e a especificidade dos sintomas clínicos para o diagnóstico de úlcera péptica variam de país para país.

Importante salientar que 30 a 40% dos pacientes portadores de úlcera péptica têm familiares de primeiro grau acometidos pela doença. Quando não tratada, as complicações podem ocorrer em até 30% dos pacientes e incluem a hemorragia digestiva alta (20%) manifestada por melena, hematêmese ou por perda de sangue oculto nas fezes, a perfuração (6%) e a obstrução piloroduodenal (4%). Curiosamente, em 10% dos ulcerosos, a hemorragia é a primeira manifestação da doença, e, em um terço dos pacientes com úlcera perfurada, o episódio perfurativo constituiu o primeiro sintoma da doença.

A confirmação diagnóstica é realizada pela endoscopia digestiva alta, que, além de mais sensível que a

radiologia, possibilita a realização de biopsias. Os testes de secreção gástrica, dosagem de gastrina sérica e ecoendoscopia são utilizados apenas em situações especiais ou em ambiente de investigação clínica. Paralelo ao diagnóstico da cratera ulcerosa, impõe-se a pesquisa da ocorrência do *H. pylori*, a qual pode ser efetuada durante o procedimento endoscópico, por pesquisa histológica ou pelo teste da urease, ou por meios não invasivos, como o teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 ou 14, determinação de antígenos fecais e por testes sorológicos com a pesquisa de anticorpos anti-*H. pylori*. Inibidores da bomba protônica, antagonistas dos receptores H2 e antibióticos podem induzir resultados falso-negativos, sendo prudente a suspensão deles uma a duas antes da realização dos testes diagnósticos (exceto sorologia).

Tratamento

Abordagem terapêutica da úlcera péptica não complicada consiste, fundamentalmente, na erradicação do microrganismo. Ao se promover a erradicação do *H. pylori*, rapidamente se obtêm a melhora da sintomatologia dolorosa, a cicatrização da cratera ulcerosa, a prevenção das recidivas e das complicações.

Úlcera péptica associada a anti-inflamatórios

Os AINEs são, hoje, considerados causa estabelecida de úlcera péptica, que pode ocorrer após administração oral ou sistêmica das medicações e com praticamente todos os anti-inflamatórios disponíveis atualmente.[206] A prevalência da úlcera gástrica em usuários crônicos de AINEs tem variado de 9 a 13%, enquanto da úlcera duodenal, entre 0 e 19%. O risco relativo calculado para um usuário crônico desses fármacos desenvolver úlcera gástrica ou duodenal é, respectivamente, 46 e 8 vezes maior que para a população normal.

Acredita-se que AINEs promovem lesão gastroduodenal por dois mecanismos independentes, ou seja, diretamente por efeito tóxico direto, em nível epitelial, sobre os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal, resultando em aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa, e sistemicamente, enfraquecendo os mecanismos de defesa pela inibição da ciclo-oxigenase, enzima-chave na síntese das prostaglandinas.[207] Dessa maneira, AINEs causam uma redução significativa nos teores de prostaglandinas das mucosas (Figura 66.9). Sabe-se que as prostaglandinas E e A protegem a mucosa gástrica por meio de seus efeitos estimulantes sobre a produção de muco e a secreção de bicarbonato, enquanto aumentam o fluxo sanguíneo mucoso e reduzem o *turnover* celular. Recentemente, têm sido identificados dois tipos de ciclo-oxigenase (COX): COX-1, com funções fisiológicas estabelecidas, ou seja, quando ativada, promove a produção de prostaciclina, que, liberada no endotélio vascular, tem ação antitrombogênica, enquanto, na mucosa gástrica, induz citoproteção, e COX-2, encontrada em macrófagos, fibroblastos e células epiteliais e induzida em locais de inflamação.[208] O reconhecimento destes dois tipos de ciclo-oxigenase descortinou a possibilidade que inibidores específicos COX-2 reduzam a dor e a inflamação sem lesar o estômago. A introdução no mercado de AINEs específicos para a COX-2 mostrou que os usuários dessas medicações apresentavam taxas significativamente menores de lesões gastroduodenais quando comparados com usuários de anti-inflamatórios não COX-2 específicos ou placebo.[209] Infelizmente, os inibidores de COX-2 têm sido associados ao risco aumentado de eventos cardiovasculares, e a maioria deles foi retirada do comércio.

Os sintomas dispépticos nos usuários crônicos de AINEs são frequentes, o que torna impossível identificar clinicamente aqueles portadores de ulceração. A sintomatologia é mais comum nas primeiras semanas de tratamento, declinando com o passar do tempo, independentemente do tratamento. A úlcera induzida por AINEs produz menos sintomas que a úlcera causada por *H. pylori*. De fato, 30 a 40% dos pacientes com úlceras induzidas por AINE são assintomáticos, e, entre aqueles que desenvolvem hemorragia digestiva, até 60% o fazem silenciosamente, em contraste com os 25% de hemorragias assintomáticas observadas nos não usuários de anti-inflamatórios.

Como a maioria dos usuários de AINE não apresentam complicações e se beneficiam do tratamento, torna-se necessário identificar, entre o imenso número de pacientes que utilizam tais medicamentos, aqueles que são portadores de fatores predisponentes a complicações pelo seu uso prolongado. É improvável que algum subgrupo de usuários de AINE esteja isento do risco de complicações advindas de seu emprego. Os fatores que cursam com risco claramente aumentado de complicações são:

- História prévia de úlcera péptica ou sangramento digestivo[210,211]

- Idade superior a 60 anos, especialmente em mulheres[210]
- Dose, duração e tipo do anti-inflamatório: quanto maior a dosagem empregada, maior o risco de complicações gastrintestinais. Existem algumas evidências sugerindo que o risco de desenvolvimento de úlcera e outras complicações dependem também da duração do tratamento, sendo o primeiro mês de tratamento o período mais vulnerável para complicações[212]
- Coadministração de corticosteroides e anticoagulantes: enquanto o uso combinado de corticosteroides e AINEs está associado a um risco 2 a 3 vezes maior de complicações gastrintestinais, o uso de anti-inflamatórios isolado reduz tal risco à metade.

Tratamento

O principal mecanismo de toxicidade dos AINEs envolve a inibição da síntese de prostaglandinas, com consequente surgimento de erosões na mucosa gastroduodenal, as quais são agravadas pela secreção ácida do estômago. Assim, uma abordagem racional para a úlcera induzida por AINEs deve incluir o emprego de antissecretores e/ou prostaglandinas, estas, hoje, com uso proscrito em decorrência de efeitos adversos, especialmente na esfera ginecológica.[207] O emprego de antissecretores deve ser estendido por 6 a 8 semanas, embora úlceras grandes (maiores de 2 cm) possam requerer terapia mais prolongada. Tratamento de manutenção com antissecretores pode ser necessário quando não se consegue suspender ou substituir AINEs por outros compostos não gastrotóxicos.

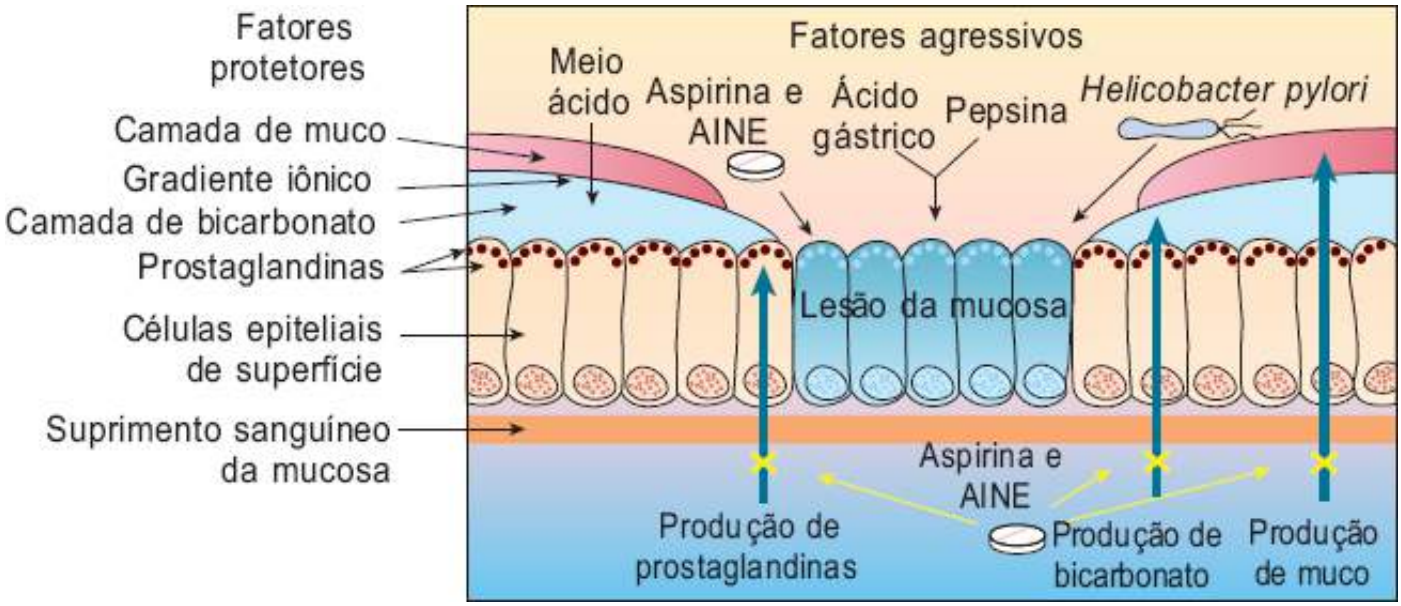

Figura 66.9 Ação dos anti-inflamatórios nos mecanismos de defesa da mucosa gástrica.

Úlcera péptica associada à síndrome de Zollinger-Ellison

A úlcera péptica associada à síndrome de Zollinger-Ellison ou gastrinoma é caracterizada por uma acentuada hipersecreção de ácido pelo estômago e tumor pancreático de células não pertencentes à linhagem beta das ilhotas pancreáticas, com evolução muitas vezes tumultuada e complicada. Esses tumores podem ser esporádicos ou geneticamente transmitidos e correlacionados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1); são raros, ocorrendo em um a cada mil casos de úlcera péptica associada ao *H. pylori*, e têm um leve predomínio no sexo masculino, na faixa etária dos 30 aos 50 anos. A manifestação mais frequente é a úlcera péptica duodenal, única ou múltipla, que ocorre em 90 a 95% dos pacientes. Em 20 a 25% dos casos, a ulceração localiza-se mais distalmente no duodeno. A doença do refluxo gastresofágico ocorre em até 60% dos casos, e um terço dos pacientes apresenta diarreia aquosa, que pode preceder, por anos, o surgimento da úlcera.[213,214]

Constituem sinais de alerta para a possibilidade de gastrinoma úlcera única ou múltipla distal à primeira porção do duodeno, úlceras de difícil controle clínico, úlceras *H. pylori* negativas, úlceras recorrentes pós-operatórias, úlceras associadas a diarreia ou cálculo renal e úlceras em pacientes com história pessoal ou familiar sugestiva de tumor de hipófise ou paratireoide. A dosagem da gastrina sérica é o método mais sensível e específico para a

identificação dos pacientes com gastrinoma. Em pessoas normais e nos pacientes portadores de úlcera duodenal clássica, os níveis de gastrina sérica de jejum variam entre 50 e 60 pg/mℓ, com um limite superior de normalidade variando de 100 a 150 pg/mℓ. No gastrinoma, os níveis de gastrina sérica encontram-se acima de 150 pg/mℓ, comumente em torno de 1.000 pg/mℓ. Valores acima de 1.000 pg/mℓ em pacientes com achados clínicos sugerindo doença por excesso de secreção de ácido são praticamente diagnósticos de Zollinger-Ellison, sendo que valores acima de 1.500 pg/mℓ sugerem doença metastática.[215] Quando a elevação dos níveis de gastrina não é acentuada, podemos utilizar testes provocativos, por injeção intravenosa de secretina ou infusão de cálcio. Estabelecido o diagnóstico, deve-se tentar localizar o tumor. A ressecção cirúrgica é a chance de cura da doença. A localização da lesão primária é frequentemente difícil, não sendo possível em 10 a 20% dos casos. No pâncreas, os gastrinomas estão mais frequentemente localizados na cabeça; porém, em dois terços das vezes, são extrapancreáticos, sendo que a parede duodenal é o local mais comum de encontrá-los. Os gastrinomas duodenais são malignos em mais da metade dos casos.

Os bloqueadores de bomba de prótons são os agentes preferidos para cicatrizar as úlceras e controlar os sintomas dispépticos. A dose de omeprazol recomendada é de 60 mg/dia. Tem sido recomendado que a dose ideal seria a que mantém a secreção ácida menor que 10 mEq/h, 1 h antes de ingerir-se a dose subsequente. Os inibidores de bomba de prótons são indicados como tratamento inicial nos períodos de avaliação e estabilização dos pacientes e naqueles em que o tumor não foi localizado ou ressecado.

Os pacientes com lesões metastáticas devem ser encaminhados a tratamento quimioterápico. A localização e completa extirpação do gastrinoma ocorrem em aproximadamente 40% dos casos. A remoção completa do tumor é, em geral, seguida de retorno da gastrina a níveis normais, redução da hipersecreção ácida pelo estômago e desaparecimento da úlcera e da diarreia, havendo, desse modo, uma expectativa de sobrevida normal. Para os pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison em que não foi possível a retirada total do tumor, os medicamentos inibidores de bomba de prótons deverão ser administrados continuamente pelo resto da vida. A suspensão abrupta dos mesmos pode levar a recidivas graves de doença ulcerosa.[215,216]

Úlcera péptica secundária a outras etiologias[217]

Além dos AINEs e do ácido acetilsalicílico, outras substâncias apresentam potencial ulcerogênico. Embora motivo de controvérsia, os corticoides não são considerados atualmente como fatores de risco independentes para úlcera péptica.[218] Contudo, podem potencializar o efeito nocivo dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal. Existe ainda o risco de úlceras provocadas por cloreto de potássio, inclusive em casos complicados com perfuração.[219] Os bifosfonatos são notoriamente associados a lesões digestivas. Postula-se que o mecanismo seja a reação da mucosa ao contato com o fármaco. Graham e Malaty descreveram 8% de úlceras antrais em voluntários saudáveis que usam 10 mg de alendronato.[220]

O uso de anfetaminas e cocaína pode causar úlceras duodenais e perfurações por isquemia tecidual local. Medicações imunossupressoras, como o micofenolato, também podem provocar úlceras gastroduodenais. Radioterapia com foco em abdome constitui outra causa rara úlcera, que se situa preferencialmente na segunda porção do duodeno.[221]

As doenças granulomatosas com acometimento gastroduodenal compõem um subgrupo que raramente cursam com úlceras nos segmentos afetados. Dentre os representantes desse grupo, encontra-se a doença de Crohn, que excepcionalmente atinge porções altas do trato digestório, geralmente acompanhando a doença intestinal. O exame histopatológico das lesões endoscópicas quase sempre revelará infiltrado inflamatório crônico, porém, somente o achado de granuloma epitelioide não caseoso possibilitará a confirmação da doença de Crohn. São encontrados em 7 a 22% dos casos, com relatos recentes de até 68 a 83% ao se coletar maior número de fragmentos. Outros achados sugestivos são linfangiectasias e folículos linfoides na profundidade da mucosa, inflamação transmural, abscesso de criptas e displasia epitelial.[221] Devido à diversidade dos critérios diagnósticos da doença de Crohn proximal, Nugent e Roy propuseram, em 1989, os seguintes critérios, adotados desde então:[223]

- Existência histológica de granulomas não caseosos no trato gastrintestinal superior, sem evidência de doença sistêmica granulomatosa
- Doença de Crohn de intestino delgado ou grosso e achados radiológicos e/ou endoscópicos de inflamação difusa do trato gastrintestinal superior consistentes com a doença.

A sarcoidose é outra condição que se pode apresentar com úlceras e granulomas não caseosos. Trata-se de doença sistêmica com acometimento pulmonar em 90% dos casos. O estômago é o órgão mais comumente envolvido nas lesões do trato gastrintestinal. O diagnóstico baseia-se nos granulomas não caseosos à biopsia de pacientes com evidência clínica de doença sistêmica.

Úlceras gástricas sifilíticas devem ser suspeitadas em todo paciente portador de sífilis não tratada, com lesões de antro sem resposta ao tratamento convencional. A biopsia da lesão revela inflamação granulomatosa, e testes sorológicos treponêmicos e não treponêmicos confirmam o diagnóstico. O exame microscópico de campo escuro é geralmente negativo nesta fase da doença (secundária ou terciária).

Tuberculose gástrica ou duodenal pode cursar com úlceras nesse locais. Apesar de raro o acometimento gástrico pela doença, espera-se um aumento na incidência dessa apresentação pelo aumento na prevalência da infecção em imunossuprimidos. A porção mais acometida é o antro, que alberga as úlceras em 80% dos casos, exceto em pacientes infectados pelo HIV, nos quais a principal localização é na cárdia. Do ponto de vista topográfico e endoscópico, assemelha-se à doença de Crohn.[224] O diagnóstico deve ser considerado em indivíduos com lesões gástricas não responsivas a tratamento clínico convencional e que apresentem uma ou mais das seguintes condições:

- Tuberculose em outro local
- PPD fortemente reator
- Envolvimento simultâneo de estômago e duodeno
- Fístulas.

O diagnóstico definitivo é feito pela demonstração do bacilo álcool-acidorresistente ou de granulomas caseosos em biopsias endoscópicas. Porém, a positividade das biopsias é baixa, de apenas 30%, pois os granulomas concentram-se na camada submucosa, não estando acessíveis às biopsias superficiais. Muitas vezes, o diagnóstico só se estabelece após a ressecção cirúrgica.

Outras causas infecciosas que não *H. pylori* podem raramente se associar a úlceras. A associação com citomegalovirose, inicialmente descrita em transplantados, já foi relatada em pacientes infectados pelo HIV e mesmo em indivíduos imunocompetentes.[225] As úlceras por citomegalovírus são geralmente múltiplas e de localização gástrica. O diagnóstico é feito por biopsias da base da úlcera, pois o vírus localiza-se no epitélio submucoso e vascular. Métodos sorológicos e reação em cadeia da polimerase podem ser úteis. O possível envolvimento do herpes-vírus simples (HSV) do tipo 1 com as úlceras pépticas deve-se ao aumento nos títulos de anticorpos anti-HSV-1 e à detecção de DNA e proteínas virais em material colhido da borda de úlceras tidas como ordinárias.[226] Nesses casos, as úlceras parecem concentrar-se na região pré-pilórica, e, em um trabalho de relato de casos, nenhum paciente com marcador do HSV-1 evidenciava infecção sistêmica ou sinais de comprometimento imunológico. Raramente, outras de espécies de *Helicobacter* têm sido associadas à úlcera gastroduodenal. Debongnie *et al*. descreveram uma possível associação entre *H. heilmannii* e úlcera gástrica em 14 pacientes negativos para a infecção por *H. pylori*.[227] Contudo, trata-se de infecção mais rara e de menor patogenicidade do que a causada por *H. pylori*. Embora seja reconhecidamente implicada na patogênese da úlcera péptica em animais, mais estudos são necessários para estabelecer-se o significado da infecção por *H. heilmannii* em humanos.

A maior preocupação diante de uma lesão ulcerada, sobretudo das lesões gástricas, é afastar a possibilidade de neoplasia. As biopsias devem ser obtidas tanto da base quanto da borda da úlcera, diminuindo o risco de amostras falso-negativas. Nos casos de úlceras gástricas aparentemente benignas, faz-se necessária a repetição da endoscopia digestiva 8 a 12 semanas após seu diagnóstico para comprovar a cicatrização da lesão e confirmar a natureza benigna da úlcera. Além dos adenocarcinomas gástricos, principal neoplasia maligna do estômago, há de se fazer o diagnóstico diferencial de linfoma, tumor carcinoide e sarcomas.

Questiona-se a função das síndromes hipercalcêmicas no desenvolvimento das úlceras pépticas. O efeito estimulador do cálcio sobre a liberação da gastrina é bem conhecido, porém a importância clínica desse efeito ainda é desconhecida. Dentre tais síndromes, a incidência de úlcera péptica é maior em pacientes com hiperparatireoidismo primário, mas, exceto nos casos de associação com gastrinoma, configurando a síndrome da neoplasia endócrina múltipla, não há evidência convincente de nenhuma relação causal entre úlcera péptica e hiperparatireoidismo.

Em idosos, especula-se que o reduzido fluxo sanguíneo mucoso decorrente de alterações próprias da idade seja fator de risco para úlcera péptica. Em um trabalho finlandês, aproximadamente 35% das úlceras de pacientes

geriátricos não resultaram positivas para *H. pylori* e sem ligação com AINEs ou salicilatos.[228] Os autores especulam que a redução dos mecanismos de defesa da mucosa pela menor perfusão tecidual tornam-na vulnerável ao ataque ácido.

Em pacientes com pancreatite crônica (PC), observa-se uma maior prevalência da úlcera duodenal. Atribuía-se como causa as alterações na secreção pancreática secundárias à doença, com menor liberação de bicarbonato e, portanto, menor efeito neutralizador sobre o ácido gástrico. Porém, resultados de estudos refutaram essa hipótese. Ovensen *et al*. demonstraram não haver diferenças significativas na acidez duodenal e jejunal entre portadores de pancreatite crônica e indivíduos-controle normais.[228] Em recente trabalho realizado em nosso meio, Lucca *et al*. demonstraram que o principal fator patogênico envolvido na úlcera duodenal dos portadores de PC é a infecção por *H. pylori*.[230] Dos quinze pacientes com pancreatite crônica alcoólica e úlcera duodenal, apenas um (6,7%) não tinha a infecção por *H. pylori*.

Úlcera péptica idiopática

Em uma ínfima parcela de pacientes ulcerosos não se consegue identificar a infecção por *H. pylori* nem o uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios. Nessas circunstâncias, torna-se prudente ainda uma reinvestigação cuidadosa do emprego de AINEs. Por vezes, o próprio paciente desconhece que, entre os medicamentos por ele utilizados, incluem-se aqueles de potencial gastrotóxico. É importante também excluir, com segurança, a ocorrência de *H. pylori* como agente causal do quadro ulceroso, realizando, sempre que possível, sua pesquisa por meio de mais de um método sensível e específico de diagnóstico. Quando todas essas possibilidades etiológicas são afastadas, consideramos a úlcera como idiopática.

No estudo clássico de McColl *et al*., seis casos de portadores de úlcera idiopática foram encontrados em um grupo de 435 ulcerosos.[231] Estudos de fisiologia gástrica nesses pacientes, constataram que os níveis de gastrina sérica e secreção máxima de ácido ao gastroacidograma eram similares aos encontrados nos portadores de úlceras *H. pylori*-positivas, sendo superiores aos detectados em sadios. Contudo, os pacientes com lesão idiopática apresentavam esvaziamento gástrico mais acelerado, sugerindo que a ulceração fosse resultado da hipersecreção ácida, e exposição ácida aumentada no duodeno. Harris *et al*. estudaram a recorrência da úlcera após pelo menos 6 meses da terapia de erradicação de *H. pylori*.[232] Excluídos os AINEs e as outras raras causas, um grupo de sete homens foi estudado. Os autores encontraram as mesmas alterações descritas por McColl *et al*.[231] Comparados a voluntários sadios não infectados e a portadores de úlcera duodenal associada à infecção por *H. pylori* antes e após 6 meses da erradicação, os pacientes com úlcera e não infectados exibiam hipersecreção ácida gástrica. A especulação dos autores é que o mecanismo dessa hipersecreção seja a hiperplasia das células parietais e que talvez a infecção por *H. pylori* não seja a causa das úlceras duodenais desses pacientes. Nesses casos, já que a úlcera não pode ser curada com antimicrobianos, discute-se a necessidade de algum tratamento de manutenção pelo uso de fármacos antissecretores ou tratamento cirúrgico na prevenção de recorrências.

Recentemente, alguns estudos têm descrito um aumento da prevalência de úlceras idiopáticas, especialmente nos EUA, no Canadá e na Austrália, onde a prevalência da infecção por *H. pylori* vem apresentando queda nas últimas décadas; porém as explicações para tal fenômeno ainda são controversas.[233–235]

Síndrome de Zollinger-Ellison

Rogerio Antunes Pereira Filho e Gustavo Sevá Pereira

Conceito

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma condição rara, caracterizada por hipergastrinemia decorrente de uma neoplasia endócrina, que leva ao grande aumento da secreção ácida do estômago e consequente doença ulcerosa péptica, de difícil tratamento. Frequentemente, está acompanhada de outros sintomas, como refluxo gastresofágico e diarreia. Os primeiros relatos surgiram a partir de 1955, portanto há mais de meio século, quando Robert Zollinger e Edwin Ellison, dois cirurgiões da Ohio State University, descreveram, na American Surgical Association, na Philadelphia, dois casos de uma síndrome caracterizada por grave doença ulcerosa acidopéptica, acentuado aumento

da secreção ácida gástrica e tumor de pâncreas.[236]

Publicações subsequentes envolvendo grande número de pacientes com essas características revelaram que boa parte deles apresentava também dor abdominal, diarreia, queimação, náuseas e perda de peso. Novos estudos e recursos diagnósticos foram definindo mais exatamente as manifestações clínicas da doença, o diagnóstico, a melhor maneira de se encontrar o tumor produtor de gastrina, o tratamento da hiperacidez gástrica, o tratamento cirúrgico do tumor e o seguimento de longo prazo da enfermidade.

A SZE é a manifestação clínica básica do gastrinoma, inicialmente relatado com um tumor neuroendócrino de células não beta localizado no pâncreas (muitas publicações usam gastrinoma e SZE como sinônimos). Publicações posteriores mostraram, entretanto, que mais da metade dos gastrinomas estava no duodeno e mais raramente em outros locais.[237–239] No início, o diagnóstico da doença baseava-se apenas em achados clínicos, confirmados pela exploração cirúrgica. O tratamento quase sempre chegava à gastrectomia total, única maneira de controlar as consequências da acidez gástrica. Hoje, com a melhora dos recursos diagnósticos e terapêuticos, soma-se à história clínica, a medida da acidez gástrica, os testes de estímulo da secreção ácida e a dosagem da gastrinemia, além das diversas imagens que novas técnicas possibilitam. Tudo isso pode levar a um diagnóstico mais seguro e um tratamento mais apropriado, incluída a possibilidade de ressecção do tumor responsável. Mudança também fundamental na história e evolução da doença foi a disponibilização dos potentes inibidores da secreção ácida gástrica, particularmente os inibidores de bomba de prótons.

Epidemiologia

A incidência da SZE é bastante baixa, o que faz com que seja tratada como uma doença rara, embora os gastrinomas, ao lado dos insulinomas sejam os tumores neuroendócrinos mais frequentes. Nos EUA, a síndrome incide em 1 a 3 casos por milhão de habitantes.[240] Estima-se que 80% ocorra de maneira esporádica e 20% como parte de uma síndrome hereditária autossômica dominante, conhecida como neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), que se caracteriza por tumores concomitantes com outras glândulas endócrinas e tem, como manifestação mais frequente, o hiperparatiroidismo.[241] O gastrinoma aparece em cerca de 55% desses casos. A SZE representa apenas 0,1 a 1% da doença ulcerosa péptica. O estudo de 261 pacientes, acompanhado pelo National Institute of Health e publicado em 2000, mostra que a média de idade do início da doença está em torno de 41 anos (33,7 anos para neoplasia endócrina múltipla e 43,2 anos para SZE esporádica), sendo que apenas 3% tiveram a doença abaixo dos 20 anos e 7% acima dos 70 anos. Em relação ao gênero, a incidência foi levemente mais elevada em homens.[239] Em outro trabalho, publicado em 2011, foram encontrados 72 indivíduos com SZE, sendo 42 homens e 30 mulheres. A idade média dos pacientes foi de 54 anos.[241] Em ambos os relatos, não houve variação racial de incidência.

Etiopatogenia e fisiopatologia

A hipergastrinemia, caracterizada como um aumento do nível da gastrina sérica em jejum, é o grande marcador da SZE. A gastrina é o mais potente estimulador da secreção ácida do estômago. É produzida pelas células G, encontradas principalmente nas glândulas antrais e pilóricas. Os estímulos para a sua produção por essas células incluem a distensão gástrica, que se segue à alimentação, alguns elementos do conteúdo luminal, com destaque para aminoácidos aromáticos derivados da hidrólise péptica das proteínas da dieta, além de cálcio e aminas ingeridas. A ação da gastrina dá-se sobre a histamina, que faz aumentar a secreção ácida a partir das células parietais. Esta secreção ácida, alcançando um pH suficiente, exerce um *feedback* negativo sobre a gastrina, limitando, portanto, sua produção. Outros mecanismos hormonais e neurogênicos interferem com diferentes intensidades nesses processos. Na SZE, em consequência do gastrinoma, o nível de gastrina aumenta muito e não há supressão pelo habitual mecanismo de *feedback*, uma vez que o retorno da informação não vai além da mucosa gástrica, e os gastrinomas estão localizados habitualmente em pâncreas ou duodeno. A distribuição da maioria desses tumores encontra-se nos limites do chamado triângulo de Stabile ou triângulo do gastrinoma, cujos limites estão na junção do cístico com o colédoco na parte superior, segunda e terceira porção do duodeno inferiormente e na junção de cabeça e corpo do pâncreas[242] (Figura 66.10). Em muitas séries publicadas, observa-se que são tumores de tamanho pequeno, com mais de 50% deles localizados no duodeno. Em outras séries, o duodeno ultrapassa em duas ou mais vezes os tumores pancreáticos. Outras localizações esporádicas são ovários, linfonodos, mesentério, jejuno e trato biliar.

Cerca de 1/5 dos pacientes com SZE são portadores de NEM 1, conforme o maior estudo já realizado sobre a síndrome, o que é comparável aos resultados anteriores.[238] A localização do tumor primário não parece ter relação apreciável com o quadro clínico, seja na idade da apresentação, no intervalo entre o início do quadro e o diagnóstico ou na gravidade da doença. Não há diferenças na hipertrofia de pregas, na frequência das estenoses esofágicas, na incidência da doença ulcerosa péptica na idade do início e na necessidade de cirurgias abdominais.

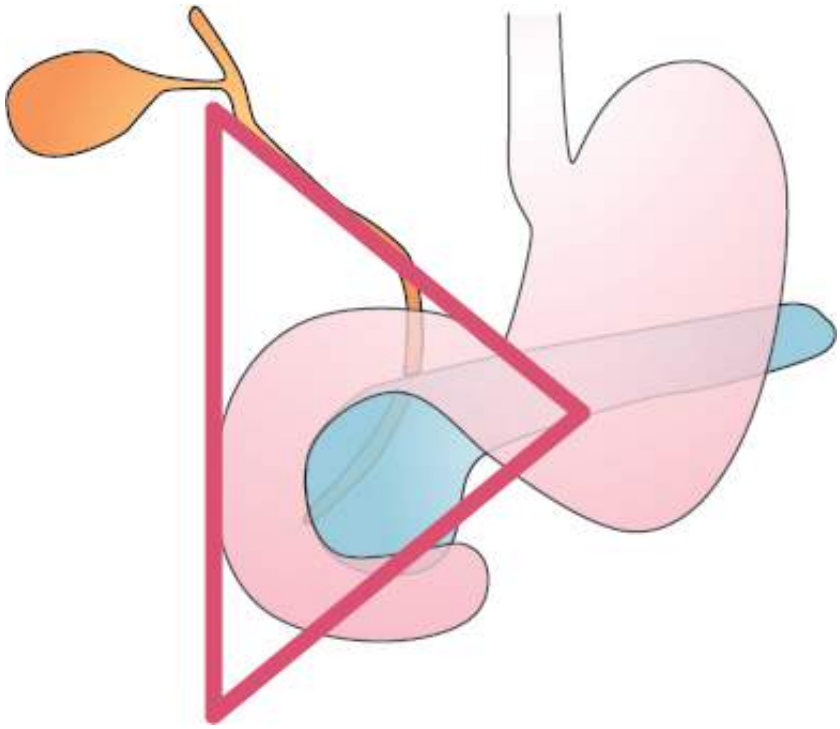

Figura 66.10 Triângulo do gastrinoma (de Stabile), formado pela junção do ducto cístico e colédoco (*parte superior*), segunda e terceira porção do duodeno (*parte inferior*) e transição da cabeça para o corpo do pâncreas. Nesta região, encontram-se até 80% dos gastrinomas.

Há longo tempo, sabe-se que o comportamento de 60 a 90% dos gastrinomas são malignos. A progressão do tumor e a ocorrência de metástases são os principais determinantes da evolução da SZE, uma vez tratada convenientemente a hipersecreção ácida.[243] Outras comorbidades estão em boa parte dos pacientes, principalmente nos portadores de NEM 1. Estes terão mais hiperparatireoidismo, história pregressa de cálculo renal, doenças pulmonares e outras malignidades.

Na época do diagnóstico, alguns pacientes apresentam-se com tumor muito pequeno ou até não detectável pela imagem, enquanto outros podem ter doença avançada (mais de 40% têm metástases em linfonodos). Os linfonodos acometidos não afetam a sobrevida, ao contrário do que ocorre com as metástases hepáticas. As metástases hepáticas acontecem mais comumente nos gastrinomas pancreáticos que nos duodenais (60% nos pancreáticos e abaixo de 10% nos duodenais)

A principal manifestação da SZE ocorre no tubo digestivo, no qual, por ação da hiperacidez gástrica, são encontradas erosões múltiplas com ou sem ulcerações. Embora boa parte dos casos de SZE apresente uma úlcera simples na primeira porção do duodeno, situações mais complexas podem ocorrer: ulcerações gástricas múltiplas, úlceras gástrica e duodenal, úlceras múltiplas duodenais, úlceras duodenais distais, úlceras esofágicas. Notar que estes eventos são raros na ausência de gastrinoma, o que os torna característicos do mesmo.

O gastrinoma é histologicamente semelhante a outros tumores neuroendócrinos, demonstrando infiltrado monótono de células redondas com citoplasma e núcleo uniformes e poucas figuras mitóticas. O comportamento biológico do tumor é difícil de ser previsto com base apenas no exame histopatológico, e frequentemente o patologista necessita de exames imuno-histoquímicos para caracterização. Assim como para outros tumores neuroendócrinos, apenas a constatação de metástases e invasão clara de tecidos vizinhos permanecem como os critérios mais aceitos de malignidade.[239] As metástases ocorrem primeiramente nos linfonodos, depois no fígado e, muito mais tarde, a distância, mais frequentemente nos ossos.

O crescimento dos gastrinomas é lento para cerca de 70% dos casos, com mortalidade em 10 anos de 4% apenas. Aproximadamente 25% mostram um crescimento agressivo, definido como metástases hepáticas ou

desenvolvimento delas. Nestes, a mortalidade em 10 anos chega a 70%.[244,245] Com relação às diferenças entre gastrinomas duodenais e pancreáticos, os estudos revelam serem ambos malignos, com 40 a 70% de metástases e mesmo índice de cura cirúrgica, porém os tumores duodenais são, em geral, menores, com menor potencial para metástases hepáticas e com melhor índice de cura.

No caso da síndrome da NEM 1, podem ser encontrados, além do tumor pancreático, hiperplasia ou tumor de paratireoide em 90% e tumores da hipófise em 60%.

O estado constante de hipergastrinemia é associado a um maior risco de carcinoide gástrico, cerca de 10% malignos. Na SZE esporádica, o risco está abaixo de 2%, mas, nos portadores de NEM 1 com SZE, está entre 13 e 37%.[217]

Quadro clínico

Os sintomas de SZE são causados essencialmente pelas consequências da hipergastrinemia e muito raramente pelo crescimento do gastrinoma. Dor abdominal e diarreia são os sintomas mais comuns e ocorrem em cerca de 70% dos casos, seguidos de queimação retroesternal, náuseas, vômitos e perda de peso. A maioria dos pacientes tem mais de um sintoma. O diagnóstico encontrado inicialmente, na maioria dos casos, é a úlcera péptica e, em aproximadamente de 20%, a diarreia, ambos sem características clínicas especiais. A dor abdominal, queixa da maioria dos pacientes com SZE e relatada na maioria dos estudos, incluindo o maior deles (NIH), esteve presente em 73 a 98% dos casos e é sugestiva da doença ulcerosa péptica. Localiza-se no epigastro e não se diferencia da úlcera péptica habitual. A diarreia tem, em geral, um aumento leve a moderado na frequência das evacuações, principalmente pela manhã, assim como discreta elevação do volume, e isto a diferencia da diarreia dos vipomas, que quase sempre levam a uma perda fecal maior que 1 ℓ/dia. Esteatorreia franca com má absorção é menos comum.

Pelas características da história, muito semelhantes à doença péptica simples ou diarreia de diversas causas, dificilmente será considerada a SZE como primeiro diagnóstico, levando, por esta razão, a um considerável atraso no início do tratamento. Na experiência do NIH, o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e a demonstração da síndrome é de 5,2 anos, tempo este que não é muito diferente para outros autores.[238] Embora a úlcera péptica recidivante e de difícil tratamento seja uma marca da doença, complicações graves, como perfuração e sangramento, muito comuns no primeiros relatos da SZE, são atualmente muito menos encontradas. Também a história de cirurgia anterior por úlcera teve uma grande diminuição, sobretudo após a disponibilidade dos bloqueadores H2, inicialmente, e dos bloqueadores de bomba (IBPs) posteriormente.

Queimação retroesternal é o terceiro sintoma mais comum e é em decorrência do refluxo gastresofágico. Nas primeiras séries relatadas, não parecia ser importante na avaliação diagnóstica, porém, nas últimas publicações, aparece em 52 a 56% em duas séries e 44% em outra. Como dado isolado, é bem pouco frequente.

Vômitos são relatados em 25% dos pacientes e devem decorrer dos efeitos da hiperacidez sobre a motilidade gastrintestinal, já efetivamente demonstrada em portadores de SZE. Esta ideia confirma-se pela rápida melhora tão logo é iniciada a terapia antiácida.

Nos 20 a 25% dos pacientes em que a SZE faz parte da síndrome da NEM 1, deve-se procurar história pessoal e ou familiar de nefrolitíase, hipercalcemia, distúrbios hipofisários ou hiperparatireoidismo.

O uso dos bloqueadores de ácido em larga escala nos últimos anos, muitas vezes como tratamento empírico no início da doença ulcerosa e com acentuada melhora dos sintomas, parece, para alguns autores, ter levado à diminuição da oportunidade de um diagnóstico precoce. Outros entendem que não houve mudança nos últimos 30 anos, apesar de todos os avanços diagnósticos e terapêuticos. Corleto *et al*. relataram uma redução do número de casos relatados de SZE após o uso dos IBPs, em dois centros nos EUA e na Itália.[246] Atualmente, pelas mesmas razões, 75% dos pacientes com gastrinoma apresentam-se com apenas uma úlcera duodenal solitária e 18 a 25% deles não têm úlcera no momento do diagnóstico. Por outro lado, o fato de que os IBPs causam elevação mantida da gastrinemia, pode retardar e sobretudo provocar erros diagnósticos, visto que a dosagem da gastrina sérica é o dado isolado mais importante para o diagnóstico.

A diarreia, a exemplo das úlceras, pode também ser explicada pela grande elevação da secreção ácida com dano direto à mucosa intestinal e pelo grande aumento das secreções biliar e pancreática na tentativa de neutralizá-la. Com isso, são ofertados ao delgado e cólon, uma grande quantidade de líquidos e outros elementos que ultrapassam

a capacidade de absorção deles. Eventualmente, a diarreia pode ser acompanhada de aumento da gordura fecal, uma vez que, devido à queda exagerada do pH duodenal, ocorre precipitação de secreção biliar e pancreática, com perda de suas respectivas funções e má absorção de gorduras.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico é baseado na história clínica, nos exames laboratoriais, exames de imagem e, em alguns casos, no achado cirúrgico. O desafio continua sendo a identificação dos pacientes com SZE tão cedo quanto possível, evitando, desse modo, começar o tratamento de uma doença em estágio já avançado. Já está relativamente bem estabelecido que o diagnóstico e tratamento precoces, com intervenção cirúrgica em casos selecionados, levam a uma evolução melhor, com até 40% de cura. As falhas diagnósticas ocorrem, em geral, por não se identificar uma correlação entre os diversos sintomas e continuar tratando o paciente apenas como portador de úlcera péptica idiopática, como diarreia não esclarecida, ou como DRGE refratária.

Apesar de inúmeras publicações e informações a respeito da SZE, não houve mudança considerável na porcentagem de pacientes diagnosticados em uma abordagem inicial. A análise de várias séries publicadas possibilita indicar algumas características do paciente, citadas a seguir, que deverão fazer pensar na SZE e indicar pelo menos uma determinação da gastrina sérica de jejum, em paciente livre de IBP por 72 h e, se possível, durante 5 dias:

- Diarreia, perda de peso e dor abdominal com característica de úlcera péptica
- Recorrência de úlceras pépticas refratárias *H. pylori* negativas e sem anti-inflamatórios não hormonais
- Acentuada hipertrofia das pregas gástricas na endoscopia
- Sintomas gastrintestinais, com ou sem úlcera péptica, em paciente portador de NEM 1
- Sintomas de queimação persistente e resistente, associada a diarreia e dor epigástrica
- Endocrinopatias ligadas à doença péptica.

Diagnóstico laboratorial

Gastrina sérica de jejum

A gastrina sérica de jejum é o teste diagnóstico inicial quando se suspeita de SZE. Trata-se de um exame realizado por radioimunoensaio e está disponível em laboratórios clínicos. A revisão de 309 pacientes do NIH e 2.229 pacientes da literatura revelam que 99% dos pacientes com SZE tinham hipergastrinemia.[247] Esses dados possibilitam concluir que um paciente com gastrinemia normal, em dosagens repetidas, dificilmente será portador de SZE. Entretanto, a gastrinemia isoladamente é insuficiente para um diagnóstico definitivo, já que muitas outras situações mais comuns podem elevá-la. Tratamento com bloqueadores de secreção, gastrite atrófica e outras situações são exemplos dessa situação:

- Gastrinoma esporádico
- Gastrinoma associado à NEM 1
- Tratamento com IBPs
- Obstrução pilórica
- Síndrome do antro retido
- Gastrite atrófica associada ou não à anemia perniciosa
- Gastrite atrófica associada à infecção crônica por *H. pylori*
- Vagotomia
- Insuficiência renal.

Praticamente todos os pacientes com SZE têm gastrina acima de 100 pg/100 mℓ. Uma elevação acima de 1.000 pg/100 mℓ, associado a um pH gástrico menor ou igual a 2, pode ser diagnóstico. Entretanto, apenas 1/3 dos pacientes preenche esses critérios. Muitos autores admitem que níveis maiores de 500 são muito sugestivos de SZE. Uma porcentagem muito pequena de pacientes, 0,3 a 3%, pode apresentar gastrinemia normal, enquanto

níveis muito altos, maiores que 100 vezes a concentração normal somam apenas 4,9 a 9%.[287] Para níveis não tão elevados de gastrina pode haver superposição com situações muito mais comuns, como as citadas anteriormente.

Assim, pacientes fazendo uso de IBP, particularmente os portadores de infecção por *H. pylori*, podem alcançar níveis de gastrina bastante altos, o que é capaz de coincidir com aqueles observados em até 60% dos portadores de SZE, dificultando o diagnóstico. Nesses casos, haverá necessidade de se repetir o exame após pelo menos 5 a 7 dias da retirada do IBP. Tal procedimento precisa ser cuidadoso, uma vez que há relatos de sérias complicações pépticas quando se retira abruptamente o IBP de um portador de SZE. Outros recursos laboratoriais, como teste de estimulação com secretina ou medida da secreção gástrica basal e máxima, poderão ser utilizados.

Comparando-se os níveis de gastrina na síndrome esporádica, com aqueles observados em portadores de NEM 1, não se observa diferença significativa, nem mesmo quando estes últimos cursam com hiperparatiroidismo.

Os níveis de gastrina tendem a ser maiores nos portadores de doença avançada. Nos pacientes da NIH com metástase hepática, 50% tiveram índices maiores que 10 vezes o valor normal, enquanto, para aqueles sem metástase, foi apenas 33%.[3] Há alguma correlação também com o tamanho e local do tumor.

Acidez gástrica basal

O pH do suco gástrico é outro dado importante para diagnóstico da SZE. Há muitos estudos da secreção ácida como método diagnóstico da doença. A acidez basal é geralmente avaliada pela manhã, após uma noite de jejum, e a produção ácida máxima é determinada 90 min após injeção de pentagastrina. Os estudos têm mostrado que, na SZE, ocorre um aumento de até 15 mEq/h após a pentagastrina, em pacientes não submetidos à cirurgias, para redução de acidez, e até 5 mEq/litro para os operados. Quando a razão secreção basal sobre secreção máxima excede 0,7, é muito provável a SZE.[248,249] Um pH maior que 2 quase nunca ocorre na SZE, a menos que o paciente esteja tomando bloqueador H2 ou de bomba. Hoje em dia, por existirem métodos menos invasivos e de mais fácil execução, este exame não tem sido muito utilizado.

Teste de estimulação com secretina

A secretina é normalmente produzida no duodeno por estimulação do baixo pH luminal provocado pelo início da alimentação. Sua função básica é elevar a produção do bicarbonato do suco pancreático, com o intuito de neutralizar a acidez do líquido saindo do estômago. Receptores para secretina encontram-se também em células de tumores neuroendócrinos, incluindo os gastrinomas, cuja ação sobre estes receptores ocorre aumentando a produção de gastrina pelo gastrinoma. Tal fato constitui a base do exame de estímulo com secretina para diagnóstico de SZE. As células G não respondem à estimulação com secretina. Inicialmente, encontrou-se especificidade e sensibilidade maior que 90% quando havia um aumento de 200 pg/mℓ pós-secretina. Mais recentemente, demonstrou-se que um aumento igual ou maior que 120 pg/mℓ apresenta uma acurácia de 94 a 100%, e este tem sido o critério mais usado atualmente. O aumento ocorre para a maioria dos pacientes logo aos 5 min após a injeção e alcança 100% dele após 15 min, conforme mostra o gráfico da Figura 66.11.

Teste de estimulação com cálcio

O princípio é semelhante ao teste de secretina. A infusão de gliconato de cálcio leva a uma elevação de 200 pg/mℓ ou mais, até a terceira hora, para 80% dos pacientes.[250] A estimulação com cálcio é um teste de segunda linha para pacientes com teste de secretina negativo ou na indisponibilidade desta. Diferentemente do teste de secretina, o teste com cálcio é associado a muitos efeitos colaterais, como dor, náuseas, vômitos, cefaleia e alterações eletrocardiográficas.

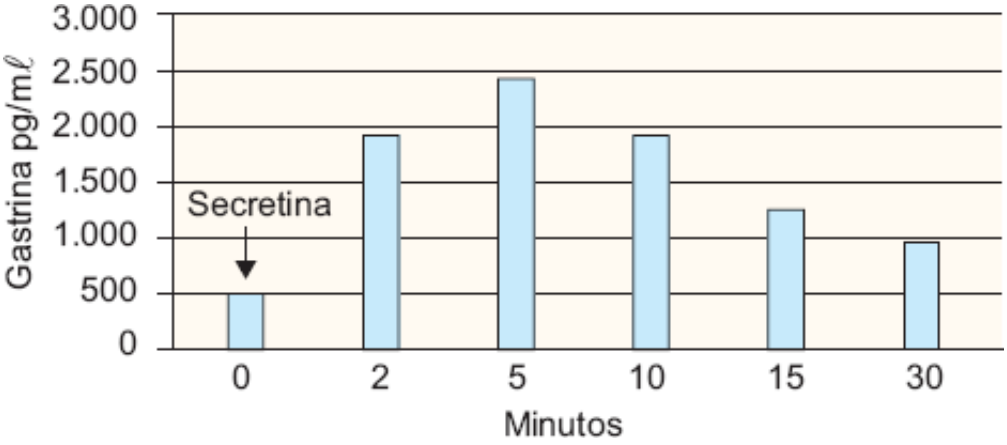

Figura 66.11 Elevação da gastrinemia em paciente com SZE após a injeção de secretina.

Diagnóstico endoscópico

A gastrina tem um efeito trófico conhecido sobre a mucosa gástrica. A exposição prolongada dessa mucosa às altas taxas de gastrina, que se observa em pacientes com SZE, resulta em hipertrofia das pregas da mucosa gástrica, com aumento da massa de células parietais e das células enterocromoafins. Nos estudos mais antigos, esse achado foi detectado em apenas 13 a 35% dos pacientes. Entretanto, na série do NIH, publicada no ano 2000, a hipertrofia de pregas foi encontrada em 94% dos pacientes examinados, o que sugeriu, para esse sinal endoscópico, uma boa sensibilidade no diagnóstico da SZE[238] (Figura 66.12).

Além desse dado, são muito sugestivas as imagens endoscópicas das úlceras, já citadas anteriormente como muito encontradas na enfermidade (Figura 66.13).

Diagnóstico por imagem

Uma vez estabelecido, o diagnóstico clínico e laboratorial precisa encontrar o tumor que leva aos sintomas e sinais da SZE. A *tomografia computadorizada* é, em geral, o primeiro exame de imagem a ser utilizado, porém tem sensibilidade relativamente baixa. Tumores menores que 1 cm não são diagnosticados. É importante por dar boas informações anatômicas e possibilitar a detecção ou exclusão de tumores grandes de pâncreas ou metástases hepáticas. Como os gastrinomas são tumores muito vascularizados, a visualização deles é melhor na fase arterial do exame. A *ressonância magnética* tem valor semelhante à tomografia.

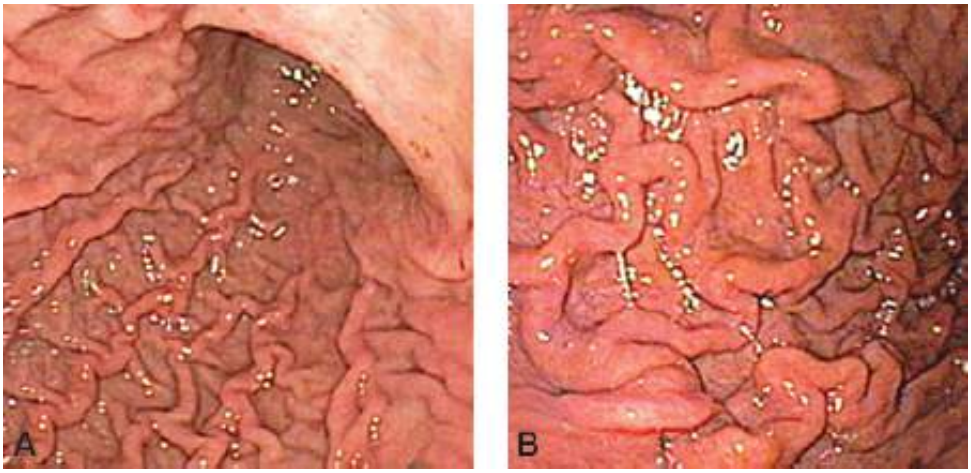

Figura 66.12 Hipertrofia de criptas, característica da SZE.

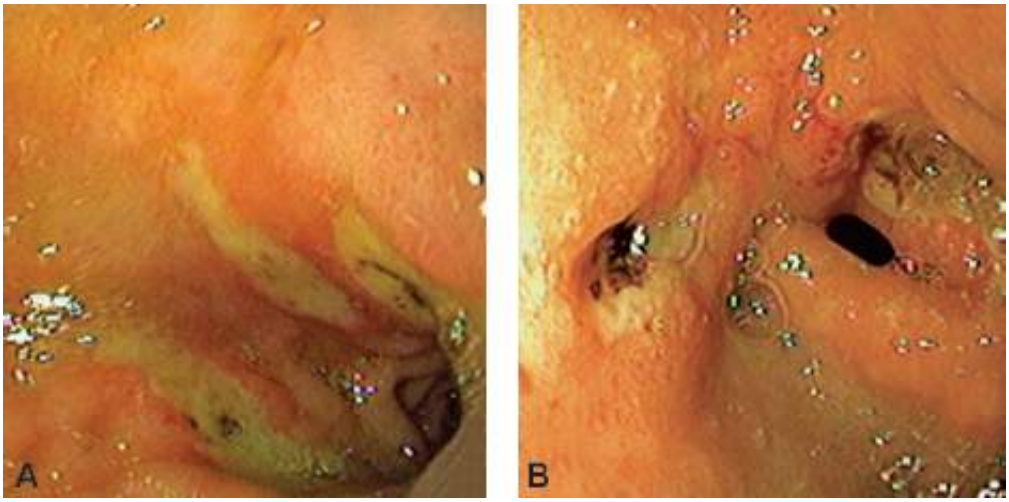

Figura 66.13 Múltiplas ulcerações duodenais (**A**) e gástricas (**B**) vistas por endoscopia na SZE.

Atualmente, o exame de escolha para detecção dos gastrinomas é a *cintigrafia com somatostatina marcada* (SRS). Ele usa o octreotida (análogo da somastostatina) marcado e a tomografia computadorizada com emissão de pósitron único (SPECT) para formar a imagem.[250] Gibril *et al.* publicaram em 1996 uma comparação entre SRS, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia seletiva. Mostraram que o SRS é capaz de identificar gastrinomas extra-hepáticos ou metástases hepáticas em 70% dos pacientes, o que corresponde a uma sensibilidade maior que a soma de todos os outros métodos de imagem (59%).[251] Em outro estudo subsequente, revelou-se que a ordem crescente de sensibilidade dos vários exames de imagem é: ultrassom convencional, tomografia computadorizada, ressonância magnética, angiografia e SRS.[19] Apesar da sensibilidade comprovadamente maior deste último exame, ele ainda é incapaz de detectar cerca de 30% dos gastrinomas achados em cirurgia.

Em relação às metástases, como são hipervasculares, podem ser detectadas por ressonância magnética quando a localização é hepática. A tomografia computadorizada tem também sensibilidade relativamente boa neste caso. Para metástases extra-hepáticas, o melhor exame é a SRS.

O *ultrassom endoscópico* apresenta alta sensibilidade para detecção do gastrinoma pancreático, alcançando índices de 75 a 100%. Sua eficácia é muito menor para tumores duodenais e metástases hepáticas, com índices de 25 a 63%.[252]

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

Tratamento da hipersecreção ácida

O tratamento inicial é sempre o da hipersecreção gástrica, que, em mais da metade dos pacientes, alcança até 5 vezes o valor normal. Ela é a origem da maioria dos sintomas e, se não controlada, muito rapidamente levará às complicações da doença ulcerosa péptica: sangramento, perfuração e doença do refluxo, inclusive com estenose do esôfago. Estas eram situações muito frequentes antes dos bloqueadores de bomba e IBPs. Uma vez feito isso, a atenção deve ser voltada para o gastrinoma, porque a maioria deles tem comportamento maligno e a remoção cirúrgica pode levar à cura.

A indicação maior para o tratamento da hiperacidez gástrica é para os bloqueadores de bomba de prótons (IBPs), que incluem omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. O controle da secreção ácida obtida pelos IBPs é muito maior que a obtida pelos bloqueadores H2. As doses serão adaptadas à resposta do paciente, mas, em geral, irão exceder as habitualmente usadas na doença ulcerosa péptica comum e administrados por longo tempo. Doses como 80 mg/dia de omeprazol, 90 mg de lanzoprazol, 60 mg de de rabeprazol, 120 mg de esomeprazol ou pantoprazol são frequentes, podendo, inclusive, ser aumentadas, dependendo da resposta obtida com o tratamento inicial. Normalmente, a melhora dos sintomas e/ou a cicatrização das úlceras costumam ser bons indicadores de eficácia. Eventualmente, poderá ser feita a medição do pH gástrico para essa avaliação e deseja-se, neste caso, manter a secreção ácida basal em torno de 10 mEq/h. Uma vez melhorado o quadro clínico, o tratamento deve ser mantido e a dose reavaliada com frequência, uma vez que as doses necessárias podem mudar ao longo do

tempo. O tratamento, com doses altas de IBP e por mais de 10 anos permanece eficiente, sem o desenvolvimento de taquifilaxia.[253,254] Até pelo contrário, em muitos casos, a dose poderá ser reduzida ao longo do tempo, sem prejuízo.

Haveria algum problema decorrente do uso de doses altas de IBPs e por tão longo tempo?

Jensen, em 2006, relatou 200 casos de SZE tratados com IBP por mais de 5 anos e 100 casos tratados por mais de 10 anos. Na maioria deles, não houve qualquer efeito colateral importante.[255] Esses mesmos resultados se repetem em outros trabalhos. Alguns pacientes com terapia prolongada mostraram diminuição dos níveis de B12, porém não está claro se esta queda tem significado clínico. Assim, também há alguma evidência epidemiológica de maior incidência de fraturas por alteração da absorção de cálcio. Em pacientes tratados durante 7 anos com omeprazol para DRGE, não houve efeitos colaterais apreciáveis nem modificação da mucosa nos *H. pylori* negativos. Entretanto, ocorreu atrofia de mucosa nos *H. pylori* positivos.[256] Esses dados, junto a outros semelhantes da literatura, recomendam, embora não seja consenso, que em pacientes submetidos a altas doses de IBP deve ser erradicado o *H. pylori*, com o objetivo de evitar a gastrite atrófica, precursora do adenocarcinoma gástrico.

Historicamente, gastrectomias parciais ou totais no tratamento da acidez foram comuns no tratamento da SZE. No entanto, desde o desenvolvimento dos bloqueadores, particularmente os IBPs, tal prática não tem sido necessária e, desde meados de 1980, muito poucas cirurgias foram efetuadas com esse fim.

Tratamento do gastrinoma

O intuito da cirurgia na SZE é extirpar ou controlar o tumor e evitar metástases. Estima-se que 60 a 90% dos gastrinomas são malignos. A progressão local do tumor e o aparecimento de metástases são os maiores determinantes da evolução e sobrevivência, uma vez controlada a hipersecreção ácida. Todos os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de SZE esporádica devem-se submeter ao exame de imagem, que pode detectar o gastrinoma em 60 a 70% dos casos. A partir da detecção precisam ter a oportunidade da exploração cirúrgica. Mesmo sem identificação pela imagem, a exploração deve ser feita, embora se saiba que, em aproximadamente 15% dos casos, não se consegue encontrá-los.

Em um trabalho publicado por Ellison em 2006, analisando prospectivamente todos os 80 pacientes atendidos na Ohio University nos últimos 50 anos, foram encontrados 21 pacientes com tumores duodenais, comparado com 38 com tumores pancreáticos. Uma experiência mais recente revela aumento dos gastrinomas duodenais em relação aos pancreáticos, o que se deve, provavelmente, à introdução da duodenotomia na rotina. A duodenotomia, indicada em todos que se submetem a esse tipo de cirurgia, é o método mais eficiente para identificar tumores duodenais.[257] Em um estudo prospectivo publicado por Norton *et al*. em 1999, analisando 151 pacientes portadores de SZE esporádico, os gastrinomas foram encontrados em 140 pacientes (93%). O tumor localizava-se no duodeno em 74 deles, no pâncreas em 36, nos linfonodos em 17 e, em outras localizações, em 9 pessoas. A ressecção mostrou bons resultados e revelou que 51% ficaram livres da doença imediatamente após a cirurgia e 34% 10 anos depois.[258] Os maiores estudos publicados (NIH) demonstram que a ressecção cirúrgica dos gastrinomas esporádicos não só diminui o ritmo do desenvolvimento das metástases, como aumenta a sobrevida. O procedimento cirúrgico inclui a laparotomia, com uma cuidadosa palpação do pâncreas e do duodeno, a coleta de amostras de linfonodos, a duodenotomia e, frequentemente, um US endoscópico.

Embora ainda comporte controvérsias, há evidências da existência de gastrinomas primários em nódulos linfáticos. A comprovação foi a cura da SZE com a retirada apenas dos linfonodos do triângulo do gastrinoma.[26] Outros preferem admitir que, nesses casos, não se encontrou o tumor duodenal e os sintomas recrudescerão com o tempo.

A cirurgia de ressecção não tem a mesma eficácia nos pacientes com SZE e NEM 1. A maioria não se beneficia e a causa provável é que, em geral, os tumores são múltiplos, pequenos e localizados em duodeno.[259]

Outras Enfermidades Gástricas | Vólvulo, Divertículos, Pólipos e Bezoar

Vólvulo gástrico

O vólvulo gástrico (do latim *volvulum*, enrolamento) é uma condição relativamente rara que está, há séculos, descrita na literatura médica. Decorre de rotação anômala de uma parte do estômago sobre si próprio.

A estrutura ligamentar de sustentação do estômago depende principalmente dos seus dois pontos de fixação: a junção gastresofágica e a gastroduodenal. Secundariamente, os ligamentos hepatogástrico, gastrolienal, gastrofrênico e gastrocólico contribuem para o posicionamento gástrico.

O vólvulo gástrico pode ser classificado em dois tipos: *organoaxial* e *mesenteroaxial.* No tipo organoaxial, o mais comum deles, há rotação em torno de um eixo imaginário que se estende desde a cárdia até o piloro. No outro tipo, o mesenteroaxial, há rotação em torno de um eixo imaginário, o qual se estende desde a pequena até a grande curvatura. O grau de obstrução varia com a amplitude da rotação, sendo geralmente necessários mais de 180° de rotação sobre este eixo para produzir-se obstrução completa.

Os pacientes mais comumente acometidos são mais idosos, e o maior grau de relaxamento ligamentar parece predispor tais indivíduos ao vólvulo. No grupo etário mais jovem, as anomalias dos ligamentos de sustentação, incluindo ligamentos particularmente longos, parecem ser os fatores mais frequentemente facilitadores. História de cirurgia abdominal pregressa também é importante, pois bridas também têm sido implicadas, em alguns casos, na gênese do vólvulo.

Quadro clínico

A manifestação aguda do vólvulo gástrico é dramática, e dificilmente esta hipótese diagnóstica não é levantada em um ambiente de pronto-socorro. O paciente quase sempre se apresenta com dor e distensão epigástricas intensas, esforços repetitivos, porém ineficazes para vomitar e com impossibilidade de passagem de sonda digestiva. A combinação desses três últimos achados compõe a denominada *tríade clássica de Borchardt.* Caracteristicamente, o abdome inferior mantém-se não distendido. Fácies de ansiedade, dor torácica e dispneia podem estar associadas. Se houver retardo no diagnóstico, há evolução para isquemia, gangrena, enfisema intramural e perfuração do órgão. A taxa de letalidade é alta, variando de 10 a 15%, mesmo para casos iniciais e alcançando até cerca de 80% para os casos operados tardiamente.[260–263]

Em crianças, a apresentação aguda do vólvulo gástrico é incomum. Quando ocorre, o vólvulo do tipo mesenteroaxial é o mais frequente, e a associação com defeitos anatômicos é a regra.[261]

Convém lembrar que as formas subaguda e crônica do vólvulo gástrico são de diagnóstico mais difícil. Isso se dá porque os sintomas são, em geral, vagos e inespecíficos, podendo mimetizar a manifestação de outras doenças mais comuns na prática clínica. Desconforto epigástrico, pirose retrosternal, sensação de plenitude gástrica e eructações, principalmente após as refeições, são habituais.

Diagnóstico

O diagnóstico de vólvulo gástrico quase sempre é feito por uma radiografia simples do abdome ou por meio de uma seriografia. Os achados radiográficos mais comuns do vólvulo organoaxial são: volumosa distensão gasosa do estômago no quadrante superolateral esquerdo do abdome com extensão cranial para o tórax, níveis hidroaéreos gástricos, passagem incompleta ou ausência de passagem de bário para o estômago e demonstração da zona de torção com o bário. A pesquisa de pneumo/hidropneumoperitônio, nesses casos, é mandatória.

Algumas condições podem simular o quadro de vólvulo gástrico. Entre elas estão casos de atonia gástrica, obstrução pilórica e distensão gástrica aguda.

A tomografia computadorizada pode ser utilizada para a confirmação diagnóstica, bem como avaliar possíveis complicações e afastar outras entidades simuladoras do quadro clínico.

Tratamento

O tratamento do vólvulo gástrico é cirúrgico. Os objetivos do procedimento são distorcer o estômago e corrigir

as condições associadas, a fim de que se possa reduzir a chance de recorrências. A maioria dos serviços recomenda que se faça uma gastropexia anterior, com ou sem o deslocamento cólico.

A redução endoscópica do vólvulo pode ser tentada para tratar alguns casos. Entretanto, deve ser considerado um procedimento paliativo e é contraindicado em pacientes nos quais haja suspeita de sofrimento vascular do órgão.

Divertículos gástricos

O estômago é, ao lado do intestino delgado, o setor do tubo digestivo com menor incidência de divertículos. Constitui, na maioria das vezes, achado ocasional durante o estudo radiológico do trato digestivo superior.

Os divertículos são rotineiramente classificados em dois grupos: os *verdadeiros (congênitos)* e os *falsos (adquiridos)*. Os divertículos *verdadeiros* contêm todas as camadas estruturais da parede gástrica, enquanto nos falsos faltariam camadas, sobretudo a muscular. Os divertículos *falsos* são divididos em dois grupos: os *de pulsão*, que são observados em condições de aumento da pressão gástrica, como traumatismo ou bezoar, e os de *tração*, os quais são mais frequentes que os anteriores e resultam do repuxamento da parede gástrica, secundário à sequela de processos inflamatórios de órgãos adjacentes.

Os divertículos geralmente localizam-se na região da parede posterior da cárdia na pequena curvatura. Outro local comum é a região pré-pilórica.

O quadro clínico dos pacientes é inespecífico e boa parte é assintomática. Sintoma mais comum é dispepsia, mas vômitos pós-prandiais podem ocorrer em pacientes com grandes divertículos na região da cárdia. As complicações são raras, tendo sido descritas hemorragia, diverticulite, eructações fétidas e perfuração diverticular.

O diagnóstico é realizado, com frequência, pelo estudo contrastado do estômago. O divertículo é logo lembrado quando persiste retenção saculiforme de contraste no fundo gástrico. A endoscopia propicia subsídio importante, pois possibilita visualizar não só os divertículos como eventuais comorbidades ou complicações.

O tratamento clínico deve ser sintomático, sendo prescritos medicamentos de acordo com as queixas do paciente. O tratamento cirúrgico está indicado na ocorrência de complicações, tais como perfuração.

Pólipos gástricos

São pequenos nódulos de tecido, na maioria das vezes de natureza benigna, que se projetam acima da superfície da mucosa. No caso dos pólipos gástricos, o interesse primordial é seu potencial maligno. São raros, ocorrendo em menos de 1% das necropsias. Podem ser do *tipo séssil* ou *pediculado*, originados de uma proliferação de tecido normal (hamartomas) ou conter fundamentalmente tecido glandular (adenomas).

Os pólipos gástricos mais comuns são do tipo *hiperplásico,* correspondendo a 75% do total. O pólipo hiperplásico consiste em proliferação de elementos da superfície epitelial sem atipias. Geralmente, permanecem inferiores a 15 mm.

Os pólipos *adenomatosos* correspondem a cerca de 20% do total. Habitualmente, variam entre 5 mm e 5 cm. Essas lesões devem ser consideradas pré-neoplásicas e sempre removidas. O risco de carcinoma em adenomas gástricos pode chegar a 10%.

Alguns pólipos são encontrados com mais frequência no fundo gástrico e consistem em glândulas fúndicas distorcidas e dilatadas. Não têm importância clínica. Tais pólipos normalmente são menores que 10 mm, ocorrem em grande número, mas não causam sintomas específicos.

O diagnóstico do pólipo quase sempre é feito por endoscopia. Como conduta geral, toda lesão polipoide gástrica deve ser retirada por polipectomia e o material encaminhado para estudo anatomopatológico.

Bezoar

O bezoar gástrico (do persa *padzahr*, antídoto, o que põe fora o veneno) representa o produto da ingestão de material estranho ao trato gastrintestinal que se agrupa, concretiza e persiste no estômago.

A formação do bezoar relaciona-se com alterações de variáveis fisiológicas, mecânicas e/ou psíquicas. As condições clínicas que mais comumente predispõem ao desenvolvimento do bezoar são diabetes *(gastroparesis*

diabeticorum), doença mista do tecido conjuntivo, distrofia miotônica e *status* pós-operatório (vagotomia e ressecção antral).

Os pacientes mais suscetíveis à formação do bezoar são crianças, pacientes psiquiátricos e idosos (pela associação de comorbidades, como diabetes). O edentulismo também aumenta o risco pela mastigação deficiente.

Classificação

Os tipos de materiais que formam o bezoar são bastante variados. Os mais conhecidos são cabelos *(tricobezoar)*, vegetais *(fitobezoar*), material láctico *(lactobezoar)* e medicamentos (*farmacobezoar*). Podem ser constituídos por um só tipo de material ou resultar da combinação de dois ou mais materiais diferentes (p. ex., *tricofitobezoar*).

Na maioria das casuísticas, o fitobezoar representa cerca da metade dos casos. As fibras vegetais, cascas e sementes de frutas geralmente acumulam-se no estômago, mas podem progredir e obstruir o intestino delgado. Laranjas e caquis são, em particular, implicados.

O tricobezoar ocorre quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino e em psicopatas. Aproximadamente 80% das pacientes têm menos de 30 anos de idade. Essas pacientes podem desenvolver a chamada *síndrome de Rapunzel*, que ocorre quando o tricobezoar é longo o suficiente para ultrapassar o esfíncter pilórico e avançar pelo intestino delgado, facilitando eventos obstrutivos.[264–266] A associação entre fitobezoar e úlcera gástrica é a mais conhecida nos tricobezoares que nos demais tipos.

O lactobezoar é uma concreção de massa compacta de leite não digerido, ocorrendo mais comumente em crianças pré-termo ao ingerir dietas hipercalóricas.[267] O exato mecanismo pelo qual o lactobezoar é formado ainda é motivo de pesquisa. Entretanto, pensa-se que seja subdiagnosticado, devendo-se ter alto índice de suspeição no grupo de pacientes envolvido.

O farmacobezoar é bastante raro. Os medicamentos mais implicados em sua formação são gel de hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina, fórmulas enterais, entre outros. Diferentemente dos outros tipos de bezoares, o farmacobezoar pode exercer efeitos adicionais sobre o estômago – efeitos estes relacionados com a liberação de ingredientes farmacologicamente ativos.[268,269]

Quadro clínico e diagnóstico

Os bezoares gástricos geralmente são assintomáticos por longos períodos, passando a causar sintomatologia quando alcançam dimensões maiores. Tais sintomas são variados e incluem: saciedade precoce, náuseas, vômitos, dor epigástrica etc. Ao exame físico abdominal, pode-se palpar uma massa pétrea, um tanto móvel, na região do estômago, deslocando-se com ele. As complicações descritas com mais frequência são: úlcera de decúbito, perfuração, peritonite e obstrução. O diagnóstico é estabelecido por estudo endoscópico ou radiográfico.

Ao exame de radiografias contrastadas com bário do estômago observa-se falha de enchimento intraluminal móvel, sem identificação de ponto de contato constante com a parede gástrica. O interior do bezoar – seu *interstício* – pode ser preenchido por bário. Quando grandes, tendem a assumir a curiosa forma do próprio estômago, como se este tenha servido de forma para aquele. Na hipótese de perfuração gástrica, o uso de bário deve ser evitado.

Outras lesões no interior do estômago também participam do diagnóstico diferencial das falhas de enchimento à radiografia contrastada, tais como adenomas, liomiossarcomas e metástases (principalmente de melanoma). Apesar da raridade, o bezoar pode coexistir com algumas dessas doenças.

Tratamento

O tratamento dos bezoares depende de composição, forma, dimensões e localização da enfermidade. Fármacos pró-cinéticos, quebra manual e lavagem com tubos orogástricos de grosso calibre podem ser combinados.

Uma opção terapêutica que pode ser utilizada é a endoscopia digestiva alta. Valendo-se de instrumentos específicos, o bezoar pode ser quebrado em diminutos pedaços, os quais podem ser retirados por via alta. Em alguns casos, tal procedimento corre o risco de não ter sucesso e a remoção cirúrgica deve ser considerada. Os resultados de estudos com enzimas para dissolver os bezoares têm sido variados, não se tendo substâncias totalmente eficazes até o momento.

Para a prevenção de recorrência, os fatores desencadeantes precisam ser corrigidos. Devem-se tratar eventuais obstruções gástricas existentes, reajustar-se à dieta, utilizar-se de medicamentos pró-cinéticos e/ou associar-se ao acompanhamento psiquiátrico.

Capítulo 67

Intestinos Delgado e Grosso | Anatomia e Fisiologia

Doenças Infecciosas e Parasitárias

Sender Jankiel Miszputen

Intestino delgado | Anatomia e fisiologia

O intestino delgado é a víscera mais longa do organismo humano. Provavelmente, no seu desenvolvimento embriológico, buscou adaptar-se para o exercício de suas múltiplas funções, entre as quais se destaca a absorção de nutrientes, para a qual oferece-lhes uma ampla superfície mucosa de exposição, facilitando a adequada transferência deles para o meio interno, condição imprescindível ao nosso crescimento e às reposições teciduais, manutenção do estado nutricional e do equilíbrio metabólico.

Considera-se que sua grande extensão represente a primeira das etapas de diferenciação utilizadas para aquela finalidade. Seu comprimento, no adulto, *in vivo*, situa-se entre 3,5 a 4 m, que alcança 6 a 7 m após remoção e perda de tonicidade, dividido em segmentos, duodeno (25 cm), jejuno (3,5 m) e íleo (2,5 m), distintos em alguns aspectos de sua estrutura morfológica e atividade funcional.

As pregas que compõem a parede interna do intestino delgado, conhecidas como pregas circulares, aumentam significativamente a área de contato entre o conteúdo luminal e as células da mucosa responsáveis pela absorção, como mais um mecanismo para a ampliação de si mesmas. São mais numerosas nos segmentos proximais, duodeno e jejuno, rareando no sentido do íleo e, praticamente, inexistentes no seu final. Além do mais, o epitélio que recobre a mucosa encontra-se disposto em formações digitiformes, as vilosidades, as quais, à custa de suas saliências e reentrâncias, multiplicam em muitas vezes a superfície a ser percorrida pelos nutrientes, o que possibilita também um tempo maior para sua manipulação e posterior absorção. Tais células contêm prolongamentos que se localizam em sua face apical, voltados para o lúmen intestinal, as microvilosidades, as quais acrescentam mais área de contato, calculando-se que, na somatória, o intestino delgado apresenta-se com algo em torno de 200 m^2 de superfície para incorporar os produtos resultantes da digestão dos alimentos.

Se, de um lado, a oferta de área absortiva é reconhecidamente muito grande, de outro, o intestino delgado exige que os diferentes nutrientes devam ser divididos até suas formas mais simples, pois, sem este processo, poderão ter seu aproveitamento rejeitado e serem perdidos nas fezes.

É fácil entender que esse trecho do canal alimentar, além de estar continuamente preparado para selecionar os materiais que poderão alcançar o interior das suas células, os quais, pelas circulações venosa e linfática das vilosidades, serão veiculados para utilização imediata ou estoque em diferentes tecidos, precisa, ao mesmo tempo, ter métodos de defesa contra a entrada de elementos indesejáveis, que representem risco para o organismo. Para cumprir esta função, o delgado desenvolveu sofisticados mecanismos imunológicos inatos e adquiridos,[1] incluindo a secreção de imunoglobulina própria, complementada pela celularidade da sua camada epitelial, com função de barreira e estruturas para reconhecimento de antígenos luminais e subepitelial ou córion, ricamente composta de linfócitos, isolados ou agregados, macrófagos e células dendríticas, entre outras, responsáveis por sua imunidade adaptativa, caracterizando essa víscera como o maior órgão linfoide do corpo humano.

A primeira alça do delgado é representada pelo duodeno. No bulbo, seu segmento inicial, localizam-se as glândulas de Brenner, cuja secreção alcalina minimiza a acidez que provém do estômago acompanhando o trânsito de alimentos, defendendo-o de possível corrosão a que estaria sujeito no contato com o HCl. Já o esvaziamento

gástrico é regulado, em parte, por hormônios duodenais, para que obedeça a certa periodicidade, favorecendo aos nutrientes, ingeridos sob a forma de macromoléculas, adequada mistura com as enzimas digestivas. Cabe às células da sua segunda porção a secreção de secretina e colecistocinina, liberadas para o sangue, quando da existência do bolo alimentar e do ácido no seu lúmen. Estes hormônios estimulam o fluxo de enzimas e bicarbonato pancreáticos e bile na direção do intestino, de maneira coordenada, sendo, sob ação da enteroquinase, também secretada pelas células do duodeno, que o tripsinogênio, como proenzima do pâncreas, é ativado para a forma de tripsina, ocasionando a ativação das demais proenzimas, lipase, amilase e carboxipeptidades. Inicia-se, assim, nos primeiros centímetros do delgado, a maior etapa da digestão dos principais componentes da nossa dieta, carboidratos, proteínas e gorduras, continuada nas suas terceira e quarta porções, até alcançarem o jejuno.

No final do duodeno e início do jejuno, as microvilosidades dos enterócitos completam a digestão de carboidratos e proteínas pela ação de enzimas, dissacaridases e peptidases, produzidas em seus folhetos superficiais. Os componentes monoméricos, monossacarídios e aminoácidos ou pequenos peptídios, que resultam desses nutrientes assim digeridos, encontram-se, agora, em condições para absorção pelos mecanismos de transporte ativos e passivos, carregando consigo, pela diferença osmótica criada com esta passagem, considerável quantidade de água para o meio interno, algo em torno de 50% do volume disposto no lúmen desses segmentos. Estes eventos, em menor escala, persistem por todo o trajeto jejunal e íleo. As gorduras também são absorvidas no jejuno, incluindo etapas mais complexas, que envolvem o auxílio dos sais biliares, componentes da bile hepática, cujo fluxo havia sido estimulado pela colecistocinina. Terminada esta indispensável ajuda na digestão dos triglicerídios e absorção dos seus ácidos graxos, os sais biliares transitam até o íleo distal, no qual serão absorvidos e apenas uma pequena fração deles será excretada pelas fezes, em uma quantidade que o fígado tem capacidade para, diariamente, recompor, mantendo o "*pool*" total de sais biliares, inalterado. Cálcio e vitamina B_{12} também são de absorção ileal. Neste trecho, cerca de 70% do volume da água ainda restante no intestino delgado é recuperada, por meio de mecanismo que utiliza bomba de Na^+.

Mistura e agitação dos alimentos e a propulsão de material residual em direção ao cólon, em um tempo aproximado de 2 h, fazem parte da atividade motora do intestino delgado, que utiliza diferentes tipos de contrações, regidas por seu equipamento neuromuscular. Na fase interdigestiva, encarregam-se da limpeza dos restos intraluminares, pelo conhecido complexo motor migratório, manobra que evita a contaminação bacteriana das porções estéreis do delgado, cuja ocorrência comprometeria, pelas enzimas dos microrganismos, a digestão de todos os nutrientes, particularmente das gorduras, devido à desconjugação que elas provocam dos sais biliares. Estes movimentos de excitação e relaxamento da musculatura intestinal são comandados por neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso autônomo entérico (SNE), liberados nas terminações vagais e simpáticas, ou por nervos peptidérgicos, por meio de secreções de células especializadas, com funções endócrina e parácrina. Do lado sensorial, quimio e mecanorreceptores respondem pelo reconhecimento da existência e qualidade dos componentes alimentares, assim como da distensão das alças, dos quais partem informações para os sistemas nervosos referidos, com respostas motoras ajustadas e ordenadas.[2–4]

Em resumo, o intestino delgado acumula funções digestivas, absortivas, imunológicas e endócrinas que, em seu conjunto, definem a sua importante participação no aparelho digestivo.

Intestino grosso | Anatomia e fisiologia

O cólon, com sua extensão aproximada de 1,5 m, é o segmento do canal alimentar responsável pela estocagem, por longos períodos, dos materiais a serem eliminados pela evacuação. Esta função ocorre em razão de sua grande complacência, capacidade de adaptação e dos seus movimentos de propulsão, peristálticos, pouco frequentes. A ele cabe, também, concluir as últimas etapas da absorção de água que recebe do intestino delgado, cuja função faz com eficiência até maior, considerando que recupera 90% do seu volume, particularmente na sua metade direita, à custa da passagem de sódio para o meio interno, na troca com potássio, e de cloro por bicarbonato, comandadas pela aldosterona. Pelas contrações segmentares, as de maior número, o cólon fica dividido em compartimentos funcionais, retardando o deslocamento caudal do seu conteúdo, o que favorece o contato da água com a mucosa, chegando até a produzir movimentos anterógrados com o mesmo objetivo. Não há mais nutrientes a ser absorvidos, à exceção de alguns ácidos graxos, restando, apenas, a ação dos componentes da flora bacteriana sobre resíduos não digeridos, a auxiliar a formação final do bolo fecal.

O tempo de trânsito fisiológico pelo cólon pode alcançar aproximadamente 48 h, portanto, muito acima do

observado no intestino delgado. Segundo alguns trabalhos, a desorganização das contrações cólicas, reconhecida em animais, justificaria a lentidão com a qual se movimenta o intestino grosso do ser humano.[2,4] A eficácia desta propulsão depende da frequência, amplitude e do direcionamento das ondas de propagação, além da distância percorrida pelo conteúdo em cada movimento, geralmente de poucos centímetros, características provavelmente influenciadas por múltiplos fatores que determinam, quase certamente, seu comportamento particularizado em cada indivíduo. A geração das ondas de propagação é também promovida por neurotransmissores.

O ato da evacuação inicia-se com a chegada do bolo fecal ao reto e o relaxamento do esfíncter interno, causando a sensação local da necessidade da defecação. Caso venha a ser inibido voluntariamente, há o retorno desse conteúdo para o sigmoide. Se prosseguir, incluirá a participação da musculatura perineal, com a elevação do canal anal, aumentando sua angulação em relação ao reto, criando quase uma linha reta entre ambos, e o relaxamento voluntário do esfíncter externo completa os movimentos sequenciais que terminam com a expulsão das fezes.

Enterocolopatias infecciosas e parasitárias

O ácido clorídrico gástrico é um importante fator de proteção para o canal alimentar, no sentido de evitar microrganismos que possam contaminá-lo a partir de materiais ingeridos, desempenhando função fundamental como primeiro grande obstáculo que eles enfrentam para sobreviverem, pois, certamente, encarrega-se de destruí-los em grande parte. Outros mecanismos também dificultam o acesso desses agentes ao intestino delgado e cólon, representados pela secreção biliar e os próprios movimentos entéricos na direção caudal que, entre outros objetivos, favorecem o clareamento do seu conteúdo, deslocando-o, dentro de suas possibilidades, para sua evacuação.[2]

Apesar de todos esses recursos de defesa, incluindo a intervenção do sistema imunológico próprio do intestino, estarem permanentemente atentos para impedir o surgimento de doenças infecciosas, tendo como porta de entrada a via digestiva, eles poderão ser superados em determinadas circunstâncias, tanto em razão de condições dependentes ao próprio hospedeiro quanto pelo caráter de infectividade do organismo contaminante.

Doenças infecciosas intestinais

As doenças infecciosas enterocolônicas costumam apresentar algumas manifestações clínicas particulares dependentes de sua etiologia e a resposta individualizada de cada hospedeiro. A maioria dos agentes responsáveis por uma infecção intestinal, bacterianos, virais ou parasitários, provoca sinais e sintomas agudos, de início abrupto, em geral de curta duração e evolução benigna, ainda que, ocasionalmente, possa comportar-se com maior gravidade. Outro grupo deles, entretanto, evolui com quadros mais insidiosos, arrastados, acompanhados de consequências variáveis. Em ambas as situações, mudanças nas características das evacuações, como aumento na frequência e fluidez das fezes, são as queixas predominantes. Associação com urgência fecal, incontinência, cólicas, febre, muco e sangue nas fezes e distensão abdominal é frequente, embora não obrigatória.

Compreende-se que os intestinos apresentem este modo de exteriorizar situações de agressão, pois, a eles é dada, como referido, a incumbência da absorção de água que transita em seu lúmen. Dos 6 a 8 ℓ do líquido que iniciam o trajeto pelo tubo digestivo alto, considerando a água ingerida como tal, somada à que está nos alimentos e nas secreções salivar, gástrica, bileopancreática e intestinal, somente em torno de 1,5 ℓ é oferecido ao cólon para sua remoção final, restando, aproximadamente, 150 a 200 mℓ para compor o bolo fecal, eliminados em uma ou mais evacuações diárias, correspondendo a cerca de 70% do peso total das fezes normais.

Assim, uma síndrome diarreica sugere a ocorrência de insuficiente absorção ou excessiva secreção de água e eletrólitos ou outros componentes pelas mucosas do delgado e/ou cólon, clinicamente manifestada por evacuações de fezes liquefeitas, independentemente da frequência delas, cujo teor hídrico total venha a ser superior aos limites considerados fisiológicos.

Conceitos estabelecidos caracterizam como diarreia aguda aquela que tem duração máxima de 2 a 3 semanas, com sintomas contínuos ou intermitentes, e diarreia crônica a que ultrapassa este período. Esta classificação, levando em conta apenas o fator tempo, poderá induzir a erros na hipótese do diagnóstico etiológico, o que ocorre nos casos de atendimento precoce, sugerindo uma forma aguda para quadros cuja evolução confirmará seu caráter de cronicidade.

Doença infecciosa intestinal aguda

Ainda é, nos dias de hoje, uma das entidades clínicas de maior morbidade e mortalidade em todo o mundo, particularmente nas faixas etárias extremas, crianças e idosos,[5,6] com alta prevalência, mesmo em países desenvolvidos.[7] Segundo dados da literatura, responde, nos EUA, por elevado número de hospitalizações, inclusive de adultos, e importantes índices de óbito entre gerontes.[8,9] Estes números certamente ampliam-se nos países em desenvolvimento, onde condições insatisfatórias de saúde pública favorecem infecções digestivas, concorrendo para complicações fatais, especialmente em crianças, mais ainda quando desnutridas, uma associação relativamente comum nessas regiões.[10–13]

Etiopatogenia

Os agentes infecciosos não invasivos produzem diarreia do tipo secretório, induzida por suas toxinas, as quais estimulam o sistema bradicinina-adenilciclase-AMP cíclico-prostaglandinas das células entéricas, promovendo a secreção de água, e sódio, que já estavam incorporados, de volta para o lúmen. Apesar de ainda haver área intestinal para recuperação desse material durante seu trânsito e o cólon tentar usar outros mecanismos que mantém em reserva para tais situações, o volume secretado poderá ultrapassar seus limites de capacidade absortiva, exteriorizando-se a perda na forma de fezes com teor líquido aumentado.

O mecanismo fisiopatológico das diarreias secretórias passou a ser mais bem entendido a partir dos estudos sobre os efeitos da exoenterotoxina elaborada pelo *Vibrio cholerae*, causador de infecção grave, decorrente da rápida e volumosa secreção hidreletrolítica, estimulada pela toxina produzida por este bacilo. Ele não tem caráter invasivo, possibilitando que, estruturalmente, os enterócitos e seus mecanismos absortivos permaneçam intactos, comportamento semelhante observado durante o efeito toxigênico de outros agentes contaminantes.

Já os patógenos invasivos, além do efeito de suas toxinas, produzem, no tecido agredido, um processo inflamatório de grau variado, originando um componente secretor a mais para a diarreia, constituído de material de exsudação, uma mistura de proteínas, mucopolissacarídios e restos celulares, eventualmente sangue. Nestas infecções, podem ocorrer alterações do epitélio de revestimento da mucosa, e, no caso do intestino delgado, prejudicam o processo absortivo, criam um fator osmótico para essa diarreia, especialmente de produtos contendo lactose, secundária ao comprometimento das microvilosidades das células da superfície, responsáveis pela síntese de lactase, já produzida normalmente em quantidades pequenas. Esta condição tem maior repercussão em crianças, e a restrição de laticínios, na fase mais sintomática, é uma das medidas terapêuticas que contribui para a redução do número de evacuações. A recuperação delas não costuma ser demorada.

Infecções virais

São a principal causa das gastroenterocolites agudas, cerca de 30 a 40% dos casos, em qualquer região do mundo que se analise sua epidemiologia.[14–19] Seus principais representantes, *rotavírus* e *Norwalk* (do grupo dos calcivirus), são pouco invasivos e, por esta característica, acompanhados de inflamação considerada de mínima intensidade, não impedindo, porém, o aparecimento de lesões exsudativas. Também os grupos dos *adenovírus* e *astrovírus* respondem por estes quadros. Comportamento diarreico semelhante é encontrado na infecção pelo vibrião para-hemolítico, transmitido por frutos do mar, ingeridos crus ou indevidamente cozidos ou por via cutânea, em pescadores, pelas soluções de continuidade da pele em contato com água contaminada.[20] A inflamação causada por este patógeno costuma ser mais grave, assim como sua evolução clínica infecciosa, tanto intestinal quanto sistêmica.

O citomegalovírus existe, na forma latente, em muitos indivíduos. Sua replicação e seu desenvolvimento de um estado infeccioso encontram-se condicionados a deficiências dos mecanismos imunológicos do hospedeiro, ainda que possam ocorrer em imunocompetentes. O gênero *Herpes*, espécie *simples*, é outro vírus encontrado em estado latente no organismo humano, cuja ativação provoca infecções agudas esofágicas e retais, principalmente.

Infecções bacterianas

Alguns microrganismos, com suas toxinas pré-formadas, encontradas em alimentos mal conservados que funcionam como meios de cultura, não necessitam colonizar o intestino do hospedeiro para ocasionar seus efeitos. Nestas infecções, a intoxicação é direta, sem que o agente tenha de superar os mecanismos de defesa do hospedeiro, como as barreiras gástrica e intestinal. É um dos motivos que levam os sintomas a surgirem em poucas horas, geralmente acompanhadas de manifestações sépticas graves, como ocorre com as toxinas do *Staphylococcus aureus*,

Bacillus cereus e do *Clostridium perfringens*, responsáveis por importante diarreia secretória.

Fazem parte também do grupo das bactérias não invasivas que estimulam igualmente a secreção de água e eletrólitos, à custa de suas enterotoxinas: *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), *Klebsiella pneumoniae*, algumas espécies de *Aeromonas* e as enteroaderentes – *Escherichia coli* enteroaderente (EAEC) e *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC).

Classificadas como citotóxicas, algumas bactérias, embora sem poder invasivo, acabam alterando a arquitetura da mucosa intestinal por ação das suas toxinas, criando lesões teciduais, por vezes, extensas e grandes processos inflamatórios, aumentando a gravidade da infecção. São aspectos observados nas infecções pela *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC), proveniente de contaminação alimentar e o *Clostridium difficile*, habitante natural da flora ileocolônica, na qual vive controlado pelos demais elementos bacterianos. Este microrganismo pode recuperar sua atividade patogênica quando do desequilíbrio populacional da microbiota, induzido, em alguns indivíduos, durante a utilização de antimicrobianos ou antiblásticos, ou em surtos epidêmicos em residências coletivas, por transmissão interpessoal. São patógenos que afetam o cólon, produzindo a colite pseudomembranosa e a diarreia do tipo exsudativo. Para o *Clostridium*, já há descrições de sua infecção entérica em indivíduos colectomizados.[21]

Entre as bactérias invasivas e que evoluem com exsudação, secundárias ao processo inflamatório eventualmente grave, estão relacionadas espécies de *Shigellas*, *Salmonellas* e *Aeromonas*, *Campylobacter jejuni*,[22] *Yersinia enterocolitica* e *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC). A *Shigella flexneri* é responsável pelo maior número de infecções nos países ocidentais, com via de transmissão fecal-oral.

Aproximadamente 50% das infecções por *Salmonellas* têm origem em alimentos contaminados – aves, carnes vermelhas, ovos,[23,24] com complicações fatais especialmente nas populações infantil, abaixo de 1 ano de idade, e idosa. As espécies mais descritas são *enteritides* e *typhimurium*. A maioria delas acomete o intestino delgado, mas o envolvimento do cólon também é frequente.

As diferentes espécies de *Shigella* infectam cerca de 200 milhões de pessoas/ano, por água e alimentos,[25] incluindo também a transmissão direta entre humanos, pelas vias oro-fecal e sexual, entre homossexuais masculinos.[26] Quatro delas compõem este grupo de patógenos: *dysenteriae, flexneri, boydii* e *sonnei*, diferenciadas por seus vários sorotipos e responsáveis pela chamada disenteria bacilar. O sorotipo 1 da espécie *dysenteriae* produz doença grave com risco à vida para os doentes. Sua invasão e replicação na mucosa cólica promovem a morte celular pela inflamação e, por difusão, contaminam e destroem células epiteliais vizinhas, causando ulcerações e sangramentos.[27] Calcula-se que esta infecção responda por um alto índice de óbitos, em torno de 1 milhão de pessoas.

A infecção pela *E.coli* êntero-hemorrágica é transmitida pela ingestão de carnes cruas ou malcozidas, originadas de bovinos contaminados.

Embora no Brasil nunca tenha ocorrido um surto epidêmico verdadeiro, produzido pelo *Vibrio cholerae*, cuja infecção limita-se a alguns focos isolados, esta etiologia merece ser lembrada entre nós, pois seus reservatórios são representados, principalmente, por produtos do mar, peixes e moluscos contaminados, alimentos fartamente utilizados por nossa população. Estes dados devem ser considerados na história epidemiológica. Sua manifestação clínica decorre da grande secreção de água e potássio provocada pela toxina do microrganismo, colocando o doente sob risco de falência clínica, pelas complicações hemodinâmicas e hidreletrolíticas, se as respectivas reposições não equilibrarem, em tempo e quantidade, as perdas volumosas e rápidas daqueles elementos.

Diagnóstico clínico

A hipótese de que uma síndrome diarreica aguda tenha etiologia infecciosa é baseada nas características de sua apresentação: início abrupto, antecedente epidemiológico sugestivo de intoxicação alimentar, contato com pessoas portadoras do mesmo quadro, curso rápido, dificilmente ultrapassando 10 dias, ou relato de viagens recentes para áreas com menores recursos sanitários. Na maioria das vezes, não promove maiores danos ao estado geral do doente, pelo menos entre adultos previamente sadios, que toleram bem as principais manifestações clínicas, diarreia, cólicas abdominais, náuseas/vômitos e febre. Este comportamento evolutivo possibilita o diagnóstico sindrômico utilizando exclusivamente os dados clínicos, sem qualquer investigação complementar. Os próprios doentes, nestes quadros sem complicação, tendem a adotar medidas caseiras para o controle dos próprios sintomas, nem mesmo procurando atendimento médico e cuja resolução espontânea acaba sendo a regra.[28] Ocasionalmente, esta diarreia leve e que não interfere nas atividades habituais do indivíduo evolui ou se apresenta desde o início com

intensidade moderada a grave, resultante da toxicidade do agente etiológico ou por incompetência das defesas do hospedeiro. Tal modelo de infecção tende a acompanhar-se de consequências mais ou menos graves, particularmente entre crianças, idosos, adultos portadores de doenças debilitantes e imunodeprimidos, podendo requerer cuidados e intervenção médica imediatos.

Alguns autores subdividem a diarreia infecciosa aguda, de acordo com sua apresentação clínica, em subtipos, que servem como referência para decisões da investigação complementar e planejamento terapêutico. Esta subdivisão está explicada a seguir.

- **Diarreia aguda infecciosa com sangue e sintomas sistêmicos.** Produzida por agentes microbianos invasivos, como *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* êntero-hemorrágica (EHEC), *Shigellas, Salmonellas, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Citomegalovirus e E. histolytica*. Na anamnese, sugere-se investigar alimentos suspeitos, indivíduos relacionados com sintomas semelhantes e viagens para áreas de condições higiênicas precárias.

Uma das situações mais comuns deste tipo de diarreia é conhecida como "diarreia do viajante", que compromete indivíduos durante seu deslocamento de países mais desenvolvidos na área sanitária, especialmente para áreas tropicais, onde existam menores cuidados com higiene alimentar e de saúde pública. A gravidade dessas infecções estará relacionada com a prevalência dos tipos de microrganismos que se encontrarão endemicamente no local que recebe o visitante, variando, portanto, conforme sua localização geográfica. O patógeno predominante nessas infecções é representado por cepas de *E. coli*, enterotoxigênica e enteroagregante,[29,30] porém sua origem pode ser devida a outros agentes, como *Salmonellas* e *Shigellas*. Excepcionalmente, o viajante retorna ao seu país contaminado por um parasita e, dentre eles, não deve ser esquecida a infecção por *Giardia lamblia*. De modo geral, a evolução é benigna, mas alguns casos precisam ser medicados, considerando-se a necessidade de hidratação e de antimicrobianos.[31]

- **Diarreia aguda infecciosa sem sangue e com sintomas sistêmicos.** Neste modelo, encontram-se incluídos todos os microrganismos, vírus, as bactérias e os parasitas responsáveis pelas infecções adquiridas por ingestão de comidas ou bebidas contaminados ou por contato entre pessoas. Deve-se tentar identificar o possível foco da transmissão, como alimentos preparados em grandes quantidades e de difícil armazenagem, concomitância de outros indivíduos com manifestações semelhantes, viagens e utilização recente de antibióticos. A área de origem do doente é também informação de importância epidemiológica, bem como seus hábitos de higiene e cuidados com a alimentação.

A etiologia mais frequente neste grupo é viral – *rotavírus* –, e o quadro clínico costuma ser pouco expressivo e de curta duração. Diarreias que surgem entre 12 e 24/48 h após contato com alimentos ou água suspeitos são indicativas de provável infecção por bactérias dos grupos das *Salmonellas* ou *Shigellas*. Tanto para os agentes virais quanto para os bacterianos comuns, ainda que possam associar a diarreia, a vômitos, a dores abdominais e à febre, espera-se que a evolução, na grande maioria dos doentes, não provoque maiores desequilíbrios hidreletrolíticos nem repercussões sistêmicas significativas, pelo curso autolimitado do processo. Ocasionalmente, os sintomas requerem necessidade de intervenção médica. Os casos graves tendem a ser iniciados mais rapidamente em decorrência da ingestão de produtos contendo toxinas pré-formadas, como referidas para os patógenos *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* e *Clostridium perfringens*.

Voltamos a relembrar a hipótese da infecção pelo *Vibrio cholerae*, com manifestação diarreica aguda intensa e grave, como diagnóstico diferencial com outras infecções.

Nos últimos anos, com o aparecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida, quadros diarreicos agudos foram sendo reavaliados quanto aos seus agentes desencadeantes e suas consequências melhor estudadas. Com esta abordagem, os antecedentes pessoais dos doentes devem ser rigorosamente investigados, entre eles, hábitos sexuais, dependência química, tratamentos imunossupressores, concomitância de doenças autoimunes ou neoplásicas, e, na suspeita de infecção pelo HIV, a pesquisa do anticorpo tem de ser orientada contra esse retrovírus e a contagem de linfócitos CD_4, cujos resultados poderão direcionar os exames complementares seguintes no sentido de identificar infecções oportunistas. Este grupo de indivíduos apresenta alto risco de complicações sépticas, recomendando-se acompanhamento médico imediato.

Diarreias em surtos epidêmicos, afetando parte de uma população, têm várias origens: salmoneloses, shigueloses e cólera são alguns exemplos de infecções que chegam a apresentar caráter coletivo. Nestas circunstâncias, tratamentos com antimicrobianos, independentemente da gravidade das queixas clínicas, têm como objetivo maior deter a disseminação do processo, mantendo-o, tanto quanto possível, circunscrito à área na qual

tenha surgido.

Isolamento e tratamento medicamentoso também são condutas a serem seguidas nas diarreias agudas que venham a ocorrer entre indivíduos de grupos institucionalizados, pelo mesmo risco de sua propagação. A infecção gastroentérica adquirida em ambiente hospitalar resulta, em geral, da contaminação por *Clostridium difficile*, embora outros patógenos também tenham sido identificados como agentes potenciais de surtos epidêmicos nosocomiais.[32]

Algumas entidades clínicas, igualmente relacionadas com anormalidades dos mecanismos imunológicos, predispõem os doentes a evoluções graves durante as diarreias agudas infecciosas: diabéticos, urêmicos, portadores de próteses valvares cardíacas, cirróticos, entre outros. Entre os hepatopatas crônicos, descreve-se a importância do sobrecrescimento bacteriano intestinal e sua translocação pela parede entérica, como origem de endotoxemia sistêmica. Nestes grupos, também a sugestão de terapia antimicrobiana precoce poderá minimizar sua tendência para complicações sépticas.

- **Diarreias com sangue e sem sintomas sistêmicos.** As do primeiro tipo têm como exemplo diverticulose e angiodisplasias e entre as sem sangue e sem sintomas sistêmicos, as causas funcionais. Por não se enquadrarem nas etiologias infecciosas, não serão analisadas neste capítulo.

Na vigência do processo infeccioso intestinal agudo, o exame físico geral mostra-se, habitualmente, inteiramente normal. Cabe ao médico reconhecer a existência ou não de desidratação, pelo turgor dos tecidos superficiais, da umidade das mucosas e avaliação do volume urinário, de sinais de toxicidade, pelo estado dinâmico respiratório e cardiovascular, além de, na propedêutica abdominal, diferenciar a possibilidade do quadro ser secundário a processo inflamatório localizado, como apendicite, diverticulite ou vascular (p. ex., isquemia mesentérica). O toque retal tem condições de confirmar a característica diarreica das fezes, assim como identificar se há sangue, além de caracterizar manobra propedêutica indispensável da avaliação gastrintestinal. Igual importância deve ser dada ao toque vaginal.

Diagnóstico complementar

Na maioria das vezes, as diarreias agudas apresentam evolução rápida, autolimitada, sem repercussões clínicas significativas, não se justificando, por estas razões, qualquer investigação complementar. A cultura das fezes tem um índice de positividade muito baixo e não deverá ser solicitada como rotina. Observação e cuidados de suporte hidreletrolítico, quando necessário, serão suficientes para a condução destes casos. Diarreia grave com desidratação, febre acima de 38º C, dor abdominal, muco e sangue nas fezes ou quadro arrastado recomendam a coprocultura. Sua negatividade orienta para a complementação diagnóstica no sentido do protoparasitológico. Pesquisa da toxina do *Clostridium difficile* faz parte da investigação naqueles indivíduos com história recente de antimicrobianos ou quimioterápicos e nos idosos residentes em ambientes nosocomiais. Mas, mesmo sem estes antecedentes, neste modelo de evolução, recomenda-se sua identificação.

A necessidade de retossigmoidoscopia ou colonoscopia nas diarreias agudas é reservada para os sangramentos persistentes, sem definição etiológica. O aspecto endoscópico já poderá sugerir possíveis agentes contaminantes, como no caso das lesões causadas por citomegalovírus e *Entamoeba histolytica*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a simples retoscopia apresenta o aspecto característico desta afecção.

Doença infecciosa intestinal crônica

Alguns agentes infecciosos produzem quadros clínicos que evoluem de modo diferente do padrão agudo observado na maioria dos casos de gastroenterocolites. Os sintomas básicos costumam ser semelhantes, de menor intensidade ou intermitentes, contudo, a característica principal reside no tempo de sua duração, não raramente, o único motivo que estimula o doente à procura da assistência médica. Entre os enterovírus, citam-se os dos grupos *Echo* e *Cocksakie* e das bactérias, *Campylobacter jejuni* e *Yersinia enterocolitica*, principalmente, todos acompanhados de diarreia secretória.

A infecção por *Campylobacter* é a causa principal de diarreia aguda nos EUA, adquirida no preparo e na ingestão de aves, embora possa ser transmitida entre pessoas e evoluir cronicamente. A espécie mais comum encontrada no homem, também entre nós, é a *jejuni*. Alguns relatos sugerem que sua incidência tem-se tornado maior, mesmo em países desenvolvidos.

A contaminação por *Yersinia enterocolitica* ocorre pelas águas lacustres, pelos animais e pelo leite não

pasteurizado. Este microrganismo produz amplo espectro de lesões, que varia de uma simples gastrenterite até ulcerações ileais aftoides que mimetizam a doença de Crohn. O ceco e o colón ascendente também podem estar comprometidos e, em fase aguda, chegam a simular um quadro que lembra apendicite aguda.

Em circunstâncias especiais, a infecção produzida pela *Salmonella typhi* pode evoluir de maneira atípica, cronicamente, com manifestações clínicas distintas das do quadro agudo, como quando contamina doentes esquistossomóticos, ainda uma parasitose de prevalência alta em determinadas regiões do país. As duas infecções, combinadas, não são de certo modo surpreendentes, uma vez que os focos de origem delas podem ser considerados semelhantes.

No Brasil, é relevante incluir, entre as infecções intestinais crônicas, aquela ocasionada pelo bacilo da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, o qual produz lesões inflamatórias exsudativas ileais ou ileocecais, áreas preferenciais para sua instalação. É classificada como primária quando se localiza exclusivamente no canal alimentar e se desenvolve a partir da ingestão do microrganismo em alimentos contaminados, especialmente carnes bovinas e leite de animais doentes, dando origem à forma hipertrófica ou tumoral, comprometendo o lúmen intestinal pela formação de áreas de subestenose. Considera-se como secundária quando deriva de lesões pulmonares, mediante deglutição do escarro contendo o bacilo de Koch, e sua apresentação morfológica é do tipo ulcerativo, a lesão mais frequentemente identificada. Como a infecção respiratória tuberculosa encontra-se em franca recrudescência, esta etiologia deva ser lembrada entre os diagnósticos diferenciais das diarreias prolongadas. Tal tipo incide, preferencialmente, em indivíduos imunodeprimidos e idosos.

Embora rara, a doença de Whipple deve ser considerada uma enterite infecciosa crônica. Além de diarreia, provocada por má absorção e perda proteica, produz manifestações sistêmicas, febre, artralgias, linfoadenomegalia, e, nas evoluções de maior duração, perda de peso e sinais gerais de desnutrição. Tem como etiologia a bactéria *Tropheryma whipplei*, reconhecida pela sua inclusão nos macrófagos da submucosa, quando o material de biopsia é submetido à coloração pelo PAS.

Há alguns grupos de especialistas, atualmente, defendendo a origem infecciosa para as doenças inflamatórias intestinais inespecíficas, particularmente no que se refere à etiologia da doença de Crohn. Ainda que ela dependa de uma predisposição genética para sua efetiva instalação, o fator ambiental, que reúne maiores créditos na função de agente desencadeante, seria representado por antígenos bacterianos até o momento não identificados, provenientes do exterior (macroambiente) ou mesmo do próprio conteúdo luminal (microambiente). Espera-se que os próximos anos definam esta hipótese.

Disfunções motoras do canal alimentar podem ser causa de diarreia. Na hipermotilidade, o transito rápido prejudica os mecanismos de absorção, pelo tempo reduzido para o contato dos alimentos ingeridos, com a mucosa absorvedora deslocando em direção ao cólon grandes volumes de nutrientes, água, eletrólitos e oligoelementos, que terminam sendo evacuados, na condição de diarreia osmótica. Obviamente, nesta situação, que ocorre por lesões estruturais (doença celíaca) ou efeitos de hormônios (tiroxina, gastrina, calcitonina) ou neurotransmissores (serotonina), não se estabelece qualquer correlação com agentes infectantes. Mas admite-se que as inflamações residuais, decorrentes de infecções aparentemente comuns, podem contribuir para aquela alteração da motilidade, à custa da prolongada ação de mediadores químicos, interleucinas e serotonina, como ocorre na forma diarreica da síndrome do intestino irritável, mesmo após a eliminação do agente agressor. É denominada de síndrome do intestino irritável pós-infecção, do tipo diarreico.[33–36]

Por outro lado, a lentidão ou retenção indevida do conteúdo luminar favorece o sobrecrescimento bacteriano em segmentos intestinais relativamente estéreis, característica do duodeno e jejuno, que albergam uma flora quantitativamente desprezível. Ainda que não se configure como uma doença infecciosa verdadeira, esta flora anômala, principalmente constituída de microrganismos anaeróbios, por meio de suas enzimas, promove a desconjugação dos sais biliares necessários para a digestão das gorduras, que dificultam sua transposição para o meio interno, além de competirem com as enzimas digestivas dos enterócitos, dissacaridases e peptidases, responsáveis pela degradação final de dissacarídios e peptídios, etapa que antecede sua absorção, como comentado anteriormente. Tal fato acarreta como consequência a má absorção dos diferentes nutrientes, precipitando o aparecimento de diarreia osmótica, aparentemente paradoxal, pela mobilidade reduzida dos segmentos entéricos. Hipomotilidade ou estase e sobrecrescimento bacteriano podem acompanhar indivíduos com alça aferente longa, após gastrectomias pela técnica de Bilroth II, nos portadores de diverticulose do intestino delgado, de neuropatias do sistema nervoso entérico como a diabética, de miopatias, consequentes a determinadas colagenoses, nas doenças neurológicas e musculares sistêmicas com repercussão intestinal, no hipotiroidismo e nos quadros suboclusivos

crônicos de qualquer natureza.

Diagnóstico clínico

Como comentado, infecções virais, bacterianas e, principalmente, parasitárias são as primeiras hipóteses diagnósticas diante de queixas abdominais inespecíficas de evolução crônica. As fases iniciais são, em geral, pouco sintomáticas ou assintomáticas, mas mudanças do funcionamento intestinal acabam acompanhando seu curso em determinado momento, quando então passam a ser investigadas. Alguns microrganismos, por outro lado, manifestam-se, após longo tempo de contaminação, já por suas complicações, como observado na tuberculose entérica primária e doença de Whipple, estenose ileocecal com quadro suboclusivo e diarreia por má absorção, respectivamente, requerendo pesquisa mais detalhada e demorada, em razão da necessidade do diagnóstico diferencial com outras doenças que evoluem com sintomas e disfunções semelhantes.

Exame físico

Nas infecções crônicas, os parâmetros da avaliação física buscam reconhecer sinais de possíveis comprometimentos do estado geral: anemia, alterações do estado nuticional como um todo, carências específicas, além de sinais abdominais, sensibilidade e aumento visceral, tumorações e características dos ruídos hidroaéreos. Por mais prolongadas que sejam suas evoluções, não configuram quadros de urgência como ocorre nos processos infecciosos digestivos agudos, terminando por serem investigados nem sempre com uma hipótese diagnóstica previamente definida.

Diagnóstico complementar

O direcionamento dos exames complementares, obviamente, será baseado nas informações obtidas da história clínica e conclusões do exame físico. Os procedimentos gerais de laboratório possiblitam identificar situações de anemia (Hb, Ht), hipoalbuminemia (proteinograma), com pesquisa diferencial de sua perda pela via urinária (urina I, proteinúria de 24 h), distúrbios metabólicos (TSH, T_4 livre, glicemia, creatinina) e, nas fezes, a pesquisa de parasitas (protoparasitológico) e bactérias (coprocultura), sangue oculto, leucócitos e gorduras (Sudan III ou esteatócrito ou dosagem quantitativa). Com relação às parasitoses, há recomendação para sua realização em várias amostras, pelo menos três, colhidas em dias diferentes, em razão da não evacuação dos seus elementos diariamente. Teor aumentado da gordura fecal pode ser encontrado em afecções parasitárias, como giardíase, estrongiloidíase e necaturíase. A ausência de sangue, leucócitos e gordura nas fezes dirige a hipótese para diarreias osmóticas ou secretórias.

Alguns microrganismos infectantes não serão identificados por qualquer dos métodos de estudo das fezes, com referência especial para os patógenos responsáveis pela infecção tuberculosa intestinal e doença de Whipple. Nestas duas eventualidades, a análise histológica do tecido comprometido é o único procedimento complementar que possibilitará o diagnóstico etiológico de certeza. As lesões ileocecais produzidas na tuberculose são acessíveis pela colonoscopia, incluindo a obtenção de material por biopsia, analisado por coloração específica, e, quando do jejuno, como no caso da doença de Whipple, pelo uso de cápsula de biopsia peroral ou mesmo endoscópica, por estudo da ocorrência de macrófagos pela coloração com PAS.

Retossigmoidoscopia ou mesmo colonoscopia fazem parte do conjunto de exames complementares para o diagnóstico diferencial das doenças infecciosas intestinais com características de localização colônica.

Doenças parasitárias intestinais

As enteroparasitoses persistem como um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo, com agravo significativo nos países em desenvolvimento, nos quais tende a cursar endemicamente. Variações na prevalência delas dependem de aspectos climáticos, características do solo, hábitos alimentares e de higiene e condições sanitárias das regiões estudadas. Em um cálculo global, as avaliações epidemiológicas reconhecem taxas que se mantêm em torno de 20 a 25% da população mundial.

Se recursos terapêuticos, de maior eficácia e amplitude, continuam sendo periodicamente colocados à disposição da classe médica para, com isso, justificar uma expectativa quanto à possível diminuição do número de indivíduos infectados, o crescimento populacional, justamente nas áreas de menores recursos culturais e de higiene, promove o

aparecimento de novos casos, especialmente entre crianças, não raramente poliparasitadas. Os adultos, infelizmente, também são suscetíveis a essas afecções, tendo na alimentação, água e no contato direto da pele com materiais contaminados, os principais focos de sua transmissão, não poupando, inclusive, pessoas de nível socioeconômico mais elevado.

A própria evolução das espécies torna impossível admitir o desaparecimento completo dos parasitas que infectam a espécie humana. Vários deles têm ciclos de vida muito complexos ou utilizam hospedeiros intermediários e, como reservatórios, algumas espécies de animais, incluindo os de criação doméstica. Nem mesmo procedimentos de esterilização, com ótimos resultados na prevenção de infecções bacterianas, são aplicáveis aos parasitas, que apresentam características de grande resistência ao meio ambiente, portanto insensíveis a determinadas condutas preventivas. Porém, certamente, no Brasil, métodos que pudessem controlar sua difusão, ao lado de projetos visando tratamentos em massa mais frequentes, não parecem ter sido esgotados, posturas as quais minimizariam substancialmente as repercussões negativas que este tipo de doença causa para a qualidade de vida e o desenvolvimento físico e mental das crianças e adolescentes em fase de crescimento. Estas falhas justificam os altos índices de parasitismo que ainda são observados em certas regiões do país, particularmente entre os habitantes distantes dos grandes centros, com predomínio no ambiente rural. Outras condições, como instituições para acolhimento de idosos e doentes mentais, que exigem cuidados de higiene mais eficientes, além de prática sexual envolvendo contato oroanal, homossexualismo e falta de atenção das autoridades na questão do saneamento básico e no tratamento adequado dos reservatórios de água, têm favorecido, também, a transmissão interpessoal.[37]

Etiopatogenia

A maioria dos parasitas habita o intestino delgado, alimentando-se do quimo, de restos celulares ou dos nutrientes ingeridos, produzindo manifestações clínicas variadas na dependência do grau de infestação e das condições imunológicas do hospedeiro, além de sua faixa etária. Menos frequentemente do que referido para as infecções virais e bacterianas, as parasitárias, ocasionalmente, são acompanhadas de sintomas gastroentéricos agudos. Seus elementos chegam mesmo a conviver no intestino humano durante longos períodos, de maneira silenciosa, sendo identificados, muitas vezes, ao acaso. Assim, parte da população, inestimável e infectada, representa um risco para a transmissão de parasitas, à custa de suas fezes, desde que eliminadas sem cuidados adequados de higiene. Quando estes agentes utilizam para sobrevivência tecido ou secreções intestinais ou sangue, desencadeiam manifestações digestivas e sistêmicas que possibilitam suspeitar do seu diagnóstico mais precocemente.

Tendência para episódios diarreicos ou alternância com constipação intestinal, de apresentação aguda ou crônica, intercalados com fases de normalidade do funcionamento intestinal, dores abdominais incaracterísticas, náuseas, inapetência, anemias não carenciais, adinamia, artralgias, portanto, queixas pertinentes a várias doenças, deverão incluir a pesquisa de parasitas na investigação complementar, mais como hábito entre nós do que uma hipótese diagnóstica consistente. Esta conduta, tanto de generalistas quanto de especialistas, é costumeira, mesmo na ausência daqueles sintomas, pois o encontro frequente dessa contaminação na população como um todo recomenda sua pesquisa até rotineira, mais ainda se originada de áreas desprovidas de mínimos recursos sanitários. Nos quadros agudos, os dados da anamnese, devidamente explorados, costumam abreviar a indicação da investigação e da terapêutica apropriada.

Protozoários

Alguns parasitas unicelulares não são considerados, dentro dos conhecimentos atuais, patogênicos para os humanos. Deste grupo "inofensivo" fazem parte a *Entoamoeba coli*, *Dientamoeba fragilis*, *Chilomastix mesnilli*, *Endolimax nana*, *Iodoamoeba butschlii* e *Trichomonas hominis*. Os conceitos que buscavam definir o caráter de patogenicidade de determinados protozoários para o ser humano têm mudado nos últimos anos, graças ao aprendizado que nos foi imposto com a identificação das infecções intestinais causadas por microrganismos denominados oportunistas, até então pouco investigados, que infectam indivíduos com deficiências do seu sistema imunológico e, ocasionalmente, também os imunocompetentes.

O ciclo evolutivo dos protozoários faz-se em duas fases: a trofozoítica, responsável pela doença propriamente dita, e a cística, como elemento transmissor da infecção, podendo contaminar tanto populações autóctones quanto pessoas que transitam temporariamente por áreas onde ocorrência deste grupo é mais observada. Seus períodos de incubação, em geral, são mais longos que os observados nos quadros vírais e bacterianos.

O protozoário flagelado *Giardia lamblia*, o qual se localiza nos segmentos proximais do canal alimentar, duodeno e início do jejuno, utiliza o ser humano como seu único hospedeiro. Este fato possibilita concluir que sua transmissão ocorre, exclusivamente, pelas fezes humanas que contenham cistos do parasita, ingeridos com alimentos ou água contaminados.[38] O contato interpessoal é outro modo da sua propagação, observado mais frequentemente entre crianças, embora adultos, de áreas e hábitos higienodietéticos promíscuos, estejam igualmente sob risco de contraí-lo. Se condições ambientais favorecerem, o que ocorre nas regiões onde é mais prevalente, seus cistos sobrevivem durante meses, característica que lhes confere a probabilidade de infectar maior número de indivíduos pelos seus veículos de transmissão.

O trofozoíto tem, à custa do seu disco suctorial com características adesivas, a propriedade de fixar-se firmemente à mucosa entérica e, dependendo do número de protozoários existentes, revesti-la o suficiente para haver perda significativa de área absortiva, exteriorizando-se por diarreia osmótica, secundária a má absorção de nutrientes. Em determinados casos, entretanto, o grau de infestação não se correlaciona com a gravidade dos sintomas, justificando por que a maioria dos indivíduos infectados evolui sem alterações digestivas significativas ou mesmo totalmente assintomática, pois, provavelmente, a expressão clínica dessa parasitose envolve múltiplos aspectos. Condições dos mecanismos de defesa do hospedeiro, além de sua faixa etária, patogenicidade da cepa e prévia exposição, podem ser fatores relevantes para determinar o grau de comprometimento provocado pelo parasita.

Acreditava-se, a princípio, que a infecção pelo *Cryptosporidium parvum* fosse exclusivamente oportunista, dependente de falhas das defesas do hospedeiro. Entretanto, esta protozoose também contamina indivíduos sem imunodeficiência[39] e provoca episódios diarreicos, pois seus trofozoítos, além de aderirem à mucosa, chegam a destruir as microvilosidades dos enterócitos, em particular dos segmentos distais do delgado.[40] Nos imunocomprometidos, especialmente os portadores do vírus HIV, a gravidade da criptosporidiose acentua-se, em razão da sua reprodução assexuada no interior das células epiteliais da mucosa, o que promove a infecção de novas células. Mamíferos e aves são reservatórios do parasita, ocorrendo a transmissão para a espécie humana pelo uso de água e carnes contaminadas. A eliminação da forma oocística pelas fezes humanas, elementos que sobrevivem por longo tempo no meio ambiente, é considerada como fonte de propagação interpessoal.

É raro o encontro do protozoário *Isospora belli* no ser humano com respostas imunológicas normais. O microrganismo desenvolve-se igualmente no interior das células epiteliais da mucosa intestinal, à semelhança do *Cryptosporidium parvum*, ocasionando má absorção, acompanhada de diarreia osmótica. É no ambiente intracelular que se formam os oocistos que, eliminados nas fezes, podem infectar alimentos e água, vias de sua transmissão. Esta infecção é um achado relativamente comum em imunodeprimidos, especialmente nos países tropicais, cursando, às vezes, com síndrome diarreica crônica grave, contínua ou recorrente, associada a importante desnutrição.

O mesmo caráter invasivo é encontrado nas contaminações pelos protozoários *Microsporidium* sp., *Cyclospora cayetanensis* e *Blastocystis hominis*, que promovem quadros diarreicos do tipo osmótico.

Cryptosporidium, *Isospora*, *Microsporidium*, *Cyclospora* e *Blastocystis* são considerados patógenos oportunistas, os quais merecem investigação rotineira nos indivíduos com suspeita ou reconhecida imunodepressão adquirida na infecção pelo HIV ou induzida por outras doenças ou medicamentos. Se diagnosticados ao acaso, mesmo na ausência de sinais ou sintomas de imunodeficiência, esta deverá ser pesquisada.

Entre os protozoários, a infestação pela *Entamoeba histolytica*, adquirida pela ingestão de água ou alimentos contaminados ou transmitida por via sexual, como ocorre também na giardíase, estrongiloidíase, oxiuríase e coccídeos, carrega consigo sérios riscos de complicações, em virtude do seu caráter invasivo, a partir da lise e necrose que provoca no tecido infectado. As úlceras que se formam no cólon, sede dessa parasitose, predominam no ceco e na porção ascendente, embora possam ocupar outros segmentos desta víscera. São de colo estreito e base larga, cuja imagem, ao Rx contrastado, lembra botão de camisa. Classicamente, sua manifestação clínica principal envolve episódios de diarreia leve até disentéricos graves, caracterizados por evacuações líquidas mucossanguinolentas, intercalados com períodos de obstipação e eliminações normais. Esta apresentação clínica implica o seu diagnóstico diferencial com infecções bacterianas e/ou doença inflamatória intestinal, pois, em parte dos doentes, o quadro acompanha-se de febre. Abscessos amebianos hepáticos, geralmente únicos e grandes, localizados preferencialmente no lobo direito, são sua principal complicação extraintestinal, menos frequentemente coleções que se constituem nas cavidades pleural, pericárdica ou peritoneal, localizações que requerem punções dirigidas ou intervenção cirúrgica. Megacólon tóxico e perfurações também são incomuns. Os doentes

imunodeprimidos apresentam evoluções mais graves e maior dificuldade de resposta ao tratamento.

Nos indivíduos cuja parasitose foi diagnosticada ao acaso, os amebicidas de ação intraluminar serão suficientes para erradicação da sua forma cística. Nos casos sintomáticos, associação de drogas que agem no lúmen do cólon e nos tecidos é o tratamento de eleição, para eliminação tanto dos cistos quanto dos trofozoítos do parasita.

As amebas consideradas comensais, *Iodoameba butschlii*, *Endolimax nana* e *Entamoeba coli*, não requerem, a princípio, qualquer tratamento, embora se preconize a erradicação delas nos indivíduos sintomáticos.

A infecção pelo *Balantidium coli* tem no porco seu hospedeiro natural. A transmissão faz-se aos indivíduos que lidam com as vísceras do animal doente ou pela ingestão de cistos encontrados em alimentos de origem suína crus, malcozidos ou defumados. A forma trofozoítica, deste que é considerado o maior dos protozoários, é encontrada no cólon, região na qual produz úlceras semelhantes às observadas na amebíase, podendo ainda conviver neste meio sem qualquer efeito patogênico, admitindo-se que somente provocará manifestações clínicas, diarreia ou disenteria quando houver lesão tecidual prévia originada da agressão por outros microrganismos.

Helmintos

Os parasitas multicelulares ou vermes são, eventualmente, detectados macroscopicamente pela simples observação mais cuidadosa das fezes, bastando que sejam evacuados na forma íntegra ou em parte, condição válida para os de maior porte. Ovos ou larvas, produzidos por algumas espécies no intestino humano, ao serem eliminados pelas fezes, requerem outro hospedeiro para, como intermediário, dar sequência ao seu ciclo vital, antes de retornarem ao organismo sob a forma ainda jovem, local este adequado para seu amadurecimento. Desta maneira, entende-se que os vermes, em geral, não se multiplicam no nosso intestino e a carga parasitária de cada doente ficará na dependência de número de elementos infectantes ao qual foi exposto.

Entre os nematelmintos, vermes cilíndricos, o *Ascaris lumbricoides* é descrito como o parasita mais prevalente em todo o mundo.[41] Após a fecundação, as fêmeas produzem grandes quantidades de ovos, cuja deposição com as fezes é estimada em 200 mil/dia/verme. São altamente resistentes ao calor, daí sua maior preferência por áreas tropicais, sobrevivendo por alguns meses, dependendo da umidade do solo. Mas este parasita também é encontrado em populações de regiões frias. Ovos embrionados, evacuados, transformam-se em larvas rabditoides, sua forma infestante. Caso sejam ingeridos por uma pessoa, rompem sua casca no duodeno, com liberação da larva. Na altura do jejuno, alcançam a circulação sanguínea, pelos capilares da circulação portal e, ultrapassando o fígado, perfazem o ciclo pulmonar. Neste local, ocorrem novas mudas com finalidade de proteção contra a acidez gástrica e voltam para o canal alimentar pela deglutição de escarro contaminado. Ao seu retorno para o intestino delgado, as larvas chegam à fase adulta, iniciam sua reprodução e a consequente geração dos seus ovos. Pelo exposto, não é possível a transmissão direta do parasita entre pessoas, pois os ovos necessitam de maturação prévia no meio exterior, onde adquirem seu estádio infectante.

Uma das grandes complicações dessa parasitose ocorre em crianças com infestação maciça. Mesmo sem produzir diarreia ou outros sintomas significativos, eventualmente dores abdominais incaracterísticas, náuseas e vômitos, até com sua eliminação pela via oral, coloca os doentes sob risco de obstrução intestinal aguda, pela formação de um emaranhado compacto de vermes. A migração dos mesmos para a via biliar ou pancreática promoverá dificuldades no escoamento das suas secreções, com queixas e sinais similares às observadas em qualquer processo oclusivo desse sistema.[42] Reações anafiláticas, em indivíduos com hipersensibilidade, podem ser observadas depois de repetidas infestações. Como a larva tem passagem pelo fígado, o aparecimento de icterícia e elevação das taxas das aminotransferases são sugestivos de comprometimento hepático.

Fazem parte do mesmo grupo os helmintos da família dos ancilostomídeos, *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, parasitas do intestino delgado proximal. Seus ovos, eliminados com as fezes, sofrem transformação larvária no meio ambiente, penetrando pela pele ou mucosa do homem, o único hospedeiro conhecido e responsável pela propagação destas helmintíases, em razão de hábitos de higiene inadequados e pelo contato direto dos pés sem calçados ou mesmo das mãos com terra contaminada, o que explica maior prevalência de ambos no meio rural; o *Ancylostoma* utiliza também a via oral. As lesões dermatológicas são mínimas e, na etapa pulmonar, que alcançam em 24 h, as larvas rompem os alvéolos, chegando ao sistema respiratório alto pela tosse, provocada pela secreção brônquica. Na faringe, são deglutidas, concluem o ciclo no duodeno e jejuno, fixando-se à mucosa destes segmentos pelas suas cápsulas bucais, diferentes para os dois vermes. Nutrem-se de sangue, plasma e restos celulares provenientes das lesões que promovem na parede intestinal, decorrente da ação de enzimas proteolíticas e

anticoagulantes que produzem, originando anemia ferropriva, mais intensa na infecção pelo *Ancylostoma*, além de hipoproteinemia, complicações proporcionais ao número de vermes existentes. Como, em geral, infectam indivíduos com carências nutricionais prévias, as queixas clínicas tendem a ser mais exuberantes com menor tempo de infestação.

Uma das mais importantes doenças parasitárias é a relacionada com a infecção pelo *Strongyloides stercoralis*, outro habitante do intestino delgado proximal. O caráter invasivo deste parasita, porém, possibilita seu acesso a outros sistemas, tendo uma apresentação disseminada de alta gravidade clínica em indivíduos imunologicamente comprometidos.[43,44] Os vermes adultos têm, ainda no ambiente entérico, seus ovos transformados em larvas do tipo rabditiforme, o modelo encontrado nas fezes. Desenvolvem-se no exterior se encontrarem condições favoráveis, especialmente temperaturas quentes, o que justifica a maior prevalência desta espécie em países tropicais. Evoluídas para larvas filarioides, contaminam novos hospedeiros pela sua capacidade de penetração através da pele, alcançando a circulação venosa de retorno, pulmões, nos quais sofrem algumas mudas, rompem os alvéolos, produzindo secreção brônquica que, uma vez deglutida, conclui o ciclo, denominado direto, com sua instalação como organismos completos no duodeno e jejuno. Outra possibilidade, ainda no meio exterior, ocorre com as larvas rabditoides que, pelas mudas, chegam ao verme adulto. Da fecundação entre machos e fêmeas, assim chamados de vida livre, são liberados ovos, os quais geram as larvas rabditoides que repetem o ciclo, conhecido como indireto, isto é, evoluem para larvas filarioides, preparadas para novas contaminações humanas. Os vermes adultos de vida livre não infestam o homem.

O *Strongyloides* pode fazer seu ciclo vital completo no próprio intestino, a partir das larvas filarioides nele originadas, transformando-se em organismos adultos sem necessidade do meio exterior, uma forma de autoinfecção, por método de reprodução partenogenética, com participação exclusiva de fêmeas. Considera-se que o verme macho não existe no intestino humano.

Os vermes conseguem invadir a mucosa intestinal pelas tunelizações, alojando-se nas criptas, ocasionando lesões de repercussões variadas. Nas formas graves, chegam a ulcerá-la, provocando dor com ritmo a três tempos, como na doença ulcerosa, e, por atrofiarem suas vilosidades, diarreia do tipo má absorção. Sua penetração nos linfáticos ou vasos sanguíneos é o fator determinante para a disseminação do parasita. Processos inflamatórios de maior intensidade comprometem morfologicamente a parede intestinal, tornando-a tão espessa e rígida que sua inspeção e palpação levantam a suspeita de doença de Crohn ou linfoma. A forma sistêmica tem relação com as defesas orgânicas, recomendando-se que, previamente à introdução de medicamentos imunossupressores, um tratamento para a estrongiloidíase, mesmo aleatório, deva ser programado.

A tricocefalíase, até há pouco tempo, era considerada uma parasitose clinicamente pouco importante, de tratamento irrelevante, ainda que se reconhecesse sua capacidade invasiva. O *Trichocephalus trichiurus*, também conhecido como *Trichiuris trichiura,* encontra-se distribuído em todo o mundo, com preferência pelas regiões tropicais, infestando os humanos e alguns animais, particularmente o porco. Os vermes adultos localizam-se no ceco e apêndice, e, da fertilização das fêmeas, originam-se os ovos que serão eliminados pelas fezes, alcançando a forma larvária no meio exterior. Água e alimentos contaminados com estas larvas são o modo de transmissão do parasita, que se fixa na mucosa do intestino grosso após chegar à forma adulta, em condições de reprodução. Provoca dor no quadrante inferior direito do abdome pela irritação das terminações nervosas, à custa da invasão da parede intestinal, motivo que causa também alterações na motilidade do cólon, no sentido da diarreia, assim como erosões e fezes mucossanguinolentas, certamente acompanhadas de anemia. Em crianças com elevada taxa de infestação, responde por quadro de prolapso retal.

A oxiuríase, resultante do *Enterobius vermicularis* ou *Oxyurus vermicularis,* é uma doença mais comum em crianças, embora possa afetar também os adultos. Esta particularidade decorre do intenso prurido anal promovido pela movimentação do parasita nesta região e consequente contaminação dos dedos, favorecendo a transmissão interpessoal pelo contato das mãos contendo ovos do parasita com a boca. Ainda que se trate de um agente de pequeno porte, poderá ser reconhecido em uma simples inspeção anal. Há possibilidade da retroinfecção pela migração das larvas no sentido retrógrado, em direção ao ceco, região na qual se desenvolvem e alcançam a maturidade. Raramente, acompanham-se de outros sintomas, como dor ou alterações do ritmo intestinal, ainda que, eventualmente, pequenos sangramentos sejam relatados.

Dos vermes achatados, que compõem o grupo dos platelmintos, devem ser comentadas as infecções causadas pelo *Schistosoma mansoni*, do subgrupo dos trematódeos, e pelos cestódeos *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana* e *Echinococcus* sp. À exceção do *Hymenolepis*, os demais necessitam de hospedeiros

intermediários para completar seu ciclo vital.

O *Schistosoma* não é considerado um parasita intestinal, embora tenha sua hospedagem no sistema venoso mesentérico e seus ovos eliminados pelas fezes humanas. Não se demonstrou, até o momento, de modo convincente, que seus elementos nas paredes do delgado e do cólon ocasionem maiores danos estruturais ou funcionais a estas vísceras.

A *T. solium* utiliza o porco como hospedeiro intermediário e a *T. saginata*, os bovinos. Ambos os parasitas são formados da reunião de centenas de pequenos anéis planos, as proglotes, que constituem o corpo do verme, cujo comprimento total alcança dimensões de alguns metros. A fragmentação do corpo e a exteriorização das proglotes pela via anorretal, espontaneamente ou misturadas às fezes, possibilitam a suspeita do seu diagnóstico. Por outro lado, a definitiva erradicação do verme somente ocorre quando sua cabeça, o escólex, é eliminada. Caso contrário, mesmo com a evacuação de extensa porção do helminto, ele se refaz, pois são vermes hermafroditas. A análise microscópica do escólex diferencia esses dois cestódeos.

As proglotes da extremidade distal, contendo milhares de ovos embrionados, destacam-se do verme adulto para serem evacuadas, como anel único (*T. saginata*) ou em pequenos grupos de 5 a 8 unidades (*T. solium*). Podem romper-se liberando os ovos ainda no intestino ou no exterior, onde resistem por tempo prolongado. Se ingeridos pelos animais, hospedeiros intermediários, ao alimentarem-se com fezes humanas contaminadas, não se desintegram pela ação do suco gástrico do animal, liberando os embriões no intestino delgado, os quais, atravessando a parede do órgão, serão veiculados pela corrente sanguínea e estocados na sua musculatura sob a forma larvária de cisticercos. O homem se infecta comendo carnes suínas ou bovinas, cruas ou inadequadamente cozidas, ingerindo cisticercos vivos, os quais, sob ação dos sucos digestivos, liberam os escóleces. Estes, ao fixarem-se à mucosa do intestino delgado, dão início ao crescimento anelar do corpo do verme, que deverá estar pronto para iniciar da própria fragmentação e expulsão das proglotes em cerca de 3 meses.

Os humanos devem ser também considerados como hospedeiros intermediários para estes helmintos, pois a larva infectante é encontrada no intestino deles assim como em outros sistemas, ocasionando uma complicação grave destas parasitoses, a cisticercose. Duas hipóteses são sugeridas para explicar os mecanismos de formação de cisticercos no organismo humano, sem a intermediação animal: por autoinfestação, ocasionada pelo deslocamento antiperistáltico de proglotes grávidas, e já destacadas do corpo do verme, até o estômago e duodeno, locais em que sua cápsula é rompida. Os ovos liberados sofreriam desintegração, passando a forma larvária e, alcançando os vasos da submucosa intestinal, seriam disseminados. A segunda hipótese considera a ingestão direta de ovos, a partir de água e alimentos contaminados. Superada a agressão da acidez gástrica, ocorreria sua transformação em larvas no duodeno e, ao provocarem lise da parede intestinal, penetrariam pela microcirculação entérica, alojando-se em vários tecidos, regiões nas quais terminam por sobreviver durante meses. Após sua morte, ocorre calcificação do resíduo larvário. A repercussão clínica da parasitose em longo prazo poderá depender muito mais da cisticercose que dos vermes adultos no intestino, porém, alterações do apetite e do ritmo das evacuações, dores abdominais e adinamia não são infrequentes.[45] A neurocisticercose tem variadas expressões clínicas, na dependência da localização das lesões. Quadros epileptiformes, cefaleia, sinais de hipertensão intracraniana e confusão mental são as manifestações que predominam.

O homem é considerado o único hospedeiro do *Hymenolepis nana* e seu foco de transmissão. Sua maior prevalência localiza-se em regiões tropicais, porém menor que a observada para os outros cestódeos, pois seus ovos são pouco resistentes ao meio ambiente, possibilitando concluir que a infestação deve usar preferencialmente a via interpessoal, o que justifica serem as crianças o grupo mais afetado pela parasitose.[46] Os ovos ingeridos liberam seus embriões no intestino. Ao penetrarem pelas vilosidades do íleo distal, no qual se desenvolvem, formam a larva cisticercoide no interior da parede intestinal. Terminada sua maturação, retornam à superfície mucosa, fixando-se nela por seu escólex, dando início à formação do verme adulto, constituído de proglotes. O ciclo evolutivo do parasita pode iniciar-se e completar-se no próprio intestino, por condições internas de transformação dos ovos nos cisticercos, em um processo de autoinfecção, explicando parasitismos maciços para uma helmintíase que se origina de elementos com baixa sobrevivência no ambiente exterior. Sua patogenia à espécie humana é semelhante à descrita para os outros platelmintos, embora, nesta infecção, não se desenvolva cisticercose.

Os veículos de transmissão dos microrganismos discutidos neste capítulo encontram-se anotados na Tabela 67.1.

Diagnóstico clínico

Algumas parasitoses intestinais apresentam-se com manifestações agudas, representadas por dores abdominais e/ou vômitos e/ou diarreia, indistinguíveis das infecções por vírus ou bactérias. Entretanto, há dados clínicos que possibilitam, na maioria das vezes, diferenciar ambas as hipóteses e dizem respeito à ausência de febre e a queixas sistêmicas significativas, além do fato de o período que intermedeia a época da provável contaminação e o início dos sintomas é, em geral, mais longo que o observado na doença infecciosa aguda, viral ou bacteriana. Igualmente, antecedentes epidemiológicos devem ser investigados, como viagens recentes, permanência em área rural ou contato com alimentos ou água de origens desconhecidas. Possível comprometimento dos mecanismos de defesa, interrogado na história pessoal, uso de medicamentos imunossupressores, hábitos sexuais, doenças debilitantes prévias serão dados de fundamental importância para a suspeita do(s) agente(s) etiológico(s) e orientação dos procedimentos complementares.[47]

Em crianças, episódios de suboclusão intestinal, agudos ou crônicos, deverão incluir origem parasitária, ainda mais se a condição socioeconômica favorecer a hipótese ou se, já nos antecedentes, houver informações que sugiram existência de alguma parasitose, atual ou pregressa.

Na maioria dos casos, sua evolução costuma ser insidiosa, alternando períodos sintomáticos, com fases de normalidade, um dos motivos que retarda seu diagnóstico, ao lado da interpretação do próprio doente, que, muitas vezes, pelo comportamento relativamente benigno dos sintomas, assume tratar-se de mal-estar passageiro, incriminando esta ou aquela alimentação para justificar as alterações digestivas que o acompanham. Além desta postura, não são incomuns tentativas de soluções domésticas ou de aconselhamentos leigos até mesmo a utilização de medicamentos antiparasitários polivalentes que, embora de indiscutível eficácia, sabidamente não atuam sobre todos os microrganismos, pois parte deles exige tratamento específico.

Tabela 67.1 Microrganismos e seus veículos de transmissão.

Veículo	Principais patógenos
Água (inclui alimentos lavados nesta água)	*Vibrio cholerae, Norwalk, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Trichiuris trichiura* e *Cryptosporidium parvum*
Aves	*Salmonella, Campylobacter* e espécies de *Shigella*
Carne e leite de vaca	*E. coli* êntero-hemorrágica, *Taenia saginata* e *Mycobacterium tuberculosis*
Porco	*Taenia solium, Balantidium coli*
Peixes e frutos do mar	*Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus* e espécies de *Salmonella*
Queijo	*Listeria*
Ovos	Espécies de Salmonella
Maionese e cremes	*Staphylococcus, Clostridium perfringens* e *Salmonella*
Tortas	*Salmonella, Campylobacter, Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*
Animais, pessoas e alimentos	Maioria das bactérias, vírus e parasitas
Pessoa – pessoa (incluindo contato sexual)	Vírus, *Shigella, Campylobacter, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Clostridium difficile* e *Mycobacterium tuberculosis*
Piscina	*Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*
Viajantes	*E. coli* (vários tipos); *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum; Entamoeba histolytica*
Pós-antibiótico ou quimioterapia	*Clostridium difficile*

Adaptada de OMGE Practice Guideline: Acute Diarrhea in Adults (www.omge.org/guides/guideline1.htm).

Contudo, determinados agentes, em razão dos seus comportamentos patogênicos, produzem manifestações

clínicas mais claras, em tempo variável, conforme a carga infestante. Assim, independentemente das alterações gastroentéricas, queixas do tipo adinamia podem ser devidas a estados anêmicos, ou perda de peso decorrente da disabsorção de nutrientes, eventualmente, acompanhadas de sinais de carência de proteínas (p. ex., edemas e queilites), de vitaminas (p. ex., equimoses) e de minerais (p. ex., tetanias). Em nosso meio, parasitose é um dos diagnósticos diferenciais importantes e obrigatórios na investigação de estados consumptivos associados ou não a sintomas do tubo digestivo, mesmo nas populações de maior nível econômico e cultural.

Diagnóstico complementar

Quando a suspeita de uma diarreia crônica recair sobre etiologia parasitária ou mesmo bacteriana, a pesquisa destes agentes nas fezes será o método de escolha prioritário da investigação complementar. Protoparasitológico e coprocultura, associados à pesquisa nas fezes, de leucócitos, sangue oculto e de gorduras, pelo método simplificado do Sudan III, são, em nossa opinião, o passo inicial para o diagnóstico etiológico de uma síndrome diarreica ou de orientação para os procedimentos seguintes. Com relação às parasitoses, há recomendação para realização delas em várias amostras, pelo menos três, colhidas em dias diferentes, devido à não evacuação diária dos seus elementos. Na oxiuríase, o método do *swab*, pela pesquisa direta do parasita em fita adesiva, após contato com o orifício anal, é o mais indicado para sua detecção.

Teor aumentado da gordura fecal pode ser encontrado em afecções parasitárias como giardíase, estrongiloidíase e necaturíase.

Alguns parâmetros sanguíneos oferecem informações importantes para uma avaliação global dos doentes com diarreia crônica por parasitose: hematológico, que identifica os níveis da hemoglobina, eosinofilias pronunciadas, as quais acompanham certas infestações, especialmente estrongiloidíase, dosagem de ferro sérico e transferrina para quantificação de estados anêmicos e das proteínas plasmáticas, como análise bioquímica inicial da reserva nutricional. Hipoalbuminemia pode ser reflexo de perda proteica intestinal, cujo diagnóstico laboratorial será obtido pela dosagem fecal da albumina (prova com Cromalbin, que exige albumina marcada pelo cromo radioativo) ou da alfa-1-antitripsina.

Confirmações de parasitos ou suas complicações podem requerer procedimentos de imagem para complementação diagnóstica, na dependência dos achados clinicopropedêuticos. Assim, Rx de tórax, ultrassonografia e/ou tomografia abdominais serão indicados nas suspeitas de derrames cavitários ou de abscessos hepáticos; eletroencefalografia, tomografia ou ressonância nuclear magnética de crânio para esclarecimento de quadros neurológicos decorrentes da cisticercose, análise microscópica de materiais de biopsia, a fresco ou por métodos imuno-histoquímicos na amebíase, são investigações de acordo com hipóteses particularizadas.

Terapêutica das doenças infecciosas intestinais e parasitárias

Diarreias agudas de leve intensidade devem ser acompanhadas apenas por observação. A reposição de fluidos será baseada em critérios clínicos, especialmente indicados para os indivíduos sujeitos a complicações mesmo com pequenas perdas de volume aquoso e de sais, como é usual acontecer com aqueles de idades extremas, crianças e idosos. A preferência recai na utilização da via oral, pois o processo absortivo mantém-se inalterado na maioria das infecções, com a prescrição de soluções hidratantes, contendo sódio, glicose e potássio, que favorecem ao máximo a absorção de água pela sua composição e osmolaridade, tanto as comercializadas quanto as de preparo domiciliar, reservando-se a via intravenosa para as apresentações mais graves de desidratação e/ou toxemia ou quando vômitos limitam sua oferta natural pelo canal alimentar. O emprego de antieméticos injetáveis, tipo metoclopramida ou bromoprida, está indicado para o controle das manifestações digestivas altas, facilitando a continuidade da hidratação oral. Assim, a maior preocupação nas diarreias infecciosas agudas é manter o doente hidratado, sugerindo-se reposição hídrica e de sais somente quando suas perdas justificarem esta conduta ou obrigatoriamente nos grupos de risco. Nas apresentações graves, qualquer que seja a etiologia, ou doentes sujeitos a complicações, recomenda-se, nestes casos, a hospitalização, o controle das funções vitais e imediato aporte de volume e eletrólitos, além de terapia antimicrobiana.

A utilização de antidiarreicos que reduzem a motilidade intestinal, ainda que contribuam para um número menor de evacuações, é contestada por muitos especialistas, pois não interferem na secreção e perda hidreletrolítica decorrente da infecção, causando uma falsa impressão de melhora clínica. Esta inconveniência acentua-se no caso de microrganismos invasivos. As substâncias que atuam na motilidade, opiáceos naturais e sintéticos, como

loperamida, codeína e elixir paregórico, encontram-se amplamente difundidas, inclusive entre leigos, e, nas diarreias leves, podem favorecer alguma absorção do conteúdo aquoso e de eletrólitos sem, entretanto, diminuírem o fluxo secretório. Quadros disentéricos febris, hospedeiros imunocomprometidos e os com tendência a *sepse* poderão ter sua evolução piorada com o uso destes fármacos, pela estase que provocam, criando condições para maior penetração de patógenos enteroinvasores. Não sendo diarreias infecciosas agudas com características clínicas de gravidade nem doentes de risco, o emprego destes medicamentos é relativamente seguro.

Substâncias de efeito anticolinérgico, como atropina, hioscina e diciclomina, também chegam a interferir na motilidade intestinal, reduzindo a frequência das evacuações, sem mudanças significativas na consistência das fezes, portanto, não havendo, igualmente, recomendação para sua indicação formal nas diarreias infecciosas agudas. Como adjuvantes no controle da dor abdominal, é até aceitável a prescrição destes medicamentos, porém com as mesmas restrições referidas para os antidiarreicos anteriormente citados.

O racecadotril, indicado para diarreias agudas, apresenta uma proposta farmacológica mais próxima do ideal, pois, sem diminuir o peristaltismo intestinal, é um potente redutor da secreção de água e sódio pelas células da mucosa entérica, uma das alterações que se pretende corrigir mais rapidamente com o tratamento da diarreia por infecção.[48,49] Sua principal atuação é no sentido de manter a ação das encefalinas, opioides endógenos, impedindo a degradação destas pelas encefalinases. As encefalinas respondem pelo controle do fluxo de água e sódio do meio interno para o lúmen intestinal sem alterar a motilidade visceral.

É provável que, com os recentes conhecimentos dos mecanismos responsáveis pela regulação da secreção de água e da motilidade intestinais, envolvendo substâncias com propriedades neuromoduladoras, o tratamento futuro de algumas síndromes diarreicas será baseado na prescrição de inibidores destes transmissores ou seus receptores, como já ocorre nas diarreias crônicas funcionais.[50]

No caso de substâncias com propriedades adsortivas, prescritas como antidiarrericos – atapulgita, pectina, kaolim, carvão ativado e hidróxido de alumínio –, pretende-se ligá-las às toxinas do microrganismo infectante, evitando sua aderência às células da mucosa intestinal, o que ocorreria nas etapas iniciais da infecção. Uma vez instalado ao mecanismo toxigênico, estas substâncias, quando muito, auxiliam na diminuição do teor de água da evacuação, porém sem reduzirem sua secreção. Gastroenterologistas norte-americanos utilizam com grande frequência preparados à base de subsalicilato de bismuto para controle da diarreia aguda, considerando sua ação antissecretora e, possivelmente, antimicrobiana. Entre nós, esta formulação não encontrou a mesma receptividade.

Preparados contendo flora bacteriana, os probióticos, largamente prescritos ou leigamente sugeridos, têm eficácia comprovada, segundo alguns estudos,[51,52] por meio de produtos que contêm grande número de colônias, já disponíveis no mercado. Novos iogurtes ou misturas fermentadas, acessíveis no ramo alimentício, pretendem ocupar esse espaço.

Os microrganismos que compõem estes produtos, ao reproduzirem-se no intestino, produzem metabólitos, que promovem acidificação das fezes, fator que impediria o crescimento de patógenos e sua invasão tecidual, além de favorecerem a absorção de fluido e sais. Os melhores resultados descritos referem-se aos probióticos contendo *Lactobacillus GG*.[53,54]

A terapêutica antimicrobiana, de alguma maneira empírica,[55,56] já que o diagnóstico etiológico poucas vezes é definido, aplica-se apenas aos casos que evoluem com maior expressão clínica do estado infeccioso, assim como nos quadros prolongados, pois, as infecções comuns, de curso habitual, não requerem tal tratamento. A preferência recai na associação sulfametoxazol-trimetoprima ou em fámacos de espectro mais amplo, representados pelas quinolonas. Terapias específicas deverão estar apoiadas em resultados da coprocultura e hemoculturas ou das sorologias ou, ainda, das pesquisas de toxinas.

É necessário manter na lembrança que a utilização de qualquer antibiótico, quando imprescindível, altera a composição da flora intestinal normal, o que pode desencadear o crescimento e a ativação de microrganismos, geralmente anaeróbios, os quais vivem neste ambiente de maneira controlada, originando infecções eventualmente graves, que devem ser imediatamente diagnosticadas e tratadas. O principal microrganismo desta infecção antibiótico-induzida, como já referido, é representado pelo *Clostridium difficile*, sensível aos nitroimidazólicos e à vancomicina, com recomendação para uso em esquemas prolongados, no mínimo de 2 semanas, em razão da sua costumeira recorrência. A utilização de probióticos é recomendada como prevenção das diarreias antibiótico-induzidas e da infecção pelo *Clostridium*.[57]

O tratamento das diarreias infecciosas crônicas, de origem bacteriana, será decidido segundo a identificação do

agente causal, pelo resultado da coprocultura. Do mesmo modo, a orientação para a conduta terapêutica dos quadros agudos ou crônicos parasitários estará condicionada aos achados da investigação complementar.

O leitor encontrará nas Tabelas 67.2 e 67.3 a relação dos patógenos mais considerados para abordagem medicamentosa, ao lado dos respectivos esquemas farmacológicos, e, na Figura 67.1, algoritmo de diagnóstico da diarreia aguda do adulto, com considerações clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

Infecções intestinais em doentes imunodeprimidos

Portadores de incompetência imunológica, motivadas por variadas condições clínicas, encontram-se sob risco de infecções entéricas, originadas tanto da flora normal do intestino quanto de microrganismos patogênicos adquiridos ou preexistentes, até então sob a forma inativa. Deficiências da imunidade celular são esperadas nos transplantados em uso de substâncias imunossupressoras, nos que se submetem a esquemas quimioterápicos para tratamento de neoplasias, nos diabéticos, nefropatas crônicos, hepatopatas, dependentes de corticoterapia e, principalmente, nos indivíduos contaminados pelo HIV. Nestes doentes, as alterações de todos os mecanismos de defesa estendem-se para o intestino delgado como representante do sistema linfoide, tornando-o vulnerável à contaminação por uma grande gama de vírus, bactérias ou parasitas, alguns deles oportunistas, acompanhadas de manifestações digestivas graves e maior possibilidade para sua disseminação. Nesta população, infecções por agentes múltiplos são frequentes, correlacionadas com o grau da imunodeficiência.

Diarreia acompanhada de febre são os sintomas predominantes, tornando maior o risco de desenvolvimento de estados toxêmicos e desidratação. Como as doenças de base já comprometem os parâmetros nutricionais do doente, o aparecimento de um quadro infeccioso ou parasitário colabora para a piora do seu estado geral, predispondo a complicações sistêmicas e falências que podem levá-lo ao óbito. Por este motivo, a intervenção médica nesta população deve ser feita com toda brevidade possível, em ambientes que disponibilizem recursos adequados para o atendimento de casos graves.

Tabela 67.2 Agentes virais e bacterianos – esquemas terapêuticos.

Agente	Tratamento	Alternativas
Vibrio cholerae	Tetraciclina 500 mg – 4 vezes/dia – 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 3 dias
Shigella	Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 5 dias Ampicilina 500 mg – 4 vezes/dia – 5 dias
Salmonellas (formas graves)	Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 10 dias	Amoxicilina 1 g – 3 vezes/dia – 14 dias TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 5 dias
E. coli enteroinvasiva	(empírico) Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 5 a 7 dias	TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 5 a 7 dias
E. coli êntero-hemorrágica	(empírico) Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 5 a 7 dias	
E. coli enterotoxigênica	(empírico) Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 5 a 7 dias	Tetraciclina 500 mg – 4 vezes/dia – 5 a 7 dias
E. coli	TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 5	

enteropatogênica	a 7 dias	
Clostridium difficile	Metronidazol 250 mg – 4 vezes/dia – 10 dias	Vancomicina 125/250 mg – 4 vezes/dia (VO) – 10 dias
Yersinia enterocolitica	Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 3 dias	TMP-SMX 160/800 mg – 2 vezes/dia – 3 dias
Campylobacter jejuni	Eritromicina 250 mg – 4 vezes/dia – 5 dias	Ciprofloxacino 500 mg – 2 vezes/dia – 5 dias

TMP-SMX = trimetoprima/sulfametoxazol; VO = via oral.

Tabela 67.3 Agentes parasitários – esquemas terapêuticos.

Agente	Tratamento	Alternativa
Giardia lamblia	Tinidazol 500 mg 2 g – dose única Secnidazol 500 mg 2 g – dose única	Metronidazol –15 a 20 mg/kg 2 vezes/dia – 5 a 10 dias Albendazol 400 mg/dia – 5 dias Furazolidona 7 mg/kg/dia 2 vezes/dia – 7 dias
Cryptosporidium parvum	Espiramicina 1 g 3 vezes/dia – 2 semanas 1 g/dia – manutenção: 1 g/dia	Paramomicina 1 g 2 vezes/dia – 2 semanas Roxitromicina 300 mg 2 vezes/dia – 4 semanas
Isoapora belli	TMP-SMX 160/800 mg 4 vezes/dia – 4 semanas	Pirimetamina 25 mg 1 vez/dia – 6 a 8 semanas
Ascaris lumbricoides	Levamisol 150 mg – dose única Mebendazol 100 mg 2 vezes/dia – 3dias	Albendazol 400 mg – dose única Ivermectina 200 µg/kg – dose única
Ancylostoma doudenale Necator americanus	Albendazol 400 mg – dose única	Mebendazol -100 mg 2 vezes/dia – 3 dias Levamosol 2,5 mg/kg – dose única
Strongyloides stercoralis	Cambendazol 180 mg 2 comprimidos – dose única	Tiabendazol 500 mg 1 vez/dia – 7 a 10 dias Ivermectina – 200 µg/kg – dose única
Taenia solium *Taenia saginata*	Praziquantel 150 mg 4 comprimidos – dose única Niclosamida 2 g – dose única	Albendazol 400 mg/dia – 3 dias Mebendazol 200 mg 2 vezes/dia – 3 dias
Hymenolepis nana	Praziquantel 150 mg 4 comprimidos – dose única	Niclosamida 2 g/dia – 5 dias
Entamoeba histolytica	Teclozana 500 mg 2 vezes/dia (até total de 1,5 g)	Etofamida 500 mg 2 vezes/dia (até total de 3 g)

(ação luminal)		
Entamoeba histolytica (ação tecidual)	Metronidazol 400 mg 2 vezes/dia – 7 dias	Tinidazol 50 mg/kg/dia –5 dias Secnidazol 30 mg/kg/dia – dose única
Schistosoma mansoni	Oxamniquina 12,5 a 15 mg/kg – dose única	Praziquantel 40 a 60 mg/kg – dose única
Blastocystis hominis	Metronidazol 250 mg 3 vezes/dia – 7 a 10 dias	–
Enterobius vermicularis (Oxiurus)	Pamoato de pirantel 11 mg/kg (até 1 g) – dose única	Mebendazol 100 mg – dose única Albendazol 400 mg – dose única
Trichirus trichiura	Ivermectina 200 µg/kg – dose única	Pamoato de pirantel 20 mg/kg/dia – 2 dias Mebendazol 100 mg 2 vezes/dia – 3 dias Albendazol 400 mg – dose única

TPM-SMX = trimetoprima/sulfametoxazol. (Adaptada de Toledo *et al.*)[58]

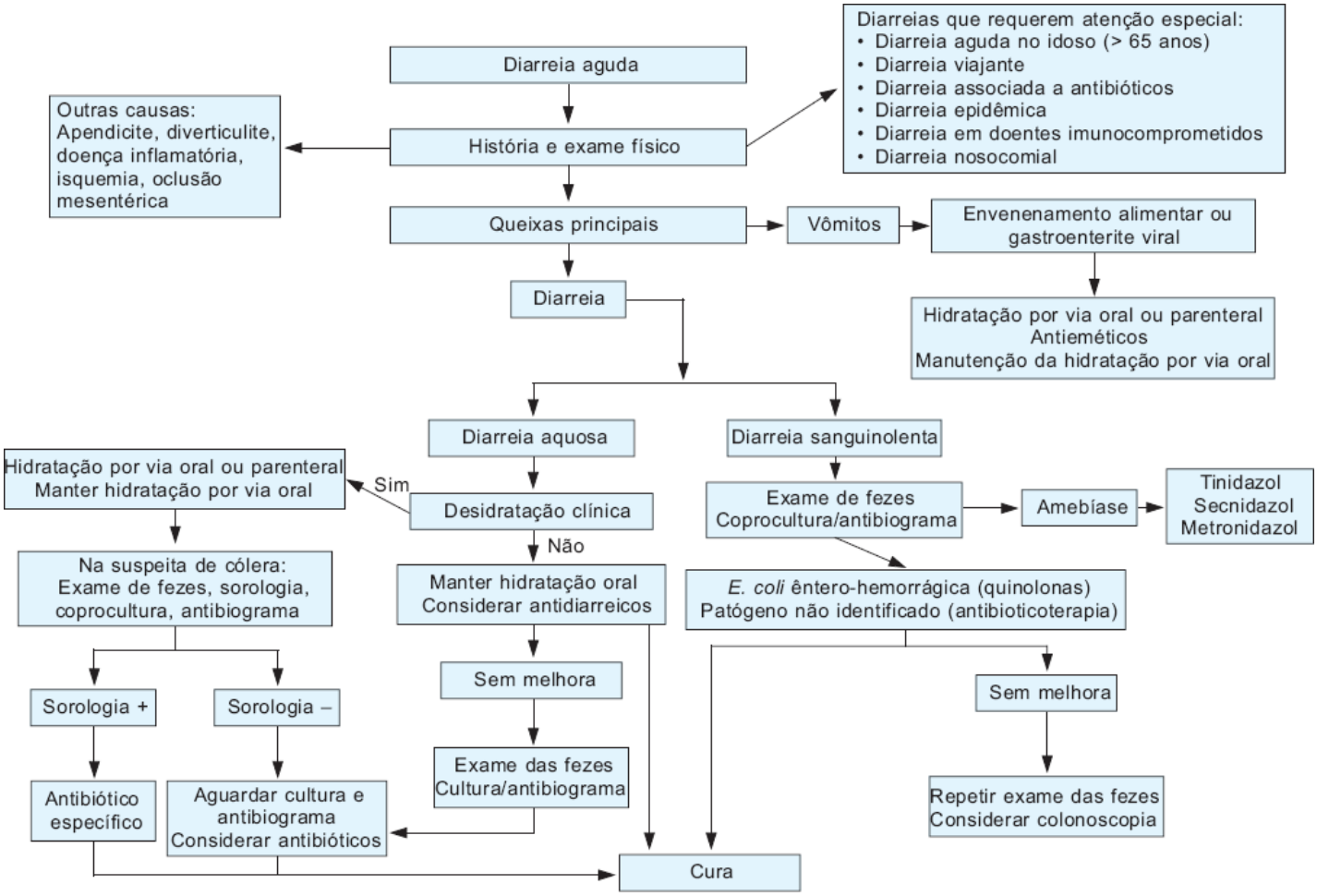

Figura 67.1 Algoritmo na condução da diarreia aguda do adulto. (Adaptada de Manatsathit S. J., 2002.)

Se analisado todo o conjunto de indivíduos imunodeficientes, aqueles contaminados pelo HIV são os mais suscetíveis às infecções digestivas. Além dos microrganismos responsáveis pelo aparecimento delas já anotados anteriormente, devem ser citadas as produzidas pelo *Citomegalovirus*, *Herpes simples* e o próprio HIV, que participa da síndrome diarreica dos portadores de AIDS, mesmo na ausência de outros patógenos, ao promover um

processo de enterite de difícil compensação. No grupo das bactérias, *Mycobacterium avis* e *Mycobacterium intracellulare* incidem naqueles com maior prejuízo dos próprios mecanismos de defesa. Embora localizados em diferentes órgãos, em aproximadamente metade dos casos, o intestino é a sede da infecção, exteriorizando-se por importante diarreia.

Determinadas medidas preventivas e de simples execução, acessíveis na grande maioria dos centros, podem ser eficazes no sentido de minimizar os riscos de processos infecciosos nos doentes com imunidade comprometida. A experiência nos ensinou que aqueles direcionados para procedimentos capazes de interfir em seu sistema imunológico, como transplante de órgãos e tratamentos imunomoduladores, têm melhor evolução quando submetidos, previamente, a determinados tratamentos antiparasitários e/ou antivirais. Seria desejável que investigações laboratoriais, incluindo sorologias para certos vírus e pesquisa de parasitas, pudessem compor um programa preventivo rotineiro, o que, certamente, resultaria em qualidade de vida e maior sobrevivência desses indivíduos.

Doença Imunoproliferativa do Intestino Delgado

Adérson Omar Mourão Cintra Damião, André Zonetti de Arruda Leite e Aytan Miranda Sipahi

Conceito

A doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID) apresenta vasta sinonímia, a saber: linfoma do Mediterrâneo, doença da cadeia alfa, doença da cadeia pesada, linfoma do Oriente Médio e linfoma primário do delgado superior. Em 1976, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a denominação DIPID, uma vez que na fase inicial acontece infiltração celular sem a ocorrência de linfoma. A DIPID corresponde à infiltração linfoplasmocitária da mucosa de todo o intestino delgado (sobretudo o proximal) e linfonodos mesentéricos. Em cerca de 50 a 70% dos casos, há secreção de uma IgA anômala (paraproteína) pelos linfócitos B, sem cadeias leves e com cadeias pesadas incompletas, e que pode ser isolada no sangue, no suco jejunal ou nas biopsias intestinais.[1–4]

Classificação | Estadiamento

De acordo com a produção ou não de imunoglobulina anômala (geralmente da classe IgA), a DIPID é classificada em forma secretora, a qual varia desde o estágio inicial, benigno, até o tipo maligno (sarcoma), e a forma não secretora, que apresenta maior potencial de malignidade[5–7] (Tabela 67.4):

- Estadiamento da forma secretora[2–4,7]
- Estadiamento da forma não secretora: segue a classificação recomendada pelo National Cancer Institute para linfomas não Hodgkin:[8]
  - Linfoma de baixo grau de malignidade: graus A, B e C
  - Linfoma de grau intermediário de malignidade: graus D, E, F e G
  - Linfoma de alto grau de malignidade: graus H, I e J.

Etiopatogenia

A etiopatogenia da DIPID envolve fatores ambientais que interagem com aspectos genéticos. A natureza dos agentes ambientais e a estimulação antigênica prolongada explicam sua maior prevalência em países em desenvolvimento (Figura 67.2).[7]

Anatomia patológica

Macroscopia

As alterações macroscópicas podem ser resumidas da seguinte maneira:[4,7,9,10]

- Espessamento difuso da parede do intestino delgado
- Envolvimento dos linfonodos mesentéricos contíguos
- Casos avançados: tumores enteromesentéricos.

Microscopia

Os achados da microscopia envolvem os relacionados com infiltração da parede intestinal, com alterações da mucosa e os linfonodos mesentéricos (Figura 67.3).[4,7,9,10]

Tabela 67.4 Estadiamento da forma secretora da doença imunoproliferativa do intestino delgado.

Estágio	Intestino delgado	Linfonodo mesentérico
A	Infiltração de células maduras linfoplasmocitárias na lâmina própria da mucosa Raras células atípicas	Infiltração de células maduras plasmocitárias com ou sem discreta desorganização da arquitetura
B	Infiltração linfoplasmasmocitária com células atípicas (imunoblásticas) atingindo até a submucosa	Infiltrado plasmocitário, células atípicas, desorganização parcial ou total da arquitetura
C	Proliferação sarcomatosa invadindo todas as camadas da parede intestinal	Proliferação sarcomatosa, destruição total da arquitetura

O estágio B já é considerado, dos pontos de vista prognóstico e terapêutico, linfoma.

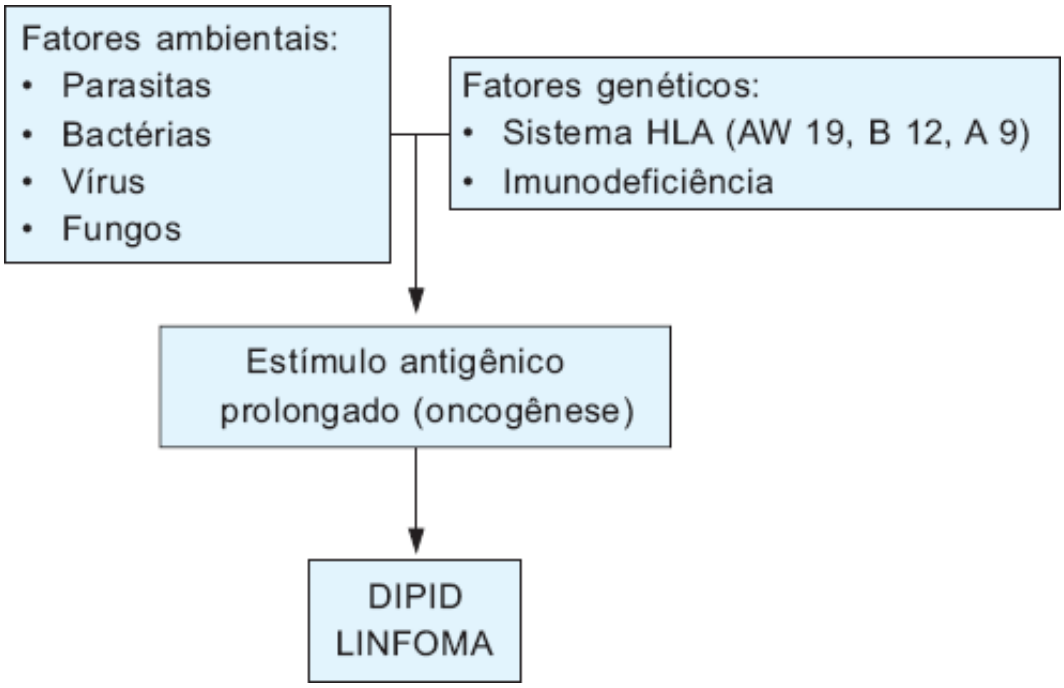

Figura 67.2 Patogenia da doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID). HLA = antígeno leucocitário humano.

Figura 67.3 Doença imunoproliferativa do intestino delgado: patologia microscópica.

Quadro clínico

Em geral, indivíduos de ambos os sexos são acometidos, com discreta predominância do sexo masculino, na segunda e na terceira décadas de vida.[1,4,7,11,12]

Normalmente, trata-se de jovem com síndrome de má absorção intestinal (diarreia, esteatorreia), dor abdominal, anorexia, perda de peso e febre. Ascite, hepatoesplenomegalia, massas tumorais palpáveis abdominais e linfadenopatia periférica são manifestações tardias da doença. Os principais dados clínicos estão resumidos na Tabela 67.5. Para as alterações laboratoriais e radiológicas, ver Tabela 67.6.

Diagnóstico

A suspeita é estabelecida em função dos dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e diagnósticos conforme apresentados nas Tabelas 67.5 e 67.6.[13] Exame ultrassonográfico e tomografia computadorizada são úteis na caracterização de massas abdominais. Entre os testes imunológicos sanguíneos para a detecção da imunoglobulina anômala, são recomendados:

- Eletroforese de proteínas: a IgA anômala localiza-se nas regiões correspondentes às alfa e betaproteínas[1,2]
- Imunoeletroforese: principalmente com o emprego de antissoro específico anti-Fab (IgA). Detecta-se o chamado arco duplo na região correspondente à IgA[6,7]
- Imunosseleção combinada com imunoeletroforese: é considerada uma das melhores técnicas para detecção da imunoglobulina anômala. Na primeira etapa, as imunoglobulinas completas são separadas com soro anti-Fab; a seguir, é acrescentado soro contra a cadeia pesada (anti-Fc), que evidenciará a imunoglobulina anômala.[6,7]

Tabela 67.5 Doença imunoproliferativa do intestino delgado: quadro clínico.

Manifestações clínicas	Porcentagem
Dor abdominal	98 a 100
Perda de peso/anorexia	87 a 100
Diarreia	70 a 100
Astenia	75 a 80
Má absorção	60 a 78
Baqueteamento digital	48 a 75

Massa abdominal	20 a 57
Náuseas/vômitos	35 a 72
Febre	41 a 45
Outros (ascite, edema, tetania, amenorreia, melena, enterorragia, perfuração, peritonite, intussuscepção, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia periférica)	< 15

Tabela 67.6 Doença imunoproliferativa do intestino.

Alterações laboratoriais e radiológicas	Porcentagem
GTT anormal	100
Redução do colesterol	93,3
D-xilose anormal	83,3
Fosfatase alcalina aumentada	81,3
Aumento da VHS	78
Enteropatia perdedora de proteína	
Redução no cálcio	69,6
Redução no potássio sérico	68,8
Teste de Schilling alterado	61,5
Redução da albumina sérica	95,6, sendo:
Leve ou moderada	56,5
Grave	39,1
Esteatorreia	95,2, sendo:
6 a 15 g	42,9
> 15 g	52,3
Redução de hemoglobina sanguínea	58,6, sendo:
10 a 13 g	41,4
< 10 g	17,2
Parasita ou fungos nas fezes	41
Alterações radiológicas (intestino delgado)	–
Espessamento de pregas mais pseudopolipose	82,6
Estenose e/ou falha de enchimento	43,4
Supercrescimento bacteriano	80

GTT = teste de tolerância à glicose; VHS = velocidade de hemossedimentação. (Adaptada de Rambaud e Seligmann[1] e Asselah e Asselah.[7])

A biopsia duodenal e/ou jejunal, por via endoscópica, contribui para a exclusão de outras causas de má absorção passíveis de diagnóstico diferencial (p. ex., doença celíaca) e, na maioria das vezes, sugere o diagnóstico.[4,13,14]

A laparotomia, seja diagnóstica ou para estadiamento, está indicada somente quando as condições clínicas do paciente possibilitarem o procedimento. A OMS recomenda:[2,3,15]

- Ressecção de possíveis áreas com alterações macroscópicas do intestino delgado ou ressecção de 10 cm da primeira alça do jejuno com seu mesentério adjacente e respectivos linfonodos. Se as condições clínicas do paciente contraindicarem este procedimento, a ressecção dos 10 cm de jejuno poderá ser substituída por duas biopsias, em cunha e transmural, do mesmo segmento
- Realização de três biopsias, em cunha e transmural, ao longo do intestino delgado, sendo uma sempre 15 cm acima da válvula ileocecal
- Realização de biopsias dos lobos direito e esquerdo do fígado
- Biopsias de vários linfonodos mesentéricos, mesmo que macroscopicamente normais e para-aórticos – ou outros – caso pareçam patológicos
- Biopsias de outras lesões eventualmente existentes
- Ressecção de massas tumorais, quando existentes, se possível
- Esplenectomia nos casos de lesões macroscópicas
- Biopsia de crista ilíaca.

Diagnóstico diferencial

Linfoma ocidental

Incide mais em homens na quinta e na sexta décadas, sem relação com nível socioeconômico baixo, com lesões mais segmentares (ileal e ileocecal), podendo ocorrer em pacientes com doença celíaca de longa evolução. Os quadros obstrutivos, o sangramento digestivo e a metástase costumam ser mais frequentes (fígado, baço e linfonodos periféricos).[11–15]Além do linfoma do tipo ocidental, outras doenças merecem consideração no diagnóstico diferencial e serão abordadas em outros capítulos deste tratado. Assim, sugere-se ao leitor que se reporte aos seguintes temas:

- Doença celíaca
- Doença de Whipple
- Doença de Crohn
- Outras causas de má absorção.

Tratamento

O tratamento da DIPID está relacionado com o estágio da doença (A, B ou C). No início, uma criteriosa avaliação nutricional do paciente faz-se necessária, haja vista que a má absorção intestinal compromete substancialmente o estado geral do paciente. Os distúrbios hidreletrolíticos devem ser corrigidos e a nutrição enteral ou parenteral instituída sempre que for preciso.[16,17]

Estágio A

Nesta situação, o tratamento com antibiótico é a escolha recomendada. A tetraciclina (2 g/dia, por via oral – VO) tem sido o fármaco mais empregado. Outras opções incluem: ampicilina (2 g/dia VO) e/ou metronidazol (0,75 a 1 g/dia VO) e ciprofloxacino (1 g/dia).[4,13,16,17] O tempo de tratamento recomendado é de 2 anos, com controles clínico e laboratorial a cada 3 meses e biopsias do intestino delgado (preferencialmente duodeno distal ou jejuno proximal) a cada 6 meses.[4,17] Caso não seja observada melhora em 3 a 6 meses ou ocorra evolução para o estágio B ou C, a quimioterapia está indicada.[17] Neste caso, embora esquemas de monoterapia tenham sido tentados (p. ex., ciclofosfamida, clorambucila e melfalana), a recomendação atual favorece os esquemas quimioterápicos com múltiplas medicações, como descrito a seguir.

Estágios B, C e formas não secretoras com linfoma

Vários esquemas quimioterápicos têm sido empregados, não havendo consenso sobre o esquema ideal. Eles estão muito relacionados com a experiência e a disponibilidade de cada centro. Aparentemente, as combinações que incluem a doxorrubicina podem fornecer os melhores resultados. Os esquemas mais utilizados são:[17]

- CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorrubicina), oncovin (vincristina) e prednisona
- MOPP: mostarda nitrogenada, oncovin (vincristina), procarbazina e prednisona
- m-BACOD: metotrexato, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin (vincristina) e dexametasona
- COPP: ciclofosfamida, oncovin (vincristina), procarbazina e prednisona.

Na Tabela 67.7, exemplifica-se um tratamento com o esquema proposto por Ben-Ayed *et al.*[16]

Os resultados com os vários esquemas quimioterápicos são considerados razoáveis, com remissão completa em cerca de 60% dos casos. A sobrevida em 5 anos aproxima-se de 70%, em média. A radioterapia pode ser empregada (conjuntamente ou não à quimioterapia) nos casos de doença limitada ao abdome, ou de insucesso da quimioterapia, ou quando há grandes massas abdominais. Seu efeito terapêutico é, no entanto, questionável e a morbidade, alta. Aconselha-se que se mantenha a antibioticoterapia durante o tratamento quimioterápico. Embora não esteja comprovado que esta associação melhore o prognóstico da doença, ela é útil no combate ao supercrescimento bacteriano que acomete a grande maioria dos pacientes (ver Tabela 67.6).[17]

Tabela 67.7 Quimioterapia para os casos de DIPID com linfoma.[16]

Dias	Medicamentos
1º	Adriamicina (35 mg/m^2)
2º	VM-26 (teniposida – 50 mg/m^2) + ciclofosfamida (300 mg/m^2) + prednisona (40 mg/m^2)
3º	Ciclofosfamida (300 mg/m^2) + prednisona (40 mg/m^2)
4º	Idem ao 3º dia
5º ao 10º	Prednisona (40 mg/m^2)

Repetir o ciclo uma vez por mês até a dose acumulada total de 400 mg/m^2 de adriamicina; a seguir, suspendê-la; substituir VM-26 por vincristina (1 mg/m^2) e manter o esquema até completar 18 ciclos no total. DIPID = doença imunoproliferativa do intestino delgado.

Doença Celíaca

Lorete Maria da Silva Kotze, Shirley Ramos da Rosa Utiyama e Luiz Roberto Kotze

Conceitos atuais

Glúten

O glúten advém de proteínas contidas no trigo, centeio e cevada e vários outros cereais que pertencem à família Gramineae.[1] As proteínas (gliadinas e gluteninas) que compõem o glúten são conhecidas como prolaminas. As prolaminas contêm aminoácidos (prolina e glutamina) os quais fazem o glúten ter digestão difícil, pois o conteúdo com alta quantidade de oligopeptídios delas chega ao intestino delgado. Assim, a ingestão de alimentos contendo glúten faz com que o corpo detecte um elemento estranho e deflagre uma série de atividades que, nos casos mais graves (doença celíaca – DC), pode destruir a mucosa intestinal; ou, em casos menos graves (sensibilidade ao glúten – SG), dê lugar a sintomas gastrintestinais (GI). Em ambos, os sintomas, em geral, desaparecem com a adoção de dieta isenta de glúten (DIG).[2]

Doenças glúten-relacionadas

O primeiro consenso foi realizado em Londres, para distinguir as doenças relacionados com o glúten: DC, alergia ao trigo e SG. A Figura 67.4 ilustra a patogênese implicada nestas condições.[2,3]

A doença celíaca (DC), alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten (SG) são três patologias que podem ser

classificadas sob a denominação de doenças glúten-relacionadas. *Experts* caracterizaram as diferenças existentes entre estas doenças, tanto em nível molecular quanto na resposta imune, a fim de distinguir duas das condições deflagradas pela ingestão de glúten: a DC e a SG, como segue: *Enquanto a DC deriva de mecanismo deflagrado pela resposta adaptativa do sistema imune, a SG parece estar mais conectada com a ação do sistema imune inato e parece não envolver a função da barreira intestinal*.[4,5]

Alergia ao trigo

Estes casos incluem alergias respiratórias (mais frequentes no adulto), tais como asma e rinite; alergias alimentares (mais encontradas em crianças), com sintomas GI; urticária e angioedema, obstrução brônquica, dermatite atópica ou urticária de contato. Os pacientes alérgicos ao trigo não precisam restringir centeio, cevada e aveia.[6]

Sensibilidade ao glúten não celíaca

Sensibilidade ao glúten não *celiac* (SGNC) é uma condição recentemente definida, mas tem sido cada vez mais observada: os pacientes queixam-se de sintomas intestinais e desconforto, e muitos previamente receberam o diagnóstico de doença funcional ou síndrome do intestino irritável.[7,8]

Os sintomas da SGNC podem ser divididos em:

- Sintomas gastrintestinais: dor abdominal, sensação de queimação epigástrica, náuseas e vômito, borborigmo, distensão do estômago, constipação intestinal ou diarreia
- Articulações, ossos e músculos: fadiga, amortecimento nas pernas e nos braços, cãibras musculares e dores articulares
- Esfera neurológica: cefaleias, peso na cabeça e momentos de colapso (desmaio)
- Pele: eczema e aparecimento de pequenas manchas vermelhas. Há a possbilidade também de a mucosa da língua tornar-se inflamada e edemaciada, levando a possível dor ao mastigar e ao falar, e, se o problema tornar-se crônico, pode causar surgimento de fissuras, úlceras e manchas brancas
- Sangue: os testes sanguíneos podem indicar anemia.

Enfatiza-se a necessidade de, antes de firmar o diagnóstico de SGNC, afastar o diagnóstico de DC e alergia ao trigo, pois formam um grupo heterogêneo com diferentes patogêneses, história e curso clínico. Coletar dados de alergia alimentar na infância e atopia. Lembrar que os anticorpos antigliadina IgG podem ser positivos na SGNC, bem como o número de eosinófilos estarão aumentados nas biopsias intestinais.[9,10]

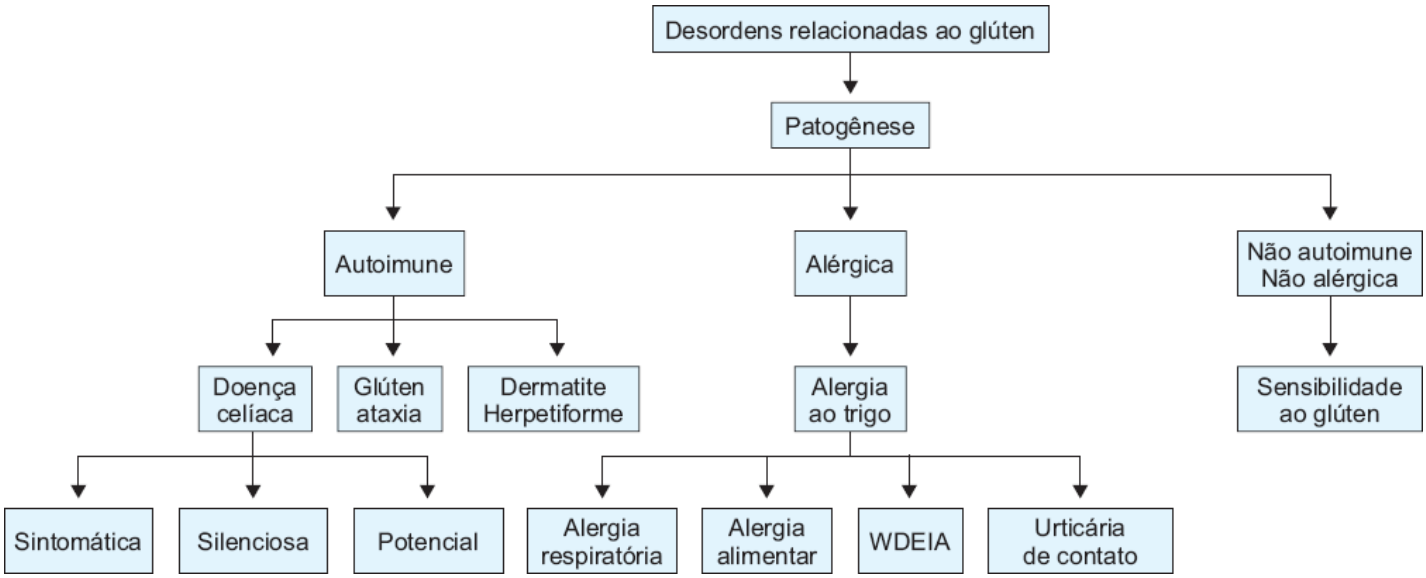

Figura 67.4 Primeiro consenso sobre sensibilidade ao glúten. Londres, 11/12 de fevereiro de 2011. (Adaptada de The First Consensus Conference On Gluten Sensitivity.). WDEIA = anafilaxia induzida por exercício com dependência alimentar – trigo.

Para excluir DC, o indivíduo deve realizar testes sorológicos específicos que caracterizem esta afecção:[11]

anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG-IgA) e anticorpos antiendomísioa (EmA-IgA). Anticorpos antigliadina IgG podem ser encontrados na SG. Para diferenciar se o paciente sofre de DC ou SG, é necessário fazer biopsia da mucosa intestinal: na SGNC, diferente da DC, não haverá atrofia vilositária, portanto, a mucosa tem arquitetura normal. Pode ter contagem de linfócitos intraepiteliais (LIE) normal ou discretamente elevada (Marsh 0 a 1).

Pacientes que preenchem os critérios diagnósticos mencionados anteriormente para SGNC têm seus sintomas aliviados ao adotarem DIG, mesmo de modo temporário, pois os sintomas retornam após reiniciar uma dieta contendo glúten.[3]

Doença celíaca

Doença celíaca, atualmente, é considerada muito mais que uma enteropatia por sensibilidade ao glúten, mas uma doença sistêmica imunemediada, desencadeada e mantida pelo glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. O denominador comum para todos os pacientes com DC é a combinação variável de manifestações clínicas glúten-dependentes, além de autoanticorpos específicos (EmA e anti-tTG), haplotipos HLA-DQ2 e/ou DQ8 e diferentes graus de enteropatia, que variam desde infiltração linfocitária no epitélio até completa atrofia de vilosidades.[5,12]

Epidemiologia

A DC tem emergido como o maior problema de saúde pública, pois sua prevalência global está aumentando. Hoje em dia, pode ser considerada como de distribuição mundial, afetando cerca de 1:100 ou 1:300 pessoas. No Brasil, em doadores de sangue, Gandolfi *et al*. assinalaram 1/681, em Brasília, usando EmA-IgA; em Curitiba, Pereira *et al*. encontraram 1/475 com EmA-IgA e anti-tTG; Oliveira *et al*. (*apud* Kotze e Utiyama) verificaram, em São Paulo, 1/214 com anti-tTG.[13] A proporção entre o sexo feminino e o masculino é de 2:1.

A DC apresenta características de um *iceberg*: há mais casos não diagnosticados (abaixo da linha da água) do que os diagnosticados (acima da linha da água); não há diferença entre pacientes sintomáticos e os de grupos de risco (portadores de doenças autoimunes, como tireoidopatias e diabetes melito tipo 1, com síndrome de Down e em outras associações)[14] Os riscos são maiores em familiares: em estudos brasileiros, 13,7% nos de primeiro grau e 6,35% nos de segundo grau.[15] Tais dados reforçam a importância do rastreamento em todos os familiares dos celíacos, o que enfatiza a indicação de biopsia intestinal nos positivos, mesmo na ausência de sintomatologia clínica.

O aumento da incidência da DC nos últimos anos pode ser explicado pela maior disponibilidade dos testes sorológicos (EmA-IgA e anti-tTG-IgA) e facilidade de biopsias por exames endoscópicos, porém, há dados que apontam aumento real em todas as faixas etárias causado por alterações ambientais.[16,17]

Etiopatogênese

A DC resulta da imbricação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos (Figura 67.5).

Fatores ambientais

Glúten é o fator ambiental desencadeador e mantenedor das alterações.

Outros fatores a serem considerados

Função protetora do leite materno com base nos seguintes fatos: de conter substâncias com atividade imunomoduladora para a mucosa intestinal; crianças que continuam recebendo leite materno durante a introdução do glúten ingerem este último em menor quantidade; leite materno evita infecções intestinais que podem contribuir na patogênese da DC; ausência de outros nutrientes líquidos ou sólidos.[18]

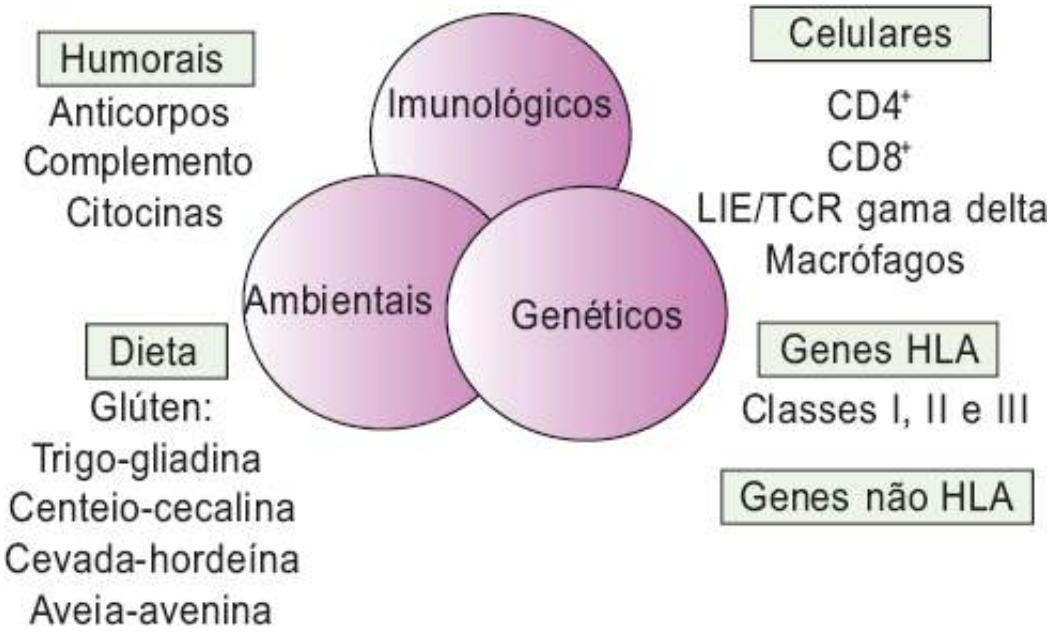

Figura 67.5 Fatores patogênicos na doença celíaca. LIE = linfócito intraepitelial; TCR = receptor de célula T.

A estação do nascimento pode influir, piorando no verão por facilitar infecções intestinais.[19,20]

Tanto em crianças quanto nos adultos, infecções gastrintestinais e o uso de antibióticos têm sido implicados. Infecção por *Rotavirus* altera a permeabilidade da mucosa intestinal e o balanço de citocinas, possibilitando a penetração dos peptídios do glúten.[21]

Pacientes celíacos apresentam disbiose no trato digestivo, caracterizada por aumento de *Bacteroides* spp. e pequena quantidade de *Bifidobacterium* spp. e *B. longum* quando comparados com controles sadios, e esta disbiose não parece normalizar após DIG.[22,23] Capacidade importante da flora é sustentada pelos achados em crianças nascidas por cesareana, prática que resulta em flora completamente diferente, favorecendo DC.[24]

Fatores genéticos

Nos últimos anos, o progresso no entendimento das bases genéticas da DC tem sido enorme. Além da bem estabelecida associação HLA, existem aproximadamente 40 *loci* genômicos associados à DC.[25] Do ponto de vista genético, a DC é uma doença complexa, isto é, com múltiplos fatores ambientais e genéticos, bem como interações entre estes influenciam o desenvolvimento da mesma. Esta constitui uma afecção com forte característica hereditária e poligênica. O amplo espectro de estágios patológicos e a heterogeneidade clínica, histológica e imunológica observada na DC corroboram sua natureza poligênica. Possivelmente, diferentes genes de suscetibilidade contribuem nos diversos estágios para o desenvolvimento final da doença.[26,27]

Estudos com familiares de celíacos e gêmeos gradualmente evidenciaram a participação da genética na suscetibilidade à enfermidade. Taxas de concordância de 70 a 75% da DC em gêmeos monozigóticos; de 11 a 20% em gêmeos dizigóticos e de 5 a 15% de múltiplos casos da doença dentro de famílias afetadas respaldam tais evidências.[28]

Semelhante a outros males autoimunes, a DC é uma patologia para a qual o *locus* MHC é o fator genético mais importante, estimando-se que o mesmo contribui aproximadamente com 40 a 50% da variação genética dela. A relação entre a DC e os genes HLA no cromossomo 6p21 (região CELIAC 1) é uma das associações HLA e doença mais forte e bem estabelecida até o momento. A grande maioria dos pacientes (90 a 95%) são portadores de uma variante particular de HLA-DQ2 (DQA1*05:01, DQB1*02:01, também conhecida como DQ2.5), enquanto aqueles que não são DQ2.5+ (aproximadamente 5 a 10%) expressam o HLA-DQ8 (DQA1*03, DQB1*03:02), ou carregam outra variante HLA-DQ2 (DQA1*02:01, DQB1*02:02, conhecida ainda como DQ2.2).[29] Considerando que praticamente todos os pacientes com DC carreiam uma determinada variante HLA, é possível que esta possa ser considerada um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da enfermidade. É importante ressaltar que mesmo estes alelos sendo relativamente comuns na população geral na qual a DC é prevalente (30 a 40%), apenas uma pequena proporção dos indivíduos que apresentam tais genes desenvolvem a DC (cerca de 2 a 5%).[30]

Testes de HLA estão sendo utilizados em clínicas para excluir o diagnóstico de doença celíaca. Estes têm-se

mostrado clinicamente relevantes, além de apresentarem valor preditivo na detecção de familiares de alto risco ou em situações de suspeita clínica nas quais o diagnóstico de DC não é claro. Deve-se, no entanto, estar atento ao fato de, apesar do HLA-DQ2 e HLA-DQ8 conterem valor preditivo negativo próximo de 100%, relatos recentes têm caracterizado pacientes com DC na ausência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8.[31,32]

Gradualmente, outras associações HLA foram detectadas, destacando-se os genes MICA, MICB e HLA-G (da região de classe I do MHC), bem como os genes HLA-DRB4 (HLA-DR53), DPB1*0301, DPB1*0101 e DPB1*0402, da região de classe II.[26] Do mesmo modo, grande número de genes não HLA foi descrito recentemente como fator de suscetibilidade à DC, sendo que aproximadamente 40 *loci*, com inúmeras associações independentes, foram observados. Muitos destes *loci* abrigam genes que estão relacionados com a resposta imune, particularmente com funções de células T e B.[29] Meta-análises dos estudos de triagem genômica têm possibilitado sintetizar as informações disponíveis das investigações baseadas em famílias e identificar as novas regiões de potencial contribuição na predisposição à DC. Embora a contribuição genética como um todo destes polimorfismos combinados seja substancialmente menor (14%) quando comparada à de 30 a 35% conferida pelos alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, a identificação destes genes e sua função na suscetibilidade, ou mesmo na proteção à DC, pode oferecer avanços nos aspectos diagnósticos e terapêuticos, além de servir como modelo nos estudos de outras doenças autoimunes.[33]

Fatores imunológicos

A Figura 67.6 retrata a integração entre a imunidade inata e imunidade adaptativa na resposta do hospedeiro geneticamente suscetível ao glúten. Foram inúmeros os avanços nos últimos anos no entendimento da patogênese da DC.

A imunidade inata e a específica participam ativamente no processo de lesão da mucosa intestinal, por meio de mecanismos humorais e celulares. As evidências autoimunes da DC possibilitam classificá-la como um modelo de afecção ao demonstrar-se o fator ambiental envolvido (proteínas do glúten e cereais relacionados), o componente genético principal (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8) e a consequente produção de autoanticorpos circulantes (antitransglutaminase tecidual (TG2 e antiendomisial).[34]

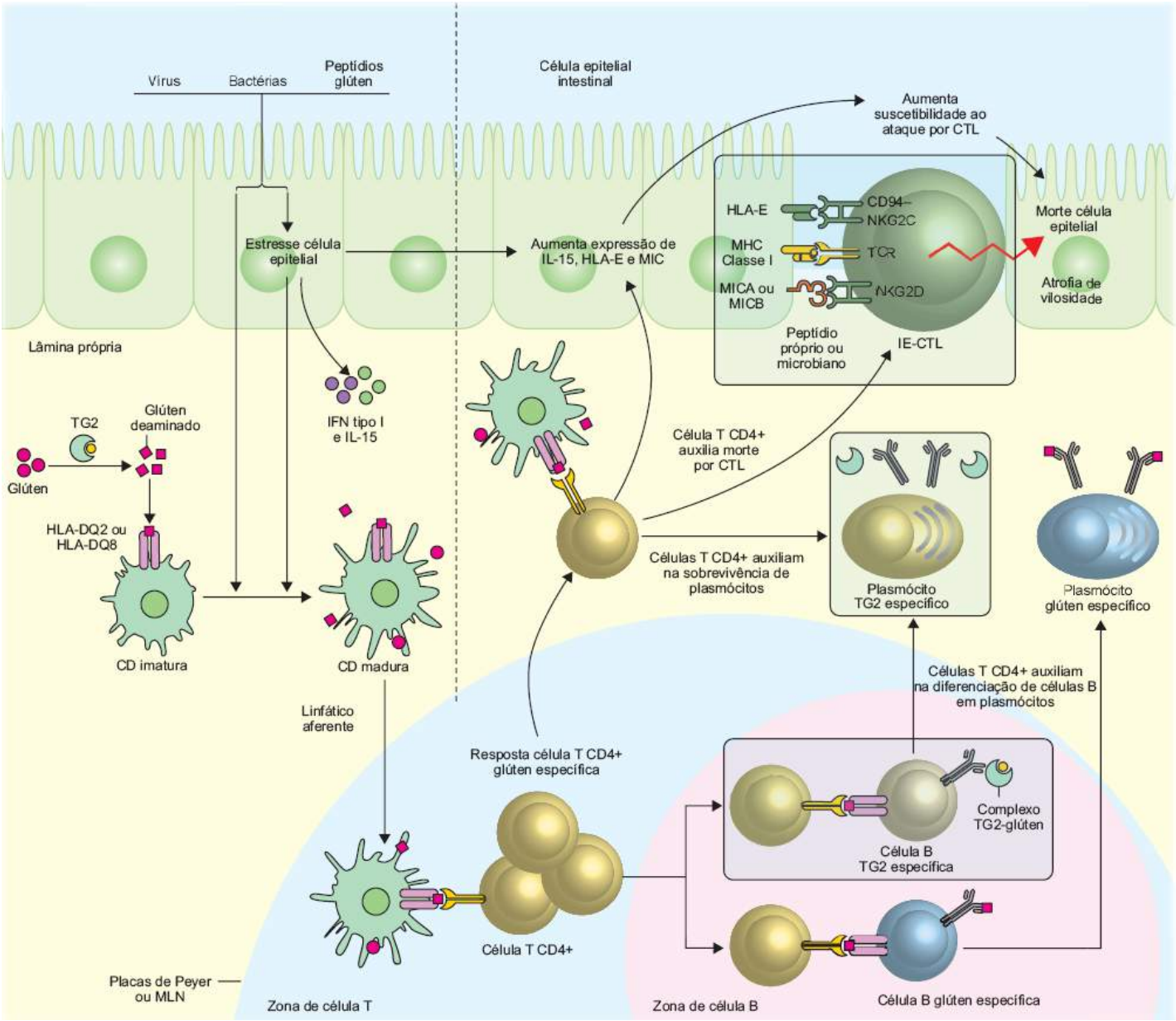

Figura 67.6 Etiopatogenia da doença celíaca. CD4+ = linfócito T ativado; DQ2 = genes em linfócito T. (Adaptada de Schuppan *et al.*[34])

Os peptídios de glúten adentram na lâmina própria no intestino delgado após alterações nas junções íntimas intercelulares e aumento da permeabilidade intestinal, um evento precoce na patogênese da DC. O efeito do glúten na imunidade inata na DC, com ativação predominante de LIE e células do epitélio intestinal, dá-se pelo peptídio a-2-gliadina p31-43, que constitui o gatilho desta reação ao estimular as células epiteliais e macrófagos/células dendríticas a secretar IL-15. Já esta atua na expansão de LIE e nos processos de destruição de células epiteliais e danos na mucosa. Moléculas HLA classe I não clássicas (MICA) no epitélio intestinal servem de ligante para o receptor NKG2D de células NK, linfócitos T-gd e linfócitos T citotóxicos CD8+. MICA epitelial e a produção epitelial de IL-15 levam à ativação de NKG2D nos LIEs. Os LIE citotóxicos ativados induzem o aumento da apoptose epitelial e da permeabilidade. As vias da perforina/granzima e/ou Fas/FasL participam destas atividades de citotoxicidade e apoptose dos LIE no epitélio intestinal na DC. A IL-15, então, contribui na interligação do sistema imune adaptativo à resposta imune inata na fisiopatogenia da DC, ao promover a resposta de células T CD4+ a peptídios deaminados de gliadina.[29,34]

As células T glúten reativas estão localizadas na lâmina própria de pacientes com DC e dão início à resposta imune adaptativa, ao reconhecer o peptídio 57 a 68 (p57-68), levando à produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN-γ e TNF-a. A enzima transglutaminase (TG2, em geral denominada tTG) é uma enzima intracelular, que tem sido detectada em todas as camadas da parede do intestino delgado. Esta constitui o autoantígeno-alvo na DC e tem importante participação no processo fisiopatológico da doença.[35] O alto conteúdo em glutamina e a proximidade com prolina e resíduos hidrofóbicos de aminoácidos fazem das proteínas do glúten, especialmente as gliadinas, o substrato específico da enzima tTG.[34] Pela deamidação, a tTG converte a glutamina em ácido glutâmico, em locais-

chave dentro do peptídio de gliadina, formando potentes epítopos imunoestimulatórios. O aumento de carga negativa da molécula do peptídio favorece uma interação de maior afinidade na fenda de ligação da molécula HLA-DQ2 (ou HLA-DQ8) na superfície das células apresentadoras de antígenos, levando a uma intensa ativação dos clones de linfócitos T CD4+ glúten-específicos, induzindo desta maneira a reação autoimune da DC.[13,36]

Subsequente à ativação das células T CD4+, estabelecem-se resposta Th1 e/ou Th2. As células da resposta Th1 liberam fator de necrose tumoral (TNF-α) e interferona a (IFN-γ), que estimulam fibroblastos intestinais a secretarem metaloproteinases (MMP-1 e MMP-3), que causam a destruição da mucosa com consequente atrofia vilositária e hiperplasia de criptas. As citocinas da resposta Th2 promovem ativação e expansão clonal de células B, com consequente produção de autoanticorpos (IgA e IgG) contra o glúten (gliadina), tTG e complexos gliadina-tTG. Já as citocinas, como IL-18, IFN-α e IL-21, parecem atuar na polarização e manutenção da resposta Th-1. A IL-21, produzida por células Th1 CD4+, foi caracterizada como um fator adicional da imunidade inata, ao atuar em conjunto com a IL-15. A detecção de altas concentrações de IL-21 em biopsias de pacientes com doença ativa sugere sua participação na patogênese da DC, embora o mecanismo envolvido em sua produção e ação precisa no processo de doença ainda permaneça sem explicações.[34,36]

A gradual compreensão da integração entre a resposta imune inata e a adaptativa tem levado a um maior entendimento de como tal processo e os eventos imunes decorrentes do mesmo levam à atrofia vilositária característica da DC. Ainda assim, muito se tem a esclarecer.

Fisiopatologia

A DC compromete o intestino delgado proximal, afetando os locais nobres da absorção. O comprimento do intestino lesado na DC varia de paciente a paciente: quanto mais grave a lesão e maior o segmento afetado, mais intensa será a má absorção e mais doente ficará o indivíduo. Entretanto, há pacientes celíacos com alterações discretas no intestino proximal.[13]

O epitélio intestinal, com as junções firmes entre as células, constitui uma barreira que regula o tráfego de macromoléculas entre o meio ambiente e o hospedeiro. Controla o equilíbrio entre tolerância e imunidade para antígenos não próprios. Zonulina é o único modulador fisiológico. Quando fica desregulado em indivíduos geneticamente suscetíveis, pode facilitar doenças. Ações neste nível são capazes de evitar doenças. Portanto, *alterações na função de barreira* favorecem a penetração de peptídios por falta de especificidade ou simplesmente por dano mucoso: proteínas do leite de vaca ou da soja podem determinar anticorpos circulantes, causando implicações dietéticas importantes no tratamento.[37]

Os efeitos decorrentes de tantas modificações resultam em má absorção, com predominância de um ou vários nutrientes, manifestando-se clinicamente por formas monossintomáticas ou até por síndrome carencial global.

Quadro clínico

O quadro clínico na DC varia muito, dependendo da gravidade e extensão das lesões, bem como da idade do paciente.[3,12,38] Pode-se encontrar desde sinais e sintomas de má absorção de apenas um nutriente (p. ex., anemia) ou pandisabsorção, com repercussões graves à nutrição do doente e ameaça à sua vida. A apresentação clássica da DC (má absorção grave e caquexia), descrita nos livros-textos, está cada vez mais rara. Os gastroenterologistas devem lembrar-se deste diagnóstico ao atenderem pacientes com dispepsia[40] e/ou síndrome do intestino irritável,[41] ou mesmo os especialistas em outras doenças autoimunes.[14]

A DC pode ser diagnosticada em qualquer época da vida.[16] Anteriormente, era considerada rara no idoso, mas, com o aumento da longevidade, chega a 27% dos casos, embora com grande intervalo entre os sintomas e o correto diagnóstico.[17]

Modos de apresentação

O modo de apresentação varia conforme a idade do paciente, porém raramente se apresenta como complicação no início do quadro (perfuração ou linfoma).[42]

Ehsani-Ardakani *et al.*[43] chamam a atenção para o fato de os *pacientes apresentarem sintomas diversos de*

acordo com o país, concluindo que os profissionais devem ter alto índice de suspeição. Os modos de apresentação da DC estão descritos a seguir.

▸ **Clássico ou típico.** Decorrente da má absorção de nutrientes, encontrada tanto em crianças quanto em adultos, com quadro de diarreia crônica e desnutrição (Figura 67.7). Na criança, a distensão abdominal e a intensa redução de massa glútea são dados que chamam a atenção (hábito celíaco), além de outros (Tabela 67.8):[44,45]

▸ **Atípico.** Um tipo denominado *atípico digestivo*, com sintomas digestivos mais discretos ou constipação intestinal, e um segundo tipo denominado *atípico extradigestivo*, que apresenta sintomas, tais como baixa estatura, anemia, tetania etc., descritos a seguir:

- Atípico digestivo – sintomas e sinais GI:
  - Dispepsia[40]
  - Síndrome do intestino irritável[41,46]
- Atípica extradigestiva – sem sintomas e sinais GI: [44,45,47]
  - Monossintomática
  - Plurissintomática.

▸ **Silencioso.** Indivíduos assintomáticos. O diagnóstico é sugerido por testes sorológicos, endoscopia e histologia.

▸ **Latente.** Em indivíduos com biopsia intestinal normal frente ao consumo habitual de glúten e que, anterior ou posteriormente, desenvolvem atrofia parcial ou total de vilosidades, retornando novamente ao normal após isenção do glúten na dieta. Ocorre no diagnóstico de DC responsiva à DIG e que apresentava histologia normal ou somente maior número de LIE, e em indivíduos com mucosa normal em dieta com glúten que desenvolvem DC subsequentemente.

Figura 67.7 Apresentação clínica da doença celíaca.

Tabela 67.8 Sintomas da doença celíaca clássica ou típica.

Faixa etária	Sintomas
Crianças com menos de 2 anos de idade	Pouco apetite Dor abdominal Vômitos Diarreia/constipação intestinal Irritabilidade Distensão abdominal Emagrecimento Hábito celíaco Déficit de crescimento

	Déficit de desenvolvimento Desnutrição
Crianças maiores/adolescentes (Figura 67.7 A).	Apetite pobre Mal-estar digestivo Cansaço Mudanças de humor Diarreia/constipação intestinal Déficit de crescimento Menarca atrasada Anemia Defeitos no esmalte dentário
Adultos/idosos (Figura 67.7 B e C).	Problemas GI Emagrecimento Fadiga Mudanças de humor Depressão Diarreia Distensão abdominal Problemas GO

▸ **Assintomático.** Ocorre entre familiares de celíacos com anticorpos positivos no soro e alterações histológicas mais ou menos graves, mas número aumentado de LIE, sendo revertido com dieta isenta de glúten.

Doença celíaca não responsiva

Falha para responder à dieta estritamente isenta de glúten, pelo menos após 6 meses de tratamento, ou ressurgimento de sintomas ou anormalidades laboratoriais típicas de DC, enquanto em tratamento. As causas mais comuns são: exposição ao glúten (36%), síndrome do intestino irritável (22%), DC refratária (10%), intolerância à lactose (8%) e colite microscópica (6%). Nestes pacientes, há elevação dos níveis de anti-tTG.[48]

Doença celíaca refratária

Considerada como complicação.

Dermatite herpetiforme (doença celíaca da pele)

Lesões aparecendo antes ao diagnóstico ou durante a evolução da DC.[49]

Considerar DC quando houver:

- Deficiência inexplicável de ferro, ácido fólico ou B12
- Redução nos níveis de albumina sérica
- Hipertransaminasemia inexplicada
- Osteoporose e osteomalacia
- Dor abdominal recorrente e borborigmos
- *Rashes* cutâneos.

Transição clínica

Muitos pacientes diagnosticados como celíacos na infância não recebem orientação médica quando em transição para a idade adulta. Cerca de 1/3 não obedecem à dieta. A prevalência dos distúrbios evitáveis e tratáveis nos adultos jovens mostra a falha nos serviços de saúde após a transição da faixa pediátrica para os atendimentos em adultos.[50]

Doenças associadas

Várias condições têm sido relatadas com DC, tanto em crianças quanto em adultos. Geralmente, são afecções com envolvimento de mecanismos autoimunes e/ou ligadas a antígenos do sistema HLA. O quadro clínico pode ser um mosaico entre os sintomas e sinais da DC e da entidade associada. O diagnóstico de ambas será feito conforme a natureza da comorbidade. Destacam-se as mais prevalentes (em ordem alfabética): alergias alimentares, alopecia areata, artrite reumatoide, asma brônquica, atopia, câncer do esôfago e da faringe, câncer do intestino delgado, cirrose biliar primária, colite linfocítica, deficiência de IgA, deficiência imunológica comum variável, diabetes melito, doença de Addison, doenças da tireoide, epilepsia com calcificações cerebrais, fibrose cística, hepatite autoimune, linfomas, lúpus eritematoso disseminado, miastenia *gravis*, pancreatite crônica, poliomiosite, psoríase, síndrome de Down, síndrome do intestino irritável, síndrome de Sjögren, síndrome de Turner, síndrome de Williams e vitiligo.[14,47,51]

Complicações da doença celíaca

Já as complicações da doença celíaca podem ser:

- Anemia: devida à deficiência de ferro e/ou ácido fólico
- Osteomalacia, osteoporose: por hipocalcemia
- Jejunite ulcerativa: rara manifestação precoce de malignidade
- Linfoma do intestino delgado: de células T ou, mais raramente, de células B[14,52]
- Carcinomas (principalmente do esôfago).

Doença celíaca refratária

A doença celíaca refratária (DCR) é uma condição rara, geralmente em pacientes acima de 47 anos de idade, quando há atrofia vilositária com hiperplasia de criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais (LIE) que persistem por mais de 12 meses, apesar da dieta rígida sem glúten. Os pacientes devem ser investigados por exames radiológicos, de imagem, endoscópicos e biopsias com estudos imuno-histoquímicos, dando sempre atenção para o desenvolvimento de linfoma.[52] A DCR pode ser de dois tipos:

- Tipo 1 – Caracterizada pela expressão normal de antígenos para célula T e rearranjo policlonal do gene TCR. O tratamento utiliza prednisona, budesonida, prednisona + azatioprina
- Tipo 2 – Composta por fenótipo anormal de LIE com expressão intracitoplasmática CD3, CD103 de superfície, e falta dos clássicos marcadores de superfície, tais como CD8, CD4 e TCR-alfa/beta. O tratamento emprega quimioterapia, alentuzumabe (anti-CD52), pentostatina, corticoides, ciclosporina, infliximabe, alentuzumabe, cladribina e bloqueio de IL-15.

A DC desenvolve-se em ciclos:[13]

- Pode surgir no lactente, relacionando-se com a época do desmame e/ou introdução de cereais na alimentação[53]
- É capaz de regredir parcialmente na adolescência ou apresentar-se pela primeira vez nesta fase, com ou sem fator desencadeante
- Pode aparecer ou reaparecer na idade adulta, normalmente na terceira ou na quarta década, principalmente durante gestações ou puerpério[54]
- Há grande possibilidade de surgir na idade adulta ou geriátrica, desencadeada ou não por algum fator, como

cirurgias, infecções etc.[17]

Para orientação didática e prática, seguem-se sintomas e sinais clínicos de DC relacionados com os diversos aparelhos e sistemas que podem ser considerados como manifestações extraintestinais:[14,44]

- Gerais: anorexia, cansaço, emagrecimento, fraqueza, hiperfagia, mal-estar; baixa estatura, construção delgada, desgaste físico, febrícula, hipotensão. Não descartar DC se houver obesidade[55]
- Digestivas: dispepsia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, diarreia, constipação intestinal; abdome escavado ou globoso, aftas, alterações da língua, aumento de ruídos hidroaéreos, peristalse visível, alças intestinais palpáveis, fezes gordurosas, enzimas hepáticas anormais
- Musculoesqueléticas: artralgia, dor óssea, miopatia proximal; alterações da marcha, artrite, deformidades ósseas, osteomalacia, raquitismo, fraturas
- Gineco-obstétricas: atraso na menarca, amenorreia secundária, aumento no número de abortos, diminuição da fertilidade, menopausa precoce, oligospermia; diminuição dos caracteres sexuais secundários, diminuição do sêmen, hipogonadismo
- Endocrinológicas: baixa estatura, atraso de desenvolvimento sexual, deficiência de vitamina D
- Neuropsiquiátricas: irritabilidade, choro fácil, ansiedade, depressão, tentativa de suicídio; degeneração cerebroespinal, neuropatia periférica, ataxia, cefaleia, neuropatia
- Metabólicas*:* câibras, diurese noturna, parestesias, tetania
- Hematológicas: anemia, hematomas, sangramento
- Tegumentares: alterações nos cabelos, edema, hematomas, lesões pruriginosas, lesões bolhosas, pigmentação de pele, poiquinolíquia, *rashes*.

Dermatite herpetiforme

A dermatite herpetiforme (DH) é considerada como "a doença celíaca da pele".[56] Pode preceder os sinais e sintomas de DC ou surgir alguns anos depois do diagnóstico da doença intestinal (Figura 67.8). Afeta aproximadamente 25% dos pacientes com DC. Ambas as afecções ocorrem em indivíduos de qualquer idade e ambos os sexos, predominando a DH em homens, e podem também acometer familiares.[57] Todos os pacientes com DH apresentam algum grau de inflamação na mucosa intestinal ou alteração compatível com DC.

Figura 67.8 Paciente com lesões características de dermatite herpetiforme.

A fisiopatologia da DH é complexa, ocorrendo em indivíduos predispostos HLA-DQ2 ou DQ8. Imunofluorescência direta é necessária para confirmar o diagnóstico: depósitos granulares de IgA ± C3 na derme

papilar. A transglutaminase tecidual parece ser o autoantígeno predominante no intestino e na pele. Os marcadores sorológicos usados para detectar DC são os mesmos que ocorrem positivamente na DH. Servem, também, para monitorar o tratamento, como na DC, embora a dieta sem glúten seja acrescida do uso de dapsona nos casos mais graves ou não responsivos somente à DIG. Esta medicação melhora as lesões de pele, porém não interfere no dano intestinal; assim, a obediência à dieta é fundamental e para toda a vida, como na DC. Lesões orais, alopecia e vitiligo ocorrem mais frequentemente em pacientes com DH no que na população geral. Em contraste, a associação de DC com psoríase parece ser coincidência.

O risco em longo prazo é a ocorrência de linfomas T ou B do trato gastrintestinal em 2% dos casos, principalmente em homens, como salienta.[57]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico com base nos sintomas e sinais[12,13,38]

São feitos exames laboratoriais de rotina de acordo com o que apresenta o doente e como critério para as reposições. A determinação do tempo de atividade de protrombina (TAP) ou demais exames de estudo de coagulação podem ser realizados antes da biopsia, quando pertinente.

Determinação sorológica de anticorpos

Compreende testes não invasivos que devem ser feitos após determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas, pois aproximadamente 12% dos celíacos apresentam também deficiência de IgA e poderão ter resultados falso-negativos. Nestes casos, haverá necessidade da realização de testes com IgG.

Anticorpos antigliadina

Os anticorpos antigliadina (AGA) são determinados por ensaio imunoenzimático (ELISA), porém demonstram moderada sensibilidade e especificidade. Testes AGA não são mais rotineiramente recomendados, pois podem ser identificados em indivíduos normais, em doenças autoimunes, alergia alimentar, infecções e parasitoses intestinais. *O consenso atual é de que anticorpos AGA são mais indicados apenas para crianças até 18 meses de idade.*[58] *Níveis normais não excluem DC!*

Mais recentemente, a utilização de *kits* de antigliadina desamidada em testes sorológicos tem-se revelado como um novo instrumento na detecção da DC, porém não se mostra necessariamente melhor do que o anti-tTG.[59]

Anticorpos antiendomísio (mais alta acurácia diagnóstica)

Anticorpos antiendomísio são anticorpos da classe IgA (EmA IgA) diretos contra a camada linear da musculatura lisa dos primatas e correlacionam-se positivamente com a gravidade da lesão mucosa. Adsorvem-se no componente amorfo adjacente às fibrilas finas de colágeno no tecido conectivo endomisial. Estas fibrilas conectam células musculares lisas, feixes de músculo liso e tecido elástico vizinhos.

São detectados por imunofluorescência indireta em esôfago de macaco ou cordão umbilical humano.[60] Os autores recomendam este último substrato por ser comumente disponível; rico em fibrilas de reticulina; endomísio em torno das fibrilas musculares lisas na parede da veia e das duas artérias; não contém IgA, evitando o problema de reação imunológica cruzada. O resultado é fornecido como negativo ou positivo, e o título definido como a mais alta diluição com imunofluorescência presente.

O EmA-IgA constitui-se em um poderoso exame específico para DC e útil não só na detecção de DC ativa como na sua forma silenciosa ou potencial.[15,37] Kotze *et al*. encontraram 100% de sensibilidade e 99,3% de especificidade em celíacos brasileiros. É excelente para diagnóstico, monitoramento da dieta, rastreamento de familiares de celíacos e detecção de DC como comorbidade em outras doenças autoimunes.

Anticorpos antitransglutaminase

Os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) são detectados por ELISA. A tTG interfere na matriz extracelular e nos mecanismos de reparação tecidual, atuando a gliadina do trigo na DC como substrato para estas

reações.[61] A tTG pode ser o principal, senão o único, autoantígeno endomisial-alvo, reconhecendo gliadinas ricas em glutamina como um de seus substratos. Cada laboratório fornece os valores declarados normais ou alterados, dependendo do *kit* comercial utilizado. A desvantagem é que pode dar níveis considerados positivos em outras doenças sistêmicas ou gastrintestinais. *Em tecidos lesados, não só na DC, os níveis de tTG aumentam.*[62]

Utiyama *et al*.,[63] em estudo brasileiro, demonstraram que o EmA e a anti-tTG se correlacionam bem, mas, nos pacientes com baixos níveis de anticorpos, o EmA é superior.[64]

O Biocard™ (*Point-of care test*) é um teste imunocromatográfico rápido, simples para a detecção qualitativa de anticorpos anti-tTG a partir de amostra de sangue da polpa digital, podendo ser realizado em consultório. Kotze *et al*. demonstraram, em pesquisa brasileira, sua aplicação.[65]

Em conclusão, os testes sorológicos são úteis nos seguintes casos:[66]

- Para detecção de DC em crianças, adultos ou familiares de celíacos e também esclarecimento de formas monossintomáticas
- No monitoramento do tratamento, pois, após 3 meses de dieta sem glúten, os anticorpos devem diminuir, mas só irão negativar depois 12 a 24 meses, variando de indivíduo a indivíduo. Sua elevação significa não aderência à dieta, que deve ser revista
- Nos pacientes com dúvida diagnóstica em que é feita a provocação com glúten (crianças até 2 anos de idade), os anticorpos AGA elevam-se, podendo-se até dispensar novas biopsias
- Para rastreamento na população geral, em estudos epidemiológicos
- No rastreamento de DC em grupos de risco, como familiares e portadores de afecções autoimunes.[67]

É óbvio que a realização simultânea de vários testes sempre será o ideal para rastreamento dos casos que deverão ser submetidos à biopsia intestinal.[63,68]

Correlação entre os testes sorológicos e os achados de biopsia intestinal

A correlação entre EmA-IgA e anti-tTG-IgA não é total, preferindo-se o primeiro. Kotze *et al*.[64] demonstraram correlação dos autoanticorpos e o grau de alteração da mucosa intestinal e infiltração pelos LIE, assinalando que, se forem usados somente o anti-tTG, cerca de 60 a 70% dos celíacos, com discretas alterações histológicas, ficarão sem diagnóstico.

Detecção de outros autoanticorpos

Independentemente do tempo da sintomatologia ou diagnóstico de DC e também da aderência ou não à dieta isenta de glúten, preconiza-se a determinação de autoanticorpos, principalmente para doenças gástricas, da tireoide, do fígado e tecido conectivo, devido à alta prevalência destas associações com a DC.[69]

Amplo perfil de autoanticorpos foi realizado em indivíduos da região Sul do Brasil por Utiyama *et al*.,[69] com 25% de positividade para os pacientes celíacos (16,1% de anticorpo antimicrossomal da tireoide; 8,9% para fator antinuclear) e 17,8% para familiares de celíacos (9,3% de anticorpo antimicrossomal da tireoide; 5,1% de fator antinuclear), com diferença significativa em relação à população-controle. Tais dados reforçam as características autoimunes, concomitantes tanto nos indivíduos com doença celíaca quento em seus familiares próximos. O risco de DC silenciosa está aumentando em várias condições autoimunes: cerca de 2 a 5% de pacientes com diabetes melito insulinodependente ou doenças autoimunes da tireoide, por exemplo. A explicação seria por semelhanças hereditárias das condições autoimunes.[14]

Por outro lado, portadores das afecções listadas anteriormente deverão ser rastreados para doença celíaca, com ou sem sintomatologia digestiva.[70,71]

Exames radiológicos

Trânsito intestinal

Aproximadamente 12% dos celíacos têm raios X de intestino delgado normais, e os com DC grave podem ter apenas discretas alterações radiológicas, semelhantes às observadas em afecções que cursam com má absorção. Assim, o exame serve para o diagnóstico diferencial com outras afecções e excluir ou detectar tumores. Além disto,

enterotomografia ou enterorressonância são indicados principalmente na suspeita de linfomas ou outros tumores.[72–74]

Idade óssea atrasada em relação à cronológica pode ser detectada em alguns pacientes adolescentes e serve, também, para avaliar a evolução da DC em crianças. Raios X ósseos podem demonstrar desmineralização com diminuição da densidade, osteoporose, fraturas e pseudofraturas.

Densitometria óssea, que determina a densidade mineral óssea, deve ser realizada no momento do diagnóstico, independentemente da idade do paciente. Mostra níveis de osteopenia ou de osteoporose em pacientes celíacos desde a adolescência. É indicada para monitorar a reposição de cálcio e vitamina D.[75]

Exames endoscópicos

Endoscopia digestiva alta[76]

Aspectos sugestivos de DC à endoscopia são perda das pregas de Kerkring no duodeno descendente, granulosidade, padrão mosaico, pregas mais espessadas e proeminentes, concêntricas e vasos sanguíneos visíveis (Figura 67.9 A). Observa-se perda ou redução na proeminência das pregas duodenais em aproximadamente 70% dos celíacos.[77]

Vjero *et al*.,[78] em estudo italiano, demonstraram que, quando os endoscopistas examinam atentamente a mucosa duodenal, há aumento significativo do número de casos diagnosticados como DC, sugerido pela macroscopia e confirmado pelos achados histológicos nas várias biopsias realizadas. Lebwohl *et al*.[79] reforçam o fato de que, se forem seguidas as *guidelines* para biopsias duodenais (1 fragmento do bulbo e pelo menos mais 3 ou 4 da segunda porção), o diagnóstico de DC dobra.

Cromoendoscopia de magnificação: pela endoscopia e com o uso de 5 a 10 mℓ de solução de índigo-carmin a 1%, pode-se predizer áreas de atrofia vilositária (Figura 67.9 B). Tal visão tem importância para dirigir as biopsias, principalmente quando há áreas de alterações focais (*patchy*), e revela doença persistente.[77]

A cápsula endoscópica (CE) (*wireless capsule endoscopy* [WCE]) possibilita determinar melhor as alterações e a extensão nas vilosidades intestinais na DC, reconhecer complicações como ulcerações e, mais importante ainda, excluir tumores, principalmente nos casos de refratariedade ao tratamento. O diagnóstico por este método chega a ser de 87%.[80]

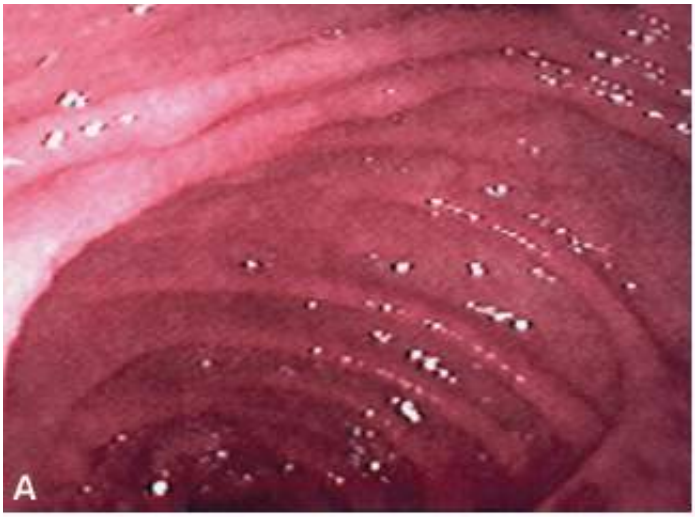
A

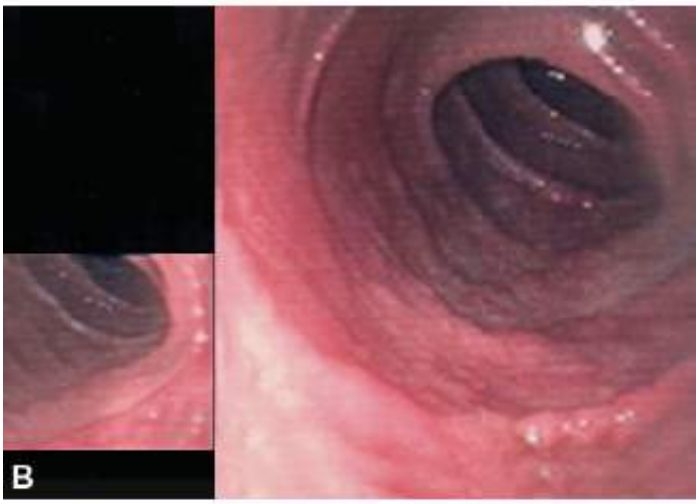
B

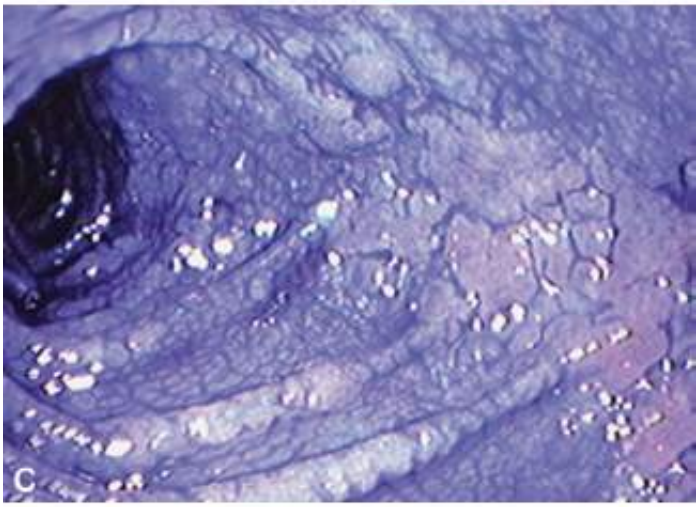
C

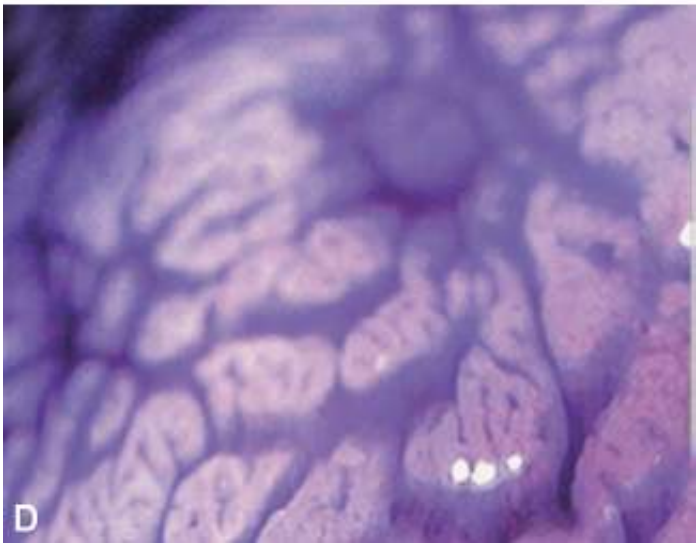
D

Figura 67.9 Aspectos endoscópicos na doença celíaca. **A** e **B.** Pregas com serrilhamento (*scalloped*). **C.** Cromoscopia mostrando áreas de atrofia e pregas serrilhadas. **D.** Magnificação de imagem revelando atrofia de mucosa.

Na DC, as indicações para a CE são:

- Pacientes com sintomatologia típica ou atípica com dúvida diagnóstica pelos métodos tradicionais
- No estudo e valorização das complicações em pacientes refratários ao tratamento
- No rastreamento de familiares
- No rastreamento de grupos de risco para DC (diabéticos, síndrome de Down, doenças autoimunes, tireoidopatias, entre outros)
- Suspeita de linfoma em celíacos
- Seguimento de pacientes com maior risco de desenvolver linfomas, como naqueles diagnosticados celíacos acima de 50 anos de idade
- No diagnóstico diferencial com outras causas de má absorção e processos associados.

Concordância de 100% entre os achados com a CE e a histologia de fragmentos duodenais obtidos por endoscopia na atrofia vilositária foi assinalada por Petroniene *et al*.[81]

Análise histopatológica

A biopsia do intestino delgado atualmente é realizada durante endoscopia digestiva alta, *pois a DC compromete o duodeno e o jejuno proximal*, justamente segmentos em que se visualiza a mucosa com os endoscópios e nos quais se pode coletar, sob visão direta, fragmentos do bulbo e quantos forem necessários na segunda porção duodenal.[79]

O que tem importância é o correto manejo do fragmento para adequada orientação dos cortes e análise acurada do espécime: colocá-lo em papel de filtro embebido ou não em soro fisiológico e com a superfície vilositária para cima, para depois dispô-lo em solução de formalina.

Em 1992, Marsh sugeriu um repertório de alterações na mucosa em relação à DC,[82] advindo da sensibilização dos linfócitos T. Para este autor, pelo menos quatro padrões distintos, inter-relacionados e sequenciais de alterações da mucosa, poderiam ser reconhecidos, como descritos a seguir (Figura 67.10).

▸ **Tipo 1 | Infiltrativo.** Arquitetura mucosa normal na qual o epitélio das vilosidades está marcadamente infiltrado por uma população de pequenos linfócitos não mitóticos glúten-dependentes (LIE). Tal lesão é encontrada em cerca de 40% dos pacientes portadores de DH não tratada e em aproximadamente 10% de familiares de primeiro grau dos pacientes celíacos. Habitualmente, não se associa a sintomas gastrintestinais ou má absorção.

▸ **Tipo 2 | Hiperplástico.** Há semelhança com o tipo 1, mas soma-se alongamento das criptas, cujo epitélio, como as vilosidades, também se apresenta infiltrado por pequenos LIE não mitóticos. É visto em aproximadamente 20% dos pacientes não tratados de DH e ainda quando se provoca o desafio com quantidades moderadas de glúten, revelando resposta imune mediada por linfócitos T.

▸ **Tipo 3 | Destrutivo.** Lesão "típica" com mucosa achatada que preenche os critérios para considerá-la como do tipo imunidade mediada por células. Há hiperplasia de criptas e número aumentado de LIE. Ocorre em pacientes sintomáticos, mas pode também ser vista em cerca de 40 a 50% dos portadores de DH e em mais ou menos 50% dos familiares de primeiro grau dos celíacos.

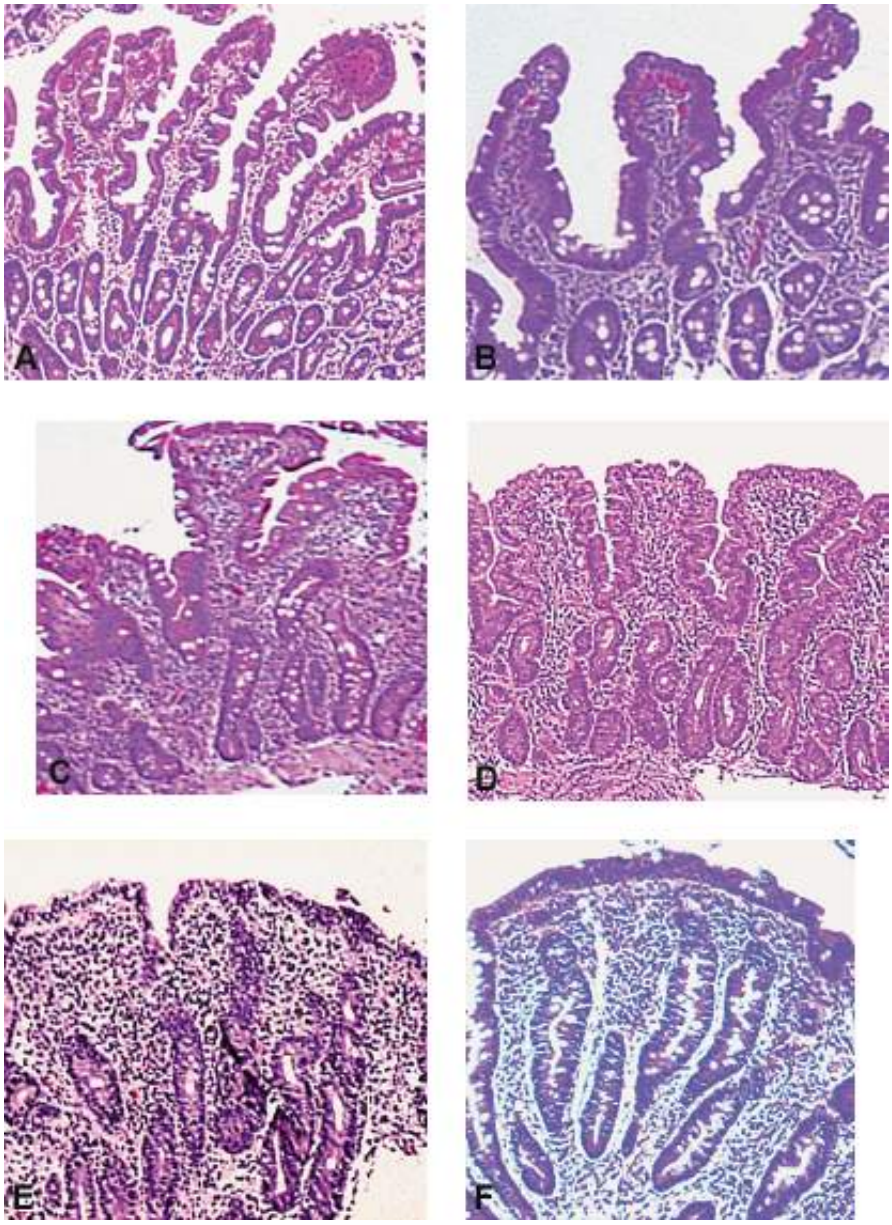

Figura 67.10 Classificação de Marsh para os achados histopatológicos na doença celíaca.

▸ **Tipo 4 | Hipoplásico.** Esta lesão é descrita nos casos de refratariedade à dieta isenta de glúten, nos quais a mucosa apresenta intensa hipoplasia de criptas além da redução das vilosidades.

Vários autores assinalam *aumento importante no número de LIE* na mucosa de celíacos não tratados.[83] Segundo Kotze,[84] para cada 100 células epiteliais, foi encontrada média de 45 LIE (45%) e, nos controles, 24 (24%). A contagem do número de LIE continua de importância prática.[85]

Jarvinen *et al*.[86] assinalam que a maior densidade destes linfócitos no topo das vilosidades serviria de marcador funcional de sensibilidade ao glúten, principalmente nas biopsias com arquitetura preservada (normais). É método relativamente rápido que pode ser feito em amostras das preparações rotineiras (hematoxilina-eosina), pois correspondem às contagens de LIE γδ que requerem amostras congeladas e maior tecnologia.

A clássica infiltração de células T não seria devida a um aumento no número destas células, mas sim a um crescimento aparente associado a uma diminuição relativa do número de enterócitos como resultado de alterações na arquitetura da mucosa.

Desde 1993, Arranz e Ferguson[87] salientaram *a existência de DC em pacientes com mucosa intestinal normal à histologia e que apresentam anticorpos positivos e aumento do número de LIE*. Piccoli *et al*.[88] reforçam que indivíduos com sinais de sensibilidade ao glúten e com biopsias normais devem ser reexaminados. Kotze *et al*. demonstraram tal fato em familiares de pacientes celíacos.[84]

Após suspensão do glúten da dieta, *a recuperação começa imediatamente,* mas o tempo para retorno da mucosa ao normal ou quase ao normal tem sido descrito como diferente e longo para os diversos autores. A recuperação completa da mucosa intestinal ocorre raramente em celíacos adultos, apesar da aderência à DIG.[89]

Se o tempo para recuperação da mucosa após dieta sem glúten é variável, também o é à recidiva de alterações depois de sua reintrodução. Pode haver recidiva histológica em pacientes assintomáticos, porém o intervalo de 2 ou mais anos é aceito como necessário para a ressensibilização de um indivíduo potencialmente sensibilizado. Nas biopsias sequenciais, notam-se, já nas primeiras horas de contato com o glúten, infiltração celular, edema, hipertrofia das células endoteliais e aumento dos LIE. O pico de maiores alterações ocorre nas primeiras 96 h, com dano aos enterócitos, seguindo-se de encurtamento das vilosidades.

Diagnósticos falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer como consequência da variabilidade entre observadores, além de danos mucosos focais, baixo grau de alterações histológicas e limitações técnicas. Nos casos de forte suspeita clínica, biopsias duodenais devem ser feitas independentemente dos resultados da sorologia.[90]

Arguelles-Grande *et al.*[91] chamam a atenção para o fato de a DC ser subdiagnosticada pelos patologistas em cerca de 20%. Com relação à classificação de Marsh, tanto Marsh 0 quanto Marsh 3 são referidas com maior concordância, entretanto, as formas intermediárias causam polêmica.[77] Sugerem diversos autores maior uniformidade nos laudos enviados pelos patologistas, com menor ênfase à ocorrência ou não de atrofia vilositária e maior importância à hiperplasia das criptas.[91]

Correlação entre testes sorológicos e biopsia intestinal

A correlação entre EmA-IgA e anti-tTG IgA não é total,[26] sendo da preferência dos autores o primeiro (Tabela 67.9). Como demonstram Kotze *et al.*,[64] em pacientes com altos títulos de anticorpos, há excelente correlação entre EmA-IgA e anti-tTG-IgA, sem risco de falso-negativos, com os dados de biopsia. Entretanto, nos níveis baixos de anticorpos, os resultados do EmA-IgA são mais confiáveis e a combinação de testes com biopsia está sempre recomendada. Destaca-se ainda a correlação dos autoanticorpos e o grau de infiltração da mucosa intestinal pelos LIE.

Segundo as WGO-OMGE Guidelines (Diretrizes da Organização Mundial de Gastrenterologia),[42] somente dados da biopsia intestinal somados aos testes sorológicos positivos para DC possibilitam diagnóstico definitivo de DC: é o *gold standard*.[92] Assim, os parâmetros são:

Tabela 67.9 Correlação entre formas de apresentação e biopsia intestinal.

Forma	Sorologia (tTG/EMA)	Patologia
Típica	Positiva	Marsh 2 a 3
Atípica	Positiva	Marsh 1 a 3
Silenciosa	Positiva	Marsh 1 a 3
Latente	Positiva ou negativa	Marsh 0 a 1
Potencial	Positiva	Marsh 0 a 1

Adaptada de Rivera *et al.*[44]

- Sorologia positiva e histologia negativa
  - Rever ou repetir a biopsia após 1 a 2 anos
  - Seguir o paciente
- Sorologia positiva e histologia positiva
  - DC confirmada
- Sorologia negativa e histologia positiva
  - Considerar outras causas de enteropatia. Se não forem encontradas, tratar como DC
  - Genotipagem HLA
- Sorologia negativa e histologia negativa
  - DC excluída.

Doença celíaca soronegativa

Nem todos os celíacos apresentam marcadores sorológicos positivos. De fato, os marcadores sorológicos correlacionam-se com o grau de atrofia vilositária e, possivelmente, com o modo de apresentação da DC: em pacientes com menor grau de atrofia, espera-se menor positividade nos testes. Nestes casos, a pesquisa de HLA é de ajuda.[93]

Conclui-se que jamais se deve iniciar dieta isenta de glúten antes dos testes sorológicos e biopsia. Não se preconiza "teste terapêutico".

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial (Tabela 67.10), do ponto de vista clínico, é feito nas crianças portadoras de afecções que cursam com diarreia crônica e má absorção, especialmente fibrose cística, alergia alimentar, desnutrição primária e diarreia persistente. Devido à distensão abdominal, e, nos casos com constipação intestinal, o diagnóstico diferencial será realizado como megacólon congênito. Cuidadosa avaliação clínica faz-se necessária para saber a época do desmame e da introdução de cereais na alimentação. Infelizmente, o abandono do aleitamento materno e a introdução precoce de alimento industrializado levam crianças de até 3 ou 4 meses de vida a apresentar diarreia e vômitos por DC, criando dúvidas diagnósticas em relação a outras intolerâncias alimentares bastante comuns nesta faixa etária.

Tabela 67.10 Diferenças entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não celíaca.

Aspectos	DC	SGNC
HLA-DQ2/DQ8	95%	50%
Marsh	0 a 1	2 a 4
LIE	> 50%	Cerca de 24%
TCR-LIE	> LIE g/d	n LIE g/d
Eosinófilos	Normais	Aumentados
Aspectos	**DC (N = 101)**	**SGNC (N = 125)**
SMA	67,3%	24,8%
História familiar	Referida	Não referida
Doenças autoimunes	Referidas	Não referidas
Deficiências nutricionais	Existentes	Ausentes
Anti-tTG	Positivo	Negativo

MA= síndrome de má absorção intestinal; antitTG+ antitransglutaminase. (Adaptada de Kabbani *et al.*[94] e Sanders *et al.*[95])

Em adolescentes, adultos e idosos, o diagnóstico diferencial é feito com estas e outras causas de má absorção intestinal, como doença de Whipple, deficiência imunológica comum variável, gastroenterocolopatia eosinofílica, doença de Crohn, síndrome da imunodeficiência adquirida e linfomas.

Recentemente, a maior dificuldade reside em diferenciar a DC das outras doenças glúten-relacionadas, como foi mencionado no início deste capítulo.[94]

Do ponto de vista histológico, a diferenciação é realizada com entidades que apresentam encurtamento ou achatamento das vilosidades, a saber: alergia alimentar, enterite aguda (viral, bacteriana, por *Giardia lamblia* e actínica), enterite crônica (espru tropical, doença de Whipple, imunodeficiências, gastrenterite eosinofílica, linfomas, diarreia persistente e doença enxerto *versus* hospedeiro) e desnutrição proteico-calórica. Embora estas entidades possam apresentar-se com vilosidades diminuídas em altura e mais alargadas, hiperplasia das criptas é observada marcadamente na DC. Além disto, o número de LIE não sobe a níveis tão elevados como os habitualmente encontrados na DC.[84]

Tratamento

O tratamento tem por objetivos:[95]

- Eliminar as alterações fisiopatológicas intestinais
- Facilitar e favorecer a absorção dos nutrientes
- Normalizar o trânsito intestinal
- Recuperar o estado nutricional do paciente
- Melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Medicamentos

Inicialmente, usam-se medicamentos para correção de carências, enfatizando ao paciente e à família que o *verdadeiro tratamento da DC é dietético, sem glúten, permanentemente*.[96] Alguns medicamentos utilizados são:

- Ácido fólico, compostos polivitamínicos, vitamina K e vitamina B12 são utilizados quando necessário; ferro por via oral ou parenteral em casos mais graves
- Enzimas pancreáticas são utilizadas como coadjuvantes em consequência de insuficiência pancreática exócrina, que ocorre em muitos casos
- Antibióticos ou antimicrobianos são usados quando há supercrescimento bacteriano
- Corticosteroides são indicados apenas em insuficiência suprarrenal, que necessita de reposição concomitante de cloreto de sódio por via intravenosa (IV).

Observação importante: na DC ativa ou parcialmente tratada, há absorção alterada da maioria dos medicamentos por via oral, o que exige ajustamento das doses de anticonvulsivantes, anticoncepcionais, antitireoidianos e antibióticos.[70,97]

Novas potenciais terapias

O único tratamento atualmente disponível para DC é a exclusão na dieta dos grãos contendo glúten e o tratamento nutricional de suporte. A DIG por toda a vida é bem tolerada e melhora a saúde e a qualidade de vida da grande maioria dos pacientes, mesmo os que apresentavam poucos sintomas.[98] Entretanto, este tratamento é difícil de manter, visto que pequenas quantidade de glúten contaminam os produtos, o custo é alto, há restrições de alimentos alternativos e as práticas culturais acarretam transtornos. Por conta disto, nas últimas décadas, pesquisadores estão tentando terapias alternativas.

Uma questão importante diz respeito à quantidade de glúten suficiente para induzir sintomas. Isto ainda não está claro, mas acredita-se que 1 g é o bastante. Recomenda-se que não se ultrapasse 10 a 50 ppm no alimento. Contaminação com traços de glúten pode agir na alteração da mucosa e na recuperação dela, além de confundir com DC não responsiva ou refratária.[99]

Quando a diarreia não desaparece após DIG, pode ser decorrente da ingestão consciente ou inadvertida de glúten, considerando-se como DC não responsiva, contudo, outras causas devem ser aventadas:[48]

- Má absorção de lactose ou frutose
- Supercrescimento bacteriano
- Síndrome do intestino irritável
- Esteatorreia secundária à insuficiência pancreática
- Colite microscópica (colagenosa ou linfocítica)
- Disfunção esfincteriana anal com incontinência.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico somente é indicado quando ocorre perfuração, o que é bastante raro. Pode ser prescrito em neoplasias ou linfomas, conforme localização e estádio.

Evolução

Após a retirada de glúten, o desaparecimento dos sintomas é bastante rápido: os defeitos absortivos desaparecem, a diarreia cessa, há perda do edema e surgimento de apetite, às vezes, voraz. Inicia-se recuperação nutricional com ganho de peso e retomada da velocidade de crescimento. Os adolescentes iniciam ganho ponderal logo em seguida, e muitos até necessitam de controle em poucos meses. Há melhora do psiquismo, que passa da irritabilidade, depressão ou apatia à participação na vida familiar e escolar, tomando gosto pelas brincadeiras e pelo trabalho, chegando, muitas vezes, à euforia. Há uma verdadeira mudança no aspecto do indivíduo (Figura 67.11), revelando também melhor qualidade de vida. A fertilidade volta ao normal, devendo-se orientar as celíacas quanto a possíveis gestações e ao planejamento familiar.[44]

Prognóstico

O prognóstico para os seguidores de dieta sem glúten é bom. Entretanto, se já houver osteoporose, mesmo com tratamento de reposição de cálcio, vitamina D e alendronato, pouca é a melhora referida.[75]

Figura 67.11 Paciente com doença celíaca após dieta isenta de glúten. É possível notar recuperação do estado nutricional.

O risco de desenvolver malignidade é 1,3 vez maior que na população geral, bem menor do que se referia nos anos 1970 ou 1980.[100,101] Contribuíram para este fato o diagnóstico precoce e o tratamento com DIG. Se a DIG protege contra doenças malignas ainda permanecem controvérsias. Entretanto, os pacientes devem ser reassegurados em relação à dieta adequada, vigiados e reinvestigados a qualquer modificação referida.[14]

O principal tumor associado à DC é o EATL (0,5 a 1,0 caso por 1 milhão de indivíduos), como já assinalado.

A DC só é fatal quando não é reconhecida e o paciente chega à desnutrição muito grave, ocorrendo hemorragias, infecções recorrentes ou insuficiência suprarrenal. Com o advento da nutrição parenteral, doentes podem ser recuperados de estados extremamente inquietantes.

Lembrar que lesões persistentes à histologia não aumentam a mortalidade, segundo estudo realizado nos EUA por Lebwohl *et al.*, com acompanhamento maior de 11,5 anos.[102]

Causas de morte por doença celíaca

Como já referido, os celíacos apresentam maior risco de morte por doenças malignas do tubo gastrintestinal e linfomas, mas pouco se sabe das outras causas de morte. Peters *et al.*,[103] em população sueca, em um período de 30 anos, além destas afecções, encontraram como causa de morte: doenças autoimunes (artrite reumatoide), doenças difusas do tecido conectivo, doenças alérgicas (asma), doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa e doença de Crohn), diabetes melito, inunodeficiências, tuberculose, pneumonias e nefrite. Em estudo brasileiro, publicado por Kotze em 2009,[14] em um período de 40 anos, as causas de morte em 157 celíacos foram: complicação de diabetes tipo 1 em um caso, um suicídio de paciente deprimida e dois casos de linfomas. Kotze *et al.*, em 14 idosos, relataram duas mortes por doenças cardiovasculares.[17]

Recomendações às famílias de celíacos

Familiares de pacientes celíacos frequentemente perguntam se poderão desenvolver a doença.[104] A DC ocorre em famílias, mas não de modo predizível, ou seja, se uma pessoa na família tem DC, a chance de outro membro tê-la é de 1 em 10. Familiares podem ser triados facilmente por testes sorológicos, e biopsia intestinal é recomendada nos positivos. A detecção de HLA-DQ2 ou DQ8 aponta para a possibilidade de DC desenvolver-se em indivíduos com história familiar. Sua ausência não exclui o diagnóstico.[32]

Prevenção

Quando nasce uma criança em uma família com DC, deve-se introduzir o glúten em pequenas quantidades na época de desenvolvimento habitual de tolerância (4 meses aos 7 meses).[105] Após, é importante que as crianças sejam alimentadas normalmente, não dando quantidades baixas de glúten por receio, pois, se houver predisposição genética à DC, esta se manifestará mais cedo ou mais tarde. Neste contexto, a determinação de HLA-DQ2 e DQ8 pode ser bastante útil.[32]

Sete chaves da palavra “celíaca”

As sete condutas que auxiliam o paciente celíaco:

- *C* onsulta com nutricionista preparado
- *E* ducação acerca da doença
- *L* evar a sério a obediência à dieta
- *I* dentificação e tratamento das deficiências nutricionais
- *A* cesso a associações de celíacos
- *C* ontínuo seguimento por equipe multiprofissional
- *A* tenção pelos órgãos governamentais.

Armadilhas em relação à doença celíaca

Algumas atitudes que não se deve ter com relação à doença celíaca:

- Não pensar em DC em brasileiros de várias ascendências, esquecendo-se da grande miscigenação no país
- Não pensar em DC em pacientes do sexo masculino
- Não pensar em DC na adolescência
- Não pensar em DC em idosos, mesmo sabendo que os testes sorológicos podem dar negativo
- Não aventar o diagnóstico de DC em pacientes obesos
- Não pesquisar DC em pacientes com dispepsia ou síndrome do intestino irritável com falta de resposta aos tratamentos
- Não pesquisar DC em pacientes com notória intolerância à lactose
- Não pesquisar DC em pacientes com anemia refratária ao tratamento

- Não pesquisar DC em pacientes com osteopenia/osteoporose em idade jovem
- Não pesquisar DC em pacientes com queixas abdominais associadas à constipação intestinal, achando que DC só cursa com diarreia
- Não pesquisar DC em mulheres com menarca atrasada, abortos de repetição, menopausa precoce ou infertilidade
- Não pesquisar DC em familiares de celíacos, mesmo assintomáticos
- Não pesquisar DC em pacientes de grupos de risco: diabéticos, tireoidopatas, portadores de colagenoses, imunodeficientes de IgA, com ataxia, síndrome de Down, entre outros.
- Não pesquisar DC em pacientes com alterações importantes do esmalte dentário e sinalizar ao dentista
- Não informar convenientemente o endoscopista da suspeita de DC, solicitando biopsias duodenais mesmo com aspecto macroscópico normal
- Não discutir o caso com o patologista nem solicitar revisão de lâminas quando a clínica do paciente é sugestiva de DC
- Não esquecer que há uma minoria de pacientes com DC, cujos testes sorológicos são negativos, devendo os mesmos ser submetidos à biopsia desde que a clínica sugira DC.

Conclusão

Como a DC é uma afecção autoimune *sistêmica*, o diagnóstico dela depende muito da perspicácia do médico (gastroenterologista ou especialista de outras áreas) ao correlacionar os sintomas relatados pelos pacientes com os achados de um exame físico completo.[106]

Doenças Inflamatórias Intestinais

Sender Jankiel Miszputen

Generalidades

Doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa inespecífica (RCU) representam as chamadas doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DII). De etiologia desconhecida, evoluem em surtos recorrentes, intercalando episódios de atividade inflamatória, acompanhados de manifestações clínicas, com períodos de remissão, ambos imprevisíveis. Ainda que apresentem baixos índices de mortalidade, a morbidade delas é relevante, interferindo na qualidade de vida dos doentes de maneira significativa, pois, preferencialmente, acometem indivíduos ao final da adolescência ou na idade de adulto jovem, em um momento importante de autoafirmação profissional e social, e, não raramente, necessitando de abordagem cirúrgica para tratamento da doença em si e/ou de suas complicações, por meio de métodos, muitas das vezes, mutiladores, sem a garantia de cura definitiva. O início dos sintomas de ambos os processos costuma ocorrer na faixa etária entre a 2ª e 4ª décadas da vida, dos 15 aos 35 anos, independentemente de gênero.

Biologicamente, inflamação caracteriza uma resposta imunomediada, cujo processo envolve a participação de células de defesa e seus produtos em busca da eliminação do agente agressor, seja ele de qualquer natureza. As agudas tendem a apresentar um curso rápido, encerrando-se, na maioria das vezes, sem sequelas. Já aquelas de evolução crônica, por condições do hospedeiro ou da persistência dos fatores que as provocaram, ou ambos, podem permanecer por tempo indefinido, ocasionando repercussões à estrutura inflamada, até de modo irreversível.

Epidemiologia

Segundo dados da Organização Mundial de Gastrenterologia (OMGE), essas doenças são mais prevalentes e incidentes nos países nórdicos da Europa e da América. Entretanto, nos últimos anos, taxas crescentes têm sido observadas nas áreas de menor incidência, provavelmente em razão das migrações populacionais e miscigenações raciais. Também fatores relacionados com o desenvolvimento em alguns países, ou seja, de natureza ambiental, parecem estar contribuindo para o aumento de novos casos nestas regiões, especialmente da doença de Crohn.[1]

As prevalências são amplamente variáveis, de 100 a 200 casos/100 mil habitantes na RCU e 50 a 100/100 mil na DC, conforme a população analisada. De acordo com vários levantamentos, predominam entre brancos, judeus e nos indivíduos de maior nível socioeconômico e cultural de áreas urbanas. O Brasil é considerado como um país de baixa incidência segundo a OMGE, porém, na verdade, não temos dados que possam confirmar ou contestar esta análise. Há poucas publicações de estudos regionalizados, números que muito provavelmente não tornem possíveis conclusões epidemiológicas dessas doenças entre a população brasileira.[2-4] Ainda que não apresentemos índices tão altos quanto os de outros países, reconhece-se, como em todo o mundo, um aumento no número de casos de DII envolvendo nossa população.

A raridade com que são consideradas oculta dificuldades no seu diagnóstico, quase sempre retardado, motivadas, de um lado, por sua baixa frequência, portanto pouco lembrada, inclusive pelos especialistas, e, de outro, pela variabilidade clínica dos sintomas e de recursos complementares para sua confirmação, nem sempre acessíveis em todos os centros.

Etiopatogenia

De uma complexa interação entre respostas imunológicas inadequadas, mediadas por células dos sistemas imunes, inato e adquirido, geneticamente determinadas e estimuladas por fatores ambientais, especialmente relacionadas com a flora intestinal, resulta a base para o desencadeamento e a manutenção do processo inflamatório dessas doenças, promovendo alterações teciduais variadas, de cujo nível de reparação e restituição depende sua evolução. Experimentalmente, não se observa colite em animais com intestino estéril; as lesões, no ser humano, predominam em áreas de maior exposição bacteriana; antimicrobianos constituem um recurso terapêutico com bons resultados em algumas situações, mesmo na ausência de infecções. Do seu lado, os doentes, perderiam, em algum momento, a tolerância para sua flora normal, que poderia ser por conta de um desbalanço entre espécies bacterianas protetoras e agressivas, apresentariam um decréscimo da função de barreira da mucosa intestinal e um clareamento comprometido, que facilitaria o acesso de microrganismos ao sistema imune da mucosa; função desregulada dos linfócitos T e variações importantes das proteínas envolvidas no reconhecimento dos antígenos bacterianos, resultantes das mutações genéticas complementariam o defeito imunológico que ocorre nesses doentes. Pode-se, assim, admitir que aquela perda de tolerância venha a ser o evento fundamental na patogenia das doenças inflamatórias intestinais.

Admite-se a ocorrência de um polimorfismo genético, como responsável pelas diferenças observadas para ambas as doenças quanto ao fenótipo clínico, isto é, o formato de sua exteriorização, incluindo a idade de início dos sintomas, localização anatômica, extensão, tipo de lesão, manifestações associadas à inflamação intestinal, complicações e comportamento frente aos esquemas terapêuticos, exigindo, deste modo, um entendimento individualizado de cada caso.

Embora guardem algumas semelhanças, DC e RCU são doenças distintas em múltiplos dos seus aspectos, morfológicos e clínicos, requerendo enfoques diferentes para seu diagnóstico e, por vezes, terapêutica. Assim, por uma questão didática, os comentários que se seguirão irão abordá-las em separado, reservando-se comentários conjuntos nos aspectos que lhes são comuns.

Diagnóstico clínico

Não há qualquer procedimento complementar que possa ser caracterizado como padrão-ouro e possibilite identificar as doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DII). Assim, cabe, inicialmente, distinguir entre um processo de etiologia definida, específico, para, em seguida, diferenciá-las entre DC e RCU, caso ocorram em segmentos comuns a ambas, nem sempre uma tarefa fácil. Este fato torna o diagnóstico um verdadeiro desafio para o médico, cuja hipótese deverá apoiar-se em uma anamnese, a mais detalhada possível, exame físico minucioso, alguns testes laboratoriais, infelizmente de importância relativa, e, principalmente, nas informações de imagens, radiológicas, endoscópicas e anatomopatológicas. Apesar da utilização plena dos recursos disponíveis, alguns doentes continuarão sem ter sua doença esclarecida. Do ponto de vista clínico, esta dúvida tem um significado relativo, pois, as propostas medicamentosas são aproximadamente as mesmas. Porém, na decisão de resoluções cirúrgicas, os resultados de sua evolução dependem fundamentalmente de um diagnóstico correto.

É preciso também certo cuidado na hipótese diagnóstica inicial, já que outras condições, infecciosas ou não,

podem mimetizá-las: utilização de anti-inflamatórios não hormonais, infecções por *Clostridium difficile*, *Entamoeba hystolitica* e por germes oportunistas, como *Cryptosporidium* sp., *Yersinia enterolitica*, citomegalovírus, entre outros, as quais se expressam, clinicamente, por sintomas semelhantes e prolongados, requerendo detalhes da história clínica que possiblitem sua suspeita etiológica, como antecedente de viagens para áreas de menor recurso sanitário, situações que favoreçam imunossupressão etc. Antecedente familiar de RCU ou DC, particularmente nos aparentados de primeiro grau, é um dado significativo para a hipótese de DII, por sua maior incidência em membros da mesma família.

Retocolite ulcerativa inespecífica

Pelo fato da inflamação localizar-se exclusivamente no cólon, a queixa principal refere-se a um quadro de múltiplas evacuações, diurnas e noturnas, de pequeno volume, com fezes amolecidas e liquefeitas, acompanhadas de muco e sangue e, em geral, precedidas de dor abdominal em cólica, localizadas no hemiabdome esquerdo ou difusamente, que se alivia, temporariamente, com a eliminação do conteúdo colorretal. Puxo, tenesmo e urgência fecal são sintomas associados, em razão de o reto estar comprometido em praticamente todos os casos.

No seu início, as manifestações clínicas podem ter curta duração, chegando a confundir tanto o doente quanto o médico na hipótese de tratar-se de infecção gastroentérica, pois, também febre, de pequena magnitude, costuma ser verificada. Mesmo com evolução prolongada, o primeiro surto dificilmente será interpretado como decorrente da retocolite e, quase certamente, tratado, empiricamente, como gastroenterocolite aguda, com antimicrobianos, antiparasitários ou apenas sintomáticos. A ausência de sangue nas evacuações, fato não raro, contribui para a falha do diagnóstico.

A lembrança de que possa representar uma doença inflamatória intestinal será eventual e ocorrerá nos casos em que os doentes apresentem-se com queixa e sinais físicos de perda ponderal e sintomas relacionados com a anemia. A hipótese torna-se mais consistente na situação em que a procura pela assistência médica aconteça depois de repetidas agudizações do quadro intestinal e o comprometimento do estado geral do doente fique também mais evidente.

Excepcionalmente, o primeiro episódio de atividade inflamatória na RCU apresenta-se como quadro grave de diarreia, dor abdominal intensa, com perdas sanguíneas volumosas ou pela distensão aguda do intestino grosso, caracterizando o megacólon tóxico, eventos que sugerem mais facilmente a hipótese desta doença.

Em razão de a inflamação ser limitada à mucosa do cólon, não invadindo as camadas profundas de sua parede, não são esperadas complicações sobre as estruturas vizinhas.

O exame físico geral varia na dependência do tempo de duração do episódio e de sua gravidade. Desde totalmente normal, é possível reconhecer, nos casos graves, sinais de emagrecimento e anemia. Temperaturas entre 37 e 38°C, habituais, acrescentam ao doente um aspecto toxêmico. À propedêutica abdominal, o achado mais frequente refere-se à sensibilidade dos segmentos colônicos durante sua palpação, de acordo com a localização da inflamação, e algum grau de distensão. Não são observados aumentos viscerais, sendo os ruídos em número aumentado, com timbre normal, e, no exame anorretal, excluindo doenças orificiais (hemorroidas, fissuras), não obrigatoriamente decorrentes da retocolite, o toque tende a despertar dor, com a possibilidade de saída de material mucossanguinolento.

No megacólon tóxico, identifica-se distensão abdominal com timpanismo aumentado, dor significativa na tentativa de palpação profunda, sinais de irritação peritoneal e ruídos hidroaéreos de timbre metálico, reflexo da obstrução funcional que se instala nesta complicação.

Doença de Crohn

Diferentemente da RCU, a diversidade da localização anatômica desta inflamação, desde a boca até o ânus, associada a eventuais complicações, determinará os sinais e sintomas do seu quadro clínico inicial. Esta variabilidade é um dos motivos principais que retardam seu diagnóstico presuntivo. A dificuldade amplia-se nos casos de febre de origem indeterminada ou atrasos no desenvolvimento pôndero-estatural em adolescentes, na ausência de queixas abdominais e intestinais.

Dor abdominal, em cólica, diarreia prolongada, perda de peso e febre são as reclamações mais frequentes desta doença. Quando ela compromete exclusivamente o cólon, os sintomas assemelham-se aos da colite ulcerativa, mais

ainda se o reto estiver inflamado. Nestes casos, diarreia com muco e sangue, puxo, tenesmo e dor abdominal apresentam-se com as características já descritas para a RCU.

A localização da inflamação, predominantemente, ileocecal, responde pela dor no quadrante inferior direito do abdome ou difusa, não aliviada pela evacuação, diarreia, na maioria das vezes, sem sangue e muco. Febre baixa também acompanha o quadro, e a perda de peso costuma ser mais significativa que na retocolite, particularmente nas inflamações situadas no jejuno ou jejuno-íleo. Nas lesões duodenal ou gástrica, os sintomas lembram os relatados nas doenças pépticas, assim como as de esôfago têm comportamento semelhante à doença do refluxo. Excepcionalmente, o ritmo intestinal chega a ser do tipo constipado, mas, ainda assim, acompanhado de dor, febre e emagrecimento.

A inflamação na DC tende a estender-se para a profundidade da parede do segmento doente, atingindo vísceras e estruturas próximas pelas fístulas, exteriorizando-se na região perianal e períneo, parede abdominal, bexiga, vagina, sendo, em alguns doentes, a primeira e única manifestação da doença. As que ocorrem entre alças intestinais são menos sintomáticas.

Um quadro inicial do tipo megacólon tóxico é mais raro ocorrer na doença de Crohn.

As diferenças de comportamento anatômico revelam também particularidades ao exame físico dos indivíduos com DC. Além dos sinais de febre, anemia e desnutrição, a palpação do abdome poderá identificar massa mal delimitada na fossa ilíaca e flanco direito, resultante do plastrão formado pelas aderências das diversas estruturas envolvidas no processo inflamatório, relativamente doloroso, eventualmente causando suboclusão, refletida pela distensão do abdome e por ruídos hidroaéreos de esforço. Por vezes, o quadro inicial, com as complicações referidas, simula doença apendicular aguda, e, não raramente, estes doentes são operados, pela dificuldade do diagnóstico diferencial entre ambas as afecções. É menos comum que abscessos da cavidade abdominal ou peritonite por perfuração de alça intestinal abram o quadro dessa inflamação, porém, são situações a considerar no atendimento inicial, particularmente se a história pregressa intestinal do doente for devidamente explorada.

O exame perianal e perineal deverá ser cuidadoso, pois, além dos plicomas gigantes da borda anal, pode-se encontrar orifícios fistulosos insuspeitos. Sua existência ou repetição, mesmo na ausência dos outros sintomas, reforça a hipótese de doença de Crohn.

Manifestações extraintestinais

Manifestações de outros sistemas podem acompanhar a evolução ou mesmo anteceder as queixas intestinais da RCU e DC. Algumas têm relação com a atividade inflamatória e devem ser interpretadas como sua agudização, mesmo na ausência de sintomas digestivos. Encontram-se, nesta categoria, as artrites periféricas de grandes articulações, soronegativas, uveítes, irites e epiesclerites, eritema nodoso e pioderma gangrenoso. Pelo fato de poderem até preceder as manifestações intestinais, é necessário que os respectivos especialistas tenham atenção para os doentes com aquelas queixas, sem que etiologia definida possa justificá-las. Doenças associadas que cursam independentemente da atividade inflamatória são representadas pela espondilite anquilosante, sacroileítes, osteopenia e osteoporose, litíase biliar, colangite esclerosante primária, litíase renal, hipercoagulabilidade sanguínea e eventos trombóticos. As manifestações extraintestinais que acompanham a atividade inflamatória da RCU, assim como as doenças a ela associadas, são menos frequentes na doença de Crohn.

Diagnóstico complementar

A investigação complementar pretende confirmar a hipótese clínica, qual tipo da doença, sua localização e extensão, existência de complicações, sugerir a conduta terapêutica e, se possível, predizer sua recorrência.

Laboratório

Infelizmente, não existem exames laboratoriais específicos para o diagnóstico das DII. Mesmo as chamadas provas inflamatórias nem sempre se mostram alteradas nos períodos de atividade. A ausência desta correlação não invalida, entretanto, a investigação laboratorial, procurando dar mais consistência para a hipótese clínica e seu estadiamento. Na vigência de sintomas, o hemograma costuma demonstrar uma redução na contagem de glóbulos vermelhos, nas taxas de hemoglobina e do hematócrito; o número de leucócitos tende a ser normal ou com discreto

aumento; leucocitose evidente não é incomum, pela própria inflamação ou quando da associação com infecções, acompanhada de neutrofilia. Plaquetose, uma das marcas da inflamação intestinal, especialmente na DC, entretanto, poderá inexistir, mesmo nos períodos de sua maior expressão sintomática. Ferro, ferritina séricos e albumina, em geral reduzidos, são outros índices que corroboram a ocorrência de inflamação, além da perda fecal de sangue.

A proteína C reativa (PCR) é o teste sanguíneo mais sensível da fase aguda da inflamação, podendo servir como um balizador da evolução e dos resultados do tratamento, embora uma relação direta, por vezes, não ocorra, chegando-se a observar desproporções entre seus resultados e a magnitude do quadro clínico. Por questões genéticas, nem todos os doentes mostram alteração deste parâmetro, em qualquer momento da sua evolução.

Anticorpos específicos, como marcadores imunológicos, podem ser detectados no soro desses doentes, cuja pesquisa fica reservada para os casos duvidosos, no sentido do diagnóstico diferencial. O pANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear), predominante na RCU, tem positividade não superior a 70% dos casos, taxa aproximadamente igual do que se observa com o ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*), nos casos de doença de Crohn. É importante lembrar que 20 a 25% dos doentes com Crohn expressam o pANCA e cerca de 5% dos com RCU têm ASCA positivo.

Recomenda-se também incluir, periodicamente, entre os testes sanguíneos, a dosagem da fosfatase alcalina, um dos marcadores de colestase, cujo aumento ocorre precocemente antes das manifestações clínicas da colangite esclerosante, uma das mais graves manifestações extraintestinais das DII.

O exame das fezes também revela alguma informação quando do diagnóstico diferencial das diarreias crônicas. Leucócitos e sangue oculto no material fecal tornam a suspeita de doença inflamatória mais consistente, possibilitando direcionar a sequência da investigação. Calprotectina e lactoferrina constituem bons marcadores dos processos inflamatórios intestinais, e sua dosagem nas fezes torna possível diferenciá-los das diarreias funcionais,[5] embora considerados de baixa especificidade para o diagnóstico de retocolite ou doença de Crohn, uma vez que se alteram em algumas infecções entéricas na utilização de anti-inflamatórios não esteroides e neoplasias intestinais. Atualmente, estes marcadores são os mais utilizados para o controle da atividade inflamatória e também para predizer seu retorno na fase de remissão clínica.[6] Os demais testes fecais não constituem métodos que definam as DII, ainda que complementem a pesquisa de outras causas etiológicas, principalmente parasitoses e infecção. Toxina do *Clostridium* e elementos parasitários devem ser pesquisados de rotina na primeira investigação das fezes, além da cultura do material, apesar da baixa positividade deste último procedimento. Por outro lado, o cultivo de aspirados obtidos durante a colonoscopia ou de tecido biopsiado melhoram os índices diagnósticos para vários agentes infecciosos, caso do citomegalovírus e *Entoamoeba histolytica*. Ressalta-se que esses doentes estão sujeitos, igualmente, a contaminação intestinal por algum microrganismo oportunista durante a evolução da doença inflamatória.

Diagnóstico por imagem

São nos procedimentos de imagem que se localizam as maiores expectativas para a confirmação do diagnóstico das DII. A escolha entre radiografias contrastadas ou endoscopia ficará na dependência de quais vísceras deverão ser estudadas, intestino delgado e/ou cólon, sabendo-se das limitações do acesso por colonoscopia para segmentos entéricos mediais e proximais, quando se pretende avaliar a extensão da doença de DC. Nesta linha de raciocínio, o trânsito intestinal convencional passa a ser indispensável para analisar todo o trajeto do intestino delgado, mesmo com DC confirmada na transição ileocolônica ou colônica, pois, não surpreende que esta inflamação comprometa, concomitantemente, vários trechos do canal alimentar. Desta maneira, fica-se conhecendo sua localização, extensão e o tipo predominante de lesão – estenótica, fistulizante ou penetrante e não estenótica nem penetrante.

Já para a RCU, o enema baritado é único procedimento radiográfico necessário para estadiar a extensão da inflamação e sua repercussão estrutural sobre o cólon. Lesões ulceradas, áreas estenóticas, granularidade representada por pseudopólipos, perda das características do pregueado da sua mucosa e a pouca distensibilidade de suas paredes são detalhes que uma boa técnica radiológica terá condição de esclarecer. O Rx, na retocolite, é capaz de superar as informações fornecidas pela colonoscopia, especialmente nos casos de estenoses que impeçam a progressão do equipamento e o estudo de toda víscera.

Estas considerações não diminuem, obviamente, a importância das endoscopias no diagnóstico e acompanhamento das DII. Sua localização no delgado distal e cólon tem, na colonoscopia, um dos exames complementares mais objetivos para caracterizar as lesões inflamatórias e suas sequelas, bem como obter amostras

para avaliação anatomopatológica. O endoscopista consegue distinguir pela distribuição e pelo aspecto da inflamação qual das doenças existe: na RCU, o processo, limitado ao cólon, apresenta-se de maneira uniforme, havendo clara separação entre área doente e sadia, ainda que possa comprometer segmentos distantes entre si. Contrariamente, na DC, no mesmo trecho doente, lesões intercalam-se com mucosa normal, dando o conhecido aspecto salteado, na prática, uma informação diagnóstica de grande utilidade.

A endoscopia é, ainda mais, o método de eleição para o rastreamento evolutivo, em um esquema de vigilância que esses doentes têm de submeter-se periodicamente, devido ao risco aumentado que apresentam para o aparecimento de displasias e neoplasias nas áreas cronicamente inflamadas, a partir dos primeiros 10 anos de sintomas.

Doença de Crohn das porções altas do canal alimentar, esôfago, estômago e duodeno também serão diagnosticadas e facilmente seguidas pela endoscopia. Se situada no intestino delgado proximal e intermediário, jejuno e íleo, sua avaliação conta com o recurso da cápsula endoscópica, infelizmente disponível em poucos centros e de custo elevado, procedimento que infere, macroscopicamente, sobre a natureza das lesões sem, entretanto, abordá-las por biopsias. A enteroscopia, anterógrada (via oral) e retrógrada (via anorretal), também restrita aos grandes centros, embora mais invasiva que a cápsula, possibilita, além da imagem, a obtenção de material para análise microscópica.

Outros métodos de imagem destinam-se mais propriamente à avaliação de complicações. Desde o Rx simples do abdome, com a finalidade de identificar perfurações de alças (pneumoperitônio), suboclusões (distensão de alças com níveis hidroaéreos) e megacólon tóxico (distensão do cólon direito) até enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética abdominal, que, além de demonstrarem abscessos e fístulas, conseguem analisar as estenoses, diferenciando seu componente fibrótico do edema existente na fase aguda da inflamação. Ressonância pélvica/perineal e fistulografias são recomendadas, pois avaliam as condições anatômicas do seu trajeto, informações fundamentais para a decisão do seu tratamento.

Diagnóstico diferencial

O grande diagnóstico diferencial nas inflamações do cólon situa-se entre RCU e colite de Crohn. Embora o aspecto colonoscópico tenha total condição de discriminá-las, eventualmente, sua diferenciação inicial poderá ser difícil, requerendo uma futura revisão endoscópica ou a detecção dos anticorpos específicos, pANCA e ASCA. Não é incomum a mudança do diagnóstico do tipo da DII em colonoscopias subsequentes.

Infecções intestinais, com evolução prolongada, devem ser lembradas no diagnóstico diferencial, pela semelhança das queixas clínicas e a observada nos métodos de imagem. Citam-se as causadas por *Campylobacrer jejuni*, *Yersinia enterocolitica, Clostridium,* salmonelas, shiguelas, *E. coli* invasoras, *Entoamoeba histolytica* e pelo citomegalovírus, entre outras. Coproculturas, parasitológicos e análise histológica de biopsia obtida durante a endoscopia colorretal possibiltam esclarecer estas etiologias.

Úlceras, secundárias a angina mesentérica, doenças autoimunes (lúpus) e anti-inflamatórios não esteroides, ação de agentes físicos (radiação) e induzidas por antimicrobianos (colite pseudomembranosa) fazem parte do diagnóstico diferencial da RCU. Já no caso da doença de Crohn inclui, além da colite ulcerativa, outras doenças inflamatórias ou neoplásicas do íleo terminal, como tuberculose, micoses profundas e linfomas, o que obriga, em situações de dúvida, uma abordagem diagnóstica mais agressiva, até com investigação por cirurgia.

Evolução

A inexistência, até o momento, de pleno entendimento da etiologia da RCU, impede qualquer conduta para sua prevenção ou das recidivas, bem como modificar sua evolução natural, ainda que os tratamentos atuais disponíveis criem expectativas de remissões mais prolongadas e surtos de atividade inflamatória de menor gravidade. A imprevisibilidade continua sendo sua maior característica. Doença de pequena extensão pode vir a ser de difícil controle sintomático, ao lado de apresentações extensas, que permanecem em remissão por longos períodos. De todo modo, recidivas são esperadas, sem justificativa aparente, mesmo em doentes em tratamento de manutenção contínuo. Assim, serão encontradas, desde evoluções benignas, com sintomas de pequena intensidade e de curta duração, facilmente resolvidos com ajustes temporários do esquema terapêutico, até apresentações graves, como a forma fulminante ou a complicação com o megacólon tóxico.

Considera-se como fulminante o quadro clínico acompanhado de evacuações mucossanguinolentas em grande quantidade, febre alta, estado toxêmico, dores abdominais de forte intensidade e, ocasionalmente, desnutrição e desidratação. Esta situação impõe o tratamento do doente em ambiente hospitalar, com acompanhamento de cirurgião, pois a evolução clínica poderá requerer uma conduta terapêutica agressiva, com a remoção, de urgência, de todo o cólon.

O megacólon tóxico, complicação grave que se apresenta na evolução da RCU, também desencadeada pelo uso de anticolinérgicos, antimicrobianos ou decorrente de procedimentos invasivos do cólon, como enema opaco ou colonoscopia, caracteriza-se por dilatação aguda da víscera, particularmente da sua metade direita, que alcança diâmetro igual ou maior que 6 cm, medido em radiografia simples do abdome. Clinicamente, o doente, além do desconforto da distensão e dor, evolui com grande toxemia, em razão das úlceras isquêmicas que se formam pela retenção do conteúdo gasoso no cólon dilatado e paralítico e a passagem de microrganismos da microbiota para a circulação sistêmica, instalando-se um quadro séptico de difícil controle. A dilatação colônica pode alcançar tal magnitude, que este segmento intestinal fica em risco de explosão, provocando peritonite fecal, ampliando a gravidade infecciosa. Recomenda-se, igualmente, que o doente, nesta complicação, tenha acompanhamento conjunto com cirurgião. Radiografias simples, sequenciais, diárias ou após as primeiras horas do atendimento devem complementar a evolução clínica do megacólon e orientar para a decisão da continuidade do tratamento médico ou indicação de cirurgia. Lembrar que, caso a resolução seja pela conduta cirúrgica, não se conseguirá ter condições clínicas pré-operatórias ideais e que esta pretensão, além da natural tendência de preservação, não retarde a única terapêutica de salvamento deste paciente. Obviamente, o momento certo para tal decisão não é fácil de determinar, o que justifica os altos índices de óbito, em todo o mundo, referidos para tal complicação.

Além das hemorragias maciças e do megacólon tóxico, é preciso considerar, entre as complicações, o risco que essa doença apresenta para a transformação das áreas inflamadas em neoplasias: tempo superior a 8 anos e extensão da inflamação. Atualmente, aceita-se que a frequência de surtos de atividade inflamatória seja também um fator predisponente para o câncer do cólon. Esta particularidade obriga que se estabeleça um esquema de vigilância por colonoscopias periódicas (1 a 2 anos), com a finalidade de identificar áreas visualmente suspeitas. Biopsias, em maior número possível, analisarão o grau de displasia ou surpreenderão a lesão neoplásica já instalada, porém com chances de cura total, por meio de ressecções endoscópicas (mucosectomias) ou cirurgias de menor extensão.

A evolução da doença de Crohn costuma ser, em geral, mais tempestuosa que a da RCU, em razão de suas complicações, locais e sistêmicas, como fístulas e suboclusões, má absorção, abscessos cavitários, perianais ou perineais, aumentando as indicações para o tratamento cirúrgico. As ressecções dos segmentos doentes não garantem a cura do processo. Hoje em dia, recidivante, novas lesões deverão surgir no intestino remanescente, em trechos aparentemente sadios. A frequente fistulização pode terminar, internamente, em abscessos, bloqueados ou livres no peritônio. Esta complicação requer diagnóstico e conduta imediatos para sua drenagem após confirmação ultrassonográfica e/ou tomográfica, métodos que podem, inclusive, auxiliar na terapêutica intervencionista. Na evolução desta doença, também ocorrem manifestações extraintestinais, já referidas, que acompanham os surtos de atividade inflamatória, e, igualmente, esses doentes apresentam maior tendência para neoplasias, incluindo as do intestino delgado, obrigando aplicar o mesmo esquema de vigilância comentado para a colite ulcerativa.

A colite de Crohn está sujeita ao surgimento do megacólon tóxico, em uma incidência menor que na RCU, desencadeado pelos mesmos fatores, medicamentosos ou procedimentos invasivos do cólon.

Tratamento medicamentoso

A intenção primária do tratamento das DII é a de reverter a atividade inflamatória, pela eliminação dos sintomas intestinais e/ou extraintestinais e de eventuais complicações, alcançando a cicatrização das lesões. Secundariamente, pretende-se que, obtida a remissão, ela consiga ser mantida por longo tempo. O plano terapêutico deve levar em consideração o tipo, a localização e extensão da inflamação e sua intensidade, leve, moderada ou grave, utilizando o bom senso clínico para esta classificação, sem a necessidade de quantificá-la pelos índices descritos pela literatura. Complicações associadas também serão consideradas na escolha do tratamento. De toda maneira, o esquema medicamentoso a ser utilizado deverá ser decidido individualmente.[7]

Anti-inflamatórios

Esta classe de medicamentos compõe-se da sulfassalazina (SASP), mesalazina (5-ASA) e corticosteroides. Formas leves e moderadas de RCU são tratadas com aminossalicilatos, SASP ou 5-ASA, substâncias que têm seu pico de ação entre a 3ª e 4ª semanas, variando as doses de ataque de 3 a 4 g/dia (Tabela 67.11). A maioria dos doentes apresenta boa resposta a este esquema, e a eficácia dos dois produtos é similar. Supositórios ou enemas de mesalazina, 2 a 3 vezes/dia, podem fazer parte do esquema do tratamento, combinadamente com a medicação oral, com resultados superiores quando comparados à utilização desses produtos isoladamente.[8] A SASP não tem preparado para uso tópico.

Nova formulação da mesalazina, com dupla matriz polimérica, uma com características hidrofílicas e a segunda lipofílica, conhecida como MMX (1,2 g/cáp.), possibilita, com menor número de comprimidos, em 1 ou 2 tomadas diárias, melhorar a aderência dos doentes ao tratamento.[9] Igual facilidade é fornecida pelo mesalazina em grânulos, acondicionadas em sachês de 1 e 2 g.

Efeitos adversos provocados pelo componente sulfamídico da sulfassalazina, como *rash* cutâneo, cefaleia, febre, intolerância gástrica, náuseas, hepatotoxicidade, hemólise, agranulocitose, azoospermia e anemia por deficiência de folato, entre outros, limitam sua utilização em cerca de 20% dos doentes, ocorrência menos provável com os usuários da mesalazina.[10] Acompanhamento clínico e testes laboratoriais são necessários para a detecção dessas iatrogenias.

Tabela 67.11 Tratamento medicamentoso da RCU.

Leve	SASP: 3 a 4 g/dia 5-ASA: 2,5 a 3,5 g/dia 5-ASA supositório: 2 a 3/dia 5-ASA enema: 2 a 3/dia
Moderada	SASP: 3 a 4 g/dia 5-ASA: 2,5 a 3,5 g/dia 5-ASA supositório: 2 a 3/dia 5-ASA enema: 2 a 3/dia prednisona: 40 a 60 mg/dia deflazacort: 45 a 60 mg/dia budesonida: 9 mg/dia budesonida enema: 2 a 3/dia AZA: 2 a 2,5 mg/kg/dia 6-MP: 1,5 a 2 mg/kg/dia MTX IM: 25 mg/semana/12 semanas
Grave	Hidrocortisona: IV 300 mg/dia Metilprednisolona: IV 80 mg/dia CsA IV: 4 a 7 mg/kg/dia Infliximabe IV: 5 mg/kg 0, 2, 6 semanas Adalimumabe SC: 160 mg/80 mg/40 mg a cada 2 semanas
Manutenção	SASP: 2 g/dia 5-ASA: 1,6 a 2,4 g/dia AZA: 2 a 2,5 mg/kg/dia

	MTX VO: 15 mg/semana CsA VO: 2 vezes dose ataque Infliximabe IV: 5 mg/kg a cada 8 semanas Adalimumabe SC: 40 mg a cada 2 semanas

Sulfassalazina e mesalazina podem ser utilizadas nas apresentações moderadas da RCU, mas, como seu pico de ação é relativamente demorado, situações clínicas que exijam melhora rápida recomendam associação com antinflamatórios de efeito imediato para o controle dos sintomas em tempo mais curto, caso dos corticosteroides orais,[11,12] prednisona (40 a 60 mg/dia), deflazacort (45 a 60 mg/dia) ou budesonida (9 mg/dia). À exceção do produto sintético – budesonida –, os esteroides naturais devem ter seu tempo de tratamento minimizado, evitando-se, sempre que possível, corticoterapia prolongada, por suas indesejáveis manifestações secundárias.[13] As doses iniciais deverão ser progressivamente descontinuadas, não se ultrapassando 3 meses para sua retirada total. Há grupos que estendem este prazo para 6 meses.

Acetato de metilprednisolona, 40 mg, em solução de 100 mℓ de soro fisiológico, sob forma de enema, 2 a 3 vezes/dia ou budesonida enema são também eficazes para o tratamento local da RCU, indicados para diminuir os estímulos evacuatórios frequentes, resultantes da inflamação anorretal, sendo que alcançam o cólon esquerdo até a flexura esplênica. Associação de corticosteroides pela via oral e tópica também mostra maior eficácia que sua ação isolada. Média de tempo para a resposta é de 7 a 14 dias, e, em caso de insucesso, a corticoterapia parenteral deverá ser indicada.[14]

Para doentes hospitalizados com apresentações graves, a terapêutica intravenosa com hidrocortisona, 100 mg, 3 a 4 vezes/dia, ou succinato de metilprednisolona, 40 mg, 2 vezes/dia, em bolo ou em soro fisiológico contínuo, é a primeira medida para o controle dos sintomas da atividade inflamatória.

O tratamento de manutenção com derivados salicílicos deverá ser contínuo: 2 g/dia de sulfassalazina ou de mesalazina conseguem bons e semelhantes resultados na maioria dos casos. Já em relação ao corticosteroide, ele deve ater-se apenas a controlar a fase aguda da RCU, não fazendo parte de qualquer esquema de manutenção, por não impedir suas recorrências, além dos inconvenientes de sua ação sistêmica.[6,15] Entretanto, uma parcela desses doentes não consegue manter a remissão da inflamação, à medida que suas doses vão sendo reduzidas, tornando-se dependentes ou necessitados dessa medicação. Nestas circunstâncias em que os outros anti-inflamatórios, por si, não sustentam a melhora clínica e se pretende evitar o prolongamento da corticoterapia, a introdução de imunossupressores é a melhor alternativa medicamentosa.

Nas mulheres que engravidarem na vigência da medicação com SASP, 5-ASA ou corticosteroide, o tratamento não deve ser interrompido, pois não interferem sobre o curso da gestação nem sobre o feto.

Na doença de Crohn, a literatura tem questionado a indicação de derivados do 5-ASA como tratamento primário e de manutenção,[16] ainda que continue como recomendação das Associações de Gastrenterologia Norte-Americana e Europeia.[17,18] Na prática, observa-se que parte desses doentes com atividade leve ou moderada e comprometimento de cólon e segmento íleo cólico alcança a remissão clínica e a mantém, porém, recomenda-se maior atenção sobre a necessidade de troca por outra classe de medicamento, pois se trata de uma doença destrutiva, e um tratamento subótimo pode significar uma chance perdida para impedir sua progressão.[19] Este é um dos motivos que cada vez mais especialistas têm proposto os imunossupressores como fármacos de 1ª linha para o tratamento inicial da DC (Tabela 67.12).

Imunossupressores

São representados pelos derivados das tiopurinas, azatioprina (AZA) e seu metabólito, 6-mercaptopurina (6-MP), o antifolínico metotrexato (MTX), os inibidores da calcineurina, ciclosporina (CsA) e tacrolimo e as substâncias biológicas, antifator de necrose tumoral (anti-TNF). A grande experiência acumulada com o emprego de AZA e 6-MP, posteriormente acrescida da CsA e tacrolimo, tem possibilitado sua utilização segura nos casos de DII complicados ou que não respondem aos antinflamatórios ou dependam de corticoterapia contínua.[20] Os derivados tiopurínicos têm início de ação lento, alcançando seu pico em torno de 3 meses, portanto, incapazes da reversão rápida dos sintomas. Nesta circunstância, recomenda-se associação com corticosteroide e posterior

tentativa de sua gradual descontinuidade após 4 a 6 semanas, quando o imunossupressor já terá obtido boa parte do seu efeito e poderá ser mantido como monoterapia.

Tabela 67.12 Tratamento medicamentoso da DC.

Leve	SASP: 3 a 4 g/dia * 5-ASA: 2,5 a 3,5 g/dia 5-ASA supositório: 2 a 3/dia* 5-ASA enema: 2 a 3/dia*
Moderada	SASP: 3 a 4 g/dia* 5-ASA: 2,5 a 3,5 g/dia 5-ASA supositório: 2 a 3/dia* 5-ASA enema: 2 a 3/dia* prednisona: 40 a 60 mg/dia deflazacort: 45 a 60 mg/dia budesonida: 9 mg/dia budesonida enema: 2 a 3/dia AZA: 2 a 2,5 mg/kg/dia 6-MP: 1,5 a 2 mg/kg/dia MTX IM: 15 mg/semana
Grave	Hidrocortisona: IV 300 mg/dia Metilprednisolona: IV 80 mg/dia CsA IV: 4 a 7 mg/kg/dia Infliximabe IV: 5 mg/kg 0, 2, 6 semanas Adalimumabe SC: 160 mg/80 mg/40 mg a cada 2 semanas Ciprofloxacino VO: 500 mg a cada 12 h Metronidazol VO: 1200 mg/dia
Manutenção	SASP: 2 g/dia* 5-ASA: 1,6 a 2,4 g/dia* AZA: 2 a 2,5 mg/kg/dia MTX VO: 15 mg/semana CsA VO: 2 vezes dose ataque Infliximabe IV: 5 mg/kg a cada 8 semanas Adalimumabe SC: 40 mg a cada 2 semanas

*Somente doença no cólon.

As doses diárias de AZA e 6-MP são de 2,0 a 2,5 mg/kg e 1,5 a 2,0 mg/kg, respectivamente, iniciando-se com 50 mg/dia, aumentando-as até alcançar as quantidades preconizadas. Alguns grupos já iniciam o tratamento com doses plenas, sem escaloná-las. Em razão de sua mielotoxicidade, impõe-se, obrigatoriamente, controle hematológico nesta fase de acerto da dose, no mínimo quinzenal, para identificação de possível leucopenia de risco

– abaixo de 3.000 leucócitos totais/mm^3. Passadas as primeiras 4 semanas, estende-se esta avaliação para exames mensais pelos 6 meses seguintes, voltando a ser repetidos somente no caso de aumento das doses. Redução ou descontinuidade desses imunomoduladores poderá ser decidida na eventualidade deste ou de qualquer outro efeito adverso: pancreatite aguda, *rash* cutâneo, febre, artralgias, toxicidade hepática e infecções. São substâncias consideradas seguras durante gravidez.[21]

O metrotexato, alternativa medicamentosa para os doentes não respondedores aos derivados tiopurínicos, tem seu efeito em um tempo menor que AZA e 6-MP, em torno de 2 a 3 semanas, por meio de injeções intramusculares de 25 mg durante as primeiras 12 semanas, seguindo-se de dose semanal de 15 mg por via oral ou parenteral. Os doentes precisam submeter-se também ao monitoramento laboratorial, com frequentes hemogramas e dosagem de aminotransferases, devido à sua hepatotoxicidade, dose-dependente. Este imunossupressor está contraindicado no planejamento de gravidez.

Nas apresentações graves da RCU ou complicações que exijam a hospitalização do doente e, após a primeira tentativa do seu controle, pelo tratamento com corticosteroide parenteral considerado como insucesso, cabe a indicação da ciclosporina (CsA) pela via venosa. A dose diária recomendada é de 4 a 7 mg/kg de peso, diluída em 500 ou 1.000 mℓ de solução glicosada, em infusão contínua, utilizando frasco de vidro. Alguns grupos propõem a dose de 2 mg/kg. É esperada melhora clínica já na 1ª semana, embora o pico de ação deste medicamento deva ocorrer após o 7º dia de tratamento. Sugere-se iniciar com a dose menor – 2 ou 4 mg/kg –, que será ajustada com base nas dosagens da ciclosporinemia 48 h após, para avaliação do seu nível sérico eficaz (300 ng/mℓ, usando anticorpo monoclonal). Por ser uma substância nefrotóxica, requer vigilância sobre os níveis de pressão arterial e medidas de creatinina plasmática a cada 2 dias e semanal a partir do estabelecimento da dose. Efeitos colaterais menores observados: hipertricose, tremores de extremidades, raramente convulsões, estas relacionadas com hipocolesterolemia de alguns doentes. Todos os secundarismos desaparecem com a suspensão do medicamento.

A continuidade do tratamento com ciclosporina oral envolve, inicialmente, uma dose dobrada em relação à utilizada pela via venosa, igualmente controlada por sua dosagem sérica. Como sua absorção intestinal é irregular, não se prevendo um nível sanguíneo constante da medicação, sugere-se, nesta etapa, associação com AZA ou 6-MP, garantindo, por um tempo, sua ação imunossupressora, até que estes últimos alcancem sua atividade terapêutica. A retirada da CsA deverá ocorrer, no máximo, em torno do 6º mês. Evidentemente que nesta fase envolvendo dois tipos de imunossupressores, os controles, incluindo hemogramas, deverão ser mais frequentes. Seu análogo, tacrolimo, é recomendado apenas na apresentação oral, na dose equivalente a $^1/_{10}$ daquela empregada para a CsA. Sua absorção intestinal é considerada melhor.

Os anos recentes à introdução da terapia biológica representaram importante avanço na conduta medicamentosa das DII, em particular da DC. No momento, consideram-se os anti-TNFs (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe) um recurso de excelência para as formas graves daquela doença, especialmente as complicadas com fístulas. Há grupos que sugerem o emprego deles desde o início do tratamento (*top-down*), em vez de deixá-lo para o final da escalada terapêutica (*step-up*), por promoverem uma evolução mais favorável da inflamação, evitando complicações e hospitalizações, com ganhos econômicos significativos, apesar do seu alto custo, além de, obviamente, melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O infliximabe é de uso intravenoso, diluído em 250 mℓ de soro fisiológico, na concentração de 5 mg/kg (frascos de 100 mg), cuja aplicação, em 2 h, como fase de indução, deverá ocorrer nas semanas 0, 2 e 6 e, na manutenção, a cada 8 semanas. Associação com tiopurínico é recomendada para não só potencializar a eficácia do biológico, como dificultar a formação de anticorpos contra a fração murina da sua composição, tornando-a menos efetiva. A medicação não deve ser prescrita na vigência de infecções nem em pacientes sem prévia avaliação para tuberculose pulmonar (PPD e Rx de tórax) e dos marcadores da hepatite pelo vírus B e HIV. É também contraindicada, na insuficiência, graus III e IV e doenças desmielinizantes. Doentes com PPD acima de 5 mm e Rx normal devem receber isoniazida (300 mg/dia, VO) durante 6 meses, podendo iniciar o biológico ao final do 1º mês. PPD e Rx positivos recomendam tratamento pleno da tuberculose, só estando habilitados para o anti-TNF ao seu término. Com relação ao vírus B, marcadores negativos sugerem prévia vacinação (até desenvolvimento do anti-HB) e, no caso de positividade antigênica, contraindicação para esta classe de medicamento, liberando seu uso 1 a 2 semanas após iniciar o tratamento com antivirais. É importante ter avaliada a carteira de vacinação do doente antes do tratamento com anti-TNF, pois inoculações vacinais com organismos vivos, já com o biológico em andamento, favorecem o desenvolvimento da respectiva doença, caso da febre amarela, sarampo, caxumba rubéola, poliomielite, tuberculose e varicela, sugerindo-se, assim, prévia vacinação para estas enfermidades.[22] Vacinas permitidas durante

o tratamento com anti-TNF: hepatites A e B, *influenza*, pneumococo, HPV, antirrábica, meningococo e dupla adulta (tétano e difteria).

A mesma conduta preventiva é válida para o adalimumabe. A dose de indução compõem-se de 160 mg (4 seringas de 40 mg) para a primeira aplicação, por via subcutânea, seguida de 80 mg após 2 semanas e 40 mg também após 2 semanas. A manutenção deste produto é feita por injeções de 40 mg (1 seringa) no mesmo intervalo de tempo.

O certlizumabe, aguardando aprovação das autoridades para as DII, também é um anti-TNF, ligado ao polietilenoglicol (peguilado), o qual requer os mesmos cuidados para iniciar seu esquema de indução de 400 mg por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4, seguida da manutenção, a cada 4 semanas.

A RCU, igualmente, pode necessitar de anti-TNF, na hipótese da má evolução com os outros esquemas terapêuticos.[23] Na chamada colite fulminante ou no caso de megacólon tóxico, corticosteroide e ciclosporina por via venosa ou biológico compõem a sequência recomendada para sua resolução. A falha destas medicações é forte argumento para indicação de tratamento cirúrgico.

Para todos os biológicos, diminuição da resposta à terapêutica pode orientar para aumento da dose (dobro) ou redução no intervalo entre as aplicações. A permuta por outro anti-TNF, ainda que tenha a possibilidade de menor efeito, deve ser considerada.

A DC pode ser manipulada por antibióticos, mesmo na ausência de infecções. Metronidazol e similares, na dose de 800 a 1.000 mg/dia, são indicados no tratamento de fístulas perianais e vizinhanças, atuando também como coadjuvantes na própria atividade da doença. Sua utilização por tempo prolongado, superior a 2 meses, esbarra na neurotoxicidade periférica que provoca em alguns doentes. Outra boa alternativa é representada pelo ciprofloxacino, 500 mg, 2 vezes/dia, cuja ação sobre a flora bacteriana deve modificar o estímulo antigênico dela e diminuir a resposta imunoinflamatória intestinal. Preconiza-se o emprego desta medicação por até 6 meses.

Suplementações nutricionais podem ser necessárias em determinadas situações, como estados de desnutrição grave, pré-operatório, tentativa de fechamento de fístulas e, mais raramente, nos grandes ressacados com síndrome do intestino curto. Por via digestiva ou parenteral, representam uma oferta calórica que contribui, certamente, para melhor qualidade de vida desses doentes. Eventualmente, dietas elementares são indicadas como meio de tratamento, por evitarem o aporte de antígenos alimentares ou bacterianos.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da colite ulcerativa pretende ser curativo. Sua indicação faz-se nos casos considerados como intratáveis, isto é, após o insucesso de todas as alternativas medicamentosas disponíveis, nos surtos agudos incontroláveis (fulminantes e megacólon) e nos de longa evolução, pela destruição irrecuperável do cólon (microcólon). Sabidamente, na RCU, podem surgir displasias de alto grau ou já a neoplasia. Evidentemente que a evidência de tumor torna indiscutível esta indicação, e, na situação de displasia, a decisão da retirada do cólon deverá estar amparada em uma concordância entre o bom senso do médico e a aceitação do paciente, informado qual seja sua provável evolução. Colectomia total com anastomose ileorretal continua sendo uma opção técnica para a retirada de um grande segmento doente, mas mantendo área inflamada e necessitando atenção médica. Tal procedimento tem sido, cada vez mais, substituído pela protocolectomia total e reconstrução ileoanal, com bolsa ileal como mecanismo de contenção. Cerca de $^{1}/_{3}$ dos doentes operados por este método desenvolve inflamação na bolsa ileal (bolsite/*pouchitis*), requerendo tratamento: antimicrobianos, anti-inflamatórios, probióticos e imunossupressores podem voltar a fazer parte da rotina dessas pessoas. Dependendo da evolução, a remoção do canal anal e íleostomia definitiva ainda continuam como proposta terapêutica.

O procedimento cirúrgico na doença de Crohn deve ser objetivo e a retirada dos segmentos doentes, a mais econômica possível. A cirurgia propõe-se a tratar a complicação mais que a doença. Grandes ressecções não são garantia de melhor prognóstico. Das diferentes manobras cirúrgicas, a ressecção ainda é a mais utilizada, acompanhada de anastomoses primárias ou estomias. As derivações internas, por exclusão do trânsito de áreas doentes, foram praticamente abandonadas, mas as estenoplastias podem ser consideradas em casos de múltiplos segmentos estenóticos, desde que de pequena extensão. A estenoplastia endoscópica é uma tentativa a ser aplicada nas áreas estreitadas colorretais, por meio de dilatação pneumática ou com dilatadores rígidos. Deve ser complementada com injeção de triancinolona nas paredes rompidas, com a intenção de minimizar a fibrose após a

ruptura.

A questão que se segue à cirurgia da DC diz respeito ao retratamento da doença para prevenção de recidiva. A proposta mais aceita sugere seu reinício após 3 semanas de pós-operatório, com 5-ASA ou azatioprina ou 6-MP. Apesar desta recomendação, são raros os doentes que deixam de repetir a inflamação em algum momento da evolução. A opção pelo biológico, nesta fase, também deve ser considerada. Controle colonoscópico aos 6 meses de pós-operatório dos casos de anastomose ileocólica serve de orientação para o retratamento de acordo com riscos de recidiva.[24]

O leitor encontrará, nas Tabelas 67.11 e 67.12, as condutas terapêuticas medicamentosas para as duas doenças.

Doença Diverticular do Cólon

Flávio Antonio Quilici e Lisandra Carolina Marques Quilici

Introdução

Os divertículos que acometem os cólons têm classificação de acordo com sua origem em congênitos e adquiridos. Os congênitos são formados por todas as camadas da parede cólica, em razão disto, são chamados de verdadeiros, com baixa incidência e de localização preferencial no cólon direito. Os adquiridos ocorrem pela herniação da mucosa, por pulsão, mediante camada muscular da parede cólica. São considerados falsos divertículos e responsáveis pela enfermidade denominada doença diverticular do cólon.

Esta enfermidade é uma das mais frequentes nos países industrializados do Ocidente e pouco comum nos países subdesenvolvidos da África e da Ásia. Sua real incidência é desconhecida no Brasil, raramente encontrados antes da terceira década de vida, com aumento significante a partir da quinta década, alcançando até 50% dos indivíduos após a sétima e 66% depois da oitava, segundo estudos radiológicos e de necropsia. Não há predominância em relação ao sexo.

Apesar de a etiologia do divertículo adquirido estar relacionada com fatores desencadeantes que incidem sobre o cólon, pode coexistir predisposição constitucional devido à ocorrência, em alguns doentes, da tríade de Santi, caracterizada pela associação de divertículos cólicos com hérnia do hiato e colelitíase.

O termo diverticulite define a inflamação no divertículo e o termo diverticulose, a existência de divertículos sem processo inflamatório. Como são expressões que podem causar questionamentos, a preferência atual é a denominação genérica de doença diverticular do cólon (DDC).

Etiopatogenia

Seus fatores etiopatogênicos mais aceitos são:

- Idade do doente (envelhecimento)
- Alterações do colágeno e de elastina na submucosa cólica
- Aumento da pressão intracolônica
- Modificação da motilidade dos cólons
- Pouca ingestão de fibras.

O divertículo adquirido é formado por uma parte sacular, externa à parede cólica, denominada corpo, e por um colo, o qual se trata do trajeto de comunicação deste com o lúmen intestinal (Figura 67.12). Apresenta tamanho variável e localiza-se em fileira junto aos apêndices epiploicos, entre a tênia mesentérica e as duas antimesentéricas. O reto, com frequência, está poupado. Os divertículos podem ficar cobertos pelos apêndices epiploicos e pela gordura pericólica e não serem visíveis externamente.

A alteração muscular da parede cólica é a afecção mais importante dessa doença e sempre precede o desenvolvimento dos divertículos, constituindo-se no fator desencadeante da herniação da mucosa cólica, por pulsão, pela camada muscular, com duas formas de apresentação: uma evidenciada pelo espessamento desta camada muscular, denominada hipertônica, e outra, na qual a musculatura apresenta-se adelgaçada, caracterizando o formato

hipotônico da enfermidade. Com frequência, os doentes são acometidos pelas duas alterações, configurando a forma "mista", e podendo manifestar o quadro clínico de ambas.

Figura 67.12 Anatomia do divertículo adquirido.

O fato de somente um terço dos indivíduos com a DDC apresentar sintomas é motivado por vários fatores, e os principais estão descritos a seguir:

- Flora intestinal – A flora intestinal tem participação na etiopatogênese da DDC, pois ela compõe a função de barreira contra antígenos, toxinas e bactérias patogênicas. Uma dieta pobre em resíduos altera a flora colônica e o equilíbrio do sistema imune intestinal causando sua alteração, favorecendo a incidência de um processo inflamatório crônico nesta mucosa
- Microinflamação – Os pacientes com DDC sintomática apresentam, na mucosa peridiverticular, uma inflamação microscópica, denominada microinflamação. Ela parece ser o fator desencadeante da diverticulite e tem espectro variável, desde inflamação crônica inespecífica a lesões microscópicas semelhantes às encontradas nas doenças inflamatórias intestinais, tais como infiltrado mononuclear na lâmina própria da mucosa, abscessos de criptas etc.
- Hipersensibilidade visceral – Sua origem está na resposta neural aferente aumentada dos plexos intramurais do cólon, causando uma resposta excessiva aos seus estímulos fisiológicos. Sua etiologia ainda é controversa. Algumas vezes, esta sensação visceral alterada é semelhante aos sintomas dos pacientes com a síndrome do intestino irritável (SII)
- Motilidade intestinal – com a ingesta insuficiente de fibras, a motilidade colônica fica diminuída, o que ocasiona estase intraluminal e supercrescimento bacteriano, favorecendo o aparecimento dos sintomas da DDC. Os conhecimentos fisiopatológicos, a medida da pressão intraluminal dos cólons, a visão endoscópica e os estudos da musculatura da parede cólica possibilitam diagnosticar e diferenciar estas duas formas de manifestação da doença.

Diverticulose

Tipo hipertônico

É a de manifestação menos frequente e, como referido, caracteriza-se pelo espessamento da musculatura da parede cólica que se encontra aumentada em até 2 a 3 vezes do normal. Estudos evidenciaram que este espessamento decorre da contração permanente das túnicas musculares, longitudinal e circular, acarretando, inclusive, seu encurtamento. Se permanente, ocasiona a segmentação cólica e a formação de câmaras de hipertensão, separadas entre si por diafragmas musculomucosos. A medida da pressão intracolônica revela, nestas áreas, ondas de contração muito elevadas. O aparecimento das câmaras de hipertensão pode produzir maior pressão intraluminar, a qual provoca a ruptura das fibras musculares da parede cólica, e, por meio desta, pela força de pulsão existente, é possível que ocorra ainda a herniação da mucosa, originando os divertículos hipertônicos. Estes têm seu corpo

externo em formato de pera ou raquete e comunicam-se com o lúmen cólico por um óstio pequeno, utilizando um colo estreito e alongado por entre as fibras musculares espessadas (Figura 67.13).

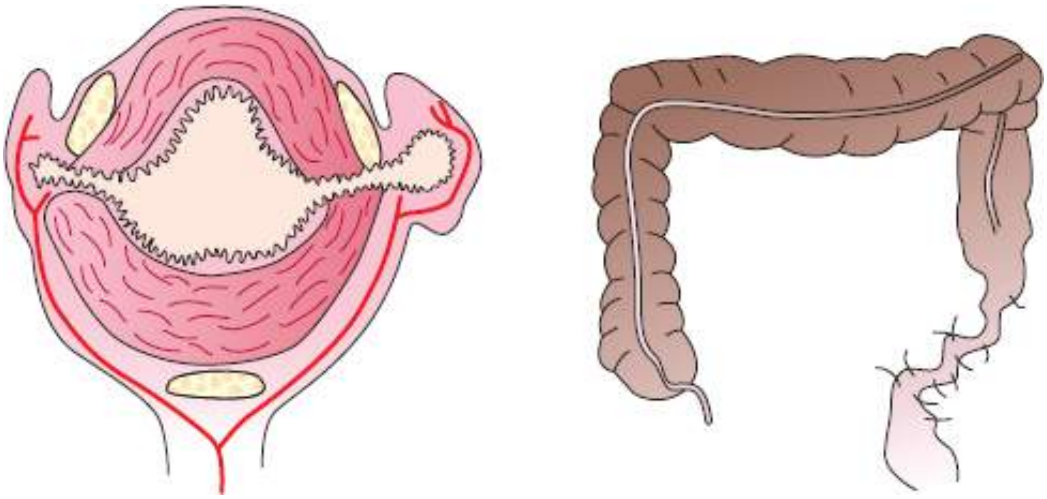

Figura 67.13 Moléstia diverticular dos cólons – tipo hipertônico. Representação esquemática da forma hipertônica, em sua localização preferencial no sigmoide, com espessamento da camada muscular e a ocorrência, por pulsão, de divertículo constituído pelas camadas mucosa e serosa, com o corpo em formato de pera ou raquete e o colo estreito e alongado.

A forma hipertônica da diverticulose está restrita ao cólon esquerdo, em especial, ao sigmoide, que apresenta diminuição importante do lúmen intestinal e redução do seu comprimento, ficando o segmento "sanfonado".

Apesar de sua etiologia ser controversa, há forte relação entre a dieta pobre em fibras e da influência dos fatores emocionais com o aparecimento desta forma diverticular e suas crises de agudização. A falta de fibras na dieta aumenta o tempo do trânsito intestinal, maior absorção de água e endurecimento das fezes, que requerem contração intestinal mais intensa para serem movimentadas e defecadas, podendo estimular a excessiva segmentação do cólon e, como consequência, o aparecimento dos divertículos por pulsão.

Estes divertículos têm maior tendência à complicação por apresentarem colo estreito, o que possibilita a impactação fecal no interior do corpo diverticular, dificulta seu esvaziamento e ocasiona sua obstrução (Tabela 67.13).

Na hipótese de obstrução persistente desses divertículos, pode ocorrer a microperfuração do seu corpo, dando origem a um processo inflamatório peridiverticular, confinado à gordura pericólica, e, com frequência, evoluindo para perissigmoidite, que é o seu primeiro estádio. Raramente, acontece perfuração diverticular para peritônio livre.

O processo inflamatório perissigmóideo tende a progredir e originar um abscesso intramural ou pericólico. Quando este se propaga aos tecidos circunvizinhos, produz periviscerite, possibilitando o aparecimento de fístulas internas do cólon com órgãos adjacentes, como bexiga, intestino delgado e vagina, ou externas, com a parede abdominal ou perineal.

Outra complicação da forma hipertônica é a obstrução intestinal, causada pela estenose fibrótica com diminuição do lúmen cólico por episódios repetidos de perissigmoidite, edema e inflamação de abscesso pericólico, com compressão extrínseca ou por angulação do intestino delgado pelo bloqueio e pela aderência no sigmoide inflamado. Habitualmente, esta obstrução é incompleta, o que caracteriza quadro de suboclusão intestinal.

Tabela 67.13 Complicações da doença diverticular do cólon.

Tipo da doença	Complicação
Hipertônico	Perissigmoidite
	Abscesso intramural ou pericólico
	Fístulas internas: • Colovesical • Coloentérica

	• Colovaginal
	Fístulas externas: • Colocutânea • Coloperineal
	Obstrução intestinal
	Perfuração em peritônio livre
Hipotônico	Hemorragia diverticular
	Perfuração em peritônio livre

Tipo hipotônico

É a de ocorrência mais frequente. As camadas musculares, longitudinal e circular da parede cólica encontram-se adelgaçadas e as pregas mucosas, frouxas e pouco salientes, provavelmente resultantes do enfraquecimento da musculatura do intestino devido às alterações no tecido conjuntivo e ao depósito de elastina na camada muscular, observados nos idosos. Esta deficiência muscular dificulta a progressão das fezes que, na maioria das vezes, encontram-se endurecidas e desidratadas pela dieta e pelos hábitos de vida inadequados. Alguns autores sugerem que a forma hipotônica da doença é meramente um processo degenerativo, concomitante ao envelhecimento do indivíduo.

Um fato importante é que o orifício anatômico de penetração da artéria na camada muscular da parede cólica pode encontrar-se alargado, em razão da própria fraqueza muscular, ou associado à aterosclerose, especialmente nos idosos. Qualquer aumento de pressão intracolônica, como a constipação intestinal crônica característica do paciente com idade avançada ou o provocado pelo uso prolongado de laxativos, é capaz de ocasionar uma força de pulsão, que provoca a herniação da mucosa pelo orifício de penetração da artéria, originando os divertículos, chamados hipotônicos. São encontrados difusamente em todos os segmentos cólicos e têm o corpo com formato arredondado, globoso, que se comunica com o lúmen intestinal por meio de um óstio amplo, em um colo curto e largo (Figura 67.14).

Este tipo de manifestação da diverticulose pode estar relacionado com o envelhecimento fisiológico do indivíduo, que ocasiona o adelgaçamento da musculatura cólica, deixando-a tênue e hipotônica, e, por esta razão, com maior incidência nas faixas etárias mais altas.

Suas complicações são hemorragia e perfuração (ver Tabela 67.13). O sangramento é atribuído à lesão das arteríolas que acompanham a herniação da mucosa que constitui o divertículo hipotônico. Devido ao seu óstio amplo, é comum a impactação fecal no interior do corpo diverticular, e este fecalito pode provocar lesão em sua mucosa e, pela proximidade anatômica, também da arteríola que o acompanha, causando seu sangramento. A perfuração é rara e está relacionada com a compressão de um fecalito, impactado no interior do corpo diverticular, o que leva à ulceração isquêmica da mucosa e consequente perfuração para peritônio livre.

Quadro clínico

A simples ocorrência dos divertículos no cólon é assintomática. Quando existentes, as queixas são consequência das mesmas causas que os originam, assim como das suas complicações.

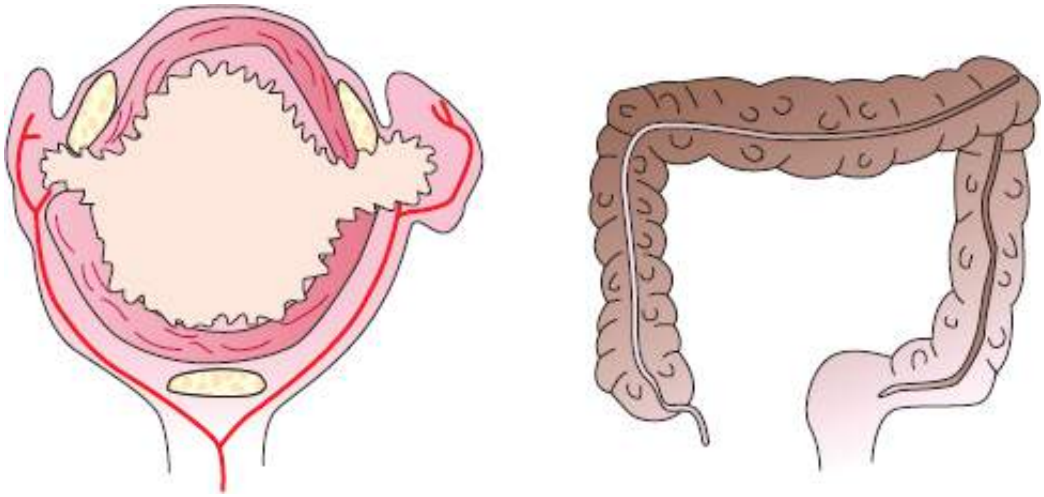

Figura 67.14 Moléstia diverticular dos cólons – tipo hipotônico. Representação esquemática da forma hipotônica, localizada em todos os segmentos cólicos, com adelgaçamento da camada muscular e divertículo constituído pelas camadas mucosa e serosa, com corpo globoso e colo curto e largo.

Tipo hipertônico

Inicialmente, quando apresenta contração permanente da musculatura cólica, há referência de dor em cólica na fossa ilíaca esquerda ou região suprapúbica, de intensidade variável, que normalmente aumenta após as refeições e alivia com a eliminação de gases ou fezes. Pode estar ou não associada à dificuldade de evacuar e o bolo fecal conter as formas de fita ou cíbalos.

Ao exame físico, à palpação profunda abdominal da fossa ilíaca esquerda, pode-se reconhecer o cólon sigmoide doloroso, porém de paredes normais. Alguns pacientes chegam a apresentar sintomas crônicos e intermitentes, como dor, desconforto abdominal e alteração do hábito intestinal, sendo comum a obstipação, que se tornará mais frequente e prolongada de acordo com o grau de diminuição do lúmen do cólon, acompanhada de distensão abdominal.

Em uma fase posterior, após o aparecimento das câmaras de hipertensão na parede intestinal (sigmoide), acentuando a segmentação cólica, a dor é mais intensa e constante, a qual se localiza no quadrante inferior esquerdo do abdome, podendo irradiar-se à parte inferior das costas, aos órgãos pélvicos e ao períneo. Nesta fase, há grande número de divertículos que, devido ao seu formato, têm chance de acumular secreções e/ou fecalitos em seu interior, obstruir seu cólo estreito, originando um processo inflamatório pericólico o qual acentua a dor e favorece a fixação da víscera à pelve, à parede abdominal, à bexiga ou até mesmo ao útero e à vagina, na mulher. Anorexia, náuseas, vômito ou distensão abdominal são sintomas que se associam a obstrução colônica parcial, resultantes da pericolite.

O aparecimento de sintomas geniturinários ou ginecológicos pode levar à confusão diagnóstica com doenças dessas áreas. A fixação do sigmoide ao fundo de saco de Douglas causa tenesmo retal constante e dor irradiada ao períneo anterior. O toque do reto é frequentemente doloroso.

A perissigmoidite aguda é a complicação mais comum, inclusive o primeiro sintoma da doença em até $^{2}/_{3}$ dos pacientes. É suspeitada pelo surgimento de um ou mais dos sintomas: dor intensa na fossa ilíaca esquerda, febre, calafrio, taquicardia e reação peritoneal. No exame hematológico, o número de leucócitos polimorfonucleares e o índice de sedimentação aumentam. A dor tende a ser constante e pode irradiar-se para as costas, flanco esquerdo, virilha e pernas. Alteração do ritmo da evacuação, diarreia ou a parada de eliminação de gases e fezes costumam ocorrer. A intensidade e a duração dos sintomas são variáveis, pois dependem se o processo inflamatório é localizado ou difuso.

Com a evolução da doença diverticular hipertônica, o cólon esquerdo encurta, o lúmen intestinal quase desaparece e as câmaras de hipertensão são capazes de levar à suboclusão cólica. A intensificação do processo inflamatório pericólico pode transformar o sigmoide em uma grande massa inflamatória. Como este cólon já se encontra fixo à pelve ou à fossa ilíaca esquerda, tal tumoração é facilmente palpável e extremamente dolorosa.

Na sequência, esse processo inflamatório pode evoluir para um abscesso intramural ou pericólico, sendo este último mais frequente. A drenagem espontânea desses abscessos para a cavidade abdominal é rara e produz

peritonite bacteriana de alta morbimortalidade. Entretanto, como frequentemente esta inflamação é lenta e o cólon esquedo, em especial o sigmoide, já se encontra aderido às estruturas circunvizinhas, pode haver a drenagem do abscesso para elas, originando as fístulas do sigmoide para bexiga, intestino delgado, vagina, parede abdominal (cutâneas) ou ao períneo. Seu quadro clínico é geralmente grave, com dor intensa e contínua, sinais de irritação peritoneal, disúria, tenesmo, dismenorreia e obstipação. Normalmente, os pacientes ou estão em condições gerais razoáveis, ou encontram-se em choque séptico, de acordo com o tipo e tempo de perfuração e a idade de cada um.

As fístulas colovesicais são as mais frequentes, sendo as mulheres menos afetadas, devido à posição anatômica do útero e seus anexos que protegem à bexiga. O início dos sintomas é geralmente insidioso, com queixas leves de disúria e pneumatúria, os quais podem evoluir para um quadro agudo com febre alta, dor abdominal, infecção urinária e fecalúria. As fístulas coloentérica e colovaginal são raras. A colovaginal ocorre quase que exclusivamente em mulheres submetidas à histerectomia e manifesta-se com secreção fecaloide vaginal, além dos gases intestinais expelidos pela vagina.

O quadro clínico do abscesso perissigmóideo pode acontecer subitamente ou ser precedido, por alguns dias, de crise de perissigmoidite aguda menos intensa, em que os sintomas não cederam ou aumentaram, apesar do tratamento clínico. A demora no diagnóstico e no tratamento é acompanhada de alta taxa de morbimortalidade.

É comum haver suboclusão intestinal em pacientes portadores da forma hipertônica de longa evolução, sendo raro seu agravamento para a obstrução aguda. Quando ocorre, deve-se sempre diferenciar do carcinoma do cólon.

A perfuração do divertículo hipertônico para peritônio livre é infrequente e produz peritonite fecal grave. Comumente, os doentes desenvolvem choque séptico.

A diverticulose hipertônica raramente acarreta lesões na mucosa cólica, e, portanto, são incomuns episódios de sangramento intestinal.

Tipo hipotônico

A doença hipotônica é frequentemente assintomática, e, quando existem sintomas, eles são decorrentes de enfermidades concomitantes. Os mais referidos são distensão ou incômodo abdominal e dificuldade evacuatória, ocasionados pela constipação intestinal, particularmente no idoso.

Apesar de não existir um quadro clínico característico para a forma hipotônica, pode haver, conforme já exposto, dois tipos de complicações: hemorragia e perfuração. A real incidência destas complicações é desconhecida e não existe qualquer sinal que possibilite prever qual paciente é suscetível a elas.

A hemorragia parece depender da concomitância de outras enfermidades, tais como a aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes. É um sangramento do tipo arterial e atribuído à lesão da arteríola que acompanha a herniação da mucosa formadora do divertículo hipotônico. Esta enterorragia é frequentemente copiosa, indolor e sem pródromos. O quadro clínico do sangramento é de um episódio agudo, em alguns casos, com sangue vermelho rutilante, nos quais pode ou não haver coágulos, e, em outros, com melena. Habiualmente, o doente permanece relativamente estável, o que possibilita sua avaliação criteriosa. A hemorragia cessa espontaneamente, fato que ocorre em aproximadamente 95% dos pacientes. No entanto, suas recidivas são comuns. Poucos necessitam de transfusão sanguínea, e os casos de sangramento maciço são raros, entretanto, quando ocorrem, podem levar o doente ao choque hipovolêmico e considerar indicação para cirurgia de urgência.

Vários estudos angiográficos e de peças cirúrgicas verificaram que o sangramento mais comum era proveniente de divertículo localizado no cólon direito.

A perfuração do divertículo na forma hipotônica da moléstia é rara e pode acontecer em qualquer localização cólica. Ela ocorre em peritônio livre e causa peritonite fecal, extremamente grave, com choque septicêmico precoce e mortalidade elevada.

Diagnóstico

No diagnóstico da doença diverticular, devem ser valorizados exames que facilmente diferenciem suas formas hipotônica, hipertônica ou mista, complicações e as possíveis doenças concomitantes. São eles:

- Anamnese
- Exame físico geral e especializado

- Exames laboratoriais
- Exames endoscópicos
- Exames por imagem.

Tipo hipertônico

Por ser enfermidade que produz alterações morfológicas ao cólon, o método propedêutico de escolha é o radiológico, por exame contrastado (enema opaco). Ele demonstra, na fase inicial da doença, as mudanças típicas da diverticulose hipertônica, com deformidade segmentar, espasmo acentuado do cólon esquerdo e, em especial, a irregularidade do cólon sigmoide (Figura 67.15). Normalmente, evidencia os divertículos hipertônicos em formato de pera ou raquete e, nas fases avançadas, os trajetos fistulosos entre o cólon e os órgãos circunvizinhos. O abscesso perissigmóideo e a perfuração diverticular bloqueada é, raramente, diagnosticada por este método.

Na forma hipertônica, a radiografia dos cólons nem sempre possibilita uma avaliação adequada do lúmen intestinal, devido ao espasmo existente, o que ocasiona resultados falso-negativos, principalmente em pacientes com doenças concomitantes, como pólipos e/ou câncer.

Alguns autores sugerem a possibilidade de diagnosticar a moléstia em um estádio pré-diverticular, caracterizado, no enema opaco, pelo serrilhamento fino ou mesmo pela irregularidade grosseira da parede cólica.

A radiografia simples do abdome é indicada aos doentes com abdome agudo e suspeita de perfuração diverticular não bloqueada (ocorrência de pneumoperitônio) ou com sinais de obstrução intestinal.

Ao toque retal, pode-se sentir a tumoração pélvica. A retossigmoidoscopia é geralmente difícil, devido às alterações do cólon sigmoide que dificultam a progressão do aparelho além da junção retossigmoideana. Entretanto, sua realização é importante para a exclusão de enfermidade anorretal associada.

A colonoscopia, no paciente com a forma hipertônica, frequentemente, mostra uma mucosa de coloração e aspecto normais. A progressão do aparelho é lenta, e as manobras de introdução são, geralmente, mais dolorosas. É no cólon sigmoide que se observam as alterações mais significativas, com o estreitamento do lúmen intestinal e a mucosa constituindo dobras para o interior do lúmen, septando-a. Os óstios diverticulares apresentam-se pequenos, sendo observados com dificuldade. Sua importância está em possibilitar o diagnóstico diferencial para doenças inflamatórias localizadas, especialmente a doença de Crohn, e a concomitância com lesões vegetantes, como pólipos e câncer (Figura 67.16). Nos pacientes com a forma hipertônica que apresentam sangramento intestinal, diminuto ou copioso, a colonoscopia é o primeiro procedimento a ser realizado, pois torna possível a adequada avaliação da mucosa cólica para identificação do sangramento.

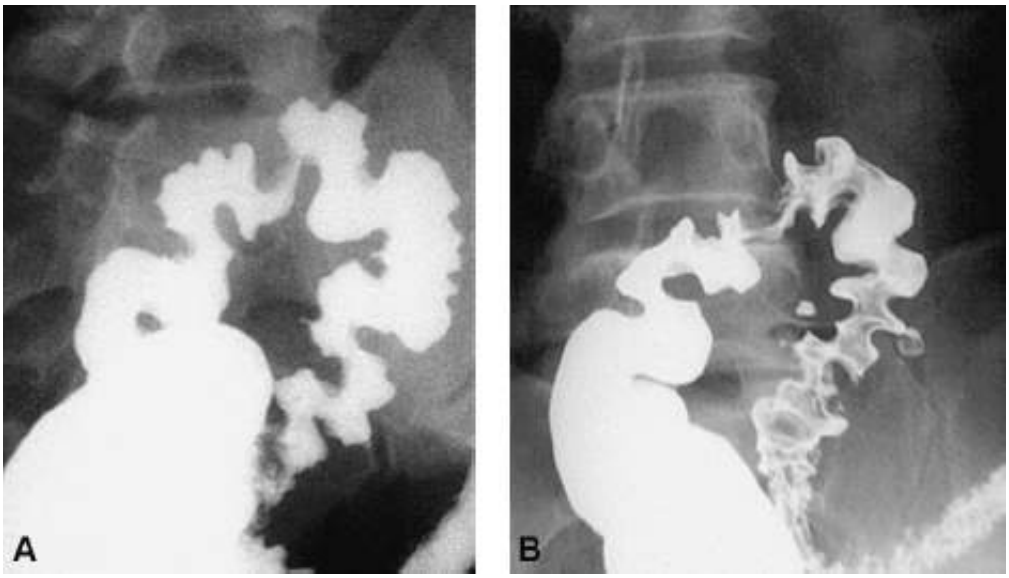

Figura 67.15 Imagem de radiologia contrastada (enema opaco) do cólon sigmoide com doença diverticular, forma hipertônica.

Figura 67.16 Peça cirúrgica mostra a lesão polipoide concomitante à moléstia diverticular dos cólons, forma hipertônica.

Com a progressão da enfermidade e intensificação da segmentação cólica, o exame radiológico demonstra um cólon de aspecto endurecido, contendo paredes rígidas, e os divertículos facilmente identificáveis.

A colonoscopia, nesta fase, mostra um cólon de lúmen estreitado, com membranas mucosas espessas e endurecidas, sendo a progressão do colonoscópio dolorosa, mesmo com o uso de antiespasmódicos. Se o sigmoide estiver aderido ao fundo de saco de Douglas ou à fossa ilíaca esquerda, o aparelho progride com muita dificuldade e as manobras mais abruptas ocasionam dor intensa que podem esgarçar o ângulo retossigmóideo, com alto risco de perfuração. Os óstios diverticulares permanecem pequenos, e a mucosa pode apresentar áreas de enantema ao seu redor.

Na suspeita de abscesso intramural ou pericólico, a ecografia pode ser útil, mas o exame de escolha é a ressonância magnética. A colonoscopia e o enema opaco, nesta etapa, estão contraindicados devido à morbidade que podem acarretar. A ecografia e, em especial, a ressonância magnética abdominal são métodos que possibilitam a detecção do processo inflamatório diverticular, a hipertrofia da parede cólica e do abscesso, sua extensão e seu volume (Figura 67.17). Porém, a ressonância é, também, eficaz para detectar abscessos entre as alças intestinais ou abscessos com a ocorrência de gases, além de sua infiltração retroperitoneal e sua relação com o músculo psoas. A tomografia computadorizada proporciona informações menos precisas nestes casos.

Estes métodos por imagem dão informação não apenas sobre o diagnóstico da doença, mas também distinguem os pacientes com inflamação moderada, limitada ao cólon, daqueles com extensão perivisceral ou abscessos que necessitam de drenagem percutânea ou cirúrgica.

O enema opaco, sem duplo contraste, possibilita o diagnóstico dos casos de suboclusão da moléstia e os trajetos fistulosos do cólon para o delgado, para a bexiga, vagina, parede abdominal ou perineal.

A colonoscopia raramente possibilita a visão do orifício da fístula no cólon. Nas fístulas colovesicais, o diagnóstico poderá ser feito pela observação, ao lúmen do cólon, de corante introduzido na bexiga (azul de metileno), ou pela bile ou suco entérico nas fístulas colojejunais e coloileais. Mesmo nesta fase crônica da moléstia, em que não existe abscesso, é necessário realizar a endoscopia de maneira cuidadosa, evitando as complicações, como a perfuração ou a laceração cólica, que podem ocorrer devido ao processo inflamatório perivisceral que fixa o cólon às estruturas circunvizinhas.

O enema opaco e a colonoscopia, apesar de importantes no diagnóstico, mostram apenas alterações da doença intramural ou do relevo mucoso; já as informações relacionadas com o grau da doença pericólica e sua extensão inflamatória extracolônica são obtidas de maneira melhor pela ressonância magnética.

A classificação mais usada para identificar o paciente com diverticulite aguda complicada é a de Hinchey, que se divide em estádios de I a IV, nos quais:

- Estádio I – Abscesso pericólico
- Estádio II – Abscesso pélvico ou retroperitoneal, subdividido em:
  - IIa com drenagem percutânea
  - IIb associado à fístula
- Estádio III – Peritonite purulenta

- Estádio IV – Peritonite fecal.

Figura 67.17 Imagem de ressonância magnética exibe área com abscesso perissigmóideo (*seta*).

Tipo hipotônico

A radiologia contrastada (enema opaco) revela divertículos globosos, esparsos por todos os segmentos cólicos (Figura 67.18).

A colonoscopia possibilita observar os óstios diverticulares amplos, suas localizações e os fecalitos em seu interior. Como os óstios são amplos, deve-se tomar cuidado para não se introduzir o colonoscópio no interior de um divertículo, confundindo-o com o lúmen cólico, e, deste modo, perfurá-lo (Figura 67.19).

Nos casos de hemorragia da forma hipotônica, o enema opaco é de pouca valia no sentido de revelar o local do sangramento, diagnosticando somente os divertículos. Deve-se ainda ressaltar que sua realização dificulta e até mesmo impede a feitura de outros exames, devido ao contraste baritado no lúmen cólico.

A colonoscopia, na vigência do sangramento, mesmo profuso, tem sido cada vez mais indicada na urgência. Ela consegue, na maioria das vezes, identificar o local da hemorragia e sua etiologia. As ectasias vasculares (angiodisplasias) são também importante causa de enterorragia no paciente idoso, e a endoscopia possibilita o diagnóstico diferencial com a doença diverticular. O sangramento ativo fluindo de um divertículo é raramente identificado à colonoscopia. Dos pacientes com doença diverticular hipotônica com hemorragia persistente, 45% são portadores de lesão concomitante e causadora do sangramento.

A arteriografia seletiva mesentérica pode ser de grande valia na hemorragia maciça, para reconhecer o local do sangramento. Ela só é efetiva quando o sangramento estiver ativo no momento de sua realização, com débito médio acima de 0,5 mℓ/min. Deve-se iniciar a injeção do contraste na artéria mesentérica superior por causa da alta incidência de sangramento do cólon direito. Os achados radiográficos incluem extravasamento do contraste, malformação arteriovenosa e enchimento precoce da veia. É importante ressaltar que se deve evitar a embolização por esta técnica, devido ao grande risco de provocar isquemia e necrose da parede cólica, acompanhada, frequentemente, de perfuração.

Figura 67.18 Imagem de radiologia contrastada (enema opaco) dos cólons com doença diverticular, forma hipotônica.

Figura 67.19 Visão endoscópica do cólon, com divertículos contendo óstio amplo característicos da doença diverticular, forma hipotônica.

A cintigrafia contendo coloide sulfurado de tecnécio ou glóbulos vermelhos marcados com ^{99}tecnécio também é utilizada, com algum sucesso, para localização do sangramento.

Diagnóstico diferencial

Várias doenças podem simular o quadro clínico da doença diverticular dos cólons, e seu diagnóstico diferencial pode apresentar considerável dificuldade. As mais importantes são:

- Carcinoma cólico – Aproximadamente 20% dos pacientes com a moléstia diverticular dos cólons têm pólipo ou carcinoma simultâneo. A associação entre ela e o câncer colorretal ocorre pela coincidência da maior incidência nestas faixas etárias (acima dos 50 anos de idade). Em geral, é fácil diagnosticar o carcinoma cólico concomitante à enfermidade diverticular. Entretanto, quando o câncer está localizado no cólon esquerdo em paciente portador da forma hipertônica da diverticulose, sua diferenciação poderá tornar-se difícil pela alteração morfológica do cólon. Se houver sangramento cólico, o diagnóstico diferencial com o carcinoma é muito importante. O exame de escolha,

nestes dois casos, é a colonoscopia. Quando a lesão maligna perfura o cólon, o aspecto radiográfico pode ser indistinguível do abscesso pericólico

- Apendicite aguda – O apêndice cecal pode estar localizado na fossa ilíaca esquerda ou na pelve, e, caso ocorra apendicite aguda, esta será indistinguível da peridiverticulite do sigmoide, principalmente em pacientes acima dos 40 anos. A apendicite aguda também pode ser simulada pela perissigmoidite quando o sigmoide é redundante e adere ao quadrante inferior direito do abdome
- Enfermidades inflamatórias pélvicas – A salpingite aguda pode ser confundida com doença diverticular inflamada, mas, como, em geral, ocorre em mulheres jovens com histórico de irregularidades menstruais e secreções vaginais anormais, seu diagnóstico, normalmente, não é difícil. O mesmo pode acontecer com a cistite ou prostatite aguda, porém a frequência urinária, disúria, piúria microscópica e os achados na citoscopia e no exame retossigmoideano fazem a diferenciação
- Colite isquêmica – Diferencia-se por apresentar, em geral, início abrupto, frequentemente alcançando um ponto culminante em minutos ou horas, com diarreia sanguinolenta e dor abdominal. Suas localizações mais comuns são a flexura esplênica, o cólon descendente e o sigmoide. Uma história de insuficiência cardíaca, hipotensão ou hipercoagulação podem sugerir o diagnóstico, pois são fatores predisponentes da colite isquêmica. A "impressão do polegar" na mucosa cólica, especialmente na flexura esplênica, é seu achado radiográfico característico
- Ectasia vascular – Em virtude de ser importante causa de hemorragia intestinal, as ectasias vasculares do cólon (angiodisplasias) devem sempre ser investigadas para diferenciá-las da enterorragia diverticular. Como é frequente a concomitância entre ambas e nem sempre é possível definir-se qual a verdadeira causa do sangramento, nestes casos, deve-se sempre realizar a esclerose, alcoolização ou fotocoagulação destas ectasias vasculares pela colonoscopia. Além deste exame endoscópico, a arteriografia seletiva também possibilita seu diagnóstico.

Tratamento clínico

Rotineiramente, o tratamento dos pacientes sintomáticos da doença diverticular dos cólons, mesmo quando há processo inflamatório perissigmóideo ou sangramento intestinal, é clínico. A melhora dos sintomas ocorre em cerca de 90% dos casos. Observações radiológicas, estudos da pressão intraluminal colônica e pesquisas epidemiológicas dão apoio à inclusão de alimentos com alto teor de fibras na dieta desses pacientes. Um conteúdo colônico volumoso, que se movimenta rapidamente, com menor grau de segmentação da parede cólica, reduz a pressão intracolônica e, sobretudo, diminui a possibilidade de formarem-se divertículos, de aparecerem sintomas relacionados com o espasmo ou até mesmo o risco de suas complicações.

Tipo hipertônico

O tratamento clínico é realizado por dieta rica em fibras, que inclui cereais (p. ex., farelo não refinado, pão integral etc.), frutas e vegetais (p. ex., passas ou uva sem sementes, pêssegos frescos, laranjas, bananas, maçãs, peras, ameixas, cenouras, nabos, alface etc.). Quando necessário, associam-se auxiliares da evacuação formadores de massa, tais como metilcelulose, ágar e mucilagem. Esta dieta leva à formação de fezes compactas e macias, que requerem pequena pressão para serem expelidas, além de aumentar o diâmetro do cólon. Há melhora do ritmo intestinal e diminuição da dor. Deve-se iniciar com as fibras em pequena quantidade, sendo aumentadas gradualmente para evitar a formação excessiva de gases.

Embora controverso na literatura, devem ser evitados alimentos que possam bloquear o colo diverticular, obstruindo seu óstio, tais como sementes de frutas (p. ex., uva, laranja, melancia, jabuticaba etc.).

Os pacientes que têm obstrução do colo diverticular apresentam uma inflamação aguda denominada de diverticulite.

Nos casos de diverticulite, a dor é tratada com antiespasmódicos (p. ex., escopolamina, hioscina ou brometo de otilônio) e anticolinérgicos, como brometo de propantelina, fosfato de codeína ou cloridrato de papaverina, que reduzem a contração intestinal pela diminuição da pressão intraluminal, aliviando o espasmo. Os derivados da morfina são contraindicados pelo risco de perfuração e substâncias anti-inflamatórias não esteroides são evitadas por aumentarem o risco de sangramento.

Os pacientes com processo inflamatório perissigmóideo têm sido tratados com sucesso, utilizando-se de antibióticos de amplo espectro. Poucos são os que necessitam de hospitalização nesta fase.

Na crise diverticular aguda, com dor abdominal intensa, em geral, na fossa ilíaca esquerda, além de febre e leucocitose, o paciente precisa ser hospitalizado e confinado ao leito. Faz-se necessário repouso intestinal completo, frequentemente incluindo sucção nasogástrica. A nutrição é mantida pela administração intravenosa de líquidos contendo glicose e eletrólitos, e a dor é aliviada pelo uso de meperidina. A partir disto, torna-se fundamental a administração parenteral de antibióticos e/ou quimioterápicos com amplo espectro de ação, visando especialmente aos microrganismos comuns no lúmen cólico, como os gram-negativos e os bacilos anaeróbicos.

Mesmo os doentes com diagnóstico clínico de peritonite secundária à perissigmoidite podem ser tratados conservadoramente, o que evita neles a cirurgia de emergência, e, na sua maioria, respondem positivamente entre 3 e 7 dias. Após a crise inicial, tratada clinicamente, sua recidiva pode ocorrer em aproximadamente 25% dos casos, nos primeiros 5 anos. Com episódios múltiplos, as possibilidades de desenvolverem-se complicações triplicam. Além disto, a recorrência aumenta a probabilidade da necessidade de intervenção cirúrgica. Segundo várias publicações, há uma tendência maior de complicações nos pacientes jovens ou imunocomprometidos e, nestes, a opção é pelo tratamento cirúrgico.

No abscesso perissigmóideo bem delimitado, se a tomografia computadorizada detectar seu tamanho até 3 cm, o tratamento inicial poderá ser com antibióticos de amplo espectro. Nos maiores que isto, deve-se efetuar, sempre que possível, sua drenagem por cateteres guiados pela ecografia ou pela tomografia computadorizada, evitando-se a cirurgia na urgência. Esta drenagem pode ser realizada pelas vias transabdominal, transretal, transvaginal ou transciática. Sendo o procedimento bem-sucedido, o estado geral do paciente melhora, o que possibilita a realização eletiva da cirurgia em melhores condições clínicas, geralmente 4 a 8 semanas após a drenagem.

Quanto à prevenção da diverticulite, dada sua alta incidência e morbimortalidade, há vários estudos mostrando a possibilidade de prevenção da inflamação diverticular, pelo uso de antibióticos, agentes anti-inflamatórios e/ou probióticos.

O antibiótico mais efetivo tem sido a rifaximina, que ainda não está disponibilizado no Brasil e deve ser utilizado por via oral, durante 7 a 15 dias, em ciclos bimestrais.

O agente anti-inflamatório usado para impedir a doença é a mesalazina, oral, na dose de 1,2 g/dia, por 6 a 12 meses. Sua eficácia ainda é controversa, o mesmo ocorre com os probióticos.

Tipo hipotônico

Como é normalmente assintomática, não se emprega tratamento algum. Nos pacientes que apresentam constipação intestinal, frequente em idosos, deve-se utilizar a dieta rica em fibras associada aos auxiliares da evacuação, como exposto anteriormente.

Quando complicada, contendo sangramento diverticular, mesmo que profuso, seu tratamento inicial será clínico, com ou sem hospitalização, conforme a intensidade da hemorragia. Faz-se o restabelecimento hemodinâmico e, se necessário, transfusão de sangue. O sangramento diverticular cessa espontaneamente na maioria dos pacientes.

Tratamento cirúrgico

A indicação do tratamento cirúrgico na doença diverticular dos cólons é pouco frequente, tanto eletivo quanto na urgência. A cirurgia eletiva deve ser cuidadosamente programada e seus resultados, em geral, são bons, com baixa morbimortalidade. Entretanto, o emprego da cirurgia de emergência pode alcançar mortalidade de 20 a 30%, segundo várias publicações.

Os cuidados pré-operatórios consistem na correção dos distúrbios hidreletrolíticos ou metabólicos e da avaliação cardiopulmonar, da extensão da enfermidade diverticular e do possível acometimento de outros órgãos. O uso de antibióticos com finalidade profilática é rotina e sua manutenção, ou não, pós-operatória será de acordo com o grau do processo inflamatório encontrado. O preparo mecânico do cólon é fundamental e deverá ser realizado sempre que possível.

Tipo hipertônico

As indicações de cirurgia da enfermidade hipertônica estão descritas a seguir:

- Crônica persistente
  - Sem suboclusão
  - Com suboclusão
- Abscesso perissigmóideo
  - Sem massa palpável
  - Com massa palpável
- Fistulização
- Obstrução intestinal
- Perfuração diverticular
- Carcinoma concomitante.

Pode também ser realizada eletivamente ou na urgência, como na Tabela 67.14.

Tabela 67.14 Tratamento cirúrgico na urgência da doença diverticular dos cólons.

Urgência	Tratamento
Abscesso perissigmóideo sem peritonite ou com obstrução intestinal	Ressecção sem anastomose: • Operação de Hartmann • Operação de Mikulicz
	Ressecção com anastomose primária
Abscesso perissigmóideo com peritonite ou na perfuração diverticular	Drenagem com colostomia ou exteriorização da perfuração
	Ressecção sem anastomose: • Operação de Hartmann • Operação de Mikulicz
	Ressecção com anastomose primária e colostomia de proteção
Hemorragia diverticular com área sangrante localizada	Colectomia segmentar com anastomose primária
Hemorragia diverticular sem localização da área sangrante	Colectomia subtotal com anastomose ileorretal
	Colectomia subtotal com ileostomia terminal

Tipo hipotônico

A cirurgia no tipo hipotônico é indicada somente nas suas complicações: hemorragia incontrolável, hemorragia recidivante e perfuração diverticular.

É importante enfatizar que, na maioria dos pacientes com sangramento diverticular, a hemorragia cessa espontaneamente (95%). Entretanto, nos casos em que ela é profusa e não responde ao tratamento clínico, havendo necessidade de transfusão de 2.000 mℓ ou mais de sangue total em um período de 24 h ou ocorrendo continuamente por 72 h ou mais, ou, então, acontecendo nova perda sanguínea intensa na primeira semana após o sangramento inicial, a opção terapêutica é cirurgica.

Pólipos Intestinais

Edson Pedro da Silva, Daniel Fernando Soares e Silva e Pedro Eduardo Soares e Silva

Conceito

Define-se pólipo intestinal como massa circunscrita de tecido que se projeta acima da superfície da mucosa circunjacente, formando uma protrusão visível no lúmen intestinal. O pólipo pode ser caracterizado pela sua aparência e tamanho, se é pediculado ou não e único ou múltiplo. Independentemente destes aspectos, a sua definição específica baseia-se nas suas características histológicas, sendo, então, classificados como neoplásicos (pólipos adenomatosos e carcinomas) ou não neoplásicos (hiperplásicos, mucosos, inflamatórios ou hamartomatosos). Há, ainda, as lesões polipoides submucosas, que incluem, principalmente, pólipos linfoides e lipomas. A grande maioria deles (80 a 90%) é constituída de adenomas ou pólipos hiperplásicos – e até 75% são adenomas. Eles se localizam, preferencialmente, no cólon esquerdo.

Os sintomas originados pelos pólipos colorretais não são comuns, residindo sua importância clínica no seu potencial de transformação maligna: grande parte dos carcinomas colorretais origina-se de pólipos neoplásicos benignos (adenomas). Por outro lado, os pólipos não neoplásicos não costumam apresentar potencial de malignização.

Pólipos adenomatosos

Os adenomas são derivados monoclonais de uma célula-tronco epitelial que sofreu mutações. Sua eventual progressão para um fenótipo maligno, entretanto, depende de uma complexa interação de fatores carcinogênicos ambientais, com alterações genéticas e celulares herdadas ou adquiridas de maneira não linear e cumulativa ao longo dos anos.[1]

Existem dados suficientes, embora nunca comprovados diretamente, para concluir-se que ocorre uma evolução, ao passo de um processo contínuo, de mucosa normal para adenoma e deste para adenocarcinoma. As evidências são:[2]

- Existe uma prevalência paralela de adenomas e carcinomas, sendo a idade média dos pacientes com adenomas 5 a 7 anos menor que a dos pacientes com carcinoma
- O adenocarcinoma, muitas vezes, apresenta-se de maneira contígua com tecido adenomatoso benigno, enquanto carcinomas pequenos sem tecido adenomatoso são raros
- Os adenomas da síndrome de polipose adenomatosa familiar, entidade reconhecidamente pré-maligna, são histologicamente similares aos adenomas esporádicos
- Conforme os adenomas crescem, eles exibem mais atipias celulares e anormalidades cromossômicas
- A distribuição anatômica é similar para adenomas e carcinomas
- Adenomas são encontrados em mais de um terço de espécimes cirúrgicos contendo um adenocarcinoma colorretal
- Estudos de necropsia mostram que a prevalência de adenomas varia muito entre diferentes países, tendo paralelo com a prevalência de câncer colorretal naquele país.[3]

Adenomas tubulares pequenos são extremamente comuns e apresentam baixo risco de transformação maligna. Os esforços para prevenção do câncer de cólon devem estar focados na detecção e remoção de pólipos adenomatosos avançados (aqueles acima de 1 cm ou que contenham displasia de alto grau ou tecido viloso em quantidade significativa), as quais são as lesões com grande potencial de malignização.[1]

Epidemiologia

Os pólipos colorretais adenomatosos são mais prevalentes em *áreas nas quais há maior incidência de câncer colorretal*. No Ocidente, são encontrados em mais de 30% das necropsias realizadas em pessoas com mais de 60 anos.[4,5] A *idade* é um grande determinante da prevalência de adenomas, que são mais frequentes especialmente acima dos 60 anos. Tamanho à detecção, grau de displasia e probabilidade de haver múltiplos pólipos também aumentam com o avançar da idade.[6] Adenomas colorretais são incomuns em pessoas com menos de 30 anos.[3] Há predileção pelo *sexo masculino* – as taxas de prevalência são 30% maiores em homens que em mulheres.[3] O predomínio de adenomas é maior em indivíduos com *história familiar* positiva para adenomas e carcinoma colorretal. Exemplos extremos disto são as poliposes familiares. Mesmo em pólipos esporádicos, estima-se que

fatores familiares ou hereditários tenham pelo menos 20% de participação na gênese dos adenomas.[7] Com relação à distribuição anatômica dos adenomas, parece haver equidade entre as diferentes regiões do cólon nos estudos feitos em populações assintomáticas. Entretanto, adenomas maiores têm distribuição mais distal e, em estudos realizados em pessoas sintomáticas, a predominância também é no cólon esquerdo. Este é mais um dado que favorece a hipótese da sequência adenoma-carcinoma, uma vez que a maioria dos adenocarcinomas colorretais aparece no cólon distal. É importante assinalar que há tendência de maior aparecimento de adenomas em cólon proximal nas pessoas com mais de 60 anos, tabagistas e com história familiar de câncer colorretal.[6,8]

Etiopatogenia

Parece existir *predisposição genética* à ocorrência de adenomas colorretais esporádicos e adenocarcinoma. Estudos epidemiológicos demonstram risco 2 a 3 maior para o desenvolvimento de adenocarcinoma em pessoas que têm um parente de primeiro grau afetado por adenoma ou câncer colorretal e ameaça semelhante para a formação de adenomas em parentes de primeiro grau de pacientes com adenomas.[9,10] Além disto, há maior risco de câncer colorretal em pessoas com irmão ou filho que apresentava pólipo adenomatoso – em especial se este foi diagnosticado antes de completar 60 anos.[11] Nas síndromes de poliposes familiares, há componentes genéticos bem definidos e de extrema importância no desenvolvimento dos pólipos.

Entre os *fatores ambientais*, a dieta parece ter o maior impacto na predisposição à formação dos pólipos. Dieta rica em fibras, vegetais e carboidratos diminui o risco de formação de adenomas.[12] Suplementação de cálcio e folato também parece reduzir o risco,[13,14] assim como atividade física regular.[15,16] Por outro lado, dieta pobre em fibras e rica em gorduras e consumo excessivo de bebidas alcoólicas elevam a probabilidade de desenvolvimento de adenomas colorretais.[17,18] Outros fatores ambientais relacionados com o aumento do risco são tabagismo e obesidade.[18,19]

Estudos epidemiológicos tipo caso-controle e prospectivos de coortes sugerem ação protetora da terapia de reposição hormonal (estrogênios) em mulheres. O risco para adenomas e carcinomas de cólon pode estar substancialmente reduzido em usuários crônicos de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não hormonais (AINH) quando comparado com controles.[20–22] Além disto, estudos intervencionais demonstraram grande redução no número e tamanho dos pólipos em pacientes com polipose adenomatosa familiar como resposta ao uso de AINH.[6]

Fisiopatologia

A formação dos pólipos adenomatosos é resultado de uma complexa interação entre fatores celulares e ambientais envolvendo vários passos. Agentes carcinogênicos ambientais agem na mucosa normal geneticamente suscetível, causando hiperproliferação celular seguida de ativação de oncogenes e deleções cromossômicas. Estes fatos ocasionam, sequencialmente, composição do adenoma, aumento de seu tamanho, graus crescentes de displasia até chegar, finalmente, ao carcinoma invasivo.[2,20]

Fatores ambientais

Estudos sugerem que obesidade, inatividade física, ingestão excessiva de álcool, tabagismo e dieta rica em gorduras e baixa em frutas, vegetais ou fibras estão associados a maior risco de adenoma e câncer colorretal.[23]

As gorduras estimulam a síntese de colesterol e ácidos biliares pelo fígado. Estas substâncias são convertidas pelas bactérias do cólon em ácidos biliares secundários, metabólitos do colesterol e outros compostos potencialmente tóxicos, o que provocaria dano na mucosa colônica, acarretando aumento da proliferação celular. As células em proliferação ativa ficam mais suscetíveis a efeitos de carcinógenos e outras influências genotóxicas.[20]

Obesidade e falta de atividade física poderiam induzir o aparecimento de adenomas, pelos efeitos tróficos da insulina em um cenário de resistência insulínica relacionada com a obesidade.[24]

Quantidade reduzida de fibras na dieta, pela insuficiente diluição das fezes e baixa massa fecal, causa maior concentração efetiva de ácidos biliares e mutágenos e carcinógenos fecais junto às células epiteliais do cólon, por tempo prolongado.[20]

Fatores celulares

Há três grandes tipos de *alterações genéticas* envolvidas no surgimento dos adenomas: alterações em protoncogenes, que determinam anormalidades na proliferação e diferenciação celular (K-ras), perda da atividade de genes supressores de tumores (APC, DCC, SMAD4, p53, TGF-b1 R11) e anormalidades em genes relacionados com o reparo do ácido desoxirribonucleico [DNA, *deoxyribonucleic acid* (hMSH2, hMLH1, hMSH6)].[20] No caso das poliposes familiares, os indivíduos nascem com importantes alterações genéticas que os tornam muito suscetíveis ao desenvolvimento de pólipos e neoplasias colorretais. O ambiente contribui com menor importância, oferecendo alguns estímulos adicionais para a transformação maligna. Em adenomas e carcinomas esporádicos, o ambiente torna-se mais importante: múltiplas mutações somáticas adquiridas do meio somam-se e, em um terreno com certa predisposição geneticamente determinada, podem determinar as condições para o aparecimento do adenoma e, eventualmente, sua progressão.[3]

A *ciclo-oxigenase-2* (COX-2), isoenzima induzível envolvida na conversão de ácido araquidônico em prostanoides biologicamente ativos, desempenha importante função na carcinogênese colorretal.[25] É provável que esta função seja desempenhada já nos passos iniciais da sequência adenoma-carcinoma.[26] Os seguintes dados apoiam tal hipótese: (1) há maior expressão de COX-2 em pólipos maiores e com maior componente viloso; (2) existe relação direta da extensão da COX-2 com o grau de displasia dos pólipos; e (3) dentro de um pólipo, há aumento focal da expressão da COX-2 em áreas de epitélio que apresentam maior grau de displasia.[26]

Anatomia patológica

Pólipos adenomatosos são tumores epiteliais neoplásicos benignos caracterizados por diferenciação e renovação celular anormal, resultando em hipercelularidade das criptas por células contendo enorme quantidade de mucina e cromatina. De acordo com a arquitetura de suas glândulas, são classificados como tubulares, vilosos ou tubulovilosos. Macroscopicamente, podem ocorrer de forma séssil ou pediculada (nesta, o tumor está ligado ao epitélio por meio de uma haste ou pedículo).

Compostos de grande rede de glândulas adenomatosas, os adenomas tubulares são os mais comuns, os quais correspondem a 80% de todos os pólipos adenomatosos colônicos. Nos adenomas vilosos, estas glândulas estendem-se da superfície para o centro do pólipo, criando longas projeções digitiformes, e correspondem a 3 a 16% dos adenomas. Os *tubulovilosos* representam uma combinação dos dois anteriores e são encontrados em uma frequência de 8 a 16%.[27] É raro encontrar um único padrão histológico, sendo os pólipos classificados, então, de acordo com o tipo dominante.

Por definição, todos os pólipos adenomatosos são displásicos. Segundo aspectos arquiteturais e citológicos, a displasia é graduada em leve, moderada ou intensa. As células que apresentam displasia leve apresentam núcleo hipercromático, levemente aumentado e alongado, sem predominância de nucléolos. A quantidade de mucina está diminuída e há aumento do número de glândulas, as quais se apresentam distorcidas. Displasia leve é encontrada em 70 a 86% dos pólipos adenomatosos. Na displasia moderada, verificada em 18 a 20% dos adenomas, as células contêm núcleos pleomórficos com predominância de nucléolos e perda de mucina. Suas glândulas estão em maior número e ainda mais distorcidas. Em 5 a 10% dos casos, observa-se displasia intensa, caracterizada por grande alteração nos núcleos, com pleomorfismo e estratificação, nucléolos numerosos e proeminentes, aumento da relação núcleo-citoplasma e grande quantidade de glândulas com características totalmente anárquicas. A displasia de alto grau é mais comum em adenomas de grande tamanho e com componente viloso (ver Tabela 67.15).

A displasia dos adenomas pode também ser classificada como de baixo grau (correspondendo às displasias leves e moderadas) ou de alto grau (displasias intensas e carcinoma *in situ*).[27] Esta classificação, além de mais simples, reduz a probabilidade de variação entre observadores e de "tratamento excessivo" decorrente da interpretação de termos, como carcinoma *in situ*, carcinoma intramucoso ou carcinoma focal.[1]

Quanto ao tamanho, os pólipos adenomatosos são classificados em três grupos: menor que 1 cm, entre 1 e 2 cm e maior que 2 cm. A maioria deles é menor que 1 cm. O seu tamanho aumenta com a idade, sendo que os adenomas maiores são mais comuns nos segmentos mais distais do colon. Os pólipos muito pequenos, menores que 5 mm, apresentam pouco ou nenhum risco de serem malignos, fazendo excessão o câncer colorretal não poliposo hereditário, nos quais pequenos adenomas podem já dispõem de aspectos patológicos avançados (viloso ou displasia de alto grau).[6]

Os três principais aspectos que se correlacionam com o potencial de malignização de um pólipo adenomatoso são tamanho, tipo histológico e grau de displasia. Os adenomas de tipo histológico viloso, aqueles com mais de 2 cm de diâmetro e os que apresentam displasia de alto grau, são mais propensos a conter focos de câncer invasivo (Tabela 67.16).

Tabela 67.15 Frequência de adenomas: relação com tipo histológico, tamanho e grau de displasia.

Tipo de adenoma	Tamanho*			Grau de displasia**		
	< 1 cm (%)	1 a 2 cm (%)	> 2 cm (%)	Leve (%)	Moderada (%)	Intensa (%)
Tubular	77	20	4	88	8	4
Tubuloviloso	25	47	29	58	26	16
Viloso	14	26	60	41	38	21

*Adaptado de Muto *et al.* (*apud* Sheehan *et al.*).[26] **Adaptado de Konishi *et al.* (*apud* O'Brien *et al.*).[27]

Tabela 67.16 Relação entre tamanho do adenoma, tipo histológico e grau de displasia com carcinoma invasivo.

Tamanho	Porcentagem com carcinoma					
	Tipo histológico			Grau de displasia		
	Tubular	Tubuloviloso	Viloso	Leve	Moderada	Intensa
> 1 cm	1	4	10	0,3	2	27
1 a 2 cm	10	7	10	3	14	24
> 2 cm	35	46	53	42	50	48

Adaptada de Muto *et al.* (*apud* Johnson *et al.*).[2]

Quadro clínico

A imensa maioria dos pacientes com pólipos do cólon é assintomática, podendo ocasionalmente apresentar sintomas intestinais inespecíficos. Em pacientes sintomáticos, sangue oculto nas fezes ou enterorragia são as apresentações mais frequentes. A perda crônica de sangue, geralmente de maneira oculta, é capaz de produzir anemia por deficiência de ferro.

Cólicas localizadas no abdome inferior podem estar relacionadas com intussuscepção intermitente de pólipos maiores de cólon. Lesões volumosas do cólon distal também têm condições de causar constipação intestinal ou diminuição do calibre das fezes. Outros sintomas atribuídos aos pólipos de cólon são diarreia e flatulência. Às vezes, observa-se uma síndrome rara de diarreia secretora com depleção importante de água e eletrólitos, os quais levam, em algumas situações, a risco de morte em pacientes com adenomas vilosos maiores que 3 a 4 cm de diâmetro, localizados preferencialmente no reto ou retossigmoide.[6]

Existe importante associação clínica entre o adenoma duodenal esporádico e a neoplasia colorretal.[28] Desta maneira, pacientes com adenomas de duodeno devem realizar colonoscopia para detectar neoplasia colorretal.

Diagnóstico

Uma vez que a maioria dos pólipos é clinicamente silenciosa, eles costumam ser encontrados incidentalmente em programas de rastreamento de câncer colorretal e na investigação de anemia ferropriva ou de resultados positivos de pesquisa de sangue oculto nas fezes.

Os exames de rastreamento de câncer de cólon e reto são divididos em duas categorias (Tabela 67.17). Em uma categoria, estão os testes com fezes (gFOBT, FIT e sDNA), que são primariamente eficientes para identificá-lo.

Alguns pólipos adenomatosos pré-malignos podem ser detectados, oportunizando a realização de polipectomia. No entanto, este achado é incidental e limitado. A segunda categoria é constituída por exames estruturais, que podem ser parciais ou completos (sigmoidoscopia flexível, colonoscopia, enema opaco com duplo contraste e colonoscopia por tomografia computadorizada – colonoscopia virtual), eficientes para detectar câncer e pólipos adenomatosos. Estes exames requerem preparo intestinal, têm algumas limitações e maiores requerimentos dos pacientes para a sua realização adequada.[29]

Tabela 67.17 Opções de exames para a detecção precoce de câncer de cólon e reto e pólipos adenomatosos em indivíduos assintomáticos com idade igual ou acima dos 50 anos.[32]

Exames que detectam pólipos adenomatosos e câncer de cólon e reto	Sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos Colonoscopia a cada 10 anos Enema opaco com duplo contraste a cada 5 anos Colonoscopia por tomografia computadorizada cada 5 anos
Exames que primariamente detectam câncer de cólon e reto	Exames anuais de sangue oculto nas fezes baseados em guáiaco com alta sensibilidade para câncer Exame anual com teste imunoquímico nas fezes com alta sensibilidade para câncer Exame do DNA fecal com alta sensibilidade para câncer, com intervalo incerto

Exames para detecção de adenomas

Endoscópicos

Sigmoidoscopia flexível

Com este exame, é possível examinar o reto e o sigmoide de maneira ideal até próximo ao ângulo esplênico. Há evidências recentes que adenomas avançados (maiores que 1 cm, com componente viloso, displasia de alto grau ou malignidade invasiva) ocorrem, não raramente, no cólon proximal, mesmo na ausência de adenomas em cólon distal. Além disto, é importante lembrar que a prevalência de adenomas proximais aumenta com a idade. Por estas razões, somente um terço à metade dos adenomas colônicos estão sob o alcance da sigmoidoscopia flexível. Sua sensibilidade para detecção de adenomas colônicos avançados, utilizando colonoscopia como padrão-ouro, gira em torno de 70%.[30]

O achado de um pólipo adenomatoso à sigmoidoscopia deve sempre sugerir a possibilidade da realização de colonoscopia, com a finalidade de detectar pólipos sincrônicos proximais. Tal indicação está fortalecida naqueles pacientes com maiores fatores de risco relacionados com os adenomas avançados proximais, como idade acima de 65 anos, ocorrência de adenomas vilosos distais, adenomas medindo mais de 1 cm e adenomas distais múltiplos. Pacientes com qualquer destes achados devem ser submetidos à colonoscopia. A indicação de colonoscopia é controversa para aqueles com um adenoma tubular pequeno (menor que 1 cm). A descoberta de pólipos hiperplásicos distais não parece aumentar o risco de neoplasia proximal, o que não constitui, portanto, indicação de colonoscopia (à exceção de síndromes poliposas hiperplásicas).[31]

Colonoscopia

É o método de eleição para diagnosticar pólipos colorretais, sendo o padrão-ouro na maioria dos estudos sobre rastreamento de lesões neoplásicas colônicas. Além de possibilitar o exame de toda a extensão do cólon, é o mais preciso para detectar pólipos de todos os tamanhos; possibilita, ainda, sua biopsia e remoção, reduzindo, desta maneira, a incidência do câncer colorretal.[1,32] Como qualquer exame, apresenta limitações, que resultam em taxas de não detecção de aproximadamente 25% dos adenomas menores que 5 mm e, mais importante, 6% das lesões com mais de 10 mm.[33] Pode ser difícil a detecção de alguns pólipos em razão de sua localização (adjacentes a angulações agudas ou flexuras, atrás de pregas e da válvula ileocecal). A sensibilidade também está relacionada com a destreza e a técnica do endoscopista; sabe-se que tempos de retirada do aparelho menores que 6 min resultam em

maiores taxas de não detecção de neoplasia.[34] O preparo intestinal adequado é outro fator que interfere na sensibilidade do método.[35] Além disto, em 5 a 10% dos pacientes, sobretudo naqueles com doença diverticular ou cirurgia pélvica anterior, o endoscopista pode não conseguir passar o instrumento de maneira segura e confortável até o ceco. Deve-se lembrar de que há o desconforto do preparo intestinal e riscos relacionados com a sedação, mas, raramente, o de perfuração (menos de 0,1% dos exames diagnósticos realizados por endoscopistas experientes).[36] De qualquer maneira, mesmo com estes pontos, a colonoscopia continua sendo o método preferencial de rastreamento de câncer colorretal e, por conseguinte, de detecção das suas lesões precursoras: os pólipos.

Exames por imagem do cólon e reto

Enema opaco com duplo contraste

A detecção de adenomas por este método depende do tamanho delas, não sendo um exame sensível para diagnosticar pólipos, visto que somente em torno de 50% dos adenomas são detectados quando comparado à colonoscopia.[16] Pode-se utilizar o enema opaco com duplo contraste para diagnóstico ou em programas de diagnóstico precoce caso a colonoscopia não estiver disponível, não for aceita pelo paciente ou, se realizada, tiver sido incompleta. A adição da sigmoidoscopia flexível não parece oferecer benefícios e não é atualmente recomendada.[31,37]

Lesões identificadas no enema opaco requerem biopsia e/ou remoção colonoscópica.

Colonografia por tomografia computadorizada | "Colonoscopia virtual"

Imagens multidimensionais do cólon podem ser obtidas por meio de tomografia computadorizada de alta resolução espacial do abdome e da pelve, após insuflação do órgão. A reconstrução tridimensional do lúmen colônico, com imagens de boa qualidade obtidas após exame relativamente não invasivo, é uma alternativa atraente e em evolução para o diagnóstico de lesões precursoras de neoplasia colorretal. Sua sensibilidade atual varia de acordo com o tamanho dos pólipos: 30 a 60% por pólipo para lesões menores que 5 mm; 45 a 85% para lesões entre 6 e 9 mm e 60 a 95% para lesões com 1 cm ou mais. A especificidade está na faixa de 90 a 95%.[38] Tem contra si o fato de ser pouco disponível em nosso meio, além de depender de radiação ionizante e exigir preparo catártico do cólon e insuflação colônica até a tolerância máxima (cerca de 2 ℓ de CO), o que causa desconforto. Do mesmo modo, o achado de três ou mais pólipos de qualquer tamanho ou de qualquer pólipo com 6 mm ou mais indica a realização de polipectomia endoscópica (ou seja, colonoscopia). O manejo apropriado de uma ou duas lesões menores que 5 mm ainda é motivo de debate.[31,38]

Este ainda é um exame em evolução, não indicado, atualmente, como método primário para detecção de pólipos intestinais. Com o desenvolvimento na tecnologia e maior disponibilidade, pode tornar-se boa opção, principalmente em casos de colonoscopia incompleta, de contraindicação ou recusa ao exame colonoscópico ou para avaliação do cólon proximal a lesões obstrutivas.[31,38]

Outros métodos

O teste de DNA nas fezes é um método não invasivo baseado nas alterações genéticas da carcinogênese do colon.[39] Sua sensibilidade para câncer de colon está em torno de 52% e especificidade, de 95%, sendo 3 a 4 vezes mais sensível que os exames de sangue oculto nas fezes, com base no guáiaco para diagnosticar câncer invasivo e adenomas contendo alto grau de displasia. Embora tenham sido desenvolvidos exames com maior sensibilidade e especificidade, ainda apresentam um baixo índice na detecção de adenomas atualmente.[6]

A pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva é um achado inespecífico, mas que pode ter origem em um câncer colorretal ou de pólipos maiores (> 1 a 2 cm). Uma vez que pólipos adenomatosos pequenos não tendem a sangrar e o sangramento de pólipos maiores ou de câncer colorretal pode ser intermitente ou simplesmente nem sempre detectável em uma única amostra de fezes, o uso adequado de exames de sangue nas fezes requer exames anuais que consistem na coleta de espécimes (2 ou 3, dependendo do resultado) de evacuações consecutivas. Quando realizados para rastreamento de câncer colorretal, um exame positivo requer uma avaliação diagnóstica com colonoscopia a fim de avaliar toda a extensão do cólon com o intuito de descartar câncer ou neoplasia avançada. Não são adequados para o diagnóstico de pólipos de cólon.[29]

Tratamento

A progressão da sequência adenoma-carcinoma é muito lenta, levando cerca de 5 a 10 anos, dependendo do tamanho do pólipo. Os maiores têm maior probabilidade de desenvolver ou já ter desenvolvido um foco de câncer. Os pólipos menores levam mais tempo para progredir para malignidade, existindo adenomas que, após vários anos, não alteram seu tamanho e podem até regredir.[6]

Como a maioria dos pólipos é adenomatosa e, portanto, potencialmente pré-maligna, qualquer pólipo descoberto durante um exame colonoscópico deve ser removido, independentemente de seu tamanho. A polipectomia endoscópica é o tratamento de eleição para os pólipos colorretais. Os maiores que 3 a 4 mm são retirados com alças diatérmicas e, os menores, com pinça de fulguração (*hot biopsy forceps*). As principais complicações do procedimento são a perfuração do intestino e a hemorragia, que podem ocorrer em uma frequência de 0,2 a 2% dos casos.

Para a retirada dos pólipos maiores, talvez seja necessária a excisão em saca-bocados. Após a remoção completa aparente de um grande adenoma, é recomendado repetir a colonoscopia em 3 a 6 meses para documentar a sua completa excisão. Se um pólipo não pode ser retirado após 2 ou 3 sessões endoscópicas, recomenda-se o tratamento cirúrgico.[6]

Ao ser encontrado um pólipo adenomatoso, deve ser afastada a possibilidade de haver um ou mais pólipos sincrônicos no cólon, realizando a colonoscopia em toda sua extensão. Se encontrados, todos devem ser retirados, já que os mesmos colocam a pessoa em maior risco de desenvolver subsequentemente um câncer de cólon ou pólipos metacrônicos.[6]

Em caso de um adenoma apresentar carcinoma não invasivo, a polipectomia endoscópica completa é curativa. Quando um pólipo contém carcinoma invasivo, a decisão terapêutica é mais difícil. Cerca de 10% dos pacientes podem ter um desfecho adverso após uma polipectomia endoscópica realizada adequadamente (câncer residual na parede intestinal ou nos linfonodos no momento em que a polipectomia foi realizada ou em exame de seguimento).[6]

Quando se detecta malignidade na análise histológica do produto da polipectomia, esta somente será considerada suficiente (sem necessidade de tratamento complementar) se todos os seguintes critérios forem preenchidos:[40] (1) o pólipo deve ter sido totalmente ressecado e encaminhado ao patologista; (2) o estudo patológico precisa ter sido minucioso, fornecendo dados como grau de diferenciação, profundidade e ressecabilidade; (3) o câncer não pode ser do tipo pouco diferenciado; (4) não pode haver extensão linfática ou hematogênica e (4) as margens cirúrgicas devem estar livres.

O plano terapêutico necessita ser individualizado de acordo com as condições médicas de cada paciente. Para a maioria deles, com pólipos malignos, a polipectomia endoscópica sem ressecção cirúrgica parece adequada, havendo, entretanto, a necessidade de seguimento colonoscópico posterior. A ressecção cirúrgica fica reservada para aqueles pacientes nos quais ocorreu insucesso da técnica endoscópica ou quando um pólipo maligno obriga a retirada do segmento colônico em virtude da extensão da neoplasia.

Seguimento colonoscópico pós-polipectomia

Aproximadamente $^{1}/_{3}$ das pessoas que realizaram polipectomia endoscópica terão a recidiva do adenoma de cólon, cujo fato justifica o seguimento colonoscópico pós-polipectomia em pacientes assintomáticos.[41] Geralmente, são menores que os adenomas iniciais e com menor probabilidade de armazenar uma patologia avançada.

A remoção por colonoscopia do adenoma tem grande valor na prevenção do câncer colorretal. O número, tamanho e a localização dos pólipos removidos determinam o nível de proteção proporcionado por um tratamento colonoscópico adequado. Pólipos menores que 1 cm, com aspecto de adenoma tubular, não apresentam maior risco de desenvolverem subsequentemente o câncer de cólon. Tal risco aumenta consideravelmente se o adenoma for de tamanho maior ou apresentar elementos vilosos.[6]

O desenvolvimento de sintomas deve deflagrar investigação etiológica que foge às recomendações de seguimento.

É importante ter certeza de que a colonoscopia de base foi tecnicamente satisfatória, alcançou o ceco e realizou-se sob preparo adequado. Todos os adenomas precisam ser retirados. Este procedimento pode requerer mais do que uma sessão para pólipos maiores ou múltiplos.

O intervalo antes da próxima colonoscopia de seguimento é baseado na categoria de risco do adenoma recidivante e nos aspectos dos pólipos adenomatosos retirados do paciente, os quais estão sumarizados na Tabela 67.18.

Tabela 67.18 Diretrizes de rastreamento e seguimento para a detecção precoce de adenomas e câncer de cólon e reto em pessoas de alto risco ou com risco aumentado.[29]

Categoria de risco	Tempo e idade para iniciar	Recomendação	Comentário
Risco aumentado | Pacientes com história de pólipos na colonoscopia anterior			
Pacientes com pólipos hiperplásicos pequenos do reto	–	Colonoscopia ou outras opções de rastreamento a intervalos recomendados para indivíduos com risco padrão	Uma exceção são os pacientes com a síndrome de polipose hiperplásica. Estes apresentam maior risco de adenoma e câncer colorretal, necessitando serem identificados para seguimento mais intensivo
Pacientes com 1 ou 2 adenomas tubulares pequenos com displasia de baixo grau	5 a 10 anos após a primeira polipectomia	Colonoscopia	O tempo exato dentro desse intervalo deve ser baseado em outros fatores clínicos, tais como achados colonoscópicos anteriores, história familiar e as preferências do paciente e o julgamento do médico
Pacientes com 3 a 10 adenomas ou 1 adenoma > 1 cm ou qualquer adenoma com aspecto viloso ou displasia de alto grau	3 anos após a primeira polipectomia	Colonoscopia	Os adenomas precisariam ter sido completamente retirados. Se a colonoscopia de seguimento é normal ou mostra somente 1 a 2 adenomas tubulares pequenos com baixo grau de displasia, o intervalo para os exames subsequentes seria, então, de 5 anos
Pacientes com mais de 10 adenomas em um único exame	< 3 anos após a primeira polipectomia	Colonoscopia	Considerar a possibilidade de uma síndrome familiar de base
Pacientes com adenomas sésseis que são removidos em saca-bocados (*piecemeals*)	2 a 6 meses para verificar a remoção completa	Colonoscopia	Uma vez a remoção completa tenha sido estabelecida, o seguimento subsequente necessita ser individualizado com base no julgamento do endoscopista. A remoção completa seria fundamentada em avaliações endoscópicas e patológicas
Risco aumentado | Pacientes com câncer colorretal			

Pacientes com câncer de cólon e reto devem realizar limpeza peroperatória de alta qualidade	3 a 6 meses após a ressecção do câncer se não houver metástases irressecáveis durante a cirurgia; alternativamente, a colonoscopia intraoperatória pode ser realizada	Colonoscopia	Em casos de tumores não obstrutivos, isso pode ser realizado pela colonoscopia pré-operatória. Nos casos de cânceres obstrutivos, a colonoscopia por tomografia computadorizada ou enema opaco com duplo contraste podem ser usados para detectar neoplasias do cólon proximal
Pacientes em que foi realizada ressecção curativa de câncer de cólon ou reto	1 ano após a ressecção (ou 1 ano seguindo a realização de colonoscopia que foi executada para limpar o cólon de doença sincrônica)	Colonoscopia	Esta colonoscopia é adicional à colonoscopia peroperatória para tumores sincrônicos. Se o exame realizado 1 ano antes foi normal, então, o intervalo antes do próximo exame subsequente seria de 3 anos. Se aquela colonoscopia foi normal, portanto, o intervalo para o próximo exame subsequente seria de 5 anos. Seguindo o exame de 1 ano, o intervalo antes dos exames subsequentes pode ser encurtado se há evidência de HNPCC ou se os achados do adenoma requerem colonoscopia mais precoce. Exame periódico do reto com o propósito de identificar recidiva local, geralmente realizada a intervalos de 3 a 6 meses para os primeiros 2 ou 3 anos, pode ser considerado após ressecção anterior-baixa do câncer de reto
Risco aumentado | Pacientes com história familiar			
Câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em um parente de primeiro grau antes da idade de 60 anos ou em 2 ou mais parentes de primeiro grau em qualquer idade	Aos 40 anos de idade ou 10 anos antes do caso mais jovem na família mais próxima	Colonoscopia	A cada 5 anos
Câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em um parente de primeiro grau ≥ a	40 anos de idade	Opções de rastreamento, a intervalos	O rastreamento deve iniciar em uma idade precoce, mas indivíduos podem escolher

idade de 60 anos ou em 2 parentes de segundo grau com câncer colorretal		recomendados para indivíduos com risco médio	serem rastreados com qualquer tipo de exame de rastreamento
Alto risco			
Diagnóstico genético de PAF ou suspeita de PAF sem evidência por exames genéticos	10 a 12 anos de idade	Sigmoidoscopia flexível anual para determinar se as pessoas expressam a anormalidade genética e aconselhamento para considerar a realização de exames genéticos	Se o teste genético for positivo, a colectomia deve ser considerada
Diagnóstico genético ou clínico de HNPCC ou pessoas com risco aumentado para HNPCC	10 a 25 anos de idade ou 10 anos antes do caso mais jovem na família próxima	Colonoscopia a cada 1 a 2 anos e aconselhamento para considerar testes genéticos	Os testes genéticos para HNPCC devem ser oferecidos aos parentes de primeiro grau de pessoas com uma conhecida mutação adquirida do gene MMR. Deveria também ser oferecido quando a mutação familiar ainda não é conhecida, mas há 1 dos 3 critérios de Bethesda modificados
Doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa crônica e colite de Crohn	O risco de câncer começa a ser significante 8 anos após o início da pancolite ou 12 a 15 anos depois do início da colite do lado esquerdo	Colonoscopia com biopsias para displasia	Cada 1 a 2 anos; estes pacientes são melhor referidos para um centro com experiência no acompanhamento e manejo da doença inflamatória intestinal

HNPCC = câncer colorretal não polipose hereditário (síndrome de Lynch); PAF = polipose adenomatosa familiar.

Prevenção secundária

Após a polipectomia, podem ser adotadas medidas clínicas preventivas, com a finalidade de reduzir a possibilidade de recidiva do adenoma e, consequentemente, do câncer colorretal.

A dieta deve ser pobre em gorduras (não excedendo 20 a 30% do total das calorias) e rica em frutas, vegetais e fibras (20 a 30 g por dia). A quantidade total de calorias diárias não pode exceder as requeridas para o desempenho de suas atividades, evitando-se, assim, a obesidade. Em obesos, é necessário estimular a perda de peso.

Estas pessoas precisam adotar dieta e estilo de vida saudáveis – com prática regular de exercícios físicos e sem hábitos deletérios, como tabagismo e consumo excessivo de bebidas alcoólicas –, mesmo tendo em conta que estudos intervencionais randomizados sugerem que alterações modestas da dieta em adultos (10% menos de gordura, 25 a 75% a mais de fibras e 50% a mais de frutas e vegetais), por 3 a 8 anos, não reduziram significativamente o risco de adenoma ou câncer colorretal.[23]

A quimioprevenção ainda é uma questão em aberto: a ingestão de vitaminas (A, C, D e E), cálcio, selênio, AAS, AINH e a reposição hormonal na mulher pós-menopausa têm resultados contraditórios ou inconclusivos nos estudos realizados. Muitas destas intervenções apresentaram efeitos colaterais indesejáveis, por conta disto, não se recomenda o uso rotineiro delas no momento.[1,23]

Estudos com o cálcio (1.200 mg/dia) em pacientes com adenomas prévios mostraram que este agente parece ter eficácia modesta em reduzir o risco de recidiva dos adenomas,[23] apresentando, entretanto, efeito mais pronunciado em neoplasias colorretais histologicamente mais avançadas que em outros tipos de pólipos (hiperplásicos ou tubulares). Assim, pode-se recomendar o carbonato de cálcio a indivíduos com adenomas ressecados que desejam tentar diminuir o risco de recidiva.[40] Entretanto, não existem evidências suficientes para uso indiscriminado desta substância com a intenção de evitar o câncer colorretal,[33] mesmo levando em consideração que a toxicidade deste suplemento é mínima e se trate de um produto barato, o qual também pode reduzir o risco de osteoporose.

Com relação aos AINH, os dados são mistos. Estudos relatam que as taxas de recidiva dos adenomas diminuíram 35 a 45% entre os pacientes que receberam celecoxibe, um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), porém este benefício foi contrabalançado por uma incidência 1,3 a 1,4 maior de eventos cardiovasculares sérios entre pacientes que não receberam a medicação.[23]

A ingestão de AAS também reduz a recorrência de pólipos adenomatosos, mas deve haver precaução por conta dos riscos de hemorragia e úlceras associadas ao seu uso e também pela incerteza sobre a dose ideal do medicamento (80 ou 325 mg/dia).[23] Assim, os riscos e benefícios desta intervenção devem ser cuidadosamente avaliados antes que o AAS possa ser recomendado como quimioprevenção para a população em geral.

Dados provenientes de dois estudos clínicos randomizados sugerem que o cálcio e os AINH podem agir sinergicamente na diminuição do risco de pólipos neoplásicos colorretais avançados.[42]

Não se recomenda de rotina a quimioprevenção de adenomas de cólon e reto com o uso de cálcio ou AAS, mas pode-se considerá-la em populações selecionadas (p. ex., pacientes com baixo risco para complicações desses agentes e aqueles que se poderiam favorecer de seu uso por outras razões, como o benefício cardiovascular pelo ASS e a prevenção da osteoporose pelo cálcio).[23]

A ingestão de suplementos ou uma dieta rica em folatos estão associados a uma baixa recidiva de adenomas colorretais.[14] Isto se deve ao efeito do ácido fólico na inibição da proliferação celular e na ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico nas linhas celulares do câncer de cólon.

Prognóstico

Estudos de seguimento evolutivo demonstram que a incidência real de aparecimento de novos pólipos ainda é motivo de controvérsias. Dado o aumento da prevalência de adenomas com a idade, supõe-se que novos pólipos sejam formados e a frequência com que isto ocorre aumenta com o avançar dos anos. Análises estatísticas sugerem que o desenvolvimento de um pólipo de tamanho médio desde a mucosa normal e a transformação deste em câncer levem, em média, aproximadamente 5 e 10 anos, respectivamente.[43]

Com base nestas informações, estratégias de seguimento seriado do cólon com auxílio de videocolonoscopia aliada à magnificação de imagem e polipectomia endoscópica têm alterado a história evolutiva natural da doença, melhorando consideravelmente o prognóstico dela.

Pólipos não neoplásicos

Dentre os pólipos não neoplásicos, o mais comum é o *hiperplásico*. Caracteriza-se por criptas alongadas e células epiteliais com configuração papilífera, que preservam sua capacidade secretora e absortiva. Não há atipia como nos adenomas. Geralmente, são pequenos, sésseis e localizam-se na região do reto e sigmoide. Em cerca de 10 a 15% destes pólipos, encontram-se pequenos focos de transformação adenomatosa. Quando de grande tamanho, com distorção arquitetural proeminente, atipia nuclear e zonas de mitose superficiais, são considerados mais adenomatosos que hiperplásicos, recebendo a denominação de adenomas serrados. Estas lesões, ocasionalmente, contêm focos de displasia e mesmo carcinoma.[44,45] De maneira geral, os pólipos hiperplásicos verdadeiros não apresentam potencial para malignização. Quando raramente isto acontece, atribui-se o fato à degeneração de um componente adenomatoso em um pólipo com focos adenomatosos preexistentes.[45]

Os *pólipos juvenis* são *hamartomas*, ou seja, tumores benignos de mucosa os quais consistem, primariamente, em excesso de lâmina própria e glândulas císticas dilatadas. Em virtude deste padrão, associado a células inflamatórias e ao aspecto edemaciado da lâmina própria, alguns patologistas chamam esta lesão de pólipos de retenção. Eles costumam ser únicos, localizados no reto, pedunculados, com tamanho variando de 3 mm a 2 cm, mais comuns na faixa etária de 1 a 7 anos e sem potencial de malignização.[46]

Pólipos inflamatórios são tumores benignos da mucosa resultantes das fases de regeneração e cicatrização de processos inflamatórios. No período pós-inflamatório, apresentam tecidos inflamatório e de granulação; mais tarde, podem conter somente mucosa de aspecto normal. Afecções que cursam com inflamação crônica da mucosa intestinal dispõem deste padrão de pólipos.[6]

Poliposes adenomatosas familiares

A polipose adenomatosa familiar é uma doença hereditária autossômica dominante, com 80 a 100% de penetrância, decorrente de mutações do gene APC localizado no cromossomo 5q21.[6,47] Um alelo mutado do APC é herdado de um dos pais afetados e o adenoma desenvolve-se quando o segundo alelo (do pai não afetado) sofre mutação ou é perdido.[6] Em 22 a 46% dos casos, pode provir de uma mutação espontânea, sem história familiar associada.[47] Observações recentes relatam a mutação no gene MYH,[48,49] que age de maneira autossômica recessiva em algumas pessoas sem mutação identificável no gene APC, mas com múltiplos adenomas colorretais ou polipose adenomatosa clássica.

A polipose adenomatosa familiar caracteriza-se pela existência de centenas a milhares de pólipos de adenomas no cólon e reto que começam a aparecer na infância e adolescência e progridem inexoravelmente para o câncer colorretal. Este costuma a surgir 10 a 15 anos após o início da polipose se não for realizada colectomia.[6] Adenocarcinomas sincrônicos são muito frequentes.

A idade média de diagnóstico em uma pessoa que não é rastreada varia de 34,5 a 43 anos; já a idade média do diagnóstico de câncer colorretal é 39 anos e, a morte por câncer, aos 42 anos. Em 50% das pessoas portadoras do gene da polipose adenomatosa familiar submetidas a rastreamento para diagnóstico precoce por meio de sigmoidoscopia, serão encontrados pólipos aproximadamente aos 15 anos de idade.[6,47]

O paciente costuma ser assintomático até a puberdade, quando os pólipos começam a aparecer; seu número aumenta progressivamente até tornar todo o cólon repleto de adenomas. Os pólipos geralmente são menores que 1 cm de diâmetro, pediculados ou sésseis, podendo ser encontrados todos os tipos de adenomas (tubulares, tubulovilosos e vilosos).

Como a mutação no gene APC do paciente com polipose adenomatosa familiar ocorre em todas as células do corpo, os tumores também se desenvolvem em outros locais além do cólon.

No estômago, podem aparecer pólipos de glândulas fúndicas (30 a 100% dos casos), adenomas (5%) e microcarcinoides.[6,47] Não há aumento do risco de câncer gástrico entre pacientes com polipose adenomatosa familiar comparado com a população em geral.[6]

No duodeno, os adenomas ocorrem em 33 a 92% dos casos,[47] são múltiplos, normalmente entre as pregas da segunda porção; os maiores tendem a envolver a região da papila de Vater, podendo obstruir a drenagem bliopancreática e ocasionar pancreatite.[6] O potencial de malignização destas lesões parece ser baixo; no entanto, a ocorrência de displasia é alta na região peripapilar. O carcinoma peripapilar ocorre em cerca de 4% dos pacientes com polipose adenomatosa familiar e é responsável pela maioria das mortes por câncer naqueles submetidos à colectomia profilática.[6,47]

Em vista destes fatos, é importante o rastreamento e a vigilância do estômago e duodeno em pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar.

Em outros locais do intestino (jejuno e íleo), os adenomas ocorrem com menos frequência e a transformação maligna é rara. No entanto, deve haver vigilância para neoplasia, sobretudo no íleo distal após colectomia.[6]

A polipose adenomatosa familiar tem sido associada a doenças pré-cancerosas (tumor papilar intraductal e mucinoso do pâncreas) e doenças malignas da tireoide, adrenais, árvore biliar, fígado (hepatoblastoma), pâncreas e cérebro.[47]

Quando os indivíduos afetados por polipose adenomatosa familiar exibem osteomas (especialmente mandibular)

associados a uma variedade de tumores benignos de tecido mole (lipomas, cistos sebáceos, fibrossarcomas) e outras manifestações extraintestinais (dentes supranumerários, dentes impactados, cistos mandibulares, tumores desmoides e fibromatose mesentérica), ela é denominada *síndrome de Gardner*.

Os osteomas são lesões benignas que se desenvolvem no crânio, nos ossos longos e, caracteristicamente, na mandíbula e no ângulo do queixo. São visíveis ao exame físico, em geral, assintomáticos, mas podem crescer e produzir sintomas.[47] Lesões ocultas radiopacas do maxilar são osteoscleróticas, podendo ser vistas em radiografias panorâmicas do maxilar. Os osteomas tendem a ser múltiplos e devem ser distinguidos de lesões ósseas escleróticas não específicas, as quais são únicas e quase sempre localizadas perto de um dente doente.[6] Estes marcadores são preditores de desenvolvimento de polipose adenomatosa.[47] Como não há potencial de malignização, sua remoção só é indicada por motivos cosméticos ou sintomáticos.[6]

Os tumores desmoides são massas fibrosas formadas por fibroblastos maduros, altamente diferenciados, com matriz abundante de colágeno. Podem ser planos ou lobulados, não encapsulados, de crescimento lento, muitas vezes, apresentam hemorragia dentro da lesão e podem sofrer degeneração cística.[47] São frequentemente múltiplos e ocorrem nas extremidades, na parede abdominal e no mesentério em 10% dos pacientes com polipose adenomatosa familiar. A maioria deles (80%) localiza-se no mesentério do intestino delgado, no qual são localmente agressivos, podendo comprimir ou infiltrar as vísceras vizinhas, causando dor ou, ainda, complicações obstrutivas dos intestinos, ureteres ou estruturas vasculares.[6,47] Constituem a segunda complicação mais letal da doença, após o carcinoma metastático.[6] Os tumores desmoides podem ocorrer espontaneamente, mas a maioria aparece após laparotomia, sendo alto o índice de recidiva após excisão incompleta.[6,47] Os hormônios sexuais (principalmente estrogênios) também são implicados em seu desenvolvimento, já que sua frequência é maior em mulheres (3:1) em idade procriativa, durante ou após a gravidez e após o uso de contraceptivos orais.[47] Os tumores desmoides da parede abdominal devem ser observados, uma vez que possivelmente permaneçam inalterados ou regridam de maneira espontânea. Aqueles que aumentam de tamanho podem ser cirurgicamente ressecados, com baixa probabilidade de recorrência se as margens forem livres. A ressecção completa dos tumores mesentéricos costuma ser impossível, com alta taxa de recidiva, requerendo a remoção de grandes extensões do intestino; deve-se considerar, em algumas ocasiões, a possibilidade de transplante de intestino delgado.[6,47] A opção cirúrgica necessita ser reservada para pacientes com complicações específicas dos tumores desmoides (obstrução ou isquemia do intestino delgado), em vista da alta frequência de recidiva local, além da morbidade e mortalidade que a acompanham.[47] Outros procedimentos que podem obter alguma resposta em alguns pacientes são radioterapia (quando possível ou como coadjuvante após cirurgia com margens positivas para o tumor), quimioterapia sistêmica, AINH e substâncias antiestrogênicas.[6,47] Nenhum destes procedimentos é realmente eficiente na maioria dos pacientes.[6]

Lesões pigmentadas do fundo ocular, chamadas de hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina, são discretas áreas ovais ou esféricas, de pigmentação escura, geralmente múltiplas e bilaterais, detectadas na retina por oftalmoscopia indireta.[47] Encontradas em cerca de 90% de pacientes com síndrome de Gardner,[6] são assintomáticas e não precisam ser pesquisadas em pacientes com diagnóstico já estabelecido de polipose adenomatosa familiar. Podem, no entanto, ser um marcador útil para a identificação de portadores assintomáticos em famílias com polipose adenomatosa familiar, visto que sua ausência significa que aquele membro da família afetada com hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina não é portador do gene da doença.[6,47]

Os sintomas apresentados pelos pacientes não são específicos, os quais podem incluir dor abdominal, diarreia e enterorragia. O diagnóstico pode ser feito pela identificação de centenas a milhares de pólipos adenomatosos colorretais à sigmoidoscopia, colonoscopia ou enema opaco com duplo contraste. É muito importante identificar os indivíduos precocemente pela busca incessante do diagnóstico em parentes de pessoas afetadas, uma vez que o tempo médio entre o aparecimento do pólipo e o desenvolvimento de câncer é por volta de 10 anos.[6]

Deve-se realizar pesquisa de mutação genética na pessoa afetada (probando). Identificada a mutação, outros indivíduos da família, com idade de 10 anos ou mais, precisam ser testados. Aqueles que apresentarem resultados positivos necessitam ser seguidos com sigmoidoscopias anuais a partir dos 10 a 12 anos de idade. Se nenhum pólipo for identificado, a sigmoidoscopia tem de ser repetida anualmente até os 40 anos de idade e, a seguir, a cada 3 a 5 anos. Quando múltiplos pólipos forem encontrados, a colectomia estará indicada. Assumem-se os familiares com teste genético negativo como não afetados; entretanto, por segurança, pode-se submetê-los a sigmoidoscopias a cada 7 a 10 anos. Se o teste genético não for disponível ou o probando for negativo para mutações no gene APC,

uma sigmoidoscopia anual deve ser realizada em todos os membros da família a partir dos 10 a 12 anos de idade. No caso de polipose adenomatosa familiar atenuada, com início em torno dos 20 anos de idade, a colonoscopia anual estará indicada por conta da distribuição mais proximal dos pólipos.[31]

Endoscopia digestiva alta também é indicada (com endoscópios de visão frontal ou lateral) para examinar estômago, duodeno e região papilar quando a polipose é diagnosticada ou ao menos aos 20 anos de idade.[6,47]

O tratamento da polipose adenomatosa familiar é cirúrgico e deve ser profilático logo após estabelecer-se o diagnóstico.[47] A proctocolectomia total é a opção mais razoável, já que qualquer porção de reto remanescente pode desenvolver, posteriormente, um carcinoma. Se o paciente optar por colectomia subtotal com anastomose ileorretal, o segmento retal precisa ser submetido a exames de vigilância a cada 6 meses.[6,47]

O tratamento com inibidores seletivos (celecoxibe) e não seletivos (sulindaco) da COX-2 trouxe algum entusiasmo para impedir ou induzir a regressão de pólipos no coto retal remanescente de pacientes com polipose adenomatosa familiar operados.[47,50] A administração de sulindaco não é recomendada para evitar o desenvolvimento de pólipos em portadores pré-sintomáticos do gene, os não afetados ou para tratamento primário de polipose em pacientes com cólon intacto.[47] Ele não protege do desenvolvimento do câncer colorretal e seu efeito sobre a redução dos adenomas é revertido após a interrupção da medicação.[6]

A atitude inicial com os pólipos de estômago e duodeno deve ser conservadora, com seguimento e biopsias endoscópicas. O celecoxibe (400 mg, 2 vezes/dia) melhora significativamente os pólipos de duodeno, constituindo uma opção de tratamento em pessoas com grau leve ou moderado de polipose duodenal.[51] Adenomas vilosos, com displasia de alto grau, grandes e sintomáticos de duodeno têm de ser removidos por métodos endoscópicos ou cirúrgicos (duodenectomia ou pancreatoduodenectomia preservando o pâncreas e o piloro, respectivamente), dependendo das características e da localização das lesões encontradas.[6,47]

A *síndrome de Turcot* (Crail ou glioma-polipose) consiste na associação de pólipos adenomatosos com tumores cerebrais malignos. Sugere-se um modo de transmissão autossômico recessivo para esta síndrome, pois os relatos iniciais foram de irmãos afetados cujos pais não portavam pólipos intestinais. Os indivíduos portadores costumam apresentar pólipos em menores quantidades que as vistas na polipose adenomatosa familiar ou na síndrome de Gardner (na faixa de 20 a 300) e tumores cerebrais de alto grau (glioblastoma multiforme, meduloblastoma, ependimoma).

Outras síndromes poliposas

A *síndrome de Peutz-Jeghers* é uma condição autossômica dominante com penetrância variável caracterizada por pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrintestinal (principalmente no intestino delgado), bem como máculas pigmentadas nos lábios, na mucosa bucal e pele. Os hamartomas podem tornar-se muito grandes e causar sangramento, intussuscepção ou obstrução. O gene responsável, 19p, confere maior risco de neoplasias malignas em órgãos intestinais e não intestinais; embora os hamartomas não sejam considerados pré-malignos *per se*, até metade destes pacientes desenvolve malignidades no trato gastrintestinal (em especial no intestino delgado) e em regiões extraintestinais, como mamas, gônadas e pâncreas.

A síndrome da *polipose juvenil* é uma rara síndrome autossômica dominante e configurada por pólipos hamartomatosos juvenis, localizados em qualquer parte do trato gastrintestinal ou restritos ao cólon, com risco aumentado para câncer colorretal. Clinicamente, a síndrome da polipose juvenil é definida pela ocorrência de 5 ou mais pólipos juvenis no colon/reto, pólipos juvenis por todo o trato gastrintestinal ou qualquer número de pólipos juvenis e uma história familiar positiva de polipose juvenil.[52] Os sintomas costumam aparecer na infância, constando de sangramento gastrintestinal, intussuscepção e obstrução. Alterações extraintestinais, como anormalidades congênitas e malformações arteriovenosas pulmonares, são descritas em associação à doença. O maior risco de adenocarcinoma colorretal é ocasionado por pólipos adenomatosos sincrônicos ou pólipos mistos hamartomatosos-adenomatosos. O reconhecimento desta rara síndrome é importante para os pacientes e seus familiares com respeito a tratamento, seguimento e rastreamento de indivíduos em risco. Cada clínico confrontado com o diagnóstico de polipose juvenil deveria considerar a possibilidade da síndrome da polipose juvenil.[52]

A *síndrome de Cowden* (dos múltiplos hamartomas) é mais uma condição autossômica dominante, determinada por hamartomas orocutâneos múltiplos e no estômago, intestino delgado e cólon. Ocorrem triquilemomas faciais, hiperqueratose de mãos e pés, bócio e maior frequência de malignidades extraintestinais, em particular, de mama e

tireoide. O risco de malignidade gastrintestinal não está aumentado.

Há também síndromes poliposas sem caráter familiar, como a *síndrome de Cronkhite-Canada*, identificada por polipose gastrintestinal difusa, distrofias ungueais, alopecia, hiperpigmentação cutânea, diarreia, perda de peso, dor abdominal e desnutrição. A síndrome é adquirida e tende a apresentar-se clinicamente em pacientes de meia-idade ou mais idosos. Os pólipos são hamartomatosos, similares aos pólipos juvenis. O risco de carcinoma é maior, uma vez que podem ocorrer focos de epitélio adenomatoso. Entretanto, na maior parte dos casos, não chega a ocorrer degeneração maligna. O prognóstico costuma ser ruim por conta da síndrome disabsortiva, que costuma ser progressiva, não havendo tratamento específico satisfatório (ver Tabela 67.18).

Megacólon

Valter Nilton Felix

Conceito

Megacólon é o termo usado para designar a dilatação e o alongamento do intestino grosso, fundamentalmente em decorrência de alterações da inervação intrínseca desta víscera,[1] com os consequentes distúrbios morfológicos e funcionais. Pode ser congênito e adquirido.[2] Não cabe neste capítulo a discussão do congênito (doença de Hirschsprung), visto ser âmbito da cirurgia pediátrica.

O megacólon adquirido é uma das principais manifestações viscerais da doença de Chagas e apresenta complicações, tais como: constipação intestinal crônica, distensão abdominal, fenômenos oclusivos associados ao fecaloma e ao vólvulo do sigmoide, necrose de alças torcidas, colite isquêmica e úlceras que podem ou não perfurar.

Epidemiologia

A doença de Chagas continua sendo grave problema de saúde na América Latina, como atestam os números da Organização Mundial da Saúde (OMS).[3] Estima-se ao redor de 17 milhões o número de pessoas infectadas, com cerca de 2 milhões de pacientes com complicações crônicas da moléstia e 21 mil mortes anuais.

O megacólon distribui-se igualmente entre homens e mulheres e predomina na faixa etária situada entre 40 e 50 anos.

Etiopatogenia

A doença de Chagas é antropozoonose de países em desenvolvimento e tipicamente latino-americana (Figuras 67.20 e 67.21).

Figura 67.20 Triatomídeo.

Figura 67.21 Habitação rural infestada por triatomídeos.

A atuação do *Trypanosoma cruzi* nas visceropatias chagásicas é discutida no capítulo Esôfago, na seção *Megaesôfago*, bem como as contribuições para o conhecimento sobre a espécie. Há lesões de plexos nervosos autônomos não só no megaesôfago, mas também no megacólon.[4] Com a inoculação de *T. cruzi* em animais de experimentação, ocorrem lesões no sistema nervoso intramural do esôfago, como também do cólon, estas particularizadas em estudo posterior.[5]

Kiss *et al*.[6] fizeram extensa revisão sobre megacólon chagásico e observaram que, durante muitos anos, grande parte dos autores aceitou a teoria plexular como única explicação etiopatogênica do megacólon adquirido, tentando explicar os megas chagásicos com base apenas em simples contagem de neurônios ao microscópio óptico comum. Em 1997, Vegal *et al*.[7] relataram, de maneira inédita, o achado de DNA de *T. cruzi* em megacólon ressecado, fixado e parafinado, o que consolidou ainda mais a etiologia chagásica da afecção.

Fisiopatologia

A inadequação funcional do esfíncter esofágico inferior no megaesôfago corresponde à disfunção do esfíncter interno do ânus no megacólon. A dilatação esofágica, com redução de sua capacidade contrátil, compara-se ao aumento do limiar de sensibilidade da ampola retal à distensão fecal ou gasosa.

De fato, Koberle demonstrou que, no megacólon, o intestino grosso contém número de neurônios equivalente, em média, a 5% do normal em seus diferentes segmentos.[8] Os mecanismos, pelos quais se perde a capacidade funcional do órgão no megacólon, não diferem dos que determinam o megaesôfago, e as sequelas da fase aguda dependerão da sua intensidade, sensibilidade e do grau de exigência do órgão.[9]

A constipação intestinal costuma ter evolução lenta e progressiva, acompanhando eventos que se assemelham aos descritos para o megaesôfago, os quais acarretam final e tardiamente a alteração morfológica, denominada megacólon ou dolicomegacólon (alongamento associado à dilatação).

Há várias décadas, já se mostrou a função relevante desempenhada pela imunidade mediada por células na doença de Chagas, com ligação de linfócitos T citotóxicos a plexos nervosos mioentéricos e às células musculares cardíacas, que exibiam reação cruzada para antígenos do *Trypanosoma cruzi*.

Em estudo de compilação de dados, Kiss *et al*.[6] relataram que a preocupação com a imunidade humoral na doença de Chagas surgiu depois, descrevendo-se anticorpos antimiocárdio, antimúsculo liso, antinervo periférico e deposição de complexos imunes nas paredes de artérias do coração, na zona perivascular e no interstício.

Habr-Gama,[10] ao realizar estudos motores do cólon em chagásicos, concluiu que:

- Os doentes com megacólon chagásico manifestavam maior atividade motora do sigmoide e do reto, registrando-se grande número de ondas, de maior amplitude e duração mais longa que indivíduos normais
- A incidência de ondas complexas no registro da atividade do sigmoide e do reto em doentes chagásicos é maior que em normais
- As atividades do sigmoide e do reto, habitualmente, são independentes, em indivíduos normais, enquanto nos chagásicos são sincrônicas, o que indica alteração na coordenação dos impulsos motores
- As alterações motoras observadas nos chagásicos estudados são de aparecimento precoce, pois também foram observadas em doentes assintomáticos e sem dilatação do cólon

- A metacolina, nos doentes com megacólon, aumenta o número, a amplitude e a duração das ondas no sigmoide, bem como a duração das ondas do reto, o que não ocorre em normais
- A atividade motora do segmento abaixado nos doentes operados de megacólon é idêntica à do segmento ectásico (retossigmoide) quanto a número, amplitude e duração das ondas, provando que o agente causal da doença de Chagas determina lesões motoras em todo o cólon.

Os vários estádios fisiopatológicos fundamentam as complicações no curso da doença.

Anatomia patológica

A base anatomopatológica da doença está na denervação intrínseca das vísceras comprometidas, com destruição dos plexos mioentéricos e submucoso (Auerbach e Meissner).[1]

Dilatação variável acomete, com frequência, reto e sigmoide, às vezes, incluindo o descendente e, raramente, os outros segmentos. Alongamento incide quase que exclusivamente o sigmoide.

A dilatação, tal qual no megaesôfago, é precedida de hipertrofia muscular, miosite e degeneração hialina das fibras musculares. Há evidente redução dos plexos neuronais, infiltrados por células inflamatórias. Nos seus estudos de microscopia eletrônica, Tafuri demonstrou alterações ultraestruturais semelhantes às do megaesôfago.[11]

As lesões das células musculares lisas foram destacadas por Kiss.[12] A célula muscular lisa não apresentou lesões importantes no megacólon chagásico ao microscópio óptico comum, mas lesões ultraestruturais foram descritas ao microscópio eletrônico, como aumento do número de pontos de contato entre células musculares lisas adjacentes, dilatação do retículo endoplasmático, vacuolização citoplasmática e desorganização miofibrilar.

Quadro clínico

A constipação intestinal, de evolução lenta e progressiva, que se torna rebelde a qualquer tipo de tratamento clínico, caracteriza a colopatia chagásica. De início, dura 2 ou 3 dias e é facilmente controlada com uso de laxativo, mas, com o passar do tempo, fica cada vez mais intensa. Durante vários anos, obriga-se à troca periódica de laxativos, até alcançar situação de impossibilidade quase total de evacuação. A distensão abdominal torna-se constante, e a formação de fecaloma passa a ser corriqueira.

As demais complicações têm manifestações clínicas peculiares, bem como requerem recursos diagnósticos próprios.

Diagnóstico clínico

O grande volume de fezes acumuladas faz com que não seja adequadamente propelido pelos movimentos intestinais, já enfraquecidos pela doença, e costuma ser desconfortável, por vezes, doloroso, perceptível até mesmo ao exame inspecional do abdome; a palpação de fecaloma, com o deslocamento da mucosa do cólon sobre a massa fecal, com crepitação característica, define o sinal de Gersuny. O fecaloma retal é frequentemente percebido ao toque.

Os dados epidemiológicos compatíveis com doença de Chagas (procedência e história familiar) reforçam o diagnóstico clínico de megacólon, assim como o interrogatório que revela distúrbios em outros órgãos digestivos, em particular se há queixa compatível com megaesôfago, bem como sintomas relativos à cardiopatia chagásica.

Diagnóstico laboratorial

A reação de fixação de complemento, conhecida como reação de Guerreiro e Machado, quando positiva, confirma etiologia chagásica, assim como as provas de imunofluorescência e o xenodiagnóstico.

Exames de imagem

Radiografia simples do abdome

A radiografia simples do abdome revela, com frequência, imagens floculadas de fezes acumuladas em alças colônicas dilatadas (Figura 67.22).

Figura 67.22 Radiografia simples do abdome que evidencia grande acúmulo fecal em todo o cólon, destacando-se alongamento e dilatação do sigmoide.

Enema opaco

O exame radiológico contrastado do intestino grosso, enema opaco, segue sendo o mais relevante recurso diagnóstico da afecção, pois revela o grau de dilatação e alongamento dos vários segmentos do cólon, dado fundamental para o planejamento terapêutico (Figura 67.23). No geral, há acometimento de reto, sigmoide, podendo também estar envolvido o descendente.

Pode ser substituído por exame tomográfico ou de ressonância nuclear magnética, sem qualquer vantagem prática e com custo muito maior.

Exame endoscópico

A colonoscopia no megacólon não complicado, à semelhança da endoscopia digestiva alta no megaesôfago, não objetiva propriamente o diagnóstico, mas tende a descartar neoplasia associada.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com outras afecções capazes de determinar constipação intestinal crônica ou suboclusão intestinal, tais como neoplasia avançada, forma estenosante da doença diverticular do cólon ou de Crohn e tumores benignos.

Complicações

Muitas vezes, as complicações do megacólon são responsáveis pela procura de atendimento médico de urgência, sendo, só a partir de então, detectada a doença de base.

Fecaloma

O fecaloma é a complicação mais comum do megacólon. Quando de grandes proporções, é difícil de ser evacuado com laxantes e até mesmo com o auxílio de lavagens intestinais caseiras, o que determina a procura do paciente pelo atendimento de urgência (Figura 67.24).

Figura 67.23 Enema opaco com grande dilatação retossigmóidea.

Os de localização baixa são tocáveis pelo ânus, porém, em geral, são identificáveis à radiografia simples do abdome, independentemente de sua disposição.

Vólvulo

O cólon sigmoide, pediculado por natureza e alongado pela doença, pode sofrer rotação e, por torção do pedículo vascular, evoluir para necrose.[13]

O quadro clínico do paciente com vólvulo é o de obstrução intestinal, destacando-se a grande distensão abdominal, com frequência assimétrica (sinal de von Whal). O timpanismo é comum, associado, no caso de necrose da alça, a sinais de irritação peritoneal, desidratação ou choque.

O diagnóstico é realizado por história clínica, exames físico e radiográfico simples do abdome. A colonoscopia nesses doentes é fundamental, pois evidencia a situação da mucosa no local da torção, detectando ou não sinais de isquemia, efetuando orientação terapêutica.

Colite isquêmica

A colite isquêmica, não dependente do vólvulo, é a terceira mais frequente complicação do megacólon e compromete cerca de 6% dos pacientes.[14]

Deve ser diferenciada do megacólon tóxico, que ocorre na retocolite ulcerativa de características próprias, clínicas, endoscópicas e, inclusive, anatomopatológicas.

Quando de etiologia bacteriana, associada à retenção fecal da colopatia chagásica,[15,16] caracteriza-se por mudança de hábito intestinal, surgindo diarreia intensa no comprometimento do sigmoide, paradoxal à distensão abdominal constante.

O comprometimento do estado geral do paciente é marcado por redução da taxa de hemoglobina, hipoproteinemia, edema discrásico, anorexia, emagrecimento e febre. Radiologicamente, o segmento comprometido pode evidenciar estenoses ou pseudopólipos que, ao exame endoscópico, caracterizam-se por manifestar reação inflamatória necrótico-purulenta, criando áreas heterogêneas contendo mucosa normal, ou em fase de franca regeneração, ou ainda úlceras rasas ou profundas, associadas ou não a estenoses fibróticas, aspecto similar ao observado nas formas graves da doença de Crohn.

O exame anatomopatológico de biopsias confirma o diagnóstico, principalmente quando se encontram fagócitos com hemossiderina depositada no citoplasma.[16]

Úlcera

A úlcera decorre de compressão sobre a mucosa exercida por massa fecal de grande consistência e pouca mobilidade. Pode determinar perfuração, com consequente peritonite fecal.

Figura 67.24 Radiografia simples demonstrando grande fecaloma em ampola retal dilatada.

O diagnóstico de úlcera é feito, mais comumente, no exame anatomopatológico de segmento ressecado no tratamento cirúrgico eletivo do megacólon e, no caso de perfuração, no intraoperatório de procedimento operatório de urgência indicado por evidência de peritonite.

Tratamento

Tratamento clínico

O tratamento clínico do megacólon baseia-se na hidratação adequada e constante, para reduzir a consistência das fezes, e em administrar laxativos conforme a necessidade do caso.

Habitualmente, a potência e a quantidade de laxantes é progressivamente aumentada, a par do uso de supositórios e clisteres caseiros até que a situação torne-se inviável como um todo ou comecem a surgir ou serem iminentes as complicações, obrigando a atitudes mais drásticas e eficazes.

Tratamento cirúrgico

É correto transpor conhecimentos sobre a fisiopatologia do megaesôfago à do megacólon, efetuando correspondência entre a disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI) e a do esfíncter anal interno e entre a denervação universal do esôfago e a do cólon. No entanto, não é válido utilizar o embasamento fisiopatológico similar no âmbito das afecções para fundamentar os mesmos preceitos para o seu tratamento cirúrgico, já que uma coisa é realizar miotomia do EEI e quebrar a barreira funcional à passagem dos alimentos, e outra é romper importante mecanismo de continência fecal.

Assim, a base do tratamento cirúrgico do megacólon é encurtar a distância de chegada do bolo fecal ao canal anal e seus esfíncteres, pois o reto desnervado deixa, na doença, de cumprir sua função reguladora, reflexogênica, para constituir obstáculo funcional às eliminações. Como a dilatação do cólon, na afecção, dá-se no sentido caudocranial, e, visto que constitui problema paralelo por aumentar inoportunamente a capacidade do órgão, propiciando acúmulos indesejáveis, a ressecção do segmento dilatado é atitude técnica complementar essencial (Figura 67.25).

A retossigmoidectomia propunha-se ao intento e introduziu o tratamento cirúrgico do megacólon no Brasil,[17] envolvendo cada vez maior extensão do reto e anastomose colorretal extraperitoneal imediata, sujeita a elevado

índice de fístulas.[18]

Esta complicação passou a ser obviada, em parte, com a realização das anastomoses retardadas, efetuadas depois de 2 semanas do abaixamento do cólon por dentro do coto retal, mantendo-se, neste período, segmento de cólon exteriorizado pelo ânus, o que costuma causar grande desconforto ao paciente, sem contar o risco de isquemia por compressão do aparelho esfincteriano sobre o pedículo vascular (Figura 67.26).

As operações de Simonsen *et al.*[19] e a de Duhamel[20] mantiveram o mesmo princípio. A vantagem da operação de Duhamel sobre as outras é evitar extensa liberação do reto distal e suas consequentes complicações potenciais, incontinência fecal e distúrbios geniturinários, por comprometimento da inervação pélvica, mais valorizáveis quando se considera o caráter benigno da doença a que se aplica.[20]

Figura 67.25 Visão esquemática da individualização do retossigmoide dilatado, preparando-se à retossigmoidectomia.

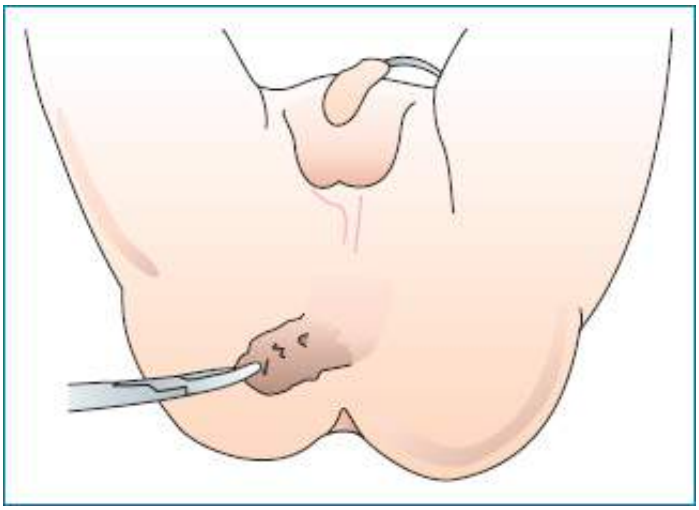

Figura 67.26 Esquema de eversão do reto e passagem endoanal do cólon.

Nela, o abaixamento do cólon é realizado pelo espaço retrorretal, com a preservação do reto e de todo o tecido que o envolve, incluindo os plexos nervosos pélvicos.

O cólon abaixado é passado por retotomia posterior, e a anastomose pode ter manutenção de segmento cólico exteriorizado, com o intuito de evitar as deiscências, complicações de graves consequências e de alta incidência,[21] quando as suturas incluem o reto distal, desprovido de serosa.

A operação tem como passos técnicos básicos:

- Descolamento rombo retossacral, preservando a artéria retal superior
- Mobilização do cólon sigmoide, em geral, alongado e dilatado
- Mobilizacão do cólon descendente e do transverso
- Secção e fechamento do reto logo acima da reflexão peritoneal e ressecção do cólon dilatado (Figura 67.27)

- Passagem do cólon não dilatado por retotomia distal posterior, incluindo a camada muscular, pelo túnel submucoso que se estende até cerca de 1 cm acima da linha pectínea, exteriorizado pelo ânus, até aproximadamente 5 cm da borda anal
- Retirada tardia, entre pinças, do septo retocólico, comunicando amplamente o cólon abaixado e a ampola retal em cavidade, cuja parede anterior é constituída pelo reto e a posterior, pelo cólon abaixado.

Estenose da anastomose em função de erro técnico, necrose do coto exteriorizado e formação de fecalomas no coto cego retal, acima da anastomose, são os grandes inconvenientes do procedimento.[22]

Com base em resultados obtidos no tratamento de 180 doentes portadores de megacólon chagásico, operados pela técnica de Duhamel, Habr-Gama *et al*.[23] tecem importantes considerações a respeito da importância da execução correta dos tempos cirúrgicos e sobre os cuidados a serem tomados para reduzir a incidência de complicações, que ocorreram em 17,2% dos doentes. Ressaltam que foram, na maioria das vezes, de menor gravidade que as observadas com outros tipos de procedimento cirúrgico de mesma finalidade.

Da análise dos resultados imediatos e tardios, concluem ser a operação de Duhamel boa opção técnica para tratamento cirúrgico do megacólon chagásico, devido à realização razoavelmente simples e por resultar em cura dos sintomas, que condicionam a bom ritmo intestinal, adequada continência fecal, sem acarretar alterações urinárias ou sexuais.

Figura 67.27 Produto de retossigmoidectomia, precedendo abaixamento de cólon à Duhamel-Haddad.

Posteriormente,[24] com casuística ampliada, no mesmo *serviço*, eram apresentados índices ainda melhores, com 11,3% de morbidade e 2% de mortalidade, mas ponderando que haviam surgido grampeadores cirúrgicos, grande avanço na cirurgia digestiva, e nem todos os cirurgiões teriam experiência e capacitação adequadas para aplicar a técnica com os mesmos resultados, justificava-se a preferência pelo abaixamento de Habr-Gama.

Mantinha-se o princípio de Duhamel, de descolamento resumido ao espaço retrorretal, mas com realização de anastomose colorretal baixa, terminolateral, após fechamento do coto retal ao nível da reflexão peritoneal e ressecção do segmento dilatado.

A ogiva do grampeador circular é presa por sutura em bolsa realizada na boca cólica, e o corpo do dispositivo perfura a parede posterior do coto retal logo acima do anel anorretal.

O encaixe e disparo do instrumento produzem anastomose segura e efetiva.

O seguimento, por 1 ano, dos primeiros 30 pacientes submetidos ao procedimento, evidenciava excelentes resultados, sem morbiletalidade.

Tratamento das complicações

Fecaloma

A porção distal do fecaloma tem de ser fraturada digitalmente ou por meio de instrumentos a fim de que o remanescente da massa fecal possa ser removido com o uso de lavagens intestinais contendo água glicerinada.

A manobra inicial deve ser cuidadosa para não provocar lesões traumáticas e, às vezes, quando causa muita dor,

necessita de aplicação de anestesia raquidial. Quando o fecaloma não é alcançável por toque retal, indicam-se clisteres por gotejamento, que, se não forem eficazes, não deixarão outra opção que não seja o tratamento cirúrgico, sendo então fraturados e conduzidos à expulsão por manobras intraoperatórias.

Vólvulo do sigmoide

O tratamento do vólvulo do sigmoide teve contribuições importantes de Habr-Gama *et al*.[25,26]

Deste modo, à colonoscopia diagnóstica, se não houver sinais de necrose, deve-se tentar introduzir sonda além do ponto de torção. A manutenção da sonda *in loco*, se produzir o esvaziamento sigmóideo esperado, certamente será capaz de alcançar a distorção almejada, experiência corroborada por outros autores.[27,28]

Toda atenção precisa ser concentrada no acompanhamento desses pacientes, para evitar que necrose parcial ou perfuração à manobra passem despercebidas.

Caso se suspeite de necrose, impõe-se tratamento cirúrgico (Figura 67.28), com remoção do segmento necrótico e colostomias proximal e distal ou operação de Hartmman, procedimento associado a complicações;[29,30] as anastomoses primárias geralmente são impossibilitadas pela contaminação da cavidade peritoneal, determinando, não raro, quadro de sepse.

Se a operação for indicada e não houver necrose, existindo condições clínicas e locais satisfatórias, pode ser feita limpeza intraoperatória do cólon e imediato abaixamento.

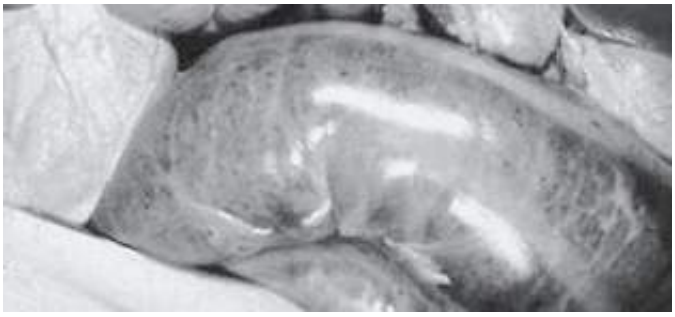

Figura 67.28 Fotografia intraoperatória exibindo vólvulo de sigmoide, com intensa isquemia.

Caso contrário, o vólvulo é desfeito manualmente e o conteúdo da alça torcida será conduzido para esvaziamento transanal, sendo o paciente preparado para abaixamento de cólon eletivo.

Colite isquêmica

Quase sempre se impõe colostomia a montante do segmento isquêmico para controle do quadro e estabilização clínica do paciente, prevenindo-se complicações ulteriores.

Ganham-se, desta maneira, condições para indicação de operação eletiva do megacólon, incluindo ressecção do segmento acometido pela complicação.

Úlcera perfurada

A úlcera por estase fecal, quando perfurada, deve ser exteriorizada, se possível, na forma de colostomia.

Se não for possível fazer com que o local alcance a parede abdominal, indica-se interrupção do trânsito, com a aplicação do princípio de Hartmann (secção ao nível da úlcera, com fechamento do segmento distal e exteriorização da boca proximal).

O maior problema será o tratamento da peritonite fecal e das suas consequências sépticas, que se inicia por limpeza mecânica rigorosa da cavidade peritoneal e prossegue com antibioticoterapia e cuidados de terapia intensiva.

Recuperando-se, o paciente é conduzido a tratamento eletivo do megacólon.

Apendicite aguda

Introdução

Conceito

Apendicite é o acometimento agudo, clínico e histopatológico, do apêndice vermiforme, que se manifesta de várias maneiras, desde a inflamação aguda catarral até a gangrena.[1] Pode ser classificada em não complicada e complicada (fleimão e peritonite).[2,3]

A afecção apresenta elevados índices de morbidez e mortalidade, de 1,3 a 3,3%, em especial relacionados com o atraso no diagnóstico e tratamento.[4,5]

Aproximadamente, em 35% dos casos, a apendicite já está em fase adiantada, com perfuração e abscesso local, no momento da cirurgia.[6] A base para o diagnóstico precoce encontra-se respaldada em história clínica detalhada e exame físico minucioso e, quando necessário, sequencial.[3,7]

Histórico

Lawrence Heister, em 1755, reconheceu anatomicamente a apendicite aguda. Em 1792, Meliér publicou famoso artigo sobre o problema, em que recomendava a operação imediata. Contra ele insurgiu-se Dupuytren, que argumentava ser a afecção aguda mais frequente no lado direito devido à estrutura peculiar do ceco e da válvula ileocecal. Resultou o conceito de tiflite e peritiflite, que tanto mal produziu em decorrência da falta de diagnóstico positivo nos acometimentos agudos de fossa ilíaca direita. Coube a Reginald Fitz, em 1886, compreender melhor o problema e indicar cirurgia imediata antes de observar e esperar a perfuração para drenar o consequente abscesso.[3,8–10]

McBurney descreveu o quadro clínico da apendicite aguda, essencial no diagnóstico precoce, o qual incluía o ponto de hipersensibilidade em parede abdominal e a via de acesso utilizada para o tratamento cirúrgico.[11]

Incidência

É pouco comum em recém-nascidos, provavelmente em razão da conformação do apêndice nesta idade, que torna improvável a obstrução de seu lúmen. Existe uma relação entre o volume de tecido linfoide apendicular e a apendicite aguda. A incidência é igual entre os gêneros antes da puberdade, após se evidencia maior incidência em pessoas do sexo masculino, chegando a uma proporção de 2:1 entre a idade de 15 anos e 25 anos. Depois de 25 anos, a incidência volta a igualar a relação entre homens e mulheres. Nos EUA, a apendicite ocorre em 7% da população americana, com uma incidência de 1,1 em cada 1.000 pessoas por ano. Existe algum tipo de propensão hereditária.[10,12]

Etiologia

Classicamente, a obstrução do apêndice vermiforme por fecálito (30 a 50% das peças cirúrgicas), corpo estranho, parasitos, hiperplasia linfonodal e tumores tem sido implicada na etiologia da doença[12–16] (Figura 67.29). A dieta não parece ter importância diretamente, apesar de ocorrer mais frequentemente no paciente constipado por dieta hidrocarbonada ou industrializada.[3]

Patogenia

De acordo com a teoria da obstrução, a apendicite é considerada uma condição progressiva. Aberto na cavidade do ceco, o apêndice recebe o mesmo conteúdo fecal líquido do cólon direito. Embora com fundo cego, o estreito canal apendicular, na ausência de inflamação ou obstrução, devolve ao ceco, com facilidade, o seu conteúdo. Qualquer fator que altere este esvaziamento desencadeia o aumento da secreção de muco no lúmen do apêndice, elevação da pressão intraluminar caracterizando obstrução em alça fechada. Excita-se o peristaltismo ao tentar o apêndice vencer a obstrução, sentindo o paciente dor em cólica (dor visceral, refletida no epigástrio). O

peristaltismo e a obstrução estimulam mais secreção, a cavidade apendicular enche-se aos poucos de líquido segregado e proveniente da ação das bactérias já em proliferação. A distensão do órgão comprime as terminações do simpático, a dor fica mais constante, sendo, em geral, referida à região umbilical. À medida que aumenta a distensão apendicular, as secreções mucosas elevam a pressão intraluminar e comprometem o retorno venoso, obliteram-se capilares e vênulas, mas o sangue arteriolar continua a ser impelido a pressões sistólicas. Seguem-se congestão vascular e edema, e começa a diapedese. Surgem náuseas e vômito reflexos. A dor é intensa, e o doente já a reconhece na fossa ilíaca direita. A reação inflamatória cresce, a pressão e a anoxemia destroem as terminações dos nervos aferentes viscerais e a dor visceral diminui. Os capilares e as vênulas ficam obstruídos, a mucosa torna-se hipóxica e apresenta úlceras. Surge a trombose. A face antimesentérica tem suprimento sanguíneo mais pobre e, assim, formam-se infartos. A reação atinge a serosa, a dor é de origem peritoneal e podem pôr-se em evidência a descompressão dolorosa e a defesa muscular. À medida que o sangue é propelido para dentro do apêndice, rompem-se os vasos menores e instala-se a hemorragia. A este tempo, as paredes distais e a obstrução acham-se adelgaçadas e a mucosa é destruída. Em consequência da absorção de produtos teciduais mortos, aparecem febre, taquicardia e leucocitose. Tão logo surge a necrose de tecido, as bactérias nele penetram. Se o apêndice não for capaz de vencer a obstrução, sobrevém a infecção bacteriana, culminando, por fim, em gangrena e perfuração, de regra por uma das áreas infartadas na face antimesentérica. À perfuração segue-se peritonite, progressivamente. Ela pode permanecer confinada, com a formação de abscessos na região do apêndice, na pelve ou no fígado, ou em suas vizinhanças. Se o encapsulamento do processo for inadequado, a peritonite torna-se generalizada.[3]

Figura 67.29 Plastrão com gangrena tecidual e o agente etiológico do quadro agudo, o coprólito.

Classificação

A apendicite aguda classifica-se em:

- Simples – Também conhecida como focal, evidenciam-se edema do apêndice, úlcera da mucosa e material purulento no lúmen (Figura 67.30)
- Supurativa – Apresenta congestão vascular, petéquias e aumento de volume do líquido peritoneal, que pode ser claro ou levemente turvo. Ocorre maior ou menor migração de omento para a fossa ilíaca direita. Serosa apendicular recoberta por fibrina
- Gangrenosa – É a forma supurativa mais evoluída. Caracteriza-se por necrose em extensão variável (Figura 67.31). Inicia-se com microperfurações que podem evoluir para ruptura total do apêndice. Neste caso, o quadro distingue-se pela peritonite, com secreção purulenta livre na cavidade peritoneal e odor fétido. Os tipos classificados como rota e abscedada são fases evolutivas da apendicite gangrenosa.[3,12]

Quadro clínico

Inicia-se com dor abdominal vaga e difusa, epigástrica ou na região umbilical, seguida por náuseas (85% dos casos), raros vômitos e anorexia (95% dos casos), consequência de distensão e hiperatividade de apêndice, com estímulo de fibras viscerais simpáticas.[7]

A dor aumenta, mantém-se e, ao final de quatro a oito horas, localiza-se na fossa ilíaca direita (70% dos casos) como dor referida. Os estímulos alcançam os cornos posteriores e de lá os neurônios cerebrospinais passam a participar da transmissão da dor. Há uma hiperalgia circunvizinha. Isto nem sempre é encontrado. Quanto mais em extremidade etária, mais variado é o quadro clínico.[3]

Figura 67.30 Apendicite aguda supurada com pus.

Figura 67.31 O processo supurativo evolui para gangrena e microperfurações (áreas escuras) ou para peritonite generalizada.

Dependendo do caso, após 8 a 72 h, há o acometimento peritoneal. Aparece o terceiro tipo doloroso (reflexo peritoniocutâneo de Morley). Os estímulos vão diretamente aos neurônios cerebrospinais. A dor é constante e a sede e intensidade dependem da área de acometimento peritoneal e da localização do apêndice. O mais comum é encontrar-se na fossa ilíaca direita (FID), criando um ponto doloroso clássico que é o chamado de McBurney (terço médio de uma linha traçada do umbigo à espinha ilíaca anterossuperior). Com a inflamação peritoneal, pode-se esperar a distensão abdominal por íleo funcional.[3]

Registram-se temperatura de 37° e 38°C (60 a 80% dos casos), taquicardia moderada, às vezes, extrassistolia. Febre com calafrios sugerem pileflebite ou trombose vascular.

Atenção para o fato de que a apendicite pode ocorrer, sem febre, vômitos, náuseas ou anorexia, com quadro clínico atípico em 10% a 30% dos casos. A dor pode ter início em qualquer quadrante abdominal como também se localizar, tardiamente, fora da fossa ilíaca direita[3] (Figura 67.32).

Exame físico

A definição diagnóstica é obtida principalmente pelo exame físico.

Manobras que provoquem dor ou desconforto devem ser deixadas para o fim do exame. É necessário captar a confiança do paciente e tentar diminuir sua apreensão. Inicia-se o exame pela face, com a inspeção da língua, útil na

avaliação do grau de hidratação e exame do tórax. A ausculta cuidadosa da base pulmonar direita poderá detectar sinais sugestivos de pneumonia lombar inferior.[3]

A palpação abdominal é a última a ser feita. Deverá inicialmente ser superficial, e pode revelar graus leves de hipersensibilidade e resistência muscular. Em geral, o primeiro sinal é a dor localizada, quando se faz pressão profunda sobre o apêndice. Se a inflamação já houver alcançado a serosa, a palpação profunda provocará defesa muscular. A sede mais comum destes sinais é o ponto de McBurney. A hipersensibilidade pode ser maior em qualquer ponto dentro do triângulo de Sherren, que é a área delimitada pelas linhas que ligam umbigo e espinha ilíaca anterossuperior direita à sínfise púbica. Dependendo da real posição do apêndice, o ponto exato da hipersensibilidade máxima pode estar em qualquer parte desse triângulo, ou mesmo fora dele.[3]

A inflamação alcançando a serosa do apêndice e provocando reação no peritônio parietal vizinho, modifica os sinais. Acentuada hiperestesia e rigidez são verificadas na fossa ilíaca direita. Evidencia-se o sinal da descompressão dolorosa (sinal de Blumberg): depois de ter-se palpado a área suspeita o mais profundamente possível, retira-se a mão, de uma vez. Os músculos abdominais postos em tensão voltam, arrastando consigo o peritônio aderido que, se estiver inflamado, faz o doente contrair-se, ou, em muitos casos, gritar de dor. Este sinal aplica-se a qualquer área abdominal suspeita e corresponde à peritonite inicial e não deve ser feito.[3]

A verificação da irritação peritoneal é obtida pelo sinal de Dumphy: ao percutir o abdome do paciente ou pedir ao paciente para tossir, o mesmo sentirá muita dor; sinal mais fidedigno e menos doloroso.[3]

Figura 67.32 Diferentes posições de apresentação do apêndice cecal.

Em caso de perfuração, há duas possibilidades principais: peritonite generalizada, com hiperestesia e rigidez abdominal difusas, crescente distensão do ventre, ausência de ruídos peristálticos, temperatura em elevação, taquicardia progressiva e hipotensão arterial. Na peritonite localizada, forma-se um plastrão envolvendo o apêndice, órgãos vizinhos, em especial o omento, na fossa ilíaca direita, com ou sem abscesso que pode ser identificado à palpação do abdome.[3]

Existem outros sinais para o diagnóstico clínico:[3]

- Sinal de Rovsing – A pressão manual sobre a fossa ilíaca esquerda desperta a dor na fossa ilíaca direita pelo deslocamento de gás do descendente para o ceco, que se distende e dói (explicação pouco convincente)
- Sinal de Bapat ou teste do balanço da cama – Tomar os pés da cama do paciente e balançá-la. O movimento causa dor no local inflamado se já houver peritonite inicial
- Sinal de Kallás ou da percussão do calcanhar – Paciente em pé e descalço. Pede-se que bata firmemente com o calcanhar direito contra o piso. No sinal positivo, a dor será referida à fossa ilíaca
- Sinal de Lapinsky – Consiste na compressão da parede abdominal da FID contra o ceco e a parede posterior, enquanto o paciente em decúbito dorsal eleva o membro inferior direito estendido. Há irritação do músculo psoas e dor. Ela se presta aos casos atípicos: retrocecal, sub-hepático, retroileal, paracecal e pélvico
- Sinal de Lennander – O diferencial de temperatura axilorretal em torno ou superior a um grau é de grande ajuda
- Sinal do Cope – A extensão e abdução da coxa com o paciente em decúbito lateral esquerdo provoca dor.

O toque retal, feito em decúbito dorsal, é fundamental na palpação de massa pélvica que poderá selar o

diagnóstico. Na ausência desta, o exame retal tem as mesmas limitações que a pesquisa da irritação peritoneal, exigindo experiência do examinador e cooperação por parte do paciente.[3]

Diagnóstico

O diagnóstico da apendicite aguda é essencialmente clínico.[3]

A anamnese oferece informações referentes ao tempo de início dos sintomas, características da dor, outros sintomas e existência de outras afecções abdominais ou sistêmicas com exteriorização clínica semelhante, tais como infecção urinária, anemia hemolítica, constipação intestinal e outras.[3]

Na dúvida, um exame periódico do abdome, sistematizado, deve ser feito, de preferência pelo mesmo cirurgião, de 6 h em 6 h. A avaliação do cirurgião deverá ser solicitada imediatamente, até mesmo antes dos exames complementares estarem prontos.[3]

Propedêutica

Os pacientes cujos diagnósticos não foram confirmados ao exame inicial devem ser mantidos em observação. Pode-se lançar mão de exames complementares, que poderão excluir ou confirmar a suspeita clínica.[3]

Quadro clínico

A probabilidade de um paciente estar com quadro clínico de apendicite pode ser determinada pelo Sistema de Pontuação Alvarado. Os pacientes que obtêm uma pontuação de 7 a 10 devem ser submetidos à apendicectomia, e pacientes com uma pontuação de 5 ou 6 são candidatos a uma tomografia computadorizada para o diagnóstico.[17,18]

O Sistema de Pontuação Alvarado é baseado em sinais, sintomas e dados laboratoriais (Tabela 67.19). É uma ferramenta muito sensível para a classificação de pacientes com suspeita de apendicite aguda. Levando em consideração que, na realidade de muitos hospitais, a contagem de glóbulos brancos diferenciais não é rotina em muitos laboratórios, foi desenvolvido o Sistema de Pontuação Modificado Alvarado (MASS), o qual omite o desvio à esquerda de leucocitose como uma alternativa. O MASS tem sido demonstrado ser uma ferramenta de diagnóstico rápido e barato em pacientes com suspeita de apendicite aguda.[5]

Tabela 67.19 Sistema de pontuação alvarado modificado (MASS).

Variáveis	Manifestações	Pontuação
Sintomas	Migração da dor	1
	Anorexia	1
	Náuseas e vômitos	1
Sinais	Sensibilidade no quadrante inferior direito	2
	Descompressão	1
	Temperatura elevada	1
Laboratório	Leucocitose	2
Total de pontos		9

Em seu artigo original, Alvarado sugeriu que pacientes com escore de 7 ou superior devem ser operados.[18] O ponto de corte 7 tem sido comumente utilizado no MASS.[17] Alguns autores sugerem que o ponto de corte de 6 para o MASS pode ser apropriado.[4,19]

Laboratório

No hemograma, a leucocitose discreta varia de 10.000 a 15.000 por mm^3, com predominância de

polimorfonucleares, e é regra na apendicite aguda não complicada. A leucometria normal não exclui o quadro de apendicite aguda. Se supera 18.000 por mm^3 ou há desvio para esquerda, deve-se pensar em quadro apendicular complicado, por exemplo, com perfuração. Lembrar que, no idoso, o leucograma pode ser normal.[3,12]

No exame de urina, a ocorrência de piúria na análise da urina pode significar apêndice inflamado próximo ao ureter ou bexiga, em vez de infecção urinária. Nesta situação, o Gram de gota não identifica bacilúria.[3]

Radiografia simples de abdome

Abdome agudo é igual à radiografia simples do abdome em decúbito dorsal e em ortostatismo. Serão vistos sinais indiretos que sugerem inflamação: apagamento da linha do músculo psoas e da linha pré-peritoneal, apendicólito calcificado; atonia do ceco e cólon ascendente, aumento da densidade da FID; copróstase; escoliose lombar dextrocôncava; espasticidade de ceco e cólon ascendente; gás no abscesso; meteorismo intestinal com ou sem bolhas; nível líquido; obstrução intestinal, pneumoapêndice; pneumoperitônio e velamento do abdome. Um sinal muito importante é a imagem de acúmulo fecal no ceco. A sensibilidade deste sinal radiográfico para apendicite aguda foi de 97,05% e sua especificidade foi de 85,33%. O valor preditor positivo deste sinal radiográfico para apendicite aguda foi de 78,94%; entretanto, seu valor preditor negativo foi de 98,08%.[20] Estão contraindicados enema opaco e radiografia após ingestão de bário na fase aguda, a despeito de alguns adotarem o enema como útil no diagnóstico.[3]

Ultrassonografia e tomografia computadorizada

A operação baseada somente nos sinais e sintomas resulta em remoção de apêndices normais em 15 a 30% dos casos.[5] É importante lembrar que uma diminuição nas apendicectomias desnecessárias não deve causar um aumento das taxas de perfuração apendicular.[21]

A ultrassonografia é a propedêutica por imagem mais utilizada para avaliação do abdome agudo, principalmente no gênero feminino. A ultrassonografia de compressão graduada é um método barato, rápido e não invasivo. É importante ressaltar que a impressão clínica não deve ser abandonada devido à falta de achados ultrassonográficos sugestivos em pacientes com alta probabilidade de apendicite aguda. Apesar da precisão das imagens atualmente, este exame é uma modalidade operador-dependente, com valores de diagnóstico diferentes em vários estudos, além de ser um exame complementar.[17,22]

A ultrassonografia tem sensibilidade entre 68 e 89% e especificidade entre 95 e 100%, com valor preditor positivo entre 89 e 96% e valor preditor negativo entre 76 e 96%, demonstrando ser um excelente método diagnóstico para a doença e suas complicações.[23] O sinal ultrassonográfico mais fidedigno é a não alteração do diâmetro apendicular (> 6 mm) à compressão da sonda sobre o abdome (Figura 67.33). Na supuração e gangrena, há 100% de eco, enquanto na forma não complicada (catarral), ele aponta em 32% dos casos. Quanto maior o diâmetro, mais facilmente identificável; quanto mais grave o caso, maior o diâmetro. A ocorrência de líquido ao eco sugere pus ou gangrena.[3,12,24]

A tomografia computadorizada abdominal tem maior acurácia diagnóstica comparada com a ultrassonografia. Deve ser considerada a grande radiação que emite e é um exame mais demorado para se executar. É recomendada em pacientes com suspeita de apendicite não definidos pela clínica e pela ultrassonografia.[23,25]

Laparoscopia

Apesar de ser procedimento invasivo que necessite de anestesia geral, a laparoscopia diagnóstica pode ser utilizada com sucesso em caso de pacientes do sexo feminino, em idade reprodutiva, com o intuito de diferenciar-se apendicite aguda das doenças ginecológicas. A dúvida persiste ainda em relação à remoção ou não do apêndice normal nesta situação. A maioria dos estudos sugere a remoção do apêndice normal apenas se outra causa não for encontrada durante a laparoscopia.[26]

Diagnóstico diferencial

A apendicite aguda tem de ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os casos de dor abdominal aguda,

mas, às vezes, é difícil diagnosticar a própria afecção. Quadros clínicos ocasionalmente atípicos e uma grande variedade de doenças simulam ou produzem dor na fossa ilíaca direita.[3,27]

A gastrenterite inicia-se com náuseas e vômitos, só depois se instalam a dor e a diarreia, e talvez se apresente em outras pessoas da casa. Não há contratura muscular da parede, a hipersensibilidade é difusa e o paciente queixa-se de mal-estar, fraqueza e dores musculares generalizadas.[3]

Qualquer alteração do ciclo menstrual, acompanhada de sinal de hemorragia e choque e dor intensa no abdome inferior, com início súbito, sugere gravidez ectópica rota. Outro estado capaz de simular de perto a apendicite aguda em mulheres jovens é a ruptura de folículo de Graaf, cuja dor, no entanto, é menos intensa e aparece sempre no meio do intervalo das menstruações (*Mittelschmerz*), além de não serem comuns a febre e a leucocitose.[3]

Na torção de cisto ovariano, é possível despertar dor movimentando-se o colo uterino ao toque vaginal. A salpingite aguda pode simular a peritonite pélvica da apendicite perfurada.[3]

Não é difícil reconhecer a dor da cólica biliar em geral epigástrica, com irradiação para o hipocôndrio e a região escapular direita, por sua intensidade gradual, seguida de remissão, e pelo desenvolvimento eventual de icterícia.[3]

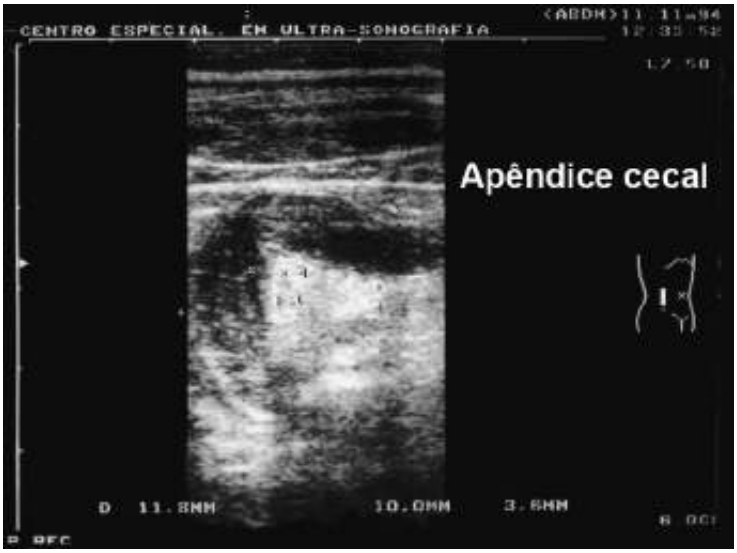

Figura 67.33 Ultrassonografia de apêndice longo, acotovelado e largo.

A diverticulose aguda pode dar origem a dor, hiperestesia e massa na fossa ilíaca direita, quando o divertículo rompido e a peridiverticulite resultante envolvem o ceco e o cólon ascendente.[3]

Importante lembrar as causas clínicas que simulam abdome agudo: cálculo renal, pielite do rim direito, hidronefrose, envenenamento pelo chumbo, pneumonia, infarto do miocárdio, nefrite, glomerulonefrite e porfiria. A laparotomia precisa ser evitada.[3]

Muito difícil é diferenciar clinicamente a apendicite aguda de alguns casos de enterite regional, com hipersensibilidade na fossa ilíaca direita, febre e leucocitose, e adenite mesentérica, só diagnosticada à operação.

No período catarral da apendicite, antes da congestão e inflamação do peritônio e ausência de defesa muscular, a apendicite é confundida com gastrite, indigestão, ataque bilioso, cólica intestinal.[3]

A torção e o estrangulamento de uma parte do omento pode simular apendicite. A úlcera duodenal perfurada justifica-se pela descida do conteúdo purulento para a fossa ilíaca direita com todos os sinais de inflamação do apêndice.

A doença de Crohn ou enterite regional na fase ativa é capaz de simular uma apendicite aguda, com dor abdominal, vômito e tumefação palpável. Com frequência, a apendicectomia é realizada e o diagnóstico esclarecido após histopatológico.[3]

O carcinoide do apêndice cecal geralmente é benigno. Os tumores maiores que dois centímetros são mais raros e podem ter comportamento maligno. Com frequência, a sintomatologia é característica de apendicite aguda.[15]

A mucocele do apêndice é um apêndice cístico (Figura 67.34). É classificado em três tipos:

- Mucocele ou cisto de retenção caracterizado por acúmulo de muco no lúmen decorrente de obstrução, sem atipia, com hiperplasia, considerado doença benigna

- Cistadenoma mucinoso, tumor cístico recoberto por epitélio neoplásico semelhante ao adenoma viloso do colon, com algum grau de atipia
- Cistadenocarcinoma mucinoso já difere das duas entidades anteriores porque tem invasão do estroma e da parede por glândulas neoplásicas, além do fato de apresentar células epiteliais no material mucinoso. Neste caso, deve-se ter o máximo de cuidado para não rompê-la e o tratamento indicado é a colectomia direita.[3,14]

Tratamento

O tratamento da apendicite aguda é cirúrgico. A conduta cirúrgica varia de acordo com a apresentação clínica, o estado geral do paciente, momento da cirurgia, os aspectos especiais, como a idade e o gênero, e as formas caprichosas de apresentação anatomopatológica.

Apresentação clínica

As indicações de tratamento estão descritas a seguir:

- Apedicite aguda não complicada – Utiliza-se apendicectomia precoce
- Apendicite aguda com peritonite localizada – Caracteriza-se pelo plastrão, em razão de fleimão ainda não supurado. Há três atitudes terapêuticas:
  - Tratamento conservador (clínico), com programação para cirurgia eletiva nos pacientes com plastrão organizado e melhora das condições gerais, inclusive com retorno da peristalse. O melhor momento operatório é quando o paciente está clinicamente compensado e na mesma internação. É vista ainda como perigosa a operação após 30 dias, porque um abscesso peritoneal (apendicular) pode desdobrar-se em uma drenagem de necessidade para a cavidade ou alças vizinhas, constituir bacteriemia ou septicemia e tornar-se uma situação grave, pela possibilidade de anaeróbios existirem dentro do plastrão. São necessários duas internações, duas expectativas, duas despesas e dois riscos. A partir do momento em que o cirurgião cuida de não desfazer o plastrão, após a laparotomia (nunca por Jalaguier), alcançá-lo pela frente ou pelo sulco parietocólico, aspirar e retirar o apêndice, o risco de complicação é mínimo

Figura 67.34 Volume aumentado do apêndice por excesso de muco. Trata-se de mucocele que não se pode romper na cavidade para não ocasionar peritonite pseudomucosa.

  - Apendicectomia com menor manuseio dos tecidos, evitando-se desfazer o plastrão no intuito de reduzir o risco de disseminação do processo infeccioso, e apendicectomia com ou sem drenagem da fossa ilíaca direita, por contra-abertura em pacientes que manifestam febre ou íleo funcional[3]
- Apendicite aguda com abscesso organizado – Nesta apresentação, deve-se realizar a apendicectomia com aspiração do pus. Quando necessária, drenagem da fossa ilíaca direita por contra-abertura. Se existe quadro toxinfeccioso grave associado, é necessário realizar aspiração e drenagem da cavidade, deixando-se para um segundo tempo a apendicectomia[3]
- Apendicite aguda com peritonite generalizada – Deve-se efetuar aspiração cuidadosa da secreção intraperitoneal,

alcançando as lojas supuradas envolvidas por alças intestinais em todo o abdome. Neste sentido, a via de acesso adequada é primordial para correto tratamento. A apendicectomia precisa ser procedida sempre que possível, mesmo em paciente sépticos. Se o abdome apresentar-se com múltiplos abscessos bloqueados por fibrina entre as alças, não havendo loja abscedada definida, a drenagem da cavidade não tem justificativa, devendo-se direcionar o tratamento para a remoção do agente causal e aspiração de todas as coleções de pus que estão septadas[3]

- Apendicite aguda gangrenada – Realizar a retirada dos restos necróticos, aspiração e fechamento do ceco com pontos separados e amputação do coto apendicular.

Quanto ao momento da cirurgia

Quanto mais precoce o atendimento, melhor a situação do paciente, o que possibilita uma técnica cirúrgica mais apurada. A doença agrava-se em continuidade, em contiguidade e por via hemática. Por isso é que 32% dos pacientes procuram os serviços nas primeiras 12 h, outros 34% o fazem nas primeiras 24 h (28% já com perfuração) e 9% depois de 48 h, se não dias. As complicações na apendicite perfurada são sete vezes mais comuns que na aguda pura.[3] Na dúvida e quando a propedêutica esgotar, lembrar-se de indicar a laparotomia propedêutica perante um diagnóstico sindrômico, não perdendo mais tempo em fazer o diagnóstico etiológico, pois, muitas vezes, a insistência em saber a etiologia do abdome agudo atrasa o momento operatório.[3]

Quanto aos aspectos especiais

A gravidade no caso de crianças prende-se à dificuldade em obter informações exatas, ao exame físico precário, à labilidade hidreletrolítica. O diagnóstico é mais tardio, por conta disto, 30% das crises apendiculares na criança chegam à perfuração (na idade pré-escolar, pode alcançar 80%).[3]

No idoso, o quadro agrava-se por fatores que levam à demora diagnóstica: o umbral doloroso é elevado, a reação febril é lenta e a leucocitária discreta e as hipotrofias musculares com perda de tônus dão reação de defesa muito precária e apresentação atípica.[3]

Na gestante, a apendicite aguda é a mais frequente e importante das afecções cirúrgicas de urgência na gravidez (0,1 a 0,2%). Tem maior prevalência nos seis primeiros meses de gestação com desvantagens, pois os sintomas iniciais, como náuseas, vômitos e anorexia, podem corresponder a achados fisiológicos da gestação, o que leva a dificuldade de estabelecer o diagnóstico precoce. O óbito materno pode chegar a 5% e o do feto entre 3,5 e 29,4%, dependendo de ter ou não peritonite, respectivamente. A leucocitose fisiológica da gravidez é considerada como até 16.000 leucócitos/mℓ. A ultrassonografia é a primeira escolha. A TC, com 98%, tanto de sensibilidade quanto especificidade, é solicitada, se a US não esclarecer o diagnóstico. Quanto ao acesso cirúrgico, tanto a laparotomia quanto a videolaparoscopia podem ser realizadas com sucesso.[28]

No acesso convencional, a paciente deve ser posicionada na mesa cirúrgica com o decúbito lateralizado (30°) para a esquerda e a manipulação uterina deve ser mínima. A incisão de escolha deve ser McBurney, mesmo para gestantes no último trimestre de gravidez. A incisão oblíqua oferece a vantagem de poder ser prolongada.[3]

Vias de acesso

As vias de acesso dependem da estrutura física do hospital, do instrumental disponível, de equipe cirúrgica treinada e, sobretudo, da experiência do cirurgião. Pode ser laparotômica ou laparoscópica.

Acessos laparotômicos[3]

Os acessos laparatômicos são:

- Babcock-Davis – Incisão transversal a partir da espinha ilíaca anterossuperior direita, atingindo ou não a borda lateral do músculo reto do abdome. Para apendicite aguda sem complicação
- McBurney – Incisão oblíqua, centrada na metade da distância entre a espinha ilíaca anterossuperior e o umbigo
- McBurney-Morrison – Prolonga-se a incisão oblíqua em direção à região lombar. Para apendicite retrocecal ascendente
- Laparotomia paramediana pararretal interna (Lennander) e laparotomia infraumbilical direita ou laparotomia

mediana – Para apendicite com grandes plastrões ou peritonites

- Pfannenstiel – Incisão transversal suprapúbica, mais à direita. É estética, mas perigosa por não dar bom acesso aos apêndices fora da posição mais comum, medial ao ceco e anterior ao íleo terminal. Na dúvida, laparotomia longitudinal.

Acesso laparoscópico

Apesar de inúmeros estudos randomizados, o real benefício desta via de acesso é controverso e não está bem estabelecido. Alguns aspectos são relevantes, e o tempo de cirurgia é maior. A incidência de abscesso de parede é menor, mas de abscesso intra-abdominal é maior, especialmente em casos mais complicados. Não existe diferença quanto à dor pós-operatória, ao início da dieta, ao uso de medicações e ao tempo de permanência hospitalar, mesmo com taxas de complicações similares. O tempo operatório é maior. A hospitalização é mais curta. Quanto aos custos hospitalares, são maiores do que apendicectomia aberta (US$ 4.000 × US$ 1.500). O amplo uso de apendicectomia aberta pode reduzir o custo de internação hospitalar anual de quase 765 milhões dólares nos EUA (quase US$ 1 bilhão se os dados forem recalculados com o custo crescente de laparoscopia). A abordagem laparoscópica parece ter menor morbidade e mortalidade em casos perfurados e pode ser recomendada em crianças com apendicite perfurada. Além disto, a apendicectomia laparoscópica, durante a gravidez, pode estar associada a uma taxa significativamente maior de perda fetal do que apendicectomia aberta, mas os dados relatados na literatura são discordantes. A laparoscopia diminui o número de apendicectomias normais e particularmente em mulheres na idade reprodutiva. Parece que suas vantagens são evidentes na mulher jovem, no obeso e no paciente que trabalha.[26]

Pode-se concluir que os procedimentos minimamente invasivos não oferecem vantagens significativas comparadas com apendicectomia aberta, exceto no parâmetro qualidade de vida nas duas primeiras semanas pós-operatórias. Quando possível, deve ser indicada em caso de apendicite em mulheres com dúvidas no quadro clínico. Nos casos quando há uma forte suspeita clínica de apendicite e, em particular, no de apendicite supurada, os autores recomendam realizar uma apendicectomia aberta pararretal direita ou umbilical púbis-mediana. A escolha do procedimento deverá basear-se na preferência e experiência do cirurgião, das condições locais de trabalho e da preferência do paciente.[26,29,30]

Técnica de apendicectomia

Abertura da cavidade. Aspiração se houver conteúdo líquido (serosidade, pus). Afastam-se alças e omento sem desfazer todo o plastrão. Aspira-se novamente se houver supuração periapendicular.[3]

O apêndice inflamado não deve ser pinçado nem esmagado. Pinçar o mesoapêndice se for necessário à tração para exposição. É preciso proteger a cavidade com compressas úmidas. Localiza-se o mesenteríolo, que é ligado com pontos separados, em pequenas porções, sobretudo nos obesos, até boa exposição do ceco. Confecção de uma bolsa seromuscular a mais ou menos 1,5 cm da base apendicular. Ligadura da base de apêndice (rente ao ceco). O coto apendicular pode ser fechado por invaginação sem ligadura, por sutura em bolsa (Oshner); sepultamento do coto não ligado por sutura em dois planos do tipo N de Moynihan (Vasconcelos) e ligadura por transfixação (Krönlein). Não parece haver diferença quanto à segurança. Secção entre a pinça e a ligadura, evitando extravasamento do conteúdo luminar. Sepultamento do coto. Omentoplastia (opcional). Síntese da laparotomia.[3,7]

Clínico conservador

Apesar de a apendicectomia ser a conduta adotada na maioria das instituições, há relatos, desde 1959, do tratamento não operatório.[31] Nos últimos anos, uma série de trabalhos científicos, retrospectivos e prospectivos, tem sido conduzida com o objetivo de comparar o tratamento operatório com o conservador (não operatório).[2]

Não há evidência de vantagens ou eficácia maior no tratamento de apendicite aguda com antibioticoterapia, seja do ponto de vista clinicocirúrgico ou socioeconômico do paciente. As recomendações são: o tratamento de escolha da apendicite aguda não complicada em adultos continua a ser cirúrgico; o tratamento exclusivo com antibióticos não pode ser recomendado rotineiramente na prática médica atual, devendo apenas ser considerado em pacientes selecionados ou no contexto de estudos clínicos.[2]

Complicações

As complicações da apendicite aguda podem ser:[3]

- Locais (na ferida operatória) – Abscesso, deiscência, granulação piogênica, evisceração, cicatriz hipertrófica, hérnia incisional
- Sistêmicas – Abscesso residual intraperitoneal, abscesso intramural do ceco, gangrena de alças ou de ceco (coto), hemorragia, peritonites (localizada ou generalizada), obstrução intestinal, apendicite em coto apendicular residual, fístulas estercorais externas e internas (na bexiga), óbito; choque, íleo funcional (parético, paralítico), septicemia e pileflebite.

Considerações

Apendicite após apendicectomia

Em 0,1% das apendicites, elas ocorrem no pós-operatório, entre o 5º e o 31º dia. As causas seriam obstrução luminar e isquemia transoperatória, tornando o apêndice vulnerável.[1] A inflamação aguda do coto apendicular só será possível se a cirurgia anterior à técnica foi incompleta. Em apêndice de base larga e imprecisa, a bolsa pode situar-se em ponto mais distal e deixar remanescente apendicular no coto invaginado.

Esta possibilidade é mais provável na criança cujo apêndice ainda não iniciou o processo de regressão tecidual.

Antibioticoterapia

A aplicação de antibióticos efetivos contra germes gram-negativos e anaeróbios, indispensável nas apendicites perfuradas, deve ter início antes da apendicectomia, mantida no pós-operatório por cerca de 5 dias. Atenção: o uso desta medicação é auxiliar, não substitui um tratamento cirúrgico indicado no momento certo com uma técnica apurada.[3]

Laparotomia “branca”

O termo acima deve ser discutido no preparo do cirurgião, que muitas vezes trabalhará em locais sem arsenal terapêutico para lançar mão da confirmação diagnóstica por imagens. Como o momento operatório é primordial para evitar morbimortalidade, com certeza muitos casos em que foram encontrados apêndices normais poderiam ficar em observação, pois poderiam ser quadros em regressão. O melhor é adotar o termo *laparotomia propedêutica*, uma vez que se esgotaram o arsenal diagnóstico e é preciso dar andamento no caso. É inquietante o fato de que 16 a 47% dos casos das laparotomias de emergência de um hospital geral acarretam a remoção de apêndices normais.[21] Mas não se deve esquecer que o demérito do diagnóstico tardio, pondo em risco a vida do paciente, é maior que o da laparotomia propedêutica depois de esgotados os métodos propedêuticos de urgência disponíveis.[3,7]

Drenagem

Se houver loja com abscesso bem caracterizado, após a aspiração, usar dreno a fim de não se formar abscesso residual. Se houver deiscência, gangrena de base apendicular (ceco) e a sutura não tenha sido a ideal, drenar para surpreender precocemente uma fístula (drenagem de segurança). Se a mobilização de alças e colo ascendente (apêndice retrocecal) for extensa, drenar a fim de derivar a exsudação, que é bom meio de cultura.[3]

Em outras situações, a não ser excepcionalmente, julgando-se o caso em particular, o dreno não cumpre sua finalidade e pode até servir de porta de entrada para a infecção associada.

Lavagem da cavidade

Como a absorção pelo peritônio é muito rápida e eficaz e seu poder de desintoxicação é grande, não se justifica interferir neste processo de modo antinatural. Antinatural porque uma aspiração cuidadosa não interrompe os

fenômenos inflamatórios teciduais reparativos, enquanto a lavagem provocaria edema ou desidratação celular (dependendo das composições hidreletrolíticas da célula e do soro usado), o que por certo modificaria o tropismo das células mesoteliais naquele momento diferenciadas em fazer reabsorção. Se houver detritos alimentares, bário, fezes, corpos estranhos ou outros elementos cuja decomposição pelo peritônio seja demorada ou impossível, deve-se retirá-los com ou sem lavagens. Há uma tendência em fazer a lavagem nas primeiras 24 h. A solução salina deverá estar aquecida, em torno de 37,5°C.[3]

Então, realizada a reposição parenteral correta, prevenindo e corrigindo desvios acidobásicos, desidratação e choque, o peritônio encarrega-se da absorção "microscópica", após a aspiração feita pelo cirurgião.

Conclusão

Considera-se que nenhum dado clínico, laboratorial ou de imagem confere 100% de acurácia ao diagnóstico da apendicite aguda. É muito importante a elaboração cuidadosa da história clínica e exame físico dos pacientes; observação intensiva e cuidadosa em regime hospitalar de preferência pelo mesmo examinador e exame repetido do abdome a intervalos regulares para acompanhar a evolução do quadro álgico abdominal. O primeiro problema em um departamento de emergência é estabelecer o diagnóstico etiológico da dor abdominal inferior direita com uma ou mais condições associadas, tais como leucocitose, febre ou sinal propedêutico positivo. É imperativo tentar definir precocemente se o quadro é clínico ou cirúrgico antes das complicações, como perfuração, supuração e gangrena, instalarem-se.

Obstrução Intestinal Aguda

Alcino Lázaro da Silva e Cirênio de Almeida Barbosa

Introdução

Toda afecção do intestino, congênita ou adquirida, neoplásica ou inflamatória, orgânica ou funcional, é passível de provocar obstrução intestinal.

Esta enfermidade é importante por sua frequência, gravidade e alta mortalidade. No íleo mecânico, a estimativa é de 4,6%; na obstrução do intestino delgado, de 4,5%, e, nas outras várias etiologias, fica entre 0,5 e 7%.[1] Quando há gangrena do intestino, a mortalidade é de 35 a 37%, alcançando 50%, quando se associa à peritonite generalizada, e 60%, ao íleo vascular (Figuras 67.35 a 67.40).[2]

A correção dos desvios metabólicos, a precocidade da intervenção operatória, a técnica cirúrgica correta e o pós-operatório bem orientado têm reduzido acentualmente a mortalidade.[3]

A gravidade decorre de vários fatores:

- Estado catabólico por falta de ingestão ou alto consumo de glicídios e lipídios
- Transferência de líquido e eletrólitos dos compartimentos fisiológicos para o lúmen intestinal e para a cavidade peritoneal
- Choque misto (hipovolêmico e séptico)
- Distensão gasosa das alças intestinais, maior estase intestinal, isquemia parietal, transmigração de bactérias e peritonite.

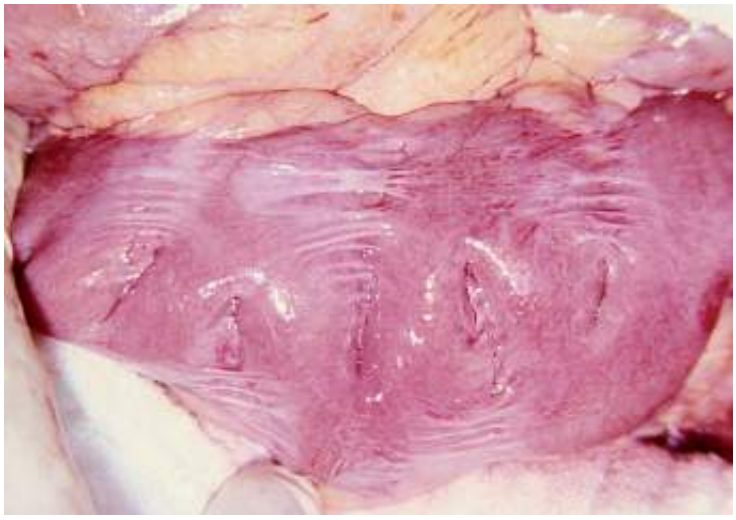

Figura 67.35 Formação de aderência encapsulante no intestino delgado.

Figura 67.36 Exemplo de distúrbio de aderências no intestino delgado, obstruindo-o. Embaixo, vê-se um segmento isquêmico.

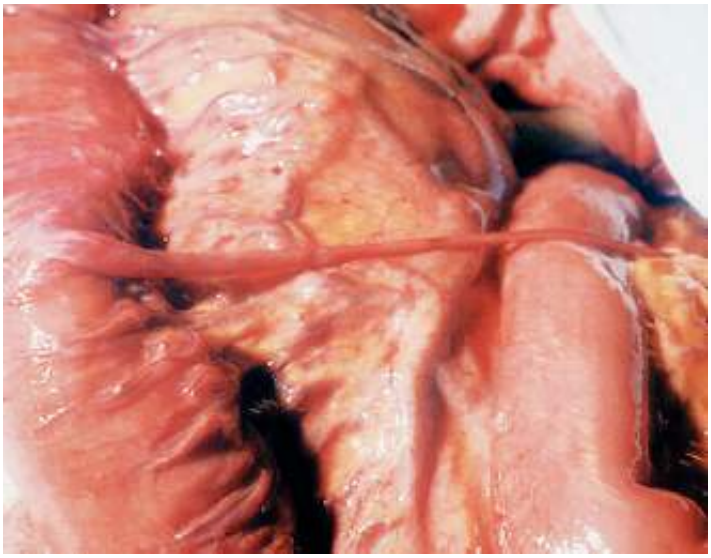

Figura 67.37 Longa brida contralateral entre o delgado e o omento. Uma alça está comprimida.

Figura 67.38 Duas bridas prendem o omento maior ao cólon, comprimindo-o em dois níveis.

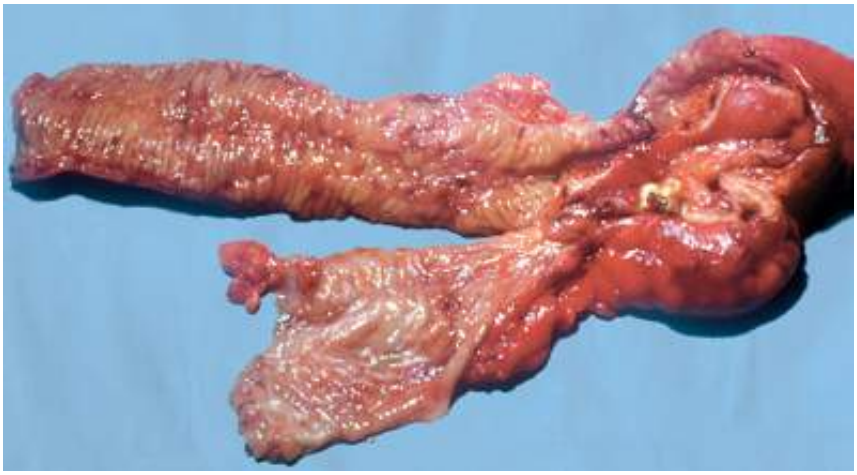

Figura 67.39 Obstrução intestinal por doença de Crohn. Além da estenose pela lesão, há uma peça dentária, que foi engolida sem ser percebida.

Figura 67.40 Esquema que mostra local obstruído por volumoso cálculo biliar que passou pela fístula coledocoduodenal.

O óbito elevado de pessoas com idade acima de 60 anos deve-se a diagnóstico errado, retardo na indicação operatória, preparo pré-operatório inadequado e má técnica operatória.

A enfermidade acomete crianças, adultos e idosos. Aumenta progressivamente com a idade, mas acentua-se após os 70 anos de idade. Entre os óbitos de crianças, 10% devem-se às obstruções. Entre todas as idades, 80% das afecções ocorrem no intestino delgado e 20% no intestino grosso. As aderências com frequência recidivam após as laparotomias e reobstruem-se em 10% dos casos.[1,4] Nas obstruções do cólon, 90% são por câncer, aparecendo 90% das vezes entre o ângulo esplênico e o reto.[5]

Conceito

Obstrução intestinal aguda é a parada do trânsito entérico em consequência da oclusão mecânica, parcial ou total do lúmen do intestino, por fatores diversos.

Os termos *obstrução, oclusão* e *íleo* são frequentemente usados como sinônimos, embora haja certa tendência para reservar o termo *íleo* para os casos em que o mecanismo envolvido é a alteração da força propulsora da musculatura do intestino.[2,5]

Etiologia

As causas atuais mais frequentes de obstrução do intestino delgado são bridas pós-operatórias (64 a 79%), hérnia externa (15 a 25%) e tumor maligno (10 a 15%); já no cólon, câncer (60%), diverticulite (15%) e vólvulo intestinal (15%). Outras causas estão descritas a seguir:[22]

- Aderências – São a causa mais comum de obstrução mecânica do intestino delgado. As aderências pós-operatórias respondem por aproximadamente 64 a 79% das obstruções no adulto. Maior incidência devido ao grande número de laparotomias. Podem ocorrer muitos anos depois do procedimento cirúrgico. As cirurgias em abdome inferior e pelve apresentam maior risco de formar aderências, quando comparadas com as cirurgias em abdome superior. As cirurgias laparoscópicas parecem causar menos aderências em relação ao mesmo procedimento feito por via aberta
- Neoplasias – Maior frequência por neoplasias gastrintestinais ou ginecológicas avançadas do que por neoplasias do intestino delgado, em especial as neoplasias colorretais avançadas e o adenocarcinoma ovariano. As neoplasias primárias do intestino delgado causam obstrução em menos de 3% dos casos
- Hérnias – Hérnias da parede abdominal, principalmente as inguinais e femorais, podem ser uma das causas de obstrução intestinal. As hérnias têm-se tornado fator menos frequente de obstrução devido à prática rotineira das herniorrafias eletivas. As hérnias que causam obstrução apresentam alto risco de estrangulamento, falha em responder ao tratamento clínico e recidiva quando não são operadas
- Intussuscepção – Consiste no invaginamento de um segmento intestinal na direção de um segmento adjacente distal. Embora frequente na infância, é causa pouco comum (1 a 5%) de obstrução intestinal na vida adulta. Ao contrário da instuscepção na faixa pediátrica, na vida adulta, ela é causada por um pólipo ou outra lesão intraluminal em cerca de 90% dos casos. É de natureza maligna em até 50% das ocorrências
- Vólvulo – A torção de alça intestinal sobre si mesma ou em volta de um ponto fixo acarreta um tipo particularmente perigoso de obstrução intestinal (em alça fechada) mais propensa ao estrangulamento, à necrose e à perfuração. É uma causa particularmente importante de obstrução nos neonatos
- Outras causas – Doença de Crohn, corpo estranho, íleo biliar, hematoma, entre outras.

As causas mais frequentes de obstrução intestinal por faixa etária estão na Tabela 67.20.

As enfermidades que ocasionam obstrução intestinal são classificadas em três grandes grupos, de acordo com a Tabela 67.21.

Classificação

Para a classificação da obstrução intestinal, são utilizados os critérios a seguir.

▸ **Quanto ao mecanismo.** Mecânico, funcional, vascular.

▸ **Quanto à altura.** Alta (acima da válvula ileocecal) e baixa (abaixo da válvula ileocecal). Consideramos mais lógico empregar os termos *obstrução de intestino delgado* e *cólon*, reservando alta e baixa para as obstruções em diferentes níveis do delgado. As obstruções do intestino delgado podem ter origem no *duodeno* (oclusão intestinal muito alta), no *jejuno* (oclusão intestinal alta), ou *íleo* (oclusão intestinal baixa). Esta última é mais frequente no íleo terminal, que é o segmento mais estreito do tubo digestivo, o mais móvel sobre o respectivo mesentério, aquele que fica mais perto dos orifícios herniários externos e apresenta maior probabilidade de envolvimento em uma intussuscepção intestinal ou na formação de aderência pós-operatórias. Nas obstruções de *cólon* com válvula ileocecal competente, chamada em *alça fechada*, o segmento intestinal pode alcançar grande volume, tornando iminente a ruptura por explosão.

Tabela 67.20 Causas mais frequentes de obstrução intestinal por faixa etária.

Faixa etária	Causas mais frequentes
Recém-nascido	Malformações congênitas Íleo meconial Atresia congênita Volvulus neonatorum Doença de Hirschsprung Ânus imperfurado
Infância	Hérnia estrangulada Intussuscepção Complicações do divertículo de Meckel Doença de Hirschsprung
Adulto	Bridas e aderência pós-operatórias Hérnia inguinal estrangulada (homem) Hérnia crural estrangulada (mulher) Carcinoma de cólon Doença de Crohn Doença maligna
Idoso	Bridas e aderências pós-operatórias Hérnia estrangulada Carcinoma de cólon Diverticulite Fecaloma Vólvulo intestinal

Tabela 67.21 Classificação das enfermidades que causam obstrução intestinal.

Grupo 1 | Congênitas	Parietais	Ânus imperfurado Estenoses Atresia Má-rotação Duplicação e cisto entérico Divertículo de Meckel Hipertrofia do piloro Acotovelamento intestinal Persistência do canal onfalomesentérico
	Extraparietais	Aderências e bridas Vólvulo associado a anomalia

		Pâncreas anular Hérnia interna Hérnia externa Traumas (acidente, cirurgia)
	Intraluminais	Intussuscepção Megafecaloma (congênito)
Grupo 2 | Adquiridas	Parietais	Tumores (benignos ou malignos) Lesões inflamatórias (enterite regional, tuberculose, diverticulite, granuloma, esosinofílico, colites) Traumas (hematoma, estenose, estenose actínica, endometriose, pneumatose intestinal, estenose ou edema de anastomoses)
	Extraparietais	Aderências Hérnias (extra-abdominal [externa], intra-abdominal [interna]) Tumores Abscessos Vólvulo (primário, secundário [artefato cirúrgico, aderências e estenose]) Carcinose Gravidez Corpo estranho Baço móvel Rim móvel Pinça aortomesentérica
Grupo 2 | Adquiridas	Intraluminais	Pólipos (tumores endofíticos) Intussuscepção Cálculos biliares Bezoares (cabelo, fibra, osso e pedra) Corpos estranhos Fecalomas ou coprólitos Vermes (áscaris) Balões de tubos intestinais Concreção (caseira, bário e bismuto)
Grupo 3 | Íleo funcional	Íleo paralítico	Pós-vagotomia Irritação peritoneal (trauma, bactéria)
	Química	Sangue Úlcera perfurada Bile

		Secreções pancreáticas Irritação extraperitoneal (sangue, bactéria, renal) Ovário (torção)
	Distúrbios acidobásicos e hidreletrolíticos	–
	Íleo espástico (neurogênico)	Tóxico (morfina) Pneumonia Anemia Empiema Septicemia Neurogênico (histeria) Lesão da medula (tabes) Intoxicação por chumbo Fratura de costelas Trauma de medula Trauma de crânio
	Íleo mesentérico ou vascular	Estrangulamento Distensão intramural por íleo mecânico Compressão extramural dos vasos mesentéricos Trombose mesentérica Embolia Ileíte isquêmica

▸ **Quanto à apresentação clínica.** Aguda: obstrução abrupta e sintomas precoces; subaguda: formas intermediárias; crônica: instauração progressiva e lenta; intermitente: o quadro clínico aparece e desaparece periodicamente.

▸ **Quanto ao obstáculo.** Completo: parada completa do trânsito intestinal; incompleto: incompleta emissão de gases e fezes. A *suboclusão intestinal* ou *obstrução incompleta* é uma síndrome oclusiva mecânica, que acontece em três fases: na primeira, a oclusão determina crises dolorosas e aumento de peristalse para vencer o obstáculo. Na segunda, quando o aumento de peristalse não é eficiente e a oclusão possiblita a passagem de gases, há um período de ruídos gasosos, a que alguns autores chamam de *musicais*. Na terceira, a oclusão cessa e sobrevém uma exoneração diarreica ou gasosa.

▸ **Quanto ao comprometimento parietal.** Simples: quando a etiologia limita-se ao obstáculo; complicado: quando ao fenômeno oclusivo adicionam-se lesões vasculares.

▸ **Quanto ao tipo de alça envolvida.** Aberta: neste, o segmento da alça intestinal encontra-se bloqueado e não há progressão, porém possibilita a regurgitação do conteúdo; fechada: os dois segmentos da alça intestinal encontram-se bloqueados e não há progressão nem regurgitação do conteúdo.

▸ **Íleo mecânico.** Há uma perda total ou parcial da permeabilidade intestinal, determinando redução de seu lúmen por: (1) *lesões extrínsecas ao intestino*, as quais se trata de aderências ou bridas e hérnias abdominais. As bridas são a principal causa de obstrução intestinal mecânica no adulto. Decorrem de um tecido fibroso, em forma de fita entre duas superfícies mesoteliais que sofreram lesão com subsequente reparo. Esta lesão pode ser *mecânica* (laceração, contusão, abrasão, esgarçamento etc.) ou *não mecânica* (calor, sepse, isquemia, corpo estranho, radiação, malignidade etc.). As aderências são frequentes após procedimentos laparoscópicos, geralmente nos locais

dos trocartes e na região operada. A oclusão por um processo ou tumor de um órgão vizinho é designada compressão; (2) *lesões intrínsecas da própria parede intestinal*, como estenoses cicatriciais, enterites de Crohn e o adenocarcinoma, são as causas mais frequentes da obstrução mecânica do cólon. Quando o fator causal situa-se na parede entérica, seja este congênito, neoplásico ou inflamatório, diz-se que existe uma *estenose*, e, se estiver dentro do lúmen (bolo de vermes, fecaloma, corpo estranho, cálculo biliar etc.), denomina-se obturação; e (3) *fatores localizados no lúmen intestinal*.

O íleo mecânico é dividido em dois grupos:[2,6] (1) íleo mecânico simples é caracterizado pela ausência de comprometimento do suprimento sanguíneo da alça intestinal obstruída; e o (2) íleo mecânico estrangulado, quando, além da obstrução orgânica, ocorre o comprometimento do suprimento sanguíneo da parede intestinal comprometida.

▸ **Íleo funcional.** A causa básica é uma alteração da força contrátil da musculatura intestinal, reduzida ou exacerbada. No primeiro caso, denomina-se *íleo funcional* ou *paralítico* e no segundo, *íleo espástico*. O íleo funcional diz-se paralítico quando houver ausência de contração eficaz da musculatura intestinal, com dilatação progressiva e inativa das alças, e espástico quando a contratura permanente e incoordenada de um segmento entérico (intestino delgado ou cólon) impedir a progressão normal do seu conteúdo. As causas são:

- Funcional, paralítico, adinâmico
  - Causas extra-abdominais: trauma raquimedular, trauma torácico, derrame pleural, pneumonias e neurites
  - Causas abdominais: inflamatórias (peritonites), traumáticas (hemoperitônio e hematoma retroperitoneal) e reflexas (cólicas uterina, ureteral etc.)
  - Causas gerais: desequilíbrio hidreletrolítico e intoxicações exógenas (medicamentos)
- Espástico (dinâmico)
  - Metabólicas (porfiria)
  - Psicogênicas.

A causa determinante é, por vezes, evidente, com foco purulento, peritonite localizada ou generalizada e hematoma retroperitoneal de um tumor mesentérico. Há também problema metabólico (hipopotassemia, hipomagnesemia e desidratação), doença sistêmica (tabes, lesão medular traumática e cólica renal) e circunstâncias em que a causa não é aparente.

O íleo mais frequente ocorre após laparotomias, e a melhora espontânea geralmente costuma aparecer após 2 ou 3 dias. Reflexos inibidores alfa-adrenérgicos com aferentes peptidérgicos e também mecanismos centrais e humorais, bem como a inibição direta de nervos entéricos ou espinais por agentes anestésicos, exercem função preponderante no íleo pós-operatório. Sabe-se que os movimentos intestinais são inibidos, de maneira reflexa, em várias circunstâncias, como a distensão do ureter ou das vias biliares, peritonites de qualquer etiologia, hemoperitônio, distúrbios eletrolíticos e procedimentos colonoscópicos.[2,7]

▸ **Íleo vascular.** O distúrbio primário é a isquemia da parede intestinal em consequência do comprimento da circulação vascular mesentérica, arterial ou venosa, por embolia, trombose e baixo fluxo arterial.[2,6,8] Existe, inicialmente, inibição da peristalse, seguida de infarto, gangrena e perfuração. Outras vezes, pode aparecer isquemia intestinal sem oclusão vascular.

Alguns hipotensores, como a reserpina, são capazes de induzir o infarto intestinal em uma circulação mesentérica já em regime crítico. Não deve ser confundido com a isquemia e a gangrena intestinal que se seguem a algumas formas de íleo mecânico, como os estrangulamentos herniários, o vólvulo, a intussuscepção e algumas obstruções por bridas.[9,10]

Fisiopatologia

Alterações da motilidade intestinal

Na fase precoce da obstrução, a atividade contrátil do intestino delgado aumenta em frequência e intensidade, o que provoca intensa dor abdominal, do tipo cólica. O intestino contrai-se vigorosamente (peristalse de luta), tentando empurrar o conteúdo para além do obstáculo. A exacerbação da peristalse determina edema na alça obstruída.

O aumento persistente da pressão intraluminal induz a atividade contrátil, que persiste e regride, provocando fadiga. Após um período de repouso, o ciclo recorre. Mais tarde, o intestino proximal torna-se mais lento, as contrações são cada vez menos frequentes e intensas até que cessam por completo, tornando o intestino atônico e dilatado. O segmento a jusante da obstrução também evidencia logo diminuição da motilidade do tipo reflexo.

Distensão intestinal

Ocorre por fadiga da fibra muscular lisa pelo acúmulo de gases e fluidos no lúmen entérico a montante do fenômeno obstrutivo. Nas obstruções altas, a distensão é menor em decorrência dos vômitos precoces. Nas obstruções ileais, nas cólicas e paticularmente nas obstruções em alça fechada, a distensão é intensa e os vômitos são tardios.[2,5] A distensão abdominal é agravada pela deglutição de ar devido à ansiedade do paciente, formação local de gases resultantes à reação química das secreções gastrintestinais, fermentação entérica e difusão dos gases sanguíneos da circulação parietal.

A distensão pode determinar hipertensão abdominal e promover perturbações importantes como:

- Ação mecânica de compressão sobre a parede torácica
- Ação depressora sobre o coração
- Colapso parcial da veia cava inferior com redução do retorno venoso e volume (*pré-load*) ventricular direito
- Síndrome de baixo débito em pacientes com menor reserva cardíaca
- Gangrena e perfuração com peritonite, localmente sobre a parede intestinal
- Possibilidade de aspiração dos vômitos para a árvore respiratória (síndrome de Mendelson) no paciente idoso.

Alterações hidreletrolíticas e acidobásicas

O tubo gastrintestinal superior produz, diariamente, 8 ℓ a 12 ℓ de fluidos que passam pelo tubo digestivo. Os valores médios de secreção diária são: saliva 1.500 cm^3, suco gástrico 2.000 cm^3, bile 300 cm^3, suco pancreático 500 cm^3 e suco intestinal 3.000 cm^3. São quase todos absorvidos no intestino delgado, alcançando 700 a 1.200 cm^3 no cólon, no qual são lentamente absorvidos. Pelas fezes,[3,5] são eliminados cerca de 100 cm^3.

Diante de obstrução mecânica do intestino delgado, dão-se alterações no equilíbrio entre a secreção e a absorção, os quais tendem a causar desidratação isosmolar, que, posteriormente, exacerba-se pelos vômitos. Na fase precoce (até 12 h), a água e os eletrólitos acumulam-se no lúmen intestinal, a montante do obstáculo, por conta de redução da absorção. A segunda fase inicia-se em torno de 24 h, momento em que se acentua a redução da absorção e aumenta a secreção intestinal, o que depende dos mecanismos osmóticos hidrostáticos. O potássio, no lúmen intestinal, encontra-se elevado cerca de seis vezes, por mecanismo similar. Não é tão evidente a redução da absorção do sódio, cuja secreção, contudo, aumenta quatro vezes em 48 h. O acúmulo do líquido entérico aquém da obstrução priva o organismo da superfície de absorção do cólon, com consequente sequestração de líquidos que, assim, são desviados do sistema circulatório.[11–13]

O efeito obstrutivo é particularmente notório na obstrução em alça fechada, em que um moderado aumento na pressão intraluminal (distensão) estimula a absorção. Aumentos subsequentes, de 3 a 4 vezes do normal, inibem a absorção e induzem marcada secreção. Desconhece-se a patogenia do aumento de secreção secundário à distensão intestinal, aguda e crônica.

Os efeitos da obstrução do cólon são, habitualmente, menos intensos do que nas obstruções do intestino delgado. No cólon, com menores funções de absorção e de secreção, a sequestração de líquidos e eletrolíticos progride mais lentamente, e isto implica menor repercussão sistêmica. Mantém-se, por algum tempo, a capacidade de absorção do intestino delgado proximal, embora a absorção cólica esteja precocemente comprometida.[2,13] Com o decorrer do tempo, jejum, vômitos e edema da parede intestinal conduzem para perdas consideráveis de líquido, tanto maiores quanto mais lentos o diagnóstico e o tratamento. A perda líquida manifesta-se por deficiência dos espaços vasculares e intersticial e consequente hipovolemia e desidratação intersticial. A pressão arterial mantém-se dentro dos valores normais por mais tempo, e a volemia vai mantendo-se à custa do espaço extravascular intersticial que, por motivos de pressão hidrodinâmica, transfere a água e os sais para o setor vascular, combatendo a hipovolemia. Quando este sistema de compensação não funciona (após consumo de 15% do espaço intersticial), a resposta simpático-adrenérgica é suficiente para manter a pressão arterial nos níveis habituais. A adaptação ao

ortostatismo está prejudicada e surge hipotensão ortostática sempre que se perde mais de 20% de volemia.[13,14]

No início, há hemoconcentração progressiva com elevação de hematócrito, creatinina, ureia, osmolaridade plasmática e urinária, concentração proteica e reação leucocitária com neutrofilia. À medida que o sequestro de líquidos se processa, instala-se progressiva diminuição da perfusão esplâncnica em virtude da queda tensional ou da resposta vasoconstritora muito acentuada no rim. Juntamente aos líquidos digestivos, perdem-se íons. A alteração mais frequente é a acidose metabólica, cuja origem relaciona-se não só com a síndrome de baixa perfusão (acidose láctica), mas também com a perda das secreções entérica, pancreática e biliar, bastante alcalinas (existência de sódio).

Proliferação bacteriana

O jejuno e o íleo proximal contêm uma flora residente, em concentrações pequenas constituídas por cocos gram-positivos. No íleo distal, encontram-se espécies de coliformes e de bacteroides anaeróbios em concentração 10^5 a 10^8/mℓ, quando comparada com a do cólon (10^9 a 10^{12}/g de fezes).[5,15]

Na ocorrência de obstrução intestinal, a flora do intestino delgado sofre grandes modificações, em qualidade e em quantidade, ficando, progressivamente, com uma composição semelhante à fecal. A montante da obstrução, os coliformes multiplicam-se profusamente, alcançando concentrações de 10^9 a 10^{10}/mℓ, entre os quais os mais frequentes são das espécies de *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Os anaeróbios mais comuns são das espécies de *Clostridium* e de bacteroides. As bactérias que proliferam durante a obstrução intestinal provêm da ingestão oral, e o intestino delgado, distal à obstrução, é estéril ou contém escasso número de coliformes.[2,4]

A flora fecal prolifera em proporção direta à duração da obstrução e à extensão da distensão intestinal, chagando a um nível máximo entre 12 e 48 h.

A multiplicação dos bacteroides é evidente nos doentes com obstrução do cólon e deve ser sempre considerada a maior morbidez e mortalidade associadas.

Alterações circulatórias no intestino delgado

Quando o aumento tensional dentro da alça em obstrução ultrapassa a pressão venosa da parede do intestino e do mesentério adjacente, ocorre ingurgitamento venoso com ruptura capilar e infiltração hemorrágica.

O processo acontece na submucosa e sucessivamente na mucosa e em todas as camadas da parede do intestino. A trombose venosa intramural no mesentério precede o processo isquêmico. A necrose surge, em primeiro lugar, na mucosa por causa da maior vulnerabilidade do epitélio intestinal à anoxia.

No estrangulamento, as alterações vasculares no segmento intestinal obstruído e respectivo mesentério caracterizam-se por:[2,4,9]

- Iminência de necrose de tecidos
- Transudação de substâncias tóxicas produzidas pelos microrganismos pela parede do intestino para o peritônio
- Toxemia determinada por perfuração do segmento gangrenado nos casos tardios
- Perda de sangue pela parede do intestino infartado
- O fluido transudado evolui de cor clara inicial (tipo plasma) para uma coloração hemática, tornando-se, por fim, escuro e fétido
- Perda de proteínas por meio de sequestro líquido: choque hipovolêmico e séptico.

As Figuras 67.41 a 67.47 representam encadeamento dos principais distúrbios fisiopatológicos na obstrução intestinal.

Propedêutica

Clínica

Entre as *obstruções mecânicas*, estão as descritas a seguir.

▸ **História clínica.** O interrogatório clínico do doente com suspeita de obstrução intestinal deve ser sucinto e objetivo porque o paciente quase sempre está em estado grave. O início do quadro clínico em geral é súbito. Cerca de 20% dos doentes têm uma história anterior de crises de suboclusão. Precisam ser sempre investigados antecedentes, como intervenções cirúrgicas, hérnias, história familiar de neoplasia de cólon, zona endêmica etc. A investigação deve ser iniciada com cuidadosa anamnese, incluindo passado cirúrgico abdominal, perda de peso, sangramento intestinal, diagnóstico prévio de neoplasia abdominal, antecedentes de hérnias da parede abdominal, doença de Crohn e outros episódios pregressos sugestivos de obstrução intestinal.[16] O conhecimento de alterações nos hábitos intestinais, associadas ao sangue nas fezes, sugere a obstrução do intestino grosso por câncer.[2,4] Episódios prévios de cólica biliar seguida de obstrução intestinal indicam íleo biliar. A obstrução intestinal caracteriza-se por sinais e sintomas clássicos. A sintomatologia é variável e depende do nível anatômico (alto ou baixo), do grau (parcial ou completo), da duração da obstrução e da ocorrência ou não de estrangulamento.

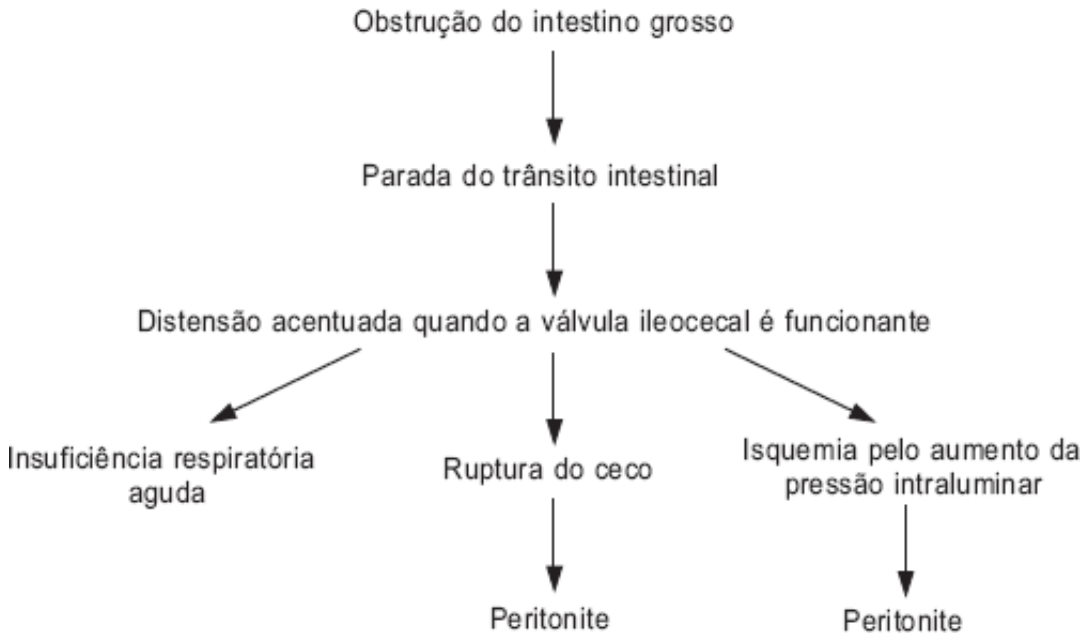

Figura 67.41 Íleo mecânico.

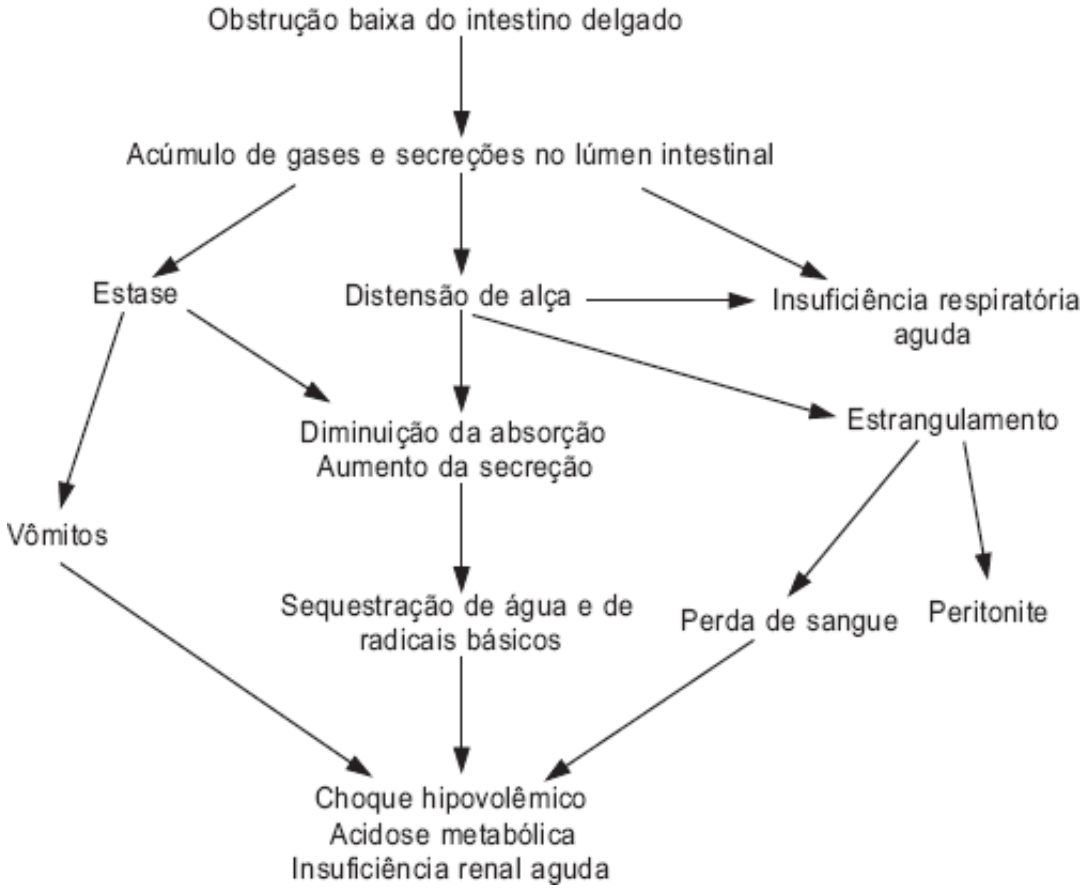

Figura 67.42 Íleo mecânico.

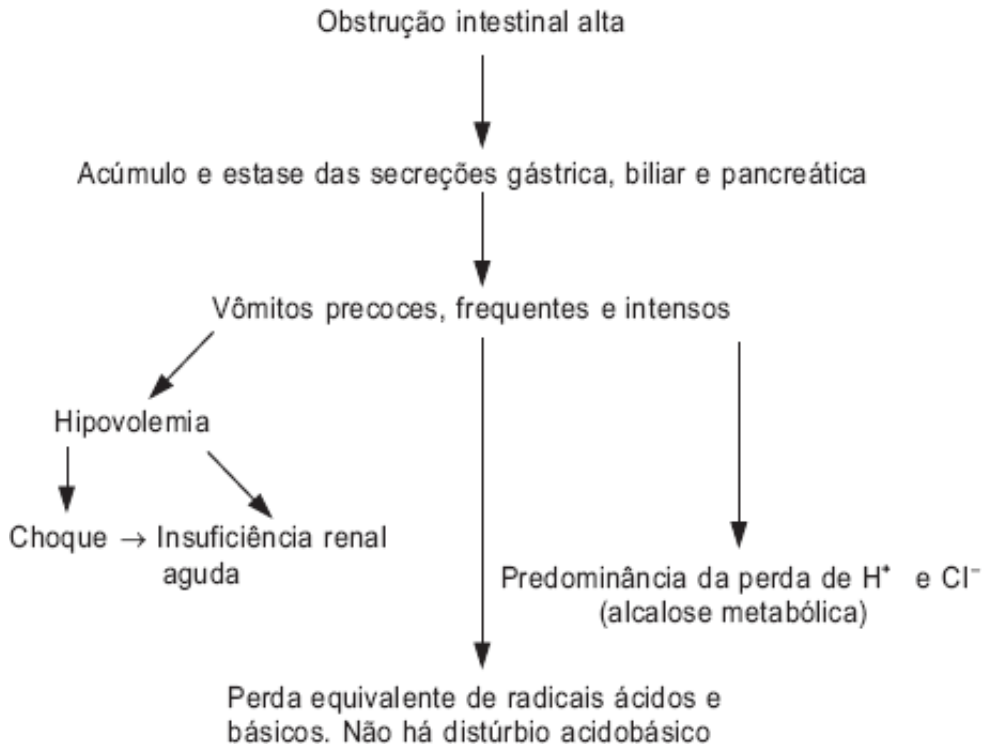

Figura 67.43 Íleo mecânico.

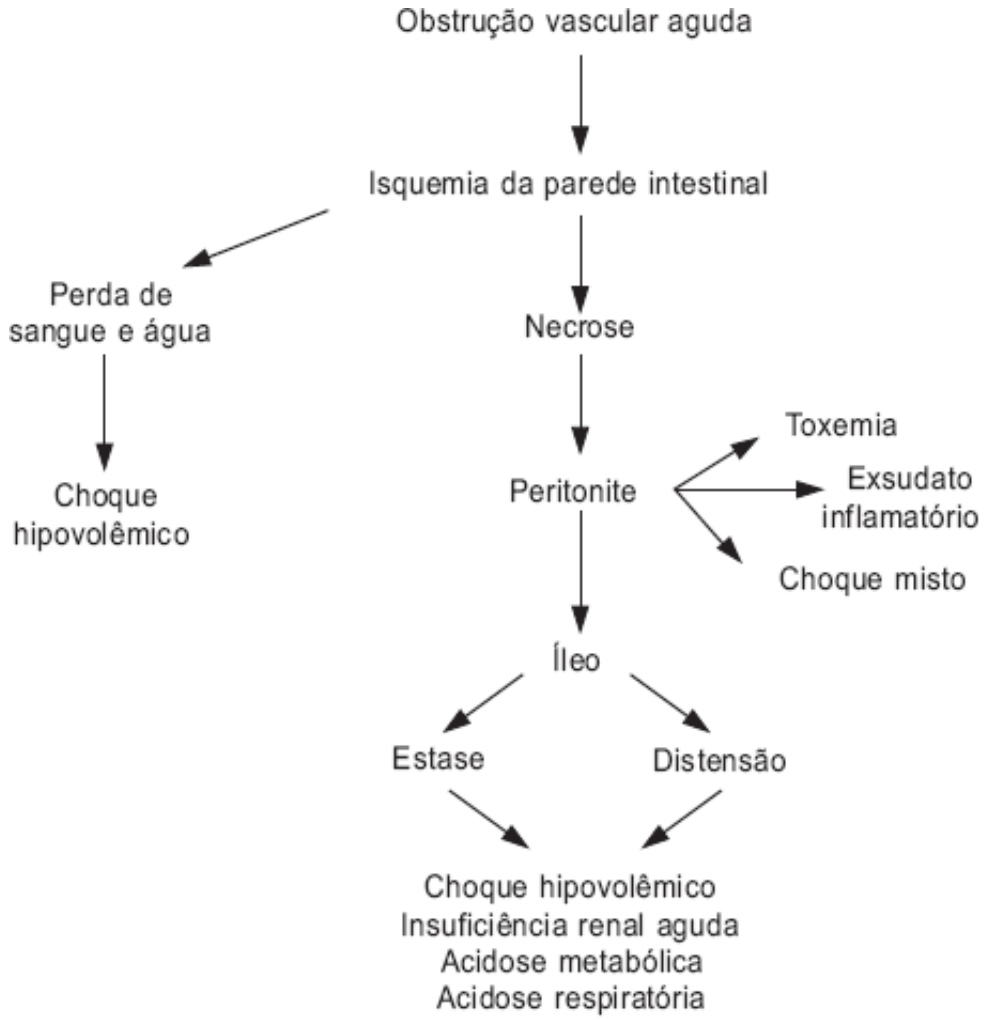

Figura 67.44 Íleo vascular.

Figura 67.45 Obstrução de intestino delgado por bridas e aderências – alças dilatadas e sem sofrimento vascular.

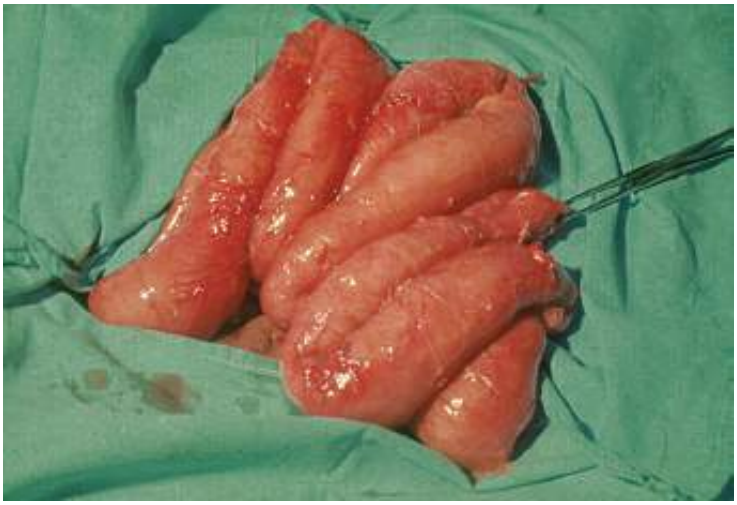

Figura 67.46 Obstrução de intestino delgado de causa funcional (íleo adinâmico) – dilatação uniforme das alças jejunais.

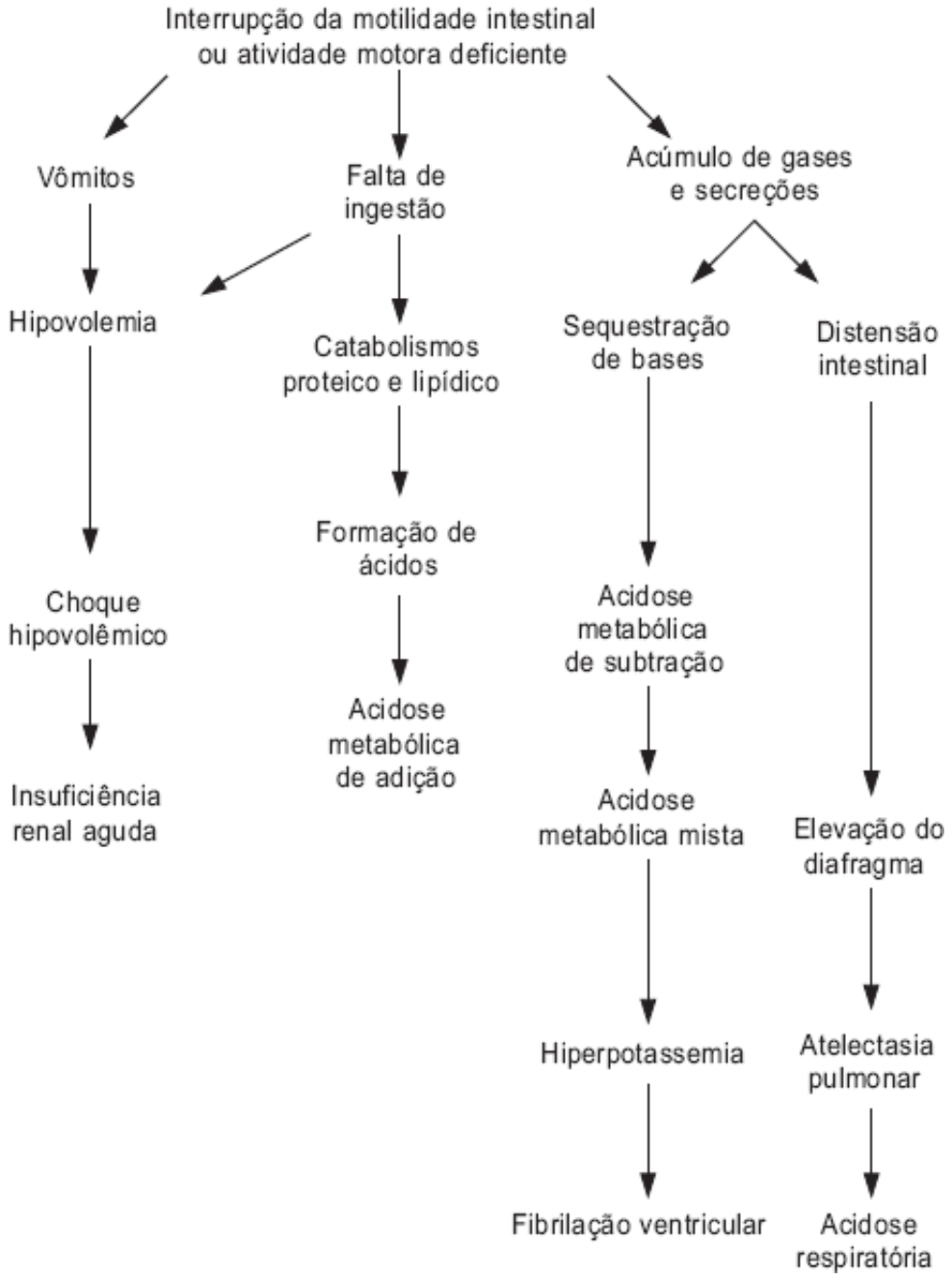

Figura 67.47 Íleo funcional.

▸ **Dor abdominal.** É o sintoma mais frequente. O começo pode ser abrupto (oclusão mecânica simples), *lento e progressivo* (oclusão mecânica parcial) ou *brusco e violento* (estrangulamento ou na embolia mesentérica).[4,12] O local da dor deve ser inquirido, pois serve como indicativo da localização do obstáculo. Assim, no caso de dor epigástrica, o obstáculo pode encontrar-se no jejuno; se periumbilical, no íleo, e se hipogástrica, no cólon. Quanto à modalidade, a dor abdominal pode ser:

- Intermitente do tipo cólica de miserere quando se manifesta por paroxismos, cuja intensidade aumenta até alcançar um pico em 2 ou 3 min, e cessa por alguns instantes, com duração variável, voltando depois em crises subsequentes. Nos intervalos da cólica, o doente experimenta alívio completo, ou pode continuar com pequeno desconforto abdominal decorrente da distensão abdominal. O intervalo entre as crises é curto na obstrução intestinal alta (4 a 5 min) e longo na obstrução baixa (15 a 20 min). Quando a obstrução não é aliviada e a distensão intestinal torna-se extrema, a intensidade da cólica abranda, sendo substituída por desconforto abdominal generalizado. Durante as crises de cólica, o paciente fica ansioso e agitado (Figuras 67.48 a 67.51)
- Permanente, como nos estrangulamentos, em que a dor é de grande intensidade e persiste sem períodos de alívio
- Vaga ou sensação de tensão desagradável, dor rápida, fugaz, acalmando-se com as medicações habituais a que os doentes têm acesso.

No íleo adinâmico, não há dor, mas sim um desconforto abdominal generalizado e constante.

A intensidade é variável de um paciente para outro, porém nem sempre define o grau e a gravidade da obstrução. Habitualmente é do tipo cólica, com manifestação na área do abdome de projeção do segmento ocluído.[2,3] Nas formas obstrutivas complicadas com isquemia, a dor torna-se contínua e insuportável.

▸ **Vômitos.** É sintoma muito frequente de obstrução intestinal. Inicialmente, podem ser reflexos, como os que acompanham qualquer dor abdominal aguda intensa; mais tarde, são de regurgitação, quase sem esforço. A obstrução alta do intestino delgado caracteriza-se por vômitos precoces, abundantes, frequentes e violentos desde o início, que descomprimem com maior ou menor eficácia o segmento ocluído. No início, os vômitos são constituídos por alimentos parcialmente digeridos e suco gástrico; depois, sucedem-se os vômitos biliares em grande quantidade, posteriormente, os vômitos são fecaloides, constituídos por líquido verde-escuro, espesso e fétido, resultante do profuso crescimento bacteriano na estase entérica. Vômito fecaloide na ausência de peritonite é patognomônico de obstrução intestinal, devendo ser interpretado como um sintoma tardio. Na obstrução do íleo, os vômitos não são tão expressivos, existindo maior intervalo entre suas crises; ocorre pouca descompressão intestinal, devido ao excessivo comprimento do intestino. Na obstrução cólica, os vômitos podem não ocorrer, até que a distensão retrógrada envolva o intestino delgado, mas as náuseas são uma constante. Quando a válvula ileocecal é continente, a distensão e os vômitos podem ser muito tardios.

▸ **Parada de eliminação de gases e fezes.** Constitui o maior sinal que define a obstrução intestinal. Perante um fenômeno oclusivo, pode acontecer emissão de fezes contidas no segmento a jusante da oclusão (em decorrência da peristalse distal ao ponto de obstrução), e isto pode mascarar, inicialmente, o quadro clínico. Em alguns casos, diarreia reflexa pode suceder a oclusão, o que é capaz de atrasar ou falsear o diagnóstico. A emissão de fezes com sangue em um quadro clínico oclusivo sugere estrangulamento, no adulto, e intussuscepção intestinal, na criança. Na síndrome de Richter, em que somente uma parte da parede intestinal está envolvida, e na estenose incompleta do intestino grosso, por câncer ou doença diverticular, podem acontecer passagem de gases ou até evacuação.[2,4]

▸ **Distensão abdominal.** O abdome torna-se globoso e timpânico e também há relação entre a altura da obstrução e o grau de distensão. É mais acentuada nas obstruções baixas e menor nas oclusões altas porque o vômito esvazia o intestino. Nas obstruções de cólon em alça fechada, o abdome pode alcançar volume considerável, embora a dilatação esteja restrita ao segmento cólico.

A ativa movimentação do intestino em luta pode ser notada como ondulações que se sucedem. Esta peristalse visível recebe o nome de *sinal de Kussmaul* e é patognomônica de uma obstrução crônica ou progressiva.[4] O aumento da peristalse também pode ser confirmado pela ausculta do abdome. Sua melhor percepção coincide com o pico doloroso e manifesta-se como sopros ou borborigmos intestinais. Quando a tensão da alça é muito grande, o timbre torna-se metálico, como cordas vibrando. Pode-se despertar a peristalse massageando ou aspergindo éter sobre o abdome.

Em condições especiais, é possível desenhar o relevo do segmento distendido sob a parede abdominal, especialmente nas obstruções colônicas. A distensão em moldura do cólon, ou *sinal de Laugier*, aparece nos processos localizados no sigmoide. O meteorismo circunscrito ao segmento cólico direito ou esquerdo é conhecido como sinal de *Von Vahl.*[2,4]

▸ **Macicez móvel.** Em alguns obstruídos, existe um som maciço quando se percutem os flancos do abdome. Esta macicez móvel com a mudança de decúbito assemelha-se àquela obtida na ascite livre. Esse fenômeno é chamado de *falsa ascite de Pierre Delbet*. É resultado de líquidos em grandes proporções dentro das alças intestinais e até mesmo na cavidade peritoneal.

▸ **Enterorragia e hemoperitônio.** Ambos os sinais podem estar nas oclusões complicadas com isquemia ou gangrena intestinais; o hemoperitônio é raro. O toque retal deve ser sempre realizado em todo paciente obstruído. Pode-se detectar uma enterorragia diante de uma intussuscepção ou diagnosticar tumores e fecalomas de situação baixa.

▸ **Peritonite.** É precoce nas obstruções complicadas e tardia ou ausente nas demais. Deve-se a gangrena ou ruptura do intestino, embora a ausência destas não elimine a sua possibilidade. Uma alça distendida com paredes adelgaçadas possibilita a passagem de bactérias e toxinas do interior da alça para o peritônio. No estrangulamento herniário, no vólvulo e na intussuscepção, interrompe-se a circulação com gangrena e perfuração. Nas hérnias externas, o intestino em sofrimento pode permanecer confinado ao saco herniário e determinar uma peritonite localizada. A gangrena é acelerada pela invasão bacteriana.[14,16] Uma vez instalada a peritonite, observam-se contratura e dor à palpação abdominal, derrame intracavitário, febre, taquicardia, leucocitose com desvio para a esquerda.

▸ **Alterações hemodinâmicas e hidreletrolíticas.** Perdas importantes de água, eletrólitos, plasma e eventualmente sangue ocorrem nas obstruções. Na peritonite, grande quantidade de plasma é sequestrada para o espaço peritoneal. O paciente pode apresentar-se gravemente desidratado.

▸ **Sintomas respiratórios e cardiovasculares.** Podem decorrer do agravamento de doenças preexistentes ou de hipovolemia, choque, toxemia e septicemia. Um fator importante é a elevação do diafragma, nas grandes distensões abdominais, interferindo na dinâmica cardiorrespiratória. Existe restrição respiratória, à qual se soma a acidose metabólica. A infecção pode instalar-se a partir de uma pneumonite aspirativa. A diminuição do retorno venoso ao coração, decorrente da hipovolemia e do choque, é a responsável pela falência cardiovascular. A insuficiência renal é a complicação final.[14]

▸ **Exame físico.** Havendo obstrução mecânica simples, o temor do paciente reside na repetição das cólicas. No quadro peritonítico, verifica-se uma expressão facial lívida, de atipia e indiferença. É característico também o estado toxêmico nos processos em que há estrangulamento. Na desidratação, há pele pregueada, olhos encovados e mucosas ressequidas. A sede é intensa, mas a ela se opõe o medo aos vômitos, que exacerbam as dores. O hálito é fétido, de acordo com os vômitos, ou cetônico, pela acidose que se instala. Nos casos em que ocorre gangrena de alças, já se pode, ao primeiro contato, encontrar o paciente com sinais de choque periférico, antes mesmo de serem observadas grandes perdas líquidas.

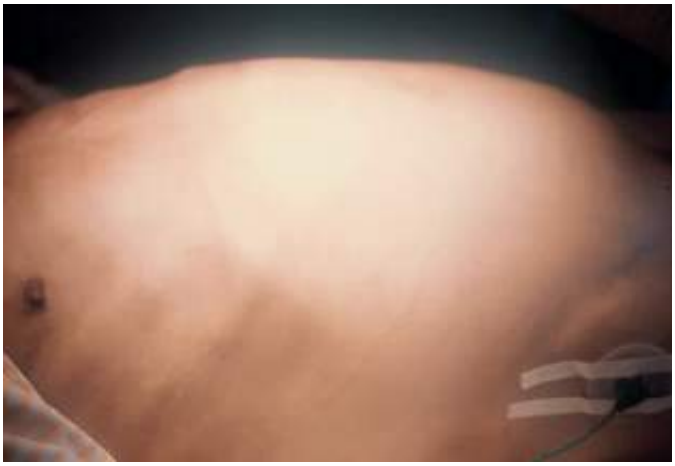

Figura 67.48 Distensão abdominal uniforme e resistente às correções hidreletrolíticas. Obstrução por câncer de sigmoide.

Figura 67.49 Demonstração da peristalse de luta no intestino delgado. Primeira fase.

Figura 67.50 Segundos depois, o desenho do abdome modifica-se pela movimentação propulsora do delgado. Segunda fase.

Figura 67.51 Mais alguns segundos, e o desenho já é outro no mesmo abdome, diferente das Figuras 67.49 e 67.50.

O exame físico geral deverá avaliar se há taquicardia, oligúria e hipotensão, estas provocadas pela desidratação, bem como febre, taquipneia e sofrimento respiratório, indicando necrose intestinal associada.[16] Além da verificação dos dados vitais, pulso, pressão arterial, temperatura, controle das perdas naturais sob a forma de urina e fezes, deve-se iniciar o controle das perdas anormais por vômitos, sudorese ou outras espoliações eventuais como fístulas ou escaras. Ao exame físico do abdome é preciso observar a existência de cicatrizes operatórias e abaulamentos localizados ou difusos. Os orifícios herniários têm de ser minuciosamente pesquisados, assim como as áreas mais frágeis da parede abdominal. Em obesos, a palpação do abdome detalhada é necessária, porque, muitas vezes, o saco herniário é pequeno e encontra-se totalmente encoberto por tecido adiposo. Peristalse visível nem sempre é encontrada nem é muito frequente, porque depende do espessamento da parede, da força da musculatura da alça e do conteúdo intestinal. A ausculta do abdome é muito importante, e, na maioria das vezes, observa-se hiperperistalse manifestada por borborigmo intenso, que se acentua nas exacerbações da dor. Ouvem-se também sons metálicos e de outros timbres, o que depende do grau de distensão, conteúdo do intestino e espessura das paredes. Ao exame físico, a ausculta abdominal nunca deve ser negligenciada, pois constitui um dado diferencial entre a obstrução mecânica e o íleo funcional, já que, neste último, não se evidencia peristalse. A palpação do abdome nem sempre revela dados especiais; na obstrução simples, não há defesa, e, nos intervalos das crises de dor, a palpação pode ser normal. O aumento da sensibilidade sugere irritação peritoneal. O sinal da descompressão rápida da parede é valioso para o diagnóstico. A palpação de massas tumorais ocorre em uma série de circunstâncias: bolo de áscaris, fecaloma, tumores ou massa palpável na intussuscepção, principalmente em crianças novas.[2,5,17]

É de grande importância estabelecer a diferença entre oclusão simples e estrangulamento, quando se nota mudança na forma de dor, que era do tipo cólica e passa a ser constante associada à hipersensibilidade, defesa muscular e sinal positivo, além de descompressão rápida, é grande a probabilidade de ter-se instalado o estrangulamento.[6,9] É preciso afastar sempre a pseudo-obstrução.

▸ **Exame anorretal e vaginal.** O toque retal deve ser praticado sistematicamente. Possibilita verificar a distensão da ampola do reto e o seu esvaziamento, o que aumenta a suspeita de obstrução intestinal (*sinal de*

Hochernegg). Evidencia fecaloma, intussuscepção, tumor ou preenchimento por líquido ou alças dilatadas, do fundo do saco de Douglas (*sinal de Gold*). Sangue na luva é indicativo de intussuscepção ou de neoplasia.[2,4] O exame vaginal tem a capacidade de caracterizar melhor o estudo do fundo de saco de Douglas ou de doenças do canal vaginal e do colo uterino.

Dentre as *obstruções funcionais*, destacam-se as descritas a seguir.

- **Dor.** A característica do íleo funcional é ausência de dor em cólica, pois não existe peristalse.[10,12] Um ou outro doente pode ter dor difusa ou de situação topográfica mal definida, contínua, de pouca intensidade, que se deve à distensão abdominal, à tração mesentérica ou à doença basicamente envolvida. Do ponto de vista cirúrgico, as causas mais importantes são graus diversos de peritonite ou irritação peritoneal, traumas abdominais, fraturas de costelas, lesões raquimedulares e hematomas retroperitoneais. No pós-operatório imediato, especialmente de operação abdominal, é normal a demora no retorno da peristalse. O íleo funcional dinâmico ou espástico é menos comum e raramente tem importância operatória. Os sintomas álgicos são pouco acentuados e passageiros.
- **Ruídos abdominais.** A peristalse está sempre abolida. Às vezes, a distensão facilita a transmissão de ruídos respiratórios e dos batimentos cardíacos, os quais se tornam bem audíveis.
- **Vômitos.** Podem ocorrer e não ter características especiais.
- **Outros sintomas.** Febre, taquicardia, mau estado geral, desconforto e alterações leucocitárias associadas a hipertonia e distensão abdominais.

Laboratorial

Os exames podem indicar anemia intensa e súbita causada por extravasamento de sangue para dentro das alças; o hematócrito informa o grau de hidratação e uma leucocitose com desvio para a esquerda, principalmente se ocorrer estrangulamento. Há elevação da amilase e desidrogenase láctica. A avaliação dos eletrólitos e dos tampões do sangue será realizada para orientar as reposições e servir de parâmetro no estudo da evolução do caso.

A consequente redução do débito urinário traduz-se por aumento dos valores de ureia e de creatinina sérica, por densidade de urina elevada (oscilando de 1.025 a 1.030 g/ℓ) e pela proteinúria e acetonúria. A avaliação da ureia, creatinina e dos íons séricos possibilita a avaliação da função renal e o monitoramento da terapia de reposição hidreletrolítica.[2,5]

O leucograma é útil no diagnóstico diferencial entre os vários tipos de obstrução. Em geral, a oclusão mecânica simples evolui com leucocitose moderada (até 15.000 e com algum desvio para a esquerda). Valores de 15.000 a 20.000 de leucócitos, com marcante predomínio polimorfonuclear e muitas células imaturas, são sugestivas de obstrução estrangulada. Valores muito elevados, como 40.000 a 60.000 leucócitos, sugerem infarto mesentérico primário.[9,14] O idoso pode não evidenciar leucocitose significativa, mesmo em situações graves. Valores elevados de amilase sérica podem ocorrer, dificultando o diagnóstico diferencial, a amilase sanguínea poderá estar elevada pela absorção peritoneal ou após extravasamento do intestino necrótico.

Por imagem

O primeiro exame será uma chapa simples do abdome em anteroposterior, com o paciente em pé ou sentado.

Essa revela níveis hidroaéreos; presença de líquido na cavidade peritoneal: o tipo de alças que se encontram distendidas; alças em meia-lua; arco ou V invertido; *empilhamento de moedas*; nível da obstrução; redução ou ausência de gás nos cólons distalmente à obstrução, alça em *ferradura* e, algumas vezes, até mesmo o agente causador. Deve abranger desde as cúpulas diafragmáticas até a pequena bacia, para procurar pneumoperitônio.

É preciso cuidado com duas ocorrências: a interposição de intestino delgado entre fígado e diafragma (*sinal de Chilaiditi*) e a interposição do cólon. Este pode distender-se e simular uma obstrução.[7,16] Não se deve usar o contraste baritado, embora seja de valor decisivo, nas obstruções altas, se o problema obstrutivo está no nível do cólon, pode-se fazer um enema evitando pressões ao injetar o contraste. Eventualmente, o enema pode corrigir a intussuscepção de alças no intestino grosso.

As alças do intestino delgado localizam-se no centro do abdome, têm uma direção oblíqua, dispõem-se em camadas ou apresentam o relevo pregueado do jejuno ou, ainda, são lisas como no íleo terminal. As alças do cólon, ao contrário, dispõem-se na periferia e contêm haustração típica.

As perfurações são possíveis de serem reconhecidas pela verificação de pneumoperitônio, e o estrangulamento pode ser presumido pelo edema das alças. O exame radiológico tem grande valor terapêutico e a capacidade de contribuir decisivamente para o esclarecimento diagnóstico naqueles casos mais difíceis, em que a anamnese e o exame físico não são perfeitamente suficientes para o esclarecimento da afecção (Figuras 67.52 a 67.57).

Diagnóstico radiográfico

Os estudos radiográficos constituem o mais importante meio complementar de diagnóstico diante da suspeita de obstrução intestinal, com o qual torna possível confirmar ou excluir o diagnóstico, demonstrar a localização e identificar a etiologia provável de uma oclusão.

Estudos radiográficos simples

As radiografias simples de tórax e do abdome são exames rotineiros em pacientes doentes com suspeita de oclusão intestinal, e devem ser solicitadas precocemente, sendo, às vezes, o único exame a ser solicitado.[16] As radiografias simples de tórax possibilitam o diagnóstico de doenças do tórax, relacionadas ou não com a doença oclusiva, incluindo a identificação de doenças que simulam abdome agudo.

Figura 67.52 Obstrução intestinal do intestino delgado em decorrência de uma anomalia de rotação.

Figura 67.53 Dilatação do intestino delgado, imagens em pilhas de moeda, níveis hidroaéreos em uma disposição oblíqua de cima para baixo, da esquerda para a direita.

Figura 67.54 Dilatação funcional de todo o delgado e cólon, por etiologia não obstrutiva (neurogênica ou metabólica). Trata-se de pseudo-obstrução colônica aguda.

Figura 67.55 Dilatação do intestino delgado, imagens em pilha de moeda e espessamento de parede de alça de intestino delgado.

Figura 67.56 Fase avançada da obstrução do delgado, com dilatação exagerada das alças e grande acúmulo de líquido no abdome superior.

Figura 67.57 Níveis hidroaéreos no hipocôndrio direito, apagamento da moldura colônica e ausência de ar no reto.

As radiografias simples do abdome identificam imagens de gases e líquidos, em alças dilatadas do intestino delgado, cólon ou ambos. O nível hidroaéreo tem a forma de um segmento circular com limite superior convexo e inferior horizontal, correspondente à separação entre o líquido e o gás contidos na alça intestinal.

O número de níveis oscila entre uma única imagem, como acontece nas obstruções recentes, e imagens numerosas colocadas em andares denominados níveis líquidos, que são características das oclusões de evolução prolongada.

Na obstrução do intestino delgado, existe uma total ou parcial ausência de gases no cólon, ocorrências que dependem da gravidade e do tempo de evolução do quadro clínico. De acordo com a localização da obstrução, os níveis hidroaéreos dispõem-se obliquamente desde o hipocôndrio esquerdo até a fossa ilíaca direita; dependendo da distensão, podem situar-se no jejuno proximal ou no íleo terminal. Os contornos intestinais no segmento ocluído mostram irregularidades em virtude das válvulas coniventes, o que confere à parede intestinal o aspecto de *espinha de peixe* ou *pilha de moeda*. Caso a distensão seja muito grande, as irregularidades podem não existir. O intestino ileal, quando distendido, situa-se no quadrante inferior do abdome, é tubular e de paredes lisas.

A existência de ar intrarretal pode caracterizar uma obstrução intestinal incompleta, como acontece em 10% das obstruções intestinais agudas.

A distensão do intestino delgado que persiste depois do quarto dia pós-operatório é essencialmente atribuída à obstrução mecânica ou à sepse intra-abdominal e não ao íleo adinâmico.

A observação da radiografia simples do abdome possibilita, em certos casos, obter informações adicionais de relevância, como:[2,13,18] sinais de operações prévias (bridas), pneumoperitônio, ar na via biliar (pneumobilia), hérnia externa, massas de tecidos moles e cálculos radiopacos.

O diagnóstico de pneumoperitônio resulta de eventual perfuração gastrintestinal, e, no exame da radiografia simples do tórax ou do abdome, observa-se ar sob as cúpulas do diafragma e/ou na loja sub-hepática de Morison. Ar livre na cavidade peritoneal é sugestivo de obstrução complicada de estrangulamento ou perfuração.

O exame sistemático das radiografias simples do abdome inclui, também, a inspecção do contorno da parede abdominal correspondente ao tecido adiposo pré-peritoneal e que, em regra, delimita-se regularmente. O aumento da pressão intra-abdominal pode fazer desaparecer o referido contorno em maior ou menor extensão. A existência de líquido intra-abdominal livre e o edema da parede determinam o afastamento das alças e a perda do contorno do ângulo hepático do cólon.

Diante da isquemia intestinal, os sinais radiológicos incluem:[1,3,10] impressões digitais, perda do padrão da mucosa, fixação da alça com desaparecimento das válvulas coniventes, ar intramural, ar dentro da veia porta intra-hepática e edema ou espessamento da parede intestinal.

A obstrução do intestino grosso caracteriza-se pela localização do cólon distendido na periferia do abdome, por níveis hidroaéreos de maiores dimensões e com irregularidades nas margens do cólon, determinadas pelos haustros colônicos. A observação cuidadosa das radiografias torna possível, com frequência, a localização do obstáculo. Nos pacientes com válvula ileocecal continente, o ceco distende-se, e, quando o diâmetro ultrapassa 12 cm, é grande o risco de perfuração isquêmica. Válvula ileocecal incontinente, pelo contrário, possibilita o refluxo ileocecal,

protegendo o ceco de distensões excessivas e determinando níveis hidroaéreos no intestino delgado.

O íleo adinâmico envolve o intestino delgado; o cólon é comprometido em maior ou menor grau. Ocasionalmente, ocorre acentuada distensão do cólon, limitada ao ângulo hepático, ao ângulo esplênico ou à alça sigmoide, com grande dilatação do ceco, mas sem evidência de obstrução mecânica simples ou estrangulada. Tal situação é designada por *pseudo-obstrução intestinal* ou *síndrome de Ogilvie*.

Estudos radiográficos contrastados

A radiografia simples do abdome proporciona informação adequada para o diagnóstico etiológico de uma obstrução intestinal, é o caso do vólvulo intestinal, do íleo biliar e da pseudo-obstrução intestinal.

No exame contrastado, o contraste pode ser administrado por diversas vias: boca (excepcionalmente), reto (clister opaco), por meio de um estoma ou pelo tubo duodenal, sob controle fluoroscópico.

O clister ou enema opaco possibilita a identificação topográfica e, geralmente, etiológica de uma obstrução cólica. São exemplos: a imagem em "bico de pássaro" no vólvulo do cólon sigmoide e a imagem de *maçã mordida*, na obstrução por câncer de cólon esquerdo.

A realização desse exame pressupõe a exclusão prévia de perfuração, megacólon tóxico e de distensão do ceco.

Em pacientes com obstrução ileal, a válvula incontinente, o refluxo do bário de um enema opaco para o íleo terminal, pode mostrar a topografia da obstrução.

O clister opaco apresenta, ainda, valor terapêutico quando utilizado com esta finalidade, para reduzir uma intussuscepção não estrangulada (Figuras 67.58 e 67.59).

Ultrassonografia

Pode ser particularmente útil em pacientes em UTI; há a possibilidade de o exame ser feito à beira do leito, sem a necessidade de remoção do resíduo de contraste.[16] Tende a ser muito útil no diagnóstico da obstrução intestinal quando a radiografia simples do abdome é inespecífica ou se, em decorrência dos vômitos e da ausência de ar deglutido, não existir ar intraluminal.

Figura 67.58 Durante trânsito intestinal feito com bário, foram identificadas alças de intestino delgado dilatadas em decorrência de íleo reflexo pós-operatório.

Figura 67.59 Trânsito intestinal feito com bário identificando alças de intestino delgado dilatadas em razão de íleo funcional (adinâmico).

A demonstração ultrassonográfica, em tempo real, de peristalse e a identificação de bolhas de ar sobre a superfície das coleções ar-fluido são diagnósticos de obstrução mecânica, excluindo, por consequência, o íleo adinâmico ou funcional.

A ultrassonografia é utilizada no rastreamento do diagnóstico diferencial das obstruções com outras doenças e tem alguma aplicação nas obstruções em alça fechada. Entre os sinais descritos:[7,13]

- Espessamento da parede intestinal
- Fixação em U da alça distendida
- Lesão "em alvo" em topografia de víscera oca
- Dilatação de alças a montante e peristalse de luta concomitante
- Dilatação jejunal pela observação das válvulas coniventes
- Intussuscepção intestinal, sugerida por múltiplas camadas concêntricas no centro da lesão "em alvo".

Tomografia computadorizada do abdome

Quando as radiografias abdominais não são satisfatórias para a conclusão diagnóstica, a tomografia abdominal fornece informações importantes quanto ao nível, à etiologia e à diferenciação dos graus da obstrução intestinal.[16] Facilita a identificação da intussuscepção intestinal e é útil na avaliação da doença inflamatória, a exemplo da doença de Crohn. A tomografia computadorizada (TC) pode identificar os sinais de isquemia e o estrangulamento intestinal com sensibilidade de 85 a 100%, incluindo trombose e ar na veia mesentérica, ar intramural e espessamento ou edema da parede do intestino, os quais são de fácil diagnóstico pela TC.[1,5,19]

Métodos endoscópicos

A retossigmoidoscopia é importante método diagnóstico nas obstruções baixas, inclusive como método de tratamento descompressivo na síndrome de Ogilvie (dilatação do cólon sem causa mecânica).[2,4]

Tratamento clínico

A conduta no íleo paralítico é eminentemente conservadora. Inclui o tratamento clínico dos principais sintomas e a busca da identificação e eliminação de qualquer agente etiológico específico.[20]

Princípios gerais

Do estado geral do paciente, ou seja, da intensidade, do grau dos distúrbios hídricos, eletrolíticos, acidobásicos, metabólicos e das suas repercussões sobre o organismo. São elementos importantes: sinais vitais (pressão arterial, pulso, temperatura e respiração), observação do grau de umidade das mucosas visíveis, verificação do turgor da pele e do tempo de reenchimento capilar.

Se o diagnóstico é feito logo após o início da obstrução intestinal mecânica, os cuidados pré-operatórios são simplificados. A operação pode ser feita com êxito logo após a passagem de um cateter nasogástrico e do início da hidratação intravenosa com soro fisiológico ou solução de Ringer. Caso contrário, na vigência de evidentes alterações volêmicas e metabólicas, deverão ser tomadas medidas corretivas baseadas em vários dados clínicos, laboratoriais e radiológicos para melhorar primeiro as condições gerais do doente.

Do tipo de obstrução intestinal, se estrangulada ou simples. Se houver indícios de estrangulamento, o preparo deve ser realizado em curto período. O intestino isquêmico pode evoluir para a gangrena muito rapidamente,[2,4,9] em cerca de 4 h.

A absorção do líquido de estase da alça isquêmica pelo peritônio juntamente à peritonite leva à rápida deterioração do estado clínico geral do paciente em decorrência principalmente da toxemia e do choque misto, hipovolêmico e endotóxico.

Na obstrução mecânica simples, há a disponibilidade de um período médio de 6 a 8 h de cuidados pré-operatórios, no geral suficientes para que seja restabelecida parcial ou totalmente a homeostase.[5,15]

A fase pré-operatória obriga à:

- Melhora dos vômitos, da distensão do abdome e do perigo de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, tanto no período que antecede a operação quanto na indução da anestesia (síndrome de Mendelson)
- Melhora da função respiratória
- Correção da hipovolemia ou mesmo do choque hipovolêmico e também da hemoconcentração
- Correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos
- Melhora do fluxo urinário
- Combate à proliferação bacteriana
- Correção da taxa de hemoglobina quando o paciente está anêmico.

Procedimentos

Passagem de cateter nasogástrico do tipo Levine e aspiração

É muito eficaz, alguns cirurgiões a usam como parte da terapia de toda operação abdominal na tentativa de minimizar a associação de distensão e desconforto.[23] Imediatamente após internação:

- Elimina os vômitos
- Descomprime o estômago e também o intestino delgado, pois ocorre regurgitação dos gases e líquidos do jejuno ou do íleo
- Em consequência à diminuição da distensão do abdome, a função respiratória comprometida pela grande elevação das cúpulas diafragmáticas e acidose respiratória melhora muito
- Retarda os efeitos maléficos da pressão intraluminal sobre a circulação sanguínea e linfática da parede intestinal
- Reduz o risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico tanto no pré-operatório quanto no momento da indução anestésica
- Possibilita a medida do volume do líquido aspirado necessário no cálculo da reposição.

A aspiração gástrica pode ser contínua com o emprego de um aparelho de sucção ou intermitentemente com seringa de 50 mℓ, permanecendo, neste último caso, aberta e sem sifonagem nos intervalos.

Cateterismo vesical de demora com cateter de Foley

O cateter é colocado sob os cuidados de antissepsia. O débito urinário, por minuto ou hora, bem como sua densidade, refletem o fluxo sanguíneo renal. A diminuição do volume urinário é a primeira manifestação da desidratação, pois ocorre a liberação do hormônio antidiurético e de aldosterona que visam economizar o líquido do organismo. O aumento do volume urinário possibilita avaliar a eficácia e a resposta da reposição hídrica e eletrolítica, caso a função renal esteja normal e não haja uropatia obstrutiva. O paciente só deve ser encaminhado para a sala de cirurgia[2,15] quando o volume estiver entre 40 e 50 mℓ/h.

Colocação de cateter na veia cava superior

Deve ser dissecada uma veia do braço ou puncionada a veia jugular ou a subclávia, de preferência à direita por causa do ducto torácico, introduzindo-se um cateter de polietileno até a veia cava superior com três finalidades:[2]

- Infusão rápida de líquido, como soro fisiológico ou Ringer, plasma, sangue, medicamentos etc.
- Medida periódica da pressão venosa central, que nos orienta quanto à velocidade de administração de líquido intravenoso. Os fatores que orientam a pressão venosa central (PVC) são volume e fluxo sanguíneo nas veias centrais, capacidade de bombeamento do ventrículo direito, pressão intratorácica e tônus venoso. A elevação da PVC poderá estar relacionada com insuficiência ventricular direita, hipervolemia, tamponamento pericárdico e aumento da pressão intratorácica (pneumotórax e hidrotórax). O paciente com sobrecarga hídrica evidente, e até mesmo edema pulmonar, pode ter pressão venosa normal. Se analisada isoladamente, é, entretanto, capaz deconduzir a erros grosseiros. A diminuição da PVC está sempre relacionada com a hipovolemia. O cateterismo venoso e o monitoramento da PVC apresentam numerosas complicações, tais como flebite no local de inserção do cateter, trombose venosa, infecção no cateter, pneumotórax, lesão da artéria, hemotórax, quilotórax e embolia pulmonar.[2,4] A medida periódica da pressão capilar pulmonar, obtida por meio do cateter de Swan-Ganz, é o índice melhor que a PVC para avaliar a reposição volêmica, podendo causar complicações, como infarto pulmonar, ruptura de um ramo da artéria pulmonar, arritmias atriais e ventriculares, ruptura do balão do cateter, trombo intracardíaco e embolia gasosa
- Coleta de amostra sanguínea para dosagens laboratoriais, como eletrólitos, hemograma, em que se destacam o hematócrito, a taxa de hemoglobina e o leucograma.

Administração de antibiótico por via intravenosa

Pode-se optar por antibióticos de amplo espectro (cefalosporinas com ação contra germes anaeróbios) ou associações de antibióticos (p. ex., metronidazol ou clindamicina com aminoglicosídio, ou ainda, ceftriaxona com metronidazol ou clindamicina), por via parenteral venosa.[4,11,12]

Monitoramento eletrocardiográfico dos pacientes em estado de choque

Além dos dados concernentes à função cardíaca, reflete precocemente alterações eletrolíticas e acidobásicas, substituindo, com vantagem, as sucessivas dosagens de eletrólitos, sobretudo potássio.

Punção arterial ou colocação de um cateter intra-arterial

Nos casos mais graves, torna-se necessária a medida do pH e dos gases sanguíneos. A determinação das pressões parciais de oxigênio (PaO_2) e do gás carbônico ($PaCO_2$) no sangue arterial é o melhor parâmetro para avaliação da função respiratória em pacientes com desequilíbrio fisiológico grave.

Administração de oxigênio por cateter nasal ou máscara

A elevação das hemicúpulas diafragmáticas reduz a expansibilidade pulmonar e agrava a condição respiratória. Deve-se instituir:

- Elevação da cabeceira do paciente em torno de 30º
- Oxigenoterapia, com mínimo de 3 ℓ e máximo de 5 ℓ/min, sob forma de cateter nasal, óculos nasal ou máscara
- Exercício respiratório por meio de fisioterapia especializada e orientações diretas ao paciente
- Hidratação adequada e micronebulização.

Cateter retal

O alívio que proporciona talvez seja menor que o incômodo que provoca. Se as correções dos desvios acidobásicos e hidreletrolíticos não forem feitas, de nada adianta tentar descomprimir por cateteres e dar estimulantes da peristalse (prostigmina).[20,21]

No vólvulo, por meio de colonoscopia ou retossigmoidoscópico, tenta-se ultrapassar a região de oclusão para descompressão gasosa e, em alguns casos, dá resultado, exceto quando há sofrimento de alça.

Hidratação pré-operatória

A correção volêmica deve ser considerada de maneira dinâmica e avaliada a curtos intervalos, com base em:

- Medida do volume líquido perdido com os vômitos e pelo cateter nasogástrico
- Medida do débito urinário
- Avaliação do pulso e da pressão arterial
- Hematócrito
- Determinação da PVC, nos casos mais graves
- Velocidade de reenchimento capilar.

Pode-se aplicar a fórmula para calcular a desidratação:

$$\text{Deficiência em litros} = \frac{(1 - 40)}{\text{Hto} \times \text{VLE}}$$

Em que Hto = valor do hematócrito e VLE = volume do líquido extracelular avaliado em 20% do peso corpóreo.

Seleção do tipo de líquido

Há três tipos de líquido para a hidratação pré-operatória:

- Soluções eletrolíticas – A solução balanceada de lactato de Ringer é a que mais se aproxima da composição eletrolítica do líquido perdido. Correção da deficiência de potássio: a hipopotassemia que ocorre na obstrução intestinal pode produzir arritmias cardíacas, hipotensão e atuar negativamente na atividade peristáltica do intestino. O conteúdo de potássio do líquido sequestrado é tanto maior quanto mais distal for a obstrução do intestino delgado, podendo alcançar cerca de 30 mEq/ℓ nas obstruções ileais baixas. A quantidade de potássio a ser administrada baseia-se em critérios clínicos, eletrocardiográficos e na dosagem sérica deste eletrólito. A deficiência estimada em 15 a 20 mEq/ℓ de suco digestivo perdido, mais 40 mEq em 24 h, correspondem à perda renal. Geralmente uma reposição de 60 mEq/dia a 150 mEq/dia é satisfatória. A reposição do potássio só deve ser iniciada quando houver um bom fluxo urinário, no mínimo 50 mℓ/h sendo a velocidade da administração de 10 a 30 mEq/h
- Soluções coloidais – São expansores volêmicos eficazes, pois atraem líquido intersticial para o compartimento intravascular. Daí a necessidade da infusão de soluções coloidais, como plasma, albumina e dextrana, todas as vezes em que a hipovolemia estiver associada à redução da pressão oncótica do sangue. Recomenda-se administrar, para cada 2 mℓ da solução de lactato de Ringer, 25 g de albumina ou um frasco de plasma
- A transfusão está indicada quando o valor sérico de hemoglobina for inferior a 10 g e o hematócrito estiver abaixo de 35%.

Infusão intravenosa de líquido

Em geral, a velocidade de 10 mℓ/min é suficiente. Em paciente chocado com hipovolemia e hemoconcentração, a infusão deve ser feita em pouco tempo, sob controle da PVC, podendo ser administrados 1 a 2 ℓ tão rapidamente quanto possível.

Critérios de correção da volemia

São critérios os parâmetros da normalização da volemia:

- Estabilização do pulso e da pressão arterial
- Bom fluxo urinário, 30 a 50 mℓ/h
- Normalização da PVC ou, de modo mais fiel ainda da pressão capilar pulmonar, obtida com cateter de Swan-Ganz
- Reenchimento capilar adequado
- Uso de corticoides.

Tratamento cirúrgico

Princípios gerais

Anestesia

A curarização deve ser profunda para obter um relaxamento completo da parede abdominal, que possibilite manobras cirúrgicas atraumáticas e uma exploração completa da cavidade abdominal.[3,12]

A raquianestesia, ou mesmo a anestesia local, está indicada excepcionalmente no tratamento de hérnia inguinocrural estrangulada em paciente idoso, no obeso ou em paciente com insuficiência respiratória crônica.

Vias de acesso

Exceto nos caos de hérnias inguinocrurais, usam-se as laparotomias.[2] As vias de acesso podem ser:

- Longitudinal, para dar bom acesso e ser mais rápida
- Paramediana, com o intuito de evitar hérnias incisionais em maior escala
- Pararretal interna, por facilitar ampliações que não comprometam a resistência da cicatrização e não acarretem hérnias incisionais
- Médio-abdominal (erradamente chamada de médio-umbilical) porque propicia o diagnóstico e facilita o tratamento, na maioria dos casos, além de ser facilmente prolongada para baixo, para cima ou para o lado (transretal, transversal)
- Direita, porque facilita a ação da equipe e a maioria dos obstáculos (80%) ou encontram-se à direita ou são facilmente resolvidos por esta via
- Anatomocirúrgica, pois a urgência não é tão premente a ponto de justificar a prática de uma incisão malfeita.

Laparotomia

As hérnias estranguladas da região inguinocrural justificam uma abordagem local ou mesmo nas eventrações estranguladas. Deve-se evitar qualquer outra abordagem da cavidade peritoneal.[2,4,9]

Abordagem laparoscópica

Quando a técnica é apurada e o cirurgião dispõe de instrumental adequado, a abordagem laparoscópica pode ser considerada nas oclusões por bridas. Frequentemente, a técnica torna-se difícil e potencialmente perigosa, cuja principal complicação precoce é representada por lesões do intestino delgado.

Os princípios gerais do tratamento cirúrgico das oclusões agudas devem ser respeitados, exceto o esvaziamento enteral retrógrado que é impossível por esta via.[2,4]

Localização da obstrução

O local de obstrução deve ser identificado, buscando-se localizar o limite entre o intestino dilatado proximal e o intestino delgado normal distal. A palpação tem de partir do ceco e em sentido antiperistáltico até o encontro do local anatômico da obstrução ou, ainda, o cirurgião pode eviscerar as alças do intestino delgado proximal dilatadas e caminhar em sentido peristáltico. Precisam ser exteriorizadas suavemente, já que qualquer manobra de tração excessiva expõe o risco de laceração de mesos.

Verificação da vitalidade do intestino delgado

A maioria dos mecanismos de oclusão aguda do intestino delgado é suscetível de provocar isquemia da parede intestinal, seja por torção dos vasos mesentéricos sobre seu eixo (vólvulo) ou por constrição da parede intestinal por aderência, em uma eventração estrangulada, ou, ainda, por distensão e compressão endoluminar por corpo estranho. Na dúvida em conservar a alça intestinal ou ter de ressecá-la diante de um intestino delgado desvitalizado, convém aquecer a alça isquêmica durante 10 a 15 min com compressas umedecidas por soro fisiológico aquecido. Há métodos propedêuticos, como o ultrassom, que não apresentam significado prático e confiável.[8]

Ressecção do intestino delgado desvitalizado

Deve-se incluir todo o segmento isquêmico do intestino delgado, situando os limites de secção a pelo menos 5 cm das lesões macroscópicas. O intestino inviável, com gangrena franca, apresenta-se dilatado, com as paredes edemaciadas, de aspecto fosco, sem o brilho natural da serosa, friável, e de cor violáceo-escura ou enegrecida, não se observando pulsações arteriais ou movimentos peristálticos. O exsudato é hemorrágico e com odor fétido característico. Já o segmento entérico duvidoso se apresenta edemaciado com cianose reversível. Observa-se a existência de sufusão hemorrágica subserosa, após o restabelecimento da circulação sanguínea.

Limpeza peritoneal

Ao terminar a intervenção, deve-se realizar meticulosa limpeza da cavidade peritoneal com soro fisiológico morno removendo fatores contaminantes grosseiros (fezes, detritos, corpos estranhos etc.).

A colocação de um dreno intraperitoneal é quase sempre contraditória. Quando a oclusão é complicada com uma perfuração do intestino delgado, ou, ainda, a cavidade está amplamente contaminada por uma fístula transoperatória, é prudente realizar drenagem das goteiras parietocólicas e do fundo de saco de Douglas. O dreno deve ser sempre posicionado distante de uma anastomose ou de uma alça do tubo digestivo.

A maioria dos pacientes é submetida à cirurgia convencional. Muitas vezes, a viabilidade de um segmento intestinal é questionada. Se a coloração da alça à contração e o pulso mesentérico adjacente ainda não possibilitarem a definição quanto à viabilidade, é recomendada a ressecção. Todavia, se o segmento a ser ressecado é longo ou o paciente já foi submetido a várias ressecções, recomenda-se não ressecar o intestino de imediato e realizar uma nova cirurgia (*second-look*) para assegurar a viabilidade da alça 24 h após a cirurgia inicial.[22]

Como regra e conduta, em um primeiro instante, o tratamento é conservador até a definição da possibilidade de obstrução mecânica, quando, então, impõe-se a cirurgia. A laparotomia não pode nem deve ser encarada como última solução. A reoperação, não raro, pode ser a primeira decisão a ser tomada. Pacientes reoperados em estado muito grave não suportam cirurgias extensas; nestes casos, deve-se fazer o menor trauma operatório para aliviar a obstrução, como uma ileostomia ou colostomia.[23]

O prognóstico da obstrução intestinal pós-operatória é grave, tendo índices de mortalidade em até 20%.[23]

Cuidados pós-operatórios

A correção dos transtornos hidreletrolíticos e acidobásicos, bem como o suporte nutricional parenteral, devem continuar até a recuperação completa do paciente aliada à alimentação normal. O cateter nasogástrico possibilita a vigilância do volume de secreção e a verificação do aspecto do líquido drenado, isto é, débito inferior a 500 mℓ de líquido claro ou bilioso revela uma reinstauração do trânsito intestinal; débito superior de um líquido de aspecto estercoráceo confirma um íleo funcional persistente ou recidivante. O cateter nasogástrico deve ser mantido até a eliminação de gases, restabelecimento do ruído peristáltico e diminuição ou desaparecimento da distensão abdominal.[20,21]

Antibioticoterapia

A antibioticoterapia é estabelecida com fins curativos durante, pelo menos, 10 dias. Depois, deve-se adequar o antibiótico ao resultado do exame bacteriológico quando a oclusão do intestino está associada a fenômenos sépticos ou a cavidade peritoneal foi contaminada ou diante de uma ressecção intestinal.

Complicações pós-operatórias

São frequentes e têm de ser sistematicamente prevenidas por fisioterapia respiratória, aerossóis e umidificadores brônquicos, deambulação precoce, meias elásticas de contenção e terapia com heparina preventiva subcutânea.

Aspectos técnicos em função da etiologia

Oclusões orgânicas por obstrução

Oclusões por bridas

A existência de bridas intraperitoneais é em 90 a 95% dos casos consequentes a uma intervenção abdominal prévia. A aderência oclusiva espontânea é muito rara, a qual pode estar associada a um foco infeccioso intra-abdominal antigo e desconhecido (sigmoidite diverticular, salpingite etc.).

A brida localiza-se na união do intestino delgado proximal e do distal (síndrome de confluência). A secção da brida realiza-se com tesoura, eletrocautério ou secção entre duas ligaduras quando parece vascularizada. Contudo, esta manobra pode tornar-se difícil quando a brida é muito curta, encoberta por múltiplas alças de intestino dilatadas ou caso se encontre em região de difícil acesso (p. ex., brida pélvica, situada no hipocôndrio esquerdo após esplenectomia). Nestas situações, faz-se muitas vezes necessário ampliar a laparotomia inicial para melhor exposição da brida, para que não haja lesão acidental em um segmento do delgado por uma manobra às cegas.[2,12]

Obstáculo endoluminar

O íleo biliar quase sempre acontece no nível do íleo entre 1 e 3% das oclusões do intestino delgado, mais raramente no jejuno ou mesmo no arco duodenal ou na porção sigmoide. A causa é a parada por cálculo biliar, de pelo menos 3 cm de diâmetro, que parte de uma fístula biliodigestiva, quase sempre colecistoduodenal. Há quadro de oclusão aguda do intestino delgado, síndrome infecciosa, identificação de ar nas vias biliares e, em algumas ocasiões, a identificação pela radiografia simples do abdome de um cálculo radiopaco na fossa ilíaca direita. O cálculo é facilmente palpado na síndrome de confluência. Faz-se a mobilização dele em sentido antiperistáltico, quando, por meio de uma enterotomia longitudinal, retira-se o mesmo, sempre em região sadia do intestino delgado. Caso exista sofrimento da alça, realizam-se a ressecção e a enteroanastomose.

Corpos estranhos são de etiologia múltipla:[2] massas vegetais (pedaços de frutas ou cítricos), pilosos (fito ou tricobezoares), aglutinação de parasitos (áscaris), sementes de frutas ou aglomerados de alimentos (leguminosas), corpos estranhos voluntariamente ingeridos (ambientes penitenciários ou psiquiátricos), plásticos contentores de drogas e voluntariamente introduzidos "*per anus*".

O descobrimento dos corpos estranhos geralmente é achado cirúrgico. Muitas vezes, manobras digitais suaves de fragmentação são suficientes para eliminar o obstáculo, ou o corpo estranho pode ser empurrado de maneira progressiva, distalmente, até o ceco, a partir do qual é eliminado espontaneamente. Quando o obstáculo não é fragmentado, talvez seja necessária uma enterotomia de extração.

Obstáculos parietais

Os tumores malignos primitivos do intestino delgado representam cerca de 3% dos tumores do tubo digestivo e podem associar-se a uma estenose endoluminar, intussuscepção ou vólvulo. O carcinoma do intestino delgado (50% dos casos) é estenosante e seu aspecto macroscópico é de tumor cirroso comparável ao câncer de cólon. O sarcoma (30%) tem aspecto polipoide e pedunculado, que raramente ocasiona uma estenose significativa do lúmen. Os tumores carcinoides (20%) são múltiplos, de pequeno tamanho, esbranquiçados e frequentemente associados a metástases hepáticas.[1,2]

Os tumores benignos do intestino delgado (adenomas, miomas, fibromas, lipomas) encontram-se mais comumente no íleo e raramente causam oclusão, exceto quando determinam intussuscepção intestinal.

Hematoma intramural do intestino delgado

O hematoma intramural de origem traumática, sem ruptura da parede intestinal, é excepcional. Quase sempre está associado ao uso de drogas e anticoagulantes ou ao uso de sulfato de protamina, em doses excessivas. Geralmente, o diagnóstico é feito por anamnese, exames laboratoriais de coagulação e tomografia computadorizada do abdome. Nestes casos, pode-se tentar o tratamento conservador. Quando se trata de um achado operatório, o diagnóstico faz efeito pelo aspecto hemático e espesso do segmento do intestino delgado de aproximadamente 15 a 20 cm, com infiltração idêntica do mesentério contíguo e dos vasos mesentéricos.

Oclusões inflamatórias

A doença de Crohn, a tuberculose intestinal e, mais raramente, a sarcoidose podem provocar estenoses inflamatórias ou cicatriciais no intestino delgado, diagnosticadas, geralmente, por crises suboclusivas de repetição e que, excepcionalmente, conduzem a laparotomias de urgência por oclusão aguda. Na ausência de estenose completa, é melhor evitar qualquer manobra de exérese de urgência. No caso de indicação operatória por estenose completa, a ressecção deve ser a mais econômica possível.

Estenoses isquêmicas

Estas lesões são excepcionais e, como as precedentes, quase sempre evidenciadas por crises suboclusivas de repetição. É mais comum em pacientes arteriopatas com claudicação intermitente e dor abdominal recorrente. As lesões isquêmicas intestinais são localizadas em segmentos de intestino delgado brancacento, esclerótico, às vezes, circular, com extensão máxima de 2 a 3 cm.

Oclusões orgânicas por estrangulação

É a mais grave das oclusões e justifica o tratamento cirúrgico de extrema urgência, mesmo quando o diagnóstico é duvidoso.

Vólvulo de intestino delgado

Na maioria das vezes, é secundário a um obstáculo que fixa uma alça de delgado e a imobiliza, formando o vólvulo acima ou ao redor da fixação. Quase sempre existe uma aderência peritoneal, espontânea ou pós-operatória, que prende a alça, determinando um eixo ao redor do qual gira o intestino delgado. As causas são: tumor, corpo estranho, constrição cicatricial ou inflamatória e divertículo de Meckel.[7,16]

Hérnias e eventrações com estrangulamentos

Na maior parte dos casos, é necessário fazer uma incisão relaxadora sobre o anel herniários que comprime o conteúdo da hérnia.

Oclusões orgânicas por intussuscepção

São raras no adulto e normalmente secundárias a tumor benigno ou maligno (50 a 90% dos casos), à lesão inflamatória (apendicite, diverticulite de Meckel) e a corpo estranho no intestino delgado. A instussuscepção é quase sempre ileoileal, mais raramente, jejunojejunal ou ileocecocólica.[2,4]

Fecalomas

Pode ser conservadora, manual ou cruenta. Na primeira, tenta-se a dissolução do fecaloma por meio de dieta líquida e rica em resíduos; uso de emolientes, laxativos ou catárticos; lavagens intestinais com água morna, água glicerinada ou uma mistura de sal, sabão ralado e glicerina (duas colheres de cada) em 2 ℓ de água. É possível hidratar o fecaloma tentando ultrapassá-lo com um cateter retal, instilando nele, a seguir, uma solução de água bicarbonada.

A extração manual é um recurso usado com frequência. O cirurgião, delicadamente, vai retirando pequenas quantidades de fezes por meio de toques retais. Se o volume é grande e há necessidade de dilatação esfincteral, deve-se fazer anestesia local do esfíncter anal, uma raqui ou uma peridural. Após o esvaziamento grosseiro, prossegue-se com lavagens diárias.

O método cruento pode exigir uma ou várias operações.[6,16] Colostomia a montante e à direita, disfuncionante ou em alça. Sigmoidectomia, fechamento do coto retal e colostomia esquerda (só nos casos de grangrena associada à obstrução). Sigmoidostomia, extração fecaloma, sigmoidorrafia e colostomia à direita.

Hérnia abdominal interna

Na obstrução mecânica por hérnia interna, cujo diagnóstico só é feito após abertura da cavidade celômica, frequentemente, são realizadas laparotomias longitudinal, paramediana, medioabdominal, que pode ser ampliada em sentido cranial ou caudal.

Tipos especiais

Existem tipos especiais de obstrução intestinal em virtude de ileíte isquêmica, trombose mesentérica, formas graves de íleo funcional, prolapso retal, intussuscepção, pouca idade, gravidez, trauma, oclusões pós-irradiação e carcinose peritoneal.

Oclusões funcionais

Oclusões de origem séptica

Decorre da existência de um foco infeccioso intraperitoneal que deve ser tratado de maneira específica. A enterotomia, o esvaziamento retrógrado, a limpeza peritoneal com ressecção de aderências, bridas e falsas membranas devem ser realizados de maneira muito prudente, tendo em conta a extrema fragilidade do intestino delgado inflamado.

Pseudoestrangulação aguda idiopática do intestino delgado

Trata-se de uma situação expecional em que, no curso de uma laparotomia de urgência por oclusão aguda do intestino delgado, o cirurgião descobre o intestino dilatado difusamente, sem nenhuma síndrome de confluência. Não existe nenhuma obstrução orgânica nem anomalia arterial ou venosa mesentérica ou sinais de pinçamento lateral do intestino ou aderência. O diagnóstico é confirmado no transoperatório, e a intervenção restringe-se a um enteroesvaziamento retrógrado.

Prevenção das oclusões pós-operatórias

Medidas preventivas podem evitar oclusões pós-operatórias, como:

- Fechar todo orifício criado no curso de intervenção operatória
- Impedir o aparecimento de aderências pós-operatórias ou organizá-las de modo que se limite o risco de oclusão posterior
- A manipulação das vísceras abdominais deve ser suave
- Evitar desperitonização visceral e utilização de instrumentos traumáticos
- Evitar evisceração prolongada das alças (protegê-las com compressas e, se possível, mantê-las sempre aquecidas na cavidade celômica)
- As superfícies cruentas devem ser peritonizadas
- Rigorosa hemostasia
- Evitar substâncias irritantes, cáusticas no peritônio (antibióticos, soluções alcoólicas, talcos)
- Evitar drenagens peritoneais desnecessárias (uso de dreno de silicone)
- Higienização da cavidade celômica
- Os órgãos têm de ser posicionados na cavidade com harmonia ao final do procedimento cirúrgico
- Síntese por planos anatômicos da parede abdominal.

Obstrução intestinal na grávida

Durante a gravidez, ocorre 1:3.000 casos de obstrução intestinal, e as causas mais comum são aderências, seguidas por vólvulos, invaginações e hérnias. Os sintomas encontrados neste quadro clínico são vômitos, náuseas e distensão abdominal. Achado incomum na paciente gestante é a reação peritoneal.

O diagnóstico pode ser dificultado pelas alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez; o tratamento cirúrgico é protelado pela incerteza no diagnóstico ou por receio de prejudicar a evolução da gestação; apresenta considerável impacto na morbimortalidade materno-fetal.

O tratamento cirúrgico não deverá ser postergado em função de exames complementares, cujos resultados, por vezes, estão dentro do limite da normalidade no período gestacional.

Estas situações requerem, frequentemente, intervenção cirúrgica. Está indicada a realização de uma incisão

mediana, na qual se expõe todo o abdome, e não existe lugar para a laparoscopia, pois o retardo no diagnóstico e tratamento apenas piora o prognóstico.

Hérnia interna

Com o surgimento da cirurgia videolaparoscópica nas duas últimas décadas e a crescente realização de cirurgias para o tratamento da obesidade mórbida, divulga-se cada vez mais o episódio de complicações após determinados procedimentos decorrentes da criação cirúrgica de novos defeitos no mesentério, no mesocólon ou no grande omento, que tem possibilitado o aparecimento da hérnia interna.

A obstrução do intestino delgado ocorre em 1,3 a 5% dos casos, especialmente nos pacientes submetidos à videolaparoscopia. Na laparoscopia, há menor trauma cirúrgico, com menor formação de bridas, porém com incidência *maior de hérnias internas*. Ao contrário, a maior formação de aderências na laparotomia parece reduzir a propensão à formação de hérnias internas.

As hérnias internas, em geral, ocorrem mais tardiamente. A maior incidência de hérnias internas é na pós-laparoscopia, quando comparada à laparotomia, devido a menor propensão à formação de bridas nesta via cirúrgica. Outro fator predisponente pode estar relacionado com a redução da gordura intraperitoneal no pós-operatório, com consequente aumento do defeito mesentérico.

O diagnóstico de oclusão intestinal por hérnia abdominal interna é difícil, mas deve ser suspeitado em pacientes que sofrem de obstrução intestinal e com histórico de laparotomia.

Estão associadas a este tipo de hérnia interna altas taxas de mortalidade 10% em 48 h e de 50% após 72 h, as quais podem ser diminuídas com a intervenção cirúrgica precoce.

Classificação

As hérnias internas podem ser classificadas em:

- Estruturas anatômicas preexistentes ou de anormalidades congênitas da rotação intestinal e das inserções peritoneais: paraduodenal (50 a 55%), pericecal (10 a 15%), no forame de Winslow (6 a 10%), transmesentérica (8 a 10%), pélvica (5 a 10%), intersigmoideana (4 a 8%)
- Estruturas adquiridas
  - De origem traumática (por criarem orifícios que podem ser sede de hérnias): grande omento, mesentério e mesocólon
  - De origem pós-operatória (decorrentes de cirurgias que possibilitem a formação de orifícios ou brechas para passagem de alça): transmesocólicas, em mesentério da entero-enteroanastomose, entre mesentério de alça em Y de Roux e mesocólon transverso (espaço de Petersen); e decorrentes de cirurgia videolaparoscópica (formação de orifício no ligamento falciforme do fígado; pertuito em fechamento peritoneal transabdominal de hernioplastia inguinal ou crural).

Outras Doenças Intestinais

Aytan Miranda Sipahi, Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Débora Dourado Poli, Marília Lage Alencar e Everson Fernando Malluta

Colites microscópicas

Colite microscópica é um termo genérico que inclui pelo menos duas formas de doença inflamatória intestinal: colite linfocítica e colite colágena. O diagnóstico destas condições é dependente de critérios histológicos bem definidos associados a quadro clínico de diarreia e achados macroscópicos normais à colonoscopia. Dados recentes têm mostrado aumento na frequência dessas doenças.[1–3]

Epidemiologia

A maioria dos pacientes diagnosticados com colite microscópica é originária de áreas industrializadas, incluindo Europa, América do Norte e Austrália, especialmente em países caucasianos. A incidência anual varia de 0,06 a 1,8 por 100 mil habitantes. Taxas de diagnóstico em pacientes que realizam colonoscopia por diarreia crônica variam de 0,5 a 9,5%.[4–6] A ocorrência é mais comum em mulheres,[1,7] sobretudo a colite colágena,[1–8] e acontece com mais frequência na sexta década de vida.[3,6,9] Fatores ambientais não foram de modo adequado estudados, e apenas um estudo mostrou diferença em relação ao tabagismo, sendo mais frequente na colite colágena que na linfocítica. Existem evidências de aumento de risco entre familiares, porém não há nenhuma relacionada com risco de câncer colorretal.[1]

Clínica e diagnóstico

A manifestação clínica mais comum é a diarreia aquosa sem sangue.[1,2] No início, a diarreia é aguda, e pode ser confundida com diarreia infecciosa. No curso clínico, entretanto, ela é protraída, com média de seis evacuações por dia. O padrão da diarreia, em longo prazo, pode ser crônico e contínuo ou intermitente e recorrente. Outros achados que ocasionalmente ocorrem incluem cólicas abdominais, anorexia, náuseas, perda de peso discreta, urgência e incontinência. A diarreia noturna é um achado importante na distinção com a síndrome do intestino irritável, diagnóstico diferencial comum.

Hipopotassemia pode ocorrer em pacientes com diarreia intensa. Má absorção não é comumente encontrada, apesar de esteatorreia discreta e enteropatia perdedora de proteínas já terem sido descritas. Os sintomas frequentes figuram-se por meses ou anos antes do diagnóstico, e o exame físico não tem achados significativos. Entre os exames laboratoriais, aumento no tempo de hemossedimentação e leucócitos fecais são encontrados em apenas 50% dos pacientes. Além disto, cultura e microscopia das fezes são geralmente normais. Exames radiológicos também costumam ser normais.

A colonoscopia, de modo geral, parece normal, apesar de alguns pacientes apresentarem áreas discretamente alteradas, com enantema, edema e erosões superficiais.[1,2] O diagnóstico depende da realização de biopsias do cólon.[3,4,10] Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo mostrou que aproximadamente 32% de pacientes com diarreia crônica e colonoscopia normal apresentavam alguma alteração histológica, dos quais 21% tiveram estas alterações com significado clínico e diagnóstico inquestionável, como no caso de colite linfocítica e colágena, que representaram metade dos casos.[8] As biopsias devem ser obtidas desde o cólon proximal até o reto e revisadas por patologista experiente.[11,12]

Patologia

Os achados histopatológicos importantes são (Tabela 67.22):[1,4,12]

- Aumento da densidade de linfócitos intraepiteliais na superfície – Achado *sine qua non* na colite linfocítica. O epitélio normal contém menos de cinco linfócitos por 100 células de superfície, exceto nos folículos linfoides. Na colite linfocítica, este número alcança, em média, 25 linfócitos por 100 células de superfície. Infiltração linfocitária do epitélio críptico também é vista em menor extensão. Infiltração do epitélio por eosinófilos é ocasionalmente notada, e infiltração por neutrófilos, esparsa, também pode raramente ser vista
- Lesão epitelial na superfície – As células epiteliais de superfície são achatadas e áreas de descolamento e perda epitelial podem ser evidentes. Estes achados são mais comuns na colite colágena. Aumento de corpos apoptóticos na superfície do epitélio também foi observado. As criptas são geralmente bem preservadas, demonstrando aumento de mitoses e metaplasia nas células de Paneth do cólon esquerdo
- Infiltrado mononuclear da lâmina própria – A lâmina própria é expandida por um infiltrado mononuclear, incluindo linfócitos, eosinófilos, macrófagos e mastócitos. Infiltração neutrofílica é incomum
- Espessamento colágeno subepitelial (colite colágena apenas) – O espessamento colágeno é reconhecido como uma banda amorfa corada em rosa pela eosina (coloração hematoxilina-eosina – H/E) localizada abaixo da superfície epitelial intercriptal. É melhor visualizada na coloração pelo tricrômio de Masson, específico para colágeno. A membrana basal é localizada superficialmente à banda e é normal à microscopia eletrônica e imuno-histoquímica. A espessura normal da banda de colágeno no cólon não ultrapassa 3 µm, mas, na colite colágena, foi arbitrariamente definida como maior que 10 µm, podendo alcançar até 100 µm de espessura.

Tabela 67.22 Aspectos patológicos no diagnóstico diferencial das colites.

Aspectos	Colite linfocítica	Colite colágena	Retocolite ulcerativa/doença de Crohn	Colite aguda
Linfócitos intraepiteliais	+++	+/++	–	–
Neutrófilos intraepiteliais	–	–	–	++
Distorção de criptas	–	–	+++	–
Dano à superfície	++	+++	–	++
Células mononucleares na lâmina própria	+	+/++	+++	–
Colágeno subepitelial	–	+/+++	–	–

Tratamento

Antes de iniciar tratamento medicamentoso, doença celíaca deve ser investigada por testes sorológicos e dieta sem glúten precisa ser tentada naqueles em que há suspeita deste mal. Tratamento medicamentoso, em geral, é necessário, com o objetivo de controlar os sintomas tendo o mínimo de efeitos colaterais.

Uma maneira de iniciar o tratamento é a utilização de loperamida como agente inicial, por sua ação rápida e seus poucos efeitos adversos. Bismuto coloidal tem início de ação em 2 semanas em média e é mais associado a náuseas, porém, parece ser melhor que placebo.[13] Colestiramina e, em especial, os salicilatos podem ser associados.

Nos pacientes com doença mais grave ou resistentes ao tratamento inicial, corticosteroides (p. ex., prednisona 20 a 40 mg/dia) devem ser iniciados.[1,14] Budesonida está comprovado como agente efetivo e com poucos efeitos adversos.[1,13] Prednisolona (50 mg/dia durante 2 semanas) pode ser uma alternativa efetiva.[13] Pacientes que não toleram ou não suportam os corticosteroides têm de ser considerados para uso de agentes imunossupressores, como azatioprina/6-mercaptopurina e metotrexato.[1] Em raras circunstâncias, em que todos os tratamentos anteriores falharam, dieta oligomérica ou elementar pode ser tentada, apesar de não haver dados na literatura que justifiquem esta prática.[1]

O seguimento deve ser feito com base na resposta sintomática, e a bioquímica sanguínea necessita ser periodicamente monitorada.[1]

Enterocolite pseudomembranosa

A enterocolite pseudomembranosa é uma infecção causada pelo bacilo gram-positivo chamado *Clostridium difficile*, que acomete, em geral, o intestino grosso. A infecção ocasionada por *C. difficile* varia desde quadros totalmente assintomáticos até evoluções potencialmente fatais, respondendo por cerca de 20% de todos os casos de diarreia associada ao uso de antibióticos.[15]

A transmissão do microrganismo dá-se pelo contato interpessoal, sendo, portanto, fundamentais as precauções universais de higiene. Em torno de 3% dos adultos hígidos são portadores assintomáticos da infecção, porém existe uma grande incidência em pacientes internados (cerca de 20%), que aumenta de acordo com a permanência no hospital, podendo chegar a 50% em hospitalizações superiores a 4 semanas.

As duas condições básicas para o desenvolvimento da enterocolite pseudomembranosa são a colonização ou aquisição do *C. difficile* e o uso de antibióticos, entretanto, há uma série de outros fatores envolvidos, como suscetibilidade e imunidade do hospedeiro, virulência do patógeno, além do tipo e tempo de uso do antibiótico. Cerca de 7% dos pacientes em uso de quimioterapia desenvolvem enterocolite pseudomembranosa, provavelmente por efeito inflamatório direto na mucosa e pela neutropenia provocada por tais agentes.[16]

Os antibióticos mais comumente associados ao desenvolvimento da enterocolite pseudomembranosa são ampicilina, cefalosporinas e a clindamicina, porém outros antibióticos com associação já descrita são as quinolonas,

tetraciclinas, eritromicina, trimetoprima e cloranfenicol. Até mesmo antibióticos utilizados para o tratamento da enfermidade, como metronidazol, vancomicina e bacitracina, já foram descritos como causadores de colite. Os sintomas, em geral, iniciam-se entre 4 e 9 dias do início do antibiótico, os quais podem, no entanto, aparecer até 8 semanas do fim do tratamento.

A bactéria produz duas toxinas: a toxina A, também chamada de enterotoxina, que causa o extravasamento de um líquido rico em células inflamatórias, e a toxina B, com ação citotóxica.

A infecção pelo *C. difficile* produz variada apresentação: quadros de portadores assintomáticos, diarreia associada ao antibiótico, colite sem a formação de pseudomembranas (com o paciente apresentando diarreia aquosa), dor abdominal, febre, leucocitose e mal-estar. Também é vista colite pseudomembranosa, apresentando um quadro clínico mais grave e endoscopia característica com pseudomembranas, e colite fulminante, que ocorre em 3% dos casos e cursa com dor abdominal intensa, febre alta, diarreia (a qual pode estar ausente em caso de íleo) e hipoalbuminemia, decorrente da enteropatia perdedora de proteínas. As complicações, nestes casos, incluem íleo, megacólon tóxico, ascite e perfuração intestinal.

O método padrão para o diagnóstico do *C. difficile* é a pesquisa da toxina B, que contém uma sensibilidade que varia de 94 a 100% e uma especificidade de 97%, porém este requer meio de cultura, com o diagnóstico sendo confirmado em 24 a 48 h. A alternativa mais comumente usada é o método ensaio imunoabsorvente ligado à enzima ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), o qual dispõe de sensibilidade de 85% e especificidade de 100%, comparável ao método da reação em cadeia de polimerase (PCR, *polimerase chain reaction*).

Os reagentes atualmente disponíveis para o método ELISA apresentam reação apenas à toxina A ou às duas toxinas. Esta última apresenta sensibilidade um pouco maior, já que em 2% dos casos não existe a produção de toxina A pela bactéria.[17]

O tratamento da colite pseudomembranosa envolve a descontinuidade do antibiótico causador quando possível e a utilização de antibioticoterapia apropriada. O medicamento preferencial é o metronidazol, nas doses de 500 mg 3 vezes/dia ou 250 mg 4 vezes/dia. Vancomicina por via oral, 125 mg de 6 em 6 h, em casos de gravidez, lactação, intolerância ou resposta insatisfatória ao metronidazol pode ser usada. Ambas as medicações devem ser administradas por 10 a 14 dias. Em caso de necessidade de uso intravenoso, a única alternativa viável é o metronidazol, pois a vancomicina não alcança concentrações adequadas no tecido colônico. A resposta costuma-se dar com o término da febre em 1 dia e da diarreia em 4 a 5 dias, sendo obtida em 90 a 97% dos casos com ambas as substâncias. Em aproximadamente 15 a 20% dos casos, há recorrência da afecção após término do tratamento, estando indicado uso prolongado da vancomicina e/ou em associação com rifampicina, colestiramina ou imunoglobulina.

Enteropatia perdedora de proteína |Linfangiectasia intestinal

A enteropatia perdedora de proteína é uma síndrome caracterizada por quadro de hipoproteinemia, hipoalbuminemia, edema e diarreia, tendo como causa básica a perda excessiva de proteínas pelo trato gastrintestinal, por conta da lesão da mucosa e da obstrução linfática.[18]

A linfangiectasia intestinal é um exemplo de enteropatia perdedora de proteína, a qual é causada pela perda linfática em virtude da dilatação dos canais linfáticos da mucosa do delgado. Esta condição rara pode tanto ter origem primária – anormalidade congênita do sistema linfático ou adquirida – quanto ser resultado de lesão cirúrgica de vasos linfáticos, pericardite constritiva, insuficiência cardíaca direita, tumor retroperitoneal ou tuberculose.[19]

A maioria dos pacientes afetados pela linfangiectasia intestinal primária é criança e adulto jovem, com a gravidade da doença bem variável, sem preferência de gênero. A enfermidade caracteriza-se pela dilatação e tortuosidade dos linfáticos intestinais, que resultam no prejuízo da drenagem linfática. Os linfáticos extraintestinais podem estar envolvidos, ocasionando derrame pericárdico, pleura e ascite quilosa. Os principais sintomas são edema e diarreia, mas podem não ser específicos, postergando o diagnóstico e confundindo com outras enfermidades, como a doença celíaca.

Os achados laboratoriais incluem hipoalbuminemia, diminuição de linfócitos circulantes e dos níveis das imunoglobulinas, e ainda elevação do nível da alfa-antitripsina fecal.[19] A endoscopia digestiva alta pode revelar pontos esbranquiçados espalhados pelo intestino, com confirmação diagnóstica realizada pela biopsia jejunal. Os

exames de imagem revelam espessamento difuso das pregas mucosas do intestino delgado.[19]

As opções de terapias são limitadas e incluem medidas de suporte e dietéticas. A dieta deverá ter baixo teor de gordura e ser rica em triglicerídios de cadeia média, já que estes são absorvidos na circulação venosa portal, não estimulando o fluxo linfático esplênico. As medidas de suporte incluem o uso de meias elásticas e ainda o uso limitado de diuréticos. Os casos refratários têm sido tratados com octreotida,[18] um análogo da somatostatina, que diminui a secreção de bile para o intestino e parece reduzir ainda a motilidade intestinal.[20]

Doença de Whipple

A doença de Whipple, também chamada de lipodistrofia intestinal, é um distúrbio sistêmico crônico de origem infecciosa caracterizado por envolvimento de múltiplos órgãos e comprometimento proeminente do trato gastrintestinal, linfonodos, endocárdio e sistema nervoso central.[21,22] Afeta principalmente homens brancos de meia-idade e apresenta-se com perda de peso, artralgias, diarreia e dor abdominal. O agente etiológico, *Tropheryma whippelii*, foi classificado com um actinomiceto, aparecendo como bacilos nos vacúolos dos macrófagos corados pela prata e também pelo ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid Schiff*).

Epidemiologia e patogênese

É uma doença rara, que ocorre mais em homens brancos caucasianos (europeus e norte-americanos), principalmente de meia-idade (em torno de 50 anos de idade). Um componente genético é sugerido pelo achado de que aproximadamente 26% dos pacientes (três a quatro vezes mais do que o esperado) apresentam antígeno leucocitário humano B27 positivo. A doença pode ter evolução crônica e recorrente, e o microrganismo é capaz de permanecer nos tecidos afetados por longos períodos, apesar do uso prolongado de antibióticos, o que sugere um fator do hospedeiro, provavelmente de origem imunológica, na ocorrência da doença.[22] O defeito imunológico presumível parece ser sútil e bastante específico para o *Tropheryma whippelii*, já que os pacientes não são predispostos a infecções por outros microrganismos. O defeito na imunidade celular envolve ativação e interação de macrófagos e células T. Estes processos podem resultar em alterações na fagocitose e possibilitar a invasão e disseminação do bacilo na mucosa do trato gastrintestinal e em órgãos periféricos.[22]

Clínica e diagnóstico

É tradicionalmente vista como uma doença gastrintestinal, porém, na maioria dos casos, começa insidiosamente com artropatia, que consiste em doença articular soronegativa, crônica, migratória, não destrutiva envolvendo articulações periféricas. A região sacroilíaca pode estar comprometida em até $^1/_5$ dos pacientes do ponto de vista radiológico e em $^1/_3$ dos casos do ponto de vista clínico. A artropatia é comumente acompanhada de mialgias. Perda de peso e diarreia são outros sintomas maiores no momento do diagnóstico. Emagrecimento ocorre quase que invariavelmente. Sintomas gastrintestinais, que geralmente começam mais tardiamente e levam ao diagnóstico, consistem em diarreia aquosa episódica ou esteatorreia, na maioria dos casos acompanhada por dor abdominal do tipo cólica, e, em 20 a 30% dos casos, com sangue oculto nas fezes[22] (Tabela 67.23). À endoscopia, as lesões da doença de Whipple são descritas como mucosa espessada, pálida e amarelada intercalada com mucosa eritematosa, erosiva ou moderadamente friável na porção pós-bulbar do duodeno e jejuno. Também são possíveis de serem visualizadas placas branco-amareladas com distribuição focal.[22,23]

A apresentação clínica pode variar de modo importante por causa de envolvimento de diferentes órgãos, e há possibilidade de alguns pacientes não apresentarem sintomas gastrintestinais (ver Tabela 67.23). Metade dos pacientes tem sintomas sistêmicos, como febre baixa, intermitente, e sudorese noturna. Outros achados comuns são linfadenopatia periférica e abdominal, hiperpigmentação cutânea, especialmente nas áreas expostas ao sol, lembrando doença de Addison (que também pode ser encontrada em pacientes com doença de Whipple).

São verificados ainda, frequentemente, tosse crônica, dor torácica, ascite, hipotensão e edema. Hepatomegalia e esplenomegalia também são identificados em alguns pacientes. Envolvimento cardíaco é comum e mostrou-se um sinal importante. Geralmente, apresentam-se como sopro cardíaco, insuficiência das valvas aórtica e mitral ou endocardite com culturas negativas. As manifestações do sistema nervoso central (SNC) podem ser iniciadas com distúrbios de memória, alterações de personalidade ou demência. Outros sinais comuns são oftalmoplegia, nistagmo

e mioclonia, frequentemente combinados com distúrbios do padrão de sono, ataxia, convulsões ou hidrocefalia. Achados atípicos raros sem a associação com má absorção, como púrpura trombocitopênica idiopática, artrite juvenil, quadriparesia e febre de origem obscura, já foram descritos.[24]

Tabela 67.23 Prevalência de sinais e sintomas na doença de Whipple.

Manifestações clínicas mais importantes	Frequência aproximada (%)
Perda de peso	90
Artropatia	85
Diarreia	75
Dor abdominal	60
Sinais e sintomas frequentes	
Febre	45
Linfadenopatia	45
Hiperpigmentação	35
Hipotensão	35
Edema periférico	30
Sopro cardíaco	30
Sangramento oculto	25
Mialgia	25
Massa abdominal	20
Envolvimento do sistema nervoso central/ocular*	15
Tosse crônica	15
Esplenomegalia	15
Hepatomegalia	10
Ascite	10
Outros**	Raro

* Demência, oftalmoplegia, mioclonia, ataxia, nistagmo, perda visual, uveíte, retinite. ** Pleurite, pericardite, derrame pleural, endocardite, perda de massa muscular, glossite, neuropatia periférica.

Diagnóstico histopatológico e laboratorial

O primeiro método diagnóstico é a histopatologia. Biopsias duodenais devem ser obtidas e, dependendo da sintomatologia, outras amostras preciam ser testadas, como liquor, tecido cardíaco valvar, linfonodos e tecido sinovial. Infiltração da parede intestinal associada ao aumento e achatamento das vilosidades e com linfáticos dilatados contendo depósitos amarelos de lipídios. A análise histológica revela macrófagos corados em vermelho pelo PAS. Além disto, podem ser visualizadas inclusões diástase-resistentes e prata-positivas, representando remanescentes mais ou menos intactos de bactérias.[22,23] A imuno-histoquímica é também válida no diagnóstico. Cultura atualmente é feita apenas com propósitos de pesquisa. Amplificação por PCR também constitui técnica promissora,[22] em especial nos pacientes sem sintomas digestivos e nos quais a histopatologia é negativa,[25] bem como para monitorar a resposta terapêutica.[26] A microscopia eletrônica ainda é útil no diagnóstico.

Tratamento

A doença de Whipple não tratada pode ser fatal. Antibioticoterapia, entretanto, na maioria dos pacientes, leva à melhora rápida. Atualmente, o tratamento padrão é com trimetoprima-sulfametoxazol por pelo menos 1 ano. No caso de intolerância à sulfa, regimes de segunda linha incluem minociclina, tetraciclina e penicilina, assim como outros antibióticos, entre os quais cefalosporinas e fluoroquinolonas. Em pacientes mais graves, o tratamento oral deve ser precedido por um curso de 2 semanas de tratamento intravenoso com ceftriaxona 2 g por dia ou outros antibióticos que tenham boa penetração na barreira hematencefálica.[22] O critério de cura baseia-se na histologia, e a PCR surge como metodologia promissora.

Gastroenteropatia eosinofílica

Definição

Consiste em um grupo de doenças incomuns e heterogêneas caracterizadas por inflamação eosinofílica que pode comprometer todo o trato digestivo. A nomenclatura usada para descrever as doenças em particular (esofagite eosinofílica, gastroenterocolite eosinofílica ou gastrite eosinofílica) correlaciona-se com a localização da eosinofilia. A profundidade e gravidade da inflamação eosinofílica determina a variedade dos sintomas.[27–29]

Epidemiologia e patogênese

Afeta todas etnias e idades, variando desde a infância até a idade adulta, com picos nas 2ª e 6ª décadas de vida. A incidência é maior no sexo masculino,[27,30] com proporção homem/mulher de 3:2. Aproximadamente, 70% dos pacientes têm história prévia ou familiar de doenças alérgicas, como asma, eczema, hipersensibilidades a medicamentos e alergia alimentar.[27] A base fisiopatológica desta doença permanece em investigação. Os mecanismos fisiopatológicos parecem incluir tanto a resposta imunológica mediada por IgE quanto a celular,[28,31,32] sendo os eosinófilos aqueles que provocam dano direto à parede gastrintestinal.[29,32]

Quadro clínico

A gastroenteropatia eosinofílica é definida pelos seguintes critérios: sintomas gastrintestinais, biopsia demonstrando infiltrado eosinofílico de uma ou mais áreas, desde o esôfago até o ânus, e ausência de infecção parasitária ou outras causas de eosinofilia.[27,29] O quadro clínico correlaciona-se com a profundidade e localização do infiltrado eosinofílico. A preponderância do infiltrado na mucosa manifesta-se como a maioria das doenças gastrintestinais, produzindo dor abdominal, diarreia, vômitos e enteropatia perdedora de proteínas. A infiltração da camada muscular é associada a quadros obstrutivos, em especial obstrução pilórica e de intestino delgado. Com o comprometimento da camada serosa, observa-se peritonite eosinofílica, com sintomas que incluem ascite e distensão abdominal.[27] A forma mais comum de apresentação é a com comprometimento de mucosa e submucosa.[29]

Os achados laboratoriais que auxiliam no diagnóstico da gastroenteropatia eosinofílica compreendem eosinofilia periférica (em mais de 50% dos pacientes),[29,33] anemia ferropriva, hipoalbuminemia, elevação da IgE sérica (especialmente em crianças)[34] e aumento discreto da atividade inflamatória. O exame de fezes é importante para afastar parasitoses, e a esteatorreia ocorre em aproximadamente 30% dos casos.[29,33]

Os achados radiológicos, em geral, não são de grande auxílio no diagnóstico da gastroenteropatia eosinofílica. Entretanto, o estudo contrastado com bário pode evidenciar estenose esofágica, grau variado de estenoses antrais com irregularidade na mucosa, pseudopolipose gástrica ou espessamento das pregas mucosas do delgado.[27] O exame ultrassonogáfico é pouco específico, podendo evidenciar infiltrado inespecífico difuso da parede intestinal.[27] O achado mais comum na tomografia computadorizada de abdome é espessamento nodular irregular das pregas do estômago distal e do intestino delgado proximal. A detecção de ascite e linfadenopatia mesentérica na tomografia abdominal não é incomum.[27,29,35]

O exame endoscópico varia desde normal a achados inespecíficos, como enantema, erosões, ulcerações, friabilidade e nodosidades. A mucosa esofágica pode ser recoberta por exsudato membranoso esbranquiçado e o antro gástrico é afetado em torno de 70% dos pacientes.[27] É de fundamental importância a realização de biopsias múltiplas.

O diagnóstico diferencial é estabelecido com parasitoses intestinais (p. ex., *Enterobius vermicularis*,

Schistosoma mansoni, *Strongyloides stercoralis*), doenças do colágeno, vasculites, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, sensibilidade medicamentosa (p. ex., ácido acetilsalicílico, sais de ouro, sulfonamidas, penicilina, enalapril, ciclosporina) e doenças malignas, como linfoma, câncer gástrico e câncer colorretal.

Tratamento

Apesar de gastroenteropatia eosinofílica ser considerada uma doença de evolução benigna, é caracterizada por picos de atividade e remissão e recorrência e requer modificação dietética e terapia farmacológica. Em pacientes com forte evidência de alergia alimentar, é importante a eliminação do fator causal da dieta, por exemplo, leite de vaca, soja, ovo, amendoim ou trigo. Corantes também são frequentemente associados à alergia alimentar.[27,28]

A terapia com corticosteroides continua sendo a mais efetiva na maioria dos pacientes.[32,36] Entretanto, as recaídas são comuns após suspensão da medicação. Outra opção é o cromoglicato de sódio (100 a 300 mg por dose 4 vezes/dia), que pode ser usado em associação ou não a corticosteroides. Alternativas mais recentes são o cetotifeno (2 a 4 mg/dia durante 12 meses) ou montelucaste, que parecem ter efeito adicional e auxiliam na diminuição da dose ou suspensão dos corticosteroides.[27–29] Imunossupressores, como ciclosporina, ciclosfosfamida ou azatioprina, e alimentação enteral com dieta elementar ou mesmo nutrição parenteral total também podem ser usados como alternativa. Tratamento inicial empírico com antiparasitários (p. ex., mebendazol 100 mg/dia durante 3 dias consecutivos) é justificado pela baixa sensibilidade dos exames de fezes em detectar parasitas. Cirurgia é reservada apenas para o tratamento de complicações com sangramento ou perfuração, os quais são raros.

Capítulo 68

Pâncreas

Anatomia e Fisiologia Pancreáticas

Dulce Reis Guarita e Carlos de Barros Mott

O pâncreas é uma glândula de secreção mista, exócrina e endócrina, localizada no espaço retroperitoneal. Estende-se transversalmente do arco duodenal até o hilo esplênico, mede aproximadamente 15 cm de comprimento, pesa entre 60 e 100 g, e apresenta superfície levemente lobulada, amarelo-rosada, de consistência mole e muito friável.[1]

O componente endócrino pancreático é constituído pelas ilhotas de Langerhans, distribuídas por toda a glândula, em particular na cauda, perfazendo aproximadamente 1% do total do órgão. Localizam-se nos lobos pancreáticos e produzem insulina, glucagon e gastrina, que são lançados diretamente na circulação sanguínea.[1,2]

Já o componente exócrino é formado pelos ácinos e ductos pancreáticos. Os primeiros reúnem-se em grupos, constituindo lóbulos primários, de contorno poligonal, separados de outros lóbulos por septos incompletos de tecido conjuntivo. Numerosos lóbulos adjacentes compõem outros secundários, que são completamente envolvidos por tecido conjuntivo. Cada ácino apresenta um ducto intercalar que drena sua secreção do ducto intralobular. Estes últimos chegam aos ductos interlobulares, os quais terminam nos pancreáticos maiores. Estes são representados pelos canais principal, ou de Wirsung, e acessório, ou de Santorini, que desembocam, respectivamente, nas papilas maior e menor do duodeno.

O pâncreas é irrigado por ramos de artérias provenientes do tronco celíaco e da mesentérica superior; as veias responsáveis por sua drenagem são variáveis, mas habitualmente acompanham as artérias e terminam nas veias esplênica e porta, e os linfáticos originam-se como finos capilares perilobulares, unem-se para formar vasos maiores nos espaços interlobulares e acompanham os vasos sanguíneos até a superfície da glândula; a inervação é feita pelos sistemas simpático e parassimpático.[1,2]

A glândula pancreática origina-se na quarta semana de vida intrauterina, a partir do intestino anterior, por meio de dois brotos separados, o ventral e o dorsal, e alterações em sua embriogênese podem levar ao aparecimento do *pancreas divisum*, pâncreas anular e pâncreas aberrante.[2]

No pâncreas exócrino, os ácinos produzem a secreção enzimática ou ecbólica e os ductos pancreáticos, a secreção hidreletrolítica.

O suco pancreático é constituído por líquido incolor, inodoro, ligeiramente opalescente, cuja viscosidade é variável de acordo com as condições de estímulo da secreção: espesso, quando o débito é pequeno, à semelhança da glicerina, e aquoso, quando o débito aumenta. O seu pH oscila entre 7,0 e 8,3, e o volume do suco pancreático drenado no duodeno nas 24 h varia entre 1.200 e 3.000 mℓ, calculando-se, em média, 25 mℓ por quilo de peso por dia.[1,2] Apresenta componentes inorgânicos e orgânicos; os primeiros incluem água e eletrólitos (secreção hidreletrolítica), produzida no epitélio dos ductos pancreáticos menores, nos canais intercalares e nas células centro-acinares, sendo os principais íons representados pelos ânions HCO_3^-, Cl^-, SO_4^-, PO_4^- e pelos cátions Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++} e Zn^{++}.

O ânion característico do suco pancreático é o bicarbonato, cuja concentração pode alcançar até 145 mEq/mℓ, sob estímulo máximo pela secretina. Em condições basais, a sua concentração aproxima-se da do plasma e é secretada em razão inversa à do íon cloro, de tal sorte que a soma dos dois íons é constante. A sua dosagem, seja no suco duodenal, seja no suco pancreático puro obtido por cateterismo seletivo, é de enorme interesse no diagnóstico das afecções pancreáticas, em particular da pancreatite crônica.[2,3] Os ânions sulfato e fosfato

encontram-se em baixas concentrações.

Entre os cátions, as concentrações de sódio e potássio são aproximadamente iguais às do plasma. A concentração do cálcio é mais baixa, cerca da metade da observada no plasma, fazendo supor que somente o cálcio ionizável passaria para o suco pancreático. A sua concentração diminui com o aumento do débito do suco pancreático, após estímulo pela secretina, e aumenta sob ação da colecistocinina. Mesmo na hipercalcemia existente no hiperparatireoidismo ou pela infusão venosa de cálcio, a sua concentração permanece com valores mais baixos do que os encontrados no plasma.[1] O íon zinco é encontrado em baixa concentração.

A parte orgânica do suco pancreático é constituída principalmente por proteínas, que representam cerca de 30% do peso total do suco liofilizado. Dessas, a quase totalidade é representada pelas enzimas (secreção ecbólica) e, em pequena porcentagem, pelo inibidor da tripsina, pela proteína do cálculo pancreático, pelas imunoglobulinas e proteínas plasmáticas que passam ao suco pancreático.

A concentração proteica no suco pancreático humano oscila entre 1.900 e 3.400 mg/ℓ, e, dependendo das condições de estímulo e do débito do suco pancreático, calcula-se que, nos adultos, entre 2 e 8 g de proteínas são lançadas diariamente no duodeno.

Com relação à fisiologia pancreática, desde o início do século 19, vários relatos sugeriam que o ácido acético, em contato com o duodeno, seria responsável pela secreção de suco pancreático e de bile; mais tarde, ainda no mesmo século, Claude Bernard,[4] em 1856, correlacionou a secreção do pâncreas com a digestão e a absorção de alimentos gordurosos e Pavlov,[5] estudando fístulas crônicas em cães, observou que a secreção pancreática era controlada por dois mecanismos distintos, o vagal e os estímulos originados pela mucosa duodenal, em contato com material ácido proveniente do estômago. A estimulação vagal produzia secreção pancreática espessa, viscosa, rica em enzimas, enquanto a fornecida pela acidificação da mucosa duodenal era copiosa, fluida, pobre em enzimas, alcalina e com grande concentração de bicarbonato.

Bayliss e Starling,[6] em 1902, na suposição de que a ação vagal não fosse um mecanismo puramente reflexo, contrariamente às ideias da escola de Pavlov, obtiveram um preparado, a partir da mucosa duodenal, em cães, raspada com areia e aquecida. O extrato, assim obtido, injetado por via intravenosa, foi responsável por grande produção de secreção pancreática. O agente estimulador, desse modo engenhosamente demonstrado, foi chamado de secretina, e, anos mais tarde, a palavra "hormônio" foi sugerida para designar substâncias como essa, um mensageiro químico, produzido em um órgão e levado a outro pela circulação.

A purificação deste material foi finalmente alcançada por Jorpes e Mutt,[7] em 1961, e, desde então, por alguns anos, a função do componente endócrino no controle da secreção pancreática exócrina foi sendo cada vez mais valorizada.

Finalmente, após os excepcionais trabalhos de Tatemoto e Mutt,[8] em 1978, a possibilidade de identificar receptores para os diversos peptídios, estimuladores ou inibidores da secreção pancreática exócrina, localizados, ou não, no pâncreas e, até mesmo, no tronco cerebral, trouxe de volta o conceito de regulação conjunta neuroendócrina da secreção produzida pela glândula pancreática.[9,10]

As fases da resposta pancreática exócrina (cefálica, gástrica, intestinal e circulatória) foram assim designadas por se relacionarem com o local no qual os componentes de uma refeição estimulam ou inibem a secreção do pâncreas. Na realidade, trata-se de uma divisão puramente didática, pois ambas sobrepõem-se no tempo e influenciam-se mutuamente.[11]

A fase cefálica é mediada pelo vago, representando a maior fonte de inervação colinérgica do cérebro para o pâncreas,[11–13] pelas fibras eferentes que atuam direta e indiretamente para liberar enzimas, produzidas pelas células acinares. Estímulos vagais eferentes, decorrentes da estimulação elétrica do tronco vagal, aumentam a secreção ecbólica do pâncreas, bem como fazem a hipoglicemia insulínico-induzida em cães ou a administração do antagonista da glicose, a 2-deoxi-D-glicose (2 DG), em cães. O efeito da insulina ou da 2 DG na secreção enzimática do pâncreas deve ter, realmente, mediação vagal, pois a vagotomia farmacológica e/ou cirúrgica elimina a maior parte desta resposta.[3,14] Todos os três métodos de estimulação vagal agem pela liberação de acetilcolina.

A fase gástrica é mediada também pelo vago por meio dos "reflexos gastropancreáticos", iniciados pela distensão gástrica, com ou sem alimento;[11] gastrina, ao contrário do que se supunha, não é o mediador da resposta do pâncreas ao alimento no estômago e não estimula a secreção exócrina do pâncreas com a mesma intensidade da CCK.[11] Se for infundida, por via intravenosa, em doses fisiológicas que simulem a concentração pós-prandial

humana, não estimula a secreção pancreática.

A fase intestinal é predominantemente hormonal, sendo o intestino delgado o único local em que o ácido clorídrico estimula a secreção hidreletrolítica do pâncreas e, possivelmente, a região mais importante na qual alimentos gordurosos e proteínas agem, estimulando a secreção enzimática.[11] O intestino delgado é, ainda, a única fonte de produção e liberação dos hormônios reguladores clássicos, a secretina e a colecistocinina-pancreozimina (CCK-PZ), e é também o órgão em que estão localizados receptores para os reflexos vagais colinérgicos reguladores, tanto da secreção pancreática de bicarbonato quanto das enzimas.[11]

A motilidade digestiva e interdigestiva antroduodenal é anormal nos pacientes com pancreatite crônica que apresentam insuficiência exócrina do pâncreas.

A fase circulatória, humoral, ocorre quando nutrientes, após absorção intestinal e transporte para a circulação, agem sobre a secreção exócrina do pâncreas, por ação direta ou indireta, liberando hormônios.[11]

Durante a refeição, a secretina e a CCK-PZ são os principais hormônios estimulantes da secreção pancreática exógena, apesar de outros hormônios também participarem desta função, como o peptídio vasoativo intestinal (VIP), que, estruturalmente, assemelha-se à secretina, à neurotensina, à motilina, ao peptídio liberador de gastrina (GRP) e à insulina, capazes de potencializar a secreção estimulada por CCK-PZ.

A colecistocinina estimula a secreção do pâncreas, tanto diretamente, via receptores CCK-A, provavelmente localizados nas células acinares, quanto indiretamente, por receptores CCK-B, nas terminações nervosas, com liberação de acetilcolina e da secreção pancreática enzimática. Age perifericamente, mas, também no sistema nervoso central, inibe a motilidade gástrica, regula a saciedade e estimula a contratilidade da vesícula biliar, possibilitando que os ácidos biliares trabalhem em conjunto com as enzimas pancreáticas lipolíticas.[15]

Por outro lado, a secreção pancreática exócrina é inibida, tanto nos períodos interdigestivos quanto nas fases pós-prandiais, por peptídios, como o polipeptídio pancreático (PP), o peptídio YY (PYY),[10,14] a somatostatina, o glucagon, o hormônio liberador da tirotropina (TRH), bem como os peptídios relacionados geneticamente com a calcitonina (CGRP) e os peptídios opioides.[9,16]

Integração neuro-humoral da secreção pancreática exócrina

A secreção pancreática exócrina é controlada por um complexo sistema neuro-hormonal, cujos principais componentes incluem o cérebro, o complexo vagal dorsal do tronco cerebral, os nervos aferentes (sensitivos) e eferentes (motores) do vago, o gânglio intrapancreático e os nervos intrapancreáticos, nervos sensitivo e motor simpáticos e nervos entéricos, projetando-se do plexo mioentérico do estômago e duodeno para o pâncreas. Além disso, células endócrinas do pâncreas, do intestino delgado proximal e distal e do cólon liberam hormônios que influenciam a função pancreática por meio de vários mecanismos.[9,16]

O complexo vagal dorsal refere-se a um grupo de núcleos do tronco cerebral envolvido com o sistema nervoso autônomo, cujos principais componentes são a área postrema, o núcleo do trato solitário e o núcleo motor dorsal do vago. É desprovido de barreira hemoliquórica, e suas estruturas conectam-se entre si pelos prolongamentos dendríticos de cada um de seus componentes, formando uma rede de conexão nervosa capaz de produzir reflexos vago-vagais; além disso, recebe impulsos nervosos provenientes de áreas centrais, como o hipotálamo e o sistema límbico, o que o faz participante das três fases da digestão.[17] Funcionalmente, é o nervo vago que domina os impulsos nervosos que chegam ao tronco cerebral e os impulsos nervosos extrínsecos transmitidos ao pâncreas. A organização anatômica do complexo vagal dorsal possibilita que o mesmo seja um local de controle ideal para a secreção pancreática; estímulos excitatórios e inibitórios provenientes de regiões mais altas do cérebro convergem para o núcleo do trato solitário em conjunto com informações levadas por fibras vagais ascendentes do trato gastrintestinal. Esta mesma área fica exposta a peptídios circulantes, citocinas e toxinas, e os estímulos que seguirão para os neurônios motores resultam da integração de todos os estímulos provenientes de diferentes sistemas que irão atuar na função pancreática.[17]

A modulação da resposta pancreática pode ocorrer, ainda, dentro do próprio pâncreas, detentor de uma segunda organização de gânglios e fibras que se projetam para as células acinares, ductais e das ilhotas de Langerhans.

Finalmente, ao que tudo indica, há também algum nível de controle direto sobre as células acinares, influenciando a secreção de enzimas digestivas específicas.[11,17]

Mecanismos de retroalimentação na regulação da secreção pancreática exócrina

O pâncreas utiliza o princípio fisiológico básico da retroalimentação a fim de liberar quantidades adequadas de secreção hidreletrolítica no lúmen intestinal. Para que o sistema de retroalimentação funcione em condições fisiológicas, é necessária a participação de diversos componentes, dentre os quais se destacam o *duodeno*, como sensório, um sistema de amplificação, representado pela *rede nervosa intrapancreática*, com o intuito de efetivar uma resposta adequada e um centro controlador, o *cérebro*, que pode potencializar ou inibir a magnitude da resposta.[11,17,18]

Os principais testes disponíveis para a exploração da função exócrina da glândula pancreática podem ser realizados com ou sem tubagem duodenal ou pancreática.

Testes com tubagem

Tubagem duodenal

A utilização da tubagem duodenal no diagnóstico das afecções pancreáticas, especialmente das pancreatites crônicas (PC), baseia-se na correlação entre secreção máxima e a massa funcional pancreática. Assim sendo, a quantificação dos componentes da secreção exócrina do pâncreas (tanto a porção hidreletrolítica quanto a enzimática), em condições de estímulo máximo, pode identificar as variações patológicas. Este procedimento é útil no diagnóstico da insuficiência exócrina do pâncreas, princialmente quando os achados morfológicos proporcionados pela ultrassonografia endoscópica e pela pancreatocolangiorressonância, mesmo quando associada ao estímulo por secretina, são inconclusivos.[3,19,20]

Estímulo direto | Prova da secretina e da pancreozimina ou ceruleína

A determinação quantitativa dos constituintes do suco pancreático no suco duodenal, obtida por tubagem duodenal, após estímulo hormonal adequado (secretina e pancreozimina ou ceruleína), quando realizada corretamente, apresenta elevadas especificidade e sensibilidade para o diagnóstico das PC, mesmo nas suas fases iniciais. Este procedimento não é, no entanto, realizado sistematicamente em todos os centros, devido à necessidade de profissionais especializados e por ser dispendioso e trabalhoso.

Utiliza-se uma sonda de dupla via, modificada por Sarles, com o intuito de aspirar, além da secreção duodenal, também a de origem gástrica, a fim de que esta não estimule endogenamente o pâncreas. Após a coleta da secreção duodenal basal durante 20 min, administra-se, por via intravenosa, *in bolus*, secretina (1,0 μ/kg) e pancreozimina (3,0 μ/kg) ou ceruleína (75 ng/kg); a seguir, são recolhidas três amostras de 20 min cada, nas quais se procede à dosagem de bicarbonato e das enzimas pancreáticas.[1]

As dosagens de amilase e lipase são mais sensíveis que as de tripsina e elastase na determinação de insuficiência pancreática ecbólica.[20,21]

Estímulo indireto | Prova de Lundh

A prova de Lundh não é mais utilizada, em virtude de sofrer interferência de diversos fatores, como trânsito intestinal acelerado.[19]

Tubagem pancreática seletiva

Na tubagem pancreática seletiva, o suco pancreático puro é recolhido por cateterismo seletivo do canal pancreático pela papila. Ao contrário do esperado, o valor diagnóstico da exploração funcional por tubagem pancreática, após estímulo hormonal pela secretina, não tem maior sensibilidade que as dosagens realizadas no suco duodenal.[22]

Testes sem tubagem

Devido ao fato de os testes com sondagem duodenal serem pouco confortáveis aos pacientes e caros, e

necessitarem de profissional treinado para sua execução, métodos alternativos, como as provas sem tubagem (que incluem testes séricos, orais, fecais e respiratórios), têm sido buscados para avaliar a função pancreática, especialmente na fase inicial de seu comprometimento.

Testes séricos

Dosagem de bicarbonato

Os portadores de insuficiência pancreática exócrina teriam menor diminuição dos níveis séricos de bicarbonato após injeção intravenosa de secretina em relação aos indivíduos normais, mas esta informação não parece ser realmente útil para a investigação pancreática sem cateterização duodenal.[19,23]

Testes orais

A maioria dos testes orais mede a absorção de compostos que devem ser antes digeridos pelas enzimas pancreáticas; como a má absorção de nutrientes só é detectável quando cerca de 3/4 do órgão já estão substituídos por fibrose, estes testes indiretos não são capazes de detectar a pancreatite crônica em sua fase inicial, sendo sua sensibilidade baixa. Dessa maneira, os testes da bentiromida (NBT-PABA), do pancreolauril e da cobalamina, propostos anteriormente, caíram em desuso.[19]

Testes fecais

Quimotripsina

O teste da quimotripsina fecal consiste na determinação quantitativa desta enzima, nesse meio, durante 24 h. Esta coleta por tempo prolongado oferece pouca vantagem sobre a simples medida da concentração de quimotripsina em apenas uma amostra fecal. Embora não seja um exame invasivo, não é largamente utilizado devido às variações de suas sensibilidade (45 a 100%) e especificidade (49 a 90%), dependentes da extensão do comprometimento pancreático na população em estudo. Pode, ainda, apresentar resultados falso-positivos nos casos de diarreia, má absorção não pancreática e após ressecções gástricas.

Elastase-1

A dosagem de elastase-1 tem sido utilizada no diagnóstico das afecções pancreáticas que evoluem com má absorção. A elastase-1 apresenta elevada estabilidade no lúmen intestinal, não sendo degradada por outras proteases existentes na flora intestinal e também não se alterando com a utilização dos extratos pancreáticos. Trabalhos iniciais foram promissores em relação à especificidade e à sensibilidade deste exame, realizado pelo método de ELISA. No entanto, ao aumentar-se a casuística, novamente, como ocorrera anteriormente com outros métodos de investigação da função pancreática sem tubagem duodenal, os resultados foram desapontadores. A grande dificuldade, também para a prova da elastase-1, é o diagnóstico da insuficiência pancreática em suas fases iniciais.[24,25]

Balanço de gordura fecal

A dosagem quantitativa da gordura fecal excretada (balanço de gordura fecal), embora não seja exame subsidiário específico para o estudo do pâncreas, apresenta interesse prático no diagnóstico do grau de comprometimento glandular, sendo útil para orientar a terapêutica de reposição com enzimas pancreáticas. Para sua realização, o paciente recebe uma dieta contendo, no mínimo, 100 g diários de gordura, por 6 dias, e, a partir do terceiro dia, todas as fezes são armazenadas para posterior homogeneização. Valores fecais superiores à excreção de 6 g/dia de gordura são compatíveis com a esteatorreia.[3]

Testes respiratórios

Pacientes com insuficiência pancreática exócrina (não em sua fase inicial) apresentam má absorção de gorduras ingeridas sob a forma de triglicerídios, e a maior parte dos testes respiratórios envolve a ingestão de [^{14}C] oleína. A hidrólise do triglicerídio e a absorção de [^{14}C] oleato levam à produção e excreção pulmonar de $^{14}CO_2$, passível de ser dosado por testes expiratórios. No entanto, estes testes são negativos naqueles pacientes com pancreatite crônica inicial e podem ser falsamente positivos em má absorção de origem não pancreática. Com o intuito de corrigir estas

falhas, sugeriu-se a repetição do exame com a administração oral de enzimas pancreáticas, com teste subsequente com [^{14}C] oleato ou administração simultânea de [^{14}C] oleína e [^{3}H] oleato; nesta última, a comprovação da absorção de [^{14}C] e [^{3}H] é feita no soro, várias horas após a ingestão dos lipídios marcados. Teoricamente, o oleato no triglicerídio seria absorvido mais lentamente que o oleato livre nos portadores de insuficiência pancreática, sendo a absorção dos dois tipos de oleato semelhante nas outras formas de má absorção. Outros testes respiratórios, utilizando [^{13}C] amido ou colesteril [^{13}C] octanoato, têm sido propostos na avaliação da função pancreática, mas, como o primeiro, necessitam maior e melhor avaliação e, infelizmente, não superam, até o momento, a especificidade e a sensibilidade dos testes com tubagem duodenal, especialmente nas fases iniciais das afecções pancreáticas crônicas, quando os métodos de imagem também não são capazes, ainda, de diagnosticar o comprometimento glandular.[19,26]

Testes de imagem com secretina

A associação da pancreatocolangiografia por ressonância magnética à utilização de secretina como estimulante da secreção exócrina do pâncreas, o que possibilita melhor visualização dos ductos pancreaticos principal e secundários, tem sido utilizada por vários autores.[23,27–29] Mais do que isto, a pancreatocolangiografia por ressonância magnética dinâmica, estimulada por secretina, mostrou-se comparável ao teste da elastase fecal-1 em portadores de pancreatite crônica,[30] o que facilitaria a pesquisa da insuficiência pancreática exócrina nestes pacientes.

Mesmo com a proposta, no decorrer dos últimos anos, de vários exames que possam, teoricamente, avaliar com precisão a função exócrina do pâncreas, a mesma permanece de difícil investigação.

Pancreatite Aguda

Tercio de Campos e José Cesar Assef

Importância

A pancreatite aguda (PA) é uma doença muito comum para quem lida com Emergência. Nos EUA, ocorrem 50 a 80 casos para cada 100.000 habitantes por ano. No Brasil, a incidência varia de 15 a 20 casos a cada 100.000 habitantes anualmente. No pronto-socorro da Santa Casa de São Paulo, em média, dois doentes com PA são atendidos por semana, e dois portadores da forma grave são identificados por mês.

Eventos iniciais

O primeiro passo para que um doente desenvolva um surto de PA envolve um fator causal. A partir daí, a cascata inflamatória é desencadeada, com repercussão clínica variável, podendo ocasionar a morte nos casos mais graves.

O evento comum a todo doente com PA, após o processo ser iniciado, é a ativação prematura de grânulos de zimogênio intracelular, seguinte ao fenômeno de colocalização (Figura 68.1).[1] Ocorre, então, a disseminação do processo inflamatório para o pâncreas e diversos órgãos, pela liberação de fatores pró-inflamatórios, tais como as interleucinas, com o consequente desenvolvimento de complicações locais e/ou sistêmicas.

Abordagem inicial

Algumas preocupações são importantes para o médico que atende estes doentes potencialmente graves, tais como o modo de abordagem, avaliação inicial, e medidas iniciais de tratamento.

Deste modo, pode-se dividir a abordagem inicial em diagnóstica e terapêutica (Figura 68.2). As preocupações relacionadas com o diagnóstico devem considerar a confirmação diagnóstica, avaliação da gravidade e determinação da etiologia. Diante disso, os principais aspectos relacionados com o tratamento inicial incluem jejum, hidratação e analgesia.

Diagnóstico

Confirmação diagnóstica

A confirmação diagnóstica é o primeiro passo da avaliação inicial de um doente com PA, algo que pode ser desafiador em alguns casos.

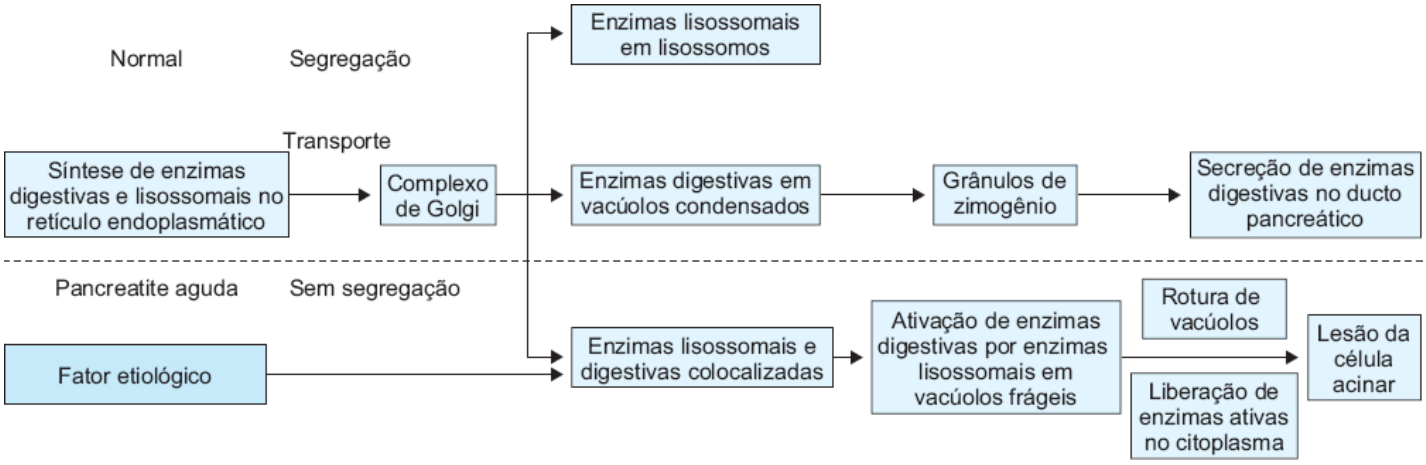

Figura 68.1 Transporte de enzimas na célula acinar e teoria da colocalização na pancreatite aguda.[1]

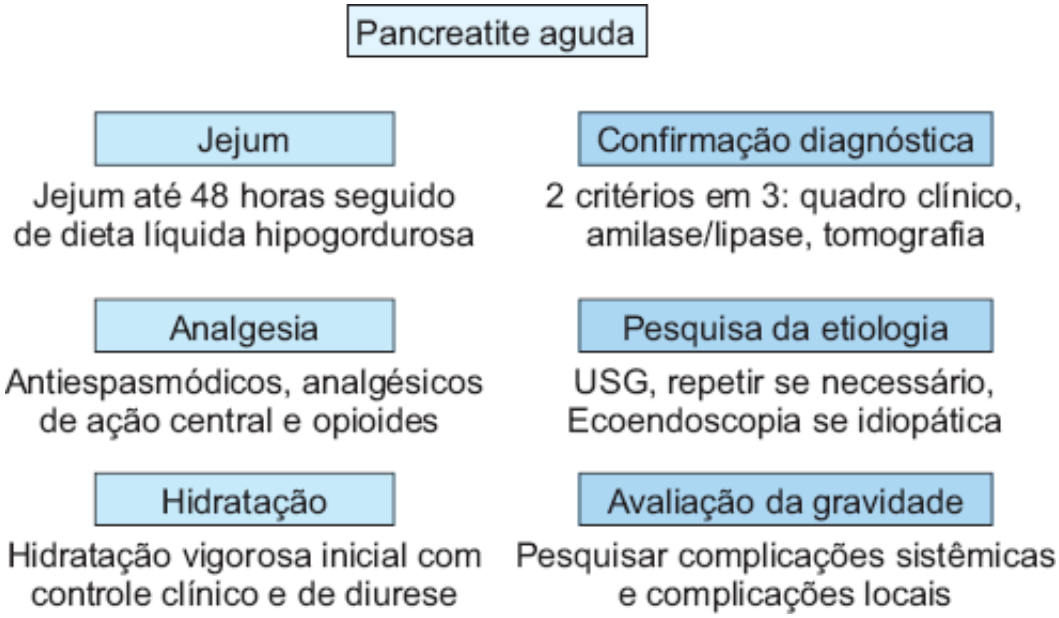

Figura 68.2 Algoritmo da avaliação e tratamento inicial do doente com pancreatite aguda, mostrando as três preocupações diagnósticas iniciais e as três preocupações relacionadas com o tratamento.

Existe um tripé diagnóstico bem definido na PA: quadro clínico típico, caracterizado por dor em faixa irradiada para dorso acompanhada de vômitos; elevação de amilase e/ou lipase acima de três vezes o valor normal; tomografia computadorizada (TC) de abdome mostrando aumento pancreático e/ou peripancreático. A ocorrência de dois destes critérios determina o diagnóstico de PA.[2] Deste modo, por exemplo, um doente internado em uma UTI, sedado e sob ventilação mecânica, que apresenta elevação de amilase, necessitará de uma tomografia para confirmação diagnóstica.

A amilase e a lipase são ambas adequadas para o diagnóstico de PA. Entretanto, a lipase tem vantagens nos doentes com PA de origem alcoólica, além de permanecer elevada por mais tempo e ser mais específica para o pâncreas.[3] Contudo, a amilase tem maior disponibilidade, menor custo e alta acurácia na etiologia biliar.

Avaliação da gravidade

Uma etapa de grande importância na avaliação inicial do doente com PA é a caracterização da gravidade da doença.

O aspecto mais importante deste tópico é a determinação dos dois principais fatores que contribuem para a

morbimortalidade destes doentes: complicações sistêmicas e locais.[3]

O doente que não apresentar complicações sistêmicas ou locais terá uma boa evolução, com sua doença resolvida em até 1 semana. Por outro lado, o paciente que apresentar complicações locais ou sistêmicas será considerado portador da forma grave.

De modo geral, os principais escores que auxiliam na detecção de complicações sistêmicas são o Ranson, Glasgow, SIRS, APACHE II, SOFA e MODS.[4–8] Já as ferramentas capazes de contribuir para o diagnóstico de complicações locais, principalmente a necrose, são a proteína C reativa (PCR) e a TC de abdome.[9]

Um conceito de grande relevância atualmente é a falência orgânica transitória, ou seja, aquela que melhora após 48 h, fazendo com que o doente não seja mais considerado grave. Este aspecto mostra a importância da reavaliação da gravidade neste período. Existe também a situação inversa, quando um doente chega sem complicações locais ou sistêmicas, mas, em 48 h, tem piora do quadro. Devido a isso, considera-se fundamental a reavaliação dos critérios de gravidade nesse tempo, para detectar estas mudanças e promover uma classificação mais apurada da gravidade da doença.

A proteína C reativa, quando dosada 48 h após o início do surto e apresenta valores acima de 150 mg/ℓ, é um forte indicador de necrose; por isso, acredita-se que deva ser administrada em todos os doentes com PA. Por outro lado, a TC de abdome precisa ser realizada apenas em doentes selecionados e no mínimo 72 h depois do início do surto, de modo que seja possível detectar a necrose do pâncreas. Os critérios de seleção para a realização da TC no Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo são: distensão abdominal ou sinais de irritação peritoneal; elevação persistente dos escores de gravidade (APACHE II $\geq$ 8, SOFA $\geq$ 3, Marshall $\geq$ 2); elevação da proteína C reativa acima de 150 mg/ℓ; ultrassonografia detectando alterações pancreáticas, peripancreáticas ou líquido ao redor do pâncreas; a não aceitação da dieta; ausência de melhora ou piora do quadro clínico e a dúvida diagnóstica (a única situação em que se realiza a TC precocemente). Esta seleção dos doentes para a TC visa evitar alguns problemas relacionados com o exame, como a possibilidade de nefrotoxicidade e/ou reações alérgicas relacionadas com o contraste intravenoso; a exposição a uma grande quantidade de radiação e o custo elevado.

Não se recomenda realizar a TC logo na admissão dos doentes com PA devido a alguns aspectos. Inicialmente, o portador de PA encontra-se desidratado e com possibilidade de evoluir para insuficiência renal. O contraste intravenoso pode piorar esta possível lesão renal. Além disto, existe o problema da radiação e custo. Se o doente fizer uma TC poucas horas após a admissão, provavelmente ele necessitará de um novo exame, porque esta avaliação inicial, realizada antes de 72 h do início do quadro, não consegue avaliar necrose, o qual é o principal motivo para fazer a TC.

Entretanto, existe uma indicação para a realização da TC precocemente, que é na dúvida diagnóstica. Nesta situação, a TC sem contraste é um bom método para confirmar a PA, pois se sabe que outras doenças podem simular um quadro de PA, inclusive com elevação de amilase, tais como a úlcera perfurada e o abdome agudo vascular.

Pesquisa da etiologia

A pesquisa da etiologia deve ser realizada em todos os doentes com PA, de modo a tratar complicações relacionadas com a causa, como coledocolitíase e colangite, além da própria causa, para evitar a recidiva da doença.

Devido ao fato de a etiologia mais frequente da PA ser a biliar, todo doente com PA deve ser submetido a uma ultrassonografia de abdome.[3] Caso este exame seja negativo, uma nova ultrassonografia deve ser realizada na mesma internação após melhora clínica, mas antes que o doente obtenha alta hospitalar, pois as condições de realização deste exame serão melhores que as do primeiro. Caso ambos exames sejam negativos, o doente deverá ser submetido a uma ecoendoscopia para pesquisar a possibilidade de microlitíase da vesícula. Outras etiologias precisam ser consideradas e pesquisadas, especialmente naqueles doentes que não têm uma causa aparente. A dosagem precoce de cálcio e triglicerídios até 24 h após o início do quadro pode ser útil no diagnóstico destas causas.

Um aspecto interessante a ser comentado é a relação da etiologia da pancreatite aguda com o prognóstico do doente. A hipertrigliceridemia parece ser a causa potencialmente mais grave. Os primeiros surtos da pancreatite aguda de etiologia alcoólica também estão relacionados com maior gravidade. Por outro lado, a pancreatite aguda de causa medicamentosa, em geral, tem evolução mais branda.

Entretanto, qualquer etiologia pode causar PA grave, com mortalidade elevada, o que nos faz ter atenção na

estratificação de gravidade em todos os doentes com pancreatite aguda, independentemente da etiologia. As principais causas de desta doença estão demonstradas no boxe *Causas de pancreatite aguda*.[10]

Causas de pancreatite aguda

- Alcoólica
- Anatômico-estrutural: *pancreas divisum*, disfunção do esfíncter de Oddi, estenose do ducto pancreático, coledococele, divertículo de duodeno
- Autoimune
- Biliar
- Genético-hereditária
- Iatrogênica: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, operações abdominais
- Idiopática
- Isquêmica: cirurgia de *bypass* vascular
- Infecciosa: vírus, parasitas
- Medicamentosa
- Metabólica: hipercalcemia, dislipidemias, fibrose cística
- Neoplásica
- Toxinas: escorpionismo
- Traumática: trauma abdominal fechado ou penetrante
- Vasculites

Tratamento

Medidas gerais

Jejum

O jejum é uma medida inicial importante para os doentes com PA, devido, principalmente, ao fato de a maioria deles apresentar vômitos e dor abdominal. Até pouco tempo, os doentes com PA permaneciam em jejum pelo tempo necessário para a melhora clínica e normalização dos níveis de amilase, o que ocorria frequentemente até 5 a 7 dias de internação. A orientação de manter o pâncreas em repouso (*pancreas at rest*) era propagada. Atualmente, com a evolução dos conceitos, sabe-se que não é necessário deixar o doente em jejum por tempo prolongado; ao contrário, o prazo para alimentar uma pessoa com PA é de 48 h, independentemente da gravidade.[11] Além disso, não há necessidade de dosagens repetidas de amilase ou lipase a partir do momento em que o diagnóstico está definido, porque tais enzimas não têm valor para nortear a introdução da dieta nestes doentes, ou mesmo para a determinação da gravidade ou acompanhamento de sua evolução.

Atualmente, há consenso que a melhor maneira de nutrir um doente com PA é pela nutrição enteral, devido ao fato de ser mais fisiológica, ter menor custo e, principalmente, por agir nos mecanismos responsáveis pela translocação bacteriana, reduzindo esta e a consequente infecção pancreática.

A dieta inicial oferecida no Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo aos doentes com PA após 48 h de jejum é a líquida hipogordurosa, com progressão diária, e preferencialmente com o acompanhamento de um nutricionista. Não é necessário que a analgesia seja suspensa para a introdução da dieta. No doente que não aceita a dieta neste período, além da passagem de uma sonda nasoenteral guiada por endoscopia para introdução de dieta semielementar, este indivíduo será reavaliado quanto à gravidade por uma TC.

Analgesia

A analgesia é um fator importante para estes doentes que apresentam, em sua maioria, dor de forte intensidade, comprometendo sua evolução, alimentação e hidratação.

Vários são os analgésicos sugeridos na literatura. No Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo, preconiza-se uma sequência de analgésicos. Inicialmente, utiliza-se um antiespasmódico, de modo a relaxar o

esfíncter de Oddi e, com isso, melhorar a dor e atenuar um dos possíveis eventos que causou a PA. A associação com analgésicos de ação central, como a dipirona, é frequente, pois controla a dor na maior parte dos doentes.

Entretanto, alguns doentes precisarão de analgésicos mais potentes, como o cloridrato de tramadol e o cloridrato de nalbufina. Nossa preferência é pelo segundo devido aos efeitos colaterais do primeiro, tais como náuseas, vômitos e redução do trânsito intestinal. Além dessas medicações, vários opiáceos podem ser usados, como a morfina e a meperidina, apesar de ser um aspecto controverso. Dentre essas duas medicações, a morfina tem preferência, pois apresenta ação analgésica mais prolongada e menos efeitos colaterais, e também pelo fato de não haver nenhum estudo com manometria que demonstre uma ação negativa dessas substâncias no esfíncter de Oddi.[12]

Hidratação

A hidratação é a medida terapêutica inicial mais importante, a qual apresenta alguns objetivos: o primeiro deles é repor as perdas que o doente tem decorrentes dos vômitos, além de hidratar o indivíduo que frequentemente apresenta algum grau de desidratação. Isso é fundamental para normalizar a possível taquicardia e hipotensão. Outro importante motivo para investir na hidratação dos doentes com PA é manter a irrigação pancreática adequada e, com isto, tentar evitar ou minimizar a necrose do pâncreas, que terá um impacto direto na evolução da doença.[3]

Estudos têm demonstrado que a hemoconcentração, especialmente nas primeiras 48 h de admissão, piora o prognóstico e indica a necessidade de reanimação volêmica vigorosa.[13] A porcentagem mínima de hematócrito desejada ainda não está bem estabelecida, mas o ideal é mantê-la entre os valores 30 e 40%.[14]

Não existem, até o momento, estudos com nível IA de evidência que estabeleçam o fluido ideal a ser infundido para definir uma recomendação. Porém, a maioria dos autores preconiza administrar cristaloides.[13] Alguns associam cristaloides e coloides, cujo uso é reservado a casos em que o valor do hematócrito é inferior a 25% ou quando a albumina sérica é menor que 2 g/dℓ.[15]

Anteriormente, a reanimação volêmica agressiva (250 a 500 mℓ/h de cristaloides) costumava ser instituída.[12] Entretanto, tem-se evidenciado que a reanimação controlada é mais benéfica quando comparada à infusão rápida de fluidos nas primeiras 72 h em doentes com grande hipovolemia. Mao *et al*. demonstraram em seu estudo que a hemodiluição abrupta pode aumentar a incidência dos casos de sepse.[14]

O acompanhamento deve ser adaptado à gravidade da doença. O monitoramento do doente é de grande importância para que se possa acompanhar a resposta à ressucitação volêmica instituída, com aferição rigorosa da oferta e das perdas líquidas. Preconiza-se o controle rigoroso da diurese nos casos graves, a fim de que esta alcance um valor mínimo de 0,5 mℓ/kg/h.[15] Por envolver grandes quantidades de fluidos, é comum distúrbios hidreletrolíticos concomitantes. Deve-se monitorar também a saturação de oxigênio do paciente e, em casos de pancreatite aguda grave, a pressão venosa central. O acompanhamento meticuloso das alterações respiratórias, cardiovasculares e da função renal é necessário para detectar e tratar complicações precoces de hipovolemia e do tratamento exacerbado desta.

Medidas específicas

Antibioticoterapia

O uso de antibióticos não é recomendado para os doentes com PA leve devido a ausência de benefícios, aumento de custo e seleção de bactérias. Entretanto, em algumas situações de PA grave com necrose extensa, pode haver discussão.

As complicações infecciosas são responsáveis por até 50 a 80% das mortes nos doentes com PA. Entre 40 e 75% dos indivíduos com necrose pancreática desenvolvem infecção, sendo que 24% após 1 semana e 72% após 3 semanas, com mortalidade nestes casos de até 50%.[16]

Os mecanismos de infecção na pancreatite aguda são: translocação bacteriana, que é o principal; pelas vias linfática, hematogênica e biliar; pela ascite ou pelo duodeno.

Se o maior risco na pancreatite aguda é o desenvolvimento de infecção da necrose pancreática, é razoável imaginar que o uso de antibióticos poderia ajudar na redução da morbimortalidade destes doentes. Porém, este tema permanece em discussão na literatura, não havendo um consenso sobre seu uso.

Os estudos realizados na década de 1990 por Pederzoli, Delcenserie e Schwarz mostraram redução da infecção pancreática, porém sem redução da mortalidade, enquanto apenas o ensaio de Sainio apontou redução significativa

da mortalidade.[16]

O melhor estudo sobre a utilização de antibióticos foi publicado em 2004 pelo grupo de Ulm, na Alemanha.[17] Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, que abordou 114 doentes, 58 recebendo antibióticos (ciprofloxacino 400 mg 2 vezes/dia + metronidazol 50 mg 2 vezes/dia) e 56 recebendo placebo. Os resultados obtidos mostraram que o grupo que recebeu antibióticos não teve redução da infecção pancreática (12% no grupo com antibióticos × 9% no placebo, p=n.s.) ou da mortalidade (5 × 7%, respectivamente, p=n.s.). Os autores concluíram que o uso de antibióticos não mostrou benefícios para a redução da infecção da necrose e da mortalidade. Porém, pelos critérios adotados, 28% dos doentes no grupo que recebeu antibióticos tiveram de ter seu protocolo aberto, contra 46% dos doentes no grupo placebo (p=0,037). Além disto, o período médio da abertura do protocolo no grupo com antibióticos foi de 11,5 dias contra 5 dias do grupo placebo. Ou seja, pode-se supor que um grupo de doentes beneficiou-se do uso de antibióticos.

Vários consensos sobre o tratamento da pancreatite aguda são relatados na literatura. A maioria deles até 2005 recomenda o uso precoce de antibióticos nos casos de necrose pancreática.

Os dois últimos estudos prospectivos randomizados publicados na literatura em 2007 revelam resultados opostos, dificultando uma conclusão. Werner *et al.*, em uma revisão em 2007, sugerem que provavelmente não haverá uma conclusão definitiva sobre o uso de antibióticos na pancreatite aguda grave, devendo cada serviço escolher sua estratégia, em razão, principalmente, da dificuldade em agrupar um número de doentes suficiente para propor uma conclusão.[18] É importante salientar que todos os estudos sobre antibióticos na PA foram realizados em doentes com necrose pancreática, não havendo benefícios comprovados na ausência de necrose.

Existem problemas quanto ao emprego precoce de antibióticos na PA: resistência bacteriana e infecção fúngica. Entretanto, não há evidências de que estes problemas estejam relacionados com o aumento da mortalidade destes doentes.

Para escolher um antibiótico, é importante que ele atinja as bactérias mais frequentes na PA (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*) e alcance o tecido pancreático (quinolonas, metronidazol e carbapenêmicos). Além disso, as características do hospital e o custo são importantes para definir os antibióticos que serão utilizados. O período inicial de uso dos antibióticos precoce é de 10 a 14 dias.[16]

Apesar de não haver consenso no momento, nossa preferência é pela utilização de antibióticos nos doentes com necrose maior que 30%, com início logo após a necrose ser confirmada. Os dois principais esquemas são o imipeném, ou a associação do ciprofloxacino com o metronidazol (este último escolhido pelo nosso serviço), por um período de 10 a 14 dias, devendo este ser suspenso, trocado ou mantido dependendo da evolução clínica e das culturas.[16]

Colangiopancreatografia endoscópica

A realização da colangiopancreatografia endoscópica (CPRE) para todos os doentes com PA biliar não é recomendada. Indica-se a CPRE apenas para aqueles doentes com PA de origem biliar e que estejam com colangite aguda associada (icterícia, dilatação de vias biliares, além de febre ou leucocitose), ou com suspeita de cálculo impactado na papila, determinado pela elevação contínua dos níveis de bilirrubinas. Não há vantagens em indicar a descompressão das vias biliares para um doente com PA que esteja anictérico.[19]

Tratamento específico

A utilização de medicamentos específicos para a PA não é recomendada por falta de resultados na literatura. Fármacos como anti-inflamatórios, inibidores de secreção e derivados da somatostatina não provaram ter benefícios no tratamento de doentes com PA.

Tratamento operatório

A pancreatite aguda tem particularidades próprias, devido principalmente à posição retroperitoneal do pâncreas, que irá determinar suas formas de apresentação e tratamento. Isto faz com que um processo inflamatório do pâncreas esteja bloqueado no retroperitônio na maioria das vezes, diferente do que ocorre, por exemplo, na apendicite aguda ou na úlcera perfurada, nas quais o comprometimento e a características anatômicas e fisiológicas do peritônio determinam a extensão do processo inflamatório, com repercussões sistêmicas significativas. A

superfície de troca do peritônio com o espaço extracelular é de 1,0 m^2 – uma taxa de até 500 mℓ por hora. Essas considerações são importantes quando se discute o momento do tratamento operatório. O momento ideal para operar um doente com úlcera perfurada ou com apendicite aguda, nas quais a peritonite é secundária, é diferente do tempo ideal para operar um doente com PA, pois, na maioria das vezes, o comprometimento é exclusivamente retroperitoneal.

A maior dificuldade para um cirurgião que conduz um caso de PA grave é definir o melhor momento para indicar o tratamento operatório.

A principal indicação operatória na PA é a infecção pancreática. No entanto, este conceito clássico tem sido questionado devido à alta mortalidade, especialmente do tratamento operatório precoce, que pode chegar a 50%.[20,21]

Alguns poucos estudos foram realizados para avaliar o melhor período para operar uma pessoa com PA. Mier *et al*. compararam dois grupos, um com cirurgia precoce e outro em que os doentes foram operados após 12 dias.[22] O estudo teve de ser interrompido por causa da alta mortalidade dos doentes operados precocemente.

As vantagens nítidas da operação postergada são: redução de sangramento, retirada de menor quantidade de tecido pancreático, maior facilidade em drenar e limpar o tecido infectado, maior probabilidade de apenas uma intervenção operatória e redução da insuficiência endócrina e exócrina, entre outras.[23]

Existe uma grande tendência atual para que a operação seja postergada na PA. O conceito de "quanto mais tarde melhor" tem-se estabelecido. Bakker *et al*. comentam que dois fatores sustentam o conceito de operação tardia na PA.[21] O primeiro e mais importante é que a necrose pancreática e peripancreática tende a delimitar-se em 3 a 4 semanas, o que facilita de modo significativo o procedimento. O segundo fator é que o impacto de um estresse imunológico adicional em uma fase inicial pode ser decisivo para a evolução desfavorável do doente. Atualmente, o intervalo de tempo médio para a intervenção está em torno de 26 a 33 dias.[24,25]

Em estudo realizado por Besselink *et al*., no qual pesquisaram o banco de dados da Holanda a respeito dos portadores de PA entre 1995 e 2004, dividiram os doentes em três grupos em relação ao período de tratamento operatório e verificaram que os operados tardiamente tiveram uma evolução significantemente melhor.[24] Os autores concluíram que a necrosectomia realizada após o 29º dia está associada a menor mortalidade, apesar do aumento do uso de antibióticos e da infecção fúngica nestas pessoas. Os mesmos autores também sugerem que a operação precoce deva ser evitada a qualquer custo antes de 14 dias, mesmo nos indivíduos com falência orgânica múltipla, e, sempre que possível, postergar a operação até pelo menos o 30º dia após a admissão.

Runzi *et al*. publicaram um estudo em que trataram 16 doentes com infecção pancreática apenas com antibióticos e obtiveram mortalidade de 12,5%, inferior à do tratamento operatório da infecção pancreática que se encontra por volta de 20% nos melhores centros.[26] Porém, este não é um trabalho isolado. Várias outras séries de casos e revisões sustentam que atualmente é possível tratar com segurança a necrose pancreática infectada sem operação, ou com a operação realizada tardiamente.[27–30]

Outro estudo interessante publicado em 2007 descreve o tratamento de 31 doentes com necrose infectada, sendo que oito foram tratados apenas com antibióticos, cinco receberam antibióticos e foram drenados por endoscopia, enquanto 18 receberam antibióticos e punção percutânea. Quatro precisaram de operação na evolução, apenas um morreu (3,2%).[31]

Estes estudos sobre o tratamento clínico da infecção pancreática são úteis não apenas para mostrar que é possível tratar alguns casos de modo não operatório, mas principalmente para confirmar a segurança em postergar o tratamento operatório até que o doente esteja em um período mais favorável a este tratamento.

Um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* em 2010 por um grupo holandês mostra vantagens do Step Up Approach em postergar o tratamento operatório e utilizar uma técnica minimamente invasiva disponível na maioria dos hospitais.[32] Esta técnica consiste na utilização de uma incisão de aproximadamente 7 cm no flanco esquerdo, seguida da introdução de uma óptica laparoscópica no retroperitônio, que guiará um aspirador e as pinças utilizadas nas operações abertas, na drenagem das coleções e remoção da necrose.

Um dos principais aspectos que o tratamento operatório tardio possibilita são as técnicas minimamente invasivas, como a endoscópica, a videolaparoscópica, a punção percutânea, e mesmo variações mais simples da operação aberta.

O Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo tem proposto uma técnica alternativa de tratamento operatório, que é possível apenas devido ao conceito de cirurgia tardia e mantém o conceito de controle cirúrgico da

infecção, em vez da necessidade da remoção completa de toda a necrose pancreática. Trata-se da realização de uma laparotomia mediana, seguida de uma punção no mesocólon transverso para localizar o local de infecção e de uma pequena abertura neste mesocólon de 4 a 5 cm e drenagem do líquido infectado, além da retirada da necrose manualmente ou com pinças delicadas. A seguir, é colocado um dreno tubulolaminar no retroperitônio e outro do mesmo tipo, vigiando a saída do primeiro ao nível do mesocólon transverso (Figura 68.3).[33] O conceito de controle da infecção é atualmente considerado mais importante do que a necessidade de remover todo o tecido necrótico do pâncreas.

Na PA grave, a tática a ser empregada é fundamental para o sucesso do tratamento. A Figura 68.4 resume os principais aspectos a serem considerados nos doentes com PA grave com necrose.[33]

Profilaxia da recidiva da pancreatite aguda

A profilaxia da recidiva é parte fundamental do tratamento do doente com PA. Não é infrequente que um portador de PA não trate adequadamente a causa e retorne com um quadro mais grave. Por isto, é consenso na literatura que um doente com PA de origem biliar só tenha alta hospitalar após a colecistectomia, que deve ser feita logo após a melhora do quadro, ou seja, 4 a 7 dias após o início do surto.[34] A recidiva da PA biliar nos 6 meses seguintes ao surto chega a 50%. Nos casos de PA grave, a literatura aceita como uma conduta adequada postergar a colecistectomia para uma época em que o doente esteja recuperado. Alguns autores sugerem a papilotomia endoscópica ou a utilização do ácido ursodeoxicólico para os indivíduos que não tiveram condições de serem submetidos à colecistectomia, mas sem evidências científicas.

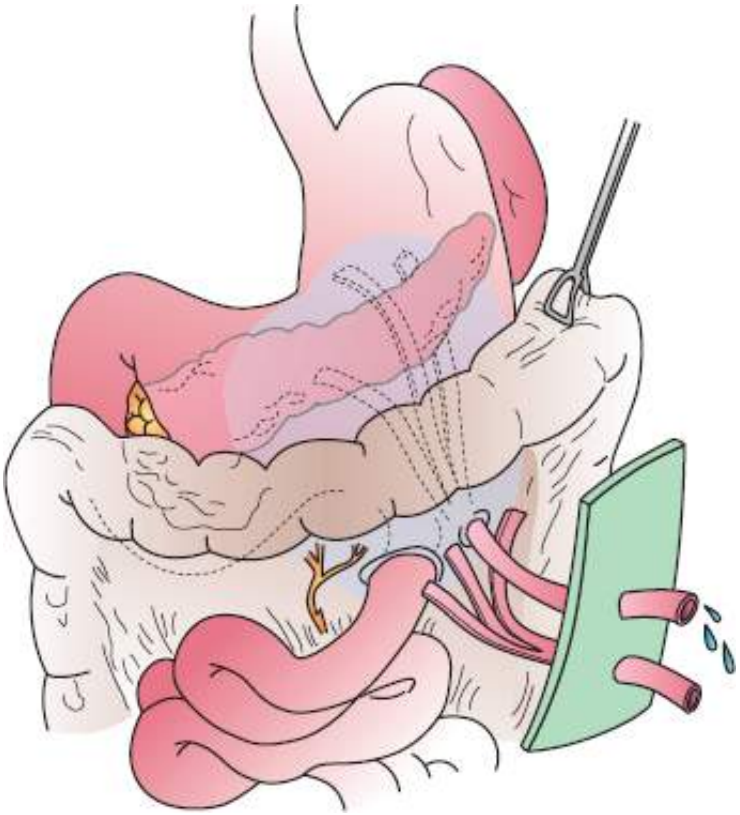

Figura 68.3 Ilustração mostrando a necrosectomia do pâncreas pelo mesocólon transverso, com exteriorização de dois drenos, realizada no Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo.[33] (Adaptada de André de Moricz.)

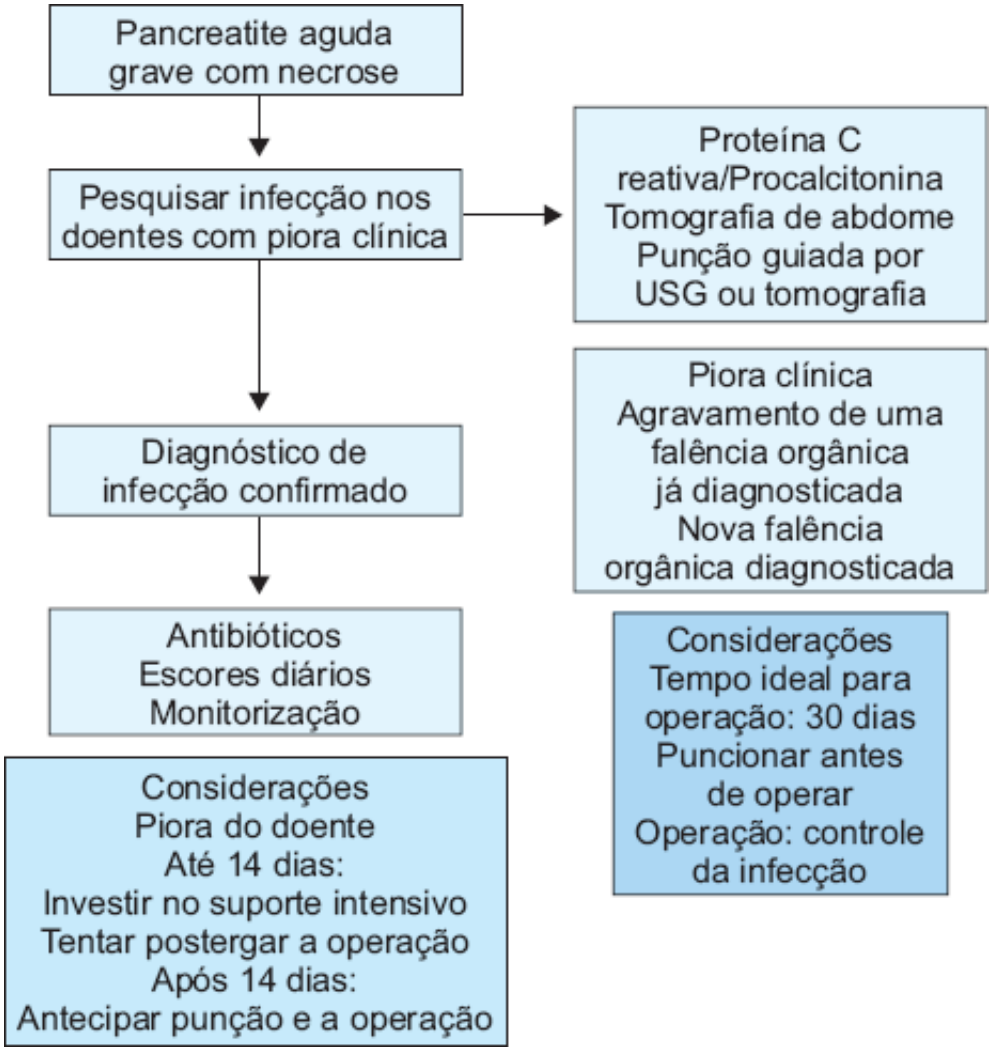

Figura 68.4 Algoritmo sobre o melhor momento operatório.[33]

Conclusão

O médico que trata a PA deve estar atento aos aspectos fundamentais relacionados com a avaliação e o tratamento inicial destes doentes. As principais preocupações são: confirmação diagnóstica, pesquisa da etiologia e avaliação da gravidade; jejum por um curto período, analgesia e hidratação. Medidas importantes relacionadas com o tratamento incluem a nutrição enteral como melhor maneira de nutrir o doente, a CPRE nos casos de colangite ou icterícia progressiva, o controverso emprego de antibióticos na necrose extensa e o tratamento cirúrgico postergado nos casos de infecção da necrose com falência orgânica (Figura 68.5).[33] Além disso, deve-se dar atenção à profilaxia de um novo surto, promovendo sempre que possível o tratamento definitivo da causa da pancreatite aguda.

Pancreatite Crônica

Júlio Maria Fonseca Chebli

Definição

A pancreatite crônica (PC) é uma doença inflamatória do pâncreas, caracterizada por alterações morfológicas irreversíveis, que clinicamente expressam-se por dor abdominal e/ou insuficiência pancreática exócrina e endócrina. Entretanto, o caráter de irreversibilidade pode ou não existir. Assim, na PC obstrutiva, quando a causa é corrigida, e, na PC autoimune, com o uso de corticoides, pode haver resolução completa do dano, o que estaria em desacordo com a definição de PC.[1]

Classificação e etiologia

A classificação da PC aqui descrita é aquela de Marselha-Roma adotada pelo Consenso Brasileiro de PC (Tabela 68.1).[1] Estabeleceram-se três subgrupos de PC: calcificante, obstrutiva e inflamatória. A PC calcificante caracteriza-se por fibrose progressiva com deposição de carbonato de cálcio nos ductos e de caráter irreversível. É a forma mais comum de PC e tem como principal representante a PC alcoólica (PCA); a PC obstrutiva distingue-se por dilatação ductal proximal à obstrução e atrofia difusa dos ácinos com fibrose uniforme, e, na PC inflamatória, há caráter crônico e progressivo, porém sem calcificações (pancreatites autoimunes).

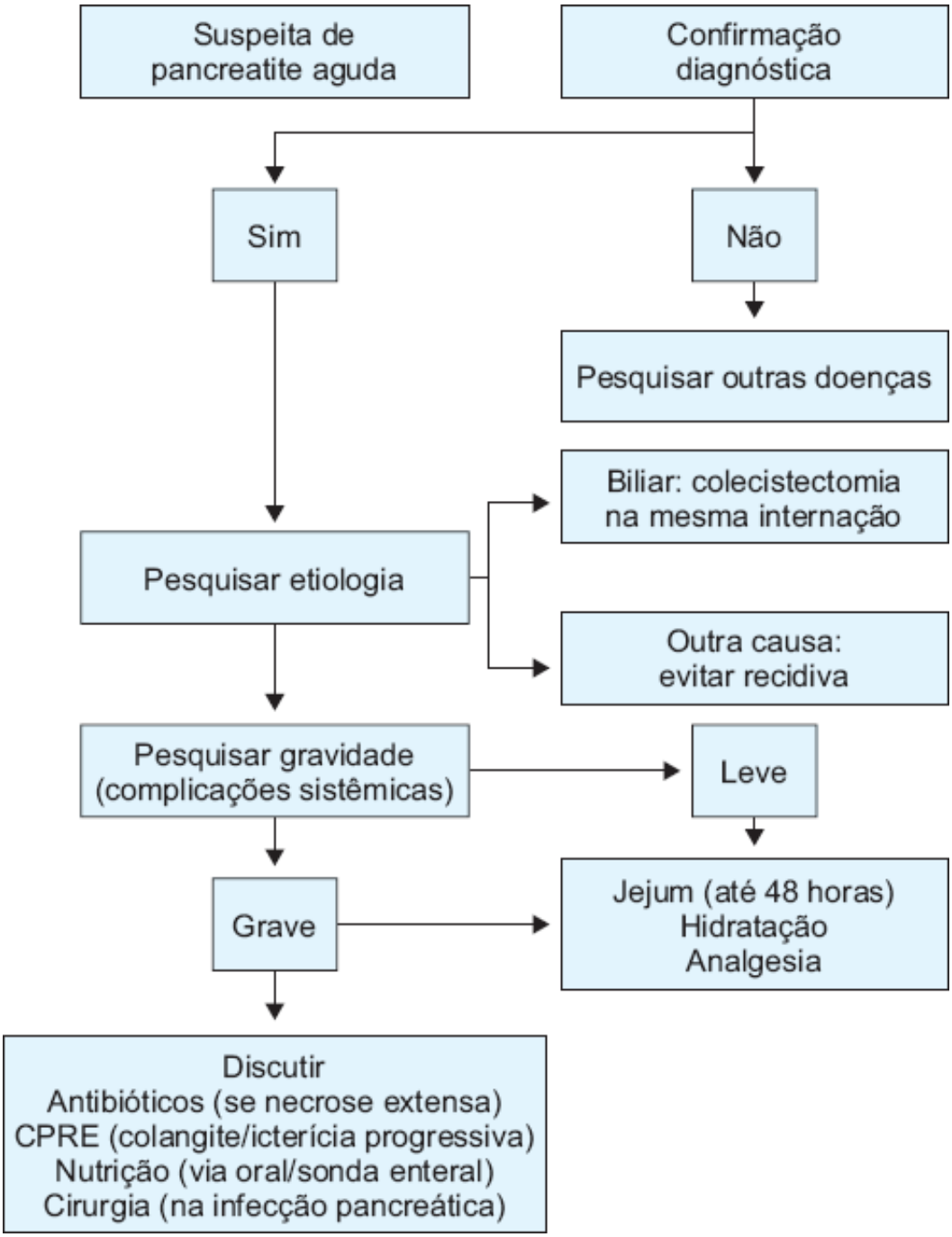

Figura 68.5 Algoritmo da abordagem inicial no doente com pancreatite aguda.[3]

Outro dado importante é diferenciar a PC de grandes e pequenos ductos. A primeira é mais comum e apresenta dilatações dos ductos pancreáticos que facilita terapêutica de drenagem, e o contrário se dá com a forma de pequenos ductos. No Brasil, o consumo abusivo de etanol, agravado pelo uso do tabaco, é a principal etiologia da pancreatite crônica (50 a 80%). O avanço do conhecimento, no entanto, aponta para uma doença de etiologia multifatorial, resultado da interação de diversos fatores genéticos, imunológicos, inflamatórios, ambientais (p. ex., álcool, tabagismo, nutrição) e metabólicos.[2] Ressalte-se que embora a maioria dos alcoolistas que desenvolve PC tenha ingerido pelo menos 40 g/dia (mulheres) e 80 g/dia (homens) de álcool durante 6 a 10 anos, não existe nível de segurança de ingestão alcoólica, visto que alguns pacientes podem desenvolver a doença com doses menores.

Também, apenas 10 a 20% de alcoolistas desenvolvem PC, sugerindo que fatores genéticos e ambientais devam ser importantes na eclosão da doença. Os principais fatores ambientais modificadores da PCA incluem o tabagismo (fator de risco independente para PC e que acelera a progressão da PC alcoólica) e dieta rica em proteínas e lipídios.

Tabela 68.1 Classificação da pancreatite crônica – Marselha-Roma.

Calcificante	Alcoolismo crônico Tropical Hereditária Hipertrigliceridemia Hipercalcemia Idiopática
Obstrutiva	Obstrução benigna do ducto pancreático: estenose ductal pós-pancreatite ou traumática, disfunção/estenose do esfíncter de Oddi e pancreas *divisum* Obstrução maligna do ducto pancreático: adenocarcinoma pâncreas, papila ou duodeno
Inflamatória	Autoimune Idiopática

A PC idiopática ocorre mais em idosos e costuma manifestar-se por calcificação ou insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina; hipertrigliceridemias familiares graves (geralmente, triglicerídios > 1.000 mg/d ℓ), persistentes e de difícil controle podem raramente conduzir à PC, embora comumente ocasionem surtos recorrentes de pancreatite aguda; a PC tropical é rara no Brasil e caracteriza-se por dor abdominal intensa iniciada na infância, calcificações pancreáticas extensas, insuficiências exócrina e endócrina (podem ser a primeira manifestação). A PC autoimune tem como principais características: predomínio após 50 anos em homens, aumento difuso do pâncreas com ou sem sintomas ou massa na cabeça do pâncreas (não raro com icterícia indolor simulando neoplasia pancreática), estreitamento difuso e irregular do ducto de Wirsung, cistos e calcificações pancreáticas raras, hipergamaglobulinemia (particularmente, elevação sérica da IgG4), ocorrência de autoanticorpos, associação frequente com outras doenças autoimunes, destruição ductal, fibrose e infiltrado linfocitário e resposta dramática aos corticosteroides.[3] Já a PC hereditária é uma doença autossômica dominante de penetrância variável (80% dos pacientes com a mutação desenvolvem pancreatite). Geralmente, suspeita-se quando existe história de pancreatite em dois ou mais membros da família e com sintomas que se iniciam antes dos 20 anos de idade (frequentemente, antes dos 5 anos). Ela é causada por mutações no gene tripsinogênio catiônico (PRSS1).

Patogênese

A patogênese da PC permanece controversa. As principais teorias que visam explicar o mecanismo patogenético da PC incluem:[4]

- Alterações na função secretória do pâncreas: PC como doença litogênica decorrida de alterações no suco pancreático ocasionadas pelo alcoolismo crônico: aumento da secreção de proteínas e enzimas levando a obstrução ductal por rolhas e diminuição de citrato e da litostatina, o que favorece a precipitação de cristais de carbonato de cálcio
- Sequência necrose-fibrose: episódios recorrentes de pancreatite aguda poderiam lesar e obstruir pequenos ductos, causando fibrose pancreática e induzindo formação de cálculos pancreáticos e perda da função glandular
- Hipótese tóxico-metabólica: efeito tóxico direto do álcool nas células acinares levaria à fibrose glandular similar à observada na hepatopatia alcoólica

- Estresse oxidativo: lesão pancreática ocorreria pela circulação sistêmica e/ou do refluxo biliopancreático de produtos oxidados nos hepatócitos
- Ativação de células estelares pancreáticas: álcool, citocinas e estresse oxidativo ativariam as células estelares, ocasionando fibrogênese pancreática, mediada principalmente pelo aumento do TGF-b1.

Possivelmente essas teorias não sejam excludentes entre si; ao contrário, podem interagir para o mesmo fim na patogênese da PC.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da PC, em geral, inserem-se dentro de quatro grupos e podem ocorrer isoladamente ou em associação: surtos aparentes de pancreatite aguda e/ou recorrente; dor abdominal persistente; sintomas e sinais de complicações locais da doença (p. ex., pseudocistos, obstrução de órgãos adjacentes, trombose vascular); ou queixas que sugerem insuficiência pancreática exócrina esteatorreia) e/ou endócrina (diabetes melito).[4] A PC alcoólica é a causa mais comum de PC em nosso meio, geralmente predomina em homens com idade variando entre 30 e 40 anos, com ingestão alcoólica durante pelo menos 6 a 10 anos.[1,2]

Dor abdominal

A principal e mais frequente (95% dos casos) manifestação da PC é a dor abdominal crônica. Na forma habitual da doença, a dor é moderada a intensa, de caráter penetrante e de localização epigástrica ou em todo andar superior, irradiada para o dorso em 50% dos casos. Muitas vezes, associa-se a náuseas e vômitos. A ingestão de álcool ou de alimentos gordurosos é um fator de exacerbação comum, e a posição genupeitoral pode atenuar a dor. A dor pode ter caráter recorrente, com as crises de dor durando alguns dias, seguidos de intervalos sem sintomas, ou, às vezes, ser constante e de forte intensidade, requerendo uso contínuo de analgésicos e derivados opiáceos e comprometendo a qualidade de vida do paciente.[4,5] Dor abdominal refratária é a causa mais comum de indicação cirúrgica na PC. O caráter, a frequência e a intensidade da dor variam durante o curso da PC. Embora isso não seja regra geral, a fase inicial é marcada por episódios recorrentes de dor intensa e função pancreática normal. Posteriormente, há redução da intensidade e da frequência da dor, além do aparecimento de manifestações clínicas decorrentes da insuficiência pancreática (má absorção ou diabetes melito). Complicações, como pseudocisto em crescimento, obstrução ductal e desenvolvimento de câncer pancreático subjacente, podem piorar a intensidade da dor e torná-la mais persistente.

Os mecanismos envolvidos na patogênese da dor da PC ainda são debatidos. Entre estes, incluem-se: hipertensão intraductal pancreática (talvez o principal fator envolvido) causada por deposição de rolhas proteicas, fibrose e compressões por pseudocisto, surtos de inflamação aguda da doença, inflamação perineural, complicações locais (estenose do colédoco ou duodeno, pseudocistos, câncer pancreático), isquemia glandular e estresse oxidativo.[4]

Síndrome de má absorção

A principal consequência da insuficiência exócrina pancreática (IEP) é a má digestão/má absorção de lipídios, que ocasiona diarreia, esteatorreia, perda de peso e desnutrição. É evento tardio na PC, ocorrendo quando a secreção de lipase fica abaixo de 10% do normal, em média, 10 anos após o início das crises dolorosas. Na PC, existe diminuição da secreção de lipase e colipase, além da inativação ácida da lipase decorrente do déficit da secreção de bicarbonato pancreático.[6] Em consequência à má digestão de gorduras, pode ser observada má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), embora seja incomum ocorrerem manifestações clínicas resultantes das mesmas. Também é possível que haja déficit da vitamina B12 devido à deficiência de proteases para realizar a quebra da ligação da B12 com o fator intrínseco, passo fundamental para absorção da B12 no íleo terminal.

Enquanto a má digestão de gorduras é a manifestação mais comum da IEP, má digestão de proteínas (azotorreia) e de amido (amilorreia) são ocorrências raras e tardias no curso da doença. Interessante que o supercrescimento bacteriano encontra-se descrito em 25 a 50% dos pacientes com IEP, o qual pode contribuir para diarreia ou é responsável por sua persistência em pacientes que recebem terapia apropriada com enzimas pancreáticas. É importante ressaltar que na PC, IEP pode ocorrer em até 40% dos pacientes quando se avaliam rotineiramente estes pacientes por meio de testes de função pancreática.[6]

Diabetes

O diabetes melito é manifestação tardia da PC, geralmente quando mais de 80% da glândula foi lesada. Em razão da fibrose difusa da glândula, há redução de células alfa (glucagon) e beta (insulina) das ilhotas, razão pela qual elevações excessivas da glicemia são incomuns. Cetoacidose e nefropatia também são incomuns.

Outras manifestações clínicas

O emagrecimento e a desnutrição são frequentes e de origem multifatorial. Geralmente, estes pacientes alimentam-se insuficientemente porque a ingestão de álcool fornece muitas calorias. A dor e as náuseas precipitadas pela alimentação levam estes pacientes a evitarem a alimentação. Síndrome de má absorção e diabetes melito descompensado podem contribuir para o emagrecimento. Eventualmente, nota-se também a associação com outras patologias indutoras de caquexia, como as neoplasias, particularmente as do trato digestório, cabeça e pescoço e pulmão, e a tuberculose, especialmente nos alcoolistas.

Icterícia colestática com coluria e hipocolia fecal ou hiperbilirrubinemia direta isolada deve-se à compressão do colédoco retropancreático, por aumento do volume da cabeça do pâncreas por edema, fibrose pancreática ou pseudocistos. Ascite e derrame pleural (principalmente à esquerda) podem ocorrer e o mecanismo principal é fistulização de pseudocisto ou do próprio ducto pancreático principal para a cavidade abdominal ou pleural. Esplenomegalia congestiva e hemorragia digestiva alta em portadores de PC pode ser devido à ruptura de varizes de fundo gástrico, secundária à hipertensão portal segmentar por trombose da veia esplênica (PC é a principal causa de trombose de veia esplênica).[1,2] Raramente, pode-se observar nódulos dolorosos em membros inferiores decorrentes de necrose gordurosa e poliartrite de articulações das mãos.

Exame físico

Em geral, o exame físico oferece poucos achados. Pode ocorrer desconforto leve à palpação do abdome superior e sinais de desnutrição. Nos surtos de agudização, é possível observar dor abdominal moderada a intensa, com defesa e distensão gasosa. Às vezes, um pseudocisto pode manifestar-se como massa palpável.

Diagnóstico

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de PC geralmente é suspeito pelos dados obtidos na história clínica e confirmado por métodos de imagem (na maioria dos casos) e alguns testes laboratoriais. Entretanto, a maioria dos testes laboratoriais direcionados para o diagnóstico de PC são restritos a poucos centros de pesquisa ou apresentam valor clínico limitado.

Avaliação laboratorial geral

Geralmente, é inespecífica e fornece poucos dados em relação ao diagnóstico de PC. Macrocitose, elevação de GGT e de transaminases podem ocorrer devido ao alcoolismo. Redução da albumina e cálcio séricos decorrem de desnutrição intensa. Elevação de bilirrubinas, FA e GGT decorrem de colestase em virtude da compressão do colédoco. Tipicamente, os níveis de amilase e lipase são normais ou discretamente elevados, exceto precocemente, durante os surtos de inflamação pancreática aguda, nos quais os níveis séricos enzimáticos podem alcançar níveis similares aos observados na pancreatite aguda. Na suspeita de PC autoimune, concentrações elevadas de gamaglobulinas, principalmente de IgG4 e autoanticorpos (FAN e antianidrase carbônica), são sugestivas da doença.

Testes da função exócrina pancreática

Suas principais indicações seriam: confirmar o diagnóstico de PC leve e precoce, quando os métodos de imagem não mostram alterações; na ocorrência de esteatorreia, para confirmar a origem pancreática da mesma e monitorar a resposta ao tratamento com enzimas pancreáticas.[7] O teste da secretina é o mais sensível e específico

para o diagnóstico de PC, principalmente a de pequenos ductos cujos métodos de imagem frequentemente são normais. No entanto, trata-se de método restrito a centros avançados de pesquisa. A dosagem da elastase fecal tem sido o teste indireto mais recomendado para avaliação da função exócrina pancreática. Resultados inferiores a 100 mg/g de fezes apresentam excelente sensibilidade e especificidade em casos de PC mais avançada. A dosagem quantitativa de gordura fecal é realizada pela análise da excreção fecal de 24 h após o indivíduo receber dieta com 100 g de gordura/dia. É positivo se houver perda de gordura superior a 7 g/dia. Em contexto clínico compatível com PC, a demonstração de esteatorreia pode ser suficiente para o diagnóstico.

Diagnóstico por imagem

Na prática clínica, são modalidades de suma importância no diagnóstico da PC, em especial na de grandes ductos, sendo os mais utilizados para este fim. Entretanto, apresentam limitações, sensibilidades e especificidades bastante distintas entre si. Podem definir quatro questões básicas: confirmar o diagnóstico de PC; estadiar a gravidade das alterações; detectar complicações e auxiliar a definir o tratamento adequado.

Radiologia convencional

A radiografia de tórax pode rastrear complicações da PC (derrame pleural, extensão intratorácica de pseudocistos) e avaliar sistemas cardiovascular e pulmonar que frequentemente são afetados nos alcoolistas.

Na radiografia abdominal, calcificações pancreáticas difusas ou focais entre as vértebras T12-L3 são observadas em 30 a 40% de pacientes com PC, sendo praticamente patognomônicas desta afecção. São quase sempre intraductais e mais comuns na PC avançada de etiologia alcoólica e menos frequentes na PC idiopática.

Ultrassonografia abdominal

Achados sugestivos de PC incluem dilatação ou cálculos ductais, textura heterogênea, atrofia glandular, irregularidade do contorno do pâncreas e pseudocistos. A USG tem baixa sensibilidade (em torno de 50 a 80%) no diagnóstico da PC, mas especificidade adequada (80 a 90%). De modo geral, se o ultrassom detecta alterações compatíveis com PC, o diagnóstico pode ser estabelecido; entretanto, se tais características não forem evidenciadas, métodos de imagem adicionais são necessários.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é um excelente método na investigação da PC e suas complicações. A técnica helicoidal com cortes finos (5 mm) do pâncreas possibilita a visualização de toda a glândula. Achados compatíveis com PC são atrofia do parênquima, calcificações, dilatação ductal e irregularidade do contorno pancreático. Tem boa sensibilidade (60 a 90%) e especificidade (85%) para o diagnóstico de PC.[8] Outra vantagem da TC está na possibilidade de detectar diversas complicações da afecção, tais como pseudocistos, trombose venosa e pseudoaneurisma, dentre outras. É importante lembrar que, na PC precoce, o achado tomográfico pode ser inteiramente normal.

Ressonância magnética e colangiopancreatografia por ressonância magnética

Estas modalidades diagnósticas vêm tendo importância crescente na avaliação de pacientes suspeitos de PC. Atualmente, a ressonância magnética (RM) abdominal não é rotineiramente realizada para este fim, a menos que exista contraindicação ao uso de contraste intravenoso por TC. Em mãos experientes, alguns estudos apontam que a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) apresenta uma boa correlação com a colangiopancreatografia endoscópica no diagnóstico da PC.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Embora já tenha sido considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da PC, atualmente, trata-se de método diagnóstico muito pouco indicado para esta finalidade, principalmente por sua natureza invasiva e seu risco inerente de complicações (7 a 10%). Geralmente, este método é reservado quando se contempla possibilidade terapêutica. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRM) vem substituindo gradativamente a CPRE como instrumento diagnóstico. Quando realizada, alterações do ducto pancreático principal (p. ex., dilatação, tortuosidade,

estenoses, cálculos, fístulas) e de seus ramos são comumente observadas no pancreatograma de portadores de PC.

Ultrassonografia endoscópica

Embora ainda não exista um consenso amplamente aceito a respeito dos critérios diagnósticos de PC quando se utiliza este exame, as alterações ductais, como hiperecogenicidade das paredes, dilatação, irregularidade e cálculos no ducto pancreático principal, ectasia de ramos ductais e áreas hipererecoicas ou hipoecoicas, cistos e lobulações no parênquima pancreático são de grande utilidade e podem ser observadas precocemente na PC. Considera-se que mais de quatro alterações tornam o diagnóstico muito provável. Estudos têm demonstrado que a ultrassonografia endoscópica (USE) em mãos experientes apresenta sensibilidade semelhante à CPRE e aos testes de função pancreática.[8] As principais desvantagens desta modalidade diagnóstica são a disponibilidade ainda limitada na prática diária e o fato de ser operador-dependente. No momento, a principal indicação da ecoendoscopia com biopsia na PC é para o diagnóstico diferencial de massas pancreáticas (PC *versus* neoplasia de pâncreas).

Em sumário, a confirmação do diagnóstico de PC em alguns pacientes pode ser desafiadora. A TC de abdome é o exame a ser solicitado em pacientes com suspeita de PC, mas com radiografia abdominal e ultrassom normais. A TC pode estabelecer o diagnóstico em parcela significativa dos casos, identificando complicações e excluindo diagnósticos alternativos. Caso persista dúvida, a RM com CPRM deve ser realizada. Se a RM com CPRM for normal, a USE é o próximo passo. Finalmente, em alguns casos, o diagnóstico só será possível prospectivamente, durante o seguimento clínico em longo prazo, quando se empreende a repetição de alguns dos exames acima descritos. Nestas ocasiões, serão possíveis de detectar achados compatíveis com PC ainda não encontrados nos exames pregressos.

Teste genético

Pesquisa de mutações no gene PRSS1 é indicada em pacientes jovens (< 30 anos) com pancreatite idiopática ou naqueles com história familiar de pancreatite.

Tratamento

As metas do tratamento da PC incluem: aliviar a dor aguda e crônica; controlar o processo da doença para prevenir surtos recorrentes; corrigir as consequências metabólicas (diabetes e desnutrição); tratar as complicações e abordar problemas psicossociais (alcoolismo, tabagismo, dentre outros).[4]

Dor abdominal

Inicialmente, é importante proceder ao diagnóstico diferencial da dor, excluindo outras patologias que poderiam ser responsáveis pelo sintoma, como úlcera péptica, litíase biliar e distúrbios de motilidade gastrintestinal. Em seguida, pesquisa-se a existência de complicações das pancreatites crônicas, como pseudocistos, estenoses ductais críticas e obstrução biliar ou duodenal. Caso as mesmas estejam ausentes, pode-se interpretar a dor como sendo decorrência direta da PC. Comorbidades psiquiátricas, como transtornos de humor, dependências químicas, seja do álcool ou de drogas ilícitas, devem ser consideradas durante as decisões de tratamento.

As medidas gerais que devem ser tomadas são:

- Abstinência a álcool e tabaco: a participação de equipe multiprofissional é importante; pode diminuir a intensidade e frequência das crises dolorosas
- Orientação dietética: fracionamento da dieta (aumento da frequência e redução do volume), diminuição da ingestão de lipídios
- Suplementação de vitaminas lipossolúveis em preparações solúveis em água, além de cálcio e, eventualmente, vitamina B12
- Crises de agudização da PC: dieta zero, hidratação IV e analgesia parenteral (p. ex., tramadol IV)
- O uso de analgésicos para tratamento da dor crônica na PC segue as recomendações gerais da Organização Mundial da Saúde, com o escalonamento de medicações, das mais leves às mais potentes. O uso de uma escala fixa de doses é preferível ao uso sob demanda quando há dor persistente:[4,9]

- Primeiro nível: paracetamol e/ou AINH
- Segundo nível: opioide leve (codeína ou tramadol ± antidepressivo tricíclico)

- Narcóticos devem ser evitados se possível pelo risco de adição, gastroparesia e constipação intestinal
- Enzimas (proteases) pancreáticas: reduzem a secreção de CCK pelos enterócitos e, consequentemente, a secreção pancreática. Assim, diminui a pressão intraductal e pode aliviar a dor. Deve-se associar a IBP porque estas preparações não são acidorresistentes. Administrar durante as refeições e ao deitar. Taxa de resposta em torno de 40 a 50%, principalmente na PC de pequenos ductos
- Antioxidantes (selênio, vitaminas C e E, metionina): pode reduzir a dor e os surtos recorrentes da PC; recomenda-se tratamento por 10 semanas antes de serem indicados procedimentos invasivos.[4,10] O tratamento completo geralmente é realizado por 6 meses, reduzindo gradualmente a dose
- O bloqueio do plexo celíaco guiado preferencialmente por ecoendoscopia, utilizando etanol ou corticoides, constitui uma opção viável e menos invasiva em pacientes com dor intensa refratária ao tratamento clínico. A taxa de alívio da dor, em curto prazo, pode chegar a 50%, embora em longo prazo os resultados não sejam tão animadores
- A dor provocada por complicações, como pseudocistos, compressões duodenais e biliares e estenoses ductais importantes, requer o trabalho de uma equipe multiprofissional. Opções de tratamento endoscópico, como as drenagens endoscópicas e a colocação de endopróteses, podem aliviar parcialmente ou resolver o problema, mas, muitas vezes, a conduta cirúrgica será necessária.

Insuficiência exócrina

Suplementos de lipase devem ser prescritos precocemente mesmo na ausência de esteatorreia, pois isso possibilita atenuar a perda de peso e a desnutrição decorrente da má absorção subclínica. O tratamento da IEP baseia-se na administração oral de enzimas pancreáticas, visando fornecer quantidade suficiente de lipase ativa no lúmen duodenal, por ocasião do esvaziamento gástrico dos nutrientes, e, assim, evitar deficiências nutricionais potencialmente relevantes.[11] Idealmente, as preparações enzimáticas precisam ser capazes de liberar no duodeno pelo menos 25.000 a 40.000 UI de lipase ativa por refeição principal. Nos lanches, em geral, recomenda-se administrar metade da dose de enzimas utilizada nas refeições principais. O período mais adequado de administração dos extratos de pancreatina é junto às refeições e/ou aos lanches, ou imediatamente após o término de um ou de outro. A administração de enzimas na forma de minimicroesferas com proteção entérica é a terapia mais apropriada na maioria dos casos, pois, além de apresentar alta atividade de lipase, as mesmas evitam a inativação da lipase mediada por ácido, como pode ocorrer com as preparações convencionais sem proteção entérica, ao mesmo tempo em que asseguram o esvaziamento gástrico de enzimas em paralelo com o de nutrientes.[12]

Apesar da prescrição das modernas preparações enzimáticas em minimicroesferas de liberação entérica, uma parcela significativa dos pacientes com IEP será refratária a este tratamento. Neste cenário, deve-se descartar: possível adesão irregular ao tratamento, inativação ácida, preparações ou doses inadequadas de enzimas ou outro diagnóstico alternativo ou concomitante (p. ex., giardíase, doença celíaca ou supercrescimento bacteriano no intestino delgado).[6,12] Na Figura 68.6, apresentamos, de maneira prática, o tratamento da esteatorreia pancreática.

A avaliação da eficácia das preparações de enzimas pancreáticas é geralmente baseada em parâmetros clínicos, tais como ganho de peso, diminuição da frequência de evacuações e melhora na consistência das fezes. Laboratorialmente, pode-se confirmar o sucesso desta terapêutica pela redução na excreção da gordura fecal, durante padronização da dieta, embora seja importante lembrar que o tratamento, mesmo quando efetivo, raramente elimina completamente a esteatorreia.[11]

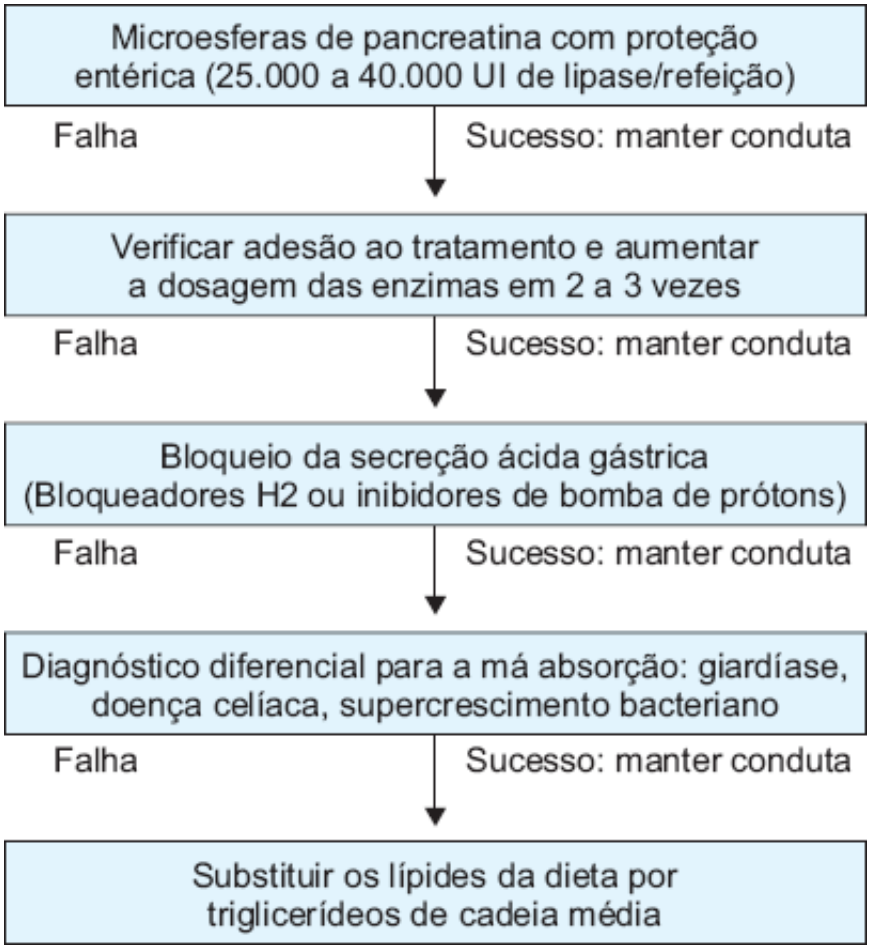

Figura 68.6 Fluxograma de tratamento da síndrome de má absorção em portadores de pancreatite crônica.

Insuficiência endócrina

A principal opção é a reposição cuidadosa de insulina, visto que o diabetes é geralmente leve e mais propenso a hipoglicemia pela perda também das células alfa das ilhotas que produzem glucagon.

Complicações

As principais complicações da PC são:

- Pseudocistos
- Ascite/derrame pleural
- Obstrução biliar (colédoco)
- Trombose do eixo esplenoportal
- Obstrução duodenal
- Pseudoaneurismas
- Adenocarcinoma pancreático.

Pseudocistos

Pseudocistos são complicações frequentes da PC e regridem espontaneamente em mais de 50% dos casos.[2] Podem ser suspeitos quando na PC existe dor abdominal persistente ou refratária, hiperamilasemia persistente, massa abdominal palpável etc. São diagnosticados pela ultrassonografia (método mais prático e disponível) ou TC abdominal. Quando assintomáticos, podem ser seguidos por ultrassonografia em intervalos de 3/3 meses. Pseudocistos sintomáticos ou complicados requerem drenagem. As principais complicações incluem: dor abdominal persistente (complicação mais comum); infecção; hemorragia (complicação mais temível, originada de pequenos vasos de sua cápsula ou de pseudoaneurisma); ruptura; compressão de estruturas anatômicas adjacentes.[4] Pseudocistos cefálicos abaulando a parede gástrica ou duodenal (distância < 10 mm) podem ser abordados por

cistostomia endoscópica com bastante sucesso; a drenagem transpapilar endoscópica pode ser utilizada em cistos não muito grandes que se comunicam com o ducto de Wirsung. O tratamento cirúrgico (cistogastrostomia ou cistojejunostomia), nestes casos, é muito eficaz.

Infecção e ruptura

A ruptura, denominada abscesso pancreático, geralmente é causada por enterobactérias gram-negativas. Suspeita-se dela quando ocorre dor abdominal, febre e leucocitose com desvio à esquerda. O diagnóstico é mais bem estabelecido por punção do pseudocisto com cultura, e o tratamento é realizado por drenagem cirúrgica ou percutânea. A ruptura é incomum e produz peritonite química que necessita da drenagem externa cirúrgica do cisto.

Pseudoaneurismas

Com o extravasamento regional de enzimas proteolíticas em pacientes com pseudocisto, pode haver a formação de pseudoaneurismas principalmente da artéria esplênica, mas também da pancreaticoduodenal, hepática, dentre outras. São capazes de ocasionar hemorragia intracística, intraperitoneal ou para dentro do ducto pancreático ("hemossuco pancreático"). Pode manifestar-se por sangramento gastrintestinal intermitente até hemorragia maciça com choque e óbito. Quando sangra para dentro do ducto pancreático ocorre sangramento digestivo intermitente (melena, hematêmese ou hematoquezia), dor abdominal e hiperamilasemia ou hiperlipasemia. Sangramento intracístico caracteriza-se por dor abdominal, aumento rápido do pseudocisto e queda do hematócrito. O diagnóstico, às vezes, pode ser feito por ultrassonografia com Doppler, por meio do qual é possível visualizar o fluxo arterial pulsátil dentro da massa cística; a TC dinâmica com contraste intravenoso ou a angiografia por RM são excelentes métodos diagnósticos;[8] a angiografia é considerada o padrão-ouro, podendo confirmar o diagnóstico do psedoaneurisma e possibilitar o tratamento por embolização em alguns casos. O tratamento cirúrgico deve ser realizado na maioria dos casos, pois é mais apropriado.

Trombose de veia esplênica

PC é a causa mais comum de trombose de veia esplênica e hipertensão portal segmentar. Sugerida pelo achado de varizes de fundo gástrico associadas a esplenomegalia e função hepática preservada.[4] Pacientes podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Manifestação mais comum é sangramento digestivo, desde sangramento oculto com anemia ferropriva a hematêmese, melena ou hematoquezia. Podem ainda ocorrer esplenomegalia com ou sem dor abdominal e hiperesplenismo. O diagnóstico pode ser sugerido pela endoscopia digestiva alta revelando as varizes gástricas; a ultrassonografia com Doppler tem boa sensibilidade e especificidade, sendo a TC com contraste venoso (definindo a causa da trombose esplênica) e a angiografia por RM excelentes métodos diagnósticos.[8] O tratamento encontra-se indicado nos pacientes sintomáticos (hemorragia digestiva e/ou esplenomegalia com hiperesplenismo), sendo a esplenectomia curativa. Aqueles pacientes assintomáticos podem ser acompanhados clinicamente.

Derrames cavitários

Decorrem de rompimento de um pseudocisto ou do ducto de Wirsung ou um de seus ramos para a cavidade peritoneal ou torácica, causando ascite ou derrame pleural volumosos. Podem apresentar-se como ascite indolor ou dor torácica, dispneia e perda de peso. O diagnóstico é realizado pela análise de líquido pleural ou ascítico, que revelam alto conteúdo de amilase (> 1.000 UI/ℓ) e proteínas (> 3 g/dℓ); imagem por TC ou CPRM pode demonstrar alterações ductais, no parênquima pancreático, pseudocistos e, por vezes, fístulas; com a CPRE é possível mostrar o trajeto fistuloso em muitos casos. O tratamento pode ser clínico, incluindo jejum oral, nutrição parenteral ou nasojejunal com dieta elementar, paracentese ou toracocentese de repetição e o uso de octreotida por via subcutânea de 8/8 h.[13] O período máximo do tratamento conservador é de 2 a 3 semanas, havendo resolução clínica em 50 a 60% dos casos. Cirurgia é indicada na falha do tratamento clínico; deve-se delinear a anatomia ductal por CPRE para programação cirúrgica. O tratamento endoscópico com inserção de endoprótese no ducto pancreático principal pode ser efetivo em alguns casos.[13]

Obstrução biliar

A obstrução biliar na PC pode ser causada por inflamação, fibrose, pseudocisto ou neoplasia na cabeça do pâncreas. Pode ser totalmente assintomática e transitória, e o primeiro indício geralmente é a elevação progressiva da fosfatase alcalina (acima de 2 vezes) e, posteriormente, das bilirrubinas. Sintomas podem incluir aqueles da colestase (icterícia, acolia fecal e prurido) e dor abdominal. A icterícia pode ser transitória, recorrente ou persistente, dependente do grau de inflamação e fibrose regional. Pode complicar com colangite aguda e cirrose biliar secundária quando a obstrução é de alto grau e prolongada (> 3 meses). O diagnóstico é estabelecido pela TC e/ou CPRM de maneira não invasiva, e o tratamento dos pacientes com obstrução biliar sintomática persistente ou prolongada (acima de 1 mês) geralmente é cirúrgico (derivação bileodigestiva).[14] A inserção de endoprótese no colédoco por via endoscópica pode aliviar os sintomas transitoriamente, embora os resultados sejam ruins em longo prazo.

Obstrução duodenal

Obstrução duodenal na PC pode ser causada por inflamação, fibrose ou pseudocisto na cabeça do pâncreas. Sintomas podem incluir aqueles de mau esvaziamento gástrico (náuseas, vômitos persistentes precoces pós-alimentares e plenitude pós-prandial) e dor abdominal. O diagnóstico é estabelecido pela endoscopia digestiva alta e/ou pelo exame radiológico contrastado do estômago e duodeno. O tratamento pode incluir gastrojejunostomia, drenagem de pseudocisto (se existir) ou até duodenopancreatectomia naqueles com massa inflamatória na cabeça do pâncreas.[14]

Carcinoma do pâncreas

A PC é considerada fator de risco para o adenocarcinoma pancreático. O risco cumulativo desta neoplasia após 20 anos de PC é de cerca de 4%. Na ocasião do diagnóstico, a maioria dos pacientes já tem um tumor avançado e incurável. Deve-se pensar nesta complicação na ocorrência de: mudança no padrão da dor, perda de peso não responsiva à terapêutica com enzimas, desenvolvimento de obstrução gastroduodenal ou biliar progressiva, tromboflebite migratória e depressão de início recente. O tratamento, se possível, é cirúrgico.

Tratamento cirúrgico

As principais indicações cirúrgicas na PC incluem: dor refratária e incapacitante, comprometimento de órgãos adjacentes (obstrução biliar ou duodenal persistente), hemorragia digestiva alta por hipertensão portal segmentar, pseudocistos sintomáticos ou complicados, derrames cavitários, pseudoaneurisma e impossibilidade de se excluir câncer de pâncreas.[14,15] Os principais objetivos do tratamento cirúrgico são obter: alívio da dor, controle das complicações de órgãos adjacentes, preservação da função pancreática, reabilitação social e profissional e melhora da qualidade de vida. De modo geral, as intervenções cirúrgicas podem ser divididas em dois grandes grupos: as derivações (especialmente a pancreatojejunostomia) e as ressecções, sendo preferíveis as primeiras, principalmente quando os ductos estão dilatados em relação às últimas, graças à maior preservação do parênquima pancreático.[15]

Câncer Pancreático

José Eduardo Monteiro da Cunha, Ricardo Jureidini e Manoel de Sousa Rocha

Introdução

O adenocarcinoma do pâncreas constitui a neoplasia maligna mais comum do pâncreas exócrino. Sua ocorrência nos países ocidentais do hemisfério norte tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas por motivos ainda não totalmente conhecidos, sendo a quinta causa de morte por doenças malignas. Nos EUA, mais de 40.000 casos novos de câncer do pâncreas (CaPa) são diagnosticados anualmente, dos quais 37.000 morrem da doença neste mesmo período de tempo. O prognóstico é sombrio, com índices de sobrevivência de 5 anos menores de 5%.

Mesmo com tratamento combinado, cirúrgico, químio e radioterápico, o resultado obtido para os pacientes portadores da doença continua desanimador. O seu impacto econômico consiste também em motivo de grande preocupação, devido à estimativa de que, naquele país, os custos totais com a doença alcancem 4,90 bilhões de dólares por ano.[1,2]

No Brasil, o câncer do pâncreas (CaPa) representa 2% de todos os tumores malignos e é responsável por 4% de todas as mortes por neoplasia maligna. A incidência é maior em homens (relação 1,3:1) e em negros (14,8 por 100.000 na população negra comparados a 8,8 por 100.000 na população geral).[3]

O CaPa corresponde a apenas 6% dos tumores malignos do aparelho digestivo, sendo menos frequente que os tumores do esôfago, do estômago, do cólon, da vesícula biliar e das vias biliares. Incide com maior frequência na faixa etária de 40 a 70, sendo raramente encontrado em pacientes com menos de 30 anos. Dos casos novos diagnosticados, embora 10 a 20% sejam passíveis de tratamento cirúrgico radical com base na avaliação clínica inicial, apenas a metade deles é candidata à ressecção curativa. No momento da apresentação, metástases estão em 50% dos casos e, em 35% deles, a doença é localmente avançada. Este comportamento altamente agressivo é responsável pelo mau prognóstico, fazendo com que ele seja a segunda principal causa de morte das neoplasias malignas gastrintestinais e a 4ª e 5ª causas de morte por câncer em homens e mulheres, respectivamente. Esta evolução é responsável pela atitude negativa da maioria dos profissionais de saúde por considerar o CaPa uma doença incurável, uma vez que mesmo os pacientes que sobrevivem mais de 5 anos podem não estar livres da doença.[2,4,5]

Epidemiologia e fatores de risco

Estudos populacionais demonstram que 7,8% dos pacientes com CaPa apresentam uma história familiar, e indivíduos com parentes de primeiro grau portadores de adenocarcinoma do pâncreas apresentam um risco de 3,2 vezes maior de desenvolver a doença. Estes dados sugerem a participação de fatores hereditários na epidemiologia do CaPa. É frequente o achado de antecedentes de cânceres primários múltiplos em pacientes com CaPa. Parentes desses doentes aparentemente têm maior risco de desenvolvimento de várias neoplasias sólidas malignas, reforçando a existência de uma predisposição genética. O risco para o CaPa está aumentado em certas síndromes familiares, como as de Peutz-Jeghers e de von Hippel-Lindau.[4]

Na síndrome da polipose adenomatosa familiar, o risco relativo de desenvolvimento de CaPa nos pacientes com polipose e familiares de risco é de 4,46, embora o risco absoluto seja baixo (21/100.000 indivíduos/ano). Na pancreatite crônica hereditária, o risco cumulativo estimado de CaPa em indivíduos com 70 anos é de 40%, elevando-se para 75% em pessoas com substrato hereditário. Em estudo multinacional, pacientes com PC apresentaram 2% de risco cumulativo de CaPa em um período de 10 anos, independentemente do país de origem ou do tipo de pancreatite.[4,5]

Além da pancreatite crônica, o diabetes melito constitui um importante fator de risco para o CaPa, aumentando a sua incidência em pelo menos 2 vezes. Quanto mais recente o aparecimento do diabetes, mais forte a sua correlação com o CaPa. Um estudo mostrou uma incidência de 60% de diabetes em pacientes com CaPa e que 72% dos portadores da neoplasia apresentavam diabetes não dependentes de insulina. Neste estudo, em 16% dos casos o diabetes foi diagnosticado 2 anos antes do câncer pancreático. A maioria dos doentes com CaPa e diabetes não apresenta história familiar de diabetes. Assim, pacientes com mais de 50 anos com diabetes de aparecimento recente e sem história familiar podem apresentar maior risco de CaPa. Obesidade, alcoolismo acentuado, sexo masculino e a etnicidade afrodescendente são outros fatores de risco para o CaPa. Com relação à obesidade, um estudo realizado pela Sociedade Americana de Câncer demonstrou que indivíduos com sobrepeso ou obesos apresentam o risco de desenvolver CaPa duas vezes maior do que os indivíduos de peso normal. O aumento do risco foi maior nos indivíduos com ganho de peso localizado na gordura abdominal, em relação àqueles com excesso de gordura no quadril e coxas, ou com distribuição uniforme por todo o corpo. O mecanismo está possivelmente relacionado com o fato de que o excesso de peso afeta produção de insulina, aumentando a possibilidade de desenvolver diabetes.[4,5]

O maior risco ambiental para o CaPa é o hábito do tabagismo, relacionado com a exposição a aminas aromáticas, visto que grande quantidade de aminas aromáticas existe no tabaco. Aproximadamente 25% das mortes por CaPa estão relacionados com o tabagismo. Estudo realizado com 490 pacientes em Los Angeles, Califórnia, revelou que fumar um maço ou mais por dia determinou aumento de 5 a 6 vezes no desenvolvimento do CaPa. O

risco de desenvolver CaPa em tabagistas depende da duração e da intensidade do hábito, bem como da idade do fumante por ocasião do início do hábito. A idade média no momento do diagnóstico do CaPa é de 15 anos a menos nos fumantes em comparação aos não fumantes.[4]

Também o consumo de carne e peixe e algumas profissões, como químicos, da indústria petroquímica, cabelereiros e trabalhadores da indústria de borracha, também sujeitos à maior exposição a aminas aromáticas, têm sido associados à maior incidência de câncer pancreático.[4]

Alguns estudos demonstram risco aumentado de 2 a 5 vezes de desenvolvimento de CaPa cerca de 15 a 20 anos após gastrectomia parcial e também em pacientes submetidos à colecistectomia.

É importante salientar que dez estudos de fase III realizados nos últimos anos para avaliar a eficácia da quimioterapia sistêmica no controle do CaPa avançado mostraram resultados negativos. O insucesso destes estudos reflete a limitação do nosso conhecimento sobre a biologia do CaPa, especialmente em relação ao início e à progressão da doença. Na verdade, muito pouco se sabe sobre a função exercida na carcinogênese pelos fatores de risco para o CaPa.[6,7]

Patologia

O adenocarcinoma ductal representa aproximadamente 85 a 90% dos tumores do pâncreas. Macroscopicamente, apresenta-se como massa endurecida, pálida e mal delimitada. Os tumores cefálicos, responsáveis por 2/3 dos casos de CaPa, são geralmente de tamanho menor que os de localização corpo-caudal.

O aspecto histológico caracteriza-se por estruturas glandulares dispostas aleatoriamente sem obedecer à arquitetura lobular da glândula, substituindo o tecido pancreático normal. Do ponto de vista da diferenciação histológica, classificam-se em bem, moderadamente e pouco diferenciados (Tabela 68.2).

Alguns estudos revelam uma correlação significativa entre o grau de diferenciação e o prognóstico.

A extensão para o tecido pancreático vizinho faz-se pelos septos interlobulares, infiltrando e substituindo o tecido acinar. Focos de multicentricidade, anteriormente considerados frequentes, são raramente observados.

Tabela 68.2 Graduação histopatológica dos adenocarcinomas pancreáticos.

Grau tumoral	Diferenciação glandular	Produção de mucina	Quantidade de mitoses/campo	Características nucleares
Grau I	Bem Diferenciado	Intensa	< 5	Pouco polimorfismo, arranjo polar
Grau II	Moderadamente diferenciado	Irregular	6 a 10	Polimorfismo moderado
Grau III	Pouco Diferenciado	Ausente	> 10	Polimorfismo acentuado e tamanho aumentado

O comprometimento da gordura peripancreática e a invasão perineural e linfática são frequentes e podem ocorrer precocemente na evolução da doença. Mesmo quando o tumor primário é de pequenas dimensões, é comum a sua extensão além dos limites da glândula, sendo relativamente frequente a invasão da parede dos vasos mesentéricos.

Nos tumores do corpo e da cauda do pâncreas, a extensão do comprometimento local e a ocorrência de metástases são mais frequentes devido à maior dificuldade encontrada para o seu diagnóstico precoce.[6]

Biologia molecular

Mutações do oncogene *ras* são comuns em vários tipos de cânceres animal e humano. Desde o primeiro relato da detecção de mutações no códon 12 do oncogene K-*ras* em 95% dos casos de CaPa estudados, esta anormalidade

genética tem sido observada em uma frequência de 71 a 100% dos casos de doença primária ou metastática. No nosso serviço, detectamos a expressão do K-*ras* em 72,7% dos espécimes cirúrgicos de CaPa e em nenhum dos 25 casos de pancreatite crônica. Devido a esta frequência quase universal no CaPa, a mutação do K-*ras* foi proposta como uma lesão genética inicial da enfermidade. Entretanto, as primeiras tentativas de imputar a mutação do K-*ras* como início da progressão do CaPa foram frustradas pelas limitações das abordagens transgênicas. A expressão do K-*ras* mutante determinada por promotores acinares e ductais resultou em lesões ductais reminiscentes dos PanINs e em carcinomas mistos acinares e ductais ou em inflamação periductal, respectivamente.[3,8]

O CaPa está associado a lesões pré-neoplásicas não invasivas, consideradas como precursoras da doença. Dentre essas lesões, as neoplasias intraepiteliais pancreáticas (PanINs) são os precursores mais comuns e mais amplamente estudados. Histologicamente, são classificados em três fases de acordo com o aumento de suas atipias celular e nuclear. Estudos moleculares demonstram que a fase do PanIN relaciona-se com o aumento da frequência e da variedade da mutação. Por exemplo, as lesões PanIN1 normalmente apresentam K-*ras* mutado em 15 a 40%, mas menos frequentemente apresentam mutações no p53 ou SMAD4, enquanto as lesões PanIN3 são mais propensas a expressar mutação do K-*ras*, p53 e SMAD4. Os genes de supressão tumoral exercem importante função na regulação negativa da proliferação celular e sua inativação, por meio de mutações ou deleção, facilita o aparecimento de células neoplásicas. As principais mutações no câncer humano ocorrem nos genes p53 e p16, sendo o primeiro o mais estudado no câncer do pâncreas.[3,8,9]

Mutações nos genes de reparo ao DNA (como o MLH1 e MSH2) têm sido encontradas em menos de 5% dos pacientes com CaPa. Os genes MLH1 e MSH2 estão envolvidos na síndrome do câncer de cólon hereditário não polipoide (HNPCC), e alterações em sua função podem explicar o aumento na incidência de CaPa em famílias com HNPCC.[3]

Apresentação clínica

Embora a icterícia indolor seja manifestação frequente em doentes com câncer da cabeça do pâncreas, um número significativo de pacientes queixa-se, nas fases iniciais, de desconforto abdominal mal localizado e geralmente associado a emagrecimento, anorexia e fraqueza. Estas manifestações, principalmente a fraqueza, geralmente atribuída à idade avançada nos doentes com mais de 60 anos, são frequentemente desconsideradas pelos pacientes e também por parte dos médicos. Estudo populacional caso-controle envolvendo 120 pacientes com CaPa comparados com 188 pacientes pareados para idade e sexo mostrou que sinais e sintomas inespecíficos do tumor ocorreram cerca de 3 anos antes do diagnóstico. À análise multivariada, os sintomas e os sinais mais frequentes nos doentes com CaPa foram: dor abdominal, perda de apetite, icterícia, hipocolia fecal, eructação, perda de peso e flatulência.

Os sintomas mais específicos do CaPa de localização cefálica são a icterícia, prurido e dor abdominal com irradiação para a região dorsolombar. A icterícia indolor, associada à vesícula palpável (sinal de Courvoisier), constitui a apresentação mais frequente nos pacientes com lesões ressecáveis, enquanto a dor geralmente sugere estádios mais avançados da doença. Assim, a associação entre dor e icterícia encontra-se em 50% dos pacientes com lesões localmente irressecáveis. A esteatorreia, quando existente no pré-operatório, parece estar associada a maior sobrevivência após a ressecção pancreática, enquanto a dor na região dorsal é sintoma indicativo de um pior prognóstico. Náuseas e vômitos quando devidos à obstrução duodenal são também indicativos de doença avançada. Entretanto, sintomas de retardo do esvaziamento gástrico podem ocorrer mesmo na ausência de obstrução mecânica gastroduodenal.

Outras formas de apresentação da doença possivelmente são encontradas: episódios de pancreatite aguda com ou sem a formação de pseudocistos pancreáticos não associados à litíase biliar e à instalação repentina de diabetes melito, provavelmente secundário à produção de fatores diabetogênicos pelo tumor, podem ser a primeira manifestação clínica do CaPa. A fim de evitar o retardo no diagnóstico da doença, é altamente recomendável que a investigação clínica prossiga nestes pacientes, visando ao esclarecimento do diagnóstico.

Exames laboratoriais

Apesar de não específicos, os testes de função hepática podem contribuir para o diagnóstico do CaPa. Um padrão colestático, identificado pela elevação dos níveis séricos de bilirrubinas, fosfatase alcalina e gamaglutamil

transferase é altamente sugestivo de obstrução biliar, mas não específico para o câncer do pâncreas. Entretanto, quando detectado em pacientes com mais de 40 anos, justifica o prosseguimento da investigação diagnóstica. A ausência do padrão colestático ou o seu aparecimento tardio nos doentes com câncer do corpo e da cauda do pâncreas é responsável pelo retardo diagnóstico dos tumores com estas localizações. Com exceção dos doentes que apresentam surtos de pancreatite secundários ao tumor, o aumento dos níveis de amilase e lipase não é frequente e carece de valor diagnóstico. A atividade de protrombina pode encontrar-se reduzida nos doentes ictéricos devido à absorção diminuída de vitamina K, e a normalização de seus níveis pela administração parenteral da vitamina sugere a natureza obstrutiva da icterícia.

Marcadores tumorais

Um grande número de marcadores tumorais, incluindo enzimas, antígenos oncofetais, antígenos associados a tumor e outros marcadores, tem sido utilizado no diagnóstico do câncer do pâncreas. No entanto, todos carecem de sensibilidade e especificidade. Os marcadores tumorais mais frequentemente utilizados são o CA 19-9, CEA e CA 242 (Tabela 68.3).

O CA 19-9 é superior ao CEA para o diagnóstico sorológico do CaPa, ocorrendo elevação de seus níveis no plasma em 70 a 80% de pacientes portadores da doença. Ao empregar o nível de corte de 37 U/mℓ, alguns estudos revelaram sensibilidade e especificidade diagnósticas do CA 19-9 de 86 e 87%, respectivamente. Elevando o nível de corte para 70 U/mℓ, outras pesquisas mostraram a manutenção da especificidade, mas com redução da sensibilidade para 70%. A especificidade pode ser elevada para valores próximos de 100% quando se adotam níveis de corte superiores a 1.000 U/mℓ, porém com prejuízo significativo da sensibilidade. Os níveis de CA 19-9 podem elevar-se acentuadamente na ocorrência de colestase e colangite, possivelmente devido à lesão do epitélio biliar desta última condição. Níveis acentuadamente elevados de CA 19-9 (> 1.000 U/mℓ) são frequentemente observados em lesões irressecáveis ou na doença metastática e denotam um mau prognóstico. O CA 19-9 mostra-se útil também na diferenciação entre o CaPa e a PC, uma vez que se encontra mais frequentemente elevado no câncer do pâncreas (64% *versus* 5%). O acompanhamento do nível sérico de CA 19-9 pode monitorar a resposta à quimioterapia ou a recidiva tumoral. Embora o CA 19-9 seja capaz de normalizar-se em pacientes submetidos à ressecção completa do tumor, a meia-vida costuma ser de 15 a 33 dias.

Tabela 68.3 Marcadores tumorais do câncer do pâncreas.

Oncoproteínas	Mutações do K-ras
Antígenos associados a tumor	CA 19-9 Span-1 Dupan-2 CA 50 CA 242 CA 494 CA 12-5 CA 195 TAG72
Enzimas	Elastase 1 Galactosil transferase III Ribonuclease Inibidor de tripsina associado a tumor (TATI)
Antígenos oncofetais	Antígeno carcinoembriônico (CEA) Antígeno pancreático oncofetal

	Antígeno fetoacinar
Outros marcadores tumorais	Relação testosterona/di-hidrotestosterona Teste de inibição da aderência leucocitária

Outro antígeno ligado ao carboidrato, o CA 242, apresenta a mesma sensibilidade do CA 19-9 e é mais específico devido à menor interferência da colestase nos resultados. Outra vantagem do CA 242 é que, ao contrário do CA 19-9, independe de calcificações e estenoses ou obstruções ductais encontradas na PC.

Oncogenes | K-ras

Considerando a alta frequência das mutações do códon 12 do K-*ras* encontradas no CaPa, a sua detecção, por meio de métodos menos invasivos, tem sido empregada nas tentativas de diagnóstico precoce do CaPa. Mutações do K-*ras* podem ser detectadas no suco pancreático obtido endoscopicamente, no conteúdo duodenal após estimulação com secretina, na bile e nas fezes de pacientes portadores de CaPa, enquanto no sangue periférico, são encontradas apenas nos doentes com CaPa metastático. Entretanto, são ainda necessários estudos para determinar a sensibilidade e a especificidade do método em amostras teciduais e de líquidos orgânicos em maior número de doentes.[3]

Genes de supressão tumoral

Embora as alterações genéticas do p53 sejam mais difíceis de detectar que as do K-*ras*, a identificação de suas mutações e deleções pode auxiliar o diagnóstico do CaPa. O p53 encontra-se inativado em 50 a 70% dos pacientes com câncer pancreático. Dois problemas limitam o seu uso clínico: a dificuldade técnica para a detecção de suas mutações que ocorrem ao longo de todo o gene e a época, geralmente tardia, de seu aparecimento. Desse modo, o uso do p53 tem mais valor no esclarecimento diagnóstico do que para a detecção precoce da doença.

Superexpressão do p73, um homólogo do p53, pode ser observada em 45,6% dos casos de CaPa, sendo este fenômeno, entretanto, mais comumente encontrado em cistadenocarcinomas do que nos carcinomas ductais.[9]

Diagnóstico por imagem

Grandes avanços ocorreram nos últimos anos no diagnóstico por imagem do câncer do pâncreas, com o aparecimento de novas técnicas de ultrassonografia (US), de tomografia computadorizada (TC) helicoidal e de ressonância magnética (RM).

O CaPa é visto na US como uma área focal de menor ecogenicidade do que o restante do parênquima pancreático, geralmente com limites imprecisos. Os sinais adicionais são a dilatação a montante do ducto pancreático principal e, nos casos de tumores da cabeça do pâncreas, a ectasia das vias biliares, frequentemente acompanhada de dilatação da vesícula biliar (Figura 68.7). É importante ressaltar que um exame de US negativo não exclui a possibilidade de CaPa, e, na suspeita clínica, deve-se recorrer a outros métodos de diagnóstico por imagem.

A avaliação pancreática por tomografia computadorizada (TC) tem de ser feita preferencialmente em equipamento *multislice* (TCM), que possibilita a rápida aquisição de imagens com espessura fina e reconstruções isotrópicas em diferentes planos.

Na tomografia computadorizada (TC) helicoidal, o adenocarcinoma do pâncreas apresenta-se como uma área heterogeneamente hipoatenuante mal delimitada, a qual se realça menos do que o parênquima normal adjacente, provocando dilatação ductal a montante (Figura 68.8).

O parênquima pancreático sofre um processo de progressiva redução volumétrica com a idade, porém geralmente de maneira proporcional em todo o órgão. Nos casos de neoplasias que obstruem o ducto pancreático principal, ocorre uma atrofia parenquimatosa a montante. A existência de uma área desproporcionalmente não atrófica em um paciente idoso deve ser vista como um sinal de alerta nos diferentes métodos de diagnóstico por imagem.

A obstrução do ducto pancreático por neoplasia pode ocasionar formação cística a montante da lesão, o que

exige análise cuidadosa para que não se concentre a atenção apenas na imagem cística, deixando de se valorizar as demais alterações que possibilitariam o diagnóstico de uma lesão agressiva infiltrativa.

Com a TCM, que consiste em um aprimoramento da TC helicoidal, é possível avaliar a mesma extensão do abdome em menor tempo e com imagens mais finas do que a TC helicoidal. Com seu volume de informações, torna-se possível a reconstrução de imagens em vários planos e a obtenção de angiografias por TC, contendo resolução espacial comparável à das angiografias por cateterismo.

A TC pode subestimar o grau de acometimento linfonodal; metástase linfonodal é possível ser encontrada em linfonodos (LN) tomograficamente normais. Ela também pode não detectar lesões hepáticas menores que 1 cm. Por outro lado, LN peripancreáticos aumentados podem ser normais ou inflamatórios, e sua ocorrência não está correlacionada a sobrevivência ou ressecabilidade.

A ressonância magnética (RM) passou a representar uma alternativa diagnóstica efetiva no estudo do pâncreas. O CaPa apresenta-se à RM como uma área de hipossinal em T1 e hipersinal heterogêneo em T2, com realce irregular após a administração do meio de contraste (Figura 68.9).

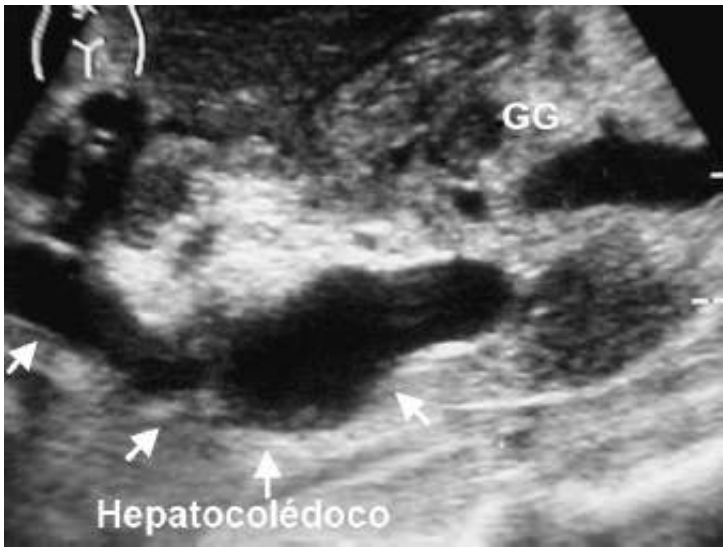

Figura 68.7 Ultrassonografia abdominal em doente com câncer da cabeça do pâncreas demonstra dilatação do hepatocolédoco e massa obstruindo o colédoco terminal.

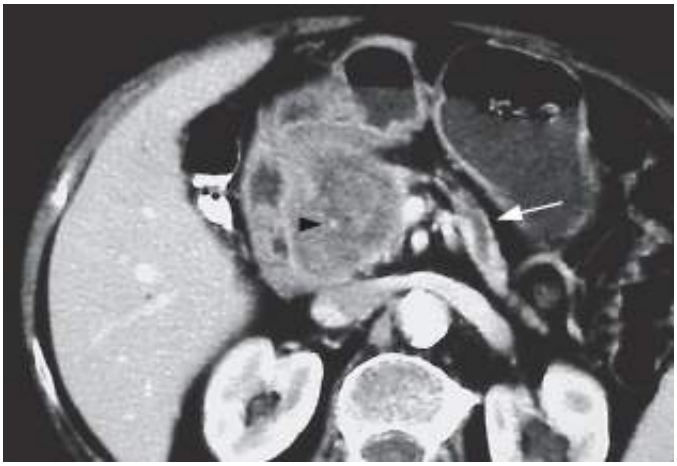

Figura 68.8 Massa sólida heterogênea hipoatenuante na cabeça do pâncreas em tomografia helicoidal computadorizada de paciente com câncer da cabeça do pâncreas.

Figura 68.9 Ressonância magnética em paciente com câncer da cabeça do pâncreas.

Figura 68.10 Colangiopancreatografia por RM. Observa-se grande dilatação do hepatocolédoco e do ducto pancreático.

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é uma modalidade de RM que possibilita a visualização dos ductos biliares e pancreáticos sem a utilização de meio de contraste (Figura 68.10). Existem diversas técnicas disponíveis de CPRM, porém as mais utilizadas atualmente são aquelas obtidas em apneia. O entusiasmo com a CPRM tem produzido uma hipervalorização do seu potencial, devendo-se ressaltar que ela precisa ser vista como parte de um exame de RM. Assim, requisições isoladas de CPRM devem ser evitadas, particularmente quando houver a suspeita de patologia neoplásica.

A tomografia por emissão de pósitrons com deoxifluoroglicose (PET-FDG) consiste em outro exame de imagem bastante útil para a avaliação e o estadiamento das neoplasias pancreáticas. O método baseia-se no maior consumo de glicose por neoplasias, comparativamente aos tecidos sadios ou fibróticos. Alguns trabalhos mostram resultados promissores na diferenciação entre lesões benignas e malignas. Outros estudos apontam índices de sensibilidade e especificidade do PET-FDG na detecção de tumores pancreáticos malignos de 71 a 100% e 64 a 90%, respectivamente. Entretanto, tais resultados ainda necessitam de comprovação com novos estudos contendo casuísticas maiores e a PET deve ser vista como uma técnica auxiliar nos casos em que as metodologias clássicas e com maior resolução anatômica (TC e RM) tenham deixado dúvidas quanto à natureza neoplásica da lesão pancreática. Exames falso-positivos de PET podem ocorrer em pancreatites e processos infecciosos peripancreáticos. Resultados falso-negativos são descritos em pacientes com diabetes melito, tumores pequenos ou em tumores com metabolismo menos acentuado. A realização do exame em equipamentos que associam a PET à TC (PET-CT) melhora significativamente os resultados. O custo elevado representa um fator limitante para o seu uso rotineiro.

A ultrassonografia endoscópica (USE) pode também ser utilizada no diagnóstico do CaPa. Ela é superior à TC e à RM na detecção de tumores pequenos, apresentando, também, elevada sensibilidade no diagnóstico de metástases linfonodais e do comprometimento vascular pelo tumor. A punção com agulha fina guiada por USE representa método seguro e de boa sensibilidade para o diagnóstico histológico do CaPa em casos suspeitos e

também no diagnóstico diferencial de lesões pancreáticas císticas.

Com o aprimoramento dos métodos de diagnóstico por imagem não invasivos, a pancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) tem sido cada vez menos utilizada no diagnóstico do CaPa. Deve-se ressaltar, porém, que a CPER pode ser uma alternativa válida, particularmente em centros que não tenham acesso a equipamentos adequados de TC e RM.

A despeito dos avanços da RM e da USE, a TC na forma *multislice* permanece como a técnica de diagnóstico por imagem mais eficiente no diagnóstico e no estadiamento do CaPa, particularmente pela alta reprodutibilidade do exame e por depender menos da colaboração do paciente quando da realização do exame.

A introdução de tratamentos quimioterápicos neoadjuvantes para o CaPa dito *bordeline* criou a necessidade de os radiologistas avaliarem a resposta terapêutica particularmente no sentido de prever a ressecabilidade dos tumores. É preciso cautela e experiência na interpretação destes exames, pois é possível interpretar que uma lesão seja aparentemente irressecável quando, na realidade, as estruturas vasculares podem eventualmente estar em contato apenas com alterações inflamatórias peritumorais.

Diagnóstico histopatológico

O aprimoramento das técnicas de obtenção de imagens do pâncreas por meio da US e da TC possibilitou o desenvolvimento de técnicas de biopsia percutânea dos tumores do pâncreas. O exame histológico ou citopatológico realizado em material obtido por aspiração percutânea guiada por estes métodos de imagem é útil para a confirmação do diagnóstico do CaPa em doentes com lesões, geralmente de corpo ou de cauda, sabidamente irressecáveis e candidatos a tratamento paliativo quimioterápico. Outra indicação de biopsia percutânea é nos doentes portadores de grandes massas pancreáticas com várias possibilidades diagnósticas, como linfomas e tumores endócrinos, cujo diagnóstico justifica o tratamento mais agressivo. Deve-se salientar que a biopsia percutânea guiada por TC apresenta risco de implantação tumoral no trajeto da agulha e o seu emprego tem-se limitado aos centros em que não haja disponibilidade de USE.

A introdução da USE para o diagnóstico das neoplasias pancreáticas aumentou a segurança da obtenção de material para exame citológico pela punção com agulha fina. A sensibilidade, especificidade e acurácia do diagnóstico do CaPa pela citologia do aspirado de punção por agulha fina guiada por USE são de 91, 100 e 9%, respectivamente.

Citologia pancreática ductal

A análise citológica do material de escovado do ducto pancreático ou do próprio suco pancreático tem sido empregada para o diagnóstico do CaPa. A experiência com o método permanece limitada, e, apesar da sua especificidade ser de 100% em estudos recentes, a sensibilidade é, ainda, inferior a 50%. As vantagens e as desvantagens são as mesmas descritas para o diagnóstico histológico em material colhido por biopsia com agulha fina. Pacientes com diagnóstico não totalmente estabelecido e aqueles pertencentes a populações de alto risco que serão submetidos à CPRE podem, eventualmente, beneficiar-se do método.

Estadiamento

O estadiamento do CaPa é de grande importância para a determinação da ressecabilidade e do prognóstico da doença. As duas propostas de estadiamento mais comumente utilizadas são a da União Internacional Contra o Câncer (UICC), baseada nos fatores TNM (UICC-SC) (Tabela 68.4), e a proposta pela Sociedade Japonesa de Pâncreas, que, mais complexa, inclui os seguintes parâmetros: tamanho do tumor (T), invasão da serosa (S), invasão retroperitoneal (RP), a invasão do sistema venoso portal (PV), invasão duodenal (DU), invasão do colédoco (CH) e invasão arterial (A) (Tabela 68.5).[10]

A classificação da UICC tenta separar as lesões ressecáveis (estádios I e II), dos tumores localmente avançados (estádio III) e dos metastáticos (estádio IV). Esta estratificação possibilita diferenciar os pacientes e avaliá-los quanto ao prognóstico em relação aos diversos métodos terapêuticos (Tabela 68.6).

Enquanto as diferenças das duas propostas têm sido avaliadas por vários autores, com críticas à classificação da UICC por não refletir o real prognóstico pós-operatório, e à da Sociedade Japonesa de Pâncreas por sua

complexidade, esta última propôs uma terceira classificação de estadiamento também baseada nos fatores TNM, introduzindo modificações no fator T da UICC, que incluem a extensão local do crescimento do tumor e na categoria N da JPN-SC a fim de simplificá-la.[11]

Estadiamento clínico

A conduta terapêutica no CaPa depende do seu estadiamento, uma vez que o tratamento cirúrgico radical só está indicado nas lesões sabidamente ressecáveis. Os principais fatores que limitam o tratamento curativo e devem ser determinados no pré-operatório são: (1) metástases hepáticas, peritoneais e/ou linfonodos comprometidos fora da área de ressecção; (2) grau de invasão de determinados vasos sanguíneos – tronco mesentérico-portal e artéria hepática e artéria hepática comum/própria; (3) invasão tumoral de plexos nervosos circundando o tronco celíaco e/ou a artéria mesentérica superior.[12,13]

Vários exames de imagem possibilitam, isoladamente ou quando usados em associação, o estadiamento adequado da neoplasia pancreática; entretanto, a escolha de algum deles deve ser feita criteriosamente sempre no sentido de orientar a melhor alternativa de tratamento.

Estadiamento por imagem

A USE tem boa eficiência no estadiamento local do CaPa, inclusive quanto ao diagnóstico de invasão vascular, porém deve ser vista como método complementar aos métodos mais panorâmicos, como a US, a TC e a RM, pois apresenta um campo de visão limitado que impede o diagnóstico de metástases distantes do tumor primário. A USE exige ainda um treinamento que envolve o conhecimento de técnicas endoscópicas e de US, do que resulta uma longa curva de aprendizado.

Tabela 68.4 Classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer.

Tumor primário	
T0	Sem evidências do tumor primário
Tx	Tumor primário não pode ser localizado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm ou menos
T2	Tumor com mais de 2 cm confinado ao pâncreas
T3	Tumor estende-se além do pâncreas, mas não envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T4	Tumor estende-se além do pâncreas e envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Acometimento linfonodal não avaliável
N0	Acometimento linfonodal ausente
N1	Acometimento linfonodal existente
Metástase a distância (M)	
Mx	Metástase a distância não avaliável
M0	Metástase a distância ausente
M1	Metástase a distância existente

Tabela 68.5 Estadiamento do câncer do pâncreas segundo Sociedade Japonesa.

Tumor primário (T)	
T1a	TS 1 e S0 e RP0 e PV0 e A0 e DU0 e CH0, 1
T1b	TS 2, 3, 4 e RP0 e PV0 e A0 e DU0 e CH0, 1
T2	Qualquer TS e/ou S1 e/ou RP1 e/ou PV1 e/ou A1 e/ou DU1, 2, 3 e CH2, 3
T3	Qualquer TS e/ou S2, 3 e/ou RP2, 3 e/ou PV2, 3 e/ou A2, 3
Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástases para linfonodos do primeiro grupo próximos ao tumor
N2	Metástases para linfonodos do segundo grupo entre N1 e N3
N3	Metástases para linfonodos do grupo terciário, linfonodos justarregionais
Metástases a distância (M)	
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância, inclusive peritoneais (P) ou hepáticas (H)
Novos grupos de estadiamento	
Estádio I	T1a; N0; M0
Estádio II	T1a; N1; M0 T1b; N0, N1; M0
Estádio III	T1a; T1b; N2; M0 T2; N0, N1; M0
Estádio IVa	T1a, T1b; N3; M0 T2; N2; M0 T3; N0, N1; M0
Estádio IVb	T2; N3; M0 T3; N2, N3; M0 Qualquer T; Qualquer N; M1

Adaptada de Tsunoda e Eto.[10]

A TC helicoidal é o método mais utilizado, e possivelmente o mais eficaz, no diagnóstico e no estadiamento do CaPa. A sua eficácia depende do emprego de uma técnica adequada de exame. Entre os diversos métodos de imagem, a TC caracteriza-se por fornecer uma eficiente avaliação global do abdome, estudando a lesão, as estruturas parenquimatosas (fígado e baço), os ductos e as estruturas vasculares adjacentes. A TC *multislice* veio aprimorar os resultados do estadiamento do CaPa, particularmente no diagnóstico da infiltração. Têm sido relatados índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da TC espiral superiores a 90%.

A RM constitui uma alternativa tão eficiente quanto à TC no estadiamento do CaPa. Uma vantagem do estadiamento com RM e TC é a possibilidade de obterem-se angiografias de maneira não invasiva, o que facilita o diagnóstico de comprometimento vascular.

As limitações dos métodos de imagem incluem o superdimensionamento da lesão causado pela pancreatite associada ao tumor e à dificuldade de diagnóstico da disseminação peritoneal, particularmente quando não acompanhada de ascite. Como o estadiamento linfonodal pelos métodos de imagem baseia-se nas dimensões dos LN, ocorre imprecisão no estadiamento, visto que LN pequenos podem infiltrar-se, e LN aumentados podem ser apenas reacionais.

Tabela 68.6 Estadiamento do adenocarcinoma pancreático proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC).

Estádio	Tumor	Linfonodo	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Angiografia

Embora alguns estudos tenham mostrado o valor da angiografia pré-operatória no estadiamento do CaPa e na avaliação da ressecabilidade, outros relatos sugerem que o estadiamento angiográfico não oferece vantagem em relação às imagens obtidas com a TC. Devido à sua invasividade e com a melhora nos métodos tomográficos, tem sido cada vez menos utilizada.

Laparoscopia

Laparotomias desnecessárias em pacientes com CaPa avançado podem comprometer a qualidade de vida e atrasar o início do tratamento mais adequado. Muitas vezes, pequenas metástases hepáticas e peritoneais correm o risco de não serem completamente detectadas pelos métodos de imagem. Nesses casos, a laparoscopia é capaz de evitar a laparotomia e diminuir a morbidade em pacientes com doença avançada com metástases.[12,13]

Assim, a laparoscopia utilizada para o estadiamento das lesões pancreáticas pode aumentar significativamente o índice de ressecabilidade, evitar laparotomias desnecessárias e detectar doença metastática em 25% dos doentes sem evidência de doença extrapancreática pela TC. A laparoscopia oferece também a oportunidade de eventual biopsia de LN suspeitos nas regiões suprapancreática, da artéria hepática e mesmo do tronco celíaco. A associação da US laparoscópica ao estadiamento por laparoscopia aumenta significativamente sua sensibilidade. A função do estadiamento laparoscópico, com ou sem ultrassonografia, é limitada nas instituições dotadas de equipamentos de diagnóstico por imagem de última geração. Embora se tenha demonstrado o valor da laparoscopia e da US laparoscópica no estadiamento do câncer do pâncreas, a sua introdução rotineira na prática diária ainda depende de recursos hospitalares, treinamento e da filosofia adotada no tratamento do CaPa.[14]

Tratamento

A duodenopancreatectomia cefálica é considerada uma das mais complexas operações do aparelho digestivo. Com o avanço técnico e multidisciplinar no cuidado dos pacientes submetidos a esse procedimento, ele passou a ser realizado com índices de mortalidade próximos de 2% e baixa morbidade. Nesse sentido, deve-se salientar a existência de uma relação inversa entre o volume anual de operações realizadas em uma única instituição e a mortalidade cirúrgica. A experiência da equipe cirúrgica e o número de procedimentos realizados têm influência direta na morbimortalidade das ressecções pancreáticas. Vários estudos comprovam que, em centros terciários com um volume cirúrgico maior de 25 ressecções pancreáticas anuais, o índice de morbimortalidade e a sobrevivência dos pacientes é maior.[12,13]

A estratificação dos pacientes em estádios diversos poderia possibilitar melhor individualização da conduta terapêutica, a qual pode variar desde a cirurgia radical associada ao tratamento rádio e quimioterápico ou à adoção de simples cuidados paliativos. Aplicando-se os sistemas convencionais de estadiamento, frequentemente observa-se sobrevivência diferente em doentes com neoplasia de mesmo estádio. Isso demonstra a necessidade de incluir

mais variáveis na caracterização da doença. Mais ainda, a comparação entre diferentes casuísticas é dificultada por falhas na caracterização histopatológica das neoplasias ressecadas. Marcadores tumorais séricos, expressão de genes, características de proliferação celular e vascular, representam algumas das variáveis que vêm sendo exaustivamente analisadas nos últimos anos, ainda sem resultados animadores.[9]

Tratamento radical

A ressecção cirúrgica representa a única alternativa com potencial curativo para o CaPa. Considerando que a doença, geralmente, acomete indivíduos acima de 50 anos, é importante salientar que a idade avançada não deve constituir contraindicação para a cirurgia. A mortalidade da ressecção pancreática em doentes com mais de 70 anos, em centros especializados, varia de 5 a 9%.[12–14]

O tratamento radical tem por objetivo a remoção total do tumor, do tecido peripancreático e da rede de drenagem linfática. O tipo de ressecção para alcançar esses objetivos depende da localização da neoplasia. Nos tumores cefálicos, a operação indicada é a duodenopancreatectomia parcial. No Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do Hospital das Clínicas de São Paulo, o procedimento mais utilizado é a duodenopancreatectomia com preservação do piloro e reconstrução do trânsito alimentar, empregando-se alças jejunais separadas para as anastomoses pancreática e biliar (Figura 68.11). Após 6 meses do tratamento operatório, os pacientes submetidos à duodenopancreatectomia com preservação do piloro apresentam melhor capacidade de retorno ao trabalho.[15]

Nos últimos 25 anos, desde o estudo de Fortner, foram propostas operações mais ampliadas para promover maior ressecabilidade, incluindo ressecções vasculares e remoção das várias cadeias de drenagem linfática peripancreática. A linfadenectomia radical ampliada foi particularmente aplicada por cirurgiões japoneses que, nas décadas de 1980 e 1990, demonstraram melhor sobrevivência em estudos retrospectivos. Entretanto, vários estudos randomizados prospectivos ulteriores revelaram apenas um pequeno benefício na sobrevivência de um subgrupo de pacientes com linfonodos comprometidos. Mesmo cirurgiões da escola japonesa, tradicionais defensores da linfadenectomia ampliada no tratamento do CaPa, não conseguiram demonstrar, em estudos controlados multicêntricos, a vantagem desse procedimento em relação à linfadenectomia padrão. Os resultados desses trabalhos justificam a conduta atualmente adotada na maioria dos centros especializados que propõem a realização de linfadenectomia padrão para o tratamento do CaPa.

Nos casos com comprometimento tumoral do eixo mesentérico-portal, a ressecção do segmento comprometido pode ser realizada de diferentes modos, com diversas variantes técnicas para reconstrução venosa (Figuras 68.12 e 68.13). A ressecção vascular visa apenas à obtenção de margens livres de neoplasia frente ao acometimento tumoral venoso, podendo-se obter, dessa maneira, índices de sobrevivência maiores de 2 anos. As taxas de ressecção venosa na duodenopancreatectomia variam de 10 a 30%, conforme o centro no qual o procedimento é realizado. Índices de ressecção venosa de 13% têm sido relatados em alguns serviços europeus, 30% em serviços norte-americanos e de aproximadamente 50% no Japão.[16]

O comprometimento vascular pela neoplasia pode ser comprovado histologicamente em apenas 1/3 dos casos suspeitos devido à dificuldade na distinção, durante a cirurgia, entre o tecido tumoral e o processo inflamatório perivascular. A morbidade da ressecção do tronco mesentérico portal não difere da duodenopancreatectomia sem ressecção vascular, assim como não há diferença de sobrevivência de pacientes submetidos à ressecção da veia porta e a daqueles sem ressecção vascular. Entretanto, a comprovação histológica de acometimento tumoral do endotélio vascular constitui fator de pior prognóstico.[16]

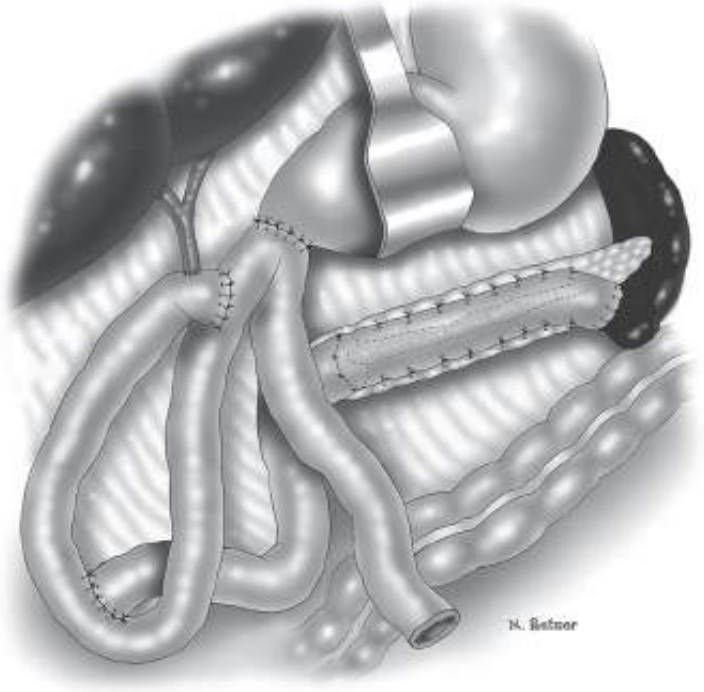

Figura 68.11 Esquema da técnica de reconstrução do trânsito alimentar após duodenopancreatectomia com preservação do piloro.

Figura 68.12 Campo cirúrgico de duodenopancreatectomia com ressecção linfonodal regional. Observa-se a continuidade do tronco mesentérico portal e o ducto hepático comum seccionado e clampeado.

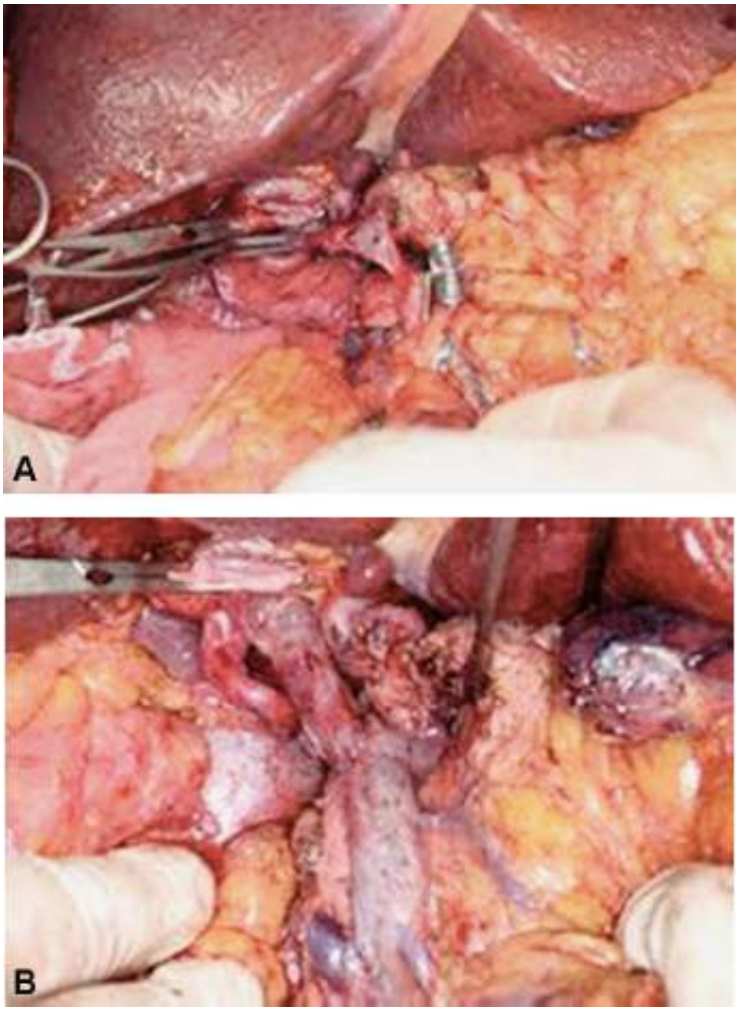

Figura 68.13 Campo operatório após duodenopancreatectomia. **A.** Início da reconstrução da veia porta após sua ressecção lateral. **B.** Aspecto final da reconstrução do tronco mesentérico-portal.

Embora a pancreatectomia total apresente algumas vantagens teóricas sobre a parcial, como assegurar a radicalidade da ressecção no tratamento de tumores multicêntricos, facilitar uma linfadenectomia mais radical e evitar a morbidade da anastomose pancreatojejunal, esta operação acarreta sequelas metabólicas que determinam pior qualidade de vida, além de não aumentar a sobrevivência. Excepcionalmente, essa alternativa cirúrgica é empregada para tratamento do CaPa.[15–17]

Atualmente, as questões técnicas mais relevantes na literatura são a aplicação de técnicas minimamente invasivas, videolaparoscopia ou robótica, para a ressecção dos tumores pancreáticos e as definições das margens cirúrgicas das ressecções R0 (margens microscopicamente livres em pelo menos 1 mm de espessura).

Apesar do menor índice de ressecabilidade dos tumores do corpo e da cauda do pâncreas, a sobrevivência dos pacientes ressecados pela pancreatectomia distal com esplenectomia é semelhante à dos pacientes com tumores cefálicos.

A morbidade das ressecções cefálicas do pâncreas relatada na literatura varia de 30 a 60%. O retardo no esvaziamento gástrico e a fístula pancreática são as principais complicações, alternando de 14 a 70% e 2 a 24%, respectivamente. O abscesso abdominal e a hemorragia apresentam incidência variável de 2 a 15% e 1 a 12%, respectivamente. A ocorrência de complicações, a perda sanguínea intraoperatória, o nível sérico de bilirrubina e o diâmetro reduzido do ducto pancreático estão relacionados com maior mortalidade.[16,17]

A fístula pancreática pós-operatória (FPPO) representa o maior problema das ressecções pancreáticas. Sua incidência varia de 2 a 24% e esta discrepância é explicada pelas diferentes definições usadas nos diversos estudos. Uma reunião de consenso internacional organizada por Claudio Bassi estabeleceu os conceitos para a padronização e classificação das FPPO. O risco de mortalidade decorrente da fístula pancreática pode chegar a 28%, sendo o sangramento e a sepse retroperitoneal os maiores fatores implicados. Entre os fatores predisponentes, inclui-se o pequeno diâmetro do ducto pancreático e a textura amolecida do pâncreas. A maioria dos trabalhos não demonstra associação entre a FPPO e a sobrevivência tardia dos pacientes.[15–17]

Na Tabela 68.7, observam-se as principais complicações pós-operatórias apresentadas em pacientes submetidos

a ressecções pancreáticas para CaPa no Hospital das Clínicas de São Paulo.

O retardo no esvaziamento gástrico, que pode ocorrer em até 70% dos pacientes em diversos graus, parece independer da preservação ou não do piloro. Ele, também, foi definido e classificado por um consenso internacional, possibilitando melhor caracterização de diversas casuísticas. O abscesso intra-abdominal ocorre em cerca de 1 a 12% dos casos, sendo sua causa principal a FPPO.[16,17]

A hemorragia pós-operatória ocorre em 2 a 15% dos casos, enquanto a hemorragia do leito operatório requer reoperação, o sangramento da anastomose pode ser inicialmente tratado de maneira conservadora. A hemorragia tardia geralmente decorre da erosão dos vasos do retroperitônio ou da formação de pseudoaneurismas relacionados com a fístula pancreática. Esse tipo de sangramento apresenta mortalidade de 15 a 58%. Sua investigação deve incluir estudo endoscópico, tomográfico e angiográfico. A realização de angiografia constitui também um método terapêutico, pois possibilita a embolização do vaso responsável pelo sangramento. Na eventualidade de fístula pancreática determinante de hemorragia, alguns autores advogam ou não a realização de nova anastomose pancreática ou a totalização da pancreatectomia.[16,17]

Tratamento adjuvante

Pacientes com CaPa submetido à ressecção cirúrgica devem ser submetidos a tratamento adjuvante, que pode ser realizado com quimioterapia isolada ou por quimiorradioterapia. O estudo prospectivo randomizado do Gastrointestinal Tumour Study Group demonstrou aumento na sobrevivência dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia em relação àqueles tratados sem adjuvância. Estes achados foram corroborados por outro estudo realizado na Universidade Johns Hopkins. Entretanto, dois estudos multicêntricos europeus (EORTC e ESPAC-1) mostraram que a quimioterapia isolada é superior à quimiorradioterapia.[18–20]

Neoadjuvância

São antigas as tentativas de emprego da radioterapia pré-operatória em doentes com câncer avançado do pâncreas na tentativa de torná-los ressecáveis. Em um estudo prospectivo, a administração pré-operatória de rádio e quimioterapia com 5-FU e gencitabina em doentes com tumores considerados irressecáveis possibilitou a ressecção ulterior em 19% dos pacientes, com sobrevivência de 48% em 3 anos. O grupo do M.D. Anderson é o grande defensor da neoadjuvância; contudo, até o momento, não há estudo prospectivo comparativo para estes pacientes, muito embora outros centros tenham mostrado bons resultados. A neoadjuvância pode evitar operações em pacientes com micrometástases não diagnosticadas e proporcionar maior efetividade do quimioterápico administrado antes do comprometimento vascular dos tecidos causado pela cirurgia.[19,20]

Tabela 68.7 Complicações pós-operatórias das ressecções pancreáticas para câncer do pâncreas.

Tipo de complicação	N	Porcentagem (%)
Fístula pancreática	12	22,6
Retardo do esvaziamento gástrico	11	20,4
Sangramento	8	14,8
Infecção	6	11,1
Total	24	44,4

Tratamento paliativo

O tratamento paliativo constitui a única alternativa terapêutica em aproximadamente 80% dos doentes com CaPa. A paliação visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, tendo como objetivos a resolução da icterícia e da obstrução duodenal e o controle da dor.

Tratamento da icterícia

O prurido cutâneo decorrente da icterícia obstrutiva contribui significativamente para a piora da qualidade de vida dos doentes. A laparotomia para realização de derivações biliares tem uma função importante no manejo da icterícia, apesar de as próteses percutâneas e endoscópicas representarem uma alternativa válida para a paliação da icterícia em pacientes com metástases hepáticas ou com carcinomatose, cuja sobrevivência raramente ultrapassa 3 ou 4 meses. No entanto, os progressos recentes da quimioterapia paliativa, com a introdução de novos medicamentos, tem proporcionado maior tempo de sobrevivência a esses pacientes, que podem beneficiar-se com a paliação cirúrgica da icterícia.[21,22]

Mais recentemente, as novas próteses endoscópicas metálicas (biliares e duodenais) estão sendo avaliadas como alternativas mais duradouras da paliação endoscópica. As técnicas de derivação biliar por videolaparoscopia também têm sido empregadas com resultados promissores.

Obstrução duodenal

De 10 a 15% dos pacientes com CaPa localmente avançado apresentarão obstrução duodenal pelo crescimento do tumor. Nessa eventualidade, está indicada a derivação gástrica pela gastrojejunostomia. A indicação da gastrojejunostomia profilática por ocasião da cirurgia de derivação biliar em pacientes que ainda não apresentam obstrução duodenal é objeto de controvérsia. Enquanto alguns estudos demonstram que 20% dos pacientes submetidos à derivação biliar paliativa isolada apresentam obstrução duodenal ulterior, outros relatam a ocorrência de retardo do esvaziamento gástrico em 26% dos pacientes submetidos à gastroenterostomia profilática. Essa complicação decorre do retorno do alimento ao estômago pela anastomose gastroentérica nos doentes que ainda tenham permeabilidade duodenal. A ocorrência dessa complicação pode ser reduzida com a realização da derivação hepaticojejunal em Y de Roux associada à gastroenteroanastomose em alça de Braun (Figura 68.14).[21,22]

Controle da dor

A dor apresentada pelos doentes com CaPa deve ser combatida por meio de analgésicos potentes, como morfina e/ou derivados. O bloqueio químico por alcoolização do plexo celíaco é realizado cirurgicamente durante a intervenção de derivação biliar, por via percutânea dirigida por US ou TC ou, ainda, pela ecoendoscopia, a qual proporciona analgesia eficaz em 80 a 90% e duradoura (3 a 6 meses). Por videolaparoscopia, tal técnica pode ser realizada com segurança no momento das derivações biliares e gastrintestinais.

Ressecção paliativa

Muito embora a redução da mortalidade da duodenopancreatectomia, observada nas últimas décadas nos centros especializados, pudesse justificar a indicação de ressecções paliativas no câncer avançado do pâncreas, visando ao melhor controle dos sintomas e à melhora da qualidade de vida dos pacientes, os índices de recidiva dos sintomas não diferem dos encontrados com operações paliativas menos agressivas. Ademais, não existem estudos prospectivos e casualizados comprovando a superioridade da ressecção paliativa em relação às cirurgias de derivação capazes de justificar a sua indicação rotineira.

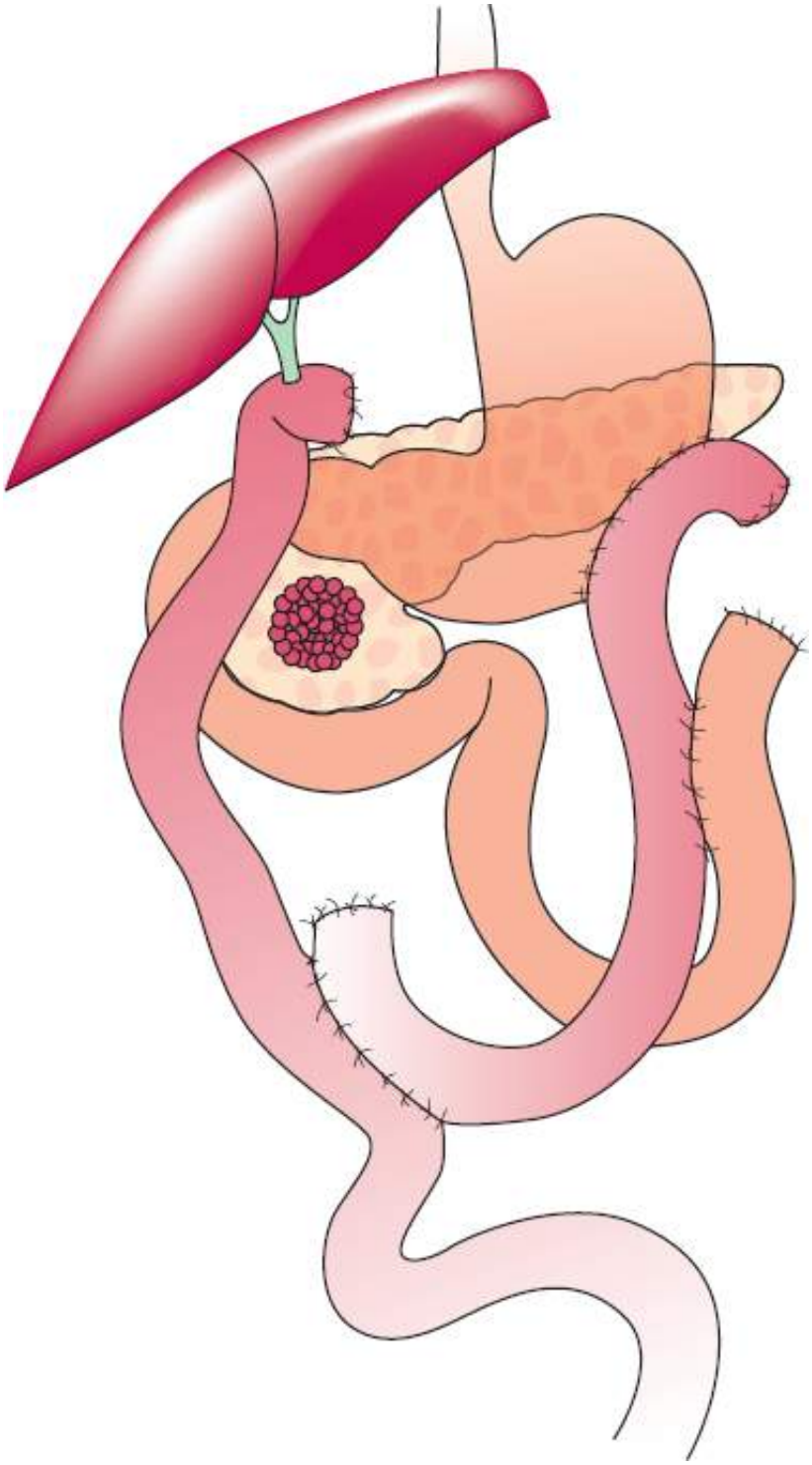

Figura 68.14 Esquema da técnica de derivação biliodigestiva em Y de Roux e gastroenteroanastomose com jejunostomia à Braun.

Sobrevivência

A sobrevivência geral em 5 anos dos pacientes com CaPa, ressecado ou não, é menor que 2%. Cerca de 8% dos pacientes sobrevivem 4 anos e 50% sobrevivem três ou mais meses após o diagnóstico. A sobrevivência média dos pacientes que são submetidos à ressecção pancreática com doença não metastática é de 11 a 20 meses, sendo que a sobrevivência dos submetidos à ressecção é de aproximadamente 5 a 10%, em 5 anos. Já a sobrevivência dos pacientes não submetidos à ressecção sem doença metastática é de 6 a 11 meses e a dos com doença metastática, de 2 a 6 meses. Portanto, há nítido aumento na expectativa de vida dos pacientes após a ressecção cirúrgica.

A maioria dos pacientes submetidos à ressecção apresenta recorrência após período médio de 9 a 12 meses. Os principais locais de recorrência são retroperitônio, peritônio, fígado e órgãos extra-abdominais. A recorrência hepática acontece em média de 5 a 11 meses após a ressecção, o que, provavelmente, deve-se às micrometástases hepáticas não detectáveis, mas já existentes no momento da ressecção. A recidiva local é mais tardia, ocorrendo, em média, 13 meses após a ressecção. Isso ocorre devido à doença retroperitoneal residual e à agressividade do tumor,

representadas pela invasão vascular, perineural e linfática. A Figura 68.15 mostra a curva de sobrevivência cumulativa de acordo com o estadiamento TNM dos pacientes com CaPa operados no SCVBP – HCFMUSP.

Os fatores prognósticos com implicação favorável na sobrevivência dos pacientes submetidos à ressecção pancreática por adenocarcinoma são margem livre de doença neoplásica, ausência de acometimento linfonodal, tumores bem ou moderadamente diferenciados, diâmetro tumoral < 2 cm e ausências de invasão perineural e de invasão vascular macroscópica. Entretanto, em estudo realizado no Serviço de Vias Biliares e Pâncreas do Hospital das clínicas de São Paulo, os únicos fatores prognósticos independentes que apresentaram correlação com a sobrevivência na análise multivariada foram a diferenciação tumoral e a ausência de acometimento linfonodal. Porém, estudos recentes demonstram que os resultados do tratamento do câncer não são unicamente determinados por fatores relacionados com o tumor, mas também por fatores ligados ao paciente. Nesse sentido, a resposta inflamatória sistêmica pré-operatória (SIRS) pode estar relacionada com uma sobrevida diminuída após ressecção em vários tipos de câncer gastrintestinais. O impacto da SIRS pré-operatória, detectada por métodos de pontuação objetiva, como o Escore Prognóstico de Glasgow (GPS), calculado com base nos níveis plasmáticos de duas proteínas de fase aguda, a proteína C reativa (PCR) e a albumina, está independentemente associado a maus resultados em pacientes submetidos à cirurgia para câncer de esôfago e colorretal. Também foi demonstrado que uma concentração elevada de PCR no pré-operatório está relacionada com a baixa sobrevivência de pacientes submetidos à duodenopancreatectomia para CaPa e de doentes portadores desta neoplasia não submetidos ao tratamento cirúrgico.[3,9,23]

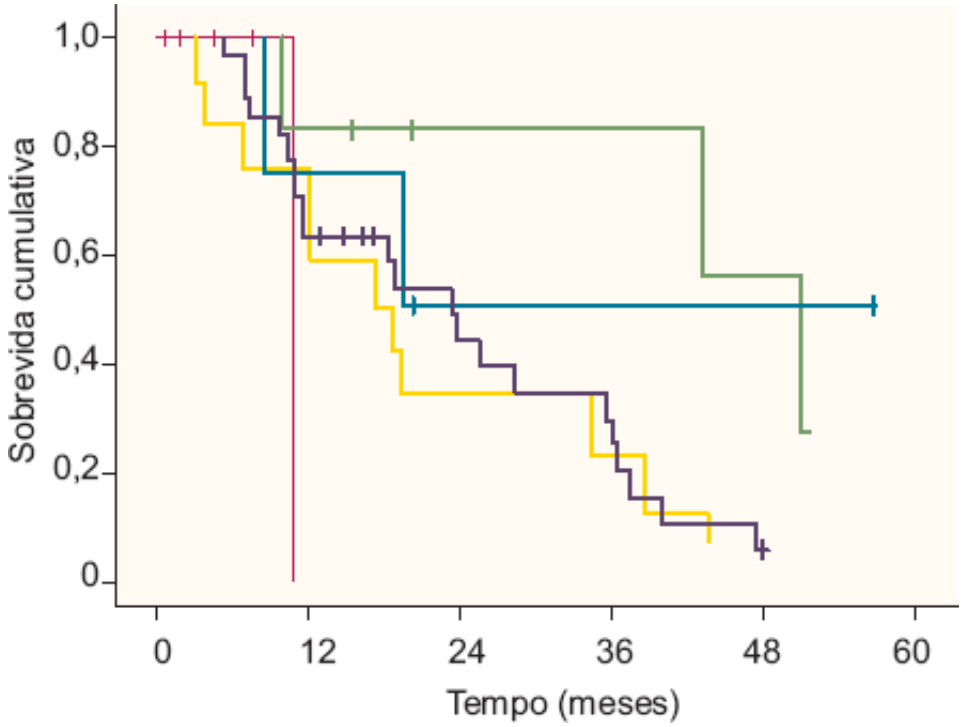

Figura 68.15 Sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas submetidos à ressecção cirúrgica no SCVBP – HCFMUSP.

Capítulo 69

Distúrbios Funcionais

Dispepsia Funcional

Maria do Carmo Friche Passos e Ana Flávia Passos Ramos

Introdução

A palavra dispepsia, originada do grego (*dys* = mal; *pepsia* = digestão), foi empregada no passado para designar diversos tipos de sintomas gastroduodenais.[1,2] Nos últimos anos, em decorrência de reuniões de consenso entre especialistas de todo o mundo, o significado do termo dispepsia passou a ser universalmente aceito como uma síndrome associada à dor e/ou ao desconforto na região central e superior do abdome (epigástrio).[3,4]

A dispepsia é classificada em *orgânica*, quando é possível diagnosticar uma causa orgânica e/ou estrutural que justifique a sintomatologia (p. ex., úlcera péptica, gastrite, neoplasia, parasitoses intestinais, doenças biliares, pancreáticas, metabólicas, infecciosas ou provocadas por medicamentos), *funcional* (a causa dos sintomas não é identificada após exames complementares – endoscopia digestiva) ou *não investigada* (pacientes dispépticos que ainda não realizaram exames complementares).[1–4]

Neste capítulo, serão abordados aspectos conceituais e fisiopatológicos, além do diagnóstico e tratamento da dispepsia funcional.

Dispepsia funcional

Conceito e classificação

A dispepsia funcional (DF), também chamada de idiopática, essencial ou não ulcerosa, é definida por dor e/ou desconforto, persistente ou recorrente, localizado na região central e superior do abdome (epigástrio), na ausência de anormalidades estruturais, metabólicas ou bioquímicas que justifiquem os sintomas.[1,2]

Tem sido relatado que cerca de 20 a 40% da população geral apresentam alguma queixa dispéptica (as cifras mais altas correspondem a estudos que incluíram também o sintoma de pirose).[1,3] Entretanto, somente em torno de 30% desses indivíduos procuram assistência médica: a dispepsia constitui a causa de 3 a 5% das consultas ambulatoriais de clínica geral, em um centro de atenção primária, e de 30 a 40% das consultas em gastrenterologia.[2–5] Os sintomas dispépticos podem surgir em qualquer idade e são mais prevalentes no sexo feminino.[5] A intensidade da dor e/ou do desconforto e a ansiedade (incluindo o medo de doenças mais graves) apresentam-se como os principais motivos de procura ao clínico e gastroenterologista.

Esta síndrome é considerada um problema sanitário e socioeconômico de grande relevância, não apenas por sua alta prevalência, como também por seu caráter crônico e ausência de tratamento satisfatório.[1,4] Além disso, apesar de sua evolução benigna, a sintomatologia recidivante afeta de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes, o que se reflete diretamente em suas relações pessoais, sociais e laborais, ocasionando alterações psicológicas do sono e da atividade sexual.[1,2,5]

Um comitê internacional de especialistas estabeleceu, nos últimos anos, critérios específicos para o diagnóstico e a classificação da DF (critérios de Roma III), que oferecem grandes avanços no entendimento da síndrome, porém alguns aspectos ainda não foram elucidados, especialmente no que se refere a etiopatogenia e terapêutica específica. De acordo com a última reunião do Consenso de Roma III, em 2006, os seguintes critérios são necessários para o diagnóstico de DF:[3]

- Queixas dispépticas durante os últimos 3 meses e que se iniciaram, no mínimo, 6 meses antes
- É fundamental a ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas: empachamento pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica e queimação epigástrica
- Ausência de lesões estruturais à endoscopia digestiva alta.

Para melhor orientação propedêutica e terapêutica, os pacientes portadores de DF devem ser classificados de acordo com o sintoma principal em duas síndromes:[3] *síndrome do desconforto pós-prandial* (predomina sintoma de empachamento pós-prandial e/ou saciedade precoce, que ocorre várias vezes por semana, nos últimos 3 meses) e/ou *síndrome da dor epigástrica* (predomina dor ou queimação localizada no epigástrio, moderada a intensa, intermitente e que acontece, no mínimo, 1 vez/semana, nos últimos 3 meses). Critérios específicos para a classificação desses pacientes também foram estabelecidos pelo Comitê Roma III,[3] conforme descritos na Tabela 69.1.

No Brasil, a prevalência das parasitoses intestinais é ainda considerada elevada em algumas regiões, especialmente aquelas causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Strongiloides stercoralis* e *Giardia lamblia*.[6] Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem considerado válido o emprego de antiparasitários a intervalos regulares para populações de alto risco de contrair parasitoses intestinais.[7] Assim, o grupo de especialistas responsáveis pela realização do 3º Consenso Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori* optou por adotar o conceito de dispepsia funcional proposto pelo Consenso de Roma III, acrescido da realização de exame parasitológico de fezes ou uso empírico de antiparasitários.[8]

É importante salientar também a frequente sobreposição dos sintomas dispépticos com sintomas da doença do refluxo gastresofágico e da síndrome do intestino irritável. Vários estudos demonstraram que a pirose, sintoma característico de refluxo, é queixa muito comum dos pacientes com DF.[9] O Comitê Roma III recomenda que na ocorrência concomitante de pirose e outros sintomas típicos do refluxo, mesmo com endoscopia digestiva normal, o diagnóstico de DRGE deve ser considerado.[5] Por outro lado, a simples existência de pirose não exclui o diagnóstico de DF, especialmente naqueles casos em que os sintomas dispépticos persistem a despeito de uma adequada supressão ácida.[2,5] Da mesma maneira, é comum o relato de sintomas compatíveis com a síndrome do intestino irritável nos pacientes dispépticos funcionais.[9] Cerca de 30% dos pacientes com diagnóstico de DF apresentam, concomitantemente, dor na região inferior do abdome, distensão e alteração do hábito intestinal,[10] ou seja, estes pacientes devem ser diagnosticados como portadores de dois distúrbios funcionais.[2,5]

Tabela 69.1 Classificação da dispepsia funcional (Roma III).

Síndrome	Critérios específicos para a classificação
Síndrome do desconforto pós-prandial* (sintomas desencadeados pelas refeições)	Empachamento pós-prandial, que acontece necessariamente após refeições habituais, ocorrendo várias vezes por semana, nos últimos 3 meses
	Saciedade precoce, a qual impossibilita o término normal das refeições, verificada várias vezes por semana, nos últimos 3 meses
	Outros sintomas, quando existentes, reforçam o diagnóstico: distensão do abdome superior, náuseas pós-prandial ou eructação
Síndrome da dor epigástrica** (sintomas de dor ou queimação epigástrica)[4]	Dor ou queimação localizada no epigástrio, pelo menos moderada, e que tem ocorrido, no mínimo, 1 vez/semana, nos últimos 3 meses
	Dor intermitente; dor não generalizada ou localizada em outras regiões do abdome ou tórax; dor não aliviada pela defecação ou eliminação de flatos
	Outros sintomas, quando detectados, reforçam o

	diagnóstico: a dor pode ser tipo queimação, mas sem irradiação retroesternal; a dor é comumente induzida ou aliviada pela ingestão de alimentos, podendo, porém, ocorrer em jejum

*A síndrome da dor epigástrica pode coexistir. **A síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DF permanece desconhecida, e, do mesmo modo que em outros distúrbios funcionais, uma série de anormalidades fisiológicas e psicológicas tem sido identificada, embora sua real importância seja controversa.[1–4,10] Vários fatores etiológicos são considerados, como a hipersecreção ácida, alterações da motilidade gastroduodenal, da sensibilidade visceral, da acomodação gástrica, fatores psicossociais, além da gastrite associada ao *Helicobacter pylori*. Importante salientar que alguns pacientes podem apresentar vários desses fatores etiopatogênicos, e, atualmente, acredita-se que uma combinação de fatores fisiológicos e psicossociais provavelmente seja responsável pelo quadro clínico.[1,2,6,10] Tabagismo, etilismo e uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não são considerados fatores patogênicos dessa síndrome.[3] Contudo, pacientes com DF frequentemente relatam piora dos sintomas dispépticos com a ingestão de álcool, cigarro e quando tratados com AINEs, podendo, portanto, ser considerados fatores precipitantes ou mesmo agravantes da dispepsia.

Secreção gástrica de ácido

Tanto a secreção basal quanto a secreção máxima de ácido pelo estômago são normais nos dispépticos quando comparados com indivíduos assintomáticos, sem evidências de que haja um subgrupo de hipersecretores.[3] Isso não exclui definitivamente a possibilidade de o ácido ter uma função patogênica importante, e muitos estudos têm tentado averiguar possíveis transtornos da sensibilidade ao ácido no estômago dos dispépticos funcionais.[10] Entretanto, até o momento, não se demonstrou qualquer relação causal primária entre a secreção gástrica de ácido e a dispepsia funcional.

Motilidade gastroduodenal

Aproximadamente metade dos dispépticos funcionais apresenta algum grau de retardo do esvaziamento gástrico de sólidos e/ou hipomotilidade antroduodenal.[1–3] Distúrbio motor (tipicamente retardo) do esvaziamento gástrico de sólidos é a alteração motora mais estudada na dispepsia.[3] Alguns reflexos gastrintestinais também estão alterados nestes pacientes, o que poderia pressupor uma diminuição na tolerância alimentar.[10] Assim sendo, um número significativo de pacientes parece ser portador de gastroparesia idiopática.[1] Apesar disso, a importância clínica desses achados e a relação deles com o quadro clínico dão margem a muita controvérsia, uma vez que não existe uma correlação evidente entre os sintomas e o achado de alterações motoras.[6]

Hipersensibilidade visceral

Parcela significativa dos pacientes com dispepsia funcional parece ter um limiar reduzido para a dor ou responde aos estímulos dolorosos com maior intensidade ou duração (hiperalgesia); outras vezes, a dor ou o desconforto são produzidos por estímulos que normalmente não induzem tais sintomas (alodinia).[1–4,10] De fato, estudos utilizando o barostato gástrico revelam que a maioria dos dispépticos apresenta sensação de desconforto e dor quando se insufla um balão intragástrico, e essa hipersensibilidade exacerba-se durante a infusão de lipídios intraduodenais. Esses dados sugerem a possibilidade de uma percepção visceral anormal capaz de induzir respostas exageradas ante estímulos normais nestes pacientes.

Acomodação gástrica

Diversos estudos demonstraram que as alterações da acomodação gástrica são comuns nos dispépticos funcionais.[3] Tack *et al*. evidenciaram alterações do relaxamento do estômago proximal em aproximadamente 40% dos dispépticos, sendo constatado ainda que o sintoma de saciedade precoce é o que apresenta maior correlação com os distúrbios da acomodação gástrica.[10]

Aberrações no eixo cérebro-intestino

Estudos recentes sugerem que o SNC processa anormalmente a informação na dispepsia funcional. Assim, é possível que informações exteriores ou cognitivas, ao manterem conexões com centros que interferem na função gastrintestinal, tenham capacidade de influenciar a secreção, a motilidade e as sensações digestivas.[1–3] Desta maneira, do ponto de vista fisiopatológico, a dispepsia funcional poderia ser conceituada como um transtorno biopsicossocial no qual alterações da percepção visceral e da motilidade são moduladas por informações do sistema nervoso central. Os sintomas surgiriam pela disfunção na integração ao longo de todo o eixo cérebro-intestino.[3]

Gastrite crônica e Helicobacter pylori

Embora o microrganismo seja encontrado em aproximadamente 60% dos pacientes com DF, tal prevalência não é significativamente superior àquela observada em grupos-controle adequadamente pareados.[8,11] Alguns trabalhos demonstraram que esta infecção é mais prevalente entre os dispépticos tipo-úlcera do que entre aqueles com dispepsia tipo-dismotilidade, sugerindo a possibilidade de que existam mecanismos fisiológicos distintos e o *H. pylori* tenha importância na patogenia de subgrupos de dispépticos funcionais.[3] Os estudos têm sido também incapazes de estabelecer algum padrão sintomatológico distinto entre os pacientes dispépticos infectados e não infectados pelo *H. pylori*.[5] Ao comparar o comportamento clínico e as alterações motoras e de percepção visceral (hiperalgesia) desses dois grupos de dispépticos, as pesquisas foram incapazes de detectar diferenças entre eles e concluíram que as alterações inflamatórias induzidas pelo microrganismo não são responsáveis pela hiperalgesia observada em pacientes dispépticos.[2]

Na verdade, a ação da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com DF permanece controvertida, mas os resultados de metanálises recentes expõem que a erradicação da bactéria resulta em um ganho terapêutico que varia entre 6 e 14%, o que leva a crer na possibilidade de o tratamento com antibióticos ser útil em parcela de pacientes com DF.[12]

Fatores psicossociais

Alguns estudos revelam alta incidência de ansiedade, depressão, alterações do humor e tensão emocional entre os dispépticos quando comparados com voluntários assintomáticos; porém, as diferenças absolutas não são muito significativas, sugerindo que tais fatores são de limitada relevância clínica.[1–3] Evidências mais recentes indicam que pacientes com distúrbios funcionais acham-se mais descontentes com o trabalho, com a qualidade de habitação e a situação financeira do que os controles.[3] Vários investigadores demonstraram que a ocorrência de eventos estressantes de vida, especialmente nos primeiros anos de vida, como a separação dos pais, a perda de familiares ou o abuso sexual na infância, é mais prevalente entre os dispépticos; no entanto, os resultados dos estudos são muito controvertidos.[2,3]

Outros fatores

Alguns novos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos, como a dispepsia pós-infecciosa (sintomas surgem após episódio de gastrenterite, particularmente após surtos de salmonelose), inflamação crônica no duodeno (infiltração eosinofílica) e fatores genéticos.[1,13,14] O gene GN beta-3 vem sendo observado em parcela de pacientes com DF, e este é um caminho promissor para o entendimento da síndrome.[14]

Avaliação clínica e propedêutica

O diagnóstico de DF é fundamentalmente clínico, com base nos critérios Roma III descritos anteriormente.[1–4] Vários autores sugerem que o diagnóstico seja primordialmente de inclusão, não sendo necessário realizar investigação extensa, sobretudo naqueles pacientes com sintomas típicos e que não apresentam sinais de alarme (emagrecimento, vômitos recorrentes, disfagia progressiva, sangramento, icterícia).[1,3] É fundamental realizar história clínica e exame físico minuciosos, pois a anamnese bem conduzida servirá como um guia ao clínico para inclusão ou exclusão do diagnóstico, seleção dos pacientes que deverão ser investigados e a escolha da terapêutica mais adequada a ser prescrita. A existência de sinais e sintomas de alarme implica a continuidade da propedêutica.[2–4]

Os exames complementares devem, portanto, ser realizados de maneira individualizada, e, em alguns casos,

pode ser indicado um teste terapêutico antes de se iniciar a investigação diagnóstica.[10] O conhecimento dos critérios de Roma III, associado a uma atitude positiva de considerar o diagnóstico precocemente (diagnóstico de inclusão), é capaz de levar o médico a conduzir o atendimento do paciente de uma maneira mais custo-eficiente do ponto de vista de procedimentos diagnósticos. A realização da endoscopia digestiva alta durante um período sintomático e, preferencialmente, sem terapia antisecretora, é fundamental para o diagnóstico.[3] As biopsias devem ser realizadas rotineiramente durante o procedimento endoscópico, visando também detectar o *H. pylori*.[3,8,11]

Tem sido recomendada para o grupo de dispépticos ainda não investigados e sem sinais de alarme a realização de um teste não invasivo para diagnóstico do *H. pylori*. Nesses casos, os pacientes fazem o teste respiratório, sorológico ou fecal para pesquisa do *H. pylori*, e, caso o exame seja positivo, o tratamento de erradicação anti-*H. pylori* está indicado (estratégia testar e tratar) antes mesmo da realização da endoscopia digestiva.[1,3,10]

Em nosso meio, deve-se sempre solicitar exames parasitológicos de fezes com o objetivo de excluir parasitoses intestinais, especialmente estrongiloidíase e giardíase, causas frequente de sintomas dispépticos entre nós.[6] É indicado realizar exames seriados (no mínimo, três amostras), solicitando ao laboratório que realize os métodos mais apropriados para o diagnóstico desses parasitas: Baermann modificado por Moraes e suas variações (para o diagnóstico de estrongiloidíase) e o exame direto das fezes ou o método de flutuação em sulfato de zinco (para o diagnóstico de giardíase).

A ultrassonografia não é indicada de rotina, devendo ser realizada quando houver suspeita de doença pancreática ou de via biliar.[3] Testes de esvaziamento gástrico (cintigrafia, teste respiratório com ácido octanoico ou ultrassom) também não são, em geral, recomendados porque os resultados raramente alteram a conduta clínica.[4] Estudos recentes demonstraram que menos de 30% dos dispépticos apresentam retardo do esvaziamento gástrico, quando se considera exclusivamente pacientes com dispepsia funcional tipo síndrome do desconforto pós-prandial.[13] Do mesmo modo, o eletrogastrograma e o barostato gástrico têm sido de utilidade prática discutível na avaliação propedêutica desses pacientes.[3] Deve-se afastar também a possibilidade de doença celíaca e intolerância à lactose nos casos em que houver suspeita clínica.[1–4] Importante avaliar cofatores psicológicos, ambientais e dietéticos e o uso de medicamentos que possam ocasionar ou agravar a sintomatologia dispéptica.

Tratamento

O tratamento da DF ainda representa um dos grandes desafios para o gastroenterologista, e, até o momento, não existe uma terapêutica que seja realmente eficaz e curativa. O principal objetivo do médico ao tratar pacientes dispépticos funcionais continua sendo o alívio dos sintomas da doença (dor epigástrica e/ou do desconforto pós-prandial) e a melhora da qualidade de vida. Novos e recentes conhecimentos fisiopatológicos nesta área oferecem expectativas muito favoráveis nas pesquisas de novos fármacos capazes de atuar sobre a motilidade gastroduodenal (exercendo um efeito procinético), hipersensibilidade visceral (reduzindo o limiar de sensibilidade), microbiota e inflamação da mucosa. Entretanto, ainda é bastante escasso o arsenal terapêutico para esse enorme grupo de pacientes.

Um dos pontos mais importantes para o sucesso do tratamento é o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente.[10] O médico deve adotar uma postura confiante e otimista, inspirando segurança e demonstrando interesse para compreender as queixas do paciente. É importante esclarecer ao paciente que os sintomas decorrem de uma desordem funcional do aparelho digestivo, que não caracteriza nenhuma doença grave ou risco à vida. É preciso ainda explicar sobre os possíveis fatores envolvidos na etiopatogênese da DF, enfatizando a grande evolução dos conhecimentos nessa área na última década, o que cria grande expectativa para o surgimento de novos e eficientes medicamentos em um futuro próximo.

Orientações dietéticas e comportamentais

Parcela considerável dos pacientes portadores de DF obtém alívio dos sintomas com simples mudanças no próprio estilo de vida e com a adoção de hábitos salutares em seu cotidiano, como uma alimentação saudável e atividade física regular.[3,10,15] Nenhuma dieta específica é recomendada, mas a redução no consumo de alimentos gordurosos, condimentados, ácidos, café, álcool e cigarro pode ser benéfica. A inclusão ou exclusão de determinados alimentos vai depender da tolerância individual. Obviamente, os alimentos que agravam os sintomas devem ser evitados. Intolerâncias específicas, como a glúten, lactose e frutose, têm de ser consideradas e, se

confirmadas, orientações dietéticas pontuais precisam ser indicadas.[15] A queixa de empachamento pós-prandial habitualmente melhora com a redução de alimentos gordurosos da dieta, enquanto a saciedade precoce pode ser aliviada com o fracionamento das refeições.[10,15] Também é fundamental abordar o ambiente no qual as refeições são realizadas, aconselhando um local tranquilo e, sempre que possível, sem discussões ou assuntos que possam causar maior tensão emocional.

Os fatores emocionais também precisam ser abordados e o paciente deve ser esclarecido da possível associação de seus sintomas com os fatores emocionais e estresse. A psicoterapia e outras técnicas que objetivem a redução do estresse e relaxamento podem ser recomendadas, observando-se uma boa resposta em alguns subgrupos de dispépticos.[1–4,10,16]

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso tem como principal objetivo aliviar o sintoma predominante e a estratégia terapêutica dependerá basicamente da natureza e intensidade dos sintomas, do grau do comprometimento funcional e dos fatores psicossociais envolvidos.

Inúmeros estudos demonstraram que a melhora com o tratamento clínico ocorre em menos de 60% dos pacientes com DF.[1,10] Deve-se ressaltar também que geralmente a resposta ao placebo é muito elevada.[16] Estudos controlados e duplos-cegos revelaram que o placebo é capaz de promover melhora dos sintomas em 25 a 60% dos pacientes, sugerindo que a terapêutica com fármacos nem sempre é necessária.[17]

Para o tratamento da DF, podem ser utilizados diversos medicamentos, destacando-se antiácidos, substâncias antissecretoras, procinéticos, antibióticos para erradicação do *H. pylori*, ansiolíticos e antidepressivos, como mostra a Tabela 69.2.

A maioria dos autores recomenda que os inibidores da secreção ácida (bloqueadores H_2 ou inibidores da bomba de prótons) sejam a primeira opção para os pacientes com DF e predomínio de dor epigástrica e os procinéticos (metoclopramida, domperidona, bromoprida) para aqueles com DF tipo desconforto pós-prandial.[3,10,15]

Os antissecretores (bloqueadores H_2, como os inibidores da bomba de prótons) são substâncias bastante seguras e constituem-se em medicação de primeira linha para os pacientes com a síndrome da dor epigástrica, sendo amplamente prescritos e recomendados. Um estudo multicêntrico internacional apurou que o IBP foi superior ao placebo na DF tipo úlcera (alívio completo dos sintomas em 40 e 27%, respectivamente), mas não na DF tipo dismotilidade ou tipo inespecífica.[16–18]

Os antissecretores devem ser utilizados na dose padrão, 1 vez/dia. Vários estudos mais recentes demonstram que a prescrição de doses mais elevadas não melhora a resposta terapêutica nos pacientes com DF[18] (Tabela 69.3).

Tabela 69.2 Tratamento farmacológico na dispepsia funcional.

Tratamento de 1ª linha	Procinéticos Bloqueadores H_2 Inibidores da bomba de prótons Tratamento anti-*H. pylori* Antidepressivos/Buspirona
Tratamento de 2ª linha (eficácia ainda incerta)	Acupuntura Agonistas dos receptores 5-HT_4 Psicoterapia Hipnoterapia Chás e ervas naturais chinesas
Novos fármacos promissores	Antagonistas dos receptores da colecistocina Derivados da motilina e da grelina

	Acotiamide Capsaicina Novos agonistas e antagonistas da serotonina Análogos da somatostatina

Tabela 69.3 Medicamentos empregados na prática diária para o tratamento da dispepsia funcional.

Bloqueadores H_2 (mg/dia)	Ranitidina (150 a 300) Cimetidina (400 a 800) Famotidina (20 a 40)
Inibidores da bomba de prótons (IBP; mg/dia)	Omeprazol (10 a 20) Lansoprazol (15 a 30) Pantoprazol (20 a 40) Rabeprazol (10 a 20) Esomeprazol (20 a 40)
Procinéticos (mg/dia)	Metoclopramida (20 a 30) Domperidona (20 a 30) Bromoprida (20 a 30)
Antidepressivos (mg/dia)	Amitriptilina (12,5 a 50) Nortriptilina (10 a 25) Fluoxetina (10 a 20) Paroxetina (10 a 20) Sertralina (25 a 50) Citalopram (10 a 20) Mirtazapina (30 a 60)
Tratamento de erradicação do *H. Pylori*	Antibióticos + IBP (Tratamento clássico anti-*H. pylori*)

Um total de 24 estudos clínicos controlados e randomizados envolvendo 7.624 pacientes avaliou o efeito dos medicamentos antissecretores na DF, sendo demonstrado que o número necessário para tratamento (NNT) é de 8 e 9 (5 a 24), ou seja, de 8 a 9 pacientes tratados, apenas um será realmente beneficiado com a melhora dos sintomas, especialmente da dor epigástrica,[1,18–20] como mostra a Tabela 69.4.

Os procinéticos (p. ex., metoclopramida, domperidona, bromoprida, motilíneos derivados da eritromicina, entre outros) mostram-se superiores ao placebo em vários ensaios clínicos, estando indicados especialmente para os pacientes portadores da síndrome do desconforto pós-prandial (empachamento/peso pós-prandial e saciedade precoce).[10,17–19] Esses medicamentos são potencialmente capazes de melhorar vários parâmetros da motilidade gastroduodenal ao aumentar o tônus gástrico, a motilidade antral e, sobretudo, a coordenação antroduodenal, além de alguns deles também poderem relaxar o fundo gástrico.[1] Os procinéticos mostraram-se mais eficazes do que o placebo em vários estudos, segundo revisões da literatura realizadas por diferentes pesquisadores.[3,10] A melhora dos sintomas com o emprego dessas substâncias tem sido de 20 até 45 pontos percentuais maiores que o placebo (NNT de 5), e os procinéticos devem ser indicados, de maneira especial, para pacientes com sintomas de empachamento pós-prandial (ver Tabela 69.4).[1,19,20]

Tabela 69.4 Eficácia dos diversos tratamentos na dispepsia funcional.

Intervenção	Número de estudos	Número de pacientes	NNT (IC = 95%)	Qualidade metodológica
Procinéticos	17	4.495	5 (3 a 11)	Baixa
Antagonistas H_2	11	2.164	8 (5 a 24)	Baixa
IBP	13	5.460	9 (6 a 19)	Razoável
Tratamento anti-*H. pylori*	21	4.331	14 (10 a 20)	Alta
Antidepressivos tricíclicos	4	167	2 (1,5 a 5)	Muito baixa

NNT = número necessário para o tratamento; IC = intervalo de confiança; IBP = inibidores da bomba de prótons. (Adaptada de Moayyedi.[1])

Estudos recentes apontaram os medicamentos que relaxam o fundo gástrico, como os agonistas da 5-hidroxitriptamina (sumatriptana e buspirona), capazes também de melhorar o sintoma de saciedade precoce.[10,16,17,20] Tack *et al*. observaram um efeito favorável da buspirona sobretudo no grupo de dispépticos em DF e desconforto pós-prandial.[21]

Embora poucos ensaios clínicos tenham demonstrado claramente um real benefício com o tratamento do *H. pylori* em pacientes dispépticos funcionais, estudos de metanálise recentemente realizados evidenciaram que a erradicação da bactéria resulta em um ganho terapêutico que varia de 4 a 14%[1,12] Apesar de o tema ainda causar controvérsias na literatura, na atualidade, a maioria dos autores concorda que o tratamento com antibióticos visando à erradicação do *H. pylori* possa ser realmente útil em pelo menos um subgrupo de pacientes com DF.[1–4,10–13] No Brasil, Mazzolene *et al*. realizaram um ensaio clínico randomizado em pacientes dispépticos e infectados pelo *H. pylori*.[22] Os autores constataram melhora dos sintomas dispépticos após a erradicação da bactéria em pacientes infectados (50%), concluindo que, nos dispépticos funcionais, esta opção terapêutica é superior ao placebo (37%).[22] Da mesma maneira, outras revisões sistemáticas, como a de Cochrane, apresentaram conclusões semelhantes.[11]

Análises custo/benefício dessa opção terapêutica possibilitam estimar um NNT de 14 (10 a 20), ou seja, é necessário tratar 14 pacientes para que um seja realmente beneficiado com melhora dos sintomas (ver Tabela 69.4).[1,11] Baseando-se nesses dados e considerando a excelência metodológica dos estudos analisados, os especialistas do Consenso Roma III[3] e o último Consenso Europeu sobre *H. pylori* (Maastricht IV),[10] assim como o Consenso Asiático sobre DF,[4] recomendam que o *H. pylori* seja pesquisado e, se presente, erradicado nesse grupo de pacientes. Esta também foi a decisão do 3º Consenso Brasileiro do *H. pylori*, recentemente realizado, com a justificativa de que o tratamento com antibióticos beneficia um subgrupo de pacientes dispépticos, com a vantagem de reduzir, em longo prazo, o risco de evolução para úlcera péptica, atrofia e câncer gástrico.[8] O esquema terapêutico de erradicação do *H. pylori* no paciente dispéptico funcional não difere do esquema tradicional e constitui-se na associação de IBP na dose padrão, claritromicina (500 mg) e amoxicilina (1 g), 2 vezes/dia (antes do café da manhã e do jantar ou lanche noturno), durante 7 dias.[1,8,11,19,20]

A estratégia *testar e tratar* o *H. pylori* tem sido proposta para os dispépticos jovens e sem sinais de alarme.[1,10,19,20] Sugere-se que este grupo de pacientes realize um teste não invasivo para o diagnóstico da bactéria (p. ex., sorologia, teste respiratório ou antígeno fecal) e, se positivo, seja tratado com o esquema antibiótico, antes mesmo da realização da endoscopia digestiva.[3,8,11] Nesses casos, o exame endoscópico somente seria indicado para os casos em que a sintomatologia persista após o tratamento de erradicação.

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, desipramina e imipramina) e os inibidores da captação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina) têm sido recomendados por apresentarem ação analgésica central, sendo capazes de bloquear a transmissão da dor do trato digestivo para o cérebro.[16,19,20] Poucos estudos controlados com metodologia adequada foram realizados.[1] Desse modo, os bons resultados observados nas metanálises (NNT = 2) têm sido questionados por alguns autores.[10,19,20] Recomenda-se iniciar com doses mais baixas do que as convencionalmente utilizadas para o tratamento da depressão, e essa prescrição, caso

seja observada uma boa resposta clínica, deverá ser mantida por um período mínimo de 6 meses.[3,10,19] Um estudo recentemente publicado empregou mirtazapina em pacientes dispépticos funcionais com baixo peso, sendo observados melhora da sintomatologia dispéptica, especialmente do desconforto pós-prandial, e ganho de peso.[23] Outro estudo multicêntrico, recentemente apresentado no Congresso Americano de Gastrenterologia (DDW 2013), demonstrou que a amitriptilina foi superior ao escitalopram e ao placebo no alívio dos sintomas dispépticos, principalmente eficaz no alívio da dor epigástrica e nos homens. Esses medicamentos devem ser prescritos para aqueles pacientes dispépticos que não responderam ao tratamento com antissecretores, procinéticos e com a erradicação do *H. pylori*.

Terapia futura

Novos procinéticos, capazes de atuar tanto na motilidade digestiva quanto no relaxamento do fundo gástrico, estão sendo testados em centros de investigação. Entre essas substâncias, os derivados da motilina e da grelina têm-se mostrado eficazes em ensaios iniciais e poderão constituir, em breve, uma nova classe de procinéticos.[1,23]

Alguns estudos recentes demonstram que a acotiamida, um agonista muscarínico e inibidor da colinesterase, é capaz de melhorar o esvaziamento gástrico, atuando como um promissor procinético. Novos estudos empregando esta substância estão sendo realizados a fim de que se confirme a ação favorável dela.[24]

Outros medicamentos, como o itopride e a levosulpirida, mostraram eficácia similar à dos procinéticos tradicionais em pacientes com dispepsia tipo dismotilidade. O agonista kappa opioide (asimadolina) demonstrou ser capaz de reduzir a plenitude pós-prandial e a saciedade precoce em voluntários saudáveis, mas estes achados não foram reproduzidos em pacientes com DF após 8 semanas de acompanhamento.[1,10,24]

Receptores com a capacidade de modular a mucosa gastroduodenal e a função do músculo liso, como a capsaicina, que é um potente agonista, apresentam também um potencial terapêutico.[1] Outras substâncias estão sendo avaliadas em alguns centros de investigação, como os receptores do canal de sódio, os antagonistas da colecistocinina (p. ex., loxiglumide, dexloxiglumide), os antagonistas NK1 e NK3 e os receptores da somatostatina (estudos iniciais apontaram que o octreotídio pode reduzir a sensação de plenitude gástrica em voluntários sadios).[23] Além desses, estão em desenvolvimento fármacos capazes de impedir a sensibilização central, como os antagonistas do receptor 1 PGA-2 (EP-1),[23], e novos medicamentos serotoninérgicos também estão sendo testados. Estudo duplo-cego, randomizado e controlado demonstrou significativa superioridade do citrato de tandospirona (agonista 5-HT1A) sobre o placebo quanto ao alívio dos sintomas nos dispépticos funcionais.[1]

Terapias complementares e psicológicas

As chamadas terapias complementares ou alternativas (p. ex., ervas chinesas, japonesas e indianas, acupuntura) e/ou o tratamento psicológico (p. ex., hipnose, psicoterapia e terapia cognitiva comportamental) têm sido muito utilizados por um grupo de pesquisadores e devem ser considerados para pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico convencional e aqueles com doenças psíquicas nitidamente associadas (p. ex., ansiedade, depressão, fobia).[25] Vários estudos têm demonstrado resultados animadores com esse tipo de abordagem no tratamento da DF.[1,18,19,24] É necessário ressaltar, no entanto, que a maioria dos trabalhos que utilizaram tais intervenções terapêuticas não apresentou desenho metodológico adequado, dificultando conclusões definitivas sobre a real eficácia delas. De qualquer maneira, deve-se sempre incentivar o paciente para a prática de atividades ou técnicas que envolvam relaxamento físico e mental, respeitando, obviamente, as preferências individuais e a experiência do médico. Recentes estudos indicam também melhora dos sintomas com a utilização de pré-bióticos e probióticos; porém, resultados mais consistentes e de longo prazo ainda são aguardados.[18]

Síndrome do Intestino Irritável

Joaquim Prado P. de Moraes Filho

Introdução e epidemiologia

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma enfermidade crônica de natureza funcional na qual podem ocorrer

dor e desconforto abdominal com estufamento e alteração no padrão das fezes.[1] O quadro sintomático é bastante incomodativo e compromete a qualidade de vida dos pacientes. A prevalência é de 3 a 20%, com muitos estudos dando ênfase à variação de 10 a 15%.[2]

A definição de SII, como veremos a seguir, consiste em uma modificação do critério de Roma II, ou seja, a ocorrência de desconforto ou dor abdominal em frequência superior a 6 vezes no último ano em que apresentaram pelo menos dois dentre três dos seguintes achados: alívio com a defecação, início associado a alteração fecal maior ou menor e início associado a fezes endurecidas ou amolecidas.[2]

Assim como a prevalência, a distribuição da SII tem sido variável segundo o local da observação e o critério empregado para defini-la, mas, em geral, a primeira consulta costuma ocorrer na faixa dos 30 aos 50 anos de idade, e a predominância diminui após os 60 anos. O sexo feminino apresenta risco ligeiramente maior para a SII.[3]

Determinadas comorbidades de natureza psicológica podem contribuir para o desenvolvimento da SII: *depressão*, *ansiedade*, *estresse* e *insônia*, que devem ser cuidadosamente investigadas pelo médico assistente. A depressão é bastante frequente, com prevalência na SII de 30% em comparação aos 18% da população em geral.[4] É interessante observar que existem indicações de correlação entre ansiedade e distúrbios depressivos com a gravidade da SII.

Podem ocorrer flutuações nos sintomas com o passar do tempo, significando que as manifestações podem ocorrer durante certo período e desaparecer parcial ou totalmente. Os sintomas da SII podem cessar espontaneamente, mas a transição para outras manifestações funcionais digestivas, como a dispepsia funcional, também pode ocorrer.[5]

Estudos populacionais têm sugerido certa diversidade na SII segundo etnia, idade e diferentes culturas, como: diferentes dietas, formas sociais de expressão de sentimentos, dificuldades de acesso aos recursos de saúde, atividade física etc.[2]

Fisiopatologia

A fisiopatologia, embora bastante estudada, permanece com pontos a serem mais bem esclarecidos porque existem numerosas variáveis possivelmente envolvidas: diferentes eventualidades costumam estar relacionadas com a SII e, por isso, também devem ser consideradas.

Trabalhos recentes têm apontado que pode ocorrer uma combinação de expressão gênica e marcadores sorológicos que, eventualmente, possibilitam a discriminação entre as formas de SII com constipação intestinal e diarreia.[6] Por outro lado, tanto a apresentação inicial da SII quanto as exacerbações dos sintomas podem ser precedidas por estressores de natureza psicológica ou física, além de alterações da motilidade intestinal e da sensibilidade visceral exacerbada.

No aspecto psicológico, chama atenção a associação entre os sintomas da SII e o estresse e também a coexistência de condições psiquiátricas.[7] A prevalência de distúrbios psiquiátricos em pacientes atendidos em centros de atenção terciária nos EUA, por exemplo, variou de 40 a mais de 90%.[8] Mesmo na comunidade em geral, os fatores psicológicos e a somatização têm sido fortemente associados à SII.[9]

Existem evidências que destacam a função da microbiota intestinal na patogênese da SII, como:

- Alterações na microbiota fecal
- Uso mais disseminado de probióticos pela população
- O fenômeno da SII pós-infecção
- O reconhecimento da participação da microbiota intestinal no sistema imunológico.

Os achados anteriores sugerem que a interação entre o hospedeiro e a microbiota gastrintestinal pode ser importante na patogênese dessa enfermidade. Consistentes alterações bacterianas vêm sendo observadas em pacientes com SII, como a redução de *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* em amostras fecais e o aumento das concentrações de espécies, como *enterobacteriaceae*, *coliformes* e *bacteroides*.

Há também fortes indícios de que as formas de SII com diarreia ou constipação intestinal contêm populações microbianas distintas.[10] Tais fatos sugerem possível ação importante na flora intestinal na etiopatogenia dos sintomas da enfermidade, ainda que esta possa não ser exclusiva. Além disso, é interessante considerar que até

aproximadamente 30% dos pacientes adultos com SII referiram o início dos seus sintomas após um episódio de infecção intestinal aguda, viral ou bacteriana, situação na qual a microbiota intestinal pode ser seriamente alterada.

A SII é caracterizada por um perfil pró-inflamatório, com o envolvimento de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8.[11] Em pacientes com determinadas condições de comorbidades, são caracterizadas elevações adicionais em IL-1b e TNF-α.[12] Nos casos de SII com predomínio de diarreia, as manifestações clínicas encontram-se relacionadas com alterações moleculares envolvendo desregulação dos mastócitos das junções firmes funcionantes da mucosa jejunal.[13]

Existem, portanto, evidências substanciais que sugerem algum tipo de ação da microbiota intestinal em determinados pacientes com SII, constituindo alvo para potencial benefício terapêutico. Do ponto de vista clínico, diante da suspeita diagnóstica da síndrome, deve ser investigada a eventual ocorrência prévia de enterocolites.

Como não há alterações motoras características da SII, é complexa a interpretação das manifestações clínicas, sendo difícil a interpretação do motivo das manifestações clínicas, que podem ser *diarreia* ou *constipação intestinal*, ou ainda a *alternância de ambas*. É válido lembrar que a base do hábito intestinal está nas eventuais alterações da motilidade gastrintestinal e no equilíbrio entre absorção e secreção.[1] Essas alterações são, em parte, mediadas pela desregulação do sistema de sinalização da serotonina intestinal. As inter-relações entre o sistema entérico e as fibras musculares lisas do tubo digestivo provavelmente têm a ver com a hiper-reatividade motora, que é desencadeada por diversos estímulos. O reflexo gastrocólico exacerbado constitui uma amostra da hiperatividade motora desencadeada, por exemplo, pela alimentação.[14] O assunto é intrigante, porque embora o número de mastócitos, macrófagos, células T e mastócitos lFLC-positivos sejam reduzidos em pacientes com SII em relação aos indivíduos normais, estes achados não são associados à hipersensibilidade visceral ou resposta anormal ao estresse. Dados recentes questionam a função da inflamação microscópica como mecanismo de base da hipersensibilidade visceral, sugerindo uma desregulação do sistema imunológico da mucosa nesses pacientes.

Podem também contribuir para a sintomatologia o aumento da percepção visceral à dor e desconforto que costuma ocorrer nesses casos.

Como foi referido, a SII é um distúrbio funcional multifatorial complexo com diferentes aspectos fisiopatológicos inter-relacionados e diferentes hipóteses etiopatogênicas. É válido, portanto, assumir que, em face das diferentes alternativas fisiopatológicas, deve ocorrer certo grau de sinergismo entre os fatores responsáveis pela enfermidade.

Diagnóstico

Até recentemente, a SII era considerada como uma entidade cujo diagnóstico era estabelecido por exclusão, em função da ausência de dano estrutural demonstrável ou de alteração evidente pelos métodos habituais de estudo. Esta noção, entretanto, mudou substancialmente desde o aparecimento dos denominados "critérios diagnósticos", que propõem essencialmente um diagnóstico de inclusão. Assim, foram criados os denominados *critérios de Roma* por um consenso de especialistas que buscam maior precisão diagnóstica. É, pois, importante considerar com atenção os critérios diagnósticos de Roma III, apresentados a seguir:[15]

- Dor ou desconforto abdominal por pelo menos 3 vezes/mês nos últimos 3 meses, associados a dois ou mais dos seguintes achados:
  - Melhora com a defecação
  - Início associado à alteração na frequência de evacuações
  - Início associado à alteração na forma (aspecto) das fezes
- O início dos sintomas deve ter ocorrido pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

A partir daí, será possível caracterizar um diagnóstico de inclusão, desde que satisfeitas algumas normas diagnósticas de rotina, como se verá a seguir.

Tendo em vista o hábito intestinal, a SII costuma apresentar os seguintes subgrupos:[15]

- SII com diarreia: mais comum no sexo masculino, ocorre em até 1/3 dos casos. Alternância entre fezes amolecidas (> 25%) e fezes endurecidas (< 25%)
- SII com constipação intestinal: mais comum no sexo feminino, acontece em até 1/3 dos casos. Alternância entre

fezes endurecidas (> 25%) e fezes amolecidas (< 25%)

- SII com hábito misto ou padrão cíclico: presentes em 1/3 a 1/4 dos casos. Fezes endurecidas e amolecidas em mais de 25% do tempo.

A SII deve ser diferenciada de outras eventualidades funcionais, como a *síndrome da dor abdominal funcional*, a *constipação intestinal funcional* e a *diarreia funcional crônica*. Convém lembrar que na SII encontra-se, além das alterações dos hábitos intestinais, o sintoma *dor* e/ou *desconforto abdominal*.[15] A dor não costuma ser muito intensa, mas, em conjunto com outras manifestações, compromete a qualidade de vida do paciente.

A SII é diagnosticada por meio de uma cuidadosa história clínica, tendo em vista o preenchimento dos critérios de Roma III. Seguem-se rigoroso exame físico e, em geral, a realização de exames subsidiários de rotina, que não incluem colonoscopia, tendo sido excluídos os sinais de alarme:[5] perda sanguínea retal, anemia, perda de peso, febre, história familiar de câncer colônico, início dos sintomas após os 50 anos de idade e alteração súbita na sintomatologia.

O diagnóstico de inclusão é estabelecido depois de decretado o diagnóstico diferencial com outras morbidades, tendo sido excluída a possibilidade de outra enfermidade com quadro clínico semelhante. É interessante considerar que, em relação à qualidade de vida relacionada com a saúde, a utilização de critérios positivos de diagnóstico não foi inferior ao assim chamado diagnóstico de exclusão.[16] O diagnóstico diferencial com doenças orgânicas é particularmente importante nos casos em que as manifestações clínicas destas não são muito intensas ou características. Nesse sentido, enfatiza-se a importância da história clínica e os critérios de Roma como chave diagnóstica da SII, além do exame clínico incaracterístico e exames laboratoriais de rotina normais. As principais doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial são: síndrome de má absorção, intolerância à lactose, intolerância a alimentos, doença inflamatória intestinal, neoplasia, doença celíaca, síndrome da diarreia e da dor funcional e transtornos psiquiátricos.

É avaliada a apresentação clínica, devendo ser observado qual o predomínio: *diarreia*, *constipação intestinal* ou *ambas*, lembrando que é comum a ocorrência de outros sintomas abdominais, tais como *estufamento*, *distensão*, *borborigmo* e *flatulência*.

Os fatores psicológicos não foram demonstrados como definitivamente causadores do início do quadro ou de sua manutenção, mas a experiência clínica indica a importância deles, bem como a necessidade de serem observados, incluindo: ansiedade, *depressão*, *somatização* e *temores relacionados com os sintomas*.[1] Fatores psicológicos e somatização são também fortemente associados à ocorrência de SII na comunidade, embora não necessariamente a enfermidade esteja sempre associada aos aspectos psicológicos ou de somatização.[9]

Tendo em vista essas considerações, conclui-se que, no atendimento a pacientes com suspeita de SII, os aspectos psicológicos devem ser cuidadosamente analisados, considerando a associação direta entre os sintomas da SII e o estresse e eventuais condições psicológicas ou psiquiátricas coexistentes.[7] É preciso, contudo, cuidado e atenção para esses achados, porque não é prudente a sua generalização para todos os casos.

O exame físico completo costuma ser normal ou apresentar achados leves e incaracterísticos, como dolorimento na fossa ilíaca esquerda sobre o cólon sigmoide palpável. Em determinados casos, o exame retal é desejável com o objetivo de descartar doença retal e função anormal do esfíncter anorretal, que podem contribuir para o sintoma de constipação intestinal.

Exames subsidiários podem ser solicitados na investigação inicial e visam avaliar o estado geral do paciente e os principais componentes eventualmente alterados no estabelecimento do diagnóstico diferencial. Não existe uniformidade quanto a quais os exames essenciais a serem realizados; porém, para evitar o uso excessivo de recursos, recomenda-se, por exemplo, uma avaliação global com os exames apresentados a seguir:

- Hemograma e hemossedimentação
- Função tireoidiana (TSH/T4 livre)
- Glicemia
- Fezes (parasitológico, sangue oculto).

Eventualmente, são requeridos exames mais elaborados, os quais devem ser realizados quando for necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras entidades. Nesse caso, podem ser solicitadas, por exemplo, a colonoscopia, pesquisa de anticorpos antiendomísio, prova de absorção de lactose, entre outros.

Seria interessante a existência de um marcador biológico para a enfermidade, o qual tem sido objeto de intensas investigações, sem que uma conclusão definitiva tenha sido estabelecida. O fato é que as entidades funcionais não podem ser atualmente explicadas por alterações estruturais ou causas bioquímicas. Um marcador biológico não só nortearia o diagnóstico como também possibilitaria que os pacientes satisfizessem a própria expectativa do achado "de uma causa" para a sua enfermidade. Na verdade, apesar de algumas promissoras propostas nesse sentido, infelizmente isso ainda não ocorreu, e, na maioria das vezes, a orientação diagnóstica baseada na *história-exames de rotina-exame físico* oferece bons resultados.

Tratamento

Como em qualquer proposta de tratamento, é essencial que se estabeleça uma efetiva relação médico-paciente. As diretrizes para consegui-la incluem a identificação das preocupações do paciente e sua tranquilização, a explicação das causas básicas dos sintomas e o envolvimento do doente no plano de tratamento. É importante a atenção constante do médico.[16] É relevante assegurar ao paciente que a SII é um processo benigno, o qual apresenta curso crônico e recorrente, sem evidências de câncer.

De modo geral, os casos de SII podem ser considerados leves, moderados e graves, e as medidas terapêuticas devem estar em conformidade com a gravidade do quadro.

A estratégia para o tratamento depende de diversos fatores (p. ex., o tipo e a intensidade de sintoma), bem como de qual é o predomínio deste (p. ex., diarreia, constipação intestinal, dor, distensão abdominal). Também precisam ser considerados os diagnósticos das comorbidades psicológicas (p. ex., ansiedade, depressão, estresse) e o impacto negativo na qualidade de vida que acompanha a enfermidade.

O *tratamento sintomático* visando à normalização dos hábitos intestinais e à redução da dor abdominal, em geral, oferece bons resultados aos pacientes com sintomas leves, como aqueles vistos em unidades básicas de saúde ou em consultórios de clínicos gerais. O tratamento dos pacientes com sintomas mais graves permanece de certo modo como um desafio, porque a resposta ao tratamento é incerta e, às vezes, demorada.

O estilo de vida e os hábitos de alimentação devem ser avaliados como desencadeadores potenciais da SII. Assim, falta de exercícios, deficiências alimentares, falta (ou excesso) de ingestão de fibras são pontos a serem considerados. Quando existe predomínio de constipação intestinal, também é importante conhecer a ausência de tempo adequado para a evacuação. Nesse caso, além do aspecto comportamental relacionado com a evacuação, o aumento das fibras da dieta e a prática regular de exercícios costumam ser benéficos. Por outro lado, o excesso de ingestão de café (cafeína), carboidratos indigeríveis e lactose parece contribuir para a SII com predomínio de diarreia.[17]

Vale dizer que são escassas as evidências que suportam cientificamente as recomendações anteriores, mas a observação clínica demonstra que o aspecto comportamental do tratamento pode contribuir para os bons resultados terapêuticos.

Tratamento farmacológico | Alternativas terapêuticas

O índice de resposta ao placebo na SII, como em todos os distúrbios funcionais, é elevado, variando entre 33 e 88%. As implicações deste fato devem ser lembradas quando se considera o benefício de certos fármacos e o quanto este deve ser valorizado. A eficácia deste ou aquele medicamento, avaliada pelo teste terapêutico, depende do índice de resposta ao placebo, o qual está submetido às expectativas do paciente e do médico.[18]

O tratamento farmacológico é dirigido ao sintoma ou às queixas predominantes e consiste em um tratamento sintomático, uma vez que o mecanismo exato para o desenvolvimento da SII é desconhecido. Um ou mais fármacos são utilizados.

Diarreia

Não estão disponíveis estudos que preencham os requisitos de graus de evidência e recomendações de medicina baseada em evidências, mas a experiência clínica tem demonstrado que os agentes antidiarreicos são geralmente efetivos.[5,19,20]

A *loperamida* deve ser administrada em baixas doses (2 mg, 1 a 2 vezes/dia). Agonista opioide sintético, nessas

condições, ela não apresenta efeitos no sistema nervoso central ou outros eventos adversos. A administração concomitante a inibidores da motilidade intestinal possibilita melhor ajuste da dose. A loperamida é um agente efetivo para o tratamento da diarreia, melhorando a frequência e a consistência fecal, mas não é mais efetiva do que placebo na redução da dor.[20]

O *alosetron* (1 mg, 2 vezes/dia – 12 semanas) é antagonista do receptor 5-HT_3 da serotonina, inibe a motilidade gastrintestinal e reduz a sensibilidade visceral. Tem uso restrito preferencial a mulheres que não responderam a outras medicações, já que apresenta efeitos adversos não frequentes, mas que podem ser sérios, como íleo paralítico, obstrução intestinal e colite isquêmica. Não se encontra ainda comercialmente disponível no Brasil.

Constipação intestinal

É fundamental inserir o paciente dentro de um programa mais amplo de reeducação intestinal, tal como aquele proposto para tratamento da constipação intestinal funcional, o qual inclui a ingestão de água, mudança de hábitos de vida, dieta rica em fibras, ida regular ao banheiro após uma refeição etc.[2,19,21,22]

Os *laxativos osmóticos* costumam ser úteis no tratamento da constipação intestinal, embora se careça de estudos clínicos especificamente dirigidos para a SII. Dentre estes, os *sais de magnésio* são relativamente seguros. Os açúcares pouco absorvíveis (*lactulose*, *sorbitol*, *manitol*) não devem ser empregados como tratamento de longo prazo e, por outro lado, têm tendência a induzir distensão e flatulência.

As *fibras* e os outros *agentes formadores de massa* (p. ex., ágar-ágar, *Plantago ovata*, policarbofila cálcica) têm sido utilizados como terapia inicial da constipação intestinal. Do total de fibras ingerido, aproximadamente 2/3 devem ser insolúveis e 1/3 solúveis. Para seguir essa recomendação, os produtos elaborados com farinha refinada precisam ser substituídos por produtos integrais (pão e cereais); sucos artificiais, por produtos naturais; e carnes (como fonte de proteínas) por legumes. Deve ser observado que, embora a dieta com fibras promova melhora no trânsito intestinal e no conteúdo líquido das deposições, não tem efeito benéfico sobre os demais sintomas que acompanham a SII, como a dor e a distensão abdominal.

Os *procinéticos* (p. ex., domperidona, bromoprida, metoclopramida) estão sendo empregados na prática clínica como auxiliares para o tratamento da SII com constipação intestinal, sem que exista uma indicação específica para isso. O uso se baseia na redução do tempo de trânsito intestinal. Não exercem nenhuma atividade na dor.

Dor abdominal

Meta-análise de ensaios clínicos com *antiespasmódicos* revela benefícios clínicos com o uso de pinavério, hioscina, otilônio e outros, mas são raros ensaios clínicos com agentes antiespasmódicos no uso prolongado em pacientes que apresentam SII com predomínio de diarreia.[18,20,21,23,24] Não obstante, a experiência clínica indica que alguns costumam ser eficientes, como os exemplos a seguir.

- **Antagonistas dos canais de cálcio.** A seletividade intestinal é atribuida à baixa absorção e ao rápido metabolismo hepático. Carecem de ações antimuscarínicas sistêmicas. Exemplos: pinavério, mebeverina. O brometo de etilônio apresenta estrutura química de sal de amônio quaternário, constituindo-se em antiespasmódico de ação local e baixa absorção sistêmica.
- **Antimuscarínicos (p. ex., atropina, hioscina, diciclomina).** Podem produzir efeitos adversos, algumas vezes importantes, como sedação, taquicardia, secura na boca, retenção urinária (idosos) e, por isso, devem ser empregados com restrições. A trimebutina é um anticolinérgico sintético com estrutura de amina terciária e regulador da motilidade gastrintestinal que atua antagonizando a acetilcolina nos receptores muscarínicos, com baixa frequência de efeitos adversos, como *rash* cutâneo, sonolência etc.
- **Antidepressivos.** Têm sido empregados no tratamento da dor abdominal associada à SII, por apresentarem atividade na modulação na percepção da dor e para o tratamento de eventual quadro psiquiátrico. Uma metanálise recente sobre a ação dos antidepressivos na SII demonstrou benefício de ambos: antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da receptação da serotonina sobre placebo. Os dois agentes parecem ser igualmente efetivos. Os dados sobre segurança e tolerabilidade são limitados.

As informações disponíveis sobre a eficácia terapêutica dos antidepressivos baseados em estudos clínicos de condução impecável ou de metanálise são ainda recentes e limitados. Não obstante, os antidepressivos tricíclicos, empregados em baixas doses, costumam apresentar bons resultados no alívio da dor. Atuam como antinociceptivos por efeito neuromodulador central e periférico, o que é totalmente independente das ações anticolinérgica,

espasmolítica ou antidepressiva. Estudos revelam que a administração de imipramina prolonga o tempo de trânsito intestinal em pacientes com SII e diarreia, o que torna o medicamento uma opção interessante para os pacientes com este quadro, particularmente quando há dor. Em contraste, a paroxetina acelera o trânsito intestinal. Normalmente, os inibidores da receptação da serotonina apresentam um perfil de efeitos colaterais mais brandos do que os antidepressivos tricíclicos e devem, por isso, ser considerados no tratamento da SII quando há sintomas psicológicos ou síndromes dolorosas coexistentes, ou em pacientes que não responderam aos laxativos e antiespasmódicos.

Em geral, os antidepressivos necessitam de 2 a 4 semanas para ser observada melhora sintomática, quando, então, é indicado um período de pelo menos 6 meses de manutenção.

Probióticos

Os probióticos são organismos vivos encontrados em alimentos e suplementos alimentares, constituindo uma nova classe terapêutica que tem ganhado importância no tratamento de diversos distúrbios gastrintestinais, como a doença inflamatória intestinal.[25] Esses agentes podem ser benéficos na SII, embora os mecanismos fisiopatológicos ainda sejam especulativos, como sua ligação ao epitélio intestinal na produção de substâncias com propriedades antibióticas, as quais poderiam inibir a invasão de organismos patogênicos. Os probióticos poderiam modular a imunidade gastrintestinal por meio da mudança das citocinas e o meio celular de um estado pró-inflamatório a um estado anti-inflamatório. Eles também poderiam converter os carboidratos não digeridos em ácidos graxos de cadeia curta, os quais atuariam como nutrientes para as células colônicas e, desse modo, alterar a motilidade colônica.[26]

O número de estudos randomizados e controlados para validar a eficácia dos probióticos na SII é ainda limitado, mas existem indicações de numerosas cepas de diferentes probióticos com diversas combinações dos mesmos, algumas tendo-se mostrado mais eficazes do que outras. São exemplos de atuação satisfatória cepas de *Bifidobacterium* (particularmente, *B. infantis*), *Lactobacillus*, *Streptococcus salivarius*, com efeitos na redução da distensão e flatulência. Outras também têm sido estudadas com resultados satisfatórios, como *Propionibacterium freudenreichii*.[26]

Pode-se dizer que as observações são ainda preliminares, mas é provável que futuramente outros probióticos também demonstrem benefício no tratamento da SII. A indicação dessa nova classe na SII expande-se a cada dia graças à observação de que muitos pacientes relatam melhora com o próprio uso.

Medicina alternativa e complementar

A medicina alternativa refere-se, em geral, às práticas não empregadas tipicamente na medicina convencional alopática e que são utilizadas *no lugar desta*. O que é considerado medicina alternativa está sujeito a constantes mudanças à medida que novos tratamentos são submetidos ao rigoroso escrutínio da Medicina Baseada em Evidências, podendo ou não se demonstrar efetivos.

A medicina complementar, por outro lado, refere-se aos tratamentos empregados *em adição* aos tratamentos convencionais. Exemplos de medicina complementar e alternativa incluem: hipnose, acupuntura, homeopatia, meditação, ioga, suplementos dietéticos, ervas, massagens, terapias energéticas etc.

Diante da importância que vêm assumindo essas formas terapêuticas, o governo norte-americano estabeleceu um Centro Nacional para Medicina Complementar e Alternativa, com o objetivo de auxiliar o público quanto às escolhas de tratamento complementar e alternativo. É bom recordar que, como muitos tratamentos de medicina alternativa e complementar não foram testados por meio de ensaios clínicos controlados, na verdade, a eficácia pode refletir, em alguns casos, a resposta-placebo elevada que ocorre nas enfermidades funcionais como a SII.

Ervas e produtos naturais

O óleo de hortelã-pimenta (*Mentha piperita*) tem sido empregado com frequência, principalmente na Europa, com melhora significativa dos sintomas da SII.[21,27,28] Apresenta ação antiespasmódica, atuando como provável antagonista dos canais de cálcio. Efeitos adversos não são frequentes (p. ex., erupção cutânea, migrânea, pirose, tremor muscular e ataxia) e geralmente estão associados à superdosagem.

Algumas ervas chinesas e tibetanas vêm sendo utilizadas por muitas décadas, e, embora faltem maiores estudos,

uma criteriosa revisão identificou numerosos ensaios bem conduzidos que demonstram resultados satisfatórios.[22] Não dispomos de relatos sobre a experiência nacional.

Acupuntura

Há séculos empregada como medida terapêutica na medicina tradicional chinesa, a acupuntura, ultimamente, tem merecido substancial atenção na medicina ocidental. Infelizmente, a maioria dos ensaios clínicos envolvendo acupuntura apresenta problemas metodológicos, o maior deles sendo a falta de um sistema que pudesse atuar como placebo. Assim, tem sido apontada melhora de sintomas na SII, mas, certamente, são necessários estudos mais completos, randomizados, que possam avaliar de maneira efetiva a ação da acupuntura na SII.[25] É oportuno comentar que recente revisão sistemática e metanálise consideraram as restrições para os estudos empregando a acupuntura, mas mostraram resultados promissores dela quando comparada a tratamentos farmacológicos.[29]

Homeopatia

Alguns trabalhos relativamente bem conduzidos, segundo critérios da medicina baseada em evidências, sugerem que este tipo de tratamento possa ter eficácia na SII, concluindo que os resultados do tratamento homeopático não podem ser totalmente referidos como efeito placebo. Os dados são, portanto, provocativos, embora as evidências baseadas em ensaios rigorosos de boa qualidade sejam ainda limitadas.[28]

Hipnose

Existem evidências bastante conclusivas da hipnoterapia no tratamento da SII, com resultados potencialmente positivos em longo prazo,[30] e a experiência clínica sugere que alguns pacientes são mais hipnotizáveis do que outros.[27] A experiência nacional é ainda limitada nessa forma promissora de terapia.

Obstipação Intestinal

Tomás Navarro-Rodriguez

Introdução

A obstipação ou constipação intestinal, queixa muito comum e provavelmente das mais frequentes em consultórios médicos, não é propriamente uma doença nem um sinal, mas sim um sintoma e, como tal, pode ser originado de vários distúrbios intestinais ou extraintestinais. Por se tratar de um sintoma, há necessidade de cuidadosa investigação para estabelecimento do diagnóstico.

Consequente à característica subjetiva das manifestações da obstipação intestinal funcional existe uma gama de diferentes conceitos que variam de pessoa para pessoa. Por conta disso, alguns se sentem obstipados quando não conseguem evacuar diariamente, outros quando as fezes estão endurecidas ou o volume evacuatório é pequeno ou, ainda, quando há a sensação de evacuação incompleta. Pode ainda representar a manifestação de diversas enfermidades de variada etiologia, como distúrbios metabólicos orgânicos, defeito de inervação extrínseca do cólon, neoplasias e relação com o uso de fármacos. Na maioria dos pacientes, entretanto, nenhuma anormalidade específica é encontrada, sendo a obstipação considerada como de natureza funcional.

A prevalência da obstipação intestinal na América do Norte tem variado entre 2 e 27%.[1,2] Chega a alcançar cerca de 50% dos atendimentos em ambulatório de clínica especializada em Gastrenterologia e 12 a 19% da população em geral,[2] frequência esta que aumenta com a idade.[1]

Embora a constipação intestinal seja considerada essencialmente como um problema de diminuição da frequência das evacuações, a sintomatologia é um pouco mais complicada e subjetiva. As manifestações podem incluir dificuldade em evacuar, sensação de evacuação incompleta, distensão abdominal, desconforto e mal-estar geral ou dor abdominal. Caso a constipação intestinal não seja conduzida adequadamente, pode causar consequências negativas ao paciente, como: anorexia, náuseas, perfuração intestinal, impactação fecal e incontinência, principalmente em idosos com mobilidade reduzida e déficit cognitivo.

A constipação intestinal pode ocorrer como resultado do consumo insuficiente de fibras e fluidos, devido a

condições relacionadas com a inatividade e ao uso de alguns medicamentos ou em decorrência de causas orgânicas, como anormalidades estruturais do cólon, do reto e do ânus, distúrbios metabólicos, doenças neurológicas, transtornos psiquiátricos. Pode ainda ter como causas distúrbios funcionais inerentes ao intestino (p. ex., inércia colônica, síndrome do intestino irritável e disfunção do assoalho pélvico). É interessante destacar que existem diversos fatores epidemiológicos de risco para o desenvolvimento de constipação intestinal, como sexo feminino, baixo nível socioeconômico, nível educacional mais baixo e idade mais avançada. Neste último caso, de etiologia multifatorial (maior prevalência de doenças associadas, diminuição da mobilidade e da ingesta de fibras, além do aumento de medicações prescritas).

Inicialmente, durante a investigação, devem-se excluir causas orgânicas para posteriormente definir se a constipação intestinal é funcional (CF), sendo este diagnóstico baseado nos critérios de Roma III, o qual requer a corrência de dois ou mais sintomas por, pelo menos, 3 meses, com o início pelo menos 6 meses antes do estabelecimento diagnóstico. Fezes amolecidas são raras. Os critérios de Roma III para o diagnóstico de constipação intestinal funcional são:

- Esforço para evacuar em pelo menos 25% do tempo
- Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% do tempo
- Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% do tempo
- Sensação de bloqueio anorretal ao menos em 25% das evacuações
- Uso de manobras manuais para facilitar pelo menos 25% das evacuações
- Menos de três evacuações por semana.

Os pacientes com constipação intestinal de mais difícil controle devem ser bem caracterizados do ponto de vista diagnóstico, pois, quando não existem evidências de doença orgânica, o problema é considerado funcional.

Epidemiologia

Levando em consideração o fato de ser difícil definir "hábito intestinal normal", torna-se também difícil avaliar sua real incidência, a qual é variável quanto a idade, atividade física, e ingesta alimentar. Consequentemente, a definição de constipação intestinal não é concordante, na maioria das vezes, entre médicos e pacientes.

Pode-se, no entanto, mencionar que a incidência da obstipação intestinal funcional aumenta muito após os 60 anos. Estatísticas mostram que 21 a 34% das mulheres e 9 a 25% dos homens são obstipados após os 65 anos.[1] Em geral, meninos apresentam maior incidência que meninas, invertendo este quadro na idade adulta.

Etiopatogenia

A obstipação intestinal funcional, estudada no âmbito dos distúrbios funcionais do aparelho digestivo, não apresenta causas orgânicas que expliquem a etiopatogenia dos sintomas. Determinadas condições metabólicas (p. ex., hipopotassemia, desidratação), endócrinas (p. ex., hipotiroidismo) e secundárias ao uso de fármacos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, antiácidos à base de cálcio) podem condicionar a ocorrência de obstipação intestinal.

Condições que promovem estreitamento do lúmen do cólon (p. ex., neoplasias benignas ou malignas) e doenças neurológicas periféricas (p. ex., colopatia chagásica) ou no sistema nervoso central (p. ex., acidente vascular cerebral) podem ter a obstipação intestinal fazendo parte de seu quadro clínico. É necessário, pois, que o diagnóstico de enfermidade "funcional" seja estabelecido antes de qualquer conduta (Tabela 69.5).

Diagnóstico

Como já foi assinalado inicialmente, devem ser excluídas as causas orgânicas da obstipação intestinal funcional. A anamnese é de valor, pois pode sugerir a natureza orgânica ou funcional do sintoma. Emagrecimento, início abrupto dos sintomas, dor e sangramento anal falam a favor de queixas orgânicas.

No exame físico deve-se incluir o exame proctológico; na inspeção anal, avaliar se há fissura anal, hemorroidas, tumores e se durante a manobra de esforço evacuatório pode também demonstrar prolapso da mucosa retal; no toque retal, é importante ficar atento a fezes endurecidas, ao tônus do esfíncter anal, à existência ou não de tumores,

e se há ou não hipertrofia prostática nos homens e tumores vaginais posteriores na mulher.

Tabela 69.5 Condições médicas associadas à constipação intestinal.

Obstrução mecânica	Câncer de cólon
	Estenose cirúrgica
	Megacólon
	Isquemia
Condições metabólicas	Diabetes melito
	Hipotireoidismo
	Hipercalcemia
	Insuficiência renal crônica
	Gravidez
Miopatias	Esclerodermia
	Amiloidose
Neuropatias	Doença de Parkinson
	Esclerose múltipla
	Doenças cerebrovasculares
Outras condições	Depressão
	Desidratação
	Imobilidade
	Baixa ingesta de fibras na dieta

Testes laboratoriais são capazes de auxiliar o diagnóstico etiológico da obstipação, como a dosagem de hormônios tireoidianos, cálcio sérico (hipercalcemia secundária a neoplasias, hipertireoidismo e megadose de vitaminas podem levar à constipação intestinal), hemograma, glicemia e pesquisa de sangue oculto nas fezes (para investigação de câncer colônico). Convém assinalar, entretanto, que, diante da suspeita de obstipação intestinal funcional, os exames subsidiários raramente contribuem, mas a avaliação colônica está plenamente justificada, particularmente em pacientes com mais de 50 anos,[3] com história recente ou sintomas de alarme ou história familiar de câncer.

Detalhes como o tipo de alimentação, atividade física, frequência evacuatória e sintomas que ocorrem entre as evacuações (dor e flatulência), devem ser considerados, bem como os aspectos psicológicos. Não é infrequente quadros de depressão associarem-se à obstipação intestinal, mas se deve dar grande atenção a essas situações, uma vez que o tratamento à base de medicamentos tricíclicos pode ser um fator complicador ao aspecto digestivo.

Clinicamente, os pacientes relatam uma variedade de sintomas que incluem a sensação de evacuação incompleta, bloqueio na região anal, necessidade de manobra digital para auxiliar a evacuação, esforço excessivo e fezes em cíbalos. Adicionalmente, eles podem relatar evacuação infrequente, menos de 3 vezes/semana, desconforto abdominal ou anorretal, dor ou sensação de plenitude. Fezes endurecidas, esforço evacuatório e aumento associado da pressão intra-abdominal possivelmente contribuem na etiologia de sequelas clínicas, como hemorroidas, fissura anal e prolapso retal.

Exame coloproctológico

O exame coloproctológico deve ser feito já na primeira consulta: realização do toque retal com avaliação do tônus retal e retossigmoidoscopia, visto que 50% dos cânceres de intestino encontram-se no reto e no sigmoide,

locais de fácil acesso para o exame inicial e diagnóstico precoce.

O valor da colonoscopia tendo como indicação a obstipação intestinal funcional é controverso, já que não há consenso sobre seu real auxílio no estabelecimento do diagnóstico. Sua real importância é afastar o risco de câncer intestinal, sincrônico, uma vez que, quando localizado no reto e no sigmoide, é facilmente diagnosticado ao exame proctológico, além de tornar possível a realização de biopsia.

Avaliação endoscópica do cólon deve ser justificada em pacientes com mais de 50 anos de idade[3] que apresentem sintomas recentes, ou em pessoas com sinais de alarme ou história familiar de neoplasia de cólon.

Exame radiológico contrastado

O estudo radiológico contrastado do intestino delgado ("trânsito intestinal") deve ser realizado na sequência de exames, quando houver suspeita de obstrução do lúmen, intrínseca ou extrínseca, por compressão externa. O enema baritado deve ser preferível ao exame de colonoscopia para o diagnóstico de megacólon e megarreto.

No entanto, os trabalhos científicos são insuficientes para inferir que os exames de imagem apresentam algum benefício na avaliação da obstipação intestinal em pacientes idosos.[4]

Estudo do tempo de trânsito colônico

É realizado por meio de exame radiológico com marcadores radiopacos. Neste método, é administrada, pela manhã, uma pequena cápsula de gelatina contendo 20 marcadores radiopacos de polivinil. A seguir, são realizadas radiografias simples de abdome, com intervalos constantes de 24 h, até a eliminação completa dos marcadores. No adulto normal, há passagem de 80% dos marcadores até o 5º dia e eliminação total até o 7º dia.

Os marcadores devem ser recuperados totalmente após o trânsito, sendo facilmente quantificáveis, sem alterar o trânsito intestinal, além de não serem absorvíveis e apresentarem consistência específica, semelhante às das fezes.

Geralmente, esse teste deve ser realizado quando os pacientes não respondem ao tratamento com mudanças do hábito de vida, aumento da ingesta de fibras e uso de incrementadores do bolo fecal.

Estudo manométrico

Manometria anorretal é utilizada para avaliar as pressões da região anorretal, em especial do esfíncter anal, examinando, dessa maneira, a inervação e a função do assoalho pélvico. É útil na investigação de desordens da defecação, em especial em situações de denervação, como nos casos da doença de Hirschsprung, do megacólon chagásico e de anismo, que se trata da contração paradoxal da musculatura do assoalho pélvico durante simulação do ato evacuatório.

Defecograma

Consiste no estudo radiológico do reto e assoalho pélvico, tanto em repouso quanto durante a contração evacuatória e durante a defecação propriamente dita. Avalia a continência puborretal e as variações anatômicas (p. ex., retocele, enterocele ou intussepção). Atualmente, é indicado para diagnosticar obstipação em pacientes com queixas subjetivas e complexas.

O defecograma fornece a mensuração do ângulo anorretal, em repouso, quando contraído e durante a evacuação. Possibilita avaliar mudanças na conformação da parede retal, a medida do descenso perineal, a extensão do canal anal e sua abertura e, durante a defecação, o relaxamento do músculo puborretal e o esvaziamento do reto.

Geralmente, é realizado como coadjuvante ao exame de manometria anorretal.

Outros exames

No Brasil, devido ao custo e por ser realizado em alguns centros acadêmicos de referência, não serão abordados, mas apenas citados, como: manometria colônica, cápsula para motilidade intestinal *wireless*, teste de barostato retal, teste de expulsão do balão, entre outros.

Tratamento

O primeiro ponto para o tratamento da constipação intestinal é a exclusão de causa primária, caracterizando, assim, a constipação intestinal funcional. Na ocorrência de uma causa secundária, o tratamento envolve a correção do distúrbio primário. Inicialmente, a anamnese indicará a provável origem funcional da queixa. Nesta ocasião, os pacientes devem ser esclarecidos quanto à natureza benigna da prisão de ventre e que o ritmo evacuatório, com dejeções a cada 2 ou 3 dias, faz parte do seu hábito e é destituído de risco.

O tratamento da constipação intestinal envolve medidas comportamentais e tratamento farmacológico.

Dieta

É recomendável a instrução de uma dieta rica em fibras (20 a 30 g/dia). Do total de fibras ingeridas, aproximadamente 2/3 devem ser fibras insolúveis e 1/3 solúveis. Para seguir esta recomendação, é necessário substituir os produtos elaborados com farinha refinada pelos integrais (p. ex., pães e cereais), os sucos artificiais por de frutas naturais e parte das carnes (como fonte de proteínas) por legumes (Tabela 69.6).

Embora não existam estudos confirmatórios, a experiência clínica sugere que a ingestão de líquidos (6 a 8 copos de água ou 1.500 mℓ/dia) pode representar uma medida auxiliar ao tratamento.

Atividade física

A atividade física também pode contribuir para a melhora geral desses pacientes, mas não deve ser extenuante (como caminhar diariamente durante 45 min). Na verdade, não existem evidências científicas da ação da atividade física nesses casos. O papel do exercício na função colônica ainda é controverso, mas se observou aumento nas contrações propagadas no cólon, particularmente no período pós-exercício.

Tabela 69.6 Teor de fibras de alguns alimentos.

Alimento (100 g)	Teor de fibras (grama)
Aipo	1,8
Ameixa	9,5
Amendoim	6,8
Arroz branco cozido	0,4
Aveia, farinha integral	8,4
Banana	1,7
Batata com casca	2,5
Batata cozida descascada	1,3
Batata frita	2,2
Brócolis fresco cozido	3,5
Cenoura descascada crua	2,5
Coco ralado	6,6
Azeitona verde	5,8
Couve-de-bruxelas cozida	4,1
Couve-flor cozida	2,1
Ervilhas	3,1 a 3,5
Feijão cozido	4,5

Grão-de-bico cozido	4,0
Laranja	1,7
Maçã com casca	2,0
Melancia	0,4
Morango	1,8
Pão de centeio integral	2,4
Pão de trigo integral	2,9
Pão francês	2,7
Pepino com casca	0,9
Tangerina	1,8

Reeducação de hábitos

Recomendação de obediência ao reflexo da evacuação é a abordagem inicial mais simples. Adicionalmente, a recomendação de ir ao banheiro após uma refeição (de preferência a matinal) e iniciando o esforço para evacuar (15 a 20 min), costuma auxiliar no restabelecimento da resposta adequada ao reflexo gastrocólico. Convém lembrar que esse processo é demorado e exige a completa aderência do paciente.

As medidas dietéticas e comportamentais podem resultar no efeito desejado de evacuação, mas implicam mudanças nos hábitos de vida. Nesse caso, o paciente deve ser orientado e motivado a não retornar aos hábitos antigos após a normalização dos hábitos evacuatórios.

O uso abusivo e crônico de laxantes em indivíduos idosos torna-os mais difícil de serem tratados. O retorno ao ritmo intestinal fisiológico após esse tipo de abuso costuma levar semanas, e muitos pacientes podem ficar frustrados e retornarem o uso de laxantes. Todo esforço deve ser feito no que diz respeito à educação, quanto à sequência de eventos que possam levar à constipação intestinal e ao efeito do uso abusivo de medicamentos. Frequentemente, os pacientes pensam que medicações de venda livre ou produtos à base de plantas em geral são seguros, quando, na realidade, esses produtos também podem induzir ao hábito, piorando a condição.

Tratamento medicamentoso

Incrementadores do bolo fecal

Constituem as fibras alimentares, definidas como substâncias resistentes à digestão que chegam ao cólon em grande parte inalteradas. São capazes de reter água na sua estrutura, aumentando o volume fecal, diminuindo sua consistência e facilitando a evacuação. Como se trata da promoção de estímulo fisiológico, as fibras alimentares podem ser utilizadas mesmo se a mucosa intestinal estiver inflamada.

As bactérias do cólon fermentam as fibras em graus variados, dependendo da natureza química e da hidrossolubilidade dos diferentes subtipos de fibras. A fermentação das fibras apresenta dois efeitos importantes: produz ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) com tropismo pelo epitélio do cólon e aumenta a quantidade de bactérias.

Embora a fermentação das fibras normalmente diminua a água das fezes, os AGCC também podem ter efeito procinético, e o aumento da quantidade de bactérias pode contribuir para elevar o volume das fezes. As fibras que não são fermentadas são capazes de captar água e aumentar o volume do bolo fecal. Por outro lado, além de amolecerem a consistência das fezes pela captação de água, estimulam a motilidade por meio da distensão que provocam na parede do cólon, com o aumento de volume do seu conteúdo. As fibras alimentares são próprias para a suplementação da dieta pobre em fibras como tratamento coadjuvante da obstipação intestinal e podem ser usadas por tempo indeterminado. É o caso dos preparados contendo *Plantago ovata* (fibras solúveis e insolúveis) ou *Psylium* (fibras solúveis).

As fibras solúveis incorporam água rapidamente e são facilmente decompostas no intestino grosso. Entre 70 e

90% da quantidade ingerida é intensamente decomposta pelas bactérias do cólon. Em geral, são as fibras insolúveis, pouco fermentáveis, como a lignina, mais eficazes em aumentar o bolo e o trânsito fecal. Estas têm menor capacidade de incorporação de água que as solúveis e são dificilmente degradadas pelas bactérias, sendo, por isso, eliminadas praticamente intactas. Atuam nas porções distais por serem pouco digeridas no cólon, mantendo o volume líquido até a evacuação.

No intestino grosso, as fibras são responsáveis pelo aumento do bolo fecal e pela diminuição da sua consistência: reduzem o tempo de trânsito intestinal e também a pressão no interior do cólon. Devem ser usadas com líquidos, uma vez que a diluição constitui precaução importante contra a obstrução passível de ocorrer no esôfago ou intestino. Fenilcetonúricos têm de tomar cuidado, pois alguns produtos sem açúcar contêm fenilalanina.

O *Psylium* pode ligar-se a derivados cumarínicos com efeitos clínicos adversos; portanto, o monitoramento clínico do tempo de protrombina desses pacientes deve ser rigoroso. Contraindicações para o uso de agentes incrementadores do bolo fecal são: suspeita de oclusão intestinal, impactação, mudanças de hábito intestinal súbitas de causa desconhecida, dificuldade de deglutição e abdome agudo.

Lubrificantes

Substâncias oleosas pouco absorvidas pelo intestino que não são digeridas pelas enzimas humanas, cuja ação é facilitar o deslizamento das fezes. Em idosos, seu uso deve ser cuidadoso, porque existe risco de refluxo do óleo para a árvore respiratória e diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis. Não são recomendados para uso prolongado. O mais comum é o óleo mineral, mistura de hidrocarbonetos alifáticos obtidos do petróleo. O início de ação é de 6 a 8 h.

Agentes osmóticos

São substâncias que sequestram a água do sangue pela mucosa do cólon e do lúmen intestinal por osmose, fluidificando as fezes. Além desse mecanismo, outros podem também contribuir para a ação catártica, incluindo a produção de mediadores inflamatórios, como o fator de ativação plaquetária (FAP) e o óxido nítrico (NO). O FAP é um mediador pró-inflamatório fosfolipídico que produz uma estimulação considerável da secreção do cólon e da motilidade gastrintestinal. O NO também pode estar envolvido na estimulação da secreção gastrintestinal por mecanismos dependentes de prostaglandinas, bem como no processo de inibição das contrações segmentares no cólon, promovendo o efeito laxante.

Os sais de magnésio têm sido extensivamente usados e são relativamente seguros. Sugere-se que esses laxantes contendo magnésio estimulam a liberação de colecistocinina, que leva ao acúmulo intraluminal de líquidos e eletrólitos, assim como ao aumento da motilidade intestinal. É importante mencionar que a elevação do nível de magnésio no sangue pode ocorrer em pacientes com função renal diminuída. Nesse grupo, encontram-se os açúcares pouco absorvíveis, como a lactulose ou sorbitol ou manitol, também com propriedades osmóticas benéficas. Os inconvenientes são o custo elevado e o risco de desenvolvimento de distensão e flatulência devido à fermentação dos açúcares pelas bactérias do cólon. Essas substâncias podem interferir na digestão e na absorção de nutrientes, com possibilidade de seu uso prolongado ocasionar uma indesejável diminuição da concentração de potássio e sódio no sangue. Não deve ser utilizado como tratamento de rotina da constipação intestinal, e sim restrito a condições especiais, como o tratamento da encefalopatia portossistêmica com a lactulose ou o preparo do cólon para a colonoscopia com o manitol.

O polietilenoglicol (PEG 3350) é um polímero de molécula grande com ação osmótica importante. É também uma opção terapêutica a ser considerada, embora tenha sido mais empregado em soluções balanceadas de eletrólitos para limpeza do cólon em preparação para exames de colonoscopia ou cirurgia.

Laxantes

São substâncias que aumentam a motilidade intestinal pelo estímulo dos plexos mioentéricos do colón. É provável que induzam a um baixo grau de inflamação que está limitada aos intestinos delgado e grosso, de modo a promover o acúmulo de água e eletrólitos e estimular a motilidade intestinal. A ativação das vias de prostaglandinas/AMP cíclico e óxido nítrico/GMP cíclico e talvez a inibição da ATPase Na^+, K^+ são importantes mediadores desses efeitos.

Neste grupo, estão incluídos os componentes antraquinônicos contidos no sene, aloé, cáscara ou ruibarbo. Tais

agentes podem induzir a ocorrência das grandes contrações do cólon, contrações migratórias colônicas gigantes, assim como a secreção de água e eletrólitos. São pouco absorvidos no intestino delgado, mas como requerem ativação no cólon, o efeito laxante somente é percebido 6 a 12 h após a ingestão. Os compostos ativos são absorvidos em vários graus a partir do cólon e excretados na bile, na saliva, no leite e na urina. Muitos chás de plantas contêm componentes antraquinônicos. O componente antraquinônico mais conhecido é o sene, no qual há basicamente senosídeos.

Os estimulantes químicos são derivados do polifenol e incluem a fenolftaleína e o bisacodil. Estes frequentemente causam cólicas abdominais e não devem ser administrados por períodos prolongados, porque doses progressivamente maiores passam a ser necessárias para iniciar a evacuação (taquifilaxia). O bisacodil estimula o peristaltismo do cólon após hidrólise na mucosa do intestino grosso e promove acúmulo de água e eletrólitos no lúmen colônico, por meio de sua ação hidragoga e antirreabsortiva. O bisacodil também age no intestino delgado e é absorvido pelo organismo. A fenolftaleína é pouco absorvida e sua ação é primariamente no cólon, no qual ela também induz a passagem de líquidos e eletrólitos da parede do cólon para o lúmen. Efeitos colaterais incluem reações alérgicas de pele e neurológicas. Especial atenção deve ser dada à fenolftaleína contida em vários laxantes, pois esta substância tem sido associada a fotossensibilidade, dermatites e síndrome de Stevens-Johnson, não sendo mais comercializada nos EUA por este motivo.

O tegaserode (agonista parcial da 5-hidroxitriptamina) tem sido indicado para o tratamento da constipação intestinal crônica. Atua por estimulação do reflexo peristáltico. Evento adverso descrito é a isquemia intestinal, devendo ser avaliados os pacientes que referirem diarreia importante, sangramento retal ou sintomas sugestivos de isquemia intestinal. Apresenta, atualmente, importantes restrições à prescrição.

O lubiprostone, o qual tem ação nos canais clorídricos, cria um aumento da secreção de água que facilita o trânsito intestinal, sendo utilizado na dose de 24 microgramas, via oral, 2 vezes/dia. Os seguintes efeitos adversos desse medicamento são relatados: náuseas, diarreia, distensão abdominal, dor abdominal e flatulência.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia (colectomia total ou subtotal) está indicada apenas em casos muito particulares de pacientes com trânsito intestinal lento, resistente ao tratamento com laxantes. Vale referir, no entanto, que algumas queixas de natureza essencialmente funcional, como a dor abdominal, muitas vezes não são amenizadas pela intervenção cirúrgica.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 6 | Doenças do Fígado, da Vesícula e dos Ductos Biliares

Coordenadores
Hoel Sette Jr.
Maurício Fernando de Almeida Barros

Capítulo 70 | Abordagem ao Paciente com Doença Hepática
Capítulo 71 | Exames em Hepatologia
Capítulo 72 | Diagnóstico Diferencial das Icterícias
Capítulo 73 | Hepatites Virais Agudas e Crônicas
Capítulo 74 | Insuficiência Hepática Aguda Grave
Capítulo 75 | Doenças de Etiologia Autoimune
Capítulo 76 | Hipertensão Portal e Suas Complicações
Capítulo 77 | Tumores Hepáticos
Capítulo 78 | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Esteato-hepatite Não Alcoólica
Capítulo 79 | Esquistossomose Mansônica
Capítulo 80 | Colangiografia e Drenagem Biliar Trans-hepática Percutânea
Capítulo 81 | Angiografia Hepática | Diagnóstica e Terapêutica
Capítulo 82 | Elastografia Hepática Transitória

Capítulo 70

Abordagem ao Paciente com Doença Hepática

Silvia Regina Soares, Maurício Fernando de Almeida Barros, Andréa Zaidan de Almeida Barros e Hoel Sette Jr.

O termo cirrose, que foi introduzido pela primeira vez por Laennec, em 1826, nos últimos anos vem sendo substituído por doença hepática crônica avançada (DHC). Vários são os motivos para tal substituição, dentre eles o impacto de doença terminal e morte iminente que o termo traz aos portadores e, no aspecto fisiológico, o fato de que a cirrose inclui apenas a última fase de uma complexa cascata a que o tecido hepático está exposto até atingir a fase nodular da fibrose.[1,2]

Várias são as causas que iniciam e perpetuam a lesão tecidual hepática com consequente DHC. As principais estão listadas abaixo, por grupo de doenças:

- Doenças de depósito e erros inatos do metabolismo
  - Deficiência de alfa-1-antitripsina
  - Doenças de armazenamento de cobre (doença de Wilson)
  - Frutosemia
  - Galactosemia
  - Doenças de depósito de glicogênio (especialmente tipos III, IV, VI, IX e X)
  - Síndromes de sobrecarga de ferro (hemocromatose)
  - Anormalidades lipídicas (doença de Gaucher)
  - Distúrbios peroxissomais (síndrome de Zellweger)
  - Tirosinemia
- Infecções: bacterianas (brucelose), parasitárias (hidatidose ou equinococose), virais (hepatite viral crônica B ou C)
- Drogas e substâncias químicas: álcool, amiodarona, clorpromazina, isoniazida, metotrexato, alfametildopa
- Doença hepática gordurosa não alcoólica
- Fibrose hepática congênita
- Hepatite autoimune
- Doenças biliares: cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, cirrose biliar secundária a obstrução crônica, atresia biliar
- Alterações do fluxo sanguíneo hepático: síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva
- Criptogênica: cerca de 5 a 10% permanecem com a etiologia indeterminada.

Exame físico

As alterações de exame físico que devem ser pesquisadas, no auxílio ao diagnóstico clínico da DHC, estão listadas a seguir de modo esquemático em relação a sua localização corporal:

- Encefalopatia hepática: síndrome neuropsíquica secundária a insuficiência hepática que causa alterações na consciência, capacidade intelectual e personalidade, podendo atingir o coma. Pesquisar asterixe (*flapping*) – capacidade de manutenção da hiperextensão da mão, sinal mais característico

- Icterícia: tom amarelado da pele e dos olhos nos portadores de DHC, pela incapacidade do fígado em excretar a bilirrubina
- Ginecomastia e rarefação de pelos: pelo aumento do estrógeno
- Telangiectasias ou aranhas vasculares: principalmente no tórax
- Eritema palmar
- Baqueteamento digital
- Esplenomegalia
- Ascite: caso ocorra e seja de diagnóstico recente, deve-se proceder à paracentese diagnóstica e/ou de alívio
  - Local de punção: linha média suprapúbica ou fossa ilíaca esquerda, na dependência das condições locais; caso necessário (mais seguro), utilizar US para guiar punção
  - Reposição de albumina humana 20%: para cada litro acima de 2, reposição de 10 g/ℓ
  - Cálculo do GASA: gradiente albumina soro – líquido ascítico. Se acima de 1,1 g/dℓ, típico de hipertensão portal
  - Citologia geral, contagem de neutrófilos e culturas
- Circulação colateral abdominal
- Cãibras
- Astenia generalizada
- A principal classificação que utiliza critérios clínicos e laboratoriais é a de Child-Turcotte-Pugh; esta apresenta importante valor prognóstico e de mortalidade dos portadores de DHC a longo prazo (Tabela 70.1).[1,2]

A classificação mais utilizada na atualidade para predizer a evolução do paciente a curto prazo (3 meses) é o MELD (*model for end-stage liver disease*), que tem sido adotado como critério de alocação de órgãos para transplante de fígado em quase todo o mundo. Envolve os parâmetros bilirrubina, creatinina e índice internacional de normalização (INR) do tempo de protrombina; quanto maior o valor, maior a gravidade do paciente. Atualmente já tem sido adotada em alguns países fórmula com a inclusão da dosagem do sódio sérico (MELD-Na), já que a hiponatremia representa importante fator prognóstico nos portadores de DHC. O MELD pode ser calculado no *site*: http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html.

Diagnóstico

Podemos dividir o processo para diagnóstico em dois tipos principais: métodos não invasivos e métodos invasivos.

Os métodos não invasivos são:

- Métodos sorológicos
  - Marcadores diretos: dentre estes encontram-se ácido hialurônico, peptídio N terminal do colágeno do tipo III, colágenos do tipo I e IV, laminina, metaloproteinases e inibidores teciduais de metaloproteinases
  - Marcadores indiretos
    - Relação aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT): tende a aumentar com os graus mais avançados de fibrose, embora pouco sensível; é bastante específico (especificidade de 95,9% e sensibilidade em torno de 46,7% para diferenciar cirróticos e não cirróticos)
    - APRI: índice calculado com base nos valores de AST e plaquetas. A fórmula é: [AST(U/ℓ)/limite superior da normalidade] × 100/número de plaquetas (10^9/ℓ). A sensibilidade para fibrose significativa é de 81%, e a especificidade, de 50%. É um teste acurado para excluir fibrose significativa, mas uma desvantagem do método é não possibilitar a classificação do grau de fibrose
    - Fibrotest e FibroSure: são comercializados respectivamente na Europa e nos EUA; compostos por várias medidas, que incluem: alfa-2-macroglobulina, alfa-2-globulina, gamaglobulina, apolipoproteína A, gamaglutamil transferase (GGT) e bilirrubina total. Têm sensibilidade de 75% e especificidade de 85% para detectar fibrose significativa em pacientes com hepatite C crônica. Os testes possibilitam classificar os pacientes em três categoriais de fibrose: (1) metavir F0-F1, (2) metavir F2-F4 e (3) indeterminado

Tabela 70.1 Classificação de Child-Turcotte-Pugh para doença hepática crônica (DHC).

Pontos	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Ascite	Ausente	Leve a moderada	Tensa
Bilirrubina (mg/dℓ)	< 2	2 a 3	> 3
Albumina (g/dℓ)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Protrombina (s)	< 4	4 a 6	> 6

Child A = 5 a 6 pontos; Child B = 7 a 9 pontos; Child C = 10 a 15 pontos.

- *Forns index*: leva em conta as seguintes variáveis: idade, plaquetas, colesterol e GGT. O teste pode ser útil para excluir pacientes com fibrose mínima ou ausente.[1–3]

- Métodos de imagem: serão abordados em capítulos específicos.

Os métodos invasivos são:

- Biopsia hepática: está indicada em casos de dúvida diagnóstica em situações agudas ou crônicas em que se pode antecipar um quadro histológico típico. É um procedimento invasivo de baixo risco, com mortalidade em torno de 1:5.000 e complicações sérias (sangramento) em torno de 1:1.000. Para a manutenção desses valores é importante observar suas contraindicações:
  - Tempo de protrombina > 4 s ou INR > 1,4
  - Tempo de tromboplastina parcial > 15 s acima do controle
  - Plaquetas < 100.000
  - Uso de antiplaquetários: ácido acetilsalicílico, Plavix®, anti-inflamatórios
  - Ocorrência de ascite
- Medida do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG): método preciso, reprodutível e seguro de medir a pressão portal em pacientes com cirrose de qualquer etiologia, com exceção de portadores de cirrose biliar primária. HVPG é considerado como o melhor indicador de prognóstico em pacientes portadores de DHC. Isso é devido ao fato de a elevação HVPG ter sido reproduzida e confirmada em vários estudos como valor prognóstico para a maioria dos eventos relevantes no decurso da cirrose, tais como: risco de formação de varizes, de descompensação clínica e de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (HCC). Além disso, pode-se distinguir as fases compensada e descompensada da DHC dependendo do seu valor, < 10 mmHg e > 10 mmHg, respectivamente. Entretanto, uma das desvantagens do método é que se trata de procedimento invasivo e disponível apenas em centros especializados.[2]

Assim, de maneira resumida, para a abordagem ao paciente portador de doença hepática crônica é importante a realização de anamnese, exame físico e exames complementares completos, não se esquecendo de alguns itens específicos, conforme a Tabela 70.2.

Tabela 70.2 Fatores específicos para a abordagem ao paciente portador de doença hepática crônica (DHC).

Anamnese	Identificação
	Peso e altura
	Tipo sanguíneo
	Etiologia da hepatopatia
	CHILD/MELD (real/lista)
	Complicações da cirrose: hipertensão portal (ascite, varizes de esôfago); hemorragia digestiva; encefalopatia hepática; peritonite bacteriana espontânea; síndrome hepatorrenal; síndrome

	hepatopulmonar
	Medicações em uso
	Comorbidades prévias
	Cirurgias prévias: principalmente abdominais
Exame físico completo com pesquisa de sinais clínicos específicos	Pele e mucosa: icterícia, sangramento na esclera, petéquias, eritema palmar, telangiectasias, questionar sobre alteração da coloração da pele
	Cardiopulmonar: arritmias cardíacas, platipneia
	Abdominal: circulação colateral, ascite (piparote, semicírculo de Skoda)
	Membros: edema de membros inferiores
Exames laboratoriais	Hemograma completo
	Coagulograma
	Ur, Cr, Na, K, Cai, Mg, P, Cl
	AST, ALT, FA, GGT, BT e frações, AFP
	Proteína total e frações
	Proteína C reativa
	Gasometria venosa
	Urina 1 e urocultura
	Hemocultura
	Radiografia tórax PA e perfil
	Urina 24 h: no urinário, *clearance* de creatinina e proteinúria caso tenha piora da função renal (aumento de pelo menos 25% na Cr basal)
	Eletrocardiograma
Exames específicos em portadores de cirrose hepática e candidatos a transplante hepático	Glicemia, hemoglobina glicada: não anterior a 1 mês
	Insulina (se NASH) para calcular HOMA-Ir
	Colesterol total e frações, triglicerídios, ferro, ferritina, saturação de ferro, transferrina, ácido fólico, vitamina B12 (não anterior a 3 meses)
	Gasometria arterial: não anterior 1 mês
	Sorologias: hepatites A, B e C; doença de Chagas; VRDL; toxoplasmose; rubéola; CMV; HIV
	Pesquisa de anticorpos irregulares: PAI e TAD
	TSH e T4 ℓ: não anterior a 1 ano
	Análise de fluxo de veia porta: US Doppler hepático, TC de abdome ou RMN de abdome
	Ecocardiograma: com descrição de FE, PSAP e teste de microbolhas
	Homens: PSA não anterior a 1 ano
	Mulheres: exame ginecológico completo não anterior a 1 ano
	Caso exista hepatocarcinoma: cintigrafia óssea, TC de tórax, abdome e

	pelve não anterior a 3 meses
	Cirrose por VHC: PCR VHC quantitativo não anterior a 3 meses, genotipagem VHC prévia ao transplante
	Cirrose VHB: PCR VHB quantitativo não anterior a 3 meses e sorologia VHB completa
	Cirrose por HAI: eletroforese de proteínas não anterior a 3 meses e autoanticorpos hepáticos (FAN, antimúsculo liso, anti-LKM1) prévios ao transplante

Capítulo 71

Exames em Hepatologia

Laboratoriais

Maria Lucia G. Ferraz

Introdução

Os sintomas e sinais clínicos das doenças que acometem o fígado aparecem, em geral tardiamente, na história natural destes processos patológicos. Felizmente existe um conjunto de testes diagnósticos que é capaz de detectar estas alterações de forma precoce, ou mesmo no momento de sua instalação. Esses testes recebem erroneamente a denominação de *provas de função hepática*, pois na maior parte das vezes estas determinações laboratoriais evidenciam dano ou lesão hepática, e não propriamente algum aspecto relacionado com a função do órgão.[1]

Por outro lado, a reserva funcional do fígado também pode ser avaliada de fato, quer por determinações mais rotineiras que avaliam algumas de suas funções, como a capacidade de sintetizar proteínas, quer por testes menos comuns na prática, que avaliam a capacidade de captação e depuração de determinadas substâncias pelo fígado.

Embora alterações de testes laboratoriais hepáticos sejam vistas com frequência em pacientes ictéricos ou sintomáticos, muitas vezes são a primeira indicação de doença hepática, dada a natureza assintomática das doenças mais comuns que acometem o fígado. Devido à frequência com que os testes hepáticos são solicitados em avaliações laboratoriais de rotina, acabam por permitir o diagnóstico de doença hepática em muitos casos em que isto somente seria feito tardiamente. Assim, são comuns os achados de testes enzimáticos alterados em pacientes que realizam exames admissionais, periódicos em empresas ou avaliações de *check-up*, situações em que a prevalência de alteração em testes hepáticos pode chegar a 7%.[2]

Em pacientes assintomáticos é importante ressaltar que a primeira providência, ao se detectar um teste hepático alterado, é repetir o exame para confirmar a anormalidade. Qualquer teste laboratorial tem seu valor de referência determinado a partir de um grupo de pessoas saudáveis ± 2 desvios padrões. Assim, 5% dos resultados obtidos podem estar fora da "normalidade" e é preciso ter isto em mente ao se avaliarem sobretudo pacientes assintomáticos.

Além de permitir o diagnóstico, os testes hepáticos podem dar informações a respeito da gravidade da lesão, de seu prognóstico e também podem ser úteis na avaliação do resultado terapêutico.[3]

Do ponto de vista didático, os testes laboratoriais hepáticos podem ser divididos em quatro grupos principais: (1) testes que avaliam lesão hepatocelular; (2) testes que avaliam colestase; (3) testes que avaliam a síntese proteica; (4) testes que avaliam a capacidade residual funcional.

Testes para avaliação da lesão hepatocelular

Os melhores testes diagnósticos de avaliação de lesão hepatocelular são as determinações da atividade das enzimas hepáticas. Os hepatócitos são células complexas, que contêm níveis elevados de numerosas enzimas. Com o dano hepático, estas enzimas podem extravasar para o plasma, tornando-se marcadores úteis para diagnóstico e monitoramento da lesão do fígado.[4]

As enzimas mais utilizadas com esta finalidade são a alanina-aminotransferase (ALT) e aspartato-aminotransferase (AST), anteriormente denominadas transaminase glutâmico-pirúvica e transaminase glutâmico-oxalacética, TGP e TGO, respectivamente. Ambas são liberadas na circulação quando há lesão de hepatócitos em consequência da necrose das células ou alterações da permeabilidade da membrana celular.

As aminotransferases são enzimas intracelulares encontradas em quase todos os tecidos, com maior concentração nos hepatócitos, no coração e músculo esquelético e menos frequentemente no tecido adiposo, no cérebro e nos rins. São enzimas intracelulares de localização predominantemente citoplasmática. A ALT é encontrada exclusivamente no citoplasma e a AST, no citoplasma (70%) e nas mitocôndrias (30%). A ALT está presente em alta concentração nos hepatócitos e por estar presente em concentrações muito baixas em outros órgãos é considerada específica de lesão hepatocelular.[4]

Já a AST é encontrada também em outros tecidos e em virtude da ampla distribuição tecidual da AST, deve haver cautela na interpretação quando há elevação isolada de AST; este achado não corresponde na maioria dos casos à lesão hepática. Hemólise de qualquer causa pode levar a aumentos de AST, assim como lesões musculares, tanto em músculos estriados, como no coração.[5]

As enzimas AST e ALT têm meia-vida no plasma de 17 e 47 h, respectivamente. Os níveis séricos considerados normais variam dependendo dos métodos utilizados e da faixa etária. Assim, deve-se considerar o número de vezes em que está aumentado em relação ao limite superior da normalidade (LSN), de modo a permitir comparações entre métodos distintos.

Os valores estabelecidos como normais para as aminotransferases têm sido atualmente questionados, e estima-se que os valores verdadeiramente normais devem ser mais baixos do que os atualmente adotados (20 a 30% menores). Os níveis de ALT e AST podem ser modulados por uma série de condições, tais como sexo, idade, índice de massa corpórea, níveis de glicose e de triglicerídios, fatores esses que nem sempre são levados em conta no momento da determinação de níveis normais de aminotransferases. Desta forma, grandes estudos populacionais são necessários, para que se definam valores normais adequados destas enzimas. Estudos atuais mostram que 6% dos indivíduos que atualmente têm níveis de ALT considerados normais, na verdade têm alteração desta enzima e deveriam ser investigados quanto a possível doença hepática subjacente.[6]

Embora possa haver certa correlação entre intensidade de aumento das aminotransferases e extensão da lesão hepática, os níveis destas enzimas não se prestam à avaliação prognóstica.

As principais causas de elevação da aminotransferases estão relacionadas a seguir:

- Causas hepáticas: abuso alcoólico, medicamentos, hepatites crônicas B e C, esteatose e esteato-hepatite, hepatite autoimune, hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina
- Causas não hepáticas: doença celíaca e causas musculares: doenças genéticas, adquiridas, exercícios.

Nas hepatites agudas (virais ou tóxicas), os níveis de ALT são maiores que os de AST. Após 3 semanas, os valores de AST estão mais baixos que os de ALT, já que a velocidade de desaparecimento plasmático de AST é maior que a de ALT. Na hepatite fulminante, o aumento acentuado da AST e ALT ocorre nos primeiros dias da doença, após o que há abrupta diminuição, podendo atingir níveis normais. Em algumas hepatites de causa tóxica, a relação AST/ALT é maior que dois, correspondendo à lesão mitocondrial. Na lesão pelo álcool esta desproporção entre AST e ALT é marcante, pela indução de lesão mitocondrial que o álcool acarreta. Aumentos significativos das duas enzimas aparecem na isquemia aguda hepática, situação em que os níveis de aminotransferases podem ser maiores que 5.000 UI/ℓ.[7]

Nas hepatites crônicas, geralmente se observam aumentos das duas enzimas de 2 a 40 vezes o LSN e a relação AST/ALT é menor que 1, mas pode ser maior que 1 quando há evolução para cirrose hepática.[8] Níveis de AST e ALT podem estar normais e o paciente ter cirrose ou outra doença hepática como fibrose hepática congênita. Valores baixos das enzimas podem subestimar atividade necroinflamatória na hepatite autoimune, na hepatite crônica pelo vírus da hepatite B e pelo vírus da hepatite C, pois nestas situações costuma haver uma dissociação entre os níveis enzimáticos e os achados histológicos.

Nas doenças obstrutivas de via biliar pode haver aumento de aminotransferases de 2 até 30 × LSN, em consequência da colestase, o que em certas circunstâncias pode dificultar o diagnóstico. Em algumas doenças metabólicas, como na deficiência de alfa-1-antitripsina, glicogenoses, galactosemia, tirosinemia, os aumentos das duas enzimas não ultrapassam 15 vezes o LSN. Nos tumores hepáticos, primários e metastáticos, os aumentos das aminotransferases são discretos, podendo elevar-se com a evolução da doença.[7]

Níveis anormalmente baixos de aminotransferases, mesmo na presença de lesão hepática significativa, podem ser encontrados na uremia, sobretudo em pacientes sob terapia hemodialítica.

Existem outros testes de avaliação de lesão hepatocelular, porém de menor aplicação clínica: determinação das

enzimas desidrogenase láctica (DHL), glutamato-desidrogenase e desidrogenase do sorbitol, entre outras.[7]

Testes para avaliação da icterícia e colestase

Bilirrubinas

A bilirrubina é o principal metabólito do heme, um anel tetrapirrólico que deriva da degradação da hemoglobina, mioglobinas e citocromos. Aproximadamente 250 a 350 mg de bilirrubinas são produzidas diariamente, 85% como resultado da degradação de glóbulos vermelhos senis.[9]

Pode ser encontrada sob duas formas: conjugada (bilirrubina direta) e não conjugada (bilirrubina indireta). A conjugação ocorre no fígado sob a ação da glicuroniltransferase. A fração conjugada é dosada pela reação direta em solução aquosa de ácido sulfanílico diazotado e a fração não conjugada necessita de tratamento prévio com metanol ou benzoato de cafeína, constituindo, assim, a reação indireta. Por esse motivo, a bilirrubina conjugada é também conhecida por bilirrubina direta (BD) e não conjugada por bilirrubina indireta (BI).[9]

A BI é pouco hidrossolúvel e circula ligada à albumina. A BD é hidrossolúvel, com baixa afinidade por albumina e excretada pela urina. As bilirrubinas encontradas normalmente no soro representam o balanço entre a oferta, por produção, e a remoção do pigmento hepático. Os níveis normais de BI e BD estão em torno de 0,5 mg/dℓ, correspondendo um total de 1 mg/dℓ.[9]

A hiperbilirrubinemia (níveis de BD e BI maiores que 1 mg/dℓ) pode levar à icterícia de pele e mucosas, que pode ser detectada clinicamente quando a BT > 3 mg/dℓ. As principais causas de hiperbilirrubinemia são:

- Superprodução de bilirrubina
- Alteração na captação, conjugação e excreção da bilirrubina
- Regurgitação de BI e BD por lesão de hepatócitos ou ductos biliares.

O aumento de BI sérica geralmente é o resultado de excesso de oferta de heme-proteínas, como ocorre em processos hemolíticos, na eritropoese ineficaz ou na reabsorção de grandes hematomas. Ou então o aumento ocorre por alteração na captação e/ou conjugação do pigmento no fígado (Tabela 71.1). Na prática clínica, as causas mais comuns de elevação da BI são a síndrome de Gilbert (que pode estar presente em cerca de 3 a 5% da população adulta) e os quadros hemolíticos. A o diagnóstico diferencial pode ser feito por meio da presença de outras evidências de hemólise (aumento de reticulócitos no sangue periférico, redução de haptoglobina, entre outros) ou pela positividade da prova de restrição calórica e detecção da mutação na região do gene UGT1A1, no caso da síndrome de Gilbert.[10]

O aumento de BD sérica indica quase sempre disfunção hepatocelular ou biliar, e nesta condição outros testes hepáticos costumam estar também alterados, sobretudo a gama-glutamiltransferase e a fosfatase alcalina. Entretanto, existem também defeitos congênitos (síndrome de Dubin-Johnson e síndrome de Rotor) que elevam a bilirrubina direta por bloqueio na excreção da bilirrubina para os canalículos biliares, situação em que os demais testes hepáticos são normais. Em situações de hemólise aguda há aumento significante de bilirrubina indireta, embora ocasionalmente possa haver também aumento da BD na ausência de disfunção hepatocelular ou biliar. Além das doenças hepáticas, um pequeno número de outras condições pode causar elevações da BD, por mecanismos pouco esclarecidos, como na septicemia ou infecções por gram-negativos e na nutrição parenteral total. São elas:

Tabela 71.1 Causas de hiperbilirrubinemia não conjugada (BI).

Grupo de pacientes		Mecanismo
Crianças	Fisiológico	Alteração (por imaturidade, defeito congênito ou adquirido) do sistema de conjugação
	Síndrome de Crigler-Najjar	
	Leite materno	
	Síndrome de Lucey-Driscoll	
Crianças e adultos	Hemólise intravascular	Superprodução de bilirrubina

	Hiperbilirrubinemia por shunt	
	Síndrome de Gilbert	Prejuízo na captação e/ou na conjugação
	Pós-hepatite	
	Outros (cardíaco, doença hepatobiliar)	Não especificado

- Deficiência genética de excreção da bilirrubina: síndrome de Dubin-Johnson e síndrome de Rotor
- Alterações estruturais das vias biliares: atresia/hipoplasia de vias biliares e cisto do colédoco
- Obstruções biliares extrínsecas: pâncreas anular, tumores e bridas
- Colestase intra-hepática persistente: colestase intra-hepática recorrente benigna, colestases familiares (tipos 1, 2, 3 e 4) e síndrome de Alagille
- Doenças metabólicas/genéticas: deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Niemann-Pick C no período neonatal, algumas mitocondriopatias, fibrose cística e doença de Wilson
- Infecções de qualquer etiologia
- Tumores
- Endocrinopatias
- Defeitos imunológicos: hepatite autoimune e colangite esclerosante, rejeição pós-transplante hepático
- Outras: nutrição parenteral prolongada.

Os níveis de BT não são indicadores sensíveis de disfunção hepatocelular e podem não refletir o grau da lesão, porém os valores de BD são indicadores sensíveis de colestase. A colestase é definida como uma condição na qual há obstáculo, anatômico ou funcional, para a excreção de todos os componentes da bile. Para diagnóstico das síndromes colestáticas são utilizadas enzimas que estão localizadas predominantemente na membrana canalicular dos hepatócitos e ductos biliares. Estas enzimas se elevam durante os processos colestáticos, intra ou extra-hepáticos, sendo as mais utilizadas a fosfatase alcalina (FA) e a gamaglutamiltransferase (GGT).[3]

Gamaglutamiltransferase

A GGT ou gamaglutamiltransferase é uma enzima que catalisa a transferência dos componentes gamaglutamil da glutationa a uma variedade de aminoácidos e aceptores dipeptídios. Trata-se de uma enzima ligada à membrana celular, sendo que 80 a 90% da atividade enzimática encontra-se no trato biliar.[11] É também encontrada, em pequena quantidade, em outros órgãos ou tecidos com função absortiva ou secretora, como o rim, pâncreas, jejuno e brônquios. Seus valores variam de acordo com a idade e o sexo.

O aumento de GGT é útil como indicador sensível de doença hepática, mas a especificidade é baixa, já que pode haver valores altos em pacientes com pancreatite, hipertireoidismo, artrite reumatoide e infarto do miocárdio.

A GGT é uma enzima facilmente induzida, portanto seus níveis podem se elevar pela ingestão de uma grande variedade de medicamentos, de álcool, ou como resultado de inflamações agudas e crônicas do fígado. É frequentemente a única enzima que aumenta com o consumo crônico de álcool e quanto maior o seu nível sérico, maior a probabilidade do indivíduo estar consumindo álcool em excesso, desde que sejam excluídas outras causas.[12]

Elevações acentuadas de GGT (até 70 vezes o LSN) podem ser encontradas em doenças obstrutivas do trato biliar (p. ex., atresia de vias biliares, cisto de colédoco), colestase intra-hepática (síndrome de Alagille), deficiência de alfa-1-antitripsina, colestase transinfecciosa, hepatite alcoólica, cirrose alcoólica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária ou secundária. Nas hepatites agudas por vírus, os valores de GGT raramente ultrapassam 10 vezes o LSN, a não ser em formas colestáticas da doença. Nas hepatites crônicas, as elevações de GGT são discretas e tendem a se correlacionar com a intensidade da inflamação e da fibrose.[13] Na cirrose hepática, os valores de GGT são muito variáveis, aumentos discretos desta enzima podem ser o único dado laboratorial anormal. A tendência é que os níveis de GGT tendem a cair, particularmente em pacientes terminais, refletindo síntese diminuída.

A GGT tem meia-vida de 10 dias, mas na recuperação de abuso alcoólico a meia-vida pode ser tão longa quanto 28 dias.[12]

Valores normais dessa enzima são encontrados em pacientes com colestase intra-hepática familial tipo 1 (doença

de Byler), no tipo 2, erros inatos do metabolismo dos ácidos biliares e na colestase recorrente benigna.

Fosfatase alcalina

É um nome dado a um grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de um grande número de ésteres de fosfato orgânico a um pH ótimo, resultando em fosfatos inorgânicos e radicais orgânicos. A exata função da fosfatase alcalina (FA) é desconhecida. É encontrada em numerosos órgãos e tecidos, como osteoblastos, membranas canaliculares dos hepatócitos, células da mucosa intestinal, túbulos proximais renais, placenta e leucócitos.

A atividade da FA sérica é derivada de três fontes: fígado, ossos e, algumas vezes, trato gastrintestinal. Os valores normais variam muito devido ao crescimento das crianças, originado do influxo da isoenzima óssea para o sangue. Para que se diferenciem as diversas isoenzimas das fosfatases alcalinas, procede-se ao fracionamento por eletroforese, já que apresentam mobilidades eletroforéticas distintas.[14]

Nas doenças hepatobiliares, aumentos acentuados de FA ocorrem em processos obstrutivos intra e/ou extra-hepáticos. Aproximadamente 75% dos pacientes com colestase prolongada terão níveis de FA 4 a 5 vezes o LSN. Nestes quadros obstrutivos biliares, o aumento da FA parece ser resultado de aumento da síntese hepática da enzima, mais do que por liberação das células do epitélio ductal ou por falência de clareamento da enzima na circulação. De fato, o aumento da concentração de sais biliares pode promover aumento da síntese de FA.[14]

Elevações isoladas ou desproporcionais a outros testes de função hepática, como aminotransferases e bilirrubinas, ocorrem na colangite esclerosante primária principalmente do adulto, nas obstruções parciais de ductos biliares, nas doenças infiltrativas (sarcoidose, reticuloendoteliose e AIDS), na tuberculose e no carcinoma metastático.[14]

Aumentos discretos podem ocorrer em certas doenças que não comprometem o fígado diretamente: doença de Hodgkin, metaplasia mieloide, infecções intra-abdominais e osteomielite. Muito raramente, aumento isolado é de origem familiar.

Níveis baixos de FA podem ocorrer no hipotireoidismo, na anemia perniciosa, na deficiência de zinco e na forma fulminante da doença de Wilson.

5′-nucleotidase

É uma enzima encontrada em vários tecidos do organismo humano, porém elevações séricas devem-se exclusivamente à doença hepática. No fígado, essa enzima está associada às membranas canalicular e sinusoidal. Aumentos significantes dessa enzima são encontrados em processos obstrutivos e na colestase intra-hepática. Após correção cirúrgica com sucesso, os níveis caem rapidamente. Os comportamentos da 59-nucleotidase e FA são semelhantes em processos obstrutivos não complicados. Alguns autores consideram esta enzima como um exame muito útil no monitoramento de pacientes com tumores hepáticos.

A enzima também pode ser muito útil em doenças hepáticas na infância, já que aumenta apenas quando houver hepatopatia, em contraste com a FA que geralmente se apresenta alta devido ao crescimento da criança.[15]

Testes de avaliação da síntese proteica

O fígado é o sítio de sínteses da maioria das proteínas plasmáticas (as principais exceções são as imunoglobulinas e o fator de von Willebrand). Mais de 90% de todas as proteínas e 100% da síntese de albumina ocorrem no fígado. Assim, lesões extensas no fígado causam redução dos níveis de proteínas totais e albumina no soro, o que torna estes testes bons marcadores da função hepática. Em lesões agudas são úteis as dosagens de outras proteínas, de vida média mais curta, como fator V, fator VII e pré-albumina.[16]

Albumina

A albumina é, quantitativamente, a proteína mais importante em circulação, sendo responsável por 75% da atividade oncótica do plasma. O fígado é o único sítio de produção, fornecendo 12 a 15 g/dia dessa proteína. A determinação de albumina é um bom parâmetro para avaliação da função de síntese proteica do fígado. Sua concentração diminui na doença hepática crônica e é um dos critérios utilizados na classificação de Child-Pugh, útil

para avaliar gravidade da doença em pacientes cirróticos.[17]

A vida média da albumina é de cerca de 20 dias, razão pela qual não há redução de seus níveis na insuficiência hepática aguda e hepatite aguda de qualquer etiologia.

A pré-albumina também é sintetizada no fígado e parece ser um índice mais sensível de alteração na síntese proteica, uma vez que sua vida média é muito menor, de cerca de 1,9 dia.

Tempo de protrombina

A coagulação é o resultado final de um complexo de reações enzimáticas que envolve pelo menos 13 fatores. O fígado é responsável pela síntese de pelo menos 7 fatores: fator I – fibrinogênio, fator II – protrombina, fator V, fator VII, fator IX, fator XII e fator XIII. Apenas o fator von Willebrand e as proteínas fibrinolíticas não são sintetizados no fígado.[18]

O tempo de protrombina (TP) é usado como ferramenta de triagem e como um teste quantitativo para fatores de coagulação nas vias extrínsecas e comuns da coagulação. Este teste será prolongado em pacientes com distúrbios congênitos ou adquiridos que reduzem a atividade dos fatores I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII e X e em vigência de terapia com anticoagulante oral. Atualmente emprega-se, em lugar do tempo de protrombina, a determinação do INR.[19]

Nos casos em que a atividade de protrombina estiver alterada (menor que 50%), realiza-se o teste da vitamina K (já que vários fatores dependem dessa vitamina para absorção: fatores II, VII, IX, X). Administram-se por 3 dias 2 a 10 mg de vitamina K por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) e depois se repete o tempo de protrombina. Em casos de correção, suspeita-se de icterícia obstrutiva ou má absorção, e de não correção, insuficiência hepatocelular ou coagulopatia de consumo.

Determinação do índice internacional de normalização

Uma consequência indesejada da terapia com anticoagulante oral pode ser a tendência ao sangramento. Para maximizar os efeitos terapêuticos desejados dos anticogulantes e para minimizar o sangramento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um procedimento para padronizar a análise e o tratamento. Este procedimento está baseado no índice internacional de normalização (INR). O INR é calculado usando a relação do TP do paciente e a média de uma faixa de referência normal (média NRR), determinada por cada laboratório usando aparelho, métodos de coleta de sangue e a técnica de análise naquele laboratório ou como muitos laboratórios preferem, controle comercial.

O cálculo do INR é feito de acordo com a seguinte fórmula matemática:

$$\text{INR} = (\text{TP Paciente})^{\text{ISI}}/(\text{Média NRR})$$

O índice de sensibilidade internacional (ISI) é uma medida de sensibilidade de uma tromboplastina/aparelho para os fatores de coagulação. Os valores do ISI são designados por comparação a um material de referência primária. Os reagentes de alta sensibilidade têm valores de ISI baixos e esse valor é fornecido pelo fabricante da tromboplastina que pode variar a cada lote. Estudos mostraram que tromboplastinas com ISI maiores resultaram em variações maiores nos tempos, porcentagens e relação.[20]

O INR é um teste importante na avaliação e no manuseio do paciente com doença hepática crônica. É utilizado como um dos critérios na indicação de transplante hepático na insuficiência hepática aguda e é um dos parâmetros do escore de MELD (*model for end-stage liver disease*), que tem a finalidade de priorizar pacientes para o transplante hepático.[21] Permite analisar a capacidade funcional de síntese dos hepatócitos e a tendência de sangramento antes de qualquer procedimento cirúrgico.

Fator V e fator VII

O fator V é produzido exclusivamente no fígado. É o fator mais acometido em hepatopatias agudas ou crônicas graves. A determinação é feita manualmente, utilizando-se um substrato preparado em laboratório na qual ao plasma adiciona-se uma mistura de tromboplastina e plasma deficiente em fator V. Quando o cálcio é adicionado, a

protrombina é ativada e a coagulação ocorre em uma velocidade à quantidade de fator V presente no plasma do paciente. O resultado da atividade do fator V do plasma teste é obtido a partir da curva de referência e expresso em porcentagem. A deficiência de fator V é considerada um indicador de função hepática, sendo empregada como critério prognóstico para indicação de transplante hepático em hepatite fulminante e no seguimento de pacientes com doença hepática crônica. Níveis baixos correlacionam-se com mau prognóstico. Apesar disso, apresenta uma baixa sensibilidade para predizer a sobrevida nos doentes. O melhor teste é a dosagem do fator VII.

Testes de avaliação da capacidade residual funcional

As determinações bioquímicas habitualmente utilizadas no diagnóstico das doenças do fígado fornecem um retrato pontual e estático do grau de lesão hepática, mas pouco contribuem na avaliação da reserva funcional hepática. Por outro lado, a administração de compostos que sejam metabolizados pelo fígado pode fornecer uma avaliação dinâmica da capacidade metabólica residual. Para que outros fatores não interfiram com a interpretação desses testes, tais como reduções do fluxo sanguíneo hepático ou ligação com proteínas plasmáticas, as substâncias utilizadas com esta finalidade devem ter um baixo grau de extração hepática e pouca ligação às proteínas. Estes compostos devem ser, também, isentos de toxicidade e de fácil absorção VO. Alguns testes que preenchem estes critérios são explicados a seguir.

Depuração de cafeína

A eliminação de cafeína depende quase que exclusivamente do citocromo P450, o que leva à formação de vários metabólitos urinários de metilxantinas. Existem várias maneiras de se avaliar a metabolização da cafeína pelo fígado; uma delas é o teste respiratório pela administração oral de cafeína marcada com carbono 13. Após 1 h da administração desta solução, amostras de ar expirado são analisadas por espectrometria de massa para avaliar a relação entre os carbonos 12 e 13. Metabólitos da cafeína também podem ser determinados, no plasma ou na urina, por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC).[22] A depuração de cafeína é um bom indicador da função hepática global, embora pareça não ser superior à classificação de Child-Pugh na avaliação de prognóstico em pacientes adultos.

Depuração da antipirina

A eliminação de antipirina pelo fígado depende, quase que exclusivamente, do metabolismo de enzimas do complexo citocromo P450. Em adição, a antipirina é totalmente absorvida após ingestão oral e não se liga às proteínas plasmáticas.[23] A depuração da antipirina é avaliada após administração oral e obtenção de múltiplas amostras de sangue, por período muito prolongado, o que limita bastante sua aplicação prática.

Teste de depuração do verde de indocianina

O verde de indocianina (VI) é o corante de escolha para estudos de fluxo hepático, uma vez que os efeitos colaterais são inexistentes, não sofre transformação química e é rapidamente excretado pelo fígado sob a forma não conjugada. O teste é muito sensível para detectar precocemente cirrose hepática sem colestase. A medida desse corante é feita por densitometria no dedo ou orelha ou dosagem no sangue por espectrofotometria 2, 4 e 6 min após infusão. Dá-se dose baixa para medir o fluxo hepático (0,5 mg/kg) e maior para se avaliar a função do parênquima hepático (5 mg/kg). Nesta dose maior pode-se detectar doença hepática subclínica.

Teste de eliminação de galactose

A galactose é um nutriente fisiológico, sendo a principal fonte a lactose, que é hidrolisada como glicose e galactose pela lactase intestinal. Enzimas envolvendo o metabolismo da galactose convertem em galactose-1-fosfato no citosol hepático. Sua eliminação no sangue depende da rápida fosforilação dada pela galactoquinase nos hepatócitos. A reação dada pela galactoquinase está relacionada com a quantidade de galactose. Assim, administrando-se uma concentração adequada de galactose, sua taxa de desaparecimento no sangue é influenciada pela atividade e pela quantidade de galactoquinase que depende da quantidade de hepatócitos funcionantes. Portanto,

a eliminação da galactose estima funcionalmente a massa dos hepatócitos. A realização do teste é feita por infusão intravenosa ou VO de uma solução isotônica de galactose. Mede-se a concentração de galactose no plasma ou pelo teste de CO_2 respiratório. Em indivíduos normais, a capacidade máxima de remoção hepática de galactose é cerca de 500 mg/min quando a concentração plasmática atinge níveis de 50 mg/dℓ. Em taxas acima desta, a remoção hepática da galactose torna-se independente da concentração plasmática e reflete a massa funcional hepática. Em taxas menores de 50 mg/dℓ, a depuração é determinada pelo fluxo sanguíneo hepático.

Excreção da bromossulfaleína

A bromossulfaleína (BSP) é um corante que foi muito usado até o final da década de 1970, e sua excreção é bom indicador da disfunção hepática. Administrando-se IV, cinco etapas ocorrem após injeção do corante: ligação com albumina plasmática, passagem para o interior do hepatócito, armazenamento hepático, conjugação com glutation e excreção na bile. Um resultado normal na prova de BSP significa fluxo hepático normal, caracterizando ausência de lesão hepatocelular e/ou do sistema biliar. Este exame não está sendo mais utilizado na pesquisa de disfunção celular, a não ser quando há suspeita clínica de síndrome de Dubin-Johnson, já que é um teste útil no diagnóstico diferencial com a síndrome de Rotor.

Algoritmo de investigação dos testes hepáticos alterados

A avaliação das alterações os testes hepáticos deve ser feita em conjunto, levando-se em conta se a alteração é em um único teste ou é em um conjunto desses testes, o que irá direcionar o raciocínio clínico.[24] Assim, na investigação de um teste hepático alterado deve-se partir da alteração predominante, ou seja:

- Alteração de ALT e AST predomina sobre alteração de FA e GGT (Figura 71.1)
- Alteração de FA e GGT predomina sobre alteração de AST e ALT (Figura 71.2)
- A principal alteração é da bilirrubina (Figura 71.3).

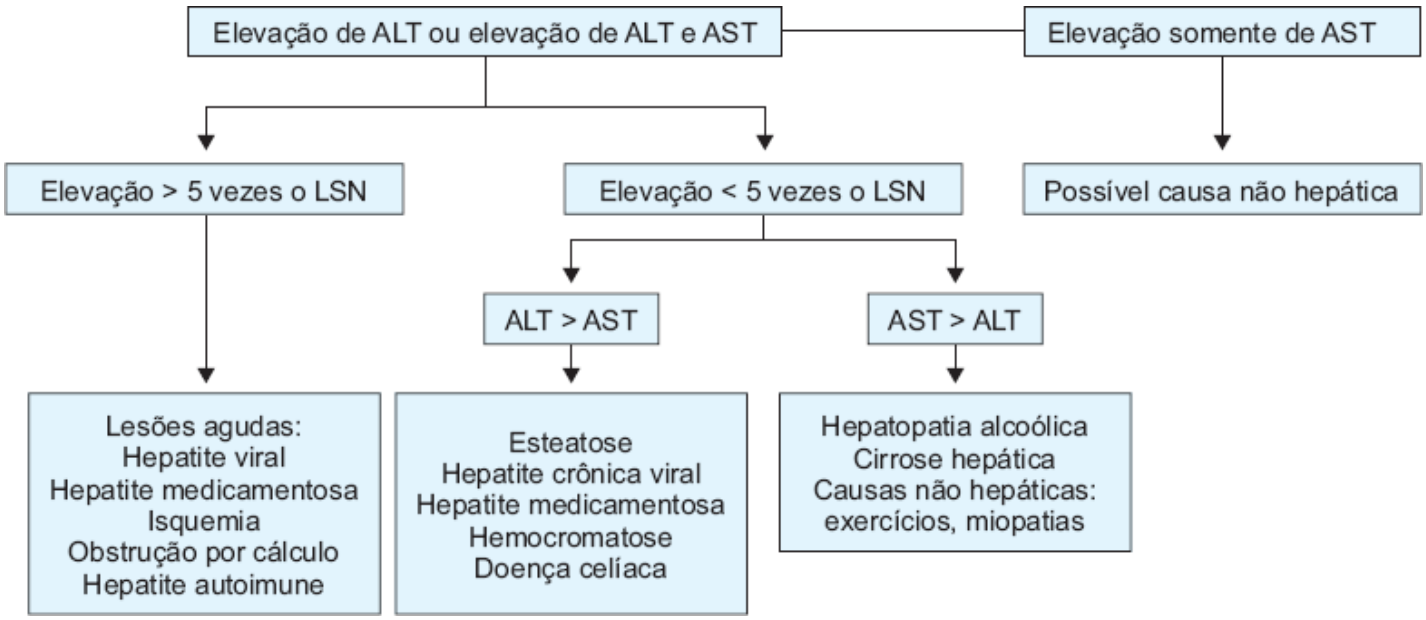

Figura 71.1 Investigação de elevação das aminotransferases. LSN = limite superior da normalidade; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase.

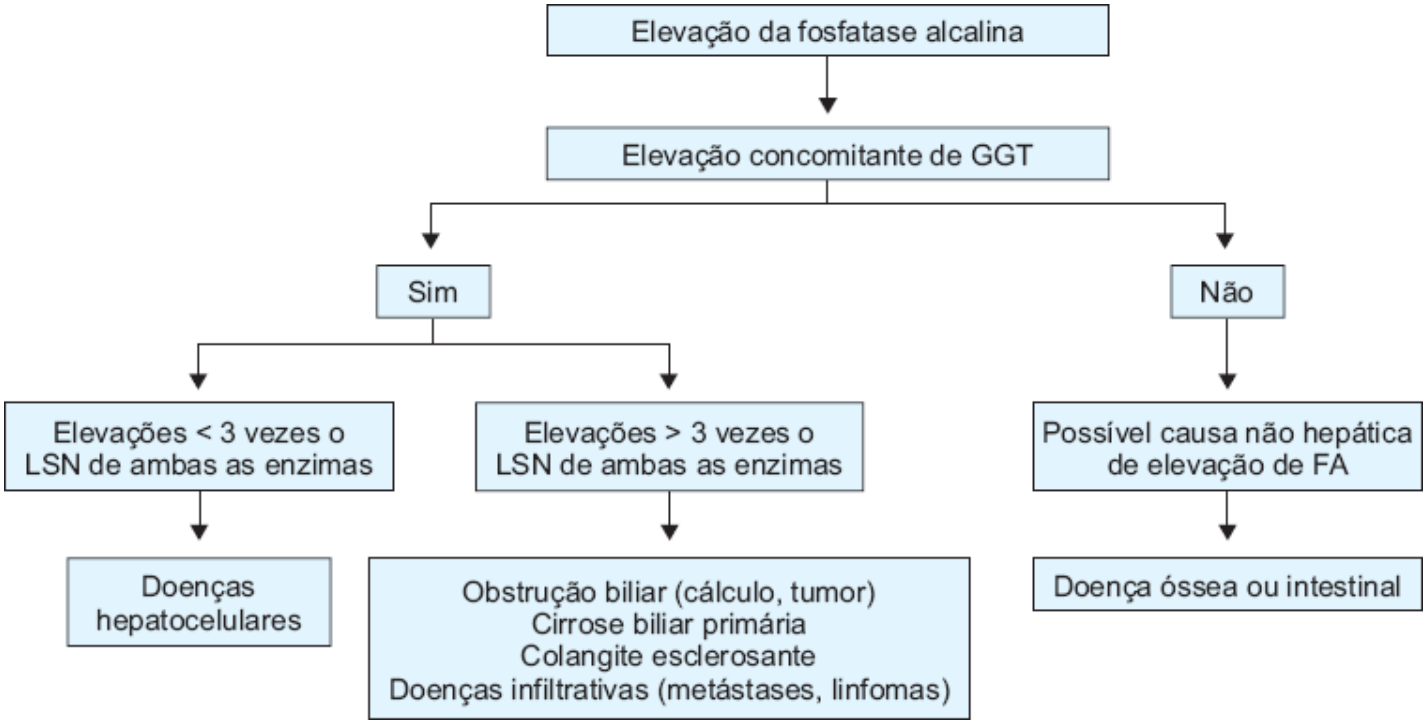

Figura 71.2 Investigação de elevação de fosfatase alcalina (FA) e gamaglutamiltransferase (GGT).

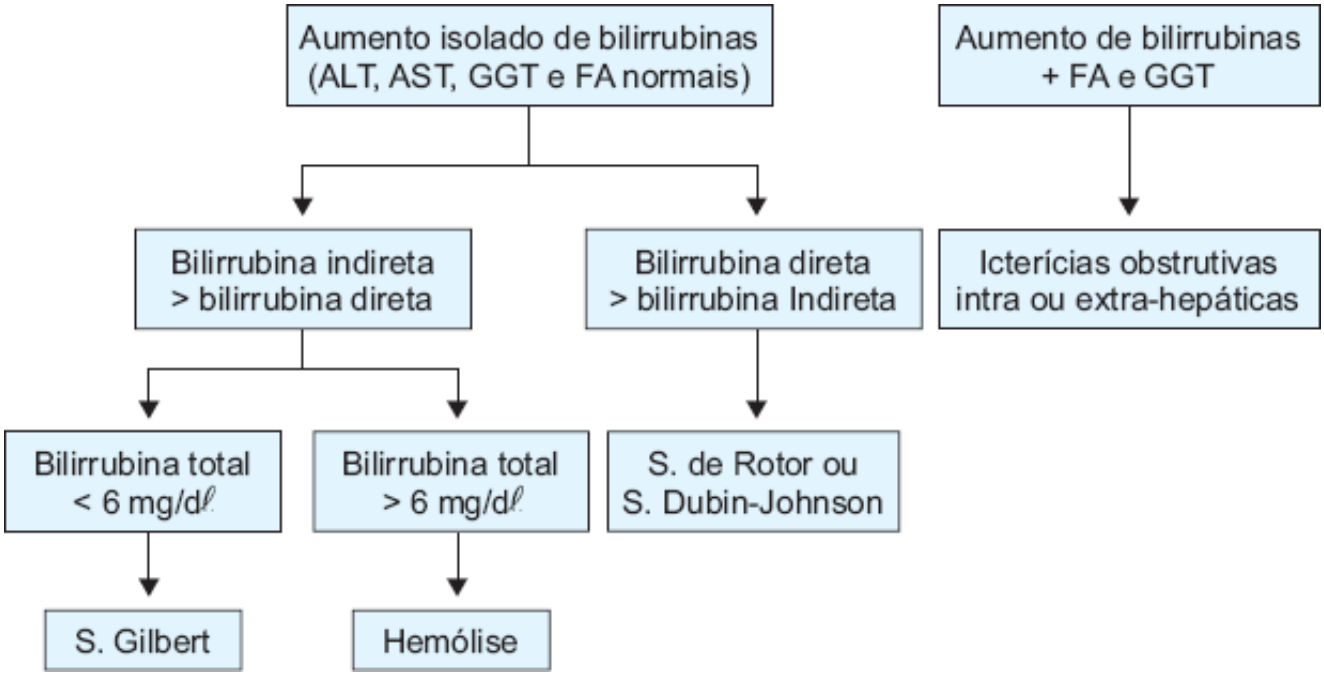

Figura 71.3 Investigação da elevação das bilirrubinas.

Biopsia Hepática | Aspectos Anatomopatológicos

Venancio Avancini Ferreira Alves, Evandro Sobroza de Mello e Maria Regina Vianna

Em recente inquérito com 90 pacientes espanhóis submetidos a biopsia hepática (BH), 83% consideraram que tal procedimento trouxe mais benefícios do que problemas, mas 87% teriam optado por procedimento menos agressivo que trouxesse tantas informações sobre sua hepatopatia. Nos dias atuais, modernos métodos têm sido desenvolvidos e assim as indicações de biopsia devem ser bem ponderadas, visando principalmente responder a questões relevantes para as decisões clínicas. O paciente deve estar inteiramente ciente da indicação, de seus riscos e benefícios, sendo indispensável o consentimento informado.[1–3]

Contraindicações e complicações

Analisando 12 estudos abordando complicações em mais de 90.000 BH, Rockey *et al.*[2] relataram menos de 0,3% de complicações moderadas/graves, requerendo transfusões ou intervenção cirúrgica, com mortalidade na faixa de 0,01 a 0,06%. As principais contraindicações são coagulopatia grave, infecção do leito hepático (lembrar especialmente do cisto hidático, em razão do risco de extravasamento de escóleces de equinococos para o peritônio), grandes obstruções hepáticas extra-hepáticas e hemangiomas cavernosos do fígado.

Representatividade do fragmento

Quando a coleta da BH é guiada por ultrassonografia ou por visão laparoscópica, dados macroscópicos valiosos somam-se aos achados histológicos, melhorando o desempenho diagnóstico do patologista. O exame macroscópico do espécime colhido, até mesmo do cilindro de tecido hepático obtido por agulha, sobretudo com o auxílio de lupa, também pode trazer valiosos subsídios. Por exemplo, quando uma biopsia é obtida por agulha de Menghini, a fragmentação ao exame macroscópico sugere fígado cirrótico.

A extensão do cilindro obtido por agulha deve, sempre que possível, ser superior a 1,5 cm e seu calibre deve superar 1,2 mm, o que é habitualmente possível com agulhas de calibre 14 ou 16. A análise do grau de distúrbio arquitetural ("grau de fibrose") é mais adequada quando pelo menos 10 espaços porta estão representados, aspecto também importante em outras situações como na pesquisa de ductopenia.[2,4–6]

Antigo estudo, liderado por nosso mentor, professor Luiz Carlos Gayotto, em nosso laboratório, com 1.873 biopsias hepáticas, classificou os diagnósticos histopatológicos em conclusivo, sugestivo e inconclusivo, sendo os espécimes divididos em cinco subgrupos, de acordo com o tamanho e aspectos macroscópicos. Nos grupos em que os espécimes, não fragmentados, eram maiores que 0,5 cm, nossos diagnósticos foram mais frequentemente conclusivos, enquanto os diagnósticos sugestivos e inconclusivos predominaram nos grupos em que os espécimes eram fragmentados e tinham menos de 0,5 cm de comprimento.[4]

Em hepatites crônicas, dados da literatura mostram que o tamanho da biopsia obtida por agulha influencia enormemente resultado de sua análise.[5–8] Amostras com 3 cm ou mais de comprimento têm como resultado uma hepatite com atividade leve em apenas 50% dos casos; com 1,5 cm em 60% e com 1 cm ou menos em quase 90% dos casos,[5] evidenciando que quanto menor a biopsia, mais leve parecerá a doença para o patologista.[9] Bedossa *et al.*[10] apenas alcançaram um platô de precisão com 2,5 cm de comprimento. Frente a esses dados, deve-se considerar que biopsias com 1,5 cm de comprimento são o mínimo necessário e que idealmente devem ter 2,5 cm ou mais. Importa ressaltar que, além da extensão, o calibre também é importante, sendo que o uso de agulhas de espessura fina também induz a resultados inferiores,[6] sendo por isto preferíveis as agulhas de calibre maior, como a Tru-Cut. Destacando a importância da amostra, Everhart *et al.*, estudando 1.050 biopsias do HALT-C, estudo prospectivo de hepatite C, comprovaram que o estadiamento do dano arquitetural ("grau de fibrose") mostrou-se diretamente associado à incidência, em 6 anos de evolução, de morte relacionada com hepatopatia ou à necessidade de transplante hepático, mas que tal associação só mantinha significância estatística em amostras não fragmentadas.

Nunca é demais lembrar que biopsias cirúrgicas feitas com pinças ou em cunha devem ser totalmente desencorajadas, pois geram amostras subcapsulares – os espaços porta nessa localização costumam ser volumosos, não representando adequadamente o grau de fibrose hepática, além de doenças que afetam a cavidade abdominal poderem gerar inflamação na região. Por isso, mesmo durante ato operatório, a biopsia hepática deve ser efetuada com agulha. Importante, também, é que a biopsia seja feita no começo da cirurgia, para evitar as alterações histológicas secundárias à manipulação cirúrgica.

Principais indicações

Hepatites agudas não resolvidas

A integração dos informes laboratoriais virológicos, imunológicos e bioquímicos no contexto clinicoepidemiológico tem trazido informes que caracterizam bem a maioria dos casos de hepatite aguda, não sendo então necessária a biopsia. Quando não se acha a causa, ou, pelo contrário, mais de um agente etiológico parece estar concorrendo para a lesão hepática, a BH pode contribuir: as hepatites agudas mostram predomínio das alterações necroinflamatórias lobulares, com uma combinação variável de tumefação hepatocitária, corpos apoptóticos, necrose e presença ou não de colestases citoplasmática e canalicular (Figura 71.4).

Dentre os casos de hepatites virais B e C, a infecção viral que se prolonga por mais de 6 meses requer biopsia hepática, avaliando eventual padrão de evolução para quadros de hepatite crônica, que, além da cronologia, tem sua melhor definição baseada no padrão histopatológico. Para hepatites agudas causadas por vírus não especificamente hepatotrópicos (adenovírus, Epstein-Barr, herpes-vírus e outros), indica-se a biopsia hepática na busca de dados que possam ter utilidade tanto para o diagnóstico etiológico da doença quanto para o de possível evolução. Não apenas a presença de inclusões virais, mas o padrão de acometimento do fígado pode ser indicativo da etiologia da doença.

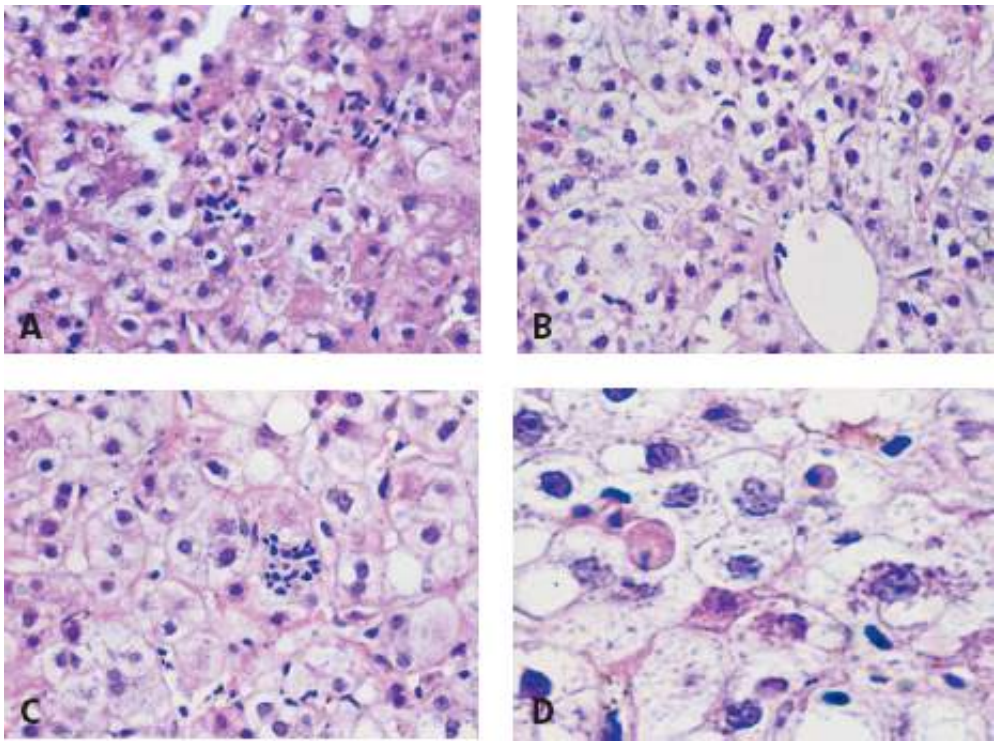

Figura 71.4 Hepatite aguda. As alterações são predominantemente lobulares. **A.** Inflamação lobular por linfócitos. **B** e **C.** Tumefação marcada dos hepatócitos (em **C** também se observa inflamação). **D.** Corpos apoptóticos (corpos de Councilmann), forma predominante de morte celular na hepatite aguda.

Hepatites crônicas

A BH persiste como intervenção diagnóstica essencial para a definição diagnóstica de hepatite crônica, para análise do grau de atividade necroinflamatória, indicador de possível velocidade de progressão e de necessidade de intervenção terapêutica e de estadiamento, informando quanto da arquitetura normal já foi perdida, e, agora, até mesmo propondo subclassificação para fases da cirrose.[8,9] Os atuais métodos sorológicos/moleculares permitem definição etiológica, informando tipo, subtipo e quantificação da carga viral, permanecendo a BH fundamental para a discriminação de infecção sem lesões relevantes ("portador são" ou "fígado reacional") *versus* doença hepática potencialmente progressiva (hepatite crônica). O achado histológico principal em hepatites crônicas é o predomínio das alterações necroinflamatórias em regiões portais e periportais (Figura 71.5). Nos últimos anos, a introdução de exames elastográficos para estimar a "rigidez hepática", juntamente com o progresso com os métodos de imagem com ênfase para a ultrassonografia, têm contribuído no monitoramento evolutivo, especialmente para a análise do surgimento da cirrose. Desta forma, as biopsias hepáticas sequenciais podem agora ser mais espaçadas, permanecendo, quando bem indicadas, como ao final de ciclos terapêuticos, como instrumento extremamente útil para, em comparação com as BH anteriores, evidenciar variações positivas ou negativas em cada parâmetro histológico de atividade e de estadiamento da hepatite crônica, informando ainda eventuais alterações induzidas por medicamentos e, mesmo, interferência por comorbidades. Assim, os consensos oficiais das diversas sociedades científicas e agências de saúde de vários países têm continuadamente definido a biopsia hepática como essencial.[2,10]

Classificações histopatológicas

Mesmo reconhecendo os limites de representatividade e portanto de quantificação precisa de lesões em amostras de BH, o surgimento de agentes terapêuticos para diversas hepatopatias, especialmente para as de natureza viral,

tornou necessária a redefinição de variáveis anatomopatológicas potencialmente úteis para indicação terapêutica, monitorando a progressão e/ou a regressão da doença. Muitas propostas de classificação foram publicadas nos anos 1980 e 1990. Destacaram-se a proposta do grupo francês METAVIR,[11] simplificando os critérios e assim tornando-se útil na rotina diagnóstica, e a proposta por Ishak *et al.*,[12] com maior detalhamento e subdivisão dos critérios, muito útil em pesquisas, mas, pela complexidade, mais sujeita a variações interobservadores. Vale lembrar que esta é a atualização da classificação também supervisionada por Ishak em 1981, que ficou conhecida como classificação de Knodell, que não deve ser mais usada. Diante da pletora de classificações, as Sociedades Brasileiras de Patologia e de Hepatologia[13] promoveram reuniões de consenso para uso nacional, resultando na publicação de Gayotto *et al.* que, juntamente com a francesa METAVIR,[12] têm sido adotadas pelos Programas Nacional e Estaduais de Hepatite. Essas duas classificações levam em conta os aspectos básicos das hepatites crônicas já destacados – atividade periporta, lobular. Enquanto os franceses destacam o grau de fibrose, a classificação brasileira considera que o estadiamento, também dividido em quatro graus, deve refletir fundamentalmente o distúrbio arquitetural, ambas atribuindo os mesmos graus, variando de 0 (estrutura acinar normal) até 4 (cirrose). Nesse processo, não só a deposição de colágeno deve ser valorizada, mas também as pontes interligando regiões originalmente pré e aquelas pós-sinusoidais, incluindo-se no conceito a neoformação vascular e a capilarização de sinusoides. Na Tabela 71.2 apresentamos uma aproximação de correspondência entre esses sistemas, tanto para a alteração arquitetural quanto para o grau de atividade necroinflamatória.

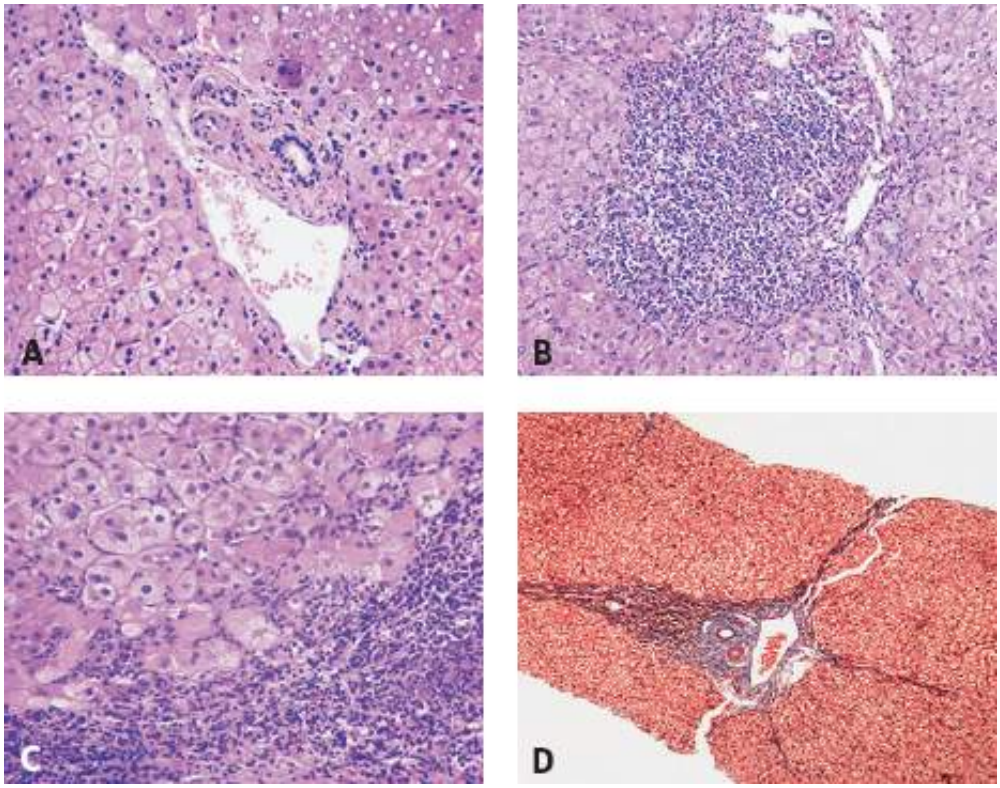

Figura 71.5 Hepatite crônica. **A.** Espaço porta normal. **B.** Inflamação porta por linfócitos, característica principal da hepatite crônica. **C.** Atividade periporta (necrose em saca-bocados). **D.** Fibrose porta com formação de finos septos (tricômico de Masson).

A correta descrição dos achados histopatológicos é de grande importância clínica em hepatites C crônicas, sendo critério decisivo para a indicação ou não da terapia antiviral. Seu valor prognóstico é comprovado em vários estudos, destacando-se a série de publicações a partir da coorte HALT-C, comprovando, a longo prazo, que manifestações clínicas de descompensação hepática e mesmo a morte em portadores de VHC associa-se à presença, nas biopsias iniciais, de alterações arquiteturais mais graves e da persistência da infecção viral. Outros estudos têm tentado aquilatar a velocidade de progressão da doença, como o publicado por Ghany *et al.*[14] Em coorte retrospectiva de 123 pacientes sem tratamento, com intervalo médio de 44 meses entre biopsias, esses autores do NIH-EUA detectaram progressão da fibrose, segundo classificação de Ishak, em 48 casos (39%), 12 (10%) dos quais com aumento de mais de um grau. Os principais fatores, na primeira biopsia, preditivos de progressão foram o encontro de níveis séricos altos de alanina aminotransferase (> 5 × nℓ: 22 pt) e biopsia revelando índices mais elevados de atividade periporta (5, 6, 10: 27 pt). Esses autores estimaram o possível tempo de evolução para cirrose

em 49 casos, avaliando a progressão entre duas biopsias. Entretanto, quando a estimativa era "indireta", considerando o tempo entre a possível infecção e a primeira biopsia, o tempo estimado de evolução para cirrose foi 14 anos.

Doenças hepáticas por drogas

As indicações de BH variam com a natureza da lesão e seus diagnósticos diferenciais. Quando há manifestações hepáticas durante uso de drogas sabidamente associadas à lesão hepática, como, mais frequentemente, hepatite ou colestase, a biopsia não é habitualmente indicada, devendo ser usada apenas nos casos de apresentação clínica atípica ou naqueles devidos a novas drogas.[15]

Tabela 71.2 Estadiamento histopatológico.

SBP/SBH	METAVIR	Ishak
Alteração arquitetural*		
0	0	0
1	1	1 ou 2
2	2	3
3	3	4 ou 5
4	4	6
Atividade necroinflamatória**		
0	0	0
1	1	1
2	1 ou 2	2
3	2 ou 3	3
4	3	4

*As alterações da arquitetura são graduadas de 0 a 6, por Ishak, e de 0 a 4, nas classificações METAVIR e no consenso brasileiro SBP/SBH. **Correspondente à atividade periporta para SBP/SBH e Ishak e a uma combinação de escores de lesão periporta e lobular para METAVIR; nesta, a atividade é graduada de 0 a 3; em Ishak e SBP/SBH, é graduada de 0 a 4.

As alterações anatomopatológicas no fígado produzidas por drogas são em tudo semelhantes àquelas causadas por outros agentes etiológicos (Figura 71.6). As hepatites por drogas, por exemplo, reproduzem com fidelidade os padrões vistos nas de origem viral, quase sempre sendo difícil para o patologista distinguir ambas as causas. Para o especialista experiente, entretanto, algumas características são úteis para sugerir ou mesmo afirmar a etiologia tóxica das lesões hepáticas:

- Zonalidade das lesões: de maneira geral, a zona 3 do ácino de Rapapport é a área do lóbulo hepático primária e preferencialmente acometida pelas doenças hepáticas induzidas por drogas (DHID). Lesões típicas nessa porção do lóbulo hepático são provocadas pelo paracetamol (acetaminofeno), por alcaloides na pirrolidina, por infusões de confrei e pela sacaca amazônica
- Desproporção entre o grau de lesão hepatocelular e a resposta inflamatória: tais aspectos constituem-se em bom marcador de DHID, aparecendo em hepatites agudas provocadas por isoniazida, rifampicina e em necroses maciças ou submaciças desencadeadas por diversos tóxicos[16]
- Esteatose: a esteatose pode ser macro e/ou microvesicular e é um marcador histológico de baixa especificidade, mas muito frequente nas DHID. As formas microvesiculares podem indicar situações graves como a esteatose da tetraciclina e a síndrome de Reye causada por ácido acetilsalicílico
- Indução citoplasmática: este aspecto do citoplasma, semelhante ao "vidro fosco" que caracteriza, por exemplo, o

AgHBc no tecido, é encontrado em vários graus nas DHID e em geral serve ao patologista para levantar a suspeita de etiologia por drogas. É causado, principalmente, pelos barbitúrios e pela clorpromazina

- Infiltrado eosinofílico: o componente eosinofílico do infiltrado inflamatório é um bom marcador de etiologia por drogas nos casos de ação imprevisível, drogas em que atuam mecanismos de hipersensibilidade.[15]

Doença gordurosa alcoólica e não alcoólica do fígado (esteato-hepatite)

Apesar da controvérsia sobre a indicação sistemática da BH nesses casos, mesmo os consensos internacionais mais recentes reconhecem o enorme valor da BH no diagnóstico e estadiamento da doença gordurosa do fígado, graduação de atividade e, eventualmente, na identificação da coexistência de outros processos mórbidos.[17]

Há que se lembrar que cirroses associadas a esteato-hepatite podem ser oligossintomáticas e a BH pode dar a ideia precisa das condições do fígado, em geral com lesões avançadas, sobretudo em pacientes que resistem a outros argumentos menos persuasivos para deixar de beber.

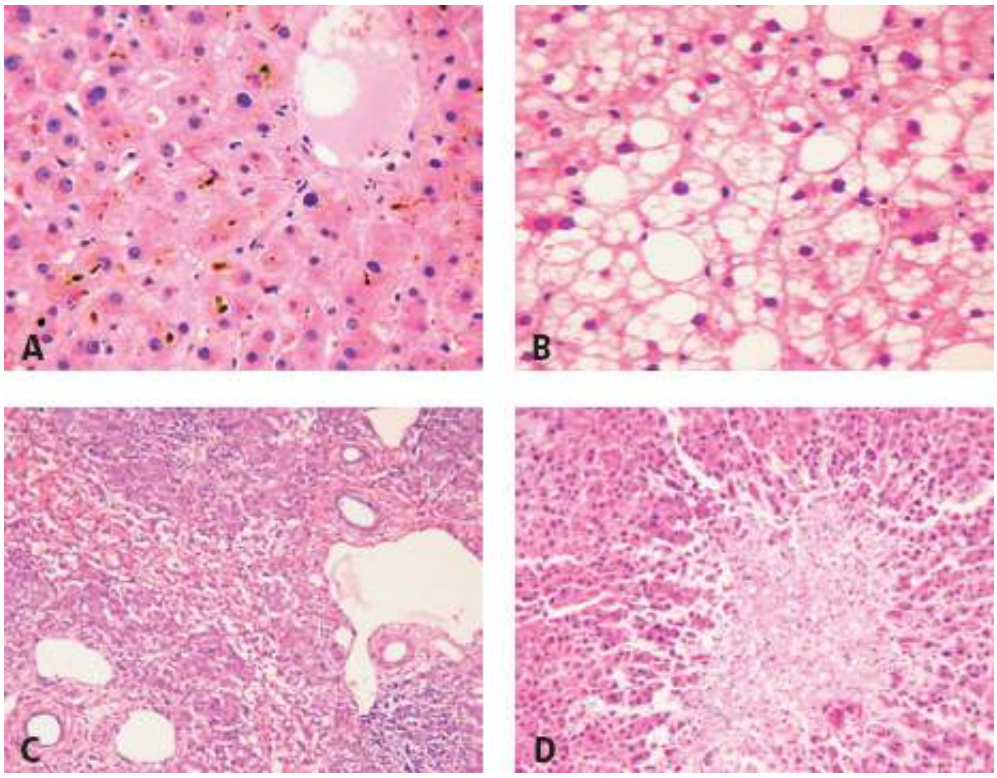

Figura 71.6 Lesão por drogas. **A.** Colestase pura. **B.** Esteatose microvesicular. **C.** Hepatite aguda com necrose em ponte. **D.** Necrose zonal, muito bem delimitada em zona.[3]

Ao contrário da hepatite crônica, que é centrada nos espaços porta, a esteato-hepatite, principalmente no adulto, tem processo predominantemente lobular.[17,18] As alterações histológicas básicas são esteatose, balonização hepatocitária, inflamação lobular costumeiramente com neutrófilos, corpúsculos de Mallory (mais frequentes, mas não exclusivos da esteato-hepatite alcoólica) e um padrão característico de fibrose perissinusoidal geralmente iniciando em zona 3 (Figura 71.7).

Cirroses

Compreende-se como cirrose o conjunto de alterações hepáticas crônicas, incluindo a difusa transformação da arquitetura de ácinos para nódulos de hepatócitos circundados por septos fibrovasculares (Figura 71.8). As alterações da microvasculatura estão relacionadas com a hipertensão portal e são ainda mais importantes que a fibrose. A reiterada agressão aos hepatócitos ativa os mecanismos de regeneração, podendo levar a erros na divisão celular e ao surgimento de nódulos displásicos ou neoplásicos, principalmente o carcinoma hepatocelular (CHC) e, menos frequentemente, o colangiocarcinoma intra-hepático.

O reconhecimento da cirrose como “a via final comum” de grande variedade de hepatopatias crônicas, desde os tempos de Laennec (De l’áuscultation médiate, 1819), significaria que, qualquer que tenha sido a doença de origem,

uma vez estabelecida a cirrose os mecanismos patogenéticos seriam convergentes, resultando nas mesmas consequências clínicas, e mereceriam tratamento unificado.

Uma proposta que pretende revolucionar a compreensão da cirrose foi recentemente publicada por Hytiroglou *et al.*[19] em documento de consenso do *The International Liver Pathology Study Group*. Esse grupo internacional alerta a comunidade médica que os avanços no diagnóstico e no tratamento das doenças hepáticas crônicas decorrem do conhecimento dos diferentes mecanismos em cada uma das doenças de origem, refletindo em diferentes evoluções clínicas. A proposta inclui a substituição do termo "cirrose" por "hepatopatia em estádio avançado", com sistema de estadiamento e graduação especificados para cada causa e eliminação do conceito de via final comum.

De maneira sintética, a proposta de Hytiroglou *et al.* é que as "hepatopatias em estádio avançado" (termo proposto para substituir "cirrose", eliminando a conotação de via final comum, irreversível, de doenças de causas e mecanismos tão diversos) sejam abordadas de modo multidisciplinar, cabendo ao clínico selecionar exames que caracterizem a causa de cada processo, avaliando peculiaridades da resposta individual de cada paciente. Além da estimativa de graus de distúrbio arquitetural ("grau de fibrose") por métodos de imagem e por elastografia, e, quando indicada, a medida das pressões nos vasos intra-hepáticos, a biopsia hepática torna-se ferramenta ainda mais valiosa para o diagnóstico da doença hepática crônica, identificando fatores causais (isolados ou em comorbidade), estimando o grau de atividade da doença em questão e demais fatores que podem significar risco de progressão para insuficiência hepatocelular, para descompensação da hipertensão portal ou para neoplasias, ou, por outro lado, marcadores de regressão de lesões e de eventual melhora clínica. Todos esses informes poderão permitir ao clínico tomar decisões mais adequadas para o momento de cada paciente.

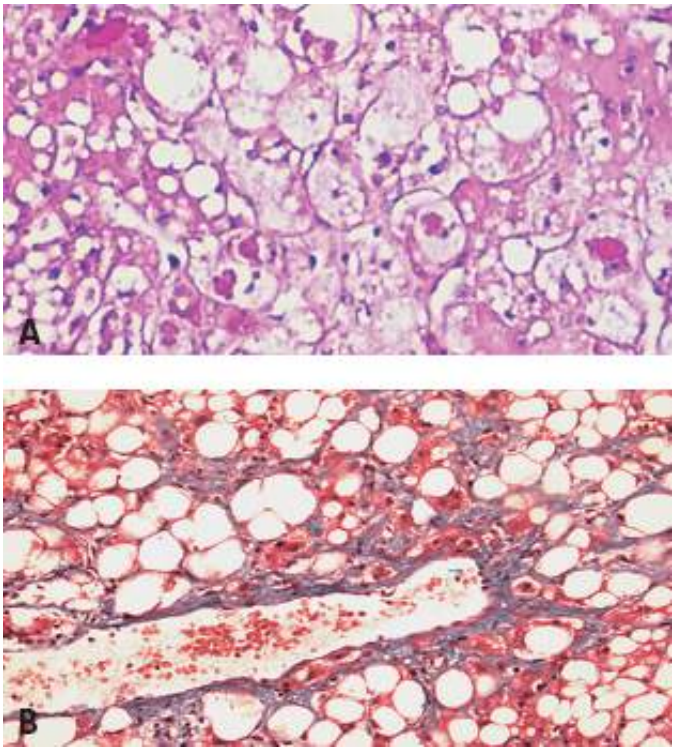

Figura 71.7 Esteato-hepatite. **A.** Esteatose, acompanhada de acentuada tumefação dos hepatócitos e, neste caso, corpúsculos de Mallory abundantes. **B.** Além da esteatose, observa-se o padrão típico de fibrose perissinusoidal (tricrômico de Masson, corando colágeno em azul).

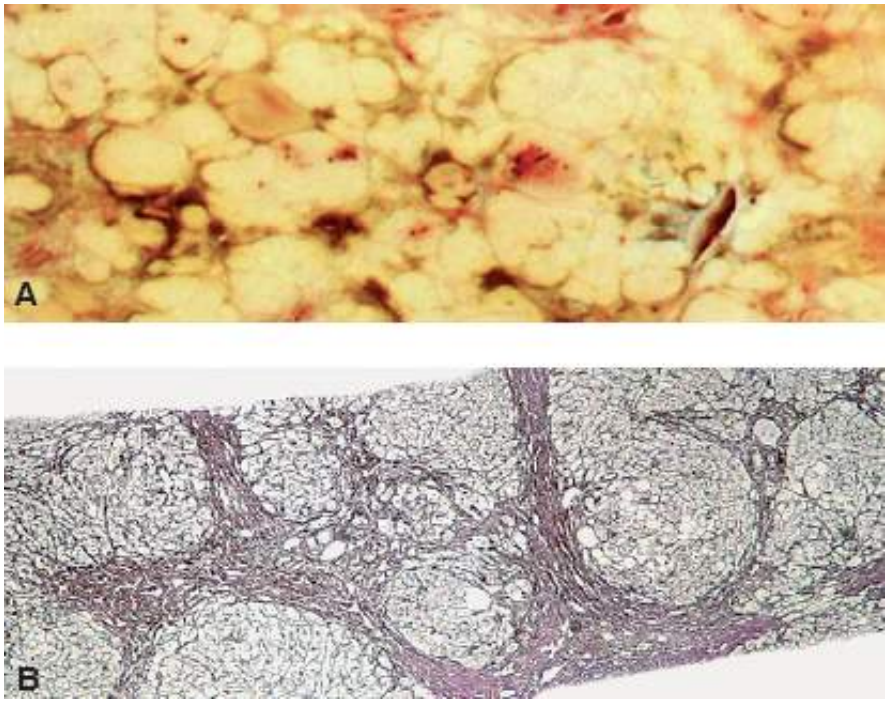

Figura 71.8 Cirrose vista em macroscopia (**A**) e microscopia (**B**) na coloração pela reticulina. Em ambas, observam-se os nódulos regenerativos separados por septos fibrosos.

A biopsia hepática é método histológico de grande precisão para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas precoces, surgindo em nódulos cirróticos.[20] Não obstante, nem sempre as condições clínicas do paciente permitem a coleta do espécime, devendo então o monitoramento ser inteiramente clínico.[2]

Síndromes colestáticas

Embora métodos de imagem como a ultrassonografia e a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada venham desempenhando papel cada vez mais importante no diagnóstico diferencial das colestases, a biopsia hepática continua sendo indicada, sobretudo nas seguintes situações:

- Quando os ductos biliares não mostrarem alterações por meio desses métodos
- Para identificar massa no fígado, que pode estar causando obstrução
- Para determinar a causa de uma colestase intra-hepática, sem características de padrão "cirúrgico". Na experiência de nosso departamento, a BH tem alto índice de acurácia na distinção, na síndrome colestática do recém-nascido, entre o padrão parenquimatoso e o biliar, notadamente o extra-hepático, provocado pela atresia de vias biliares extra-hepáticas. Constitui-se, assim, a BH em critério básico para indicação da cirurgia de Kasai para esses pequenos pacientes.[21]

Nas colestases crônicas, a BH tem maior utilidade para confirmação dos diagnósticos de cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária dentro dos algoritmos que serão analisados nos respectivos capítulos. Mesmo nos casos de obstrução de grandes ductos biliares, pode o patologista fazer o diagnóstico com alto grau de precisão.

Cumpre, entretanto, lembrar que nessas doenças e em outras que produzem ductopenia a BH tem papel preponderante, na medida em que a avaliação da gravidade da ductopenia depende da relação número de ductos biliares/número de espaços porta, esta determinada pelo patologista.

Doenças sistêmicas

As doenças sistêmicas, sobretudo as de natureza infecciosa, acometem o fígado e seu diagnóstico depende, por vezes, de uma biopsia hepática. Isso acontece em casos de febre de origem desconhecida, nos quais a BH pode revelar doenças granulomatosas como tuberculose, brucelose e outras (Figura 71.9). É interessante também lembrar que granulomas típicos podem ser causados por condições tão díspares como cirrose biliar primária, doença de Crohn, intoxicação por drogas (entre as quais a fenilbutazona) e pela doença de Hodgkin. Merecem menção ainda as alterações hepáticas originárias de enterocolopatias crônicas inflamatórias, das quais as mais importantes são a

doença de Crohn e a retocolite ulcerativa.

Outras doenças não granulomatosas podem ser identificadas por biopsia hepática, sobretudo por métodos imuno-histoquímicos. Tais procedimentos se aplicam a pacientes com AIDS, nos quais todas as BH devem ser submetidas às colorações especiais para micobactérias e fungos. A BH vem sendo considerada cada vez mais como instrumento útil na identificação de infecções que acompanham a AIDS.[2,22] Deve-se lembrar que nesses pacientes é frequente a associação com infecções pelos vírus das hepatites B e C, o que reforça a indicação da biopsia. Outras viroses como mononucleose infecciosa podem produzir quadros histopatológicos típicos confirmados pela imuno-histoquímica.

Doenças genéticas e metabólicas

O fígado costuma sediar doenças metabólicas que acometem outros órgãos, implicando alterações genéticas dos metabolismos de carboidratos, lipídios, aminoácidos, proteínas complexas, cobre e ferro. A BH servirá não somente para o diagnóstico morfológico baseado em dados histopatológicos, imuno-histoquímicos e ultraestruturais, mas também para procedimentos bioquímicos variados que podem levar ao diagnóstico final.

Lesões focais

A biopsia hepática é muito útil quando outros métodos propedêuticos identificam ou apenas sugerem processo neoplásico no fígado.[2] Investigações histopatológicas e imuno-histoquímicas cuidadosamente integradas no contexto clínico-imagenológico permitem, em bom número de casos, identificar a natureza dos nódulos no fígado, separando nitidamente os sólidos dos císticos, caracterizando malformações ou inflamações, contribuindo enormemente no estudo das neoplasias. Nestas, o diferencial entre lesões de hepatócitos, de ductos biliares, de vasos ou de outras linhagens é possível na enorme maioria dos casos. Tal integração também é de grande valor na identificação do tipo e do local primário de tumores metastáticos no fígado. A importância de tal fato é bem dimensionada na medida em que se lembra que o fígado está interposto entre a circulação esplâncnica e a sistêmica, sendo, portanto, sede de metástases provindas principalmente da esplâncnica, mas também de tumores localizados em outras áreas, como mama e pulmão.

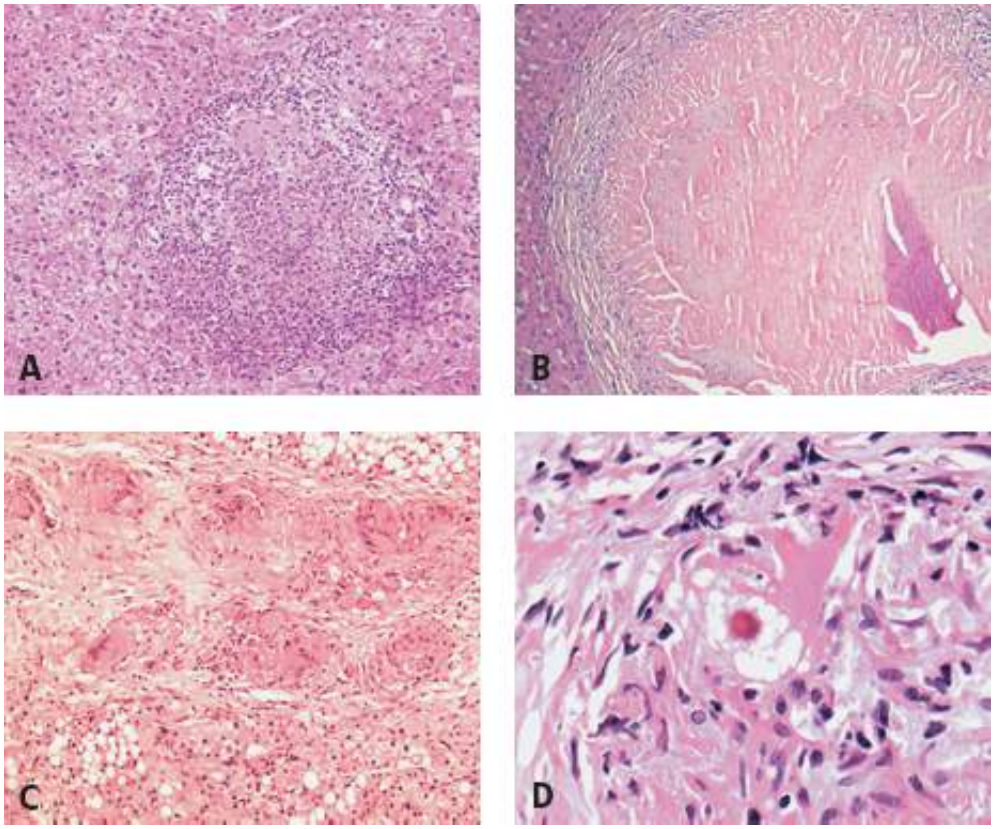

Figura 71.9 Granulomas hepáticos. **A.** Cirrose biliar primária, com granuloma epitelioide associado à lesão ductal. **B.** Tuberculose na qual o granuloma apresenta necrose caseosa central. **C.** Sarcoidose com granulomas duros circundados por fibrose e sem necrose. **D.** Corpo asteroide, típico dos granulomas da sarcoidose.

Enquanto a indicação da BH para o diagnóstico de neoplasias hepáticas havia sido mais restrita na década anterior, nos últimos anos sua aplicação ressurgiu com grande intensidade, considerando-se o estudo anatomopatológico o grande integrador dos conceitos macroscópicos obtidos pelos métodos de imagem, a insubstituível histopatologia e as abordagens aos mecanismos moleculares.[2,23,24] Além do seu diagnóstico diferencial com hiperplasia nodular focal, os adenomas são, agora, subclassificados por seu perfil morfológico e molecular em adenomas esteatóticos com mutação do HNF-alfa, telangiectáticos/inflamatórios, com hiperexpressão de amiloide sérica A e proteína C reativa e atípicos com alterações da via molecular WNT, com modificações nos perfis de imunoexpressão de B-catenina e de glutamina-sintase, sendo esses últimos de maior risco de malignização, especialmente em pacientes de sexo masculino e com mais de 45 anos.[25]

Também encontram-se em pleno vigor os debates para o máximo aproveitamento dos informes obtidos pela BH na avaliação prognóstica de complicações das cirroses, sendo alvissareira a recente publicação do consenso entre os *experts* do Ocidente e do Oriente para o diagnóstico de carcinomas hepatocelulares em fases iniciais, ainda suscetíveis a tratamentos cirúrgicos, incluindo os transplantes.[20] Adicionando os achados histopatológicos e moleculares àqueles obtidos por métodos de imagem pode-se hoje aliar a identificação do número e tamanho dos CHC, seu padrão de vascularização e de invasão macro e microscópica, estando em curso a subdivisão destas neoplasias em diversos tipos histológico-moleculares que poderá ser o caminho para a seleção de novas estratégias terapêuticas.

Transplante hepático

A biopsia hepática encontra, no controle do transplante hepático, uma de suas mais modernas e expressivas indicações, incluindo o acompanhamento da integridade do fígado transplantado e de seu desempenho funcional. Por seu intermédio é possível definir a viabilidade do enxerto, diagnosticar a rejeição aguda, determinar o momento em que se define a rejeição crônica, identificar o enorme espectro de agentes que infectam o paciente imunossuprimido, caracterizar a natureza de complicações técnicas da cirurgia realizada e diagnosticar os vários momentos da história natural do fígado transplantado.[26]

Predição não invasiva das alterações estruturais/fibrose e da atividade

A última década testemunhou, também, a revigoração de vários algoritmos bioquímicos propostos no passado, aos quais novos marcadores foram adicionados, compostos em vários sistemas, como por exemplo o APRI e o FIBRO-TEST.[27,28] Alguns trabalhos apresentam valores razoáveis de concordância entre combinação de testes séricos e dados clínicos com os resultados de métodos de imagem e anatomopatológicos, especialmente na discriminação de fases inicias de hepatites crônicas ou de doença gordurosa *versus* fases avançadas de cirroses, ainda que nem sempre permitam prever com segurança o estado de um paciente em particular.[27,28] A nosso ver, os estudos da rigidez decorrente da fibrogênese nas hepatopatias crônicas, especialmente por elastografia, traz informes ainda mais promissores,[29,30] parecendo-nos que seu uso consciencioso no contexto clínico pode tornar possível maior espaçamento entre as biopsias no monitoramento das hepatopatias crônicas.

Considerações finais

Esta breve revisão quis trazer informações atuais sobre as principais indicações e restrições da biopsia hepática em pacientes com infecção crônica pelos vírus das hepatites.

A abordagem histopatológica de interesse diagnóstico e de utilidade para a seleção terapêutica foi aqui exposta, não estando no escopo desta discussão os estudos moleculares de distribuição de proteínas dos vírus ou da resposta do hospedeiro, por métodos imuno-histoquímicos ou a detecção de sequências de ácidos nucleicos por hibridização molecular *in situ*.

Nosso ponto de vista é que os estudos histopatológicos e moleculares obtidos mediante biopsia hepática são essenciais para o diagnóstico das hepatites crônicas, para seu estadiamento e graduação das lesões em cada compartimento dos ácinos hepáticos, para a compreensão dos mecanismos de lesão e da resposta do hospedeiro,

contribuindo decisivamente para a seleção terapêutica e o monitoramento da evolução do paciente.

A nosso ver, o conjunto dos informes obtidos, o custo relativamente baixo de sua realização e a baixa frequência de complicações em pacientes submetidos à biopsia hepática tornam necessárias medidas que ampliem sua realização.[31] Para tal, muito contribuirá a expansão do sistema de atenção à saúde de complexidade secundária, com hospitais-dia, treinamento e reciclagem de equipes médicas para a coleta da amostra mais adequada e para o monitoramento do paciente, bem como do contínuo aprimoramento dos médicos patologistas na interpretação dos achados e na padronização dos procedimentos e dos relatórios, para que o clínico possa dispor do maior conjunto de informações para a tomada de decisão e para o acompanhamento evolutivo dos pacientes.

Capítulo 72

Diagnóstico Diferencial das Icterícias

Deborah Maia Crespo

Conceito

Icterícia caracteriza-se pela coloração amarela de pele, mucosas e escleróticas, em resposta aos níveis elevados de concentração e deposição, nos tecidos subcutâneos, de um pigmento denominado bilirrubina. A retenção sérica desse pigmento e/ou de seus conjugados ocorre por excesso de produção ou por mecanismos deficientes em sua eliminação. Os níveis séricos normais de bilirrubina são de cerca de 1 a 1,5 mg/dℓ, e quando esses níveis atingem valores superiores a 3 mg/dℓ, a icterícia é clinicamente detectada.[1]

Fisiopatologia

A bilirrubina resulta da degradação final da fração heme do sangue, sendo um composto potencialmente tóxico aos tecidos. A fração heme converte-se em bilirrubina por meio de dois processos: primeiro, ela é convertida em biliverdina pela enzima microssomal heme oxigenase; segundo, a biliverdina sofre a ação de sua enzima citosol redutase e é convertida em bilirrubina. A fração heme origina-se da degradação da hemoglobina eritrocitária existente em todas as células do corpo, primariamente pelos macrófagos, com uma pequena fração originada de formas imaturas de hemoglobina no baço e na medula óssea, enquanto as proteínas heme originam-se no fígado como mioglobinas e citocromos. A bilirrubina é transportada por moléculas de albumina e captada pela membrana sinusoidal dos hepatócitos de forma bastante eficaz, com o auxílio de possíveis produtos de gene, como polipeptídios de transporte de ânion orgânico. Após sua captura sinusoidal, a bilirrubina é conjugada no retículo endoplasmático, pela ação enzimática da uridina difosfato glicuroniltransferase (UGT). Este processo no fígado converte a bilirrubina em conjugado hidrossolúvel, possibilitando sua eliminação da corrente sanguínea e excreção pelas vias biliares e, finalmente, é convertida em urobilinogênio no cólon. O urobilinogênio é excretado preferencialmente pelas fezes, sendo uma pequena fração reabsorvida e excretada pelos rins (Figura 72.1). Ocorrendo falha em qualquer etapa desse processo, surge o quadro de icterícia.[2]

Etiopatogenia

A icterícia está associada a diversos distúrbios hematológicos e hepatobiliares. Os níveis plasmáticos de bilirrubina refletem o equilíbrio dinâmico entre sua produção e excreção hepática. A hiperbilirrubinemia resulta do aumento de produção, bem como da diminuição na captação, na conjugação hepática e na excreção biliar ou da combinação desses fatores (Tabela 72.1).[3]

A bilirrubina pode ser filtrada pelos rins apenas em sua forma conjugada, ou seja, a hiperbilirrubinemia direta está associada à bilirrubinúria. O aumento de sua produção e excreção promove níveis elevados de urobilinogênio.

O aumento da produção de bilirrubinas frequentemente está ligado a quadros de hemólise. Entretanto, concentrações persistentemente elevadas, acima de 5 mg/dℓ, em geral indicam insuficiência hepática. Os quadros agudos de hemólise resultam em maior produção de bilirrubinas, que excedem de forma transitória a capacidade de sua excreção, mesmo em fígado normal.

Transfusões sanguíneas representam causa relevante e pouco valorizada de maior produção de bilirrubinas, bem como a reabsorção de grandes hematomas e distúrbios na eritropoese, por exemplo: anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico ou vitamina B12, anemia por deficiência de ferro, anemia sideroblástica, talassemia

menor, policitemia vera, aplasia e intoxicação por chumbo.

A hiperbilirrubinemia não conjugada (BNC) pode resultar de diversas causas fisiológicas e patológicas, dentre as quais: fisiológica e da amamentação, hemólise (imunológica e hemácias anormais), doenças metabólicas (Crigler-Najjar tipos I e II, síndrome de Gilbert, galactosemia e frutosemia), hipotireoidismo, sepse e hipoxia. A icterícia neonatal denominada fisiológica pode ser observada logo após o nascimento, com duração de 1 a 2 semanas e resolução espontânea, estando relacionada com as adaptações metabólicas e fisiológicas pós-nascimento.

A icterícia relacionada com a amamentação pode resultar de desidratação, no caso de aleitamento insuficiente; retardo na formação da flora bacteriana intestinal, possibilitando a reabsorção ou circulação êntero-hepática das bilirrubinas não conjugadas; ou por metabólitos hormonais e enzimas com ação inibidora da conjugação das bilirrubinas. Entretanto, não há necessidade de interromper o aleitamento materno visto que elas evoluem naturalmente para os níveis normais. A icterícia presente em doenças hereditárias surge por defeito isolado no transporte ou conjugação hepática das bilirrubinas, ou pela combinação do aumento de produção associado à diminuição de excreção biliar. Nesses casos, a hiperbilirrubinemia ocorre isoladamente, sem nenhuma outra evidência clínica ou laboratorial de distúrbio hepático ou biliar.

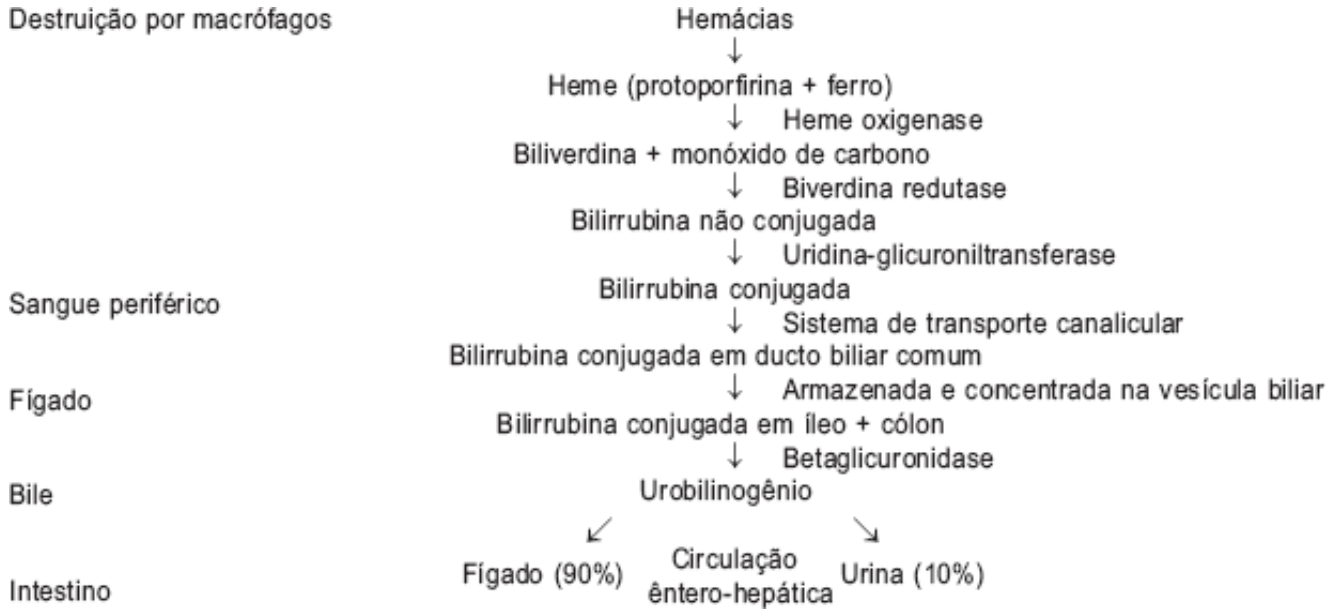

Figura 72.1 Metabolismo das bilirrubinas.

Tabela 72.1 Mecanismos patogênicos da icterícia.

Distúrbios no metabolismo das bilirrubinas	Hiperbilirrubinemia indireta: aumento na produção da bilirrubina, redução da captação hepatocelular da bilirrubina, redução da conjugação da bilirrubina
	Hiperbilirrubinemia direta: diminuição da excreção canalicular da bilirrubina
Doença hepática	Lesão hepatocelular aguda ou subaguda
	Lesão hepatocelular crônica
	Colestase intra-hepática: doenças infiltrativas difusas, processo inflamatório dos ductos intra-hepáticos e/ou tratos porta, outras condições
Obstrução de ductos biliares	Colecistite aguda acalculosa
	Coledocolitíase
	Doença biliar: inflamação/infecção, neoplasia
	Compressão extrínseca da via biliar: neoplasia, pancreatite, alterações vasculares

Distúrbios no metabolismo das bilirrubinas

As alterações hereditárias caracterizam-se por distúrbios autossômicos recessivos isolados do metabolismo das bilirrubinas, sem insuficiência hepatocelular. Dividem-se em:

- Hiperbilirrubinemia indireta ou não conjugada: nas síndromes de Gilbert e de Crigler-Najjar tipos I e II
- Hiperbilirrubinemia direta ou conjugada: nas síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.

Síndrome de Gilbert

Dentre as hiperbilirrubinemias hereditárias é a mais frequente, presente em cerca de 10% da população caucasiana mundial. Estudos demonstraram ter origem na mutação do gene da enzima uridina difosfato glicuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1), causando a redução do processo de conjugação das bilirrubinas, tornando a icterícia evidente em situações intermitentes, como longos períodos de jejum.[4]

Pacientes com síndrome de Gilbert geralmente são diagnosticados durante ou após a adolescência, em decorrência de raros episódios de icterícia ou por simples achado laboratorial.

Síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II

Distúrbios mais graves no metabolismo da bilirrubina apresentam-se nesta síndrome, também denominada icterícia congênita não hemolítica, causada pela deficiência hereditária da bilirrubina UGT. Na ausência de conjugação e excreção da bilirrubina, as crianças portadoras dessa doença exibem icterícia intensa e persistente desde os primeiros dias de vida.

A síndrome de Criegler-Najjar tipo I é uma doença rara e, muitas vezes, associada à consanguinidade. Tem como característica a ausência da UGT, com níveis séricos de bilirrubina podendo atingir valores de 25 a 35 mg/dℓ e elevado risco de desenvolver *kernicterus* (do alemão, *kern*: núcleo + *icterus*: amarelo). Este efeito de neurotoxicidade por impregnação de bilirrubina não conjugada em certas regiões do cérebro está associado a diversos achados clínicos, como reflexo lento de Moro, opistótono, hipotonia, vômito, hipertermia e convulsões, com elevado índice de mortalidade.[5]

Na síndrome Criegler-Najjar tipo II, além dos níveis de bilirrubinas serem mais baixos, eles respondem com redução significativa após administração de fenobarbital, que age como fármaco indutor enzimático, aumentando a produção de UGT1.

Síndrome de Dubin-Johnson

Apresenta quadro de hiperbilirrubinemia de grau moderado não hemolítica, caracterizada por redução na secreção de bilirrubina para o canalículo biliar, assim como de outros ânions orgânicos como a bromossulfoftaleína. Tem como causa um defeito genético por ausência de expressão no gene da proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 2 (MRP2, *multidrug resistance protein 2*). O fígado adquire coloração negra, por falhas na excreção dos metabólitos da epinefrina. A doença é pouco frequente, mas tem elevada prevalência (1:1.300) entre os judeus em Israel, associada à deficiência no fator VII e em certas regiões do Japão, onde é usual o casamento entre indivíduos consanguíneos.[6]

Síndrome de Rotor

A base molecular da síndrome de Rotor ainda não foi estabelecida, sendo a de mais rara incidência mundial. Existem indícios de que a alteração nessa síndrome ocorra na captação hepática e/ou na ligação intracelular dos ânions orgânicos no fígado. Geralmente, a hiperbilirrubinemia conjugada atinge níveis de 2 a 5 mg/dℓ e sua detecção, na maioria dos casos, é acidental, visto que não se desenvolve nenhuma sintomatologia. Não apresenta indicações terapêuticas específicas e tem excelente prognóstico, com vida normal para o paciente.

Doença hepática

Hepatopatia aguda ou subaguda

Os quadros de hepatite aguda ou subaguda mostram acometimento hepatocitário acentuado, com necrose difusa e em geral associado a infiltrado inflamatório celular, resultando no aparecimento da icterícia, pela grave agressão ao parênquima e destruição dos mecanismos de excreção biliar.

Hepatite aguda viral costuma ter forma subclínica ou ligada a sintomas não específicos, desenvolvendo icterícia em cerca de 30 a 50% das ocorrências (Figura 72.2).[7] O quadro clínico é bastante semelhante, independentemente do fator etiológico. Os sintomas mais frequentes são astenia, anorexia, náuseas, hipertermia, mialgia, artralgia e dor ou desconforto no hipocôndrio direito. Com a progressão do quadro ictérico, surge também o prurido, decorrente da deposição de sais biliares em tecido subcutâneo e da estimulação dos nervos periféricos. Frequentemente, pode-se palpar o fígado ao exame físico, que exibe aumento de volume e se mostra doloroso à palpação profunda. Os níveis de bilirrubinas não excedem 15 a 20 mg/dℓ e geralmente são precedidos de pico de elevação das aminotransferases, podendo expressar a gravidade da doença caso persistam muito elevados por várias semanas, indicando riscos de evolução para insuficiência hepática aguda.

As hepatites agudas quase sempre estão associadas às infecções virais agudas, sendo os vírus hepatotrópicos mais comuns os das hepatites A, B, C, Delta e E.

Hepatite A resulta de transmissão viral fecal-oral, com quadro clínico bastante dependente da idade do paciente e seguido de curso autolimitado. Pode ter início abrupto, com febre e icterícia de aparecimento precoce e exuberante. O diagnóstico sorológico se dá pela pesquisa do anticorpo anti-HAV (vírus da hepatite A, *hepatitis A virus*), a imunoglobulina M (IgM) no sangue. A imunização de determinadas populações e subgrupos de pacientes, como os portadores de hepatopatias crônicas, deve ser amplamente recomendada, evitando-se o alto risco de hepatite fulminante e óbito.[8]

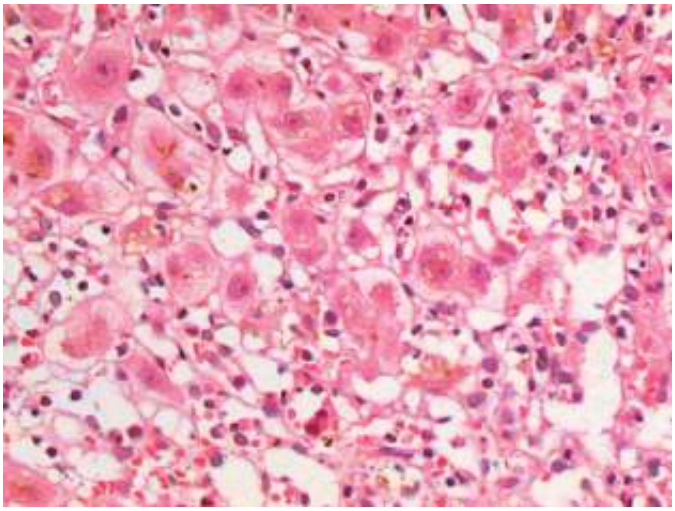

Figura 72.2 Colestases hepatocelular e canalicular na hepatite aguda viral. Hematoxilina e eosina (H&E) × 400. (Cedida pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

O vírus da hepatite B (HBV, *hepatitis B virus*) tem sido classificado em oito genótipos, de A a H, com base nas variações da sequência genômica do vírus. Os genótipos do HBV são de distribuição geográfica diversa, com maior prevalência do tipo C na Ásia. Este genótipo apresenta evolução para doença hepática crônica mais grave, além de oferecer menor resposta aos esquemas terapêuticos. O período de incubação da infecção pelo HBV varia de poucas semanas a 6 meses. Os principais fatores de contágio são a transmissão parenteral, em usuários de drogas injetáveis, a exposição a produtos sanguíneos e a transmissão sexual.

A infecção pelo vírus da hepatite delta (HDV, *hepatitis delta virus*) resulta em doença aguda ou crônica, sempre dependendo da presença do HBV. A hepatite aguda ocorre em coinfecção primária pelo HBV ou pode ser por superinfecção no portador crônico desse vírus. A característica que a distingue de outras infecções é sua gravidade clínica, decorrente do efeito citopático do vírus na lesão imunomediada pelo HBV. O quadro agudo apresenta um perfil bifásico de elevação das aminotransferases, sendo um inicial por lesão hepatocitária pelo HBV, seguida pelo pico causado pelo HDV. O seu diagnóstico sorológico é confirmado pela detecção sérica do anticorpo antidelta. É observada em áreas da Amazônia ocidental, em especial nas comunidades indígenas, com aparecimento de quadro ictérico e evolução grave.[9]

A hepatite E, à semelhança do HAV, tem sua transmissão por via fecal-oral, curto período de incubação, sem

evolução para quadro crônico, geralmente relacionados com surtos epidêmicos. Sua evolução clínica envolve riscos apenas em determinados grupos populacionais, como mulheres grávidas, especialmente no terceiro trimestre.[10]

A lesão hepática por consumo de álcool é, sem dúvida, o fator etiológico, isolado ou combinado, mais frequente em todo o mundo. Pode haver quadro de icterícia por intoxicação aguda ou reagudização de dano hepático crônico.

Os quadros de hepatotoxicidade por fármacos são bastante significativos, podendo apresentar mecanismos distintos: dose-dependente, por exemplo com o paracetamol e/ou idiossincrático, por exemplo com a isoniazida, anti-inflamatórios não esteroides e azatioprina (Figura 72.3).

Distúrbios vasculares podem desencadear lesão hepática com o aparecimento de icterícia, como se observa em quadros graves de hipotensão, hipoxia e em doenças venoclusivas, como a trombose de veia hepática, também denominada síndrome de Budd-Chiari.

A icterícia também é reconhecida como sinal de doença hepática avançada ou complicada, como acontece na doença de Wilson (erro congênito na excreção de cobre), promovendo excesso de sua deposição no hepatócito, além de acarretar anemia hemolítica, com teste de Coombs negativo.

Outras doenças por acometimento mitocondrial também podem apresentar icterícia como sinal de gravidade da lesão hepática, como a síndrome de Reye, doença de quadro agudo e grave, geralmente afetando crianças com quadro de infecção viral.

A esteatose aguda da gravidez é uma doença de evolução grave, também com lesão mitocondrial e esteatose microvesicular, semelhantemente ao mecanismo da síndrome de Reye. Ocorre no terceiro trimestre com o aparecimento de letargia e astenia, acompanhadas de náuseas e vômitos seguidos de icterícia, em geral de grau leve. O tratamento primário dessa doença é a indicação mais breve do parto, com biopsia hepática e diagnóstico histopatológico sendo realizados com segurança depois da gestação.

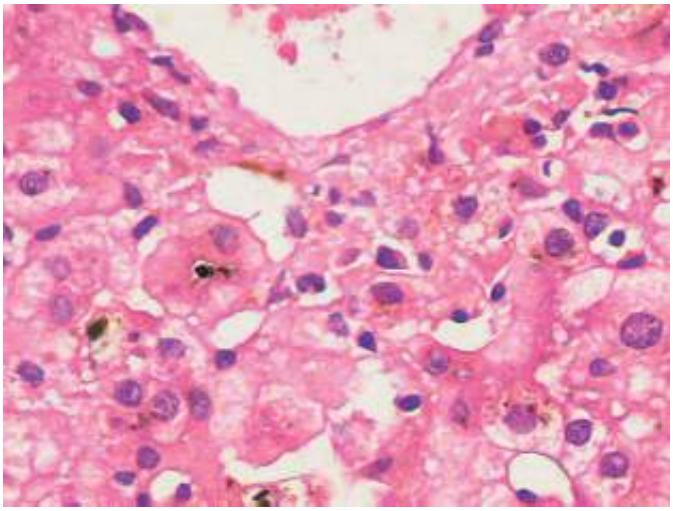

Figura 72.3 Colestase medicamentosa relacionada com o uso de azatioprina, predominantemente canalicular. Hematoxilina e eosina (H&E) × 400. (Cedida pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

A pré-eclâmpsia caracteriza-se por hipertensão, proteinúria e irritabilidade do sistema nervoso central. Cerca de 10% das mulheres com pré-eclâmpsia apresentam comprometimento hepático, sendo a manifestação mais comum a síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet*), caracterizada pela tríade de achados laboratoriais: hemólise, elevação das aminotransferases e plaquetopenia. A indicação do parto o mais cedo possível deve ser avaliada entre os riscos de prematuridade fetal e grau de gravidade da síndrome. A hepatite autoimune é estudada há mais de 50 anos. É frequente o acometimento de mulheres jovens, com três formas de apresentação: aguda, crônica e assintomática. A doença hepática apresenta-se com letargia, artralgia, oligomenorreia e icterícia flutuante. Tem-se o diagnóstico sorológico com a presença isolada ou combinada dos seguintes autoanticorpos: anticorpo antinúcleo, anticorpo antimúsculo liso, anticorpo LKM-1, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*). Alguns autores na América Latina sugerem também a pesquisa da IgM para o HAV, que pode persistir positiva ao longo de vários anos, provavelmente associada à hipergamaglobulinemia policlonal.[11] A terapia com fármacos imunossupressivos, como prednisolona e azatioprina, melhora os sintomas clínicos e reduz a progressão da lesão hepatocitária, com melhor prognóstico da doença.

Hepatopatia crônica

O diagnóstico de hepatite crônica é estabelecido pela persistência de processo necroinflamatório por, pelo menos, 6 meses. As doenças hepáticas crônicas exibem diferentes características em relação a sua etiologia, história natural, resposta terapêutica e prognóstico. A icterícia é um bom indicador de insuficiência hepática, seja por lesão e disfunção hepatocitária, ou comprometimento da excreção biliar.

Diferentemente dos quadros agudos, apenas HBV, HCV (vírus da hepatite C, do inglês, *hepatitis C virus*) e HDV estão implicados em progressão crônica da infecção. HBV e HCV, além da alta prevalência mundial, têm elevados índices de morbidade e mortalidade, sendo a hepatite a principal hepatopatia de indicação ao transplante hepático.

Na infecção pelo HBV podem ocorrer surtos de reagudização, denominados *flares*, com elevação transitória das aminotransferases e das bilirrubinas, além de quadro ictérico por exacerbação do dano hepático. Nessas circunstâncias, os marcadores de replicação do HBV, do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) viral e a alanina aminotransferase (ALT) podem auxiliar na diferenciação entre o quadro por infecção aguda e o quadro por infecção crônica reagudizado, bem como entre pacientes que desenvolvem a mutação YMDD por tratamento com lamivudina.[12]

O álcool continua sendo a principal hepatotoxina e a mais frequente causa mundial de hepatopatia crônica. O etilismo está vinculado como fator de adaptação psicológica e nutricional relacionado com os fatores econômicos, sociais e culturais de sociedades altamente estratificadas, como o Brasil.

A hepatotoxicidade por exposição prolongada a fármacos é menos frequente que os quadros agudos.

Doenças hepáticas com depósito crônico de metais são desencadeadas pela deposição de cobre, na doença de Wilson e de ferro, na hemocromatose. Em portadores da doença de Wilson a icterícia pode decorrer de anemia hemolítica, com teste de Coombs negativo. Entretanto, na hemocromatose, geralmente os quadros ictéricos surgem apenas na fase mais avançada da doença.

Colestase intra-hepática

Em determinadas circunstâncias, a icterícia reflete a presença de colestase, que pode ser definida como falha na excreção ou no fluxo biliar, resultado de doença hepática parenquimatosa ou obstrução do trato biliar. A doença é diagnosticada por elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e acúmulo, na corrente sanguínea, de substâncias normalmente excretadas na bile, como bilirrubinas, ácidos biliares e colesterol.

Na colestase intra-hepática, os hepatócitos apresentam retardo na excreção da bile. Isso ocorre em hepatites virais agudas e crônicas de qualquer etiologia, hepatite alcoólica, lesão hepática por fármacos e/ou toxinas, cirrose biliar primária, insuficiência cardíaca congestiva, sepse, gravidez, doenças hepáticas infiltrativas e metabólicas.

As doenças granulomatosas do fígado podem ser causadas por diversas outras, de origem infecciosa ou não infecciosa (Tabela 72.2).

Tuberculose é a causa mais frequente de doença granulomatosa no fígado, podendo provocar icterícia também pelo acometimento de outros locais, como pâncreas e vias biliares extra-hepáticas.[13]

No Brasil, a esquistossomose ainda apresenta elevados índices de prevalência em determinadas regiões. São três os tipos de parasitas: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Apesar de ser uma doença intestinal, os ovos dos parasitas podem alcançar o fígado através da veia mesentérica superior, depositando-se nos espaços porta. A progressão e a gravidade da lesão hepática crônica se relacionam com a quantidade e duração de produção e excreção dos ovos dos parasitas, que desencadeiam a formação de granulomas, os quais exercem efeito compressivo sobre o sistema vascular, causando quadro de hipertensão portal e efeito compressivo sobre os canalículos biliares, com aparecimento de obstrução biliar e icterícia.[14]

A malária é importante etiologia a ser investigada em casos de febre e icterícia na Amazônia. Entretanto, tuberculose e sarcoidose são as causas de doenças granulomatosas que mais produzem quadro de icterícia. Mais raramente, têm-se relatado casos de icterícia em pacientes evoluindo com quadro de dengue hemorrágica.

A icterícia também aparece em processos inflamatórios dos ductos intra-hepáticos e tratos porta, como a cirrose biliar primária. Esta se caracteriza por inflamação crônica não supurativa dos canalículos biliares intra-hepáticos (Figura 72.4), desencadeando ductopenia, colestase progressiva, hepatite de interface, fibrose septal e, finalmente, cirrose biliar. Portanto, o surgimento da icterícia geralmente se relaciona com o estágio mais avançado da doença.[15]

Cerca de 25 a 75% dos pacientes submetidos à cirurgia desenvolvem alterações de enzimas hepáticas. É mais habitual o aparecimento de icterícia em portadores de doenças hepáticas, estimando-se que 47% dos cirróticos operados desenvolvam icterícia no pós-operatório.[16] Os casos de colestase que surgem após o transplante hepático podem estar associados a processos de rejeição aguda ou crônica, com aumento da produção de citocinas depois da fase de isquemia e reperfusão, ou agressão autoimune persistente, lesando os ductos biliares e desencadeando a icterícia.[17]

A hepatotoxicidade induzida por fármacos se baseia em três etapas consecutivas, inicialmente o insulto celular que promove alteração de permeabilidade mitocondrial e por sua vez desencadeia a morte celular. Clinicamente, a lesão hepática induzida por fármacos pode apresentar manifestações clínicas diversas, agudas e crônicas, incluindo hepatite, colestase, esteatose e fibrose.[18]

Certos fármacos podem produzir inflamação porta, promovendo colestase, que em geral regride meses depois da sua interrupção. O halotano tem sido classicamente associado à lesão hepática grave. São fatores de risco para desenvolver hepatite por halotano: idade acima de 30 anos, sexo feminino, obesidade, fatores genéticos, múltiplas exposições, principalmente em intervalos curtos (menos de 3 meses). Porém, podem surgir quadros de febre e icterícia apenas 2 semanas após uma única exposição ao halotano. Foram descritos casos de hepatotoxicidade com outros anestésicos halogenados voláteis, como enflurano e, mais raramente, o isoflurano.[19]

Tabela 72.2 Perfil laboratorial nas diferentes hepatopatias.

Teste	Doença hepática			
	Hepatocelular	Obstrutiva	Isquêmica	Infiltrativa
AST, ALT	↑↑↑	↑	↑ – ↑↑↑	N – ↑
Fosfatase alcalina	↑ – ↑↑	↑↑↑	↑ – ↑↑	↑ –↑↑↑
Bilirrubinas	↑ – ↑↑↑	↑ – ↑↑↑	N – ↑	N
Tempo de protrombina	↑ – ↑↑↑	N	N – ↑↑	N
Albumina	↑– ↓↓↓	N	N – ↓	N

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; N = normal; ↑ = elevado; ↓ = reduzido.

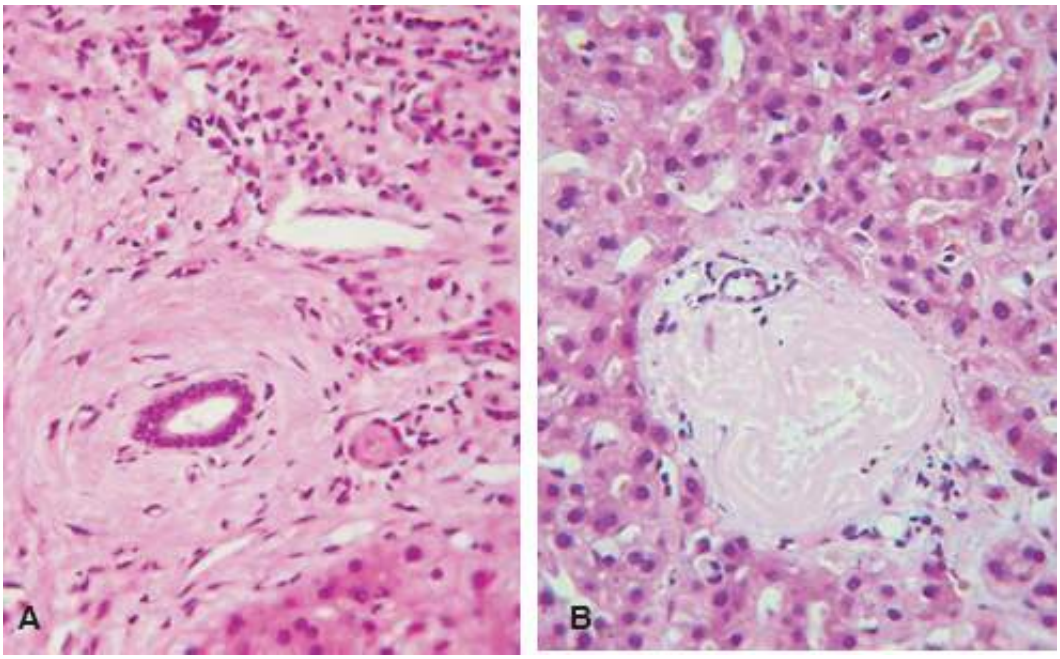

Figura 72.4 Colangite esclerosante primária. **A.** Fibrose periductal concêntrica típica. Hematoxilina e eosina (H&E) × 200. **B.** Fibrose cicatricial com desaparecimento de ducto. H&E × 200. (Cedidas pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

O amplo espectro e uso de fármacos pode associar-se a taxas elevadas de morbidade e mortalidade. Mecanismos

fisiopatogênicos evidenciam alteração na homeostase de ácidos biliares, por ação direta, como inibição de seu transportador, ou por ação indireta, com ativação de receptores nucleares ou modificação da função/expressão do transportador de ácidos biliares.[20]

Também tem sido destacada a lesão hepática presumivelmente induzida por antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF, *tumor necrosis factor alpha*), tendo o fenótipo autoimune presente nos casos associados à lesão hepatocelular marcante.[21]

A colestase intra-hepática benigna recorrente é caracterizada por repetidos episódios de prurido intenso e icterícia, que podem persistir de semanas a meses, com resolução espontânea do quadro. Apesar dos repetidos surtos e relativa morbidade, não são observadas progressões da lesão hepática, nem evolução para cirrose. Recentemente foram identificadas, nesses casos e em outras formas de colestase intra-hepática familiar, mutações genéticas, o que proporcionará, no futuro, uma nova abordagem terapêutica para essas doenças hereditárias.[22]

Colestase intra-hepática da gravidez ocorre nos segundo e terceiro trimestres da gestação, com resolução espontânea após o parto. Pode haver riscos para o feto durante o quadro de doença, que eleva os riscos de prematuridade ou de natimorto. Para a mãe, o principal sintoma é o prurido, causador de grande desconforto. O aparecimento da icterícia ocorre em cerca de 12% dos casos; quando observada com maior frequência, pode estar associada a quadros concomitantes de infecção urinária. Pode-se encontrar icterícia sem prurido, porém mais raramente.

A associação de hiperbilirrubinemia com infecção bacteriana extra-hepática tem sido observada há anos. Obtiveram-se consideráveis avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, elucidando uma complexa e coordenada redução na expressão e função dos transportadores de membrana implicados na formação da bile. A endotoxinemia e a consequente liberação de citocinas em infecções são os principais fatores de colestase por sepse. O mesmo quadro pode estar presente por agressões tóxicas, com ausência de infecções, como em hepatites alcoólicas. A endotoxina também deve estar relacionada com a patogênese da icterícia vinculada à nutrição parenteral total. Portanto, a colestase ligada a quadro de sepse sempre deve ser considerada como diagnóstico diferencial da icterícia em pacientes muito doentes ou hospitalizados. A elevação das bilirrubinas séricas para valores desproporcionais em relação aos da fosfatase alcalina e das aminotransferases séricas devem ser entendidas como sinal precoce de infecção, mesmo não havendo hipertermia, leucocitose ou outro sinal ou sintoma. O diagnóstico precoce e intervenções clínicas ou cirúrgicas adequadas possibilitam reduzir morbidade e mortalidade em tais casos.

O quadro de icterícia nos pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) pode estar associado a diversas causas, por exemplo decorrente de infecções oportunistas e mais frequentemente à hepatoxicidade por fármacos.[23]

A icterícia em pacientes pós-trauma pode refletir quadro de gravidade, em geral causado pelo aumento das bilirrubinas decorrente de múltiplas transfusões e/ou extravasamento sanguíneo, agravado por disfunção hepática em sepses, infecções e hipotensão por hipovolemia.[18]

Obstrução de ductos biliares

Colecistite aguda acalculosa

A doença inflamatória aguda da vesícula biliar sem cálculos é bem menos frequente que a colecistite litiásica. Diversos mecanismos são implicados nesse quadro, desde infecções entéricas, como febre tifoide, shigelose, por *Escherichia coli*, gastrenterites virais, até obstruções mecânicas por infestações parasitárias causadas por *Ascaris lumbricoides*. Na maioria dos casos, a bile apresenta-se estéril, embora as alterações histopatológicas sejam sugestivas de processo inflamatório agudo. Recomenda-se cultura da bile e da vesícula biliar.

Clinicamente, a dor pode ser mais intensa em epigástrio ou região periumbilical, especialmente no início da sintomatologia. Palpação do abdome revela sensibilidade dolorosa, com desconforto à percussão no hipocôndrio direito. Náuseas e vômitos podem estar presentes em 75% dos casos, com icterícia em cerca de 20%. Estes achados clínicos podem também refletir outras doenças importantes para o diagnóstico diferencial, como apendicite aguda, pancreatite, obstrução e/ou perfuração intestinal.

Achados laboratoriais são pouco específicos, podem evidenciar leucocitose com predomínio de células polimorfonucleares e elevação dos níveis séricos de bilirrubinas e amilase. A ultrassonografia abdominal é o exame

de maior valor diagnóstico para a maioria das ocorrências.[24]

Coledocolitíase

Existem três tipos principais de cálculos: colesterol, pigmento preto e pigmento marrom. A incidência de cálculos biliares é bastante diversa no mundo, refletindo diferentes influências étnicas, alimentares e ambientais, bem como fatores genéticos que estão relacionados com fisiopatogênese de cálculos de colesterol. Estes têm maior prevalência que os de pigmento.

Os mecanismos de formação dos cálculos biliares de colesterol são: um distúrbio na concentração de sais biliares em relação aos de colesterol e fosfolipídios, como a lecitina; pela capacidade da bile em promover ou inibir o processo de nucleação dos cristais monoidratos de colesterol e/ou pelas mudanças cinéticas vesiculares decorrentes de distúrbios do tônus e contratilidade da parede da vesícula biliar ou da resistência do ducto cístico.

Os cálculos de pigmento preto são constituídos de polímeros de bilirrubina associados a fosfato e carbonato de cálcio, têm consistência firme e 60% podem ser radiopacos. Estão associados a anemias hemolíticas, como esferocitose hereditária ou anemia falciforme, com maior prevalência em todas as formas de cirrose hepática, particularmente na alcoólica.

Os cálculos de pigmento marrom são formados por bilirrubinato de cálcio e de colesterol, têm consistência mais friável, não são radiopacos e raramente se localizam na vesícula biliar. Formam-se nos ductos biliares devido à estase biliar crônica, frequentemente associados a quadros infecciosos. Sua formação está relacionada com desconjugação da bilirrubina diglicuronida por ação da betaglicuronidase bacteriana, desencadeando sua precipitação. Também se formam em ductos biliares acima de estenoses, como na colangite esclerosante e nos segmentos dilatados, na doença de Caroli. Mais raramente, pode ocorrer na ausência de doença biliar, por exemplo, na compressão extrínseca por divertículo duodenal justapapilar.

A concentração de ácidos biliares pode ser alterada por modificações na circulação êntero-hepática, como em doenças ou ressecções ileais, fibrose cística ou insuficiência pancreática; pela redução na síntese hepática de ácidos biliares ou lecitina, resultando, em ambas as situações, em aumento de saturação de colesterol na bile. Embora menos comum, a discinesia da vesícula biliar pode acarretar modificação da circulação êntero-hepática, favorecendo a formação de cristais de colesterol. Bile litogênica é requisito para a gênese dos cálculos biliares, porém, como fator isolado, não explica sua patogênese. Nos países ocidentais, na maioria dos pacientes com cálculos de colesterol, observa-se aumento da concentração de colesterol em relação aos ácidos biliares; estes, que por sua vez, apresentam como defeito primário a redução em sua secreção hepática, desencadeando uma circulação êntero-hepática de ácidos biliares mais frequente, promovendo, por fim, a supressão de sua síntese.

Lama biliar corresponde ao conteúdo viscoso de precipitados de cristais monoidratos de colesterol, grânulos de bilirrubinato de cálcio e outros sais de cálcio. Em geral, desaparece espontaneamente em 70% dos pacientes e apenas 20% desenvolvem complicações como formação de cálculos ou colecistite aguda.

Cólicas intermitentes, leves a intensas, em hipocôndrio direito e epigástrio, ocorrem em mais de 95% dos pacientes com quadro obstrutivo por litíase biliar. É importante investigar histórico de náuseas, vômitos e/ou intolerância a alimentos gordurosos. Icterícia leve a moderada e com sensibilidade dolorosa de abdome são achados do exame físico.

Uso de ácido acetilsalicílico e de outros anti-inflamatórios não esteroides pode inibir a formação de cálculos, por diminuição na biossíntese de muco pela mucosa da vesícula biliar.[25] O ácido ursodesoxicólico e a redução na saturação de colesterol podem prevenir a recorrência de cálculos biliares.

A ultrassonografia abdominal consegue detectar 90 a 95% dos casos de litíase biliar, sendo técnica diagnóstica de fácil acesso e escolha nesses casos.

A remoção dos cálculos pode ser feita pela colangiografia endoscópica retrógrada associada à papilotomia. Para litíase intra-hepática, deve-se utilizar técnicas de litotripsia, punção percutânea ou cirurgia.

As doenças de ductos biliares (Figura 72.5), inflamatórias ou neoplásicas, e obstruções por compressão extrínseca das vias biliares frequentemente se acompanham de icterícia.

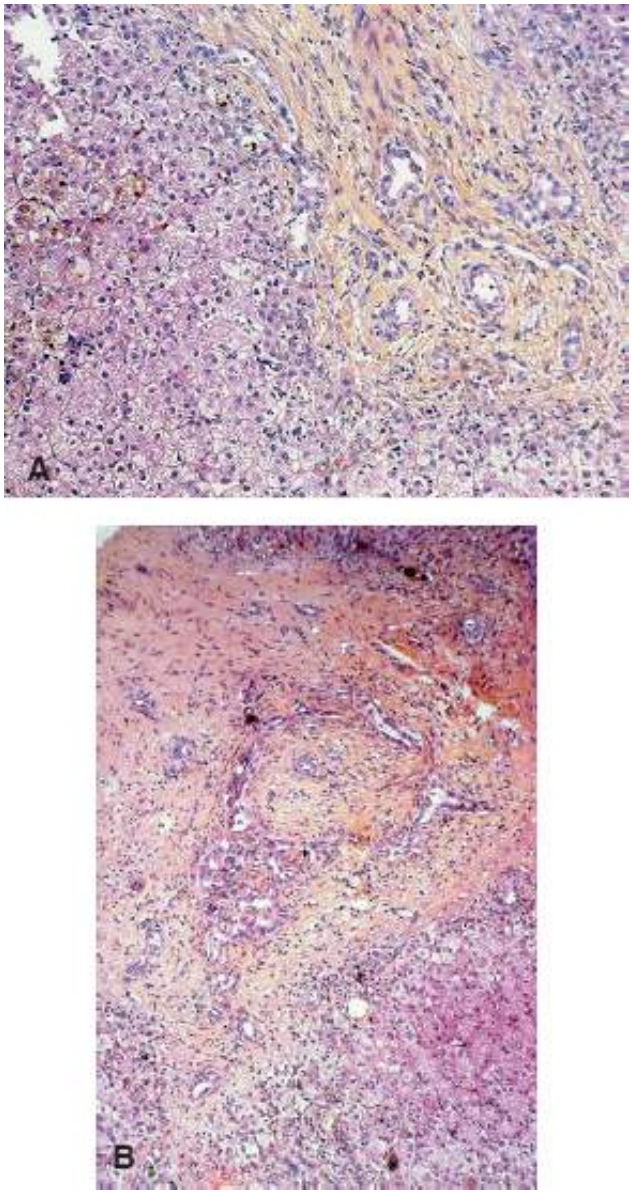

Figura 72.5 Obstrução biliar extra-hepática por atresia de vias biliares. **A.** Fibrose porta com proliferação ductular e trombos canaliculares no parênquima. Hematoxilina e eosina (H&E) + safranina × 200. **B.** Fibrose porta intensa com proliferação ductular. H&E + safranina × 100. (Cedidas pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

O aparecimento de icterícia progressiva sem quadro doloroso associado é o sinal clássico da neoplasia de cabeça de pâncreas. É mais rara a ocorrência por compressão biliar extrínseca causada por edema ou formação de pseudocisto da pancreatite.

A icterícia pode resultar de uma ampla variedade de doenças, desde quadros avançados de insuficiência hepática até falhas inócuas no transporte hepático da bilirrubina. O diagnóstico diferencial das icterícias é, portanto, um dos mais interessantes desafios clínicos.

Diagnóstico

Diagnóstico clinicolaboratorial

Desde a antiguidade, a coloração amarela de pele, mucosas e escleróticas (Figura 72.6) é reconhecida como manifestação de doença hepática. A icterícia é condição clínica inicial e, não raro, a única manifestação da doença. Entretanto, devido à vasta diversidade de causas, o histórico clínico e o exame físico detalhado de um paciente ictérico podem oferecer informações essenciais para a definição etiológica da doença, assim como orientar sobre a melhor seleção de exames diagnósticos.

As enzimas e provas de função hepática são importantes indicadores do diagnóstico laboratorial da doença hepática, distinguindo-se os diferentes mecanismos de lesão de origem hepatocelular, obstrutiva, isquêmica ou infiltrativa (Tabela 72.3).

Pode-se suspeitar da causa da icterícia ou diagnosticá-la com base em cuidadosos histórico clínico e exame físico, em conjunto com exames laboratoriais de rotina. Prurido deve alertar para colestase. Quadro ictérico no recém-nascido pode apresentar caráter transitório, como na icterícia funcional por prematuridade no sistema de conjugação das bilirrubinas, ou forma progressiva, como nos casos de atresia das vias biliares. Com o intuito de avaliar o risco de hiperbilirrubinemia grave em recém-nascidos de forma não invasiva, foi desenvolvido um método de leitura transcutânea da bilirrubina, denominado BiliCheck.[26]

Vários estudos comprovam a acurácia e a reprodutibilidade de seus resultados, em populações de diferentes raças e etnias, sem interferência relacionada com as diferentes fases gestacionais, peso ao nascimento ou exposição à fototerapia.

Figura 72.6 Pele e esclerótica ictéricas. (Cedida pelo Prof. Dr. Stephen Caldwell.)

Tabela 72.3 Causas infecciosas e não infecciosas de doença granulomatosa no fígado.

Infecciosas	Bacterianas (micobacteriose, hanseníase, brucelose)
	Fúngicas (histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, actinomicose)
	Virais (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana)
	Parasitárias (esquistossomose, malária, amebíase, *Toxocara*, larva *migrans* visceral)
	Riquétsias (febre Q)
	Espiroquetas (sífilis)
Não infecciosas	Doença hepatobiliar (obstrução biliar, cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa, *bypass* jejunoileal)
	Fármacos (sulfonamidas, diazepam, halotano, alopurinol)
	Outras (sarcoidose, doença de Hodgkin)

A colúria, urina de coloração escura ou mais amarelada, sugere níveis séricos elevados de bilirrubina conjugada ou direta, elemento essencial para o diagnóstico de colestase, síndrome de Rotor ou de Dubin-Johnson. A presença de fezes claras ou embranquecidas, denominada acolia (Figura 72.7), implica colestase grave. Embora inicialmente se acreditasse que a acolia fosse resultado da redução de bilirrubina fecal e excreção de urobilinogênio, sabe-se hoje que pacientes com síndrome de Crigler-Najjar tipo I excretam quantidades mínimas de bilirrubina na bile, entretanto apresentam fezes de coloração normal.

A incidência de atresia biliar nos casos de icterícia neonatal promoveu a criação de testes de escala colorimétrica das fezes dos recém-nascidos, facilitando a identificação precoce de acolia fecal, diagnóstico clínico essencial ao prognóstico dessa patologia.[27]

A sensibilidade dos testes com cartões de escala colorimétrica das fezes, quando utilizados nos primeiros 60 dias após o nascimento, tem demonstrado acentuada melhora de 72,5 para 97,1%, em 2005. Sua utilização universal possibilita o diagnóstico e a referência para realização da cirurgia de Kasai mais precocemente, possibilitando

melhor prognóstico nos casos de atresia biliar.[28]

Na maioria dos casos, os valores de bilirrubinas são suficientes para auxílio diagnóstico das icterícias, especialmente quando analisados em conjunto com fosfatase alcalina e aminotransferases séricas. Em pacientes portadores de doença hepática ou biliar, geralmente são observados outros sinais e sintomas clínicos (Figura 72.8), além de exames laboratoriais que elucidam o diagnóstico etiológico: sorologias virais (hepatites A, B e C), níveis séricos de ferro, ferritina e saturação do ferro (hemocromatose), cobre e ceruloplasmina (doença de Wilson), autoanticorpos (hepatite autoimune) e alfa-1-antitripsina (deficiência da alfa-1-antitripsina). Em contraste, estão os casos de hemólise ou distúrbios isolados do metabolismo das bilirrubinas, nos quais a hiperbilirrubinemia é o único achado laboratorial.

Em hepatites agudas, o quadro clínico das formas ictéricas pode ser dividido em três etapas: uma fase prodrômica, anictérica, seguida por estágio de icterícia colúrica e, por fim, a fase de convalescença.

As hepatites agudas costumam estar relacionadas com hepatites virais. O período de incubação, nesses casos, antecede a fase prodrômica e varia conforme o vírus responsável pela infecção. Por sua vez, o período prodrômico apresenta sintomas inespecíficos, como febre, astenia, dores musculares, cefaleia, náuseas e vômitos. Artralgia e *rash* cutâneo sugerem processo de hepatite autoimune.

Nas hepatopatias crônicas, o aparecimento de icterícia frequentemente está ligado ao estágio mais avançado da doença, assim como situações de descompensação da insuficiência hepática crônica. É comum o diagnóstico de outras complicações, como veias abdominais proeminentes, aranhas vasculares, ginecomastia, *flapping* e encefalopatia hepática. Alguns sinais clínicos são patognomônicos de determinadas doenças: anéis de Keyser-Fleischer e xantelasmas, respectivamente, em doença de Wilson e cirrose biliar primária.

Muitas vezes ocorrem comorbidades, como nas múltiplas doenças de mecanismo autoimune, com acometimento hepático e de outros órgãos. Além do detalhado diagnóstico bioquímico e marcadores sorológicos, deve-se estar sempre atento à exposição a hepatotoxinas, como uso de medicamentos, ervas medicinais, drogas ilícitas e/ou abuso de bebidas alcoólicas, além de pesquisar doenças hereditárias e dados epidemiológicos do paciente. O contato com áreas endêmicas de certas doenças pode esclarecer situações especiais de comorbidades. Exemplo é o relato de pacientes com doença de Wilson diagnosticados em Minas Gerais, dos quais 56% se mostravam simultaneamente portadores de esquistossomose mansônica, o que podia acarretar equívocos diagnósticos e condutas terapêuticas inadequadas.[29]

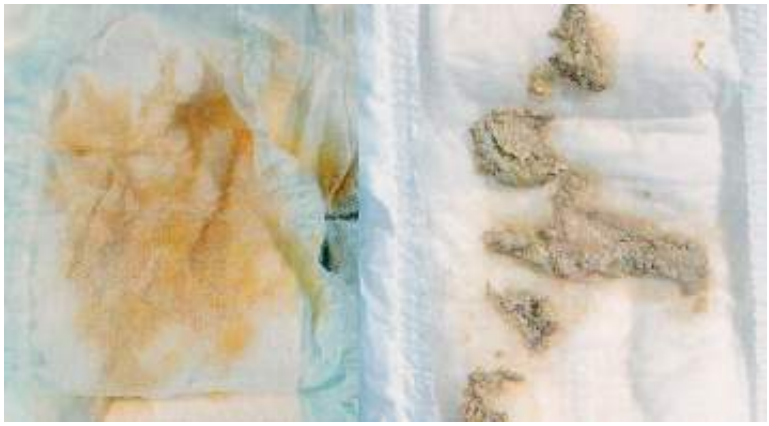

Figura 72.7 Acolia fecal.

Figura 72.8 Paciente com pele e escleróticas ictéricas e múltiplas aranhas vasculares na face.

Vale ressaltar que a coloração amarelada da pele pode ocorrer com níveis elevados de caroteno, o que não implica pigmentação da esclerótica.

Distúrbios nos mecanismos de excreção biliar quase sempre estão associados a prurido, devido ao aumento da deposição de sais biliares na pele e às demais causas de hiperbilirrubinemia conjugada. Nas síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor e na colestase familiar benigna apenas há interrupção da excreção da bilirrubina.

Crianças com quadro de icterícia neonatal podem apresentar maior risco de desenvolverem sintomas e complicações de rinite alérgica, conforme descrito em estudo retrospectivo realizado em mais de onze mil crianças de Taiwan.[30]

A dor abdominal é uma chave diagnóstica valiosa para a suspeita de doença biliar ou pancreatite. Febre súbita acompanhada de icterícia e dor em hipocôndrio direito são indicativas de colangite, conhecidas como tríade de Charcot. Sangue oculto nas fezes pode sugerir o diagnóstico de doença neoplásica periampular ou hemobilia.

Na obstrução aguda total, as aminotransferases podem se elevar rapidamente, porém retornam para níveis próximos aos normais após 1 a 3 dias, mesmo na persistência do quadro obstrutivo. Em obstrução biliar extra-hepática, geralmente se encontram os seguintes achados laboratoriais: elevação desproporcional de bilirrubinas e fosfatase alcalina, elevação da amilase sérica, valores normais de tempo e atividade de protrombina após administração de vitamina K e marcadores sorológicos negativos para hepatite viral e demais hepatopatias crônicas.

O tempo de protrombina pode se prolongar e a albumina sérica diminuir no quadro obstrutivo crônico e na cirrose biliar secundária.

Diagnóstico por imagem

Os avanços tecnológicos dos exames por imagem facilitaram muito o diagnóstico etiológico das icterícias, principalmente nas doenças de vias biliares. A escolha do método de imagem depende de múltiplos fatores, como tipo de obstrução, acurácia diagnóstica, custos, riscos de complicações, disponibilidade e, em especial, quando pode ser acompanhado de medidas terapêuticas.

A ultrassonografia é o método radiológico mais frequentemente utilizado para identificação e exclusão de anormalidades hepatobiliares (Figuras 72.9 e 72.10), revelando o calibre da árvore biliar extra-hepática, bem como lesões tumorais intra e/ou extra-hepáticas, além de ser amplamente usada como auxílio para realização de biopsia hepática guiada. Tem as vantagens de ser um método não invasivo, de menor custo e fácil transporte do equipamento, com sensibilidade e especificidade superior a 90% para diagnóstico de cálculos de vesícula biliar e detecção de carcinoma hepatocelular com mais de 2 cm de diâmetro.

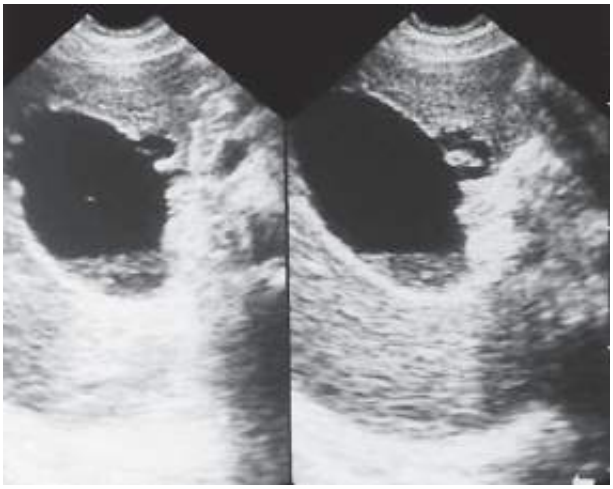

Figura 72.9 Ultrassonografia evidenciando lama biliar em fundo de vesícula. (Cedida pelo Prof. Dr. Arnaldo Lobo.)

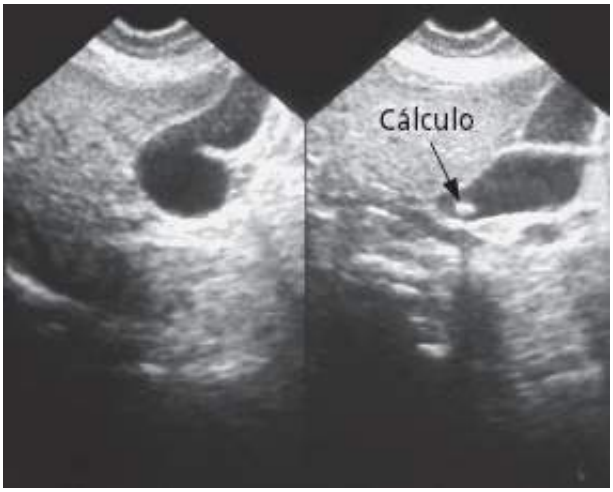

Figura 72.10 Ultrassonografia com imagem de cálculo em vesícula biliar. (Cedida pelo Prof. Dr. Arnaldo Lobo.)

A tomografia computadorizada (TC) de abdome, particularmente com a técnica helicoidal, define bem a anatomia abdominal (Figura 72.11). Em pacientes ictéricos, com o emprego de contraste intravenoso, pode auxiliar no diagnóstico de obstrução de vias biliares (Figura 72.12). Tem vantagens sobre a ultrassonografia, pois não é dependente de operador e sua interpretação fica menos prejudicada em pacientes obesos ou com grande quantidade de gases abdominais.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) possibilita a visualização direta dos ductos biliares e pancreático, sendo necessário o exame endoscópico, com sedação e passagem de cateter pela papila de Vater para injeção de contraste (Figura 72.13). É menos invasiva e mais usada que a colangiografia percutânea (Figura 72.14); oferece riscos de complicações significativas como pancreatite, colangite, perfuração e sangramento, porém atinge níveis excelentes de sensibilidade e especificidade. Como vantagens, amplia a investigação diagnóstica por meio de biopsias e *brushing* para citologia oncótica e realiza procedimentos terapêuticos, como remoção de cálculos da árvore biliar, papilotomia, dilatações e colocação de *stents* ou cateteres para drenagem biliar.

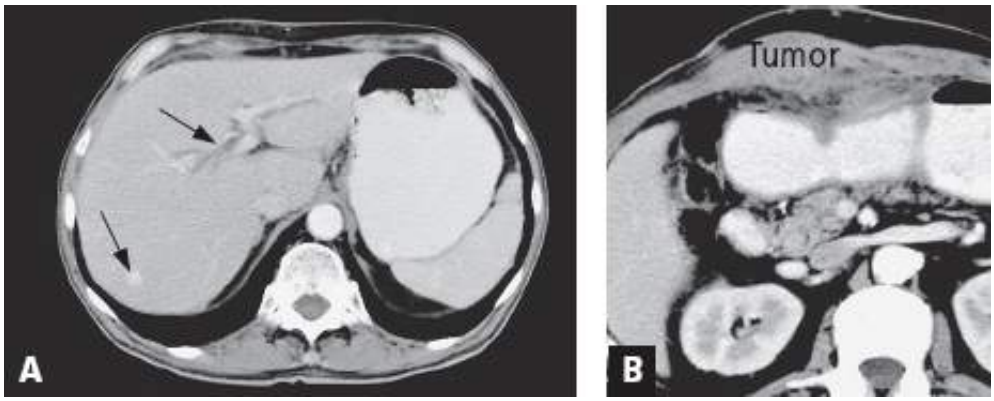

Figura 72.11 **A.** Tomografia computadorizada (TC) com contraste mostrando dilatação da árvore biliar e nódulo metastático de tumor de papila (*setas*). **B.** TC com contraste mostrando tumor gástrico invadindo a parede anterior do abdome e cálculo no colédoco distal. (Cedida pelo Dr. Pedro Paulo Arruda.)

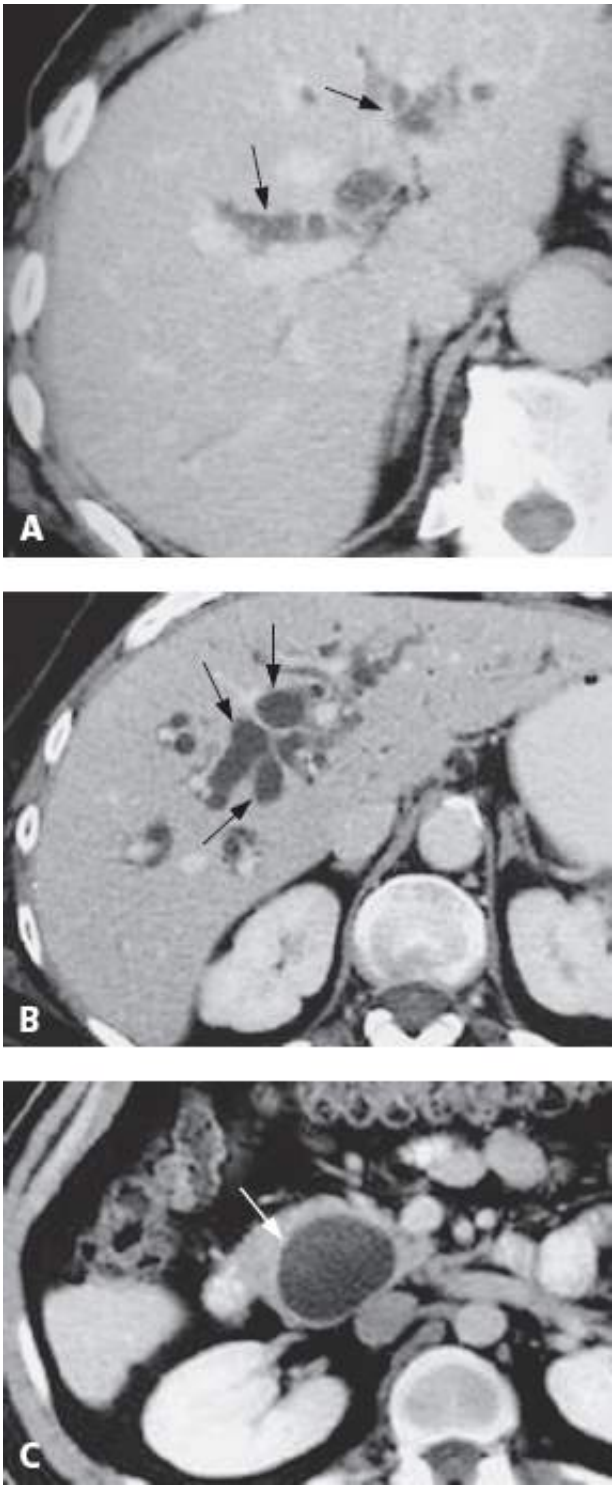

Figura 72.12 **A.** Tomografia computadorizada (TC) com contraste, mostrando dilatação da árvore biliar (*setas*). **B.** TC com contraste, mostrando dilatação por carcinoma de vesícula (*setas*). **C.** TC com contraste, cisto de colédoco (*setas*). (Cedida pelo Dr. Pedro Paulo Arruda.)

A colangiorressonância nuclear magnética torna possível a definição da árvore biliar sem o emprego de contraste, com sensibilidade para definir cálculos biliares ou estenoses, semelhantes aos observados na CPRE.[31] Sua vantagem é ser um método não invasivo; entretanto, a maior limitação é não oferecer opções terapêuticas, além de maior custo e menor disponibilidade (Figura 72.15).

Diagnóstico histopatológico

O crescimento das diferentes técnicas diagnósticas, de métodos de imagem até exames de biologia molecular e engenharia genética, busca substituir a necessidade da biopsia hepática; porém o exame histopatológico continua

sendo a principal ferramenta de confirmação diagnóstica em diversas doenças hepáticas. Sua indicação foi ampliada para avaliação e monitoramento de terapêutica medicamentosa e de complicações pós-transplante hepático.

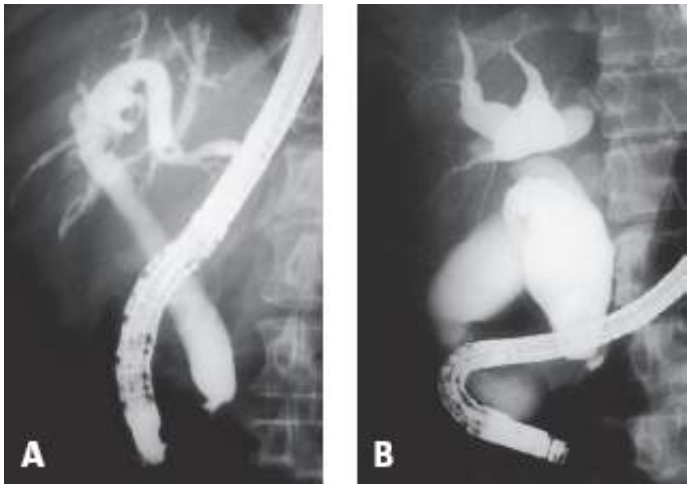

Figura 72.13 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com dilatação da árvore biliar por obstrução extra-hepática. (Cedida pelo Prof. Dr. Arnaldo Lobo.)

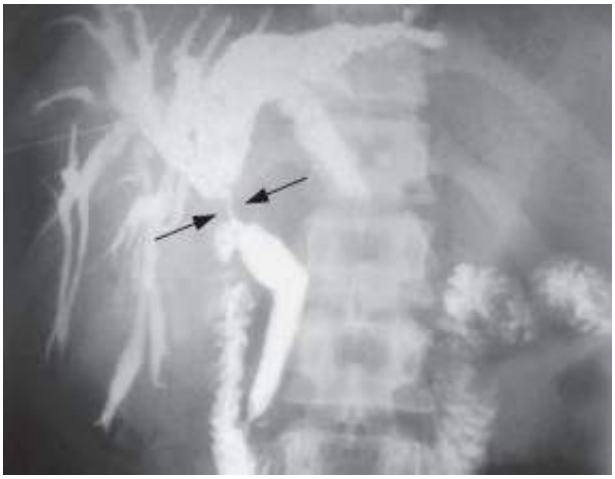

Figura 72.14 Colangiografia percutânea com dilatação de vias biliares por colangiocarcinoma (*setas*). (Cedida pelo Prof. Dr. Arnaldo Lobo.)

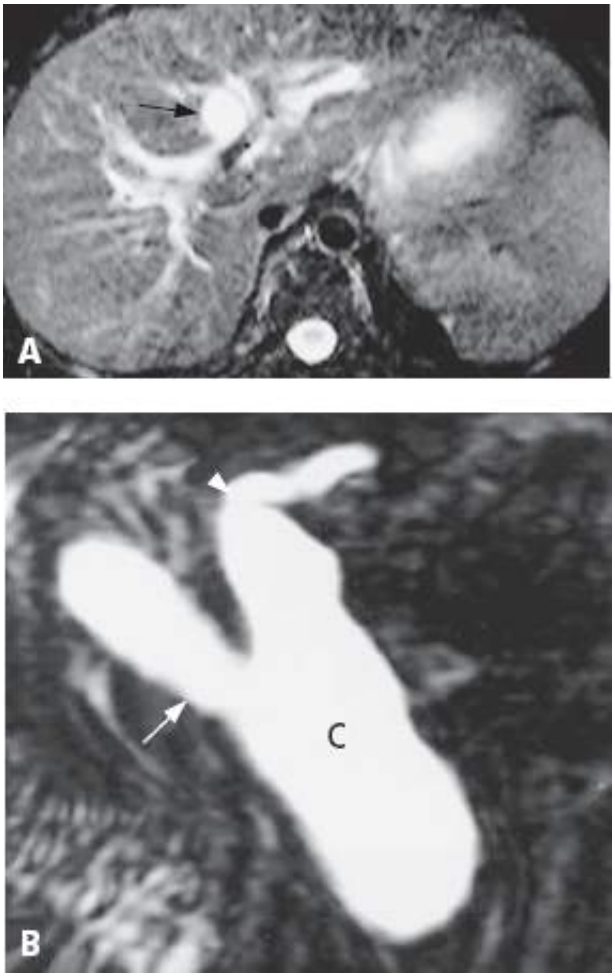

Figura 72.15 **A.** T2 = ressonância magnética: doença de Caroli. **B.** Colangiorressonância com cisto de colédoco. C = cisto; *setas* = ductos hepáticos direito e esquerdo. (Cedida pelo Dr. Pedro Paulo Arruda.)

Apesar das suas vantagens, a biopsia hepática ainda apresenta pequenos riscos de complicações, como sangramento e perfuração, com índices de morbidade menores que 0,5% e mortalidade de 0,1%.

Para o histopatologista, colestase é a presença de bile em secções do fígado. Ainda persistem dificuldades histopatológicas em distinguir entre colestase intra e extra-hepática, mas alguns achados comuns são observados em pacientes com icterícia obstrutiva: os plugues biliares em canalículos e pigmento biliar corado em hepatócitos e/ou células de Kupffer (Figura 72.16).

Algumas alterações histopatológicas podem sugerir obstrução biliar, como degeneração hepatocitária com proliferação de ductos biliares e fibrose periductular; outras são interpretadas como infarto biliar (Figura 72.17), lago biliar, presença de neutrófilos na parede ou no lúmen de ducto interlobular (colangite) e plugues biliares em ductos interlobulares.[32]

Os avanços das imagens radiológicas e de outras técnicas de investigação do fígado e trato biliar têm sido marcantes e irão revolucionar cada vez mais o diagnóstico precoce dessas doenças, contudo sem substituir ou reduzir a importância de minucioso exame clínico. Conforme as palavras do saudoso Dr. Leon Schiff:[33] "Apesar de tudo, não há, até agora, substituto para o paciente!"

Tratamento da colestase e suas complicações

O tratamento de um paciente com processo obstrutivo das vias biliares primariamente visa ao alívio mecânico da obstrução, que pode ser obtido por via endoscópica, radiológica ou cirúrgica, dependendo da localização e etiologia da lesão obstrutiva. Em caso de tratamento cirúrgico de litíase biliar, a colecistectomia laparoscópica tem sido amplamente utilizada, logo após os sintomas de cólica biliar como de forma eletiva.[34]

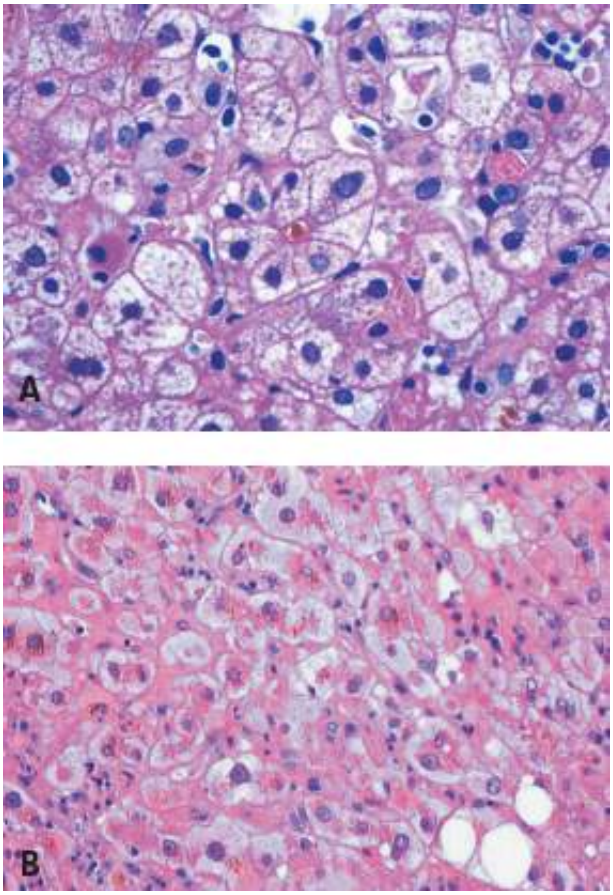

Figura 72.16 **A.** Colestase canalicular biliar, em colestases intra e extra-hepáticas. Hematoxilina e eosina (H&E) × 400. **B.** Colestase hepatocelular com moderada balonização hepatocelular em zona 3 (centrolobular). Ocorre nas colestases extra e intra-hepáticas. H&E × 200. (Cedida pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

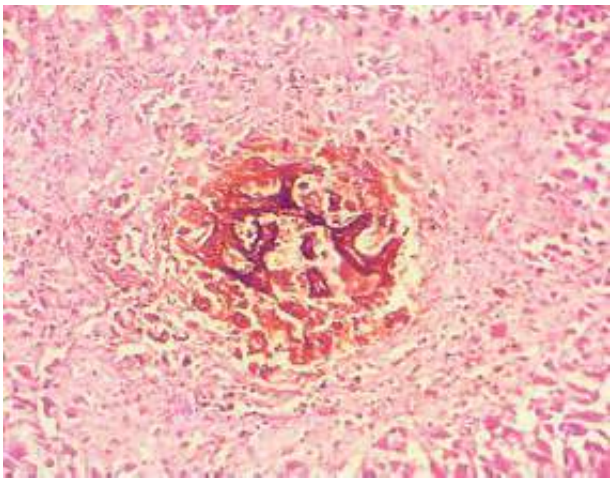

Figura 72.17 Infarto biliar com fibrose ao redor, típico de obstrução biliar. Hematoxilina e eosina (H&E) × 200. (Cedida pelo Prof. Dr. Luiz Freitas.)

Nos casos de hiperbilirrubinemia indireta em crianças e recém-nascidos, recomenda-se a fototerapia para promover a fotoisomerização da bilirrubina para a forma de mais fácil excreção, evitando-se os riscos de neurotoxicidade.[35]

Diversos esquemas terapêuticos são empregados nas diferentes doenças hepáticas colestáticas: interrupção do uso de álcool e/ou drogas, emprego de agentes antivirais, corticosteroides para doenças autoimunes, flebotomias para hemocromatose, penicilamina para doença de Wilson etc. Em doenças colestáticas progressivas, como a cirrose biliar primária (Figura 72.18), o ácido ursodesoxicólico tem demonstrado reduções significativas nos marcadores bioquímicos de colestase, entretanto, seus benefícios terapêuticos na progressão da doença ainda são bastante controversos.

Figura 72.18 Fígado cirrótico de paciente com cirrose biliar primária.

As complicações mais frequentes das colestases crônicas são o prurido e a má absorção intestinal.

Prurido é definido como uma sensação desagradável que provoca o estímulo reflexo de se coçar. Apesar de ser o sintoma mais presente em doenças dermatológicas, ele pode estar associado a situações de colestase hepática, neoplasias malignas e uremia. Não se conhece o mecanismo fisiopatológico do prurido, contudo, a administração de morfina ou outros fármacos agonistas dos receptores opioides está relacionada com o aparecimento de prurido em seres humanos. Diversos fármacos têm sido empregados com o intuito de amenizar tal mecanismo: ácido ursodesoxicólico (10 a 15 mg/kg/dia), colestiramina (3 a 12 g/dia), rifampicina (300 mg/dia), naloxona (0,4 mg seguido de 0,2 mg/kg/min em infusão venosa contínua), naltrexona (25 a 50 mg, 2 vezes/dia) e ondansetrona (8 mg por via intravenosa [IV]).[36] A terapêutica medicamentosa não tem se mostrado consistentemente satisfatória, sendo a rifampicina o fármaco que alcança níveis satisfatórios de alívio clínico do prurido, porém que requer cuidados especiais graças à ação indutora enzimática de metabolização de fármacos no fígado, com risco potencial de hepatotoxicidade.[37] O prurido crônico e intenso desencadeia um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes, sendo considerado, nos casos intratáveis, como fator de indicação para transplante hepático.

O uso do ácido ursodesoxicólico foi recentemente avaliado positivamente em estudo de metanálise como efetivo em reduzir o prurido de mulheres com colestase intra-hepática da gravidez, com segurança de uso para o feto.[38]

Nos quadros de colestase progressiva há redução da concentração intestinal de ácidos biliares, diminuindo a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, resultando em esteatorreia e deficiência das vitaminas A, D, E e K e cálcio.[39] Tornam-se necessárias a introdução de dieta pobre em gordura para reduzir a esteatorreia e reposição vitamínica para evitar a progressão de complicações como perda de peso, cegueira noturna, osteomalacia, fraqueza neuromuscular e tendência a episódios hemorrágicos.

"As descobertas mais brilhantes da terapêutica ou a mais habilidosa técnica cirúrgica de nada valem se a doença do paciente não for corretamente diagnosticada."[40]

Capítulo 73

Hepatites Virais Agudas e Crônicas

Hepatite B

Daniel Mazo e Mário Guimarães Pessôa

Introdução

A hepatite B é uma das doenças infecciosas mais comuns no mundo. Dos 2 bilhões de indivíduos infectados em algum momento pelo vírus da hepatite B (VHB), mais de 350 a 400 milhões estão cronicamente infectados, com infecção crônica manifestada pela persistência do vírus e seu antígeno de superfície (HBsAg) no sangue por mais de 6 meses e produção de antígenos virais e DNA do VHB no fígado. É a décima principal causa de morte no mundo, resultando em 4.000 a 5.500 mortes por ano nos EUA e 500.000 a 1,2 milhão de mortes no mundo. No Brasil, dados preliminares do Inquérito Nacional de Hepatites Virais, elaborado pelo Ministério da Saúde, mostram que nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, o percentual da população que tem ou já teve hepatite B foi de 0,37%. A prevalência da doença foi maior nas faixas etárias mais elevadas – 0,6% entre pessoas de 20 a 69 anos e de 0,06% entre jovens de 10 a 19 anos. Observou-se mudança na endemicidade da infecção pelo VHB no Brasil a partir da década de 1990, provavelmente devido à instituição da vacinação universal para menores de 1 ano em 1998, e posteriormente, a ampliação desta para menores de 20 anos a partir de 2001. De acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de baixa endemicidade para hepatite B. A prevalência global da infecção pelo VHB varia em diferentes regiões demográficas. A taxa de portador do VHB é de 0,1 a 2% em áreas de baixa prevalência, como EUA, Europa ocidental, Austrália e Nova Zelândia. Aumenta para aproximadamente 3 a 5% em regiões de prevalência intermediária como nos países do Mediterrâneo, Japão, Índia e Cingapura e para 10 a 20% em áreas de alta prevalência, como sudoeste da Ásia e África Subsaariana.

Modo de transmissão do vírus da hepatite B

A hepatite B é uma infecção transmitida pelo sangue. O VHB é transmitido parenteralmente por contato com sangue infectado ou através de contato sexual. Embora o VHB tenha sido detectado em muitos fluidos corporais, somente saliva com sangue e sêmen parecem conter níveis suficientes de vírus para serem infecciosos. Em áreas de alta endemicidade, a transmissão perinatal é o principal modo de transmissão do VHB, podendo, na ausência de vacinação do recém-nascido, ser tão alta quanto 90%, particularmente quando a gestante for HBeAg-positiva, enquanto na gestante HBeAg-negativa o risco de transmissão é de 15 a 20%. A transmissão ocorre na hora do parto, sendo incomum a transmissão intrauterina. Não há evidências de que a amamentação transmita o VHB. Em áreas de prevalência intermediária, a infecção ocorre em todas as faixas etárias, porém a infecção na infância precoce é responsável pela maioria dos casos de infecção crônica. Já em áreas de baixa prevalência, a maioria das infecções são adquiridas na vida adulta precoce através de relação sexual desprotegida ou uso de drogas intravenosas. O VHB é eficientemente transmitido por exposição percutânea e de membranas mucosas a sangue e fluidos contaminados, sendo considerado 100 vezes mais infeccioso que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e 10 vezes mais infeccioso que o vírus da hepatite C (VHC). O risco de transmitir VHB é diretamente relacionado com os níveis de DNA do VHB no sangue, sendo estes muito mais elevados nos pacientes que são HBeAg-positivos. Outro dado importante é que o VHB permanece viável fora do corpo por mais de 7 dias, e a infecção pode ocorrer caso uma lesão na pele, por exemplo, entre em contato com uma superfície ambiental contaminada. A Tabela 73.1 exemplifica a prevalência do VHB em diferentes áreas geográficas, assim como as vias de transmissão mais importantes e a idade de aquisição da infecção. A seguir são apresentados os fatores de risco para o VHB:

- Crianças nascidas de mães infectadas
- Parceiros sexuais de pessoas infectadas
- Pessoas sexualmente ativas que não estão a longo prazo mutuamente em um relacionamento monogâmico (mais de um parceiro sexual durante os 6 meses prévios)
- Homens que fazem sexo com homens
- Usuários de drogas injetáveis
- Contatos em domicílio de pessoas com infecção crônica pelo VHB
- Trabalhadores da área de saúde e saúde pública em risco de exposição ocupacional a sangue ou fluidos corporais contaminados de sangue
- Pacientes em hemodiálise
- Residentes ou pessoal de locais de pessoas portadoras de deficiência mental
- Viajantes para países com prevalência intermediária ou alta de VHB
- Compartilhar itens como lâminas de barbear ou escovas de dente com uma pessoa infectada.

Virologia

O VHB é um vírus DNA, membro da família Hepadnaviridae, que se replica através de um RNA intermediário, sendo o menor vírus animal envelopado contendo DNA conhecido até o momento. O VHB é classificado em oito genótipos, de A até H, sendo que cada genótipo tem uma distribuição geográfica distinta. O VHB codifica quatro proteínas principais: o antígeno de superfície (HBsAg), a antígeno do *core* (HBcAg), a DNA polimerase e a proteína X. O HBcAg é expresso somente nos hepatócitos, não sendo detectado na corrente sanguínea, tendo como forma secretora o HBeAg, que quando presente no soro indica replicação viral ativa e infectividade aumentada. Após entrar no hepatócito, o DNA do VHB é transportado para o núcleo e convertido em DNA circular fechado covalentemente (cccDNA), que serve como uma base estável para a transcrição tanto do RNA mensageiro (para tradução de proteínas virais) como do RNA pré-genômico (para transcrição reversa em DNA genômico). O cccDNA do VHB está presente na faixa de 5 a 50 cópias por hepatócitos e é a forma estável do DNA viral que é mais resistente à terapia antiviral e à resposta imunológica do hospedeiro. O VHB é um vírus não citopático e a lesão celular da hepatite B parece ser imunomediada. Já para o *clearance* (depuração) viral, tanto mecanismos citopáticos como não citopáticos são importantes durante a infecção transitória. A infecção aguda passa para crônica se a resposta de células T para o VHB não é induzida ou não é capaz de controlar o mesmo.

Tabela 73.1 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em diferentes áreas geográficas.

Prevalência	Distribuição geográfica	Via de transmissão	Idade da infecção
Alta (10 a 20%)	Sudoeste Asiático China África Subsaariana Alasca	Perinatal Percutânea	Perinatal e infância precoce
Intermediária (3 a 5%)	Mediterrâneo Ásia Central Oriente Médio Japão América Latina	Percutânea Sexual	Infância precoce
Baixa (0,1 a 2%)	América do Norte Europa Ocidental, Austrália Nova Zelândia	Sexual Percutânea	Adulta

Adaptada de Chan *et al.*

História natural da infecção pelo vírus da hepatite B

A infecção pelo VHB leva a um amplo espectro de doença hepática, variando desde hepatite aguda (incluindo insuficiência hepática fulminante) até hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Entre os pacientes que se recuperam da hepatite B aguda, acreditava-se que o vírus era completamente eliminado pelos anticorpos antivirais e linfócitos T citotóxicos específicos. Entretanto, traços de VHB são frequentemente detectáveis no sangue por reação em cadeia da polimerase (PCR) por muitos anos após a recuperação clínica da hepatite aguda, assim como o achado de DNA do VHB em amostras de tecido hepático em pacientes com anti-HBs presente. Estes dados sugerem que a erradicação completa do VHB raramente ocorre após recuperação de infecção aguda e que infecção latente pode manter a resposta de células T por décadas após a recuperação clínica, desta forma mantendo o vírus sob controle. Estas constatações trazem significado clínico pelo fato de estados de imunossupressão poderem levar à reativação do vírus. O risco de cronicidade está relacionado com a idade de aquisição do vírus: mais de 90% em recém-nascidos, cerca de 50% na infância precoce, menos que 5% em adultos imunocompetentes e mais que 50% em adultos imunocomprometidos (transplantados, HIV etc.). Além da idade de aquisição do VHB, o desenvolvimento de hepatite ictérica sintomática aguda também guarda relação com o risco de cronicidade da infecção (Figura 73.1).

Embora a maioria dos portadores não vá desenvolver complicações hepáticas da hepatite B crônica, 15 a 40% estarão sujeitos a sequelas graves durante suas vidas (cirrose, descompensação hepática e CHC). As taxas estimadas de progressão em 5 anos de hepatite crônica para cirrose, e de sua evolução para cirrose descompensada e de cirrose compensada para CHC são de 12 a 20%, 20 a 23% e 6 a 15%, respectivamente. O risco de progressão também parece ser maior em homens, em pacientes que evoluem da fase de imunotolerante para imunoeliminação (ver adiante), em pacientes com seroconversão HBeAg tardia e nos que tiveram reativação da replicação do VHB após seroconversão do HBeAg. Outros fatores implicados na progressão da doença incluem o grau de fibrose inicial e episódios recorrentes de hepatite, que podem levar direta ou indiretamente a dano hepatocitário imunomediado. Os trabalhos tendem a mostrar que o prognóstico é pior em pacientes com uma fase replicativa prolongada, relacionada com a necroinflamação de longa duração. A frequência de CHC é muito maior em pacientes HBeAg-positivos, sendo também os níveis de DNA do VHB considerados como fator de risco independente para tal complicação, conforme evidenciado em estudo de seguimento por aproximadamente 11 anos. Níveis de DNA do VHB maiores que 10.000 cópias/mℓ foram associados a um aumento significante do risco de CHC, podendo ser considerado um ponto de corte para introdução de terapia antiviral com objetivo de prevenção desta complicação, independente dos níveis de ALT. Um outro trabalho do mesmo grupo também encontrou correlação entre os níveis de DNA do VHB e a progressão para cirrose no acompanhamento médio de 11 anos, com incidência de cirrose de 4,5% no grupo com < 300 cópias/mℓ *versus* 36% no grupo com carga viral $\geq 10^6$ cópias/mℓ. Na quantificação do DNA do VHB, a conversão aproximada utilizada de UI/mℓ para cópias/mℓ é: 1 UI = 5,6 cópias. A Figura 73.2 exemplifica a evolução natural das complicações da infecção crônica pelo VHB.

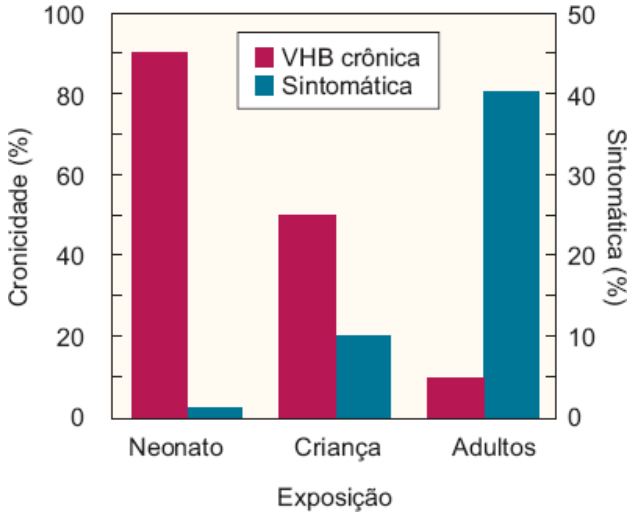

Figura 73.1 Relação entre o desenvolvimento de hepatite ictérica aguda sintomática, idade e a probabilidade de desenvolvimento de hepatite B crônica. (Adaptada de Shiffman.)

Diagnóstico e sorologia

O diagnóstico da infecção pelo VHB e doenças associadas é baseado em uma constelação de achados clínicos, bioquímicos, histológicos e sorológicos. O

curso típico da hepatite B aguda é mostrado no campo superior da Figura 73.3. O DNA do VHB seguido logo após pelo HBsAg e HBeAg são os primeiros marcadores virais detectados no sangue. O HBsAg pode ser detectado tão precocemente quanto 1 a 2 semanas ou tão tardiamente quanto 11 a 12 semanas após a exposição, e sua persistência é um marcador de cronicidade. O HBeAg se correlaciona com a presença de altos níveis de replicação do VHB e de infectividade. Dentro de poucas semanas do aparecimento dos marcadores virais, os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) começam a se elevar e icterícia pode aparecer. O HBeAg geralmente é depurado precocemente, no pico da doença clínica, enquanto o HBsAg e o DNA do VHB geralmente persistem no sangue durante os sintomas clínicos e são depurados com a recuperação. Anticorpo para o HBcAg (anti-Hbc) geralmente aparece logo antes do início da doença clínica, sendo o anticorpo inicial predominantemente o da classe IgM, que tende a declinar em títulos quando os níveis de anti-HBc IgG aumentam. O anti-HBe geralmente aparece logo após a depuração do HBeAg, frequentemente no pico da doença clínica. Desta maneira, a perda do HBeAg e aparecimento do anti-HBe é um marcador sorológico favorável durante a hepatite B aguda, indicando o início da recuperação. O anti-HBs aparece tarde durante a infecção, geralmente durante a recuperação ou convalescença após a depuração do HBsAg. Ele persiste após a recuperação, sendo o anticorpo associado à imunidade ao VHB. Entretanto, entre 10 e 15% dos pacientes que se recuperam da hepatite B não desenvolvem anti-HBs detectável e têm o anti-HBc sozinho como marcador de infecção prévia.

Pacientes que desenvolvem hepatite B crônica têm um padrão inicial similar de marcadores sorológicos, com o aparecimento do DNA do VHB, HBsAg, HBeAg e anti-HBc, entretanto a replicação viral persiste e estes marcadores continuam a ser detectados no sangue, frequentemente em altos títulos (ver Figura 73.3 B). A Tabela 73.2 também exemplifica os marcadores séricos do VHB nas diversas fases evolutivas da infecção.

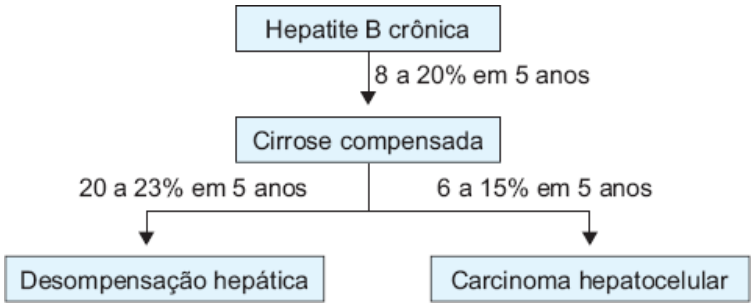

Figura 73.2 Evolução das complicações da hepatite B crônica. (Adaptada de Chan *et al.* e Fattovich *et al.*)

Hepatite B aguda

A apresentação clássica da hepatite aguda pelo VHB envolve quatro fases: incubação, pródromo, fase ictérica e fase de resolução. Entretanto, muitos pacientes não progridem pelas quatro fases. O período de incubação da infecção até o aumento inicial das transaminases pode durar 1 a 6 meses, com uma duração média de 60 dias. O pródromo ou apresentação clínica da infecção aguda pelo VHB varia amplamente, dependendo da idade e estado imune do paciente. Crianças menores de 5 anos e adultos imunossuprimidos são na maioria completamente assintomáticos. Durante o pródomo, o paciente pode ter sintomas tipo síndrome da doença do soro, com febre, exantema, artralgia e artrite. Na maioria dos pacientes os sintomas de infecção aguda são inespecíficos, insidiosos e de curta duração, sendo os mais comuns anorexia, mal-estar, náuseas e vômitos, com duração de apenas 1 a 5 dias. Alguns pacientes podem apresentar quadro intermitente de dor leve a moderada em quadrante superior direito ou epigástrio. Entretanto, apenas 30% dos pacientes desenvolvem icterícia, geralmente começando dentro de 10 dias após o início dos sintomas constitucionais, e geralmente desaparecendo após 1 a 3 meses. Alguns pacientes podem ter fadiga persistente após a normalização das transaminases. Ao exame físico pode ser detectada febre, icterícia, hepatomegalia levemente sensível e em 5 a 15% dos casos, esplenomegalia. Conforme visto na Figura 73.2, a apresentação anictérica da infecção aguda pelo VHB está associada a maior risco de cronificação da doença do que a apresentação ictérica, e como a gravidade da infecção aguda depende primariamente da resposta do hospedeiro contra o VHB, esta apresentação anictérica é comumente observada em pacientes com imunidade comprometida (indivíduos com HIV, pacientes renais crônicos dialíticos e aqueles com diabetes melito). De uma maneira geral, a cronificação ocorre em 1 a 5% dos adultos infectados.

Aproximadamente 1% dos pacientes com VHB agudo desenvolvem insuficiência hepática aguda, sendo o risco maior em pacientes com coinfecção com o vírus da hepatite delta (VHD), indivíduos mais velhos e pacientes com hepatite C crônica. Observa-se um aumento acentuado das transaminases (≥ 1.000 UI/ℓ), icterícia intensa, coagulopatia e encefalopatia hepática. O HBsAg e os níveis de DNA do VHB geralmente caem rapidamente com o desenvolvimento da insuficiência hepática, e alguns pacientes podem estar com HBsAg negativo no momento do surgimento do coma hepático. Pacientes com insuficiência hepática aguda pelo VHB requerem manejo e monitoramento cuidadoso, e devem ser rapidamente encaminhados para um centro médico terciário com disponibilidade de transplante hepático. Nesta situação, a sobrevida sem transplante hepático ocorre em apenas 20 a 25% dos casos.

Como a vasta maioria dos pacientes com hepatite B aguda ictérica sintomática resolve a infecção espontaneamente, o tratamento com antivirais orais não está indicado de uma maneira generalizada. Pacientes com hepatite aguda grave ou fulminante devem ser avaliados para transplante hepático. Já estes pacientes podem se beneficiar com o tratamento com análogos nucleosídios/nucleotídios. Apesar de a maioria dos trabalhos realizados neste contexto terem sido com lamivudina, a utilização de entecavir ou tenofovir também parece ser uma opção. O tratamento com lamivudina na prevenção da deterioração adicional da função hepática e subsequentemente na prevenção da reinfecção do VHB em um potencial transplante hepático parece melhorar a sobrevida, especialmente quando a droga é iniciada antes do desenvolvimento de estádios avançados de doença com encefalopatia clinicamente franca. Estes dados sugerem que o início imediato e oportuno da terapia antiviral em pacientes com tempo de protrombina significantemente prolongado (como marcador de disfunção hepática) é crucial.

Tabela 73.2 Marcadores sorológicos e moleculares na hepatite B.

Marcadores	Hepatite aguda	Recuperação de hepatite aguda	Doença crônica HBeAg +	Doença crônica HBeAg –	Vacinação com sucesso
HBsAg	✓ pode ter depurado		✓	✓	
Anti-HBs		✓ pode estar ausente			✓
Anti-HBc IgM	✓		✓ pode estar presente	✓ pode estar presente	
Anti-HBc	✓	✓	✓	✓	
HBeAg	✓		✓		
Anti-HBe		✓ em alguns casos		✓	

DNA do VHB	✓ pode ser único marcador durante a incubação		✓	✓	

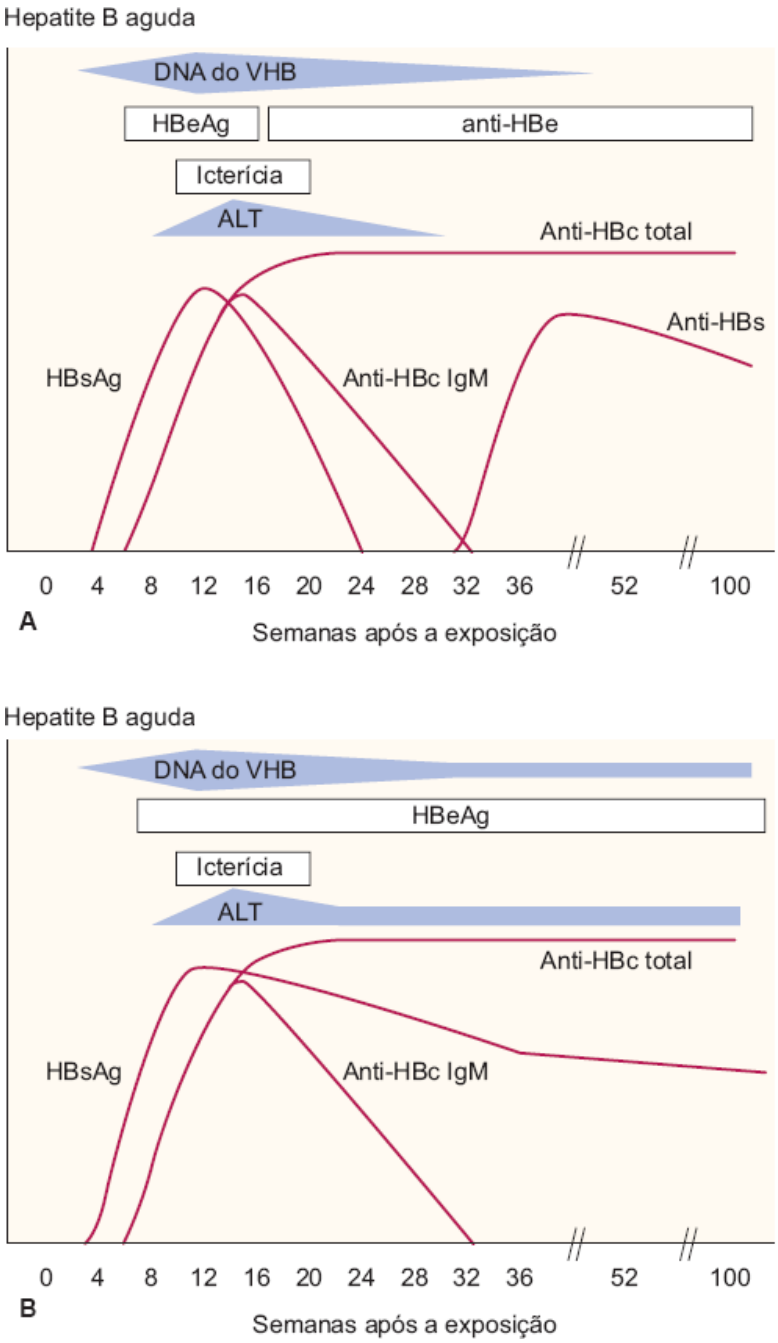

Figura 73.3 Curso clínico e perfil sorológico da hepatite B aguda e crônica. ALT = alanina aminotransferase. (Adaptada de Liang TJ.)

Desta forma, na infecção aguda pelo VHB, tem sido orientado o tratamento em pacientes com evolução grave (INR > 1,5) ou protraída [como sintomas persistentes ou icterícia acentuada (níveis séricos de bilirrubina > 10 mg/dℓ) por mais de 4 semanas após a apresentação]. Também tem sido sugerido o tratamento em pacientes com hepatite B fulminante (para reduzir as chances de reinfecção pós-transplante hepático), imunossuprimidos, pacientes com infecção concomitante com VHC ou VHD, pacientes com doença hepática preexistente e pacientes idosos. A duração do tratamento não está definida, entretanto, é recomendada a continuidade da terapia antiviral por pelo menos 3 meses após a seroconversão para anti-HBs ou pelo menos 12 meses após a seroconversao anti-HBe quando não se tem a perda do HBsAg.

É importante diferenciar a hepatite B aguda da exacerbação da hepatite B crônica, como na seroconversão HBeAg para anti-HBe, que pode ocasionar aumento de transaminases, icterícia, sintomas de hepatite aguda e em alguns casos, o reaparecimento no sangue da classe IgM do anti-HBc. Além disto, também é necessário diferenciar da reativação de hepatite B crônica (desencadeada por quimioterapia para neoplasias, corticosteroides, antifatores de necrose tumoral ou imunossupressão após transplante de órgão) e da superinfecção pelo VHD.

Hepatite B crônica

Na avaliação da hepatite crônica pelo VHB é importante entender, além da história natural da infecção pelo VHB, as fases da infecção crônica, que permitem melhor compreensão das indicações e tratamentos utilizados, assim como do monitoramento destes pacientes. A imunopatogênese da hepatite B depende de uma inter-relação complexa entre fatores virais e do hospedeiro. Fatores como idade, gênero e estado imune são importantes. Fatores virais como o *status* HBeAg também são importantes. Como mencionado previamente, sob circunstâncias normais, a replicação viral não é citopática e, é a resposta imune do hospedeiro, tipicamente ineficaz e inapropriada, que causa grande parte dos danos associados à hepatite B crônica.

Fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

A história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite B é determinada pela inter-relação da replicação viral e da resposta imune do hospedeiro. Outros fatores que podem ter papel na progressão da doença incluem gênero, consumo de álcool e a infecção concomitante com outros vírus que causem hepatite. A infecção crônica geralmente consiste em quatro fases: imunotolerância, hepatite B crônica HBeAg+ (imunodepuração), imunocontrole (baixa ou não replicativa, portador crônico inativo) e hepatite B crônica HBeAg– (escape imune). É importante mencionar que estas fases não ocorrem em todos os indivíduos com hepatite B crônica e nem sempre ocorrem sequencialmente (Figura 73.4). São os pacientes que estão nas fases de imunodepuração (hepatite B crônica HBeAg+) ou escape imune (hepatite B crônica HBeAg–) os potenciais candidatos aos antivirais atualmente aprovados e aos tratamentos imunomoduladores.

Fase replicativa | Imunotolerância

Em pacientes com infecção perinatal, esta fase inicial é caracterizada por altos níveis de replicação do VHB (presença do HBeAg e altos níveis séricos de VHB DNA) mas sem evidência de doença hepática ativa, manifestada pela ausência de sintomas, níveis séricos normais de ALT e alterações mínimas na biopsia hepática. Os níveis de DNA do VHB tipicamente excedem 20.000 UI/mℓ, enquanto os níveis de HBsAg variam de 4,5 a 5 log UI/mℓ. Nesta fase, geralmente vista em pessoas infectadas ao nascimento, o HBeAg funcionaria como um imunomodulador, permitindo que o VHB evite ser reconhecido pelo sistema imune imaturo, com consequente ausência de atividade citotóxica da célula T contra o mesmo. Desta maneira, acredita-se que devido à imunotolerância ao vírus, não ocorra doença hepática apesar da alta replicação viral, mas os mecanismos exatos são desconhecidos. Esta fase geralmente dura 10 a 30 anos, período no qual é muito baixa a taxa de eliminação espontânea do HBeAg. Em contraste, indivíduos progredindo para infecção crônica em consequência da infecção na idade adulta não experimentam uma fase de imunotolerância muito prolongada, em vez disto, entram diretamente na fase de imunoeliminação (ver Figura 73.4). Devido aos altos níveis de viremia, estes pacientes são altamente contagiosos.

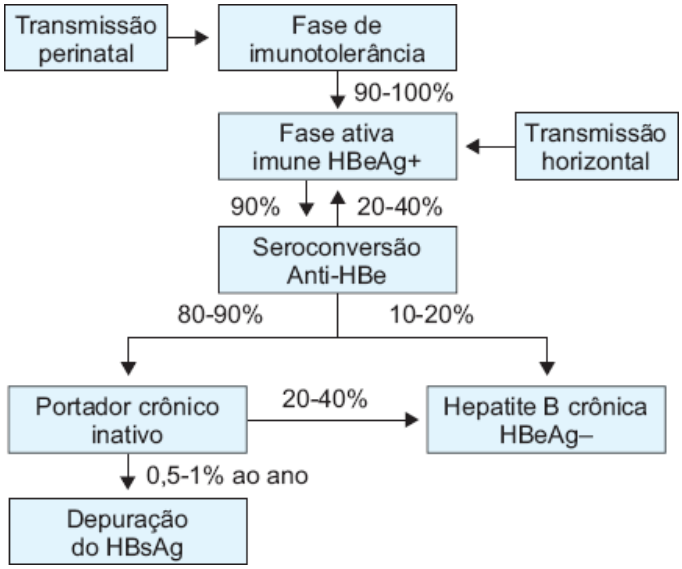

Figura 73.4 Progressão natural da infecção pelo VHB. (Adaptada de McMahon BJ.)

Fase replicativa | Imunoeliminação (hepatite B crônica HBeAg+)

A transição da fase de imunotolerância para imunoeliminação ocorre durante a segunda e terceira décadas em pacientes com VHB adquirido no período perinatal. Já os pacientes com infecção na infância tardia ou idade adulta, conforme mencionado previamente, podem não exibir a fase prévia de imunotolerância e manifestar esta fase de hepatite crônica logo após a infecção. Esta fase é caracterizada pela presença, embora fraca, de resposta citotóxica de célula T resultando em elevação de ALT, carga viral do VHB > 10^5 cópias/mℓ (20.000 UI/mℓ), baixos níveis de HBsAg (aproximadamente 4,3 log UI/mℓ) e inflamação hepática ativa e fibrose em vários graus. Na maioria dos pacientes, uma resposta citotóxica de células T mais vigorosa ocorre, resultando na seroconversão do HBeAg em anti-HBe. Muitos estudos da Ásia encontraram que pacientes com genótipo B do VHB apresentam seroconversão do HBeAg em uma idade mais precoce do que os infectados pelo genótipo C. A seroconversão é frequentemente, mas não sempre, acompanhada de exacerbações bioquímicas (aumento abrupto de ALT), provavelmente devido ao aumento repentino da lise imunomediada dos hepatócitos infectados. Estas exacerbações são frequentemente precedidas de um aumento sérico do DNA do VHB e de uma mudança do HBcAg do núcleo para regiões do citoplasma no hepatócito, sugerindo que a imunoeliminação possa ser deflagrada pelo aumento da carga viral ou mudança na apresentação de antígenos virais. A maioria das exacerbações é assintomática e descoberta durante o seguimento de rotina, entretanto algumas podem mostrar sintomas de hepatite aguda e até mesmo descompensação hepática, com anti-HBc IgM sérico, e serem erroneamente interpretadas como hepatite B aguda em pacientes com hepatite B crônica previamente desconhecida. Estas exacerbações são mais comuns em homens, e nem todas levam a seroconversão do HBeAg e eliminação do DNA do VHB no sangue, um fenômeno conhecido como imunoeliminação abortada. Estes pacientes podem desenvolver exacerbações recorrentes com desaparecimento intermitente do DNA do VHB, com ou sem perda transitória do HBeAg. Este cenário de episódios repetidos de hepatite pode aumentar o risco de desenvolvimento de cirrose e CHC. Os fatores que estão associados a taxas maiores de eliminação espontânea do HBeAg são idade mais velha, níveis mais elevados de ALT e genótipo B do VHB (em comparação com genótipo C). Após a seroconversão espontânea do HBeAg, 67 a 80% dos portadores apresentam níveis baixos ou indetectáveis de DNA do VHB, com níveis normais de ALT e presença de mínima ou ausência total de necroinflamação na biopsia hepática, constituindo o estado de portador crônico inativo.

Fase de baixa ou ausência de replicação | Estado de portador inativo

Após a seroconversão bem-sucedida do HBeAg, a maioria dos pacientes entram na fase de imunocontrole (portador crônico inativo). Esta fase é caracterizada por níveis séricos baixos ou ausentes de DNA do VHB e aminotransferases normais. O nível sérico de DNA do VHB < 2.000 UI/mℓ e um nível de HBsAg quantitativo < 1.000 UI/mℓ tem sido proposto para diferenciar a fase de controle imune da fase de escape (hepatite B crônica HBeAg–). Um seguimento mínimo de 1 ano com níveis de ALT pelo menos a cada 3 a 4 meses e níveis séricos de DNA do VHB são necessários antes de classificar o paciente como portador crônico inativo. Como resultado do controle imunológico da infecção, o estado de portador crônico inativo confere um desfecho favorável a longo prazo, com um risco baixo de cirrose e desenvolvimento de CHC na maioria dos pacientes. Aproximadamente 4 a 20% dos portadores inativos tem uma ou mais reversões de volta do HBeAg, 10 a 20% continuam a ter níveis elevados de ALT e carga viral do VHB após seroconversão do HBeAg e aproximadamente 10 a 20% dos portadores inativos podem ter reativação da replicação viral e exacerbações de hepatites após anos de quiescência. A perda do HBsAg e seroconversão para anti-HBs pode ocorrer espontaneamente. A incidência anual de eliminação tardia do HBsAg foi estimada em 0,5 a 2%

em pacientes ocidentais e muito menos (0,1 a 0,8%) em países asiáticos. A maioria vai desenvolver anti-HBs. Estes pacientes que deixaram de apresentar o HBsAg são considerados como tendo resolução da infecção pelo VHB, todavia a maioria dos pacientes com hepatite B crônica têm doença controlável, mas geralmente não curável. A relevância clínica da infecção oculta pelo VHB [DNA do VHB detectável no fígado com baixos níveis (< 200 UI/mℓ) ou níveis indetectáveis no sangue] em pacientes com HBsAg negativo é desconhecida.

Fase de escape imune | Hepatite B crônica HBeAg negativa

Esta fase pode seguir a seroconversão do HBeAg para anti-HBe durante a fase imunorreativa ou pode desenvolver-se após anos ou décadas do estado de portador inativo. Representa uma fase reativa imune tardia na história natural da infecção crônica pelo VHB. Os pacientes apresentam níveis moderados de replicação do VHB e doença hepática ativa (ALT elevada e inflamação hepática crônica na biopsia) apesar de permanecerem HBeAg-negativos. Estes pacientes com hepatite crônica HBeAg-negativa (HBeAg–) podem ter vírus tipo selvagem residual ou variantes do VHB que não podem produzir HBeAg devido a mutações nas regiões *precore* ou *core promoter*.

Apesar de o VHB ser um vírus DNA, ele se replica assimetricamente via transcriptase reversa de um intermediário RNA, tornando-se suscetível a mutações. Desta maneira, o VHB apresenta frequência de mutação muitas vezes maior que outros vírus DNA e sua transcriptase reversa não tem a função de revisão que é comum na maioria das outras polimerases. Pelo fato de a infecção B crônica frequentemente persistir por décadas, podem existir muitas variantes dentro do mesmo hospedeiro em dado momento e cada variante pode ter múltiplas mudanças de bases. A seleção da variante mais adaptada pelo hospedeiro ocorre após o processo aleatório de mutação. Esta adequação pode ser definida no nível celular (vírus que repliquem mais eficientemente em um tipo celular predominarão) ou em nível extracelular (vírus que evitem a eliminação imune se tornarão dominantes). Na prática clínica quatro formas de VHB são importantes: VHB selvagem, mutantes *precore*, mutantes *core promoter* e mutantes induzidos por tratamento.

A prevalência global da hepatite B crônica HBeAg– não é precisamente conhecida, devido à falta de grandes estudos populacionais. De uma maneira geral, dos pacientes com hepatite B crônica, estima-se que 7 a 30% são HBeAg-negativos. São mais comuns em países do Mediterrâneo e Ásia. As diferenças geográficas na frequência relativa entre hepatite B crônica HBeAg-positiva e negativa está amplamente relacionada com as diferenças na distribuição dos genótipos do VHB. A variante do VHB mais associada a hepatite B crônica HBeAg-negativa, a G1896A, é geralmente encontrada em associação com o genótipo D (que é mais prevalente no Mediterrâneo, relatada em 70 a 90% dos casos de hepatite B crônica, e estabiliza a mutação *precore*) e raramente é detectada em associação com o genótipo A (que é prevalente nos EUA e noroeste da Europa). Em pacientes com hepatite B crônica no Brasil, já foram descritos os genótipos A, B, C, D e F. Em pesquisa com doadores de sangue das 5 regiões brasileiras, observou-se uma prevalência universal do genótipo A, sendo o mais frequente no Nordeste, Norte e Sudeste. Já na região Sul o genótipo mais prevalente foi o D (relacionado também com um maior número de pacientes HBeAg-negativos nesta região). Os dados disponíveis indicam um aumento da prevalência da hepatite B crônica HBeAg– no mundo todo, provavelmente refletindo o envelhecimento dos portadores do HBsAg na história natural da infecção pelo VHB.

Nesta fase, os níveis de DNA do VHB são > 2.000 UI/mℓ, com níveis de HbsAg quantitativos aumentados (3,5 log UI/mℓ), encontrados com o aumento dos níveis de ALT e consequente dano histológico hepático. A hepatite B crônica HBeAg– está associada a baixas taxas de remissão espontânea prolongada da doença. É importante, e algumas vezes difícil, a diferenciação da fase de portador crônico inativo da fase de hepatite B crônica HbeAg–, sendo necessária uma avaliação cuidadosa, com seguimento mínimo de 1 ano, com dosagens periódicas dos níveis séricos de ALT e DNA do VHB. A Tabela 73.3 exemplifica as fases da infecção crônica pelo VHB.

Avaliação inicial dos pacientes com hepatite B crônica

A avaliação inicial dos pacientes com hepatite B crônica deve incluir uma história e exame físico com ênfase especial nos fatores de risco para coinfecção, uso de álcool, e história familiar de infecção pelo VHB e câncer de fígado. Os testes laboratoriais devem ser compostos de exames que avaliem doença hepática, marcadores de replicação do VHB e testes para coinfecção com sorologias para o vírus da hepatite C, D ou HIV naqueles em risco. Vacinação para hepatite A é recomendada para os indivíduos não imunizados. Além disso, todos os parentes de primeiro grau e parceiros sexuais dos pacientes com hepatite B crônica devem ser aconselhados para realizar teste para hepatite B (HBsAg, anti-HBc e anti-HBs) e realizarem vacinação caso sejam negativos para estes marcadores. Para a avaliação inicial de pacientes com hepatite B crônica, consideram-se os seguintes procedimentos:

Tabela 73.3 Fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Marcadores	Imunotolerante	Hepatite B crônica HBeAg+	Imunocontrole (portador crônico inativo)	Hepatite B crônica HBeAg–
HBeAg	Positivo (2.000 a 5.000 PE UI/mℓ)	Positivo (100 a 1.000 PE UI/mℓ)	Negativo	Negativo
Anti-HBe				
HBsAg (log UI/mℓ)	4,5 a 5,0	4,0 a 4,5	2,9 a 3,0	3,3 a 3,9
Anti-HBs				
DNA do VHB (UI/mℓ)	> 20.000	> 20.000	< 2.000	> 2.000
ALT sérica (UI/mℓ)	Persistentemente normal	Elevada (1 a 2 3) e flutuante	Normal	Elevada e flutuante
Histologia hepática	Normal ou hepatite leve	Hepatite moderada a grave	Hepatite normal a leve. Pode ter cirrose	Hepatite moderada a grave. Pode ter cirrose

ALT = alanina aminotransferase; PE = Paul Ehrlich Institute. (Adaptada de Dandri M *et al.*)

- História e exame físico
- História familiar de doença hepática, carcinoma hepatocelular
- Testes laboratoriais para avaliar doença hepática: hemograma completo, painel hepático e tempo de protrombina
- Testes para replicação do VHB: HBeAg/anti-HBe, DNA do VHB
- Testes para excluir coinfecção: anti-VHC, anti-VHD e anti-HIV naqueles em risco
- Testes de rastreamento de carcinoma hepatocelular: ultrassom de abdome, dosagem de alfafetoproteína
- Considerar biopsia hepática para graduar e estadiar a doença hepática: para pacientes que possuem critérios para hepatite crônica

Objetivos do tratamento da hepatite B crônica

O objetivo do tratamento na hepatite B crônica é melhorar a qualidade de vida e sobrevida pela prevenção da progressão da doença para cirrose, cirrose descompensada, doença hepática terminal, CHC e óbito. Este objetivo pode ser alcançado caso a replicação do VHB possa ser suprimida de maneira sustentada. Idealmente, todo paciente com hepatite crônica viral que é potencialmente infecciosa e está sob risco de complicações é um candidato para terapia, desde que o vírus possa ser erradicado. Entretanto, a infecção crônica pelo VHB não pode ser completamente erradicada devido à persistência do cccDNA no núcleo dos hepatócitos infectados e, desta maneira, somente os pacientes com hepatite B crônica com doença ativa são geralmente tratados, visto que estão em risco maior de progressão para doença hepática avançada e cirrose. Desta forma, pacientes portadores crônicos inativos não necessitam de tratamento, mas como já mencionado previamente, precisam de seguimento periódico ao longo da vida para diagnosticar prontamente uma possível progressão para hepatite crônica ativa. O mesmo ocorre em pacientes na fase de imunotolerância, na qual o tratamento geralmente não está indicado. Como podemos perceber, no manejo da hepatite B crônica, é importante tentarmos definir em qual fase da história natural o paciente se encontra, possibilitando desta maneira indicar a terapia antiviral nos que necessitam e evitar o uso desnecessário naqueles sem indicação bem estabelecida.

Evolução da doença com a terapia

O desfecho ideal é a perda do HBsAg, o que é infrequente com os agentes anti-VHB disponíveis no momento. Um desfecho mais realista é a indução sustentada ou manutenção da remissão virológica. Nos pacientes HBeAg+, os desfechos a serem obtidos são a normalização da ALT, a soroconversão para anti-HBe, a negativação ou redução do DNA do VHB abaixo de 10^4 cópias/mℓ (2.000 UI/mℓ) e, se possível, a negativação do HBsAg com ou sem seroconversão para o anti-HBs. Nos pacientes HBeAg–, a seroconversão do HBeAg não pode ser utilizada como objetivo terapêutico, visto que por definição os pacientes com hepatite B crônica HBeAg– não possuem HBeAg no sangue. Neste grupo de pacientes os desfechos são a normalização da ALT, a seroconversão para anti-HBe, a negativação ou redução do DNA do VHB abaixo de 10^4 cópias/mℓ (2.000 UI/mℓ) e, se possível, a negativação do HBsAg com ou sem seroconversão para o anti-HBs.

Indicações para a terapêutica

De maneira simplificada, baseados no Guia de Condutas da Sociedade Europeia para Estudo do Fígado (EASL) de 2012 e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções do Ministério da Saúde do Brasil de 2010, apresentamos a seguir as orientações para tratamento da hepatite B crônica. As indicações para tratamento na hepatite B crônica HBeAg+ e HBeAg– são baseadas principalmente na combinação de três critérios:

- Níveis séricos do DNA do VHB
- Níveis séricos de ALT
- Gravidade da doença hepática.

De uma maneira geral, os pacientes devem ser considerados para tratamento quando apresentam DNA do VHB > 2.000 UI/mℓ, níveis séricos de ALT > limite superior da normalidade e gravidade da doença hepática avaliada pela histologia (evidenciando necroinflamação ativa moderada a grave e/ou pelo menos fibrose moderada usando sistema de escore padronizado). Pacientes que apresentam critérios de DNA do VHB e histologia hepática devem iniciar tratamento mesmo que os níveis séricos de ALT sejam normais. A seguir são apresentadas situações específicas de indicação de tratamento de acordo com o *status* do HBeAg e da presença ou não de cirrose hepática.

Pacientes HBeAg+ sem cirrose, virgens de tratamento

Segundo a diretriz brasileira está indicado o tratamento para os pacientes que apresentem aminotransferases alteradas, independentemente de outros critérios, e pacientes com biopsia hepática com atividade inflamatória e fibrose ≥ A2 e/ou ≥ F2, independentemente das aminotransferases.

Pacientes imunotolerantes devem ser considerados para biopsia hepática e até mesmo terapia caso tenham mais de 30 anos de idade e/ou história familiar de CHC ou cirrose.

Pacientes HBeAg– sem cirrose, virgens de tratamento

Está indicado tratamento em pacientes com aminotransferases normais com DNA do VHB ≥ 10^4 cópias/mℓ ou 2.000 UI/mℓ, independente da realização da biopsia hepática. Para os pacientes com aminotransferases alteradas, o tratamento está indicado quando DNA-VHB ≥ 10^4 cópias/mℓ (independentemente da realização de biopsia hepática) ou nos casos em que a biopsia hepática apresente atividade inflamatória e/ou fibrose ≥ A2 e/ou ≥ F2 nos pacientes com DNA do VHB entre 200 e 2.000 UI/mℓ.

Tem sido sugerido postergar o tratamento em 3 a 6 meses em pacientes HBeAg+ recém-diagnosticados que tenham doença hepática compensada, para determinar se ocorrerá seroconversão espontânea do HBeAg.

Pacientes com cirrose, HBeAg+ ou HBeAg–, virgens de tratamento

Segundo a diretriz brasileira, os pacientes com HBeAg+ independente da classificação de Child-Pugh e pacientes HBeAg– Child-Pugh B e C têm indicação de tratamento, independentemente das aminotransferases e do DNA do VHB. Pacientes HBeAg– com cirrose Child-Pugh A têm indicação de tratamento caso DNA do VHB ≥ 200 UI/mℓ.

Já o Consenso EASL 2012 recomenda que nos pacientes com cirrose hepática compensada e DNA do VHB detectável o tratamento deve ser considerado, mesmo com níveis normais de ALT, sendo o tratamento urgente nos pacientes com cirrose hepática descompensada e DNA do VHB detectável.

Opções terapêuticas

Atualmente sete drogas estão licenciadas para o tratamento da hepatite B crônica: interferona-alfa convencional e interferona peguilada de uso subcutâneo; e agentes antivirais orais: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir. São consideradas terapias de primeira linha por diversos consensos a interferona peguilada, entecavir e tenofovir.

Interferona-alfa convencional e peguilada

A interferona-alfa (IFN) tem efeitos imunomodulador, antiviral, antiproliferativo e antifibrótico. As ações atribuídas à IFN decorrem da ativação de vias intracelulares que degradam o RNA mensageiro viral e suprimem a replicação viral. Ela também está relacionada com o aumento da expressão de antígeno HLA de classe I na membrana de superfície dos hepatócitos, tornando o reconhecimento viral pelas células T citotóxicas mais efetivo, e com o aumento da atividade dos macrófagos e células *natural killers*. As principais vantagens do uso de IFN são a ausência de resistência, tratamento por tempo finito e potencial

de contenção imunomediada do VHB com oportunidade de obter resposta virológica sustentada após o tratamento (sem medicação) e com chance de perda do HBsAg nos pacientes que alcançaram e mantiveram níveis indetectáveis de DNA-VHB. Nos pacientes não respondedores, existe ainda a possibilidade de tratamento com antivirais orais, com resposta similar aos virgens de tratamento. Por outro lado, as principais desvantagens do uso das interferonas relacionam-se aos frequentes efeitos colaterais (sintomas tipo resfriado, depressão, irritabilidade, citopenias) e uso injetável que limitam o seu uso por períodos prolongados. A medicação é contraindicada em pacientes com cirrose descompensada ou doenças autoimunes, psicose ou depressão grave não controlada, mulheres durante a gravidez, e nos pacientes com uso ativo de drogas, câncer recente e sangramento devido à hipertensão portal.

Agentes antivirais orais

Os agentes antivirais orais são análogos dos nucleosídios naturais (lamivudina [citosina]; entecavir [guanosina]; telbivudina [L-deoxitimidina]) ou nucleotídios (adefovir [adenosina] e tenofovir) e são administrados 1 vez/dia. Como vantagens apresentam a formulação oral, com boa tolerância e potente efeito antiviral. De desvantagem temos a duração indefinida do tratamento, o risco de resistência e as baixas taxas de seroconversão do HBsAg. O entecavir e tenofovir são potentes inibidores do VHB, com uma alta barreira para resistência, sendo estes, portanto, utilizados como monoterapia de primeira linha. Os outros três antivirais devem somente ser usados no tratamento da hepatite B crônica caso as drogas mais potentes e com alta barreira a resistência não estejam disponíveis ou não sejam apropriadas. A lamivudina tem um baixo custo, porém apresenta altas taxas de resistência em monoterapia a longo prazo. O adefovir é menos eficaz que o tenofovir e com maiores taxas de resistência. A telbivudina é potente inibidora da replicação do VHB, porém com baixa barreira para resistência. A Figura 73.5 apresenta a incidência cumulativa de resistência ao VHB dos antivirais orais utilizados e a Tabela 73.4 exemplifica as principais vantagens e desvantagens de cada modalidade terapêutica nos pacientes com hepatite B crônica.

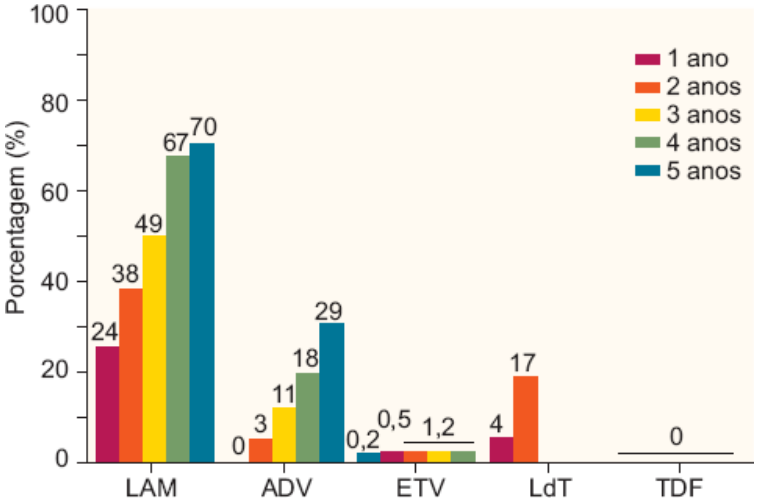

Figura 73.5 Incidência cumulativa de resistência do VHB a lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (LdT) e tenofovir (TDF) nos principais estudos. Estes estudos incluíram diferentes populações, usaram diferentes critérios de inclusão e exclusão e diferentes desfechos de seguimento. (Adaptada de EASL.)

Figura 73.4 Principais vantagens e desvantagens das interferonas e análogos orais.

Fatores	Vantagens	Desvantagens
Interferona	Duração finita Ausência de resistência Maiores taxas de seroconversão anti-HBe e anti-HBs com 12 meses de terapia	Efeito antiviral moderado Tolerabilidade inferior Risco de eventos adversos Injeções subcutâneas
Análogos orais	Efeitos antivirais potentes Boa tolerância Administração oral	Duração indefinida Risco de resistência Segurança a longo prazo desconhecida

Estratégias de tratamento

Atualmente existem duas diferentes estratégias de tratamento para os pacientes com hepatite B crônica HBeAg+ e HBeAg–: tratamento de duração finita com interferona ou um análogo nucleos(t)ídeo (NA) e tratamento a longo prazo com NA.

Tratamento com duração finita

Tem a intenção de alcançar uma resposta virológica sustentada após o tratamento (sem medicação). Em muitos países do mundo a interferona peguilada (Peg-IFN) substituiu a interferona convencional (IFNc) no tratamento da hepatite B crônica, pela comodidade de aplicação 1 vez/semana. Um curso de 48 semanas de Peg-IFN é principalmente recomendado para pacientes HBeAg+ com a melhor chance de seroconversão anti-HBe, porém também pode ser utilizado em pacientes HBeAg. A combinação de Peg-IFN + NA no momento não é recomendada. A diretriz brasileira orienta para os pacientes HBeAg+ não cirróticos virgens de tratamento e que tenham indicação para tal, a utilização como primeira escolha de IFNc por 16 a 24 semanas, com possibilidade de retratamento com tenofovir caso necessário.

A terapia finita com NA é possível para pacientes HBeAg+ que seroconvertem para anti-HBe durante o tratamento, porém esta pode ocorrer em um período de tempo imprevisível e pode não ser durável após a descontinuação do NA. Caso esta estratégia seja adotada, o tratamento deve ser mantido após a seroconversão anti-HBe e com indetectabilidade do DNA do VHB por pelo menos 12 meses. Esta estratégia de suspensão do NA após seroconversão do HBeAg não tem sido recomendada para pacientes com cirrose hepática, pelo risco de descompensação nos que não mantêm a resposta.

Tratamento a longo prazo com análogos nucleosídeos

Esta estratégia é necessária para os pacientes em que não é esperado ou falharam em atingir resposta virológica sustentada após a suspensão do tratamento e requerem terapia estendida (pacientes HBeAg+ que não tiveram seroconversão anti-HBe e pacientes HBeAg–), assim como nos pacientes com cirrose hepática, independente do *status* do HBeAg ou seroconversão durante o tratamento. As drogas mais potentes com perfil de resistência ideal devem ser usadas como monoterapia de primeira linha, como tenofovir ou entecavir. Objetiva-se alcançar e manter a PCR do VHB em níveis indetectáveis.

Segundo a diretriz brasileira, nos indivíduos não cirróticos HBeAg– virgens de tratamento, o tenofovir está indicado como primeira escolha, devido a

elevada potência viral e alta barreira genética de resistência, desde que a função renal esteja preservada e inexistam comorbidades que possam determinar algum grau de disfunção renal. Caso tenha contraindicações, o entecavir pode ser utilizado. Já nos cirróticos com indicação de tratamento, a diretriz recomenda o uso de entecavir, sendo o tenofovir como segunda escolha.

Hepatite C | Estratégias de Acesso aos Inibidores de Protease no Brasil e no Mundo

Tiago Sevá-Pereira e Marlone Cunha-Silva

Introdução

Desde a identificação do vírus da hepatite C (VHC) em 1989, o conhecimento médico a respeito de sua infecção vem evoluindo progressivamente, com grandes avanços no manejo clínico da hepatite C crônica. A recente introdução dos inibidores de protease (IP), telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), no tratamento da infecção pelo genótipo 1 do VHC trouxe aumento significativo das taxas de resposta virológica sustentada (RVS), gerando grande expectativa, tanto da sociedade médica como dos pacientes, pela incorporação dessas medicações no âmbito do SUS.

Ao avaliar a indicação do uso de IP, deve-se considerar não somente os benefícios potenciais do tratamento, como também a necessidade do tratamento em diferentes situações clínicas. Por outro lado, o uso destas novas medicações está associado a efeitos colaterais e maior risco relacionado com o tratamento, além de aumento considerável dos custos.

O objetivo deste capítulo é discutir estes fatores à luz dos conhecimentos atuais, e analisar as estratégias atuais de disponibilização dos inibidores de protease pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde,[1,2] comparando-o com protocolos e consensos de outros países.

Resultados do uso de inibidores de protease no tratamento da hepatite C

Os IP são atualmente usados no tratamento de pacientes com infecção crônica pelo VHC, somente no genótipo 1, e sempre em associação com interferona peguilada alfa (PEG-IFN) e ribavirina. Serão discutidos os benefícios, a necessidade, os riscos e custos deste tratamento triplo, seja com TVR ou BOC em comparação com o tratamento convencional com PEG-IFN e ribavirina (PR).

Ao avaliar os resultados do tratamento da hepatite C, utiliza-se como parâmetro principal a taxa de RVS, definida como ausência de RNA-VHC detectável 24 semanas após o término do tratamento, o que corresponde a "cura" da infecção pelo VHC.

Considerando-se os estudos originais de registro das drogas,[3–7] a terapia tripla é sempre mais efetiva, com um ganho médio ao redor de 30% em relação que o tratamento duplo com PEG-IFN e ribavirina. A seguir, veremos que as taxas de RVS são bastante variáveis conforme o perfil dos pacientes estudados, principalmente em relação à existência ou não de tratamento prévio, resposta a este tratamento, e fibrose hepática.

Em pacientes sem tratamento prévio, o estudo SPRINT-2[7] comparou tratamento triplo com BOC *versus* PEG-IFN e ribavirina (PR), com RVS global de 66% para BOC e 38% para PR (Figura 73.6). Chama atenção neste estudo o número reduzido de pacientes (9,1%) com fibrose avançada (F3 e F4).

Já o tratamento triplo com TVR em pacientes sem tratamento prévio foi avaliado pelo estudo ADVANCE,[3] que mostrou taxa global de RVS de 73% *versus* 44% para PR (Figura 73.7). Nesse estudo 21% dos pacientes apresentavam fibrose avançada (cirrose ou fibrose em ponte – *brigding fibrosis*).

Em relação aos pacientes já submetidos a tratamento prévio com PEG-IFN e ribavirina, o padrão de resposta a este tratamento é um dos principais preditores de resposta, sendo definido como *recidivante* o paciente que apresentou HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas não atingiu RVS; *respondedor parcial* o paciente que apresentou uma queda de mais de 2 log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento, mas chegou ao final do tratamento com HCV-RNA detectável; e nulo de *resposta* o paciente que não apresentou uma queda de pelo menos 2 log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento.

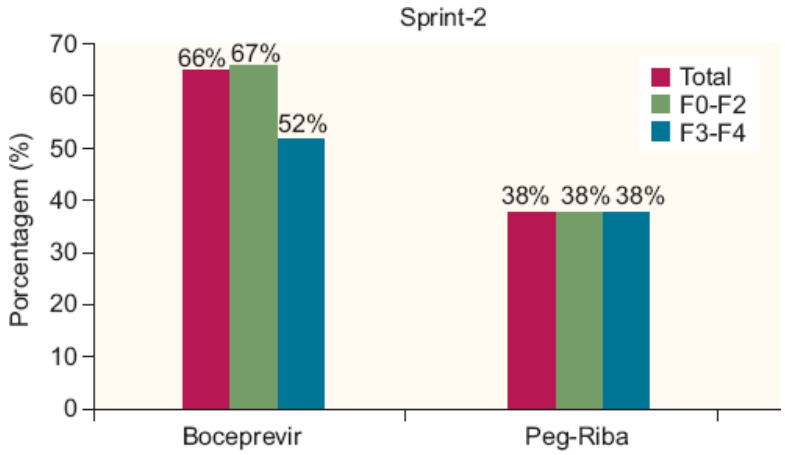

Figura 73.6 RVS após tratamento triplo com boceprevir *versus* tratamento duplo com PEG-IFN e ribavirina – estudo SPRINT-2.[7]

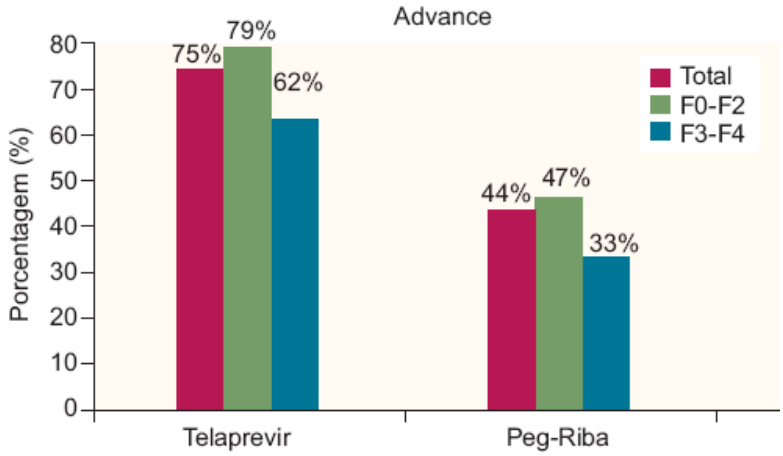

Figura 73.7 RVS após tratamento triplo com telaprevir *versus* tratamento duplo com PEG-IFN e ribavirina – estudo ADVANCE.[3]

No estudo RESPOND-2,[6] foi avaliada a resposta ao tratamento triplo com BOC (em dois braços separados com diferentes esquemas de tratamento) *versus* PR em pacientes previamente tratados, tendo sido incluídos pacientes recidivantes e respondedores parciais, e excluídos os nulos de resposta. A comparação entre os tratados somente com PR e o braço com melhor resposta ao BOC pode ser vista na Figura 73.8, com diferença maior do que 40% em ambos os grupos.

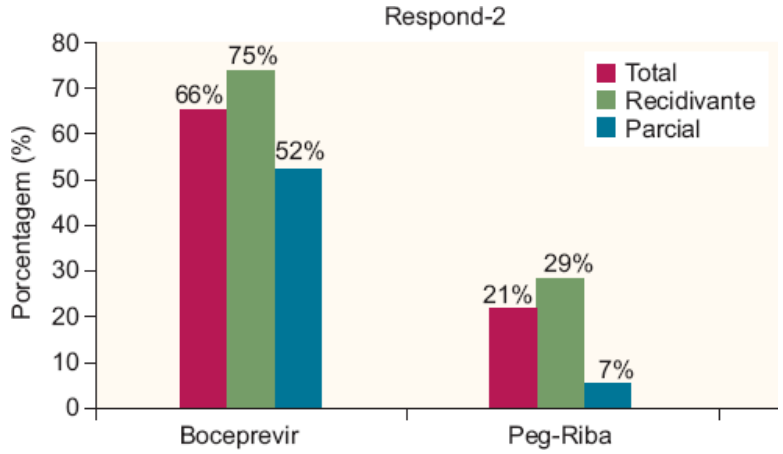

Figura 73.8 RVS em pacientes previamente tratados, após tratamento triplo com boceprevir *versus* tratamento duplo com PEG-IFN e ribavirina – estudo RESPOND-2.[6]

Já o uso de TVR em pacientes previamente tratados foi analisado no estudo REALIZE,[4] no qual foram incluídos pacientes recidivantes, respondedores parciais, e também os nulos de resposta. Nesse estudo fica clara a importância do grau de fibrose e da resposta ao tratamento prévio como fatores preditivos de RVS, como pode ser visto na Figura 73.9.

Importância

Quando se discute a necessidade do tratamento, deve-se ter em mente a história natural da hepatite C crônica, além da perspectiva de diferentes tratamentos no futuro próximo.

A história natural da hepatite C crônica ainda não é completamente entendida. Se por um lado a associação entre infecção crônica pelo VHC e posterior desenvolvimento de cirrose e CHC é inquestionável, por outro, os índices de recuperação espontânea são de pelo menos 15 a 20%, e mesmo naqueles com infecção crônica, uma parcela significativa dos pacientes terá evolução mais lenta, podendo demorar até 60 anos para desenvolver cirrose e suas complicações.[14] A presença e o grau de fibrose hepática parecem ser os principais marcadores para determinar prognóstico da doença.

Em relação às novas perspectivas de tratamento, várias drogas de diferentes categorias (inibidores de protease de 2ª geração, inibidores da polimerase, inibidores da NS5A) vêm sendo rapidamente desenvolvidas para o tratamento da hepatite C crônica, uma parte delas já em fases avançadas de estudo, com perfil de segurança, efetividade e barreira genética mais favoráveis do que as medicações atualmente disponíveis[15]. Novas combinações de drogas e mesmo terapias livres de interferona vêm sendo testadas com taxas de respostas muito promissoras.

Isso faz com que se possa considerar que pacientes com doença mais precoce ou de menor risco de complicação teriam menos necessidade e urgência, podendo aguardar com segurança por novas terapias, provavelmente mais eficazes e de menor risco. Em contraste, quanto mais avançada é a doença, mais necessário e urgente é o tratamento, porém menores são as chances de resposta.

Benefícios

Vimos anteriormente que, usando a RVS como parâmetro, o tratamento triplo com IP tem claro benefício em relação ao tratamento convencional com PEG-IFN e ribavirina em praticamente todos os grupos estudados. No entanto, a grande variação das taxas de RVS, dependendo do perfil do paciente, deve ser levada em consideração na indicação do tratamento, já que podemos esperar resultados tão diferentes como 86% de RVS em pacientes recidivantes com fibrose leve e 14% de RVS em respondedores nulos com cirrose.[4]

Além disso, devemos ressaltar que, apesar de a RVS ser rotineiramente considerada o principal parâmetro de resposta nos estudos, o objetivo maior do tratamento é, na verdade, evitar as manifestações hepáticas e extra-hepáticas da doença, a progressão para a cirrose e suas complicações, o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC), e, principalmente a morte relacionada com a hepatite C. Neste sentido, pode-se ponderar que o benefício do tratamento seria maior no paciente tratado em fases mais precoces da doença, antes do desenvolvimento da cirrose e hipertensão portal.

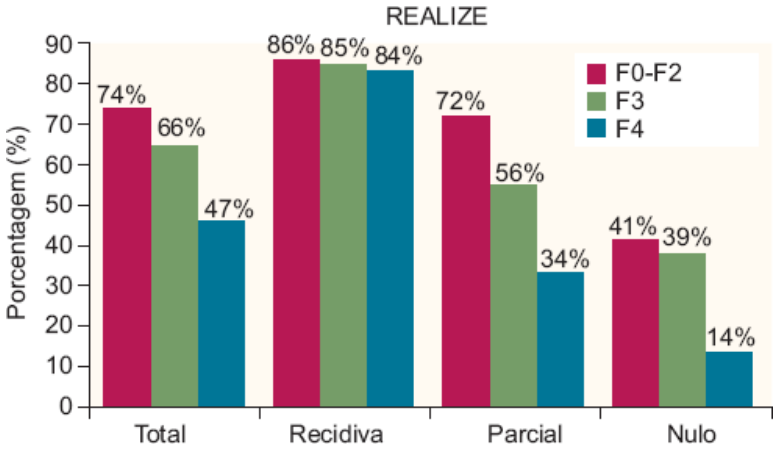

Figura 73.9 RVS em pacientes previamente tratados, após tratamento triplo com telaprevir *versus* tratamento duplo com PEG-IFN e ribavirina – estudo REALIZE.[4]

No passado, vários estudos questionaram a real utilidade do tratamento da hepatite C em pacientes já com cirrose hepática, visto que sobrevida e taxa de complicações em pacientes tratados não eram diferentes em relação ao pacientes não tratados.[8,9] Tais estudos, porém, avaliaram somente pacientes tratados em monoterapia com interferona-alfa. Estudos mais recentes demonstraram que pacientes que atingem RVS têm menor risco de complicações e de mortalidade, e isso é particularmente verdadeiro em pacientes já com cirrose.[10,11] Existem também evidências de que pacientes com fibrose avançada ou cirrose que atingem RVS podem ter regressão da fibrose.[11–13] No entanto, vale lembrar que este benefício não é universal, havendo uma parcela de pacientes que evoluem com piora da fibrose, descompensação da cirrose, CHC e necessidade de transplante de fígado mesmo após RVS.

Riscos e custo

O tratamento da hepatite C vem, desde seu inicio, associado a efeitos colaterais relativamente frequentes, e a introdução dos IP trouxe um incremento tanto na frequência e diversidade destes efeitos colaterais, como na intensidade dos mesmos.

Nos estudos de registro do boceprevir (BOC), notou-se maior frequência de anemia, neutropenia e disgeusia em relação ao grupo com tratamento convencional.[6,7] Em relação ao telaprevir (TVR), os estudos também mostraram maior frequência de efeitos adversos sérios, que incluíram anemia, neutropenia, *rash* cutâneo e prurido.[3–5]

Posteriormente, um estudo francês trouxe novas informações sobre segurança do tratamento triplo com inibidores de protease em pacientes com cirrose, tratados fora de protocolos.[16] Nesse estudo, a frequência de efeitos adversos sérios foi acima de 32,7% para BOC e 45,2% para TVR, e mais de um quarto dos pacientes cirróticos incluídos tiveram que interromper o tratamento devido a efeitos colaterais (Figura 73.10). O retratamento de cirróticos chegou a mostrar mortalidade de 2,6% com telaprevir e 0,5% com boceprevir.

Com estes dados, nota-se que pacientes com cirrose, apesar de terem mais urgência no tratamento, não somente têm piores chances de resposta, mas também alto risco de efeitos colaterais e descompensação da hepatopatia. Nesta situação, sugere-se considerar o que o tratamento não deveria ser indicado "a qualquer custo".

Adicionalmente, o custo financeiro não pode ser desprezado ao se estabelecerem estratégias de fornecimento da medicação. Estudos de custo-efetividade mostram que os tratamentos triplos trazem benefícios na qualidade e tempo de vida, e portanto são custo-efetivos,[17–19] porém aumentam em aproximadamente 3 a 5 vezes o custo total do tratamento, o que exige esforços para seu financiamento.

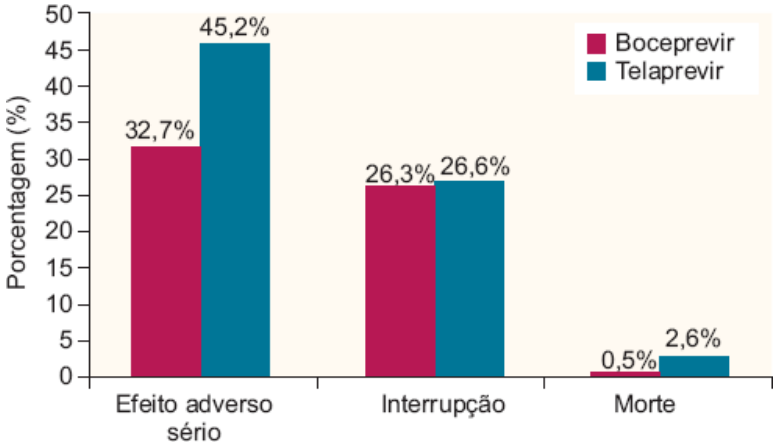

Figura 73.10 Resultados de segurança relacionados com o retratamento triplo com boceprevir e telaprevir – estudo CUPIC.[16]

Comparação entre os protocolos brasileiro e internacionais

Protocolo brasileiro

No Brasil, os documentos aqui discutidos são o Suplemento 1 e 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções.[1,2] É importante enfatizar que esse documento, diferente de outros que serão discutidos a seguir, não foi elaborado por um órgão de especialidade médica, e sim pelo Ministério da Saúde do Brasil, estabelecendo uma diretriz para o uso das medicações no âmbito do SUS, e considera, além das informações médicas, os recursos a serem disponibilizados e as prioridades do governo no tratamento desta doença.

Segundo esse documento, a estratégia de incorporação de IP no SUS prioriza os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4/cirrose), levando em consideração que o acesso à nova intervenção deve ser direcionado para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, e que o elevado custo da intervenção e a estimativa de razão de custo-efetividade favorecem pacientes com fibrose mais avançada.

As regras para uso de inibidores de protease são: monoinfecção com VHC; genótipo 1; fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4) ou evidências menos invasivas de cirrose; doença hepática compensada (escore Child-Pugh ≤ 6; classe A), sem histórico de descompensação prévia; ausência de tratamento prévio com IP. Assim sendo, não existe espaço até o momento para o tratamento de pacientes com fibrose leve (F0, F1 e F2), seja em pacientes não tratados como no retratamento. Existe no entanto, a sugestão, no Suplemento 2 do protocolo, de que em "pacientes com diagnóstico histológico Metavir F2 há mais de 3 anos, e previamente tratados com PEG-IFN + RBV, recomenda-se avaliação criteriosa, preferencialmente não invasiva, considerando-se uma possível evolução para Metavir F3 e, com isso, sua inclusão na terapia tripla, considerando a história natural da doença". Pacientes com manifestações extra-hepáticas ou com contraindicação à biopsia hepática podem ser considerados para tratamento com IP.

Protocolo espanhol

O protocolo espanhol[20] aqui avaliado tem a mesma característica do brasileiro, de ter sido elaborado pelo Governo Espanhol, também responsável pela estratégia de fornecimento da medicação no âmbito do sistema nacional de saúde daquele país. Assim como no Brasil, esse protocolo também considera que pacientes virgens de tratamento com fibrose F0 ou F1 não têm indicação de terapia tripla. Já para F2, leva em consideração o polimorfismo IL28B, que é um importante marcador de resposta na terapia dupla. Pacientes virgens F2 – IL28B genótipo CC fazem terapia dupla, pois tem alta chance de resposta, já os genótipos TC e TT são considerados desde o início para terapia tripla. Pacientes virgens F3 e F4 devem realizar terapia tripla.

Já entre pacientes previamente tratados, todos os pacientes recidivantes devem ser encaminhados para terapia tripla, independente do grau de fibrose ou do polimorfismo IL28B. Pacientes que tiveram resposta parcial F2, F3 e F4 devem realizar terapia tripla. Pacientes F0 e F1 devem aguardar novos tratamentos. Já os nulos de resposta, se forem F1 e F0, devem esperar novas terapias. Se forem F2, F3 e F4, pode-se tentar um *lead-in* de 4 semanas. Se houver queda de 1 log em relação à carga viral inicial, iniciam terapia tripla. Caso contrário, o tratamento será suspenso e o paciente não deve usar IP, pela baixa probabilidade de resposta.

Protocolo americano

A Associação Americana para Estudos da Doença do Fígado (AASLD) deixa claro que suas diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica pelo genótipo 1[21] buscam estabelecer o tratamento ótimo para a hepatite, sem considerar priorização ou seleção de pacientes. Nesse documento, orienta-se que a melhor abordagem para pacientes *naïve* com genótipo 1 é terapia tripla com boceprevir ou telaprevir. Recidivantes e respondedores parciais também devem fazer terapia tripla, e nos nulos de resposta este tratamento pode ser considerado, desde que se avaliem riscos e benefícios individualmente.

Protocolo inglês

No Reino Unido, o documento de consenso[22] sugere que todos os pacientes com genótipo 1 deveriam ser encaminhados para terapia tripla, porém, em caso de restrição de recursos, a prioridade deve ser baseada na necessidade clínica.

Nestas diretrizes, considera-se que pacientes não previamente tratados com fatores de boa resposta (não cirróticos, com carga viral baixa sem outros fatores de má resposta) devem fazer *lead-in* de 4 semanas com PEG-IFN e ribavirina, e se obtiverem resposta virológica rápida (RVR), podem manter terapia dupla, considerando a alta chance de RVS e potenciais efeitos adversos associados aos IPs.

Os não respondedores devem ser encaminhados para terapia tripla. Entretanto, em pacientes com baixas chances de resposta (cirróticos com resposta nula) ou em pacientes com fibrose leve e baixo risco de progressão, deve-se considerar observação clínica sem tratamento ou realizar *lead-in* para decidir se continuam tratamento.

Protocolo suíço

Segundo documento[23] o tratamento não deve ser determinado pelo grau de fibrose, porém considera aguardar novos tratamentos para pacientes que podem esperar com segurança.

Assim como o consenso britânico, na Suíça sugere-se que pacientes virgens de tratamento, não cirróticos, carga viral baixa e fatores de boa resposta devem realizar *lead-in* de 4 semanas com terapia dupla e, se houver RVR, manter o tratamento sem IP.

Cirróticos virgens de tratamento devem realizar terapia tripla por 48 semanas, porém também considera que se houver baixas chances de resposta, deve-se considerar realização de *lead-in* para decidir se continuam tratamento.

Protocolo francês

Na França,[24] pacientes virgens F0 ou F1 devem ter seu tratamento individualizado, discutindo caso a caso. Pacientes virgens F3 e F4 têm indicação de terapia tripla imediata. O pacientes virgens F2 podem realizar terapia tripla. Porém os que possuem IL28B CC podem iniciar terapia dupla e se não obtiverem RVR, adiciona-se o inibidor de protease.

Os recidivantes F2, F3 e F4 devem realizar terapia tripla. F0 e F1 devem ser discutidos caso a caso. Não respondedores F3 e F4 devem fazer terapia tripla. Os demais devem ser discutidos caso a caso.

Pacientes não respondedores devem ser encaminhados para terapia tripla. Se houver baixa chance de resposta (cirróticos, resposta nula), considerar não tratamento ou *lead-in* pra decidir.

Protocolo italiano

Em suas diretrizes de tratamento da hepatite C crônica do genótipo 1, a Associação Italiana para Estudos do Fígado (AISF)[25] deixa claro que a disponibilidade dos IP não deve modificar as indicações gerais do tratamento da hepatite C crônica. Nesse documento, consideram-se prioritários os tratamentos para pacientes com fibrose avançada (F3 e F4), sendo indicados também para fibrose moderada (F2), e controverso em pacientes sem fibrose ou com fibrose leve (F0 e F1), que devem ser considerados caso a caso, pesando possibilidade de progressão de doença, risco de efeitos colaterais, motivação do paciente, entre outras variáveis. Assim como em outros países, sugere-se que pacientes virgens de tratamento com fibrose leve a moderada deveriam iniciar terapia dupla por 4 semanas, e se houver RVR, manter sem IP. Já nos pacientes tratados recidivantes e respondedores parciais, deve-se indicar diretamente o tratamento triplo. Nos pacientes nulos de resposta em tratamento prévio, a determinação de queda da carga viral em 4 semanas de terapia dupla é bastante útil na estimativa de RVS. Caso não haja queda de pelo menos 1 log, a manutenção do tratamento com IP somente deve ser considerada após avaliação criteriosa, ponderando a baixa chance de resposta, urgência do tratamento e risco de efeitos adversos.

Considerações finais

Considerando as informações discutidas antes, compreende-se que o tratamento da hepatite C crônica ainda tem grandes limitações, e sua indicação deve ser individualizada pesando-se a chance de resposta, a necessidade, os riscos de efeitos adversos e o custo do tratamento. Entendemos que a introdução dos IP não deveria mudar as indicações iniciais de tratamento, porém claramente alteram as variáveis que que pesam nessa decisão.

Existe uma tendência internacional (EUA, Reino Unido, Espanha, França, Itália e Suíça) de, por um lado, ser favorável à terapia tripla para pacientes F2 virgens de tratamento, com ressalva de tentar identificar os que têm melhor chance de resposta (seja por IL28B favorável ou resposta virológica rápida) que podem receber terapia dupla. Estes mesmos países também permitem a terapia tripla para pacientes F2 recidivantes e com resposta parcial. Por outro lado, há uma preocupação em não indicar indiscriminadamente IP para pacientes com muito baixa chance de resposta.

No Brasil não existe respaldo ainda para tratamento com inibidores de protease (terapia tripla) pelo SUS em pacientes F2, mesmo naqueles recidivantes (que têm mais de 85% de chance de resposta virológica sustentada no retratamento). Por outro lado, indica-se tratamento em pacientes com baixa chance de resposta e alto risco de complicações, como cirróticos nulos de resposta. Tem-se a impressão de que houve uma valorização excessiva do fator "necessidade", porém sem considerar de maneira adequada os benefícios e riscos de cada população.

Talvez pacientes com fibrose leve e polimorfismo IL28B desfavorável (CT ou TT), pudessem fazer uso de terapia tripla no primeiro tratamento. Isto evitaria custos desnecessários e aumentaria as chances de resposta, já que um primeiro tratamento mal-sucedido reduz a chance de resposta no retratamento. O tratamento triplo nos parece também bastante aceitável para recidivantes com F2, que claramente têm indicação de tratamento e alta taxa de resposta.

Acreditamos que uma reavaliação do protocolo nacional, preferencialmente com maior participação das sociedades médicas das especialidades envolvidas no tratamento da hepatite C, pode otimizar o acesso ao tratamento de pacientes com maior chance de se beneficiarem do mesmo.

Coinfecção HIV/HCV

Mario Peribañez Gonzales e Edgar Bortholi dos Santos

Introdução

Em 2008 havia cerca de 33 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo todo e aproximadamente 170 milhões de pessoas infectadas pelo HCV.[1]

Por compartilharem rotas de infecção, estima-se que até 30% dos pacientes com HIV estejam coinfectados com HCV, segundo dados de diferentes estudos populacionais.[2–4]

Na última década, após a introdução das terapias antirretrovirais (TARV) para HIV, houve um aumento da expectativa de vida destes pacientes e a doença hepática despontou como a principal causa de morte não relacionada com a AIDS neste grupo.[5]

Diversos estudos demonstraram que o HIV interfere na evolução da hepatite C, induzindo uma evolução mais rápida para a cirrose e mesmo para o hepatocarcinoma, assim como menores taxas de resposta virológica sustentada quando comparada aos pacientes monoinfectados.[8,9]

O tratamento atual recomendado para hepatite C em coinfectados com o HIV é a combinação de interferona peguilada (Peg-IFN) e ribavirina. Entretanto, já foram apresentados resultados de estudos Fase II, avaliando a segurança e eficácia de inibidores de protease com ação direta para o HCV genótipo 1 em pacientes coinfectados com HIV. E o uso dessas novas drogas também parece promissor para este grupo de pacientes.

Esta parte pretende abordar os diversos aspectos da coinfecção HIV/HCV, bem como atualizar as perspectivas terapêuticas para o tratamento da hepatite em coinfectados.

Epidemiologia da coinfecção

O HCV é mais facilmente transmitido por via sanguínea que pelo contato sexual. Diferentemente do HIV, que apresenta contágio eficaz através da exposição de mucosas, além da via sanguínea.[4]

Portanto, diferentes situações epidemiológicas são encontradas na coinfecção, dependendo da forma de aquisição do HIV.

Nas regiões geográficas onde a forma de aquisição do HIV está mais relacionada com o uso de drogas intravenosas (via sanguínea), a coinfecção com HCV chega a atingir 73% da população, a exemplo de estudos conduzidos na costa leste dos EUA e no leste europeu. A doença hepática é a maior causa de morte não relacionada com a AIDS nesse grupo.[2–4]

Nas situações em que a transmissão por contato sexual predomina como forma de aquisição do HIV, a prevalência de HCV pode ser algo entre 10 e 15%.[4,5] Ainda assim, significativamente maior que o relatado na população mundial não portadora de HIV, na qual a prevalência geral de HCV não chega a 2%.

Há crescentes relatos de surtos de HCV aguda entre homens que fazem sexo com homens (HSH) infectados pelo HIV. Neste grupo, a infecção por HCV é considerada sexualmente transmissível e relacionada com práticas de risco, tais como múltiplos parceiros e atividade sexual envolvendo traumatismo de mucosas.[6]

No Brasil, a epidemiologia segue a mesma tendência observada em outros países, sendo a coinfecção mais frequentemente encontrada entre os usuários de drogas intravenosas.

A transmissão materno-fetal de HCV é relatada em 4 a 8%.[7] E pode estar relacionada com fatores como a carga viral materna. No entanto, em mulheres coinfectadas que recebem terapia antirretroviral (TARV) e são submetidas a cesariana, a taxa de transmissão é em torno de 1%.

Portanto, devido à alta prevalência de coinfecção, a realização de testes sorológicos para HCV é mandatória em todos os pacientes com HIV, mesmo em pacientes com níveis normais de enzimas hepáticas.

Diagnóstico laboratorial e estadiamento

A sorologia para HCV deve ser solicitada a todos os pacientes portadores de HIV, com transaminases alteradas ou não. E vice-versa, todos pacientes com HCV diagnosticado devem também ser testados para HIV.

Sendo a sorologia para HCV positiva, a infecção deve ser confirmada com a realização de um teste de detecção do RNA viral do HCV, pois até 15% dos pacientes podem apresentar clareamento espontâneo do vírus após a infecção primária.[8]

Em pacientes coinfectados, há raros casos nos quais a sorologia para HCV é negativa, mas há hepatite em atividade, pois é possível haver títulos indetectáveis de anticorpos em casos de imunossupressão grave.[9] Portanto, na suspeita de hepatopatia em paciente severamente imunossuprimido, o HCV-RNA deve ser pesquisado, mesmo com sorologia negativa.

A genotipagem deve ser solicitada em todos os pacientes que tiverem indicação de tratamento.[10]

O PCR quantitativo (carga viral) não tem indicação para diagnóstico, mas é fundamental para a terapêutica guiada por resposta. Isto é, utilizar os valores de

carga viral durante o tratamento comparados ao início do tratamento, como parâmetro de resposta. E dependendo da magnitude da queda, interromper, manter, ou prolongar o tratamento.

De acordo com as diretrizes para tratamento da hepatite C do Ministério da Saúde e consensos internacionais, a biopsia hepática é facultativa para os pacientes coinfectados.[10] Apesar de não ser obrigatória, a biopsia fornece informações importantes sobre o estadiamento da hepatite, que podem auxiliar a escolher o melhor momento de tratar, bem como alertar para os cuidados necessários em pacientes cirróticos.

Métodos não invasivos de estadiamento, tais como a elastografia transitória (Fibroscan®), que mede a rigidez hepática, também têm a sua eficácia demonstrada em pacientes coinfectados.[11]

Alguns biomarcadores séricos também foram validados em pacientes coinfectados, especialmente Fibrotest®, Hepascore® e Fibrometer®, os quais são ferramentas úteis para estadiamento não invasivo da hepatite.[12]

A biopsia é contraindicada em pacientes com cirrose descompensada (ascite, coagulopatia). Evita-se biopsiar pacientes que têm alguma contraindicação ao tratamento (ver adiante Contraindicações).

Imunopatogênese da coinfecção

Aproximadamente um terço dos pacientes com HCV progridem para a cirrose em um tempo médio inferior a 20 anos. A taxa de progressão aumenta com idade mais avançada, alcoolismo, sexo masculino e infecção pelo HIV.[13] Em uma metanálise, foi demonstrado que indivíduos coinfectados com HIV/HCV apresentavam risco para a progressão de cirrose ou de doença hepática descompensada três vezes maior que os pacientes com monoinfecção pelo HCV.[14] Esta taxa é ainda mais acentuada em pacientes com CD4 baixo. Apesar do uso de TARV diminuir a taxa de progressão de fibrose, alguns estudos demonstraram que esta taxa mantém-se mais rápida que nos pacientes sem HIV.[15] No entanto, usando como medidas a incidência de infecções oportunistas ou morte, ainda não está esclarecido se a infecção pelo HCV acelera a progressão do HIV. Se tal impacto existe, ele pode ser reflexo do uso de drogas IV, o qual é fortemente associado à infecção pelo HCV. Assim como a frequência aumentada de hepatotoxicidade pelo uso de TARV em indivíduos com HCV.[16]

Tratamento

O resultado final de três estudos para tratamento dos pacientes coinfectados HIV/HCV,[17–19] que compararam Peg-IFN com interferona convencional associados a ribavirina, durante um período de 48 semanas, está apresentado na Tabela 73.5. Note-se que as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) nas populações estudadas não superam 50%. São significativamente mais altas em genótipos 2 e 3 do que em genótipo 1. E os melhores resultados foram no estudo PRESCO, o mais recente de todos, devido à otimização da terapia, com doses mais altas de ribavirina e tempo de tratamento guiado por resposta.

Tabela 73.5 Resultado dos principais estudos envolvendo coinfectados HIV/HCV.

Parâmetros	APRICOT	ANRS-RIBAVIC	PRESCO
PEG-INF	α2α	α2β	α2α
Ribavirina	800 mg/dia	800 mg (12 mg/kg/peso)	1.000 a 1.200
Taxa de resposta (RVS)	40% (total) Genótipo 1 = 29% Genótipos 2, 3 = 62%	36% (total) Genótipo 1 = 11% Genótipos 2, 3 = 48%	49,6% (total) Genótipo 1,4 = 35% Genótipos 2, 3 = 72,4%

Indicações

O tratamento da hepatite C confere a possibilidade de erradicação do HCV, sendo desta forma potencialmente vantajoso para o subsequente manejo do HIV em pacientes coinfectados.

Deve-se, portanto, considerar o tratamento do HCV em todos os indivíduos coinfectados, sempre que os benefícios da terapêutica superem os riscos. A progressão mais rápida da fibrose hepática em doentes com coinfecção HIV/HCV e o melhor resultado do tratamento do HCV com abordagem anterior a estágios mais avançados reforçam a decisão de indicar o tratamento sempre que possível. A informação sobre o estadiamento da fibrose hepática é importante para a tomada de decisões terapêuticas em indivíduos com coinfecção. A realização de biopsia hepática não é, contudo, obrigatória, para que se pondere o tratamento da hepatite C crônica.

O consenso brasileiro e os internacionais indicam que todos os pacientes com confirmação virológica (mesmo sem biopsia) devem ser tratados, caso não tenham uma contraindicação.[1,10,20,21]

O tratamento é especialmente mais atraente naqueles pacientes que tenham bom prognóstico de resposta, isto é:

- Genótipos 2 ou 3
- Baixo grau de fibrose (F0 a F2)
- Carga viral < 600.000 cop/mℓ.

Recentemente demonstrou-se que, assim como nos monoinfectados por HCV, os coinfectados HIV/HCV que apresentam o polimorfismo CC no gene regulador IL28b, também melhor chance de RVS do que os com polimorfismo CT ou TT.[22]

Como alguns eventos adversos do tratamento podem trazer mais riscos que benefícios aos pacientes, os que apresentarem atividade inflamatória e fibrose incipientes (até A1F1) por classificação Metavir, podem ter o tratamento adiado e apenas sua evolução histológica acompanhada a cada 3 anos, de preferência utilizando um método não invasivo, como a elastografia transitória.

Contraindicações

- Cirróticos com classificação Child B ou C, pelo risco de descompensação hepática
- Presença de doença oportunista relacionada com a AIDS, ou falência antirretroviral
- CD4 menor que 100 células/mm^3
- Os pacientes com CD4 entre 100 e 200 células/mm^3 tem menos chances de responder ao tratamento, portanto, se estiverem em início de TARV, devem aguardar a reconstituição imunológica

- Etilistas em atividade
- Distúrbios psiquiátricos: depressão grave, psicoses. Casos compensados podem ser avaliados para tratamento
- Granulocitopenia < 1.500 céls./mm^3
- Hemoglobina < 10 mg/dℓ
- Hepatite autoimune
- Neoplasia em atividade
- Doença tireoidiana descompensada
- Hepatocarcinoma.

Uma grande parcela dos pacientes coinfectados não são elegíveis para o tratamento decorrente a baixa contagem de CD4; não aderência ao esquemas antirretrovirais, uso de drogas ilícitas e álcool; comorbidades (distúrbios psiquiátricos, cardiopatias, nefropatias) e doença hepática descompensada.[10]

Como tratar

No Brasil, o tratamento fornecido pelo Ministério da Saúde é a combinação de interferona peguilada com ribavirina. Este é o tratamento de primeira escolha em coinfectados HIV/HCV para todos os genótipos, em pacientes com estadiamento de fibrose hepática maior ou igual a 1 pela classificação Metavir, sendo que para a população de pacientes coinfectados a biopsia é facultativa.

O tratamento deve ser fornecido por 48 semanas, para quaisquer genótipos, sendo que pode ser prolongado até 72 semanas nos pacientes com genótipo 1 e resposta lenta (Figura 73.11).[10]

Caracterização de resposta

É feita com base nos procedimentos a seguir.

▸ **Resposta virológica rápida (RVR).** Definida como HCV-RNA quantitativo (carga viral) indetectável (abaixo do limite inferior de detecção) na 4ª semana de tratamento.

▸ **Resposta virológica precoce (RVP).** Definida como a queda de pelo menos duas escalas logarítmicas (2 log) ou 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento (RVP parcial), ou sua indetecção na 12ª semana de tratamento (RVP completa).

▸ **Resposta virológica ao final do tratamento (RVF).** Definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento.

▸ **Resposta virológica sustentada (RVS).** Definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento; após o término do tratamento.

▸ **Recidiva virológica (recidivantes).** Definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento e HCV-RNA detectável 24 semanas após o término do tratamento.

▸ **Respondedor lento.** Definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, mas com queda > 2 log na semana 12) e HCV-RNA indetectável na 24ª semana de tratamento.

▸ **Não respondedor parcial.** Definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial, mas mantém HCV-RNA detectável na 24ª semana de tratamento.

▸ **Nulo de resposta.** Definido como o indivíduo que não apresenta pelo menos RVP parcial (queda de pelo menos 2 log do valor do HCV-RNA pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento).

Atualmente a regra dos 2 log para *resposta virológica precoce* (queda de 2 log de carga viral na semana 12 de tratamento, em relação à carga viral pré tratamento) também é seguida para pacientes coinfectados. Se o paciente não tiver atingido tal meta, o benefício não supera o risco de continuar o tratamento, pois este valor preditivo negativo é próximo a 100%.[10]

As doses preconizadas de Peg-interferona e ribavirina para tratamento da hepatite em coinfectados HIV/HCV são:

- Peg-interferona alfa 2a: 180 mg (1,0 mℓ) por via SC 1 vez/semana
- Peg-interferona alfa 2b: 1,5 mg/kg 1 vez/semana
- Ribavirina: < 60 kg = 730 mg/dia; 60-73 kg = 1,0 g/dia; > 73 a 90 kg = 1,25 g/dia; > 90 kg = 1,5 g/dia.

Seguimento

Devem ser solicitadas ANTES do início do tratamento:

- Biopsia hepática (facultativa), HCV-RNA quantitativo, genotipagem, função hepática
- USG nos pacientes com alfafetoproteína > 100
- Provas de função tireoidiana (T4 livre e TSH)
- Autoanticorpos tireodianos (antitireoglobulina e antiperoxidase), pacientes com doença tireoidiana descompensada não devem ser submetidos a tratamento com interferona

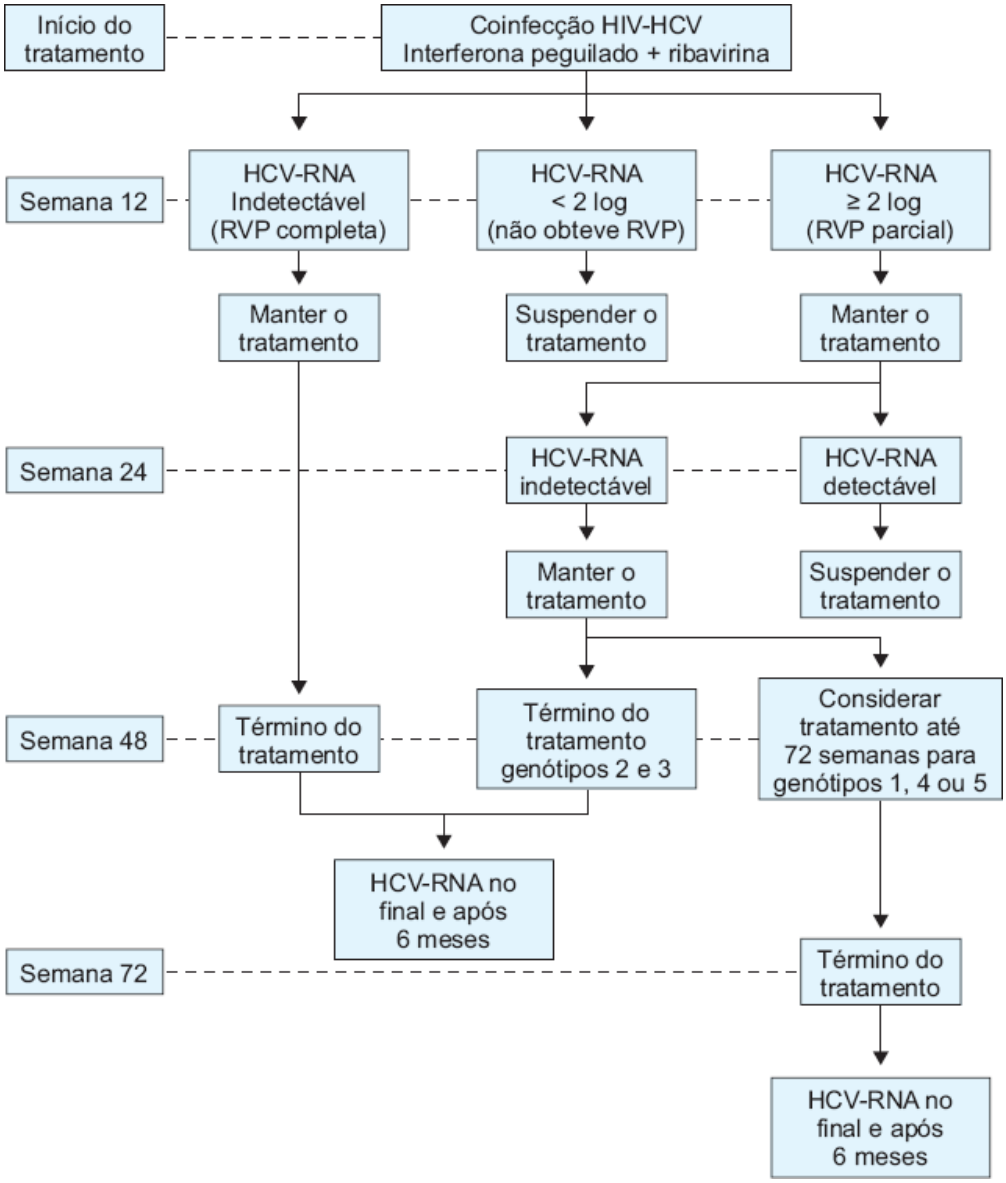

Figura 73.11 Tratamento da hepatite C no coinfectado HIV/HCV. (Adaptada das Diretrizes para Tratamento de Hepatite C do Ministério da Saúde, 2011.)

- CD4 e carga viral para HIV devem ser solicitados dentro de 30 dias antes do início do tratamento e monitorados a cada 3 meses.

Em uso de Peg-interferona e ribavirina, o paciente deve monitorar hemograma e função hepática, com medidas pré-tratamento e ao menos a cada 4 semanas.

Nas semanas 4, 12, 24 e 48 do tratamento, devem ser realizados testes de detecção viral.

Aos pacientes em uso de antirretroviral com cirrose Child A, deve ser acrescentada à bioquímica uma dosagem de lactato sérico, pelo já relatado maior risco de toxicidade mitocondrial em pacientes usando TARV em associação com ribavirina (Tabela 73.6).

Interações entre terapias antirretrovirais, Peg-interferona e ribavirina

As terapias antirretrovirais (TARV) para HIV estão associadas a maior sobrevida, devido ao controle do HIV e também diminuição da progressão da doença hepática. O melhor prognóstico que a TARV confere nos pacientes coinfectados HIV/HCV deve-se provavelmente a uma menor progressão da fibrose hepática; e esta redução tem sido demonstrada principalmente nos pacientes HIV tratados com inibidores de protease.[23]

Alguns estudos têm sugerido a introdução precoce da terapia antirretroviral nos pacientes coinfectados HIV/VHC, indicando o ínicio de TARV em pacientes com CD4 maior 500 céls./mm^3, particularmente entre pacientes do sexo masculino e aqueles que adquiriram o HCV em idade avançada, o que diminuiria os efeitos decorrentes da reconstituição imune e a evolução mais rápida da doença hepática.[24]

As concentrações de alguns antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídios poderiam diminuir devido à interação *in vitro* com ribavirina, porém não parece haver repercussões clínicas.[20,21]

Os efeitos adversos dos análogos de nucleosídio têm sido associados à coinfecção HCV, sexo feminino, obesidade e exposição prolongada a estes fármacos. As principais associações com menor repercussão hepática entre os análogos de nucleosídio são lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF). Trabalhos atuais têm apontado para uma interação do abacavir com a ribavirina, reduzindo a eficácia terapêutica ao HCV. Pois ambas são análogos da guanosina e podem competir pela via de fosforilação celular.[20,21]

Não se deve fazer uso concomitante de didanosina (ddI) ou de estavudina (D4T) e ribavirina. Estas associações aumentam a possibilidade de toxicidade mitocondrial, o que resulta em risco aumentado para o desenvolvimento de acidose láctica, pancreatite e descompensação hepática. Além disto, ambas as interações podem agravar sinais preexistentes de lipodistrofia. Assim sendo, a substituição destes antirretrovirais nos pacientes que iniciarão o tratamento para VHC está indicada, principalmente em pacientes cirróticos.[20,21,24]

Tabela 73.6 Esquematização de exames solicitados no seguimento de pacientes coinfectados em tratamento de hepatite C com Peg-IFN + ribavirina.

Pré-Tto		Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20	Semana 24	Semana 28	Semana 32	Semana 36	Semana 40	Semana 44	Semana 48	Semana 72
Bx	x														
PCR	x							x						x	x
C.vir	x		x		x										
HMG	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
F.Hep	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lacta	x				x			x						x	
CD4	x				x			x			x			x	x
HIV-RNA	x				x			x			x			x	
TSH	x							x						x	x

Também deve-se substituir a zidovudina (AZT) sempre que possível, pois quando administrada concomitantemente à ribavirina, agrava a anemia hemolítica, ocasionando queda rápida e sintomática da hemoglobina.[20,21,24]

Importante salientar que as drogas antirretrovirais, assim como as drogas de uso na terapêutica e profilaxia das diferentes infecções oportunistas, são de metabolização hepática. Desta forma, muitos destes metabólitos podem induzir um risco maior de hepatotoxicidade.[20,24] A icterícia induzida pelo atazanavir pode piorar na associação com ribavirina, mas não contraindica o seu uso.

A Tabela 73.7 demonstra as principais interações entre as drogas utilizadas, facilitando a escolha dos antirretrovirais na conduta clínica dos pacientes coinfectados.

Foi demonstrado que a associação dos inibidores de protease ritonavir e saquinavir pode ocasionar hepatotoxicidade, sendo atualmente não recomendado o seu uso, principalmente nos pacientes em tratamento de tuberculose e com coinfecção HIV/HCV. É frequente nestes casos a elevação das transaminases acima de cinco vezes o limite superior da normalidade, o que indica a interrupção das drogas tuberculostáticas, ou introdução de esquemas alternativos para a resolução da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Sempre se deve completar o tratamento da tuberculose antes de iniciar tratamento para hepatite C.

Tabela 73.7 Interações da ribavirina com terapias antirretrovirais.[25.]

Antirretrovirais	Interação à terapêutica anti-VHC	Efeitos adversos	Opção terapêutica
Zidovudina	Potencializa a probabilidade de anemia pela ribavirina	Anemia e neutropenia	Tenofovir
Didanosina	Ribavirina inibe a fosforilação desta droga	Hepatotoxicidade Toxicidade mitocondrial	Lamivudina ou efavirenz
Estavudina	Não deve ser associada a ribavirina devido à potencialização da toxicidade mitocondrial	Hepatotoxicidade Toxicidade mitocondrial	Tenofovir
Nevirapina	Não associar a didanosina e estavudina; potencialização de toxicidade mitocondrial	Hepatotoxicidade	Efavirenz
Inibidores de protease	Metabolização hepática	Potencial hepatotoxicidade	Alerta para esquemas contendo associações de inibidores de protease (IP)

Eventos adversos

As drogas utilizadas para o tratamento da hepatite C, a Peg-interferona e ribavirina, possuem efeitos adversos indesejáveis, a maioria deles reversível com a interrupção da medicação. Devido à interação medicamentosa com ribavirina, os eventos adversos podem ser mais frequentes e intensos principalmente se o paciente já faz uso de TARV para tratamento do HIV, o que determina estratégias específicas no manejo desses pacientes.

O manejo adequado dos eventos adversos reforça a adesão ao tratamento da hepatite.

Como abordar efeitos colaterais gerais

Sintomas flu-like

Os sintomas *flu-like* (febre, astenia, mialgia, artralgia) geralmente se iniciam algumas horas após a injeção de interferona e podem durar até 3 dias. Utilizar paracetamol 730 mg até de 8/8 h se necessário, este pode ser iniciado antes mesmo da aplicação da interferona. Doses de paracetamol acima de 2 g/dia não são recomendadas devido à hepatotoxicidade.

A intensidade e duração destes eventos tende a desaparecer progressivamente após o primeiro mês de terapia. AAS, diclofenaco e ibuprofeno não devem ser utilizados em pacientes plaquetopênicos.

Fadiga

A fadiga observada nesses pacientes pode ter 3 causas principais:

- Estar relacionada com os efeitos *flu-like* da interferona; esta tende a melhorar com o uso do paracetamol e diminuir com o tempo
- Estar relacionada com a anemia secundária à ribavirina. Neste caso se faz necessário corrigir a anemia, com uso de eritropoitina

- Relacionada com hipotireoidismo. Portanto testes de função tireoidiana devem ser realizados durante o tratamento e reposição hormonal está indicada quando houver diagnóstico de hipotireoidismo.

Como abordar efeitos hematológicos

Granulocitopenia

Caso apresente granulócitos ≤ 730 céls./mm^3, iniciar filgastrima 300 mg por via subcutânea (SC) de 1 a 3 vezes/semana. Tatear a dose de filgastrima caso a caso; a maioria dos pacientes estabiliza granulócitos ≥ 730 com 1 a 2 doses/semana. Artigos mais recentes questionam a necessidade de usar fatores estimuladores do crescimento de colônias em pacientes com contagens maiores que 500 células, pois a fisiopatogenia da granulocitopenia por interferona é distinta da encontrada em outras condições clínicas, como a quimioterapia. Os pacientes em tratamento de hepatite C, mesmo granulocitopênicos, não são mais vulneráveis nem têm maior incidência de infecções.

Anemia

Substituir AZT por TDF sempre que possível, antes mesmo de iniciar o tratamento. Em caso de queda de Hb a partir dos valores normais até < 10 g/dℓ, iniciar eritropoetina 10.000 UI de 1 a 4 vezes/semana. Evite reduzir dose de ribavirina.

A terapia preemptiva com eritropoetina para usar doses mais altas de ribavirina não se mostrou eficaz.

Plaquetopenia

Não há disponíveis fatores estimuladores de plaquetas. Os resultados de Eltrombopag® são controversos na plaquetopenia desencadeada por interferona. Portanto, quando o paciente evolui com plaquetas < 30.000, é recomendável suspender uma dose de Peg-interferona e aguardar a subida de plaquetas para reintroduzir tratamento na semana seguinte. Neste caso, quando o benefício em continuar tratando superar o risco, admite-se redução escalonada da dose de Peg-IFN até a metade. Não é recomendável interromper o Peg-interferona por mais de 1 semana.

Como abordar alterações psiquiátricas induzidas por interferona

Depressão

É o mais frequente de todos os distúrbios psiquiátricos induzido pelo uso de interferona. Depressão leve com sintomas de baixa autoestima, desânimo, choro fácil e irritabilidade ocorre em 30 a 60% dos pacientes. Depressão moderada de 20 a 30%. A ideação suicida ocorre em 5 a 6% dos pacientes e há raros casos relatados de suicídio. A maioria dos pacientes que começa a apresentar irritabilidade e humor deprimido durante o tratamento responde bem à terapia com inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), os quais são o tratamento de escolha. Casos mais graves, ou que demonstrem pouca resposta com ISRS, devem ser acompanhados concomitantemente por psiquiatra.

Insônia

Pode ser manejada com uso de zolpidem, devido ao menor risco de posterior dependência relativa ao uso de benzodiazepínicos, os quais também constituem uma ferramenta útil para o manejo da insônia.

Como abordar eventos adversos nos diferentes sistemas

Sintomas gastrintestinais

É comum a presença de gastrite medicamentosa em pacientes já em uso de TARV. E esta ser piorada pela administração concomitante de ribavirina.

Em pacientes com sintomas gástricos, é conveniente realizar uma endoscopia digestiva alta antes do início do tratamento e tratar qualquer patologia gástrica subjacente antes de introduzir Peg-IFN e ribavirina.

As náuseas podem ser amenizadas com o uso de antieméticos antes da administração de ribavirina. Em alguns casos mais intensos de epigastralgia, inapetência e náuseas, é possível utilizar inibidores de bomba de prótons por períodos mais prolongados, como tratamento de gastrite.

Alterações cutâneas

Pele seca, prurigo, eczema e exacerbação de psoríase são frequentemente observados durante o tratamento da hepatite C. O uso de cremes e loções hidratantes à base de ureia a 10% são eficazes. A psoríase pode não ser revertida após a interrupção de Peg-IFN e ribavirina e requerer tratamentos complementares. A queda de cabelos é frequente e sempre reversível após o término do tratamento.

Manejo da hepatite C aguda em coinfectados

A identificação de doentes com hepatite C aguda é importante, uma vez que o tratamento na fase aguda leva a taxas de RVS mais elevadas do que o tratamento da infecção crônica. Em doentes com infecção por HCV aguda, deve ser avaliado o RNA do HCV na apresentação inicial e 4 semanas mais tarde. O tratamento deve ser oferecido aos pacientes que não apresentarem uma diminuição de pelo menos 2 log da carga viral do HCV nas primeiras 4 semanas, em comparação com a carga viral inicial. Ou também aos pacientes que ainda apresentarem viremia persistente 12 semanas após o diagnóstico de infecção aguda.[26]

Uma vez confirmada a hepatite C aguda, o tratamento com Peg-IFN e ribavirina é recomendável nesses casos.

A duração do tratamento deve ser baseada na resposta virológica rápida (RVR), independentemente do genótipo. Os que obtiverem RVR recebem tratamento por 24 semanas, nos que não atingirem RVR, o tratamento deve ser oferecido por 48 semanas. Os doentes nos quais não se obtenha carga viral indetectável na 24ª semana deverão ter o tratamento interrompido.

Manejo de pacientes que não respondem ao tratamento

A erradicação do HCV é a única medida preventiva das complicações da hepatite C, portanto é eficaz oferecer retratamento com doses ideais e contornar eventos adversos naqueles que tiveram um primeiro tratamento subótimo, principalmente os com genótipos 2 e 3.[27]

Em pacientes que receberam tratamento otimizado e recidivaram, considerar retratamento por período maior (72 semanas).

Em pacientes não respondedores ao tratamento otimizado, aguardar novas drogas para retratar. Se houver descompensação hepática, referir à lista de transplantes.

Em pacientes cirróticos, realizar *screening* para hepatocarcinoma a cada 4 meses, com alfafetoproteína e USG. Em caso de varizes esofágicas, manter profilaxia com propranolol 40 mg/dia e encaminhar para tratamento endoscópico de varizes, quando indicado.[10]

Uso de inibidores de protease dirigidos ao VHC em coinfectados HIV/VHC

Em meados de 2011 nos EUA e um pouco mais tarde na Europa e no Brasil, foram registrados os primeiros antivirais orais de ação direta (AAD) para HCV genótipo 1: os inibidores da NS3 protease, telaprevir e boceprevir. Com isto, as recomendações de tratamento para o vírus da hepatite C estão sendo modificadas.

Apesar de estarem disponíveis apenas dados parciais de estudos dessas novas drogas em pacientes coinfectados (dados de resposta de 12 semanas pós-tratamento), os resultados também parecem promissores neste grupo de pacientes. A RVS chega a 74% em pacientes que usaram telaprevir e 68 % em pacientes com boceprevir.[28,29]

Estes pacientes foram tratados com esquemas triplos, contendo Peg-IFN e ribavirina por 48 semanas. O boceprevir foi usado por 44 semanas, depois de uma fase de indução de 4 semanas apenas com Peg-IFN e ribavirina. A dose utilizada para o boceprevir foi de 800 mg, de 8/8 h. Já o telaprevir foi adicionado a Peg-IFN e ribavirina desde o início do tratamento, por 12 semanas, na dose de 730 mg de 8/8 h.

No entanto, as interações farmacológicas entre os AAD e TARV configuram um obstáculo ao tratamento da hepatite C em coinfectados, pois tanto o telaprevir quanto o boceprevir interagem com CYP3A como inibidores e substratos, desta forma aumentando o potencial de interação, além das interações entre ribavirina e TARV, já abordadas neste capítulo.

Devido à disponibilidade limitada de estudos de interação farmacológica, atualmente o telaprevir só pode ser associado com segurança ao atazanavir potencializado com ritonavir, ou etravirina, ou efavirenz (usando efavirenz, as doses de telaprevir têm de ser aumentadas para 1.125 mg a cada 8 h), conjugados à associação de dois análogos de nucleosídio, preferencialmente tenofovir com lamivudina, ou abacavir e lamivudina. A associação com raltegravir (RAL) também é segura.

Já o boceprevir tem interações bidirecionais com atazanavir, darunavir, lopinavir (potencializados com ritonavir) e efavirenz. Portanto, seu uso não está recomendado em combinação com nenhuma dessas drogas, à exceção do atazanavir, que pode ser indicado em pacientes sem histórico de resistência viral ao HIV e com HIV-RNA indetectável. Segundo estudo de farmacocinética realizado em pacientes saudáveis, boceprevir também pode ser administrado com segurança em combinação ao raltegravir. As possíveis interações estudadas até o momento e recomendadas pelo consenso da Sociedade Clínica Europeia para AIDS (EACS) publicado em novembro de 2012[30] estão resumidas na Tabela 73.8.

Em recente revisão sobre a associação dos AAD para tratamento de hepatite C em coinfectados com HIV, Ingiliz e Rockstroh[31] propõe que a decisão de tratar deve se basear em uma sofisticada análise. A qual, para atingir melhor chance de cura, leva em consideração como parâmetros que definem a necessidade do tratamento: o estágio da infecção pelo HIV, o grau de fibrose hepática e a rapidez da progressão de fibrose hepática. Isto conjugado às possíveis combinações de antivirais em cada caso, o risco de desenvolvimento de resistência aos AAD e à possibilidade do paciente esperar pela rápida evolução de novas terapias para HCV.

Tabela 73.8 Interações entre terapias antirretrovirais (TARV) e antivirais orais de ação direta (AAD).

Tipo de tratamento para HIV	Combinação recomendada
Paciente sem uso de TARV	Usar tanto boceprevir quanto telaprevir
Em uso de raltegravir + 2 análogos de nucleotídio	Usar tanto boceprevir quanto telaprevir
Em uso de atazanavir potencializado com ritonavir + 2 análogos de nucleotídio	Usar telaprevir na dose convencional. Boceprevir pode ser usado em pacientes com HIV-RNA indetectável, sem histórico de resistência TARV
Em uso de efavirenz + 2 análogos de nucleotídio	Usar telaprevir na dose 1125 mg de 8/8 h Não usar boceprevir
Em uso de etravirina + 2 análogos de nucleotídio	Usar tanto telaprevir quanto boceprevir, nas doses habituais

Estudos fase III avaliando segurança e eficácia de boceprevir e telaprevir em pacientes coinfectados HIV/HCV estão em andamento. Os resultados finais são aguardados para 2015.

Hepatite por Drogas

Aécio Flávio Meirelles de Souza e Adávio de Oliveira e Silva

Introdução

A doença hepática induzida por drogas (DHID) é um problema de interesse crescente. É a principal responsável por falência hepática aguda grave, o que pode determinar a indicação de transplante hepático frequententemente. As hepatopatias induzidas por drogas, sendo os medicamentos os principais implicados, apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas tais como hepatites agudas, em suas várias formas, hepatite crônica e cirrose hepática e mesmo tumores hepáticos. Portanto, a doença hepática induzida por drogas é um grande desafio clínico, pois o seu diagnóstico é baseado principalmente em uma história clínica criteriosa, alterações laboratoriais e dados cronológicos, uma vez que marcadores biológicos específicos de agressão hepática são praticamente inexistentes.

Epidemiologia

Existem poucos estudos epidemiológicos acerca da prevalência da DHID. No entanto, estima-se que 40% dos casos de hepatites sintomáticas em pacientes acima dos 50 anos de idade e 2 a 5% das icterícias em pacientes hospitalizados nos EUA sejam decorrentes da DHID. A *forma fulminante* acomete aproximadamente 20% dos indivíduos com DHID que desenvolvem icterícia[2] e 70% daqueles que apresentam evoluem com *necrose submaciça*. Por outro lado, as hepatites crônicas e a cirrose hepática são manifestações raras. A hepatotoxicidade ainda é a principal causa de retirada do comércio de medicamentos que durante a fase de testes clínicos não apresentaram eventos adversos. Isto ocorre em virtude da maioria das drogas determinarem suas reações hepatotóxicas por mecanismos de hipersensibilidade, com risco estimado de 1/10.000 a 1 cada 100.000 pessoas.[1] Desta forma, diversos medicamentos têm sua hepatotoxicidade reconhecida após muitos anos de comercialização quando o número de indivíduos expostos é bastante alto. Mais de 1.000 drogas têm sido descritas como

hepatotóxicas, devendo ser ressaltada a DHID por medicações alternativas, incluindo os fitoterápicos.[1]

Fisiopatogenia

As drogas administradas por via oral (VO) são lipossolúveis na maior parte, e necessitam de metabolização hepática, que as transforme em metabólitos hidrossolúveis que permitam sua excreção. Isto se dá principalmente através de enzimas do citocromo P-450, um sistema enzimático constituído por uma grande variedade de isoenzimas. Participam ainda deste sistema o NADPH, citocromo C redutase além de cofatores.

Em geral, as drogas circulam ligadas às proteínas e muitas são absorvidas apenas em parte, não atingindo integralmente a circulação sanguínea, sendo removidas principalmente em sua passagem inicial pelo fígado. O propranolol, por exemplo, que apresenta altas taxas de eliminação de primeira passagem, tem baixa biodisponibilidade sistêmica quando tomado por via oral, mas tem disponibilidade aumentada nos portadores de *shunts* portossistêmicos, o que exacerba seus eventos adversos.

Na fase I há processos de oxidação, redução ou hidrólise, o que acarreta às vezes a formação de *metabólitos reativos* com toxicidade hepática. Na fase II há conjugação dos metabólitos ou da própria substância com aminoácidos, sulfatos, grupos metílicos e com o ácido glicurônico. Algumas drogas só utilizam esta fase, sendo conjugadas diretamente. Geralmente, os metabólitos formados são desprovidos de toxicidade hepática, mas por vezes há formação de substâncias que determinam lesão hepática.[2] Os principais mecanismos de hepatotoxicidade estão representados na Tabela 73.9.

Diversos fatores podem influenciar a hepatotoxicidade induzida por determinada droga, como:

- Fatores genéticos: cada enzima do sistema P-450 tem um local de adesão ao substrato que lhe é específico, e a eficácia da metabolização das drogas é influenciada por variações genéticas. Isto justifica a variação metabólica individual, como ocorre com a isoniazida e os contraceptivos orais.[3] Na Tabela 73.10 são apresentados os principais substratos do sistema enzimático P-450
- Interações medicamentosas: a atividade do P-450 é alterada com o uso concomitante de drogas que competem entre si em uma mesma ligação enzimática, de modo que as com menor afinidade têm metabolização mais lenta, aumentando a hepatotoxicidade. O uso crônico do etanol induz o CYP2E1 e aumenta os efeitos tóxicos do paracetamol.[4] Por outro lado, a inibição enzimática também pode determinar reações adversas.[5] A Tabela 73.11 lista algumas substâncias denominadas indutoras ou inibidoras enzimáticas.

Alem disto, a DHID é mais comum em idosos, predomina no sexo feminino, e a desnutrição é um fator preditivo importante enquanto a obesidade tem sido considerada condição predisponente à hepatotoxicidade induzida pelo halotano.[6] Doenças hepáticas e sistêmicas também são capazes de alterar o metabolismo hepático de vários medicamentos.

Para garantir sua integridade estrutural, as células hepáticas têm um sistema antioxidante constituído por enzimas como as catalases, peroxidases e principalmente a glutationa-peroxidase. Esta se conjuga espontaneamente com os metabólitos reativos, convertendo-os em produtos atóxicos, impedindo sua ligação às macromoléculas, que levariam à morte celular.[5] Quando seus níveis séricos estão baixos, como na desnutrição e no alcoolismo crônico, medicamentos utilizados em doses terapêuticas podem se tornar hepatotóxicos. Substâncias exógenas, como as vitaminas E, A e C, também atuam contra as hepatotoxinas formadas. Desse modo, o clareamento sistêmico dos medicamentos está intimamente relacionado com a competência do sistema metabolizador de drogas, ao fluxo sanguíneo hepático e aos níveis da albumina sérica. A morte celular acontece em virtude de toxicidade variável como a toxicidade direta, a imunomediada, a idiossincrásica e a mitocondrial.[7] As principais alterações morfológicas hepáticas induzidas por drogas[1] estão listadas nas Tabelas 73.12 e 73.13.

Tabela 73.9 Principais mecanismos de doenças hepáticas induzidas por drogas.

Doença hepática	Mecanismos
Hepatite aguda	Toxicidade metabólica, imunoalérgica ou autoimune
Colestase aguda	Inibição da secreção biliar
Esteatose macrovesicular	Diminuição da secreção de lipoproteínas
Esteatose microvesicular	Inibição da betaoxidação mitocondrial dos ácidos graxos
Fosfolipoidose	Inibição das fosfolipases lisossomais
Hepatite crônica	Alteração metabólica mediada imunologicamente
Ductopenia	Destruição autoimune dos pequenos ductos biliares
Colangite esclerosante	Isquemia biliar devida a lesões arteriais
Doença veno-oclusiva	Alterações metabólicas em virtude de lesões endoteliais
Fibrose perissinusoidal	Ativação das células de Ito

Adaptada de Larey.[6]

Tabela 73.10 Citocromo CYP 450 e seus substratos.

Enzima	Droga metabolizada
CYP1A2	Paracetamol, cafeína, fenacetina, imipramina, teofilina, varfarina
CYP1B1	Estradiol
CYP2A6	Ácido valproico, aflatoxina B, cumarínicos, ciclofosfamida, halotano, zidovudina
CYP2B6	Ciclofosfamida
CYP2C	Fenilbutazona, retinol
CYP2C8	Carbamazepina
CYP2C9	Ácido tielínico, diclofenaco, fenitoína, piroxicam, tamoxifeno, tolbutamida, varfarina
CYP2C18	Ciclofosfamida, omeprazol, tolbutamida

CYP2C19	Diazepam, hexobarbital, imipramina, lanzoprazol, omeprazol, propranolol
CYP2D6	Amitriptilina, captopril, cinarizina, codeína, clozapina, debrisoquina, fluoxetina, fenformina, haloperidol, imipramina, maleato de perexilene, metropolol, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, propranolol, tamoxifeno, timidol
CYP2E1	Paracetamol, benzeno, dapsona, etanol, halotano, isoniazida, nitrosaminas, teofilinas
CYP3A4	Aflatoxina B1, aldrin, amiodarona, carbamazepina, cetoconazol, ciclosporina, cocaína, digitoxina, diltiazem, eritromicina, estrógenos, flutamida, lidocaína, lovastatina, midazolam, nifedipino, omeprazol, quinidina, rifampicina, tamoxifeno
CYP4	Midazolam, leucotrienos

Adaptada de Zimmerman.[1]

Tabela 73.11 Drogas que alteram a função do sistema enzimático CYP-450.

Indutoras	Inibidoras
Carbamazepina	Cimetidina
Espironolactona	Cloranfenicol
Etanol	Eritromicina
Fenobarbital	Fluoxetina
Fenitoína	Cetoconazol
Omeprazol	PAS
Rifampicina	Quinidina

Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas

Lesão hepática significativa é definida por elevação superior a três vezes o limite superior da normalidade (LSN) dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT). As hepatites agudas são responsáveis por cerca de 90% dos casos[8] e apresentam alterações clínicas e laboratoriais que podem persistir por até 3 meses. De acordo com critérios bioquímicos, elas são classificadas em: lesão aguda hepatocelular, colestática ou mista.[9]

Tabela 73.12 Tipos morfológicos de lesões hepáticas agudas induzidas por drogas.[1,11.]

Tipos morfológicos	Agentes
Citotóxica	
Necrose Central	CCl_4, halotano, paracetamol, clorofórmio, enflurano, ácido tânico, toxinas da *Amanita phalloides*
Média	CCl_4, clorofórmio, sulfato ferroso, furosemida
Periférica	Etanol e sulfato ferroso (altas doses)
Maciça	Aflatoxina, dioxina, paracetamol, dantrolene, alopurinol, diazepam
Degeneração hepatocitária	Metildopa, isoniazida, amiodarona, maleato de perexilene, griseofulvina
Esteatose macrovesicular	Etionina, tetraciclina, fósforo, DDT
Esteatose microvesicular	Etanol, metotrexato
Colestática	
Hepatocanalicular	Clorpromazina, estolato de eritromicina, clorpropramida, tolbutamida, tiabendazol, metimazol, metiltiouracila
Canalicular	Anabolizantes, anticoncepcionais orais
Vascular	
Vênulas hepáticas	PAS
Peliose hepática	Esteroides anabólicos, anticoncepcionais, imunossupressores
Trombose das veias hepáticas	Anticoncepcionais orais

Tabela 73.13 Tipos morfológicos de lesões hepáticas crônicas induzidas por drogas.[1,11.]

Tipos morfológicos	Agente
Cirrose	
Macronodular	Tetracloreto de carbono (CCl_4)
Micronodular	CCl_4, alfametildopa, metotrexato, aflatoxina
Biliar	Aflatoxina, clorpromazina, tolbutamida

Esteatose macrovesicular	Etanol, metotrexato
Esteatose microvesicular	Ácido valproico
Fosfolipoidose	Amiodarona
Hepatite crônica	Oxifenisatina, halotano, dantrolene, nitrofurantoína, propiltiouracila, clorpromazina, ácido acetilsalicílico, maleato de perexilene
Colestase colangiodestrutiva	Clorpromazina, estolato de eritromicina, tiabendazol
Colestase colangioesclerose septal	Floxuridine, formol
Neoplasias	
Carcinoma hepatocelular	Aflatoxina, CCl_4, PAS, corantes azotados, thorotrast, anticoncepcionais, anabolizantes
Colangiocarcinoma	Thorotrast, aflatoxina
Adenomas	Esteroides anabólicos, anticoncepcionais
Sarcomas	Dimetilnitrosamina, cloreto de vinila, thorotrast, arsênico
Vasculares	
Doença venoclusiva	Alcaloides pirrolizidínicos
Peliose hepática	Anabolizantes, anticoncepcionais, imunossupressores
Trombose das veias hepáticas	Anticoncepcionais orais
Esclerose hepatoportal	Cloreto de vinila, arsenicais, azatioprina

Lesão aguda hepatocelular

Definida pela relação ALT/fosfatase alcalina (FAL) igual ou superior a cinco vezes o LSN. Sintomatologia inespecífica, semelhante às hepatites virais, com ou sem fenômenos de hipersensibilidade podem estar presentes. A ALT eleva-se de forma significativa e normaliza-se rapidamente com a suspensão do medicamento. As alterações histológicas do parênquima hepático comumente regridem após a interrupção da droga. Evolução grave pode ocorrer, com 10% de mortalidade, sobretudo nos pacientes que desenvolvem icterícia.

Lesão hepática aguda colestática

Caracteriza-se por aumento isolado da FAL em níveis superiores a duas vezes o LSN ou relação ALT/FAL igual ou inferior a duas vezes o LSN. Apresentam-se como:

- Colestase pura: com prurido importante e icterícia acentuada por vezes. A ALT é normal ou pouco aumentada. Há elevação significativa das bilirrubinas conjugadas, FAL e GGT. Os *estrógenos* podem causar este tipo de lesão
- Hepatite colestática: apresenta início insidioso, com icterícia associada a dor abdominal, febre e às vezes calafrios, simulando *colangite aguda*. De um modo geral, apresenta fenômenos de hipersensibilidade. O prognóstico é bom com recuperação completa em poucas semanas, embora evolução crônica possa acontecer. É uma das mais frequentes apresentações de doença hepática aguda
- Hepatite aguda mista: é caracterizada por uma relação ALT/FAL situada entre duas e cinco vezes o LSN. Icterícia é presente na maioria dos casos, simulando obstrução biliar, mas associada à lesão hepatocelular. Sinais de hipersensibilidade são frequentes e o prognóstico é muito bom. Drogas com hepatotoxicidade aguda estão resumidas nas Tabelas 73.14 e 73.15
- Hepatite aguda grave: habitualmente, a evolução das hepatites medicamentosas é favorável com a suspensão da droga. Necrose hepática, maciça ou submaciça pode ocorrer em casos de reexposição à droga ou manutenção da mesma, principalmente se houver icterícia. A evolução fatal acomete até 90% dos casos e o transplante hepático é a melhor opção terapêutica. Os principais medicamentos que se enquadram nesse grupo são: paracetamol, ácido valproico, amitriptilina, amodiaquina, halotano, isoniazida, fenilbutazona, pirazinamida e hidralazina
- Hepatites crônicas: é definida geralmete pela persistência de alterações das enzimas hepáticas por mais de 3 meses associadas a lesões histológicas compatíveis com doença hepática crônica.[9] Medicamentos usados de modo prolongado, mesmo que de maneira irregular, são capazes de induzir lesões hepáticas crônicas, semelhantes às hepatites autoimunes do tipo 1, predominando no sexo feminino e acompanhadas em geral de fenômenos de hipersensibilidade.[10] Muitas vezes a doença se manifesta como hepatite aguda de evolução insidiosa, sendo a biopsia hepática reveladora de doença hepática crônica. Anticorpos antimúsculo liso e antinúcleo podem ser positivos. Algumas drogas apresentam anticorpos específicos, como os *anti-LKM 2* para o ácido tielínico e o *anti-LM* para a hidralazina. Alguns exemplos são: oxifenisatina, metildopa, isoniazida, dantrolene, nitrofurantoína, paracetamol, halotano, propiltiuracil, diclofenaco, papaverina, tricnafeno, vitamina A, lisinopril, clometacina, fenitoína, amiodarona, metotrexato, ácido acetilsalicílico, sulfonamidas e iproniazida
- Colestase crônica/ductopenia: semelhante à cirrose biliar primária, manifesta-se após hepatite colestática aguda, principalmente nos casos de colangite, com destruição ductular importante. A evolução é lenta e insidiosa, mesmo após a suspensão do medicamento, especulando-se nesses casos, a possibilidade da sensibilização de alguns componentes da membrana celular, o que manteria a antigenemia persistente. Há descrição de mais de 30 medicamentos produzindo síndrome ductopênica e alguns são: amitriptilina, ampicilina, amoxicilina-clavulanato, azatioprina, clorpromazina, carbamazepina, cimetidina, eritromicina, estradiol, flucloxacilina, haloperidol, fenitoína, ibuprofeno, imipramina, metiltestosterona, noretandrolona, sulfametoxazol-trimetoprima, tolbutamida, terbinafina, terfenadina, tetraciclina, tiabendazol e ticlopidina

Tabela 73.14 Medicamentos responsáveis por hepatites agudas do tipo citotóxicas.

Anestésicos	Clorofórmio, enflurano, halotano, metoxiflurano, tiopental
Antineoplásicos	Cisplatina, clorambucila, ciclofosfamida, FUDR, Interleucina 2, interferona, L-asparaginase, mercaptopurina, mitomicina, procarbazina, vincristina
Medicamentos cardiovasculares	Amiodarona, ácido acetilsalicílico, captopril, diltiazem, labetolol, estreptoquinase, metildopa, nifedipino, papaverina, procainamida, quinidina, suloctidil, verapamil,

	hidralazina, lisinopril, espironolactona, furosemida
Medicamentos utilizados em gastrenterologia	Cimetidina, ranitidina, sulfassalazina, mesalazina, omeprazol
Medicamentos utilizados em endocrinologia	Carbutamida, clorpropamida, fenofibrato, clofibrato, nicotinamida, propiltiuracil, sinvastatina, tolbutamida
Medicamentos utilizados em doenças infecciosas e parasitárias	Albendazol, PAS, carbenicilina, clindamicina, cloranfenicol, dapsona, eritromicina, etionamida, fluconazol, griseofulvina, hicantone, isoniazida, cetoconazol, levamisol, mebendazol, metronidazol, nitrofurantoína, oxacilina, pirazinamida, roxitromicina, sulfamidas, tiabendazol, zidovudina
Medicamentos utilizados em neuropsiquiatria	Ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, diazepam, fenitoína, fenobarbital, haloperidol, imipramina, L-Dopa
Analgésicos e antirreumáticos	Alopurinol, ácido acetilsalicílico, benoxaprofeno, colchicina, clometacina, dantrolene, diclofenaco, fenbufene, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, paracetamol, propoxifeno, piroxicam, sulindaco
Medicamentos diversos	Etreitinato, vitamina A

Tabela 73.15 Medicamentos responsáveis por hepatites do tipo colestática ou mista.

Medicamentos antineoplásicos e imunossupressores	Azatioprina, clorambucila, ciclosporina, cisplatina, interleucina 2, mitomicina, mercaptopurina, tioguamina
Medicamentos cardiovasculares	Amiodarona, benzidarona, captopril, clortalidona, espironolactona, fenindiona, metildopa, nifedipino, papaverina, procainamida, quinidina, verapamil, varfarina
Medicamentos utilizados em gastrenterologia	Cimetidina, cisaprida, penicilamina, ranitidina, mesalazina, sulfassalazina
Medicamentos utilizados em endocrinologia	Acetoexamida, carbimazol, carbutamida, clofibrato, clorpropramida, fenofibrato, glibenclamida, metilmazol, propiltiuracil, tolbutamida, lovastatina
Medicamentos utilizados em doenças infecciosas e parasitárias	Ácido nalidíxico, PAS, amoxacilina-ácido clavulânico, cefalosporinas, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, etambutol, flucloxacilina, ganciclovir, griseofulvina, metronidazol, cetoconazol, norfloxacino, nitrofurantoína, ofloxacino, oxacilina, penicilina, rifampicina, roxitromicina, sulfamidas, tetraciclina, tiabendazol, trioleandomicina, didanosina, zidovudina, estavudina, ritonavir, interleucinas
Medicamentos utilizados em neuropsiquiatria	Ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, clordiazepóxido, clorpromazina, desipramina, diazepam, fenobarbital, fenitoína, flurazepam, haloperidol, iproniazida, imipramida, meprobamato, triazolon
Analgésicos e antirreumáticos	Alopurinol, colchicina, diclofenaco, fenilbutazona, ibufenac, ibuprofeno, naproxeno, penicilamina, piroxicam, probenecida, propoxifeno, sulindaco
Medicamentos diversos	Etretinato
Colestase pura	Contraceptivos orais, anabolizantes, azatioprina
Colangite esclerosante	Tiabendazol Injeção de 5-fluoruracila ou floxuridine (FUDR) na artéria hepática Injeção de formol em cisto hidático

- Hepatite granulomatosa: pode haver prurido e hepatomegalia. A ALT está pouco alterada e há elevação predominante das enzimas canaliculares (GGT e FAL). O mecanismo de lesão é imunoalérgico. Alguns medicamentos responsáveis são: alopurinol, BCG, carbamazepina, diazepam, fenilbutazona, halotano, hidralazina, metildopa, penicilamina, penicilina, quinidina e sulfametoxazol
- Doença hepática gordurosa não alcoólica: é assintomática ou manifesta-se com hepatomegalia, dolorosa ou não. Alterações discretas das enzimas hepáticas e a biopsia hepática revelando esteatose macro ou microvesicular são os achados mais comuns. Na Tabela 73.16 estão os principais medicamentos capazes de determinar esteatose macro ou microvesicular
- Esteato-hepatite não alcoólica (NASH): caracteriza-se pela associação de esteatose micro ou macrovesicular e lesão hepatocelular significativa com balonização e degeneração de hepatócitos, infiltrado inflamatório lobular misto difuso, fibrose perissinusoidal e perivenular, e podem ou não estar presentes os corpúsculos de Mallory.[11] Os medicamentos são responsáveis por menos de 2% dos casos de NASH e o maleato de perexilene e a *amiodarona* são os mais frequentemente incriminados. A alteração inicial é a elevação discreta dos níveis de ALT. Insidiosamente pode aparecer hepatomegalia, fibrose ou cirrose hepática, mesmo com a suspensão do medicamento, o qual abandona os lisossomas lentamente. É importante acompanhar estes pacientes com dosagem periódica das aminotransferases, em virtude da lesão hepática ser determinada por efeito acumulativo da droga. O diagnóstico diferencial com doença hepática alcoólica é feito pela história clínica[11,12] e a evidência de uma fosfolipoidose lisossomal. Os principais medicamentos responsáveis são: amiodarona, maleato de perexilene, cloroquina, tamoxifeno, distiazem, nifedipino e verapamil.

Lesões vasculares

Alguns exemplos de lesões vasculares estão relacionados a seguir.

▸ **Dilatação perissinusoidal.** Desencadeada por contraceptivos orais, que é assintomática ou manifesta-se com hepatomegalia.

▸ **Fibrose perissinusoidal.** Caracteriza-se por acúmulo de colágeno no espaço de Disse, sendo assintomática, mas apresentando-se às vezes com hepatomegalia ou hipertensão portal. É determinada por uso prolongado de vitamina A, metotrexato e derivados do arsênico.

▸ **Hiperplasia e hipertrofia das células de Ito.** Sugerem acometimento por vitamina A ou metotrexato, sendo este último potencializado pelo uso concomitante com bebidas alcoólicas.

▸ **Peliose hepática.** É a lesão sinusoidal mais grave. É caracterizada pela presença de cavidades císticas com sangue nos lóbulos hepáticos comunicando-se com os sinusoides, que se mostram dilatados. Isso é observado principalmente após o transplante renal, seguidos do uso de corticoides e azatioprina.

Contraceptivos orais e tamoxifeno são também incriminados.

▸ **Doença veno-oclusiva (síndrome de obstrução sinusoidal).** Há obstrução progressiva das vênulas intra-hepáticas, acompanhada de necrose centrolobular. É observada principalmente após radio e quimioterapia para transplante de medula óssea. Os principais medicamentos envolvidos são: azatioprina, tioguanina, mercaptopurina, dacarbazina, mitomicina, adriamicina e vincristina.[1]

Tabela 73.16 Medicamentos produtores de esteatose macro e microvesicular.

Macrovesicular	Microvesicular
Amineptina	Ácido valproico
Bleomicina	Amiodarona
Corticoides	Ácido acetilsalicílico
Etionina	Ibuprofeno
Halotano	Pirprofeno
L-Asparaginase	Tetraciclina (em altas dosagens)
Metotrexato	Varfarina

▸ **Síndrome de Budd-Chiari.** É semelhante à descrita no parágrafo anterior, sem que haja, no entanto, lesões das veias centrolobulares. A utilização de contraceptivos orais duplica o risco de trombose das veias supra-hepáticas. Outros medicamentos também são causadores tais como a ciclofosfamida, dacarbazina e vincristina.

▸ **Hiperplasia nodular regenerativa.** Caracterizada por apresentar hipertensão portal, diagnosticada por métodos de imagem hepática e pela histologia. Bussulfan, dactinomicina; azatioprina são drogas causadoras e o prognóstivo geralmente é bom.

▸ **Tumores hepáticos.** Têm sido relacionados com uso de alguns medicamentos e o adenoma é o principal deles. Sua incidência é de 1/1.000.000, aumentada em até 500 vezes pelo uso de anticoncepcionais. A suspensão do medicamento pode induzir a interrupção do crescimento tumoral e, mais raramente, a diminuição do seu tamanho.[1]

Diagnóstico

O diagnóstico da DHID basear-se-á no conjunto dos dados clínicos, laboratoriais e sua evolução após a suspensão da droga, em virtude da histologia hepática não ser critério habitual. Os principais critérios para avaliar a culpabilidade de uma droga como causadora das alterações hepáticas podem ser esquematizados como se segue:[10,12]

- Excluir toda possibilidade de outras etiologias, como hepatites virais, alcoólicas, autoimunes, metabólicas, obstruções das vias biliares entre outras
- Anamnese criteriosa e detalhada em relação às drogas utilizadas, considerando-se que muitos medicamentos hepatotóxicos são de uso rotineiro e tidos como inócuos, como o ácido acetilsalicílico
- Critérios cronológicos relacionando as manifestações clínicas e laboratoriais com o início do uso do medicamento e a resolução destas com a supressão da droga são dados importantes, principalmente nos casos de hepatites agudas. É sugestiva a existência de um intervalo de 1 semana a 3 meses entre o início do uso da droga e o surgimento das manifestações clínicas e laboratoriais. Em casos de reexposição, este intervalo pode ser de 1 a 2 dias apenas. Para algumas substâncias, como a isoniazida, é aceito como compatível um período de 3 meses a 1 ano, embora isto seja infrequente. A normalização dos testes hepáticos com a suspensão da droga é muito sugestiva, principalmente se isto ocorre em poucos dias. Em geral a ALT apresenta queda de 50% em seus níveis séricos após 1 semana, com normalização completa em poucas semanas após a suspensão da droga. Nas doenças colestáticas, como as produzidas pela clorpromazina, pode haver resolução lenta, em vários meses.

As alterações dos testes de função hepática traduzem o tipo e a gravidade da lesão. Nos casos de colestase pronunciada, devem-se utilizar meios propedêuticos adequados para demonstrar a permeabilidade das vias biliares. Anticorpos antimúsculo liso e antinúcleo podem ser encontrados com uso, por exemplo, de metildopa e nitrofurantoína.

A biopsia hepática deverá ser realizada em casos específicos, para auxiliar no diagnóstico preciso, demonstrando lesões sugestivas de hepatopatias por drogas e permitindo ainda avaliar o prognóstico.[11] Os critérios diagnósticos estão demonstrados na Tabela 73.17.

Prevenção

A prevenção se inicia com a detecção da hepatotoxicidade da droga durante a fase anterior ao seu lançamento comercial. No entanto, em virtude da baixa frequência de efeitos hepatotóxicos, em torno de 1/10.000, muitas vezes são necessários vários anos de uso de uma determinada medicação para que a mesma demonstre todo seu espectro de hepatotoxicidade. Algumas orientações podem diminuir o risco de ocorrência de DHID:

- Evitar administrar uma droga comprovadamente responsável por DHID
- Evitar administrar medicamentos com a mesma família bioquímica e que possam produzir reações cruzadas entre eles, como os anti-inflamtórios não hormonais (AINHs), penicilinas, antibióticos macrolídios, antidepressivos tricíclicos, derivados fenotiazídicos, entre outros
- Evitar a administração simultânea de várias drogas, que possam produzir indução ou inibição enzimatica
- Lembrar sempre que pacientes idosos, desnutridos, alcoolistas crônicos, portadores de HIV e hepatopatas crônicos são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos de muitos fármacos
- Dosagem periódica das aminotransferases para detectar hepatotoxicidade, nos pacientes que utilizam medicamentos para os quais não existam alternativas terapêuticas e, principalmente, para aqueles utilizados de modo prolongado.

Tratamento

A imediata suspensão da droga responsabilizada pela doença hepática é a principal medida a ser adotada, sendo a evolução benigna de um modo geral. Nos casos graves, com manifestações tipo doença hepatocelular e acompanhados de icterícia as medidas de sustentação inerentes à insuficiência hepática se fazem necessárias e nas hepatites fulminantes o transplante hepático está indicado. A utilidade dos corticoides nas formas imunoalérgicas ainda não foi comprovada. Seu uso pode ser considerado quando não há normalização das enzimas hepáticas após 3 meses da retirada da medicação. Várias substâncias têm sido utilizadas

em certas circunstâncias, como vitamina E, pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico, s-adenosilmetionina, N-acetilcisteína, diminuindo os efeitos tóxicos das citocinas e promovendo a regeneração hepática.

Hepatotoxicidade induzida por medicamentos específicos e substâncias em geral

Analgésicos e anti-inflamatórios

▸ **Paracetamol (acetaminofeno).** É um dos analgésicos mais utilizados no mundo. Embora com metabolização hepática, é de uso seguro em doses de 80 mg/kg em crianças e até 4 g/dia em indivíduos adultos. É reconhecidamente um medicamento com hepatotoxicidade de natureza dose-dependente. Em doses acima de 150 mg/kg em crianças e 7,5 g a 10 g/dia nos adultos provoca hepatite aguda grave por necrose maciça, podendo ocasionar a morte. Isto também ocorre em doses inferiores a 5 g/dia, desde que associado a fatores como o etilismo crônico, que provoquem a indução enzimática do CYP2E1 envolvido na formação dos metabólitos tóxicos. De um modo geral, 24 h após a ingestão há sintomas gastrintestinais inespecíficos, seguindo-se uma fase latente de até 48 h, que pode sugerir a recuperação do paciente. Em seguida, há o desenvolvimento de dor em quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, icterícia, podendo surgir encefalopatia hepática e coma. Os níveis de ALT estão situados entre 10.000 e 50.000 UI/dℓ. A apresentação clínica assemelha-se à hepatite alcoólica, mas as taxas muito elevadas das ALT alertam para a possibilidade da intoxicação por paracetamol. Há insuficiência renal em 20% dos casos e hepatite fulminante acomete 30% dos pacientes, podendo, no entanto, ocorrer recuperação, dentro de 5 a 10 dias. Necrose centrolobular de grau variado associada a esteatose difusa é o dado histológico observado. Além do alcoolismo crônico e da desnutrição o uso concomitante de isoniazida,[13] que apresenta a mesma via metabólica do álcool, exacerba os efeitos hepatotóxicos do paracetamol. Outros fatores que intensificam tais efeitos não são totalmente esclarecidos. No entanto, pacientes idosos e adultos jovens podem apresentar doença hepática grave com doses menores de paracetamol, o mesmo ocorrendo em hepatopatas crônicos. Heubi *et al.*[13] compilaram 47 casos de hepatites graves em crianças, induzidas pelo uso terapêutico cumulativo de paracetamol, com 24 óbitos e 4 sobreviventes, após transplante hepático. Hepatopatia crônica pode surgir em pacientes que utilizam dose diária de 3 g a 8 g, evoluindo geralmente de maneira assintomática, com leve aumento das aminotransferases, mas a raridade desses relatos sugere que o significado desta associação permanece incerto.

Tabela 73.17 Critérios diagnósticos cronológicos das hepatites agudas medicamentosas em relação ao número de dias entre o início e término da medicação.[12.]

	Sugestiva	Compatível		Incompatível	
Lesão hepática	**Início do tratamento**	**Início do tratamento**	**Fim do tratamento**	**Início do tratamento**	**Fim do tratamento**
Citotóxicas					
Primeiro tratamento	5 a 90	< 5 ou > 90	< 15	Início do medicamento após o aparecimento da lesão	> 15*
Retratamento	1 a 15	> 15	< 15	Idem	> 15*
Colestáticas					
Primeiro tratamento	5 a 90	< 5 ou > 90	< 30	Idem	> 30
Retratamento	1 a 90	> 90	< 30	Idem	> 30

*Exceto para os medicamentos lentamente metabolizados.

No tratamento, o paracetamol normalmente é metabolizado por conjugação com glicuronídios e sulfatos formando metabólitos inativos, que são eliminados. Quando ingerido em altas doses, a via normal de metabolização torna-se saturada e ela se faz em maior proporção através do P-450. Há formação de um metabólito ativo, N-acetil-p-benzoquinoneína (NAPQI), que reage com a glutationa formando ácido mercaptúrico produzindo necrose hepática devido à depleção da glutationa, seguindo-se a ligação do NAPQI com macromoléculas, danificando a função mitocondrial.

Inicialmente, fazer um reconhecimento adequado da intoxicação pelo paracetamol é fundamental para a terapêutica correta, evitando lesão hepatocelular e insuficiência hepática grave.[14] Avaliar se a ingestão da droga foi intencional ou não, quantidade provável, tempo de uso e presença de fatores agravantes, como utilização de outras drogas, chás ou toxinas. Se possível os pacientes devem ter as concentrações plasmáticas da droga determinadas entre 4 e 24 h após sua ingestão.

Deve-se impedir ou reduzir a absorção da droga, com lavagem gástrica e uso de carvão ativado nas intoxicações com até quatro horas de ingestão. A principal medida terapêutica é a utilização da *N-acetilcisteína*, usada em até 8 a 10 h após a ingestão do paracetamol. Tem como objetivo aumentar a síntese da glutationa através do fornecimento da cisteína necessária. Usada na dose inicial de 150 mg/kg, associada a 200 mℓ de glicose a 5% (SG) IV, administrada em 15 min. A seguir, 50 mg/kg em 500 mℓ de SG a 5% em 4 h, seguidos por 100 mg/kg em 1.000 mℓ de SG a 5%, em 16 h.[14,15] Uma alternativa é o seu uso VO, na dose inicial de 140 mg/kg, seguida por 70 mg/kg em 17 doses subsequentes, com intervalos de 4 h. Evidências recentes sugerem que mesmo a administração tardia da N-acetilcisteína é benéfica nos pacientes que desenvolvem lesão hepática grave. Nestes pacientes, a terapêutica deve ser continuada até ocorrer melhora clínica e quando o RNI estiver abaixo de dois. O *transplante hepático* estará indicado em casos de hepatite fulminante.

▸ **Ácido acetilsalicílico (AAS).** A lesão hepática manifesta-se quando seus níveis séricos estão acima de 10 mg/dℓ, mas, sobretudo, quando ultrapassam 25 mg/dℓ. Na maioria das vezes é assintomática ou manifesta-se com elevação da ALT, determinando lesão hepatocelular (Figura 73.12).

Evolução grave e mesmo fatal é descrita. Vários estudos têm demonstrado uma importante associação entre uso de AAS em crianças e o aparecimento da síndrome de Reye, o que desencoraja o seu uso nestes pacientes e adultos jovens.

Quanto aos anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), eles são responsáveis por alterações hepáticas em 1 a 15% dos usuários, ocasionando doença leve a grave e agindo por hipersensibilidade.[15] Causam necrose hepatocelular, colestase ou uma síndrome mista.

▸ **Diclofenaco.** Elevações séricas da ALT são encontradas em 15% dos pacientes que o utilizam. A doença hepática ocorre com frequência estimada de 1 a 5 casos por 100.000 pessoas (Figura 73.13) e manifesta-se principalmente em mulheres idosas, que podem apresentar anorexia, astenia, e às vezes icterícia. Quadros de hepatite aguda, colestática e mesmo hepatite crônica têm sido descritos. As manifestações clínicas ocorrem em período tão curto quanto 1 semana ou após vários meses após o início da terapêutica. As lesões histológicas são principalmente do tipo hepatocelular, possivelmente por idiossincrasia metabólica.[16] Alguns pacientes desenvolvem anticorpos antinucleares e, mesmo com a suspensão da droga, pode haver evolução para hepatite crônica ou cirrose hepática. Em nosso serviço, acompanhamos uma paciente que desenvolveu hepatite grave evoluindo para doença hepática crônica após uso de diclofenaco por 30 dias. Reação cruzada com ibuprofeno tem sido relatada.

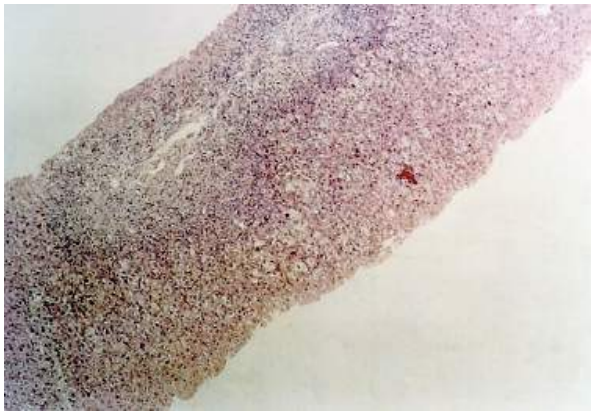

Figura 73.12 Hepatite aguda por ácido acetilsalicílico evidenciando necrose extensa (HE 403).

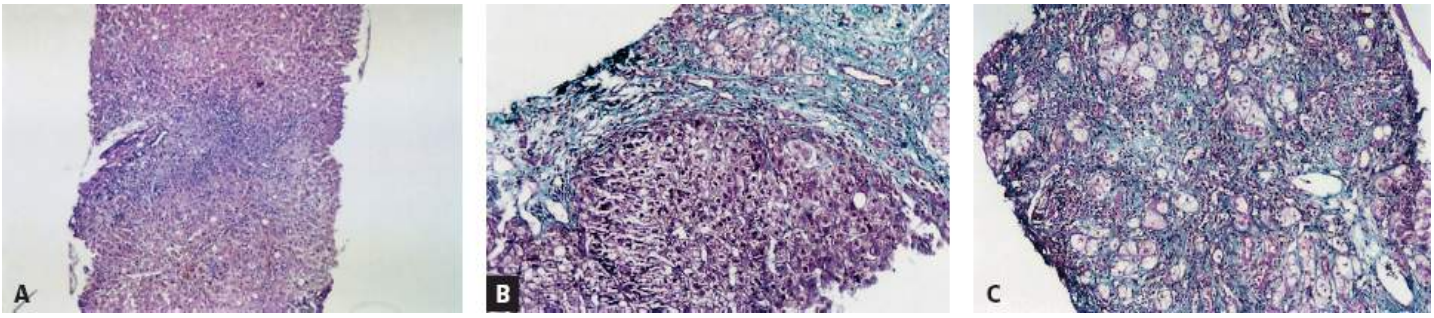

Figura 73.13 **A.** Hepatite aguda por diclofenaco (HE 1003). **B.** Mesmo caso da Figura (**A**) 6 meses após a suspensão da droga. Fibrose portal com atividade inflamatória e formação de nódulo (HE 1003). **C.** Mesmo caso 2 anos após o início do quadro. Completa substituição do parênquima hepático por fibrose, com blocos de hepatócitos com degeneração balonizante (HE 1003).

▸ **Fenilbutazona.** As lesões hepáticas aparecem de 1 a 6 semanas após seu início. Em 50% dos casos são antecedidas de febre, *rash* cutâneo, artralgia, náuseas, vômitos e dor abdominal. À histologia há lesões hepatocitárias discretas, predominantemente centrolobulares, com colestase ou granulomas, mas necroses hepáticas maciça e submaciça têm sido descritas. O mecanismo é por hipersensibilidade e às vezes por toxicidade intrínseca desenvolvida pela droga.[1]

▸ **Ibuprofeno.** Produz lesão hepática em 4% dos pacientes, que é do tipo hepatocelular ou colestática.[17] Agravamento da doença hepática em portadores de hepatite crônica C usando esta medicação foi descrito, havendo melhora após a suspensão da mesma. Há relato também de ductopenia associada à síndrome de Stevens-Johnson.[15]

▸ **Piroxicam.** Hepatite aguda grave, com necrose hepática maciça ou submaciça e icterícia colestática de longa duração têm sido relatadas com seu uso, acometendo preferentemente pacientes idosos.[1]

▸ **Naproxeno.** Raramente lesa o fígado, embora haja descrição de lesão hepatocelular, icterícia colestática e um caso de necrose hepática maciça.[1]

▸ **Indometacina.** A incidência de doença hepática é baixa, embora necrose maciça e esteatose microvesicular possam ocorrer, principalmente em crianças, o que contraindica seu uso nesses pacientes.[1]

▸ **Nimesulida.** Provoca elevação da ALT em 1 a 6% dos pacientes que a utilizam e vários casos de hepatites agudas têm sido descritos, havendo relatos de hepatite fulminante, particularmente quando a medicação foi mantida, mesmo após início dos sintomas. Ocasionalmente colestase pura tem sido observada.[17] O mecanismo parece ser imunoalérgico. A normalização das alterações hepáticas ocorre 2 a 17 meses após a suspensão da droga. Embora raramente implicados como causadores de hepatites graves, isto deve ser considerado quando utilizado prolongadamente, principalmente em pacientes idosos. Em nosso serviço, uma paciente com 18 anos de idade foi atendida com hepatite aguda grave, icterícia, hipoalbuminemia e rebaixamento da atividade de protrombina após uso de nimesulida por 2 meses A histologia hepática confirmou lesão aguda do tipo hepatocelular.

▸ **Leflunomida.** Aumentos moderados de ALT são descritos em 2 a 4% dos pacientes e tem sido responsabilizada por raros casos de hepatite aguda grave, sendo alguns fatais, e muitos ocorreram após 6 meses de terapia. A sua administração concomitante com metotrexato pode ocasionar fibrose hepática grave.

Anestésicos

▸ **Halotano.** A incidência de hepatites graves é de 1/10.000 indivíduos após o primeiro ato anestésico e de 7/10.000 após duas ou mais exposições. As manifestações clínicas iniciam-se em torno de 14 dias e em menos de sete nas anestesias múltiplas.[18] Dor abdominal difusa, náuseas, febre, artralgias, erupções cutâneas e eosinofilia podem ocorrer. Os níveis de ALT atingem de 500 a 10.000 UI/ℓ, com discreta elevação das enzimas canaliculares. São fatores de mau prognóstico: idade acima de 40 anos, curto período de latência, obesidade, icterícia pronunciada, presença de encefalopatia, redução da atividade de protrombina e do fator V. As alterações histológicas são semelhantes àquelas das hepatites virais e há formação de anticorpos séricos específicos. Nos casos graves a evolução fatal ocorre em 80% dos pacientes não submetidos ao transplante hepático. Para maior segurança, é recomendável um intervalo mínimo de 3 meses para novas exposições.

▸ **Enflurano.** Raramente determina lesão hepática (1/800.000 pessoas expostas). O quadro clínico é semelhante ao do halotano, inclusive com evolução fatal, podendo haver reação cruzada entre eles.

▸ **Isoflurano.** Numerosos casos de lesão hepática têm sido mencionados com este agente, embora com incidência menor que a do halotano. O quadro clínico e os grupos de risco são semelhantes.

Antibióticos e quimioterápicos

Penicilinas

▸ **Ampicilina e amoxicilina.** Determinam lesão hepática, com necrose ou icterícia colestática em baixa incidência. Hepatite aguda, granulomas e colestase grave evoluindo com ductopenia têm sido relatados raramente.[1]

▸ **Amoxicilina-ácido clavulânico.** É o antibiótico mais associado a DHID, podendo causar lesão colestática, com icterícia e prurido que se manifesta entre

1 e 4 semanas após a administração do medicamento.[19,20] Lesão hepatocelular pode ser observada e o surgimento das alterações laboratoriais é mais precoce, ocorrendo em até 1 semana após o início da droga.[21] Sinais de hipersensibilidade sistêmica são encontrados em 50% dos casos. A icterícia se normaliza entre 1 e 8 semanas com recuperação completa entre 4 e 16 semanas após a suspensão da droga.

- **Oxacilina.** Quando empregada IV por mais de 7 dias pode determinar hepatite colestática.[20] Portadores do HIV são particularmente suscetíveis e o prognóstico é excelente com a suspensão da droga.
- **Ticarcilina.** Raramente induz doença hepática. No entanto, quando associada ao ácido clavulânico pode produzir hepatite colestática de evolução prolongada.[21]
- **Flucoloxacilina.** Pode induzir doença colestática que se inicia 1 a 3 semanas apos o início da medicação e eventualmente ductopenia e cirrose tipo biliar.[21]
- **Cloxacilina, dicloxacilina.** Também apresentam potencial de hepatotoxicidade, geralmente do tipo colestático.[20]

Macrolídios

- **Estolato de eritromicina.** Náuseas, vômitos, anorexia, dor em quadrante superior direito do abdome manifestam-se 1 a 4 semanas após seu início, seguidas de febre e icterícia, simulando colecistite aguda. Há hepatomegalia, elevação discreta da ALT e importante da FAL e das bilirrubinas. À histologia hepática observa-se necrose hepatocitária focal, infiltrado inflamatório, colestase centrolobular e presença de eosinófilos. Ductopenia é também relatada.[21] Manifestações semelhantes, embora raras, têm sido descritas com o etilsuccinato e lactobionato de eritromicina. A suspensão da droga leva à regressão do processo de maneira lenta e a reexposição à droga provoca recidiva precoce em 1 a 2 dias.
- **Roxitromicina.** Hepatite colestática e mesmo fulminante tem sido descrita.
- **Azitromicina.** Determina hepatite tipo colestática às vezes com evolução insidiosa.[20] Em nosso serviço, reação cruzada com amoxicilina foi identificada. Inicialmente, a paciente apresentou hepatite colestática induzida por azitromicina e 1 ano após uso de amoxicilina a mesma desenvolveu quadro clínico e laboratorial semelhante. A evolução foi benigna com a suspensão da medicação.
- **Claritromicina.** Na dose de 250 mg a 500 mg/dia, provoca elevação das aminotransferases em 5% dos pacientes. Hepatite colestática tem sido descrita em pacientes utilizando doses de 2 g/dia. As manifestações hepáticas têm início 4 a 8 semanas após o uso da medicação e as enzimas hepáticas se normalizam em torno de 1 a 3 meses após a sua suspensão.[20]

Quinolonas

- **Acido nalidíxico.** Provoca hepatite colestática e hepatocelular com muita frequência, que se inicia em torno de 2 semanas após início do tratamento.
- **Fluoroquinolonas.** Colestase crônica e ductopenia têm sido vistas com o uso de flucloxacilina.
- **Norfloxacino.** Alterações das enzimas hepáticas têm sido relacionadas com o seu uso, após curto período de latência.[20]
- **Ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino.** Hepatite colestática, insuficiência hepática grave são associados raramente com estas substâncias.[17]
- **Tetraciclinas.** Quando administradas por via intravenosa em grávidas ou em pacientes com insuficiência renal em dose superior a 1,5 g/dia, podem desencadear esteatose hepática difusa do tipo microgoticular semelhante à observada na esteatose aguda da gravidez e na *síndrome de Reye*.[1] Em 2 a 3 dias surgem náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia. Há elevação importante das aminotransferases contrastando com moderado aumento das bilirrubinas, enquanto o tempo de protrombina encontra-se acentuadamente alargado. Colestase prolongada e ductopenia foram relatadas com seu uso.
- **Minociclina.** Alguns pacientes apresentam quadro de hepatite aguda com curto período de latência e, por vezes, associada à síndrome de Stevens-Johnson. Ocorre doença hepática crônica indistinguível da hepatite autoimune tipo 1 com aparecimento de anticorpos antinucleares, *rash* cutâneo, fadiga e artralgias.[17] O período de latência é longo, mais de 1 ano, sendo o prognóstico variável, havendo necessidade de transplante hepático, e mesmo evolução fatal.

Cefalosporinas

- **Cefalexina.** Associada a aparecimento de hepatite granulomatosa.
- **Ceftriaxona.** Seu uso leva à formação de barro biliar, que é dose-dependente e constituído por sais de cálcio de ceftriaxona.[1]

Sulfas

- **Sulfonas.** Há desenvolvimento de necrose hepatocelular e colestase em 5% dos pacientes, com manifestações clínicas evidentes 5 a 6 semanas após seu início. Há febre, dermatite esfoliativa, linfadenopatia, icterícia e anemia hemolítica.
- **Sulfonamidas.** Raramente determinam lesão hepática, que aparece 5 a 14 dias após o início do tratamento. Há febre, acompanhada de náuseas, vômitos e icterícia, evoluindo para o óbito em 10% dos casos. O mecanismo de agressão hepática é misto, com níveis séricos elevados da ALT e FAL. Colestase prolongada, evoluindo por mais de 2 anos tem sido descrita.[1]
- **Sulfametoxazol-trimetoprima.** Largo espectro de doença hepática é descrito, como hepatite granulomatosa, hepatite colestática, necrose hepatocelular, acompanhada de fenômenos de hipersensibilidade o que sugere mecanismo imunoalérgico.[3] Pacientes jovens e infectados pelo HIV parecem ser mais suscetíveis. Colestase crônica pode ocorrer, por vezes, associada à fosfolipoidose hepática. Hepatite fulminante, com manifestação clínica de hipersensibilidade requerendo transplante hepático é relatada.
- **Sulfassalazina.** Raramente causa lesão hepática, que se faz por mecanismo de hipersensibilidade. O quadro é benigno e do tipo hepatocelular, embora haja relato de hepatite fulminante.
- **Mesalazina.** Seu uso pode produzir hepatite aguda e há relato de um caso de hepatite crônica com características autoimunes.

Outros antibióticos

- **Cloranfenicol.** Determina necrose hepática através de mecanismo incerto, com clínica semelhante à das hepatites virais, mas raramente com colestase.[1] Deve ser ressaltado que por ser inibidor enzimático pode alterar a ação de outros medicamentos quando usados concomitantemente.
- **Clindamicina.** Elevações moderadas das ALT, sem icterícia, são relacionadas como seu uso, podendo ser responsável por insuficiência aguda hepatocelular.
- **Nitrofurantoína.** Determina, de modo infrequente, hepatite aguda colestática (Figura 73.14)[17,20] ou mesmo doença crônica por mecanismo imunoalérgico. A doença aguda aparece após algumas semanas, com febre, *rash* cutâneo, astenia e icterícia acompanhada de colúria, prurido, com evolução benigna em geral. A reexposição determina recidiva do quadro, mesmo após vários anos. A forma crônica assemelha-se às hepatites autoimunes, com ALT pouco elevadas, anticorpos antinúcleo e músculo liso positivos às vezes. A doença regride com a suspensão da droga, mas sua manutenção leva à cirrose hepática.

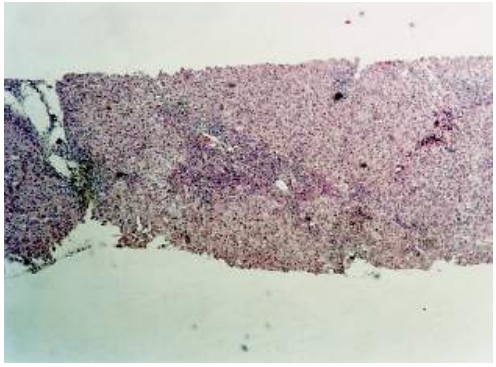

Figura 73.14 Hepatite aguda por nitrofurantoína, exibindo necrose periporta com infiltrado linfocitário, contendo vários eosinófilos de permeio (HE 1003).

- **Imipeném e aztreonam.** Elevações transitórias da ALT e da FAL são relacionadas com estes antibióticos, mas sem significado clínico.

Agentes antifúngicos

- **Cetoconazol.** Há elevação transitória da ALT em 5 a 10% dos casos. Doença declarada se instala 60 dias após o início do tratamento e mesmo 1 mês após sua suspensão, sendo raros os casos de hepatite fulminante.[17]
- **Fluconazol.** É dotado de menor efeito hepatotóxico, com elevações assintomáticas das aminotransferases em menos de 5% dos pacientes, embora casos fatais tenham sido descritos em portadores do HIV. Recentemente, avaaliamos paciente que apresentou manifestações de hepatite aguda do tipo colestática de evolução insidiosa, com quadro clínico e laboratorial sugestivo de colestase autoimimune por deficiência de IGg4, após uso de fluconazol por 30 dias, estando atualmente sob uso de corticoides, azatioprina, ácido ursodesoxicólico e endoprótese coledociana.
- **Itraconazol.** Raramente causa lesão hepática, que é predominantemte do tipo hepatocelular.
- **Flucitosina.** Alterações das enzimas hepáticas são encontradas em 10% dos pacientes e ocasionalmente observa-se hepatite clinicamente manifesta.
- **Terbinafina.** Icterícia colestática pode desenvolver-se 4 a 6 semanas após seu início (Figura 73.15). Colestase crônica associada à ductopenia também tem sido descrita.

Agentes antivirais

Várias drogas usadas no tratamento da infecção pelo HIV são potencialmente hepatotóxicas, devendo ser enfatizada ainda a importante associação de hepatite crônica B e C e risco aumentado de DHID nestes pacientes. Além disto, a associação de várias drogas que constituem a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) dificulta o diagnóstico preciso da droga responsável pelas manifestações da hepatotoxicidade. Fatores de risco, como idade, sexo, doença hepática concomitante, alcoolismo, fatores genéticos e contagem de CD4 inferiores a 200 céls./mm^3, podem aumentar o risco do desenvolvimento de DHID. Embora elevações da ALT inferiores a cinco vezes o LSN sejam bem toleradas, os pacientes devem ter suas enzimas hepáticas monitoradas durante seu tratamento antiviral. È recomendado que pacientes com ALT normal antes do início do tratamento devem repeti-las mensalmente durante os três primeiros meses. Caso permaneçam normais, estes testes podem ser realizados trimestralmente. Para os pacientes com doença hepática preexistente estes exames devem ser realizados em intervalos mais curtos, ou seja, a cada 2 semanas inicialmente e desde que haja estabilidade, mensalmente. O surgimento de sintomatologia importante, elevação do lactato sérico ou aparecimento de disfunção hepática são sinalizadores de grave toxicidade e é recomendada a suspensão da terapia.

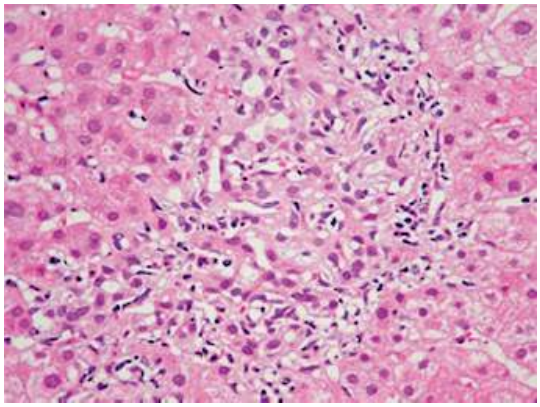

Figura 73.15 Histologia hepática em paciente com história de hepatite aguda por terbinafina, 8 meses após a suspensão do medicamento. Presença de infiltrado inflamatório lobular, focal, com alguns eosinófilos de permeio (HE 4003).

- **Inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídios (ITRN).** Várias drogas usadas no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana são potencialmente hepatotóxicas, embora a icterícia seja rara. Os ITRN zidovudina (AZT), estavudina (d4T), zalcitabina (DDC), didanosina (DDI) provocam elevações transitórias da ALT em 5% dos pacientes. Insuficiência hepática grave associada à acidose láctica é encontrada em portadores de HIV tratados com DDI, principalmente quando usado em doses elevadas. Já o AZT é associado a lesão hepatocelular e pode causar esteatose microvesicular com evolução fatal.[17]
- **Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN).** A nevirapina produz elevação da ALT em 8,5% dos pacientes, o que é agravado com o tempo de exposição. Em caso de elevações superiores a cinco vezes o LSN a droga deve ser suspensa. Alguns casos de hepatite com *rash* cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson foram relatados.[19] Delavirdina produz hepatite infrequentemente. O efavirenz tem um perfil hepático seguro, havendo descrição de elevação das aminotransferases em coinfectados com hepatite B ou C.
- **Inibidores das proteases.** O uso de indinavir, saquinavir, ritonavir, valaciclovir e nelfinavir ocasiona elevações das bilirrubinas e icterícia. Hepatite colestática é vista com emprego de valaciclovir, enquanto o ritonavir produz hepatite fulminante. O indinavir provoca icterícia hemolítica em 10% dos pacientes, dos quais apenas 1% apresenta elevação das aminotransferases.[19]
- **Fanciclovir, foscarnet e ganciclovir.** Elevações transitórias e reversíveis dos testes hepáticos são observadas com o uso destes fármacos.

Agentes antiparasitários

▸ **Albendazol.** O uso prolongado induz elevações da ALT em 25% dos pacientes e mesmo hepatotoxicidade importante. Avaliamos uma paciente jovem com quadro de hepatite aguda semelhante a hepatite autoimune após uso inadvertido de albendazol, 2 anos após quadro hepatítico semelhante com uso do mesmo medicamento.

▸ **Tiabendazol.** Induz hepatite colestática e alguns pacientes desenvolvem uma progressiva síndrome de ductopenia e cirrose, semelhante à biliar primária. Evolução fatal é possível e o transplante hepático está indicado nos casos graves.[1]

▸ **Mebendazol e metronidazol.** Podem causar hepatites agudas tipo citotóxicas.[1]

▸ **Pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar®).** Necrose hepática maciça com evolução fatal pode ocorrer, evoluindo com dermatite esfoliativa e insuficiência renal. Outros casos similares também têm sido descritos.[1]

Fármacos antituberculose

▸ **Isoniazida (INH).** Produz alterações hepáticas assintomáticas, com elevações transitórias das ALT em até 20% dos pacientes. Doença semelhante às hepatites virais ocorre em 1% dos pacientes[22] e a continuação do tratamento pode produzir hepatite fulminante. O mecanismo se dá por aberração metabólica, sendo mediada por metabólitos tóxicos, incluindo a acetil-hidrazina metabolizada pelo CYP 2E1. As manifestações hepáticas aparecem a partir do segundo mês até 1 ano do início do tratamento e, em geral não há manifestações de hipersensibilidade. Com a suspensão da medicação as ALT se normalizam em 1 a 4 semanas. Pacientes acima de 50 anos e os do sexo feminino são mais acometidos. A associação da INH com indutores do P-450, como a rifampicina, potencializa seus efeitos hepatotóxicos pela maior acetilação, o mesmo ocorrendo com alcoolistas crônicos, em virtude da mesma via metabólica para ambas as substâncias.[23] Relatos de hepatites fulminantes induzidas pela isoniazida quando associada a paracetamol, mesmo em doses terapêuticas, têm sido descritos.[1]

▸ **Pirazinamida.** Induz lesão hepática em 10% dos pacientes tratados com a dose de 3 g/dia e em 1 a 3% naqueles que usam 2 g/dia durante curtos períodos. O mecanismo da hepatotoxicidade é semelhante ao da INH.

▸ **Rifampicina.** Tem alta eficácia bactericida e é muito bem tolerada, mas é potente indutor enzimático, exacerbando a hepatotoxicidade de vários medicamentos. Interfere na captação e metabolismo das bilirrubinas, induzindo hiperbilirrubinemias transitórias. Em uma segunda fase, provavelmente por indução enzimática, provocada pela própria droga, há uma ativação da sua via metabólica, com aumento na taxa de produção e excreção das bilirrubinas ligadas ao ácido glicurônico, com sua consequente normalização, o que reflete um reversível processo de competição entre o medicamento e a bilirrubina para a sua excreção. No entanto, pode produzir lesões hepáticas semelhantes às da hepatite viral e, em casos graves, em que se verificou necrose hepática maciça, o período de latência não atingiu 7 dias.

▸ **Outras susbstâncias antituberculose.** A estreptomicina e o etambutol raramente são associados a reações de hepatotoxicidade. Já o *ácido para-aminossalicílico (PAS)* pode produzir doença hepática tipo hepatocelular ou mista, em baixo percentual, em geral acompanhada de reações de hipersensibilidade. A etionamida tem também sido associada a lesão hepática, mas de forma rara.[1]

▸ **Abordagem terapêutica em caso de hepatotoxicidade.** Desde que o paciente apresente elevação da ALT superior 5 vezes o limite superior da normalidade, ou principalmente, caso se desenvolva quadro clínico de hepatite ictérica, as drogas devem ser suspensas. Isto coloca um problema médico importante, uma vez que a mudança do esquema antituberculoso determina um tratamento mais prolongado, diminuição de eficácia e mesmo desenvolvimento de resistência para algumas drogas. Em virtude disto tem sido proposta a reintrodução das drogas antituberculosas naqueles pacientes que não tiverem apresentado reações hepatotóxicas graves,[25] o que deve ser feito após a normalização dos testes hepáticos, gradualmente e sob controle laboratorial rígido. Assim podemos recomendar a seguinte conduta médica:[24]

- Reiniciar com INH em doses pequenas, como 50 mg/dia a cada 3 dias; a seguir, sucessivamente 100 mg/dia durante 3 dias; 200 mg por 3 dias e aumento da dose até atingir-se o nível terapêutico desejado
- Se a função hepática mantiver-se preservada, reintroduzir a pirazinamida por um período de 7 dias
- A rifampicina é a última droga a ser reutilizada, não só pela sua ação hepatotóxica imunoalérgica, a qual se manifesta nas primeiras semanas de uso, diferente da INH que apresenta em geral efeitos mais tardios, mas também por ser ela uma forte indutora enzimática. Em caso de alteração das enzimas hepáticas durante a reintrodução isolada de cada medicamento confirmar-se-á sua responsabilidade pela hepatotoxicidade. Em casos de insuficiência hepática grave, que quase sempre evoluem com icterícia pronunciada, o transplante hepático de emergência estará indicado.

Fármacos de uso em neuropsiquiatria

Antipsicóticos e anticonvulsivantes

▸ **Clorpromazina.** Alterações hepáticas ocorrem em 0,5 a 1% dos pacientes, entre 1 e 5 semanas, após o início da medicação. Há náuseas, vômitos, dor abdominal, surgindo a seguir prurido e icterícia com aumento acentuado das taxas de bilirrubinas, FAL, GGT e discreta elevação das ALT. A biopsia hepática pode evidenciar colestase centrolobular, necrose hepatocitária discreta, presença de eosinófilos, infiltrado inflamatório portal e às vezes granulomas, devido a mecanismos imunoalérgicos. O prognóstico é bom, com a suspensão da droga, mas às vezes requer vários meses para recuperação completa, simulando quadro de cirrose biliar primária, diferindo dela pela ausência de anticorpos antimitocondriais.[21] A reutilização do medicamento pode provocar recidiva do quadro, o qual pode evoluir com colestase de longa duração.

▸ **Haloperidol.** Provoca colestase por vezes acentuada, com infiltrado inflamatório portal em 1% dos pacientes. Síndrome ductopênica também é descrita.[22]

▸ **Sulpirida.** Há relato de hepatite colestática após um curto período de uso da medicação.

▸ **Clozapina.** Antipsicótico usado no tratamento da esquizofrenia com hepatotoxicidade infrequente, embora elevações assintomáticas e transitórias da ALT sejam encontradas em 30 a 50% dos pacientes. Icterícia é incomum, 0,06% em 136.000 pacientes tratados assim como hepatite fulminante (0,01%).[1]

▸ **Risperidona.** Raramente tem sido incriminado como indutor de lesão hepática.

▸ **Hidantoína.** Produz lesão hepatocelular ou mista, 4 a 6 semanas após seu início nos pacientes suscetíveis. Há febre, *rash* cutâneo, linfadenopatia, icterícia, hepatoesplenomegalia além de leucocitose e atipia linfocitária semelhante à mononucleose. Nos casos graves há presença de trombocitopenia e dermatite esfoliativa, com 40 a 50% de mortalidade devido à insuficiência hepática ou infecções cutâneas por estreptococos.[1]

▸ **Ácido valproico.** Determina aumento transitório e assintomático das ALT em 30 a 50% dos pacientes 10 a 12 semanas após o início da terapêutica, e evolução fatal ocorre em 1/20.000 dos usuários, com manifestações clínicas semelhantes à síndrome de Reye.[1] Há discreta elevação das bilirrubinas, com AST >ALT, redução dos fatores de coagulação e elevação das taxas de ureia. Há necrose hepatocelular em zona três, esteatose microvesicular, lesão ductular e alterações mitocondriais. Crianças menores que 3 anos e uso concomitante com outros anticonvulsivantes são fatores preditivos.

▸ **Carbamazepina.** Elevações das ALT ocorrem em 5 a 10% dos pacientes após 1 mês de seu início. A doença hepática frequentemente é acompanhada de manifestações de hipersensibilidade. Ocasionalmente pode haver associação com alterações hematológicas como leucocitose, pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia, insuficiência renal e pneumonites. Às vezes o quadro clínico sugere colangite aguda com dor em andar superior do abdome, febre e icterícia que pode ser prolongada.[1] As alterações bioquímicas são variáveis, sendo que 30% dos pacientes apresentam manifestações do tipo colestático; 50% têm um

predomínio hepatocanalicular e em 20% predomina a elevação das ALT. A recuperação em geral se faz com a suspensão da droga, mas evolução de colestase crônica com ductopenia, necessidade de transplantação hepática e mesmo evolução fatal é estimada em até 12%.

▸ **Felbamato.** Um anticonvulsivante que tem sido associado a vários casos de hepatite fulminante. Monitoramento semanal das aminotransferases e das bilirrubinas deve ser feito, com suspensão imediata do medicamento em caso de suas alterações. Deve ser reservado para os casos de epilepsias graves, não sendo recomendado em portadores de doenças hepáticas.

▸ **Fenobarbital.** É um potente indutor enzimático, que pode determinar exacerbação da hepatotoxicidade de várias substâncias. Raramente apresenta efeitos hepatotóxicos, podendo ser responsável por hepatite aguda, que é do tipo citotóxica ou imunoalérgica, poucas vezes fatal.[1]

▸ **Topiramato.** Raramente envolvido com hepatotoxicidade, embora haja um relato de hepatite fulminante com seu uso, necessitando transplante hepático.

▸ **Tacrine.** Provoca elevações transitórias da ALT em 50% dos pacientes e hepatite clínica em 13%, após 7 a 12 semanas. Com sua suspensão há normalização das ALT, as quais devem ser dosadas periodicamente.[1]

Antidepressivos

▸ **Antidepressivos tricíclicos.** A amineptine, imipramina, desipramina, amitriptilina induzem alterações hepatíticas ou hepatocanaliculares em 10 a 25% dos pacientes e sensibilidade cruzada entre as várias substâncias também é descrita.[1]

▸ **Antidepressivos tetracíclicos.** Mianserina e maprotilina podem determinar hepatite do tipo colestática.[1]

Inibidores de recaptação seletivos de serotonina

▸ **Fluoxetina.** Seu uso prolongado provoca elevação da ALT em 0,5% dos usuários.[8] É implicada também como responsável por lesão aguda do tipo hepatocelular, manifestada poucas semanas ou até 1 ano após o início da medicação. A recuperação após a sua suspensão é completa, mas pode ser lenta.

▸ **Paroxetina.** Tem sido responsabilizada por hepatites agudas e crônicas, com características de doença autoimune.

▸ **Sertralina.** Casos de hepatites agudas são relacionados com seu uso.

▸ **Venlafaxina.** Há poucos relatos de hepatotoxicidade com seu uso, havendo notificação de lesão dos tipos hepatocelular e colestática.

▸ **Nefazodona.** Doença hepática aguda grave tem sido relatada, incluindo casos de hepatites fulminantes.

▸ **Inibidores da monoaminoxidase (MAO).** Presença de icterícia em 1% dos casos, colestase hepatocanalicular prolongada e mortalidade em até 15%.

▸ **Benzodiazepínicos.** Estas substâncias têm alta taxa de ligação proteica e apresentam um baixo risco de hepatotoxicidade. Sinais de hepatite aguda são referidos com clonazepam. Lesão tipo colestática é descrita com uso de: alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam e triazolam. Os benzodiazepínicos devem ser usados com cuidado em portadores de doença hepática. A cirrose hepática aumenta a meia-vida do diazepam e do clordiazepóxido em cerca de três vezes, produzindo um excesso de sedação.[1] O lorazepam e oxazepam em virtude de não necessitarem oxidação hepática podem ser considerados desprovidos de hepatotoxicidade, mas os portadores de cirrose hepática apresentam sensibilidade aumentada aos psicotrópicos e maior atenção deve ser tomada ao prescrevê-los.

Outras substâncias que atuam no sistema nervoso

▸ **Riluzol.** Usado no tratamento da esclerose lateral amiotrófica, provoca elevação das ALT em 1 a 3% dos pacientes, de acordo com a dose (50 mg a 200 mg), ocorrendo em geral 2 meses após seu início e normalizando-se com a suspensão da medicação.

▸ **Tolcapone.** Três a 5% dos pacientes tratados apresentam alteração dos níveis de ALT e casos de hepatite fulminante foram relatados. É recomendável a dosagem mensal da ALT durante o primeiro ano de uso e a cada 2 meses a seguir. Deve ser imediatamente suspenso se houver aparecimento de icterícia ou alterações significativas das aminotransferases.

▸ **Pemoline.** Este estimulante do sistema nervoso central apresenta espectro de hepatotoxicidade variada, como elevação assintomática da ALT, hepatite aguda, hepatite crônica tipo autoimune e hepatite fulminante, que se manifesta logo após seu início ou mesmo após 1 ano de tratamento.[25]

Fármacos utilizados no tratamento das doenças cardiovasculares

No tratamento das doenças cardiovasculares é comum o uso de vários medicamentos de modo concomitante. Isto torna difícil o diagnóstico etiológico correto da hepatotoxicidade, que acomete 5 a 35% dos cardiopatas. Em alguns casos a lesão hepática é bastante característica, como ocorre com uso da amiodarona, produzindo esteato-hepatite. Pelas características da gravidade das doenças cardiovasculares, se o medicamento responsável pelo dano hepático é absolutamente necessário e insubstituível, o risco-benefício deve ser avaliado e a medicação pode ser continuada com estrito controle clínico. As medicações usadas nas doenças cardiovasculares estão em constante renovação, e é um desafio muitas vezes, avaliar seu poder hepatotóxico. As principais substâncias causadoras de hepatotoxicidade são descritas a seguir.

▸ **Metildopa.** Há elevação das ALT em 6% dos usuários. Hepatite aguda ocorre nos três primeiros meses, frequentemente acompanhada de fenômenos de hipersensibilidade (Figura 73.16). Em 15 a 40% dos casos há anemia hemolítica com teste de Coombs^{+}. Hepatite aguda grave, hepatite granulomatosa, colestase, hepatite crônica tipo autoimune e cirrose são encontradas.[1]

▸ **Hidralazina.** Determina lesões hepáticas manifestadas 2 a 6 meses após seu início. As ALT elevam-se bastante em contraste com a fosfatase alcalina e as bilirrubinas. Por vezes anticorpos anti-LM podem ser detectados no sangue. Insuficiência hepática fulminante tem sido relatada com a sua reintrodução (Figura 73.17).[26] Em nosso serviço, paciente foi a óbito (falência hepática aguda e necrose maciça à histologia) após reexposição inadvertida a este fármaco após um primeiro quadro de hepatite aguda de evolução benigna.

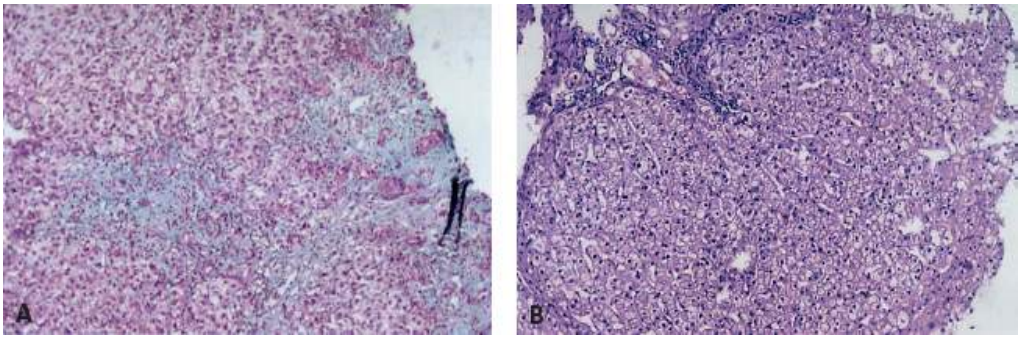

Figura 73.16 Hepatite por metildopa. **A.** Arquitetura distorcida por infiltrado inflamatório (HE 4003). **B.** Biopsia 6 meses após a suspensão da medicação, exibindo regressão do processo inflamatório (HE 4003).

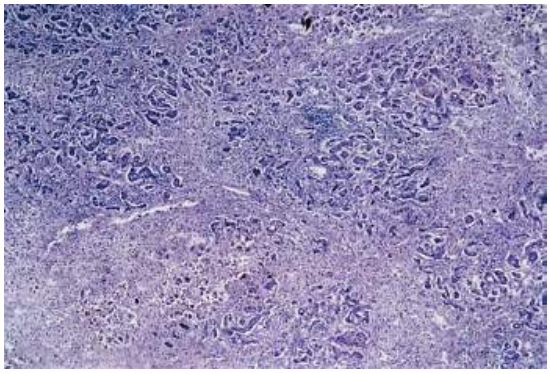

Figura 73.17 Hepatite fulminante por hidralazina. Necrose hepática submaciça (H&E 403).

Inibidores dos canais de cálcio

O diltiazem determina lesão hepática por mecanismo de hipersensibilidade com elevação sérica das enzimas ALT, FAL e GGT. Na histologia hepática há granulomas associados a infiltrado eosinofílico e leucócitos polimorfonucleares no interior do espaço porta, além de esteatose leve. O verapamil e o nifedipino podem induzir hepatites colestáticas ou mistas após 2 a 3 semanas de tratamento. Quadro histológico característico de esteato-hepatites é eventualmente observado após uso de nifedipino.

Bloqueadores AT1 da angiotensina II

Com candesartana cilexetila há relato de hepatite grave,[9] iniciada poucas semanas após seu início, evoluindo com sinais clínicos de colangite e histologia hepática demonstrando colestase intra-hepática e ductopenia. Apresentou evolução satisfatória após a suspensão do medicamento. A losartana tem sido incriminada raramente como causadora de lesão tipo hepatocelular.

Inibidores das enzimas de conversão

O captopril é associado a hepatite colestática ou mista; o enalapril predominantemente do tipo misto, e reação cruzada entre eles é possível. Manifestações de hipersensibilidade podem estar presentes, sendo a evolução benigna com a suspensão da medicação. Hepatite aguda grave, com forma fulminante, foi descrita com o uso continuado de lisinopril e enalapril.[1]

Antiarrítmicos

- **Amiodarona.** Elevações séricas das aminotransferases ocorrem em 14 a 82% dos pacientes que a utilizam prolongadamente e alterações hepáticas graves em 1 a 3% (Figura 73.18).[1] Os pacientes podem ser assintomáticos ou desenvolvem hepatomegalia e raramente icterícia, embora colestase grave ou cirrose hepática também possam ocorrer. A hepatotoxicidade pode surgir até 1 ano após o início da medicação.[27] A histologia pode ser semelhante à das hepatites alcoólicas, com fibrose portal, inflamação lobular e portal, colangite, proliferação ductular, presença de corpúsculos de Mallory, esteatose, citoplasma granular e regeneração nodular. A lesão é dose-dependente e como a droga tem meia-vida longa, permanece no tecido hepático por vários meses após a sua suspensão. Determinações rotineiras da ALT e suspensão da droga deverão ser feitas em caso de elevações das mesmas.
- **Quinidina.** Provoca lesão hepática por hipersensibilidade, com aparecimento de febre 1 a 2 semanas após seu início e sintomas gastrintestinais inespecíficos. Os níveis de ALT e FAL se elevam, mas as bilirrubinas estão normais ou pouco alteradas. Há necrose hepatocelular focal, infiltrado inflamatório e granulomas hepáticos.[1]
- **Procainamida.** Raramente agride o fígado, o que se faz por mecanismo de hipersensibilidade. Há elevação da ALT e hepatite do tipo granulomatosa.
- **Diuréticos tiazídicos, ácido etacrínico e furosemida.** Os dois primeiros determinam icterícia do tipo hepatocelular, enquanto a furosemida, necrose hepatocitária mediozonal, com manifestação de hepatite aguda. A espironolactona não provoca lesão hepática em geral, mas determina elevações das aminotransferases em casos esporádicos.

Bloqueadores adrenérgicos

O propranolol pode inibir o metabolismo hepático de várias drogas, havendo relatos relacionando seu uso com a precipitação de encefalopatia hepática em portadores de cirrose hepática, fato não confirmado. Lesão hepática hepatocelular pode ser devida ao uso de propranolol e metropolol, enquanto colestase é produzida pelo atenolol. O labetalol desencadeia hepatite excepcionalmente, mas hepatite grave, com necrose hepática maciça, submaciça e hepatite crônica são descritas.[28]

Anticoagulantes e antiplaquetários

- **Fenindiona.** Determina necrose hepatocitária e icterícia colestática por hipersensibilidade. Agressão citotóxica mais intensa pode evoluir para o óbito por insuficiência hepática. Lesões hepáticas também têm sido descritas com outros cumarínicos. Elevação moderada e transitória das ALT tem sido observada com uso de heparina, que se normaliza mesmo com o seu prosseguimento.

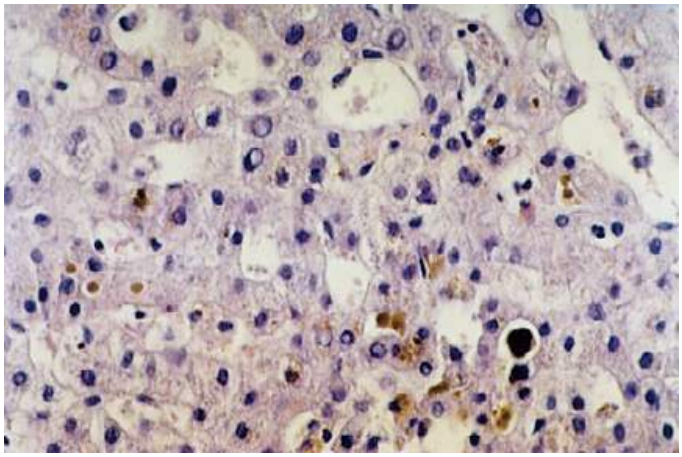

Figura 73.18 Hepatite colestática por amiodarona (HE 4003).

▸ **Ticlopidina.** Este antiagregante plaquetário produz anormalidades funcionais hepáticas em 4% dos pacientes, sendo reversíveis com a sua suspensão. Hepatite colestática também é descrita com seu uso.

Hipolipemiantes

▸ **Lovastatina, sinvastatina e pravastatina.** Induzem discreta alteração das aminotransferases em 1 a 5% dos pacientes e elevações prolongadas em níveis superiores a três vezes o LSN em 1 a 2% dos casos, em geral nos primeiros 3 meses do seu uso, o que não impede sua continuação, pois em geral se normalizam mesmo com a continuidade da medicação. Hepatite colestática é produzida por estes agentes assim como a atorvastatina e a fluvastatina. Insuficiência hepática grave é rara e hepatite tipo autoimune têm sido relatadas.[19]

▸ **Ezetimibe.** Seu uso combinado com as estatinas produz elevação importante (> 3 LSN) e mais frequente (1,3%) da ALT quando comparado ao uso isolado de estatinas (0,4%). Quando usado em conjunto, hepatite colestática e autoimune foi descrita.[19]

▸ **Ácido nicotínico.** Produz elevações transitórias da ALT, icterícia, colestase e hepatite. A lesão se manifesta após 6 meses ou anos do seu uso, sendo dose-dependente e com doses em geral superiores a 2 g/dia. O uso concomitante de bebidas alcoólicas e sulfonilureia é fator predisponente.[1,19]

▸ **Fibratos.** Elevações assintomáticas da ALT são encontradas com o uso de muitos destes agentes. O genfibrozila produz lesão hepatocelular, enquanto o fenofibrato pode ser responsável por hepatite aguda, ductopenia, fibrose e mesmo hepatite crônica autoimune, com presença de anticorpos antinucleares e antimúsculo liso.

Hipoglicemiantes orais

▸ **Sulfonilureias.** Clorpropamida, glibencamida, tolbutamida determinam colestase em 0,5 a 1% dos pacientes tratados com granulomas hepáticos e até ductopenia à histologia hepática. A gliburida e a glicazida causam lesão do tipo hepatocelular. A glimepirida tem sido incriminada como causadora de hepatite colestática.

▸ **Biguanidas.** A metformina raramente produz hepatites agudas, tipo hepatocanalicular ou colestase pura, que se manifestam 2 a 4 semanas após o início do tratamento. Deve ser evitada em cirróticos Child B ou C pelo risco de acidose láctica.[19]

▸ **Inibidores de alfaglicosidases.** Acarbose produz lesão hepatocelular ou mista, provavelmente por idiossincrasia, sendo aconselhável o monitoramento das aminotransferases durante o tratamento. Hepatotoxicidade grave pode ocorrer quando usada em associação com gliburida.[19]

▸ **Tiazolidinedionas.** A pioglitazona e a rosiglitazona não apresentam hepatotoxicidade significativa, embora tenham estrutura semelhante à troglitazona, cuja comercialização foi suspensa em virtude da sua hepatotoxicidade. As alterações hepáticas são discretas e reversíveis, mas hepatite grave foi descrita com uso de rosiglitazona.[19]

Hormônios anabolizantes

Fluoximesterona, metandrostenolona, metiltestosterona, oximetolona e noretandrolona são esteroides anabolizantes alquilados em C_{17}, que induzem quadros clínico e histológico de colestase, reversíveis com a sua suspensão. Podem produzir peliose hepática, hiperplasia nodular regenerativa, adenomas, hepatocarcinomas e angiossarcomas.[3]

Anticoncepcionais

Determinam colestase na proporção de 1/10.000 pessoas, sendo que as mulheres com história de colestase recorrente da gravidez são mais suscetíveis. A icterícia inicia-se ao curso dos 6 primeiros meses, acompanhada geralmente de prurido, que regride com a suspensão da droga. Após uso prolongado pode determinar adenomas, hiperplasia nodular regenerativa, hepatocarcinoma e, mais raramente, carcinoma do tipo fibrolamelar e hemangioendotelioma.[1] Incidência aumentada da síndrome de Budd-Chiari é descrita com seu uso, pois tem sido sugerido que podem exacerbar condições tromboembólicas preexistentes, como as doenças mieloproliferativas inaparentes.

Antagonistas dos hormônios sexuais

▸ **Tamoxifeno.** É responsável por hepatite colestática, peliose hepática, cistos hepáticos, esteato-hepatite e cirrose hepática.[1]

▸ **Raloxifeno.** Icterícia colestática tem sido relatada com o uso deste medicamento.

▸ **Danazol.** Elevações transitórias das aminotransferases, hepatite colestática, peliose hepática, adenomas e hepatocarcinoma são possíveis com seu uso.[2]

▸ **Flutamida.** Elevação das ALT e insuficiência hepática grave são descritas com sua utilização.[2] Avaliação hepática deve ser feita periodicamente e a droga suspensa em caso de alterações importantes.[3]

▸ **Ciproterona.** Determina elevação das aminotransferases em 5 a 30%, hepatite citotóxica e mesmo cirrose hepática. Insuficiência hepática grave também tem sido descrita, sendo que um caso de evolução fatal foi acompanhado por nós em paciente de 80 anos de idade que utilizou a medicação por 3 meses.

Drogas antitireoidianas

▸ **Propiltiuracil.** Elevações da ALT são comuns após 2 meses do seu uso, geralmente transitórias e assintomáticas. Lesão hepatocelular às vezes ocorre, inclusive com necrose hepática maciça. Manifestações de hipersensibilidade sistêmica com febre, lesões cutâneas, linfadenopatias, eosinofilia, depressão da medula óssea e agranulocitose às vezes acompanham as alterações hepáticas, o que pode contribuir para evolução fatal. Estes fatos sugerem um mecanismo de hipersensibilidade para a hepatotoxicidade com esta droga.

▸ **Carbimazol e metimazol.** Podem determinar hepatite colestática, surgindo 2 a 4 semanas após o início da medicação.

Drogas antineoplásicas e imunossupressoras

▸ **Metotrexato.** Provoca lesões hepáticas mais frequentemente quando usado de modo contínuo e prolongado. Em dose total superior a 1,5 g é associado a significante aumento da sua hepatotoxicidade com os níveis de ALT alcançando 40 vezes o LSN.[29] Seu uso é mais relacionado com hepatopatia crônica que se instala de modo insidioso, oligossintomática. A fibrose e a cirrose hepática estão relacionadas com a dose cumulativa e o tempo do seu emprego. A biopsia hepática inicial só está indicada em pacientes portadores de doença hepática prévia ou alcoolistas crônicos. As aminotransferases não se mostram um bom marcador durante o tratamento, mas sua elevação é determinante para indicação da biopsia hepática. Os fatores que influenciam sua hepatotoxicidade estão listados na Tabela 73.18.

Tabela 73.18 Fatores associados ao aumento da hepatotoxicidade pelo metotrexato.

Fortemente associados	Etilismo ativo ou recente
	Insuficiência renal
	Doença hepática preexistente
	Uso diário de metotrexato
Possivelmente associados	Obesidade com diabetes melito
	Tratamento anterior com arsenicais
	Hipoalbuminemia
	Tratamento com metotrexato por mais de 2 anos
	Doses cumulativas (> 1.500 mg)
Fatores não associados	Idade
	Sexo
	HLA
	Extensão das lesões cutâneas da psoríase
	Terapêutica com corticoides (prévia ou concomitante)
	Diabetes melito sem obesidade

▸ **Mercaptopurina.** Determina icterícia e prurido em 6 a 40% dos pacientes, 1 a 2 meses após o início da droga. A prevenção desses efeitos deve ser feita com a limitação da dose diária em 2,5 mg/kg.

▸ **Ciclofosfamida.** É ativada no fígado até acroleína e mostarda fosforamida, produtos altamente tóxicos, que raramente causam necrose hepática. Quando associada a outros agentes em transplantados de medula óssea, pode produzir doença veno-oclusiva. Caso de insuficiência hepática grave, com evolução para o óbito após 2 meses de uso desta medicação foi observado em nosso serviço.

▸ **Azatioprina.** Hepatite colestática é vista em casos esporádicos, 1 a 18 meses após seu início. É relacionada ainda com vários tipos de lesões hepáticas como: peliose hepática, doença veno-oclusiva (síndrome de obstrução sinusoidal), dilatação sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa, esclerose hepatoportal. A peliose hepática e a doença veno-oclusiva surgem principalmente nos transplantados renais.[30] Esta última atinge 2,5% dos pacientes tratados com curso insidioso e alteração moderada das enzimas hepáticas, evoluindo para grave insuficiência hepática e hipertensão portal, que se detectada precocemente pode ser revertida.

▸ **Fluoruracila.** Raramente produz doença hepática quando usado VO. Seu derivado, a floxuridina (FUDR), quando injetada na artéria hepática, produz elevação das enzimas hepáticas, e colangite esclerosante em 25 a 50% dos casos, 3 a 6 meses após início da terapêutica. O mecanismo da lesão ductal é devido à isquemia induzida pela infusão da FUDR e possivelmente também, pela desvascularização cirúrgica, quando o cateter é inserido.

▸ **Citosina arabinosídeo.** Raramente determina agressão hepática, que é do tipo colestática. Doença veno-oclusiva foi relatada em dois pacientes que fizeram seu uso.

▸ **Ciclosporina.** É mais nefrotóxica que hepatotóxica, causando colestase em 10 a 86% dos pacientes, com proeminente elevação das bilirrubinas e da GGT, sendo dose-dependente. É potente inibidora do CYPIIIA4 e se usada concomitantemente com sinvastatina, eleva suas taxas séricas, podendo produzir miopatias. As principais substâncias que interferem com o metabolismo da ciclosporina estão listadas na Tabela 73.19.

▸ **Nitrosureias.** BCNU, CCNU e estreptozotocina são agentes antineoplásicos metabolizados por enzimas microssomais. A hepatotoxicidade é maior para o BCNU e a estreptozotocina, com elevação das aminotransferases, bilirrubinas e fosfatase alcalina. Com a estreptozotocina há lesões menos intensas, e alterações laboratoriais em 15 a 60% dos casos, mas a biopsia hepática é normal ou mostra necrose focal e infiltrado inflamatório periporta discreto.[1]

▸ **Bussulfano.** Raramente causa lesão hepática, que se caracteriza por colestase centrolobular e infiltrado inflamatório portal.

▸ **Dacarbazina.** Pode produzir doença veno-oclusiva acompanhada de insuficiência hepática grave, que se desenvolve após o segundo ciclo da medicação, sugerindo mecanismo alérgico.[1]

▸ **L-Asparaginase.** É hepatotóxica em cerca de 50% dos casos. Provoca alteração dos testes hepáticos e esteatose difusa. Com a suspensão da droga há normalização rápida das funções hepáticas.

▸ **Bleomicina.** Tem hepatotoxicidade caracterizada por elevação das aminotransferases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, provocando esteatose focal ou difusa com normalização após a sua interrupção.

▸ **Mitomicina.** Produz elevação quase constante das aminotransferases e, em doses elevadas, há necrose centrolobular. Doença veno-oclusiva é descrita em transplantados de medula óssea.

Tabela 73.19 Drogas que alteram o metabolismo da ciclosporina.

Concentração sérica aumentada	Concentração sérica diminuída
Amiodarona	Carbamazepina
Claritomicina	Fenobarbital
Diltiazem	Fenitoína
Eritromicina	Rifampicina
Fluconazol	
Cetoconazol	
Verapamil	
Erva de São João (Hypericum perforatum)	

▸ **Vincristina.** Associada à radioterapia no tratamento de linfomas hepáticos, pode induzir hepatites citotóxicas graves.

Drogas antifator de necrose tumoral

▸ **Infliximabe.** Pelo menos 34 casos de hepatite aguda com seu uso foram bem documentados. Em alguns casos características autoimunes com a presença de autoanticorpos elevados foram observados.[31]

▸ **Etanercepte e micofenolato mofetila.** Raramente são responsáveis por hepatites agudas. O sirolimo pode induzir elevações transitórias da ALT, mas há relato de trombose porta desencadeada com seu emprego após transplante hepático.[32]

Outras drogas que podem lesar o fígado

▸ **Vitamina A.** Sua hepatotoxicidade é manifestada com doses diárias superiores a 30.000 UI, sendo potencializada pelo uso concomitante de bebidas alcoólicas. Há náuseas, vômitos, alteração das provas de função hepática, hepatomegalia, hipertensão portal e ascite. Na histologia hepática podem ser evidenciadas esteatose macrovesicular, hipertrofia das células de Ito, fibrose perissinusoidal associada à fibrose portal e mesmo cirrose hepática. Isotretinoína, um derivado sintético da vitamina A, produz elevação da ALT em 40% dos pacientes tratados, além de esteatose, hepatite crônica, fibrose hepática e inclusive cirrose hepática. Seu derivado, acitretina, também tem sido implicado.

▸ **Cimetidina.** Elevações das aminotransferases são encontradas em 22 a 38% dos pacientes tratados com doses superiores a 1.200 mg/dia e hepatites mistas foram relatadas com seu uso, bem como da *ranitidina*, em doses habituais.

▸ **Omeprazol.** Produz elevações transitórias das aminotransferases, que se normalizam mesmo com a continuidade terapêutica, embora lesões hepáticas agudas também tenham sido relatadas.

▸ **Corticosteroides.** Sua hepatotoxicidade é muito rara, limitando-se principalmente ao aparecimento de hepatomegalia em virtude da esteatose hepática. Deve ser relembrado no entanto que substâncias como cetoconazol e anticoncepcionais aumentam os níveis séricos da prednisolona, enquanto drogas indutoras enzimáticas como rifampicina, fenobarbital, fenil-hidantoína, carbamazepina e algumas drogas chinesas como Sho-Saiko-to (TJ9) aceleram seu metabolismo, diminuído a sua concentração, o que pode afetar o tratamento imunossupressor.

▸ **Terfenadina.** Poucos casos de colestase crônica e ductopenia têm sido relatados.

▸ **Citocinas.** Sua hepatotoxicidade é dose-dependente. As interferonas alfa-2 e gama produzem lesão hepática quando usadas em altas doses. A interleucina-2 ocasiona colestase dose-dependente, que regride rapidamente após a sua retirada.

▸ **Nutrição parenteral total (NPT).** Pode provocar elevações das aminotransferases 2 a 3 semanas após seu início com normalização em torno de 14 dias após a sua suspensão. Pacientes submetidos a NPT por longo tempo podem apresentar elevações das bilirrubinas e da fosfatase alcalina, sendo que, em neonatos, estas alterações são encontradas em 90% daqueles tratados por mais de 10 dias. Esteatose, esteato-hepatite, colestase intra-hepática e progressão para hepatite crônica e cirrose hepática podem ocorrer, sendo observadas principalmente em crianças com tratamento longo. Barro biliar é encontrado em 50% dos pacientes tratados por 4 a 6 semanas e em praticamente todos os pacientes em NPT por 8 a 12 semanas.[1]

▸ **Cocaína.** Tem hepatotoxicidade intrínseca que é dose-dependente, provocando febre, hipotensão arterial importante, rabdomiólise e insuficiência renal. Há um rápido aumento das aminotransferases que também se normalizam precocemente, alargamento do tempo de protrombina e retenção azotada. A histologia hepática demonstra necrose hepatocelular predominante em zonas 1 e 2 e esteatose microvesicular (Figura 73.19). Concomitante uso de etanol potencializa as lesões induzidas pela cocaína possivelmente dependente do sistema enzimático CP450.

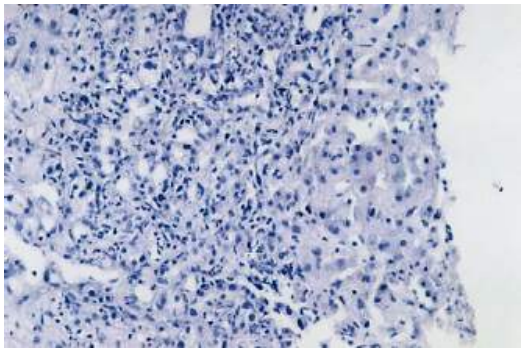

Figura 73.19 Hepatite aguda por cocaína. Espaço porta com infiltrado inflamatório linfocitário com eosinófilos e necrose de placa limitante (HE 2003).

▸ **Metanfetamina (*ecstasy*).** Pode produzir rabdomiólise, lesão hepática semelhante à induzida pela cocaína, com recuperação ocorrendo em 3 semanas a 3 meses. e uma síndrome fatal de hipertermia. Vários casos de hepatite aguda, hepatite crônica com manifestações autoimunes, hepatites fulminantes evoluindo para o óbito, ou necessitando transplante hepático têm sido relatados.[3]

Plantas medicinais

A medicina fitoterápica tem crescido em todo o mundo e no Brasil ela é praticamente desprovida de qualquer controle regulatório. O aumento da sua popularidade é devido a vários fatores, entre os quais, a crença de que os produtos naturais são isentos de toxicidade e eficazes para o tratamento de novas e antigas doenças com tratamento convencional insatisfatório. Sua hepatotoxicidade é de difícil comprovação, uma vez que a automedicação é frequente e o paciente em geral não informa o uso destas substâncias a seu médico. O risco aumenta com a utilização de compostos que associam várias plantas, com a seleção inadequada da porção atóxica da mesma e por contaminação química ou biológica (microrganismos) do composto que é possível devido ao armazenamento inadequado. A doença hepática induzida por produtos naturais varia desde alterações das enzimas hepáticas, até hepatites agudas, hepatite crônica, síndrome de obstrução sinusoidal e mesmo cirrose hepática. Além disto, muitos chás caseiros podem interagir com medicamentos tradicionais, interferindo no seu metabolismo e modificando sua ação terapêutica ou exacerbando seus efeitos hepatotóxicos.

Na Tabela 73.20 estão listadas algumas plantas, com potencial hepatotóxico, acompanhadas pela sua denominação popular mais frequente e principais tipos de lesões hepáticas produzidas pelas mesmas.

▸ **Alcaloides da pirrolizidina.** Seu poder hepatotóxico é bem conhecido, produzindo principalmente síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva). Em altas doses induz doença hepática aguda, inclusive fulminante e em exposição prolongada desencadeia hepatites crônicas e cirrose. As principais espécies implicadas são *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* e *Symphytum officinale* (confrei). É o mais importante grupo de plantas com potencial hepatotóxico. A forma aguda apresenta-se com dor abdominal, hepatomegalia e ascite. Icterícia também pode estar presente. Período de latência em torno de 19 a 45 dias. A mortalidade é alta, atingindo 20 a 40% das pessoas expostas. Em uma epidemia na Índia e Afeganistão com 188 casos comprovados, houve relato de 73 óbitos.[33] O mecanismo de lesão hepática provavelmente é devido à ação tóxica direta, dose-dependente, podendo, no entanto, haver idiossincrasia. Drogas indutoras enzimáticas, como fenobarbital, que é indutor do citocromo P-3A4, podem agravar a hepatotoxicidade destas plantas.[34] Um paciente nosso após uso de chá de confrei durante 2 meses apresentou quadro de icterícia importante, hepatomegalia, ascite, com a histologia hepática confirmando síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva) (Figura 73.20).

▸ **Germander.** Conhecida entre nós como *erva cavalinha*, é usada comumente para tratamento de dor abdominal, da obesidade e como antipirética. Manifestação clínica de hepatite manifesta-se entre 3 e 18 semanas após início do seu uso, geralmente quando utilizada em doses superiores a 600 mg/dia. A utilização prolongada pode induzir hepatite crônica e cirrose hepática. A análise histológica pode demonstrar necrose de zona 3. Geralmente há melhora gradual em 2 a 6 meses após sua retirada. Os metabólitos tóxicos são os diterpenoides que são metabolizados pelo CYP3A. A depleção do glutation que é agravada pela desnutrição e a indução enzimática induzida por uso concomitante com outros fatores constituem fatores de risco para hepatotoxicidade.[35]

Tabela 73.20 Plantas medicinais potencialmente hepatotóxicas e suas principais manifestações hepatotóxicas.

Plantas	Manifestações
Alcaloides da pirrolizidina Crotalária, senécio *Heliotropium, Symphytum* (confrei)	Síndrome de obstrução sinusoidal
Valeriana officinalis (valeriana)	Hepatite aguda
Ervas chinesas: *Jin Bu Huan, Ma-huang, Syo-saiko-to*	Hepatite aguda e crônica, fibrose (colestase), esteatose microvesicular
Cassia angustifolia (sene)	Hepatite aguda
Margosa oil (nim)	Síndrome de Reye, esteatose microvesicular
Plantago ovata (isabgol)	Hepatite de células gigantes
Germander (erva cavalinha)	Hepatite aguda, hepatite fulminante, hepatite crônica, cirrose
Piper methysticum (kava-kava)	Hepatite aguda, colestase, hepatite fulminante
Croton cajucara benth (sacaca)	Hepatite aguda, hepatite fulminante, hepatite crônica
Camellia sinensis (chá-verde)	Hepatite aguda, hepatite fulminante
Rhamnus purshiana (cáscara sagrada)	Hepatite colestática, hipertensão portal
Larrea tridentata (chaparral)	Colestase (colangite), hepatite crônica, cirrose

Ervas chinesas

Cerca de 7.000 plantas medicinais são usadas na China e muitas delas são implicadas como causadoras de doenças hepáticas, sendo que várias delas estão em uso no Brasil. Algumas delas merecem citação especial.

▸ **Jin Bu Huan.** Usada como analgésica e sedativa, pode produzir hepatite aguda e recentemente foi descrita uma possível associação com o surgimento de hepatite crônica.[34]

▸ **Syo-Saiko-To.** Usada como antipirética, tornou-se popular recentemente, ao ser utilizado em alguns países como tratamento alternativo da hepatite C, havendo relatos da diminuição da incidência do carcinoma hepatocelular em portadores de cirrose hepática seguidos por 5 anos tratados com esta substância. Demonstrou-se que o uso de Syo-Saiko-To aumenta a produção das interleucinas 1B, 6 e do fator alfa de necrose tumoral e reduz a produção aumentada de interleucina 4 e 5, frequentemente vista nos portadores de hepatite crônica C. Por outro lado, há relatos de pacientes que agravaram a hepatite C com seu uso. Hepatite aguda e crônica, fibrose hepática, esteatose microvesicular e colestase têm sido relatadas com seu uso.[36]

▸ **Ma-huang.** Tem como constituinte a efedrina. É relacionada com casos de hepatite aguda grave.[37] Acompanhamos um paciente que desenvolveu hepatite aguda com manifestação colestática. Houve evolução favorável, mas com remissão lenta da icterícia e normalização das enzimas canaliculares após 3 meses da suspensão do chá.

▸ **Sacaca (Croton cajucara benth).** Planta comum na Amazônia, usada popularmente para tratamento da obesidade e hipercolesterolemia, pode causar hepatite aguda, crônica e mesmo fulminante. Em um caso acompanhado em nosso serviço, ocorreu hepatite aguda colestática grave, com normalização lenta (4 meses) das enzimas hepáticas após a suspensão da droga. Com a reintrodução da droga realizada pela paciente houve reaparecimento das manifestações clínicas e bioquímicas de hepatite aguda, semelhante à forma inicial, que evoluiu para cura, após a retirada da substância. Esta evolução clínica sugere um provável mecanismo imunoalérgico.

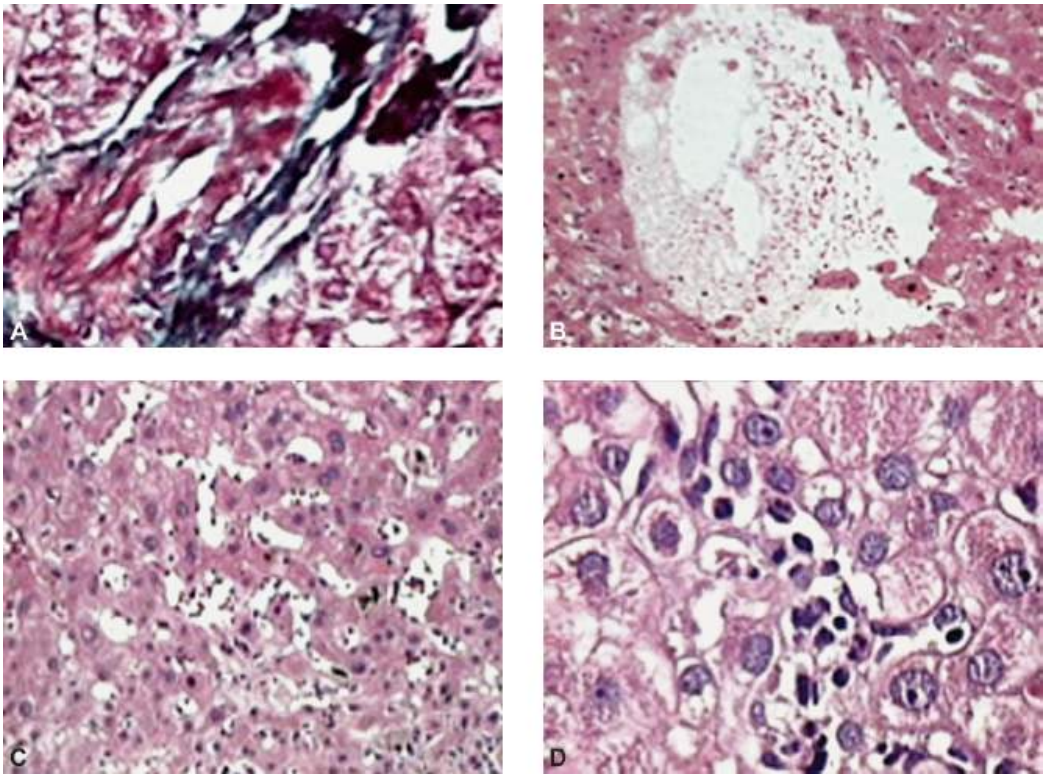

Figura 73.20 Presença de *plugs* biliares, infiltrado inflamatório lobular com degeneração balonizante, necrose perivenular (HE 4003), após uso prolongado de chá de confrei.

▸ **Chá-verde (Camellia sinensis).** É uma das bebidas naturais mais consumidas no mundo, sendo utilizada como planta medicinal para várias situações. Alguns poucos casos de hepatite do tipo hepatocelular têm sido descritos, com resolução completa em torno de 2 meses. Entretanto há relato de indicação de transplante hepático em uma paciente, embora neste caso houvesse também abuso alcoólico. Na literatura, 34 casos de hepatotoxicidade relacionada à ingestão deste chá foram descritos entre 1999 e 2008.[37,38] As mulheres são mais acometidas, havendo em geral, período de latência de 5 dias a 20 semanas. A lesão hepática geralmente é do tipo hepatocelular, de evolução benigna, mas hepatite fulminante é descrita (Figura 73.21). Os metabólitos reativos são as catequinas, sendo que a sua forma de extração e preparação favorecem a hepatotoxicidade. Sua hepatotoxicidade praticamente inexiste, quando o chá é preparado de forma tradicional, com água fervente, ao contrário dos produtos industrializados que fornecem o chá nas preparações em cápsulas ou provocam seu preparo com derivados hidroalcoólicos.[36] A nossa experiência com essa substância restringe-se a dois pacientes, um com hepatite colestática, que evoluiu para cura de modo lento, necessitando 4 meses para normalização dos exames hepáticos, e um com quadro citotóxico que evoluiu para cura em 30 dias após suspensão da droga.

▸ **Kava-Kava (Piper methysticum).** Vários relatos de hepatite aguda têm sido apresentados, alguns com evolução grave para transplante hepático e mesmo para a morte.[39]

▸ **Sena (Cássia angustifólia).** Utilizada como laxante, foi responsabilizada por hepatite aguda em um paciente que a utilizava em doses elevadas.

▸ **Porangaba (Cordia salicifolia).** Conhecida também como cafezinho, chá-de-mato, chá-de-bugre, chá-de-frade tem como constituinte a alantoína. Em uma paciente de nossa casuística foi responsável por lesão tipo hepatoceliular com elevações discretas das aminotransferases e rápida normalização destas com a suspensão do chá.

▸ **Isabgol (Plantago ovata).** Usado na constituição de muitos laxantes, tem sido relacionado como causador de hepatite aguda, com presença de fibrose e células gigantes na histologia hepática.

▸ **Valeriana (Valeriana officinallis).** Alguns casos de hepatite aguda têm sido relatados com seu uso, inclusive com hepatite fulminante.

▸ **Poejo (Mentha pulegium L).** Seu constituinte tóxico é a pulegona, que tem como via metabólica o sistema enzimático CYP2E1 e pode produzir hepatite aguda e mesmo hepatite fulminante.[40] O tratamento é o mesmo da hepatite por paracetamol, com administração rápida de n-acetilcisteína.

▸ **Chaparral (Larrea tridentata).** Encontrada sob a forma de chás, cápsulas e tabletes. Tem sido usada para tratamento de resfriados comuns e ultimamente até para doenças mais sérias, como portadores do vírus HIV. Induz doença hepática aguda colestática, que se manifesta após 3 a 52 semanas do início de seu uso, com recuperação em torno de 1 a 17 semanas depois da sua descontinuação.[41] Também foi descrita evolução para cirrose hepática e hepatite fulminante com necessidade de transplante hepático.

▸ **Quelidônia-maior (Chelidonium majus).** Muitos são os relatos de hepatotoxicidade com seu uso, principalmente hepatites colestáticas associadas a baixos títulos de autoanticorpos, sugerindo mecanismo de autoimunidade, manifestadas após períodos variados da sua ingestão.[40]

▸ **Cáscara sagrada (Rhamnus purshiana).** É utilizada principalmente como erva laxativa. Tem sido implicada como causadora de hepatite colestática, mas também por associação com casos de hepatopatia crônica.[40]

▸ **Herbalife®.** A combinação de ervas para induzir perda de peso tem sido reconhecida como potencial causa de doença hepática.[43] Foram descritos recentemente um total de 28 casos de hepatites induzidas por Herbalife®, sendo que em dois houve evolução para forma fulminante, necessitando transplante hepático.[42,43]

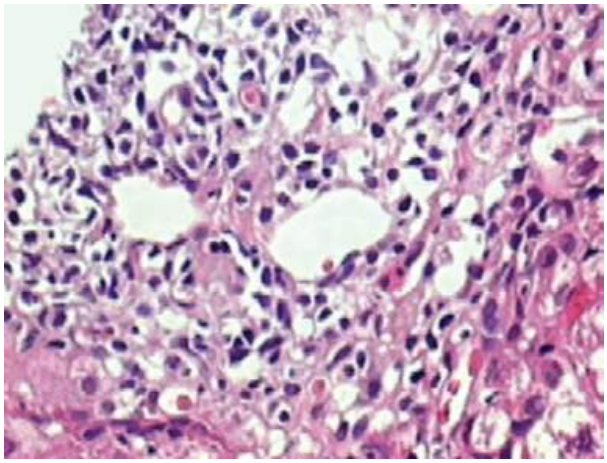

Figura 73.21 Hepatite aguda por chá-verde. Presença de infiltrado inflamatório portal linfocitário com presenca de alguns eosinófilos e atividade necroinflamatória em placa limitante (HE 4003).

Toxinas ambientais e industriais

As toxinas ambientais e industriais podem acarretar: doença hepática aguda, subaguda ou crônica, estando a manifestação clínica relacionada com o tempo da exposição e com a dose da mesma. São drogas previsíveis, não se limitando apenas à produção de lesões hepáticas, havendo também alterações renais, gastrintestinais e cardiovasculares.[1] As principais toxinas industriais e ambientais que podem produzir doença hepática estão incluídas na Tabela 73.21.

Trabalhadores em contato com *cloreto de vinila* são mais acometidos por angiossarcoma hepático que a população em geral. A ingestão aguda de *arsênico* é associada a síndrome de obstrução sinusoidal. Seu uso crônico produz lesões hepáticas variadas, como fibrose, cirrose e angiossarcoma. Vários casos de hepatite aguda devido à contaminação acidental com *hidroclorofluorcarbono (HCFC$_s$)* foram relatados. Estas drogas têm a mesma via metabólica do halotano e anticorpos anti-P450 2EI ou P58, que são associados às hepatites pelo halotano, também foram detectados em muitos pacientes.

Pesticidas

Os pesticidas englobam as substâncias usadas como fungicidas, raticidas, herbicidas e inseticidas, entre outras, sendo relativamente baixa a incidência de lesão hepática aguda pelo seu uso. Podem causar também lesões hepáticas crônicas, e algumas delas, como o DDT, são potencialmente carcinogênicas.[1] Os inseticidas organoclorados são compostos não polares, lipossolúveis, que facilmente penetram na membrana celular, sendo estocados no seu interior. Os mais empregados são: DDT, Aldrin, Lindane, Kepone e Mirex. Os animais de experimentação submetidos ao contato prolongado com essas substâncias têm desenvolvido tumores hepáticos. Além do mais, o DDT e seus similares são muito estáveis e apresentam uma baixa solubilidade, favorecendo sua permanência no meio ambiente por vários anos. Estas características associadas ao seu grande poder indutor do sistema P-450 tornam essas drogas um sério problema ecológico. Certos herbicidas, como a dibenzodioxina e o paraquat, também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de necrose hepática.

Manuseio de medicamentos em portadores de doença hepática

A doença hepática pode alterar substancialmente a farmacodinâmica de várias drogas, através da diminuição da atividade enzimática provocada pela própria insuficiência funcional do órgão, como também pela redução do fluxo sanguíneo hepático, desviado pelos *shunts* portossistêmicos intra ou extra-hepáticos. Associa-se a esses fatores a hipoalbuminemia, observada, com frequência, em portadores de doença hepática.

Tabela 73.21 Toxinas industriais e ambientais que podem produzir doença hepática.

Tipo de lesão	Agente
Aguda	
Citotóxica	CCl_4, tricloroetileno, tricloroetano, tetracloroetano, fósforo amarelo, cobre, manganês, sais de ferro, selênio, antimônio, arsênico, *Amanita phalloides*, micotoxinas
Colestática	4,4-diaminidifenil-metano
Subaguda	
Necrose hepática (subaguda)	Trinitrotolueno (TNT), cloronaftalenos, dioxinas, hexaclorobenzeno, micotoxinas
Síndrome de obstrução sinusoidal	Alcaloides pirrolizidínicos (encontrados em algumas plantas, como: senécio, crotalária)
Crônica	
Cirrose	CCl_4, TNT, dioxinas, arsênico, micotoxinas, alcaloides pirrolizidínicos, cloreto de vinila (plástico PVC)
Carcinoma	Nitrosaminas, micotoxinas
Angiossarcoma	Arsênico, cloreto de vinila

Os pacientes com hepatopatias agudas apresentam diminuição da atividade enzimática, devido à lesão parenquimatosa, havendo aumento da disponibilidade sistêmica de certas drogas pela redução do clareamento hepático. Nesses casos, o fluxo sanguíneo hepático está normal ou até aumentado, não afetando, inicialmente, o clareamento das drogas com altas taxas de excreção, como o propranolol, mas principalmente daquelas que têm baixas taxas de excreção, como o diazepam, cuja eliminação está relacionada primordialmente com a integridade do hepatócito.

Nos portadores de cirrose hepática, a disponibilidade dos medicamentos é mediada por numerosos fatores. A doença hepática crônica, com consequente diminuição da massa celular funcionante, acarreta redução da atividade enzimática, alterando a capacidade intrínseca do fígado para eliminar as drogas, modificando profundamente o metabolismo e a eliminação de algumas delas. As derivações portossistêmicas provocadas pela hipertensão portal diminuem a

eliminação das drogas, sobretudo daquelas com altas taxas de excreção como o propranolol e a lidocaína. Elas retardam a sua eliminação pré-sistêmica pelo desvio do fluxo sanguíneo hepático, aumentando consequentemente a disponibilidade sistêmica do medicamento e, em virtude disso, podendo também aumentar os efeitos colaterais determinados por esses fármacos. A hipoalbuminemia que ocorre na cirrose hepática relaciona-se com a taxa de ligação proteica das drogas, acarretando aumento do volume de distribuição da fração não ligada às proteínas séricas, aumentando também a sua biodisponibilidade, o que tem sido demonstrado com certas substâncias como o diazepam e a ampicilina, entre outras.

Alguns medicamentos, como a digoxina, têm sua eliminação pouco alterada com a insuficiência hepática, porque são fracamente metabolizados pelo fígado e têm alta taxa de excreção renal. Na maioria dos casos, as substâncias que requerem transformação hepática para sua eliminação têm depuração alterada. Isso deve ser sempre levado em consideração quando são medicados portadores de hepatopatias, assinalando-se ainda, como já foi descrito, que o comportamento dos pacientes com doença hepática aguda difere daqueles com hepatopatias crônicas frente às drogas. Além do mais, os casos com doença descompensada, manifestada pela presença de icterícia, ascite ou encefalopatia, reagem diferentemente daqueles cuja lesão é menos grave.

Os derivados benzodiazepínicos, como o clordiazepóxido e o diazepam, são inicialmente oxidados (fase I) para, a seguir, serem conjugados com o ácido glicurônico (fase II), sendo eliminados na urina como glicuronídios. Os portadores de hepatopatias agudas e crônicas apresentam redução do clareamento e aumento da meia-vida dessas substâncias. Os inibidores enzimáticos, como a cimetidine, que frenam a via oxidativa, reduzem o metabolismo do diazepam, prolongando sua eliminação, aumentando seus efeitos indesejáveis. Os compostos como o oxazepam e o lorazepam, que necessitam da fase oxidativa, sendo conjugados diretamente com o ácido glicurônico, não têm seu metabolismo alterado com a doença hepática. Inversamente ao que ocorre com outros derivados benzodiazepínicos, eles não apresentam alterações metabólicas se usados concomitantemente com drogas inibidoras enzimáticas, sendo então os tranquilizantes mais seguros a serem indicados para os pacientes com insuficiência hepática.

O meprobamato é uma substância que apresenta um pronunciado aumento da sua meia-vida de eliminação nos cirróticos e nos pacientes com hepatites agudas.

Não há alterações significativas no metabolismo e eliminação da clorpromazina nos cirróticos. Para explicar o aumento dos efeitos indesejáveis que ela acarreta, tem-se sugerido um provável aumento da sensibilidade cerebral dos hepatopatas a essa droga.

A meia-vida de eliminação do fenobarbital está aumentada em até uma vez e meia, havendo redução da excreção urinária dos seus metabólitos. Alterações do metabolismo de outros derivados barbitúricos têm sido demonstradas, provavelmente relacionadas com a hipoalbuminemia que se observa em hepatopatas crônicos.

A morfina é metabolizada pela conjugação com o ácido glicurônico, sendo eliminada na bile e na urina. Os portadores de hepatopatias apresentam pequena alteração do metabolismo dessa substância, possivelmente relacionada com a taxa de albumina sérica. No entanto, os pacientes cirróticos têm marcada sensibilidade para a morfina, de modo semelhante ao que se observa com a clorpromazina.

O clareamento sistêmico da meperidina está diminuído nos portadores de hepatite aguda, em consequência da redução da atividade enzimática, como também nos hepatopatas crônicos em virtude de formação de derivações portossistêmicas.

O metabolismo da fenilbutazona está pouco alterado nos hepatopatas, havendo discreto aumento da sua meia-vida plasmática, com redução na sua excreção.

Os salicilatos apresentam metabolismo retardado em pacientes cirróticos pela hipoalbuminemia e pela redução da eliminação pré-sistêmica.

A transformação da prednisona em prednisolona, que é o composto ativo, é feita através do metabolismo hepático. Nos hepatopatas, uma menor concentração do composto ativo tem sido demonstrada, quando se usa prednisona, enquanto maiores níveis são obtidos com a prednisolona. No entanto, não se evidenciaram diferenças significativas nos resultados quando se utiliza qualquer das duas drogas. Os pacientes com hipoalbuminemia e que recebem tratamento prolongado com esteroides desenvolvem mais intensos e mais graves efeitos colaterais pela maior quantidade de droga livre não ligada às proteínas plasmáticas, duplicando esses efeitos indesejáveis quando a concentração de albumina sérica é menor que 2,5 g/100 mℓ.

Algumas substâncias antimicrobianas têm seu metabolismo alterado nos portadores de doença hepática, geralmente com aumento da sua meia-vida de eliminação.[44] Ampicilina, lincomicina, clindamicina, rifampicina, isoniazida, cloranfenicol, são exemplos de medicamentos que necessitam ser usados cautelosamente nos hepatopatas. Outros antibióticos, como as penicilinas e as cefalosporinas, podem ser usados com segurança, devendo se ajustar as doses no entanto, quando em presença de insuficiência hepatorrenal. As tetraciclinas devem ser evitadas, nos pacientes com grave insuficiência hepática, pelo seu potencial hepatotóxico.

Dentre os medicamentos usados, rotineiramente no tratamento das doenças cardíacas, a digoxina mantém seu metabolismo e eliminação normal nos hepatopatas, enquanto a digitoxina apresenta ligeiro aumento na sua meia-vida de eliminação. A quinidina, a lidocaína e o propranolol têm seu metabolismo alterado substancialmente, apresentando grande diminuição de seu clareamento, aumento de sua meia-vida de eliminação e de seu volume de distribuição. Devido a essas modificações metabólicas, esses fármacos devem ser usados com extrema cautela nos pacientes com hepatopatias graves, devendo-se fazer um ajuste da dose do medicamento.

O etanol é um indutor enzimático que aumenta a tolerância para os medicamentos em portadores de doença hepática. No entanto, os alcoolistas crônicos são mais sensíveis à ação de várias substâncias. Possivelmente, tal fato se deve à ação aditiva do etanol e dos medicamentos sobre o sistema nervoso central. O mais provável é que, quando ingerido em altas doses, ele iniba a metabolização de várias drogas.

O paracetamol (acetaminofeno) é um analgésico seguro em pacientes não hepatopatas, nas doses de 80 mg/kg em crianças e 2 g/dia para os adultos. Uma decisão clínica importante é a necessidade de utilizarmos medicamentos potencialmente hepatotóxicos em portadores de hepatopatias agudas ou crônicas. Embora seja um dos principais responsáveis por grande parte das doenças hepáticas induzidas por drogas, ele é ainda considerado um medicamento seguro, desde que respeitadas as recomendações técnicas, não apresentando os efeitos colaterais do ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais.

Nos casos das hepatopatias agudas, os dados da literatura são contraditórios. O paracetamol começa a ser empregado antes das manifestações da doença, ficando difícil definir se as manifestações bioquímicas encontradas são de responsabilidade deste medicamento. Já nos portadores de hepatopatias crônicas com hipertensão portal, o paracetamol atinge a circulação sistêmica mais rapidamente que entre os indivíduos normais. Foi demonstrado também que o estado hemodinâmico dos pacientes é um fator importante na concentração plasmática da droga, provavelmente pela diminuição da eliminação da primeira passagem da mesma, em virtude da formação dos *shunts* portossistêmicos. Em conclusão, o paracetamol pode ser usado em portadores de hepatopatias, desde que respeitadas algumas orientações como:

- Não ultrapassar 4 g/dia e espaçá-las com intervalos de 6 h
- Em caso de alcoolistas cônicos evitar a medicação se houver doença hepática concomitante, ou limitá-la a 2 g/dia
- Nos casos de hepatites agudas, não exceder 2 g/dia com doses cumulativas de no máximo 7 a 8 g.

Os hepatopatas crônicos podem ser mais suscetíveis ao emprego de drogas antituberculosas, principalmente a INH, o que deve ser levado em consideração na escolha do protocolo terapêutico.[44]

Pacientes portadores de hepatite crônica C e vírus HIV apresentam maior predisposição aos efeitos hepatotóxicos dos agentes retrovirais do aqueles infectados somente com o vírus HIV.[45]

A maior dificuldade para o manuseio seguro de uma droga em um paciente acometido de doença hepática é a inexistência de um parâmetro confiável, que possa ser avaliado rotineiramente e que forneça uma relação entre o grau de insuficiência hepática e o ajuste a ser feito na dose da substância administrada.

Enquanto a determinação das taxas de creatinina sérica norteia o uso de muitos medicamentos nos portadores de insuficiência renal, os testes de função hepática não refletem de modo satisfatório a evolução do metabolismo das drogas usadas em hepatopatas.

No entanto, alguns conceitos têm contribuído para um uso mais racional dos medicamentos nos cirróticos. A classificação de Child-Pugh é um método usado para acessar a gravidade da doença hepática e estimar seu prognóstico. Admite-se também, que ele possa ser útil no ajuste da terapêutica a ser utilizada pelos cirróticos. Assim, pacientes com cirrose hepática compensada, Child-Pugh A, têm provavelmente mínimas alterações do clareamento das drogas. Neste caso, doses normais podem ser prescritas inicialmente para estes pacientes. Já aqueles com doença hepática grave, Child-Pugh C, necessitam pelo menos uma redução inicial de 50% da dose dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado. As drogas eliminadas por glicuronização devem ser preferidas àquelas eliminadas por oxidação. A administração oral dos medicamentos, com altas taxas de excreção hepática, deve ser cuidadosa, com redução na sua dosagem usual, em virtude da possibilidade de maior concentração sanguínea. A sensibilidade aumentada dos cirróticos para muitos medicamentos como diuréticos, sedativos, aminoglicosídios, entre outros, deve ser lembrada no seu manuseio. Assim sendo, a administração de medicamentos aos pacientes com doença hepática deve ser criteriosa, individualizando-se a dose de acordo com a resposta terapêutica a ser obtida.

Conclusões

Vários medicamentos de uso rotineiro produzem lesões hepáticas, em virtude de ser o fígado o principal responsável pelo metabolismo e excreção destas substâncias. As hepatites medicamentosas podem ser assintomáticas, manifestando-se tão somente por alterações das enzimas hepáticas ou apresentando-se com espectro clínico variado, muitas vezes como hepatites agudas, de evolução benigna, ou na forma grave, em que seu prognóstico é sombrio. A forma fulminante acomete até 20% dos indivíduos com hepatites agudas medicamentosas que desenvolvem icterícia e desses, somente 20% sobrevivem com tratamento conservador. As hepatites crônicas e a cirrose hepática são manifestações raras, sendo responsáveis por menos de 1% dos casos.

O diagnóstico das hepatites medicamentosas é preponderantemente clínico e de difícil comprovação, em virtude da ausência de manifestações clínicas e bioquímicas específicas, sendo necessária a exclusão de outras patologias. A suspensão imediata do agente responsável é ainda a melhor opção terapêutica, devendo evitar-se a sua reintrodução, ou mesmo, a administração de substâncias com estruturas químicas semelhantes, em virtude do risco de desencadear doença hepática grave, às vezes com evolução fatal.

Capítulo 74

Insuficiência Hepática Aguda Grave

Silvia Regina Soares, Maurício Fernando de Almeida Barros, Andréa Zaidan de Almeida Barros e Hoel Sette Jr.

Conceito

Insuficiência hepática aguda grave (IHAG) é entidade clínica rara que compreende a rápida deterioração da função hepática com consequente alteração do nível de consciência e coagulopatia em indivíduos previamente normais. Nos EUA, há estimativa de cerca de 2.000 casos por ano, sendo as principais causas as hepatites medicamentosas, as hepatites virais e a hepatite autoimune; cerca de 20% dos casos não têm diagnóstico identificável.

Em 1993, O'Grady, Portmann e Williams[1] redefiniram a síndrome da insuficiência hepática aguda grave: hiperaguda, quando a encefalopatia teve início no período de 7 dias após aparecimento da icterícia; aguda, quando a encefalopatia teve início entre 8 e 28 dias do aparecimento da icterícia; e, finalmente, a subaguda, quando a encefalopatia teve início entre 5 e 12 semanas depois do aparecimento da icterícia.[2]

Etiologia

As causas mais comuns da IHAG diferem entre os vários países, salientando-se a prevalência da hepatotoxicidade induzida por drogas na Europa e nos EUA. Nos últimos 30 anos, as causas mais frequentes têm sido as hepatites virais, especialmente hepatite B, mas também hepatite A e, nas populações tropicais, hepatite E.[1] Na Inglaterra, a intoxicação por paracetamol com intuito suicida é a principal causa de hepatite fulminante (73% dos casos).[3] Seguem as principais etiologias:

- Medicamentosa: 45% dos casos. Principais agentes medicamentosos: paracetamol, rifampicina, sulfonamidas, carbamazepina, anti-inflamatórios, flutamida, metildopa, isoniazida, valproato, fenitoína, amiodarona, fluconazol, cetoconazol
- Hepatites virais: 15% dos casos. Podem ser vírus da hepatite (A, B, C, D e E), herpes simples (1 e 2), herpes-vírus 6, varicela-zóster, Epstein-Barr e citomegalovírus
- Autoimune: 10% dos casos
- Doença de Wilson
- Síndrome de Budd-Chiari e doença veno-oclusiva
- Gravidez
- Hepatite isquêmica
- Cogumelo *Amanita phalloides*
- Outras: HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia), DHEG (doença hipertensiva específica da gestação), hipertermia maligna, malária, esquistossomose, infiltração hepática maligna (linfoma, melanoma, tumor em pequenas células, tumor na mama), chá-verde (*Camellia sinensis*) etc.
- Idiopática: 15 a 20% dos casos.[4]

Quadro clínico

O quadro clínico da IHAG inicia-se de modo semelhante ao das formas benignas das hepatites. Entretanto, a

constatação da forma fulminante se fundamenta no aparecimento dos primeiros sinais de encefalopatia. Esses geralmente são precoces em relação ao começo do quadro, embora possam surgir, como na conceituação, em qualquer tempo dentro das 8 semanas que se seguem ao início do quadro clínico (entre o início da icterícia e o início da encefalopatia).

O tratamento de portadores de IHAG requer a compreensão de muitas complicações que podem ocorrer: encefalopatia, edema cerebral, sepse, insuficiência renal, disfunção circulatória, coagulopatia, sangramento gastrintestinal e distúrbios metabólicos, como acidose metabólica, hipoglicemia e hipofosfatemia. Assim, em função de sua complexidade, recomenda-se que os pacientes sejam assistidos em regime de unidade de terapia intensiva e em centro com programa de transplante hepático ativo (Tabela 74.1).[5]

Encefalopatia hepática

Por definição, a encefalopatia é a maior complicação da IHAG e as várias hipóteses para patogênese da encefalopatia hepática não são mutuamente exclusivas. Parece haver concomitância entre algumas ou diversas anormalidades encontradas dentre as possíveis responsáveis pela síndrome. Assim, o sinergismo da ação da amônia com outras toxinas, na IHAG, pode explicar as mudanças no transporte dos neurotransmissores do sangue para o cérebro, no metabolismo dos aminoácidos neurotransmissores e na oxidação cerebral da glicose.

Embora o preciso mecanismo patogênico não seja totalmente conhecido, a teoria mais aceita está ligada ao aumento da absorção de amônia pelo trato digestivo. Essas mudanças podem ativar a inibição (GABA, serotonina) e causar dano ao sistema excitatório (glutamato, catecolaminas) de neurotransmissão, resultando em aumento da inibição neural.[1]

Desse modo, todo o tratamento é direcionado à redução da produção e absorção de produtos nitrogenados: uso de dissacarídios, como a lactulose, e dieta com aminoácidos ramificados (Tabela 74.2).

Tabela 74.1 Indicações de transplante segundo a etiologia.[6]

Paracetamol	Não paracetamol
pH arterial < 7,30	TP > 100 s (INR > 6,5)
TP > 100 s (INR > 6,5) Creatinina > 3,4 mg/dℓ Bilirrubina > 18 mg/dℓ	Três dos seguintes: • Idade: < 10 ou > 40 anos • Etiologia: halotano, NANB, drogas • Icterícia: encefalopatia > 7 dias • TP > 50 s (INR > 3,5) • Bilirrubina > 17,5 mg/dℓ

INR = razão normalizada internacional; NANB = não A, não B; TP = tempo de protrombina.

Tabela 74.2 Classificação de encefalopatia hepática.[12]

Estágio	Estado mental	Sinais neurológicos
I	Confusão leve, euforia ou depressão; diminuição da atenção, raciocínio bradipsíquico; irritabilidade; inversão do ciclo sono-vigília	Incoordenação motora; tremor leve; escrita irregular
II	Sonolência e letargia; déficit de habilidade analítica; alterações de personalidade e comportamento inapropriado; desorientação intermitente	Asterixes (*flapping*); ataxia; disartria
III	Sonolência responsiva a estímulos externos; incapacidade de realizar tarefas mentais;	Hiper-reflexia; rigidez muscular; fasciculações; sinal de Babinski

	desorientação temporoespacial; confusão mental acentuada; amnésia; ataques violentos de ira motivada; discurso incoerente	
IV	Coma	Perda dos reflexos oculovestibulares; perda de resposta a estímulos dolorosos; postura de descerebração

Edema cerebral

Há edema cerebral em 75 a 80% dos pacientes com encefalopatia grau IV. As primeiras manifestações de edema cerebral nesses pacientes são a diminuição ou abolição dos reflexos pupilares fotomotores direto e consensual, seguidas de posturas de descerebração ou de decorticação. O papiledema é raro, podendo haver hipotensão arterial ou mesmo apneia, com ulterior evolução para midríase paralítica. A abolição do reflexo oculovestibular tem sido relacionada com a irreversibilidade do quadro. Uma diminuição significativa da atividade da enzima Na^+– K^+–ATPase no cérebro dos pacientes com hepatite fulminante tem sido associada ao aparecimento de edema cerebral.

Três mecanismos fundamentais são utilizados para explicar sua gênese: o vasogênico, expresso pela ruptura de junções intercelulares nos endotélios capilares, com consequentes alterações na permeabilidade da barreira hemoliquórica; o citotóxico, com perda da adequada capacidade de osmorregulação, que pode ser induzido por toxinas ou, mesmo, hipoxia; e o intersticial, que ocorre juntamente com a expansão do espaço extracelular. Note-se que os três mecanismos citados são concomitantes.

As consequências do edema cerebral são, principalmente, a elevação da pressão intracraniana (PIC) com herniação do tronco cerebral, que é a maior causa do óbito em IHAG. O edema cerebral também pode ocasionar lesão cerebral de natureza isquêmica.[6,3]

Os clássicos sinais de elevação da pressão intracraniana são hipertensão arterial sistêmica, bradicardia e irregularidade da respiração (tríade de Cushing). Manifestações neurológicas incluem aumento do tônus muscular, hiper-reflexia e alteração da resposta pupilar. Entretanto, no início do quadro clínico, esses sinais e sintomas podem estar ausentes.

Devido às consequências devastadoras da elevação da pressão intracraniana e pela dificuldade de acesso clínico com acurácia significativa, métodos invasivos têm sido recomendados em pacientes com encefalopatia hepática graus III e IV, tornando o diagnóstico da hipertensão intracraniana mais fácil e as medidas de controle mais efetivas, principalmente durante o transplante. O cateter de escolha é o epidural (taxa pequena de sangramento, porém menos fidedigno) ou como segunda opção o subdural. Corrigir distúrbios de coagulação de maneira agressiva antes do procedimento diminui as chances de sangramento. Três parâmetros devem ser observados durante o monitoramento da PIC: pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral (PPC), consumo de oxigênio cerebral.[7]

Os objetivos do tratamento são: manter a PIC abaixo de 20 mmHg e a PPC acima de 50 mmHg. Esses objetivos podem ser acompanhados usando-se combinações de intervenções:

- Pacientes devem permanecer em local com mínimo estímulo sensorial, uma vez que os estímulos aumentam a PIC. Pela mesma razão, deve-se sedá-los em caso de agitação
- Hiper-hidratação pode elevar a PIC. Assim, a infusão de fluidos deve ser cuidadosamente monitorada, se possível por meio de cateter de Swan-Ganz
- A cabeça do paciente deve ser elevada a 45º. Entretanto, a elevação da cabeceira da cama pode ocasionar redução na pressão de perfusão cerebral. Assim, os pacientes devem permanecer em posição supina e, se a PPC cair abaixo de 50 mmHg, deve-se elevar a cabeceira.[8]

Sugeriu-se uma padronização para pacientes que desenvolvem PIC elevada a despeito das recomendações anteriores. Pacientes com PIC acima de 20 mmHg devem ser hiperventilados de modo a manter a P_{CO2} abaixo de 25 mmHg. Entretanto, os efeitos da hiperventilação são temporários e, segundo algumas publicações, pioram a isquemia cerebral.

Havendo não resposta ou piora, deve-se administrar manitol (0,5 a 1 g/kg) por via intravenosa (IV), na forma de *bolus* e posteriormente quanto necessário, mantendo-se a osmolalidade entre 310 e 325 mosmol/kg. É essencial o monitoramento do volume urinário quando se usa manitol. Em pacientes com função renal preservada que apresentam diurese subótima, doses repetidas de manitol podem ser utilizadas para alcançar osmolalidade plasmática mais elevada. Contudo, pacientes com IHAG frequentemente apresentam função renal comprometida e oligúria. Em tal eventualidade, deve-se fazer ultrafiltração ou outro tipo de diálise para retirar a sobrecarga de volume causada pelo manitol.[7,8]

No caso de não haver resposta ao manitol ou recidiva da elevação da PIC, pode-se induzir coma barbitúrico com pentobarbital na dose de 3 a 5 mg/kg, por via venosa.

Insuficiência renal aguda

Insuficiência renal aguda complicando a evolução da IHAG é encontrada em aproximadamente 30 a 50% dos pacientes. Por outro lado, observa-se insuficiência renal aguda em mais de 70% de ocorrências nas quais o fator etiológico também provoca dano renal independentemente do quadro hepático, como acontece em intoxicação por paracetamol.[9]

A patogênese da insuficiência renal é relacionada com mudanças hemodinâmicas sistêmicas e intrarrenais, de modo semelhante ao que ocorre na síndrome hepatorrenal. O quadro clínico é similar, com exceção de sódio urinário e fração de excreção de sódio muito baixa sem diuréticos ou lesão tubular. A concentração da ureia sanguínea não tem sensibilidade para o acompanhamento desses pacientes, uma vez que a produção hepática da ureia está comprometida.

O tratamento da insuficiência renal aguda deve ser focado na prevenção, pois, uma vez estabelecida, a insuficiência renal é quase sempre irreversível e associada a grave prognóstico. Como medidas preventivas, salienta-se perfusão renal adequada por intermédio de manutenção de pressão arterial dentro de parâmetros normais, identificação e tratamento precoce de infecções e, finalmente, evitar o uso de agentes nefrotóxicos.[9,10]

Infecção e sepse

Pacientes com IHAG apresentam grande risco de desenvolver infecção e sepse por várias causas: deficiência imunológica, incluindo deficiência do complemento, redução da opsonização, disfunção da migração dos leucócitos e alteração das células *natural killers*. Os locais mais frequentes da infecção são o trato respiratório, as vias urinárias e o sangue. Sinais para identificação da infecção, como febre e secreção pulmonar, costumam estar ausentes, e a única pista pode ser a piora da encefalopatia e da função renal. Assim, todos os esforços para diagnóstico e tratamento precoces das infecções são necessários, abrangendo hemoculturas, culturas de urina, radiografias de tórax e paracentese diagnóstica, quando necessário. Antibiótico de amplo espectro e antifúngicos devem ser iniciados empiricamente enquanto se esperam os resultados das culturas. Devem-se evitar os antibióticos nefrotóxicos, particularmente os aminoglicosídios, sempre que possível.[11]

Distúrbios metabólicos

Os distúrbios metabólicos mais comuns em IHAG são os acidobásicos, os eletrolíticos e a hipoglicemia. Entre os distúrbios acidobásicos mais encontrados, a alcalose é mais frequente que a acidose nas fases iniciais da IHAG, e não é raro o distúrbio misto respiratório e metabólico. Com a evolução da IHAG, os pacientes desenvolvem acidose metabólica típica, por acidose láctica, com tentativa de compensação respiratória. Esses distúrbios acidobásicos são cuidados eficazmente tratando-se as causas básicas, incluindo-se as infecções e a hipoperfusão tecidual ou, mesmo, pela administração de antídotos para certas toxinas (p. ex., acetilcisteína na intoxicação por paracetamol).[12]

Os distúrbios eletrolíticos mais comuns são: hipopotassemia, hiponatremia e hipofosfatemia. A hipopotassemia é comum nas formas fulminantes e subfulminantes da IHAG. A hiponatremia é mais encontrada nas formas subfulminantes de IHAG. A hipoperfusão tecidual acarreta aumento da liberação do hormônio antidiurético, e a insuficiência renal combinada limita a excreção de água livre. Já a hipofosfatemia é especialmente comum em pacientes com IHAG induzida pelo uso de paracetamol, notadamente naqueles com função renal preservada.

A hipoglicemia ocorre em mais de 40% dos pacientes com IHAG, resulta da depleção do glicogênio hepático e da insuficiente neoglicogênese. A concentração plasmática de glicose deve ser rigidamente monitorada e solução hipertônica deve ser administrada quando e quanto necessário para mantê-la acima de 65 mg/dℓ.[13,14]

Coagulopatia

Pacientes com IHAG podem desenvolver distúrbio da coagulação sanguínea e episódios de sangramento digestivo pela incapacidade hepática de sintetizar fatores da coagulação. O local mais frequente do sangramento é o trato digestivo superior. Assim, está indicado tratamento profilático com inibidores de bomba de prótons, por via intravenosa (IV), preferencialmente sob a forma de *bolus*.

Não se recomenda administração profilática de plasma fresco, pois não influencia a mortalidade, interfere na avaliação da função hepática e pode piorar o edema cerebral. Plasma fresco só deve ser usado em episódios de hemorragia ativa ou antes de procedimentos invasivos, tais como o monitoramento da pressão intracraniana. Em casos extremos, é necessária a correção da coagulopatia, mas esta não deve ser alcançada apenas com o uso de plasma fresco, sobretudo em pacientes com sobrecarga de volume. Estudos-piloto foram realizados com o fator VII ativado e estão associados à melhora evidente do tempo de protrombina e ao controle do sangramento ativo. Mais e maiores estudos prospectivos controlados são necessários para confirmar se o fator VII ativado é adequado para controle do sangramento nesse tipo de paciente.[15]

Tratamento específico

A mortalidade por IHAG é elevada e, a despeito de todos os dispositivos e medidas de suporte hoje disponíveis, o transplante de fígado permanece o único tratamento de comprovado benefício e ganho de sobrevida. A decisão sobre transplantar ou não um dado paciente não deve, aqui, ser baseada em simples curvas de sobrevida com ou sem o transplante. Deve-se lembrar de que o indivíduo transplantado, ainda que o procedimento seja bem-sucedido, requererá acompanhamento e sofrerá certas limitações por toda a vida. Portanto, uma criteriosa decisão clínica deve ser tomada para indicação do transplante, tentando-se identificar aqueles que, sem ele, têm possibilidade real de recuperação da função hepática. Deve-se sempre lembrar que essa pode ser uma decisão extremamente complicada e influenciada, muitas vezes, por fatores como pouca disponibilidade de informações e urgência na tomada de decisão. Adicionalmente, por motivos óbvios, o portador de IHAG não pode, em geral, participar das discussões, e qualquer decisão é tomada em seu nome. Uma grande preocupação surge, então, no pós-operatório, com os aspectos psicológicos dos pacientes, que muitas vezes param de tomar os imunossupressores e evoluem com episódios graves de rejeição. Deve-se lembrar que esses doentes antes eram hígidos e que inúmeras vezes chegam aos serviços de transplante em estado mental comprometido ou em coma. Quando recuperam suas funções psíquicas normais no pós-operatório, têm de se adaptar à situação de serem agora “transplantados hepáticos”, com todas as implicações decorrentes.

No Brasil, dois critérios são utilizados para indicar o transplante hepático a portadores de hepatite aguda grave: o critério de O’Grady e o critério de Clichy.[16]

Capítulo 75

Doenças de Etiologia Autoimune

Hepatite Autoimune

João Galizzi Filho e Cláudia Alves Couto

Conceito

Hepatite autoimune (HAI) é doença hepática imunomediada, com inflamação difusa do órgão e etiopatogenia ainda não plenamente conhecida. Há ampla variedade de manifestações clínicas e ocorre nos dois sexos, em qualquer faixa etária e em distintos grupos raciais. A histologia hepática revela necrose periporta, havendo hipergamaglobulinemia e autoanticorpos sem especificidade orgânica no sangue. É quase sempre crônica, embora uma minoria de casos tenha comportamento sugestivo de processo agudo. Associa-se frequentemente a outras doenças autoimunes, que podem mascarar sua ocorrência.

Um diagnóstico seguro requer a exclusão de outras hepatopatias, devendo estar ausentes marcadores ativos de hepatites virais, uso abusivo de bebidas alcoólicas e de medicamentos hepatotóxicos, assim como alterações bioquímicas ou histológicas comuns a hepatopatias metabólicas e a doenças primárias das vias biliares.[1,2]

Descrita por Jan Waldenström em 1950, chamava a atenção pela predominante ocorrência no sexo feminino, associada a marcante hiperglobulinemia, infiltrado plasmocitário no parênquima hepático e elevada tendência à cirrotização, além de amenorreia, estrias cutâneas e manifestações articulares.

O caráter autoimune foi destacado por Ian Mackay, em 1956, após detecção de células LE em cerca de 15% dos pacientes, levando à denominação, na época, de "hepatite lupoide", não mais utilizada. Seguiu-se um melhor conhecimento de sua história natural, da distribuição bimodal de sua incidência etária, da ocorrência concomitante de outras doenças de caráter autoimune e da marcante resposta à corticoterapia. A ocorrência de autoanticorpos séricos possibilitou a caracterização de dois tipos de HAI: tipo 1, positiva para anticorpos antinúcleo (AN, ou FAN), e tipo 2, com positividade para anticorpo antimicrossoma de fígado e rim tipo 1 (AMFR-1, ou anti-LKM-1) ou para anticorpo anticitosol hepático tipo 1 (anti-CH-1, ou anti-LC-1).[2]

Epidemiologia

A prevalência da HAI não é bem conhecida, e sua incidência entre caucasianos varia de 0,69 a 3,0 casos por 100 mil indivíduos por ano. Taxas de prevalência de 11,6 a 35,9 por 100 mil habitantes têm sido registradas, constituindo-se em cerca de 5 a 20% de todas as hepatites crônicas no adulto. A prevalência em crianças parece ser um pouco menor.[2,3] Ocorre em todas as raças, com diferenças nas características clínicas entre indivíduos brancos e negros. Entre estes últimos, a doença parece predominar em faixa etária mais jovem, tendo maior morbidade e evolução mais rápida para cirrose hepática.

Etiopatogenia

Sabe-se que a suscetibilidade a HAI é conferida por vários genes, sendo a maioria localizada na região HLA (*human leukocyte antigen*), no principal complexo de histocompatibilidade humano (MHC), relacionado com apresentação de peptídios antigênicos às células T e, portanto, com a iniciação de respostas imunes adaptativas. As mais fortes associações estão no *locus* HLA-DRB1, com alelos codificando moléculas HLA-DR3 (DRB1*0301) e HLA-DR4 (DRB1*0401) e conferindo suscetibilidade a HAI tipo 1 na Europa e na América do Norte e a moléculas

HLA-DR13 na América do Sul.[4] Tais correlações genéticas influem na expressão clínica, na resposta ao tratamento e no prognóstico da HAI. Embora a etiopatogenia não seja ainda bem conhecida, a resposta imunológica celular parece ser o principal mecanismo patogênico, sendo que hepatócitos de pacientes com HAI podem expressar moléculas HLA classe II, que, por sua vez, podem apresentar peptídios às células CD4 T-*helper*.[5–7] Na verdade, as principais células efetoras da HAI seriam os linfócitos T CD4+ e CD8+, sob controle de células T reguladoras (*Tregs*), mas estudos recentes sugerem também participação de outras populações, como células Th17, que produzem citocinas proinflamatórias IL-17, IL-22 e TNF-a.[7,8] O papel das citocinas parece ser fundamental na reação inflamatória e na resposta imune celular.

O fenótipo funcional dos imunócitos ativados depende de tais citocinas e da natureza do antígeno estimulador, havendo evidências de que as citocinas Th1 sejam importantes no processo de destruição celular. Assim sendo, um defeito no deslocamento de antígenos de histocompatibilidade HLA de classe II na membrana celular de hepatócitos normais facilitaria a exposição de constituintes de tal membrana à ação de células "processadoras de antígenos".[5] Não se conhecem, ainda, as causas desse distúrbio, que pode estar relacionado, por exemplo, a infecções virais, efeito de medicamentos e fatores genéticos ou ambientais. Uma vez ativadas, as células "processadoras" estimulariam a proliferação de células T-citotóxicas sensibilizadas pelos autoantígenos, com subsequentes infiltração do parênquima hepático, liberação de citocinas e destruição dos hepatócitos. Alguns elementos têm sido propostos como autoantígenos desencadeadores desse processo, como a citocromo P-450 IID6 mono-oxigenase e outros.[6]

A apresentação de autoantígenos é mediada, pelo menos em parte, pela expressão do gene regulador autoimune-1 (AIRE-1), cujas mutações podem resultar na chamada "poliendocrinopatia autoimune associada a candidíase e distrofia ectodérmica" (APECED). Essa entidade compromete vários órgãos, e um quinto dos pacientes apresentam doença hepática similar à HAI tipo 2.[6]

A compreensão da patogenia depende muito da identificação de autoantígenos-alvo. É, pois, muito importante a caracterização dos autoanticorpos, os quais funcionam como marcadores biológicos que podem refletir a resposta imune celular, sendo úteis na identificação de autoantígenos supostamente importantes na patogênese da doença. Outro aspecto fundamental é uma melhor caracterização das células T autorreativas, assim como das células "apresentadoras de antígenos".[5–7]

Relação entre viroses e hepatite autoimune

As doenças autoimunes organoespecíficas apresentam, em geral, aspectos que sugerem predisposição poligênica, refletindo complexa inter-relação entre vários produtos gênicos e múltiplos fatores desencadeantes, além da influência, em vários casos, do sexo feminino. Por outro lado, um distúrbio autoimune multiorgânico, como a "síndrome poliendócrina autoimune tipo 1", é determinado pela mutação de um único gene com múltiplas funções imunorreguladoras. Ao analisar-se a importância de marcadores virais detectados em pacientes com doenças autoimunes, torna-se fundamental a distinção entre doenças autoimunes causadas por vírus e doenças virais com fenômenos de autoimunidade.[9]

É sabido que as viroses podem induzir autoimunidade, precipitando a liberação de citocinas que, por sua vez, ativam células T autorreativas e modificam o processamento e a apresentação de autoantígenos. Podem também ativar células T autorreativas por mimetismo molecular de antígenos *self*, o que parece ser a mais provável hipótese ligando viroses a autoimunidade; do mesmo modo, podem estimular, por intermédio de "superantígenos", um expressivo subgrupo de células T, que incluem imunócitos autorreativos. Na hepatite C, por exemplo, observa-se elevada homologia na sequência de aminoácidos com o autoantígeno citocromo P4502D6 (CYP2D6), alvo dos autoanticorpos anti-LKM1 na HAI tipo 2.[9,10]

Os retrovírus podem integrar-se aos genomas dos hospedeiros e ser herdados como tratos mendelianos codificados de modo endógeno. Podem, assim, modificar o genoma humano por meio de duplicação, rearranjo e deleção de genes, resultando um genótipo autoimune por mutagênese insercional e alteração da expressão do gene.[9]

Anatomia patológica

A histologia hepática revela, em geral, alterações comuns às hepatites crônicas, com algumas particularidades.

A atividade inflamatória tende a ser mais acentuada em pacientes não tratados, com predomínio de linfócitos T *helper* no infiltrado portal, que constitui-se sobretudo de linfócitos e células plasmáticas, podendo estas se apresentarem em aglomerados. São frequentemente observadas necrose de interface (*piecemeal*) acentuada, necrose em ponte (*bridging*) e formação de rosetas (Figura 75.1).[11] Podem existir folículos linfoides, menos frequentemente que na hepatite C, assim como hepatócitos gigantes multinucleados (principalmente em adultos com outras doenças autoimunes, como retocolite ulcerativa). À época do diagnóstico, é comum o achado de cirrose (44% dos casos no Brasil)[3] ou de significativo grau de fibrose. A ocorrência de um quadro histológico de cirrose biliar primária (CBP) na ausência de anticorpos antimitocôndria e com autoanticorpos comuns às HAI caracteriza a chamada "colangiopatia ou colangite autoimune".[11]

Alguns pacientes com HAI apresentam lesão do epitélio dos ductos biliares, alteração esta que não faz parte do quadro histológico clássico da doença, mas é observada em *formas variantes*. O significado de tais alterações foi investigado, demonstrando-se que esses pacientes não apresentam características de CBP, respondendo à terapêutica com corticosteroides do mesmo modo que os portadores de HAI clássica.[12]

Quadro clínico

O quadro clínico é bastante variável, havendo quase sempre um processo crônico subjacente em jovem ou adulto acima de 40 anos do sexo feminino, com acne e estrias cutâneas no abdome, regiões lombares, seios ou em outras regiões. Pode haver face cushingoide (mesmo sem corticoterapia), pequenas telangectasias, amenorreia e hirsutismo. A apresentação pode ser *aguda*, com aminotransferases bem elevadas (até acima de 40 vezes o valor superior do normal) e icterícia variável. Pode haver evidências de colestase, geralmente pouco intensa; quando muito acentuada, sugere refratariedade ao tratamento e mau prognóstico, além de tornar obrigatória a investigação de associação de HAI com colangite esclerosante primária (CEP). A apresentação clínica pode ser também a comum às *hepatopatias crônicas* com cirrose, com estigmas sugestivos de disfunção hepática, como aranhas vasculares, eritema palmar e outros, assim como com síndrome de hipertensão porta, ascite e encefalopatia, nos casos avançados.[13] Outra possibilidade de apresentação é como *hepatite fulminante*, com sinais de disfunção aguda grave e mesmo coma hepático.[14] Alguns pacientes têm o diagnóstico feito a partir de manifestações extra-hepáticas, como articulares, cutâneas e outras, que conduzem à detecção da doença. A HAI pode, finalmente, apresentar-se como *doença oligossintomática*, cujo diagnóstico é feito de modo ocasional, durante exames médicos de rotina ou para admissão em empregos. Sobretudo nas formas mais sintomáticas, são comuns sintomas inespecíficos, como fadiga, podendo haver também hipertermia. Menos frequentes são emagrecimento e prurido intenso, assim como manifestações de crioglobulinemia mista (mais comumente associada à hepatite C), fenômeno de Raynaud, distúrbios renais significativos e outros. Pelo menos três quartos dos pacientes apresentam hepatomegalia, que pode ser de consistência dura nos indivíduos que já tenham cirrose. De um terço à metade dos pacientes apresentam esplenomegalia, mais frequente nos cirróticos. É comum a coexistência de outras doenças autoimunes. Ao contrário das hepatites crônicas virais, é pouco frequente a evolução para o carcinoma hepatocelular, que, no entanto, pode ocorrer.[13]

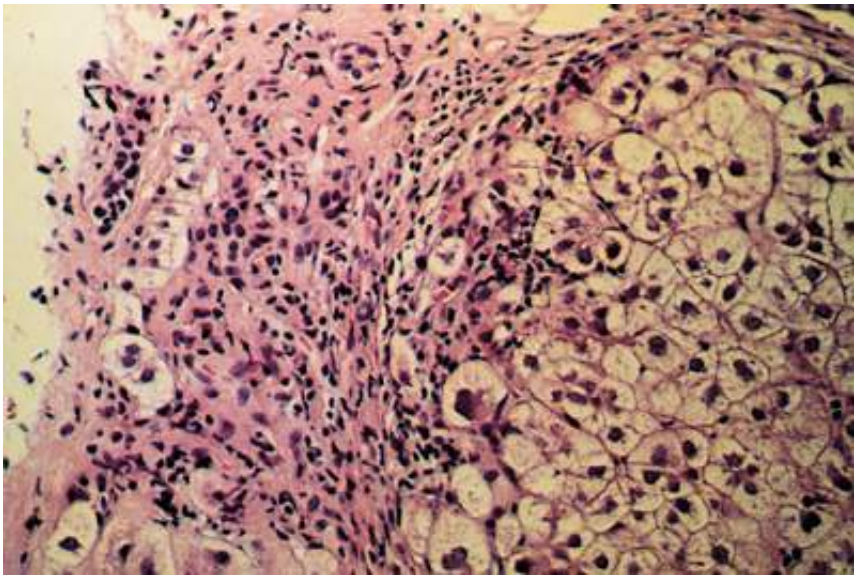

Figura 75.1 Hepatite autoimune. Periferia de um espaço porta com necrose de interface proeminente (H&E).

O laboratório, além dos já mencionados autoanticorpos diagnósticos e de outros de natureza ainda especulativa, revela hipergamaglobulinemia policlonal, com predomínio da fração G, assim como baixos níveis das frações C_3 e C_4 do complemento. Pode haver crioglobulinemia. São comuns os anticorpos inespecíficos contra bactérias, como *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Bacteroides*, e contra vírus, como do sarampo, da rubéola e citomegalovírus. Alem da sorologia para hepatites A, B e C, pode ser importante, em determinadas situações, pesquisar essas outras viroses, assim como mononucleose, herpes simples e hepatite E.[2,13]

Diagnóstico e classificação

O diagnóstico de HAI depende da ocorrência de hepatopatia inflamatória difusa, com hipergamaglobulinemia e autoanticorpos sem especificidade orgânica no soro, em títulos significativos. É importante, além disso, a ausência de marcadores etiológicos de outros tipos de hepatopatias, como já mencionado. Os níveis séricos de gamaglobulina estão geralmente aumentados pelo menos 1 a 1,5 vez o limite superior do normal. Consideram-se títulos significativos para os autoanticorpos clássicos, como o anticorpo antinuclear (AN), o anticorpo antimúsculo liso (AML) e o anticorpo antimicrossoma de fígado e rins tipo 1 (AMFR1, ou anti-LKM1), valores iguais ou acima de 1:80 em adultos e 1:20 em crianças.[(1,15– a 17).]

São frequentes situações de diagnóstico de *probabilidade*, mas não de certeza, em pacientes com quadro sugestivo, mas níveis pouco elevados de gamaglobulinas, autoanticorpos em títulos baixos e ausência de autoanticorpos clássicos – HAI autoimune autoanticorpos negativa[18] –, apenas com autoanticorpos de significado especulativo, como antiantígeno solúvel do fígado (AASF, ou anti-SLA), antifígado e pâncreas (AFP, ou anti-LP), antirreceptor de asialoglicoproteína (ARASGP, ou anti-ASGPR) ou anticitosol do fígado-1 (ACF1, ou anti-LC1). Do mesmo modo, é apenas provável o diagnóstico em indivíduos com alcoolismo ou exposição a drogas hepatotóxicas. Pode haver dificuldades diagnósticas com a doença de Wilson, cuja forma hepática predomina em jovens, fato especialmente importante nas formas fulminantes, com implicações na indicação de transplante hepático.[1,19]

Visando aprimorar o diagnóstico das HAI, o International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) propôs dois sistemas de pontuação, um mais abrangente e revisado (Alvarez *et al.*)[1] (Tabela 75.1) e outro simplificado e também validado (Hennes *et al.*)[20], que podem auxiliar nos casos de difícil diagnóstico.

A existência de autoanticorpos convencionais no soro possibilitou a classificação das HAI em dois grupos bem definidos: HAI tipo 1 e HAI tipo 2. Foi proposto um terceiro grupo baseado na existência de autoanticorpos contra antígeno hepático solúvel (AHS, ou SLA), não disponíveis na rotina clínica e que, na verdade, não definem uma terceira categoria.[21]

As HAI tipo 1, ou "clássicas", são caracterizadas pela ocorrência, no soro, de anticorpos AML e/ou AN. Os AML são direcionados contra componentes do citoesqueleto, em especial filamentos de actina polimerizada; assim sendo, a existência de anticorpos antiactina (AA) tem maior especificidade para as HAI tipo 1 que a de AML. São, no entanto menos sensíveis, ocorrendo em apenas cerca de 38% dos casos AML-positivos, não sendo disponíveis para uso clínico corriqueiro. Embora ainda não se conheça com segurança o autoantígeno associado à HAI tipo 1, há estudos sugerindo a possibilidade de tratar-se da glicoproteína ASGPR, que ocorre na superfície dos hepatócitos e é associada a elevados títulos de autoanticorpos séricos, assim como de linfócitos sensibilizados no infiltrado inflamatório do parênquima hepático.[2,5] As HAI tipo 1 predominam no sexo feminino, em uma proporção de 3 a 4:1, ocorrendo em qualquer faixa etária, embora classicamente surjam na infância-juventude (3 a 25 anos) ou próximas e após a menopausa (40 a 75 anos). Em um terço dos casos, sua apresentação clínica é aguda e florida, com quadro grave e podendo até mesmo ser fulminante, mas que tem, na verdade, um caráter crônico subjacente. Têm elevada tendência a cirrotização precoce, com 43% dos pacientes evoluindo para cirrose hepática em 3 anos. Em cerca de 8% dos casos, no entanto, não se encontram sinais de doença crônica nem mesmo à histologia hepática, sendo possível tratar-se de hepatite aguda. Em mais de dois terços dos pacientes são detectadas outras patologias autoimunes, como tireoidite de Hashimoto (em 10 a 23% dos casos publicados; em 5,6% dos pacientes em estudo brasileiro),[3] diabetes (3,6% no Brasil e até 7 a 9%), doença inflamatória intestinal (2 a 8%; retocolite ulcerativa idiopática em 1,5% no Brasil), doença de Basedow-Graves, artrite reumatoide (2 a 5%), anemia hemolítica Coombs-positiva, vitiligo, psoríase (3%), anemia perniciosa, púrpura trombocitopênica idiopática,

eritema nodoso, cardiopatia reumática, infiltrados pulmonares, nefrites, pancreatite, síndrome antifosfolipídicao e outras vasculites.[2,3,6]

Tabela 75.1 Sistema de pontuação proposto pelo International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) para diagnóstico da hepatite autoimune.

Parâmetros/características	Pontuação
Sexo feminino	**+2**
Elevação das enzimas hepáticas, FA/ALT ou AST	
< 1,5	+ 2
1,5 a 3,0	0
> 3,0	– 2
Globulinas séricas ou IgG acima do normal	
> 2,0	+ 3
1,5 a 2,0	+ 2
1,0 a 1,5	+ 1
< 1,0	0
AN, AML, AMFR1	
> 1:80	+ 3
1:80	+ 2
1:40	+ 1
< 1:40	0
AAM positivo	– 4
Marcadores virais de infecção ativa (A, B, C)	
Positivo	– 3
Negativo	+ 3
Uso de drogas hepatotóxicas	
Positivo	– 4
Negativo	+ 1
Uso de álcool (consumo médio)	
< 25 g/dia	+ 2
> 60 g/dia	– 2
Histologia hepática	
Hepatite de interface	+ 3
Infiltrado linfoplasmocítico	+ 1
Rosetas de hepatócitos	+ 1
Nenhuma das acima	– 5
Alterações biliares	– 3

Outras alterações, sugestivas de outras patologias	– 3
Outras doenças autoimunes	+ 2
HLA DR3 ou DR4	+ 1
Soropositividade para outros autoanticorpos definidos	
AAHS, AFP, AA, ASGPR, pANCA	+ 2
Resposta terapêutica	
Remissão completa	+ 2
Recidiva	+ 3
Interpretação diagnóstica da soma da pontuação	
Pré-tratamento	
HAI definida	> 15
HAI provável	10 a 15
Pós-tratamento	
HAI definida	> 17
HAI provável	12 a 17

AN = anticorpo antinúcleo; AML = antimúsculo liso; AMFR (ALKM) = antimicrossomas de fígado e rins; AAHS (ASLA) = antiantígeno hepático solúvel; AA = antiactina; AFP (ALP) = antifígado e pâncreas; ASGPR = antirreceptor de asialoglicoproteína; HAI = hepatite autoimune; pANCA = anticitoplasma perinuclear de neutrófilos. (Adaptada de Alvarez *et al.*)[1]

As HAI tipo 2 têm como marcadores diagnósticos os anticorpos AMFR1 (ou anti-LKM1)[22] e ACH1 no soro. Ocorrem, em geral, em faixa etária mais jovem, predominando dos 2 aos 15 anos de idade e sendo raras em adultos (apenas 4%). Quase 90% são mulheres. Parecem ter, como autoantígeno associado, a citocromo mono-oxigenase P-450 IID6, enzima microssomal hepática relacionada com o metabolismo de medicamentos. Têm nítidas diferenças em relação às tipo 1, evoluindo mais frequentemente para cirrose (82% em 3 anos), com pior prognóstico quando não tratadas. Podem também apresentar-se de modo agudo ou fulminante.

Subdividem-se em dois subtipos: 2a, com elevados títulos de AMFR1, sendo a verdadeira HAI tipo 2 e sendo tratada com corticosteroides, associados ou não a azatioprina; e 2b, quando há evidências de infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Os AMFR1 em alguns pacientes com hepatite C crônica têm, no entanto, reatividade para epítopos fora da sequência de peptídios da P-450 IID6 obtida por técnica recombinante, característica das HAI tipo 2. O tratamento do subtipo 2b é, pois, o da hepatite C crônica.[22]

As HAI tipo 1 foram diagnosticadas em 71% dos pacientes brasileiros, tendo as tipo 2 ocorrido em 8%. Não foi possível a classificação em 21% dos casos.[3]

Os elementos essenciais para o diagnóstico de HAI são:[1,20]

- Histologia hepática mostrando hepatite de interface com atividade moderada a intensa. Ausência de lesões biliares, granulomas ou outras lesões sugestivas de outra etiologia
- Qualquer alteração das aminotransferases séricas. Testes negativos para doença de Wilson e níveis normais de alfa-1 antitripsina
- Globulinas séricas totais ou gamaglobulina ou imunoglobulina G acima do limite superior do normal (de preferência, mais de 1,5 vez o LSN)
- Soropositividade para anticorpos AN, AML ou ALKM1 em títulos acima de 1:80 (títulos menores podem ser significativos em crianças). Soronegatividade para anticorpo antimitocôndria. Se os anticorpos convencionais forem negativos, outros anticorpos podem ser úteis
- Soronegatividade para marcadores de infecção ativa pelos vírus A, B e C das hepatites

- Consumo médio de álcool inferior a 50 g por dia (de preferência, inferior a 25 g por dia). Sem história de uso recente de drogas hepatotóxicas.

Diagnóstico diferencial

As doenças hepatobiliares ditas *autoimunes* compreendem um espectro de alterações histopatológicas, laboratoriais e clínicas, que têm como referências maiores a HAI, a cirrose biliar primária (CBP) e a CEP. As associações de aspectos típicos de HAI com outras hepatopatias de carácter autoimune são relativamente frequentes na prática, provocando, inclusive, confusão de conceitos. Podem manifestar-se como síndromes de *superposição* ou de *embricamento* (*overlap syndromes*), síndromes *sequenciais* (com mudanças de aspecto ao longo do tempo) e síndromes *afins*.[12] Tais apresentações, fora das características convencionais da HAI, são denominadas *formas variantes*.

Do mesmo modo, pacientes com HAI que tenham também doença inflamatória intestinal, colestase, lesões de ductos biliares à biopsia hepática e resistência à corticoterapia apresentam a síndrome de superposição com CEP, devendo ser submetidos à colangiografia endoscópica retrógrada ou à colangiografia por ressonância magnética.

A HAI pode também fazer parte da *síndrome poliglandular autoimune tipo 1*, raro distúrbio autossômico recessivo com várias manifestações patológicas.[6,12]

O termo *colangite autoimune* refere-se a um quadro cuja histologia tem aspectos de HAI e de CBP, embora sem anticorpos antimitocôndria (AM). Alguns especialistas o consideram como *CBP sem anticorpo antimitocôndria*, mas é também possível que seja entidade distinta de HAI e CBP.[7,12]

Pacientes com características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas e histológicas típicas das HAI, mas sem ter autoanticorpos marcadores clássicos, podem ser rotulados como portadores de *hepatite crônica criptogenética*, ou *HAI sem autoanticorpos*. Podem apresentar outros autoanticorpos de caráter especulativo. Na ausência dos autoanticorpos clássicos (AN, AML e AMFR1), vários outros podem auxiliar no diagnóstico de HAI[2] (Tabela 75.2).

Formas variantes da hepatite autoimune

As chamadas *formas variantes*, em pacientes que apresentam características de outras doenças hepáticas associadas, também oferecem dificuldades diagnósticas. Dentre as mais comuns estão:

- HAI com anticorpo antimitocôndria positivo: embora a positividade do anticorpo antimitocôndria esteja muito associada ao diagnóstico de cirrose biliar primária, esse autoanticorpo pode ser encontrado em até 5% dos casos de HAI em pacientes que não apresentam outras características de CPB. Tais pacientes apresentam todas as características de HAI, inclusive a resposta ao tratamento. Por outro lado, pacientes com CBP podem apresentar hepatite de interface à biopsia hepática, simulando HAI. São relatados ainda na literatura quadros de HAI que evoluem para CBP, pacientes com características de ambas as doenças e pacientes com HAI que desenvolvem CBP no pós-transplante (ou vice-versa)[2,6,12]

Tabela 75.2 Autoanticorpos no diagnóstico de hepatite autoimune.

Anticorpos	Antígenos-alvo	Valor na HAI
AN*	Múltiplos: cromatina, ribonucleoproteínas, complexos de ribonucleoproteínas	Diagnóstico de HAI tipo 1
AML*	Microfilamentos (actina filamentosa) e filamentos intermediários (vimentina, desmina)	Diagnóstico de HAI tipo 1
ALKM-1*	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	Diagnóstico de HAI tipo 2
ALC-1*	Formiminotransferase ciclodeaminase	Diagnóstico de HAI tipo 2, implicações prognósticas, doença grave

pANCA (atípico), AAHS (ASLA), ALKM-3, ASGPR, ALKM-2, ALM	Vários antígenos-alvo	Úteis em pacientes que não tenham os anticorpos convencionais

*Anticorpos usados convencionalmente no diagnóstico de HAI. AN = anticorpo antinúcleo; AML = antimúsculo liso; ALKM = antimicrossomas de fígado e rins; ALC-1 = anticitosol hepático tipo 1; HAI = hepatite autoimune; pANCA = anticitoplasma perinuclear de neutrófilos; AAHS = antiantígeno hepático solúvel; ASGPR = antirreceptor de asialoglicoproteína; ALM = antimicrossoma hepático. (Adaptada de Manns *et al.*) [2]

- HAI e colangite esclerosante primária: a colangiografia pode ser de grande importância para exclusão de CEP ou de síndromes variantes. É descrita uma forma variante de HAI em crianças, denominada colangite esclerosante autoimune, caracterizada por achados patognomônicos de colangite esclerosante primária à colangiografia em pacientes com todas as demais características de HAI, inclusive resposta semelhante ao tratamento com corticosteroides. Essa forma de doença não é frequente no Brasil[2,6,12]
- HAI com marcadores virais: HAI com marcadores virais positivos é o termo utilizado para caracterizar a condição em que há hepatite crônica, pesquisa de autoanticorpos positiva e marcadores sorológicos de infecção viral positivos. Nesse grupo estariam incluídos: (1) pacientes com HAI e testes falso-positivos para infecção viral; (2) pacientes com hepatite viral confirmada e AA inespecíficos em baixos títulos; (3) pacientes com ambas as doenças. Indivíduos com testes falso-positivos para anticorpos do vírus C utilizando-se ELISA de terceira geração, descritos em até 20% dos casos de HAI com títulos altos de imunoglobulinas e autoanticorpos, respondem bem à corticoterapia e geralmente o anti-HCV se negativa durante o tratamento. Autoanticorpos são frequentes em pacientes com hepatite C e na maioria das vezes não alteram a tolerância e a resposta ao tratamento com interferona. Tais pacientes geralmente apresentam autoanticorpos em baixos títulos. Cerca de 9% dos pacientes com hepatite crônica viral confirmada apresentam também autoanticorpos positivos em altos títulos (> 1/320). Esses indivíduos provavelmente tenham HAI e torna-se necessária, na prática, a distinção entre essas possibilidades, que requerem terapêuticas diversas. Com efeito, o uso de corticosteroides em pacientes com hepatite crônica viral acarreta aumento da replicação viral, enquanto o uso de interferona em indivíduos com hepatite autoimune costuma agravar o quadro inflamatório.[2,6,10]

Tratamento

Oitenta a 90% dos pacientes com HAI respondem bem ao tratamento imunossupressor. No entanto, a recidiva é observada em 50 a 70% dos casos, e a grande maioria necessita de tratamento de manutenção. Efeitos colaterais mais significativos são relatados em 10 a 50% dos pacientes após o primeiro tratamento e em até 70% após o segundo devido à recidiva da doença.[6,7,23]

A decisão de tratar ou não o paciente deve ser individualizada, baseando-se no quadro clínico, gravidade dos sintomas, alterações laboratoriais, idade, achados histológicos e efeitos colaterais em potencial.

A terapêutica inicial de escolha para a HAI é a imunossupressão com corticosteroides ou com esquema combinado de corticosteroides e azatioprina, baseando-se em estudos controlados e randomizados publicados nas décadas de 1970 e 1980.[24–26] Foi demonstrado que o uso de prednisona ou prednisolona combinada a azatioprina induz remissão clínica, bioquímica e histológica da doença, associando-se a redução significativa da mortalidade a médio prazo na maioria dos pacientes com HAI de intensidade moderada a grave. As formas moderadas e graves caracterizam-se por ocorrência de sintomas, níveis elevados de AST (mais de 10 vezes o valor normal) ou AST (mais de 5 vezes o valor normal) com elevação de gamaglobulina (mais de 2 vezes o valor normal), associados a atividade histológica acentuada, com necrose em ponte ou colapso multiacinar. Indivíduos com tais características apresentam, na ausência de tratamento imunossupressor, alta mortalidade a curto prazo, constituindo-se no grupo que mais se beneficia da terapêutica.[2,27] Não foram realizados estudos randomizados incluindo pacientes com doença leve a moderada. Apesar de cerca de 50% desses indivíduos apresentarem progressão da doença para cirrose em 15 anos, sua mortalidade estimada em 10 anos é relativamente baixa, inferior a 20%, não havendo evidências científicas do benefício da instituição de terapêutica imunossupressora nesse grupo específico de pacientes com HAI. Não há consenso em relação à indicação de tratamento em pacientes assintomáticos, embora tenha sido documentada evolução para cirrose nesse grupo.[27]

Abaixo estão descritas indicações de tratamento propostas pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD):[2]

- O tratamento da HAI deve ser instituído em pacientes que apresentem elevação de AST ou ALT acima de 10 vezes o valor normal ou elevação de aminotransferases acima de 5 vezes o valor normal associada a hipergamaglobulinemia com IgG acima de 2 vezes o valor normal e/ou quando houver alterações histológicas acentuadas
- Nos pacientes que mostrem alterações bioquímicas e histológicas menos proeminentes, o tratamento pode ser considerado opcional, devendo ser individualizado de acordo com os quadros clínico, laboratorial e histológico. Considerar a relação risco-benefício da terapia
- O tratamento imunossupressor não deve ser instituído em pacientes com HAI e atividade histológica mínima ou cirrose inativa. Mas tais pacientes devem ser avaliados a cada 3 a 6 meses
- O tratamento imunossupressor não deve ser instituído em pacientes com comorbidades graves
- Azatioprina não deve ser utilizada em pacientes com citopenia grave (leucócitos globais < 2.500/mm^3 e plaquetas < 50.000/mm^3) e em pacientes com deficiência completa de tiopurina metiltransferase
- Em crianças, quando a HAI tende a ser mais grave, o tratamento imunossupressor deve ser iniciado ao diagnóstico independentemente da ocorrência de sintomas.

A HAI no Brasil é doença mais frequentemente observada na infância, sendo que os pacientes apresentam aparentemente maior gravidade, expressa por maiores alterações bioquímicas e atividade histológica mais acentuada, quando comparados aos pacientes norte-americanos.[28] Desse modo, o tratamento imunossupressor deve ser considerado em grande parte dos portadores brasileiros de HAI, na maioria crianças com alterações clínicas e laboratoriais de doença moderada a grave.

O tratamento de pacientes com HAI deve ser instituído com o objetivo de aumentar a sobrevida sem comprometer significativamente a qualidade de vida pelos efeitos colaterais adversos. Visa induzir e manter remissão clínica, bioquímica e histológica da doença, evitando progressão para insuficiência hepática e necessidade de transplante de fígado. Embora a ocorrência de cirrose seja complicação frequente e em princípio irreversível, há registros na literatura sugestivos de reversão do quadro cirrótico com a terapêutica imunossupressora. Tais observações devem ser interpretadas com muita cautela, podendo dever-se a erros de amostragem ou aos critérios de avaliação utilizados. Pacientes com cirrose e doença ativa podem responder bem ao tratamento imunossupressor mesmo após sangramento por ruptura de varizes esofágicas.[2,6]

Não está bem definido o tratamento em pacientes com hepatopatia descompensada e nas apresentações fulminantes da doença. Embora possa ser observada resposta à terapêutica nessas situações, o transplante de fígado deve ser considerado precocemente. A despeito da ausência de evidências na literatura médica, pode-se introduzir, cautelosamente, tratamento imunossupressor com prednisona em monoterapia (30 a 40 mg/dia) em casos selecionados, fazendo-se profilaxia com antibiótico – norfloxacino ou ciprofloxacino – se houver ascite. Do mesmo modo, deve-se priorizar o transplante, de imediato, na ocorrência de encefalopatia em formas fulminantes da doença. Deve-se lembrar que a resposta terapêutica é geralmente observada nas duas primeiras semanas de tratamento. A ausência de resposta sugere suspensão do mesmo, com o objetivo de se evitarem complicações infecciosas.

Quanto às alternativas de tratamento, tanto o uso isolado de prednisona quanto o de prednisona associada a azatioprina têm eficácia similar. O esquema combinado deve ser preferido em relação à monoterapia com corticosteroide, principalmente em crianças, pela menor frequência de efeitos colaterais da corticoterapia.[25,26] Pacientes com osteoporose, hipertensão arterial, diabetes ou intolerância a glicose, obesidade, acne, instabilidade emocional ou em menopausa devem receber tratamento combinado visando ao uso de dose mais baixa, redução e descontinuação mais rápida da prednisona.[2]

O uso de azatioprina está associado à ocorrência de efeitos adversos em cerca de 10% dos pacientes, particularmente leucopenia e plaquetopenia. Pacientes com deficiência conhecida de tiopurina metiltransferase e pacientes com citopenias, assim como portadores de neoplasia atual ou recente, gravidez, doença hepática descompensada ou necessidade de imunossupressão por período inferior a 6 meses, não são candidatos ao tratamento combinado, devendo utilizar monoterapia com prednisona.[25,26]

Os esquemas de imunossupressão são empíricos, variando em diferentes centros. As normas da AASLD

recomendam redução da dose de prednisona semanalmente, mantendo-se a mesma dosagem de azatioprina até introdução do esquema de manutenção (Tabelas 75.3 e 75.4).[2] No Brasil, a Universidade de São Paulo adota estratégia um pouco diversa (Tabela 75.5).[29]

Os critérios empregados para definir *resposta completa* e *resposta parcial* ao tratamento, *recaída* da doença e *falência terapêutica* variam de acordo com a experiência de cada centro e, particularmente, com os parâmetros adotados para considerar o paciente em remissão bioquímica. Há tendência na literatura a considerar a normalização completa de transaminases e imunoglobulinas como resposta ideal na HAI. Cerca de 87% dos portadores de HAI alcançam critérios de remissão após 2 a 3 anos de tratamento. A resposta bioquímica precede a histológica, em geral, por um período de 3 a 6 meses. O tratamento de manutenção deve ser mantido por pelo menos 12 a 24 meses após a remissão bioquímica, antes da realização de biopsia hepática de controle. Se houver doença inativa à histologia, suspende-se gradativamente a prednisona, com decréscimos trimestrais de 2,5 mg, descontinuando-se, posteriormente, a azatioprina.[23] Cinquenta a 70% dos pacientes nos quais é interrompido o tratamento imunossupressor apresentam recaída da doença e necessidade de reintrodução da terapêutica. A Mayo Clinic propõe mais de uma tentativa de retirada de imunossupressão após remissões e recaídas sucessivas, com índices de remissão de cerca de 50% em 10 anos. Outros centros, no entanto, são favoráveis a tratamento ininterrupto por tempo indefinido. É possível que no máximo uma tentativa de interrupção em paciente sem cirrose estabelecida seja estratégia mais razoável. Na HAI tipo 2, como a recidiva é ainda maior após suspensão do tratamento, a maioria dos autores opta pela não interrupção da terapêutica de manutenção.

Tabela 75.3 Esquemas de imunossupressão adotados pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para adultos.

	Tratamento combinado		Monoterapia
Período	**Prednisona(mg/dia)**	**Azatioprina (mg/dia)**	**Prednisona (mg/dia)**
1ª semana	30	50	60
2ª semana	20	50	40
3-4ª semana	15	50	30
Manutenção	10	50	20 ou menos
Razões para preferência	Pós-menopausa, osteoporose, hipertensão, diabetes ou intolerância a glicose, obesidade, acne, instabilidade emocional	–	Citopenia, deficiência de tiopurina metiltransferase, neoplasia atual ou recente, gravidez, doença hepática descompensada ou tempo curto de uso (≤ 6 meses)

Tabela 75.4 Esquemas de imunossupressão adotados pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para crianças.

Regime inicial	Regime de manutenção
Prednisona: 1 a 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) por 2 semanas, em monoterapia, ou combinada a azatioprina, 1 a 2 mg/dia	Redução da prednisona em 6 a 8 semanas até 0,1 a 0,2 mg/dia ou 5 mg/dia Azatioprina em dose constante (se usada) Manter prednisona diária com ou sem azatioprina, ou mudar para prednisona em dias alternados, ajustada a resposta, com ou sem azatioprina

Objetivos: testes de função hepática normais por 1 a 2 anos durante tratamento. Ausência de *flares* durante o acompanhamento. Biopsia hepática de controle sem inflamação. (Adaptada de Manns *et al.*)[2]

Tabela 75.5 Esquemas de imunossupressão para adultos na Universidade de São Paulo.

Período	Tratamento combinado		Monoterapia
	Prednisona	Azatioprina	Prednisona (mg/dia)
1º mês	30 mg/dia	50 mg/dia	1 mg/kg/dia a 60 mg/dia
2º mês	20 mg/dia	50 a 75 mg/dia	Redução gradual
3º mês	15 mg/dia	50 a 100 mg/dia	Redução gradual
Manutenção	5 a 12,5 mg/dia	50 a 125 mg/dia	5 a 20 mg/dia

Adaptada de Cançado, Farias e Bittencourt.[29]

Poucos estudos avaliaram longitudinalmente o valor dos autoanticorpos como marcadores de atividade inflamatória durante o tratamento da HAI. Czaja *et al.*[28] verificaram existência de associação entre positividade dos autoanticorpos e atividade inflamatória na HAI, mas não recomendaram a utilização dos mesmos no monitoramento do tratamento, realçando os baixos valores preditivos positivo e negativo na detecção da persistência de atividade inflamatória. No Brasil, a avaliação de pacientes com positividade para AML e para AA ao diagnóstico mostrou que AML em títulos acima de 1/80 e AA em títulos acima de 1/40 durante o tratamento estiveram sempre associados à existência de atividade inflamatória, caracterizada por hepatite de interface à histologia, a despeito da normalização das aminotransferases, conferindo valor preditivo positivo de 100%.[30] É possível que, em tal situação, a realização de biopsia hepática para verificação de resposta possa ser dispensável. Foi verificado ainda que o anticorpo AN, ao contrário do observado para o AML, não apresentou associação com parâmetros bioquímicos e histológicos de atividade inflamatória e, portanto, não se mostrou útil no acompanhamento clínico dos pacientes com HAI.

Em pacientes que apresentam falência terapêutica, pode-se optar pelo retratamento com doses mais altas de prednisona (60 mg/dia) ou prednisona (30 mg/dia) associada a azatioprina (150 mg/dia), mantendo-se tal esquema por pelo menos 1 mês e reduzindo-se as doses de modo mais gradativo. A falência terapêutica com esses esquemas indica geralmente a necessidade de outra alternativa medicamentosa, também útil quando há efeitos colaterais indesejáveis com o esquema convencional, particularmente quando são necessárias altas doses.[31,32]

Várias outras substâncias (ciclosporina, tacrolimo, budesonida, deflazocort, micofenolato mofetila, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato, ácido ursodesoxicólico, rituximabe e infliximabe) têm sido testadas em pacientes com resposta terapêutica incompleta, falência terapêutica ou efeitos colaterais adversos com o uso de corticosteroides.[6,32] A maior experiência, particularmente em crianças, é com ciclosporina, 2 a 5 mg/kg/dia, para manter níveis de vale entre 100 e 300 ng/mℓ. No entanto, tal substância tem alto potencial de efeitos colaterais graves. Dois estudos apresentaram resultados favoráveis com tacrolimus (0,75 a 1,00 mg/kg/dia), para manter níveis de vale entre 3 e 10 mg/ℓ. O micofenolato mofetila (2 g/dia), por seu perfil de toxicidade, apresenta papel importante na terapêutica da HAI, especialmente em pacientes com intolerância a azatioptina.[31,32] A terapêutica de pacientes refratários ao tratamento deve ser realizada de acordo com a experiência e os recursos de cada centro.

Amplo estudo europeu recente[33] sugere a eficácia da budesonida, um corticosteroide com a mais alta afinidade pelos receptores de glicocorticoides e com elevado metabolismo hepático com passagem de primeira ordem, associada à azatioprina. Tal associação induziu remissão em 60% dos pacientes tratados, comparados a apenas 39% no grupo tratado com prednisona e azatioprina. No entanto, essa taxa de 39% é muito inferior às taxas de remissão já registradas com o esquema convencional tanto em adultos quanto em crianças, de cerca de 80%, e usando-se doses iniciais de prednisona mais elevadas que no citado estudo. Além disso, a budesonida deve ser usada a cada 8 h e não deve ser utilizada em pacientes cirróticos, que compreendem pelo menos um terço dos portadores de HAI. Seu uso pode ser considerado em pacientes não cirróticos e intolerantes a prednisona/prednisolona.

A terapia adjuvante também faz parte do tratamento da HAI. Devem ser recomendados atividade física regular, controle de peso, suplementação de cálcio e vitamina D, reposição hormonal no caso de climatério e bifosfonados

no de osteoporose.[2]

Prognóstico

A despeito da diversidade de apresentações clínicas atualmente conhecidas, a HAI é considerada doença que responde bem ao tratamento imunossupressor e a maioria dos pacientes apresenta bom prognóstico. O tratamento adequado melhora a qualidade de vida e prolonga a sobrevida. A expectativa de vida de pacientes com HAI tratados se equipara à de controles pareados por sexo e idade após 20 anos de seguimento. Tem sido observada resolução espontânea em 13 a 20% dos pacientes. Entre os fatores determinantes do prognóstico das HAI, sabe-se que os níveis séricos de ALT e de gamaglobulina podem correlacionar-se com a gravidade e a evolução da doença. A intensidade das alterações necroinflamatórias e o grau de fibrose porventura já existente à biopsia hepática inicial sugerem o curso evolutivo.[2,27] Tal como ocorre em relação às hepatopatias em geral, a existência de hipoalbuminemia e de baixa atividade de protrombina reflete a gravidade da insuficiência hepatocelular, sugerindo, inclusive, a ocorrência de cirrose. A falência terapêutica é mais frequente em pacientes com cirrose estabelecida, em pacientes que desenvolvem HAI em idade precoce e em pacientes com HLA-B8 e/ou HLA-DR3. Estudo recente demonstrou que descompensação hepática, cirrose em qualquer tempo, ausência de normalização de transaminases em 12 meses de tratamento e mais de quatro recidivas são fatores associados a morte por doença hepática e a transplante hepático. Raça negra e sexo feminino também têm sido implicados como fatores prognósticos em estudos isolados.[2,6,27] O carcinoma hepatocelular, assim como outras neoplasias malignas, é outra potencial complicaçãoõ no curso da HAI; o CHC ocorre especialmente em pacientes com cirrose, sendo menos frequente do que em indivíduos com cirrose pós-viral.[34]

Transplante hepático

Alguns pacientes apresentam progressão da doença hepática a despeito do tratamento e outros não respondem à terapêutica imunossupressora. Nesses casos, têm complicações semelhantes às observadas em cirrose de outras causas (como ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta) e podem se beneficiar do transplante de fígado, sendo observada sobrevida de até 95% em 5 anos e de 75% em 10 anos após o procedimento. Depois do transplante, a HAI recidiva em cerca de um terço dos casos.[35] Na maioria das vezes a recidiva responde ao ajuste do tratamento imunossupressor, mas alguns pacientes evoluem para cirrose e falência de enxerto.

Cirrose Biliar Primária

Simone Cunha, Paulo Lisboa Bittencourt e Raymundo Paraná

Introdução

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença autoimune colestática, na qual as células epiteliais de revestimento dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos são o alvo para a lesão imunomediada. Essa alteração é caracterizada por um curso lento de inflamação e destruição progressiva dos ductos biliares, com desenvolvimento de inflamação portal e periporta, subsequente fibrose e posterior cirrose. CBP é uma importante causa de doença crônica parenquimatosa do fígado e síndrome de hipertensão portal e representa uma das indicações para transplante hepático, apesar de ser muito menos frequente que doença hepática por vírus ou álcool. A causa da CBP é desconhecida, apesar das evidências apontarem para uma base autoimune. O principal marcador sorológico dessa doença é a existência do anticorpo antimitocôndria. Os sintomas típicos da doença também afetam bastante a qualidade de vida. A resposta terapêutica melhorou muito nos últimos anos com a introdução do ácido ursodesoxicólico, porém ainda não é completamente satisfatória.

Epidemiologia

A cirrose biliar primária (CBP) já foi descrita em todo o mundo, com uma prevalência que varia de 20 a 240 casos por milhão de habitantes, sendo mais frequente em populações de ascendência norte-europeia e em familiares de primeiro grau de pacientes com CBP, nos quais se observa frequência de CBP oscilando entre 1% e 6%.

Cerca de 90% das pessoas atingidas são mulheres, mas a idade e gravidade da doença são semelhantes em homens e mulheres. A idade média no momento do diagnóstico é de 50 anos. A maior suscetibilidade de CBP em mulheres é semelhante ao que ocorre em outras doenças autoimunes, apesar das razões para isso não serem esclarecidas.

Etiologia

A hipótese mais aceita é que a CBP surge em indivíduos geneticamente suscetíveis como resultado de exposição a fatores ambientais. Pouco se sabe a respeito dos fatores ambientais que deflagram a doença em pessoas de risco. A literatura tem relatos isolados de fatores que poderiam deflagrar a CBP, como interferona-alfa[1] e clorpromazina. Alguns autores defendem a possibilidade de a doença ser deflagrada por agentes infecciosos por meio de mecanismos de semelhança molecular e estimulação imunológica não específica que iriam sobrepujar os mecanismos normais de tolerância.[2]

A suscetibilidade genética também é outro fator importante. Apesar de fatores externos poderem deflagrar a doença, fatores imunológicos desempenham um papel fundamental. O risco de CBP é significativamente maior nos parentes do paciente afetado do que na população em geral.

Esses dados que revelam suscetibilidade genética devem ser vistos com cautela, pois nenhum dos estudos foi populacional, resultando de séries de casos, com um risco maior de *bias* de seleção.

Pouco se sabe sobre o gene responsável pela suscetibilidade para CBP. O complexo maior de histocompatibilidade (MHC), no cromossomo 6, tem sido imputado como o responsável. MHC associado ao alelo HLA classe II DR8 foi demonstrado em vários estudos envolvendo populações diferentes.

Outro fato importante a ser lembrado no estudo da suscetibilidade genética para CBP é que o risco de autoimunidade não é restrito para a CBP. Existe uma maior frequência de outras doenças autoimunes, como síndrome de Sjögren, doenças da tireoide e CREST, dentre outras.

Imunologia

A patogenia da CBP está relacionada com anormalidades no sistema imunológico. Anormalidades na função imunológica são sugeridas pela associação entre cirrose biliar primária (CBP) e outras doenças imunológicas. Essas alterações são causadas pela destruição por linfócitos de células epiteliais glandulares, como tireoide, glândulas salivares e lacrimais. Alterações tanto na imunidade celular quanto na imunidade humoral já foram identificadas. Na imunidade celular, a expressão aberrante de HLA classe II na superfície das células dos ductos biliares já foi demonstrada em pacientes com CBP. Ocorrem também linfócitos nas áreas de destruição dos ductos biliares e em regiões periportais. Essas células são uma combinação de linfócitos T CD4 e T CD8. Linfócitos B são raros nessas áreas.

A CBP é caracterizada pela existência do anticorpo antimitocôndria (AAM) específico contra o complexo 2-óxido-ácido desidrogenase na membrana mitocondrial. O principal componente encontrado na CBP é o complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), uma proteína de 74 kD existente em 95 a 100% dos pacientes com CBP. O AAM inibe a atividade enzimática do PDC-E2. Esses anticorpos são predominantemente IgG3 e IgM e são encontrados no sangue e na bile dos pacientes portadores de CBP.[3] Quantificação do AAM não se relaciona com a progressão da doença,[4] embora exista alguma correlação entre atividade de doença e frequência de células B circulantes específicas para a CBP.[5]

O ducto biliar é o alvo central da resposta inflamatória e imunológica. O AAM se liga à membrana apical das células epiteliais dos ductos biliares, que também apresenta uma expressão aberrante da classe II na sua superfície celular. Expressão aberrante de autoantígenos parece ocorrer primeiro, antes da indução da resposta autoimune, com a expressão da classe II e depois com BB1/B7 (molécula coestimulatória nas células apresentadoras de antígeno reconhecida por CD28 nas células T). A expressão tardia ocorre na doença mais avançada, sugerindo que a existência de células T ativadas está associada a continuada atividade necroinflamatória.[6] Além disso, moléculas de

adesão, importantes em potencializar a resposta imunológica, são encontradas nas células epiteliais dos ductos biliares.[7] Células T CD4 específicas para PDC-E2 são encontradas no fígado e no sangue periférico dos pacientes. A resposta imunológica pelas citocinas inclui ambas, Th1 e Th2.

Estudos recentes demonstraram que o mRNA para PDC-E2 é expresso nos hepatócitos dos pacientes com CBP, porém não no epitélio biliar.[8]

Fisiopatologia

A bile é composta por ácidos biliares, fosfolipídios e colesterol. O fluxo biliar é determinado pelo transporte ativo de ácidos biliares do hepatócito para o canalículo biliar e posteriormente pela secreção da bile, consecutivamente, pelos dúctulos e ductos biliares portais, interlobulares, septais, ductos hepáticos direito e esquerdo, hepático comum e colédoco. Qualquer obstrução no fluxo biliar desencadeada por lesão hepatocelular (intra-hepática) ou lesão e/ou obstrução da árvore biliar (intra e/ou extra-hepática) pode determinar o aparecimento de colestase.

A CBP é uma colangite destrutiva crônica não supurativa, secundária à inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, levando ao desaparecimento dos ductos biliares (ductopenia), cirrose e insuficiência hepática. As principais características da CBP são:

- Existência de anticorpos circulantes antimitocôndria (AAM), que ocorrem em 90% a 100% dos pacientes
- Associação a HLA-DR8
- Associação a outras doenças autoimunes, particularmente síndrome SICCA, CREST e tireoidite de Hashimoto
- Inflamação/destruição granulomatosa de ductos biliares interlobulares.

História natural da doença

A percepção da CBP mudou ao longo dos anos, de uma doença rara, com um prognóstico reservado, que se manifestava com icterícia e insuficiência hepática, para uma condição mais comum, que frequentemente se apresenta sem sintomas, detectada em exames de rotina e com um prognóstico muito melhor. Isso se deve a um diagnóstico mais precoce, levando a uma mudança na percepção do espectro da doença.

No estágio inicial da doença, pacientes exibem anticorpo antimitocôndria e histologia típica de CBP, porém sem colestase laboratorialmente ou sintomas clínicos. Essa situação clínica pode ser considerada como o estágio mais precoce do desenvolvimento da doença. A forte associação entre a existência de AAM e subsequente desenvolvimento de CBP típica sugere que este deve ser um teste ideal para *screening*.

Em quatro estudos de longo período de acompanhamento,[9–12] foi observado que 40% dos pacientes inicialmente assintomáticos irão desenvolver sintomas entre 5 e 7 anos. A expectativa de vida é semelhante entre os assintomáticos e a população em geral. A sobrevida começa a diminuir após 5 anos de início dos sintomas, e complicações da doença hepática ocorrem em uma proporção maior. Não existem preditores de quem irá desenvolver sintomas entre os pacientes assintomáticos.

Diferente do estágio inicial da doença, a história natural do estágio tardio já foi bastante estudada. O desenvolvimento de sintomas típicos, como colestase, está associado a um pior prognóstico. Nos pacientes não tratados, uma piora gradativa dos sintomas, junto ao desenvolvimento de complicações, está associada à progressão histológica.

Fatores identificados como associados a um pior prognóstico são: icterícia, perda ponderal, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, estágio histológico avançado, idade e alteração da função sintética hepática.

Os estudos sugerem que existe um largo espectro de doença, desde pacientes que se apresentam com AAM isoladamente, os quais têm um prognóstico praticamente normal, até pacientes que se apresentam com icterícia e prurido, nos quais a doença é rapidamente progressiva.

Classificação

A CBP pode se manifestar como forma clássica, exibindo as características clínicas, laboratoriais e histológicas

da doença, ou se apresentar como formas variantes.

A principal forma variante da CBP é a colangite autoimune, que é uma variante sorológica da doença com positividade para anticorpo antinúcleo e negatividade para o AAM, quando testado por técnicas convencionais. A CBP pode apresentar sobreposição de características clínicas, laboratoriais e histológicas com a hepatite autoimune (HAI), quando passa a ser denominada forma híbrida de CBP e HAI.

Manifestações clínicas

Cerca de 25% dos pacientes são diagnosticados com doença assintomática. Geralmente a doença é descoberta durante investigação para hiperlipidemia ou avaliação de queixas não relacionadas. Geralmente elevação de fosfatase alcalina é encontrada.

Fadiga é o sintoma mais comum, encontrada em cerca de dois terços dos pacientes, porém é muito inespecífica; quando estabelecida, geralmente é persistente. A fadiga pode afetar adversamente a qualidade de vida e em muitos casos é pouco diagnosticada. O mecanismo que leva à fadiga ainda não está esclarecido, porém há associação entre a gravidade da fadiga e os parâmetros de depressão. Não há associação entre fadiga e o estágio da doença.

Prurido é encontrado em cerca de metade dos pacientes no momento do diagnóstico. Quando ocorre, parece não estar relacionado com o curso da doença; pode remitir enquanto a doença progride ou pode surgir em uma fase mais tardia. O prurido geralmente piora à noite, afetando o sono e podendo contribuir para a fadiga.

Icterícia é vista menos frequentemente na apresentação inicial da CBP. Após o início da icterícia, um aumento progressivo da bilirrubina é observado, o que é um importante marcador prognóstico.

Dor abdominal no quadrante superior direito tem sido relatada em 7 a 17% dos pacientes com CBP. Não está relacionada com estágio histológico. Colelitíase é um importante diagnóstico diferencial.

Hipertensão portal é um achado precoce nessa doença, sendo o sangramento varicoso a primeira manifestação de CBP em 10 a 30% dos pacientes.

Os sinais clínicos das doenças associadas a CBP (CREST, síndrome *sicca*) podem ser predominantes, sendo o diagnóstico apenas estabelecido após seu rastreamento com determinação de enzimas hepáticas e AAM.[13,14]

Diagnóstico

Laboratorial

Elevação de fosfatase alcalina (FA) é o achado mais frequente, geralmente cerca de 3 a 4 vezes o valor normal, apesar de alguns pacientes com diagnóstico de certeza de CBP apresentarem FA no limite do normal. O nível de FA não tem valor prognóstico. As aminotransferases exibem elevação modesta. Hiperbilirrubinemia é incomum na fase inicial, porém as bilirrubinas podem subir para níveis bastante elevados com a progressão da doença.

IgM sérica está elevada em cerca de 95% dos pacientes e hipercolesterolemia é encontrada em 80% dos pacientes. Dosagem de antimitocôndria é positiva em 90 a 95% dos pacientes em uma diluição 1:40 (Figuras 75.2). O componente M2 desse anticorpo, que reconhece o complexo piruvato desidrogenase, é o mais específico para CBP. A dosagem de antinucléolo (Figura 75.3) pode constituir-se em um marcador indireto da associação de CBP com a síndrome CREST ou esclerodermia.

O diagnóstico de CBP pode ser estabelecido se houver colestase e positividade para o AAM. Os aspectos histológicos típicos de CBP (colangite crônica granulomatosa) são observados em menos de um terço dos pacientes nas fases iniciais das doenças, sendo a biopsia hepática indicada em casos duvidosos ou para fins de estadiamento.

Por imagem

Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear são importantes para excluir obstrução biliar. Os achados contribuem pouco para o diagnóstico e sugerem apenas aumento da ecogenicidade hepática ou doença parenquimatosa crônica do fígado.

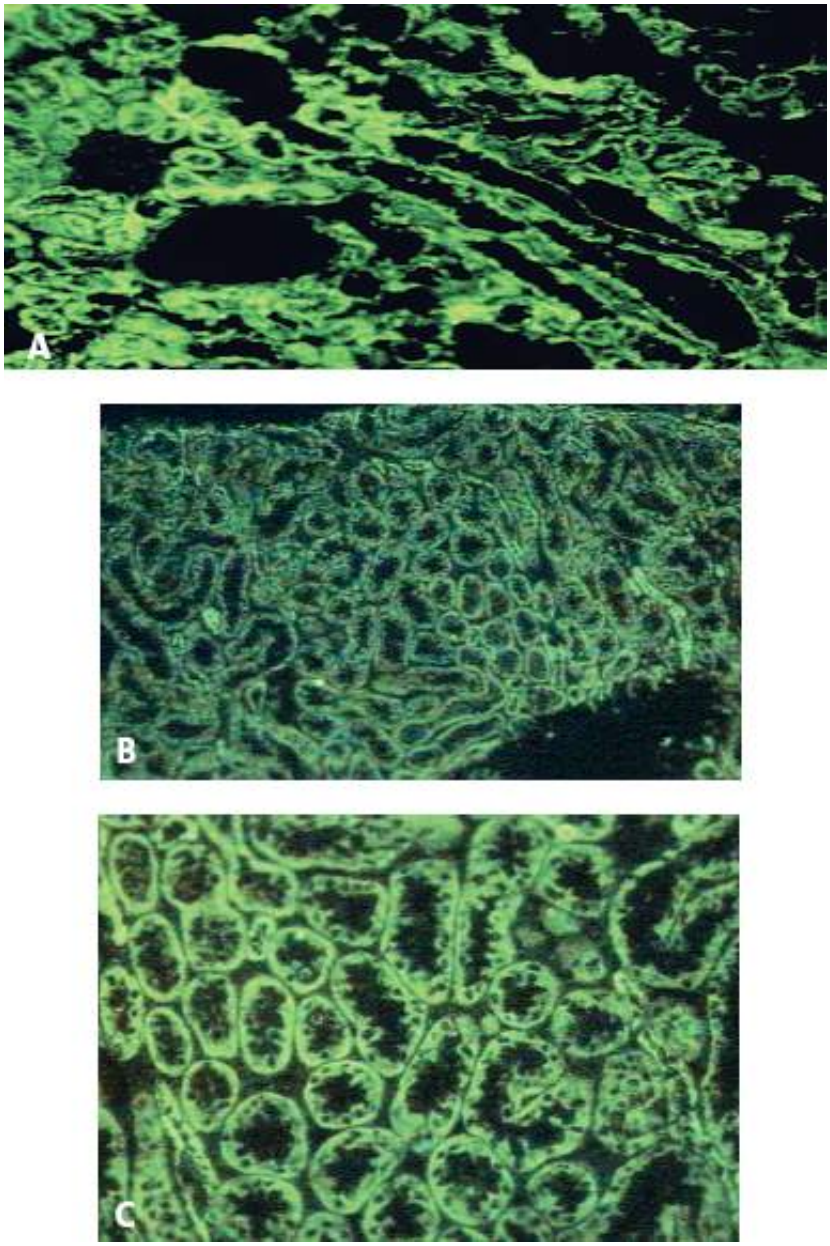

Figura 75.2 Antimitocôndria.

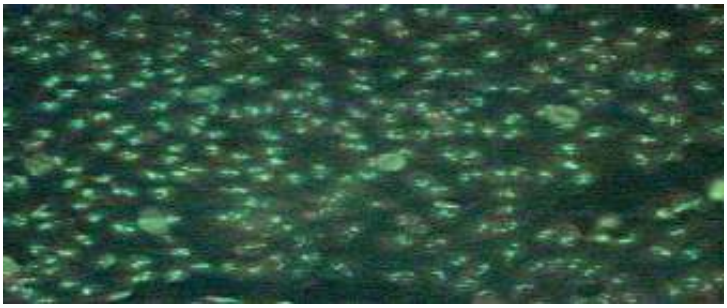

Figura 75.3 Antinucléolo.

Alguns pacientes podem exibir adenopatia periporta (15% na CBP), que não é progressiva, porém é importante seu conhecimento para não haver confusão com lesão maligna.

Pacientes do sexo masculino e com antimitocôndria negativa devem ser submetidos a colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE), para afastar a possibilidade de colangite esclerosante primária. Esse exame fica reservado para casos duvidosos, não devendo ser utilizado de rotina.

Estágios da doença

Histologia

A lesão hepática (Figura 75.4) é caracterizada por uma colangite crônica, não supurativa, destrutiva, que progride para alterações que foram agrupadas em 4 estágios. As classificações mais utilizadas, apresentadas por Ludwig, Dickson e McDonald[15] e Scheuer,[16] estão relacionadas a seguir:

- Estágio 1: inflamação e destruição dos ductos biliares intra-hepáticos, envolvendo ductos septais e interlobulares que medem mais de 100 mm de diâmetro. Geralmente essas lesões são focais e foram descritas como lesão ductal "florida", que são caracterizadas por inflamação e necrose ao redor do ducto biliar. Os espaços porta são povoados por linfócitos e o parênquima hepático é geralmente preservado
- Estágio 2: a inflamação se expande do espaço porta para o parênquima hepático. Destruição e proliferação dos ductos biliares podem ser vistas
- Estágio 3: caracterizado pela existência de fibrose, apesar de não serem vistos nódulos de regeneração. Infiltração linfocitária do espaço portal, periporta e parênquima hepático também pode ser observada
- Estágio 4: é caracterizado pela ocorrência de cirrose e inclui septos fibrosos e nódulos de regeneração.

Progressão histológica ocorre ao longo de muitos anos. Muitos pacientes têm alterações histológicas avançadas no momento do diagnóstico, porém eles podem seguir um curso benigno e assintomático por muitos anos após o diagnóstico.

Estágios clínicos

Como a biopsia hepática não é invariavelmente necessária para o diagnóstico e o tratamento da CBP, Borg *et al.*[17] utilizaram critérios bioquímicos (dosagem normal da bilirrubina e albumina no início do tratamento) para estadiamento da doença:

- Estágio precoce: albumina e bilirrubina normais
- Estágio moderadamente avançado: alteração em um dos critérios e normalidade no outro
- Estágio avançado: ambos os parâmetros anormais.

O algoritmo para diagnóstico de CBP proposto pela American Association for the Study of Liver Diseases[14] e pela European Association for the Study of Liver Disease[13] está exposto na Figura 75.5.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de pacientes com colestase crônica inclui obstrução biliar por cálculos, estenose ou tumores. Exames de imagem, como ultrassonografia e tomografia computadorizada do abdome, irão ajudar a excluir tais possibilidades. Outras condições não poderão ser excluídas por esses exames, como colangite esclerosante primária (CEP), colestase induzida por medicamentos, síndromes de embricamento, hepatite autoimune, hepatite C, sarcoidose e ductopenia idiopática do adulto.

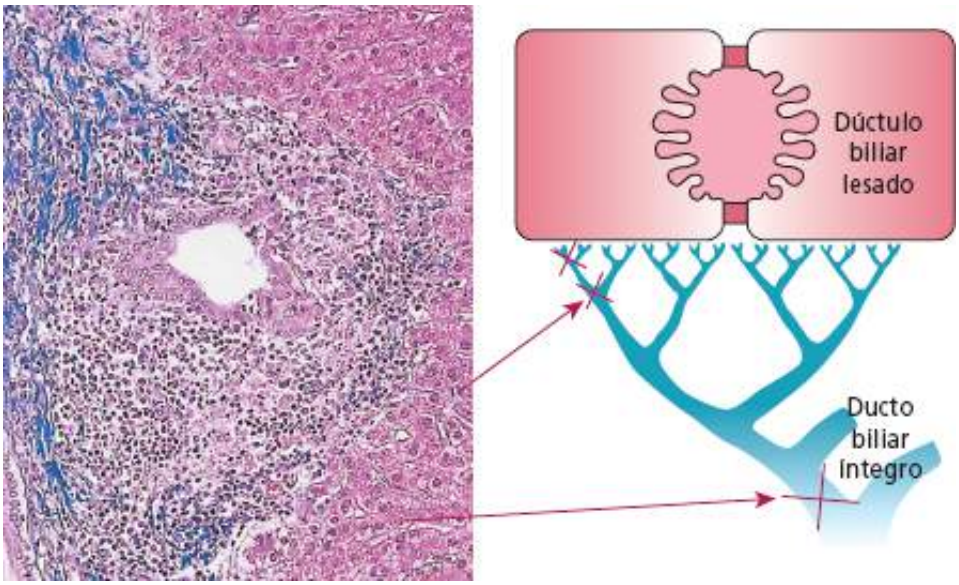

Figura 75.4 Lesão histológica na cirrose biliar primária.

Colangite esclerosante primária (CEP) deve ser pensada em pacientes com doença inflamatória intestinal. Nessa entidade, a colangiografia é crítica para o diagnóstico. Biopsia hepática pode sugerir CEP, porém não pode diferenciar adequadamente CBP de CEP, pois ambas estão associadas a inflamação periductular, lesão de ducto biliar e colestase.

Substâncias como fenotiazinas, estrógenos e andrógenos devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Em alguns pacientes, hepatite autoimune pode ser confundida com CBP, particularmente porque cerca de 25% dos portadores de hepatite autoimune têm antimitocôndria positiva, porém em baixos títulos (igual ou menor que 1:40). Biopsia hepática irá ajudar em distinguir ambas as condições, já que na hepatite autoimune raramente há lesão de ducto biliar.

Alguns pacientes apresentam quadro sugestivo de CBP, porém não têm anticorpo antimitocôndria. Esses pacientes são classificados como "cirrose biliar primária com antimitocôndria negativa" ou "colangite autoimune". Cerca de 95% dos pacientes com antimitocôndria negativa apresentarão anticorpo antinúcleo ou antimúsculo liso. Esses pacientes terão uma evolução idêntica aos portadores de cirrose biliar primária.

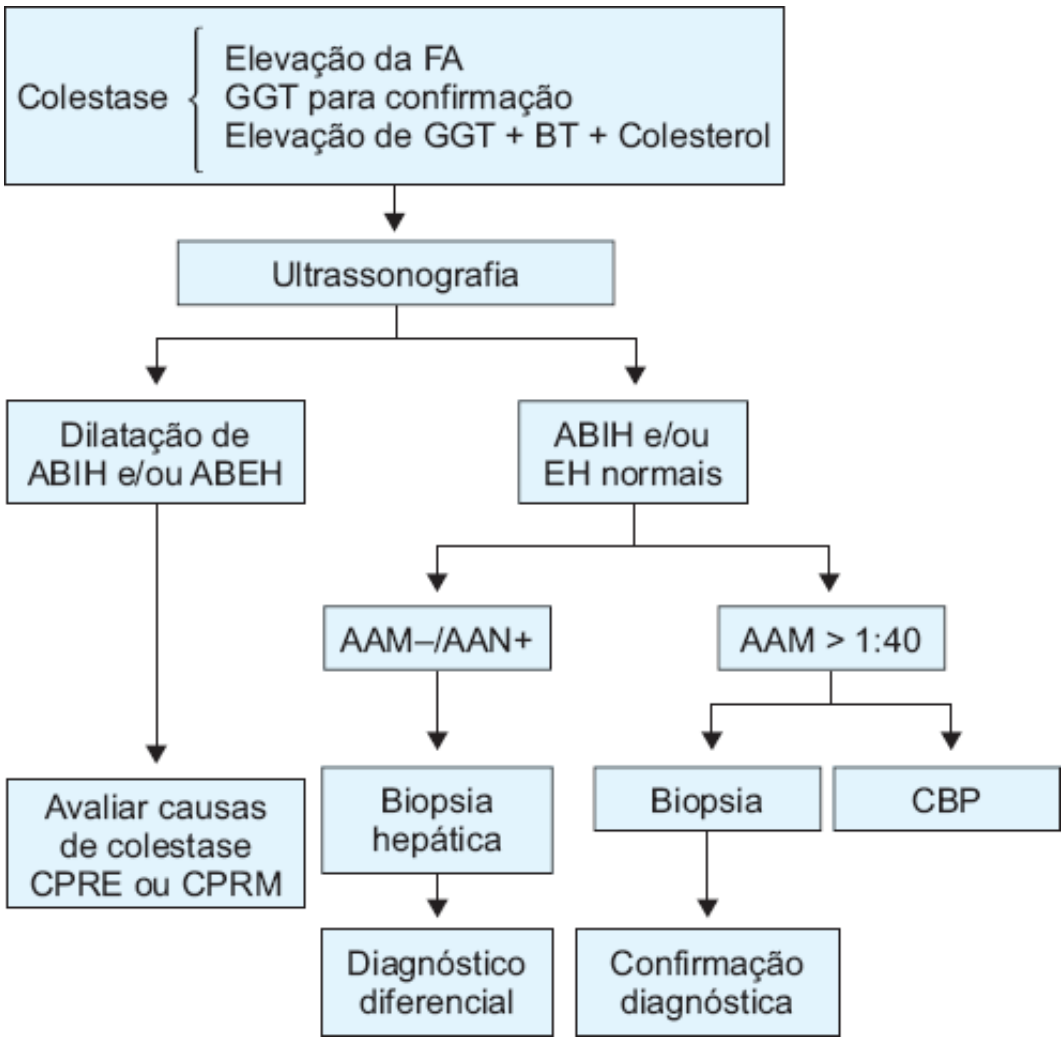

Figura 75.5 Algoritmo para o diagnóstico de cirrose biliar primária (CBP). FA = fosfatase alcalina; GGT = gamaglutamiltransferase; ABIH = árvore biliar intra-hepática; ABEH = árvore biliar extra-hepática; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPRM = colangiopancreatografia por ressonância magnética; AAN = anticorpo antinúcleo; AAM = anticorpo antimitocôndria.

Hepatite crônica C também deve entrar no diagnóstico diferencial de CBP, pois a infecção algumas vezes está associada à inflamação granulomatosa ao redor dos ductos biliares.

Sarcoidose pode apresentar-se com colestase e granulomas hepáticos, porém a histologia é diferente da CBP.

Ductopenia idiopática do adulto é uma entidade que foi descrita mais recentemente. Ocorre tipicamente em homens com colangiografia normal e sem história de colite ou existência de autoanticorpos. A colestase é frequentemente mais rapidamente progressiva que na CBP e geralmente requer transplante hepático.

Complicações

Complicações metabólicas

Esteatorreia aparece na CBP avançada e tipicamente é vista no estágio em que o paciente encontra-se bastante ictérico. Quando ocorre, contribui para perda ponderal, geralmente vista na doença avançada. A fisiopatologia primária da esteatorreia é falha na absorção de gorduras secundária ao decréscimo dos níveis de sais biliares no intestino devido à diminuição na secreção de bile. A esteatorreia também pode levar a anormalidades na absorção de vitaminas lipossolúveis e consequentemente a deficiências sistêmicas.

Deficiência de vitamina A pode causar problemas visuais e má absorção de vitamina D, podendo contribuir para doença óssea metabólica. Deficiência subclínica de vitamina E também pode ser vista.

Associação entre hipercolesterolemia e CBP já foi observada, como também a existência de xantelasmas. Colesterol encontra-se elevado em 50% dos pacientes sintomáticos. Doença aterosclerótica não está aumentada nesses pacientes, provavelmente devido à proporção das lipoproteínas. Esses pacientes exibem pouca elevação do LDL e VLDL, porém com grande elevação do HDL. Doença óssea metabólica também é uma complicação frequente, principalmente quando a colestase se instala. Osteoporose é a mais frequente, porém osteomalacia também ocorre como resultado de má absorção de vitamina D.

Acidose tubular renal também está associada à CBP em 30% dos casos. A disfunção está limitada aos túbulos distais, sugerindo que os pacientes têm acidose tubular renal tipo II. Defeitos na acidificação na CBP podem estar associados à excreção reduzida pelo fígado de agentes como cobre e sais biliares, que se acumulam nas células renais. Sintomas de acidose tubular renal são extremamente raros nos pacientes com CBP.

Complicações da cirrose

O desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações não é infrequente nos casos avançados de doença. Hemorragia digestiva por varizes de esôfago é comum nos pacientes com doença em estágio avançado, porém pouco comum em pacientes nos estágios iniciais da doença.

Carcinoma hepatocelular (CHC) pode complicar cirrose de qualquer etiologia. A incidência de CHC em CBP é baixa, porém o risco é maior no subgrupo de homens com doença avançada.[18]

Tratamento

Uma grande variedade de medicamentos já foram avaliados para o tratamento da cirrose biliar primária (CBP), porém nenhuma terapia provou ser totalmente específica para todos os pacientes com CBP.

Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é a substância mais bem estudada em cirrose biliar primária (CBP). Ocorre naturalmente na bile (< 4% do total dos sais biliares). Foi inicialmente utilizado para dissolução de sais biliares e aprovado pela FDA (Food and Drugs Administration) para tratamento da CBP.

Vários mecanismos de ação (Figura 75.6) já foram propostos: inibição da absorção de sais biliares endógenos, tóxicos e hidrofóbicos; estabilização da membrana do hepatócito contra sais biliares tóxicos; substituição de sais biliares endógenos hepatotóxicos pelo ácido ursodesoxicólico (AUDC) não hepatotóxico; redução da expressão do MHC classe I e II e supressão da produção de interleucina-2 em modelos animais.

Diversos estudos clínicos foram conduzidos com o ácido ursodesoxicólico (AUDC) utilizando uma dose média de 13 a 15 mg/kg/dia. Esses trabalhos demonstraram melhora significativa nos parâmetros bioquímicos, aumento na concentração sérica de AUDC e diminuição na concentração de ácidos biliares endógenos hidrofóbicos. Ocorreu também diminuição da IgM, colesterol, anticorpo antimitocôndria e do escore de risco de Mayo. Alguns estudos também observaram alguma melhora histológica após 2 anos de tratamento. Foi constatado melhora da necrose em saca-bocado, inflamação, colestase[19] e melhora na diminuição e proliferação de ductos biliares.

Foi verificado que a progressão da doença era significativamente menor nos pacientes tratados com o AUDC que naqueles em uso de placebo. Uma metanálise observou que a sobrevida sem necessidade de transplante foi

significativamente maior nos pacientes em uso de AUDC que naqueles em uso de placebo. Outro estudo demonstrou que a sobrevida em 5 anos era significativamente maior no grupo em uso do AUDC que no grupo placebo, independente do estágio da doença.

O AUDC também foi implicado em reverter a progressão para hipertensão portal e diminuir o risco de desenvolver varizes de esôfago em pacientes com CBP.[20,21] Esses trabalhos demonstraram que o AUDC é seguro, eficaz e o melhor tratamento a longo prazo, disponível na atualidade, para CBP.

O AUDC não mostrou benefício na melhora da fadiga, sintoma que se torna progressivamente pior com a evolução a doença. Também não demonstrou melhora do prurido, da osteoporose ou de outras doenças imunológicas associadas à CBP.

Cerca de 20% dos pacientes em uso de AUDC não apresentam uma resposta satisfatória à substância. Pacientes com níveis de fosfatase alcalina maior que 2 vezes o valor normal após 6 meses de tratamento com AUDC têm uma evolução menos favorável. Esses pacientes devem ser considerados candidatos a protocolos clínicos com associação de AUDC e outras substâncias ou novos medicamentos em fase experimental.

Mais recentemente, um enfoque particular vem sendo dado ao tratamento da doença em fases precoces, na tentativa de redução da progressão da doença. Leuschner *et al.*[22] estudaram 30 pacientes em estágio inicial de CBP tratados com AUDC e que evoluíram com melhora histológica. Em 2002, Roda *et al.*[23] utilizaram altas doses de AUDC e observaram melhora dos testes de função hepática.

Tratando-se de uma doença de longa duração, progressão não uniforme e com possíveis cofatores, torna-se difícil o estudo do impacto dessa medicação na sobrevida desses pacientes. Ademais, o AUDC apresenta poucos efeitos colaterais.

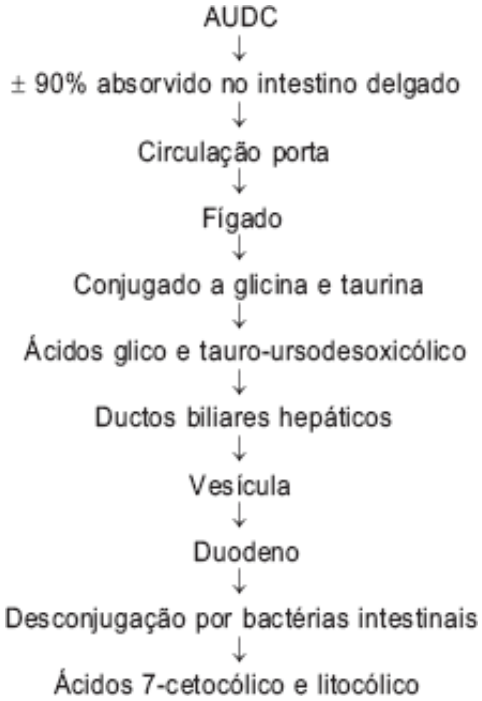

Figura 75.6 Metabolismo do ácido ursodesoxicólico (AUDC).

Um maior período de *follow up* é necessário para avaliar os efeitos do AUDC na histologia hepática e na progressão para doença hepática avançada nos pacientes com doença lentamente progressiva.

Na prática, o AUDC deve ser prescrito para todos os pacientes com CBP, em fases precoces da doença. Recomenda-se a dose entre 13 e 15 mg/kg/dia em duas tomadas. Em pacientes com doença sintomática ou grave (prurido, hiperbilirrubinemia > 8 mg/dℓ, ductopenia ou cirrose), o AUDC deve ser inicialmente introduzido com doses reduzidas devido ao risco de elevação brusca de ácidos biliares e agravação transitória da doença. Nesses pacientes, o tratamento inicial com 5 mg/kg/dia e aumentos progressivos da dose em função da tolerância devem ser realizados.

Nota-se uma melhora dos testes bioquímicos entre 6 e 12 meses de tratamento, com resposta a partir de 1 ano sendo menos frequente. Resposta bioquímica incompleta com persistência dos marcadores de colestase (fosfatase alcalina > 1,5 vezes o valor normal ou gamaglutamiltransferase > 3 vezes o valor normal) é observada em 25% dos

pacientes. Esses casos correspondem aos pacientes com a forma tardia da doença (com ductopenia e cirrose) ou aqueles que têm a síndrome de embricamento com a hepatite autoimune. Esses pacientes têm risco elevado de progressão para fase terminal da doença (25% de cirrose em 5 anos para pacientes em estágio II).

Entre os respondedores ao AUDC, o risco de progressão para cirrose é menor, mas não é nulo (9% em 5 anos para pacientes em estágio II da doença).

Corticosteroides

Alguns estudos já foram realizados para avaliar o benefício dos corticosteroides na CBP. Aparentemente essas substâncias têm seu valor no tratamento da CBP, porém a melhora ocorre à custa de alterações ósseas com consequente osteoporose. Assim, mais estudos são necessários, e os corticosteroides não são recomendados para o tratamento da CBP fora de protocolos clínicos.

A budesonida é um glicocorticoide de segunda geração, com pouco efeito sistêmico e poucos efeitos colaterais. Essa parece ser uma substância promissora no tratamento de doenças hepáticas autoimunes e ainda está sendo avaliada no tratamento da CBP, com a esperança de ser benéfica e desprovida dos riscos dos corticosteroides.

D-penicilamina

Pacientes com CBP têm uma concentração aumentada de cobre no fígado, o que levou à avaliação da D-penicilamina no tratamento da CBP. Foi observada uma modesta, porém transitória, melhora bioquímica em alguns desses trabalhos. Porém, esse medicamento foi associado a uma grande incidência de efeitos colaterais graves em um terço dos pacientes, não sendo, assim, recomendado para o tratamento da CBP.

Colchicina

O racional para o uso da colchicina está nas suas propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias, porém essa substância não apresentou melhora dos sintomas relacionados com colestase ou alteração na progressão histológica para cirrose ou melhora da sobrevida.

Azatioprina

É um fármaco frequentemente utilizado no pós-transplante para evitar rejeição. Estudos controlados avaliaram sua eficácia. Incertezas sobre as conclusões desses estudos e alguns resultados negativos fizeram a azatioprina ser raramente utilizada na CBP.

Ciclosporina

Essa substância foi avaliada em dois estudos clínicos randomizados. Esses trabalhos demonstraram melhora do prurido e das alterações bioquímicas. Um deles sugeriu melhora histológica e redução da mortalidade, porém a alta incidência de efeitos colaterais, como hipertensão e disfunção renal, não tornou essa medicação viável para uso na prática clínica para pacientes com CBP.

Metotrexato

É um medicamento imunossupressor. Estudos demonstraram melhora clínica, laboratorial e histológica, porém o estágio da doença e a fibrose progridem independente do seu uso. Também está associado a uma série de efeitos colaterais que contraindicam sua aplicação fora de protocolo de pesquisa.

Malotilato

Tem propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas. Estudo randomizado demonstrou discreta melhora bioquímica e histológica, porém nenhum efeito sobre a progressão da doença ou sobrevida. Assim, não é terapia recomendada isoladamente para CBP.

S-adenosilmetionina

Tem se mostrado efetiva em melhorar a secreção biliar, revertendo colestase intra-hepática da gravidez, melhorando o prurido e as alterações bioquímicas nas doenças colestáticas de diferentes causas. Um estudo randomizado foi realizado com essa substância e demonstrou significativa melhora clínica e bioquímica. Outros estudos são necessários para avaliar sua real eficácia na CBP.

Outras medicações

FK 506 é um potente imunossupressor, foi avaliado em estudo piloto e demonstrou benefício na melhora bioquímica. Outros estudos são necessários, porém efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade e malignidade, podem impedir seu uso. Talidomida e levamisol também já foram avaliados, porém não demonstraram benefício no seu uso. Existem alguns relatos de melhora do prurido em pacientes com CBP avançada que se submetem a plasmaférese.

Terapia combinada

Diversas combinações de medicamentos já foram utilizadas, porém nenhuma demonstrou efeitos claramente positivos em termos de progressão da doença, sobrevida sem transplante ou morte. Porém, esses estudos foram conduzidos por curto período de tempo, não sendo possível tirar conclusões definitivas sobre os efeitos da terapia combinada na história natural da CBP.

Resposta terapêutica

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é na atualidade a única substância aprovada para o tratamento da CBP. O AUDC melhora as enzimas hepáticas, reduz a progressão histológica da doença hepática, assim como o desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações. Porém, muitos pacientes evoluem com necessidade de transplante hepático, indicando que o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas é fundamental.

Estudos observacionais indicam que a resposta bioquímica se correlaciona com o prognóstico a longo prazo e pode ajudar na identificação de pacientes que necessitam de novas propostas terapêuticas e que devem ser arrolados em estudos clínicos.

Várias definições de resposta bioquímica como marcador de sobrevida na CBP sem necessidade de transplante foram desenvolvidas.

Respostas bioquímicas ao AUDC, especialmente alterações na fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases (AST e ALT), demonstram ser sensíveis como indicador de eficácia terapêutica. Estudo realizado em Barcelona demonstrou que um decréscimo em mais de 40% na FA ou normalização da FA após 1 ano de tratamento com AUDC (critério de Barcelona) estava associado a uma excelente sobrevida a longo prazo em portadores de CBP, semelhante à sobrevida em controles sadios. Em contraste, a sobrevida em pacientes sem esse critério de resposta ao AUDC foi significativamente reduzida.

Outro critério utilizado na prática clínica é o Critério de Paris, que mais recentemente foi reformulado para melhorar a acurácia nas formas iniciais da CBP. Os valores de corte da AST e FA (fosfatase alcalina) foram reduzidos e ele passou a ser chamado de Critério de Paris II. AST e FA $\leq 1{,}5\times$ o valor normal e bilirrubinas totais normais são capazes de identificar pacientes com melhor resposta terapêutica. O Critério de Paris II deve ser aplicado apenas nos pacientes na fase inicial da doença, já o Critério de Paris I continua relevante em todas as fases da doença, porém com menos acurácia nas fases iniciais da CBP.[24,25]

Tratamento das complicações

Hipertensão portal

Essa não é uma complicação pouco frequente na CBP. Nos pacientes não tratados com AUDC, um curso progressivo da doença com desenvolvimento de hipertensão portal e varizes de esôfago ocorre. Naqueles que fazem uso de AUDC, a progressão da hipertensão portal pode ser freada e eventualmente revertida após uso prolongado.

Seu tratamento específico é basicamente o mesmo da hipertensão portal na doença crônica parenquimatosa do fígado de outras etiologias.

Osteoporose

O manejo da osteoporose é feito para se evitar a perda óssea. Suplementação de cálcio e vitamina D é mandatória, particularmente nos pacientes com colestase grave. Calcitonina tem pouco efeito na prevenção da osteoporose, porém fluoreto de sódio e etidronato são efetivos no tratamento da osteopenia. Apesar desses resultados, outros estudos são necessários por um período de tempo mais prolongado e utilizando um maior número de pacientes a fim de avaliar o etidronato ou usando novos bifosfonados com alta potência antirreabsortiva e com menos efeitos colaterais na mineralização óssea.

Fadiga

Estudos experimentais demonstraram que colestase pode estar associada a uma série de defeitos centrais que poderiam contribuir para a fadiga, como: decréscimo na liberação central de CRH e neurotransmissores serotoninérgicos e aumento na sensibilidade central para a interleucina 1β. A descoberta dos alvos específicos para esses defeitos poderá trazer novas intervenções terapêuticas para o tratamento da fadiga (Tabela 75.6).

Prognóstico

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença de progressão lenta, com uma apresentação inicialmente assintomática, seguida pelo gradual desenvolvimento de sintomas na maioria dos pacientes.

Em geral, o curso da CBP excede 10 a 15 anos, porém o prognóstico varia entre os pacientes. Índices de prognóstico foram desenvolvidos para melhor predizer o curso da doença e são particularmente úteis para decidir o momento mais apropriado para o transplante hepático. O índice melhor desenvolvido e mais extensivamente utilizado é da Mayo Clinic, que se baseia em dados clínicos, como idade, concentração sérica de bilirrubina, albumina, tempo de protrombina e existência ou não de edema e ascite. Apesar de outros índices prognósticos terem sido publicados anteriormente, o *Mayo Risk Score* ganhou maior popularidade por ser simples e não exigir histologia hepática e por ter sido rigorosamente validado. O *Mayo Risk Score* pode ser calculado pelo site: www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html.

Tabela 75.6 Abordagem terapêutica da CBP – tratamento dos sintomas da colestase, incluindo o prurido e a fadiga; a profilaxia de complicações, particularmente a osteoporose e o sangramento varicoso, medidas farmacológicas específicas para retardar a progressão das doenças e o transplante de fígado.

Sintomas	Prurido: • Colestiramina 4 a 16 g/dia (evitar uso de quaisquer medicações 1 h antes até 5 h depois do uso da substância) • Anti-histamínicos (refratariedade ou intolerância a colestiramina) • Rifampicina 150 a 300 mg, 2 vezes/dia • Antagonistas opioides ou transplante de fígado em casos resistentes ou se houver prurido incontrolável
	Fadiga: • Aumentar os períodos de repouso durante o dia • Descartar anemia, hipotireoidismo, disfunção renal e adrenal • Avaliar e tratar depressão coexistente
Profilaxia de complicações	Osteoporose:

	• Densitometria óssea de 2/2 anos • Atividade física e evitar tabagismo • Suplementação de cálcio (1,5 g/dia) e vitamina D (1.000 UI/dia) e reposição hormonal (via transdérmica) se necessário • Acrescentar bifosfonados se houver osteoporose • Sangramento varicoso: rastreamento de varizes de esôfago de 3/3 anos • Se houver varizes de esôfago, proceder com profilaxia primária de sangramento varicoso
Terapia específica	Uso de ácido ursodesoxicólico 13 a 15 mg/kg/dia visando melhora bioquímica; histológica e melhora na sobrevida na CBP
Transplante de fígado	Alternativa terapêutica que deve ser avaliada precocemente para todo paciente com CBP

Transplante hepático

O transplante hepático (TH) é a única opção terapêutica para os portadores de CBP em fase avançada ou para aqueles que apresentam prejuízo importante da qualidade de vida por causa dos sintomas associados à doença.

Segundo dados europeus, pacientes transplantados por cirrose relacionada com a CBP têm melhor sobrevida que os transplantados por cirrose de outras etiologias (sobrevida de 1, 5 e 10 anos de 83, 75 e 69% para CBP e 81, 69 e 59% para cirrose viral).

A cirurgia de transplante deve ser realizada diante da ocorrência de um dos critérios:

- Complicações da cirrose: ascite, hemorragia digestiva por hipertensão portal, encefalopatia hepática, síndrome hepatopulmonar, carcinoma hepatocelular precoce
- Doença sintomática associada a prejuízo na qualidade de vida: prurido intenso não controlado por tratamento medicamentoso ou fadiga (causas tratáveis de fadiga devem ser excluídas, como depressão, efeito de anti-histamínicos, hipotireoidismo ou doença celíaca)
- Osteoporose grave
- Parâmetros bioquímicos: hiperbilirrubinemia acima de 10 mg/dℓ por mais de 6 meses ou albumina sérica abaixo de 2,5 g/dℓ.

A referência do paciente para um serviço de transplante deve ser feita quando a bilirrubina se eleva ou mesmo antes, diante da existência de sinais de outras indicações para a cirurgia. As contraindicações para o TH incluem: doenças pulmonar ou cardíaca avançadas, câncer extra-hepático ou carcinoma hepatocelular avançado.

Vários estudos mostram que os índices de sobrevida após o TH são melhores do que as taxas de sobrevida estimadas sem cirurgia e, ainda, os resultados do TH por CBP são melhores do que aqueles para cirrose de outras etiologias (sobrevida do paciente em 1, 5 e 10 anos, de 83, 75 e 69%; sobrevida do enxerto em 1, 5 e 10 anos, de 82, 75 e 61%).

A necessidade de imunossupressão parece ser maior para transplantados por CBP que apresentam maiores índices de rejeição aguda que os transplantados de outras etiologias. Assim, a maioria dos centros utiliza esquema triplo de imunossupressão com associação de corticoide, inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) e azatioprina ou micofenolato mofetila.

Monitoramento dos efeitos colaterais dos imunossupressores deve ser feito, inclusive pelo risco de perda óssea acelerada no pós-operatório precoce (efeito provavelmente secundário ao repouso e às altas doses iniciais do corticoide). Após a redução e suspensão do corticoide, a perda óssea é reduzida.

A recidiva da CBP no enxerto, estimada em 15% dos casos, é mais tardia e menos grave que a recidiva em casos de transplante por hepatite autoimune. O diagnóstico de recidiva da CBP é difícil, pois várias condições podem estar associadas à colestase no período pós-transplante (obstrução biliar, colangite isquêmica, rejeição,

hepatite viral ou medicamentosa). Ainda, anticorpos antimitocôndria permanecem existindo na maioria dos pacientes sem recidiva. Assim, o diagnóstico será sobretudo baseado nos achados histológicos do enxerto (colangite granulomatosa como o principal achado).

São fatores preditivos para a recidiva de CBP: imunossupressão com tacrolimo, doação intervivos e doador jovem. A evolução para cirrose pós-recidiva é rara, estimada entre 0 e 7% dos casos, sendo o retransplante excepcional.

Colangite Esclerosante Primária

Paulo Lisboa Bittencourt e Cláudia Alves Couto

Introdução

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica imunomediada que acomete árvore biliar intra e/ou extra-hepática, levando a inflamação, fibrose, obliteração de ductos biliares e cirrose de padrão biliar.[1–3] O curso clínico da doença é progressivo, com evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante de fígado. Aproximadamente 15 a 30% dos portadores de CEP podem desenvolver colangiocarcinoma.[1]

Epidemiologia

A CEP é mais frequente em populações de ascendência norte-europeia. Estima-se em 1 a 6 casos por 100.000 habitantes a prevalência da CEP na América do Norte e Europa, sendo as regiões de maior prevalência a Escandinávia e o Reino Unido. A doença acomete preponderantemente mulheres na razão de 2:1 e adultos jovens com idade entre 30 e 40 anos. Doença inflamatória intestinal (DII) é a principal manifestação extra-hepática da CEP, podendo ocorrer em 70 a 90% dos casos. A doença também pode acometer crianças, frequentemente apresentando características clínicas, laboratoriais e histológicas de imbricamento com a hepatite autoimune (HAI), sendo denominada nesse contexto de colangite esclerosante autoimune.[4]

Etiopatogenia

A patogênese da CEP é pouco conhecida.[5] Acredita-se que a doença seja imunomediada, podendo ser desencadeada em indivíduos geneticamente suscetíveis por fatores ambientais. Estudos de associação do genoma (GWAS) identificaram ao menos 33 *loci* associados a risco aumentado de desenvolver CEP.[6] Um dos principais genes associados à predisposição genética à doença é o HLA-DRB1. Na América do Norte, Europa e Brasil, a CEP foi fortemente associada aos alelos de HLA-DRB1*1301 e DRB1*0301, existentes em mais de dois terços dos pacientes acometidos. A frequência de doença inflamatória intestinal em até 90% dos pacientes com CEP reforça a hipótese do envolvimento de bacteriemia portal no desencadeamento de inflamação e fibrose portais observadas nos portadores da doença. Vários fatores desencadeantes já foram aventados na literatura médica, incluindo bactérias gram-negativas e gram-positivas, reovírus do tipo 3, citomegalovírus, *Cryptosporidium parvum*, Helicobacter e espécies de *Chlamydia*. Postula-se que linfócitos T ativados provenientes do intestino possam ser direcionados para o fígado pela ação de adressinas, particularmente as MadCam-1, e desencadeiem inflamação portal em contato com produtos bacterianos (PAMPs) provenientes do intestino pelo sangue portal. Nesse modelo hipotético simplificado, a lesão inflamatória seria autoperpetuada, levando a obstrução biliar e colestase, sendo acentuada pela ação tóxica dos ácidos biliares no parênquima hepático (Figura 75.7).[5,6]

Quadro clínico e laboratorial

O quadro clínico e laboratorial da CEP é variável, incluindo desde queixas inespecíficas de fadiga, astenia e perda de peso até sinais e sintomas de colestase, tais como prurido, xantomas e xantelasmas, icterícia, colúria e acolia fecal. Um terço dos pacientes podem apresentar febre, icterícia e dor em hipocôndrio direito, caracterizando quadro de colangite aguda à apresentação da doença. Os sintomas clássicos da CEP no momento do diagnóstico da

doença[7] estão resumidos na Tabela 75.7. No entanto, é importante ressaltar que atualmente mais da metade dos pacientes tem o diagnóstico da doença estabelecido por rastreamento bioquímico de colestase durante investigação de CEP em portadores de doença inflamatória intestinal.[1]

Outras manifestações extra-hepáticas autoimunes (MEHAI) podem ocorrer em pacientes com CEP, podendo preceder em muitos anos a doença. A MEHAI mais frequente é a DII, sendo mais frequente a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) que a doença de Crohn ou a colite indeterminada, observadas em, respectivamente, 86, 7 e 7% dos portadores de CEP. Por outro lado, a frequência de CEP em portadores de DII é bem mais baixa, estimada em cerca de 5%. A RCUI em portadores de CEP tem fenótipo diferente daquele observado nos pacientes com a RCUI sem CEP.[1] Os pacientes com CEP e RCUI, quando comparados aos pacientes com RCUI isolada, são mais jovens, apresentam idade menor e pouca sintomatologia ao diagnóstico da colite, maior frequência de achados endoscópicos de pancolite, reto poupado e ileíte de refluxo e maior risco de desenvolver displasia e câncer colorretal (CCR).[1] Outras doenças extra-hepáticas frequentemente observadas nos pacientes com CEP são também compartilhadas pelos portadores de DII, incluindo, entre outras, a sacroileíte, a espondilite esclerosante e a artrite soronegativa. Pacientes com CEP podem também apresentar características clínicas, laboratoriais e histológicas com a HAI, caracterizando as síndromes de imbricamento ou sobreposição.

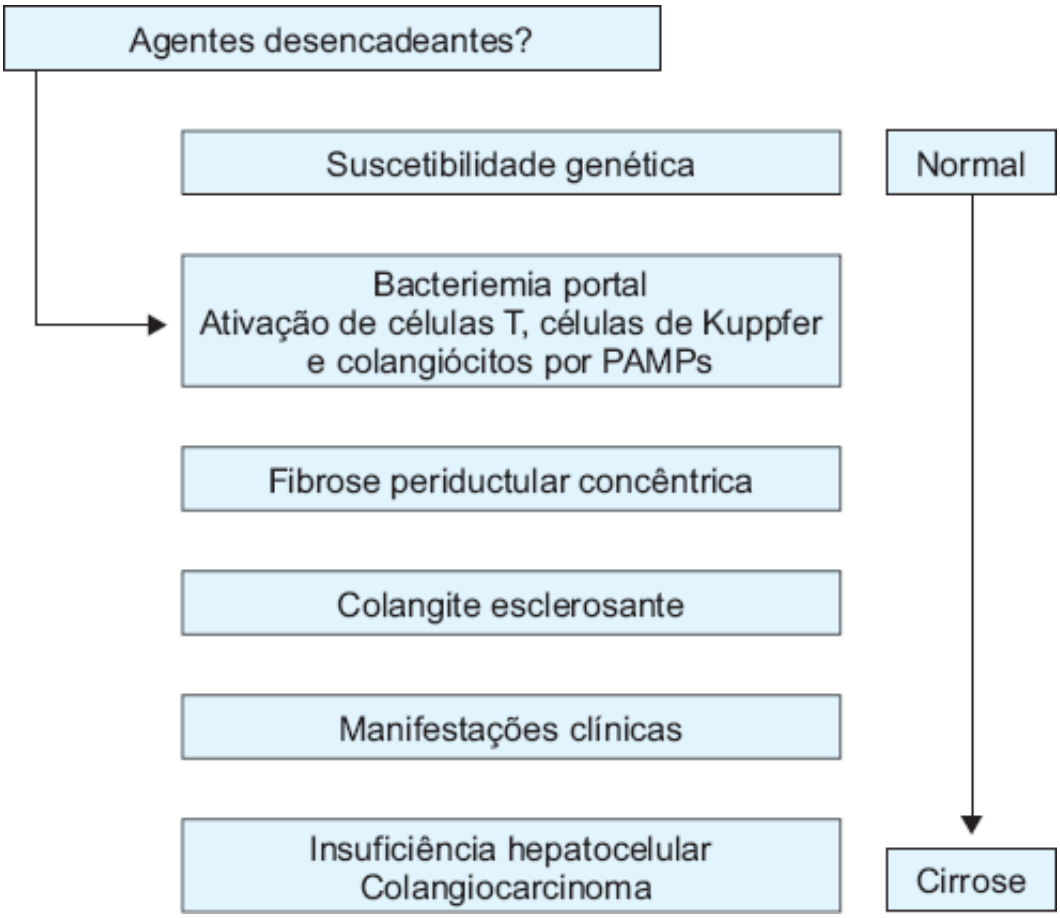

Figura 75.7 Patogênese da colangite esclerosante. PAMPs = padrões moleculares associados a patógenos.

Tabela 75.7 Frequência das manifestações clínicas clássicas da colangite esclerosante primária.

Manifestações	Frequência (%)
Icterícia	54%
Prurido	48%
Colúria	49%
Dor em hipocôndrio direito	51%
Fadiga	65%
Colangite aguda	19%

Perda de peso	29%
Hemorragia digestiva	3%
Ascite	7%
Elevação de enzimas hepáticas	16%

Adaptada de Farrant *et al.*[1]

Os exames laboratoriais identificam habitualmente padrão bioquímico colestático com elevação de fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase. Hipergamaglobulinemia é observada em 30% dos pacientes, à custa de aumento de IgM em 40 a 50% dos casos. Autoanticorpos circulantes, particularmente anticorpos antinúcleo e antimúsculo liso, podem ser detectados, habitualmente, em títulos baixos, inferiores a 1:80 (Tabela 75.8). O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos com padrão perinuclear (pANCA) é observado mais frequentemente, em cerca de 50 a 80% dos casos, mas não é mais considerado marcador da CEP, pois pode ser observado em pacientes com HAI e cirrose biliar primária do fígado.[1]

Colangiocarcinoma (CCC) e câncer de vesícula biliar são observados em, respectivamente, 10 a 15% e 3 a 14% dos casos. A incidência anual de CCC em pacientes com CEP é estimada em 1,5%. Metade dos casos de CCC ocorrem no primeiro ano do diagnóstico da CEP. O desenvolvimento de CCC geralmente se associa a piora progressiva dos sintomas de colestase, perda de peso e dor abdominal.

Diagnóstico

O diagnóstico de CEP se baseia nos achados de: (1) colestase ou elevação de FA, GGT, AST e/ou ALT; (2) irregularidades e/ou múltiplas estenoses na árvore biliar intra e/ou extra-hepática intercaladas por segmentos normais ou dilatados na colangiografia endoscópica ou por ressonância magnética (RM); (3) biopsia hepática exibe frequentemente achados inespecíficos, podendo-se encontrar desde graus variáveis de hepatite periporta associada a fibrose ductular obliterativa, ductopenia até cirrose de padrão biliar; (4) colonoscopia pode demonstrar doença inflamatória intestinal associada; e (5) exclusão de causas secundárias de colangite esclerosante, particularmente colangite associada a IgG4.

Tabela 75.8 Autoanticorpos (AA) circulantes em pacientes com colangite esclerosante primária.

Autoanticorpos	Prevalência (%)
pANCA	50 a 80
AAN	7 a 77
AAML	13 a 20
Anticorpo anticélula endotelial	35
Anticorpo anticardiolipina	4 a 66
Anticorpo antitireoperoxidase	7 a 16
Anticorpo antitiroglobulina	4
Fator reumatoide	15

pANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear; AAML = anticorpo antimúsculo liso; AAN = anticorpo antinúcleo.

Colangiografia por RM é preferível devido ao menor risco de complicações e acurácia diagnóstica semelhante àquela observada com colangiografia endoscópica. Envolvimento dos ductos biliares intra e extra-hepáticos é observado em 87% dos casos, sendo observado acometimento exclusivo dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos em apenas 11 e 2% dos casos, respectivamente (Figura 75.8). Estenoses dominantes, caracterizadas como estenose com diâmetro < 1,5 mm no colédoco ou < 1 mm nos ductos intra-hepáticos, podem ocorrer em até 45% dos

pacientes com CEP e se associar a piora da colestase e quadros de colangite de repetição. O diagnóstico diferencial com CCC deve ser mandatório. A avaliação histológica de fragmento de tecido hepático raramente contribui para o diagnóstico, mas pode ser empregada para estadiamento da doença e exclusão de outras doenças hepáticas. Os achados histológicos são frequentemente inespecíficos. Fibrose obliterativa e infiltrado inflamatório mononuclear envolvendo ductos biliares interlobulares – pericolangite – são aspectos anatomopatológicos característicos da CEP; ocorrem, no entanto, em apenas 10 a 50% dos casos, na fase inicial da doença. No entanto, o achado de pericolangite em paciente com DII e colangiografia normal pode estabelecer o diagnóstico de CEP de pequenos ductos, variante da CEP com prognóstico significantemente melhor a longo prazo e risco baixo ou nulo de desenvolvimento de CCC. A evolução para CEP clássica envolvendo via biliar intra e/ou extra-hepática ocorre em cerca de 20% desses pacientes ao longo da história natural da doença.

As principais causas secundárias de colangite esclerosante estão resumidas a seguir:

- Imunodeficiência: familial, não definida, colangiopatia associada ao vírus HIV (CMV, *Criptosporidium*, idiopática)
- Cirurgia biliar/trauma
- Colangiocarcinoma
- Colangiopatia associada a mastocitose
- Colangite associada a IgG4
- Colangite eosinofílica
- Colangite piogênica recorrente
- Coledocolitíase
- Doença de Hodgkin
- Fibrose cística
- Histiocitose X
- Lesão isquêmica de vias biliares (pós-transplante/vasculite)
- Múltiplas metástases hepáticas
- Pancreatite recorrente
- Pseudotumor hepático inflamatório
- Quimioterapia intra-arterial
- Trauma cirúrgico biliar

O diagnóstico diferencial com colangite associada a IgG4, caracterizada pelo surgimento de estenoses nos ductos biliares e ducto pancreático principal associado ou não ao desenvolvimento de pseudotumor pancreático, além de infiltrado linfoplasmocitário nos órgãos-alvo envolvidos e elevação sérica de IgG4, é importante uma vez que essa síndrome apresenta remissão completa com imunossupressão com corticosteroides. Colonoscopia deve ser realizada em todo paciente com CEP, uma vez que os sinais e sintomas de DII são frustros em grande parte dos pacientes que apresentam coexistência de DII e CEP.

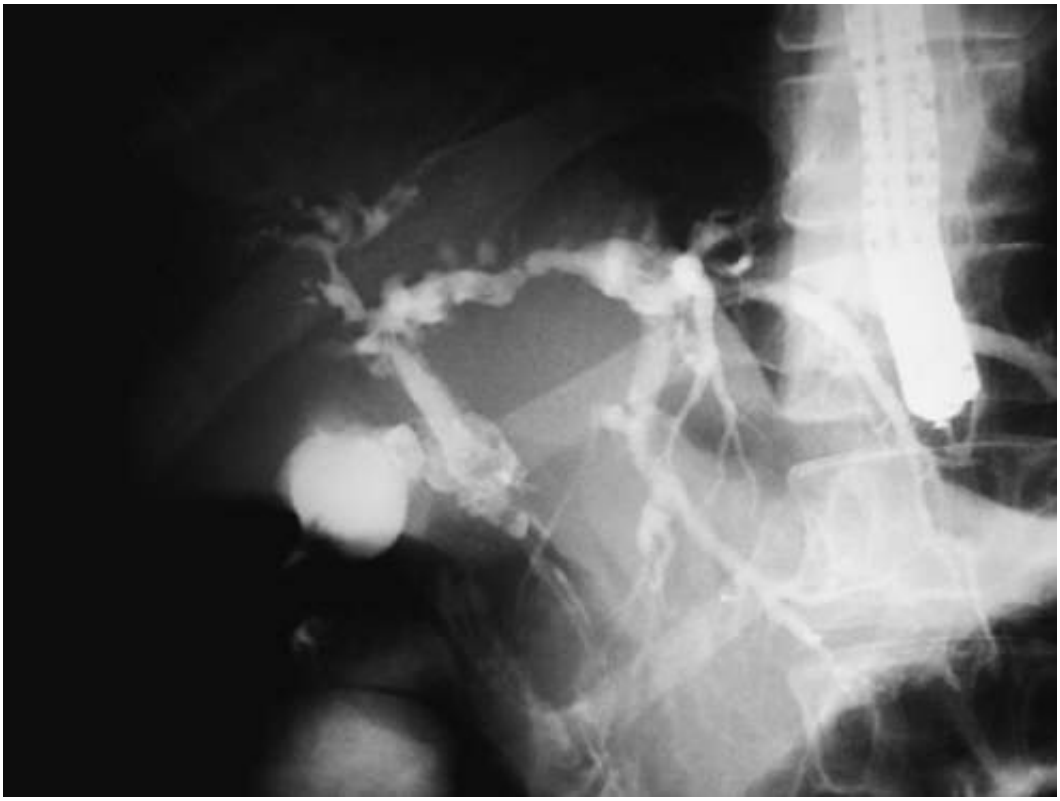

Figura 75.8 Colangiografia endoscópica de paciente com colangite esclerosante primária e envolvimento extenso de ductos biliares intra-hepáticos.

As Figuras 75.9 e 75.10 resumem dois algoritmos adaptados das recomendações da American Association for the Study of the Liver (AASLD) para o diagnóstico e rastreamento de CCC na CEP.

Manejo e tratamento da colangite esclerosante primária

A abordagem dos pacientes com CEP deve incluir: (1) prevenção e tratamento das complicações associadas a CEP e suas doenças associadas (rastreamento de CCC, câncer de vesícula biliar, hepatocarcinoma [HCC] e CCR); (2) prevenção e tratamento das complicações da colestase; (3) prevenção e tratamento das complicações da cirrose hepática e hipertensão portal; (4) tratamento específico da CEP, incluindo o transplante de fígado.

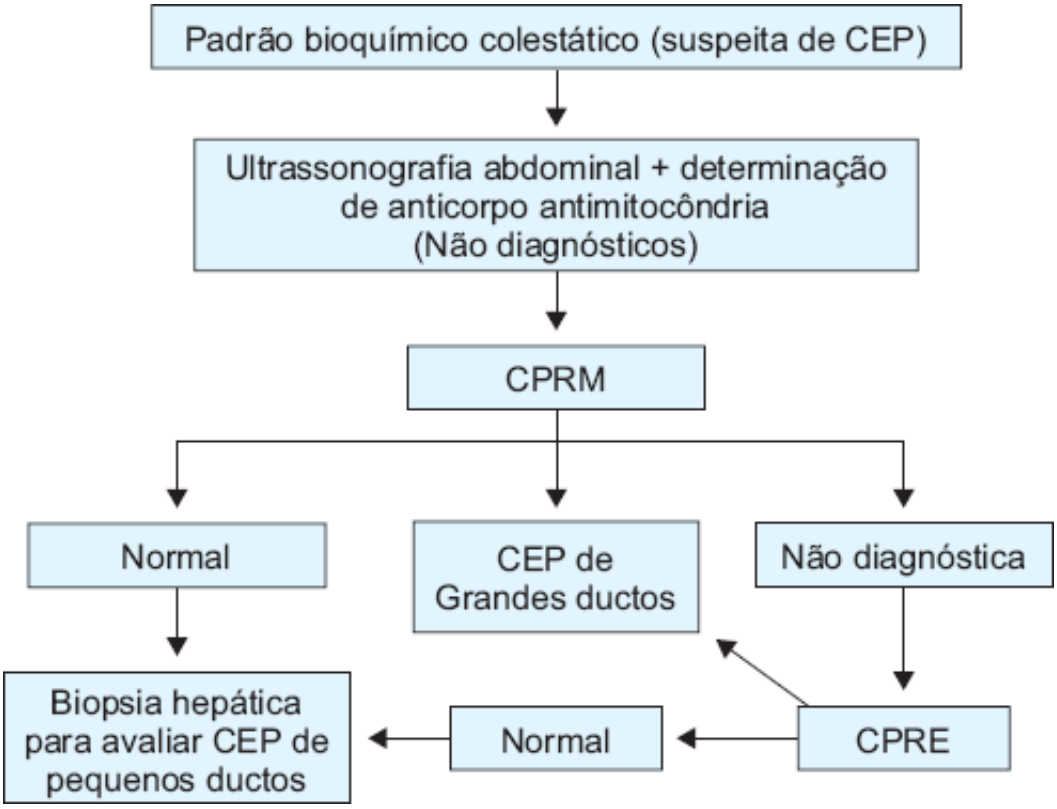

Figura 75.9 Algoritmo para o diagnóstico de colangite esclerosante primária (CEP).

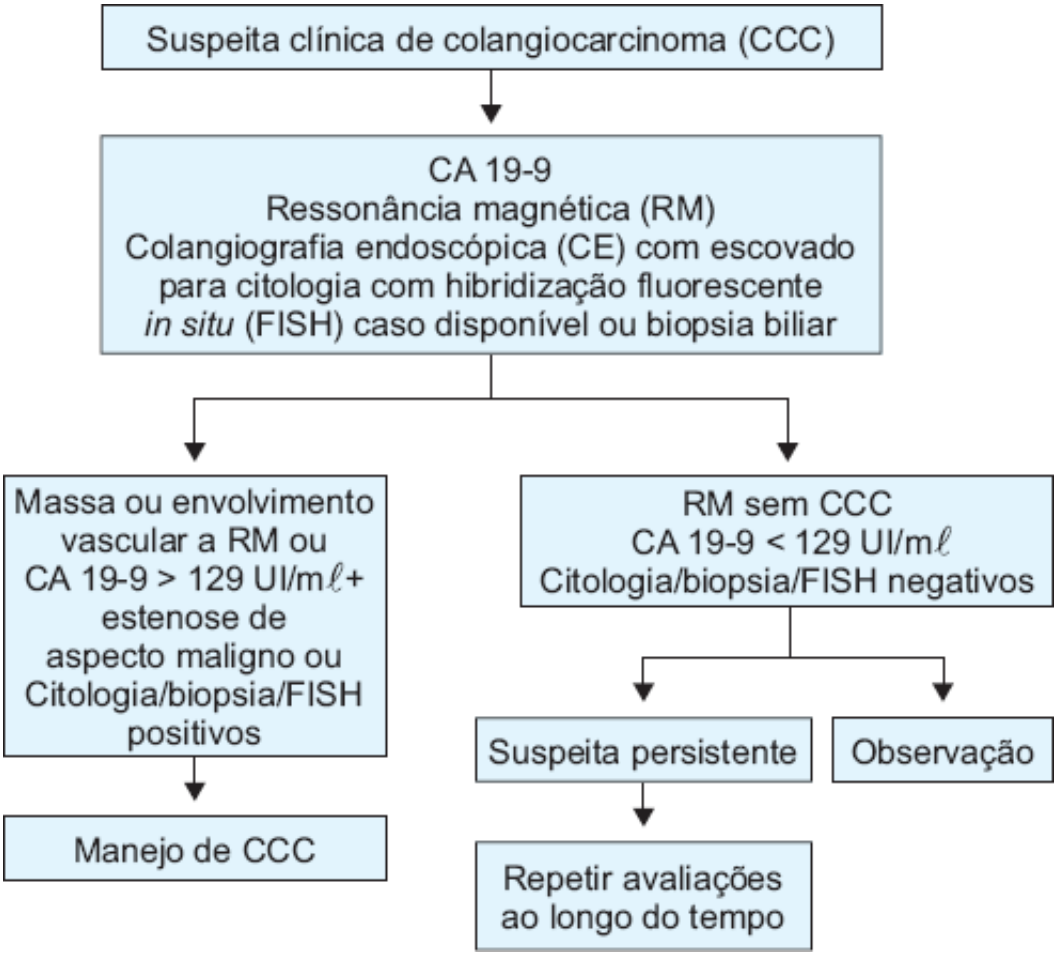

Figura 75.10 Algoritmo para o rastreamento de colangiocarcinoma na colangite esclerosante primária.

Nenhum exame laboratorial ou método de imagem tem boa acurácia para o rastreamento de CCC nos pacientes com CEP. Recomenda-se associação de dosagem de CA 19-9 com exames de ressonância magnética e/ou biopsia ou escovado biliar (preferencialmente com hibridização fluorescente *in situ* FISH) guiados por CPRE (ver Figura 75.10) na suspeita clínica e laboratorial de CCC, tumor que habitualmente se associa a prognóstico muito reservado. Pode ser abordado por cirurgia quando passível de ressecção em pacientes sem cirrose. Transplante de fígado se associa habitualmente a recidiva tumoral pós-operatória. Ultrassonografia abdominal, por outro lado, está indicada ao menos uma vez por ano para rastreamento de câncer de vesícula biliar. Colecistectomia deve ser realizada ao aparecimento de qualquer tipo de massa ou pólipo na vesícula biliar. Pacientes com CEP e cirrose hepática devem se submeter a ultrassonografia abdominal semestral para rastreamento de HCC.

Colonoscopia com biopsias seriadas deve ser realizada em todo paciente com CEP independentemente da existência de sintomas. O risco de displasia e CCR encontra-se aumentado em portadores de CEP associada a DII. Alguns estudos demonstraram que o uso do ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode reduzir a incidência de pólipos e câncer colorretal (CCR) na CEP, mas a evidência atual não é suficiente para recomendar o uso da substância na quimioprevenção do CCR em portadores de CEP. Colonoscopia com biopsias seriadas deve ser realizada em portadores de CEP e DII para rastreamento de CCR em intervalos de 12 a 24 meses. O tratamento da DII nos portadores de CEP não é diferente daquele preconizado para a DII isolada.

Densitometria óssea para investigação de osteopenia ou osteoporose deve ser realizada ao diagnóstico da doença e posteriormente a cada 2 a 3 anos. Se houver osteopenia, deve-se recomendar suplementação de cálcio 1 a 1,5 g/dia e vitamina D 1.000 UI/dia. Uso de bifosfonados deve ser recomendado, principalmente se for diagnosticada osteoporose. Tratamento inicial do prurido deve ser feito com colestiramina 4 a 16 g/dia. Casos refratários podem se beneficiar do uso de rifampicina e antagonistas opioides orais. Na ausência de resposta, pode ser indicado o transplante de fígado. Reposição das vitaminas A, D, E e K raramente é necessária nos pacientes anictéricos.

Elevações nos níveis de bilirrubina, piora do prurido, acentuação da dilatação biliar em exames de imagem ou episódios recorrentes de colangite devem suscitar a existência de estenoses dominantes passíveis de tratamento endoscópico ou CCC. Estenoses dominantes têm impacto adverso na sobrevida da doença. Podem se associar a

piora progressiva da colestase e colangite de repetição. Após exclusão de CCC, os portadores de CEP com estenose dominante podem ser tratados com dilatação endoscópica por CPRE preferencialmente sem colocação de prótese biliar.

A sobrevida dos pacientes com CEP é inferior à observada na população geral, particularmente naqueles pacientes com sintomas da doença (Tabela 75.9). Não existe tratamento farmacológico efetivo que altere a história natural da CEP. Vários medicamentos já foram testados, sem benefício comprovado (Tabela 75.10). O AUDC se associou inicialmente a melhora bioquímica e histológica sem impacto na sobrevida quando usado em doses de 13 a 25 mg/kg/dia. Seu emprego em doses maiores, no entanto, se correlacionou com ocorrência de eventos adversos sérios, incluindo desenvolvimento de varizes de esôfago, óbito e necessidade de transplante de fígado. Atualmente o emprego do AUDC na CEP em doses elevadas está contraindicado, sendo controverso seu uso em doses convencionais de 13 a 15 mg/kg/dia. A European Association for the Study of the Liver (EASL) reconhece que o uso do AUDC se associa a melhora bioquímica, mas não apresenta impacto na sobrevida da doença, e a AASLD não recomenda o emprego do AUDC para tratamento de CEP.

Tabela 75.9 História natural da colangite esclerosante primária.

Sobrevida	1 ano	4 anos	8 anos
População normal	100%	96%	94%
Pacientes assintomáticos com CEP	100%	90%	80%
Pacientes sintomáticos com CEP	83%	68%	50%

CEP = colangite esclerosante primária. (Adaptada de Wiesner *et al.*)[4]

Tabela 75.10 Fármacos para tratamento da colangite esclerosante primária.

Fármaco	Resultado
AUDC (13 a 15 mg/kg/dia)	Melhora enzimática
AUDC (20 a 25 mg/kg/dia)	Melhora enzimática e histológica
AUDC (28 a 30 mg/kg/dia)	Maior frequência de eventos adversos sérios
Corticosteroides	Sem efeito
Budesonida	Sem efeito
Metotrexato	Melhora enzimática
Ciclosporina	Melhora enzimática
Tacrolimo	Melhora enzimática
Micofenolato	Sem efeito
Antibióticos	Melhora enzimática
Probióticos	Sem efeito
Colchicina	Sem efeito
Penicilamine	Sem efeito
Etanercepte	Sem efeito
Infliximabe	Sem efeito

AUDC = ácido ursodesoxicólico.

As principais indicações de transplante de fígado na CEP são: (1) evolução para cirrose descompensada com MELD elevado; (2) icterícia progressiva; (3) redução de qualidade de vida (prurido intratável ou fadiga

incapacitante); (4) colangite de repetição. O procedimento se associa à sobrevida de 94% em 1 ano, 86% em 5 anos e 70% em 10 anos, com risco de recorrência da doença no pós-operatório do transplante de 14 a 20% com impacto adverso na sobrevida do enxerto. Exacerbação da DII e ocorrência de câncer colorretal também podem ocorrer após a cirurgia.

Sobreposição de Hepatite Autoimune, Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

Cláudia Alves Couto e Paulo Lisboa Bittencourt

Introdução

Síndrome de sobreposição se refere à existência simultânea em um mesmo paciente de características de duas doenças autoimunes hepáticas distintas. As duas doenças podem já ocorrer ao diagnóstico ou surgirem de modo sequencial durante o tratamento. A maioria dos casos de sobreposição em adultos ocorre entre cirrose biliar primária (CBP) e hepatite autoimune (HAI), enquanto sobreposição de colangite esclerosante primária (CEP) e HAI é mais comum em crianças. A sobreposição de CBP e CEP no mesmo paciente é raramente relatada.[1]

Devido à dificuldade em se estabelecer critérios diagnósticos padronizados na literatura, a maioria dos autores prefere não considerar a síndrome de sobreposição como uma entidade nosológica estabelecida. Recentemente houve a elaboração pelo International Autoimmune Hepatitis Study Group (IAIHG) de um consenso internacional sobre o assunto.[1] A ausência de critérios diagnósticos validados, designações arbitrárias e imprecisas na literatura (formas mistas e variantes, síndromes de imbricamento, marginais e de sobreposição), manifestações clínicas diversas e ausência de agente etiológico ou mecanismo patogênico peculiar são os principais aspectos destacados no consenso que dificultam a caracterização desse grupo de pacientes como uma doença distinta bem caracterizada. Outro aspecto considerado incluiu a própria heterogeneidade das doenças autoimunes clássicas, que se apresentam com um espectro de alterações clinicolaboratoriais bastante variável. É bem conhecido que a maioria das alterações clinicolaboratoriais e histopatológicas comuns às doenças autoimunes em suas formas clássicas não são específicas e muitas vezes se sobrepõem, e que a apresentação dessas doenças pode se modificar com o tratamento, uma vez que são descritos na literatura casos sequenciais de CBP e HAI e vice-versa e HAI e CEP e vice-versa.

Neste contexto, torna-se importante conhecer bem as formas clássicas de doenças autoimunes hepáticas (história natural, fisiopatologia e tratamento), bem como os achados que poderiam se superpor indicando os pacientes que se beneficiariam de um tratamento combinado. No entanto, embora existam as formas clássicas de HAI, CBP e CEP, que descrevem o arquétipo de pacientes com tais doenças, essas formas clássicas não são homogêneas e os pacientes com cada diagnóstico podem se apresentar com um espectro variável de alterações clínicas, bioquímicas, sorológicas e histológicas. Essas variações tornam por vezes o diagnóstico desafiador.

A Tabela 75.11, adaptada de Boberg *et al.*, cita as características mais comumente encontradas em pacientes com formas clássicas de HAI, CBP e CEP.[1]

Tabela 75.11 Caracterização clínica, histopatológica e imunológica na hepatite autoimune (HAI), na cirrose biliar primaria (CBP) e na colangite esclerosante primaria (CEP).

Parâmetro	HAI	CBP	CEP
Sexo feminino	60 a 75%	> 90%	30 a 35%
Idade	Variável	30 a 65 anos	30 a 50 anos
ALT/AST	3 a 10× VN, pode ser normal	Normal ou pouco elevada	Normal ou pouco elevada
Fosfatase alcalina	Pode estar elevada 0 a 2× VN	Elevada > 3× VN	> 3× VN Pode ser normal

Biopsia hepática	Importante para o diagnóstico	Não necessária	Não necessária
Hepatite de interface	Típico	Porcentagem de casos	Porcentagem de casos
Inflamação portal	Infiltrado linfoplasmocitário portal	Infiltrado linfocitário portal	Infiltrado linfocitário portal
Alteração biliar	Porcentagem de casos	Típica lesão ductal florida	Típica colangite fibro-obliterativa
Granulomas	Raros	Típico	Raros, pode ser encontrado
Imunoglobulinas (Ig)	Hipergamaglobulina, IgG 1,2 a 3× VN	IgM	IgG (61%) IgM (45%)
AAN	70 a 80%	> 30% (anti-gp210, anti-sp100)	8 a 77%
AAML	70 a 80%	Ocasional	0 a 83%
AAA	70%	Raro	Raro
Anti-SLA	10 a 30%	Ocasional	Pode ser positivo
pANCA	50 a 96% atípico frequente	Frequente	26 a 94%
AAM	Raro Anti-PDC E2 raro	90 a 95%, Anti-PDC E2 específico	Ocasional

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; VN = valor normal; AAN = anticorpo antinúcleo; AAML = anticorpo antimúsculo liso; AAA = anticorpo antiactina; anti-SLA = anticorpo antiantígeno hepático solúvel; pANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear; AAM = anticorpo antimitocôndria; anti-PDC E2= autoanticorpo contra a subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase.

Achados na hepatite autoimune que podem se sobrepor aos de cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária

Classicamente, a HAI ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais comum em crianças e adultos jovens, mas em 20% das vezes ocorre após os 60 anos. A maioria dos pacientes são do sexo feminino. Tipicamente, os pacientes se apresentam com elevação de aminotransferases (3 a 10 vezes o valor normal), autoanticorpos (AA) convencionais positivos, incluindo os anticorpos antinúcleo (ANA), antimúsculo liso (AAML), antimicrossoma de fígado e rim tipo 1 (AAMFR1), antimitocôndria (AAM), anticitosol hepático tipo 1 (AACH1) na maioria das vezes em títulos altos. Na ausência desses AA, pode-se encontrar em pacientes com HAI os anticorpos antiantígeno hepático solúvel (anti-SLA) e pANCA. Os pacientes com HAI exibem habitualmente hipergamaglobulinemia à custa de IgG e hepatite de interface com infiltrado linfoplasmocitário.[2] Cerca de 10% dos pacientes com HAI não apresenta AA circulantes e a maioria dos AA considerados marcadores sorológicos da HAI também podem ser detectados em pacientes com CBP e CEP.[2] Nenhum achado é patognomônico de HAI ao exame anatomopatológico de fragmento de biopsia hepática. Hepatite de interface pode ser parte do espectro das alterações histológicas de outras doenças hepáticas autoimunes. Recomenda-se não fazer o diagnóstico de HAI se houver colestase, AAM, lesão de ductos biliares e granulomas. No entanto, várias publicações têm relatado elevação de IgM, existência de AAM com especificidade para o anti-M2 e lesão biliar, particularmente colangite não destrutiva em pacientes com HAI que responderam classicamente ao tratamento imunossupressor.[3,4] É, portanto, possível encontrar algum grau de lesão biliar na HAI que não sugira obrigatoriamente diagnóstico de sobreposição com CBP ou CEP. Recomenda-se, no entanto, considerar estudo colangiográfico nesses casos.

Achados na cirrose biliar primária que podem se sobrepor aos de hepatite autoimune ou colangite esclerosante primária

A CBP caracteriza-se por colangite crônica granulomatosa, que acomete preponderantemente mulheres nas 6ª e 7ª décadas de vida. O quadro clinicolaboratorial da doença é caracterizado por colestase progressiva, associação com outras doenças autoimunes extra-hepáticas e existência de AAM com especificidade ao anticorpo anti-M2. O AAN é encontrado em pelo menos um terço dos casos com especificidade para o anti-Gp210 e antiproteína Sp100.[5,6] Aminotransferases são em geral pouco elevadas e encontra-se hipergamaglobulinemia com predomínio de IgM. O diagnóstico pode ser estabelecido se houver colestase e AAM positivo.[5,7] A avaliação histológica não é obrigatória, mas pode ser desejável para a avaliação do grau de atividade inflamatória e estadiamento. Alguns pacientes com CBP podem ter AAM negativo com técnicas convencionais, apresentando, no entanto, evolução semelhante aos pacientes com AAM positivo.[6] É importante considerar que a alteração histopatológica mais característica da CBP (lesão ductal florida) é observada em apenas um terço das biopsias dos pacientes com CBP. Do mesmo modo, hepatite linfocítica acentuada de interface tem sido descrita em 25 a 30% dos casos. Logo, as alterações histopatológicas encontradas na CBP podem muitas vezes ser semelhantes às encontradas em outras doenças autoimunes, como HAI e CEP.[1] Além disso, as limitações na avaliação histológica decorrentes do tamanho da amostra e erro de amostragem devem ser também levadas em consideração.

Achados na colangite esclerosante primária que podem se sobrepor aos de hepatite autoimune ou cirrose biliar primária

A CEP se caracteriza por colestase, predominância no sexo masculino, idade mediana de 40 (1 a 90 anos), associação com DII em 70 a 100% dos casos e colangiocarcinoma em 15 a 30% dos casos. Assim como a HAI, pode também acometer crianças. Cerca da metade dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, mas fadiga, prurido, dor quadrante superior do abdome e icterícia são os sintomas mais frequentes. O diagnóstico é confirmado pelos achados colangiográficos.[5]

A DII também tem sido descrita em pacientes com CBP e HAI em menor número de casos. Níveis de IgG e IgM podem estar elevados em 61 e 45% dos casos, respectivamente.[8] Os AA também são comuns na CEP, incluindo AAN (8 a 75%), AAML (0 a 83%) e pANCA (26 a 94%),[1,8] com títulos em geral mais baixos do que os observados na HAI. A histopatologia se caracteriza por infiltrado inflamatório linfocitário nos tratos portais estendendo-se aos ductos biliares, com colangite destrutiva, ductopenia e proliferação ductular. Fibrose periductal obliterativa, muito sugestiva de CEP, não é sempre encontrada e em alguns casos a biopsia hepática pode ser normal. Ademais, hepatite de interface também pode ser encontrada, sugerindo a possibilidade diagnóstica de HAI.[1,5,8]

Diagnóstico de síndromes de sobreposição

Relatos de pacientes com características clinicolaboratoriais de mais de uma doença autoimune hepática, HAI e CBP, foram descritos inicialmente em 1976.[9] Desde então, várias séries de pacientes com características de sobreposição entre HAI, CBP e CEP foram publicadas, sendo adotados diferentes critérios diagnósticos e diferentes nomenclaturas para caracterizar os casos descritos.[1] O IAIHG adotou dois sistemas de critérios diagnósticos para HAI até o momento. Na ausência de critérios padronizados para diagnóstico de síndrome de sobreposição, os critérios do IAIHG, embora não recomendados com essa finalidade, têm sido utilizados em diversos estudos. Os critérios originais consistem em critérios descritivos e um sistema de pontuação diagnóstica para casos mais difíceis, objetivando sistematizar o diagnóstico de HAI.[10] Os critérios foram revistos em 1999 (Tabela 75.12) para aumentar a especificidade diagnóstica para HAI, mas, mesmo após a revisão, sobreposição de HAI com CBP, CEP e doença de Wilson foram considerados como um problema diagnóstico difícil e específico que mereceria futuros estudos.[11,12]

Mais recentemente, foram publicados critérios simplificados para HAI (Tabela 75.13), que ainda necessitam ser validados para sobreposição.[12] Outros estudos utilizam os critérios publicados por um grupo francês (critérios de Paris), que consideram o diagnóstico de sobreposição de CBP e HAI quando ocorrem simultaneamente duas ou

mais características de cada doença autoimune (Tabela 75.14).[13]

A Tabela 75.15 mostra a prevalência de sobreposição de HAI e CBP quando foram utilizados os critérios de Paris (dois maiores estudos) e de HAI e CBP e HAI e CEP quando foram utilizados os critérios do IAIHG revisados. Observou-se uma variação muito grande na prevalência da síndrome de sobreposição (ver Tabela 75.15).[1] Recentemente, o IAIHG avaliou o sistema de escore em 479 pacientes com doença hepática autoimune de quatro países diferentes[1] e concluiu pela baixa sensibilidade e especificidade dos critérios do grupo internacional em reconhecer síndrome de sobreposição. Dentre os pacientes incluídos, 7 e 14% dos pacientes com CBP e CEP, respectivamente, foram classificados como diagnóstico provável ou definitivo de HAI, embora clinicamente não tivessem sido considerados como sobreposição. No entanto, somente 29% dos pacientes com sobreposição de HAI e CBP ou HAI e CEP foram classificados como diagnóstico provável ou definitivo de HAI. O estudo reiterou a baixa sensibilidade dos critérios do IAIHG para diagnóstico dessas síndromes. Os critérios de Paris, por outro lado, foram considerados como de alta acurácia para diagnóstico de sobreposição de HAI e CBP, tendo sido recentemente endossados pela European Association for the Study of the Liver (EASL) com a observação de que evidência histológica de hepatite de interface deva ser obrigatória para diagnóstico de sobreposição de CBP e HAI.[13,14]

Tabela 75.12 Sistema de pontuação proposto pelo Grupo Internacional de Estudo da Hepatite Autoimune para o diagnóstico da doença.[2]

Parâmetros/características	Pontuação
Sexo feminino	**+ 2**
Elevação das enzimas hepáticas FA/ALT ou AST	
< 1,5	+ 2
1,5 a 3,0	0
> 3,0	– 2
Globulinas séricas ou IgG acima do normal	
> 2,0	+ 3
1,5 a 2,0	+ 2
1,0 a 1,5	+ 1
< 1,0	0
ANA, SMA, AMAFR1	
1:80	+ 3
1:80	+ 2
1:40	+ 1
<1:40	0
AMA positivo	– 4
Marcadores de hepatites virais (A, B, C)	
Positivo	– 3
Negativo	+ 3
Uso de drogas hepatotóxicas	
Positivo	– 4
Negativo	+ 1

Uso de álcool (consumo médio)	
< 25 g/dia	+ 2
> 60 g/dia	– 2
Histologia hepática	+ 3
Hepatite de interface	+ 1
Infiltrado linfoplasmocítico	+ 1
Rosetas em células hepáticas	
Nenhuma das anteriores	– 5
Alterações biliares	– 3
Outras alterações, sugestivo de outras patologias	– 3
Outras doenças autoimunes	+ 2
Parâmetros adicionais	
Soropositividade para outros AA definidos	+ 2
HLA DR3 ou DR4	+ 1
Resposta à terapia imunossupressora	
Completa	+ 2
Recidiva após suspensão do tratamento	+ 3

Critérios para diagnóstico definitivo de hepatite autoimune: pré-tratamento – HAI definida = > 15; HAI provável = 10 a 15. Pós-tratamento – HAI definida = > 17; HAI provável = 12 a 17.

O IAIHG, entretanto, recomenda que o diagnóstico de sobreposição seja sempre realizado enfatizando a doença hepática autoimune preponderante no paciente adicionando-se ao diagnóstico principal, de HAI, CBP ou CEP, a existência de características da doença secundária que esteja em sobreposição com a principal. A Figura 75.11 apresenta algoritmo com a proposta de abordagem diagnóstica e terapêutica, baseado nas recomendações do IAIHG75.

Tabela 75.13 Critérios diagnósticos simplificados propostos pelo Grupo Internacional de Estudo da Hepatite Autoimune para o diagnóstico da doença.[3]

Variável	*Cut-off*	Pontuação
Autoanticorpos		
ANA ou SMA	≥ 1:40	1
ANA ou SMA	≥ 1:80	2*
AMAFR 1	≥ 1:40	
AAHS	Positivo	
IgG acima do normal	> 1	1
	> 1,1	2
Histologia hepática**		
Compatível com HAI	–	1
Típica de HAI	–	2

Ausência de hepatites virais	Sim	2

Critérios para diagnóstico definitivo de HAI ≥ 7; critérios para diagnóstico provável de HAI ≥ 6. *Máximo de pontos atingíveis considerando todos os AA: 2 pontos. **Evidência de hepatite à histologia é condição obrigatória para pontuação

Tabela 75.14 Critérios de Paris para diagnóstico de síndrome de sobreposição CBP-HAI.

HAI (dois ou mais critérios)	ALT > 5 × VN
	AAML ou IgG > 2 × VN
	Histologia hepática com hepatite de interface (moderada/acentuada)
CBP (dois ou mais critérios)	FA > 2 × VN ou GGT > 5 × VN
	AAM
	Histologia hepática com colangite crônica granulomatosa

CBP = cirrose biliar primária; HAI = hepatite autoimune.

Sobreposição entre hepatite autoimune e cirrose biliar primária

Pacientes com CBP podem evoluir com HAI e vice-versa (Tabela 75.16). Nessa evolução sequencial, as características da segunda doença podem se associar ou sobrepujar aquelas da doença inicial. A maioria das publicações se refere a relatos de caso, mas uma série francesa que acompanhou 282 pacientes demonstrou ocorrência de HAI em 4,3% dos pacientes com CBP em um intervalo de 6 meses a 13 anos.[15] Recentemente, outro estudo descreveu 25 pacientes com sobreposição de CBP e HAI e descreveu formas em transição em mais nove pacientes.[16]

Tabela 75.15 Prevalência das síndromes de sobreposição entre hepatite autoimune e cirrose biliar primária e hepatite autoimune e colangite esclerosante primária de acordo com os critérios diagnósticos do IAIHG e de Paris.

Critério		Quantidade de pacientes	Prevalência de sobreposição de
Paris	2 estudos	130 a 331	HAI e CBP, 4,8 a 9,2%
IAIHG revisado para CBP	5 estudos	137 a 368	HAI e CBP, 2,1 a 19%
IAIHG revisado para CEP	4 estudos	113 a 221	HAI e CEP, 7,4 a 14%
Critérios mínimos IAIHG	1 estudo	368	HAI e CBP, 6%

HAI = hepatite autoimune; CBP = cirrose biliar primária; CEP = colangite esclerosante primária.

Outra variante da CBP, inicialmente interpretada como sobreposição da doença com a HAI, foi a colangite autoimune. Ela foi originalmente descrita em 1987 e caracterizada por: (1) ocorrência de colestase; (2) positividade para AAN e AAML em altos títulos; (3) ausência de AAM; (4) níveis mais baixos de gamaglobulina e IgM do que os observados na CBP; (5) histologia compatível com CBP; e (6) resposta favorável à imunossupressão. Posteriormente, a colangite autoimune foi caracterizada por outros autores como uma variante sorológica da CBP sem a existência do AAM, na qual os pacientes apresentaram as mesmas características clínicas, laboratoriais e histológicas da CBP, resposta terapêutica similar ao AUDC (13 a 15 mg/kg/dia) e evolução clínica semelhante após o transplante de fígado.[17,18] Não é mais considerada como variante clínica ou laboratorial da CBP, uma vez que mesmo o AAM nesses pacientes pode tornar-se positivo quando pesquisado por métodos com maior sensibilidade

de detecção.

Sobreposição entre hepatite autoimune e colangite esclerosante primária

Pacientes com CEP também podem evoluir com HAI e vice-versa (Tabela 75.17). O diagnóstico de CEP de grandes ductos deve sempre ser estabelecido a partir de achados colangiográficos típicos. Outras características podem ser menos distintivas. Assim, em um paciente com um diagnóstico confirmado de CEP, características simultâneas que se assemelhem à HAI podem conduzir à classificação de uma sobreposição HAI e CEP. Essa circunstância parece ocorrer particularmente nas crianças, nas quais tem sido melhor estudada.[19] Vários autores têm descrito séries de pacientes com sobreposição de características de CEP e HAI. Estudo que avaliou 114 pacientes com CEP utilizando os critérios originais do IAIHG classificou 2% com HAI definitiva e 33% como provável.[20] Após a utilização dos critérios modificados, a taxa de diagnóstico definitivo se manteve, enquanto o percentual de diagnóstico provável de HAI foi reduzido para 9%.[11] Na maior série de pacientes com CEP avaliados para HAI de acordo com os critérios do IAIHG revisados, 7 a 14% dos pacientes foram avaliados como características de HAI. Pacientes com diagnóstico de HAI que evoluem com achados colangiográficos de CEP são também considerados sobreposição.[21–23] A HAI pode ser também, embora menos frequentemente, diagnosticada em pacientes com diagnóstico original de CEP. Tem sido relatada maior prevalência de DII em pacientes com sobreposição de HAI e CEP quando comparados a pacientes com HAI.[23] Colangiorressonância em pacientes com HAI mostra uma frequência de alterações muito variável entre os estudos, desde alterações raras até 10% dos casos.[1] A CEP deve ser considerada em pacientes com HAI que apresentem RCUI, prurido, alterações bioquímicas colestáticas, alterações em ductos biliares e resposta pobre à imunossupressão.[1]

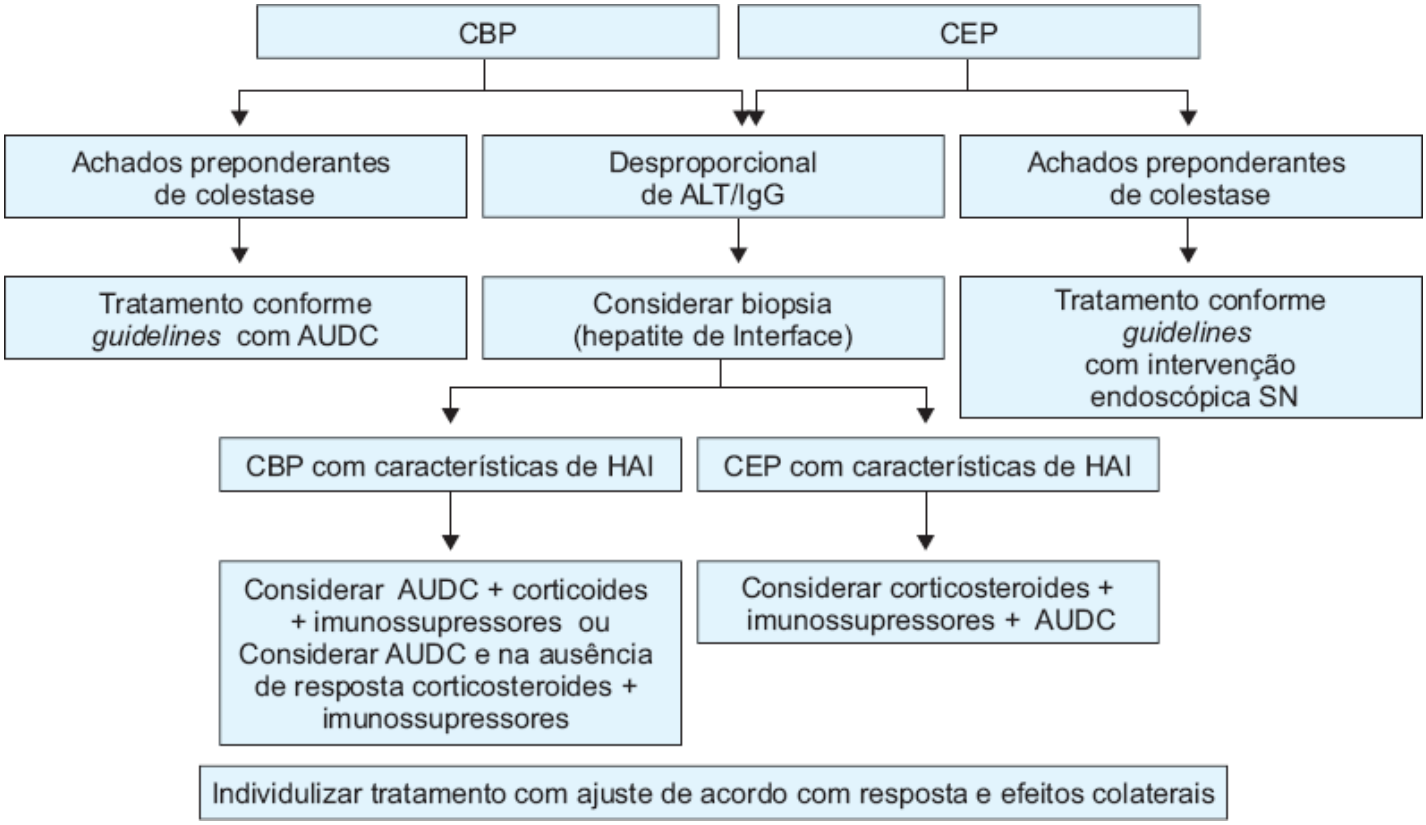

Figura 75.11 Algoritmo para abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.

Tabela 75.16 Evolução sequencial de hepatite autoimune *versus* cirrose biliar primária.

Autor e quantidade de estudos		Idade	Intervalo
CBP com evolução para HAI			
Colombato, 1994	1	–	20 m

Poupon, 2006	12	43	6 m-13ª
Gossard, 2007	8	–	–
Twaddell, 2008	1	70	1a
HAI com evolução para CBP			
Poupon, 2006	5	38	–

HAI = hepatite autoimune; CBP = cirrose biliar primária.

Tabela 75.17 Evolução sequencial de hepatite autoimune *versus* colangite esclerosante primária.

Autor e quantidade de estudos		Idade	Tempo de seguimento	Tratamento
HAI com evolução para CEP				
Mcnair, 1998	2	20	7 a 14 anos	Prednisona/Aza
Luketic, 1997	1	23	13 anos	Prednisona/Aza
Koskinas 1999	2	18	1 ano	Prednisona/Aza/AUDC
Abdo, 2002	6	31	1,5 a 9 anos	Prednisona/Aza
CEP com evolução para HAI				
Domschke, 2000	1	20	10 anos	Prednisona/Aza
Mueller, 2008	1	17	22 meses	–
Bittencourt, 2007	1	44	6 meses	Prednisona/Aza/AUDC
Sander, 2007	1	24	1 ano	–

Aza = azatioprina; AUDC = ácido ursodesoxicólico.

Características de HAI parecem ser encontradas mais frequentemente quando a CEP se apresenta na infância e adolescência do que na idade adulta.[23] Aproximadamente metade dos casos de HAI na infância apresentaram em um estudo alterações colangiográficas de CEP, sendo a sobreposição nesses casos de coexistência de HAI e CEP na infância denominada de colangite esclerosante autoimune.[19]

Sobreposição entre cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária

Sobreposição entre CBP e CEP tem sido descrita em poucos pacientes.[24,25] As duas condições são distintas claramente na grande maioria dos casos, embora a histologia hepática possa ser similar. Granulomas e eventualmente AAM positivo podem ocorrer na CEP.

Tratamento de pacientes com cirrose biliar primária e achados de hepatite autoimune

A imunossupressão (primariamente com prednisona ou prednisona associada a azatioprina) é o tratamento padrão considerado muito efetivo na HAI, e o ácido ursodesoxicólico (AUDC) é recomendado para reduzir a progressão na CBP.[5] O AUDC não tem efeito benéfico na CEP.[5] Não existem estudos randomizados de tratamento que incluíram um número significativo de pacientes com síndromes de sobreposição entre CBP ou CEP e HAI, e sim estudos retrospectivos que incluíram pequeno números de pacientes. Nesses estudos, foi observada, entretanto, melhora nos parâmetros laboratoriais e histológicos quando o tratamento combinado de prednisona e azatioprina e

AUDC foi utilizado para tratamento de pacientes com síndrome de sobreposição de HAI e CBP. O AUDC em altas doses foi considerado deletério para pacientes com CEP. Seu emprego em doses convencionais (13 a 15 mg/kg/dia) se associou a melhora bioquímica nos pacientes com CEP. Seu emprego para pacientes com HAI e CEP associado à imunossupressão é controverso.

Em resumo:

- Doenças autoimunes do fígado devem ser categorizadas de acordo com suas características predominantes: HAI; CBP; CEP/CEP de pequenos ductos
- Síndromes de sobreposição não devem ser consideradas entidades diagnósticas distintas. Critérios de pontuação do IAIHG não devem ser empregados para categorizar subgrupos de pacientes
- Pacientes com CEP e CBP com características de HAI podem ser considerados para tratamento imunossupressor apesar da ausência de evidências (RCT).

Capítulo 76

Hipertensão Portal e Suas Complicações

Hemorragia Digestiva

Paulo Lisboa Bittencourt

Introdução

A hemorragia digestiva é definida pelo achado de sangramento proveniente do tubo digestivo, podendo se expressar clinicamente como hematêmese, melena, enterorragia ou vômitos borráceos, ou laboratorialmente por queda inexplicada de hemoglobina.[1] É caracterizada como hemorragia digestiva alta (HDA), quando o sangramento digestivo se origina de um sítio localizado entre a boca e o ângulo de Treitz e como hemorragia digestiva baixa (HDB) quando a origem do sangramento ocorre de uma lesão situada entre o ângulo de Treitz e o ânus. Hematêmese e vômitos borráceos são manifestações de HDA. Melena habitualmente indica sangramento digestivo alto, mas pode também ser expressão de HDB de sítio em cólon direito ou intestino delgado. Enterorragia é geralmente manifestação de HDB, mas pode ser a forma de exteriorização de HDA maciça na ocorrência de perda sanguínea estimada em mais de um litro ou na presença de trânsito intestinal acelerado.[1] As principais causas de sangramento digestivo em centro de referência no estado da Bahia estão descritas na Tabela 76.1.

A HDA é em geral classificada em varicosa (HDAV) ou associada à hipertensão portal (HP) e não varicosa (HDANV) devido a diferenças na abordagem inicial, manejo e tratamento das duas síndromes.[2] As principais causas de HDA associada a HP são as varizes esofágicas (VE), gástricas (VG) e ectópicas e a gastropatia da hipertensão portal (GHP). Outra causa infrequente de sangramento no cirrótico é a ectasia vascular antral (EVA) que não está associada primariamente à HP. Por outro lado, a HP pode se manifestar raramente por HDB particularmente na presença de varizes ectópicas de jejuno, íleo, cólon e reto, varizes periestomais e colopatia da HP. Aproximadamente 10 a 30% dos pacientes com cirrose hepática podem apresentar sangramento digestivo alto e baixo não associado a HP. O manejo destes pacientes com HDANV e HDB será abordado em capítulo específico.[3]

Tabela 76.1 Causas de hemorragia digestiva em centro de referência em Salvador (Bahia).[2]

Causas	n = 629	Frequência (%)
Úlcera péptica gástrica	104	15
Úlcera péptica duodenal	75	12
Varizes esofágicas	143	23
Varizes gástricas/ectópicas	14	2
Esofagite	60	10
Gastrite	52	8
Laceração de Mallory-Weiss	30	5
Gastropatia da HP	22	4
Neoplasia gástrica	21	3
Angiodisplasia	13	2

Úlcera esofágica	15	2
Lesão de Dieulafoy	6	1
Outros	74	12

HP = hipertensão portal.

Os aspectos relacionados com epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do sangramento varicoso no paciente com cirrose hepática (CH) serão abordados no presente capítulo com breve menção às particularidades ligadas ao sangramento associado a HP proveniente de varizes gástricas (VG) e ectópicas, GHP e EVC, assim como aquele atribuído a HP esquistossomótica.

Epidemiologia

Estima-se em 30 a 60% a prevalência de varizes de esôfago no paciente cirrótico com maior risco de sangramento naqueles pacientes com varizes de grosso calibre com sinais vermelhos, cirrose avançada Child-Pugh C e hipertensão portal (mensurada indiretamente pelo gradiente de pressão de veia hepática [GPVH] ≥ 12 mmHg).[4,5] Pode ocorrer em cerca de 30 a 50% dos pacientes com CH, particularmente naqueles não submetidos a estratégias de prevenção primária de HDAV com betabloqueadores não seletivos ou ligadura elástica endoscópica. Por outro lado, o sangramento por varizes de esôfago é responsável por 15 a 20% dos casos da HDA, podendo ser o primeiro sintoma de descompensação da CH. Frequentemente precipita outras complicações da CH, tais como encefalopatia, infecções, insuficiência renal e síndrome hepatorrenal.[3–5] Recidiva hemorrágica ocorre em 25 a 62% dos pacientes, respectivamente, na primeira semana e nos 2 anos subsequentes ao primeiro sangramento.[3–5]

A mortalidade do sangramento varicoso atualmente foi reduzida para 10 a 20% de um patamar estimado entre 30 e 50% há cerca de 20 anos atrás,[6] pela adoção de uma série de estratégias baseadas em evidências científicas (Figura 76.1 e Tabela 76.2).[3–6] O risco de mortalidade dos pacientes com recidiva hemorrágica, no entanto, permanece elevado.

Fisiopatologia

A hipertensão portal é decorrente do aumento do volume sanguíneo portal, atribuído a vasodilatação esplâncnica associado ao aumento da resistência ao fluxo atribuído a cirrose hepática ou fibrose periporta no caso da esquistossomose hepatoesplênica (HEME) (Figura 76.2). O risco de formação de varizes e do sangramento varicoso é diretamente proporcional a HP mensurada pelo GPVH (Tabela 76.3). É importante salientar que níveis de GPVH > 20 mmHg, associados a sangramento persistente ou recorrente por VE, são observados com frequência em pacientes com CH Child C ou em pacientes com sangramento ativo ao exame endoscópico.[5,7,8]

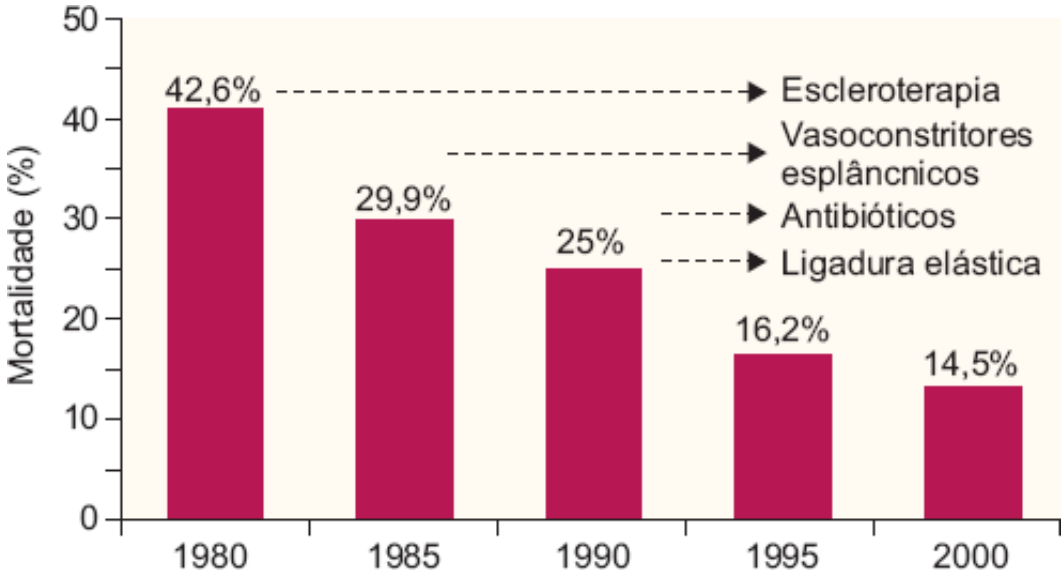

Figura 76.1 Melhora da sobrevida da hemorragia varicosa nas últimas décadas. (Adaptada de Carbonell *et al.*)[6]

Tabela 76.2 Estratégias no manejo do sangramento varicoso com impacto na sobrevida de acordo com recomendações de consensos internacionais.[3–5]

Estratégias	Nível de evidência	Grau de recomendação
Estabilização hemodinâmica (emergência/UTI) Expansão criteriosa/Hb cerca de 7 a 8 g/dℓ	1	A
Terapêutica farmacológica precoce (emergência) Vasoconstritores esplâncnicos	1a	A
Prevenção de infecções (emergência/UTI) Norfloxacino oral vs. ceftriaxona IV	1	A e C
Tratamento endoscópico em 12 h (endoscopia) Preferencialmente ligadura elástica	1a	A
TIPS precoce (hemodinâmica) Conduta na falência (UTI/endoscopia)	1b	A
Endoscopia/TIPS/shunt (hemodinâmica/cirurgia)	2b	B

TIPS = *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico.

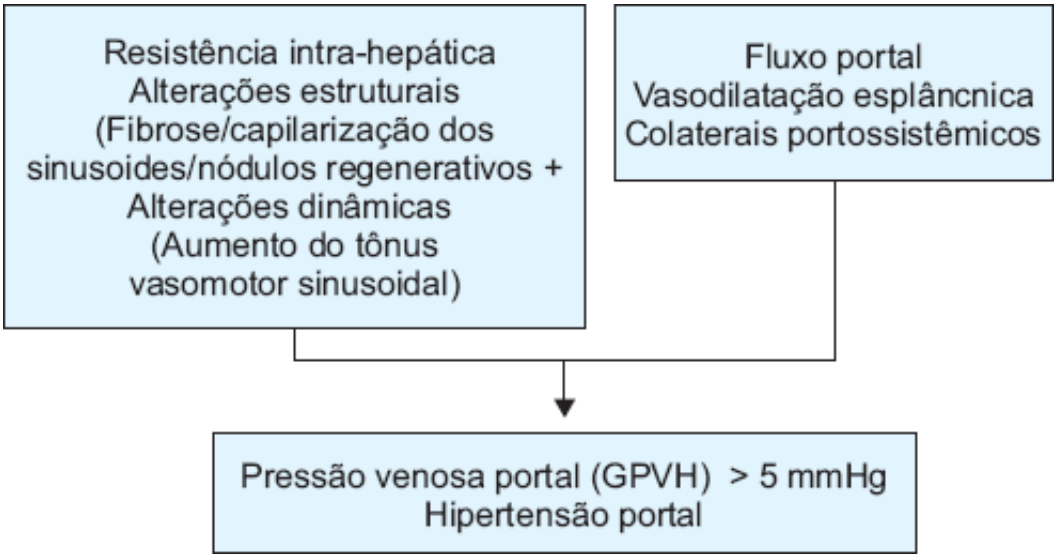

Figura 76.2 Modelo de hipertensão portal.

Tabela 76.3 Risco de eventos clínicos de acordo com os níveis de hipertensão portal mensurados pelo gradiente de pressão da veia hepática (GPVH).[4,5,7,8]

Valor do GPVH	Eventos clínicos
8 a 10 mmHg	Hipertensão portal clinicamente relevante (presença de varizes e ascite)
12 mmHg	Risco de sangramento varicoso
> 20 mmHg	Risco elevado de falência de controle de sangramento varicoso

Diagnóstico

O diagnóstico de HDAV deve ser aventado em todo paciente com diagnóstico ou suspeita de HP cirrótica ou não

cirrótica. Na presença de história ou estigmas periféricos de CH a etiologia varicosa deve ser assumida como causa de HDA para nortear a conduta de reanimação e a abordagem inicial, mesmo antes da realização de endoscopia digestiva alta (EDA).[9]

A EDA deve ser realizada preferencialmente nas primeiras 12 h da admissão, visando estabelecer o diagnóstico do sangramento varicoso e o tratamento de hemostasia endoscópica, quando indicado. Deve-se sempre proceder à proteção de via respiratória com intubação orotraqueal, na presença de hematêmese maciça e redução do nível de consciência pelo risco de broncoaspiração. A EDA deve fornecer informações sobre o calibre das varizes (médio, grosso e fino calibre), presença de sinais de sangramento ativo ou recente e achado de outros possíveis sítios de sangramento: VG, varizes ectópicas, GHP e EVA.[3] A classificação das varizes esofagogástricas e gástricas está condensada na Tabela 76.4.

Tabela 76.4 Classificação das varizes associadas à hipertensão portal.

Esofágicas Esofagogástricas	GOV1	Continuação de varizes esofágicas, que se estendem de 2 a 5 cm abaixo da transição esofagogástrica, pela pequena curvatura do estômago. São geralmente retilíneas e de menor calibre
	GOV2	Continuação de varizes esofágicas, que se estendem abaixo da transição esofagogástrica para o fundo gástrico. São geralmente tortuosas e de maior calibre
Gástricas	IGV1	Varizes gástricas isoladas no fundo gástrico a poucos centímetros do cárdia
	IGV2	Varizes gástricas em qualquer outro local do estômago
	Ectópicas	Varizes em duodeno, jejuno, íleo, periestomas, cólon e reto

Abordagem inicial

Devido a sua elevada mortalidade e risco de complicações, o manejo inicial do sangramento varicoso deve ser feito em unidade de terapia intensiva (Figura 76.3). Reposição de fluidos e uso de sangue e hemoderivados devem ser criteriosos, uma vez que a reanimação volêmica agressiva pode ter efeito rebote na HP e piorar ou precipitar o sangramento varicoso.[9] Deve-se manter idealmente níveis de hemoglobina entre 7 e 8 g/dℓ. Não existe indicação baseada em evidências para correção da plaquetopenia e coagulopatia do cirrótico, particularmente com uso de plasma em altas doses, conjugado de complexo protombínico ou fator VII recombinante ativado. Na impossibilidade de manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes com sangramento maciço, até administração de tratamento farmacológico e endoscópico adequados, pode-se fazer uso do balão de Sengstaken-Blakemore.[3–5]

Infecções ocorrem em 30 a 45% dos pacientes com HDAV, particularmente peritonite bacteriana espontânea, infecção do trato respiratório e infecção urinária. Uso precoce de antibioticoprofilaxia pode reduzir a incidência de infecções, recorrência de sangramento e mortalidade em, respectivamente, 31, 34 e 33%.[3–5,10,11] Recomenda-se, à admissão do paciente com HDAV, rastreamento destas infecções e introdução de norfloxacino oral 400 mg/dia. Nos casos de cirrose avançada Child C, uso prévio de quinolonas e instabilidade hemodinâmica tem sido empregada preferencialmente ceftriaxona intravenosa 1 grama/dia durante 7 dias.[3–5]

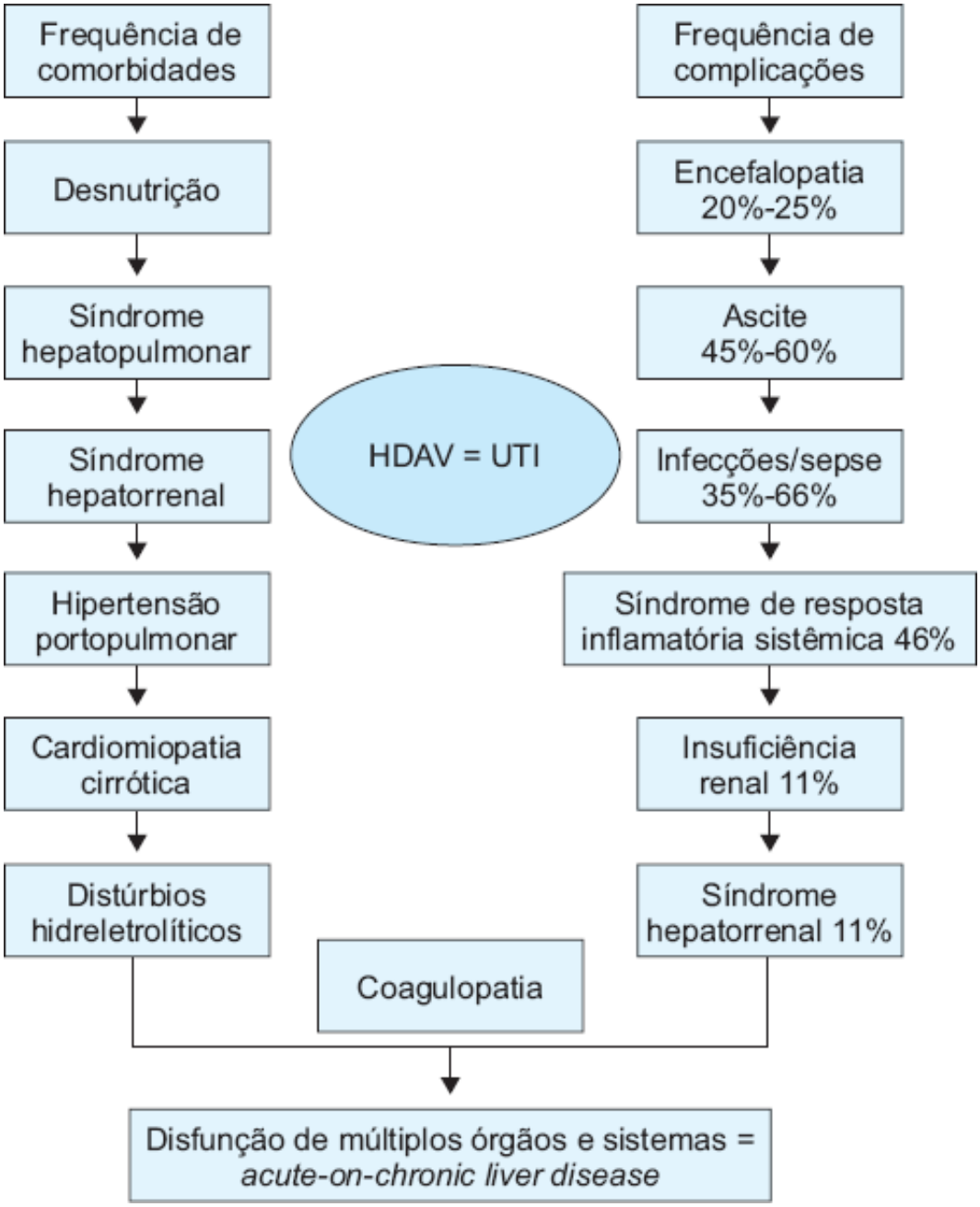

Figura 76.3 Risco de comorbidades associadas e de complicações do sangramento varicoso no cirrótico.

Tratamento farmacológico

O emprego de vasoconstritores esplâncnicos tem sido associado ao controle do sangramento varicoso quando administrados isoladamente e principalmente em associação com o tratamento endoscópico. Os agentes mais empregados são a octreotida, a somatostatina e a terlipressina.[3] O uso de vasopressina associado aos nitratos foi abandonado devido ao risco elevado de eventos cardiovasculares. Os mecanismos de ação, posologia e efeitos adversos destas drogas estão resumidos nas Tabelas 76.5 a 76.7. Muito embora existam dados que permitam o uso isolado destas drogas no controle do sangramento varicoso, particularmente com a terlipressina, maior evidência de benefício foi relacionada com o uso precoce de vasoconstritores esplâncnicos antes ou no momento da admissão hospitalar seguido de tratamento endoscópico nas primeiras 12 h após a chegada do paciente cirrótico com HDAV na emergência.[3–5,12–14] O uso destas drogas associadas a tratamento endoscópico demonstrou maior controle da HDAV quando comparados a grupo placebo,[15] no entanto apenas a terlipressina nestes estudos demonstrou melhora na sobrevida do sangramento varicoso.[14] Com base nestes dados, o Consenso Brasileiro de Hemorragia Varicosa recomendou o uso da droga como primeira escolha para o tratamento farmacológico da HDAV, ressaltando no entanto cautela no uso da droga em pacientes com ou sob maior risco de doença aterosclerótica coronariana, cerebral e vascular periférica ou hiponatremia devido ao seu perfil de segurança.[3] O uso destes agentes pode ser feito por 48 h ou prolongado por até 5 dias como estratégia para prevenção de ressangramento.[3–5] Deve-se iniciar o emprego de betabloqueadores não seletivos após o 5º ao 6º dia do sangramento varicoso como profilaxia secundária

de sangramento.[5]

Tabela 76.5 Efeito hemodinâmico do uso de vasoconstritores esplâncnicos na pressão venosa portal.[12,13]

Terlipressina	Redução significante da pressão portal, variceal e do fluxo veia ázigos em 4 h
Somatostatina	Redução significante da pressão portal e variceal e do fluxo veia ázigos (efeito transitório com dose 250 mcg/h e persistente com dose 500 mcg/h)
Octreotida	Redução significante (transitória) ou nula da pressão portal Prevenção da elevação pós-prandial da pressão portal

Tabela 76.6 Esquemas preconizados mais comuns para uso de drogas vasoconstritoras esplâncnicas.

Terlipressina	2 mg *bolus* + 1 a 2 mg* IV 4 h/4 h até 48 h após cessar sangramento Opção: manutenção de 1 mg IV 4 h/4 h até 5 dias para prevenção de recidiva hemorrágica
Somatostatina	250 mcg em *bolus* + 250 mcg/h em infusão contínua por 48 h Opção: manutenção de 250 mcg/h até 5 dias para prevenção de recidiva hemorrágica
Octreotida	50 a 100 mcg em *bolus* + 25 a 50 mcg/h em infusão contínua nas primeiras 48 h Opção: manutenção de 25 a 50 mcg/hora até 5 dias para prevenção de recidiva hemorrágica

*De acordo com peso: 2 mg 4 h/4 h para pacientes com mais de 70 kg, 1,5 mg de 4 h/4 h para pacientes entre 50 e70 kg e 1 mg 4 h/4 h para pacientes com menos de 50 kg. IV = via intravenosa.

Tabela 76.7 Efeitos adversos associados ao uso de vasoconstritores esplâncnicos.

Terlipressina	Somatostatina/octreotida
Angina de peito	Dor abdominal
Infarto agudo do miocárdio	Diarreia
Bradicardia	Hiperglicemia
Isquemia vascular periférica	Cefaleia
Isquemia mesentérica	
Hipertensão arterial	
Hiponatremia	

Tratamento endoscópico

As principais estratégias para tratamento endoscópico de varizes são a escleroterapia com injeção intravasal de agentes esclerosantes (ESC), a ligadura elástica (LEVE) e a injeção intravasal de adesivos tissulares, principalmente o cianoacrilato (CIA).[3–5] A escolha da técnica endoscópica varia de acordo com a localização e a topografia das varizes (ver Tabela 76.4). O tratamento recomendado para as varizes de esôfago é a LEVE, que é superior à ESC no controle inicial do sangramento, frequência de efeitos colaterais e impacto na mortalidade.[16–18]

Nos casos de impossibilidade técnica ou indisponibilidade da LEVE para tratamento da HDAV, pode-se empregar a ESC. O tratamento endoscópico com CIA é recomendado para sangramento agudo de varizes gástricas IGV1 e IGV2 e esofagogástricas GOV2 que se estendem além do cárdia.[5] O uso de LEVE ou CIA pode ser recomendado para pacientes com sangramento por varizes esofagogástricas GOV1. Antes da alta hospitalar do paciente, deve ser agendada segunda sessão de tratamento após 2 a 4 semanas da primeira sessão de terapêutica endoscópica.[3–5]

Falência de controle do sangramento

Falência terapêutica é atualmente caracterizada pela ocorrência no período de 5 dias após tratamento convencional de: (1) hematêmese ativa ou aspirado a sonda nasogástrica de ao menos 100 mℓ de sangue vivo, ao menos duas horas após início de terapia farmacológica ou endoscopia; (2) desenvolvimento de choque hipovolêmico; (3) queda de 3 g na hemoglobina na ausência de transfusão sanguínea ou evidentemente evolução para o óbito.[5] As variáveis mais consistentemente relacionadas com falência de tratamento são GPVH > 20 mmHg, classe Child-Pugh C e presença de sangramento ativo ao exame endoscópico.[5] Sangramento persistente a despeito de tratamento combinado farmacológico e endoscópico é melhor abordado pelo emprego de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS) com prótese revestida. *Shunt* cirúrgico tipo anastomose portocava calibrada ou mesocava em pacientes Child A e B pode ser uma alternativa caso o TIPS não esteja disponível. O transplante se associa a um bom desfecho a longo prazo em pacientes Child C e deve ser considerado. O TIPS pode ser usado como ponte para o transplante. Recidiva de sangramento durante os primeiros 5 dias pode ser manejada por uma segunda tentativa de hemostasia endoscópica. Se o ressangramento for grave, TIPS revestido é provavelmente a melhor opção.[3–5] No entanto, apesar do TIPS proporcionar controle de sangramento em mais de 95 a 100% dos casos, a mortalidade destes episódios de ressangramento continua elevada em torno de 30 a 60% casos.[3–5,19]

Perspectivas no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa

Recentemente, duas estratégias foram publicadas na literatura visando melhorar o controle do sangramento na HDAV.[20,21] O uso preliminar de prótese esofágica recoberta autoexpansiva, implantada com ou sem auxílio de endoscopia, removível habitualmente após 5 dias de uso, demonstrou hemostasia em 100% dos casos avaliados.[20] Sua aplicação pode substituir o uso de balão para sangramento por varizes de esôfago poupando os pacientes dos efeitos colaterais graves associados ao seu emprego.[5] Por outro lado, o emprego do TIPS como estratégia precoce,[21] associado ao tratamento convencional farmacológico e endoscópico, se associou a maior controle de sangramento e redução significante na mortalidade da HDAV quando utilizado nas primeiras 72 h em pacientes Child C ou B com sangramento ativo à endoscopia (risco maior de apresentar GPVH > 20 mmHg). Embora seu uso esteja atualmente recomendado, o custo desta estratégia ainda encontra-se elevado para tornar esta medida rotineira no manejo do sangramento varicoso.[5]

Particularidades no manejo da hemorragia digestiva alta varicosa no esquistossomótico

O risco de desenvolvimento de complicações tais como ascite, encefalopatia e infecções é menor no cirrótico quando comparado com o esquistossomótico. Apesar da HEME ter sido abordada separadamente no Consenso Brasileiro de Hemorragia Varicosa pela sua prevalência no Brasil,[3] não foram encontrados dados suficientes para estabelecer recomendações acerca do manejo da HDAV na HEME, sugerindo-se as mesmas condutas preconizadas para pacientes com cirrose hepática na ausência de evidência científica disponível.[3,21]

Manejo da hemorragia digestiva alta associada a hipertensão portal por outras causas além das varizes esofágicas

Para o manejo das varizes gástricas e ectópicas pode-se empregar as mesmas recomendações preconizadas no tratamento da HDAV, levando-se em consideração a localização e a topografia das varizes para tratamento endoscópico. Pacientes com varizes gástricas associadas a *shunts* gastrorrenais espontâneos podem se beneficiar do emprego da terapia com oclusão retrógrada com balão (BRTO – *balloon-occluded retrograde transvenous*

obliteration) em centros especializados.[3–5]

A GHP é caracterizada pelo achado ao exame endoscópico de pequenas áreas poligonais na mucosa gástrica, delimitadas por bordas levemente deprimidas, de coloração branco-amarelada (padrão mosaico), associadas ou não a enantema, manchas vermelho-cereja, lesões elevadas ou planas avermelhadas ou enegrecidas e a gastrite hemorrágica difusa. A incidência de HDA e de anemia por sangramento oculto em portadores de GHP varia, respectivamente, de 3 a 6% e 5 a 15%. Raramente o sangramento por GHP é clinicamente relevante. Sua abordagem deve ser semelhante à empregada para a HDAV, recomendando-se o uso da maioria das estratégias com exceção do tratamento endoscópico. Injeção de substâncias esclerosantes ou métodos térmicos, preferivelmente a coagulação com bisturi de plasma de argônio, pode ser utilizada para tratar a GHP, particularmente na presença de sangramento ativo. O uso de TIPS ou de cirurgia de derivação portal podem ser aventados nos raros casos de sangramento refratário ou recorrente.[3–5,23–25] A EVA é caracterizada endoscopicamente pela presença de estrias vermelhas planas ou elevadas no antro, que se irradiam e convergem para o piloro, podendo também se expressar por aspecto polipoide e difuso, tipo favo de mel.[3] Ocorre em pacientes com HP e em portadores de doenças autoimunes sem HP, sendo o sangramento geralmente do tipo oculto associado a anemia crônica. Não existe racional para uso de drogas vasoconstritoras esplâncnicas e TIPS em pacientes com EVA. O tratamento é baseado em ablação endoscópica por termocoagulação ou fulguração com plasma de argônio, reposição de ferro e transfusões quando necessário.[3,25]

A colopatia e a enteropatia da HP se caracterizam pelo achado de lesões endoscópicas, respectivamente, no cólon e no intestino delgado, semelhantes àquelas descritas no estômago na GHP. Podem se associar a sangramento digestivo baixo ou anemia secundária a sangramento oculto.[25]

Ascite

Ana Maria Pitella, Andre Nazar e Rafael Bica

Introdução

É definida como acúmulo patológico de líquido dentro da cavidade peritoneal.

Por motivos óbvios, trataremos neste capítulo apenas da ascite decorrente da cirrose hepática.

É a complicação mais comum da cirrose, marcando, muitas vezes, o início de sua exteriorização clínica. Tanto em casos de curso até então silencioso como nos já antes sintomáticos, a presença de ascite indica, na maioria das vezes, descompensação importante e prognóstico reservado, sobretudo se for volumosa, tensa ou refratária ao tratamento.

Em geral, estima-se que 50% dos pacientes desenvolvem ascite nos 10 anos que se seguem ao diagnóstico de cirrose.[1] Seu surgimento indica mau prognóstico, com mortalidade de aproximadamente 15% em 1 ano e de 50% em 5 anos.

O prognóstico pode, no entanto, ser melhor em algumas circunstâncias, como na ascite que surja por ocasião de complicação passageira, intervenção cirúrgica, excessiva ingestão de sódio ou, ainda, agravamento de hepatopatia reversível.

Existem, na literatura, dados por vezes discrepantes em relação às implicações prognósticas do advento da ascite para os cirróticos. Isso pode decorrer de diferenças nos critérios de seleção e de avaliação dos pacientes, na difícil medição da real abstinência de derivados etílicos, na terapêutica empregada para tratar a cirrose e, ainda, no tratamento proposto para a ascite. Divergências à parte, sua importância na definição do prognóstico dos pacientes cirróticos é inquestionável.

Em particular, ascites que sejam volumosas, associadas a insuficiência renal ou refratárias ao tratamento, indicam, quase sempre, prognóstico muito reservado.

Child e Turcotte selecionaram a ascite e mais outros quatro parâmetros (função de coagulação, encefalopatia, bilirrubinas e albumina sérica) para propor uma estratificação de gravidade e risco cirúrgico em portadores de cirrose. Esse escore, mais tarde, foi adaptado e modificado por Child-Pugh, e é até hoje um dos mais usados para o estadiamento da cirrose.

Na cirrose hepática, a existência de ascite reflete a presença de hipertensão portal. Uma pressão local acima de 12 mmHg parece ser necessária para ativar os mecanismos locais e sistêmicos de retenção de líquidos.[2] Tal ideia é fortalecida pela resolução que se costuma observar quando, por ocasião da realização bem-sucedida de *shunts* cirúrgicos ou *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS), esta pressão se reduz a menos de 12 mmHg.

Por diversos mecanismos, dentre os quais destaca-se o acúmulo de óxido nítrico na circulação abdominal, a hipertensão portal provoca vasodilatação do leito arterial esplâncnico, gerando um estado sistêmico de relativa hipovolemia.[3] São ativados então, mecanismos de retenção hídrica, entre eles, a reabsorção de sódio pelos rins.

Este balanço hídrico positivo gera ascite e edema periférico. A perda de líquidos para o espaço extravascular é agravada pela hipoalbuminemia que caracteriza a cirrose. Com menor pressão osmótica dentro dos vasos, perde-se mais líquido para a cavidade abdominal.

Avaliação do paciente cirrótico com ascite

Anamnese e exame físico

A avaliação inicial de um paciente cirrótico com ascite deve começar pela anamnese. Esta metodologia traz informações sobre a provável causa, tempo de evolução e, ainda, presença de complicações.

Durante o exame clínico, a inspeção do abdome revela um diâmetro aumentado e, muitas vezes, a presença de circulação colateral visível. A palpação abdominal permite definir o grau de tensão da parede. A percussão do abdome é útil para diferenciar a ascite de outras causas que proporcionam aumento do volume abdominal: a manobra da *macicez móvel de decúbito* (Figura 76.4) é positiva para ascites de médio a grande volume, porém negativa para as demais causas.

Percute-se o abdome em decúbito dorsal. Por efeito de gravidade, o som obtido nos flancos é de macicez; no terço central ouve-se timpanismo. Em decúbito lateral direito, a macicez passa a ser observada nos terços inferior e médio ou no flanco direito e mesogástrio e, no flanco esquerdo, ouve-se timpanismo.

Há ainda a manobra do piparote, na qual se faz uma palpação profunda e rápida sobre um dos flancos e tenta-se observar a progressão de uma onda de líquido ao longo da parede do abdome. Este achado, no entanto, só é positivo para ascites volumosas.

O exame respiratório pode revelar desconforto e taquipneia, provocados pela restrição decorrente das ascites de grande volume. Além disso, ao exame clínico, podem ser observados outros sinais periféricos de disfunção hepática, com destaque para icterícia, telangectasias, eritema palmar, ginecomastia e atrofia muscular.

Exames complementares

Embora a cirrose hepática represente cerca de 80% das causas de ascite nas populações ocidentais, e traga consigo rica variedade em dados obtidos através da história médica e do exame clinico, avaliações complementares no líquido ascítico se fazem necessárias, objetivando definir sua etiologia.

Para que isto ocorra, a primeira etapa diagnóstica consiste em diferenciar no líquido ascítico, se estamos diante de um *exsudato* ou *transudato*. A ascite exsudativa é formada por um peritônio ativamente inflamado, decorrente de uma patologia local. Entre as causas mais comuns estão a tuberculose, neoplasias (primárias ou secundárias) e infecções peritoneais. Nesses casos, o conteúdo proteico do líquido ascítico é semelhante ao encontrado no soro, traduzindo assim, um *gradiente de albumina entre o soro e a ascite* (GASA) menor que 1,1.[4] O cálculo do GASA se faz pela diferença entre a albumina sérica e a albumina no líquido ascítico.

Já a ascite transudativa é decorrente de um desequilíbrio hemodinâmico que leva à perda de volume intravascular para a cavidade abdominal, sendo a cirrose hepática a causa mais frequente. Outras doenças que podem causar ascite transudativa são a insuficiência cardíaca congestiva, a pericardite constrictiva, a insuficiência renal crônica e as tromboses de veia porta e esplênica. Nestes casos, o conteúdo proteico do líquido ascítico é baixo, o que se reflete em um GASA maior ou igual a 1,1.

Assim, a análise do líquido ascítico é um método decisivo para o diagnóstico etiológico. Desta forma, recomenda-se que todo paciente cirrótico, ao receber o diagnóstico de ascite, seja submetido a uma primeira paracentese.

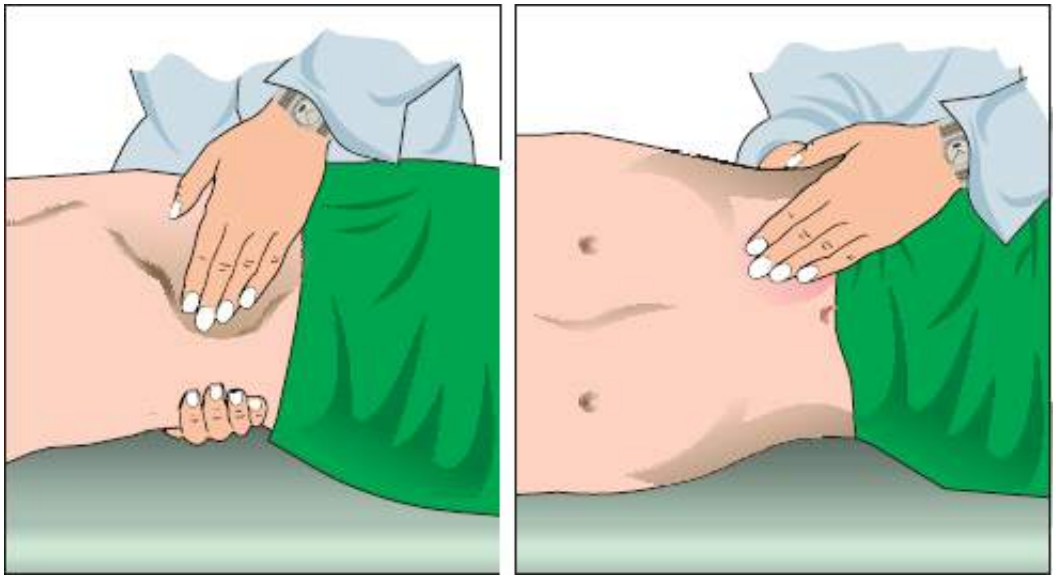

Figura 76.4 Pesquisa de macicez móvel de decúbito.

Outro parâmetro de grande valor na análise do líquido ascítico é a *citometria global e específica*, que permite a detecção de *peritonite bacteriana espontânea* (PBE). Há duas definições possíveis para esta complicação:

- Contagem de polimorfonucleados acima de 250 mℓ, na presença de manifestações clínicas sugestivas (febre, dor abdominal) ou de cultura positiva
- Contagem de polimorfonucleados acima de 500 mℓ, desde que esteja afastada a possibilidade de peritonite por outra causa de patologia abdominal.

A PBE é uma complicação grave e frequente no paciente cirrótico com ascite. A colonização do líquido ascítico quase sempre é causada por translocação de bactérias entéricas pela mucosa intestinal, mas também pode decorrer de disseminação hematogênica. O conteúdo proteico relativamente baixo do líquido ascítico reduz sua capacidade de opsonização bacteriana, o que predispõe às infecções. Em geral, contagens de proteínas totais no líquido ascítico com valores inferiores a 1,5 g/dℓ relacionam-se a maior risco de desenvolver PBE.

Deste modo, as contagens no líquido ascítico de albumina e proteínas totais também são úteis para avaliar de forma prospectiva o risco de desenvolver PBE. Seus resultados podem apontar para a necessidade do emprego profilático de antimicrobianos.

No exame do líquido ascítico devemos verificar sempre o valor numérico de proteínas totais e da albumina, citologia global e específica e, culturas para germes bacterianos comuns. Outros marcadores como pH, amilase e glicose, embora empregados, são de escassa utilidade.

A paracentese abdominal é um procedimento simples e deve ser reservada aos pacientes com ascite moderada a volumosa, permitindo assim que a obtenção do líquido seja tecnicamente factível. Apesar da coagulopatia que é comum em pacientes cirróticos (plaquetopenia e alargamento do INR), não há benefício comprovado em fazer transfusão de plasma fresco humano e plaquetas, antes do exame. Por esta razão, este procedimento não é recomendado.[5]

A punção do líquido ascítico deve ser feita por técnica estéril, já que a contaminação é possível, o que pode gerar um diagnóstico falso-positivo de peritonite, assim como infectar o líquido estéril. Os sítios preferidos de punção são os flancos e a linha média infraumbilical (Figura 76.5).

O paciente com cirrose e ascite recém-diagnosticada deve também ser submetido a uma ultrassonografia (US) abdominal com ecocolordoppler e fluxometria colorida do sistema hepatoportal. Esta metodologia permite, além de quantificar melhor o volume do líquido ascítico, que sejam observadas alterações morfológicas e hemodinâmicas características da cirrose e da hipertensão porta, dentre as quais destacam-se a esplenomegalia, circulação colateral, carcinoma hepatocelular e trombose de veia porta.

A ascite pode ser classificada em graus, de acordo com seu volume:

- Grau 1: pequeno volume, perceptível somente em exames radiológicos como a US de abdome
- Grau 2: moderado volume, já perceptível à inspeção do abdome

- Grau 3: grande volume, com parede abdominal tensa e restrição aos movimentos respiratórios.

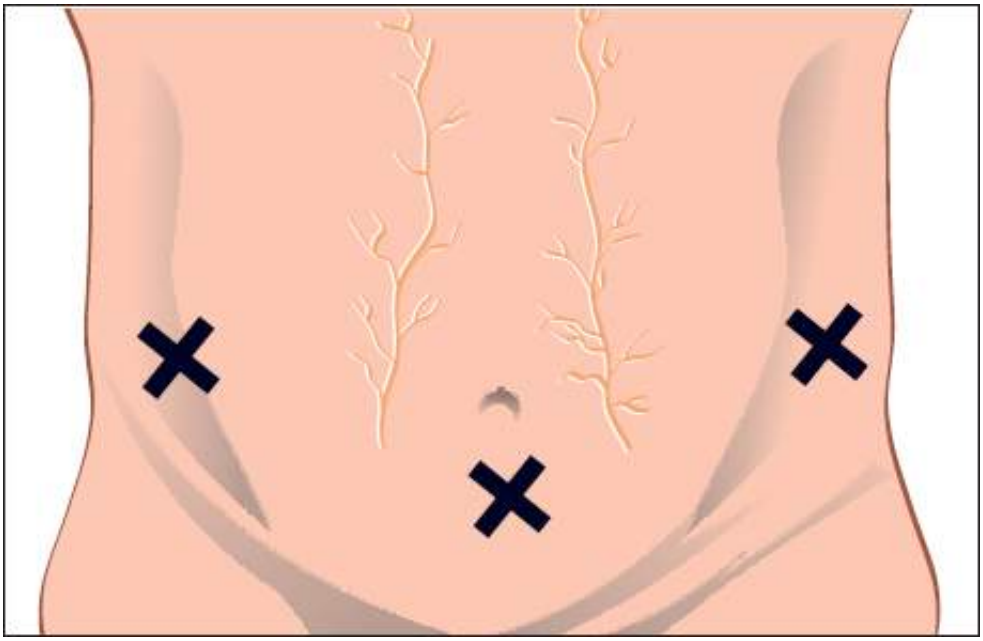

Figura 76.5 Locais recomendados para realização de paracentese.

Tratamento da ascite

Os pacientes com cirrose e ascite possuem elevado risco para desenvolver outras complicações da doença hepática, entre elas, hiponatremia, PBE, síndrome hepatorrenal e ascite refratária. O encontro dessas complicações dificulta o manejo clínico da ascite e torna o prognóstico mais reservado.[6] Deve também ser mencionado que em cirróticos com ascite, a concentração sanguínea de sódio é fator predictivo independente de qualidade de vida e sobrevida. Quando comparamos cirróticos com ascite e hiponatremia, aos pacientes com cirrose e concentração sanguínea de sódio dentro dos parâmetros da normalidade, o segundo grupo tem melhor qualidade de vida e sobrevida.[7]

Por questões didáticas, dividiremos o tratamento da ascite em três partes específicas: moderada, tensa e refratária. Não abordaremos os casos de ascite detectável apenas por métodos complementares, como por exemplo, a US, por serem escassos os estudos que analisam a história natural e sobretudo, o tratamento, nesta população específica.

Ascite moderada

A restrição de sódio na dieta e o uso de diuréticos pela via oral constituem pontos cruciais no tratamento dos pacientes com ascite moderada. Se não houver outras complicações da cirrose é possível propor seguimento ambulatorial, com agendamento de visitas periódicas, que vão variar de acordo com o surgimento das complicações relacionadas com o uso dos diuréticos.[7,8] O intervalo entre as consultas varia na dependência da adesão ao tratamento, dos achados em resultados dos exames laboratoriais, sobretudo naqueles que traduzem as funções renal e hepática.

Não há ainda estudos na literatura que comprovem a eficácia do repouso no leito para o tratamento da ascite, apesar da demonstração de dados recentes em que a posição supina aumenta a retenção de sódio sanguíneo e acarreta piora na função renal.[9]

Runyon *et al.* recomendam que a quantidade total de sódio ingerida nas 24 h deva ser de 2.000 miligramas ou 88 milimoles.[7,8] Restrição mais rigorosa torna a dieta menos palatável e pode contribuir na piora do estado nutricional. A perda diária não urinária de sódio é estimada em 10 milimoles. Acredita-se que apenas 10 a 15% da população de cirróticos seja capaz de eliminar pela urina cifras de sódio superiores a 76 milimoles por dia, sem que seja necessário o emprego de diuréticos. Este subgrupo, que elimina cifras superiores a 76 milimoles por dia de sódio, em tese, seria capaz de controlar a ascite apenas com emprego de dieta hipossódica. Nos demais cirróticos, a negativação do balanço de sódio, e consequente controle da ascite, dependerá do uso cuidadoso de diuréticos que de

fato, promovam a natriurese.[10]

Na prática clínica, dosar o sódio em urina de 24 h é pouco exequível, ficando reservado a poucos casos, em especial para os pacientes com baixa adesão terapêutica[11] ou com dificuldade no manejo dos diuréticos. Voltaremos a este ponto mais detalhadamente ao abordarmos a ascite refratária.

A restrição hídrica está indicada para os portadores de hiponatremia, com valores de sódio sérico inferiores a 125 mmol/ℓ, o que ocorre aproximadamente em 5% dos portadores de cirrose com ascite.[12]

Os antagonistas da aldosterona (espironolactona) são mais eficazes no tratamento da ascite na cirrose, quando comparados aos diuréticos de alça (furosemida). Devem ser utilizados como opção de primeira linha na terapêutica destes pacientes.[13] A dose inicial dos antagonistas da aldosterona deve ser 100 mg/dia atingindo ao máximo de 400 mg/dia, ajustados a cada 7 dias, considerando-se a sua meia-vida e o seu mecanismo de ação. O alvo terapêutico é a perda ponderal de 0,5 kg/dia nos pacientes sem edema periférico e 1 kg/dia naqueles com edema periférico.

Os estudos que fazem comparação entre monoterapia com antagonistas da aldosterona e sua associação aos diuréticos de alça concluem que o tratamento combinado é mais adequado para os pacientes com ascite recorrente, mas não para os casos em que seja o primeiro episódio de ascite.[10,11] Por vezes, a associação também faz-se necessária para a manutenção de níveis adequados de potássio sérico. Para todos os casos, a dose inicial recomendada de furosemida é de 40 mg/dia. Quando necessário aumento de dose, isto pode ser feito até alcançar o valor máximo de 160 mg/dia. A proporção de 100 mg de espironolactona/40 mg de furosemida deve, se possível, ser respeitada nos casos em que se empregar a associação dos diuréticos.

As principais complicações relacionadas com o uso dos diuréticos incluem a disfunção renal, encefalopatia hepática, distúrbios eletrolíticos, ginecomastia (no caso de emprego da espironolactona), e cãibras musculares, estas últimas observadas nas primeiras semanas de tratamento. Desta forma, é essencial o monitoramento do valor sanguíneo da creatinina, sódio e potássio, assim como a necessidade de consultas clínicas mais frequentes.[10–12]

O emprego e a eficácia de uma nova classe de medicações, os agentes aquaréticos, conhecidos como vaptans, merece um breve comentário. São medicações que promovem a eliminação renal de água livre pelo bloqueio dos receptores para o hormônio antidiurético (ADH). Citamos aqui o tolvaptana, satavaptan e lixivaptana. Até o momento presente, estas opções terapêuticas parecem exercer um modesto efeito benéfico sobre a hiponatremia, não interferindo nos percentuais de mortalidade decorrentes da cirrose ou da insuficiência renal.[14]

Ascite tensa

Alguns estudos compararam o uso de diuréticos à paracentese de grande volume, como proposta de tratamento para a ascite tensa. Os resultados apontaram para uma superioridade da paracentese de grande volume associada à infusão de albumina intravenosa. Entre as variáveis, foram analisadas a eficácia terapêutica, redução no tempo de permanência hospitalar, diminuição do surgimento de hiponatremia, encefalopatia hepática e disfunção renal.

Destacou-se ainda que a paracentese de grande volume consiste em um procedimento seguro e de baixo risco de complicações locais, entre elas, hemorragias e perfurações intestinais.[13,14]

A proposta da utilização da albumina humana intravenosa associada à paracentese de grande volume é prevenir a disfunção circulatória pós-paracentese.[15] Esta disfunção pode causar rápido reacúmulo do líquido ascítico, surgimento de síndrome hepatorrenal, retenção de água, hiponatremia dilucional e aumento da pressão portal, levando a redução na sobrevida dos pacientes.[15,16] Para evitá-la o emprego da albumina humana se mostrou superior a outros expansores plasmáticos. A dose recomendada é de 6 a 8 g por litro de líquido ascítico removido, quando retirados mais de 5 ℓ. Nos casos de paracenteses com retirada de menores volumes, não há indicação clara de reposição volêmica. Nos casos em que se utilizou a reposição volêmica, não houve diferença relevante nos resultados obtidos com o emprego de dextrana-70, solução salina ou poligiline.

Foi também verificado que o emprego intravenoso da albumina humana associado a antibióticos foi superior ao uso isolado de antibióticos em relação à resposta terapêutica e ao prognóstico em cirróticos com síndrome hepatorrenal e PBE.[17]

Os pacientes com ascite tensa devem ser referenciados para o transplante hepático, considerado o único tratamento definitivo para a cirrose descompensada.

Ascite refratária

A ascite refratária afeta cerca de 10% dos pacientes com cirrose e ascite.

Segundo os critérios do Clube Internacional de Ascite, define-se ascite refratária aquela que não responde a restrição de sódio na dieta e nem ao tratamento com diuréticos em dose plena (espironolactona 400 mg/dia e furosemida 160 mg/dia) ou, ainda, ascite que recidiva rapidamente, após a realização de paracentese terapêutica.[4,17]

A seguir, estão resumidas a resistência e a intolerância aos diuréticos no tratamento da ascite:

- Resistência: o uso prolongado de diuréticos em altas doses (até 400 mg/dia de espironolactona e 160 mg/dia de furosemida) associado à restrição de sal na dieta não mobiliza o líquido ascítico. Não há uma perda adequada de peso
- Intolerância: o surgimento de complicações (hiponatremia, encefalopatia, insuficiência renal, alterações no potássio sérico) impede o uso regular de diuréticos nas doses necessárias.

A primeira escolha para o tratamento da ascite refratária é a realização de paracenteses repetidas de grande volume associadas à infusão intravenosa de albumina humana. Este procedimento é considerado efetivo e seguro para o tratamento desta condição.[18]

No tratamento da ascite refratária, o emprego de diuréticos após paracentese de grande volume foi ineficaz em percentuais superiores a 90% dos casos, em prevenir a recorrência da ascite.[7] Recomenda-se portanto, a suspensão definitiva dos diuréticos nos cirróticos que desenvolvam complicações relacionadas com seu uso, ficando o seu emprego restrito aos casos em que a excreção de sódio em urina de 24 h seja superior a 30 mmol/dia.[18]

A indicação do TIPS deve ser discutida para os casos de pacientes selecionados e já submetidos a terapêutica para ascite refratária, com resultado ineficaz, através do emprego de paracenteses repetidas. Estudos controlados e de metanálises compararam a terapêutica da paracentese repetida com o uso do TIPS. Os resultados demonstram superioridade do TIPS no controle da recidiva da ascite, embora houvesse mais eventos de encefalopatia hepática. Os resultados também não mostraram diferença na sobrevida dos pacientes.[19–22]

É importante que se mencione que paracenteses de repetição estão associadas a percentuais mais elevados de morbidade, disfunção circulatória e piora na qualidade de vida. Por outro lado, o emprego do TIPS pode induzir a encefalopatia, e também pode colaborar para elevar os percentuais de mortalidade em cirróticos com grave disfunção hepática.

As complicações mais frequentemente encontradas com a utilização do TIPS foram surgimento da encefalopatia hepática, trombose e estenose do s*tent*. Seu uso está contraindicado nos portadores de doença hepática avançada, incluindo aqui os cirróticos Child-Pugh C, os pacientes com níveis de bilirrubina sérica superior a 5 mg/dℓ, INR superior a 2, presença de encefalopatia hepática grau 2 episódica ou persistente, infecção bacteriana, insuficiência renal, cardíaca ou respiratória, hipertensão pulmonar, trombose de veia porta (contraindicação formal discutida na literatura) e ainda os portadores de anatomia inadequada das veias porta e hepáticas.

Vale ressaltar que a resolução da ascite após a inserção do TIPS é lenta e que a maioria dos pacientes requer administração de diuréticos e restrição de sódio na dieta, para o seu adequado manejo.

Na atualidade, a utilização do *shunt* peritoniovenoso cirúrgico tem sido pouco recomendada, pelo elevado índice de complicações como fibrose, aderências e hemorragias. Estudos recentes demonstraram a superioridade do TIPS, quando comparado ao *shunt* peritoniovenoso, ficando este último reservado aos pacientes que tenham contraindicação para a utilização do TIPS e que não sejam candidatos ao transplante hepático.

O único tratamento definitivo para a ascite refratária é o transplante hepático, que deve ser realizado o mais precocemente possível, uma vez que aproximadamente 21% destes pacientes evoluirão ao óbito em 6 meses.

Mais recentemente se descreveu para o tratamento da ascite refratária um sistema de bomba de baixo fluxo corrente, em uma população que incluía os não candidatos a inserção do TIPS, os pacientes com cirrose Child-Pugh C, os de falha terapêutica com o TIPS, os portadores de trombose de porta, ou ainda aqueles em que se encontrou anatomia inadequada para a inserção do TIPS.

Trata-se de um sistema de ducto peritoniovesical, não isento de complicações, que ainda requer melhor conhecimento e mais experiência com a sua utilização, para que possam ser definidas suas verdadeiras indicações.[23]

Os escores de Child-Pugh e MELD (*model for end stage liver disease*), que são os mais empregados na prática

médica para avaliar a gravidade da cirrose, consideram pouco variáveis como refratariedade da ascite, tendendo a subestimá-la como fator de morbidade no cirrótico. Na tentativa de corrigir esta distorção, já se discute a inclusão de outras variáveis, como a hiponatremia nestes escores.

O escore MELD, usado em diversos países para definir prioridades na fila do transplante, emprega como variáveis as funções renal (creatinina sérica), coagulação (INR) e hepática (bilirrubina total). Além disso, é possível acrescentar pontos à contagem básica, caso o paciente tenha complicações como o carcinoma hepatocelular. Atualmente, os pacientes com *ascite refratária* bem caracterizada também recebem um acréscimo na pontuação.

Cirrose e Infecção

Angelo Mattos

Conceito

As infecções bacterianas permanecem como uma das complicações mais frequentes e preocupantes nos pacientes com cirrose. Sendo a hepatopatia crônica, provavelmente, uma das formas mais comuns de imunodeficiência adquirida, no senso genérico do termo, não é de surpreender que as infecções bacterianas sejam eventos comuns em sua história natural.

Estudos demonstram que 30 a 50% dos cirróticos apresentam infecções bacterianas na admissão hospitalar ou a desenvolvem nesse período.[1] São responsáveis por até 25% das mortes nessa população de pacientes.[2] Em recente revisão sistemática com 176 estudos e 11.987 pacientes, observou-se uma média de mortalidade de 38% (63% em 1 ano). A mortalidade foi avaliada com metanálise, em 18 estudos, sendo observada uma OR para óbito (infectados 3 não infectados) de 3,75. Assim, a infecção na cirrose aumenta a mortalidade em quatro vezes.[3]

Ressalte-se que, muitas vezes, a infecção não é a causa direta do óbito. No entanto, precipita tal desfecho por favorecer a hemorragia digestiva,[4] a insuficiência renal (IR)[5] e a encefalopatia hepática (HE).[6]

Quando avaliamos 541 internações hospitalares consecutivas, em 426 pacientes com cirrose hepática, observamos infecções em 25% dos casos, das quais as mais frequentes foram: infecção do trato urinário (ITU), peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção respiratória e infecções de pele. Chama atenção a associação da infecção bacteriana com a etiologia alcoólica da hepatopatia, com a classe C de Child-Turcotte-Pugh e a ocorrência de hemorragia digestiva alta.[7]

Neste capítulo serão abordadas: infecção do trato urinário, infecção respiratória e infecções de pele de forma mais periférica, uma vez que, entre as infecções que acometem os pacientes com hepatopatia crônica, a PBE é a de maior importância.

Infecção do trato urinário

A ITU ocorre em até 54% dos pacientes com cirrose.[8] Segundo alguns autores, constitui a segunda causa de infecção, após a PBE.[9] Na casuística por nós analisada, a prevalência foi de 31,1%.[7] A bacteriúria assintomática é frequente nos pacientes com cirrose, surgindo em 20% dos casos. O fato de ela ocorrer em 61,4% dos pacientes com PBE comunitária sugere a necessidade de um diagnóstico e tratamento precoce. Postula-se que a alta incidência de ITU nos pacientes com cirrose, especialmente naqueles com ascite, esteja correlacionada com o volume urinário residual e a possível disfunção vesical, frequentemente encontrada nesses pacientes. Contudo, na maioria das vezes, essa infecção ocorre no hospital e pode estar favorecida por instrumentação da uretra (colocação de sonda urinária), que é frequente nesses pacientes, seja para controle de diurese ou por perda do controle esfincteriano, secundários à EPS.[10]

Infecção respiratória

Na literatura, a pneumonia está entre as três infecções mais frequentes no paciente cirrótico. A prevalência por nós detectada foi de 25,2%.[7] Acredita-se que tal frequência aumentada possa estar relacionada com a aspiração

decorrente de sangramento gastrintestinal alto, à EH e aos vários procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados secundariamente.[11] Por outro lado, em estudo experimental em ratos com cirrose, foi analisada a resposta destes comparados com controles (sem cirrose), à indução de pneumonia por inoculação intratraqueal de *Streptococcus pneumoniae*. Nesse estudo, o clareamento pulmonar do pneumococo foi mais reduzido nos ratos com cirrose e ascite, justificando, assim, maior probabilidade do desenvolvimento de infecção respiratória.[12]

Infecções dermatológicas

As infecções dermatológicas ocorrem em 2 a 11% dos pacientes cirróticos e parecem estar relacionadas com a infiltração da pele e do tecido celular subcutâneo, decorrentes da retenção de água; a uma higiene deficiente ou a presença de feridas cutâneas.[9] Na casuística por nós avaliada observou-se tal complicação em 11,1% dos casos.[7]

Peritonite bacteriana espontânea

Conceito

Entende-se por PBE a infecção do fluido de ascite, sem haver um foco intra-abdominal aparente causador da infecção.[13]

É importante salientar que, já nas primeiras séries de pacientes descritas,[14] observava-se o que se podem considerar variantes dessa doença. Assim, em alguns casos, havia quadros em tudo semelhantes à PBE, porém com exame bacteriológico no líquido de ascite negativo (ascite neutrofílica); em outros, existiam quadros silenciosos, com pequena resposta celular no líquido de ascite, embora com crescimento de bactérias neste (bacterioascite).

Epidemiologia

A PBE e suas variantes constituem uma complicação que se desenvolve com frequência em cirróticos com ascite, principalmente quando de etiologia alcoólica. Sua incidência oscila entre 4 e 27%. Têm prognóstico ainda reservado, com mortalidade variando de 20 a 30%, mesmo nas séries mais atuais.[14–16] Em nosso meio, na última década, a prevalência da PBE esteve ao redor de 11%, sendo a mortalidade de 22%.[17]

Patogenia

A patogenia da PBE ainda não está bem estabelecida. As rotas prováveis para que a bactéria chegue ao peritônio são diversas, no entanto a via hematogênica parece ser a mais aceita.[13,14]

A quebra de barreiras mucosas ou epiteliais (sistema respiratório, trato urinário e pele) pode servir como porta de entrada para o organismo infectante, contudo a maioria dos microrganismos que causam a PBE é de origem entérica. Dessa forma, o principal fator que desencadeia o surgimento da PBE parece ser a quebra da barreira mucosa intestinal, e o mecanismo proposto, a translocação bacteriana. Os três principais mecanismos para explicar a translocação bacteriana, que não podem ser excluídos em um paciente com hipertensão porta, são: alteração da flora intestinal, alteração da permeabilidade da mucosa intestinal e diminuição das defesas do hospedeiro. Assim, em decorrência da translocação bacteriana, poderá sobrevir um quadro de PBE resultante da incapacidade do fígado para remover as bactérias da corrente sanguínea, pois as anastomoses portossistêmicas, tanto intra quanto extra-hepáticas, permitem que as bactérias realizem um "curto-circuito", fugindo à captação do sistema reticuloendotelial, o qual, provavelmente, é o maior local de remoção das bactérias.[14,18,19]

A presença de líquido peritoneal é parte crítica nessa síndrome, sendo condição *sine qua non* para o surgimento da PBE.[14]

O líquido peritoneal, que normalmente tem atividade antimicrobiana, perde parte dessa capacidade no doente cirrótico, tornando-se, assim, excelente meio de cultura. Por outro lado, a opsonização, processo que envolve a superfície do microrganismo com imunoglobulina ou com o complemento, fundamental à fagocitose, está prejudicada no cirrótico, podendo ser baixo o índice opsônico do fluido de ascite.[18,19]

Também se demonstrou que a concentração de proteínas no líquido de ascite é menor nos pacientes com PBE, havendo estreita correlação entre a atividade opsônica, a concentração de proteínas e os níveis de complemento.

Assim, pacientes com concentração de proteínas no líquido de ascite inferior a 1 g/dℓ têm maior risco de desenvolver PBE.[19,20]

Em resumo, pode-se afirmar que, na patogênese da PBE, há envolvimento de uma bacteriemia e posterior colonização de uma ascite suscetível de infecção por déficit de sua atividade antimicrobiana endógena.

Quadro clínico

A apresentação clínica da PBE é extremamente pleomórfica, variando desde os pacientes assintomáticos até aqueles com quadro de peritonite franca.[14] No entanto, entendemos que a maior parte compreende casos oligossintomáticos. Com frequência, os pacientes apresentam-se com manifestações frustras do tipo febre de origem obscura, EH, dor abdominal incaracterística, falta de responsividade da ascite à terapêutica utilizada ou, simplesmente, um quadro de deterioração clínica.

Diagnóstico

Tendo em vista as manifestações clínicas da PBE muitas vezes atípicas e o prognóstico reservado que apresenta se não tratada de forma precoce, é muito importante que seu diagnóstico seja feito de forma rápida e adequada.[19,21] Para tanto, é fundamental o estudo do líquido de ascite. Assim, deve ser realizada paracentese diagnóstica em toda admissão de um cirrótico com ascite; quando há sinais locais ou sistêmicos de infecção; na presença de EH ou IR sem fator precipitante e na presença de hemorragia digestiva antes da profilaxia.[22]

Embora, por motivos óbvios, seu esclarecimento esteja centrado no exame bacteriológico, em decorrência dos resultados falso-negativos e da demora para obter seu resultado, é importante que se tenham, a princípio, outros índices diagnósticos. Na realidade, o grande parâmetro prático no diagnóstico da infecção do líquido peritoneal parece ser o exame citológico do fluido de ascite, por meio da contagem dos polimorfonucleares (PMN) (contagem maior do que 250 células/mm^3).[19,22–24] Foi publicado um estudo[25] sugerindo papel de importância para as fitas que detectam esterases leucocitárias no exame de urina, quando são utilizadas no líquido de ascite. Assim, esse exame proporcionaria um diagnóstico extremamente ágil de PBE, permitindo o início da antibioticoterapia empírica. No entanto, a acurácia diagnóstica das "fitas", quando avaliada em 2.123 paracenteses em 1.041 pacientes (70 centros), não se mostrou adequada.[26] Finalmente, uma revisão sistemática de 19 estudos comparando as fitas com o método cito-bacteriológico tradicional demonstrou sua baixa sensibilidade e o alto risco de resultados falso-negativos em pacientes com PBE, particularmente quando a contagem de neutrófilos não for muito aumentada.[27]

É importante um aprofundamento na utilização de técnicas de biologia molecular na avaliação diagnóstica do líquido de ascite.[19]

O exame bacteriológico é realmente o padrão-ouro no diagnóstico da PBE. A bactéria que é isolada com mais frequência nos casos de PBE é a *E. coli*.[13,14] Runyon *et al.* apregoam a realização do exame bacteriológico com inoculação do material coletado em frascos de hemocultura.[28] O exame bacteriológico, quando feita a inoculação de 10 mℓ de líquido peritoneal em meio de hemocultura, à beira do leito, possibilitaria uma positividade que gira ao redor de 60% dos casos.

Tratamento

Há consenso de que devem ser tratados todos os pacientes com hepatopatia crônica com mais de 250 polimorfonucleares por mm^3 no líquido de ascite. A droga de eleição no tratamento é uma cefalosporina de terceira geração, preferencialmente a cefotaxima.[22–24]

A duração usual da antibioticoterapia em infecções graves varia de 10 a 14 dias. Na PBE, a duração do tratamento tem sido empírica. A PBE é caracterizada pela baixa concentração de bactérias e pela falta de invasão tecidual ou de um foco de infecção. Assim, tratamentos de curta duração têm sido estudados. Runyon *et al.*, em estudo randomizado, demonstraram não haver diferença na eficácia do tratamento ou na recorrência da PBE quando utilizados cursos curtos (5 dias) de cefotaxima.[29] Tem sido nossa rotina a manutenção da antibioticoterapia por um período nunca inferior a 10 dias.

A dose preconizada é de 2 g de 8/8 h; nos pacientes com creatinina sérica superior a 3 mg/dℓ, o intervalo de administração pode ser prolongado para 12 h. A despeito de eventuais variações na conduta, a dose mínima a ser

utilizada seria de 2 g de 12/12 h, e a duração mínima do tratamento, de 5 dias.[22–24]

Nos casos de PBE não complicada, se quinolonas não estivessem em uso profilático, com base no estudo capitaneado pelo grupo de Barcelona,[2] poderia ser utilizado o ofloxacino na dose mínima de 400 mg/12 h. No entanto, o surgimento de grande número de infecções com bactérias resistentes às quinolonas torna seu uso discutível como droga de primeira linha.

Tem sido descrito, entre outras cefalosporinas, que a ceftriaxona, em uma dose de 2 g/24 h, é efetiva no tratamento da PBE. Da mesma forma, a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico parece ser uma opção viável e bastante econômica no tratamento dessas infecções.[23]

Seja qual for a droga utilizada no tratamento, assim que se identificar o microrganismo, o programa de antibioticoterapia, se necessário, deverá ser adequado.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada pela repetição da paracentese 48 h após o início da terapia. Quando ela é adequada, a contagem de PMN deve cair em 25 a 50%, e as culturas tornam-se negativas.[22–24]

Os pacientes com "ascite neutrofílica" devem ser tratados obedecendo aos mesmos preceitos aplicados àqueles com PBE. Nos casos de bacterioascite, o tratamento deve ser instituído somente aos pacientes sintomáticos. Ao avaliar a sobrevida de 20 pacientes com bacterioascite, sem a utilização de antibioticoterapia, observou-se que ela foi semelhante à dos pacientes com ascite estéril.[30] Nos casos assintomáticos, a paracentese deve ser repetida, introduzindo-se o tratamento medicamentoso quando houver aumento significativo do número de PMN.[14] Há autores, no entanto, que acreditam ser de relevância o tratamento, independente de qualquer parâmetro.[18]

Embora a utilização de antibioticoterapia adequada seja de fundamental importância no tratamento da PBE, diversos autores têm demonstrado a importância da função renal como fator preditivo no prognóstico desses pacientes.[16] Ao avaliar 109 episódios de PBE, observou-se, respectivamente, mortalidade de 36 e 6,8% nos pacientes com e sem insuficiência renal.[5]

Sorte *et al.*,[31] com base no fato de que a PBE pode estar associada a um déficit da função renal e ao partirem da premissa de que a expansão do volume plasmático preveniria essa disfunção, realizaram estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, utilizando infusão de albumina intravenosa (1,5 g/kg de peso no primeiro dia e 1 g/kg de peso no terceiro dia) na profilaxia dos doentes. Constataram não só menor presença de hipovolemia e de déficit da função renal, como também queda na taxa de mortalidade no grupo que usou albumina, quando comparado ao grupo-controle. Estudo com a utilização de expansores plasmáticos sintéticos não demonstrou que estes tenham a mesma eficácia que a albumina.[32] Os pacientes com bilirrubina elevada (superior a 4 mg/dℓ) e aqueles com déficit renal seriam os mais beneficiados. Este conceito foi recentemente ratificado em reunião de consenso.[33] Ressalte-se que as infecções distintas da PBE também cursam com maior incidência de insuficiência renal[34] e que recente estudo[35] também sugere um papel da albumina nas infecções extraperitoneais, uma vez que ao melhorar a função renal e circulatória destes pacientes traduz potencial benefício em sua sobrevida.

No que tange ao tratamento, é importante salientar que a sobrevida observada nos pacientes com PBE é substancialmente mais curta do que a relatada em pacientes com cirrose submetidos a transplante hepático. Assim, o transplante hepático deve sempre ser considerado para os pacientes que sobrevivam a um episódio de PBE. É importante atentar para a associação existente entre o MELD e a incidência de PBE. Assim, em estudo retrospectivo caso-controle, foi demonstrado que a média do MELD nos pacientes com PBE era significativamente superior à média dos indivíduos sem esta infecção, sendo um fator independente de risco. Para cada ponto a mais no MELD o risco de PBE aumentava em 11%.[36] Ressaltamos que a presença de PBE antes do transplante, embora acarrete maior incidência de complicações, não altera a sobrevida dos pacientes.[37]

A despeito do que foi falado, hoje em dia, é fundamental que avaliemos o papel das bactérias multirresistentes (BMR) em pacientes com cirrose. Fernández *et al.*[38] publicou recentemente um estudo com 223 pacientes e 507 episódios de infecção, 18% dos quais com BMR (esta foi mais frequente nas infecções nosocomiais: 35% × 4%, $p < 0,001$). A BMR mais frequente foi a Enterobacteriaceae produtora de betalactamase de espectro estendido. Nestas infecções é óbvia a baixa eficácia da antibioticoterapia empírica tradicional. Em metanálise, demonstraram que a origem nosocomial de uma infecção, infecção recente por BMR, profilaxia com norfloxacino e o uso recente de betalactâmicos são fatores independentes a favorecer infecção por BMR. Há autores que também sugerem como fator de risco uma história de hospitalização (principalmente se tiver ocorrido nos últimos 3 meses e se o paciente esteve em unidade de tratamento intensivo).[19] Tendo em vista o aumento do risco de choque séptico e da

mortalidade, necessita-se de novas estratégias de antibioticoterapia. Tem sido proposta, na população de risco, a utilização de novos esquemas de antibiótico, como uso de carbapenêmicos (meropeném)[19,39] ou a associação de meropeném e teicoplanina.[40] Tem sido nossa conduta a utilização de piperacilina-tazobactam. No entanto, faz-se mister a compreensão de que o melhor esquema deva ser individualizado, tendo-se em mente o padrão epidemiológico nosocomial prevalente.

Profilaxia

Como a infecção contribui para piorar o prognóstico dos pacientes hepatopatas, é fundamental o estabelecimento de medidas profiláticas para evitar sua ocorrência. A prevenção da PBE pode ter maior impacto na sobrevida dos pacientes com cirrose do que seu tratamento.

A PBE, a bacteriemia e outras infecções tendem a ocorrer com mais frequência nos cirróticos após hemorragia digestiva. Por outro lado, a probabilidade de recorrência da PBE em cirróticos é de 69% em 1 ano, e os pacientes com doença hepática mais grave e/ou com concentração baixa de proteínas no líquido de ascite são os que apresentam maior risco de desenvolver um episódio de PBE.[41]

É consenso que a profilaxia deve ser sempre realizada nos pacientes cirróticos com hemorragia digestiva e naqueles que já tiveram um episódio de PBE.[22–24] A droga de escolha elencada para a profilaxia foi o norfloxacino. No entanto, em pacientes com cirrose avançada e hemorragia digestiva, a ceftriaxona parece ser a droga mais indicada.[42]

Nos pacientes com proteínas baixas no líquido de ascite (inferior a 1 g/dℓ) não há consenso sobre realizar ou não a profilaxia. O uso de antibióticos, de forma rotineira, nesses casos, poderia favorecer o surgimento de resistência bacteriana.[43] Guarner *et al.*,[44] ao avaliarem pacientes com proteínas baixas no líquido de ascite, observaram que portadores de hiperbilirrubinemia e plaquetopenia tinham maior risco de desenvolver PBE. Talvez, então, esta fosse uma população que se beneficiaria com a antibioticoprofilaxia. Outro estudo de interesse é aquele que avalia a profilaxia com norfloxacino em pacientes com níveis baixos de proteínas no líquido de ascite e hepatopatia grave (Child > 9; BT > 3 mg/dℓ); creatinina ≥ 1,2 mg/dℓ; Na^+ sérico ≤ 130 mEq/ℓ), demonstrando que esta proporciona menor incidência de PBE, de síndrome hepatorrenal e maior sobrevida.[45] Tanto a *guideline* da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD),[22] quanto a da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)[24] suportam a profilaxia nesta população de pacientes.

Em estudo por nós realizado, quando randomizamos uma população de 57 pacientes para a realização de profilaxia, observamos não haver diferença na prevenção da infecção e na sobrevida quando a sulfatrimetoprima foi comparada com o norfloxacino.[46] Assim, ela poderia ser uma opção viável a ser considerada, uma vez que, por ser menos onerosa e disponível gratuitamente na rede pública, poderia contribuir para maior adesão ao tratamento e estender o benefício da profilaxia a parcela maior da população.

Caberia ainda, rápidos comentários em relação à profilaxia sem a utilização de antibióticos. Diversas são as propostas mas, para uma reflexão, gostaríamos de chamar a atenção de dois estudos. Em um, Senzolo *et al.*,[47] em revisão sistemática avaliando 644 pacientes (257 com propranolol), sugerem que os betabloqueadores, ao diminuírem a translocação bacteriana, protegem o paciente em relação ao desenvolvimento de PBE. No segundo estudo,[48] partindo da premissa de que os inibidores de bomba protônica favorecem a colonização entérica; a ocorrência de supercrescimento bacteriano e, em última análise, a translocação bacteriana entre indivíduos com cirrose, após uma revisão sistemática e metanálise de quatro estudos com 772 pacientes, foi sugerida uma associação deste medicamento com maior incidência de PBE (OR 2,77). Tendo em vista evidências de que ao redor de 70% dos pacientes com PBE utilizam inibidores de bomba sem uma justificativa adequada,[49] fica claro que este medicamento só deve ser utilizado na cirrose quando a indicação é precisa.

Capítulo 77

Tumores Hepáticos

Tumores Hepáticos Benignos

Marcos Vinicius Perini, Fabricio Ferreira Coelho, Jaime A. P. Kruger e Paulo Herman

Lesões císticas hepáticas

As lesões císticas do fígado englobam doenças com diferentes etiologias, prevalências e manifestações clínicas. Podemos classificá-las em: cistos hepáticos simples, cistos neoplásicos (cistadenoma e cistadenocarcinoma), cistos parasitários (equinocócicos ou hidáticos) e cistos biliares (cistos de colédoco). São na sua maior parte achados incidentais de exames de imagem. Podem acarretar sintomatologia diversa, como compressão de estruturas vizinhas, hemorragia no interior do cisto ou peritoneal, compressão biliar e infecção. Raramente, pode-se observar degeneração maligna (a partir dos cistadenomas), choque anafilático (secundário à ruptura de um cisto hidático) ou choque hemorrágico (ruptura intraperitoneal). A seguir, discorreremos pelos principais tipos de lesões císticas do fígado (cistos hepáticos simples, cistadenomas, cistadenocarcinomas, cisto hidático e doença policística hepática).

Cistos hepáticos simples

Trata-se de formação cística contendo fluido claro sem comunicação com o epitélio biliar. Embora bastante comum (podendo chegar até a 1% de incidência em necropsias), as lesões geralmente não atingem grandes dimensões e muito raramente causam sintomas. Existe uma predominância no lobo direito, e são mais comuns em mulheres (relação mulher/homem de 1,5:1 em assintomáticos e 9:1 em pacientes sintomáticos). Complicações como hemorragia, infecção, torção e obstrução biliar, embora raras, são mais comuns em cistos de grandes proporções.[1]

A distinção entre cisto simples, cistadenoma, cistadenocarcinoma e cisto hidático nem sempre é fácil. Entretanto, a diferenciação entre essas lesões é primordial em virtude dos diferentes tratamentos e prognósticos. A ultrassonografia (USG) demonstra área anecoica unilocular preenchida por líquido sem paredes visíveis que, associada à clínica do paciente, possibilitará a distinção entre as diferentes lesões císticas (abscessos, tumor maligno necrótico ou hemangiomas). A tomografia computadorizada (TC) irá demonstrar lesão bem delimitada, sem septações e preenchida por líquido com atenuação semelhante à água, sem captação após a injeção de contraste intravenoso. A ressonância nuclear magnética (RNM) também evidencia conteúdo líquido com atenuação de água (baixo sinal em T1 e alto sinal em T2).[2]

A avaliação histológica, raramente necessária para o diagnóstico, geralmente demonstra uma camada externa de tecido fibroso denso fino; camada interna composta por epitélio cuboidal ou colunar com apenas uma camada de células, podendo estar ausente em parte do cisto; ausência de estroma mesenquimal ou atipia. Cumpre salientar que o líquido do cisto é estéril e a citologia oncótica é negativa.

A maior parte das lesões císticas não requer tratamento, entretanto lesões com mais de 4 cm devem ser acompanhadas com USG. No Grupo de Cirurgia do Fígado do HC-FMUSP, inicialmente realiza-se USG a cada 3 meses; havendo estabilidade no tamanho da lesão, passa-se a realizá-lo a cada 6 a 12 meses, com o intuito de confirmar a estabilidade. Se os cistos se mantiverem estáveis em 2 anos de seguimento, alguns autores não aconselham o seguimento estrito. Se houver aumento no tamanho das lesões ou aparecimento de sintomas, a suspeita de tratar-se de outra entidade deve ser aventada (lesão cística neoplásica como cistadenoma ou cistadenocarcinoma) e realiza-se TC de abdome trifásica associada a marcadores tumorais séricos e sorologia para hidatidose. Cistos simples geralmente causam sintomas somente quando assumem proporções maiores. A punção percutânea com intuito de diagnosticar ou eventualmente aliviar os sintomas pode ser realizada, no entanto, é

acompanhada de índices de recidiva próximos a 100%, não sendo recomendada.[3–4]

Injeção de agentes esclerosantes (como álcool), destelhamento (marsupialização) ou ressecções hepáticas são os tipos de tratamento mais empregados. O destelhamento é o método de escolha e está associado a baixas taxas de recidiva e complicações, sendo a via laparoscópica a preferida para o tratamento destas lesões. Cumpre salientar que o exame histológico de congelação intraoperatório do tecido ressecado deve ser sempre realizado, principalmente quando houver dúvida diagnóstica.[4–6]

Cistadenoma biliar

Lesão cística do fígado rara, considerada neoplásica, que acomete principalmente mulheres, localizada no parênquima hepático e eventualmente na via biliar extra-hepática. Alguns autores sugerem que essas lesões apresentam-se mais comumente no lobo hepático esquerdo, podendo crescer e atingir grandes dimensões. Os principais sintomas são: sensação de peso no andar superior do abdome, desconforto abdominal e anorexia. Entretanto, muitos pacientes são assintomáticos.[1]

A USG de abdome pode revelar lesão hipoecoica com parede irregular e espessada com eventuais debris no seu interior ou formações nodulares. A imagem característica do cistadenoma biliar é a existência de septos no interior do dosto. Esses achados devem ser diferenciados dos cistos simples com complicações como sangramento. À TC apresenta-se como massa hipoatenuante uni ou multilocular, ou com septações. A parede do cisto é irregular e espessada, com realce após injeção de contraste.[2]

A avaliação histológica irá demonstrar lesão cística multilocular, com parede espessada, revestida por células biliares cuboidais secretoras de muco ancoradas em parênquima estromal semelhante ao tecido ovariano. O material do cisto pode apresentar aspecto mucoso, gelatinoso ou de cor achocolatada.

A ressecção, por meio da cistectomia, é o tratamento de escolha, uma vez que transformação maligna pode acontecer em até 15% dos casos. A remoção parcial e a aspiração estão associadas a altas taxas de recidiva, não sendo recomendadas. A hepatectomia deve ser considerada sempre que a ressecção completa da lesão intacta não for possível ou quando houver a suspeita de malignidade, uma vez que a diferenciação entre cistadenoma e cistadenocarcinoma nem sempre é possível.[3–4,7]

Cisto hidático | Equinocócico

Causado pelas larvas do *Echinococcus granulosus*, adquiridas de cachorros infectados. O *Echinococcus granulosus* é o menor dos cestódios e apresenta tamanho que varia de 4 a 6 mm. É mais comumente observada no sul do Brasil e na Argentina platina, onde a criação de ovinos e caprinos é mais comum. O cão é o hospedeiro definitivo, albergando o verme adulto, que libera as proglotes grávidas contendo os ovos, que chegam ao ambiente junto com suas fezes. Esses ovos contaminam a água, o solo, e chegam às pastagens, onde são ingeridos pelos hospedeiros intermediários (ovinos, bovinos, suínos e eventualmente humanos), nos quais se formam os cistos. Os ovinos desenvolvem a maior porcentagem de cistos viáveis. O homem é um hospedeiro acidental, e se infecta ao ingerir os ovos em vegetais ou na água contaminada.

As lesões se constituem de cistos cheios de fluido revestidos por membrana derivada do parasita contendo epitélio germinativo e acometem principalmente o fígado, mas também podem ser encontradas no pulmão. O cisto pode ser dividido em três elementos: membrana (capa externa e capa interna, chamada de germinativa), conteúdo (líquido claro que contém milhares de ganchos e uma grande quantidade de antígenos) e a membrana ao redor do cisto (membrana pericística ou adventícia). O crescimento do cisto é lento (cerca de 0,3 cm ao ano), sendo que a calcificação da adventícia ocorre em até 40% dos casos. Como o crescimento é lento, geralmente os cistos são assintomáticos até atingirem grandes proporções, crescendo do interior para a periferia do órgão. Em cerca de 20 a 30% dos casos os cistos são múltiplos. O pulmão pode estar acometido em cerca de 15% dos casos.

O diagnóstico se baseia na história clínica, epidemiologia, sorologia e estudo de imagem. Leucopenia, trombocitopenia e eosinofilia, associadas ou não a alterações nas enzimas hepáticas, podem ser encontradas. Cerca de 90% dos pacientes apresentam envolvimento de apenas um órgão sendo que 70% apresentam um único cisto. O lobo direito do fígado é o mais comumente acometido (cerca de 60 a 85%).

Os pacientes geralmente são assintomáticos e os sintomas, quando ocorrem, são devidos à compressão, ruptura intraperitoneal, infecção e obstrução biliar. Em até 50% dos casos pode haver algum tipo de complicação,

representada pela ruptura para as vias biliares, infecção e ruptura para o peritônio. Quando a ruptura do cisto acontece para o interior da via biliar (até 35% dos casos), pode haver cólica, icterícia obstrutiva, colangite ou pancreatite aguda.

Dependendo da localização e do tamanho das lesões, pode haver compressão do sistema portal (resultando em hipertensão portal), do sistema cava (edema de membros inferiores) ou das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Os cistos hepáticos também podem romper para o peritônio (peritonite), para a árvore pulmonar (fístula brônquica e hidatidose pulmonar) ou podem infectar (abscesso). Quando ocorre a ruptura para a cavidade peritoneal, pode haver uma reação anafilática e eventualmente choque anafilático. Esta representa a complicação mais grave da doença. A tomografia computadorizada e a ultrassonografia são os métodos mais utilizados para o diagnóstico. A sorologia, por meio da reação de fixação do complemento, da imunofluorescência indireta ou do ELISA, é essencial para confirmar o diagnóstico.

A USG evidencia lesão arredondada, aneicoica. Quando o cisto contiver membranas, estas poderão ser confundidas com septações, e o diagnóstico diferencial com lesões neoplásicas passa a ser importante. Em algumas situações podemos encontrar cistos filhotes adjacentes ao cisto maior. Isso também pode ser confundido com septações e um exame seccional pode diferenciar essas alterações. As imagens da USG também podem ajudar a diferenciar o grau de maturação do cisto. A ocorrência de um cisto que se colaba à compressão, apresentando forma elíptica e com calcificação periférica, aponta para um cisto sem atividade.

A tomografia é superior à USG para demonstrar a sintopia da lesão com as estruturas vasculares e também para avaliar a ocorrência de cistos fora do fígado. Complicações do cisto, como infecção e ruptura para o interior da árvore biliar, também são mais bem estudadas pela TC. Pequenas calcificações são também melhor visualizadas pela TC. Não há grande superioridade da RNM em relação à TC para estudo da doença hidática.[2]

O tratamento cirúrgico fica reservado aos cistos grandes (> 10 cm), cistos superficiais com risco elevado de ruptura, ou cistos com complicações (obstrução biliar, venosa, portal ou infecção). A taxa de sucesso do tratamento cirúrgico gira ao redor de 90%. As contraindicações para a ressecção são: condições clínicas precárias, idade avançada, mulheres grávidas, pacientes com múltiplos e difusos cistos, pacientes com cistos mortos ou calcificados. O tratamento cirúrgico deve promover a ressecção completa do cisto, por cistectomia ou hepatectomia, sem que ocorra o extravasamento de líquido do cisto para a cavidade abdominal. Para isso, a punção do cisto, seu esvaziamento e a injeção de substância escolicida (geralmente sódio hipertônico) devem ser realizados com o intuito de diminuir a chance de ruptura do cisto. Solução de sódio a 20% pode ser utilizada para a esclerose do cisto, associada à infusão de albendazol ou mebendazol intracisto.[8]

A cistectomia e a ressecção hepática apresentam resultados a curto e longo prazo melhores do que outros tratamentos, como a aplicação de soluções no interior do cisto (álcool, solução hipertônica ou formalina). A injeção de albendazol intracisto mostrou ser efetiva na esterilização do cisto em apenas um estudo. O tratamento pré-operatório com agentes escolicidas, além de reduzir o risco de disseminação da doença se houver extravasamento durante a cirurgia, parece facilitar a ressecção por diminuir a tensão no cisto. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o tratamento pré-operatório por cerca de 30 dias até no mínimo 4 dias antes da operação, devendo perdurar por cerca de 1 mês (albendazol) ou 3 meses (mebendazol) após o tratamento cirúrgico. A ressecção pode ser realizada por laparoscopia, especialmente a de localização nos segmentos anteriores do fígado, embora não haja nenhum estudo comparativo entre essa via e a via laparotômica.[8,9]

Outra técnica menos invasiva, reservada para pacientes com alto risco cirúrgico, consiste na punção, aspiração, injeção de solução escolicida e reaspiração transcutânea da lesão, técnica que apresenta baixas taxas de complicações e altas taxas de sucesso. A OMS considera a aspiração transcutânea método factível, bastante útil e de emprego crescente nas áreas onde a hidatidose é endêmica e representa um problema de saúde pública.[8]

Doença policística hepática

Trata-se de doença autossômica dominante que acomete geralmente pacientes com doença policística renal. A incidência de cistos hepáticos na doença policística renal aumenta com a idade; de aproximadamente 10% abaixo dos 30 anos para mais de 50% nos indivíduos com mais de 60 anos. A doença policística hepática é diferente da doença policística renal, uma vez que não está associada ao envolvimento renal ou aneurismas cerebrais. Duas mutações têm sido encontradas nessa doença: uma mutação no gene que codifica uma proteína chamada hepatocistina e uma mutação no gene que codifica uma proteína no retículo endoplasmático.[10]

A maior parte dos pacientes apresenta função hepática preservada e raramente tem dor ou infecção dos cistos. Dor aguda representa geralmente sangramento ou infecção. Devido ao grande número de cistos, podendo ocupar todo o parênquima hepático, muitas vezes o fígado encontra-se muito aumentado de tamanho, causando extremo desconforto abdominal e prejudicando a qualidade de vida dos pacientes.[11]

Não há um tratamento específico, devendo-se orientar os pacientes a conviver com o eventual desconforto ou sensação de massa abdominal. A ressecção hepática é um método de exceção, pois pode ser extremamente mórbida, devendo ser realizada em pacientes muito sintomáticos e em centros especializados. O transplante duplo (hepático e renal) pode ser realizado em pacientes com quadros de insuficiência renal crônica e doença hepática muito sintomática.[11,12]

Hemangioma hepático

O hemangioma é uma neoplasia benigna de origem vascular e o tumor hepático primário mais comum, com prevalência estimada na população geral entre 1,4 e 20%. Acomete mais frequentemente mulheres entre a 4ª e 6ª décadas, na proporção de 1,5 a 5 para cada caso no sexo masculino.

Sua etiologia é desconhecida, no entanto há relatos de crescimento das lesões em pacientes fazendo uso de anticoncepcionais, terapia hormonal e durante a gestação. Os receptores estrogênicos, entretanto, não são universais nem existem em todos os casos, pondo em dúvida a teoria de crescimento hormonal. Apresentam-se, em geral como nódulos múltiplos, sendo na grande maioria dos casos assintomáticos. As lesões com maiores dimensões têm maior chance de causar sintomas, como dor, sintomas compressivos ou ruptura. Os hemangiomas com mais de 4 cm foram arbitrariamente definidos como hemangiomas gigantes. No entanto, apesar de alguns autores apontarem maior risco de complicações nos portadores dessas lesões, o tamanho isoladamente não define a ocorrência de complicações nem determina a necessidade de intervenção cirúrgica.

O sintoma mais relacionado com o hemangioma é a dor (60 a 80% dos casos), em geral localizada no hipocôndrio direito e mais frequente quanto maior for o hemangioma. O hemangioma hepático pode causar a síndrome de Kasabach-Merritt, caracterizada por coagulopatia de consumo, o que leva a um quadro grave de plaquetopenia e hipofribrinogemia. Sabe-se que o hemangioma não apresenta potencial de malignização e o risco de ruptura e sangramento é muito pequeno. Em um estudo com 97 casos descritos com ruptura, somente 47,4% tiveram ruptura espontânea. Quando ocorre, a ruptura é grave, com mortalidade de até 35%. O crescimento tumoral é achado infrequente e observado em menos de 13% dos casos.[13]

Os pacientes são geralmente assintomáticos e, quando um paciente com hemangioma apresenta-se com dor abdominal, outras causas (síndrome dispéptica, colecistolitíase) devem ser descartadas. Nos pacientes com hemangiomas de maiores dimensões observam-se queixas de dor com maior frequência. Na grande maioria dos casos, trata-se de um achado incidental em exames de imagem (geralmente em mulheres jovens) que apresenta evolução natural benigna e inócua.

A USG demonstra lesão circunscrita, arredondada, homogênea e hiperecogênica.

Classicamente, a tomografia evidencia a ocorrência de lesão hipoatenuante na fase não contrastada. Após a administração intravenosa de contraste iodado, o padrão característico de realce inclui impregnação globular periférica nas fases arterial e portal, preenchimento centrípeto progressivo e persistência do realce na fase de equilíbrio.

Já na ressonância nuclear magnética, os hemangiomas são caracterizados por lesões bem delimitadas com acentuado hipersinal em T2, persistente. O padrão de impregnação pelo gadolínio é semelhante à impregnação pelo meio de contraste iodado da TC. Utilizando sequências ponderadas em T2 e o estudo dinâmico com meio de contraste paramagnético intravascular, a sensibilidade e a especificidade da RM no diagnóstico de hemangioma atingem 98%.[14]

O tratamento do hemangioma hepático é na grande maioria das vezes conservador. Por sua possível correlação com hormônios femininos, apesar de controverso, diversos autores recomendam a suspensão do uso de hormonioterapia e pílulas anticonceptivas, especialmente naquelas pacientes com sintomas relacionados com o tumor. A gravidez não está contraindicada. No entanto, nessas pacientes e naquelas que não podem descontinuar a hormonioterapia, o seguimento com exames de imagem periódicos é indicado pelo risco de crescimento do tumor.

O tratamento cirúrgico reserva-se a um grupo excepcional de pacientes que apresentam dor de difícil controle

clínico (refratária a analgésicos), sintomas compressivos de estruturas vizinhas, dúvida diagnóstica e nos casos de síndrome de Kasabach-Merritt. Quando realizada em centros especializados, a ressecção cirúrgica é segura e pode ser realizada por meio da enucleação, com bons resultados. A via de acesso laparoscópica pode ser empregada como opção em casos selecionados nesse subgrupo de pacientes.[15]

Em nosso meio, Herman *et al.* publicaram experiência com 249 pacientes diagnosticados com hemangioma hepático, dos quais 30,9% eram sintomáticos e 27,8% se apresentaram com hemangiomas gigantes (> 4 cm). Foram submetidos à intervenção cirúrgica apenas oito pacientes (3,2%), seis por dor intratável, um por dúvida diagnóstica e um por compressão gástrica. Não houve complicações ou mortalidade na série. Nenhum dos 241 pacientes que não foram operados, mas apenas seguidos (média de 78 meses), apresentou complicações, como aumento das dimensões do tumor ou ruptura.[16]

Hiperplasia nodular focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor hepático benigno mais comum, com prevalência na população entre 1 e 3%. Acomete principalmente mulheres (em uma proporção de 8:1), com pico de incidência entre os 20 e 50 anos. Sua etiologia é atribuída a uma malformação vascular arterial que leva a um processo de hiperperfusão e hiperplasia reacional do parênquima vizinho. O uso de hormônios femininos não parece ter relação com o aparecimento desse tumor. Na maioria das vezes apresenta-se como lesão única, predominantemente no lobo hepático direito, e em aproximadamente 20% dos casos pode-se encontrar mais de uma lesão.[17]

A HNF tem uma história natural benigna e inócua, raramente causa sintomas e não tem potencial de degeneração maligna. Complicações como ruptura e sangramento são absolutamente raras.

À USG abdominal, tem padrão inespecífico e é mal visualizada. Geralmente apresenta-se como nódulo ligeiramente hipoecogênico ou hiperecogênico e sua caracterização definitiva com esse método não é possível. A TC multifásica (contrastação hepática nas fases arterial, portal e de equilíbrio) mostra lesão lobulada e bem delimitada, iso ou levemente hipoatenuante na fase pré-contraste, e com importante realce homogêneo na fase arterial do contraste, com clareamento (*wash-out*) rápido nas fases portal e de equilíbrio. Comumente é vista pequena área central estrelada que tende a se impregnar nas fases tardias (cicatriz central), composta por vasos malformados. Na RNM, a HNF apresenta-se como lesão ligeiramente hipointensa em T1 e com discreta hiperintensidade em T2. Em 85% das lesões é possível a identificação da cicatriz central, que se apresenta com maior sinal do que o restante da lesão nas imagens ponderadas em T2. O padrão de realce pelo meio de contraste da HNF é semelhante ao descrito na TC. Quando ocorrem essas características, a especificidade diagnóstica é muito alta.[14]

O tratamento da HNF é conservador, indicando-se o seguimento com exames periódicos. A gravidez e o uso de anticoncepcionais não são contraindicados nas pacientes portadoras de HNF, entretanto, se houver evidência de crescimento do nódulo, os anticonceptivos devem ser suspensos.

O tratamento cirúrgico é reservado para as lesões com crescimento rápido, nos casos sintomáticos e quando houver dúvida diagnóstica. Lembramos que a biopsia pode ter indicação quando da dúvida diagnóstica, mas é acompanhada de risco de sangramento pela hipervascularização da lesão.[17]

Adenoma hepatocelular

Os adenomas hepáticos são neoplasias de origem epitelial que ocorrem geralmente em mulheres na idade fértil com história crônica de uso de contraceptivos orais hormonais. Sua incidência anual é de 1 caso por 1.000.000 em mulheres sem antecedente de uso de contraceptivos (ou uso por menos de 2 anos) e de até 30 a 40 casos por 1.000.000 em mulheres com história de uso prolongado.[18]

Hormônios sexuais, em especial os estrógenos, parecem ter papel relevante tanto na gênese desse tumor quanto em seu crescimento. O adenoma hepático expressa receptores de hormônios sexuais em uma proporção variável de pacientes (30 a 70%). Seu crescimento e risco de sangramento parecem ser maiores durante a gravidez. Pode estar também relacionado com o uso de esteroides, hemocromatose, diabetes, obesidade, esteatose hepática e glicogenoses (tipo I e III).

O sintoma mais comum é a dor localizada no hipocôndrio direito. Na maioria das vezes apresenta-se como lesão

única, mas podem ser múltiplas. Quando da existência de inúmeras lesões (geralmente mais que 10), caracteriza-se a adenomatose hepática, sendo comumente associada a glicogênios. Quando ocorre nesses pacientes, tem distribuição igualitária entre os sexos e fraca associação com hormônios sexuais.

O adenoma apresenta características únicas na sua gênese e evolução, que o tornam uma doença com riscos de complicações, que vão desde o sangramento até a transformação maligna. O risco de ruptura e sangramento pode ocorrer em 15 a 40% dos casos, apresentando risco iminente de vida. O risco de transformação maligna varia entre 4 e 11% e alguns trabalhos apontam o uso crônico de anticoncepcionais orais como o principal fator para essa evolução. Tanto o sangramento como o risco de transformação maligna estão associados ao tamanho da lesão (geralmente 4 a 5 cm) e, mais recentemente, às características moleculares das lesões.[19]

O adenoma não apresenta padrão ecográfico característico e TC ou RM são em geral necessárias. A TC evidencia lesão única (ou eventualmente múltiplas), bem delimitada e às vezes encapsulada. A existência de gordura ou focos hemorrágicos intralesionais é bastante típica. A lesão tende a se mostrar isoatenuante ao parênquima hepático na fase pré-contraste, com realce homogêneo na fase arterial, tendendo a tornar-se novamente isoatenuante ao parênquima hepático nas fases portal e de equilíbrio. Na RNM as características de imagem que sugerem adenoma incluem hipersinal nas imagens ponderadas em T1 e em T2, sendo mais discreto nas últimas. A queda do sinal da lesão em sequências "fora de fase" indica a existência de gordura no interior da lesão, sendo bastante sugestiva de adenoma. O padrão de realce pelo meio de contraste paramagnético é similar ao visto na TC.[14]

Quanto ao tratamento deste tipo de neoplasia, há certo consenso na literatura de que os adenomas maiores que 5 cm devem ser submetidos a ressecção pelo risco de complicações e que obrigatoriamente o uso dos anticoncepcionais orais deve ser suspenso. Orientação para evitar a gravidez (pelo risco de ruptura em virtude do crescimento da lesão durante a gestação) é recomendada por muitos autores. Já em pacientes do sexo masculino, o tratamento deve ser mais agressivo, devido a maior risco de malignização (até 10 vezes mais), podendo ser indicada a ressecção em tumores menores do que 5 cm. Isso se deve à ocorrência de mutação no gene da b-catenina, o que aumenta a chance de degeneração maligna.[20]

Os adenomas podem ser subdivididos de acordo com seu perfil molecular, podendo ser subdivididos em três subtipos de acordo com alterações em dois genes específicos: *hepatocyte nuclear factor 1 alpha* (HNF1α) e o *activating mutation of* b-*catenin*. O primeiro subgrupo tem a mutação do gene HNF1α e corresponde a aproximadamente 35% dos casos, o segundo subgrupo tem mutação no gene da b-catenina (15% dos casos), o terceiro subgrupo não tem nenhuma das duas mutações citadas (50% dos casos) e pode ser subdividido em 2 subgrupos de acordo com os achado anatomopatológico: o primeiro tem características inflamatórias e existência de fibrose (35%) e o segundo não tem infiltrado inflamatório (5 a 10%).[21]

Os pacientes com o primeiro subtipo (mutação do gene HNF1α) têm fenotipicamente esteatose marcante, ausência de atipia celular e infiltrado inflamatório, além de um menor risco de malignização (até 10%). A mutação do gene da b-catenina ocorre mais em homens, havendo menor esteatose e risco aumentado de malignização (até 45%). Essas lesões são mais frequentemente interpretadas como "*borderline*" entre adenoma e HCC bem diferenciados. Os pacientes com a variante inflamatória, em geral, têm maior sobrepeso e maior risco de sangramento.[22]

A ressecção dos adenomas pode ser realizada pelas vias laparotômica ou laparoscópica. Os principais fatores que influenciam a escolha da via são a localização da lesão, o treinamento do cirurgião e a disponibilidade de material cirúrgico adequado.[23,24]

Em lesões localizadas nos segmentos anterolaterais (segmentos 2, 3, 4, 5 e 6), a via de acesso laparoscópica tem preferência e vem ganhando espaço nos últimos anos. A laparoscopia, em que pese o uso de armamentário tecnológico muitas vezes dispendioso, apresenta vantagens muito bem conhecidas em relação à via clássica, com menor dor pós-operatória, menor tempo de internação, menor índice de hérnias incisionais e recuperação mais rápida.

O tratamento padrão do adenoma é a ressecção, mas, em situações excepcionais, pode-se utilizar a embolização arterial por radiologia intervencionista e/ou métodos ablativos (radiofrequência). No entanto, essas medidas terapêuticas não têm eficácia ainda comprovada.[24]

Em que pese a multiplicidade das lesões nos pacientes com adenomatose hepática, deve-se priorizar o tratamento apenas das lesões maiores que 5 cm, podendo-se acompanhar a evolução das lesões menores. O transplante de fígado é uma opção terapêutica que pode ser empregada no tratamento da adenomatose hepática,

sendo geralmente indicada nos pacientes com doenças metabólicas (glicogenose tipo I e III).[25]

Quando da ruptura dos adenomas, dois cenários podem se apresentar. Nas lesões intraparenquimatosas profundas, o hematoma será contido pelo parênquima hepático adjacente e o tratamento expectante pode ser adotado. Já nas lesões periféricas, a ruptura na cavidade peritoneal pode ser fatal e conduta agressiva deve ser adotada. As opções de tratamento na fase aguda dependem basicamente dos recursos do centro hospitalar, das condições clínicas do paciente e do tipo de ressecção a ser empregada. O tratamento ideal é a embolização arterial da lesão com intuito de controlar o sangramento e postergar a cirurgia (tratamento definitivo), que pode ser realizada de modo eletivo.[23]

Frente ao avanço do conhecimento do perfil molecular dos adenomas, acreditamos que em futuro breve o algoritmo do tratamento dessa neoplasia será baseado nas características imagenológicas (tamanho, ocorrência de esteatose e número de lesões) associadas ao estudo genético (mutação da b-catenina e outros). Isso levará ao tratamento de maneira individualizada desse tipo de neoplasia. Até que venha a ocorrer essa individualização, baseamo-nos no tamanho, número e história clínica pra indicarmos a ressecção cirúrgica dos adenomas.[24]

Carcinoma Hepatocelular

André Cosme de Oliveira

O câncer de fígado é originado das células hepáticas, os hepatócitos, e recebe assim a denominação de carcinoma hepatocelular (CHC).

Foi descrito pela primeira vez por Eggel, em 1901. O CHC tem uma grande variação geográfica no que diz respeito a fatores de risco e incidência, sendo a cirrose, mais frequentemente devida à hepatite viral, o fator de risco dominante. As diferenças geográficas são comumente devidas às variações epidemiológicas de infecção pelo vírus da hepatite B, pelo vírus da hepatite C, pelo consumo de álcool e mais recentemente pela incidência de esteato-hepatite em cada população específica.

Nos EUA a taxa de incidência, que é de aproximadamente três para cada 100.000 habitantes, está crescendo principalmente associada ao aumento das taxas de infecção por hepatite C, com casos adicionais relacionados com a cirrose por álcool e hemocromatose, assim como as cirroses idiopáticas e a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). A incidência de hepatite C no norte e oeste da Europa é menor que cinco para 100.000 habitantes, enquanto no sul e leste europeus a incidência é de aproximadamente 10 para 100.000.[1]

Na América Latina a incidência de CHC é de aproximadamente 0,7 a 9,9 casos por 100.000 habitantes por ano. De acordo com dados sobre mortalidade por câncer no Brasil de 1999, o CHC ocupava a sétima posição, sendo responsável por 4.682 óbitos.

No Japão, embora a prevalência de infecção por vírus da hepatite C (VHC) seja similar à dos EUA, a incidência de CHC é 8 a 10 vezes maior. Isso pode ser devido à disseminação anterior de VHC no Japão, que aconteceu 20 a 30 anos antes que nos EUA. Esses dados fornecem evidência adicional para sustentar a previsão de que a incidência de CHC continuará crescendo nos EUA e na Europa nos próximos anos.[2]

No leste asiático e na África Subsaariana, onde a hepatite B é endêmica, a taxa de incidência de CHC é de 20 a 28 casos por 100.000 habitantes. Nessas regiões, aproximadamente 10 a 20% dos casos de CHC acontecem em pacientes com infecção por hepatite B crônica na ausência de cirrose. Isso é provavelmente devido à infecção por vírus da hepatite B (VHB) em estados iniciais da vida e à exposição concomitante a outros fatores de risco, como as aflatoxinas.

Na maior parte dos casos, o CHC acontece em uma população bem definida, que são os pacientes com cirrose hepática.

A cirrose hepática é o evento final de diversas doenças do fígado: hepatites pelos vírus B e C, hepatite pelo álcool, esteato-hepatite, entre outras. Todas essas doenças provocam destruição progressiva dos hepatócitos, com evolução para cirrose. De um modo geral, considera-se que um terço dos pacientes cirróticos vão desenvolver CHC ao longo da sua vida.

O CHC é o 6º câncer mais comum na população mundial (749.000 novos casos), é a 3ª causa relatada de morte (692.000 casos) e corresponde a 7% de todos os cânceres diagnosticados.[1]

Em alguns estudos de acompanhamento de longo período demonstrou-se um risco de desenvolvimento de CHC de 1 a 8% ao ano, em paciente cirróticos (2% em VHB+ e 3 a 8% em VHC+). Estudos recentes correlacionam um aumento da incidência do CHC em paralelo com o aumento da pressão portal ou com o aumento do grau de rigidez do fígado avaliado pela elastografia.[3]

Obesidade, diabetes e esteatose hepática têm sido reconhecidas como causas para o desenvolvimento de CHC, embora os mecanismos para que isso ocorra não sejam bem estabelecidos.

Quadro clínico, rastreamento e diagnóstico

A maioria dos pacientes com CHC são assintomáticos e quando apresentam algum sintoma estes são geralmente representados por icterícia, ascite ou edema, emagrecimento, dor em quadrante superior direito do abdome e encefalopatia hepática.

A média de idade de aparecimento do CHC é de aproximadamente 49,3 anos e em uma proporção homens/mulher de 4,1:1.

O rastreamento do CHC nos pacientes com doença hepática crônica, principalmente naquela população de alto risco, pacientes cirróticos, deve ser uma preocupação constante, uma vez que a instituição de um tratamento precoce aumenta o potencial de cura do mesmo.

A American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) recomenda o rastreamento do CHC a cada 3 a 6 meses nos pacientes de alto risco e anualmente naqueles de baixo risco.

Diversos tipos de rastreamento têm sido propostos. Atualmente, o mais utilizado, principalmente na Ásia e Europa, é a associação da dosagem sanguínea da alfafetoproteína e a realização de ultrassonografia abdominal.

A alfafetoproteína é uma a-1-globulina sintetizada normalmente pelo organismo no período fetal e que, com o crescimento do indivíduo, seus níveis sanguíneos decrescem acentuadamente. Nos pacientes com CHC, seus níveis sanguíneos tendem a se elevar, o que contribui para o diagnóstico do CHC. A alfafetoproteína apresenta uma baixa sensibilidade para o diagnóstico de CHC (45 a 64%), porém tem ainda um grande papel diagnóstico naqueles pacientes cirróticos com nódulo hepático e níveis superiores a 200 ng/mℓ (Tabela 77.1).

A combinação da alfafetoproteína com a ultrassonografia abdominal aumenta as taxas de diagnóstico de CHC, contudo também eleva os custos e as taxas de falso-positivos. A American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)[4] sugere a utilização da ultrassonografia abdominal para o rastreamento do CHC (Figura 77.1).

Ultrassonografia abdominal

A ultrassonografia abdominal é um método acessível, de baixo custo e não invasivo. A ultrassonografia abdominal apresenta uma sensibilidade entre 65 e 80% e especificidade acima dos 90% quando usada para o rastreamento do CHC.[5]

O aspecto do carcinoma hepatocelular é variável, sendo que os pequenos geralmente são lesões sólidas hipoecogênicas, circunscritas, com diâmetros entre 0,6 e 3,0 cm. À medida que o tumor cresce, torna-se mais vascularizado, com áreas de necrose, fibrose e transformação gordurosa, adquirindo um aspecto heterogêneo (Figura 77.2).

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada, com sensibilidade de 86,6%, possibilita avaliar algumas características do CHC, como o realce arterial precoce por meio de contraste (*wash-in*), a "lavagem" rápida na fase portal (*wash-out*), a existência de cápsula peritumoral, o realce em mosaico, a infiltração de gordura, a ocorrência de invasão vascular (principalmente da veia porta) e de fístulas arteriovenosas (Figura 77.3).[4]

Ressonância magnética

O CHC na ressonância magnética geralmente apresenta hipersinal em T2, sinal variável em T1, com padrão de realce semelhante à tomografia computadorizada, apresentando uma sensibilidade de 90% para o seu diagnóstico.

Diferem dos nódulos regenerativos, que normalmente demonstram hipossinal em T2 e ausência de realce arterial pós-contraste (Figura 77.4).[4]

Tratamento

A American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)[4] sugere que a escolha da terapia deve estar sempre baseada no estadiamento do tumor no momento do diagnóstico, sendo o proposto pelo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) o mais utilizado atualmente (Figura 77.5).

Tabela 77.1 Trabalhos comparativos de sensibilidade e especificidade da alfafetoproteína no diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC).

Estudo	Limite de alfafetoproteína (ng/mℓ)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Sherman	20	64,3	91,4
Trevisani	20	60,0	89,4
	200	22,4	99,4
	400	17,1	99,4
Gambarin-Gelwan	20	58,0	91,0
	50	47,0	96,0
Nguyen	20	63,0	80,0
Peng	20	65,0	87,0
Cedrone	20	55,0	88,0

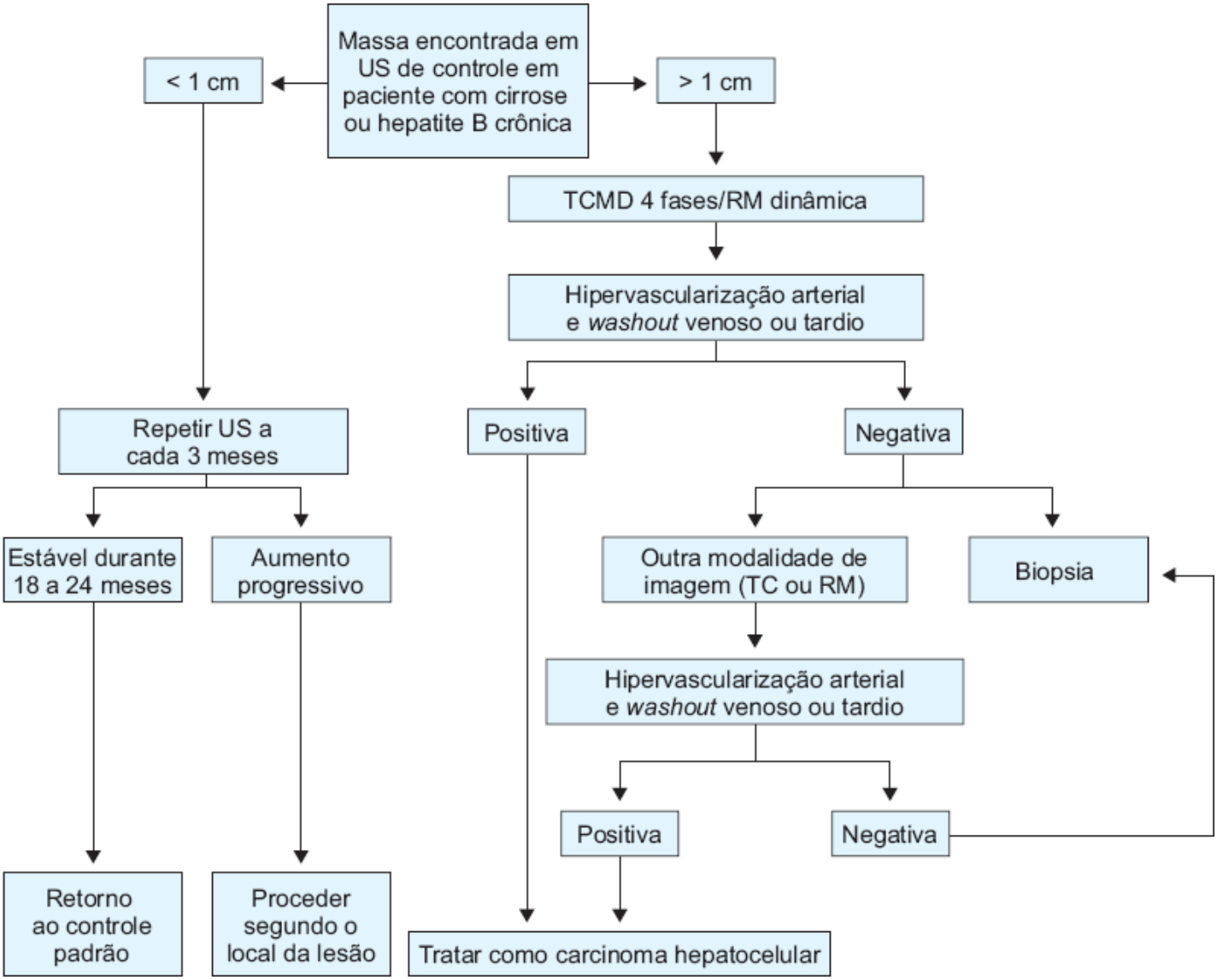

Figura 77.1 Algoritmo sugerido pela AASLD para o rastreamento do CHC. RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; TCDM = tomografia computadorizada com multidetectores; US = ultrassonografia.

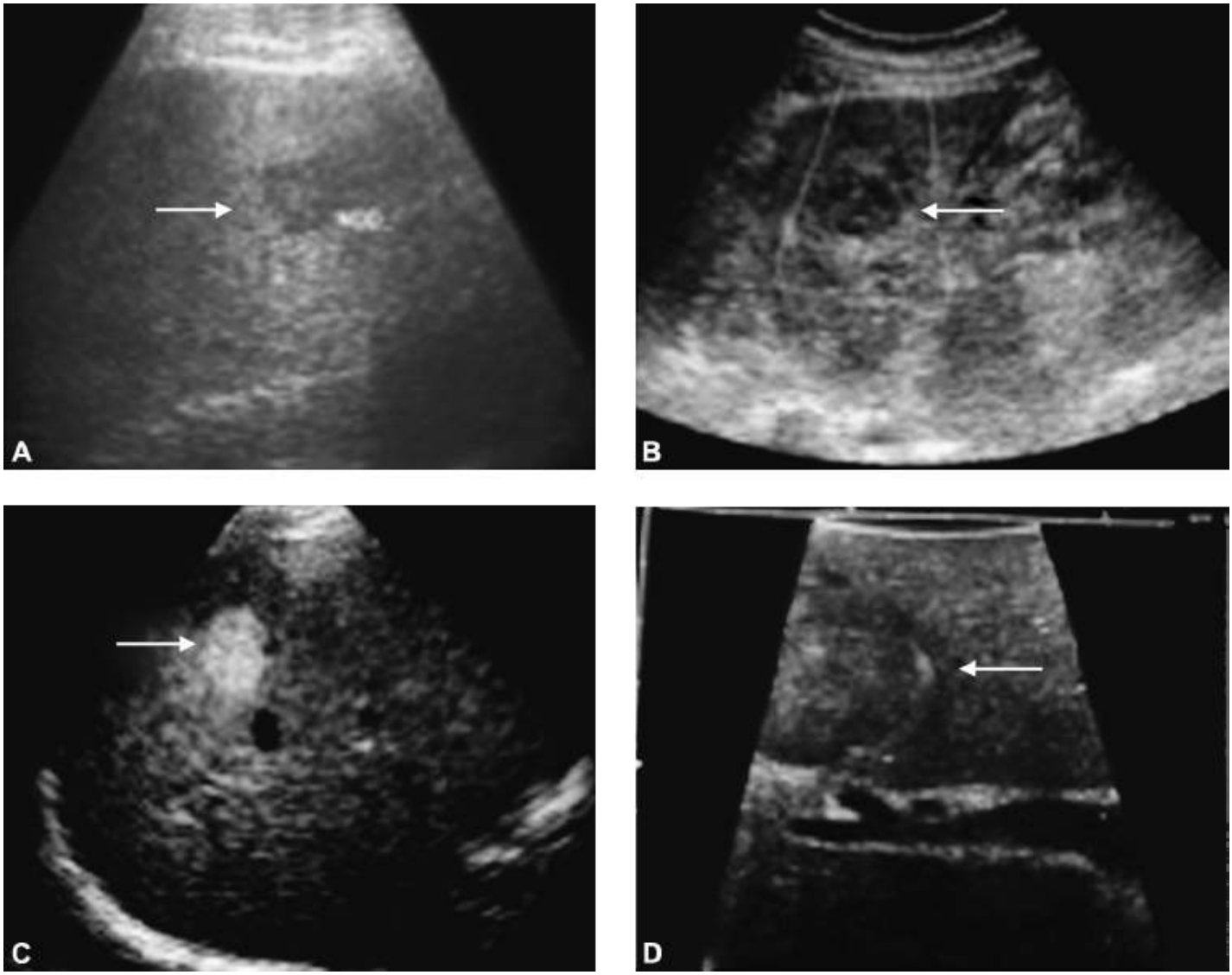

Figura 77.2 **A** e **B.** Ultrassonografia demonstrando lesões hipoecogênicas. **C** e **D.** Lesões hiperecogênicas.

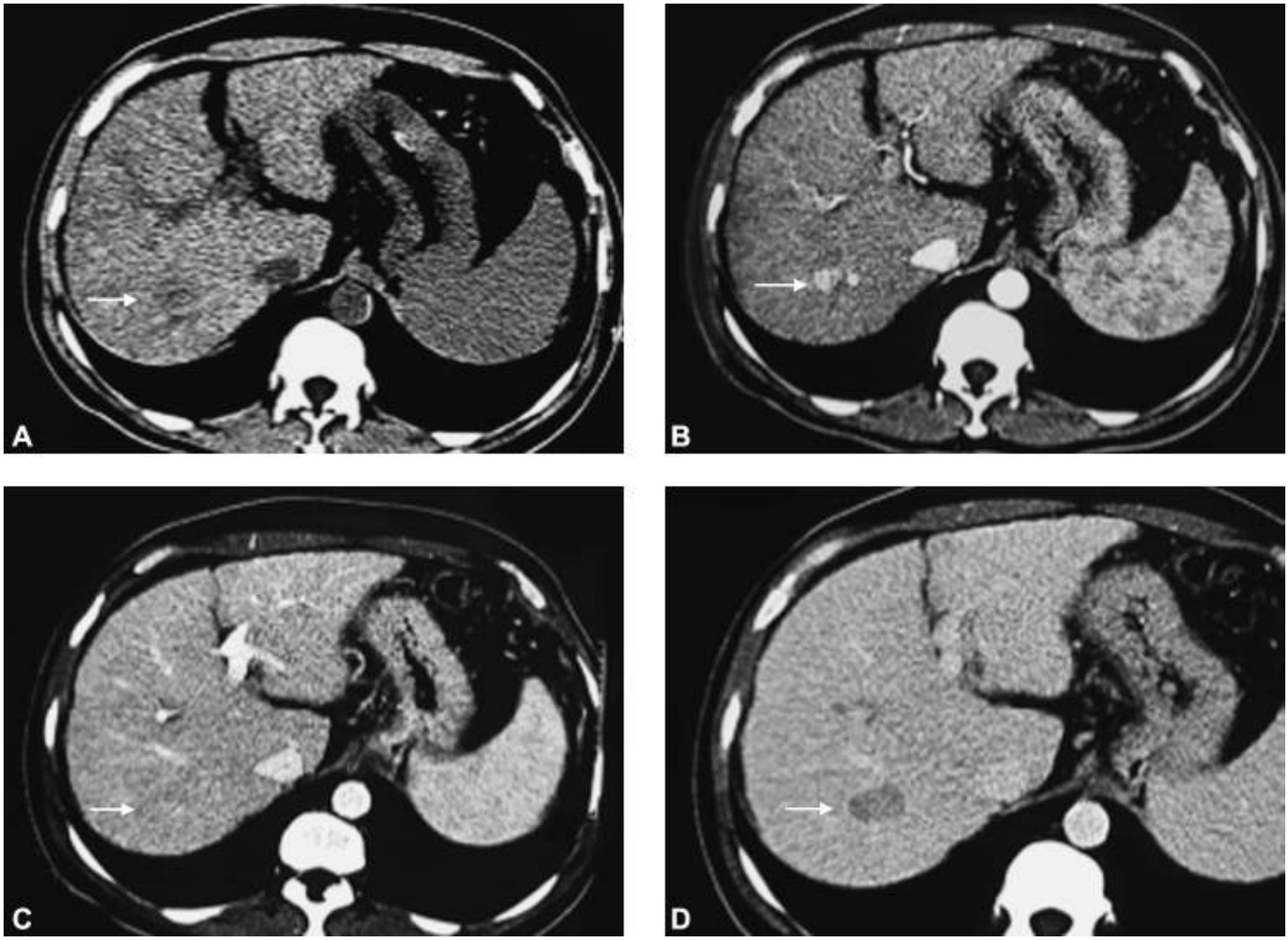

Figura 77.3 Tomografia computadorizada demonstrando as fases sem contraste (**A**), arterial (**B**), portal (**C**) e de equilíbrio (**D**), com nódulo identificado pela *seta*.

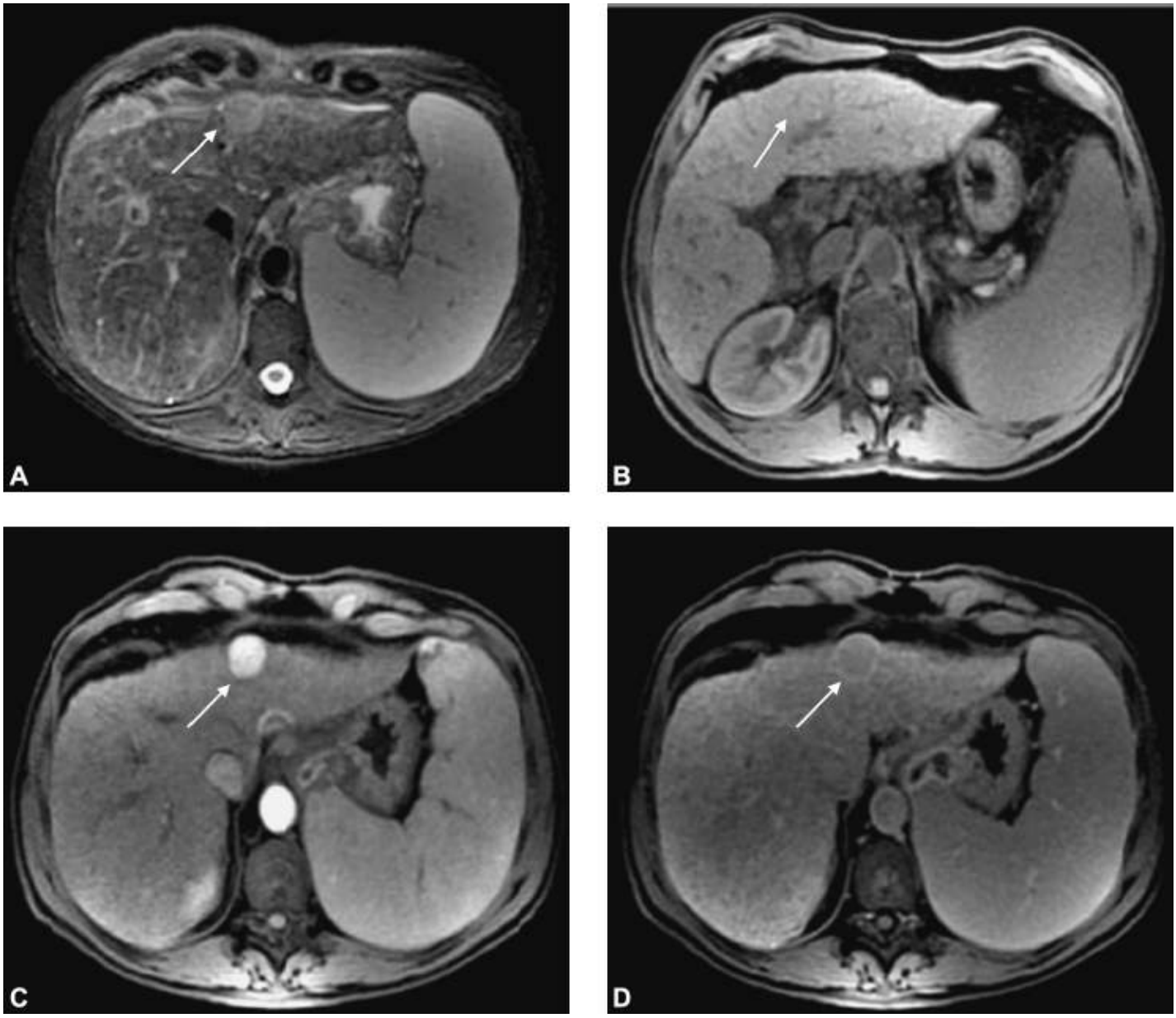

Figura 77.4 Ressonância magnética de fígado com CHC (*setas*). **A.** T2 com saturação de gordura. **B.** T1 com saturação de gordura. **C.** T1 pós-contraste na fase arterial. **D.** T1 pós-contraste na fase de equilíbrio.

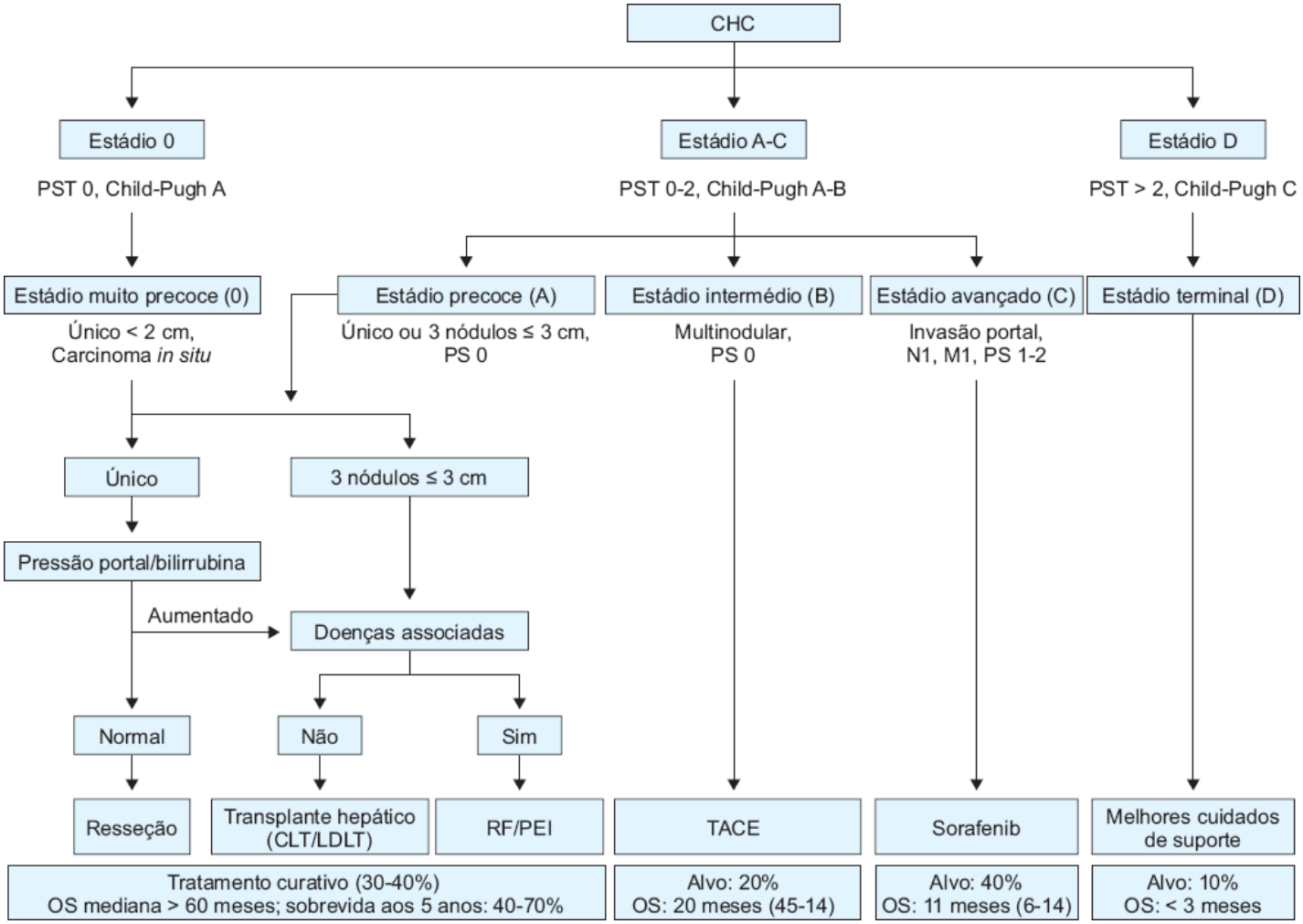

Figura 77.5 Sistema de estadiamento e estratégia de tratamento do BCLC.

Com o diagnóstico inicial, a remoção cirúrgica é considerada uma modalidade potencialmente curativa para o CHC, porém só aproximadamente 15% dos pacientes apresentam condições para isso. Carcinomas hepatocelulares localizados podem ser irremovíveis devido à localização do tumor ou à cirrose concomitante, e esses pacientes podem ser candidatos ao transplante de fígado.

A biopsia do nódulo raramente é necessária e a disseminação pela punção pode ocorrer em 1 a 3% dos casos, devendo ser evitada quando a lesão é potencialmente operável.[6]

Ressecção cirúrgica e transplante de fígado

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais eficaz para o CHC e a primeira opção para aqueles pacientes não cirróticos. Nos pacientes cirróticos apresenta uma alta morbidade e uma mortalidade operatória em torno de 10%, também com um alto risco de recidiva e aparecimento de outros focos no fígado remanescente que supera os 50% em 5 anos.[4,7]

O paciente ideal para a ressecção cirúrgica é aquele com menos de 70 anos, em bom estado nutricional, com tumor pequeno, periférico, bilirrubina normal, sem invasão vascular, plaquetas acima de 100.000 e sem hipertensão portal. Somente pacientes cirróticos Child-Pugh A são candidatos à ressecção cirúrgica e ainda assim mais da metade destes evoluirá com descompensação no pós-operatório, principalmente com ascite.[7]

O transplante de fígado é a única terapia curativa tanto para o CHC como para a cirrose hepática subjacente, evitando assim a aparição de novos focos de CHC. Está indicado naqueles casos em que há um nódulo único de até 5 cm de diâmetro, ou naqueles em que há até 3 nódulos, cada qual com até 3 cm de diâmetro, sem invasão vascular ou doença extra-hepática.[4]

Injeção percutânea de etanol

A injeção percutânea de etanol (alcoolização) do nódulo de CHC provoca necrose coagulativa e trombose

vascular, transformando o nódulo tumoral em uma área necrótica avascular. Tem sido amplamente utilizada pela sua boa tolerância, baixo custo e facilidade de acesso em qualquer centro hospitalar.[7]

Pode ser realizada em nódulos de 3 a 5 cm, existência de até 3 nódulos, ausência de ascite, ausência de coagulopatia grave (TP acima de 40%, plaquetas acima de 40.000), existência de "janela" ultrassonográfica segura para abordagem do nódulo e ausência de doença extra-hepática (Figura 77.6).[4,7]

A eficácia desta técnica varia com o tamanho do nódulo. Em nódulos com diâmetro igual ou inferior a 3 cm a resposta completa se obtém em até 80% dos casos. Em nódulos entre 3 e 5 cm a resposta cai para 50% e é menor ainda em nódulos maiores. Pacientes cirróticos compensados com CHC menores que 5 cm apresentam uma taxa de sobrevida de 70 a 80% em 3 anos e 49 a 54% em 5 anos.[7]

A recorrência de CHC com a alcoolização é tão alta quanto com a ressecção cirúrgica, sendo estimada em acima dos 50% em 3 anos.[4]

Radiofrequência

Utiliza-se uma agulha especial, em forma de guarda-chuva, acoplada a um equipamento para promover a morte das células tumorais por meio de lesão térmica. A energia emitida produz agitação iônica, que se converte em calor. Quando se alcança uma temperatura acima dos 50°C, induz-se necrose coagulativa mais homogênea, e a lesão do tecido cirrótico ao redor é menor, quando comparada à alcoolização.

A radiofrequência pode ser realizada por via percutânea guiada por ultrassom, por via laparoscópica e também durante cirurgia. Até quatro lesões de até no máximo 5 cm de diâmetro, rodeadas por parênquima hepático, situadas a mais de 1 cm da cápsula de Glisson e a mais de 2 cm das veias hepáticas ou da veia porta, podem ser tratadas com radiofrequência (Figura 77.7).[7]

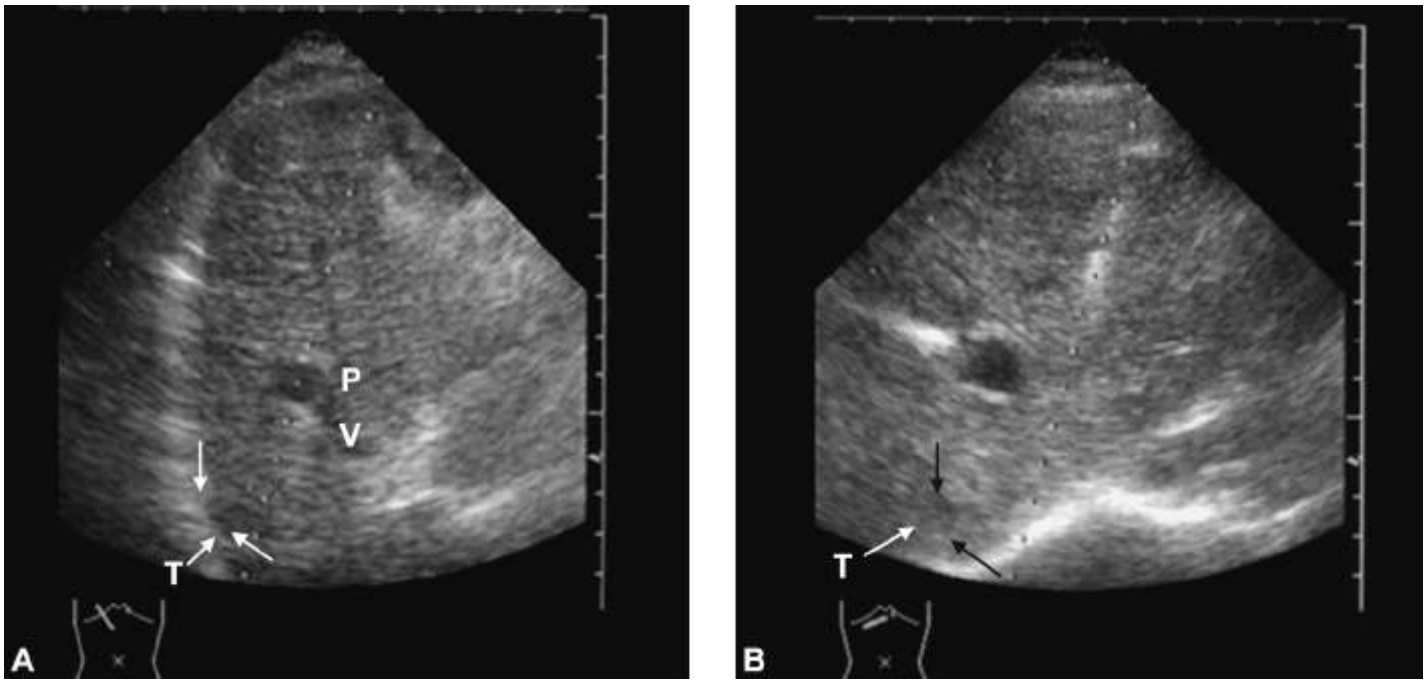

Figura 77.6 Esquema demonstrando uma punção de nódulo para a realização da alcoolização. **A.** Localização do nódulo e posicionamento do transdutor. **B.** "Sombra" da agulha indo em direção ao nódulo (*T*).

Em tumores menores que 3 cm ocorre uma resposta completa superior a 90%, ainda com a vantagem de necessitar de um número menor de sessões do que na alcoolização.[7]

Quimioembolização

Baseado no fato de que o CHC apresenta uma rica vascularização arterial, a quimioembolização intra-arterial hepática é uma opção terapêutica não radical quando os demais tratamentos não podem ser empregados.

A cateterização da artéria hepática por meio da punção da artéria femoral possibilita a identificação da artéria nutridora do nódulo e a administração de quimioterápicos no mesmo, combinados ou não com lipiodol (Figura

77.8). O lipiodol é captado seletivamente pelo tecido tumoral, não sendo captado pelo parênquima hepático. A oclusão subsequente da artéria tumoral pode ser realizada com micropartículas ou Gelfoam.

A utilização de micropartículas carreadoras de quimioterápico (Deb-TACE), juntamente com o aumento da eficácia antitumoral e menor taxa de evento adverso sistêmico, tem otimizado a técnica, dando-lhe uma maior homogeneidade e reprodutividade, existindo ainda aspectos, tais como o protocolo de aplicação de ciclos repetidos de TACE, que não são padronizados.

Figura 77.7 Agulha de radiofrequência.

Neste sentido, as recomendações incluem a implementação de protocolos sobre a demanda de acordo com a resposta radiológica, a suspensão em caso de eventos graves, doença hepática descompensada ou comprometimento da função hepatocelular, e possibilidade de reconsiderar a terapêutica se não houver resposta ou progressão após ciclos de TACE.

As contraindicações à quimioembolização são a ocorrência de invasão vascular, disseminação extra-hepática, trombose de veia porta, insuficiência renal, ateromatose avançada, trombose de artéria hepática ou tronco celíaco e massa tumoral superior a 50% do volume hepático.[7]

Atualmente se utiliza a quimioembolização em pacientes em lista de espera de transplante de fígado com o objetivo de se evitar o crescimento do CHC, o que poderia impedir a realização do mesmo.[7]

Terapêuticas-alvo

Nos últimos 30 anos, mais de 100 estudos clínicos com outros medicamentos foram realizados na tentativa de se encontrar um novo tratamento para o CHC, e todos, até então, não tiveram sucesso nos casos de pacientes com CHC avançado.

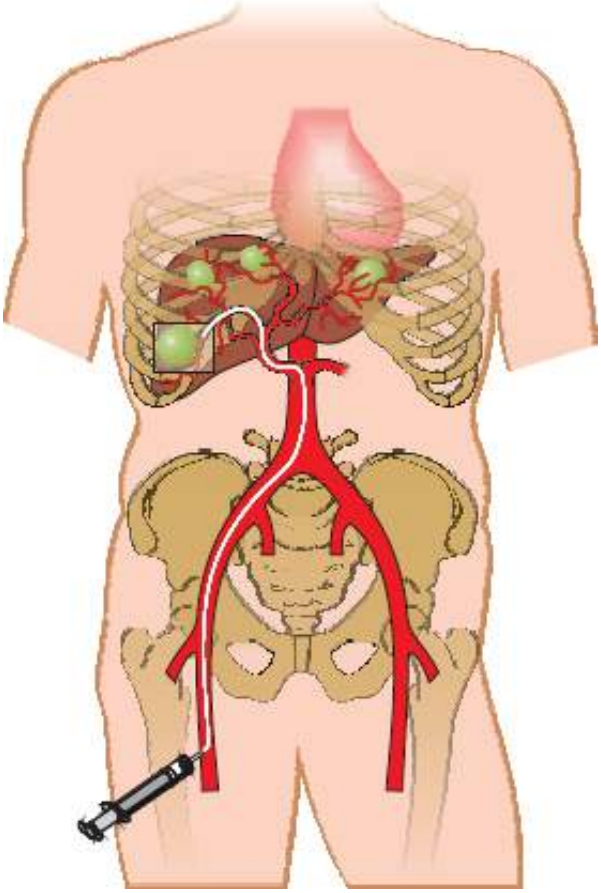

Figura 77.8 Esquema demonstrando a punção da artéria femoral e a cateterização da artéria tumoral para a realização da quimioembolização.

O SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*), estudo clínico fase III comparativo, foi apresentado pela primeira vez em sessão plenária no ASCO 2007 (American Society of Clinical Oncology), nos EUA, e em 24 de julho de 2008 foram publicados os seus resultados finais no *The New England Journal of Medicine*, demonstrando a sua eficácia no tratamento do CHC avançado.

O SHARP foi construído para analisar cientificamente a eficácia do *tosilato de sorafenibe* (Nexavar®) em pacientes com CHC avançado. O trabalho avaliou 602 pacientes portadores de CHC em todo o mundo (Figura 77.9) e inclusive 14 pacientes brasileiros no Hospital das Clínicas de São Paulo.

Já foi constatado que os pacientes tratados com sorafenibe apresentaram um aumento da taxa de sobrevida global em 44%, quase 3 meses a mais do que aqueles que receberam placebo (média de 10,7 meses *versus* 7,9 meses do grupo placebo) (Figura 77.10).

Além do aumento da sobrevida, o estudo demonstrou a diminuição no risco de morte dos pacientes pelo CHC e um aumento no tempo de sobrevida livre de progressão da doença (Figura 77.11).

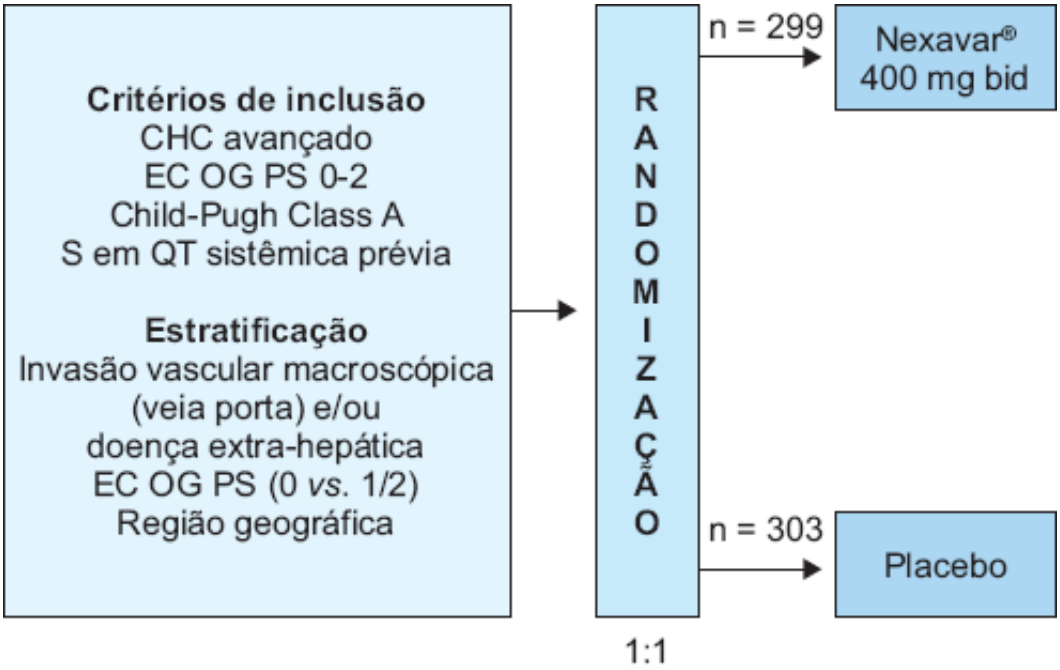

Figura 77.9 Estudo SHARP: critérios de inclusão, estratificação para análises interinas e grupos de pacientes.

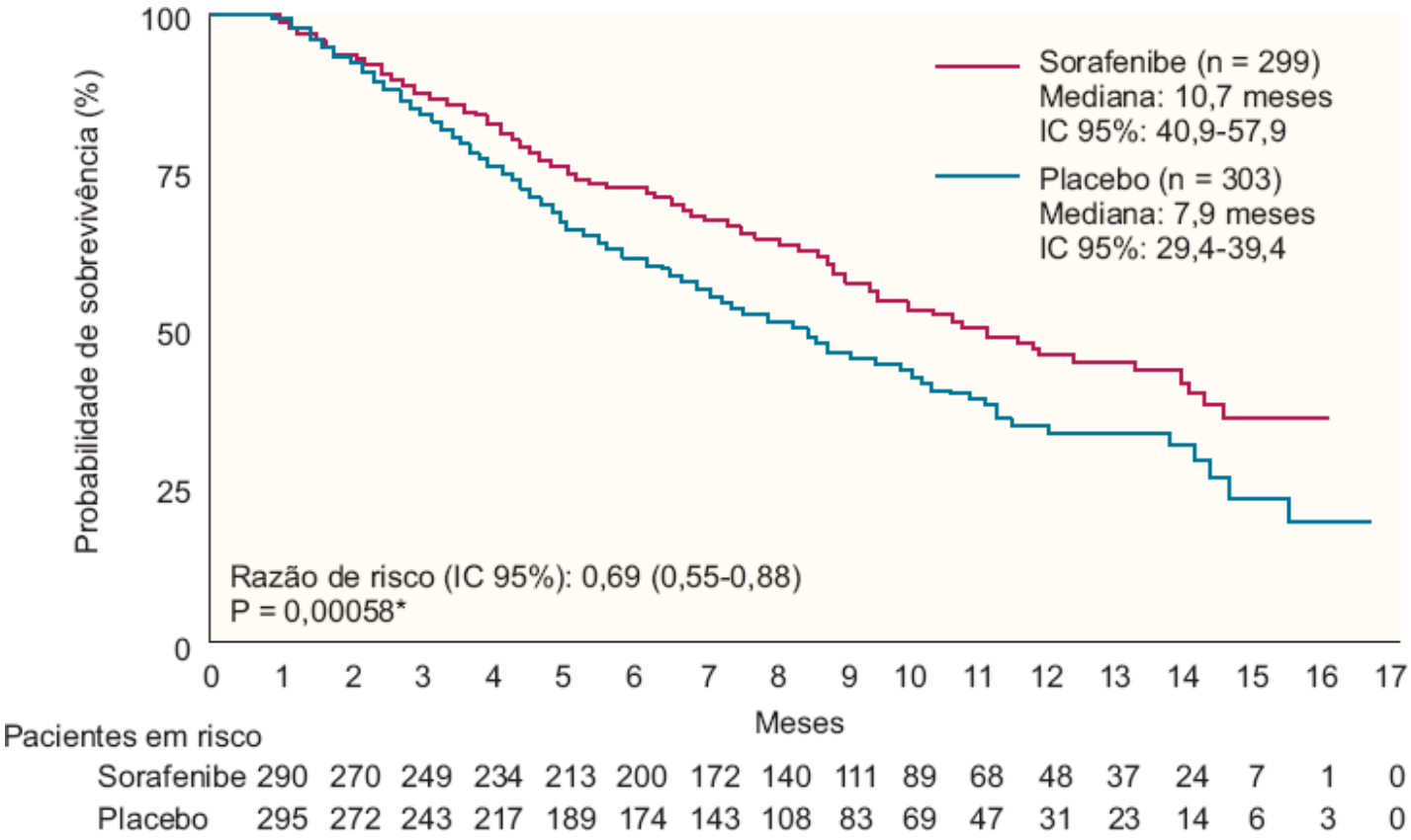

Figura 77.10 Curvas de sobrevida do estudo SHARP.

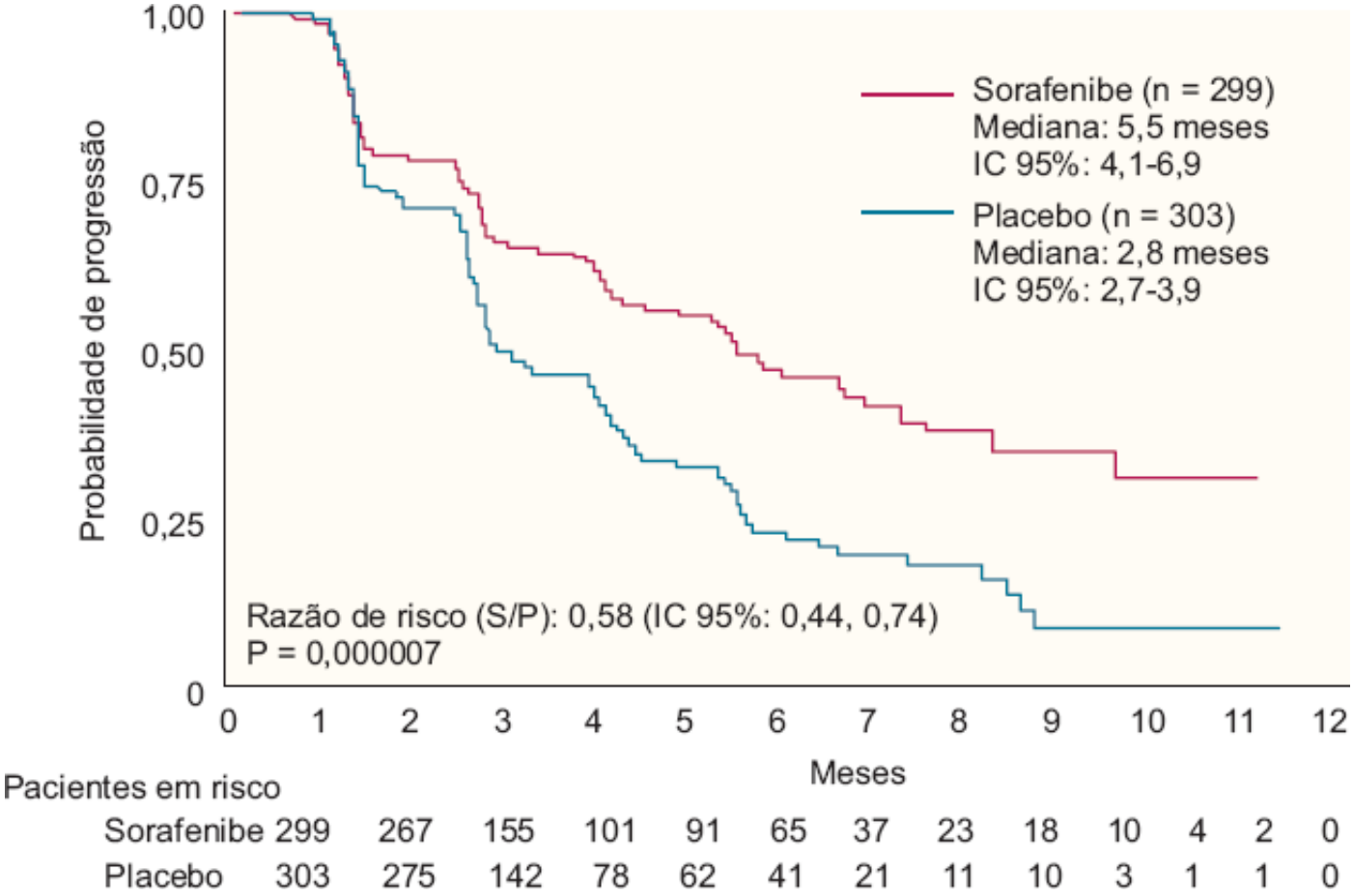

Figura 77.11 Curvas de sobrevida livre de progressão de doença.

Capítulo 78

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Esteato-hepatite Não Alcoólica

Edison Roberto Parise, Virginia Nascimento dos Santos, Ana Lucia F. Salgado e Vivian Mota Guimarães

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) abrange um amplo espectro de doenças hepáticas, que vão desde um simples acúmulo de gordura (esteatose) no fígado até alterações degenerativas e inflamatórias acompanhando a esteatose, podendo chegar à cirrose hepática. Caracteristicamente, nesses pacientes, a esteatose não está relacionada com o abuso de álcool (ingestão de álcool < 20 g/dia para mulheres e < 30 g/dia em homens) nem com a doença viral ou outra doença hepática conhecida. A DHGNA compreende duas situações: a esteatose que à histologia apresenta graus variáveis de acúmulo de gordura nos hepatócitos com ou sem inflamação, de caráter benigno, não progressivo e que representa a maioria dos casos de DHGNA, e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA ou NASH, do inglês *nonalcoholic steatohepatitis*), caracterizada pela presença de inflamação e degeneração baloniforme, com ou sem fibrose. Acredita-se que até 20% dos casos com EHNA possam progredir para cirrose e 8% deles possam evoluir para o carcinoma hepatocelular. Assim, a esteatose hepática e a EHNA são apresentações diferentes da DHGNA.[1–3]

Prevalência

Estima-se que, em populações ocidentais, a prevalência de DHGNA varie entre 20 e 30%, podendo chegar até a 70% nos pacientes com diabetes tipo 2 e a 90% em indivíduos obesos mórbidos.[4–6] Já a EHNA é menos comum, mas ainda assim pode acometer 2 a 3% da população geral. Em obesos mórbidos, essa prevalência pode ser superior a 30% dos casos.

No Brasil ainda não temos estudos epidemiológicos adequados, entretanto alguns dados sugerem sua importância em nosso meio. Em análise retrospectiva de quase 10.000 exames de ultrassonografia de abdome, realizados por qualquer motivo, em hospital privado na cidade de São Paulo, detectamos esteatose hepática em 19,2% dos casos. Esse número é muito próximo ao encontrado por Cotrim *et al.,* indicando prevalência de 16% de esteatose na cidade de Salvador. A avaliação de mais de 3.000 executivos submetidos a exame de *checkup* na cidade de São Paulo verificou que 32% deles eram portadores de EHNA. Finalmente, em avaliação da Sociedade Brasileira de Hepatologia em 500 casos de cirurgia bariátrica, realizados em diversos centros brasileiros, a biopsia hepática diagnosticou DHGNA em quase 90% dos pacientes e EHNA em um terço dos casos.[7–9]

Classificação

A DHGNA pode ser classificada como primária ou secundária, de acordo com a Tabela 78.1.[10]

Patogênese

O acúmulo de lipídios no hepatócito, na forma de triglicerídios, é um pré-requisito para o desenvolvimento de EHNA e a resistência insulínica (RI) representa o principal fator estimulador para que isso aconteça. A resistência periférica à insulina resulta em excesso de secreção desse hormônio pelo pâncreas. Essa hiperinsulinemia levaria a maior afluxo de ácidos graxos do tecido adiposo visceral para os hepatócitos e impediria sua b-oxidação e/ou

liberação do ácido graxo do fígado na forma de lipoproteínas. Desse modo, esses compostos sofreriam esterificação, sendo transformados em triglicerídios e ficariam acumulados no fígado resultando em esteatose. O acúmulo progressivo de ácidos graxos, associados a maior atividade dos citocromos, acúmulo de ferro, citocinas etc., resultaria na formação de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) que, se não eliminadas pelos sistemas antioxidantes hepáticos, levariam à peroxidação lipídica. Enquanto a lipoperoxidação determina importantes alterações da membrana celular, seus produtos, como o malondialdeído, podem acarretar inflamação (pela liberação de citocinas e quimioatração de células inflamatórias) e fibrose (pela ativação das células estreladas sinusoidais), resultando em EHNA.[11–13]

Mais recentemente, muita atenção tem sido dada à participação da flora intestinal na patogênese dessa doença. A análise da composição da flora intestinal e da concentração de etanol endógeno demonstra que esses pacientes apresentam alterações da flora responsáveis por elevação significativa da concentração sérica de etanol endógeno que, assim poderia contribuir para a lesão hepática.[14]

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza da esteato-hepatite não alcoólica e seu estagiamento são feitos por biopsia hepática. Os principais achados histológicos são: *esteatose*, geralmente do tipo macrovacuolar ou misto, localizada principalmente em zonas 3 (centrolobulares) dos ácinos hepáticos; *balonização* de hepatócitos que reflete a alteração da permeabilidade da membrana. Esta alteração também se localiza nas áreas centrais dos lóbulos e sua presença é fundamental para o diagnóstico de esteato-hepatite. Células balonizadas podem apresentar alterações na organização do citoesqueleto formando *corpúsculos de Mallory*. Estes corpúsculos, apesar de frequentes, não são fundamentais para o diagnóstico. Focos de *infiltração inflamatória* mista, esparsos no parênquima, são comumente encontrados. Estão relacionados com focos de *necrose* hepatocelular ou dispostos em torno de células hepáticas balonizadas contendo corpúsculos de Mallory.

Tabela 78.1 Classificação da doença hepática gordurosa não alcoólica.

Primária	Secundária			
Associada à resistência à insulina	**Medicamentos**	**Procedimentos cirúrgicos e proliferação bacteriana**	**Doenças familiares**	**Miscelânea**
Diabetes melito (tipo 2) Obesidade Hiperlipidemia	Amiodarona Bloqueadores dos canais de cálcio Estrógenos sintéticos Corticoides Tamoxifeno Cloroquina Metotrexato Tetraciclinas Isoniazida	Gastroplastias *Bypass* jejunoileal Ressecção intestinal extensa Cirurgia biliopancreática Diverticulose com supercrescimento bacteriano	Abeta ou hipobetalipoproteinemia Weber-Christian Lipodistrofia parcial	NPP Desnutrição aguda Toxinas industriais

NPP = nutrição parenteral prolongada.

Infiltrados portais discretos são comuns. A presença de infiltrados portais mais intensos, principalmente quando

associados à atividade necroinflamatória de interface, deve levantar a suspeita de hepatite crônica. A *fibrose* na EHNA ocorre inicialmente nos espaços perissinusoidais na zona centrolobular. A formação de septos entre veias centrais e com espaços porta prenuncia a evolução para cirrose. Alguns pacientes apresentam fibrose portal. Essa alteração associada à inflamação tem sido observada particularmente em crianças com EHNA e que apresentam, por outro lado, poucas alterações no parênquima, caracterizando o tipo 2 de EHNA em contraposição ao tipo 1 do adulto.[15–17]

Ainda não existe consenso que determine quais são as características histológicas mínimas necessárias para o diagnóstico de EHNA. Entretanto, a combinação de esteatose, infiltrado inflamatório misto, balonização de hepatócitos e necrose irregular são as lesões mais comuns encontradas para o diagnóstico histológico de EHNA.

Diagnóstico clínico

A presença de esteatose hepática à ultrassonografia de abdome é a forma mais comum de detecção da doença, além de elevação das enzimas hepáticas, especialmente alanina aminotransferase (ALT) e gamaglutamiltransferase (GGT). Na presença de esteatose, deve-se iniciar pela anamnese visando avaliar o uso de álcool, tipos de medicamentos, exposição a solventes e toxinas, presença de cirurgias gastrintestinais. Avalia-se a presença de marcadores virais e de outras hepatopatias. Na ausência de causa secundária demonstrável, o diagnóstico de DHGNA será ainda maior se o paciente apresentar RI e características de síndrome metabólica (SM), obesidade visceral, hiperglicemia ou diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia (caracterizada pela elevação dos triglicerídios e redução da lipoproteína de alta densidade [HDL, *high density lipoprotein*]-colesterol). Quanto mais características de SM estiverem presentes, maior a chance do diagnóstico, de tal forma que nos pacientes que apresentem alterações dos cinco parâmetros mencionados, praticamente 100% deles apresentam DHGNA e maior será a chance de esteato-hepatite. Entretanto, deve-se ter em mente que várias doenças hepáticas cursam com esteatose, como hepatites virais, autoimunes, deficiência alfa-1-antitripsina etc., e que muitos desses pacientes podem apresentar RI ou SM. Assim, a exclusão de doença hepática de outra etiologia ou associada à DHGNA deve ser o primeiro passo na investigação diagnóstica. A EHNA deve ser suspeitada em todo caso de cirrose de causa indeterminada. Ela representa hoje a principal causa de cirrose criptogênica.[18–20]

Sintomatologia e achados laboratoriais

Esses pacientes são geralmente assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos e vagos, como desconforto no quadrante superior direito do abdome e fadiga. Obesidade central e hipertensão arterial e sobrepeso são comuns. A hepatomegalia está presente em até metade dos pacientes e caracteristicamente encontra-se um fígado amolecido à palpação. Fígado de consistência aumentada sugere a presença de fibrose e/ou cirrose.[21]

Nos casos de DHGNA são encontradas mais frequentemente elevações leves de ALT e GGT. A elevação da aspartato aminotransferase (AST) ou elevação importante das aminotransferases, embora incomuns, sugerem o diagnóstico de EHNA, assim como a elevação dos níveis séricos de ferritina. Raramente existe sobrecarga de ferro nesses pacientes e pouquíssimos apresentam hemocromatose ou siderose hepática. A relação AST/ALT quando > 1 pode sugerir cirrotização do fígado. Intolerância à glicose e hiperinsulinemia com índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) > 2,5 ou 3 são achados frequentes, além de HDL-colesterol baixo e elevação dos triglicerídios séricos.[21]

A ultrassonografia do fígado pode ter alta sensibilidade e especificidade (78 a 90%) para detecção de infiltração gordurosa quando a esteatose acomete mais de 10% dos hepatócitos e o exame é realizado por profissional experiente, sendo pouco confiável em situações nas quais esses quesitos não são observados. A tomografia computadorizada é um bom método para quantificar a gordura hepática e o de escolha para avaliar o grau de obesidade visceral. Já a ressonância magnética, quando utiliza método que exclui água corporal, é considerada o melhor método de quantificação de gordura, especialmente a espectroscopia. Entretanto nenhum desses métodos permite a avaliação da presença ou o grau de inflamação e fibrose do órgão.[22,23]

Assim, na prática, a diferenciação entre esteatose e EHNA só seria possível pela biopsia hepática. Em vista da elevada prevalência da doença e dos riscos do procedimento, têm sido buscados métodos não invasivos para o diagnóstico desses pacientes.

Métodos bioquímicos e mecânicos têm sido empregados para esse fim. Entre os bioquímicos temos os diretos –

relacionados com as proteínas depositadas no fígado no processo de fibrose (laminina, ácido hialurônico, citoqueratina etc.) e os indiretos, exames empregados de rotina que se alteram com a evolução da cirrose (AST, ALT, contagem de plaquetas, colesterol etc.), e os mistos que combinam esses dois métodos. Entre os métodos mecânicos destaca-se a elastometria por meio de FibroScan®.[24–27]

Dois desses métodos apresentam aplicação no atendimento desses pacientes: o escore de fibrose da doença hepática gordurosa não alcoólica (que pode ser acessado e calculado pela internet com a procura pelo *NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD *fibrosis score*] e a elastometria. Ambos apresentam especial sensibilidade para o diagnóstico de fibrose avançada, não sendo bons métodos para detecção de fibrose inicial ou esteato-hepatite pura. A elastometria hepática tem como principal óbice à sua relização a obesidade desses pacientes, o que pode ser melhorado com a introdução da sonda XL.[26,27]

Por outro lado, algumas situações clínicas são acompanhadas de maior risco de apresentar EHNA, como diabetes tipo 2, obesidade mórbida, pacientes com mais de 45 anos, AST persistentemente elevada, relação AST/ALT > 1, presença de síndrome metabólica. Na prática, esses parâmetros acabam por ser utilizados como indicadores da realização de biopsia, como mostrado a seguir:

Escore de fibrose da DHGNA = –1,675 + 0,037 × *idade* (anos) + 0,094 × *IMC* (kg/m^2) + 1,13 × *IG/diabetes* (sim = 1; não = 0) + 0,99 × *AST/ALT* – 0,013 × *plaquetas* (X10^{9}L) – 0,66 × *albumina* (g/dℓ).

Sendo IMC = índice de massa corporal e IG = índice glicêmico.

Quando > 0,676, existe 90% de chance de existir fibrose hepática avançada.

Além disso, devem ser submetidos à biopsia os pacientes com risco de outra doença hepática concomitante, como aqueles com suspeita de hepatite autoimune, por apresentar esteatose e elevação de gamaglobulina e/ou fatores antinucleares (FAN) em títulos elevados, ou com risco de ter doença de Wilson, cirrose biliar primária etc. Outro grupo de pacientes que merece atenção é aquele que aderiu ao tratamento, mas permanece com enzimas hepáticas elevadas após 6 meses de dieta e atividade física com ou sem sensibilizador de insulina.

Prognóstico

O prognóstico da DHGNA depende do grau de gravidade do dano hepático encontrado na biopsia. A mortalidade de causa hepática chega a ser quase 10 vezes maior em pacientes com EHNA do que naqueles com DHGNA sem esteato-hepatite. Entretanto, esses últimos, quando mais idosos e com diabetes tipo 2, também apresentam maior risco de óbito em geral e por doença hepática.[28,29] Entre as causas de óbito não relacionadas à doença hepática desses pacientes, as mais frequentes são as doenças cardiovasculares, seguidas pelas doenças renais.[28,30] Adicionalmente, esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular e, às vezes, em fígado não cirrótico.[31]

Tratamento

A identificação do agente etiológico é fundamental nas DHGNA secundárias, nas quais, por exemplo, a interrupção dos medicamentos ou da exposição aos agentes químicos[32] ou o tratamento do hipotireoidismo são acompanhados de regressão ou melhora significativa dos casos.

A mudança do estilo de vida desses pacientes é a pedra angular em seu tratamento e inclui a utilização de dietas restritivas e aumento da atividade física. Várias dietas têm sido utilizadas, mas de a maneira geral pode-se dizer que ela deve reduzir as calorias, principalmente com diminuição da ingestão de gorduras saturadas e carboidratos simples e aumento do consumo de fibras, carboidratos complexos e gorduras insaturadas, especialmente ômega 3 e 6. Observou-se que a perda gradual de, no mínimo 5 a 10% do peso inicial, por um período de 6 meses, é acompanhada de redução nos níveis de aminotransferases, de RI, melhora dos parâmetros de SM e menor grau de esteatose. Isso deixa claro que não precisamos exigir que o paciente fique magro ou atinja seu peso ideal, o que acaba sendo responsável pelo abandono do tratamento pela maioria dos pacientes.[33–35] Alguns trabalhos têm sugerido que essas modificações do estilo de vida poderiam, por si sós, alterar a atividade da doença no tecido hepático,[36] reforçando assim essa conduta como fundamental na terapêutica desses pacientes

Quanto à atividade física, dados de nosso ambulatório demonstram que mais de 60% desses pacientes

apresentam atividade física insuficiente. O aumento da atividade física contribui para a melhora da RI. Acredita-se que o ideal seja a prática de atividade física aeróbica, pelo menos 150 min por semana.[34,35]

Medicamentos como a orlistatina[37] têm sido utilizados para auxiliar na perda de peso e reduzir a absorção de lipídios.

Nos pacientes com obesidade mórbida que não conseguem redução do peso com as medidas clínicas e dietéticas e cuja doença está em progressão, a cirurgia bariátrica representa uma boa alternativa. De acordo com metanálises publicadas, a cirurgia bariátrica é acompanhada de melhora significativa da esteatose e da inflamação na grande maioria (90% ou mais) dos pacientes e, menos intensamente, da balonização e, em proporção ainda menor, da fibrose, sendo assim capaz de reduzir a atividade e até a progressão da EHNA nos obesos mórbidos.[38]

Duas classes de medicamentos sensibilizadores da ação da insulina têm sido utilizadas, as biguanidas e as tiazolidonas.[39–41] A biguanida mais utilizada é a metformina que, associada às mudanças de hábito de vida é atualmente a terapêutica mais empregada em todo o mundo no tratamento da RI. O uso da metformina na dose de 2 g/dia durante um período de 48 semanas em pacientes com DHGNA pode levar à redução de peso em até 6 kg em 30% dos pacientes, produzindo uma melhora significante nos níveis da ALT e da esteatose hepática, entretanto seus resultados no tratamento da EHNA são contraditórios. Em relação às tiazolidonas, a pioglitazona tem sido a mais utilizada com demonstração de efetividade em vários estudos publicados e metanálises em doses de 30 a 45 mg/dia. Os principais efeitos colaterais incluem o ganho de peso e, no uso prolongado, maior risco de osteoporose. Além disso, seu uso prolongado pode estar associado a disfunção cardíaca e a maior risco de desenvolvimento de câncer de bexiga. A associação de inibidores de dipeptidil peptidase (DPP)-4 com sensibilizadores de insulina e de liraglutida tem sido utilizada para redução da RI, mas esses medicamentos não devem ser permitidos em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal.[42]

Entre os *citoprotetores*, estudos com ácido ursodesoxicólico (AUDC) na dose de 10 a 15 mg/kg de peso, falharam em mostrar qualquer benefício sobre os níveis das enzimas hepáticas e dos parâmetros de biopsia.[43,44] Estudo piloto recente com doses de 30 mg/kg de peso corporal sugerem melhor resultado sobre os níveis das enzimas hepáticas, mas nesse estudo não foram realizadas biopsias pós-tratamento.[45]

O uso de probióticos parece promissor, mas novos estudos são aguardados.[46]

Uma vez que o estresse oxidativo representa o possível mecanismo de progressão para a EHNA, vários medicamentos *antioxidantes* têm sido utilizados, como a vitamina E, N-acetilcisteína, entre outros. Estudos com dose de 780 UI/dia de vitamina E durante 2 anos mostraram melhora histológica e regressão da esteato-hepatite em quase 40% dos pacientes adultos e adolescentes.[41,47] Entretanto efeitos tóxicos têm sido atribuídos ao uso prolongado desses antioxidantes.[48]

Nos casos mais avançados, pode-se indicar o transplante hepático que, nessa população de doentes, apresenta resultados semelhantes aos observados em outras doenças hepáticas. Entretanto, deve-se ter em mente a possibilidade do desenvolvimento de DHGNA no fígado transplantado, se o paciente não modificar seu estilo de vida.[49]

Capítulo 79

Esquistossomose Mansônica

Ana Lúcia Coutinho Domingues e Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Introdução

Esquistossomose é uma doença intravascular parasitária crônica, debilitante, que afeta mais de 200 milhões de pessoas em 76 países. As três principais regiões endêmicas estão localizadas na África, China e Brasil. Há seis espécies de esquistossomos que parasitam o homem, *Schistosoma mansoni* que acomete atualmente 55 países, *S. haematobium* encontrado em 53 países, *S. japonicum* em três países, *S. intercalatum* em 10 países, *S. mekongi* e *S. malayensis* em dois países cada. Em 40 países encontram-se concomitantemente *S. mansoni* e *S. haematobium*.

No Brasil encontra-se apenas o hospedeiro intermediário para *S. mansoni*, por isto esta é a única espécie que é endêmica, principalmente na região Nordeste do país.

A maior parte das pessoas infectadas desenvolve doença crônica leve, que pode se apresentar com discreta anemia, dor abdominal e mudança do hábito intestinal com crises de diarreia. Apenas 3 a 7% desenvolvem doença mais grave com hepatoesplenomegalia, fibrose periporta e hipertensão portal, a qual pode causar episódios de sangramento digestivo e, algumas vezes, morte do paciente.

Epidemiologia

A última estimativa do Ministério da Saúde foi de 2,5 a 3 milhões de brasileiros infectados por *S. mansoni*. A doença é encontrada de forma endêmica em nove unidades federativas que constituem principalmente os estados do Nordeste, são elas: Alagoas, Sergipe, Pernambuco, Paraíba, Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Norte, Maranhão e Espírito Santo. Há áreas de transmissão focal em 10 estados: Pará, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul Goiás e o Distrito Federal.[1]

É maior a incidência de focos endêmicos em áreas rurais e em comunidades de baixa renda na periferia das grandes cidades, principalmente em locais onde não há saneamento básico e o esgoto é lançado diretamente em córregos que irão desembocar em rios ou lagoas. Os maiores focos ocorrem em áreas peridomiciliares, poluídas por fezes humanas e ricas em matérias orgânicas caracterizando um ambiente propício ao caramujo. A expansão da doença continua a ocorrer das áreas rurais para as periurbanas e urbanas devido às constantes migrações dos indivíduos parasitados, a presença dos hospedeiros intermediários nessas áreas e a manutenção dos mesmos hábitos de higiene.[2]

A faixa etária com maiores taxas de infecção é entre 15 e 20 anos, período em que há maior eliminação de ovos nas fezes. Os indivíduos vão se infectando repetidamente nas áreas endêmicas, e a partir dos 15 a 20 anos começa a se desenvolver a imunidade a reinfecções, diminuindo a carga parasitária por morte natural dos vermes e diminuição da eliminação de ovos.[3]

A forma hepatoesplênica (HE) começa a ser vista em torno dos 15 anos de idade, atingindo seu pico aos 30 anos nas localidades de alta transmissão. No Nordeste brasileiro, após os diversos tratamentos realizados nas populações das áreas endêmicas, ao lado da diminuição da prevalência da doença ao longo do tempo, observou-se que a maior incidência da forma HE passou a ocorrer após os 50 anos de idade.[3]

As medidas para o controle da esquistossomose são sugeridas pelo Serviço de Vigilância da Saúde do Ministério da Saúde, mas são efetuadas pelos gestores de saúde de cada município endêmico. Tratam dos seguintes itens:[2]

- Diagnóstico: busca ativa pelos inquéritos coproscópicos domiciliares (método de Kato-Katz), com periodicidade mínima a cada 2 anos e busca passiva por meio da rede de atenção primária
- Tratamento: atualmente realizado com praziquantel, nas doses de 50 mg/kg para adultos e de 60 mg/kg para crianças
- Malacologia: controle dos hospedeiros intermediários, com pesquisa dos acúmulos de água parada para determinar o seu potencial de transmissão, sendo o tratamento dos criadouros de importância epidemiológica feito com moluscocidas ou controle biológico
- Educação em saúde para populações de risco, com participação das comunidades
- Obras de engenharia de saúde pública: para eliminar os criadouros de hospedeiro intermediário, por meio da construção de canais de drenagem, aterros; instalação de água encanada e obras de saneamento básico domiciliar para prevenir que o homem contamine os mananciais de água.

Em uma reunião do Ministério da Saúde ocorrida em 14 de dezembro de 2011 foi elaborado relatório referente ao tratamento coletivo para esquistossomose e geo-helmintíases. Para esquistossomose ficou estabelecido que localidades com prevalência acima de 25% serão submetidas a tratamento coletivo (tratar toda população parasitada ou não), uma vez por ano. Nas localidades com prevalência entre 10 e 25%, são tratados os indivíduos com exame de fezes positivo e seus conviventes. Nas localidades com prevalência abaixo de 10%, faz-se o tratamento dos indivíduos com exames positivos. Até então, o tratamento coletivo da esquistossomose só era indicado em comunidades com prevalência acima de 50%.

Para geo-helmintíases far-se-á tratamento coletivo nas localidades, onde a positividade for igual ou superior a 20% após inquéritos amostrais.

Etiologia

O parasita *Schistosoma mansoni* é um platelminto do gênero *Schistosoma*, pertence à família Schistosomatidae, que é representada por parasitas trematódeos que na fase adulta vivem no sistema venoso de mamíferos.[4]

O homem é o hospedeiro definitivo de *S. mansoni*, mas roedores e marsupiais são potencialmente infectados na natureza e talvez também tenham papel na manutenção do ciclo. Espécies de rato-d'água (gênero *Nectomys*) foram encontradas como reservatórios no município de Sumidouro, Rio de Janeiro. Em experimentos de laboratórios de pesquisas, o camundongo é um excelente hospedeiro.[2]

Os parasitas do gênero *Schistosoma* têm sexos separados. O verme macho, adulto, de *S. mansoni* tem comprimento médio de 10 mm, corpo esbranquiçado e a superfície dorsal de seu tegumento é formada por pequenos espinhos (tubérculos) e duas ventosas na região anterior, ventral e oral. O verme macho dobra-se sobre si mesmo formando um canal, o canal ginecófago, abrigando a fêmea, que fica em cópula permanente. As fêmeas são mais finas, mais escuras e maiores que os machos, com comprimento médio de 14 mm e as ventosas são menores.[4]

Os ovos de *S. mansoni* medem 150 mm de comprimento médio por 65 mm de largura, são facilmente reconhecidos pela presença de um espinho ou espículo lateral, situado em seu polo inferior. O ovo tem em seu interior uma larva chamada miracídio. O sexo do helminto já é definido cromossomicamente no ovo fertilizado, havendo miracídios do gênero feminino (ZW heterozigotos) e gênero masculino (ZZ homozigotos).[5]

O miracídio, a larva infectante do caramujo, mede cerca de 160 a 180 mm por 60 mm, apresenta corpo ciliado, eclode do ovo em ambiente aquático e nada ativamente até encontrar o molusco. Este é o hospedeiro intermediário de *S. mansoni* que pertence à família Biomphalaria. Há uma quimioatração do miracídio pelo molusco. Normalmente, um molusco é infectado por um único miracídio, o qual se transforma dentro do molusco, multiplica-se e forma um saco ao seu redor chamado esporocisto primário. Dentro do saco ocorre a reprodução de pequenas larvas, forma-se o esporocisto secundário que migra para glândula digestiva do caramujo e após 4 semanas começa a eliminação das cercárias, que são as larvas infectantes do homem. Um único miracídio pode gerar 100 a 300 mil cercárias sempre do mesmo sexo.[5]

A cercária, larva de 500 mm de comprimento e cauda bifurcada, tem duas ventosas, oral e ventral, para fixação na pele do hospedeiro durante a penetração. A eliminação das cercárias pelo caramujo é influenciada pela luz clara diurna, ocorre das 9 às 17 h, tendo seu pico máximo às 11 h. As cercárias não se alimentam no meio ambiente e sua longevidade máxima é de 72 h. As primeiras 8 h são sua fase de maior atividade infectante, elas se fixam na pele do

hospedeiro e por meio do movimento vibratório da cauda e da produção de enzimas proteolíticas conseguem penetrar na pele. O processo dura em torno de 10 a 15 min.[5]

Ciclo evolutivo

O homem se contamina em contato com águas infectadas por cercárias, sendo os determinantes da intensidade da infecção o tempo de permanência na água, a extensão do corpo exposto e o horário do contato. Quanto mais parada for a água do local de contaminação maior será a concentração de cercárias. Após penetração na pele, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos, que são os vermes jovens. Nessa transformação, o tegumento da cercária muda de uma membrana trilaminada para heptalaminada, adaptando-se para atuar como local das ações imunológicas do hospedeiro.[3]

Os vermes jovens, através da circulação venosa ou linfática, migram para os pulmões e de lá ganham a circulação sistêmica e começam a chegar ao fígado, encalhando nos sinusoides. Após a primeira semana da infecção já se observam vermes no fígado. Dentro do fígado eles crescem, amadurecem, e após 4 a 5 semanas, já como vermes adultos, se acasalam e migram para as vênulas do sistema mesentérico inferior, principalmente no reto e sigmoide. Outras partes mais altas do intestino podem ser atingidas, dependendo da intensidade da infecção e das características individuais do hospedeiro. Os vermes alimentam-se do sangue do hospedeiro e regurgitam o produto da digestão no sangue que é levado ao fígado e fagocitado pelas células de Kupffer. Trata-se da hemozoína, produto da digestão das hemácias que no fígado se apresenta como um pigmento marrom, chamado de pigmento esquistossomótico, marco característico da infecção do ponto de vista histopatológico.[3,4,6]

Nas vênulas do sistema mesentérico tem início a oviposição, em torno do 40º ao 45º dia da infecção. Cada fêmea de *S. mansoni* acasalada põe em média 300 ovos/dia, uma parte desses ovos, graças a enzimas produzidas pelos miracídios e à resposta imune do hospedeiro, consegue atravessar a mucosa do intestino, chegar ao lúmen intestinal e ser eliminada nas fezes. Fecha-se o ciclo quando as fezes encontram um curso de água que contêm os caramujos.[3]

Outra parte dos ovos fica retida na mucosa intestinal, desencadeando reação inflamatória granulomatosa local. Cerca de um terço dos ovos é transportado na corrente venosa para o fígado, onde encalham em pequenos ramos venosos portais pré-sinusoidais, desencadeando também reação granulomatosa local. De acordo com a quantidade de ovos/granulomas diários que chega ao fígado em um período de anos, proporcional ao número de vermes e à resposta imune do hospedeiro, haverá formação de faixas de fibrose em torno dos vasos portais, a chamada fibrose periporta, que é a lesão típica da esquistossomose. Esta foi denominada fibrose de Symmers, em homenagem ao primeiro patologista que a descreveu, em 1904.[6]

A vida média de um verme adulto no hospedeiro varia de 5 a 10 anos, mas já foram encontrados ovos viáveis nas fezes até 30 anos após os indivíduos infectados terem saído do foco.[3]

A reprodução teórica potencial de um casal de vermes é em torno de 600 billhões de esquistossomos, avaliando-se o potencial das fêmeas e dos caramujos infectados.[4]

Os caramujos pertencem à família *Biomphalaria*, havendo três espécies de importância epidemiológica no Brasil: *B. glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*. São moluscos hermafroditos, vegetarianos, com grande capacidade de reprodução. *B. straminea* é a espécie mais disseminada no país, mais adaptada às condições climáticas, resistindo a períodos de estiagem. A espécie *B. glabrata* é considerada o mais importante transmissor da doença, nos locais onde se encontra maior número de moluscos infectados, elimina maior número de cercárias e tem maior sobrevida, quando infectado. A espécie *B. tenagophila* só é encontrada no Sul e Sudeste do país, e é a menos suscetível das espécies.[3]

Patogenia, patologia e aspectos imunológicos

O papel da cercária é a penetração na pele que vai produzir reação alérgica caracterizada por prurido e eritema, a dermatite cercariana, que é raramente percebida em pessoas que vivem em áreas endêmicas. É uma resposta celular de hipersensibilidade tardia com a presença de linfócitos, eosinófilos e células mononucleares.[7]

Na passagem pelos pulmões, o esquistossômulo produz reação alérgica de hipersensibilidade, uma pneumonite larval caracterizada por tosse e febre, ocasionalmente por hemoptise e sintomas gerais. Posteriormente, durante a

passagem pelo organismo ocorre leucocitose, eosinofilia, linfadenopatia generalizada, aumento do fígado e baço secundários à hiperplasia das células do sistema reticuloendotelial.[7]

Os vermes adultos eliminam os antígenos solúveis associados ao intestino, os antígenos tegumentares além dos antígenos microssomais, paramiosina, tropomiosina, glutationa S-transferase e outros. Os antígenos solúveis, CAA e CCA (antígenos anódico e catódico circulantes) formam complexos imunes e são responsáveis por algumas alterações patológicas, como as manifestações da forma aguda, a glomerulopatia e a artropatia por *S. mansoni*. Esses antígenos também desempenham algum papel, além dos ovos, no desencadeamento da hipertensão arterial pulmonar. A detecção desses antígenos no soro e urina auxilia no diagnóstico imunológico e estes podem ser usados como indicadores de resposta ao tratamento da parasitose. Por outro lado, a pesquisa dos anticorpos, pelas várias técnicas sorológicas persiste positiva, mesmo após tratamento específico efetivo. Alguns desses antígenos, principalmente os tegumentares, têm sido testados como vacina, entre estes o SM-14, desenvolvido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Brasil. Encontra-se na fase 4 de avaliação, isto é, sendo testado já em seres humanos das áreas endêmicas.[3]

Com relação ao papel dos ovos, a doença esquistossomótica é atualmente considerada secundária às respostas imunes desencadeadas pela deposição de ovos nos tecidos do hospedeiro, principalmente fígado, intestino e pulmões. Esta reação é originada pelos antígenos solúveis liberados pelos miracídios que se difundem nos tecidos através dos microporos nas cascas dos ovos. A formação dos granulomas é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada pelos linfócitos CD4 T-*helper* (Th). O tipo de resposta tem importância no desenvolvimento das formas graves da doença.[8]

Dependendo das citocinas do local da inflamação e de outros fatores, as células Th0 se diferenciam em células Th1, que produzem interleucina (IL)-2, interferona-g (IFN-γ) e TNF-alfa, e células Th2 produtoras de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. As citocinas produzidas pelas células Th1 ativam mecanismos citotóxicos e inflamatórios e induzem sensibilidade celular retardada. As citocinas produzidas pelas células Th2 estimulam a produção de anticorpos, principalmente imunoglobulina (Ig) E e aumentam a proliferação e ativação dos eosinófilos. Ocorre uma dicotomia de resposta de linfócitos Th1 e Th2 que se regula reciprocamente. As citocinas produzidas pelas células Th2 reduzem a produção das citocinas pelas células Th1 e vice-versa, esta imunorregulação é dependente das citocinas IL-10 e IL-12.[8]

No granuloma há participação de várias células como macrófagos, monócitos, fibroblastos, granulócitos (eosinófilos) e linfócitos. Envolve uma resposta primária vigorosa na fase aguda que dura aproximadamente 3 meses e uma resposta secundária da fase crônica, chamada resposta modulada, em que há redução da resposta inflamatória aos novos ovos que continuam chegando ao fígado.[8]

Há grande variabilidade de perfis de resposta imune nos homens. Uma resposta mista Th1-Th2 com predomínio das citocinas Th1 é observada geralmente nas formas agudas. Nas formas crônicas, os pacientes com a forma intestinal ou hepatointestinal (HI) apresentam um perfil chamado Th0 em que há liberação simultânea de citocinas Th1 e Th2 e os pacientes com a forma HE apresentam um predomínio de resposta tipo Th2.[8]

A intensidade da infecção e a resposta imune do hospedeiro são fatores que determinam o desenvolvimento das formas clínicas da doença. A intensidade da infecção depende do tempo e frequência de contato com águas contaminadas, bem como de infecções sucessivas. A resposta imune, o desenvolvimento de imunidade à infecção depende, por sua vez, da carga genética do hospedeiro. Há diferentes genes que regulam a suscetibilidade a infecção e fibrogênese.[3]

A forma HE se caracteriza, do ponto de vista patológico, pela fibrose hepática periporta, fibrose de Symmers. Trata-se de uma expansão do tecido fibroso em torno dos ramos portais desde a entrada da veia porta no fígado até suas ramificações mais finas. A estrutura do parênquima hepático e as veias hepáticas nas formas compensadas têm aspecto normal. À microscopia, os espaços porta estão ampliados por fibrose, com lesões destrutivas ou obstrutivas da veia porta. As estruturas arteriais e biliares estão preservadas na maioria dos pacientes com a forma compensada. Nos espaços porta há um infiltrado inflamatório mononuclear, podendo-se encontrar granulomas em vários estágios.[6]

Este quadro pode ser observado em indivíduos sem esplenomegalia, caracterizando a forma hepática da doença. Em grande número de casos, no entanto, estas lesões se acompanham de esplenomegalia e sinais de hipertensão portal, como varizes de esôfago, caracterizando a forma HE, em que a estrutura hepática lobular é conservada e a função hepática é normal.[3]

Atualmente, com a melhora do atendimento médico no controle da hemorragia digestiva alta, e com o tratamento específico da esquistossomose, vem se observando que a média de idade dos pacientes com a forma HE vem se elevando, encontrando-se cada vez mais pacientes idosos, acima de 60 ou 65 anos com essa forma clínica. Algumas vezes, o primeiro sangramento digestivo alto tem se apresentado nessa faixa etária.[3]

Por outro lado, as lesões obstrutivas hepáticas provocadas pelos ovos naqueles pacientes que permanecem nas áreas endêmicas se reinfectando, continuam a ocorrer, e levam à atrofia hepática. Nesses pacientes observa-se a formação de fibrose perissinusoidal fina, provocada pelo depósito de colágeno tipo IV nos sinusoides. Esta deposição é desencadeada pelo elevado regime de hipertensão portal, e acentuará a atrofia hepática por dificultar as trocas metabólicas. O fígado desses pacientes se apresenta diminuído, com extensas áreas de fibrose e reduzido parênquima hepático. Não constitui um quadro de cirrose hepática, mas um quadro avançado de fibrose periporta, de difícil diagnóstico do ponto de vista clínico, por se apresentar com manifestações de insuficiência hepática. Apresentam elevação da pressão, veia hepática ocluída e, como característica, grande elevação da gamaglutamiltransferase (GGT), que pode sinalizar essa evolução. A elevação da GGT, observada em pacientes com a forma HE avançada, sugere lesões dos ductos biliares provocadas pelo desarranjo da estrutura hepática.[3,4,6]

Alguns pacientes com a forma HE podem apresentar, após episódios de hemorragia digestiva alta, áreas de isquemia e necrose hepática em zonas subcapsulares que podem levar à formação de focos de cicatrização pós-necrótica. Dependendo da intensidade e do número desses episódios, esses casos também podem evoluir mais rapidamente para o quadro descrito.[6]

Quadro clínico

A doença esquistossomótica é decorrente das manifestações clínicas causadas pelos ovos, vermes e seus antígenos. É classificada em duas fases, aguda e crônica, de acordo com o período evolutivo da doença, podendo ter apresentações assintomáticas, oligossintomáticas e sintomáticas. Dentro da fase crônica há diversas formas clínicas de apresentação, dependendo do órgão mais acometido.[7]

Forma aguda

A fase aguda da doença pode ocorrer sem manifestações clínicas, principalmente naqueles que moram nas áreas endêmicas e são filhos de mães portadoras de esquistossomose. Já os indivíduos que têm seu primeiro contato com o parasito apresentam uma forma aguda sintomática, chamada de forma toxêmica. Esta forma aguda é comumente observada em turistas ou viajantes, acidentalmente expostos em áreas endêmicas.[3,7]

A dermatite cercariana decorre da morte das cercárias na pele e surge 24 a 72 h após a penetração dessas, podendo durar até 15 dias. Consiste em micropápulas eritematosas e pruriginosas semelhantes a picadas de insetos, sendo mais frequente na primeira infecção, mas também é observada em reinfecções.[7]

Na sintomatologia da fase aguda há uma fase pré-postural causada pela passagem dos esquistossômulos pelos pulmões e pela circulação sanguínea, decorrente dos antígenos liberados. Há também uma fase pós-postural de sintomatologia muito mais intensa, que ocorre após a primeira oviposição e é decorrente principalmente dos antígenos liberados pelos ovos.[7]

Na fase pré-postural, que ocorre nas duas primeiras semanas, surge tosse seca, sensação de mal-estar, astenia, cefaleia, anorexia, náuseas e febre. Sintomas de intensidades variáveis, na dependência da carga parasitária e resposta imune de cada indivíduo. Acompanham-se também de leucocitose e eosinofilia periférica, que se acentuam após a oviposição, junto com exacerbação de toda a sintomatologia descrita anteriormente. Dores abdominais tipo cólica e diarreia começam a surgir com o deslocamento dos casais de vermes para os vasos mesentéricos, acentuando-se após a oviposição, quando a diarreia pode se acompanhar da presença de sangue nas fezes. Muitas vezes, esse quadro na fase pós-postural é muito intenso com febre elevada, calafrios, sudorese, tosse persistente, astenia, anorexia, diarreia, vômitos, distensão e dores abdominais tipo cólica. O paciente se mostra pálido, com hepatoesplenomegalia dolorosa, pode apresentar lesões urticariformes na pele e estertores subcrepitantes ou sibilos na ausculta pulmonar. É o quadro toxêmico, caracterizando uma síndrome sistêmica de hipersensibilidade. Há infiltrados pulmonares visualizados na radiografia ou tomografia de tórax.[3,7]

O diagnóstico da forma aguda é realizado pelo quadro clínico associado ao encontro de leucocitose com

acentuada eosinofilia, geralmente acima de 1.000 eosinófilos/mm^3. O ensaio imunoenzimático ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) com o KLH (hemocianina do caramujo *Megathura crenulata*) apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da forma aguda da esquistossomose. Esse antígeno apresenta reação cruzada com um antígeno da superfície do esquistossômulo, porém não é usado na rotina, possivelmente pelo pequeno número de pacientes que necessitariam desse exame. A forma aguda pode evoluir, após 3 a 4 meses do contágio, para outras formas crônicas da doença ou para cura após tratamento específico da parasitose. Há descrições de casos de evolução para o óbito por complicações, como abdome agudo, outras infecções associadas, abscesso hepático piogênico, enterorragia e choque. Também se descreve evolução rápida para as formas hepatoesplênica, pulmonar, medular ou pseudotumoral.[3]

Formas crônicas

A classificação das formas crônicas e os principais sintomas encontram-se nas Tabelas 79.1 e 79.2. As formas assintomáticas e HI são consideradas as formas leves da doença e as mais encontradas nas áreas endêmicas. Apenas 3 a 7% dos casos evoluem para as formas mais graves, HE, e em torno de 10 a 20% apresentam fibrose hepática moderada na ultrassonografia do abdome sem esplenomegalia, caracterizando a forma hepática. Esta última forma clínica só pôde ser diagnosticada após a introdução da ultrassonografia do abdome no diagnóstico das formas clínicas da doença, a qual vem sendo utilizada por vários pesquisadores em trabalhos de campo.[3,8]

Tabela 79.1 Manifestações clínicas da esquistossomose mansônica.

Manifestação clínica	Principais características
Aguda	Doença febril causada por reação imune à exposição maciça de antígenos liberados pelos ovos e vermes
Assintomática	Ausência de sintomas, com parasitológico de fezes positivo
Hepatointestinal (HI)	Cólicas e diarreias periódicas alternadas ou não com constipação intestinal, com ou sem fibrose periporta leve, sem hipertensão portal
Hepática (H)	Quadro anterior associado à hepatomegalia (lobo esquerdo) com fibrose periporta e com hipertensão portal
Hepatoesplênica (HE)	Hepatomegalia (lobo esquerdo) com fibrose periporta, esplenomegalia, hipertensão portal

Tabela 79.2 Manifestações complicadas da esquistossomose mansônica.

Manifestação clínica	Principais características
Vasculopulmonar	Ocorre entre 3 e 15% dos pacientes com forma hepatoesplênica (HE), podendo ocorrer mais raramente na forma hepatointestinal (HI)
Pseudotumoral	Massas localizadas em vários tecidos, principalmente no intestino, causadas por acúmulo de ovos ou excesso de reação fibrosa
Nefropatia por S. mansoni	Lesões glomerulares provocadas pela deposição de complexos imunes antígeno/anticorpo/complemento
Ectópicas	Lesões granulomatosas em locais fora do sistema porta, como pele, olho, região urogenital etc.
Neurológica	Doença causada por granulomas ou reação imune à exposição de antígenos liberados pelos ovos e ou vermes, na medula espinal ou no cérebro

Forma hepatointestinal

Os pacientes, no início de sua doença, apresentam quadro de diarreia com ou sem sangue nas fezes, e dor abdominal tipo cólica, intercalado por períodos de evacuações normais. Com o evoluir da doença, pode surgir constipação intestinal, alternando-se os períodos de diarreia e evacuações normais. Queixam-se também de desconforto abdominal, caracterizado por dificuldade de digestão, distensão principalmente após ingesta de alimentos gordurosos e farináceos. Esses sintomas não são específicos da esquistossomose, podendo ocorrer também com outras parasitoses presentes na área. As lesões provocadas por *S. mansoni* ocorrem geralmente no cólon, principalmente no reto e sigmoide, o intestino delgado é raramente afetado. No camundongo, as lesões ocorrem no intestino delgado. A morbidade é relacionada com a intensidade e cronicidade da doença e o número de ovos por grama de fezes (método de Kato-Katz) indica essa intensidade. Uma carga de até 100 ovos/g constitui infecção leve, de 101 a 400 ovos/g infecção moderada e acima de 400 ovos/g infecção acentuada. A mucosa intestinal mostra áreas focais de inflamação com pontos centrais hemorrágicos e as ulcerações vão causar cólicas abdominais no trajeto do cólon. Apenas a presença de muco e sangue nas fezes mostrou relação com a intensidade da infecção.[3,4,8]

No fígado, observam-se granulomas disseminados no parênquima em vários estágios, principalmente na periferia do órgão. Nas fases mais tardias, pode-se observar por ultrassom do abdome a presença de fibrose hepática, leve, periférica em torno de 40% dos casos, mais na maioria dos pacientes ela não é visível a esse exame a despeito da presença de granulomas no fígado.[3,8]

O diagnóstico da forma assintomática e HI é estabelecido principalmente pelo achado de ovos viáveis nas fezes no exame parasitológico, ao lado de dados clínicos e epidemiológicos. Em algumas ocasiões são necessárias outras investigações, como testes imunológicos, biopsia retal, retossigmoidoscopia, colonoscopia ou ultrassonografia. Crianças e jovens com contagem de ovos nas fezes acima de 400 ovos/g têm risco de evoluir para a forma HE.[3]

Em alguns pacientes com a forma HI pode-se encontrar lesões poliposas, únicas ou múltiplas com tamanhos variados, principalmente ao nível do reto ou sigmoide. O sintoma mais frequente dessas lesões é o aparecimento de sangue vivo nas fezes. Na histologia, encontram-se ovos e granulomas em estágios evolutivos diferentes, ao lado de reação fibrótica de intensidade variável. Em alguns casos são observados casais de vermes vivos ou mortos; esses pólipos não têm potencial de evolução para malignidade. Esses casos de lesões poliposas são muito frequentes no Egito, talvez pela diferença da resposta imune do hospedeiro ou da cepa do parasito.[3,4]

Em alguns casos, palpa-se uma massa não endurecida, algumas vezes dolorosa, na fossa ilíaca esquerda. Representa resposta fibrótica exagerada do hospedeiro e pode simular linfoma ou fibrossarcoma. Responde muito pouco ao tratamento específico da parasitose e não evolui para malignidade.[3,4]

Forma hepática

É um estágio evolutivo entre as formas HI e HE. Passou a ser observada após o advento da ultrassonografia do abdome. Pode ocorrer também em pacientes com a forma HE tratados que mostraram redução da esplenomegalia e da fibrose periporta. Caracteriza-se por fibrose periporta padrão D (moderada), nesses pacientes, ou mais raramente E (avançada), segundo a classificação de Niamey, ao ultrassom do abdome, sem esplenomegalia. Podem ou não apresentar varizes de esôfago que, se presentes, são de fino calibre. Há sintomatologia clínica, digestiva/intestinal, semelhante à dos pacientes com a forma HI, bem como alterações laboratoriais bioquímicas e hematológicas semelhantes às dos pacientes com a forma HE. O fígado geralmente é palpável, no lobo esquerdo, cuja consistência é endurecida e a superfície irregular.[3]

Forma hepatoesplênica

Caracteriza-se por esplenomegalia associada à fibrose hepática periporta, chamada pelos patologistas de fibrose de Symmers. Nos quadros iniciais, o fígado é palpável principalmente no lobo esquerdo. À medida que a doença evolui, ocorre atrofia gradativa do parênquima hepático, e nas fases mais avançadas o fígado não é mais palpável, e seu tamanho pode ser reduzido. Esta forma leva cerca de 10 a 15 anos para surgir após a infecção, por isso raramente é vista antes dos 15 anos de idade. Nos jovens, a fibrose periporta é discreta ou moderada, predominando no fígado intensa reação inflamatória mononuclear, em espaços porta em torno dos granulomas. O baço também

está aumentado pela hiperplasia das células do sistema reticuloendotelial. Esses casos mostram ótima resposta após o tratamento específico com redução do tamanho do fígado e do baço, e muitas vezes involução da forma HE para a HI. Cerca de 50% dos pacientes nessa fase ainda não desenvolveram varizes de esôfago, ou seja, ainda não ocorreu a hipertensão portal, e consequentemente é maior a facilidade de reversão da forma clínica. Os outros 50% apresentam varizes de esôfago e já podem desenvolver episódios de hemorragia digestiva alta. Quando se desenvolve hipertensão portal, a esplenomegalia se torna congestiva, ocorrendo dilatação e fibrose dos cordões venosos intraesplênicos, a chamada esplenomegalia esclerocongestiva, que desencadeará a retenção das células sanguíneas, principalmente plaquetas e leucócitos entre esses cordões venosos, caracterizando o hiperesplenismo esquistossomótico. Nessa fase, o tratamento específico causa redução do tamanho do baço e, do fígado, em menor proporção. Nessa ocasião, o baço é duro e fibrótico, sua superfície de corte é escura e mostra os folículos hipertrofiados com áreas focais de infarto e hemorragia trabecular que levarão aos chamados nódulos fibrossideróticos.[3,6,7]

Quadro clínico

No quadro clínico, há predomínio de sintomas digestivos, como dificuldade de digestão, anorexia, intolerância aos farináceos e alimentos mais gordurosos, dores abdominais tipo cólica, ao lado de sintomas intestinais como períodos de evacuações normais intercalados com fases de constipação intestinal e diarreia. Muitas vezes, a primeira manifestação da doença é um episódio de hemorragia digestiva alta, secundária à ruptura das varizes do esôfago ou gástricas ou, com menos frequência, secundária à gastropatia congestiva da hipertensão portal.[3,7]

O paciente geralmente não percebe o crescimento do seu baço. Alguns pacientes podem desenvolver quadro de ascite e edema de membros inferiores transitórios, após o episódio hemorrágico, que cedem espontaneamente com o tratamento da anemia. Devido à boa reserva funcional hepática, 90% dos episódios de sangramento digestivo cessam espontaneamente e a mortalidade depende da intensidade do sangramento, da idade do paciente e do número de episódios prévios.[3,9]

Em crianças infectadas nas áreas endêmicas, mesmo sem apresentar a forma HE, é maior o grau de anemia, perda do estado nutricional com diminuição da estatura, assim como da capacidade cognitiva em comparação com crianças da mesma área não infectadas. Isto decorre em parte porque o verme adulto se alimenta do sangue do hospedeiro. Nas crianças com a forma HE, observa-se déficit de crescimento ósseo, estatural e de desenvolvimento sexual, caracterizando o hipoevolutismo esquistossomótico. Esse quadro regride com a involução do baço com o tratamento específico ou após a esplenectomia.[3,4,7]

A forma hepatoesplênica descompensada (HED), com ascite, icterícia, encefalopatia, ocorre em 10% dos pacientes. Na grande maioria desses casos, isso ocorre pela associação da esquistossomose com outras condições que causam dano ao tecido hepático como hepatite crônica B ou C, alcoolismo crônico, trombose da veia porta ou esteato-hepatite. Em alguns pacientes, o fator de descompensação não é aparente, como é o caso dos mais idosos, com distorções intra-hepáticas decorrentes da evolução da própria doença.[3,7]

Aspectos laboratoriais e hematológicos

A conservação do estado funcional hepático associado à esplenomegalia traduz-se por discretas alterações dos testes hepáticos e manifestações laboratoriais do hiperesplenismo. Muitos pacientes começam a mostrar alterações mais acentuadas após os episódios de hemorragia digestiva alta, quando a doença passa a evidenciar, do ponto de vista patológico, maior grau de atrofia hepática. Essas alterações têm sido observadas nos testes mais apurados de coagulação sanguínea, mostrando certo grau de insuficiência hepática nas fases avançadas da forma HE.[3,10,11]

Entre as principais alterações bioquímicas, pode-se observar normalidade ou discreta elevação das aminotransferases, principalmente alanina aminotransferase (ALT), e elevação da fosfatase alcalina e da GGT. Inicialmente, essas alterações são decorrentes do infiltrado inflamatório em espaços porta, têm relação com a intensidade da infecção e atividade da doença, e diminuem após o tratamento específico. Posteriormente, com a acentuação da fibrose periporta, atrofia do parênquima, há distorções, encurtamento das traves fibróticas, que causam estreitamento e diminuição dos ductos biliares de segunda e terceira ordem. Isso provocará grande elevação da GGT e menor da fosfatase alcalina, que não diminuirá mais com o tratamento específico, podendo haver alguma redução com o uso de ácido ursodesoxicólico.[3]

Os níveis séricos de bilirrubinas são normais, podendo haver elevações da bilirrubina indireta nos pacientes

com volumosas esplenomegalias ou anastomoses portossistêmicas, decorrentes de hemólise.[3,10,11]

Os níveis séricos de albumina estão normais ou levemente diminuídos, quando se associa a subnutrição, após episódio de hemorragia digestiva alta, na fase descompensada da doença ou nos casos de polipose múltipla (perda intestinal).[3] Também se observa hipergamaglobulinemia do tipo policlonal, relacionada com o grau de hipersensibilidade humoral nas fases iniciais e ativas da doença, que diminui com o tratamento específico. Posteriormente, relaciona-se com a intensidade da fibrose periporta, havendo elevação da IgG às custas da produção de anticorpos.[3,12]

Entre as alterações hematológicas, destacam-se anemia, plaquetopenia e leucopenia, secundárias a hiperesplenismo, e ocorrem em combinações variadas, sendo mais frequente a plaquetopenia. Observou-se que ocorre represamento das células sanguíneas, dentro do baço sem muita destruição. Isto explica como essas células aumentam rapidamente, na periferia, horas após esplenectomia ou cirurgias de descompressão que preservam o baço.

Alterações da hemostasia são vistas com o evoluir da forma HE para formas mais avançadas, com agravamento da fibrose periporta e descompensação da doença e, muitas vezes, melhoram após esplenectomia. Há diminuição da concentração de todos os fatores de coagulação (II, VII, VIII, IX, X, proteína C), alargamento dos tempos de protombina, trombina e tromboplastina parcial; apenas a dosagem do fibrinogênio não se altera. Também se observa um estado de hiperfibrinólise e um baixo grau de coagulopatia intravascular disseminada crônica, com diminuição da dosagem do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) e elevação dos D-dímeros. Estas alterações hemostáticas podem agravar os episódios de hemorragia digestiva alta e, muitas vezes, surgem após esses episódios com o agravamento da função hepática.[3,9,11]

Aspectos ultrassonográficos

O primeiro artigo que descreveu as alterações da fibrose hepática esquistossomótica no ultrassom foi publicado por Abdel Wahab *et al.*[13] Esses autores descreveram as áreas ecogênicas do espessamento das traves de fibrose, múltiplas e difusas pelo fígado, redondas ou retas, com a característica de ter a parte central hipoecogênica, o lúmen dos vasos. Atualmente, a ultrassonografia tornou-se o exame mais utilizado para o diagnóstico da fibrose periporta e de sua intensidade. É mais sensível nos casos de fibrose mais acentuada com um percentual de erro em torno de 10 a 20% nos casos de fibrose menos avançada, dependendo da experiência do examinador. A fibrose central, no tronco e bifurcação da veia porta também pode ser causa de erro de diagnóstico. Nesses casos, a ressonância magnética (RM) tem maior sensibilidade, por não depender do observador, e ser capaz de distinguir fibrose de infiltração gordurosa e de infiltrado inflamatório ao redor dos ramos portais. Porém a RM depende de aparelhos sofisticados, dispendiosos e poucos acessíveis em áreas endêmicas.[14]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs classificações ecográficas para possibilitar o diagnóstico da intensidade da fibrose periporta e da hipertensão portal por ultrassonografia nas esquistossomoses por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Atualmente, a classificação mais utilizada é a de Niamey, baseada em padrões de imagens preestabelecidos que variam de A (sem fibrose) a F (fibrose muito avançada). Esta classificação possibilita também o seguimento das alterações da fibrose hepática e da hipertensão portal dos pacientes após o tratamento específico.[15] Foi encontrada relação entre a fibrose periporta, utilizando a classificação de Niamey, e a intensidade das varizes do esôfago, volume do baço, gastropatia, duodenopatia e colopatia da hipertensão portal. Também se descreve correlação entre o padrão da fibrose periporta e níveis de ácido hiarulônico e de imunoglobulinas, assim como relação inversa com a contagem de plaquetas.[3,11,12,16]

Forma atípicas

Abordaremos mais suscintamente as outras formas clínicas de apresentação da doença que podem ou não se associar à forma HE.

As *formas vasculopulmonares* englobam a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a síndrome hepatopulmonar (SHP). A HAP é definida pela pressão média da artéria pulmonar em repouso acima de 25 mmHg, com o aumento progressivo da resistência vascular pulmonar levando à insuficiência ventricular direita. Na esquistossomose, a epidemiologia é multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, imunológicos, carga parasitária e infecções repetidas. É causada pela presença de ovos ou antígenos ovulares nos pulmões de alguns pacientes com predisposição. Nesses pacientes, os antígenos ovulares vão desencadear alterações nas arteríolas pulmonares,

caracterizadas por arterite, hipertrofia das camadas íntima e média, obstruções, remodelamento vascular, lesões plexiformes e fibróticas, além de trombose *in situ*. Define-se HAP como a pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso ou maior que 30 mmHg ao exercício com pressão pulmonar pré-capilar abaixo de 15 mmHg. Em estudos anatomopatológicos de pacientes esquistossomóticos foi encontrada uma frequência em torno de 20%, enquanto em pacientes com fibrose periporta a incidência de casos detectados por ecocardiograma transtorácico está entre 10,7 e 13% e por cateterismo cardíaco em torno de 7,7%.[17,18]

A SHP caracteriza-se pela ocorrência de dilatações vasculares intrapulmonares associadas a aumento do gradiente alveolopulmonar de oxigênio, com doença hepática crônica concomitante e, segundo os critérios diagnósticos da SHP, presença de dilatações vasculares intrapulmonares diagnosticadas por ecocardiograma transtorácico com microbolhas, na ausência de *shunt* intracardíaco, associado à diferença alveoloarterial de O_2 (DA-aO_2) $\geq$ 15 mmHg. Esta síndrome foi diagnosticada em 26% (18/69) pacientes com esquistossomose HE, com varizes de esôfago. Nesses pacientes, a SHP relacionava-se com aumento da ALT, alargamento da relação normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*) e elevação das bilirrubinas total e direta. Na análise multivariada, a elevação da ALT e alargamento da INR foram os fatores de risco independentes para a ocorrência da SHP, mostrando que também na esquistossomose essa síndrome está mais associada à insuficiência hepática. Possivelmente, a ocorrência de SHP na esquistossomose seria uma manifestação precoce da chamada forma cianótica em que se descrevia a presença de microfístulas arteriovenosas.[19,20]

O tratamento específico da esquistossomose nos pacientes com HAP deve ser feito o mais cedo possível, antes do aparecimento da insuficiência do ventrículo direito, sem *cor pulmonale* instalado. Deve ser acompanhado de corticosteroides, nas mesmas dosagens utilizadas na forma aguda, mantendo-os por período de 1 a 2 meses, dependendo da gravidade do caso. Muitos casos de HAP avançada requerem o uso de um inibidor de fosfodiasterase (sildenafila) ou antagonista do receptor de endotelina (bosentana), na tentativa de diminuir o vasoespasmo pulmonar.[3,18]

Nefropatia esquistossomótica

A lesão renal por *S. mansoni* ocorre em torno de 12 a 15% dos pacientes, que apresentam a forma HE, na proporção homens:mulheres de 2:1, acometendo principalmente adultos jovens na terceira década de vida. No início, a lesão renal é suspeitada pela hematúria e proteinúria sem leucocitúria no sedimento urinário. Posteriormente, o quadro evolui para síndrome nefrótica e insuficiência renal com ou sem hipertensão arterial associada (HAS) associada, podendo o paciente necessitar de hemodiálise ou transplante renal.

A lesão renal seria o resultado de reação imunológica mediada pela formação de imunocomplexos depositados nos glomérulos. Demonstrou-se, por imunofluorescência indireta, depósitos de imunoglobulinas, principalmente a IgG seguida da IgM, IgE, IgA (a menos frequente); C3, C4 e fibrinogênio. O antígeno foi caracterizado como um polissacarídio de alto peso molecular, existente somente no intestino do verme adulto (CCA/CAA).[21]

Do ponto de vista histológico, as lesões são predominantemente glomerulares, nas fases iniciais há uma glomerulonefrite proliferativa mesangial e, com a evolução, essa passa a ser membranoproliferativa, mas pode-se encontrar também glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), assim como proteína amiloide.[21]

O tratamento específico da esquistossomose não reverte as lesões renais já estabelecidas. O tratamento estará indicado visto que, com a morte dos vermes, são eliminados os antígenos circulantes e não se formarão novas lesões. O tratamento deve ser repetido mais de uma vez, de preferência três vezes, para se obter a cura da parasitose. O tratamento não agravará a glomerulonefrite; nos casos de síndrome nefrótica já instalada poderá haver aumento transitório da proteinúria, mas a evolução da doença não se modificará. O uso associado de corticosteroides ou imunossupressores não irá melhorar nem estacionar o curso da doença.[3]

Forma neurológica

S. japonicum acomete sobretudo o cérebro, provocando síndromes epilépticas, sintomas de meningoencefalite ou de hipertensão intracraniana. Já *S. mansoni* acomete preferencialmente a medula espinal, provocando mielite transversa com parestesias e distúrbios motores. A preferência pela medula lombar ou cone medular deve-se à existência de anastomoses entre veias do sistema da mesentérica inferior com veias do plexo vertebral que são avalvulares. O diagnóstico deve ser o mais precoce possível, para que as alterações não se tornem irreversíveis. O líquido cefalorraquidiano mostra hipercelularidade, aumento do número de eosinófilos e de proteínas. Os testes

sorológicos para esquistossomose no liquor são geralmente positivos. O diagnóstico de certeza se faz com o achado de ovos ou vermes nas lesões, raramente é feito porque a biopsia, nesses casos, agravará mais o quadro clínico, por provocar cicatrizes.[22] Para o diagnóstico da neuroesquistossomose se utilizam critérios descritos por Valença e Santos em 2002, ou seja, quadro neurológico radiculomedular com avaliação negativa para outras etiologias, epidemiologia e parasitológico de fezes positivos para esquistossomose, provas imunológicas positivas no líquido cefalorraquidiano ou no soro (hemaglutinação, imunofluorescência ou ELISA). De acordo com a incidência de todos ou parte desses critérios, o diagnóstico pode ser considerado de "certeza", "provável" ou "possível".[23]

Os sintomas geralmente regridem com o tratamento clínico da parasitose associado à prednisona em doses iniciais de 1 mg/kg, devendo-se, nesses casos, só começar a redução da dose com a melhora clínica, e o corticoide deve ser mantido por um tempo mais prolongado, em torno de 6 meses, quando se espera que todos os restos ovulares tenham sido absorvidos pelas células inflamatórias.[22]

Existem algumas infecções bacterianas descritas em pacientes com esquistossomose, como é o caso de abscessos hepáticos piogênicos por estafilococos, descritos em pacientes com a forma aguda de esquistossomose. Alguns desses casos, sobretudo crianças, apresentavam concomitantemente lesões cutâneas piogênicas. Bacteriemia persistente por *Salmonella* e menos frequente por *Escherichia coli* também foram descritas em associação com infecção por *S. mansoni*. Os pacientes apresentam febre crônica com fadiga, astenia, perda de peso, aparecimento ou acentuação da hepatoesplenomegalia. Alterações urinárias, como proteinúria, cilindrúria, hematúria, são secundárias a uma glomerulonefrite proliferativa, que ocorre nessas associações. Acomete geralmente indivíduos mais jovens, entre 10 e 30 anos. Foi observado que a bactéria se aloja no tegumento ou no trato intestinal dos vermes adultos. Deve-se fazer o tratamento da infecção bacteriana e, logo a seguir, o antiparasitário para não ocorrer recidiva do quadro.[3,11]

Diagnóstico

O diagnóstico da esquistossomose pode ser visto sob duas óticas, individual e coletiva, ou seja, visando ao controle da doença. É preciso adaptar os testes diagnósticos ao objetivo, dependendo de sua sensibilidade e especificidade. Os métodos para diagnóstico da esquistossomose são divididos em métodos diretos e indiretos. Os métodos diretos pesquisam o parasita ou suas partes, por exemplo ovos, antígenos ou fragmentos moleculares, como segue:

- Exame de fezes
  - Métodos qualitativos: sedimentação e concentração
  - Métodos quantitativos: Kato-Katz (0 a 99 = infecção leve; 100 a 399 = moderada; ≥ 400 = acentuada)
- Biopsia retal e hepática
- Reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*)
- Imunodiagnóstico: pesquisa de antígenos circulantes (soro e urina CCA/CAA).

Os métodos indiretos são aqueles que nos dão evidência indireta da presença da doença, a depender da clínica, bioquímica, testes imunológicos e exames de imagem (Tabela 79.3). Até o momento, não existe a chamada técnica ideal para o diagnóstico. Seria aquela de fácil comercialização, cujo espécime seja de fácil coleta e transporte, com estabilidade dos reagentes e dos instrumentos requeridos, sensível em baixas cargas de vermes e específica com poucos resultados falso-positivos, porém que seja negativa após a eliminação do parasita.[24]

Tabela 79.3 Métodos diagnósticos indiretos.

Exame clínico	Manifestações clínicas: aguda, HI, HE Manifestações especiais: pulmonar, renal, medular
Propedêutica	Ultrassonografia Ressonância magnética Marcadores bioquímicos de fibrose hepática

Imunodiagnóstico	Pesquisa de anticorpos Imunidade humoral: ELISA, imunofluorescência Imunidade celular: reação intradérmica

Exames de fezes

O achado de ovos nas fezes permanece o teste padrão-ouro para o diagnóstico da doença. Os ovos são facilmente detectados e identificados por microscopia, devido à sua forma com espículo lateral. São mais usados os métodos de concentração e sedimentação, que não são quantitativos e facilmente usados para diagnóstico individual. Deve ser realizado mais de um exame, cerca de três, para que seja maior a probabilidade de diagnóstico. A técnica quantitativa de Kato-Katz, lançada desde 1972, ainda é a mais empregada nos trabalhos de campo, por ser rápida, simples e não dispendiosa, sendo recomendada pela OMS. Essa técnica dá uma ideia da carga parasitária assim como da prevalência da doença na comunidade. Até 100 ovos/g infecção leve, de 101 a 400 ovos/g infecção moderada e acima de 400 ovos/g infecção acentuada. A sensibilidade dessa técnica depende da carga parasitária e prevalência na região. Em áreas de alta endemicidade, o Kato-Katz é o padrão-ouro, porém em áreas de baixa prevalência uma amostra de Kato-Katz só diagnostica entre 40 e 58% dos casos, em duas amostras 68%; por isso, nessas áreas, preconiza-se a realização de uma amostra de fezes com três lâminas, para aumentar o potencial de diagnóstico. Há outros métodos lançados posteriormente, como o Helmintex, que é um método de sedimentação, é mais sensível que o Kato-Katz, porém muito mais trabalhoso e dispendioso para ser usado em campo.[24]

Biopsia do reto

Ao nível das válvulas de Houston, por ser invasiva, só se realiza biopsia atualmente em casos especiais de diagnóstico, quando os exames parasitológicos são repetidamente negativos ou para avaliação de novos fármacos antiesquistossomóticos, quando é realizado o oograma (classificação de ovos imaturos, maduros e mortos).[3]

Biopsia hepática

Quando utilizada para fins de diagnóstico, tem indicação nas formas HE, com o intuito de se fazer o diagnóstico diferencial, já que nessas formas a existência de ovos nas fezes é pouco expressiva ou até ausente. Pode-se encontrar granulomas com restos ovulares ou mesmo o pigmento esquistossomótico, que é marcador da doença. Muitos pacientes podem ter, além da esquistossomose, doença hepática associada, que passa a ser chamada doença hepática crônica "mista". Estas associações podem ser com hepatites B ou C ou com alcoolismo crônico e, geralmente, evoluem para cirrose hepática com um componente de hipertensão portal mais acentuado do que nas cirroses não associadas à esquistossomose.[3,6]

Reação em cadeia da polimerase

A PCR possibilita o diagnóstico do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) do parasita e é 10 vezes mais sensível que o exame parasitológico pela técnica de Kato-Katz. É também bastante específica para o diagnóstico de *S. mansoni*, não havendo contaminação com o DNA de outros helmintos, além de possibilitar também a quantificação do DNA do verme, uma avaliação indireta da carga parasitária. Embora seja altamente sensível e específica, pela complexidade da técnica, por ser dispendiosa e pela falta de investimentos industriais do setor público/privado só tem sido utilizada até o momento em experimentos. Ainda não se definiu qual é a melhor região a ser detectada, o DNA do verme, do ovo ou da cercária?[25]

Métodos imunológicos

Os métodos imunológicos usados para diagnóstico na prática clínica são baseados na pesquisa de anticorpos circulantes. São, portanto, métodos indiretos que não fazem diferenciação de infecção ativa ou passada, nem se relacionam com a intensidade da infecção. Podem, em pequena proporção, apresentar reações cruzadas com outras helmintíases, sendo necessária a realização de mais de uma técnica no mesmo material para se ter certeza do

diagnóstico, procedimento empregado quando se deseja fazer diagnóstico de esquistossomose medular. Podem ser usados antígenos do verme ou antígenos ovulares, dependendo da técnica. As técnicas mais usadas atualmente são: hemaglutinação indireta com sensibilidade de 60 a 90%, com o uso de antígeno de verme adulto, imunofluorescência indireta, que também utiliza antígenos de verme e tem sensibilidade de 85%, sendo positiva mais precocemente em torno da quarta semana de infecção, pois pesquisa anticorpos da classe IgM, e a técnica ELISA, que utiliza antígenos solúveis de ovos e tem sensibilidade de 95%. Em locais de baixa prevalência da esquistossomose, essas técnicas podem ser empregadas, usando papel de filtro e puntura ungueal para coleta do material.[26]

As técnicas que pesquisam antígenos circulantes são 100% específicas para detectar infecção ativa porque dependem da presença do verme vivo e têm relação com a intensidade da infecção. Não estão ainda disponíveis comercialmente, por serem métodos dispendiosos e pelas dificuldades em se obter anticorpos monoclonais em quantidade suficiente. A mais utilizada é a técnica ELISA-sanduíche e os antígenos mais utilizados são o CAA e CCA (antígenos anódico e catódico circulantes), antígenos produzidos no tubo digestivo dos vermes adultos e excretados na circulação do hospedeiro. Esses antígenos são eliminados na urina, onde podem também ser pesquisados, mas desaparecem da circulação em 10 a 20 dias após o tratamento. Recentemente, um antígeno circulante de ovos, também eliminado na urina, o CSEA, tem sido estudado. O nível desse antígeno tem relação com a contagem de ovos e com a intensidade das lesões hepáticas detectadas pela ultrassonografia, além de se tornar negativo 12 semanas após o tratamento específico.[27]

Marcadores bioquímicos de fibrose hepática são atualmente focos de pesquisas. Níveis séricos de peptídio procolágeno (tipos 3 e 4), o fragmento P1 da laminina, ácido hialurônico e fibrosina estão elevados em pacientes com fibrose hepática e diminuem após o tratamento específico com praziquantel.[28,29] Observou-se relação entre a intensidade da fibrose periporta avaliada pela ultrassonografia e os níveis séricos de ácido hialurônico.[28,29] A contagem de plaquetas e o índice APRI (*AST-to-platelet ratio index*) também foram estudados e mostraram relação com intensidade da fibrose periporta.[29]

Diagnóstico da morbidade

A ultrassonografia ainda é o método de imagem mais utilizado na avaliação da doença hepática esquistossomótica, identificando a fibrose periporta e o parênquima hepático preservado, característico da doença de Symmers. Também é capaz de estabelecer a graduação, baseando-se na intensidade da fibrose, na mensuração dos lobos esquerdo e direito e no tamanho do baço, avaliando, ainda, a hipertensão portal. Domingues *et al.*, em 1993, observaram relação entre o grau de fibrose periporta avaliado pela ultrassonografia e a forma clínica da doença e entre o grau de fibrose e o calibre das varizes do esôfago. Posteriormente, esses, mesmos autores observaram relação entre o grau de fibrose periporta e a intensidade da hipertensão portal, pelas correlações com o calibre da veia porta, veia esplênica e diâmetro do baço. Dentre estes, o diâmetro da veia esplênica apresentou maior força de correlação, podendo-se estimar o valor da pressão portal pela medida do diâmetro da veia esplênica.[3,30]

Interessantes observações foram realizadas por Arruda *et al.* com a técnica de Doppler dúplex em um grupo de pacientes com a forma HE, lançando mão do cálculo do índice de congestão desenvolvido por Moriyasu. O índice de congestão foi definido como a área de corte transversal da veia porta dividida pela velocidade do fluxo sanguíneo na veia porta. Estes autores observaram diferença significativa na média do índice de congestão entre os pacientes com a forma HE que nunca apresentaram hemorragia digestiva, próximo ao dos indivíduos normais, e o índice de congestão dos pacientes que já apresentaram sangramento, bem diminuído, pelo maior fluxo portal. Na cirrose hepática, o índice de congestão está mais elevado do que o normal. Esses achados estão de acordo com o componente de hiperfluxo portal que se observa na hipertensão portal de natureza esquistossomótica e hipofluxo portal observado em cirróticos. Assim, mediante técnica não invasiva, pode-se identificar o padrão hemodinâmico da hipertensão portal do paciente, dado fundamental para a adequada programação terapêutica.[31]

Ressonância magnética

Tem se mostrado técnica mais sensível que a ultrassonografia do abdome para diagnóstico de fibrose periporta, por conseguir separar fibrose de infiltração gordurosa e evidenciar casos erroneamente diagnosticados por ultrassom do abdome como fibrose central. A RM não é exame operador-dependente e possibilita também avaliar

os tamanhos do fígado e do baço além da existência de circulação colateral. A desvantagem da RM é o seu elevado custo e a complexidade da aparelhagem para uso em campo.[14]

Tratamento clínico

Há dois fármacos ativos contra a esquistossomose mansônica, oxamniquina e praziquantel. Atualmente, o fármaco mais utilizado em todo o mundo para tratamento da esquistossomose é o praziquantel, que é ativo contra todas as espécies de esquistossomose que atinge o homem, sendo mais barato que a oxamniquina e apresenta melhor eficácia. Todos os pacientes que eliminem ovos viáveis nas fezes têm indicação de tratamento específico. Na Tabela 79.4 estão descritos os principais objetivos do tratamento tanto para o próprio indivíduo como para a comunidade, já que a esquistossomose é doença endêmica e o tratamento específico é a base em que se apoiam as medidas de controle da parasitose.

As principais contraindicações para o tratamento são: a presença de quadros infecciosos associados; doença hepática avançada com ascite, desnutrição e anemia acentuadas, doença cardíaca descompensada e doenças do colágeno. Gravidez e amamentação são contraindicações para uso de oxamniquina, mas a OMS liberou o uso do praziquantel nessas condições.[32]

Oxamniquina

A oxamniquina (Mansil®) deixou de ser fabricada pela Fiocruz por ter se tornado mais cara que seu concorrente praziquantel. Está disponível em cápsulas com 250 mg. Esse fármaco atua especificamente contra *S. mansoni*, sendo usado em dose única, de 15 mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças com até 30 kg. A dose varia de acordo com a cepa; na África, por exemplo, a dose necessária para cura é três vezes maior, e não é mais utilizada. Os efeitos colaterais são mínimos, mas podem incluir: cefaleia ocasional, tonturas, sonolência, náuseas, diarreia. Distúrbios neuropsiquiátricos e convulsões podem ocorrer em indivíduos já predispostos, mas são raros. Pode-se observar eosinofilia leve após tratamento e coloração alaranjada ou avermelhada da urina pode seguir-se à terapia. Não há dados na literatura consultada para ajuste pela função renal e/ou reposição na diálise. O percentual de cura é estimado entre 80 e 90% em adultos e 65 e 90% em crianças, com redução de 80% na excreção de ovos nos casos não curados.[3]

Tabela 79.4 Objetivos do tratamento clínico da esquistossomose.

Em nível individual	Curar ou melhorar a sintomatologia Reduzir ou prevenir a morbidade da doença Promover a cura parasitológica
Em nível da comunidade	Reduzir a intensidade da infecção Reduzir a prevalência da doença Reduzir a transmissão da infecção

Praziquantel

Está disponível em três apresentações: Cestox® em comprimidos com 150 mg; Cisticid® em comprimidos de 500 mg e Praziquantel® em comprimidos de 600 mg. É usado no Brasil, em dose única ou fracionada em duas administrações, com intervalo inferior a 4 h, na dose de 40 a 60 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças. A OMS, em trabalho recente, fixou a dose única de 40 mg/kg para tratamento em campo de crianças portadoras da doença, pela menor incidência de efeitos colaterais, e porque a diferença no percentual de cura para uma dose maior de 60 mg/kg, não justificaria o risco do tratamento em massa. Não necessita de ajuste para função renal e reposição na diálise. Seus efeitos adversos são: náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, cefaleia ou urticária. Pode haver aumento da pressão intracraniana e edema cerebral no tratamento da neurocisticercose pela resposta inflamatória; por isso, deve ser associado a corticosteroides, quando se suspeita desta associação. Cimetidina, cetoconazol e

miconazol induzem aumento dos níveis séricos de praziquantel.

Para critério de cura, realizam-se exames parasitológicos de fezes seriados nos primeiro, terceiro e sexto meses após o tratamento. Nas áreas hiperendêmicas, as crianças com a forma HE devem ser retratadas a cada ano e os adultos a cada 2 anos.[3,33]

Vacina

Em 1975, foi descoberta pela pesquisadora da Fiocruz, Mirian Tendler, uma proteína da superfície do verme adulto que apresentava propriedades antigênicas e foi denominada SM-14. Esta proteína foi clonada em 1990 e passou a ser empregada em testes como vacina. Verificou-se que também induzia imunidade para *Fasciola hepatica*, sendo testada em ovinos e bovinos. Atualmente, pela técnica de DNA recombinante será possível produzi-la em larga escala para uso no homem, e já estão sendo conduzidos testes clínicos em campo.

Tratamento da hemorragia digestiva alta

Sabe-se que 3 a 7% dos esquistossomóticos desenvolvem a forma HE e, destes, cerca de 87% terão varizes de esôfago durante a vida, dos quais 11 a 25% terão episódios de hemorragia digestiva alta. A mortalidade do primeiro episódio de sangramento depende da idade do paciente, da intensidade do sangramento, da gravidade da doença, ou seja, da intensidade da fibrose periporta e da hipertensão portal, oscilando em torno de 11%. Em 90% dos casos, o sangramento cessa espontaneamente e, com os avanços da terapêutica endoscópica, consegue-se controlar a maior parte dos episódios agudos. Hoje, o tratamento cirúrgico vem sendo indicado essencialmente na prevenção da recidiva hemorrágica.

Tratamento endoscópico

Pode ser dividido em preventivo e para o episódio agudo. Durante o episódio agudo, a esclerose das varizes pode ainda ser utilizada em lugar da ligadura elástica nos locais onde não se dispõe de *kits* para ligadura elástica, já que os hospitais de atendimento primário não estão bem equipados, ou quando o sangramento é muito acentuado, não sendo possível identificar com precisão a variz que está sangrando. Porém, a ligadura elástica das varizes vem cada vez mais substituindo a escleroterapia.

A prevenção do primeiro sangramento (primária) geralmente é realizada com o uso de betabloqueador, sendo raros os casos de indicação de ligadura elástica. Habitualmente, a ligadura estará indicada nos pacientes nos quais, durante o seguimento, se comprove aumento progressivo do calibre das varizes, que chegam a ter grosso calibre com sinais vermelhos. Nestes casos, foi demonstrado que a esclerose das varizes agrava a evolução, ou seja, aumenta a frequência do sangramento em vez de diminuí-la.

Já na prevenção do ressangramento (secundária) ainda persiste a dúvida sobre qual paciente será mais beneficiado com o tratamento cirúrgico ou com o tratamento endoscópico, que nesses casos também deve ser a ligadura elástica das varizes. Na prática clínica, cada caso é um caso e não há uma regra absoluta para essa decisão. Em geral, para pacientes acima de 60 anos, com comorbidades, baço pequeno e trombose de veia porta, opta-se pelo tratamento endoscópico. Por outro lado, em pacientes mais jovens, com hiperesplenismo mais acentuado, esplenomegalias mais acentuadas, varizes maiores e presença de varizes gástricas, moradores de locais de difícil acesso ou longe do hospital, a indicação será cirúrgica. Mesmo assim, há pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico, havendo recidiva frequente das varizes ou ressangramento e, nesse caso, terão de ser encaminhados para cirurgia.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia do paciente com esquistossomose, além de diminuir a pressão portal evitando o ressangramento, deve preservar a função hepática do paciente e evitar a encefalopatia. Por isso, as cirurgias de derivação portais seletivas foram abandonadas. Atualmente, são indicadas as cirurgias de desconexões associadas à esplenectomia. Sabe-se que, apenas com a retirada do baço, a pressão portal diminui em torno de 28%.

Em Pernambuco, nos últimos anos vem sendo realizada esplenectomia associada à ligadura da veia gástrica

esquerda. Mas, se o paciente tiver varizes gástricas, complementa-se com abertura do fundo gástrico e sutura obliterante das varizes. Além disso, nos casos em que, por volta do segundo mês de pós-operatório, o paciente ainda tiver varizes do esôfago, a cirurgia é complementada com tratamento endoscópico, cujo resultado é muito satisfatório devido à remoção do baço. Na experiência do Serviço de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em que após a esplenectomia com desvascularização da grande curvatura do estômago realiza-se a ligadura da veia gástrica esquerda e esclerose endoscópica pós-operatória, a recidiva hemorrágica no quinto ano de seguimento oscilou em torno de 14,4% e a mortalidade tardia de 5,4%.[9,34,35]

Enfim, a esquistossomose mansônica continua a ocorrer no Brasil, sobretudo na região Nordeste, e em virtude de sua morbimortalidade persiste como importante problema de saúde pública.

Capítulo 80

Colangiografia e Drenagem Biliar Trans-hepática Percutânea

Valéria Cardoso de Souza

Introdução

A colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) foi descrita pela primeira vez em 1937 por Huard e Do Xuan.[1] No final dos anos 1960, os pesquisadores da Universidade de Chiba no Japão desenvolveram uma agulha fina e flexível, agulha de Chiba, com dramática redução na incidência de complicações relacionadas com a CTP. Foi quando esse método diagnóstico se difundiu no mundo inteiro.

A técnica de drenagem biliar trans-hepática percutânea (DBTP), que foi inicialmente descrita em 1952 por Carter e Saypol,[2] também apresentou grande evolução com o advento de novas tecnologias, incluindo *stents* metálicos, drenos hidrofílicos etc., tornando a técnica mais segura e possibilitando o tratamento trans-hepático percutâneo de maior gama de doenças do trato biliar. No entanto, a incidência de complicações advindas, tanto da CTP como da DBTP, pode ter grande variação dependendo da experiência da equipe médica de uma determinada instituição.

Com o advento de modalidades diagnósticas menos invasivas, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC), a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiografia por ressonância, a CTP perdeu sua importância como modalidade diagnóstica inicial na avaliação das doenças do trato biliar. Na grande maioria das instituições, a drenagem biliar por via endoscópica é mais segura, além de ser maior a sua disponibilidade em comparação com a drenagem biliar por via percutânea, tornando a abordagem endoscópica a modalidade mais conhecida e utilizada. No entanto, com a introdução de novos materiais no arsenal intervencionista e o surgimento de um novo grupo de doenças biliares de alta complexidade, como a lesão biliar pós-transplante hepático, em que se utilizou a reconstrução por derivação biliodigestiva, e pós-colecistectomia laparoscópica, nas quais a drenagem endoscópica não é factível, a abordagem trans-hepática percutânea passou a ter papel importante no diagnóstico e tratamento de lesão da via biliar.

Indicações da colangiografia

As doenças dos ductos biliares podem ser abordadas cirurgicamente, por via endoscópica ou via trans-hepática percutânea e, portanto, é necessária a integração da equipe multiprofissional, envolvendo cirurgião, endoscopista e radiologista intervencionista, para conduzir adequadamente o diagnóstico e o tratamento dessas doenças.

Atualmente a CTP é utilizada quando se planeja tratamento percutâneo ou persiste dúvida diagnóstica apesar da avaliação por outros métodos diagnósticos.

Lesões complexas da via biliar intra-hepática, de etiologia neoplásica ou pós-transplante hepático ou pós-colecistectomia laparoscópica, por exemplo, geralmente são mais bem avaliadas com a CTP, ao passo que as lesões que comprometem a via biliar extra-hepática, comumente, são bem detectadas tanto por colangiografia por ressonância como por colangiografia endoscópica, não sendo necessária, em geral, a realização de CTP.

Técnica, preparo e contraindicações para o procedimento

O radiologista intervencionista deverá estar ciente do caso, tendo previamente avaliado exames de imagem e

laboratoriais em conjunto com a equipe clínica e cirúrgica envolvida no caso. O médico condutor do caso deverá estar acessível para a decisão da conduta a ser adotada depois de feito o diagnóstico por CTP.

É importante definir previamente com o médico solicitante se a drenagem biliar será temporária ou definitiva, uma vez que *stents* metálicos não devem ser utilizados nos casos em que há perspectiva de tratamento cirúrgico corretivo, tanto pelo custo do *stent* como pela possibilidade de vir a dificultar o procedimento cirúrgico.

Para a realização da punção trans-hepática devem ser verificados parâmetros de coagulação a fim de prevenir complicações hemorrágicas. A antibioticoterapia intravenosa profilática é recomendada mesmo em procedimentos diagnósticos, para evitar colangite após a manipulação biliar.

São poucas as contraindicações absolutas para a punção biliar percutânea, principalmente porque essa técnica é a utilizada em pacientes em estado muito grave para a drenagem cirúrgica inicial. Contraindicações relativas são a presença de coagulopatia grave e metástase hepática difusa. Pacientes que apresentem atividade de protrombina abaixo de 50% (relação normalizada internacional [INR, *international normalized ratio*] < 1,7) devem ser tratados com o uso de vitamina K por pelo menos 48 h e seu exame deve ser repetido antes do procedimento; a contagem de plaquetas deve ser superior a 50.000/mm^3; esses parâmetros poderão, para possibilitar o procedimento "de imediato", ser corrigidos com transfusão de plaquetas e plasma fresco. A presença de ascite não é contraindicação absoluta, mas dificulta a drenagem biliar e associa-se à morbidade.

A presença de sepse não é contraindicação absoluta para a drenagem biliar, pois a correção da obstrução om a retirada da bile infectada pela drenagem poderá melhorar o estado geral do paciente, podendo também ser útil para a coleta de material para exame bacteriológico. Porém, a equipe médica deve estar ciente de que pacientes sépticos têm mau prognóstico.

A CTP é realizada por punção trans-hepática de ducto biliar intra-hepático com agulha de Chiba e injeção de contraste iodado sob orientação fluoroscópica.

Geralmente utiliza-se acesso lateral direito, linha axilar média entre o 9º e o 10º espaço intercostal, acima da borda superior da costela, introduzindo-se a agulha em direção ao corpo vertebral T11. Pode-se, também, utilizar o acesso anterior, região epigástrica, quando é preciso puncionar a via biliar esquerda.

Uma vez contrastada a via biliar intra-hepática e confirmado o diagnóstico, poderá ser realizado, quando indicado, o tratamento percutâneo das doenças dos ductos biliares, usando o mesmo acesso trans-hepático. Atualmente, como na grande maioria das vezes, abordamos doenças biliares complexas, é frequente a necessidade da utilização tanto do acesso lateral como do anterior, devendo o radiologista intervencionista estar familiarizado com essa técnica (Figura 80.1).

A colangiografia pode ser feita somente com anestesia local. Porém, quando se planeja tratamento biliar percutâneo, geralmente são utilizadas sedação e analgesia intravenosa.

Tratamento percutâneo da doença biliar

A radiologia intervencionista tem importante papel na manipulação das doenças da via biliar, devendo fazer parte do arsenal terapêutico juntamente com a cirurgia e a endoscopia, podendo ser empregada como tratamento isolado ou coadjuvante à cirurgia.

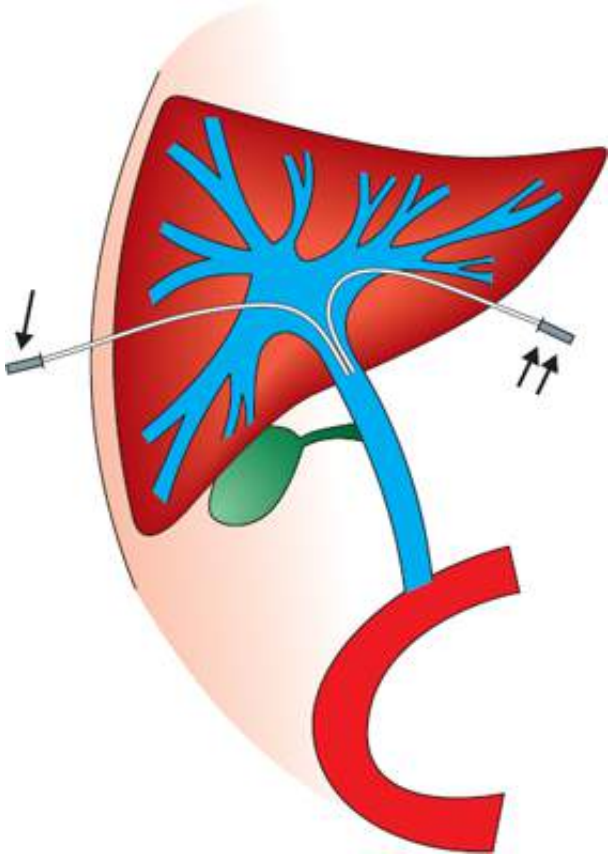

Figura 80.1 Esquema de acesso biliar trans-hepático direito (*seta*) e esquerdo (*setas*).

Classicamente, lesões de etiologias benigna e maligna que comprometem a via biliar extra-hepática são abordadas por endoscopia e aquelas que envolvem a via biliar intra-hepática são tratadas por via percutânea. Na presença de condições anatômicas que interfiram no acesso endoscópico, a doença biliar extra-hepática também será acessada por via percutânea.

Independentemente da etiologia benigna ou maligna da doença biliar, deve ser explicado ao paciente e seus familiares que não deve haver "pressa" no tratamento. Inicialmente deve-se realizar a descompressão da via biliar e, em um segundo tempo, no mínimo 48 a 72 h após a drenagem inicial, já quando obtido o controle do quadro infeccioso, realiza-se o tratamento definitivo. O excesso de manipulação da via biliar obstruída poderá acarretar complicações infecciosas graves, inclusive com choque séptico. É importante que o paciente esteja ciente e disposto a colaborar com o tratamento.

O tratamento trans-hepático percutâneo da doença biliar deverá ser diferenciado conforme se trate de etiologia benigna, na qual se espera tratamento curativo a longo prazo, ou etiologia maligna, com tratamento paliativo para o controle das intercorrências da obstrução biliar.

Lesões benignas que comprometem os ductos biliares

A estenose benigna da via biliar é uma complicação séria e potencialmente devastadora, geralmente decorrente de técnica cirúrgica inapropriada durante colecistectomia, podendo também ser decorrente de processo inflamatório local. Se não identificada ou se conduzida inadequadamente, complicações com risco de vida, tais como cirrose biliar, hipertensão portal e colangite, poderão se desenvolver. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado influem decisivamente na evolução da lesão benigna da via biliar. Ela pode ser tratada cirurgicamente, por via endoscópica ou com o uso de técnica percutânea. No entanto, na maioria dos casos, somente com a abordagem combinada será alcançado um ótimo resultado final.

Com o advento da colecistectomia laparoscópica, a incidência de complicações biliares pós-operatória aumentou significativamente.[3–5] Mesmo se considerando a curva de aprendizado inicial, tanto a frequência como a complexidade das lesões biliares são maiores na cirurgia laparoscópica do que na colecistectomia convencional. A lesão biliar pós-colecistectomia laparoscópica com estenose de ducto biliar pode ser térmica, isquêmica ou mecânica.

O tratamento inicial da lesão benigna pós-cirúrgica do ducto biliar depende, primariamente, do tempo de seu

aparecimento. Pacientes no pós-operatório inicial podem estar sépticos com colangite, fístulas ou acúmulo biliar abdominal. A sepse deve ser prontamente corrigida com antimicrobiano parenteral de largo espectro, drenagem biliar endoscópica ou percutânea para correção de eventual fístula biliar e cirurgia ou drenagem percutânea para correção de acúmulo biliar abdominal. A combinação de descompressão biliar proximal e drenagem externa será eficaz no tratamento da maioria das fístulas biliares. Uma vez controlado o quadro séptico e drenada a via biliar, não há "urgência" no tratamento definitivo da estenose biliar.

Pacientes com estenose biliar tardiamente à cirurgia podem apresentar sintomatologia pobre, com colangite esporádica, encontrando-se anictéricos e com dosagem da bilirrubina sérica inalterada. Porém há, em geral, elevação da fostatase alcalina e da gamaglutamiltransferase – GGT (Figura 80.2). São pacientes em sua maioria jovens, já submetidos a mais de uma cirurgia por diferentes equipes cirúrgicas, podendo evoluir para cirrose biliar secundária se o tratamento adequado não for efetuado (Figura 80.3). Esse paciente deve ser identificado, e proposto o tratamento para a correção da estenose biliar. Infelizmente, hoje se identifica na fila de transplante hepático o paciente que desenvolveu cirrose biliar pós-colecistectomia laparoscópica[6] complicada e tratada de maneira inadequada.

Uma vez controlado o quadro inicial de estenose biliar, o tratamento definitivo será planejado. Este visa estabelecer a drenagem biliar no trato gastrintestinal proximal, prevenindo colangite, formação de barro ou cálculo biliar, restabelecendo a função hepática. Existem atualmente três opções de tratamento definitivo da lesão biliar benigna pós-operatória; a reconstrução cirúrgica e a dilatação por via percutânea ou endoscópica. No entanto, nenhuma das três modalidades, isoladamente, resolverá a totalidade dos casos de estenose benigna do ducto biliar.

A reconstrução cirúrgica nem sempre poderá ser realizada, tanto pela condição clínica do paciente como pela complexidade da lesão biliar e, muitas vezes, pela inexperiência da equipe cirúrgica com o tipo de lesão.

A dilatação por via endoscópica poderá ser impossibilitada por condições anatômicas ou, ainda que factível, poderá apresentar reestenose precoce ou tardia.

A dilatação por via percutânea é mundialmente utilizada, sendo viável tanto em estenoses da via biliar intra-hepática como extra-hepática e em pacientes previamente submetidos à anastomose biliodigestiva. Nesta técnica, é feito o acesso proximal da árvore biliar e a estenose é atravessada com fio-guia sob orientação fluoroscópica, e a estenose do ducto biliar é dilatada com balão de angioplastia até não haver mais deformidade do balão durante a insuflação deste. Após o procedimento, um cateter de drenagem é deixado na via biliar através da estenose para posterior avaliação da via biliar com colangiografia e, se necessário, nova dilatação. Geralmente são necessárias várias dilatações. Como na dilatação por via endoscópica, também poderá ocorrer reestenose precoce ou tardia.

Mueller *et al.*[7] relataram 67% de perviedade em 73 pacientes com lesões benignas tratados com dilatação percutânea. Não está claro se essa perviedade é primária ou assistida, mas os autores referem 34% (25/73) de taxa de reestenose. Destas, 16 foram tratadas com sucesso por dilatação e nove por cirurgia. Esse estudo envolveu 44 pacientes com estenose da anastomose biliodigestiva, 28 pacientes com estenose pós-operatória não anastomótica e 17 pacientes com colangite esclerosante. A taxa de perviedade em 36 meses foi de 67, 76 e 42% respectivamente para cada grupo de paciente.

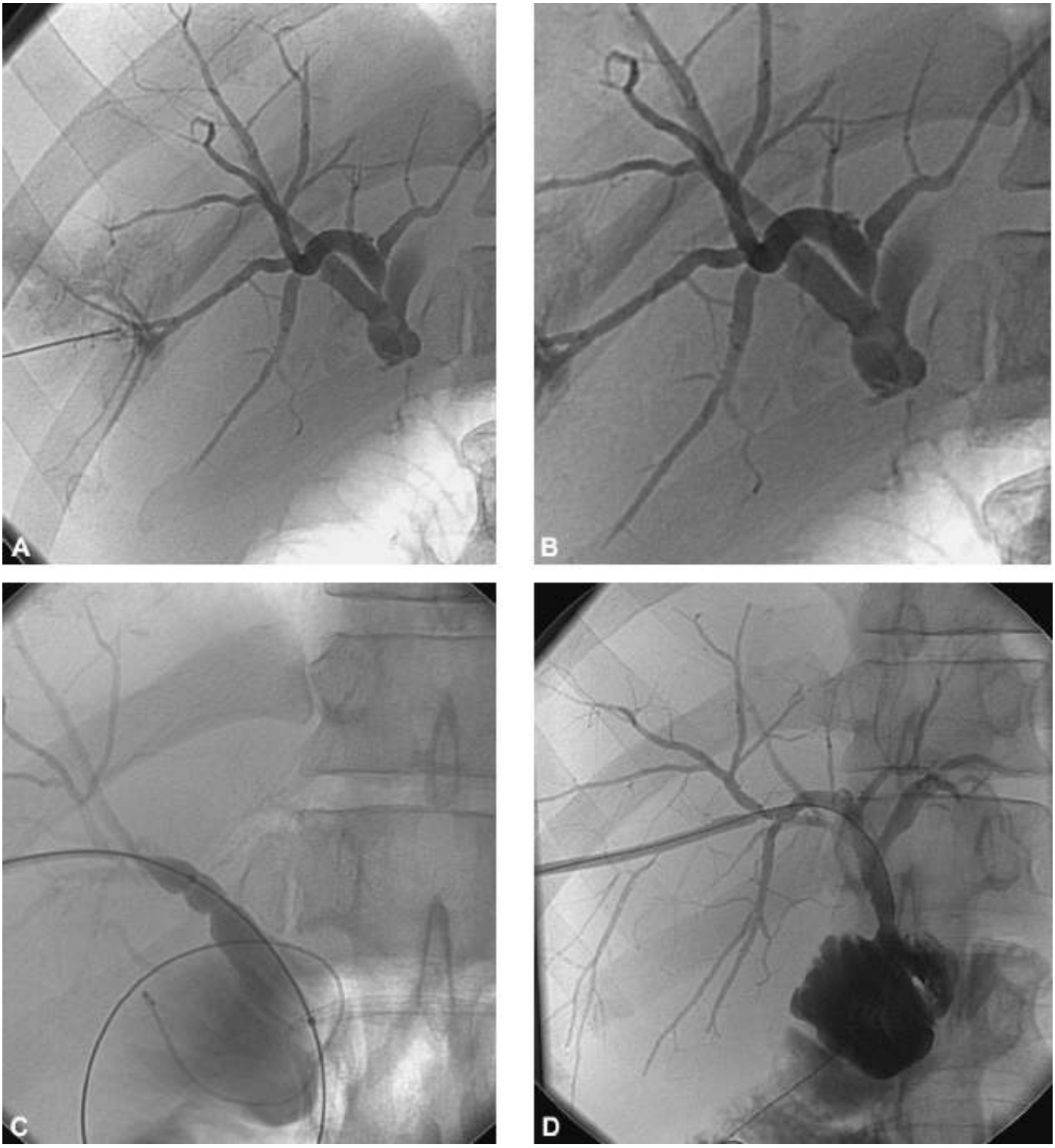

Figura 80.2 Estenose cicatricial da anastomose biliodigestiva em paciente anictérico, apresentando bilirrubina sérica inalterada, porém com elevação da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltransferase (GGT). **A** e **B.** Colangiografia transhepática percutânea (CTP) demonstra dilatação da via biliar secundária à obstrução da anastomose biliodigestiva. **C.** Dilatação da anastomose biliodigestiva com cateter-balão. **D.** Colangiografia final após três dilatações mostra anastomose biliodigestiva amplamente pérvia.

Figura 80.3 Lesão biliar após trauma abdominal com hepatectomia direita, conduzida inadequadamente e evoluindo para cirrose biliar. **A.** Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) esquerda mostrando dilatação biliar, estenose alta no ducto hepático esquerdo e fístula biliar (*seta*). **B.** Colangiografia 30 dias após drenagem biliar não mais mostra a fístula biliar com melhora clínica e laboratorial, sendo o paciente encaminhado para correção cirúrgica. **C.** Colangiografia 1 ano após mostra fístula biliocólica (*seta*) e importante redução do lobo hepático esquerdo – a cirurgia não foi realizada por dificuldades técnicas. **D.** Paciente foi submetido a *shunt* portossistêmico intra-hepático para controle de hemorragia digestiva alta não responsiva ao tratamento com ligadura endoscópica, enquanto aguarda o transplante hepático.

Idealmente, a estenose biliar benigna pós-operatória deve ser tratada em centros médicos que disponham de equipe multiprofissional com adequada capacitação e integrada, com cirurgião, endoscopista e radiologista intervencionista. O tratamento deve ser individualizado de acordo com a situação clínica. A abordagem não cirúrgica com endoscopia ou por via percutânea deverá ser tentada para evitar nova intervenção cirúrgica. No entanto, em muitos pacientes será necessária a reconstrução cirúrgica, tanto pela anatomia da lesão biliar como devido à falha do tratamento não operatório. Quando o tratamento é feito com a combinação das técnicas disponíveis, se obtém sucesso a longo prazo em até 90% dos pacientes (Figura 80.4).

O uso de *stent* metálico na lesão benigna da via biliar não é recomendado, uma vez que a incidência de

obstrução é alta, e hoje se estuda a utilização de *stent* temporário ou mesmo absorvível para moldar a área de estenose biliar.

Cálculos biliares intra-hepáticos geralmente estão relacionados com a presença de estenose da via biliar, podendo ser retirados por via percutânea, e a estenose biliar dilatada com cateter de angioplastia (Figura 80.5).

A abordagem biliar percutânea também é um grande adjuvante na condução da lesão biliar pós-transplante hepático, tanto para fim diagnóstico como terapêutico. No transplante hepático, a circulação arterial colateral é interrompida, e a via biliar dependerá exclusivamente da circulação da artéria hepática. A trombose arterial precoce pós-transplante hepático acarretará necrose dos ductos biliares,[8,9] com quadro grave de colangite, devendo ser realizada a DBTP para controle do quadro infeccioso e aguardar o retransplante (Figura 80.6).

No transplante hepático, como em qualquer cirurgia que tenha anastomose biliar colédoco-coledocociana ou biliodigestiva, poderá haver estenose cicatricial da anastomose, podendo ser realizado o tratamento trans-hepático percutâneo com dilatação.[10] A estenose cicatricial da anastomose biliar no paciente transplantado mostra melhor resposta ao tratamento percutâneo com dilatação do que a estenose cicatricial no paciente não transplantado, achado este relacionado, provavelmente, com o uso de imunossupressores que interferem na resposta inflamatória (Figura 80.7).

Lesões malignas que comprometem os ductos biliares

Nas patologias malignas primárias ou secundárias das vias biliares, a visão do radiologista intervencionista deve ser a do tratamento paliativo das complicações advindas da obstrução à drenagem do conteúdo biliar.

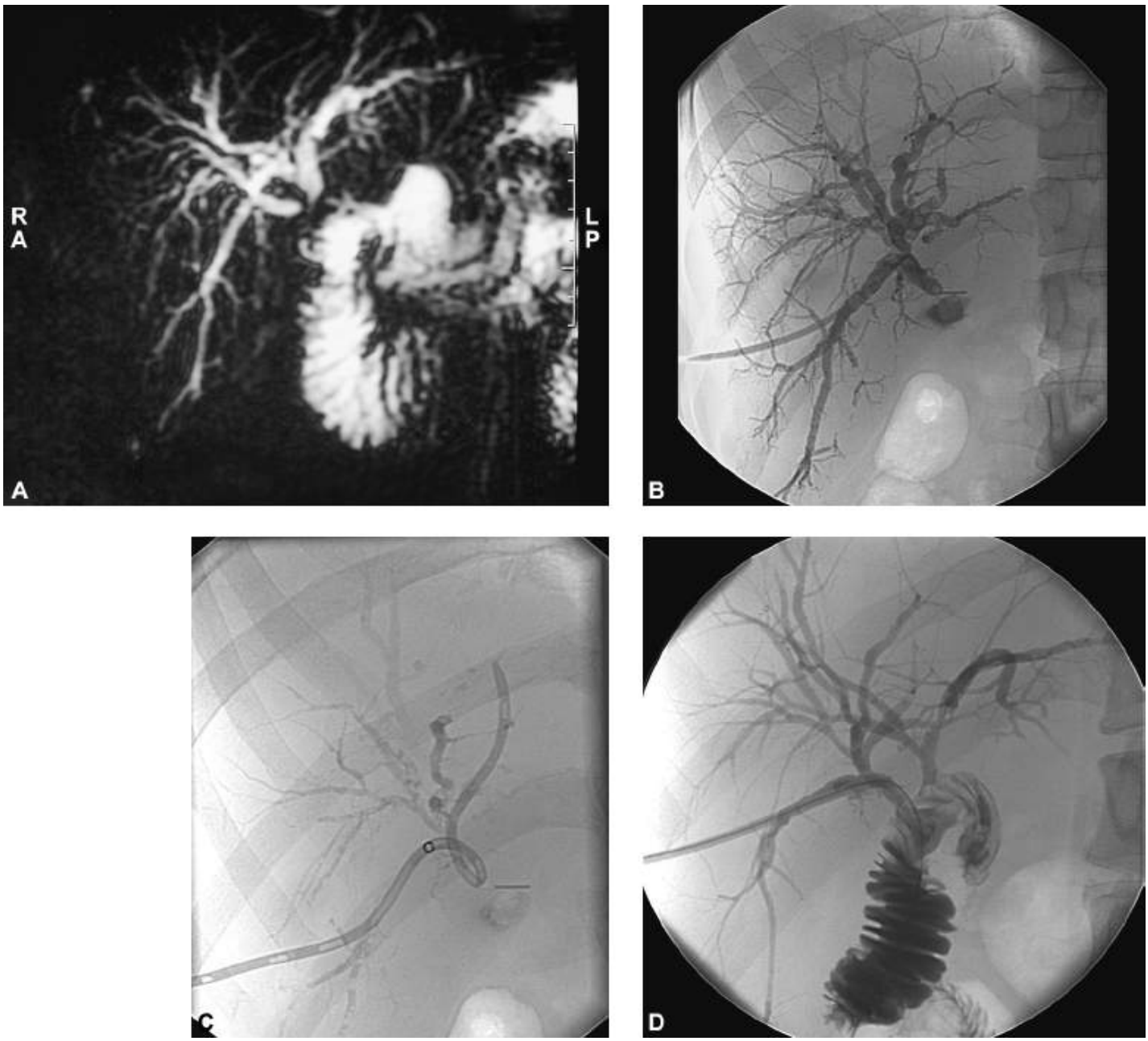

Figura 80.4 Paciente apresentando colangite e icterícia após colecistectomia laparoscópica convertida para colecistectomia convencional. **A.** Colangiografia por ressonância demonstra estenose na anastomose biliodigestiva e dilatação da via biliar intra-hepática. **B.** A colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) mostra dilatação biliar com oclusão por clipe metálico do ducto hepático comum. **C.** Drenagem biliar externa para controle da colangite, sendo a paciente encaminhada para correção cirúrgica. **D.** Controle colangiográfico após tratamento cirúrgico com duas anastomoses biliodigestivas.

O tratamento percutâneo estará indicado como preparo pré-operatório em pacientes com quadro biliar obstrutivo associado a sepse ou disfunção hepática que contraindiquem a abordagem cirúrgica inicial ou em casos nos quais o tratamento cirúrgico não seja planejado, por causa da irressecabilidade do tumor ou de condições adversas do paciente que contraindiquem a cirurgia (idade avançada, doença metastática etc.).

Quando o objetivo é simplesmente preparar o paciente para o tratamento cirúrgico, deverá ser realizada drenagem percutânea interna *versus* externa (dreno posicionado na alça intestinal) (Figura 80.8) ou externa (dreno posicionado somente no interior da via biliar) (Figura 80.9). A vantagem da drenagem interna *versus* externa é que, após a descompressão inicial por 48 h, o dreno poderá ser fechado e mantida somente a drenagem interna, ao passo que na drenagem externa o dreno deverá ser mantido aberto até a correção cirúrgica, com consequente perda de bile. O controle da sepse pode ser mais rápido, mas o restabelecimento da função hepática poderá levar de 2 a 4 semanas. Se houver dúvida quanto à ressecabilidade do tumor, é preferível que seja realizada somente a drenagem percutânea e discutido o caso com a equipe clínica e cirúrgica antes de se proceder ao tratamento definitivo percutâneo com implante de *stent* metálico, pois, como já mencionado anteriormente, a presença deste não apenas dificultará a abordagem cirúrgica, mas também adicionará custo desnecessário. Caso a cirurgia não seja contemporizada, o *stent* metálico poderá ser colocado em segundo tempo sem maiores dificuldades.

Nos pacientes em que o tratamento cirúrgico seja contraindicado e planeje-se tratamento paliativo das complicações advindas da obstrução biliar, poderá ser realizada a descompressão da via biliar por cirurgia ou por via endoscópica ou percutânea. A escolha terapêutica estará, como na lesão benigna da via biliar, na dependência do local da obstrução biliar, ou seja, obstrução intra ou extra-hepática e da experiência do serviço. Lesões baixas, como a do tumor de cabeça do pâncreas são na grande maioria das vezes passíveis de tratamento paliativo tanto por acesso cirúrgico como por via endoscópica ou percutânea. Em centros com disponibilidade das três técnicas terapêuticas, a abordagem endoscópica parece ser eficaz e mais inócua, seguido da abordagem percutânea e, por último, a cirúrgica.

Lesões complexas, com obstrução biliar alta, inacessível ao endoscopista e ao cirurgião, serão tratadas por via percutânea. Para o controle da icterícia poderá ser suficiente somente a drenagem de um lobo hepático. Porém, para o controle da colangite, geralmente é necessária a drenagem de todos os segmentos obstruídos. Com o advento das próteses metálicas do tipo *stent*[11–13] o resultado a médio prazo do tratamento percutâneo da obstrução biliar de etiologia maligna melhorou e a incidência de complicações reduziu, uma vez que *stents* de 8 a 10 mm de diâmetro são passados através de pequeno orifício trans-hepático (Figura 80.10).

Apesar do maior custo inicial do *stent*, este é compensado pelo menor número de novas intervenções biliares necessárias, com redução do número de internações hospitalares. Inquestionavelmente, o *stent* é um grande ganho para a qualidade de vida do paciente, que se não apresentar outras intercorrências poderá retomar sua vida habitual.

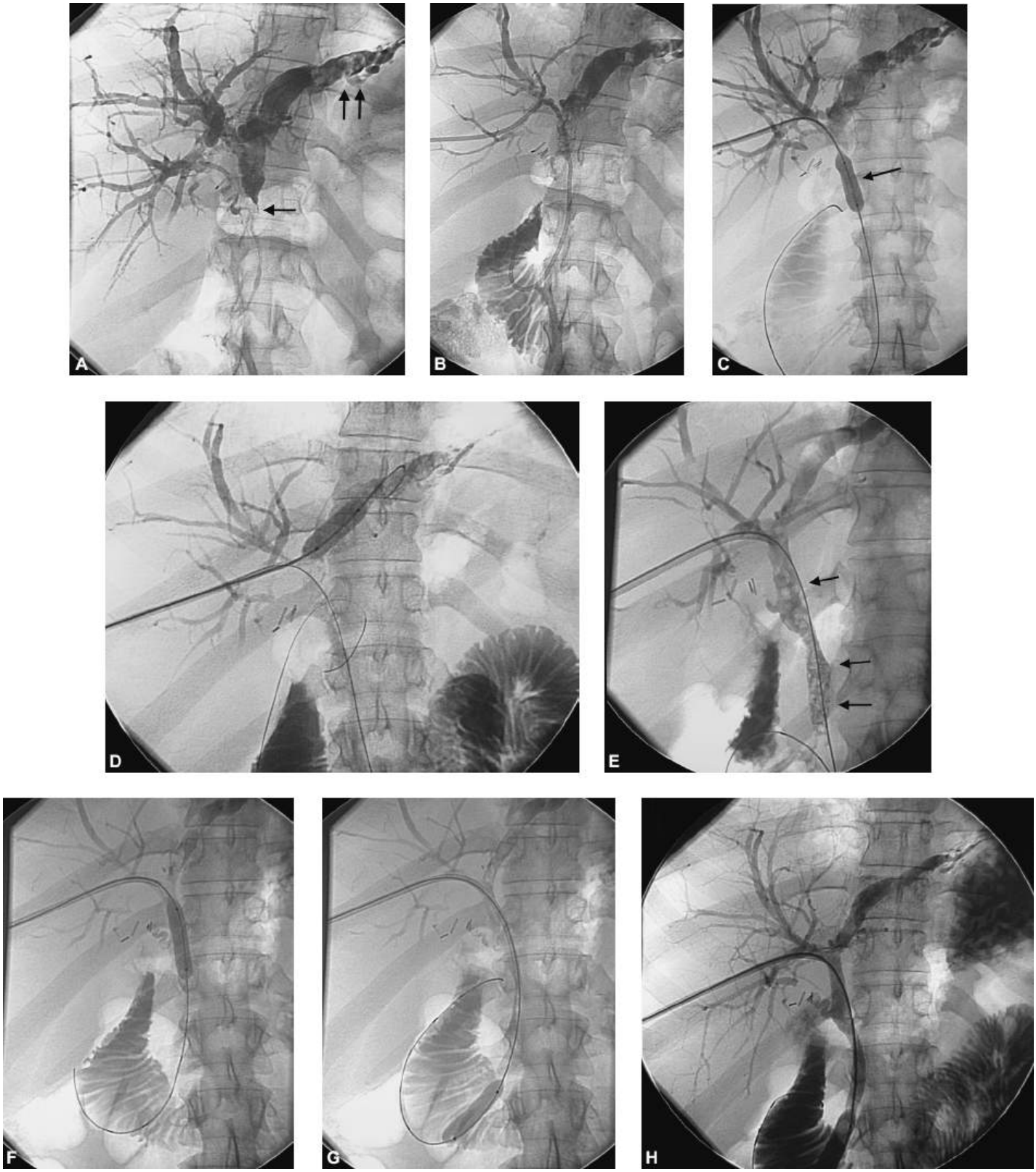

Figura 80.5 Estenose associada à litíase biliar 2 anos após colecistectomia laparoscópica. **A.** Colangiografia transhepática percutânea (CTP) mostra suboclusão do ducto hepático comum (*seta*) associada a dilatação biliar e cálculos (*setas*). **B.** Drenagem biliar para controle do quadro infeccioso. **C** e **D.** Após 48 h da drenagem biliar, é realizada a dilatação da estenose no ducto hepático comum (*seta*) e a retirada de cálculos no ducto hepático esquerdo. **E.** Colangiografia de controle mostra grande quantidade de cálculos que migraram para o ducto hepatocolédoco (*setas*). **F** e **G.** Mobilização dos cálculos com balão para a alça duodenal. **H.** Colangiografia final não mais havendo estenose ou cálculo biliar.

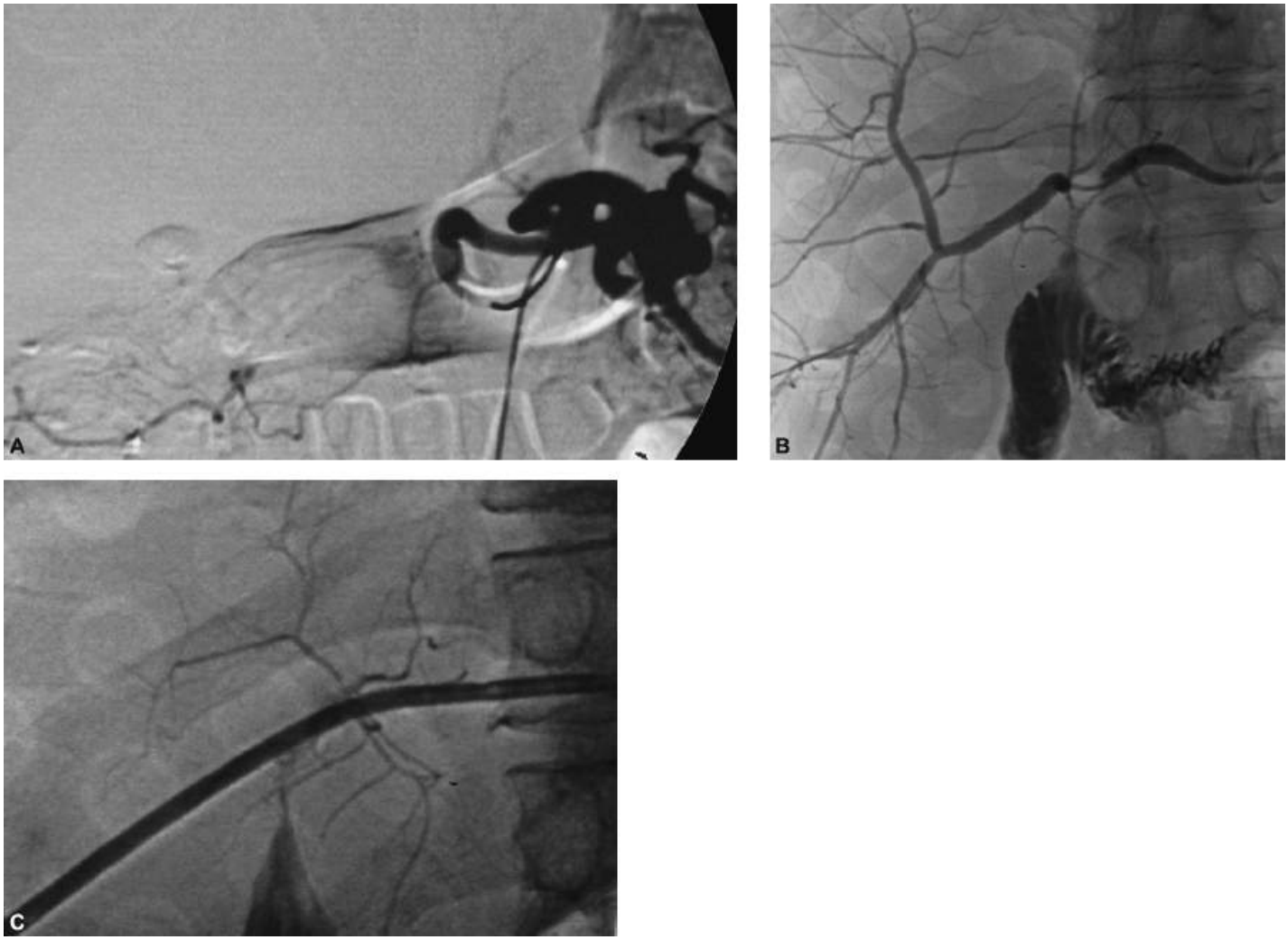

Figura 80.6 Trombose arterial após transplante hepático evoluindo com lesão biliar. **A.** Arteriografia do tronco celíaco demonstra oclusão proximal da artéria hepática. **B.** Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) 2 meses após mostra estenose biliar hilar, característica de lesão biliar isquêmica. **C.** Paciente permanece com drenagem biliar até novo transplante hepático; observar o desaparecimento dos ductos biliares.

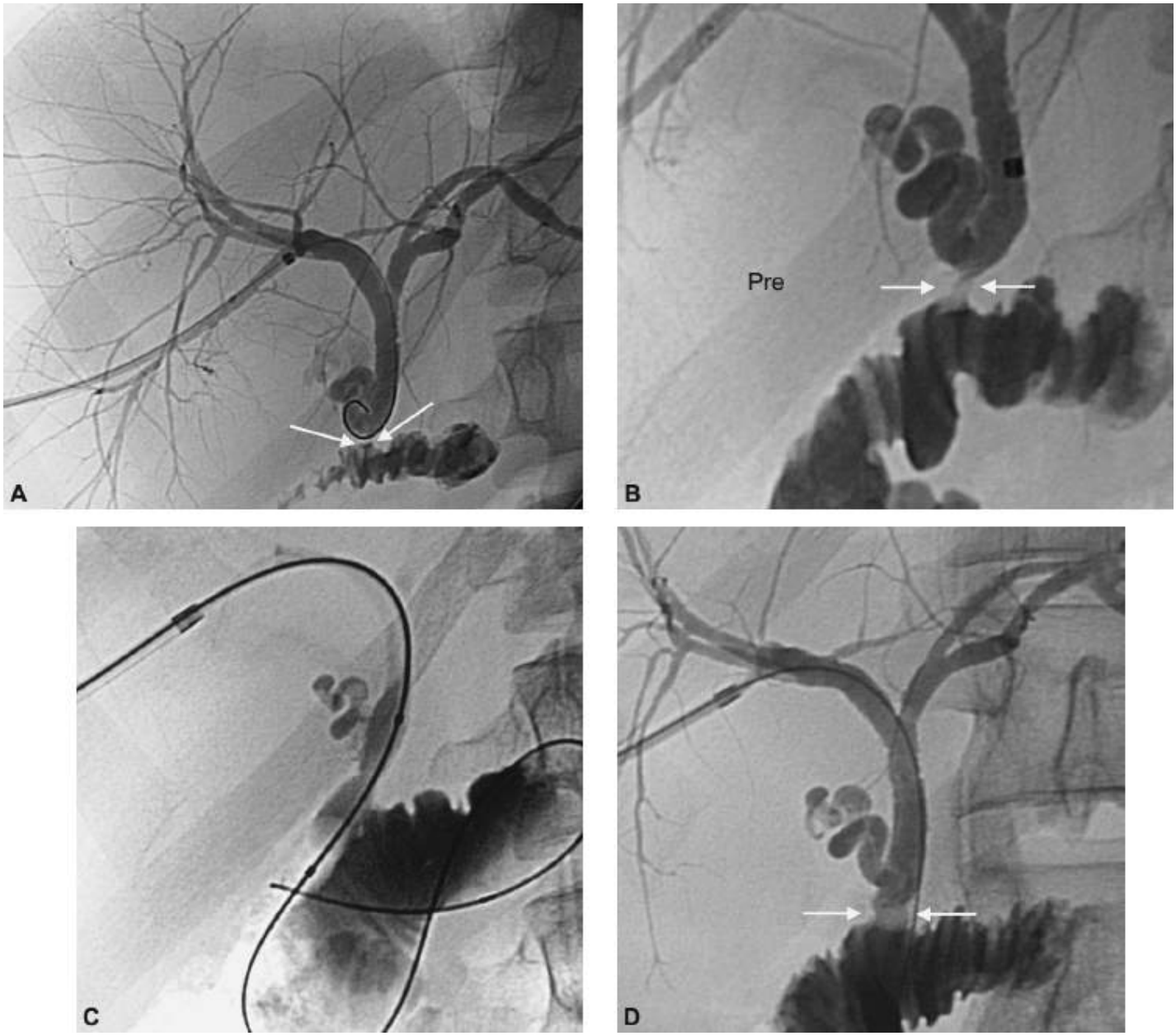

Figura 80.7 Complicação tardia de transplante hepático. Paciente com icterícia associada à colangite 10 anos após o transplante. **A** e **B.** Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) demonstra estenose grave na anastomose biliodigestiva (*setas*). **C.** Dilatação da estenose com cateter-balão. **D.** Controle colangiográfico 48 h após a dilatação mostra anastomose biliodigestiva amplamente pérvia (*setas*) com correção do quadro de colangite.

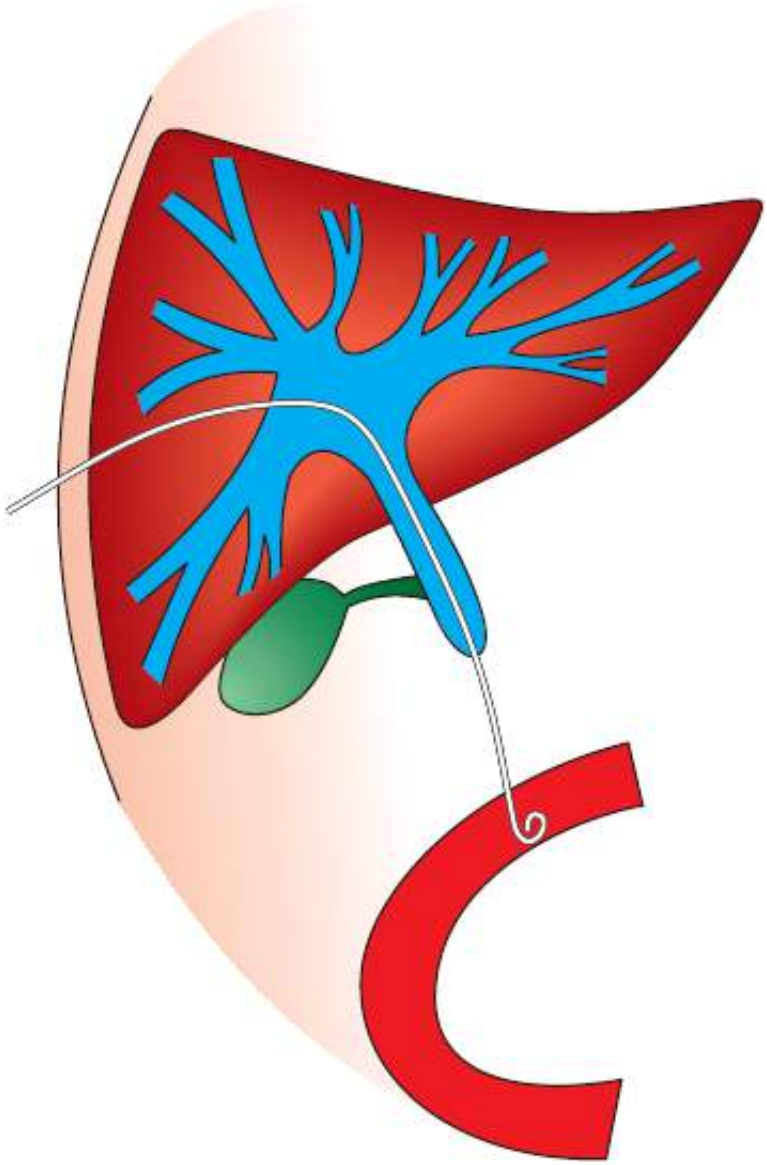

Figura 80.8 Esquema de drenagem biliar interna *versus* externa. A extremidade distal do dreno está posicionada na alça intestinal.

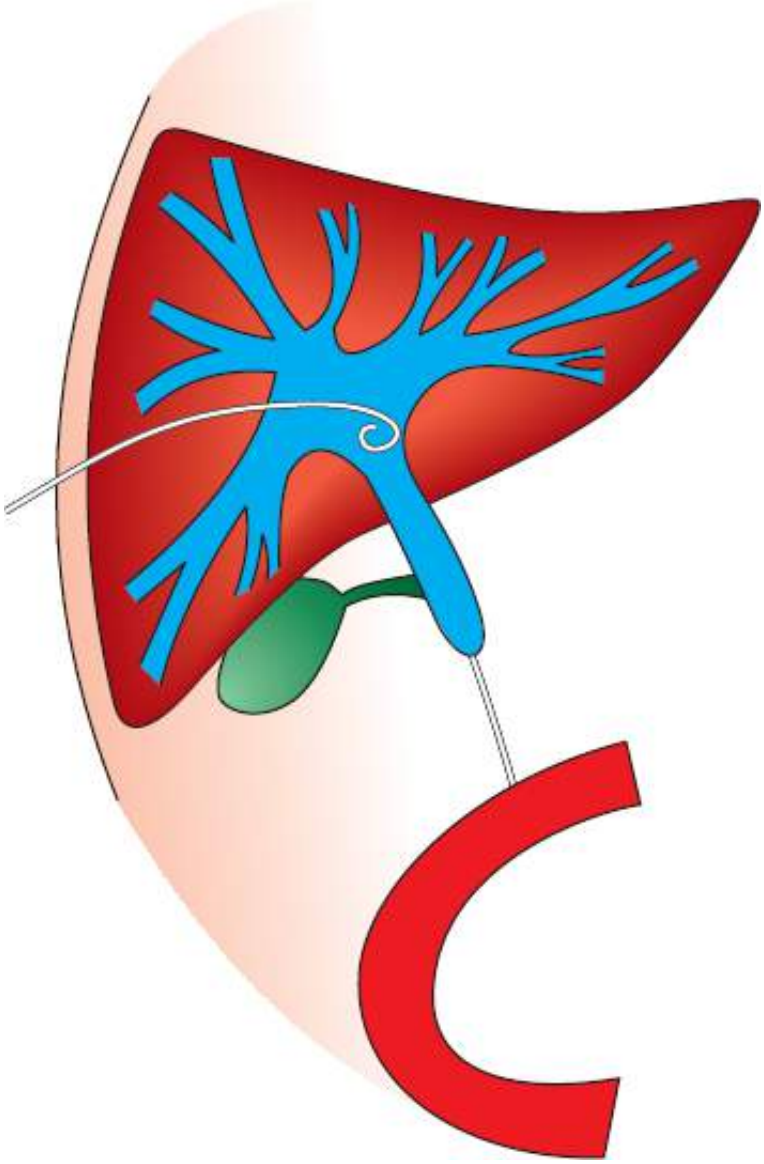

Figura 80.9 Esquema de drenagem biliar externa. A extremidade distal do dreno está posicionada na via biliar.

Figura 80.10 Metástase de tumor gástrico em hilo hepático com obstrução biliar. **A** e **B.** Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) direita e esquerda demonstra dilatação biliar intra-hepática com obstrução de ducto hepático direito e esquerdo. **C.** Drenagem biliar interna *versus* externa bilateral. **D** e **E.** Procedida a passagem de *stent* nos ductos biliares direito e esquerdo com adequada descompressão da via biliar.

O maior problema do *stent* biliar é a obstrução, geralmente relacionada com a presença de barro biliar ou crescimento tumoral em seu interior. Porém, vale lembrar que pacientes com obstrução biliar inoperável de etiologia metastática, com neoplasias primárias de pâncreas ou da vesícula biliar e colangiocarcinoma em jovens geralmente virão a falecer antes de ocorrer a obstrução do *stent*.

O colangiocarcinoma intraductal no idoso tem crescimento lento e, se o paciente for mantido com drenagem biliar adequada e controle do quadro infeccioso, poderá ter sobrevida longa. Nestes casos, o *stent* certamente ocluirá antes que o paciente venha a falecer, devendo esse paciente ser mantido com drenagem biliar interna *versus* externa, sendo o dreno trocado a cada 3 ou 4 meses.

Atualmente, contamos com *stents* revestidos, o que impede ao menos em parte o crescimento tumoral em seu interior, bem como a formação de barro biliar.[14] Para lesões altas intra-hepáticas, esses *stents* parecem não apresentar aumento da perviedade e adicionam alto custo e risco de infecção biliar grave, com consequente aumento da morbidade e mortalidade.

Certamente ainda não dispomos do *stent* ideal. Porém, inquestionavelmente, o *stent* metálico trouxe grande avanço ao tratamento paliativo da lesão maligna da via biliar, devendo ser utilizado tanto por via percutânea como por via endoscópica sempre que o tratamento cirúrgico curativo não for factível.

Complicações da abordagem percutânea trans-hepática das vias biliares

Em centros com experiência, a incidência de complicações é muito baixa, apesar da complexidade da lesão biliar e frequentemente da gravidade do paciente. A mortalidade relacionada com a DBTP é rara, e geralmente está relacionada com fatores referentes ao mau estado geral do paciente como sepse e discrasias sanguíneas seguidas de

hemorragia. Certamente, quanto mais precoce for indicado o tratamento menor será a incidência de intercorrências como sepse, falência de múltiplos órgãos e deterioração clínica progressiva.

A mortalidade do procedimento de DBTP é inferior a 2%, geralmente relacionada com sepse ou hemorragia grave. Complicações mais frequentes incluem hemobilia transitória e dor no local do dreno, podendo também ocorrer, ainda que menos frequentemente, derrame pleural, perfuração de colédoco e duodeno, fístula bilioportal, hemorragia intra-abdominal (Figura 80.11).

Inquestionavelmente, a complicação mais comum é a reestenose após dilatação de lesão benigna e a oclusão do *stent* na lesão maligna da via biliar.

Considerações finais

Com o advento da cirurgia laparoscópica, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas mais avançadas, como o transplante hepático, e com o aumento na sobrevida dos pacientes oncológicos, hoje nos defrontamos com lesões biliares de maior complexidade. Para a condução desses casos é necessário trabalho conjunto envolvendo cirurgião, endoscopista e radiologista intervencionista.

As três modalidades apresentam vantagens e riscos, porém é inquestionável que quando se associa a disponibilidade da técnica percutânea à endoscópica e à cirúrgica o sucesso é maior, com redução tanto da morbidade como da mortalidade.

Tanto a CTP como a DBTP apresentam riscos. Porém, em centros com experiência, a incidência de complicações é muito baixa e o ganho para o paciente é grande, devendo tais procedimentos fazer parte do arsenal da investigação diagnóstica e do tratamento das doenças da via biliar.

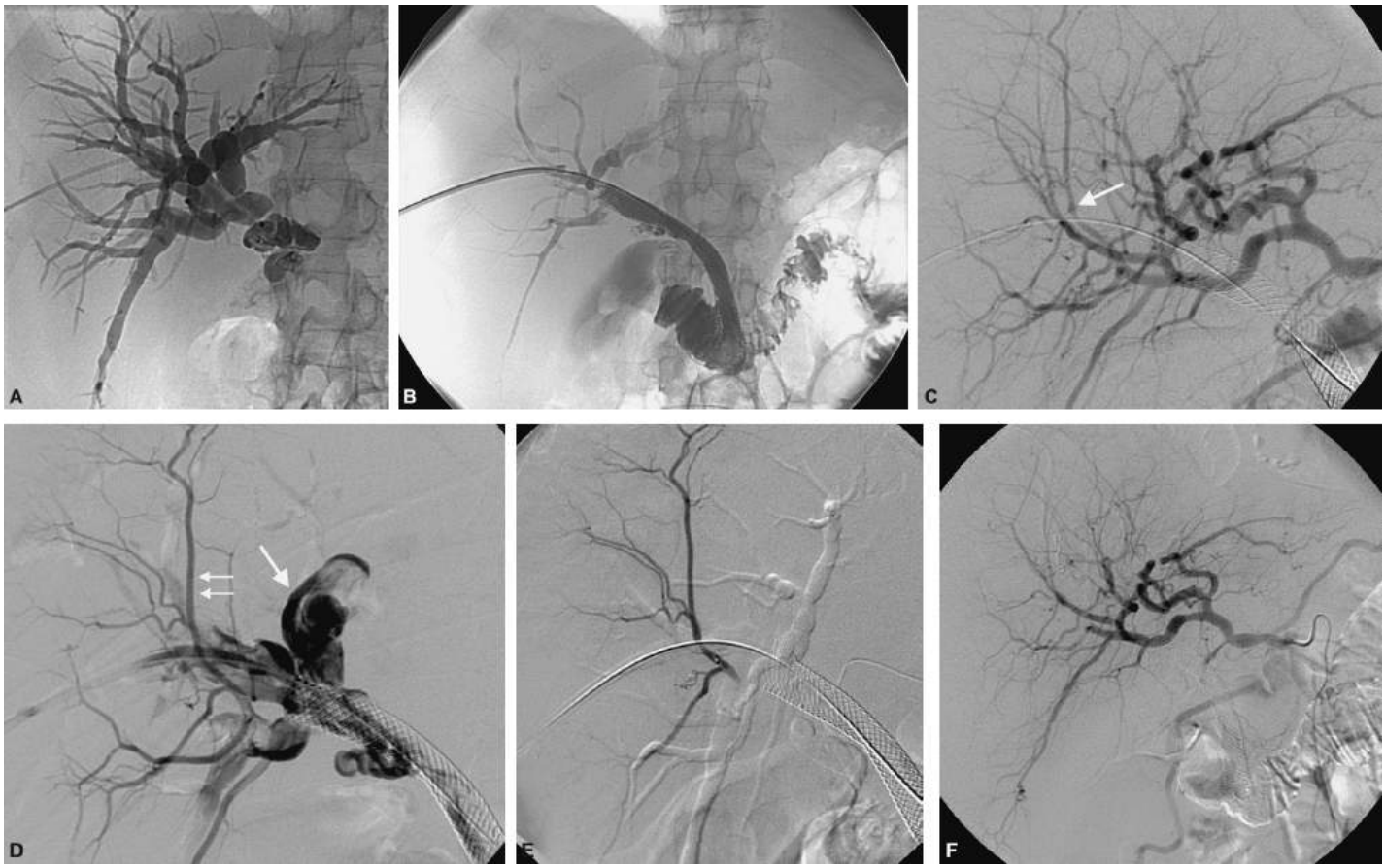

Figura 80.11 Hemobilia 5 dias após a passagem de *stent* biliar. **A.** Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) mostra dilatação biliar secundária à obstrução em ducto hepatocolédoco. **B.** Implante de *stent* biliar. **C.** Angiografia hepática demonstra pequena irregularidade parietal em artéria segmentar junto ao dreno biliar (*seta*). **D.** Colangiografia mostra opacificação simultânea de ductos biliares (*seta*) e da artéria hepática (*setas*). **E.** Cateterismo seletivo do ramo arterial com comunicação com o ducto biliar. **F.** Angiografia final após a embolização da fístula arteriobiliar com controle da hemobilia.

Capítulo 81

Angiografia Hepática | Diagnóstica e Terapêutica

Valéria Cardoso de Souza

Aspectos históricos

A história da angiografia teve início em 1896, quando pela primeira vez foi visualizado o vaso sanguíneo de um braço amputado, seguindo-se já em 1929 pela realização da primeira aortografia translombar. Em 1938, foi feito o primeiro cateterismo, sendo porém necessária a exposição cirúrgica da artéria femoral.[1–3] Em 1953, Seldinger[4] descreve a técnica de punção arterial percutânea utilizada até os dias de hoje. Per Odman[5] realiza o primeiro cateterismo seletivo do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior em 1956 e posteriormente introduz o cateter com marca radiopaca. A técnica de Seldinger associada à utilização do cateter com marca radiopaca simplificaram a técnica angiográfica, sendo o passo inicial para a evolução e divulgação da angiografia como modalidade diagnóstica.

Inquestionavelmente, as décadas de 1960 e 1970 e o início da década de 1980 foram épocas áureas da angiografia visceral abdominal, abrindo caminho para a possibilidade de não apenas diagnosticar, mas também de tratar as enfermidades diagnosticadas. Com a introdução de modalidades diagnósticas por imagem não invasivas, as indicações para a angiografia diagnóstica se reduziram. A avaliação do parênquima hepático com ultrassom, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) oferece muitas das informações diagnósticas que a angiografia pode fornecer, além de menor risco e redução do custo.

Evolução e transformação da angiografia

A evolução tecnológica em Imagenologia também ocorreu com os equipamentos de angiografia, e no início dos anos 1980 a angiografia convencional foi paulatinamente substituída pela angiografia por subtração digital, na qual, entre outras vantagens, houve redução do volume de contraste utilizado e do tempo de exame. Atualmente, com as novas máquinas disponíveis, praticamente não há lugar para a angiografia convencional. As imagens obtidas têm alta resolução, são rápidas e contam com vários recursos de processamento, o que torna a angiografia um método diagnóstico de baixo risco e disponível universalmente.

Paralelamente, o arsenal de materiais utilizados também teve grande crescimento, tais como fios-guia hidrofílicos, cateteres de pequeno calibre, balões de angioplastia, *stents*, materiais para embolização etc.

Desta forma, a angiografia diagnóstica evoluiu de forma bastante ativa para a angiografia terapêutica, ou seja, o tratamento por meio de cateteres.

Como em todas as áreas da medicina, a evolução se torna pertinente somente se houver uma aplicação prática do que há disponível. Assim sendo, pode-se dizer que o grande marco na transformação da angiografia diagnóstica e terapêutica do fígado, a partir dos anos 1990, foi a possibilidade concreta do tratamento da doença hepática com o transplante hepático. Uma vez que a evolução da hepatopatia poderá ser interrompida com a troca do órgão, surge a necessidade da detecção precoce de tumores hepáticos e da manutenção dos pacientes até o transplante hepático, assim como o tratamento de complicações após o transplante hepático. É o retorno da época áurea da angiografia diagnóstica e terapêutica.

Neste capítulo abordaremos de forma sucinta o que a angiografia, tanto a diagnóstica como a terapêutica, pode oferecer na condução adequada do tratamento da hepatopatia.

Angiografia diagnóstica

É importante mencionar que o estudo angiográfico hepático envolve não somente o estudo arterial, mas também o estudo do sistema portal, incluindo as veias hepáticas e a veia cava, inclusive com a aferição da pressão, o que muito contribui para o diagnóstico e a conduta terapêutica a ser adotada.

Estudo do sistema arterial

Como mencionado, atualmente dispomos de métodos de imagem não invasivos que fornecem as mesmas informações disponibilizadas pela angiografia. Quando se faz necessária uma avaliação angiográfica?

A angiografia hepática diagnóstica deverá ser realizada sempre que houver dúvidas quanto ao diagnóstico ou houver possibilidade de tratamento por cateter. Exemplos clássicos são os pacientes em fila de transplante hepático, que evoluem com elevação da altafetoproteína e nos quais não se identifica a presença de tumor hepático com os métodos de imagem não invasivos disponíveis. A angiografia hepática poderá, eventualmente, demonstrar a presença do tumor. Pacientes que cursam com piora do estado geral sem causa aparente, ainda que sem expressar aumento da dosagem sérica da alfafetoproteína, podem ter tumor associado não diagnosticado.

Sabe-se que pequenos tumores podem passar despercebidos tanto por TC helicoidal como por RM. O carcinoma hepatocelular (CHC) com padrão infiltrativo frequentemente só é identificado por métodos não invasivos quando já atinge grande dimensão (Figura 81.1). Tanto a presença como as características do tumor hepático influem de maneira decisiva na evolução do transplante hepático, portanto é vital o monitoramento dessas lesões. Tumores isolados, porém com mais de 5 cm de diâmetro, tumores múltiplos ainda que pequenos, tumores com invasão vascular e mesmo pequenos tumores isolados, mas com fístula arteriovenosa, têm mau prognóstico, uma vez que são mais suscetíveis de evoluírem com metástase no pós-transplante.

Uma indicação não rara de se realizar angiografia hepática é a presença de pequena área hipervascular diagnosticada por TC ou RM. O fígado cirrótico é substituído por nódulos de regeneração, e não raro apresenta microfístulas sinusoidais que, tanto nas imagens por TC como por RM, podem se confundir com pequeno CHC, e a angiografia poderá mostrar claramente que se trata somente de fístula arteriovenosa sem a presença de tumor.

Os atuais equipamentos de angiografia digital já dispõem de possuem *software* para a realização de TC possibilitando assim a realização de "angiotomografia" durante a angiografia com melhora da identificação de pequenos nódulos hepáticos, e também da diferenciação entre nódulos e microfístulas arteriovenosas.

A angiografia deverá ser realizada com cateterismo seletivo das artérias hepáticas direita e esquerda, com séries angiográficas ampliadas focadas na detecção de pequenos tumores hipervasculares. A angiografia panorâmica com injeção de contraste no tronco celíaco pouco oferece na identificação e diferenciação de pequenos tumores hepáticos.

Inquestionavelmente, não existe o melhor método diagnóstico para a detecção de tumores hepáticos. Logo, é importante a associação das modalidades diagnósticas disponíveis para se obter um diagnóstico precoce possibilitando o tratamento.

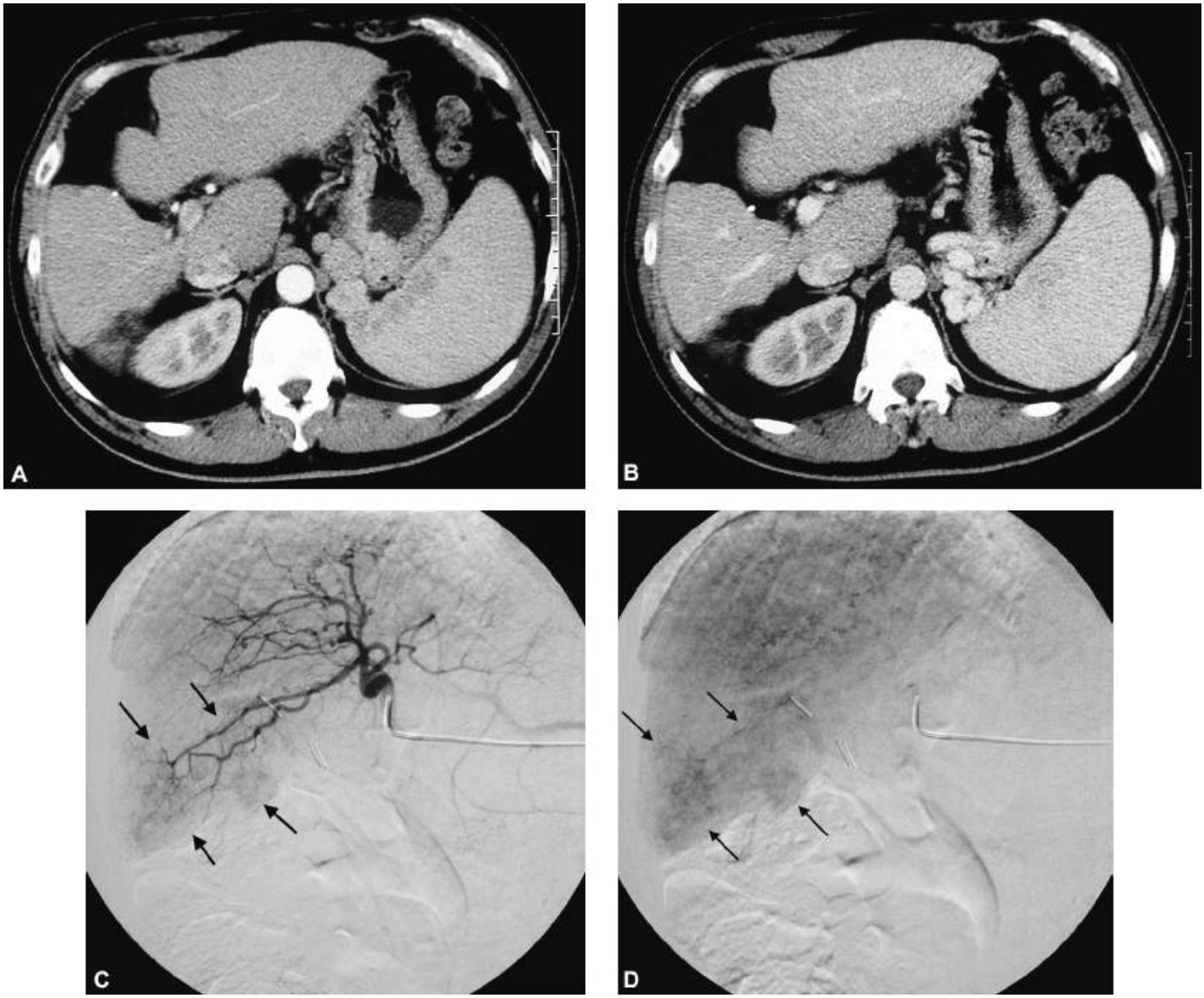

Figura 81.1 Paciente com cirrose, vírus C e elevação da alfafetoproteína, exames de imagem não invasivos, inclusive tomografia computadorizada (TC) helicoidal com múltiplos detectores não demonstraram a presença de tumor hepático. **A** e **B.** TC helicoidal, fases arterial (**A**) e portal (**B**) não mostraram hipervascularização que sugira a presença de carcinoma hepatocelular (CHC) nos segmentos hepático V-VI. **C** e **D.** Estudo angiográfico hepático mostrando lesão hipervascular mal delimitada (*setas*) no segmento V sugerindo a presença de CHC infiltrativo. Realizada a quimioembolização com partículas de álcool polivinílico (PVA) e quimioterápico (mitomicina – 10 mg + cisplatina – 50 mg) seletivamente na artéria do segmento V, com normalização do nível sérico da alfafetoproteína.

Estudo do sistema portal

A avaliação por métodos de imagem do sistema portal será realizada na investigação na hipertensão portal.

A veia porta é um sistema de alto volume e baixa pressão formado pela confluência das veias esplênica, mesentérica superior e inferior. Veias tributárias adicionais também contribuem para a formação da veia porta, como a veia gástrica esquerda e as veias gástricas curtas que drenam respectivamente o esôfago distal e a cárdia (Figura 81.2). O sangue portal se mistura com o sangue arterial no interior do sinusoide, sendo drenado através das veias centrais para as veias hepáticas, com retorno do sangue para o coração pela veia cava inferior.

Geralmente, a pressão no sistema portal é 3 a 5 mmHg mais elevada do que na veia hepática. Na hipertensão portal haveria uma elevação mantida na pressão portal, resultante ou do aumento no fluxo portal ou do aumento da resistência ao fluxo portal, ou ainda pela combinação dos dois fatores. A manutenção da pressão elevada no sistema portal é um fator desencadeante para o desenvolvimento de circulação colateral, que fará com que o fluxo sanguíneo retorne para a circulação sistêmica sem passar pelo fígado. A presença de veias colaterais portossistêmicas é um sinal indireto, porém conclusivo, da evidência de hipertensão portal.

Dependendo do local de "obstrução" do fluxo portal, a hipertensão portal será classificada em pré-hepática, intra-hepática ou pós-hepática (Tabela 81.1).

Inquestionavelmente, a maioria dos casos de hipertensão portal é secundária à cirrose alcoólica ou viral, mas é importante que o diagnóstico correto seja realizado.

Métodos diagnósticos não invasivos como a RM e a TC helicoidal fornecem imagens geralmente satisfatórias do sistema portal. A endoscopia digestiva alta definirá a presença de colateral portossistêmica pela veia gástrica esquerda, podendo já ser feito o tratamento com ligadura elástica ou esclerose durante a investigação diagnóstica. A ultrassonografia em associação com Doppler é um estudo dinâmico que, embora não seja capaz de definir a medida de pressão no sistema portal, avalia o fluxo portal com boa precisão.

Sempre que a avaliação com os métodos não invasivos não for suficiente, deve-se proceder à investigação diagnóstica.

A avaliação da veia porta é geralmente realizada por meio de portografia arterial, ou seja, estudo do retorno venoso nas séries angiográficas realizadas na artéria mesentérica superior e na artéria esplênica. As imagens fornecem informações sobre a presença de circulação colateral portossistêmica, perviedade/trombose da veia porta bem como invasão tumoral da veia porta. O estudo do sistema portal com punção trans-hepática de ramo da veia porta somente estará indicado se houver indicação de se realizar tratamento por cateter, por exemplo, na dilatação em casos de estenose da veia porta após transplante hepático.

A flebografia hepática e a cavografia inferior deverão ser realizadas na suspeita de hipertensão portal pós-sinusoidal.

A medida da pressão portal geralmente é realizada por cateterismo da veia hepática, com medidas de pressão livre e ocluída, e a diferença entre as pressões ocluída e livre representa a pressão portal ou sinusoidal.

A biopsia hepática por via transjugular também faz parte da investigação diagnóstica na doença hepática, e estará indicada quando houver contraindicações para a realização de biopsia por acesso trans-hepático, tais como coagulopatia e presença de ascite. É um procedimento bastante seguro quando feito por profissional experiente.

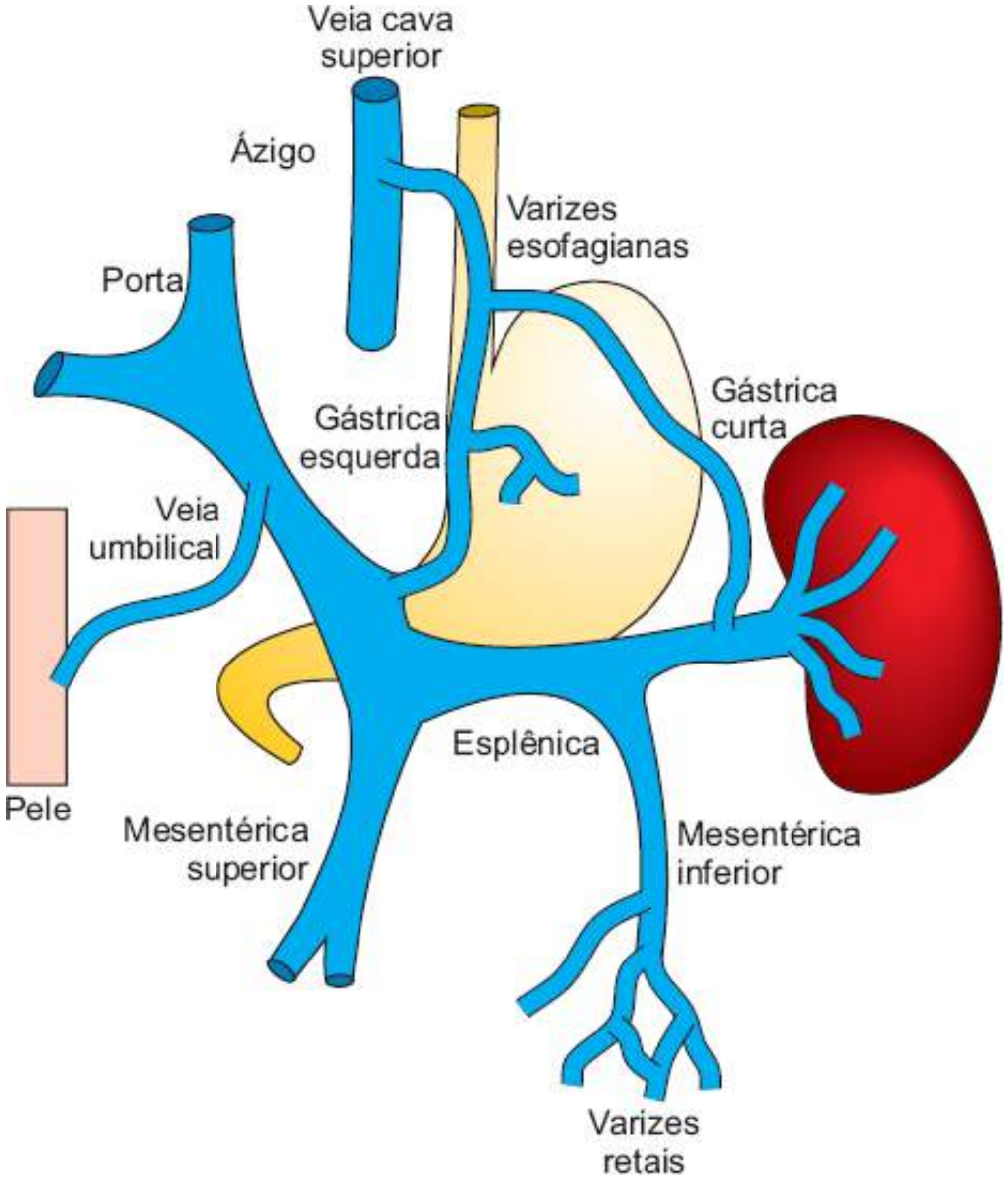

Figura 81.2 Esquema do sistema portal com veias tributárias adicionais.

Angiografia terapêutica

Se com um cateter intravascular pode-se diagnosticar, por que não tratar? Assim surgiu a angiografia terapêutica. Neste tópico, o foco serão os tratamentos endovasculares hepáticos mais comumente utilizados hoje.

Tratamento de tumores hepáticos

Quimioembolização em tumores primários do fígado

O CHC é um tumor altamente maligno das células hepáticas com mau prognóstico. O tratamento cirúrgico com ressecção geralmente não é factível devido à extensão tumoral, multiplicidade do tumor, e presença de cirrose hepática avançada associada. Apenas 15 a 30% dos pacientes com CHC são elegíveis para ressecção cirúrgica, e mesmo após a ressecção cirúrgica curativa a recorrência pós-operatória é comum. Por essas razões, outras modalidades de tratamento, incluindo o tratamento por cateter têm sido tão largamente utilizados.

Tabela 81.1 Causas comuns de hipertensão portal.

Pré-hepática	Intra-hepática	Pós-hepática
Trombose da veia esplênica	Cirrose (qualquer etiologia)	Síndrome de Budd-Chiari
Trombose da veia porta	Colangite esclerosante primária	Doença veno-oclusiva
Fístula arteriovenosa portal	Cirrose biliar primária	Pericardite constritiva
Transformação cavernomatosa da veia porta	Hepatite alcoólica	Insuficiência cardíaca direita grave
Compressão extrínseca da veia porta		Membrana da veia cava
Esquistossomose		

Em 1974 Doyon *et al.*[6] descrevem a técnica de embolização arterial por cateter no CHC. Em 1981, Kato *et al.*[7] propõem a técnica de "quimioembolização", na qual se associa a infusão de um agente quimioterápico a embolização do leito vascular tumoral. No início dos anos 1980, é descoberto que um contraste iodado oleoso utilizado em linfografia (Lipiodol; Andre Guerbet, França) permanece seletivamente na neovascularização e no espaço extravascular do CHC, quando injetado diretamente na artéria hepática. As células hepáticas são capazes de fagocitar e metabolizar o Lipiodol, ao contrário das células neoplásicas que, não metabolizando o Lipiodol, o mantêm retido no seu interior juntamente com o agente antineoplásico, que atuaria por maior tempo. Assim sendo, passou-se a associar o Lipiodol ao agente antineoplásico e ao agente embolizante, técnica de uso amplo no tratamento paliativo do CHC.

O fígado recebe suprimento sanguíneo duplo, pela artéria hepática e pela veia porta, sendo geralmente 30% da artéria hepática e 70% da veia porta. Por outro lado, o CHC é suprido quase exclusivamente pela artéria hepática. Assim sendo, a interrupção do fluxo arterial causaria isquemia tumoral, mas não no parênquima hepático. Há vários protocolos de quimioembolização utilizados em diferentes centros, com diferentes agentes antineoplásicos e embolizantes. Os resultados com essa modalidade terapêutica também apresentam grande variação, uma vez que a população dos pacientes com CHC difere grandemente, tanto no número e tamanho dos tumores como na presença de invasão vascular e na gravidade da hepatopatia associada. Na presença de cirrose hepática classificada como Child A ou B, a realização da quimioembolização em todo o parênquima hepático não parece induzir piora significativa da função hepática. O mesmo não é verdadeiro na presença de cirrose hepática Child C.

Apesar de vários centros ainda utilizarem a técnica inicialmente descrita, ou seja, injetando-se uma mistura de Lipiodol com o agente antineoplásico e posterior embolização com partículas de 1 a 2 mm de Gelfoam na artéria hepática própria, esta técnica sofreu grande refinamento, priorizando-se a realização do cateterismo superseletivo e quimioembolização somente no leito vascular que supre o tumor. Mais recentemente, com o advento das esferas

carreadoras de quimioterápico, o tratamento do CHC com quimioembolização ficou padronizado.

Antes da realização da quimioembolização é necessária adequada avaliação da anatomia vascular hepática, identificando-se o suprimento vascular do tumor e a presença de artérias gastrintestinais. Deve-se evitar a infusão do agente quimioterápico nas artérias gastroduodenal, gástrica direita e gástrica esquerda, uma vez que a ação irritativa do quimioterápico tanto no estômago como no duodeno pode causar úlceras. É importante que se identifique todo o suprimento arterial do tumor, inclusive a presença de circulação anômala.[8] Tumores grandes com frequência recrutam circulação "parasita" (Figura 81.3). Na presença de tumor justadiafragmático, por exemplo, é comum a existência de vascularização também pela artéria frênica direita e adrenal superior, e a sua não identificação certamente implicaria em resposta inadequada ao tratamento com quimioembolização.

Alguns fatores interferem na técnica de quimioembolização utilizada:

- A grande vantagem da utilização do Lipiodol seria a sua permanência no interior no tumor carreando o agente neoplásico. Hoje sabemos que nem todos os CHC retêm o Lipiodol em seu interior, que sua retenção não é específica para o CHC (hemangiomas e fístula arteriovenosa de baixo débito também o retêm), e um grande problema que a utilização do Lipiodol acarreta é o prejuízo no controle com TC e mesmo com RM, dos tumores que apresentam boa retenção do meio de contraste. Pacientes submetidos à quimioembolização devem fazer controle com TC ou RM para identificar se ainda existe neovascularização, que é caracterizada por realce no interior do tumor na fase arterial. Essa presença de neovascularização é indicativa da presença de tecido tumoral viável, sendo necessária a realização de nova quimioembolização. A presença do meio de contraste (Lipiodol) permanentemente no interior do tumor dificulta e até impossibilita essa avaliação, podendo levar a um diagnóstico falso-negativo quanto à presença de tecido tumoral (Figura 81.4).

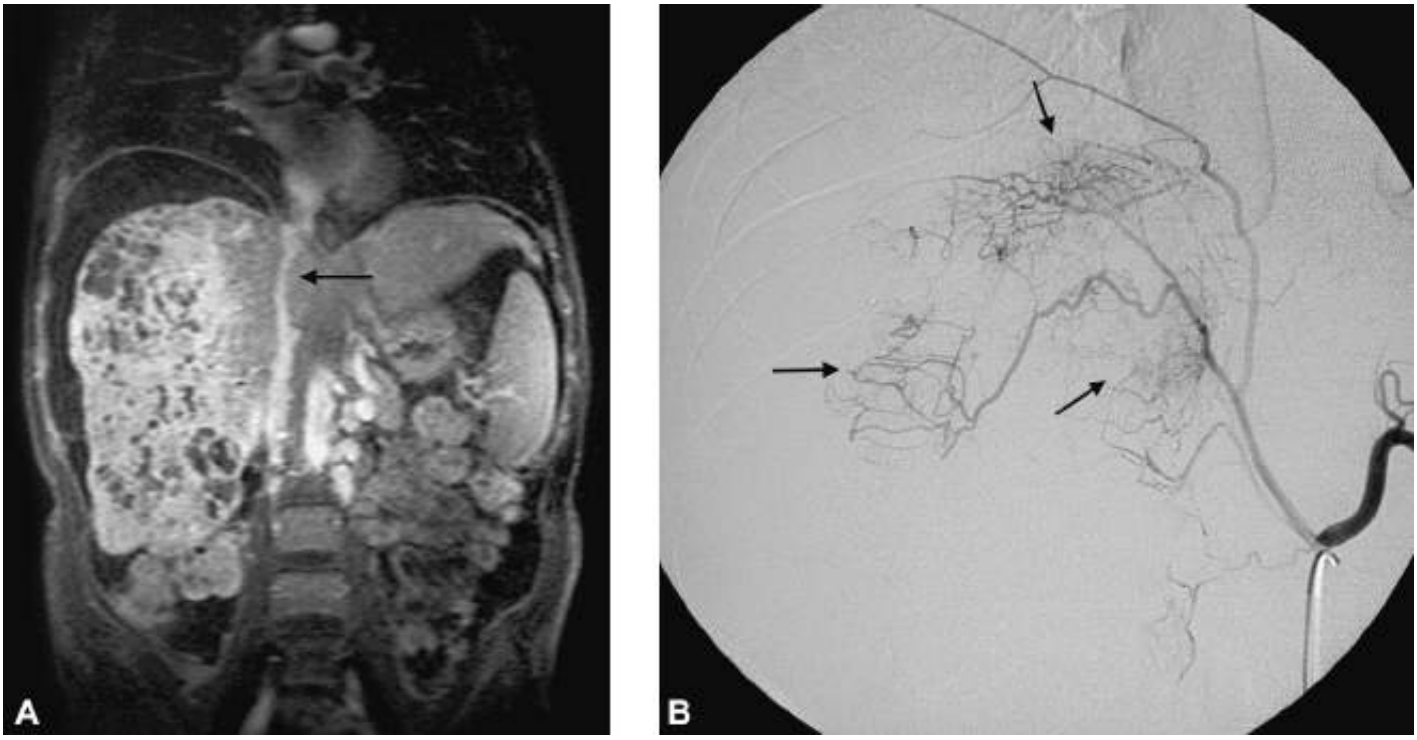

Figura 81.3 Presença de circulação "parasita" em volumoso carcinoma hepatocelular (CHC). **A.** Ressonância magnética (RM) mostra volumosa lesão expansiva no lobo hepático direito, comprimindo a veia cava retro-hepática (*seta*). **B.** Série angiográfica seletiva na artéria frênica direita mostra neovascularização para o tumor hepático (*setas*).

O Lipiodol também pode ser utilizado para identificar tumores não vistos em exames tomográficos. É injetado na artéria hepática própria durante cateterismo arterial e em 20 a 30 dias é realizada TC hepática sem contraste intravenoso somente para pesquisar a retenção do fármaco, que implicaria o diagnóstico de CHC. Ressaltando-se uma vez mais que nem todos os CHC irão reter o Lipiodol e que lesões como hemangiomas e pequenas fístulas arteriovenosas não tumorais o retêm, e cientes da possível utilização da técnica de angiografia hepática seletiva e obtenção de imagens por TC helicoidal, não mais encontramos benefícios adicionais da utilização de Lipiodol como modalidade diagnóstica coadjuvante. Por essas razões, alguns centros com experiência no tratamento do CHC já não utilizam o Lipiodol

- O agente embolizante escolhido tem papel vital na quimioembolização. Inquestionavelmente, a oclusão arterial é

um estímulo à formação de rede colateral com desenvolvimento de neovascularização, isto é, a oclusão arterial estimula a angiogênese. O crescimento tumoral depende do aporte sanguíneo. Logo, para interromper o crescimento tumoral, é necessário "bloquear" a angiogênese. O tratamento dos tumores hepáticos com embolização proximal do leito vascular arterial não deve ser realizado, uma vez que, sabidamente, é um estímulo à angiogênese com consequente crescimento tumoral e perda da via de acesso para tratamento adequado futuro. Outra grande desvantagem da embolização proximal é a deterioração da função hepática, uma vez que o fígado cirrótico é bem mais dependente do aporte arterial do que o fígado não cirrótico. Idealmente, deve ser realizado cateterismo superseletivo[9] com microcateter dos pedículos arteriais que irrigam o tumor e feita a quimioembolização seletiva. Vale ressaltar que nos tumores com fístula arteriovenosa em seu interior, essas fístulas devem ser previamente ocluídas com micropartículas

- Há vários protocolos quanto ao agente antineoplásico utilizado. Porém, universalmente os fármacos mais utilizados são a mitomicina, a doxorrubicina e a cisplatina, geralmente fazendo-se associação de dois ou três deles. É importante que o fármaco utilizado cause pouco dano ao endotélio vascular, pois é necessário preservar o leito vascular para novos tratamentos e também para a anastomose arterial durante o transplante hepático. A infusão do quimioterápico diretamente no leito vascular tumoral associada à embolização aumenta a concentração local do agente antineoplásico em 10 a 25 vezes comparativamente com a infusão intravenosa,[10] ou seja, a quimioembolização funciona como uma quimioterapia de baixa dose sistêmica e alta dose local, associando-se ainda o efeito da isquemia ao bloqueio da angiogênese
- A introdução das esferas carreadoras de quimioterápico (DCBead; Biocompatibles, UK) no arsenal de materiais disponíveis para o tratamento do CHC teve grande impacto (Figura 81.5). As esferas funcionam predominantemente como carreador do agente quimioterápico. Diferente do Lipiodol, as esferas comprovadamente retêm o quimioterápico, promovendo liberação controlada deste por até 14 dias, com aumento da concentração quimioterápica no interior do tumor e redução da concentração plasmática. O agente quimioterápico utilizado no tratamento do CHC é a doxorrubicina. As esferas têm diferentes tamanhos, devendo-se optar pelas menores, que têm melhor resultado com maior concentração do quimioterápico na periferia e no centro do tumor. Uma grande vantagem da utilização das esferas é a padronização da técnica de quimioembolização. Estudos recentes mostram melhora no resultado da quimioembolização com as esferas que retêm quimioterápico, sendo essa mais significativa no tratamento de tumores maiores.[11]

Vários estudos mostraram aumento e melhora da sobrevida dos pacientes submetidos à quimioembolização, ao passo que outros tantos estudos não mostraram aumento significativo na sobrevida com esse tratamento. Como mencionado, existe grande variação tanto na população de pacientes tratados como também na técnica utilizada. A avaliação dos estudos deve ser individualizada para cada instituição, e serviços com centro de transplante hepático ativo têm perspectivas diferentes já que, por exemplo, pacientes com cirrose hepática avançada que apresentem pequeno tumor hepático poderão não vir a falecer em decorrência do tumor. Poder-se-ia dizer que, nesse caso, a quimioembolização não traria benefícios. Porém, se esse mesmo paciente estiver aguardando transplante hepático, o crescimento tumoral é fator de mau prognóstico, com aumento da recidiva de tumor no fígado transplantado ou, mesmo, contraindicando a realização do transplante e, neste caso, a quimioembolização com controle do tumor hepático traria grande benefício.

Entre janeiro de 2001 e agosto de 2004 realizamos 113 quimioembolizações em 60 pacientes com CHC sem a utilização de Lipiodol (agente antineoplásico associado à embolização com micropartículas superseletivamente no leito vascular tumoral) com melhora no resultado e redução na incidência de complicações, especificamente a piora da função hepática, mesmo na presença de doença hepática avançada. Nos últimos anos, substituímos essa técnica pela utilização das esferas carreadoras de quimioterápico. Entre novembro de 2007 e fevereiro de 2011, realizamos 155 quimioembolizações em 99 pacientes com CHC com esferas carreadoras de quimioterápico, o resultado foi melhor, com aumento da necrose tumoral e redução da toxicidade hepática, possibilitando ampliar as indicações. O número de quimioembolizações necessárias e o tempo de internação hospitalar reduziram ainda mais. Essa técnica é segura, mesmo para pacientes com tumores maiores ou trombose da veia porta. A trombose da veia porta foi considerada contraindicação formal à realização da quimioembolização durante longo tempo. Porém, com a embolização superseletiva do tumor, os riscos são bem controlados.

Infelizmente, ainda hoje, com toda a tecnologia de cateteres disponíveis e com o conhecimento da importância do bloqueio da angiogênese para o controle do crescimento tumoral, vários centros ainda utilizam a técnica inicial, com embolização proximal da artéria hepática própria, com consequente aumento da incidência de complicações e

menor eficácia do método terapêutico.

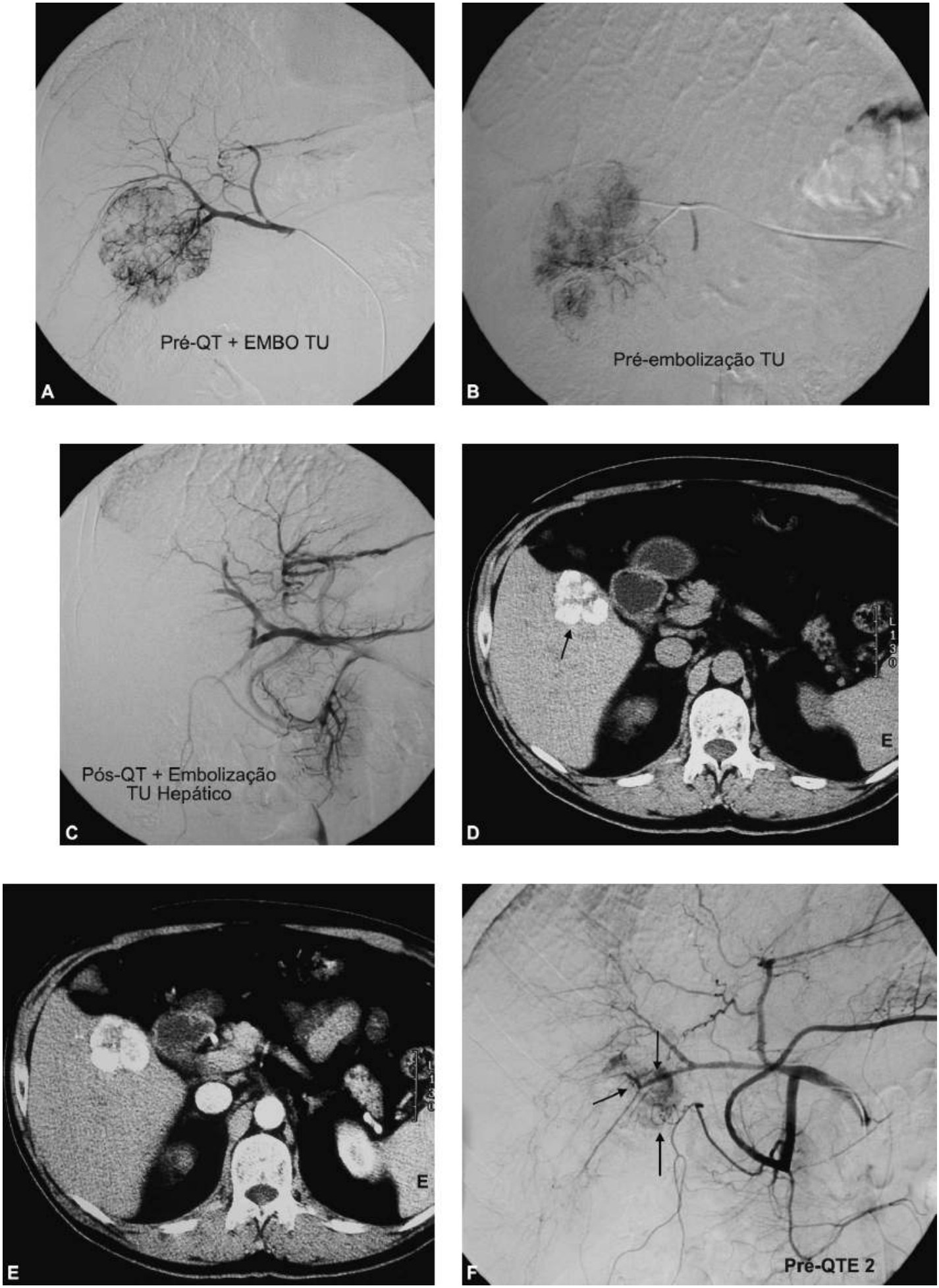

Figura 81.4 Retenção de Lipiodol após a quimioembolização de tumor hepático, interferindo no diagnóstico evolutivo. **A.** Angiografia hepática mostrando lesão expansiva hipervascular, com vasos tumorais em seu interior. **B.** Cateterismo superseletivo com microcateter pré-quimioembolização. **C.** Angiografia hepática após a quimioembolização com Lipiodol

+ quimioterápico + micropartículas de álcool polivinílico (PVA), mostrando artérias hepáticas pérvias, não havendo opacificação da neovascularização no tumor. **D.** Tomografia computadorizada (TC) de controle 1 mês após a quimioembolização mostrando impregnação da lesão pelo Lipiodol (*seta*). **E.** A TC após a injeção de contraste intravenoso não mostra realce, sugerindo não haver neovascularização no tumor. **F.** Estudo angiográfico realizado 1 dia após a TC mostra a presença de neovascularização no tumor hepático "falso-negativo pela presença do Lipiodol no tumor" (*setas*).

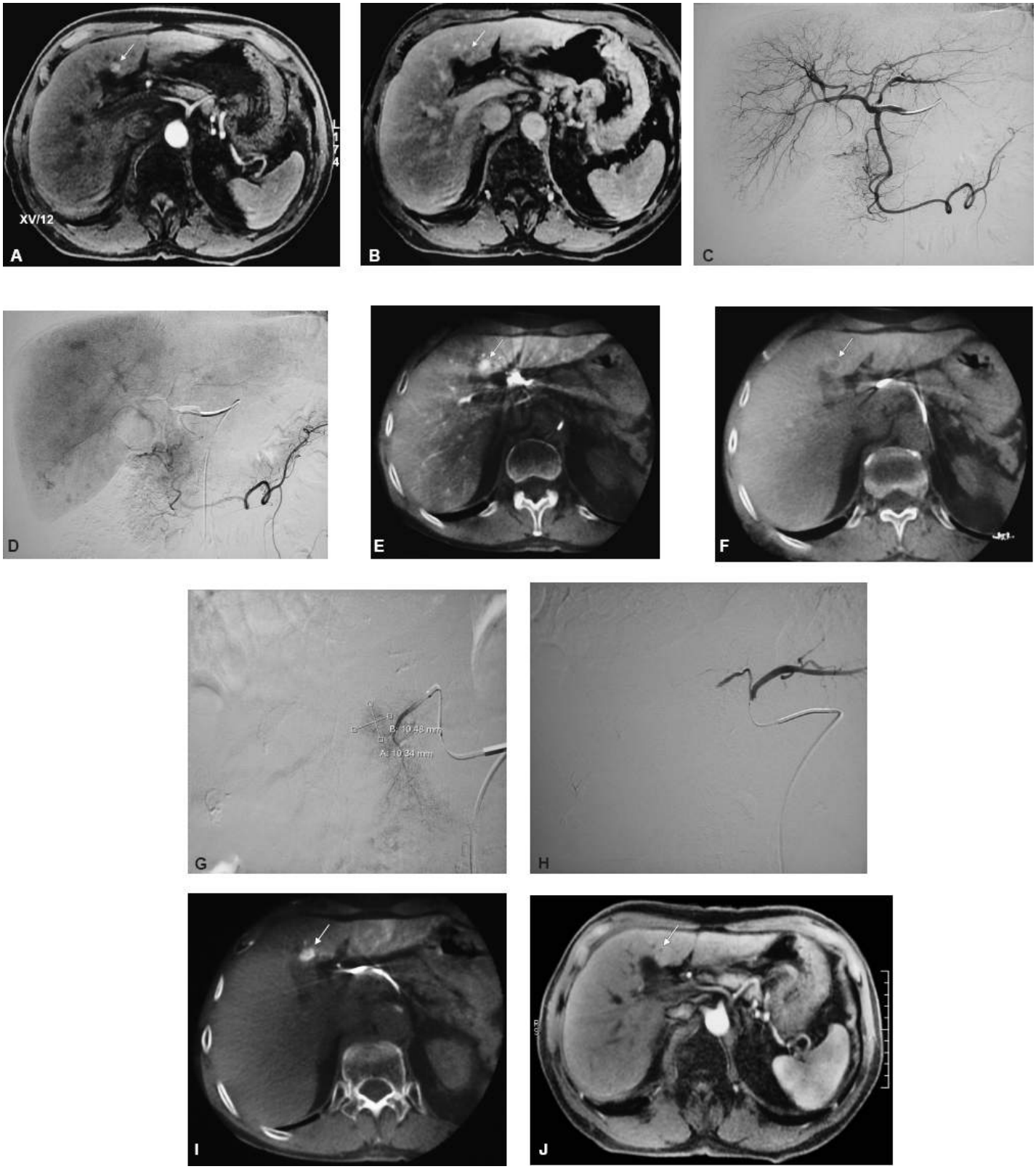

Figura 81.5 Paciente com vírus da hepatite C negativado há 8 anos evolui com aumento da alfafetoproteína sérica, diagnosticado com CHC por ressonância magnética – RM (ultrassom + tomografia computadorizada [TC] não identificaram nódulos sugestivos de CHC). Tratamento: quimioembolização com esferas carreadoras de quimioterápico, orientado por angiotomografia. **A** e **B.** RM mostra nódulo hipervascular na fase arterial e *wash-out* na fase de equilíbrio compatível com CHC (*seta*). **C.** Angiografia digital hepática não identificando o nódulo. **D.** Angiografia digital hepática fase tardia mostra parenquimograma heterogêneo, sem identificação do nódulo. **E** e **F.** Angiotomografia com Xper-CT (Philips) mostra nódulo hipervascular na fase arterial com *wash-out* na fase de equilíbrio (*seta*). **G** e **H.** Cateterismo superseletivo do nódulo identificado pela angiotomografia antes e após a quimioembolização com esferas carreadoras de

quimioterápico. **I.** TC sem contraste imediatamente após a quimioembolização mostra retenção de contraste junto com esferas no interior do nódulo (*seta*). **J.** RM-fase arterial, 30 dias após o tratamento com quimioembolização mostra nódulo avascular, com redução de volume, compatível com necrose tumoral (*seta*).

Certamente, a população dos pacientes e a apresentação dos tumores hepáticos primários são bastante variadas, fazendo com que a indicação do tratamento com quimioembolização deva ser individualizada para cada caso especificamente, sendo importante a avaliação multidisciplinar criteriosa dos benefícios e possíveis intercorrências do procedimento.

O tratamento do CHC se inicia na sua identificação quando ainda pequeno, pois somente assim poderemos influenciar positivamente a evolução desses pacientes a médio e longo prazo, com aumento da sobrevida livre de tumor após o transplante hepático.

Quimioembolização em tumores secundários do fígado

O fígado é um dos locais mais frequentes em que ocorrem metástases. Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolverão metástase hepática, e estas quando não factíveis de ressecção cirúrgica devido à localização ou multiplicidade apresentam geralmente resposta insatisfatória à quimioterapia sistêmica. A quimioterapia intra-arterial com infusão contínua na artéria hepática tem sido empregada em vários centros, mas apesar da resposta terapêutica demonstrada ser maior parece não haver diferença significativa na sobrevida comparativamente com a quimioterapia sistêmica.[12]

A técnica da quimioembolização no tumor metastático hepático é a mesma empregada para o CHC. Tumores metastáticos hipervasculares apresentam melhor resposta ao tratamento com a quimioembolização do que aqueles com pouca vascularização.

A quimioembolização está indicada quando a doença metastática não tem indicação cirúrgica, não responde à quimioterapia sistêmica estando a doença limitada ao fígado, ou ainda quando apesar da doença metastática não estar limitada ao fígado, a presença da doença hepática é o fator que mais influenciaria a morbidade do paciente, e o controle da doença hepática implicaria em aumento da sobrevida do paciente.

O fígado metastático, por não apresentar doença parenquimatosa associada, tem menor risco de piora significativa da função hepática com a quimioembolização do que o fígado cirrótico com CHC, desde que a veia porta esteja pérvia.

Na presença de tumores grandes ocupando boa parte do parênquima hepático, a quimioembolização parcial seriada é mais apropriada, minimizando o risco de insuficiência hepática. Porém, vale ressaltar que a associação de grande substituição do parênquima hepático por tumor e elevação da bilirrubina sérica aumenta o risco de deterioração da função hepática após a quimioembolização.

As metástases hepáticas tratadas com mais frequência são: gastrintestinal, colorretal, mama e melanoma.

Com a utilização das esferas carreadoras de quimioterápico, o resultado no tratamento da metástase hepática teve melhora significativa, especialmente nas metástases de tumor colorretal, que utilizamos esferas carreadas com irinotecano como agente quimioterápico. Estudos recentes mostram aumento na sobrevida dos pacientes que não respondendo à quimioterapia sistêmica, foram tratados com quimioembolização com esferas embebidas com irinotecano (DEBIRI).[13,14]

Quimioembolização em tumores neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos são tumores raros, representando menos de 1% dos tumores malignos. São tumores de crescimento geralmente lento e, quando diagnosticados, é comum já apresentarem metástases. Quando desenvolvem metástase hepática podem apresentar síndrome carcinoide, com diarreia, sudorese e *flushing* cutâneo, e somente 9% dos pacientes terão indicação de ressecção cirúrgica pela grande extensão do tumor. A síndrome carcinoide é primariamente tratada com a utilização de análogos da somatostatina, e aproximadamente 50% dos tumores ficarão resistentes ao tratamento em 1 ano.

Tanto a embolização (Figura 81.6) como a quimioembolização têm sido usadas com sucesso no controle das metástases hepáticas dos tumores neuroendócrinos, apesar da extensão do comprometimento hepático. Poderá se proceder à infusão do quimioterápico associado à embolização ou somente à embolização com partículas que, certamente, é o fator que decisivamente influencia a resposta terapêutica na metástase hepática do tumor

neuroendócrino. Não existe comparação randomizada entre essas duas técnicas que demonstre claramente as vantagens em se adicionar agente quimioterápico.[15] O tratamento deverá ser prontamente realizado, sem esperar a progressão da metástase ou mesmo a falta de resposta com a utilização da somatostatina.

Tratamento endovascular na hipertensão portal

Pacientes com cirrose ou outras doenças hepáticas crônicas podem ser assintomáticos ou ter sintomas relacionados com a progressão da doença e hipertensão portal. Esta geralmente se manifesta pelo aparecimento de suas complicações, incluindo sangramento por varizes gastresofágicas, ascite, encefalopatia, coagulopatia, icterícia e esplenomegalia.

O radiologista vascular e intervencionista tem papel ativo no diagnóstico e no tratamento da hipertensão portal, e esse papel tem mudado bastante nas últimas quatro décadas. Nos anos 1950 e 1660, a radiologia intervencionista contribuiu para o mapeamento da circulação portal, necessário para a criação de *shunt* cirúrgico. Porém como o *shunt* cirúrgico acompanhava-se de alta morbidade e mortalidade, principalmente em casos de hemorragia aguda, abriu-se espaço para algumas modalidades de tratamento menos agressivas, e surge o tratamento com embolização trans-hepática das varizes gastresofágicas em 1974.[16] No entanto, a embolização das varizes cursou com alta incidência de complicações, incluindo trombose da veia porta com piora da hipertensão portal e óbito por insuficiência hepática, sendo abandonada.[17] A esclerose endoscópica se mostrou eficaz na identificação e no controle do sangramento de varizes gastresofágicas, com baixa morbidade.

O tratamento endoscópico, com esclerose e, mais recentemente, com a ligadura das varizes, apesar de eficaz, não reduz a pressão no sistema portal, com consequente progressão da hipertensão portal e recorrência do sangramento. Para correção da hipertensão portal seria necessária a criação de *shunt* cirúrgico, que apesar de controlar imediatamente a pressão portal, quando realizado em pacientes com doença hepática avançada (Child B e C) cursa com alta incidência de complicações. Seria necessário um método terapêutico menos invasivo que reduzisse a pressão portal e controlasse o sangramento pelas varizes. O *shunt* portossistêmico intra-hepático (TIPS, do inglês, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) se enquadra nessa categoria, ganhando espaço rapidamente no tratamento da hipertensão portal.

TIPS

A ideia de criar um *shunt* portossistêmico percutâneo no parênquima hepático foi concebida por Rosh em 1969.[18] Porém, somente com a introdução do *stent* metálico no arsenal terapêutico intervencionista foi possível concretizar a ideia inicialmente proposta por Rosh e, em 1989, Richter[19] descreveu o primeiro TIPS em um paciente usando o *stent* Palmaz.

O TIPS é realizado por acesso jugular, sendo feita uma comunicação entre uma veia hepática e a veia porta dentro do parênquima hepático. O trajeto entre a veia hepática e a veia porta é mantido por um *stent* (Figura 81.7). Deve-se utilizar *stent* autoexpansível, sendo importante que o *stent* cubra a veia hepática até a sua entrada na veia cava, uma vez que a estenose na veia hepática é a principal causa de estenose e oclusão tardia do TIPS. Pode-se utilizar *stent* recoberto ou não, apesar de trabalhos recentes mostrarem que o *stent* recoberto aumenta a vida útil do TIPS, isto é, sem estenose ou trombose.[20-22] Esses trabalhos comparam o resultado do TIPS feito com *stent* recoberto e que vai até a entrada da veia hepática na cava com o resultado do TIPS feito com *stent* não recoberto e sem entrar na veia cava o que, sabidamente, é um fator que interfere na sua durabilidade.

O grande diferencial do TIPS com *stent* recoberto é a possibilidade de realizar *shunt* de pequeno calibre, ou seja "TIPS calibrado" com redução da incidência e grau de encefalopatia. O TIPS com *stent* não recoberto deve ter maior diâmetro, 10 mm, para evitar trombose, enquanto o TIPS com *stent* recoberto pode ter pequeno diâmetro, de 6 a 7 mm, sem aumentar a incidência de trombose. Apesar da utilização do *stent* recoberto implicar em aumento do custo inicial do TIPS, esse custo inquestionavelmente fica minimizado quando analisamos a melhora da qualidade de vida do paciente e a redução do número de internações hospitalares para tratamento de encefalopatia.

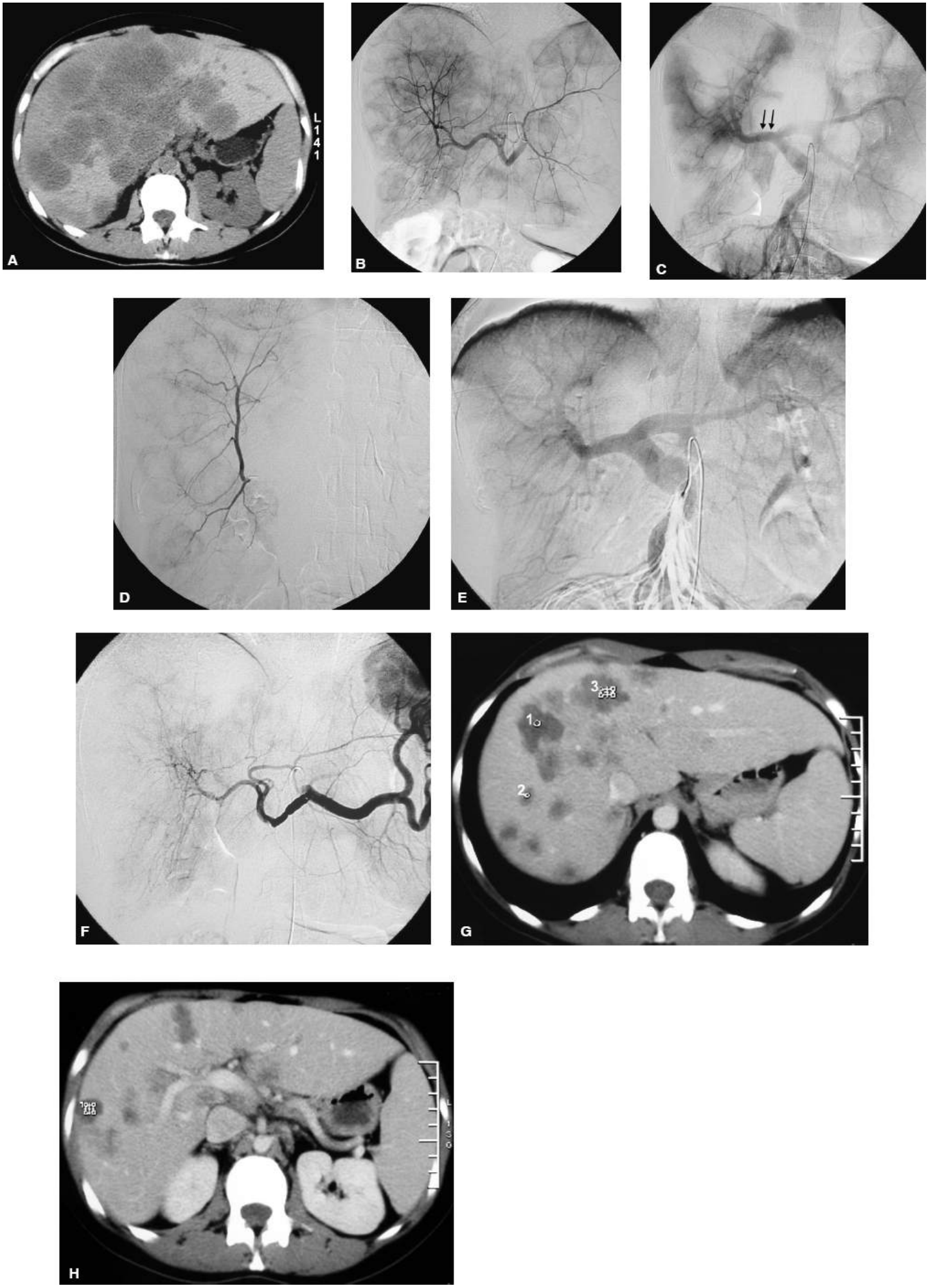

Figura 81.6 Paciente com metástases hepáticas de tumor neuroendócrino, apresentando volumosa hepatomegalia e ascite por causa da compressão da veia porta pelos tumores. Tratamento com embolização seriada. **A.** Tomografia computadorizada (TC) pré-embolização mostrando inúmeras lesões hepáticas confluentes. **B.** Angiografia mostra hepatomegalia e inúmeras massas hipervasculares nos lobos hepáticos direito e esquerdo. **C.** Portografia arterial

mostrando áreas avasculares no parênquima hepático e compressão da veia porta (*setas*). **D.** Cateterismo seletivo da artéria hepática segmentar do lobo direito pré-embolização do lobo hepático direito. **E.** Portografia arterial 22 dias após a embolização do lobo hepático direito mostra redução do volume do lobo hepático direito, das áreas vasculares no parênquima hepático e da compressão da veia porta. **F.** Angiografia hepática prévia à segunda embolização hepática, lobo hepático esquerdo, mostrando importante redução da neovascularização no lobo hepático direito. **G** e **H.** TC 40 dias após a segunda embolização hepática mostrando nítida redução do volume dos tumores hepáticos (compare com Figura 81.6 A). A paciente encontra-se assintomática, sem ascite e não apresentou piora da função hepática durante as embolizações.

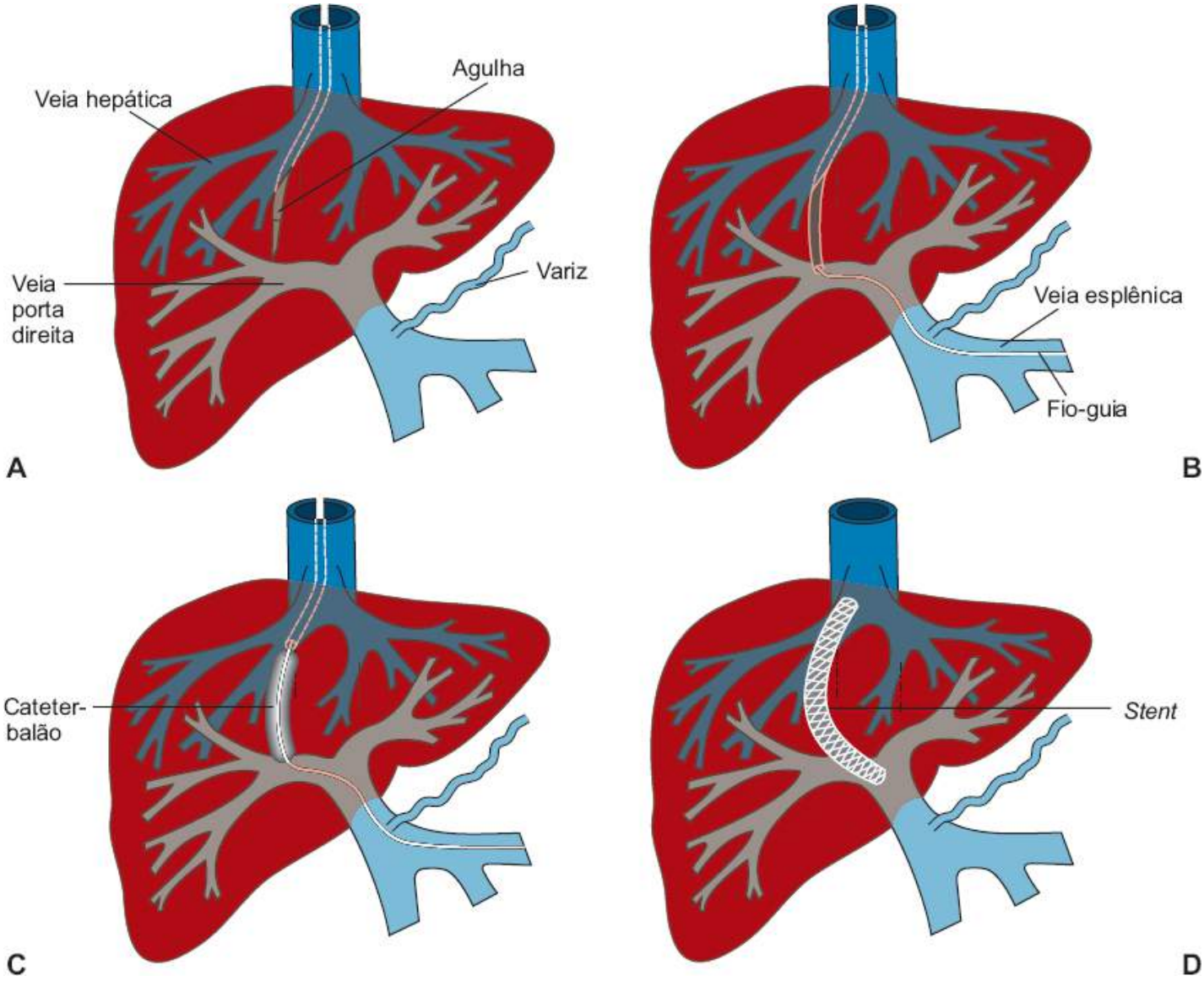

Figura 81.7 Esquema da técnica para realização de *shunt* portossistêmico intra-hepático (TIPS, do inglês, *transjugular intrahepatic portosystemic* shunt). **A.** Punção trans-hepática do ramo portal direito. **B.** Passagem do cateter e fio-guia através da veia porta para a veia esplênica; observar a presença de variz gástrica esquerda; realizam-se as medidas de pressão. **C.** Dilatação do trajeto trans-hepático. **D.** Implante de *stent* comunicando a veia porta com a via hepática; havendo descompressão do sistema portal, a variz gástrica esquerda não é opacificada, e verificam-se as medidas de pressão.

Inicialmente, o TIPS foi indicado para pacientes muito graves e, consequentemente, não cursava com boa resposta. Como o TIPS reduz o fluxo portal no parênquima hepático é necessário que o paciente tenha alguma reserva hepática, e nível sérico de bilirrubina > 3 mg/dℓ já é um fator de mau prognóstico. Não se deve esperar que o paciente complique para se indicar o TIPS, pois estaremos adicionando complicações ao procedimento. Note-se que o modelo matemático MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), que leva em consideração bilirrubinas, creatinina e o tempo de protrombina, e que é hoje utilizado em vários países para priorizar alocação/distribuição de fígados para transplante, foi usado inicialmente para prever a mortalidade após TIPS.[23]

A rápida aceitação do TIPS como modalidade terapêutica das complicações da hipertensão portal se atribui ao fato de ser um procedimento seguro e minimamente invasivo que promove efetivamente a descompressão do sistema portal. Em mãos experientes, apesar da complexidade do procedimento e da gravidade do paciente, o TIPS

será realizado com sucesso em mais de 93% dos pacientes, com incidência de complicação grave inferior a 3%. As indicações do TIPS são listadas a seguir:

- Sangramento agudo não responsivo à terapêutica clínica e/ou endoscópica
- Sangramento recidivante não responsivo ao tratamento com ligadura elástica por endoscopia
- Sangramento por varizes ectópicas (anorretal, jejunal)
- Ascite refratária
- Hidrotórax hepático refratário
- Síndrome de Budd-Chiari
- Gastropatia hipertensiva
- Síndrome hepatorrenal.

O TIPS é efetivo no controle imediato do sangramento por varizes gastresofágicas, e também tem se mostrado eficaz no controle do sangramento gastrintestinal por varizes atípicas (jejunais, hemorroidárias) e na gastropatia hipertensiva. Trabalhos clínicos têm mostrado eficácia do TIPS em 62 a 92% no tratamento da ascite refratária e 77 a 88% no hidrotórax hepático. Bons resultados também têm sido obtidos no tratamento da síndrome de Budd-Chiari e síndrome hepatorrenal.

As complicações precoces mais temidas do TIPS são a piora da função hepática e a encefalopatia. Com a realização do "TIPS calibrado" a incidência de encefalopatia e mesmo da deterioração da função hepática são menores. A encefalopatia em geral é controlada com o uso de laxantes dissacarídios (lactulose) e dieta e, eventualmente, antibióticos não absorvidos (neomicina). Em alguns casos, no entanto será necessário reduzir o calibre ou mesmo ocluir o TIPS para controlar a encefalopatia. Pacientes que já apresentavam encefalopatia fora da vigência de sangramento ou infecção certamente evoluirão com piora da encefalopatia após o TIPS, devendo ser questionada a sua realização.

A complicação tardia mais comum do TIPS é a estenose ou trombose do *shunt*, geralmente associada a hiperplasia intimal ou estenose da veia hepática. Trabalhos relatam a permeabilidade primária do TIPS em 1 ano de 20 a 66%,[24] porém com permeabilidade primária-assistida e secundária em 1 ano de 72 a 83% e 86 a 96%, respectivamente, e em 2 anos de 58 a 79% e 88 a 92%, respectivamente. Quando o TIPS tem ótimo posicionamento (cerca de 15 mm no tronco da veia porta e cobrindo a veia hepática até a sua entrada na veia cava inferior) a sua permeabilidade primária em 1 ano certamente é superior aos citados 20 a 66%. O controle do TIPS com Doppler, quando feito por profissional experiente, é eficaz na identificação de redução significativa do fluxo em seu interior, sendo ótimo exame não invasivo de controle em pacientes com TIPS, devendo ser realizado periodicamente.

Como o TIPS aumenta o fluxo sanguíneo para o coração, não deverá ser realizado quando há insuficiência cardíaca direita ou esquerda e na hipertensão pulmonar grave. Outras contraindicações incluem doença policística hepática, insuficiência hepática grave, infecção hepática ou sistêmica, obstrução biliar, coagulopatia grave incontrolável.

É inquestionável o valor do TIPS no tratamento da hipertensão portal, porém deve estar claro que o TIPS não é um tratamento definitivo, uma vez que a doença hepática quando instalada tende a progredir, e que controlará apenas as manifestações clínicas da hipertensão portal. O grande papel do TIPS é como "ponte" para o transplante hepático.

Outros tratamentos endovasculares na hipertensão portal

Apesar da grande maioria dos casos de hipertensão portal estar relacionada com a presença de cirrose alcoólica ou viral, correspondendo à hipertensão portal sinusoidal/intra-hepática, é importante lembrar que a "obstrução" ao fluxo portal poderá ocorrer em qualquer nível no sistema portal, ou seja, pré-hepática ou pós-hepática. Embora o quadro clínico possa ser semelhante, o tratamento endovascular deverá ser diferenciado e, ainda que não frequentes, essas formas de hipertensão portal devem ser diagnosticadas e tratadas.

Fístula arterioportal

As fístulas arterioportais podem estar relacionadas com trauma ou biopsia hepática, e quando de alto fluxo condicionam quadro de hipertensão portal pré-hepática grave. O tratamento com embolização percutânea é eficaz.

Estenose/trombose da veia cava inferior ou das veias hepáticas

A presença de membrana na veia cava inferior ou na veia hepática é uma entidade bastante incomum no Ocidente, porém é uma causa comum de hipertensão portal pós-hepática no Japão.[25] O diagnóstico precoce é importante uma vez que o tratamento em fase inicial da doença evitará a progressão para cirrose hepática. As membranas da veia cava são consideradas congênitas, sendo provavelmente decorrentes da persistência do ducto fibroso da veia umbilical esquerda e do ducto venoso. Geralmente são localizadas logo acima da entrada da veia hepática direita e abaixo do diafragma, e também abaixo da entrada da veia hepática esquerda.

Ocasionalmente, a obstrução da veia cava inferior será segmentar e não membranosa, sendo importante a opacificação de ambos os lados da membrana a fim de avaliar a sua extensão e direção.

O tratamento de escolha da membrana e obstrução segmentar da veia cava inferior é a angioplastia, com ou sem implante de *stent* metálico. Antes da realização do tratamento endovascular com angioplastia, a maioria dos casos era tratada com cirurgia toracoabdominal com resultados mistos. Na oclusão, será necessário realizar a perfuração da membrana e, posteriormente, angioplastia e implante de *stent* (Figura 81.8).

Certamente, a membrana da veia cava inferior é rara. Porém é um dos poucos casos em que se consegue a cura da hipertensão portal, quando o tratamento é prontamente realizado. O tratamento endovascular com angioplastia é seguro e efetivo na maioria dos casos; em casos de estenose residual ou recidiva da estenose o uso de *stent* metálico estará indicado.

A estenose da veia cava inferior ou da veia hepática poderá estar relacionada com a fibrose pós-operatória no transplante hepático. O tratamento com angioplastia e *stent* também é eficaz.

Síndrome de Budd-Chiari

Na presença de trombose das veias hepáticas com quadro de hipertensão portal pós-hepática, o tratamento com a realização do TIPS tem se mostrado bastante promissor, com melhora imediata do quadro (Figura 81.9). É um TIPS tecnicamente mais difícil, e, em alguns casos, será necessária a realização do *shunt* diretamente da veia cava inferior retro-hepática. Como são pacientes com estado de hipercoagulabilidade, imediatamente após a realização do TIPS deverá ser iniciada a anticoagulação sistêmica.

Hiperesplenismo

Não se tem real conhecimento da razão por que alguns pacientes com cirrose hepática evoluem com esplenomegalia volumosa e outros não. O hiperesplenismo caracteriza-se por um sequestro dos elementos figurados do sangue no interior do baço, acompanhado por esplenomegalia e hiperplasia medular. Em alguns casos, a pancitopenia, especialmente a plaquetopenia, é tão grave que impede a realização de qualquer tratamento. O tratamento cirúrgico clássico por esplenectomia apresenta considerável morbidade, mesmo em mãos experientes. O tratamento com embolização "parcial" com partículas é eficaz, com baixo índice de complicações graves, e geralmente em 30 a 40 dias será possível observar aumento da contagem de plaquetas e leucócitos. Pode-se retirar a circulação esplênica com embolização com partículas em até 50%, ainda que, em geral, procure-se embolizar não mais de 20 a 30% (Figura 81.10) e, se necessário, repete-se a embolização, diminuindo assim os efeitos colaterais esperados (dor de moderada intensidade e hipertermia por 2 a 3 semanas) e reduzindo a incidência de complicações.

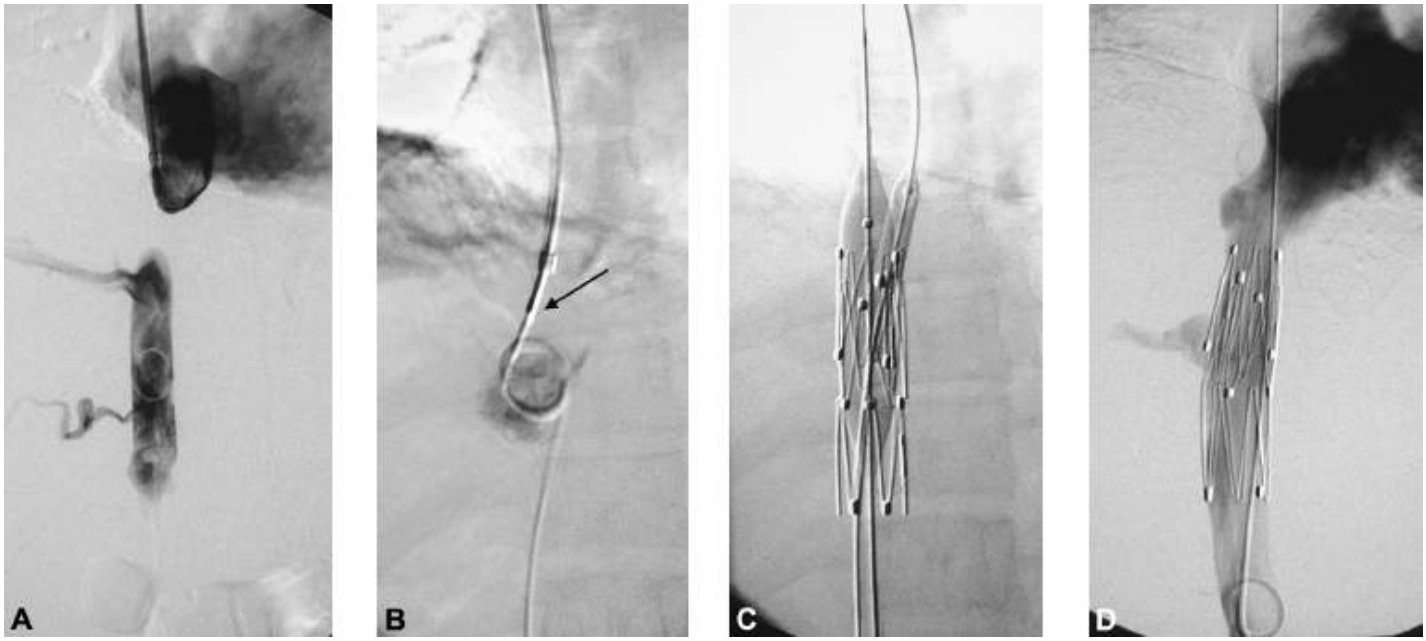

Figura 81.8 Paciente feminina, 24 anos de idade com história de dor abdominal e hepatomegalia há 7 anos, sendo tratada como "hepatite". Ultrassom realizado com achados inespecíficos. Biopsia hepática sugerindo hepatite autoimune, sendo medicada com imunossupressor e corticoide. Realizada posteriormente revisão de lâmina, que mostrou congestão venosa, sendo encaminhada para avaliação angiográfica. **A.** Cavografia realizada com injeção de contraste simultânea na veia cava inferior e no átrio direito mostrando obstrução segmentar da veia cava inferior, diagnóstico de membrana da veia cava. **B.** Realizada a perfuração da membrana da veia cava inferior através do coto superior da veia cava para a porção inferior da veia cava (*seta*). **C.** Angioplastia após o implante do *stent* metálico com dois balões – *kissing balloons technique*. **D.** A cavografia imediatamente após o tratamento endovascular mostra veia cava inferior amplamente pérvia com melhora clínica imediata. A paciente permanece assintomática após 5 anos.

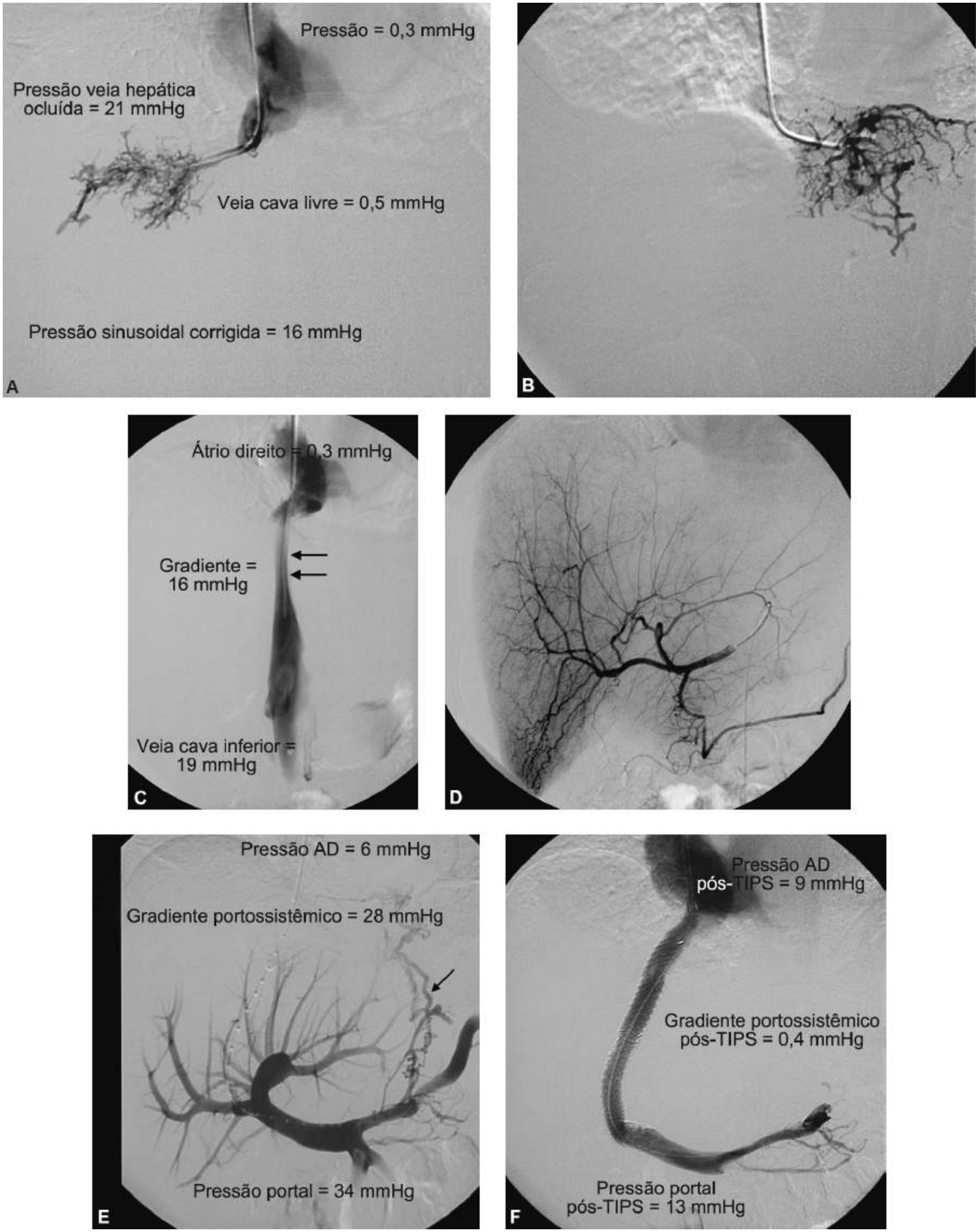

Figura 81.9 Paciente feminina, com quadro de dor e aumento do volume abdominal há 1 mês. Síndrome de Budd-Chiari confirmada por biopsia hepática transjugular. **A** e **B.** Flebografia hepática direita e esquerda mostrando imagem clássica de "teia de aranha", característica da síndrome de Budd-Chiari. As medidas de pressão na veia hepática livre e ocluída e no átrio direito constataram pressão sinusoidal corrigida de 16 mmHg. **C.** A cavografia inferior mostra estenose acentuada da veia hepática retro-hepática com gradiente pressórico de 16 mmHg (*setas*). **D.** Angiografia hepática mostrando estiramento das artérias pela congestão hepática e aumento de volume. **E.** Portografia trans-hepática pré-TIPS mostra variz gastresofágica (*seta*), a medida de pressão constata pressão portal de 34 mmHg com gradiente portossistêmico de 28 mmHg. **F.** Portografia após TIPS mostrando desvio do fluxo portal através do *shunt* para o átrio direito (AD), não mais havendo opacificação da variz gastresofágica com queda da pressão portal. Houve controle da ascite e dor abdominal com redução da hepatomegalia.

Considerações finais

A medicina é uma ciência em permanente evolução, e métodos diagnósticos e terapêuticos utilizados hoje poderão não mais estar sendo utilizados amanhã. A história da angiografia hepática é um exemplo clássico de técnicas que surgiram, caíram em desuso e algumas retornaram. A evolução tecnológica e a nova expectativa de vida que o transplante hepático proporciona ao paciente com doença hepática avançada têm papel decisivo na conduta diagnóstica e terapêutica destes pacientes.

A angiografia diagnóstica e terapêutica, quando bem empregadas, poderão influenciar positivamente a evolução da doença hepática, desde que utilizadas no momento correto. O diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular e a realização do TIPS são imprescindíveis no arsenal terapêutico da hepatopatia na atualidade.

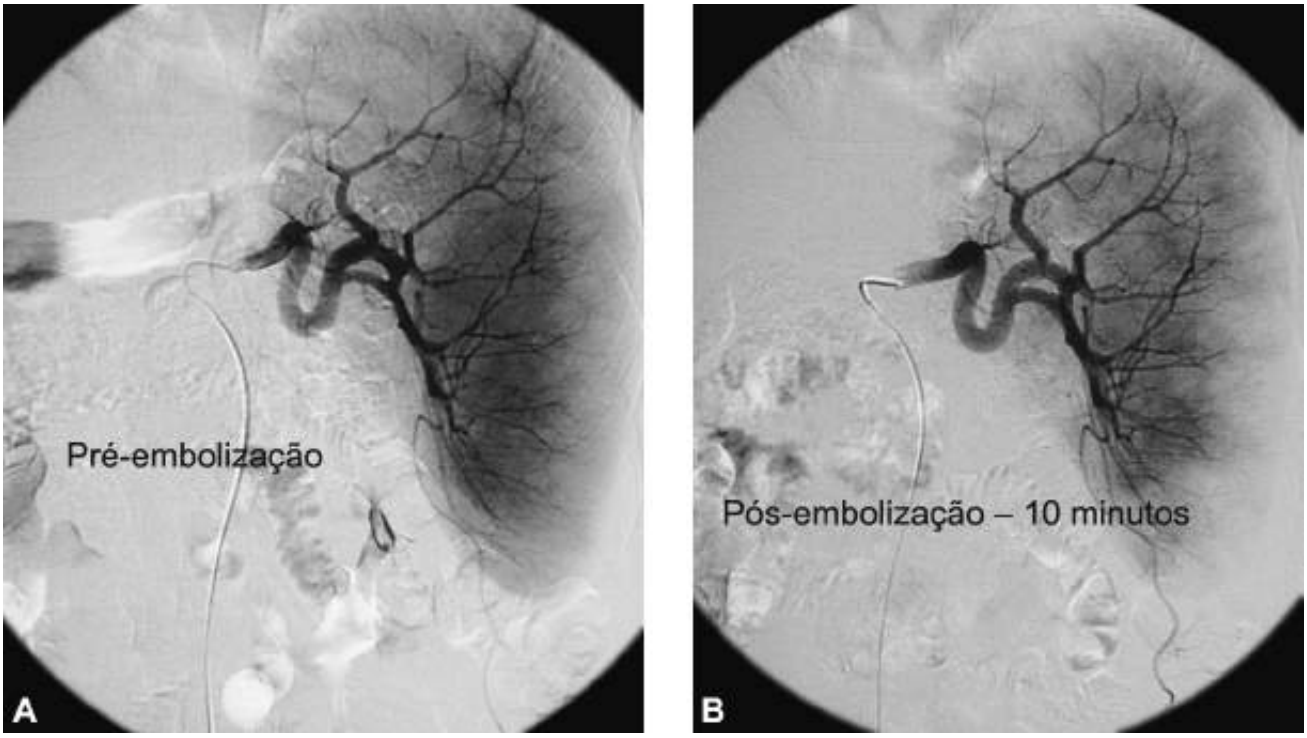

Figura 81.10 Embolização esplênica parcial em paciente com plaquetopenia grave (23.000 plaquetas/mm^3) impedindo o tratamento com interferona peguilada para HCV. **A.** Angiografia esplênica pré-embolização. **B.** Angiografia esplênica 15 min após a embolização com partículas de álcool polivinílico (PVA) misturadas com uma solução contendo contraste iodado e antibiótico (1 g de ampicilina) mostrando ausência de opacificação de ramos de quinta ordem difusamente na cortical do baço. Em 3 semanas a contagem das plaquetas subiu para 120.000/mm^3, sendo realizado o tratamento do HCV com interferona peguilada e ribavirina, com resposta sustentada.

Capítulo 82

Elastografia Hepática Transitória

Hoel Sette Jr., Silvia Regina Soares e Maurício Fernando de Almeida Barros

Introdução

Um dos aspectos mais importantes do manuseio das doenças hepáticas crônicas consiste na determinação do grau da fibrose, pois dessa forma se estabelece a evolução ou a involução do prognóstico da enfermidade.[1] Historicamente, isso era realizado por meio da biopsia hepática: procedimento invasivo associado a risco de complicações, amostragem não significativa e subjetividade do observador, limitando muito a precisão da avaliação do estágio da fibrose.[2-4] Assim, vários marcadores biológicos e de métodos de imagem para a avaliação não invasiva da fibrose do fígado foram desenvolvidos.[1,5]

Castera *et al.* classificaram esses métodos em duas abordagens distintas e complementares: abordagem *biológica*, baseada na quantificação de biomarcadores da fibrose no soro, e abordagem *física*: baseada na medida do endurecimento do fígado usando-se a elastografia.[5]

Trataremos nessa revisão apenas da abordagem física. Atualmente, essa técnica baseada em ultrassom é cada vez mais disponibilizada em muitos países e tem se mostrado um meio não invasivo confiável e seguro de avaliar a gravidade da doença na doença hepática crônica validado em sete tipos de diferentes etiologias.

Método

A elastografia hepática transitória (EHT), avaliada pelo FibroScan® é método não invasivo e indolor para medir a elasticidade hepática. O aparelho é baseado na medição da elastografia transitória unidimensional, técnica que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e ultrassons de baixa frequência. O aparelho é composto por sondas, sistema de ultrassom acoplado e central eletrônica para o processamento dos dados. As sondas produzem vibrações de leve amplitude e baixa frequência que são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, através do qual elas se propagam. Um sistema de ultrassom emite pulsos que possibilitam acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima. O transdutor dispõe de frequência superior àquela utilizada nas ultrassonografias habituais (3,5 MHz). O FibroScan® está calibrado para avaliar o parênquima hepático a 25 a 65 mm da pele, com um volume de 1 × 2 cm. Isto equivale a aproximadamente 1/500 do volume hepático. A velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada com a elasticidade em quilopascals (kPa), ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações.[6]

As medidas são obtidas no mesmo espaço intercostal em que é feita a biopsia hepática. A linha axilar média e uma linha transversal e paralela aos rebordos costais, ao nível do apêndice xifoide, servem de ponto de referência. O paciente deve permanecer em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima. É necessário jejum de 2 a 3 h.[7] Assistido pela imagem ecográfica que surge na tela do aparelho, o operador localiza uma área de fígado livre de grandes estruturas vasculares e ósseas. Uma vez definida a área a ser avaliada, inicia-se a aquisição dos valores. As aquisições incorretas são automaticamente descartadas pelo *software*, ocorrendo o mesmo se a pressão do transdutor na pele for demasiadamente intensa.

Os valores do FibroScan® podem variar de 2,5 a 75 kPa, estando os resultados imediatamente disponíveis. O valor final é representado pela mediana das aquisições válidas, que é considerada como representativa da elasticidade hepática. A taxa de sucesso do exame é calculada pelo número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições. Em geral, a taxa de sucesso reflete a dificuldade para a realização do procedimento. A acuidade do exame resulta em 10 medições com taxa de sucesso de 70%, e a variação interquartil deve ser inferior a 30% do

valor da mediana.[8] Para um exame de EHT ser considerado válido, são necessárias 10 aquisições corretas. O resultado da EHT é método interpretativo, assim o médico necessita da história clínica e de alguns exames laboratoriais ou de imagens para extrair o máximo na interpretação.

Desta forma, a EHT possibilita a identificação da gravidade da doença, em razão das propriedades mecânicas alteradas do tecido hepático.[9]

A única preparação preliminar necessária é que os pacientes estejam em jejum por 2 a 3 h antes do procedimento, devido ao potencial aumento da rigidez do fígado, a partir do aumento do fluxo sanguíneo no período pós-prandial.[7,10]

A EHT foi utilizada pela primeira vez com o emprego de FibroScan® para medir a fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV, *hepatitis C virus*) por Sandrini *et al.*[11] Posteriormente, Ziol *et al.*[12] em estudo prospectivo, multicêntrico com 327 pacientes com hepatite C crônica, validaram o método em estudo prospectivo controlado (EPC). Todos os pacientes foram submetidos à biopsia hepática e à EHT no mesmo dia. Estágios de fibrose hepática foram avaliados em amostras de biopsia por dois patologistas utilizando a classificação pelo Metavir. O grau da rigidez hepática foi determinado pela elastografia transitória utilizando FibroScan® (Echosens-Paris). A eficiência da rigidez e os valores de corte ideais para avaliação do grau de fibrose foram determinados pela curva (ROC, *receiver operating characteristic*) e a análise da curva validou o método.[8,12]

Aspecto importante para qualquer nova técnica é a relação custo-eficácia. Alguns estudos começaram a avaliar a relação custo-eficácia da EHT e mostram resultados promissores. Desta forma, a EHT já foi utilizada como estratégia de vigilância de baixo custo para diagnosticar a fibrose na população em geral.[13]

Limitações da elastografia hepática transitória

A EHT não pode ser utilizada em indivíduos com ascite. Está associada também a taxas elevadas de insucesso em pacientes obesos com o uso da sonda padrão M. Da mesma forma, como a onda de corte não se propaga através do líquido, e com a gordura ocorre o mesmo processo, há atenuação da propagação da onda de ultrassom.[14]

Por esses motivos, recentemente foram desenvolvidas sondas XL para reduzir as taxas de falha em pacientes obesos. Por outro lado, os limiares da fibrose são menores que os da sonda padrão M. Entretanto, a validação dessa nova sonda ainda não foi efetuada.[15] Crianças e pacientes magros com espaços intercostais estreitos também têm taxas de insucesso mais elevadas.[16] Digno de nota, os dados sugerem que os valores de rigidez do fígado para EHT são alterados pela atividade inflamatória do fígado: inflamação aguda e/ou elevação moderada da aminotransferase (aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase – AST/ALT) nas formas crônicas.[17] Os valores de rigidez geralmente retornam à linha de base, junto com a normalização dos exames laboratoriais por isso, não é recomendado o uso de EHT no cenário das "transaminites". Estudos sobre a medição da rigidez do fígado em indivíduos normais têm sido realizados para estabelecer padrões entre a população geral. Roulot *et al.* mostraram que os homens e os pacientes com índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 tiveram escores mais altos de rigidez do fígado em média.[18] Após o ajuste para sexo e IMC, valores de rigidez do fígado também foram maiores em indivíduos com síndrome metabólica.[18] Outras limitações para a leitura exata da rigidez incluem congestão sinusoidal,[19] colestase hepática[20] e a esteatose sendo considerada controversa.[21]

Por último, acentua-se que, como em muitas técnicas baseadas em ultrassom, a EHT é dependente do operador. Temos observado que a respiração e a pressão que se faz na sonda podem alterar os valores de cada medição. Portanto, pode haver alguma variabilidade nos resultados, dependendo do operador.

Hepatite C

Os primeiros estudos de validação de EHT em correlação com a biopsia de fígado foram realizados em portadores crônicos do HCV. Nesta análise, 91 pacientes portadores de hepatite crônica C foram submetidos à biopsia hepática bem como à EHT. O método foi 99% eficaz na detecção de cirrose e em 88% na detecção de um fibrose significante.[22] A avaliação dos dados sobre EHT, particularmente em pacientes portadores crônicos do HCV, mostra que a rigidez hepática se correlaciona fortemente com a fibrose mensurada pela escala Metavir. Adicionalmente, em portadores de doença hepática crônica, a avaliação por metanálise de 50 estudos indicou por

meio da curva (AUROC) a área sob a curva característica para fibrose significativa: 0,84 fibrose significativa (intervalo de confiança [IC] 95% 0,82 a 0,82); fibrose grave 0,89 (95% IC 0,88 a 0,91) e cirrose 0,94 (95% IC 0,93 a 0,95), portanto a EHT apresentou excelente acurácia independente da etiologia da fibrose.[23]

Duas áreas de interesse incluem a utilização de EHT, em pacientes com infecção crônica por HCV, que têm a aminotransferase normais, bem como a utilização de EHT, em pacientes que recidivam o HCV no pós-transplante hepático. Assim, Colletta *et al.*, em 2005, avaliaram prospectivamente a eficiência da EHT em prever a fibrose nesta coorte em relação à biopsia do fígado, bem como a EHT em comparação ao FibroTest®. Entre os pacientes com HCV crônica e ALT normal, eles descobriram que o FibroScan® foi superior ao FibroTest® na identificação não invasiva da fibrose.[24] A reinfecção do enxerto é universal, e progressão para fibrose significativa pode ser acelerada. Historicamente, o monitoramento da progressão da fibrose pós-transplante era realizado por biopsia hepática, desta forma, associada aos riscos inerentes ao processo e ao erro de amostragem. Para avaliar o papel da EHT em pacientes transplantados, Corradi *et al.* compararam EHT à histologia (biopsia hepática) e marcadores sorológicos de fibrose nos pacientes transplantados de fígado e infectados por HCV.[25] Os resultados demostraram que o uso de um corte de 10,1 kPa de rigidez revelou sensibilidade de 94%, especificidade 89%, valor preditivo positivo de 81% e valor preditivo negativo de 94% na diferenciação de F1/F2-F4. Além disso, a AUROC na avaliação de fibrose foi significativamente mais elevada para EHT (0,94) do que para qualquer um dos outros índices não invasivos das análises.[25]

A morbidade e a mortalidade associadas à infecção crônica de HCV estão relacionadas principalmente com a de taxa de fibrose, progressão e desenvolvimento de cirrose. A história natural dessa progressão é um processo complexo e multifatorial. Atualmente, existem inúmeras novas classes de fármacos emergentes de ação direta no tratamento antiviral do HCV, que mostram um grande potencial para a cura da hepatite crônica por HCV, mesmo naqueles que não o conseguiram no tratamento anterior. No entanto, existem questões socioeconômicas que podem limitar a disponibilidade global dessas terapias mais recentes. Assim, um ponto de decisão importante no tratamento-alvo é a avaliação do grau de fibrose e morbidade potencial da doença hepática avançada. Aqui, a EHT demonstrou ser uma ferramenta valiosa para estabelecer a gravidade da doença, prognóstico e a gestão na distribuição da prioridade dos novos antivirais. Uma consequência frequente do portador da doença hepática crônica (DHC) é o desenvolvimento de hipertensão portal. Isso resulta na formação de varizes esofágicas, varizes gástricas e encefalopatia portal e, portanto, em maior morbidade e mortalidade. O padrão-ouro para avaliar essas complicações inclui endoscopia digestiva alta, medição do gradiente da pressão venosa das veias hepáticas (GPVH). No entanto, ambos são procedimentos invasivos e têm associado um risco elevado. A utilização de EHT como um meio não invasivo de avaliação para a hipertensão portal é bem estabelecida, mostrando correlação direta com a rigidez hepática. Em análise transversal de 117 pacientes com cirrose compensada, Berzigotti *et al.* estabeleceram que a rigidez hepática foi a melhor variável não invasiva para a identificação de pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa (HVP).[26]

Hepatite B

Marcellin *et al.*, em estudo prospectivo controlado, demonstraram a acurácia da EHT em separar a fibrose significativa da cirrose em portadores crônicos do vírus da hepatite B (HBV, *hepatitis B virus*) e estabeleceram o *cut off* de 7,2 kPa como ponto de corte.[27] Posteriormente, outro autor aventou que a esteatose e a atividade necroinflamatória determinada pelo HBV poderiam influenciar o grau dado pela EHT.[28] Em elegante estudo, em um mesmo centro, Cardoso *et al.* estudaram a atividade necroinflamatória medida pela determinação das aminotransferases, tanto para os pacientes infectados por HCV como por HBV, e concluíram não haver interferência nos valores da EHT.[29] Recentemente, outros autores confirmaram os dados de Cardoso *et al.*, utilizando marcadores de atividade inflamatória ou de necrose.[30,31] Enfatiza-se, de modo geral, que a EHT está limitada a 80% dos pacientes, devido à presença de ascite, colestase extra-hepática, insuficiência cardíaca, esteatose e a pouca experiência do operador.[31] Isto fez com que houvesse o desenvolvimento de uma nova sonda mais potente (CAP – *controlled attenuation parameter*).

Elastografia hepática transitória em pacientes coinfectados por HIV/HCV

Poucos estudos examinaram a relação do vírus da imunodeficiência humana monoinfecção (HIV, *human immunodeficiency virus*) e suas perturbações associadas à fibrose do fígado. Por regressão linear multivariável, Bailony *et al.* examinaram as características demográficas, comportamentais, metabólicas e fatores virais associados à rigidez do fígado medida pela EHT em 314 participantes. Concluíram que a infecção por HCV, mas não a infecção por HIV, está associada à maior rigidez do fígado.[32]

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Na atualidade, uma das mais comuns doenças hepáticas crônicas é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), embora não se tenha o exato entendimento de sua fisiopatologia, alguns pacientes apresentam doença progressiva e evoluem para a cirrose. Pacientes com esteato-hepatites ou esteatose não alcoólica também são mais propensos às doenças cardiovasculares e neoplasias extra-hepáticas. Portanto, a avaliação precisa da fibrose hepática e cirrose nesses pacientes é importante. Por outro lado a biopsia hepática ainda é realizada para avaliar a fibrose hepática em alguns casos.

Nos últimos anos, a medida da rigidez do fígado pela EHT surgiu como um teste não invasivo popular de fibrose hepática. A medida é reprodutível e pode detectar cirrose e fibrose avançada com precisão. Foi também avaliada em comparação com a histologia hepática em outras várias doenças do fígado.

Doenças hepáticas colestáticas | Cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária

Foi prospectivamente avaliado o diagnóstico por EHT para a avaliação dos estágios da fibrose hepática, comparada com a biopsia em uma coorte de 101 pacientes com doenças colestáticas crônicas, incluindo 73 pacientes com cirrose biliar primária (CBP) e 28 pacientes com colangite esclerosante primária (CEP). A medição da rigidez do fígado falhou em apenas dois pacientes (2%). Encontrou-se uma relação positiva significativa entre os valores de rigidez do fígado por EHT e a avaliação histológica (biopsia) entre os diferentes estágios de fibrose nas doenças colestáticas.[33]

Doença hepática alcoólica

Cento e setenta e quatro pacientes com doença hepática alcoólica (DHA) foram inscritos em quatro unidades de fígado e submetidos à biopsia hepática concomitantemente à EHT. A fibrose foi avaliada usando sistemas de pontuação e a classificação de Brunt *et al.* e a de Chevallier *et al.*[34] A esteatose e a hepatite alcoólica histológica (HAH) foram citadas em classes. Vinte e sete pacientes tinham biopsia inadequada ou sem exame por FibroScan® EHT. A distribuição em 147 pacientes de acordo com a pontuação Brunt (EHT mediana) foi:

- F1: n = 13 (5,7 kPa)
- F2: n = 24 (8,3 kPa)
- F3: n = 31 (17,5 kPa)
- F4: n = 79 (40,9 kPa) ($P < 0,0001$).

Na análise multivariada, a fibrose foi o único parâmetro correlacionado com EHT. As áreas sob a curva ROC foram de 0,94 e 0,87 para o diagnóstico de fibrose extensa e cirrose, respectivamente (Brunt *et al.* – escore > 3; valores-limite: 12,9 e 22,6 kPa). Concluíram que a EHT avalia com precisão a fibrose extensa e cirrose em pacientes alcoólicos.[34]

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 7 | Reumatologia

Coordenadores
Natalino Hajime Yoshinari
Rosa Maria R. Pereira

Capítulo 83 | Abordagem do Doente Reumático
Capítulo 84 | Inflamação e Reparação Tecidual
Capítulo 85 | Artrite Reumatoide
Capítulo 86 | Lúpus Eritematoso Sistêmico
Capítulo 87 | Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio
Capítulo 88 | Esclerose Sistêmica
Capítulo 89 | Síndrome de Sjögren
Capítulo 90 | Miopatias Inflamatórias Idiopáticas
Capítulo 91 | Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Capítulo 92 | Síndrome de Behçet
Capítulo 93 | Síndromes Vasculíticas
Capítulo 94 | Artrite Reativa
Capítulo 95 | Espondiloartropatias
Capítulo 96 | Artrite Infecciosa
Capítulo 97 | Osteoartropatia Hansênica
Capítulo 98 | Doença de Lyme-Símile no Brasil
Capítulo 99 | Febre Reumática
Capítulo 100 | Amiloidose
Capítulo 101 | Sarcoidose
Capítulo 102 | Doenças Hematológicas com Repercussão Reumatológica
Capítulo 103 | Doenças Endocrinológicas com Repercussão Reumatológica
Capítulo 104 | Artropatias Induzidas por Cristais
Capítulo 105 | Osteoartrite
Capítulo 106 | Síndromes Cervicais
Capítulo 107 | Síndromes Lombares
Capítulo 108 | Reumatismo de Partes Moles
Capítulo 109 | Fibromialgia
Capítulo 110 | Síndrome Dolorosa Miofascial
Capítulo 111 | Osteoporose
Capítulo 112 | Doença de Paget
Capítulo 113 | Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho
Capítulo 114 | Prescrição de Exercícios em Doenças Reumatológicas
Capítulo 115 | Doenças Reumatológicas com Alterações Diversas
Capítulo 116 | Terapêutica Farmacológica
Capítulo 117 | Papel da Medicina Física no Tratamento Reumatológico
Capítulo 118 | Papel do Repouso, Posicionamento e Exercício no Tratamento da Dor de Origem Osteoarticular
Capítulo 119 | Indicações Cirúrgicas em Doenças Reumatológicas

Capítulo 83

Abordagem do Doente Reumático

Hilton Seda

A reumatologia é uma especialidade que tem como objetivo "o estudo de todas as afecções do sistema osteoarticular ligamentoso que não sejam necessariamente cirúrgicas, embora possam vir a sê-lo ou o sejam parcialmente".[1] Abrange grande número de entidades, algumas tipicamente reumatológicas – como a artrite reumatoide, as osteoartroses, os reumatismos de partes moles – e outras às quais a artrite está frequentemente associada, amplo grupo que engloba doenças difusas do tecido conjuntivo, estados infecciosos, doenças neurogênicas e neurológicas, endócrinas, metabólicas, gastrintestinais, alérgicas etc. A reumatologia "faz fronteira com quase todas as especialidades, pois as principais e mais graves formas de reumatismo e doenças afins têm caráter geral, acometendo, frequentemente, vários órgãos e sistemas, não sendo simples afecções articulares".[1] Tudo isso define a reumatologia como especialidade eminentemente clínica, o que implica dizer que o reumatologista tem de ser, antes de tudo, um clínico, com formação bem estruturada, para poder exercê-la de modo adequado e conveniente.

Em medicina em geral e em reumatologia em particular, é indispensável fidelidade estrita ao exame clínico, em todas as suas fases, deixando os exames complementares na sua real posição de complementares, de auxiliares, de subsidiários, e não de decisivos para o diagnóstico. A tendência de iniciar o raciocínio, em termos de diagnóstico, pelos resultados de exames de laboratório é desastrosa em reumatologia, ocasionando, muitas vezes, erros. Não se trata de desprezar os exames complementares e sim de colocá-los em seu devido lugar. Os exames de laboratório, em sua maioria, são inespecíficos, às vezes de alta sensibilidade mas de baixa especificidade. As erroneamente chamadas "provas de atividade reumática" nada mais são que reveladoras de atividade inflamatória, sem vinculação específica. É verdade que esses exames podem ter, dependendo das circunstâncias, valor diagnóstico, prognóstico e auxiliar no acompanhamento da evolução dos reumatismos, mas há que avaliá-los no contexto clínico. Na maioria das vezes, o diagnóstico em reumatologia é muito mais clínico que laboratorial. O laboratório pode, por exemplo, não ser importante para o diagnóstico dos reumatismos mais frequentes – osteoartroses e reumatismos de partes moles – pois essas entidades não têm, na prática, até o momento, nenhuma representação laboratorial específica. Por outro lado, deve-se lembrar que, em outras ocasiões, os exames laboratoriais podem ser utilíssimos para o diagnóstico, sendo capazes, em circunstâncias especiais, de firmá-lo por si sós, como pode ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico. Os exames laboratoriais podem também ser importantes no diagnóstico diferencial, por exemplo, entre artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, entre osteoporose e mieloma múltiplo. Em casos muito específicos, dos quais a doença (febre) reumática é o grande exemplo, sem o laboratório não se faz o diagnóstico, por ser indispensável, para que se o faça, comprovar a participação etiológica do estreptococo beta-hemolítico do grupo A, conforme critério de Jones.

A solicitação de exames de imagem também deve ser criteriosa. A radiologia convencional continua sendo muito útil, não havendo necessidade de exames mais sofisticados, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, como primeira escolha na maioria dos casos. As radiografias convencionais continuam sendo o método de escolha para estabelecer o diagnóstico das osteoartroses, determinar sua extensão e gravidade, monitorar sua progressão e escolher os candidatos à cirurgia reconstrutora.[2] Isso não significa que métodos como ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia etc. não tenham lugar no estudo dessas patologias. Ao contrário, os novos avanços tendem a demonstrar que, em futuro próximo, será possível identificar, com relativa precisão, lesões cartilaginosas precoces e, com isso, traçar programa preventivo adequado.[3] Esses métodos têm lugar muito apropriado quando há dúvidas, contribuindo para o diagnóstico diferencial em situações específicas, mas não devem ser a primeira escolha.

Partindo-se da premissa de que o exame clínico é fundamental em reumatologia, este deve seguir todas as etapas

do exame clínico geral, desde a anamnese até o exame físico, naturalmente seguindo as peculiaridades que devem nortear o exame especializado, assunto que não cabe aqui discutir. Na realidade, um exame completamente adequado só será realizado quando o examinador tiver a experiência necessária, a visão de conjunto da especialidade, para poder adequar o exame clínico formal às particularidades da reumatologia. É bom lembrar que a anamnese deve remontar ao passado, algumas vezes até a infância, e não só se dedicar à queixa atual. Muitas vezes, é indispensável que seja dirigida, pois a tendência do paciente é referir-se apenas aos seus sintomas articulares ou musculares, por supor que outros nada têm a ver com aquele tipo de consulta. Um exemplo claro é a não informação da presença de xerostomia, de xeroftalmia, de dispareunia em portadores de síndrome de Sjögren que só confirmarão esses sintomas se arguidos. O mesmo também ocorre em doenças difusas do tecido conjuntivo, em que o paciente não faz alusão à queda de cabelo, a ulcerações orais etc. Em resumo, a anamnese deve englobar indagações que possibilitem visão aproximada geral de todos os aparelhos e sistemas. Uma boa norma é incluir, também, na anamnese indagações sobre a possibilidade de o paciente sofrer de doenças (glaucoma, úlcera péptica etc.) que possam contraindicar determinados medicamentos (corticosteroides, anti-inflamatórios não hormonais etc.), o que possibilitará maior segurança no momento da prescrição.

O exame físico também deve ser cuidadoso e abranger todos os aparelhos e sistemas, com ênfase ao aparelho locomotor. Vale lembrar que o exame postural, frequentemente negligenciado, é de suma importância na avaliação reumatológica, por poder explicar dores aparentemente sem causa, bem como a etiologia de formas secundárias de osteoartrose. Outra falha corriqueira é a não avaliação dos pés – a qual não é feita, inclusive, pela maioria dos especialistas.

Do mesmo modo que em clínica médica, idade e sexo podem ser utilíssimos ao diagnóstico. Existem doenças reumatológicas que são mais frequentes em pessoas mais jovens, como espondilite anquilosante no homem e artrite reumatoide na mulher; outras em idosos, como as osteoartroses. Em relação aos idosos, pode-se dizer ainda que há doenças que ocorrem em adultos, mas cuja frequência aumenta nos idosos; há doenças que parecem surgir com similar frequência em idosos e indivíduos de meia-idade; há doenças encontradas com menor frequência nos idosos em comparação com fases mais precoces da vida adulta; certos reumatismos têm características especiais em idosos.[4] Por outro lado, à medida que envelhecem, os idosos podem sofrer de múltiplas patologias, as quais podem interagir.[5]

É importante salientar o cuidado necessário para a interpretação dos exames de laboratório em idosos. Sabe-se, por exemplo, que a velocidade de hemossedimentação (VHS) aumenta até 50 mm/h após os 70 anos; que o ácido úrico eleva-se com a idade, sendo mais alto na mulher no período da menopausa e, em ambos os sexos, por ação de diuréticos; que o fator reumatoide aumenta, inespecificamente (látex > 1:20), em 9% das mulheres e em 14% dos homens acima de 70 anos; que o anticorpo antinuclear (FAN, ANA), teste muito sensível para lúpus eritematoso sistêmico (95%), mas de baixa especificidade, está presente no soro de indivíduos normais entre 3 e 30%, mais comumente em idosos e na mulher, em geral a títulos baixos (< 1:80); em um estudo, 47% dos indivíduos com mais de 65 anos tiveram ANA positivo.[5,6]

Certas doenças reumáticas apresentam-se nos idosos com características diferentes (p. ex., coexistência de artrite gotosa na osteoartrose nodal; maior proporção de mulheres; artrite menos dolorosa, frequentemente acometendo diversas articulações, na gota; condrocalcinose muito frequente do ponto de vista radiológico, mas pouco sintomática; artrite psoriásica mais grave e com evolução mais destrutiva; esclerose sistêmica expressando-se de modo menos grave, em virtude de os pacientes não viverem o suficiente para que seu processo de evolução lenta chegue a seu termo; lúpus eritematoso sistêmico com menor gravidade, sendo a dor, a artrite e a fadiga os sintomas mais proeminentes, apesar de poder haver, também, comprometimento visceral; artrite reumatoide com predominância feminina menos acentuada e possibilidade de evolução mais favorável, ainda que isso nem sempre ocorra).[7–10]

Um dos principais erros que se pode cometer em reumatologia é ter pressa em firmar o diagnóstico. Muitas das patologias englobadas sob o título de doenças difusas do tecido conjuntivo (colagenoses) não se apresentam caracteristicamente no primeiro momento; umas podem simular outras, além de poderem configurar síndromes de superposição ou doença mista. Não pode haver pressa em classificar poliartropatias inflamatórias iniciais como artrite reumatoide, mesmo tentando seguir o critério do American College of Rheumatology (ACR). É mais seguro o prudente diagnóstico de poliartrite indiferenciada, aguardando-se a evolução para um rótulo definitivo.[11] É preciso estar atento às apresentações não habituais de certos reumatismos, porque podem mascarar outras doenças. Um exemplo típico é o da localização da osteoartrose em articulações nas quais raramente se expressa: a osteoartrose

em metacarpofalangianas deve levantar, com grande probabilidade de acerto, o diagnóstico de hemocromatose.

Atualmente, há uma tendência a se exercer a medicina com base em evidências, o que é perfeitamente aceitável. O inaceitável é desprezar a experiência pessoal. Como bem diz o grande neurocirurgião português João Lobo Antunes:[12] "Na prática, os clínicos mais maduros caminham por outros atalhos e o diagnóstico é feito por comparação com padrões sintomáticos e tipologias clínicas previamente reconhecidos e armazenados, que refletem, simplesmente, a experiência de cada um, traduzida em expressões pitorescas como 'olho' ou 'faro clínico'. O peso desta experiência e a valorização do perito são hoje muito questionados e na hierarquia das evidências ocupam o lugar mais inferior, o que representa, provavelmente, um imperdoável erro epistêmico. De fato, a evidência empírica continua a constituir conhecimento contextual, e a opinião do perito é fundamental para definir o contexto correto da investigação clínica. Além disso, o perito serve para estabelecer a ponte entre a investigação clínica e o doente que se pretende tratar."

Historicamente, algumas doenças reumáticas vêm sendo subdivididas desde que começou o desdobramento do conjunto de patologias que constituíam o que se denominava artrite reumatoide. Essas subdivisões têm continuado e é preciso estar atento ao fato, pois, eventualmente, pode haver desdobramento prático.

Capítulo 84

Inflamação e Reparação Tecidual

Suzana Beatriz Veríssimo de Mello e Iêda Maria Magalhães Laurindo

Introdução

Inflamação é a resposta homeostática que ocorre em tecidos vascularizados no sentido de remover um agente lesivo e, consequentemente, restaurar as funções teciduais normais. Pode ser classificada, de acordo com o tempo de resolução, em aguda e crônica.

Na resposta aguda, alterações vasculares resultam no acúmulo de fluido e células polimorfonucleares (PMN) no local da lesão. Essa reação pode evoluir com respostas sistêmicas como febre, leucocitose, catabolismo proteico e síntese hepática de proteínas plasmáticas como a proteína C reativa (PCR).

Durante o processo inflamatório crônico, caracterizado por infiltrado celular predominantemente linfocítico e macrofágico, lesão e reparação tendem a ocorrer simultaneamente.

Os clássicos sinais da reação de um organismo à lesão – definidos por Celsius como rubor, tumor, calor e dor – são consequentes a uma série de eventos quimicamente mediados, como alterações locais de fluxo e de permeabilidade vascular, infiltrado de leucócitos e liberação de agentes que promovem dor. Esses fenômenos frequentemente ocasionam a resolução do processo; entretanto, em algumas condições, pode haver evolução para cronificação, com consequentes alterações e destruição dos tecidos subjacentes, acrescentando-se aos quatro sinais clássicos o quinto e mais danoso: a perda de função.

Embora o processo inflamatório seja multimediado e até certo ponto estereotipado, a resposta pode ser diferenciada a partir da natureza do agente lesivo, do tipo celular predominante em determinados infiltrados e da participação preponderante de um ou outro mediador químico. Por exemplo, certas reações alérgicas que se desenvolvem poucos minutos após o reconhecimento do antígeno por uma imunoglobulina envolvem células específicas como mastócitos e eosinófilos e têm a mediação química predominantemente histamínica. Por outro lado, reações iniciadas por traumas teciduais ou imunocomplexos envolvem, principalmente, a participação de neutrófilos e macrófagos, e a mediação química tem grande participação do sistema complemento.

Mediação química

Um vasto número de substâncias conhecidas como "mediadores da resposta inflamatória" é formado e liberado concomitante ou sequencialmente nos locais da lesão, proveniente do plasma ou de células em resposta a um fator desencadeante. Embora especializados em suas ações, existem numerosas interações dos diferentes mediadores liberados no local da lesão com efeito sinérgico, antagônico ou ainda com superposição de função. A resposta da microcirculação à agressão tecidual é central no processo inflamatório, tornando-se proeminente o sinergismo das interações dos mediadores vasodilatadores com aqueles que incrementam a permeabilidade microvascular.

A histamina está entre as primeiras substâncias a serem liberadas no processo agudo, a partir da desgranulação dos mastócitos presentes no tecido conjuntivo adjacente aos vasos sanguíneos. A histamina está também presente nos basófilos e plaquetas circulantes. A histamina é liberada em resposta a vários estímulos, dentre os quais frações derivadas do sistema complemento, neuropeptídios e citocinas, induzindo moderada vasodilatação e aumento da permeabilidade microvascular.

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é outro mediador da fase aguda da inflamação, com ações similares às da histamina. Está presente nas plaquetas e células enterocromafins. Sua liberação acontece quando agregados plaquetários entram em contato com colágeno, trombina, adenosina difosfato (ADP) e complexos antígeno-

anticorpo.

Dos 40 componentes do sistema complemento, presentes no soro ou na superfície celular, C3 e C5 são os mais importantes mediadores inflamatórios. Eles aumentam a permeabilidade vascular e causam vasodilatação principalmente por meio da liberação de histamina. Os fatores C3a e C3b, quando fixados à parede celular de bactérias, atuam como "opsoninas". A fração C5a ativa a via da lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico nos neutrófilos e monócitos, provocando posteriormente a liberação de mediadores inflamatórios. Além disso, incrementa a adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária. Considerado o mais importante fator quimiotáxico, C5a é formado pela interação de imunocomplexos ou endotoxinas com o soro e é quimiotáxico para mastócitos, PMN e basófilos, além de ativar essas células promovendo a liberação de outros mediadores e amplificando o processo inflamatório. Esse sistema tem se mostrado ineficiente em inúmeras condições nas quais se observa ineficaz resolução do processo inflamatório, como no envelhecimento e no diabetes melito.

O sistema das cininas implica liberação final do neuropeptídio vasoativo bradicinina a partir do precursor cininogênio pelas proteases conhecidas como calicreínas. A meia-vida das cininas é curta: aproximadamente 15 segundos. A bradicinina é catabolizada por pelo menos duas enzimas, cininases I e II, sendo a segunda a mais importante. A cininase é uma dipeptidil carboxipeptidase também conhecida como enzima conversora da angiotensina (ECA). Dos receptores para cininas, os receptores β2 são mais sensíveis aos peptídios intactos, parecendo ser os mediadores da maioria dos efeitos da bradicinina, incluindo-se a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular. A estimulação desses receptores causa ativação da fosfolipase C e incremento da concentração de cálcio citosólico; também ativa a fosfolipase A, resultando na síntese de eicosanoides. A vasodilatação induzida pela bradicinina é mediada pela produção de oxido nítrico (NO) e de prostaglandinas pelas células endoteliais vasculares.

A reação do oxigênio com ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido araquidônico, produz várias classes de compostos biologicamente ativos, entre os quais se incluem prostaglandinas (PG), tromboxanos (TxB) e leucotrienos (LT), também chamados de eicosanoides. Esses produtos são formados rapidamente, agem localmente e atuam em diversos processos biológicos, incluindo a inflamação, e desaparecem espontaneamente ou por degradação enzimática. O ácido araquidônico, um ácido graxo poli-insaturado, é esterificado nos fosfolipídios celulares por estímulos mecânicos, químicos ou físicos ou por outros mediadores. O metabolismo do ácido araquidônico pode seguir por duas vias, da ciclo-oxigenase ou da lipo-oxigenase, segundo as enzimas que iniciam as reações, ocasionando, respectivamente, a formação de prostaglandinas e leucotrienos.

As prostaglandinas e os leucotrienos podem mediar diferentes passos da inflamação: PGE_2 e prostaciclina (PGI_2) são importantes na vasodilatação inflamatória e potenciam o aumento da permeabilidade vascular e da quimiotaxia promovido por outros mediadores. O TxA_2 é um potente agente de agregação plaquetária e vasoconstritor; é instável e rapidamente convertido à forma inativa TxB_2. O endotélio vascular produz prostaciclina sintetase que ocasiona a formação de PGI_2 como produto final estável, um agente vasodilatador e potente inibidor da agregação plaquetária. As prostaglandinas estão também envolvidas na patogênese da febre e dor na inflamação, estando sempre presentes em exsudatos inflamatórios. Por intermédio da ação das lipo-oxigenases, são formados os leucotrienos B_4, C_4, D_4 e E_4, que causam intensa vasoconstrição e incrementam a permeabilidade vascular. De maior importância para o processo inflamatório, salienta-se o LTB_4 que, entre outras ações, causa agregação e adesão de leucócitos ao endotélio venular e é um potente agente quimiotáxico. Imunocomplexos, antígenos ou citocinas podem induzir a liberação desse eicosanoide, que é um quimioatraente importante principalmente no início da resposta inflamatória.

A prostaglandina H sintetase (PGHS), também chamada de ciclo-oxigenase (COX), é uma enzima bifuncional que catalisa o primeiro passo da conversão do ácido araquidônico a PG, TxA_2 e PGI_2.A molécula de COX compreende três domínios distintos: um domínio estruturalmente semelhante ao fator de crescimento, uma unidade de ligação à membrana e um domínio catalítico. No domínio catalítico há dois locais adjacentes e espacialmente distintos, um com atividade de peroxidase e outro com atividade de ciclo-oxigenase.[1]

Dentre os diversos papéis fisiológicos dos produtos da ciclo-oxigenase, destacam-se a atividade antitrombogênica e vasodilatadora da PGI_2, a atividade trombogênica e vasoconstritora do TxA_2, a facilitação da função renal e a citoproteção gástrica da PGE_2 e da PGI_2. A PGE_2 é também o principal prostanoide mediador da inflamação. No processo inflamatório, PGE_2 é um potente dilatador do músculo liso vascular, o que resulta em vasodilatação e eritema. A vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo no tecido inflamado. Além disso, agentes como

bradicinina e histamina aumentam a permeabilidade vascular e de extravasamento de proteínas e plasma, ou seja, a PGE_2 age em sinergia com outros mediadores para produzir edema, dor etc. A PGE_2 não produz dor diretamente e não tem ação em receptores nervosos, mas sensibiliza terminais aferentes às ações da bradicinina e histamina.[2]

Em 1990, Fu *et al.*[3] descreveram que a atividade de COX é consideravelmente aumentada pela adição de lipopolissacarídios (LPS) à cultura de monócitos. Esse aumento mostrou-se associado à síntese de uma nova COX que era inibida por dexametasona. Um pouco mais tarde, essa enzima veio a ser identificada como uma enzima diferente da COX constitutiva e caracterizou-se a existência de duas isoformas de PGHS, com atividades diferentes de ciclo-oxigenase: COX-1, constitutiva, e COX-2, induzida. A atividade de COX-1 predomina em condições fisiológicas e está presente em vários tecidos, como rins, mucosa gástrica e plaquetas. A atividade de COX-2 é induzida, sobretudo, por estímulos inflamatórios e mitógenos, nos diversos tipos celulares envolvidos na inflamação. A partir dessa constatação, tem-se proposto que a atividade COX-2 seria o alvo relevante para os efeitos terapêuticos dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH), ao passo que a inibição da COX-1 seria responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais, bem como pela atividade antitrombogênica desses agentes. Recentemente, mostrou-se que COX-2 é também expressa constitutivamente no sistema nervoso central, na medula espinal e no rim, onde essa expressão está consideravelmente aumentada em indivíduos idosos.[4] Não se pode excluir a importante participação dos eicosanoides no controle da reatividade vascular. Nesse sentido, estudos clínicos recentemente mostraram que o tratamento prolongado com inibidores seletivos da COX-2 estaria associado a maior risco de infarto do miocárdio (para revisão, ver Wang *et al.*).[5]

Essas enzimas apresentam diferenças quanto à sua localização celular e, além disso, são diferentemente inibidas por AINH. Tal inibição varia individualmente de substância para substância.

O gene da COX-2 tem um local de ligação para corticoide, interleucina-6 (IL-6) e outras citocinas. As duas enzimas apresentam 60% de homologia, similar valor de Km e o mesmo local de ligação ao ácido araquidônico. As duas formas enzimáticas, embora metabolizem o ácido araquidônico por mecanismos similares, têm diferente especificidade pelo substrato. COX-1 tem mais especificidade por 20:4 que por 20:3 ácidos graxos, ao passo que COX-2 pode usar igualmente C12 ou C20 ácidos carboxílicos.

O local ativo de COX-1 e 2 é localizado luminalmente e as enzimas são proteínas solúveis e globulares sem região transmembrana. O principal local de ligação à membrana interage com apenas uma folha da camada bilipídica. O local ativo da enzima é formado por um longo canal hidrofóbico ao qual se acopla o AINH.

O aumento da expressão de gene COX-2 é observado em numerosos modelos de inflamação aguda e crônica; por exemplo, hipersensibilidade tardia em ratos, reação de *Arthus* em ratos, macrófagos coletados da pleura de animais injetados com carragenina. Consequentemente, a administração de inibidores seletivos para COX-2 reduz a inflamação em vários modelos experimentais.

A expressão de COX-2 é intensamente aumentada nas membranas sinoviais de pacientes com artrite reumatoide e a modulação da expressão da enzima é, em parte, realizada por citocinas e fatores hormonais (para revisão, ver Fitzpatrick).[1] Fármacos do tipo ácido acetilsalicílico inibem irreversivelmente a COX por acetilação da serina 530, impedindo o acesso do substrato ácido araquidônico ao local ativo da enzima.

O NO, inicialmente descrito como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), é uma molécula endógena, de pequeno tamanho e ubíqua, constituída pela combinação de dois gases comuns na atmosfera. Tem meia-vida curta e é produzida no organismo a partir do metabolismo de L-arginina, pela ação enzimática de sintases de NO (Figura 84.1). Uma vez liberado pela célula, pode ter atividades pró e anti-inflamatórias. A liberação endógena de NO pode ter propriedades anti-inflamatórias por meio da redução da adesão leucocitária, inibição da síntese de produtos da via da ciclo-oxigenase (PGE_2) em algumas células, TxB_2 e de citocinas como IL-6. Por outro lado, o NO apresenta propriedades pró-inflamatórias interagindo com citocinas, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), IL-1, fator de necrose tumoral (TNF) e mediadores inflamatórios como PGE_2, com aumento da resposta inflamatória.

As sintases de óxido nítrico (NOS) transformam L-arginina em L-citrulina, formando NO que, na presença de oxigênio, é rapidamente metabolizado em radicais nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-). O NO, produzido em quantidades equimolares ao ânion superóxido, pode reagir com este, originando os peroxinitritos ($ONOO^{\bullet}$). Esses radicais são considerados responsáveis pela sua ação lesiva aos tecidos (para revisão, ver Winyard *et al.*).[6]

Várias evidências implicam o NO na fisiopatologia de doenças inflamatórias como a artrite reumatoide. Uma vez sintetizado pelas células sinoviais, condrócitos e osteoblastos, o NO inibe a síntese de proteoglicanos da

cartilagem, interfere na migração celular e na interação leucócito-endotélio e mantém complexas interações com mediadores químicos da inflamação, como eicosanoides e citocinas. A participação dos radicais livres no processo inflamatório articular foi descrita em modelos experimentais e em pacientes adultos com artrite reumatoide. Demonstrou-se, em diversos estudos, um aumento das concentrações dos metabólitos do NO nitrito/nitrato (NO_2^-/NO_3^-) no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide.[7,8] Estudos *in vitro* mostram que o NO é produzido por condrócitos,[9,10] sinoviócitos[11,12] e osteoblastos.[11] Sakurai *et al.*,[13] utilizando técnicas de hibridização *in situ* e imuno-histoquímica, demonstraram a expressão da isoforma indutível da sintase de NO (iNOS) em sinoviócitos e condrócitos de pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite. A administração de diferentes inibidores de NOS em modelos experimentais de artrite ocasionou redução do edema, do infiltrado leucocitário intra-articular e das alterações histopatológicas, sugerindo que o NO esteja bastante envolvido no processo inflamatório.[14-16] Além disso, a liberação endógena de NO aumenta a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX) macrofágica, podendo resultar na produção de prostaglandinas pró-inflamatórias.[17,18]

O NO é capaz de reagir rapidamente com o ânion superóxido (O_2^-), produzido principalmente por PMN.[19] Estudos sugerem que essa reação é capaz de formar outras espécies destrutivas, particularmente o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$),[20] que, quando protonado, pode ser decomposto e formar o radical hidroxila (OH^-), com alta capacidade oxidante. A ação direta do $ONOO^-$ ou dos produtos de sua decomposição pode atuar sobre aminoácidos aromáticos e ocasionar nitração de resíduos proteicos de tirosina, formando 3-nitrotirosina, cuja presença nos tecidos é considerada evidência da formação de $ONOO^-$ *in vivo*. Sendo assim, a produção dessas espécies reativas de oxigênio pode estar ligada à destruição tecidual que ocorre no processo inflamatório e, particularmente, no dano articular. Compostos que mimetizam a ação da enzima superóxido dismutase (SOD) e sequestram O_2^- reduzem a formação de 3-nitrotirosina e atenuam o grau de inflamação e do dano articular em artrite experimental em ratos. Além disso, os níveis de SOD no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide são significativamente menores que aqueles encontrados no líquido sinovial normal,[21] resultando em concentrações maiores de O_2^- intra-articular. Substâncias que reduzem a atividade de doença interferem na produção de O_2^-. Estudos recentes mostram que a sinóvia inflamada de pacientes com artrite reumatoide apresenta imunorreatividade para 3-nitrotirosina.[22] Em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ), a produção intra-articular de NO está muito aumentada em relação ao soro e os níveis dos metabólitos de NO não diferiram entre os três modos de início de doença. Entretanto, os níveis de nitrotirosina no líquido sinovial, que refletem a formação de peroxinitrito, expressam alta correlação a escore radiológico, duração de doença, PCR e níveis de IL-6 sérico,[23] confirmando maior estresse oxidativo também em pacientes com AIJ.

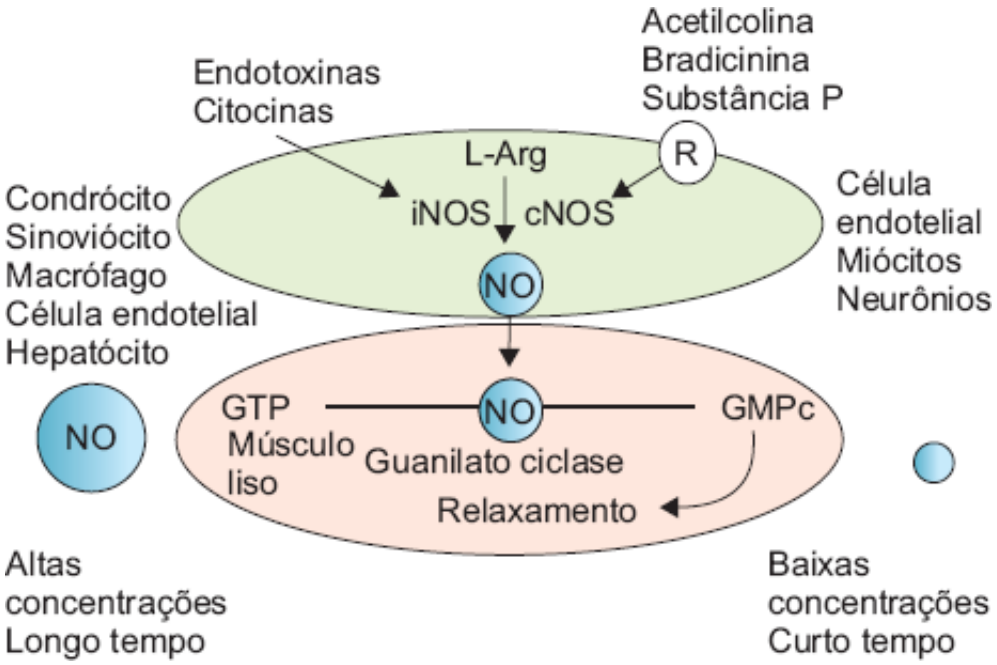

Figura 84.1 Representação esquemática da síntese de óxido nítrico (NO). cNOS = óxido nítrico-sintetase constitutiva; iNOS = sintetase indutível de óxido nítrico; GMPc = guanosina monofosfato cíclico; GTP = guanosina trifosfato; L-Arg = L-arginina; R = receptor.

Em conjunto, essas observações colocam o NO como um mediador inflamatório com um papel importante na lesão articular em doenças reumatológicas e que está envolvido em vários estágios do processo inflamatório, interagindo com citocinas, histamina, 5-HT, BK e substância P, as quais induzem sua liberação das células endoteliais, provocando aumento na permeabilidade vascular (para revisão, ver Grabowski *et al.*),[24] desencadeando um mecanismo de retroalimentação positiva.

A modulação da expressão da COX-2 tem muitas semelhanças com a da enzima sintase indutível de óxido nítrico (iNOS). Assim como a iNOS, a indução de COX-2 em diferentes tipos celulares é inibida por corticoide. Ambas têm expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) aumentada em condições inflamatórias e, consequentemente, síntese aumentada de NO e PGE_2, respectivamente (Figura 84.2).

O fator ativador de plaquetas (PAF) é outro mediador sintetizado a partir dos fosfolipídios de membrana pela ativação de fosfolipases (PLA2). Liga-se a receptores (PAFR) e ativa diferentes vias de sinalização intracelular, que incluem NF-kB (factor nuclear kappa B) e proteína cinase C (PKC).[25] Além da estimulação plaquetária, o PAF causa vaso e broncoconstrição; em baixas concentrações, induz vasodilatação e aumenta a permeabilidade venular 100 a 10.000 vezes mais que a histamina. PAF também aumenta a adesão leucocitária ao endotélio, a quimiotaxia, a desgranulação e as reações oxidativas. Deste modo, o PAF interage com a maioria dos componentes da resposta inflamatória.

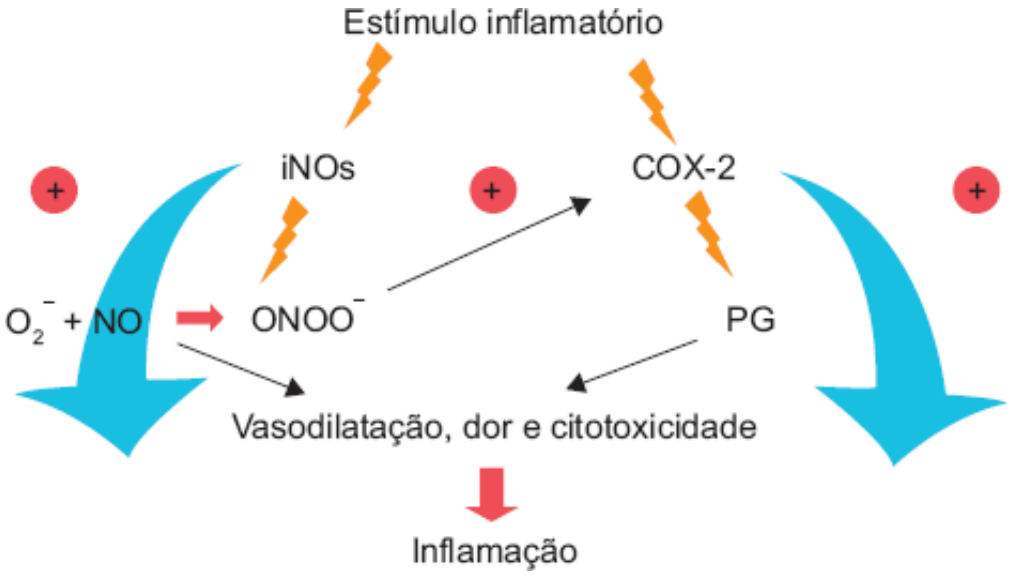

Figura 84.2 Representação esquemática das semelhanças e interações entre a síntese de óxido nítrico (NO) e de prostaglandinas (PG) durante a vigência da resposta inflamatória. COX-2 = ciclo-oxigenase 2; iNOS = sintetase indutível de óxido nítrico; O_2^- = ânion superóxido; $ONOO^-$ = ânion peroxinitrito.

As citocinas, glicoproteínas de pequeno peso molecular produzidas principalmente por linfócitos e macrófagos ativados, participam do processo inflamatório controlando e modulando a função de linfócitos, fagócitos e outros tipos celulares. Além disso, regulam também o crescimento e a diferenciação dessas células. Citocinas apresentam ação endócrina (atuam a distância do local de origem, como IL-6), autócrina (estimulam ou inibem as células que as estão produzindo; p. ex., TNF-α), parácrina (atuam nas células adjacentes, como TNF-α) ou ainda justácrina (quando permanecem associadas às membranas das células e atuam via contato célula a célula; p. ex., TNF-α) e ainda com efeitos superponíveis ou redundantes (p. ex., TNF-α e IL-1 induzindo a liberação de metaloproteinases) e mesmo sinérgicos. Inicialmente descritas como elementos-chave da resposta imunológica, as citocinas e as células que as produzem, bem como aquelas sobre as quais exercem suas atividades, estão dispersas nos diferentes órgãos e sistemas e constituem uma complexa rede de interações. As citocinas estão envolvidas também nas diferentes fases do processo inflamatório, particularmente na sua cronificação. Consideram-se citocinas classicamente pró-inflamatórias IL-1, TNF-α e β, IL-6 e IL-8. Atualmente, IL-12, IL-15, IL-17 e IL-18 também tendem a ser incluídas nesse grupo (Figura 84.3).

IL-1 e TNF atuam sobre o endotélio, leucócitos e fibroblastos e sobre a indução das reações sistêmicas de fase aguda. No endotélio induzem ativação endotelial: síntese de moléculas de adesão, de outras citocinas, de fatores de crescimento, de eicosanoides e promovem a liberação de NO. Na cartilagem e na membrana sinovial, induzem a produção de colagenases e PGE_2 pelos condrócitos e fibroblastos. Acredita-se que o TNF seja responsável pela

caquexia da insuficiência cardíaca e de doenças crônicas, participando também da fisiopatologia do choque séptico.

O TNF também causa agregação e *priming* de neutrófilos, provocando resposta aumentada dessas células a outros mediadores, além de promover a liberação de enzimas proteolíticas de células mesenquimatosas, contribuindo assim para a lesão tecidual. É uma citocina composta de três subunidades idênticas, produzida principalmente por monócitos e macrófagos e também por linfócitos B e T, fibroblastos e células endoteliais, entre outros. Uma vez sintetizado, permanece ligado à membrana celular, sendo liberado apenas após clivagem enzimática por uma metaloproteinase serina.[26] Além de apresentar ação autócrina, é um potente indutor de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), exercendo também atividades parácrinas e justácrinas. É considerado um dos elementos mais importantes nos processos inflamatórios articulares e, particularmente, na artrite reumatoide.[27]

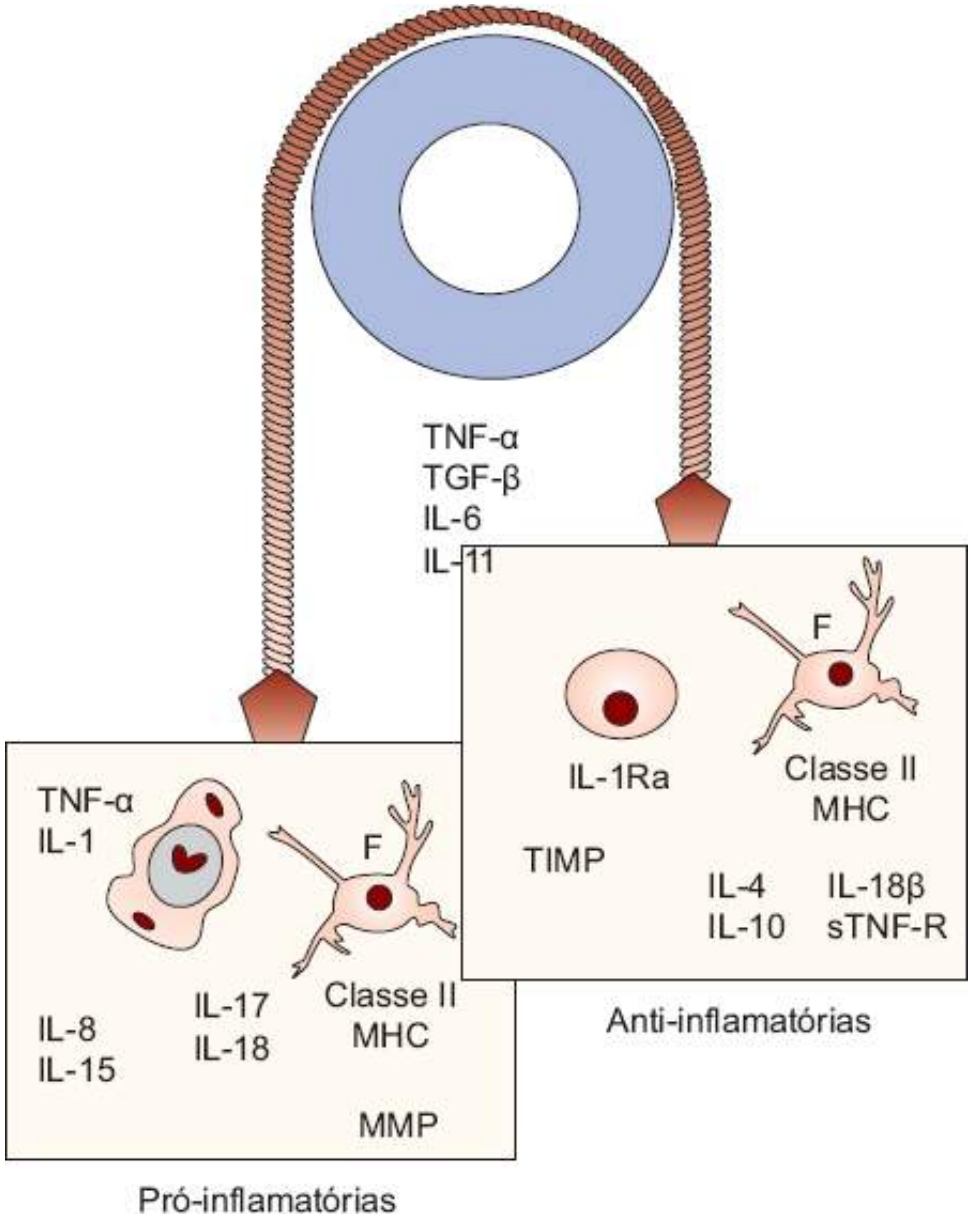

Figura 84.3 Citocinas pró e anti-inflamatórias. IL = interleucina; F = fagócito; MHC = complexo de histocompatibilidade principal; MMP = metaloproteinase da matriz; TGF = fator de transformação do crescimento; TIMP = inibidor de metaloproteinases; TNF = fator de necrose tumoral; sTNF-R = receptor solúvel do fator de necrose tumoral.

Mais recentemente, foram descritas como pertencentes à família do TNF uma série de citocinas (BAFF, BLys, APRIL etc.) produzidas por monócitos/macrófagos e neutrófilos que, por aumentarem a maturação de linfócitos B e reduzirem a apoptose dessas células, seriam importantes nas doenças autoimunes. O linfócito B com sobrevida aumentada seria uma fonte constante de produção de anticorpos, principalmente no foco das lesões.[28]

A IL-1 apresenta importantes efeitos sistêmicos e locais, como febre (pirógeno endógeno); estimula a proliferação de linfócitos T e B, a expressão de receptores para IL-2 e de moléculas de adesão pelos neutrófilos e células endoteliais; atua com fator quimiotáxico e aumenta a atividade citotóxica das células NK; induz atrofia

muscular e, por intermédio de IL-6 e IL-11, estimula a produção das proteínas de fase aguda pelo fígado. Atualmente, acredita-se que desempenhe um papel importante na destruição articular da artrite reumatoide.

IL-6, produzida por linfócitos T e B, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e algumas linhagens neoplásicas, contribui para o processo inflamatório com sua atividade de pirógeno endógeno, também estimulando a diferenciação e a produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B. É, provavelmente, responsável pela hipergamaglobulinemia que caracteriza muitas doenças crônicas.

Citocinas como IL-15 e IL-18 e que são capazes de induzir a produção de TNF e modular a função de linfócitos T vêm sendo consideradas importantes na cronificação do processo inflamatório em doenças autoimunes, particularmente na artrite reumatoide. Essas duas citocinas são parte dos mecanismos inatos de defesa, produzidas principalmente pelos macrófagos ativados por estímulos dos mais variados, inclusive infecção e estresse. IL-18 é potente estimulador de linfócitos Th1, atuando em sinergia com a IL-12.[29] Está presente como pró-IL-18 em várias células, como monócitos/macrófagos, células dendríticas, células de Kupfer, queratinócitos, condrócitos, fibroblastos sinoviais e osteoblastos e ainda em células do córtex adrenal e da hipófise. Após clivagem enzimática, origina-se a forma ativa de 18 kDa, estruturalmente similar à IL-1. A IL-18 induz a proliferação das células Th1, aumentando a expressão de IL-2R e promovendo a produção de interferona gama (INF-γ), TNF-α e GM-CSF por essas células. Takeda *et al.*[30] demonstraram que a IL-18 aumenta a citotoxicidade mediada pelas células T e *natural killer*, induzindo diretamente a produção de INF-γ pelas últimas. A síntese de IL-18 foi descrita em células de Kupfer, queratinócitos, condrócitos articulares e osteoblastos. Em estudos nos quais se avaliaram tecidos articulares de pacientes sem história de doença reumática, observou-se que a IL-1 foi capaz de estimular a expressão de IL-18 pelos condrócitos em cultura. Nesses estudos, também foi observado que a IL-18 inibiu a proliferação dos condrócitos induzida pelo TGF-β, estimulou a produção de NO e a expressão de inúmeros genes (óxido nítrico sintase, ciclo-oxigenase, IL-6 e estromelisina). O tratamento da cartilagem normal com IL-18 aumentou também a liberação de proteoglicanos, sugerindo que essa citocina auxilie na regulação da função dos condrócitos e contribua para a degradação da cartilagem.

Juntamente com IL-12 e IL-15, IL-18 induziu uma resposta sustentada das células Th1, demonstrada pela produção de INF-γ. Além disso, IL-18 promoveu a produção de quimiocinas pelo estímulo direto aos macrófagos sinoviais. Recentemente, estudando essa citocina em líquido sinovial e soro de pacientes com AIJ, verificamos que os níveis de IL-18 (líquido sinovial e soro) correlacionaram-se positivamente a parâmetros de atividade de doença (PCR, número de articulações ativas, escore radiológico), bem como a níveis de IL-1, IL-1Ra e IL-6, além de serem muito mais elevados nos pacientes com início sistêmico comparados aos outros modos de início (para revisão, ver Lotito, Silva e Mello).[31]

Até recentemente, era usual considerar-se que células T $CD4^+$ poderiam originar apenas dois tipos de células T *helper* (Th1 e Th2). Essa afirmação se baseava no painel de citocinas produzidas. Entretanto, os antígenos de certas bactérias foram capazes de produzir citocina independente da resposta Th1 ou Th2.[32] Células T *helper* (células T $CD4^+$), células T citotóxicas (células T $CD8^+$), células T CD4-CD8-$CD3^+$, células T gamadelta, células *natural killer* (NK) e neutrófilos são capazes dessa produção.[33] Sendo assim, ficou caracterizado um novo subtipo de células T $CD4^+$, que preferencialmente produz a citocina denominada IL-17, mas não IL-4 ou interfero-na-gama, como as células Th17. Além da IL-17a e da IL-17f, essas células produzem IL-21 e IL-22. Fatores importantes de diferenciação das células Th17 incluem IL-6, IL-21 e IL-1b, junto com TGF-β. Em adição a essas citocinas, a IL-23 é crucial para a expansão e manutenção das células Th17. Além disso, as células Th17 estão envolvidas na resposta imune contra bactérias, como *Citrobacter, Klebsiella pneumoniae* e *Borrelia burgdorferi*, e contra fungos, como *Candida albicans*.[33,34] Além dessas funções de proteção, IL-17 e Th17 contribuem para a inflamação tecidual e dano ao órgão em doenças autoimunes por desencadeamento de inflamação crônica. Os receptores de IL-17 são difusamente expressos não apenas em células imunes, mas também em células epiteliais e endoteliais. A IL-17 também induz a secreção de muitas proteínas pró-inflamatórias, dentre as quais PGE_2, GM-CSF e também citocinas que induzem a um *feedback* positivo, ocasionando a produção de mais IL-17, assim como IL-6, IL-1b e IL-21. Recentes estudos mostraram evidências de que a IL-17 sozinha ou com um sinergismo para o BAFF (*B cell activating factor*) também promova diferenciação de células b e produção de autoanticorpos. Assim, além das ações pró-inflamatórias, a IL-17 tem um importante papel na defesa do hospedeiro contra patógenos extracelulares, e também promove doença inflamatória nas doenças autoimunes (para revisão, ver Graeber e Olsen).[35]

A IL-10 é uma das mais importantes citocinas anti-inflamatórias, produzida por diversas células imunes,

incluindo células B e células T $CD4^+$ regulatórias. A função supressora da IL-10 envolve a inativação de macrófagos e células dendríticas e efeitos supressores diretos nas células Th1. Ela ainda promove a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células B.

A IL-8, produzida por macrófagos, monócitos e células endoteliais, é um potente agente quimiotáxico e ativador de neutrófilos encontrado em altos níveis no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Pode induzir sinovite em modelos experimentais, além de apresentar atividade angiogênica. Pertence à família das quimiocinas, que foram identificadas e adquiriram grande importância na última década.

As quimiocinas são produzidas por tipos celulares específicos com funções quimiotáxicas para leucócitos. Promovem a liberação de mediadores inflamatórios e estimulam a adesão celular por meio do incremento da expressão de integrinas. Essa complexa família de proteínas de baixo peso molecular, classificada como quimiocinas (citocinas quimiotáxicas), caracteriza-se pela sua homologia estrutural com quatro resíduos cisteína. A diferença no resíduo de aminoácido que separa as duas primeiras cisteínas possibilitou que fossem subdivididas em dois grupos principais: (1) C-x-C, que, preferencialmente, ativa neutrófilos e inclui IL-8, peptídio ativador de neutrófilos (NAP-2), ativador de crescimento de melanócitos (MGSA), a proteína 2 quimiotáxica para granulócitos (GCP-2) e proteína 10 interferona indutível (IP-10); (2) C-C, que ativa monócitos, basófilos e eosinófilos, e inclui a proteína 1 quimiotáxica para monócitos (MCP-1), a proteína 1a produzida por monócitos e células T (MIP1α) e o RANTES, produzido por linfócitos T e plaquetas, que, além de serem atraentes para um grande número de células, ativam macrófagos, induzem a expressão de integrinas e promovem a desgranulação de basófilos.

Essa família das quimiocinas tem se mostrado importante em estudos experimentais em diferentes patologias, como asma, lesão pulmonar e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV; para revisão, ver Szeckanecz, Kim e Koch).[36] Mais recentemente, foram descritas duas famílias de quimiocinas: C e C-X3-C; a primeira inclui as linfotaxinas envolvidas na migração de linfócitos T para o local inflamatório e a segunda, também descrita na artrite reumatoide, é representada pelas fractalquinas expressas no endotélio vascular, mas não em leucócitos.

Outras citocinas que devem ser mencionadas pela sua contribuição ao processo inflamatório e à cicatrização dos tecidos são os chamados fatores de crescimento (GF) e fatores de estimulação de colônias (CSF). O GM-CSF, produzido por monócitos, fibroblastos, células endoteliais e linfócitos T, além de influenciar o crescimento dessas células, induz a função de granulócitos e monócitos-macrófagos. Estimula a quimiotaxia, a produção de radicais livres e a fagocitose de neutrófilos, eosinófilos e basófilos, bem como a capacidade de apresentação de antígeno de monócitos e macrófagos. Os fatores de crescimento compreendem o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de transformação do crescimento β (TGF-β) que, entre outras atividades pró e anti-inflamatórias, estão envolvidos na proliferação de fibroblastos e na angiogênese.

A angiogênese, neocrescimento de vasos capilares a partir da rede vascular preexistente, é um processo necessário para embriogênese, crescimento e reparação tecidual. Essa neovascularização é um processo fundamental para a reparação tecidual após lesão; entretanto, também pode contribuir para a manutenção de uma grande variedade de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, osteoartrose, asma, fibrose pulmonar etc. Durante a inflamação, os vasos neoformados retroalimentam positivamente o processo e contribuem para a manutenção do processo inflamatório. A angiogênese e a inflamação, embora sejam processos distintos que ocorrem independentemente, apresentam, em alguns casos, elos importantes. Em geral, a inibição do processo inflamatório crônico inibe também a angiogênese; além disso, os estímulos para o crescimento vascular podem ser também derivados de células inflamatórias, como macrófagos.

Inúmeros fatores que estimulam o crescimento vascular foram descritos (VEGF, FGF e angiopoietina, todos essenciais para a angiogênese).[37] Os VEGF são produzidos por diversas células, dentre as quais a célula endotelial e muscular, em resposta a uma série de fatores de crescimento e citocinas, daí sua maior participação em processos patológicos. Inúmeras situações, com angiogênese patológica, são seguidas por aumento sérico de VEGF. Esses fatores, adicionalmente, induzem a ativação de iNOS, com consequente aumento da liberação de NO pela célula endotelial. Camundongos *knock-out* para iNOS ou mesmo animais tratados com inibidores de síntese de NO não desenvolvem angiogênese induzida por VEGF. Além de ser detectado em inúmeras células tumorais e no sangue de pacientes com câncer, o VEGF é também importante no mecanismo de aterosclerose e detectado em afecções como diabetes melito e artrite reumatoide. Pacientes com artrite reumatoide apresentam altos níveis de VEGF séricos e no líquido sinovial que têm sido correlacionados à gravidade da lesão articular e, consequentemente, descritos como importante marcador da destruição tecidual. A importância da angiogênese em vários processos patológicos torna

seu controle estratégico e alvo de terapias específicas, visando à redução do crescimento de tumores e à prevenção do aparecimento de metástases.

Eventos celulares da resposta inflamatória

Em condições normais, os neutrófilos não interagem com o endotélio e circulam livremente na corrente sanguínea. Os monócitos e linfócitos, entretanto, em condições fisiológicas, apresentam baixo tráfego entre o sangue e os tecidos. Uma das características do tecido inflamado é sua infiltração por leucócitos. Essa resposta rápida ao estímulo é iniciada por macrófagos e mastócitos perivasculares que sinalizam com liberação de histamina, eicosanoides, citocinas e quimiocinas pré-formadas, que promovem vasodilatação, além de serem quimiotáxicas para leucócitos. A etapa subsequente é a alteração do comportamento de leucócitos circulantes que, após um estímulo lesivo, se dispõem contiguamente às paredes internas dos pequenos vasos para, posteriormente, atravessarem-nas, atingindo a área lesada.

Existe uma relação direta entre a resposta migratória, o grau de lesão tecidual e o desenvolvimento do edema. A concentração de leucócitos no local da lesão é um dado morfológico de grande utilidade para caracterizar a reação inflamatória. Os PMN e os mononucleares circulantes deixam o leito vascular simultaneamente, mas os PMN atingem o foco inflamatório mais precocemente, constituindo a principal célula do infiltrado em lesões agudas. Os PMN e a célula endotelial da parede de pequenos vasos atuam sinergicamente para a regulação do suprimento de macromoléculas para o tecido, e as células que deixam o leito vascular em direção ao foco de lesão têm influência no controle do efluxo de fluidos, causando edema.

Estudos de microscopia intravital mostraram que uma sequência de eventos está envolvida na migração de leucócitos para o tecido inflamado. Inicialmente, os leucócitos, antes de deixarem o leito vascular, passam por um processo de marginação, uma vez que, em mamíferos, essas células ocupam, em condições normais, a coluna central do vaso. Em seguida, passam a aderir por alguns instantes ao endotélio vascular, sendo subsequentemente carregadas pelo sangue, o que se denomina comportamento *rolling*. A duração dessa fixação ao endotélio aumenta gradualmente até que as células permaneçam firmemente aderidas e espraiadas sobre o endotélio, para posteriormente migrarem em direção ao foco de lesão (Figura 84.4). Sabe-se que esse fenômeno de adesão é dependente de cálcio e acelerado por fatores que aumentam os níveis de AMP cíclico.

Uma série de moléculas foi identificada como receptores para adesão leucócito/endotélio, dentre as quais a família das integrinas, das selectinas ou LEC-CAM e a superfamília das imunoglobulinas (Ig). Essas moléculas medeiam o comportamento *rolling* e a adesão do leucócito ao endotélio após a exposição a uma série de substâncias biologicamente ativas, como LTB_4, PAF, C5a, histamina e citocinas (Figura 84.5).

Outra família de moléculas de adesão é a das caderinas, importante na transmigração endotelial e ainda na embriogênese e na reparação tecidual, mantendo as junções de moléculas de colágeno na matriz extracelular. Esta, recentemente, foi mostrada altamente expressa na membrana sinovial de pacientes com artrite reumatoide, participando ativamente da formação do *pannus*.[38]

As integrinas são heterodímeros compostos de duas subunidades α e β. Receptores de adesão, presentes na membrana do leucócito, integram a subfamília das β2 integrinas (Tabela 84.1) ou LeuCAM (molécula de adesão da célula leucocitária). A superfamília das imunoglobulinas (ver Tabela 84.1) é um grupo de moléculas de adesão caracterizadas pela presença de uma ou mais unidades semelhantes à classe das imunoglobulinas G-ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1. No decorrer de uma resposta inflamatória, observa-se forte expressão dessas estruturas na membrana da célula endotelial e na maioria dos leucócitos. A família das LEC-CAM ou selectinas (ver Tabela 84.1) compreende as E-selectinas, sintetizadas pela célula endotelial quando ativadas por IL-1 ou TNF; a P-selectina, encontrada em células endoteliais e grânulos de plaquetas; a L-selectina, expressa principalmente em leucócitos PMN, monócitos e linfócitos; e sugere-se que seja a molécula predominantemente expressa no leucócito circulante durante o comportamento *rolling*. Defeitos na adesão de PMN em geral são associados à perda de integrinas, principalmente da síntese da cadeia β2, determinando ausência do complexo CD11/CD18, resultando em reincidência de processos infecciosos nesses pacientes (para revisão, ver Harlan e Winn).[39] A migração de leucócitos no tecido, em direção ao agente lesivo, é também dependente de ligação de integrinas expressas no leucócito e em seus ligantes na matriz extracelular. Mais recentemente, foi caracterizada uma nova família de moléculas de adesão, particularmente importante para linfócitos, que foi denominada VAP-1 (*vascular adhesion protein*), cuja expressão já foi determinada em várias situações inflamatórias (para revisão, ver Salmi e Jalkanen).[40]

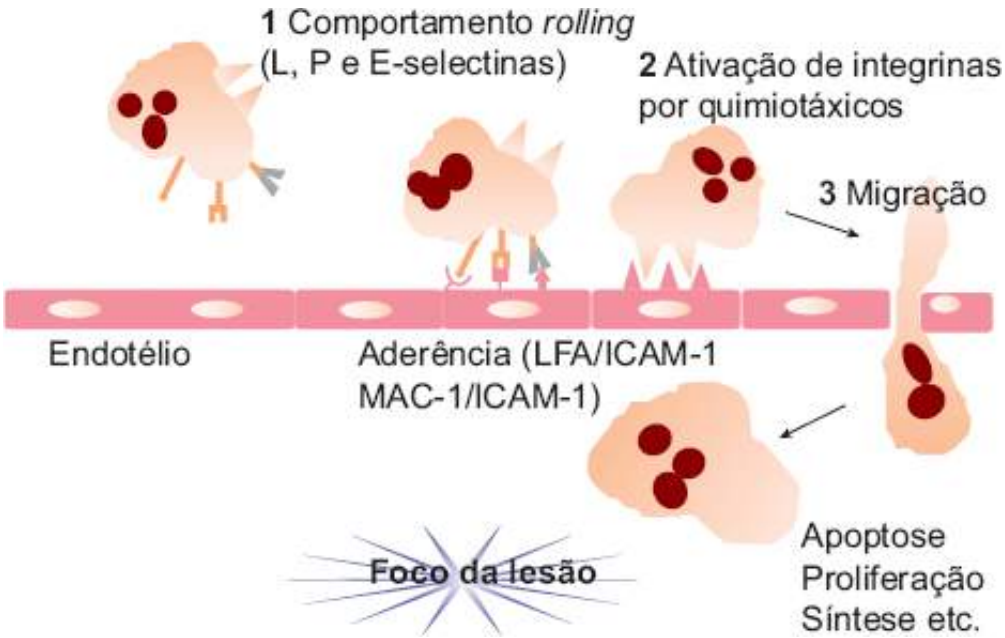

Figura 84.4 Principais eventos necessários para a adesão de leucócitos ao endotélio vascular durante o desenvolvimento da resposta inflamatória. ICAM-1 = molécula de adesão intercelular; LFA = antígeno associado à função leucocitária; MAC = antígeno macrofágico.

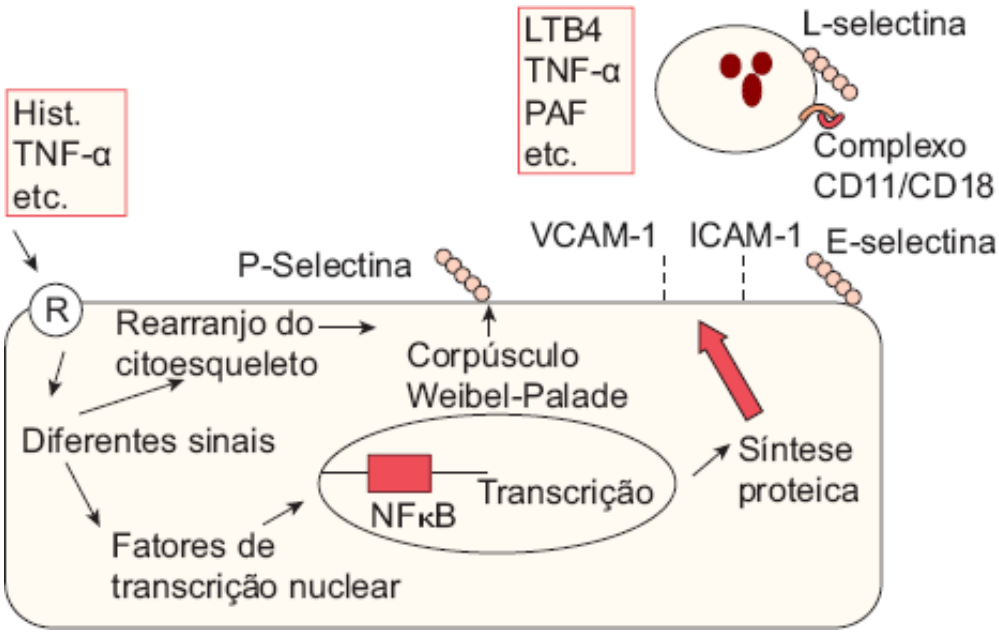

Figura 84.5 Representação esquemática das principais moléculas de adesão da célula endotelial e do leucócito sintetizadas e exteriorizadas em resposta a diferentes mediadores da resposta inflamatória. Hist. = histamina; ICAM = molécula de adesão intracelular; LTB = leucotrieno B; NFκB = fator nuclear kappa-B; PAF = fator ativador de plaquetas; R = receptor; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; VCAM = molécula de adesão às células vasculares.

Considerada a população leucocitária de mamíferos, admite-se que os PMN sejam as células que mais facilmente se locomovem. Essa habilidade, indubitavelmente, facilita a acumulação de PMN nos locais de lesão ou infecção. Substâncias formadas nesses locais de lesão (fatores quimiotáxicos) organizam a migração de células nessa direção. Esse movimento direcionado de leucócitos depende do gradiente de fator gerado. A célula, após ser estimulada, sofre uma alteração, passando da forma esférica para a polarizada, que é orientada em direção ao gradiente quimiotáxico. A resposta morfológica inicial de PMN e mononucleares expostos a fatores quimiotáxicos é um alongamento da célula com o desenvolvimento de um largo *lamelipódio* anterior e um *uropódio* terminal com arborização posterior. Essa polarização do leucócito está associada à reorganização da membrana plasmática, determinada por uma alteração das estruturas do citoesqueleto. Estudos de microscopia eletrônica revelaram que existe um complexo rearranjo dos microfilamentos logo abaixo da membrana celular. Para que isso ocorra, é necessário que haja aumento de cálcio citosólico. A quimiotaxia de leucócitos pode ser iniciada por uma série de agentes que incluem produtos bacterianos, caseína e peptona. Nenhum desses produtos requer a participação do sistema do complemento. Entretanto, existe uma longa série de agentes que, em contato com o soro, originam

fatores quimiotáxicos e, necessariamente, exigem a ativação daquele sistema. Os mais importantes agentes quimiotáxicos produzidos após ativação do sistema do complemento são os produtos da clivagem do quinto componente da cascata de ativação, a fração C5a e C5a-des-arg. A fração C5a é um polipeptídio que contém 74 aminoácidos e que tem arginina na porção carboxiterminal. É quimiotáxica para neutrófilos, monócitos, macrófagos, eosinófilos e basófilos, que apresentam receptores de superfície para o fator. Em condições normais, a arginina terminal é rapidamente clivada por uma enzima semelhante à carboxipeptidase B, produzindo C5a-des-arg, que tem um décimo da potência quimiotáxica de C5a. A interação de lipopolissacarídios com o soro, o processo de fagocitose de partículas, entre outros, promovem a formação desses fatores atraentes para PMF. Uma série de fatores quimiotáxicos é formada por meio de reações imunológicas, incluindo diversas linfocinas. Outros fatores quimiotáxicos podem também ser liberados por PMN e macrófagos após a ingestão de partículas. Salienta-se o fator quimiotáxico induzido por cristal (CCf) produzido após a fagocitose de cristais de urato por PMN. Esse fator parece estar associado à resposta aguda observada em indivíduos com gota.

Tabela 84.1 Expressão, função e ligantes das principais moléculas de adesão envolvidas na adesão leucócito/endotélio | Família das selectinas, família da integrinas e família das imunoglobulinas.

Constituinte	Expressão	Ligante	Função
Família das selectinas			
L-selectina	Leucócitos	Sialil-LewisX	*Rolling*
	Linfócitos	Glycam e CD34	Recirculação e hematopoese
P-selectina	Células endoteliais	PSGL-1 Sialil-LewisX	*Rolling*
E-selectina	Células endoteliais	PSGL-1 Sialil-LewisX	*Rolling*
Família das integrinas			
LFA-1	Granulócitos	ICAM-1 e 2	Adesão
	Linfócitos	ICAM-2 e 3	Agregação
MAC-1	Granulócitos/monócitos	ICAM-1 e 2 C3bi	Aderência
p150,95	Neutrófilos/monócitos	Fibrinogênio	?
		PECAM-1	Transmigração
Alfa d/Beta 2	Macrófagos	ICAM-3	?
Família das imunoglobulinas			
ICAM-1	Células endoteliais	LFA-1	Adesão
		MAC-1	
ICAM-2	Células endoteliais	LFA-1	Adesão
PECAM-1	Células endoteliais/leucócitos/plaquetas	MAC-1 Proteoglicanos	Transmigração
VCAM-1	Células endoteliais	VLA-4	Adesão
ICAM-3	Leucócitos/macrófagos	LFA-1	Interação

ICAM = molécula de adesão intracelular; LFA = antígeno associado à função leucocitária; MAC-1 = antígeno macrofágico; PECAM = molécula de adesão celular endotélio-plaqueta; PSGL = glicoproteína ligante 1 da P-selectina; VCAM =

molécula de adesão às células vasculares; VLA = antígeno-4 de ativação muito tardia.

Na década de 1970, um grande avanço no estudo de migração celular deu-se com a descoberta de que os peptídios sintéticos formilados são quimiotáxicos para PMN. Esses estudos culminaram na síntese do N-formil L-metionil-L-leucil-fenilalanina (FMLP), um dos peptídios mais potentes em atrair PMN. Posteriormente, demonstrou-se a existência desses receptores em células humanas, bem como a sua especificidade para FMLP. Mais recentemente, demonstrou-se que a própria parede da mitocôndria, em caso de lesão, pode promover a liberação de FMLP, o que explica a importância desse agente na maioria dos processos inflamatórios.

Além das proteínas e peptídios, os lipídios também são capazes de agir como agentes quimiotáxicos. Estudos nessa linha surgiram com o ácido 12-HETE, produto do metabolismo do ácido araquidônico por ação da lipo-oxigenase de plaquetas. Essa substância se mostrou quimiotáxica para PMN. Posteriormente, verificou-se que os PMN podem metabolizar o ácido araquidônico exógeno e produzir o ácido mono-hidroxi-eicosatetraenoico ou HETE e que a lipo-oxigenase do neutrófilo pode produzir o di-hidroxieicosatetraenoico ou leucotrieno B_4. O LTB_4, além das propriedades quimiotáxicas, tem também a capacidade de aumentar a velocidade e a frequência de movimentos de PMN, ou seja, aumentar a quimiocinese das células. Trabalhos evidenciando a presença de receptores específicos para LTB_4 em PMN humanos vieram comprovar a importância desse mediador, principalmente em fenômenos alérgicos. A interação de leucócitos de coelhos estimulados por antígeno e plaquetas ocasionou a descoberta do fator ativador de plaquetas (PAF). Posteriormente, essa substância mostrou-se fortemente atraente para PMN, sendo sua ação mediada por receptores específicos. Trabalhos recentes têm mostrado que esses agentes quimiotáxicos são os primeiros a serem produzidos e, portanto, iniciam uma cascata de eventos para a migração das células. Portanto, não existe uma sinergia entre os agentes, e sim uma cascata sequencial de ativação que é iniciada pelos agentes lipídicos e, posteriormente, amplificada por citocinas e quimiocinas.[41]

Para uma efetiva destruição do agente lesivo, não basta uma função intacta de quimiotaxia de leucócitos. É necessário, também, o englobamento da partícula pelos fagócitos e um mecanismo microbicida íntegro e funcionante. Os PMN contêm em seu citoplasma algumas centenas de grânulos de aproximadamente 0,3 mm de diâmetro. Durante a fagocitose, alguns desses grânulos se fundem ao fagossomo, vacúolo formado pelo engolfamento da partícula lesiva, repassando seu conteúdo para o interior dessas vesículas (desgranulação).

No neutrófilo maduro, existem pelo menos duas classes de grânulos: os azurófilos (primários), que contêm principalmente mieloperoxidase, e os secundários (específicos), que podem ser reconhecidos como anticorpos contra lactoferrina ou proteína ligante de vitamina B12. Mais recentemente, foram caracterizadas subpopulações distintas de grânulos. A maior atividade microbicida é encontrada nos grânulos azurófilos onde foram detectadas, além da mieloperoxidase, elastases e hidrolases (defensinas). Essas defensinas são abundantes em grânulos de neutrófilos maduros de humanos e de outros mamíferos.

As defensinas humanas HNp-1 e 2 são potentes agentes quimiotáxicos para monócitos e servem como sinal para o recrutamento de mononucleares que chegam posteriormente ao foco da lesão. Essas substâncias, encontradas em lisossomos, são capazes de promover lesão tecidual sobre colágeno, elastina e proteínas, quando liberadas para o meio extracelular.

Durante a ingestão de partículas, os neutrófilos apresentam alta taxa de consumo de oxigênio. Esse aumento, entretanto, não é resultante do gasto energético que ocorre no processo de fagocitose, mas um mecanismo independente do fornecimento de oxigênio para a mitocôndria, e culmina na produção de radicais livres de oxigênio, como o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio.

Radical livre é qualquer átomo, grupo de átomos, moléculas ou grupo de moléculas capazes de existência independente, que tenham um ou mais elétrons não pareados em seu orbital externo. Isso os torna altamente reativos com meia-vida da ordem de microssegundos. Na busca de estabilidade estrutural, procuram combinar-se com outros átomos ou moléculas, de maneira a adquirir ou perder um elétron. Como a maioria das moléculas encontradas *in vivo* não é um radical, contendo apenas elétrons pareados, sua interação com radicais livres frequentemente deflagra reações em cadeia e o aparecimento de novos elementos instáveis com elétrons não pareados. Nesse processo, podem ser danificados não só componentes da membrana celular ou plasmalema como elementos intra e extracelulares, enzimas e ácidos nucleicos, mediadores intercelulares, proteases e tecido conjuntivo. A única possibilidade de reações terminais ocorre quando dois radicais se encontram, neutralizando-se mutuamente, com desaparecimento de ambos. Nesse caso, eles combinam seus elétrons não pareados e formam

ligações covalentes.

São exemplos de radicais livres, além do radical ou ânion superóxido – O_2•, hidroxila – OH•, triclorometil – CCl_3•, átomo de hidrogênio –H•, óxido nítrico – NO•. A presença constante do oxigênio molecular (que apresenta dois elétrons não pareados) nos organismos aeróbios e sua pronta capacidade de oxirredução explicam a frequência e importância dos chamados radicais livres e espécies ativas derivados do oxigênio. Entretanto, outros radicais livres, particularmente o NO, participam de maneira tão ou mais significativa do metabolismo normal, da manutenção da homeostasia e dos estados patológicos.

Embora macrófagos, sinoviócitos, linfócitos e células endoteliais possam produzir o ânion superóxido e seus derivados (espécies ativas derivadas do oxigênio), no processo inflamatório articular acredita-se que sejam produzidos no local da lesão, fundamentalmente a partir da ativação dos PMN ou do mecanismo de isquemia-reperfusão presente na articulação inflamada. Estima-se que a inflamação crônica articular seja acompanhada pela produção de 500 nmoles/ℓ de peróxido de hidrogênio por minuto. Esses PMN ativados, bem como os circulantes, teriam maior capacidade de produção de radicais livres, particularmente do radical superóxido. PMN de pacientes com artrite reumatoide em atividade e sem qualquer tratamento apresentam produção aumentada do ânion superóxido quando comparados a células coletadas de doadores normais. Dependendo do estímulo utilizado, essa produção aumentada correlaciona-se à atividade clínica de doença (para revisão, ver Filippin *et al.*).[42]

O $NO^{\cdot}$, radical livre derivado do nitrogênio, vem nas últimas décadas adquirindo importância como uma substância liberada nos fenômenos inflamatórios, seja por sua ação direta sobre células e vasos, seja por sua interação com espécies ativas derivadas do oxigênio, originando radicais mais lesivos como peroxinitrito que, por sua vez, originam $OH^{\bullet}$ e NO_2^-, produtos mais tóxicos que NO (Figura 84.6).

O interesse pelas espécies ativas derivadas do oxigênio na artrite reumatoide foi despertado após o trabalho que relacionou a diminuição da viscosidade dos líquidos sinoviais reumatoides com a redução similar de viscosidade do líquido sinovial ou do ácido hialurônico (glicosaminoglicano responsável pela viscosidade dos fluidos sinoviais) expostos a sistemas produtores de espécies ativas derivadas do oxigênio *in vitro*. Outros estudos *in vitro* têm confirmado a capacidade lesiva das espécies ativas derivadas do oxigênio sobre macromoléculas dos tecidos conjuntivo, cartilaginoso e vascular. Radicais livres e seus derivados atuam sobre o ácido hialurônico e sobre células endoteliais, e ainda promovem a ativação de metaloproteases latentes, como as enzimas colagenase e gelatinase dos PMN, bem como a supressão da ação de antiproteases como inibidores da elastase, o que amplifica a sua capacidade de destruição. Por outro lado, está bem definida a liberação de espécies ativas derivadas do oxigênio durante a produção de eicosanoides, bem como a observação de que peróxido de hidrogênio e, especialmente, lipídios hidroperóxidos estimulam a COX e a consequente produção de tromboxanos, prostaciclina e prostaglandina. Assim, os anti-inflamatórios e mesmo os chamados fármacos de base atuariam, pelo menos parcialmente, por meio de sua interferência com as espécies ativas derivadas do oxigênio.

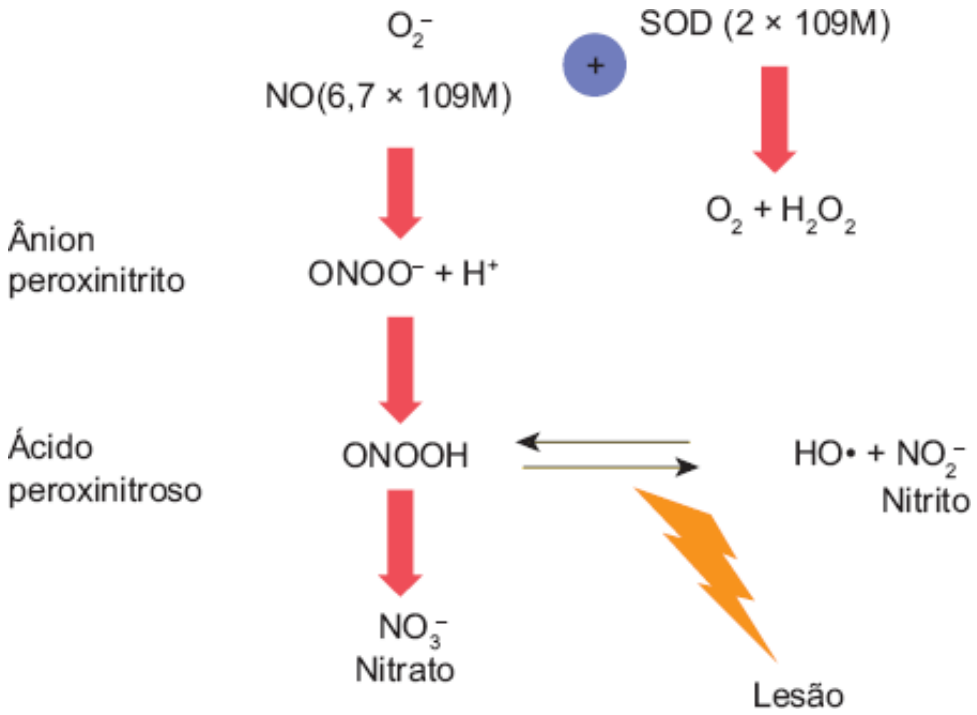

Figura 84.6 Possíveis interações entre o óxido nítrico (NO) e o ânion superóxido (O_2^-) com a formação de produtos mais lesivos para o tecido inflamado. $ONOO^-$ = ânion peroxinitrito; ONOOH = ácido peroxinitroso; SOD = superóxido dismutase.

Estudos em modelos experimentais utilizando diferentes espécies animais demonstram que a inibição da ação das espécies ativas derivadas do oxigênio é eficaz na redução dos fenômenos inflamatórios. Alguns estudos não controlados em seres humanos envolvendo a administração intra-articular de um importante antioxidante, a enzima superóxido dismutase (orgoteína), nos joelhos de pacientes com artrite reumatoide, osteoartrose e outras artropatias inflamatórias apresentaram resultados favoráveis, com melhora clínica e laboratorial e poucos efeitos colaterais.

A participação dos radicais livres no processo inflamatório articular, embora substanciada por um número crescente de trabalhos, ainda é sujeita a questionamentos. Entretanto, a implicação dos radicais livres ânion superóxido e seus derivados (espécies ativas derivadas do oxigênio) e do NO na artrite, em especial na artrite reumatoide, oferece a possibilidade de novas abordagens terapêuticas, salientando a necessidade da continuidade de estudos que avaliem a importância desses agentes e possam determinar o seu comportamento na patogenia da moléstia.

A remoção do neutrófilo do local de inflamação é um dos requisitos para a resolução do processo. A fagocitose dessas células por macrófagos é uma importante via de eliminação de PMN. Estudos demonstram que as populações de neutrófilos que permanecem no foco da lesão apresentam características morfológicas distintas e que uma dessas formas, a apoptótica, é preferencialmente a ingerida. Os autores correlacionam essa alteração morfológica a uma espécie de programação de morte celular que promoveria a remoção de células, com limitação do grau de lesão tecidual. Recentemente, tem sido descrita uma associação entre apoptose e doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide, evidenciada pela confirmação de maior número de células apoptóticas no tecido sinovial de pacientes portadores de artrite reumatoide, quando comparados aos portadores de osteoartrose. Esses resultados confirmam que a apoptose é uma característica da morte celular na membrana sinovial que ocorre de maneira espontânea ou como resultado da ação de fármacos modificadores de doença ou agentes citotóxicos (para revisão, ver Wright *et al.*).[43]

Se todos esses fenômenos não ocorrerem de modo harmônico ou na persistência do agente lesivo, a resposta inflamatória, teoricamente benéfica por ser uma reação do organismo à agressão, tende a se cronificar, com consequente perda da função.

Capítulo 85

Artrite Reumatoide

Iêda Maria Magalhães Laurindo

Introdução

Artrite reumatoide ou doença reumatoide é uma enfermidade inflamatória crônica que acomete 0,5 a 1% da população mundial, afetando 4,5% na faixa etária de 55 a 75 anos. Atinge todas as raças, com discretas variações em gravidade e manifestações clínicas. De maneira geral, a artrite reumatoide parece ser menos comum na África e Ásia que nos EUA e na Europa. Dados sugerem incidência decrescente nos países ao norte da Europa em relação àqueles ao sul. É mais frequente em mulheres (proporção de três mulheres para um homem) e, em geral, melhora na gravidez, piora no puerpério e durante a amamentação.

O processo inflamatório sistêmico que a caracteriza pode se manifestar pelo acometimento de múltiplos órgãos, como serosas, pulmões e vasos sanguíneos; entretanto o principal alvo é a membrana sinovial. As articulações são afetadas de maneira simétrica e aditiva, particularmente as pequenas articulações de mãos e pés, embora qualquer articulação sinovial possa ser comprometida.

Histologia

A membrana sinovial é um tecido conjuntivo frouxo, constituído por sinoviócitos antigamente definidos como dos tipos A e B, ou seja, células com comportamento de macrófagos e derivados de monócitos (sinoviócitos tipo A), e células mesenquimais do tipo fibroblastos (sinoviócitos tipo B), além de células dendríticas, matriz intercelular composta de fibras colágenas e microfibrilas entremeadas de glicosaminoglicanos e glicoproteínas. A relação entre os fibroblastos e os macrófagos é de aproximadamente 4:1 na membrana sinovial normal e totalmente invertida nas situações inflamatórias.

Na artrite reumatoide, inicialmente observam-se, na membrana sinovial, características de um processo inflamatório agudo: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular com exsudação do plasma do interior do vaso para o interstício, edema, aumento da viscosidade sanguínea e consequente estase, marginação leucocitária nos vasos da microcirculação e migração celular, principalmente de polimorfonucleares, que são as células predominantes no líquido sinovial reumatoide. Com a evolução do processo, a membrana sinovial transforma-se de uma estrutura relativamente acelular, de tecido conjuntivo frouxo, em um tecido infiltrado por células T (30 a 50%) predominantemente auxiliadoras $CD4^+$, células B e macrófagos. O infiltrado linfocitário às vezes é tão proeminente que chega a formar verdadeiros folículos linfoides, ricos em linfócitos T e plasmócitos. Nota-se ainda extensa proliferação de fibroblastos e angiogênese com a formação de um tecido granulomatoso, particularmente na região de contato entre a membrana sinovial, a cartilagem e o osso, chamado de *pannus*, com características tumorais, capaz de invadir e destruir os tecidos cartilaginoso e ósseo.

Patogênese

O órgão-alvo da artrite reumatoide é a membrana sinovial e o que poderíamos chamar de palavra-chave de sua patogênese é complexidade. Não foi possível encontrar um agente etiológico ou antígeno para a doença, nem identificar um único gene determinando suas características fenotípicas e nem mesmo presença de uma única célula central ligada à sua patogênese ou a um mecanismo predominante. Os fatores ambientais são ainda muito pouco conhecidos e sua importância fica destacada nos estudos com gêmeos monozigóticos. A concordância da artrite reumatoide entre esses gêmeos varia entre 12 e 30% apenas, demonstrando que exclusivamente fatores genéticos

não são suficientes para o desenvolvimento da doença (Figura 85.1).

Aparentemente, em artrite reumatoide, nada é único ou isolado; diferentes células e mediadores têm participação simultânea em um sistema altamente complexo e interligado. Entretanto, para que se possa compreender a fisiopatologia da doença e mesmo suas possíveis abordagens terapêuticas, serão discutidos quatro diferentes tópicos ou hipóteses:

- Hipótese 1: artrite reumatoide como uma doença dependente de células T auxiliadoras Th1 ativadas por estímulo(s) ainda desconhecido(s)
- Hipótese 2: artrite reumatoide como uma doença dependente de células B ativadas e da produção de imunocomplexos
- Hipótese 3: artrite reumatoide como consequência da ação sinérgica de uma cascata de mediadores, dependentes da ativação macrofágica, inter-relacionados e com circuitos de retroalimentação
- Hipótese 4: artrite reumatoide, particularmente o desenvolvimento das erosões, dependente da ativação dos macrófagos e fibroblastos do *pannus* (tecido granulomatoso com capacidade de proliferação e invasão tecidual), bem como de condrócitos e osteoclastos.

Hipótese 1

Nessa hipótese, têm papéis centrais a célula T, o antígeno e a célula apresentadora do antígeno (APC, do inglês, *antigen presenting cell*), seja ela célula dendrítica, macrófago ou ainda linfócito B, ocorrendo essa interação na membrana sinovial ou em órgãos linfoides periféricos.

Em relação ao possível agente etiológico, isto é, o antígeno que desencadearia todo o processo na membrana sinovial, acredita-se que este possa ser exógeno, endógeno ou uma combinação de ambos. Diversas bactérias e vírus têm sido implicados, entre eles o vírus Epstein-Barr, parvovírus, micoplasma, *Micobacterium* e retrovírus de ação lenta, inclusive em modelos animais. Todavia, ainda não se obteve prova definitiva da presença desses agentes na membrana sinovial, como também não se dispõe de dados suficientes para definir a participação de algum antígeno autólogo.

A interação de linfócitos T e APC abrange o receptor do antígeno nas células T (TCR, *T-cell antigen receptor*) e as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) classe II. Numerosas publicações demonstram a distribuição não aleatória dos alelos do complexo de histocompatibilidade principal em pacientes com artrite reumatoide. Estudos em diferentes populações sugerem que um grupo de alelos HLA-DRB1 (DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 e DRB*1402, entre outros) está presente em maior proporção nos pacientes com artrite reumatoide, influenciando a suscetibilidade e/ou gravidade da doença. Esses alelos seriam responsáveis por codificar diferentes moléculas de classe II que compartilham uma sequência de aminoácidos QK/RRAA (glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina) nas posições 70 a 74 na terceira região hipervariável da cadeia DR beta, constituindo o assim chamado "epítopo reumatoide" (Figura 85.2).

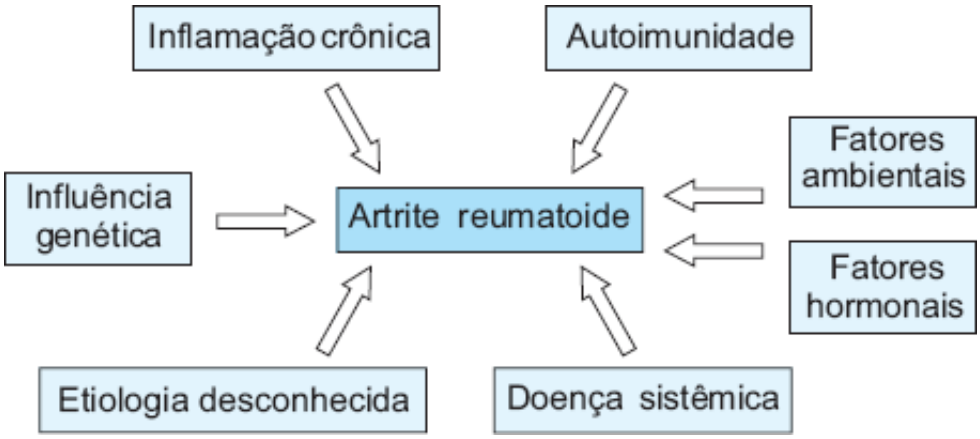

Figura 85.1 Múltiplos fatores determinam a expressão clínica da artrite reumatoide: tecido infiltrado por células T (30 a 50%).

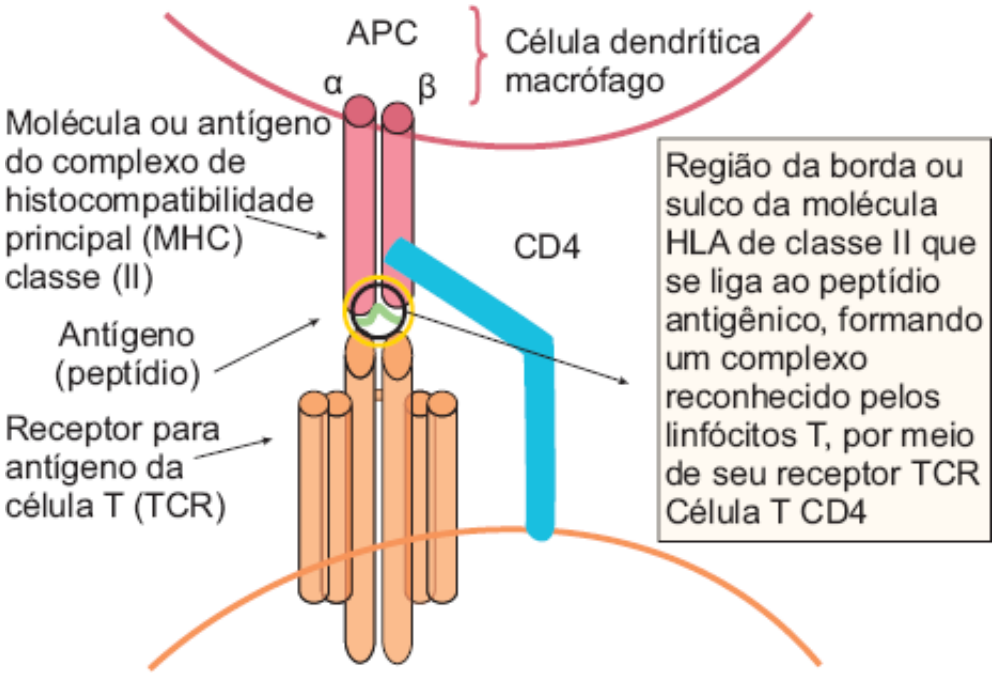

Figura 85.2 Células T CD4 só reconhecem o antígeno – geralmente exógeno – quando este é fagocitado, processado pelas células apresentadoras de antígeno (APC) e apresentado no contexto do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II.

O papel desse "epítopo reumatoide" na patogênese da doença ainda não está claro. É tido como uma das evidências mais importantes da participação do linfócito T nos estágios iniciais da artrite reumatoide. É possível considerar que esse "epítopo" pudesse: (1) contribuir para a seleção tímica do "repertório" do receptor do antígeno nas células T (TCR, *T cell receptor antigen*); (2) facilitar a apresentação de determinados peptídios capazes de induzir à doença; (3) ser responsável pela seleção tímica de linfócitos T de baixa afinidade potencialmente autorreativos; (4) desencadear clones de células T autorreativas por processo de mimetismo molecular, levando à exacerbação ou à perpetuação de um processo imunológico. Neste caso, agentes infecciosos, ou mesmo autoantígenos, liberados durante o processo inflamatório (neoantígenos), apresentariam reatividade cruzada contra o epítopo compartilhado, o qual, após a ativação de linfócitos T previamente quiescentes, contribuiria para desencadear o processo ou, mais provavelmente, para sua manutenção. Existe ainda a possibilidade de o próprio complexo de histocompatibilidade atuar como fonte do antígeno capaz de perpetuar o processo inflamatório/imunológico da artrite reumatoide. O aumento da síntese de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal pelas células dendríticas diferenciadas provocaria alterações na estrutura terciária da molécula, que, "degenerada", sofreria subsequente degradação intracelular e geração de peptídios, os quais, associados a moléculas intactas do MHC no compartimento endossomal, seriam apresentados como antígenos na superfície celular. Por outro lado, a presença deste epítopo poderia induzir a uma resposta imunológica inadequada por impedir peptídios artritogênicos e indução de tolerância. Naturalmente, não se pode excluir por completo a possibilidade de que atuem como "marcadores" de outros genes muito próximos (desequilíbrio de ligação), ainda não identificados.

Apesar de pequenas quantidades de interleucinas (IL-2 e IL-17) e interferona gama (IFN-γ), citocinas classicamente produzidas por células T Th1, serem encontradas na membrana sinovial reumatoide, estas podem ser extremamente efetivas no local imediato onde são liberadas, ressaltando-se ainda que uma única célula T pode ser suficiente para transferir uma reação de hipersensibildade retardada.

Atualmente, tem-se atribuído maior relevância a mecanismos de ativação celular dependentes de contatos diretos célula a célula, por exemplo, células T e macrófagos, células T e sinoviócitos, com liberação, respectivamente, de IL-1 (macrófagos) e metaloproteinases (sinoviócitos) (Figuras 85.3 e 85.4). Para que a célula T esteja completamente ativada, além da interação entre TCR, antígeno e moléculas do MHC, ainda é necessário um segundo sinal envolvendo moléculas coestimuladoras expressas na célula T e na APC (CD40L – CD40; CD28 – CD80-86). Uma vez completamente ativadas as células T, expressando outras moléculas coestimuladoras, interagem e, por contato direto célula a célula ou por meio da produção de citocinas, ativam diferentes células-alvo como macrófagos, células B, osteoclastos, fibroblastos, condrócitos e células dendríticas.

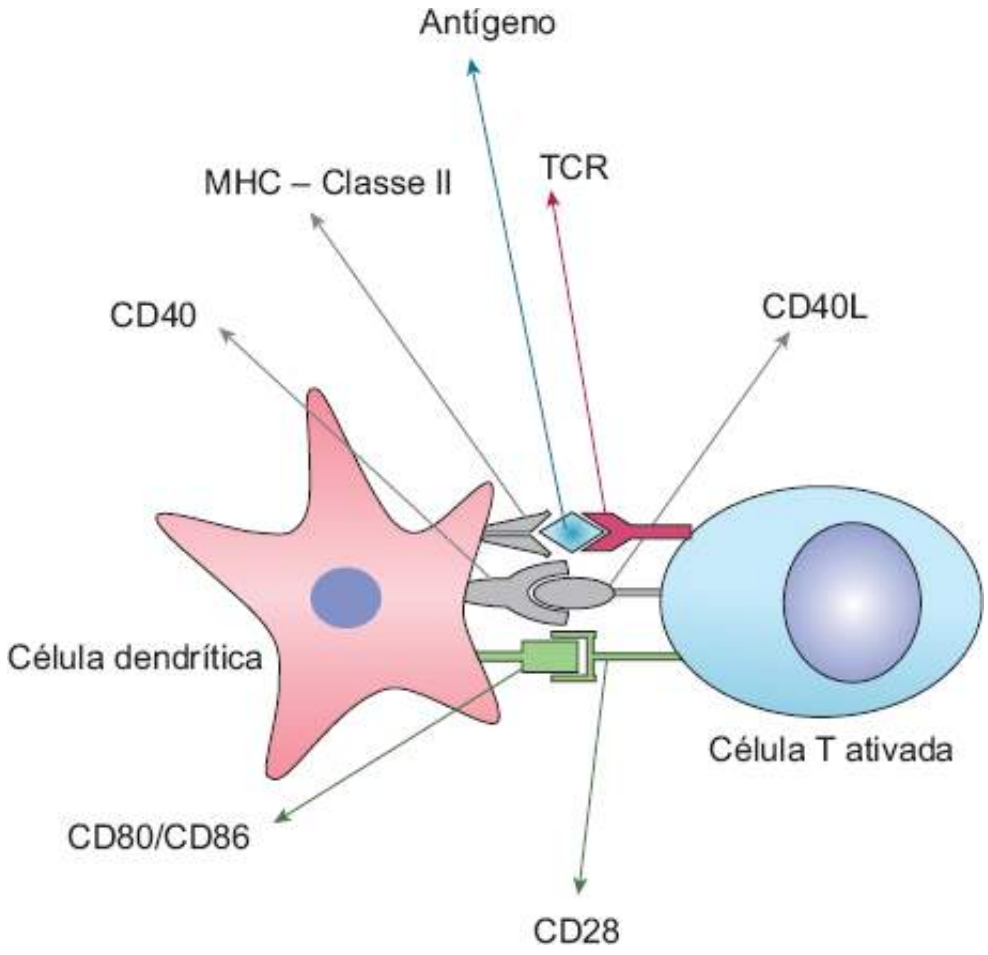

Figura 85.3 Interação de célula apresentadora do antígeno e linfócito T – contato célula a célula e consequente ativação das células T. MHC = complexo de histocompatibilidade principal; TCR = receptor do antígeno da célula T.

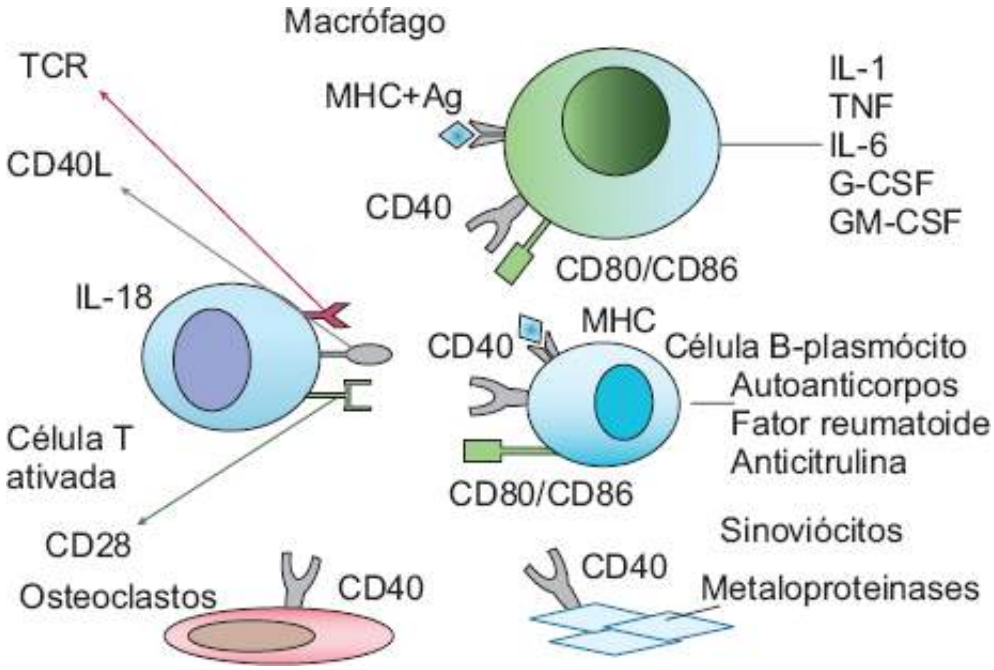

Figura 85.4 Células T (CD4-Th1) ativadas e mediação da resposta inflamatória sinovial com produção de citocinas (p. ex., IL-18) e interação célula a célula (sinais coestimuladores). G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; IL = interleucina; MHC+Ag = complexo de histocompatibilidade principal + antígenos; TCR = receptor de antígeno da célula T; TNF = fator de necrose tumoral.

Hipótese 2

Em artrite reumatoide é característica, ainda que não obrigatória ou patognomônica, a produção de anticorpos dirigidos contra o fragmento Fc da imunoglobulina, chamados de "fator reumatoide". Esse fator resultaria de ativação policlonal dos linfócitos B dependente das células T e possivelmente contribuiria para a patogênese da

doença por sua capacidade de fixar IgG. Outros autoanticorpos têm sido descritos, como aqueles dirigidos contra peptídios citrulinados (anti-CCP), cuja participação na patogênese da artrite reumatoide não está completamente definida, mas que certamente implica, entre outros mecanismos, a formação de imunocomplexos. A formação desses complexos antígeno-anticorpo e a consequente ativação do complemento com liberação de agentes quimiotáxicos e dos mecanismos de fagocitose contribuem para a inflamação articular; acredita-se que esses complexos seriam os principais responsáveis pelas manifestações extra-articulares da artrite reumatoide.

Atualmente, considera-se que os linfócitos B ativados tenham a capacidade de atuar como células apresentadoras do antígeno altamente eficientes e que expressem moléculas coestimuladoras. Contribuiriam de modo decisivo para a diferenciação das células dendríticas e das células T. Também produzem citocinas como IL-6 e IL-10, podendo interferir na função de outras células do sistema imunológico, sinoviócitos e células mesangiais (Figura 85.5).

Hipótese 3

Nesta hipótese de patogênese da artrite reumatoide, a inflamação articular decorreria da ação de citocinas ou do contato direto célula a célula, quando macrófagos, fibroblastos e células endoteliais seriam ativados, contribuindo para o desenvolvimento da resposta imunológica, a produção de metaloproteinases e a destruição cartilaginosa e óssea. Células endoteliais ativadas expressam moléculas de adesão, facilitando a migração de linfócitos T para o tecido sinovial, atraídos por quimiocinas como regulador da atividade normal de células T expressas e secretadas (RANTES), MIP-1beta, além de IL-15. Outras quimiocinas e mediadores com atividade quimiotáxica são liberados na membrana sinovial reumatoide, como IL-8, frações do complemento e LTB4, atraindo mais células inflamatórias (como monócitos e neutrófilos) e, consequentemente, liberando mais mediadores pró-inflamatórios.

Particularmente, macrófagos ativados produzem citocinas claramente implicadas no desenvolvimento da artrite reumatoide e na manutenção do processo inflamatório, como IL-1 e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*). Essas duas citocinas teriam atuação fundamental na fisiopatologia da artrite reumatoide. São detectadas em altas concentrações na membrana sinovial, no líquido sinovial e no soro de pacientes. São capazes de induzir a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e fibroblastos, bem como a consequente migração de células inflamatórias, inclusive neutrófilos. Podem também estimular angiogênese, inibir a produção de inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP, do inglês, *tissue metalloproteinase inhibitor*), induzir a sua própria produção e a de outras citocinas (Figura 85.6) e causar destruição cartilaginosa e óssea, atuando direta ou indiretamente sobre condrócitos e osteoclastos.

No líquido sinovial reumatoide predominam os polimorfonucleares, atraídos pela IL-8 (produzida primariamente pelas células endoteliais), produtos da ativação do complemento (C5a) e do metabolismo do ácido araquidônico (LTB_4). Tais células ativadas produzem prostaglandinas, radicais livres e liberam elastase e proteases que, associadas às metaloproteinases liberadas por macrófagos, fibroblastos e condrócitos ativados (em resposta a citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e TNF ou contato direto com células T ativadas), promovem a degradação das macromoléculas do tecido conjuntivo e a consequente destruição dos tecidos cartilaginoso e ósseo. Em relação às metaloproteinases, também haveria desequilíbrio entre a sua atividade enzimática e a ação inibitória (inibidores teciduais das metaloproteinases). Outras enzimas como proteases serina e agrecanases também contribuem para a digestão da matriz extracelular e destruição das estruturas articulares.

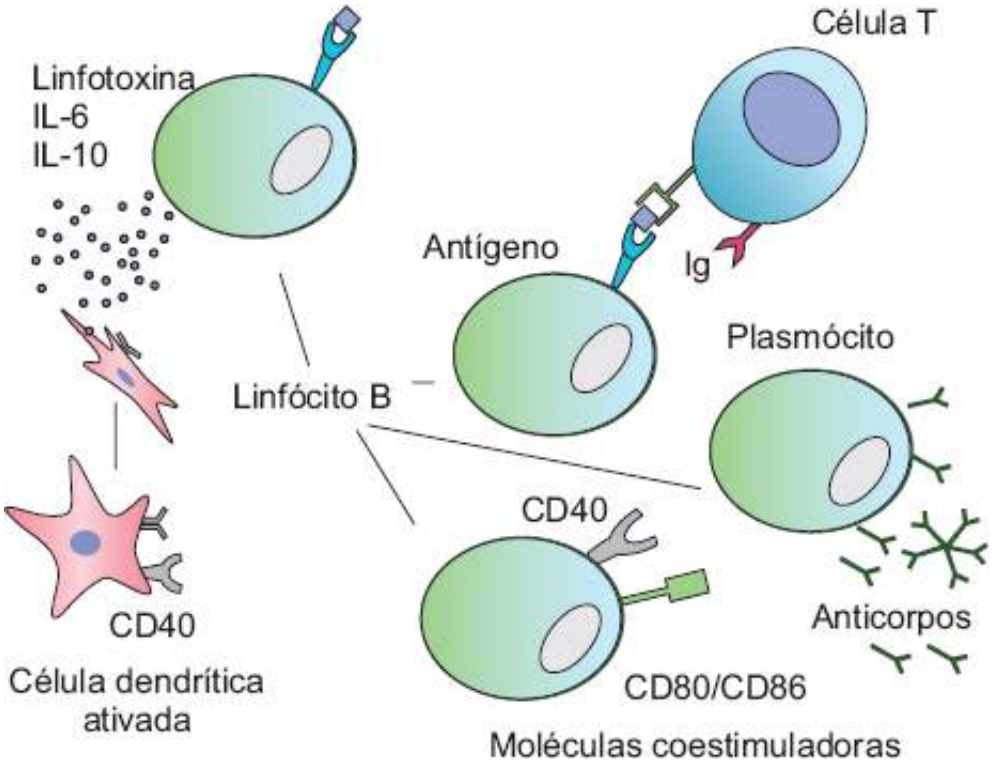

Figura 85.5 Linfócito B: além da produção de anticorpos, é capaz de apresentar antígeno, de expressar moléculas coestimuladoras, de contribuir para a diferenciação das células dendríticas e dos linfócitos C e, também, de produzir citocinas. Ig = imunoglobulina; IL-6 e 10 = interleucinas 6 e 10.

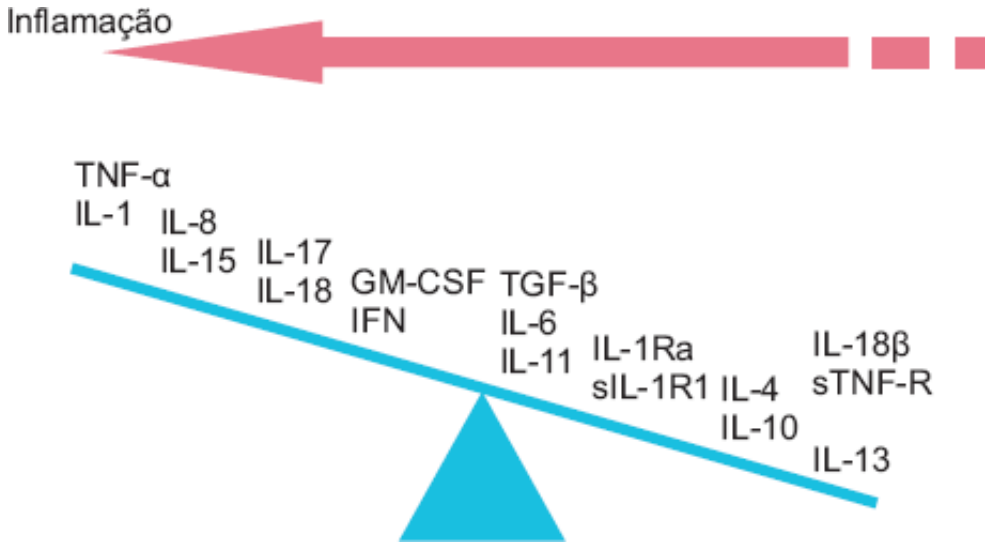

Figura 85.6 Desequilíbrio entre citocinas com atividade pró e anti-inflamatória. GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; IL = interleucina; sIL-1R1 = receptor 1 solúvel da interleucina-1; sTNF-R = receptor solúvel do fator de necrose tumoral; TGF-β = fator de transformação do crescimento beta; TNF = fator de necrose tumoral.

A reação se amplia com a produção destas e de outras citocinas, particularmente fatores de crescimento, IL-12, 15, 18 e, mais recentemente, IL-23, produzidas por macrófagos, sinoviócitos, fibroblastos e células endoteliais, sugerindo uma ampla interação celular na patogênese da artrite reumatoide (Figura 85.7). É possível que a deficiência de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) e de inibidores de IL-1, de IL-2, de TNF e de IL-18, associada à superprodução das outras citocinas, contribua de maneira decisiva para a cronicidade do processo inflamatório.

Hipótese 4

Nesta hipótese, o desenvolvimento das erosões decorreria da ativação dos macrófagos e fibroblastos (células constituintes do *pannus*, com capacidade de proliferação e invasão tecidual), condrócitos e osteoclastos.

O acúmulo de células na membrana sinovial reumatoide é uma das características da doença. Um dos fatores

que contribuiriam para tal situação seria a resistência à apoptose. Fibroblastos ativados exerceriam um papel fundamental nesse processo, sendo responsáveis pela resistência à apoptose observada nos linfócitos e nos próprios fibroblastos, justificando a hiperplasia da membrana sinovial e contribuindo para o caráter invasivo do *pannus*. Define-se, portanto, mais uma situação de desequilíbrio presente na artrite reumatoide, agora entre sobrevida e morte celular.

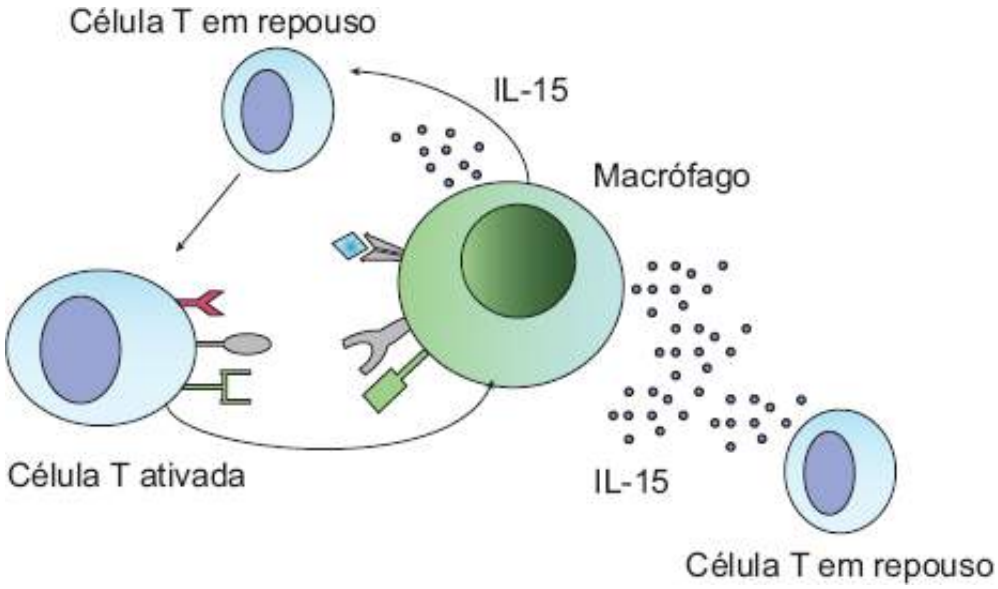

Figura 85.7 Exemplo das alças de amplificação: macrófagos produzem interleucina-15 (IL-15), que induz à ativação das células T, que passam a estimular produção de IL-15 por macrófagos.

A interface *pannus*-cartilagem é ocupada predominantemente por macrófagos e por esses fibroblastos fortemente ativados que expressam metaloproteinases e catepsinas, observando-se também osteoclastos e células com aspecto fenotípico de osteoblastos. Esses fibroblastos ativados expressam moléculas de adesão e oncogenes, têm atividade proliferativa e liberam maior quantidade de enzimas proteolíticas e citocinas. A ação dos fatores de crescimento, em especial do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*), fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*), fator de crescimento transformador beta (TGF-β, do inglês, *transforming growth factor*) e fator de crescimento epidérmico (VEGF, do inglês, *vascular endotelial growth factor*), contribui para desenvolvimento e manutenção do *pannus*. Os sinoviócitos provenientes do *pannus*, em cultura, apresentam comportamento de células neoplásicas, crescimento desordenado, com características invasivas, certo grau de oligoclonalidade e desdiferenciação e são mais resistentes à apoptose. Outra característica do *pannus* é a neoangiogênese, observando-se intensa proliferação vascular.

Células T e fibroblastos sinoviais ativados expressam ligante de osteoprotegerina (OPG), ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B (RANK-L, *receptor activator of nuclear factor KB ligand* ou OPG-L), que estimula osteoclastogênese. Expressão de RANK-L é observada também na membrana sinovial reumatoide, sobretudo nas áreas de erosão óssea. A interação do RANK-L e seu receptor RANK (*receptor activator of nuclear factor KB*) é crítica para diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos, tendo sido implicada no desenvolvimento de erosões ósseas e importante na interação células T-APC (dendríticas), bem como para a sobrevida das células dendríticas.

Diferentes citocinas apresentam ação direta na maturação e diferenciação de osteoclastos, como o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*); outras atuam de maneira mais indireta sobre os osteoclastos, como IL-11 e IL-17; IL-1 e TNF-α, por sua vez, podem ter ambas as atividades e são incluídos entre os estímulos capazes de aumentar a expressão de RANK-L na célula T. Considera-se, atualmente, a interação de RANK-L com RANK e o seu inibidor natural (osteoprotegerina) como o elemento-chave de osteoporose e erosão óssea observadas em artrite reumatoide. Por outro lado, condrócitos ativados liberando citocinas e enzimas proteolíticas estariam mais diretamente implicados na destruição do tecido cartilaginoso.

Procurando sintetizar mecanismos de patogênese tão complexos presentes na artrite reumatoide, pode-se ponderar que o processo inflamatório crônico seria desencadeado por um estímulo antigênico não identificado (imunidade inata) em indivíduos geneticamente predispostos, evoluindo com cronicidade e perpetuação da resposta

por intermédio da secreção local de interleucinas ou citocinas e fatores de crescimento com envolvimento de diferentes células e mediadores. Isso definiria uma situação de incapacidade de o organismo manter o equilíbrio entre os processos imunológicos e inflamatórios relacionados com as funções normais das células e seus mecanismos de controle e supressão. Fatores ambientais e hormonais contribuiriam ao interferir na suscetibilidade e na gravidade da doença (Figura 85.8).

Quadro clínico

Manifestações gerais, como fadiga, mialgia e febre, costumam preceder o aparecimento do quadro articular característico da artrite reumatoide. O início da doença ocorre, habitualmente, entre 20 e 60 anos de idade, com maior incidência entre 35 e 45 anos.

Manifestações articulares

A artrite reumatoide pode acometer qualquer uma das 68 articulações diartrodiais do organismo. Desde o início, o quadro clínico, caracterizado por dor e edema das articulações, é poliarticular, envolvendo especialmente as pequenas articulações de mãos e pés (70% dos casos) (Figura 85.9). Entretanto, em um terço dos pacientes, a doença pode estar limitada a uma ou duas articulações, geralmente um ou ambos os joelhos.

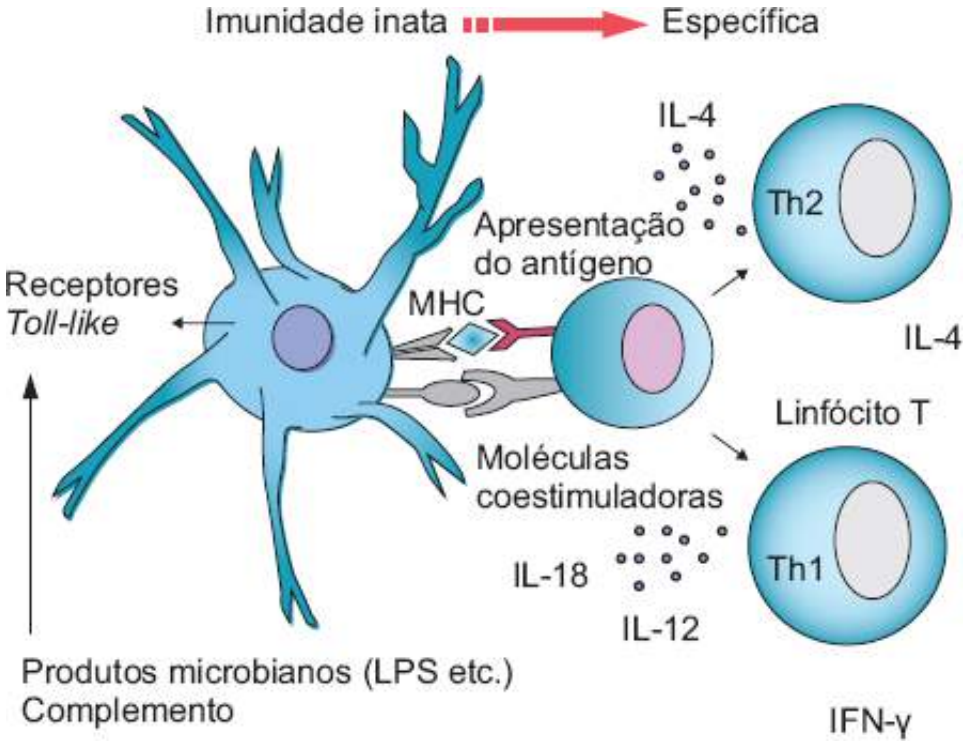

Figura 85.8 Envolvimento da resposta imunológica inata e específica na patogênese da artrite reumatoide, destacando-se a importância do estímulo antigênico, complexo de histocompatibilidade principal (MHC), sinais coestimuladores, ativação celular e produção de citocinas. IFN-γ = interferona-gama; IL = interleucina; LPS = lipopolissacarídio.

Figura 85.9 Artrite reumatoide na fase inicial. Notar o aumento do volume das articulações interfalângicas proximais e dos punhos.

Merece destaque o caráter simétrico e aditivo do acometimento articular observado na maioria dos pacientes, constituindo um dos critérios diagnósticos da doença. Outra manifestação clínica importante é a rigidez articular (enrijecimento ou sensação de inchaço) percebida principalmente pela manhã, após o período de inatividade noturna (rigidez matinal) e melhorando com a movimentação. Rigidez matinal prolongada (> 1 h) também é um dos critérios diagnósticos da artrite reumatoide.

Sua duração é valorizada como índice de atividade inflamatória, ou seja, rigidez matinal de maior duração indica maior intensidade do processo inflamatório.

As articulações mais acometidas nos membros superiores são as do punho, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais. O envolvimento das interfalângicas distais é incomum, ao contrário da artrite psoriásica e da osteoartrose. Punho alargado pela sinovite, atrofia dos músculos interósseos das mãos e aumento de volume das articulações metacarpofalângicas e/ou interfalângicas proximais conferem um aspecto característico, chamado de mão reumatoide (Figura 85.10).

Com a evolução da doença, notam-se deformidades típicas, embora não patognomônicas, como desvio ulnar dos dedos, o chamado dedo em "pescoço de cisne" (hiperextensão da articulação interfalângica proximal e flexão da distal), e *boutonnière* ou botoneira (flexão da interfalângica proximal e hiperextensão da distal) (Figura 85.11). O processo inflamatório em punhos e tendões, particularmente nos tendões flexores, pode causar compressão do nervo mediano, com desenvolvimento da síndrome do túnel do carpo. De maneira similar, podem ocorrer compressão do nervo ulnar (comprometimento do canal de Guyon ou no cotovelo) e síndrome do túnel do tarso (compressão do nervo tibial posterior).

Artrite de cotovelo é um achado frequente, sendo comum quadro doloroso pouco expressivo e significativa limitação funcional.

Figura 85.10 Artrite reumatoide em estágio mais avançado. Pode-se observar dedo em pescoço de cisne, deformidade do polegar e artrite das articulações metacarpofalângicas.

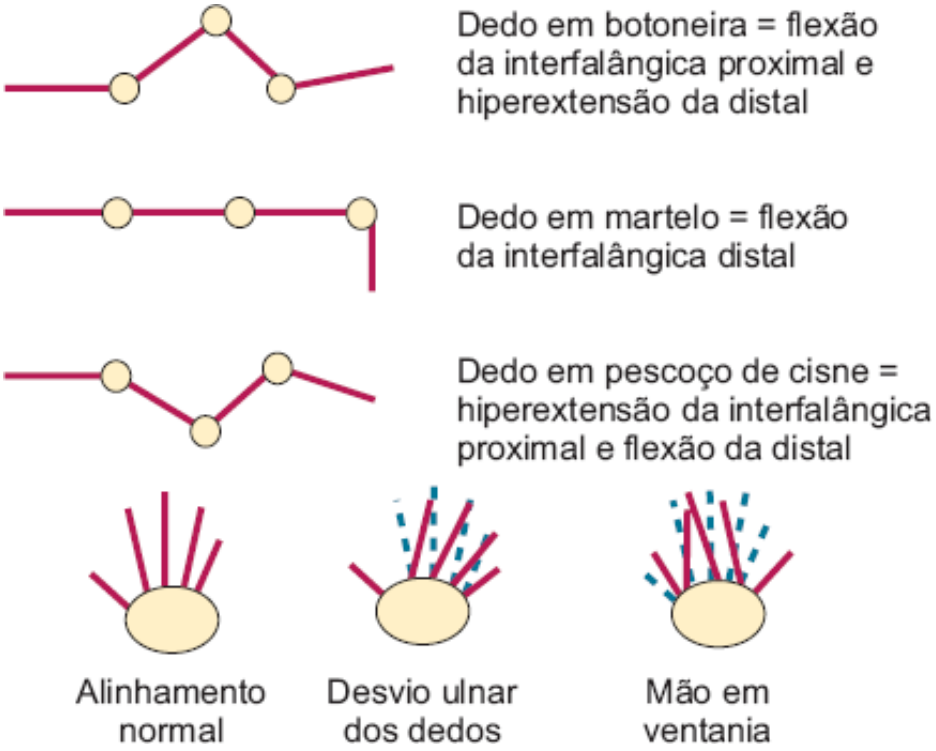

Figura 85.11 Deformidades reumatoides clássicas.

Em relação aos membros inferiores, joelhos e pés são mais acometidos, inclusive nas fases iniciais da doença. Observa-se artrite em tornozelos, articulações metatarsofalângicas e interfalângicas dos artelhos, evoluindo com deformidades como desabamento do arco transverso e longitudinal dos pés, desvio e desalinhamento dos artelhos com valgo do primeiro artelho, sobreposição de articulações interfalângicas e dedos em martelo (hiperflexão da articulação distal do artelho), que, embora comuns e características, não são patognomônicas.

Quanto ao joelho, é necessário destacar a formação de grandes derrames e de cistos sinoviais – particularmente o cisto de Baker, que pode se estender para fossa poplítea, panturrilha e face posterior da coxa e cujo eventual rompimento pode causar quadro clínico semelhante ao da tromboflebite.

A artrite reumatoide também afeta o esqueleto axial. A frequência do acometimento da coluna cervical varia entre 17 e 86%, dependendo da seleção de pacientes, da técnica e dos critérios radiológicos empregados. Quadros de compressão medular e até morte súbita são vistos como consequência da subluxação atlantoaxial. Comprometimento de coluna lombar e sacroilíaca é raro.

A articulação temporomandibular é acometida em mais de 50% dos pacientes, dificultando a mastigação e podendo ser causa de dor referida na orelha média e na garganta. Artrite da articulação cricoaritenóidea pode ocasionar rouquidão e obstrução grave das vias respiratórias superiores. Há artrite esternoclavicular em 30% dos pacientes, com radiografia normal e só visível em tomografia (Figura 85.12).

Manifestações extra-articulares

Além dos sintomas gerais, outros órgãos e sistemas podem ser acometidos pela artrite reumatoide.

Nódulos subcutâneos

São manifestações extra-articulares muito valorizadas, pois, além de características e incluídas nos critérios de diagnósticos, teriam implicação no prognóstico, indicando doença mais grave. Aparecem nas superfícies extensoras como cotovelos, joelhos, dorso das mãos etc., com diâmetro de milímetros até 2 cm ou mais (Figura 85.13). Ocasionalmente, podem aparecer nos pulmões, nas cordas vocais, nas valvas cardíacas e na aorta. Esses nódulos podem surgir e desaparecer espontaneamente ou persistir indefinidamente. Apenas cerca de 20% dos pacientes com artrite reumatoide apresentam nódulos e, destes, 90% são soropositivos. Mais recentemente, foram descritos em associação ao uso de metotrexato. Neste caso, podem aparecer isolados ou em grupo (nodulose reumatoide), não significam doença mais agressiva e, em geral, desaparecem com a suspensão do medicamento.

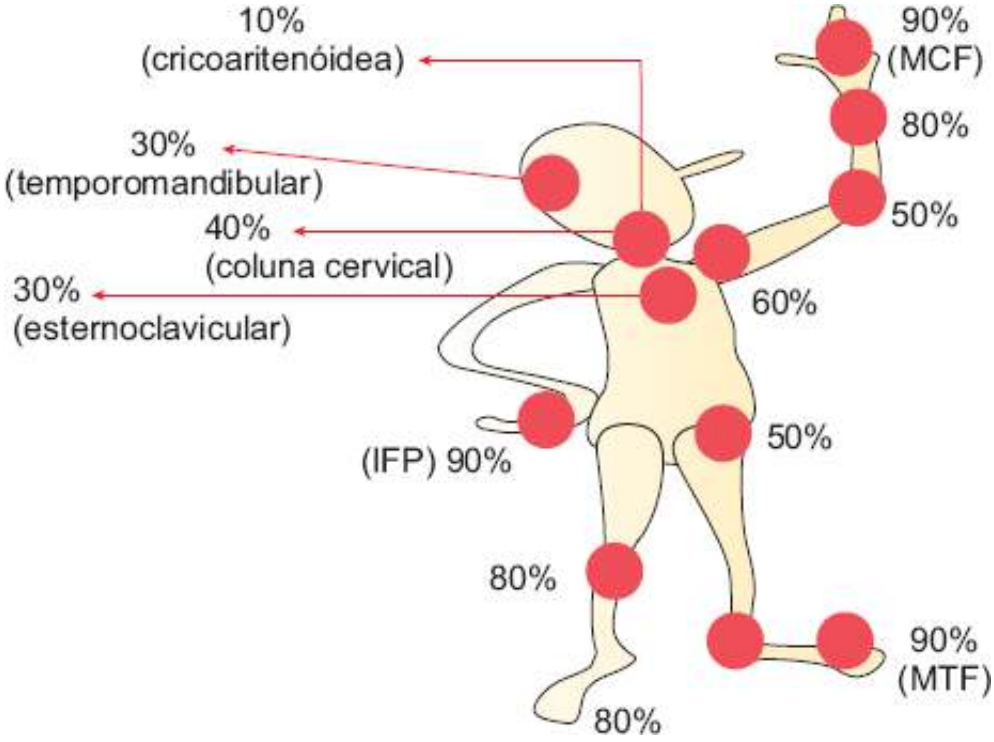

Figura 85.12 Frequência do acometimento das diferentes articulações na evolução da doença. IFP = interfalângicas proximais; MCF = metacarpofalângicas; MTF = metatarsofalângicas.

Vasculite reumatoide

O acometimento cutâneo é muito variável, abrangendo desde infartos periungueais até gangrena das extremidades, incluindo úlceras de membros inferiores e *rashes* cutâneos. Ainda que raro, o acometimento da *vasa nervorum* pode causar neuropatia periférica com comprometimento sensorial e motor. Tem-se relatado vasculite dos vasos cranianos, mesentéricos e coronarianos. Assim como na maioria das manifestações extra-articulares, a vasculite é observada principalmente em pacientes soropositivos, quase sempre sem relação com a atividade da doença articular (Figura 85.14).

Pulmões

As manifestações são variadas: fibrose intersticial difusa (1 a 5%), nódulos solitários ou múltiplos no parênquima pulmonar e derrame pleural caracterizado por baixos níveis de glicose e complemento, elevadas concentrações de desidrogenase láctica e predomínio de linfócitos. A bronquiolite obliterante é manifestação rara que, recentemente, tem sido mais valorizada. A síndrome de Caplan, descrita originalmente em mineiros de carvão de Welsh, consiste na associação entre artrite reumatoide e nódulos pulmonares múltiplos em pacientes com pneumoconiose.

Figura 85.13 Nódulo reumatoide em cotovelo.

Figura 85.14 Vasculite reumatoide.

É rara a referência a sintomas pulmonares, tornando-se necessário exame físico cuidadoso e auxílio dos exames de imagem. A avaliação da função pulmonar pode identificar difusão pulmonar reduzida sem alterações radiológicas. Considera-se a tomografia computadorizada de cortes finos o melhor método de avaliação do pulmão reumatoide.

Coração

Pericardite é um evento comum nos estudos de necropsias (mais de 50%) e no ecocardiograma; porém, na maioria das vezes, é assintomática. Raramente se observa tamponamento ou pericardite constritiva, bem como insuficiência aórtica, distúrbios de condução e arterite coronariana.

Rins

O acometimento renal costuma decorrer da medicação ou de amiloidose secundária. No subgrupo de pacientes com vasculite sistêmica, é descrita vasculite renal. A existência de uma verdadeira glomerulite reumatoide é questionável e as alterações descritas podem ser atribuídas a efeitos colaterais da medicação.

Sistema nervoso periférico e central

Admitem-se três categorias: compressão nervosa, neuropatias periféricas e lesão de sistema nervoso central e medula. As neuropatias compressivas são bastante comuns, consequentes de edema de partes moles (sinovite ou tendinite) ou deformidade articular. Os nervos mais afetados são mediano, ulnar (punho ou cotovelo), fibular e plantar. As neuropatias periféricas decorrem da vasculite da *vasa nervorum* e o acometimento do sistema nervoso central pode ser causado por lesões na coluna cervical, como já descrito, ou, muito raramente, por vasculites cerebrais.

Acometimento ocular

A manifestação mais comum é a ceratoconjuntivite seca (como parte da síndrome de Sjögren), diagnosticada em 15% dos pacientes. Ocasionalmente, ocorrem uveíte e episclerite, a qual pode evoluir com desenvolvimento de um verdadeiro nódulo reumatoide que pode perfurar a esclera (escleromalacia perfurante).

Outras manifestações

A associação entre artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia recebe o nome de síndrome de Felty, descrita pela primeira vez em 1924. Ocorre em cerca de 15% dos pacientes, geralmente com doença soropositiva e longa evolução. Pode haver anemia e trombocitopenia, neuropatia periférica e, em 25% dos casos, úlceras nos membros inferiores. Infecções frequentes e graves podem ser complicações da neutropenia grave.

Esplenomegalia pode ser observada em 10% dos pacientes, podendo existir linfadenopatia generalizada ou regional, próxima à articulação afetada. Em alguns pacientes, a linfadenopatia é manifestação tão marcante que

sugere doença linfoproliferativa maligna.

A doença de Still, uma das formas clínicas da doença reumatoide juvenil, pode acometer adultos. Seu quadro clínico é variado, incluindo febre alta e intermitente, poliartralgias, mialgias, *rash* maculopapular evanescente, pericardite, pneumonite, dor de garganta, linfadenopatia, esplenomegalia e dor abdominal.

Massa óssea e artrite reumatoide

O comprometimento ósseo em artrite reumatoide foi descrito por Barwell em 1865, e desde então a rarefação óssea foi incorporada às descrições da doença.

A perda óssea justarticular, de aparecimento precoce em artrite reumatoide, tem sido atribuída aos diferentes mediadores liberados durante o processo inflamatório articular. Por outro lado, a perda óssea generalizada, que afeta tanto o esqueleto axial como o apendicular, tem sido relacionada com os mais diferentes elementos, incluindo citocinas circulantes e liberadas localmente no tecido ósseo, fatores ligados a sexo, raça, composição corporal, duração da doença, atividade inflamatória sistêmica prolongada e intensa, limitação funcional e consequente imobilização, hábitos alimentares, alterações hormonais e terapêutica com medicamentos que interfiram no metabolismo ósseo (corticosteroides e, talvez, metotrexato).

Citocinas pró-inflamatórias circulantes como IL-1, IL-6 e TNF-α contribuem para a reabsorção óssea, assim como aquelas capazes de atuar direta ou indiretamente sobre os osteoclastos, como fator estimulador de colônias de macrófagos, TNF-α, IL-1, IL-11, IL-17 e, sobretudo, RANK-L expresso por células T ativadas e fibroblastos presentes na membrana sinovial reumatoide. Cerca de 30 a 50% dos pacientes com artrite reumatoide apresentam osteoporose e, durante o curso da doença, tem-se verificado maior risco de quedas e risco relativo de 2,56 para fratura do quadril.

Considerando-se ainda que a artrite reumatoide acomete mulheres e homens predominantemente na terceira e quarta décadas da vida e que há perda óssea associada à menopausa e ao envelhecimento, preconiza-se a avaliação precoce da massa óssea nesses pacientes, bem como medidas preventivas para evitar ou minimizar a osteoporose.

Curso clínico

A evolução da artrite reumatoide é extremamente variável e imprevisível. Exacerbações e remissões espontâneas são características; salienta-se, porém, que as remissões tendem a ocorrer no início da doença. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes apresentam remissão completa ou evoluem com uma forma branda da doença, que requer pouca ou nenhuma medicação. Por outro lado, acredita-se que outros 10% sofrerão com uma doença agressiva, deformante e ficarão com limitações funcionais graves depois de alguns anos de doença. A maior parte dos pacientes evolui como uma forma intermediária, com perda gradual de função durante anos de evolução. Essas porcentagens variam muito, dependendo da população estudada, se proveniente de centros de referência e hospitais terciários ou da comunidade. De modo geral, a artrite reumatoide não pode ser tida como uma doença com evolução benigna, pois cerca de 50% dos acometidos são considerados incapacitados para o trabalho após 10 anos de evolução, justificando a tendência atual para diagnóstico o mais cedo possível e tratamento tão agressivo quanto necessário para controlar a atividade de doença e induzir à remissão.

Exames de imagem

Radiografias

Alterações no exame radiográfico são um dos critérios diagnósticos da artrite reumatoide. Aumento de partes moles, definido como maior densidade na região periarticular, e rarefação óssea justarticular são frequentes já nos estágios iniciais da doença (Figura 85.15). Diminuição do espaço articular, que reflete a destruição da cartilagem, é uma observação mais tardia, bem como a presença de cistos subcondrais e de erosões ósseas marginais. Erosões são características da artrite reumatoide, em particular na face radial das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas e junto ao processo estiloide da ulna e do rádio (Figura 85.16). Eventualmente, a erosão pode adquirir um aspecto cístico, quando seu óstio não fica visível na radiografia, recebendo o nome de geodo ou pseudocisto. Anquiloses e subluxações são comuns nos quadros mais avançados. O acometimento da coluna cervical é detectado por radiografia simples, com coluna em posição neutra e em flexão e extensão máximas.

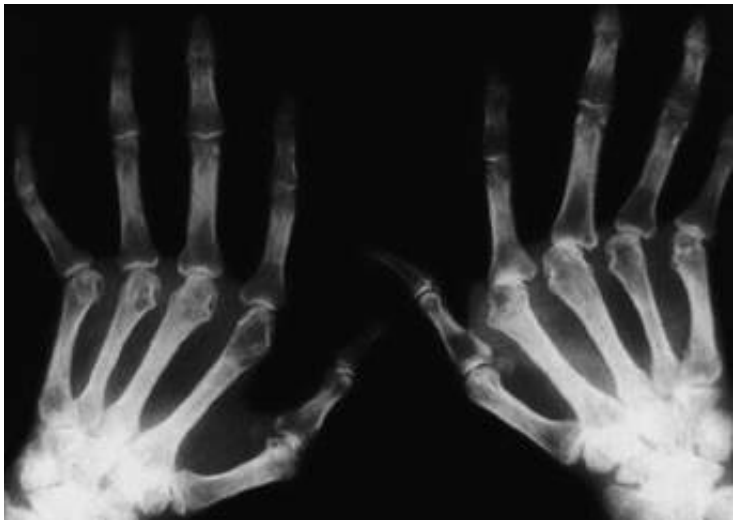

Figura 85.15 Aspecto radiológico da artrite reumatoide. Observar intensa osteopenia justarticular e erosões ósseas.

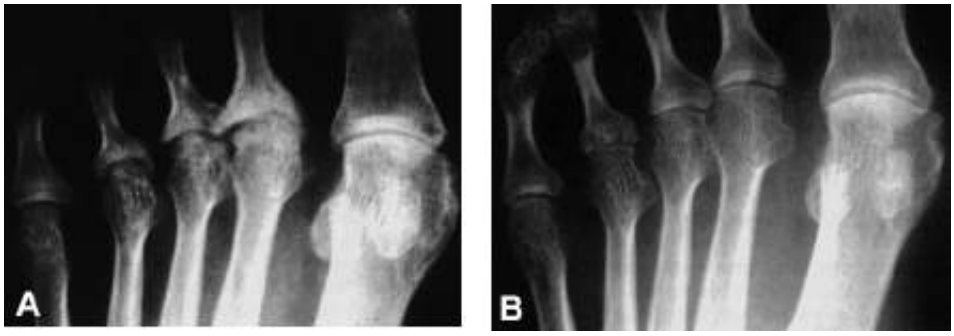

Figura 85.16 Progressão radiológica das erosões ósseas em paciente com artrite reumatoide. Notar a evolução das erosões nas radiografias obtidas com intervalo de 12 meses.

As alterações radiográficas descritas não são específicas da artrite reumatoide; porém, o achado dessas lesões, principalmente as erosões, acometendo as pequenas articulações (mãos e pés) de maneira simétrica, sugere tal diagnóstico. Na avaliação inicial do paciente com quadro clínico sugestivo de artrite reumatoide, recomendam-se radiografias de mãos e pés, mesmo que estes estejam assintomáticos ou oligossintomáticos, uma vez que erosões são identificadas em 26 a 62% dos pacientes durante o primeiro ano da doença. É necessário salientar que, em muitos pacientes, as erosões apareceriam mais cedo nas articulações metatarsofalângicas e interfalângicas dos artelhos. Erosões em pacientes com doença inicial também são um sinal de doença mais grave, com pior prognóstico. Todas as articulações implicadas devem ser radiografadas. Radiografias seriadas são necessárias para acompanhamento da artrite, para avaliação do grau de destruição, progressão da doença e eficácia terapêutica.

Ultrassonografia e ressonância nuclear magnética

Essas duas técnicas começam a ser utilizadas na tentativa de identificar, o mais cedo possível, erosões e sinovites. Ambas são mais sensíveis que os exames clínico e radiológico, destacando-se a ressonância nuclear magnética pela alta sensibilidade e a ultrassonografia, por praticidade, baixo custo e caráter dinâmico. As duas estão em fase de estudo e padronização (Figura 85.17).

Exames laboratoriais

Alterações laboratoriais podem ser úteis tanto ao diagnóstico como ao acompanhamento da doença. O monitoramento dos efeitos colaterais também requer auxílio do laboratório.

- Hemograma: anemia de moderada intensidade (concentração média de hemoglobina de 10 g/dℓ) é um achado comum em 16 a 65% dos pacientes. A anemia pode ser normocrômica ou microcítica, mantém relação com a gravidade da doença, não está ligada à deficiência de ferro e é considerada anemia de doença crônica com patogênese ainda não totalmente estabelecida. Nos períodos de atividade clínica da artrite, pode-se verificar leucocitose, eosinofilia e plaquetose
- Provas de atividade inflamatória: o processo inflamatório na artrite reumatoide é acompanhado da elevação de

diversas proteínas plasmáticas, denominadas proteínas de fase aguda.A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a dosagem da proteína C reativa avaliam indireta ou diretamente essa resposta de fase aguda. Embora sejam exames inespecíficos, mostrando-se alterados em qualquer situação inflamatória, são utilizados no seguimento dos portadores de artrite reumatoide, uma vez que a flutuação de seus valores ao longo do tempo guarda correlação à atividade clínica da doença. Os valores desses exames persistentemente elevados estão associados à progressão das alterações radiológicas e a um pior prognóstico. Acredita-se também que a normalização dessas provas seria um sinal da eficácia da terapêutica instituída

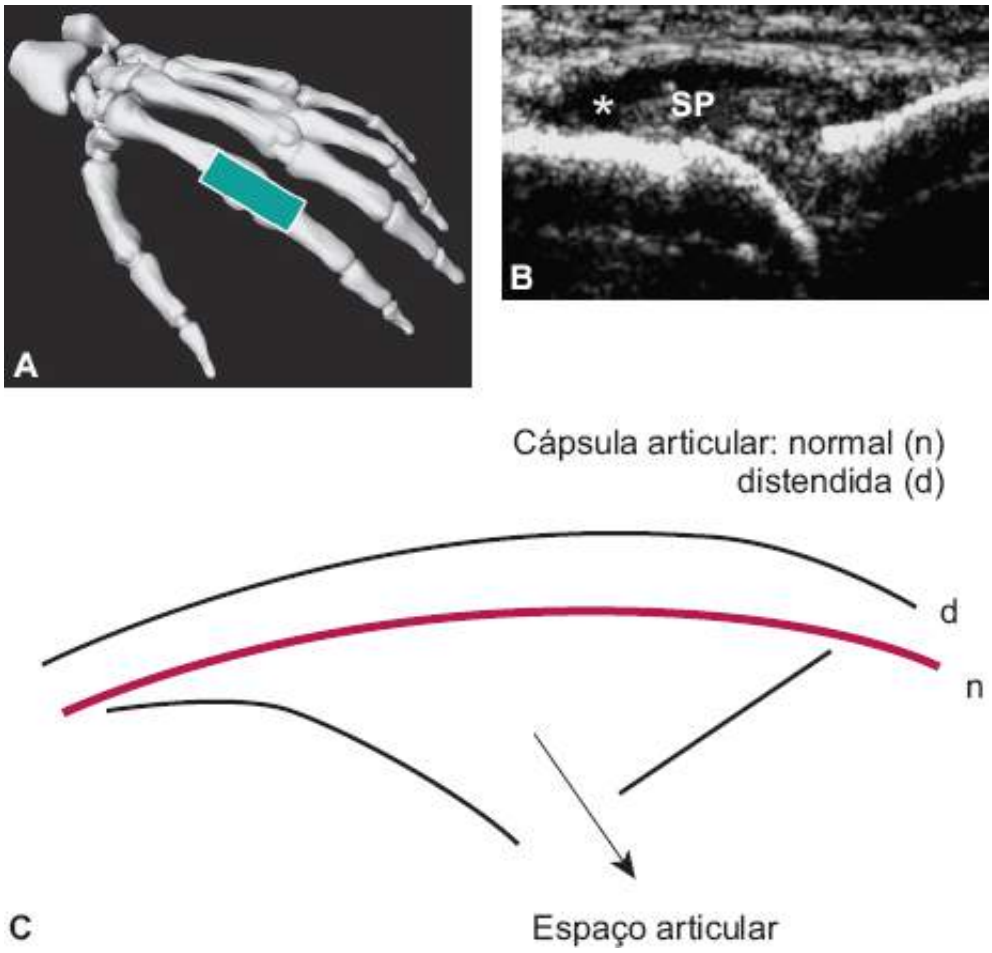

Figura 85.17 **A.** Ultrassonografia da mão com artrite reumatoide. **B.** Detalhe da 2ª metacarpofalângica (MTC). * = líquido sinovial; SP = sinovite/*pannus*. **C.** Diagrama da imagem.

- Eletroforese de proteínas: as alterações mais encontradas são aumento da a_2-globulina (que pode se alterar nos processos inflamatórios em geral) e também da gamaglobulina, que reflete uma estimulação antigênica inespecífica. É importante observar os valores de albumina, pois além de refletir função hepática ou perda renal, a redução de seus níveis plasmáticos está associada ao aparecimento de efeitos colaterais de diferentes fármacos, em decorrência de sua função de proteína carregadora
- Fator antinuclear e complemento: raramente se percebe redução dos níveis do complemento total e frações (menos de 5% dos casos muito graves), ao passo que o fator antinúcleo pode ser detectado em até 60%, sem maior significado ou vínculo com manifestações clínicas ou gravidade de doença
- Anticorpos anti-CCP ou antipeptídios citrulinados: outros autoanticorpos, particularmente anticorpos dirigidos contra peptídios citrulinados (anti-CCP), vêm sendo identificados como de valor diagnóstico com alta especificidade (98%), porém baixa sensibilidade (cerca de 50%), ou seja, quando anticorpos anti-CCP estão presentes, indicam fortemente o diagnóstico de artrite reumatoide, mas sua ausência ou negatividade não teria maior significado prático. Existe a possibilidade de que sua positividade tenha valor prognóstico, caracterizando uma doença mais grave, embora maiores estudos ainda sejam necessários. Como a pesquisa de anti-CCP está sendo cada vez mais difundida na prática clínica, aumenta também a preocupação quanto à interpretação dos valores negativos, pela possibilidade de afastar erroneamente o diagnóstico de artrite reumatoide ou de induzir à falsa expectativa de doença com bom prognóstico. Deve-se ressaltar que anticorpos anti-CCP não são positivos em todos os pacientes com artrite reumatoide (a porcentagem de positividade em diferentes estudos varia de 40 a 66%).

Fator reumatoide

É considerado um autoanticorpo por excelência. Chama-se fator reumatoide um anticorpo (geralmente da classe IgM, conquanto possa ser de outra classe) dirigido contra a porção constante (fração Fc) de uma imunoglobulina. Pode ser detectado pelo método do látex (utiliza partículas de látex revestidas com IgG humano), de Waaler-Rose (emprega eritrócitos de carneiro sensibilizados) ou, mais recentemente, por nefelometria; está presente em cerca de 80% de portadores de artrite reumatoide. Os pacientes soropositivos terão, estatisticamente, doença mais agressiva e maior frequência de manifestações extra-articulares.

Ainda que o fator reumatoide esteja incluído entre os critérios diagnósticos da artrite reumatoide, seu valor diagnóstico é, de fato, restrito. Cerca de 20% dos pacientes são soronegativos e, justamente neles, com quadro clínico mais leve e por vezes atípico, o diagnóstico é mais difícil. Acrescente-se ainda que uma enorme gama de doenças, reumáticas ou não, pode estar associada ao fator reumatoide (Tabela 85.1). Mesmo a maioria delas não podendo ser incluída no diagnóstico diferencial da artrite reumatoide, algumas, sem dúvida, podem apresentar quadro clínico compatível. Dessa maneira, a utilidade do fator reumatoide para o diagnóstico da artrite reumatoide é limitada. Acentuando a inespecificidade do fator reumatoide, estudos populacionais com indivíduos saudáveis demonstraram sua maior prevalência com o aumento da idade. Observou-se fator reumatoide positivo em menos de 4% dos indivíduos com menos de 60 anos, aumentando para cerca de 40% em populações com mais de 60 anos. Nesses indivíduos idosos e aparentemente saudáveis, os títulos do fator reumatoide são baixos, próximos aos limites superiores da normalidade.

Em resumo, pode-se afirmar que a ausência do fator reumatoide não exclui artrite reumatoide, nem a sua positividade garante tal diagnóstico; é um exame que deve sempre ser interpretado de acordo com o quadro clínico.

Diagnóstico

Em 1987, a American Rheumatism Association (atualmente American College of Rheumatology) propôs novos critérios para classificação ou diagnóstico da artrite reumatoide (Tabela 85.2), com sensibilidade de 91 a 94% e especificidade de 89% quando comparados aos de outras doenças reumáticas. A função desses critérios não é o diagnóstico de um caso específico, mas sim garantir populações mais uniformes nos estudos clínicos e epidemiológicos. Outrossim, esses critérios refletem, de maneira clara e resumida, as principais características da artrite reumatoide, destacando a importância do quadro clínico e da persistência dos sintomas para o diagnóstico, os quais devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas. Exames laboratoriais e radiografias podem auxiliar a confirmação de uma suspeita clínica (Figura 85.18).

Tabela 85.1 Positividade do fator reumatoide em diferentes doenças.

Doenças	Frequência (%)
Reumáticas	
Artrite reumatoide	50 a 90
Lúpus eritematoso sistêmico	15 a 35
Síndrome de Sjögren	75 a 95
Esclerose sistêmica	20 a 30
Dermato/polimiosite	5 a 15
Crioglobulinemia	40 a 100
Doença mista	50 a 60
Infecções	
Endocardite bacteriana	25 a 50
Tuberculose	8

Sífilis	13
Hanseníase	5 a 58
Doenças parasitárias	20 a 90
Infecções virais	15 a 65
Doenças pulmonares	
Sarcoidose	3 a 33
Fibrose pulmonar	10 a 50
Silicose	30 a 50
Asbestose	30
Outras doenças	
Cirrose biliar primária	45 a 70
Neoplasias	5 a 25

O diagnóstico da artrite reumatoide apresenta poucas dificuldades diante de um quadro clínico bem definido. Entretanto, o paciente com histórico de fadiga e artralgia pode estar na fase inicial de artrite reumatoide ou com quadro depressivo, por exemplo. Artralgias e artrites de grandes e pequenas articulações podem acompanhar doenças virais, especialmente na fase prodrômica, em particular da rubéola e da hepatite B e, ainda, mononucleose e quadros associados a coxsackie e parvovírus. Quadros articulares semelhantes ao da artrite reumatoide, acometendo pequenas articulações das mãos, são comuns em mulheres jovens após vacinação contra rubéola. Outras artropatias inflamatórias e doenças do tecido conjuntivo devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. Esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico e polimiosite podem se iniciar com quadros clínicos similares ao da artrite reumatoide. Osteoartrose, em sua forma erosiva, pode causar dúvidas, especialmente se o paciente idoso apresentar fator reumatoide positivo.

O diagnóstico da artrite reumatoide em geral se traduz para o paciente como uma doença crônica e incapacitante. Diante de um quadro agudo com poucas semanas de evolução, é prudente aguardar melhor definição da doença antes de lhe atribuir diagnóstico com conotações de cronicidade. Por outro lado, é necessário um diagnóstico precoce para estabelecer um programa terapêutico adequado, prevalecendo o bom senso e a experiência do médico.

Tratamento

O tratamento da artrite reumatoide baseou-se, por muitos anos, em uma escala terapêutica progressiva, fundamentada no conceito de que todos os pacientes deveriam ser primeiro tratados com os fármacos menos agressivos (anti-inflamatórios), posteriormente com os chamados fármacos de ação lenta (p. ex., antimaláricos) e, por fim, para a doença refratária ficavam reservados os medicamentos mais potentes, os imunossupressores. A progressão desse escalonamento de fármacos ocorria em anos, uma vez que a cada passo se observava o efeito da substância utilizada por um período mínimo de alguns meses. Então, o paciente com a doença mais agressiva ficava exposto ao processo inflamatório pouco controlado por um tempo demasiadamente longo, com maior possibilidade de evoluir com erosões e destruição articular e consequente perda funcional e incapacidade.

Tabela 85.2 Critérios para classificação da artrite reumatoide.*

Rigidez matinal	Nas articulações ou regiões próximas, com duração de pelo menos uma hora
Artrite em três ou mais áreas	Pelo menos três áreas com artrite observada pelo médico (14 áreas = articulações interfalângicas proximais (IFP), metacarpofalângicas (MCF), punho, cotovelo, joelho, tornozelo e metatarsofalângicas (MTF) direitas e esquerdas)

Artrite nas articulações das mãos	Pelo menos uma área com edema: punho, MCF ou IFP
Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas áreas à direita e à esquerda (em IFP, MCF, MTF a simetria não precisa ser absoluta)
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou faces extensoras vistas por médico
Fator reumatoide positivo	Por método positivo em menos de 5% dos controles
Alterações radiográficas	Exames radiográficos das mãos em posição posteroanterior, com erosões ou osteoporose justarticular

*Pelo menos quatro critérios e as manifestações clínicas devem estar presentes durante, no mínimo, 6 semanas.

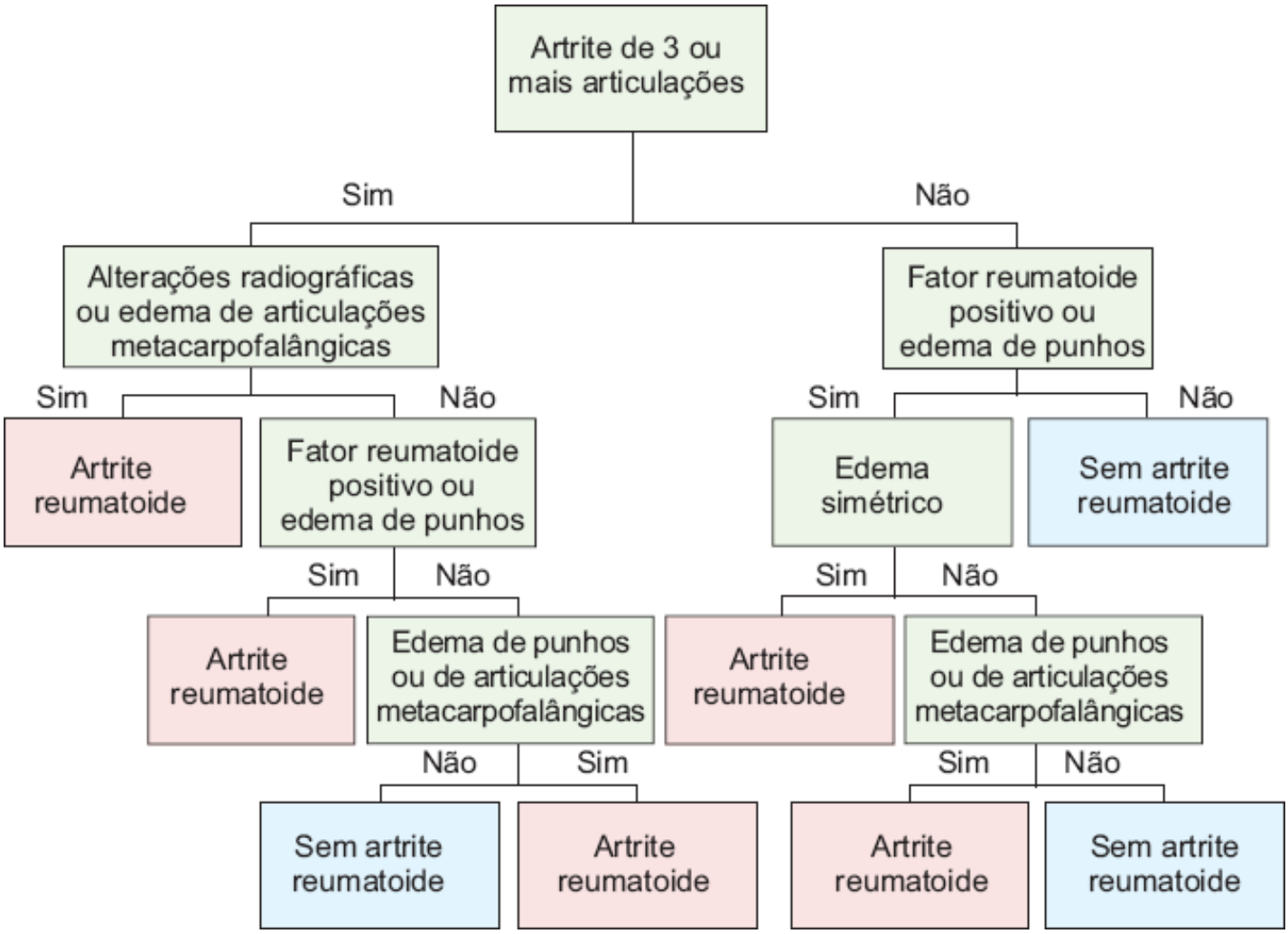

Figura 85.18 Esquema em "árvore" para classificação da artrite reumatoide. O diagnóstico da doença é fortemente dependente das manifestações clínicas e, neste esquema, equivalentes a alterações radiográficas ou positividade do fator reumatoide.

Essa abordagem ao paciente com artrite reumatoide sofreu significativas modificações nas últimas décadas, desencadeadas fundamentalmente pelas seguintes verificações:

- O processo articular é desproporcionalmente mais intenso nos primeiros anos da doença, com intensa destruição articular nesse período inicial
- Trinta por cento dos pacientes já apresentam erosões ósseas no momento do diagnóstico e, 60%, ao final de 2 anos; portanto, o tratamento deve ser instituído precocemente nas fases iniciais da doença, de preferência nas primeiras 12 semanas de sintomas
- A maioria dos pacientes com artrite reumatoide sofre deterioração significativa da sua capacidade funcional, de modo que mais de 50% dos indivíduos afetados têm dificuldade no desempenho da atividade profissional após 10

anos de doença

- Morbidade e mortalidade da artrite reumatoide são maiores em relação à população normal; estudos demonstram que a sobrevida dos pacientes com artrite reumatoide é 20% menor quando comparada à da população normal e a mortalidade aumenta em relação direta com a gravidade da doença
- Os anti-inflamatórios não são isentos de efeitos colaterais, particularmente em indivíduos idosos (sangramento gastrintestinal e insuficiência renal), constituindo relevante causa de internações
- Visão mais realista dos efeitos colaterais dos fármacos de ação lenta, especialmente do metotrexato.

Hoje, a maioria dos reumatologistas procura o controle do processo inflamatório articular de modo mais agressivo, usando substâncias mais potentes ou combinações de fármacos precocemente no curso da doença, procurando evitar destruição articular irreversível.

A identificação dos subgrupos de pacientes com doença potencialmente mais grave e, portanto, necessitando de intervenção mais precoce e agressiva é uma necessidade amplamente reconhecida. Alguns dados clínicos e laboratoriais seriam capazes de possibilitar essa discriminação. Entretanto, deve-se salientar que esses fatores são grupo-específicos, ou seja, possibilitam identificar e separar grupos de pacientes, mas não necessariamente se aplicam ao paciente individual. Valores elevados da proteína C reativa, positividade do fator reumatoide e dos anticorpos anti-CCP, um grande número de articulações com artrite e presença de erosões ao exame radiográfico na consulta inicial parecem indicar casos mais graves com cerca de 75% de precisão.

Medidas gerais

Uma vez estabelecido o diagnóstico, deve-se esclarecer ao paciente e sua família a natureza crônica e incapacitante da doença (ainda que temporariamente, durante os períodos de maior atividade articular). Quadros depressivos e comportamento passivo são observados, com frequência, em pacientes reumatoides, obtendo-se bons resultados com o uso de antidepressivos.

O objetivo do tratamento é manter a capacidade funcional do indivíduo e, para tanto, deve-se reduzir a dor e a inflamação, manter a movimentação e a força articular, prevenir e corrigir as deformidades, utilizando, além do tratamento medicamentoso, repouso, talas, fisioterapia, terapia ocupacional, cirurgia ortopédica, apoio psicológico e assistência social. É consenso geral a importância do acompanhamento multidisciplinar para os bons resultados do tratamento do paciente reumatoide.

Atualmente, com as novas opções terapêuticas e a otimização do uso dos fármacos já tradicionais, procura-se alcançar o controle do processo inflamatório e, mesmo, induzir à remissão de doença, recomendando-se avaliação cuidadosa de parâmetros clínicos e laboratoriais para adequado ajuste da terapêutica (Tabela 85.3).

Modalidades terapêuticas

Repouso

O repouso na artrite reumatoide contribui para o controle do processo inflamatório, particularmente durante os quadros agudos de exacerbação, quando muitas vezes é necessário o repouso hospitalar. Conquanto possa intensificar a rigidez articular e deformidades em flexão, deve-se encorajar os pacientes com atividade inflamatória a repousar. Pequenos períodos de descanso distribuídos durante o dia podem aliviar a fadiga e possibilitar melhor desempenho das atividades.

Exercícios e fisioterapia

O objetivo básico de um programa de exercícios e fisioterapia é a manutenção da amplitude de movimentos e da força muscular. Os exercícios devem, obviamente, ser evitados durante os quadros agudos e, mesmo, durante remissões. Exercícios violentos são contraindicados. Calor local alivia o espasmo muscular e reduz a rigidez articular. Exercícios passivos, que podem ser usados precocemente, ajudam a prevenir ou minimizar a perda de função. Os exercícios isométricos, que visam ao aumento da força muscular e contribuem para a manutenção da estabilidade articular, os de alongamento e os de reforço muscular devem ser prescritos acompanhando o controle do processo inflamatório e sempre de maneira gradativa, após a melhora da rigidez matinal ou, de preferência, durante ou após o banho. É preciso ressaltar a importância de um programa de exercícios para manutenção da

capacidade cardiorrespiratória, principalmente de indivíduos com limitações às atividades da vida diária.

Tabela 85.3 Parâmetros clínicos e laboratoriais para avaliação de pacientes com artrite reumatoide.

Medidas clínicas	Número de articulações doloridas Número de articulações com edema Avaliação da dor (escala visual) Avaliação global da doença pelo médico Avaliação global da doença pelo paciente
Avaliação funcional	HAQ (questionário referente à realização de atividades da vida diária)
Provas de atividade inflamatória	Velocidade de hemossedimentação Proteína C reativa
Radiografias de mãos e pés	–

HAQ = Health Assessment Questionnaire.

Terapia ocupacional

O uso de talas noturnas é importante para prevenir contraturas em flexão, em especial dos joelhos e punhos. O uso de colar cervical é obrigatório, particularmente em carros e ônibus, para aqueles pacientes com acometimento da coluna cervical (subluxação atlantoaxial), mas sem evidências de compressão medular. Avaliação e orientação da rotina em casa e no trabalho e o uso de adaptadores aumentam a habilidade do paciente em manter atividade independente e, por consequência, a cooperação e a adesão ao tratamento.

Terapia medicamentosa

Diferentes grupos de fármacos estão disponíveis para o tratamento da artrite reumatoide. Com o uso correto de tais medicações, como monoterapia ou em associação, é possível controlar a artrite em grande parte das ocorrências.

Anti-inflamatórios não esteroides

São os fármacos básicos para tratamento dos sintomas da artrite reumatoide. Embora não alterem o curso da doença, ou seja, não previnam erosões nem induzam à remissão, reduzem o processo inflamatório e têm ação analgésica, aliviando os sintomas da doença.

Existem dezenas de anti-inflamatórios no mercado e a escolha pode ser difícil, sobretudo porque não existem claras evidências sugerindo que um anti-inflamatório seja mais eficaz que outro. É observação frequente que um determinado paciente pode responder bem a um certo anti-inflamatório e não a outro, sendo essa resposta estritamente individual. Pode-se afirmar que o melhor anti-inflamatório é aquele com que o médico esteja mais familiarizado e confie que, para o paciente, seja efetivo e bem tolerado.

Classicamente, é descrito o uso de salicilatos, mas outros anti-inflamatórios são comumente empregados, como naproxeno, diclofenaco sódico ou potássico, ibuprofeno, indometacina, piroxicam etc. A Tabela 85.4 mostra os diferentes anti-inflamatórios não esteroides disponíveis com suas respectivas dosagens.

Os efeitos colaterais mais comuns são intolerância gastrintestinal e disfunção renal. Asma e *rashes* urticariformes também são frequentes.

Pacientes idosos merecem especial atenção quanto a esses efeitos tóxicos e, juntamente com portadores de insuficiência cardíaca, cirrose com ascite, diabetes e uso crônico de diuréticos, devem sercuidadosamente avaliados quanto à função renal. Nesses pacientes, cuja função renal em condições normais já depende da ação das prostaglandinas (idosos ou portadores de outras doenças que causem diminuição crônica do volume circulante), o uso de anti-inflamatórios, em particular salicilatos e indóis, pode desencadear insuficiência renal aguda e/ou

insuficiência cardíaca e edema pulmonar. Elevação dos níveis de ureia e creatinina é a complicação mais comum. Tais pacientes sob risco devem ser identificados e monitorados com maior rigor. Alterações de pressão arterial, potássio, ureia e creatinina devem sempre levantar suspeita de ação deletéria dos anti-inflamatórios. Nefrite intersticial e necrose papilar são ocasionalmente relatadas.

Tabela 85.4 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Nome	Dosagem (mg)
Ácido acetilsalicílico	3.600 a 6.500
Diflunisal	1.000 a 2.000
Diclofenaco	100 a 200
Indometacina	50 a 100
Glucametacina	140 a 240
Sulindac	200 a 400
Benzidamida	100 a 200
Ibuprofeno	1.200 a 2.400
Oxifenilbutazona	200 – 400
Naproxeno	500 a 1.000
Cetoprofeno	150 a 200
Flurbiprofeno	200 a 300
Ácido mefenâmico	500 a 1.000
Ácido tolfenâmico	400 a 600
Piroxicam	10 a 20
Tenoxicam	20
Etodolac	400 a 600
Tolmetina	800 a 1.200
Nimesulida	100 a 200
Nabumetone	1.000
COX-2 seletivos/específicos	–
Meloxicam	7,5 a 15
Celecoxibe	200 a 600
Etoricoxibe	90

COX-2 = ciclo-oxigenase 2.

Em relação à intolerância gastrintestinal, as úlceras pépticas são frequentes com o uso de anti-inflamatórios. Fatores de risco são idade acima dos 65 anos, úlceras pépticas prévias, uso de corticosteroide concomitante, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e infecção por *Helicobacter pylori*. Recomenda-se profilaxia. É importante lembrar que, na maioria das vezes, os pacientes com úlceras pépticas em uso de anti-inflamatórios são assintomáticos.

Os anti-inflamatórios não esteroides atuam inibindo a síntese de prostaglandinas, interferindo na enzima ciclo-oxigenase, que converte ácido araquidônico em prostaglandinas. Tanto a atividade anti-inflamatória como os efeitos

colaterais desses fármacos dependeriam da interferência nessa enzima. Estudos recentes demonstraram a existência de pelo menos duas formas da enzima: as ciclo-oxigenases 1 e 2. A ciclo-oxigenase 1 (COX-1) seria responsável pelas funções fisiológicas normais (funções gástrica e renal), ao passo que a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) estaria implicada nos processos inflamatórios. A expressão da COX-2 é induzida pelos mediadores inflamatórios como interleucina-1 e endotoxinas, produzindo prostaglandinas que contribuem para dor e inflamação. Tornou-se possível, portanto, o desenvolvimento de anti-inflamatórios com inibição específica da COX-2, teoricamente com ação anti-inflamatória potente e redução dos efeitos colaterais. Surge, assim, uma nova classe de fármacos: os inibidores seletivos da COX-2. O primeiro a ser comercializado, meloxican (7,5 a 15 mg/dose única diária), apresenta atividade anti-inflamatória e, aparentemente, menores efeitos colaterais. Outros inibidores seletivos e até mais específicos, inibindo preferencialmente COX-2, já foram liberados para uso comercial (celecoxibe, etoricoxibe). Atualmente, considera-se essa dualidade (COX-1 – fisiológica *versus* COX-2 – inflamatória) uma visão simplista de uma interação muito mais complexa. Como exemplo, destaca-se que COX-2 é expressa no rim e o uso de inibidores específicos dessa enzima não reduziu os efeitos colaterais renais, observando-se na prática clínica apenas menor incidência de efeitos gastrintestinais. No momento, procura-se ampliar estudos relacionados com a melhor avaliação dos efeitos colaterais, principalmente cardiovasculares, diante da possibilidade de interferência desses inibidores seletivos na prostaciclina e inibição da COX-2 endotelial.

Corticosteroides

Podem ser empregados por via oral, intramuscular, intravenosa e intra-articular. Todas essas formas de administração têm sua indicação precisa e, a despeito de todos os efeitos colaterais inerentes à corticoterapia, são armas importantes no tratamento da artrite reumatoide.

O corticosteroide oral deve ser empregado com extrema cautela. Seu uso crônico está associado às mais diversas complicações, como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, síndrome de Cushing, osteoporose, catarata, necrose avascular e, portanto, deve ser reservado para aqueles casos de difícil controle, utilizado pelo menor período possível, sempre em doses baixas, inferiores a 10 mg/dia (ou equivalente) e pela manhã, como adjuvante da terapêutica. A principal indicação é para casos com significativa atividade inflamatória. Substâncias como antimaláricos ou sulfassalazina foram introduzidas recentemente. O corticosteroide age como uma ponte entre o início do tratamento com os fármacos de ação lenta até o momento em que alcançam seu efeito máximo. Após essa fase, o corticosteroide deve ser diminuído gradativamente, até a retirada completa.

O emprego do corticosteroide por via oral justifica-se também quando existe contraindicação aos anti-inflamatórios não esteroides. Doses maiores, ou mesmo por via intramuscular, ficam reservadas para casos graves com manifestações extra-articulares – vasculites e quadros pulmonares. Embora ainda existam controvérsias em relação à capacidade de o corticosteroide interferir no curso da doença e na progressão radiológica, não há dúvidas quanto ao seu uso como sintomático, reduzindo o processo inflamatório e melhorando os sintomas. Ele não é recomendado como monoterapia e não deve ser considerado opção para o tratamento da artrite reumatoide, a não ser nas situações excepcionais já mencionadas.

Tabela 85.5 Dose, tempo para ação e monitoramento dos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e imunossupressores.

Fármaco	Tempo médio para ação (meses)	Dose usual	Monitoramento
Hidroxicloroquina	3 a 6 VO	6 mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial a cada 6 meses e leucograma
Cloroquina	3 a 6 VO	4 mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial a cada 6 meses e leucograma
Sulfassalazina	1 a 3 VO	0,5 a 1 g/dia a 1 g 2 a 3 vezes/dia (com aumento de 0,5 g/semana)	Hemograma completo, provas hepáticas a cada 2 a 4 semanas, nos primeiros 3 meses; a seguir, a cada 3 meses

Sais de ouro	4 a 6 VO	3 mg/2 vezes/dia	Hemograma completo, proteinúria a cada 1 a 2 semanas durante 20 semanas; a seguir, a cada nova aplicação ou a cada 2 aplicações; oral a cada 4 a 12 semanas
	3 a 6 IM	25 a 50 mg/semana cada 2 a 4 semanas	
D-penicilamina	3 a 6 VO	250 a 750 mg/dia	Hemograma completo, proteinúria a cada 2 semanas até dose estável; a seguir, a cada 1 a 3 meses
Metotrexato	1 a 3 VO IM SC	7,5 mg/semana até 25 a 30 mg/semana	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses; a seguir, a cada 1 a 2 meses
Leflunomida	1 a 2 VO	100 mg/dia durante 3 dias; após, 10 a 20 mg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses; a seguir, a cada 1 a 2 meses
Azatioprina	2 a 3 VO	1 a 2 mg/kg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), fosfatase alcalina inicialmente e a cada 2 semanas
Ciclosporina	2 a 4 VO	2,5 mg/kg/dia, até 4 mg/kg/dia em 2 tomadas	Pressão arterial, função renal, creatinina iniciais e a cada 2 semanas, nos primeiros 3 meses

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; IM = via intramuscular; SC = via subcutânea; VO = via oral.

O uso do corticosteroide por via intramuscular ou intravenosa ainda é mais restrito: apenas quando o paciente apresenta exacerbação aguda da artrite. O fármaco agirá de modo rápido e propiciará significativo alívio sintomático. Evidentemente, a melhora é temporária e o corticosteroide por via parenteral deve ser sempre acompanhado de medidas que visem ao controle do processo inflamatório de maneira mais duradoura. Empregam-se por via intravenosa a metilprednisolona e, por via intramuscular, betametasona ou metilprednisolona.

O corticosteroide intra-articular tem indicação para algumas situações nas quais ainda se verifique uma ou duas articulações inflamadas, apesar do tratamento adequado. Então, o corticosteroide intra-articular tem ação rápida e eficaz, com pouquíssimos efeitos colaterais. Fármacos de ação mais prolongada, como hexacetonido triancinolona, e repouso prolongado da articulação injetada têm proporcionado um benefício mais duradouro com esse tipo de tratamento. Geralmente, preconiza-se repouso durante 1 semana e, no caso dos joelhos, recomenda-se o uso de bengalas ou muletas por mais algumas semanas. Com essas medidas, observam-se remissões prolongadas; a articulação infiltrada permanece assintomática até por mais de 2 anos. Complicações são bastante raras e infecção é a mais temida, embora ocorra muito raramente com a utilização de técnica adequada.

Profilaxia para osteoporose deve acompanhar a prescrição de corticosteroides. Todo paciente em uso crônico de corticosteroides deve receber suplementação de cálcio (1 a 1,5 g/dia) e vitamina D (400 a 800 UI/dia). Para pacientes pós-menopausa ou com densidade mineral óssea reduzida, devem-se considerar os bisfosfonatos ou outros agentes antirreabsortivos.

Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença

A denominação inclui substâncias farmacologicamente não relacionadas, que teriam a propriedade de induzir

controle ou remissão da doença, interferindo em seu curso clínico (Tabela 85.5). Classificam-se nesse grupo os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), sulfassalazina, sais de ouro, D-penicilamina, metotrexato e leflunomida. Em termos de eficácia clínica, estudos de metanálise demonstram que todos são capazes de induzir à melhora os sinais e sintomas, e o ouro oral apresenta eficácia marginal. Em termos de redução da progressão radiográfica, esta foi confirmada para sais de ouro injetáveis, D-penicilamina, sulfassalazina, metotrexato e leflunomida.

Antimaláricos

Têm sido utilizados para o tratamento da artrite reumatoide desde 1951, com comprovada eficácia clínica e segurança. Agem de maneira lenta, alcançando seu pico de ação ao redor de 3 meses. O efeito colateral mais comum é a intolerância gastrintestinal. Náuseas, anorexia e diarreia também são observadas. Pode surgir pigmentação da pele, sobretudo nas áreas expostas, com o uso prolongado (Tabela 85.6). A principal complicação é a retinopatia, dependente da dose diária, observada principalmente com doses acima de 4 mg/kg/dia, para cloroquina, e 8 mg/kg/dia, para hidroxicloroquina. A deposição da cloroquina na mácula, mesmo em quadros mais iniciais, é motivo para suspensão da medicação. Recomenda-se monitoramento oftalmológico a cada 6 meses.

Existem dois antimaláricos disponíveis para o tratamento da artrite reumatoide – cloroquina e hidroxicloroquina – com perfil similar tanto de eficácia como de efeitos colaterais, existindo apenas relatos de menor incidência de retinopatia com o uso de hidroxicloroquina.

Sulfassalazina

É considerada um dos fármacos mais eficazes no tratamento da artrite reumatoide. A dose é de 50 mg/kg de peso, alcançando-se dose máxima de 3,5 a 4 g/dia. O efeito terapêutico costuma ser observado cerca de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Os efeitos colaterais têm caráter benigno e são prontamente reversíveis com a suspensão do fármaco (Tabela 85.7). Em geral, ocorrem durante os três primeiros meses de tratamento. Náuseas, vômitos, anorexia e epigastralgia são as manifestações mais comuns. São dose-dependentes, relatados em 50% dos pacientes que tomam 4 g/dia de sulfassalazina. Notam-se úlceras orais com certa frequência, que podem ser motivo para a suspensão do fármaco. Leucopenia e neutropenia são as habituais manifestações hematológicas.

Sais de ouro

O ouro, particularmente na forma injetável, tem sido empregado para tratamento da artrite reumatoide há mais de 60 anos, considerado capaz de controlar a doença e, mesmo, de interferir na progressãoradiológica. A toxicidade significativa justifica um certo declínio de seu uso na prática clínica. O ouro por via oral parece ser pouco efetivo para tratamento da artrite reumatoide.

Tabela 85.6 Efeitos colaterais dos antimaláricos.

Tipos de efeito	Sintomas
Gastrintestinais	Náuseas, vômitos, dor epigástrica, anorexia, cólicas, diarreia, perda de peso
Dermatológicos	Escurecimetno de pele, exacerbação de psoríase, pigmentação das unhas
Neurológicos	Cefaleia, tontura, embaçamento visual, insônia, irritabilidade, zumbidos, miopatia, polineuropatia, diminuição do limiar convulsivo
Hematológicos	Agranulocitose, anemia aplásica, leucopenia
Oftalmológicos	Retinopatia, depósito corneano, defeito em acomodação e convergência
Miscelânea	Alterações eletrocardiográficas, cardiomiopatia, precipitação de porfiria, toxicidade fetal

Tabela 85.7 Efeitos colaterais da sulfassalazina.

Tipos de efeito	Sintomas

Gerais	Febre, astenia
Mucocutâneos	*Rash* maculopapular, fotossensibilidade, urticária, úlcera oral, alopecia, eritema multiforme
Hematológicos	Neuropenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, anemia hemolítica
Gastrintestinais	Anorexia, náuseas, epigastralgia, diarreia, pancreatite, colestase
Pulmonares	Pneumonite de hipersensibilidade, fibrose pulmonar
Neurológicos	Cefaleia, convulsão
Reumatológicos	Lúpus induzido por fármaco, fenômeno de Raynaud
Reprodutivo	Infertilidade masculina

D-penicilamina

Já foi o segundo fármaco mais usado para tratamento da artrite reumatoide. Diversos estudos comprovam sua eficácia no controle da doença. Sua efetividade é similar à do ouro e à da azatioprina e possivelmente superior à da cloroquina. A dose em artrite reumatoide é de 250 a 500 mg/dia.

O perfil de toxicidade da D-penicilamina é semelhante ao do ouro. *Rash* cutâneo e lesões orais são comuns. Proteinúria, a exemplo do que ocorre na terapia com ouro, pode predizer síndrome nefrótica e é razão de suspensão da medicação. Trombocitopenia é o efeito colateral hematológico mais comum. Quando o grau é leve, a redução de dose pode reverter o quadro. Se a plaquetopenia for mais acentuada ou acompanhada de leucopenia, o fármaco deve ser suspenso. Pode surgir autoimunidade durante o tratamento. *Miastenia gravis*, síndrome de Goodpasture, pênfigo e outros têm sido relatados e, nesses casos, é necessária a suspensão da medicação.

A toxicidade da D-penicilamina limita seu uso contra artrite reumatoide. O surgimento do metotrexato e a maior eficiência no manuseio dos imunossupressores contribuíram para que a D-penicilamina perdesse a importância que apresentava no passado. No entanto, quando bem indicada, pode ser útil para o tratamento da artrite reumatoide.

Metotrexato

É considerado o fármaco padrão-ouro em tratamento da artrite reumatoide, ao qual todas as novas medicações são comparadas. O metotrexato é incluído na maioria das associações de medicamentos. Inicialmente, acreditava-se que seu mecanismo de ação contra a artrite reumatoide seria imunossupressor como antagonista do ácido fólico; entretanto, sua ação é rápida, com evidente melhora clínica em poucas semanas de uso, o que sugere um mecanismo com interferência mais direta sobre o processo inflamatório. Evidências obtidas em estudos *in vitro* e *in vivo* vêm se acumulando, sugerindo que, em artrite reumatoide, sua ação não esteja relacionada com a inibição da enzima di-hidrofolato redutase. A administração simultânea de ácidos fólico (1 a 3 mg/dia) e folínico não parece interferir na atividade anti-inflamatória do metotrexato, reduzindo apenas seus efeitos colaterais, particularmente aftas orais, anemia e intolerância gástrica.

Como a excreção do metotrexato é exclusivamente renal, é importante a avaliação da função renal antes de sua utilização. Os efeitos colaterais relacionados com o trato gastrintestinal são comuns (náuseas, vômitos, cólicas e diarreias) e os referentes ao sistema nervoso central são mais observados em indivíduos idosos com alteração de função renal (Tabela 85.8). Úlceras orais costumam ocorrer mais tardiamente no curso do tratamento, sendo o efeito colateral mais comum nos pacientes que tomam metotrexato a longo prazo.

Merece destaque o potencial hepatotóxico do metotrexato, capaz de causar fibrose hepática e, raramente, cirrose. Não se recomenda seu uso em indivíduos com histórico de hepatopatias, ingestão alcoólica, obesidade mórbida e diabetes melito. Em artrite reumatoide, ao contrário da artropatia psoriásica, os efeitos colaterais hepáticoscontinuam a merecer atenção, mas não são muito frequentes e a evolução para fibrose parece rara. Nos últimos anos, tem-se enfatizado a pneumonite aguda (incidência variando entre 4 e 11%), provavelmente decorrente de hipersensibilidade ao fármaco, quadro de início súbito e grave, de difícil diagnóstico diferencial entre quadros infecciosos e com evolução fatal se não tratado adequadamente (corticosteroides em altas doses). O risco de infecções é maior em pacientes em uso de metotrexato, particularmente portadores de herpes-zóster, infecções cutâneas e infecções pós-cirúrgicas. Como é teratogênico, mulheres em idade fértil devem ser advertidas e

adequadamente orientadas em relação a um método seguro de contracepção.

Tabela 85.8 Efeitos colaterais do metotrexato.

Tipos de efeito	Sintomas
Gastrintestinais	Náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia
Mucocutâneos	Estomatite, alopecia, rash cutâneo
Neurológicos	Cefaleia, alterações cognitivas
Hepáticos	Alterações de enzimas hepáticas, fibrose, cirrose
Hematológicos	Leucopenia, trombocitopenia
Pulmonares	Pneumonite de hipersensibilidade, fibrose
Infecciosos	Herpes-zóster, infecções pós-cirúrgicas
Reprodutivo	Teratogenicidade

Metotrexato vem sendo empregado com bons resultados em um número crescente de pacientes. A longo prazo, apresenta boa tolerabilidade, manutenção da eficácia e baixo custo. É recomendado, pela maioria dos autores, como fármaco de primeira escolha para tratamento da artrite reumatoide, enquanto alguns acreditam que não tenha capacidade de impedir a progressão radiológica da doença. Embora essa questão ainda não esteja resolvida, metotrexato é uma das medicações mais prescritas para o tratamento da artrite reumatoide, sempre com frequentes controles hematológicos e de enzimas hepáticas e, se necessário, de função renal. A dose habitual é de 7,5 a 30 mg por via oral, em dose única, 1 vez/semana. Inicia-se o tratamento com a dose mínima, aumentando-a progressiva e rapidamente, enquanto não houver resposta adequada. O uso em dose única semanal implica menor incidência de efeitos colaterais. Em situações de não resposta ou resposta parcial à medicação atribuída à absorção gástrica inadequada, pode-se passar ao uso intramuscular/subcutâneo, com redução inicial da dose. A associação a outras medicações, particularmente sulfassalazina e antimaláricos – a chamada tripla terapia – tem se mostrado eficaz e não causa significativo aumento de toxicidade.

Leflunomida

É um inibidor da síntese de pirimidina com efeitos imunomoduladores sobre linfócitos B e T e mecanismo de ação ainda não completamente estabelecido. Sua eficácia após poucas semanas de tratamento sugere inibição mais direta do processo inflamatório, postulando-se possível inibição do fator de transdução de sinal NF-kB. Sua eficácia é comparável à do metotrexato; é capaz de retardar a progressão radiológica com significativa melhora da sintomatologia, capacidade funcional e qualidade de vida. Os efeitos colaterais mais comuns são alopecia e diarreia e, mais raramente, neuropatia periférica, hepatotoxicidade e alterações hematológicas. Recomendam-se exames laboratoriais de controle mensais, especialmente nos primeiros 6 meses de tratamento (aminotransferases e hemograma). Como o metotrexato é teratogênico, é necessário um mínimo de 2 anos para a eliminação do medicamento ou uso de colestiramina ou carvão ativado e aferição dos níveis plasmáticos.

Fármacos imunossupressores

São empregados em situações mais graves. O uso desses agentes baseia-se em evidências que sugerem mecanismos imunológicos mediando a sinovite e demais manifestações da artrite reumatoide. Acredita-se que tais substâncias seriam capazes de reduzir a resposta celular já iniciada e menos efetivas no controle da resposta humoral uma vez desencadeada. Apresentam também propriedades anti-inflamatórias, atuando sobre a artrite reumatoide. Diversos fármacos já foram testados para tratamento dessa doença e, atualmente, quatro quimioterápicos são utilizados: azatioprina, ciclofosfamida, clorambucila e ciclosporina.

Atualmente, tem-se preferido o uso de azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia) e, em casos excepcionalmente graves, ciclofosfamida (50 a 150 mg/dia ou como pulsoterapia) e clorambucila (2 a 6 mg/dia). A toxicidade e os efeitos colaterais (leucopenia grave, depressão medular, infecções, esterilidade e maior risco de neoplasia) indicam seu emprego apenas nos casos mais graves, que não responderam a outras formas de tratamento.

Ciclosporina, um agente imunomodulador, com ação relativamente específica sobre linfócitos T, tem sido largamente empregada, com êxito, em transplantes e no tratamento da artrite reumatoide, com bons resultados. O aparecimento de nefrotoxicidade é o principal efeito colateral. Em artrite reumatoide, recomenda-se aumento gradativo da dose até 2,5 a 3 mg/kg/dia, embora em transplantes a dose preconizada seja de 2,5 a 5 mg/kg/dia. Devem-se realizar controles periódicos de função renal (creatinina) e pressão arterial. Aumento de 30% em relação aos valores basais implica suspensão da medicação.

Combinação de fármacos

Algumas combinações de fármacos têm sido largamente empregadas, com eficácia comprovada em estudos randomizados, duplos-cegos, de longa duração. Destacam-se como particularmente eficazes as associações entre metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina (a chamada tripla terapia), metotrexato com hidroxicloroquina, metotrexato com leflunomida e metotrexato com ciclosporina. Ao contrário das demais, estas duas últimas apresentariam maior eficácia e maior toxicidade em relação aos fármacos utilizados isoladamente.

Terapia biológica

Durante a última década, a identificação do papel das citocinas e das inter-relações celulares na patogênese da artrite reumatoide estimulou o desenvolvimento de uma nova classe de fármacos moduladores da atividade da doença, os chamados agentes biológicos. No Brasil, estão disponíveis três desses agentes, todos inibidores da citocina TNF-a. Agentes biológicos dirigidos contra outras citocinas (IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 etc.) ou contra antígenos de superfícies celulares (LFA3-CD2, CD80/86, CD20) ou administração de citocinas anti-inflamatórias (como IL-4 e IL-10) estão em desenvolvimento, alguns já disponíveis comercialmente em outros países e outros com lançamento comercial previsto.

No Brasil, os três agentes bloqueadores de TNF disponíveis são infliximabe (anticorpo quimérico monoclonal contra TNF), etanercepte (receptor solúvel do TNF) e adalimumabe (anticorpo monoclonal totalmente humano contra TNF). Nome comercial, dose recomendada e via de administração estão mencionados a seguir, de acordo com a sequência em que foram aprovados para uso no Brasil:

- Infliximabe (Remicade®): 3 mg/kg administrados por via intravenosa, seguidos da mesma dose (3 mg/kg) na segunda e sexta semanas; a seguir, a cada 8 semanas
- Etanercepte (Enbrel®): 25 mg administrados por via subcutânea 2 vezes/semana; pode ser utilizado como monoterapia ou associado a metotrexato
- Adalimumabe (Humira®): 40 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas; pode ser empregado como monoterapia ou associado a metotrexato e outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMD).

A principal diferença entre esses agentes seria sua forma de administração e, eventualmente, o custo. Todos parecem ser igualmente eficazes e apresentam melhor resposta quando usados em combinação com metotrexato. No caso de infliximabe, essa administração simultânea é recomendada na tentativa de reduzir a produção de anticorpos induzidos pelo anticorpo quimérico.

Embora a eficácia clínica e a aparente segurança dos inibidores do TNF-α tenham sido demonstradas em ensaios clínicos com 2 anos de duração, é conveniente aguardar resultados de estudos a longo prazo. O custo elevado e vias de administração limitam seu emprego de modo mais amplo. Existem relatos de hepatotoxicidade e aplasia de medula.

No momento, são indicados a pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois dos esquemas propostos nos itens anteriores, particularmente metotrexato em doses adequadas. Recomenda-se que o uso desses fármacos esteja vinculado a indicação e monitoramento por um reumatologista.

Os três produtos apresentam perfil similar em termos de efeitos colaterais e contraindicações. Existem relatos de hepatotoxicidade e de aplasia de medula, embora difíceis de analisar em virtude da terapia concomitante. No momento, são contraindicados a mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em vigência de infecção ativa, ou a pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlcera crônica de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes e esclerose múltipla, bem como para pacientes com doenças malignas atuais ou passadas (menos de 10 anos). Pelos inúmeros relatos de reativação de tuberculose

ou mesmo de novos casos, e considerando-se a alta prevalência de tuberculose em nosso meio, o tratamento deve ser empregado com extremo cuidado em pacientes com suscetibilidade ou histórico de tuberculose ou contato recente, recomendando-se intradermorreação (Mantoux) e radiografia do tórax antes do início da terapêutica. Tratamento profilático deve ser sempre considerado, especialmente se houver intradermorreação positiva e/ou epidemiologia sugestiva.

Monitoramento é o mesmo que acompanhar o surgimento de sinais de infecção.

Em resumo, o tratamento medicamentoso para artrite reumatoide deve ser iniciado com anti-inflamatórios não esteroides associados a MARMD como o metotrexato, o mais rapidamente possível (de preferência nas primeiras 12 semanas de sintomas). Corticosteroides só devem ser usados em situações especiais e pelo menor tempo possível. O uso de imunossupressores e agentes biológicos deve ser reservado aos pacientes que não responderam às formas mais convencionais de tratamento, de acordo com recomendações estabelecidas (diretrizes de tratamento).

Tratamento cirúrgico

Cirurgia em artrite reumatoide pode ser considerada preventiva ou corretiva.

A cirurgia preventiva é a sinovectomia, procedimento ainda controverso. Embora a remoção da sinóvia possa contribuir para o controle da atividade inflamatória, prevenir ruptura de tendões e auxiliar a manutenção de função, essa retirada nunca é completa e, portanto, a sinovite tende a recorrer; também não é possível realizar essa intervenção sobre múltiplas articulações. Alguns autores, entretanto, consideram que a sinovectomia precoce no curso da doença pode ser efetiva mesmo a longo prazo.

A cirurgia corretiva em pacientes com deformidades já instaladas visa à correção das alterações e à estabilização de articulações, contribuindo para melhora da capacidade funcional e estética. A subluxação da articulação atlantoaxial com compressão medular implica estabilização cirúrgica. O desenvolvimento de próteses para quadril, joelho, cotovelo, metacarpo e articulações interfalângicas oferece novas possibilidades de recuperação de função para o paciente reumatoide.

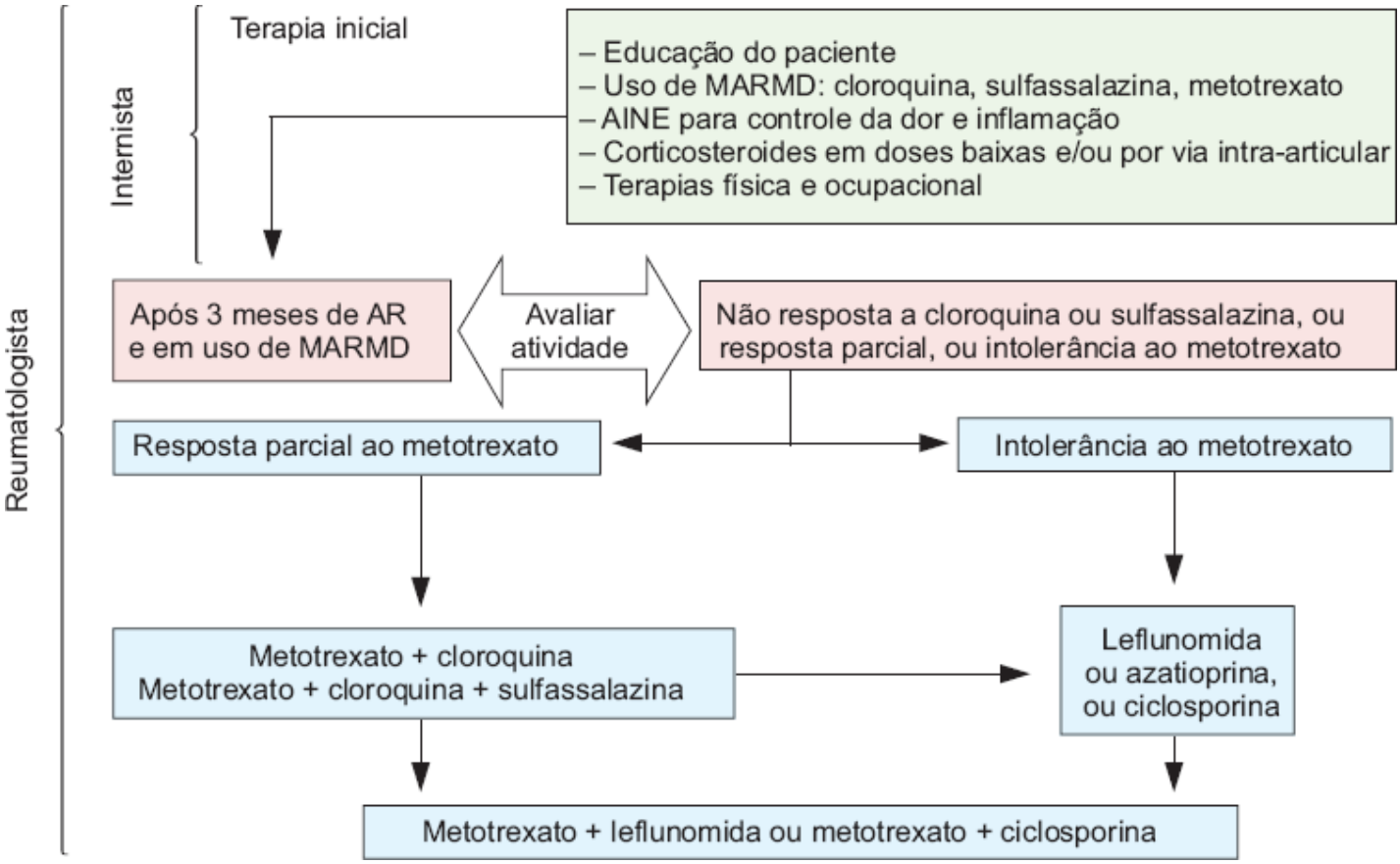

Figura 85.19 Algoritmo para tratamento da artrite reumatoide (AR). Para paciente sem resposta a pelo menos dois dos esquemas, incluindo metotrexato, considerar terapia antifator de necrose tumoral; para acometimento extra-articular grave, considerar corticosteroide e/ou ciclofosfamida por via oral ou como pulsoterapia; outras possibilidades, em casos refratários: outros agentes biológicos, coluna de imunoabsorção. Diretrizes de Associação Médica Brasileira (AMB) e Revista Brasileira de Reumatologia (RBR) (2005). AINE = anti-inflamatórios não esteroides; MARMD = medicamentos

antirreumáticos modificadores da doença.

Estratégia terapêutica

Diante dos diferentes fármacos e modalidades terapêuticas disponíveis contra artrite reumatoide, é essencial estabelecer uma estratégia terapêutica individualizada para cada paciente, cujo objetivo será tentar suprimir por completo a sinovite e a atividade inflamatória, com consequente manutenção de função (Figura 85.19). Como os fármacos empregados sempre apresentam efeitos colaterais e alguns pacientes terão bom prognóstico, ainda que tratados de maneira mais conservadora, é necessário estabelecer objetivos no tratamento e estratégias para alcançá-los, sempre considerando as relações risco-benefício. Seguem algumas orientações gerais para o tratamento da artrite reumatoide:

- Definir o prognóstico de cada doente: é possível, com alguma precisão, determinar o paciente com maiores probabilidades de pior evolução: paciente soropositivo, jovem que apresenta doença muito ativa desde o início, com várias articulações inflamadas e provas de atividade inflamatória com níveis elevados. Nesses casos, há tendência à evolução com erosão e deformidades. Do outro lado do espectro está o paciente soronegativo, com doença com atividade discreta ou moderada e tendência a apresentar boa resposta à medicação e, mesmo, alcançar remissão. Entretanto, deve-se lembrar que tais observações não são regras e sempre haverá exceções
- Tratar o paciente tendo como objetivo induzir à remissão o mais rapidamente possível. Fazer ajustes terapêuticos, associação de fármacos e substituições de acordo com esse objetivo; pacientes com doença mais agressiva devem receber tratamento também mais agressivo
- Obter o apoio da família e, principalmente, a cumplicidade do paciente em todas as etapas do tratamento. Discutir opções terapêuticas, riscos e necessidade de exames de controle
- Cuidado ao diferenciar atividade inflamatória de problemas mecânicos ou posturais. Considerar e ponderar sempre se eventuais queixas ou piora são decorrentes de atividade inflamatória ou consequentes às deformidades e atrofias musculares já instaladas, uma vez que a conduta terapêutica será radicalmente diferente, implicando medicação de base (MARMD) ou fisioterapia/próteses e cirurgias
- Monitorar a resposta terapêutica: o maior número de opções terapêuticas e o alto custo de muitas dessas novas medicações implicam monitoramento cuidadoso da atividade da doença, pois cada vez mais se reconhece a relação entre inflamação persistente e deformidade com perda funcional. Avaliação do número de articulações doloridas e com edema, da dor, da satisfação com o tratamento, da incapacidade funcional por meio de questionários padronizados ou simples perguntas sobre cuidados próprios, atividades da vida diária, capacidade de trabalho e opções de lazer devem ser sempre incluídas na consulta do paciente reumatoide. A duração da rigidez matinal, as provas de atividade inflamatória (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) são outros elementos a ser considerados. Recomendam-se também exames radiográficos periódicos – a cada 6 meses no primeiro ano de doença e, a seguir, anualmente
- Monitorar os efeitos colaterais das medicações empregadas de maneira individualizada: considerar a necessidade de exames de acordo com o perfil de cada fármaco (ver Tabela 85.5) e de cada paciente, incluindo as comorbidades presentes. Por exemplo, a paciente com mais de 65 anos, em uso de metotrexato, pode ser indicado monitoramento mais frequente da função renal ou, a casos de doença pulmonar prévia, maior cuidado com complicações pulmonares; densitometria para pacientes em uso crônico de corticosteroides etc.
- Utilizar todos os recursos disponíveis: o tratamento da artrite reumatoide deve ser global. Quadros de depressão e ansiedade nesses pacientes são comuns. O medo da deformidade e da incapacidade física e a frequente demora em obter melhora dos sintomas levam o paciente a ter dúvidas quanto ao seu prognóstico. É importante que ele tenha apoio psicológico e emocional para que a terapêutica seja bem-sucedida. Além da terapia de apoio, muitas vezes a orientação para repouso e exercícios é negligenciada. O uso de *splints* e aparelhos para imobilização das articulações pode ser muito útil na prevenção de deformidades. A terapia intra-articular com corticosteroides é um instrumento valioso nos casos de artrite refratária e deve ser utilizada sempre que necessário. Finalmente, a pacientes crônicos, com alterações irreversíveis, a cirurgia pode trazer alívio da dor, significativa melhora estética e funcional. O emprego de todas as modalidades terapêuticas disponíveis pode causar um grande impacto no tratamento da artrite reumatoide e sua importância não deve ser subestimada.

Capítulo 86

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Eduardo Ferreira Borba Neto e Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

Conceito

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por distúrbios da resposta imune ao antígeno ou constituinte próprio, provavelmente consequente a fatores genéticos, hormonais e ambientais. Por promover um comprometimento de múltiplos órgãos, sua apresentação clínica é polimórfica que pode dificultar o seu diagnóstico principalmente em fases iniciais da doença.

Com o passar do tempo, a doença recebeu o nome de lúpus, do latim lobo, devido à semelhança da lesão facial típica com uma forma de tuberculose cutânea denominada *lupus vulgaris*. Inicialmente acreditava-se que o seu envolvimento estava restrito à pele e só décadas depois suas apresentações multissistêmicas foram reconhecidas.

Na metade do século passado, com o avanço dos conhecimentos na área médica, e em especial da imunologia, surgem descobertas de fundamental importância para a melhor compreensão desta patologia. Neste aspecto, Hargraves *et al*. descrevem em 1948 o fenômeno da célula LE, comprovando definitivamente o caráter autoimune desta patologia. Quase concomitante ocorreu o aparecimento do corticosteroide que conquistou seu papel como principal modalidade terapêutica desta doença.

Outra grande conquista na melhor caracterização dos pacientes com lúpus viria nas décadas de 1960 e 1970. A descrição dos fatores antinucleares (FAN), pela técnica de imunofluorescência indireta em tecidos animais, em geral fígado e rim de roedores, tornou-se um marco na identificação das doenças autoimunes. O aprimoramento das técnicas laboratoriais culminou com a descoberta do anticorpo anti-DNA nativo (ou anti-DNA de dupla-hélice), o primeiro a ser descrito como específico para a doença.

A partir destas descobertas, em 1971, surgiu a primeira tentativa de classificação da doença. Estes critérios foram posteriormente revisados em 1982, constituídos de onze parâmetros clínicos e laboratoriais,[1] dos quais quatro deveriam estar presentes de forma consecutiva ou seriada para classificar um paciente com LES. Os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do LES, revisados em 1982, estão listados a seguir:

- *Rash* malar
- Lesão discoide
- Fotossensibilidade
- Úlceras orais
- Artrite: não erosiva de duas ou mais articulações
- Serosite: pleurite, pericardite
- Renal: Proteinúria maior que 0,5 g/dia, cilindros
- Neurológico: convulsão, psicose
- Hematológico: anemia hemolítica, leucopenia menor que 4.000/mm^3, linfopenia menor que 1.500/mm^3, plaquetopenia menor que 100.000/mm^3
- Alterações imunológicas: células LE, anticorpos anti-DNA, anticorpos anti-Sm, VDRL falso-positivo
- Anticorpos antinucleares (FAN).

Por 20 anos, os critérios propostos em 1982 foram amplamente utilizados para o diagnóstico da doença e se tornaram mundialmente conhecidos. Recentemente, em 2012, uma nova atualização foi proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia[2] com o objetivo de aumentar a sensibilidade para o diagnóstico da doença, sem prejuízo da sua especificidade (Tabela 86.1). Comparativamente ao de 1982, foram incluídos vários acometimentos

cutâneos e neurológicos que comprovadamente fazem parte de suas manifestações. Os novos critérios de classificação para o LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus – SLICC Classification Criteria) também exigem pelo menos quatro critérios, concomitante ou evolutivamente, havendo a necessidade de pelo menos um clínico e um laboratorial. Por este novo critério, a doença também pode ser definida quando da comprovação de nefrite por biopsia associada à presença de FAN e/ou anticorpos anti-DNA de dupla-hélice (anti-dsDNA).[2]

Epidemiologia

O LES é uma doença de distribuição universal, sendo diagnosticado nas mais diferentes áreas geográficas, o que levaria a supor uma uniformidade nas diversas etnias.[3] Entretanto, nos EUA observou-se uma nítida prevalência na raça negra, onde a doença acomete 1/250 mulheres negras comparadas a 1/1.000 mulheres brancas, na faixa etária de 18 a 65 anos. Da mesma maneira, a incidência da doença foi calculada em um estudo de Baltimore como sendo de 4,6/100.000 pessoas, havendo, no entanto uma variação de 0,4/100.000 quando se consideravam mulheres da raça branca para 11,5/100.000 para mulheres da raça negra.

Tabela 86.1 Critérios de 2012 do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Critérios clínicos	Lúpus cutâneo agudo: erupção malar, lúpus bolhoso, necrose epidérmica tóxica decorrente do LES, erupção maculopapular decorrente do LES, fotossensibilidade
	Lúpus cutâneo subagudo
	Lúpus cutâneo crônico: erupção discoide clássica, lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica (lúpus profundo), lúpus de mucosas, lúpus eritematoso *tumidus*, lúpus *pernio*, *overlap* lúpus discoide/líquen plano
	Úlceras orais
	Alopecia não cicatricial
	Sinovite
	Serosite: pleurite, pericardite
	Renal: relação proteína/creatinina urinária (ou proteinúria 24 h) > 500 mg/24 h, cilindros hemáticos
	Neurológico: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia (periférica ou craniana), estado confusional agudo
	Anemia hemolítica
	Leucopenia (< 4.000/mm^3) ou linfopenia (< 1.000/mm^3) – pelomenos 1 vez
	Trombocitopenia (< 100.000/mm^3) – pelo menos 1 vez
Critérios imunológicos	Anticorpo antinuclear (FAN) positivo
	Anticorpo anti-DNA de dupla-hélice (anti-dsDNA) positivo (se por ELISA: 2 vezes acima do valor de referência)
	Anticorpo anti-Sm positivo
	Anticorpo antifosfolipídio positivo (qualquer um dos seguintes): anticoagulante lúpico, teste falso-positivo para sífilis (VDRL falso-positivo), anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) – títulos moderados a altos, anti-β2-glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)
	Complemento baixo (C3, C4, CH50)

	Teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Classificar LES: quatro ou mais critérios (pelo menos 1 clínico e 1 imunológico), que não precisam estar presentes no mesmo momento. Classificar LES: nefrite definida por biopsia renal associada a FAN e/ou anti-dsDNA positivos. ELISA = ensaio imunossorvente ligado a enzima; Ig = imunoglobulina; VDRL = *venereal disease research laboratory*.

Foram observadas, ainda, agregação familiar com aproximadamente 10% dos pacientes apresentando um parente de primeiro grau afetado, e uma concordância maior entre os gêmeos monozigóticos do que os dizigóticos.

A doença caracteristicamente é muito mais prevalente em mulheres, notadamente na idade reprodutiva. Os primeiros sinais e sintomas da doença iniciam-se principalmente entre a segunda e terceira décadas de vida, em que o sexo feminino predomina na proporção de 10:1. Deve-se ressaltar, entretanto, que a doença não se restringe a esta faixa etária e ocorre também em crianças e idosos, porém com menor predomínio do sexo feminino, com uma distribuição aproximada de 4:1.

Etiopatogenia/fisiopatologia

Apesar dos progressos adquiridos na identificação e caracterização dos autoanticorpos, que traduzem a existência de uma disfunção imune na doença, a sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida e parece ser multifatorial.[3] Algumas condições parecem desempenhar um papel predisponente ou coadjuvante na doença.

Dentre os possíveis fatores envolvidos na sua gênese, o componente genético parece desempenhar um papel de destaque na predisposição para a doença. Colabora para esta hipótese a maior frequência em certos grupos étnicos de determinados haplótipos dos antígenos de histocompatibilidade (HLA), tanto de classe I (B8) como de classe II (DR3, DR2, DQw1 e DQw2), que se localizam no braço curto do cromossomo 6. Estes achados podem explicar a maior incidência de LES e também de outras doenças autoimunes nos parentes desses pacientes. Além disso, como mencionado anteriormente, há maior ocorrência familiar e em gêmeos monozigóticos.

Curiosamente, o achado de deficiências de frações de complemento no LES é frequente, notadamente C2 e C4, que também estão ligados aos haplótipos DR2 e DR3, respectivamente. De fato, alguns dos genes que poderiam se relacionar com maior suscetibilidade à doença ou mesmo a sua maior gravidade incluem aqueles que codificam componentes da via do complemento, como C1q, C2 e C4A. É possível que menor produção desses componentes diminua a eliminação de células apoptóticas, aumente a disponibilidade de autoantígenos e reduza a solubilidade dos imunocomplexos.

Em algumas populações de LES, o seu diagnóstico foi associado a variantes polimórficas do fator 5 regulador da interferona (*IFR5*) e genes *Tyk2*, ambos envolvidos na ativação da via da interferona tipo I, embora ainda exista a necessidade de se demonstrar uma alteração da expressão ou da função dos produtos genéticos associados. Da mesma maneira, foram descritas variantes genéticas do fator de necrose tumoral (TNF) e genes de citocinas que poderiam alterar as respostas da função imune e inflamatória. É importante saber que estes genes associados ao LES promovem desregulação das respostas imunes inatas ou adaptativas.

A participação hormonal no desenvolvimento da doença é sugerida pela maior prevalência do LES na população fértil feminina e reforçada por modelos animais murinos nos quais o estrógeno agrava e antecipa o aparecimento da nefrite lúpica. Existem evidências de metabolismo anormal de hormônios sexuais, com aumento da 16α-hidroxiestrona e estradiol, além de metabolismo alterado dos andrógenos, caracterizado pelos baixos níveis de testosterona nos homens e de desidroepiandosterona nas mulheres.

Entre os fatores ambientais, a exposição solar, particularmente a irradiação, parece contribuir para a indução e a exacerbação da doença. Por outro lado, diversos agentes infecciosos, particularmente virais, foram aventados como participantes na gênese da doença. Embora seja possível que alguns desses agentes ou seus produtos, como os superantígenos, possam induzir uma ativação policlonal, exacerbando a doença, não existe comprovação totalmente convincente de sua participação na patogênese.

A indução de lúpus após o uso de substâncias como hidralazina, procainamida, isoniazida, clorpromazina e anticonvulsivantes é bem estabelecida na literatura, porém constitui uma forma especial de doença, denominada lúpus induzido por drogas.

A combinação dos efeitos destes fatores e outros desconhecidos parece afetar o circuito imunorregulador das células T, que causa particularmente exacerbação da função das células B e inibição da resposta T supressora. Neste

contexto, ocorre produção anormal de autoanticorpos, que podem participar da patogênese do lúpus como componentes dos imunocomplexos ligados aos seus antígenos correspondentes. Seu depósito no tecido e sua interação com o sistema complemento induzem um processo inflamatório exuberante. Estudos recentes sugerem que disfunções no processo de apoptose, no sistema de complemento e de fagocitose possam ter um papel fundamental na resposta imune alterada observada no LES. Estas alterações levariam a uma exposição aumentada de antígenos celulares e incitariam uma resposta imunológica inadequada.

Anatomia patológica

As três lesões mais características do LES são corpos hematoxilínicos, lesões vasculares em casca de cebola no baço e endocardite de Libman-Sacks. Os corpos hematoxilínicos são massas globulares densas de material homogêneo que coram pelo HE e provavelmente representam a interação de anticorpos com nucleoproteínas. Podem ser encontrados em praticamente todos os órgãos. A lesão em casca de cebola no baço consiste em lâminas de fibrose concêntricas que envolvem vasos deste órgão. A endocardite de Libman-Sacks é tipicamente verrucosa, ocorre nas bordas das valvas cardíacas, envolvendo mais frequentemente a valva mitral, sendo, no entanto um evento bastante raro.

Vasculite de vasos pequenos e médios e infiltrados mononucleares são frequentemente encontrados nos órgãos de pacientes com LES. Os estudos de imunofluorescência revelam depósitos de imunoglobulina e fração C3 do complemento nos vasos.

Na pele frequentemente encontra-se dermatite com edema, alterações vacuolares na junção derme-epiderme, rolhas córneas, infiltrado inflamatório perivascular e perifolicular incluindo histiócitos, linfócitos e plasmócitos. Observa-se ainda uma banda fluorescente de depósito granular na pele afetada e não afetada, esta última muito característica do LES.

Os vários padrões histopatológicos do envolvimento renal no LES foram definidos inicialmente pela OMS[4] em: classe I – Normal; classe II – Mesangial; classe III – Proliferativa Segmentar e Focal; classe IV – Proliferativa Difusa; classe V – Membranosa; classe VI – Esclerose Glomerular. Na década de 1980, aventou-se a possibilidade de a biopsia analisar os índices de atividade e cronicidade renais que podem ser úteis no delineamento da terapêutica dos pacientes.[5] Estes índices seriam determinados a partir da pontuação dos principais achados histológicos, com enfoque no processo de inflamação e de sequela. A Tabela 86.2 descreve os principais parâmetros utilizados nesta avaliação, bem como as suas graduações. A pontuação máxima de atividade seria de 24 enquanto a da cronicidade seria de 12 pontos.[5]

Recentemente, a International Society of Nephrology[6] e a Renal Pathology Society[7] propuseram unificar a classificação da glomerulonefrite lúpica com o objetivo de fornecer dados histológicos associados a achados de atividade inflamatória (Tabela 86.3). As classes I e II abrangem as nefrites em que o depósito de imunocomplexos atinge o mesângio, sem e com hipercelularidade mesangial, respectivamente. A classe III refere-se à glomerulonefrite focal, atingindo < 50% do total de glomérulos, enquanto a classe IV corresponde à glomerulonefrite difusa, envolvendo 50% ou mais dos glomérulos. A classe IV também apresenta subdivisões discriminando o seu acometimento segmentar ou global. Estas duas classes (III e IV) apresentam subdivisões frente ao predomínio das lesões: ativas, escleróticas ou mistas. A classe V engloba a nefrite membranosa enquanto a classe VI demonstra lesões escleróticas avançadas.

Os achados patológicos não estão limitados aos glomérulos e também ocorrem infiltrados inflamatórios intersticiais, vasculites e lesões tubulares que podem representar o achado patológico mais importante e têm significância prognóstica. Por isso, devem ser descritos conjuntamente com o padrão histopatológico da classificação proposta pelas International Society of Nephrology[6] e Renal Pathology Society.[7]

Tabela 86.2 Sistema de pontuação da patologia renal segundoatividade e cronicidade.

Atividade	Índices	Cronicidade
Glomerular		
Proliferação celular		–

Necrose fibrinoide		Esclerose glomerular
Crescentes celulares		Crescentes fibróticos
Trombos hialinos, wire loops		–
Infiltrado leucocitário		–
Túbulo-interstício		
Infiltrado mononuclear		Fibrose intersticial
		Atrofia tubular
Pontuação máxima: 24		Pontuação máxima: 12

Cada item recebe graduação de 0 a 3. Necrose fibrinoide e crescentes celulares têm sua graduação com peso 2.

Tabela 86.3 Classificação da glomerulonefrite lúpica segundo a International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2004.

Classe I	Nefrite lúpica mesangial mínima
Classe II	Nefrite lúpica mesangial proliferativa
Classe III	Nefrite lúpica focal (< 50% dos glomérulos)
III (A)	Lesões ativas
III (A/C)	Lesões ativas e crônicas
III (C)	Lesões inativas crônicas
Classe IV	Nefrite lúpica difusa (≥ 50% dos glomérulos)
Classe IV-S (A)	Segmentar difusa (IV-S) ou global difusa (IV-G)
Classe IV-S (A/C)	Lesões ativas
Classe IV-S (C)	Lesões ativas e crônicas
Classe IV-G (A)	Lesões inativas crônicas
Classe IV-G (A/C)	Lesões ativas
Classe IV-G (C)	Lesões ativas e crônicas
	Lesões inativas crônicas
Classe V	Nefrite lúpica membranosa
Classe VI	Nefrite lúpica com esclerose avançada (> 90% dos glomérulos globalmente esclerosados, sem atividade residual)

Quadro clínico

O LES é uma doença pleomórfica que não apresenta padrão clássico de comprometimento sistêmico, cujo diagnóstico se baseia na visão geral do quadro clínico somado a parâmetros laboratoriais. Portanto, o ponto crucial do diagnóstico frente a um caso suspeito é a história clínica detalhada incluindo uma revisão completa dos principais sistemas, bem como dos antecedentes pessoais e familiares.

As manifestações podem aparecer isoladamente, de forma consecutiva ou aditiva no decorrer do tempo, notadamente nos primeiros 5 anos da doença. Aliás, é normalmente neste período que a doença mostra os locais preferenciais de seu comprometimento sistêmico.

Os novos critérios propostos para a sua classificação (ver Tabela 86.1) podem servir como um importante guia na verificação dos diversos sistemas. Entretanto, cabe salientar que existe uma série de outros sinais e sintomas que

não constam destes critérios, mas que podem, frequentemente, estar presentes no início da doença e complementam a suspeita clínica. De fato, a forma clínica inicial é bastante variável com a maioria dos pacientes apresentando envolvimento articular, cutâneo e fatores antinucleares positivos, como ilustrado na Tabela 86.4.[8]

Tabela 86.4 Frequência dos primeiros sinais clínicos e laboratoriais de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Parâmetro	Porcentagem
FAN positivo	97
Artrite	44
Artralgia	77
Mialgia	3
Alterações cutâneas	53
Linfadenopatia	16
Sintomas constitucionais	53
Pleurite	16
Pericardite	13
Miocardite	1
Raynaud	33
Vasculite	23
Renal	38
Síndrome nefrótica	5
Uremia	3
SNC	24

FAN = fator antinuclear; SNC = sistema nervoso central.

Sintomas gerais ou constitucionais

A anorexia e a perda insidiosa de peso, constatadas em grande variedade de doenças crônicas, também podem ser notadas na fase inicial do LES, podendo preceder em alguns meses o aparecimento de outra manifestação orgânica. Da mesma maneira, a sensação de mal-estar e fadiga pode surgir imediatamente antes do diagnóstico ou durante o curso da doença, sendo indicativas de atividade sistêmica.

A febre como primeira manifestação clínica do lúpus é encontrada em aproximadamente 48% dos casos. Apesar de ser identificada em qualquer faixa etária, a febre associada aos sintomas constitucionais é observada com relativa frequência no início de doença, principalmente em crianças e adolescentes. Não é rara a manifestação do lúpus de maneira intensa em múltiplos órgãos, inclusive hematológico e renal, após período variável de febre. Não existe nenhum tipo de curso ou padrão febril característico na doença, o que dificulta o seu diferencial com outras doenças sistêmicas ou infecções. Apesar da sua alta frequência, o LES como causa de febre de origem indeterminada perfaz menos de 5% destes casos.

A febre associada à linfadenopatia possibilita um diferencial com uma série de doenças infecciosas e linfoproliferativas. Importante lembrar que a linfadenopatia no LES é encontrada em 30 a 78% dos pacientes, notadamente em adolescentes, e pode ser generalizada ou localizada, com predomínio da cadeia cervical e axilar. Nestes casos, o LES pode ser confundido com a doença de Kikuchi devido à semelhança das manifestações clínicas. A histopatologia do linfonodo é de grande auxílio nestes casos, bem como na sua diferenciação com linfoma.

Devemos salientar a importância da hepatoesplenomegalia febril como forma de apresentação inicial de LES, frente ao grande diferencial que estes casos exigem, principalmente com as doenças linfoproliferativas. Cabe lembrar que nestas eventualidades, a pesquisa dos FAN pode não ser discriminativa de LES, uma vez que estes podem ser encontrados também nestas doenças. A pesquisa de anticorpos específicos de LES (anti-Sm e anti-DNA nativo) pode ser útil na diferenciação.

Não menos importante é o diferencial deste estado febril inicial do lúpus daqueles sugestivos de endocardite infecciosa, por vezes erroneamente estabelecido, devido à superposição dos achados de exame clínico. Esta semelhança se deve à presença de imunocomplexos, responsáveis pelas manifestações sistêmicas em ambas patologias. O não isolamento da bactéria e a não resposta frente à antibioticoterapia pode sugerir a suspeita de LES, que poderá ser confirmada por meio da avaliação sorológica dos autoanticorpos.

A febre como causa de infecção no lúpus já estabelecido nem sempre é de fácil definição. A coleta de culturas e de sorologias com sentido diagnóstico, bem como a avaliação clinicolaboratorial do LES, são sempre necessárias nos quadros febris, uma vez que o próprio estado infeccioso pode desencadear a atividade de doença, ou ser concomitante a esta.

Mucocutânea

As lesões cutâneas são uma das características mais marcantes do LES e, de certa maneira, espelham a doença, facilitando a sua identificação para o clínico mais atento. Trata-se de condição clínica de grande importância no reconhecimento da doença.

A apresentação cutânea no início da doença é uma das formas mais frequentes, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos, perdendo em termos de porcentagem apenas para as queixas articulares. Além disso, as manifestações cutâneas podem ser encontradas em mais de 90% dos pacientes lúpicos em algum momento do seu curso. Porém, convém salientar que a apresentação deste tipo de manifestação é heterogênea e somente algumas lesões cutâneas são características do LES. Didaticamente podem ser classificadas em lesões agudas, subagudas e crônicas, como ilustrado na Tabela 86.5.[9]

O lúpus cutâneo agudo na sua forma localizada é descrito como *rash* malar ou *rash* em asa de borboleta por comprometer o dorso do nariz e região malar assimetricamente, estando fortemente associado à fotossensibilidade. Trata-se de lesão de base eritematosa de aspecto edematoso, que pode se iniciar como discreta mácula ou pápula que posteriormente torna-se confluente e hiperqueratótica. Habitualmente é exacerbada e precipitada por exposição à irradiação ultravioleta, sendo encontrada entre 20 e 60% dos pacientes lúpicos, e com maior predomínio no sexo feminino e em faixas etárias mais jovens. A acne rosácea e a dermatite seborreica são os principais diferenciais deste tipo de lesão.

Tabela 86.5 Classificação das lesões cutâneas específicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

LES cutâneo agudo	Localizado Generalizado
LES cutâneo subagudo	Anular Papuloescamoso
LES cutâneo crônico	Discoide “clássico”: localizado, generalizado Discoide hipertrófico (ou verrucoso) Discoide de mucosa LE profundo (paniculite lúpica) Lúpus *tumidus* Lúpus *pernio*

A forma generalizada é uma variedade menos frequente do lúpus cutâneo agudo, também conhecida como *rash* maculopapular ou dermatite lúpica fotossensível, que se apresenta como erupção exantematosa ou morbiliforme

generalizada. Sendo assim, é importante diferencial com doenças exantemáticas infecciosas e reações a medicamentos. Formas graves desta apresentação podem simular necrose epidérmica tóxica por adquirir aspecto bolhoso.

Uma das características destas lesões é a sua evolução para a hiperpigmentação após resolução da fase inflamatória, que, por vezes, pode ser facilmente ser confundido com o cloasma.

As lesões cutâneas subagudas parecem compreender uma entidade à parte do lúpus, caracterizada pela presença de lesões eritematosas papuloescamosas (tipo psoriasiformes) ou anulares (tipo placas policíclicas), localizadas principalmente em regiões de exposição solar (face, vespertílio e braços). Estas duas formas de lesão estão fortemente associadas à fotossensibilidade e à presença dos anticorpos anti-Ro/SSA. Embora aproximadamente metade destes pacientes preencha os critérios de classificação de LES, somente 10 a 15% evoluem para formas graves de comprometimento sistêmico. As lesões evoluem após o tratamento sem deixar cicatrizes profundas, mas produzem áreas de hipopigmentação, tipo vitiligoides, que podem se tornar permanentes.

O lúpus cutâneo crônico engloba uma série de lesões, sendo a discoide uma das mais reconhecidas. A lesão discoide clássica é caracterizada inicialmente por placa eritematosa e hiperpigmentada que evolui lentamente na sua periferia, deixando uma cicatriz central despigmentada e atrófica. Invariavelmente compromete os folículos pilosos, levando a perda de fâneros, sendo esta outra característica marcante. Podem ser únicas ou múltiplas, de tamanho extremamente variável, sendo preferencialmente encontradas na face, couro cabeludo, pavilhão auricular, braços e na região do vespertílio. As lesões que se limitam à área da cabeça e do pescoço são ditas localizadas enquanto sua existência nas demais áreas são ditas generalizadas. Menos frequentemente, estas lesões podem ainda ser percebidas em mucosas, em particular no palato.

Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes com lesão discoide irão evoluir para a sistematização (LES), sendo fatores de risco para esta evolução a existência de lesões generalizadas, leucopenia e altos títulos de FAN. Por outro lado, quase um quarto dos pacientes com LES apresenta lesão discoide clássica durante o curso da doença.

O lúpus discoide hipertrófico ou verrucoso é variante rara das lesões crônicas marcada por exuberante hiperqueratose. Outra forma não usual é a paniculite lúpica ou LE profundo, caracterizada por nódulos firmes de subcutâneo sobre os quais a pele se torna aderida levando a depressões profundas e atróficas, simulando uma lipodistrofia. Da mesma forma, o lúpus pérnio também é pouco frequente, sendo evidenciado principalmente em dedos e nariz após exposição ao frio ou umidade.

Outras lesões cutâneas não específicas podem ser encontradas no LES, inclusive com uma alta frequência de aparecimento. Dentre essas destacam-se a alopecia, as úlceras orais, a vasculite cutânea, os nódulos subcutâneos, o fenômeno de Raynaud e o livedo reticular.

A alopecia difusa ocorre em até 50% dos casos, e pode, inclusive, ser o primeiro sinal clínico. Está diretamente relacionada com a atividade inflamatória, uma vez que o seu aparecimento pode anteceder outras manifestações de exacerbação da doença. Normalmente existe a reconstituição total após a remissão da patologia, embora em casos mais graves e em formas mais intensas esta possa se tornar definitiva.

A existência de úlceras orais é um sinal importante de atividade de doença e faz parte do critério de classificação. Encontrada em até 25% dos pacientes, na maioria das vezes não dolorosa, justificando a sua procura minuciosa no exame do paciente.

A vasculite cutânea é relatada em 20 a 70% dos pacientes lúpicos, e varia desde lesões do tipo urticária até grandes úlceras. O padrão de vasculite parece ser determinado pelo nível e intensidade do dano inflamatório dos vasos comprometidos. Sendo assim, as lesões de arteríolas que ocorrem na porção papilar superior da derme produzem eritema e petéquias palpáveis enquanto na sua porção mais profunda produzem púrpuras (palpáveis ou não) e lesões do tipo urticária. O comprometimento de arteríolas e vênulas das pontas dos dedos levando à formação de pequenos nódulos dolorosos é denominado nódulos de Osler. Também são encontradas nestes pacientes as manchas de Janeway, caracterizadas por lesões eritematosas em placas nas eminências tenares e hipotenares, podendo ou não ser dolorosas.

As vasculites urticariformes podem ser hipocomplementêmicas ou não, e são detectadas em até 10% dos pacientes lúpicos, principalmente na atividade da doença. Entretanto, podem se apresentar como primeira manifestação do LES, estando relacionada principalmente com a presença dos anticorpos anti-Ro/SSA.

Além do processo inflamatório dos vasos, os pacientes com LES podem apresentar quadro de vasculopatia resultante da síndrome dos anticorpos antifosfolipídios, caracterizada por formação de trombos recorrentes que

envolvem vasos de todos os tamanhos, que não demonstram sinais significativos de inflamação e cuja clínica é correspondente à área de irrigação destes vasos.

O fenômeno de Raynaud é evidenciado em 18 a 45% dos pacientes lúpicos, sua frequência e intensidade obviamente estão condicionadas à temperatura ambiente e fortemente associadas à presença dos anticorpos anti-RNP. Pode ser detectado como primeira manifestação da doença, e preceder em anos o seu diagnóstico definitivo. Cabe lembrar, entretanto, que aproximadamente 2 a 10% dos quadros de Raynaud evoluem para LES.

O livedo reticular aparece em aproximadamente 10% dos pacientes durante a doença, estando relacionado com os anticorpos antifosfolipídios. Pode ser evidenciado com maior frequência nos membros, mais notadamente nos inferiores, dando um aspecto de um rendilhado vinhoso, e traduzem a rede de vasos profundos da derme.

Além das lesões cutâneas e de fâneros, é provável que pacientes lúpicos desenvolvam alterações ungueais em até 30% dos casos. A mais frequente é a onicólise, a separação da lâmina ungueal do seu leito, decorrente de vasculite do leito ungueal. A vasculite da matriz ungueal pode determinar a presença de distrofias com formação de sulcos longitudinais ou horizontais. Discromias difusas ou lineares das unhas são frequentemente descritas na doença, principalmente nos pacientes da raça negra. Também podem ser detectadas a leuconiquia e a hiperqueratose das unhas. Nas pregas ungueais, podem-se observar teleangiectasias, tortuosidades e dilatações das alças capilares, consequentes a microangiite e deposição de imunocomplexos, que são visualizados por meio da capilaroscopia.

Na nova atualização proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2012,[2] incluíram-se várias manifestações cutâneas, agudas e crônicas, sabidamente relacionadas com o LES (ver Tabela 86.1), mas que não eram contempladas nos critérios de 1982. Neste sentido, reforça a relevância das lesões cutâneas para a o diagnóstico da doença.

Musculoesqueléticas

O comprometimento musculoesquelético constitui manifestação extremamente frequente nas fases precoces da doença, mas nem sempre leva a suspeita de LES. A natureza transitória da poliartralgia e poliartrite nas fases iniciais pode explicar esta dificuldade diagnóstica.

Artralgia e/ou artrite podem ser a queixa inicial em mais de 50% dos pacientes, e estão presentes em aproximadamente 75 a 80% no momento diagnóstico, uma vez que o derrame articular constatado ao exame nem sempre é percebido pelos pacientes. Estas queixas articulares são ainda mais marcantes no curso da doença, e podem comprometer até 90% dos pacientes.

O quadro de artrite geralmente é poliarticular e envolve, principalmente, pequenas articulações, como interfalangianas proximais, metacarpofalangianas e punhos, ou mesmo grandes articulações como joelhos, na maioria de vezes simetricamente. Em geral é acompanhado de rigidez matinal que pode ser bastante proeminente. Esse padrão de acometimento pode ser facilmente confundido com o da artrite reumatoide, diferenciando-se pela raridade das erosões e pela ausência de deformidade precoce.

Por outro lado, evolutivamente, pode ocorrer em 10 a 15% dos casos o aparecimento de uma artropatia crônica do LES que recebe o nome de artropatia tipo Jaccoud. Esta se caracteriza por desvio ulnar seguido de subluxação, deformidades do tipo pescoço de cisne e subluxação das interfalangianas do polegar e são decorrentes da instabilidade provocada pelo processo inflamatório crônico da cápsula articular, ligamentos e tendões. Essas deformidades são redutíveis, contrastando com as alterações fixas observadas nos pacientes com artrite reumatoide.

Colabora ainda para a dificuldade diagnóstica do LES o achado de nódulos subcutâneos, indistinguíveis histologicamente daqueles encontrados na artrite reumatoide, em até 10% dos casos.

A tenossinovite pode ocorrer em até 10% dos pacientes e pode ser manifestação independente do envolvimento articular. Outro quadro articular importante no LES é a necrose avascular, que pode acometer vários locais, sendo o mais frequente a cabeça femoral. Na maioria dos casos está associada ao tratamento com corticosteroide.

Mialgia generalizada é comum durante os episódios de exacerbação clínica da doença, por isso pode ser a queixa inicial em 40 a 45% dos casos. Entretanto, a miosite inflamatória que envolve musculatura proximal com elevação de enzimas musculares, como a creatinofosfoquinase (CPK) e a aldolase, ocorre em uma porcentagem menor, ao redor de 5 a 10%.

Cardiopulmonares

As afecções cardíacas são de grande importância, pois contribuem diretamente para maior morbidade e mortalidade na doença, que seriam esperadas frente a maior sobrevida dos pacientes.

A pericardite sintomática como primeira manifestação pode ser observada em até 5% dos casos de LES. Porém a sua frequência é ainda maior durante o curso da doença, chegando a 20 a 30%, o que a coloca como uma das manifestações cardíacas mais frequentes. O quadro agudo pode ocorrer isoladamente ou ser parte de serosite generalizada, estando particularmente associada a pleurite. Sua evolução normalmente é subaguda ou crônica, o que explica sua rara tendência ao tamponamento. Os sintomas clássicos de pericardite variam desde discretos e transitórios até graves e persistentes, e o atrito pericárdico pode ser encontrado mesmo em indivíduos assintomáticos. Interessante notar que a ecocardiografia pode revelar derrame ou espessamento pericárdico em até 30 a 40% dos pacientes lúpicos durante o seu acompanhamento, frequência inferior à observada nas necropsias em que o achado de pericardite é aproximadamente de 50%.

A miocardite clínica é encontrada principalmente no decorrer do LES, quando de franca atividade inflamatória da doença, ocorrendo em aproximadamente 10% dos casos. Caracteriza-se por taquicardia persistente desproporcional a febre e sinais clínicos de insuficiência cardíaca de instalação aguda e aumento da área cardíaca. O quadro pode ter uma evolução grave e o seu diagnóstico de certeza baseia-se na realização de mapeamento cardíaco, uma vez que as enzimas musculares (CKMB e troponina) nem sempre estão elevadas. Além disso, apresenta um diferencial com uma série de outros fatores relacionados com a doença tais como anemia, hipertensão arterial, hipervolemia, insuficiência renal e tromboembolismo pulmonar. Esta dificuldade diagnóstica pode ainda ser exemplificada pela grande frequência do achado de miocardite em dados de necropsia, que é em torno de 40%.

A endocardite de Libman-Sacks é uma lesão clássica do LES caracterizada pela presença de vegetações verrucosas localizadas próximas das bordas valvares, em ambas as superfícies, nos anéis e comissuras. As vegetações podem ser encontradas em até 50% dos casos necropsiados e se desenvolvem em qualquer valva, havendo predileção pela mitral. Estas lesões normalmente não produzem repercussão clínica e são habitualmente diagnosticadas no ecocardiograma. Exatamente por isso é que em pacientes febris o seu achado pode ser confundido com diagnóstico de endocardite bacteriana.

A aterosclerose precoce e acelerada identificada nos pacientes com LES é a principal responsável pelo infarto agudo do miocárdio, e vem sendo colocada na literatura como a mais importante causa de mortalidade na doença. A gênese desse processo é multifatorial, com a contribuição do processo inflamatório crônico, das lesões endoteliais, das dislipoproteinemias, da menopausa precoce, da hipertensão arterial e da insuficiência renal.

Renais

Uma das maiores preocupações no diagnóstico da doença é a identificação da nefrite lúpica, que deve ser a mais precoce possível. Aproximadamente 3 a 8% dos casos se apresentam inicialmente com alguma manifestação de envolvimento renal, de maneira súbita ou insidiosa. De maneira geral, a maioria dos quadros renais aparece nos primeiros 5 anos de LES, porém podem ser detectados em qualquer momento do seu curso, o que determina monitoramento regular no seguimento desses pacientes. Os dados de necropsia reforçam este cuidado, uma vez que quase a totalidade dos pacientes lúpicos demonstra alguma anormalidade na histologia renal.

Deve-se ter sempre em mente que os sintomas e sinais específicos de nefrite só ocorrem quando há avançado grau de síndrome nefrótica ou de insuficiência renal. A constatação de nefrite lúpica, portanto, se baseia fundamentalmente em alterações laboratoriais e histológicas. A sua identificação pode ser definida frente à biopsia renal de acordo com a nova classificação histológica proposta pela International Society of Nephrology[6] e pela Renal Pathology Society[7] (ver Tabela 86.3). Deve-se considerar que para a análise fidedigna do padrão de nefrite lúpica são necessários no mínimo de 10 a 15 glomérulos.

A glomerulonefrite mesangial (Classe II) é encontrada em aproximadamente 10 a 20% dos casos renais e se caracteriza por hematúria e proteinúria discretas, sem hipertensão ou alteração de função renal. Ocasionalmente hematúria isolada pode ser detectada e a proteinúria raramente excede 1 a 1,5 g nas 24 h. Eventualmente este padrão histológico pode ser encontrado na ausência de alterações urinárias. A glomerulonefrite proliferativa focal se caracteriza por um sedimento nefrítico e é encontrada em 10 a 20% dos casos. Está frequentemente associada a proteinúria, por vezes nefrótica (20 a 30%), hematúria e cilindrúria. Os pacientes podem apresentar hipertensão arterial e ocasionalmente graus discretos de insuficiência renal. A forma difusa é a mais grave das lesões, e corresponde a 40 a 60% dos casos. Apresenta-se com uma combinação de sedimento nefrítico e nefrótico,

mostrando proteinúria e hematúria significativas, além de cilindrúria. A hipertensão arterial está invariavelmente presente em mais de 70% dos casos e a insuficiência renal é mais importante. A glomerulonefrite membranosa é caracterizada somente por proteinúria e síndrome nefrótica e detectada em aproximadamente 10 a 20% dos casos; a perda de função e hipertensão somente é detectada em estágios finais da sua evolução.

Além do dado histológico, a diminuição de 30% no *clearance* de creatinina em um período de 1 ano ou a presença de proteinúria maior que 1 g na urina de 24 h também são indicativos laboratoriais de doença renal. Na ausência destas alterações, pelo menos três dos seguintes são necessários para a sua melhor caracterização: albumina sérica menor que 3 g/dℓ; proteinúria de 2 a 4 +; presença de cilindros granulosos, hemáticos ou hialinos; hematúria persistente maior que 5 células por campo (geralmente com dismorfismo mostrando comprometimento glomerular). Embora somente a proteinúria e a presença de cilindros façam parte dos critérios diagnósticos da doença (ver Tabela 86.1), estes outros parâmetros também devem ser considerados para a determinação da glomerulonefrite.

É relevante em relação à biopsia que as formas histológicas possam sofrer transformações no decorrer da doença. Não existe consenso quanto ao momento mais adequado para realizar este procedimento. De maneira geral, pode ser evitada em primeira instância em que a avaliação clinicolaboratorial é muito sugestiva de um padrão histológico. Pacientes que apresentam altos níveis de proteinúria isolada são exceção, pois é necessário excluir componente proliferativo na histologia, já que a presença deste modificaria o enfoque terapêutico.

Existem ainda outras situações em que a biopsia inicial é de extrema valia. Neste aspecto, a avaliação histológica é importante para excluir a existência de outros fatores que podem interferir na análise da lesão renal, tais como diabetes melito, hipertensão arterial maligna, síndrome do anticorpo antifosfolipídio e uso de substâncias potencialmente nefrotóxicas.

A biopsia também é indicada para os casos de evolução renal ignorada e falha terapêutica. Outra vantagem da biopsia é análise dos graus de atividade e cronicidade renais que podem ser úteis no delineamento da terapêutica dos pacientes pois quantificam a intensidade do processo inflamatório ou das sequelas.

Atualmente a sobrevida dos pacientes lúpicos com manifestações renais aumentou consideravelmente, chegando a alcançar 80 a 90% após 20 anos de doença. Vários fatores contribuíram de forma significativa para este avanço, em particular o uso de imunossupressores.

Normalmente, quando da instalação de insuficiência renal crônica, a maioria dos pacientes lúpicos entra em remissão, e pode, inclusive, negativar os autoanticorpos. A própria instalação de hemodiálise pode ser responsável pela manutenção desta condição clínica, uma vez que promove a depuração de imunocomplexos. Estes pacientes raramente demonstram outra manifestação sistêmica, e deve-se ter em mente que algumas condições clínicas da uremia, tais como derrame pleural e pericárdico, podem ser erroneamente confundidas com atividade inflamatória da doença.

O transplante renal é efetivo e a reativação da doença é pouco frequente, mesmo porque durante a sua manutenção são utilizadas várias medicações imunossupressoras. Entretanto, a recorrência de glomerulonefrite é descrita em 5 a 10% dos casos transplantados, na sua maioria nas formas proliferativas.

Neurológicas

O espectro do envolvimento do sistema nervoso no LES é amplo e engloba uma série enorme de condições neuropsiquiátricas. As manifestações podem ser discretas ou graves, muitas vezes, de difícil distinção diagnóstica com outras patologias.

A convulsão e a psicose eram os únicos considerados como de envolvimento do sistema nervoso central nos critérios diagnósticos de 1982 (ver Tabela 86.1). Recentemente foi padronizada uma nova nomenclatura para as síndromes neuropsiquiátricas no LES, sugerida pelo Comitê de Nomenclatura de Lúpus Neuropsiquiátrico da ACR,[10] com a descrição e a definição de 19 síndromes subdivididas em dois grandes grupos, sistema nervoso central e sistema nervoso periférico (Tabela 86.6).

Na nova atualização dos critérios de LES proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2012,[2] algumas das manifestações neurológicas relacionadas com doença foram incluídas: mononeurite múltipla, mielite, neuropatia e estado confusional agudo (ver Tabela 86.1).

A maioria dos quadros de convulsão é generalizada do tipo grande mal, pode ocorrer isoladamente ou ser acompanhada de outras manifestações de atividade de doença. De maneira geral, existe bom controle com

substâncias anticonvulsivantes para o quadro agudo, e o uso contínuo e profilático está indicado para os pacientes com recorrência. Para o diagnóstico é fundamental a descrição de um observador confiável e o exame eletroencefalográfico. A exclusão de outras causas e a boa resposta a medicamentos antiepilépticos reforçam a associação ao LES. O quadro de psicose é caracterizado por distúrbio grave da percepção da realidade com alucinações e/ou ilusões, na ausência de *delirium*, e não associado a outro distúrbio mental (mania, esquizofrenia primária) ou medicamentos.

Tabela 86.6 Síndromes neuropsiquiátricas observadas no lúpus eritematoso sistêmico segundo o Comitê de Nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia.

Sistema nervoso central	Meningite asséptica Doença cerebrovascular Síndrome desmielinizante Cefaleia (incluindo enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna) Distúrbio do movimento (coreia) Mielopatia Quadros convulsivos Estado confusional agudo Distúrbios de ansiedade Disfunção cognitiva Alterações do humor Psicose
Sistema nervoso periférico	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré) Distúrbios autonômicos Mononeuropatia Miastenia *gravis* Neuropatia craniana Plexopatia Polineuropatia

Outros quadros psiquiátricos fazem parte das definições da nova nomenclatura, como estado confusional agudo, ansiedade, disfunção cognitiva e alteração do humor. O estado confusional agudo é o equivalente ao *delirium* e caracteriza-se por alteração aguda ou subaguda da consciência, do cognitivo, incluindo a percepção, acompanhada de diminuição da capacidade de focar a atenção e distúrbios importantes do humor, comportamento e afeto. Geralmente é um quadro orgânico e devem ser excluídas causas neurológicas primárias, infecção, medicamentos e distúrbios metabólicos. A ansiedade no LES é, em geral, secundária ao estresse e não diretamente relacionada com a doença, é caracterizada por pânico, obsessões e compulsões que afetam significativamente o paciente e o seu meio. A disfunção cognitiva é uma queixa frequente e representa um declínio de um nível de funcionamento prévio em qualquer função cognitiva, podendo ser leve ou até muito grave, levando à demência. As alterações do humor foram definidas na nomenclatura como aquelas que causam angústia importante para o paciente e seu meio, são proeminentes e persistentes e caracterizadas por estado depressivo, euforia ou irritação.

Uma variedade de outros quadros neurológicos foi caracterizada. Entre estes, temos a meningite asséptica cujo diagnóstico é feito por meio da análise do liquor, que se apresenta com pleocitose e culturas negativas em paciente com febre, cefaleia e irritação de meninges, excluídas infecção, hemorragia, malignidade e medicamentos (anti-

inflamatórios não hormonais [AINHs], azatioprina etc.). A doença cerebrovascular é caracterizada por déficit neurológico devido a insuficiência ou oclusão arterial, venosa ou hemorragia. O acidente vascular cerebral (AVC) e a isquemia transitória estão frequentemente relacionados com a presença dos anticorpos antifosfolipídios. A pesquisa dos anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico deve ser feita, e algumas vezes resulta negativa durante o episódio, devendo ser repetida posteriormente. Os quadros hemorrágicos no LES estão em geral relacionados com a plaquetopenia.

A cefaleia que ocorre no LES é mais frequentemente vascular do tipo enxaqueca e pode estar associada à atividade de doença. É importante afastar as demais possíveis causas tais como hipertensão arterial, uso de substâncias (principalmente AINHs), infecção e síndrome do anticorpo antifosfolipídio, pois apresenta boa resposta com o tratamento com corticosteroides. A cefaleia persistente pode ser manifestação de pseudotumor cerebral, que é uma forma benigna de hipertensão intracraniana sem disfunção neurológica focal. Caracteristicamente a tomografia cerebral é normal e o paciente apresenta edema de papila.

A mielite transversa, embora detectada em menos de 0,5% dos casos na fase inicial do LES, deve fazer parte do diferencial, pois a terapêutica intensa inicial é fundamental para obter melhor resposta terapêutica. Outros quadros tais como as síndromes desmielinizantes e distúrbios do movimento (coreia) são menos frequentes na doença. Deve-se lembrar ainda que certas doenças neurológicas autoimunes, como a esclerose múltipla, também apresentam positividade dos fatores antinucleares, e só a pesquisa de anticorpos específicos pode auxiliar na diferenciação do quadro.

No grupo de envolvimento do sistema nervoso periférico temos como a manifestação mais frequente a mononeuropatia que ocorre em até 10% dos casos durante a doença. Caracteriza-se por distúrbio motor/sensitivo na distribuição de um ou mais nervos periféricos associados a anormalidades na eletromiografia.

Distúrbios da função motora e/ou sensitiva de nervo craniano também ocorrem no LES, sendo as paralisias do terceiro, sexto e sétimo pares cranianos as mais encontradas na doença. A neurite óptica também é descrita, e raramente ocorre como primeira manifestação. Cabe lembrar que a fundoscopia pode revelar os corpos citoides, hemorragias e áreas de vasculite, sendo de grande valia na fase de maior atividade sistêmica da doença.

Outras manifestações mais raras envolvendo o sistema nervoso periférico são polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré), distúrbio autonômico, miastenia *gravis*, plexopatia e polineuropatia.

Foi ainda proposto pelo Comitê de Nomenclatura de Lúpus Neuropsiquiátrico da ACR[10] um guia básico de avaliação laboratorial e diagnóstico por imagem. Recomenda-se que inicialmente é importante definir atividade lúpica e excluir outras possíveis causas para as manifestações neuropsiquiátricas. Para tanto, deve-se realizar hemograma completo, avaliação da função renal e hepática, eletrólitos, complemento, anti-dsDNA, provas de atividade inflamatória, perfil lipídico, glicose e pesquisa de anticorpos antifosfolipídios.

Quando a análise do liquor é indicada, deve incluir a contagem de células, proteína, glicose, bandas oligoclonais, além de culturas e pesquisa de BK, VDRL e CMV. A ressonância magnética é o exame de imagem de escolha, ressaltando que um resultado negativo não exclui atividade lúpica no sistema nervoso, e que as anormalidades neste exame podem não ser específicas. A tomografia computadorizada é uma opção quando a ressonância é contraindicada. O EEG deve ser realizado nos pacientes com convulsão e o potencial evocado nos pacientes com suspeita de doença desmielinizante. Nas doenças cerebrovasculares, a ecocardiografia, de preferência transesofágica, e o Doppler de carótida devem ser realizados para se buscar a fonte de trombo.

Hematológicas

As alterações hematológicas podem ser notadas em fases precoces do LES, por vezes precedendo em anos o aparecimento de outras manifestações que levam ao seu diagnóstico definitivo.

Dentre as três séries, a série branca é a que mais frequentemente se mostra alterada, sendo constatada em qualquer fase de atividade inflamatória sistêmica da doença. Como manifestação inicial, a leucopenia, em geral entre 2.000 e 4.000 células/mm^3, pode ser encontrada em aproximadamente metade dos pacientes lúpicos, e na maioria das vezes com diferencial mantido. Leucopenias graves, com contagem menor que 2.000 células/mm^3, são menos frequentes e em geral associadas à atividade franca de doença.

Assim como a leucopenia, é comum a presença de linfopenia tanto em fases iniciais como durante o acompanhamento dos pacientes lúpicos. Embora a própria leucopenia possa contribuir, a linfopenia é tida como

independente, mostrando que estes achados não são primariamente inter-relacionados. Este dado pode ser ainda confirmado pela alta frequência de linfopenia no princípio da doença, observada em até 85% dos casos, o que a torna um dos achados hematológicos mais frequentemente identificados na doença.

A anemia pode ser identificada em até 78% dos pacientes com lúpus em alguma fase de sua doença. De acordo com a sua causa, a anemia pode ser classificada em dois grandes grupos: imune e não imune. Dentre as anemias ditas não imunomediadas, destacam-se a anemia ferropriva, a anemia secundária a doença renal e a anemia de doença crônica, certamente a mais comum de todas e detectada em até 50% dos casos.

Entre as anemias ditas imunomediadas, destaca-se a anemia hemolítica Coombs-positiva, a única considerada nos critérios de classificação de LES. Esta aparece como primeira manifestação em aproximadamente 2 a 6% dos casos, por vezes precedendo em meses, ou mesmo anos, outros sintomas característicos da doença, ou ainda se desenvolver durante o curso da doença. Os anticorpos normalmente envolvidos na destruição eritrocitária no LES são habitualmente quentes do tipo IgG, sendo primariamente removidos da circulação pelo baço. Embora a anemia hemolítica se desenvolva gradualmente nos pacientes lúpicos, sintomas referentes ao estado anêmico podem estar presentes, principalmente quando da instalação de crises hemolíticas progressivas. Outra forma de apresentação de hemólise no LES é a anemia hemolítica microangiopática, caracteristicamente Coombs-negativa e com esquizócitos na periferia, normalmente relacionada com a presença de vasculite sistêmica. Dentre outras anemias imunomediadas podemos ainda encontrar a anemia hemolítica induzida por substâncias, a anemia aplásica e a aplasia pura de células vermelhas.

A plaquetopenia, definida como menor que 100.000 células/mm^3, é encontrada em 15% dos casos de LES e em menos de 5% como manifestação inicial. O grau de plaquetopenia é bastante variável e formas graves são menos comuns. Habitualmente o sangramento espontâneo e o aparecimento de púrpura ou equimoses, principalmente de membros inferiores, ocorrem nos pacientes lúpicos com níveis de plaquetas inferiores a 50.000 células/mm^3. No curso do LES os pacientes com plaquetopenia podem apresentar concomitantemente anemia hemolítica, caracterizando a síndrome de Evans, ou mesmo desenvolvê-la posteriormente no decorrer da doença. A plaquetopenia também pode ser uma manifestação da síndrome secundária dos anticorpos antifosfolipídios e nestes casos em geral não ocorre sangramento importante.

Diagnóstico laboratorial

Os achados de laboratório são de fundamental importância tanto para a complementação diagnóstica da enfermidade, quanto para o acompanhamento dos pacientes lúpicos.

Estas alterações podem ser classificadas em inflamatórias e imunológicas. No primeiro grupo temos as provas inflamatórias de fase aguda, tais como velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR). A VHS geralmente está aumentada na atividade de doença e reflete o grande aumento de proteínas de fase aguda, em particular o fibrinogênio nos processos inflamatórios. Ressalta-se, no entanto, que este teste pode persistir elevado após a remissão da doença e dessa maneira não refletir a sua atividade. Existe ainda um grande número de condições que alteram o VHS, tais como mudança na forma, no tamanho e na concentração das hemácias, gravidez, idade, entre outros. A PCR geralmente é baixa no LES e aumenta nos processos infecciosos, auxiliando algumas vezes no diagnóstico diferencial destas duas condições. A eletroforese de proteínas é útil na avaliação das frações albumina, gamaglobulina e de proteínas de fase aguda (mucoproteínas) que migram preferencialmente na região-2 globulinas. O aumento da fração gamaglobulina é policlonal, refletindo um padrão de doença crônica.

A avaliação da resposta imunológica é fundamental para a caracterização da doença autoimune e, em alguns casos, também auxilia no acompanhamento de doença. A determinação dos FAN pela imunofluorescência indireta utilizando a célula HEp-2 como substrato é o primeiro teste a ser realizado, sendo positivo em mais de 99% dos pacientes em atividade de doença, e é isoladamente um dos critérios diagnósticos (ver Tabela 86.1). Esta alta sensibilidade do teste não reflete a sua especificidade, pois o FAN ocorre em um grande número de doenças (infecciosas, neoplásicas), em indivíduos normais (particularmente idosos) e pode ainda ser induzido por medicamentos.

Desse modo, é fundamental, a partir do achado de FAN positivo, a caracterização dos autoanticorpos específicos de LES, particularmente o anti-DNA nativo (anti-dsDNA) e anti-Sm, ambos marcadores de doença, e que fazem parte dos critérios diagnósticos atuais (ver Tabela 86.1). O método de escolha para detecção do anti-dsDNA é a técnica de imunofluorescência indireta utilizando, como substrato, o hemoflagelado *Chrithidia lucilliae*, pela sua

alta especificidade. A frequência deste anticorpo pode chegar a 40% na atividade de doença, e a determinação de seus títulos pode ser muito útil no acompanhamento da nefrite lúpica. Os anticorpos anti-Sm, presentes em aproximadamente 30% dos soros, podem ser detectados por uma variedade de métodos, sendo os mais específicos imunodifusão, contraimunoeletroforese e *Western blotting*. A identificação de outros autoanticorpos pode auxiliar o diagnóstico de LES na ausência do anti-dsDNA e anti-Sm. Neste aspecto, os anticorpos antiproteína P ribossômica, presentes em 10% dos casos de LES, podem, em alguns casos, ser os únicos marcadores de doença e sua pesquisa também poderá auxiliar o acompanhamento de alguns pacientes com quadros graves de distúrbios psiquiátricos associados a esta doença.

Outros anticorpos não marcadores são frequentemente detectados e caracterizam o padrão de resposta imune do LES, que é a produção de vários outros autoanticorpos como ilustrado na Tabela 86.7. A análise deste perfil, na ausência de anticorpos específicos, também pode ser útil no diagnóstico destes pacientes. Neste aspecto, os anticorpos anti-Ro/SS-A, detectados em aproximadamente 25% dos pacientes com LES, estão particularmente associados ao lúpus subagudo. A identificação de anticorpos anti-histona, quando detectados isoladamente em altos títulos, sugerem o diagnóstico do lúpus induzido por medicamentos. Aproximadamente 25% dos casos de LES apresentam positividade do fator reumatoide.

A detecção de anticorpos antifosfolipídios é de fundamental importância no LES e faz parte dos novos critérios de LES de 2012[2] (ver Tabela 86.1). Além de fazerem parte da caracterização imunológica e da própria definição de doença, os anticorpos antifosfolipídios (anticardiolipina, anti-2 glicoproteína I e anticoagulante lúpico) podem caracterizar uma população de maior risco de desenvolver a síndrome antifosfolipídio (SAF). Esta síndrome, dita secundária ao LES, expõe os pacientes a manifestações trombóticas e/ou abortos de repetição.

Dentro da avaliação da resposta imunológica, a determinação da atividade hemolítica do complemento e dos níveis séricos dos componentes C3 e C4 também é bastante útil. Além de serem incluídas como critérios de LES na nova classificação de 2012 (ver Tabela 86.1), as flutuações dos seus níveis são úteis no monitoramento de doença e da resposta terapêutica. A diminuição da atividade hemolítica deve, no entanto, ser diferenciada de consumo *in vitro,* devido à termolabilidade de alguns de seus componentes. Por outro lado, a dosagem de complexos imunes, que pode ser feita por ELISA de captura, não parece ser de grande utilidade no acompanhamento clínico no LES, já que nem sempre existe uma estreita correlação entre a sua presença e atividade de doença ou grau de lesão tecidual.

Tabela 86.7 Frequência de autoanticorpos no lúpus eritematoso sistêmico.

Autoanticorpo	Porcentagem
Anti-DNA nativo	40 a 60
Anti-Sm	10 a 30
Anti-RNP	10 a 30
Anti-Ro/SS-A	20 a 60
Anti-La/SS-B	15 a 40
Anti-P	10 a 15
Anti-Ku	10
Anti-histona	50 a 70
Anticardiolipina	10 a 30

Tratamento

Aspectos relacionados com os mecanismos de doença e a sua evolução, bem como de possíveis complicações ou riscos decorrentes da mesma ou de seu tratamento, devem fazer parte da abordagem inicial, no sentido de se obter maior compreensão e adesão à terapêutica propriamente dita.[11]

Faz parte das orientações gerais a proteção contra a luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta pelos riscos de exacerbação não só da manifestação cutânea como também do quadro sistêmico. A fotossensibilidade é o

principal determinante desta restrição e da frequência e intensidade da fotoproteção. Ressalta-se que o tabagismo pode dificultar a abordagem dos quadros cutâneos, sendo mais um fator para o desestímulo ao seu uso. Recomenda-se uma dieta balanceada, no sentido de se promover melhor qualidade de vida. As restrições, quando indicadas, são em geral determinadas por comorbidades, complicações da doença ou terapêutica.

A terapêutica medicamentosa do paciente com LES deve ser obrigatoriamente individualizada, pois depende do sistema comprometido e/ou da diversidade das suas combinações.[11] A qualidade de vida é parâmetro fundamental a ser considerado já no início do tratamento destes pacientes, levando-se em conta que em geral os mesmos são jovens e que houve um aumento significativo da sobrevida nas últimas décadas. Desta maneira, faz parte da abordagem inicial, e a longo prazo destes pacientes, o monitoramento e a orientação dos fatores de risco para doença arterial coronariana (tabagismo, hiperproteinemia, obesidade e hipertensão), para complicações oftalmológicas (corticosteroide e antimaláricos) e para osteoporose (corticosteroide e menopausa precoce). Em relação a esta última, todos os pacientes em uso de corticosteroide devem receber suplemento de cálcio e vitamina D.

Os corticosteroides são substâncias preferencialmente utilizadas nos quadros iniciais por promoverem um rápido controle da maioria das manifestações clínicas. Entretanto, devido aos seus múltiplos efeitos colaterais, devem ser usados com cautela, devendo ser indicados na menor dose efetiva e no menor tempo possível. A dose inicial a ser utilizada varia com a gravidade da manifestação, bem como a rapidez da sua progressão. Deste modo, doses muito altas (1 mg/kg/dia para adultos e de 1 a 2 mg/kg/dia para crianças e adolescentes) estariam indicadas em quadros graves renais, hematológicos e de sistema nervoso central. Quando a evolução destes quadros graves é muito rápida, pode ser utilizada a pulsoterapia de glicocorticoides com dose intravenosa de 1 g por dia em 3 dias consecutivos (15 a 20 mg/kg/dia durante dose). Doses baixas a moderadas estão indicadas no controle inicial de manifestações mais leves da doença. Em geral, esta terapêutica é associada a outras substâncias no sentido de se poupar o uso de corticoide e obter melhor controle da doença a longo prazo.

Dentro deste arsenal terapêutico, os antimaláricos merecem destaque no seu tratamento, independentemente do órgão ou sistema acometido. Tanto o difosfato de cloroquina (4 mg/kg/dia) como a hidroxicloroquina (6 mg/kg/dia) se mostraram efetivos em controlar a atividade inflamatória da doença, reduzir o tempo da corticoterapia, e em promover melhor controle das dislipidemias. São consideradas substâncias de primeira escolha nos quadros cutâneos e/ou articulares da doença.

Na lesão cutânea não responsiva aos antimaláricos, outras opções terapêuticas podem ser indicadas como a talidomida (100 a 200 mg/dia), a dapsona (100 mg/dia), o metotrexato (10 a 20 mg/semana) e a azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia). A talidomida promove resposta rápida em até 75% dos casos, mas só pode ser indicada nos casos em que não houver risco de concepção (menopausa ou anticoncepção definitiva). A principal restrição a seu uso prolongado é o aparecimento de neuropatia periférica e as recidivas frequentes após a sua retirada. Deve, portanto, ser reduzida gradativamente até a menor dose necessária para o controle da doença. A dapsona parece ser efetiva, particularmente nas lesões bolhosas e no lúpus discoide. O aparecimento de hemólise deve ser monitorado durante a sua utilização, devendo ser contraindicada naqueles pacientes com deficiência de G6PD. A azatioprina é utilizada em quadros cutâneos mais graves, estando principalmente indicada quando associada às vasculites. Por sua vez, o metotrexato pode ser uma excelente indicação quando da associação de persistência de quadros cutâneos e articulares.

Por sua vez, os quadros hematológicos, quando graves, requerem doses altas (de 0,6 a 1 mg/kg/dia) de prednisona na fase inicial do tratamento associada aos antimaláricos. Nos casos refratários outras opções terapêuticas estão indicadas como a azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia), esteroides androgênicos, ciclofosfamida intravenosa, gamaglobulinas e esplenectomia.

O uso de imunossupressores para outras manifestações do LES também é fundamentado pela gravidade da manifestação e pelo efeito poupador de corticosteroide. A ciclofosfamida é uma das substâncias efetivas para os quadros graves do LES, sempre associada inicialmente à prednisona em altas doses pelo período 6 a 8 semanas. Habitualmente utiliza-se na forma de pulsos intravenosos mensais (0,5 a 1,0 g/m^2/dose) para a fase de indução de remissão por período variável (até 6 pulsos), seguido de manutenção com algum imunossupressor menos tóxico, como a azatioprina e o micofenolato de mofetila. Nos casos de gravidade leve a moderada, pode-se tentar iniciar terapêutica com estas mesmas substâncias. Para ação poupadora de corticoide utiliza-se mais frequentemente a azatioprina.

Um grande avanço foi observado no tratamento dos quadros renais de doença nas últimas décadas.[12,13] A terapêutica atual da nefrite do LES engloba o conceito de que este tratamento apresenta duas fases: a de indução, em que a imunossupressão intensa é utilizada para induzir a remissão parcial ou completa da doença ao longo de um período de meses; e a de manutenção, em que doses mais baixas de imunossupressor são usadas para manter o controle e prevenir novos surtos inflamatórios da doença. O objetivo é a resolução completa da atividade renal do LES, definida pela normalização do sedimento urinário e dos níveis de creatinina, além de redução da proteína urinária para menos de 500 mg/dia.[12,13]

Desde a década de 1980, a melhor opção da terapia de indução para a glomerulonefrite do LES era a ciclofosfamida associada a altas doses de corticosteroides, considerada o padrão-ouro de tratamento.[12,13] Tal opção se baseava nos estudos randomizados e controlados do NIH, nos quais se demonstrou que pacientes com nefrite lúpica proliferativa tratados com corticosteroides mais pulsos mensais de ciclofosfamida por 6 meses (0,5 a 1,0 g/m^2/dose) apresentavam maiores taxas de remissão e menores de recidiva renal. Apesar da sua eficácia, o esquema de indução com ciclofosfamida determina efeitos colaterais significativos, como infecção grave (26 a 32%) e amenorreia prematura (52 a 60%). Como tentativa de minimizar tais complicações, o grupo europeu validou a proposta de indução com doses menores de ciclofosfamida por menos tempo, conhecida por Euro-Lupus Trial. Esse estudo com 90 pacientes com nefrite proliferativa mostrou que o esquema de 6 pulsos de 500 mg de ciclofosfamida a cada 2 semanas (3 meses no total) apresentava taxas de remissão comparáveis ao esquema do NIH.

Nos últimos 10 anos, ensaios clínicos apresentaram o micofenolato de mofetila (MMF) como alternativa de primeira linha para a terapia de indução. Os primeiros estudos com pacientes com lúpus chinesas randomizadas para MMF (2 g/dia durante 6 meses, em seguida, 1 g/dia durante 6 meses) ou ciclofosfamida mostraram taxas semelhantes remissão (completa e parcial) e de recidiva de doença em 5 anos de seguimento, com menor risco de infecção (13% *vs*. 40%). Estudo semelhante dos EUA revelou taxas significativamente maiores de remissão completa (22,5% *vs*. 5,8%) na comparação de 6 meses de MMF oral (3 g/dia) e pulsos mensais de ciclofosfamida.

O maior estudo internacional e multicêntrico da comparação de MMF e ciclofosfamida para a indução é o Aspreva Lupus Management Study (ALMS), que envolveu 370 pacientes com classe III, IV ou V de nefrite randomizados para MMF (3 g/dia) ou pulsos mensais de ciclofosfamida (NIH). As taxas de remissão total e parcial, bem como de melhora de função renal e mortalidade, foram equivalentes.

Em resumo, os estudos indicam que os esquemas de ciclofosfamida ou de MMF, associados aos corticosteroides, são de primeira linha para indução de nefrite lúpica, resposta na ordem de 50 a 80%.

Vários agentes têm sido estudados para a fase de manutenção na nefrite lúpica, com destaque para a azatioprina e o MMF. O estudo Azathioprine versus Mycophenolate Mofetil for Maintenance Immunosuppression of Proliferative Lupus Nephritis (MAINTAIN), em 3 anos de avaliação (média de 53 meses) da fase de manutenção revelou similaridade das substâncias quanto às taxas de recidiva renal e sistêmica além de remissão renal. Dados preliminares do prolongamento deste estudo sugerem que o MMF foi significativamente superior à azatioprina quanto à falha do tratamento, considerando morte, doença renal crônica, duplicação da creatinina sérica e recidiva de nefrite lúpica.

O tratamento da nefrite lúpica membranosa pura (classe V) é distinto da proliferativa e apresenta várias opções.[14] Estudos na literatura apontam para a eficácia da ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, tacrolimo e MMF. Um efeito antiproteinúrico pode ser obtido com o uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de bloqueador do receptor da angiotensina.

Além disso, em qualquer classe de nefrite lúpica, o controle da pressão sanguínea com bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é extremamente importante para a preservação renal. Estudo do uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina por 10 anos no LES revelou maior probabilidade de sobrevida renal e diminuição do risco da atividade da doença.

O futuro do tratamento do LES envolve o aparecimento de novas substâncias, bem como as suas melhores indicações para cada manifestação da doença, principalmente a nefrite lúpica. O belimumabe (anti-BLyS) foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento específico de LES por se mostrar efetivo no controle da atividade inflamatória da doença. O rituximabe (anti-CD20) em dois estudos recentes (Explorer e Lunar) mostrou eficácia em doença moderada a grave e também para a nefrite. O ocrelizumabe é outro anticorpo monoclonal anti-CD20 (totalmente humanizado) que traria vantagens na sua aplicação, porém o estudo da sua avaliação

(PERTENCE) foi suspenso prematuramente devido a maior incidência de infecções graves. O epratuzumabe (anti-CD22) e o abatacepte (CTLA4-Ig) ainda necessitam de mais estudos para esclarecer suas efetividades no tratamento da doença. Estas e outras novas terapêuticas estão sendo desenvolvidas para melhor compreensão de cada um dos mecanismos de regulação do sistema imune. Sendo assim, pode-se dizer que existe a perspectiva de tratamentos mais efetivos para a doença em futuro próximo.

Prognóstico

Nos últimos 50 anos, observamos crescente evolução no tratamento de pacientes com LES. O reconhecimento precoce dessa patologia devido ao aprimoramento das técnicas laboratoriais, aliado a modalidades terapêuticas mais efetivas, foram fatores determinantes para a melhora significativa da expectativa de vida destes pacientes, que atualmente é de 85% após 10 anos de doença e de 68% após 20 anos.

Embora as infecções e a doença renal ativa continuem sendo as principais responsáveis pelo óbito nesta patologia, principalmente na fase inicial da doença, a doença cardiovascular aterosclerótica e o infarto agudo do miocárdio assumiram importante destaque em suas fases tardias, determinando o que se convencionou chamar de padrão bimodal de mortalidade do LES.

Estratégias de prevenção primária assumiram papel importante na abordagem ao paciente com LES com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. A busca de esquemas terapêuticos mais efetivos e com menos efeitos colaterais continua sendo um grande desafio no acompanhamento destes pacientes.

Capítulo 87

Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio

Flavio V. Signorelli, Roger Abramino Levy, Verônica S. Vilela e Vinicius Domingues

Definição

A síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) é caracterizada por tromboses recorrentes, arteriais ou venosas, perdas fetais de repetição e pela presença de anticorpos antifosfolipídios (aPL), detectados por testes imunológicos, tais como a anticardiolipina (aCL) e o antibeta2-glicoproteína 1 (β2GPI) ou em provas de coagulação plasmática tais como o anticoagulante lúpico (LAC).[1] A SAF foi originalmente chamada de síndrome de anticardiolipina e também é conhecida como síndrome de Hughes. Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1983, em pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) quando se notou, inicialmente, a relação dos aPL com fenômenos trombóticos, perdas fetais recorrentes e trombocitopenia.

Histórico

Em 1906, Wasserman *et al.*[2] descreveram o primeiro aPL, detectado em soros de pacientes com sífilis que reagiam contra extratos de corações bovinos. Na época, este achado embasou a reação de VDRL (do inglês, *venereal disease research laboratory*), o teste não treponêmico para a sífilis, que continha cardiolipina, colesterol e fosfatidilcolina como substratos da reação. Posteriormente, a triagem de sífilis com VDRL em massa originou os primeiros relatos de pacientes com LES que apresentavam reação de VDRL positiva sem, no entanto, serem portadores de sífilis.[3] Esse distúrbio foi atribuído a um inibidor da coagulação. Verificou-se, ainda na década de 1950, que a presença do inibidor estava associada ao VDRL positivo sem a confirmação da sífilis por teste treponêmico (falso-positivo). Em 1972, Feinstein e Rappaport denominaram aquele inibidor da coagulação de lúpus anticoagulante.[4] Em 1983, Harris *et al.* desenvolveram uma reação de radioimunoensaio e, posteriormente, utilizando a cardiolipina como antígeno, um teste de ELISA.[5] Correlacionando-se clinicamente à ocorrência de trombose, o teste de anticardiolipina é mais sensível que a reação de VDRL para a detecção de aPLs.

Epidemiologia

A SAF é a trombofilia adquirida ou autoimune mais comum. Postula-se que 30% dos pacientes portadores de trombose venosa profunda (TVP) terão SAF, assim como outros 46% de pacientes que tiveram um acidente vascular encefálico (AVE) com menos de 50 anos.[6] A SAF pode ocorrer isoladamente, chamada de SAF primária, ou associada a outras doenças sistêmicas autoimunes, particularmente o LES, sendo, portanto, chamada de SAF secundária. Existe uma estreita relação entre os pacientes diagnosticados com LES e os aPL. Isso se deve ao fato de 30 a 40% desses pacientes apresentarem aPL positivo e que, dentre eles, 52% irão desenvolver SAF em 10 anos.[6] Entretanto, pacientes com SAF primária têm somente 5% de chance de apresentar quadro de LES em 10 anos.[7] O anticorpo mais encontrado em pacientes com SAF é o aCL, que tem risco relativo de 2 para tromboembolismo venoso. O LAC é menos frequente, porém, representa um dado importante, uma vez que seu risco relativo é de 10.[6]

Heterogeneidade e cofatores

Os aPL são uma família heterogênea de anticorpos que pode ser detectada por teste de ELISA como o anticorpo

anticardiolipina ou, ainda, mediante pesquisa funcional da coagulação nos testes do LAC.[8]

Dois grupos de pesquisadores independentes demonstraram, em 1990, que os aPL presentes em pacientes com LES requeriam plasma para reagir positivamente nas placas de ELISA com cardiolipina.[9,10] Em indivíduos portadores de sífilis, HIV, hepatite e pós-exposição a medicamentos, os aPL reagiam positivamente sem plasma. Posteriormente, identificou-se o cofator necessário para a ligação dos aPL na reação de anticardiolipina: uma proteína plasmática chamada β2GPI. A β2GPI foi o primeiro cofator plasmático a ser identificado, depois diversas outras proteínas plasmáticas foram apontadas como cofatores.[10,11]

Em pacientes com LES, além daqueles com outras doenças autoimunes sistêmicas e manifestações trombóticas, há o aparecimento dos aPL dependentes da β2GPI e, com isso, esses anticorpos foram classificados como patogênicos. Foram classificados ainda, como não patogênicos, os aPL não dependentes da β2GPI e encontrados em indivíduos com infecções e após exposição a determinados medicamentos que, na maioria dos casos, não estão associados a manifestações trombóticas.[8]

Os aPL não patogênicos relacionados com as infecções geralmente são transitórios. De modo geral, a β2GPI tem afinidade por superfícies negativamente carregadas como DNA, molécula de heparina e os fosfolipídios aniônicos. O conceito de que a β2GPI é um importante antígeno para os aPL é reforçado por modelos animais.

Pouco se sabe sobre a função fisiológica normal da β2GPI, apesar do amplo conhecimento sobre sua estrutura. Animais transgênicos que não expressam β2GPI não apresentaram maior tendência trombótica. Estudos demonstram que essa glicoproteína pode inibir o acúmulo de colesterol em macrófagos ativados agindo na prevenção da aterosclerose. Entretanto, há estudos que indicam que se trata apenas de um composto sem função bem definida. Há, ainda, outro cofator identificado para os aPL: a protrombina. Porém, os anticorpos que utilizam a protrombina como cofator, mais encontrados na população pediátrica e pós-sangramentos,[12] raramente causam hipoprotrombinemia e sangramentos. Outras proteínas, como a proteína C, proteína S e a anexina V (conhecida anteriormente por proteína anticoagulante placentária), também foram identificadas como cofatores do aPL.[10]

Patogenia

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a patogênese da trombose em pacientes com aPL. Um fato intrigante é o paradoxo da trombose *in vivo* em pacientes que apresentam prolongamento do tempo de coagulação *in vitro* ao exame laboratorial. Um dos principais mecanismos propostos está ligado à capacidade de ativação endotelial. Demonstrou-se que os aPL, na ligação com o complexo cofator fosfolipídio, aumentam a expressão de moléculas de adesão endotelial e a síntese de citocinas e prostaglandinas. Tal estado de hiperativação celular levaria à trombose. Outros estudos mostram a interferência no equilíbrio entre a síntese plaquetária de tromboxano A2 e a síntese endotelial de prostaciclina,[13] o que favorece o surgimento de eventos trombóticos. Sabe-se também, que alguns aPL podem interferir em ações antitrombóticas das proteínas C e S e que monócitos de indivíduos com aPL podem expressar maior quantidade de fator tecidual.[14]

Em relação às perdas fetais recorrentes, acredita-se que o mecanismo principal seja a trombose dos vasos placentários. Outro mecanismo seria o deslocamento de anexina V de seus locais de ligação nos fosfolipídios placentários. A anexina V, que pode ser classificada como um cofator placentário, é um anticoagulante natural presente na placenta e que exerce seu efeito ligando-se com fosfolipídios, competindo com os aPL pela ligação com estes.

Recentemente foi descoberto em animais o importante papel do sistema complemento na fisiopatologia em questão. Sabe-se que os componentes C3a e C5a são potentes indutores de ativação das plaquetas e de células endoteliais.

A origem dos aPL continua obscura, porém, cada vez mais parece ser multifatorial. Em modelos experimentais, a inoculação de sequências de peptídios de vírus e bactérias com homologia da β2GPI foi capaz de induzir o surgimento de aPL sugerindo um mecanismo de mimetismo molecular.

Testes laboratoriais

Com base na detecção de aPL por meio de testes de ELISA para anticorpos anticardiolipina (aCL) e para anti-β2GPI ou mediante ensaios funcionais da coagulação para a detecção de anticorpos com atividade de LAC tem-se o

diagnóstico laboratorial de SAF.

Geralmente os ensaios imunoenzimáticos de fase sólida (ELISA) utilizam a cardiolipina como antígeno. Mas em outros laboratórios também são usados outros fosfolipídios, tais como a fosfatidilserina e a fosfatidilcolina, misturadas à cardiolipina. Alguns autores sugerem que o ensaio para a β2GPI seria mais específico para as manifestações de SAF que a cardiolipina, sendo assim, atualmente já são utilizados métodos com β2GPI purificada como antígeno em testes de ELISA, que entraram no mercado a fim de detectar pacientes com aCL e LAC negativos e servem para fins de diagnóstico e classificação.

O termo LAC é usado para denominar os ensaios que detectam aPL com capacidade de prolongar testes da coagulação em virtude de sua atividade inibitória. Os termos aCL e o anti-β2GPI designam anticorpos que reagem positivamente em ensaios de fase sólida de ELISA contendo como antígeno a cardiolipina. Em 10 a 15% dos pacientes o LAC pode ser positivo e aCL negativo e o contrário também se aplica. O LAC costuma ser mais específico para as manifestações de SAF, porém, os aCL são mais sensíveis. Atualmente, é recomendado que a suspeita de SAF seja avaliada com os ensaios em fase sólida convencionais de ELISA para cardiolipina e nos ensaios de coagulação para LAC.

Lúpus anticoagulante

Com o nome derivado de um antigo estudo em uma população de pacientes com LES e consagrado pela literatura, o termo LAC pode provocar equívocos, pois apesar de prolongar testes de coagulação *in vitro*, sua presença no sangue é associada a um efeito pró-coagulante *in vivo*, além do fato de apenas 50% dos pacientes com LAC preencherem critérios para LES. A detecção do LAC é feita por meio de testes funcionais da coagulação e não por ELISA, pelo fato de existir mais de um anticorpo associado à sua atividade, como aCL e anticorpos anti-β2GPI.[15]

O ensaio para LAC é um teste que requer um técnico treinado e padronizado que se baseia na detecção de um prolongamento no tempo de coagulação, ocasionado pela presença de um anticorpo inibitório. A persistência do prolongamento na coagulação após adição de plasma humano normal controle, contendo fatores de coagulação, demonstra que a anormalidade se deve à presença de um inibidor e não pela deficiência de fatores de coagulação. Ao adicionarmos um macerado de plaquetas ao sistema, há oferta de fosfolipídios em altas concentrações que servirão de substratos para o anticorpo inibitório e, então, levarão à normalização do prolongamento na coagulação. Logo após, é realizado o teste confirmatório com veneno de víbora Russel (dRVVT). Ainda convém lembrar que a anticoagulação oral em níveis altos (INR > 3,5) pode alterar o resultado do LAC, acarretando falso-positivos.[15]

Anticardiolipina, anti-β2GPI e novos anticorpos

Esses anticorpos são detectados pelos ensaios imunoenzimáticos em fase sólida para fosfolipídios que consistem no ELISA para detecção do anticorpo anticardiolipina ou, mais recentemente, nos ensaios para detecção de anticorpos contra β2GPI purificada. Há, com isso, valor prognóstico com base na titulação do anticorpo nas quantidades baixa, moderada ou alta e também a caracterização do seu isótipo em IgG, IgM e IgA. Sabe-se que as manifestações trombóticas se correlacionam com maior frequência aos altos títulos e que os anticorpos aCL IgG são mais intrinsecamente ligados a trombose e perdas fetais.

É importante acrescentar que o teste de aCL também pode ser positivo em vigência de infecções bacterianas, virais agudas e crônicas. Esse anticorpo também foi detectado na infecção pelo vírus da dengue, mas sem relação com os achados de trombocitopenia. Esse exemplo se explica da mesma maneira que outros anticorpos encontrados em doenças infecciosas, não requerem a presença de cofator para a ligação e, portanto, não são patogênicos.

Embora não amplamente disponíveis por não fazerem parte do atual critério diagnóstico, alguns outros anticorpos têm se mostrado relacionados com trombose. O anticorpos antiprotrombina (aPT) e antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) têm sido muito estudados e são usados em alguns centros como segunda linha na pesquisa de pacientes com história clínica sugestiva para SAF, mas que não apresentam positividade nos anticorpos necessários para o critério.[16]

Outro campo promissor é a detecção de anticorpos dirigidos a domínios específicos da molécula β2GPI. Sabe-se que sua estrutura apresenta cinco domínios e os anticorpos mais específicos para trombose são dirigidos ao domínio 1 (D1).[16] Portanto, o ELISA que detecta anticorpos contra a sequência do D1 estaria apresentando um

antígeno mais conservado e seu resultado deveria ser de maior valor do que o teste que utiliza a proteína completa, sujeita a mudanças de conformação estrutural na placa do teste.

Critérios diagnósticos e de classificação

A SAF deve ser considerada para o diagnóstico diferencial de indivíduos com tromboses arteriais e venosas recorrentes, em abortos ou perdas fetais de repetição e prematuridade por eclâmpsia/pré-eclâmpsia.

De acordo com o critério estabelecido no Simpósio Internacional sobre Anticorpos Antifosfolipídios em 1998 e revisados em 2006, a SAF pode ser classificada de maneira específica e definitiva quando apresenta um critério clínico e um laboratorial.[1] Os critérios para classificação estão relacionados na Tabela 87.1.

Algumas manifestações clínicas consagradas não fazem parte do critério de classificação para SAF, no entanto, estão associadas à presença dos aPL. Entre elas, estão alterações hematológicas tais como trombocitopenia e anemia hemolítica, neurológicas tais como enxaqueca e convulsões, dermatológicas tais como livedo reticular, doenças valvares cardíacas, entre outras.[1]

A SAF é classificada como primária quando ocorre isoladamente e secundária quando ocorre em associação a outra doença autoimune, principalmente o LES, mas a forma primária é mais prevalente. Ambas aparecem em todas as idades, porém a forma secundária é mais comum em mulheres. Dependendo da série, de 10 a 40% dos pacientes com LES apresentam SAF.

Manifestações clínicas

Manifestações clínicas que sãocritérios de classificação

Tromboses arteriais e venosas

As manifestações clínicas da SAF são bastante variadas, refletem primariamente o local onde ocorrem as tromboses ou o calibre dos vasos e podem ter caráter insidioso ou rápido dos fenômenos trombóticos e embólicos. Qualquer combinação de eventos vasculares oclusivos pode ocorrer com forte tendência à recidiva. Atualmente, a SAF faz parte da rotina diagnóstica de todas as especialidades clínicas.

As principais manifestações da doença são TVP, principalmente dos membros inferiores, algumas vezes acompanhadas de embolia pulmonar. Dados do estudo com maior número de pacientes com SAF, o Euro-phospholipid project, demonstraram a ocorrência de TVP em 39% dos pacientes, que foram acompanhados por 5 anos, em tratamento de acordo com as recomendações nos maiores centros acadêmicos da Europa.[17]

Tabela 87.1 Critérios classificatórios revisados da síndrome do anticorpo antifosfolipídio. A síndrome está presente se houver pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.

Critérios clínicos*	Trombose vascular** Um ou mais episódios clínicos*** de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos,§ em qualquer tecido ou órgão. Trombose deve ser confirmada por critérios objetivos validados (p. ex., achados inequívocos de estudos de imagem ou histopatológico). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência significativa de inflamação da parede do vaso Morbidade gestacional: • Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto morfologicamente normal na 10ª ou mais semana de gestação, com feto morfologicamente normal documentado por ultrassonografia ou exame direto do feto • Um ou mais nascimentos prematuros em um neonato morfologicamente normal antes da 34ª semana de gestação por

	motivo de: ○ Eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave de acordo com definições padrão ○ Achados reconhecidos de insuficiência placentária ○ Três ou mais abortos espontâneos inexplicados, consecutivos, antes da 10ª semana de gestação, com exclusão de anormalidades anatômicas e hormonais maternas e de causas cromossômicas maternas e paternas
Critérios laboratoriais**	Anticoagulante lúpico (LA) presente no plasma em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia Anticorpos anticardiolipina (aCL) do isótipo IgG e/ou IgM sérico ou plasmático, presente em títulos médios ou altos (p. ex., > 40 GPL ou MPL, ou > que o percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medidos por ELISA Anticorpo anti-β2 glicoproteína I do isótipo IgG e/ou IgM sérico ou plasmático (em títulos > que o percentil 99), presente em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medido por ELISA, de acordo com procedimentos recomendados

*Classificação da síndrome do anticorpo antifosfolipídio deve ser evitada se transcorrerem menos de 12 semanas ou mais de 5 anos entre o teste aPL positivo e a manifestação clínica. **Fatores coexistentes hereditários ou adquiridos para trombose não são razão para excluir pacientes de estudos com esta síndrome. Contudo, dois subgrupos de SAF devem ser reconhecidos de acordo com: (a) a presença, e (b) a ausência de fatores de risco adicionais para trombose. Indicadores (mas não exaustivos) de tais casos incluem: idade (> 55 em homens e > 65 em mulheres), e presença de qualquer um dos fatores de risco estabelecidos para doença cardiovascular (hipertensão, diabetes melito, colesterol LDL elevado ou HDL baixo, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular prematura, índice de massa corpórea ≥ 30 kg/m^2, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular estimada < 60 mℓ/min), trombofilias hereditárias, contraceptivos orais, síndrome nefrótica, neoplasias, imobilização e cirurgia. Portanto, pacientes que preencham os critérios devem ser estratificados de acordo com causas contribuidoras de tromboses. ***Um episódio anterior de trombose pode ser considerado como critério clínico, caso a trombose tenha sido provada por métodos diagnósticos apropriados e desde que nenhuma outra causa seja encontrada. §Trombose venosa superficial não é incluída nos critérios clínicos. Investigadores aconselham a classificar os pacientes em estudos dentro de uma das categorias: I, mais de um critério laboratorial presente (qualquer combinação); IIa, LA presente sozinho; IIb, anticorpo aCL presente sozinho; IIc, anticorpo anti-β2 glicoproteina I presente sozinho. (Adaptada de Miyakis *et al.*)[1]

Acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e ataque isquêmico transitório (AIT) são as manifestações trombóticas arteriais e principais manifestações neurológicas mais comuns, ocorrendo em cerca de 30% dos casos.

AVE costuma ocorrer em pacientes mais jovens, inclusive crianças, que podem não apresentar hipertensão arterial ou outros fatores de risco tradicionais para aterosclerose. A presença do LAC é o maior fator de risco para ocorrência de doença cerebrovascular. Podem apresentar recorrência, sendo bem estabelecida principalmente em adultos com SAF associado ao LES.[18]

As manifestações trombóticas são critérios classificatórios da doença, porém uma série de outras manifestações consideradas critérios não clássicos podem ocorrer, demonstrando muito mais que uma coagulopatia autoimune, e sim uma doença sistêmica complexa.[19] Apresentaremos, a seguir, as diversas manifestações de acordo com os principais órgãos e sistemas acometidos.

Complicações obstétricas

A SAF é uma causa comum de morbidade gestacional que inclui abortos, perdas fetais e partos prematuros. O evento mais específico é a perda fetal intrauterina definida por acontecer a partir da 10ª semana de gestação. É necessária a morfologia fetal normal documentada por ultrassom ou exame direto do feto. Como abortos espontâneos (antes da 10ª semana) são comuns também na população geral, para atribuirmos à SAF, são

necessários três ou mais abortos consecutivos, excluindo-se anormalidades anatômicas e hormonais maternas, além de anormalidades cromossômicas materna e paterna. Partos prematuros (definidos como antes da 34ª semana) por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária também fazem parte das manifestações obstétricas. A insuficiência placentária deve ser documentada por exames para testar a vitalidade fetal ou por um Doppler com velocidade de fluxo anormal ou pela presença de pouco líquido amniótico (oligoidramnia) ou ainda pelo peso abaixo do décimo percentil para a idade gestacional.[1]

Níveis de bHCG devem dobrar a cada 2 dias no primeiro mês de gravidez, determinando um prognóstico de uma gestação bemsucedida em 80 a 90% dos casos. Por outro lado, aumentos deste hormônio em uma taxa de progressão menor são preditivas de pior prognóstico em 70 a 80% dos casos.[20]

Os resultados gestacionais melhoraram muito com a terapia antitrombótica com taxas de sucesso em torno de 80%. Mesmo assim, 20% falham apesar de tratamento correto com ácido acetilsalicílico (AAS) combinado ou não com heparina, o que revela outros mecanismos desconhecidos de perda gestacional.[21]

Manifestações clínicas que não são critériosde classificação

Manifestações cardíacas

Além da doença coronariana cardíaca que preenche os critérios de trombose, doenças valvares são anormalidades frequentes na SAF, sendo descritas em até 30 a 50% dos casos.[19] Podem apresentar-se como espessamento valvar, disfunção (regurgitação ou estenose) e vegetações. A valva mais acometida é a mitral, seguida da aórtica. Em todos os casos, história de febre reumática e endocardite deve ser excluída.[1] Em pacientes com SAF acometidos com trombose arterial (AVE ou AIT) é recomendada realização de ecocardiograma transesofágico para descartar fonte emboligênica.[22]

Manifestações renais

A presença de hipertensão arterial, proteinúria (nefrótica ou não), hematúria ou perda da função renal devem levantar suspeitas de microangiopatia trombótica renal.[23] As lesões na biopsia renal podem ser agudas (trombose) ou crônicas (hiperplasia fibrosa da íntima, trombo organizado, oclusão fibrosa e atrofia cortical focal).[22] A presença de pelo menos uma alteração aguda ou crônica na biopsia com exclusão de outras doenças, tais como vasculite, hipertensão maligna, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica e outras razões para isquemia renal, define a nefropatia associada à SAF, além de diferenciar dos tipos histológicos conhecidos de nefrite lúpica nos pacientes com LES associado.[1]

Manifestações hematológicas

Aproximadamente 30% dos pacientes com SAF apresentam trombocitopenia, possivelmente porque os aPL se ligam à membrana das plaquetas e causam sua agregação e/ou destruição.[23,24] A trombocitopenia na SAF geralmente é leve ou moderada e não precisa de tratamento, exceto em casos raros que podem levar a sangramento.[19,23] A definição de plaquetopenia associada à SAF é menor do que 100.000 plaquetas/mℓ, confirmada em dois exames com pelo menos 12 semanas de intervalo. Em geral é considerada grave quando a contagem está abaixo de 50 mil plaquetas/mℓ.[1]

A anemia hemolítica autoimune é menos frequente (6 a 10%), associada ao aCL do tipo IgM,[25] e pode vir associada à trombocitopenia, que caracteriza a chamada síndrome de Evans.[19]

Manifestações dermatológicas

Manifestações dermatológicas na SAF são comuns e variadas. Ulcerações são frequentes e podem ser causadas por microtrombose cutânea, caracteristicamente dolorosas.[23] Atrofia branca de Milian são ulcerações dolorosas, em maléolo medial, principalmente em mulheres de meia-idade, com presença de telangiectasias na margem ulcerada. Podem persistir ou formar uma cicatriz branca circundada de telangiectasias. A vasculopatia livedoide é uma variante mais extensa da atrofia branca, associada a eritema reticular ou púrpura (Figura 87.1) e tem curso de exacerbações e recorrências.[24] As úlceras também podem ser pós-flebíticas (úlceras em uma perna com TVP prévia).[19]

Porém, as manifestações cutâneas mais comuns na SAF são a presença de livedo, encontrado em 25% dos pacientes.[24] Livedo associado à SAF é uma alteração vasomotora violácea, avermelhada ou azulada, de aspecto reticular ou moteado, que não reverte com aquecimento, e ocorre tanto em tronco como em membros. São diferenciados em *livedo reticular* quando os círculos da trama são regulares e fechados e em *livedo racemoso* quando os círculos são irregulares e quebrados[1] (Figura 87.2).

Figura 87.1 Atrofia alba de Millian: necrose cutânea em vários locais em paciente com síndrome do anticorpo antifosfolipídio primária, que também apresentou embolia pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva com hipertensão arterial pulmonar grave. A histopatologia da pele comprovou a hipótese diagnóstica: os vasos estavam obstruídos por trombos e não mostravam sinais de vasculite.

Figura 87.2 Livedo racemoso em paciente com SAF primária. Note os círculos irregulares e quebrados da trama purpúrica.

Outras manifestações raras, tais como anetoderma primário que é uma doença rara da pele com perda das fibras elásticas, gangrenas digitais, pioderma gangrenoso-símile e fenômeno de Raynaud, entre outras, podem ser encontradas (Figura 87.3).[24]

Manifestações neurológicas

O sistema nervoso central (SNC) pode ser acometido tanto por trombose como por lesão direta do tecido neuronal pelos aPLs.[18] A trombose arterial já foi comentada anteriormente nos critérios classificatórios. Cabe ressaltar a síndrome de Sneddon, condição caracterizada por associação de doença cerebrovascular e livedo reticular, muitas vezes acompanhada de hipertensão arterial de difícil controle, é considerada uma arteriopatia oclusiva de pequenas e médias artérias da pele e do cérebro (e do rim). A prevalência de aPL nesta síndrome é de 41%.[19]

Déficits cognitivos, como perda de memória e dificuldade de concentração, provavelmente estão relacionados com microangiopatia ou lesão neuronal direta pelos anticorpos no tecido cerebral, assim como convulsões são mais frequentes em pacientes portadores de SAF e pelos mesmos mecanismos. Várias doenças de substância branca podem se manifestar como mielite (que não é transversa e sim longitudinal), neurite óptica e lesões esclerose múltipla-símile. Na ressonância magnética cerebral, em vez de lesões ovoides, periventriculares e dinâmicas típicas da esclerose múltipla, temos lesões preferencialmente subcorticais e estáticas, as sequências em T2 e FLAIR se alteram em esclerose múltipla, mas não em SAF.[19] Distúrbios do movimento como coreia são raros e são uma das poucas situações em SAF em que há indicação de uso de corcosteroides.

Cefaleia, principalmente enxaqueca, é um sintoma comum e debilitante na SAF. Frequentemente uma história iniciada na infância, assim como histórias familiares podem ser encontradas. Cuadrado *et al.*[26] relataram cinco pacientes com SAF e cefaleia intratável que apresentaram melhora após usar heparina de baixo peso molecular, sugerindo um papel da trombose na patogênese da SAF. Temos observado que a SAF torna a enxaqueca refratária (não responsiva a anticonvulsivantes nem a antidepressivos) e crônica (crises de mais de 15 dias por mês em 3 meses) e a resposta com anticoagulantes geralmente é muito boa.

Síndrome do anticorpo antifosfolipídio microvascular ou microvascular antiphospholipid syndrome

As oclusões de pequenos vasos podem ocorrer como parte da SAF. Elas geralmente não dominam o quadro clínico, e o grupo de pacientes apresenta apenas pequenas manifestações microvasculares (*microvascular antiphospholipid syndrome* – MAPS). O acometimento de pequenos vasos é um critério para o diagnóstico da síndrome catastrófica que será descrita a seguir.[19]

Figura 87.3 Fenômeno de Raynaud intenso em paciente portadora de LES e SAF com perda de falanges distais.

Síndrome catastrófica ou catastrophic antiphospholipid syndrome

A síndrome catastrófica do anticorpo antifosfolipídio (CAPS, do inglês *catastrophic antiphospholipid*

syndrome) é uma variante gravíssima da SAF e é conhecida como síndrome de Asherson. Felizmente é rara e ocorre em cerca de 1% dos pacientes com SAF. Um fator precipitante geralmente é identificado em mais da metade dos casos, principalmente infecções.[27]

A fisiopatologia da CAPS difere da SAF clássica, uma vez que múltiplas tromboses levam à isquemia tecidual com necrose e consequente liberação de citocinas, que ocasiona um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).[28] São necessárias tromboses em pelo menos três órgãos simultâneos ou com intervalo máximo de 1 semana para o diagnóstico definido da síndrome.[29] Os critérios para classificação de CAPS estão listados a seguir:

- Evidência de envolvimento de três ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos
- Desenvolvimento de manifestações simultâneas ou em menos de 1 semana
- Exame histopatológico de acometimento microvascular de pelo menos um órgão ou tecido
- Confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolipídios em duas ocasiões
- CAPS definida: presença dos quatro critérios anteriores
- CAPS provável:
  - Todos os quatro critérios, sendo o primeiro critério com apenas 2 órgãos
  - Todos os quatro critérios, sendo o segundo critério com o desenvolvimento do terceiro evento em mais de 1 semana, porém inferior a 1 mês, apesar da anticoagulação
  - Ausência do terceiro critério
  - Todos os quatro critérios, sendo o quarto critério sem confirmação dos anticorpos em duas ocasiões.

A CAPS pode acometer vasos de grande calibre, entretanto, o quadro mais típico é acometimento de microcirculação afetando múltiplos órgãos. O rim é o órgão mais afetado, envolvido em 71% dos casos, principalmente sob a forma de microangiopatia trombótica. Em seguida, os pulmões são afetados (64%), em que a síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA) é a principal manifestação. A embolia pulmonar também é frequente. O terceiro órgão mais afetado é o cérebro (62%), manifestado principalmente por tromboses. Ainda em ordem de frequência, temos o coração (51%) por valvopatia seguido de infarto agudo do miocárdio, e pele (livedo e necrose cutânea) em 50% dos casos.[27]

O diagnóstico diferencial entre púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica ou coagulação intravascular disseminada pode ser difícil. A Tabela 87.2 mostra o diagnóstico diferencial destas doenças.[27]

A mortalidade na CAPS é alta, previamente estimada em torno de 50%, com diminuição para 30% após melhor entendimento da doença e tratamento agressivo combinado de anticoagulação, corticoides e plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa, e, em alguns casos, também com rituximabe. Apesar de o rim ser o órgão mais acometido, geralmente a causa *mortis* não é por uremia e sim por falência de múltiplos órgãos.[27]

Uma lista completa das manifestações clínicas pode ser encontrada na Tabela 87.3.

Situações clínicas especiais

Efeitos do envelhecimento

Pelo aumento da prevalência de testes de ELISA falso-positivos, com o avançar da idade e pela importância de se diferenciarem eventos isquêmicos em idosos de outras causas prevalentes nessa faixa etária, o diagnóstico de SAF após os 60 anos é um desafio ainda maior. Espera-se que se encontrem em conjunto com títulos persistentemente elevados de IgG aCL ou outras manifestações tais como livedo reticular, trombocitopenia coexistentes e a exclusão de outros fatores.

Tabela 87.2 Diagnóstico diferencial de doenças trombóticas de múltiplos órgãos.

Parâmetros	CAPS	CIVD	PTT/SHU
Mecanismo da trombose	Mediada por anticorpo	Infecções agudas, substâncias, neoplasias	Mediada por anticorpo

Local da trombose	Microvascular	Microvascular	Microvascular
Manifestações hemorrágicas	–	+	±
Manifestações hematológicas			
Anemia	±	±	+
Esquizócitos	±	±	++
Trombocitopenia	±	+	++
Testes de coagulação			
TAP prolongado	–	+	–
TTPa prolongado	+	+	–
Fibrinogênio baixo	–	+	–
PDF presentes	±	+	–
Testes imunológicos			
Anticorpos antifosfolipídios	++	±	±

CAPS = síndrome do anticorpo antifosfolipídio catastrófica; CIVD = coagulação intravascular disseminada; PTT/SHU = púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica; TAP = tempo de ativação de protrombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativado; PDF = produtos de degradação do fibrinogênio.

Tabela 87.3 Manifestações clínicas da síndrome do anticorpo antifosfolipídio.

Forma clássica (grandes vasos)	Trombose venosa profunda Tromboses arteriais MAPS e CAPS (pequenos vasos)
Renais	Microangiopatia trombótica Trombose de veia renal Trombose de artéria renal
Obstétricas	Complicações maternas: eclâmpsia, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, síndrome cardiopulmonar pós-parto, coreia gravídica, AVE pós-parto, morte materna Complicações fetais: aborto, perda fetal, crescimento intrauterino lento
Pulmonares	Embolia pulmonar e infarto Hipertensão arterial pulmonar Trombose arterial pulmonar: artéria pulmonar, microtrombose pulmonar Síndrome do desconforto respiratório do adulto Hemorragia alveolar difusa Alveolite fibrosante
Cardíacas	Insuficiência coronariana

	Insuficiência cardíaca Doença valvar: espessamento, disfunção (insuficiência e estenose), vegetações Trombo intracardíaco
Gastroenterológicas	Necrose de esôfago Úlcera gástrica Isquemia/angina mesentérica Pancreatite Colecistite Trombose de vasos esplênicos
Neurológicas	AVE e AIT trombóticos Síndrome de Sneddon Demência multi-infarto AVE cardioembólico Trombose de seios venosos Amnésia global transitória Déficits cognitivos Esclerose múltipla-símile Distúrbios do movimento: coreia, hemibalismo, ataxia cerebelar Síndromes espinais: mielite longitudinal, Guillain-Barré Síndrome da artéria espinal anterior Enxaqueca Neuropatia periférica Neuropatia do trigêmeo
Dermatológicas	Livedo reticular e racemoso Úlceras cutâneas Atrofia branca e vasculopatia livedoide Necrose cutânea Gangrena e necrose digital Anetoderma Pioderma gangrenoso-símile Máculas e nódulos Hemorragias subungueais Fenômeno de Raynaud Pseudovasculite: papulose atrófica maligna Melanoderma
Hepáticas	Síndrome de Budd-Chiari

	Hipertensão porta Doença veno-oclusiva hepática Hiperplasia nodular regenerativa Infarto hepático
Oftalmológicas	Trombose de vasos retinianos Neurite óptica aguda retrobulbar Atrofia óptica isquêmica Síndrome seca
Hematológicas	Trombocitopenia Anemia hemolítica autoimune Necrose de medula óssea
Endocrinológicas	Trombose de veia adrenal com Addison Hipopituitarismo Hipogonadismo
Ortopédicas	Fraturas ósseas de metatarsos Necrose avascular
Otorrinolaringológicas	Distúrbios vestibulares

Síndrome HELLP = *hemolysis*, *elevated liver enzymes*, *low platelet count*; AVE = acidente vascular encefálico; AIT = ataque isquêmico transitório; MAPS = síndrome do anticorpo antifosfolipídio microvascular; CAPS = síndrome do anticorpo antifosfolipídio catastrófica, nesta podem ocorrer eventos de grandes ou pequenos vasos, sendo característica a presença de microangiopatia que é, inclusive, critério diagnóstico. (Adaptada de Cerv e Ash, 2003; Tarab, 2012; Hughes, 2010.)[34]

Lúpus e anticorpos antifosfolipídios induzidos por medicamentos

Embora os medicamentos conhecidamente indutores de LES (hidralazina, fenitoína) possam também induzir aPL, se não houver melhores alternativas, podem ser indicados para SAF ou pacientes com aPL. Substâncias que são conhecidas por sua relação com a promoção de trombose, tais como estrógenos, são consideradas de alto risco mesmo em mulheres assintomáticas que se apresentem somente com aPL. Esse aconselhamento não traduz obrigatoriedade de teste para aPL em todas as mulheres usuárias de contraceptivos ou que façam reposição hormonal. Não há informação confiável sobre a segurança de contracepção com progestógenos puros, tampouco com o uso de raloxifeno, bromocriptina ou leuprolida em pacientes com SAF.

Tratamento

Princípios gerais

Apesar dos muitos estudos clínicos e laboratoriais sobre a SAF, várias questões a respeito do tratamento permanecem sem resposta. Poucos estudos randomizados e prospectivos foram realizados sobre medidas profiláticas e terapêuticas.

Todos os pacientes com SAF estabelecida por manifestações trombóticas ou pacientes com apenas aPL positivos sem manifestações clínicas devem receber medidas gerais no controle de fatores de risco para trombose. Sendo assim, para esses pacientes, recomenda-se o controle de fatores de risco cardiovasculares tais como obesidade, dislipidemia, tabagismo, homocisteína sérica, hipertensão arterial e diabetes. O uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal é formalmente contraindicado em todas as mulheres com aPL positivo independentemente da presença ou não de trombose.

O tratamento de escolha para a SAF é a anticoagulação. São utilizados varfarina, heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular, frequentemente em associação a AAS. A anticoagulação está indicada em indivíduos com SAF com trombose e na SAF obstétrica em mulheres grávidas com trombose prévia ou quando o diagnóstico da gravidez ocorrer em uma mulher soropositiva com história prévia de morbidade gestacional atribuída à SAF. Pacientes com LES devem receber hidroxicloroquina como terapia adjuvante independente de apresentarem SAF trombótica, obstétrica ou apenas a presença de aPL.[30]

Corticosteroides não têm uma função estabelecida no tratamento da SAF primária, mas são utilizados para o tratamento de condições reumáticas associadas à SAF secundária como o LES, por vezes na trombocitopenia,[23] na mielite e na forma catastrófica.[28]

Evento trombótico agudo

As tromboses arteriais e venosas, no momento agudo, são tratadas da mesma maneira como em pacientes sem aPL (Figura 87.4). Ou seja, TVP recebem heparina venosa e os casos de embolia pulmonar devem receber fibrinolíticos conforme as indicações para o tromboembolismo pulmonar comum. Da mesma maneira, as tromboses arteriais periféricas recebem heparina e o AVE é tratado com anticoagulação conforme a fase da isquemia e os riscos de transformação hemorrágica. A anticoagulação para trombose aguda é usualmente iniciada com heparina, seguida por manutenção a longo prazo com varfarina. Uma vez diagnosticada a SAF trombótica, o tempo de anticoagulação deve ser para toda a vida.

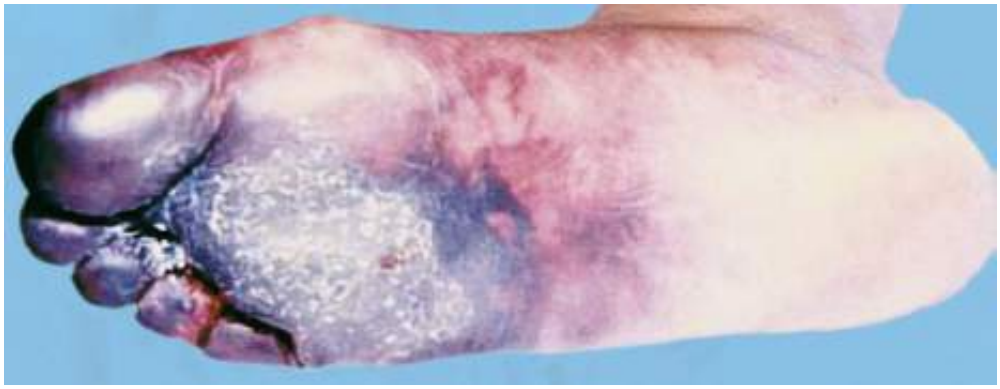

Figura 87.4 Trombose arterial: oclusão arterial aguda em paciente com LES em remissão aparente. Esse foi o primeiro evento que levou à suspeita e posterior confirmação diagnóstica da síndrome do anticorpo antifosfolipídio secundária.

Alguns pacientes requerem doses maiores de heparina e de varfarina que as esperadas para alcançar o nível de anticoagulação desejado. As heparinas de baixo peso molecular são vantajosas pelo conforto da dose única diária e do menor risco de trombocitopenia e sangramento, ao passo que as heparinas não fracionadas têm a vantagem do menor custo, mas o inconveniente de ser necessário monitoramento pela medida do tempo de tromboplastina parcial (TTP).

O risco anual de sangramento maior com varfarina é de 2%.[31] Novas substâncias anticoagulantes orais inibidoras do fator Xa como o apixaban e o rivaroxaban ou inibidores da trombina como o dabigatrana são promissoras, mas seus efeitos a longo prazo ainda estão sendo estudados.[32]

Anticorpos antifosfolipídios positivos e tromboses venosas e arteriais

Pacientes com SAF e pelo menos um episódio de TVP devem ser anticoagulados para manter INR entre 2,0 e 3,0. No caso de retrombose com anticoagulação no alvo, deve ser considerado o aumento do alvo de INR para ficar entre 3,0 e 4,0.

Pacientes com SAF e trombose arterial devem ser anticoagulados para manter INR entre 3,0 e 4,0 ou ainda é possível escolher o alvo entre 2,0 e 3,0 associado a um antiagregante plaquetário.[30]

Gestação

Pacientes com SAF devem ter um acompanhamento rigoroso na gestação. O protocolo utilizado inclui visitas a

cada 4 semanas até a 26ª à 28ª semana de gestação; após este período, o acompanhamento será a cada 1 a 2 semanas.[29] A pressão arterial deve ser rigorosamente controlada, devendo ficar abaixo de 140 × 90 mmHg.[20] Uma amostra urinária (*spot test*) deve ser solicitada mensalmente e, caso a relação proteína/creatinina seja maior ou igual a 0,3 ou se houver aumento da pressão arterial, deverá ser solicitada medida da proteína excretada na urina de 24 h. Avaliação com ultrassom obstétrico e velocimetria por Doppler deve ser feita a cada 3 a 4 semanas a partir da semana 18 a 20.

Corticosteroides não demonstraram influência nos níveis de aPL ou a hipercoagulabilidade da SAF, porém, os efeitos adversos são conhecidos e, portanto, não são aconselhados salvo indicações específicas já comentadas.[21]

A gravidez deve ser contraindicada em mulheres com hipertensão arterial pulmonar grave, por risco de morte materna e postergada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica descontrolada, nefropatia grave ou trombose recente (menor que 6 meses), especialmente no AVE.[21]

Perda fetal prévia com mais de dez semanas de gestação

Recomenda-se o uso de heparina profilática associada ao AAS em doses baixas. Tanto a heparina não fracionada quanto a de baixo peso são eficazes. A maioria recomenda heparina não fracionada 5.000 a 7.500 UI 2 vezes/dia ou heparina de baixo peso em doses profiláticas. O tratamento deve ser iniciado logo após a confirmação da gestação e deve continuar até 48 h antes do parto programado (para possibilitar a ação da anestesia epidural) e reiniciado 12 h após o parto. Em relação ao AAS, várias instituições interrompem sua administração 1 semana antes do parto. Em nossa instituição (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO), não interrompemos o AAS independentemente do tipo de parto.[21]

Sem passado de perda fetal ou perda antes dedez semanas de gestação

Não se dispõe de estudos que justifiquem o tratamento de mulheres com aPL na primeira gestação, sem passado de perda fetal ou trombose, daquelas somente com perdas muito precoces ou de mulheres com títulos de aPL baixos. Entretanto, é comum oferecer AAS infantil para essas pacientes.[21]

Trombose antes da gestação

Mulheres que tiveram tromboses prévias devem ser plenamente anticoaguladas durante toda a gestação com AAS em doses baixas por causa do alto risco de novos eventos trombóticos durante a gravidez e o puerpério. A varfarina é teratogênica no início da gestação. Dessa maneira, podemos substituí-la por heparina não fracionada ou de baixo peso molecular durante toda a gestação, ou ainda utilizar o protocolo que usamos na UNIRIO: a heparina pode ser substituída com segurança pelo retorno da varfarina no período entre 14 e 36 semanas de gestação ou 2 semanas antes do parto planejado. O alvo de INR é o mesmo anterior à gestação de acordo com a natureza do evento trombótico prévio.[21] O alvo da heparina não fracionada é manter o TTPa em 1,5 a 2,0 vezes maior que o valor basal da paciente.

Terapia pós-parto

Pacientes com heparina profilática devem ser mantidas com este tratamento até a sexta semana após o parto. Pacientes com anticoagulação plena devem retornar à varfarina para alcançar o alvo terapêutico predeterminado e mantê-lo indefinidamente. O tratamento das pacientes com SAF obstétrico após o parto é controverso, podendo ser oferecido AAS indefinidamente. Durante o aleitamento, nenhuma dessas substâncias (AAS, heparina e varfarina), apesar de serem minimamente excretadas no leite materno, é contraindicada.

Osteoporose ocorre em até 2,2% das pacientes que usaram heparina não fracionada durante a gestação. Reposição de cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (400 U/dia) devem ser oferecidas a todas pacientes que necessitaram de heparina não fracionada pelo menos nos dois primeiros trimestres da gravidez. A indução de osteoporose com heparina de baixo peso molecular é de apenas 0,5%.[20] Densitometria deve ser realizada após a gravidez em mulheres que usaram heparina, principalmente depois de mais de duas gestações. Quando a osteoporose é diagnosticada, a lactação deve ser evitada pela perda adicional de massa óssea neste período.[21]

Fertilização

Até o momento não existe evidência de rastreamento de aPL em pacientes com infertilidade e a terapia não está justificada. Em pacientes que pretendem realizar fertilização *in vitro*, durante a estimulação ovariana parece razoável a prescrição de anticoagulação profilática em pacientes com morbidade trombótica ou gestacional relacionada com os aPL.[21]

Síndrome catastrófica

O início da oclusão vascular catastrófica geralmente é súbito; o diagnóstico muitas vezes é confuso e com considerável risco imediato para a vida. A terapia mais efetiva combina anticoagulação plena (para a trombose) com altas doses de corticoides em forma de pulsos de metilprednisolona (para a SIRS instalada) e plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (para a retirada dos anticorpos).[27] Casos refratários parecem ter um benefício adicional com a depleção de células B, com o anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe.[28]

Manifestações não trombóticas ouanticorpos antifosfolipídios positivoscom evento clínico ambíguo

Os pacientes com fenômeno de Raynaud devem ser tratados com medidas protetoras como o aquecimento das mãos e uso de AAS. Conforme a gravidade do caso, os vasodilatadores podem estar associados.

Com base na possível ligação patogênica, alguns médicos prescrevem anticoagulação para pacientes com livedo, trombocitopenia, úlceras de perna, microangiopatia trombótica ou valvar. Geralmente essas manifestações não respondem ao tratamento clássico com anticoagulação.

O tratamento da trombocitopenia é variável, conforme a gravidade. Em pacientes com contagem de plaquetas acima de 50.000 pode-se usar o AAS em dose antiagregante plaquetária. A diminuição da agregação plaquetária resulta em menor exposição de fosfolipídios aos anticorpos, resultando em melhora da trombocitopenia. Em pacientes com menos de 50.000 plaquetas, o uso de AAS e anticoagulante oral é contraindicado em virtude do risco de complicações hemorrágicas. Alguns autores demonstram eficácia do tratamento com o androgênio fraco danazol para o tratamento da trombocitopenia da SAF, o que comprovamos com a nossa experiência. Nos casos de sangramento ou de trombocitopenia abaixo de 30.000 podemos tratar com corticoides, imunoglobulina intravenosa e/ou rituximabe, assumindo que a patogenia seja similar à da púrpura trombocitopênica idiopática.

A doença valvar é imprevisível e pode progredir ou não. A troca valvar é necessária em cerca de 5% dos pacientes.

Para as úlceras de pele várias modalidades terapêuticas já foram usadas com resultados diversos como imunoglobulina, rituximabe e sildenafila.

O estudo RITAPS (Rituximabe for the Anticoagulation Resistant Manifestations of Antiphospholipid Syndrome) está sendo conduzido para avaliar a eficácia do rituximabe nessas manifestações refratárias à anticoagulação.[23]

Quadros clínicos ambíguos, como episódios de enxaquecas, tonturas, zumbidos, estados confusionais, distúrbios visuais inespecíficos e perdas fetais muito precoces podem estar relacionados com testes de aPL positivos sem outros fatores de risco aparentes. Não há consenso sobre o melhor tratamento para essas pessoas. Pelos riscos impostos pela anticoagulação plena, muitos preferem usar AAS infantil e/ou hidroxicloroquina, além dos controles de fatores adicionais.

Testes para anticorpos antifosfolipídios negativos em vigência de trombose

Pacientes com suspeita clínica de SAF, mas com testes para aCL, LAC e anti-β2 glicoproteína I negativos, devem ser investigados para outras causas de trombofilias. É importante ressaltar que próximo do evento trombótico, os anticorpos podem estar consumidos e o resultado ser falso-negativo. Mesmo entre pacientes com doenças reumáticas concomitantes, outras causas de trombose e perdas fetais podem ocorrer. Pacientes com LES desenvolvem embolias decorrentes de doença valvar cardíaca, vasculite ou ateroma. Outros pacientes têm polimorfismos do fator V, do gene da protrombina ou ainda da metiltetra-hidrofolato redutase (MTHFR). Perdas

fetais recorrentes podem resultar de alterações cromossômicas, infecção uterina, diabetes, hipertensão arterial ou outras coagulopatias.

Profilaxia

A profilaxia primária em pacientes aPL positivos que nunca desenvolveram complicações trombóticas é alvo de intenso debate. Devemos considerar dois contextos principais: a presença de perfil sorológico de alto risco para trombose e a presença ou ausência de LES concomitante.

Um perfil sorológico de alto risco para trombose é definido em três situações: a presença do anticoagulante lúpico, a persistência isolada de aCL em médios a altos títulos ou a tripla positividade (presença dos três anticorpos – LAC, aCL e anti-β2 glicoproteína I).

Para pacientes com perfil sorológico de alto risco e sem LES é recomendado o controle rigoroso dos fatores adicionais de risco e, apesar de não haver evidência, em muitos casos se lança mão do uso de AAS em baixas doses. Os pacientes que além deste perfil também têm LES devem usar AAS em baixas doses e hidroxicloroquina.[30]

Cabe lembrar que pacientes com aPL positivo e situações de alto risco como cirurgias, imobilizações prolongadas e voos de longa duração devem receber profilaxia com heparina.[30]

Prognóstico

O risco absoluto para uma pessoa assintomática na qual o anticorpo é encontrado ao acaso é desconhecido. Um único teste de ELISA fortemente positivo tem valor de predição para maior risco para tromboflebite ou embolia pulmonar, mas o risco absoluto é baixo. Em primíparas normais, a presença de aPL duplica ou quadruplica o risco de perda fetal,[28] mas a maioria das mulheres com esses anticorpos têm gestações normais. Em estudos de pacientes com SAF obstétrica sem trombose prévia, a metade apresentou tromboses durante 3 a 10 anos de acompanhamento e 10% desenvolveram LES.[33] Mesmo com a melhora dos resultados gestacionais com o tratamento adequado, complicações como prematuridade e restrição do crescimento fetal ainda ocorrem mais que em controles, com taxa de morbidade gestacional em 20%.[21] Estudos a longo prazo de acompanhamento de filhos de pacientes com SAF ainda não estão disponíveis.

Capítulo 88

Esclerose Sistêmica

João Francisco Marques Neto, Percival D. Sampaio-Barros, Claudia Tereza Lobato Borges e Romy Beatriz Christmann

Conceito e epidemiologia

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune do tecido conjuntivo, caracterizada por fibrose, disfunção vascular e autoimunidade. É uma doença com prevalência que varia entre 30 e 290 casos por milhão de habitantes, com pico de aparecimento entre a terceira e a sexta décadas de vida e mais frequente no sexo feminino.

É caracterizada por duas formas, a forma difusa, na qual o espessamento de pele é difuso e a forma limitada em que o espessamento de pele é restrito às extremidades, face e área do decote. É importante frisar que somente a extensão da pele é responsável para essa diferenciação, e não o comprometimento de órgãos internos. A esclerose sistêmica limitada (ESl) apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos e face), ritmo lento de acometimento cutâneo, calcinose, contraturas articulares pouco frequentes, incidência tardia de manifestações viscerais, e pode cursar com anticorpo anticentrômero.

A esclerose sistêmica difusa (ESd) cursa com envolvimento cutâneo generalizado que afeta tronco, face e membros e apresenta tendência à rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardiosclerose e crise renal), e pode cursar com anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) e anticorpo anti-RNA polimerase, I, II e III (Tabela 88.1).

Tabela 88.1 Formas clínicas da esclerose sistêmica.

Parâmetros	Limitada	Difusa
Espessamento cutâneo	Abaixo dos cotovelos e joelhos	Acima dos cotovelos e joelhos
Ritmo do espessamento cutâneo	Lento	Rápido
Relação temporal pele *versus* Raynaud	Raynaud antecede pele em meses ou anos	Simultânea
Comprometimento articular	Pouco frequente	Crepitação tendínea
		Contraturas articulares
Calcinose	Frequente	Rara
Vísceras	Trato gastrintestinal	Doença pulmonar restritiva
	Hipertensão pulmonar	Miocardioesclerose
		Crise renal
Autoanticorpos	Anticentrômero	Antitopoisomerase I (anti-Scl 70)
		Anti-RNA polimerase III

RNA = ácido ribonucleico.

Etiopatogenia

Diversos fatores estão envolvidos na complexa etiopatogenia da ES, destacando-se os fatores genéticos, imunológicos e ambientais, a ativação endotelial e a fibrose. A relação entre a ES e os antígenos de histocompatibilidade (antígeno leucocitário humano [HLA, *human leucocyte antigen*]) permanece controversa. Não se conseguiu estabelecer associação entre HLA e as formas clínicas da ES, bem como com manifestações viscerais específicas; porém, com relação aos autoanticorpos, pode-se observar uma fraca associação entre DR5 e anti-Scl 70 e entre DR1 e anticentrômero. Não é frequente a descrição de ES em membros de mesma família (inclusive em estudos em gêmeos).

Está bem estabelecido que a rede de linfócitos T é bastante ativa na ES. É possível que os linfócitos T circulantes se tornem ativados, em indivíduos geneticamente predispostos, mediante ligação com elementos da matriz extracelular por intermédio de moléculas de adesão, as E-selectinas e as P-selectinas. Clinicamente, a atividade linfocitária no processo de fibrose da ES poderia ser estimada pela determinação da concentração sérica da interleucina-2, que pode apresentar correlação à progressão do espessamento cutâneo.

Dentre as anormalidades sorológicas mais comuns no paciente esclerodérmico, destaca-se a produção de autoanticorpos contra antígenos celulares e tissulares. Após o advento da linhagem de células Hep-2, o fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em mais de 90% dos pacientes. Têm sido detectados anticorpos específicos para a ES, como o anticentrômero, o antitopoisomerase I (anti-Scl 70), os anti-RNA* polimerase (I, II e III), o antifibrilarina (anti-U3 RNP),** o anti-Th/To RNP e o anti-PM-Scl.

No endotélio da ES ocorre um "estado funcional alterado", caracterizado pelo aumento da permeabilidade e da vasorreatividade, pelo aumento da expressão de moléculas de adesão e plaquetas ativadas e pela diminuição da produção basal de óxido nítrico, culminando com um estado de isquemia crônica dos órgãos afetados. A existência de citotoxicidade endotelial circulante, ainda não completamente elucidada, produziria alterações morfológicas e funcionais nas células endoteliais, que estão intimamente envolvidas com a ativação do sistema imunológico, com os processos de vasorregulação e coagulação, com a modulação da função e o crescimento das células vizinhas (como fibroblastos e células da musculatura lisa), com a formação da matriz extracelular e com a síntese de componentes da membrana basal. A ativação plaquetária também desempenha importante papel no desenvolvimento da lesão endotelial na ES; a liberação de mediadores plaquetários no local da lesão é capaz de alterar a permeabilidade vascular, levando à posterior disjunção das células endoteliais. A endotelina-1 (ET-1) é o vasoconstritor endógeno mais potente; ela excede o tromboxano, a norepinefrina, é 10 vezes mais potente que a angiotensina II e promove proliferação de células da musculatura lisa, aumentando a inflamação e promovendo a broncoconstrição. Além disso, tem um efeito que favorece a fibrose. Níveis elevados de ET-1 foram encontrados em lavado broncoalveolar (LBA) e no soro de pacientes com ES, sendo intimamente envolvido na doença pulmonar.[1–4]

Na ES, a regulação do processo biológico de formação de tecido fibroso está alterada, resultando em um grande estímulo à secreção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular. Tem-se observado que diversas citocinas, como fator de crescimento transformador-beta (TGF-β [*transforming growth factor* b]), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), fator de necrose tumoral (TNF, *tumoral neurosis factor*), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF, *connective tissue growth factor*) e interleucinas 1 e 2, dentre outros, desempenham importante papel na estimulação fibroblástica. Mediante ligação com receptores específicos de membrana, essas citocinas estimulariam processos intracelulares que ativariam o programa genético dos fibroblastos, alterando a expressão de genes específicos, causando aumento na produção de colágenos tipo I e III e proteínas da matriz extracelular, além de inibir a síntese de colagenases e outras proteases. Dessa maneira, parece haver uma seleção clonal de fibroblastos com grande potencial de produção e esses fibroblastos ativados poderiam apresentar "resistência" à apoptose – prolongando a produção de fibras colágenas –, que parece estar associada à ativação de oncogenes e à produção de proteínas antiapoptóticas. Estudos têm demonstrado que fibroblastos humanos apresentam crescimento prolongado e vida média mais longa em concentrações diminuídas de oxigênio.

O microquimerismo fetal, persistência de células fetais em sangue e/ou tecido materno, tem sido uma hipótese na patogênese da ES. Sequências específicas do cromossomo Y foram encontradas mais frequentemente no ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) extraído do sangue periférico e da pele de pacientes com ES quando comparadas com controles normais, sugerindo que a gravidez pudesse induzir ao desenvolvimento da

doença.[5] No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foi realizado estudo que avaliou o histórico reprodutivo de 117 pacientes com ES comparadas com 72 pacientes com artrite reumatoide (AR). Concluiu-se que a gravidez não parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da ES, não reforçando a hipótese sugerida de microquimerismo fetal.

Diversos fatores ambientais parecem estar envolvidos na gênese dos processos fibróticos na esclerodermia. Dentre esses fatores, podemos destacar os solventes orgânicos (tolueno, benzeno, cloreto de polivinil e tricloroetileno, entre outros), a sílica (em mineiros de carvão e trabalhadores em pedreiras), o silicone (próteses mamárias) e o uso de medicamentos (inibidores do apetite, L-triptofano, bleomicina).

Critérios diagnósticos e de classificação

Em 1980, o American College of Rheumatology divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES, com base em um estudo multicêntrico comparando 264 pacientes esclerodérmicos com 413 pacientes-controle (com outras doenças do tecido conjuntivo ou fenômeno de Raynaud). Foram formulados os seguintes critérios:

- Critério maior
  - Esclerodermia proximal: espessamento difuso proximal às articulações metacarpofalangeanas
- Critérios menores
  - Esclerodactilia
  - Ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais
  - Fibrose nas bases pulmonares.

Para o diagnóstico da ES, é necessária a existência de critério maior ou, na sua ausência, de dois critérios menores. Esses critérios mostraram sensibilidade de 97% e especificidade de 98%.

A esclerodermia é subdividida em grupos, tendo como base a extensão do comprometimento cutâneo. Em 1988, foi proposto o modelo de classificação da ES em duas formas clínicas: limitada e difusa (ver Tabela 88.1).

Quadro clínico

Pele

O espessamento da pele representa o principal critério diagnóstico da ES, base de sua classificação em diferentes subgrupos. Três fases de envolvimento cutâneo têm sido descritas em ES:

- Fase de edematosa: edema difuso, semelhante a anasarca, inicialmente em mãos e pés, com progressão centrípeta que pode ocorrer na fase inicial da doença
- Fase de espessamento: começa a surgir endurecimento progressivo da pele, iniciando-se nas mãos e pés e comprometendo a pele de forma centrípeta. Nesta fase, acontece o acometimento cutâneo típico da ES: pele espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível e não pregueável, com ausência progressiva de anexos
- Fase atrófica: caracterizada por retrações tendíneas, evoluindo para contraturas em flexão; nas mãos, mão em garra; microstomia, afilamento do nariz, perda dos sulcos perilabiais
- O método utilizado para avaliação periódica da graduação do espessamento cutâneo nos pacientes esclerodérmicos é o escore cutâneo de Rodnan modificado (Tabela 88.2), que avalia o espessamento da pele em 17 locais anatômicos, graduados de 0 a 3, sendo 0 – normal e 3 muito espessado, com escore máximo de 51.

Outros sinais da doença na pele são as *telangiectasias*, dilatações saculares de vasos sanguíneos superficiais, mais frequentes na forma clínica limitada, acometem face, lábios, língua, dedos das mãos. As anormalidades da pigmentação podem ocorrer na ES, destacando-se a leucomelanodermia, caracterizada por hiper e hipopigmentação em áreas de esclerose. A *calcinose* resulta no acúmulo de cristais de cálcio ou hidroxiapatita em locais de trauma (dedos, cotovelos, joelhos) mas pode ocorrer em qualquer área do corpo.

Tabela 88.2 Escore cutâneo | Método de Rodnan modificado.

Parte do corpo	Direita	Esquerda
Dedos	0 1 2 3	0 1 2 3
Mãos	0 1 2 3	0 1 2 3
Antebraços	0 1 2 3	0 1 2 3
Braços	0 1 2 3	0 1 2 3
Face	–	0 1 2 3
Tórax	–	0 1 2 3
Abdome	–	0 1 2 3
Coxas	0 1 2 3	0 1 2 3
Pernas	0 1 2 3	0 1 2 3
Dorso dos pés	0 1 2 3	0 1 2 3

Vascular

O fenômeno de Raynaud é a mais frequente manifestação vascular da ES, ocorre em aproximadamente 100% dos pacientes, e a manifestação inicial da doença em cerca de 70% dos casos, podendo preceder o início da ES em décadas. Caracteriza-se por ser um fenômeno classicamente trifásico, no qual ocorre palidez, seguida da cianose e após hiperemia.

Este fenômeno não controlado resulta em aparecimento de microulcerações isquêmicas de polpas digitais, úlceras isquêmicas, gangrena e amputação das estruturas acometidas. Reabsorção óssea das extremidades (acrosteólise) é comum na ES.

Musculoesquelético

Poliartralgia, poliartrite e tenossinovites são manifestações clínicas frequentes no início da ES. Com a evolução da doença, podem surgir contraturas em flexão, principalmente dos dedos das mãos; na etiologia dessas contraturas estão espessamento cutâneo, encurtamentos tendíneos e alterações intra-articulares. A crepitação ou atrito tendíneo é encontrada na parte anterior no pulso, achado comum na ES difusa; geralmente é fator de mau prognóstico devido a sua frequente associação aos acometimentos renal e cardíaco.

Outros sintomas são atrofia da musculatura esquelética resultante do desuso em razão das contraturas articulares e da cronicidade da doença. Alguns pacientes desenvolvem miopatia leve, com pequena elevação das enzimas musculares e raramente o paciente tem aumento significativo da enzima muscular creatinoquinase, semelhante ao que ocorre na polimiosite.

Trato gastrintestinal

O acometimento do trato gastrintestinal é observado em mais de 90% dos pacientes com ES. O envolvimento *esofágico* é considerado a manifestação visceral da ES mais frequente, presente em cerca de 90% dos pacientes. Caracteriza-se por disfagia (inicialmente com alimentos sólidos, evoluindo lentamente até com líquidos), podendo cursar com perda de peso, refluxo gastresofágico por incompetência do esfíncter inferior do esôfago. Na avaliação esofágica mostra diminuição das ondas peristálticas nos dois terços inferiores do esôfago, dilatação esofágica, hérnia hiatal por deslizamento e esofagite de refluxo. A esofagomanometria é alterada em 70 a 80% dos casos, revela baixa amplitude de contrações da musculatura lisa, incoordenação da peristalse e incompetência do esfíncter esofágico inferior. A cintigrafia esofágica, que pode estar alterada em até 90% dos casos, revela diminuição da velocidade de esvaziamento e tempo de trânsito prolongado. A incoordenação da peristalse e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior acarretam esofagite crônica de refluxo; seu curso persistente pode evoluir com estenose esofágica e metaplasia de Barrett, podendo transformar-se em adenocarcinoma. As queixas clínicas também são epigastralgia e lentidão na digestão, decorrentes de retardo no esvaziamento e dilatação gástrica.

O *intestino delgado* pode ser acometido em até 40% dos pacientes, sintomático em 10 a 25% dos casos. Clinicamente pode manifestar-se como síndrome de má absorção resultante de dilatação e atonia intestinais com consequente supercrescimento bacteriano, cursando com diarreia e podendo evoluir para caquexia; manifestações menos frequentes incluem a pseudo-obstrução intestinal (devido à atonia intestinal, levando a constipação intestinal e dores abdominais intensas) e a pneumatose cística intestinal (que pode evoluir com pneumoperitônio). A radiografia contrastada (trânsito intestinal) revela dilatação e atonia duodenais (preferencialmente na segunda e na terceira porções) e dilatação de alças jejunais com aproximação de válvulas coniventes (sinal do acordeão).

O *intestino grosso* pode estar acometido em 10 a 50% dos casos. Geralmente assintomático, pode cursar com constipação intestinal, por lentidão da motilidade colônica. O enema opaco revela dilatação colônica segmentar ou generalizada e/ou pseudodivertículos (falsos divertículos de boca larga, formados pela atrofia irregular da mucosa ao longo da borda antimesentérica dos cólons transverso e descendente). Complicação incapacitante e cada vez mais frequente é a incontinência anal, devido à incompetência do esfíncter anal.

Os autores descreveram recentemente o acompanhamento de 135 pacientes com ES na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), avaliados clinicamente e por meio de esôfago-estômago-duodenografia (EED), trânsito intestinal e enema opaco. Dentre os sintomas clínicos, predominaram disfagia (86,7%) e síndrome dispéptica (34,1%), seguidas de constipação intestinal (10,4%), diarreia (8,1%) e plenitude pós-prandial (5,2%); o distúrbio de motilidade foi evidenciado em 82,2%, no esôfago e somente 7,4% em intestino delgado.

Pulmões

O comprometimento pulmonar é, atualmente, a principal causa de óbito em ES. O pulmão é acometido em, aproximadamente, 70% dos pacientes, e a fibrose intersticial é a mais comum manifestação; hipertensão pulmonar é mais rara, porém, leva a maior mortalidade. Mais raramente pode haver doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia.

Inicialmente, a maioria dos pacientes com fibrose intersticial é assintomática, evoluindo com dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e pode ser acompanhada de dor pleurítica. Ao exame físico, observam-se estertores crepitantes, principalmente em bases pulmonares. A avaliação pulmonar é obrigatória, anualmente, principalmente nos primeiros 5 anos de doença. A radiografia se mostrou ineficaz na detecção precoce da lesão pulmonar. A tomografia de cortes finos é o primeiro e mais sensível exame a detectar lesão intersticial. As lesões são bilaterais e, dependendo da magnitude, há grande alteração da arquitetura pulmonar. Podem-se encontrar finas opacificações reticulares subpleurais ou septais, imagens em vidro despolido, imagens em “favo de mel”, bronquiectasias de tração, nódulos e cistos. A espirometria cursa com padrão restritivo, e a capacidade vital forçada (CVF) é a principal variável a ser acompanhada nos exames evolutivos seriados dos pacientes. A difusão de monóxido de carbono (CO) é outro parâmetro que avalia perda volumétrica do pulmão. Valores inferiores a 50% indicam mau prognóstico. O LBA costuma apresentar maior celularidade, à custa de macrófagos e granulócitos. A existência de inflamação ainda impõe dúvidas quanto à orientação da terapêutica. Resultado preliminar de estudo de 23 biopsias pulmonares em ES no HC-FMUSP revelou frequência semelhante de dois tipos histológicos: pneumonia intersticial usual e pneumonia intersticial não específica (conforme os critérios de classificação histológica de fibrose intersticial idiopática de 2001). A hipertensão pulmonar (HP) ocorre em 10% dos pacientes, isoladamente ou associada à fibrose intersticial; em ES limitada, costuma ser manifestação isolada, e pode cursar com sobrevida de 40 a 55% em 2 anos. O paciente pode permanecer assintomático até se estabelecer uma hipertensão pulmonar grave, evoluindo com dispneia rapidamente progressiva aos esforços e insuficiência cardíaca direita. O ecocardiograma com Doppler tem-se mostrado o método não invasivo mais eficiente no diagnóstico precoce e no acompanhamento da HP. Valores de pressão de artéria pulmonar sistólica entre 40 e 50 mmHg são considerados hipertensão pulmonar leve. Entre 50 e 70 mmHg, moderado e acima de 70 mmHg, grave. Na prova de função pulmonar, a redução da difusão de monóxido de carbono, na ausência de restrição, é sugestiva de hipertensão pulmonar. Estudo realizado na disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, avaliando 95 pacientes com ES, encontrou hipertensão pulmonar em 30% dos casos. O acometimento pleural em ES é queixa clínica pouco frequente, sendo mais comum apresentar-se como achado de necropsia. A pneumonia aspirativa pode ser observada em pacientes com significativas alterações da motilidade esofágica, que cursam com refluxo gastresofágico. Dentre as neoplasias, o carcinoma broncogênico pode ser encontrado em pacientes com fibrose intersticial de longa duração.

Coração

O envolvimento cardíaco é observado clinicamente em 5 a 20% dos pacientes esclerodérmicos. O acometimento cardíaco sintomático é fator de mau prognóstico, com mortalidade de 60%, em 2 anos e de 75%, em 5 anos. Pode manifestar-se como pericardite, miocardite e arritmia cardíaca. O acometimento pericárdico em ES é achado frequente de necropsia. Derrame pericárdico pode ser observado em até 40% dos pacientes na ecocardiografia, sendo geralmente assintomático. Apenas 7 a 20% dos pacientes apresentam doença pericárdica sintomática, caracterizada por pericardite inflamatória aguda (febre, dispneia e dor torácica, causa de morte súbita) ou pericardite crônica (dispneia, dor torácica e cardiomegalia, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva), de mau prognóstico. É provável que o acometimento miocárdico evolua para insuficiência cardíaca congestiva em cerca de 10% dos casos, geralmente em pacientes com ES difusa. O exame histopatológico revela áreas focais de fibrose e necrose em banda, associadas à hiperplasia intimal concêntrica de artérias coronárias intramurais. A cintigrafia cardíaca com tálio revela envolvimento miocárdico subclínico em grande número de pacientes, por meio de defeitos de perfusão induzidos pelo exercício e pelo frio. As alterações eletrocardiográficas são diversas e incluem hipertrofia ventricular direita e esquerda, isquemia miocárdica e distúrbios do sistema de condução. Arritmias atriais e ventriculares aparecem em 5 a 10% dos ECG convencionais; contudo, o monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial de 24 h revela distúrbios do ritmo e da condução cardíacas em até 62% dos pacientes. O ecocardiograma representa um método não invasivo útil na avaliação da dimensão das câmaras cardíacas, derrame pericárdico e função ventricular, além de, com o auxílio do Doppler, ser preditivo de aumento de pressão de artéria pulmonar, auxiliando no diagnóstico precoce da HP.

Rins

A crise renal esclerodérmica é a mais grave manifestação visceral da ES, e pode ocorrer em 20 a 25% dos pacientes com ES difusa, nos primeiros 5 anos de doença. Caracteriza-se por início abrupto de hipertensão arterial grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva; pode também cursar com hematúria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica, confundido, às vezes, com nefrite lúpica. Os níveis plasmáticos de renina costumam estar bastante elevados. A arteriografia renal revela irregularidade e tortuosidades nas artérias interlobulares, borramento da junção corticomedular, lentidão do fluxo de contraste e áreas focais de isquemia cortical. A cintigrafia renal dinâmica com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) (ácido pentético) demonstra alterações na função glomerular e deficiência no acúmulo, concentração e eliminação do radiofármaco. A biopsia renal confirma a lesão vascular, mostrando hiperplasia concêntrica da camada íntima das artérias arqueadas e interlobulares e focos de fibrose glomerular e intersticial.

Sistema nervoso

O envolvimento neurológico em ES é pouco frequente. Quanto às alterações do sistema nervoso central, são raros os casos de psicose ou arterite cerebral. Em relação ao sistema nervoso periférico, podem ocorrer neuropatia periférica (5 a 15%), neuropatia trigeminal (5%) e mononeurite múltipla. É possível que as manifestações neurológicas surjam nas duas apresentações clínicas da ES, no início da doença e como manifestação tardia em pacientes com ES de longa duração.

Histórico ginecológico

Descrições de gestação têm sido pouco frequentes em ES, pela baixa prevalência da doença e sua potencial gravidade. A análise das grandes séries da literatura, avaliando a ocorrência de gestações após o início da doença, revela aumento da incidência de bebês prematuros e de baixo peso no grupo com ES, porém sem evidenciar aumento do número de abortos e mortes perinatais. Estudo recente enfocando a sexualidade nas pacientes esclerodérmicas demonstrou maior incidência de anormalidades do trato genital feminino (secura vaginal, dispareunia e ulcerações vaginais) e diminuição no número e intensidade de orgasmos, comparadas à população normal. Não é observada diferença significativa na idade de menopausa da mulher esclerodérmica em relação às mulheres normais. A gestação não deve ser contraindicada à mulher esclerodérmica quando esta se apresentar clinicamente compensada, sem manifestação visceral grave (pulmonar cardíaca ou renal); nos casos de ES difusa

nos primeiros 5 anos de doença, é aconselhável o uso de anticoncepção efetiva, pois é a fase em que podem se iniciar manifestações viscerais graves. A análise do histórico ginecológico de 150 pacientes com ES, maiores de 18 anos, acompanhadas na Unicamp revelou que a mulher esclerodérmica pode ter uma taxa de fertilidade semelhante à da população-controle.

Associação a neoplasias

A associação entre ES e neoplasias tem sido descrita desde o século 19. As grandes séries da literatura mostram frequência que varia entre 3 e 7%, predominando adenocarcinoma de esôfago (pacientes com esofagite de refluxo e esôfago de Barrett de longa duração), carcinoma broncoalveolar (indivíduos com fibrose pulmonar intersticial de longa duração), neoplasias linfoproliferativas (questionável associação a uso prévio de substâncias imunossupressoras) e adenocarcinoma mamário.

Laboratório

As alterações laboratoriais observadas em ES geralmente são inespecíficas e diretamente ligadas à intensidade do envolvimento visceral. As alterações hematológicas comumente se limitam a anemia leve, havendo casos descritos de anemia hemolítica, pancitopenia e aplasia de medula. Os valores das provas de atividade inflamatória como velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteína e proteína C reativa estão elevados nas fases ativas da doença, notadamente em ES difusa.

A positividade do fator antinuclear (FAN), geralmente nos padrões pontilhado ou nucleolar, costuma ser superior a 90%. O anticorpo anticentrômero pode ser encontrado, em média, em 32% dos pacientes, apresentando correlação a ES limitada, calcinose, telangiectasias e baixa incidência de doença pulmonar restritiva. O anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) está presente, em média, em 34% dos pacientes, associado a acometimento cutâneo mais extenso, crepitação tendínea, contraturas articulares e doença pulmonar restritiva. Dentre os novos autoanticorpos em ES, podem-se citar as seguintes associações: anti-RNA polimerase III com ES difusa e espessamento cutâneo mais extenso, contraturas articulares e crise renal; anti-Th/To RNP com ES limitada e hipertensão e fibrose pulmonares; anti-U3 RNP (antifibrilarina) com miosite, crepitação tendínea, envolvimento cardíaco e hipertensão pulmonar; anti-PM-Scl com síndrome de superposição com polimiosite/dermatomiosite.

Prognóstico

A sobrevida média em ES é de 60 a 70% em 5 anos e de 40 a 50% em dez anos. Dentre os fatores de mau prognóstico, destacam-se sexo masculino, cor negra, acometimento cutâneo difuso e acometimento visceral (notadamente fibrose pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, miocardiosclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica).

Um grau variável de envolvimento de pulmões, coração e/ou rins costuma ocorrer em número significativo de pacientes esclerodérmicos. Estudo longitudinal investigando acometimento visceral grave no acompanhamento de pacientes com ES difusa demonstrou que esses acometimentos costumam iniciar-se nos primeiros 5 anos da doença, sendo 70 a 80% nos rins, 60 a 70% no coração e 50 a 60% nos pulmões; após esse período, o ritmo de acometimento visceral grave costuma diminuir de maneira substancial. Portanto, o estabelecimento do diagnóstico precoce da ES e de seus comprometimentos viscerais é imprescindível, a fim de se tentar melhorar o prognóstico desses pacientes.

Tratamento

De maneira geral, as substâncias utilizadas no tratamento da ES podem ser divididas em antifibróticos, substâncias vasoativas, imunossupressores e estimuladores da motilidade.

Substâncias antifibróticas

A penicilamina, que atua na solubilização do colágeno, é a substância mais utilizada na dose de 250 a 1.500 mg/dia; costuma mostrar resultados após 6 meses de tratamento e pode apresentar efeitos colaterais tais como

erupções cutâneas, alterações hematológicas, dispepsia, síndrome nefrótica e desencadeamento de doenças autoimunes. Recente estudo norte-americano avaliando pacientes com ES difusa precoce verificou que o uso da penicilamina em baixas doses (125 mg/dia, em dias alternados) teve resultados semelhantes ao uso de altas doses (750 a 1.000 mg/dia); esses resultados têm sido motivo de vários debates científicos nos últimos 3 anos. Na ES difusa, rapidamente progressiva, na qual nem sempre se pode esperar o lento início de ação da penicilamina, os autores utilizam ciclofosfamida intravenosa em pulsos mensais, com bons resultados na diminuição do *escore cutâneo*, desde que utilizada precocemente. O uso do asiaticosídeo a 40% (20 a 80 mg/dia) e da colchicina (1 a 2 mg/dia) deve ser restrito a casos de ES limitada sem acometimento visceral grave. No tratamento do prurido da ES difusa recente, o uso do cetotifeno (6 mg/dia) apresenta bons resultados, porém não tem ação sobre o espessamento cutâneo. Dentre as perspectivas terapêuticas no tratamento antifibrótico da ES, citam-se a interferona-γ, a interferona-β, os antagonistas do CTGF e a indução da tolerância oral, ainda em fase experimental. O tratamento atual da calcinose da ES ainda é pouco eficaz, podendo ser utilizados colchicina, varfarina e diltiazem por tempo prolongado; o uso dos bifosfonatos ainda é uma perspectiva terapêutica.

Substâncias vasoativas

O fenômeno de Raynaud está presente em mais de 95% dos pacientes esclerodérmicos e o tratamento consiste na adequação de hábitos de vida (parar de fumar e evitar exposição ao frio) e no uso de substâncias vasoativas (destacando-se os bloqueadores dos canais do cálcio). Nifedipino, na dose de 20 a 90 mg/dia, diminui o número e a gravidade das crises de vasospasmo visceral e de extremidades; no entanto, apresenta frequentes efeitos colaterais, como hipotensão e piora do refluxo gastresofágico (devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior). O uso do diltiazem (60 a 240 mg/dia) ou da pentoxifilina (800 mg/dia) representa boa alternativa para aqueles pacientes que não podem utilizar nifedipino. Na condução das graves úlceras isquêmicas da ES, as disciplinas de Reumatologia e Cirurgia Vascular da Unicamp utilizam a compressão rítmica dos membros, dispositivo constituído de seis manguitos superpostos, em esquema de insuflação e desinsuflação sucessivas, que produzem onda circulatória artificial; após 20 sessões, observa-se cicatrização de cerca de 70% das úlceras isquêmicas de extremidades. No tratamento das úlceras isquêmicas de difícil cicatrização, importante perspectiva terapêutica é representada pelas prostaglandinas, destacando-se o iloprost (análogo da prostaciclina, efetivo somente por via intravenosa), o beraprosta e o alprostadil, ainda pouco utilizados no Brasil. Nos casos de necrose digital não responsivos ao tratamento, estudos recentes evidenciam a frequente ocorrência de lesão macrovascular acometendo artérias carótida, ulnar, femoral e/ou poplítea. A simpatectomia digital costuma ter recorrência em mais de 25% dos casos, após 2 anos.

Com relação à hipertensão pulmonar, estudos iniciais demonstram que as prostaglandinas intravenosas (destacando-se o epoprosterenol, análogo sintético da prostaciclina) e os antagonistas da endotelina-1 (como o bosentana) são mais eficazes que o tratamento convencional a curto prazo; estão sendo realizados estudos com o objetivo de estabelecer sua eficácia e segurança a longo prazo.

Na crise renal esclerodérmica, é indispensável o uso precoce do captopril, na dose de 12,5 a 300 mg/dia, com o objetivo de ter controle rápido dos níveis de pressão arterial e de função renal. Os principais fatores de predição da crise renal esclerodérmica são rápida progressão do espessamento cutâneo, tempo de doença inferior a 4 anos, acometimento cardíaco sintomático (pericardite, insuficiência cardíaca congestiva), início recente de anemia, uso de corticosteroides (dose equivalente ou superior a prednisona 20 mg/dia) e presença do anticorpo anti-RNA polimerase III. Uma vez instalada a crise renal, a ausência de controle da pressão arterial em 72 h e a manutenção dos níveis séricos de creatinina superiores a 3 mg/dℓ são fatores de mau prognóstico.

Imunossupressores

A ciclofosfamida é a substância mais utilizada, indicada, preferencialmente, contra fibrose intersticial pulmonar, que se tornou a principal causa de morte associada à ES. A fibrose intersticial em grau moderado (capacidade vital forçada, CVF – entre 50 e 75% do previsto) a grave (CVF < 50%) ocorre em cerca de 40% dos pacientes com ES. Recente estudo, analisando provas de função pulmonar seriadas em ES, nas duas formas clínicas da doença, revelou que a maior parte da perda da CVF acontece nos primeiros 4 anos da doença; assim, o êxito terapêutico depende do diagnóstico precoce. Estudos não controlados sugerem que a ciclofosfamida (pelas vias oral ou intravenosa) pode estabilizar ou melhorar a função pulmonar em pacientes esclerodérmicos com fibrose intersticial.

Tem sido preconizado o uso de pulsos intravenosos mensais de ciclofosfamida, na dose de 15 mg/kg, por período de 2 anos, sendo observado na CVF média. O metotrexato em doses semanais vem sendo estudado para tratamento da ES, ainda sem resultados conclusivos; estudo inicial mostrou que, a curto prazo, ele é mais eficaz que o placebo. Estuda-se o transplante de medula óssea em casos com ES difusa precoce de mau prognóstico.

Fármacos pró-cinéticos

Uma vez que o acometimento do trato digestivo é a mais frequente manifestação visceral da ES (70 a 90% dos pacientes), tem sido dada crescente atenção à prevenção do refluxo gastresofágico, pois o déficit de clareamento do suco gástrico refluido (devido à função peristáltica deficiente, em ES) comumente acarreta esofagite crônica, que pode evoluir para esôfago de Barrett e estenose esofágica, podendo necessitar de dilatações endoscópicas e cirurgias corretivas; preconiza-se o uso precoce de substâncias estimuladoras da motilidade (como cisaprida, na dose de 5 a 10 mg, 15 min antes das principais refeições) associadas a substâncias antissecretoras (como os bloqueadores H_2 e os inibidores da bomba protônica).

Recomendam-se esquemas alternados de antibióticos (metronidazol, sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina, ampicilina, ciprofloxacino) para pacientes com diarreia crônica por estase do intestino. Em geral, cada antibiótico é utilizado pelo período de 4 semanas, alternando-se a períodos de 4 semanas sem antibióticos. Alguns pacientes com quadro intestinal grave de atonia associado à caquexia causada pela síndrome de má absorção podem necessitar do uso contínuo de antibióticos em rodízio e nutrição parenteral prolongada.

Capítulo 89

Síndrome de Sjögren

Ben-Hur B. Taliberti e Raif Antoun Júnior

Histórico e conceito

Os primeiros estudos observacionais sobre a síndrome de Sjögren (SS) datam do final do século 19. Mikulicz,[1] em 1892, relatou o caso de um fazendeiro com aumento das glândulas parótidas e lacrimais decorrentes de infiltração celular. Este foi considerado o primeiro caso relatado e a primeira descrição de um linfoma não Hodgkin (LNH) associado à doença.

Em 1926, Gougerot[2] relacionou os sintomas de boca e olhos secos com as manifestações articulares. Henrik Sjögren,[3] em 1930, descreveu a queratite filiforme associada à síndrome seca e artrite. Em 1933, Sjögren[4] definiu a *keratoconjunctivitis sicca* (KCS) como doença causada pela alteração na produção lacrimal e responsável pelas lesões da queratite filiforme.

Em 1953, Morgan e Castleman[5] descreveram a natureza infiltrativa linfocitária da doença. Bunim e Talal,[6] em 1963, constataram sua associação aos linfomas. Em 1965, Block *et al.*[7] classificaram a síndrome em primária e secundária. Chrisholm e Manson[8] em 1968, documentaram a infiltração linfocitária das glândulas salivares.

A síndrome de Sjögren é definida como doença inflamatória crônica, autoimune que acomete as glândulas de secreção exócrina, principalmente as lacrimais e as salivares. O envolvimento sistêmico da doença acontece devido ao acometimento da pele, dos pulmões, dos rins, dos vasos, do pâncreas, dos sistemas nervoso e reticuloendotelial, que somado ao acometimento glandular se apresenta por infiltração linfocitária focal ou difusa, traduzindo-se clinicamente por um amplo espectro de sinais e sintomas.

A síndrome é classificada em primária e secundária, sendo esta associada a outras doenças autoimunes, dentre elas, a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a esclerose sistêmica (ESP), as miopatias inflamatórias idiopáticas (MI) e a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).

Os sinais e sintomas de secura de mucosas estão presentes em outras doenças como na cirrose biliar primária, nas hepatites autoimunes, nas tireoidites, na hemocromatose, na amiloidose, na sarcoidose, nas dislipidemias IV e V, e na esclerose múltipla.

Epidemiologia

Dentre as doenças reumatológicas, a síndrome de Sjögren se apresenta tão frequente quanto a AR e LES, mas continua sendo subdiagnosticada devido à pouca valorização dos sinais e sintomas iniciais.

A síndrome de Sjögren primária (SSp) afeta principalmente mulheres, na proporção de 9:1, e ocorre em todas as idades, classicamente entre a quarta e quinta décadas de vida. A real incidência da doença permanece desconhecida, sendo estimada entre 0,004 e 4%.

A prevalência mundial da SSp é estimada em torno de 0,5%,[9] existindo variações regionais e entre países[10] (China de 0,33 a 3%, Suécia de 0,2 a 2,1%, Grécia de 0,6 a 2,9%). Na população geriátrica, a prevalência varia entre 0,1 e 4,8%.[11]

Etiopatogenia

Mecanismos etiopatogênicos da doença

A Tabela 89.1 apresenta o modelo etiopatogênico multifatorial da SS, no qual a interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos desencadearia uma resposta imunológica anormal marcada pela perda da tolerância a autoantígenos, por meio de mecanismos mediados por células, anticorpos e citocinas, determinando inflamação tecidual e alterações funcionais dos órgãos.[12,13]

Predisposição genética

Os estudos epidemiológicos evidenciaram a tendência familiar no desenvolvimento da síndrome de Sjögren. Dos marcadores genéticos, os que apresentam melhor correlação à doença são os alelos componentes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), existindo polimorfismo quando são comparadas diferentes populações com doença primária.

Em caucasianos, a SSp foi relacionada com o aumento de 50% na frequência do HLA-DR3,[14,15] em particular ao haplótipo HLA-DR3, B8, DQ-2, com nulidade do gene C4A, em comparação com a população geral.[16]

A associação do HLA-DR3 à produção de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB parece ser mais estreita do que a associação à doença em si, visto que 60 a 90% desta população caucasiana produtora de autoanticorpos apresentaram positividade para o alelo.[17]

Devido à grande semelhança entre um dos subgrupos do LES com a SSp no que se refere ao perfil genético (HLA-DR3), ao padrão de autoanticorpos (anti-Ro/SSA), à sobreposição de manifestações clínicas e aos efeitos relacionados com a expressão de interferona tipo 1, cogita-se a possibilidade de a SS primária ser uma variação do LES com receptores para linfócitos determinando sua migração para locais extranodais.

Na associação à AR, a SS parece estar relacionada com o HLA-DR4, com predominância das manifestações oculares e padrões de resposta terapêutica peculiares, sugerindo diferenças no processo de doença.

Fatores ambientais

Não existem evidências ligando um agente infeccioso ao desenvolvimento da SS. Os estudos observacionais envolvendo os herpes-vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e herpes-vírus humano-6 não demonstraram associação definitiva à doença.[18–21]

Acredita-se que o desenvolvimento da doença possa estar relacionado com a infecção por formas mutantes destes vírus que, além de geneticamente diferentes, teriam comportamento antigênico distinto, conforme sugerido por estudos com vírus EBV e HTLV-1.[22,23]

Outra teoria é que tais vírus poderiam infectar cronicamente os tecidos glandulares, o suficiente para iniciar a resposta imunológica, porém com níveis de antígenos e material genético indetectáveis pelos métodos disponíveis.

Tabela 89.1 Acometimento glandular na síndrome de Sjögren.

Mucosas acometidas	Alterações funcionais
Ocular	Xeroftalmia com hiperemia, queratite, ardor, prurido, fotofobia e ulcerações
Orofaríngea	Xerostomia com estomatite, faringite, dor, dificuldade de deglutição, alterações da gustação, cáries dentárias, candidíase
Esofágica	Refluxo gastresofágico
Gástrica	Dispepsia, queimação, plenitude gástrica
Intestinal	Síndrome da má absorção I
Nasal	Rinite com obstrução
Laringotraqueal	Laringotraqueíte com tosse seca
Brônquica	Bronquite, bronquiolite com tosse
Vaginal	Vaginite seca com dispareunia

A linfocitose infiltrativa difusa (DILS), apresentada por pacientes infectados pelo HIV-1, e a síndrome seca associada à infecção pelo HCV constituem entidades distintas da síndrome de Sjögren.

Fatores hormonais

A influência dos hormônios sexuais em diversos distúrbios orgânicos, principalmente do estrógeno, vem sendo demonstrada pela elucidação de mecanismos de modulação do endotélio vascular, do sistema de hemostasia e do sistema imune.

Em particular, na síndrome de Sjögren, a possibilidade de o estrógeno estar relacionado com a doença é sugerida pela maior prevalência nas mulheres em idade fértil, assim como maior incidência de doença em menopausadas fazendo uso de terapia de reposição hormonal.[24]

Gatilhos na resposta imunológica

As infecções virais das glândulas exócrinas funcionariam como gatilhos na resposta imunológica por meio da indução de necrose tecidual e mudança na dinâmica de apoptose celular, que resultaria tanto na exposição de antígenos virais, quanto na expressão de antígenos intracelulares como alfafodrina, Ro/SSA e La/SSB.

Os gatilhos seriam responsáveis também pela ativação da resposta imunológica inata que utilizaria o sistema de receptores *Toll* (TR's), *Toll-like* (TLR's) e CD91+ com capacidade de reconhecer padrões moleculares predeterminados compartilhados por grandes grupos de microrganismos e produtos apoptóticos.

As células epiteliais glandulares, principais mediadoras da resposta imune, bem como as células dendríticas e endoteliais, ao serem ativadas, expressariam moléculas de adesão celular e citocinas, determinando a migração regional de células inflamatórias.

A deflagração dos mecanismos imunológicos adaptativos seria mediada principalmente pelas células epiteliais e dendríticas, capazes de ativar as células T e B por meio do processo de apresentação de antígenos mediado pelo complexo MHC e moléculas coestimulatórias (CD28, CD40, B2-7).

Os linfócitos T CD4+ do subtipo *helper* ativariam os linfócitos T CD8+ e os linfócitos B, estabelecendo a lesão inflamatória mediada por células, anticorpos e imunocomplexos, além da seleção de células de memória e formação de estruturas semelhantes a centros germinativos.

A perpetuação da resposta inflamatória seria atribuída à interface dos sistemas de resposta inata e a adaptativa que se comportariam de maneira coestimulatória.

As células epiteliais, estimuladas pelos TLR's levariam à expressão aumentada de MHC-I, CD54/ICAM-1, CD40 e CD95/Fas, desencadeando um ciclo vicioso de migração, ativação e retenção de linfócitos no tecido inflamado, assim como a ativação de metaloproteases e apoptose de células glandulares.

A destruição glandular seria desencadeada por mecanismos apoptóticos que envolvem os sistemas mediados por perforinas, granzima A e Fas/ligante Fas, entretanto, a lesão tecidual isoladamente não justifica os déficits qualitativos e quantitativos observados nos pacientes com manifestações clínicas, visto que nessas biopsias haveria muitos ductos e ácinos preservados.

Citocinas

O perfil imunológico da síndrome de Sjögren é extremamente complexo. A análise histológica das glândulas exócrinas sugere importante participação dos linfócitos TCD4+ nos mecanismos de lesão.

A presença de citocinas associadas ao padrão de resposta Th1 como interferona gama (INF-γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a presença de infiltrado linfocítico do tipo TCD8+ e a atuação de enzimas deflagradoras de apoptose são fatos que apontam para a importância do braço celular na fisiopatologia da doença, sobretudo em relação à lesão glandular.

A hiper-reatividade, a hiperproliferação e a mutação somática policlonal dos linfócitos B, presentes de maneira mais intensa na doença, são embasadas pela produção de citocinas Th2, incluindo interleucina (IL)-6 e IL-10, autoanticorpos e imunocomplexos, alguns dos quais com atividade de crioglobulinas e fator reumatoide.

A hiperprodução do fator ativador de células B (BAFF) parece correlacionar-se a aumento da proliferação e prolongamento da sobrevida de células B.

A hipersecreção do BAFF também se correlaciona a maior incidência dos linfomas. A maioria deles é da linhagem de células B, com aspectos histológicos variáveis, o MALT é o subtipo mais comum.

O uso de agentes biológicos nas últimas duas décadas tem fornecido ideias sobre a importância de esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento, na perpetuação e na progressão da doença.

Os últimos ensaios clínicos randomizados com biológicos ativos contra o TNF-α (infliximabe e etanercepto)[25,26] não demonstraram resultados positivos no controle da doença, sugerindo um papel secundário desta citocina.

A depleção de células B pelo anticorpo anti-CD20 (rituximabe) se mostrou capaz de reduzir os sintomas sistêmicos como a fadiga, embora os resultados na melhoria do fluxo salivar sejam influenciados pela duração da doença.[27,28]

O epratuzumabe é um anticorpo contra a sialoglicoproteína CD22, presente nos linfócitos B, e atua bloqueando a migração destas células para os locais inflamados.[29]

Autoanticorpos

Os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB estão presentes na doença primária em cerca de 80 e 70% dos casos, respectivamente. O anti-Ro/SSA reconhece, ao menos, duas proteínas complexadas ao RNA.

Os anticorpos anti-Ro/SSA codificam duas proteínas antigênicas; uma de 52 kDa (Ro52) que é a mais frequente na SSp, e a outra contra a proteína de 60 kDa (Ro60) que é mais prevalente no LES.

O anti-La/SSB é direcionado contra uma proteína de 47 kDa associada à RNA polimerase III, sendo menos sensível, apresentando-se complexado ao antígeno anti-Ro/SSA, porém mais específico para SSp que o anti-Ro/SSA.

O anti-Ro e o anti-La não apresentaram evidência direta de patogenicidade *in vivo* na SS como ocorre no lúpus neonatal, embora os anticorpos anti-Ro/SSA sejam capazes de mediar eventos citotóxicos *in vitro*.

Os autoanticorpos dirigidos contra os receptores muscarínicos da acetilcolina poderiam bloquear a transmissão neuroglandular, o que resultaria em sintomas da síndrome seca.

Neste aspecto, a SS se assemelharia às outras doenças autoimunes órgão-específicas, como a miastenia *gravis* e a doença de Graves, em que anticorpos antirreceptores lesionariam a estruturas celulares.

Mecanismos das disfunções glandulares

Os trabalhos recentes colocam as alterações funcionais das células epiteliais como as responsáveis pelos distúrbios secretórios glandulares na SS.[30] As alterações na dinâmica da concentração do cálcio e os déficits da estimulação neuroendócrina seriam os principais mecanismos.

Nas glândulas exócrinas a acetilcolina se liga aos receptores muscarínicos M3 na superfície das células acinares, o que determina a produção de um segundo mensageiro, o 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3), que se difunde pelo citoplasma até o retículo plasmático, causando a liberação de cálcio.

O aumento da concentração intracelular de cálcio leva à abertura dos canais de cloreto sensíveis ao cálcio na membrana apical, e à abertura dos canais de potássio na membrana basolateral.

O cloreto passa do ambiente intracelular para o lúmen do ducto e arrasta consigo o sódio para manter o equilíbrio elétrico. Cria-se, portanto, um gradiente osmótico que determina o transporte de água para o lúmen ductal por meio dos canais de aquaporina-5.

A presença maciça do cálcio no citoplasma é tóxica para a célula, por isso o aumento de sua concentração e a amplificação de sua ação acontecem em ondas rápidas no retículo sarcoplasmático, por ação do IP3 e ADP-ribose via receptor de rianodina (RyR).

A curta duração do fenômeno é assegurada pela ação de tampões intracelulares do cálcio, pela captação dos íons pelas demais organelas e pela ação das Ca^{2+}–ATPases que transportam os íons para o espaço extracelular.

O aumento da produção de óxido nítrico por ação do óxido nítrico sintetase levaria a uma superprodução de

ADP-ribose, que desencadearia dessensibilização e hipofunção dos receptores RyR.

O aumento da expressão dos receptores muscarínicos M3 na superfície das células epiteliais reflete, provavelmente, um déficit dos neurotransmissores explicados pelo bloqueio deles por autoanticorpos anti-M3, pelo aumento da liberação de colinesterases e pelo bloqueio dos receptores da acetilcolina pelas citocinas inflamatórias como IL-1a, IL-1b e TNF-a.

Portanto, as citocinas, os autoanticorpos e as metaloproteases interferem nos processos entre a matriz extracelular e as células epiteliais, ocasionando alterações na diferenciação, maturação e distribuição dos canais de aquaporina-5 e nos mecanismos humorais de neurotransmissão, resultando na disfunção celular e consequente limitação na produção da secreção glandular.

Quadro clínico

A Tabela 89.2 apresenta as alterações morfofuncionais do acometimento glandular na síndrome de Sjögren.

Envolvimento ocular

O envolvimento ocular manifesta-se por meio da KCS, caracterizada pela redução da secreção lacrimal, com diminuição do componente aquoso e deficiência na produção de mucinas. Como consequência, há destruição do epitélio da conjuntiva, córnea e do bulbo, com desenvolvimento de complicações como ulcerações e infecções.

Os sintomas são insidiosos, com piora no período noturno. A sensação de queimação nos olhos, de corpo estranho, o prurido e a fotofobia são as principais manifestações. O exame clínico revela dilatação dos vasos conjuntivais e bulbares, inflamação pericorneal, irregularidade do filme lacrimal e dilatação das glândulas lacrimais.

Tabela 89.2 Manifestações orgânicas inflamatórias na síndrome de Sjögren.

Órgãos	Lesões estruturais
Pele	Lesões vasculíticas, lesões urticariformes, lesões eritematoanulares
Articulações	Sinovites
Serosas	Pleurite, pericardite
Sistema hematológico	Anemia, doença crônica, anemia hemolítica, trombocitopenia autoimune
Pulmões	Bronquiectasias Pneumonites intersticiais, H. arterial pulmonar.
Trato gastrintestinal	Esofagite Gastrite atrófica
Pâncreas	Pancreatite autoimune
Rins	Nefrite tubulointersticial, G. membranoproliferativa
Sistema nervoso	Polineuropatias, mononeurite múltipla, neurite do trigêmeo, neurite facial, mielite transversa Distúrbios cognitivos e afetivos Síndromes cerebelares Meningoencefalite
Sistema vascular	Fenômeno de Raynaud Vasculite neutrofílica e linfocítica
Sistema reticuloendotelial	Linfoproliferação

A sensação de olho seco é decorrente do aumento da força de atrito entre a pálpebra superior e o globo ocular, quando a primeira desliza sobre o segundo no ato de piscar.

O estímulo físico, ocasionado pela diminuição da secreção de água e mucinas pelo tecido glandular inflamado, é transformado em estímulo elétrico pelas fibras A-delta, sendo conduzido até o sistema nervoso central, onde é processado.

A despolarização persistente de fibras C leva a amplificação do estímulo e sensibilização central, contribuindo para perpetuação do mecanismo de dor crônica e inibição do sistema parassimpático, agravando a disfunção secretória.

O déficit de lubrificação da córnea leva a descamação epitelial e formação de úlceras, expondo terminações nervosas responsáveis pela percepção aguda de dor, com consequente adaptação voltada à proteção contra o estímulo agressor.

O teste de *Schirmer*, que avalia a quantidade de lágrima produzida pelas glândulas, consiste na introdução da extremidade arredondada e dobrada de um papel de filtro com 30 mm de comprimento no saco conjuntival da porção lateral da conjuntiva inferior.

Após manter os olhos do paciente fechados por cinco minutos, remove-se o papel anotando o comprimento da área umedecida. A distância inferior a 5 mm torna o teste anormal.

Utiliza-se o *Break-up-time* (BUT) para avaliar a integridade do filme lacrimal, e a quebra rápida do filme indica anormalidades nas camadas de mucinas ou lipídios da córnea. A técnica do exame consiste em colocar 2,5 mℓ de fluoresceína a 1% no fórnix inferior de cada olho e pedir ao paciente para piscar uma a duas vezes.

Com o microscópio de lâmpada de fenda avalia-se o intervalo de tempo da última piscada e o aparecimento de áreas escuras, não fluorescentes. O tempo de ruptura inferior a 10 segundos é considerado anormal.

Com a coloração rosa de bengala é possível avaliar as alterações epiteliais causadas pela redução da secreção lacrimal na superfície ocular. O corante é uma solução de anilina a 1%, que impregna o epitélio desvitalizado da córnea e conjuntiva.

O teste consiste na instilação de 2,5 mℓ da solução no fórnix inferior dos olhos. A leitura do exame se faz com o microscópio de lâmpada de fenda, anotando-se o número de áreas alaranjadas em três regiões: conjuntiva lateral, nasal e córnea.

A contagem das áreas lesionadas constitui um escore, definido de 0 a 3+. O escore 1+ corresponde à presença de poucos pontos vermelhos, o escore 2+ a muitos pontos vermelhos e o escore 3+ a pontos vermelhos confluentes. A soma dos escores nas três regiões de cada olho constitui o escore rosa de bengala do olho.

A distribuição dos pontos define dois tipos de acometimento: a queratite punctata e a queratite filamentar.

Envolvimento orofaríngeo

A alteração na quantidade e qualidade da saliva ocasiona sensação de secura, queimação na boca, alterações gustativas e dificuldade em deglutir alimentos sólidos.

Ao exame físico, observa-se mucosa oral seca, espessada, eritematosa, saliva escassa e espessa, fissura eritematosa na superfície dorsal da língua, atrofia filiforme das papilas linguais, cáries dentárias e infecção por *Candida* sp.

O aumento das glândulas salivares acontece em 30 a 50% dos pacientes, acometendo principalmente as parótidas e as submandibulares.

O fluxo salivar pode ser medido com e sem estimulação. Os valores normais do teste não estimulado são superiores a 1,5 mℓ em 15 min, e, no teste estimulado, maiores que 3,5 mℓ em cinco minutos.

Na interpretação dos resultados há que se considerar os fatores que interferem na produção da saliva como idade, sexo, horário do dia, medicamentos e uso de nicotina.

Outro método quantitativo é o teste de *Saxon*, simples, bem tolerado, de custo baixo e reprodutível, consistindo na mastigação de uma gaze esterilizada 10310 cm durante dois minutos.

Anota-se o peso inicial da gaze, contida em um tubo de plástico de 60 mℓ. Logo após a mastigação, é reintroduzida no tubo e novamente pesada.

A quantidade de saliva produzida em dois minutos é calculada subtraindo-se o peso inicial do tubo plástico com

a gaze seca do peso do tubo com a gaze mastigada. Os valores menores que 2,75 g são considerados como baixa produção de saliva.

A sialografia é um método radiológico que consiste na avaliação das alterações anatômicas das glândulas parótidas. A introdução de contraste hidrossolúvel tornou o método mais sensível e específico, entretanto, efeitos colaterais como edema de parótida, dor e ocasionalmente reação alérgica limitam o seu uso.

A cintigrafia das glândulas salivares utilizando Tc 99m avalia funcionalmente as glândulas salivares. Nos pacientes com síndrome de Sjögren, a captação do radioisótopo pelas glândulas e a sua concentração na saliva encontram-se diminuídas ou ausentes; tais achados correlacionam-se a redução do fluxo salivar e alterações na sialografia.

A biopsia labial é o método mais específico para o diagnóstico. Está indicada tanto para confirmação da doença, quanto para a diferenciação com outras condições que cursam com xerostomia ou aumento glandular.

A amostra deve ser retirada da mucosa do lábio inferior, entre a incisura angular e a região média, e corada pela hematoxilina-eosina. A amostra deverá conter pelo menos 4 lóbulos intactos para análise do escore focal.

O achado mais característico da síndrome de Sjögren é o infiltrado linfocitário. A sialoadenite focal é caracterizada pela presença de 50 ou mais linfócitos em um campo de 4 mm, localizados inicialmente ao redor dos ductos e posteriormente estendendo-se para o acometimento lobular completo, inclusive com formação de estruturas semelhantes a centros germinativos.

A presença de ilhas de células epimioepiteliais também é um achado típico da doença. Apesar da presença de destruição, fibrose e atrofia de alguns lóbulos, a maioria permanece intacta ao exame histológico. A hiperplasia do epitélio ductal, juntamente com o infiltrado linfocítico, são responsáveis pelo aumento do tamanho das glândulas.

Manifestações constitucionais

A Tabela 89.3 apresenta as manifestações orgânicas inflamatórias da síndrome de Sjögren. As manifestações constitucionais como fadiga, astenia, febre, artralgias e mialgias podem ser resultantes da liberação de mediadores inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF-α e INF-γ.

A fadiga permanece como a queixa principal na maioria dos pacientes; atribuem-se à liberação de citocinas os distúrbios no ritmo do sono e, em alguns casos, à associação à fibromialgia. Os distúrbios do ritmo do sono também são atribuídos ao ciclo vicioso de polidipsia e noctúria motivados pela xerostomia.

Envolvimento cutâneo

O acometimento da pele é caracterizado pela presença de lesões vasculíticas em 10% dos casos, com envolvimento de pequenos vasos na forma de vasculite secundária. O envolvimento dos vasos é decorrente de um mecanismo de hipersensibilidade do tipo III, com padrão histológico leucocitoclástico.

Os complexos imunes são depositados na parede dos vasos, ativando o complemento e as células endoteliais. O endotélio ativado e lesionado pelo sistema complemento altera seu fenótipo em favor da produção de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão celular que coordenam a migração de polimorfonucleares.

Tabela 89.3 Frequência dos autoanticorpos na síndrome de Sjögren (SS) primária, secundária, artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).[32]

Grupos de pacientes (N) autoanticorpos	SS 40 (%)	AR + SS 60 (%)	LES + SS 14 (%)	AR 40 (%)	LES 30 (%)
Ana-IFI> 1:40	80,9	36,6	100	17,5	100
FR > 20 µℓ/mℓ	69	71,6	28,5	80	20
SSA-Ro (ID em ágar)	80,9	16,6	64,2	0	36,6
SSB-La (ID em ágar)	71.4	11.6	42.8	0.0	6.6
Mitocondrial (IFI)	7,1	1,6	14,2	0	0

Ducto salivar (IFI)	28,5	28,3	0	22,5	13,3

IFI = imunofluorescência indireta para anticorpo antinuclear, antimitocondrial, antiducto salivar. Substratos: células HEP-2, fígado e rim de rato, glândula salivar de macaco. ID em ágar – imunodifusão – substrato: extrato celular Wil-2, timo de coelho. FR = fator reumatoide – nefelometria.

O ciclo vicioso inflamatório acarreta lesões estruturais e funcionais, o que resulta em aumento da permeabilidade endotelial, favorecimento da ativação da hemostasia, alterações do tônus vasomotor, traduzindo clinicamente em lesões purpúricas palpáveis, lesões urticariformes, livedo reticular, máculas, pápulas, pústulas e úlceras.

Estas lesões se distribuem mais comumente nas extremidades inferiores, à exceção das lesões urticariformes que se localizam com frequência no tronco, braços e até face.

Outras manifestações cutâneas associadas à SS são: o eritema maculopapular por fotossensibilidade, eritema anular relacionado com o antígeno Ro, eritema nodoso, púrpura trombocitopênica, líquen plano, vitiligo, granuloma anular e paniculite granulomatosa.

O fenômeno de Raynaud ocorre em 35% dos casos e é decorrente da hiper-reatividade da microcirculação da derme em resposta à ação de agentes vasoativos liberados pelas células endoteliais em consequência do frio e do estresse.

Envolvimento musculoesquelético

As manifestações inflamatórias articulares são comuns. Durante a evolução da doença, cerca de 50% dos pacientes se queixam de artralgias, e é provável que desenvolvam sinais inflamatórios locais com eritema, calor, rubor e rigidez matinal.

A sinovite é caracteristicamente simétrica, intermitente, e acomete articulações periféricas, principalmente mãos e joelhos. As apresentações poliarticulares crônicas diferem da artrite reumatoide pelo seu caráter não erosivo e deformante.

O comprometimento muscular, que ocorre em 2,5 a 10% dos pacientes, é subclínico e pode se manifestar como mialgia. Além do mecanismo mediado por liberação de citocinas, em alguns casos, observa-se presença de reação inflamatória local.

Os quadros clássicos de miosite com fraqueza da musculatura da cintura escapular e pélvica, elevação dos marcadores de lesões celulares e achados típicos na eletromiografia devem levantar a hipótese de sobreposição com a polimiosite.

O acometimento vasculítico do território muscular pode produzir um quadro clínico semelhante, pelo caráter inflamatório infiltrativo de células monucleares nos vasos e capilares do epi e endomísio.

Manifestações hematológicas

A anemia é leve, normocítica e normocrômica ou microcítica e hipocrômica, e pode ser explicada pelo bloqueio na mobilização dos estoques de ferro por ação das citocinas.

A produção de autoanticorpos contra receptores de membrana das hemácias e plaquetas determina anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica. A agranulocitose e a pancitopenia são outras manifestações descritas.

Envolvimento respiratório

A inflamação das serosas pode ocorrer, sendo mais comum o derrame pericárdico subclínico. A pericardite aguda é rara. O derrame pleural acontece em menos de 1% dos casos, com característica de exsudato inflamatório linfocitário.

O sistema respiratório é frequentemente acometido e as manifestações clínicas dependem da topografia e do mecanismo de lesão. Alguns relatos recentes descrevem a predominância do acometimento dos brônquios e bronquíolos, embora outros demonstrem maior prevalência da doença intersticial pulmonar.

O acometimento do epitélio respiratório levando à secura das mucosas com quebra de barreira mucosa ocasiona

tosse crônica, dispneia, bronquite e bronqueolite.

O envolvimento das vias respiratórias inferiores é caracterizado por proliferação dos folículos linfoides peribronquiolares (bronquiolite folicular) acarretando obstruções, bronquiectasias e infecções. As infecções respiratórias recorrentes têm sido aventadas como a maior causa de óbito nos pacientes.

A lesão intersticial pulmonar ocorre em aproximadamente 25% dos casos. A inflamação e a fibrose do parênquima são responsáveis pelas manifestações clínicas como dispneia e tosse. O exame físico pode evidenciar crepitações pulmonares em velcro, com predomínio em bases, típico da fibrose pulmonar.

A radiografia de tórax evidencia infiltrado reticular, ou reticulonodular. As provas de função pulmonar revelam um padrão restritivo com baixa capacidade de difusão do monóxido de carbono. O lavado broncoalveolar demonstra predomínio de linfócitos.

A tomografia de tórax, com cortes finos, evidencia padrão em vidro fosco e/ou traves de fibrose, e a biopsia pulmonar diferencia padrões de pneumonite intersticial.

A hipertensão pulmonar pode se desenvolver a partir do acometimento do parênquima ou dos vasos pulmonares pelo processo inflamatório.

A presença de imagens nodulares, linfadenopatias hilares e mediastinais deve levantar a hipótese de linfoma.

Envolvimento gastrintestinal e hepatobiliar

O trato gastrintestinal superior, o pâncreas e o fígado são os principais órgãos envolvidos. A disfagia ocorre em 30% dos casos, relacionada com a diminuição do volume de saliva ou a disfunção da motilidade esofágica semelhante à esclerodermia.

As náuseas e os sintomas dispépticos são manifestações comuns e se relacionam com os achados histológicos de gastrite crônica atrófica e infiltração linfocitária.

A má absorção pode ocorrer no comprometimento do intestino delgado. Constipação intestinal, diarreia, cólon irritável ou espástico são manifestações presentes na síndrome de Sjögren.

O desequilíbrio na secreção pancreática leva à insuficiência pancreática leve, mas a pancreatite esclerosante autoimune é pouco comum.

A hepatomegalia ocorre em 25 a 58% dos pacientes e as alterações laboratoriais como a elevação da fosfatase alcalina e da gamaglutamil transferase ocorrem em 25 a 33% dos casos. A associação da doença a cirrose biliar primária e hepatite autoimune é relatada.

Envolvimento renal

A nefrite tubulointersticial é caracterizada por infiltrado linfocitário que pode invadir e danificar o epitélio tubular, evoluindo para atrofia e fibrose. A lesão deste compartimento pode resultar em acidose tubular, diabetes insípido nefrogênico e hipopotassemia isolada.

Outra apresentação menos comum de acometimento renal é a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos circulantes, habitualmente associada à crioglobulinemia mista. Os tipos histológicos mais comuns são a glomerulonefrite membranosa e a membranoproliferativa.

Cistite intersticial pode se manifestar por meio de disúria, polaciúria, noctúria e urgência miccional.

Envolvimento neurológico

O comprometimento do sistema nervoso periférico na síndrome de Sjögren primária tem sido descrito em aproximadamente 10% dos pacientes, traduzindo-se pelo acometimento sensitivo e motor dos nervos. Apresenta-se como uma polineuropatia sensitiva, simétrica, distal e afeta mais as extremidades inferiores, com leve anestesia e parestesia em “dedos de luva”.

A biopsia dos nervos periféricos sugere que o processo degenerativo axônico seja consequência de lesões vasculíticas, caracterizadas por infiltrado inflamatório perivascular. A lesão direta dos nervos por infiltração linfocítica é rara.

A mononeurite múltipla, as radiculopatias, a mielite aguda transversa e a mielopatia crônica progressiva podem

ocorrer na doença. A bexiga neurogênica, assim como hipotensão ortostática, hiperidrose, dor abdominal, diarreia, obstipação e pupilas midriáticas podem ser decorrentes da neuropatia autonômica.

O envolvimento dos nervos cranianos se faz na porção central e periférica, e o achado mais frequente é o acometimento do 5º par, caracterizado pela neuropatia sensitiva do trigêmeo. A lesão do nervo facial, menos frequente, traduz-se pela paralisia de Bell, a do 8º par, pela perda da audição e disfunção vestibular periférica, e o acometimento do III, IV e VI pares resultam em diplopia.

No sistema nervoso central, o comprometimento é multifocal, recorrente, aditivo e progressivo, revelando-se por meio de hemiparesias, convulsões, movimentos desordenados, síndromes cerebelares, encefalopatia e meningoencefalite asséptica. As alterações nas funções cognitivas e os distúrbios psiquiátricos também têm sido relatados na doença.

Envolvimento vascular

A doença vascular inflamatória é uma manifestação da SS, e ocorre em 20 a 30% dos casos. O acometimento vascular multivisceral tende a ser insidioso e de progressão lenta, afetando glândulas salivares, rins, pulmões, estômago, intestino delgado, cólon, pâncreas, fígado, baço, músculos e sistema nervoso.

Do ponto de vista histopatológico, são descritos dois tipos distintos de doença inflamatória vascular: a doença vascular neutrofílica e a doença vascular linfocítica.

A primeira é definida pela infiltração (≥ 5%) de neutrófilos nas paredes dos vasos e a presença de pelo menos uma das seguintes alterações: necrose fibrinoide, oclusão do lúmen vascular e extravasamento de eritrócitos. Este tipo de alteração é indistinguível da vasculite leucocitoclástica. Esta forma associa-se à presença do fator reumatoide e a altos títulos de anti-Ro.

A doença vascular inflamatória linfocítica é caracterizada pela invasão e destruição das paredes dos vasos por linfócitos, plasmócitos e monócitos, juntamente com as alterações encontradas na doença neutrofílica. Esta forma esta mais associada à baixa reatividade imunológica.

Envolvimento reticuloendotelial

A síndrome de Sjögren primária apresenta maior risco de desenvolvimento de linfomas quando comparada às outras doenças e à população geral. A linfoproliferação maligna pode ocorrer no início ou tardiamente, em média 6,5 a 7 anos após o diagnóstico. A prevalência do linfoma chega a aproximadamente 5% nos pacientes com SS.

Vasculite cutânea, neuropatia periférica, crioglobulinemia, hipocomplementemia e leucopenia se associam a um risco maior de linfoproliferação maligna. A IL-18 parece se correlacionar a hipocomplementemia e parotidomegalia, fatores preditivos de doença linfoproliferativa maligna, enquanto a IL-12 parece ter ações opostas.

Diagnóstico laboratorial

O hemograma revela anemia leve normocítica, normocrômica em 25% dos pacientes. A leucopenia, a linfopenia e a eosinofilia ocorrem em 20% dos casos, enquanto a trombocitopenia é um achado raro.

Na avaliação da atividade inflamatória, tem-se a elevação da velocidade de hemossedimentação em 80 a 90% dos pacientes. Entre as proteínas de fase aguda, a proteína C reativa habitualmente apresenta-se pouco elevada.

Na eletroforese de proteínas, a elevação policlonal da gamaglobulina é o achado mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 80% dos pacientes. A hipergamaglobulinemia monoclonal é evidenciada, especialmente quando a síndrome se apresenta com manifestações extraglandulares ou associadas aos linfomas.

A presença dos anticorpos antinucleares é comum na doença primária, o fator reumatoide ocorre em 75 a 90% dos soros, e um número significante de pacientes apresenta crioglobulinas mistas contendo FR IgM monoclonal.

A positividade dos anticorpos nucleares é de 90%, sendo o padrão pontilhado fino o mais frequente. Os anticorpos anti-SSA-Ro e anti-SSB-La estão presentes em aproximadamente 80% dos pacientes.

Como é apresentado na Tabela 89.4, no trabalho realizado por Taliberti e Genth,[31] o fator reumatoide foi encontrado em 69% dos pacientes com a doença primária e em 71,6 e 28,5% dos pacientes com doença associada a AR e LES, respectivamente.

A frequência dos autoanticorpos, SSA e SSB na síndrome de Sjögren primária e associada ao LES e à AR foi de 80,9, 64,2 e 16,6% para anti-SSA e 71,4, 42,8 e 11,6% para o anti-SSB, respectivamente. Os anticorpos dirigidos a tecidos glandulares ou antiducto salivar ocorreram em 50% dos pacientes.

Em um estudo recente envolvendo 400 pacientes com doença primária evidenciou-se positividade do fator reumatoide em 38% dos casos.[32]

Critérios diagnósticos

Quando não existe um sinal ou sintoma de referência com sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar o diagnóstico de uma doença, sinais e sintomas refletindo as principais características definidoras da entidade são organizados em critérios diagnósticos.

Vários critérios têm sido propostos para a síndrome de Sjögren, diferindo entre si na ênfase dada às manifestações clínicas, histológicas ou laboratoriais da doença.

O critério inicial de Boston (1965) baseou-se apenas nos sintomas orais e oculares. Já o de São Francisco (1979) incluiu a biopsia de glândulas salivares como parâmetro objetivo e específico.

No critério de Copenhagen (1986), os componentes orais e oculares tornaram-se objetivos por meio dos testes funcionais. O critério de San Diego (1986), além da biopsia, introduziu os marcadores sorológicos FAN, FR, anti-SSA e anti-SSB.

O critério europeu (1993) reuniu os seis parâmetros anteriores, isto é, os sintomas orais e oculares, os testes funcionais oculares, os exames das glândulas salivares, a biopsia labial e os autoanticorpos. A presença de quatro parâmetros confere ao critério uma sensibilidade de 93,5% e uma especificidade de 94%.

O critério mais recente proposto em 2002 é o Americano-Europeu,[33] como mostrado na Tabela 89.5. Foi composto pelos seis parâmetros, sendo quatro deles referentes aos sintomas de securas de olhos e boca, aos testes funcionais oculares e orais, enquanto os outros dois, relacionados com a presença dos autoanticorpos e os achados histológicos das glândulas salivares.

No diagnóstico da doença primária são necessários quatro dos seis parâmetros, incluindo os autoanticorpos e a biopsia labial como obrigatórios. Nestas condições, a sensibilidade e especificidade do critério elevou-se para 95%.

Os pacientes portadores das doenças LES, ESP, AR, DMTC, miopatia inflamatória, tireoidite e hepatite autoimune são classificados como SS secundária, quando apresentarem um sintoma de xeroftalmia ou xerostomia, e mais dois dos quatro parâmetros objetivos, isto é, os testes oculares, os testes de função salivar, os autoanticorpos e a biopsia labial.

Tratamento

Os cuidados preconizados no tratamento das manifestações oculares e orais da doença incluem evitar fatores que agravem os sintomas como ambientes com baixa umidade do ar, climas secos, ventos, fumaça de cigarro e substâncias anticolinérgicas.

Os medicamentos como os fenotiazídicos, antidepressivos, antiespasmódicos e descongestionantes devem ser evitados.

O tratamento da xerostomia visa ao alívio dos sintomas e à prevenção das complicações decorrentes da hipossalivação. Os princípios básicos são a estimulação do fluxo salivar, a reposição de saliva e a profilaxia das infecções.

As medidas para estimulação da produção de saliva incluem o uso de balas cítricas, frutas secas e chicletes sem açúcar, que têm custo reduzido em comparação aos produtos específicos para xerostomia como enxaguatórios bucais, pasta de dente, gel lubrificante e até mesmo saliva artificial.

Caso as medidas iniciais sejam insuficientes, pode-se lançar mão de secretagogos administrados por via oral. A pilocarpina, agonista do receptor muscarínico M3, demonstra eficiência no aumento do fluxo salivar.

O cevimeline, derivado da acetilcolina, apresenta eficácia na redução dos sintomas. Ambas as substâncias têm efeitos colaterais colinérgicos que podem limitar seu uso.

Dentre as medidas indicadas para reposição de saliva, o uso de água é suficiente para restaurar a umidade da

cavidade oral, embora nos casos com maior comprometimento salivar sejam necessárias preparações comerciais à base de hidromelose ou metilcelulose.

O paciente deve manter-se hidratado, evitando respirar com a boca aberta, consumir cafeína, fumar e utilizar substâncias anticolinérgicas.

A prevenção das cáries dentárias é feita por aplicação tópica de flúor, escovação cuidadosa, aplicação de fio dental após cada refeição, uso de antisséptico bucal e suspensão da ingestão de alimentos à base de sacarose nos intervalos das refeições.

Tabela 89.4 Critérios diagnósticos do Grupo Americano-Europeu-2002 para síndrome de Sjögren.[33]

Sintomas oculares estão presentes se houver positividade na resposta de pelo menos uma das três perguntas	Você tem olhos secos diariamente, persistentemente, por três ou mais meses? Você tem sensação recorrente de areia nos olhos? Usa lágrimas artificiais mais que três vezes/dia?
Sintomas orais estão presentes se houver positividade na resposta de pelo menos uma das três perguntas	Você tem sensação de boca seca por três ou mais meses? Você tem aumento recorrente ou persistente das glândulas salivares? Você frequentemente bebe líquidos para auxiliar a deglutição de alimentos secos?
Evidências objetivas de acometimento ocular são definidas por resultado positivo de pelo menos um dos seguintes testes	Teste de Schirmer, sem anestesia (≤ 5 mm em 5 min) Teste Rose-Bengal ou outro teste de secura ocular (≥ 4 de acordo com o sistema de Van Bijsterveld)
Histopatologia	Sialoadenite linfocítica focal em pequenas glândulas salivares, avaliada por especialistas em histopatologia, com escore focal ≥ 1, definido como o número de focos linfocíticos (adjacentes a um ácino aparentemente normal, contendo mais que 50 linfócitos) por 4 mm^2 de tecido glandular
Evidências objetivas de acometimento glandular salivar são definidas por resultado positivo de pelo menos um dos seguintes testes	Sialometria não estimulada (≤ 1,5 mℓ em 15 min) Sialografia parotídea demonstrando presença de sialoectasias difusas, sem evidência de obstrução dos ductos principais Cintigrafia demonstrando lentidão de captação, redução da concentração e/ou excreção atrasada do marcador
Existência de autoanticorpos contra os antígenos Ro/SSA ou La/SSB, ou ambos, no soro	–

A candidíase oral é tratada com preparações tópicas de nistatina ou miconazol. Em casos refratários pode ser necessário uso tópico de anfotericina B.

A secura nasal pode provocar obstrução das narinas, agravando a xerostomia, que pode ser tratada com umidificação à base de soluções salinas.

A secura da vagina e da pele é tratada com lubrificantes e loções umidificantes, e a ingestão de medicamentos deve ser sempre acompanhada de grande quantidade de líquidos.

O tratamento do comprometimento ocular na síndrome de Sjögren visa prevenir a evaporação do filme lacrimal, aumentar a quantidade e melhorar a qualidade da lágrima, assim como diminuir seu escoamento. Além da melhora dos sintomas, buscam-se a prevenção de complicações como a queratite, blefarite e ulcerações.

A lubrificação dos olhos com lágrima artificial é a principal intervenção terapêutica. Em geral, as preparações diferem em viscosidade e em tempo de duração. Para reposição da camada aquosa são utilizadas a hidromelose 0,3%, ou a metilcelulose 0,3%, associadas aos agentes dispersores como álcool polivinílico, polietilenoglicol, ou dextrana.

Os géis e as pomadas lubrificantes podem ser utilizados no período noturno. Os pacientes com produção excessiva de muco podem se beneficiar do uso de acetilcisteína, e, nos casos refratários, os agentes muscarínicos podem ser prescritos.

Outras modalidades terapêuticas tópicas podem ser alternativamente empregadas como a ciclosporina 0,05% em solução oftálmica emulsificada.

A oclusão dos pontos lacrimais é medida eficaz na diminuição da drenagem para a cavidade nasal. O procedimento é reservado para os casos refratários à reposição lacrimal. Pode ser feito temporariamente, com silicone, fios de sutura ou rolhas, ou definitivamente por técnicas de cauterização térmica, ou a *laser*.

Na abordagem das manifestações sistêmicas, o tratamento visa reduzir os sinais e sintomas, interferindo na progressão do processo inflamatório visceral da doença, por meio do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides, imunomoduladores não citotóxicos, imunossupressores e agentes biológicos.[34]

Os sintomas gerais de febre, mialgia e fadiga, quando relacionados com os mediadores da resposta inflamatória sistêmica, podem responder ao uso de anti-inflamatórios, porém, medidas para estimular a qualidade do sono como o uso de inibidores da recaptação de serotonina e os exercícios físicos podem ser necessárias.

As manifestações cutâneas com substrato vasculítico leucocitoclástico devem ser tratadas com os corticosteroides. As manifestações não vasculíticas como eritema maculopapular e anular respondem aos antimaláricos.

O comprometimento musculoesquelético é tratado de forma escalonada com analgésicos comuns, AINEs e antimaláricos. O difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina são bem tolerados. Nos casos resistentes, emprega-se o metotrexato.

As manifestações do trato gastrintestinal como a doença do refluxo e a dispepsia são tratadas com o uso de inibidores de bomba de prótons, pró-cinéticos e modificações dietéticas.

O envolvimento visceral pelo processo inflamatório como as pleuropericardites, as pneumonites intersticiais, as glomerulonefrites, as vasculites e as polineurites tem indicação terapêutica desde os corticoides em doses moderadas até os imunossupressores como azatioprina ou ciclofosfamina.

O *pulse* de corticosteroides e os agentes citotóxicos como a ciclofosfamida são necessários para o tratamento das lesões viscerais que exercem impacto negativo sobre a morbimortalidade como a vasculite do sistema nervoso central e periférico, as glomerulonefrites e a doença pulmonar intersticial.

Na doença pulmonar, a azatioprina constitui opção terapêutica à ciclofosfamida.

A reposição oral de bicarbonato e potássio é suficiente para controle da acidose tubular renal causada pela nefrite intersticial.

Na polineuropatia simétrica sensitiva os tricíclicos devem ser evitados por seus efeitos anticolinérgicos; dá-se preferência nestas situações à gabapentina. Nas mononeurites e polineuropatias, o uso de imunoglobulina humana intravenosa é opção na falha terapêutica.

Apesar dos resultados promissores iniciais com inibidores do TNF-α, estudos subsequentes não fornecem suporte para utilização de infliximabe e etanercepte na doença.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal contra o CD20, marcador expresso na superfície dos precursores de células B, que provoca depleção dos linfócitos B. Os trabalhos têm demonstrado resultados promissores no controle dos sinais clínicos da doença, sobretudo a melhora objetiva do fluxo salivar e a diminuição da fadiga.

Em um estudo envolvendo 16 pacientes, 67% obtiveram resposta clínica com o uso do epratuzumabe em 32 semanas mensurada por melhoria no teste de Schirmer, na sialometria não estimulada, na fadiga e na velocidade de hemossedimentação.

Capítulo 90

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas

Andréa Barranjard Vannucci Lomonte e Cristiano Augusto de Freitas Zerbini

Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas pertencem à família das doenças do tecido conjuntivo, caracterizadas por inflamação crônica da musculatura estriada e fraqueza muscular proximal. Compreendem um grupo de patologias de características peculiares, as quais estão listadas a seguir:

- Polimiosite
- Dermatomiosite
- Dermatomiosite juvenil
- Miosite associada à neoplasia
- Miosite associada a outra doença do colágeno
- Miosite por corpúsculo de inclusão.

Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos para polimiosite e dermatomiosite foram elaborados em 1975, por Bohan e Peter (Tabela 90.1).[1]

Epidemiologia

A incidência anual estimada das miopatias inflamatórias idiopáticas varia de 2 a 10 casos por milhão.[2,3] Em relação à idade de início, há uma nítida distribuição bimodal, com picos entre 10 e 15 anos nas crianças, e entre 45 e 60 anos nos adultos. Quando a miopatia está associada a outra doença vascular do colágeno, a idade de início é semelhante àquela da condição associada, enquanto a miosite por corpúsculo de inclusão e a miosite associada a neoplasias são mais comuns após os 50 anos de idade.

De maneira geral, as miopatias inflamatórias idiopáticas acometem as mulheres duas vezes mais que os homens, ao contrário da miosite por corpúsculo de inclusão que afeta o sexo masculino duas vezes mais que o feminino.

Tabela 90.1 Critérios para diagnóstico de polimiosite e dermatomiosite.

Critérios individuais	Fraqueza muscular proximal simétrica Níveis elevados de enzimas musculares Alterações miopáticas à eletroneuromiografia Biopsia muscular com evidência de miosite *Rash* cutâneo típico de dermatomiosite
Critérios diagnósticos	Polimiosite Definida: todos os critérios de 1 a 4 Provável: três critérios de 1 a 4

	Possível: dois critérios de 1 a 4
	Dermatomiosite
	Definida: três critérios de 1 a 4 mais *rash* cutâneo
	Provável: dois critérios de 1 a 4 mais *rash* cutâneo
	Possível: um critério de 1 a 4 mais *rash* cutâneo

As diferenças étnicas são evidentes: as menores taxas da doença são relatadas em japoneses e as maiores no grupo afro-americano.

Patogênese

As miopatias inflamatórias idiopáticas são processos imunomediados, que se acredita serem desencadeados por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Fatores genéticos

Foram identificadas associações entre as miopatias inflamatórias idiopáticas e alguns genes do HLA, como alelos DRB1*0301 para polimiosite e miosite por corpúsculo de inclusão, HLA DQA1 0501 para dermatomiosite juvenil e polimorfismo 308A do fator de necrose tumoral para fotossensibilidade na dermatomiosite.[4] Também foram identificados alelos de risco e protetores associados a diferentes autoanticorpos miosite-específicos e miosite-associados, o que pode refletir mecanismos patogênicos diferentes nas diversas formas de apresentação das miopatias. Em um estudo, O'Hanlon *et al.*[5] demonstraram em uma grande população de pacientes americanos de descendência europeia que alelos do haplótipo ancestral 8.1 são fatores de risco importantes para miosite com autoanticorpos antissintetase/Jo-1, La, PM/Scl e Ro presentes, sendo os alelos B*0801 e DRB*0301 os principais marcadores de risco no HLA. Outros fatores genéticos identificados nesse trabalho foram a associação do alelo Cw*0304 ao anticorpo anti-PL-7, HLA B*5001 e DQA*0104 a anti-SRP, HLA DRB1*11 a anti-Ku e HLA DQA1*06 a anti-La. Foi identificada uma sequência de aminoácidos no HLA DRB1 que confere proteção entre indivíduos produtores de autoanticorpos antissintetase/anti-Jo-1 e anti-PM/Scl.

Fatores ambientais

Os eventos específicos que desencadeiam as miosites idiopáticas permanecem desconhecidos, mas agentes infecciosos virais, como o *picornavírus*, têm sido fortemente implicados.

Autoimunidade

Há associação reconhecida com outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes melito tipo 1, cirrose biliar primária, miastenia *gravis* e doenças do tecido conjuntivo. Outra evidência de que as miopatias inflamatórias são doenças da autoimunidade é a existência de autoanticorpos associados à polimiosite e à dermatomiosite.

Mecanismos patogenéticos

As alterações patológicas encontradas nos músculos dos pacientes portadores de miosite idiopática fornecem importante evidência de um processo imunológico na patogênese dessas doenças.[6] As alterações na polimiosite parecem resultar de citotoxicidade antígeno-específica mediada por células, sendo encontrado infiltrado inflamatório em biopsia muscular, com predomínio de linfócitos T CD8. Na dermatomiosite, o mecanismo imunológico humoral parece desempenhar fundamental importância, ocorrendo uma vasculopatia mediada por complemento e com o infiltrado inflamatório muscular sendo constituído principalmente em linfócitos T CD4 e linfócitos B.

Características clínicas

A principal característica clínica das miopatias inflamatórias idiopáticas é a fraqueza muscular proximal simétrica. Podem estar presentes sintomas como fadiga, anorexia, perda de peso, febre e mialgia. Há aumento do nível das enzimas séricas derivadas do músculo esquelético. Alterações miopáticas compatíveis com inflamação são vistas à eletroneuromiografia e a histologia muscular mostra alterações inflamatórias.

Polimiosite

O início da polimiosite, no adulto, é insidioso e ocorre frequentemente ao longo de 3 a 6 meses. Os músculos das cinturas escapular e pélvica são os mais gravemente acometidos. Pode haver fraqueza dos músculos do pescoço, disfagia secundária ao acometimento da musculatura estriada do terço superior do esôfago e disfonia por fraqueza da musculatura da laringe. Mialgia, artralgia, artrite, fenômeno de Raynaud e edema periorbitário podem estar presentes.

O acometimento cardiopulmonar pode ocorrer em qualquer momento durante o curso da doença. Pneumonia aspirativa decorrente da dificuldade de deglutição é importante causa de morbimortalidade na polimiosite. Outras alterações pulmonares que podem ser observadas são pneumonite intersticial e fibrose intersticial. O envolvimento cardíaco geralmente é restrito a alterações eletrocardiográficas assintomáticas, mas pode haver arritmia supraventricular, miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva.

Dermatomiosite

Todas as manifestações clínicas descritas para a polimiosite também aparecem na dermatomiosite, mas nesta vários tipos distintos de *rash* cutâneo podem ser observados. Essas lesões podem surgir 1 ano ou mais antes do início da fraqueza muscular. As lesões cutâneas características são:

- Pápulas de Gottron: áreas eritematovioláceas simétricas sobre as superfícies extensoras das articulações interfalângicas e metacarpofalângicas, cotovelos, joelhos e maléolos mediais (Figura 90.1)
- Heliotropo: erupção eritematoviolácea das pálpebras superiores, frequentemente associada ao edema palpebral (Figura 90.2)
- Sinal do manto: eritema difuso da região posterior dos ombros e do tórax
- Sinal do V: eritema difuso nas regiões anterior do pescoço e superior do tórax
- Eritema em face, que pode ser agravado com a exposição solar
- Cutículas distróficas e eritema periungueal. Mãos de mecânico: fissuras e lesões ásperas, escuras, em regiões palmar e lateral dos dedos da mão.

Alguns pacientes com achados cutâneos clássicos de dermatomiosite confirmados por biopsia não apresentam evidência de doença muscular, condição chamada de dermatomiosite amiopática. Cerca de 10% das dermatomiosites se enquadram nessa categoria. Pode haver evolução para fraqueza muscular ao longo do tempo, encontrando-se maior prevalência de associação a neoplasia nessa forma de dermatomiosite.

Foi descrita a ocorrência de dermatomiosite após terapia com interferona alfa.[7]

Figura 90.1 Pápulas de Gottron: lesões eritematosas sobre a superfície extensora das articulações metacarpofalângicas e

interfalângicas, observadas precocemente em dermatomiosite.

Figura 90.2 Heliotropo: *rash* eritematovioláceo sobre as pálpebras em paciente com dermatomiosite.

Dermatomiosite juvenil

A dermatomiosite juvenil difere da forma do adulto pela coexistência de calcificações ectópicas, lipodistrofia, vasculite e fraqueza muscular. A gravidade e a progressão das lesões cutâneas e da miopatia variam; em alguns pacientes a remissão é completa com pouco ou nenhum tratamento. Entretanto, quando há vasculite associada à dermatomiosite, o curso da doença pode ser fulminante.

Miosite e outras doenças vasculares do colágeno

As características das miopatias inflamatórias idiopáticas podem ser encontradas em alguns pacientes com esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e doença mista do tecido conjuntivo.

Miosite e malignidade

A neoplasia pode preceder ou vir após o início da fraqueza muscular, sendo mais comum a associação à dermatomiosite. A frequência de neoplasia de ovário é maior que a esperada em mulheres com dermatomiosite. A vasculite cutânea, com infartos periungueais e ulcerações digitais pode surgir na miosite associada à neoplasia. Na maior parte dos casos, os tumores são sólidos e incluem, além do câncer de ovário, câncer de pulmão, colo do útero, bexiga e estômago. O autoanticorpo miosite-específico anti-155/140 está associado a aumento no risco de neoplasia.[8]

Miosite por corpúsculo de inclusão

Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, acima dos 50 anos de idade, com início insidioso e progressão lenta. Os sintomas aparecem frequentemente 5 a 6 anos antes do diagnóstico. A fraqueza muscular, diferentemente da polimiosite, tem padrão assimétrico, distal ou focal. As alterações à eletroneuromiografia podem ser neurogênicas ou mistas, neurogênicas/miopáticas. O achado característico da miosite por corpúsculo de inclusão à biopsia é a presença de vacúolos intracelulares nas fibras musculares. Em alguns pacientes, a doença continua a evoluir lentamente, ao passo que, em outros, ela parece estagnar.

Grupos sorológicos miosite-específicos

Anticorpos antinucleares detectados por imunofluorescência estão presentes em mais de 80% dos pacientes com miosite idiopática.[9] Os autoanticorpos encontrados podem ser miosite-específicos, praticamente exclusivos dessas doenças, e miosite-associados, tipicamente observados em pacientes com síndromes de superposição.

Os anticorpos miosite-específicos são dirigidos contra RNA sintetases citoplasmáticas, outras proteínas citoplasmáticas, ribonucleoproteínas e certos antígenos nucleares. São marcadores de subgrupos de pacientes com manifestações clínicas, forma de início da doença e prognósticos característicos (Tabela 90.2).[10–13]

O anticorpo anti-Jo-1 ocorre em cerca de 20% dos pacientes com miopatia inflamatória idiopática e é mais comumente encontrado em polimiosite. Pacientes com esse anticorpo tipicamente apresentam miosite e várias formas de acometimento extramuscular, incluindo doença pulmonar intersticial, artrite não erosiva, fenômeno de Raynaud e "mãos de mecânico". Esse conjunto de manifestações é conhecido como síndrome antissintetase. Outros anticorpos antissintetase reconhecidos ocorrem coletivamente em cerca de 20% dos pacientes e compreendem anticorpos anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Ha e anti-Zo, sendo associados a quadro clínico semelhante ao observado com o anticorpo anti-Jo-1.[12]

Tabela 90.2 Síndromes associadas a autoanticorpos miosite-específicos e miosite-associados.

Autoanticorpo	Características
Antissintetase*	Polimiosite ou dermatomiosite
	Início relativamente agudo, geralmente na primavera
	Febre
	Artrite
	Fenômeno de Raynaud
	Doença intersticial pulmonar
	Resposta moderada ao tratamento, com persistência da doença
Anti-SRP**	Polimiosite
	Início bastante agudo
	Ocorre geralmente no outono
	Fraqueza muscular grave, com miopatia necrosante
	Envolvimento cardíaco
	Disfagia
	Resposta ruim ao tratamento
Anti-Mi2	Dermatomiosite
	Miopatia leve
	Sinal da manta e do V do decote
	Supercrescimento cuticular
	Resposta boa ao tratamento
Anti-PMS-1	Miosite
	Ocorre em 7,5% dos pacientes
Anti-CADM140	Dermatomiosite amiopática
	Pneumopatia intersticial rapidamente progressiva
Anti-200/100kD	Miosite
	Anticorpo anti-HMG CoA redutase
	Associado a uso prévio de estatina
	Miopatia necrosante
	Boa resposta à terapia imunossupressora

Anti-SAE	Dermatomiosite
	Pode se apresentar, inicialmente, com dermatomiosite amiopática
	Disfagia
Anti-155kD	Dermatomiosite
	Ocorre em 21% dos pacientes
	Associação ao HLA DQAI*0301
	Sinal do V
Anti-p155/140	Dermatomiosite
	Eritema flagelado
	Associação a malignidade
	Pápulas de Gottron
	Heliotropo
Anti-Ku	Miosite
	Síndrome de sobreposição com esclerose sistêmica
Anti-PM/Scl	Miosite
	Síndrome de sobreposição com esclerose sistêmica

*Anti-Jo-1 é o anticorpo miosite-específico mais comum. Outros anticorpos antissintetase incluem anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Ha e anti-Zo. **SRP = partícula de reconhecimento de sinal.

Os anticorpos anti-Ku e anti-PM/Scl são anticorpos miosite-associados observados na síndrome de sobreposição miosite-esclerose sistêmica.[14]

Exames complementares

Exames laboratoriais

O aumento da creatinofosfoquinase (CPK) sérica é indicador de gravidade da doença na maioria dos pacientes. Entretanto, níveis de CPK normais podem ser observados no início da doença e em casos avançados com atrofia muscular. Outras enzimas musculares estão elevadas, como aldolase, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e desidrogenase láctica (DHL). A velocidade de hemossedimentação é normal em 50% dos pacientes com polimiosite, não sendo bem correlacionada à atividade da doença.

Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia mostra a seguinte tríade clássica em polimiosite:

- Fibrilações espontâneas e atividade insercional aumentada
- Descargas de alta frequência, bizarras
- Potenciais de unidade motora polifásicos, de baixa amplitude e curta duração.

Biopsia muscular

Os achados histológicos incluem necrose, degeneração e regeneração das fibras musculares. Em polimiosite, vê-se um infiltrado inflamatório focal no endomísio, com predomínio de linfócitos T CD8, fibras musculares destruídas e substituídas por tecido conjuntivo e adiposo e atrofia de fibras musculares tipo II. Em dermatomiosite, a lesão primária no músculo é localizada nos vasos sanguíneos, uma vez que ocorre deposição de imunocomplexos

em parede vascular. O infiltrado inflamatório muscular na dermatomiosite tem localização perivascular e em perimísio, com predomínio de linfócitos T CD4 e linfócitos B, sendo típico o achado de atrofia perifascicular e fibrose.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética desempenha várias funções na avaliação das miopatias inflamatórias idiopáticas. Por esse exame é possível visualizar áreas de edema na miosite ativa, fibrose e calcificações, possibilitando determinar o melhor local para a biopsia muscular. Por não ser um exame invasivo, a ressonância tem a vantagem de poder ser repetida em série para determinar a resposta ao tratamento. Além disso, pela espectroscopia por ressonância nuclear magnética, pode-se obter informação sobre o metabolismo muscular, sendo este um método bastante sensível para detectar anormalidades na forma amiopática da dermatomiosite, na qual a força muscular e as enzimas musculares são normais.[15] A sequência T1 da ressonância magnética é útil para a avaliação do dano muscular ao indicar a perda de massa muscular e a reposição por tecido gorduroso, enquanto a sequência STIR é importante na avaliação da atividade da doença, ao mostrar processo inflamatório identificado por conteúdo líquido nos tecidos. Deve ser realizada ressonância nuclear magnética das coxas.

Diagnóstico diferencial

As miosites idiopáticas devem ser diferenciadas de outras condições que causem fraqueza muscular que, por sua vez, podem ou não estar associadas a aumento das enzimas musculares (Tabela 90.3).[16]

Tratamento

A fisioterapia exerce importante papel no tratamento das miopatias. O exercício melhora a força muscular, possibilitando que seja mantida a amplitude dos movimentos e prevenindo contraturas. Terapia física e reabilitação devem ser iniciadas precocemente. Pacientes com fraqueza muscular grave devem ser submetidos a exercícios passivos com a finalidade de prevenir contraturas articulares. Tão logo ocorra melhora da força muscular, devem ser iniciados exercícios isométricos, com progressão para exercícios isotônicos conforme tolerados.[17]

Tabela 90.3 Diagnóstico diferencial entre miopatias inflamatórias idiopáticas.

Infecções	Substâncias/medicamentos
Virais: influenza, parainfluenza, HIV, coxsackievirus, citomegalovírus, adenovírus, echovírus, Epstein-Barr Bacterianas: piomiosite, doença de Lyme Fúngicas Parasitárias: toxoplasmose, tricuríase	Substâncias ilícitas: cocaína, heroína Álcool Corticosteroides Outros: colchicina, antimaláricos, penicilamina, zidovudina, inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas)
Miopatias endócrinas: • Hipotireoidismo • Hipertireoidismo • Síndrome de Cushing • Acromegalia	Rabdomiólise: • Trauma muscular extenso • Convulsão • Uso abusivo de álcool, incluindo o estado hipercinético do delirium tremens • Exercício físico • Hipertermia maligna
Distúrbios eletrolíticos: • Hipopotassemia	Neurológicas: • Esclerose lateral amiotrófica

• Hipocalcemia • Hipofosfatemia • Hiponatremia ou hipernatremia	• Miastenia *gravis* • Distrofias musculares
Miopatias mitocondriais: • Miopatias metabólicas • Distúrbio no metabolismo dos lipídios, carboidratos e purinas	Outras: • Síndrome hipereosinofílica • Miopatia sarcoide • Miosite focal • Miopatia amiloide • Miofasciite macrofágica • Miopatia inflamatória idiopática familial

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Corticoide é o tratamento de primeira linha para qualquer miopatia inflamatória idiopática. Inicialmente, administra-se prednisona 1 mg/kg/dia, mas, em casos graves, pode ser utilizada a metilprednisolona intravenosa. A melhora clínica pode ser notada nas primeiras semanas de tratamento ou gradualmente, ao longo de 3 a 6 meses. A redução da dose de corticoide deve ser realizada lentamente. Quando não houver resposta à corticoterapia, outro agente pode ser associado, geralmente o metotrexato ou a azatioprina. O metotrexato costuma ser administrado na dose de 7,5 a 25 mg/semama, por via oral; a azatioprina é usada na dose de 2 a 3 mg/kg/dia.[18] Outras opções terapêuticas que podem ser utilizadas em casos resistentes são: hidroxicloroquina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida, ciclosporina e tacrolimo. Nos casos graves, em pacientes imunocomprometidos ou com processos infecciosos, pode ser usada imunoglobulina intravenosa. Há descrição do uso de agentes antifator de necrose tumoral alfa com resultados conflitantes, enquanto estudos com rituximabe mostram resultados favoráveis, mesmo em casos com características de pior prognóstico.[19,20] Hidroxicloroquina, tacrolimo tópico e protetor solar podem ser usados no tratamento das lesões cutâneas da dermatomiosite. Alguns pacientes com miosite por corpúsculo de inclusão se beneficiam com o tratamento corticoide e citotóxico, pela redução na taxa de progressão da doença, mas, nessa forma de miopatia, a terapia física e os exercícios têm papel central.

Prognóstico

O prognóstico varia de acordo com o grupo clínico e sorológico ao qual o paciente pertence. Pacientes que se encaixam nos grupos de pior prognóstico são aqueles com miosite grave, doença cardiopulmonar, miosite associada à neoplasia e grupos sorológicos com autoanticorpos antissintetase ou anti-SRP. Eles apresentam benefício com tratamento mais precoce e mais agressivo. Estudos mais recentes mostram que a sobrevida em 5 anos varia de 75 a 95%.[21]

Capítulo 91

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

Maria Teresa C. Caleiro e Luciana Parente Costa Seguro

Conceito

O conceito original caracteriza a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) como uma entidade com características clínicas de três doenças: lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES) e dermatomiosite/polimiosite (DM/PM), associadas à presença do anticorpo anti-U1RNP em altos títulos. A síndrome foi descrita por Sharp *et al.* em 1972.[1]

Embora alguns estudiosos questionem sua existência como entidade clínica distinta, especialistas da área confirmam em estudos suas características clínicas, imunológicas e imunogenéticas.[2]

Epidemiologia

A prevalência da DMTC não é conhecida, mas estima-se que seja por volta de 10/100.000, sendo mais comum que ES e DM/PM e menos comum que LES. Os estudos acerca da DMTC mostram que a idade de início varia de 4 a 56 anos, com maior prevalência na terceira e quarta décadas de vida. A doença parece ser mais grave nas crianças.[3] A predileção pelo sexo feminino é evidente em uma relação que varia de 9:1 até 24:1 em correlação ao sexo masculino. Estudos epidemiológicos na Finlândia detectaram incidência anual de DMTC de 8/1.000.000 de adultos e de 1/1.000.000 de crianças.[4]

Etiopatogenia

A etiopatogenia da DMTC é desconhecida. Nos últimos anos, estudos imunogenéticos encontraram associação da DMTC com HLA-DR4 e, menos frequentemente, com HLA-DR1 e DR2. Também foram descritas associações genéticas entre autoimunidade relacionada com o anti-U1RNP e regiões do cromossomo 3.[1,5]

Fisiopatologia

A fisiopatologia das doenças difusas do tecido conjuntivo tem sido amplamente estudada nos últimos anos. Na DMTC, modificações estruturais de antígenos, em especial do antígeno RNP e seus RNAs associados, deflagram um processo autoimune com quebra da tolerância imunológica. Há ativação do sistema imune inato via receptores *Toll-like* 3/7/8, produção de autoanticorpos contra componentes do *spliceosome* (em especial U1-RNP), ativação de linfócitos B e de linfócitos T CD4 e CD8.[5]

Anatomia patológica

Alterações vasculares, com proliferação da íntima e hipertrofia da média em artérias e arteríolas são características. Há também descrições de vasculite, com ou sem necrose fibrinoide. Infiltrado inflamatório e fibrose são demonstrados em diversos tecidos.

Quadro clínico

O início da doença é habitualmente insidioso e o sexo feminino é geralmente acometido na terceira ou quarta década de vida. As manifestações clínicas mais frequentes na apresentação da doença são fenômeno de Raynaud (FR), edema difuso de dedos e mãos, artralgia ou artrite, disfunção esofágica e fraqueza muscular. Sintomas constitucionais como febre, poliadenopatia, perda de peso, astenia, fadiga e adinamia também são comuns. A maior parte dos órgãos e sistemas pode ser acometida em alguma fase da doença, sendo a doença pulmonar de alta prevalência.[1]

Na descrição inicial da síndrome, Sharp *et al.* encontraram as seguintes manifestações como sendo os achados mais comuns, aparecendo, cada um, em pelo menos 68% dos pacientes: artrite, artralgia, edema difuso de mãos, FR, alteração de motilidade esofágica, miosite, linfadenopatia e hipergamaglobulinemia.

A seguir, serão destacadas as manifestações clínicas separadamente.

Articular

A artralgia tem alta prevalência em todas as casuísticas, acometendo até 100% dos pacientes. A artrite afeta 53 a 100% dos doentes, sendo o sintoma inicial em 50 a 89% dos casos. Suas características são variáveis, sendo em geral mais grave que no LES. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes apresentam artrite erosiva, no entanto são poucas lesões ósseas, pequenas e assimétricas. O envolvimento articular geralmente é simétrico e poliarticular, semelhante ao padrão da artrite reumatoide. Pode evoluir com deformidades como artropatia de Jaccoud ou, mais raramente, artrite mutilante.

Cutâneo

A manifestação cutânea mais prevalente é o FR, que está presente em 75 a 90% dos pacientes e pode anteceder o aparecimento das outras manifestações clínicas em anos. Em geral está associado ao edema de dedos e mãos. FR grave é fator preditivo de maior mortalidade em adultos. O FR é resultado de microangiopatia que pode ser demonstrada em 70% dos pacientes por meio da capilaroscopia periungueal. As alterações da microvasculatura são semelhantes às da ES (padrão SD), com capilares ectasiados, micro-hemorragias e áreas avasculares.

A esclerodactilia (espessamento da pele dos dedos) aparece em 75 a 86% dos pacientes. Espessamento cutâneo em outras localizações (como face e antebraço) é menos frequente e o comprometimento difuso da pele (tórax e abdome) é raro.

Lesões cutâneas LES-símiles, como fotossensibilidade e *rash* malar, podem aparecer em 20% dos pacientes. Lesões da dermatomiosite (sinal de Gottron e heliótropo) são menos frequentes. Os pacientes podem apresentar ainda livedo reticular, telangiectasias e úlceras orogenitais. Há relatos de urticária vasculite hipocomplementêmica.

Úlceras digitais isquêmicas por FR intenso são frequentes. Pode haver ainda necrose de polpa digital por vasculite.

Nódulos subcutâneos e peritendinosos, cujo anatomopatológico é semelhante ao nódulo reumatoide, podem ser encontrados em superfícies extensoras de antebraços e mãos.

Muscular

A miosite é uma manifestação muito frequente, relatada em 51 a 90% dos pacientes em diferentes casuísticas. É pouco sintomática, com elevação discreta de enzimas musculares (CPK e aldolase) e boa resposta ao tratamento. Quando sintomática, predomina fraqueza em musculatura proximal de membros. Há raros relatos de miopatia grave e refratária. A eletroneuromiografia demonstra miopatia inflamatória proximal e a biopsia muscular mostra infiltrado inflamatório endomisial e perimisial de menor intensidade que na DM/PM.[6]

Pulmonar

O acometimento pulmonar está presente em até 85% dos pacientes, sendo sintomático em 27 a 30% dos casos. Quando sintomático e grave, é o principal fator de morbimortalidade.

Pneumopatia intersticial e fibrose pulmonar estão presentes em até 65% dos pacientes. Podem se manifestar com tosse e dispneia aos esforços. Achados na tomografia computadorizada de tórax são espessamento septal e

opacidades em vidro fosco e em favo de mel. A prova de função pulmonar demonstra distúrbio ventilatório restritivo e, mais precocemente, redução da difusão de monóxido de carbono (CO).[7,8]

A hipertensão arterial pulmonar acomete 23 a 75% dos pacientes e está relacionada com alterações da vasculatura pré-capilar. É classicamente a principal causa de óbito. Pode apresentar-se com fadiga, dispneia aos esforços, tontura e episódios de síncopes. No exame físico há hiperfonese de B2 em foco pulmonar. Pode haver queda da saturação de oxigênio no teste da caminhada de 6 min e redução da difusão de CO na prova de função pulmonar. No ecocardiograma, a medida da velocidade de regurgitação tricúspide acima de 2,8 m/s e da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) acima de 40 mmHg são sugestivas de HAP. A confirmação acontece pela medida direta invasiva da pressão da artéria pulmonar por meio de cateterização cardíaca.[9]

Outra manifestação comum é pleurite, que pode acontecer em até 50% dos casos. Há também casos de hemorragia alveolar, disfunção diafragmática, pneumonia e pneumonite aspirativas, tromboembolismo pulmonar e doença pulmonar obstrutiva.

Gastrintestinal

O trato gastrintestinal é frequentemente acometido.

O acometimento esofágico é o mais frequente, presente em 53 a 100% dos pacientes. Inicialmente pode ser assintomático. A alteração mais prevalente é a dismotilidade esofágica, acometendo 53 a 90% dos pacientes. Caracteriza-se por redução da pressão do esfíncter inferior do esôfago e redução ou ausência do peristaltismo. Pode se manifestar com pirose, mais frequente em pacientes com diagnóstico recente, e disfagia, caracteristicamente distal e para sólidos. A morbidade da doença esofágica está relacionada com as complicações do refluxo gastresofágico (DRGE) e às complicações extraesofágicas, principalmente pulmonares. Há relação positiva entre aperistalse esofágica e doença intersticial pulmonar relacionada com DRGE, evidenciada na tomografia.[10,11]

São descritas várias alterações do trato gastrintestinal, entre elas: síndrome de má absorção, hepatite autoimune, esteatose hepática, cirrose, pancreatite, vasculite mesentérica, diarreia secretora, pseudodivertículos em cólon, dilatação do delgado, *pneumatoides cystoides* de delgado; *pneumatosis intestinalis* e síndrome de Budd-Chiari.

Cardíaco

Do ponto de vista cardíaco, os três folhetos podem ser acometidos: pericárdio, miocárdio e endocárdio. A pericardite é a manifestação clínica cardíaca mais comum, com frequência de até 43%. Habitualmente o quadro é leve, mas há relatos de tamponamento. Miocardite é rara e grave, associada a pior prognóstico. Pode ser insidiosa e silenciosa. Parece acompanhar outros sinais e sintomas de atividade clínica, como febre, artrite e miosite. Em geral ocorre após 10 anos de doença. Até 32% dos pacientes podem apresentar lesões valvares. Há relato de vasculite coronariana com infarto agudo do miocárdio em paciente jovem. Alterações eletrocardiográficas, como sobrecargas e distúrbios da condução, podem acontecer em até 20% dos pacientes.[12]

Neuropsiquiátrico

O acometimento neuropsiquiátrico é raro na DMTC, mas estudos relatam prevalência de 10 a 55%, sendo de 21% em crianças. Entre as manifestações mais comuns estão a neuropatia do trigêmeo e a cefaleia, que pode ser relacionada com meningite asséptica. Existem relatos de mielite transversa, convulsões, coreoatetose, ataxia, rebaixamento do nível de consciência, distúrbios de memória, neuropatia periférica sensitiva e polirradiculoneuropatia aguda. Com relação a sintomas psiquiátricos, há relatos de psicose, delírio paranoide, síndrome do pânico e alucinações táteis e visuais. O quadro neuropsiquiátrico em geral acompanha outras manifestações sistêmicas como febre, miosite, adenomegalia, alopecia e nefropatia, com CPK aumentada, bicitopenia (glóbulos brancos e vermelhos) com teste de Coombs positivo. A análise do líquido cefalorraquidiano pode apresentar pleocitose leve e hiperproteinorraquia moderada.

Renal

Acometimento renal é raro e, quando presente, geralmente não é grave. A nefropatia mais frequente é a nefrite

membranosa com proteinúria leve e que não acompanha hipocomplementenemia. Há raros relatos de crise renal esclerodérmica.

No artigo original de Sharp *et al.*, nenhum dos 25 pacientes apresentava lesão renal, o que os levou à consideração de que esta nova conectivopatia poupava os rins. Estudos posteriores relataram nefropatia em até 40% dos pacientes, com predomínio da forma membranosa (até 50%).[13]

Oral e ocular

Estudos demonstram prevalência de até 94% de acometimento ocular. O comprometimento ocular mais frequente é o olho seco (xeroftalmia), isolado ou associado à xerostomia. Aproximadamente metade dos pacientes (48%) apresenta algum sintoma de ceratoconjuntivite seca, com confirmação por exames complementares. Vasculite retiniana foi demonstrada em 30% dos pacientes por estudo angiográfico retiniano, sem correspondência com a fundoscopia.

Estudos avaliando a xerostomia na DMTC mostram secreção salivar reduzida em 70% dos pacientes e processo inflamatório crônico nas glândulas salivares menores de 90 a 94% dos pacientes.

Endócrino

As doenças tireoidianas são mais frequentes na DMTC do que nas outras doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC): tireoidite de Hashimoto em 21% dos pacientes e doença de Graves em 2,6% (556 vezes mais frequente que na população geral).

As alterações endócrinas mais importantes relacionam-se com o tratamento, em especial as alterações secundárias à corticoterapia, como síndrome de Cushing e suas complicações (glaucoma, catarata, diabetes, hipertensão, osteoporose, entre outras).

Hematológico

Citopenias estão presentes na DMTC em razão da doença (atividade) ou do seu tratamento e é possível que haja comprometimento de qualquer série. Citopenia por uso de medicação citotóxica é mais comum que por atividade de doença. Foram relatadas anemia de doença crônica, anemia hemolítica, leucopenia e plaquetopenia. Em 10% dos casos de plaquetopenia há refratariedade ao tratamento habitual. A síndrome do anticorpo antifosfolipídio é rara.

Diagnósticos clínico, laboratorial e por imagem

Achados clínicos descritos anteriormente, comuns às doenças do tecido conjuntivo (LES, ES e DM/PM), quando presentes em conjunto, levam a suspeita de DMTC. A presença dos anticorpos anti-U1RNP é obrigatória. Alguns critérios diagnósticos foram sugeridos desde a descrição da doença. Os critérios mais usados atualmente, por apresentarem grande sensibilidade e especificidade, são os critérios de Kasukawa[14] (Tabela 91.1) e de Alarcón-Segovia[15] (Tabela 91.2), sugeridos em 1987.[15,16] Segundo a maioria dos critérios de classificação, a negatividade do anticorpo anti-dsDNA não é necessária. No entanto, por causa da alta especificidade deste anticorpo para LES quando pesquisado pela imunofluorescência indireta, sua positividade afasta o diagnóstico de DMTC, o que também é válido para o anti-Sm.

Tabela 91.1 Critérios de classificação propostos por Kasukawa *et al.* (1987).

Critérios	Especificações
Sintomas comuns	Fenômeno de Raynaud Edema de dedos ou mãos
Anticorpos anti-RNP presentes em títulos superiores a 1:1.000	–
Achados clínicos	Achados LES-símiles: poliartrite, linfadenopatia, eritema

	facial, pericardite ou pleurite, leucopenia (< 4.000/mm^3) ou trombocitopenia (< 100.000/mm^3)
	Achados ES-símiles: esclerodactilia, fibrose pulmonar, restrição pulmonar ou redução da capacidade de difusão (DCO < 70%), hipomotilidade ou dilatação do esôfago
	Achados PM-símiles: fraqueza muscular, aumento das enzimas musculares no soro (CPK), padrão miopático à eletroneuromiografia
Diagnóstico	DMTC será diagnosticada quando todas as três das seguintes condições forem preenchidas: • Pelo menos um dos sintomas comuns estiver presente • Presença de anti-RNP • Um ou mais achados em duas ou três das categorias de doença

Tabela 91.2 Critérios de classificação propostos por Alarcón-Segovia e Cardiel (1987).

Critérios	Especificações
Sorológico	Título de anti-RNP > 1:1.600
Clínico	Edema de mãos Sinovite Miosite Fenômeno de Raynaud Acroesclerose
Diagnóstico	Critério sorológico associado a pelo menos três critérios clínicos, incluindo sinovite ou miosite

Avaliação laboratorial

Com relação aos exames gerais, o hemograma pode evidenciar citopenias. As provas de atividade inflamatória (PCR e VHS) podem estar elevadas. A eletroforese de proteínas em geral apresenta hipergamaglobulinemia policlonal na DMTC sem tratamento ou em fases de atividade da doença. A avaliação das enzimas musculares (CPK, aldolase, AST, ALT, DHL) é importante pois a miopatia frequentemente é subclínica e, se não tratada, pode evoluir para miopatia clinicamente evidente. Análise da urina tipo I e função renal devem ser solicitadas para diferencial com LES, pois a DMTC raramente leva a quadro renal.

Os autoanticorpos são essenciais ao diagnóstico. Positividade do FAN com padrão pontilhado grosso e do anti-ENA (anticorpos antiantígenos extraídos do núcleo), em razão da presença de anticorpos anti-U1RNP em altos títulos (acima de 1:1.000) por hemaglutinação, são achados necessários mas não suficientes ao diagnóstico. Outros autoanticorpos podem estar presentes, como anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) e fator reumatoide. É possível a ocorrência de lúpus neonatal em filhos de gestantes com DMTC Ro+. Os anticorpos anticardiolipina podem ser encontrados em pacientes com DMTC e estão associados à plaquetopenia, mas raramente há síndrome antifosfolipídio. Os níveis de complemento são habitualmente normais.

Capilaroscopia

A capilaroscopia periungueal está indicada na presença do FR e na suspeita de DMTC e evidencia microangiopatia em 70% dos pacientes. As alterações da microvasculatura são semelhantes às da ES (padrão SD),

com capilares ectasiados, micro-hemorragias e áreas avasculares, além de redução da densidade capilar. A presença de áreas de desvascularização focal tem relação estatística com doença pulmonar intersticial.[17]

Avaliação articular

O exame radiológico articular anual é importante para evidenciar presença de erosões e caracterizar os quadros mais agressivos com destruição óssea.

Avaliação muscular

Pacientes com suspeita de miosite devem realizar eletroneuromiografia, que pode evidenciar miopatia inflamatória proximal, além de diferenciar de quadros neuropáticos. A biopsia muscular deve ser realizada em quadro graves, refratários ou com dúvida diagnóstica e pode mostrar achados semelhantes aos da PM e da DM, como infiltrado inflamatório perimisial e perifascicular.

Avaliação pulmonar

A avaliação pulmonar anual é importante para rastreamento de pneumopatia intersticial e de hipertensão da artéria pulmonar (HAP). Radiografia simples fornece informações tanto sobre o parênquima pulmonar como pode sugerir hipertensão pulmonar pela retificação de arco médio. A tomografia pulmonar de alta resolução anual torna possível o diagnóstico precoce de quadros leves ou iniciais. A prova de função pulmonar completa com medida dos volumes e da capacidade de difusão de monóxido de carbono (difusão de CO) também é importante para o diagnóstico precoce e para o seguimento dos pacientes. No ecocardiograma, a medida da velocidade de regurgitação tricúspide acima de 2,8 m/s e da PSAP acima de 40 mmHg são sugestivas de HAP. Neste caso, está indicado o cateterismo cardíaco para medida das pressões de câmaras direitas, que possibilita medida invasiva e mais fidedigna da PSAP (a ecocardiografia pode apresentar taxa de erro de até 50%, à custa de falso-positivos e falso-negativos). A biopsia pulmonar a céu aberto deve ser realizada em casos de dúvida da etiologia da doença pulmonar, principalmente quadros de vasculite grave e doenças infecciosas concomitantes.

Avaliação do trato gastrintestinal

Esofagograma contrastado com bário à procura de dismotilidade esofágica deve ser realizado, porém sua sensibilidade é baixa, ao redor de 53%. A manometria esofágica e a pH-metria de 24 h com sonda de dois canais apresentam sensibilidade próxima a 90% e possibilitam diagnóstico mais precoce da esofagopatia. Endoscopia digestiva alta (EDA) possibilita avaliação de doença do refluxo com possível complicação local (esofagite), particularmente em pacientes sintomáticos. Em casos de esofagite, a EDA deve ser realizada anualmente.

Tratamento

O tratamento da DMTC tem como base a experiência acumulada com as chamadas “doenças-mãe” da DMTC (LES, ES e PM, além da artrite reumatoide). O tratamento é adaptado a características próprias da DMTC e é guiado pelas manifestações e gravidade de cada paciente. De maneira geral, manifestações inflamatórias como *rash* cutâneo, artrite, miosite, linfadenopatia e serosite; e hematológicas como anemia, leucopenia e plaquetopenia, respondem bem à corticoterapia e às substâncias citotóxicas. As manifestações com características esclerodérmicas como FR, espessamento cutâneo e úlceras digitais respondem pouco aos corticosteroides e são abordadas de maneira semelhante à abordagem da ES, com vasodilatadores.[18]

Sintomas gerais

Sintomas constitucionais são frequentes. Devem sempre ser excluídas infecções, neoplasias ocultas e outras doenças sistêmicas. Febre em geral está associada a outros sintomas inflamatórios, como serosite, miosite, meningite asséptica e o quadro pode necessitar de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) ou corticosteroides (0,25 a 1 mg/kg). Fadiga, artralgias, mialgias podem ser tratadas com AINH, hidroxicloroquina ou corticosteroides

em baixas doses (até 10 mg/dia).

Manifestações cutâneas

As lesões cutâneas eritematosas, semelhantes ao LES ou a dermatomiosite, são tratadas semelhantemente com fotoproteção, corticosteroides tópicos e hidroxicloroquina. Corticoterapia sistêmica em doses baixas a moderadas (até 0,5 mg/kg/dia) pode ser necessária. As vasculites cutâneas podem necessitar de glicocorticoide em dose alta (1 mg/kg/dia) ou em pulsoterapia, além de substâncias citotóxicas como a azatioprina ou, em casos mais graves, ciclofosfamida.

O FR é intenso na DMTC e deve ser tratado com rigor. O uso de medidas físicas é indispensável, como aquecimento contínuo das áreas afetadas (uso de luvas e meias), uso de água aquecida em torneiras, adaptação do local de trabalho ou da atividade profissional do paciente, além de evitar situações relacionadas com vasoconstrição periférica, em especial o tabagismo. Todo cuidado para evitar ferimentos nos dedos e suas complicações deve ser adotado, o que inclui não retirar a cutícula. O tratamento farmacológico inclui substâncias vasoativas, destacando-se os bloqueadores de canal de cálcio como o nifedipino, na dose de 20 a 60 mg/dia. Entre os efeitos colaterais pode ocorrer hipotensão e piora do refluxo gastresofágico devido ao relaxamento do esfíncter inferior do esôfago. O diltiazem pode ser usado em pacientes que não toleram o nifedipino. Casos refratários ou com presença de ulcerações digitais e gangrena podem necessitar de antagonistas do receptor de endotelina (bosentana), inibidores da fosfodiesterase (sildenafila) ou agonistas da prostaciclina (epoprostenol, iloprost). Outras substâncias que parecem ter benefício no fenômeno de Raynaud são nitroglicerina tópica, inibidores do receptor de angiotensina II (losartana), antiplaquetários, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina). A simpatectomia, muito utilizada no passado, tem recorrência de mais de 25% em 2 anos e, atualmente, sua indicação é rara.

O espessamento cutâneo deve ser tratado com metotrexato; em casos mais graves e extensos, com comprometimento de tórax e abdome, pode ser usada ciclofosfamida. Não há relatos de bons resultados da calcinose com tratamento específico.

Manifestações articulares

Artrite pode ser leve, não erosiva e responsiva a AINH, antimaláricos e doses baixas de corticosteroides (até 20 mg/dia). Casos mais persistentes, com artrite erosiva, devem ser tratados com metotrexato, leflunomida, azatioprina ou sulfassalazina. AINH devem sempre ser associados a inibidor de bomba de prótons. Os medicamentos D-penicilamina, sais de ouro e anti-TNF-alfa estão contraindicados pelo risco de desenvolvimento da síndrome lúpus-símile. O quadro articular eventualmente vai necessitar de abordagem cirúrgica para prevenção ou correção de deformidades.

Manifestações musculares

Para tratamento do quadro muscular, deve-se utilizar corticosteroide em doses de 10 a 20 mg/dia, raramente superiores a 0,5 mg/kg/dia. Os casos refratários são raros e devem ser revistos quanto a diagnósticos diferenciais, como infecções, tireoidopatias e efeitos colaterais de substâncias como cloroquina e corticosteroide. O metotrexato é o fármaco de escolha quando a miosite é recidivante. Alguns pacientes podem necessitar de azatioprina, ciclofosfamida ou imunoglobulina intravenosa.

Serosites

As serosites (pleurite e pericardite) podem ser manejadas com AINH ou corticosteroides (0,25 a 1 mg/kg/dia). Casos raros de tamponamento cardíaco necessitam de abordagem invasiva com drenagem (e nestes casos sempre investigar infecções).

Manifestações cardíacas

Miocardite pode ser grave com instalação de insuficiência cardíaca. Em casos moderados a graves, está indicada

pulsoterapia com metilprednisolona seguida de corticosteroide 1 mg/kg/dia, associada à ciclofosfamida. Medidas de suporte e tratamento específico para insuficiência cardíaca devem ser realizados de acordo com a necessidade.

Manifestações pulmonares

Geralmente a doença intersticial pulmonar é assintomática e não necessita de tratamento imunossupressor. Casos sintomáticos ou em progressão devem receber glicocorticoides e imunossupressão com ciclofosfamida. Outras substâncias que podem ser usadas são azatioprina e micofenolato de mofetila. Há relatos de pneumonia intersticial aguda e hemorragia alveolar, que também necessitam de tratamento agressivo.

Hipertensão pulmonar é frequente na DMTC e é a principal causa de mortalidade relacionada com a doença. O diagnóstico precoce é importante para o início de medicações potencialmente eficazes. O tratamento inclui associação de medicamentos vasoativos e imunossupressores. As substâncias vasoativas incluem os antagonistas do receptor da endotelina (como o bosentana), os inibidores da fosfodiesterase 5 (como a sildenafila) e os análogos da prostaciclina (como o epoprostenol). O tratamento imunossupressor inclui glicocorticoides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e azatioprina. Medidas de suporte para insuficiência cardíaca devem ser adotadas, como uso de diuréticos e oxigenoterapia. A anticoagulação oral (alvo de INR entre 1,5 e 2,0) também é uma possibilidade para casos graves.

Manifestações gastrintestinais

Manifestações gastrintestinais são muito comuns nos pacientes com DMTC. As alterações de motilidade esofágica devem ser abordadas com dois objetivos principais: prevenir esofagite crônica e pneumonite aspirativa. Os pacientes devem ser orientados sobre medidas para prevenção de refluxo e devem receber inibidores da bomba de prótons em dose adequada. As medicações pró-cinéticas estão indicadas, porém o benefício é limitado, já que não têm ação na dismotilidade esofágica. Endoscopia digestiva alta deve ser realizada anualmente para avaliação da esofagite.

Quadros de constipação intestinal, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal e diarreias intermitentes por supercrescimento bacteriano são tratados com medidas de suporte, orientação higiênico-dietética (ingestão de fibras e líquidos), exercícios, substâncias pró-cinéticas e uso de antibióticos como metronidazol em casos selecionados. Casos graves sugestivos de pseudo-obstrução podem necessitar de períodos de jejum.

Manifestações neuropsiquiátricas

Manifestações neurológicas são incomuns. A abordagem terapêutica para quadros neurológicos inflamatórios (excluídas infecção e neoplasia) é glicocorticoide em alta dose (1 mg/kg/dia), associados a imunossupressão com azatioprina ou ciclofosfamida.

Manifestações renais

Acometimento renal é incomum e classicamente não é grave. Pacientes com glomerulonefrite membranosa leve podem ser observados. Casos mais importantes podem ser tratados com corticosteroides (0,25 a 1 mg/kg/dia) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Casos raros com síndrome nefrótica podem ser tratados com ciclofosfamida. A resposta a azatioprina e micofenolato de mofetila também parece ser favorável.

Crise renal esclerodérmica é rara, porém grave, e se manifesta com hipertensão, aumento de creatinina, anemia hemolítica microangiopática com esquizócitos no sangue periférico. Seu tratamento fundamenta-se no uso de IECA, em especial o captopril.

Manifestações hematológicas

A anemia de doença crônica melhora com o tratamento da doença de base. Mais rara, a anemia hemolítica necessita de glicocorticoide em dose alta e associação de substâncias citotóxicas. Leucopenia pode ser efeito colateral de medicamentos, necessitando de ajuste de doses ou troca da medicação. Em caso de leucopenia por atividade da doença, o tratamento é corticoterapia em dose baixa. Plaquetopenia pode necessitar de glicorticoide em

dose alta e terapia citotóxica. Imunoglobulina intravenosa pode ser indicada para atividade hematológica grave e refratária.

Uso de biológicos

Por ser uma patologia rara e em geral com manifestações leves, o uso de biológicos é restrito na DMTC. Até o momento há dois relatos de sucesso com uso de rituximabe em pacientes com DMTC,[19] e um relato de complicação com isquemia grave após o seu uso.[20]

Prognóstico

Por ser uma patologia rara, a DMTC pode ter seu tempo de diagnóstico lento, em média 3 a 4 anos, o que pode comprometer seu prognóstico. Inicialmente descrita como uma patologia benigna, sabe-se que a DMTC pode ter evolução grave.[35,37] Seus acometimentos esofágico, muscular e pulmonar são os principais responsáveis pela sua morbidade, sendo a HAP a maior responsável pelos índices de mortalidade.[9,21,22]

O índice de mortalidade de DMTC foi de 3,6% em 5 anos segundo Kasukawa, referindo-se a estudo realizado com 1.016 pacientes no Japão, e a HAP foi responsável por 26,1% dos óbitos.[14] Michels reviu o total de 224 pacientes com DMTC juvenil descritos na literatura e chegou ao índice de 7,6% de óbitos nos 25 anos de evolução da DMTC por diversas causas: infecção, complicações cerebrais, falência cardíaca, hipertensão pulmonar, falência renal e sangramento gastrintestinal.[3]

Capítulo 92

Síndrome de Behçet

Célio Roberto Gonçalves e Leandro Lara do Prado

A síndrome de Behçet é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida. Em sua patogênese estão implicadas autoimunidade e infecções por vírus e/ou bactérias (*Streptococcus sanguis* etc.).

A síndrome é caracterizada pela combinação de ulcerações orais (Figuras 92.1 a 92.3), ulcerações genitais em regiões do corpo, glande peniana e/ou bolsa escrotal, vulva, lábios maiores ou menores, parede vaginal e região perianal (Figura 92.4). As principais manifestações da síndrome de Behçet são: ulceração oral; ulceração genital (escrotal em homens); eritema nodoso; pseudofoliculite, acne; uveíte e/ou vasculite retiniana; poliartrite e/ou pseudopodagra; arterite; tromboflebite migratória; tromboses profundas; acometimento de sistema nervoso e acometimento gastrintestinal.

Estudos recentes de associação genômica ampliada em portadores da síndrome evidenciaram variações genéticas no complexo de histocompatibilidade principal (MHC) Classe I, com polimorfismos de genes codificadores da IL-10 e dos receptores de IL-23 e IL-12. Além disso, existe forte relação da presença do HLA-B51, sendo responsável por cerca de 20% do risco genético de desenvolvimento da doença.

As lesões cutâneas se apresentam como eritema nodoso (Figura 92.5), pseudofoliculite (Figura 92.6), eritema multiforme e/ou tromboflebite superficial migratória. O acometimento inflamatório ocular incide em 50 a 70% dos casos, com envolvimento da úvea, tanto uveíte anterior (iridociclite) como posterior (coroidite, coriorretinite) e/ou vasculite de retina, que, se não for tratada, pode levar à cegueira.

As manifestações neurológicas aparecem, muitas vezes, como acidentes vasculares cerebrais, meningoencefalites assépticas, hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), tromboses venosas e/ou aneurismas, e também em forma de manifestações neurológicas periféricas como polineuropatias e mononeurites múltiplas (*multiplex*).

Manifestações gastrintestinais como disfagia alta, pirose, refluxo esofágico, ulcerações gástricas e/ou intestinais são observadas, sendo estas últimas indistinguíveis da doença de Crohn e/ou da retocolite ulcerativa.

Amenorreia, orquiepididimite de repetição e parotidite são relatadas nos diversos estudos, com frequência variável de 5 a 10% dos casos. Quadros de faringite, laringite, tosse seca e rouquidão são menos habituais e menos graves após a utilização de corticosteroides, porém podem evoluir, como antigamente, com retração de cordas vocais, sinequias e estenose subglótea.

Sintomas articulares são encontrados em torno de 40 a 80% nos grupos estudados, sendo mais comum a manifestação do tipo pseudopodagra, isto é, artrite aguda geralmente monoarticular ou oligo ou poliartrite assimétrica do tipo reacional de tornozelos e/ou joelhos.

Tromboses venosas de grandes vasos como as veias supra-hepáticas, cava, tromboses profundas de membros superiores e inferiores e aneurismas das aortas pulmonar e ilíacas são as principais manifestações vasculares (Figura 92.7).

O início do quadro geralmente ocorre depois da puberdade e raramente após os 40 anos, e o pior prognóstico acontece em homens jovens. As mais comuns causas graves de morbidade são uveíte e fenômenos trombóticos, mais frequentes na população masculina.

O curso clínico da síndrome segue períodos de exacerbação e remissão, com uma gradual redução de atividade da doença após alguns anos. Esta fase de acalmia ou *burn out* geralmente acontece cerca de 10 anos de doença.

Classificada no espectro das vasculites, apresenta alta prevalência no Japão e em países do Mediterrâneo, com manifestações graves como tromboses e/ou aneurismas de grandes vasos; o acometimento ocular ainda é a principal

causa de cegueira no Japão, e a prevalência das manifestações clínicas varia conforme o sexo e a distribuição geográfica.

Figura 92.1 Úlcera oral em bordo de língua.

Figura 92.2 Úlcera em bordo interno de lábio superior.

Figura 92.3 Úlceras em palato duro.

Figura 92.4 **A** e **B.** Úlceras genitais em grandes lábios. **C.** Glande. **D.** Escroto.

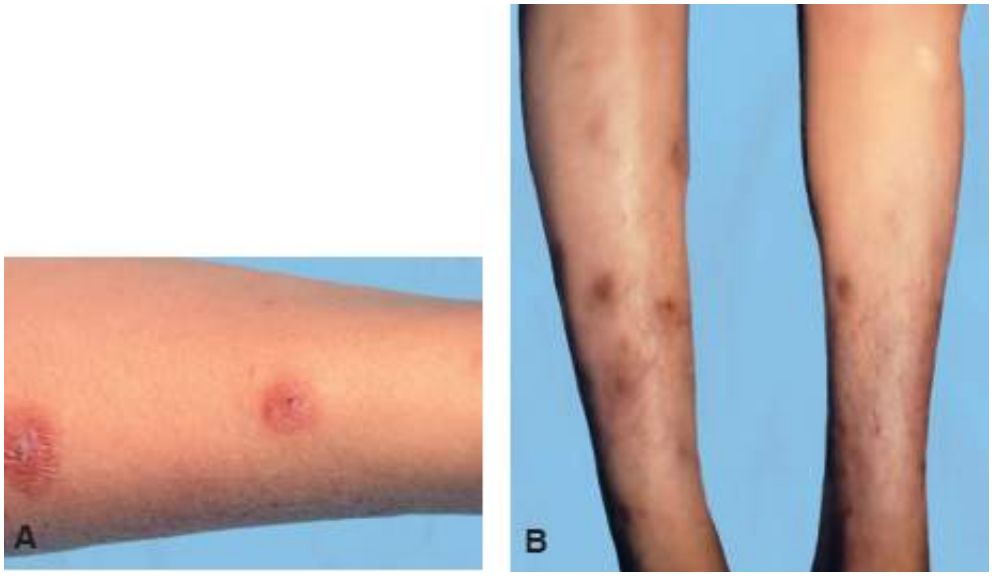

Figura 92.5 Eritema nodoso.

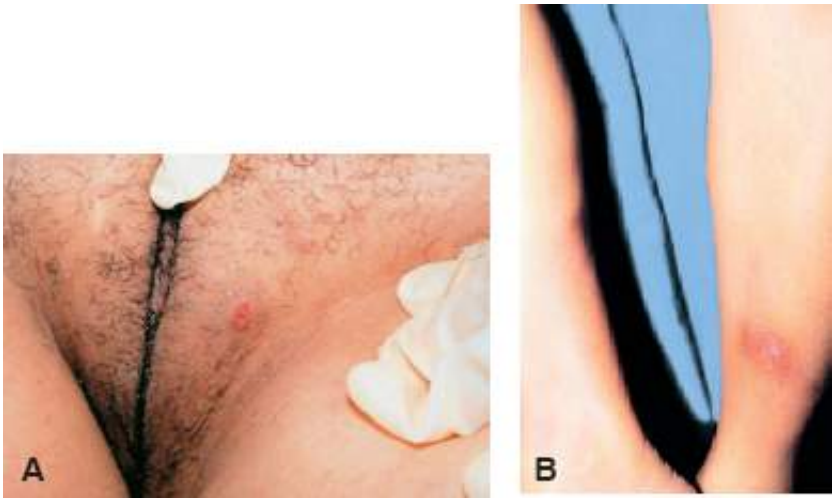

Figura 92.6 Pseudofoliculite.

Figura 92.7 Circulação colateral em trombose de veia cava superior.

Seu diagnóstico é eminentemente clínico; o instrumento necessário para o médico é a utilização de critérios diagnósticos. Em 1990, reunido em Londres, o Grupo Internacional de Estudo para a Síndrome de Behçet propôs um critério ou classificação:[1]

- Aftas orais recorrentes: obrigatório
- Mais 2 dos seguintes sintomas: aftas genitais, uveíte, lesões cutâneas, tromboses venosas e/ou aneurismas arteriais, manifestações do sistema nervoso central, teste patérgico positivo.

De acordo com esse critério, o diagnóstico é estabelecido pela presença de, necessariamente, aftas orais recorrentes, e dois outros critérios clínicos, tendo sido incluído o teste patérgico como um dos possíveis achados para o diagnóstico.

O auxílio do laboratório para o diagnóstico da síndrome ainda é de pouca valia para o clínico, mas as provas de fase aguda do soro servem para monitorar a atividade de doença, do mesmo modo como as dosagens de imunocomplexos circulantes e anticorpos anticardiolipina podem orientar quanto à chance de manifestações vasculares serem arteriais ou venosas (quadros trombóticos). Encontrou-se maior prevalência de anticorpos antialfaenolase IgM e anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) em pacientes com envolvimento intestinal da síndrome, sugerindo relação com atividade intestinal da doença.

O diagnóstico diferencial é sempre necessário, porém com maior pertinência nas formas incompletas da síndrome e devem ser excluídos outros quadros vasculíticos como lúpus, sarcoidose, AIDS, síndrome de Reiter e as enteroartrites, além de viroses, pioderma gangrenoso, reações a fármacos etc.

Ainda não se dispõe de grupos de terapia suficientemente controlados para o consenso sobre o tratamento da síndrome, porém os esquemas terapêuticos mais utilizados incluem colchicina, talidomida, pentoxifilina, clorambucila, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina e, em casos selecionados, refratários aos imunossupressores, a terapia com biológicos, os anti-TNF-α (etanercepte) e receptores (infliximabe) está sendo preconizada.

Não existe um consenso sobre os medicamentos utilizados no tratamento. Um estudo realizado com 21 especialistas sobre a terapêutica em 17 diferentes manifestações clínicas revelou discrepâncias nas respostas. Considerou-se consenso quando as respostas ao questionário foram coincidentes em 70% ou mais dos especialistas. O consenso terapêutico decidiu o seguinte:[4]

- Manifestações articulares são controladas com anti-inflamatórios não esteroides
- Corticosteroides são úteis para o tratamento da hipertensão intracraniana benigna e/ou síndrome piramidal cerebelar
- Não é necessário tratamento sistêmico para uveíte com acometimento quiescente por mais de 2 anos
- Corticosteroides são benéficos para ulcerações orais e genitais graves
- Colchicina é benéfica para tratamento do eritema nodoso.

Devido à falta de consenso, a maioria dos autores prefere adotar terapêutica conforme a manifestação clínica isolada e/ou, como adotamos, de acordo com o espectro clínico. Existem poucos estudos controlados no tratamento da síndrome de Behçet: os de Aktulga (1980), com colchicina; Lehner e Wilton (1979), com levamisol; Yazici (1990), com azatioprina; e Masuda (1989) e Ozyazgan (1989), com ciclosporina.[2–4]

Ensaios terapêuticos não controlados são encontrados na literatura com colchicina, vários imunossupressores

(azatioprina, clorambucila, ciclofosfamida e ciclosporina), tornando difícil a escolha de regras terapêuticas rígidas, sendo adotados, por diversos autores, esquemas terapêuticos para tratar isoladamente cada manifestação clínica maior e/ou conforme o espectro clínico.

Em uma revisão esquemática feita por Cochrane, em 2003, foram considerados fármacos eficazes para o tratamento da síndrome os corticosteroides, a azatioprina e a colchicina. Contudo, pela dificuldade de comparação ou análise dos estudos com outros esquemas terapêuticos de imunossupressores, não foi possível afirmar que somente se devam utilizar os considerados eficazes.

Sem esse consenso terapêutico universal para o controle evolutivo da síndrome, estabelecemos um esquema terapêutico conforme as manifestações clínicas presentes e/ou as formas clínicas de apresentação ou espectro clínico proposto por Lehner. Foram determinadas quatro formas: mucocutânea, articular, neurológica e ocular.

Para a forma mucocutânea, propomos o uso de colchicina na dose de 1 a 3 mg por via oral, em doses diárias fracionadas ou única, até o controle do surto, mantendo-se 1 a 2 mg/dia, em dose única, por período prolongado; recentemente alguns autores preconizaram a penicilina benzatina a cada 3 semanas nas doses habituais, para prevenir recidivas, comparando os resultados obtidos com os da colchicina. A talidomida também é indicação de escolha nesta forma, com as ressalvas pertinentes à sua prescrição, isto é, não administrá-la em mulheres em período fértil e/ou não estéreis. O tratamento é iniciado com 50 a 200 mg/dia em dose única noturna. Deve-se ficar atento ao quadro de neurotoxicidade, mais de caráter sensitivo, irreversível, que ocorre em 1 a 5% dos pacientes, principalmente em mulheres acima dos 40 anos.

Os corticosteroides podem ser utilizados em associação para abreviar a sintomatologia.

Medidas gerais como higiene oral e evitar alimentos como chocolate e nozes são importantes para alguns pacientes que relatam exacerbações conforme seus hábitos alimentares. No nosso meio, não foi caracterizado nenhum grupo de alimentos em particular para tais exacerbações.

Medidas tópicas são auxiliares e necessárias e a lidocaína a 2% e/ou acetonido de triancinolona em pasta (oralbase) traz alívio e reduz o surto aftoso, que costuma ser extremamente doloroso e deixa o paciente anoréxico, com dificuldade de deglutição e mastigação, sendo acompanhado, muitas vezes, de periodontite e cáries dentárias, agravando o quadro e dando condições locais para alojar bactérias, como o *Streptococcus sanguis*, que teria um papel etiopatogênico na síndrome, como foi demonstrado no Japão.

Por essa provável participação tanto nas manifestações de mucosas, como nas pseudofoliculites de repetição, preconiza-se a profilaxia com penicilina benzatina nos moldes utilizados para febre reumática em grupo de pacientes nos quais tal interação foi caracterizada.

As manifestações articulares são controladas pelos anti-inflamatórios não esteroides na grande maioria das vezes, porém podem ser necessários corticosteroides por curto intervalo, por 1 a 3 semanas. A prednisolona ou o deflazacort podem ser prescritos em doses equivalentes a 0,1 a 0,5 mg/kg/dia em dose única diária.

Na forma ocular, optamos pelo uso de imunossupressores, já que a uveíte não controlada pode causar cegueira a mais da metade dos pacientes. Nossa opção é o clorambucila na dosagem de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, por via oral, até o controle do surto. Associação de corticosteroides, por via oral, na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia ou tópica, na apresentação de colírio, pode ser necessária. Nos casos não responsivos podem-se utilizar injeções intraoculares.

Na forma ocular ou completa, o uso de imunossupressores é necessário, podendo ser utilizados a ciclosporina A, a ciclofosfamida em forma de "pulsos" intravenosos mensais ou a clorambucila. A ciclosporina para controle do surto de uveíte é consenso na experiência de Nusemblatt, sendo preconizada no Japão. A dose média recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia. Controlado o surto, pode-se substituir a ciclosporina por clorambucila ou azatioprina, já que a sua manutenção poderá acarretar efeitos colaterais, principalmente renais.

As manifestações neurológicas devem ser tratadas com corticosteroides associados a imunossupressores – ciclofosfamida, clorambucila ou azatioprina – observando-se resposta satisfatória com as dosagens habituais.

O uso dos imunobiológicos, especialmente os anti-TNF, é importante em uveítes graves e manifestações neurológicas. Vários estudos demonstraram eficácia do infliximabe em uveítes recorrentes e/ou refratárias e acometimento neurológico grave, sendo recomendado seu uso em associação aos imunosupressores tradicionais.

Empregamos a colchicina para controle das recidivas e, apesar de não ser um consenso, isso também é observado na Europa e no Japão.

Mais recentemente, temos usado colchicina introduzindo-a, em geral, na retirada dos corticosteroides, ou

quando já se obteve controle do surto, com o objetivo de impedir recidivas.

Os corticosteroides devem ser sempre empregados na forma prednisolona, com doses de 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, mantendo-se esta dose até o controle do surto, com retirada lenta a cada 2 a 3 semanas, de maneira progressiva. O uso em forma de "pulsoterapia" pode ser uma opção terapêutica de exclusão.

Nas manifestações vasculares, arteriais ou venosas, utilizamos pentoxifilina na dosagem de 400 a 800 mg/dia e/ou antiagregantes plaquetários, bem como terapêutica anticoagulante, nos esquemas preestabelecidos na literatura, associados aos corticosteroides e imunossupressores. Não há consenso sobre a manutenção de anticoagulação após a resolução do surto, sendo preconizado por alguns grupos somente o tratamento de base com imunossupressores.

Capítulo 93

Síndromes Vasculíticas

Classificação e Patogênese das Vasculites Sistêmicas Primárias

Mauricio Levy Neto e Rosa Maria R. Pereira

Vasculite é o resultado do processo inflamatório que ocorre na parede de um vaso. Na maior parte dos casos, a inflamação vascular é secundária a doenças infecciosas, neoplásicas e autoimunes; ou resultado de lesões da parede vascular de causa mecânica, física, química ou tóxica. Exemplos de vasculites secundárias são mostrados na Tabela 93.1. No entanto, existem algumas doenças nas quais o desenvolvimento da inflamação vascular é a razão de o indivíduo estar doente. A estas denomina-se vasculite primária.

A perfusão sanguínea contínua através dos vasos é necessária para nutrir, oxigenar e retirar escórias do metabolismo celular em todos os órgãos e tecidos do corpo. Como a inflamação dos vasos prejudica este fluxo, o conhecimento sobre as vasculites interessa a todas as especialidades médicas.

Há vasculites que afetam apenas um órgão ou sistema e são denominadas vasculites localizadas. Exemplos de doenças em que há vasculite localizada são mostrados na Tabela 93.2. Quando o processo de vasculite envolve diversos órgãos é denominada vasculite sistêmica.

A denominação vasculite sistêmica primária é usada para uma enfermidade de origem indeterminada, em que a inflamação vascular ocasiona lesão em múltiplos órgãos. Nesta condição, a vasculite é a causa e não consequência da doença sistêmica.

O termo "vasculite primária" continuará sendo utilizado para vasculites de causa desconhecida como sinônimo de "vasculite idiopática", "vasculite imunológica de causa indeterminada", pois hoje se atribui a maioria delas a mecanismos autoimunes para os quais não se conhece o fator desencadeante.

As vasculites sistêmicas primárias incluem, basicamente, 10 doenças com características clínicas e anatomopatológicas distintas. Praticamente todas são arterites, pois envolvem predominantemente o sistema arterial, já que a inflamação venosa quase sempre é resultante de processos secundários a tromboses (tromboflebites).

Elas podem ser classificadas em três grupos conforme o calibre dos vasos predominantemente afetados (Tabela 93.3):

- A de grandes artérias inclui duas doenças granulomatosas: a arterite temporal e a arterite de Takayasu
- A de artérias de médio calibre inclui duas doenças não granulomatosas: a poliarterite nodosa (PAN) e a doença de Kawasaki
- A de artérias de pequeno calibre, subdividida em 2 grupos: as vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e as capilarites.

As vasculites associadas aos ANCA incluem duas granulomatosas: a granulomatose com poliangiite (GPA) (até recentemente mais conhecida como "granulomatose de Wegener") e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) – até recentemente mais conhecida como "doença de Churg-Strauss" ou "angiite alérgica"–, e uma não granulomatosa, a poliangiite microscópica (PAM).

Tabela 93.1 Exemplos de patologias que podem provocar vasculite secundária.

Infecciosas[1]	Vírus	HIV/AIDS
		CMV
		Varicela
		Hepatites B e C
		Dengue
	Riquétsias	Febre maculosa brasileira
		Tifo exantemático
	Bactérias	Endocardite bacteriana
		Meningite
		Gonococcemia
		Lues
	Micobactérias	Hanseníase
		Tuberculose miliar
	Fungos	Criptococose
		Aspergillose
	Protozoários	Malária
	Helmintos	Estrongiloidíase disseminada
Neoplásicas[2]	Hematológicas	Leucemias
		Linfomas
		Mieloma múltiplo
		Macroglobulinemia de Waldenström
		Mielodisplasia
		Amiloidose
	Paraneoplásica	Vias urinárias
		Pulmão
		Gastrintestinal
	Carcinomatose	Neoplasia disseminada
Tromboses[3]	SAF CIVD PTT	Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
		Coagulação intravascular disseminada
		Púrpura trombocitopênica trombótica
Agentes físicos ou químicos[4–7]	Medicamentos	Propiltiouracila
		Hidralazina
		Minociclina

		Difenil-hidantoína
		Alopurinol
		D-penicilamina
	Substâncias ilícitas	Anfetaminas
		Cocaína
		Heroína
	Agentes tóxicos	Venenos animais
	Agentes físicos	Trauma
		Radiação
		Frio
Doenças imunológicas[4]	Doenças do tecido conectivo	Artrite reumatoide
		Lúpus eritematoso sistêmico
		Dermatomiosite
		Síndrome de Sjögren
	Outras	Doença de Crohn
		Doença de Cogan
		Doença de Behçet
		Policondrite recidivante
		Sarcoidose

Tabela 93.2 Exemplos de vasculites localizadas.

Sistema nervoso central[8]	Vasculite isolada do sistema nervoso central
	Doença de Moyamoya
	Angiite granulomatosa do sistema nervoso central
Sistema nervoso periférico[9]	Vasculite isolada do sistema nervoso periférico
Pele[10,11]	Arterite macular linfocitária
	Poliarterite nodosa cutânea
	Eritema elevado duradouro (diutino)
Ocular[12]	Vasculite idiopática de retina
	Retinocoroidopatia perdigonada (birdshot)
	Doença de Eales
	Pars planitis
	IRVAN (vasculite retiniana idiopática aneurismas e neurorretinite)
	Vasculite retiniana hemorrágica multifocal aguda
Gastrintestinal	Vasculite segmentar do intestino delgado
	Jejunite ulcerativa crônica não granulomatosa

Coração	Vasculite isolada de coronárias
Trato genital	Vasculite isolada da cérvix
	Vasculite isolada da vesícula seminal

Tabela 93.3 Classificação das vasculites sistêmicas primárias.

Arterites de grandes vasos	Arterite de Takayasu
	Arterite temporal
Arterites vasos de médio calibre	Poliarterite nodosa
	Doença de Kawasaki
Vasculites de pequenos vasos	–
Associadas a ANCA	Granulomatose com poliangiite (GPA) (anteriormente granulomatose de Wegener)
	Granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (anteriormente síndrome de Churg-Strauss)
	Poliangiite microscópica (PAM)
Capilarites	Doença de Henoch-Schönlein
	Vasculite crioglobulinêmica

ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

As capilarites incluem três doenças não granulomatosas: a púrpura de Henoch-Shönlein, a vasculite crioglobulinêmica e a denominada "vasculite de hipersensibilidade", nas quais não se encontra causa primária.

A etiologia de cada uma destas doenças continua desconhecida. Acredita-se que fatores ambientais estimulem o sistema imune de indivíduos geneticamente predispostos desencadeando o aparecimento da vasculite. Associação de casos em indivíduos da mesma família ocorre em várias destas doenças.

Dentre os fatores ambientais se destacam os agentes infecciosos. A arterite de Takayasu ocorre mais frequentemente em países com maior prevalência de tuberculose e os antecedentes pessoais e familiares de tuberculose nestes pacientes são maiores que os da população local.

Pacientes com infecção crônica pelo vírus B da hepatite podem apresentar quadro de vasculite tipo poliarterite nodosa, sugerindo que a etiologia viral ainda não caracterizada seja responsável pelos outros casos em que nenhuma infecção viral é detectada.

Há muitos anos o termo "crioglobulinemia mista essencial" é utilizado para casos de vasculite crioglobulinêmica em que não se detecta doença do tecido conectivo ou doença neoplásica como desencadeante. Há poucas décadas foi descoberto que a maioria dos pacientes denominados assim eram portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite C.

Nos próximos capítulos será abordada, de modo individualizado, cada uma das dez entidades clínicas que atualmente são classificadas como "vasculites sistêmicas primárias".

Vasculite de Vasos de Grande Calibre

Rosa Maria R. Pereira e Mauricio Levy Neto

Arterite de Takayasu

Conceito

A arterite de Takayasu é uma vasculite sistêmica que acomete, predominantemente, mulheres jovens e afeta a aorta, seus ramos primários e as artérias pulmonares. Também é conhecida como "doença sem pulsos", "aortoarterite inespecífica" e "arterite primária da aorta".

Qualquer ramo da aorta pode ser acometido e diversos locais topográficos foram descritos conforme a localização do envolvimento. A mais recente destas classificações é a da Universidade de Tókio, de 1996,[1] que divide a doença nos tipos descritos na Tabela 93.4. No Brasil, os tipos mais frequentes são o I e o V.[2]

Epidemiologia

É uma doença rara que ocorre em todo o mundo, mas tem predominância na Ásia. Na Suécia sua incidência anual foi estimada em 1,2 por milhão e nos EUA em 2,6 por milhão. No Japão parece ser cerca de dez vezes mais frequente que nos EUA. Na América Latina também parece ser muito mais recorrente que na Europa e nos EUA.[3]

Não só a prevalência, mas também os tipos topográficos parecem sofrer grandes variações étnicas e geográficas, sendo descrita alta frequência de envolvimento abdominal exclusivo (Tipo IV) na Índia, onde é a principal causa de hipertensão renovascular em jovens. Também foi descrita alta frequência de envolvimento de artérias pulmonares no México.

O início da doença acontece entre os 15 e os 35 anos, na maioria dos casos e muito raramente ocorre depois dos 50 anos de idade. O sexo feminino é cerca de 10 vezes mais frequentemente acometido que o masculino.

Etiopatogênese

A etiologia da arterite de Takayasu é desconhecida; acredita-se que fatores genéticos e ambientais participem conjuntamente no desencadeamento da doença. Casos de gêmeos idênticos concordantes para a doença foram descritos, inclusive um par criado separadamente. A doença parece ser mais frequente em países com maior prevalência de tuberculose. Pacientes e familiares costumam apresentar antecedente de tuberculose com maior frequência, bem como reação à prova tuberculínica derivado proteico purificado (PPD) mais forte do que a população da mesma localidade. O tratamento empírico para tuberculose não parece modificar o curso da doença.

O processo patológico parece começar na porção da parede arterial entre as camadas média e adventícia e progride envolvendo toda a parede arterial. O infiltrado celular mononuclear invade a parede, aparentemente através dos *vasa vasorum*, e ocorre formação de granuloma com células gigantes e destruição da parede do vaso. Na maioria dos casos a doença evolui lentamente, e o processo inflamatório é progressivamente substituído por fibrose, que predomina na camada adventícia e leva lentamente à oclusão arterial. Simultaneamente ocorre proliferação da camada íntima que predispõe à ocorrência de trombose. Nos casos mais graves, com envolvimento mais extenso e mais rápido da parede, que geralmente são acompanhados de febre, costuma ocorrer formação de aneurismas. Depois de muitos anos de evolução da doença, passa a se somar ao processo próprio da doença, a formação de placas de ateroma, que parece ocorrer em maior quantidade nas artérias previamente lesionadas. Geralmente, em cerca de três quartos das artérias acometidas predominam os estreitamentos do calibre, que variam de estenoses leves à oclusão da artéria. Dilatações arteriais, entretanto, costumam predominar na aorta ascendente e frequentemente provocam insuficiência aórtica.

Tabela 93.4 Tipos topográficos de arterite de Takayasu.

Tipo	Local acometido
I	Apenas ramos da croça
IIa	Aorta ascendente, croça e seus ramos
IIb	Aorta torácica e seus ramos, incluindo a descendente torácica
III	Aorta descendente torácica e aorta abdominal e seus ramos
IV	Aorta abdominal e seus ramos

V	Aorta torácica e abdominal e seus ramos

Adaptada de Hata *et al.*[1]

Quadro clínico

O quadro clínico da arterite de Takayasu varia conforme o local do acometimento, a gravidade, a velocidade e a duração do envolvimento arterial. Alguns pacientes evoluem de maneira extremamente lenta e totalmente assintomática e a doença é descoberta por acaso em uma consulta por outro motivo. O achado que leva a suspeita nestes casos é diminuição de pulso, presença de sopro ou assimetria da medida da pressão arterial nos membros. Classicamente, a doença evolui em duas fases clínicas distintas: a pré-estenótica e a pós-estenótica.

Na fase pré-estenótica, o paciente apresenta manifestações sistêmicas inespecíficas, com sintomas como febre, emagrecimento, indisposição, cefaleia, dor torácica atípica, dor abdominal ou eritema nodoso. Às vezes são extremamente exuberantes e levam o paciente a acompanhamento médico e investigação exaustiva que pode durar meses ou anos. Nesta fase é muito difícil estabelecer o diagnóstico, pois o processo inflamatório ocorre nas grandes artérias sem que se consiga evidenciá-lo. Após esta fase, o paciente pode ou não apresentar um período assintomático de semanas, meses ou anos até início da segunda fase.

Na fase pós-estenótica predominam os sintomas de isquemia de órgãos e suas manifestações variam conforme o território arterial envolvido como mostrado na Tabela 93.5. Em alguns casos a diminuição progressiva do calibre da artéria ocorre tão lentamente que há tempo hábil para o desenvolvimento de circulação arterial colateral e o paciente, surpreendentemente, não apresenta qualquer complicação, mesmo após a oclusão da artéria. Isquemias graves e de evolução rápida são raras, mas podem levar o paciente a óbito ou a dano irreversível. As complicações mais temíveis são a cardíaca, com infarto agudo do miocárdio; do cérebro, com acidente vascular cerebral isquêmico; do pulmão, com infarto pulmonar e do intestino, com trombose mesentérica. A isquemia renal ocorre em cerca de um terço dos pacientes e, na maioria dos casos, provoca hipertensão arterial renovascular de difícil controle medicamentoso ou perda de função renal. Este envolvimento é responsável por mais da metade das indicações cirúrgicas na doença.

Tabela 93.5 Complicações da arterite de Takayasu conforme o local afetado.

Artérias envolvidas	Complicações
Aorta ascendente	Insuficiência aórtica
Artérias coronárias	Angina, infarto agudo do miocárdio, miocardiopatiaisquêmica
Artérias carótidas	Embaçamento visual, diplopia, amaurose, acidente isquêmico transitório, acidente vascular encefálico isquêmico
Artérias vertebrais	Tonturas, síncopes, zumbidos, distúrbios auditivos
Artérias subclávias	Dores, câimbras e fraqueza em membros superiores
Renais ou aorta descendente acima das renais	Hipertensão arterial sistêmica com suas complicações: -acidente isquêmico transitório -acidente vascular encefálico, retinopatia hipertensiva
Artérias mesentéricas	Dores abdominais pós-alimentares, isquemia mesentérica
Aorta abaixo das renais ou artérias ilíacas	Dores, câimbras e fraqueza em membros inferiores
Artérias pulmonares	Dispneia, trombose pulmonar, hipertensão pulmonar

Se em vez de estenose houver formação de aneurismas, estes podem se tornar sintomáticos ou complicar com compressões extrínsecas, tromboses com embolias a distância, dissecção ou ruptura. O aneurisma da aorta ascendente frequentemente provoca dilatação do anel valvar adjacente, causando insuficiência aórtica, com

consequente insuficiência cardíaca congestiva, outra importante indicação cirúrgica.

Às vezes, a arterite de Takayasu se associa a outras doenças inflamatórias, dentre as quais se destaca a doença inflamatória intestinal que ocorre em cerca de 5% dos pacientes, principalmente a doença de Crohn. Entre as outras estão incluídas: o lúpus eritematoso sistêmico, a espondilite anquilosante, a febre reumática, a glomerulonefrite membranoproliferativa e a granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener).

Exame clínico

O exame físico de um paciente com arterite de Takayasu deve sempre incluir a palpação dos pulsos periféricos investigando sopros e medida de pressão arterial nos quatro membros. Deve-se estar atento para a diminuição progressiva da intensidade ou desaparecimento de pulsos, agravamento dos sopros, frêmitos ou queda da pressão arterial em algum membro. A presença de um sopro novo deve alertar o clínico para a necessidade de repetição de métodos de imagem que possibilitem a avaliação da progressão da doença. Avaliação anual de fundo de olho para verificar a presença de retinopatia isquêmica ou hipertensiva é recomendável. Lembrar que pacientes com envolvimento difuso podem ter a pressão arterial subestimada em todos os membros.

Poucos dados do exame físico indicam atividade da doença, entre eles está a dor carotídea, que é pulsátil e desencadeada pela compressão da artéria, devendo ser claramente diferenciada de dores musculares, da faringe ou da tireoide. Outro achado do exame físico que sugere atividade de doença é a presença de eritema nodoso.

Diagnóstico | Exames complementares

Devido ao risco envolvido, é impossível indicar biopsia de grandes artérias a não ser que exista indicação cirúrgica, que só ocorre na evolução, em cerca de um terço dos pacientes. Por isso, diferentemente das outras vasculites, o diagnóstico de arterite de Takayasu não se baseia na biopsia.

Como nenhum exame laboratorial específico faz sugerir esta doença, seu diagnóstico é estabelecido pelo aspecto das lesões observado por método de imagem. Durante muitos anos foi utilizada a arteriografia digital (Figura 93.1) que mais recentemente foi substituída pela angiotomografia (Figura 93.2), pois com ela o contraste é infundido por via intravenosa, dispensando a punção arterial com passagem de cateter.

Os achados mais sugestivos de arterite de Takayasu são: presença tanto de aneurismas quanto de estenoses na aorta; ponto de maior estenose de subclávias entre 1 cm proximal e 3 cm distal aos óstios das artérias vertebrais; ponto de maior estenose de carótidas comuns no trecho de 5 cm que se inicia 2 cm após a sua origem e a associação de lesões em aorta ou ramos com lesões em artérias pulmonares. O índice quantitativo para diagnóstico radiológico de arterite de Takayasu descrito por Fiessinger *et al.* [4] é mostrado na Tabela 93.6.

As lesões na arterite de Takayasu costumam poupar os óstios, com exceção das artérias coronárias, que podem mostrar estenoses do óstio devido ao envolvimento da aorta ascendente. Em geral as lesões são longas, em formato de ampulheta e se diferenciam de outras doenças que causam estenoses arteriais, como as displasias fibromusculares e a aterosclerose que costumam ser mais focais.

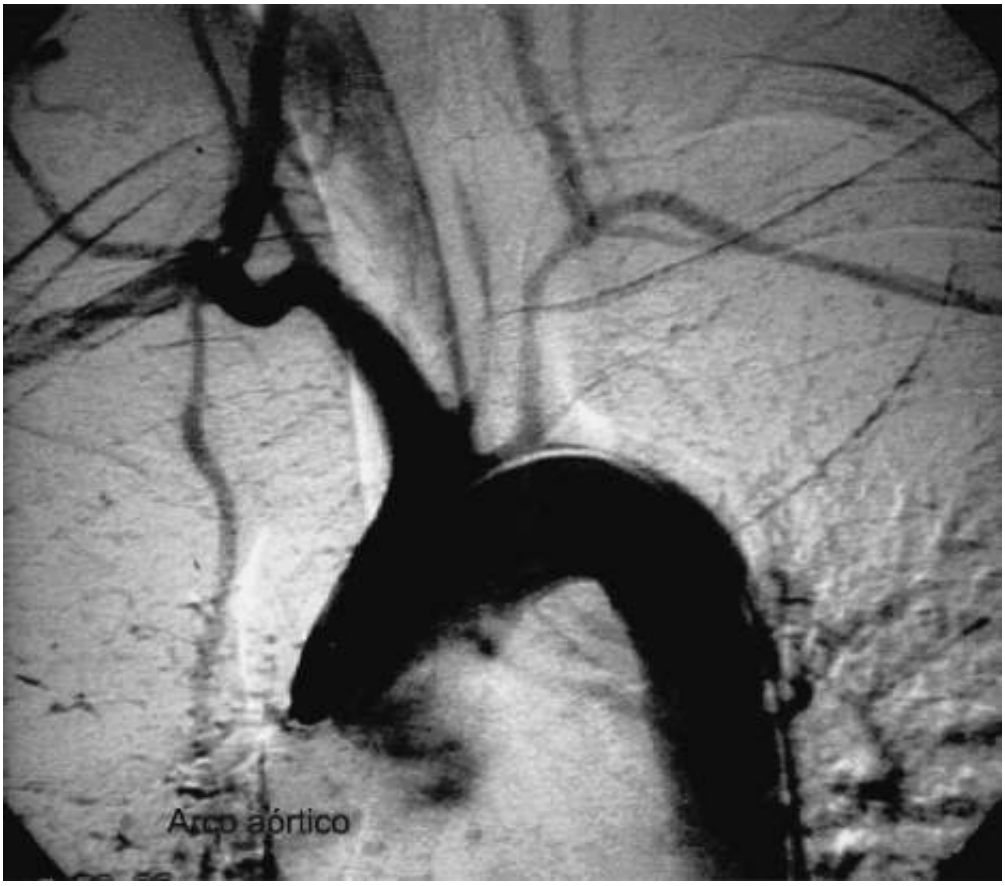

Figura 93.1 Arteriografia digital de paciente mostrando estenose crítica de artéria subclávia esquerda e de carótida comum esquerda.

Figura 93.2 Angiotomografia de aorta em paciente com arterite de Takayasu. Há oclusão de carótida comum esquerda e de ambas as subclávias. Há ainda estenose crítica de tronco braquiocefálico. O fluxo sanguíneo arterial cerebral se faz pela artéria vertebral esquerda e por colaterais.

Tabela 93.6 Critérios radiológicos para diagnóstico da arterite de Takayasu.[4]

Critérios	Escore
Associação de ectasia e estenose na aorta	10

Estenose da aorta	5
Acometimento da carótida comum	4
Acometimento da subclávia após o óstio da vertebral	4
Acometimento de artérias pulmonares	5
Espessamento da parede arterial	4

O diagnóstico de arterite de Takayasu é provável se a soma dos escores de um paciente resultar maior ou igual a 10.

Provas de fase aguda elevadas são comuns na fase de atividade de doença (hemossedimentação maior que 50 mm/1ª hora [Westergreen] e proteína C reativa maior que 30 mg/dℓ). Além disso, anemia de doença crônica e plaquetose podem também ser utilizadas como parâmetro de atividade. Geralmente esses exames são utilizados também para monitorar longitudinalmente a atividade da doença e a resposta ao tratamento. Alguns pacientes, entretanto, apresentam provas de fase aguda pouco alteradas, mesmo em atividade, e outros, mesmo fora de atividade, permanecem sempre com provas inflamatórias de fase aguda elevadas. PET-Scan e PET-TC têm sido usadas recentemente para avaliar a atividade inflamatória na parede arterial em casos duvidosos ou iniciais. Possibilitam estabelecer o diagnóstico na fase pré-estenótica da doença, quando ainda não há diminuição de pulsos (Figura 93.3).

Além dos métodos de imagem e das provas laboratoriais de atividade inflamatória, úteis não apenas no diagnóstico, mas também no acompanhamento dos pacientes, são de grande importância para a avaliação de gravidade da doença o ecocardiograma e a avaliação de fundo de olho.

O Colégio Americano de Reumatologia desenvolveu critérios sensíveis e específicos para classificar as vasculites sistêmicas e os critérios para arterite de Takayasu estão mostrados na Tabela 93.7.[5]

Prognóstico

Quatro complicações da arterite de Takayasu guardam relação com seu prognóstico: presença de aneurismas, hipertensão renovascular, insuficiência aórtica e retinopatia isquêmica. Aneurismas com pelo menos o dobro do diâmetro normal do vaso; hipertensão superiora 200 × 100 mmHg em membros superiores ou 230 × 110 mmHg em membros inferiores; sopro de insuficiência aórtica de pelo menos 3+/4+ e a retinopatia com microaneurismas, anastomoses arteriovenosas ou complicações oculares são consideradas complicações graves. Apenas 75% dos pacientes que apresentam pelo menos duas destas complicações, independentemente da gravidade; ou que apresentem apenas uma delas, desde que considerada grave, sobrevivem 15 anos. Em contraste, mais de 95% dos pacientes sobrevivem pelo menos 15 anos se tiverem apenas uma dessas complicações de caráter leve ou não apresentarem nenhuma delas.[6]

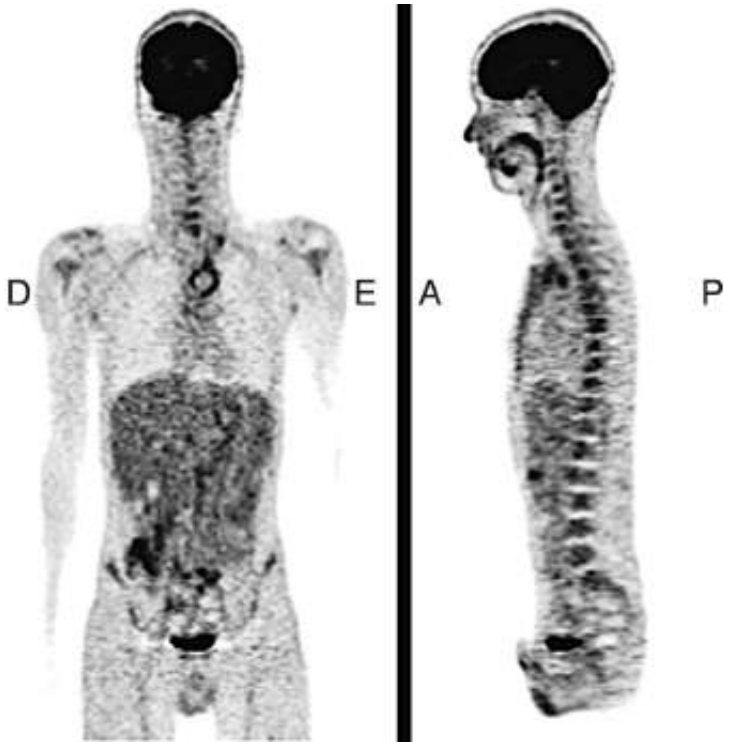

Figura 93.3 PET-Scan mostrando evidente captação na aorta ascendente e croça e subclávia esquerda em paciente com arterite de Takayasu em fase pré-estenótica ainda sem alterações de pulsos ou pressões arteriais.

Tabela 93.7 Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação da arterite de Takayasu.[5]

Critério	Definição
Idade de início ≤ 40 anos	Aparecimento de sinais ou sintomas relacionados com a arterite de Takayasu em idade ≤ 40 anos
Claudicação de extremidades	Aparecimento e piora de fadiga e desconforto nos músculos de uma ou mais extremidades com o uso, especialmente de extremidades superiores
Diminuição de pulso braquial	Enfraquecimento da pulsação em uma ou ambas as artérias braquiais
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	Diferença de mais de 10 mmHg na pressão sistólica arterial entre os membros superiores
Sopro sobre as artérias subclávias ou a aorta	Sopro audível sobre uma ou ambas as artérias subclávias ou a aorta abdominal
Anormalidade arteriográfica	Arteriografia com estreitamento ou oclusão da aorta, seus ramos primários ou grandes artérias na região proximal dos membros superiores ou inferiores, não devidos a aterosclerose, displasia fibromuscular ou causas semelhantes; alterações geralmente focais ou segmentares

Para propósito de classificação, um paciente deve ser considerado como portador de arterite de Takayasu se pelo menos três dos seis critérios estiverem presentes.

Tratamento

Devido à raridade da doença, não existem estudos com grande número de pacientes em coorte ou ensaios clínicos randomizados e muito menos metanálises que possibilitem recomendar tratamento com base em nível de evidência A para o melhor tratamento para arterite de Takayasu. O uso de corticoides é bem estabelecido com base em diversas coortes históricas (nível de evidência B), com tratamento bem-sucedido em doses variáveis.[7–9]

Em geral, na fase aguda da doença é necessário administrar entre meio e um miligrama de prednisona oral para o controle da atividade de doença, desaparecimento dos sintomas sistêmicos e melhora das provas da fase aguda. A maioria dos pacientes entra em remissão clínica e laboratorial com esta medida. Nos casos que não respondem a doses altas de corticoides (corticorresistentes), e naqueles em que recidivas de atividade sempre ocorrem ao se tentar redução da dose de prednisona (corticodependentes), está indicada a utilização de imunossupressores. Esta indicação se baseia em estudos não controlados, em sua maioria, relatos de poucos casos (nível de evidência C). O imunossupressor mais habitualmente usado é o metotrexato,[10,11] mas existem relatos de bons resultados com ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina,[12] micofenolato de mofetila[13] e leflunomida.[14] Recentemente têm-se empregado agentes biológicos como o anti-TNF para casos refratários à associação de corticoides a imunossupressores.[15,16]

Adicionalmente ao tratamento da atividade inflamatória, indica-se também a utilização de baixas doses de ácido acetilsalicílico ou outros antiagregantes plaquetários, por tempo indeterminado, com o objetivo de prevenir fenômenos trombóticos relacionados com as lesões das grandes artérias.[17,18] Outra preocupação é o desenvolvimento de ateromatose sobre as lesões vasculíticas.[19,20] Para sua prevenção, geralmente é indicado o controle cuidadoso dos níveis de colesterol com atividade física, dieta e uso de medicamentos, se necessário. Não existem, entretanto, trabalhos convincentes que demonstrem a eficácia destas medidas na arterite de Takayasu, e sua indicação baseia-se em estudos fisiológicos (nível de evidência D).

Arterite temporal

Conceito e epidemiologia

A arterite temporal, também denominada cefaleia de Horton ou arterite de células gigantes, é uma vasculite que afeta artérias de grande e médio calibre, preferencialmente em ramos extracranianos das carótidas, em especial a artéria temporal superficial.

Sua incidência é maior que 20 casos/100.000 habitantes/ano na Escandinávia, entre 15 e 20 nos EUA, em torno de 10 na Espanha, França e Israel e menor que 10 na Itália.[1] É a mais frequente das vasculites sistêmicas na Europa, no Canadá e no norte dos EUA.[2]

Acomete cerca de 3 mulheres para 1 homem, predominantemente caucasianos, com idade média de início de cerca de 70 anos de idade. Quase nunca ocorre antes dos 50 anos de idade e sua incidência aumenta progressivamente entre os 50 e os 80 anos de idade.

Quadro clínico

No início da doença, a maioria dos pacientes apresenta a chamada síndrome constitucional, caracterizada por manifestações sistêmicas pouco comuns, como anorexia, perda de peso, febre baixa, fadiga e depressão. Em alguns casos febre de origem indeterminada pode ser o quadro predominante.

A manifestação mais comum é a cefaleia, que geralmente ocorre no início da doença. Costuma ser de forte intensidade, pulsátil e localizada apenas em uma área da cabeça. A hipersensibilidade da região temporal é uma queixa frequente, com incômodo ao usar óculos, pentear os cabelos ou apoiar a cabeça no travesseiro à noite. Quando acompanhada de alterações visuais, que ocorrem em 1/3 dos casos, como amaurose fugaz, borramento visual, diplopia ou escotomas, sugere fortemente a hipótese de arterite temporal e prenuncia a evolução para perda súbita e definitiva da visão. Geralmente, esta perda de visão se deve à neurite óptica isquêmica, resultado da oclusão de ramos ciliares posteriores da artéria oftálmica, mas pode ocorrer por oclusão de artéria central da retina.

Às vezes as dores são mais intensas na região retroauricular ou na articulação temporomandibular. Uma das manifestações mais específicas da arterite temporal é a claudicação de mandíbula, com dor no músculo masseter ou temporal relacionada com o esforço de falar ou mastigar, que desaparece com o repouso. Claudicação ou parestesia de língua também podem ocorrer.

Sintomas neuropsiquiátricos tais como perda de memória, demência transitória, disfagia, dificuldade para articular palavras, hipoacusia, distúrbios vestibulares e acidentes vasculares isquêmicos são resultado do envolvimento de ramos intracranianos de carótidas e vertebrais.

Também ocorrem sintomas musculoesqueléticos, como a polimialgia reumática, artralgias, edema das mãos, caracterizando a sinovite soronegativa simétrica com edema depressível (RS3PE) e claudicação de membros.

A polimialgia reumática é considerada uma doença relacionada com a arterite temporal. Acomete o mesmo grupo étnico, apresenta as mesmas alterações laboratoriais e é responsiva ao mesmo tratamento. É caracterizada por dor e rigidez no pescoço e cintura escapular; região lombar e cintura pélvica. Menos de um quinto dos pacientes com polimialgia reumática apresentam arterite temporal concomitante, mas cerca de metade dos pacientes com arterite temporal apresenta o quadro clínico da polimialgia reumática.[3]

Os pacientes que apresentam amaurose fugaz, acidente vascular isquêmico transitório ou claudicação de mandíbula no início da doença estão mais sujeitos a complicações isquêmicas graves, mas aqueles com sintomas sistêmicos importantes como síndrome constitucional e polimialgia reumática, são protegidos de alguma maneira das complicações isquêmicas graves.[4]

Pode ocorrer inflamação da aorta, com dilatação da ascendente, levando à insuficiência aórtica ou obstrução de ramos da croça e até mesmo de ramos abdominais. Neste caso, os sintomas variam dependendo do território irrigado pelos ramos conforme mostrado na (Tabela 93.8).

Exame clínico

Ao exame físico, o mais típico é o espessamento e as nodulações na artéria temporal que em geral se mostra dolorosa e, às vezes, advém de inflamação ou até ulcerações do couro cabeludo circunjacente. Diminuição ou ausência de pulsos, diferença de pressão arterial entre membros e sopros devido a estenoses em subclávias ou carótidas e de insuficiência de valva aórtica em geral são secundários ao envolvimento de ramos da aorta.

Tabela 93.8 Manifestações clínicas da arterite temporal.

Frequentes	Cefaleia Anormalidade em artéria temporal
Comuns	Síndrome constitucional (febre, anorexia, emagrecimento, indisposição) Claudicação de mandíbula Polimialgia reumática Manifestações isquêmicas oculares
Raras	Claudicação de língua Perda irreversível da visão Disfagia Claudicação de membros superioresAcidente vascular cerebral Artrites periféricas Distúrbios vestibulares e hipoacusia Neuropatias periféricas

Diagnóstico | Exames complementares

Embora classicamente se utilize a hemossedimentação elevada (> 50 mm/1ª hora), alguns estudos recentes têm demonstrado que o teste laboratorial que melhor prediz a possibilidade de arterite temporal em casos suspeitos é o número de plaquetas maior que 375.000/mm^3.[5] Pode ocorrer anemia de doença crônica e outros exames laboratoriais auxiliam apenas para diferenciar a doença de outras eventuais hipóteses diagnósticas, em geral doenças infecciosas ou neoplásicas.

A ultrassonografia Doppler das artérias temporais pode ser útil para indicar o local a ser biopsiado. Angiografia por ressonância magnética, angiotomografia PET-CT[6] podem auxiliar na demonstração de lesões arteriais e de

inflamação de grandes artérias e no monitoramento evolutivo da reação inflamatória e das lesões nos vasos acometidos.

Sempre que houver dúvida diagnóstica, a biopsia de artéria temporal deve ser indicada e o maior segmento possível da artéria deve ser retirado e analisado. O achado de infiltrado inflamatório mononuclear com células gigantes é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença e um dos critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia para a classificação da arterite temporal (Tabela 93.9).[7] No entanto, muitos pacientes apresentam biopsia negativa mesmo quando as duas artérias temporais são biopsiadas.

A presença de pelo menos três dos cinco critérios é altamente sugestiva de arterite temporal.

Tratamento

O tratamento de escolha é o glicocorticoide em doses altas ou médias, conforme risco determinado pelas comorbidades do paciente. Antiagregantes plaquetários são indicados para todos os casos.[8]

A dose de 0,5 mg/kg de prednisona está associada a maior risco de recorrência de atividade da doença e de amaurose do que a de 1 mg/kg, mas é preferida nos pacientes com maiores complicações clínicas prévias, como insuficiência ou arritmias cardíacas, diabetes melito ou osteoporose pois nestes, a morbidade e a mortalidade associadas ao uso de glicocorticoide são significativas.

Para pacientes com quadro ocular pode ser administrada pulsoterapia com metilprednisolona. A resposta brilhante ao glicocorticoide é a regra, com grande melhora dos sintomas e normalização das provas de fase aguda em até 3 dias. Após 1 mês da melhora clínica, as doses de prednisona podem ser lenta e gradativamente diminuídas, por cerca de 2 anos até a sua retirada total. Recorrências da atividade da doença são frequentes após a redução abaixo de 20 mg/dia. Neste caso, em geral se consegue controlar novamente a atividade da doença administrando-se o dobro da dose anterior à recidiva.

Embora ainda existam controvérsias a respeito, para casos refratários ou com recidivas, está indicada a utilização conjunta de imunossupressores, como o metotrexato ou a azatioprina[8,9] e em casos refratários anti-TNF-alfa, embora não existam estudos convincentes mostrando sua superioridade a placebo.[10,11]

Tabela 93.9 Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para a classificação da arterite temporal.[7]

1	Idade de início > 50 anos
2	Cefaleia de início recente ou novo tipo de cefaleia
3	Dor à palpação ou diminuição do pulso da artéria temporal
4	Velocidade de hemossedimentação maior que 50 mm/h
5	Evidência histológica de arterite (lesões granulomatosas geralmente com células gigantes ou infiltrado celular mononuclear)

O uso de ácido acetilsalicílico deve ser indicado para todos os pacientes que não tenham contraindicação, pois está associado a menor risco de complicações isquêmicas tardias.[5,11]

A prevenção ou o tratamento para osteoporose induzida por glicocorticoide está indicado em todos os pacientes com uso de cálcio, vitamina D, bisfosfonatos e até teriparatida nos casos mais graves de osteoporose/fraturas.

Vasculite de Vasos de Médio Calibre

Samuel Katsuyuki Shinjo e Rosa Maria R. Pereira

Poliarterite nodosa

Conceito

Poliarterite nodosa é uma vasculite sistêmica idiopática necrosante que acomete predominantemente as artérias de médio calibre. Apresenta um amplo espectro de manifestação, desde uma forma leve à grave, envolvendo os sistemas nervoso central e periférico, cardíaco, trato gastrintestinal e renal. Foi inicialmente descrita por Kussmaul e Maier em 1866.

Diferentemente de outras vasculites como a granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener), poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss), a poliarterite nodosa não está associada à presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Epidemiologia

A prevalência de poliarterite nodosa é de 2 a 33/milhão de indivíduos, e apresenta uma incidência anual ao redor de 4,4 a 9,7/milhão na população. Essa incidência aumenta com a idade após 50 anos de idade, com predomínio no sexo masculino (1,5 homem:1 mulher).

Etiopatogênese

A causa de poliarterite nodosa é desconhecida, embora, por exemplo, quadros infecciosos como a presença do vírus da hepatite B tenham um papel importante na patogênese em alguns casos.

A poliarterite nodosa é caracterizada por vasculite necrosante das artérias, cujo aspecto anatomopatológico é uma necrose fibrinoide. Interrupção da lâmina elástica interna e externa é observada, e pode evoluir para o desenvolvimento de ectasias ou aneurismas vasculares. As lesões arteriais são caracteristicamente focais e segmentares, o que pode ser revelado pela coexistência de artérias com lesões em diversos estágios evolutivos (agudo, crônico e fibrótico), além de artérias normais dentro da mesma amostra examinada. Em contrapartida, a poliarterite nodosa não afeta as veias. Os infiltrados celulares na parede vascular acometida apresentam células leucocitárias mono e polimorfonucleares.

Manifestações clínicas

A exemplo de outras vasculites sistêmicas, no início da doença, podem ocorrer sinais e sintomas constitucionais, que estão presentes em 70% dos casos. Além disso, manifestações em órgãos específicos também podem ocorrer (Tabela 93.10).

Livedo reticularis, nódulos subcutâneos, eritema nodoso, úlceras, erupções vesiculares ou bolhosas são as manifestações cutâneas que podem ser encontradas em pacientes com poliarterite nodosa. Essas lesões podem ser focais ou difusas, e geralmente surgem em membros inferiores. O envolvimento cutâneo pode ser grave, incluindo infartos digitais, geralmente em mãos e pés, além de ulcerações extensas.

Tabela 93.10 Manifestações clínicas de poliarterite nodosa.

Quadro clínico	Frequência (%)
Sinais e sintomas constitucionais (febre, mal-estar, fadiga, emagrecimento)	70
Neuropatia: mononeurite multiplex, polineuropatia assimétrica	65
Artralgias e/ou mialgias	50
Cutâneo: livedo *reticularis*, nódulos subcutâneos, eritema nodoso, úlceras, infarto	50
Acometimento renal: aumento da creatinina sérica, proteinúria, hematúria, infarto	50
Acometimento gastrintestinal: dor abdominal, infarto, sangramento retal	40
Hipertensão arterial sistêmica	25
Manifestações respiratórias: infiltrados, nódulos, cavidades	25

Doença do sistema nervoso central: acidente vascular encefálico, vasculite	20
Orquite: dor ou inchaço testicular	20
Envolvimento coronariano: angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca	10
Ouvido, nariz, garganta: odinofagia, epistaxe	7

O envolvimento renal ocorre em 50% dos casos, levando a hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal. Eventualmente, a ruptura de aneurismas de artérias renais pode causar hematomas perirrenais. Estreitamento incompleto do lúmen de artérias renais inflamadas leva a isquemia glomerular e infartos renais múltiplos.

Comprometimento muscular ocorre em 50% dos casos, com sintomas de mialgias (especificamente das musculaturas das panturrilhas) e fraqueza muscular.

Comprometimento do sistema nervoso periférico ocorre em dois terços dos casos. A mononeuropatia multiplexa ou polineuropatia assimétrica é um dos achados mais comuns. A neuropatia é geralmente assimétrica no início, mas o envolvimento adicional de outros ramos nervosos leva à polineuropatia simétrica distal mais confluente. Os nervos cranianos são menos comumente envolvidos.

A dor abdominal é um sintoma intestinal em pacientes com arterite mesentérica. O desconforto pode ser intermitente ou contínuo, e ser referido logo após as refeições. Emagrecimento pode ser secundário à má absorção intestinal. Doença progressiva pode resultar em infarto intestinal com perfuração. Outros sintomas gastrintestinais incluem náuseas, vômitos, melena, diarreia sanguinolenta e extenso sangramento gastrintestinal.

Com relação ao acometimento cardíaco, pode ocorrer cardiomiopatia isquêmica, estreitamento ou oclusão das artérias coronárias. Vale ressaltar que o envolvimento cardíaco, assim como o intestinal e renal (insuficiência renal), faz parte do mau prognóstico em pacientes com a poliarterite nodosa.

Outros sistemas e órgãos podem ser acometidos, ente eles:

- Orquite: caracterizada por dor testicular. Este local tem sido recomendado como um bom local para biopsia para confirmação diagnóstica
- Envolvimento ocular: retinopatia isquêmica com hemorragias e descolamento retiniano e atrofia óptica isquêmica
- Envolvimento mamário ou uterino. Há relato de casos com envolvimento destas estruturas
- Envolvimento de artérias brônquicas pode ocorrer na poliarterite nodosa. No entanto, a presença de capilarite ou outro envolvimento do parênquima pulmonar por vasculite fortemente sugere outras vasculites sistêmicas, particularmente, associadas a ANCA (granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangiite).

Vale ressaltar que dentro das manifestações clínicas, os fatores de prognóstico da poliarterite nodosa são: envolvimento cardíaco (miocardite), trato gastrintestinal (vasculite intestinal), renal (insuficiência renal sem uma causa aparente e com a creatinina sérica > 1,71 mg/dℓ), além da idade ao início da doença maior que 65 anos.

Exames complementares

O diagnóstico clínico da poliarterite nodosa é fundamentado na presença de sinais e sintomas específicos, exame físico e testes complementares compatíveis com esta doença. Entretanto, na medida do possível, o diagnóstico da poliarterite nodosa deve ser confirmado por biopsia, devido à raridade desta doença e ao potencial de eventos adversos relacionados com o tratamento.

As alterações laboratoriais não são específicas e demonstram apenas a natureza inflamatória da doença. Consequentemente, as provas de fase aguda estão elevadas, o hemograma costuma apresentar anemia (de doença crônica), leucocitose e plaquetose. O sedimento urinário pode revelar proteinúria subnefrótica e, eventualmente, hematúria discreta. A presença de cilindros hemáticos geralmente está ausente. A presença de alteração da função renal e sorologias para hepatite do vírus B devem sempre ser avaliadas.

A eletroneuromiografia, quando alterada, geralmente revela neuropatia axônica.

A confirmação diagnóstica pode ser realizada por análise histopatológica, revelando arterite necrosante (necrose

fibrinoide), sendo pele, músculo e nervo os locais preferenciais para a realização de biopsia, por serem menos invasivos. A realização de biopsias renal e hepática deve ser considerada somente após o exame de imagem local, tendo a certeza de que não haja a presença de microaneurismas, pelo risco de ruptura.

Na ausência de um local óbvio para biopsia tecidual, podem-se indicar exames de imagens (angiografia abdominal) buscando a presença de microaneurismas de vasos na circulação renal, hepática ou mesentérica, os quais sugerem, dentro do contexto, o diagnóstico de poliarterite nodosa.

Diagnóstico

O diagnóstico classificatório de poliarterite nodosa é fundamentado nos critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia, em que são necessários três ou mais dos 10 itens (Tabela 93.11).

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais da poliarterite nodosa são diversos:

- Infecções sistêmicas: bacterianas, virais, fúngicas
- Substâncias: lícitas e ilícitas
- Outras vasculites: granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangiite, crioglobulinemia, vasculite isolada de nervos periféricos
- Doenças autoimunes sistêmicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença mista do tecido conjuntivo
- Neoplasias: linfoma etc.

Tratamento

O uso de glicocorticoide é a medicação de primeira linha para o tratamento da poliarterite nodosa. Deve-se começar o tratamento com altas doses (1 mg/kg/dia), iniciando com dose única diária ou doses divididas de prednisona. Na presença de fatores de prognóstico, pode-se realizar pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia durante 3 dias consecutivos, parenteral).

Tabela 93.11 Critérios classificatórios de poliarterite nodosa.

1	Perda de peso superior a 4 kg (sem uma causa aparente)
2	Livedo *reticularis*
3	Dor ou dolorimento testicular
4	Mialgias (excluindo a cintura escapular e pélvica)
5	Mononeurite ou polineurite
6	Surgimento de pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg
7	Elevação sérica de ureia (> 40 mg/dℓ) ou creatinina (> 1,5 mg/dℓ)
8	Evidência de infecção por vírus da hepatite B (HBsAg ou anti-HBsAg)
9	Anormalidades arteriográficas características (aneurismas ou oclusões)
10	Biopsia de artéria de pequeno ou médio calibre, contendo polimorfonucleares)

Para a classificação de poliarterite nodosa são necessários três ou mais dos 10 itens. Sensibilidade de 82% e especificidade de 87%.

No seguimento dos pacientes, o quadro clínico e as provas de fase aguda devem ser monitorados. Se houver melhora clínica do paciente, assim como a normalização das provas de fase aguda, deve-se iniciar a diminuição da dose de glicocorticoide. Frequentemente, o paciente é mantido com doses baixas (5 a 10 mg/dia) por um longo

período (6 meses a 1 ano).

Os imunossupressores devem ser associados à prednisona principalmente nas seguintes situações: (a) presença de fatores de prognóstico: insuficiência renal, miocardite e vasculite do trato gastrintestinal; (b) quando a prednisona não controla a atividade e progressão da doença; (c) quando a prednisona não pode ser reduzida devido à recidiva da doença.

A ciclofosfamida é o imunossupressor de escolha para induzir remissão da doença, por via oral (dose de 2 mg/kg/dia) ou parenteral na forma de pulsoterapia (0,6 g/m^2 de superfície corpórea parenteral nas primeiras três aplicações com um intervalo de 15 dias, seguida de 0,7 g/m^2 cada 3 semanas por um período de 3 a 6 meses). A ciclofosfamida reduz a mortalidade em pacientes com doença grave. Efeitos deletérios da ciclofosfamida incluem cistite hemorrágica, neoplasias (hematológica, bexiga), citopenias, infecção e insuficiência ovariana. Portanto, após 3 a 6 meses, a ciclofosfamida deve ser substituída por imunossupressores menos tóxicos, como metotrexato (20 a 25 mg/semana), azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia), como fármacos de manutenção.

Doença de Kawasaki

Conceito

A doença de Kawasaki ou síndrome linfonodomucocutânea foi descrita inicialmente pelo Kawasaki em 1967. Trata-se de uma vasculite sistêmica idiopática autolimitada que afeta predominantemente vasos de médio calibre atingindo a faixa etária pediátrica.

Epidemiologia

A incidência anual da doença de Kawasaki é de 3,4 a 298,6/100 mil, acometendo mais o sexo masculino que o feminino (razão de 1,5:1). Aproximadamente 80 a 90% dos casos ocorrem em população entre 6 meses e 2 anos de idade, sendo incomum em menores que 6 meses ou após o final da infância.

Etiopatogênese

A causa da doença de Kawasaki é desconhecida. Entretanto, possíveis agentes etiológicos seriam de origem infecciosa, imunológica ou genética (genes HLA como B5, B44, Bw51, DR3 e DRB3*0301 em brancos; B54, Bw15, e Bw35 em japoneses; e Bw51 em israelenses).

Manifestações clínicas

A doença de Kawasaki apresenta duas fases: a primeira – autolimitada – com duração de 1 a 2 semanas, cursando com quadro febril e outras manifestações clássicas da doença. Posteriormente, segue-se uma segunda fase que é crônica ou convalescente, caracterizada pelo quadro de descamação das mãos e dos pés. Se a doença não for tratada, geralmente há resolução espontânea após várias semanas.

De um modo geral, a doença de Kawasaki manifesta-se com um quadro febril, conjuntivite não purulenta, língua em “framboesa”, adenomegalia, eritema dos lábios e mucosa oral, eritema palmar com descamação palmoplantar e *rash* cutâneo, assemelhando-se muito a um processo infeccioso. Estes sinais clínicos básicos podem não estar presentes simultaneamente. Consequentemente, uma boa anamnese é fundamental para o diagnóstico correto da doença.

Outras manifestações clínicas podem ocorrer, como poliartrite, pneumopatia e mais raramente envolvimento do sistema nervoso central (meningite asséptica, comprometimento de par craniano).

As manifestações cardíacas, como pericardite e miocardite, são comuns na fase aguda. Podem surgir ainda insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia e arritmias atriais e ventriculares. A complicação cardíaca mais grave é a arterite coronariana, com detecção de aneurismas geralmente após 1 a 4 semanas do início da doença. Nestes casos, o ecocardiograma é método de escolha para a sua detecção, e deve ser realizado em todos os casos com suspeita diagnóstica desta vasculite.

O aneurisma da artéria coronária ocorre em 25% de crianças com doença de Kawasaki não tratadas, mas

somente em 4% daquelas que recebem tratamento adequado. O prognóstico do aneurisma de artéria coronária depende do tamanho e do formato do aneurisma. Até um terço destes aneurismas tornam-se obstruídos, levando ao infarto do miocárdio, arritmia ou morte súbita.

Fatores preditivos para a presença de aneurisma da artéria coronária são: meninos menores que 1 ano de idade, quadro febril prolongado (maior que 2 semanas de duração), velocidade de hemossedimentação persistentemente elevado por um período maior que 4 semanas, aneurisma de artérias axilares palpáveis. Em relação ao infarto do miocárdio, o principal fator preditivo para esta manifestação é o tamanho do aneurisma.

Exames complementares

Observa-se elevação das provas de fase aguda, leucocitose, trombocitose, anemia normocrômica e normocítica, além de leucocitúria, hematúria, elevação de transaminases (30% dos casos), alteração do perfil lipídico (elevação de LDL-colesterol e de triglicerídios e diminuição do HDL-colesterol) e hipoalbuminemia.

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais da doença de Kawasaki são outras causas de exantemas que ocorrem em população pediátrica, tais como:

- Infecções: virais (sarampo, adenovírus, vírus ECHO, vírus EpsteinBarr, citomegalovírus, retrovírus), bacterianas (síndrome de choque tóxico, síndrome estafilocócica, febre escarlatina, leptospirose, yersínia, riquetsiose) etc.
- Medicamentos: síndrome de Stevens-Johnson, doença do soro etc.
- Doenças autoimunes sistêmicas: artrite reativa, artrite idiopática juvenil, poliarterite nodosa juvenil etc.

Diagnóstico

O diagnóstico classificatório de doença de Kawasaki foi estabelecido pelo Comitê de Pesquisa Japonesa em Doença de Kawasaki, e é fundamentado na presença de pelo menos 4 dos 5 itens mencionados na Tabela 93.12.

Tratamento

Segundo a Associação Americana de Cardiologia e a Academia Americana de Pediatria, recomenda-se terapia inicial em que se inclui o uso de imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg) administrada em única infusão por 8 a 12 h associada ao ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg/kg/dia, em 6 em 6 h). Havendo persistência da febre, uma segunda dose de imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg) deverá ser prescrita. A dose inicial do ácido acetilsalicílico deve ser reduzida após 48 h do controle da febre para 3 a 5 mg/kg/dia, mantendo-se por 6 semanas. Em caso da presença de aneurisma de coronárias esta dose menor de ácido acetilsalicílico poderá ser mantida para evitar trombose local. Se o paciente permanecer febril após a segunda dose de imunoglobulina intravenosa humana, então a pulsoterapia com metilprednisona (30 mg/kg/dia durante 1 a 3 dias, parenteral), ou uso de infliximabe 5 mg/kg ou ciclofosfamida parenteral podem ser indicados.

Tabela 93.12 Critérios diagnósticos de doença de Kawasaki.

1	Conjuntivite bilateral não purulenta
2	Alterações da mucosa oral: lábios hiperemiados ou rachados, hiperemia de faringe ou língua em “framboesa”
3	Alterações de extremidades: eritema de palma e planta dos pés, edema de mãos e pés (fase aguda) e descamação periungueal (fase convalescente)
4	*Rash* polimorfo
5	Linfoadenomegalia cervical (pelo menos 1 linfonodo > 1,5 cm de diâmetro)

O diagnóstico de doença de Kawasaki requer a presença de febre com duração de pelo menos 5 dias, sem uma causa aparente combinada com pelo menos quatro de cinco dos seguintes itens anteriores.

O uso de imunoglobulina intravenosa humana diminui a incidência de aneurismas gigantes em mais de 95% e, portanto, reduz a morbimortalidade.

Vasculites Sistêmicas ANCA-Associadas

Ari Stiel Radu Halpern, Samuel Katsuyuki Shinjo e Rosa Maria R. Pereira

Introdução

As vasculites ANCA-associadas são um grupo de doenças relacionadas que compartilham a presença de um marcador sorológico, o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos ou ANCA. Faz parte deste grupo a granulomatose com poliangiite (GPA) (anteriormente denominada granulomatose de Wegener), a poliangiite microscópica (PAM) e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss). Como veremos a seguir, diferentes tipos de ANCAs são detectáveis em diferentes proporções de pacientes em cada uma destas síndromes, no entanto, a presença deste anticorpo no soro, similaridades clínicas (vasculite afetando vasos de pequeno calibre, acometimento pulmonar e renal) e um padrão semelhante de resposta terapêutica levaram estas entidades a serem classificadas conjuntamente.

Aproximadamente 80%, 60% e 50%, respectivamente, dos pacientes com granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite apresentam ANCA positivo. A sensibilidade na detecção de ANCA é maior nas formas generalizadas e durante a fase de atividade da doença, diminuindo quando a doença está em remissão ou em formas localizadas. É importante ressaltar que a presença de ANCA não é totalmente específica para o diagnóstico de vasculites sistêmicas tendo sido descrita também em inúmeras outras doenças.

Estes anticorpos são detectados por imunofluorescência (IF) e produzem padrões distintos:

- O padrão clássico (cANCA) está relacionado com a presença de anticorpos antiproteinase 3 e tem alta especificidade para as vasculites ANCA-relacionadas, particularmente a granulomatose com poliangiite, e pode ocorrer mais raramente nas outras formas de vasculites ANCA + em portadores de HIV e vasculites por medicamentos (Figura 93.4)
- O padrão perinuclear (pANCA) é menos específico para as vasculites e pode ser observado em diversas situações clínicas, incluindo doenças reumáticas variadas, e particularmente doenças inflamatórias intestinais. É provável que este padrão de imunofluorescência esteja relacionado com a presença de diferentes autoanticorpos, sendo que o anticorpo antimieloperoxidase relaciona-se principalmente com a poliangiite microscópica (e menos frequentemente com granulomatose eosinofílica) ou com formas isoladas de glomerulonefrite crescêntica
- Padrões atípicos de IF devem ser diferenciados dos dois padrões anteriores, pois são inespecíficos e podem levar a um falso diagnóstico quando mal interpretados.

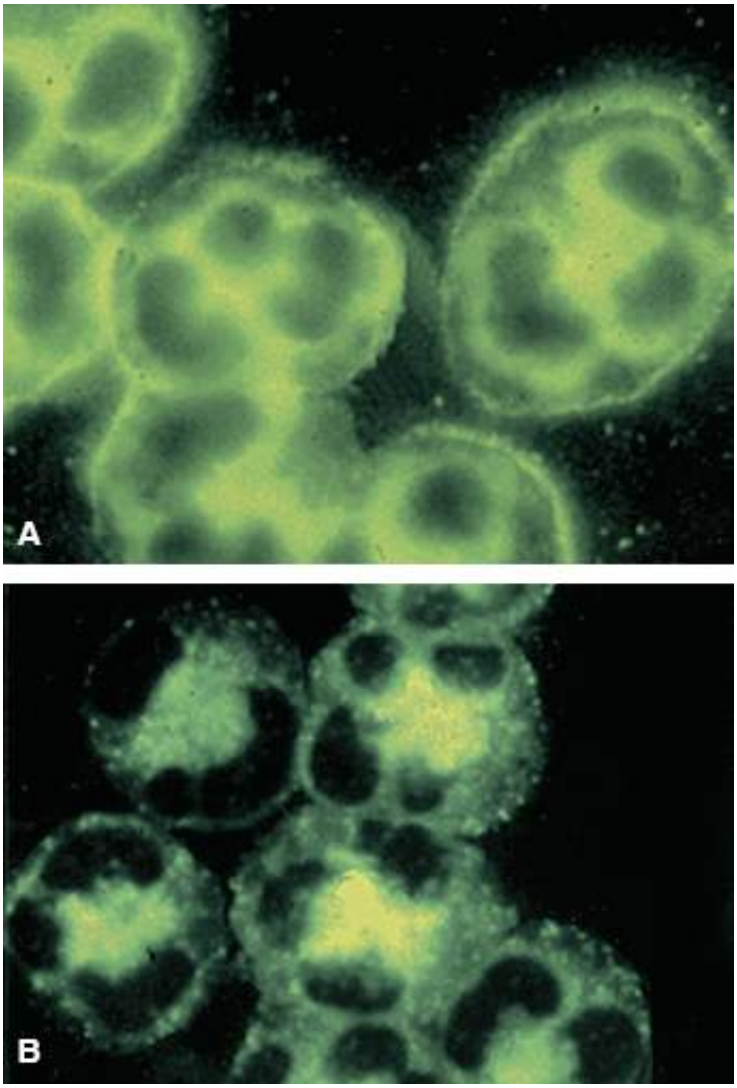

Figura 93.4 **A.** cANCA padrão citoplasmático antiproteinase 3 (anti-PR-3). **B.** pANCA padrão perinuclear antimieloperoxidase (anti-MPO).

Sugere-se que a presença de ANCA esteja relacionada com a fisiopatogênese das vasculites sistêmicas, e acredita-se que agentes infecciosos ocasionem a ativação dos neutrófilos e das células endoteliais. Com a degranulação dos neutrófilos, as proteínas de seus grânulos passariam a ser expressas na superfície externa de sua membrana celular, bem como na superfície das células endoteliais. Assim, os ANCAs funcionariam como facilitadores da adesão e migração dos neutrófilos para a parede dos vasos.

Granulomatose com poliangiite

Conceito

A granulomatose com poliangiite (GPA), anteriormente denominada granulomatose de Wegener, é uma vasculite sistêmica idiopática ANCA-associada, descrita inicialmente por Klinger em 1931. Posteriormente, Wegener, em 1936, incorporou critérios clínico-histológicos para descrever uma síndrome que ele acreditava ser única. É uma doença caracterizada classicamente pela presença de vasculite granulomatosa necrosante de pequenos vasos das vias respiratórias superior e inferior e renal (glomerulonefrite crescêntica).

Epidemiologia

A granulomatose com poliangiite acomete indivíduos de todas as faixas etárias e etnias, porém com maior incidência em brancos provenientes do norte da Europa e em adultos com cerca de 50 anos de idade. A incidência anual da doença é de 10/milhão de habitantes.

Há duas formas básicas da doença:

- Forma clássica: há acometimento de vias respiratórias superiores e inferiores, além dos rins
- Forma limitada: ocorre em cerca de 8 a 10% dos casos e poupa os rins. O curso da doença tende a ser mais brando que na forma clássica.

Etiopatogênese

A etiologia da granulomatose com poliangiite é desconhecida. A doença é caracterizada por processo inflamatório granulomatoso da parede vascular arterial predominantemente de pequeno calibre.

Quando há acometimento renal, o quadro é similar ao da poliangiite microscópica, ou seja, ocorre uma glomerulonefrite crescêntica pauci-imune.

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas de granulomatose com poliangiite estão ilustradas na Tabela 93.13.

As manifestações constitucionais tais como febre, emagrecimento e fadiga são muito frequentes, particularmente no início da doença, e ocorrem em cerca de dois terços dos pacientes.

Manifestações relacionadas com as vias respiratórias superiores estão presentes em 80 a 90% dos pacientes, incluindo rinorreia purulenta ou sanguinolenta, sinusopatia de repetição, otite, mastoidite, úlceras orais, desabamento de septo ("nariz em sela") (Figura 93.5), disfonia, estenose subglótica.

Tabela 93.13 Manifestações clínicas encontradas em 134 pacientes com diagnóstico de granulomatose com poliangiite no início da doença.*

Manifestações	Porcentagem
Sintomas constitucionais	64,9
Vias respiratórias superiores	85,8
Epistaxe/crostas nasais	82,8
Sinusopatia crônica	72,4
Rinorreia	53,7
Perda auditiva	24,6
Otite média	24,9
Úlceras orais/nasofaríngeas	23,9
Derformidade em "nariz em sela"	13,4
Mastoidite	11,2
Pulmonar	77,6
Hemoptise	40,3
Nódulos pulmonares	39,6
Infiltrado pulmonar	32,1
Cavitações	17,3
Hemorragia alveolar	14,9
Renal	75,4
Hematúria	53,7
Insuficiência renal	60,0

Proteinúria	36,6
Oftalmológico	35,8
Episclerite	11,9
Massa retro-orbitária	10,4
Amaurose	8,2
Esclerite	5,2
Articular	33,4
Cutâneo	29,1
Petéquias/púrpuras	20,1
Vasculite	9,7
Úlceras	9,0
Neurológica	20,1
Periférica	14,2
Central	5,9
Cardíaca	11,2
Cardiomiopatia	3,0
Trato gastrintestinal	8,2
Perfuração	6,0
Sangramento	2,2
Trato geniturinário	2,2

*Pacientes provenientes do serviço de reumatologia e pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), no período de 1999 e 2010.

O acometimento ocular pode estar presente em até 50% dos casos, sendo caracterizado por conjuntivite, episclerite, esclerite (ver Figura 93.5), queratite necrosante, perfuração corneoscleral, uveíte posterior, neurite óptica, hemorragia ou exsudato retiniano ou papiledema e proptose.

A lesão renal ocorre em 75% dos casos, conferindo um pior prognóstico à doença.

O envolvimento pulmonar (Figura 93.6), renal e outras manifestações sistêmicas podem ocorrer logo no início da doença ou surgir posteriormente com a evolução do quadro clínico.

A exemplo do que acontece em outras vasculites sistêmicas idiopáticas, a não instituição precoce e adequada do tratamento leva a morbimortalidade muito elevada. Além disso, episódios de recidivas e infecções são bastante frequentes. A estenose subglótica, em particular, pode evoluir independentemente da remissão de outros sintomas da doença para a necessidade de traqueostomia definitiva.

Manifestações cutâneas também são relativamente frequentes e caracterizadas por pioderma gangrenoso, eritema nodoso, púrpura palpável, petéquias, pápulas, úlceras e *rash*. Histologicamente, as lesões cutâneas são representadas principalmente por vasculite leucocitoclástica e inflamação granulomatosa, dentre outras.

Figura 93.5 Paciente com vasculite sistêmica associada à granulomatose com poliangiite (GPA) mostrando nariz em sela e esclerite.

Figura 93.6 Radiografia de tórax mostrando nódulos pulmonares em paciente com vasculite sistêmica associada a granulomatose com poliangiite (GPA).

O envolvimento do sistema nervoso (central e periférico), cardíaco e do trato gastrintestinal não é frequente.

Muitos pacientes com envolvimento pulmonar são assintomáticos no início da doença, evoluindo progressivamente com quadro de tosse, dispneia e escarros hemoptoicos. A hemorragia alveolar maciça pode ser uma manifestação inicial e catastrófica da granulomatose com poliangiite.

Raramente a doença apresenta-se imediatamente com sinais de insuficiência renal, embora cerca de metade dos casos apresentem alterações do sedimento urinário ao diagnóstico.

Exames complementares

A presença da ANCA – o padrão citoplasmático é importante não só no diagnóstico precoce, mas também para o acompanhamento terapêutico e na prevenção das recidivas da doença.

O diagnóstico deve ser confirmado, sempre que possível, por um exame histológico de um órgão com atividade de doença. No entanto, o patologista que examina o material deve estar familiarizado com o estudo das vasculites sistêmicas e o local de biopsia deve ser criteriosamente escolhido. Os possíveis locais das biopsias incluem: via respiratória superior, porém com alta possibilidade de encontrar alterações inespecíficas (só auxiliam no diagnóstico da GPA em 10 a 20% dos casos); via respiratória inferior, e renal (caracterizado pela glomerulonefrite necrosante pauci-imune). Os achados característicos sugestivos da doença pela biopsia do tecido acometido são vasculite de pequenos vasos; necrose fibrinoide com infiltrado inflamatório neutrofílico; presença de células gigantes e presença de granulomas.

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais da granulomatose com poliangiite incluem:

- Outras vasculites: arterite de células gigantes, poliarterite nodosa, poliangiite microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangiite, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista, síndrome de Goodpasture etc.
- Infecções: doenças micobacterianas, infecções fúngicas (histoplasmose, blastomicose, paracoccidioidomicose), pneumonia estreptocócica com glomerulonefrites etc.
- Neoplasias: carcinoma nasofaríngeo, linfoma, linfoma angiocêntrico, doença de Castleman etc.
- Doença granulomatosa: sarcoidose etc.
- Doenças autoimunes sistêmicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, policondrite recidivante, síndrome de Cogan etc.

Diagnóstico

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia, para o diagnóstico classificatório de granulomatose com poliangiite são necessários pelo menos 2 dos 4 itens da Tabela 93.14.

Tratamento

Deve-se verificar inicialmente se trata-se de uma granulomatose com poliangiite de forma sistêmica ou limitada. No primeiro caso, é necessário um tratamento mais agressivo com ciclofosfamida e altas doses de glicocorticoides.

A combinação de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou parenteral (15 mg/kg cada 2 semanas de intervalo, seguido por intervalo de 3 semanas) até remissão e por mais 3 meses; associado a prednisona 1 mg/kg/dia, promove uma resposta terapêutica inicial satisfatória em > 90% dos casos. O início da terapia pode ser precedido por pulsoterapia de metilprednisolona (1 g/dia durante 3 dias consecutivos, parenteral). Posteriormente, a ciclofosfamida pode ser substituída por substâncias menos tóxicas como azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia), metotrexato (20 a 25 mg/semana), micofenolato de mofetila (2 a 3 g/dia), ou ainda, leflunomida (20 mg/dia).

Em casos refratários, pode-se utilizar imunoglobulina intravenosa humana (1 g/kg/dia durante 2 dias consecutivos, mensal) ou imunobiológicos como rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2).

Na GPA forma limitada, pode-se utilizar ciclofosfamida ou outros imunossupressores, como metotrexato, para poupar o uso de glicocorticoides.

É aconselhável o uso sulfametoxazol/trimetoprima não só para a profilaxia para *P. jiroveci*, mas também para diminuir a colonização das vias respiratórias superiores por *S. aureus* que, em última análise, é considerado um fator desencadeante das recidivas da doença.

Poliangiite microscópica

Conceito

Poliangiite microscópica (PAM) é uma vasculite sistêmica idiopática ANCA-associada descrita inicialmente por Kussmaul e Maier em 1986. Acomete pequenos vasos (vênulas, capilares, arteríolas), levando, por exemplo, à capilarite pulmonar e à glomerulonefrite, caracterizando-se a síndrome pulmão-rim.

Epidemiologia

A incidência anual da poliangiite microscópica é de 4 casos/milhão. Acomete mais o sexo masculino do que o feminino (razão 1,8:1) na faixa etária entre 50 e 60 anos de idade.

Etiopatogênese

A etiologia de poliangiite microscópica é desconhecida.

Histologicamente há um infiltrado inflamatório misto bastante semelhante ao encontrado na poliarterite nodosa, porém, ao contrário desta última, pacientes com poliangiite microscópica tipicamente evoluem com glomerulonefrite.

A exemplo de outras vasculites, há um processo inflamatório na parede vascular, porém de vasos de pequeno calibre (arteríolas, capilares e vênulas). No caso da glomerulonefrite, por meio de estudo de imunofluorescência, evidencia-se natureza pauci-imune. Além dos rins, pode ocorrer acometimento pulmonar com quadro de capilarite pulmonar.

Tabela 93.14 Critérios classificatórios para a granulomatose com poliangiite (GPA).

Inflamação oral ou nasal	Úlceras dolorosas ou não ou descarga nasal purulenta
Acometimento pulmonar	Infiltrado nodular, fixo ou cavitário
Acometimento renal	Hematúria com ou sem cilindros hemáticos

Acometimento vascular	Infiltrado inflamatório granulomatoso na parede vascular, peri ou extravascular

Manifestações clínicas

Frequentemente são encontrados infiltrados pulmonares migratórios, semelhantes aos da granulomatose eosinofílica com poliangiite e hemorragia alveolar, a exemplo de granulomatose com poliangiite e síndrome de Goodpasture.

As cinco principais manifestações clínicas observadas na poliangiite microscópica são glomerulonefrite (cerca de 80% dos casos), emagrecimento (> 70%), mononeurite multiplexa (60%), febre (55%) e alterações cutâneas diversas (> 60%), como livedo *reticularis*, púrpuras palpáveis, nódulos, urticária, úlceras cutâneas com necrose etc.

O acometimento do trato gastrintestinal ocorre em 30 a 60% dos casos; a dor abdominal é o sintoma mais frequente. Podem ocorrer ainda hemorragias intestinais, úlceras colônicas, isquemias e perfurações intestinais.

Manifestações neurológicas ocorrem em 40 a 70% dos pacientes, e o acometimento periférico (mononeurite multiplexa e polineuropatia simétrica distal) é mais comum do que o central (hemorragia cerebral, paquimeningite, infartos cerebrais não hemorrágicos etc.).

A Tabela 93.15 mostra as principais manifestações clínicas encontradas em poliangiite microscópica.

Diagnósticos diferenciais

Entre os diagnósticos diferenciais de poliangiite microscópica, incluem-se:

- Outras vasculites sistêmicas: poliarterite nodosa, granulomatose com poliangiite, granulomatose alérgica e angiite, crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein, doença de Goodpasture etc.
- Substâncias: lícitas e ilícitas
- Quadros infecciosos: endocardite, síndrome de imunodeficiência adquirida, hepatite B, hepatite C etc.
- Doenças autoimunes sistêmicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais, hepatites autoimunes etc.

Tabela 93.15 Principais manifestações clínicas encontradas em poliangiite microscópica.

Sintomas constitucionais	Emagrecimento, febre, fadiga
Via respiratória superior	Rinite, úlceras orais, esclerite, uveíte, púrpuras palatinas
Via respiratória inferior	Capilarite pulmonar, hemorragia alveolar (Figura 93.7), infiltrado não específico, fibrose pulmonar, derrame pleural
Trato gastrintestinal	Vasculite mesentérica, aneurisma mesentérico
Rins	Glomerulonefrite pauci-imune
Articulações	Oligo ou poliartrite migratória, artralgias
Pele	Púrpura palpável, úlceras, lesões vesicobolhosas
Nervos	Monoeurite multiplex sensitiva ou motora, vasculite central

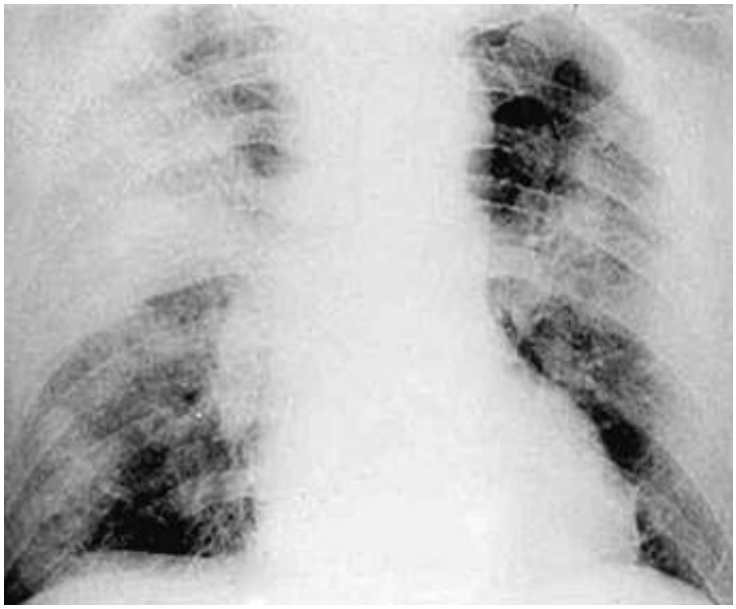

Figura 93.7 Radiografia de tórax compatível com hemorragia alveolar em paciente com vasculite sistêmica associada a poliangiite microscópica (PAM).

Diagnóstico

Para o diagnóstico classificatório de poliangiite microscópica são necessários os itens mencionados na Tabela 93.16.

Tratamento

O tratamento clássico da poliangiite microscópica é realizado com prednisona (1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou parenteral (15 mg/kg com 2 semanas de intervalo, seguido por intervalo de 3 semanas) para a indução de remissão da doença. Uma vez alcançada a remissão, a dose de corticosteroide deve ser reduzida até a sua completa suspensão.

O uso de ciclofosfamida é feito durante um período de 3 a 6 meses (indução da doença), seguido por uso de imunossupressores como azatioprina e metotrexato (fase de manutenção).

Pulsoterapia com metilprednisolona pode ser usada para casos graves e a plasmaférese está indicada em casos de nefrite refratária. Outras modalidades terapêuticas como a gamaglobulina intravenosa e o rituximabe (quatro doses semanais de 375 mg/m^2) parecem promissores, embora ainda não tenham sido suficientemente estudados.

Granulomatose eosinofílicacom poliangiite

Conceito

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA; anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss) é uma vasculite sistêmica primária ANCA-associada, descrita por Churg e Strauss em 1951. Histologicamente há presença de vasculite necrosante com infiltrado tissular eosinofílico e formação de granuloma extravascular.

Epidemiologia

A incidência anual da granulomatose eosinofílica com poliangiite é de 0,5 a 6,8/milhão de habitantes. Entre os indivíduos com asma, a incidência anual é maior, ou seja, 67/milhão de habitantes. A doença afeta ambos os sexos, e a média de idade dos indivíduos acometidos é de 50 anos de idade.

Os indivíduos com asma e rinite alérgica são os principais afetados; por isso, também é conhecida como angiite alérgica e granulomatose alérgica.

Etiopatogênese

A etiologia, a exemplo de outras vasculites sistêmicas, é desconhecida.

A presença de quadro alérgico é comum a todos os pacientes com granulomatose eosinofílica e poliangiite. Antagonistas de receptores de leucotrienos, cocaína, paracetamol, carbamazepina e macrolídios têm sido apontados como agentes desencadeadores.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a lesão tissular é causada por infiltrado eosinofílico e produtos de degranulação neutrofílica. A ativação de linfócitos T parece ser importante para a manutenção da eosinofilia. Além disso, a presença de ANCA (particularmente padrão perinuclear) sugere modular o fenótipo da doença.

Os marcadores de ativação de linfócitos T estão elevados em pacientes com granulomatose alérgica e angiite em atividade clínica, e se correlacionam a marcadores de lesão endotelial.

Tabela 93.16 Critérios classificatórios de poliangiite microscópica.

1	Hemorragia alveolar e/ou glomerulonefrite rapidamente progressiva
2	Demonstração histológica de vasculite de pequenos vasos ou de presença de glomerulonefrite necrosante pauci-imune
3	Sintomas sugestivos de vasculite, envolvimento de pequenos vasos

Manifestações clínicas

Teoricamente, podemos dividir a evolução natural da granulomatose alérgica e angiite em três períodos:

- Pródromo: caracterizado pela presença de doenças alérgicas (asma, rinite alérgica). Esta fase frequentemente dura alguns anos
- Infiltrado tissular/eosinofilia: fase marcada pela eosinofilia periférica, infiltrado eosinofílico tissular (pulmões, trato gastrintestinal e outros tecidos)
- Vasculites: fase caracterizada pela presença de vasculite necrosante em pulmões, coração, nervos e pele.

A presença de asma é um achado em pacientes com a granulomatose alérgica e angiite. Sintomas alérgicos em vias respiratórias superiores, principalmente rinite alérgica e polipose nasal, também ocorrem em cerca de dois terços dos pacientes. Alguns pacientes, depois da primeira fase em que predominam os fenômenos alérgicos, apresentam uma segunda fase em que são encontrados infiltrados inflamatórios nos tecidos, como pneumonite, hepatite ou enterite eosinofílica.

Na terceira fase, inicia-se a vasculite, geralmente acompanhada de sintomas multissistêmicos. Além da asma, nos pulmões costumam ocorrer pneumonites migratórias, caracterizadas por infiltrados localizados ou difusos (Figura 93.8), que geralmente já foram tratados anteriormente com antibióticos, pensando-se em pneumonia bacteriana, mas que na evolução radiológica de controle mudam de localização. Hemorragia alveolar também pode ocorrer. Na pele podem surgir nódulos, pápulas, púrpuras ou lesões urticariformes. Neuropatia periférica caracterizada como mononeurite, mononeurite múltipla ou polineuropatia ocorre em cerca de 60% dos pacientes. Cerca de metade dos pacientes apresentam envolvimento cardíaco, principalmente pericardite, miocardite ou isquemia miocárdica. O envolvimento gastrintestinal também ocorre em cerca de metade dos pacientes e caracteriza-se por dor abdominal, diarreia, hemorragia digestiva ou colite. O envolvimento renal também ocorre, porém com uma frequência menor que nas outras vasculites ANCA-associadas e, em termos histológicos, é comum encontrar a glomerulonefrite segmentar e focal com crescentes.

Exames complementares

Para confirmação do diagnóstico, além da história prévia de alergias e dos achados clínicos, auxiliam os achados de eosinofilia periférica, de biopsia de tecido acometido mostrando vasculite com infiltrado granulomatoso ou eosinofílico. ANCA é positivo em 40 a 70% dos pacientes, mais comumente pANCA/MPO positivo. Pacientes com ANCA positivo podem ter envolvimento renal, enquanto aqueles com ANCA negativo apresentam mais eosinofilia, doença pulmonar e cardíaca.

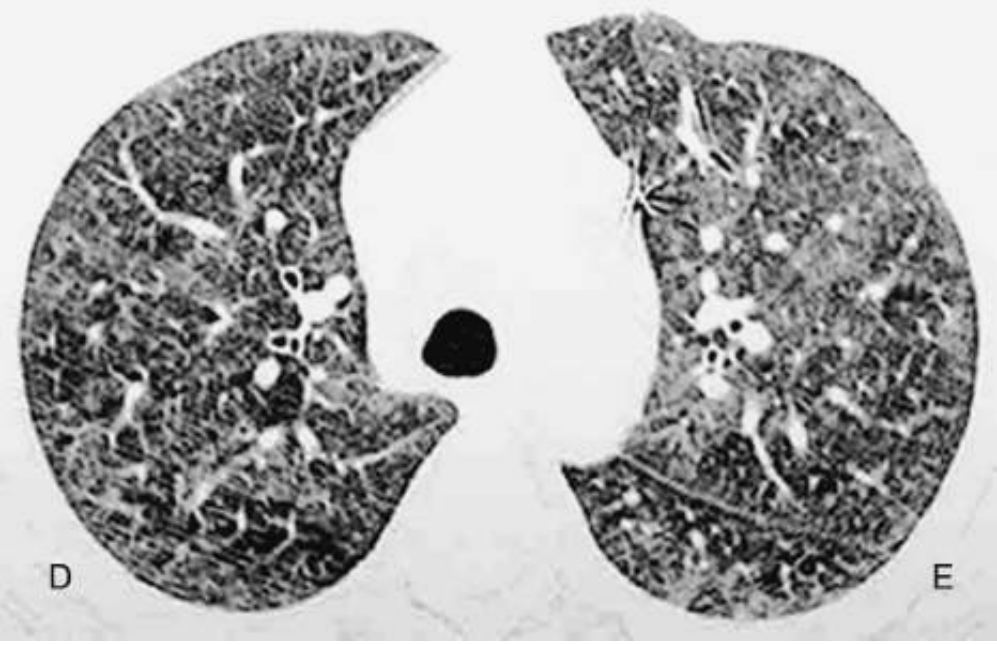

Figura 93.8 Tomografia de tórax de cortes finos demonstrando comprometimento difuso pulmonar em paciente com vasculite sistêmica associada à granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA).

Diagnósticos diferenciais

Como no início da doença as manifestações clínicas não são necessariamente simultâneas, é importante estar atento para as manifestações predominantes e avaliá-las dos seus diagnósticos diferenciais. Assim sendo, se predominarem sintomas pulmonares, devemos fazer diagnóstico diferencial com as síndromes pulmonares eosinofílicas (pneumonia eosinofílica crônica, broncopneumonia alérgica relacionada com a aspergilose, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome de Löeffer).

Se ocorrer eosinofilia periférica com acometimento de múltiplos órgãos, devemos levar em consideração a síndrome hipereosinofílica idiopática e variantes mieloproliferativas atípicas.

Se predominarem sinais vasculíticos e com acometimento sistêmico, considerar a granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e poliarterite nodosa.

Diagnóstico

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia, para o diagnóstico classificatório de granulomatose eosinofílica com poliangiite são necessários pelo menos 4 ou mais dos 6 itens mencionados na Tabela 93.17.

Tratamento

Não há um consenso estabelecido para o tratamento de granulomatose alérgica e angiite.

Em casos sem a gravidade da doença ou fatores de prognóstico, a granulomatose alérgica e angiite podem ser tratadas efetivamente apenas com o glicocorticoide. Entretanto, em casos em que ocorra a recidiva da doença, recomendam-se imunossupressores, como metotrexato e azatioprina.

Em casos graves ou com fatores de pior prognóstico, recomenda-se prednisona ou equivalente em altas doses (1 mg/kg/dia) com desmame gradual após 3 semanas. Se necessário, considerar pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia durante 3 dias consecutivos, parenteral) seguida de altas doses de glicocorticoide oral. Associa-se ainda o uso de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou parenteral por um período de 3 a 6 meses para a indução da doença. Posteriormente, a ciclofosfamida seria substituída por substâncias menos tóxicas como o metotrexato (20 a 25 mg/semana) ou azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia), na fase de manutenção.

Em casos refratários, considera-se o uso de plasmaférese, imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg), interferona-alfa (3 milhões IU, 3 vezes/semana, subcutânea), imunobiológicos, incluindo rituximabe.

Vasculite de Pequenos Vasos | Imunocomplexo Associado

Ana Luisa Garcia Calich e Rosa Maria R. Pereira

Introdução

A inflamação de pequenos vasos mediada pela deposição de imunocomplexos nas paredes dos vasos apresenta diversas etiologias. A principal manifestação clínica associada é a presença de púrpura cutânea, geralmente em membros inferiores. Além disso, pode haver acometimento renal, do sistema nervoso periférico ou outros sistemas. O diagnóstico diferencial desta forma de vasculite é bastante amplo e as causas primárias devem sempre ser investigadas como, por exemplo, as doenças infecciosas (endocardite bacteriana, hepatites virais), medicamentos, síndromes paraneoplásicas e doenças do tecido conjuntivo. Neste capítulo descreveremos as vasculites primárias de pequenos vasos que são a doença de Henoch-Schönlein e a vasculite crioglobulinêmica.

Tabela 93.17 Critérios classificatórios de granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA).

1	Asma (história de chiado ou achado de sibilos expiratórios difusos)
2	Hemograma com eosinofilia periférica > 10% na contagem diferencial
3	Mono ou polineuropatia atribuída à vasculite sistêmica
4	Infiltrado pulmonar migratório ou transitório (Figura 93.8)
5	Anormalidade dos seios da face
6	Biopsia de artérias, arteríolas e vênulas, mostrando infiltrado eosinofílico extravascular

Doença de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é a forma mais comum de vasculite sistêmica em crianças. Noventa por cento dos casos ocorrem na faixa etária pediátrica. Em contraste com outras formas de vasculite sistêmica, na maioria dos casos a PHS é uma doença autolimitada. É caracterizada pelas seguintes manifestações clínicas: púrpura palpável em pacientes sem trombocitopenia, nem coagulopatia; artrite ou artralgia; dor abdominal e envolvimento renal.

Epidemiologia

A PHS é tipicamente uma doença da infância que ocorre entre 3 e 15 anos. Em um estudo populacional do Reino Unido, a incidência anual foi de 20 por 100.000 em crianças menores de 17 anos de idade, com o pico de incidência de 70 por 100.000 em crianças entre as idades de 4 a 6 anos. Embora não existam dados epidemiológicos comparáveis, a PHS é menos comum em adultos. Existe predominância do sexo masculino, com uma taxa de 1,2:1 a 1,8:1 de homens em relação a mulheres e ela é menos comum em crianças negras quando comparadas com brancas ou asiáticas.[1,2]

A doença de Henoch-Schönlein ocorre no outono, no inverno e na primavera, mas raramente no verão. Cerca de 50% dos casos são precedidos por infecção de vias respiratórias superiores.

Patogênese

A PHS é uma vasculite imune-mediada associada ao depósito de imunoglobulina A (IgA). O achado histológico característico da PHS é uma vasculite leucocitoclástica (presença de restos de neutrófilos nas paredes dos vasos), acompanhada de depósitos de imuno-complexos contendo IgA nos órgãos afetados. A biopsia de pele das lesões purpúricas demonstra o envolvimento de pequenos vasos (principalmente de vênulas pós-capilares) na derme papilar. Existe um predomínio de neutrófilos e monócitos no infiltrado inflamatório e a imunofluorescência demonstra depósitos de IgA, C3 e fibrina na parede dos vasos envolvidos.

Quadro clínico

As manifestações clássicas da doença são púrpura palpável em pacientes sem trombocitopenia, nem coagulopatia, artrite ou artralgia, dor abdominal e doença renal.[3]

Estas manifestações clínicas podem ocorrer no curso de dias a semanas e podem variar na ordem de surgimento das complicações.

Manifestação cutânea

Todos os pacientes desenvolvem púrpura palpável. No entanto, a clássica lesão de pele da PHS não é a apresentação inicial em 25% das crianças afetadas, assim pode ser difícil fazer o diagnóstico de PHS antes do aparecimento do quadro cutâneo em pacientes com clínica inicial somente de dor abdominal ou artrite.

O *rash* geralmente se inicia com eritema, mácula ou urticária evoluindo como púrpura palpável, equimoses ou petéquias. Tipicamente, observa-se padrão de distribuição simétrica localizada em áreas dependentes de gravidade ou pressão como membros inferiores. Em crianças menores (1 a 2 anos) as nádegas, face e orelhas são frequentemente envolvidas.

Artrite/artralgia

Ocorre em até 84% dos pacientes. Geralmente são migratórias ou transitórias, oligoarticulares e não deformantes e acometem grandes articulações de membros inferiores (quadris, joelhos e tornozelos).

Sintomas gastrintestinais

Aparecem em 51 a 76% das crianças. As manifestações podem ser leves como: náuseas, vômitos, dor abdominal em cólica e íleo paralítico transitório, ou comprometimento mais grave como: hemorragia gastrintestinal, isquemia ou necrose intestinal, intussuscepção e perfuração intestinal. O envolvimento intestinal classicamente ocorre dentro de 8 dias após o aparecimento do *rash*, embora intervalos maiores (semanas a meses) tenham sido descritos.

Renal

Doença renal ocorre em 18 a 75% dos pacientes. A manifestação mais comum é hematúria isolada, seguida em ordem de prevalência por proteinúria isolada, síndrome nefrítica, redução no *clearance* de creatinina (4%), síndrome nefrótica e síndrome nefrítica/nefrótica. A manifestação mais grave é a glomerulonefrite rapidamente progressiva. O achado histopatológico renal típico é glomerulonefrite focal e segmentar com depósitos de IgA. Em mais de 95% dos casos a manifestação renal ocorre nos primeiros 3 meses de doença.[4] Outras manifestações clínicas mais raras podem ocorrer: envolvimento escrotal (edema, dor), complicações do sistema nervoso central e periférico (cefaleia, convulsões, déficit neurólogico focal, ataxia, hemorragia intracerebral, neuropatia central e periférica), manifestação ocular (queratite, uveíte) e envolvimento do trato respiratório (alteração da capacidade de difusão pulmonar e alterações intersticiais, hemorragia pulmonar).

Avaliação laboratorial

Não existem exames laboratoriais específicos para PHS. Níveis séricos elevados de IgA podem ser encontrados em 50 a 70% dos pacientes com PHS. Exames que demonstram inflamação estão elevados em mais de 50% dos pacientes e plaquetose em 67%.

A demonstração da contagem de plaquetas e estudos de coagulação (tempo de protrombina) são fundamentais para distinguir a PHS de outras doenças purpúricas.

O exame de urina deve ser realizado em todos os pacientes e os achados encontrados indicam o grau de envolvimento renal: hematúria, leucocitúria, cilindrúria e proteinúria. A creatinina sérica deve ser realizada em todos os pacientes com envolvimento renal, principalmente nos adultos.

Tratamento

A maioria dos pacientes com PHS necessita apenas de tratamento de suporte e analgésico. O papel do uso do glicocorticoide ainda não está bem definido na literatura. Entretanto, diversos estudos mostraram melhora de sintomas gastrintestinais e articulares com prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia nas primeiras 2 semanas com redução gradual da dose até retirada em 2 semanas. Um estudo de metanálise mostrou tendência para melhora mais rápida em pacientes com nefrite leve que receberam glicocorticoide.[5]

Prognóstico

A maioria das crianças apresenta apenas uma crise e recuperação completa da doença. A taxa de recorrência é em torno de 10 a 25%, e doença renal terminal ocorre em apenas 1 a 3% das crianças. Fatores de risco para recidiva da doença são: maior idade de início, dor abdominal grave, púrpura persistente, provas inflamatórias muito elevadas no início e nefrite mais grave.

Critérios de classificação

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu o critério de classificação das vasculites incluindo a PHS. Os critérios do ACR para o diagnóstico de PHS são os seguintes: púrpura palpável, idade de início < 20 anos, dor abdominal aguda, biopsia com granulócitos na parede de pequenas arteríolas e/ou vênulas. São necessários pelo menos dois critérios para o diagnóstico.[6]

Em 2006, o Critério de Consenso Pediátrico para classificação de vasculites foi desenvolvido e os seguintes parâmetros foram estabelecidos para diagnóstico da PHS: púrpura sem trombocitopenia ou coagulopatia, o qual é um achado mandatório com um ou mais dos seguintes parâmetros: dor abdominal difusa, artrite ou artralgia, qualquer biopsia com depósito predominante de IgA.[7]

PHS em adultos

Como a doença é rara em adultos, a maioria das informações na literatura derivam de séries de casos pequenos, limitando, portanto, o entendimento da história natural, terapêutica e prognóstico nesta faixa etária. O envolvimento renal é mais frequente e grave em adultos, sendo que 50% dos doentes podem persistir com doença renal crônica e 13% com doença renal terminal. Além disso, as manifestações cutâneas também são mais importantes nos adultos, podendo se manifestar com bolhas ou úlceras. Entretanto, manifestações gastrintestinais são muito menos frequentes do que em crianças; 19% e 80%, respectivamente.[2]

Vasculite crioglobulinêmica

Introdução

Crioglobulinas são imunoglobulinas com propriedades de serem precipitáveis no frio e reversíveis quando novamente aquecidas. A presença anormal destas proteínas no sangue de um indivíduo denomina-se crioglobulinemia e quando associada à vasculite esta é denominada vasculite crioglobulinêmica.

Quando as crioglobulinas presentes no soro de um indivíduo são constituídas por uma única variedade de imunoglobulina, a crioglobulinemia é chamada de monoclonal ou tipo I, que raramente se apresenta clinicamente com vasculite grave. Crioglobulinas podem conter mais de uma variedade de imunoglobulinas, sendo denominadas crioglobulinemias mistas, que por sua vez são divididas em 2 grupos (tipo II ou tipo III), de acordo com a presença ou não de um componente monoclonal associado (Tabela 93.18). Quando a doença responsável pelo aparecimento da crioglobulinemia não é encontrada ela é denominada crioglobulinemia essencial.

Tabela 93.18 Classificação dos tipos de crioglobulinemias.

Tipo	Característica do crioprecipitado	Doenças associadas
Tipo I	Um único tipo de imunoglobulina (monoclonal):	Doenças neoplásicas de células B (macroglobulinemia de Waldenström, linfoma, mieloma múltiplo)

Tipo II	Pico monoclonal juntamente com componente policlonal	Doenças associadas ao tipo III com componente monoclonal, ou associadas ao tipo I quando o pico monoclonal tiver atividade de fator reumatoide
Tipo III	Apenas componente policlonal	Doenças autoimunes (Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) ou doenças infecciosas com ativação linfocitária B (mononucleose, hepatite viral B ou C, endocardite bacteriana)

Epidemiologia

Após o advento da sorologia de terceira geração para a detecção da infecção pelo vírus da hepatite C, descobriu-se que mais da metade dos casos até então denominados crioglobulinemia mista essencial (em geral do tipo II) era secundária à infecção por este vírus. Com isso, houve grande redução na incidência e prevalência das crioglobulinemias verdadeiramente essenciais, já que 80% das vasculites crioglobulinêmicas são secundárias à infecção crônica pelo vírus C.

Nas vasculites crioglobulinêmicas como um todo, a proporção de ocorrência entre mulheres e homens é de cerca de 3 para 1 e a idade média quando do diagnóstico é de cerca de 50 anos.

Quadro clínico

O quadro clínico mais frequente é a tríade constituída por fraqueza e indisposição, lesões purpúricas em membros inferiores e artralgias ou artrites. As principais complicações desta vasculite são a neuropatia periférica e a glomerulonefrite. As manifestações clínicas da vasculite crioglobulinêmica são referidas na Tabela 93.19.

Exame clínico | Exames complementares

Ao exame físico, a púrpura palpável é o achado mais frequente. Polineuropatia periférica ou mononeurite múltipla podem ser encontradas. Glomerulonefrite com expressão clínica significante é rara.

Diagnóstico

Ainda não há consenso quanto à definição de critérios para o diagnóstico de crioglobulinemia. Recentemente foram propostos por Ferri *et al.* critérios para classificação destes doentes[7] (Tabela 93.20).

Tratamento

O tratamento da vasculite crioglobulinêmica precisa ser individualizado conforme a causa associada e a gravidade dos sintomas. A causa etiológica como por exemplo neoplasia, hepatite C ou doenças do tecido conjuntivo deve ser tratada se não houver contraindicações. O tratamento para pacientes com sintomas leves ou moderados pode incluir apenas evitar exposição ao frio, e medicações como anti-inflamatório não hormonal, colchicina ou dapsona. Entretanto, as formas graves devem ser tratadas com glicocorticoide, imunossupressores ou até mesmo plasmaférese para retirada dos imunocomplexos circulantes. Recentemente, alguns relatos de caso e estudos mostraram resultados positivos com o uso de rituximabe (anticorpo monoclonal para depleção de células B) para o tratamento das vasculites crioglobulinêmicas.[9–11]

Tabela 93.19 Manifestações clínicas e achados laboratoriais dos pacientes com crioglobulinemia mista.

Período	Manifestações clínicas	Achados laboratoriais
Frequentes	Fadiga	Fator reumatoide

	Púrpura	Consumo de C4
	Artralgias/artrite	Anti-HCV +
	Neuropatia periférica	–
	Hepatite	–
Comuns	Fenômeno de Raynaud	Consumo de C3
	Síndrome *sicca*	Anti-HBs +
	Úlceras de pele	Autoanticorpos
Raros	Nefrite	HBs Ag +
	Neoplasia (hematológica, hepática, tireoide)	Hiperviscosidade
	Pneumonite	–

Tabela 93.20 Critério para classificação de pacientes com crioglobulinemia mista.[8]

Critérios	Sorológicos	Patológicos	Clínicos
Maiores	Crioglobulinemia mista	Vasculite leucocitoclástica	Púrpura
Menores	Fator reumatoide +	Infiltração por clone de linfócitos B (fígado ou medula óssea)	Hepatite crônica
	Infecção pelo HCV +	–	Glomerulonefrite membranoproliferativa
	Infecção pelo HBV +	–	Neuropatia periférica
	–	–	Úlceras cutâneas

Um paciente é considerado portador de crioglobulinemia mista se pelo menos os seguintes critérios estiverem presentes: os três maiores; crioglobulinemia mista + dois clínicos + dois sorológicos; ou patológicos. Se não forem encontradas causas infecciosas, neoplásicas ou imunológicas, a crioglobulinemia é considerada essencial.

Capítulo 94

Artrite Reativa

Nilzio Antonio da Silva

Conceito

Artrite reativa significa doença inflamatória articular provocada por um agente transmissível localizado em outro órgão, e não na articulação acometida. A abrangência dessa definição é ampla e possibilita a inclusão entre as causas de artrites reativas uma grande variedade de doenças, como por exemplo inúmeras viroses, febre reumática, endocardite infecciosa, parasitoses intestinais, tuberculose e aplicação de BCG intravesical, nas quais pode ocorrer artrite estéril.[1-5]

Contudo, atualmente o nome está restrito à artrite provocada por infecções urogenitais e entéricas, principalmente por *Chlamydia trachomatis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ou *Yersinia*. Os pacientes que apresentam artrite reativa por esses microrganismos, em sua maioria, são HLA-B27 (antígeno leucocitário humano – HLA, *human leukocyte antigen*)-positivos.[6] As clássicas manifestações de artrite reativa são uretrite, conjuntivite e artrite, conhecidas como síndrome de Reiter, Fiessinger e Leroy. Tal entidade faz parte do grupo de espondiloartrites.[7]

A inflamação articular estéril provocada por patógenos diferentes dos listados anteriormente, em pacientes não HLA-B27, deve ser denominada artrite reacional ou pós-infecciosa.[8]

Recentemente, com as mais avançadas técnicas moleculares, estudos mostram produtos e DNA bacterianos em líquido ou membrana sinovial de pacientes com artrite reativa.[9,10] Essa descoberta não invalida o conceito preestabelecido, pois as culturas para tais agentes, a partir de material articular, continuam inviáveis.

Epidemiologia

A prevalência e a incidência das artrites reativas são imprecisas pelos seguintes motivos: existência de formas clínicas indefinidas, pesquisa negativa de microrganismos, infecções assintomáticas em mulheres e subnotificação de doenças sexualmente transmissíveis.

Porém, dados consistentes são proporcionados pelas ocorrências em epidemias. De fato, o aparecimento de síndrome de Reiter pós-disenteria epidêmica em marinheiros levou à estimativa de incidência de 4 por 1.000 homens por ano.[11]

Em infecções por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ou *Yersinia*, a incidência de artrite reativa varia de 0 a 10%.[12] Em um surto de *Salmonella* em crianças, cerca de 2% dos enfermos apresentaram artrite reativa.[10]

Amor considera baixa a incidência de síndrome de Reiter em casos B27-positivos: 20% em epidemias de bactérias artritogênicas têm forma incompleta e, menos ainda, a forma completa.[13]

Chlamydia, a mais frequente das causas de doenças sexualmente transmissíveis, deve ser a principal causadora de artrite reativa, supondo-se que seja a responsável por 10% de todas as ocorrências de artrites iniciais e que 1 a 4% dos casos de uretrite clamidial desenvolvam artrite reativa.[14,15]

Etiopatogenia

Os agentes microbianos entéricos ou urogenitais provocam artrite reativa, mas a maneira como a doença se desenvolve ainda necessita de estudos.[12,14]

O mecanismo da lesão de pacientes HLA-B27-positivos ainda é desconhecido. Sugere-se a interação antígeno microbiano–predisposição genética ocasionando artrite imunomediada com base nos dados clínicos e epidemiológicos.[12,21]

Os estudos recentes da resposta imune em casos de artrite reativa revelam aspectos interessantes. No geral, considera-se que a resposta imune seja ineficaz. Verifica-se que as principais citocinas com papel de eliminar bactérias – TNF-α (*tumor necrosis factor alpha* ou fator de necrose tumoral alfa), IL-12 (interleucina-12) e interferona-gama – estão com níveis diminuídos.[12]

Os linfócitos CD8 e CD4 estão com a função alterada, sendo que os CD8, que são ativados pela célula apresentadora de antígeno B27-positivo, oferecem uma resposta autoimune.

Esses CD8 têm maior significado na patogenia, uma vez que pacientes aidéticos (com CD4 diminuído) têm artrite reativa.

A determinação de antígenos microbianos que fossem os alvos da resposta imune contribuiria para o esclarecimento da patogênese. Em pesquisas sobre artrite reativa por *Chlamydia*, a proteína de choque térmico 60 (hsp60) dessa bactéria foi reconhecida por linfócitos CD4. Embora não se tenha observado reação cruzada da hsp60 de *Chlamydia* com a hsp60 humana, ela tem merecido o enfoque como possível alvo terapêutico.[12,22,23] A resposta autoimune aconteceria pela reação a um peptídio do agente etiológico, que tem similitude com um antígeno articular específico, provocando uma reação cruzada.

A persistência dessa reação aconteceria pela introdução do antígeno microbiano no material genético das células B27-positivas.[12]

Nos casos de artrite reacional ou pós-infecciosa, há uma diversidade maior de agentes (Tabela 94.1). Nesse grupo, o mecanismo da lesão seria, provavelmente, a deposição de imunocomplexos na membrana sinovial, formados a partir dos antígenos do agente etiológico.

Patologia

As alterações histopatológicas conhecidas são de estudos da membrana sinovial e das enteses.[13,14]

Tabela 94.1 Agentes etiológicos de artrite reativa.

Hospedeiro HLA-B27-positivo	Hospedeiro HLA-B27-negativo
Chlamydia *Shigella flexneri* *Salmonella* *Yersinia* *Campylobacter jejuni* *Ureaplasma urealyticum* *Clostridium difficile*	*Streptococcus* *Staphylococcus aureus* *Brucella* *Borrelia burgdorferi* Vírus Vacinas (BCG, hepatite A) *Mycobacterium* Parasitas intestinais

BCG = bacilo de Calmette-Guérin; HLA = antígeno leucocitário humano. (Adaptada de Copeman.[6])

Os aspectos são de sinovite inespecífica, destacando-se edema, alterações vasculares e infiltração de linfócitos, polimorfonucleares e células plasmáticas. O aspecto dessa sinovite é observado em outras artropatias, inclusive na artrite reumatoide mas, ao contrário desta última, não há pseudofolículos linfoides nem *pannus* invasivo.

As enteses são infiltradas por macrófagos e linfócitos, e podem ser notadas erosões e eburnação óssea.[13]

Quadro clínico

Em artrite reativa podem ser encontradas quatro síndromes, simultâneas ou não: artrite periférica; espondilite; entesite e manifestações extramusculoesqueléticas. Essas últimas se superpõem às das espondiloartrites.

O início, com artrite aguda, pode ser acompanhado de febre e perda de peso. Quase sempre o quadro periférico é de oligoartrite assimétrica, prejudicando principalmente os membros inferiores – joelhos, tornozelos e articulações metatarsofalângicas – mas, às vezes, também as articulações coxofemorais, esternocostais e esternoclaviculares. Monoartrite e poliartrite aparecem com menor frequência e podem causar derrame articular. As entesites ocorrem principalmente na inserção do tendão de Aquiles e na fáscia plantar, se revelando com rubor, dor e aumento de volume nesses locais, o que acarreta dificuldade de marcha, em especial pós-repouso. Dactilite (aspecto de dedo em formato de salsicha) também pode ocorrer.[16]

Os comprometimentos vertebrais, cervicais, lombares e sacroilíacos manifestam-se como dor e rigidez.

A duração dos sintomas, na maioria dos casos, se limita a 6 meses, mas alguns pacientes apresentam sintomas que persistem por mais tempo.

As síndromes extramusculoesqueléticas, que podem ser oculares (conjuntivite, uveíte) e dermatológicas (balanite circinada, ceratoderma blenorrágico e hiperqueratose/paraqueratose ungueal), são muito sugestivas da doença. Outros achados incluem úlceras orais, disúria e dor pélvica.[16]

O comprometimento visceral, similar ao observado nas outras espondiloartrites, como aortite e bloqueio atrioventricular, é raro.[12,14]

Diagnóstico clinicolaboratorial

O diagnóstico de artrite reativa se apoia nos dados obtidos pela observação clínica e nos exames complementares.

Em número expressivo de ocorrências, o diagnóstico exige uma investigação minuciosa, uma vez que as manifestações articulares dominam o quadro, sem uma clara definição do processo que as causou.

Detalhes epidemiológicos podem ser de grande significado para o diagnóstico, os quais, às vezes, antecipam o surgimento de alterações por uma enfermidade transmissível, que apresentou como primeiros sinais e sintomas as alterações articulares.

Importante para o diagnóstico clínico é excluir outras causas de artrite, por exemplo, artrite séptica, lúpus, artrite reumatoide, outras formas de espondiloartrites (p. ex., espondilite anquilosante, artrite psoriásica), síndrome microcristalina, sarcoidose etc. Esforços têm sido envidados para o estabelecimento de critérios definidos para o diagnóstico. Entretanto, não tem havido consenso a respeito. Julgamos práticos os critérios propostos por Kingley e Sieper para o diagnóstico de artrite reativa B-27-relacionada:[24]

- Artrite periférica típica: oligoartrite assimétrica predominante em membros inferiores
- Evidência de infecção precedente: quando ocorreu, claramente, diarreia ou uretrite (ou cervicite) nas 4 semanas anteriores; o diagnóstico laboratorial de infecção é desejável, mas não essencial. Quando não tiver havido manifestação da infecção, é essencial sua confirmação laboratorial
- Critérios de exclusão: outras causas conhecidas de mono ou oligoartrite, como espondiloartrite, artrite séptica, artrite microcristalina, artrite reumatoide etc., devem ser excluídas.

Como em todos os processos inflamatórios, as provas de atividade inflamatória – velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa – geralmente estão elevadas.

Havendo suspeita de infecção por *Chlamydia trachomatis*, o suporte diagnóstico pode ser obtido da pesquisa sorológica de anticorpos anticlamídia e da pesquisa desse agente na urina (primeiro jato matinal) ou em *swab* urogenital, por reação em cadeia da polimerase.[25]

A interpretação do resultado da pesquisa sorológica deve ser criteriosa, pois a prevalência de resultados positivos é alta em controles normais. Além disso, a sensibilidade é limitada pelo fato de a *Chlamydia* ser um patógeno obrigatoriamente intracelular com resposta imune predominantemente celular e menos humoral.

Os anticorpos da classe IgG e IgM ou IgA25 devem ser solicitados e avaliados em conjunto. A pesquisa de HLA-B27 não é imprescindível para o diagnóstico de artrite reativa. Em formas indefinidas, sem antecedentes de uretrite/cervicite ou de enterite, havendo a possibilidade de realizá-la, e sendo positiva, ela aumenta a probabilidade do diagnóstico.[25]

A análise do líquido sinovial pode contribuir para o diagnóstico excluindo outras enfermidades, pois em artrite

reativa não há alterações típicas. As verificações no líquido sinovial de artrite reativa mostram contagem de leucócitos > 2.000 células/mm^3, com predomínio de polimorfonucleares e taxa de glicose e dosagem de complemento normais.[12]

A descoberta de DNA e RNA de *Chlamydia* e de outros microrganismos no líquido sinovial, por reação em cadeia da polimerase, incorpora esse procedimento na lista dos testes que podem ajudar no diagnóstico de artrite indeterminada.[9,26] Mas, deve-se levar em conta que resultados semelhantes também foram verificados em artrite reumatoide e controles normais.[27,28]

Da mesma maneira, se realizado, o exame histopatológico da membrana sinovial é útil para excluir outros processos mórbidos, pois o aspecto em artrite reativa é de sinovite inespecífica.

Quanto aos estudos de imagem, o resultado mais comum em uma radiografia simples de uma articulação afetada é o aumento de partes moles, exceto em relação às sacroilíacas, com alterações que costumam ser assimétricas, em pequeno número de casos.[13]

Tratamento

Na maioria das vezes, os sintomas de artrite reativa são de curta duração e autolimitados e podem ser tratados com sintomáticos. Os casos com mais de 6 meses de duração, considerados crônicos, exigem tratamento complexo. Nessas circunstâncias, enfoques não medicamentosos fazem parte do conjunto de medidas para aliviar as manifestações. Constituem grande ajuda a educação dos pacientes e familiares e a fisioterapia.

Os sintomas de artrite – dor, edema, rigidez – podem ser tratados com anti-inflamatórios não hormonais, qualquer que seja a duração das manifestações.

Corticoides, em doses baixas, devem ser empregados apenas quando não houver resposta adequada a pelo menos dois tipos de anti-inflamatórios.

Alguns casos de artrite reativa, nos quais a doença evolui cronicamente, podem ser tratados com medicamentos de ação lenta, semelhantemente como é feito na em artrite reumatoide.

As principais escolhas são metotrexato, 7,5 a 20 mg/semana, por via oral ou injetável, ou sulfassalazina, 500 mg, 3 a 4 vezes/dia, por via oral. Azatioprina, leflunomida e os biológicos anti-TNF são outras opções que podem ser utilizadas.[7,14,29]

Os antibióticos para erradicar a infecção causadora devem ser específicos para cada agente etiológico. Para artrite reativa, seja por bactérias intestinais, seja por patógenos urogenitais, a duração do tratamento com os antimicrobianos ainda é motivo de debates.[31]

Para artrite reativa por *Chlamydia* recomenda-se o tratamento com doxiciclina ou limeciclina por, pelo menos, 3 meses.[30]

Quanto antes ocorrer a erradicação microbiana, maior a possibilidade de diminuir o tempo de evolução e evitar recorrência.

Prognóstico

Os casos de artrite reativa têm curso de 3 meses a 1 ano; em cerca de 15% dos pacientes a evolução é crônica, com lesões, artrite ou entesite, às vezes destrutivas e incapacitantes. Pode haver perda da visão em pacientes com uveíte.[12,14]

Capítulo 95

Espondiloartropatias

Eduardo de Souza Meirelles, Célio Roberto Gonçalves e Claudia Goldenstein-Schainberg

Introdução

As espondiloartrites (EpA), anteriormente conhecidas como espondiloartropatias soronegativas, constituem uma família de artropatias inflamatórias crônicas, de etiologia autoimune, que acomete as articulações axiais ou centrais (sacroilíacas e coluna vertebral) e as articulações apendiculares ou periféricas, principalmente dos membros inferiores, assimetricamente. O grupo é composto por seis entidades: espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa, artrites enteropáticas, as formas indiferenciadas e artrite idiopática juvenil que pode evoluir para espondilite na fase adulta. Esta família de artropatias compartilha características clínicas e laboratoriais comuns, citadas a seguir:

- Comprometimento articular axial (articulações sacroilíacas e coluna vertebral)
- Entesopatia
- Artrite periférica assimétrica dos membros inferiores
- Ocorrência familiar
- Manifestações extra-articulares mucocutâneas, intestinais, urogenitais e oftalmológicas
- Fator reumatoide negativo
- Associação positiva ao antígeno leucocitário humano (HLA)-B27.

Critérios de classificação

Os critérios do grupo europeu para o estudo das espondiloartrites utilizados para sua classificação são citados na Tabela 95.1.[1]

Tais critérios abrangeram a investigação de 403 pacientes: 168 com espondilite anquilosante (EA), 68 com artrite psoriásica (APs), 41 com artrite reativa (ARe), 17 com artrite enteropática (AE) e 109 com formas indiferenciadas (EAI). A sensibilidade desses critérios foi de 100% para AE; 93,6% para EA; 81,6% para APs; 80,6% para ARe e 78,4% para EAI.[1]

Insuficiência aórtica (caracteristicamente relatada em espondilite anquilosante), uveíte anterior ou iridociclite podem aparecer em todas as doenças do grupo e também nas demais enfermidades relacionadas. A partir de 1987, há descrições de associações entre espondiloartrites e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Tabela 95.1 Critérios do grupo europeu de estudo das espondiloartropatias.

Critérios maiores (pelo menos um deles)	Algia vertebral Sinovite assimétrica ou predominante em membros inferiores
Critérios menores (um ou mais)	Clínicos Histórico familiar positivo Psoríase Doença inflamatória intestinal

	Uretrite, cervicite ou diarreia aguda 1 mês antes da artrite Dor alternada entre as áreas glúteas direita e esquerda Entesopatia Radiográfico Sacroiliíte

Nas espondiloartrites, as associações mais relatadas ocorrem com artrite reativa, artrite psoriásica e as formas indiferenciadas. A manifestação clínica articular mais observada é uma artrite assimétrica de membros inferiores, especialmente de joelhos e tornozelos, associada ou não à entesite.

Em 2009, Rudwaleit *et al*. descreveram, em nome do Grupo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), os critérios de classificação para a espondiloartrite axial (EaA) (Tabela 95.2). Ao investigarem 649 pacientes com dor lombar de duração maior ou igual a 3 meses e com idade de início menor do que 45 anos, obtiveram sensibilidade de 82,9% e especificidade de 84,4%, quando havia presença de sacroiliíte na imagem (inflamação ativa ou aguda pela ressonância magnética ou pelas radiografias de acordo com os critérios diagnósticos modificados de Nova York) associada a pelo menos uma das características das espondiloartrites citadas na Tabela 95.1. Alternativamente, a positividade do aloantígeno HLA-B27 associada a pelo menos duas das referidas características das espondiloartrites também preenche critério para classificação de EaA.

Tabela 95.2 Critérios de classificação do grupo ASAS paraespondiloartrite axial (Ea).*

Sacroiliíte na imagem mais ≥ 1 característica Ea	HLA-B27 mais ≥ características Ea
Característica Ea • Dor lombar inflamatória • Artrite • Entesite (calcanhar) • Uveíte • Dactilite • Psoríase • Crohn/colite ulcerativa • Boa resposta a AINH • História familiar de Ea • HLA-B27 • PCR elevada	Sacroiliíte na imagem • Inflamação ativa (aguda) na RM, altamente sugestiva de sacroiliíte associada à Ea • Sacroiliíte radiológica definida, de acordo com os critérios modificados de New York

*Em pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos. N = 649 pacientes com dor lombar. Sensibilidade: 82,9%; especificidade 84,4%. Somente imagem: sensibilidade 66,2%; especificidade: 97,3%. AINH = anti-inflamatório não hormonal; PCR = proteína C reativa; RM = ressonância magnética. (Adaptada de Rudwaleit M *et al*. Ann Rheum Dis 2009; 777-783 [com permissão].)

O grande mérito dos critérios do Grupo ASAS para a espondiloartrite axial foi a detecção, por meio da ressonância magnética, de bacia da fase precoce não radiográfica do envolvimento axial das espondiloartrites, uma vez que se verificou que a fase radiográfica é, por vezes, muito tardia. Entretanto, por se tratar de um critério de classificação e não de um critério diagnóstico, apresenta alta sensibilidade embora sua especificidade seja insuficiente para o diagnóstico precoce da sua apresentação mais comum, ou seja, da EA.

Espondilite anquilosante

A principal e mais frequente espondiloartropatia soronegativa é a espondilite anquilosante, que, em sua história natural, pode apresentar comprometimento articular periférico em aproximadamente um terço dos pacientes.

Epidemiologia

É uma enfermidade relativamente comum, surge em cerca de 0,1 a 0,2% da população geral e acomete, principalmente, indivíduos caucasianos, possivelmente pela maior incidência de HLA-B27* nessa amostragem. Entretanto, se forem consideradas populações em que a incidência do HLA-B27 é mais alta, como na Finlândia, a predominância da doença chega 0,5 a 1,0% da população geral. Sua prevalência não foi estudada em nosso meio, tendo sido descrita como da ordem de 0,5% em uma população inglesa. A idade média de início é ao redor dos 25 anos, tem frequência seis vezes maior nos homens que nas mulheres e, embora encontrada em todas as raças, é mais comum na raça branca.[2,3]

Critérios diagnósticos

Ainda que os critérios de Nova York de 1966, descritos na Tabela 95.3 e os critérios de Nova York modificados sejam atualmente utilizados com finalidades didáticas ou investigacionais, os critérios publicados por Calin *et al.*, em 1977 e descritos na Tabela 95.4, revelaram maior sensibilidade (95%) quando comparados aos de Nova York (75,8%) e aos de Nova York modificados (83,4%), para o diagnóstico da espondilite anquilosante.[4,5]

História natural e quadro clínico

A história natural da espondilite anquilosante não tratada apresenta importante variação de gravidade clínica entre os diferentes pacientes acometidos, e a potencial evolução incapacitante das artropatias axial e justa-axial (ombros e quadris) é encontrada em cerca de 41% dos pacientes.[6]

Embora seja artropatia de curso crônico, com oscilações entre exacerbações e remissões, observou-se que os pacientes com pior prognóstico são revelados nos dez primeiros anos de evolução, nos quais apresentam maior atividade clínica da doença, necessitando de tratamento precoce e eficaz durante este período.[6] Mesmo que cerca de 36% dos espondilíticos apresentem artropatia periférica proximal (ombros e quadris) ou distal, no caso das articulações periféricas distais essa artropatia costuma ser benigna, sem causar deformidades ou limitações articulares. Entretanto, a artropatia periférica proximal de ombro, e principalmente de quadris geralmente apresenta pior prognóstico, frequentemente requerendo artroplastias totais.

Tabela 95.3 Critérios de Nova York para espondilite anquilosante.

Diagnóstico clínico	Limitação da mobilidade lombar nos três planos – flexão anterior, flexão lateral e extensão Histórico ou presença de dor na junção dorsolombar ou na coluna lombar Limitação da expansibilidade torácica para 2,5 cm ou menos, medida no nível do quarto espaço intercostal
Graduação radiográfica das articulações sacroilíacas	Grau 0: ausência de sacroiliíte Grau 1: suspeita de sacroiliíte (pseudoalargamento articular) Grau 2: sacroiliíte leve (esclerose periarticular) Grau 3: sacroiliíte moderada (erosão periarticular) Grau 4: sacroiliíte grave (anquilose articular)
Espondilite anquilosante definida	Sacroiliíte bilateral graus 3 ou 4, com ao menos um critério clínico Sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4, ou sacroiliíte bilateral grau

	2, com critério clínico 1 ou com ambos os critérios clínicos 2 e 3
Espondilite anquilosante provável	Sacroiliíte bilateral graus 3 ou 4 sem outro critério clínico

Tabela 95.4 Critérios de Calin, de Rudwaleit e do Grupo ASAS para lombalgia inflamatória.[5]

Calin et al.*	Rudwaleit *et al.***	ASAS experts***
Idade de início < 40 anos Duração da dor > 3 meses Início insidioso Rigidez matinal Melhora com exercício	Rigidez matinal > 30 min Melhora com exercício, não com repouso Despertar na 2a metade da noite devido à dor Dor em nádega alternante	Idade de início Início insidioso Melhora com exercício Sem melhora com repouso Dor noturna (com melhora ao levantar-se)
LI se 4/5 presentes	LI se 2/4 presentes	LI se 4/5 presentes

*Calin A *et al*. JAMA 1977: 237: 261; **Rudwaleit M *et al*. Arthritis Rheum 2006: 54: 678; ***Sieper J *et al*. Ann Rheum Dis 2009; 68: 784-788.

Diagnósticos clínico, laboratorial e por imagem

O diagnóstico de certeza da espondilite anquilosante compreende achados clínicos de histórico ou exame físico, laboratoriais e de métodos de imagem.

O diagnóstico clínico precoce baseia-se no reconhecimento da sacroilialgia bilateral, com possível irradiação até os joelhos (pseudociática). A sacroilialgia pode ser acompanhada de dorsolombalgia com características inflamatórias, ou seja, início insidioso e natureza crônica (duração > 3 meses), acompanhada de rigidez matinal e aliviada com a mobilidade da coluna dorsolombar.[5,7]

Todos os portadores de espondilite anquilosante têm acometimento do esqueleto axial, sendo característico o envolvimento bilateral e precoce das articulações sacroilíacas (sacroiliíte) (Figura 95.1). Por outro lado, cerca de 36% deles apresentam artropatia periférica proximal (quadris e ombros) ou distal no decorrer da sua história natural.[6]

O paciente pode exibir um dos olhos dolorido, com irregularidade da pupila e hiperemia periciliar, que configuram uveíte anterior aguda, presente em 20 a 30% dos portadores de espondilite anquilosante. A talalgia, quando presente, pode ser secundária a fasciite plantar, tendinite aquileana ou mesmo bursite retrocalcânea.[8,9] (Figura 95.2).

Figura 95.1 Radiografia de bacia mostrando comprometimento e fusão das articulações sacroilíacas.

Dependendo da gravidade e da duração da doença, o exame físico pode revelar desde achados precoces como dor à compressão bimanual das articulações sacroilíacas e retificação da lordose lombar, até a limitação da mobilidade lombar, dorsal ou cervical nos planos anteroposterior, rotacionais e laterais, bem como a limitação da

expansibilidade torácica. O teste de Schober e a distância dedo-chão em flexão anterior lombar máxima medem a limitação da mobilidade lombar, e o teste da distância occipício-parede mede a limitação da mobilidade cervical. O teste da expansibilidade torácica mede a limitação da mobilidade das articulações esternocostais, costotransversais e costovertebrais. As articulações periféricas proximais (ombros e quadris) e distais podem apresentar dor em repouso ou aos movimentos, edema, hiperemia, calor e impotência funcional (Figuras 95.3 e 95.4).

O diagnóstico laboratorial engloba provas de atividade inflamatória, tais como velocidade de hemossedimentação, a-1-glicoproteína ácida e proteína C reativa sérica, com níveis elevados em pacientes com doença ativa, importantes na detecção e na quantificação da atividade inflamatória, em conjunto com os dados clínicos relacionados com lombalgia inflamatória mencionados anteriormente.

Segundo Khan, o teste para detecção do aloantígeno HLA-B27 apresenta sensibilidade e especificidade de 92% para pacientes espondilíticos da raça branca. Estudo em nosso meio evidenciou positividade de 64,7% para o antígeno HLA-B27.[2,10]

O exame deve ser solicitado apenas quando a probabilidade clínica de doença pré-teste estiver ao redor de 50%, já que, nessas circunstâncias, a probabilidade de doença pós-teste positivo ou o valor de predição positivo do teste sobe para 92% e a probabilidade de doença pós-teste negativo ou o valor de predição negativo do teste cai para 8%. Portanto, quando a probabilidade clínica de doença pré-teste for muito alta ou muito baixa, o teste é dispensável. As provas de função pulmonar podem revelar capacidade vital e pulmonar total moderadamente reduzidas, refletindo a limitação da expansibilidade torácica.[10]

O diagnóstico por imagem radiográfica baseia-se no achado de alterações do esqueleto axial, tais como sacroiliíte, em geral bilateral e simétrica, "quadratização" vertebral, anquilose das articulações interfacetárias vertebrais, sindesmófitos vertebrais e ossificação do ligamento longitudinal anterior da coluna vertebral (Figura 95.5). A investigação radiográfica completa do esqueleto axial e justa-axial em espondilite anquilosante compreende as radiografias de bacia em anteroposterior ou na posição de Ferguson com preparo intestinal prévio, as radiografias da coluna lombar, dorsal e cervical em anteroposterior, perfil e oblíquas.[11]

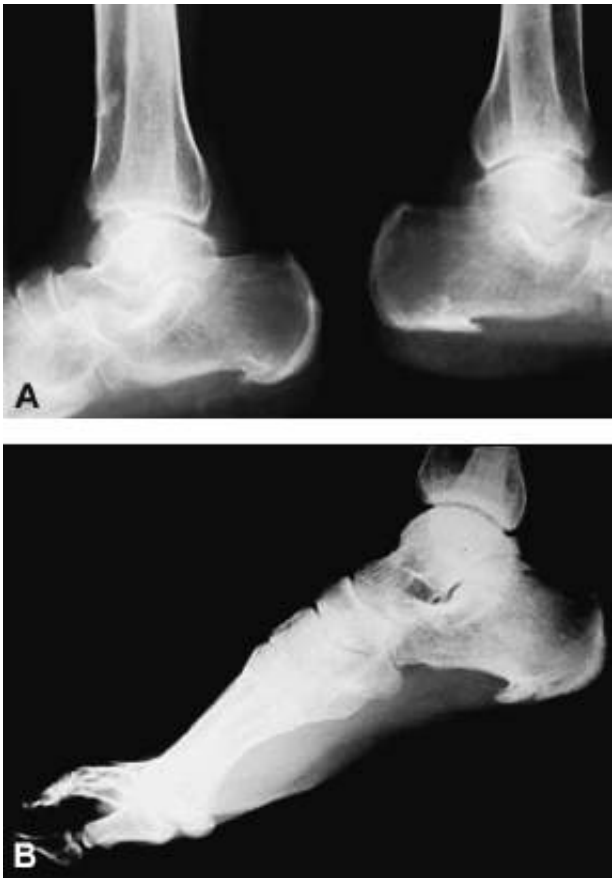

Figura 95.2 Radiografias caracterizando entesopatia da fáscia plantar e esporão de calcâneo.

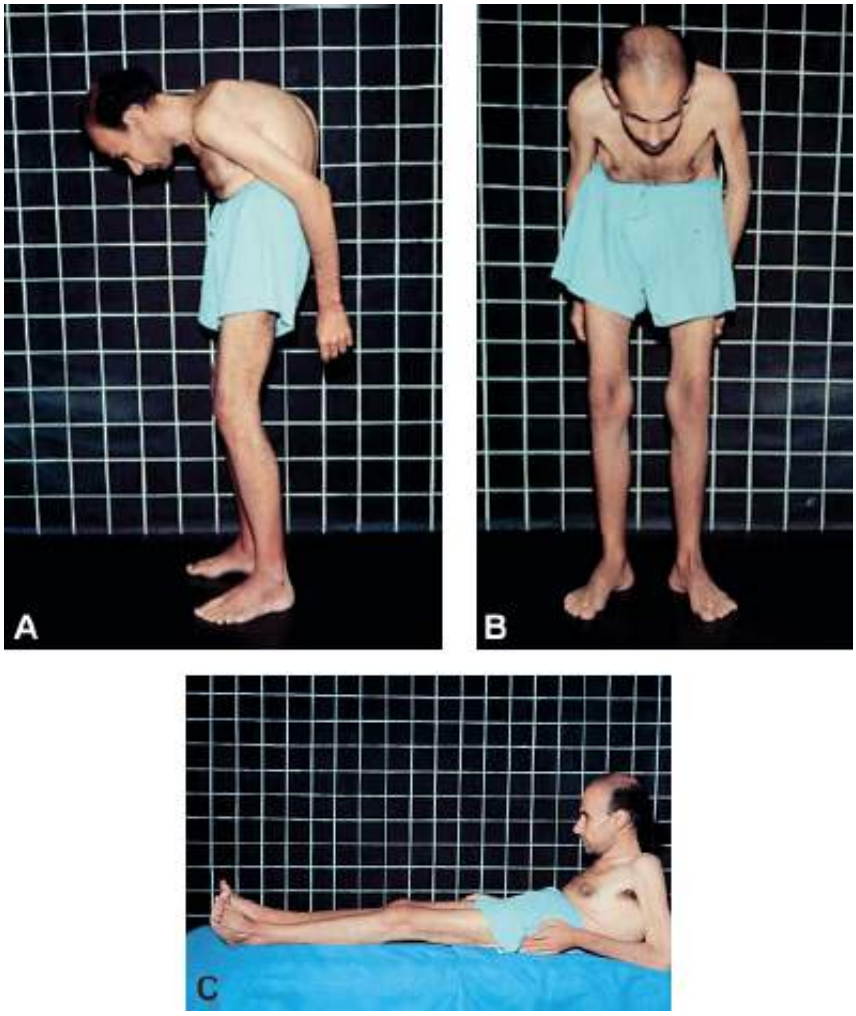

Figura 95.3 Limitação da cifose dorsal pronunciada. Paciente em posição de esquiador.

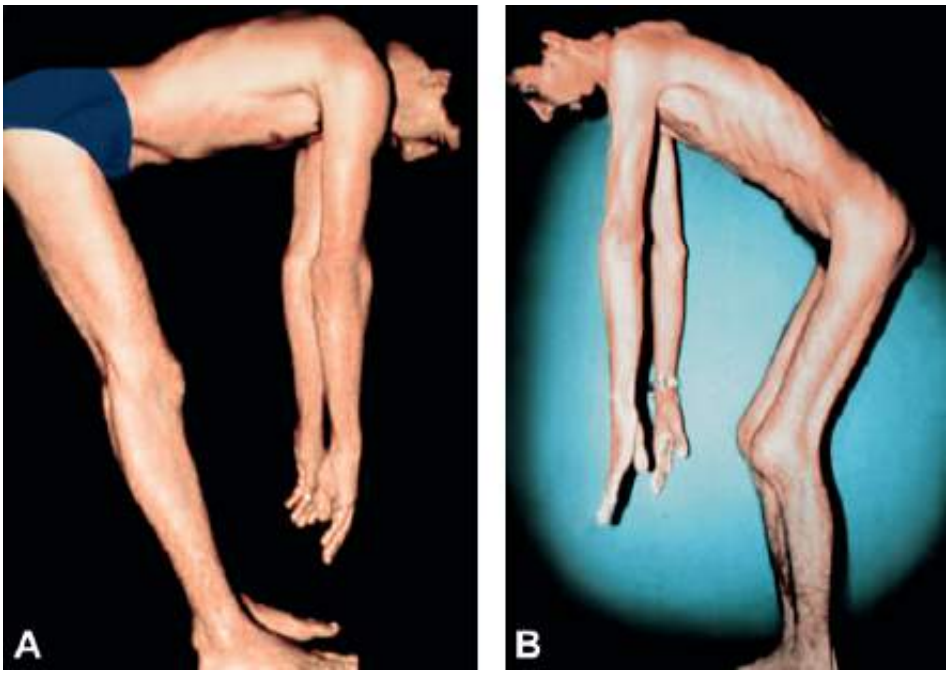

Figura 95.4 Distância mão-chão: limitação da flexão lombar.

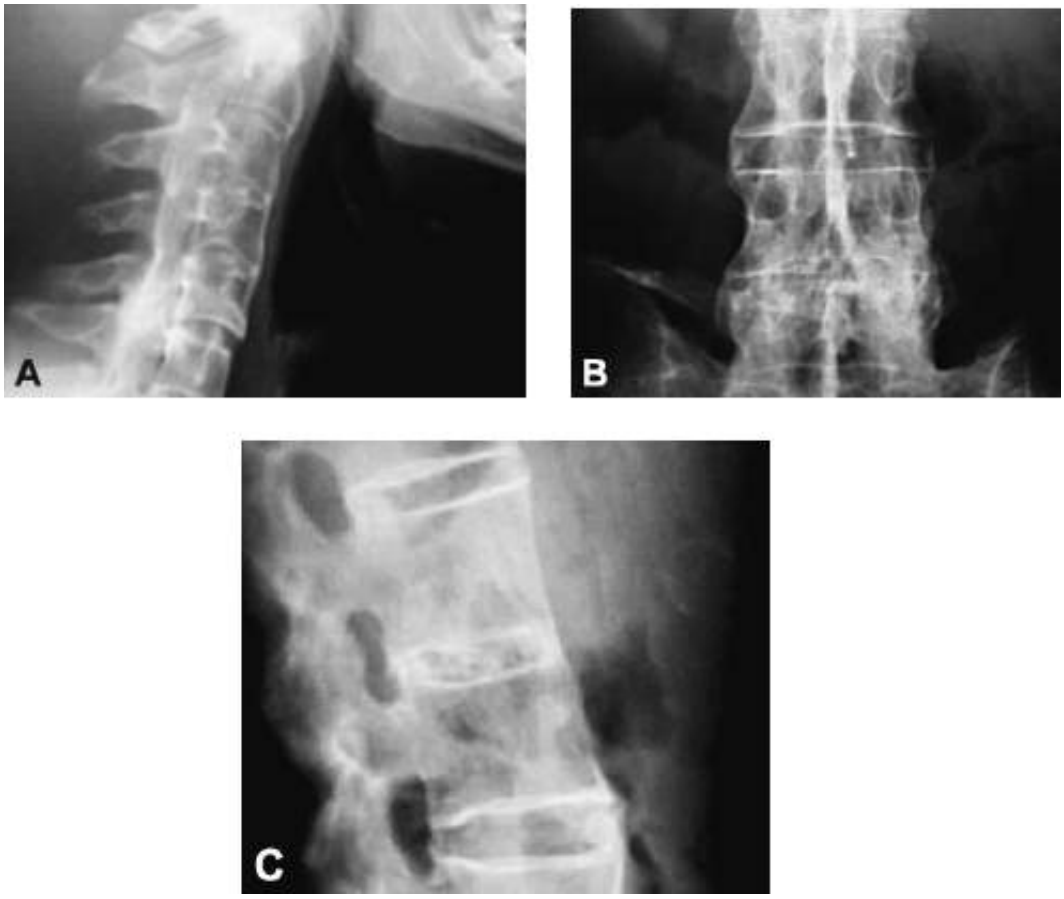

Figura 95.5 Coluna em bambu, sindesmose e quadratura vertebral ou vértebra em moldura.

O grau de intensidade da sacroiliíte costuma elevar-se de maneira diretamente proporcional ao tempo de duração da EA. Nos doentes crônicos chega a se expressar por anquilose ou fusão completa e bilateral dessas articulações.

A comparação de sensibilidade e especificidade da detecção radiográfica da sacroiliíte inflamatória com a detecção por cintigrafia quantitativa revelou ser esta mais sensível, embora bem menos específica. Segundo Khan *et al.*, sua utilização dificilmente discrimina portadores de espondilite anquilosante de indivíduos normais ou, mesmo, de portadores de outras causas de sacroilialgia ou lombalgia.[12]

A tomografia computadorizada revelou-se mais sensível e igualmente específica na detecção da sacroiliíte, quando comparada à radiologia convencional. Portanto, a tomografia computadorizada das articulações sacroilíacas não costuma revelar anormalidades quando as radiografias convencionais forem normais. Articulações sacroilíacas com leves anormalidades observadas nas radiografias convencionais podem demonstrar imagens mais nítidas em tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. A tomografia computadorizada é superior à ressonância nuclear magnética na detecção de alterações ósseas precoces, embora as alterações sinoviais e cartilaginosas da sacroiliíte sejam mais precocemente detectadas por ressonância nuclear magnética convencional ou dinâmica com contraste de gadolínio.[13,14]

A densitometria óssea revelou importantes e significantes perdas de massa óssea, quando medida, principalmente, no nível do fêmur proximal. Os pacientes com EA apresentam maior frequência de fraturas cervicais por trauma ou fraturas dorsais por fragilidade óssea, quando comparados à população geral.[15]

Embora o padrão mais frequente de comprometimento articular seja ascendente, ou seja, primeiro as articulações sacroilíacas, da coluna lombar, dorsal e, por fim, cervical, alguns pacientes manifestam acometimento da coluna cervical antes da coluna lombar e dorsal.

As principais manifestações extra-articulares da EA são uveíte anterior aguda, insuficiência respiratória, fibrose pulmonar apical, insuficiência aórtica, aortite, defeito de condução cardíaca, amiloidose, nefropatia por IgA, compressão raquimedular por subluxação atlantoaxial e síndrome da cauda equina.

Dependendo da atividade e gravidade, a espondilite anquilosante pode alterar a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica.

Segundo Khan *et al.*, a mortalidade na espondilite anquilosante é maior que a esperada para a população geral. Esta maior mortalidade está, de acordo com Carette *et al.*, relacionada com subluxação cervical, insuficiência

aórtica e amiloidose.[6,16]

Artrite psoriásica

Epidemiologia

A prevalência de psoríase cutânea na população geral é de 1 a 23% e de artrite nos indivíduos com psoríase é de 5 a 7%, chegando a 40% em determinadas regiões geográficas e, portanto, a APs figura ao redor de 0,05% da população geral.[17]

Em aproximadamente 75% dos casos as lesões cutâneas da psoríase precedem o aparecimento das queixas articulares, em um período de meses a anos; em cerca de 15% dos casos o início da artrite e da psoríase é concomitante e, em outros 10% dos pacientes, as manifestações articulares precedem as manifestações cutâneas.[19]

A APs é mais comum em caucasianos e pode ocorrer em qualquer idade, mas com pico de incidência por volta dos 40 a 50 anos. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, e o HLA-B27 pode estar presente em cerca de 20% dos pacientes.

Quadro clínico

O quadro clínico da APs é polimórfico e pode afetar grandes e pequenas articulações, sendo a dactilite e a entesite manifestações bastante características. A doença pode acometer o esqueleto axial e/ou periférico de maneira monoarticular, oligoarticular ou poliarticular. Na maioria dos pacientes, a doença tende a ser assimétrica, se comparada com o envolvimento articular de portadores de artrite reumatoide. Cerca de 20 a 40% dos pacientes apresentam sacroiliíte, quase sempre assimétrica e de leve intensidade, enquanto até 40% podem manifestar espondilite. A Tabela 95.5 indica as articulações mais acometidas na APs.

Tabela 95.5 Distribuição e frequência do envolvimento articular em artrite psoriásica (APs).

Articulação	Frequência (%)
Temporomandibulares, acromioclaviculares, mediotársicas, coxofemorais, esternoclaviculares, subtalares e coluna dorsal	0 a 19
Cotovelos, metacarpofalangeanas, metatarsofalangeanas, interfalangeanas proximais e distais de mãos e pés, exceto 2ª MCF esquerda e 3ª MTF direita	20 a 59
Punho esquerdo, 2ª MCF esquerda e 3ª MTF direita	60 a 100

MCF = metacarpofalangeana; MTF = metatarsofalangeana

Classificação de formas clínicas

As manifestações articulares na AP apresentam amplo espectro clínico e podem ser divididas didaticamente e conforme a classificação de Moll e Wright, em cinco categorias, ressaltando, no entanto, que, na prática clínica, a superposição entre estas cinco formas é bastante comum.

- Artrite oligoarticular ou oligoartrite assimétrica: trata-se de artrite assimétrica envolvendo menos de cinco articulações e que acomete, principalmente, as articulações dos membros inferiores, em especial os joelhos, somada ao envolvimento de articulações interfalangeanas das mãos ou dos pés, de maneira assimétrica. Com frequência ocorre dactilite, manifestação secundária ao processo inflamatório das articulações interfalangeanas distais, interfalângicas proximais e metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas, associadas à tenossinovite difusa no dedo afetado. O resultado final é edema difuso de todo o dedo, levando ao quadro clássico denominado “dedo em salsicha”. A dactilite é uma característica clínica de portadores de APs e também daqueles com artrite reativa (Figura 95.6). Esta forma oligoarticular assimétrica de acometimento era o padrão mais comum de apresentação clínica articular da enfermidade, que ocorre em cerca de 65% dos pacientes nos relatos iniciais, inclusive na

descrição de Moll e Wright, embora as séries subsequentes mais recentes mostrem que ocorre em apenas cerca de 20% dos casos de APs, sendo, na verdade, as formas poliarticulares as mais frequentemente vistas

- Artrite poliarticular ou poliartrite reumatoide-símile: acomete cinco ou mais articulações e pode ser indistinguível do comprometimento articular que acontece em pacientes com artrite reumatoide. Entretanto, em aproximadamente metade das ocasiões, esse envolvimento articular apresenta características assimétricas. Descrita inicialmente em cerca de 25% dos pacientes com APs (Figura 95.7), sabemos que, juntamente com a forma distal ou clássica, constitui a forma mais comum da doença
- Artrite distal ou forma clássica: consiste em acometimento exclusivo das articulações interfalangeanas distais. O acometimento das unhas pela psoríase é muito mais comum neste grupo, representado por aproximadamente 10% dos pacientes

Figura 95.6 **A.** Dedos em salsicha ou dactilite. **B.** Ceratoderma blenorrágico.

Figura 95.7 Exemplo de acometimento poliarticular assimétrico em psoríase.

- Artrite mutilante: é a forma mais grave de APs, que ocorre em cerca de 5% dos casos. Provoca destruições ósseas graves com osteólise e reabsorção de falanges, além de anquilose óssea que acarreta várias deformidades articulares sobretudo nas mãos (Figura 95.8), como os dedos em telescopagem e deformidades *pencil in cup*
- Axial: acomete mais ou menos 5% dos pacientes quando apresentando acometimento axial isolado. Nesses casos, as manifestações clínicas articulares assemelham-se às observadas na EA primária, mas em geral de forma assimétrica, assim como a formação dos sindesmófitos. É importante lembrar que manifestações axiais e sacroiliíte são, com frequência, encontradas nos outros subgrupos da APs, e podem ou não proporcionar sintomatologia, conforme a gravidade.

Esta classificação, efetuada por Moll e Wright, contribui de várias maneiras para o melhor entendimento das manifestações clínicas da APs. Em primeiro lugar, é útil na elaboração do prognóstico. Sabe-se, por exemplo, que os pacientes com formas poliarticulares geralmente apresentam artropatia mais grave do que aqueles que apresentam formas oligoarticulares da doença. Em segundo lugar a programação terapêutica também dependerá da forma clínica de acometimento, se de predomínio axial ou periférico. Aparentemente, em pacientes com envolvimento articular periférico, a artrite pode ter certa correlação às lesões cutâneas quanto ao aspecto evolutivo da doença, fato que habitualmente não é observado em portadores da forma espondilítica da doença.[20] De fato, em alguns pacientes com forma clínica não espondilítica, o tratamento exclusivo das lesões cutâneas coincidiu com melhora do índice articular e vários puderam reduzir ou interromper o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Finalmente, a maneira de acometimento articular pode sugerir a possibilidade de certas manifestações extra-articulares da doença, como insuficiência aórtica e uveíte anterior, mais comuns em portadores da forma espondilítica da enfermidade. Além do acompanhamento dos pacientes, essas informações ainda precisam de

observação. De qualquer maneira, apesar dessa divisão didática, muitos pacientes exibem características mistas de comprometimento articular que, durante sua evolução, podem produzir transformações de uma forma clínica a outra.

Várias manifestações clínicas constitucionais e viscerais podem ocorrer na APs e, em geral, são semelhantes às encontradas em portadores de espondilite anquilosante. Nos olhos, há predomínio de conjuntivite, geralmente crônica, em evolução e com abundante secreção mucoide. Além da iridociclite, pode ocorrer também episclerite, esclerite e ceratoconjuntivite seca. Envolvimento de mucosas sob a forma de aftas orais ou doença inflamatória do trato gastrintestinal também pode estar presente. Além disso, é importante ressaltar que atualmente o conceito de doença psoriásica vem se estabelecendo, uma vez que várias manifestações extra-articulares e comorbidades podem estar presentes, tais como depressão, diabetes, hipertensão arterial e doença cardiovascular. Esta última contribui para maior risco de mortalidade nestes pacientes.

Artrite reativa

Epidemiologia

Manifesta-se sob a forma de oligoartrite assimétrica de membros inferiores, com cultura de líquido sinovial estéril. Pode estar associada ao HLA-B27 em cerca de 60% dos pacientes, embora em pacientes brancos, americanos e europeus com ARe, a prevalência de HLA-B27 possa ser de 70 a 95%.[21]

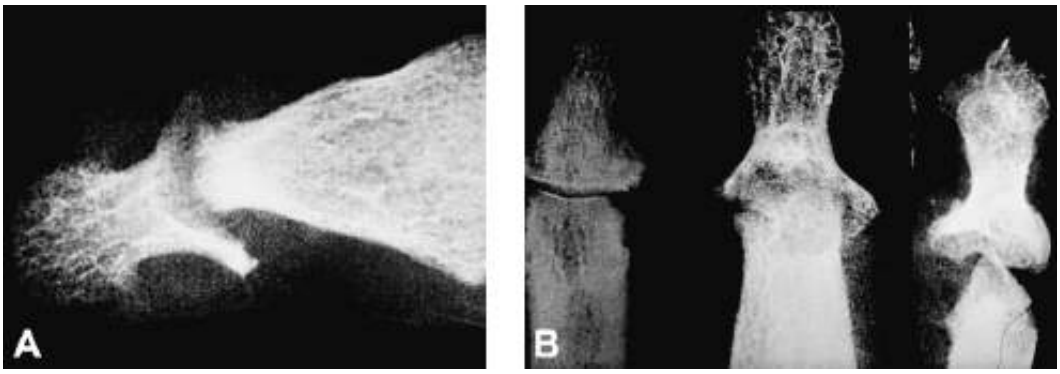

Figura 95.8 Dedo em ponta de lápis ou dedo em *cup pencil* (taça com ponta de lápis).

História natural e quadro clínico

São conhecidas duas principais manifestações de início, pós-venéreo ou pós-entérico, em que a artrite se manifesta ao redor de 2 semanas após, respectivamente, uma infecção urogenital venérea ou uma infecção intestinal. Em nosso meio, o modo de início pós-venéreo mostrou-se mais frequente que o pós-entérico.[21]

Costuma ser endêmica, como as artrites pós-infecções venéreas sexualmente adquiridas (*Chlamydia*), ou epidêmica, como as artrites pós-infecções entéricas (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *Campylobacter*). Cerca de 40% dos pacientes mostram comprometimento axial sob a forma de sacroiliíte, que, a exemplo da APs, é assimétrica e de pequenos graus de intensidade. A Tabela 95.6 descreve as articulações acometidas pela artrite reativa.[22]

Distribuição e frequência das principais manifestações clínicas sistêmicas e extra-articulares de uma população brasileira de 20 pacientes, com duração média de doença de 9 anos, são relatadas na Tabela 95.7.[21]

Artrite reativa é mais frequentemente descrita em pacientes do sexo masculino e algumas estatísticas mostram predominância masculina de até 10 homens para cada mulher. Apresenta pico deincidência dos 20 aos 40 anos, sendo pouco comum em crianças abaixo dos 15 anos e em idosos.

Tabela 95.6 Distribuição e frequência do envolvimento articular em artrite reativa.

Articulação	Frequência (%)
Temporomandibulares e carpometacarpais	0 a 9

Acromioclaviculares e metacarpofalangeanas	10 a 19
Subtalares	20 a 29
Cotovelos, punhos, interfalangeanas proximais e distais das mãos e dos pés	30 a 39
Ombros e coxofemorais	40 a 49
Mediotársicas	50 a 59
Joelhos (85%), tornozelos (80%) e metatarsofalangeanas (70%)	60 a 100

Tabela 95.7 Distribuição e frequência de variáveis clínicas em artritereativa (n = 20).

Variável clínica	Frequência (%)
Geral	**80**
Febre	45
Emagrecimento	40
Adenopatia	20
Fadiga	20
Articular	**100**
Artrite periférica	100
Artrite axial	90
Talalgia	75
Dactilite	55
Ocular	**70**
Conjuntivite	50
Uveíte	20
Geniturinária	**70**
Uretrite	65
Cistite	5
Mucocutânea	**75**
Balanite circinada (Figura 95.9)	55
Ceratoderma blenorrágico (Figura 95.10)	35
Ulceração oral	20
Distrofia ungueal	15
Intestinal	**20**
Diarreia	20

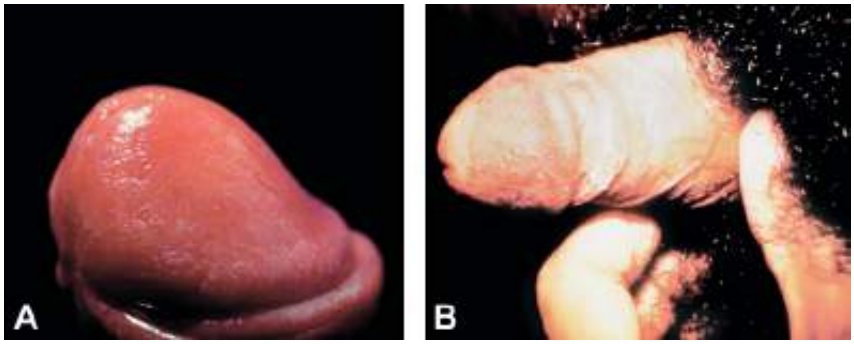

Figura 95.9 Balanite circinada na artrite reativa.

Figura 95.10 Ceratoderma blenorrágico.

Considerada até recentemente uma doença autolimitada, atualmente sabe-se que a artrite reativa pode ser recidivante, e pode, às vezes, ter evolução crônica, conforme relatado na Tabela 95.8 em uma população brasileira de 32 pacientes, após 6,7 anos de evolução.[2]

Artrites enteropáticas e formas indiferenciadas

As artropatias enteropáticas podem estar associadas à retocolite ulcerativa inespecífica, à doença de Crohn, à doença de Whipple, à doença celíaca e à artrite pós-*bypass* intestinal. Suas manifestações articulares podem ser axiais ou periféricas.

Duas doenças inflamatórias intestinais cursam habitualmente com artropatia – retocolite ulcerativa e doença de Crohn –, e são também dois os modelos de comprometimento articular: um com acometimento articular periférico e outro cursando com um processo inflamatório axial.

São características da forma de acometimento articular periférico: afetar, predominantemente, joelhos e tornozelos, ser autolimitada e não deixar sequelas. A artrite é migratória e ocorre em cerca de 15 a 20% dos portadores da doença intestinal; na retocolite ulcerativa, especialmente, costuma haver remissão após colectomia.

O modelo de acometimento axial é muito semelhante ao que surge na EA, atingindo cerca de 5% dos portadores da doença intestinal e a evolução da espondilite nesses pacientes independe do controle da doença intestinal. A relação com HLA-B27 acompanha 60 a 70% dos pacientes.[2]

Entre as manifestações extra-articulares, além das relacionadas na EA, podem ocorrer tromboflebite, eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

A denominação espondiloartrite indiferenciada (EAI) faz referência a pacientes que apresentam alterações clínicas e radiográficas sugestivas de EpA, mas que não preenchem critérios diagnósticos para uma das enfermidades estabelecidas do grupo. Essa definição não determina entidade nosológica distinta ou síndrome clínica

de características uniformes, mas talvez um amplo espectro de manifestações clínicas, as quais podem se apresentar separadamente ou nas mais variadas combinações.

- As EpA indiferenciadas poderiam representar:[2] o estágio precoce de uma das doenças do grupo, tornando-se posteriormente diferenciada
- A forma frustra de uma EpA definida, que não desenvolverá o quadro clássico da enfermidade
- Uma subcategoria de espondiloartrite, ainda indefinida dos pontos de vista clínico e etiológico
- Uma síndrome de superposição que não pode ser diferenciada em apenas uma espondiloartrite definida.

Por ser ainda recente a definição dada a esse grupo de pacientes, não há dados estabelecidos em relação à epidemiologia das EAI, mas parecem surgir com maior frequência na faixa etária da espondilite anquilosante e da artrite reativa e, talvez, seja a segunda moléstia mais frequente do grupo das EpA, precedida apenas pela espondilite anquilosante.

Do ponto de vista clínico, as alterações mais observadas são:[23]

- Artrite de acometimento assimétrico, predominantemente mono ou oligoartricular e das extremidades inferiores
- Entesite e, especialmente, fasciite plantar, tendinite de Aquiles, costocondrite, dor paraesternal, crista ilíaca, tubérculo da tíbia e dactilite
- Sacroiliíte assimétrica
- Envolvimento da coluna vertebral, especialmente lombar, de ritmo inflamatório
- Manifestações viscerais isoladas, como uveíte anterior, conjuntivite, lesões mucocutâneas e anormalidades cardíacas características
- Associação a HLA-B27.

Tratamento

Introdução

O tratamento das EpA deve ser multidisciplinar e multiprofissional, e abrange médicos especialistas em reumatologia, ortopedia e fisiatria, além de fisioterapeuta, enfermeira, psicóloga e assistente social.

Os bons resultados do tratamento estão na dependência, fundamentalmente, da precocidade do diagnóstico e da instituição de terapia adequada e do perfeito conhecimento da história natural e do prognóstico deste grupo de EpA crônicas.

Classificação

O tratamento das EpA engloba medidas medicamentosas, fisioterápicas e cirúrgicas, conforme Tabela 95.9.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso visa à redução da inflamação articular axial ou periférica, com consequente alívio da dor, do edema e da rigidez articulares. Habitualmente, associa-se um fármaco de ação rápida ou sintomática a um fármaco de ação lenta ou indutor de remissão, a não ser em casos mais leves e com menor duração, para o qual haja controle apenas com o uso do fármaco de ação rápida.

Como medicação sintomática de ação rápida, empregam-se principalmente os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) que possibilitam o controle da dor e da inflamação. Seu uso deve ser monitorado em relação a seus potenciais efeitos colaterais gastrintestinais, renais e hepáticos. Os mais usados pertencem ao grupo dos indóis (indometacina, glucametacina etc.), dos propiônicos (diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno etc.), dos oxicanos (piroxicam, tenoxicam etc.), dos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 ou COX-2 (meloxicam e nimesulida) e, mais recentemente, dos inibidores específicos da COX-2[24] (celecoxibe e etoricoxibe), que possibilitam maior segurança gastrintestinal, na redução das complicações das úlceras pépticas em osteoartrite e artrite reumatoide.[25–29] Desta forma, fatores de risco associados à idade e ao histórico de problemas digestivos devem sempre ser levados em conta na escolha do AINE a ser prescrito, em EpA. A Tabela 95.10 traz a classificação dos principais AINE em

gerações, desde aqueles com inibição maior da COX-1 até os inibidores específicos da COX-2.

Tabela 95.8 Curso clínico evolutivo da artrite reativa (n = 32).

Curso clínico	Masculino (n = 20)	Feminino (n = 12)	Total (n = 32)
Atividade persistente	7	2	9
Atividade policíclica	9	6	15
Remissão superior a 2 anos	4	4	8

Tabela 95.9 Modalidades de tratamento para as EpA.

Modalidade do tratamento	Especificações
Medicamentoso	De ação rápida ou sintomática: anti-inflamatórios não esteroides, anti-inflamatórios esteroides, analgésicos puros e opioides, relaxantes musculares De ação lenta ou de base ou indutora de remissão: sulfassalazina, metotrexato oral e injetável, azatioprina, ciclosporina A Agentes biológicos: anti-TNF etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe Inibidores da coestimulação linfocitária: abatacepte
Fisioterápico	Aparelho locomotor Aparelho respiratório
Cirúrgico	Artroplastias totais Osteotomias corretivas de coluna lombar

TNF = fator de necrose tumoral.

Ainda como medicações sintomáticas de ação rápida, analgésicos tais como paracetamol, codeína e tramadol podem ser utilizados, além de relaxantes musculares, como o carisoprodol e a tizanidina.

Em virtude da natureza crônica das EpA e dos potenciais efeitos colaterais, emprega-se apenas excepcionalmente a corticoterapia oral, intramuscular ou intravenosa (pulsoterapia), em pacientes com EA ou ARe muito ativas, que não respondem aos medicamentos anteriormente citados, quando utilizados na dose máxima, por um período mínimo de 3 meses. No entanto, devemos ressaltar que na APs, o uso oral de corticosteroides deve ser evitado, especialmente em crianças, em virtude das altas taxas de recidiva e de efeitos colaterais quando acontece a descontinuação ou redução da dose administrada. Entretanto, seu uso tópico pode ser efetivo no tratamento da psoríase cutânea, bem como o uso intra-articular, em particular da triancinolona, que apresenta excelentes resultados em pacientes com dactilite e com acometimento mono ou oligoarticular periférico, mais observado em APs e na ARe.

Espondilite anquilosante

A sulfassalazina e o metotrexato são utilizados, principalmente, como medicação de base com ação lenta para tratamento da espondilite anquilosante.[30]

A sulfassalazina pode ser empregada na dose oral diária de 2 g que, além de função anti-inflamatória, tem efeito antibiótico sobre a flora intestinal e, portanto, sobre a enterobactéria *Klebsiella* sp., potencialmente implicada na etiopatogenia da espondilite anquilosante. Uma metanálise de estudos controlados e randomizados confirma a eficácia e a segurança da sulfassalazina na EA, principalmente com comprometimento articular periférico. Esse

estudo revelou que a sulfassalazina se mostrou superior ao placebo em apenas três variáveis clínicas, duração e intensidade da rigidez matinal e intensidade da dor articular periférica.[31,32]

Tabela 95.10 Classificação em gerações dos principais anti-inflamatóriosnão esteroides.

Primeira geração	Ácido acetilsalicílico (AAS), fenilbutazona e indometacina
Segunda geração	Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, cetoprofeno, piroxicam, tenoxicam etc.
Terceira geração	Meloxicam e nimesulida
Quarta geração	Celecoxibe e etoricoxibe

O metotrexato pode ser utilizado em pacientes com doença persistentemente ativa, a despeito do tratamento convencional. Os melhores resultados são apresentados em pacientes com envolvimento articular periférico e em entesites rebeldes. Pode ser usado na dose oral de 0,1 a 0,2 mg por quilo de peso corpóreo, tendo eficácia contra espondilite anquilosante relatada, até o presente momento, apenas em estudos abertos não controlados.[33]

Os resultados com os agentes biológicos antifator de necrose tumoral revelaram eficácia em estudos controlados com o etanercepte na dose subcutânea de 25 mg bissemanais, por 1 ano, e com o infliximabe, na dose intravenosa de 5 mg por quilo de peso corpóreo nas semanas 0, 2 e 6 e, a seguir, a cada 8 semanas por 6 meses.[34,35] Resultados favoráveis também têm sido evidenciados com o uso de adalimumabe na dose de 40 mg bimensais por via subcutânea.[36]

Artrite psoriásica

O tratamento da APs deve ser sempre iniciado com anti-inflamatórios não hormonais associados a um medicamento de ação lenta. Conforme a Fundação Cochrane, maior eficácia é obtida com altas doses de metotrexato, na forma oral ou injetável e com a sulfassalazina, na dose de 1 a 3 g/dia. A dose semanal oral ou injetável de metotrexato pode, segundo Espinoza *et al.*, ser iniciada com 7,5 a 15 mg, chegando até 25 a 30 mg, na dependência da sua eficácia, e sob cuidadoso monitoramento da toxicidade hematológica, hepática e renal.[37–39] Embora utilizados no tratamento da APs, a referida revisão da Fundação Cochrane situa a azatioprina, os retinoides como etretinato e acitretina, o metotrexato por via oral em baixas doses e a colchicina como possivelmente efetivos, visto que necessitariam de maiores evidências científicas de eficácia e, especialmente, de segurança.[36] A leflunomida demonstra ser eficaz e segura no tratamento da artrite e da psoríase na dose de 20 mg/dia por via oral.

Para os casos refratários ao tratamento convencional, agentes biológicos devem ser utilizados. Os resultados com os agentes bloqueadores do TNF (fator de necrose tumoral) revelaram eficácia em vários estudos utilizando etanercepte, infliximabe, adalimumabe e golimumabe, com melhora substancial e rápida do quadro clínico cutâneo e articular.[40–43] O abatecepte é um agente biológico inibidor da coestimulação da célula T e também pode ser usado como alternativa em casos refratários, na dose de 10 mg/kg, administrado sob a forma intravenosa a cada 4 semanas.

Artrite reativa

A artrite reativa, em função da sua frequente evolução benigna, por meio de surtos autolimitados, responde, em sua forma aguda, na maioria dos pacientes, apenas ao uso dos anti-inflamatórios não esteroides anteriormente descritos.

Na forma crônica haveria indicação de sulfassalazina na dose de 1 a 3 g/dia, de azatioprina na dose de 1 a 2 mg/kg/dia ou de metotrexato, na dose de 5 a 15 mg/semana.

Por outro lado, há muita controvérsia quanto à eficácia de antibióticos nas formas pós-entérica e pós-venérea da artrite reativa. Se a utilização, por 3 meses, de ciprofloxacino ou de limeciclina não alterou o curso da artrite causada por *Salmonella*, *Yersinia* ou *Campylobacter*, o emprego pelo mesmo período de doxiciclina, de limeciclina ou de ciprofloxacino revelou tendência de melhora no curso da artrite causada por *Chlamydia,* que necessitaria de melhor avaliação futura para confirmação de eficácia.[44,45]

Uveíte anterior aguda

As formas autolimitadas da uveíte anterior aguda devem ser precoce e adequadamente tratadas com colírios midriáticos e esteroides.

Em casos graves, não responsivos ao tratamento tópico, pode ser necessária a administração oral de corticosteroides, como a prednisona na dose de 1 mg por quilograma de peso, da mesma forma que as uveítes agudas recorrentes, com tendência à cronicidade, podem se beneficiar do emprego de sulfassalazina e de imunossupressores como clorambucila, azatioprina ou ciclosporina A. Eventualmente agentes biológicos anti-TNF podem ser usados em casos refratários de uveíte.[46]

Tratamento fisioterápico

A reabilitação física desses pacientes deve ser dirigida ao aparelho locomotor e, na espondilite anquilosante, também ao respiratório.

O tratamento fisioterápico do aparelho locomotor é muito importante, uma vez que o seu objetivo é, fundamentalmente, a redução da dor e da rigidez articulares por eletroanalgesia e termoterapia, além da prevenção de deformidades incapacitantes por meio da cinesioterapia.

Os pacientes com comprometimento axial devem dormir em colchão firme sobre estrado de madeira, com travesseiro baixo ou sem travesseiro. O uso de colares cervicais ou de coletes dorsolombares deve ser visto com reserva, visto que imobilizam articulações com potencial de se anquilosar. As palmilhas e calcanheiras anti-impacto são importantes para o alívio da talalgia. A deambulação deve ser incentivada e a natação, de preferência em piscina térmica, é um valioso método de reabilitação articular da coluna vertebral. A correção postural nas atividades da vida diária é muito importante.

Para a reabilitação do aparelho respiratório, são realizados exercícios respiratórios que visem à conservação ou ao aumento da expansibilidade torácica. Por apresentarem a expansibilidade torácica reduzida, os pacientes não devem fumar, para não correr o risco de infecções frequentes das vias respiratórias inferiores.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é reservado aos pacientes graves com dor significativa, incapacidade ou deformidade física e que não responderam aos tratamentos medicamentoso e fisioterápico, na forma de artroplastias totais dos quadris ou osteotomias corretivas de coluna lombar.[47,48]

Abordagem multiprofissional

A enfermeira tem participação significante na educação dos pacientes e na sua coorientação, durante as internações hospitalares por motivos clínicos ou cirúrgicos.

A psicóloga desempenha um importante papel na redução do estresse emocional causado pela cronicidade da doença, a fim de trabalhar possíveis conflitos desencadeados pela doença e relacionados com autoimagem corpórea e sexualidade.

Por fim, a assistente social deve fornecer orientação vocacional para readaptação profissional de pacientes que mudam de atividade em função da doença, além de orientação trabalhista para obtenção dos benefícios sociais, como auxílio-doença e aposentadoria.

Dessa maneira, é realizada a reabilitação ou readequação funcional e psicológica do paciente às suas atividades domésticas, sociais e profissionais.

*Antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*).

Capítulo 96

Artrite Infecciosa

Izaias Pereira da Costa, Fernanda Rodrigues Lima e Natalino Hajime Yoshinari

Conceito

A artrite infecciosa decorre da agressão da membrana sinovial por patógenos e da interação destes com o hospedeiro, que resulta em resposta inflamatória sinovial podendo apresentar evoluções aguda, subaguda ou crônica.

Epidemiologia

Qualquer patógeno que pertence aos grupos de bactérias, vírus ou fungos pode ser responsável pela artrite infecciosa. Ainda que alguns microrganismos sejam mais encontrados como agentes etiológicos em determinadas faixas etárias, a artrite infecciosa pode ocorrer em qualquer idade.

Há uma incidência ligeiramente maior no sexo masculino em relação ao feminino (1,5:1),[1] com exceção da artrite gonocócica, mais comum nas mulheres, infectadas durante o período menstrual, durante a gestação ou no pós-parto imediato.[1-5]

Não há relato de diferença da incidência em relação à raça. Uma articulação íntegra, normal, é muito mais resistente à infecção que uma articulação alterada por alguma doença ou por prótese.

Alguns fatores de risco associados ao hospedeiro favorecem o desenvolvimento da artrite séptica: idade acima dos 80 anos, lesões cutâneas, diabetes e artrite reumatoide preexistentes, alcoolismo, cirurgia articular prévia e prótese articular, cirrose hepática, insuficiência renal crônica e pacientes em regime de hemodiálise, hemofílicos, usuários de substâncias ilícitas intravenosas, com a síndrome da imunodeficiência adquirida ou com comprometimento do sistema imunológico.

Artrites infecciosas agudas

Etiopatogenia

As artrites infecciosas são divididas, didaticamente, em agudas (não gonocócicas e gonocócicas) e crônicas (micobactérias e fungos).

Entre as bacterianas agudas não gonocócicas, a imensa maioria dos agentes etiológicos pertence ao grupo das bactérias gram-positivas (75 a 80%); o *Staphylococcus aureus* é encontrado em 60% das artrites infecciosas em adultos.[1]

S. aureus também é o microrganismo responsável por 80% das artrites sépticas em pacientes com artrite reumatoide ou outra artrite crônica, acometendo ainda usuários de substâncias ilícitas injetáveis, articulações com prótese e pacientes após procedimentos cirúrgicos.[1]

Entre os outros agentes microbianos gram-positivos, o estreptococo b-hemolítico é responsável por até 30% dos casos de artrite séptica não gonocócica, quase sempre resultando de uma infecção cutânea ou de partes moles periarticulares, ao passo que o pneumococo atualmente quase não é encontrado como agente etiológico.[1]

Os estreptococos dos grupos B, C e G de Lancefield têm sido responsabilizados pelas artrites sépticas em pacientes debilitados e são de difícil controle clínico.

Entre os cocos gram-negativos, a *Neisseria gonorrhoeae* é o agente etiológico mais comum das artrites sépticas

em adultos jovens norteamericanos com vida sexual ativa. Destacam-se, também, *N. meningitidis*, que pode provocar artrite quando há meningococcemia em crianças e adultos jovens e *H. influenzae*, especialmente o tipo B, comum em crianças de 2 meses a 2 anos e em adultos com diabetes, câncer ou que sofrem de alcoolismo. *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella* spp. e *Pseudomonas* spp. são os bacilos gram-negativos de ocorrência mais frequente nas artrites sépticas em neonatos, pacientes com doenças crônicas, idosos e usuários de substâncias ilícitas injetáveis.

A artrite bacteriana por anaeróbios, em especial pelo *B. fragilis*, tem maior incidência de acometimento em idosos e em pacientes com doenças graves.

Fisiopatologia

A via de acesso das bactérias ao interior das articulações, na grande maioria das vezes, acontece por disseminação hematogênica a partir de um processo infeccioso a distância (pneumonia, endocardite etc.). As outras vias são por contiguidade, a partir de lesão infecciosa em tecidos adjacentes à articulação (osteomielite, infecções cutâneas etc.) e por inoculação direta (infiltração intra-articular, trauma perfuropenetrante, cirurgia articular etc.).

Uma vez dentro da articulação, dependendo de fatores predisponentes do hospedeiro e daqueles da bactéria, tais como sua infectividade, capacidade antigênica, da adesão ao colágeno e da toxina, a intensidade do processo inflamatório e seus efeitos deletérios serão variáveis.

Independentemente da via de acesso à articulação, o processo fisiopatológico evolui com a proliferação bacteriana no líquido sinovial, seguido de aumento da atividade fagocítica das células sinoviais e dos polimorfonucleares que aportam na membrana sinovial. Em algumas horas, há proliferação das células sinoviais, estimuladas pela intensa atividade inflamatória que se estabelece no líquido sinovial e internamente, na membrana.

Estudos experimentais em animais evidenciam que, mesmo com antibioticoterapia instituída nas 24 h do início da infecção induzida, já existe perda de proteoglicanos da matriz cartilaginosa e, em 48 h, há necrose condrocitária.

Segue-se à formação de abscessos bacterianos sinoviais, proliferação da membrana sinovial e formação de tecido de granulação, semelhante ao *pannus* da artrite reumatoide.

A liberação de enzimas proteolíticas oriundas dos polimorfonucleares e dos sinoviócitos somada às citocinas locais, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral, determinam as lesões degenerativas na cartilagem, no osso e na própria membrana sinovial. É observada uma perda significante de colágeno entre a segunda e a terceira semanas de infecção.

O aumento da pressão intra-articular determinado pelo aumento do volume do líquido sinovial purulento e o aumento da temperatura local contribuem para a necrose da cartilagem, por diminuir as perfusões vascular e linfática da membrana sinovial, com consequente restrição à eliminação das substâncias deletérias presentes no derrame articular séptico e à nutrição da cartilagem.

Há evidências de que produtos bacterianos estéreis, mesmo após a erradicação da bactéria da articulação ou resíduos cartilaginosos, possam induzir atividade proteolítica das células sinoviais e condrócitos, mantendo a evolução do processo para sinovite crônica.

Quadro clínico

Artrites agudas não gonocócicas

Geralmente, os pacientes com artrite bacteriana não gonocócica apresentam quadro febril de instalação súbita, calafrios quando ocorre bacteriemia e comprometimento do estado geral. Estes sinais e sintomas podem não ocorrer em pacientes que fazem uso de anti-inflamatórios ou imunocomprometidos.

O acometimento costuma ser monoarticular (80 a 90%), súbito, doloroso, com derrame articular e limitação dolorosa acentuada dos movimentos ativos e passivos da articulação. Apenas 10 a 20% dos pacientes desenvolvem a forma poliarticular.

Qualquer articulação pode ser afetada; entretanto, em 50% dos pacientes o joelho é a articulação mais acometida, seguindo-se as de quadril e ombro.

Pacientes diabéticos, portadores de doenças debilitantes e/ou autoimunes devem ter atenção redobrada em razão dos sinais e/ou sintomas da artrite séptica não serem tão exuberantes ou poderem ser confundidos com os da doença

de base e evoluírem para quadro septicêmico fatal.

A artrite séptica, em alguns grupos de população e em indivíduos com fatores de risco, tem o perfil clinicoepidemiológico apresentado a seguir.

Em crianças

Em neonatos, a artrite séptica é rara, sendo que a infecção de natureza hospitalar é a mais frequente, havendo quase sempre uma condição mórbida preexistente. *S. aureus* e bacilos gram-negativos são os agentes etiológicos mais encontrados nesses pacientes. No entanto, quando o neonato adquire a artrite bacteriana em ambiente extra-hospitalar, o estreptococo é o mais comum.

Entre 2 meses e 2 anos de idade, *H. influenzae* é o responsável por mais de 50% dos casos de artrite séptica.[2]

Clinicamente, a criança apresenta-se com febre, irritabilidade, imobilidade ativa do membro comprometido e posturas antálgicas. Assim como no adulto, o joelho é a articulação mais afetada, seguida dos quadris que, por serem de difícil avaliação pelas suas características anatômicas, deve ser sempre uma preocupação de investigação. Em geral, a criança com artrite séptica da articulação coxofemoral assume a postura de abdução e rotação externa do pé homolateral, com dor intensa à mobilização.

Assim como acontece com o adulto, o acometimento monoarticular afeta a imensa maioria dos casos e todas as outras articulações podem ser acometidas.

A infeccção articular geralmente acontece por disseminação hematogênica, com foco localizado na orelha média ou no aparelho respiratório. A concomitância de osteomielite próximo à artrite séptica é frequente em crianças.

Em idosos

O *S. aureus* tem sido o agente etiológico mais isolado da artrite séptica dos idosos. Havendo fatores que predisponham ao desenvolvimento da artrite infecciosa, como doenças sistêmicas preexistentes, doenças articulares prévias como a osteoartrose, gota, artrite reumatoide ou traumas, os bacilos gram-negativos podem ser os agentes etiológicos mais comuns.

Por causa das altas taxas de mortalidade e morbidade articular em relação ao paciente jovem o diagnóstico precoce ou levantamento da suspeição de artrite séptica em idosos deve ser investigado.

O quadro clínico é pouco expressivo em relação aos sintomas gerais; 90% deles não apresentam febre e a grande maioria não mostra aumento significativo do número de leucócitos no sangue periférico.

Atenção especial deve ser dada ao acometimento do ombro, que no idoso pode ser mais comum e confundido com tendinopatia, bursite ou síndrome do manguito rotador.

Em pacientes em hemodiálise e em usuários desubstâncias intravenosas

As frequentes punções vasculares nesses grupos populacionais são importante fator de risco para o desenvolvimento da artrite séptica e *S. aureus* tem sido o microrganismo mais isolado das articulações.

As articulações sacroilíacas e esternoclaviculares são as de maior acometimento.

Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Os pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immnodeficiency syndrome*) e aqueles infectados pelo vírus e que não desenvolveram a síndrome constituem grupos de maior risco para desenvolver infecções sistêmicas, principalmente por microrganismos oportunistas (micobactérias e fungos). No entanto, *S. aureus* tem sido a bactéria mais frequente como agente etiológico nesses dois grupos.

Em pacientes com prótese articular

O aumento no risco de pacientes submetidos a artroplastia desenvolverem artrite infecciosa na articulação operada está relacionado com contaminação durante o ato cirúrgico (ambiente asséptico do centro cirúrgico, introdução acidental de corpos estranhos no campo cirúrgico, tempo prolongado de cirurgia), doenças articulares e/ou sistêmicas preexistentes (artrite reumatoide, diabetes etc.), ocorrência de infecções no pós-operatório (pneumonia, infecções cutânea, dentária etc.).

Em 70 a 80% das infecções em articulação com prótese, *S. aureus* é o agente etiológico. Das demais, têm sido isolados outros agentes microbianos como os estreptococos, gram-negativos e anaeróbios.

Em pacientes submetidos a outros procedimentosinvasivos articulares

A infecção articular decorrente de procedimentos como injeções intra-articulares de corticoides, artroscopia ou artrocentese é rara (0,0002 a 2%) e *S. aureus* tem sido responsável pela metade dos casos.

Artrites gonocócicas

Os acometimentos articular e periarticular por *N. gonorrhoeae*, em geral, são poliartríticos, migratórios ou aditivos e com tenossinovites que costuma afetar as pequenas articulações de mãos, punhos, tornozelos e cotovelos, podendo se apresentar, durante a evolução, como oligo ou monoartrite crônica.

É comum a infecção gonocócica se disseminar por via hematogênica em jovens com vida sexual ativa e ser caracterizada por febre, calafrios e lesões cutâneas múltiplas, que podem ser pápulas eritematosas, vesículas hemorrágicas, lesões necróticas ou eritema multiforme. Essas lesões em geral estão distribuídas pelo tronco e pelas extremidades dos membros superiores e inferiores.

N. gonorrhoeae tem sido detectada em menos de 50% das amostras de líquido sinovial e mais raramente nas lesões cutâneas ou em amostras de sangue.

As manifestações articulares, periarticulares e cutâneas podem decorrer de fenômenos imunomediados e, portanto, o agente etiológico pode não ser detectado.[2]

Diagnóstico laboratorial

Exames das amostras de sangue e soro

No hemograma, pode-se observar leucocitose de intensidade variável em grande parte dos pacientes, com ou sem desvio à esquerda.

A hemocultura, realizada antes do uso de antibióticos, mostra-se positiva em cerca da metade dos portadores de artrite não gonocócica.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um exame inespecífico e encontra-se elevada a níveis que variam de acordo com a intensidade do processo infeccioso e de outras condições relacionadas com o paciente, tais como estado nutricional, outras doenças concomitantes etc.

A proteína C reativa eleva-se nas primeiras 24 a 48 h de infecção, assume valores bastante altos nesses processos e é um bom indicador inespecífico de agressão tissular.

Análise do líquido sinovial

A artrocentese com coleta do líquido sinovial para análise deve ser sempre realizada quando há suspeita de artrite séptica.

O líquido sinovial séptico apresenta características físicas e químicas que variam de acordo com o tempo de evolução da infecção. No período inicial, coloração, aspecto e viscosidade podem ser semelhantes aos do líquido inflamatório não infeccioso e, nas fases mais tardias, pode ser turvo, purulento e com baixa viscosidade.

O número total de células no líquido sinovial sofre influência do tempo de evolução e de outras doenças ou condições concomitantes do paciente (neoplasias, imunodepressão, uso de corticoides etc.), sendo provável a sua variação de pouco mais de 20.000 a mais de 100.000 células/mm,[3] sendo 80% ou mais polimorfonucleares.

As determinações dos níveis de proteína e de glicose no líquido séptico apresentam variações em razão da intensidade do processo, do tempo de evolução e de condições do paciente (desnutrição, hipo ou hiperglicemia etc.). No entanto, a quantidade de proteína costuma ser $\geq$ 3 g% e a glicose mostra diminuição de 30 a 40 mg%, em relação à glicemia.

A presença de cristais no líquido sinovial pode advir da coexistência de sinovite induzida por cristais e artrite infecciosa. Nesses casos, deve-se proceder a uma investigação rigorosa para identificar o agente infeccioso.

Esfregaços do líquido, corados pelo método de Gram, devem ser sempre feitos antes do início do tratamento,

por possibilitar a escolha mais indicada de um antibiótico com espectro para gram-positivo ou negativo em 60 a 80% das vezes. Amostras do líquido sinovial devem ser colocadas em meios de cultura para isolamento e identificação do agente microbiano, o que possibilitará manter ou mudar o antibiótico inicialmente introduzido.

A pesquisa do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyrribonucleic acid*) bacteriano em amostras de líquido sinovial pela reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) é um método laboratorial que tem se mostrado útil em grande número de doenças infecciosas, em particular naquelas artrites infecciosas cujo agente etiológico tem crescimento lento, ou seja, de difícil cultivo.

Presença ou ausência de infecção pode ser determinada pela PCR, desde que haja ou não replicação do DNA do patógeno pesquisado. Esse fato o torna de grande utilidade para o monitoramento da artrite séptica, porém há a discussão sobre se a replicação do DNA se deve à existência de microrganismos viáveis ou de apenas restos celulares de infecções anteriores.

Por ser um método dispendioso e que requer técnicos especializados, ainda não se encontra na rotina de grande parte dos laboratórios do nosso país.

Identificação de infecções a distância

A busca ativa de focos de infecções a distância que possam ser causadores da infecção articular deve fazer parte da rotina de investigação diagnóstica para identificar o agente etiológico. Assim, devem-se efetuar culturas de urina e exame bacteriológico das secreções de orofaringe, cervicovaginal, retal, uretral e das lesões cutâneas, quando presentes ou quando houver suspeita clínica.

Biopsia da membrana sinovial

A biopsia sinovial é utilizada apenas nos casos em que a evolução clínica é insidiosa e lenta, o que acaba provocando dúvidas em relação ao diagnóstico de artrite séptica. Para isso, a biopsia percutânea ou a céu aberto tem se mostrado útil para o diagnóstico e pela cultura da membrana sinovial, para o isolamento do microrganismo.

Exames por imagens

O exame articular por radiografia tem valor limitado para o diagnóstico de artrite séptica na fase inicial porque o que se observa é o aumento do volume dos tecidos adjacentes à articulação (cápsulas e ligamentos) e do espaço articular decorrente do crescimento da produção do líquido sinovial, que são alterações radiológicas inespecíficas.

Alterações ósseas também inespecíficas, como osteopenia justarticular, diminuição do espaço articular e erosões ósseas indicam danos estruturais articulares e serão notadas a partir da segunda semana de evolução, dependendo da intensidade do processo infeccioso.

Para a artrite séptica em algumas articulações de difícil avaliação radiológica, como as esternoclaviculares, sacroilíacas, coxofemorais, sínfise púbica e as articulações da coluna vertebral, os exames por cintigrafia óssea, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética têm sido extremamente úteis para a detecção de atividade inflamatória intra-articular, para diferenciar e distinguir as lesões ósseas, detectar abscessos periarticulares ou, mesmo, para orientar biopsia percutânea ou sinovial.

A ultrassonografia tem sido utilizada para detectar, com menor precisão diagnóstica, as alterações de partes moles periarticulares e coleções líquidas intra-articulares.

Tratamento

É importante que o tratamento seja instituído o mais cedo possível para evitar os efeitos deletérios do processo infeccioso articular. Dessa maneira, sempre que houver suspeita clínica, deve-se proceder de imediato à punção articular para coleta do líquido sinovial e análise laboratorial. Com base no resultado da coloração pelo método de Gram e nas informações clinicoepidemiológicas obtidas do paciente, deve-se escolher o antibiótico e instituir a terapêutica até que a identificação do microrganismo e sua sensibilidade sejam determinadas pelo antibiograma.

A drenagem do líquido séptico tem como objetivo contribuir para a erradicação da infecção, diminuir a pressão intra-articular, minorar a intensidade da dor e dos efeitos deletérios às estruturas articulares e propiciar melhora da mobilidade articular.

A drenagem articular pode ser realizada por punção com agulha, por artroscopia ou artrotomia a céu aberto. Não há consenso sobre qual o método com melhores resultados.

A aspiração repetida com agulha calibrosa, até que se consiga a regressão do processo infeccioso, pode ser útil e é feita quando a infecção estiver localizada em articulação de fácil acesso, o derrame articular for de pequena a moderada quantidade e a evolução clinicolaboratorial, inclusive do líquido sinovial, for rapidamente favorável.

A instilação repetida, na articulação, de soro fisiológico e a drenagem podem ser usadas para evitar artroscopia ou artrotomia a céu aberto com drenagem. Drenagem e lavagem da articulação com soro fisiológico por artroscopia podem trazer benefícios a muitos pacientes com acometimento dos quadris, joelhos e ombros, evitando a artrotomia a céu aberto.

A drenagem cirúrgica articular a céu aberto está indicada a pacientes que não responderam adequadamente aos métodos anteriores e à antibioticoterapia, a infecções de articulações de difícil acesso (esternoclaviculares, sacroilíacas etc.), às articulações com lesões prévias, quando há infecção de partes moles adjacentes à articulação acometida e quando há osteomielite concomitante.

Nessas situações, procede-se ao desbridamento dos abscessos sinoviais, à retirada dos restos de sinóvia necrótica e à lavagem intensa da articulação, deixando com dreno nas primeiras horas pós-cirurgia.

A duração da antibioticoterapia pode variar, de acordo com a gravidade da infecção, de 2 a 6 semanas.

Deve-se imobilizar a articulação o mais breve possível e, durante o período de dor, as mobilizações ativa e passiva devem ser instituídas tão logo sejam toleradas pelo paciente.

Prognóstico

A evolução do quadro articular, após a cura da infecção, está relacionada diretamente com o tempo decorrido entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o início do tratamento. O tratamento da artrite séptica, com menos de 1 semana de iniciado o quadro articular, tem demonstrado melhor prognóstico que naqueles com mais tempo de evolução.

Quanto maior for o tempo para obter uma resposta adequada ao tratamento, piores serão as sequelas nas estruturas articulares, o que poderá acarretar limitação dos movimentos e anquilose, interferindo decisivamente na reabilitação do indivíduo e na melhora do quadro de dor.

Alguns pacientes podem evoluir com sinovite crônica mesmo após a erradicação da bactéria, provavelmente em consequência de fragmentos cartilaginosos ou antígenos bacterianos oriundos dos restos celulares.

As poliartrites sépticas e as artrites sépticas de quadril têm apresentado prognóstico desfavorável.

Outros fatores que interferem no prognóstico da artrite séptica são aqueles vinculados ao hospedeiro e à virulência da bactéria e a coexistência de outras doenças.

Artrites infecciosas crônicas

As artrites infecciosas crônicas caracterizam-se por apresentar uma reação granulomatosa no exame patológico. A Tabela 96.1 mostra os principais agentes bacterianos e fúngicos relacionados com essa forma de artrite.

Tabela 96.1 Principais agentes bacterianos e fúngicos.

Infecções bacterianas	Infecções fúngicas
Tuberculose	Esporotricose
Outras infecções por micobactérias	Coccidioidomicose
Hanseníase	Blastomicose
	Candidíase
	Histoplasmose

Artrite tuberculosa

O comprometimento osteoarticular acontece em 3 a 5% dos casos de tuberculose, com início insidioso e particularizado por indicar poucos sinais inflamatórios, especialmente eritema e calor. Embora os sintomas gerais de febre, perda de peso e inapetência estejam presentes, não há, necessariamente, associação a tuberculose ativa pulmonar ou histórico anterior. A tuberculose afeta, predominantemente, as articulações dos quadris e joelhos. Os exames laboratoriais são inespecíficos, com aumento de velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa e sinoviograma de padrão inflamatório, com celularidade não muito exuberante. A bacterioscopia do líquido sinovial é positiva em 20 a 40% e a cultura em cerca de 80%.

Classicamente, os achados radiológicos são de osteopenia com erosões marginais com pouca ou nenhuma diminuição do espaço interarticular. A infecção pela micobactéria lentifica a destruição da cartilagem. Este conjunto de alterações radiológicas é denominado tríade de Phemister. O mal de Pott é conhecido como espondilite tuberculosa, de especial acometimento em transição toracolombar. A destruição da porção anterior dos corpos vertebrais e discos intervertebrais acarreta cifose localizada.

O tratamento preconizado consiste na combinação de isoniazida 300 a 400 mg/dia + rifampicina 600 mg/dia + pirazinamida 1,5 a 2 g/dia durante 2 meses, mantendo-se posteriormente a isoniazida e a rifampicina por mais 4 meses.

Artrites por outras micobactérias

Mycobacterium kansasii é causa de artrite monoarticular e se dissemina a partir de foco pulmonar, afetando a articulação após trauma. Deve-se investigar *Mycobacterium marinum* em artrite de paciente que mantém contato com peixes tropicais de aquário. A cultura de micobactéria de tecido sinovial é positiva com maior frequência que a cultura de líquido sinovial, daí advindo a importância da biopsia quando se suspeita de tal diagnóstico.

Artrites por mal de Hansen

Pacientes com eritema nodoso por hanseníase desenvolvem quadro de poliartrite simétrica de punhos, articulações metacarpofalângicas e em pequenas articulações das mãos. Erosões justa-articulares podem estar presentes, mas o diagnóstico baseia-se em achados anatomopatológicos nas lesões da pele.

Artrites por fungos

Os pacientes mais expostos a esse tipo de artrite são os imunossuprimidos, por medicamentos ou enfermidades, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além disso, o uso crescente de cateteres intravenosos e, em especial de próteses articulares, contribui para o aumento da incidência das artrites fúngicas. Nesses casos, o agente etiológico depende da região geográfica abrangida. *Sporothrix schenckii* causa infecção das articulações de pacientes que têm contato com solo úmido; entretanto, raramente estes se lembram de trauma penetrante na articulação.

A articulação mais implicada é a do joelho, seguida pela do cotovelo. Os achados radiológicos são pouco específicos. A doença progride em meses, até anos e pode abranger bursas, tendões e ossos adjacentes. O diagnóstico é feito por meio de cultura de fluido e tecido sinoviais.

A coccidioidomicose pode ter uma forma característica de apresentação, com eritema nodoso, artrite e linfadenomegalia peri-hilar. Essa tríade também é vista na sarcoidose (síndrome de Löfgren); todavia, os dois quadros se diferenciam pelo fato de, na coccidioidomicose, ela ser decorrente de uma reação de hipersensibilidade que se resolve espontaneamente em semanas, ao contrário da sarcoidose.

A artrite monoarticular crônica por *Coccidioides immitis*, quase sempre, acomete homens de região endêmica. O joelho também é a articulação mais afetada. A infecção por blastomicose se dissemina pela articulação a partir de um foco ósseo. As articulações mais enredadas são joelhos, tornozelos e cotovelos. Sintomas constitucionais geralmente cursam com sintomas respiratórios e lesões de pele.

A candidíase tem disseminação universal e existem aproximadamente 150 espécies descritas, nove delas patogênicas para o homem e quatro já referidas como causa de infecção articular. Recentemente, a infecção por cândida teve aumento na incidência. Os principais fatores predisponentes são iatrogênicos, como uso de antibióticos

de largo espectro, corticosteroides sistêmicos e imunossupressão. A artrite pode acometer qualquer articulação, tendo início agudo após disseminação hematogênica.

Raramente os fungos são introduzidos na articulação por injeções intra-articulares e o diagnóstico é obtido por cultura de líquido ou tecido sinoviais. A substância de escolha para o tratamento dessas artrites é a anfotericina B mas, havendo efeitos colaterais ou pouca resposta, a opção fica entre flucitosina, fluconazol e cetoconazol. Surgindo artrite em articulações com próteses, estas devem ser removidas.

Artrites virais

As artropatias virais podem decorrer da ação direta do vírus no tecido articular, bem como ser desencadeadas por completas interações do vírus com o sistema imunológico, sendo a resposta inflamatória dependente do *background* genético do hospedeiro.

Com o advento da AIDS, o estudo do que se convencionou chamar de *viroses emergentes* foi intensificado. Tais estudos têm com objetivo associar síndromes reumatológicas até então de etiologia pouco definida a infecções virais.

Parvovírus B19

É um vírus comum, responsável pelo eritema infeccioso na infância, caracterizado por eritema malar e em tronco e extremidades. Cerca de 10% das crianças apresentam poliartralgias e 5% evoluem com artrites. Enquanto provoca um quadro leve e, às vezes, assintomático na infância, o parvovírus B19 tende a ser uma infecção mais grave no adulto, como um forte resfriado e sem o típico comprometimento dermatológico. A artralgia é sintoma usual, com acometimento poliarticular e similar, clinicamente, a uma artrite reumatoide de início agudo. Os sintomas articulares costumam ser autolimitados, porém há descrição, na literatura, de sintomas persistentes por até 5 anos. A evolução crônica é caracterizada por períodos intermitentes de atividade de doença. A rigidez matinal é frequente, mas, ao contrário da artrite reumatoide clássica, o quadro articular da parvovirose evolui sem destruição osteoarticular à radiografia. Como pelo menos metade dos pacientes preenche os critérios do American College of Rheumatology para artrite reumatoide, com base em simetria, rigidez matinal, comprometimento de, no mínimo, três articulações, pode-se cogitar que os casos de artrite reumatoide com fator reumatoide negativo possam ter etiologia no parvovírus B19 e que o diagnóstico não foi feito por não ter sido solicitado o anticorpo IgM antiparvovírus B19 na fase aguda.

Rubéola

O vírus da rubéola é o único membro do gênero *Rubivirus*, da família Togaviridae, dos vírus RNA. No adulto, a infecção pelo vírus da rubéola acarreta artralgias e, com menor frequência, artrite, especialmente em mulheres jovens. As queixas articulares precedem o eritema característico em 1 semana. Em geral é poliarticular, simétrico e migratório. É importante observar a rigidez matinal e as articulações mais afetadas são as pequenas de mãos, punhos, joelhos e tornozelos. Outras complicações incluem tenossinovites e a síndrome do túnel do carpo. Antes do advento da vacina, a artrite era manifestação comum descrita em surtos de rubéola. Entretanto, a própria vacina atenuada empregada na prevenção da doença pode provocar artralgias e artrites com o mesmo padrão de acometimento de infecção, quase sempre 1 semana após a vacinação. O prognóstico da artrite por rubéola é bom, sem destruição articular, com remissão em semanas. Em alguns pacientes, os sintomas podem persistir por meses.

Vírus da hepatite

A infecção pelo vírus da hepatite B pode causar artrite mediada por imunocomplexos. O quadro começa abruptamente, sendo o envolvimento simétrico e migratório. As articulações mais afetadas são joelhos e mãos, em menor frequência punhos e tornozelos. O comprometimento articular precede a icterícia em dias a semanas e pode persistir depois da remissão do quadro hepático. Pacientes com hepatite crônica têm recorrência das artralgias. A infecção pelo vírus da hepatite A raramente está associada à artralgia. A infecção pelo vírus da hepatite C vem sendo vinculada, na literatura, aos quadros de crioglobulinemia mista. Cogita-se, também, um papel etiológico do vírus da hepatite C na síndrome de Sjögren.

Retrovírus

Tem-se descrito a associação da infecção ao principal membro dessa família, o vírus da imunodeficiência humana, com diversas sintomatologias e síndromes reumatológicas. A primeira descrição foi com a síndrome de Reiter, que pode preceder em até 2 anos as manifestações de imunodeficiência provocadas pelo vírus HIV. A característica da síndrome é ser incompleta, com sintomas articulares e extra-articulares típicos (ceratoderma blenorrágico, uveíte), mas sem uretrite e conjuntivite; o HLA-B27 é positivo em dois terços dos casos e a evolução é variável.

Um grande número de outras enfermidades reumatológicas já foram citadas em combinação, como artrite psoriásica, espondiloartropatia indiferenciada, dermatopolimiosite, síndrome de Sjögren, lúpus, fibromialgia etc.

A artralgia não relacionada com síndromes pode ser a primeira manifestação, acometendo 10% dos pacientes em qualquer estágio da doença; particulariza-se por predominar em grandes articulações e ser grave, com pouca resposta a analgésicos habituais, recebendo o nome de *síndrome articular dolorosa*. Os pacientes infectados também podem cursar com poliartrite indistinta, oligoarticular, assimétrica, com erosões articulares. Aqueles com artrite associada ao HIV não apresentam os sintomas extra-articulares típicos da síndrome de Reiter e o HLA-B27 é negativo.

Além das viroses citadas, são relatados sintomas articulares em infecções por enterovírus, vírus da varicela, Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples e pelo HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus* ou vírus da leucemia de células T humano).

O tratamento dos sintomas articulares decorrentes de infecções virais se resume ao emprego de analgésicos e anti-inflamatórios. Para os portadores de síndrome articular dolorosa associada ao HIV, eventualmente é necessária internação para uso de narcóticos. As síndromes reumatológicas ligadas ao HIV, como síndrome de Reiter e artrite psoriásica, evoluem com melhora após introdução de terapêutica antiviral para a infecção pelo HIV. Medidas gerais incluem recuperação fisioterápica.

Capítulo 97

Osteoartropatia Hansênica

José Carlos de Almeida Pernambuco e Roberta de Almeida Pernambuco

Conceito

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Trata-se de moléstia sistêmica de manifestações clínicas proteiformes, que compromete a maioria dos setores do organismo. Apresenta alterações laboratoriais e imunológicas muito semelhantes às das doenças difusas do tecido conectivo, sendo uma das mais complexas e fascinantes de todas as doenças bacterianas.[1–3]

O comprometimento osteoarticular hansênico já é referido nas primeiras descrições da moléstia no tratado médico chinês Nei Ching, atribuído ao imperador Huang Ti, compilado em 500 a.C., com citações de um estado "*ta feng*" caracterizado por articulações doloridas, dormentes, queda de sobrancelhas, nódulos e desabamento do nariz.[4] Nessa época, a doença não era ainda conhecida na Europa e não havia referências dela nos trabalhos de Hipócrates. Acredita-se que a hanseníase foi introduzida neste continente trazida pelas tropas de Alexandre, o Grande, quando retornaram das conquistas na Índia (300 a.C.).[4]

Nas Américas, a hanseníase foi trazida pelos colonizadores entre os séculos 16 e 17 e ainda é doença endêmica, principalmente no Brasil, constituindo sério problema de saúde pública e um importante diagnóstico diferencial das doenças reumáticas em nosso meio.

Epidemiologia

Com a introdução da poliquimioterapia (PQT) em 1981 houve diminuição acentuada da prevalência da hanseníase. Em 1985 havia 122 países registrados como endêmicos; atualmente esse número diminuiu drasticamente, estando a maioria dos casos de hanseníase concentrados em 6 países.[5] A Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou a possibilidade de eliminação da moléstia como um problema de saúde pública até o ano de 2005, ou seja com índice de prevalência menor de um caso para 100.000 habitantes. No entanto, segundo o boletim epidemiológico da OMS de 2010, 16 países no mundo notificaram mil ou mais casos em 2009. Entre as regiões da OMS, a Ásia apresentou a maior taxa de detecção, 9,39 casos por 100.000 habitantes, seguida das Américas com 4,58 casos por 100.000 habitantes. Nestas regiões, os dados foram influenciados pelo número de casos notificados pela Índia com 133.717, maior número de casos, e pelo Brasil com 37.610 casos, o segundo país em número de casos. Além disso, aproximadamente 2 milhões de hansenianos apresentam algum tipo de incapacidade.[5]

Em 2010, o coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil alcançou 1,56 caso por 10 mil habitantes, com importantes variações regionais. O coeficiente geral de detecção, 18,2 por 100 mil habitantes, é considerado médio: concentra-se em estados da região Norte e Centro-Oeste e em algumas regiões metropolitanas do Nordeste.[6]

Em colaboração com os Programas Nacionais de Controle da Hanseníase e outros parceiros, a OMS desenvolveu a *Estratégia Global Aprimorada 201-2015*, que enfatiza a sustentação da atenção à saúde com serviços de qualidade e a redução da carga da hanseníase não apenas por meio da detecção precoce dos novos casos, mas também reduzindo a incapacidade, o estigma e discriminação, e a promoção da reabilitação social e econômica das pessoas afetadas.[6]

Etiopatogenia

O *Mycobacterium leprae* é bacilo gram-positivo, álcool-acidorresistente, descoberto por Hansen em 1873.

Excetuando a *Pseudomonas aeroginosa* e o *Bacillus anthracis*, o bacilo de Hansen é o mais antigo microrganismo patogênico conhecido do homem. Até hoje não foi possível cultivá-lo *in vitro*, porém inoculações bem-sucedidas foram obtidas em pata de camundongo[7] no rato timectomizado e irradiado[8] e no tatu.[9] É um parasita intracelular obrigatório com afinidade por células da pele e dos nervos periféricos, tem tempo de multiplicação longo (12 a 14 dias), pode permanecer viável em insetos e fora do organismo humano por até 7 dias.

Apresenta alta taxa de infecção e baixa patogenicidade e o maior risco a que está sujeito o indivíduo suscetível à moléstia é o de convívio domiciliar com paciente bacilífero por tempo prolongado. O homem é considerado a única fonte de infecção, e os germes são eliminados em grande quantidade pelas secreções nasais e da orofaringe que infectam o organismo, provavelmente por soluções de continuidade da pele ou por meio de vias respiratórias superiores.[10]

Fisiopatologia | Anatomia patológica

Após um período de incubação geralmente longo (média de 7 anos) os indivíduos suscetíveis apresentarão máculas hipocrômicas ou eritêmato-hipocrômicas única ou múltiplas com distúrbios de sensibilidade caracterizando a hanseníase indeterminada. Nessa fase não há comprometimento de troncos nervosos, nenhuma alteração laboratorial ou sintomatologia de doença sistêmica. A reação de Mitsuda é negativa e a histopatologia se caracteriza por focos de infiltrado inflamatório não granulomatoso, linfo-histiocitário acompanhando ou penetrando ramos nervosos. Esse quadro, apesar de sugestivo, não é patognomônico, a não ser que o *M. leprae* seja encontrado.[11–14]

De acordo com a resistência do hospedeiro, as lesões indeterminadas podem desaparecer ou permanecer por longo período com as mesmas características, mas a maioria destes pacientes após 2 a 5 anos evoluirá para os tipos tuberculoide ou virchoviano ou para o grupo dimorfo.

A hanseníase tuberculoide se caracteriza por placas bem delimitadas de superfície irregular com bordas elevadas, pouco numerosas e marcada diminuição da sensibilidade tátil e dolorosa. Nesse tipo clínico, a doença fica restrita a pele e nervos que são comprometidos precocemente em pequeno número, de forma assimétrica e intensa. Os nervos mais comprometidos em ordem de frequência são tibial, ulnar, fibular, mediano, trigêmio e facial.[15] A baciloscopia é negativa e a reação de Mitsuda fortemente positiva. O quadro histológico é de granulomas tipo sarcoide com células gigantes e células epitelioides.

Na hanseníase virchoviana as lesões cutâneas são difusas e acometem praticamente todo o tegumento, dando um tom ferruginoso em que nódulos denominados hansenomas podem ser observados. Frequentemente ocorre madarose superciliar, ciliar, e rarefação dos pelos de outras áreas. A intensidade do quadro cutâneo varia de infiltrações difusas discretas que podem passar de despercebidas a intensas, como nos casos com a típica fácies leonina. As mucosas são comprometidas, principalmente a da nasofaringe, e é possível que haja perfuração do septo, palato e desabamento da pirâmide nasal. Os órgãos ricos em sistema reticuloendotelial como linfonodos, baço, fígado, sinóvia e medula óssea e os de baixa temperatura, como os olhos e testículos são sistematicamente acometidos.[16,17]

A neuropatia periférica virchoviana geralmente é tardia, simétrica e generalizada e os nervos mais frequentemente acometidos são os mesmos do tipo tuberculoide.[15]

Antes da introdução da poliquimioterapia era frequente o encontro de amiloidose, que era causa comum de óbito entre os virchovianos por insuficiência renal.[18]

A quantidade de bacilos encontrados nesses doentes é impressionante e a reação de Mitsuda é negativa. A estrutura histológica é representada por extenso infiltrado de macrófagos carregados de bacilos, que nas fases mais avançadas da doença apresentam vacúolos de lipídio e núcleos picnóticos caracterizando as denominadas células de Virchow.[12,13]

A hanseníase dimorfa abrange um grupo de pacientes cujas características clínica, imunológica, baciloscópica e histopatológica variam espectralmente entre os polos tuberculoide e virchoviano. As alterações cutâneas ora são semelhantes às do tipo tuberculoide, ora às do tipo virchoviano e frequentemente se mesclam. Pode haver comprometimento de mucosas e dos mesmos órgãos descritos no tipo virchoviano.[17] A neuropatia dimorfa geralmente é simétrica, intensa e generalizada e acomete os mesmos nervos das outras formas clínicas.[15] A reação de Mitsuda é negativa ou fracamente positiva e a baciloscopia é positiva.

A hanseníase tem evolução lenta, progressiva e pouco sintomática, porém esse curso caracteristicamente tórpido

pode ser interrompido por episódios inflamatórios agudos que são tradicionalmente chamados de reações hansênicas. Nessas fases, os pacientes tornam-se sintomáticos e várias complicações importantes são observadas.[17,19]

De acordo com o mecanismo imunopatológico envolvido, as reações hansênicas podem ser enquadradas em dois grupos denominados tipo 1 e tipo 2.[16]

As reações tipo 1 envolvem alterações da imunidade celular e ocorrem na hanseníase tuberculoide e dimorfa. As reações tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) somente ocorrem nas formas mais bacilíferas da moléstia, ou seja, nos virchovianos e nos dimorfos na faixa virchoviana. Essas reações são acarretadas por formação de complexos antígeno-anticorpo insolúveis e ativação da cascata de complemento e podem ser consideradas como um exemplo clínico do fenômeno de Arthus.[20] A estrutura histológica do ENH é bastante característica e representada por alterações inflamatórias agudas, intensa exsudação serofibrinosa e neutrofílica, desorganizando o infiltrado virchowiano preexistente.[11]

Um tipo particular de reação tipo 2, conhecido como fenômeno de Lúcio, pode ser observado na hanseníase virchoviana em geral antes de qualquer tipo de tratamento. O comprometimento vascular é marcante e alguns autores consideram essa reação uma variante do eritema nodoso.[17]

Na hanseníase tuberculoide só ocorrem as reações tipo 1, em que as lesões cutâneas já existentes tornam-se eritematosas e edemaciadas e aparecem novas lesões com as mesmas características. Pode ocorrer neurite aguda, às vezes muito intensa, chegando a acarretar necrose caseosa do nervo, mas não há sintomas gerais ou manifestações sistêmicas.[15,17]

Nos hansenianos dimorfos não tratados ou que fazem tratamento irregular e nos que apresentam resistência às substâncias anti-hansênicas, podemos observar reação de deterioração dimorfa ou reação dimorfa descendente (*downgrading reaction*). Esse tipo de reação tipo 1 se desenvolve em dias ou semanas, as lesões cutâneas se tornam hiperemiadas e surgem novas lesões similares. Esses surtos tendem a se repetir havendo piora progressiva da doença e os doentes assemelham-se progressivamente aos virchovianos. A quantidade de bacilos vai aumentando a cada surto.[16]

Quadro clínico idêntico pode ser observado nos dimorfos após algum tempo de tratamento efetivo e ocasionalmente em doentes não tratados. Esses pacientes também evoluem em surtos, porém vão melhorando progressivamente, diminuindo o número de bacilos e após alguns meses apresentam características clínicas e estruturais mais tuberculoides do que no início da reação. Esses episódios são conhecidos como reação ascendente (*upgrading reaction*), reação reversa ou pseudoexacerbação.[16,21]

As complicações mais graves são as ulcerações cutâneas e neurites de instalação súbita que ocorrem tanto na reação reversa como na de deterioração dimorfa.[22]

Osteoartropatia hansênica

As osteoartropatias hansênicas podem ser classificadas em dois grupos principais: inespecífico e específico. O comprometimento ostearticular inespecífico ocorre na maioria das formas de hanseníase e resulta das alterações neurológicas, e o específico ocorre nas formas mais bacilíferas por infiltração das estruturas osteoarticulares ou por reações imunológicas nas reações tipos 1 e 2 desencadeadas por antígenos intrabacilares presentes nessas localizações.[23]

Osteoartropatias inespecíficas ou neuropáticas

São as mais frequentes e podem ser observadas em mais da metade dos hansenianos em todas as apresentações clínicas, com exceção do grupo indeterminado. São secundárias à neuropatia periférica que se manifesta como neurite múltipla que acarreta importante déficit motor e sensitivo.[24]

A perda da sensibilidade e consequentemente aumento dos microtraumas acarretam reabsorções ósseas nos dedos das mãos e dos pés, tanto do tipo distal como concêntrico (Figura 97.1). São comuns osteomielites agudas e crônicas secundárias ao mal perfurante, bem como artrites sépticas.[25]

A artropatia neuropática pode ocorrer nas articulações dos pés e das mãos, sendo punhos e tonozelos menos frequentemente acometidos.[26]

Osteoartropatia específica

Osteoartropatia específica não reacional

Na hanseníase virchoviana e dimorfa, mucosas e vísceras são sistematicamente envolvidas de maneira lenta e progressiva, o que possibilita a adaptação dos órgãos comprometidos, consequentemente há pouca ou nenhuma sintomatologia, e as alterações funcionais, quando surgem, são tardias. Praticamente todos os pacientes dessas formas clínicas apresentam infiltrações específicas dos ossos, sinóvias, tecidos periarticulares e musculares, mas somente alguns referem artromialgia de pequena intensidade.[23,26] Síndromes fibromiálgicas são comuns.

Frequentemente observa-se ao exame o encontro de espessamento de sinóvia principalmente nas articulações das mãos e joelhos e as biopsias de membrana sinovial ou dos espécimes obtidos em necropsias mostram infiltrados virchovianos e dimorfos mesmo em pacientes que nunca apresentaram queixas articulares.[23,27,28]

No quadro laboratorial é frequente o encontro de anemia e hipergamaglobulinemia, os exames da fase aguda do soro podem estar normais, mas em geral estão pouco alterados. Vários anticorpos como fatores antinucleares, fator reumatoide, antitireoglobulina, antimúsculo liso, células LE, reação falso-positiva para lues, antifibra cardíaca, antimembrana basal glomerular, antitecido conjuntivo e anticolágeno tipos I e II e substância SAA podem ser encontrados.[1,29,30]

Alterações radiológicas consideradas específicas são frequentes nos ossos das regiões mais frias como os da falange dos dedos das mãos e pés, patela e olécrano. Pode-se observar osteoporose em favo de mel, cistos múltiplos e únicos, e aumento do forame de nutrição do osso.[31,32] É provável que ocorram alterações compatíveis com sacroileíte em geral bilateral.[29]

Figura 97.1 Radiografia de mão com alterações inespecíficas: garra medianocubital, reabsorções de falanges distais, reabsorções concêntricas de falanges proximais e artropatia neuropática do punho. Observam-se cistos justa-articulares considerados lesões específicas.

Essas alterações podem ser detectadas pela cintigrafia óssea e ressonância magnética mesmo em pacientes assintomáticos.[29,33]

Após a administração da PQT para multibacilares, associado ou não a anti-inflamatórios não hormonais, os sinais clínicos e a maioria das alterações laboratoriais e radiográficas se normalizam.

Osteoartropatia específica nas reações tipo 1

Osteoartropatia inflamatória importante ocorre apenas durante os surtos reacionais, tanto do tipo 1 como no tipo

2.[34,35]

Edema difuso em mãos e pés é uma característica marcante nas reações tipo 1 dos pacientes dimorfos, tanto nas reações de deterioração como na reação reversa, sendo que alguns pacientes apresentam poliartrite de início subagudo que compromete, principalmente, interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos e metatarsofalangeanas (Figura 97.2). A rigidez matinal de mais de 1 h ocorre comumente e não há comprometimento importante do estado geral.[34]

As lesões cutâneas são de intensidade variável em geral não dolorosas, mas clinicamente podem ser confundidas com eritema nodoso ou polimorfo. Há casos com lesões extensas e ulceradas, mas elas podem ser discretas e passar despercebidas, havendo predomínio do quadro articular. Anemia, leucocitose, hematúria e leucocitúria em geral pouco acentuadas podem ser observadas. Alterações moderadas dos exames de fase aguda do soro são frequentes e as mesmas alterações imunológicas descritas na osteopatia não reacional podem ser detectadas. O líquido sinovial é do tipo inflamatório, não ultrapassando 20.000 células; há predomínio de neutrófilos e bacilos não são detectados.

O tratamento é feito com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e, principalmente, nos casos com lesões ósseas, lesões cutâneas ulceradas e neurite, associam-se doses de corticosteroides equivalente a 40 a 60 mg de prednisona que serão retiradas paulatinamente. A PQT para multibacilares deve ser instituída ou mantida.

Os pacientes evoluem com períodos de piora e melhora até tornarem-se assintomáticos após aproximadamente 6 meses. Frequentemente a poliartrite é acompanhada de lesões ósseas que se iniciam com rarefação óssea justa-articular que vai se acentuando e dando lugar a áreas de lise, com formação de erosões e cistos. Com tratamento, a osteíte evolui com recuperação *ad integrum* nas áreas em que a matriz óssea não foi destruída; e nas demais formam-se cistos delimitados com bordas escleróticas muito semelhantes às da sarcoidose. Fraturas patológicas e ruptura dos cistos para dentro das articulações ocorrerão se não houver imobilização adequada (ver Figura 97.1).

O principal diagnóstico diferencial é a artrite reumatoide e muitos casos são tratados como tal por longo período antes de ter o diagnóstico de hanseníase estabelecido.[36]

Figura 97.2 Paciente dimórfico em reação tipo 1 apresentando artrite de articulações interfalângicas proximais, metacarpofalângicas e punhos, simulando artrite reumatoide.

Osteoatropatia específica nas reações tipo 2

Aproximadamente 60% dos pacientes virchovianos e alguns dimorfos na faixa virchoviana desenvolvem reação tipo 2 ou ENH; embora essa reação possa ocorrer em doentes não tratados e às vezes como primeira reação da hanseníase, ela é mais frequente após poucos meses de tratamento. A maioria apresenta lesões cutâneas caracterizadas por nódulos, pápulas ou placas eritematosas, dolorosas em praticamente todo o tegumento. Ao contrário do eritema nodoso de outras etiologias que ocorre principalmente nos membros inferiores, o ENH tem predileção por orelhas, face, membros e tronco. Pode-se também observar eritema polimorfo, pustuloso e

necrosante e a intensidade das lesões cutâneas reacionais varia desde discretos eritemas a ulcerações extensas que podem levar à morte por distúrbio hidreletrolítico ou infecção secundária (Figura 97.3).

Alguns pacientes com reação tipo 2 não apresentam eritema nodoso ou outro tipo de lesão cutânea reacional, comportando-se como equivalente reacional (*erithema nodosum sine eritehema nodosum*).[17]

Nesses surtos reacionais, praticamente todos os pacientes apresentam febre, artromialgia, inapetência, adinamia e mal-estar geral. Frequentemente ocorrem adenomegalia dolorosa, irites, iridociclites, orquites, neurites agudas e hepatoesplenomegalia dolorosa.

Apesar de os rins não apresentarem infiltrados virchovianos, é frequente a ocorrência de glomerulonefrite focal, e mais raramente, glomerulonefrite difusa por deposição de imunocomplexos circulantes.[17,37]

Alguns pacientes apresentam artrite grave, de início súbito, que se estabelece em poucas horas ou dias. Geralmente o quadro articular aparece junto com as lesões cutâneas reacionais, mas pode precedê-las ou sucedê-las, e há casos sem essas lesões (equivalente reacional). Aproximadamente metade dos doentes apresenta artrite poliarticular, e os demais, oligoartrite e monoartrite[34] (Figura 97.4).

Com tratamento adequado, as manifestações articulares desaparecem após um período de 15 a 25 dias, e não deixam sequelas; podem ocorrer recidivas muitas vezes subentrantes e o surto se prolonga até por vários meses, principalmente nos casos tratados incorretamente.

Os exames de fase aguda do soro estão alterados e a velocidade de hemossedimentação muitas vezes está acima de 100 mm na primeira hora. As demais alterações laboratoriais são as mesmas encontradas na hanseníase virchoviana sem surto reacional.[27,30,34]

Figura 97.3 Eritema nodoso necrosante com edema difuso da mão (mão reacional).

Figura 97.4 Artrite de tornozelo bilateral – artrite reacional tipo 2.

O líquido sinovial pode ser do tipo não inflamatório, inflamatório ou purulento, na dependência da intensidade e fase da artrite em que foi coletado.

Fragmentos de bacilos são observados em metade dos fluidos sinoviais inflamatórios e purulentos[23,27,38] (Figura 97.5).

As biopsias de sinóvia sempre mostram sinovite aguda fibrinosa, e às vezes, encontram-se infiltrados virchovianos desorganizados por muitos neutrófilos, ou seja, a mesma característica histológica do ENH em qualquer localização.[13,27]

A PQT para multibacilares deve ser iniciada ou mantida, e são associados anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides em doses baixas (5 a 10 mg de prednisona). O uso concomitante de talidomida é excelente para controlar as lesões cutâneas reacionais, mas tem pouca utilidade isoladamente para a artrite. Corticosteroides em doses altas só serão administrados quando houver concomitância da osteoartrite com neurite, orquiepididimite ou comprometimento ocular.[34]

Infiltração com corticoides é muito eficaz particularmente nos casos de monoartrite grave.[34]

Pode haver concomitância da artrite com lesões ósseas semelhantes àquelas descritas na osteíte dimorfa, tanto do ponto de vista radiológico como evolutivo, mas de etiopatogenia diferente, porque em vez de granulomas dimorfos, encontramos as características histológicas típicas do ENH intraósseo.[27]

Durante o surto reacional pode ocorrer edema difuso das mãos, de aparecimento súbito, uni ou bilateral, devido à inflamação nos tecidos periarticulares, músculos e tendões. Esse quadro é conhecido como mão reacional, e exige tratamento com doses altas de corticosteroides que devem ser empregadas precocemente para evitar sequelas irreversíveis por fibrose das estruturas comprometidas (Figura 97.6). Os pacientes não tratados apresentarão deformidades idênticas às observadas na artrite reumatoide, como desvio cubital, dedos em pescoço de cisne e dedos em casa de botão[34,39] (Figura 97.7).

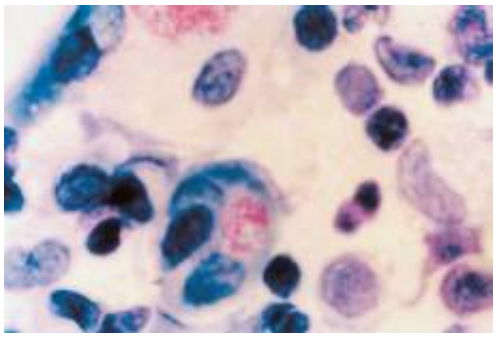

Figura 97.5 Lâmina de líquido sinovial em que se observam bacilos fragmentados e restos bacilares.

Devido ao comprometimento do estado geral e às manifestações sistêmicas proteiformes da osteoartropatia inflamatória que pode acompanhar as reações hansênicas tipo 2, nessas fases a hanseníase é um importante diagnóstico diferencial de praticamente todas as doenças reumatológicas, particularmente das colagenoses e espondiloartropatias soronegativas.[23,26,29,35,40]

Figura 97.6 Edema difuso e intenso de mãos (*puff hands*) em reação tipo 2 (mão reacional).

Figura 97.7 Dedos em pescoço de cisne, deformidades similares às da artrite reumatoide consequentes a surto de mão reacional.

Capítulo 98

Doença de Lyme-Símile no Brasil

Natalino Hajime Yoshinari e Giancarla Gauditano

Introdução

A borreliose de Lyme ou doença de Lyme foi descrita por Allen C. Steere, em 1977, em Connecticut, EUA. Convém ressaltar que muitas manifestações clínicas e laboratoriais dessa doença já eram do conhecimento de pesquisadores europeus desde o início do século 20. Define-se a doença de Lyme (DL) como enfermidade infecciosa causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e transmitida pela picada de carrapatos ixodídeos.[1]

A distribuição geográfica da doença é universal, porém a bactéria ainda não foi isolada na América do Sul, África e Austrália; as manifestações clínicas variam conforme a espécie de borrélia encontrada em determinada localidade geográfica.

A borreliose de Lyme é uma zoonose transmitida por carrapatos infectados por diferentes microrganismos do complexo *Borrelia burgdorferi lato sensu* (Figura 103.1), constituído de três espécies de espiroquetas: *Borrelia burgdorfei stricto sensu* (EUA, Eurásia), *Borrelia afzelii* e *Borrelia garinii,* encontradas na Europa. Essa diversidade etiológica explica a existência de variabilidade clínica, como predomínio de queixas cutâneas e articulares, nos EUA, e das neurológicas, na Europa e Ásia.[2]

A moléstia geralmente se inicia com surgimento de lesão de pele, denominada eritema migratório, que aparece no local da picada do carrapato. Entretanto, esse marcador distintivo da DL pode estar ausente, principalmente na Europa, onde é observado em menos da metade das ocorrências. Após semanas ou meses, no estágio secundário, outras manifestações clínicas podem aparecer, como queixas osteoarticulares, neurológicas ou cardíacas, que podem cursar com recidivas, principalmente naqueles pacientes que não foram diagnosticados e tratados adequadamente.

No Brasil, os primeiros casos de borreliose foram descobertos em 1992, em irmãos que contraíram a doença no município de Itapevi (São Paulo) e ficaram internados no Instituto Emílio Ribas, com histórico clínico de febre, eritema migratório e artrite.[3] A confirmação do diagnóstico sorológico foi obtida no Laboratório de Investigação Médica em Reumatologia (LIM-17) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), empregando-se como substrato antigênico a cepa G 39/40 de *Borrelia burgdorferi*, originalmente isolada do carrapato *Ixodes scapularis*. Desde então, outros casos têm sido diagnosticados no país, com eritema migratório e complicações clínicas sistêmicas semelhantes aos observados nos EUA e Europa.[4–13] Recentemente, tem crescido a suspeita de borreliose, principalmente por neurologistas, em pacientes que habitualmente não tiveram eritema migratório.

Figura 98.1 *Borrelia burgdorferi* visualizada à microscopia de campo escuro.

No Brasil e nos demais continentes, o diagnóstico da enfermidade nem sempre é fácil nas situações em que não há eritema migratório, que é o aspecto clínico distintivo da doença ou quando a doença se manifesta tardiamente, em sua apresentação isolada de complicação articular, neurológica ou cardíaca, motivos pelos quais a doença de Lyme é conhecida como doença camaleão ou a grande imitadora.

Até o último levantamento da casuística brasileira realizado em 2000, foram descritos 73 casos diagnosticados no Brasil, incluindo 16 observados em Mato Grosso do Sul pelo Dr. Isaías Pereira da Costa, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.[12] Esses casos clínicos publicados possibilitaram traçar os perfis epidemiológico, clínico e sorológico da DL no país, mas outras centenas já foram diagnosticadas em doentes provenientes de praticamente todas as regiões geográficas do país. O LIM-17, considerado laboratório de referência para doença de Lyme, realiza cerca de 1.000 exames por ano, indicando a importância dessa zoonose emergente. Atualmente, a enfermidade é diagnóstico diferencial entre inúmeras síndromes clínicas, tornando o seu conhecimento de interesse para as várias especialidades médicas. Desperta igual interesse em veterinários, pois a enfermidade acomete animais domésticos.[14]

Epidemiologia

No Brasil, os doentes são contaminados pela enfermidade visitando locais com vegetação e animais silvestres e domésticos, principalmente em áreas litorâneas ou zonas rurais. Investigação epidemiológica revela que 50% dos pacientes relatam histórico de picadas por carrapatos ou contato próximo com esses parasitas, como sua visualização nas roupas, nos animais ou em solos das localidades visitadas. Veterinários, geólogos, botânicos, pescadores e frequentadores de trilhas têm maior predisposição para contrair a infecção, pois adentram com maior frequência o ecossistema em que existem carrapatos e animais contaminados com bactérias.

Pesquisas de campo no país em áreas de risco e localidades com casos clínicos confirmados de DL sugerem que diferentes animais silvestres, como pequenos roedores, marsupiais e, possivelmente, outros de maior porte participem como reservatórios, pois "espiroquetídeos" são visualizados no sangue periférico desses animais à microscopia de campo escuro. Microrganismos semelhantes às borrélias também já foram observados no sangue periférico de bovinos com manifestações osteoarticulares.

Carrapatos das espécies *Ixodes loricatus*, *Ixodes didelphidis* e *Amblyomma cajennense* são os vetores habitualmente coletados em animais silvestres provenientes de áreas de ocorrência da doença no Brasil. Acredita-se que essas espécies de vetores do gênero *Ixodes* sejam as responsáveis pela transmissão da zoonose entre os animais silvestres, pois não costumam picar os homens, enquanto carrapatos do gênero *Amblyomma* seriam os potenciais transmissores da doença aos seres humanos, devido à sua grande voracidade.

Em geral, as formas imaturas de carrapatos, especialmente as ninfas, são os principais responsáveis pela infecção humana, pois são diminutos e não percebidos durante seu repasto no hospedeiro. É importante relatar que a doença só é transmitida se o carrapato permanecer por período superior a 24 h em contato com o homem. Além disso, o risco de transmissão da doença, mesmo quando o homem é picado pelo carrapato contaminado, é inferior a 5%, explicando o fato de a DL ocorrer em surtos endêmicos. Além de contrair a infecção, os animais domésticos atuam como transportadores de vetores para o ambiente peridomiciliar.[15,16]

Os pequenos roedores silvestres contaminam-se com espiroquetas ao serem picados por carrapatos contagiados, geralmente larvas ou ninfas, tornando-se então animais-reservatório. Carrapatos adultos acasalam e alimentam-se em animais de maior porte, e podem contaminá-los ou adquirir a infecção durante o repasto alimentar. A transmissão vertical da enfermidade é descrita quando fêmeas de carrapatos põem ovos contaminados com borrélias.

Nos países do hemisfério norte, a DL é causada por bactérias do grupo *B. burdorferi lato sensu* e transmitida por picada de carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, ou seja, *I. pacificus* e *I. persulcatus*, presentes nos EUA e *I. ricinus*, encontrado na Europa. A borreliose de Lyme é motivo de grande preocupação nesses continentes, sendo considerada a zoonose mais frequente transmitida por artrópodes.

Histórico da pesquisa da doença de Lyme-símile no Brasil

A proposta do estudo clínico e epidemiológico da DL no país surgiu em 1989, com a criação de uma equipe

multiprofissional formada pelos professores Domingos Baggio (entomologista do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo [ICB-USP]), Paulo Yasuda (microbiologista do ICB-USP) e Natalino H. Yoshinari (médico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [FMUSP]). Nessa época, a DL era assunto desconhecido dos médicos brasileiros. Em 1988, durante o Congresso Brasileiro de Dermatologia, ocorreu a apresentação de pacientes com lesões de pele sugestivas de borreliose de Lyme, porém sem confirmação sorológica.

A pesquisa realizada na USP contou com recursos financeiros da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), iniciando com a divulgação do assunto à comunidade científica, por intermédio de publicações, palestras e distribuições de folhetos didáticos nos Postos de Saúde do Estado de São Paulo.[17] A partir de 1990, o laboratório foi considerado centro de referência para estudo da doença, e passou a receber grande volume de pacientes com tal suspeita, razão pela qual foi criado o ambulatório voltado ao acompanhamento desses enfermos na Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.

Em 1992, houve a descoberta da enfermidade em irmãos que adquiriram a doença em condomínio localizado na cidade de Itapevi (São Paulo).[3] Após identificação de outros casos, foi verificado que os perfis clínico e laboratorial da doença no país divergiam dos existentes noutros continentes.[8,11,12,14,18] Dentre as principais diferenças, observou-se que o microrganismo não era passível de cultivo e isolamento quando se empregava o meio de cultura habitual para crescimento de borrélias, denominado BSK (Barbour-Stoemer-Kelly); a sorologia (ELISA [*enzyme linked immunosorbent assay* ou ensaio imunoabsorvente ligado à enzima] e WB [*Western blot*]) nos pacientes brasileiros utilizando-se como antígenos *B. burgdorferi stricto sensu* cepa G39/40, de origem americana, mostrava baixa reatividade, além dos títulos dos anticorpos decaírem rapidamente com a evolução clínica. A reação em cadeia da polimerase (PCR), nos soros e em outros elementos biológicos, como a biopsia de pele, revelou-se negativa, com o emprego de *primers* identificadores da *B. burgdorferi stricto sensu* e *lato sensu*. Finalmente, do ponto de vista clínico, apesar de todas as manifestações clínicas da DL clássica, a enfermidade brasileira distinguia-se pela grande frequência de recorrência, especialmente em pacientes medicados incorretamente na fase inicial da doença. Tais considerações sobre a doença de Lyme no Brasil foram expostas antes mesmo de a literatura mundial fazer revelações sobre DL-símile, borrélias incultiváveis e grande variabilidade de espécies de espiroquetas causadores da enfermidade.

As diferenças descritas sugeriram uma doença infecciosa *sui generis* no Brasil, semelhante à DL, porém de etiologia não esclarecida, que recebeu a denominação de doença de Lyme-símile brasileira (DL-sbr).[11,12,14,16,19,20] A mesma situação é observada na Austrália, onde se reconhecem casos clínicos de DL sem, contudo, haver isolamento do agente etiológico ou identificação definitiva do vetor transmissor.

Todavia, existem evidências laboratoriais sugerindo que borrélias ainda sejam o agente etiológico no Brasil, pois se demonstra positividade das respostas imunológicas humoral e celular aos componentes da *B. burgorferi lato sensu* em pacientes brasileiros, embora tanto os testes sorológicos como os ensaios de linfoproliferação apresentem menor sensibilidade, em comparação à obtida nos EUA e Europa.[3,5,7,21] A única evidência fotográfica da participação de espiroquetas na DL-sbr foi obtida pela análise do liquor de paciente com meningite linfomonocitária. Identificaram-se bactérias espiraladas coradas pelo método H&E (hematoxilina e eosina) (Figura 98.2), sendo negativas pesquisas para sífilis (sorologia) e leptospirose (sorologia e PCR), com sorologia positiva para *B. burgdorferi*. O material semeado em meio BSK não revelou multiplicação bacteriana.

A análise do sangue periférico de pacientes com DL-sbr, à microscopia de campo escuro, frequentemente revela microrganismos semelhantes aos espiroquetas, curiosamente com morfologias distintas da apresentada pelo paciente com meningite citado anteriormente, que costumam desaparecer no prazo aproximado de 30 dias quando cultivados em meio de cultura BSK. Por vezes, a manutenção prolongada dessas culturas desencadeia artefatos imóveis sugerindo espiroquetas, que, quando analisados à microscopia eletrônica, mostram estruturas semelhantes à dos flagelos bacterianos. O desenvolvimento dessas estruturas após semeadura de amostras de sangue, teoricamente estéreis, confirma a existência de bactérias flageladas não identificadas no sangue de enfermos com DL-sbr.

Microrganismos distintos das borrélias podem causar manifestações clínicas semelhantes às da doença de Lyme. A febre reumática (FR) tem grande semelhança clínica com a borreliose de Lyme, pois ambas as doenças são desencadeadas por agentes infecciosos, além de exibir aspectos de autoimunidade de repercussão clínica e laboratorial. Do ponto de vista clínico, ambas as entidades podem acometer pele, articulações, sistema nervoso e coração. Estudos realizados na FMUSP demonstraram que pacientes com febre reumática têm anticorpos contra antígenos da *B. burgdorferi stricto sensu*. Soros de doentes com FR e DL-sbr mostram autoanticorpos dirigidos contra os mesmos epítopos presentes no núcleo caudado de coelho, sugerindo que manifestações clínicas

semelhantes podem ser causadas por microrganismos distintos, mas que expressariam proteínas estruturalmente semelhantes, geneticamente condicionadas. Recentemente, na busca do agente etiológico, foi realizada microscopia eletrônica do sangue periférico de paciente com DL-sbr, que apresentava espiroquetídeos. Foram visualizados três tipos de estrutura bacteriana: micoplasmas, clamídias e estruturas alongadas sugestivas de espiroquetas. É possível que no futuro seja criado o termo "síndrome da doença de Lyme", englobando diferentes agentes etiológicos que determinariam manifestações clínicas semelhantes às da doença de Lyme. Esta síndrome exibiria manifestações de autoimunidade, pela coexistência de antígenos presentes em microrganismos com os existentes em seres humanos (*self*), contribuindo para recorrência e cronicidade das enfermidades.

A escolha da nomenclatura DL-sbr decorre da existência de outra enfermidade, nos EUA, conhecida como *Lyme disease like illness* (doença de Lyme-símile) ou doença de Masters, relatada em 1995 por E. J. Masters e H. D. Donnell, descrita em Missouri, EUA, para caracterizar enfermidade com desenvolvimento de lesão de pele compatível com eritema migratório, porém sem envolvimento sistêmico da DL clássica. Nesses pacientes, a resposta sorológica é negativa para *B. burgdorferi stricto sensu*.

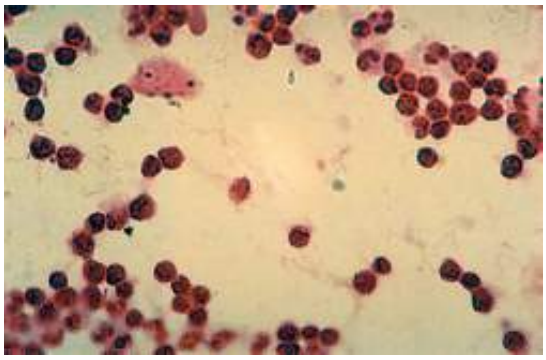

Figura 98.2 Liquor de paciente com doença de Lyme-símile, em que é possível a visualização de espiroquetas.

A doença de Masters é causada por borrélia incultivável, descoberta por Barbour em 1996, denominada *B. ionestari*, identificada apenas por técnicas de biologia molecular em carrapatos da espécie *Amblyomma americanum*. Atualmente, admite-se que o microrganismo infectante desses carrapatos seja uma espécie de borrélia presente em bovinos, conhecida como *B. theileri*, igualmente transmitida por carrapatos dos gêneros *Rhipicephalus* e *Boophilus*. Aspecto interessante da borreliose bovina é a grande quantidade de bactérias no sangue periférico desses animais, além de causar recorrência infecciosa em situações como desnutrição e imunossupressão.

Uma pesquisa de campo realizada em uma fazenda localizada em Bragança Paulista, São Paulo, onde havia bovino com artrite e contaminado com espiroquetas no sangue periférico, revelou, neste e em outros animais, sorologia positiva para *B. burgdorferi stricto sensu*. Na fazenda foram descobertos três funcionários com lesão de pele compatível com eritema migratório, sem complicações sistêmicas, porém com sorologias igualmente positivas. Esses fatos sugerem que a DL-sbr possa estar vinculada às borrélias presentes em bovinos, na verdade abrangendo outras espécies além de *B. theileri*.

Estudos experimentais em diferentes animais domésticos no Brasil – cachorros, bovinos e equinos – demonstram que os títulos de anticorpos contra *B. burgdorferi stricto sensu* variam conforme o grau de infestação por carrapatos, cuidados higiênicos e localização geográfica dos animais. Sorologia de gambás provenientes de áreas endêmicas para DL-sbr mostra maior intensidade de resposta imunológica humoral aos antígenos da borrélia. Estes trabalhos científicos indicam a grande exposição do homem e dos animais ao agente etiológico da DL-sbr, confirmam a participação dos carrapatos no ciclo epidemiológico da enfermidade e possibilitam valorizar a sorologia efetuada nos animais como marcador das áreas de risco para a zoonose.

Estão surgindo várias informações referentes à doença de Lyme e certamente novos conceitos serão elaborados, com o intuito de esclarecer diferenças microbiológicas, clínicas e laboratoriais observadas em diferentes continentes.

A DL clássica pode ser definida como enfermidade infecciosa causada por *B. burgdorferi lato sensu*, transmitida por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, que inclui *I. dammini* e *I. pacificus* nos EUA, *I. ricinus* na Europa e *I. persulcatus* no leste europeu e na Ásia.

A DL-símile americana ou doença de Masters é doença infecciosa provocada por *B. ionestari, B. barbouri* ou *B. miyamotoi*, geneticamente semelhantes ao espiroqueta bovino *B. theileri* e transmitidas por carrapatos do gênero

Amblyomma, que causam lesão isolada de pele similar ao eritema migratório.

A DL-símile brasileira é doença infecciosa emergente, transmitida por carrapatos, possivelmente do gênero *Amblyomma*, de etiologia incerta e que cursa com manifestações clínicas compatíveis com as da doença de Lyme, incluindo eritema migratório. O tema representa um grande desafio à medicina do país, pelas particularidades que a distinguem das existentes em outros continentes e pelo número crescente de casos clínicos suspeitos. O diagnóstico é clínico, facilitado pela presença do eritema migratório, porém complexo sem este marcador distintivo. O exame sorológico (ELISA) para *B. burgdorferi* contribui para a confirmação diagnóstica em apenas metade dos pacientes. É importante observar que pacientes tratados imediatamente com antibióticos, ao contrário dos medicados após 3 meses de evolução, costumam melhorar sem recidivas clínicas, sugerindo o caráter infeccioso da enfermidade.

É preocupante para a classe médica brasileira saber da existência de doença (ou síndrome) infecciosa transmitida por carrapatos, ainda desconhecida nos seus diferentes aspectos, tratável no início, mas com grande potencial mórbido evolutivo, devido às recorrências e à possibilidade de ocasionar sequelas crônicas articulares e neurológicas. Ademais, a doença tem as expressões epidemiológica e clínica regionalizadas, encontradas apenas em um país-continente como o Brasil, o que reforça a necessidade de pesquisas científicas adequadas à situação brasileira, assim como da difusão de conhecimentos clínicos específicos à classe médica do país e não os importados do hemisfério norte.

Quadro clínico da doença de Lyme-símile no Brasil

O diagnóstico da DL-símile brasileira, a exemplo da DL clássica, é clínico, pois ensaios sorológicos para detecção de anticorpos contra *B. burgdorferi* contribuem apenas para a confirmação diagnóstica e, em determinados momentos da doença, os exames podem ser falsonegativos ou falso-positivos.

A doença evolui por estágios e, na fase inicial, o aspecto distintivo é a lesão de pele de característica expansiva em decorrência da migração das borrélias na pele, denominada eritema migratório, que surge após um período de incubação, variando de 3 a 32 dias depois da picada por carrapato. A lesão costuma evoluir como mácula ou pápula de cor vermelha, que se expande centrifugamente, formando uma grande lesão anular de diâmetro superior a 5 cm, em geral, de borda externa vermelha e parte central clara (Figuras 98.3 e 98.4). Não é dolorosa e nem pruriginosa, raramente é vesiculada e pode se apresentar de outras formas, como homogeneamente eritematosa ou multipontilhada com tendência à coalescência.

Na fase de disseminação sanguínea das borrélias, às vezes surgem novas lesões, múltiplas e menos expansivas, chamadas de anulares secundárias. O eritema migratório é observado, principalmente nos EUA, em 70% dos casos; na Europa, ocorre em menos de 50%. No Brasil, desconhece-se a frequência de pacientes que iniciam o quadro com eritema migratório mas, quando presente, a lesão de pele aguda surge, em média, após 10,8 dias da picada por carrapato e tem duração de 3 a 90 dias.[14]

Associado ao eritema migratório, surgem sintomas e sinais gerais semelhantes aos da gripe, que correspondem à disseminação sistêmica dos microrganismos: febre, calafrios, cefaleia, nucalgia, mialgia, artralgia, disestesia de extremidades, linfadenopatia, conjuntivite, *rash* malar, alteração do sono etc.

A doença de Lyme clássica, quando não tratada adequadamente na fase primária, pode evoluir para complicações secundárias. Nesse estágio, podem aparecer novas lesões cutâneas semelhantes à lesão inicial, geralmente menos expansivas, múltiplas e sem relação com o local da picada anterior, isoladamente ou acompanhadas de complicações sistêmicas articulares, neurológicas ou cardíacas.

No Brasil, estudo em 29 pacientes classificados como de apresentação secundária, arbitrariamente definida com mais de 3 meses de evolução após a picada por carrapato, revelou que nove (31,1%) não se recordavam de lesão cutânea anterior, cinco (17,2%) haviam apresentado eritema migratório prévio no início da doença e 15 (51,7%) evoluíam com múltiplas lesões cutâneas recorrentes, acompanhadas ou não de manifestações clínicas gerais ou complicações sistêmicas.[14] Chamam a atenção, como manifestações frequentes do secundarismo, sintomas como mialgia e fadiga, que sugerem bastante fibromialgia.

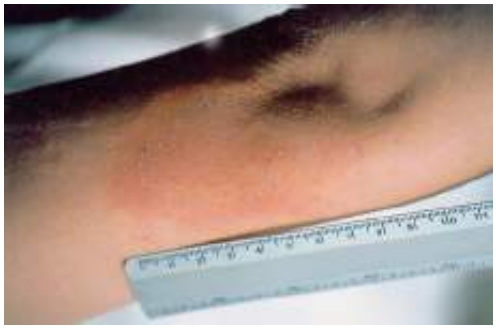

Figura 98.3 Eritema migratório visualizando-se o local da picada.

Figura 98.4 Lesão de pele recorrente em paciente com doença de Lyme-símile.

A artrite de Lyme pode aparecer semanas, meses ou anos depois do contágio inicial; estar ou não acompanhada de lesão cutânea e evoluir de maneira recorrente. O estudo do fluido sinovial revela processo inflamatório com predomínio de neutrófilos. A artrite, no início, é mono ou oligoarticular e afeta grandes articulações, especialmente o joelho, em 70 a 80% das vezes, com duração do surto inflamatório variando de dias a semanas, em geral com regressão espontânea, mesmo sem tratamento específico. Quando não medicados com antibióticos, os pacientes podem evoluir com recorrências e a tendência é o surgimento de surtos cada vez mais prolongados e o acometimento de número maior de articulações, incluindo as pequenas articulações, às vezes com simetria e rigidez matinal, simulando doença reumatoide. Na população norte-americana, a frequência de artrite é de aproximadamente 50% e há descrições de queixas articulares semelhantes às da síndrome de Reiter e, em cerca de 10% dos pacientes com artrite de Lyme, há evolução para artrite crônica com erosões e destruição articular.

No Brasil, um estudo com 28 pacientes portadores da doença de Lyme com apresentação aguda, ou seja, com menos de 3 meses de evolução após o diagnóstico inicial, mostrou as seguintes manifestações osteoarticulares: artralgia em 13 casos (46,4%), artrite de grandes articulações, em especial de joelhos, em oito (28,6%), mialgia em nove (32%) e fadiga crônica em dois (7%). Nos 29 pacientes diagnosticados como pertencentes ao grupo secundário, ou seja, com mais de 3 meses de evolução, verificou-se mialgia em 14 (48,3%), artrite em 11 (38%), artralgia em 15 (51,7%) e fadiga crônica em três (10,3%). A artrite na fase mais tardia teve tendência a ser poliarticular, às vezes com comprometimento de pequenas articulações e rigidez matinal. Houve raros casos de miosite com discreta elevação enzimática e alteração eletromiográfica que melhoraram sem necessidade de corticoides.[14] Importantes queixas de mialgia, fadiga ou distúrbios de cognição podem estar associadas, porém são sintomas que não indicam necessariamente atividade clínica da enfermidade, pois tendem a permanecer por longo período, além de não ter uma boa resposta aos antibióticos prescritos.

Em relação ao comprometimento cardíaco, os pacientes com DL clássica podem ter graus variados de bloqueios atrioventriculares, desenvolvendo queixas de palpitações, síncopes, dispneias aos esforços e fadiga. Outros achados são miopericardite, disfunção ventricular e cardiomegalia, descritas por alguns autores como manifestações tardias. Existe registro na literatura de raras ocorrências fatais por miocardite infecciosa causada por borrélias. Entretanto, o aspecto distintivo da doença de Lyme é o bloqueio atrioventricular, com duração limitada de 3 a 6 semanas e que, na maioria dos casos, regride espontaneamente, sem necessidade de marca-passo.[2] O quadro clínico é muito

semelhante ao observado na febre reumática, apesar de o bloqueio atrioventricular ser mais proeminente na doença de Lyme. O comprometimento cardíaco é observado em 8% dos pacientes americanos.

No Brasil, tem sido raro o achado de envolvimento cardiológico, notado em apenas três dos 57 pacientes estudados (5,2%), diagnosticados com cardiomegalia e arritmias.[14] Existem manifestações neurológicas da doença de Lyme em 15 a 20% dos pacientes nos EUA e caracterizam-se pela tríade meningite, neurite craniana e radiculoneurite periférica sensitiva ou motora. Podem ainda surgir mielite, encefalopatia, mononeurite múltipla, coreia e ataxia cerebelar.

Na série de 57 casos de borreliose de Lyme no Brasil, foram identificados 13 casos de acometimento neurológico (24,5%), dos quais dois com meningite linfomonocitária (3,5%), três com radiculite periférica (5,2%) e, dentre os oito pacientes com neurite craniana (4,5%), havia três com paralisia facial, três com diplopia, três com disacusia, um com dislalia e um com disfagia.[3] É possível que a frequência de neuroborreliose seja diferente conforme a região geográfica estudada; o Dr. Isaías Pereira da Costa, em sua tese de doutorado, relatou três pacientes com meningite em 16 casos de DL-símile em Campo Grande, Mato Grosso do Sul.[12] Outro aspecto interessante do ponto de vista epidemiológico foi o relato de ausência de carrapatos do gênero *Ixodes* naquela cidade, fortalecendo a ideia de que carrapatos da espécie *Amblyomma cajennense,* coletados em animais silvestres daquela região, sejam o principal vetor transmissor da DL-sbr.[15,16]

É importante estar atento para a possibilidade diagnóstica de doença de Lyme-símile no nosso meio, mesmo sem lesão cutânea, quando ocorrer comprometimento neurológico múltiplo, com lesões de vários nervos cranianos ou concomitância de acometimento de nervos periférico e craniano, ou associação de queixas articulares e neurológicas. Nos casos suspeitos de DL-sbr de apresentação aguda, é obrigatório o interrogatório epidemiológico que abrange um período mínimo de 30 dias anteriores aos sintomas, perguntando sobre visitas às áreas de risco e histórico de picada ou observação de carrapatos na localidade visitada.[17]

Também é importante indagar sobre a existência de casos clínicos semelhantes na região, presença de animais silvestres e domésticos no local, como cavalos, cães e ovinos. Conhecer a sanidade desses animais: a existência de alguns com artrite ou claudicação (cães, bovinos) pode fortalecer a suspeita da enfermidade.[22–24]

A DL-sbr, a exemplo da apresentação clássica observada no hemisfério norte, pode cursar com manifestações do cognitivo, como perda de memória e atenção, mudanças quanto à afetividade, ao comportamento ou padrão do sono. Outras queixas frequentes referem-se a sensações parestésicas ou de edema em extremidades, fadiga significativa e mialgia, sintomas resistentes ao tratamento.

Aspecto clínico evolutivo relevante da borreliose de Lyme é o fenômeno da recorrência, em razão de falha no diagnóstico precoce, terapêutica inicial insuficiente ou de início tardio. Os sintomas podem reaparecer meses ou anos após o estágio primário, evoluir ou não com lesões cutâneas e o padrão de acometimento sistêmico pode ser diferente ou semelhante ao anterior. No Brasil, observa-se maior frequência de recidivas clínicas, em especial nos pacientes que não receberam antibióticos nos primeiros 3 meses de doença (aproximadamente 75%). Devido à rápida negativação de anticorpos anti-*B. burgdorferi lato sensu* nos pacientes brasileiros, nas recorrências as sorologias geralmente são negativas e, nessas situações, a enfermidade é diagnosticada como alergia ou síndromes reumatológicas e neurológicas idiopáticas.

Assim, o estabelecimento de diagnóstico diferencial entre manifestação de recorrência da DL e outras síndromes clínicas que cursam com sintomas da borreliose é extremamente difícil, especialmente na ausência de lesões de pele ou histórico epidemiológico pregresso típico. Ademais, com as recidivas, surgem manifestações laboratoriais de autoimunidade como autoanticorpos, aliadas à dificuldade de isolamento do agente etiológico, mesmo nos EUA e na Eurásia. Autoanticorpos como fator reumatoide e enfermidades com evolução para cronicidade tendem a apresentar sorologias falso-positivas para *B. burgdorferi* (ELISA e WB).

Como salientado anteriormente, a DL-sbr tem sido diagnóstico diferencial significativo entre enfermidades neurológicas, que frequentemente apresentam etiologia infecciosa ou autoimune, além de raramente terem histórico atual ou pregresso de lesões de pele características da doença de Lyme. Recentemente, no LIM-17, foram analisados 44 pacientes com queixas neurológicas que tiveram anticorpos contra *B. burgdorferi* positivos no líquido cefalorraquidiano (LCR) pelo método ELISA. Dessa casuística, 12 casos foram definidos como DL-sbr por meio de avaliações clínica, sorológica e evolutiva e resposta ao tratamento. O estudo teve como objetivo verificar se o WB seria capaz de discernir os doentes com neuroborreliose daqueles com outras síndromes neurológicas. Os resultados mostraram que LCR de indivíduos normais (N = 34) (pacientes investigados para cefaleias) não

apresentaram anticorpos para borrélia (ELISA e WB), porém a análise do WB não possibilitou que fosse distinguida a DL-sbr de outras enfermidades que cursam com resultados sorológicos falso-positivos para *B. burgdorferi*. Contudo, com a análise das manifestações clínicas, observou-se que doentes classificados como DL-sbr mostravam dados epidemiológicos positivos (58,3%), além de manifestações clínicas mais exuberantes, como febre, artralgia, artrite, mialgia, distúrbios do cognitivo, calafrios, rigidez de nuca etc. Entre as manifestações neurológicas mais presentes na DL-sbr, estavam meningite, envolvimento de nervos cranianos e periféricos, polirradiculopatia. Curiosamente, meningite, rigidez de nuca e síndrome do cognitivo apareceram em 11 dos 12 pacientes com DL-sbr, mas não em 32 dos demais enfermos não confirmados como portadores de neuroborreliose, apesar de anticorpos no líquido cefalorraquidiano. Concluiu-se pela valorização da apresentação clínica e evolutiva no diagnóstico de neuropatias por DL-sbr e que a sorologia é útil apenas para confirmação da neuroborreliose. Nesse mesmo estudo, verificou-se que anticorpos contra *B. burgdorferi* no liquor podem ser demonstrados em outras doenças infecciosas/parasitárias (citomegalovírus, cisticercose, sífilis, varicela-zóster, meningite linfomonocitária, tuberculose), esclerose múltipla, paraparesia crural, esclerose lateral amiotrófica.

Com o intuito de destacar a importância do tema na medicina brasileira, ensaios para detecção de anticorpos contra *B.burgdorferi* revelaram que aproximadamente 20% dos pacientes com paralisia facial idiopática, disacusia ou meningite linfomonocitária apresentam testes positivos no sangue ou liquor.[25] Nessas situações clínicas, após criteriosa análise epidemiológica, verificação de coexistência de outras manifestações da borreliose e excluídas outras hipóteses diagnósticas, pode-se indicar a terapêutica com antibióticos, visto que novas recorrências tendem a ser progressivamente refratárias ao tratamento.

Episódios de recorrência são frequentes na DL-sbr. Antibióticos tendem a reduzir a intensidade e duração das repercussões clínicas, contudo não evitam erradicação completa da enfermidade. É possível que essa evolução decorra, a princípio, da grande adaptação de microrganismo ao hospedeiro e, tardiamente, pelo desenvolvimento de autoimunidade. As recorrências costumam surgir frente a situações que denotam queda da resistência física ou imunológica, como excesso de trabalho, depressão, traumas físicos, cirurgias e inatividade prolongada.

Tanto no Brasil como em outros continentes, é descrita uma forma de acometimento cutâneo da doença de Lyme secundária, conhecida como linfocitoma benigno, lesão de aspecto papulonodular, de coloração violácea, no lóbulo de orelhas ou nos mamilos, constituída histologicamente de linfócitos B. Tal condição clínica já foi encontrada no país, mais reconhecida pelos dermatologistas.

Complicações terciárias ou tardias da doença de Lyme ocorrem anos após o contágio inicial e são caracterizadas pelo desenvolvimento de artrite crônica, lesão cutânea denominada acrodermatite crônica atrófica (encontrada com mais frequência na Europa e associada à infecção por *B. afzelii*) e alterações neurológicas semelhantes às de neuropatias crônicas degenerativas. As alterações crônicas são de difícil diagnóstico no país, pois fenômenos autoimunes, em geral presentes nessas condições clínicas, interferem nos exames sorológicos para identificação de anticorpos contra *B. burgdorferi stricto sensu*.

A acrodermatite crônica atrófica é lesão cutânea de aparecimento tardio, similar à esclerodermia, observada com mais frequência na Europa e a sua evolução é dividida em duas fases. No estágio inflamatório há nódulos ou placas eritematosas de centro claro, que se desenvolvem nas extremidades distais dos membros, geralmente bilaterais. Após semanas ou meses, na segunda fase, a pele assume aspecto atrófico, semelhante a "papel de cigarro", havendo hipo ou hiperpigmentação local, às vezes com aspecto escamoso, acompanhado de dor, prurido e parestesias.

No Brasil, não há relato de acrodermatite crônica, mas outras alterações cutâneas têm sido relatadas, como paniculite localizada em pernas e braços, descrita em menino que sofreu picadas de carrapatos e desenvolveu sorologia positiva para borreliose.[19] No estado do Mato Grosso do Sul, em casuística de 16 ocorrências, relataram-se dois pacientes que evoluíram com lesão de pele semelhante à esclerodermia, confirmada por biopsia de pele, que mostrou aumento no depósito de colágeno na derme. Na Europa, pacientes com esclerodermia localizada têm apresentado sorologia positiva para borreliose de Lyme.[2,19]

Em relação à evolução para artrite crônica, 10% dos pacientes nos EUA desenvolvem alterações erosivas e destrutivas da cartilagem articular, como observado na doença reumatoide, incluindo sinovite crônica e associação a marcadores imunogenéticos HLA-DR 2 e 4. Nessa fase da doença, admite-se a participação de mecanismos imunológicos no dano articular, pela dificuldade de isolamento do agente etiológico, surgimento de autoanticorpos no líquido sinovial e resposta insatisfatória aos antibióticos.

Manifestações clínicas crônicas secundárias ao acometimento do parênquima cerebral, como síndromes

desmielinizantes e encefalomielites, são relatadas em 20 a 50% dos pacientes que apresentaram a doença de Lyme com meningite, nos EUA.[2] Entre os sintomas associados estão sonolência, confusão mental, déficit de memória e concentração, alterações de conduta, depressão e até quadros psicóticos. Complicações neurológicas incluem paraparesia espástica, polirradiculopatia axônica crônica, ataxia, ou seja, complicações clínicas indistinguíveis de síndromes neurológicas degenerativas de etiologia idiopática.

No Brasil existem descrições de manifestações psiquiátricas relacionadas com a enfermidade. Reporta-se a história de uma jovem paciente, inicialmente internada no Hospital Emílio Ribas, com artrite, meningite e disacusia, sem manifestação cutânea, mas com epidemiologia de picada por carrapato e sorologia positiva para *B. burgdorferi stricto sensu*. Apesar de ter sido medicada convenientemente com antibióticos, houve recorrência da artrite e confusão mental após 2 anos, tendo ressurgido anticorpos contra a borreliose. A paciente recebeu novo ciclo de antibióticos (ceftriaxona + doxiciclina), com melhora clínica, porém atualmente os anticorpos das classes IgG e IgM contra *B. burgdorferi* persistem no soro.

Laboratório da doença de Lyme-símile no Brasil

De acordo com o critério diagnóstico do CDC (Centers for Disease Control, Atlanta), a doença de Lyme é diagnosticada em áreas de risco apenas pela presença do eritema migratório, ao passo que nas regiões não endêmicas é necessário haver comprometimento clínico de um dos três sistemas e demonstração de anticorpos das classes G (IgG) ou M (IgM), identificados por imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático ou *Western blot.*[10] O diagnóstico sorológico, mesmo nos EUA, mostra baixa sensibilidade, principalmente na fase de convalescença e a especificidade pode estar comprometida por resultados falso-positivos.[26,27]

Estudos realizados no país revelam que algumas doenças infecciosas e autoimunes originam sorologias falso-positivas para *B. burgdorferi*. Dentre as infecções, citam-se as doenças virais agudas, sífilis, leishmaniose visceral; dentre as autoimunes, doença reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, doenças neurológicas crônicas etc. Resultados falso-negativos são observados no início da doença ou com emprego precoce de antibióticos. A pesquisa de anticorpos no liquor ou fluido sinovial é mais específica nos casos de acometimentos neurológico e articular, embora não se descartem eventuais falso-positivos e falso-negativos.

A doença de Lyme clássica descrita no hemisfério norte tem diferentes agentes etiológicos, conforme a região geográfica pesquisada, justificando o uso de espécies específicas em cada continente ou país. A falta de padronização laboratorial é um problema universal e decorre, em parte, do emprego de borrélias isoladas de diferentes origens (homem, carrapato). O emprego de borrélias contribui para divergências laboratoriais que sofreram inúmeras passagens no meio de cultura BSK, que determinam diminuição da virulência e perda de plasmídios, interferindo na expressão de antígenos pelos microrganismos.

Apesar das dificuldades e variações interlaboratoriais citadas, a sorologia ainda é o método de escolha para o diagnóstico da doença de Lyme, pois a cultura e a visualização direta do microrganismo à microscopia de campo escuro são procedimentos demorados e pouco produtivos, já que borrélias são fastidiosas e encontradas em pequeno número no sangue e em tecidos. Entretanto, quando indicado, o material a ser semeado em cultura é o proveniente da borda do eritema migratório, lesão primária e não das secundárias, sendo necessário acompanhar o crescimento das bactérias por semanas a meses, a fim de se certificar do resultado final.

No Brasil, utiliza-se como substrato das reações sorológicas o extrato total da *B. burgdorferi* cepa G 39/40, de origem americana, inicialmente isolado de carrapato *Ixodes scapularis*, preservado no laboratório por meio de passagens em meio de cultura BSK, ou conservado congelado em nitrogênio líquido.[7] Embora o antígeno não seja o isolado no país, portanto não específico, a análise das respostas imunológicas humoral e celular tem sido útil para confirmação diagnóstica da doença de Lyme-símile.

Ao comparar a reatividade dos soros com DL-sbr contra diferentes borrélias do complexo *B. burgdorferi lato sensu*, melhor sensibilidade foi obtida com o emprego da *B. burgdorferi stricto sensu*, sendo o resultado superior ao encontrado com o uso das espécies europeias de *B. garinii* e *B. afzelii*.

Mesmo nos EUA, o teste ELISA detecta apenas um terço dos pacientes com DL com histórico de até 2 semanas e dois terços dos casos em convalescença (2 semanas a 1 mês). Com o intuito de melhorar a sensibilidade do ELISA indireto na fase aguda, tentou-se utilizar antígenos mais específicos, como o filamento axial de 41 kDa do espiroqueta, porém os resultados foram insatisfatórios.[28]

Conforme estudado anteriormente, o diagnóstico de DL ou DL-sbr é essencialmente clínico, devido às dificuldades sorológicas, que requerem cuidadosa interpretação dos resultados laboratoriais nessa enfermidade.[18,29]

A técnica de WB é mais sensível e específica e a positividade é de 50% nos casos iniciais e de 80% na convalescença, nos EUA.[30] Por ser o agente etiológico da DL-sbr diferente do da *B.burgdorferi lato sensu*, os soros de pacientes brasileiros exibem padrão de reação diferente dos norte-americanos e europeus em relação ao WB. Soros de pacientes com DL, nos EUA, reconhecem antígenos específicos da *B. burgdorferi stricto sensu*, possibilitando a padronização dos resultados do *Western blot*.

São consideradas bandas específicas as IgM de peso molecular 18, 21, 28, 37, 41, 45, 58 e 93 kDa e IgG de peso molecular 18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 e 93 kDa. Nos EUA, o WB é definido como positivo se forem encontradas cinco bandas IgG ou duas IgM das citadas. Assim, entende-se por que os soros de pacientes com DL-sbr, quando enviados aos EUA para realização do WB, geralmente retornam com resultados negativos. No laboratório da FMUSP, convencionou-se como WB positivo a identificação de, no mínimo, quatro bandas para anticorpos da classe IgG, duas de classe IgM ou duas de IgG associadas a uma de IgM. Esta padronização privilegia a sensibilidade em detrimento da especificidade.

Anticorpos da classe imunoglobulina M surgem ao redor da segunda semana da doença e o título tende a diminuir com o tratamento clínico. Em geral, a persistência de anticorpos da classe IgM sugere mau prognóstico, indicativo de possível disseminação sistêmica da borreliose. Anticorpos da classe IgG aparecem tardiamente, atingindo pico ao redor do segundo ou terceiro mês de doença e o título pode persistir positivo indefinidamente. Nos casos de reagudização clínica, articular ou neurológica, ou na hipótese de reinfecção, nota-se geralmente elevação nos níveis de anticorpos IgM e IgG, porém há casos descritos de anergia humoral. A maior concentração de anticorpos nos locais inflamatórios, por exemplo, liquor e fluido sinovial, sugere invasão e proliferação de microrganismos nesses locais, com produção *in situ* de anticorpos antiborrélia.[2]

Todos os casos descritos no Brasil apresentaram obrigatoriamente WB positivo, pelo menos em algum momento do seguimento evolutivo.[10,14] O ensaio imunoenzimático guarda correlação ao WB, mas a sensibilidade é menor. Os títulos do ELISA observados no país são inferiores e tendem a se normalizar rapidamente durante a evolução clínica. Na casuística brasileira, o ensaio ELISA foi positivo em 46,6% dos casos diagnosticados nos primeiros 3 meses de evolução, à custa principalmente de anticorpos IgM. No grupo de pacientes com mais de 3 meses de doença, o ensaio ELISA foi positivo em 65,5%, com predomínio da resposta IgG-dependente. A frequência de casos clínicos com sorologia positiva, seja ELISA, seja WB, aumenta com a realização de testes sorológicos sequenciais. Também é importante observar a modificação do padrão do WB durante a evolução, pois é um dado laboratorial relevante que confirma a hipótese de DL-sbr.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) não é procedimento de rotina nos EUA e Europa, pois é dispendioso e demorado; contudo, a técnica de detecção do DNA borreliano é o método de escolha para esclarecer casos de reexposição e de grande valia na fase precoce, quando a sorologia ainda é negativa, podendo ser realizada em amostras de tecidos, liquor, fluido sinovial, sangue ou urina.[2] No Brasil, o ensaio da PCR no soro e tecidos de pacientes, bem como em carrapatos e animais-reservatório, utilizando-se *primers* identificadores de *B. burgdorferi stricto sensu*, ou amplificadores de regiões conservadas, portanto marcadores do gênero *Borrelia*, tem sido negativo.[10,12,14]

Na meningite da DL, a análise do liquor revela pleocitose à custa de células linfomononucleares, discreta proteinorraquia e presença de anticorpos anti-*B. burgdorferi* com maior frequência que no soro, sugerindo produção intratecal de anticorpos.[18,21,31]

No Brasil, em estudo da resposta imunológica celular em pacientes com doença de Lyme-símile, realizado com 30 enfermos – dos quais metade com atividade de doença por intermédio do ensaio de linfoproliferação com células mononucleares do sangue periférico – foi evidenciado que o teste é mais sensível em pacientes com atividade (40%), quando comparado com os casos em remissão (13,3%). Apesar da baixa sensibilidade, o ensaio celular mostrou-se mais específico que os exames sorológicos, pois foi capaz de discriminar os casos clínicos com sorologias falso-positivas.[21]

O fato de doentes com DL-sbr oferecerem resposta imunológica humoral e celular aos componentes da *B. burgdorferi stricto sensu* sugere que o agente etiológico no país seja, de fato, um microrganismo muito semelhante à borrélia, que compartilha epítopos com a *B. burgdorferi*.

Sendo agente etiológico da doença de Masters uma borrélia proveniente de bovinos, tem-se tentado cultivo e

isolamento de espiroquetas visualizados à microscopia de campo escuro em animais (gambás, bovinos); contudo, como observado nos EUA, estes microrganismos não se desenvolvem em meios habituais de cultivo para borrélias. O fato de bovinos e outros animais serem contaminados por inúmeras espécies de borrélias implica que o eventual isolamento de uma espécie a partir desses animais não representa a identificação do agente causal da DL-sbr.

Quanto às outras alterações laboratoriais gerais, descritas no estágio inicial da DL clássica nos EUA, observam-se linfopenia, velocidade de hemossedimentação elevada (55% dos pacientes), aumento da imunoglobulina M (33%) e aminotransferases elevadas (19%). Ainda pode haver crioglobulinas e imunocomplexos circulantes, teste do látex positivo, hematúria microscópica e discreta proteinúria.

Na experiência brasileira, apenas 25% dos casos de DL-sbr exibiram provas de atividade inflamatória alteradas, tais como velocidade de hemossedimentação acelerada, proteína C reativa e mucoproteínas. Pode haver elevação precoce de gamaglobulinemia e presença de fator antinuclear em 30% dos casos do estágio latente, assim como frequência elevada nos níveis de IgE no soro, anticorpos antifosfolipídios e anticorpos contra constituintes neuronais.[18]

Em razão da frequência elevada de concentração de imunoglobulina E nos pacientes com DL-sbr, pensou-se na ocorrência de reação alérgica aos componentes da saliva de carrapatos. Todavia, ELISA com soros de pacientes não mostrou anticorpos das classes IgG ou IgM contra as proteínas da saliva do *Amblyomma cajennense*. Curiosamente, observou-se que o conjugado anti-IgE marcado com fosfatase alcalina ligava-se inespecificamente aos antígenos da *B. burgdorferi*, o que sugere a existência de reação cruzada entre IgE e alguma proteína do espiroqueta. Este dado inusitado indica que a elevação de IgE em pacientes com DL-sbr traduziria atividade de doença ou proliferação de microrganismos.

Critério diagnóstico da doença de Lyme-símile no Brasil

Graças às dificuldades de isolamento do microrganismo, o critério diagnóstico adotado no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é semelhante ao do Centers of Disease Control, em Atlanta, e se baseia na queixa clínica (eritema migratório ou pelo menos uma das complicações sistêmicas)[11,14,18] associada à sorologia positiva para *B. burgdorferi* (cepa G 39/40, de origem americana), feita por ELISA indireto ou WB. Nos casos clínicos em que a sorologia é negativa, havendo forte evidência de DL-sbr, devem-se repetir os testes laboratoriais evolutivamente. Enfermos com manifestações de doença aguda, com evidência epidemiológica, excluídas outras hipóteses diagnósticas, podem ser interpretados pontualmente como portadores de DL-sbr e, assim, medicados com antibióticos, pois a enfermidade tende a recidivar e evoluir para cronicidade.

A modificação evolutiva do padrão de resposta imunológica humoral após tratamento com antibióticos é um bom parâmetro que reforça a hipótese de DL-sbr. Persistência isolada de anticorpos sem sintomas clínicos não caracteriza doença ou recorrência. Da mesma maneira, recidivas clínicas em indivíduos anteriormente diagnosticados como DL-sbr, mesmo com sorologia atual negativa, podem ser interpretadas como reativação da enfermidade. Tratar ou não os pacientes com recorrência depende do tipo de complicação clínica, tempo de evolução da enfermidade, número de recidivas anteriores e da avaliação subjetiva do médico – saber dimensionar os benefícios do tratamento para a melhora da qualidade de vida do paciente. Assim, por exemplo, é relativamente comum a recorrência periódica das lesões cutâneas anulares secundárias, frequentemente interpretadas pelo doente como reação alérgica.

Nessa condição clínica, caso as lesões cutâneas sejam julgadas como indicativos de recrudescimento sistêmico, com riscos de acometimento de outros órgãos, o médico pode optar pelo tratamento com antibióticos. Se a recorrência acontecer naturalmente, restrita ao comprometimento do tegumento, o médico pode optar pela conduta expectante, a menos que o período intercrítico entre os surtos esteja diminuindo progressivamente, trazendo desconforto aos enfermos. Manifestações isoladas inespecíficas como fadiga, mialgia, parestesia não são parâmetros de atividade de doença e não devem ser tratados com antibióticos.

Aspecto clínico relevante que auxilia no diagnóstico da DL-sbr é o somatório de manifestações clínicas, como a concomitância de artrite com neurite periférica, ou envolvimento de vários pares de nervos cranianos, ou acometimento de nervo craniano e neurite periférica, ou associação da meningite com neurite (craniana/periférica) ou artrite. Por vezes, a soma dos sintomas ocorre por estágios; por exemplo: após surto inicial de eritema migratório, na fase secundária, semanas ou meses depois, pode haver aparecimento progressivo de complicações,

em intervalos de dias a meses, como episódios recorrentes de neurite craniana, neurite periférica, eritemas anulares, arritmias cardíacas etc. Assim, a cuidadosa análise do histórico clínico pregresso pode contribuir para o diagnóstico definitivo da DL-sbr.

Embora a epidemiologia não seja considerada critério diagnóstico, a análise detalhada das atividades e viagens realizadas pelo doente nos últimos 30 dias antes do início dos sintomas (regiões visitadas, animais encontrados, tipo de vegetação, presença ou picada de carrapatos, existência de animais doentes, criação de animais domésticos) tem grande relevância no diagnóstico dos pacientes em estado agudo de DL-sbr.

Diagnóstico diferencial

Na forma clássica, que se inicia com o eritema migratório, há poucas moléstias que podem ser confundidas com a doença de Lyme. Suas lesões anulares secundárias também são características, porém podem sugerir outras doenças da pele como eritema multiforme; entretanto, as lesões da DL poupam mucosas, palmas das mãos e plantas dos pés. O *rash* malar, quando presente, sugere lúpus eritematoso sistêmico ou urticária. Manchas e círculos evanescentes podem lembrar o eritema *marginatum*, embora este não seja de caráter expansivo.

No Brasil, embora a frequência do eritema migratório seja desconhecida, esta lesão típica aparece, assim como as lesões anulares secundárias da fase de disseminação ou recorrência da DL-sbr. Outras formas de acometimento cutâneo são observadas: lesões puntiformes confluentes, lesões do tipo erisipela, lesões em placa semelhante a esclerodermia, linfocitoma benigno e paniculite. O eritema migratório costuma ser indolor, mas em 5% das situações pode ser vesiculado ou pruriginoso.[14,18]

Nota-se que determinadas infecções agudas que cursam com lesões cutâneas, como arboviroses e riquetsioses (febre maculosa), além de promover confusão com DL-sbr, é possível que resultem em testes sorológicos falso-positivos para *B. burgdorferi*.

Febre, cefaleia intensa, rigidez cervical e dores musculares podem sugerir diagnósticos de febre de origem indeterminada, meningite linfomonocitária ou processos infecciosos de diferentes etiologias. Meningites decorrentes de sífilis, tuberculose, doenças fúngicas e viroses podem mostrar idênticas citologia e bioquímica no LCR e, especialmente no caso da lues, anticorpos contra *B. burgdorferi* tanto no liquor como no sangue.

Fadiga crônica e mialgia têm sido observadas durante a evolução da DL-sbr e são manifestações persistentes e de difícil tratamento medicamentoso; a literatura registra, inclusive, diagnóstico de doença de Lyme em pacientes com fibromialgia.[20]

A artrite de Lyme, em adultos, pode ser confundida com síndrome de Reiter ou artrite reacional, enquanto, em crianças, ser diagnosticada como artrite reumatoide juvenil e febre reumática. Ela pode se distinguir dessas enfermidades pela brevidade dos ataques iniciais, derrame articular significativo, entesopatia e presença de anticorpos anti-*B. burgdorferi*.[14] Entretanto, pesquisas realizadas no LIM-17 mostram que em artrite reumatoide, doença reumatoide juvenil e febre reumática podem-se encontrar anticorpos dirigidos contra *B. burgdorferi*, dificultando a discriminação das enfermidades com base em testes sorológicos. A biopsia sinovial e o estudo do fluido sinovial das articulações pouco contribuem para o diagnóstico diferencial.

No estágio terciário, a doença de Lyme pode mimetizar distúrbios autoimunes como doença reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica etc. A confirmação laboratorial da doença, nessas situações, é quase impossível, pois têm sido observadas sorologias falso-positivas em tais condições clínicas.[2,32]

Picadas por carrapatos podem estabelecer confusões diagnósticas, pois produtos das glândulas salivares desses artrópodes podem provocar reações de hipersensibilidade, originando lesões cutâneas pruriginosas, que duram semanas ou meses, às vezes acompanhadas de mal-estar geral e febre baixa. É importante destacar que as dimensões das lesões de pele em DL ou DL-sbr são maiores, em geral superiores a 5 cm, expansivas e raramente pruriginosas. Proteínas salivares também podem causar fraqueza muscular, principalmente de membros inferiores, conhecida como paralisia ascendente das pernas, entidade clínica já evidenciada no Brasil.

Tratamento

As lesões de eritema migratório podem regredir espontaneamente; porém, o tratamento é necessário para evitar

as complicações tardias.

Hollstrom, no período de 1948-1957, antes mesmo do conhecimento da doença de Lyme, tratava os casos de eritema migratório detectados na Europa com penicilina em doses variáveis (média de 600.000 a 2.400.000 U/dia) e observava, na maioria deles, o desaparecimento em 2 semanas.[2,32]

Os principais antibióticos administrados são doxiciclina, tetraciclina, amoxicilina, azitromicina ou eritromicina por período prolongado de 15 a 30 dias. Para crianças, recomenda-se a fenoximetilpenicilina, em doses de 50 mg/kg/dia. Deve-se ressaltar que alguns pacientes podem desenvolver a síndrome de Jarish-Herxheimer (febre alta, *rash* avermelhado) durante o tratamento, não sendo justificativa para a suspensão dos medicamentos.

Na vigência de complicações neurológicas ou articulares recorrentes, recomenda-se o uso de ceftriaxona na dose de 2 g/dia, ou penicilina cristalina na dose de 20 milhões de unidades ao dia pelo período de 15 dias. Nos casos em que estão indicadas ceftriaxona e penicilina cristalina, convém complementar o tratamento com antibióticos por via oral. Assim como acontece com o tratamento da tuberculose, alguns médicos têm utilizado antibióticos pelo período mínimo de 3 meses.

Corticosteroides têm prescrição restrita em DL, indicados temporariamente apenas em ocorrências de bloqueio cardíaco ou insuficiência cardíaca sem melhora com antibioticoterapia, ou a pacientes com artrite crônica, não responsiva a substâncias de base como sulfassalazina e metotrexato.

A *B. burgdorferi* é resistente ao emprego de antibióticos como rifampicina, ciprofloxacino e aminoglicosídios.[2,32]

No Brasil, pacientes adultos com DL-sbr têm sido habitualmente tratados com a amoxicilina na dose de 500 mg, de 6/6 h ou doxiciclina 100 mg, de 12/12 h, pelo período de 30 a 90 dias, reservando-se o emprego de ceftriaxona (2 g/dia pela via intravenosa) ou penicilina cristalina (20 milhões por dia pela via intravenosa) aos casos neurológicos e articulares recidivantes por 15 dias, complementado com antibioticoterapia oral por mais 2 a 3 meses.[12,14]

O motivo pelo qual se preconiza o tratamento prolongado é a observação de que os pacientes, quando medicados exclusivamente por via oral, por curta duração de 15 a 30 dias, apresentavam evolução satisfatória em 75% dos casos, quando eram doentes com diagnóstico precoce. Entretanto, os enfermos com mais de 3 meses de evolução ou que evoluíam com recorrências e que receberam antibióticos por via oral, pelo período máximo de 30 dias, mostravam índice de cura completa em apenas 25%.[11,14] Atualmente, além da antibioticoterapia prolongada, têm-se utilizado outras substâncias potencialmente modificadoras da evolução, tais como cloroquina ou sulfassalazina, substâncias consideradas imunomoduladoras, que têm possibilitado diminuir a intensidade e a frequência de recorrências, principalmente em doentes com manifestações osteoarticulares. Contudo, sintomas como fadiga, mialgia e distúrbios do cognitivo nem sempre respondem ao tratamento.

A dificuldade de tratamento da doença de Lyme tem várias explicações. Na fase de disseminação sanguínea das borrélias, essas bactérias, além da predileção por determinados tecidos, adquirem grande capacidade de resistência aos antibióticos e anticorpos por serem microrganismos intracelulares, sobrevivendo no interior de macrófagos e células endoteliais. Nos estágios mais avançados, existe o desenvolvimento da autoimunidade, quando a patogênese está associada à existência de reatividade cruzada entre os componentes bacterianos e os constituintes *self* humanos. Este aspecto imunológico é comprovado pelo surgimento de anticorpos dirigidos contra componentes neuronais, cardiolipina, fator reumatoide, fator antinuclear etc.[2,32]

Outro aspecto a ser lembrado é a possibilidade de coinfecção da borreliose com outras enfermidades transmitidas por carrapatos, como babesiose, riquetiose e a ehrlichiose. Trabalhos realizados recentemente na FMUSP demonstraram maior frequência de soropositivos para babesiose em pacientes com DL-sbr e em indivíduos que frequentam áreas de risco, sugerindo que os dois agentes etiológicos foram transmitidos simultaneamente pelo mesmo vetor.[33] Além disso, a coinfecção pode modificar a apresentação clínica da borreliose, como maior frequência de mialgia e fadiga; nesses casos, a cloroquina parece ser benéfica, pois é tratamento da babesiose.

Outra descoberta recente no LIM-17 foi demonstrar, por meio da microscopia eletrônica, microrganismos com morfologia de micoplasma e clamídia no sangue periférico de uma paciente com quadro clínico de DL-sbr, com apresentação neurológica e sem lesão de pele, com evolução de aproximadamente 10 anos, sorologia positiva para *B. burgdorferi* e resposta satisfatória ao uso de vibramicina, porém com recidiva após meses de melhora clínica. Esta curiosa descoberta indica a possibilidade de a DL-sbr ser considerada, futuramente, como manifestação síndrômica, na qual diferentes agentes infecciosos transmitidos por carrapatos causam sintomas observados na DL

clássica.

Capítulo 99

Febre Reumática

Maria Helena Kiss

Conceito

A febre reumática é uma doença autoimune que ocorre após uma infecção de orofaringe causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (EBHGA) e que pode acometer o coração, as articulações, o sistema nervoso central, a pele e o tecido subcutâneo.[1–3]

Epidemiologia

Infecções de orofaringe por EBHGA, sintomáticas ou assintomáticas, sempre precedem o aparecimento da febre reumática, tanto nos primeiros surtos como nas recidivas.

Em condições normais, a frequência de febre reumática situa-se em torno de 0,5 a 3% após episódios de faringoamigdalite estreptocócica. Para pacientes que já são portadores de febre reumática, as taxas de recorrência da doença são significativamente maiores, de 40 a 50%, após novas faringoamigdalites estreptocócicas.[2]

O principal problema da febre reumática está relacionado com o comprometimento cardíaco (cardite), que ocorre em 50 a 75% das crianças por ocasião do primeiro surto da doença. Desde o início dos anos de 1970 a febre reumática está praticamente extinta nos países desenvolvidos, onde são registradas incidências anuais de 0,5 caso de febre reumática por 100.000 crianças em idade escolar, enquanto nos países em desenvolvimento a febre reumática é ainda uma doença endêmica com incidências anuais que variam de 100 a 200 casos por 100.000 crianças em idade escolar e com taxas de prevalência de cardiopatia reumática de 18,6/1.000, o que a torna uma das causas mais importantes de morbimortalidade cardiovascular nesses países.[4]

Existem poucos dados sobre a frequência da febre reumática no Brasil. Estudos realizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1995, mostram uma prevalência da febre reumática de 3,6/1.000 na população escolar da rede pública. No Brasil, atualmente, a cardiopatia reumática constitui a causa mais frequente de indicação de cirurgias cardíacas em adultos.[5]

Países como a Costa Rica conseguiram uma diminuição dramática na prevalência da febre reumática em curto período de tempo em consequência do aumento da utilização da penicilina benzatina.[4]

Etiopatogenia

A febre reumática é sempre consequente a uma infecção de orofaringe por EBHGA. Infecções cutâneas ou em outras localizações, desacompanhadas da amigdalite estreptocócica, não causam febre reumática.

Apesar da relação etiológica clara com o EBHGA, a patogênese da febre reumática ainda não está completamente estabelecida. Alguns fatores parecem interferir na frequência e nas taxas de morbimortalidade da doença:

- Suscetibilidade genética à doença associada a antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) de classe II, em especial o DR7 e DR-53, observados em uma amostra da população brasileira com febre reumática.[6] Estudos realizados em outros países mostram associações a outros antígenos, como HLA-DR2, DR4, DR11[7,8]
- Fatores ligados ao EBHGA – alguns sorotipos do EBHGA são considerados *reumatogênicos* por estarem

frequentemente associados a epidemias de febre reumática

- Fatores ligados ao ambiente – as más condições socioeconômicas, frequentemente associadas a más condições de higiene e moradia, assistência médica precária e desnutrição parecem desempenhar papéis importantes e justificam, ao menos em parte, a maior frequência da febre reumática em países subdesenvolvidos e, talvez, a maior gravidade do quadro clínico, com taxas mais elevadas de morbimortalidade.

Apesar de a patogênese da febre reumática ainda não estar totalmente esclarecida, os dados disponíveis apontam para a presença de respostas imunes humoral e celular direcionadas contra antígenos e superantígenos estreptocócicos, semelhantes, do ponto de vista antigênico, a estruturas humanas (anticorpos dirigidos contra o componente carboidrato do estreptococo e contra a miosina cardíaca), com ativação dos linfócitos T e B, das moléculas de adesão (em especial VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-I*) e de citocinas. A lesão do endotélio da valva cardíaca por anticorpos anticarboidrato exporia estruturas subendoteliais (vimentina, laminina e células intersticiais valvares) levando a uma *reação em cadeia* de destruição valvar. A inflamação e a neovascularização resultantes possibilitariam a infiltração de células T perpetuando, assim, o ciclo de lesão valvar.[3,8]

A ausência de evidências conclusivas sobre o papel patogênico dos anticorpos de reação cruzada (estreptocócicos/humanos) *in vivo* e a ausência de modelos animais compatíveis dificultam a consolidação dessas teorias.

Quadro clínico

A febre reumática ocorre de 2 semanas a 6 meses após uma faringoamigdalite estreptocócica, que pode ser sintomática (60 a 70%) ou assintomática (30 a 40%). Acomete, preferencialmente, crianças em idade escolar, sem predomínio de sexos, com exceção da coreia, mais frequente em meninas.[2]

Artrite

É considerada a manifestação clínica mais comum da febre reumática, com uma frequência que varia entre 60 e 85%. Quando aparece isoladamente, desacompanhada de outro sinal maior, a artrite costuma ser a manifestação que envolve as maiores dificuldades diagnósticas.[9,10] As características da artrite da febre reumática estão listadas a seguir:[2,9]

- Início: 1 a 3 semanas após infecção de orofaringe por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (EBHGA)
- Características: poliartrite aguda, migratória, de grandes articulações, bastante dolorosa. O comprometimento de pequenas articulações e coluna é raro (0,5 a 15%)
- Duração: 1 a 5 dias em cada articulação. A duração total do surto articular varia de 1 a 3 semanas
- Tratamento: anti-inflamatórios não hormonais. Excelente resposta em 24 a 48 h
- Prognóstico: bom, não deixa sequelas.

Caracteristicamente, a artrite da febre reumática é aguda, com comprometimento de várias articulações em caráter migratório, cada uma por um curto período de tempo. Os principais diagnósticos diferenciais da artrite da febre reumática encontram-se a seguir:

- Artrites infecciosas:
  - Virais: rubéola, caxumba, hepatite
  - Bacterianas: gonococos, meningococos, endocardite bacteriana, doença de Lyme
  - Reativas: pós-entéricas ou pós-infecções do trato geniturinário
- Artrites associadas a doenças hematológicas: anemia falciforme
- Artrites associadas a neoplasias: leucemia linfoblástica aguda
- Artrites associadas a outras doenças reumáticas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide juvenil, vasculites.

Em cerca de 20 a 30% das crianças com febre reumática e artrite, o comprometimento articular não corresponde ao padrão habitual da poliartrite migratória, descrito anteriormente. Artrites com evoluções mais prolongadas,

comprometimentos frequentes de pequenas articulações e coluna e presença de rigidez matinal, são algumas das características desse quadro articular *atípico*, que podem dificultar o diagnóstico correto de febre reumática (Tabela 99.1).

O comprometimento articular *atípico* da febre reumática apresenta características semelhantes às descritas para as artrites reativas pós-estreptocócicas, inicialmente não incluídas no diagnóstico de febre reumática. Porém, a observação de que cerca de 30% dos casos de artrite reativa pós-estreptocócica podem apresentar cardite reumática na evolução, tornou necessária a inclusão desse tipo de comportamento articular no espectro da artrite da febre reumática (Tabela 99.2).

Alguns pacientes com febre reumática apresentam apenas artralgia de uma ou mais articulações. Esse sintoma faz parte dos sinais menores dos critérios diagnósticos da febre reumática, mas só deverá ser valorizado como tal na ausência de artrite como sinal maior.

O diagnóstico diferencial da artrite da febre reumática é amplo e a exclusão de outras patologias pode requerer, além da história e de dados epidemiológicos compatíveis, a solicitação de exames laboratoriais direcionados às demais causas possíveis.

Fatores que podem dificultar o diagnóstico da artrite reumática:

- Introdução de anti-inflamatórios para pacientes com quadros articulares sem características, em fases iniciais. Essa conduta pode impedir a caracterização correta da artrite (migratória, poliarticular) e dificultar o diagnóstico de febre reumática
- Valorização inadequada de artralgias, de dores em membros ou ainda de histórias mal definidas de quadros articulares anteriores, especialmente se associadas a alterações das provas de fase aguda e/ou evidência de estreptococcia. É importante enfatizar que a inclusão de artralgia como sinal menor da febre reumática só é válida na ausência de artrite.

Cardite

Em crianças brasileiras admitidas em serviços especializados, a frequência da cardite situa-se em torno de 65%, constituindo-se na manifestação clínica mais importante da febre reumática, pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade que a acompanham[4,9] (ver Tabela 99.2).

Tabela 99.1 Comprometimento articular atípico da febre reumática.[9]

Início	Primeira semana após infecção de orofaringe por EBHGA
Características	Poliartrite aguda, aditiva (70%), monoarticular (15%), dolorosa
Comprometimento de pequenas articulações e coluna é frequente	Presença de rigidez matinal em 20% dos casos
Duração	Em média, 2 semanas em cada articulação. Duração do surto articular de até 9 meses, com curso intermitente
Tratamento	Anti-inflamatórios não hormonais. Resposta moderada a ruim
Prognóstico	Não deixa seqüelas

EBHGA = estreptococos beta-hemolíticos do grupo A.

Tabela 99.2 Características da cardite da febre reumática.

Início	1 semana a 3 meses após infecção de orofaringe por EBHGA
Critérios diagnósticos da cardite	Sopro cardíaco orgânico anteriormente ausente: 95 a 100% Aumento de área cardíaca: 50%

	Insuficiência cardíaca: 5 a 10% Pericardite: 5 a 10% (sempre associada à pancardite)
Duração	1 a 6 meses (3 meses em média)
Evolução (depende da gravidade da cardite no surto inicial e/ou das recorrências)	Surto inicial Cardite leve: 80% evoluem para a cura após 5 anos Cardite grave com ICC: 30% evoluem para cura completa após 5 anos Doença cardíaca prévia: todos permanecem com sequelas após 5 anos

EBHGA = estreptococos beta-hemolíticos do grupo A; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

A cardite é a manifestação mais importante da febre reumática por ser a única associada à mortalidade. Nos países em desenvolvimento, a valvopatia reumática crônica é a doença cardiovascular adquirida mais frequente no adolescente e adulto jovem e constitui a principal causa de óbito por doença cardíaca em pessoas com menos de 40 anos.[3,4]

Por ordem decrescente de frequência, as valvas afetadas pela febre reumática são: mitral, aórtica, tricúspide e, excepcionalmente, pulmonar. O sopro cardíaco mais característico da febre reumática é consequente à insuficiência mitral: holossistólico, de alta frequência, com irradiação para a axila.

A presença de um sopro mesodiastólico no foco mitral (sopro de Carey-Coombs) confirma o diagnóstico de valvite mitral reumática. Sopro de estenose mitral pode estar presente, indicando a existência de cardite anterior.

A insuficiência cardíaca é incomum nos primeiros surtos de cardite, aumentando de frequência em surtos subsequentes.

A pericardite é infrequente na febre reumática e sua ocorrência praticamente sempre acompanha um quadro de pancardite, não existindo como forma isolada de envolvimento reumático cardíaco.

Cardites discretas, não acompanhadas de outros sintomas da doença, podem passar despercebidas e serem diagnosticadas apenas em exames médicos de rotina ou por ocasião de surtos subsequentes.

O diagnóstico diferencial da cardite costuma oferecer menos dificuldades, principalmente na presença de envolvimento valvar. Os principais diagnósticos diferenciais da cardite reumática estão relacionados a seguir:[9–11]

- Infecções virais: especialmente as perimiocardites e as pericardites
- Doenças reumáticas: artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico
- Alterações cardíacas funcionais: sopro inocente/sopro anêmico (com localização mais frequente em borda esternal esquerda, entre segundo e quarto espaços intercostais esquerdos)
- Prolapso de valva mitral
- Aorta bicúspide.

Em situações de dúvida à ausculta cardíaca, a realização do ecocardiograma pode ser de grande auxílio, com o objetivo de distinguir entre insuficiência valvar patológica e febre reumática e sopros funcionais ou decorrentes de outras causas.

Coreia de Sydenham

A presença dos movimentos incoordenados que caracterizam a coreia em crianças é altamente sugestiva do diagnóstico de febre reumática. A frequência da coreia aumentou nas duas últimas décadas, passando de 5 a 10% para 20 a 40%, tanto no Brasil, como em outros países em desenvolvimento. A coreia acomete, preferencialmente, meninas em idade escolar e no início da adolescência[9,10] (Tabela 99.3).

Por apresentar um período de latência prolongado (1 a 6 meses) entre a infecção estreptocócica e o início das manifestações clínicas, é comum na coreia não serem observadas alterações de exames laboratoriais, inclusive evidências da estreptococcia anterior (Tabela 99.4).

Tabela 99.3 Coreia da febre reumática.[1,2]

Início	1 a 6 meses após infecção de orofaringe por EBHGA
Características	Movimentos abruptos, involuntários, desordenados, mais evidentes em extremidades e face Cessam com o sono Podem ser unilaterais (hemicoreia) Acompanham-se de fraqueza muscular e labilidade emocional Sinal do pronador: pronação das mãos quando da elevação dos braços acima da cabeça
Duração	1 semana a 2 anos (média: 3,5 meses)
Curso	Labilidade emocional pode persistir por longos períodos Associação a distúrbios obsessivo-compulsivos

EBHGA = estreptococos beta-hemolíticos do grupo A.

Tabela 99.4 Principais diagnósticos diferenciais da coreia reumática.

Infecções	Encefalites virais Doença de Lyme
Doenças reumáticas	Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome antifosfolipídio Coreia familial benigna
Fármacos	Fenitoína Amitriptilina Anticoncepcionais
Outras causas	Hipertireoidismo Hipoparatireoidismo Doença de Wilson

As formas familiares de coreia são muito raras e, em casos de coreia isolada, o FAN (fator antinuclear) deve ser solicitado para o diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso sistêmico, principalmente em meninas em idade escolar ou adolescentes. Os anticorpos antifosfolipídios (anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico) deverão ser solicitados para o diagnóstico de síndrome antifosfolipídio.[3]

Nódulos subcutâneos

Manifestação rara, que ocorre em menos de 3% das crianças com febre reumática, em geral associada à cardite. Costuma aparecer várias semanas após o início do surto.

Caracteristicamente, os nódulos são duros, indolores, imóveis, localizados nas superfícies das articulações, sobre proeminências ósseas e no couro cabeludo. Suas dimensões variam de milímetros até 5 cm.[10] Os principais diagnósticos diferenciais dos nódulos subcutâneos são:

- Doenças reumáticas: artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico
- Nódulos subcutâneos benignos.

Os nódulos subcutâneos benignos têm localização preferencial em região pré-tibial e no couro cabeludo e

histologicamente assemelham-se aos da artrite reumatoide do adulto. Têm regressão espontânea, com recorrências frequentes. Sua presença não confere maior risco de doença reumática subsequente.

Eritema marginado

De frequência desconhecida, é considerado bastante raro como manifestação da febre reumática.[9,11]

Apresenta associação frequente a cardite, caracterizando-se por lesões de bordas nítidas avermelhadas, serpiginosas, com centro claro, não pruriginosas e de localização preferencial em tronco e porções proximais dos membros. Costumam ser evanescentes, com duração de algumas horas ou mesmo minutos e podem ocorrer em caráter intermitente por meses. Os principais diagnósticos diferenciais do eritema marginado são:

- Infecções – septicemias
- Reações a medicamentos
- Doenças reumáticas
- Idiopático.

Epistaxes e dores abdominais não são consideradas manifestações da febre reumática, porém podem ocorrer na fase inicial da doença.

Exames laboratoriais

Apesar de não serem específicos da febre reumática, os exames laboratoriais têm por finalidade demonstrar a presença da reação inflamatória, evidenciar a infecção estreptocócica anterior, auxiliar na exclusão de outras doenças e servir como base para o acompanhamento do processo inflamatório.

Hemograma e provas de fase aguda

Quando há alterações do hemograma, estas incluem anemia e/ou leucocitoses discretas. Dentre as provas de fase aguda (PFA), destacam-se a velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C reativa, a alfa-1-glicoproteína ácida, a alfa-2-globulina.

Alterações das PFA, apesar de não específicas, estão presentes em todos os pacientes com processo reumático agudo não suprimido pelo uso de anti-inflamatórios. A coreia pura e, ocasionalmente, o eritema marginado persistente são exceções a essa regra.

Essas alterações persistem, em média, por 1 ou 2 meses e a retirada da terapêutica anti-inflamatória pode promover um rebote desses valores, desde que o processo reumático ainda esteja ativo. A grande importância desses exames está relacionada com o controle evolutivo do paciente, como indicadores da cura do processo.

Infecção estreptocócica

Três parâmetros são utilizados para evidenciar a infecção estreptocócica anterior:[12]

- Cultura de orofaringe positiva para EBHGA
- Testes rápidos para detecção do antígeno estreptocócico
- Aumento de títulos dos anticorpos específicos (antiestreptolisina O – ASLO, anti-hialuronidase, anti-DNAse B etc.).

Esses parâmetros estão explicados a seguir.

▸ **Cultura de orofaringe.** A cultura de orofaringe deve ser obtida em todos os pacientes com suspeita de febre reumática, ressaltando-se que:

- A determinação do grupo de estreptococos cultivado (grupo A) é fundamental, pois outros estreptococos são habitualmente encontrados na flora bacteriana da orofaringe (p. ex., estreptococos alfa-hemolíticos)
- Por ocasião do aparecimento dos sintomas de febre reumática (2 a 3 semanas após a infecção estreptocócica), a cultura de orofaringe apresenta taxa de positividade muito baixa, em torno de 20 a 30%

- Algumas crianças (13 a 49%) são portadoras assintomáticas do EBHGA, portanto, seu isolamento não corresponde necessariamente à infecção, a menos que tenha confirmação sorológica.

▸ **Testes rápidos.** Os testes rápidos para a detecção do antígeno estreptocócico apresentam sensibilidade (90 a 95%) e especificidade (100%) bastante elevadas e a ausência de sua utilização na prática clínica diária está relacionada principalmente com seu custo elevado e baixa disponibilidade.

▸ **Anticorpos antiestreptocócicos.** As determinações dos anticorpos antiestreptocócicos deverão ser sempre realizadas, lembrando que:

- A elevação dos títulos de ASLO inicia-se por volta do sétimo ao décimo dia após infecção e atinge o pico entre 4 e 6 semanas. Pode manter-se elevado por meses e até 1 ano após a infecção
- Em casos de normalidade de ASLO é sempre conveniente sua repetição após 2 a 3 semanas, pela possibilidade de se detectar elevação dos títulos e, portanto, estabelecer o diagnóstico de infecção estreptocócica recente
- ASLO, praticamente único anticorpo antiestreptocócico realizado em condições habituais, tem uma sensibilidade que não ultrapassa 80%, ou seja, aproximadamente 20% dos pacientes com amigdalite estreptocócica podem não ter elevação de ASLO
- É importante enfatizar que crianças em idade escolar apresentam infecção estreptocócica frequentemente e, portanto, títulos elevados de ASLO, entre 200 e 400 U Todd (unidades Todd) podem ser encontrados em crianças sadias, principalmente naquelas menos favorecidas economicamente.[13]

▸ **Amigdalite.** A amigdalite clínica (dor de garganta) não deverá ser utilizada como evidência de infecção estreptocócica anterior, uma vez que a maioria das amigdalites em crianças é viral e não existem dados clínicos seguros para distinguir entre amigdalites viral e bacteriana. Por outro lado, conforme referido anteriormente, cerca de 30 a 40% das amigdalites estreptocócicas dos pacientes reumáticos são assintomáticas ou leves.

▸ **Eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax.** Alterações eletrocardiográficas são comuns. O alargamento do espaço P-R, sinal menor dos critérios de Jones, ocorre em 20% dos pacientes com cardite, porém não é específico da febre reumática, e pode ocorrer em outras situações patológicas, mesmo em crianças normais. O ecocardiograma possibilita a confirmação da presença das lesões cardíacas suspeitadas em bases clínicas e acompanha a evolução das referidas lesões. Determina o grau de comprometimentos valvar e pericárdico.[14] Apesar da grande sensibilidade desse método, o diagnóstico de cardite reumática permanece, até o momento, fundamentado em bases clínicas, ou seja, a alteração ecocardiográfica isolada não possibilita o estabelecimento do diagnóstico.[3] A radiografia de tórax pode revelar aumento da área cardíaca e congestão pulmonar.

Diagnóstico

Não existe um exame laboratorial, sinal ou sintoma específico de febre reumática.

Os critérios de Jones (modificados), utilizados como guia para o diagnóstico da febre reumática, têm com base a divisão dos achados clínicos e laboratoriais da doença em sinais maiores e menores, associados à evidência da infecção estreptocócica anterior. Revisões recentes normatizaram a utilização desses critérios, tendo em vista as diferentes possibilidades clínicas[3] (Tabela 99.5).

Tabela 99.5 Critérios para o diagnóstico da febre reumática e da doença reumática cardíaca (WHO, 2002-2003), com base nos critérios de Jones modificados, 1992.[3]

Critérios	Sinais maiores: cardite, poliartrite, coreia, nódulos subcutâneos, eritema marginado
	Sinais menores: • Clínicos: febre, poliartralgia • Laboratoriais: ○ Alteração das provas de fase aguda ○ Evidência de infecção estreptocócica prévia nos últimos 45 dias

	■ Cultura de orofaringe positiva para estreptococos do grupo A ■ Teste rápido para pesquisa de estreptococos do grupo A ■ Aumento dos títulos dos anticorpos antiestreptocócicos (antiestreptolisina O (ASLO), anti-hialuronidase, antiestreptoquinase etc.) ■ Escarlatina recente ○ Alargamento do espaço P-R no eletrocardiograma
Diagnóstico	Primeiro episódio de febre reumática:* • Episódios recorrentes de febre reumática sem doença cardíaca reumática prévia** • Episódios recorrentes de febre reumática com doença cardíaca reumática prévia • Coreia reumática • Início insidioso de cardite reumática** • Valvite reumática crônica (primeira avaliação em pacientes com doença valvar: estenose mitral, doença mitral mista ou doença aórtica)*** • Dois sinais maiores ou um sinal maior e dois menores associados à evidência de infecção estreptocócica prévia (ver critérios anteriores) • Dois sinais menores associados à evidência de infecção estreptocócica prévia§ • Não são necessários outros sinais maiores ou evidência de infecção estreptocócica • Não são necessários quaisquer outros sinais para o diagnóstico de doença cardíaca reumática

*Pacientes com quadros articulares considerados atípicos, acompanhados de sinais menores (três ou mais) e evidência de infecção estreptocócica prévia poderão apresentar comportamento evolutivo de febre reumática. Nesses casos, o diagnóstico provável de febre reumática deve ser considerado, recomendando-se a introdução de profilaxia secundária e o seguimento cuidadoso, em especial para pacientes de grupos etários de maior vulnerabilidade. **Endocardite bacteriana deve ser excluída. ***Doença cardíaca congênita deve ser excluída. §Alguns pacientes com surtos recorrentes poderão não preencher esses critérios.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de febre reumática, a terapêutica envolve três fases que, de modo geral, são realizadas simultaneamente:

- Profilaxia primária ou erradicação do foco
- Tratamento sintomático
- Profilaxia secundária ou prevenção das recorrências.

Profilaxia primária ou erradicação do foco

O objetivo da profilaxia primária é erradicar o EBHGA da orofaringe do paciente com febre reumática. Para tanto, é necessária a utilização de um antibiótico com eficácia clínica e bacteriológica comprovada, utilizado em regime terapêutico de fácil aderência, com baixo custo, espectro de atividade adequado e efeitos colaterais mínimos. É importante enfatizar que nenhum antibiótico isoladamente erradica o EBHGA da orofaringe de 100% dos pacientes tratados.[4,15]

Levando-se em conta os aspectos anteriormente mencionados, o antibiótico de escolha para a profilaxia primária ainda é a penicilina e, nos casos de alergia, a eritromicina permanece como primeira alternativa[3,4,16] (Tabela 99.6). Ambos os antibióticos devem estar presentes em níveis teciduais adequados durante 10 dias para a obtenção de taxas máximas de cura (erradicação dos estreptococos da orofaringe).[17]

A penicilina benzatina em dose única, intramuscular, é suficiente para a erradicação do EBHGA da orofaringe, com custo extremamente acessível. Infelizmente, os temores às reações de hipersensibilidade (de modo geral, superdimensionados e infundados), a administração parenteral bastante dolorosa da medicação e o surgimento de novos antibióticos determinaram a acentuada redução de sua indicação pelos médicos e de sua aceitação pelos pacientes e seus familiares.[18]

A lidocaína a 1%, utilizada como diluente para administração da penicilina benzatina, não modifica sua concentração sérica e reduz a dor local de maneira significativa.[6]

Outras penicilinas orais, como a ampicilina, a amoxicilina isolada ou associada ao ácido clavulânico e as cefalosporinas de primeira geração, administradas durante 10 dias, apresentam eficácias iguais ou superiores à da penicilina V em relação à erradicação do EBHGA.[19–22]

É importante enfatizar que o uso continuado da penicilina, nos últimos 40 anos, não foi acompanhado de aumento na taxa de falhas bacteriológicas e os escapes bacteriológicos observados após tratamento com penicilina não estiveram associados a complicações supurativas ou não supurativas.[23]

Outros antibióticos, como os macrolídios (claritromicina, azitromicina) vêm sendo propostos como alternativas às penicilinas. Alguns estudos demonstram eficácias adequadas na erradicação do EBHGA da orofaringe com cursos de 5 dias de azitromicina. Porém, esses antibióticos não devem ser considerados como fármacos de primeira escolha para a profilaxia primária, seus custos são elevados, com efeitos colaterais frequentes, especialmente para o trato gastrintestinal e cujo uso indiscriminado pode levar ao rápido aumento da resistência bacteriana, o que já vem ocorrendo com a azitromicina, ampliando as dificuldades para o tratamento de pacientes alérgicos à penicilina.[15]

Tabela 99.6 Profilaxia primária da febre reumática: tratamento da amigdalite estreptocócica.[3]

Substância	Dose	Duração
Penicilina benzatina (via intramuscular)	600.000 (≤ 25 kg)	Única
	1.200.000 (> 25 kg)	
Penicilina V oral	250 mg 2 a 3/dia (≤ 25 kg)	10 dias
	500 mg 2 a 3/dia (> 25 kg)	
Amoxicilina	25 a 50 mg/kg/dia ÷ em 2 a 3 doses	10 dias
Cefalosporina de 1a geração	Variável com o agente, em 2 a 3 doses	10 dias
Estolato ou etilsuccinato de eritromicina	20 a 40 mg/kg/dia, 2 a 4/dia (máximo – 1 g)	10 dias

Antibióticos bacteriostáticos como cloranfenicol, tetraciclinas e sulfas não erradicam o EBHGA da orofaringe e, portanto, não são indicados para a profilaxia primária.

A penicilina benzatina mantém-se como a melhor opção para profilaxia primária da febre reumática e, quando sua utilização não for possível pelas várias razões citadas anteriormente, é importante que a escolha seja direcionada para antibióticos bactericidas para EBHGA, com espectros de ação reduzidos (menor possibilidade de surgimento de resistência bacteriana), boa tolerância, esquema posológico confortável e baixo custo.

Contatos domiciliares de um caso de febre reumática devem ser submetidos à cultura de orofaringe e tratados quando o resultado for positivo. Muitas vezes, pela dificuldade em realizar culturas, a profilaxia primária é recomendada para todos os contatos domiciliares, especialmente crianças em idade escolar e adolescentes.[11]

Amigdalectomia em pacientes reumáticos com o objetivo de diminuir a frequência das infecções estreptocócicas e, portanto, as recorrências da febre reumática não tem indicação.

Tratamento sintomático

Anti-inflamatórios não esteroides

De forma geral, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são excelentes para o controle da febre e da artrite e suas indicações na febre reumática estão limitadas aos casos que não apresentam evidências de cardite, uma vez que na presença de envolvimento cardíaco existe indicação ao uso de corticosteroide, que torna desnecessária a introdução simultânea de anti-inflamatório não esteroide.

O ácido acetilsalicílico (AAS) costuma ter um efeito dramático na inflamação articular, com desaparecimento dos sinais e sintomas em 24 a 48 h. Outros anti-inflamatórios não esteroides, como o naproxeno, parecem ser seguros e igualmente eficazes.[24]

A poliartrite migratória, característica da febre reumática, responde muito bem ao uso de AAS ou naproxeno, com melhora rápida do processo inflamatório, o que não costuma ocorrer com os quadros articulares atípicos mais prolongados, também observados na febre reumática, e nos quais se notam melhores resultados com o uso de indometacina (Tabela 99.7).

Crianças com quadros articulares mal caracterizados, em fases muito iniciais, poderão ser tratadas com analgésicos, como o paracetamol, para tornar possível a melhor caracterização do quadro articular e, consequentemente, diagnóstico e tratamento mais adequados.

Uma vez que os AINE são sintomáticos e não interferem no curso da febre reumática, a duração do tratamento deve ser estimada de modo a cobrir o período de atividade da doença, em geral, com duração de seis a doze semanas. Na ausência de cardite, o tratamento com AINE deve ser mantido por 6 semanas, mas poderá ser diminuído desde que as provas de atividade inflamatória (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) estejam normais.[3]

Tabela 99.7 Tratamento sintomático das manifestações clínicas da febre reumática.

Manifestação	Tratamento	Duração (semanas)*
Artrite	AAS: 80 a 100 mg/kg/dia, VO, 6/6 h	4 a 6
	Naproxeno: 10 a 20 mg/kg/dia, VO, 12/12 h	4 a 6
	Indometacina: 2 a 3 mg/kg/dia, VO, 6/6 h	4 a 6
Cardite	Prednisona: 1 a 2 mg/kg/dia,VO, dose única ou fracionada	2 a 3
	Redução gradual (20 a 25% por semana) até suspensão	6 a 8
Coreia	Haloperidol: iniciar com 2 mg/dia VO, 12/12 h	8 a 12
	Na ausência de resposta após 72 h, aumentar 1 mg/dia até 4 a 6 mg/dia	
	Cautela com sinais de impregnação	
	Ácido valproico: 20 a 40 mg/kg/dia VO, 6/6 h ou 8/8 h	8 a 12
	Fenobarbital: 5 a 7 mg/kg/dia, VO, 6/6 h ou 8/8 h	8 a 12

*Duração total do tratamento poderá variar dependendo do quadro clínico e das provas de atividade inflamatória. AAS = ácido acetilsalicílico; VO = via oral.

Corticosteroides

São utilizados em todas as crianças com comprometimento cardíaco. O corticosteroide de escolha é habitualmente a prednisona, utilizada inicialmente em dose alta. Com a melhora dos sintomas e/ou tendência à normalização das provas de atividade inflamatória, inicia-se a redução lenta até a retirada completa da substância em cerca de oito a doze semanas, tempo médio de duração do surto de cardite (Tabela 99.8).

O uso de corticosteroide para o tratamento da febre reumática é antigo e, ao longo dos anos, vários estudos prospectivos ou fundamentados em análises de bancos de dados não conseguiram demonstrar superioridade

evidente dos corticoides em reduzir o risco de lesão valvar crônica ou a duração da doença aguda. Sua utilização na cardite prende-se à sua ação como anti-inflamatório de alta potência, existindo estudos que sugerem o uso de anti-inflamatórios não esteroides para os casos de cardites leves, com bons resultados.[25–29]

A pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 30 mg/kg/dose, máximo de 1 g, por 3 a 4 dias consecutivos e eventual repetição, é utilizada para o tratamento das cardites graves e, apesar da melhora laboratorial não diferir da observada com o uso de prednisona, a melhora clínica parece ser mais rápida e o período de internação hospitalar menor.[30]

O uso de gamaglobulina por via intravenosa para o tratamento da cardite apresenta resultados semelhantes aos observados com os corticosteroides e, a exemplo desses, não reduz o risco de lesão cardíaca em seguimentos de 1 ano.[16]

Para crianças com comprometimento cardíaco, orienta-se o repouso no leito ou a limitação das atividades físicas, por períodos variáveis (1 a 6 meses), dependendo da gravidade da cardite. Diuréticos, digitálicos, restrição hídrica e sódica poderão ser necessários em casos de insuficiência cardíaca.

Coreia

Pacientes com coreia devem ser mantidos em ambientes tranquilos, com poucos estímulos externos. Várias substâncias, como tranquilizantes e sedativos, poderão ser utilizadas de forma isolada ou em associação.

O haloperidol é uma boa opção terapêutica no controle sintomático dos movimentos coreicos, com melhora clínica após 5 a 6 dias, em média, e desaparecimento dos sinais em 30 a 40 dias, possibilitando à criança um retorno mais rápido às atividades diárias. Apesar de serem raras as reações graves ou irreversíveis associadas ao uso de haloperidol, é necessário cautela na sua administração e, quando doses superiores a 5 mg/dia forem necessárias é recomendável o monitoramento contínuo em ambiente hospitalar, pelos riscos de impregnação.[31]

O ácido valproico pode ser uma alternativa terapêutica válida para crianças que apresentem toxicidade ou não possam ser supervisionadas durante a administração do haloperidol. O tempo de resposta é discretamente maior e apesar da possível hepatoxicidade, em geral, nenhuma complicação importante está associada ao uso da substância.

Tabela 99.8 Profilaxia secundária ou prevenção das recorrências de febre reumática.

Substância	Dose	Administração
Penicilina benzatina	1.200.000 U	Via intramuscular a cada 3 semanas
Penicilina V	250 mg 2/dia	Via oral, diária
Para indivíduos alérgicos à penicilina		
Sulfadiazina	500 mg/dia (≤ 27 kg)	Via oral, diária
	1 g/dia (> 27 kg)	
Eritromicina	250 mg 2/dia	Via oral, diária

O uso de carbamazepina na dose de 4 a 10 mg/kg/dia acompanha-se de melhora clínica evidente após dois a catorze dias, com desaparecimento da coreia em duas a doze semanas e duração total do tratamento de um a quinze meses, sem o aparecimento de efeitos colaterais.[32]

Apesar da ausência de evidências sobre o benefício do uso de corticosteroides, alguns estudos sugerem a eficácia do uso de prednisona em altas doses (2 mg/kg/dia), durante 4 semanas, na redução da intensidade e duração dos sintomas.[33]

Profilaxia secundária

Independentemente da gravidade do surto inicial, pacientes portadores de febre reumática apresentam riscos elevados (20 a 50%) de recorrência da doença após infecções estreptocócicas de orofaringe. Novos surtos de atividade da doença poderão agravar lesões cardíacas preexistentes ou propiciar seus surgimentos, razão pela qual a

profilaxia secundária é obrigatória e seu objetivo básico é prevenir o aparecimento de infecções estreptocócicas de orofaringe e, portanto, impedir as recorrências de febre reumática.

Há cerca de 40 anos, a substância de escolha para a profilaxia secundária é a penicilina benzatina por ser a que dá proteção mais efetiva contra a faringoamigdalite estreptocócica e contra recorrências de febre reumática, quando comparada a outras substâncias, como, por exemplo, a penicilina oral ou a sulfadiazina.[34]

Dúvidas quanto aos intervalos de administração do medicamento, dose, duração da profilaxia vêm sendo discutidas ao longo dos anos e várias controvérsias persistem.

O EBHGA apresenta sensibilidade elevada e mantida em níveis muito baixos de penicilina, não havendo descrição do surgimento de cepas resistentes na atualidade. Para uma profilaxia secundária adequada, os níveis séricos de penicilina benzatina devem ser mantidos acima de 0,02 mg/mℓ.

Com a utilização de 1.200.000 U de penicilina benzatina a cada 4 semanas, a taxa de recorrência da febre reumática situa-se entre 5 e 8% em seguimentos de 5 a 6 anos, sendo esta a principal razão para a Organização Mundial da Saúde e a Associação Americana de Cardiologia recomendarem o uso de penicilina benzatina a cada 3 semanas para o tratamento profilático da febre reumática, em países em desenvolvimento, como o Brasil.[3,22,35]

Vários estudos demonstram que os níveis séricos da penicilina benzatina, e mesmo a manutenção desses níveis, variam segundo a dose de penicilina administrada, referindo-se que, com doses de 1.800.000 ou 2.400.000 U, níveis séricos adequados possam ser mantidos mesmo após 4 semanas. Com base nesses estudos, sugere-se que a dose preconizada de penicilina benzatina deva ser pelo menos de 1.200.000 U, mesmo porque a maioria das crianças com febre reumática são escolares com pesos superiores a 25 kg, ressaltando-se que o cálculo da dose de penicilina para crianças é de 50.000 U/kg.[36,37]

A duração da profilaxia secundária baseia-se principalmente na presença ou ausência de cardite. Segundo a Associação Americana de Cardiologia, pacientes que tiveram cardite devem manter a profilaxia durante a vida inteira e aqueles que não tiveram cardite devem manter a profilaxia até 18 anos e pelo menos durante 5 anos após o último episódio.[22]

Pacientes com regurgitação mitral leve ou cardite curada e baixo risco de contato com estreptococos poderão suspender a profilaxia aos 25 anos e após dez anos do último episódio.[38]

Sendo assim, a duração da profilaxia secundária é sempre prolongada e sua eventual suspensão deve levar em conta os fatores de risco de recorrência de cada paciente (idade, risco profissional de exposição ao EBHGA, condições socioeconômicas etc.), a presença de cardite e sua gravidade e, ainda, o fato de as recorrências ocorrerem principalmente nos cinco primeiros anos após o surto da doença.

A profilaxia secundária, realizada com penicilina oral ou outras substâncias, como as sulfas e a eritromicina, em geral não apresenta boa eficácia, basicamente devido às baixas taxas de adesão. Contudo, mesmo com boa adesão, o risco de recorrência é maior com a profilaxia oral, habitualmente não recomendada.

A baixa adesão ao tratamento parece ser a principal causa de recorrência da febre reumática. Alguns fatores de risco devem ser considerados:[1]

- Adolescência
- Data do último surto: quanto maior o intervalo de tempo após o surto, menor a adesão
- Baixo nível socioeconômico
- Baixo nível cultural da família
- Ausência de hospitalização no surto agudo
- Comparecimento às consultas médicas desacompanhado dos pais ou responsáveis.

Profilaxia da endocardite bacteriana

As recomendações atuais baseiam-se no fato que apenas um número extremamente pequeno de casos de endocardite bacteriana poderá ser prevenido pelo uso de antibioticoterapia profilática, ainda que essa profilaxia seja 100% eficaz.[40]

Por essa razão, a profilaxia para procedimentos dentários (manipulação gengival ou da região periapical ou perfuração da mucosa oral) deverá ser recomendada apenas para pacientes com doença cardíaca associada a risco elevado de má evolução em decorrência da endocardite bacteriana (Tabela 99.9). Administração de antibioticoterapia

com o objetivo único de prevenir endocardite bacteriana não é recomendada para pacientes que serão submetidos a procedimentos geniturinários ou gastrintestinais.

Alergia à penicilina

A alergia à penicilina é rara. Estudos em populações militares mostram incidências de 0,8%, sendo as reações em crianças ainda mais raras. O Grupo Internacional de Estudos em Febre Reumática coloca a frequência de reações alérgicas à penicilina benzatina em 3,2% e a anafilaxia em 0,2%, considerando ainda que reações alérgicas graves são raras em pacientes em profilaxia prolongada e os benefícios sempre superam os riscos.

Na ausência de reações, após a primeira aplicação de penicilina benzatina, a presença de reações à segunda dose é extremamente rara, quando esta for administrada 1 a 2 meses após a dose anterior.[18]

Testes cutâneos para detecção de alergia à penicilina costumam ser inadequados, pela não utilização dos determinantes antigênicos primários ou mesmo secundários da penicilina e, ainda, por erros técnicos. A utilização prévia de penicilina pelo paciente e a informação de alergia nos familiares são dados importantes na caracterização da provável alergia e a primeira aplicação da penicilina benzatina deve ser realizada em local com disponibilidade de recursos para atendimento imediato caso haja reações alérgicas graves.

Tabela 99.9 Uso de antibioticoterapia profilática para a realização de procedimentos dentários em pacientes com cardiopatia reumática.[3,40]

Via de administração	Antibiótico	Dose
Oral	Amoxicilina	Uma
Parenteral	Ampicillina	Uma
Alergia à penicilina		
Oral	Clindamicina/cefalexina	Uma
Parenteral	Cefazolina	Uma

Capítulo 100

Amiloidose

Eduardo Ferreira Borba Neto e Natalino Hajime Yoshinari

Conceito

A amiloidose compreende um grupo heterogêneo de doenças que apresentam como característica comum um depósito extracelular de proteínas fibrilares insolúveis em tecidos ou órgãos. Em 1854, o patologista alemão Virchow introduziu o termo "amiloide" ao achado em necropsias destes depósitos no fígado, baço e rins. Em 1859, Friedreich e Kekule demonstraram que o amiloide, na verdade, tratava-se de uma proteína.

Ao longo dos anos, inclusive por grande parte do século 20, as diversas condições decorrentes do depósito amiloide despertaram pouco interesse. Além da sua identificação pelo vermelho congo, a melhor caracterização deste depósito foi negligenciada por muito tempo. Somente nos últimos 30 anos ocorreram definições das propriedades ultraestruturais da proteína amiloide que possibilitaram a sua melhor caracterização, mudando o conceito de que um mesmo tipo de depósito amiloide apareça durante o curso de diversas doenças. Atualmente há mais de 20 tipos de amiloide derivados de várias proteínas e que, na verdade, são órgão-específicas, determinando os diversos tipos de comprometimento orgânico de acordo com a sua localização, quantidade e taxa de depósito.

A melhor caracterização da substância amiloide tornou possível a maior compreensão das diversas formas de apresentação da doença. A partir dos 60 anos de idade, é notável a presença de fibrilas finas e rígidas, não ramificadas que constituem componente obrigatório em todos os tipos de amiloide humano. Os depósitos amiloides, além das fibrilas, contêm outros dois componentes também obrigatórios na sua composição: os glicosaminoglicanos e o componente amiloide P (AP). Os glicosaminoglicanos sulfatados são constituídos predominantemente por heparina e heparan sulfato, que aparentemente são produzidos localmente ou próximo ao local de depósito. Compreendendo mais de 15% do depósito amiloide, o AP é uma glicoproteína não fibrilar de estrutura pentagonal, idêntico a uma proteína plasmática normal circulante, o componente amiloide sérico P (SAP), que se deposita no amiloide por ligar-se provavelmente aos glicosaminoglicanos.

Classificação e epidemiologia

As doenças amiloides podem ser didaticamente divididas em formas sistêmicas ou localizadas de acordo com a extensão do seu depósito, ou ainda classificadas em formas adquiridas ou hereditárias.

Entretanto, uma classificação moderna tem como base os diferentes tipos de proteínas das fibrilas amiloides, que estão frequentemente relacionadas com as formas clínicas distintas, como demonstrado na Tabela 100.1.

As formas adquiridas de amiloidose são as AL (imunoglobulinas de cadeia leve ou primárias), as AA (reativas ou secundárias) e a Aβ_2M (β_2-microglobulina ou associada à diálise) e apresentam frequências variáveis. A amiloidose do tipo AL é bastante comum, embora dados epidemiológicos mais precisos ainda sejam limitados. Estudo do National Center for Health Statistics dos EUA estimam sua incidência em 4,5 por 100.000 indivíduos. A amiloidose secundária ou reativa (tipo AA) está invariavelmente associada a infecções e inflamações crônicas, e menos frequentemente ao câncer, mas corresponde, aproximadamente, 8 a 16% dos casos de amiloidose. Em situações de infecção crônica como a tuberculose e a hanseníase, o achado de amiloidose chega a ser superior a 50% em dados de necropsia. Nas inflamações, sua incidência parece variar de acordo com a região estudada, pois ocorre em menos de 1% das pessoas com doença inflamatória crônica nos EUA, mas em 5 a 10% dos escandinavos e em outros países da Europa.

Tabela 100.1 Formas clínicas de amiloidose.

Amiloidose	Proteína amiloide	Condições associadas
Primária	AL	Sem doença prévia ou concomitante
Do mieloma múltiplo	AL	Mieloma múltiplo
Secundária ou reativa	AA	Infecções crônicas: mal de Hansen, tuberculose, osteomielite
	AA	Inflamações crônicas: doença reumatoide do adulto, doença reumatoide juvenil, espondilite anquilosante
Heredofamiliar	AA	Febre familiar do Mediterrâneo
	AA	Síndrome de Muckle-Well
	ATTR	Neuropática
	ATTR	Cardíaca
	AGel	Distrofia corneana familiar amiloide
Localizada	AL	Sem comprometimento sistêmico
Da hemodiálise cerebral	Aβ2M	Hemodiálise crônica
	Aβ	Doença de Alzheimer
	Aβ	Síndrome de Down
	ACys	Hereditária com hemorragia cerebral
	AScr	Doença de Creutzfeldt-Jakob
Endócrina	ACal	Carcinoma medular de tireoide
	AIAPP	Diabetes melito

Sabe-se também que a prevalência da amiloidose Ab_2M aumenta com o maior tempo de doença renal e da diálise, sendo provável que acometa, aproximadamente, 80% dos pacientes com mais de 15 anos deste procedimento.

Por outro lado, as formas hereditárias são mais raras e afetam, aproximadamente, 1 em 100.000 indivíduos. A amiloidose heredofamiliar tem sido descrita em diversas localizações geográficas, onde cada família e cada tipo de depósito estão associados a uma característica clínica, de acordo com o tipo de envolvimento orgânico. Geralmente, o modo de transmissão é autossômico dominante, com a exceção da febre familiar do Mediterrâneo, que apresenta o padrão autossômico recessivo.

Etiopatogenia

Anatomia patológica

A demonstração histológica do depósito tecidual de amiloide é realizada por meio da coloração com vermelho congo sob microscopia polarizada, evidenciando birrefringência verde-maçã. As fibrilas amiloides nem sempre podem ser identificadas ultraestruturalmente à microscopia eletrônica, e seu achado isolado não possibilita a confirmação diagnóstica.

Por outro lado, anticorpos dirigidos contra as diversas proteínas fibrilares amiloides podem ser utilizados na sua identificação, tanto por imunofluorescência quanto por imunoperoxidase. Da mesma maneira, a demonstração imuno-histoquímica também não constitui por si só método de diagnóstico, havendo a necessidade da confirmação com a coloração por vermelho congo.

A presença universal do componente AP, derivado do componente SAP, proporcionou a possibilidade da utilização do SAP marcado radioisotopicamente como traçador diagnóstico na amiloidose. Uma vez que o SAP marcado reage de especificamente nos locais de depósito amiloide, o aprimoramento desta técnica pode ser extremamente promissor, pois pode possibilitar um diagnóstico mais preciso *in vivo*, talvez sem a obrigatoriedade do exame histológico.

Quadro clínico

Dentro das formas sistêmicas, a amiloidose primária (tipo AL) é uma das mais importantes. O início da sintomatologia ocorre a partir dos 40 anos, sendo possível seu diagnóstico a partir dos 60 anos, pois normalmente inicia-se de forma inespecífica por meio de fraqueza, fadiga e perda ponderal.

O depósito renal e cardíaco, levando a sua disfunção, é a principal condição de alerta para o diagnóstico, além de ser também determinante da sobrevida destes pacientes. Clinicamente a suspeita de comprometimento renal é feita diante de proteinúria persistente e ascendente, alcançando níveis nefróticos, sendo identificada em aproximadamente um terço desses pacientes e responsável ao longo do tempo pela evolução invariável para insuficiência renal. O comprometimento cardíaco é observado clinicamente em 25% dos casos diante de insuficiência cardíaca congestiva e miocardiopatia restritiva, distúrbios de condução e complexos de baixa voltagem ao eletrocardiograma, e frente à hipersensibilidade digitálica, e de forma global é responsável por 50% dos óbitos neste tipo de amiloidose.

Outros órgãos e sistemas também são acometidos pelo depósito amiloide, mas por vezes passam despercebidos frente aos sintomas. O depósito pulmonar, por exemplo, pode ser observado em 90% dos casos determinando quadros de tosse prolongada e dispneia progressiva. Do mesmo modo, a infiltração hepática pode acarretar o aumento do órgão, entretanto sem alterar a sua função. As alterações gastrintestinais incluem má absorção, diarreia e obstrução, mas caracteristicamente merece destaque a macroglossia que pode ser encontrada em até 20% dos casos. O acometimento cutâneo identificado por meio de púrpura, pápulas ou tumores pode ser observado em 40% dos casos. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes podem apresentar neuropatia periférica e hipotensão ortostática, que são condições de forte suspeita para amiloidose. Sangramentos espontâneos devido a deficiência de fator X e a presença de equimoses com mínimo trauma por causa de fragilidade e dano capilar também reforçam a hipótese desta patologia.

A síndrome do túnel do carpo, que apresenta uma certa importância reumatológica, é identificada em até 20% dos casos, sendo uma das condições de alerta para o seu diagnóstico. Também é importante lembrar que o sinal de *shoulder pad* é extremamente característico da infiltração amiloide de ombros. Por outro lado, a artropatia com envolvimento de grandes articulações é menos frequente na forma sistêmica, ocorrendo em menos de 5% dos casos. Na amiloidose associada ao mieloma múltiplo, a presença de lesões osteolíticas características também é de grande auxílio no seu diagnóstico, além das demais manifestações clínicas descritas que são equivalentes à forma primária sistêmica.

Na amiloidose secundária ou reativa ou adquirida (tipo AA) a suspeita clínica se baseia, fundamentalmente, na presença de proteinúria, má absorção intestinal, neuropatia periférica e presença de hepato/esplenomegalia em pacientes com infecções e inflamações crônicas. Como a prevalência de infecções crônicas como a tuberculose e a hanseníase tendem a sofrer um declínio, as manifestações clínicas da amiloidose reativa vêm sendo principalmente associadas às doenças inflamatórias, particularmente à artrite reumatoide (do adulto e juvenil) e às doenças intestinais como a doença de Crohn. Entretanto, o intervalo entre o início destas doenças e o aparecimento da amiloidose é imprevisível.

Ainda dentro das formas de amiloidose sistêmicas, destaca-se aquela associada à hemodiálise crônica cuja incidência é superior a 50% após 5 anos deste procedimento, tornando-se um grande complicador dos pacientes com insuficiência renal crônica. Sua principal característica é a presença de síndrome do túnel do carpo e formação de grandes cistos e erosões ósseas que eventualmente levam a fraturas patológicas, além de quadro de poliartrite tipo reumatoide com formação de *pannus* devido ao depósito e de tenossinovite. A b_2-microglobulina, por não ser normalmente removida pelas membranas convencionais utilizadas durante a diálise, proporciona estas manifestações após período variável deste procedimento. Curiosamente o desenvolvimento de síndrome do túnel do carpo parece ser menor quando são utilizadas membranas de poliacrilnitrila em relação à de cuprofane, sugerindo um efeito profilático.

As formas de amiloidose heredofamiliar habitualmente são autossômicas dominantes e promovem manifestações clínicas órgão-específicas. A única exceção é a febre familiar do Mediterrâneo, de padrão autossômico recessivo, que classicamente é caracterizada por ataques recorrentes de febre, serosites (principalmente peritonite e pleurite) e sinovite, tendo seu início na infância ou adolescência. O depósito amiloide (do tipo AA, semelhante àquele encontrado nas formas reativas) é sistêmico envolvendo fígado, baço, adrenal e principalmente rins. No seu curso, a proteinúria e a síndrome nefrótica são frequentemente observadas, e após período de 2 a 13 anos evolui invariavelmente para a insuficiência renal.

Ainda dentro das formas de amiloidose heredofamiliar, destacamos a síndrome de Muckle-Well que se manifesta por nefropatia amiloide associada a quadros urticariformes e surdez; e a distrofia corneana familiar amiloide descrita na Finlândia. A polineuropatia familiar amiloide, relacionada com variante da transtiretina (ATTR), descrita inicialmente em Portugal, e posteriormente também relatada no Japão e na Suécia, caracteriza-se por neuropatia sensorial e motora, principalmente de membros inferiores, e por graves distúrbios autônomos gastrintestinais, como diarreia e má absorção, levando ao óbito por desnutrição. Outra forma de amiloidose hereditária associada à transtiretina (ATTR) é a cardiomiopatia familiar amiloide, descrita inicialmente na Dinamarca.

A amiloidose local pode estar presente em qualquer órgão, porém sem evidência de comprometimento sistêmico, algumas vezes podendo ter semelhança a tumor. Envolve, principalmente, pulmão, pele, laringe, olhos e vesícula. A amiloidose cerebral está principalmente associada à doença de Alzheimer, à síndrome de Down e à amiloidose hereditária com hemorragia cerebral (holandesa), que compartilham o depósito da proteína amiloide b (Ab), determinando os quadros de disfunção e dano neuronal e também demência. A amiloidose endrócrina frequentemente ocorre em glândulas secretoras de hormônios polipeptídicos, bem como em tumores secretores hormonais, particularmente no carcinoma medular de tireoide, em que a fibrila amiloide é constituída na sua maior parte por calcitonina (ACal). No diabetes melito não insulinodependente o depósito de proteína amiloide do tipo AIAPP (polipeptídio amiloide das ilhotas de Langerhans) pode ser encontrado em até 95% dos pacientes.

Diagnóstico clinicolaboratorial

O depósito amiloide pode ocorrer em qualquer tecido, local ou sistemicamente, levando a falência ou disfunção de um determinado órgão, o que eventualmente induz a suspeita clínica. A história natural das diversas formas são por vezes pouco conhecidas e o seu diagnóstico é realizado tardiamente quando a doença encontra-se em um estágio mais avançado.

Na verdade, os exames de sangue e urina são inespecíficos, mas pode-se identificar presença de alterações de provas inflamatórias como aumento de velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. A presença de proteinúria e hipogamaglobulinemia faz suspeitar de amiloidose AL, principalmente quando associadas à neuropatia periférica ou insuficiência cardíaca congestiva. Nas formas de amiloidose primária sistêmica e naquela associada ao mieloma múltiplo, a pesquisa e a identificação de uma cadeia leve monoclonal pode auxiliar na suspeita diagnóstica, porém pode ser negativa em 15 a 20% dos casos. A imunoeletroforese pode revelar a presença de cadeia leve monoclonal, frequentemente l, na amiloidose primária sistêmica (tipo AL) em uma proporção em relação à cadeia k de 2:1, ou da cadeia leve k em relação à cadeia l na amiloidose secundária ao mieloma múltiplo.

O diagnóstico de amiloidose é fundamentado na demonstração histológica do depósito tecidual de amiloide, frente às diversas manifestações clínicas. Desta maneira, a confirmação definitiva é realizada por meio da identificação tecidual do depósito amiloide pela coloração com vermelho congo.

Quando a amiloidose é suspeitada clinicamente, as biopsias de reto ou de gordura subcutânea são as menos invasivas, proporcionando uma positividade no seu achado de mais de 90%, tanto nas formas primárias quanto secundárias. Outros locais passíveis de biopsias são a gengiva e a medula óssea, que têm sensibilidades próximas a 80 e 50%, respectivamente.

Entretanto, a biopsia deve ser preferencialmente realizada em qualquer órgão suspeito de infiltração amiloide. Embora a infiltração amiloide possa ser detectada em outros locais, o risco de complicações deve ser considerado quando da escolha do órgão a ser biopsiado, pois o tecido amiloide tem cicatrização deficitária e maior tendência a sangramentos.

Tratamento

Os princípios da terapêutica da amiloidose baseiam-se na redução do precursor proteico para redução da formação e, ao mesmo tempo, dissolução dos depósitos amiloides existentes para o tratamento dos órgãos afetados e suas disfunções.

A redução do precursor amiloide consiste na diminuição da síntese hepática das proteínas de fase aguda. Sendo assim, é possível que ocorra redução de até 50% por ano da quantidade amiloide ou mesmo a sua estabilização no decorrer dos anos, como comprovado no tratamento das amiloidoses secundárias às doenças neoplásicas e inflamatórias crônicas. Por isso, os pacientes com estas condições predisponentes deveriam, a princípio, ser tratados agressivamente na tentativa de reduzir a carga do precursor amiloide e prevenir o depósito.

A maior efetividade do tratamento da causa primária é exemplificada no melhor prognóstico da artrite reumatoide juvenil e do adulto quando da utilização de substâncias citotóxicas e das novas terapêuticas biológicas. De fato, estudos recentes identificaram que o bloqueio específico de algumas citocinas pró-inflamatórias (interleucina [IL]-1β, fator de necrose tumoral alfa [TNF-a], IL-6) é mais efetivo em alguns casos de amiloidose AA secundária a doenças reumatológicas e autoinflamatórias. O emprego destas terapias modernas na artrite reumatoide (AR) e na espondilite anquilosante parece reduzir o depósito amiloide AA e reverter doença amiloide já estabelecida. Alguns trabalhos sugerem eficácia com o uso de alguns anti-TNFa, particularmente com o etanercepte e o infliximabe. Existem também evidências da eficácia do anticorpo anti-IL-6 (tocilizumabe) na amiloidose AA secundária a poliartrite crônica juvenil e a AR do adulto.

O clássico uso da colchicina no tratamento da febre familiar do Mediterrâneo, além de prevenir ataques febris, também se mostrou comprovadamente efetivo na redução do depósito amiloide, preservando função renal e aumentando a sobrevida ao longo do tempo na dose de 0,6 a 1,2 mg/dia. Mesmo nos pacientes com síndrome nefrótica devido a amiloide AA, a colchicina pode prevenir a progressão da doença e reduzir a excreção renal de proteína. Para isso, doses de colchicina de 1,5 a 2,0 mg/dia são necessárias, e os melhores resultados são obtidos quando os níveis de creatinina são menores que 1,5 mg/dℓ. A colchicina não é eficaz em pacientes que já apresentam insuficiência renal crônica, porém pode prevenir a recorrência da doença após o transplante.

A colchicina também parece exercer efeitos adicionais na amiloidose AL, principalmente quando associada à melfalana e à prednisolona. A realização de plasmaférese e o transplante hepático também parecem ser efetivos como redutores da amiloidose familiar por TTR, assim como o transplante renal para a amiloidose causada pela b_2-microglobulina (Ab_2M).

Medidas de suporte são particularmente importantes no acompanhamento destes pacientes, por tornarem a piora da insuficiência de um determinado órgão mais lenta, como por exemplo, o controle rigoroso dos níveis pressóricos na amiloidose renal. O transplante hepático, renal e cardíaco pode ser necessário em casos extremos, particularmente na amiloidose do tipo AA. A utilização de determinadas substâncias, como digital e bloqueadores de cálcio, deve ser cuidadosa nos casos com envolvimento cardíaco, pois pode agravar a função miocárdica.

Até o momento, a história natural da amiloidose sistêmica é invariavelmente a sua progressão para um desfecho fatal. A dissolução dos depósitos amiloides *in vivo* carece de maiores estudos, principalmente nas amiloidoses AA e AL. Assim, o maior progresso no conhecimento bioquímico da amiloidose pode ser de fundamental importância no seu reconhecimento precoce e no desenvolvimento de terapias específicas.

Capítulo 101

Sarcoidose

Camille Pinto Figueiredo e Jaqueline Barros Lopes

É uma doença inflamatória sistêmica de causa desconhecida, marcada pela formação de granuloma não caseoso em vários órgãos, sendo os pulmões e os linfonodos hilares e mediastinais os locais mais afetados. A primeira descrição de sarcoidose foi em 1878, quando Jonathan Hutchinson descreveu uma lesão cutânea tipo placa, simétrica, não dolorosa, considerada como manifestação de gota.[1] O termo sarcoidose surgiu em 1899 após estudos histológicos de Cesar Boeck, com achados patológicos de lesão cutânea semelhantes ao sarcoma, denominando-a *sarcoma-like*.[2] A palavra sarcoidose deriva do grego *eidos*, que significa "como, igual a" e *osis*, significando "condição".

A doença pode ser autolimitada ou crônica, com períodos de surto intercalados por períodos de remissão. A grande variedade de manifestações clínicas fortalece a hipótese de causa multifatorial, cada uma levando a diferentes sinais e sintomas e, assim, a diferentes modos de apresentação da doença. Os recentes avanços em biologia molecular têm auxiliado no entendimento da patogênese da doença, com melhora no diagnóstico e tratamento desta complexa condição.[3]

Epidemiologia

É uma doença cuja incidência varia conforme a idade, sexo, raça e origem geográfica.[4] Na população norte-americana, a sarcoidose afeta, principalmente, indivíduos negros. Há preponderância do sexo feminino e mais comumente se apresenta em jovens adultos com idades entre 20 e 40 anos. Crianças de ambos os sexos podem desenvolver a doença que normalmente tem resolução espontânea mas algumas podem sofrer complicações residuais. Curiosamente, os casos de sarcoidose são mais frequentes nos meses de inverno e primavera.[5]

Embora a incidência da sarcoidose seja altamente variável, um grande estudo de casos para rastreamento de massas encontradas em radiografias de tórax mostrou incidência estimada de 20 casos por 100.000 habitantes.[2]

Alguns estudos indicam que a sarcoidose em negros se apresenta de maneira aguda e com maior gravidade do que em indivíduos de outras raças.[6] Indivíduos da raça branca tendem a apresentar doença assintomática e crônica. Logo, a maior frequência de acometimento agudo da doença em negros pode explicar a incidência elevada de sarcoidose nessa população. Além disso, fatores como o grande número de pessoas com início assintomático e as diversas manifestações clínicas dificultam a exata caracterização da doença, levando ao subdiagnóstico da sarcoidose em algumas regiões do mundo.[7]

Há poucos estudos que determinam a prevalência da sarcoidose no Brasil. Recentemente um trabalho multicêntrico analisou, retrospectivamente, 500 biopsias de granulomas pulmonares em todo o mundo. Verificou-se que infecções e sarcoidose foram responsáveis pela maioria das causas de granulomas pulmonares. No Brasil foi encontrada prevalência de 12% de sarcoidose e em 38% dos casos não foi encontrada uma causa definida.[8]

A mortalidade é similar em todas as raças e aproximadamente um quarto dos pacientes com sarcoidose crônica morre de falência respiratória.[9]

Etiopatogenia

Apesar dos inúmeros estudos sobre as causas da sarcoidose, sua etiologia permanece desconhecida e a patogênese ainda não foi completamente elucidada. Entre as razões para a falta de uma definição exata da etiologia

da doença estão:

- Heterogeneidade das manifestações clínicas entre indivíduos e grupos étnicos
- Sobreposição com outras doenças
- Ausência de modelos animais universalmente aceitos
- Inexistência de testes diagnósticos específicos.

É consenso que a sarcoidose seja decorrente de uma resposta imune exacerbada, desencadeada por antígeno(s) não identificado(s) em indivíduos geneticamente suscetíveis (Tabela 101.1).[10]

Diversos patógenos podem induzir resposta inflamatória granulomatosa em modelos animais e em humanos (Figura 101.1). É muito comum que casos investigados para sarcoidose apresentem alguma doença granulomatosa específica paralelamente como beriliose, pneumonite por hipersensibilidade, infecções fúngicas ou micobacterioses.

Evidências sugerem que a sarcoidose seja causada por mais de um fator desencadeante. Indivíduos suscetíveis expostos a antígenos tais como alguns germes, e estimulados por partículas inorgânicas, iniciam um processo inflamatório que leva a exuberante resposta inflamatória granulomatosa.[11]

Achados recentes, a partir do estudo de nanopartículas, nas pessoas que sobreviveram ao ataque terrorista ao World Trade Center (2001), fortalecem a teoria de que a sarcoidose é uma doença ocupacional e ambiental, que surge após a exposição do indivíduo a estímulos inflamatórios que serviriam de gatilho para a doença.[11]

Tabela 101.1 Causas de doenças granulomatosas.

Doença	Causas
Agentes infecciosos	Micobactérias (tuberculose, micobactéria atípica) Fungos (paracoccidioidomicose, histoplasmose) Bactérias (brucelose, clamídia) Espiroquetas (sífilis) Parasitas (leishmaniose, toxoplasmose)
Exposição ambiental ou ocupacional	Agentes orgânicos (pneumonia por hipersensibilidade a proteínas animais) Agentes inorgânicos (alumínio, talco, berílio, titânio, zircônio) Medicações (pneumonite por metotrexato)
Neoplasias	Linfomas Tumores relacionados com granulomas
Doenças Autoimunes	Granulomatose com poliangiite (anteriormente denominada granulomatose de Wegener) Cirrose biliar primária Granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente denominada Churg-Strauss)
Outras	Sarcoidose

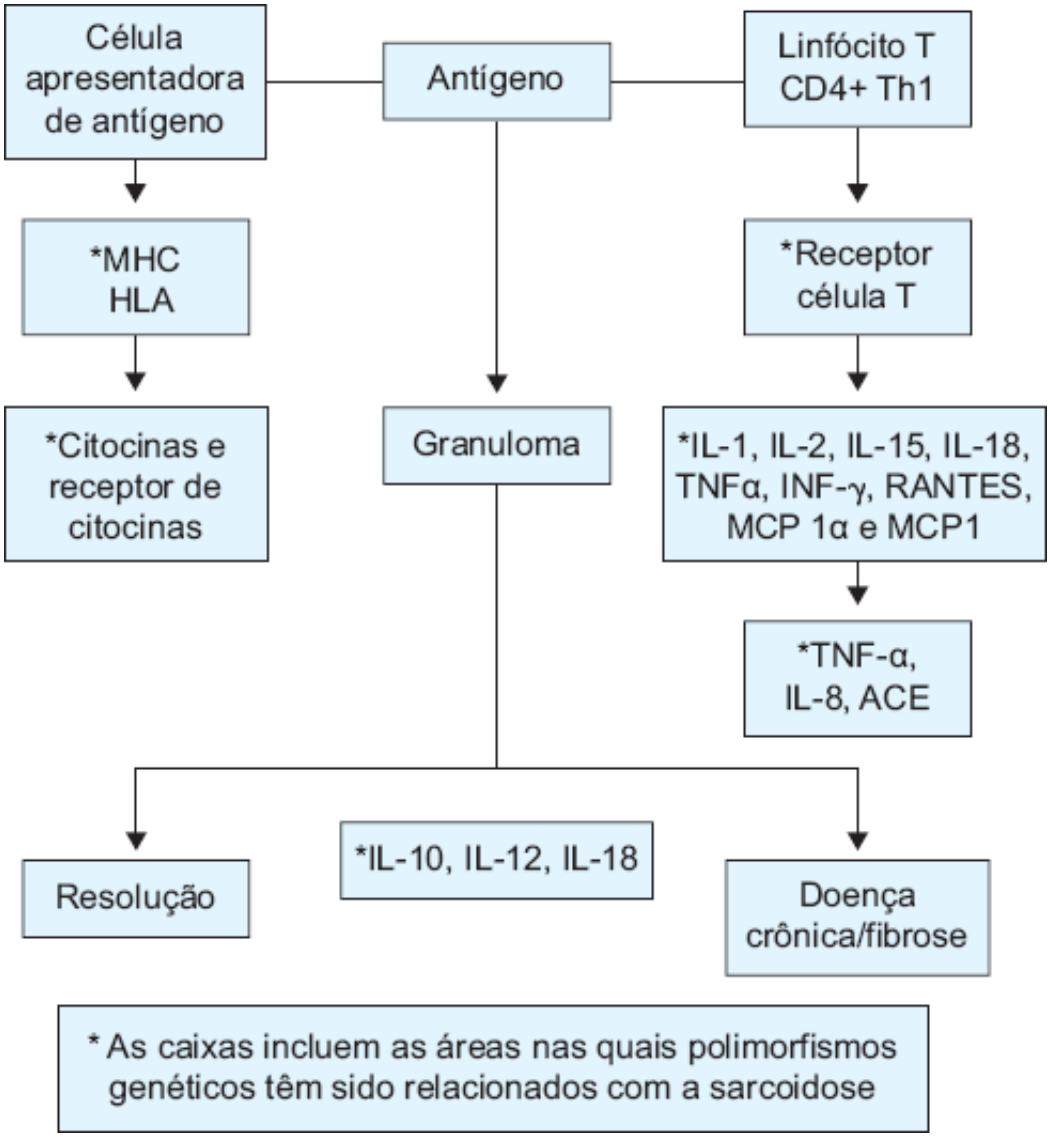

Figura 101.1 Resposta imune iniciada com a presença de um antígeno desconhecido ao linfócito T levando à formação de um granuloma.

Além disso, outros estudos sobre a flora de locais fechados, inclusive ambientes de trabalho, demonstram que uma grande variedade de germes funciona como antígeno estimulador para uma acentuada resposta imune em um local inflamatório.[11]

O estudo A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) demonstrou que agricultores e indivíduos expostos a odores de mofo, bolor ou pesticidas industriais apresentam risco moderado de desenvolver sarcoidose (OR = 1,5). Entretanto, nesse mesmo estudo, o tabagismo exibiu associação inversa ao risco de sarcoidose.[12]

Especula-se que a deposição de antígenos microbiológicos e partículas inorgânicas, acopladas a proteínas específicas do indivíduo em um granuloma, iniciem uma estimulação antigênica de linfócitos T e ativação macrofágica via MHC-II (*major histocompatibility complex II*).[13]

Os linfócitos são direcionados para uma resposta inflamatória Th1 exacerbada, com produção excessiva de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interferona gama (INF-γ), assim como interleucina (IL)-2 e IL-15. As citocinas IL-12 e IL-18 também estão elevadas, o que induz ainda mais a produção de INF-γ, além de estimular a diferenciação de linfócitos Th0 em células Th1 ativas, perpetuando a resposta inflamatória.[13] Os linfócitos CD4+ são essenciais na patogênese da sarcoidose, já que são considerados o "gatilho" para a formação do granuloma inicial.[12] Todos esses achados imunológicos são considerados básicos na patogênese da sarcoidose, pois independem da manifestação clínica estudada.

Estudos genéticos têm identificado o gene BTNL2 (*butyrophilin-like 2*), localizado na região do MHC e relacionado com a ativação e a regulação de linfócito T, como fator de suscetibilidade para o desenvolvimento de sarcoidose.[12,14]

Antígenos leucocitários humanos (HLA) do subtipo DR e classe 2 estão associados à maioria das doenças

inflamatórias, incluindo a sarcoidose. Dessa maneira, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15 têm sido associados a aumento do risco de desenvolver a doença.[14]

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da sarcoidose são muito variadas, podem ser difusas ou haver o envolvimento de um único órgão ou sistema. Embora seja possível que o paciente esteja assintomático, em quase 100% dos casos a radiografia de tórax se apresenta com alterações; razão pela qual a sarcoidose é muitas vezes diagnosticada como um achado de radiografias de tórax realizadas por outra razão, podendo ou não evoluir para doença sintomática.

Sistêmicas

A maioria dos indivíduos com sarcoidose apresenta sintomas sistêmicos como fadiga, anorexia, perda de peso e febre. Em 20 a 50% dos pacientes com manifestações agudas da doença podemos ainda encontrar a tríade de eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral e artrite, padrão conhecido como síndrome de Löfgren. A síndrome de Löfgren é autolimitada e encerra um bom prognóstico no que diz respeito à sarcoidose sistêmica e, resolvendo-se no primeiro ano, geralmente em até 2 meses, em mais de 90% dos casos, porém em situações raras, o curso pode ser prolongado.

Respiratórias

O envolvimento pulmonar ocorre, em algum momento da evolução da doença, em quase 100% dos casos de sarcoidose. Mesmo naqueles casos em que o acometimento extratorácico domina as manifestações clínicas, o pulmão está afetado de modo subclínico em grande parte das vezes.

Devido ao acometimento torácico extremamente frequente envolvendo pulmões e linfonodos mediastinais, o paciente com sarcoidose geralmente apresenta sintomas respiratórios, acompanhados ou não de acometimentos cutâneo, ocular ou de outros órgãos. Muitos pacientes relatam falta de ar, dor torácica e tosse.

O acometimento do parênquima pulmonar aparece tipicamente como doença intersticial, envolvendo alvéolos, vasos e bronquíolos, produzindo achados clínicos de restrição pulmonar, alterações em trocas gasosas e estertores pulmonares.

As vias respiratórias também podem ser afetadas pela doença granulomatosa. Limitação do fluxo de ar para os pulmões é a apresentação mais comum, mimetizando quadros de asma e metade das biopsias endobrônquicas evidencia acometimento granulomatoso desta região.[15]

O envolvimento do trato sinonasal é descrito em 2 a 18% dos casos, levando a congestão nasal e, em casos graves, destruição de palato e desfiguração por lúpus pérnio.

Sistema linfático

Linfadenopatia periférica ou intratorácica é muito comum, com alargamento de hilo pulmonar em radiografias de tórax encontrado em mais de 90% dos pacientes. A linfadenopatia periférica raramente leva a repercussões clínicas, os gânglios são indolores e só causam problemas se houver invasão de outros órgãos ou de vasos sanguíneos.[10]

Olhos

Lesões oftálmicas aparecem em 25% dos doentes, algumas vezes levando à cegueira. O sintoma clássico é de uveíte anterior de início súbito, com sensação de visão borrada, fotofobia e lacrimejamento intenso. Normalmente há resolução espontânea em até 1 ano. É comum o aparecimento de pequenos nódulos amarelados na conjuntiva ocular.[10]

Pele

Aproximadamente 25% dos pacientes apresentarão uma ou mais manifestações cutâneas. Estas lesões variam de pequenos nódulos de eritema nodoso a grandes placas, pápulas ou máculas, frequentemente sobre cicatrizes e tatuagens. O achado de eritema nodoso em um indivíduo faz o médico considerar presença de infecções, doença autoimune concomitante ou sarcoidose. Assim, na presença de eritema nodoso, radiografias de tórax devem ser realizadas para que a presença de linfadenopatia hilar seja investigada.

O lúpus pérnio é uma lesão caracterizada por pequena placa endurecida e violácea, especialmente em bochechas, nariz, lábios e orelhas. Esta lesão mostra predileção por negros e pode ser extremamente desfigurante, causando invasão de tecido cartilaginoso e ósseo.[10]

Sistema musculoesquelético

O envolvimento assintomático do sistema musculoesquelético por granulomas pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes com sarcoidose sistêmica. Apenas 1 a 2% apresentam sintomatologia.[16]

Há 3 tipos de miopatias: aguda, nodular e forma crônica. A mais comum é a forma crônica, que se apresenta como perda lenta e gradual da força muscular, sem alteração de enzimas musculares.[16]

Poliartrite aguda pode ser vista em mais de 40% dos pacientes, mas geralmente é autolimitada. Artrite crônica ou recorrente é rara, e acomete apenas de 1 a 4% dos indivíduos. A forma clínica mais comum de apresentação do envolvimento ósseo sarcoidótico é a dactilite, e a história natural varia desde raros casos de recuperação a casos progressivos ou até mesmo autoamputação.[17]

O envolvimento ósseo clinicamente significante é raro (< 2 a 5%), e normalmente está associado à doença multissistêmica crônica (lúpus pérnio, uveíte crônica) e não responsiva ao tratamento. A manifestação mais comum é osteíte cistoide, caracterizada por lesões císticas principalmente em pequenos ossos das mãos e dos pés. Podem ocorrer lesões císticas, reticulares ou destrutivas, que envolvem mais comumente esses locais, principalmente as falanges distal e média das mãos e dos pés, que podem afetar também qualquer porção do esqueleto axial ou apendicular. Esse tipo de lesão cística em ossos maiores deve ser diferenciado, por exemplo, de metástases ósseas e mieloma. Lesões líticas são raras e podem ser observadas em vértebras, ossos longos, pelve e escápula.[18]

Coração

O diagnóstico precoce de acometimento cardíaco na sarcoidose é essencial, já que o tratamento rápido e agressivo é determinante para o prognóstico da doença. Embora o comprometimento cardíaco grave seja evidenciado em apenas 5 a 10% dos pacientes, alguns casos sem diagnóstico prévio evoluem para morte súbita. Em um estudo de necropsias de 38 pacientes com sarcoidose foi verificada uma incidência de acometimento cardíaco em torno de 76%, sendo responsável por metade de todas as mortes. Em apenas 29% das mortes o diagnóstico de sarcoidose cardíaca foi realizado antes do óbito.[19]

Aproximadamente metade dos pacientes com sarcoidose cardíaca apresentam anormalidades no eletrocardiograma com relação ao ritmo, condução ou repolarização.

Outras manifestações cardíacas incluem disfunção do músculo papilar, cardiomiopatia infiltrativa com insuficiência cardíaca e pericardite.

A cintigrafia miocárdica é usada para confirmar o diagnóstico, embora as alterações encontradas não sejam específicas de sarcoidose. O ecocardiograma pode detectar redução da função ventricular, anormalidades valvares, derrame pericárdico e aneurisma ventricular secundário à sarcoidose.[10]

Rins

Embora glomerulopatias e nefrite intersticiais (com ou sem granuloma) façam parte do espectro das patologias renais na sarcoidose, o acometimento renal clínico e sintomático é raro.

Por outro lado, a superprodução de 1,25-hidroxivitamina D sintetizada pela células epitelioides do granuloma é comum e pode causar aumento na absorção de cálcio intestinal, que resulta em hipercalciúria, com ou sem hipercalcemia. Logo, essa maior eliminação de cálcio na urina pode causar nefrocalcinose secundariamente à insuficiência renal.[10]

Fígado

Cerca de 40 a 70% dos pacientes com sarcoidose apresentam acometimento granulomatoso do fígado na biopsia, embora seja rara a disfunção hepática. Menos de um terço dos indivíduos com lesão hepática evoluem com hepatomegalia ou padrão colestático em exames laboratoriais.[10]

Parótidas e glândulas salivares

Pode ocorrer o envolvimento das glândulas exócrinas, incluindo as glândulas salivares em 3 a 9% dos pacientes.[7] Existem vários relatos de xerostomia e ceratoconjuntivite *sicca* em pacientes com sarcoidose, podendo ser bastante difícil distingui-la da síndrome de Sjögren. A sarcoidose deve ser suspeitada quando na presença de sintomas com imunologia negativa para a síndrome de Sjögren, principalmente na presença de outros sinais sugestivos de sarcoidose, tais como adenopatia hilar ou infiltrados pulmonares. Um estudo mostrou alterações granulomatosas em 93% dos casos nas biopsias de parótidas de pacientes com suspeita radiológica ou evidência clínica de sarcoidose, mas sem aparentemente sintomas de síndrome *sicca*.[20]

Sistema nervoso

Manifestações neurológicas ocorrem em 5 a 20% dos casos, e os sintomas podem ser leves ou graves. Metade dos casos de neurossarcoidose podem apresentar sintomas neurológicos antes mesmo que o diagnóstico de sarcoidose sistêmica seja evidente.[21]

Meningite pode aparecer de forma aguda ou pode ser recorrente, com um curso crônico. A presença de hidrocefalia grave secundária a granuloma de quarto ventrículo pode requerer tratamento urgente.

Convulsões acometem 5 a 22% dos casos de pacientes com lesões intra-axiais.

Um achado característico de neurossarcoidose é o envolvimento de hipotálamo e hipófise. Este acometimento pode causar diabetes insípido, que apresenta sintomas de poliúria e polidipsia. Outras manifestações incluem hipotireoidismo, amenorreia, galactorreia, distúrbios do sono, ganho de peso, alteração de temperatura e alterações de personalidade. Algumas outras alterações neuropsiquiátricas podem estar presentes como psicose, demência, depressão, alucinações e encefalopatia.

O acometimento periférico do sistema nervoso também pode ocorrer, e a paralisia facial periférica é a apresentação mais comum, isoladamente ou associada a múltiplas alterações de outros pares cranianos. Outras neuropatias acometem mais de 20% dos indivíduos portadores de sarcoidose e podem se apresentar como neuropatia distal simétrica, mononeurite multiplex ou polineuropatia desmielinizante crônica.[16]

Diagnóstico

- História médica completa (incluindo história familiar), com ênfase na exposição ocupacional e ambiental
- Exame físico, procurando alteração cutânea, ocular, pulmonar, cardíaca, hepática, esplênica ou neurológica

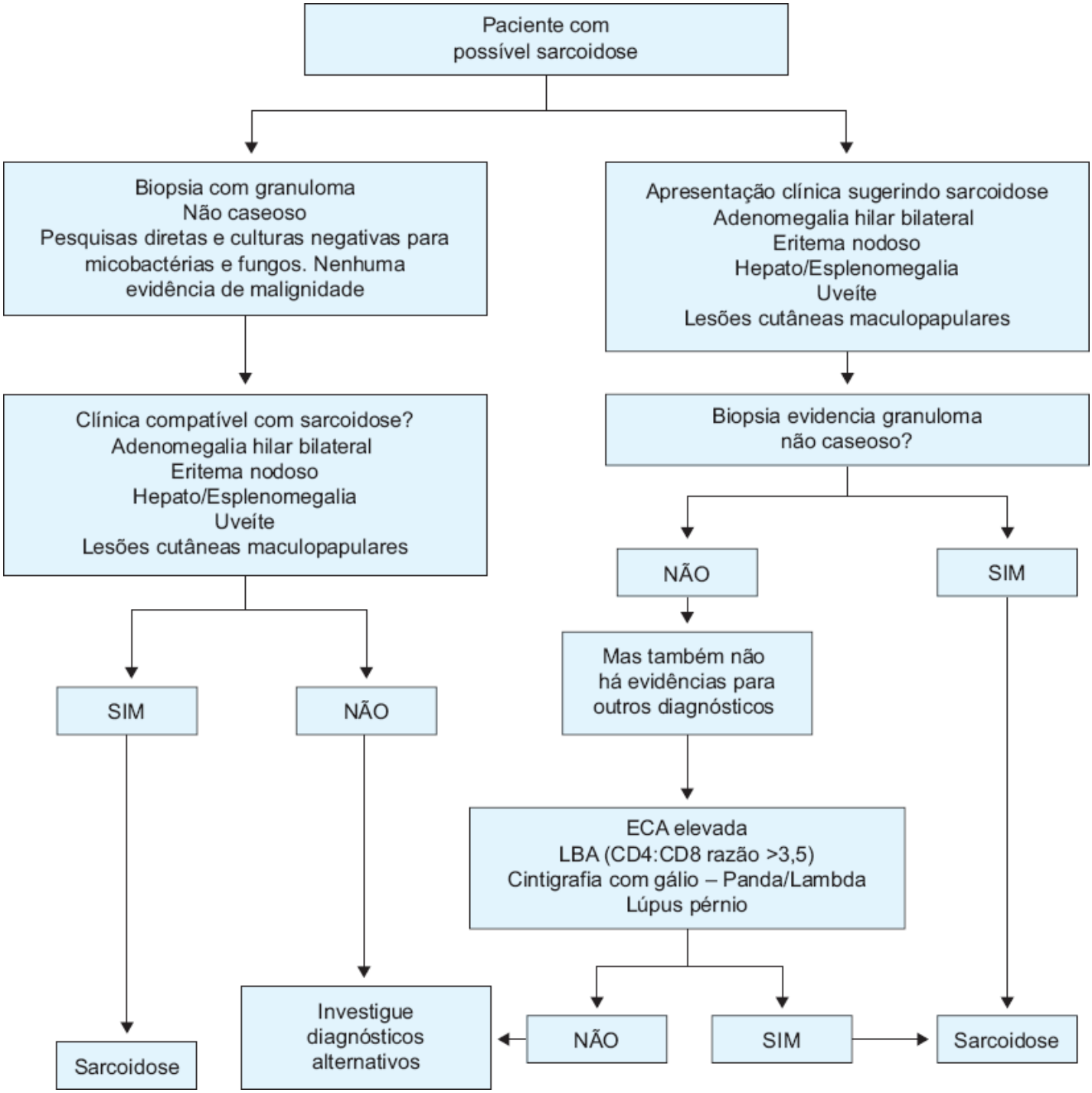

Figura 101.2 Algoritmo para pacientes com possível sarcoidose. ECA = enzima conversora da angiotensina; LBA = lavado broncoalveolar.

- Radiografia de tórax
- Hemograma completo
- Bioquímica: cálcio sérico, função hepática e renal, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação (VHS), enzima conversora da angiotensina (ECA)
- Calciúria de 24 h
- Eletrocardiograma (ECG)
- Exame oftalmológico de rotina
- Derivado proteico purificado (PPD)
- Outros testes, dependendo das manifestações clínicas e da suspeita de envolvimento de órgãos específicos.

O principal achado patológico de sarcoidose é um granuloma, em geral não necrosante, mas em raras ocasiões pode se apresentar com necrose central. As fontes mais adequadas de amostras de tecidos são a pele afetada, os linfonodos localizados junto à pele e os granulomas localizados na conjuntiva. O exame de uma amostra de qualquer um desses tecidos é acurado em 87% dos casos. Ocasionalmente, é necessária a coleta de uma amostra de

tecido pulmonar, hepático ou muscular.

A presença de granuloma não é específica da sarcoidose, já que muitas outras doenças podem causar granulomas. Dentre essas condições que podem provocar confusão com a sarcoidose destacam-se a tuberculose e as micoses profundas, embora na maioria das vezes ocorra necrose caseosa do granuloma.

Algumas neoplasias malignas também apresentam reação granulomatosa, como linfoma, tumores epitelioides e câncer de mama ou pulmão.

Radiografias e tomografias computadorizadas (TC) de tórax, além de provas de função pulmonar, podem mostrar envolvimento intratorácico da sarcoidose, que é encontrado em mais de 90% dos indivíduos (Figuras 101.3 e 101.4). A TC de tórax não é usada como exame de rotina para o diagnóstico de sarcoidose devido ao alto custo, apesar de alguns achados serem característicos da doença, como adenopatia mediastinal e hilar, doença pulmonar com predomínio em lobos superiores, irregularidades peribrônquicas e micronódulos subpleurais. Além disso, a TC pode ajudar principalmente no diagnóstico de sarcoidose extrapulmonar, como as formas neurológica e ocular.

As reações intradérmicas são citadas por alguns autores na investigação dos pacientes com sarcoidose. No quadro agudo da doença, classicamente esses testes são não reatores devido à mobilização dos linfócitos T/CD4 do sangue periférico, causando anergia. As reações intradérmicas são importantes também na investigação das causas infecciosas, sobretudo nos países tropicais. Por essa razão, também é comum a realização do teste cutâneo da tuberculina (PPD), pois, uma vez negativo, pode ser assegurado de que não se trata de um caso de tuberculose.

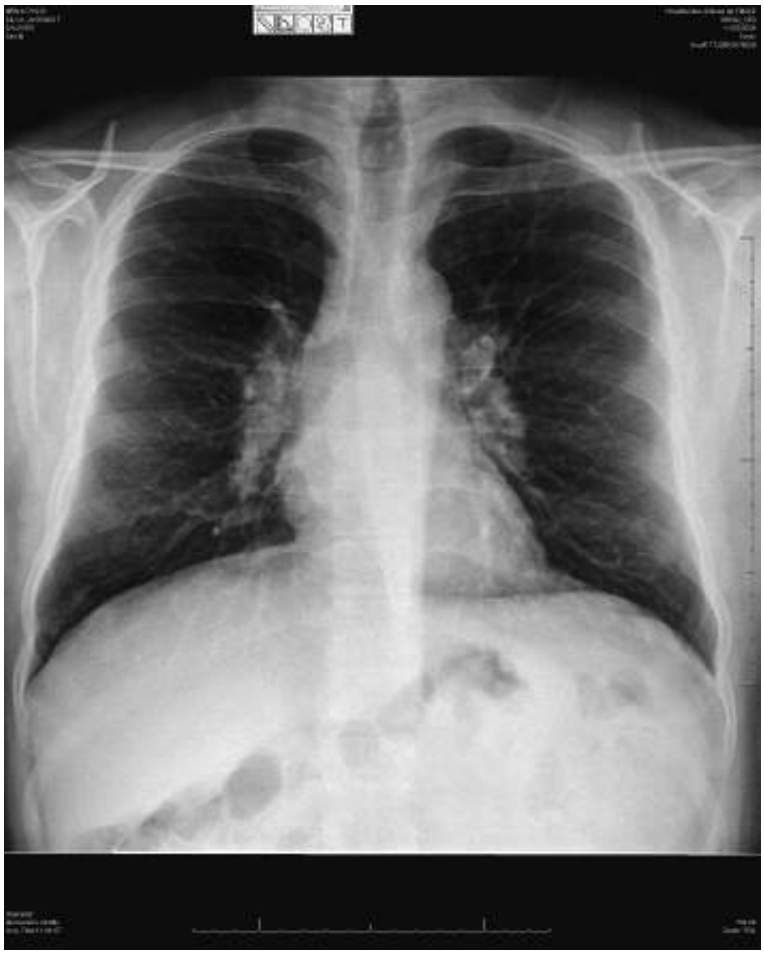

Figura 101.3 Sarcoidose. Radiografia do tórax – Adenomegalia hilar bilateral.

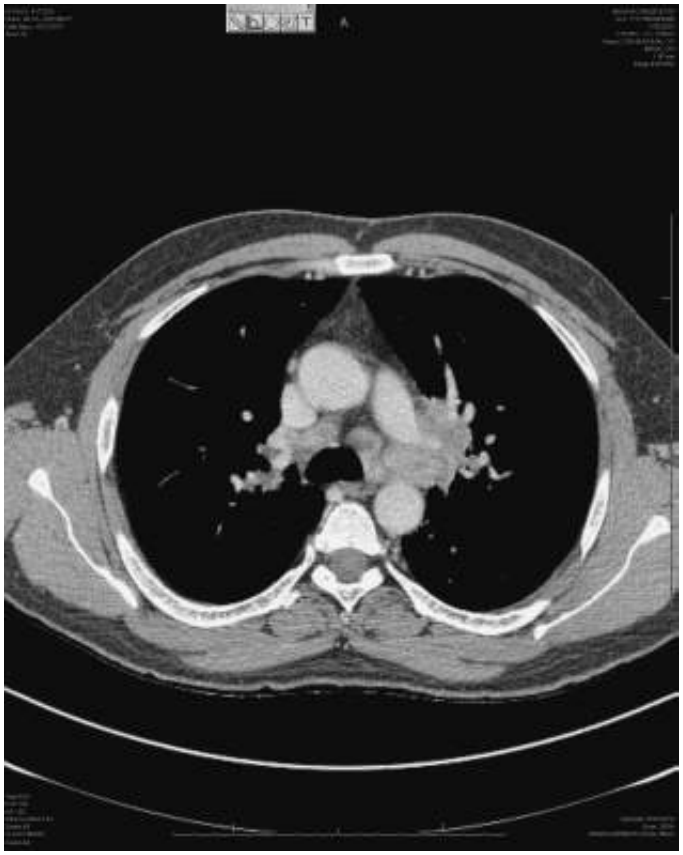

Figura 101.4 Sarcoidose. Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução do mesmo paciente da Figura 101.3, mostrando adenomegalia paratraqueal.

Existe uma prova para diagnóstico de sarcoidose, que raramente é encontrada no Brasil, chamada de teste de Kveim-Siltzbach. Consiste na injeção intradérmica de um antígeno obtido a partir de um macerado de linfonodo ou baço acometido por sarcoidose. A prova é positiva quando se forma uma pápula ou um nódulo duro no local da injecção. O exame histológico da biopsia dessa reação mostra tratar-se de um granuloma não necrosado. Este teste tem sido cada vez menos indicado em virtude de outras técnicas diagnósticas, como, por exemplo, lavado broncoalveolar e biopsia transbrônquica.

A ressonância nuclear magnética (RNM) é útil nos casos de sarcoidose extrapulmonar para evidenciar o acometimento de locais específicos como sistema musculoesquelético e sistema nervoso. A RMN é o exame de escolha no diagnóstico da miopatia sarcoidótica nodular, a qual se apresenta como uma lesão focal bem demarcada com formato estrelado e atenuação do sinal no centro do nódulo, rodeado por uma área de sinal de alta intensidade, frequentemente acometendo a junção musculotendínea. A cintigrafia com o isótopo 67 do Gálio (^{67}Ga) é útil no *screening* do local a ser examinado.

A cintigrafia do corpo inteiro com ^{67}Ga também tem sido utilizada como marcador de atividade principalmente para as lesões miopáticas da sarcoidose, uma vez que a sensibilidade é maior naqueles pacientes que têm maiores níveis de ECA, sugerindo uma relação entre a captação do radioisótopo e atividade no granuloma. A hiperconcentração do radiofármaco nas glândulas parótidas e lacrimais, em grau acentuado e normal na nasofaringe é descrita como sinal "panda" e característica de sarcoidose. No mediastino, o acúmulo do radiofármaco em grau acentuado foi descrito como sinal "lambda", também característico de sarcoidose.

O PET *scan* (*positron emission tomography scanning*) também pode ser utilizado na sarcoidose para determinar atividade de doença, porém se faz mais útil na diferenciação entre sarcoidose óssea e malignidade. Ocasionalmente esta técnica pode ser empregada para detectar possíveis locais de biopsia.

Embora existam alguns padrões radiológicos de envolvimento ósseo, as anormalidades encontradas não são específicas. Alterações radiológicas típicas incluem cistos e lesões destrutivas com esclerose e reação periosteal nas falanges e nos ossos do metatarso. A osteólise é o padrão radiológico predominante, aparecendo como uma osteopenia generalizada com padrão trabecular ou "entrelaçado". Geralmente a região cortical é poupada, assim como os espaços articulares. Os cistos são lesões focais pequenas, porém cistos grandes podem envolver tanto o córtex quanto a medula, predispondo a fratura patológica.

Avaliação laboratorial

Testes laboratoriais de rotina podem mostrar hiperglobulinemia, hipercalcemia ou aumento de fosfatase alcalina. A produção aumentada de calcitriol (1,25-hidroxivitamina D) pode levar à supressão do paratormônio (PTH). A elevação da concentração sérica da enzima conversora de angiotensina (ECA) está presente em 24% a 76% dos pacientes. Apesar do pequeno valor preditivo, a dosagem da ECA se mantém como único marcador sorológico de sarcoidose.

A atividade da ECA no lavado broncoalveolar (LBA) é melhor marcador para gravidade da sarcoidose do que as concentrações séricas desta enzima. Além disso, o LBA pode ser usado como coadjuvante diagnóstico por demonstrar um padrão de alveolite linfocítica (contagem de linfócitos > 15%) e a razão linfócito T CD4+/CD8+ acima de 3,5, presente em mais de 50% dos pacientes.

A análise do liquor (LCR) também é de grande ajuda, embora não específica. O LCR da maioria dos pacientes, principalmente aqueles com acometimento meníngeo, mostra pleocitose mononuclear (10 a 100 células/mm^2), glicose < 30 mg/dℓ e elevada pressão. Aumento dos títulos de IgG no LCR, além de banda oligoclonal podem ser observados em alguns pacientes.

Biomarcadores de atividade

Alguns potenciais biomarcadores para detectar atividade de doença estão sob investigação. A quitotriosidase é uma enzima quitinolítica e um marcador de ativação de monócito/macrófago. Apresenta-se muito elevada em várias doenças lisossômicas de depósito. A atividade da quitotriosidase também está elevada em um grande número de condições não metabólicas, incluindo aterosclerose, sarcoidose, talassemia beta ou malária. Esta enzima induz um aumento da expressão de citocinas Th2, e pode ser usada para a avaliação de atividade e prognóstico da sarcoidose, com sensibilidade acima de 90%.

O receptor de IL-2 pode estar elevado no LBA de pacientes com sarcoidose, tendo valor prognóstico nos casos de acometimento extrapulmonar.

Tratamento

A terapia mais satisfatória nos casos de sarcoidose é o não tratamento. Os pacientes devem ser inicialmente observados sem nenhuma medicação, já que existe uma grande probabilidade de remissão espontânea da doença.

Corticoide sistêmico

Como regra geral, a corticoterapia oral é indicada como primeira linha de tratamento para as formas graves de sarcoidose ocular, neurológica ou cardíaca, hipercalcemia maligna, doença pulmonar sintomática ou progressiva estágio II e estágio III. A dose varia de 0,5 a 1 mg/kg/dia, dependendo da gravidade da doença, com redução progressiva da dose de acordo com o controle do quadro. Algumas vezes é necessária a pulsoterapia com metilprednisolona 1,0 g/dia/intravenosa, por 3 dias consecutivos.

O uso de corticoide tópico nas formas de colírio, loções, cremes, pomadas ou injeção intralesional depende do tipo de sarcoidose e da gravidade do caso.

Imunossupressores

A azatioprina (AZA), o metotrexato (MTX), e o micofenolato de mofetila (MMF) são os agentes imunossupressores mais utilizados e que apresentam eficácia semelhante. Não existem estudos randomizados que definam a melhor terapêutica para os casos de sarcoidose.

O MTX é o mais usado, na dose usual de 7,5 a 15 mg/semana, associado ao ácido fólico, sendo necessário o acompanhamento do indivíduo, com exames laboratoriais a cada 3 meses para avaliar contagem de células do sangue e função hepática. A AZA é normalmente prescrita na dose de 150 a 200 mg/dia e também requer os mesmos cuidados no acompanhamento laboratorial.

O MMF é usado na dose de 1,0 g/dia (dividido em duas doses), geralmente tem indicação nas formas cutânea e

renal da sarcoidose, mas os efeitos adversos gastrintestinais, diarreia e náuseas podem limitar o seu uso. Pode ser utilizado em combinação com o infliximabe.

A ciclofosfamida é reservada para os casos refratários de sarcoidose e a dose varia de 0,5 g/m^2 até o máximo de 1,0 g/m^2. Contagem celular, função renal e hepática devem ser monitorados mensalmente.

Anti-TNF

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que antagoniza os efeitos biológicos do TNF-α por se ligar à sua forma solúvel e transmembrana, inibindo a ligação com seu receptor. Há algumas evidências do uso de infliximabe em sarcoidose refratária, principalmente neurossarcoidose, e parece ser mais efetivo que a ciclofosfamida. A dose prescrita é de 5 mg/kg/intravenosa nas semanas zero, 2, 6 e a partir de então a cada 8 semanas.

O etanercepte é outro agente anti-TNF, mas há algumas poucas evidências que mostrem menor eficácia em relação ao infliximabe.

Prognóstico

Não se sabe o motivo de alguns pacientes apresentarem remissão completa do quadro e outros evoluírem para formas graves ou crônicas da sarcoidose, no entanto, podemos determinar o prognóstico geral de acordo com a forma inicial de apresentação da doença.

- Estágio I: presença de adenopatia hilar sem infiltrado pulmonar na radiografia de tórax; ocorre remissão completa em 60 a 80% dos casos
- Estágio II: adenopatia hilar com infiltrado pulmonar; remissão em 50 a 60% dos casos
- Estágio I: presença de infiltrado pulmonar sem adenopatia hilar; ocorre remissão em menos de 30% dos casos.

Pacientes com síndrome de Löfgren têm o melhor prognóstico. Embora de modo geral os pacientes com sarcoidose apresentem um bom prognóstico, no mínimo 50% dos casos mantêm pelo menos um grau leve de disfunção permanente dos órgãos afetados.

Raça negra, início de doença acima dos 40 anos de idade, sintomatologia com 6 meses de duração, ausência de eritema nodoso, presença de esplenomegalia, envolvimento de mais de três órgãos ou sistemas e estágio III de acometimento pulmonar são as variáveis clínicas que estão associadas a pior prognóstico da doença.

Capítulo 102

Doenças Hematológicas com Repercussão Reumatológica

Luiz Carlos Latorre

Uma série de doenças hematológicas não raramente mostra sintomas articulares ou musculoesqueléticos como parte de sua história natural. Essas manifestações clínicas podem ser confundidas com algumas doenças reumatológicas comuns, devendo ser bem compreendidas para um adequado diagnóstico diferencial.

Um histórico médico cuidadoso, bem como exame físico detalhado e criteriosa escolha de exames subsidiários auxiliam no diagnóstico, terapêutica precoce e orientação ao paciente evitando, com isso, disfunções articulares e musculares.[1]

As doenças hematológicas que mais apresentam sintomas articulares são mostradas na Tabela 102.1.

Neoplasias

Leucemias

Os sintomas articulares nas leucemias ocorrem principalmente em crianças, nas quais a forma mais comum é a leucemia linfoide aguda (LLA). Essa doença contribui com 25% das neoplasias antes dos 15 anos de idade. Até 60% dos pacientes acometidos apresentam dores ósseas noturnas, em região metafisária, ou dores articulares que podem ser concomitantes ou até preceder o diagnóstico da leucemia.[2] O envolvimento articular pode variar desde artralgias até artrite franca mono ou poliarticular (joelhos, tornozelos e mãos) que, junto com sintomas constitucionais de febre, adinamia e perda de peso, podem mimetizar artrite juvenil de início sistêmico (doença de Still), lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática e até artrite infecciosa. No adulto, os sintomas articulares da leucemia têm as mesmas características, porém, com frequência bem menor (menos de 15%).[3]

A artropatia leucêmica pode ser decorrente de periostite justa-articular, infiltrado direto em membrana sinovial ou hemorragia intra-articular. A análise imunocitológica do líquido sinovial pode detectar precocemente células leucêmicas no quadro.[4]

O diagnóstico é confirmado por meio das alterações hematológicas típicas, o exame radiológico mostrando linhas radiopacas ou lesões ósseas metafisárias com elevação do periósteo, juntamente com a análise do aspirado de medula.[5]

Tabela 102.1 Doenças hematológicas com repercussão reumatológica.

Neoplasias	Leucemias Linfomas Mieloma múltiplo Linfadenopatia angioimunoblástica
Hemoglobinopatias	Anemia falciforme e variantes Talassemia
Distúrbios da coagulação	Hemofilia clássica (hemofilia A)

	Doença de Christmas (hemofilia B) Doença de von Willebrand

O tratamento da doença neoplásica habitualmente resulta na solução dos sintomas articulares. Analgésicos e anti-inflamatórios são de auxílio sintomático.[6]

Linfomas

Embora existam lesões ósseas em até 50% dos pacientes com linfomas, a maioria é assintomática. Quando surgem os sintomas articulares, estes se manifestam por poliartralgia incaracterística.[5]

A quimioterapia pode acarretar um quadro de gota secundária, resultante da hiperuricemia causada pela destruição de células em divisão rápida. A vasculite leucocitoclástica foi descrita em casos de linfoma de Hodgkin e outros linfomas, possivelmente causada por depósitos de imunocomplexos contendo antígenos neoplásicos.[7] Pode haver infiltrado neoplásico em membrana sinovial e estruturas adjacentes às articulações com sintomatologia articular dolorosa, embora os sintomas mais comuns sejam as dores ósseas.[6,7] A artrite destrutiva em linfoma cutâneo de células T foi descrita, e é possível que seja detectada a presença destas células no líquido sinovial.[8]

O tratamento da doença neoplásica, associado a medidas analgésicas e de suporte, costuma ser eficaz no combate aos sintomas osteoarticulares.[9]

Mieloma múltiplo

Frequentemente está associado a lesões ósseas líticas, osteoporose e fraturas patológicas. Dores lombares e em parede torácica, que pioram com a movimentação, ocorrem em até 60% dos pacientes.[1] Cerca de 30% apresentam osteoporose difusa devido à produção de citocinas secretadas pelas células do mieloma (interleucina-1, fator de necrose tumoral e linfotoxina). Como a doença acomete uma faixa etária de idade avançada, o diferencial entre osteoporose senil pode ser, a princípio, difícil. O exame radiológico, além da osteoporose, pode mostrar lesões líticas bem circunscritas em vértebras, costelas, ossos longos, crânio, esterno e pelve. Lesões expansivas intra ou adjacentes aos ossos envolvidos podem ocorrer (plasmocitomas; Figura 102.1). Em 15% há associação a amiloidose de cadeia leve, e é possível que seja apresentada poliartrite que simula artrite reumatoide.[7]

O diagnóstico é confirmado pela observação de pico monoclonal na eletroforese de proteínas, determinação da proteinúria de Bence-Jones e o aspirado medular com aumento de plasmócitos.[5]

O tratamento, novamente, é direcionado à doença neoplásica, com melhora dos sintomas articulares. Quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea e fixação cirúrgica de ossos longos e vértebras podem estar indicados. Os sintomas articulares melhoram com essas medidas. Novas opções medicamentosas como o bertezomibe e a talidomida parecem melhorar a sobrevida dos pacientes.[9]

Figura 102.1 Tomografia computadorizada de bacia: plasmocitoma (*seta longa*) com lesão lítica em osso ilíaco (*seta curta*) no mieloma múltiplo.

Linfadenopatia angioimunoblástica

É uma doença linfoproliferativa que pode exibir sintomas comuns a algumas doenças reumáticas, especialmente artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren.[10] Embora não seja frequente, pode manifestar-se com poliartralgia ou poliartrite. Predominam no quadro clínico linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, febre, perda de peso, *rash* cutâneo maculopapular.

Anemia hemolítica e hipergamaglobulinemia são comuns.

O diagnóstico confirma-se pela biopsia ganglionar, que mostra a reposição do parênquima normal por infiltrado misto de plasmócitos, imunoblastos e eosinófilos.[10]

Embora a maioria dos pacientes tenha boa evolução, cerca de 30% desenvolverão um linfoma.[11]

Hemoglobinopatias

Anemia falciforme

É doença hereditária caracterizada pela substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina. Com isso, em determinadas situações, especialmente hipoxia, as hemácias assumem o formato de foice, levando a obstrução da microcirculação e consequente sintomatologia. Dos pacientes homozigóticos para a doença (Hb-SS), 80% apresentam sintomas musculoesqueléticos e naqueles com o traço falciforme (Hb-AS), apenas 10% apresentam sintomas.

Outras formas de hemoglobinopatias também podem causar dores osteoarticulares como: hemoglobinopatia C-falciforme (Hb-SC) e hemoglobinopatias talassêmico-falciformes (HbS-α, Hb S-b etc.).

Os sintomas musculoesqueléticos advêm de hemólise ou oclusão vascular decorrente da "falcização" das hemácias.

Essa mudança de formato deriva de condições locais como acidose, hipoxia ou desidratação. Com isso, as crises de dores ósseas, musculares e articulares são características.[12]

O processo oclusivo causa infarto medular, do osso subcondral, trabecular e cortical, bem como da musculatura, promovendo os sintomas.[12]

A artrite franca pode ocorrer de forma mono ou poliarticular associada aos infartos ósseos. Envolvimento

isquêmico de membrana sinovial e osso subcondral podem explicar a artrite.[13,14]

Infartos ósseos localizados em carpos, tarsos e falanges que acarretam edema doloroso de mãos e pés, em crianças entre 6 meses e 2 anos, são conhecidos como síndrome mão-pé.[15]

A osteonecrose de cabeça de fêmur, geralmente bilateral, bem como de outros ossos como úmero e tálus, podem fazer parte da sintomatologia, chegando até a necessitar de prótese cirúrgica (Figura 102.2).[16] São relatados mais casos de osteonecrose de cabeça de fêmur nos casos SC-falciformes que naqueles SS-falciformes.[13]

Figura 102.2 Osteonecrose bilateral de quadris em paciente com anemia falciforme.

Pacientes com anemia falciforme podem apresentar hiperuricemia e gota devido ao alto *turnover* de células vermelhas.[17] e são mais suscetíveis à infecção bacteriana, principalmente osteomielite por salmonela. Apesar de ser pouco recorrente, a artrite séptica pode ocorrer.[18]

O tratamento das crises de "falcização" consiste em medidas de suporte, hidratação, oxigenoterapia, suplementação de ácido fólico e analgésicos. Hidroxiureia e magnésio podem ser úteis na prevenção de "falcização".[19]

Talassemia

São doenças congênitas caracterizadas pelo defeito na síntese de uma ou mais subunidades de hemoglobina. Apenas a talassemia-b causa sintomas musculoesqueléticos. Na forma *major* (anemia de Cooley), há hemólise grave, dependente de transfusão para a sobrevida. Na forma *minor*, as cadeias beta são qualitativamente normais, porém quantitativamente reduzidas.

A hemólise é o ponto básico de toda a sintomatologia. Com a hemólise há expansão da medula óssea, osteoporose, fraturas patológicas, eventualmente com artralgia ou artrite.[1]

O tratamento, além da correção da anemia, é realizado com analgésicos para controlar a sintomatologia.[20] Em crianças, o transplante alogênico de medula óssea e a transferência gênica poderão ser opções promissoras.[6]

Distúrbios da coagulação

Hemofilia

É uma doença herdada ligada ao cromossomo X, recessiva, encontrada quase exclusivamente em homens e caracterizada por apresentar distúrbios da coagulação. A mulher heterozigota geralmente é portadora assintomática.

A hemofilia clássica (hemofilia A) soma 80% dos casos da doença e caracteriza-se pela deficiência da produção de fator VIII. A doença de Christmas (hemofilia B) abrange 20% dos casos de hemofilia e caracteriza-se pela deficiência na produção de fator IX. Ambos ativam o fator X na via intrínseca da coagulação. A sintomatologia clínica nas duas formas da doença é semelhante.[21]

As manifestações musculoesqueléticas mais comuns na hemofilia são decorrentes de hemorragia articular e/ou muscular.

Alguns pacientes podem evoluir com artrite crônica que pode levar à destruição da articulação.[1] Há hemartrose em praticamente todos os pacientes com a forma grave da hemofilia (menos de 1% de atividade do fator VIII) e em metade dos casos de hemofilia moderada (mais de 1% de atividade do fator VIII). As articulações mais acometidas são joelhos (63%), tornozelos (60%), cotovelos (54%) e ombros (34%). O quadro clínico da hemartrose é de mono ou poliartrite aguda, com muita dor, rigidez e calor no local afetado. Febre baixa concomitante é comum. Esses sintomas melhoram em poucos dias quando a terapêutica possível é rapidamente aplicada. Nos casos de hemorragia articular maciça, os sintomas podem se estender por mais de 2 semanas. Quando as hemartroses são recorrentes, pode haver sinovite crônica com proliferação sinovial e, a longo prazo, levar à destruição articular.[21]

Artrite infecciosa pode ser uma complicação das hemartroses. O quadro grave com febre alta, leucocitose e não resposta à reposição de fator VIII sugere o diagnóstico. Punções ou cirurgias anteriores predispõem o paciente a essas infecções.[22]

A patogênese da artrite hemofílica não é bem compreendida, porém, parece estar associada à deposição de ferro na membrana sinovial e na cartilagem. A hemossiderina depositada em células sinoviais pode ser tóxica e desenvolver proliferação sinovial com posterior destruição articular.[23]

Os achados radiológicos variam desde aumento de partes moles (fases iniciais) até diminuição do espaço articular, esclerose e cistos subcondrais, típicos de artropatia crônica. A ressonância nuclear magnética pode ser útil na detecção dessas alterações em fases mais precoces da doença.[24]

O tratamento da hemartrose aguda é realizado com a administração, o mais precoce possível, do concentrado de fator VIII. Além disso, são indicados repouso, bolsas de gelo e analgésicos.

A punção articular só está indicada, excepcionalmente, na suspeita de infecção e sempre após administração do fator VIII.

Nos casos de sinovite crônica, a fisioterapia é importante e, naqueles de doença articular grave, pode ser necessária artroplastia.[25]

Doença de von Willebrand

Distúrbio genético, autossômico dominante, caracterizado pela diminuição da atividade do fator VIII e tempo de sangramento prolongado. Do ponto de vista articular, podem ocorrer hemartroses de repetição com posterior artrite crônica. Sinovite crônica com hiperplasia de membrana sinovial e lesão cartilaginosa acontece devido ao estímulo agressivo do ferro que se deposita nas células da membrana sinovial.[25] As articulações mais acometidas são joelhos e cotovelos e as menos frequentes, ombros, quadris e tornozelos. Pode, ainda, haver hemorragia intraóssea ou muscular, com dor e, eventualmente, compressão compartimental como, por exemplo, na panturrilha, no músculo iliopsoas, no retroperitônio, no pescoço e na boca.

Artrite infecciosa pode complicar os casos de hemartroses recorrentes.

O tratamento, além da reposição do fator de coagulação para a sinovite crônica, pode ser feito com sinovectomia artroscópica e, na artropatia avançada, está indicada a cirurgia (artroplastia).[25]

Deve-se destacar que, em todos os casos de distúrbios da coagulação, qualquer tipo de cirurgia ortopédica deve ser realizado em centro especializado e com amplo suporte hematológico. Muitos centros têm substituído a sinovectomia artroscópica por sinoviortese radioativa ou química para conter o sangramento articular.[25]

Capítulo 103

Doenças Endocrinológicas com Repercussão Reumatológica

Antonio Carlos Ximenes, Fábia Mara Gonçalves Prates de Oliveira, Marcelo Pimenta e Rafael Navarrete Fernandez

Conceito

As doenças endocrinológicas podem se manifestar, frequentemente, com sinais e sintomas no aparelho locomotor e mais especificamente na parte osteoarticular, chegando a simular síndromes reumatológicas, às vezes de difícil diagnóstico diferencial com uma doença endócrina primária, como acromegalia, doença de Cushing, doenças da tireoide, paratireoide, hipófise, sem citar o pâncreas endócrino como no diabetes melito. As manifestações reumáticas advindas de doenças endocrinológicas são muito variadas, às vezes acarretando muitas dificuldades diagnósticas e com contexto sistêmico, além das queixas articulares dolorosas associadas ou não a processos inflamatórios osteoarticulares. Essas manifestações clínicas, portanto, podem variar desde um sintoma isolado de dor articular até artropatias destrutivas como ocorrem na acromegalia e hiperparatireoidismo. O objetivo nessa descrição será detalhar, com base em experiências e evidências, as repercussões reumatológicas mais frequentes e de maior impacto epidemiológico em relação às doenças endócrinas na medicina interna. O clínico tem a missão de confirmar o diagnóstico e, quando necessário, auxiliar o especialista na orientação terapêutica dessas manifestações. Devido à multiplicidade e à individualidade de cada doença endócrina em ocasionar repercussões clínicas osteoarticulares diferenciadas e, atendendo a fins didáticos e educativos, essas repercussões serão descritas separadamente de acordo com a doença endocrinológica.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo pode causar algumas síndromes, dentre as quais: síndrome reumatoide, artralgias, frouxidão articular, artrite metabólica, miopatia, osteoporose e síndrome do túnel do carpo. No hipotireoidismo primário, as manifestações clínicas osteoarticulares são consequentes à deposição de ácido hialurônico e outras alfaglicoproteínas, principalmente na cartilagem, osso subcondral e membrana sinovial, provavelmente secundárias à ação do hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). As queixas dolorosas articulares e musculares são frequentes e podem ser manifestação precoce do hipotireoidismo; em cerca de 40% dos pacientes ocorre artrite com derrame articular. A inflamação articular é simétrica e pode ser mono, oligo ou poliarticular, muitas vezes simulando a artrite reumatoide (Figura 103.1). As articulações mais envolvidas são joelhos, tornozelos (tibiotársicas), metacarpofalângicas, interfalângicas e dos pés. O líquido sinovial é incaracterístico, com poucas células, menos de 1.000/mm^3 e com aumento da viscosidade. Ocasionalmente, ocorre a deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, com calcificação da cartilagem articular, levando a quadro de artrite metabólica tipo condrocalcinose. Admite-se que 10% dos pacientes com condrocalcinose ou pseudogota sejam portadores de hipotireoidismo. Alguns casos evoluem para artropatia destrutiva degradativa tipo Charcot, principalmente nas articulações de sobrecarga mecânica, como joelhos e tornozelos. Outra manifestação ostearticular frequente no hipotireoidismo é a tendinite, principalmente nos tendões flexores dos punhos, com muita dor e impotência funcional (Figura 103.2). A lassidão ligamentar pode ocorrer em razão de deposição de ácido hialurônico, e, dependendo da extensão, leva a síndromes compressivas, como as do túnel do carpo e do tarso, que ocorre em torno de 5 até 80%. Os pacientes com hipotireoidismo geralmente se queixam de dor e fraqueza muscular, muitas vezes até previamente ao diagnóstico da disfunção glandular. Pode também haver queixas de rigidez e edema muscular

semelhantes ao mixedema. As enzimas musculares estão aumentadas, normalizando-se apenas após o controle da hipofunção da tireoide, com aproximadamente 2 meses de tratamento. O estudo eletromiográfico detecta alterações em dois terços dos pacientes, com aumento da atividade insercional e potenciais polifásicos, sendo todas elas incaracterísticas de miopatia secundária a hipotireoidismo. Os estudos histoquímicos musculares demonstram redução no número de fibras musculares do tipo II. A fisiopatologia da miopatia ainda é mal compreendida. É importante um diagnóstico precoce para melhor prognóstico dessa miopatia. Outra repercussão clínica com queixas de dores, principalmente ósseas, é a osteoporose, muitas vezes também correlacionada à terapêutica com L-tiroxina. A artrose, consequência da osteonecrose, é outra característica de envolvimento osteoarticular no hipotireoidismo. Alguns autores admitem a hipótese de serem secundários à dislipidemia, tipo de hipercolesterolemia observado nesses pacientes. No hipotireoidismo congênito pode ocorrer retardo no fechamento da placa epifisária e, portanto, da maturação e ossificação, levando à disgenesia epifisária, principalmente em epífise proximal do fêmur, úmero, escafoide do tarso. Muitas vezes, à radiografia, é difícil realizar o diagnóstico diferencial com doença de Legg-Perthes, quando o quadril está envolvido. Em todo paciente com síndrome do túnel do carpo associada à poliartrite tipo reumatoide com fator reumatoide negativo e sintomas sugestivos de miopatia com provas de atividade inflamatória normais deve-se suspeitar de hipotireoidismo. A doença de Hashimoto (tireoidite com infiltração linfocitária e autoimunidade) tem sido associada a muitas doenças reumatológicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, polimiosites e policondrite recidivante. Alguns autores descrevem uma síndrome de poliartrite similar à artrite reumatoide associada a hipotireoidismo. Recentemente foi descrita a possibilidade de inter-relação de febre de origem indeterminada com posterior diagnóstico de tireoidite subaguda de de Quervain associada a altos níveis de ferritina, mimetizando arterite temporal.

Figura 103.1 Mãos com aspecto de síndrome reumatoide em paciente com hipotireoidismo.

Figura 103.2 Tenossinovite em mão com dificuldade à extensão observada no hipotireoidismo.

Hipertireoidismo

O hipotireoidismo pode causar as seguintes síndromes: miopatia, reumatismo de partes moles, osteoporose e acropatia. Caracteriza-se por produção aumentada de hormônios da tireoide com várias manifestações secundárias à ação do estimulador tireóideo de ação longa (LATS, *long acting thyroid stimulator*) e de citocinas na mediação de processos imunes. A tireotoxicose frequentemente leva à miopatia em 70% dos casos, sendo às vezes grave, sem alterações das enzimas séricas, mas com alterações à eletromiografia. A miastenia *gravis* ocorre em cerca de 5% dos casos de doença de Graves. Outra repercussão relativamente frequente é a periartrite, mais comum nos ombros e punhos. A capsulite retrátil pode ocorrer em até 25% dos casos de hipertireoidismo. A acropatia tireoidiana é descrita como manifestação nas fases finais da doença de Graves (0,5 a 1%), com um quadro clínico caracterizado por aumento difuso das partes moles nas mãos (dorso e dedos) e pés com baqueteamento das unhas, e ostealgia

secundária à periostite visualizada em radiografias. Recentemente foram descritas síndromes de vasculites por hipersensibilidade à terapêutica do hipertireoidismo, principalmente propiltiouracila e tionamidas, geralmente associadas a anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmatic antibody*) positivos. Outra síndrome presente nesses pacientes é a osteoporose. Observa-se aumento de reabsorção óssea devido à ação de tri-iodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). Evoluem com hipercalcemia, hiperfosfatemia, diminuições no soro de paratormônio e vitamina D3 (1,25 OH_2D_3). Na doença de Graves, ocasionalmente, as lesões cutâneas podem ocasionar um diagnóstico diferencial difícil com síndromes reumatológicas, como a onicólise descrita na síndrome de Reiter (artrite reativa), psoríase e mixedema pré-tibial, confundindo-se com a morfeia (esclerodermia localizada) e/ou nódulos semelhantes ao eritema nodoso.

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo pode causar as seguintes síndromes: miopatia, frouxidão articular, artrite metabólica, poliartrite erosiva, osteoporose, osteíte fibrosa cística e osteomalacia. As manifestações clínicas de hiperparatireoidismo com repercussões musculoesqueléticas podem ocorrer em qualquer um dos seus tipos, ou seja, primário, secundário ou terciário. Essas manifestações são variadas e podem acometer de 10 a 25% dos casos. São decorrentes de alterações eletrolíticas (cálcio e fósforo) e hormonais (hormônio paratireoide ou paratormônio [PTH, *parathyroid hormone*]) com acometimento tanto muscular como osteoarticular. Os sintomas musculares mais comuns são fraqueza sem dor; as enzimas musculares ficam normais com alterações inespecíficas à eletromiografia e aspectos histopatológicos sem evidências de miosite. São também descritas artropatias inflamatórias mono, oligo ou poliarticulares com erosões ósseas e deposição de cristais de urato e pirofosfato de cálcio. A presença de reabsorção óssea periosteal é característica do hiperparatireoidismo. Os outros tipos de reabsorção óssea são menos característicos, como endosteal, subcondral, intracortical e trabecular. As síndromes clínicas consequentes à reabsorção óssea, principalmente subperiosteal, são variadas e, de acordo com a localização, são mais comuns no bordo radial das falanges distais das mãos, terceiro e quarto quirodáctilos, com dor e aumento de volume local sem evidências de sinovite e sem diminuição do espaço articular. Outras articulações também estão envolvidas, como os pés, as articulações acromioclavicular, esternoclavicular e sacroilíacas e a sínfise pubiana. Na coluna vertebral, a reabsorção tipo subcondral na junção do platô-disco vertebral predispõe à fragilidade discal e favorece o surgimento de hérnias de disco intramedulares (nódulos de Schmorl) (Figura 103.3). A reabsorção óssea trabecular pode se estabelecer em todo o esqueleto com consequente instalação de osteoporose e osteomalacia. No crânio, o aspecto radiológico é o da imagem de "sal e pimenta". A associação de reabsorção a cistos ósseos caracteriza a osteíte fibrosa cística. O excesso de PTH também acomete as partes moles (ligamentos e tendões) tanto por ação direta no colágeno ou degradação enzimática, predispondo à frouxidão capsular e ligamentar com instabilidade articular. Surgem sintomas de entesopatias em locais variados como trocanter, tuberosidade isquiática, cotovelos, calcâneos e extremidade distal da clavícula, muitas vezes com diagnóstico diferencial difícil com as espondiloartropatias soronegativas tipo espondilite anquilosante. O acúmulo de tecido fibroso e de células gigantes no osso origina o tumor castanho, principalmente nas formas secundárias de hiperparatireoidismo. Pode ser único ou múltiplo, mais comumente na face, pelve, costelas e fêmur. A esclerose óssea é observada na metáfise dos ossos longos, principalmente no crânio, e quando é encontrada na coluna vertebral origina a síndrome da *espinha de rugger-jersey*.

Figura 103.3 Radiografia da coluna evidenciando nódulo de Schmorl. Paciente com hiperparatireoidismo

Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo pode causar as seguintes síndromes: miopatia e reumatismo de partes moles. A repercussão sobre o aparelho locomotor é resultante de hipocalcemia. A síndrome musculoesquelética mais observada é a fadiga muscular. Algumas vezes, devido a calcificações do tecido subcutâneo, principalmente em quadril e ombro, ocorre manifestação clínica de reumatismo de partes moles, como tendinite ou bursites. Pode ocorrer também em alguns pacientes uma síndrome semelhante à hisperostose difusa com ossificação dos ligamentos longitudinais anteriores e posteriores, com dor e rigidez na coluna vertebral semelhante à espondilite anquilosante. Em crianças, devido à fusão prematura das epífises, pode se estabelecer um quadro de déficit de desenvolvimento pôndero-estatural. No pseudo-hipoparatireoidismo, verifica-se arqueamento dos ossos longos e encurtamento dos metacarpos (primeiro, quarto, quinto) e metatarsos (primeiro, quarto) também conhecido como braquidactilia. O pseudo-hipoparatireoidismo também pode ocasionar manifestações semelhantes nos ossos e articulações.

Acromegalia e gigantismo

A acromegalia e o gigantismo podem causar as seguintes síndromes: artrose, bursites, frouxidão articular, artralgias, osteoporose, mão em pá com fenômeno de Raynaud, osteoporose e miopatia.

O hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) atua diretamente no tecido ósseo e na cartilagem articular e, de maneira indireta, por estimulação da síntese de somatomedinas (fator de crescimento semelhante à insulina [IGF, *insulin-like growth factor*]).

Devido à ação da somatomedina C ou fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) sobre os condrócitos nas placas epifisárias e do hormônio de crescimento, aumentando a incorporação de sulfato na molécula de sulfato de condroitina e estimulando a síntese de colágeno tipo III, a sua hipersecreção acarreta uma série de manifestações reumatológicas, tanto no gigantismo como na acromegalia. Há ativação osteogênica com aumento de formação óssea, estímulo da reabsorção óssea e proliferação da cartilagem articular. Devido ao crescimento ósseo, o paciente tem fácies grosseira. As mãos são volumosas e irregulares, com dedos com aspecto de pá, observando-se fenômeno de Raynaud em 30% dos casos. As queixas osteoarticulares mais frequentes dos pacientes são dores na coluna vertebral, artropatias e miopatias. As ocorrências de dores na coluna vertebral são inespecíficas sem características de ritmo inflamatório e mais comuns na região lombar. A artropatia mais observada é a do tipo osteoartrose (Figura 103.4), com maior envolvimento em mãos, joelhos, ombros e quadril, sendo característica a grande crepitação articular ao exame físico. Ocasionalmente, devido à deposição de cristais, principalmente, de pirofosfato de cálcio nas bolsas e tendões, alguns pacientes queixam-se de bursites e/ou tendinites, muitas vezes bastante dolorosas. A miopatia tem maior localização proximal, frequentemente indolor, com características de mais fraqueza do que mialgias. As enzimas séricas tipo creatinofosfoquinase (CPK, *creatine phosphokinase*) e desidrogenase láctica (DHL) são normais, bem como o exame de eletromiografia. Admite-se que essa miopatia não inflamatória, observada tanto na acromegalia como no gigantismo, seja secundária à ação direta do hormônio de crescimento.

Figura 103.4 Osteoartrose.

Pâncreas endócrino (diabetes melito)

O diabetes melito pode causar as seguintes síndromes: quiroartropatia (síndrome da limitação da mobilidade articular), contratura de Dupuytren, tenossinovite dos flexores, capsulite adesiva, hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH), artropatia de Charcot, miopatia, distrofia reflexossimpática (síndrome dolorosa do complexo regional), mialgia com infarto muscular e osteoporose.

As síndromes musculoesqueléticas observadas no diabetes melito são classificadas como consequentes a três mecanismos:

- Devido à deposição aumentada de colágeno, podendo ocasionar alteração na função articular
- Devido a neuropatias
- Causas variadas.

Todo paciente com diabetes melito deve ser avaliado quanto às queixas musculoesqueléticas. Nas síndromes por deposição ocorre acúmulo de colágeno na pele e nos tendões em que se observa a glicosilação de colágeno com excessiva deposição nos tecido. O grupo amino dos resíduos de lisina geralmente é glicosilado de maneira irreversível, levando a aumento de moléculas *cross-link* de colágeno com reduzida quebra dessas proteínas. A associação a alterações microvasculares sugere que a isquemia proporciona uma reação fibrótica que favorece o excessivo espessamento dos tecidos. Há dúvidas sobre o motivo de apenas alguns pacientes desenvolverem essas manifestações. O envolvimento osteoarticular devido à deposição de colágeno mais comum é a quiroartropatia, também conhecida como síndrome de limitação da mobilidade articular (SLMA), descrita por Rosenbloom e Frias, em 1974; entretanto, Lundbaeck, em 1957, já havia descrito a rigidez de mão em diabético jovem. Foi também citada como pseudoesclerodermia diabética ou colagenose diabética. Inicialmente foi descrita no diabetes tipo 1, porém atualmente é também descrita no diabetes tipo 2. Esta é uma síndrome resultante do espessamento e endurecimento da pele que ocasiona contratura em flexão dos dedos com limitação da mobilidade articular. A quiroartropatia ocorre em mais de 55% dos pacientes com diabetes melito insulinodependentes e em 76% dos pacientes não insulinodependentes. Essa incidência tem correlação ao número de anos da doença e à presença de doença microvascular de rins e retina. A queixa principal desses pacientes é a rigidez articular nas mãos, indolor, com dificuldade de oposição das superfícies flexoras das mãos (sinal do rezador) que geralmente inicia-se pelo quinto dedo e depois acomete os demais quirodáctilos. Outras manifestações clínicas osteoarticulares do diabetes são ombro congelado ou capsulite adesiva, tenossinovite dos flexores dos dedos, levando ao dedo em gatilho, e contratura de Dupuytren, caracterizada por espessamento da fáscia palmar que causa o maior enrugamento e contratura em flexão do terceiro até o quinto quirodáctilo, geralmente indolor. Tem prevalência de 40% na população diabética, em oposição a 5 a 22% na população não diabética. As outras síndromes osteoarticulares secundárias a neuropatias são a artropatia de Charcot (Figuras 103.5 e 103.6), distrofia reflexossimpática ou síndrome dolorosa de complexo regional e síndrome do túnel do carpo. A artropatia de Charcot no diabetes melito, também conhecida como osteopatia diabética, foi descrita pela primeira vez por Jordan, em 1936. Ocorre geralmente nos pacientes com diabetes de longa duração (1%). Há maior envolvimento dos pés e tornozelos. O substrato anatomopatológico é um intenso processo degenerativo e degradativo da cartilagem articular. Devido à neuropatia sensitiva periférica, os pacientes ficam insensíveis à dor, não sentindo os traumas e impactos sobre a articulação afetada. São comuns as fraturas e deformidades, principalmente nos pés, com perda progressiva do arco plantar. A destruição osteoarticular inicia-se geralmente na porção interna do mediopé, com posterior comprometimento também nas porções laterais e posteriores. São comuns ulcerações com infecção secundária. A outra síndrome, conhecida como distrofia reflexossimpática ou síndrome dolorosa de complexo regional, tem mecanismo patogênico mal definido, sendo mais comum em pacientes diabéticos do que na população geral. Alguns autores admitem que possa ser consequência da disautonomia observada no diabetes melito. Essa síndrome também pode ocorrer após trauma ou radiculopatias. O paciente queixa-se de muita dor no local ou membro afetado com alodinia e alterações vasomotoras e locais de temperatura. Outra síndrome osteoarticular observada no diabetes melito é a hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH, *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*) (Figura 103.7). É um processo observado em alguns casos de diabetes melito não insulinodependente. Ocorre mais comumente na coluna vertebral com calcificação do ligamento longitudinal anterior e hiperostose da coluna cervical, podendo também, raramente, causar disfagia e/ou mielopatia. A hisperostose também pode ocorrer em outros locais como pelve, pés e cotovelos, associados a dor e rigidez osteoarticular. Como o diabetes predispõe a maior incidência de infecções, elas podem ocorrer no aparelho locomotor, como em músculos (polimiosite) e na porção articular (artrite

séptica). Os pacientes diabéticos de longa evolução, muitas vezes com nefropatia já terminal, podem apresentar síndrome de infarto muscular, com dores intensas nos membros, geralmente nas coxas. É importante citar que outras manifestações esqueléticas também podem estar associadas ao diabetes, como gota, condrocalcinose (pseudogota) e síndrome reumatoide.

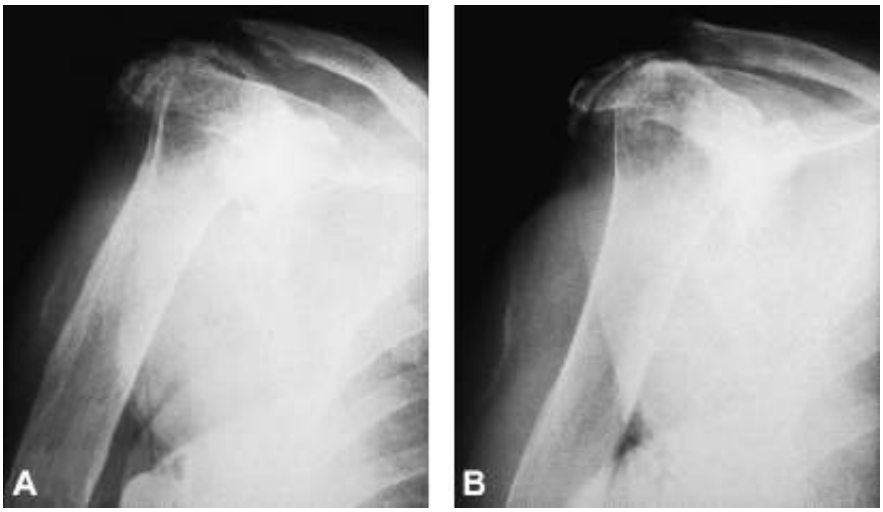

Figura 103.5 Aspecto radiológico da artropatia de Charcot em ombros. Lesões destrutivas osteoarticulares. Paciente com diabetes tipo 2.

Figura 103.6 Paciente com diabetes melito com hálux valgo e deformidade do segundo pododáctilo.

Doença de Cushing

A doença ou síndrome de Cushing é mais comum como uma consequência de hiperplasia da glândula (75%) ou por iatrogenia decorrente de uso prolongado de corticoide exógeno (Figura 103.8). As síndromes reumatológicas mais observadas são: miopatia, osteonecroses e osteoporose. A miopatia é caracterizada por intensa fraqueza muscular proximal com enzimas séricas musculares normais e potências musculares diminuídas no exame de eletromiografia. A osteoporose é secundária ao bloqueio de atividade do osteoblasto e a alguma ação osteoclástica do hormônio hipersecretado. As manifestações esqueléticas mais comuns são dor decorrente de fraturas ósseas e deformidades tipo cifose da coluna vertebral. A clínica de necrose asséptica é caracterizada por dor e rigidez articular com posterior desenvolvimento para artrose, secundária à degradação da cartilagem articular. É mais comum em quadril, joelhos e ombros. Para confirmação diagnóstica são necessários exames de imagem, como radiografia convencional, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e cintigrafia osteoarticular, de acordo com cada caso em particular.

Figura 103.7 Aspecto radiológico de DISH. Paciente com diabetes melito tipo 2.

Figura 103.8 Paciente com síndrome de Cushing e artrite reumatoide.

Doença de Addison

A deficiência de glicocorticoides, característica da doença de Addison, proporciona algumas repercussões reumatológicas com manifestações clínicas de mialgias, artralgias e contratura muscular e em flexão articular.

As doenças de Cushing e de Addison podem causar as seguintes síndromes: osteoporose, miopatia, artralgia, osteonecrose e contratura muscular e da flexão articular.

Hiperlipidemias

A hiperlipidemia resulta de acúmulo excessivo de lipídios no plasma e pode ser decorrente de anormalidades no metabolismo ou transporte. A manifestação pode resultar de um ou mais lipídios transportados no plasma como colesterol, triglicéride ou associados. Esta elevação no transporte de lipídos no plasma através de proteínas ocasiona hiperlipoproteinemia. Este acúmulo pode ser devido a produção endógena em excesso, remoção plasmática deficitária ou sua associação. Podem ser secundárias a algumas doenças endócrinas como diabetes melito ou hipotireoidismo. As hiperlipoproteinemias são divididas em cinco classes ou tipos fundamentados no padrão eletroforético das lipoproteínas. O acúmulo excessivo de lipídios em alguns tecidos ou órgãos pode desencadear manifestações clínicas.

As manifestações clínicas osteomusculoesqueléticas mais frequentes das hiperlipidemias são os xantomas peri e

intra-articulares, artrites e artralgias. Os xantomas nos tendões levam a espessamento irregular tendinoso, sendo mais comuns nas hiperlipoproteinemias do tipo IIa e III.

A patogênese dos xantomas ainda não está bem compreendida. Admite-se que sejam consequentes a endocitose das lipoproteínas séricas por macrófagos via lisossomos e consequente acúmulo intracelular. Os xantomas geralmente são assintomáticos, bilaterais simétricos no dorso das mãos, tendão de Aquiles, olécrano e tendão do quadríceps nos joelhos. Nas hiperlipoproteinemias tipo IIa podem ocorrer artralgias e artrites. Mono e oligoartrites também podem ocorrer mais frequentes nos joelhos e tornozelos cuja patogênese não está muito elucidada. Biopsia sinovial pode demonstrar infiltração sinovial por células espumosas. Pacientes com hiperlipoproteinemias tipos I, IV e V podem apresentar hiperuricemia e quadro clínico de monoartrite semelhante a gota. As hiperlipoproteinemias tipos IIa e IIb podem ser causadas por hipotireoidismo e síndrome nefrótica observada no diabetes melito e ocasionar artralgias e artrites.

Capítulo 104

Artropatias Induzidas por Cristais

Ibsen Bellini Coimbra e Adil Muhib Samara

Gota

Conceito e histórico

A gota apresenta uma fascinante e controvertida evolução histórica, mas, ao mesmo tempo, absolutamente pertinente. É muito provável que o primeiro registro da doença gotosa seja de 2600 anos a.C., em papiros do antigo Egito; portanto, é escusado dizer que ela é uma das primeiras doenças de que se tem notícia na história da humanidade. Somente 2.000 anos mais tarde, Hipócrates, um ícone da medicina helênica no V século a.C., viria reconhecê-la como doença extremamente incapacitante, e seus aforismos ensejavam observações clínicas àquela época, que se confirmam até os nossos dias. "A gota é doença sazonal; a gota só incide no homem após a puberdade, e na mulher somente depois da menopausa; a gota é doença de classes sociais privilegiadas porque são dadas às libações alcoólicas e alimentares; os que padecem dela estão sujeitos a episódios de cólica renal."

Galeno de Pérgamo (146 d.C.), médico e filósofo grego, 6 séculos depois foi o primeiro a descrever os depósitos de urato monossódico (tofos) e sua relação com a gota de longa duração, mas também associou a enfermidade a um possível caráter hereditário em indivíduos dados a orgias e ingestão excessiva de álcool, fato anteriormente assinalado por um senador romano, Sêneca. O primeiro a usar a expressão "gota" foi um monge dominicano chamado Randolphus (1197-1258). A palavra deriva do latim, mas também do grego (*gutta*), e, segundo uma crença antiga, tratava-se de excesso de um dos quatro humores, cujo equilíbrio era necessário para a manutenção da vida, que acabava por afetar as articulações. A palavra "gota", contudo, pode significar ataque, justamente pela similaridade entre um episódio agudo da enfermidade e uma gota que cai subitamente, a partir da qual o ataque se instala.

Thomas Sydenham, notável clínico inglês do final do século 17, foi quem primeiro descreveu a enfermidade que ele próprio sofria: "o paciente vai para a cama e dorme silentemente, até umas 2 h da manhã, quando é acordado por uma dor que, em geral, afeta o dedo grande do pé, e outras vezes, o calcanhar, a panturrilha, a perna ou ainda o tornozelo. A dor lembra aquela de uma luxação óssea... e isso é imediatamente sucedido por suor local, arrepio e estado subfebril... a dor... que de moderada no começo... cresce gradualmente e mais vigorosamente a cada hora... torna-se tão intensa que sequer é possível suportar o peso de um lençol ou então o andar de alguém que pisa firmemente no chão ao entrar no quarto de alguém com um episódio agudo de gota."

A gota é uma doença hereditária crônica do metabolismo das purinas, que acomete, principalmente, o sexo masculino entre a terceira e a quarta décadas de vida. Geralmente, é causada pela concentração elevada dos níveis séricos de urato (hiperuricemia), acarretando deposição tecidual dos cristais de urato, tanto em articulações como em outros tecidos. Além disso, há o aumento da excreção renal do ácido úrico.

Clinicamente, a enfermidade caracteriza-se por ataques recorrentes de artrite aguda, durante os quais é possível detectar cristais de urato mono-hidratado de sódio dentro de leucócitos isolados do líquido sinovial. Esses surtos têm duração e intensidade variáveis e se restringem a poucas articulações, quase sempre as dos membros inferiores, no seu início. São sucedidos por um período de acalmia total. A deposição dos cristais em partes moles ao redor das articulações, ou sobre elas, promove a formação de tofos, que, em alguns casos, podem levar a deformidades. Quando depositados nos rins, podem causar doença renal, acometendo glomérulos, túbulos e interstício, bem como vasos sanguíneos. Não é rara a ocorrência de litíase renal por cálculos de ácido úrico.[1]

Epidemiologia e etiologia

Hiperuricemia é um requisito para o desenvolvimento da gota. É observada em 2,3 a 17,6% das populações analisadas. Estatisticamente, hiperuricemia pode ser considerada como níveis séricos de urato maiores do que dois desvios padrão (SD) acima da média. Uma vez que a gota representa doença resultante do acúmulo de urato monossódico, hiperuricemia é mais bem definida como o nível no qual as concentrações de urato excedem seu ponto de saturação. A solubilidade do urato no plasma a 37°C é de aproximadamente 7 mg/dℓ, o que corresponde a um nível sérico de urato de 7,5 a 8 mg/dℓ; portanto, hiperuricemia pode ser definida como o nível sérico de urato que ultrapasse essas concentrações. Em um estudo,[2–4] verificou-se que 13,2% dos homens adultos apresentavam concentração sérica de urato maior que 7 mg/dℓ e vários fatores devem estar associados a tal aumento. Em adultos, seus níveis séricos relacionam-se com os de creatinina sérica e de ureia, bem como com idade, altura, peso, pressão arterial e ingestão de álcool.

As concentrações de urato variam conforme a idade e o sexo do paciente. Crianças geralmente apresentam concentrações entre 3 e 4 mg/dℓ, em decorrência de alta depuração renal de ácido úrico. Durante a puberdade, essas concentrações aumentam de 1 a 2 mg/dℓ nos meninos e se mantêm durante toda a vida adulta. Nas meninas, por outro lado, os níveis de urato persistem inalterados durante a adolescência e toda a idade reprodutiva. Após a menopausa, no entanto, os níveis se elevam e se igualam aos observados em homens adultos.[5,6]

A hiperuricemia pode resultar tanto do excesso de produção de urato quanto da diminuição da excreção urinária de ácido úrico. O termo "gota primária" refere-se à doença clínica que resulta do aumento dos níveis séricos de urato causado por um erro metabólico geneticamente determinado, que induz o aumento na síntese *de novo* e, também, por decréscimo na excreção renal.

Considera-se que um paciente tem excesso de produção de ácido úrico quando, após dieta com restrição de purinas, ele excreta mais que 600 mg de ácido úrico em 24 h. Esses hiperprodutores, no entanto, representam menos de 15% dos pacientes com gota. Em poucos, a deficiência primária da enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferase ou o aumento da atividade da fosforribosil pirofosfato sintetase podem estar associados ao aumento da síntese do ácido úrico. Entretanto, na maioria dos pacientes com gota primária (75 a 90%), a hiperuricemia é resultante da diminuição na depuração renal do ácido úrico. Tais indivíduos necessitam de concentrações de 2 a 3 mg/dℓ maiores que o normal para chegar a taxas de excreção equivalentes às dos indivíduos normais (Figura 104.1).

A gota secundária advém do acúmulo de ácido úrico decorrente de enfermidades que apresentam elevado metabolismo purínico, ou por ação de fármacos que causam excesso na produção de ácido úrico ou diminuição na sua excreção renal. Entre as causas de hiperuricemia secundária por aumento do metabolismo das purinas, estão: doenças linfo e mieloproliferativas, mieloma múltiplo, anemia hemolítica, policitemia vera e psoríase. Nefropatias adquiridas, acidose e alguns fármacos estão entre as causas de hiperuricemia secundária por diminuição da excreção urinária do ácido úrico.[7]

Várias são as substâncias que podem ocasionar hiperuricemia secundária: baixas doses de salicilato, ácido nicotínico, etambutol, ciclosporina e diuréticos que causam diminuição do volume, especialmente os tiazídicos, que competem com o urato pela secreção através dos túbulos. O consumo de álcool eleva os níveis séricos de urato como resultado da produção de ácidos orgânicos, que competem com a excreção tubular do ácido úrico, e também do aumento de sua produção, secundária à aceleração na conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (AMP), os quais são metabolizados em ácido úrico.

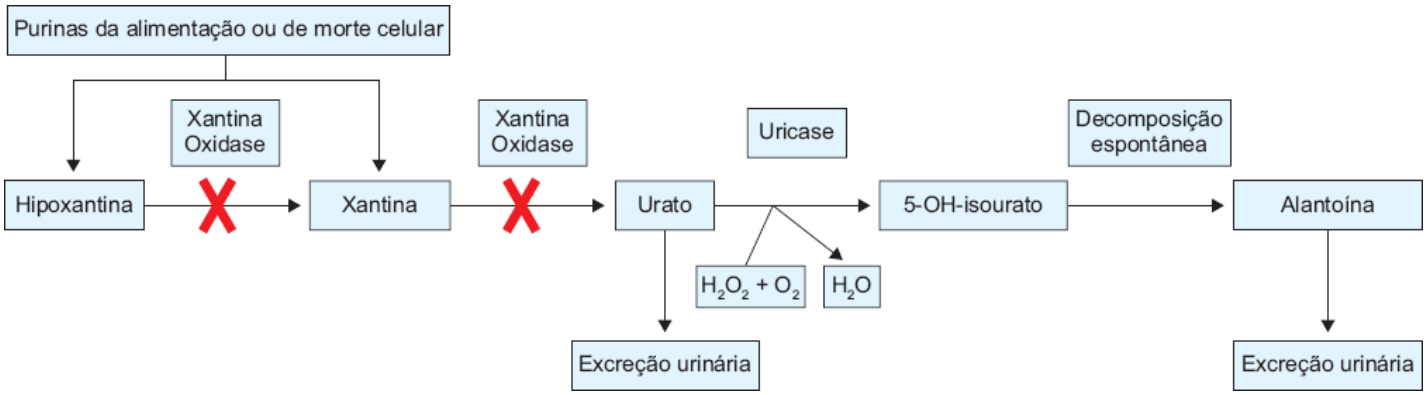

Figura 104.1 Metabolismo das purinas.

Entre as populações, a incidência da gota é variável de 0,20 a 0,35 por mil habitantes, com prevalência total de 1,6 a 13,6 por mil. A prevalência parece aumentar substancialmente com a idade e a elevação nas concentrações de urato. Verificou-se em um estudo, por exemplo, que a prevalência foi de 15 por mil homens entre 35 e 44 anos de idade. A taxa de incidência anual da gota era de 4,9% para níveis de urato maiores que 9 mg/dℓ; 0,5% para valores entre 7 e 8,9 mg/dℓ e 0,1% para valores menores que 7 mg/dℓ. Para valores de urato sérico maiores que 9 mg/dℓ, a incidência cumulativa de gota chega a 22% após 5 anos. Em um estudo entre médicos do sexo masculino, o índice cumulativo de gota foi 8,6% acima da média em um período de 19,5 anos de acompanhamento. O impacto sobre a saúde é comprovado pela significativa restrição de atividade, que ocorre em 9,2% dos homens com gota.[3–4,6,8–10]

Fisiopatogenia

Os cristais de urato apresentam-se no líquido sinovial de pacientes com artrite aguda por gota. Estudos sobre o surgimento dos cristais indicam que eles são dependentes da solubilidade do urato e de seus níveis de saturação, a partir dos quais ele se precipitaria na forma de cristais. Esses cristais de urato se acumulam na camada externa da cartilagem. Como já comentado, as concentrações para tal saturação variam com a temperatura; em temperaturas abaixo dos 37°C, como as que se verificam nas extremidades articulares, o ponto de saturação é significativamente menor que 7 mg/dℓ. Os cristais dispersos dentro do ambiente sinovial podem induzir a crise de gota. Portanto, esse fenômeno bioquímico relaciona-se com a clínica da artrite por gota, que, como se observa, afeta predominantemente pés, tornozelos, joelhos, mãos e cotovelos. Outros cristais podem ainda se depositar na membrana sinovial e induzem uma sinovite crônica. Além disso, também explicam o surgimento dos tofos, que aparecem, na grande maioria, nos locais mais frios, como cartilagem auricular – especificamente na hélice da orelha, bursa olecraneana e superfícies articulares.[11]

Artrite aguda por gota ocorre quando os cristais de urato monossódico aparecem no líquido sinovial como resultado de sua liberação da cartilagem articular, sinóvia ou pela precipitação de novos cristais. Alterações articulares mecânicas, como entorses ou contusões no hálux, podem deslocar cristais de urato. Liberação destes também pode decorrer de mudanças abruptas nas concentrações de ácido úrico, com as que se observam, em alguns casos, quando se inicia a terapia hipouricemiante, seja com alopurinol, seja com agentes uricosúricos, além da ingestão de álcool ou de salicilatos. No líquido sinovial, os cristais desencadeiam uma sequência de eventos, iniciando por seu acometimento por imunoglobulinas. Uma vez envolvidos, os cristais são fagocitados pelos leucócitos polimorfonucleares (PMN), que liberam enzimas lisossômicas e outros mediadores inflamatórios para o ambiente articular, incluindo radicais superóxidos, prostaglandinas, leucotrienos, cininas e componentes do sistema complemento, causando intensa reação inflamatória, que acaba por provocar lesão articular.[1]

Demonstrou-se que, do ponto de vista molecular, os cristais de urato monossódico que se dispersam no líquido sinovial ou na membrana promovem a clivagem do fator 5 do sistema complemento (C5b) sobre a superfície dos cristais, ativando a cascata do complemento. O C5b, uma vez ativado, combina-se com outros componentes, como já mencionado, e atuam sobre a membrana das células do ambiente intra-articular. Essa sequência de eventos promove uma ativação endotelial, com a geração de interleucina (IL)-8 (CXCL-8).[12] Os cristais de urato também ativam o sistema imune inato por intermédio dos receptores *tool-like* na superfície dos fagócitos e da proteína adaptadora MyD 88. Uma vez internalizados, os cristais se engajam em um grande complexo proteico, o inflamassoma NALP3. Este, por sua vez, ativa a caspase-1 latente, que quebra a pró-interleucina 1b que é liberada pelas células e que passa a ser a condutora da resposta inflamatória característica da gota, fato que terá repercussões no tratamento atual da crise, como será discutido adiante.[11,13–14] Nos pacientes com gota e não tratados adequadamente, a hiperuricemia se torna crônica, aumentando os depósitos de urato e piorando a gravidade da doença. Os episódios agudos tornam-se mais arrastados, as crises passam a ocorrer em uma frequência maior e os intervalos intercríticos tornam-se menores até a dor tornar-se persistente.[15–17]

Quadro clínico

Na evolução natural, a gota se desenvolve em quatro etapas distintas: hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda, período intercrítico e gota tofácea. Tipicamente, o paciente com gota tem um surto inicial, com ataque agudo intensamente doloroso, quase sempre monoarticular e com sintomas gerais leves. Depois, as crises se tornam

poliarticulares, com febre, variando em duração e sendo autolimitadas. O intervalo entre as crises é o que se chama de gota intercrítica. Com o passar do tempo, esses intervalos vão diminuindo, e as crises tornam-se mais frequentes. O quadro progride para artrite crônica, poliarticular, que evolui lentamente para deformidades com períodos de agudização, quadro muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial entre artrite reumatoide.

Hiperuricemia assintomática

Hiperuricemia assintomática é a fase na qual, a despeito dos níveis séricos elevados de urato, os sintomas articulares ou a deposição tecidual dos cristais, na formação de tofos ou no parênquima renal com consequente formação de cálculos, ainda não apareceram. Muitos indivíduos com hiperuricemia permanecem assintomáticos por toda a vida. O risco de nefrolitíase aumenta com os níveis de urato sérico e com a intensidade da excreção urinária diária de ácido úrico. Essa fase termina com a primeira crise articular ou com o aparecimento de cálculo renal.

Artrite gotosa aguda

A primeira crise de gota geralmente ocorre entre a quarta e a sexta décadas, com predomínio quase total entre homens. O início antes dos 25 anos pode estar relacionado com um tipo inusitado da enfermidade, possivelmente vinculado a um defeito enzimático específico que possa induzir maior produção de purinas ou, mais raramente, um distúrbio renal pouco frequente.[15]

Na primeira crise, há acometimento monoarticular em cerca de 90% dos casos, sendo a primeira articulação metatarsofalângica a mais afetada. O acometimento poliarticular desde o primeiro ataque pode aparecer em 3 a 14% dos pacientes. A artrite gotosa aguda ocorre predominantemente nas extremidades inferiores, mas qualquer articulação de qualquer extremidade pode ser implicada. Noventa por cento dos pacientes apresentam acometimento do hálux em algum momento da evolução da doença. Em ordem decrescente, as crises predominam nos tornozelos, calcâneos, joelhos, punhos, dedos e cotovelos. Ombros, coluna e articulações coxofemorais, sacroilíacas, esternoclaviculares e temporomandibulares raramente são envolvidas na fase de artrite gotosa aguda. Pode ocorrer ainda bursite gotosa aguda, principalmente nas bursas pré-patelar e olecraneana. Parece que a deposição dos cristais de urato e o surgimento da gota têm maior frequência em articulações previamente lesadas. A gota aparece em nódulos de Heberden em mulheres mais idosas, e essas formas vêm se tornando mais frequentes com o envelhecimento da população.[18–23]

Alguns pacientes relatam episódios de curta duração de dolorimento nos tornozelos ou nos calcâneos precedendo a crise aguda. No entanto, na maioria deles, a crise inicial surge abruptamente de maneira explosiva, não raro durante o sono, em indivíduos totalmente assintomáticos ao se deitarem. Em horas, a articulação afetada torna-se quente, edemaciada, avermelhada e extremamente sensível ao tato. Eventualmente, pode haver linfangite acompanhando o quadro. Sinais gerais de inflamação podem ocorrer, como leucocitose, febre e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS). Radiologicamente, nessa fase, pode-se observar edema de partes moles.

A evolução de gota aguda não tratada é bastante variável. Crises de intensidade moderada podem desaparecer após algumas horas ou durar 1 ou 2 dias. Em casos mais raros em que a crise é muito intensa, o episódio agudo pode persistir até 2 semanas. Não é incomum a descamação da pele sobre a articulação acometida ao término da crise. Então, o paciente se torna assintomático e entra no período intercrítico.

Alguns fármacos podem desencadear uma crise de gota por aumento ou diminuição abrupta dos níveis séricos de urato. Crise de gota após o início da terapêutica hipouricemiante já é bem conhecida. Gota secundária induzida por substâncias que elevam as concentrações séricas de urato pode ser observada durante o tratamento com diuréticos, heparina intravenosa e ciclosporina. Terapia diurética, particularmente em idosos, traumas, ingestão de álcool, cirurgia, excessos na dieta, hemorragias, infecções e radiografia intervencionista parecem ser fatores desencadeantes de crise de gota.[24–30]

A despeito do diagnóstico de gota aguda ser muito sugestivo a partir do quadro descrito, nem toda inflamação do hálux (podagra) em pacientes hiperuricêmicos é causada por gota. Por outro lado, alguns pacientes com artrite gotosa podem ser normouricêmicos, especialmente etilistas. A gota aguda na sua forma poliarticular também pode causar confusão diagnóstica, pois alguns pacientes podem ser normouricêmicos nessa forma clínica, os quais, em geral, têm histórico de gota aguda e envolvimento anterior de articulações das extremidades inferiores. A ocorrência simultânea de gota e artrite séptica pode causar dúvidas diagnósticas.[31–37]

O diagnóstico de certeza é feito por meio da visualização do cristal de urato intracelular com birrefringência

negativa à microscopia de luz polarizada. Entretanto, monoartrite, hiperuricemia e boa resposta à colchicina podem auxiliar no diagnóstico clínico presuntivo de gota.[38–42]

Gota intercrítica

É o termo aplicado ao período entre as crises gotosas. Alguns pacientes nunca chegam a ter um segundo ataque de gota; porém, na maioria, a segunda crise surge em 6 meses a 2 anos. A frequência das crises geralmente aumenta com o tempo em pacientes não tratados. Mais tarde, os ataques apresentam-se de maneira menos abrupta, são poliarticulares e mais graves, além de durarem um tempo maior. Mesmo assim, a recuperação é completa. Alterações radiográficas podem se desenvolver nesse período, mesmo sem sinais de tofos ao exame físico, principalmente naqueles indivíduos com maiores níveis de uricemia e maior recorrência de crises.[43–45]

Pequena porcentagem de pacientes pode progredir diretamente da crise inicial para uma etapa subaguda e, posteriormente, para a fase crônica, sem períodos de remissão; esses pacientes rapidamente desenvolvem os tofos.[46]

Gota tofácea crônica

No período crônico da gota, a doença pode ser confundida com outros tipos de artrite. O tempo de evolução entre a primeira crise e o aparecimento dos tofos é variável, e a velocidade na sua formação relaciona-se com o grau e a duração da hiperuricemia, bem como com a gravidade de doença renal.[47]

Os tofos costumam se desenvolver em pacientes com gota de longa evolução. Raramente surgem em indivíduos que não tenham apresentado episódios de crise aguda. Pacientes idosos com função renal diminuída e que estejam em tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou com substâncias que aumentem as concentrações de urato têm maior risco de desenvolver tofos sem episódios agudos precedentes, como aqueles que recebem diuréticos.[28,46]

Em geral, a gota tofácea é consequência de uma velocidade de excreção de urato menor que a de formação. Aumentados os estoques de urato, aparecem depósitos de seus cristais na cartilagem, na membrana sinovial, no tendão, nas partes moles e outras. Raramente são vistos no início da enfermidade; são pouco frequentes na gota primária, mas já foram observados em gota secundária às doenças mieloproliferativas. Pode também se apresentar em formas juvenis da enfermidade, como complicação das doenças de depósito, na síndrome de Lesch-Nyhan ou em pacientes após transplantes e que estejam sendo tratados com ciclosporina.[48–50]

Os tofos podem surgir em vários locais: superfícies dos dedos, mãos, joelhos, cotovelos (Figura 104.2) e pés, no pavilhão da orelha e na hélice (Figura 104.3). Geralmente, formam-se ao longo da porção ulnar dos antebraços, com distensões da bursa olecraneana ou, ainda, alargamentos fusiformes do tendão de Aquiles. Progridem insidiosamente, quase sempre indolores; porém, podem ocorrer episódios de inflamação. Eventualmente, destruição extensa das articulações e grandes tofos subcutâneos podem causar deformidades significativas. Às vezes, a pele sobre os tofos, tensa, brilhante e fina, pode ulcerar e liberar um material pastoso esbranquiçado composto de cristais de urato.

As alterações radiográficas mais características são as erosões com esclerose marginal e saliências nas bordas, que aparecem com o crescimento dos tofos. Tais achados muitas vezes são de difícil diferenciação em relação à artrite reumatoide, mas a existência de uma fina saliência calcificada na borda é forte indicativo de gota. Alguns tofos podem mostrar calcificações, e a anquilose óssea é rara.[33,47,51,52]

Figura 104.2 Tofo em região olecraneana.

Figura 104.3 Tofos em pavilhão auricular.

Condições que podem ser associadas à gota

Obesidade

A associação entre gota e obesidade é frequente e há muito tempo conhecida. Vários trabalhos na literatura mostram essa associação.[53–55]

Diabetes melito

Hiperuricemia já foi observada em incidência variável entre pacientes com diabetes, com algumas séries mostrando até 50% de pacientes com diabetes melito e hiperuricemia simultaneamente. No entanto, a associação entre crise de gota e diabetes melito não é significativa.[56]

Hipertrigliceridemia

Observou-se hipertrigliceridemia em 75 a 80% de portadores de gota. Por outro lado, em 82% dos pacientes com triglicerídios elevados, verificou-se hiperuricemia. Pacientes com gota que ingerem altas doses de álcool geralmente apresentam níveis mais elevados de triglicerídios quando pareados com indivíduos obesos e que não consomem álcool. Parece que a dieta e um *clearance* de triglicerídios defeituoso devem estar implicados na etiologia da associação entre triglicerídios elevados e indivíduos com gota.[57–61]

Hipertensão

Pode haver hipertensão arterial sistêmica (HAS) em até metade dos pacientes com gota. Hiperuricemia foi relatada em 22 a 38% dos pacientes com HAS não tratada – prevalência significativamente maior que o esperado para uma população geral. No entanto, níveis séricos de urato elevados representam aumento de risco potencial para o desenvolvimento de hipertensão em adolescentes do sexo masculino. A associação entre hipertensão e níveis elevados de urato parece ligar-se à redução do fluxo sanguíneo renal que ocorre na HAS, e essa elevação pode indicar comprometimento renovascular na hipertensão essencial.[53,62–66]

Aterosclerose

A associação entre hiperuricemia e as manifestações de aterosclerose é conhecida há bastante tempo. Acredita-se que a hiperuricemia possa ser um fator de risco para a doença coronariana, embora as concentrações de urato em portadores de doença das coronárias não sejam significativamente diferentes daquelas da população normal.[64,67]

Síndrome X

A denominação síndrome X é dada a um conjunto de anormalidades. Caracteriza-se por obesidade global e, principalmente, abdominal, com adiposidade visceral (relação entre cintura e quadril > 0,85, com circunferência > 100 cm); redução no teste de tolerância à glicose com resistência aos efeitos da insulina e consequente hiperinsulinemia compensatória; e combinação dislipidêmica entre hipertrigliceridemia, aumento nos níveis de

apolipoproteína B, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e pequenas partículas de LDL (aterogênicas), bem como um decréscimo de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL). A síndrome X tem sido associada à doença coronariana, e a hiperuricemia, como parte da síndrome X, pode explicar sua ligação com a doença coronariana.[68,69]

Consumo de álcool

O consumo de álcool vincula-se à hiperuricemia e, em pessoas predispostas, pode atuar como fator desencadeante de crise aguda de gota. Implicam-se tanto o aumento de produção de ácido úrico quanto a diminuição da sua excreção renal. O álcool etílico acelera o *turnover* da adenosina trifosfato (ATP) e, com isso, aumenta a produção de ácido úrico.[19,70]

Hipotireoidismo

Existe maior prevalência de hipotireoidismo entre pacientes com artrite gotosa. Da mesma forma, a hiperuricemia é mais prevalente entre pacientes hipotireóideos. Diminuição nos níveis séricos de urato decorrente de aumento da excreção de ácido úrico pode ser observada em pacientes submetidos a tireoidectomia. As causas dessa associação permanecem sem elucidação, mas se especula que o metabolismo do urato possa ser mediado por receptores estimulados por hormônio tireóideo em outros tecidos, como o rim, e que isso modularia a homeostase do urato.[71]

Doenças agudas

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) com quadros agudos podem apresentar altas concentrações séricas de urato associadas a hipotensão e prognóstico ruim. Esses achados estariam relacionados com maior transformação de ATP em purinas, que pode ocorrer em tecidos doentes, com consequente aumento de urato. A conversão da hipoxantina para ácido úrico pela ação da xantina oxidase durante isquemia também pode estar implicada em tais casos.[72]

Gestação

Nas primeiras 24 semanas de gestação, as concentrações séricas de urato diminuem na gestante e, após o parto, principalmente nas 12 semanas que o sucedem, esses níveis se elevam. Nos quadros de pré-eclâmpsia e toxemia gravídica, no entanto, pode ocorrer aumento na concentração de urato, secundário à diminuição da sua excreção renal, elevando as taxas de mortalidade perinatal.[73]

Complicações renais

O excesso de urato sérico e ácido úrico na urina pode afetar os rins e causar inúmeras complicações, como nefropatia por urato, nefropatia hiperuricêmica aguda e litíase renal por cálculos de ácido úrico.

A nefropatia por urato se manifesta com proteinúria, perda da capacidade de concentração tubular, hipertensão e azotemia relacionada com a deposição de cristais de urato no interstício renal. Raramente aparece sem que o quadro de doença se estabeleça e, em geral, correlaciona-se à atividade de doença. O diagnóstico é clínico. Em muitos pacientes com gota, as condições associadas, como hipertensão, diabetes melito, aterosclerose, entre outras já discutidas, podem contribuir para a piora da função renal.

A nefropatia hiperuricêmica aguda caracteriza-se por oligúria e insuficiência renal relacionada com deposição intensa de ácido úrico dentro dos túbulos renais e ductos coletores, acarretando obstrução. Essa condição costuma surgir durante o tratamento com agentes citotóxicos nas doenças mieloproliferativas, com grande morte celular e aumento na produção de ácido úrico. O tratamento para prevenir a nefropatia inclui intensa hidratação e uso de inibidores da xantina oxidase.

Entre 10 e 25% dos pacientes com gota aguda apresentam nefrolitíase por cálculos mistos de ácido úrico e oxalato de cálcio. A incidência de nefrolitíase aumenta o grau de hiperuricemia e correlaciona-se à quantidade excretada de ácido úrico. Metade dos pacientes que excretam mais de 1.100 mg de ácido úrico em 24 h desenvolve cálculos. Além disso, alta concentração da urina e solubilidade e pH baixos também contribuem para a formação de cálculos. As medidas para prevenir a formação de cálculos incluem hidratação, alcalinização da urina, diminuição da

ingestão de álcool e de proteínas, tratamento imediato de infecções urinárias e uso de medicamentos hipouricemiantes.[74]

Diagnósticos clínico e laboratorial

As alterações radiográficas (Figura 104.4) características da gota tofácea abrangem erosões ósseas com margens escleróticas. Isso reflete a existência de tofos nos tecidos adjacentes, erosões corticais com saliências nas margens (lesão em saca-bocado), representando os depósitos tofáceos no periósteo ou no osso cortical, e cistos ovais ou redondos com margens escleróticas no osso medular próximo às articulações. Além disso, a relativa preservação do espaço articular, a ausência de desmineralização e a sua localização variável auxiliam no diagnóstico diferencial entre artrite reumatoide.

O diagnóstico definitivo da artrite por gota é estabelecido pela observação dos cristais de urato, geralmente em forma de agulha, dentro de polimorfonucleares no líquido sinovial aspirado das articulações acometidas. Pelas suas características, os cristais são mais facilmente visualizados por microscopia de luz polarizada. Com um compensador vermelho, o cristal de urato que apresenta birrefringência negativa quando paralelo ao eixo da luz proveniente do microscópio é visualizado como um cristal brilhante, amarelado, em forma de agulha (Figura 104.5), enquanto o cristal de pirofosfato de cálcio, característico da condrocalcinose articular difusa, birrefringente positivo, apresenta-se romboide e azul quando paralelo a esse eixo (Figura 104.6).[1,73]

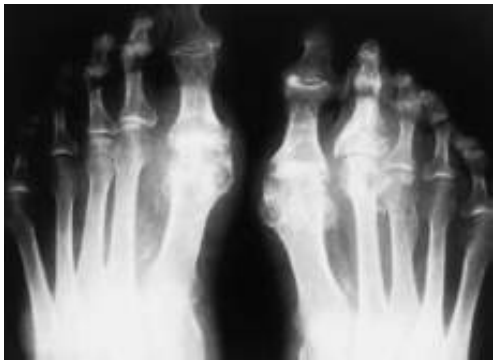

Figura 104.4 Alterações radiológicas características da gota.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial durante a fase de artrite gotosa aguda deve ser feito principalmente entre outras causas de mono ou oligoartrites, em especial com artrite séptica, cujo quadro clínico e análises celular e bioquímica do líquido sinovial em muito se parecem (a pesquisa de cristais é imperativa em tais casos). Deve ser feito também entre outras formas de artropatias por deposição de cristais (p. ex., pseudogota da condrocalcinose articular difusa ou por depósitos de hidroxiapatita ou de oxalato de cálcio), artrites traumáticas, hemoartrose, episódios de agudização mono ou oligoarticular de doenças inflamatórias poliarticulares, primordialmente artrite reumatoide, artrite psoriásica e artrite reativa.

Tratamento

Mudança de estilo de vida

Modificações do estilo de vida e dieta são componentes pivotais no controle da gota. A obesidade é a comorbidade mais comum como fator de risco para o surgimento da doença, destacando-se, portanto, que a perda de peso deve ser um dos principais focos no manejo não farmacológico da enfermidade.[75]

Estudos demonstraram que há alimentos e bebidas que podem ser causas de crises de gota (cerveja, carnes, frutos do mar e alimentos ricos em frutose), e outros que protegem contra a ocorrência dessas crises (café, derivados de leite e baixo índice de massa corporal).[76–79] É curioso destacar que estudos demonstraram que o leite, particularmente o desnatado enriquecido com glicomacropeptídios, ou mesmo o leite sem gordura, podem diminuir em até 10% os níveis séricos de urato até 3 horas após ingerido, podendo ainda reduzir o risco de crises, diferentemente do que sempre se pensou.[78–80] A suplementação com vitamina C também foi confirmada como fator

adjuvante na diminuição dos níveis de urato.[81] Em termos de bebida, a cerveja, e não o vinho, aumenta o risco de crises agudas da gota, principalmente nas mulheres.[82] As bebidas ricas em frutose também podem precipitar crises em mulheres com gota.[83] É importante destacar, no entanto, que a mudança de hábitos e de estilo de vida impacta pouco na redução da uricemia, e que, *per se*, não é suficiente no controle da doença. Entretanto, essa mudança traz um benefício adicional em termos de saúde global do indivíduo, notadamente naquele com síndrome metabólica.

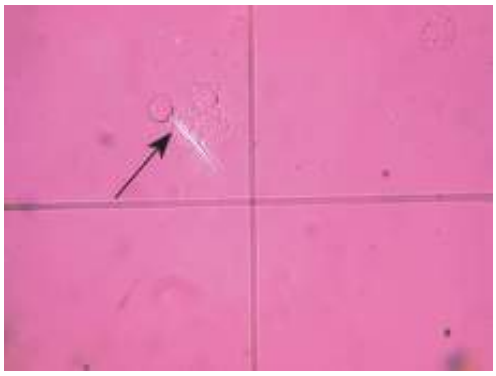

Figura 104.5 Cristais de urato monossódico (*seta*) fagocitados por leucócitos polimorfonucleares no líquido sinovial, birrefringentes negativos.

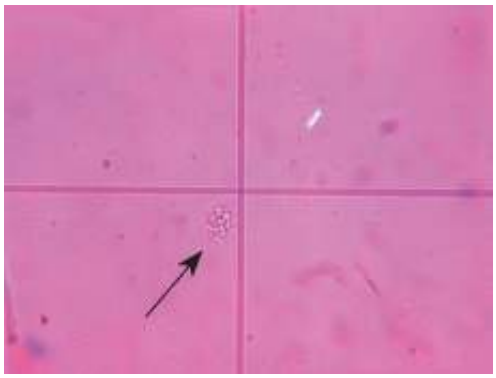

Figura 104.6 Cristais de pirofosfato de cálcio (*seta*). Birrefringência positiva: mostram-se azuis à microscopia de luz polarizada.

Hiperuricemia assintomática

O tratamento farmacológico da hiperuricemia assintomática raramente é indicado, pois há evidências de que, nos EUA, a despeito de cerca de 5% da população apresentar essa afecção, de 10 a 20% desenvolvem a doença ou exibem suas consequências. Além disso, a artrite gotosa é perfeitamente curável, a nefropatia por urato e o desenvolvimento de tofos raramente ocorrem na ausência dos surtos agudos da enfermidade e a função renal não se altera com a hiperuricemia. Por outro lado, o tratamento com fármacos hipouricemiantes, uma vez iniciado, deve ser mantido por toda a vida, o que expõe o indivíduo doente aos efeitos colaterais dos medicamentos. O risco de formação de cálculos de ácido úrico está mais relacionado com a sua taxa de excreção do que com os níveis séricos de urato. A hiperuricemia na doença coronariana parece ligar-se a outros fatores de risco, como obesidade, hipertensão e hiperlipidemia.

Dessa maneira, a melhor abordagem da hiperuricemia assintomática consiste em redução do peso, diminuição da ingestão de álcool, proteínas e outros alimentos ricos em purinas, e no tratamento de outras condições associadas, como hipertensão e hiperlipidemia. Uma dieta pobre em purinas possibilita ao paciente a redução de 1 mg/dℓ nos níveis de urato. Os alimentos ricos em purina que devem ser evitados incluem carnes, frutos do mar, cogumelos, cerveja e outros alcoólicos, feijão, ervilha, lentilhas, aveia, espinafre, aspargos e couve-flor.[84]

Artrite gotosa aguda

Os objetivos do tratamento são acabar com a crise, prevenir recorrências e prevenir ou reabsorver os tofos, tanto nas articulações quanto nos tecidos. Os medicamentos que podem ser utilizados para esses fins são agrupados em: os que controlam a artrite, os que previnem os episódios agudos e os que reduzem os níveis de urato e de ácido úrico. Quanto mais cedo se iniciar o tratamento, melhor será o resultado; os medicamentos podem ser usados por

diversas vias. Dentre os fármacos indicados, estão:

- Colchicina: fármaco antigo, com ação bloqueadora sobre os microtúbulos em neutrófilos, que reduzem a fagocitose e o transporte dos cristais de monourato de sódio (CMU), além de afetarem a migração destes para dentro do ambiente sinovial, por reduzirem as moléculas de adesão nas células endoteliais e os neutrófilos em resposta a IL-1 b, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e ativação da caspase-1 promovida pelo inflamassoma NALP-3.[85,86] Geralmente é usado em nosso serviço por via oral (VO), em comprimidos de 0,5 mg até o limite de 8 a 10 comprimidos em 24 h. No entanto, há estudos recentes que apontam que doses mais baixas produzem o mesmo resultado com menos efeitos colaterais.[87] Ressalta-se que se deve usá-lo com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ou que estejam recebendo medicações inibidoras da enzima citocromo P-450. Os efeitos adversos mais frequentemente observados são dores abdominais, náuseas, vômitos e, mais raramente, supressão medular, neuropatia e miopatia
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): devem ser utilizados inicialmente em altas doses nos primeiros 2 a 3 dias. Não devem ser utilizados em pacientes que estejam usando anticoagulantes, e é preciso ter cautela com pacientes com mais de 65 anos ou com história de úlcera péptica. Nesses casos é aconselhável o uso concomitante de inibidores de bomba de próton. Além disso, também é preciso controlar cuidadosamente os pacientes que tenham insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e doença renal ou hepática[88]
- Corticosteroide: corticosteroides atuam sobre os receptores citoplasmáticos do glicocortisol, levando a alterações de expressão de alguns genes. Têm ainda ação não gênica sobre esses e outros receptores, que levam a outras ações das proteínas da membrana celular.[89] Em nossa experiência, doses de 30 a 40 mg de prednisona podem ser utilizadas no início, baixando posteriormente para 5 mg/dia. O medicamento pode ainda ser empregado pelas vias intravenosa (IV), subcutânea (SC) e, desde que descartada a possibilidade de sepse, com injeções intra-articulares.[90]
- Terapia anti-interleucina-1 (IL-1): o bloqueio da IL-1 é o mais novo conceito no tratamento da gota, e os estudos o apontam como altamente efetivo. Seu uso é justificado pelo estímulo que os CMU exercem sobre o inflamassoma, com secreção de IL-1b, ou ainda pela ação por meio dos receptores *tool-like*. O uso desses inibidores bloqueia os dois mecanismos de secreção.[91] Há estudos com o uso de pelo menos três fármacos: anakinra, canakinumabe e rilonacept. É importante destacar que essas medicações são extremamente caras, e os estudos disponíveis ainda são poucos,[91–95] além de não estarem disponíveis no mercado brasileiro.

Tratamento crônico da gota

Agentes uricostáticos | Inibidores da xantina oxidase

O alopurinol: a partir de 100 mg até a dose necessária para reduzir o urato a níveis menores que 7 mg/dℓ. Deve-se iniciar somente após o término da crise aguda. É necessário utilizá-lo com cautela em pacientes com doença renal e naqueles em uso de 6-mercaptopurina, azatioprina ou varfarina.

O febuxostate: é um novo inibidor não seletivo da xantinaoxidase. É um hipouricemiante potente, primariamente metabolizado no fígado; portanto, não necessita correções de doses em pacientes com alterações na função renal. As doses preconizadas variam de 40 a 120 mg/dia. Foi o primeiro medicamento para o tratamento da gota aprovado pela Food ad Drug Administration (FDA) após 40 anos sem nenhuma outra novidade. Ainda não está disponível no Brasil, mas pode ser adquirido em *sites* europeus sérios pela internet.

Agentes uricolíticos

O gene da uricase humana pode sofrer duas mutações independentes, resultando em uma deficiência na sua transcrição. Isso causa alteração na função da uricase, que pode aumentar a retenção de sais e sua ação antioxidante. A uricase tem ação na conversão do urato em alantoína (10 vezes mais solúvel e mais prontamente excretável). Entre esses uricolíticos que atuariam semelhantemente à uricase, destaca-se a *rasburicase*. Usada por via intravenosa na dose de 0,20 mg/kg/dia durante 5 a 7 dias, tem se mostrado eficaz nos casos de lise de urato provenientes de morte celular em tumores. Seu custo é proibitivo, e os efeitos colaterais, intensos e preocupantes.[96] Outro fármaco desse grupo, porém com estudos clínicos ainda na fase II, é a *polietilenoglicol-uricase*.[97]

A monometoxi-poli(etilenoglicol)-uricase recombinante huma-na (pegloticase) foi recentemente aprovada nos EUA para o tratamento da gota tofácea na dose de 8 mg a cada 2 ou 4 semanas durante 6 meses, com redução da

uricemia e diminuição dos tofos. Os efeitos colaterais, no entanto, são preocupantes, e mais estudos com essa medicação são realizados em quase 90% dos pacientes, 24% dos quais considerados graves, incluindo episódios de crises agudas de gota.[98]

Agentes uricosúricos

A benzobromarona, retirada do mercado norte-americano por sua hepatotoxicidade, pode ainda ser encontrada no mercado europeu. A dose preconizada é de 100 mg/dia.

A probenecida é um agente uricosúrico usado em duas tomadas diárias de 250 a 500 mg, indicado a pacientes com função renal normal e que estejam excretando ácido úrico em quantidades inferiores a 700 mg. Recomenda-se também grande ingestão de água para evitar a formação de cálculos.

A sulfimpirazona tem ação e indicação iguais às da probenecida, e a dose prescrita deve ser de 100 a 400 mg, em duas tomadas. Quando se optar por sua utilização, deve-se proceder ao controle hematológico periódico, uma vez que pode causar supressão de medula óssea em alguns pacientes.

Profilaxia de crises de gota

A colchicina pode ser utilizada na dose de 0,5 mg, 2 a 4 vezes/dia, cronicamente, como profilaxia. Para aqueles que apresentarem crise aguda de gota durante a terapêutica com alopurinol ou com um dos fármacos uricosúricos, a dose deverá ser mantida até a resolução da crise.

Doença por deposição de pirofosfato de cálcio

A doença por deposição de cristais de pirofosfato di-hidratado de cálcio (DDCP), também conhecida por artropatia por pirofosfato, ou ainda por condrocalcinose, é um tipo de artropatia cujas características clínicas são variadas e dependem do depósito desses cristais ao longo das articulações. Os cristais geralmente se depositam em fibrocartilagem, como a encontrada nos discos intervertebrais, nos meniscos, na sínfise púbica e também na cartilagem hialina de articulações como joelhos, punhos, entre outras, constituindo-se na causa mais comum de calcificação de cartilagem articular. Esses depósitos também podem ocorrer em tendões, ligamentos, membranas sinoviais e cápsula articular. A enfermidade é mais encontrada em pacientes idosos, o que se relaciona com a maior precipitação dos cristais de pirofosfato decorrente da idade e também com a ocorrência de osteoartrite (OA). Pode se associar ainda a hiperparatireoidismo, hipomagnesemia, hemocromatose e hipofosfatasia.[99,100]

Níveis elevados do líquido sinovial de pirofosfato levam à formação de cristais extracelulares, que podem se originar da quebra de nucleotídios fosfatados pela ação da glicoproteína-1 da membrana plasmática celular ((PC-1), ou ainda a partir do transporte pela membrana de pirofosfato pela proteína homóloga da anquilose progressiva (ANK). Essa proteína vem sendo cada vez mais estudada, visto ter sido demonstrado que mutações no gene que a codifica (ANKH) se relacionam com a condrocalcinose familiar, embora os casos esporádicos da condrocalcinose permaneçam com sua fisiopatogenia sem ser elucidada.[101,102]

Sua manifestação clínica aguda é conhecida como pseudogota, pela semelhança com o ataque agudo de gota, com a qual costuma ser confundida. Calcificações da cartilagem articular sem manifestações clínicas podem surgir em mais de 15% de indivíduos entre 65 e 75 anos de idade e em mais de 40% com mais de 85.[103,104] Nas manifestações em que se apresenta concomitantemente com a OA, não raro os cristais de pirofosfato aparecem junto com cristais de fosfato básico de cálcio (CFBC), dentre os quais a hidroxiapatita, como será discutido adiante.

Quadro clínico

A doença, como já comentado, é mais observada na forma de artrite aguda, muito semelhante àquela da crise aguda de gota. Contudo, difere da gota por acometer joelhos de mulheres mais idosas, ao passo que aquela tem predileção pela primeira articulação metatarsofalângica, em geral de homens principalmente de meia-idade, seguida pelo tornozelo. A pseudogota pode ainda acometer os punhos e, com menos frequência, as articulações metacarpofalângicas, os ombros e os cotovelos.[1]

Além da manifestação aguda, a DDCP pode apresentar uma forma subaguda, com envolvimento poliarticular

semelhante ao da artrite reumatoide – a pseudorreumatoide; uma mais insidiosa, a pseudo-osteoartrite, e uma forma mais destrutiva, como a que se observa nas neuroartropatias mais graves, chamada de pseudoneuroartropática. Não raro, a deposição dos cristais de pirofosfato de cálcio pode ser detectada nas suas formas silenciosas, sem manifestação clínica, somente por radiologia (como na condrocalcinose articular).[103]

A associação mais comum à DDCP é o envelhecimento. Como já comentado, verifica-se maior ligação da deposição de cristais de pirofosfato de cálcio em estruturas articulares ou periarticulares com doenças relacionadas com concentrações elevadas de cálcio, como hiperparatireoidismo e alterações metabólicas caracterizadas por diminuição da atividade das pirofosfatases, como a observada nas formas familiais de hipofosfatasia e hipomagnesemia. Além disso, hipocalciúria familial, hipercalcemia, hemocromatose, hipotireoidismo e síndrome de Bartter também podem se associar à doença por deposição de pirofosfato de cálcio. A osteoartrite facilita a deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.[104] A associação de deposição de cristais de pirofosfato e osteoartrite é conhecida, porém não está claro se ela é ou não um dos múltiplos fatores etiopatogênicos da osteoartrite ou se apenas seria resultado da degeneração da cartilagem articular. Analisaram-se sequencialmente 4.523 amostras de líquido sinovial (LS), coletadas ao longo de dez anos, por microscopia óptica e polarizada. De 26 pacientes (1 mulher e 25 homens) com osteoartrite, várias amostras foram coletadas ao longo desses anos, possibilitando o estudo da progressão da doença. Cinquenta e dois por cento desses pacientes tinham cristais positivos no líquido sinovial, dos quais, 21% com cristais de pirofosfato de cálcio, 47% de hidroxiapatita (também chamado de cristal de fosfato básico de cálcio) e 16% com ambos. Em pacientes examinados sequencialmente, cristais de pirofosfato e hidroxiapatita foram vistos em 19 e 23%, respectivamente, na primeira amostra, e em 34 e 58% na última amostra do mesmo paciente. Concluiu-se que, como o esperado, tanto os cristais de pirofosfato de cálcio quanto os de hidroxiapatita são mais comuns em osteoartrite mais grave e parecem surgir com a evolução da doença.[104,105]

Diagnóstico clínico e laboratorial

Embora o diagnóstico de pseudogota seja muito sugestivo em um quadro de artrite aguda com evidência radiográfica de condrocalcinose articular, o diagnóstico de certeza requer aspiração e análise do líquido sinovial com pesquisa de cristais por microscopia de luz polarizada, com a demonstração de cristais de forma romboide com birrefringência positiva fagocitados por leucócitos polimorfonucleares. Líquido sinovial aspirado de articulações muito inflamadas deve também ser investigado quanto à presença de cristais de urato e cultivados, para descartar infecção.

Tratamento

Uma vez identificado o cristal e excluída a artrite séptica, o controle da fase aguda da enfermidade (pseudogota) e de outras manifestações de DDPC abrange avaliação e tratamento de condições médicas associadas e administração de medicações anti-inflamatórias (AINEs, colchicina e injeções intra-articulares ou sistêmicas de corticosteroides). O uso de anti-IL-1 b também tem se mostrado promissor quando administrado na dose de 100 mg/dia, por via subcutânea, em casos resistentes.[106]

Avaliação laboratorial deve incluir dosagem de cálcio, fósforo, albumina, magnésio, função tireoidiana, fosfatase alcalina, ferro e sua capacidade total de ligação e níveis de ferritina. Além disso, devem-se investigar hiperparatireoidismo e hemocromatose, pois a artropatia por deposição de pirofosfato pode ser a primeira manifestação clínica dessas enfermidades.

As formas crônicas geralmente são tratadas como a osteoartrite, administrando-se analgésicos, AINEs, *splintings* articulares e exercícios para aumentar a mobilidade articular e a força muscular.

Para casos mais graves, particularmente os que acometem joelhos e quadris, a artroplastia pode ser uma boa opção para alívio da dor e correção de deformidades.

Artropatia associada à deposição de fosfato de cálcio

A hidroxiapatita e o depósito de outros cristais que contenham cálcio na articulação ou na sua vizinhança podem causar artropatia aguda ou crônica com inflamação periarticular.

Periartrite

A manifestação clínica mais frequente de doença por deposição de hidroxiapatita é a tendinite de supraespinhosos, com ou sem bursite subacromial calcificada, que se manifesta com dor nos ombros, que piora com abdução, e depósitos amorfos de cálcio na região da grande tuberosidade do úmero, observados em radiografias. A deposição de hidroxiapatita em estruturas periarticulares, como bursas, tendões e cápsula articular, pode acarretar múltiplas periartrites calcificadas. As áreas mais acometidas são as bursas subacromial e subtrocantéricas, o tendão do supraespinhoso, o tendão de Aquiles, os tendões em punhos, as cápsulas dos joelhos e as articulações metacarpofalângicas. Clinicamente, as manifestações são variáveis. Às vezes são assintomáticas; em outras há dor significativa, sensibilidade tátil, edema localizado e restrição de movimentos. À radiografia simples, podem-se notar depósitos de material calcáreo em partes moles, geralmente sobre a região das bursas, dos tendões ou da cápsula articular. Ausência de trabéculas e presença de depósitos amorfos, homogêneos e densos auxiliam na diferenciação entre cristais de hidroxiapatita e os que podem ocorrer em fraturas. Os fatores desencadeantes da periatrite calcárea são: movimentos de repetição, diabetes melito, hipertireoidismo e insuficiência renal crônica, principalmente em indivíduos no início de hemodiálise.

O tratamento da periartrite calcárea é feito com analgésicos, AINEs, colchicina, aspiração e infiltrações locais de corticosteroides (depois de descartadas infecções) e fisioterapia, com emprego de calor, frio, diatermia e ultrassom. Durante o período agudo inicial, o repouso da articulação com *splints* pode ser útil. Exercícios de movimentos articulares leves na fase aguda devem evoluir para um programa completo depois de resolvido o quadro, para se evitar a formação de contraturas articulares e capsulite adesiva. Em alguns casos recorrentes e refratários, a remoção cirúrgica dos depósitos de cálcio pode ser benéfica.[107]

Artrite induzida por cristal de hidroxiapatita

Cristais de hidroxiapatita podem causar episódios de agudização em osteoartrite de joelhos e mesmo das mãos, contribuindo para uma doença mais erosiva. Esses cristais podem causar artrite destrutiva, descrita inicialmente nos ombros – a chamada síndrome do ombro de Milwaukee. Geralmente em mulheres mais idosas, decorre da destruição do manguito rotador e da artrite degenerativa da articulação glenoumeral. O líquido sinovial apresenta baixa concentração de leucócitos, mas altas concentrações de prostaglandinas e enzimas nos cristais de hidroxiapatita. Esses cristais não são birrefringentes e, portanto, não são facilmente detectáveis à microscopia de luz polarizada, mas podem ser vistos com corantes como o vermelho de alizarina ou analisando-se o líquido sinovial por difração de raios X ou ainda pela microscopia eletrônica. Esse processo destrutivo pode ser visto também em outras articulações, como joelhos e quadris.[108]

O tratamento consiste inicialmente no controle da inflamação com AINEs, colchicina e analgésicos. Corticosteroides de depósito intra-articular podem provocar alívio temporário.

Outros cristais intra-articulares

Cristais de colesterol e oxalato de cálcio, bem como cristais de esteroides injetados iatrogenicamente na articulação podem participar de algumas doenças reumáticas. Pacientes com insuficiência renal, particularmente os que estão em hemodiálise, podem apresentar artrite ou periartrite por cristais de oxalato de cálcio, que aparecem nas radiografias como calcificações amorfas, semelhantes às que se veem nos depósitos de hidroxiapatita. Esses cristais podem ser visualizados à microscopia de luz polarizada com birrefringência positiva e, dessa maneira, causar confusão diagnóstica com os cristais de pirofosfato de cálcio.

Infiltrações intra-articulares com corticosteroides de depósito podem induzir uma artrite chamada artrite pós-infiltração. Ocorre em 5% dos pacientes que foram infiltrados, 3 a 6 h após a injeção, com duração de até 3 dias. A aspiração do líquido sinovial dessas articulações pode mostrar cristais com birrefringência positiva ou negativa, confundindo-se, respectivamente, com o pirofosfato de cálcio e com o urato.

A identificação de cristais pode ficar comprometida em função do anticoagulante presente nos tubos – oxalato de cálcio ou heparina. Esses dois contêm cristais birrefringentes e podem provocar resultados falso-positivos.

Os cristais de colesterol têm forma semelhante a um prato com uma depressão em um dos lados. Aparecem nos fluidos sinoviais aspirados de articulações e bursas de pacientes com artrite reumatoide de longa duração ou com

artropatia crônica.

Capítulo 105

Osteoartrite

Ricardo Fuller

Introdução

A osteoartrite (OA) tem sido considerada uma artropatia decorrente do envelhecimento. Entretanto, ela não é propriamente uma doença degenerativa, uma vez que se verifica um aumento considerável do metabolismo em tecidos articulares. Embora a OA tenha prevalência crescente com a idade, ela pode ocorrer em indivíduos mais jovens, desde que existam condições favoráveis, como, por exemplo, uma sobrecarga articular.

A OA é a doença mais prevalente do sistema musculoesquelético, situação cada vez mais frequente em virtude do aumento da expectativa de vida da população. É uma das causas mais comuns de absenteís-mo ao trabalho, e constitui-se em um problema de saúde pública.

O fator determinante do processo artrósico é o desequilíbrio degradação-reparação. Nesse sentido, a OA pode ser entendida como insuficiência cartilaginosa decorrente de fatores mecânicos, genéticos, hormonais, ósseos, metabólicos, que acarretam degradação do tecido cartilaginoso com a consequente remodelação óssea e algum grau de inflamação sinovial. Esse processo, muitas vezes, cursa silencioso do ponto de vista clínico. É bastante frequente a identificação de sinais radiográficos de OA em indivíduos assintomáticos. Nessa situação, por definição, não se caracteriza o diagnóstico de OA.

Existe uma preocupação crescente para se alcançar a estabilização e mesmo a reversão do dano cartilaginoso. Procedimentos e fármacos capazes de mudar o curso da doença são agora estudados e reavaliados à luz da melhor evidência científica e trazem perspectivas otimistas. Assim, a OA deixa de ser encarada como decorrência natural do envelhecimento e passa a figurar como uma artropatia passível de tratamento.

Epidemiologia

A OA é a doença osteoarticular de maior prevalência, que acomete, aproximadamente, 3,5% da população. A incidência é crescente com a idade, e, aos 60 anos, essa cifra alcança os 10%. Porém, sabe-se que, muito antes de o processo artrósico eclodir como doença manifesta, um lento e silencioso curso fisiopatológico que altera as estruturas atingidas tem lugar na cartilagem articular e no osso subcondral. Ao se considerar apenas o aspecto histopatológico, a OA pode iniciar-se já na adolescência e, aos 40 anos de idade, acometer 90% dos indivíduos que apresentam alterações compatíveis com OA (geralmente assintomática) nos joelhos e nos quadris.

Se levarmos em consideração apenas os achados radiográficos, 52% da população adulta apresenta OA de joelhos, e, destes, 20% com quadro moderado ou grave.[1] Esses autores observaram também que 85% dos indivíduos na faixa dos 55 aos 64 anos de idade apresentavam algum grau de OA em uma ou mais articulações e que, acima dos 85 anos de idade, a prevalência da doença (radiográfica) alcança os 100%. A relação entre OA e idade é evidenciada nos dados obtidos pelo National Health and Nutrition Examination Survey II, os quais demonstram que, na faixa etária dos 75 aos 79 anos de idade, as alterações radiográficas compatíveis com a OA comprometem as mãos em 84% dos casos, os pés em 51%, os joelhos em 13,8% e os quadris em 3,1% dos indivíduos submetidos a esse estudo. Porém, ressaltam que somente uma fração desses casos era sintomática.[2]

No Brasil, o estudo COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) verificou uma prevalência geral de OA de 4,4%.[3] Existe uma distribuição similar em ambos os sexos, porém, se considerarmos a faixa etária abaixo dos 45 anos, os homens são maioria, ao passo que nas mulheres a prevalência é maior após os 55 anos de idade. O sexo feminino é acometido pela doença de maneira mais grave e generalizada,

porém o padrão de articulações acometidas é semelhante para homens e mulheres até os 55 anos de idade. Em indivíduos mais velhos, predomina a OA de quadril em homens ao passo que, nas mulheres, há envolvimento de articulações interfalângicas distais (IFD) e proximais (IFP) e da primeira carpometacarpiana.

A obesidade é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de OA nas articulações de carga. Indivíduos obesos, com índice de massa corpórea (IMC) entre 30 e 35, apresentam risco de 4 a 4,8 vezes maior para OA de joelhos.[4] No quadril, o risco de OA foi duas vezes maior nos indivíduos com IMC de 30 a 35 em relação aos com IMC < 25, porém outros autores não encontraram associação entre OA de quadril e obesidade.[5] A maior prevalência de OA de joelhos em relação ao quadril pode ser explicada pelo fato de os primeiros suportarem, aproximadamente, seis vezes o peso corpóreo durante a marcha, ao passo que no quadril a carga chega somente a duas vezes esse peso. Interessante ressaltar que a obesidade parece também estar associada à OA de mãos, o que sugere uma possível influência de fatores sistêmicos nesses casos.

O impacto provocado pela OA, do ponto de vista socioeconômico, é de grande monta em nível mundial, por constituir uma das principais causas de perda de horas de trabalho, além de acarretar vultosos gastos que incluem internações e cirurgias reparadoras para o tratamento desses doentes. No Brasil, dados obtidos junto ao Instituto Nacional de Previdência Social (INPS) mostraram que, em 1974, as doenças osteoarticulares foram responsáveis por 10,6% das faltas ao trabalho (ocupando o terceiro lugar das causas de incapacidade, após as doenças mentais e as cardiovasculares), e destas, a OA foi a causa do impedimento laborativo em 7,8% dos casos.[6]

Fisiopatologia

A integridade da arquitetura molecular da cartilagem articular é condição imprescindível para o desempenho funcional ideal da articulação. Alterações na rede de macromoléculas comprometem as propriedades físico-químicas da cartilagem com redução da sua capacidade de suportar impactos, os quais são transferidos mais intensamente ao osso subcondral. Este se hipertrofia e perde complacência, o que favorece o agravamento da lesão cartilaginosa, uma vez que o impacto provocado pelo movimento articular é transmitido de maneira mais intensa, o que sobrecarrega a cartilagem.

A integridade do tecido cartilaginoso depende de um lento *turnover* dos elementos da matriz, que ocorre de maneira a garantir uma adequada homeostase tecidual. O condrócito é dotado de um arsenal enzimático que age sobre o colágeno (metaloproteases) e os proteoglicanos (agrecanases), para promover degradação tecidual localizada e controlada e dar lugar à síntese de novas moléculas quantitativa e qualitativamente adequadas às necessidades biomecânicas do momento. Trata-se de um mecanismo fisiológico de adaptação e de renovação tecidual, coordenada pela produção de fatores de crescimento para a síntese da cartilagem e citocinas para a sua degradação. Os principais fatores de crescimento envolvidos são o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e o fator de crescimento transformador beta (TGF-β). Já as principais citocinas catabólicas são a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

As vias de sinalização para o metabolismo da cartilagem são múltiplas e complexas. As interações dos mediadores da resposta tecidual frente a estímulos de agressão à cartilagem podem resultar em efeitos positivos ou negativos sobre o processo osteoartrítico.[7]

Os fatores de transcrição do NF-kappaB podem ser ativados por citocinas pró-inflamatórias, estresse mecânico e produtos da degradação da matriz extracelular da cartilagem. O NF-kappaB ativado, por sua vez, regula a expressão de várias citocinas e quimiocinas, moléculas de adesão, mediadores inflamatórios e enzimas capazes de degradar a matriz cartilaginosa.[7,8]

As proteínas Wnt-catenina desempenham um duplo papel. Quando aumentadas, favorecem a proliferação dos condrócitos; reduzidas determinam sua apoptose. Também são capazes de proliferar o osso subcondral e formar osteófitos, achados que configuram o envolvimento ósseo da OA. Os fatores induzidos por hipoxia (HIF) são importantes na homeostase da cartilagem para preservar o condrócito nas baixas tensões de oxigênio. O ambiente avascular da cartilagem já é hipoxêmico, mas, frente ao estresse e à sobrecarga, a privação do oxigênio se acentua. O HIF-1alfa promove a diferenciação e a proteção condrocitária. Por outro lado, o HIF-2alfa, quando coativado pela betacatenina, e o NF-kappaB acarretam apoptose e ossificação encondral.[7]

A OA representa a falência cartilaginosa que ocorre quando se instala o desequilíbrio entre ação desses mediadores. Isso provoca a degradação associada a um processo de reparação tecidual quantitativa e

qualitativamente inadequados.

Patologia

A degradação da cartilagem hialina, com perda das suas propriedades biomecânicas, assume um papel central no processo osteoartrítico. No aspecto morfológico, esse comprometimento se traduz pela presença de ondulações e pela perda de continuidade na superfície cartilaginosa, e o surgimento de fibrilações e erosões. Com a evolução do processo, fragmentos de cartilagem destacam-se e ficam soltos no líquido sinovial (LS). Ocorre a redução progressiva da espessura da cartilagem que culmina com o desnudamento do osso subcondral, que, por sua vez, sofre intensa remodelação. Dessa maneira, torna-se mais denso e se prolonga nas bordas da superfície articular, fenômeno que, associado ao surgimento de metaplasia óssea encondral, leva à formação de exostoses marginais denominadas osteófitos.

Os debris osteocartilaginosos são fagocitados pelas células da membrana sinovial, que induzem a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. A membrana sinovial inflamada, por sua vez, acelera a degradação cartilaginosa via liberação de enzimas proteolíticas no LS.

O aumento no conteúdo de água é o evento inicial verificado na cartilagem, presumivelmente por ruptura na rede colágena, que propiciaria, assim, maior retenção do líquido pelos proteoglicanos, moléculas altamente hidrofílicas. Nas fases finais do processo artrósico, o estado de hidratação da cartilagem diminui devido à grande depleção dos proteoglicanos.

Preparações de cartilagens osteoartríticas, coradas pelo azul de toluidina, mostram redução da metacromasia da matriz (locais em que a coloração torna-se mais pálida), como decorrência da redução do sulfato de condroitina. Fenômeno semelhante pode ser verificado no tecido corado por hematoxilina-eosina, devido à diminuição da basofilia do tecido doente. Esses achados encontram suporte na constatação da diminuição precoce do conteúdo de proteoglicanos na OA.

Os condrócitos, distribuídos de maneira homogênea pela matriz, tornam-se metabolicamente mais ativos, com núcleos hipertróficos e multiplicação celular, principalmente junto às fibrilações, formando clones de duas ou mais células. Paralelamente, ocorre a morte de condrócitos, o que acarreta o aparecimento de áreas acelulares na cartilagem, além de figuras de necrobiose e presença de restos celulares.

As alterações descritas estão sujeitas a intensa variação em função de:

- Estádio evolutivo da OA
- Camada da cartilagem em relação à sua espessura (as lesões na OA são mais pronunciadas na superfície cartilaginosa)
- Região da cartilagem em relação à topografia articular (em cada articulação existem áreas mais vulneráveis à lesão artrósica).

Manifestações clínicas

O principal sintoma da OA é a dor articular de duração e intensidade variáveis de acordo com o estado evolutivo da doença. Nas fases iniciais, a dor é fugaz e episódica. Posteriormente, com a progressão da OA, torna-se contínua e difusa, com características basicamente mecânicas (*i. e.*, aparece com o início do movimento e melhora com o repouso), o que possibilita diferenciá-la, na maioria das vezes, da dor com características nitidamente inflamatórias, que ocorre, por exemplo, na artrite da doença reumatoide.

Um importante sinal propedêutico é o caráter difuso da dor na OA; assim, o achado de um ponto de dor bem localizado deve levantar a suspeita de tendinopatia, bursite ou lesão meniscal.

A progressão do processo osteoartrítico acarreta a perda gradual da estabilidade articular e, consequentemente, a dor de maior intensidade e a limitação funcional de defesa. No exame físico, é comum encontrar dor à palpação, crepitação (fina ou grosseira) aos movimentos e alargamento articular de consistência óssea. Às vezes, também são encontrados sinais inflamatórios, derrame sinovial e comprometimento musculotendíneo. Os casos de evolução mais grave apresentam perda completa de movimento, deterioração da função articular e até anquilose.

Outros sintomas da OA incluem rigidez matinal, geralmente de curta duração (< 15 min) e, eventualmente,

sensação parestésica distal nos dedos afetados.

Causas de dor na osteoartrite

A dor é o principal sintoma da OA. No entanto, pode ocorrer falta de correlação dessa manifestação com a lesão dos tecidos da articulação envolvida. Somente 40% dos pacientes com alterações graves à radiografia apresentam dor. Por outro lado, é frequente a queixa de dor significativa em casos de OA radiograficamente muito leve. Essa aparente dissociação clinicorradiográfica deve-se, em parte, às múltiplas causas que provocam dor na OA. A seguir, estão listadas as causas de dor na OA:

- Inflamação sinovial e bursas causada pela fagocitose de fragmentos osteocartilaginosos
- Ativação química de nociceptores da sinóvia e tecidos periarticulares
- Distensão da cápsula articular
- Osteófitos causando elevação do periósteo
- Aumento da pressão vascular no osso subcondral
- Espasmo e contratura muscular e mioclonias
- Tensão nas inserções tendíneas e capsulares no osso e periósteo
- Compressão nervosa devido à distensão inflamatória das estruturas articulares periarticulares
- Isquemia devido à distensão inflamatória das estruturas articulares e periarticulares
- Estresse psicológico.

Critérios de classificação

Uma versão relativamente abrangente para a classificação da OA foi proposta pela Associação Americana de Reumatismo, pois torna possível a integração dos achados clínicos com aspectos patogênicos, bioquímicos, biomecânicos, topográficos e genéticos da OA.[9] Nessa classificação (Tabela 105.1), a OA é definida como idiopática, quando não existem fatores predisponentes identificáveis, e secundária, quando claramente decorrente de agentes locais ou sistêmicos que, agindo na articulação, modificariam suas características, fundamentalmente aquelas necessárias para um desempenho funcional ideal. Tanto a OA idiopática como a secundária podem ocorrer como formas localizadas ou generalizadas. Considera-se localizada quando restrita a um ou a dois grupos articulares (p. ex., joelhos e quadris) e generalizada quando envolve três ou mais grupos articulares.

Na OA secundária, o dano articular geralmente acomete poucas articulações, com mais frequência aquelas que suportam carga, como joelhos, coxofemorais e coluna vertebral.

Atuariam como elementos de estresse mecânico deformidades articulares congênitas (p. ex., joelho varo ou valgo, displasia acetabular, escoliose etc.), instabilidade articular provocada por mau alinhamento, flacidez ou hipotrofia dos elementos estabilizadores da articulação (cápsulas, ligamentos, meniscos, tendões e músculos). Em um sentido mais genérico, esses elementos se referem a quaisquer fatores que acarretem sobrecarga anormal para as articulações, como encurtamento de membros, vícios posturais, obesidade etc.

Podemos citar a meniscectomia como exemplo: indivíduos submetidos a esse procedimento cirúrgico desenvolvem em longo prazo OA no joelho operado. Em muitos casos, a doença afeta também o joelho não operado. A causa desse processo seria a perda da estabilidade articular assegurada pelos meniscos, provocando distribuição anômala de cargas na cartilagem e no osso subcondral.

Na confirmação diagnóstica, a dor é o sintoma de presença obrigatória. O quadro clínico da OA é heterogêneo e depende da articulação comprometida, da duração e da intensidade do processo, pois, embora se reconheçam determinantes gerais na patogenia da OA, cada articulação as aceita de maneira particular, e de acordo com suas características histofisiológicas, anatômicas e funcionais, o que determina um padrão sintomático-evolutivo próprio. Assim, foram definidos critérios diagnósticos para a OA de joelhos, mãos e quadris (Tabelas 105.2 a 105.4).

Tabela 105.1 Classificação da osteoartrite com base em Altman.[9]

Primária (idiopática)	Localizada: • Articulações periféricas: mãos e pés, joelho, quadril e

	outras • Coluna vertebral: interapofisárias e discos intervertebrais
	Generalizada (três ou mais grupos articulares): • Subgrupos especiais: osteoartrite nodal generalizada (generalizada), osteoartrite nodal erosiva (generalizada), hiperostose esquelética difusa idiopática (generalizada), condromalacia de patela (localizada)
Secundária	Pós-traumática
	Congênita e adquirida: • Localizada: doenças do quadril (Legg-Calvé-Perthes); fatores mecânicos: joelho varo/valgo, obesidade, hipermotilidade, displasia acetabular, escoliose, meniscectomia etc. • Generalizada: displasias ósseas e cartilaginosas; displasia epifisária múltipla, condrodisplasias; doenças metabólicas: ocronose, acromegalia, hemocromatose, hiperparatireoidismo, Kashin-Beck etc.
	Doenças por deposição de cristais: • Condrocalcinose, gota, artropatia por hidroxiapatita etc. • Necrose avascular, artrite reumatoide, doença de Paget etc.
	Miscelânea: neuropatias (articulação de Charcot), endocrinopatias, infiltrações intra-articulares com corticosteroides etc.

Tabela 105.2 Critério de classificação da osteoartrite de joelhos segundo o Colégio Americano de Reumatologia.

Clínico (admite-se osteoartrite quando estão presentes os itens 1, 2, 3, 4 ou 1, 2, 5 ou 1, 4, 5)	
1	Dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês
2	Crepitação na movimentação ativa
3	Rigidez matinal com duração igual ou superior a 30 min
4	Idade: 38 anos ou mais
5	Alargamento ósseo no exame físico do joelho
Clínico e radiográfico (admite-se osteoartrite quando estão presentes os itens 1, 2 ou 1, 3, 5, 6 ou 1, 4, 5, 6)	
1	Dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês
2	Osteófitos à radiografia
3	Líquido sinovial típico de osteoartrite
4	Idade: 40 anos ou mais
5	Rigidez matinal com duração de 30min ou mais
6	Crepitação na movimentação ativa

Tabela 105.3 Critério para classificação da osteoartrite de quadril segundo o Colégio Americano de Reumatologia.

1	Dor nos quadris na maior parte dos dias do último mês
2	Hemossedimentação igual ou superior a 20 mm/h
3	Osteófitos femorais e/ou acetabulares à radiografia
4	Redução do espaço articular à radiografia

Admite-se a presença de osteoartrite quando estão presentes os itens 1, 2, 3 ou 1, 2, 4 ou 1, 3, 4.

Tabela 105.4 Critério de classificação da osteoartrite de mãos segundo o Colégio Americano de Reumatologia.

1	Dor ou rigidez das mãos na maior parte dos dias do último mês
2	Alargamento do tecido duro articular em duas ou mais de 10 articulações selecionadas
3	Edema em duas ou menos articulações metacarpofalângicas
4a	Alargamento do tecido duro em duas ou mais articulações interfalângicas
4b	Deformidade em duas ou mais de 10 articulações selecionadas

- Admite-se a presença de osteoartrite quando há a existência dos itens 1, 2, 3, 4a ou 1, 2, 3, 4b. A segunda e terceira articulações interfalângicas distais podem ser contadas tanto no item 2 como no 4a. As 10 articulações selecionadas são a segunda e terceira interfalângicas distais, a segunda e terceira interfalângicas proximais e a primeira carpometacarpiana de ambas as mãos. Esse método de classificação apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 98%.

Exames complementares

A radiografia simples é o exame complementar mais utilizado na rotina diagnóstica. Os três achados clássicos verificados nesse exame convencional são: redução do espaço articular decorrente do afilamento da cartilagem, esclerose óssea subcondral e osteófitos que indicam remodelação óssea (Figura 105.1). Cistos e erosões ósseas podem estar presentes nos casos mais graves.

A tomografia computadorizada (TC) possibilita a avaliação dos mesmos aspectos da radiografia, com maior sensibilidade; no entanto, não é um bom método para avaliar partes moles. A ressonância nuclear magnética (RNM) torna possível complementar a investigação diagnóstica e se presta para a avaliação do envolvimento da cartilagem e de partes moles articulares e periarticulares e edema da medular óssea nos quadros mais avançados. A RNM também tem possibilitado a quantificação do processo osteoartrítico pela aferição do volume e da qualidade da cartilagem articular.

A ultrassonografia (US) pode ser utilizada, principalmente, para o diagnóstico diferencial com os processos periarticulares de partes moles, como tendinopatias e bursites.

Figura 105.1 Radiografia do joelho, evidenciando as três características básicas da OA. *1* = redução do espaço articular; *2* = osteófitos e *3* = esclerose óssea subcondral.

Outros exames complementares utilizados rotineiramente na prática clínica têm aplicação restrita na OA, pois, em geral, são normais e inespecíficos. A velocidade de hemossedimentação (VHS) pode estar elevada nos casos mais graves, assim como a proteína C reativa e a mucoproteína. A constatação da normalidade dos exames laboratoriais constitui uma evidência indireta para o diagnóstico da OA, uma vez que indica ausência de comprometimento sistêmico. O exame do LS apresenta discreta elevação de leucócitos (até 3.000 células/mm^3 e 25% de polimorfonucleares), e viscosidade preservada ou levemente diminuída.

As articulações mais frequentemente afetadas pela OA são: as das mãos, dos joelhos, dos quadris e da coluna vertebral.

Joelho

A OA acomete, de modo desigual, os compartimentos do joelho: 75% no medial, 48% no femoropatelar e 26% no lateral. Essa diferença reflete, em parte, a distribuição dinâmica de cargas. Durante a deambulação, o compartimento medial recebe duas a três vezes carga equivalente ao peso corporal, ao passo que o compartimento femoropatelar é submetido a até 7 vezes esse peso. Os fatores que interferem mais diretamente no desencadeamento e no agravamento da OA dos joelhos são: meniscectomia, lesões meniscais, alterações ligamentares, desvios do alinhamento angular normal, displasias e atividades como ajoelhar-se e agachar-se. A OA secundária dos joelhos ocorre em indivíduos mais velhos ou submetidos à sobrecarga crônica da articulação; já a forma idiopática pode ocorrer em indivíduos mais jovens e estar associada à OA generalizada.

As principais manifestações são: dor protocinética, piora à flexão como ao subir escadas, limitação à flexão completa e, nos casos mais graves, limitação à extensão completa. Crepitação articular é um importante sinal. A OA do joelho pode evoluir com deformidade em varo e, mais raramente, em valgo. Edema e derrame articular podem ocorrer. Na artrose do compartimento femoropatelar, verificam-se dor à flexão e compressão patelar. A piora da dor e do edema pode significar osteonecrose, presença simultânea de artropatia microcristalina (pirofosfato de cálcio) ou colapso do osso subcondral.

Mão

Nas mãos (ver Tabela 105.4), as articulações mais afetadas em ordem de frequência são as interfalângicas distais (Figura 105.2), a primeira carpometacarpiana ou rizartrose (Figura 105.3) e as interfalângicas proximais. Em muitos pacientes, verifica-se alargamento de consistência rígida nas regiões dorsolateral e dorsomedial das articulações IFD e IFP. Essas formações são denominadas nódulos de Heberden, quando localizadas nas IFD, e nódulos de Bouchard, quando nas proximais. Sua distribuição, geralmente, é poliarticular e simétrica. Os nódulos representam proliferação osteocartilaginosa e constituem-se em uma das manifestações mais comuns e características da OA idiopática.[7] O termo osteoartrite nodal (OAN) denomina a forma de OA que cursa com nódulos de Heberden e/ou Bouchard. Existe uma forte predominância de OAN no sexo feminino na proporção de

11:1. A doença, geralmente, manifesta-se após os 45 anos de idade, no período climatérico.[10] Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência de nódulos de Heberden é duas vezes mais frequente em mães e três vezes em irmãs de mulheres portadoras dessa manifestação clínica, quando comparadas a mulheres sem antecedentes familiares.

Figura 105.2 Osteoartrite das mãos: nódulos de Heberden nas articulações interfalângicas distais e nódulos de Bouchard nas articulações interfalângicas proximais.

Figura 105.3 Rizartrose – redução do espaço articular e osteófitos na articulação carpometacarpiana do polegar (*seta*).

Do ponto de vista clínico, a OAN representa uma forma de OA de fácil diagnóstico pelo aspecto absolutamente característico ao exame físico (ver Figura 105.2). Enquanto para o diagnóstico da OA, em qualquer outra localização, é necessária a presença de alterações clinicorradiográficas para maior especificidade, na OA de mãos, os critérios definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) não incluem dados radiográficos, uma vez que a utilização apenas de dados clínicos possibilita obter sensibilidade e especificidade suficientemente satisfatórios.[11] Os dados de imagem pelos métodos convencionais, embora corroborem o diagnóstico da OA de mãos, são dispensáveis para esse fim.

Dentre os pacientes com nódulos interfalangianos, destaca-se um subgrupo que apresenta a doença com um comportamento mais agressivo, que cursa com maior destruição da cartilagem e do osso subcondral; este último pode apresentar múltiplos cistos e erosões ósseas (Figura 105.4). Esse tipo de OAN constitui a OAN erosiva, caracterizada por diversos autores como uma forma distinta de OA. Na OAN, existe grande frequência de envolvimento poliarticular de outras articulações além das interfalângicas.

Figura 105.4 Osteoartrite nodal erosiva. Observar irregularidades nas superfícies articulares e perda total do espaço articular das interfalângicas distais (*setas*).

Em um estudo realizado em 120 pacientes com OA generalizada, Kellgren e Moore verificaram a presença de nódulos de Heberden em 85% dos pacientes e de nódulos de Bouchard em 40,8%. Esses autores constataram, ainda, o envolvimento frequente das articulações metatarsofalângicas e das primeiras carpometacarpianas.[10] A radiografia convencional revelou alguns aspectos diferentes dos achados em outras formas de OA, como o comprometimento mais intenso das articulações interapofisárias da coluna vertebral, que apresentavam alargamento ósseo subcondral ao passo que os espaços discais permaneciam relativamente preservados. As observações descritas levaram esses autores a considerar os pacientes com nódulos de Heberden e Bouchard como portadores de OA generalizada, e passaram a denominar esse quadro de OA generalizada.[10]

Existe maior prevalência de nódulos de Heberden em familiares de pacientes portadores da doença, o que sugere que a transmissão de pais para filhos ocorra por herança autossômica dominante na mulher e recessiva no homem. Alguns autores verificaram uma associação de artrose das mãos e alguns antígenos de histocompatibilidade. Em um estudo no qual se utilizou a hidroxiprolina urinária como marcador do catabolismo cartilaginoso, verificou-se que filhos de pacientes com artrose de mãos, clinicamente saudáveis, apresentavam evidência de um metabolismo anormal do seu colágeno, corroborando a ideia de que essa forma de artrose tenha um componente genético.[12]

Quadril

O quadril, com frequência, é comprometido. Em muitos casos, a doença evolui para a incapacidade total com indicação cirúrgica (substituição por prótese ortopédica). É mais frequente em homens e pode ser uni ou bilateral. O envolvimento bilateral é o mais comum. No entanto, mesmo quando unilateral do ponto de vista clínico, ambos os quadris estariam igualmente comprometidos. Outros autores observaram predominância à direita, que se acentua com a idade.

A OA de quadril atinge a superfície articular de maneira heterogênea. Na evolução do processo artrósico, a cabeça do fêmur migra em relação ao acetábulo. Essa migração indica lesão e perda do tecido cartilaginoso e pode ocorrer em três direções: superior, medial e axial.[13] Essa classificação topográfica é definida pelas características radiográficas e patológicas próprias de cada região acometida. Para cada local identificam-se patogênese e fatores causais específicos.

A migração superior ocorre segundo Resnick em 78% dos casos de OA de quadril; subdivide-se em superolateral (15% dos casos), superomedial (48% dos casos) e intermediária (15% dos casos).[13] A primeira ocorre, principalmente, em mulheres, tende a ser assimétrica e associa-se à displasia acetabular. A migração superomedial acomete mais o sexo masculino, e torna-se sintomática em indivíduos relativamente jovens. Sua causa ainda é desconhecida, porém já se aventou a hipótese de que fosse decorrente de pequenos graus de epifisiólise.

O padrão medial de migração é simétrico e ocorre em 10 a 35% dos pacientes com OA de quadril. Comumente, afeta mulheres. Alguns autores consideram esse padrão idiopático, ao passo que outros sugerem desvios da anatomia acetabular. Essa forma estaria mais comumente associada a nódulos de Heberden.

A migração axial é rara e, quando presente, afeta difusa e concentricamente a cabeça do fêmur.

Coluna vertebral

O envolvimento da coluna vertebral ocorre tanto nas articulações interapofisárias que são do tipo diartrodiais, quanto nas intervertebrais ou discos vertebrais. Embora tenham natureza distintas, estão muito relacionadas mecanicamente, o que acarreta o envolvimento simultâneo das duas na maioria dos casos. A OA afeta com mais frequência a coluna cervical (Figura 105.5), principalmente nos níveis C5-C7 e a coluna lombar nos níveis L3-L5. Na mulher, a OA de coluna acompanha a forma generalizada da doença; já no homem, associa-se à OA precoce do quadril.

Figura 105.5 Osteoartrite da coluna cervical. Presença de osteófitos anteriores (*setas*) e redução do espaço intervertebral.

Um dos sintomas da OA da coluna é a dor mecânica, isto é, relacionada com o movimento e que melhora com o repouso. A piora à flexão indica comprometimento dos discos intervertebrais e a piora à extensão é mais comum no envolvimento das articulações interapofisárias. A dor da OA de coluna também está relacionada com a presença de espasmo muscular paravertebral. A estenose do canal vertebral e a dos forames intervertebrais produzem sintomas decorrentes de compressão nervosa no segmento afetado.

Na OA cervical, pode haver dor na região do trapézio, cefaleia occipital e nucal. Na região lombar, a dor piora com a permanência em pé ou sentado. O envolvimento da coluna torácica, embora frequente, em geral, não se traduz em sintomas importantes, pois esse segmento é estabilizado pelo gradeado costal.

Se consideradas apenas as alterações radiográficas, o acometimento da coluna é praticamente universal após os 40 anos de idade. Nessa topografia, porém, a dissociação clinicorradiográfica é mais frequente e é necessário ter um cuidado muito grande para não superestimar o diagnóstico de OA. A presença de osteófitos ocorre nas articulações que estão sob forças de compressão (ver Figura 105.5).

A coluna também pode ser alvo de um envolvimento ósteo-hipertrófico que já foi considerado como um tipo peculiar de OA. É a denominada hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) ou hiperostose senil anquilosante, ou ainda doença de Forestier. Caracteriza-se por calcificações e ossificações dos ligamentos anterolaterais da coluna, que afeta mais comumente a coluna dorsal e, em segundo lugar, a torácica. Os discos intervertebrais são relativamente poupados. É mais evidente do lado direito da coluna. Poupa as articulações sacroilíacas e associa-se a calcificações em outras regiões do esqueleto como esporão de calcâneo e exostose olecraniana. Associa-se, também, a obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito e doença coronariana. Habitualmente, a dor e a limitação na amplitude dos movimentos é leve ou moderada, desproporcional ao quadro radiográfico.

Tratamento

A eficácia do tratamento da OA depende, fundamentalmente, da identificação precisa dos fatores agravantes e desencadeantes presentes, bem como um correto estadiamento das estruturas articulares envolvidas. A eficácia do tratamento medicamentoso, por exemplo, seria muito limitada em um caso secundário à sobrecarga mecânica. Pacientes com tendinopatia ou enfraquecimento e dor muscular em uma articulação artrósica devem ser diagnosticados e tratados como tal, sob pena de falência na resolução dos sintomas caso se apliquem apenas

medidas devidas ao tratamento da OA.

São três os objetivos básicos do tratamento da OA: (1) alívio dos sintomas; (2) recuperação funcional e (3) retardo ou bloqueio da evolução da doença e regeneração dos tecidos lesados. O tratamento da OA pode ser farmacológico, não farmacológico e cirúrgico.

Tratamento não farmacológico

As principais medidas dessa modalidade encontram-se listadas a seguir:[14]

- Educação
- Programas de autoajuda
- Suporte social
- Perda de peso
- Exercícios aeróbicos, fortalecimento e alongamento
- Fisioterapia
- Artefatos de assistência para deambulação
- Calçados apropriados
- Palmilhas em cunha
- Joelheiras e similares
- Terapia ocupacional
- Proteção articular e conservação de energia
- Artefatos de assistência para atividades da vida diária
- Adesivo patelar.

Fatores de risco, como sobrecarga mecânica, obesidade, trauma, deformidade e instabilidade articular, atividades de risco e fraqueza muscular, devem ser identificados para que sejam eliminados ou minimizados, quando possível. Torna-se necessária a educação do paciente quanto à natureza e à evolução da doença. Sempre que possível, oferecer orientação sobre atividades profissionais e da vida diária que possam ter implicações na progressão da artrose. Devem-se evitar posturas inadequadas como, por exemplo, agachar-se ou permanecer ajoelhado no chão (o que aumenta muito a pressão intra-articular, sobretudo do compartimento femoropatelar), ou manter flexão ou extensão cervical por longos períodos.

Recomenda-se repouso quando há piora aguda dos sintomas, mas, em excesso, acarreta ganho de peso e atrofia das estruturas articulares, o que agrava o problema.

Bengala, palmilhas e calçados com solado anti-impacto e redução de peso são medidas auxiliares de valia na redução dos sintomas e na progressão da doença nas articulações de carga.

Calçados devem apresentar algumas características básicas: flexibilidade, estabilidade, isto é, estarem fixados no antepé e no calcanhar (o que torna, p. ex., os chinelos inadequados) e apresentarem um salto também flexível de 2 a 3 cm para melhorar a absorção dos impactos. Saltos maiores acarretam aumento da lordose, encurtamento da panturrilha e sobrecarga do antepé (que pode piorar um hálux valgo). Palmilhas de silicone ou sorboplana também são bastante eficazes para redução do impacto.

Uma bengala contralateral reduz em até 60% a carga do quadril lesionado. A bengala deve ter um comprimento do trocanter maior do fêmur ao chão de modo a possibilitar um ângulo de 20° entre o braço e o antebraço, quando empunhada. Segundo alguns autores,[15] pode existir um aumento de consumo de energia nos dois primeiros meses de uso de uma bengala, até que o treino e a familiarização do uso propiciem o devido conforto e proteção articular almejados. Esse fato explicaria a dificuldade e a relutância verificadas em alguns pacientes para o uso da bengala. Dessa maneira, cabe ao profissional de saúde alertar para esse aspecto e orientar a persistência no uso da bengala.

Palmilhas em cunha lateral com 5 a 10° de inclinação no plano frontal promovem uma redução significativa da carga no compartimento medial do joelho varo e diminuem o estiramento dos ligamentos colaterais laterais do joelho; do mesmo modo, utilizam-se palmilhas em cunha medial para o joelho valgo.[16] Demonstrou-se também que, se utilizadas com tornozeleiras e outros estabilizadores de tornozelo, essas palmilhas em cunha otimizam sua eficácia.

O realinhamento da patela por meio de fita adesiva é uma medida simples e tem sua principal indicação nas situações de artrose da faceta lateral patelofemoral ou OA femoropatelar com ângulo Q aumentado. Nesse caso, a patela deve ser realinhada medialmente. Tem-se utilizado joelheira fenestrada opcionalmente à fita adesiva.

Joelheiras com hastes articuladas melhoram a estabilidade dos joelhos, quando os exercícios de fortalecimento forem insuficientes.

A proteção articular e a conservação de energia são medidas bastante eficazes, visto que a sobrecarga mecânica tem papel importante no desencadeamento e no agravamento da OA. Em um estudo em nosso meio, verificou-se que a dor da OA das mãos estava significativamente associada à realização de atividades da vida diária com baixo nível de proteção articular.[17] Em linhas gerais, recomenda-se que o paciente transfira carga para articulações maiores, poupe articulações afetadas e distribua os esforços bilateralmente.

Deve-se dar grande ênfase ao controle da obesidade, pois existem fortes evidências de que ela possa desencadear ou piorar a OA de joelhos. No estudo de Framingham, observou-se que, em mulheres normais com idade média de 37 anos e com massa corpórea alta, aumenta-se o risco de artrose de joelho, ao passo que a redução de duas unidades nesse índice já é capaz de reduzir, significativamente, o risco da OA de joelho. Em outro estudo com a população de Chingford, mulheres com faixa etária, em média, de 54 anos e massa corpórea alta também apresentavam risco aumentado para OA de joelho. Nesse mesmo estudo, pacientes obesos que apresentavam OA unilateral tinham posterior envolvimento do outro joelho mais de quatro vezes mais frequente que controles.

Os exercícios promovem um aumento do tônus muscular e da resistência das estruturas periarticulares, o que melhora o suporte e a estabilidade articular e reduz a progressão da OA. Essa modalidade de tratamento é reconhecida pelas recomendações do ACR como uma das principais armas para o tratamento da OA, com grau A de evidência.[14] Um programa de exercícios promove redução da dor e aumenta a amplitude dos movimentos, a força e o desempenho nas atividades cotidianas. Indicam-se exercícios contra a resistência dos tipos isométrico, isotônico e isocinético. Os primeiros são indicados no início do tratamento e visam, basicamente, ao aumento da força; são melhores para a OA de joelhos. Os dois últimos são indicados, posteriormente, e visam à melhora da função via aumento de resistência e velocidade. Também se indicam exercícios aeróbicos, como marcha, natação, bicicleta e hidroginástica (particularmente útil pelo baixo grau de impacto articular). No estudo Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST),[18] verificou-se eficácia similar dos exercícios aeróbicos e de resistência na OA dos joelhos.

Alguns pacientes acham que os exercícios podem piorar a OA; eles devem ser bem orientados para que haja boa adesão ao tratamento. O programa deve ser progressivo e individualizado. A eventual ocorrência de dor indica que se ultrapassou o nível de tolerância e os exercícios devem ser realizados com menor frequência, duração e grau de dificuldade. Exercícios de impacto e carga acentuada de torção articular devem ser evitados, pois podem acelerar a artrose. Aqui são incluídas competições, corrida em grande velocidade, futebol, basquete e vôlei. A combinação de exercícios de resistência, exercícios aeróbicos e educação do paciente tem-se mostrado a mais eficaz no controle da dor e na melhora funcional e da qualidade de vida. Nos casos muito avançados, os exercícios podem ser contraindicados. Recentemente, no estudo Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT),[19] a combinação da dieta com exercícios aeróbicos e de resistência mostrou efeito superior ao exercício ou dieta isoladamente; ressalte-se a importância da aplicação da terapia múltipla a esses pacientes.

Os meios físicos incluem a aplicação do calor, que, além de promover ação sobre terminações nervosas e fibras gama do fuso muscular, também melhora a extensibilidade do colágeno e do músculo. É aplicado sob a forma de calor superficial transmitido por condução (bolsas térmicas e parafina na artrose de mãos), convecção (banho quente) e radiação (infravermelho) e calor profundo por meio do ultrassom (para áreas mais restritas), ondas curtas e micro-ondas. Apesar de tão utilizados, a eficácia de alguns procedimentos, como a aplicação de ultrassom, tem sido questionada. Revisões sistemáticas mostraram que esse procedimento apresentou eficácia similar ao placebo na OA.

A aplicação de frio aumenta o limiar da dor e reduz a espasticidade muscular. A aplicação se faz com bolsas térmicas ou massagem com gelo por um tempo de 20 a 30 min.

No alívio da dor, também pode ser utilizada a neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*).

A acupuntura pode ser aplicada para melhorar a dor e a contratura muscular, porém alguns trabalhos não constataram sua eficácia.[20,21]

Alguns autores referem bons resultados com a aplicação de pulsos eletromagnéticos (PST, *pulsed signal*

therapy) nas articulações doentes. No entanto, em outro estudo, não ficou comprovada sua eficácia.[22,23]

Tratamento farmacológico

Atualmente, as substâncias com potencial para o tratamento da OA são classificadas como fármacos de ação lenta na osteoartrite. Há duas subclasses dentro desse grupo: (1) fármacos sintomáticos de ação lenta na OA, cujas características incluem a melhora dos sintomas, não ser analgésico ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ter um início de ação lenta e um efeito residual após a suspensão; (2) fármacos modificadores de doença, esses últimos impropriamente chamados de condroprotetores, definindo-os como capazes de evitar, retardar ou reverter a progressão do processo artrósico. Ainda na mesma publicação, estabeleceu-se um guia para o teste de medicamentos de ação lenta na OA, que tem servido de diretriz aos estudos mais recentes. Os ensaios sobre fármacos modificadores de doença devem ter duração mínima de 2 anos e o *end point* padrão deve ser a aferição do retardo na perda de espaço articular nos exames radiográficos convencionais. Recentemente, vêm sendo utilizadas a avaliação do volume e a qualidade da cartilagem articular pela RNM para se dimensionar a progressão da OA. Entretanto, deve-se levar em consideração que nem sempre existe uma correlação entre a evolução do dano tecidual e as manifestações clínicas.

O ACR estabeleceu o paracetamol como o fármaco na terapia inicial de pacientes com dor média a moderada, com base na eficácia, na tolerabilidade e no custo.[14] De modo similar, a Liga Europeia contra o Reumatismo recomenda como opção inicial sua indicação nos casos que demandem longos períodos de uso. Dois estudos com comparador ativo mostram eficácia similar entre paracetamol e naproxeno e o ibuprofeno em artrose com dor leve a moderada, mesmo com sinais flogísticos em alguns casos. Assim, o paracetamol tem nível de evidência A no tratamento da OA. Opcionalmente ao paracetamol, outros analgésicos podem ser usados, como o tramadol e outros opioides.

Por outro lado, um número consideravelmente maior de estudos aponta para superioridade dos AINEs, principalmente nos casos mais graves. Não há evidências consistentes sobre superioridade de algum AINE sobre outro. Os anti-inflamatórios inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) mostraram eficácia similar aos inibidores não seletivos, porém com segurança gastrintestinal significativamente maior. O ACR estabelece, ainda, o uso de AINE como opção aos casos com baixa resposta ao paracetamol,[14] indicando a opção prioritária de algum inibidor específico COX-2, principalmente nos pacientes com risco de eventos adversos no trato gastrintestinal alto (com 65 anos de idade ou mais, comorbidade, uso de corticoide oral, história de úlcera péptica e/ou sangramento alto e uso de anticoagulantes). Uma alternativa ao uso de inibidores específicos COX-2 seria a prescrição de um AINE não seletivo com um agente gastroprotetor como a famotidina e o omeprazol em doses plenas.

Nos casos de fenômenos inflamatórios pronunciados, a infiltração intra-articular de corticosteroide acarreta uma rápida e eficiente resposta.

Os anti-inflamatórios tópicos também são eficazes na OA, e seu uso é reservado às articulações mais superficiais, como as interfalângicas das mãos. A capsaicina, extraída da pimenta-vermelha, pode ser usada topicamente, o que acarreta ação analgésica pela inibição da substância P. No entanto, apresenta o inconveniente de provocar ardência e irritação quando o paciente deixa haver contato inadvertido com mucosas.

Os fármacos de ação lenta na OA apresentam-se como alternativa ao uso isolado de analgésicos e AINE, e podem exercer um efeito poupador sobre os eles ou até substituir o seu uso. O seu início de ação ocorre, em geral, após 1 mês de uso, e, em alguns casos, atinge a eficácia máxima em até 3 meses. Essa classe de medicamentos, por sua vez, é classificada em: (1) fármacos sintomáticos de ação lenta quando apresentam ação comprovada apenas sobre as manifestações clínicas da OA; (2) fármacos modificadores de doença quando apresentam propriedade de retardar ou reverter as alterações na cartilagem articular e em outros tecidos afetados pela OA. Os medicamentos que vêm sendo mais utilizados nesse grupo são: sulfato de glicosamina, sulfato de condroitina, extratos insaponificáveis da soja e do abacate, ácido hialurônico e hidrolisados do colágeno. Em virtude de sua natureza biológica (e, portanto, "natural"), esses medicamentos listados são também denominados, genericamente, de nutracêuticos. É frequente, nosso meio, o uso da diacereína como fármaco de ação lenta. Apesar de serem comercializados e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, sua eficácia é ainda objeto de controvérsia,[14] mas, em virtude da segurança e tolerabilidade a eles inerentes, podem ser vantajosos em casos específicos.[24,25]

A viscossuplementação com o ácido hialurônico tem eficácia superior a injeções de placebo intra-articular. Sua

eficácia é comparável à do naproxeno. São preconizadas três a cinco aplicações semanais na articulação afetada e seu efeito perdura por até 6 meses após as aplicações. Não parece haver diferenças entre as apresentações de alto e baixo peso molecular. Dentre as suas ações, destaca-se o efeito estimulador na produção de ácido hialurônico pela própria articulação. É o único antiartrósico incluído como eficaz nas recomendações oficiais de 2012 do ACR.[14]

A diacereína age reduzindo a síntese de interleucina-1beta (IL-1b) e de metaloproteases e elevando a produção de colágeno e de proteoglicanos. Trabalhos randomizados, duplos-cegos controlados, mostraram eficácia superior ao placebo e comparável a AINE no controle dos sintomas da OA.[26] Pelletier et al. demonstraram, em 483 casos de artrose de joelho tratados durante 4 meses, que a diacereína foi superior ao placebo na melhora da dor e na avaliação pelo questionário Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC), mesmo 2 meses após sua suspensão, estabelecendo a dose de 100 mg/dia como a melhor relação eficácia-tolerância.[27] No estudo Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diaceren (ECHODIAH), no qual foram avaliados 507 casos de OA de quadril tratados durante 3 anos, observou-se redução na perda de espaço articular, abrindo evidência clínica para categorizar essa terapêutica como modificadora de doença.[28] Nesse estudo, não houve eficácia clínica significativa; porém, em uma sequência posterior desse mesmo estudo, verificou-se que, no braço diacereína, houve menor número de pacientes que evoluíram para artroplastia de quadril em relação ao braço placebo. Uma relativa desvantagem é a ocorrência de efeitos colaterais no tubo digestório, principalmente aumento do trânsito intestinal e diarreia. O sulfato de glicosamina, um amino-monossacáride, vem demonstrando, em inúmeros estudos, tratar-se de um medicamento de grande potencial, pois alia boa tolerabilidade e eficácia no controle dos sintomas da OA. Uma meta-análise analisando 15 de 37 estudos revisados, randomizados, duplos-cegos, placebo-controlados com pelo menos 4 semanas de duração, concluiu que a glicosamina apresenta um efeito moderado em pelo menos um dos avaliadores: dor global, dor à marcha, WOMAC, Lequesne ou dor nas atividades da vida diária. Existe, ainda, a perspectiva de que a glicosamina tenha ação modificadora de doença.[29] Reginster et al. trataram 212 pacientes com OA de joelhos para receberem, randomizadamente e de modo duplo-cego, a glicosamina 1.500 mg, ou placebo, durante 3 anos.[30] No grupo que recebeu placebo, a média da perda articular foi de 0,31 mm, ao passo que, nos que tomaram a glicosamina, a redução do espaço foi de somente 0,06 mm, além de evoluírem com o WOMAC mais favorável. Em outro estudo, o tratamento dos pacientes com glicosamina acarretou diminuição no número de cirurgias dos joelhos.[31] Mais recentemente, verificou-se que o sulfato de glicosamina e o sulfato de condroitina apresentaram um pequeno a moderado efeito protetor na redução do espaço articular da OA do joelho após 3 anos de tratamento.[32]

Em um estudo recente de grande casuística, o cloridrato de glicosamina não mostrou eficácia superior ao placebo. No entanto, esse resultado pode-se dever ao tipo de sal empregado, pois os estudos com resultados favoráveis utilizam o sulfato de glicosamina.[33,34] O processo industrial de elaboração também interfere nos resultados.[35]

O sulfato de condroitina mostrou eficácia no tratamento da OA de joelho, coxofemoral e OA erosiva das mãos em estudos randomizados, controlados e duplos-cegos.

Os extratos não saponificados de soja e abacate mostraram melhorar os sintomas da OA de joelho e quadril. Por outro lado, alguns autores[36] não verificaram eficácia desses óleos em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo paralelo, placebo-controlado em 163 casos de OA de quadril. É interessante que, nesse mesmo estudo, constatou-se melhora na progressão radiográfica no subgrupo de pacientes com artrose mais avançada que foram tratados com extrato de soja e abacate. O papel definitivo dessa terapia na OA ainda necessita de mais estudos para confirmar seu real potencial.

Uma excelente opção é a cloroquina, que, em nosso meio, é utilizada há mais de 20 anos. Inicialmente, sugeriu-se sua eficácia para o tratamento da OA erosiva das mãos, em um estudo não controlado com duração de 6 meses.[37] Existe apenas um estudo randomizado, placebo-controlado na literatura, conduzido por Ferraz et al., no qual se avalia o efeito da hidroxicloroquina *versus* placebo em 89 casos de artrose de joelho. Houve vantagem para o grupo da cloroquina, mas não clinicamente significativa. Em agosto de 2002, no Consenso Brasileiro de Osteoartrose, estabeleceu-se que a cloroquina é uma opção válida para o tratamento da OA.[38] A forma química mais utilizada por sua maior segurança é a hidroxicloroquina, comercialmente disponível na apresentação de 400 mg. A posologia é de 400 mg/dia ou em dias alternados.

Importante ressaltar que o tratamento da OA requer a combinação de modalidades farmacológicas e não farmacológicas. Nas primeiras, estabelece-se como eficaz o uso de analgésicos e de AINE e infiltrações intra-

articulares com corticoide e ácido hialurônico. Os fármacos sintomáticos de ação lenta ainda precisam ser mais bem avaliados, mas já são realidade. Fármacos modificadores do curso da doença ainda necessitam de maior evidência.

Geralmente, utiliza-se o tratamento cirúrgico quando o tratamento clínico falha. Inclui irrigação e desbridamento artroscópico, fenestração do osso subcondral, remoção de osteófitos, osteotomia, colocação de próteses e artrodese.

O transplante de cartilagem e de condrócitos, bem como o uso de matriz artificial e aplicação de fatores de crescimento trariam resultados aceitáveis apenas nos casos de lesões focais em indivíduos mais jovens. Recentemente, está sendo aprimorada a engenharia da matriz cartilaginosa artificial, a partir de células-tronco, mas a sua utilização na OA humana é uma perspectiva em longo prazo.[39,40]

Por fim, vale dizer que a terapia da OA envolve uma abordagem multifatorial, e a não observância desse conceito básico pode acarretar falha nos objetivos do tratamento como definidos no início desse artigo.

Capítulo 106

Síndromes Cervicais

Jamil Natour e Luiza Helena Coutinho Ribeiro

Introdução

A dor cervical, assim como a lombalgia, são queixas muito frequentes no pronto-socorro, ao passo que os casos que evoluem para cronicidade representam boa parte das queixas de pacientes em consultórios médicos. Milhões de dólares têm sido gastos em todo o mundo para diagnóstico, tratamento e ressarcimento desses pacientes.

Pela dificuldade em identificar causas específicas de dor, a maioria dos pacientes tem diagnóstico de dor cervical mecânica, embora causas graves e incapacitantes, como as doenças inflamatórias, neoplásicas ou infecciosas, devem ser sempre lembradas.

Epidemiologia

A queixa de dor cervical vem aumentando nas últimas décadas nos países ocidentais. Entretanto, os dados de estudos epidemiológicos são heterogêneos. Comparados à dor lombar, os dados relacionados com dor cervical são bem menos precisos, devido ao menor número de estudos. Ainda assim, estima-se que a cervicalgia tenha uma incidência na população adulta entre 10 e 20%, e prevalência entre 30 e 50%.

Estudos demonstram maior frequência da cervicalgia em trabalhadores, quando comparados à população geral. Entre os trabalhadores, encontramos maior prevalência nas pessoas que trabalham em hospitais, escritório e com computador e menor prevalência nos trabalhadores da indústria. São considerados fatores de risco para cervicalgia determinadas posturas ou atitudes no trabalho, como carregar peso sobre a cabeça ou permanecer várias horas em uma mesma posição.

Nos EUA, a prevalência de cervicalgia em atletas também vem aumentando, particularmente em esportes considerados de risco pelo alto impacto, como futebol americano, *rugby*, *hockey* no gelo, luta, além de esportes praticados na neve.

Anatomia

O segmento cervical da coluna vertebral é composto por sete vértebras. Estas se articulam umas com as outras por meio de um sistema de junções de complexidade pouco usual. Cada par de vértebras é separado pelo disco intervertebral e um par de articulações zigoapofisárias, como em outras regiões da coluna. Entretanto, peculiarmente, os corpos vertebrais da região cervical articulam-se também por meio de um par adicional de articulações sinoviais em sua face posterolateral. A articulação C1/C2, em pivô, é sinovial.

O canal espinal é circundado por estruturas ósseas e ligamentosas. Lateralmente, os processos transversos contêm as artérias vertebrais e, posteriormente, temos a lâmina e os processos espinosos. O sangue ascende pelas artérias vertebrais para fechar o polígono de Willis e compressões nesse nível podem levar a episódios isquêmicos.

A medula espinal está protegida pelo canal espinal. As raízes nervosas emergem em todos os níveis e são numeradas de acordo com as vértebras acima das quais elas passam. Portanto, a raiz C1 passa entre crânio e atlas; C7, entre C6 e C7; e C8, entre C7 e T1; porém, a raiz T1 passa entre T1 e T2, sendo então particularmente protegida de alterações degenerativas e mecânicas.

Quadro clínico

A dor é a principal queixa do paciente que procura ajuda médica por alguns distúrbios da coluna cervical. Em seguida, vêm as deformidades e os sintomas neurológicos como parestesias, fraqueza nos membros superiores ou espasticidade.

A maioria dos pacientes sofre de problemas mecânicos, com sintomas provavelmente induzidos por trauma ou por postura inadequada da coluna cervical; por isso mesmo, é de natureza intermitente e aliviada pela mudança nessas posições ou pelo repouso. Em oposição, doenças neoplásicas ou inflamatórias, frequentemente, produzem dor prolongada e refratária.

A dor cervical pode ser originária de diferentes estruturas como discos, articulações apofisárias ou outras estruturas mais profundas. Pode ser irradiada para várias regiões, produzindo quadros clínicos que, muitas vezes, podem ser confundidos com cefaleias de origem vascular, doenças do ombro ou doenças periféricas em membros superiores.

As radiculopatias cervicais produzem diferentes sintomatologias, a depender do nível do acometimento. A dor resultante de compressão da raiz é classicamente intensa, bem delimitada e exacerbada por movimentos da coluna ou ações como espirrar e tossir.

Compressões da raiz C1 podem ser responsáveis por cefaleia e dor na região occipital, que podem ser muito intensas, e sugerem doenças inflamatórias como artrite reumatoide, trauma ou infecções. Compressões da raiz C3 ou C4 refletem dores sobre o ombro. Lesões das raízes C5, C6, C7 ou C8 são as mais comuns e, frequentemente, decorrem de espondiloartrose ou de hérnia discal, irradiando-se para membros superiores.

Atenção especial deve ser dada às lesões cervicais decorrentes da prática de atividade física como futebol ou outros esportes de alto impacto. Muitas fraturas são descritas, entre as quais fraturas por deslocamento e por compressão, causadas por uma combinação de flexão e rotação da coluna cervical, que pode levar à morte.

Exame físico

Geral

Uma avaliação detalhada do paciente à procura de achados físicos de causas menos comuns de cervicalgia é necessária, principalmente na presença de perda de peso, anemia ou adenomegalias, assim como anormalidades torácicas ou abdominais. Segue-se avaliação de postura, de movimentos e, finalmente, exame dos ombros, dos membros superiores e do sistema nervoso periférico.

Local

O exame da região cervical inclui uma avaliação detalhada da pele, procurando identificar marcas, hipopigmentação ou edema, seguida pela palpação de estruturas anteriores e posteriores do pescoço, incluindo processos espinosos, musculatura paravertebral e tecidos moles. As artérias carótidas, temporais e occipitais devem ser analisadas quanto a dolorimento, pulsação e presença de sopros. Por último, a palpação de gânglios e de glândulas salivares, que podem sugerir doenças específicas.

Movimentos

Os movimentos do pescoço podem ser produzidos em três planos: flexão/extensão, rotação direita e esquerda e inclinação lateral direita e esquerda. A flexão/extensão combinada realiza um movimento de, aproximadamente, 70°, e metade desse movimento ocorre entre o occipital e a vértebra C1; o restante, entre as demais estruturas da coluna cervical. As rotações direita e esquerda variam de, aproximadamente, 90° em cada direção, e metade desse movimento é feita através da articulação atlantoaxial. As inclinações direita e esquerda têm movimentos de 45° para cada lado.

Esses movimentos podem ser testados ativa ou passivamente. Os movimentos passivos são auxiliados pelo examinador e fornecem uma ideia da amplitude dos movimentos possíveis, ao passo que os movimentos ativos são realizados pelo próprio paciente dependendo, assim, da sua vontade e de um sistema neuromuscular íntegro.

Exame neurológico

O exame neurológico é feito avaliando-se os segmentos da região cervical isoladamente. Achados físicos de atrofias musculares, hipoestesias, diminuição da força muscular localizada ou alterações reflexas podem dar indícios de compressões neurológicas cervicais.

Inicialmente, o exame da motricidade leva em consideração os movimentos dos membros superiores. A raiz C4 é responsável pela motricidade do diafragma, e lesões completas acima desse nível são incompatíveis com a vida. Os músculos efetores devem ser testados para cada segmento de ambos os lados do corpo comparativamente, e é possível que variem desde a paralisia total até um arco de movimento normal contra resistência. Devem ser avaliados os seguintes níveis: raiz C5 – flexores do cotovelo (bíceps, braquial); C6 – extensores do punho (extensor radial longo e curto do carpo); C7 – extensores do cotovelo (tríceps); C8 – flexores dos dedos (flexores profundos); T1 – abdutores do dedo mínimo.

O exame da sensibilidade se propõe a testar a sensibilidade dolorosa e tátil. As áreas testadas são as seguintes: C2 – protuberância occipital; C3 – fossa supraclavicular; C4 – borda superior da articulação acromioclavicular; C5 – borda lateral da fossa antecubital; C6 – dedo polegar; C7 – dedo médio; C8 – dedo mínimo; T1 – borda ulnar da fossa antecubital.

Por último, devemos testar os níveis reflexos dos membros superiores, que correspondem às raízes nervosas C5, C6 e C7. O reflexo bicipital avalia a raiz de C5 percutindo-se o tendão do bíceps braquial por sobre a unha do examinador na região do cotovelo a 90° de flexão. A raiz de C6 pode ser examinada percutindo-se o tendão do músculo braquiorradial junto à extremidade distal do rádio, com o antebraço em pronação e o cotovelo em flexão de 90°, obtendo-se a flexão do antebraço. A raiz de C7 é avaliada pela percussão do tendão do tríceps braquial com o cotovelo fletido e pronado. A raiz de C8 não tem representação reflexa.

Causas

As principais causas de cervicalgia são mecânicas ou traumáticas. As causas secundárias, como as doenças inflamatórias, infecciosas e as neoplasias, são pouco frequentes, mas devem ser afastadas na abordagem inicial por meio da pesquisa dos sinais de alerta.

A causa mais frequente é a cervicalgia mecânico-postural ou mecânico-degenerativa. A dor não tem uma origem específica primária; acredita-se que a cervicalgia seja decorrente da associação entre alterações degenerativas e fatores comportamentais, como má postura, atividades ocupacionais, sedentarismo, além de fatores psicossociais.

A doença degenerativa ou espondilose afeta os ligamentos que recobrem o canal cervical e as estruturas que definem o forame neural: os pedículos, os discos invertebrais, as articulações zigoapofisárias ou facetárias e os platôs vertebrais. É um achado comum, quase universal, a partir de determinada faixa etária e que frequentemente torna muito difícil um diagnóstico específico em casos de cervicalgia, pois a dor pode ser originária de qualquer das estruturas descritas. As peculiares irradiações de dor para o ombro, regiões suboccipitais ou interescapulares são resultado da complexa neuroanatomia da região.

Um padrão específico de espondilose, radiologicamente exuberante, a hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH) ou doença de Forestier, é definido pela presença de calcificação e ossificação ao longo das faces anterolaterais de, pelo menos, quatro corpos vertebrais contíguos. Em geral, assintomática, tal condição está presente em cerca de 10% dos idosos, e é causa frequente de compressão medular no Japão. Osteófito exuberante, ocasionalmente, é descrito como causa de disfagia em idosos.

A herniação discal cervical é menos frequente que a lombar. A dor decorrente da herniação pode iniciar-se de maneira aguda, principalmente após movimentos bruscos da cabeça ou esforço físico realizado de maneira inadequada. Além da dor, são frequentes as queixas de parestesias em ombros ou membros superiores acompanhadas ou não de alterações de reflexos ou de força.

Além disso, a degeneração discal e as proeminências osteofitárias no espaço ocupado pelo canal raquidiano podem ser causa específica de mielopatia, embora outros fatores possam ser citados, como a proeminência dos ligamentos amarelos ou a estenose do canal vertebral.

A síndrome dolorosa miofascial é determinada pela presença de pontos-gatilho em músculos cervicais, que podem ser decorrentes de traumas diretos ou de microtraumatismo crônicos como resultado de manutenção de

posturas inadequadas por tempo prolongado. Tensão muscular causada por distúrbios de caráter emocional ou doença articular cervical podem ser decisivas na formação de pontos-gatilho.

Exames complementares

Uma boa investigação diagnóstica sempre começa com a anamnese, seguida de um exame físico adequado e, quando indicados, testes laboratoriais e métodos de imagem, como radiografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM), testes por emissão de radioisótopos ou testes de condução nervosa, como eletromiografia. A seguir, serão detalhados alguns desses exames e sua correta indicação.

Testes laboratoriais

Os testes laboratoriais mais frequentemente solicitados para pacientes com cervicalgia incluem avaliação do hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e fosfatase alcalina, indicadas na suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica. Distúrbios mecânicos não costumam alterar esses exames; desse modo, alterações em exames laboratoriais sugerem cervicalgias secundárias a outras doenças de base. Essas alterações são menos frequentes na coluna cervical, quando comparadas à lombar.

Métodos de imagem

A radiografia simples pode ser usada para avaliação da coluna cervical nas incidências anteroposterior (AP) e perfil, transoral, oblíquas ou dinâmicas, isto é, flexão ou extensão, de acordo com o que deve ser avaliado no estudo da coluna cervical.

A incidência AP é de especial valor em casos de costela cervical ou de lesões líticas decorrentes de neoplasia ou infecção. Uma visão transoral, através da boca aberta, é usada para demonstrar a massa lateral do áxis, o qual pode estar erodido na artrite reumatoide grave, levando a uma descida do crânio e atlas no áxis. Na incidência lateral, o processo odontoide, o corpo do áxis e de cada vértebra e o espaço discal podem ser vistos. Nos distúrbios degenerativos, o disco intervertebral está reduzido de volume e pode estar acompanhado de osteófitos. Nessa incidência, ainda podem ser vistos neoformação óssea e sindesmófitos em doenças como espondilite anquilosante, ou grandes pontes ósseas que ligam uma vértebra a outra, na DISH.

A incidência lateral em flexão é frequentemente usada para demonstrar instabilidade. O mesmo ocorre em relação às incidências dinâmicas, em flexão e extensão, ao passo que as visões oblíquas são usadas para avaliar os forames intervertebrais.

A TC é o exame de escolha para determinar o tamanho e a forma do canal vertebral, assim como as estruturas ósseas. No entanto, tem valor reduzido em determinar alterações nos tecidos moles.

A RNM é importante para avaliação de tecidos moles, em particular para detectar a quantidade de água presente nas estruturas vertebrais e a de gordura presente nas bainhas das raízes nervosas. Uma clara imagem é fornecida de cada corpo vertebral e do disco adjacente, identificando protrusões anteriores e posteriores, além do tecido adjacente.

A cintigrafia está indicada nos casos suspeitos de malignidade ou de doenças infecciosas, útil na localização de lesões que poderão ser mais bem avaliadas posteriormente por outro método de imagem.

É importante considerar que os métodos de imagem são complementares e podem estar alterados, mesmo em pacientes assintomáticos. A valorização dos achados depende do quadro clínico.

Testes neurofisiológicos, dentre os quais se destaca a eletroneuromiografia (ENMG), podem ser úteis em determinar a gravidade e a extensão do dano neurológico. Porém, sua principal função seria no diagnóstico diferencial com doenças neurológicas, principalmente neuropatias periféricas. Portanto, não desempenha papel importante na propedêutica habitual.

Diagnóstico diferencial

Alguns diagnósticos devem ser considerados quando estamos diante de um paciente com cervicalgia.

Embora pouco frequente, a espondilite anquilosante pode ser causa de cervicalgia de origem inflamatória. Assim como outras espondiloartropatias soronegativas, pode acometer a região cervical, causar sinovite nas articulações zigoapofisárias e levar à calcificação do ânulo dos discos formando sindesmófitos, o que limita os movimentos cervicais. Nesses casos, o padrão da dor, com piora ao repouso, e a rigidez articular ajudam no diagnóstico diferencial entre essa condição e as cervicalgias mecânicas.

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica que acomete, além de articulações periféricas, o segmento cervical da coluna vertebral, envolvendo C1/C2, o que pode levar a subluxações AP em 25% e verticais em 5% dos pacientes reumatoides. Clinicamente, esses pacientes podem apresentar dor insidiosa com irradiação para a região occipital ou, alternativamente, dor súbita, extremamente grave, occipital e claramente associada à compressão de raiz nervosa ou mesmo compressão medular com alterações motoras.

Infecções bacterianas disseminam-se para a coluna cervical principalmente por via hematogênica, mas disseminações locais a partir da faringe, retrofaringe ou glândulas cervicais também podem ocorrer. Os germes mais frequentes são *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Escherichia coli*; a infecção na coluna cervical por esses germes manifesta-se com dor local constante, progressiva, de difícil controle e de caráter inflamatório, além da febre e perda ponderal. Tuberculose na coluna cervical é menos comum que em outros segmentos. Geralmente, há um longo e insidioso período de doença, com dor leve principalmente aos movimentos da cabeça. A infecção pode ser derivada de fonte pulmonar ou intestinal, infectando uma vértebra, a qual colapsa e infecta o disco adjacente e a próxima vértebra.

Os tumores na coluna cervical são, em geral, metastáticos, e os locais primários são brônquios, rim, tireoide, próstata ou mama. A dor é a manifestação mais comum, embora intermitente no começo; ela se torna caracteristicamente intensa e constante. Tumores primários são menos comuns. Os benignos de tecidos moles, tais como meningiomas, neurofibromas e schwannomas, podem-se apresentar clinicamente com sintomas neurológicos ou como achados radiológicos.

Tratamento

Na abordagem inicial do paciente com dor cervical, sinais clínicos que sugiram causas secundárias e mais graves de cervicalgia devem ser pesquisados. No caso de doenças secundárias, o tratamento é específico para a doença de base.

Para a maioria dos pacientes que têm problemas mecânicos, o repouso em curto prazo é benéfico, minimizando a necessidade de analgésico e provendo uma base para o alívio espontâneo da dor e a resolução natural do processo patológico. O repouso prolongado, geralmente, piora o prognóstico.

Os medicamentos mais utilizados no tratamento das cervicalgias e das cervicobraquialgias são os analgésicos não opioides e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estes podem ser associados aos relaxantes musculares, aos analgésicos opioides, aos antidepressivos e aos anticonvulsivantes.

As infiltrações locais são utilizadas na síndrome miofascial. Os fármacos mais comumente utilizados são corticosteroides e anestésicos. Resultados de estudos clínicos, no entanto, demonstram que a efetividade das infiltrações locais ainda é controversa.

A toxina botulínica vem sendo utilizada, nos últimos anos, no tratamento de algumas doenças musculoesqueléticas. Estudos clínicos têm avaliado a efetividade da infiltração com a toxina no tratamento das cervicalgias, porém as evidências são ainda insuficientes.

Os colares cervicais podem ser de materiais leves, como espuma flexível, plástico ou couro, ou podem ter suportes rígidos da mandíbula para o tórax anterior e do occipúcio para o tórax posterior. Sua utilização na fase aguda pode se manter por 3 a 4 semanas. Na primeira semana, deve ser usado mesmo durante o sono, e, nas seguintes, a retirada deve ser progressiva. Estão especialmente indicados em casos de instabilidade vertebral, herniações ou doenças inflamatórias. Entretanto, deve-se considerar que seu uso prolongado pode levar à atrofia muscular e à piora do quadro clínico.

A reabilitação constitui a base do tratamento das cervicalgias crônicas. Para reabilitar pacientes com dor cervical, é utilizada fisioterapia, com realização de exercícios de alongamento, fortalecimento e relaxamento muscular, além de orientações para correção de distúrbios posturais e mudança nos hábitos de vida. Os pacientes devem ser ainda orientados a realizar atividade física.

Técnicas específicas de exercícios utilizadas na reeducação postural global ou no pilates parecem ter efeito benéfico nas cervicalgias. Entretanto, as evidências ainda são insuficientes pela falta de bons estudos.

Terapias amplamente utilizadas na abordagem das cervicalgias, como estímulo elétrico nervoso transcutâneo (TENS), ultrassom, tração e manipulação, não têm efetividade comprovada.

O tratamento cirúrgico deve ser reservado para casos de falência do tratamento clínico e de reabilitação, ou para casos com instabilidade da coluna cervical causada por doenças inflamatórias, degenerativas, neoplásicas ou trauma, sobretudo quando existe comprometimento motor progressivo.

Capítulo 107

Síndromes Lombares

Ari Stiel Radu Halpern

Introdução

A dor lombar, atualmente, é um dos principais motivos de consulta médica em todo o mundo. Trata-se da principal queixa relacionada com o sistema musculoesquelético. Dados de países industrializados revelam que cerca de 80% de toda a população vai apresentar, pelo menos, um episódio de dor lombar no decorrer da vida.[1] Ainda que se acredite que a maioria dos casos evolua bem, estudos mais recentes demonstraram uma história natural não tão favorável com períodos de recuperação relativamente longos e alta taxa de recidiva.[2] Além disso, a lombalgia representa a segunda causa de absenteísmo laborativo e importante causa de incapacidade definitiva. Em consequência, a repercussão social e econômica é enorme.[3] Atualmente, fala-se em uma verdadeira epidemia de incapacidade relacionada com a lombalgia no mundo ocidental.[4]

Lombalgia pode ser definida como a dor localizada no espaço entre a última costela e a prega glútea. Frequentemente, a dor lombar se irradia para a região das nádegas e face posterior das coxas. Quando a dor segue um trajeto radicular característico, acometendo o membro inferior até abaixo dos joelhos, é chamada de lombociatalgia. Popularmente, chama-se de ciática qualquer dor lombar com irradiação para a perna. É preferível, no entanto, guardar o termo lombociatalgia para os casos de irradiação da dor que respeita um trajeto característico do acometimento de uma raiz nervosa lombar.

Lombalgia e lombociatalgia são sintomas decorrentes de inúmeras situações clínicas distintas. Os pacientes que nos procuram não vêm com diagnósticos estabelecidos como espondilite anquilosante, hérnia de disco ou estenose do canal lombar (ECL). Em geral, eles chegam com um conjunto de sintomas e sinais que têm em comum a dor lombar; cabe ao médico estabelecer o diagnóstico a partir de anamnese, exame físico e propedêutica armada. Fala-se da lombalgia como um sintoma de uma entidade nosológica conhecida, de origens degenerativa, infecciosa, neoplásica e outras. Porém, a lombalgia também pode ser uma doença propriamente dita. O termo mais adequado para essa situação é a lombalgia mecânica comum (LMC), entidade clínica ainda um pouco obscura. Nesse sentido, certos diagnósticos como síndrome facetária e lombalgia discal, ainda que sejam frequentemente citados na literatura médica, são, na verdade, entidades mal definidas do ponto de vista clínico, inserindo-se melhor no conceito da lombalgia mecânica comum. Dessa maneira, não serão abordadas individualmente neste texto. Na verdade, a lombalgia mecânica comum crônica é uma síndrome multifatorial. Embora pareça haver uma participação de fatores mecânicos e degenerativos, outros fatores de ordem psicológica, social ou laboral também influenciam de maneira importante.[4,5]

Apesar do exposto anteriormente, lombalgias e lombociatalgias agudas costumam ser condições clínicas simples, de fácil diagnóstico e de ótima evolução. O desafio está, por um lado, no diagnóstico precoce das lombalgias que surgem como sintomas de situações clínicas mais complexas e, por outro, na abordagem terapêutica das lombalgias crônicas.

Anamnese

A anamnese é, sem dúvida, o momento mais importante da investigação diagnóstica de síndromes lombares. Se, por um lado, uma anamnese bem dirigida possibilita direcionar corretamente a investigação e o tratamento subsequente, a falta desta pode ter graves consequências. Em primeiro lugar, pode levar o clínico a valorizar excessivamente alterações inespecíficas de exame físico ou da investigação radiológica. Em segundo lugar, a falta de uma boa história clínica, fatores de ordens psicológica, social e trabalhista podem não ser devidamente

valorizados. Finalmente, uma anamnese cuidadosa é necessária para se avaliar corretamente a participação de fatores de ergonomia no trabalho, alterações mecânico-posturais, presença de doenças articulares periféricas e patologias sistêmicas subjacentes.

Para tanto, é necessária uma história clínica cuidadosa, por vezes demorada. Em um primeiro momento, é preciso ouvir o paciente de maneira espontânea. Em seguida, a anamnese deve ser dirigida pelo médico para que este possa obter elementos importantes da história. Nesse sentido, toda anamnese de pacientes com síndromes lombares deve conter algumas informações básicas (Tabela 107.1).

Além de dados de história clínica, é importante poder avaliar a intensidade da dor, a perda de função, a invalidez e a repercussão geral na qualidade de vida resultante da doença. Em estudos terapêuticos, existem inúmeros questionários estabelecidos para cada uma dessas funções específicas. Sua utilização torna possível melhor padronização e quantificação de resultados. Alguns desses questionários podem e devem ser adotados no dia a dia, particularmente quando diante de casos de dor crônica, mas não serão discutidos aqui. Da mesma maneira, a grande influência de fatores psicológicos envolvidos nas dores da coluna costuma exigir uma avaliação especializada.

Exame físico

O exame físico deve sempre incluir um exame geral procurando alterações nos diversos órgãos e sistemas como pele, sistemas respiratório, cardiovascular e outros. A seguir, o exame da coluna deve ser realizado de modo organizado para diminuir o tempo e o desconforto. O paciente deve sempre estar desnudo para que o médico possa observar a presença de lesões cutâneas, deformidades, contraturas musculares etc.

Tabela 107.1 Informações básicas para a anamnese de pacientes com síndromes lombares.

Tempo de evolução da doença	Dor aguda (menos de 4 semanas) Dor subaguda (4 a 12 semanas) Dor crônica (mais de 12 semanas) Dor aguda recidivante
Ritmo da dor	Ritmo mecânico ou inflamatório: a dor que piora ao repouso e melhora com o movimento sugere patologia inflamatória como as espondiloartropatias. A dor que piora aos movimentos e melhora, pelo menos parcialmente ao repouso, sugere patologia mecânico-degenerativa. A dor fixa, de intensidade crescente, sem fatores de melhora, sugere patologia infecciosa ou tumoral
Sinais de alerta (*red flags*)	Febre, perda de peso, dor noturna. Os sinais de alerta sugerem a possibilidade de doença infecciosa ou tumoral. Na sua presença, deve-se solicitar, prontamente, uma propedêutica armada adequada
Situação trabalhista	Continua trabalhando ou não Acidente de trabalho Litígio? Indenização? Aposentadoria?
Irradiação da dor	Localizada ou difusa Irradiada para membros: até os joelhos; abaixo dos joelhos; com trajeto radicular específico (citar qual raiz); com trajeto radicular L5; com trajeto misto; sem trajeto radicular. A dor

	irradiada abaixo do joelho, geralmente, é radicular. Dor irradiada apenas até o joelho pode estar relacionada com estruturas próprias da coluna (articulações posteriores, músculos e ligamentos)
Fatores de melhora ou piora	Posição: flexão ou extensão Marcha: claudicação Patologias do segmento anterior da coluna (disco e corpo vertebral) pioram com a flexão. Dor que piora à extensão lombar sugere ECL ou patologia envolvendo articulações facetárias e arco posterior
Início da dor	Relação com o esforço Relação com trauma Início súbito ou progressivo De um lado, início súbito e intenso sugere hérnia discal, ao passo que a sintomatologia insidiosa sugere patologias degenerativas. A presença de fatores desencadeantes, esportivos, profissionais e traumáticos pode levar ao diagnóstico correto
Características da dor	A dor radicular costuma ser lancinante e acompanhada de parestesias. Já a dor psicogênica costuma ser descrita em termos de sofrimento ou punição e não segue um trajeto dermatomérico específico; a dor da lombalgia mecânica costuma ser descrita como uma dor “surda”, profunda e mal delimitada
Patologias associadas	–
Medicação em uso	–
Antecedentes pessoais e familiares	–

ECL = estenose do canal lombar.

Inspeção

A visão posterior possibilita a identificação dos desvios no plano sagital, assimetria das cristas ilíacas, pregas glúteas e joelhos. A visão lateral torna possível observar a presença de hiperlordose ou de retificação da lordose. Atenção especial deve ser dada ao exame da pele, à presença de sinais inflamatórios, como edema e eritema, ao trofismo muscular e à presença de obesidade.

Mobilização e marcha

A mobilização da coluna lombar inclui flexão anterior, extensão e flexão lateral. Na flexão anterior, deve-se observar um movimento suave de reversão da lordose lombar normal. A presença de movimentos anormais ou de contratura muscular localizada deve ser anotada. Na flexão lateral, também se observa uma curva harmoniosa, que pode estar interrompida nos casos de contratura muscular localizada.

O exame da marcha possibilita a observação de atitudes viciosas, bem como alterações das demais estruturas do membro inferior. Nesses momentos, alguns testes motores podem ser realizados para identificar a presença de lesões radiculares.

Uma lesão da raiz S1 dificulta a marcha na ponta dos pés. Já a lesão da raiz L5 dificulta a marcha nos calcanhares. A lesão L5 também pode ser investigada pelo teste de Trendelenburg. Pede-se ao paciente para que

fique apoiado sobre apenas um pé. A queda da bacia para o lado oposto da perna afetada revela fraqueza dos abdutores da coxa.

Palpação

Com o paciente em decúbito ventral, coloca-se um pequeno travesseiro sob o abdome para diminuir a lordose lombar e facilitar o exame. Assim sendo, planos musculares, apófises espinhosas e espaços discais podem ser avaliados na pesquisa de pontos dolorosos e alterações ósseas.

Exame osteoarticular

Parte essencial do exame que permite diferenciar problemas oriundos da coluna lombar daqueles provenientes de outras estruturas articulares. Deve ser dada uma atenção especial ao exame do quadril e das articulações sacroilíacas. A medida do comprimento dos membros inferiores possibilita identificar, ainda, uma diferença que poderia justificar uma sobrecarga mecânica.

Exame neurológico

Parte obrigatória e extremamente importante do exame da coluna. Deve-se avaliar a presença de alterações motoras, de sensibilidade e de reflexos. Por meio desse exame, pode-se estabelecer uma topografia radicular típica (Tabela 107.2). Alguns testes especiais também fazem parte obrigatória do exame:

- Sinal de Lasègue: com o paciente em decúbito dorsal, eleva-se o membro, mantendo o joelho estendido. O teste é positivo quando houver dor entre 30 e 70° de extensão indicando compressão radicular L5 ou S1
- Teste do estiramento femoral: com o paciente em decúbito ventral e o joelho fletido, a coxa é elevada acima do leito. A presença de dor na região anterior da coxa sugere compressão radicular L2 ou L3 e a dor na face medial da perna sugere envolvimento da raiz L4
- Teste de Babinski: é essencial, ainda, a diferenciação de compressão radicular, que ocorre, principalmente, nas hérnias discais, de quadros de neuropatia periférica ou de compressões tronculares. O examinador deve também ficar atento à presença dos sinais da síndrome da cauda equina com Lasègue bilateral, hipoestesia em sela e hipotonia de esfíncteres.

Exames subsidiários

A maioria dos pacientes portadora de lombalgia, inicialmente, não necessita de qualquer investigação radiológica ou laboratorial. A indicação de uma investigação é limitada aos pacientes com história de trauma importante, pacientes com suspeita de doença sistêmica (febre, perda de peso) e pacientes com dor persistente ou progressiva. Exames de imagem são frequentemente utilizados, cada qual com suas vantagens e desvantagens. A escolha do melhor exame ou série de exames é particular para cada caso e deve ser analisada em função da necessidade clínica, da disponibilidade e do custo. A etiologia da estenose de canal lombar está descrita a seguir:

- Estenose congênita: idiopática, acondroplasia, mucopolissacaridose
- Fatores intrauterinos

Tabela 107.2 Comparação de diferentes técnicas radiológicas nas patologias da coluna.

Técnica	Vantagem	Desvantagem	Comentários
Radiografia simples	Baixo custo Não invasiva	Poucas informações Inespecífica	Estudo inicial
Mielo	Ampla visão	Invasivo	Escoliose grave
	Estudos dinâmicos	Não detecta patologia foraminal	Contraindicação para TC/RNM

		Reações adversas	
TC	Detalhes ósseos	Má definição da compressão de raiz	Complementa RNM na avaliação de detalhes ósseos
	Dimensão do canal	Pequeno campo de visão	–
	Configuração do canal	Paciente em decúbito	–
	Patologia foraminal	Pacientes claustrofóbicos	–
		Inespecífica	–
Mielo – TC	Visualização tridimensional (3D)	Invasivo	Desnecessária na maioria dos casos
	Boa visualização da compressão	–	–
	Acurácia	–	–
RNM	Boa visualização da compressão	Alto custo	–
	Doenças intra e extradurais	Pacientes claustrofóbicos	–
	Amplo campo de visão	Pouco detalhe ósseo	–
	Ausência de radiação	Inespecífico	–
	Detalhes de tecidos moles	–	–

Mielo = mielografia; RNM = ressonância nuclear magnética; TC = tomografia computadorizada.

- Estenose adquirida:
  - Degenerativa: espondilose ístmica, espondilolistese, escoliose, cistos sinoviais
  - Pós-operatória
  - Traumática
  - Doenças metabólicas ou endócrinas: lipomatose epidural (doença de Cushing), fluorose, osteoporose, acromegalia, gota, doença de depósito de cálcio-pirofosfato, osteodistrofia renal, hipoparatireoidismo, raquitismo hipofosfatêmico vitamina D-resistente
  - Outras: doença de Paget, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH), discite infecciosa.

Radiografia simples

A radiografia simples constitui a primeira etapa da investigação radiológica. Uma radiografia de face com incidência posterior centrada sobre o disco L4-L5, face centrada em L5-S1 e uma incidência de perfil são, geralmente, suficientes. Quando existe suspeita de instabilidade, indicam-se radiografias dinâmicas em flexão e extensão. Apesar do seu baixo custo e auxílio no diagnóstico de patologias vertebrais e discais, apresenta baixa sensibilidade e especificidade. A radiografia simples pode ser totalmente normal em pacientes com lombalgia. Da mesma maneira, alterações degenerativas presentes à radiografia simples, como vértebras transicionais, espinha bífida, nódulos de Schmorl, artrose facetária, discopatia e escoliose leve, ocorrem com frequência na população assintomática.[1,6]

Ainda assim, a radiografia simples é útil como exame inicial para estabelecer a presença ou não de alterações da

arquitetura da coluna e, particularmente, no diagnóstico de lesões vertebrais tumorais e fraturas.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) possibilita a formulação de imagens coronais e sagitais da coluna. É o melhor método para visualização da arquitetura óssea. Os limites do canal medular são bem visualizados com o corpo vertebral e disco anteriormente, o arco posterior, as articulações facetárias e o ligamento amarelo, posteriormente. Na TC, o disco intervertebral aparece com opacicidade homogênea. Sua borda posterior é côncava na parte alta da coluna lombar, e se torna retilínea, ou mesmo convexa, nos segmentos inferiores.

O saco dural apresenta-se como uma superfície homogênea bem limitada, envolto pela gordura epidural hipodensa. As raízes nervosas, com uma densidade próxima, são visualizadas anteriormente ao saco dural. Apesar de alta sensibilidade para a detecção de lesões ósseas, a visualização de lesões dos tecidos moles é inferior àquela obtida com a ressonância nuclear magnética (RNM). Além disso, a TC possibilita, apenas, a visualização de segmentos limitados da coluna, não permitindo a visualização de lesões intradurais (sem a injeção de contraste intratecal), expõe o paciente à radiação e não torna possível o exame dinâmico ou em ortostase. O valor dos achados de TC deve sempre ser analisado no contexto clínico, uma vez que diversas alterações, inclusive hérnias discais, são encontradas com frequência em pacientes assintomáticos. Desse modo, o exame deve ser confirmatório e não diagnóstico.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) tornou-se o principal exame no estudo das patologias da coluna. Trata-se de exame não invasivo que não utiliza radiação e permite a visualização de toda a extensão da coluna. Além disso, possibilita a visualização de partes moles e ósseas, não havendo necessidade de contraste intratecal para observar a presença de conflito discorradicular. É extremamente útil na demonstração de patologia intramedular, vertebral ou de tecidos moles paravertebrais, além de ter alta sensibilidade e especificidade para a detecção de infecções, neoplasias e de hérnias discais. Sua principal desvantagem é seu alto custo, bem como sua contraindicação em pacientes claustrofóbicos, portadores de marca-passos cardíacos ou implantes metálicos. Assim como a TC, a RNM deve ser um exame confirmatório e não diagnóstico. Um estudo de Boden *et al.* demonstrou a presença de hérnias discais em 24% de assintomáticos.[7]

Mielografia

Muito utilizada no passado, a mielografia é um exame agressivo que exige hospitalização e utilização de contraste intratecal. Com os avanços radiológicos que tornam possível boa visualização da patologia intramedular, é cada vez mais rara a indicação desse exame. Sua maior utilidade está na possibilidade de avaliação dinâmica e na possibilidade de exame acoplado à TC. Suas principais indicações são: estudo topográfico pré-operatório de conflitos discorradiculares, casos de síndrome da cauda equina e no diagnóstico etiológico de radiculalgias atípicas.

Mapeamento ósseo com radioisótopos

O mapeamento ósseo com tecnécio é útil na detecção precoce de metástases ósseas da maioria dos processos neoplásicos, com exceção do mieloma múltiplo e de outras lesões puramente líticas. O exame possibilita estudar todo o esqueleto ao mesmo tempo, além de ser útil no diagnóstico precoce de infecções, embora inespecífico.

Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia (ENMG) tem sua maior utilidade na documentação objetiva de pacientes com exame físico e história de radiculalgia duvidosos ou para documentar a presença de miopatias e neuropatias.

Pesquisas laboratoriais

Devem-se investigar doenças orgânicas subjacentes em todos os casos em que houver suspeita da existência

destas. Pacientes acima dos 50 anos de idade devem ser investigados para a presença de uma síndrome inflamatória por meio das provas de atividade inflamatória e contagem hematológica. Também se indica rastreamento de mieloma múltiplo por meio da eletroforese de proteínas nessa população.

Diagnóstico

A abordagem inicial das lombalgias e das lombociatalgias inclui um extenso diagnóstico diferencial. Em primeiro lugar, existem diferentes causas de envolvimento das estruturas vertebrais que provocam dor lombar ou lombociatalgia. Em segundo lugar, diferentes condições clínicas podem causar dor na região lombar sem que haja qualquer envolvimento direto das estruturas da coluna, ou mesmo mimetizar uma radiculalgia. O diagnóstico diferencial das lombalgias está descrito a seguir:

- Tumores malignos: metástases, mieloma, primitivos
- Tumores benignos
- Epidurite neoplásica
- Lombalgia inflamatória: espondiloartropatias, polimialgia reumática
- Infecção: espondilite piogênica, discite piogênica, abscesso epidural, tuberculose (mal de Pott), brucelose
- Doenças metabólicas: fratura vertebral osteoporótica, osteomalacia.

A etiologia das radiculalgias do membro inferior está descrita a seguir:

- Conflito discorradicular: hérnia discal, estenose do canal
- Lesões vertebrais: tumores benignos ou malignos, espondilodiscite, fraturas, espondilolistese
- Lesões intrarraquidianas: tumores, abscesso epidural, aracnoidite, hematoma, meningorradiculites, herpes-zóster, radiculite herpética, doença de Lyme, vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Malformações do saco dural.

As condições clínicas que causam dor lombar de origem visceral são: aneurisma aórtico, endometriose, gravidez tubária, calculose renal, prostatite, pancreatite, úlcera péptica e câncer de cólon.

As patologias que simulam radiculalgia do membro inferior são:

- Alterações osteoarticulares: quadril (artrose, osteonecrose, artrite, periartrite), sacroileítes, gonartrose, fraturas de fadiga da bacia, tumores, osteítes
- Doenças vasculares: insuficiência arterial periférica, flebite, aneurisma de aorta
- Doenças neurológicas: neuropatia periférica, lesões tronculares, dor talâmica, dor de origem cordonal posterior
- Doenças viscerais: doenças geniturinárias, hérnia inguinal, tumores do retroperitônio
- Tumores pélvicos.

A investigação desses pacientes exige integrar sinais, sintomas, exame físico, exames de imagem e dados laboratoriais em um diagnóstico e conduta lógica. Existem vários tipos de abordagem ou algoritmos diagnósticos publicados na literatura. Como toda padronização, esses algoritmos têm suas limitações, porém seu uso visa organizar os passos a serem dados na tomada de decisões em ambientes específicos, partindo de uma classificação preestabelecida dos sintomas. No entanto, quando se fala de dor na coluna, não existe um consenso internacional que direcione a investigação diagnóstica e nem mesmo uma padronização sindrômica dos sintomas. Por exemplo, a Quebec Task Force on Spinal Diseases baseou-se em 11 situações clínicas diferentes para estudar a lombalgia no ambiente de trabalho, a saber:

- Dor sem irradiação
- Dor com irradiação proximal para a extremidade
- Dor com irradiação distal para a extremidade
- Dor com irradiação para os membros mais sinais neurológicos
- Suposta compressão de raiz nervosa na radiografia simples (instabilidade ou fratura)
- Compressão de raiz nervosa confirmada
- Estenose do canal

- 1 a 6 meses pós-cirurgia
- > 6 meses pós-cirurgia
- Dor crônica
- Outros diagnósticos.

O Paris Task Force on Spinal Diseases estudou as lombalgias partindo de cinco categorias clínicas distintas,[8,9] que são:

- Raiz L4:
  - Trajeto da dor: nádega → face anteroexterna da coxa → borda anterior da perna
  - Déficit motor: dorsiflexão do pé
  - Reflexos: patelar
- Raiz L5:
  - Trajeto da dor: nádega → face posteroexterna da coxa → face externa da perna → tornozelo (em bracelete) → região dorsal do pé → hálux
  - Déficit motor: extensão do hálux
  - Reflexos: não existem reflexos específicos dessa raiz
- Raiz S1:
  - Trajeto da dor: nádega → face posterior da coxa e perna → calcanhar e borda externa do pé → quinto artelho
  - Déficit motor: flexão plantar do pé
  - Reflexos: aquileu.

Outros exemplos existem, mas o importante é cada um ter sua própria padronização que possibilite o direcionamento do raciocínio clínico e o diagnóstico. Apenas dessa maneira, é possível adotar uma sequência lógica de investigação e de tratamento. Na ausência desses critérios preestabelecidos, fica fácil o clínico perder-se na diversidade de métodos diagnósticos (cada vez mais dispendiosos) e na infinidade de diagnósticos diferenciais possíveis.

Outro fator importante de erro diagnóstico é a sobrevalorização dos exames de imagem. Esses exames têm um papel importante no diagnóstico, particularmente na suspeita de infecções e de neoplasias. No entanto, muitas alterações observadas são inespecíficas e não devem ser valorizadas fora de um contexto clínico adequado. Alterações degenerativas vertebrais, como discopatia, artrose facetária, osteofitose e mesmo protrusões e hérnias discais, são achados frequentes em exames de pacientes assintomáticos e devem ser valorizados, apenas, na existência de uma correlação clínica e anatômica evidente.

Síndromes específicas

Hérnia discal

Introdução

A hérnia discal pode ser definida como um processo contínuo de degeneração discal que leva à migração do núcleo pulposo, além dos limites fisiológicos do ânulo fibroso. Trata-se de uma situação relativamente frequente, que acomete cerca de 0,5 a 1% da população, principalmente entre 20 e 60 anos de idade, com discreta predominância do sexo masculino. Nesse sentido, uma hérnia de disco é a causa da dor em cerca de 1% das lombalgias. Embora seja uma doença de diagnóstico relativamente fácil, existem alguns erros conceituais extremamente comuns que constituem verdadeiras armadilhas na abordagem diagnóstica e na terapêutica das hérnias discais.

Etiopatogenia

O sofrimento da raiz nervosa não é apenas uma consequência da compressão pelo material nuclear. O edema e a congestão da raiz também têm um papel preponderante no desenvolvimento dos sintomas.[10] Na verdade, a etiopatogenia da dor ciática é complexa. A existência de um conflito discorradicular é um fator necessário, porém

não suficiente, para o desenvolvimento da dor. A hérnia discal pode ser confirmada na RNM ou na TC em até 30% de assintomáticos. Do mesmo modo, após a cura medicamentosa da dor ciática, a imagem de hérnia em conflito com a raiz permanece inalterada por várias semanas ou meses. Tem ficado cada vez mais claro o papel da inflamação local como fator algogênico.[11,12]

Diagnóstico

O diagnóstico de radiculalgia lombar é essencialmente clínico. Uma anamnese bem orientada associada a um bom exame físico, na maioria das vezes, é tudo o que o médico precisa para fazer um diagnóstico correto. A propedêutica radiológica se torna um instrumento auxiliar importante para confirmar a origem discal da radiculopatia, mas também pode ser um elemento de confusão que leva a diagnósticos incorretos na ausência de correlação com a clínica. Nesse sentido, a hérnia discal lombar, tipicamente, provoca dor aguda, geralmente relacionada com um fator desencadeante mecânico. A lombalgia piora com a flexão do tronco e com manobra de Valsalva. Apesar de ser bastante intensa no início do quadro, a dor mantém um caráter mecânico. Muitas vezes, existe uma história pregressa de crises de lombalgia ou mesmo lombociatalgia recidivante. A dor lombar costuma ser intensa e associada a uma dor no membro inferior, quase sempre unilateral e com trajeto característico, dependendo da raiz comprometida. Além da dor, frequentemente os pacientes se queixam de diferentes graus de parestesias na região acometida. Em alguns casos, alterações específicas de motricidade, sensibilidade e/ou reflexos podem estar presentes, porém um déficit motor maior é raro. Mesmo assim, alguns casos podem evoluir com pé caído ou mesmo com uma síndrome da cauda equina, que representaria uma urgência cirúrgica. Nesse sentido, além de um exame neurológico habitual, é preciso sempre verificar se existe alteração da sensibilidade perineal e no funcionamento dos esfíncteres. Esse conjunto de alterações é mais ou menos específico para cada raiz nervosa, de modo que, com base nas alterações neurológicas, seja possível estabelecer o nível de lesão (ver Tabela 107.2). Mais importante ainda, essas alterações tornam possível diferenciar o acometimento de uma raiz nervosa de outras causas de dor lombar irradiada para membro inferior.[13]

O exame físico deve sempre incluir um exame geral para diagnóstico de patologias associadas ou mesmo de causas sistêmicas de dor referida na região lombar que possam estar sendo diagnosticadas como hérnia. Mais frequente ainda é a presença de doenças articulares ou periarticulares periféricas, o que mimetiza um quadro de radiculalgia. Um exemplo típico é a patologia de quadril semelhante a uma lombociatalgia. O paciente deve estar despido para possibilitar a visualização de toda a coluna, bem como um exame dermatológico. Inicialmente, a coluna é examinada globalmente e só depois cada segmento da coluna é visto em separado. Tipicamente, nos casos agudos, observa-se uma importante contratura muscular paravertebral lombar com o paciente assumindo uma posição antálgica. A dor pode limitar a marcha e a mobilidade da coluna lombar, principalmente aos movimentos de flexão. A palpação da região paravertebral é dolorosa, bem como a palpação da linha mediana sobre o plano dos espaços discais acometidos. Às vezes, a palpação do espaço discal acometido pode levar ao sinal da campainha com irradiação da dor pelo membro. O exame neurológico é obrigatório e inclui sensibilidade, motricidade e alterações de reflexos, visando estabelecer um nível radicular específico. No caso de hérnias lombares, o teste de Lasègue é um indicador sensível de compressão radicular.

Como exposto anteriormente, exames radiológicos como TC ou RNM têm como objetivo principal confirmar a origem discal de uma compressão radicular diagnosticada clinicamente.[14] Porém, na existência de febre, perda de peso ou dor noturna, devem-se indicar outros diagnósticos com a propedêutica armada apropriada.

A radiografia simples, como exame inicial, possibilita, apenas, avaliar a presença de alterações degenerativas como discopatia, artrose facetária, espondilolistese etc. Eventualmente, lesões ósseas mais proeminentes podem ser diagnosticadas. Aprecia-se melhor a visibilização da hérnia e do conflito discorradicular por TC e por RNM.[15] No entanto, ainda que sejam exames sensíveis para a detecção de hérnias discais, esses exames também são inespecíficos. Acredita-se que até 30% dos indivíduos assintomáticos possam apresentar sinais de protrusões e hérnias discais sem qualquer significado clínico.

Do que foi dito anteriormente, conclui-se que o diagnóstico das hérnias discais deve ser eminentemente clínico. O diagnóstico nunca deve basear-se em achados de exames de imagens que não guardem correspondência com um quadro clínico apropriado. É difícil, por exemplo, atribuir a presença de lombalgia isolada sem dor no membro ou a presença de dor no membro com trajeto diferente ao esperado pela raiz comprometida no exame de imagem às alterações desses exames. Por isso é importante pensar no extenso diagnóstico diferencial das hérnias discais.

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de hérnia discal, o tratamento deve ser precoce. A imensa maioria das hérnias discais evolui para a cura em 8 a 12 semanas sem qualquer relação com melhora radiológica. O tratamento inicial é conservador, exceto nas raras situações de síndrome da cauda equina ou na presença de um déficit motor maior, consideradas emergências cirúrgicas.

No início, indica-se repouso, que, no entanto, não deve ser aconselhado ao extremo. A própria dor obriga o paciente a um repouso relativo que não deve exceder 7 a 10 dias. Em seguida, o paciente deve ser encorajado a voltar às suas atividades lentamente, exceto no contexto profissional e esportivo em que atividades físicas sejam mais intensas, particularmente aquelas que envolvam levantamento de peso e flexão da coluna; estas devem ser evitadas por um período mais prolongado (30 a 45 dias).

O tratamento medicamentoso inclui analgésicos, anti-inflamatórios e miorrelaxantes. É importante que se consiga uma analgesia eficiente logo no início do tratamento. Da mesma maneira, os conhecimentos atuais da fisiopatologia da hérnia discal sugerem a necessidade de um tratamento anti-inflamatório potente logo de início. Nesse aspecto, além de anti-inflamatórios em dose plena, o tratamento pode incluir corticosteroides em doses regressivas por curto período. O uso de corticosteroides por via intradural possibilita uma concentração maior de corticoide local sem os efeitos sistêmicos indesejáveis. Sua utilização pode levar a alívio sintomático mais rápido, mesmo não tendo um papel na evolução final do quadro.[16,17]

Na fase inicial da doença, deve-se evitar qualquer tipo de manipulação e o papel da fisioterapia limita-se a medidas analgésicas e de relaxamento muscular. Com a melhora dos sintomas, deve-se indicar, progressivamente, a reabilitação, com o objetivo de evitar novas crises por meio de orientações ergonômicas, exercícios de alongamento e fortalecimento muscular. O uso de coletes abdominais deve ser restringido aos primeiros dias da doença, caso o paciente se sinta mais confortável ou seguro, porém seu uso deve ser limitado aos períodos de movimento e não deve ultrapassar apenas alguns dias.

A cirurgia raramente é indicada em casos de hérnia discal. As indicações absolutas são a presença de síndrome de cauda equina e a progressão de uma lesão neurológica. A má resposta ao tratamento adequado após cerca de 8 semanas também é um fator de indicação cirúrgica. Finalmente, alguns casos evoluem de maneira hiperálgica persistente que podem ter uma indicação cirúrgica mais precoce.[18,19]

Por fim, é importante dizer que o diagnóstico das hérnias discais é clínico. O raciocínio começa com o reconhecimento anatômico da raiz nervosa acometida. Uma vez confirmada a suspeita de hérnia discal, a ausência de sinais de alerta ou de urgência cirúrgica indicam o tratamento conservador. O tratamento deve basear-se nos sintomas e nunca nas imagens.

Situações especiais

Cruralgia

O nervo crural é constituído pela união, na altura do músculo iliopsoas, da terceira e da quarta raízes lombares. Qualquer compressão desse nervo em nível radicular ou troncular leva ao quadro clínico típico, que se caracteriza por dor na face anterior da coxa. A dor pode ser reproduzida pela extensão da coxa sobre a bacia (sinal do crural). Nos casos de sofrimento da raiz L4, a dor irradia-se pela crista tibial e o reflexo da rótula pode estar diminuído. Casos mais graves podem desenvolver amiotrofia do quadríceps. O exame físico e o interrogatório possibilitam o diagnóstico de diversas causas de dor inguinocrural. Conforme ressaltado anteriormente, inúmeras patologias extraespinais podem manifestar-se como pseudocruralgia. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cruralgia, é necessário, ainda, determinar se a lesão é radicular ou troncular. A principal causa de cruralgia é a hérnia discal L3-L4 e, menos frequentemente, L2-L3. No entanto, as causas tronculares, particularmente a compressão por tumores anexiais, não são tão raras como nos casos de ciatalgia. Assim sendo, toda mulher com diagnóstico de cruralgia deve passar por exame ginecológico.

Meralgia parestésica

A meralgia parestésica (ou neuralgia do nervo femorocutâneo) está ligada ao sofrimento em algum ponto do seu trajeto, radicular ou troncular. O nervo é, exclusivamente, sensitivo. Seu comprometimento leva a quadro clínico característico de dor e parestesia na topografia do nervo.

Neuralgia do obturador

Produz um quadro sensório-motor. O quadro sensitivo situa-se na face interna da coxa e o quadro motor caracteriza-se por alterações nos músculos abdutores da coxa.

Neuralgia genitocrural

Muito rara, puramente sensitiva. Quando de origem radicular, relaciona-se com o disco L1-L2.

Canal lombar estreito

Introdução

A estenose do canal lombar (ECL) pode ser definida como qualquer tipo de estreitamento do canal medular que resulta em compressão das raízes nervosas lombossacrais ou cauda equina.[20] Essa entidade clínica, descrita desde o início do século 19, ficou bem conhecida após as publicações de Verbiest em 1954.[21] Trata-se de uma situação clínica muito comum. Com o avançar da média etária da população e introdução das modernas técnicas radiológicas de diagnóstico, sua incidência cresceu progressivamente, a ponto de se tornar a principal causa de cirurgia lombar de pacientes com mais de 65 anos de idade.[22]

Pode-se classificar a ECL em congênita ou adquirida (degenerativa). A forma degenerativa afeta pacientes acima dos 50 anos de idade e sua incidência aumenta, de maneira progressiva, com o avançar da idade, graças ao processo degenerativo que acomete os elementos ósseos e, principalmente, os tecidos moles da coluna lombar. Do ponto de vista anatômico, pode, ainda, ser classificada como estenose central, do recesso lateral ou do forame intervertebral.

Etiopatogenia

Normalmente, diversos elementos degenerativos contribuem para diminuir o diâmetro do canal. A hipertrofia do ligamento amarelo, as protrusões e hérnias discais, as hipertrofias ósseas e das articulações facetárias e a espondilolistese contribuem em graus variados para a progressiva diminuição do lúmen do canal que pode tornar-se clinicamente sintomática, em especial nos pacientes com canal constitucionalmente mais estreito.[23,24]

Apesar disso, a compressão direta pelo processo degenerativo não é suficiente para explicar o desenvolvimento dos sintomas. Atualmente, acredita-se que fatores vasculares, que prejudicam a nutrição dos componentes nervosos, tenham um importante papel etiopatogênico nos sintomas da ECL.[25,26]

Quadro clínico

A maioria dos pacientes tem mais de 50 anos de idade ao diagnóstico. Os principais sintomas da ECL são: dor lombar, radiculalgia e claudicação neurogênica.

A claudicação neurogênica é o aspecto clínico mais característico da ECL.[27,28] Pode ser definida como dor ou desconforto nos membros inferiores exacerbada pela extensão da coluna lombar durante ortostase prolongada, ou a marcha, e que melhora com a flexão da coluna. Tipicamente, a distância que o paciente consegue andar até o surgimento dos sintomas é reproduzível. Outras vezes, os pacientes andam em flexão para aliviar os sintomas. Ainda que seja típica da ECL, a claudicação nem sempre está presente.

A dor nos membros é mais frequente que a claudicação. Pode ser uni ou bilateral, mal localizada ou com padrão radicular típico. Muitas vezes, o trajeto é variável, uma vez que o processo degenerativo pode afetar diferentes elementos nervosos da coluna. Em nossa série de 62 pacientes, foi observada dor nos membros em 92% dos pacientes, ao passo que a claudicação foi observada em apenas 75% dos casos.[29]

Esses sintomas, geralmente, são precedidos por uma longa história de lombalgia crônica, ainda que, às vezes, a ECL possa ser totalmente assintomática.

Pacientes com suspeita de ECL devem sempre ser examinados em ortostase e após a marcha. O único achado pode ser dor à extensão da coluna lombar, porém graus variados de rigidez também são observados. Mais raramente, observam-se alterações neurológicas leves das raízes envolvidas; no entanto, geralmente, o teste de Lasègue é negativo.

Diagnóstico diferencial

A claudicação neurogênica deve ser diferenciada da claudicação vascular. Além disso, ambas as patologias podem coexistir.[29] As hérnias discais afetam uma população mais jovem e apresentam quadro clínico mais agudo e localizado. Além disso, o sinal de Lasègue tende a ser positivo nas hérnias discais e não na ECL. Outras patologias que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial são: neuropatias periféricas, compressões medulares de causa neoplásica, doenças desmielinizantes e alterações degenerativas do quadril ou do joelho.

Radiologia e exames laboratoriais

A radiografia simples não proporciona evidência direta da ECL; no entanto, fornece informações iniciais que auxiliam a excluir outras patologias. Além disso, possibilita obter informações sobre os processos degenerativos presentes e pode demonstrar a existência de instabilidade quando realizadas radiografias em flexão e extensão. A mielografia torna possível o estudo dinâmico de toda a coluna, demonstrando estenose em posições de máxima compressão ou quando associada à instabilidade da coluna. Nas estenoses centrais, a mielografia revela uma deformidade em "relógio de areia", ao passo que, nas estenoses laterais, podem-se observar falhas de enchimento. Por outro lado, não possibilita a visibilização do forame distal e também consiste em um exame extremamente agressivo, o que tem limitado seu uso a casos selecionados, particularmente quando a RNM não foi diagnóstica ou em casos de escoliose grave. A TC permite a medida das dimensões do canal, mas, na ECL degenerativa, os tecidos moles e não os elementos ósseos são frequentemente responsáveis pela compressão radicular. Mesmo assim, a TC tem papel importante no diagnóstico da ECL. É importante ressaltar, no entanto, que os achados tomográficos não são específicos. A associação da mielografia à TC é a modalidade radiográfica mais sensível e precisa no diagnóstico da ECL. Porém, assim como a mielografia, é desnecessária para a maioria dos pacientes. A RNM tem-se tornado o exame de escolha para o diagnóstico da ECL. No entanto, assim como a TC, a RNM é mais sensível que específica. Os estudos eletrofisiológicos, por sua vez, demonstram radiculopatia com mais frequência que o clinicamente suspeitado nos pacientes com ECL. Até 80% dos pacientes com ECL comprovada têm alterações eletrofisiológicas. Trata-se de exame particularmente útil em casos leves de estenose lateral que não foi diagnosticada nos exames de rotina, ou quando há dúvida da organicidade dos sintomas. Finalmente, a pesquisa do líquido cerebroespinal pode ser normal ou revelar uma elevação das proteínas que não guarda correlação com o grau de estenose.

Diagnóstico

Não existe um critério diagnóstico estabelecido para a síndrome de ECL. A relação entre os achados radiológicos e clínicos ainda não está bem estabelecida. Cerca de 60% de uma população idosa assintomática têm uma RNM alterada. Do mesmo modo, também foram descritos casos com quadro de compressão e sem evidência radiológica de estenose. Na verdade, o diagnóstico deve basear-se na associação de dados da história clínica, do exame físico e dos exames radiológicos.

Tratamento

O tratamento da ECL tem sido eminentemente cirúrgico devido à crença no mau prognóstico dos pacientes não operados. Porém, os resultados em longo prazo do tratamento cirúrgico não têm sido encorajadores, apesar dos bons resultados imediatos. Além disso, deve-se ressaltar que, mesmo que a cirurgia consiga aliviar eficientemente os sintomas de compressão nervosa, ela não altera as alterações degenerativas e biomecânicas subjacentes. Recentemente, estabeleceu-se que a ECL não operada tem bom prognóstico sem deterioração importante com o decorrer dos anos.[28] Por esse motivo, o tratamento conservador tem-se tornado uma alternativa importante ao tratamento cirúrgico, particularmente nos casos sem envolvimento neurológico mais importante.

O principal objetivo do tratamento é o alívio da dor e a manutenção das atividades físicas. Nesse sentido, indica-se repouso, apenas, nos episódios de exacerbação da dor. Exercícios com redução da lordose lombar devem ser instituídos em momento posterior. Programas em longo prazo incluem exercícios aeróbicos e fortalecimento da musculatura abdominal, de especial interesse na população idosa.[29]

O tratamento medicamentoso consiste em analgésicos comuns, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), miorrelaxantes e antidepressivos. O uso de corticosteroides por via epidural baseia-se em estudos que demonstram que a inflamação tem papel importante na patogênese da ciática.[11,12] Apesar do seu uso muito difundido, a literatura

médica ainda é contraditória quanto à sua utilidade. Nossa própria experiência é favorável ao tratamento local como forma adjuvante ao tratamento clínico, particularmente em pacientes idosos com contraindicações cirúrgicas.[29] Finalmente, indica-se o tratamento cirúrgico sempre que houver complicações neurológicas importantes, dor intolerável resistente ao tratamento conservador ou progressão da limitação à marcha ou déficit neurológico.

Lombalgia mecânica comum

Introdução

A lombalgia mecânica comum (LMC), forma mais comum de dor lombar, é o diagnóstico final de cerca de 90% dos casos de lombalgia. A dor acomete a região lombar baixa, uni ou bilateralmente, e pode irradiar-se para a região sacral e para as nádegas. A dor aguda, geralmente, ocorre após maior esforço físico ou esforços repetidos em posições de estresse para a coluna. Mesmo nos casos crônicos, as características mecânicas da dor são mantidas, o que auxilia no diagnóstico diferencial.

Casos agudos costumam evoluir, espontaneamente, para a cura. No entanto, os casos crônicos representam um verdadeiro desafio clínico. Nesse sentido, a LMC tem causado muita discussão, já que não é possível identificar, com precisão, a estrutura anatômica responsável pela dor nesses pacientes. O papel relativo dos discos, dos ligamentos, das articulações facetárias, dos músculos e das raízes nervosas na gênese da dor permanece obscuro, não existindo uma boa correlação entre a presença de sintomas e as alterações degenerativas radiológicas. Por esse motivo, a Quebec Task Force on Spinal Disorders publicou, em 1987, uma monografia na qual os autores sugeriam abandonar termos diagnósticos não validados como síndrome facetária ou discopatia.[8] Os autores propuseram uma classificação simples dos problemas mecânicos da coluna, baseada em aspectos da anamnese, do exame físico e de resposta ao tratamento. Embora esse tipo de classificação não tenha sido amplamente difundido, o conceito de unificar as lombalgias mecânicas em um grupo único é de grande utilidade prática, já que o tratamento é semelhante.

O papel de aspectos psicológicos e sociais nos casos de dor crônica tem sido muito enfatizado nas últimas duas décadas. No entanto, a evolução crônica e a falta de um diagnóstico anatômico costumam causar muita ansiedade nos pacientes e nos médicos que lidam com a LMC. Dessa maneira, a instituição de um tratamento muito agressivo pelo médico pode reforçar ainda mais a ansiedade relacionada com a doença. Isso é particularmente importante no contexto trabalhista, como será abordado mais adiante. Por esse motivo, o clínico deve evitar encorajar um comportamento “doente”, lembrando os pacientes que, quase sempre, a melhora ocorre em algumas semanas e que as atividades rotineiras não devem ser interrompidas.

Tratamento

As LMC, geralmente, são tratadas de maneira conservadora, ainda que estudos clínicos bem realizados que permitam afirmar a existência de evidência científica sejam escassos. Apesar disso, a associação do tratamento medicamentoso com cinesioterapia e educação costuma ser eficiente na imensa maioria dos casos. Os principais objetivos do tratamento são:

- Alívio da intensidade da dor
- Redução do espasmo muscular associado
- Redução da inflamação local
- Correção da fraqueza muscular preexistente e/ou agravada pela doença atual
- Restabelecimento da mobilidade e função
- Aumento do condicionamento físico e capacidade de marcha
- Volta ao ambiente de trabalho
- Adaptação e atuação do tratamento nos aspectos psicológicos e sociais
- Correções cirúrgicas sobre estruturas anatômicas ósseas, nervosas e de partes moles.

Tratamento medicamentoso

Existem fortes evidências científicas que favorecem o uso de fármacos anti-inflamatórios e analgésicos na LMC aguda e crônica. Os analgésicos comuns não narcóticos são rotineiramente utilizados, ao passo que os analgésicos

narcóticos têm seu uso reservado aos casos mais graves, particularmente na hérnia discal aguda e por curto período de tempo. Os AINE, frequentemente, são utilizados isoladamente ou em associação aos analgésicos. Deve-se monitor seu uso quanto ao risco de efeitos colaterais, particularmente gastrintestinais e renais. Sua principal utilidade é facilitar a volta às atividades físicas rotineiras.[5] Miorrelaxantes são utilizados quando existe espasmo muscular, isoladamente ou em associação aos AINEs, em especial nos casos agudos. Finalmente, antidepressivos, particularmente os tricíclicos, têm sido utilizados em doses baixas (10 a 25 mg) nos portadores de lombalgia crônica com ou sem depressão associada. São particularmente úteis quando há distúrbio do sono, porém seu início de ação é lento, devendo ser utilizados por períodos prolongados nos casos crônicos.

Exercícios/repouso

O inegável papel analgésico do repouso, ainda que passageiro, fez com que fosse considerado obrigatório no tratamento de dores na coluna, principalmente nos quadros agudos. Esse conceito mudou radicalmente nos últimos anos e, nos dias de hoje, sua prescrição é bem mais limitada. Evidências científicas têm-se acumulado, alterando as indicações de repouso e exercício nos portadores de lombalgia.[9] O repouso prolongado descondiciona a musculatura, piora a função cardiovascular e, principalmente, fortalece um comportamento de "sentir-se doente"; por essa razão, deve ser desencorajado, firmemente, nos casos crônicos.[9] Vários estudos demonstraram que a volta precoce às atividades normais representa o melhor índice de prognóstico favorável nos portadores de lombalgia. Desse modo, deve-se autorizar o repouso no leito por, no máximo, 3 dias em casos de lombalgia aguda e, no máximo, 10 dias em casos de lombociatalgia aguda. Nos casos crônicos, o repouso está contraindicado devido ao seu efeito deletério na recuperação funcional dos pacientes. Com base ainda nas evidências científicas comentadas anteriormente, o papel do exercício também mudou. De modo geral, deve-se encorajar a manutenção das atividades diárias. No entanto, exercícios físicos mais intensos são contraindicados nos casos agudos. Ao contrário, pacientes com dor crônica devem ser estimulados à prática de exercícios aeróbicos. O retorno ao trabalho é um elemento extremamente importante do tratamento. Deve ser autorizado em todos os casos agudos e formalmente recomendado nos casos crônicos. Exercícios específicos para o tronco devem ser iniciados após um período aproximado de 2 semanas do quadro agudo. Diferentes programas têm sido propostos para vários tipos de situações. Exercícios em flexão, extensão, alongamento, aeróbico e fortalecimento muscular podem ser utilizados. Vários estudos demonstraram a utilidade desses exercícios para diminuir sintomas e evitar novas crises.

Modalidades físicas

Ainda que sejam muito utilizadas e úteis na melhora dos sintomas por curto período de tempo, não existem estudos controlados confirmando sua eficácia. Seu verdadeiro papel é adjuvante na cinesioterapia. O gelo diminui o edema, a dor e o espasmo muscular nas lombalgias agudas; o calor é utilizado, preferencialmente, na fase crônica, quando, além de produzir analgesia, melhora a rigidez muscular. O calor pode ser utilizado de modo superficial (infravermelho, compressas) ou profundo (ultrassom). Finalmente, a estimulação elétrica transcutânea estimula as fibras < –A de baixo limiar, o que inibiria os impulsos nociceptivos das pequenas fibra C e < –D.[5,30] Outros tipos de tratamento muito empregados, como acupuntura e tração, carecem de evidências científicas que confirmem sua utilidade.

Infiltrações locais

As injeções locais de anestésicos e de corticosteroides têm sido indicadas em casos de dor localizada em pontos-gatilho musculares ou ligamentares. Não existem estudos controlados suficientes que confirmem sua eficácia. As injeções epidurais, utilizadas nos casos de radiculalgia dos membros inferiores, têm pouca utilidade em casos de LMC. Infiltrações de facetas sob fluoroscopia têm sido amplamente utilizadas, apesar de estudos existentes conflitantes.

Escola de coluna

Particularmente úteis no controle dos sintomas e na prevenção de novas crises, conforme evidências científicas publicadas. Ajudam os pacientes a conhecer melhor o seu problema e a relação da lombalgia com os hábitos da vida. Possibilitam, ainda, melhor conhecimento de questões ergonômicas da coluna e de exercícios práticos diários.

Cinesioterapia

Várias modalidades de reabilitação são empregadas em larga escala no tratamento de dores da coluna. Existe considerável evidência do benefício de exercícios de alongamento e de fortalecimento muscular em casos crônicos. No entanto, não existem, até o presente momento, estudos suficientes para recomendar um protocolo de exercícios específico. Ainda nesse aspecto, correções ergonômicas são particularmente úteis no ambiente de trabalho e no lazer. De maneira resumida, pode-se dizer que, na fase inicial do tratamento, a terapia deve sempre ser conservadora, exceto nos casos de complicações neurológicas ou na presença de doenças sistêmicas importantes. A melhor abordagem terapêutica da dor aguda é uma associação de tempo a AINE, analgésicos e miorrelaxantes. A dor crônica, por sua vez, pode ser mais resistente ao tratamento, o que requer uma avaliação especializada e multiprofissional. Ainda assim, é muito importante evitar a pressão por medidas muito invasivas ou tratamentos miraculosos.

Capítulo 108

Reumatismo de Partes Moles

Natalino Hajime Yoshinari e Gilberto Santos Novaes

Definição

Define-se reumatismo de partes moles ou reumatismo extra-articular como dor originada em tecidos moles que constituem o sistema osteoarticular, com acometimento de tendões, ligamentos, bursas, aponevroses, fáscias, nervos, cápsulas e músculos. A etiologia dessas enfermidades pode estar associada a esforços repetitivos, degenerações, traumas esportivos ou processos metabólicos e inflamatórios. O conhecimento dessas entidades é de fundamental importância, não só pela frequência de incidência (causa de 7% dos afastamentos do trabalho), como também pela possibilidade de rápida resposta aos tratamentos indicados, geralmente à base de repouso, uso de *splints* ou infiltrações. As diferentes entidades clínicas mais frequentes serão apresentadas conforme a distribuição regional.

Mão e punho

Cistos sinoviais

São formações localizadas sobre as articulações dos punhos ou sobre os tendões. Consistem em herniações do tecido sinovial, em geral relacionadas com esforços, às vezes dolorosas e que podem crescer de volume. Quando sintomáticos ou volumosos, podem-se realizar punções aspirativas, com ou sem infiltração local com corticosteroides, ou imobilização com *splints*. Indica-se exérese cirúrgica quando são incomodativos e não respondem ao tratamento clínico.

Tenossinovite de De Quervain

Caracteriza-se por dor e edema localizado no processo estiloide do punho, devido às inflamações tendíneas dos músculos abdutor longo do polegar e extensor curto do polegar. O teste semiológico de Finkelstein é positivo quando a dor se exacerba, ao se realizar movimento forçado do punho em sentido ulnar, tendo o dedo polegar envolto e fechado pelos demais dedos. É comum em donas de casa que erguem as panelas pesadas segurando-as pelo cabo. Indicam-se repouso, uso de *splint*, infiltração com corticoide e anti-inflamatórios.

Síndrome do túnel do carpo

Corresponde à compressão do nervo ulnar que, juntamente com os tendões flexores, está contido pelos ossos do carpo e pelo ligamento transverso do carpo. A compressão pode causar alterações neurológicas sensitivas, como parestesia do polegar e do segundo e terceiro dedos e/ou motora, como atrofia da musculatura da região tenar, o que dificulta movimentos de flexão, oposição e abdução do polegar. Sintomas pioram à noite, levando o paciente a acordar e agitar vigorosamente as mãos. Dor ou parestesia podem irradiar-se para o antebraço até o nível do cotovelo. Manobras semiológicas de Tinel e Phalen são positivas. A manobra de Tinel consiste na digitopressão da face interna do punho, quando se observa exacerbação ou desencadeamento dos sintomas parestésicos. O teste de Phalen provoca sintomas ao manter o punho fletido a 90° por 1 min. A síndrome do túnel do carpo pode decorrer de inúmeras causas que levem à compressão do nervo mediano, como gravidez e trauma. Outras causas frequentes são as inflamatórias (artrite reumatoide, gota), metabólicas (hipotireoidismo, acromegalia, diabetes melito), infecciosas (hanseníase, tuberculose, histoplasmose, rubéola). O diagnóstico pode ser confirmado por

eletroneuromiografia (ENMG), ao se demonstrar retardo na velocidade de condução do nervo mediano no nível do punho. O tratamento consiste na eliminação ou na atenuação do fator desencadeante, emprego de anti-inflamatórios, infiltração local com corticoide e uso de *splint* para manter o punho em posição neutra. A administração de vitamina B6 em doses diárias de 300 mg pode melhorar os sintomas. Quando o tratamento conservador falha, indica-se a descompressão cirúrgica do nervo mediano.

Tenossinovite dos flexores e extensores do punho

Trata-se de dor e edema nos trajetos dos tendões extensores (extensor longo do polegar, extensor do dedo mínimo, extensor ulnar do carpo) ou flexores do punho (flexor radial do carpo, flexor ulnar do carpo, flexor superficial e profundo dos dedos). Entre os fatores causais, encontram-se traumas de repetição, artrites inflamatórias e idiopáticas. O tratamento baseia-se em evitar movimentos repetitivos, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e infiltração na bainha tendínea.

Contratura de Dupuytren

Define-se como espessamento e encurtamento da fáscia palmar. Acomete ambos os sexos, especialmente homens entre 40 e 60 anos de idade, e associa-se a fatores traumáticos e genéticos. Quase sempre se encontram outros fatores desencadeantes, como epilepsia, alcoolismo, discopatias cervicais, dedo em gatilho, síndrome do túnel do carpo, alteração vascular periférica e endocrinopatias. A doença de Ledderhose se traduz por espessamento da fáscia plantar, e a doença de Peyronie, pelo espessamento da fáscia escrotal. A doença de Dupuytren tem três estágios evolutivos: proliferativo, involutivo e residual. O quinto, terceiro e segundo dedos são afetados em ordem decrescente, com surgimento inicial de nódulos constituídos de miofibroblastos. Os nódulos expandem-se e aderem à fáscia palmar, originando aderências e retrações progressivas, o que prejudica a função das mãos. Do ponto de vista clínico, observam-se dor, parestesia, contração e perda de função dos dedos. Como medida terapêutica inicial, pode-se tentar administração de colchicina na dose de 1 a 1,5 mg/dia, associada a infiltrações dos nódulos, fisioterapia e cinesioterapia. As formas clínicas não responsivas e com grave sequela devem ser tratadas cirurgicamente, por fasciotomia subcutânea ou por fasciectomia ampla.

Dedo em gatilho

Define-se como dor e dificuldade de estender um ou mais dedos da mão em consequência da tendinite dos flexores dos dedos. Os sintomas são mais intensos pela manhã, quando os doentes referem “estalos” nos dedos ou necessitam de auxílio ativo para fazer sua extensão. Estão frequentemente associados a traumas, como exercícios vibratórios que afetam as palmas das mãos, ou a enfermidades inflamatórias, como a artrite reumatoide. Como tratamento, empregam-se AINEs e infiltrações nas bainhas tendíneas.

Cotovelo

Cotovelo de tenista ou epicondilite lateral é a dor na região do epicôndilo lateral associada a esforços repetitivos, como afazeres domésticos, esportivos e profissionais. A dor é provocada ao se promover extensão forçada do punho. O tratamento baseia-se em supressão dos agentes desencadeantes, repouso da musculatura do antebraço, aplicações de gelo local (20 min, 3 vezes/dia), uso de AINEs e infiltração local com corticoide. Casos crônicos não responsivos ao tratamento clínico podem ser consequentes a rupturas de fibras tendíneas ou calcificações no epicôndilo lateral.

Cotovelo de golfista ou epicondilite medial

Menos frequente que a epicondilite lateral, caracteriza-se por dor na face medial do cotovelo na inserção do tendão flexor radial do carpo. O tratamento é semelhante ao do cotovelo de tenista.

Bursite olecraniana

Consiste em derrame e espessamento da bursa olecraneana, secundários a trauma, enfermidades inflamatórias (gota, condrocalcinose) e infecções. Sinais de eritema, edema e calor na região olecraniana sugerem processo infeccioso, impondo-se punção aspirativa do líquido sinovial (LS) para exames microbiológicos (citologia, bacterioscopia e cultura). Afastada a causa infecciosa, pode-se indicar infiltração da bursa com corticoide aos pacientes que não melhoraram apenas com a punção aspirativa.

Compressão do nervo ulnar

Trata-se de encarceramento do nervo ulnar na região posterior do epicôndilo interno do cotovelo, secundário a processos traumáticos, fraturas, inflamatórios (artrite reumatoide) ou infecciosos (hanseníase). A manobra de Tinel, ou seja, compressão do nervo ulnar na região posteroinferior do epicôndilo medial, reproduz parestesia em quarto e quinto dedos. Compressão prolongada pode originar a mão em garra.

Ombro

Síndrome do manguito rotador ousíndrome do impacto

O manguito rotador é formado pelas terminações tendíneas de quatro músculos, dos quais três se inserem na grande tuberosidade do úmero (supraespinal, infraespinal e redondo menor); o outro, o subescapular, não é palpável. A síndrome do impacto é a causa mais comum de dor em ombros, com acometimento inicial de tendões, embora tardiamente possa ocorrer comprometimento de bursas e calcificações. Clinicamente, a dor surge durante o movimento ativo de abdução do braço, em especial entre 60 e 120°. Em pacientes jovens, a dor pode ser mais intensa, observando-se depósitos calcários à radiografia, que podem romper para o interior da bursa subacromial. Na apresentação crônica da síndrome do impacto, a dor é menos localizada, referida na região deltoideana, exacerbada aos movimentos de abdução e rotação interna. A abdução passiva do braço é relativamente bem tolerada, mas a dor é agravada à movimentação ativa contra resistência. As causas da síndrome do manguito rotador são múltiplas; entre elas, destacam-se o trauma pelo excesso de uso, especialmente nos movimentos repetitivos de erguer os braços acima da cabeça, determinando impacto do manguito contra o acrômio, e as inflamatórias, como a artrite reumatoide. Outros fatores etiológicos são presença de osteófitos na articulação acromioclavicular, insuficiência vascular e atrofia muscular. Exame ultrassonográfico do ombro pode auxiliar no diagnóstico das lesões tendíneas, junto com a radiografia, exame útil para identificar calcificações e osteófitos. O tratamento pode ser feito com medicamentos anti-inflamatórios, aplicação de gelo local, uso de ultrassom e injeção de corticoide na bursa subdeltoide.

Ruptura do manguito rotador

A lesão pode ser total ou parcial e ter origem aguda desencadeada por trauma que se segue à queda ou à fratura do úmero. Outras vezes, a ruptura do manguito é insidiosa, o que sugere instalação da lesão em estrutura previamente degenerada. Do ponto de vista semiológico, além de dor e desconforto noturno, observa-se que o paciente é incapaz de conservar o ombro abduzido a 90° quando erguido passivamente pelo médico examinador. Exames de imagem, como artrografia, ultrassonografia (US) e ressonância nuclear magnética (RNM), auxiliam no diagnóstico. Pacientes jovens com lesão aguda do manguito rotador obtêm benefícios com a cirurgia.

Tendinite bicipital

Classicamente, nota-se dor na face anterior do ombro, quando a cabeça longa do bíceps, situada na corredeira bicipital, encontra-se dolorida e edemaciada. A dor pode ser reproduzida com supinação do antebraço contra resistência (manobra de Yergason), flexão do ombro contra resistência (manobra de Speed) ou extensão do ombro. A US pode auxiliar na confirmação do diagnóstico. O tratamento inclui uso de calor local ou gelo, aplicações de ultrassom e, eventualmente, cuidadosa infiltração ao redor do tendão bicipital.

Capsulite adesiva ou ombro congelado

Manifesta-se por limitação significativa e dor no ombro em consequência do espessamento capsular que adere às estruturas ósseas, limitando os movimentos em todos os sentidos. A etiologia pode ser idiopática ou qualquer enfermidade prévia do ombro. Contribuem para o agravamento o medo de movimentar os ombros, depressão, insuficiência terapêutica, diabetes melito. A artrografia confirma a capsulite adesiva, pelo reduzido volume de líquido no ombro acometido. O tratamento consiste no emprego de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, gelo local, fisioterapia (ultrassom, estímulo elétrico nervoso transcutâneo [TENS], exercícios) e, nos casos graves, manipulação sob anestesia.

Síndrome do desfiladeiro

Abrange grande número de sintomas clínicos, decorrentes da compressão do feixe vasculonervoso abaixo da clavícula, estrutura esta delimitada, abaixo, pela primeira costela, anteriormente pelo músculo escaleno anterior e, inferiormente, pelo músculo escaleno médio. Os sintomas dependem da estrutura comprometida. Se for nervosa, observa-se parestesia irradiando do pescoço aos dedos, principalmente quarto e quinto dígitos. Se for vascular, notam-se palidez cutânea, fenômeno de Raynaud e diminuição da amplitude do pulso radial. Nessa condição, a manobra de Adson é positiva, ou seja, o paciente, ao prender a respiração, estender o pescoço e girar a cabeça para o lado examinado, apresenta diminuição ou desaparecimento do pulso radial. O teste pode ser positivo em indivíduos normais ou pacientes com costela cervical, fraturas consolidadas ou exostoses ósseas localizadas na clavícula ou costela. Em geral, o tratamento é conservador; em casos graves, pode-se efetuar a ressecção do músculo escaleno ou a retirada da primeira costela.

Quadril

Bursite trocanteriana

Trata-se de acometimento bastante frequente em indivíduos de meia-idade e idosos, predominante em mulheres; às vezes, porém, é de difícil diagnóstico, confundido com problemas da articulação coxofemoral ou dor de irradiação lombar. O doente refere dor de início agudo ou insidioso, geralmente localizada na face lateral do quadril, mas quase sempre irradiada até o nível do joelho. Devido ao aspecto difuso da localização dolorosa, o médico confirma a hipótese de bursite ao exame físico, quando a palpação do trocânter maior é dolorosa e edemaciada. A dor pode ser reproduzida com abdução e rotação externa contra resistência. Do ponto de vista clínico, o paciente queixa-se de dores e dificuldade para caminhar e relata, com frequência, dor ao deitar sobre o quadril acometido. O ponto doloroso corresponde à inserção dos tendões dos músculos glúteo maior e glúteo médio, o que indica que o problema pode ser secundário a distúrbios de postura, obesidade, encurtamento de membro etc. O tratamento consiste em identificar fatores desencadeantes, uso de AINE, infiltração local de corticoide e fisioterapia (exercícios, aplicação local de calor profundo).

Bursite do iliopsoas (ou iliopectínea)

A bursa localiza-se anteriormente à articulação coxofemoral, atrás do músculo iliopsoas e lateralmente ao plexo vasculonervoso femoral. A distensão da bolsa determina dor significativa à extensão do quadril ou flexão contra resistência. Devido à contiguidade com a articulação do quadril, processos inflamatórios como artrite reumatoide levam à distensão da bursa, causando dor local ou irradiada, pela compressão do nervo femoral ou veia femoral. Por vezes, a distensão migra através do ligamento inguinal e torna-se intrapélvica. Os sintomas podem ser variáveis, conforme a maneira de apresentação e as complicações compressivas, e incluem dor na região anterior do quadril, dor/paralisia dos músculos do quadril, edema difuso da perna por compressão venosa e linfática e até sintomas compressivos de reto e da bexiga. O diagnóstico é difícil, pois raramente se palpa a bursa distendida; nesse caso, são necessárias tomografia computadorizada (TC) ou RNM. O tratamento inclui repouso, uso de anti-inflamatórios e infiltração local com corticoide. Casos recorrentes podem necessitar de ressecção cirúrgica da bursa do iliopsoas.

Bursite isquiática

Refere-se à dor localizada na bursa isquioglútea, que acomete indivíduos com hábito de sentar em superfícies duras. A dor piora aos movimentos de sentar e levantar, e pode irradiar-se para a região posterior da coxa. O tratamento consiste em infiltração local e uso de almofadas protetoras.

Síndrome do piriforme

Caracteriza-se por dor na região glútea com irradiação para a face posterior da coxa, acompanhando o trajeto do nervo ciático, mais comum em mulheres. O músculo piriforme localiza-se profundamente, abaixo do glúteo maior e, pela sua disposição anatômica, pode comprimir mecanicamente o nervo ciático. A dor piora ao se realizar a rotação interna do quadril contra resistência; às vezes, palpa-se o músculo piriforme dolorido por via retal ou vaginal. Pode-se fazer infiltração cuidadosa do músculo com corticoide e xilocaína.

Meralgia parestésica

Corresponde à compressão do nervo cutâneo lateral femoral (L2-L3), localizado medialmente à espinha ilíaca anterossuperior. Clinicamente, o paciente relata dor intermitente em queimação e sensação parestésica na face anterolateral da coxa. A dor piora em extensão e abdução da coxa, bem como ao andar, e melhora ao sentar. Trauma provocado por cintas apertadas, obesidade, diabetes melito e gravidez são fatores associados. A dor exacerba ao se realizar a compressão local. Pode-se confirmar o diagnóstico por ENMG e indicar a infiltração do nervo localizado medialmente à espinha ilíaca anterossuperior.

Síndrome da banda iliotibial

A banda iliotibial é uma forte condensação da fáscia lata, que se estende do osso ilíaco até a extremidade superior da tíbia. A excessiva solicitação mecânica da banda, como em corredores ou pacientes com anomalias ortopédicas, tal como encurtamento de membro ou calcâneo valgo, acaba provocando excessivo atrito da banda com o côndilo femoral lateral ou bursa trocantérica. Clinicamente, observa-se dor na face lateral do joelho, que piora ao correr e ao andar de bicicleta. O tratamento consiste em repouso, exercícios de alongamento da banda iliotibial e infiltração, quando necessário.

Joelho

Cisto poplíteo de Baker

Consiste no aumento de volume das bursas dos músculos semimembranoso e gastrocnêmio, localizados na região da fossa poplítea do joelho. Devido à existência de comunicação entre a articulação do joelho e as bursas, qualquer fenômeno inflamatório articular pode determinar distensão destas e originar o cisto de Baker. Entre as causas citam-se artrite reumatoide, artrose, lesões intrínsecas do joelho. O paciente relata pouca dor local, porém agravada em extensão ou flexão do joelho, exceto quando ocorre herniação ou rompimento do cisto, quando há piora da dor, surgimento de edema e calor na região da panturrilha; confunde-se o diagnóstico com trombose venosa. Deve-se realizar o exame físico para identificar o cisto de Baker com o paciente em pé e o médico, por trás, observando a distensão na região poplítea. O diagnóstico, quando existe a hipótese de herniação ou ruptura, dá-se por artrografia e US. Se há forte evidência de trombose venosa, faz-se a venografia. O tratamento do cisto de Baker baseia-se em descobrir a enfermidade desencadeadora e, aos casos de herniação ou ruptura, indicam-se repouso em Trendelenburg, anti-inflamatórios e infiltração de corticoide.

Bursite anserina ou de pata de ganso

Refere-se à dor na face medial do joelho, abaixo da interlinha articular. A bursa anserina é formada pelas terminações tendíneas dos músculos sartório, grácil e semitendíneo. Acomete, preferencialmente, mulheres acima dos 40 anos de idade e, em geral, associa-se à artrose de joelho ou à obesidade. A dor piora aos esforços, como o ato de subir escadas. O tratamento consiste em repouso, alongamento dos adutores e da musculatura do quadríceps e infiltração de corticoide local.

Bursite pré-patelar

Caracteriza-se pelo aumento de volume da bursa pré-patelar, geralmente em donas de casa que traumatizam o joelho nos afazeres domésticos, como limpar o chão com joelhos em contato com superfícies duras. Quando houver muita dor, eritema e calor local, deve-se suspeitar de bursite infecciosa, nesse caso, é necessária a punção para diagnóstico.

Plica sinovial

Consiste em dobra da membrana sinovial, localizada na face medial do joelho ou na região infra ou suprapatelar. A plica causa dor, sensação de instabilidade articular, e trauma ou processo inflamatório costumam desencadear o desenvolvimento dos sintomas. Tanto o diagnóstico como o tratamento são realizados por via artroscópica.

Síndrome de Pellegrini-Stieda

É uma manifestação tardia de processo traumático em joelho, como consequência de calcificação do ligamento colateral medial do joelho. É entidade de curso autolimitado, que melhora em meses e incide mais em homens, os quais desenvolvem dor na face medial do joelho, com progressiva limitação articular.

Tendinite patelar

Define-se como dor no tendão patelar em indivíduos que abusam de atividades físicas, como saltadores, corredores e jogadores de futebol. O tratamento abrange repouso e aplicação de gelo; deve-se contraindicar infiltração, pelo risco de ruptura tendínea.

Paralisia do nervo fibular

Em decorrência de traumas ou fraturas próximos à cabeça da fíbula, ou como consequência de vasculite sistêmica (poliarterite nodosa), pode haver lesão do nervo fibular. Ocorre diminuição da sensibilidade na face lateral da perna, com perda da capacidade de everter e dorsofletir o pé. O diagnóstico pode ser confirmado por ENMG, e o tratamento consiste em descobrir o agente causal da compressão e indicar o uso de órtese, quando necessário.

Síndrome femoropatelar ou condromalacia patelar

É uma síndrome que ocorre em jovens que apresentam dor nos joelhos agravada por atividade física, acompanhada de crepitação à movimentação. Ao exame físico, observa-se crepitação ao friccionar a patela sobre a superfície articular do joelho. A síndrome pode ser causada por trauma, patela alta ou ângulo anormal do quadríceps. O tratamento consiste em repouso, uso de medicamentos anti-inflamatórios, gelo local e exercícios isométricos para fortalecimento da musculatura do quadríceps, a fim de evitar instabilidades.

Tornozelo e pé

Bursite retrocalcânea ou subaquiliana

Define-se como dor e edema na região posterior do calcâneo, agravados pela dorsoflexão, como consequência da inflamação da bursa localizada entre o calcâneo e o tendão de Aquiles. Pode ser secundária a várias condições inflamatórias, como artrite reumatoide, gota, artropatias soronegativas ou traumas. É difícil distingui-la da tendinite do Aquiles. O tratamento consiste em repouso, uso de anti-inflamatórios e criteriosa infiltração na bursa.

Tendinite do Aquiles

A inflamação no local de inserção tendínea pode ser consequente a traumas (atletas, uso de calçado inadequado)

e a doenças inflamatórias (artrite reumatoide, artropatias soronegativas, gota, condrocalcinose). Observam-se dor e edema no trajeto tendíneo, às vezes com crepitações durante a movimentação do tornozelo. O tratamento baseia-se em repouso, elevação do calcâneo (solado mais alto) e uso de anti-inflamatórios. Deve-se evitar infiltração com corticoide, pelo risco de ruptura do tendão.

Fascite plantar

Erroneamente chamada de esporão plantar do calcâneo, caracteriza-se pelo aparecimento do sintoma doloroso em indivíduos entre 40 e 60 anos de idade, de maneira aguda ou insidiosa, principalmente pela manhã, ao iniciar as atividades, ou no final do dia, após esforços. Quando presente em jovens, deve-se pensar em artropatia soronegativa. O formato do esporão ósseo pode auxiliar na diferenciação, pois, nas espondilopatias, costuma ser rombo e, nas degenerativas, afilado. Ao exame físico, a digitopressão do calcâneo na inserção da fáscia plantar é extremamente dolorosa. O tratamento inclui eliminação de fatores causais, como excesso de exercícios, emprego de anti-inflamatórios, órteses para proteção do calcâneo, exercícios de alongamento da fáscia plantar e infiltração local com corticoide.

Síndrome do túnel do tarso

Equivalente da síndrome do túnel do carpo observada no punho, consiste em queixa de dor e parestesia dos dedos, da região plantar e da área próxima ao maléolo medial. Decorre da compressão do nervo tibial posterior, próximo ao maléolo interno, em consequência de traumas, fraturas, pé valgo, hipermobilidade ou postura profissional inadequada (trabalhar agachado). Os sintomas pioram à noite, e obrigam o doente a agitar os pés. Ao exame físico, o teste de Tinel é positivo e a ENMG revela aumento de latência na velocidade de condução nervosa sensitiva e/ou motora. Indicam-se sapatos adequados, infiltração com corticoide ou tratamento cirúrgico para casos graves.

Disfunção do tendão tibial posterior

Manifesta-se por dor e edema na região retromaleolar medial, principalmente após esforços. As principais causas são pé plano adquirido e artrose em tornozelos. Pode ser secundária a traumas e a excessiva pronação do pé ou associada às artropatias inflamatórias, como artrite reumatoide e espondiloartropatias. O tratamento requer repouso, uso de anti-inflamatórios, imobilização, *splints*, infiltração com corticoide ou cirurgia.

Hálux valgo

É condição clínica mais comum em mulheres, devido ao desvio lateral do hálux e ao desvio medial do primeiro metatarsal, frequentemente associado à bursite da cabeça do primeiro metatarsal, que causa dor e edema local. Pode ter influência genética, ser desencadeado por doenças como artrite reumatoide ou artrose, ou adquirido em razão do uso inadequado de sapatos de bico fino.

Neuroma de Morton

Caracteriza-se por dor em artelho, em consequência de encarceramento do nervo interdigital, geralmente entre o terceiro e o quarto dedo do pé. Acomete mais mulheres após 40 anos de idade, que se queixam de dor e parestesia do quarto artelho, e piora ao caminhar ou ao usar sapatos apertados, principalmente os de salto alto. Ao exame físico, nota-se desencadeamento da dor à compressão lateral dos metatarsais. A RNM e a US podem confirmar o diagnóstico, pelo encontro de nervo espessado. O tratamento é cirúrgico.

Capítulo 109

Fibromialgia

Laís Verdemane Lage

Introdução

Fibromialgia é uma afecção crônica que se caracteriza pela presença de dor difusa e generalizada, associada, com frequência, a outros sintomas como fadiga e sono não repousante. Acomete mais comumente mulheres (proporção de nove mulheres para um homem), apresenta distribuição universal e pode ser encontrada em todos os grupos étnicos, em todos os climas e em todas as culturas. É uma condição persistente e potencialmente debilitante que pode causar efeitos devastadores na qualidade de vida, comprometendo a habilidade de trabalho e as atividades do dia a dia, e afetando, inclusive, inter-relações com familiares, amigos e empregadores. Acarreta alto impacto negativo na economia não só com perdas financeiras do indivíduo acometido, como de toda sociedade.[1] É a segunda maior causa de consultas a reumatologistas, logo após a osteoartrite (OA).[2]

Nos últimos anos, houve um crescimento substancial no entendimento da síndrome fibromiálgica e pesquisas mais recentes têm apontado origem neurogênica nos sintomas mais proeminentes do quadro. Alterações neuroquímicas no sistema nervoso central (SNC) associam-se à percepção ampliada de estímulos com consequente alodinia e hiperalgesia. Estudos apontam distúrbios no processamento da dor e as evidências sugerem que tanto as vias ascendentes como as vias descendentes operam de maneira anormal, o que resulta na amplificação central a estímulos dolorosos. Estudos de neuroimagem evidenciam francas aberrações no processamento de estímulos nociceptivos.[3] Níveis de diversos neurotransmissores envolvidos na inibição da dor (como serotonina, dopamina e norepinefrina) estão diminuídos, ao passo que os níveis de neuromoléculas que facilitam a transmissão da dor (substância P, bradicinina, glutamato, entre outros) estão elevados no fluido cerebroespinal de indivíduos com fibromialgia.[4]

Epidemiologia

Dentre os diversos estudos já publicados, em variados grupos étnicos, na população adulta, estima-se que a proporção de pacientes relatando sintomas que satisfaçam critérios para fibromialgia varia de 2 a 22%.[2] Acomete preferencialmente, mas não exclusivamente, mulheres, entre 35 e 60 anos de idade. Em mulheres com menos de 25 anos de idade, a prevalência da fibromialgia equivale à encontrada no gênero masculino, e sua prevalência se eleva no período do climatério e da menopausa. Estudos epidemiológicos em nosso meio demonstram que a fibromialgia acomete entre 2,5 e 4,4% da população.[5,6] Embora o quadro seja mais estudado em adultos, ele pode estar presente entre crianças e adolescentes, com frequência entre 1,2 e 6,2%, não havendo diferenças entre meninos e meninas, e, em 71% dos casos, há coincidência com fibromialgia materna.[7] A fibromialgia é considerada um quadro associado ao sedentarismo, dado confirmado em estudo realizado por Andary *et al.*, que demonstrou uma frequência de fibromialgia de apenas 0,15% entre atletas.[8]

Etiologia e fisiopatologia

No momento, não existe consenso quanto às causas específicas e patogênese da fibromialgia, porém é bastante evidente que a fibromialgia envolva uma complexa interação entre fatores biológicos e psicossociais.

Teorias a respeito da origem da fibromialgia têm sofrido modificações ao longo dos anos. Modelos quanto à origem periférica foram substituídos por modelos de acometimento do SNC e as hipóteses unicausais substituídas

por multicausais.

Por sua característica maior de dor musculoesquelética generalizada, durante muitos anos, a fibromialgia foi considerada como doença primária do sistema muscular, principalmente em consequência de estudo, no qual se demonstrou a presença de traves fibrosas com infiltrado inflamatório das fibras musculares, dando origem ao termo fibrosite. Tais achados não foram encontrados nos estudos subsequentes. O emprego de técnicas imuno-histoquímicas demonstrou atrofia muscular de fibras tipo II, presença de fibras reticulares, edema focal, aumento do conteúdo lipídico e do numero de mitocôndrias.[9] Essas alterações histológicas não diferem daquelas encontradas no sedentarismo, causado pela falta de condicionamento físico e inatividade.[10] Essas alterações são interpretadas como consequentes à redução da microcirculação local, que acarreta hipoxia das fibras musculares, que culmina com a redução do teor energético do tecido muscular.

Atualmente, acredita-se haver uma interação de fatores genéticos, ambientais, neuroendócrinos e neuropsicológicos, que acometem o sistema muscular, o processamento sensorial central, a regulação do sono e a função mental. Todas essas alterações parecem ser igualmente dependentes do contexto biopsicossocial do paciente.

Em seu entendimento mais recente, a fibromialgia é considerada como um quadro de ampliação da sensibilidade a estímulos sensitivos periféricos, como calor, corrente elétrica, pressão, e são interpretados pelo SNC como sensações desagradáveis, traduzidas pelo sintoma dor. O envolvimento do SNC é reforçado pela fadiga, pelos distúrbios do humor (depressão e ansiedade) e pelas alterações do sono encontradas na maioria dos pacientes.

Em condições normais, a percepção de dor envolve duas vias principais: as vias ascendente e descendente. Os nervos periféricos transmitem sinais sensórios, incluindo os nociceptivos, à medula espinal e, pela via ascendente, ocorre a transmissão para o cérebro, visando ao processamento do estímulo. Receptores especializados, os nociceptores são ativados por estímulos como temperatura, pressão, corrente elétrica ou impacto. As vias descendentes moduladoras enviam tanto sinais facilitadores como inibitórios a partir do cérebro para a medula espinal e periferia, de modo a ampliar ou a diminuir o impacto dos estímulos nociceptivos que atingem o cérebro. Os sinais dessas vias são mediados e propagados por diversos neurotransmissores como serotonina, norepinefrina, substância P etc. Alguns autores descrevem a fibromialgia como distúrbio do controle da intensidade sensorial visto que muitos pacientes exibem baixos limiares, ou hipersensibilidade, não somente à dor, mas também a outros estímulos sensitivos como barulho, pressão, temperatura, odores e luz. A diminuição de fluxo cerebral em áreas do cérebro envolvidas no controle da dor, como tálamo, núcleo caudado e teto pontino, pode colaborar com a percepção amplificada das sensações, sobretudo a dolorosa.[11]

Pacientes com fibromialgia apresentam diminuição dos níveis de serotonina no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR). A associação entre deficiência de serotonina e depressão já é bem estabelecida. Além de modular o humor, a serotonina tem importante papel nas fases III e IV do sono *nonrapid eye movement* (NREM) e no limiar de dor. Pacientes com fibromialgia também apresentam diminuição dos níveis de norepinefrina e dopamina no LCR. Tanto a serotonina como a dopamina e a norepinefrina têm ação antinoceptiva principalmente das vias descendentes supramedulares. Os níveis da substância algogênica P, glutamato, fator de crescimento de nervos e fator neurotrófico derivado do cérebro são responsáveis pelo aumento da percepção dolorosa, e encontram-se elevados no LCR ou no cérebro de pacientes com fibromialgia.[12] Tais alterações funcionais justificam o porquê de indivíduos com essa condição, ou seja, de sensibilização do SNC, não apresentarem boa resposta a terapias utilizadas em casos de dano ou de inflamação tecidual como os anti-inflamatórios não hormonais, opioides, infiltrações com corticosteroides ou procedimentos cirúrgicos.[13]

A fibromialgia tem sido associada a estresse crônico, e fatores físicos ou emocionais atuam como fatores predisponentes, desencadeadores ou perpetuadores.[14] Estudos recentes demonstram que personalidade perfeccionista, tão notável entre pacientes com fibromialgia, tem importante papel na manutenção dos níveis de estresse e dificuldade em lidar com problemas da vida diária e de saúde.[15]

Diversos estudos demonstraram que, na fibromialgia, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) apresenta uma resposta sustentada ao estresse, evidenciada principalmente por aumento do hormônio liberador de corticotropina (CRH). Tal alteração, provavelmente, deve-se à cronicidade da dor e às anormalidades nos mecanismos nociceptivos do SNC. Alterações do sistema neuroendócrino envolvendo o eixo HHA e o sistema nervoso autônomo (SNA) têm sido amplamente demonstradas.[16] A ideia de se estudar o eixo HHA surgiu a partir da observação da precipitação ou da exacerbação dos sintomas da fibromialgia em resposta a situações provocadoras de estresse. O eixo HHA e o SNA são os principais sistemas de resposta ao estresse. Nos pacientes com

fibromialgia, a função alterada do SNA pode ser responsável por parte dos sintomas nessa síndrome como a fadiga, a rigidez matinal, alguns dos distúrbios do sono, hipotensão ortostática, ansiedade, mãos frias, secura de mucosas e irritabilidade intestinal e vesical.[17] A disautonomia pode ser documentada pela análise espectral da atividade elétrica cardíaca, a qual demonstra um predomínio da atividade simpática caracterizada pela diminuição da variabilidade do intervalo RR eletrocardiográfica, principalmente no período noturno. Alterações na frequência cardíaca de repouso, hipotensão ortostática e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca apontam para distúrbios do SNA na apresentação da síndrome, o que sugere a presença de hiperatividade persistente.[17]

Manifestações clínicas e diagnósticos

O sintoma predominante da fibromialgia é a dor generalizada, de caráter crônico e persistente, que pode variar de intensidade para um mesmo paciente. A dor pode ser em pontada, peso ou queimação e os acometidos costumam utilizar termos dramáticos para expressar suas dores. É frequente ouvir, de diferentes pacientes, que eles se sentem como se todo o seu corpo estivesse "podre". Na descrição da dor e rigidez matinal, termos como "sinto como se um caminhão (ou ônibus, trem ou trator) tivesse passado pelo meu corpo" são muito utilizados. Com frequência, esses pacientes relatam que as dores pioram com a queda da temperatura, dias chuvosos, esforço físico ou estresse psicológico.

A fadiga física e mental pode ser encontrada em mais de 90% dos pacientes e, ocasionalmente, é a queixa principal. Grande parte dos pacientes apresenta importante distúrbio do sono caracterizado pelo sono não restaurador, manifesto pela sensação de se sentir cansado ao acordar.

A dor pode estar associada ou, em uma abordagem inicial, ser substituída por outras queixas subjetivas como parestesias dos quatro membros que não respeitam trajetos de nervos, inchaço difuso não identificável ao exame físico. Cefaleias, tonturas, síndrome do cólon irritável, palpitações e dispneia são outras manifestações clínicas que tanto podem ser relatadas espontaneamente, como serem afirmativas se questionadas de modo específico.

Geralmente, o exame físico é normal ou fornece poucos achados, a não ser pelo dolorimento difuso, que pode ser avaliado pela contagem dos *tender points* ou pela palpação digital de várias regiões do corpo. O exame físico (independentemente da contagem de *tender points*) permanece como o ponto-chave na avaliação de pacientes, indispensável para a determinação da hipersensibilidade dolorosa, assim como no auxílio de diagnósticos diferenciais e comorbidades. Durante o exame físico, as articulações devem ser examinadas e pesquisadas quanto à presença de edema (sinovite), dolorimento, amplitude de movimentos e crepitação. Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de geradores periféricos de dor (artrite reumatoide, osteoartrose, tendinopatias). Fraqueza e força muscular precisam ser objetivamente pesquisadas. O achado de outras afecções evocadoras de dor não exclui, nem elimina o diagnóstico de fibromialgia. Essas afecções devem ser abordadas individualmente, já que a presença de outra afecção não exclui o diagnóstico de fibromialgia.

Um dos achados mais típicos durante o exame físico desses pacientes é o padrão postural flexor típico. Doze dos dezoito *tender points* padronizados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para a caracterização da fibromialgia se localizam em músculos eretores e outros dois, em articulações esternais, estruturas sobrecarregadas na posição fletida. Elert *et al.*[18] verificaram, eletromiograficamente, que indivíduos com fibromialgia têm tendência a apresentar maior tensão em músculos posturais como o trapézio e o infraespinal, e menor resposta durante atividades dinâmicas quando comparados com controles livres de dor. Embora os *tender points* representem sensibilidade aumentada, não há evidência de que os tecidos dolorosos sejam histológica ou funcionalmente anormais.[19]

Seguindo-se a recomendação do ACR, os critérios de classificação para a síndrome da fibromialgia são: presença de dor difusa pelo corpo (acima e abaixo da cintura, do lado direito e esquerdo do corpo) por mais de 3 meses e a detecção de onze pontos dolorosos à palpação (de um conjunto de dezoito preestabelecidos) (Figura 109.1), os *tender points*.[20] Esses critérios do ACR, propostos em 1990, possuem uma sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,18%, e têm sido utilizados em centenas de estudos clínicos. Deve-se aplicar a esses locais uma pressão de, aproximadamente, 4 kg/cm^2 e, a partir daí, indivíduos normais passam a indicar se o local é doloroso. Indivíduos com fibromialgia apontam dor com pressões bem menores que as toleradas por indivíduos normais. Em termos práticos, para se determinar a presença do *tender point* por palpação digital que equivalha aos 4 kg/cm^2, deve-se aplicar uma força de pressão digital suficiente para que o leito ungueal do examinador se torne branco.

Muitos profissionais da saúde acham o exame manual dos *tender points* útil para a confirmação do dolorimento difuso e para maior confiança no diagnóstico. Por outro lado, os critérios classificatórios do ACR têm sido criticados por sua falha em reconhecer a presença de sintomas associados e que necessitam ser mensurados e abordados para melhor manejo do quadro clínico.[21]

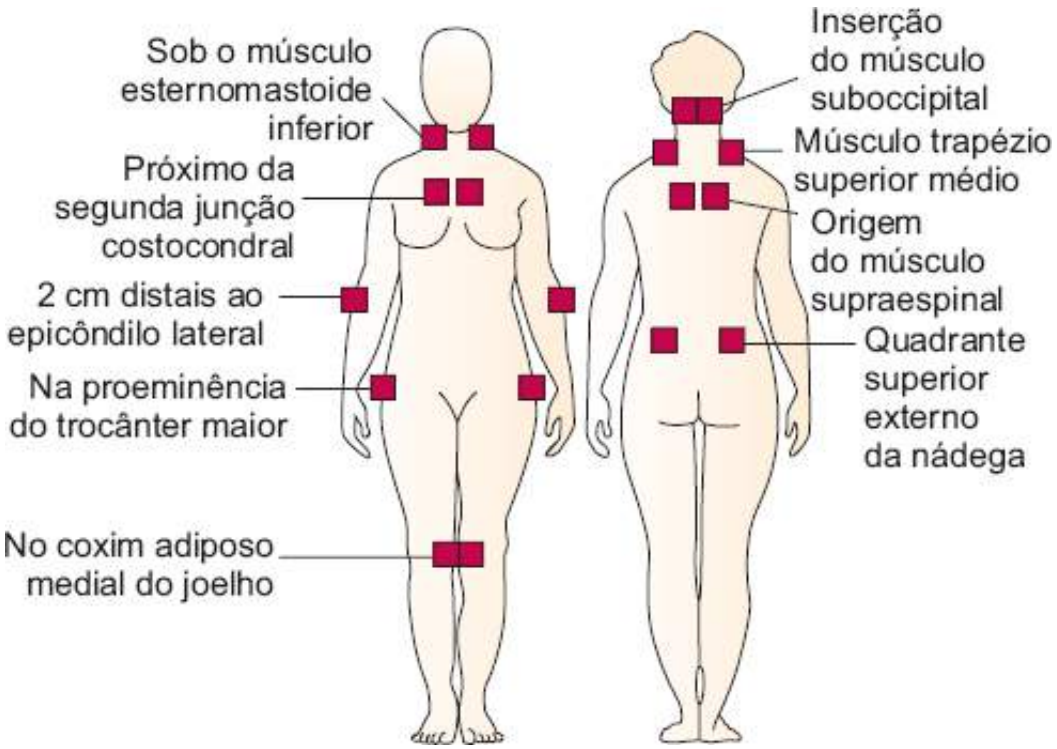

Figura 109.1 Localização dos pontos sensíveis.

Dessa maneira, e como alternativa aos critérios classificatórios do ACR, Wolfe *et al.*,[22] recentemente, propuseram critérios clínicos diagnósticos para a fibromialgia, os quais não dependem da contagem dos *tender points*. O critério proposto leva em conta não somente a dor, mas também outros sintomas relacionados com a fibromialgia e tem como pretensão avaliar a gravidade desses sintomas. Desse modo, utilizam o índice de dor generalizada (IDG) e uma escala de gravidade de sintomas (EGS) que contém os itens: de fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos e somáticos. Para a determinação do índice de dor generalizada, solicita-se ao paciente que relate o local de qualquer dor que tenha sentido durante a última semana em dezenove áreas, incluindo ombros, braços, quadris, pernas, mandíbula, peito, abdome, costas e pescoço. A escala de gravidade leva em conta a intensidade dos sintomas na última semana, que são graduados por uma escala de zero a três, na qual zero corresponde a ausente; uma, a sintomas leves ou intermitentes; dois, em grau moderado ou frequentemente presente e três, grave e contínuo. O paciente preenche os critérios de fibromialgia quando apresenta sintomas por mais de 3 meses, com IDG e EGS > 5 ou IDG de 3 a 6 e EGS > 9, e não possui outra doença que explique a dor. Pesquisas visando à determinação da utilidade clínica desse critério proposto estão em andamento. A grande crítica que se faz a esses novos critérios é a não necessidade de exame clínico do paciente para o diagnóstico de fibromialgia; por outro lado, tais critérios podem ser úteis em estudos epidemiológicos, por intermédio da aplicação de questionários, sem a necessidade da presença física do médico ou do sujeito em estudo.

Exames laboratoriais e radiológicos não são necessários para o estabelecimento do diagnóstico de fibromialgia. Esses e outros testes diagnósticos somente são indicados para avaliar outros diagnósticos em potencial, incluindo comorbidades que, frequentemente, cursam associadamente à fibromialgia.

Manifestações clínicas associadas

Embora a fibromialgia seja uma afecção dolorosa crônica, por vezes os pacientes podem, em uma primeira abordagem, apresentar uma variedade de sintomas vagos, que incluem parestesias, sensação subjetiva de edema de extremidades, alterações cognitivas como dificuldade de concentração e raciocínio (*fibro fog*), tontura, sensação de desmaio iminente, perda de memória, dores de cabeça (tanto tensional como enxaquecosa), dispneia com dificuldade para "deixar o ar entrar" (respiração suspirosa), palpitações, ansiedade, humor deprimido e

irritabilidade.[23] Nessa ocasião, somente um bom interrogatório médico poderá direcionar a investigação clínica. As manifestações clínicas associadas são: bruxismo, bexiga irritável, enxaqueca, alterações psicológicas, dor generalizada, pontos sensíveis (*tender points*), disfunção cognitiva, hipotensão ortostática, dores de cabeça, retenção de líquidos, fenômeno do tipo de Raynaud, cólon irritável, fadiga, parestesias e distúrbios do sono.

Síndromes disfuncionais, que causam dor em órgãos ou regiões específicas, também são frequentes nesses pacientes, como dor precordial atípica, "bruxismo" ou trismo com disfunção da articulação temporomandibular, dor de parede abdominal sugestiva de cólon irritável, dor pélvica e sintomas urinários como aumento da frequência ou urgência miccional, sugestivos de síndrome uretral feminina ou cistite intersticial.[24]

No caso das síndromes dolorosas como OA, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, artrite psoriática, entre outras, estas podem associar-se à fibromialgia e, muitas vezes, sintomas apresentados pelos pacientes podem ser agravados por essa última, o que exige conduta clínica diferenciada daquelas rotineiramente utilizadas para o controle da atividade inflamatória da doença de base.

Por outro lado, existem quadros sistêmicos com sintomas semelhantes, e que, obrigatoriamente, devem ser distinguidos da fibromialgia, exatamente por apresentarem abordagem terapêutica diferenciada. São esses, principalmente, o hiperparatireoidismo, a polimialgia reumática, a dermato/polimiosite, o parkinsonismo, a hipopotassemia, assim como o uso de determinados fármacos (estatinas, bloqueadores H_2, corticosteroides) ou substâncias ilícitas (cocaína e cânabis).

Portanto, face à complexidade de pacientes que potencialmente apresentem quadro compatível com o diagnóstico de fibromialgia, além da anamnese cuidadosa e do exame físico detalhado, é interessante solicitar alguns exames laboratoriais, como provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C reativa, entre outros), dosagem dos hormônios tireoidianos, avaliação do metabolismo ósseo com a dosagem de cálcio, 25-OH vitamina D3, paratormônio, dosagem de potássio sérico (principalmente quando o paciente faz uso de diuréticos) e, caso durante o exame físico seja detectada patente fraqueza muscular, a dosagem sérica de creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase. Descreve-se a associação da síndrome fibromiálgica e algumas doenças infecciosas, principalmente hepatite C, parvovirose, AIDS e doença de Lyme; por vezes, é conveniente que elas sejam investigadas.

É importante que se mantenha em mente que a fibromialgia afeta todos os aspectos do funcionamento físico diário. Mulheres com fibromialgia consistentemente apresentam as menores pontuações entre as avaliações de qualidade de vida quando comparadas com mulheres com artrite reumatoide, OA, doença pulmonar obstrutiva crônica, ou diabetes melito insulinodependente.[25] Desse modo, o estabelecimento do diagnóstico de fibromialgia é o componente essencial para o sucesso da abordagem terapêutica. Esses indivíduos se apresentam com quadros de dores crônicas e outros distúrbios e sintomas limitantes, por longos períodos de tempo. Uma vez que seus amplos e variados sintomas são reconhecidos e o diagnóstico confirmado, ocorre ampla aceitação e apreciação por parte dos acometidos.[26] Estudos demonstram que esses indivíduos passam a utilizar menos os recursos de saúde, e ocorre significante diminuição de absenteísmo no trabalho.[27]

Embora a fibromialgia seja frequentemente encontrada na clínica diária, e esses pacientes não apresentem anormalidades óbvias ao exame clínico ou laboratorial, essa síndrome preenche, perfeitamente, a definição de que a ausência de anormalidades objetivas não define saúde ou bem-estar.

A fibromialgia como doença reforça a necessidade do diálogo com o paciente, a importância de um bom exame físico e a solicitação de exames subsidiários criteriosos, para complementar o diagnóstico, e não para substituir a avaliação criteriosa do adoentado. Interessantemente, em tempos de alta tecnologia, tudo quanto se requer para o diagnóstico de fibromialgia é despender tempo adequado e suficiente com o paciente.

Distúrbios do sono

Os prevalentes distúrbios do sono encontrados na fibromialgia merecem destaque. Moldofsky foi o primeiro a demonstrar que a fragmentação do sono, em condições experimentais, induzida por estímulos sonoros, induz o aparecimento de sintomas semelhantes aos de fibromialgia em adultos jovens sedentários, mas não em atletas bem treinados.[28] As queixas de alterações do sono estão relacionadas com características polissonográficas. Estas demonstram redução da eficiência do sono que se caracteriza por aumento do número de microdespertares, diminuição da quantidade do sono de ondas lentas, principalmente pela intrusão anormal de ondas alfa nas fases de

sono profundo do sono NREM, caracterizando o padrão alfadelta de sono. Nos distúrbios do sono, o padrão alfadelta, embora não seja específico de fibromialgia, é observado em até 90% dos pacientes. Estudos demonstram uma correlação positiva entre a quantidade de ondas alfa, durante o sono de ondas lentas, e a queixa de sono não restaurador, e deste último com as queixas dolorosas.

As principais alterações relacionadas com os distúrbios do sono são: dificuldade para iniciar o sono, sono interrompido, despertares precoces e maior necessidade de utilização de medicamentos para a indução do sono.[29]

Tratamento

Diferentes abordagens podem ser utilizadas no alívio de sintomas e na melhora da qualidade de vida de pacientes com fibromialgia, tanto no que diz respeito ao arsenal medicamentoso como nos recursos não medicamentosos. A adoção de medidas que levem em conta as peculiaridades de cada paciente é fator determinante para a eficácia do tratamento.

Antes da prescrição ou da recomendação de qualquer tratamento, cabe ao médico não só promover trabalho educativo, esclarecendo a natureza do quadro e confirmando que ele não acarreta incapacidade física ou deformidades, como também estimular o paciente a procurar identificar os principais fatores precipitantes e perpetuadores de suas crises de piora da dor.

Cabe também ao médico orientar seu paciente quanto a métodos para minimização da dor, seja pelo uso de medicamentos, seja pela adoção de métodos alternativos, visto que, raramente, uma única modalidade de tratamento é suficiente para a solução de todos os sintomas da fibromialgia. Recentemente, a Sociedade Brasileira de Reumatologia elaborou um consenso sobre o tratamento da fibromialgia após realizar reunião e ampla discussão sobre o assunto, da qual participaram tanto reumatologistas, como especialistas de outras áreas médicas com conhecimento dessa síndrome.[30]

Tratamento medicamentoso

O uso de analgésicos comuns, como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE), não é efetivo no tratamento de sensibilização central, mas esses fármacos têm importante papel no manuseio de alguns geradores de dor periférica como na OA, bursites, degeneração discal, artrites inflamatórias, entre outros, casos em que seu uso deve ser indicado.[31]

Alguns autores defendem o uso de analgésicos opioides desde que restrito aos períodos de exacerbação da dor.[32] Harris *et al.*[33] demonstraram evidências de diminuição da disponibilidade de receptores opioides na fibrimialgia, talvez secundariamente ao aumento da ocupação dos receptores opioides, visto os elevados níveis de opioide endógeno encontrado na fibromialgia. Isso justificaria a baixa eficácia desses medicamentos no quadro álgico desses pacientes. Ressalte-se, porém, que opioides são uma boa opção no tratamento pós-operatório de fibromiálgicos.[34]

Antidepressivos

De todos os tratamentos farmacológicos, os antidepressivos são os que mais têm sido avaliados. Os antidepressivos tricíclicos e seus derivados, os inibidores de recaptação de serotonina, bem como os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina, constituem os fármacos mais frequentemente prescritos para o tratamento da síndrome. O uso de antidepressivos na fibromialgia advém da experiência prévia do uso desses medicamentos no tratamento de quadros de dor crônica. Tais medicamentos têm ação antinociceptiva nas vias descendentes da medula espinal, a partir da inibição da recaptação das monoaminas, principalmente serotonina e norepinefrina, ou pela inibição de sua degradação.[35]

Os antidepressivos estão associados aos seguintes sintomas: melhora da dor, depressão, fadiga, distúrbios do sono e qualidade de vida de pacientes com fibromialgia.[36]

Dentre os compostos tricíclicos, a amitriptilina em doses que não ultrapassam 50 mg/dia mostrou-se efetiva no tratamento de sintomas como dor, fadiga e melhora do sono. Possui efeito anticolinérgico que, por vezes, limita sua utilização. Os antidepressivos tricíclicos possuem grau de recomendação A e nível de evidência Ib no tratamento da fibromialgia.[37] Fármacos que agem na recaptação de serotonina como a fluoxetina, o citalopram e a paroxetina têm

sido utilizados com resposta favorável, assim como os antidepressivos com ação dual na recaptação de serotonina e de norepinefrina, como a duloxetina e a milnaciprana.[36] Tanto a duloxetina como a milnaciprana são fármacos aprovados pela Food Drug Administration (FDA) para tratamento da fibromialgia.

Relaxantes musculares

Dentre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina apresenta especial destaque, pois sua estrutura e ação são semelhantes às dos antidepressivos tricíclicos, associadas à sua ação miorrelaxante em nível do tronco e da medula espinal por inibição do potencial eferente para os músculos esqueléticos. Além disso, quando utilizada em doses baixas, melhora o padrão de sono na fibromialgia.[38] A tizanidina reduz os níveis da substância P algogênica no LCR, induzindo diminuição da dor e da sensibilidade dolorosa.[39]

Hipnóticos

Os hipnóticos têm a propriedade de bloquear o reflexo nociceptivo espinal e de diminuir o potencial evocado somatossensorial primário que modula a percepção da dor. Por outro lado, apresentam potencial para acarretar dependência química, o que torna seu uso restrito a curtos intervalos. Os hipnóticos da classe dos benzodiazepínicos atuam como sedativo, anticonvulsivante, ansiolítico e possuem potente ação miorrelaxante; o alprazolam pode ser utilizado nas fases iniciais do tratamento da fibromialgia, por seu importante efeito ansiolítico. Dentre os hipnóticos não diazepínicos, o zolpidem e o zoplicone podem ser utilizados para alívio dos distúrbios do sono.[30]

Anticonvulsivantes

A pregabalina e a gabapentina, medicamentos primariamente utilizados como anticonvulsivantes e para controle da dor neuropática, mostraram-se benéficos na redução da dor e na melhora do padrão de sono em situações de dores crônicas como na fibromialgia. Esses dois fármacos exercem seu efeito tanto em SNC como periférico, pela redução da liberação de glutamato e da substância P algogênica nas vias ascendentes da medula, como pela diminuição da excitabilidade neurogênica por aumento da atividade GABA. Além disso, apresentam como principais efeitos colaterais tontura, sonolência e ganho de peso.

Tratamento não medicamentoso

Exercícios físicos

Pacientes com fibromialgia apresentam dificuldade em se manter ativos em função da percepção de que a atividade física pode ser geradora de dor.

Uma vez que o sedentarismo é um dos fatores mais prevalentes entre os indivíduos com fibromialgia, a abordagem terapêutica não farmacológica mais comum é a prescrição de exercícios físicos. Diversos estudos mostram evidências de que os pacientes com fibromialgia toleram a intervenção com ganho de condicionamento aeróbico e força muscular sem piorar os sintomas da doença. Além disso, os pacientes demonstraram melhora em parâmetros de dor, qualidade de vida medida por meio de diferentes instrumentos, humor e contagem de pontos sensíveis e diminuição dos sintomas fibromiálgicos.

Nessa categoria, os exercícios físicos têm eficácia comprovada. O condicionamento aeróbico foi a modalidade mais amplamente estudada e possui nível de evidência I, com grau A de recomendação.[40]Diversas modalidades podem ser sugeridas aos pacientes e tanto exercícios aquáticos como de solo apresentam resultados semelhantes. Os primeiros trabalhos com exercícios na fibromialgia se baseavam no condicionamento cardiovascular. Mais recentemente, reconhece-se que mesmo exercícios de alongamento ou relaxamento, treinamento de força, ou mesmo uma simples caminhada possuem efeito benéfico no tratamento da fibromialgia, desde que os treinamentos sejam individualizados e respeitem a limitação e as preferências de cada paciente.

Programas de exercícios físicos para pacientes com fibromialgia incluem atividades aeróbicas, de alongamento e fortalecimento muscular.[41] O condicionamento cardiovascular com exercícios aeróbicos em pacientes com fibromialgia não apenas é capaz de melhorar a condição cardiovascular, mas também de induzir melhoras significativas nos parâmetros de dor.[42]

No que diz respeito à prescrição de exercícios físicos, dá-se preferência para a introdução de exercícios suaves e progressivos de alongamento muscular, seguidos por sessões de relaxamento, incluindo trabalho de conscientização postural e corporal. O início de exercícios aeróbicos é orientado no sentido de começar com exercícios de baixo impacto; assim, evitam-se as contrações musculares excêntricas. A intensidade dos exercícios deve ser aumentada lenta e gradativamente. Enfatiza-se aos pacientes que seus exercícios fazem parte do arsenal terapêutico e são até mais necessários que os medicamentos. Uma vez que os pacientes se conscientizam disso e passam a aceitar tal proposta, há notável adesão às orientações fornecidas.

Trabalho postural e de alinhamento corporal podem ser úteis na fibromialgia. As prescrições posturais, geralmente, enfocam treinos de alongamento ou força sem a adição de carga (p. ex., contração muscular isométrica). Posturas perpetuadoras de dores são comuns na fibromialgia e incluem o encurtamento do pescoço e dos músculos dorsais superiores com o paciente assumindo um adiantamento da cabeça e postura encurvada.[43]

A grande variedade de exercícios benéficos existentes no tratamento de pacientes com fibromialgia demonstra o importante papel que estes desempenham na melhora da qualidade de vida, especialmente quando são respeitados os limites de dor e esforço. Se alcançada a aderência ao programa de exercícios, os ganhos podem ser consideráveis em longo prazo.

Tratamento não convencional

A necessidade de buscar novas abordagens terapêuticas no tratamento da fibromialgia levou inúmeros pesquisadores a verificar as mais variadas opções. Os tratamentos propostos são numerosos e diversos, e vão desde balnearoterapia a terapia com *laser* de baixa energia. No entanto, os estudos intervencionais, frequentemente, apresentam deficiências não só no delineamento, como também na pequena casuística, falta de padronização na aferição dos resultados, o que acarreta observações conflitantes.

Estratégias como massagens, banhos quentes, acupuntura, ioga, musicoterapia, dança, entre outras, apesar de não apresentarem evidência científica de eficácia, também podem ser sugeridas aos pacientes como meio de integração e socialização desses pacientes com resultados animadores. Essas modalidades se encaixam melhor na categoria de terapias alternativas complementares.

A importância de se estudarem essas abordagens complementares é a popularidade que têm ante o público com fibromialgia. Em estudo recente realizado nos EUA, ressaltou-se que 91% dos pacientes com fibromialgia naquele país recorrem a alguma terapia complementar ou alternativa.[44]

Acupuntura

Embora existam na literatura médica diversos trabalhos sobre o uso de acupuntura na abordagem terapêutica da fibromialgia, os resultados são bastante conflitantes. Uma revisão sistemática sobre o uso de acupuntura identificou somente cinco estudos de qualidade. Três destes demonstraram efeitos benéficos, mas de curta duração, e, em dois, não houve benefício. Embora a acupuntura possa oferecer alívio da dor de curta duração, e, individualmente, possa ser um recurso terapêutico, não há nível de evidência que subsidie sua recomendação.[45]

Massoterapia

A massagem é considerada um recurso eficaz em várias publicações, com resultados que mostram reduções significativas nos níveis de dor e depressão, além da diminuição no uso de analgésicos pelos pacientes submetidos a esse tipo de abordagem. No que diz respeito especificamente à dor, a massagem pode ser um fator de analgesia imediata. A resposta de relaxamento promovida pela massagem suave, provavelmente, tem ação sobre mecanismos de modulação suprassegmentar da dor associados à secreção de peptídios opioides endógenos.

Medidas educacionais

Há dados que suportam a hipótese de que pacientes com fibromialgia podem apresentar um quadro sintomático mais brando se mantiverem relações socioafetivas estáveis e harmônicas, bem como se puderem ter um papel ativo e produtivo na sociedade. Constatou-se que mulheres com fibromialgia empregadas, ainda que sujeitas a estresse ocupacional, relatam menores escores de dor e fadiga e melhor *status* funcional que as desempregadas. Consideram-se esses dados relevantes para desencorajar o afastamento da atividade produtiva, reforçando que não

se deve ignorar aspectos psicossociais da fibromialgia.[46]

A alteração de sono é importante tópico a ser discutido com o paciente. Medidas básicas de higiene do sono devem ser orientadas. Cita-se como exemplo instruir ao paciente que mantenha uma rotina no que diz respeito a fixar o horário para ir dormir e acordar, manter o quarto adequadamente ventilado e escuro, não fazer uso de bebidas cafeinadas e evitar exercícios vigorosos próximo da hora de dormir. Tudo isso pode causar estimulação e dificultar o sono.

Psicoterapia de apoio pode ser necessária, em alguns casos, já que pacientes com fibromialgia demonstram baixos graus de satisfação em suas relações familiares, profissionais, recreacionais, cívicas e em seu círculo de amizade, o que demonstra, nitidamente, a influência de sua doença em suas atividades sociais. Programa reeducacional deve enfatizar ao paciente a sua responsabilidade e participação ativa no controle de seus sintomas e eles devem ser estimulados a redescobrir aspectos de suas vidas que lhes tragam satisfações pessoais.

Outro ponto importante a ser esclarecido é que a fibromialgia não é puramente um diagnóstico psicológico. Existem anormalidades na percepção da dor, e é importante que os pacientes e terapeutas entendam esse contexto. Isso não quer dizer que os fatores psicológicos não sejam importantes; eles o são em todas as condições crônicas, mas os pacientes necessitam tomar conhecimento de que fibromialgia não é um diagnóstico psicológico. Esta é uma informação bastante útil.

Esclarecer que fibromialgia não é uma afecção que acarreta deformidades ou incapacidades como a artrite reumatoide ou a esclerose múltipla também é de auxílio ao paciente que se sente incapacitado por seus sintomas álgicos. Não é necessário minimizar ou ignorar os sintomas da fibromialgia, mas, como essa síndrome não é uma afecção deformante ou fisicamente incapacitante, é importante salientar esse aspecto positivo. Como muitas outras condições, principalmente da área da reumatologia, ela nem sempre é curável, mas pode ser administrada. E, como em tantas outras doenças crônicas, os pacientes devem enfocar o bem-estar e necessitam participar ativamente do tratamento.

Por fim, é importante ressaltar que, independentemente da modalidade de tratamento selecionada, a participação ativa e a colaboração do paciente é fator essencial para o sucesso terapêutico da síndrome da fibromialgia. Orientação, educação com informações sobre o quadro, assim como a mudança de atitude frente à doença é estratégia importante para o sucesso de qualquer das terapias que possam ser empregadas.

Capítulo 110

Síndrome Dolorosa Miofascial

Marta Imamura e Satiko Tomikawa Imamura

Introdução

A dor do aparelho locomotor representa o maior componente de incapacidade na prática médica geral. Cerca de 23 milhões de pessoas, ou seja, 10% da população americana apresentam uma ou mais doenças no aparelho locomotor, que afetam as estruturas e as funções articulares, musculares, ligamentares, ósseas e tendíneas. Além disso, distúrbios nesse aparelho representam um obstáculo frequente na reabilitação funcional de vários doentes incapacitados por artrites, discopatias, radiculopatias, lesões de partes moles, bursites, medicina esportiva, dentre outras condições clínicas. Constituem a principal causa de incapacidade na população ativa e estão entre as principais causas de incapacidade em outras faixas etárias. O custo total anual estimado é de 65 bilhões de dólares. Essas cifras representam o segundo maior gasto da saúde, inferior apenas aos distúrbios do aparelho circulatório.

A dor do aparelho locomotor inclui uma variedade de entidades clínicas nosológicas de várias etiologias, como dor muscular de causa indeterminável, lesões ligamentares, desuso, inflamação de diferentes tecidos de partes moles, incluindo músculos, ligamentos, bursas e tendões. A osteoartrose, as diversas formas de artrite, assim como as condições neurológicas, tais como a doença discal degenerativa, com ou sem radiculopatia, também fazem parte desse diagnóstico.

O músculo esquelético é o tecido mais exuberante no corpo humano, e corresponde a 40 a 50% do peso total de um adulto.[1,2] O corpo humano apresenta mais de 200 pares de músculos, totalizando mais de 400 músculos.[1] Cada um destes pode ser acometido pela síndrome dolorosa miofascial (SDM). Apesar desses dados, de modo geral, pouca atenção é dada ao tecido muscular como agente etiológico de dor e disfunção no aparelho locomotor. Estas se concentram, primariamente, nos tecidos articulares, ósseo, ligamentares, nervoso e bursas, apesar de a estrutura muscular contrátil ser o alvo primário das disfunções nas atividades de vida diária, prática e esportiva.

A primeira descrição da SDM data de 1843, quando Froiep relatou a existência de estruturas dolorosas com aparência de corda de violão nos músculos de doentes reumáticos. No início do século 20, Gowers utilizou o termo fibrosite para descrever áreas localizadas de dolorimento e endurecimento muscular. Durante a Primeira Guerra Mundial, Schade relatou que o endurecimento muscular persiste durante anestesia profunda e, em alguns casos, após a morte, até ser mascarada pela rigidez cadavérica. Anos mais tarde, esse mesmo autor introduziu o termo miogelose, sugerindo o aumento localizado na viscosidade do coloide muscular. Em 1921, Lange e Eversbusch empregaram o termo *muskelhärten* para descrever pontos de dolorimento em regiões de endurecimento palpável nos músculos esqueléticos. Mais tarde, seu discípulo publicou um livro-texto intitulado *Miogelose*, relacionando áreas de dolorimento muscular com o fenômeno de miogelose descrito por Schade. Descreveu, ainda, seu histórico e suas bases experimentais. Em 1938, Kellgren evidenciou a especificidade dos padrões de dor referida originada de tecidos musculares e ligamentares pela injeção de solução salina.[3] Clínicos de diversas partes no mundo publicaram relatos de casos com o mesmo padrão: endurecimento em forma de banda contendo nódulo palpável, um ponto localizado muito doloroso no interior da banda, reprodução da queixa de dor referida do doente pela compressão digital do ponto e alívio da dor pela massagem local ou injeção do ponto de dolorimento.

Anos mais tarde, Good utilizou os termos *pontos miálgicos*, *nódulos tendíneos em músculos*, que apresentam um padrão particular de dor referida, descrevendo o sinal do pulo.[4] Esse autor utilizou, ainda, os termos *mialgia idiopática*, *mialgia reumática* e *reumatismo não articular* para descrever o quadro. Apenas em 1952 Travell e Rinzler descreveram vários padrões de dor referida, causada por dor miofascial, em mais de 30 músculos.[5]

Conceito

A SDM é uma entidade clínica de dor em tecidos moles, do tipo regional, que acomete o músculo esquelético e as fáscias musculares, associada à: dor local e referida; à existência de sintomas sensitivos, motores e neurovegetativos, e a sinais causados por um ou mais pontos-gatilho miofasciais. Caracteriza-se por bandas de tensão musculares e pontos dolorosos em seu interior. As bandas de tensão são um conjunto de fibras musculares, dentro dos limites do músculo, que se contraem. Desse modo, tais fibras, além de dolorosas, apresentam consistência aumentada à palpação. O tecido muscular ao redor da banda tensa apresenta tônus normal. Ao longo dessa banda, constatam-se áreas localizadas de dolorimento muscular profundo à palpação, que podem ser de dois tipos: ponto de dolorimento e ponto-gatilho. O ponto-gatilho recebe essa nomenclatura porque sua palpação provoca dor a distância. As zonas de dor referida encontram-se em locais predeterminados e previsíveis. Já a palpação dos pontos de dolorimento desencadeia, ao contrário, apenas dor local. A palpação digital sobre o ponto-gatilho ou sobre o ponto de dolorimento reproduz o quadro doloroso. Interessante notar que o espasmo muscular também é diagnosticado por dor e por aumento da consistência muscular à palpação. Entretanto, esses achados se estendem por todo o músculo e não se limitam, apenas, a um grupo de fibras musculares, como nas bandas de tensão.

A última versão da força-tarefa sobre taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor afirma que a SDM pode ocorrer em qualquer músculo esquelético, apresenta dor referida, dolorimento local e referido, além de tecido muscular tenso e encurtado. Pode acometer qualquer doente com dor crônica, de qualquer etiologia, tanto como causa primária de nocicepção, quanto em associação a outras condições dolorosas.[6]

A SDM pode permanecer não diagnosticada ou não detectada se o clínico for incapaz de identificar a existência dos pontos-gatilho miofasciais.[1,6,7] O mesmo ocorre se tais pontos não forem ativamente procurados. A falta de diagnóstico, assim como o tratamento inadequado dessa entidade, pode ser a causa da falha de várias abordagens terapêuticas.[8] Acredita-se que a SDM esteja presente na grande maioria dos doentes com dor crônica, seja como fator primário, seja como um dos componentes da sensibilização central. Na vigência de tratamento inadequado, a SDM tende a espalhar-se para outros músculos adicionais, denominados satélites.[1] Pode, também, desenvolver dor crônica complexa, resultando em doentes física e psicologicamente afetados.

Epidemiologia

A SDM é extremamente comum. Em algum período da vida, qualquer pessoa pode desenvolvê-la.[1] A sua prevalência na população geral é, entretanto, desconhecida. Isso ocorre porque os critérios diagnósticos são clínicos e exigem treinamento específico em palpação muscular para a identificação dos pontos de dolorimento e gatilho.[1,9] O estado de latência ou de atividade do ponto-gatilho é dinâmico e pode variar, dependendo do grau de sensibilização, de cronicidade do quadro e até mesmo da população examinada.[1] Além da variação na habilidade diagnóstica dos examinadores, não há critérios padronizados para o diagnóstico dos pontos-gatilho. Exames complementares e de imagem não detectam os pontos de dolorimento ou gatilho, o que também dificulta o diagnóstico.

Estudo realizado na Universidade da Califórnia revela que 9,3% de 172 doentes avaliados em clínica de medicina interna apresentam diagnóstico de SDM, a principal causa isolada de dor em consulta médica. Dos 172 doentes, 54 apresentam queixas dolorosas;[7] destes, 16 (30%) com diagnóstico de SDM. Esses dados sugerem que a SDM possa ser causa importante de queixas dolorosas na clínica médica. Do mesmo modo, é diagnosticada como causa álgica importante em clínicas de dor (93% de 96 doentes), odontológicas, ortopédicas, reumatológicas, fisiátricas, de clínica médica, ginecológicas, neurológicas, pediátricas, gastrenterológicas, proctológicas e cardiológicas.[5,7,10]

O papel da SDM é reconhecido na gênese da dor crônica em pacientes com lombalgia e cervicalgia, síndrome complexa de dor regional, lesões osteomusculares relacionadas com o trabalho, síndrome pós-laminectomia, dor abdominal e pélvica de origem desconhecida, distúrbios da articulação temporomandibular, cefaleia, dor facial atípica e no coto de amputação, além de dor crônica no quadril, incluindo a decorrente de osteoartrose.[8]

Etiopatogenia

Ao se considerar a SDM como manifestação da sensibilização espinal segmentar, qualquer estímulo

nociceptivo, seja somático, seja visceral, pode desencadeá-la. Desse modo, pode estar associada a fenômenos artríticos, traumáticos, degenerativos, neuropáticos e, até mesmo, viscerais. Quando ocorre de maneira isolada, a SDM primária pode ser causada por fenômenos de sobrecarga muscular aguda, traumatismos ou microtraumatismos de repetição sobre as estruturas do aparelho locomotor. O excesso do uso (assim como a permanência do músculo em posição biomecânica desfavorável, seja em encurtamento, seja em estiramento prolongado), a isquemia muscular e a radiculopatia podem ativar o ponto de dolorimento. Doenças articulares, viscerais e o estresse emocional também podem ativar os pontos.

A ativação de nociceptores musculares pode ocorrer em virtude de lesão direta aguda ou de sobrecarga repetida e persistente. Trabalhadores que realizam exercício vigoroso diário, durante o trabalho, apresentam menor probabilidade de desenvolver pontos-gatilho ativos que os que realizam atividade sedentária e episódios de atividade física exagerada.[1]

Fisiopatologia

Acredita-se que mecanismos locais de isquemia tissular e redução da oferta local de oxigênio estejam envolvidos na gênese da SDM.[11,12] O traumatismo ou a sobrecarga muscular iniciam o processo de sensibilização por meio da liberação de substâncias químicas com propriedades vasoativas no ambiente tecidual (bradicinina, prostaglandinas, radicais ácidos e histamina). Em decorrência de sua atividade vasoativa, essas substâncias promovem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, o que resulta em edema local. Além disso, de maneira simultânea, ativam os nociceptores musculares.[1] A sensibilização periférica dos nociceptores é a provável causa do dolorimento local à compressão do ponto-gatilho.[1] O aumento da atividade neuronal dos nociceptores sensibilizados está associado à liberação retrógrada de neuropeptídios a partir das terminações nervosas livres (substância P, peptídio relacionado com o gene da calcitonina). Tais peptídios, em especial a substância P, também apresentam propriedades vasoativas que aumentam o edema local.

Shah *et al.* observam que os pontos-gatilho miofasciais ativos apresentam menor limiar de tolerância à pressão, quando comparados às pessoas sem dor ou que apresentem apenas pontos-gatilho latentes.[13] Esses autores também demonstraram um ambiente tecidual bioquímico *in vivo* distinto do músculo. Os principais achados foram níveis elevados de substância P, peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), bradicinina, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-1 (IL-1), serotonina e norepinefrina nas proximidades do ponto-gatilho miofascial ativo no músculo trapézio superior, quando comparados aos pacientes com pontos latentes ou sem pontos-gatilho. Também encontraram redução significante do pH no ponto-gatilho ativo.

Na maioria dos casos, ocorre reparação da lesão muscular, com desaparecimento da dor e do dolorimento. Sob circunstâncias desfavoráveis, entretanto, o edema tecidual pode comprimir estruturas vasculares venosas.[14] A congestão venosa resultante reduz o aporte vascular ao tecido muscular lesionado, ocasionando isquemia localizada. Esta, por sua vez, induz a liberação de bradicinina, o que gera o círculo vicioso que mantém o edema e a sensibilização dos nociceptores. No músculo esquelético, a falência energética decorrente da isquemia prejudica o funcionamento da bomba de cálcio. Em condições normais, essa bomba transporta os íons cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático, o que possibilita o término da contração muscular voluntária. Se a função dessa bomba estiver comprometida, a concentração intracelular de cálcio mantém-se elevada.

Essa situação provoca a ativação mantida e contínua dos filamentos de actina e miosina. Apesar de não comprovado, sob essas condições, supõe-se que ocorra contratura muscular localizada. Esse pode ser um dos mecanismos geradores e mantenedores das bandas de tensão que contêm os pontos-gatilho ou de dolorimento. Além disso, a liberação de substâncias sensibilizantes no ambiente tecidual muscular pode desencadear disfunção na placa motora, o que provoca aumento excessivo na liberação de acetilcolina, com posterior aumento do ruído elétrico da placa motora, que causa a contração sustentada do sarcômero.[11,12] O aumento da demanda metabólica local associado à hipoxia tecidual promove a liberação de mediadores químicos vasoativos e sensibilizantes que levam à sensibilização periférica.

Os estímulos dolorosos que ativam os nociceptores musculares trafegam até o corno posterior da medula espinal por meio de fibras nervosas de tipos III e IV. Do corno posterior ascendem para os centros suprassegmentares. Impulsos nociceptivos musculares alteram o padrão de resposta neuronal do corno posterior da medula espinal por períodos que podem exceder o dos estímulos dolorosos.

Diferentemente da dor aguda, a dor crônica e persistente não apresenta relação direta com a intensidade e a gravidade do estímulo nociceptivo, e, portanto, perde a sua função biológica de alerta para um dano tecidual.

Em razão do conhecimento incompleto da fisiopatologia da dor crônica, o tratamento específico para essa condição ainda não é adequado. O melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na plasticidade no sistema nervoso periférico (SNP) e no sistema nervoso central (SNC) evidencia que, frente a estímulos nociceptivos contínuos, ocorrem alterações que podem, por si mesmas, perpetuar o quadro doloroso, ocasionando a dor crônica.

Qualquer processo doloroso representa um complexo processo que envolve a interação de eventos neuroquímicos, neurotransmissores e receptores no SNP e SNC. Pesquisas recentes evidenciam a interação complexa de fenômenos de nocicepção periférica, sensibilização central e ativação do sistema nervoso neurovegetativo.[15,16]

Conceitos atuais da base fisiopatológica da síndrome dolorosa miofascial

A base fisiopatológica da dor no aparelho locomotor que se origina na periferia é a sensibilização de fibras nervosas. A sensibilização é resultado da reação das fibras nervosas a substâncias inflamatórias e irritativas, que são produtos da lesão celular local. Qualquer lesão à membrana celular inicia o processo da cascata inflamatória do ácido araquidônico que sensibiliza as fibras nervosas e causa dor espontânea e sensibilidade à compressão mecânica.

Sensibilizações periférica e central

Estímulos nociceptivos repetidos, oriundos de estruturas somáticas ou viscerais, geram um estado de facilitação dos SNP e SNC denominado sensibilizações periférica e central.[15,16] A sensibilização é o estado no qual o receptor periférico nociceptivo ou um neurônio central passa a responder a um determinado estímulo doloroso de modo mais intenso que em condições basais, ou passa a responder a estímulos aos quais são insensíveis em condições normais.[16] O fenômeno da sensibilização ocorre tanto no nível do nociceptor na periferia quanto no nível do neurônio de segunda ordem no corno posterior da medula espinal. Na periferia, qualquer lesão tecidual, como processo inflamatório, degenerativo ou traumático, pode converter um mecanoceptor de alto limiar, que em condições normais só responde a estímulos nociceptivos mecânicos, em um receptor que passa a responder a estímulos de menor intensidade, como se esses fossem dolorosos.

Já no SNC, os neurônios de segunda ordem, que fazem sinapse com os aferentes primários, também podem tornar-se hiperexcitáveis. Durante esse estado de excitação exagerada, os neurônios do corno posterior da medula espinal deflagram-se espontaneamente, o que gera a dor espontânea. Achados de déficit neurológico, como adormecimento, redução da sensibilidade discriminativa à pesquisa com agulha e hiporreflexia profunda, não demonstram correlação frequente a quadros dolorosos. Já os achados neurológicos de hiperatividade e irritabilidade estão presentes em áreas dolorosas. Estes consistem em formigamento, sensação de pinicadas e agulhadas, hiperalgesia à sensibilidade discriminativa (teste de picadas com alfinete), pinçamento e rolamento do tecido celular subcutâneo, pontos de dolorimento em músculos e aumento da condutância elétrica tegumentar, que reflete a disfunção do sistema nervoso neurovegetativo simpático.

Sensibilização segmentar espinal (SSE) é o estado da medula espinal que acontece como uma reação a um foco nociceptivo periférico que estimula o gânglio sensitivo de modo contínuo e é formado por meio de fibras nervosas sensibilizadas.[17–21] A SSE representa um estado de hiperatividade e facilitação. Este difunde o componente sensitivo do segmento espinal para as células do corno anterior da medula espinal, as quais controlam os músculos, e também para os centros simpáticos do sistema nervoso neurovegetativo localizados no nível espinal envolvido.

A sensibilização de fibras nervosas (SFN) manifesta-se, clinicamente, pela hiperalgesia e pela alodinia mecânica. A alodinia é a alteração sensitiva na qual estímulos, como a pressão ou o leve tato, que em circunstâncias normais não causam dor, tornam-se dolorosos. A hiperalgesia caracteriza-se por estímulos dolorosos, como a picada ou o arranhão, que passam a causar uma reação muito mais dolorosa que a observada em circunstâncias normais. O grau de sensibilização determinará se a dor está espontaneamente presente ou se é deflagrada por atividade moderada ou extrema. Assim, tais alterações localizam-se ao longo da distribuição dos dermátomos, associados a espasmo muscular, a bandas de tensão ou pontos de dolorimento e a gatilho nos miótomos inervados

pelo nervo espinal. Os dermátomos são áreas tegumentares inervadas por um nervo espinal. Já o miótomo é o conjunto de músculos ou parte dos músculos inervados por um nervo espinal.

Um método de avaliação é a medida da condutância elétrica tegumentar (CET) que reflete alterações na atividade neurovegetativa simpática.[17–19]

Apesar de os mecanismos etiopatogênicos ainda não estarem totalmente esclarecidos, acredita-se que a SDM seja, geralmente, manifestação da sensibilização espinal que acomete o miótomo do segmento envolvido, e não uma entidade nosológica isolada.[17–19]

Anatomia patológica

Parece não haver nenhum achado anatomopatológico específico na SDM. Biopsias de pontos-gatilho miofasciais não são rotineiramente indicadas, o que dificulta a obtenção de espécimes para a biopsia muscular de pontos-gatilho ativos. Pongratz e Späth relatam a degeneração segmentar de algumas fibras musculares, acompanhada de edema e reação celular histocítica em áreas correspondentes a pontos-gatilho ativos.[2] Espécimes para biopsia foram extraídos do músculo eretor da espinha de doentes com hérnia discal aguda durante o procedimento neurocirúrgico. Esses achados também foram documentados por Glogowsky e Wallraff, sugerindo lesão local mecânica induzida por contração localizada de fibras musculares.[22] Em pontos-gatilho crônicos, mesmo que assintomáticos, há evidência de fibrose endomisial, similar à encontrada em lesões mecânicas decorrentes do desuso.[1]

Quadro clínico

Do ponto de vista clínico, o ponto-gatilho miofascial é um ponto hiperirritável no músculo esquelético, que se localiza em um nódulo palpável de sensibilidade aumentada em uma banda de tensão. Esse ponto é doloroso à compressão digital e pode provocar dor referida a distância do ponto em questão, disfunção motora e fenômenos neurovegetativos. Estes incluem vasoconstrição, resposta piloeretora, ptose e hipersecreção.

Desse modo, o ponto-gatilho ativo determina queixa dolorosa ou sintomas sensoriais anormais, e pode causar disfunção motora, como rigidez e limitação na amplitude de movimento. Já o ponto-gatilho latente não promove dor espontânea. De maneira geral, a estimulação mecânica do ponto-gatilho ativo irradia a dor em zona típica de referência para aquele músculo.[12,23]

Na história clínica, há relato de sobrecarga muscular aguda, sustentada ou repetida.[1] Muitas vezes, o doente só é capaz de identificar a dor após a aplicação de pressão sobre o ponto doloroso.

A queixa principal é a dor muscular, do tipo dolorimento profundo. Alguns doentes podem referir parestesia ou sensação de adormecimento localizado.

O exame físico do músculo acometido evidencia restrição dolorosa da amplitude de movimentos articulares.[1] O estiramento muscular passivo, além do seu limite, aumenta a dor. Isso ocorre porque as fibras musculares da banda tensa já estão sob aumento de tensão e encurtadas na posição de repouso. O grau de limitação do movimento depende do músculo acometido: é maior no subescapular e menor no grande dorsal.[1]

A palpação muscular pode revelar aumento do volume muscular, aumento localizado da consistência muscular e existência de uma corda no interior do músculo que apresenta maior consistência à palpação. Diferentemente do espasmo muscular, no qual se constata a contração generalizada do músculo, na SDM esse fenômeno restringe-se a um grupo de fibras musculares. Ainda no interior da banda de tensão, encontra-se uma área de maior sensibilidade dolorosa, que, quando irradia dor a distância, é denominada ponto-gatilho. Quando não há irradiação da dor, trata-se de ponto de dolorimento. A compressão digital desse ponto reproduz a dor referida pelo doente. Nesse caso, trata-se da causa imediata da dor, que pode não ser o fator etiológico em questão.

Os casos de lombalgia ou cervicalgia decorrentes de SDM, com irradiação para os membros inferiores ou superiores, podem mimetizar um quadro de radiculopatia. Sinais clínicos sugestivos de comprometimento neurológico, como o teste da elevação da perna estendida, geralmente, são negativos na disfunção miofascial da região lombar ou glútea.[8]

O comprometimento dos músculos cervicais promove dor na região cefálica frontal, parietal, temporal, occipital e orbitária. Tais sintomas dolorosos podem estar associados a alterações no sistema nervoso neurovegetativo e

ocasionar fenômenos como lacrimejamento, eritema ocular, tontura, vertigem e náuseas. Esses fenômenos mimetizam a cefaleia tensional ou até mesmo a enxaqueca.

O acometimento dos músculos da mastigação, como o masseter, o temporal e os pterigoides lateral e medial, pode apresentar-se como dor facial atípica ou neuralgia atípica da face.

Estruturas miofasciais da parede torácica, como os músculos intercostais externos, o peitoral maior e o serrátil anterior, podem simular *angina pectoris*.[5] Do mesmo modo, a SDM que acomete os músculos da parede abdominal, como o reto do abdome, os oblíquos interno e externo do abdome, pode induzir o diagnóstico errôneo de dor abdominal de origem visceral.

A dor pelviperineal e a coccigodinia também podem decorrer de SDM no complexo dos músculos levantador do ânus, coccígeo, piriforme, glúteos e adutores da coxa.

Os membros também podem ser acometidos, de modo a mimetizar a síndrome do impacto no ombro, claudicação vascular, fascite plantar, talalgia plantar, e até mesmo a dor fantasma e no coto de amputação.[23]

O sinal da resposta contrátil local é a contração muscular brusca, súbita e transitória de uma banda de tensão muscular palpável deflagrada pela estimulação mecânica do ponto-gatilho miofascial. Essa contração muscular transitória pode ser documentada por meio de registros eletromiográficos da atividade muscular. O estímulo mecânico pode ser produzido pela palpação do ponto-gatilho ou pela penetração de uma agulha.

Pode haver fraqueza funcional e descondicionamento dos músculos envolvidos, redução da coordenação e da tolerância à sobrecarga muscular.[1] A fraqueza decorre de reflexo motor inibitório e, de modo geral, não há atrofia muscular.[1]

Diagnóstico

O diagnóstico é eminentemente clínico, e é realizado pela história, pela existência de pontos de dolorimento à palpação das bandas tensas dos músculos comprometidos e pela reprodução dos sintomas dolorosos à palpação desses músculos.[1,8,9] O achado mais confiável é o do dolorimento local. A palpação cuidadosa e sistemática identifica bandas de tensão musculares e os pontos-gatilho e de dolorimento muscular. Quando as fibras musculares normais estão relaxadas, a banda tensa e os pontos-gatilhos ficam mais evidentes à palpação muscular. O relaxamento muscular pode ser obtido por meio da contração dos músculos antagonistas, o que possibilita a palpação por meio da banda tensa. Geralmente, os músculos acometidos pertencem ao miótomo sensibilizado.[18] Esse conhecimento restringe a busca sistemática dos pontos de dolorimento muscular. Entretanto, critérios diagnósticos bem validados ainda precisam ser estabelecidos.

A palpação muscular é a principal manobra propedêutica no diagnóstico da SDM. A palpação deve ser realizada de modo sistemático na busca de bandas tensas, nos pontos-gatilho ou de dolorimento local miofasciais. No caso de músculos superficiais, a palpação com ambas as mãos aplainadas sobre o músculo em questão evidencia assimetria, com aumento do volume e da consistência muscular. A palpação cuidadosa, com as polpas digitais, perpendicular à direção muscular em manobra de vaivém, evidencia aumento da consistência de algumas fibras musculares semelhante a uma corda de violão. Esse achado corresponde à banda tensa. A pesquisa ao longo da banda tensa evidencia uma área bem localizada de maior dolorimento local.

A compressão digital desse ponto reproduz a queixa dolorosa do doente e pode desencadear dolorimento a distância no caso do ponto-gatilho. Quando a dor é difusa e o doente não consegue apontar com um dedo o local da dor, trata-se, de modo geral, da zona de dor referida.

Deve-se realizar de rotina a palpação dos pontos de reparos ósseos (apófises espinhosas e transversas), ligamentares (ligamentos supra e interespinhosos) e articulares (articulação sacroilíaca). O conceito atual de que a SDM é uma manifestação da SSE facilita e reduz o tempo do exame físico porque os músculos inervados pelo miótomo acometido é que devem ser sistematicamente avaliados e não todos os músculos de modo isolado.

Assim, identificamos o nível da vértebra por meio da localização do ponto mais proeminente da coluna cervical (C7), o ângulo inferior da escápula para T7 e a crista ilíaca para L4. Estudo anatômico revela que a vértebra proeminente é a C7 em 70% de população de brasileiros normais. Em 20% dos casos, era C6 e, em 10%, T1. A palpação e a percussão dolorosa na região dos corpos vertebrais, associadas à redução na mobilidade da coluna lombar, à febre e à queda do estado geral, podem sugerir quadros infecciosos locais. A palpação abdominal pode ser importante no diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal.

Pode-se utilizar o algômetro de pressão para medir quantitativamente o dolorimento local causado pelos pontos de dolorimento ou gatilho. Fischer desenvolveu e introduziu uma técnica de palpação muscular que torna possível a avaliação detalhada de músculos superficiais e profundos.[17,18] Segue o acrônimo das iniciais das palavras da língua inglesa: POSTAIRE. Para cada par de letras, a primeira significa uma ação a ser realizada e a seguinte o objetivo a ser alcançado. Colocar em posição para expor (*open*) o músculo; alongar(*stretch*) para induzir tensão; ativar (contrair) o músculo para identificá-lo de acordo com a sua função; relaxá-lo para examinar.

Diagnóstico clínico de sensibilizaçãoespinal segmentar

Fischer introduz uma metodologia sistemática que torna possível a pesquisa da existência de sensibilização espinal segmentar.[17–19] Esta se manifesta no nível tegumentar, tecido celular subcutâneo, no miótomo e esclerótomo dos segmentos acometidos e sofre a influência do sistema nervoso neurovegetativo.

O mapa dos dermatômeros, descrito por Keegan e Garrett, parece ser o mais adequado na avaliação das alterações decorrentes de processos dolorosos.[24] Assim, no pé, L4 é responsável pela inervação do hálux e da região medial do pé; L5, da região dorsal dos dedos centrais; e S1, do dedo mínimo e da região lateral do pé.

Parece haver uma correspondência entre os padrões das zonas de dor referida dos pontos de dolorimento localizados nos miótomos e os dermatômeros descritos por Keegan e Garrett que recebem a mesma inervação espinal segmentar.[24] Tais dermatômeros correspondem às áreas de dor, à hiperalgesia e ao aumento da condutância elétrica tegumentar.

Técnica para testar a sensibilidade tegumentar

A alteração da sensibilidade é pesquisada deslizando-se a ponta de um clipe de papel aberto de maneira lenta e perpendicular ao trajeto dos dermatômeros. Os doentes indicam a mudança na sensibilidade tegumentar como mais ou menos cortante. Desse modo, os limites dos dermátomos acometidos pela hiperalgesia ou pela alodinia são definidos. Geralmente, os doentes referem sensação mais cortante nas áreas de sensibilização. No intuito de facilitar e de reduzir o tempo do exame, recomenda-se a realização de dois círculos acima e de outros dois abaixo dos joelhos na região paravertebral T1-S5 (5 cm a partir dos processos espinhosos). Nos membros superiores, dois círculos acima do cotovelo e outros dois entre o punho e o cotovelo.

A intensidade dos estímulos sensitivos de deslizamentos pode ser quantificada mantendo-se um ângulo de 45° entre o tegumento e o clipe de papel, enquanto se aplica uma pressão padronizada de 40 g. O clipe de papel está prontamente disponível e é utilizado de modo descartável para evitar possível infecção local.

Técnica para testar a sensibilidade dotecido celular subcutâneo

A sensibilidade de tecido celular subcutâneo é testada pela técnica do pinçamento e rolamento (P&R).[21] Esse teste é executado pinçando-se a pele entre o polegar e o dedo indicador do examinador e rolando sobre o tecido subjacente. Essa manobra pode ser quantificada por um algômetro de pressão. O algômetro de pressão é um instrumento de bolso que mede a força mecânica em uma superfície em forma discal de borracha de 1 cm^2 de superfície.[12] Após a manobra de pinçamento entre os dedos, a ponta do algômetro é aplicada ao lado do dobra de pele para medir sua sensibilidade à pressão.[12]

A quantificação do pinçamento do tecido celular subcutâneo pode ser realizada, por exemplo, por intermédio de dois círculos acima do joelho e outros dois abaixo do joelho, na região paravertebral T1-S5 (5 cm a partir dos processos espinhosos) e dois círculos acima e dois abaixo do cotovelo.

Técnica para testar a sensibilização muscular no miótomo

Os pontos-gatilho e de dolorimento muscular não aparecem de maneira isolada. Geralmente, outros músculos inervados pelo mesmo miótomo também apresentam pontos-gatilho e de dolorimento em seu interior. Tais achados clínicos são indicativos da sensibilização de todo o miótomo pertencente ao nível espinal de sensibilização segmentar.

O dolorimento de estruturas musculares profundas é avaliado pela compressão digital. Pode ser quantificado por meio do algômetro de pressão.[17,18,25] O limiar de dor à pressão que é a força mínima que induz dor sobre a

superfície de 1 cm^2 é considerado anormal se for < 2 kg/cm^2 relativo a um ponto-controle em área tegumentar normossensível, geralmente no mesmo local contralateral.[12]

O tônus muscular pode ser avaliado por palpação manual e confirmado pelo medidor de complacência tecidual.[23] Esse instrumento de uso manual, mecânico, mede objetiva e quantitativamente a consistência de tecidos moles. O aumento do tônus muscular manifesta-se pela redução da complacência tecidual, ou seja, a mesma força de pressão sobre a superfície de borracha nos tecidos examinados causa menos penetração que em tecidos moles normais.[17] A profundidade de penetração é monitorada por uma escala conectada ao eixo do algômetro. A vantagem do medidor de complacência tecidual é a objetividade do método e a independência da reação do doente. A validação desse equipamento já é constatada.

Técnica para testar a sensibilização do sistemanervoso neurovegetativo

A disfunção do sistema nervoso neurovegetativo simpático consiste na existência de trofoedema no tecido celular subcutâneo e aumento da condutância elétrica tegumentar do segmento afetado. Endentação eritematosa que persiste por alguns minutos, tempo maior que o normal (segundos) no segmento espinal sensibilizado, após a compressão local, caracteriza o trofoedema. A duração do trofoedema pode ser quantificada pelo algômetro, aplicando-se pressão padronizada e constante de 3 kgf (quilograma-força) durante 3 segundos.[17,18] O trofoedema é diagnosticado pela endentação, que dura alguns minutos e é sinal de aumento da atividade simpática. Tal edema está constantemente presente na área da lesão tecidual local.[17]

O medidor da condutância elétrica tegumentar (CET) revela distúrbios no componente simpático do sistema nervoso neurovegetativo.[17–19] As alterações são quantificadas por um microamperímetro. A escala de medida varia de 0 a 50 µA. Qualquer alteração na condutância elétrica tegumentar é indicada por um dispositivo sonoro e por alterações no microamperímetro. Antes de cada mensuração, o equipamento é calibrado manualmente. A técnica consiste na exploração sobre o tegumento de modo perpendicular aos dermatômeros. A localização das áreas com alteração de condutância pode ser demarcada em diagrama específico, assim como os valores em microampères (µA). Desse modo, realiza-se a pesquisa por meio de dois círculos acima e dois abaixo dos joelhos nos membros inferiores. Na região paravertebral C2-S5 (5 cm a partir dos processos espinhosos) e nos membros superiores, dois círculos acima e dois abaixo dos cotovelos.

A umidade tegumentar causada pelo aumento da sudorese, decorrente da atividade simpática exacerbada, explica os valores aumentados da condutância elétrica.[17]

Técnica para testar a sensibilização no esclerótomo

O comprometimento do esclerótomo do segmento espinal acometido é determinado pela redução da tolerância dolorosa, medida pelo algômetro, do ligamento supraespinhoso do segmento espinal envolvido. Do mesmo modo, pontos dolorosos localizados em ligamentos, bursas, tendões, epicôndilos, ênteses são acompanhados de sinais e sintomas de SSE afetando o nível do esclerótomo envolvido.[17–19]

O processo de inflamação neurogênica pode explicar bursite, tenossinovite, epicondilite, entesopatia no território inervado pelo segmento espinal afetado.[17–19]

Exemplo clínico

A dor da osteoartrose do joelho é profunda, bem localizada, de intensidade variada. Pode irradiar-se para a porção inferior da coxa e para o meio da panturrilha. A dor pode ser desencadeada pela ativação mecânica dos nociceptores, ruptura de vasos subcondrais, sangramento intracavitário ou desprendimento de fragmentos cartilaginosos. Quando os fenômenos de SSE estão presentes, observa-se área de hiperalgesia nos dermátomos de L3 e L4. O tecido celular subcutâneo, abaixo do tegumento acometido, apresenta-se espessado e hiperálgico às manobras de pinçamento e de rolamento. A avaliação com o algômetro de pressão evidencia redução significante do limiar doloroso em relação ao lado contralateral normal e em controles normais. A SDM acomete os músculos vasto medial e adutor da coxa. O limiar de tolerância à pressão é estatisticamente menor nesses músculos que em controles normais.

Exames complementares

Não há testes laboratoriais ou de imagem que confirmem o diagnóstico da SDM. De modo geral, a velocidade de hemossedimentação (VHS), o hemograma, o estudo bioquímico e o serológico são normais. Quando positivas, tais anormalidades podem refletir outras etiologias bem como fatores perpetuantes do quadro doloroso. Testes de atividade inflamatória e metabólica (glicemia, hormônios tireoidianos e ginecológicos), exames séricos gerais, exame do líquido cefalorraquidiano (LC) e estudos de imagem (radiografia simples, ultrassonografia [US], mapeamento ósseo, tomografia computadorizada [TC] e ressonância nuclear magnética [RNM]) são realizados para excluir doenças traumáticas, inflamatórias, metabólicas, infecciosas e tumorais.

O estudo eletrofisiológico evidencia anormalidades características. A inserção do eletródio de agulha registra atividade sonora espontânea de baixa amplitude na placa motora.[1,12] Em condições normais, há silêncio elétrico durante a inserção da agulha. Outro achado característico da presença do ponto-gatilho é a existência de espículas de alta voltagem durante a inserção da agulha.[1,12] Revela também uma salva de *loci* eletricamente ativos, cada qual associado a um nódulo de contração e a uma placa motora disfuncional no músculo esquelético.

Apesar de ainda controverso, alguns autores demonstram, em exame ultrassonográfico, a ocorrência da resposta de contração local durante a penetração da agulha no ponto-gatilho.[1]

Diagnóstico diferencial

A SDM pode simular o comprometimento de estruturas somáticas e viscerais.[1,5,12,23] Do mesmo modo, afecções funcionais, inflamatórias, infecciosas, degenerativas ou metabólicas podem simular a síndrome.[1,12,23] Assim, o diagnóstico diferencial é amplo. Pode ocorrer, também, a associação de afecções que causem dor regional do aparelho locomotor. As principais condições incluem os distúrbios articulares e inflamatórios; as tendinites, bursites e tenossinovites; a doença do disco intervertebral; as radiculopatias e a fibromialgia (Tabela 110.1).

Tratamento clínico

O tratamento específico ainda é empírico, uma vez que as bases e a natureza fisiopatológica, assim como os achados neuro e bioquímicos do ambiente tecidual, não estão, ainda, totalmente elucidados.

Inativação do ponto-gatilho

O tratamento convencional da SDM enfatiza a inativação dos pontos de dolorimento e de gatilho, a remoção dos fatores predisponentes e desencadeantes, bem como o aumento da capacidade funcional dos doentes.[5–7,12,23] Essa abordagem concentra-se nos achados locais, uma vez que a síndrome é considerada regional. Tal inativação pode ser obtida por meio de medidas não farmacológicas, como estiramento muscular precedido do uso de aerossóis refrescantes, massagem, resfriamento intermitente, liberação miofascial, eletroestimulação analgésica, ultrassom terapêutico, diatermia por ondas curtas, calor úmido, agulhamento seco, acupuntura, manipulação vertebral e, mais recentemente, ondas de choque radiais.[12,20,21,23,26–28]

Um padrão característico da inativação dos pontos-gatilho é que, geralmente, eles promovem um efeito analgésico imediato. Tal padrão é descrito após uso de aerossol refrescante, seguido de alongamento muscular, agulhamento e infiltração com anestésicos locais, relaxamento pós-contração isométrica e agulhamento seco.[1,6,19,23,29]

A técnica da acupuntura no ponto-gatilho envolve o exame e a palpação cuidadosa da banda de tensão. Uma agulha de acupuntura é inserida de maneira direta no ponto de maior dolorimento muscular, seguida de sua manipulação em várias direções, em leque e em várias profundidades, na busca de resposta contrátil local, dor ou resistência muscular à penetração da agulha. Constata-se o amolecimento imediato dos tecidos moles e o aumento do limiar de tolerância dolorosa à pressão. Esses achados clínicos são acompanhados do relato subjetivo de melhora sintomática da dor e melhora objetiva na amplitude de movimentos articulares. Melzack *et al.* encontram concordância de 71% entre os pontos-gatilho miofasciais e os pontos da acupuntura clássica descritos pela Medicina Tradicional Chinesa.[30]

Tabela 110.1 Diferenciação entre a síndrome dolorosa miofascial e a fibromialgia.[18]

Síndrome dolorosa miofascial	Fibromialgia
Localização dos pontos de dolorimento no tecido muscular: limita-se a uma parte do músculo, no interior das bandas de tensão	Pontos de dolorimento sem bandas de tensão. Presença de dolorimento difuso não focal, em todo o tecido muscular, inclusive fora da banda de tensão
Músculos acometidos: isolados ou regionais (miótomos), porém não generalizados	Generalizados, envolvendo a maioria dos músculos ou todos os músculos do corpo
Sexo: igual	Predomínio feminino
Nível crítico de dolorimento: 2 kg/cm^2 inferior à área normossensível contralateral ou adjacente	Pressão de 4 kg à palpação digital, de preferência ao algômetro de pressão
Simetria: assimétrico. A sensibilidade à pressão é sempre maior em um lado do corpo	Simetria
O comprometimento bilateral ocorre apenas em casos especiais	Comprometimento simétrico
Limiar doloroso geral: a relação entre o limiar doloroso à pressão da tíbia (osso) e o músculo deltoide é normal	O limiar de dor está diminuído na tíbia e no músculo deltoide, indicando redução geral no limiar da tolerância dolorosa
Tecidos acometidos: dolorimento restrito ao tecido muscular	Pontos de dolorimento localizados em outros tecidos, além do muscular: gordura medial do joelho, epicôndilos, inserção muscular no occípito, junção osteocondral, trocânter maior
Dor localizada ou regional, respeitando o miótomo acometido	Pontos de dolorimento muscular são localizados nos músculos trapézio superior, supraespinal e glúteo
Padrão de distribuição da dor: geralmente limitada a uma região, não excedendo um quadrante do corpo	Acomete ao menos três locais incluindo os hemicorpos direito e esquerdo, acima e abaixo da cintura e o esqueleto axial
Etiologia: sobrecarga muscular, desuso de grupos musculares	Etiologia: desconhecida
Fadiga: ausente. A fraqueza muscular e a limitação na amplitude movimento (ADM) restringem-se aos músculos afetados	Fadiga: geralmente presente
Base fisiopatológica: disfunção local em parte do tecido muscular. Dolorimento muscular focal causado por sensibilização de fibras nervosas que se tornam um foco irritativo	Base fisiopatológica: redução na produção de serotonina. Redução geral no limiar de tolerância dolorosa
Critérios diagnósticos: dolorimento muscular puntiforme. Padrão de dor referida, no caso de pontos-gatilho. Limiar de tolerância à pressão inferior a 2 kg/cm^2 em relação à área contralateral com sensibilidade normal. Reprodução das queixas dolorosas pela pressão sobre o ponto de dolorimento ou gatilho. Alívio da dor pela inativação dos pontos-gatilho	Dor generalizada acometendo os lados direito e esquerdo, e acima e abaixo da cicatriz umbilical. Dolorimento (dor à compressão digital de 4 kg de pressão) sobre 11 de 18 pontos que levam ao diagnóstico de fibromialgia

Reação ao tratamento: alívio imediato da dor correspondente. O tratamento alivia a dor local causada pelo ponto de dolorimento. Aumento do limiar doloroso à pressão (2 kg ou mais) sobre as áreas tratadas	Reação ao tratamento: resposta ruim e de curta duração

Agulhamento seco

O agulhamento seco do ponto-gatilho miofascial pode ser tão eficaz quanto a injeção de anestésicos locais, solução salina ou outras substâncias para a inativação do ponto-gatilho miofascial. Tais procedimentos causam o alívio sintomático da dor em vários ensaios clínicos. Revisão sistemática das terapias de agulhamento para o tratamento da SDM demonstra que podem ser eficazes.[27] Entretanto, a sua superioridade ao placebo ainda não foi documentada em ensaios clínicos. Essa revisão constata que o efeito mecânico do agulhamento ou o placebo é mais importante que a injeção de solução salina ou de medicamentos ativos. Parece que a localização precisa do local do agulhamento é mais importante que a solução anestésica a ser injetada.[27] De modo geral, entretanto, o agulhamento seco é mais doloroso que a injeção de anestésicos locais.[6] Assim, para evitar o dolorimento durante e pós-injeção, recomenda-se o uso de anestésicos locais.

Agulhamento e infiltração do ponto-gatilho

A injeção de pontos-gatilho com soluções salina e anestésica local reduz a dor, aumenta a amplitude de movimentos articulares, a tolerância aos exercícios físicos e a circulação muscular.[6] Várias técnicas são descritas e têm como objetivo a quebra mecânica do ponto-gatilho.[23] A solução utilizada varia de acordo com a preferência do autor. Anestésicos locais de média ação, como a procaína a 0,5% (1 h) ou a lidocaína a 1% (1 a 1,5 h) sem vasoconstritor, assim como os de ação prolongada, como a bupivacaína (3 a 6 h), podem ser utilizados.[8,19,28,29]

A manutenção da melhora clínica após o término da ação farmacológica do anestésico local sugere que o ato mecânico do agulhamento dos pontos-gatilho e das bandas tensas é que promova o alívio da sintomatologia.[8,29]

A injeção do ponto-gatilho com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o diclofenaco, também pode ser realizada com sucesso.[31] Entretanto, não se recomenda o uso dos AINEs devido ao risco da indução de miopatia no local do procedimento.

A infiltração e o agulhamento dos pontos-gatilho e de dolorimento não deve ser realizada em doentes com discrasia sanguínea ou em uso de anticoagulantes orais sem acompanhamento clínico adequado. Outra contraindicação inclui a existência de infecção no local da aplicação. Também se deve levar em consideração a incapacidade de repouso da região injetada após o procedimento.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso visa ao relaxamento muscular e à melhora do sono profundo. Para os doentes com SDM crônica, são prescritos analgésicos, AINE, antidepressivos e neurolépticos.[8] Os AINE devem ser utilizados nos casos agudos, durante crises de agudização ou para o controle da dor após procedimentos invasivos de inativação dos pontos-gatilho. Os antidepressivos tricíclicos são utilizados em doses inferiores às recomendadas para o tratamento da depressão endógena. Recomenda-se o uso de amitriptilina, imipramina, nortriptilina ou norimipramina na dose de 12,5 a 100 mg/dia, única, noturna, que irá variar de acordo com a resposta terapêutica e com os efeitos adversos.[8] Além de promover o alívio sintomático da dor crônica, esses medicamentos regularizam o padrão do sono e relaxam os músculos. Os principais efeitos adversos decorrem das propriedades sedativa e anticolinérgica muscarínica, que incluem, entre outras, a hipotensão ortostática, a hipertensão ocular e a retenção urinária. Outras opções englobam alguns inibidores específicos da recaptação de serotonina e de norepinefrina (venfalaxina, mirtazapina).

Dessensibilização segmentar

Quando os achados clínicos da sensibilização segmentar espinal estiverem presentes, o primeiro passo

terapêutico é a dessensibilização segmentar. Essa abordagem reduz o componente neurogênico da banda de tensão muscular.[19,29] Desse modo, o tratamento local reduz-se a uma área muscular menor, central e de consistência aumentada à palpação.

De maneira geral, o fenômeno da sensibilização central é induzido por um foco nociceptivo periférico, inflamatório, degenerativo, traumático e visceral.[17] O agente nociceptivo pode ser um traumatismo agudo ou uma doença crônica inflamatória (artrites, bursite, tendinite, epicondilite, fascite) ou degenerativa. Estímulos agudos ou crônicos provocados pelo foco nociceptivo induzem à sensibilização do segmento espinal, que pode se espalhar, posteriormente, para níveis superiores do SNC.[17,18]

Desse modo, o tratamento de ambos os componentes, central e periférico, promove resultados superiores à terapia limitada somente aos problemas periféricos locais. Pode-se realizar o tratamento da sensibilização por meio de bloqueio paraespinhoso combinado com a eliminação do foco nociceptivo periférico. Esse conceito aplica-se independentemente do mecanismo causador do ciclo vicioso que constitui as sensibilizações periférica e central. Portanto, de maneira prática, a SSE deve ser identificada e excluída em qualquer caso de dor, somática ou visceral. Se presente, deve ser tratada como uma entidade própria em associação ao tratamento da causa periférica da dor. Por exemplo, doentes com epicondilite lateral podem desenvolver um quadro de SSE no nível de C6. A abordagem de C6, associada ao tratamento local, deve ser instituída nesses casos.

Nos casos de sensibilização segmentar, Fischer *et al.* recomendam a dessensibilização do segmento afetado por meio do bloqueio paraespinhoso, que consiste na difusão de anestésico local no tecido conjuntivo frouxo ao longo dos processos espinhosos.[18,19,29] Essa técnica visa ao bloqueio do ramo primário posterior, responsável pela inervação dos músculos paravertebrais, da faceta articular e do ligamento supra e interespinhoso. Sabe-se que a injeção de solução salina hipertônica no ligamento interespinhoso induz padrão específico de dor segmentar, que corresponde aos dermatômeros descritos por Keegan e Garret.[24] O alívio da dor segmentar é obtido com o bloqueio anestésico desses ligamentos.[18,19,29]

O bloqueio paraespinhoso é seguido de dois bloqueios periféricos: o bloqueio pré-injeção e o agulhamento e a infiltração das bandas de tensão musculares.[18,19,29] O bloqueio pré-injeção previne a dor decorrente da penetração da agulha em áreas de dolorimento muscular. Além disso, previne a sensibilização decorrente da dor do bloqueio da banda tensa em si, o que possibilita o agulhamento e a infiltração em uma área de maior extensão na banda tensa. O agulhamento e a infiltração das bandas tensas promovem a quebra mecânica do tecido periférico patológico e se estendem até as áreas de origem e de inserção muscular, não se restringindo, apenas, ao ponto-gatilho.[18,19,29]

A estimulação intramuscular pode ser realizada por agulhamento seco associado à aplicação de estimulação elétrica por meio das agulhas que são introduzidas nos músculos paravertebrais profundos. Esse procedimento pode resultar no relaxamento desses músculos e na dessensibilização segmentar.[20]

Técnicas de manipulação vertebral também podem ser utilizadas para o tratamento da sensibilização segmentar que acomete dermátomo, miótomo e esclerótomo.[21]

A combinação desses procedimentos, ou de outros, torna possível a normalização ou a melhora dos sinais clínicos da sensibilização segmentar e dos aspectos subjetivos da dor. Os efeitos benéficos podem ser observados de modo imediato. O efeito em longo prazo, entretanto, só é obtido quando os focos nociceptivos forem removidos. Qualquer que seja o procedimento terapêutico utilizado, deve haver a normalização dos sinais clínicos da sensibilização segmentar. Desse modo, há um critério objetivo de melhora que constata a eficácia terapêutica. Mesmo em casos de dor reumatológica crônica, quando outros procedimentos não trouxeram os efeitos analgésicos desejados, essa abordagem terapêutica pode ser benéfica.[19,29]

Tratamento pós-dessensibilização

Após cada injeção, empregam-se medidas de medicina física para reduzir o dolorimento pós-injeção e auxiliar no processo de cicatrização. Elas promovem a cicatrização das áreas musculares que foram injetadas, o que previne a recidiva da dor.[19,29,32] Cada injeção deve ser seguida por, pelo menos, três sessões de fisioterapia. A aplicação de calor superficial úmido na forma de compressas quentes durante 20 min é seguida de estimulação elétrica, que visa à contração do tecido muscular do modo mais fisiológico possível. Tal efeito pode ser obtido por meio de correntes sinusoidais crescentes e tetanizantes durante 1 min cada. Esses estímulos elétricos induzem contração muscular vigorosa e periódica, seguida de relaxamento dos músculos injetados. Tais contrações possibilitam a eliminação do

edema tecidual decorrente do traumatismo da injeção e previne a inflamação causada pelo dano mecânico da injeção.[32] A frequência da corrente sinusoidal deve ser a máxima tolerada pelo doente visando à penetração profunda, ao passo que a frequência de crescimento da onda deve ser a mínima para que haja um período de recuperação prolongado. Por outro lado, a duração deve ser máxima para que haja uma contração muscular prolongada e a intensidade deve ser a máxima tolerada de modo confortável pelo doente.

Exercícios terapêuticos

Um programa individualizado de exercícios terapêuticos e a correção dos hábitos e do estilo de vida devem ser recomendados para os pacientes. Consiste em exercícios de relaxamento e na movimentação ativa que visam a restaurar a completa amplitude de movimento. Estudos duplo-cegos demonstram o benefício desse programa em doentes com dor lombar e em sua prevenção, desde que haja adesão ao programa e a sua realização ocorra de maneira sistemática. O relaxamento pós-contração isométrica (sem o movimento da articulação) provou ser eficaz. Outra técnica é a inibição de músculos dolorosos pela contração ativa, voluntária e moderada de seu antagonista.[7] Os músculos antagonistas são contraídos contra uma resistência mínima, aplicada pelo próprio doente. Essa manobra relaxa o músculo agonista de maneira reflexa. O uso de jatos de aerossóis refrescantes inativa os pontos-gatilho e de dolorimento, o que torna os exercícios de relaxamento e o alongamento passivo dos músculos envolvidos mais eficazes.[12,23,32] Nessa técnica, os aerossóis são aplicados durante segundos em uma angulação média de 45°.

Fatores perpetuantes

A identificação dos fatores etiológicos e perpetuantes que geraram os pontos-gatilho é pré-requisito para a prevenção de recorrência.[18,19,29] O tratamento da dor tem efeitos limitados, e é de curta duração se as causas não forem removidas.[12,18,19,23,29,32] Os fatores perpetuantes podem ser classificados como mecânicos, sistêmicos e psicoafetivos.[1,8,12,18,23] Dentre os mecânicos, destacam-se os distúrbios biomecânicos (assimetria de membros inferiores) e posturais (protrusão do segmento cefálico, perda da lordose cervical e lombar, posturas inadequadas durante o sono, atividades laborais e de lazer), o desequilíbrio e a sobrecarga muscular, o imobilismo prolongado e a pressão constritora sobre os músculos.[1,12,18,23] A discrepância de membros provoca mecanismos compensatórios de contração muscular com sobrecarga desde a pelve até o segmento cefálico.[1]

Os fatores perpetuantes sistêmicos comprometem o metabolismo energético muscular, o que retarda o processo de recuperação funcional. São exemplos: anemia; anormalidades nutricionais, como as carências vitamínicas (B1, B6, B12, C e ácido fólico) e de sais minerais (cálcio, potássio, ferro); dietas inadequadas, metabólicas e endocrinológicas (deficiência de estrógeno e de hormônio tireoidiano), reumatológicas (artrites e artralgias) e infecciosas (infecções virais, fúngicas e bacterianas, infestações parasitárias).[1,8,12,18,23] Outros fatores, como quadros alérgicos, distúrbios do sono, radiculopatia e doença visceral crônica também podem perpetuar quadros dolorosos.[18] O tabagismo promove alterações microcirculatórias que podem agravar e retardar a recuperação desses doentes.

Os aspectos psicoafetivos incluem depressão, ansiedade, tensão emocional, hipocondríase (ou neurose hipocondríaca), ganhos secundários e comportamento doloroso.[12,18,23]

A capacidade funcional também deve ser restaurada, sempre que possível. Nos casos de fraqueza muscular, decorrente de reflexo motor inibitório, deve-se, inicialmente, inativar o ponto-gatilho para só depois fortalecer os músculos afetados.

Prognóstico

A observação clínica evidencia que a atividade suave e normal pode reverter a atividade do ponto-gatilho ativo agudo de modo espontâneo, na ausência de fatores perpetuantes.[1] Nesse caso, os sintomas dolorosos desaparecem após 1 ou 2 semanas e podem ser reativados, se houver novo episódio de sobrecarga muscular.[1] Se não tratada na fase aguda, há tendência da cronificação da dor.[1,8]

O bom prognóstico da SDM crônica está relacionado com a abordagem multifatorial pela combinação de fatores médicos, sociodemográficos e psicológicos. No caso da lombalgia crônica, por exemplo, parece que os fatores

psicossociais são melhores preditores que os biomédicos; a acurácia do prognóstico é de, aproximadamente, 70 a 80%. Alguns fatores que impedem a melhora do quadro álgico são enquadrados como bandeiras amarelas. Estes incluem hipocondríase, insatisfação no trabalho, fatores psicoafetivos, entre outros.

Capítulo 111

Osteoporose

Rosa Maria R. Pereira e Jaqueline Barros Lopes

Introdução

Osteoporose (OP) é conceituada como uma doença que afeta o sistema esquelético caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo o indivíduo ao risco de fratura.[1]

A resistência óssea é a resultante da integração entre a qualidade e a densidade mineral óssea (DMO). A qualidade óssea depende da arquitetura, do remodelamento ósseo, do acúmulo de lesão (microfraturas) e da mineralização. A DMO é determinada pelo pico de massa óssea adquirido e pela quantidade de perda de massa óssea. A medida da DMO, expressa em gramas de mineral por área ou volume em um determinado indivíduo, tem sido frequentemente utilizada como medida aproximada da resistência óssea, por ser responsável por aproximadamente 70% desta.

Com base nesta medida, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como osteoporose a DMO abaixo de 2,5 desvios padrão (SD) em relação à média para mulheres jovens brancas saudáveis (*T-score*) (Tabela 111.1).[2]

Seja por definição densitométrica ou clínica (presença de fraturas por fragilidade), a osteoporose é indubitavelmente um grande problema de saúde pública.

Epidemiologia

A prevalência da osteoporose está aumentando em todos os países, em consequência do envelhecimento populacional. Uma em cada quatro mulheres, da raça branca, acima dos 50 anos desenvolverá osteoporose no decorrer de sua vida. Estima-se que por volta de 40% das mulheres brancas americanas e 13% dos homens brancos americanos com 50 anos de idade ou mais apresentarão, pelo menos, uma fratura por osteoporose. Se levarmos em conta outros locais de fratura além do quadril, coluna e antebraço distal, este risco pode acometer até 70% das mulheres.[2,3]

Na América do Sul, a incidência de fraturas de quadril em mulheres e homens provavelmente é menor do que na Europa.[4] Ainda assim, em pesquisa realizada entre 1995 e 1997 (Ministério da Saúde, Brasil) as fraturas de fêmur foram responsáveis por 15% das internações hospitalares em indivíduos com 50 anos ou mais.[5]

Sabe-se que as fraturas vertebrais são mais comuns que as fraturas de quadril. No Brasil, um trabalho epidemiológico realizado na Faculdade de Medicina da USP (Disciplina de Reumatologia), avaliando idosos da comunidade maiores de 65 anos, identificou uma prevalência de fraturas vertebrais de 29,4% (27,5% em mulheres e 31,8% em homens, $p > 0,05$).[6] Nessa mesma população, a prevalência de fraturas osteoporóticas não vertebrais foi de 13,1%, com maior prevalência em mulheres (17,5%) do que em homens (6,9%, $p < 0,001$) e os principais locais de fratura foram: antebraço distal (6,0%), úmero (2,3%), fêmur (1,3%) e costelas (1,1%).[7] Ajustando este estudo para as variáveis significantes, a regressão logística demonstrou que o sexo feminino, tabagismo atual e densidade mineral óssea de colo de fêmur permaneceram como fatores de risco independentes para fraturas osteoporóticas não vertebrais.[7]

Tabela 111.1 Categorias para o diagnóstico de osteoporose segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Categoria	Definição

Normal	Valor da densidade óssea superior a – 1 desvio padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis (*T-score*)
Osteopenia	Valor da densidade óssea entre – 1 e – 2,5 desvios padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis
Osteoporose	Valor da densidade óssea menor que – 2,5 desvios padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis
Osteoporose estabelecida	Valor da densidade óssea menor que – 2,5 desvios padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis e pelo menos uma fratura por fragilidade óssea

As taxas de sobrevida após fraturas de vértebras e de quadril são ao redor de 80% do esperado para homens e mulheres da mesma idade sem fraturas.[2,3]

Classificação

Do ponto de vista clínico, a osteoporose pode ser classificada como primária ou secundária, de acordo com a existência de outras doenças (Tabela 111.2).

Em termos didáticos, a osteoporose primária pode ser subdividida em juvenil idiopática (crianças pré-púberes), idiopática do adulto jovem (adultos jovens sem preferência por sexo) e involucional.[8,9]

A osteoporose juvenil idiopática (OJI) tem mecanismo fisiopatológico diferente da idiopática do adulto jovem e da involucional, e não será abordada neste capítulo. Ela tem curso autolimitado aparecendo, geralmente, durante o estirão do crescimento puberal (entre 8 e 14 anos de idade) e é resultante de uma dissociação entre o crescimento linear com intensa formação de colágeno associado a um retardo na mineralização do esqueleto.

A osteoporose involucional refere-se à perda óssea relacionada com a idade, constituindo uma doença complexa e heterogênea. Uma combinação de fatores genéticos, hormonais, bioquímicos e ambientais está envolvida na sua fisiopatologia e será brevemente abordada a seguir.

Tabela 111.2 Classificação da osteoporose.

Osteoporose primária	Juvenil idiopática
	Idiopática em adulto jovem
	Involucional
Osteoporose secundária	Doenças endocrinológicas: síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo
	Doença celíaca
	Síndromes de má absorção
	Doença pulmonar obstrutiva crônica
	Doença neurológica crônica
	Artrite reumatoide
	AIDS/HIV
	Neoplasias: mieloma múltiplo, linfoma e leucemia
	Doenças hereditárias do tecido conectivo: síndrome de Ehlers-Danlos, homocistinúria, síndrome de Marfan, osteogênese imperfeita

Fisiopatologia

Durante a vida adulta, o esqueleto é continuamente remodelado, buscando manter a microarquitetura óssea e garantindo sua constante adaptação às exigências mecânicas e funcionais.

A remodelação óssea inicia-se com o processo de reabsorção óssea pelos osteoclastos e termina com a formação óssea pelos osteoblastos, sendo regulada para manter o equilíbrio entre a reabsorção e a formação.

Está bem estabelecido que o sistema constituído pelo fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), pela osteoprotegerina (OPG), pelo receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), é fundamental para o processo de remodelação óssea (Figura 111.1).[10]

O M-CSF é produzido pelos osteoblastos e células estromais da medula óssea e age ligando-se ao receptor c-FMS (unidade estimuladora da formação de colônia de macrófagos) situado nas células progenitoras dos osteoclastos. Esta ligação desencadeia a prevenção da apoptose e estimula a proliferação dos osteoclastos.

A OPG, conhecida como proteína de proteção óssea, é secretada por células osteoblásticas. Ela age como um receptor competitivo, que ao ligar-se ao RANKL, impede a ligação deste ao RANK, inibindo a osteoclastogênese e favorece a formação óssea.

O RANKL é uma proteína transmembrana produzida principalmente pelas células estromais da medula óssea e pelos osteoblastos, que se liga ao RANK, existente nos precursores dos osteoclastos, e induz sua diferenciação, potencializando assim a reabsorção óssea.

O sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF é regulado por complexas vias de sinalização que podem atuar tanto como estimuladores quanto como inibidores da reabsorção ou da formação óssea, mantendo um equilíbrio. Com o avançar da idade, há alteração desse equilíbrio, seja por aumento na reabsorção e/ou redução na formação óssea, levando à perda óssea que resultará na osteoporose involucional.

Esta perda de massa óssea durante o envelhecimento também é dependente do pico de massa óssea afetado. As pessoas que conseguem um maior pico de massa óssea são menos propensas a desenvolver osteoporose devido à perda óssea relacionada com a idade, enquanto aqueles com menores picos têm maior risco.

Os mecanismos conhecidos que contribuem para a perda óssea relacionada com a idade estão descritos a seguir.

Deficiência dos hormônios sexuais

A principal causa de perda óssea na osteoporose, tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens idosos, é a deficiência de hormônios sexuais.[11] Apesar de a testosterona contribuir para a redução do risco de fratura por sua influência sobre o tamanho dos ossos durante o crescimento, o envelhecimento masculino está associado a um aumento sérico da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), diminuindo a disponibilidade tanto de testosterona como de estrógenos livres e ativos (não ligados à SHBG). Estudos transversais e observacionais em homens idosos mostraram melhores correlações entre o estradiol e a DMO do que entre a testosterona. Recentemente, um grande estudo prospectivo com homens idosos mostrou que a baixa biodisponibilidade do estradiol está mais associada ao risco de fratura do que a testosterona.

A deficiência de estrógeno tem influência direta e indireta na perda óssea (Figura 111.2). A ação direta é baseada na existência de receptores de estrógeno em osteoblastos e osteoclastos promovendo a produção de OPG. Parte da ação indireta baseia-se na presença de receptor de estrógenos em vários outros tipos celulares, incluindo as células estromais e as células do sistema imune. A ligação dos estrógenos a esses receptores promove aumento de OPG e diminuição na produção de RANKL. Logo, em meio à deficiência de estrógeno, há um aumento da ação do RANKL e consequente osteoclastogênese.

Embora o estrógeno pareça ter uma ação inibitória direta sobre a glândula paratireoide, a influência indireta da deficiência de estrógeno no tecido ósseo baseia-se também no aumento na excreção de cálcio renal e na diminuição da absorção intestinal de cálcio com redução do cálcio sérico. Esta redução de cálcio sérico desencadeia mecanismo compensatório, com aumento contínuo de PTH. Adicionalmente, a deficiência de estrogênio também aumenta a sensibilidade do osso ao PTH.[11]

Hiperparatireoidismo secundário

Além da deficiência de estrógeno, outro mecanismo importante e potencializador da osteoporose no idoso é a deficiência de vitamina D que leva à diminuição da absorção de cálcio intestinal, com redução do cálcio sérico e consequente hiperparatireoidismo secundário elevando a perda óssea (ver Figura 111.2).[11,12]

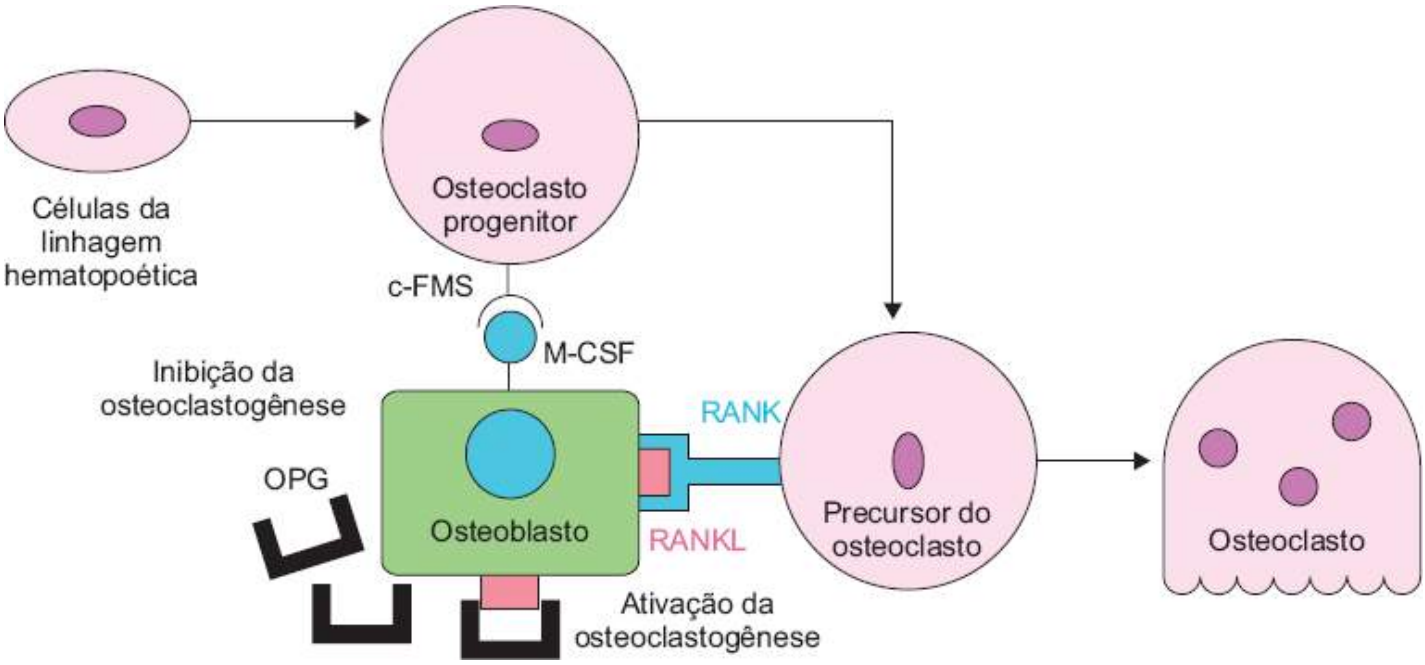

Figura 111.1 Sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF. OPG = Osteoprotegerina; RANKL = ligante do RANK; RANK = receptor do ativador do fator nuclear kappa B; M-CSF = fator estimulador de colônias de macrófagos.

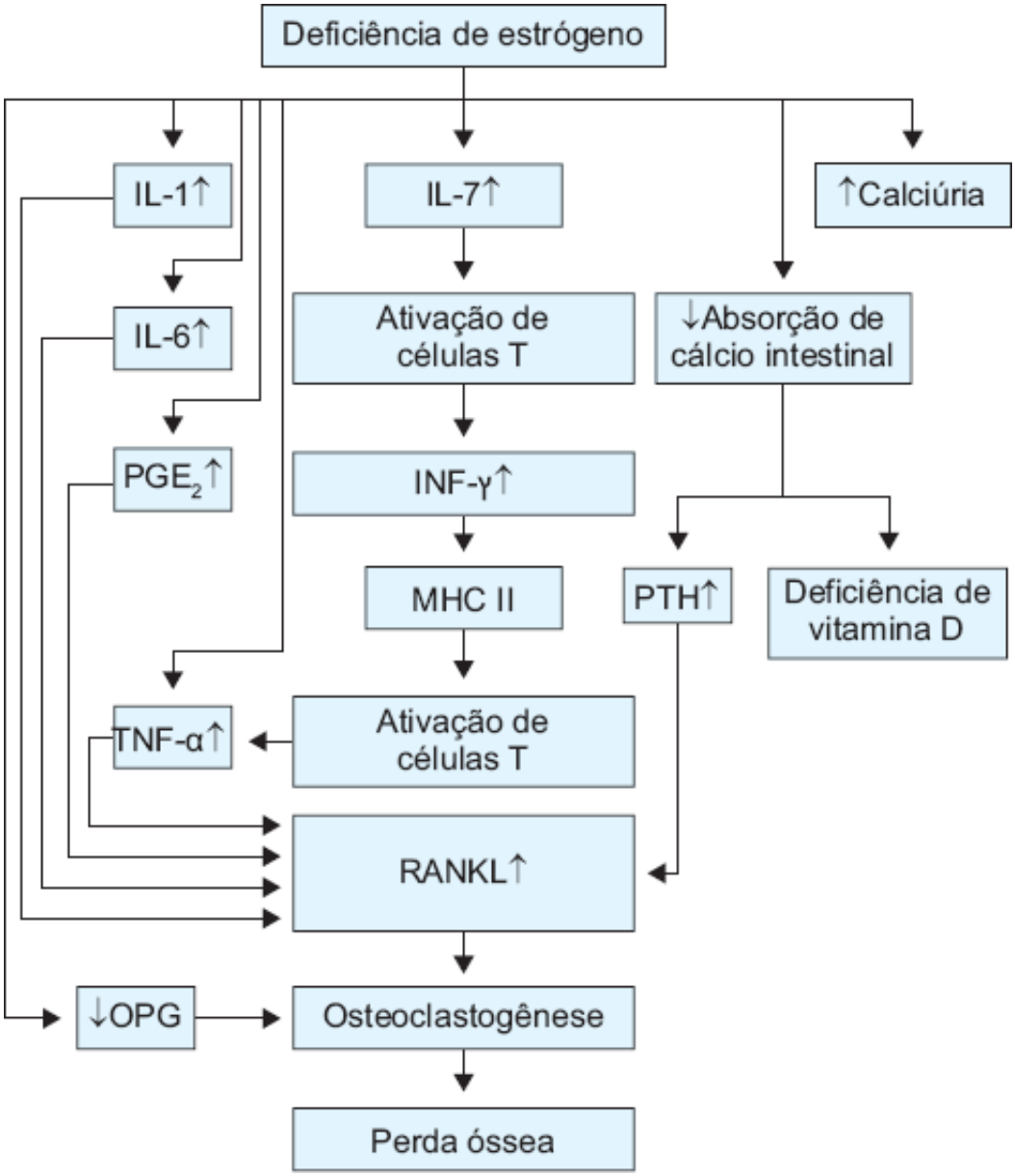

Figura 111.2 Modelo de perda óssea na osteoporose involucional – papel da deficiência de estrógeno e de vitamina D. IL = interleucina; INF-γ = interferona gama; PGE_2 = prostaglandina E_2; MHC II = complexo de histocompatibilidade principal; OPG = osteoprotegerina; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; RANKL= ligante receptor ativador do fator nuclear kappa B; PTH = paratormônio.

Perda da capacidade de contrarregulação das células T

As células T são as principais envolvidas na regulação do metabolismo ósseo, por meio da modulação direta ou indireta dos osteoclastos e do sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF.[13] A ativação sistêmica ou local de células T leva à perda óssea por meio do aumento da expressão de RANK-L. As célula T também são capazes de contrarregular sua ação na perda óssea produzindo múltiplas interleucinas, que, da mesma maneira que a OPG, inibem a sinalização RANK e, portanto, a osteoclastogênese.

Com o envelhecimento, acredita-se que as células T percam a capacidade de contrarregular sua própria ação com predomínio da função inflamatória e indutora da osteoclastogênese.[11] Esta perda parece estar associada ao declínio dos estrógenos.

Lipossubstituição da medula óssea

Outra característica que associa a perda óssea ao envelhecimento é o acúmulo de gordura na medula óssea, com aumento de adipócitos e redução da osteoblastogênese. Os adipócitos, assim como os osteoblastos, originam-se de células-tronco mesenquimais (CTMs) de maneira competitiva e equilibrada. Os principais fatores de transcrição que direcionam a diferenciação das CTMs são o Runx 2 (Runx2) para osteoblastogênese e o proliferador de peroxissoma gama ativador 2 (PPARg2) para a adipogênese. Com o envelhecimento, há predominante expressão de

CTMs-PPARg2 e diminuição na expressão CTM-Runx2, por conseguinte, menor diferenciação dos osteoblastos.[12]

Redução na formação óssea

Alterações em proteínas como a esclerostina têm sido implicadas na redução da formação óssea relacionada com a idade. A esclerostina é uma glicoproteína secretada primariamente pelos osteócitos e um potente inibidor da osteoblastogênese. Ela se liga a correceptores LRP5 e LRP6 que impedem a ativação da via de sinalização Wnt, responsável pela osteoblastogênese.[12]

Aumento da expressão de catepsina K

A reabsorção óssea inicia-se quando os osteoclastos se ligam firmemente às superfícies ósseas formando poços de reabsorção. Um meio ácido é produzido dentro destes poços, que resultam na dissolução do componente mineral da matriz óssea orgânica. A matriz é então degradada por metaloproteinases e pela catepsina K (CTSK). Tem sido demonstrado que o RANKL estimula a produção de mRNA-CTSK em osteoclastos humanos. Atualmente sabemos que muitos dos agentes que aumentam ou suprimem a formação e a ativação de osteoclastos o fazem por aumentar ou reduzir a expressão do gene da catepsina K. São inibidores naturais da expressão da catepsina K: o estrogênio, a interferona-γ (INF-γ) e a OPG.[12]

Quadro clínico

História clínica

A osteoporose é referida como uma doença silenciosa, pois a perda óssea pode ocorrer sem sintomas. As fraturas axiais ou periféricas (vértebra, antebraço distal, quadril) são consequências da progressão da doença e são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade.

As fraturas vertebrais podem se manifestar agudamente com dor nas costas após movimento rápido de flexão, extensão ou mesmo após tossir ou espirrar e frequentemente ocorrem na região torácica baixa ou lombar alta. No entanto, a maior parte das fraturas vertebrais é assintomática e são descobertas apenas durante a realização de radiografias de rotina. A dor pode ser leve ou intensa, detectada no local da fratura ou irradiada para a região anterior do abdome. A irradiação para os membros inferiores é pouco frequente e raramente estão associadas a complicações como “dor referida de raiz nervosa”. Quando isto ocorre, outras causas de fratura ou dor deverão ser investigadas. Os episódios agudos de dor desaparecem após 4 a 6 semanas, mas podem recorrer com o desenvolvimento de novas fraturas. Se a dor persistir após este período, outras causas de fratura como doença metastática ou mieloma múltiplo deverão ser consideradas.

A perda progressiva da altura resulta no encurtamento da musculatura paravertebral e contração ativa dos músculos paravertebrais, que resulta em dor e fadiga muscular. A dor piora com a posição em pé prolongada e melhora quando o paciente anda. Em alguns pacientes, as costelas inferiores podem encostar-se à crista ilíaca, levando ao desconforto, dor contínua e pronunciada distensão abdominal.

Estas alterações anatômicas reduzem a capacidade das cavidades torácica e abdominal, com consequente alteração das funções cardíaca, pulmonar, gástrica, vesical, e podem dificultar a respiração por problemas restritivos, favorecer infecções respiratórias repetitivas, causar hérnia de hiato, obstipação intestinal crônica e incontinência urinária. Estes efeitos viscerais das fraturas vertebrais causam perda da qualidade de vida ao longo dos anos.

As fraturas de quadril e antebraço distal geralmente ocorrem após queda. Aproximadamente 30% dos indivíduos acima de 65 anos caem uma ou mais vezes por ano e, destes, 3% desenvolvem fraturas. A maior parte das fraturas de quadril em idosos ocorre após trauma mínimo, definido como queda da própria altura. Por outro lado, alguns pacientes começam a referir dor quando estão na posição ortostática, suportando o próprio peso, vários dias antes de cair.

O tempo de consolidação da fratura por osteoporose é semelhante ao de qualquer fratura. Se houver atraso na consolidação da fratura, outras condições devem ser investigadas, como hiperparatiroidismo, osteomalacia ou variantes da osteogênese imperfeita.

Como a intenção é realizar o diagnóstico antes da ocorrência de fraturas, na avaliação clínica destes pacientes é muito importante investigar os fatores de risco para osteoporose e para fraturas. Os fatores de risco mais importantes associados ao aumento de risco para fraturas osteoporóticas são mostrados na Tabela 111.3.[13,14]

Exame físico

Como apenas 30% das fraturas vertebrais são sintomáticas, alguns achados no exame físico podem sugerir a presença destas:

- Perda de altura – mais de 4 cm em relação à altura aos 25 anos de idade ou mais de 2,5 cm em 1 ano, para as mulheres. Para os homens, mais de 6 cm em relação à altura aos 25 anos ou perda de altura de 3 cm em 1 ano
- Aumento progressivo da cifose torácica
- Retificação da lordose lombar e aparecimento de escoliose.

Tabela 111.3 Fatores de risco para osteoporose e fraturas.

Maiores	Menores
História pessoal de fratura na vida adulta	Deficiência de estrógeno (menopausa < 45 anos)
História de fratura em parente de 1o grau	Baixa ingestão de cálcio durante a vida
História atual de tabagismo	Atividade física inadequada
Baixo peso (< 57 kg)	Quedas recentes
Uso de glicocorticoide	Demência
Idade avançada	Déficit de visão
Alcoolismo > 3 doses/dia	Saúde comprometida

Diagnóstico

A densitometria óssea de dupla emissão com fontes de raios X (DXA) ainda é o padrão-ouro para diagnóstico, monitoramento e investigação clínica do paciente com osteoporose. As indicações para a realização da densitometria óssea segundo a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) e a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) são mostradas a seguir:[15,16]

- Mulheres com 65 anos ou mais
- Homens com 70 anos ou mais
- Mulheres na pós-menopausa abaixo dos 65 anos, e homens (50 a 70 anos) com fatores de risco
- Adultos com fraturas de fragilidade
- Adultos com doença ou condição associada à perda de massa óssea
- Adultos em uso de medicações associadas a baixa massa óssea ou perda óssea
- Pacientes em que a terapia farmacológica seja considerada
- Pacientes em tratamento, a fim de monitorar a eficácia da terapêutica
- Pacientes que não estejam em tratamento, nos quais evidência de perda óssea poderia indicar tratamento.

Na DXA, a massa óssea é relatada como um valor absoluto em g/cm^2. O *T-score* significa o desvio padrão em comparação desta massa óssea com a média da massa óssea de um indivíduo jovem adulto saudável. O *Z-score* representa o desvio padrão desta massa óssea em comparação à massa óssea pareada para a idade e o sexo de um padrão de referência (Figuras 111.3 e 111.4).

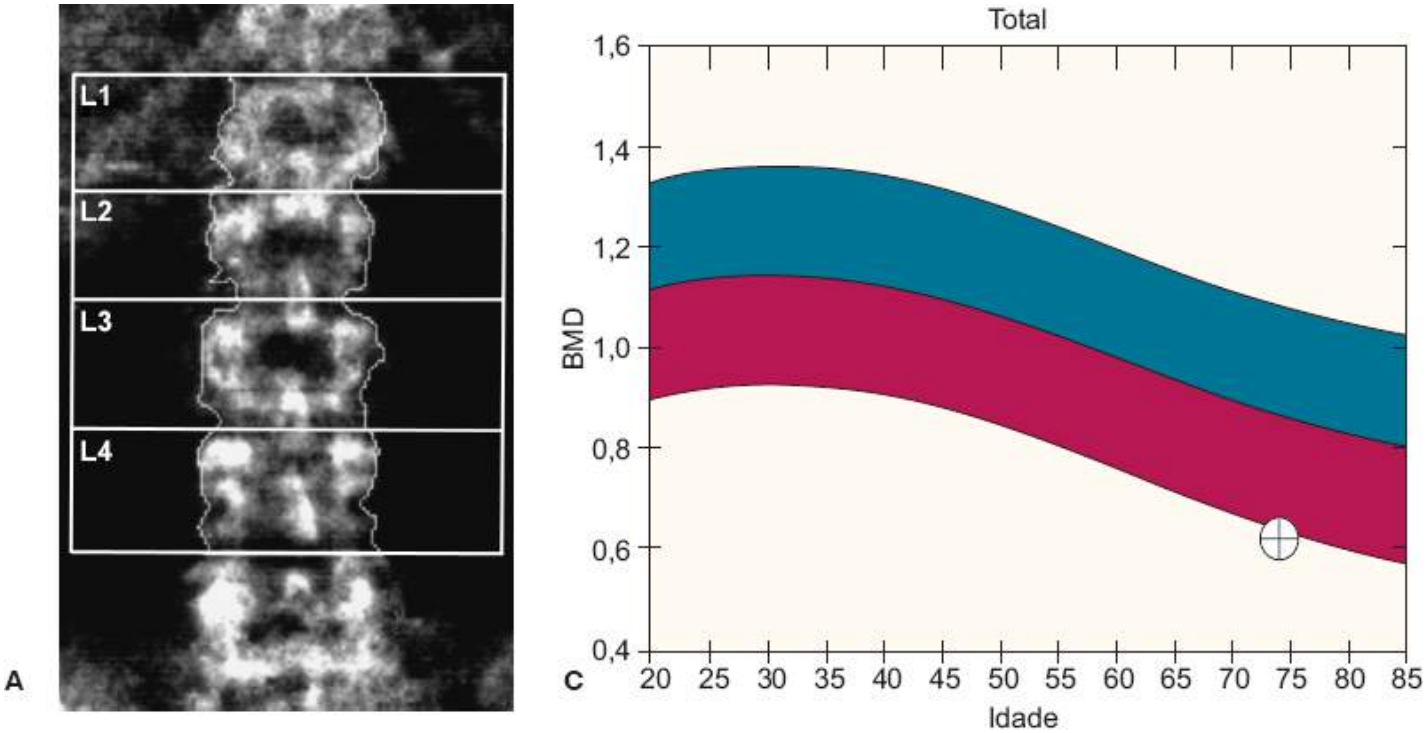

B

Região	Área (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	*T-Score*	PR (%)	*Z-Score*	AM (%)
L1	12,66	5,94	0,469	–5,0	46	–3,1	58
L2	11,80	6,58	0,558	–5,2	49	–3,1	62
L3	15,11	10,09	0,668	–4,7	56	–2,6	70
L4	15,63	11,29	0,722	–4,6	59	–2,3	74
Total	**55,20**	**33,90**	**0,614**	**–4,9**	**53**	**–2,8**	**67**

Figura 111.3 Densitometria óssea da coluna lombar em mulher pós-menopáusica demonstrando osteoporose na região de coluna lombar total L1-L4 (*T-score* < –2,5 desvios padrão). BMC = conteúdo mineral ósseo; BMD = densidade mineral óssea; AM = pareado para idade.

O *T-score* é utilizado para predizer o risco de fratura e classificar a síndrome osteoporótica em mulheres pós-menopausadas (ver Tabela 111.1). Em crianças, adolescentes, mulheres pré-menopáusicas e homens entre 20 e 50 anos, deve ser usado o *Z-score*. Nestes casos, um *Z-score* de –2,0 DP ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-score acima de –2,0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade.[15,16]

Os locais comumente avaliados são a coluna e o quadril (DXA central) seguido pelo antebraço distal. Na coluna lombar medem-se as vértebras individualmente, assim como a média da DMO de L1-L4. Na região do quadril, o colo do fêmur e o fêmur total são as regiões de maior interesse clínico. Estas medidas centrais são usadas para o diagnóstico de osteoporose, para predizer o risco de fratura e para acompanhamento do paciente em resposta à terapia antiosteoporótica. O triângulo de Ward, apesar de ser a região de menor densidade óssea do quadril, é a área com menor valor preditivo e de menor reprodutibilidade quando comparado com as outras regiões do quadril, portanto, deixou de ser utilizado na prática clínica.

Diagnóstico diferencial

Uma vez identificada baixa massa óssea, faz-se necessária a exclusão para causas secundárias de perda de massa óssea (ver Tabela 111.2). Na Tabela 111.4 são sugeridos os principais exames laboratoriais a serem solicitados com esta finalidade.

Outros exames complementares

Radiografias em perfil da coluna vertebral

Radiografias da coluna torácica (T4-T12) e coluna lombar (L1-L4), em perfil, devem ser realizadas nos pacientes em investigação para osteoporose, com o objetivo de identificar fraturas vertebrais assintomáticas. O critério de classificação comumente utilizado para a identificação de fraturas vertebrais é a análise semiquantitativa de Genant (Figura 111.5). Considerando a redução de uma das alturas do corpo vertebral (anterior, média e posterior), esses critérios classificam as fraturas vertebrais em:

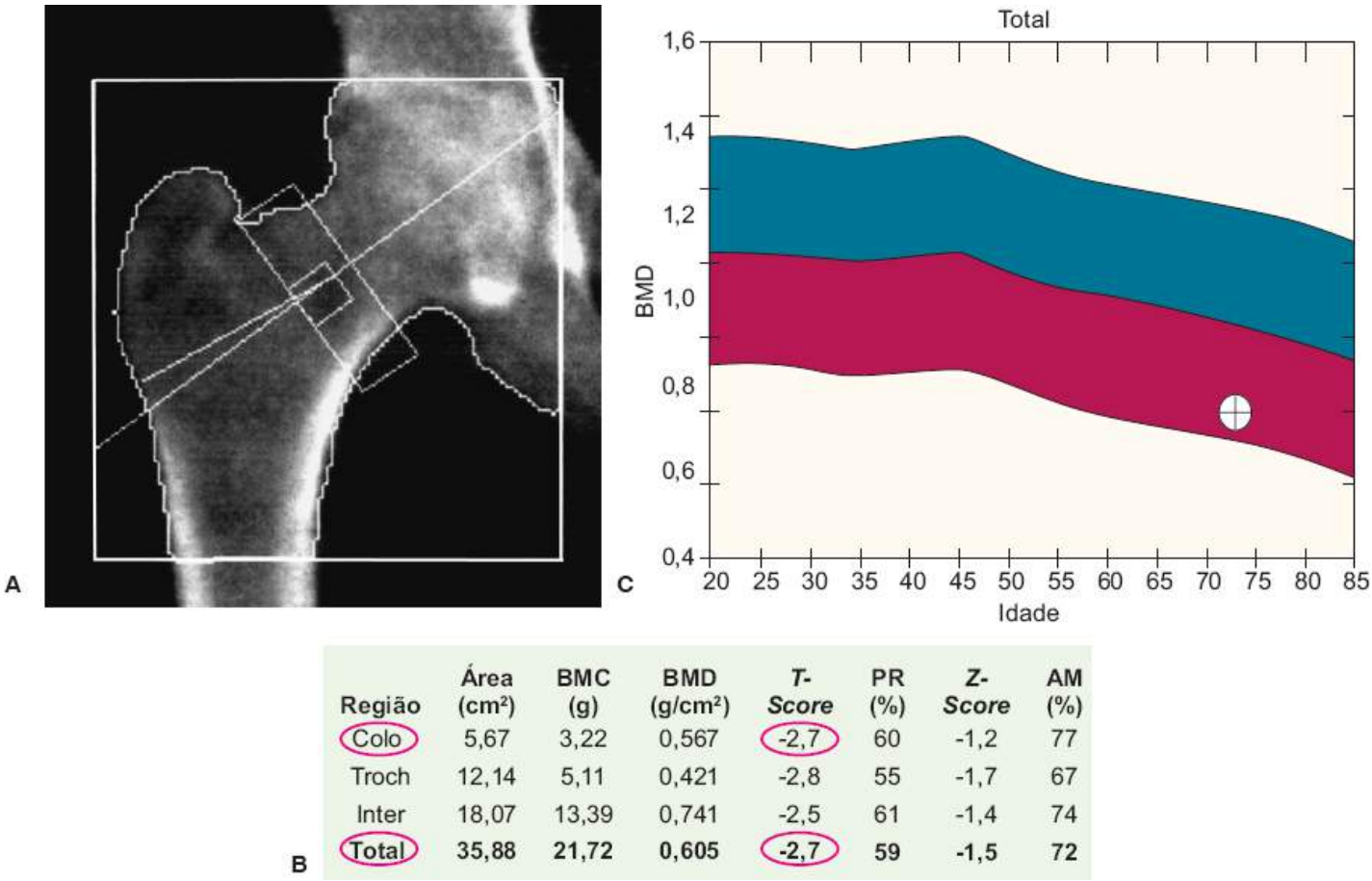

Região	Área (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	*T-Score*	PR (%)	*Z-Score*	AM (%)
Colo	5,67	3,22	0,567	-2,7	60	-1,2	77
Troch	12,14	5,11	0,421	-2,8	55	-1,7	67
Inter	18,07	13,39	0,741	-2,5	61	-1,4	74
Total	**35,88**	**21,72**	**0,605**	**-2,7**	**59**	**-1,5**	**72**

Figura 111.4 Densitometria óssea de quadril em mulher pós-menopáusica demonstrando osteoporose na região de colo de fêmur e fêmur total (*T-score* < –2,5 desvios padrão). BMC = conteúdo mineral ósseo; BMD = densidade mineral óssea; AM = pareado para idade.

Tabela 111.4 Avaliação laboratorial geral de diminuição da massa óssea.

Exame	Diagnóstico ou exclusão da patologia
Cálcio, fósforo sérico	Hiperparatiroidismo, osteomalacia
25 hidroxivitamina D	Deficiência de vitamina D, osteomalacia
Fosfatase alcalina	Osteomalacia, Doença de Paget
Calciúria de 24 h	Hipercalciúria, deficiência vitamina D
Eletroforese de proteínas	Mieloma múltiplo
TSH	Hipertiroidismo
FSH	Menopausa
Testosterona livre	Hipogonadismo masculino
Anticorpos: antiendomísio, antitransglutaminase	Doença celíaca
Paratormônio intacto	Hiperparatiroidismo
Creatinina sérica	Insuficiência renal
Enzimas hepáticas	Insuficiência hepática

Cortisol livre-urina de 24 h ou teste de supressão com dexametasona	Síndrome de Cushing

TSH = hormônio tireoestimulante; FSH = hormônio foliculoestimulante.

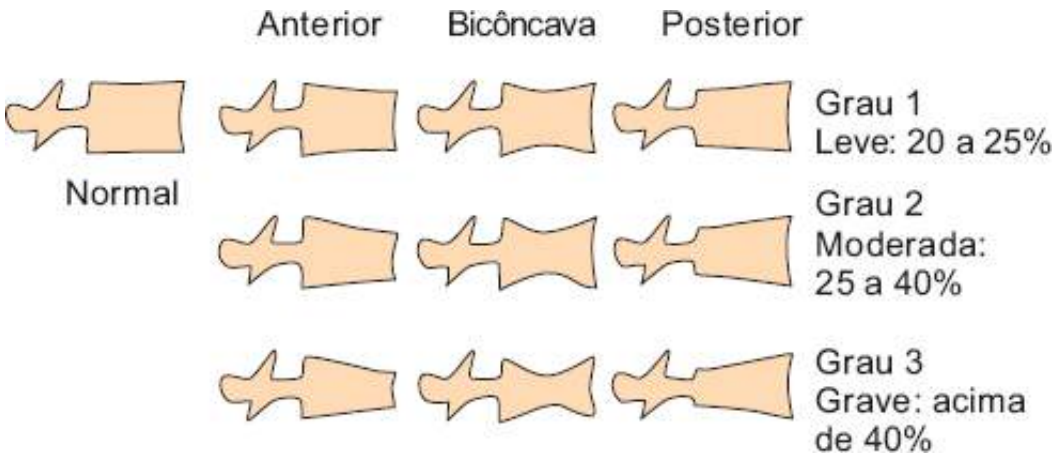

Figura 111.5 Classificação das fraturas vertebrais: Grau 1 (leve), Grau 2 (moderada), Grau 3 (grave).

- Grau I ou *fratura leve*: redução de 20 a 25%
- Grau II ou *fratura moderada*: redução de 25 a 40%
- Grau III ou *fratura grave*: redução > 40% do da altura do corpo vertebral.[17]

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser utilizados no monitoramento da osteoporose e são divididos em marcadores de formação e de reabsorção óssea (Tabela 111.5).

A fosfatase alcalina de fração óssea (FAL-O) é uma enzima produzida somente pelos osteoblastos e essencial para mineralização óssea. A osteocalcina (OC) é um pequeno peptídio do colágeno com função ainda desconhecida, sendo sintetizada pelos osteoblastos para ser incorporada na matriz óssea recém-formada. Uma fração da OC recentemente liberada entra em circulação e pode ser medida por radioimunoensaio. Os propeptídios carboxil ou aminoterminais do procolágeno tipo I (P1NP) são liberados pela molécula de colágeno I antes da incorporação em fibrilas da matriz do colágeno e também podem ser medidos no soro por imunoensaio.[18]

Os marcadores da reabsorção óssea mais utilizados são produtos da degradação do colágeno. Os interligadores (*cross-links*) do colágeno tipo I — N-telopeptídio (NTX) e C-telopeptídio (CTX) — são produtos da degradação do colágeno tipo I e podem ser medidos por imunoensaio na urina e no soro. A piridinolina e deoxipiridinolina (DPD) são covalentes interligadores (*cross-links*) encontrados no colágeno tipo I, liberados durante a reabsorção óssea, metabolizados e achados na urina livres ou ligados a peptídios. A fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP) é uma enzima liberada pelos osteoclastos e também derivada dos eritrócitos. Sua utilidade é limitada, uma vez que ela não é estável no soro, mesmo quando congelada. Atualmente, os melhores marcadores para reabsorção óssea são DPD, NTX ou CTX.[18]

É importante lembrar que estes marcadores apresentam grande variabilidade dia a dia, especialmente quando medidos na urina, em que podem chegar a 30% no mesmo indivíduo em condições basais. Adicionalmente, os níveis de marcadores bioquímicos, principalmente os de formação, variam ao longo do ciclo menstrual, sendo mais elevados durante a fase lútea comparativamente à fase folicular. Alterações importantes de função renal também podem interferir significativamente no metabolismo e na excreção destes marcadores. Assim, a interpretação correta dos valores destes marcadores requer o conhecimento das condições de coleta da amostra, bem como da condição geral do paciente.

Tabela 111.5 Marcadores bioquímicos da remodelação óssea.

Formação	Soro: • Osteocalcina

	• Fosfatase alcalina total e fração óssea • Propeptídios do colágeno tipo I – C e N-terminal
Reabsorção	Plasma/soro: • Fosfatase ácida tartarato resistente • Piridolina e deoxipiridinolina livre • Telopeptídios interligadores do colágeno tipo I – C-terminal (CTX) • N-terminal (NTX) • Sialoproteína óssea
Urina	• Piridinolina e deoxipiridinolina livre • Telopeptídio do colágeno tipo I – N-terminal (NTX) • C-terminal (CTX) • Cálcio • Hidroxiprolina • Galactosil-hidroxilisina

Apesar de serem muito utilizados em estudos epidemiológicos e protocolos clínicos, o uso desses marcadores na prática clínica ainda é limitado e com custo elevado. Como regra geral, dependendo da disponibilidade e acessibilidade, recomenda-se a solicitação desses marcadores antes de iniciar o tratamento para fins de monitoramento terapêutico, o CTX para avaliar resposta aos bisfosfonatos e o P1NP para avaliar a resposta à teriparatida. Valores com queda de 30% no marcador de reabsorção (CTX) após 6 a 12 meses de tratamento significam resposta adequada à terapia anticatabólica. Em relação à terapia anabólica, valores acima de 35 a 40% no marcador de formação óssea (P1NP) após 3 a 6 meses de tratamento com teriparatida representam eficácia ao tratamento.

Prevenção e tratamento da osteoporose

Embora a diminuição na densidade mineral óssea possa predizer o risco de fratura, a incidência de novas fraturas é o fator mais importante para avaliar o efeito de uma intervenção nos estudos de tratamento e prevenção da osteoporose. A existência de vários fatores de risco no mesmo indivíduo multiplica a probabilidade de fratura osteoporótica.[19]

Dessa maneira, os estudos se intensificaram na tentativa de identificar os indivíduos de maior risco e que poderiam se beneficiar do tratamento mais precocemente, antes da ocorrência das fraturas. Logo a OMS desenvolveu o FRAX®, uma ferramenta para avaliar o risco de fraturas dos pacientes com base em modelos individuais que integra os riscos associados a fatores clínicos e à DMO do colo do fêmur. O FRAX® estima a probabilidade tanto da fratura de quadril isolada, assim como a de uma fratura osteoporótica maior (coluna vertebral, antebraço, quadril ou o ombro) em 10 anos. Apesar de constituir uma ferramenta útil, os modelos do FRAX® foram desenvolvidos a partir de estudos de coortes de base populacional da Europa, América do Norte, Ásia e Austrália, não sendo ainda possível a sua utilização no Brasil.[20]

Para os países em que o uso do FRAX® ainda não foi validado, pode-se utilizar as recomendações da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) para o tratamento farmacológico visando reduzir o risco de fraturas: *T-score* $\leq -1{,}5$ DP com a presença de fatores de risco, ou se houver osteoporose densitométrica, sem fatores de risco.[21]

Entretanto, não está bem definido como aplicar estes critérios de tratamento para homens nos países em que a ferramenta FRAX® não possa ser utilizada.

Nutrição e estilo de vida

A influência da nutrição na densidade mineral óssea ainda é questionável, porém fatores nutricionais são importantes na saúde esquelética, e eles podem ser modificáveis. Evidências sugerem que a ingestão de cálcio é importante durante o crescimento esquelético e o desenvolvimento do pico de massa óssea. Oxalatos (frutas ou vegetais) e fitatos (cereais e farinhas) em excesso, tetraciclina e sulfato ferroso dificultam a absorção adequada de cálcio. O excesso de sódio, proteínas e uso de diuréticos de alça (furosemida) aumentam a excreção renal e pioram o balanço de cálcio do organismo. As carnes e os alimentos industrializados (congelados, enlatados e refrigerantes à base de cola), apresentam grande quantidade de fosfatos que, no lúmen intestinal, podem formar cristais de cálcio, impedindo a sua absorção.[22]

O álcool e o tabaco constituem dois fatores de risco para a OP que contribuem para a perda da massa óssea e para as fraturas, parecendo ser aditivos os seus efeitos deletérios para a massa óssea.[22]

Exercícios

Um modelo ótimo para prevenção da osteoporose e fraturas osteoporóticas é maximizar e manter a massa e a resistência óssea, e minimizar o trauma. A atividade física regular pode contribuir para cada um destes determinantes, mas com diferentes resultados dependendo do período da vida do indivíduo. A atividade física é o determinante do pico de massa óssea. Exercícios durante a infância e adolescência, principalmente nos anos pré-puberes, são mais efetivos para o aumento de força e massa óssea que o exercício na vida adulta. Nos adultos o benefício primário do exercício é a conservação, não aquisição de massa óssea.

Nos indivíduos idosos, o exercício pode reduzir a taxa de perda óssea e melhorar a saúde e a força muscular contribuindo para a prevenção de quedas e menor risco de fraturas. Com base em evidências, recomendações gerais para atividade física devem ser feitas de acordo com a meta do programa de atividade física e o risco de fratura individual.[23]

Indivíduos assintomáticos, com densidade mineral óssea normal e/ou osteopenia leve têm menor risco de fratura e podem ser orientados para um exercício mais intenso que ajudará a manter a massa óssea. Pacientes com osteoporose ou história de fratura atraumática apresentam maior risco e não existe evidência de que o exercício intenso, com impacto, corrigirá esta condição, podendo, teoricamente, causar mais fraturas. Em indivíduos idosos portadores de osteoporose, o foco primário para a atividade física será minimizar o trauma mais do que construir massa óssea.[23]

Inatividade física, instabilidade postural e fraqueza muscular são fatores que contribuem independentemente para o risco de fratura. A melhora da força muscular, equilíbrio, estabilidade, tempo de movimento e reação diminuem a predisposição a quedas. Atividades como andar, *tai chi chuan*, dança e exercícios específicos para aumento da estabilidade podem melhorar a postura, a força muscular e o equilíbrio.[24]

Pacientes com diagnóstico de OP devem evitar exercícios abdominais dinâmicos ou aqueles que requeiram movimentos de torção, abruptos ou de flexão, dentre os quais estão:

- Exercícios abdominais de caráter dinâmico
- Flexão do tronco
- Movimentos bruscos e de torção
- Exercícios com carga abrupta e explosiva
- Exercício com carga de alto impacto.

Cálcio

Com base em ensaios clínicos e em considerações teóricas, a ingesta de cálcio requerida para alcançar um balanço ósseo positivo é cerca de 1.000 mg/dia. O leite e seus derivados são a principal fonte de cálcio, embora este esteja presente em alimentos tais como o peixe e frutos do mar, vegetais de folhas verdes e escuras tais como espinafre, couve e brócolis. Entretanto, a grande quantidade de oxalato presente nestes alimentos impede sua absorção adequada.

Atualmente, há uma grande discussão se a suplementação de cálcio poderia estar associada a um aumento de

risco para doença cardiovascular. Os estudos atuais são controversos a este respeito. Até que se tenha uma forte evidência, a recomendação é de que a suplementação de cálcio deve ser associada à ingesta pelos alimentos ricos em cálcio, de maneira que a ingesta diária de cálcio seja de 1.000 a 1.200 mg (idosos > 65 anos).[25]

Vitamina D

A vitamina D é um tópico atual de grande interesse para a comunidade científica e leiga. Recentemente, o comitê convocado pelo Instituto de Medicina dos EUA (IOM) liberou um relatório identificando as recomendações de ingestão dietética e vitamina D e, posteriormente, a Sociedade Americana de Endocrinologia Clínica (SAEC) publicou as *guidelines* para a avaliação e tratamento e prevenção de vitamina D.[26,27] Essas recomendações são discordantes em vários pontos. A IOM comenta que não encontrou nenhuma evidência que valores séricos de 25OHD acima de 20 ng/mℓ apresenta efeitos benéficos em níveis populacionais.[26] Diferentemente, a SAEC define como deficiência de vitamina D valores de 25OHD abaixo de 20 ng/mℓ, insuficiência como valores entre 21 e 29 ng/mℓ e valores adequados acima de 30 ng/mℓ.[27] Essas recomendações da SAEC baseiam-se principalmente em estudos de mulheres na pós-menopausa em que prevalência de hiperparatireoidismo secundário foi significantemente menor quando os níveis séricos de 25OHD eram acima de 30 ng/mℓ.

Em relação à ingesta de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalciferol), a IOM sugere 600 UI (15 µg)/dia para indivíduos adultos e 800 UI (20 µg)/dia para idosos acima de 70 anos com o limite superior de ingesta diária de 4.000 UI/dia.[26] A SAEC recomenda valores maiores, isto é, suplementação com doses diárias de vitamina D2 ou D3 de 1.500 a 2.000 UI para qualquer paciente com risco de deficiência deste hormônio, com limite superior de tolerabilidade de suplementação de 10.000 UI/dia.

Terapêutica farmacológica

As medicações utilizadas para prevenção e/ou tratamento da osteoporose podem ser classificadas como antirreabsortivas ou anticatabólicas (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico, denosumabe, raloxifeno, estrógeno, calcitonina), pró-formadoras ou anabólicas (teriparatida) e com duplo mecanismo de ação (ranelato de estrôncio). Os compostos atualmente aprovados pela FDA para este uso são sumarizados na Tabela 111.6 conforme dose, administração redução do risco de fratura, efeitos colaterais e prevenção.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são análogos estáveis de pirofosfatos que contêm dois grupos fosfonatos ligantes a um simples átomo carbono dando a estrutura P-C-P. Esta estrutura química é a responsável pela forte afinidade do bisfosfonato no osso. Eles agem inibindo a reabsorção óssea por meio de seus efeitos nos osteoclastos; interferem com o recrutamento, diferenciação e ação, assim como facilitam a apoptose dos osteoclastos. Há evidências que sugerem que os bisfosfonatos (especificamente o alendronato) promovem a proliferação e maturação de osteoblastos, enquanto inibem a adipogênese na medula óssea.[12]

Os bisfosfonatos, principalmente os compostos contendo nitrogênio (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico), foram os primeiros fármacos com eficácia bem estabelecida antifratura.[12,22]

O alendronato é um bisfosfonato benéfico na prevenção de fraturas vertebrais, de quadril e outras fraturas não vertebrais em mulheres pós-menopausadas e em homens. A associação a outras substâncias (estrógeno e raloxifeno) mostrou um efeito aditivo no aumento da DMO, porém sem efeito adicional antifratura.[12,22]

Estudos clínicos controlados demonstraram que o risedronato na dose de 5 mg/dia, ministrado por 3 anos, é bem tolerado e reduz a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopausadas e em mulheres idosas com fraturas osteoporóticas. Estes estudos mostraram também uma significante redução na incidência de fraturas vertebrais (clínica e subclínica) já no período de 1 ano.[12,22]

O ibandronato demonstrou eficácia contra fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa e fraturas não vertebrais em mulheres com alto risco (subgrupo com baixa DMO do colo femoral, *T-score* < – 3,0).[12,22]

O ácido zoledrônico, um bisfosfonato intravenoso anual, também apresenta eficácia na redução de fratura de quadril, vertebrais e fraturas não vertebrais, em mulheres e homens;[28] apresenta a vantagem da facilidade

posológica, porém deve ser evitado em indivíduos sob realização de implantes dentários pelo maior risco de osteonecrose de mandíbula. O ácido zoledrônico é também contraindicado em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mℓ/min.[12,22,28]

Todos os bisfosfonatos orais são pouco absorvidos pelo intestino e sua absorção é mais reduzida na existência de alimentos ou cálcio, que se liga a este fármaco no intestino. Eles devem ser administrados em jejum, com água, pelo menos meia hora antes da refeição.

O grande questionamento em relação aos bisfosfonatos é o tempo de tratamento e o risco de fraturas atípicas, após uso prolongado. Em indivíduos com osteoporose e sem fatores de risco, sugere-se que o uso de bisfosfonatos possa ser interrompido após 5 anos de tratamento. Indivíduos com osteoporose densitométrica e com fatores de risco devem receber tratamento por mais tempo (até 10 anos), ou até a extinção dos fatores de risco modificáveis (p. ex., uso de glicocorticoides). O período sem a medicação dependerá da ocorrência de perda óssea (avalição anual) ou de novas fraturas.

Denosumabe

Uma vez identificada como a chave no desenvolvimento dos osteoclastos, a inibição da atividade do RANKL passou a ser testada como alvo terapêutico para a osteoporose. Recentemente, um anticorpo humano monoclonal do RANKL, o denosumabe, foi desenvolvido e testado.

Tabela 111.6 Medicações utilizadas no tratamento e/ou prevenção da osteoporose.

Medicação	Dose	Redução do risco de fratura	Efeitos colaterais	Aprovação pela FDA
Alendronato	35 a 70 mg/sem 5 a 10 mg/dia VO	Vertebral, não vertebral, quadril	Esofagite, mialgia	Prevenção, tratamento
Risedronato	35 mg/sem 5 mg/dia 150 mg/dia VO	Vertebral, não vertebral, quadril	Esofagite, mialgia	Prevenção, tratamento
Ácido zoledrônico	5 mg/ano IV	Vertebral, não vertebral, quadril	Mialgia, artralgia, febre, ONM, fratura atípica	Prevenção, tratamento
Ibandronato	150 mg/mês VO 450 mg/trimestre IV	Vertebral, não vertebral	1ª dose (mialgia, artralgia, febre)	Prevenção, tratamento
Denosumabe	60 mg/6 meses SC	Vertebral, não vertebral, quadril	Eczema, celulite, ONM	Tratamento
Raloxifeno	60 mg/dia VO	Vertebral	Fogacho, naúsea, câimbras, tromboembolismo	Prevenção, tratamento
Estrógeno (conjugado equino)	0,3 a 1,25 mg/dia VO	Vertebral, não vertebral, quadril (0,625 mg)	Câncer de mama, doença cardiovascular, tromboembolismo	Prevenção
Calcitonina	100 a 200 U SC ou nasal	Vertebral	Congestão nasal, náuseas	Tratamento
Teriparatida (PTH 1-34)	20 µg/dia SC	Vertebral, não vertebral,	Hipercalcemia, naúseas, cãimbras	Tratamento
Ranelato de	2 g/dia VO	Vertebral, não	Dor abdominal,	Tratamento*

estrôncio		vertebral, quadril	tromboembolismo	

*Medicação de laboratório europeu (França), ainda não aprovada nos EUA. ONM = osteonecrose de mandíbula; PTH = paratormônio; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea; VO = via oral.

Injeções subcutâneas semestrais de denosumabe por 36 meses reduziram o risco de novas fraturas vertebrais em 68%, fraturas de quadril em 40% e fraturas não vertebrais em 20%.[29]

A preocupação sobre a utilização a longo prazo do denosumabe está relacionada com os possíveis efeitos sobre o sistema imune, uma vez que RANKL é expresso não só em células do osso, mas também em células do sistema imunológico. Embora não tenha sido estatisticamente significante, houve um aumento considerável das taxas de eczema, hospitalizações por celulite, neoplasias e infecções graves no grupo denosumabe comparado com placebo. Estes resultados sugerem que a vigilância contínua dos pacientes recebendo denosumabe possa ser prudente, em particular quando o medicamento é administrado em pacientes com comorbidades que não poderiam ter sido incluídas em ensaios clínicos.

Ainda assim, o denosumabe tem algumas vantagens sobre os bisfosfonatos: (1) administração conveniente por via subcutânea bianual, que poderia melhorar a adesão, (2) ausência de efeitos secundários gastrintestinais; (3) reversibilidade, uma vez que tem como alvo o RANKL e não é incorporado no osso; (4) pode ser usado em pacientes com insuficiência renal, já que não é eliminado pelos rins.[12,29]

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador do receptor seletivo do estrógeno indicado para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusica na dose de 60 mg/dia, e pode ser administrado com a refeição.

Dados de estudos clínicos (MORE – Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) avaliaram a redução das fraturas vertebrais. A incidência cumulativa de novas fraturas vertebrais foi estatisticamente menor no grupo do raloxifeno comparado com o grupo placebo. Neste estudo, observou-se também uma redução significante no risco de novos casos de câncer de mama, após 4 anos de terapêutica. Esta terapia não alterou significantemente os riscos de eventos cardiovasculares no estudo como um todo, porém reduziu em mulheres com aumento de risco cardiovascular.[30] Atualmente, o raloxifeno é mais utilizado nos intervalos de suspensão de bisfosfonatos.

Terapia hormonal | Estrógeno

Por muitos anos, dados de observação associaram o uso da terapia de reposição de estrógeno à prevenção da osteoporose e à redução de fraturas vertebrais e fraturas de quadril. O estudo WHI (Women's Health Initiative) mostrou significante redução nas fraturas vertebrais, de quadril e fraturas totais em mulheres pós-menopausadas assintomáticas que fazem uso de um regime popular de terapia de reposição hormonal (estrógeno equino conjugado – 0,625 mg e medroxiprogesterona – 2,5 mg). No entanto, esse estudo mostrou aumento de doença cardiovascular e câncer de mama nestas mulheres quando comparadas com controles.[31]

Outros ensaios clínicos em mulheres pós-menopausadas mostraram que em mulheres idosas com doença coronariana estabelecida e condições médicas relacionadas com o estrógeno, não houve efeitos benéficos cardíacos da reposição hormonal, em contraste com o uso em mulheres saudáveis jovens em que a terapia de reposição hormonal (TRH) tem efeito positivo. Se o envelhecimento e a arteriosclerose progressiva impedem a habilidade aparente do estrógeno em proteger o sistema cardiovascular é incerto, porém estes achados podem refletir a inabilidade do estrógeno de alterar o endotélio, uma vez que ele está coberto por placa arteriosclerótica; inabilidade para amplificar os efeitos benéficos da medicação cardíaca ou de demonstrar qualquer efeito benéfico quando a paciente já apresenta um efeito deletério inicial.[32,33]

No momento, a partir do estudo WHI, a recomendação da terapia de reposição com estrógeno para a prevenção da osteoporose e fraturas deve ser feita com cautela, principalmente se a paciente apresentar fatores de risco ou doença cardiovascular estabelecida.[33]

Calcitonina

A calcitonina intranasal (200 UI/dia) é eficaz na prevenção de fratura vertebral em mulheres pós-menopausadas com osteoporose estabelecida, porém não foi observada eficácia na prevenção de fraturas não vertebrais (Estudo PROOF – Prevention of Recurrent Osteoporotic Fractures). Vários estudos demonstraram que a densidade mineral óssea do quadril e coluna é mantida ou pouco aumentada com uso deste fármaco. Devido à segurança, a calcitonina pode ser considerada em mulheres pré-menopausadas, não grávidas, com osteoporose.

A calcitonina é eficaz na redução da dor associada à fratura vertebral aguda e alguns autores a consideram como substância de primeira linha para esta indicação.[22]

Teriparatida (paratormônio 1-34)

A secreção contínua de paratormônio (PTH) leva a uma resposta catabólica no esqueleto, demonstrada pelo modelo de hiperpartiroidismo primário grave. No entanto, se o paratormônio é administrado em doses terapêuticas, de modo intermitente, observa-se uma propriedade anabólica importante, principalmente em osso trabecular, com replicação dos osteoblastos e inibição da apoptose.

Neer *et al.* mostraram em ensaio clínico randomizado, placebo-controle, analisando 1.637 mulheres pós-menopausadas com osteoporose, utilizando 20 a 40 mg de PTH (1-38) subcutâneo diariamente, aumento da DMO da coluna de 10 a 14% e da DMO do quadril de aproximadamente 3%. Quando comparado com o placebo, o PTH reduziu o risco de uma ou mais novas fraturas vertebrais de 65 a 69%. Novas fraturas não vertebrais eram reduzidas de 35 a 40%, respectivamente. Dor nas costas foi significativamente reduzida no grupo de PTH.[34]

A teriparatida (PTH recombinante humano) contém os primeiros 34 aminoácidos dos 84 aminoácidos do PTH humano e é administrada em dose única diária subcutânea por até 24 meses.

Devido ao custo elevado, a teriparatida tem sido reservada para os casos de osteoporose grave, com história de fraturas vertebrais e para os casos de resposta ineficaz ao uso de bisfosfonatos.

Ranelato de estrôncio

É uma medicação que tem ação única no metabolismo ósseo, uma vez que parece aumentar simultaneamente a formação óssea e diminuir a reabsorção óssea. Este fármaco mostrou *in vitro* aumentar a formação óssea devido ao incremento na replicação de pré-osteoblastos em osteoblastos, levando ao aumento na síntese da matriz óssea. A diminuição da reabsorção óssea parece ser secundária à redução da diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos.

Este fármaco foi investigado em um grande programa fase III que incluiu dois ensaios clínicos para tratamento de OP grave: o primeiro estudo (Spinal Osteoporosis Therapeutic Interventation), cujo objetivo primário era verificar o efeito desta substância no risco de fraturas vertebrais, e o segundo estudo (Treatment of Peripheral Osteoporosis) com o objetivo de observar o efeito nas fraturas periféricas (não vertebrais). Ambos os estudos eram multinacionais, randomizados, duplos-cegos e placebo-controlados (2 g/dia de ranelato de estrôncio *vs.* placebo) com duração de 5 anos. Os autores concluíram que o ranelato de estrôncio é uma medicação efetiva e segura para o tratamento da OP vertebral e não vertebral, com um mecanismo único de ação.[35]

Cirurgia

A vertebroplastia percutânea e a cifoplastia, procedimentos que injetam polimetilmetacrilato no corpo vertebral, têm sido usados para o tratamento de deformidades por compressão vertebral. Embora a resposta a curto prazo pareça ser favorável, não existem dados da evolução a longo prazo. Relatos de caso e um estudo aberto com 26 pacientes descreveram alívio da dor aguda na maioria dos indivíduos submetidos a este procedimento. O mecanismo da melhora da dor, a eficácia e segurança desta técnica a longo prazo ainda merecem mais investigações.

Capítulo 112

Doença de Paget

Rosa Maria R. Pereira e Diogo Souza Domiciano

Introdução

Doença de Paget, também conhecida como osteíte deformante, é uma doença óssea metabólica caracterizada por remodelação óssea focal anormal, com aumento da reabsorção, que leva à formação de um mosaico desorganizado (*woven bone*) de osso lamelar nos locais esqueléticos afetados. O osso fica estruturalmente enfraquecido, hipervascularizado e mais suscetível a fraturas.[1] A doença é atribuída principalmente ao aumento da atividade dos osteoclastos, mas é possível que os defeitos intrínsecos em outros tipos de células no microambiente ósseo possam contribuir para o aparecimento da doença e sua gravidade.[1,2] Uma característica clínica marcante é a natureza focal da doença, sendo que, uma vez estabelecida dentro de um osso, pode ocorrer aumento ou piora local da lesão, sem haver disseminação sistêmica.[3]

A doença afeta homens e mulheres, com uma ligeira predominância em homens. Raramente ocorre antes dos 50 anos e sua prevalência aumenta progressivamente com a idade.[4] Depois da osteoporose, é a segunda doença óssea metabólica mais frequente que afeta até 3% de adultos com mais de 55 anos de idade.[5] Embora pareça estar diminuindo ao longo dos últimos 50 anos, a prevalência é extremamente variável entre os diversos países, e mesmo entre regiões diferentes no mesmo país.[6] Um estudo de prevalência no Reino Unido (1993-1995) sugeriu que a taxa de prevalência global em 1994 foi 40% daquela observada na década de 1970.[7] A mesma tendência foi observada na Nova Zelândia.[8] Entretanto, não foi evidenciada diminuição da prevalência em países como Espanha, EUA e Itália.[8] Esses achados sugerem uma grande contribuição de causas ambientais para a doença.

Patogênese

A etiologia da doença ainda não é bem determinada. Uma variedade de evidências aponta infecção por vírus da família Paramyxovirus como agente causador.[9] Evidências moleculares do vírus da cinomose canina nas biopsias de ossos pagéticos também são mostradas, enquanto outros estudos têm implicado o vírus do sarampo. Reforçando essa hipótese viral, existem associações frequentes entre o desenvolvimento de Paget e contato com animais domésticos, principalmente em áreas rurais.[9]

A agregação familiar da doença de Paget é bem reconhecida. Cerca de um terço dos pacientes relata ter um parente de primeiro grau com a doença, grau de primeira relação com a patologia, que sugere herança de padrão autossômico dominante. A doença de Paget familiar tende a apresentar-se mais precoce na vida e ser mais extensa que a forma esporádica.[10] Estudos de clonagem demonstraram que as mutações no gene SQSTM1 (sequestossoma 1) estão presentes em 40 a 50% dos casos de doença de Paget familiar. SQSTM1 forma um complexo com TRAF6 e uma proteinoquinase C (aPKC) em osteoclastos, e é importante para a ativação de NF-kB mediada pelo RANKL. Mutações que ocorrem nesse gene levam a um aumento da sensibilidade dos osteoclastos a sinais estimuladores mediados pelo RANKL ou ativação constitucional do NF-kB. Cerca de 5 a 10% de pacientes sem uma história familiar definida também carregam SQSTM1 mutações.[11]

Diagnóstico

Características clínicas

A doença de Paget geralmente é detectada como um achado incidental em radiografias ou alterações bioquímicas (elevação da fosfatase alcalina). Comumente a doença envolve o esqueleto axial, mais frequentemente pelve, coluna lombossacra, crânio, fêmur e tíbia, mas qualquer osso pode ser afetado.

Pode ser localizada, envolvendo apenas um osso (monostótica), ou acometer mais de um local (poliostótica). Dor óssea ocorre em uma minoria de pacientes. Em alguns casos ela é constante, presente em repouso e mal localizada, enquanto outros pacientes podem queixar-se de dor mecânica bem localizada, decorrente de microfraturas ou lesões líticas localizadas. Quando acomete um local adjacente a uma articulação, pode levar à osteoartrite secundária. Deformidades como o arqueamento do fêmur ou tíbia podem ser assintomáticas ou associadas à dor mecânica no membro afetado ou no lado contralateral, por sobrecarga mecânica. Complicações neurológicas são raras. A surdez faz parte do quadro clínico e pode ser por distúrbio da condução, neurossensorial ou mista. Transformação maligna do osso pagético (osteossarcoma) é rara, com um risco menor que 1%.[12] A apresentação clínica da doença de Paget é resumida a seguir:

- Achado incidental em radiografia ou laboratorial (elevação de fosfatase alcalina)
- Dor óssea
- Osteoartrite e artropatia
- Fratura
- Surdez
- Complicações neurológicas
- Osteossarcoma.

Imagem

A doença é diagnosticada radiologicamente. Nas fases precoces da doença, ou no curso da doença não tratada, a reabsorção óssea é acelerada, e causa o aparecimento de lesões osteolíticas focais (osteoporose circunscrita) ou lesões em chama de vela, que aparecem ao longo do eixo longitudinal dos ossos longos. Subsequentemente, áreas de esclerose óssea aparecem e o aspecto de mosaico (lesões mistas, líticas e blásticas) pode levar ao espessamento do osso, com expansão cortical e deformidades (Figura 112.1).

A cintigrafia óssea é mais sensível que a radiografia simples na detecção de lesões pagéticas, e é indicada em pacientes recentemente diagnosticados para determinar a distribuição da doença (Figura 112.2). Isto possibilita a identificação dos locais ósseos envolvidos com o potencial de complicações, tais como a base do crânio, coluna vertebral e ossos longos. Radiografias dos ossos acometidos devem ser feitas após a detecção dos locais pela cintigrafia, para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade das lesões.

Geralmente, a aparência radiográfica das lesões é bastante característica, mas o diagnóstico diferencial deve ser feito com metástases ósseas e displasia fibrosa. Nestes casos, a tomografia computadorizada ou ressonância magnética é necessária e a biopsia óssea é raramente recomendada.[12]

Bioquímica

Os valores de cálcio e fósforo geralmente são normais. O nível plasmático de fosfatase alcalina total (FA) é o mais importante indicador clínico de atividade da doença. É mais elevada em pacientes não tratados, mas pode estar dentro da normalidade em pacientes com doença monostótica ou limitada. Aumento da atividade de FA também é observado em doenças do fígado e, ocasionalmente, a partir de outras fontes. Em tais situações, as isoenzimas da FA e outros marcadores de formação óssea, em especial o P1NP, são úteis para avaliar a atividade da doença de Paget. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D devem ser avaliados, especialmente porque osteomalacia também pode apresentar-se com dor óssea e FA elevada.[13]

Figura 112.1 **A.** Radiografia simples de região de bacia demonstrando lesão óssea insuflativa com componente misto (lítico e blástico) em ilíaco, ísquio e púbis à direita compatível com doença de Paget. **B.** Radiografia simples de crânio evidenciando espessamento do espaço diploico e lesões osteoblásticas difusas de aspecto algodonoso compatível com doença de Paget.

Tratamento

O tratamento da doença de Paget consiste no uso de medicações que suprimam a atividade dos osteoclastos pagéticos. Atualmente várias medicações estão disponíveis e podem ser utilizadas: bisfosfonatos administrados por via oral (etidronato, alendronato, risedronato) e por via intravenosa (pamidronato e ácido zoledrônico) e calcitonina de salmão sintética.[14] Devido a menor potência, a calcitonina e o etidronato praticamente não são mais utilizados na prática clínica, sendo substituídos pelos bisfosfonatos nitrogenados citados anteriormente.

Existem duas indicações mais importantes no tratamento da doença de Paget: alivío dos sintomas e prevenção de complicações. Tem-se demonstrado que a supressão do processo pagético por qualquer um dos bisfosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoledrônico) podem efetivamente aliviar os sintomas na maioria dos pacientes. Sintomas como dores ósseas, calor excessivo sobre o osso, cefaleia causada por envolvimento crânio, lombalgia secundária ao comprometimento vertebral da doença, e algumas síndromes de compressão neural respondem frequentemente ao tratamento, com alívio da dor.

A dor provocada por uma artrite secundária ao osso pagético que envolve o quadril, joelho, tornozelo, ombro, pode ou não responder completamente ao tratamento com bisfosfonatos, mas o preenchimento da lesão osteolítica tem sido descrito em alguns casos tratados com bifosfonatos ou calcitonina.

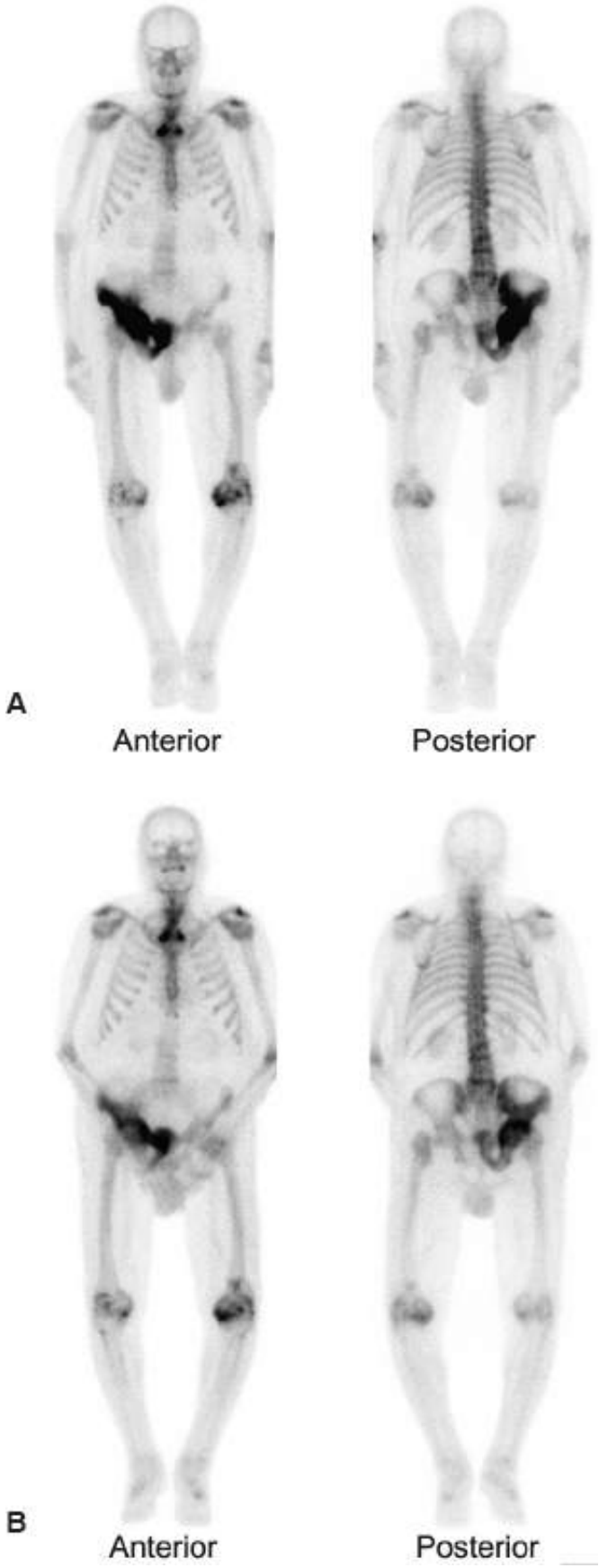

Figura 112.2 A. Cintigrafia óssea de corpo inteiro demonstrando importante captação da região ilíaca direita. **B.** Diminuição da captação 1 ano após tratamento da Doença de Paget.

A deformidade óssea grave geralmente não reverte após o tratamento, assim como a surdez é improvável de melhorar, embora estudos limitados sugiram que a progressão da perda auditiva pode ser retardada e ainda, foi descrito um relato de caso de reversão com pamidronato.[15]

A segunda indicação para o tratamento na doença de Paget é a prevenção do desenvolvimento de complicações tardias em pacientes de risco, com base nos locais de envolvimento e de evidência de doença ativa (*i. e.*, níveis elevados de fosfatase alcalina). Apesar de não ter sido provado que a supressão da remodelação óssea na doença de Paget evite estas complicações, observou-se restauração dos padrões normais de deposição de osso novo em biopsias ósseas após tratamento e supressão da atividade da doença de Paget.

Segundo investigadores, a presença de doença assintomática, mas ativa (ou seja, fosfatase alcalina sérica acima do normal) em locais em que o potencial para complicações existe (p. ex., ossos que suportam peso, áreas próximas a grandes articulações, corpos vertebrais, crânio extensamente comprometido) é indicação para o tratamento.[14] Estas considerações devem ser feitas particularmente em pacientes mais jovens que irão conviver com a doença por muitos anos. No entanto, mesmo no idoso, pode-se justificar o tratamento se um grau de deformidade óssea já estiver presente, o que poderia levar a problemas graves nos próximos anos.

Embora não existam estudos controlados que demonstrem a eficácia do uso de um bisfosfonato antes da cirurgia de um osso pagético, este tratamento é recomendado[16] com o objetivo de reduzir a hipervascularidade e consequente perda de sangue no momento cirúrgico em pacientes com doença moderadamente ativa (fosfatase alcalina elevada > 3 vezes o valor de normalidade).

O pamidronato é o primeiro dos mais potentes bisfosfonatos nitrogenados e o seu uso está associado à normalização dos marcadores ósseos na maioria dos pacientes.[17] Pode ser prescrito em uma dose de 30 mg/dia durante 3 dias ou 60 a 90 mg/dia, dose única em pacientes com doença mais leve. Para pacientes com doença moderada a grave (fosfatase alcalina sérica > 3 a 4 vezes o normal) podem ser necessárias várias infusões de 60 a 90 mg, 1 vez/semana ou a cada 2 semanas. Doses totais por volta de 300 a 500 mg podem ser indicadas em alguns casos graves (fosfatase alcalina sérica 10 a 20 vezes o valor de normalidade), prescritas ao longo de várias semanas. Tem sido descrito que é provável que alguns doentes desenvolvam resistência secundária ao pamidronato após doses repetidas.

Em relação ao alendronato para o tratamento da doença de Paget, são preconizadas doses de 40 mg/dia por via oral durante 6 meses. A maioria dos indivíduos em ensaios clínicos (> 70%) apresentavam valor normal de fosfatase alcalina após um curso de 6 meses, e permaneceram em remissão bioquímica por 12 a 18 meses.[18]

O risedronato pode ser administrado na dose diária oral de 30 a 35 mg por 2 meses. No ensaio clínico piloto, 80% dos doentes alcançaram um valor sérico normal de fosfatase alcalina 6 meses após o início de 2 meses de tratamento, com um período de supressão da doença por 18 meses.[19]

O ácido zoledrônico (ou zoledronato) deve ser administrado na dose de 5 mg como uma única infusão em 15 min para o tratamento da doença de Paget. Em um ensaio clínico comparando a dose intravenosa única de 5 mg de zoledronato, *versus* 30 mg/dia de risedronato por 2 meses, observaram-se valores normais de fosfatase alcalina em 80% dos sujeitos que haviam utilizado o zoledronato em comparação com 58% dos pacientes que haviam utilizado o risedronato.[20] A grande potência e a facilidade de utilização do zoledronato o tornam uma escolha lógica para a maioria dos pacientes. É importante enfatizar a necessidade da reposição total de cálcio e de vitamina D, antes e durante o tratamento com os bisfosfonatos para evitar a hipocalcemia e o hiperparatireoidismo secundário. A reposição de cálcio e vitamina D deve ser mantida nestes doentes.

Os efeitos secundários observados com o uso de bisfosfonatos orais incluem sintomas gastrintestinais superiores consistentes com irritação do esôfago em uma minoria de indivíduos.

A primeira dose do pamidronato ou zoledronato em um paciente que não tenha recebido previamente um bisfosfonato nitrogenado pode estar associada a reação semelhante à gripe por 1 a 2 dias após o tratamento, caracterizada por febre, cefaleia, mialgia, artralgia, que melhora com paracetamol ou um anti-inflamatório não esteroidal (AINE); esta reação é improvável de ocorrer com doses subsequentes. Casos relativamente raros de uveíte ou irite têm sido descritos com bisfosfonatos nitrogenados. Osteonecrose da mandíbula foi recentemente descrita como uma complicação que pode ocorre depois de manipulações dentárias em pacientes recebendo doses

relativamente elevadas de bisfosfonatos (ácido zoledrônico e pamidronato) principalmente no tratamento de metástases ósseas. Sete pacientes com a doença de Paget também foram relatados com esta complicação; na maioria deles, a medicação foi administrada com doses muito elevadas durante períodos de tempo prolongados fora dos padrões habituais de prescrição.[21]

Outros tratamentos

Os analgésicos tais como paracetamol, ácido acetilsalicílico e AINE podem ser utilizados para aliviar a dor, com ou sem bisfosfonatos. A osteoartrite secundária à deformidade óssea pela doença de Paget pode levar a períodos de dor articular, que melhora com estes agentes.

Cirurgia do osso pagético[22] pode ser necessária no diagnóstico de fratura estabelecida ou iminente. A substituição da articulação comprometida pela doença de Paget é frequentemente muito bem-sucedida para o alívio da dor refratária. Raramente, a osteotomia é realizada para melhorar a deformidade em curva na tíbia. Intervenção neurocirúrgica pode ser necessária em casos de compressão da medula espinal, estenose espinal, ou invaginação basilar com comprometimento neural, sempre associada ao tratamento medicamentoso com bisfosfonatos.

Capítulo 113

Distúrbios Osteomusculares Relacionados com o Trabalho

Débora Egri

Definição

Distúrbios osteomusculares relacionados com o trabalho (DORT) são definidos como disfunções do aparelho locomotor que afetam, principalmente, os membros superiores e a região cervical, associadas a esforços físicos repetitivos ou manutenção prolongada de um determinado segmento corpóreo em postura inadequada, impostos ao indivíduo no exercício de sua atividade ocupacional.[1] Sendo assim, fica clara a necessidade de se estabelecer o nexo entre a causa da disfunção e a atividade profissional do indivíduo para que se faça o diagnóstico de tal quadro.

Este assunto interessa a todos os profissionais da área de saúde e ciências correlatas, uma vez que a salubridade, a preservação e a recuperação da capacidade de trabalho, em que está incluído o sistema osteomuscular, são fundamentais, e cabe ao médico zelar e promover o bem-estar.

Histórico

Os DORT foram inicialmente descritos por Romazzini, um médico italiano, que se dedicou a descrever doenças ocupacionais cerca de 200 anos antes da revolução industrial, no século 17, mas ganharam grande expressão na literatura médica na segunda metade do século 20, graças ao crescente número de casos relatados em todo o mundo, com grande ônus socioeconômico para empregados e empregadores, transformando-se, em alguns países, em problema de saúde pública.

Epidemiologia

A definição e o diagnóstico dos DORT são alvos de muitas discussões na literatura, o que dificulta a obtenção de dados epidemiológicos precisos.

A prática diária de médicos do trabalho, na maioria dos países industrializados, sugere que a distribuição das doenças ocupacionais apresentou grandes alterações, sobretudo a partir do ano 2000, quando os quadros de DORT passaram a prevalecer sobre as perdas auditivas e pneumoconioses, ainda que ocorram em menor escala que os problemas cutâneos em alguns países.[2]

No Brasil, as doenças osteomusculares relacionadas com o trabalho estão sendo alvos de muitos estudos, haja vista que, assim como em outros países, estes problemas tomaram proporções epidêmicas, devendo ser dado destaque ao fato de que nas últimas duas décadas houve um crescimento do número de pessoas que evoluíram para incapacidade laboral, quer parcial ou total, mas permanente à atividade que executavam antes de adoecerem. Na área rural, onde a limitação do trabalho em outros postos ocupacionais é mais marcante graças a problemas sociais, tais como baixa escolaridade, o impacto econômico é ainda maior.

Os DORT não acometem apenas aqueles que exercem atividades dentro de empresas, como muitos supõem, mas também atletas de elite, músicos, dançarinas, donas de casa, dentre outros grupos, a despeito do fato de essas pessoas em nada se beneficiarem, do ponto de vista trabalhista, com esses quadros.

Esse ponto merece atenção especial, pois a crença de alguns profissionais da área de saúde e atividades correlatas de que as pessoas com DORT geralmente estão em busca de benefícios trabalhistas como, por exemplo,

afastamento do labor ou indenizações, não colabora para a saúde dos trabalhadores, assim como pode trazer-lhes danos físicos, emocionais e econômicos, o que vai contra o correto exercício da Medicina.

Sexo

Os problemas que acometem os membros superiores são mais frequentes em mulheres, ao passo que aqueles representados por lombalgia crônica são mais observados em homens, graças, dentre outros fatores, às diferenças de atividades exercidas pelos dois grupos.

Há estudos que mostram que, ao desempenharem trabalhos idênticos na área de digitação, as mulheres são mais suscetíveis aos DORT que os homens, mas, além das diferenças anatômicas evidentes entre os grupos, outros dados são apontados como favorecedores, sem que haja um estudo longitudinal adequado para avaliá-los.

Essas colocações devem ser observadas com muita cautela por serem extremamente perigosas, pois podem levar o empregador a considerar o sexo do candidato ao emprego como fator de exclusão, o que é maléfico em termos sociais, sobretudo porque não há consenso na literatura a esse respeito.

Idade

Há grande variação de acordo com a atividade ocupacional avaliada; contudo, não se observou um aumento do número de casos de DORT em pessoas de faixa etária mais elevada, quando comparadas a jovens que executavam a mesma função.[4]

No entanto, um estudo comparativo realizado na Holanda, contrapondo trabalhadores com a mesma atividade econômica e mesma idade, revelou que quanto mais velha é a pessoa na ocasião do início da prática laboral, maior a frequência de DORT. Esse resultado foi atribuído, dentre outros fatores, à menor destreza para a execução do trabalho, revelando que o treinamento adequado ao trabalho é mister para a prevenção.[4]

Fatores socioeconômicos

Trabalhadores braçais e com baixa escolaridade, assim como carência de atividades recreacionais e acúmulo de funções ocupacionais apresentam-se como fatores sociais e econômicos tanto no desencadeamento quanto na perpetuação dos quadros de DORT, ficando claro o quanto são multifatoriais.[5,6]

Localização anatômica

Os locais mais acometidos são mãos, punhos e antebraços (66%), seguidos pelas colunas lombar (13%), cervical (12%) e ombros (12%).[7]

Fatores de risco

No histórico clínico, deve-se atentar para os fatores de risco de desenvolvimento de DORT, com o intuito de coletar dados para estabelecer nexo entre a causa do quadro clínico em questão e as atividades laborais do paciente. Esses dados são fundamentais para que se estabeleçam medidas preventivas, assim como para o êxito da terapêutica que será instaurada no trabalhador já acometido e, também, para fins médico-legais.

Os eventos relacionados com a postura, força, repetição, impacto e vibração merecem atenção especial, assim como detalhes sobre a ergonomia do posto de trabalho e a utilização de medidas de proteções individuais, pois ainda que pesem os fatores pessoais, a redução de agravantes/desencadeantes deve ser efetivada.[8]

A presença isolada de movimentos repetitivos ou de posição viciosa de determinado segmento corpóreo na execução das atividades laborais não é suficiente para produzir lesões ou desencadear os fenômenos clínicos associados a DORT, caso contrário, todos os indivíduos que exercem uma determinada função, em um mesmo setor, deveriam apresentá-los, o que não acontece na prática. Isso prova a necessidade da associação de diversos fenômenos para o desencadeamento dessas afecções.

As condições do ambiente de trabalho, com destaque às questões psicossociais, são determinantes na preservação da saúde, e a pessoa que trabalha com satisfação apresenta maior produtividade, menor absenteísmo e

incidência de doenças musculoesqueléticas relacionadas com o trabalho.[9,10]

Estudos com modelos biomecânicos para avaliar os riscos ocupacionais relacionados com os movimentos repetitivos de membros superiores, assim como fatores relacionados com o desencadeamento de dor lombar existem, mas são extremamente limitados, pois ampliar os achados à população é difícil, em virtude do grande número de variáveis envolvidas nesta questão,[11] contudo são úteis como informação complementar necessária para o melhor conhecimento dos processos a que o trabalhador é exposto e que podem resultar em doença, auxiliando na aplicação de medidas preventivas.[12]

Fatores relacionados com a atividade ocupacional

- Histórico ocupacional atual e pregresso: são dados de difícil generalização ainda que dentro da mesma atividade laboral. No caso da digitação, que é alvo de muitos estudos, por exemplo, há uma grande variação no perfil de execução do trabalho graças à grande velocidade com que o setor de informática se modifica, assim como peculiaridades de cada setor, muitas vezes dentro de uma mesma empresa, que vão desde programas utilizados até tipo de teclado adotado e uso que se faz dele (prioridade de utilização ou não da parte alfa ou numérica)
- Tempo de trabalho: não há na literatura um guia de conduta estabelecido para avaliar, de maneira quantitativa, o período necessário de exposição da pessoa à atividade ocupacional para desencadear uma afecção musculoesquelética
- Posição exigida para a execução do trabalho: em geral, o movimento repetitivo é o mais prevalente de todos os riscos ergonômicos. Seguem-se a flexão ou torção do corpo mais do que metade do seu tempo no trabalho, genuflexão, agachamento ou flexão do tronco sobre a coxa por mais da metade do tempo de trabalho como outros riscos ergonômicos relevantes que foram observados em trabalhadores norte-americanos.[13]

Fatores individuais

Referem-se à presença de indícios de maior predisposição da pessoa ao desencadeamento de DORT, tentando avaliar, durante o processo de admissão do funcionário, a maneira com que ele irá interagir com o meio onde trabalhará e as suas condições físicas e emocionais para a execução das funções que lhe serão destinadas, o que possibilita o diagnóstico e facilita a readaptação desse trabalhador em outro posto laboral, caso desencadeie uma afecção osteomuscular relacionada com o trabalho.

Aconselhar a avaliação dos fatores de risco individuais no processo seletivo do trabalhador pode parecer uma apologia à exclusão de pessoas que se enquadrariam em determinados grupos com base apenas em dados da literatura, os quais, como já referido, muitas vezes são controversos; por outro lado, expô-las ao risco pode colaborar para o desenvolvimento de uma doença osteomuscular, acarretando, em algumas situações, prejuízos perenes à saúde do trabalhador. Aos que são contrários a essa abordagem vale a pergunta: alguém colocaria uma pessoa com antecedente de convulsão recente para trabalhar em andaimes?

Dentre os itens que devem ser investigados no histórico clínico, visando à busca de fatores individuais que podem estar correlacionados ao desenvolvimento de DORT, destacam-se:

- Estabilidade e congruência mecânica das estruturas articulares, assim como a avaliação da presença de alterações posturais que possam comprometer o desempenho da atividade ocupacional
- Presença de afecções que colaborem para o desencadeamento de DORT:
  - Fibromialgia e síndromes miofaciais
  - Neuropatias compressivas
  - Doenças autoimunes do tecido conjuntivo que cursam com inflamação e alteração da mecânica articular
- História ocupacional pregressa, para que se avalie o risco de lesões de partes moles já existentes, bem como o grau de treinamento do sistema osteomuscular para a execução da função à qual a pessoa é candidata.

Etiologia

Há grandes dificuldades, por parte de alguns autores, em atribuir as queixas álgicas ou lesões físicas apresentadas pelo paciente aos movimentos repetitivos ou posturas inadequadas impostas pela execução do trabalho,

ainda que se considerem os fatores individuais e aqueles correlacionados ao meio ambiente, tendo em vista, por vezes, a persistência das queixas mesmo após o afastamento prolongado da atividade laboral.[14,15]

As considerações sobre essa questão são inúmeras e podem ser direcionadas tanto a favor quanto contra o trabalhador em um processo judicial, dependendo, por exemplo, do lado em que se está.

Quanto à atuação dos fatores mecânicos que desencadeiam as doenças que representam a maioria dos quadros de DORT, ou seja, as tenopatias/peritenopatias, também há muitas especulações. Dentre as possibilidades aventadas, destacam-se:[16,17]

- Falência mecânica do tendão após aplicação repetida de carga
- Microtraumas cumulativos que superam a capacidade de regeneração tendínea, o que resultaria em tecido menos apto à recepção de novos traumas
- Alterações vasculares tendíneas provocadas pelo uso excessivo, provocando hipoxia e distúrbio de nutrição tecidual, favorecendo a degeneração
- Postura articular inadequada e contração mioarticular por períodos prolongados; pressão direta sobre os tendões provocada pelo contato físico entre tecidos moles e um objeto; vibração e extremos de temperatura ambiente, dificultando a excursão e a nutrição do tecido; e doenças que facilitam a instalação de processos degenerativos.
- Ambiente de trabalho: embora a interação do trabalhador com seu ambiente laboral seja alvo de muitos estudos, as variações individuais são gritantes. Contudo, sabe-se que algumas áreas de atuação, assim como a relação de pessoas em postos de chefia e colegas de trabalho, podem colaborar para o maior desencadeamento de DORT. Esses dados são dados cada vez mais estudados e a correlação estatística já é bem estabelecida.[18] Tendo em vista que são fatores muitas vezes passíveis de intervenção, trarão de maneira simples benefícios tanto individuais quanto à instituição.[19]

Quadro clínico

Trata-se de um quadro álgico que pode determinar a alteração funcional do segmento corpóreo envolvido, apresentando-se de maneiras muito variadas e, evidentemente, relacionado com o tipo de atividade executada.

Um estudo publicado em 2007, envolvendo 27 dos países-membros da União Europeia, revelou que 24% da população trabalhadora relatou dor muscular relacionada com o trabalho, sendo que destes, os distúrbios de extremidades superiores representam 22% de todas as doenças ocupacionais notificadas.

Dados do Ministério da Previdência Social, abrangendo o período de 2000 a 2005, evidenciaram que os quadros de DORT em membros superiores e pescoço afetaram sobretudo os trabalhadores do setor bancário e, em segundo lugar, o setor calçadista, deixando evidente que fatores ergonômicos estão intimamente ligados ao desencadeamento dessa questão.[20]

Do ponto de vista meramente didático, o quadro clínico será dividido da seguinte maneira:

- Inicia-se com uma sensação dolorosa ou desconforto no segmento exposto ao estresse mecânico, que se manifesta, sobretudo, no decorrer dos dias da semana e, posteriormente, de maneira intermitente, no final da jornada de trabalho
- Segue-se dor com localização anatômica mais precisa, que se manifesta logo no início da prática laboral diária, mas não incapacitante, pois o repouso articular breve ainda é capaz de amenizá-la
- Caso ocorra evolução do processo, as manifestações álgicas passarão a ocorrer mesmo em repouso e trarão transtorno, não só na execução do trabalho como nas atividades não ocupacionais, podendo chegar a limitações funcionais bastante exuberantes
- Síndromes neurológicas compressivas podem sobrepor-se aos quadros de DORT, sobretudo em membros superiores, pois os fenômenos inflamatórios, assim como alterações de trofismo muscular, podem comprimir nervos periféricos em várias partes de seus trajetos, com destaques para as síndromes: do túnel do carpo, de Guyon, do pronador, do túnel radial e do túnel cubital.[21]

Diagnóstico

O nexo técnico-epidemiológico é estabelecido quando o paciente apresenta uma doença estatisticamente

frequente em sua área de atuação econômica (atividade ocupacional), podendo ser atual ou pregressa. Tais dados são obtidos pelo estudo de associações positivas já reconhecidas pela literatura médica mundial, o que facilita o estabelecimento entre causa e efeito, ainda que passíveis de correções, pois os casos deverão ser avaliados individualmente.

O desenvolvimento de critérios para o diagnóstico de doenças musculoesqueléticas relacionadas com o trabalho é um anseio mundial e, embora já sejam empregados em diversos países, incluindo o Brasil, abrangem uma quantidade limitada de afecções e atividades ocupacionais, pois a grande variação de causas que agem em conjunto e respeitando ainda as características individuais dificulta a padronização.[20–22]

Como em qualquer afecção, o histórico clínico e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico dos DORT. No histórico da afecção, deve-se atentar para os seguintes dados:

- Localização, características e fatores que acompanham e desencadeiam a dor
- Tempo de início da doença, tratamentos clínicos ou cirúrgicos prévios que possam ser relevantes
- Aspectos relacionados com a forma de execução do trabalho e ao local onde ele se desenvolve
- Atividades não ocupacionais que possam colaborar para o aparecimento ou para a perpetuação da queixa apresentada
- Pesquisa de dados que possam remeter ao diagnóstico de outras afecções musculoesqueléticas, não se deixando cegar pelo fato de a atividade ocupacional do paciente ser um dado forte o bastante para justificar as queixas apresentadas, evitando conclusões errôneas.

É importante lembrar que:

- Não havendo nexo causal entre a atividade ocupacional e a afecção observada, não se utiliza a expressão DORT
- Para fins legais, considera-se uma doença como ocupacional quando adquirida ou desencadeada em função da execução do trabalho, mesmo que este não tenha sido o único fator causal, mas que a ele possa ser atribuída contribuição direta para a perda ou redução da capacidade laboral ou que ele possa ter produzido lesão que exija atenção médica para a sua recuperação
- Não são considerados DORT, para fins legais, doenças degenerativas, afecções inerentes ao grupo etário e aquelas que não produzem incapacidade laboral.

Exame físico

Inicialmente, deve ser feito o interrogatório médico detalhado, tendo em vista não só as queixas clínicas do paciente, assim como suas atividades ocupacionais, para que, já durante a história pregressa da moléstia atual, se possa fazer uma hipótese diagnóstica e focar o exame físico e a solicitação de exames subsidiários de maneira a otimizar o achado de diagnósticos, no entanto, deve-se ter em mente que esses dados devem colaborar e não cercear as possibilidades nosológicas.[22]

O exame físico deve ser, como sempre, minucioso, dando-se especial atenção para a conformação mecânica e para o desempenho funcional das estruturas osteoarticulares avaliadas, assim como à topografia dos locais acometidos pela algia, pois isso dará indícios, desde que se conheça a anatomia funcional do segmento afetado, se há ou não correlação entre o quadro exposto e os movimentos executados ou posturas adotadas na atividade laboral.

Essa etapa é fundamental, pois, do ponto de vista da chamada propedêutica armada, os exames subsidiários que se dispõem basicamente são limitados ao estudo de imagens.

Exames subsidiários

Radiografia

Importante para a detecção de alterações ósseas ou articulares que possam colaborar para o desencadeamento dos DORT ou, ainda, representá-las como, por exemplo, nos casos de fratura por estresse.

Ultrassonografia

Para o estudo de estruturas musculoesqueléticas superficiais utiliza-se a ultrassonografia com transdutor de alta

frequência, o que possibilita a definição do formato do tendão e das estruturas peritendinosas, assim como a observação de anomalias.[23]

É um método rápido, não invasivo e relativamente barato,[24,25] mas, como sempre é ressaltado na literatura, apresenta limitações que não podem ser esquecidas, uma vez que os resultados estão diretamente relacionados com: capacidade técnica do profissional que o executa, grau de resolução das imagens fornecidas pelo aparelho e capacidade limitada de detecção de tenopatias, sobretudo nos estágios iniciais.

Tomografia computadorizada

Este exame tem pouca indicação.

Ressonância nuclear magnética

Excelente método para avaliação tendínea, embora seja passível de erros pois, pela não visualização de uma afecção que justifique a queixa do paciente, pode apresentar imagens que, dependendo da experiência do radiologista, representam apenas uma variação da normalidade. Contudo, graças ao alto custo em nível mundial e à indisponibilidade desse recurso diagnóstico em boa parte do Brasil, sua solicitação é restrita. Especialmente para os casos que suscitem dúvidas diagnósticas que possam alterar a terapêutica que será instituída, deve-se exigir planejamento cirúrgico ou, quando necessário, documentação suplementar do quadro, por exemplo, para fins legais.

Em suma, o resultado deve ser sempre correlacionado à suspeita clínica e não isoladamente, pois visa fornecer dados que auxiliarão o médico, ao qual cabe tratar o paciente e não o resultado de um exame, seja ele qual for.

Esses dados são relevantes porque alguns médicos pouco familiarizados com os quadros de DORT acabam descartando a existência de uma afecção diante de um exame normal ou, ainda, valorizar em demasia o resultado positivo, ainda que este não tenha qualquer correlação ao histórico clínico e ao exame físico.

Diagnóstico diferencial

Há várias afecções não ocupacionais que podem limitar a capacidade de trabalho, sobretudo do sistema locomotor, e o diferencial deve ser estabelecido, iniciando-se por uma história clínica detalhada e pelo exame físico completo.[2,26]

A diferenciação é importante, não só para fins ocupacionais, como também para estabelecer o quanto o trabalho está influenciando negativamente a saúde do paciente de maneira direta.

Tratamento

Embora a lesão tecidual nem sempre seja constatada nos casos de DORT, existe dor, que deve ser prontamente combatida com o intuito de evitar os quadros de limitação funcional e sequelas emocionais que as dores crônicas tendem a promover.

O afastamento da atividade ocupacional muitas vezes é necessário para que se garanta o repouso do segmento osteoarticular afetado. Na literatura médica internacional, apregoa-se que o paciente não seja distanciado do ambiente de trabalho para que sejam evitados transtornos psicológicos, dificuldade de reintegração ao ambiente laboral, dentre outros problemas. Solicita-se ao empregador que o funcionário passe a exercer uma atividade que não lhe cause malefícios ou desconforto osteomioarticular durante sua recuperação.

Todavia, nossa realidade é bastante diferente, pois há grande dificuldade em readaptação funcional por limitações do próprio funcionário (físicas, emocionais ou inerentes à escolaridade) ou da empresa. Sendo assim, é bastante frequente o afastamento do paciente do ambiente de trabalho, o que provoca um ônus social e econômico bastante grande para o empregado e o empregador.

É importante iniciar a reabilitação precocemente, pois a literatura mostra que longos períodos de inatividade, em geral, são contraproducentes.[27]

Medidas fisioterápicas visando à analgesia e à reabilitação são extremamente úteis e devem ser consideradas uma estratégia terapêutica de grande valia, e devem ser realizadas por profissionais especializados.

Deve-se, sempre que possível, evitar a imobilização total da articulação, pois esta pode promover hipotrofia

tendinosa e muscular, agravando ainda mais o processo. O uso de protetores articulares como as munhequeiras ampliadas é bastante útil, sobretudo na fase aguda da lesão, assim como na fase de adaptação do paciente às novas posturas que lhe serão orientadas para correção de distúrbios ergonômicos.

O mais importante, no que diz respeito ao tratamento da dor, é lembrarmos que ela deve ser combatida com veemência, pois os estímulos nociceptivos promovem maior incidência de lesão tissular e, com isso, dificultam ainda mais a resposta terapêutica.

Do ponto de vista medicamentoso, temos:

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides: podem ser úteis na fase aguda da lesão
- Analgésicos: podem ser utilizados concomitantemente ao anti-inflamatório. Podemos lançar mão de analgésicos menores, por exemplo, paracetamol, assim como os analgésicos maiores, tais como a codeína e o tramadol, sempre lembrando que os dois últimos não devem ser prescritos por períodos muito prolongados, em razão do risco de dependência física e da tolerância, isto é, necessidade de doses cada vez maiores para a obtenção dos mesmos efeitos terapêuticos[28]
- Outras substâncias com efeito analgésico e relaxante muscular: cloridrato de amitriptilina em doses baixas (10 a 25 mg/dia, dependendo da tolerância do paciente e da incidência de efeitos colaterais), ciclobenzaprina (10 a 30 mg/dia) etc. Em casos de dor mais acentuada podemos utilizar esquemas tríplices que incluem: AINE, clorpromazina e cloridrato de amitriptilina, entre outros esquemas.

Prevenção

É muito difícil falar em prevenção quando se está diante de um quadro que pode se manifestar de formas clínicas variadas e cuja gênese envolve fatores tão diversos que dizem respeito a fatores relacionados com a atividade ocupacional e a características do próprio trabalhador, assim como à interação de todos esses fenômenos.

Estratégias isoladas, como a alteração do material de trabalho tornando os postos mais ergonômicos, já foram tentadas, sem resolução total dos quadros, assim como a adoção da atividade física orientada durante o turno de trabalho, que visa maior alongamento e relaxamento das estruturas osteomusculares utilizadas, também com êxito parcial.

Uma coisa é certa: tudo isso é válido, mas não será a adoção de medidas separadas que trará a "solução" para os quadros de DORT, mas um conjunto de providências a serem tomadas pelos empregadores, associadas à alteração da postura dos empregados diante da presença da afecção, de maneira que seja banida a ideia do binômio culpado-vítima e, então, trabalhe-se com obstinação para minorar os impactos osteomioarticulares que acompanham a modernização.

Prognóstico

Os fatores envolvidos no retorno ao trabalho após o tratamento do DORT são bastante variados. Inicialmente, deve-se considerar que não há uma avaliação da capacidade funcional no momento do afastamento, o que dificulta julgar qual o grau de melhora, assim como a avaliação da necessidade ou não de readaptação funcional, sendo este quesito, muitas vezes, subjetivo e capaz de provocar ansiedade por parte do empregado quanto à possibilidade de adoecer novamente, caso sua reintegração não seja adequada a sua condição atual, assim como o temor de não conseguir ser reinserido no mercado.

Alguns autores consideram que condições positivas do posto de trabalho, prévias ao afastamento (realização profissional, ambiente ergonomicamente favorável, satisfação com a atividade executada, remuneração etc.), associadas ao acesso às terapêuticas adequadas a cada quadro, seriam fortes determinantes de retorno mais precoce ao trabalho, assim como as expectativas do trabalhador em relação ao seu futuro no emprego e a possibilidade de reintegração ao mercado, ainda que em outro posto de trabalho.[28]

Sendo assim, o desenvolvimento de protocolos de avaliação adaptados a cada realidade ocupacional, que mensurassem o grau de incapacidade antes, durante e depois do tratamento, para que não sejam provocados prejuízos ao trabalhador, é muito importante e tornaria mais objetivos o diagnóstico, o tratamento e a avaliação prognóstica dos quadros de DORT.

Capítulo 114

Prescrição de Exercícios em Doenças Reumatológicas

Fernanda Rodrigues Lima e Ana Lúcia de Sá Pinto

Introdução

O sedentarismo está associado a maior risco de doenças cardiovasculares, alguns tipos de neoplasia, hipertensão arterial, obesidade, diabetes, dislipidemia, doenças ostearticulares e diminuição da saúde mental. As instituições governamentais de saúde de diversos países recomendam que adultos e crianças pratiquem, no mínimo, 30 min de atividade física regular, com intensidade que varie de moderada a alta, pelo menos quatro vezes por semana com o objetivo de promoção de saúde.

Até a década de 1970, os médicos aconselhavam os pacientes reumáticos a manter o repouso, independentemente da fase da doença. Atualmente, sabemos que o repouso continua importante, principalmente durante os períodos de atividade da doença; entretanto, há evidências que demonstram que a incapacidade funcional provocada pelos reumatismos crônicos decorre, em grande parte, da perda progressiva do condicionamento físico.

Nos quadros crônicos das doenças reumatológicas, o sedentarismo desempenha um papel deletério no *status* funcional e na qualidade de vida desses pacientes que já estão comprometidos em decorrência da fraqueza muscular, da rigidez articular, da redução da amplitude de movimentos, da fadiga e do distúrbio do sono.[1] Além disso, não podemos nos esquecer de que o paciente reumático também corre risco de desenvolver obesidade, hipertensão, dislipidemia, coronariopatia e diabetes, doenças que podem ser prevenidas ou atenuadas por meio da prática regular de exercícios.

Estudos realizados nos últimos 30 anos mostram que pacientes reumatológicos são menos condicionados que indivíduos saudáveis e podem se beneficiar, de maneira segura, com um programa de treinamento físico individualizado e supervisionado.[1]

Conceitos básicos de fisiologia do exercício

Alguns conceitos são fundamentais para a orientação da prescrição de exercícios para indivíduos saudáveis e doentes. Entende-se por *aptidão física* a capacidade de aproveitar ao máximo as funções biológicas do organismo. Essa aptidão é alcançada e mantida por meio do equilíbrio entre composição corpórea adequada, dieta balanceada e exercícios físicos.

A *atividade física* é qualquer movimento produzido pelos músculos que resulte em algum gasto energético. Portanto, a atividade física executada isoladamente não é suficiente para melhorar a aptidão do paciente. O *exercício físico* é uma forma de atividade física planejada, estruturada, repetitiva, que tem como objetivo a melhoria da aptidão física.

O *treinamento aeróbico* tem como objetivo aumentar a capacidade aeróbia, que é a capacidade do organismo em utilizar o oxigênio como fonte de energia. A capacidade aeróbia máxima é mensurada por testes indiretos como o teste ergométrico, ou por análise direta de gases pelo teste ergoespirométrico que é dado em mℓ/kg/min e é a quantidade máxima de Vo^2 máx. O Vo^2 máx. é o maior volume de oxigênio que cada indivíduo está apto a utilizar durante o esforço máximo por quilograma de peso por minuto.[2]

Como resultado do treinamento aeróbico, observam-se aumento nos volumes respiratórios, no volume sistólico e no débito cardíaco e diminuição na frequência cardíaca de repouso e na pressão arterial. De acordo com o número

e o tamanho das mitocôndrias, a vascularização nas células e os estoques de glicogênio aumentam, assim como a capacidade de mobilizar, transportar e oxidar as gorduras nas células musculoesqueléticas.[2]

Outros efeitos observados com o treinamento aeróbico são as alterações na composição corpórea com o aumento da massa magra e a diminuição da massa gorda, além dos benefícios psicológicos que ocorrem independentemente da faixa etária, como redução da ansiedade e depressão e aumento da autoestima, alterações que são apresentadas em pacientes com doenças reumatológicas.[2]

O treinamento anaeróbico tem como objetivo melhorar a eficiência dos exercícios de curta duração (até 60 s) e que dependem essencialmente da adenosina trifosfato (ATP) e da creatina fosfato (CP), reservatórios de alta energia nos músculos, além de melhorar a tolerância ao ácido láctico, que é um produto do metabolismo de carboidrato. O ácido láctico está diretamente relacionado com o desconforto provocado por treinamentos intensos. Esse tipo de treinamento é exaustivo dos pontos de vista fisiológico e psicológico, requer motivação muito grande, por isso é utilizado, preferencialmente, em atletas e não deve ser recomendado em pacientes com doenças reumatológicas.[2]

O treinamento de força tem como objetivo tornar os músculos mais fortes e mais resistentes. Essa condição é obtida por meio de sobrecargas.

A técnica mais utilizada é a do treinamento de força isotônica que implica modificação da amplitude articular adjacente ao músculo que executa a contração. Essa contração pode ser concêntrica – esse é o tipo mais comum de contração muscular: o músculo se encurta e ocorre movimento articular quando a tensão aumenta (ato de elevar o haltere); ou excêntrica – o músculo se torna mais longo quando a resistência externa ultrapassa a força muscular (ato de retornar para a posição inicial após uma contração concêntrica).

Outra técnica de força utilizada é o treinamento de força isométrico, que implica contrações sem modificação no comprimento do músculo e sem modificação na amplitude articular adjacente.

Uma terceira forma de treinamento de força é o treinamento isocinético. Essa técnica implica uma velocidade de contração muscular constante contra uma resistência proporcional à quantidade de força produzida no decorrer da amplitude do movimento.

Os grupos musculares agonistas e antagonistas devem ter uma relação de força balanceada porque quando há uma desproporção de um dos grupos musculares, há maior risco de lesão. Os músculos exercem uma importante função de amortecer o impacto da carga aplicada sobre as articulações e os ossos. Portanto, se a musculatura estiver pouco desenvolvida, essas estruturas apresentam risco maior de lesão.[3]

Os programas de fortalecimento e resistência muscular devem ser considerados em qualquer atividade esportiva e faixa etária, com o objetivo de melhorar o desempenho, prevenir e tratar as lesões, e evitar as recidivas de lesões anteriores.[3]

O treinamento de flexibilidade possibilita que a amplitude articular, que é um importante componente da aptidão física, seja mantida. Existe um componente hereditário na determinação do grau de flexibilidade de cada indivíduo, mas articulações ou músculos específicos podem se tornar menos flexíveis após lesão, excesso de treinamento ou falta de exercício.[3]

O déficit de flexibilidade compromete a capacidade de amortecimento de impacto, o que proporciona maior estresse no tendão e na articulação adjacente.

No treinamento de flexibilidade alguns cuidados devem ser considerados como, por exemplo, na infância e na adolescência, em que há uma desproporção entre as velocidades de crescimentos ósseo e muscular, sendo o primeiro mais rápido que o segundo. Essa característica provoca diminuição da flexibilidade muscular, que aumenta o risco de lesões. Outra característica observada durante essa fase é a maior frouxidão ligamentar. Em vista disso, existe um risco maior de se alongar a criança de maneira inadequada, pois, muitas vezes, a amplitude articular é aumentada sem que haja o alongamento da musculatura correspondente. Independentemente da faixa etária, outros cuidados devem ser tomados, como alongar o músculo dentro do limite da amplitude da articulação adjacente; não alongar regiões com fraturas ósseas com menos de 12 semanas de evolução; evitar alongamentos agressivos de estruturas que tenham ficado imobilizadas por período prolongado e, principalmente, não alongar excessivamente músculos hipotrofiados.

Outro conceito que deve ser definido é a composição corpórea, que se refere à quantidade absoluta e relativa dos principais componentes estruturais do corpo: músculo, osso e gordura. As tabelas de padronização de estatura e

peso revelam muito pouco da composição corpórea de um indivíduo, que pode variar consideravelmente para qualquer conjunto específico de peso e estatura.

A avaliação da composição corpórea é importante porque existe associação entre altas taxas de gordura e maior risco de doenças cardiovasculares, diabetes melito, hipertensão e certos tipos de câncer. Por outro lado, existe um limite mínimo de peso corpóreo para homens e mulheres – do qual não se pode ficar abaixo sem prejudicar o estado de saúde – que inclui cerca de 3% de gordura corpórea para homens e 12% para mulheres.[4]

Não menos importantes que a gordura corpórea, os outros componentes da composição do corpo humano – a massa muscular e a massa óssea – também estão relacionados com a manutenção da aptidão física. Quando ocorre perda da massa muscular, há comprometimento direto do metabolismo e alterações indiretas provocadas pela diminuição da atividade física, da capacidade funcional e do gasto energético, que aumente ainda mais o percentual de gordura.

Embora se saiba que a genética influencia cerca de 60 a 80% do pico de massa mineral óssea total (massa óssea), fatores externos e hábitos de vida relacionados com nutrição, atividade física, força muscular e composição corpórea podem ser modificados e contribuir para a formação do pico final de massa óssea.[5]

Quando uma força mecânica é aplicada sobre o osso, este sofre uma deformidade temporária. A extensão desta é medida pela tensão provocada no osso e depende da magnitude e da direção da força. A resposta do osso a essas cargas mecânicas é imediata, especificamente no local da carga, e envolve reações celulares e teciduais. As cargas mecânicas estimulam as células ósseas que aumentam a síntese de prostaciclinas, prostaglandinas E_2, glicose-6-fosfato desidrogenase e RNA. Portanto, essa série de eventos que ocorre nos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos reflete a adaptação óssea às cargas impostas ao osso.

Levando-se em conta os dois tipos de força mecânica – de compressão e de tração –, os exercícios físicos podem ser divididos, respectivamente, em atividades com carga de impacto e com carga ativa.

Os exercícios que sofrem efeito da gravidade oferecem, por meio das forças de compressão, uma carga de impacto sobre o esqueleto, que pode variar de três a cinco vezes o peso corpóreo, como observado na corrida.[5] Esses exercícios estão correlacionados à densidade mineral óssea maior que nos praticantes de exercícios com carga ativa ou controles sedentários saudáveis.[5]

Os exercícios com carga ativa não apresentam interferência da força da gravidade, como a natação, e não produzem impacto sobre o esqueleto. No entanto, esses exercícios promovem uma ação sobre o tecido ósseo, em decorrência das forças de tração provenientes da contração da musculatura sobre o osso.[5]

Doenças reumatológicas do adulto e treinamento físico

Até pouco tempo, o paciente com doença reumatológica recebia a orientação de se manter em repouso e evitar exercícios físicos. Temia-se que a atividade física provocasse atividade de doença e lesão articular. Graças a inúmeros estudos, esse conceito já mudou. Atualmente, o treinamento físico ocupa papel importante no tratamento não farmacológico de muitas doenças reumatológicas.

Fibromialgia

Vários estudos já foram realizados para avaliar a eficácia dos programas de exercícios físicos aeróbicos e de força em pacientes com fibromialgia.[6] Observa-se que os benefícios promovidos pelo exercício superam em muito seus riscos. Sendo assim, os programas de atividade física se tornaram o tratamento não farmacológico mais indicado para esses pacientes. Isso é ainda mais relevante à medida que pacientes com fibromialgia sabidamente apresentam reduzida aptidão física aeróbia em relação a indivíduos de mesma idade sem a doença, o que provavelmente é explicado pela inatividade física. Além disso, o exercício físico aeróbico tem se mostrado efetivo na melhora de alguns sintomas da fibromialgia, tais como a dor, a fadiga, o sono, a ansiedade e a depressão, o que resulta em melhoras na capacidade de realizar atividades de vida diária, da qualidade de vida e da percepção de bem-estar geral desses pacientes. Vale ressaltar, no entanto, que apesar de todos esses benefícios citados, o exercício aeróbico parece ter pouco efeito sobre o número de *tender points* ativos.[6]

Os exercícios de força também são benéficos e bastante recomendados para o tratamento desses pacientes, porém, a quantidade de estudos que abordam esse tema ainda é reduzida. O treino de força tem um papel relevante

na recuperação da capacidade física desses pacientes, uma vez que apresentam diminuição da força e função musculares, proporcionando melhora na execução de atividades rotineiras, do bem-estar geral e de qualidade de vida para esses indivíduos.[6] Um estudo meta-analítico com trabalhos recentes mostrou que além de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar geral, o treino de força também tem um impacto positivo nos sintomas da fibromialgia, o que promove melhora do quadro de dor, da depressão, e pode diminuir até dois *tenders points* ativos. Outro importante efeito já demonstrado do treinamento físico é a regulação do tônus vagal, que está aumentado nessa doença e o qual tem sido considerado como uma das mais importantes alterações fisiológicas na fibromialgia.[7]

Segundo Jones e Clark,[8] alguns princípios devem ser considerados ao se prescreverem exercícios para pacientes com fibromialgia, como evitar o microtrauma muscular decorrente de um treino extenuante, que causa dor localizada e pode desencadear piora na resposta de dor generalizada. Esse microtrauma pode ser evitado excluindo-se as contrações musculares do tipo excêntricas do treino. Outro princípio é iniciar o treinamento com exercícios de baixa intensidade, entre 3 e 5,9 MET, e realizar uma progressão do treinamento gradualmente.

Vale ressaltar que, embora o programa de treinamento para esses pacientes seja de baixa intensidade e com progressão lenta, esse treino é suficiente para desacelerar a perda da aptidão física desses pacientes, além de promover ganhos práticos em sua qualidade de vida.[6]

A fibromialgia é uma doença heterogênea quanto à gravidade e à quantidade de sintomas, portanto, ao se prescreverem exercícios, o melhor é fazê-lo de forma individualizada, considerando a aptidão física do paciente e as limitações particulares de cada indivíduo.[8]

Recomenda-se iniciar a prescrição de exercícios na fibromialgia somente após o paciente ter recebido informações detalhadas sobre a doença e os fatores desencadeantes dos sintomas. A terapêutica farmacológica concomitante é fundamental, uma vez que o controle da dor e da fadiga implicará tolerância maior à progressão dos exercícios. É importante ressaltar que o clínico deve estar atento para outros fatores desencadeantes de dor e tratá-los como, por exemplo, bursites, tendinites e artralgias da osteoartrose. A manutenção desses outros fatores desencadeantes da dor pode funcionar como obstáculos à aderência ao tratamento por meio dos exercícios.[8]

Osteoartrose

Como até o presente momento não há tratamento curativo para a osteoartrose (OA), o foco terapêutico consiste em controlar os sintomas, manter a independência funcional, melhorar a qualidade de vida e diminuir a progressão dos danos estruturais. Uma revisão sistemática recente apontou que 100% das recomendações terapêuticas baseadas em evidência e opiniões de especialistas indicam o exercício como tratamento de primeira linha para OA com grau máximo de evidência.[9]

De maneira geral, o efeito do exercício físico regular na OA para controle de dor e melhoria funcional é similar ao efeito encontrado com o uso dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). No entanto, em contraste com os AINE, as intervenções por meio de exercícios físicos não oferecem risco ao paciente e promovem melhora direta da função articular em função do ganho de força muscular.[10]

Em um estudo recente voltado para a percepção da dor em pacientes obesos com OA de joelhos, observou-se que, embora a sensação de dor aumentasse significativamente logo após o exercício físico, o relato tardio de dor, no final do dia, era de diminuição significativa em relação à dor registrada antes da execução do exercício.[10]

Na OA, as duas formas de exercícios – aeróbico e resistido – parecem ser igualmente eficientes em relação ao controle da dor e da função articular. A fraqueza muscular e a diminuição de propriocepção são fatores determinantes da limitação funcional do paciente com OA de joelho e, ainda, apresentam associação positiva à artralgia. Portanto, o treino de força muscular deve ser indicado nesses pacientes.[10] A literatura já recomenda esse tipo de treino como o exercício de escolha para OA de joelhos. Uma estratégia que pode ser utilizada no sentido de se potencializar o treino sem aumentar a sobrecarga para articulação é utilizar suplementos que favoreçam a contração muscular. Já foi demonstrado que a creatina é um suplemento, que além de seguro, quando prescrito em conjunto com um treino de força, realiza a melhoria de função, qualidade de vida e massa muscular em mulheres com OA de joelhos.[11]

Nos pacientes obesos portadores de OA, a combinação de dieta e exercícios aeróbicos promove benefícios adicionais à saúde cardiovascular e metabólica, bem como na qualidade de vida.

Lúpus eritematoso sistêmico

Pacientes portadores de lúpus apresentam consumo de oxigênio, função pulmonar e limiares ventilatórios mais baixos que indivíduos saudáveis. Além disso, o nosso grupo detectou recentemente nesta população incompetência cronotrópica durante o exercício e uma lenta recuperação da frequência cardíaca no pós-esforço.[12,13] Essas são variáveis consideradas preditoras de mortalidade.

Sendo assim, a literatura tem sugerido que o treinamento físico é uma estratégia segura e eficaz para melhoria não só da fadiga, sintoma predominante na população lúpica, bem como na depressão, capacidade aeróbica, controle autônomo, resistência insulínica, hipertensão arterial e qualidade de vida dos pacientes lúpicos.[12–14]

A intervenção mais segura parece ser o treino aeróbio, 3 vezes/semana, em uma intensidade moderada e com duração progressiva (de 25 a 40 min por sessão).

Artrite reumatoide

Pacientes portadores de artrite reumatoide (AR) apresentam um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular, principalmente em função de um processo acelerado de arteriosclerose. Nesse processo, não estão implicados apenas os fatores de risco cardiovasculares tradicionais (sedentarismo, obesidade e corticoide), mas também os efeitos inflamatórios crônicos da própria AR e, em alguns casos, o envolvimento pulmonar da doença.[1,15]

Foi demonstrado que pacientes com AR chegam a ter apenas 1/3 da força muscular e apresentam a capacidade aeróbia reduzida em até 50%, quando comparados com uma população saudável. O sedentarismo pode ser atribuído ao estado de fadiga clássico da doença, bem como à perda da capacidade funcional. Um estudo demonstrou que pacientes com artrite veem na dor a principal barreira limitadora para que os exercícios físicos sejam iniciados. Adicionalmente, esses pacientes e os seus médicos muitas vezes apresentam o conceito de que a prática de exercícios físicos pode aumentar a atividade da doença e piorar as deformidades.[15,16]

Felizmente esta tendência está mudando. Já existem algumas evidências que mostram os efeitos benéficos da prática regular de exercícios físicos em pacientes com AR classes funcionais I e II.

Uma revisão publicada,[16] que abrange os trabalhos da última década, concluiu que o protocolo de exercícios físicos aeróbicos e/ou de fortalecimento muscular, quando executados em regime a curto prazo (< 3 meses) promovia ganhos imediatos no condicionamento aeróbio e na força muscular. Quando executados em regime a longo prazo (> 3 meses), obtinha-se melhoria adicional nas capacidades funcionais. Além disso, confirmou-se que, nos protocolos a longo prazo, o treino foi seguro e não promoveu piora das alterações radiológicas. O que ainda não ficou claro, segundo essa revisão, foi o quanto a manutenção do ganho de condicionamento persiste após a interrupção do protocolo de exercícios físicos supervisionados. Tendo em vista que o destreinamento – processo caracterizado pela perda de adaptações inerentes ao treinamento físico quando ele é interrompido – tem sido amplamente documentado em diversas populações, pode-se especular que o treinamento físico deva ser empregado ininterruptamente para o paciente com AR, a fim de maximizar os benefícios desse tratamento.[16]

A AR é uma doença inflamatória crônica caracterizada por níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF). O TNF produz caquexia, que por sua vez gera sarcopenia. Já foi demonstrado que o treinamento físico de alta intensidade promove, no tecido muscular envolvido, uma produção de citocinas denominadas “miocinas”, que têm efeitos anti-inflamatórios e, em especial, de inibição dos efeitos inflamatórios do TNF. Portanto, é justo especular que um treinamento físico de alta intensidade promova controle da atividade de doença na AR. No entanto, até o presente momento, não há estudos controlados e prospectivos que comprovem esse mesmo mecanismo de controle inflamatório na AR em humanos. O que se sabe até o presente momento é que o treinamento físico não piora, e segundo alguns estudos, até melhora os parâmetros de atividade de doença.[17]

Por um longo período opiniões empíricas responsabilizavam o exercício físico por lesões articulares e piora da doença em pacientes com AR. Atualmente, esse conceito está ultrapassado e foi demonstrado, em alguns estudos, que o treinamento físico regular acarreta decréscimo na inflamação em 35% das articulações dos pacientes com AR e redução na taxa de progressão de destruição articular.

Os estudos de revisão sobre o efeito terapêutico do exercício em pacientes com AR concluíram que não existe risco de efeito adverso na atividade de doença, na dor ou na progressão da destruição articular, vista por método radiológico. Esses estudos também demonstraram melhoria na capacidade funcional, apesar de nenhum deles ter

demonstrado queda significativa nas provas de atividade inflamatória.[1]

Portanto, pacientes com a doença sob controle devem ser encorajados a realizar um programa de treinamento físico em vista dos inúmeros benefícios comprovados na saúde geral, nos parâmetros psicológicos, na função articular, na habilidade de executar tarefas diárias e nos sistemas cardiovascular e respiratório.

Espondilite anquilosante

Está bem estabelecido que a fisioterapia convencional e o programa de exercícios físicos são componentes vitais no tratamento não farmacológico de pacientes com espondilite anquilosante (EA) com o objetivo de retardar a progressão da doença.[18]

Os objetivos dessa abordagem incluem melhorar a mobilidade articular e a força muscular e prevenir ou atenuar a redução da curvatura e anormalidades da coluna vertebral.

Embora ainda sejam necessários estudos para se estabelecer consenso sobre intensidade e frequência do treinamento físico nesses pacientes, a literatura mostra estudos que avaliam técnicas fisioterápicas, programas de exercícios para execução em casa, treinos supervisionados de exercícios físicos e até Pilates em pacientes portadores de EA. Os resultados em comum são a melhoria nos critérios de mobilidade da coluna, da dor, da rigidez e dos parâmetros globais de bem-estar.[18,19]

Osteoporose

Embora já esteja bem estabelecido que o exercício físico promova manutenção e ganho de massa óssea, ainda não foram completamente determinados a duração, a intensidade, a frequência e o tipo de exercício físico que potencialmente reduzam o risco de fratura. No entanto, estudos em animais e em atletas indicam que o ganho é significativo com exercícios que impliquem maior impacto para o esqueleto.[20]

Outro aspecto já bem demonstrado é a aderência ao exercício durante a vida como um fator protetor contra a queda de massa óssea. De maneira geral, os estudos transversais demonstraram correlação positiva entre densidade mineral óssea e exercícios físicos. Os estudos intervencionais sugerem que as modalidades com maior impacto, como a corrida, sejam superiores àquelas sem impacto, como modalidades na água, para intervenção na massa óssea. O efeito positivo na massa óssea é específico por local trabalhado.[5,20]

A recomendação é que os exercícios regulares sejam aconselhados não só para a população de risco, como também para a população com osteoporose já estabelecida, uma vez que promovem diminuição da perda óssea. Além disso, o exercício físico regular oferece a esses pacientes importantes benefícios adicionais, como aumento de massa muscular e melhora no equilíbrio e na propriocepção, que reduzem as chances de quedas e, consequentemente, de fraturas, do risco de doenças cardiovasculares, diabetes e depressão.[1,5,20]

Doenças reumatológicas da infância e treinamento físico

Nas últimas décadas, crianças e adolescentes têm se tornado cada vez mais sedentários, e, consequentemente, tem-se observado um aumento substancial na incidência de doenças crônicas pediátricas, tais como a obesidade juvenil, a hipertensão arterial e a intolerância à glicose.[21] As crianças com doenças reumáticas apresentam diversas manifestações clínicas como a fadiga, a dor crônica, a rigidez, a sinovite e as deformidades articulares, que predispõem ao estilo de vida sedentário.[22,23] Esse sedentarismo associado ao tratamento medicamentoso aumenta ainda mais o risco das comorbidades nesse grupo de pacientes.

Artrite idiopática juvenil

Há evidências de que pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) apresentam redução nas capacidades aeróbia e anaeróbia e baixa força muscular em relação a seus pares saudáveis.[24,35] Acredita-se que a redução na força muscular, frequentemente observada nesses pacientes, seja relacionada com o quadro de atrofia muscular que, por sua vez, está associado à artrite, ao uso crônico de glicocorticoides e ao desuso. A diminuição dessas capacidades leva ao descondicionamento físico e, consequentemente, há um comprometimento das atividades da vida diária.[27]

Já foi demonstrado que o exercício melhora a capacidade aeróbia, a força muscular e a qualidade de vida, assim

como diminui a atividade da doença e a dor nos pacientes com AIJ.[25]

O programa de treinamento físico deve ser individualizado e constituído por exercícios de força, aeróbio, flexibilidade e modalidades esportivas, não há evidências de que as atividades com impacto piorem a artrite e a participação em esportes deve ser estimulada quando a doença estiver controlada. Nos pacientes com comprometimento articular moderado a grave, a dor articular deve ser o limite para a escolha do tipo de exercício físico.[23,26]

Nas crianças com a doença ativa, os objetivos do exercício físico são preservar a integridade e a mobilidade articular, a força muscular (iniciar com isometria) e a capacidade funcional. Quando a doença está em remissão, o objetivo principal do treinamento físico é melhorar a capacidade aeróbia e a força muscular. Neste caso, além dos exercícios físicos citados, podemos acrescentar treinamento de força com exercícios de cadeia cinética aberta e fechada, e exercícios de propriocepção, agilidade, velocidade e coordenação para a melhora das habilidades motoras e do desempenho em atividades esportivas. Os exercícios de alongamento e os exercícios físicos em meio aquático também são recomendados.[23]

Dermatomiosite juvenil

Os pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) frequentemente apresentam grande intolerância ao esforço físico por apresentarem as capacidades aeróbia e força muscular diminuídas.[27,28] Há diversos fatores que podem explicar esse achado, dentre os quais se destacam: aumento das concentrações musculares de citocinas inflamatórias; inflamação sistêmica e dos capilares que irrigam o músculo esquelético; hipoatividade e o uso crônico de glicocorticoides, que sabidamente comprometem a síntese proteica e aumentam o acúmulo de gordura corporal.[28] Além disso, estudos com espectroscopia por ressonância magnética têm indicado anormalidades bioenergéticas (p. ex., redução de 35 a 40% nas concentrações intramusculares de fosforilcreatina) em crianças com DMJ[29] comprovando que há diminuição da energia armazenada nesses pacientes.

Um programa supervisionado de treinamento físico composto por exercícios de força muscular dos grandes grupos musculares, exercícios aeróbicos na esteira ou bicicleta ergométrica e alongamentos mostrou-se eficaz e seguro em uma criança com DMJ.[30] A paciente respondeu de forma similar à sua irmã gêmea homozigótica saudável, houve melhora significativa nas forças dinâmica e isométrica, e no condicionamento aeróbio. Embora o treinamento físico tenha sido incapaz de reverter por completo os déficits de capacidade física, essa foi a primeira evidência de que o exercício físico regular pode ser efetivo e bem tolerado por uma criança com DMJ.

O mesmo protocolo de treinamento foi proposto para um grupo maior de crianças com DMJ.[31] Os pacientes apresentaram aumento da capacidade aeróbia, da tolerância ao esforço, da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida. Também foram observados aumento da massa óssea e da massa magra. Não houve piora das provas de atividade inflamatória e enzimas musculares, o que indica que o treinamento físico pode ser aconselhado, de maneira segura, como tratamento não medicamentoso em pacientes com DMJ.

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) comumente apresentam intolerância ao esforço, fraqueza muscular e fadiga exacerbada quando comparados a seus pares saudáveis.[22,32] Além disso, obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e baixa massa óssea são características prevalentes nessa doença.[22,32] Tendo em vista o amplo espectro de ação do exercício físico, torna-se plausível especular que essa estratégia possa melhorar a força muscular, a tolerância ao esforço, o condicionamento aeróbio, a composição corporal e a qualidade de vida em pacientes com LESJ. Entretanto, não há trabalhos controlados que confirmem esta possibilidade.

Um estudo recente avaliou um paciente com LESJ associado à síndrome antifosfolipídio (SAF).[32] O programa de treinamento aeróbio consistia em 2 sessões semanais, durante 3 meses. Houve melhora significativa no condicionamento aeróbio, na qualidade de vida, na capacidade funcional e autoestima, e nenhum efeito adverso foi documentado.

A falta de investigações sobre o treinamento de força em crianças LESJ não possibilita que seja assegurada a prescrição deste tipo de exercício físico nessa população. De acordo com os benefícios encontrados em pacientes com AIJ e DMJ, é possível propor que os treinamentos de força produzam efeitos similares em crianças com LESJ. Exercícios de alongamento ativo e estático podem ser incorporados ao final da sessão de treinamento e

devem priorizar os grandes grupos musculares.

Cuidados durante a prática

Quando as atividades causarem dor, elas devem ser interrompidas ou modificadas. Em caso de dor muscular tardia ou edema após o exercício físico, a criança com AIJ deve utilizar gelo, compressão, elevação e repouso.[23] O uso de proteção bucal (pelo comprometimento da articulação temporomandibular) e o *screening* para instabilidade da articulação C1-C2 devem ser feitos antes do início da prática de exercícios físicos nesses pacientes.[25]

Como a principal característica clínica dos pacientes com DMJ é a fraqueza muscular periférica, algumas crianças podem apresentar um padrão de marcha alterado, incapacidade de correr e baixa tolerância ao exercício físico pela fadiga muscular precoce. É importante respeitar os limites motores de cada criança, estando atento à intensidade do exercício escolhida e às qualidades e possibilidades de movimento que a criança apresentar.[28]

Há necessidade da utilização de filtro solar quando o exercício físico for realizado em ambientes externos ou internos com iluminação fluorescente, devido à fotossensibilidade apresentada nos pacientes com LESJ.

Considerações finais

Os pacientes com doenças articulares inflamatórias ou degenerativas estão aptos a participar de programas de treinamento físico de forma regular com o objetivo de melhorar os sistemas cardiovascular e respiratório, a força muscular, a flexibilidade e o *status* geral da saúde. O aumento da capacidade aeróbica, da flexibilidade, da resistência e da força muscular está associado ao ganho na função articular, na diminuição do edema e dor das articulações, na diminuição dos sintomas de depressão e de ansiedade e trazem benefícios para as atividades diárias e para o convívio social.

Os padrões específicos de envolvimento articular em cada doença devem ser considerados na prescrição e no monitoramento da progressão do exercício.

Há uma clara necessidade de realização de ensaios clínicos aleatorizados destinados a investigar os efeitos terapêuticos do exercício físico em todas as doenças reumatológicas, do adulto e pediátricas, que incluam amostras maiores, seguimentos longos, desfechos robustos e diferentes protocolos de treinamento.

O efeito anti-inflamatório do exercício é relatado em outras doenças crônicas, assim, o efeito dos exercícios físicos nos pacientes com doenças reumatológicas passa a ser um importante objeto de estudo.

Capítulo 115

Doenças Reumatológicas com Alterações Diversas

Giancarla Gauditano e Natalino Hajime Yoshinari

Introdução

As dores articulares e as manifestações cutâneas, com úlceras, vasculites e alterações de coloração da pele podem ser a primeira manifestação de um processo patológico atingindo as estruturas articulares e periarticulares. As manifestações clínicas como artralgias, mialgias, limitação articular, com ou sem edema e calor local, podem acompanhar os quadros sistêmicos. Um questionamento minucioso dos dados do paciente e informações precisas da ocorrência das manifestações clínicas, início de aparecimento, fatores acompanhantes, exame físico meticuloso, análise histopatológica das lesões, exames de imagem e a evolução da doença são de auxílio imprescindível para elucidação diagnóstica e tratamento adequado da doença.

Atualmente, com as recentes pesquisas e descobertas sobre biologia molecular, mecanismo de ação e fisiopatologia, vários conceitos estão sendo revistos e interpretados à luz de uma nova óptica, explicando aquilo que há alguns anos ainda era obscuro para a medicina.

Este capítulo abordará temas sobre várias doenças, com manifestações que comprometem o sistema musculoesquelético e a pele, nas quais o caráter da lesão pode ser de origem genética, constitucional, idiopática, mecânica, inflamatória ou infecciosa. Algumas dessas doenças apresentam etiologias e tratamento definidos; quanto a outras, ainda existem dúvidas em relação aos mecanismos fisiopatológicos implicados na origem das manifestações clínicas.

Doenças com envolvimento inflamatório sistêmico, de caráter autoimune, como a policondrite recidivante ou as síndromes de Felty e de Caplan, apresentam uma relação clara com doenças do tecido conjuntivo, embora nem todos os fatores implicados no seu desenvolvimento tenham sido elucidados. Outras doenças, como algodistrofia simpática reflexas e eritromelalgia, apresentam etiologia multifatorial, como os fatores mecânicos e neurológicos presentes no desencadeamento das lesões. Os quadros de osteocondrite, osteonecrose, condromalacia de patela e ombro de Milwaukee têm, claramente, um fator mecânico associado a variações anatômicas necessárias ao seu desenvolvimento. O eritema nodoso e a miosite tropical, SAPHO (sinovite + pustulose + hiperostose + osteíte) e síndrome de Sweet exibem manifestações articulares e cutâneas características, com vasculite, com fortes evidências de participação infecciosa. Lesões expansivas como sinovite vilonodular, mieloma múltiplo e síndrome POEMS (polineuropatia + organomegalia + endocrinopatia + gamopatia monoclonal + alterações cutâneas) fazem parte desses temas, em que o processo proliferativo colabora visivelmente para o aparecimento das alterações clínicas.

Os temas deste capítulo abrangem uma variedade de condições clínicas, algumas com cronicidade sendo a característica principal e outras com evoluções graves, tornando necessário seu conhecimento pelos médicos generalistas. Serão fornecidos subsídios para diagnóstico acertado e tratamento adequado.

Doenças Reumatológicas com Componente Mecânico

Plica sinovial

Plica sinovial é estrutura anatômica normal do joelho que, algumas vezes, torna-se sintomática. É uma dobra sinovial grosseira ou uma banda, em geral macia, móvel, fina, dobrável, assintomática e mais proeminente em posição de flexão. Resulta da persistência de remanescentes embriônicos do septo intrassinovial na vida adulta e transforma-se em cordas hemorrágicas, espessadas, fibróticas que provocam uma sensação de atrito, barulho ou *click* no lado lateral ou medial da patela.

A plica suprapatelar medial e a plica suprapatelar lateral – menos comum – são as mais proeminentes. É possível que essas estruturas causem calor local ou um *click* quando deslizam sobre o côndilo femoral anterior, geralmente em movimentos repetidos, quando o joelho é estendido ou flexionado, acarretando sinovite e dor articular.

Artrografia com duplo contraste pode identificar essas pregas, com visualização e documentação de sinovite, hemorragia e espessamento e atual atrito sobre o côndilo; é a mais conclusiva evidência de que a plica é a causa dos sintomas.

Ressonância nuclear magnética e artrografia por ressonância são métodos úteis na avaliação da plica sinovial e no diagnóstico diferencial entre outras doenças do joelho.

Inicialmente, o tratamento é conservador e consiste em repouso, calor local e substâncias anti-inflamatórias que podem controlar os sintomas dos pacientes. Se esse procedimento falhar, a ressecção parcial do cordão por artroscopia ou artrotomia cura o processo.

Condromalacia de patela

Condromalacia de patela (CP) é a síndrome de dor e crepitação sobre a porção anterior do joelho, principalmente à flexão, que ocorre em adolescentes e adultos jovens. Há um processo de amolecimento com formação de fissuras e degeneração da superfície articular, caracterizado pela degeneração patelar, devido a várias causas: uso exagerado da articulação durante atividade atlética excessiva; desuso, seguido de tração excessiva ou prolongada; imobilização; trauma direto ou resultante de uma velha fratura com redução imperfeita.

Essa síndrome aparece na maioria de pacientes abaixo de 30 anos com histórico de qualquer das condições descritas e em adolescentes atletas.

As alterações patológicas podem ser precursoras de osteoartrose e a cartilagem apresenta-se amolecida, descolorida, pálida e com diminuição de seu brilho característico. Os sinais de degeneração são fibrilação fina, fissuras, fragmentação e exposição do osso subcondral. A doença apresenta sinais de degradação da cartilagem na faceta medial da patela.

Os sintomas consistem em dor óssea das regiões superior e inferior da patela. Dores localizadas podem surgir após imobilização do joelho fletido, enquanto o indivíduo assiste à televisão ou trabalha apoiado em mesa. Os sintomas de crepitação, atrito, acompanhados de uma sensação palpatória de crepitação são mais perceptíveis com a extensão ativa do joelho contra resistência. O sinal pode ser aumentado por compressão manual contra o côndilo femoral com ativa extensão do joelho. Sensação dolorosa geralmente é sentida com deslocamentos lateral e medial do ligamento patelar. Edema e calor local ocorrem por sinovite moderada decorrente de fragmentos de cartilagem intra-articular.

A doença é acompanhada de contratura do quadríceps com perda de flexão e deficiência do ligamento muscular do quadríceps, com desvio lateral e deslocamento crônico da patela.

A condromalacia pode ser secundária ao defeito do músculo quadríceps, sendo positivo o teste de pressão que produz uma sensibilidade dolorosa quando se movimenta passiva e medialmente a patela. Normalmente pode-se observar um derrame articular no joelho e é raro a superfície articular fibrilada ter uma degeneração rápida com grande quantidade de fragmentos degenerados e microfragmentos livres na cavidade articular.

Irrigação e artroscopia aliviam os pacientes nos casos com grande processo inflamatório.

Ao exame radiológico, verificam-se articulações degenerativas patelofemorais, que incluem diminuição de espaço, principalmente com perda da cartilagem da faceta lateral com aspecto de “sol nascente”. A projeção lateral mostra osteófitos no polo superior e regiões adjacentes à superfície inferior. Os compartimentos do joelho apresentam moderada a intensa degeneração.

Um histórico médico adequado, exame físico e radiografias anteroposterior e lateral do joelho fornecem o diagnóstico.

Murphy *et al.*[1] realizaram estudos detectando níveis de produtos de degradação da cartilagem no soro dos pacientes afetados, como proteínas oligoméricas da matriz da cartilagem (s-Comp) e sialoproteína óssea (s-BSP) por radioimunoensaio, demonstrando que o aumento dessas substâncias pode ser marcador útil no diagnóstico e monitoramento de pacientes com condromalacia de patela.

A artrografia é especialmente útil para detectar lesões em meniscos e ligamento cruzado. A ultrassonografia detecta e confirma coleções como o cisto de Baker. A tomografia computadorizada mostra o tamanho e o aumento de partes moles no joelho, bem como avalia as configurações de alterações anatômicas da articulação patelofemoral.

A cintigrafia auxilia na detecção de lesão óssea de côndilos, platô tibial e patela. A ressonância nuclear magnética tem alta especificidade e acurácia na detecção e classificação das lesões da CP.

O tratamento é difícil devido às variadas causas e à irreversibilidade do processo degenerativo. Correções de defeitos motores podem ajudar. Desbridamento da superfície patelar é um tratamento não fisiológico e pode piorar o processo.

A artroscopia é utilizada para aspirar o líquido sinovial em casos de hemartrose e visualizar fraturas com diagnóstico mais preciso das lesões intra-articulares de joelho. Cirurgias artroscópicas intra-articulares, sem artrotomia, também possibilitam a retirada de corpos livres e irrigação contínua com o mínimo de contaminação.

Síndrome de Barrè-Lieou

A síndrome de Barrè-Lieou (SBL) é o conjunto de sinais e sintomas que resultam da compressão das artérias vertebrais e seus ramos e consequente isquemia dos territórios e nervos simpáticos por elas irrigados, que estão intimamente relacionados com as estruturas da coluna cervical.

Alterações degenerativas da coluna afetam o sistema articular levando ao comprometimento das articulações diartrosiais (articulações apofisárias) e das sincondroses (discos intervertebrais). A osteoartrite origina a doença degenerativa da coluna vertebral e provoca alterações da estrutura inicial das articulações apofisárias. Osteofitose da coluna ou espondilose deformante são termos utilizados quando há doença degenerativa discal.

As deformidades por processos degenerativos e a formação de osteófitos decorrentes de modificações das forças de tração sobre a musculatura espinal e inserções tendíneas são responsáveis por essas alterações. É comum encontrar ambas as lesões na coluna cervical. Os achados patológicos implicam deformação e fissura do disco com exposição do núcleo pulposo. Degeneração fibrilar das placas de cartilagem hialinas com a proximidade do disco entre os corpos vertebrais acarreta as alterações encontradas na osteoartrose. Com a degeneração do disco, o núcleo pulposo se espalha e pode comprimir as estruturas vizinhas.

A relação das artérias vertebrais e seus ramos com os nervos espinais e as estruturas ósseas é muito importante. As artérias e os plexos adjacentes, com fibras simpáticas, podem ser lesionadas por subluxações de vértebras ou alterações na porção anterior das articulações laterais entre os corpos e nos músculos intertransversais. A compressão dessas artérias pode acontecer especialmente no nível acima das duas primeiras vértebras cervicais, e comprometer o suprimento dos nervos simpáticos e com lesão associada das artérias vertebrais e seus ramos.

Apesar de os osteófitos surgirem lateralmente, podem também provocar compressões osteofíticas posteriores, com comprometimento do cordão espinal e de suas raízes, na região cervical. Osteófitos nas articulações uncovertebrais (articulações de Luschka) têm sido demonstrados por meios anatômicos e angiográficos, com comprometimento das artérias vertebrais vizinhas. O estreitamento do lúmen vascular é mais acentuado durante a rotação da cabeça e é a base para a síndrome do sistema nervoso simpático posterior cervical, ou síndrome de Barrè-Lieou.

A dor no pescoço é uma queixa comum que tipicamente representa um espectro de situações que afetam a coluna cervical. Os espasmos dos músculos cervicais são evidentes ao exame físico.

Os sintomas se devem à lesão das estruturas vasculares. As alterações são graduais e podem ser toleradas, com adequação das raízes, até que um incidente trivial ative uma resposta dolorosa, com significativa piora funcional. A síndrome de Barrè-Lieou leva a um quadro de tontura, com perda de equilíbrio, tinido e cefaleia leve, com provas de eletronistagmografia para diferenciar quadros centrais, quando o tratamento conservador não é bem-sucedido. Os sintomas referentes ao ouvido frequentemente são resultado da irritação do suprimento de nervos autônomos providos pelas artérias vertebrais, que pode causar vasospasmo, vasodilatação e edema do labirinto na orelha interna; vertigem e visão borrada melhoram com a movimentação do pescoço e pioram em posições nas quais o

osteófito comprima o vaso afetado. É segmentar e atinge uma região específica de irrigação do vaso. Os sintomas podem ser passageiros e melhorarem com a movimentação do pescoço ou persistentes, quando o estreitamento é significativo.

Alterações pupilares podem ser notadas, com dilatação de uma pupila indicando comprometimento do suprimento de nervos do sistema simpático pelos ramos da artéria carótida interna, que supre o músculo pupilar.

Histórico clínico e exame físico dos pacientes com cervicalgia exigem uma investigação de estudos radiográficos e de imagem com ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada contrastada. Em geral, o estreitamento foraminal resultante, que pode irritar as raízes nervosas cervicais, é evidenciado nos estudos radiográficos e depende do grau dos desarranjos mecânicos e das alterações inflamatórias.

Estudos angiográficos demonstraram alterações arteriais com obliteração das artérias por mudanças de posição da cabeça e do pescoço.

A história natural desses pacientes mostra que a maioria evolui bem sem cirurgia, com quadros autolimitados e que se resolvem com orientação e cuidados conservadores, enquanto alguns pacientes com radiculopatia com quadro doloroso persistente ou com mielopatia devem ser submetidos a descompressão cirúrgica e estabilização da coluna.

Deve ser realizado diagnóstico diferencial entre arterioesclerose, síndromes labirínticas e compressões traumáticas de raízes nervosas.

Osteocondrite dissecante

A osteocondrite dissecante (OD) indica fragmentação e separação de uma porção da superfície articular. Essa doença acomete localmente o osso subcondral e é mais achada em joelhos de adolescentes e adultos jovens. Um fragmento de osso desvitalizado, com sua cartilagem articular, mantém-se ainda presente, demarcando seu local original, quase sempre na porção lateral do côndilo femoral medial. A separação completa ou parcial pode ocorrer eventualmente, resultando em sinais e sintomas de “corpo livre” intra-articular. Com menor frequência, o fragmento pode se localizar na porção intercondilar e permanecer clinicamente silencioso.

Apesar de o trauma estar relacionado com a maioria das descrições, o histórico familiar tem sido evidente em alguns casos, especialmente na osteocondrite de joelhos. É provável que no grupo de adultos jovens, centros de ossificação anômalos, suprimento sanguíneo deficiente localmente e fatores genéticos, com uma herança autossômica dominante, sejam responsáveis pelo quadro. As principais alterações associadas a casos familiares são estatura baixa, disfunção endócrina, doença de Scheuermann, doença de Osgood-Schlatter, tíbia vara e síndrome do túnel do carpo, em crianças com irregularidades de ossificação. Em idosos, o trauma exerce um importante papel.

Em estudos histológicos, nenhuma evidência de necrose isquêmica foi achada.

O comprometimento traumático pode ser “endógeno”, como contato repetido entre uma espinha tibial proeminente ou uma localização aberrante do ligamento cruzado e do côndilo femoral.

A manifestação clínica depende do local específico do acometimento.

O paciente pode ficar totalmente assintomático, entretanto, pode ocorrer dor agravada pelo movimento, limitação de movimento, *click* local, travamento e aumento de volume da articulação acometida. O quadro clínico em pacientes com envolvimento de joelho consiste em desconforto moderado, mais certo que dor. A dor é agravada por exercício, mas também pode surgir em repouso. Com a separação do fragmento, o paciente pode apresentar instabilidade. Frequentemente, devido à rotação externa da tíbia, diminui o contato entre a espinha tibial e o local usual da osteocondrite sobre o côndilo medial, perto do local intercondilar. Um sinal correlacionado pode ser demonstrado forçando-se a tíbia em rotação interna enquanto lentamente se estende o joelho em 90° de flexão. Aos 30°, o paciente se queixa de dor, que é aliviada imediatamente pela rotação externa da tíbia. Um único, ou vários locais podem ser afetados.

O estudo radiográfico pode ser normal até 6 meses após a lesão. O achado típico é um sequestro localizado em região afilada definida. A lesão tem aparência similar quando ocorre em outras localizações, tais como cotovelos (*capitellum*), tornozelo (*talus*), quadril e cabeça do metatarso. Ocasionalmente, múltiplos locais estão implicados, em particular em indivíduos com predisposição familiar.

O tratamento será conservador se o fragmento permanecer no local. Perda dos fragmentos pode ser tratada cirurgicamente, com remoção ou fixação. O prognóstico imediato é bom, mas alguns pacientes podem desenvolver osteoartrose precoce.

Osteíte condensante de íleo

Osteíte condensante de íleo (OCI) é um comprometimento da pelve que atinge predominantemente o íleo na articulação sacroilíaca; em geral, bilateral e simétrico. Acomete principalmente mulheres, com alterações assimétricas ou unilaterais, que são mais raras, e quase nunca afeta os homens.

A frequência de comprometimento não é bem-definida. Em uma revisão de 3.260 radiografias de pacientes japoneses, dos que tinham sido expostos à radiação, 1,6% apresentou alterações compatíveis com a doença. Um estudo com biopsias de íleo utilizando microrradiografias e métodos de tetraciclina fluorescente revelou hipervascularização, espessamento de trabéculas, osteonecrose e sinais de regeneração óssea. Alterações histológicas adicionais incluem infiltração de gordura ou fibrose na medula óssea, alterações moderadas inflamatórias, com células redondas, infiltrado celular eosinofílico e alterações anatomopatológicas mostrando degeneração da cartilagem.

A causa da OCI ainda não é clara. A teoria predominante sugere condições secundárias a um estresse mecânico sobre a articulação sacroilíaca associadas a aumento de vascularização durante a gravidez. A OCI é o principal achado radiológico associado a alterações fisiológicas e patológicas durante a gravidez. Normalmente, a pelve feminina apresenta lordose lombar mais acentuada, com aumento da angulação nas articulações lombossacras e dos ossos pélvicos, elevação dos níveis de hormônio relaxina, que atua aumentando a flacidez articular generalizada para facilitar o crescimento do feto e possibilitar o parto vaginal. Existe aumento da mobilidade da articulação sacroilíaca, flacidez ligamentar evidente e diástase da sínfise púbica. Estudos histológicos demonstram fissuras cartilaginosas, hipervascularização e eburnação óssea já no segundo mês. A ocorrência da doença em nulíparas e em homens é incompatível com essa teoria, apesar de mecanismos de estresse por diferentes causas poderem atuar nessas pessoas. Alguns autores sugerem uma reação anormal de estresse na qual uma zona fisiológica de hiperostose na margem ilíaca anterior se torna exagerada, podendo ser reversível em 50% dos casos.

Infecções do trato urinário também têm sido implicadas como causa de OCI por infecção renal ou ureteral, atingindo o íleo via vasos nutridores. Como muitos pacientes com OCI não relatam histórico de infecção do trato urinário, esta teoria não tem sido aceita universalmente.

Uma terceira teoria aponta uma condição inflamatória relacionada com espondilite anquilosante (EA). Thompson notou que 7 entre 20 mulheres com diagnóstico inicial de OCI desenvolveram evidências radilógicas de espondilite anquilosante, das quais duas apresentaram rigidez progressiva de coluna. Essa teoria foi reforçada por estudos histológicos que indicam aberrações patológicas semelhantes entre a osteíte condensante de íleo e espondilite anquilosante. O estudo de histocompatibilidade falhou em comprovar o aumento da ocorrência de HLA-B27 nesses pacientes, apesar de ser bem conhecida sua associação à EA. Apesar da dificuldade de diagnóstico clínico em casos pouco sintomáticos, o aspecto radiológico é bem-definido nas duas condições.

Não há sinais e sintomas clínicos significantes na osteíte condensante de íleo. Os pacientes em geral são assintomáticos, porém podem se queixar de dor lombar, principalmente nas articulações sacroilíacas, com rigidez matinal leve a moderada, lombalgia e limitação de movimento. Poliartralgia de articulações periféricas pode ser relatada acompanhada de sinovite discreta, mas com provas de atividade inflamatória ausentes.

Seu interesse para estudo é puramente radiológico, pois quando aparece nos exames radiológicos é necessário se diagnosticar doenças preexistentes, podendo ser confundida com espondilite anquilosante. Em ambas as condições, o comprometimento é bilateral. Na osteíte condensante de íleo, a lesão radiológica é uma esclerose bem-definida, triangular, na articulação sacroilíaca, sobre o osso ilíaco, envolvendo a porção inferior do osso, e o aspecto se estende pela porção articular do íleo. O osso subcondral costuma estar bem-definido, hiperdenso. Estreitamento significante da articulação sacroilíaca e o extenso comprometimento do sacro não são observados com frequência. Podem ser evidentes alterações adicionais de manifestações de degeneração articular, como osteofitose e formações císticas. A extensão da lesão é variável, apesar de a esclerose poder se espalhar muitos centímetros além da margem da articulação. A condição pode se resolver ou desaparecer com o tempo.

O aspecto radiológico da EA abrange anormalidades articulares como diminuição do espaço articular, erosões ósseas, dificuldade de visualização do osso subcondral, acometimento sacral e ossificação de ligamentos, que estão ausentes na osteíte condensante de íleo.

A OCI pode ocorrer em associação à doença de depósito de cristal, evidenciando extensa e prematura calcificação de tendão de cartilagem costal. Outros diagnósticos diferenciais incluem osteodistrofia renal, hiperparatireoidismo, linfoma, doença de Paget e metástase óssea.

A osteíte condensante de íleo geralmente é um achado radiológico e não necessita de tratamento. O uso de anti-inflamatórios pode ser benéfico para pacientes com lombalgia, assim como medidas fisioterápicas em região lombossacra.

Osteonecrose

Osteonecrose (ON) é a morte de elementos da medula óssea e do osso trabecular decorrente de repetidas interrupções ou de uma única interrupção maciça do suprimento sanguíneo do osso.

A osteonecrose pode ser traumática (ONT) e não traumática (ONNT). As causas traumáticas são osteoartrose de quadril, fraturas de colo de fêmur e subluxações com deslocamento de quadril. A ONNT surge como consequência de administração de corticoides, uso abusivo do etanol, hemoglobinopatia, embolia gasosa, dislipidemias, gravidez, pancreatite aguda e gota, e pode estar associada a doença de Gaucher, insuficiência renal crônica em transplantados e uso de radioterapia. Não existe tratamento preventivo efetivo para a osteonecrose.

Estima-se que ocorra em mais de 10% das mais de 500.000 artroplastias feitas por ano nos EUA.

A osteonecrose acarreta fraturas subsequentes, por fadiga ou falência e consequente morte óssea ou por fraturas do osso enfraquecido, por um processo de revascularização consequente. A massa corpórea e a força muscular submetem o osso subcondral a grandes esforços, particularmente nas articulações que suportam carga. Exposição à carga de grande magnitude pode diminuir o osso subcondral em pouco tempo, que tenta se reconstituir por si só antes da falência por fadiga em uma porção necrótica. Uma vez que ocorre fratura subcondral, o dano é irreversível: a união espontânea de fragmentos ósseos subarticulares necróticos e, menos comum, a formação de sequestro ósseo. Quando esse processo afeta o osso logo abaixo da cartilagem articular (osso subcondral) resulta em uma incongruência articular que pode promover o desenvolvimento de artrose progressiva.

A circulação sanguínea pode ser impedida por: (1) obstrução intraluminal (p. ex., tromboembolia); (2) obstrução vascular (p. ex., mecanismo de compressão externa ou vasospasmo); e (3) ruptura mecânica do vaso.

A osteonecrose é consequência da interação de variados fatores sistêmicos, hematológicos e locais. As condições sistêmicas associadas à ON têm o potencial de comprometer a circulação microvascular tanto por lesão direta como por coagulação intravascular subclínica, ou por gordura, gases ou embolia de células vermelhas do sangue, que resultam em estase, lesão endotelial e ativação de fatores de coagulação, predispondo à trombose microvascular. A necrose do tecido subjacente lesionado ocorre em associação a fatores imunológicos e se limita ao osso subcondral de articulações diartrosiais, a despeito da natureza sistêmica e das condições etiológicas relacionadas.

A microcirculação do osso subcondral é composta de um sistema de endartérias com colaterais ausentes. O osso subcondral do componente convexo da articulação é intensamente rodeado de cartilagem hialina e existe, essencialmente, um tipo de península avascular, irrigada apenas por um precário sistema de arteríolas interósseas. A natureza compartimental do osso cria o potencial de comprometimento futuro de perfusão do osso subcondral, que possibilita que qualquer processo que possa aumentar o volume dos tecidos contidos na cavidade medular (*i. e.*, hemorragia, edema ou doença de depósito) resulte em pressão intraóssea elevada.

Essa combinação de aspectos anatômicos provoca vulnerabilidade única do osso subcondral à isquemia, e cria potencial para ciclos viciosos de isquemia microvascular e necrose local com subsequente reperfusão e edema associado e hemorragia que resultam em elevação da pressão intraóssea e futuro comprometimento da circulação.

O processo da osteonecrose subarticular com subsequente colapso articular e artrite tem sido descrito em todas as principais articulações do esqueleto apendicular, e as articulações mais afetadas são cabeça femoral, fêmur distal e cabeça do úmero. O processo da doença também está implicado em uma variedade de diagnósticos ortopédicos pediátricos, que inclui doença de Legg-Calvé-Perthes do quadril, osteocondrite dissecante do joelho e osteonecrose capitular e navicular. Osteonecrose da cabeça femoral em adultos cria maior morbidade que os outros diagnósticos, por causa da maior incidência em uma importante articulação que sustenta peso.

Osteonecrose traumática

A fratura de colo de fêmur é a causa mais comum da ONT de cabeça de fêmur em adultos. A incidência de colapso segmentar é de 15 a 30% das cirurgias realizadas a despeito dos avanços nas cirurgias de quadril. O

colapso segmentar tardio de cabeça do fêmur não leva à incapacidade imediata ou uniforme em muitos pacientes, principalmente idosos, que podem manter níveis de função aceitáveis por anos após o colapso articular. Menos da metade dos pacientes idosos necessita de artroplastia. Em contraste, o colapso segmentar tardio de cabeça do fêmur será uma complicação catastrófica de fratura de colo de fêmur em pacientes jovens que têm grande demanda de função e reparação muito ruim depois da artroplastia de quadril.

A fisiopatologia da necrose avascular associada à fratura em colo de fêmur é menos complexa e mais compreendida que a variedade não traumática. Anatomia e fisiologia do suprimento de sangue da cabeça femoral, desvascularização e revascularização e o colapso segmentar tardio têm sido extensivamente estudados. Com a compreensão desses fenômenos é que se orienta um tratamento clínico racional de tais fraturas.

A área de irrigação mais distante do suprimento de sangue colateral – e a que mais comumente se torna necrótica –, é a região superolateral da cabeça. Essa área está sujeita a maior estresse por suporte de peso. Outra região anatômica potencialmente significativa para o suprimento da cabeça femoral é a região extraóssea, porém intracapsular, suprida por vasos retinaculares lateral e medial. Essa localização intracapsular pode resultar na piora do fluxo sanguíneo se a pressão intracapsular estiver aumentada e tamponada por um hematoma.

Fraturas de quadril por deslocamento resultam em desvascularização total ou subtotal da cabeça femoral em 60 a 80% dos casos. O grande suprimento de sangue da fóvea torna possível que a cabeça femoral permaneça grande ou completamente viável após fratura com deslocamento da cabeça do fêmur.

Posteriormente, há colapso nos segmentos superior e superolateral da cabeça femoral que estão sujeitos a uma grande quantidade de carga. O colapso acontece por falência, fadiga e morte, não existindo remodelamento ósseo, e não requer fraqueza óssea pelo processo de revascularização, apesar de poder influenciar em alguns casos.

Entretanto, a incapacidade de identificar a cabeça femoral que pode se beneficiar da pronta redução torna prementes a redução dessas fraturas e o policiamento na ausência de contraindicações cirúrgicas. É de importância vital a permanência do suprimento de sangue da fóvea na cabeça femoral depois de fratura completa de colo de fêmur e compete ao cirurgião diminuir o uso de grandes implantes de parafusos de fixação de quadril (associados ao aumento do risco de necrose avascular) e evitar implantes na região da fóvea. A importância do suprimento sanguíneo da fóvea é relevante na posição, desde que redução > 20°de valgo pode piorar a perfusão da cabeça. Do mesmo modo, a torção do ligamento redondo por rotação da cabeça femoral durante a inserção do parafuso também pode comprometer o fluxo.

Protocolos clínicos usam tecnologias modernas de imagem para identificar, na fase pré-operatória, as cabeças de fêmur desvascularizadas com risco de colapso segmentar tardio.

Osteonecrose avascular não traumática

Há uma série de condições associadas ao desenvolvimento de ON avascular. Apesar disso, em algumas séries estudadas, mais de 30% dos casos são tidos como idiopáticos ou sem fatores causais identificados.

A patogênese da ONNT permanece incompletamente compreendida. O nível de entendimento varia significativamente dependendo dos fatores etiológicos implicados. A ONNT se deve a uso de corticosteroides; doenças do colágeno; embolia gasosa; hemoglobinopatias; uso abusivo do etanol; hiperlipidemia; pancreatite aguda e gota; gravidez; doença de Gucher; pode ser induzida por radiação e por transplante renal e quimioterapia.

A perda de perfusão geralmente é aceita como a causa de morte de elementos celulares de segmentos da medula e do osso que define osteonecrose. Os mecanismos potenciais de compromisso de perfusão foram citados no início da explanação.

Corticosteroides

O aumento da prevalência de ONNT em pacientes que recebem terapia com corticosteroides e em pessoas com doença de Cushing é bem estabelecido. O desenvolvimento da ONNT parece depender tanto da dose quanto do tempo de uso do corticosteroide. Análises demonstram que a dose diária de 20 mg de prednisona aumenta o risco de ONNT em 5%. A variação da ocorrência de ONNT em doentes com grande uso de corticosteroides sugere a implicação de outros fatores de risco, relacionados com os pacientes.

O efeito potencial de corticosteroides resultando em embolia gordurosa é bem documentado em animais e tem sido achado em cabeças de fêmur de pacientes tratados com tais substâncias, observando-se embolia gordurosa

intraóssea associada à trombose, existência de fibrina e hemorragias microvasculares. Tem-se proposto que os êmbolos de gordura e hiperlipidemia observados em tais pacientes provenham do fígado. Outros investigadores propõem a osteoporose induzida por corticosteroides ou osteomalacia com subsequentes microfraturas como causa da osteonecrose não traumática.

Tem-se descrito um papel primário dos corticosteroides em lesões vasculares. A vasculite de hipersensibilidade à exposição a corticosteroides pode gerar lesões osteonecróticas em modelos animais. Anormalidades de microvasculatura intra e extraósseas têm sido documentadas por microangiografia em estágios precoces de doença. Estudos histológicos de vasculatura intraóssea provenientes de estágios precoces de lesões osteonecróticas, antes de trombose microvascular, também têm sido documentados, com degeneração da lâmina elástica interna e da túnica média. Entretanto, não está claro se esses efeitos representam alterações primárias do efeito da substância ou são secundários à fisiopatologia dos leitos capilares degenerados.

É possível que os corticosteroides interfiram na perfusão da cabeça femoral por aumento da pressão intraóssea decorrente de aumento do volume de gordura intracelular ou da medula óssea, associado ao aumento da pressão intraóssea no leito capilar, que impede o fluxo venoso e causa degeneração gordurosa do osteócito.

Doenças de colágeno

A alta prevalência de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença reumatoide (DRe) com necrose isquêmica de osso costuma ser associada à terapia com corticosteroides. A administração significativa de corticosteroides é o fator mais comum em grupos estudados de ONNT de cabeça de fêmur, e pode acometer cerca de 60% dos pacientes em algumas séries. Vasculite tem sido aventada como um mecanismo adicional para a interrupção do suprimento sanguíneo em pacientes que não usaram corticosteroides.

Embolia gasosa

Exposição gasosa há muito tem sido relacionada com aumento do risco de ONNT. Taxas de 50% de incidência de alterações radiológicas têm sido documentadas. Altos índices de ONNT têm sido registrados em grupos em que não são cumpridos protocolos de descompressão estritos. A magnitude da exposição hiperbárica, o número de exposições e a taxa de descompressão têm sido associados a aumento da incidência da ONNT. É interessante notar que estudos clínicos e experimentais sugerem que indivíduos obesos têm maiores riscos de desenvolver ONNT.

Os mecanismos pelos quais os estados hiperbáricos ou hipobáricos causam ONNT ainda não estão elucidados e quase certamente compreendem a formação de borbulhas de gases dentro dos tecidos do corpo e seus efeitos subsequentes intra e extravasculares. Em sua forma mais grave, a exposição disbárica com inadequada descompressão pode ser fatal. Estudos histopatológicos pós-morte de tecidos ósseos obtidos de eventos de descompressão fatal demonstram bolhas de gás em medula e hemorragias e coagulação intravascular e lipídios. Especula-se que alta concentração de lipídios e baixa perfusão de tecidos gordurosos, como na medula óssea, possam resultar na formação de bolhas de gás nesses tecidos, sempre durante os eventos de descompressão subclínicos. É possível que bolhas de gás e a consequente elevação de pressão no espaço medular comprometam a circulação diretamente. Em casos mais graves, a pressão exercida pelo gás pode romper a microvasculatura da medula óssea, e provocar hemorragia intramedular e entrada de gás e gordura medular na circulação. Bolhas de gás podem afetar a microcirculação, causar embolia gordurosa e coagulação intravascular. A interface gás-sangue pode desestabilizar lipídios intravasculares e acarretar coalescência e embolia. A existência de gordura intravascular também pode contribuir para a ativação de plaquetas e fatores de coagulação.

Hemoglobinopatias

Anormalidades da cabeça do fêmur têm sido descritas em pacientes com anemia falciforme desde 1937, durante a sua evolução, e são associadas a áreas localizadas de infarto ósseo epifisário e metafisário. Em 1953, descreveu-se a associação entre anemia falciforme e doença talassêmica com necrose óssea. A incidência varia, nos trabalhos estudados, de 0 a 12% nos pacientes com a forma SS, enquanto o envolvimento do quadril na forma SD varia de 20 a 68%, com crises moderadas a leves.

Os eritrócitos em formato de foice ou ovalados contidos no leito vascular resultam de oclusão funcional do leito vascular, ocorrendo anoxia localizada. A pressão do oxigênio abaixo de 60 mmHg, em anemia falciforme, promove mudança de conformação da célula, com deformação do eritrócito, aumentando a viscosidade do sangue, estase,

trombose de pequenos vasos e, por fim, infarto. O estabelecimento do suprimento vascular depende da estabilização da área infiltrada e a reversão do fenômeno de falcização. Esses eventos inicialmente são reversíveis com oxigenação adequada, mas, eventualmente, as células vermelhas tornam-se danificadas e o processo, irreversível. Pequenos vasos intraósseos são passíveis de oclusão, muitas vezes, apesar da revascularização de suprimento colateral que costuma sobrevir à necrose.

Alcoolismo

O alcoolismo, em geral, é identificado como fator etiológico em paciente com osteonecrose não traumática. A incidência em alcoólatras é de 2 a 5%. Estudos histológicos pós-morte de cabeças femorais de pacientes alcoólatras têm documentado embolia gordurosa associada a lesões osteonecróticas. Especula-se que o uso abusivo do etanol e a hiperlipidemia associada e infiltração gordurosa do fígado predisponham à embolia gordurosa ou à coagulação intravascular (consumo médio de cerca de 400 mℓ ou mais de álcool absoluto por semana).

Hiperlipidemia

A osteonecrose não traumática foi descrita, em 1960, com hipertrigliceridemia, em especial naqueles do tipo IV com aumento de pró-lipoproteína, triglicerídios elevados e colesterol normal ou levemente aumentado. Hiperlipidemia geralmente é acompanhada de hipotireoidismo, obesidade, diabetes ou hiperuricemia.

Necropsias de pacientes com hiperlipidemia dos tipos II e IV bem-definidos não apresentam alterações da medula óssea, mas acúmulo de colesterol nas áreas isquêmicas e necróticas.

O tratamento inclui dietas, tratamento de diabetes ou de hipertireoidismo, restrição do uso de álcool, anticoncepcionais orais, corticoides e fibratos.

Pancreatite crônica e gota

Necrose de peritônio e epíplon é uma complicação bem conhecida em pancreatite aguda. Achados semelhantes estão presentes em outros órgãos e na medula óssea, quando submetidos à necropsia. Presume-se que pequenas áreas de necrose de gordura no osso resultem da ação da lipase circulante. Em casos de pancreatite associada a alcoolismo podem estar implicados outros mecanismos de lesão.

A hiperuricemia é um achado frequente na ONNT, associada à hiperlipidemia, e pode estar relacionada com alcoolismo.

Gravidez

A osteonecrose não traumática pode ser observada em pacientes durante o último trimestre de uma gravidez não complicada, e afetar a cabeça do fêmur, documentada por biopsia. Admite-se que os níveis de lipídios no plasma aumentem após o terceiro mês de gestação. O único sinal clínico pode ser a dor no quadril.

A lesão aguda do fígado, notificada inicialmente em 1934, com o aumento do número de mortes associadas ao fígado gorduroso, também é conhecida pela associação ao aumento do cortisol plasmático, agravado por altas doses de tetraciclina.

A embolia gordurosa durante o nascimento pode originar-se do trauma da cabeça do feto na região pélvica. A osteonecrose não traumática da cabeça do fêmur tem sido ligada ao uso de contraceptivos orais. Uma sequência possível de eventos pode ser hiperlipidemia, esteatose hepática, embolia gordurosa e, finalmente, a osteonecrose.

Outro fator etiológico sugerido pode ser a estase venosa com aumento da pressão intramedular secundária à piora da drenagem venosa da pelve causada pelo útero gravídico e o ingurgitamento do plexo venoso.

Doença de Gaucher

As manifestações osteoarticulares são precoces na doença de Gaucher, característica importante da doença, e resultam da infiltração de gordura na medula óssea. O exame histológico da medula óssea revela sinusoides obstruídos com lipídios (glicocerebrosídeos) contendo histiócitos denominados células de Gaucher. O aumento do número dessas células provoca obstrução progressiva do fluxo sanguíneo de sinusoides e posteriores necrose isquêmica e infartos metadiafisários. A doença acomete os ossos longos de vértebras com compressão e deformidade. Nos quadris, a doença degenerativa é grave, como resultado de necrose avascular e colapso da cabeça

do fêmur.

Artroplastia total de quadril tem sido realizada, com sucesso, em alguns pacientes, mas está vinculada a sangramento intraoperatório e aumento de perda da prótese por infiltração da cavidade da medula.

Transplante renal e quimioterapia

A osteonecrose não traumática em cabeça de fêmur, côndilos e outros locais é uma complicação significativa em pacientes transplantados renais. O uso de corticosteroides e outros agentes imunossupressores para controlar a rejeição são seus fatores etiológicos. A incidência em usuários de corticosteroides, assim como nos transplantados renais, varia de 5 a 20% e é mais baixa nos transplantados cardíacos (3%). Alterações metabólicas associadas à doença renal crônica podem contribuir para a ONNT, como a hipofosfatemia e a perda do efeito protetor de metabólitos ativos da vitamina D.

Induzida por radiação

A osteonecrose não traumática se deve ao efeito citotóxico direto nas células da medula óssea sensíveis à dose de terapia com radiação, com provável dano ósseo.

Tratamento

O tratamento é feito de acordo com o estágio da ONNT com base em quadro clínico, alterações radiológicas e ressonância nuclear magnética:

- Estágio 1: quando os pacientes são assintomáticos, sem achados físicos. O exame radilógico é normal e a cintigrafia – e ocasionalmente a tomografia – revela uma lesão focal avascular. A ressonância nuclear magnética evidencia as lesões precocemente. O tratamento ainda é conservador
- Estágio 2: os pacientes permanecem assintomáticos sem achados clínicos. Há uma ou mais áreas escleróticas pequenas, com margens não delimitadas, adjacentes à superfície articular da cabeça do úmero ou do fêmur, variam em diâmetro de 3 a 15 mm e podem indicar necrose. O aumento da densidade resulta do espessamento trabecular, seguido de reossificação do segmento necrótico. Lesões necróticas focais podem coalescer em uma simples, grande lesão, porém sem ruptura ou incongruência focal da superfície articular osteocondral. Nesse estágio, o tratamento é não cirúrgico
- Estágio 3: os pacientes são assintomáticos até que a superfície articular sofra um colapso segmentar. Nesse ponto, os pacientes apresentam dor aguda articular e, às vezes, espasmo, em geral agravado por aumento do peso e aliviado com repouso. Inflamação articular e discreta limitação de movimento costumam estar presentes. O exame radiológico mostra, na incidência com rotação externa de ombro e projeção lateral de quadril, falência de arquitetura óssea e colapso estrutural. Frequentemente, está evidente fratura subcondral, uni ou bipolar. Uma linha de crescente radiolucente positiva (menisco) é sinal característico do estágio 3. É possível que ocorram fraturas na superfície articular levando a incongruências ósseas, sendo a lesão óssea necrótica irreversível e progressiva. O infarto subcondral e o colapso subarticular não devem ser confundidos com a área lucente que aparece no estágio 2. A cabeça femoral não é viável nesse ponto. A troca da cabeça do úmero por uma prótese metálica com uma hemiartroplastia pode ser realizada se a cavidade glenoide estiver normal. Pode-se utilizar, com bons resultados, enxerto homólogo de osso e cartilagem e realizar osteotomia em pacientes que têm menos de 25% de lesão na cabeça femoral confinados ao quadrante anterossuperior da cabeça do fêmur. Hemiartroplastia é indicada a pacientes com grave e extensa lesão da cabeça femoral quando o acetábulo está normal. Se ocorrer lesão em mais de 25% da cabeça femoral, a endoprótese é utilizada com bons resultados, diminuindo o atrito na cartilagem do acetábulo, com redução do impacto na articulação e melhora à movimentação
- Estágio 4: os pacientes têm dor articular contínua, claudicação, rigidez articular e fraqueza. Os achados clínicos compreendem edema, deformidades, crepitação, contraturas e limitação de movimentos. Não se recomenda tratamento por artroplastia ou artrodese da articulação. A troca total da articulação é o tratamento indicado a lesões nesse estágio.

Ombro de Milwaukee

Ombro de Milwaukee (OM) é o processo de inflamação e derrame articular significativo em ombros descrito

inicialmente no século 19, por Smith e Adams. É um quadro raro de artrite rápida e destrutiva de ombro (RDA, *rapid destructive arthritis*), que pode ser denominada ombro hemorrágico do idoso, artrite destrutiva associada a cristais de hidroxiapatita e artrite destrutiva idiopática do ombro. Afeta pacientes idosos, acima de 70 anos, principalmente mulheres.

A biopsia mostra o aumento do número de vilos, hiperplasia celular sinovial focal, poucas células gigantes, fibrina e depósitos de cristais básicos de cálcio. À eletromicrografia, encontram-se cristais ligados a fagossomos de células sinoviais.

Surge por várias etiologias, trauma, doenças de cristal como hidroxiapatita, pirofosfato de cálcio levando a uma osteoartrite secundária da articulação glenoumeral. Estudos genéticos demonstram a prevalência da doença em famílias com associação de depósitos articulares de pirofosfato de cálcio e hidroxiapatita com osteoartrose destrutiva. Distúrbios endócrinos, como hiperparatireoidismo primário, também foram relacionados com OM.

Clinicamente, o paciente apresenta instabilidade articular e grande infusão inflamatória de ombro, e também pode exibir acometimento de joelhos, quadris e tarsos. O exame físico mostra dificuldade para movimentação do ombro, com restrição dolorosa e derrame hemorrágico relevantes, inflamação, instabilidade articular, inflamação moderada, de difícil tratamento convencional, com acentuada destruição do osso e da articulação, provocando uma deficiência do manguito rotador e consequente artropatia da articulação glenoumeral, com evidência de ruptura do manguito rotador e instabilidade, que evolui para fibrose ou anquilose.

O diagnóstico é feito por histórico clínico, exame físico, exame radiológico e ressonância nuclear magnética. O exame radiológico pode mostrar osteólise da superfície articular com 6 meses de evolução e desintegração do manguito rotador. O líquido sinovial pode ser puncionado em grande quantidade, variando de 40 a 250 mℓ em cuja análise a pesquisa de cristais pelo método vermelho alizarin pode mostrar grande quantidade de cristais de hidroxiapatita. Cerca de 10% dos cristais de pirofosfato podem ser vistos à microscopia. A contagem de leucócitos é baixa (< 2.000 até 50.000 células/mℓ) com predomínio de mononucleares, e, em alguns casos podem prevalecer neutrófilos. Podem-se dosar prostaglandina E2 e metaloproteinases da matriz, com altos níveis de colagenase e elevada atividade de protease de neutrófilos.

O diagnóstico diferencial radiológico se faz entre infecções, artropatias neuropáticas, artropatia por pirofosfato, artropatia por diálise e doença reumatoide.

O tratamento clínico é feito com anti-inflamatórios não esteroides, infiltrações e colchicina, dependendo da causa do processo. O tratamento cirúrgico implica artroscopia e estiramento do tendão.

Doença de Osgood-Schlatter

Em 1903, Osgood e Schlater[2] descreveram um distúrbio no desenvolvimento da região tibial anterior, que consiste na separação parcial da epífise, em formato de língua, localizada na tuberosidade tibial, aparentemente causada por uma carga de força rápida ou continuada sobre ela, no ponto de inserção do ligamento patelar, durante o exercício. Posteriormente, a lesão foi considerada uma osteocondrite asséptica. As alterações patológicas na inserção são representadas por microavulsões produzidas por repetidas forças de tração aplicadas sobre a porção anterior do centro de ossificação em desenvolvimento na tuberosidade tibial.

Aparece entre 8 e 14 anos, em meninas, e 10 e 15 anos, em meninos, especialmente em crianças que participam de atividades esportivas.

Uma das teorias sobre sua origem fundamenta-se na fragmentação observada ao exame radiológico, fenômeno atribuído à circulação deficiente da epífise. Não está claro se pequenas partículas de osso necrótico notadas sob exame microscópico resultam de necrose avascular ou de separação mecânica. Assim, a segunda teoria sobre a patogênese da doença de Osgood-Schlatter (DOS) associa-se aos repetidos microtraumas em apófise em crescimento.

Os achados patológicos são edema pré-tibial, fragmentação do centro de ossificação, espessamento da inserção do tendão patelar e coleção de fluido em excesso no local.

A DOS é caracterizada por dor, edema, calor e tumefação no local da lesão. A condição em geral é bilateral. Geralmente, as crianças reportam histórico vago, com início dos sintomas e sinais clínicos leves e de natureza intermitente. A doença às vezes acarreta dor extrema aguda e calor local. Os sintomas tendem a persistir por 2 anos e resultam em uma proeminência óssea residual na tuberosidade ou em um ossículo que se desenvolve dentro da

substância do tendão patelar, que pode causar dor persistente e desconforto, levando a alguma restrição. Isso pode ocorrer na fase tardia da adolescência ou em idade adulta jovem.

Complicação incomum é a fusão da porção anterior da epífise tibial originando uma deformidade recurvada, passível de se relacionar com patela alta, sujeitando a superfície articular ao surgimento de osteoartrose precoce.

O diagnóstico da DOS baseia-se em achados clínicos típicos e a radiografia em vista lateral mostra uma irregularidade característica da apófise com separação da tuberosidade tibial em estágios iniciais e fragmentação em estágios mais avançados, tornando possível o diagnóstico diferencial entre outros acometimentos musculoesqueléticos comuns em crianças. A tomografia computadorizada pode ser importante, em casos de adultos jovens, para identificação do ossículo intratendinoso. Ressonância nuclear magnética pode ser útil ao mostrar processos precoces e a progressão da lesão.

A ultrassonografia pode ser capaz de diferenciar estruturas normais das patológicas em áreas cartilaginosas, como a tuberosidade tibial em criança, sendo potencialmente útil para o diagnóstico de DOS. O tratamento é clínico, com analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides, e a alteração regride, na maioria dos casos. É um processo autolimitado que responde ao tratamento conservador, impondo-se a remoção de fatores físicos desencadeantes. Quando surge calcificação no tendão patelar, dependendo dos sintomas, é necessário o tratamento cirúrgico. O prognóstico é excelente na maioria das ocorrências.

Osteocondrose e doença de Legg-Calvé-Perthes

Em 1910, Legg,[3] de Boston, descreveu uma "obscura afecção da articulação do quadril" que, clínica e radiologicamente, simulavam tuberculose. No mesmo ano, Calvé,[4] na França e Perthes,[5] na Alemanha, descreveram a mesma condição usando designações com coxalgia (Calvé) e artrite deformante juvenil (Perthes). Em 1913, Perthes introduziu o termo osteocondrite e, em 1920, Waldenströn[6] reconheceu a ocorrência de cabeça do fêmur fracionada nessa condição. A doença de Legg-Calvé-Perthes é patologia idiopática provocada pela degeneração da cabeça do fêmur no acetábulo, devido ao seu deslocamento na cavidade glenoide na hora do parto, na infância ou adolescência, com necrose avascular do quadril durante a adolescência. É caracterizada por diferentes estágios, com o risco de deformação permanente do quadril, disfunção do movimento articular e potencial desenvolvimento precoce de osteoartrose, características da osteocondrose.

Tem-se descrito a osteocondrose como um grupo de distúrbios que apresentam características comuns, com predileção pelo esqueleto imaturo, comprometimento da epífise, apófise ou osso epifisoide. A patogênese parece se dever a uma aparente variação na ossificação e insuficiência vascular com osteonecrose. As osteocondroses articulares são caracterizadas, inicialmente, por deformidades do desenvolvimento das epífises com potencial para subsequente alteração da própria articulação. A deformidade epifisária inicial que resulta da irregularidade da ossificação endocondral pode ser classificada como primária, e afeta a cartilagem articular e de crescimento ou secundária à necrose isquêmica. Em ambos os subtipos, a condrogênese e a osteogênese estão afetadas. Causas traumáticas também têm sido aventadas, associadas à lentidão de desenvolvimento ósseo.

Raramente acomete negros, é incomum em australianos, índios, americanos e polinésios; ocorre mais em japoneses, mongóis, esquimós e na população da Europa Central. Pode-se detectar um histórico familiar da condição em aproximadamente 6% dos casos.

Nos casos agudos, as alterações histológicas incluem aumento da vascularização e infiltrado celular inflamatório e podem estar ligadas a infecções em focos distantes, provocando uma sinovite transitória do quadril.

Essa síndrome afeta crianças, particularmente entre 2 e 12 anos, com média de idade de 7 anos. Muito raramente acomete adolescentes mais velhos, apesar de sequelas permanentes serem mais frequentes entre eles. O aparecimento da doença em menores de 4 anos está associado a bom prognóstico. A afecção é mais frequente em rapazes do que em garotas, em média de 5:1. O quadril pode estar alterado e anormalidades bilaterais são detectáveis em cerca de 10 a 20% dos casos, raramente em crianças. O distúrbio costuma ser unilateral e, quando acomete ambos os quadris, são afetados sucessivamente, não ao mesmo tempo; a fragmentação simétrica bilateral das epífises das cabeças femorais pode sugerir outras doenças, como hipotireoidismo.

Os principais sinais clínicos são claudicação, dor e limitação de movimentação articular, particularmente adução e rotação interna do quadril. A dor pode-se localizar na região do quadril ou ser referida na coxa ou no joelho do lado acometido. As manifestações clínicas não são proeminentes ou constantes e podem persistir por dias ou

semanas; às vezes são detectados sinais mais prolongados e reconhecidos como atrofias de tecidos moles de espessamento, espasmo muscular e contratura. Um andar claudicante geralmente decorre de uma doença progressiva e pode persistir por vários anos. Pode-se observar histórico de trauma em aproximadamente 25% dos casos, com início agudo atados de tempo da lesão. Essas manifestações clínicas variáveis representam um diagnóstico para o médico que está examinando uma criança com dor no quadril. A possibilidade de doença de Legg-Calvé-Perthes deve ser considerada em criança com manifestação aguda no quadril, bem como naquela que apresenta dor crônica.

O exame radiológico evidencia aumento dos tecidos moles, osteopenia e irregularidade com calcificação do centro de ossificação, com deslocamento do núcleo de calcificação progredindo para fissuras e fratura no núcleo de ossificação femoral. As características radiológicas predominantes são fragmentação, colapso, esclerose e, frequentemente, reossificação com reconstituição do contorno ósseo, que tem sido identificada em 1 a 7% das crianças.

Artrografia do deslocamento congênito de quadril tem sido usada para verificar o *labrum* acetabular não ossificado e a cartilagem da epífise da cabeça do fêmur, quando a redução não obteve sucesso. É o melhor método para avaliar a localização e a ocorrência de infecção após artroplastia total de quadril.

A idade e a extensão da área necrótica da epífise são fatores importantes para avaliar o prognóstico e a terapêutica. Os exames de imagem, principalmente a ressonância nuclear magnética, são ideais para detectar alterações osteonecróticas precoces com alta especificidade. Os exames radiológicos convencionais detectam alterações instaladas.

Reconhecimento precoce, prevenção de traumas e orientação postural durante o desenvolvimento retardam o desenvolvimento de osteoartrose. Para casos que evoluem com necrose e deformidades, indica-se artroplastia de quadril.

Doenças Reumatológicas com Componente Neurológico

Síndrome dolorosa regional complexa/distrofia simpático-reflexa/causalgia/síndrome ombro-mão/algodistrofia

A distrofia simpático-reflexa (DSR) é uma enfermidade primeiramente descrita por Mitchell *et al.*,[1] em 1864. Ela surge em uma variedade de situações clínicas, o que tem levado a confusões de terminologia. Alguns termos aplicados a ela são causalgia, atrofia óssea aguda, atrofia de Sudeck ou osteodistrofia, osteoporose pós-traumática, angioespasmo ou vasospasmo traumático, algodistrofia, distrofia reflexa ou de extremidades e distrofia simpático-reflexa, que parece ser a terminologia mais adequada. Recentemente, a condição tem recebido o nome de síndrome dolorosa regional complexa (SDRC), tipo I (DSR) e tipo II (causalgia), devido à complexa interação dos fatores comportamentais, psicológicos e somáticos implicados.

Na síndrome dolorosa regional complexa do tipo I as lesões das extremidades são leves a moderadas, não apresentando distribuição metamérica e não se evidenciando lesão de um nervo específico pelos estudos eletrofisológicos. A SDRC do tipo II apresenta quadro com dor em queimação intensa, porém na causalgia existe lesão associada de um nervo periférico específico.

A do tipo I em geral acomete adultos dos dois sexos, e afeta apenas uma extremidade, quase sempre em pacientes maiores de 50 anos. É rara em crianças, mais comum em meninas que em rapazes e em extremidades inferiores, e é autolimitada. A do tipo II é uma síndrome multissistêmica que afeta uma ou mais extremidades. É condição de dores neuropáticas que podem se desenvolver após um trauma, sendo caracterizada por alterações motoras, autonômicas e sensoriais nas extremidades afetadas, com distonia tônica significativa. Nenhuma condição visceral, musculoesquelética, neurológica ou vascular é potencialmente responsável pelo aparecimento da síndrome, e a causa pode não ser identificada. Os distúrbios neurológicos apresentados não estão em conformidade com um dano neurológico evidente. Pode ocorrer em cerca de 5% de pacientes que sofreram um trauma, entre 1 e 20% de pacientes com fratura de Colles; em 1 a 20% de pacientes com infarto do miocárdio e 12 a 20% daqueles com hemiplegia. Outras condições relacionadas descritas são acidente vascular, doença degenerativa da coluna cervical, hérnia de disco, polimialgia reumática, estados pós-cirúrgicos ou pós-infecciosos, tendinite calcificada, utilização de medicamentos como antituberculosos, anticonvulsivantes e ciclosporina, algumas formas de osteomalacia,

hiperparatireoidismo, osteoporose, *osteogenesis imperfecta*, vasculites e neoplasias (em geral, de cérebro, pulmão, ovário, mama, pâncreas, bexiga e outros locais).

A patogênese não é clara. A teoria mais aceita é que um estímulo internuncial, após trauma ou lesão produzindo um estímulo doloroso, seja transmitido pela via aferente da medula espinal, onde uma série de reflexos é iniciada e espalhada por meio de neurônios interconectados. Esses reflexos tardios estimulariam o trato anterior e lateral das vias eferentes que caminham por nervos periféricos, produzindo os achados locais. Geralmente acometem as extremidades, levando a uma distonia tônica significativa, mas também podem ocorrer por uma lesão central. Do ponto de vista fisiológico, há evidências de alterações funcionais no sistema nervoso central, que não processa as informações térmicas e táteis dos nervos periféricos que inervam a pele. O sistema nervoso simpático tem um papel-chave na manutenção da dor e da disfunção autonômica na extremidade afetada. Há uma lesão central primária e as alterações periféricas são secundárias na extremidade acometida, com a ausência de inibição do sistema aferente simpático, e sugerindo a importância desse mecanismo no início da síndrome.

Os sintomas clínicos são variáveis. O quadro inicial apresenta dor significativa com rápida progressão, rigidez, calor local, fraqueza que pode ser associada a edema, alterações vasomotoras, hiperestesia e incapacidade funcional do membro afetado. Os sintomas, em geral no ombro e na mão, desenvolvem-se em três estágios. No primeiro, o ombro pode estar limitado e a mão desenvolver edema, calor e rubor, que tendem a se estender por 3 a 6 meses. No segundo estágio, há a resolução do edema e sinais vasomotores, surgindo as alterações tróficas de pele (atrofia, anormalidades de pigmentação, hipertricose, hiperidrose, distrofia ungueal) e começo de contratura e limitação dos movimentos. No estágio final desaparecem os sinais inflamatórios e aumentam as alterações tróficas da pele e a limitação. Os diferentes estágios podem não estar evidentes em alguns pacientes e o quadro pode evoluir por anos.

A síndrome é bastante dolorosa e incapacitante, motivo pelo qual devem ser precoces a conduta terapêutica e os cuidados fisioterápicos. Na fase evolutiva podem surgir manifestações osteoarticulares como as formas transitórias de osteoporose e osteólise; osteoporose juvenil, capsulite adesiva ou ombro congelado e síndrome do túnel do carpo idiopática ou contratura de Dupuytren, especialmente quando associado ao ombro doloroso. O aspecto radiológico é típico e revela desmineralização óssea do segmento acometido, com padrão mosqueado, sendo importante a comparação com o lado não afetado.

Não existe um padrão-ouro de diagnóstico clínico, pois não há exames laboratoriais confirmatórios. A avaliação clínica cuidadosa e, nos casos duvidosos, a resposta ao bloqueio simpático ganglionar com xilocaína ou com guanetidina ou fentolamina, poderão ajudar na confirmação diagnóstica. O exame radiológico só se modifica nos estágios tardios da síndrome, com aumento de partes moles e osteopenia regional, sem lesões ósseas erosivas. A cintigrafia óssea com tecnécio demonstra alterações típicas com aumento da captação do radionucleotídio nas regiões articulares, que parece estar relacionado com aumento da vascularização da membrana sinovial.

O diagnóstico diferencial é feito entre osteoporose generalizada, artrite séptica, artrite reumatoide, sinovite vilonodular e osteocondromatose, que podem apresentar osteopenia.

A resposta ao tratamento é variável e parece ser melhor quando instituída precocemente. A recuperação pode levar de 6 a 24 meses. O tratamento consiste em medicação analgésica e anti-inflamatória, aplicação de calor local ou frio e exercícios na extremidade afetada e na contralateral para melhorar a movimentação. Para casos graves indica-se o bloqueio simpático. Os corticosteroides são efetivos para o controle da síndrome inflamatória, na dose inicial de 40 a 60 mg/dia, com diminuição após 2 semanas e descontinuação após 3 a 4 semanas. Antidepressivos tricíclicos e fenotiazina associados à medicina física de reabilitação auxiliam na melhora do quadro. O bloqueio simpático pode oferecer alívio de até 50% da dor e melhora dos movimentos, porém podem ser necessárias várias repetições e os casos não responsivos evoluem para simpatectomia, que pode ser feita por radiofrequência ou por videotoracoscopia. Outras substâncias podem ser utilizadas para alívio da dor, como calcitonina, que parece interferir em mediadores e moduladores dolorosos na transmissão de impulsos no sistema de controle ou no *pool* internuncial.

Eritromelalgia

A eritromelalgia ou eritromeralgia foi descrita por Michell, em 1872, como uma síndrome rara, de vasodilatação paroxística bilateral, em geral, nos pés e menos frequente nas mãos, associada a dor em queimação, aumento da temperatura cutânea e ruborização da pele.

A eritromelalgia é mais comum em um grupo etário mais idoso, costuma ser unilateral e menos sintomática e dolorosa que a idiopática.

A eritromelalgia pode ser primária ou familiar e secundária, associada a outras doenças de base como policitemia vera, hipertensão arterial e diabetes melito. A patogênese da eritromelalgia familiar ou hereditária está relacionada com transmissão de gene autossômico dominante. A causa mais comum reconhecida para ertromelalgia não familiar é a trombocitemia, uma manifestação de doença mieloproliferativa (plaquetas acima de 500 109 plaquetas). Nesses casos, a inflamação arteriolar com proliferação da camada íntima fibromuscular arteriolar e a oclusão trombótica foram observadas em biopsias de pele simples. O tempo de sobrevivência das plaquetas também está reduzido e níveis de substâncias ativadoras de plaquetas, como betatromboglobulina, estão elevados no soro. Os metabólitos da ciclo-oxigenase são substâncias necessárias para o desenvolvimento da eritromelalgia nesses casos, além do aumento dos níveis de prostaglandinas E4 e tromboxano A. O mecanismo patogênico na pele afetada tem sido descrito como aumento no *shunt* arteriovenoso microvascular no plexo da derme profunda.

Como afecção familiar, a síndrome ocorre em qualquer idade, sendo mais frequente entre 2 e 8 anos e não tem preferência por sexo. Em geral, há fluxo sanguíneo aumentado, mas podem existir sintomas em um membro em que as artérias estão ocluídas por um manguito de pressão arterial. Por isso acredita-se que há hipersensibilidade da pele ao calor ou à tensão.

Nos casos familiares, as crises podem ser desencadeadas por exposição a temperaturas de 32 a 36°C, com doenças febris, exercícios combinados em ambientes com muita luz e aumento da temperatura ambiental. Nenhuma condição patológica uniforme lhe foi associada e os casos são raros. Sua patogênese é desconhecida e não está relacionada com trombocitose.

O paciente com eritromelalgia queixa-se de crises de dor bilateral, em queimação, superficial ou profunda, que acomete áreas circunscritas nas regiões plantares ou palmares, ou todo pé ou mão, ou mesmo toda a extremidade. Os ataques seguem-se a estímulos que normalmente induzem apenas ao ingurgitamento ou à vasodilatação periférica fisiológica, como calor local, ambiente aquecido, exercício, posição ereta ou a simples posição pendente da extremidade. O início é gradual e os sintomas podem permanecer moderados por anos ou se tornarem tão graves e contínuos que resultem em incapacidade total. O exame durante uma crise revela que a pele afetada está quente e vermelha e apresenta sudorese profusa; as pulsações arteriais são normais. Não existem alterações tróficas, gangrena e ulceração, mas pode haver edema local.

O diagnóstico diferencial é feito entre arteriosclerose obliterante, frequentemente unilateral, com rubor e não associada a pulsos normais ou aumento da temperatura cutânea; neurite ganglionar infecciosa e envenenamento por tálio, chumbo ou arsênico; estados inflamatórios crônicos com tônus capilar e arteriolar reduzidos, como a eritralgia de Lewis, induzida por graus moderados de calor, frio, fricção e congestão após exposição prolongada ao frio, em resposta a uma substância semelhante à histamina liberada pela lesão tecidual local, facilmente distinguida da eritromelalgia pelo histórico.

As crises podem ser evitadas ou extinguidas por repouso, elevação da extremidade e aplicações de gelo. O ácido acetilsalicílico, em doses de 500 mg, via oral, alivia rapidamente a dor e a resposta acentuada é de valor diagnóstico. Essa resposta é efetiva nos casos em que a eritromelalgia é provocada por trombocitose e nos secundários, em que se observa o desaparecimento das alterações anatomopatológicas em 3 ou 4 dias após uma dose simples de ácido acetilsalicílico, tempo de duração de inibição da agregação plaquetária pela substância. A indometacina também se mostrou benéfica para o alívio dos sintomas nesses casos. Na ausência de trombocitose, o ácido acetilsalicílico é ineficaz para tratar ou prevenir os sintomas.

Os agentes vasoconstritores, como efedrina em dose de 25 mg por via oral, podem ser úteis. Isoproterenol e nitroglicerina foram considerados valiosos. Os banhos de contraste, por meio de calor abaixo do limiar para a dor, possibilitam alívio considerável, porém temporário. Os ataques intensos necessitam de sedação com analgésicos e opioides e a terapia é insatisfatória.

Ocasionalmente, em casos graves, pode-se tentar injeção com álcool em nervo periférico para alívio dos sintomas. A simpatectomia foi bem-sucedida no tratamento de algumas ocorrências. O nifedipino e a bromocriptina podem causar uma síndrome de eritromelalgia-símile, regredindo com a suspensão do medicamento.

O prognóstico da eritromelalgia idiopática é reservado porque a dor intensa pode se tornar incapacitante. O prognóstico de casos secundários depende da doença de base e frequentemente o tratamento alivia os sintomas.

Eritema pérnio

O eritema pérnio (EP) é geralmente um comprometimento em extremidades (mãos e pés) que provoca úlceras pelo frio, abrangendo a pele e provocando lesões cutâneas vermelhas, pruriginosas, causadas pela exposição ao frio sem congelamento real dos tecidos. Ocorre principalmente no inverno e afeta tanto homens como mulheres.

Pode ser desencadeado por deposição, em vênulas e arteríolas, de imunocomplexos provenientes de agentes infecciosos ou de processos imunológicos dos quais participam globulinas sensíveis ao frio, caracterizando uma vasculite em pele e tecido subcutâneo, com infiltrado linfomononuclear, até derme.

O início do quadro mostra lesões simétricas, coalescentes, que formam pequenos agrupados sobre as articulações ou em polpas digitais, eritematosas, que evoluem para lesões arroxeadas, com edema local e prurido. O eritema pérnio pode estar associado a edema ou bolhas e ser agravado por aquecimento e exposição continuada; lesões ulcerativas ou hemorrágicas podem aparecer e progredir para cicatrização, fibrose e atrofia. As lesões remitem e pode haver descamação do local acometido.

A manifestação aparece em ataques regulares no inverno, que são recorrentes, persistem por vários anos, com duração variável e remitem com o aumento da temperatura ambiental, geralmente sem deixar sequelas.

Os pacientes podem apresentar artralgias e artrite durante o ataque, principalmente de pequenas articulações, com dificuldade de movimento e rigidez articular matinal. Cerca de 10% dos pacientes podem evoluir para a doença reumatoide.

O tratamento consiste em elevação ligeira da parte afetada e aquecimento gradual da temperatura ambiente e proteção da área de trauma e da infecção secundária. Não se deve massagear, esfregar ou aplicar gelo ou calor nos tecidos lesionados.

Osteoartropatia hipertrófica

Osteoartropatia hipertrófica (OAH) é uma síndrome que inclui baqueteamento dos dedos (mãos e pés), periostite com neoformação óssea nas extremidades dos ossos longos, artrite e sinais de alterações autonômicas, como vermelhidão, palidez e sudorese profusa – mais graves em mãos e pés.

É uma doença descrita 400 anos a.C., por Hipócrates, ainda com pouco conhecimento sobre sua patogênese. Além do baqueteamento dos dedos, cursa com alterações ósseas e articulares descritas por Bamberger[2] e Marie.[3]

Pode ser idiopática, hereditária ou secundária a outras doenças. A síndrome é classificada em: (1) secundária a outras doenças, cerca de 3 a 5% do total de casos; (2) hereditária com transmissão genética dominante autossômica com expressão variável ou (3) idiopática (paquidermoperiostose). Pode-se distinguir de doenças congênitas que cursam com espessamento isolado de falanges distais. Baqueteamento dos dedos está associado a várias doenças extratorácicas, nas quais o espessamento periostal e a artrite raramente se desenvolvem, podendo ser uma forma frustra da doença ou não ter relação com a síndrome.

Evidências de estudos angiográficos demonstram hipervascularização dos dedos. Nos tipos secundários, tem-se postulado que a proliferação vascular e a osteogênese podem ter sido produzidas por vários fatores: (1) reflexos autônomos estimulados pelo local da doença de base; (2) aumento da pressão pulsoarteriolar local possivelmente devido ao item (1); (3) toxinas liberadas das lesões malignas primárias e finalmente (4) agentes osteoblásticos estimuladores, liberados no local da lesão pulmonar ou por células pluripotenciais da membrana pleural.

Há diminuição do fluxo sanguíneo periférico por compressão ou estreitamento das artérias de pequeno e médio calibres em virtude da proliferação de tecido conjuntivo e estase capilar por hipoxia.

Não se conhecem fatores de suscetibilidade do indivíduo com doença pulmonar intratorácica e há evidências de distúrbios circulatórios locais.

Alterações patológicas desenvolvem-se na porção terminal dos metacarpos e metatarsos e nos ossos longos dos braços e pernas. Em doença grave, costelas, clavículas, escápulas, pelve e ossos malares às vezes são afetados. As alterações histológicas precoces consistem em infiltrado de células redondas e edema de periósteo, membrana sinovial, cápsula articular e tecidos subcutâneos adjacentes. Essas alterações estão relacionadas com a elevação do periósteo, depósito de matriz osteoide no osso subcondral e mineralização subsequente. Após o alargamento focal, partes distais dos ossos longos eventualmente tornam-se embainhadas com um pedaço de osso novo. Concorrendo com o espessamento, há uma acelerada reabsorção do osso haversiano. A estrutura resultante fica enfraquecida e

podem ocorrer fraturas patológicas. Com o avanço da doença, as alterações patológicas se espalham proximalmente e ao longo das diáfises. Membranas sinoviais adjacentes ao envolvimento ósseo frequentemente tornam-se edemaciadas e infiltradas por linfócitos, plasmócitos e poucos polimorfonucleares. Fibrose proliferativa avança e as margens das articulações estão associadas, algumas vezes, à degeneração da cartilagem.

Estudos com microscopia eletrônica da membrana sinovial revelam alterações da microcirculação, com dilatação dos capilares e vênulas, fendas endoteliais e multilaminação da membrana basal de pequenos vasos. Coloração para imunofluorescência com imunoglobulinas e complemento é negativa na sinóvia.

Nas falanges baqueteadas, há edema de partes moles, espessamento das paredes dos vasos sanguíneos, infiltração celular, proliferação fibroblástica e crescimento de tecido colagenoso novo. Essas alterações resultam em alargamentos uniformes dos segmentos dos ligamentos terminais. Acham-se alterações histopatológicas similares nas formas secundárias e hereditárias. Nariz alado e contagem de mastócitos nas polpas digitais têm sido menos frequentes em pacientes com dedos baqueteados quando comparados com os controles. Ao redor das células inflamatórias surge uma camada de fibrose e após o depósito de osso novo no periósteo, este se torna espesso e lamelar.

O baqueteamento dos dedos isolado não está necessariamente associado a alterações sistêmicas e é assintomático, de início insidioso, exceto por ferimentos locais ou calor nas polpas digitais, o que pode acarretar deformidades das extremidades. No início da doença observa-se aumento da convexidade do leito ungueal nos planos sagital e medial, sudorese excessiva ou calor local, com alterações ungueais como paroníquia. Em estágios avançados, os dedos têm a aparência de baquetas e as articulações interfalângicas apresentam hipersensibilidade. Essas alterações também podem ocorrer nos pés. As feições se alteram com espessamento de pele e aparência de face leonina; mãos e pés se alargam, com aspecto de pá. Complicações crônicas surgem após a progressão de cerca de 10 anos, com rigidez e restrição de movimentos nos esqueletos axial e apendicular, sifose e alterações neurológicas devido à compressão óssea da medula espinal ou raízes nervosas, como nervos cranianos (surdez condutiva e sensorial, disfunção vestibular).

Os pacientes podem exibir alterações articulares como artralgias moderadas ou intensas, frequentemente com reação periostal assintomática. As articulações podem apresentar eritema, derrame articular, limitação e anquilose. Há dores generalizadas com aumento de sensibilidade sobre os ossos longos, e surgem deformidades nas mãos e alterações no andar.

A ingestão de álcool pode piorar as dores articulares nas extremidades, seguindo estase vascular local e possível reabsorção distal com acrólise. Os pacientes podem ter ginecomastia e alteração na excreção de estrógenos pela urina.

A osteoartropatia hipertrófica geralmente é secundária a outras doenças sistêmicas, neoplásicas ou condições supurativas dos pulmões e mediastino. A doença tem sido observada em cerca de 5 a 10% dos pacientes com neoplasias intratorácicas. O tumor mais associado é o carcinoma broncogênico. Tumores de pleura altamente invasivos são causas incomuns. A síndrome costuma ser acompanhada de abscesso pulmonar, bronquiectasias e empiema, mas melhora com terapia para infecções crônicas. Ela é agora associada, ocasionalmente, à pneumonite crônica, pneumoconiose, tuberculose pulmonar, doença de Hodgkin mediastinal e fibrose cística.

A acropatia tireoidiana pode ser considerada uma forma secundária de osteoartropatia hipertrófica. A síndrome completa raramente tem sido documentada com doença cianótica do coração e várias outras doenças extratorácicas. Não raro, também há o comprometimento periosteal e da sinóvia e o termo “baqueteamento” é preferível ao de “osteoartropatia hipertrófica”.

As doenças cardíacas acompanhadas de baqueteamento, como as malformações congênitas sem cianose, predominam, podendo ser resultado de infecção pulmonar crônica ou endocardite. Baqueteamento como sinal de doença tardia por insuficiência cardíaca à esquerda provavelmente indica embolia. Osteoartropatia hipertrófica devido à doença congênita cardíaca cianótica tem sido descrita em 31% dos pacientes e parece estar diretamente relacionada com o grau de *bypass* dos pulmões.

A osteoartropatia hipertrófica algumas vezes aparece com uma doença rara, tal como cirrose colangiolítica primária. Baqueteamento tem sido descrito com amiloidose hepática secundária, mas a causa pode ter sido um processo supurativo. A osteartropatia hipertrófica também pode ocorrer associada a doenças gastrintestinais em que predominam diarreia, como: tuberculose intestinal, disenteria bacilar ou amebiana, esteatorreia idiopática, espru, neoplasmas do intestino delgado, polipose colônica múltipla e carcinoma de cólon, esôfago e fígado.

Baqueteamento decorreu de tireoidectomia por doença de Graves em hipertireoidismo e, raramente, em grupo de distúrbios mistos em que o diagnóstico de OAH foi questionável. Baqueteamento unilateral resulta de aneurisma das artérias aorta, subclávia ou inominada, assim como de tumores axilares, subluxação de ombro, câncer pulmonar apical, aneurisma arteriovenoso braquial e hemiplegia. Foi descrito também na forma unidigital após lesão do nervo mediano, em sarcoidose e gota tofácea. O "dedo em cadeado" geralmente surge em violinistas. Osteoartropatia hipertrófica restrita aos membros inferiores tem sido associada a aneurisma de aorta abdominal infectado.

O líquido sinovial não está inflamado com níveis normais de complemento. As provas de fator reumatoide (do látex e fator antinuclear) são negativas, ao passo que a velocidade de eritrossedimentação está aumentada.

O aumento de vascularização dos dedos em baqueta (tipo secundário) é medido por aumento e temperatura da pele, capilaroscopia do leito ungueal e arteriografia pós-morte. Demonstrou-se a pressão de pulso digital elevado e fluxo sanguíneo em pacientes com OAH e o retorno à pressão normal depois da remoção de lesão pulmonar. Há evidente produção de hormônio do crescimento em casos de carcinomas broncogênico, que seria responsável pelo crescimento excessivo do osso marginal na articulação observada em alguns pacientes. Tais alterações se devem a aumento no precursor amina e à descarboxilação de uma substância polipeptídea que difere do hormônio do crescimento. Vagotomia ou desnervação ipsilateral do hilo extingue a lesão, mas a toracotomia isolada não reverte o quadro.

Os principais achados radiológicos mostram neoformação óssea subperiostal nas epífises distais de ossos longos, com acometimento simétrico e quase sempre abrangendo crânio, escápula, clavícula e patela. A assimetria ocorre em cerca de 20% dos casos e o tecnécio (99mTc) pode ser utilizado para análise cintigráfica e diferenciação de processos expansivos.

A existência de baqueteamento simplifica o diagnóstico. A artralgia pode ocorrer em 30 a 40% dos pacientes e aparecer anos antes dos quadros de neoplasias pulmonares, e pode ser confundida com doença reumatoide. O edema dos membros inferiores pode serconfundido com tromboflebite. A diferença entre a doença primária e o grupo idiopático deve ser estabelecida para tratamento de lesões específicas. Na doença hereditária há transmissão mendeliana: geralmente outros membros da família apresentam o quadro, é autolimitada, com início após a puberdade. Pode existir associação a hipertireoidismo, sem dor articular.

O baqueteamento assintomático não necessita de tratamento. O tratamento dos quadros idiopáticos é realizado com administração de remédios para dor e a expectativa de vida é normal. Nos quadros secundários, as dores articulares ou ósseas, dependendo da etiologia, respondem à retirada do tumor ou à vagotomia. Suporte com analgésicos ou corticosteroides pode ser útil. Tem-se notado a ação local de vasodilatadores em alguns pacientes. Em casos de empiema, abscesso pulmonar, bronquiectasias, pneumonias e endocardite bacteriana o tratamento antibiótico reverte o quadro.

Doenças Reumatológicas com Componente Imunológico

Reumatismo palindrômico

Reumatismo palindrômico (RP) refere-se a um quadro recorrente de episódios de artrite com períodos intermitentes de dor, nódulos periarticulares, com remissão espontânea. Foi descrito em 1944, por Hench e Rosemberg em revisão de 34 casos.[1]

Os homens são mais afetados na terceira ou quarta décadas da vida.

Durante as crises, a biopsia por agulha revela um infiltrado de polimorfonucleares, que caracteriza inflamação intensa no tecido sinovial, tornando-se normal após os ataques. Os nódulos não são específicos, porém alguns autores descrevem semelhanças com nódulos reumatoides.

Essa artropatia episódica pode preceder quadros de doença reumatoide (DRe) e a relação patogênica entre essas doenças permanece desconhecida. Estudos com 147 pacientes mostram o aumento da prevalência da participação de epítopos alélicos, com homologia para subtipo HLA-DRB1-04, entre a DRe e o RP de 65%, contra 39% dos controles normais, o que pode determinar o risco para progressão do reumatismo palindrômico para doença reumatoide.

Os pacientes exibem um processo inflamatório com dor e edema das articulações sem manifestações sistêmicas.

As crises podem ser repentinas e acometer uma ou poucas articulações, lembrando um ataque de gota. A dor pode ter início insidioso e aumentar em horas ou dias – em geral até 3 dias, sendo autolimitada. A crise começa à tarde e a dor é acompanhada de edema nas articulações, vermelhidão e calor local. Os intervalos entre as crises geralmente duram meses e o paciente fica totalmente assintomático. O padrão se repete, acometendo sempre as mesmas articulações, o comprometimento pararticular se dá em um terço dos pacientes e assemelha-se ao edema angioneurótico, porém não depressível, descontínuo, em calcanhar, polpa digital, falanges distais, superfície dos braços. Nódulos subcutâneos também podem surgir sobre os tendões, nas mãos e nos dedos, característica do reumatismo palindrômico. São transitórios e eventualmente podem aparecer no cotovelo. A principal diferença em relação à doença reumatoide é que são transitórios, com resolução em menos de 7 dias. A bursa do olécrano também pode ser acometida, isoladamente. Pode existir reumatismo palindrômico nos quadros de nodulose reumatoide, uma variante da DRe; aqui ocorre uma forte história familiar e alta incidência de doença articular em mães desses pacientes.

O diagnóstico é feito retrospectivamente e são necessários os sinais inflamatórios que podem ser acompanhados de disfunção articular moderada, mas que não afetam a capacidade funcional. Pode haver rigidez matinal, em geral no início do quadro, o que exige investigação de outras patologias.

As articulações mais afetadas são joelhos, punhos, dorso das mãos, articulações metacarpo e interfalângicas, tornozelos, ombros, costelas, articulação temporomandibular, quadris, articulações dos pés e cervicovertebrais.

Não existe evidência de doença sistêmica e os exames laboratoriais são normais. Não são detectadas alterações no hemograma e os exames de fase aguda inflamatória podem mostrar alterações transitórias, com velocidade de eritrossedimentação pouco elevada, células LE normais, ausência de imunocomplexos circulantes e ácido úrico normal. O líquido sinovial exibe viscosidade, coágulo de mucina, celularidade normal e colagenose baixa.

O exame radiológico mostra aumento de partes moles durante as crises. Se houver evidência radiológica de alteração óssea, possivelmente se trate de DRe de ocorrência episódica. Medicações anti-inflamatórias, antialérgicas e colchicina melhoram os sintomas e o quadro doloroso. Crises agudas graves melhoram com corticosteroide intra-articular. D-penicilinamina parece suprimir os episódios recorrentes. Devido à similaridade das manifestações clínicas às de doença reumatoide, usa-se hidroxicloroquina com bons resultados no tratamento.

O prognóstico é bom; muitas vezes as crises cessam como começam. Em acompanhamento de 140 pacientes, cerca de 50% apresentaram recorrência e, 10%, remissão espontânea, enquanto aproximadamente 1/3 dos pacientes desenvolveu doença reumatoide. Os outros pacientes apresentaram gota, LES e outros diagnósticos, como doenças malignas e mieloma múltiplo, o que demonstra a dificuldade de diagnosticar essa doença.

Artropatia de Jaccoud

A artrite, ou síndrome, ou artropatia de Jaccoud (AJ) é uma variante de artropatia deformante que afeta as mãos primariamente. É uma síndrome rara e foi descrita em 1869, caracterizada por dolorimento ou deformidade dolorosa dos II, III, IV e V dedos, com deslocação dos tendões extensores na fossa metacarpal. Quando o polegar é afetado, observa-se uma deformidade em formato de Z, que não provoca alterações ósseas e é reversível.

A deformidade pode estar sozinha ou acompanhada de doença inflamatória. A doença valvar cardíaca pode estar associada, assim como vasculite hipocomplementêmica.

A artropatia de Jaccoud é mais descrita como artropatia crônica pós-febre reumática, é rara, lenta e progressiva, deforma os dedos e alguns artelhos. Não é uma artrite verdadeira, mas sim uma forma de fibrose periarticular. A deformidade consiste, tardiamente, em desvio ulnar dos dedos, flexão das articulações metacarpofalângicas e extensão das interfalângicas proximais, como acontece em doença reumatoide, mas sem dor articular ou edema. O desvio ulnar ocorre mais no quarto e quinto dedos, sendo inicialmente reversível apenas no início da doença. Os artelhos podem ser afetados de modo semelhante.

A AJ clássica aparece após múltiplos, prolongados e graves ataques de febre reumática. Acredita-se ser o resultado final do processo inflamatório repetitivo causado pela febre reumática nas pequenas articulações das mãos, dependendo da predisposição individual para apresentar as lesões. Pacientes com LES e outros, sem ter qualquer outra doença, podem desenvolver síndrome semelhante. Já foi descrita com sarcoidose, agamoglobulinemia e síndrome de Ehlers-Danlos.

O fator reumatoide é ausente e a velocidade de eritrossedimentação é normal.

Apesar de não haver lesões erosivas verdadeiras, desgastes ou farpas do lado ulnar da cabeça do metacarpo podem ser visualizados em radiografias, devido ao efeito mecânico do desvio ulnar. O exame radiológico demonstra apenas aumento de partes moles. A ressonância nuclear magnética mostra aumento de partes moles com derrame articular e aumento capsular periarticular, tenossinovite edematosa e sinais intra-articulares de aumento de sinóvia. Não existem erosões ósseas.

O tratamento cirúrgico depende do grau das deformidades e é realizado pelo realinhamento do centro dos tendões extensores sobre as articulações metacarpofalângicas, em casos com grau leve a moderado com bons resultados. Nos mais avançados, pode-se fazer osteotomia com encurtamento do metacarpo ou implante de Swanson,[2] com resultados pouco satisfatórios.

O prognóstico é bom. Os pacientes se preocupam com as deformidades e têm receio do comprometimento de outras articulações, porém isso não ocorre.

Síndrome de Caplan

Pneumoconiose reumatoide ou síndrome de Caplan é uma síndrome rara, descrita em 1953 por Caplan,[3] em mineiros com doença reumatoide que, quando expostos primariamente à poeira do carvão, mostraram infiltrados com padrões radiológicos pulmonares diferentes daqueles da pneumoconiose isolada, ocorrendo um sinergismo. Cerca de 35% dos mineiros com doença reumatoide tinham essa alteração, que pode aparecer até 10 anos antes do desenvolvimento da artrite.

A histopatologia mostra uma reação fibroblástica intensa com fibrose granulomatosa obliterativa, que pode evoluir com necrose central rodeada por zona de células epiteliais, linfócitos e outras células inflamatórias. Costuma haver associação de vasculite.

O padrão radiológico clássico exibe grandes, múltiplas e bem-definidas opacificações arredondadas e com mais de 1 cm de diâmetro, distribuídas por todo o pulmão, em especial perifericamente, que podem evoluir para cavitação, criando uma fístula bronquiopleural. É mais comum os pacientes exibirem discretas sombras nodulares que variam de 0,3 a 1 cm de diâmetro. Esses nódulos menores podem ser poucos e confinados às zonas apicais, ou estar distribuídos por todo o tórax, com aparência de nevasca. Os nódulos podem aumentar de tamanho rapidamente e coalescer em poucas semanas. Geralmente são associados à doença articular aguda, altos títulos de fator reumatoide e existência de nódulos subcutâneos. Outros pacientes apresentam padrão de opacidade difuso e irregular, quase sempre com evidência de cavitação, mas com pouca aparência de pneumoconiose em parênquima. Dois terços dos pacientes com alterações clássicas têm doença reumatoide definida. Encontra-se fator reumatoide no soro de cerca de 80% dos mineiros com alterações radiológicas.

Clinicamente, os pacientes podem estar assintomáticos e, nas fases iniciais, os quadros clínico e radiológico se revertem com o tratamento da doença reumatoide. Nos estágios evolutivos, o paciente pode apresentar sinais e sintomas de uma síndrome pulmonar obstrutiva crônica associada à dispneia, com a evolução da lesão fibrótica.

Essa síndrome também tem sido identificada em trabalhadores que utilizam asbesto, abrasivos e sílica, apesar de alguns desses casos não serem radiologicamente idênticos ao dos mineiros. A pneumoconiose não é mais prevalente em mineiros com doença reumatoide e esta não é mais comum em mineiros que na população normal.

Nódulos reumatológicos solitários em pacientes com doença reumatoide podem coexistir com carcinoma broncogênico, o que deve redobrar a atenção para diagnósticos de benignidade em biopsias por aspiração com agulha.

Síndrome de Felty

Síndrome de Felty é uma manifestação hematológica rara da doença reumatoide. Foi observada em pacientes com DRe deformante que apresentaram perda de peso, pigmentação em regiões expostas da pele, esplenomegalia e leucopenia que variou de 1.000 a 4.200 células/mm^2, com diminuição de polimorfonucleares. É uma forma variante da DRe, apesar de se manifestar em 5% dos casos.

A artrite precede a manifestação em muitos anos e a esplenomegalia aparece geralmente entre os 45 e 65 anos, quase nunca em negros.

A patogênese da síndrome é desconhecida e são observadas várias anormalidades para explicar a leucopenia,

mas que não esclarecem a doença. Notam-se anticorpos contra superfície dos leucócitos e anticorpos contra núcleos dos granulócitos.

A doença de base geralmente é deformante e acompanhada de nódulos subcutâneos, fator reumatoide no soro, em altos títulos e processo inflamatório articular moderado, apesar das alterações articulares.

O baço pode variar de tamanho, porém não é doloroso, a despeito de poderem ocorrer infartos intraparenquimatosos e ruptura traumática do órgão. As alterações de tamanho podem acontecer lentamente, aumentando ou diminuindo. Outras manifestações sistêmicas da DRe podem surgir: pericardite, episclerite e neuropatia periférica.

A leucopenia é significativa, geralmente abaixo de 4.500 células, com predomínio de neutrófilos, que raramente ultrapassam 40%, e podem estar totalmente ausentes. O número de linfócitos também está mais reduzido, porém em menor proporção e os monócitos e eosinófilos mantêm-se normais. A medula pode ser hipo ou hipercelular, em geral sendo normocelular, a não ser pela deficiência de maturação dos neutrófilos. A anemia é hipocrômica, como nos casos de DRe, mas existe aumento de destruição das células vermelhas. Pode-se observar aumento da destruição das plaquetas, mas manifestações purpúricas são raras.

Duas observações notáveis parecem estar relacionadas com neutropenia ou esplenomegalia: úlceras crônicas em pernas, de difícil resolução e aumento das infecções bacterianas. As lesões de pele costumam ser profundas, dolorosas e infectadas com flora mista típica de comprometimento cutâneo, e podem estar associadas a distúrbios circulatórios venosos ou arteriais, sem insuficiência ou edema. A biopsia local mostra necrose fibrinoide e baixo grau de inflamação, compatíveis com doença isquêmica.

Em alguns pacientes que apresentam úlceras com ou sem esplenomegalia e leucopoenia, a célula LE está presente com fator antinuclear positivo e fator reumatoide em altos títulos.

Infecções recorrentes por várias bactérias têm sido observadas em muitas séries estudadas, sem tendência a complicações e mantendo leucopenia. Entre as manifestações estão furunculose, doença pulmonar recorrente e infecções do trato urinário com seus patógenos habituais, respondendo ao tratamento com aumento dos granulócitos, porém a leucopenia permanece.

É possível que ocorra doença hepática com cirrose e hipertensão porta.

O tratamento com corticosteroides não melhora a leucopenia e tem pouca influência nas infecções recorrentes, mas tem sido benéfico para úlceras de membros inferiores.

Havendo infecções de repetição e hiperesplenismo, que cursa com leucopenia significativa e pode se apresentar ocasionalmente grave a ponto de ameaçar a vida do paciente, indica-se esplenectomia, que pode ser realmente benéfica, contudo não justifica a anemia hemolítica observada e não melhora o quadro de artrite. Os níveis de neutrófilos, que melhoram gradualmente após a esplenectomia, retornam cerca de 2 a 3 anos após a cirurgia, aos níveis iniciais. Às vezes a doença remite espontaneamente. Devem-se evitar substâncias citotóxicas em pacientes com neutropenia.

Doença de Raynaud e fenômeno de Raynaud

A doença de Raynaud é uma síndrome com isquemia paroxística bilateral dos dedos, que provoca um quadro de vasoconstrição das extremidades, desencadeada pelo frio ou estímulo emocional. Ela pode ser primária, quando não está associada a nenhuma doença de base, ou secundária – o fenômeno de Raynaud – associada a outras doenças como as do colágeno. Cerca de 60% dos casos são de etiologia desconhecida.

Surge em qualquer idade, sendo menos comum antes da puberdade, mais frequente entre 20 e 40 anos e as mulheres são mais acometidas que os homens, na proporção de 5:1.

A patogênese da doença de Raynaud parece estar relacionada com atividade simpática excessiva, aumento da atividade nervosa simpática local, que promove maior liberação de catecolaminas relacionadas com o aumento local de serotonina e tromboxano A2 durante os ataques, com vasos digitais anormalmente reativos ao frio. Tais ataques podem ainda ser induzidos pós-simpatectomia, concluindo-se que exista uma falha local nos vasos sanguíneos, nessa doença, que seria agravada pelo grau normal de atividade reflexo-simpática.

O fenômeno de Raynaud surge por causas secundárias, como irritação de nervos simpáticos, alterações patológicas nos pequenos vasos sanguíneos como lesões endotelias, deposição de imunocomplexos circulantes em doenças autoimunes ou intoxicações por substâncias ou sedimentação e aglutinação dos eritrócitos.

Em portadores do fenômeno foram descritas inúmeras ocorrências de hipertensão pulmonar, sugerindo um mecanismo neuro-humoral que pode ser operativo na etiologia de ambas as síndromes. Nesses pacientes ocorrem alterações nas funções endoteliais com níveis plasmáticos elevados das proteínas endotelina 1, dimetil-arginina, moléculas de adesão intercelular 1 e moléculas de adesão de células vasculares, sugerindo sua atuação nas alterações vasculares. A isquemia paroxística dos dedos se deve à vasoconstrição das artérias digital e palmar ou plantar, com palidez inicial afetando os pequenos vasos cutâneos. Posteriormente, os capilares e as vênulas dos dedos ficam dilatados e o fluxo sanguíneo mais lento, o que possibilita a liberação de mais oxigênio pela hemoglobina e provoque dedos cianóticos e frios. Quando a vasoconstrição é aliviada, o fluxo sanguíneo aumenta muito, dando uma coloração avermelhada aos dedos anteriormente isquêmicos (hiperemia reativa). Os fluxos sanguíneos total e capilar dos dedos são menores em pacientes com fenômeno e doença de Raynaud que em indivíduos normais.

Durante os primeiros estágios da doença, os vasos sanguíneos são normais. Posteriormente, nos casos progressivos, a camada da íntima se torna espessada e as camadas musculares das artérias ficam hipertrofiadas. Eventualmente pode haver trombose das pequenas artérias e gangrena focal das polpas, embora, em outros pontos, as artérias sejam histologicamente normais, ou apenas apresentem uma pequena hipertrofia.

No fenômeno de Raynaud típico, os dedos de ambas as mãos tornam-se pálidos após exposição ao frio. A crise pode acometer todos os dedos igualmente ou diferir em intensidade de uma das mãos para a outra, ou de um dedo para outro, apresentando padrões variáveis de cianose e vermelhidão em mãos e pés, sendo as falanges distais sempre as mais gravemente acometidas. Inicialmente, apenas um ou dois dedos podem ser afetados, mas, com a evolução, evidencia-se o padrão bilateral. Algumas vezes só há cianose. Durante a fase isquêmica, os dedos são frios, dormentes e sudoríferos. Na fase de hiperemia reativa, a dor pode ser pulsátil, acompanhada de formigamento, inchaço e aumento de temperatura cutânea local. O fenômeno pode estar presente em doenças arteriais oclusivas, como tromboangiite obliterante, arterioesclerose obliterante, embolia arterial; doenças do colágeno, em especial a esclerodermia; após traumas repetitivos, em lesões de pianistas ou digitadores, após gangrena de qualquer etiologia; em intoxicações medicamentosas; discrasias sanguíneas, como crioglobulinas e em lesões neurogênicas, como siringomielia, síndrome da compressão do tórax, poliomielite.

A doença de Raynaud tem início insidioso, sendo clinicamente evidente apenas no inverno. Os episódios podem ser raros ou ocorrer várias vezes ao dia, melhorando em minutos ou horas e com a imersão das mãos em água quente. Entre as crises os dedos não apresentam alterações, porém, dependendo da gravidade, é possível que sejam pouco cianóticos. O acometimento mais frequente afeta apenas as mãos em 50% dos casos; outros restantes acometem mãos e pés. Nariz, pavilhão auditivo, bochechas e queixo são afetados com maior raridade. A enfermidade varia, e pode ter acometimento leve, moderado e grave, persistindo indefinidamente ou melhorando espontaneamente.

As alterações tróficas surgem em pacientes com longa evolução e com doença progressiva, em geral de 1 a 4 anos após o início, acarretando afilamento dos dedos, principalmente nas falanges distais. O local da gangrena torna-se muito doloroso e a cicatrização deixa escaras deprimidas, podendo haver recorrência do acometimento; as unhas tornam-se recurvadas e a pele pode ficar brilhante.

O diagnóstico da doença de Raynaud é feito a partir dos seguintes critérios clínicos: (1) inexistência de qualquer doença de base ou alterações anatômicas que possam provocar isquemia digital paroxística; (2) palidez ou cianose digital em ataques recorrentes com isquemia, palidez cutânea, cianose e hiperemia reativa; (3) acometimento simétrico e bilateral dos dedos; (4) gangrena, se presente, limitada a pequenas áreas da pele. As manifestações podem preceder a esclerodermia em até 12 anos; assim, havendo outros sinais clínicos como telangiectasias e artralgias, ou alterações laboratoriais, como aumento da eritrossedimentação, pode ser afastado o diagnóstico de doença idiopática.

O fenômeno de Raynaud é diagnosticado frente a uma doença de base estabelecida ou qualquer outra condição conhecida que promova o desenvolvimento do processo. A capilaroscopia periungueal pode ser útil para diagnóstico e grau de comprometimento do leito ungueal em esclerodermia.

Os casos moderados da doença permanecem estacionários por anos ou têm evolução lenta, tornando a pequena frequência das crises apenas um inconveniente. Em uma série de pacientes observados a doença não causou morte e houve incapacidade com necessidade de amputação por gangrena em 0,4% e o fenômeno melhorou ou desapareceu em 46% dos casos. A forma progressiva com gangrena local e infecções secundárias torna-se dolorosa pouco a pouco e incapacitante, apesar do tratamento; todavia, raramente exige a amputação de qualquer outra região que não

a falange distal.

O prognóstico de fenômeno de Raynaud depende da doença de base. Doença reumatoide e esclerodermia associadas podem levar à deformidade extrema e à incapacidade.

O tratamento para os casos moderados da doença sem alterações tróficas ou gangrena limita-se a analgésicos e sedativos, além de prevenir a exposição ao frio com medidas gerais. O tabaco desencadeia vasoconstrição cutânea; logo, deve-se evitar fumar. O uso de vasodilatadores de ação prolongada pode ser útil. O bloqueio anestésico e o ultrassom aplicado no gânglio estrelado podem diminuir os sintomas. A simpatectomia pode ser útil na doença de Raynaud progressiva, em casos que apresentem gangrena e úlceras indolores. O êxito da simpatectomia depende da conservação da capacidade normal para vasodilatação, como já foi demonstrado pelo bloqueio ganglionar simpático com lidocaína e pela resposta vasodilatadora pelo aquecimento do organismo. No início, a simpatectomia fornece alívio total dos sintomas. Para a extremidade superior, a simpatectomia pré-ganglionar é a cirurgia de escolha, mas comumente oferece benefício temporário de 6 meses a 2 anos.

O tratamento do fenômeno de Raynaud secundário a uma doença de base é direcionado para as doenças associadas. O uso de bloqueadores de canal de cálcio, bem como de substâncias inibidoras da formação de ácido nítrico, melhora a sintomatologia. Agentes vasodilatadores, como nitritos, podem ser utilizados. Corticosteroides podem ser benéficos em quadros de colagenose. A simpatectomia traz pouco ou nenhum benefício para os pacientes com esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico ou doença reumatoide, e pode auxiliar casos nos quais a etiologia foi o trauma de repetição.

Fasciite eosinofílica

Fasciite eosinofílica (FE) ou síndrome de Shulman foi descrita em 1975 e é considerada uma variante da esclerodermia, caracterizada por inflamação e espessamento da fáscia profunda associados à fibrose na derme.[4]

A etiologia da FE é desconhecida; afeta adultos e, raramente, crianças. As alterações sanguíneas sugerem uma patogênese imune que pode estar relacionada com tireoidite autoimune e eosinofilia sem fenômeno de Raynaud.

A atuação dos fatores genéticos na suscetibilidade e na expressão clínica de condições esclerodérmicas-símiles é extremamente discutível. A patogênese da FE parece ser semelhante à da esclerodermia. O papel etiológico da infecção por espécies de borrélias ou outros microrganismos permanece controverso.

O diagnóstico histológico é confirmado por biopsia profunda incluindo pele, tecido subcutâneo, fáscia e músculo. Observa-se processo inflamatório com fibrose em todas as camadas estudadas, mais intenso na fáscia, que pode estar espessada. Há grande número de linfócitos, plasmócitos e histiócitos nas áreas afetadas, com predomínio de infiltração eosinofílica. Imunoglobulina e complemento C3 têm sido identificados nas áreas comprometidas.

A fisiopatologia mostra ativação de eosinófilos e regulação desordenada da síntese de colágeno pelo fibroblasto; apoptose e proliferaçãosão achados recorrentes nesse quadro. Citocinas como fator de crescimento beta, interleucina-4, interleucina-13 e fatores de crescimento no tecido conjuntivo contribuem para a fibrose nessa doença por induzir uma resposta fibrogênica persistente e acentuada à lesão tissular.

O quadro clínico inicial se caracteriza por dor, espessamento das fáscias musculares, principalmente palmar e plantar. As manifestações clínicas começam com processo inflamatório, dor bilateral, edema e vermelhidão em mãos, braços, pés e pernas. Esses sintomas são logo seguidos por desenvolvimento de intenso espessamento e endurecimento de pele e tecido subcutâneo das partes afetadas e acentuada limitação de movimentação de mãos e pés. Artrite é um comprometimento comum das articulações de mãos, punhos e joelhos, semelhante à doença reumatoide. Contraturas relacionadas com esclerose e enduração dos tecidos subcutâneos aparecem em cotovelos, punhos, quadris, joelhos e mãos. A síndrome do túnel do carpo é uma manifestação precoce e em muitos pacientes pode haver contratura em flexão dos dedos. O espessamento de pele geralmente fica restrito às extremidades, mas pode afetar áreas extensas do tronco e da face. Não aparecem fenômeno de Raynaud e manifestações sistêmicas com comprometimento de órgãos internos.

Eosinofilia de 30% ou mais pode ser verificada no sangue periférico, principalmente nos estágios iniciais, mas tende a diminuir junto com a atividade quimiotáxica eosinofílica. Hipergamaglobulinemia (IgG) é comum e pode estar associada a outras doenças do colágeno. Imunocomplexos circulantes foram detectados em cerca de 50% dos pacientes.

Algumas complicações hematológicas como trombocitopenia, anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas podem estar associadas à fasciite eosinofílica. Essas alterações podem ser observadas em qualquer fase da doença, são tidas como imunológicas e não se correlacionam à gravidade da doença.

Também já foram descritas neoplasias, como adenocarcinoma endometrial, e a utilização de medicamentos como a sinvastatina em associação à fasciite.

O tratamento é clínico e controla bem as manifestações clínicas. A doença é autolimitada em muitos pacientes, com remissão espontânea após 2 a 5 anos do início das manifestações. No entanto, é possível que haja recorrências ou persistência do quadro, acarretando sequelas com contraturas articulares fixas.

Corticosteroides em baixas doses (10 a 20 mg/dia) melhoram o quadro, a eosinofilia e os sintomas, porém não têm demonstrado redução da fibrose ou modificação da doença a longo prazo. Em nossa experiência, substâncias antifibróticas podem ser utilizadas nos estágios iniciais do comprometimento. A colchicina 1 mg em doses descontinuadas melhora a fibrose. Fisioterapia com cinesioterapia e ultrassom local auxilia o refazimento do espessamento e das deformidades em flexão em regiões palmar e plantar.

A fototerapia é útil como terapêutica, com melhora dos sintomas.

Policondrite recidivante

A policondrite recidivante (PR), descrita em 1923, é uma doença rara, caracterizada por inflamação recorrente e destruição de estruturas cartilaginosas e de outros tecidos conjuntivos, comumente acometendo cartilagem da orelha, nasal e traqueal.[5]

Aparece em ambos os sexos igualmente e em qualquer idade, com um pico de incidência entre os 30 e 50 anos.

A doença acomete tecidos ricos em proteoglicanos. Estudos anatomopatológicos demonstram graus variados de inflamação e perda da matriz da cartilagem. A causa da PR é desconhecida; a localização da lesão e a frequência de associação a doenças sistêmicas sugerem a importância dos fatores sistêmicos, sendo ela reconhecida como uma doença imunológica.

As lesões patológicas vistas à microscopia óptica consistem predominantemente em perda da matriz, infiltrado superficial de polimorfonucleares e linfócitos e eventual destruição de estruturas normais seguidas de fibrose. A microscopia eletrônica mostra alterações de condrócitos superficiais, matriz e fibras elásticas. Anticorpos anticolágeno tipo II e a existência de reação imunológica mediada por células para proteoglicanos são evidências de aberrações imunológicas. Vários estudos realizados em animais expostos a colágeno, matrilina-1 e proteína oligomérica da matriz da cartilagem mostraram que os três são potentes autoantígenos e induzem a uma resposta imune tissular semelhante à encontrada nos pacientes. Antígenos do olho são autorreativos com proteoglicanos da cartilagem e a sua ligação com proteínas pode ser identificada.

O início mais comum da doença é a inflamação das estruturas cartilaginosas auriculares, o que determina o diagnóstico. Geralmente é agudo, com dor e vermelhidão e eritema e edema de uma ou ambas as orelhas externas. O acometimento é generalizado.

Na maioria dos pacientes existe acometimento intermitente de cartilagem em orelhas, nariz, traqueia, faringe e junções costocondrais e nas articulações periféricas. Com a progressão da inflamação, pode haver deformidade das orelhas externas, com o acometimento do orelha interna provocando diminuição de audição e vertigem. O padrão de acometimento da articulação costuma ser o da poliartrite recorrente associada a uma deformidade residual mínima, não destrutiva, em cerca de três quartos dos casos. Pode haver o comprometimento da cartilagem nasal com a característica do nariz em sela devido ao desabamento do septo nasal. Acometimento de laringe e traqueia pode causar piora da respiração, com deformidade e estenose de traqueia, com risco à vida por obstrução das vias respiratórias superiores.

Outras manifestações são febre, irite, episclerite, catarata, cegueira por neurite óptica e insuficiência aórtica. Envolvimento cardíaco, especialmente da raiz da aorta, com insuficiência aórtica pode evoluir para aneurismas. A participação aórtica, que ocorre em 14% dos casos relatados, e a participação das estruturas cartilaginosas do aparelho respiratório são as duas complicações de policondrite que ameaçam a vida. Não ocorrem eritemas e doença renal ou neurológica.

A policondrite recidivante pode estar associada a outras doenças em um terço ou mais dos casos. Estas incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, doenças da tireoide, colite ulcerativa,

vasculite de vários tipos, crioglobulinemia, diabetes melito, cirrose biliar, doenças malignas, sinusite, mastoidites e, ocasionalmente, outras patologias.

O diagnóstico tem base em critérios clínicos. Não existem exames diagnósticos laboratoriais característicos. A eritrossedimentação frequentemente está elevada. Pode haver leucocitose, anemia e complicações como estenoses focais (p. ex., de traqueia pós-intubação, pós-transplante). O exame radiológico convencional pode ser diagnóstico se houver complicação. Tomografia computadorizada e broncoscopia complementam o diagnóstico.

Em casos moderados, anti-inflamatórios não esteroides podem ser utilizados para tratamento dos sintomas, apesar de os corticosteroides serem empregados em ocorrências agudas com comprometimento respiratório grave. Não existem evidências de que os corticosteroides alterem o curso da doença a longo prazo. Substâncias imunossupressoras têm sido usadas com benefícios aparentes. Dapsona obteve sucesso em várias séries.

O curso é variável e há relatos de mortes de pacientes com comprometimento cardíaco e respiratório. A doença valvar aórtica necessita de substituição da valva, segundo relatos. Alguns pacientes apresentam surtos recorrentes de processo inflamatório durante anos, podendo ocorrer remissões.

Eritema nodoso

Eritema nodoso (EN) é uma síndrome comum e a mais frequente variante clinicopatológica das paniculites, termo usado para descrever doenças em que há inflamação no tecido subcutâneo e compromete os septos, quando é designada como paniculite septal. Idade, sexo e distribuição para o eritema nodoso variam pelo mundo, dependendo do agente etiológico, que pode ser uma série de infecções, medicações e doenças sistêmicas.

A biopsia profunda de pele é essencial para o diagnóstico e a classificação da paniculite depende do exame histopatológico.

O eritema nodoso histopatologicamente é um exemplo de paniculite septal sem vasculite. Os septos de gordura subcutânea estão sempre espessados e infiltrados por células inflamatórias, que se estendem às áreas perisseptais e dos lóbulos de gordura. A composição das células inflamatórias, no início, é composta com neutrófilos. Nos estágios mais tardios, os principais achados são fibrose, granulação do tecido perisseptal, linfócitos e células gigantes multinucleadas. O achado característico histológico é o granuloma radial de Meischer, que consiste em pequenas e bem-definidas agregações nodulares de pequenos histiócitos arranjados radialmente em volta de um centro de forma variável.

É uma síndrome comum, bem conhecida, de reação de hipersensibilidade a doenças subjacentes. As causas do eritema nodoso podem ser:

- Infecciosas: *Streptococcus* beta-hemolítico; tuberculose; infecção por *Yersinia* sp.; leptospirose; *Mycoplasma pneumoniae*; hanseníase; blastomicose; coccidioidomicose; histoplasmose; mononucleose infecciosa; linfogranuloma venéreo; doença da arranhadura do gato; paravacínia; psitacose
- Medicamentos: contraceptivos orais e sulfonamidas
- Doenças sistêmicas: doenças inflamatórias intestinais como retocolite ulcerativa, enterite regional; doenças reumatológicas, como o LES; sarcoidose; síndrome de Behçet e doenças paraneoplásicas
- Outra: gravidez.

Clinicamente se manifesta como um processo inflamatório, com múltiplos e dolorosos nódulos ou como lesões em placas, de derme e tecido subcutâneo, simétricos e bilaterais, nos membros inferiores, e que em geral não ulceram. A erupção é quente, com vários nódulos tensos, e pode ser acompanhada de febre, calafrios e leucocitose. O eritema evolui da cor eritematosa para a violácea e, depois, para uma coloração amarelo-acinzentada; costuma parecer com uma contusão, na segunda semana. Nódulos individuais geralmente são resolvidos espontaneamente em 3 a 6 semanas.

O paciente pode apresentar artralgias passíveis de persistir após a lesão cutânea ter se resolvido. Episclerite também pode acompanhar o quadro.

O tratamento do eritema nodoso está associado à doença de base, quando definida. Geralmente, ele regride em poucas semanas, com repouso. Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides como oxifenilbutazona, indometacina e naproxeno ajudam na analgesia e resolução do processo. Corticosteroides raramente são indicados e se devem os quadros infecciosos antes do seu emprego.

Tromboangiite obliterante

Tromboangiite obliterante (TAO) ou doença de Buerger é uma doença inflamatória periférica oclusiva que acomete pequenas e médias artérias e veias, não arterioesclerótica, não necrosante, mas com vasculite obliterante inespecífica inflamatória e segmentar. Aparece em crises, e a predominância ocorre em homens jovens, geralmente entre 20 e 40 anos. Em alguns estudos, a incidência é de nove homens para uma mulher (9:1), chegando até 75:1. Ocorre alta prevalência em Israel, Oriente, Índia, EUA e oeste da Europa.

Apesar de a causa ser desconhecida, o uso do tabaco faz a doença piorar muito: quase sem exceção, a TAO acomete fumantes em larga escala. De acordo com diversos autores, o genótipo HLA9-B5, fatores ambientais e, principalmente, a nicotina, podem ser a base de etiologia e patogênese da doença. Muitos pacientes mostram hipersensibilidade aos produtos do tabaco injetados intradermicamente.

Há evidências que sugerem que fenômenos imunológicos atuem no desenvolvimento da patogênese da doença. Um estudo de resposta humoral e celular, na qual linfócitos de 39 pacientes com TAO exibem sensibilidade para colágeno dos tipos I e II, ambos constituintes da parede do vaso, aventa um mecanismo autoimune. Em cerca de 50% desses pacientes foram descritos níveis significantes de anticorpos anticolágeno no soro, o que não ocorreu no grupo-controle com arteriosclerose obliterante. A existência de imunocomplexos, toxinas celulares desenvolvidas durante a fagocitose em fumantes são os principais agentes responsáveis para a lesão da parede vascular. Distúrbios do equilíbrio entre prostaciclina I2/tromboxano A2, e aceleração da agregação de plaquetas levam a espasmos arteriolares, aumentando a concentração de substâncias procoagulantes. Algumas moléculas de adesão exercem importante papel na lesão endotelial. Halecheva demonstrou que células endoteliais são ativadas na TAO e que as lesões celulares estão associadas à secreção de TNF-α (fator de necrose tumoral alfa) por células inflamatórias que infiltram o tecido, ICAM-1 e VCAM-1 sobre as células endoteliais e adesão de leucócitos, via seus ligantes, sendo que a angiogênese contribui para a perpetuação do processo inflamatório. O processo inflamatório celular no trombo de células na íntima e adventícia, com predomínio de células TCD4 +, sugere que ele seja um evento significativo na lesão das células endoteliais.

A TAO afeta predominantemente artérias e veias de pequeno e médio calibres, acometendo as veias de forma segmentar. O processo inflamatório está associado a trombo e compreende vários estágios. No estágio agudo, a parede do vaso e o trombo são infiltrados por leucócitos polimorfonucleares. Microabscessos podem ser achados dentro dos trombos. Um estágio subagudo ocorre em seguida, quando células mononucleares e gigantes podem ser visualizadas e, finalmente, um estágio é caracterizado por infiltrado inflamatório crônico, fibrose e recanalizacão do lúmen do vaso. O processo inteiro pode estar relacionado com tromboflebite superficial migratória.

A apresentação clínica é variável e pode ser insidiosa ou abrupta. Extremidades distais frias, alteração de coloração, disestesias, hiperemia intensa, dor persistente, ulcerações, gangrena e atrofia de polpas são comuns. Os ataques agudos persistem por 4 semanas e a doença tem curso indolente e recorrente. Por fim, a circulação colateral pode compensar, não por muito tempo, a isquemia progressiva e ser necessária a amputação das extremidades.

Cerca de 10% dos pacientes podem ter manifestações reumáticas. Tromboangiite obliterante pode estar associada a anticorpos anticardiolipina. Alterações de trombofilia fazem parte do diagnóstico diferencial.

O critério diagnóstico é clínico, frequentemente em jovens fumantes com oclusão arterial distal que pode estar ligada a tromboflebite e com investigações etiológicas negativas. Não há achados radiológicos ou laboratoriais positivos.

Ultrassonografia e tomografia computadorizada são suficientes para caracterizar o envolvimento arterial. A angiografia pode ser utilizada em casos de dúvida diagnóstica.

O tratamento consiste em parar de fumar definitivamente. A doença pode evoluir para amputação por gangrena distal em 5 a 10% das ocorrências. Prostaciclina pode ser eficiente. A abordagem mais efetiva para a doença parece ser cuidados locais meticulosos juntamente com a completa abstinência do tabaco.

Várias técnicas (anticoagulação, tromboendarterectomia, operação com desvios arteriais por *bypass* e simpatectomia) não oferecem melhora ao prognóstico de comprometimento das extremidades. Desde que o comprometimento das artérias o permita, podem ser realizadas cirurgias de revascularização. O prognóstico é, sobretudo, funcional.

Febre do Mediterrâneo familiar

A febre do Mediterrâneo familiar (FMF) é uma doença inflamatória hereditária, com episódios inflamatórios recorrentes. Três entidades agora bem-definidas, em níveis clínicos e genéticos são descritas: (1) uma doença dominante decorrente de mutação do receptor do fator de necrose tumoral, denominada TRAPS (*TNF-receptor-associated periodic syndrome*); (2) uma síndrome de imunoglobulina hiperimune D e (3) a síndrome de febre periódica (HIDS, *hyperimunoglobulinemia D acid periodic fever syndrome*). Descreveremos a síndrome de imunoglobulina hiperimune D, por ser a mais frequente e, atualmente, de reconhecida transmissão recessiva autossômica, com completa penetrância, devido a mutações no gene MEFV (*gene mutation episodic fever*).

A doença apareceu centenas de anos atrás, em um ancestral comum de judeus, turcos, armênios e árabes. Sua melhor descrição abrange complicações renais e formas familiares, foi feita por dois investigadores franceses e data de 1950. Ocorre em crianças e adultos jovens e não existe predileção estatisticamente significante por sexo, apesar de as mulheres serem mais afetadas que os homens e haver frequente descrição de casamentos consanguíneos.

O gene MEFV está localizado no braço curto do cromossomo 16 e codifica uma proteína anti-inflamatória denominada pirina.

A FMF é causada por mutações na pirina, que é o protótipo de uma nova família de proteínas pertencente a uma superfamília de domínio mortal. Este novo grupo de proteínas que regulam apoptose, inflamação e processamento de citocinas apresenta uma sequência de 90 aminoácidos N-terminais chamada domínio das purinas. A expressão do gene MEFV é restrita às células de resposta inflamatória, nas quais a purina normalmente atua como um mediador que controla a inflamação. A doença decorre da perda desse controle por mutação e cursa com aumento da produção de imunoglobulina D.

A doença é caracterizada por crises paroxísticas, durante a vida, de febre com serosite aguda e dolorosa, dores abdominal, torácica e articulares. Surge amiloidose em cerca de 40% dos pacientes de origem judaica e em maior frequência nos turcos, às vezes precocemente. A amiloidose renal indica prognóstico grave.

O processo inflamatório apresenta infiltrado neutrofílico nas áreas acometidas. A biopsia das articulações afetadas é inespecífica. Agregados irregulares de células redondas estão em volta da parede dos vasos. Vascularização, polimorfonucleares e fibroblastos estão aumentados. O tecido amiloide é depositado em áreas periarticulares e aparece particularmente concentrado no baço e nos rins.

A febre, geralmente baixa, constante e raramente apresentando picos acompanha cada episódio e pode alcançar 39,5°, cedendo em poucas horas.

Há envolvimento pulmonar na FMF em episódios agudos, que são completamente transitórios e limitados. Amiloidose no pulmão é rara e está associada a comprometimento sintomático de outros órgãos, permanecendo subclínica.

O fato de a FMF proteger contra asma não está bem estabelecido, mas a associação inversa, se presente, pode ser tratada como um desequilíbrio entre genes relacionados-atópicos ou controladores da função do eosinófilo, em que o gene MEFV modifica o efeito de asma.

A síndrome articular da FMF é monoartrite ou oligoartrite de grandes articulações, semelhantes às formas monoarticulares da doença reumatoide juvenil. Foi descrito acometimento articular de 60% em judeus. Os episódios de artrite podem preceder as outras manifestações mas, em geral, surgem de maneira aguda e acompanham a serosite e a peritonite. As crises articulares remitem sem sequelas funcionais e com suspensão completa da dor, exceto quando afetam quadril, podendo levar a um comprometimento significativo.

As crises abdominais lembram peritonite aguda e melhoram em 12 a 24 h – raramente se estendendo até 4 dias. Nas laparotomias exploradoras, o que se encontra é líquido abdominal seroso discretamente aumentado. Pode ocorrer dor torácica aguda, em apenas um hemitórax, referida em ombro, acompanhada de mínimo derrame pleural ou pericardite discreta.

A dor abdominal aguda desses pacientes pode ser o dado clínico mais importante para o diagnóstico. A complicação tardia da síndrome é a amiloidose tipo II (tipo AA), que acomete a maioria dos pacientes.

Apesar de as crises serem limitadas a dias ou semanas, a doença está associada a alterações radiológicas como

osteopenia periarticular e erosões.

Pode haver aumento da eritrossedimentação, elevação de imunocomplexos, aumento do fibrinogênio e, quase sempre, crioglobulinas. Globulinemia hiperimune D é indicação da doença. O hemograma geralmente não mostra alterações significativas.

Microalbuminúria, em vigência de quadro clínico sugestivo, com febre intermitente e histórico familiar, sugere comprometimento renal por amiloidose. Quando não tratada pode evoluir para perda de função renal e diálise; que aumenta, em 2 a 3 anos, a sobrevida dos pacientes.

O diagnóstico molecular por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) de amostras de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) tem sido usado para estudos populacionais e definição das mutações genéticas.

O tratamento profilático é realizado com colchicina, indicada para melhorar os episódios inflamatórios e impedir o desenvolvimento da amiloidose. A dose utilizada é de 0,5 a 2 mg/dia, que previne o aparecimento da amiloidose e diminui a frequência das crises e da dor. O modo de ação da substância é por modulação de citocinas, produção de prostanoides e inibição dos neutrófilos e moléculas de adesão de células endoteliais, que interferem no início da amplificação da inflamação articular.

Analgésicos periféricos e de ação central podem ser empregados durante as crises para alívio dos sintomas. Corticosteroides são contraindicados e se mostram inefetivos na progressão da doença e no controle do quadro.

Quando ocorre amiloidose grave, os pacientes podem vir a óbito ainda jovens. Nos grupos étnicos menos afetados, o prognóstico parece ser mais favorável.

Síndrome da hipermobilidade benigna

Hipermobilidade generalizada articular por flacidez articular de ligamentos acomete cerca de 5% da população. A condição é observada, por alguns, como uma alteração familiar que predispõe os indivíduos afetados a lesões articulares e provoca artralgia crônica ou recorrente. O termo é utilizado para descrever quadros de dores articulares em crianças com hipermobilidade articular generalizada sem doenças hereditárias do tecido conjuntivo. A hipermobilidade benigna é uma variação normal da mobilidade articular.

O termo “síndrome de hipermobilidade” foi introduzido por Kink *et al.* para descrever indivíduos saudáveis com flacidez articular sem as características principais das síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos, e com artralgias para as quais nenhuma outra explicação pode ser achada.

A síndrome tem preponderância significativa em mulheres e os sintomas iniciais aparecem em crianças ou adultos jovens. A perda de estabilidade em ligamentos normais de indivíduos hipermóveis se deve aos efeitos deletérios da utilização diária da articulação, e pode ocasionar entorses, sinovite traumática, deslocação recorrente, tendinite e artrite degenerativa prematura. Aspectos “marfanoides”, pele fina e prolapso uterino podem estar associados à hipermobilidade. Pode existir artrite em 10 a 20% dos casos, embora essas crianças apresentem desempenho relevante em práticas esportivas tais como ginástica olímpica e capoeira ou balé. Essas atividades devem ser evitadas pois, a médio e longo prazos, provocam microtraumas, ruptura de ligamentos de tendões e artrose precoce.

A relação entre hipermobilidade benigna e sintomas articulares ou aspectos sistêmicos não é universalmente aceita. Em estudos com doadores de sangue saudáveis, nenhuma diferença foi achada entre indivíduos hipermóveis e controles quanto à frequência de artralgias, deslocamentos articulares, prolapso de valva mitral ou pele fina.

Esse diagnóstico não pode ser feito antes dos 5 anos, pois crianças pequenas têm maior mobilidade das articulações.

O diagnóstico é clínico e o indivíduo com idade igual ou superior a 5 anos é considerado portador de hipermobilidade articular quando for capaz de executar as seguintes nove manobras, sendo que cada lado (direito e esquerdo) equivale a um critério:

- Oposição dos polegares até a face flexora dos antebraços (2)
- Hiperextensão dos dedos das mãos paralelamente à face extensora dos antebraços (2)
- Hiperextensão dos cotovelos superior a 10° (2)
- Hiperextensão dos joelhos, superior 10° (2)

- Apoiar as palmas das mãos no chão durante a flexão do tronco com os joelhos em extensão (1).

O tratamento é realizado com fisioterapia e prática de natação para fortalecimento da musculatura periarticular.

Doença de Paget ou osteíte deformante

Doença de Paget ou osteíte deformante é um distúrbio progressivo e crônico descrito por Sir James Paget, em 1877, que se caracteriza macroscopicamente por deformidade dos contornos externos e da arquitetura interna dos ossos e, microscopicamente, pela substituição de estrutura óssea normal por uma morfológica e quimicamente anormal.[1]

A enfermidade é rara antes dos 30 anos; afeta 3 a 4% da população acima de 40 anos e a incidência aumenta de 0,5%, aos 40 até 10%, aos 90 anos de idade; os homens são mais afetados que as mulheres. O distúrbio é raro na Escandinávia e na Ásia e mais comum na Grã-Bretanha, Austrália e Nova Zelândia. Parece existir uma tendência levemente familiar, com relatos de casos que afetam vários membros de uma família, mas a forma de transmissão genética, se existe, é desconhecida.

A causa precisa do desenvolvimento da doença de Paget ainda é desconhecida. Apresenta componente inflamatório, já que se observa melhora clínica com emprego de anti-inflamatórios. A possibilidade de a doença ser um distúrbio do colágeno também é discutível. Inclusões observadas em região de osso pagético ativo com osteoclastos gigantes aventam a possibilidade de uma causa viral.

Estudos recentes de biologia molecular sobre diferenciação celular elucidaram mecanismos de sinalização dos osteoclastos e sua importância. Esses estudos demonstraram que tais sistemas de sinalização obrigatórios são necessários para a determinação da função do osteoclasto e o seu desenvolvimento a partir de células precursoras primárias da medula, que abrange um sistema sinalizador mediado por um receptor ativador para fatores nucleares *kappa beta* (RANK) e uma citocina, que é o seu ligante (RANK-L).

Para manter a homeostase óssea, além desse sistema existem agentes modulatórios na osteogênese e na reabsorção óssea:

- Incluindo citocinas e estrógeno
- O próprio processo fisiológico celular de adesão de matriz óssea
- Polarização de membranas
- Secreção de proteases e ácidos no vacúolo reabsortivo
- Mecanismos reguladores de detecção do cálcio extracelular
- Mecanismo regulador sistêmico envolvendo o hormônio calcitonina.

Há perda óssea se a reabsorção pelo osteoclasto exceder a formação óssea. Esse sistema é modulado por genes e a perda de formação de qualquer dessas moléculas resulta na falência da formação do osteoclasto ou da formação de células disfuncionais não reabsortivas. RANK-L, a citocina que interage com o receptor RANK, tem a função de recrutar o sinal-transdutor de molécula de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), um fator implicado no processo de apoptose do osteoblasto.[2] A osteoprotegerina, uma proteína com função de receptor inibitório para a RANK-L, também está envolvida na manutenção e formação fisiológica do osso. Esses estudos sugerem que lesões pagéticas observadas em camundongos transgênicos para o sistema osteoprotegerina mostrem a ocorrência de disfunção na RANK-L, que é deficiente e se apresenta como uma citocina patogênica.

A enfermidade é localizada e assimétrica e geralmente cursa sem sintomatologia clínica. Entretanto, às vezes a apresentação é grave, pela propagação da lesão óssea em parte maior do esqueleto, e pode causar sérias deformidades ao acometer ossos que sustentam o peso corpóreo.

As anormalidades patológicas na doença de Paget decorrem de remodelação anormal e excessiva do osso. A doença se caracteriza por rápida formação e reabsorção ósseas com intensa atividade osteoclástica nas regiões afetadas, com reabsorção do osso normal por células multinucleares gigantes. Reabsorção e consequente osteoporose constituem a anormalidade primária e os processos reparadores seguem-se normalmente, com resposta osteoblástica significativa, que resulta em um osso com arquitetura anormal, consistindo em osso primitivo com relevante aumento de vascularização. Essa combinação acarreta elevação da taxa de remodelação óssea, com aumento do fluxo sanguíneo regional.

Quando a enfermidade começa na diáfise de um osso longo, a primeira anormalidade detectável ao exame radiológico é uma zona de rarefação. Área subjacente, radiologicamente normal, revela, ao exame microscópico, início de processo osteoporótico, mostrando osso qualitativamente anormal. Segue-se processo reparativo pelo depósito de um osso primitivo bastante anormal, que pode ser pouco mais que uma espécie de calcificação metastática de matriz areolar e mixoide. A substituição óssea, portanto, é estrutural e quimicamente anormal, originando remodelamento, cuja estrutura física é instável e com escasso valor mecânico.

Microscopicamente, as repetidas ondas de reabsorção e reparação produzem um osso com acentuado aspecto em mosaico e parte do osso reconstituído pode sugerir osteomalacia; por isso, frequentemente são encontradas amplas redes de tecido osteoide. A reabsorção rápida ao extremo pode reproduzir localmente o quadro de osteíte fibrosa. Três fases patológicas têm sido descritas: (1) lítica ou ativa incipiente, na qual há predomínio dos osteoclastos; (2) mista (ativa), em que os osteoblastos promovem o processo de reparação sobre o processo de reabsorção; e (3) blástica ou inativa, com predomínio isolado de osteoblastos.

Muitos pacientes com a doença de Paget não têm qualquer sintoma. A manifestação clínica principal é a deformidade óssea e, muito menos comum, é a dor.

Os locais mais acometidos são: sacro e pelve (30 a 75%), tíbia e fêmur (75 a 80%), vértebras lombares (30 a 75%), torácicas e cervicais. Embora os ossos dos membros superiores raramente sejam acometidos, o crânio frequentemente é afetado (25 a 75%).

As complicações articulares associadas à doença de Paget são gota, condrocalcinose e osteoartrose. Quando a enfermidade ocorre na pelve, é comum observar osteoartrose dos quadris.

O acometimento dos ossos longos pode promover o aumento de volume regional, encurvamento do segmento e calor local. As fraturas patológicas de pressão no nível das bordas convexas dos vértices arqueados de ossos longos são frequentes.

O aumento de volume do crânio pode ser acompanhado de cefaleia e, às vezes, de paralisia dos nervos cranianos e, especialmente, de surdez de origem neurológica. O remodelamento vertebral e a plastispondilia provocam cifose e, ocasionalmente, paraplegia. A evolução da enfermidade varia muito, mas na maioria das ocorrências progride lentamente. É muito rara a participação esquelética maciça. Quando isso acontece, a atividade da fosfatase alcalina do soro aumenta para concentrações muito elevadas e, dada a extrema vascularidade do osso, pode se desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito. Na verdade, quando mais de 30% do esqueleto estão comprometidos, é frequente o aumento do coração.

A doença predispõe a dois tipos de tumores ósseos malignos: osteoclastoma e sarcoma osteogênico. O sarcoma osteogênico é raro depois dos 40 anos de idade; ocorre em 1% dos pacientes com Paget.

O exame radiológico mostra, inicialmente, uma área localizada de reabsorção óssea. A lesão no crânio, que já foi denominada osteoporose circunscrita, hoje se sabe ser uma manifestação precoce da doença de Paget. Posteriormente, a arquitetura óssea normal do crânio é substituída por uma estrutura muito espessa e algodonosa. Uma característica radiográfica da doença de Paget é a substituição da arquitetura óssea normal por grossas trabéculas de aspecto anormal, aumento dos contornos externos do osso e zonas transparentes em formato de chama, que começam nas extremidades dos ossos longos e lentamente progridem para a diáfise. A doença de Paget às vezes causa as chamadas vértebras de marfim, ou seja, sua etapa esclerótica final.

O cálcio e o fósforo do plasma geralmente estão normais. A excreção de cálcio urinário costuma estar aumentada e pode produzir cálculos; a fosfatase alcalina é, invariavelmente, elevada se qualquerfração do esqueleto estiver comprometida. Às vezes, os valores da fosfatase ácida também estão discretamente elevados. Portanto, sem determinação específica da fosfatase ácida prostática, este teste pode não ser de muita utilidade para distinguir a doença de Paget das metástases osteoblásticas do carcinoma prostático, pois esse problema diferencial surge principalmente quando as lesões estão limitadas à pelve.

A cintigrafia óssea mostra aumento significativo de captação de radionucleotídio em todas as fases da doença. Os exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética em geral mostram alterações similares àquelas visualizadas ao exame radiológico, em uma doença não complicada.

A maioria dos portadores da doença de Paget não tem sintomas e não exige tratamento. A osteoartrose do quadril pode ser tratada como qualquer osteoartrose, indicando-se a prótese total, quando necessário. As fraturas são tratadas com êxito, com fixação interna, embora possam aparecer problemas por causa da cavidade medular exageradamente ampla e também porque a curvatura óssea torna difícil a passagem das hastes metálicas por dentro

da cavidade.

Três medicamentos revelaram-se eficazes no controle da atividade da doença. Acredita-se que a mitramicina tenha um efeito tóxico sobre os clastos. Sugere-se esquema de 15 a 25 g diários por quilo de peso em injeção intravenosa, durante 5 dias consecutivos a cada semana, durante 4 semanas; ou aplicações 1 ou 2 vezes/semana por tempo mais prolongado. A diminuição da dor e de outros sintomas ocorre cerca de 2 semanas depois de iniciado o tratamento, com queda nos níveis de fosfatase alcalina. Náuseas e plaquetopenia são os principais efeitos colaterais.

Demonstraram-se os efeitos terapêuticos favoráveis com a calcitonina humana, suína e de salmão. Esquemas de doses variáveis foram experimentados, incluindo uso de 100 a 200 unidades MRC por via subcutânea ao dia. Raramente ocorrem reações alérgicas cutâneas e náuseas, mas existe propensão à recorrência mesmo com a continuação do medicamento. Finalmente, os bifosfonatos têm-se mostrado eficazes na doença de Paget. O tratamento resulta em diminuição da fosfatase alcalina sérica, bem como da hidroxiprolina urinária. O efeito secundário reversível conhecido é o aumento das camadas osteoides e da hiperfosfatemia quando se administra a substância em altas doses.

A paraplegia ou a compressão da cauda equina podem ser tratadas com êxito, por laminectomia e processos de descompressão. As fraturas patológicas consolidam-se muito bem, mas são tecnicamente difíceis de tratar. A fixação interna é necessária, não obstante ser difícil, pelas grandes cavidades medulares e curvaturas ósseas anômalas e por riscos de sangramento pelo aumento na vascularização. É preciso vigilância quanto ao desenvolvimento de sarcomas, para tratá-los cirurgicamente tão logo se manifestem.

Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna originada de células plasmáticas, mais precisamente de clones de linfócitos B, devido à proliferação descontrolada de células malignas que se manifesta, primeiramente, por destruição esquelética disseminada. Tem como característica o acúmulo de células produtoras de anticorpos diferenciadas dentro da medula óssea. Os plasmócitos malignos sintetizam em excesso uma das imunoglobulinas, geralmente IgG ou IgA (também IgM e IgE, raramente) e podem apresentar focos distantes da origem, com disseminação para pele, ossos e orofaringe.

É a mais comum das neoplasias, compreendendo cerca de 1% de todos os cânceres e 10 a 15% das doenças malignas hematológicas. O MM aparece, em geral, tardiamente, em idade adulta e avançada, em média aos 55 anos. É visto em todas as raças, e é duas vezes mais comum nos homens que nas mulheres. As lesões ósseas do MM são causadas por um fator osteoclástico e em torno de 6 a 15% dos pacientes acometidos têm amiloidose.

Em estudos recentes de biologia molecular sobre diferenciação celular de células-tronco, culturas de osteoclastos, mecanismos sinalizadores de osteoclastos e animais transgênicos, compreendeu-se melhor como acontece o mecanismo de controle sobre a formação do osso. Sabe-se que sistemas de sinalização obrigatórios são necessários para a diferenciação do osteoclasto a partir do desenvolvimento de precursores de células-tronco hematopoéticas, dos quais o mais notável abrange o sistema sinalizador ativador do receptor do fator nuclear *kappa beta* (RANK). Fazem parte dessa homeostase os agentes modulatórios: (1) incluindo as citocinas e o estrógeno; (2) os processos fisiológicos de polarização de membranas; (3) processo de adesão de matriz óssea; (4) secreção de protease e ácidos dentro dos hemivacúolos reabsortivos no osso. Equilibrando todo o processo ocorrem mecanismos locais reguladores de controle de inibição de reabsorção óssea, que detectam alterações nos níveis de cálcio iônico extracelular e mecanismos sistêmicos envolvendo a calcitonina.

Destruição óssea grave devido à osteoclastogênese inapropriada é a característica proeminente do MM. A perda óssea é maior pela ruptura dos mecanismos que normalmente controlam a sinalização do receptor ligante ativado de fator nuclear *kappa beta* (RANK-L) a um ligante osteoprotegerina (OPG-L), fator de diferenciação osteoclástico (FDO) e o membro 11 da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF-F11), uma citocina da família INF, necessária para ativação e diferenciação osteoclástica. Normalmente o RANK-L se liga a seu receptor funcional RANK (uma citocina membro da superfamília de receptor de TNF) para estimular a osteoclastogênese. Outro controle local sobre a osteoclastogênese é mantido pela regulação da expressão de osteoprotegerina (OPG), também chamada de fator inibidor de osteoclastogênese, um receptor solúvel para RANK-L, que inibe a ação desse receptor. A medula óssea normal contém grandes depósitos de OPG no estroma, megacariócitos e células mieloides que promovem um tampão natural contra RANK-L. O mieloma múltiplo rompe esse controle pelo aumento da expressão de RANK-L e a diminuição de OPG, levando a aumento da osteoclastogênese evidenciado em biopsias de

pacientes com mieloma. O descontrole dessa regulação de RANK-L e da expressão de OPG não ocorre em pacientes normais.

O crescimento dos plasmócitos normais e no MM é sustentado pela IL-6, produzida por um mecanismo autócrino, que também induz à diferenciação de células plasmáticas de MM em células plasmocitárias adultas. As células do MM induzem à produção de várias citocinas indutoras como IL-6 e 1 B, TNF-B1, fatores de crescimento fibroblásticos (FCFb) e fator de crescimento semelhante à insulina (FCI). Esses mediadores modificam o microambiente da medula óssea e super-regulam a expressão de RANK-L e a secreção de estroma dos osteoblastos. A destruição da matriz induzida pelo MM e suas interações celulares são acompanhadas de liberação de citocinas tais como IL-6, FCFb e FCI, que ajudam a manter a expansão do clone maligno e induzem as células plasmáticas a liberar proteínas relacionadas com o hormônio paratireóideo (PTH-F), que aumenta a reabsorção óssea super-regulando a expressão de RANK-L e perpetuando o ciclo de destruição óssea. No mieloma múltiplo há perda de ação das IL-3, IL-4 e, mais comumente, IL-8.

A mesma globulina produzida pelo plasmócito consiste em dois pares da cadeia polipeptídica: um par, de elevado peso molecular (≅ 55.000 cada), cujas subunidades determinam se a molécula pertence à classe IgG, IgA ou IgM, e outras de pequeno peso molecular (≅ 0.000 cada), que é o mesmo para todas as moléculas. Grupos de cadeias de baixo peso molecular formam a proteína de Bence-Jones, que é eliminada pela urina, promovendo a proteinúria. Com muito menos frequência, são sintetizadas cadeias de peso molecular elevado – ou porção dessas cadeias. Essas "doenças de cadeia pesada" podem englobar excessiva produção de parte de molécula IgG, IgA ou IgM, assemelhando-se clinicamente mais ao linfossarcoma que ao MM.

Cada proteína do tipo M tem propriedades específicas e pode correlacionar-se a manifestações clínicas. Por exemplo, os defeitos de coagulação que se relacionam com a interação de globulinas IgG ou IgA tipo M específicas e com fatores de coagulação como fibrinogênio, fatores V, VII, protrombina. As globulinas IgG tipo M, precipitáveis pelo frio, ou seja, crioglobulinas, correlacionam-se a fenômeno de Raynaud, insuficiência circulatória que pode levar à gangrena.

A fase sintomática do MM é precedida de um período assintomático ou pré-sintomático significativo na maioria dos casos em que a proteína do tipo M pode ser detectada no sangue, ou em exames rotineiros de urina, com velocidade elevada de eritrossedimentação e hipercalciúria. Pode haver repetidas infecções bacterianas, como pneumonias. Quando o MM se torna sintomático, as dores esqueléticas são as principais manifestações clínicas. O paciente apresenta fraqueza, perda de peso, pneumonia recorrente, dor óssea constante, intensa, agravada por movimentação, associando-se, às vezes, a fraturas patológicas. A dor lombar é o sintoma mais precoce do MM, atribuída à doença óssea. Em muitos casos, dores lombares iniciam o quadro com lesões osteolíticas visualizadas em radiografia simples. Os pacientes podem desenvolver artropatia amiloide passível de ser confundida com doença reumatoide.

A amiloidose secundária decorre de depósitos de substância amiloide, produtos anormais de gamaglobulinas; particularmente aquelas do tipo Bence-Jones estão diretamente implicadas nesses infiltrados de tecido "amiloide". A composição bioquímica da fibrila é única e consiste em fragmentos em cadeias leves de imunoglobulinas inteiras (*kappa* ou *lambda*) na amiloidose associada ao mieloma múltiplo.

O mieloma múltiplo raramente apresenta metástase para a pele: lesões múltiplas eritematosas ou nódulos ou placas com distribuição anatômica aleatória. Dois padrões diferentes foram identificados por biopsia: nodular e difuso intersticial com plasmócitos de feição atípica.

Em exames laboratoriais são encontradas anemia, eritrossedimentação e globulina sérica elevadas. A eletroforese de proteínas exibe traçado pontiagudo no perfil das imunoglobulinas monoclonais que refletem a produção característica de IgG ou IgA.

A doença óssea osteolítica é a principal causa da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo.

Níveis séricos de IL-6, sIL-6R, sIL-2R e a expressão de receptores de IL-2 ligados à membrana nas células plasmocitárias da medula óssea e sobre células mononucleares de sangue periférico, parâmetros laboratoriais com níveis séricos elevados de desidrogenase láctica (DHL, *lactate dehydrogenase*) e b_2-microglobulina, juntamente um índice alto de células plasmocitárias estão correlacionados à atividade da doença e aos altos níveis desses parâmetros no soro, na época do diagnóstico, indicam curta sobrevivência livre de doença. O diagnóstico por dosagem de citocinas é reservado para pacientes que não exibem resultados uniformes, em casos *borderline*.

O diagnóstico radiográfico mostra lesões osteolíticas difusas e/ou osteoporóticas e documenta quantidades

aumentadas de células plasmáticas na medula óssea (acima de 10% de plasmócitos) e no achado de proteínas do tipo M no soro ou na urina.

A ressonância nuclear magnética para identificar alterações de microcirculação pode ser útil ao controle de doença quanto a novas lesões osteolíticas.

Pelo fato de o tratamento atual oferecer apenas sobrevivência média de 3 a 4 anos, pesquisadores procuram novas estratégias terapêuticas para combater a doença.

Resultados de análise sobre o tratamento identificaram dois avanços terapêuticos na manipulação do MM que, de acordo com as evidências, são mais importantes para a melhora do quadro clínico. Esses avanços são a introdução de altas doses de quimioterapia, que parecem superiores aos da quimioterapia convencional e o uso de bifosfonatos, que diminui a probabilidade de fraturas vertebrais patológicas. Os bifosfonatos são o tratamento de escolha para complicações ósseas provocadas pelo MM, pois têm efeitos inibitórios sobre a mineralização e sobre a formação de cristal de hidroxiapatita.

Melfalana e prednisona têm sido um dos tratamentos para o mieloma múltiplo. Outras terapias como altas doses de quimioterapia e transplante autólogo de células-mãe têm sido propostas com êxito. Terapêuticas agressivas aumentam o risco de leucemia aguda nos estágios precoces da doença.

Algumas experiências têm mantido os pacientes em remissão, após quimioterapia induzida, com administração de interferona recombinante, o que representa uma nova estratégia na terapêutica.

Doenças Reumatológicas com Componente Infeccioso

Síndrome de Poems ou mieloma osteoesclerótico

A síndrome de Poems é uma discrasia de células plasmáticas com envolvimento multiorgânico. Ocorre em 1% dos casos de plasmocitoma e mais de 50% dos subtipos osteoescleróticos de discrasia de células plasmáticas.

Sua etiologia é desconhecida e considerada um distúrbio do tecido conjuntivo, pela natureza multissistêmica e anormalidades microvasculares que sugerem um processo vascular.

O estudo histológico apresenta áreas de osso cortical esclerótico, trabéculas ósseas com bordas irregulares e depósito de osso neoformado e medula óssea livre de infiltração.

Mieloma osteoesclerótico é uma manifestação rara da doença e acomete principalmente pacientes jovens. Caracteriza-se por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações de pele, com presença de proteína M e com produção de lesões osteoescleróticas (Poems). A principal alteração clínica é uma polineuropatia desmielinizante com desabilidade motora predominante e lesões esqueléticas escleróticas. Exceto pela ocorrência de papiledema, os nervos cranianos não estão implicados. O sistema nervoso autônomo permanece intacto. As alterações neurológicas devem-se ao aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica, com paraproteínas no líquido cefalorraquidiano.

A dor óssea não é característica desses casos. A pele pode estar comprometida e apresentar espessamento, hiperpigmentação e hipertricose, acompanhados de edema, excesso de transpiração. Podem ocorrer alterações endocrinológicas tais como diabetes melito, hirsutismo, impotência, ginecomastia ou amenorreia e atrofia testicular. Já foi descrita osteoartropatia com baqueteamento dos dedos de mãos e pés e glomerulopatia microangiopática. Os pacientes não apresentam aumento de amiloidose, nem proteinúria de Bence-Jones. Pode haver hepatomegalia em cerca de metade dos pacientes, mas, esplenomegalia e linfadenopatia, apenas em uma minoria.

Em contraste com o mieloma múltiplo, o nível de hemoglobina é normal ou elevado, sendo comum a trombocitose. A medula óssea normalmente contém pouco mais de 5% de células plasmáticas e são raras a hipercalcemia e a insuficiência renal. A maioria dos pacientes tem alfaproteína. Anormalidades de proteínas M, quando presentes, são de aumento de cadeia leve *lambda*.

O exame radiológico mostra alterações típicas que incluem lesões ósseas escleróticas simples ou múltiplas com proliferação óssea característica. As lesões podem acometer a coluna e a pelve, uniformes ou em uma margem de osso com borda esclerótica. O diagnóstico é confirmado por identificação de células plasmáticas por biopsia de uma lesão esclerótica. As proliferações se iniciam nos tendões e inserções dos ligamentos nos ossos.

Para lesões em uma área limitada, terapia com irradiação pode promover melhora significativa da neuropatia em mais da metade dos casos. A ressecção cirúrgica de uma ou várias lesões ósseas osteoescleróticas pode melhorar a polineuropatia. Para paciente com lesões osteoescleróticas disseminadas, pode ser útil quimioterapia com melfalana e prednisona.

Sinovite vilonodular pigmentada

Sinovite vilonodular pigmentada (SVP) é uma alteração proliferativa da sinóvia que pode ser localizada ou nodular e denota um grupo de lesões tumorais inter-relacionadas, benignas, que abrange a sinóvia das articulações, bursas e bainhas tendíneas. Essas lesões consistem em crescimento de nódulos ou vilos, cobertos por uma fina camada de células sinoviais.

O tecido sinovial ou estroma contém uma coleção de células densas e heterogêneas, bandas de colágeno e vasos sanguíneos. O infiltrado celular consiste em células poliédricas semelhantes a histiócitos, células lipídicas similares a espuma em preparações histológicas, com macrófagos contendo lipídios, hemossiderina e células gigantes multinucleadas. As lesões precoces são altamente vascularizadas, exibindo mais fibrose e hialinização e podendo conter cristais de colesterol. A cor da lesão varia de amarelo a marrom-escuro, dependendo da quantidade de hemossiderina e lipídios. A invasão óssea resulta tanto de penetração direta por meio do forame vascular quanto da pressão no local da erosão.

A natureza tumoral das lesões de sinóvia ainda é controversa. Inflamação crônica frequente, lesões invasivas do osso subjacente, sua recorrência após sinovectomia e tecidos sinoviais invadindo fendas e espaços intra-articulares sustentam a teoria de neoplasia. Faltam critérios estritos histológicos de lesão maligna e não foi descrito nenhum caso de metástase. Tem sido proposta a proliferação primária de células sinoviais. Apesar de a natureza exata das lesões ser desconhecida, a doença parece ser um granuloma inflamatório, mais certo que uma neoplasia verdadeira, e pode resultar de vários mecanismos causais.

Eletromicroscopia revela extensa proliferação celular, comumente com formas com predomínio de células lembrando fibroblastos e menor número de células lembrando macrófagos e células intermediárias, consistindo em derivação da sinóvia normal. Esses tumores foram descritos apenas no homem.

O acometimento das articulações, da inserção tendínea e da bursa pode ser difuso ou localizado. As condições são tipicamente monotópicas e sem achados sistêmicos. A velocidade de eritrossedimentação está normal. Raramente há comprometimento de duas ou mais articulações. Vários casos têm sido associados à doença reumática e não está claro se esta é uma associação verdadeira.

É comum se classificar a sinovite vilonodular pigmentada de acordo com sua localização – articular, tenossinovial ou bursa e o tipo de lesão – difusa ou nodular.

O comprometimento articular difuso pode ocorrer principalmente em adultos jovens e em igual frequência em ambos os sexos. As articulações mais afetadas são os joelhos; menos comumente são quadris, tornozelos, cotovelos, carpos, mãos e tarsos. É raro o acometimento de articulação temporomandibular e facetas vertebrais. Os principais sintomas são dor e aumento da articulação, que podem ser moderados e intermitentes por um longo período e edema progressivo devido ao derrame e à proliferação gradual. Massas focais podem ser palpadas nas articulações e é possível que frequentemente sejam desenvolvidos cistos poplíteos. O líquido sinovial geralmente é sanguinolento ou marrom-escuro, não viscoso e não coagulável. Em média, apresenta 3.000 leucócitos/mm^3, com uma variação de neutrófilos de cerca de 26% e 40.000 a mais de 1.000.000 hemácias/mm^3, com valores de glicose normal.

Ao exame radiológico vê-se aumento de partes moles evidenciando a sinovite com lobulação e espessamento da sinóvia. Diminuição do espaço periarticular e desmineralização óssea ocorrem tardiamente. Podem ser visualizados erosões ósseas e cistos, uni ou multiloculados, no osso subcondral e nas articulações acometidas.

Arteriografias, preferencialmente com duplo contraste, demonstram aumento e distorção da bolsa suprapatelar com numerosos recessos e defeitos de preenchimento, alterações que podem ser visualizadas em ultrassonografia. Tomografia computadorizada pode evidenciar os altos índices de ferro nas lesões, apesar de os achados não serem específicos. O procedimento diagnóstico de escolha é a artroscopia. A sinóvia tem coloração marrom e parece felpuda e proliferativa. Pela biopsia, podem-se estudar fungos e micobactérias.

O desenvolvimento da ressonância nuclear magnética e do ultrassom aliado aos aspectos patológicos tem

melhorado o diagnóstico não invasivo.

O comprometimento articular nodular localizado aparece com menor frequência que a forma difusa, com variação de 1:4. Os joelhos são mais afetados, em paciente adulto, com meses ou anos de evolução. Os sintomas são episódicos e consistem em dor e edema restritos à articulação. Pequena ou moderada efusão e limitação de movimentos são encontradas. O líquido sinovial comumente é menos sanguinolento. O exame radiológico das articulações é normal. A artrografia mostra abaulamento intra-articular. A verdadeira natureza do processo é evidenciada na artroscopia, quando se encontram os nódulos marrom-amarelados no procedimento cirúrgico.

Os principais pacientes são adultos de meia-idade e as mulheres são mais afetadas que os homens. O comprometimento tenossinovial nodular é a forma mais comum dessa doença, dez vezes mais habitual que a sinovite circunscrita e o segundo mais comum tumor de partes moles da mão. A incidência é alta na mão dominante, sendo superado apenas por cistos sinoviais. Os dedos, principalmente o indicador e o médio, são os mais afetados, nos quais se desenvolve massa nodular firme e dolorosa de crescimento lento. Menos frequentemente essa lesão é achada perto da articulação metacarpofalângica, de punhos, tornozelos e polegares. Grandes lesões podem causar extensas erosões no osso adjacente. A origem das lesões de diferentes locais de inserções tendíneas, como laterais e médias dos dedos, é controversa. A forma difusa em inserções tendíneas de mãos e pés ocorre com lesão de grandes proporções e pode levar à erosão do osso vizinho.

O comprometimento da bursa é raro, geralmente difuso, em uma bursa profunda como gastrocnêmio e iliopsoas. Não foi descrito em bursa subcutânea.

Apesar do aspecto benigno da sinovite vilonodular geralmente única, os resultados cirúrgicos são desapontadores. A recorrência da lesão, após sinovectomia, nas inserções tendíneas é de cerca de 20%, provavelmente por uma ressecção incompleta da lesão. Nos quadros localizados de joelhos, o resultado é melhor. As principais dificuldades são encontradas no tratamento das lesões difusas de joelho. Extensas sinovectomias têm sido realizadas com 3 a 40% de recorrência. Procedimentos cirúrgicos artroscópicos e administração intra-articular de coloides radioativos têm sido realizados em casos de recidiva da doença. No quadril, lesões destrutivas são erradicadas com prótese total, porém em pacientes jovens o tempo útil da prótese é questionado. Estudos prospectivos demonstram que a dor crônica e a limitação de movimento são sequelas frequentes nessa doença.

Miosite tropical

Miosite tropical (MT) é uma infecção microbiana de um ou mais músculos esqueléticos que evolui para abscesso. É marcada por abscessos aparentemente espontâneos no músculo esquelético. Crianças e adultos jovens são os principais grupos etários afetados, em regiões tropicais do mundo. Com a infecção pelo HIV, houve aumento da sua prevalência.

A doença é rara e, em alguns pacientes, surge após viagem ou morada nos trópicos. É endêmica em regiões da África, América Latina e nas ilhas do Oceano Pacífico.

Múltiplos abscessos sugerem disseminação hematogênica. Ocasionalmente, o envolvimento clínico das áreas pode ser estéril, e essa observação leva à especulação de que o músculo esquelético pode ser primeiro lesionado por um agente desconhecido e depois, então, ser colonizado por *Staphylococcus* sp. Uma vez que o tecido muscular é altamente resistente à infecção, a miosite tropical decorre de um ou mais fatores predisponentes como trauma, lesões de pele, parasitose ou desnutrição; infecção pelo HIV atualmente é o principal fator para o aparecimento dessa doença. Os causadores da lesão tecidual também podem ser parasitas, outras bactérias ou vírus, antecedentes traumáticos, a presença de uma hemoglobina variável geneticamente e deficiências nutricionais.

É frequente o surgimento de febre. Um ou mais músculos esqueléticos – bíceps, peitoral, glúteo ou quadríceps – tornam-se dolorosos e quentes. A área afetada pode se curar espontaneamente ou crescer e supurar, albergando um grande número de microrganismos, quase sempre *Staphylococcus aureus*, seu agente mais comum. Outros agentes como cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos já foram descritos. Os músculos podem se apresentar endurecidos e, em seguida, com flutuação.

As taxas de mortalidade e morbidade estão relacionadas com ocorrência de septicemia estafilocócica e complicação supurativa metastática, como osteomielite. Sepse grave ou complicações cardiovasculares, renais ou pleuropulmonares são observadas em 10% dos casos. Hemoculturas geralmente são positivas e a punção por biopsia pode confirmar o diagnóstico. A biopsia muscular é necessária, pois a lista de agentes implicados é extensa.

A ressonância nuclear magnética das áreas afetadas sugere o diagnóstico.

O tratamento é realizado com penicilina cristalina ou cefalosporina de segunda ou terceira geração e em cepas resistentes, vancomicina; pode-se fazer drenagem cirúrgica ou com punção por agulha em abscessos cavitários. Cepas penicilino-resistentes têm sido descritas. O prognóstico geralmente é bom, mesmo em pacientes imunossuprimidos.

Síndrome SAPHO

SAPHO é termo que designa um grupo de doenças cuja manifestação mais comum é a osteíte da parede torácica anterior e que cursa com sinovite, acne pustulosa, hiperostose e osteíte. Alguns autores a consideram uma variante da psoríase. Foi descrita em 1987, por Chamot *et al.*, em pacientes que apresentavam lesões pustulosas de pele de mãos e pés (*pustulosis palmaris et plantaris*), associada a hiperostose de clavícula, costelas superiores e esterno.[1] A síndrome pode ser denominada hiperostose esternoclavicular e estar associada a osteomielite multifocal recorrente crônica (CRMO) e sinovite, acne pustulosa, hiperostose e osteíte (SAPHO).

Alterações histológicas indicam formação óssea não específica, com alguns achados compatíveis com osteomielite. Pustulose e acne intensa mostram o mesmo processo básico histológico de pseudoabs-cessos neutrofílicos. A histopatologia das articulações esternoclaviculares em pacientes com síndrome SAPHO mostra *turnover* ósseo acelerado, caracterizado por aumento no número de osteoblastos e osteoclastos e falha das biopsias em demonstrar microrganismos, mostrando apenas infiltrado inflamatório. A reação inicial é composta de leucócitos polimorfonucleares, mas a doença crônica mostra mononucleares, linfócitos e plasmócitos e, ocasionalmente, células multinucleadas, dando um aspecto de osteomielite de células plasmocitárias, com áreas de hiperostose semelhantes àquelas da doença de Paget.

A etiologia da síndrome SAPHO é desconhecida. Uma das hipóteses sugere que um organismo de baixa virulência seja o fator desencadeante. Algumas evidências sustentam uma fisiopatologia comum, tendo sido isolado *Propionibacterium acnes* nas áreas afetadas. Esse microrganismo é um saprófita da pele que cresce facilmente em cultura, isolado também nas lesões cutâneas, porém não evidenciado histologicamente.

Espécies como *Actinomyces* sp. e *Eikinela corrodens* têm sido detectadas em grande número de biopsias.

Níveis elevados de anticorpo anticardiolipina apoiam a hipótese de um estímulo imunológico persistente produzido por tais agentes. Observam-se aumento de prostaglandina E nas áreas de osteomielite, trombose vascular e vasculopatia.

Fatores genéticos podem exercer importante papel na patogênese que revela os genes A1, B8, DR3, comuns em pacientes com outras doenças do tecido conjuntivo. A associação com parvovírus e HLA-B19 também foi encontrada.

O quadro clínico pode estar ligado a espondiloartropatias em aproximadamente um terço dos pacientes com SAPHO, mas não há associação a HLA-B27. Atualmente a condição é considerada como uma forma de artropatia soronegativa.

Sintomas como febre e perda de peso ocorrem raramente. As manifestações clínicas podem apresentar várias remissões e exacerbações, sem sequelas significativas.

As manifestações osteoarticulares de hiperostose esternocostoclavicular, osteomielite multifocal recorrente e crônica, acne conglobata, acne fulminante, hidradenite supurativa e pustulose palmoplantar abrangem diversos aspectos das artropatias soronegativas e incluem oligoartrite assimétrica soronegativa, sacroleíte, sindesmófitos, entesopatias e comprometimento de parede anterior torácica.

A síndrome SAPHO tem predileção pelo acometimento da clavícula e da parede torácica anterior, mas muitos outros locais podem ser acometidos: espinha, osso inominado e ossos tubulares são afetados com ou sem acometimento de clavícula, costelas e alterações esternais. É possível que as alterações ósseas surjam com alterações transitórias, sem o envolvimento cutâneo ou ocorram tardiamente no desenvolvimento da doença. O acometimento da sacroilíaca costuma ser unilateral.

Artrite aguda simulando processo infeccioso pode ser observada concomitantemente com as lesões cutâneas e podem ocorrer inflamação articular ou periarticular e tenossinovite. O comprometimento ósseo pode levar à perda do espaço articular e a erosões ósseas centrais e marginais.

Os casos com acometimento simétrico podem simular doença de Paget, neoplasias tais como linfoma, infecção ou neoplasias nos ossos tubulares.

Os achados radiológicos e cintigráficos identificam a parede torácica anterior, especialmente a articulação esternocostal, como a localização mais prevalente da hiperostose. Apesar desse fato, o envolvimento do manúbrio esternal pode ser isolado. O acometimento ósseo é radiológica e anatomicamente idêntico nos casos de pustulose, acne ou naqueles sem lesões de pele. A esclerose óssea é a anormalidade radiológica dominante. Dependendo da sua localização, tal esclerose pode simular osteíte condensante do ílio ou anquilose de articulações sacroilíacas, osteíte púbica ou esclerose hemisférica idiopática ou a do corpo vertebral, ou da clavícula, podendo ser bilateral. O acometimento do osso tubular é mais variável, com localização em metáfise característica da osteomielite multifocal recorrente crônica.

A despeito de significativas alterações radiológicas, os níveis de fosfatase alcalina costumam ser normais. A queda da relação hidroxiprolina urinária/creatinina após terapia com bifosfonatos reflete diminuição da atividade osteoclástica e, consequentemente, do *turnover* ósseo. Os testes laboratoriais para proteína C reativa, eritrossedimentação e contagem de leucócitos no sangue periférico são normais. O complemento pode estar baixo ou normal e anticorpos anticardiolipina podem estar aumentados com fator antinuclear positivo.

Os resultados clínicos têm sido inefetivos, apesar de a terapia com antibióticos ser comumente utilizada, com melhora transitória, mas sem prever a recorrência das lesões. O fato de a doença melhorar com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides pode sugerir processo inflamatório.

Em estágios iniciais da doença com osteomielite de mandíbula, procedimentos cirúrgicos como retirada da área necrótica e decorticação normalmente são bem-sucedidos. Pode-se também recorrer a câmara hiperbárica e medicação antibiótica por longo tempo. Em estágios tardios da doença, com osteomielite crônica refratária e após intervenções cirúrgicas múltiplas, sem êxito em pacientes jovens, recomenda-se terapia conservadora com anti-inflamatórios e corticosteroides. A sulfassalazina pode ser utilizada em casos refratários, e com a persistência dos sintomas, o metotrexato pode ser benéfico.

Há algumas evidências de que o bifosfonato pode ter efeito na resposta inflamatória crônica suprimindo interleucina-1, fator de necrose tumoral (alfa) e interleucina-6.

O prognóstico da síndrome SAPHO é bom, mas alguns pacientes persistem com dor e incapacidade funcional.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum é uma síndrome rara que apresenta grave lesão ulcerativa de pele. Foi descrito em 1930 e pode surgir em espectro isolado ou em combinação com outras doenças, em cerca de 50% dos casos.

Nos EUA, tem frequência de 1 para 100.000 pessoas por ano, não tem predileção por raça, afeta ambos os sexos, com predomínio discreto em mulheres; todas as idades podem ser acometidas, porém prevalece entre a quarta e a quinta década de vida.

A etiologia é desconhecida. A fisiopatologia é pouco estudada e acredita-se estar ligada a um distúrbio do sistema imune.

Os pacientes geralmente descrevem o início da lesão como uma picada de inseto, com pequena pápula. Iniciada com um nódulo inflamatório ou pústula lembrando uma lesão furunculosa que se rompe, ulcerando e gradualmente crescendo perifericamente. A lesão se desenvolve moderadamente profunda, avermelhada, com úlceras necróticas de bordas indeterminadas, violáceas e edematosas. Os achados histopatológicos do *pyoderma gangrenosum* não são específicos, porém a biopsia é sugestiva em quase todos os casos, pois auxilia na exclusão de outras doenças. A lesão mostra um infiltrado neutrofílico maciço, com necrose hemorrágica da epiderme, e pode simular celulite. Os neutrófilos envolvem as paredes dos vasos e estão ao seu redor, porém sem achados que caracterizem vasculite. É provável que nos estágios iniciais haja um infiltrado misto, com tecido de granulação sem formação de granulomas, o que afasta outras doenças.

Essas lesões, que tipicamente afetam os membros inferiores, são pustulosas e representam uma reação de hipersensibilidade do tipo Shwartzman para um número de condições internas: retocolite ulcerativa, enterite regional/doença de Crohn, artrite psoriática; artrite reumatoide; doenças mieloproliferativas e paraproteínas, principalmente gamopatias monoclonais (primariamente com imunoglobulina A); doenças hepáticas, incluindo cirrose biliar primária; doenças imunológicas, como LES e, ocasionalmente, leucemia, linfoma ou estados pré-

leucêmicos. As úlceras podem aparecer após trauma ou lesão de pele em 30% dos pacientes, o que se denomina patergia. Em outra metade dos casos a causa não é identificada.

Duas variantes primárias de *pyoderma gangrenosum* são reconhecidas atualmente: a ulceração clássica observada nas pernas e a variante mais superficial conhecida como *pyoderma gangrenosum* atípico, com tendência a surgir nas mãos.

Os pacientes também podem desenvolver um quadro sistêmico, com outros órgãos e sistemas apresentando abscessos neutrofílicos estéreis. O comprometimento pulmonar é a manifestação extracutânea mais frequente, com culturas estéreis. Outros órgãos que podem estar implicados são: coração, sistema nervoso central, trato gastrintestinal, olhos, fígado, baço, ossos e linfonodos.

A dor é a característica predominante, com possível febre. Aproximadamente 30% dos pacientes com doença de pele desenvolvem manifestações articulares. Apesar de variável em suas alterações articulares, *pyoderma gangrenosum* pode ser acompanhado de poliartrite soronegativa. Em alguns casos, erosões ósseas são visualizadas em regiões periarticulares de mãos, cotovelos, quadris e joelhos, tão bem quanto no processo odontoide; subluxação da vértebra cervical também tem sido descrita. Em pacientes que cursam com colite ulcerativa frequentemente ocorre artrite aguda não erosiva de membros inferiores. O *pyoderma gangrenosum* pode ser acompanhado de artrite semelhante à artrite reumatoide.

Os exames laboratoriais devem ser realizados para avaliação de uma doença subjacente: o hemograma completo, perfil bioquímico, provas de função hepática e exame de urina. A eletroforese de proteínas auxilia no achado de paraproteínas. Outros estudos devem afastar doenças venéreas, doença de Wegener com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, síndrome antifosfolipídios com pesquisa de anticorpos antifosfolipídios. As culturas da lesão são necessárias para bactérias, fungos e vírus. Os exames de imagem incluem radiografia de tórax e enema baritado, retossigmoidoscopia, mielograma, para pacientes sintomáticos. É necessária biopsia da lesão.

O diagnóstico é feito excluindo-se outras causas de úlceras cutâneas semelhantes, compreendendo infecção, malignidade, vasculites, doenças vasculares do colágeno, diabetes e trauma.

O tratamento varia de acordo com a doença de base. Nos casos em que não se identifica a doença, não existe uma terapia específica. O tratamento tópico pode ser com cuidados locais e corticosteroides superpotentes, solução de cromolina sódica 2%, mostarda nitrogenada, 5-aminoácido. As terapias sistêmicas abrangem corticosteroides, ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina, dapsona, tacrolimo, ciclofostamida, clorambucila, talidomida e nicotina. As terapias intravenosas são pulsoterapia com metilprednisolona, ciclofosfamida e imunoglobulina. As manipulações cirúrgicas devem ser evitadas, se possível, por causa do fenômeno da patergia, que pode ocorrer em cirurgia ou enxertos, com áreas extensas de infecção secundária intensa.

O prognóstico geralmente é bom, mas pode haver recorrências.

Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet, também chamada de dermatose neutrofílica febril aguda, é caracterizada por febre, leucocitose, aparecimento de placas quentes ou nódulos em face, pescoço e membros resultantes de uma reação cutânea induzida por medicamentos, doenças inflamatórias, gravidez ou tumores malignos. Sua primeira descrição foi feita em 1964. A síndrome de Sweet pode estar associada a neoplasias malignas, principalmente doenças hemoproliferativas como leucemia de células pilosas. Em geral, acomete mulheres de meia-idade.

As citocinas inflamatórias estão implicadas nas manifestações clínicas e podem exercer um importante papel na etiologia da doença. A administração de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é responsável pela maioria dos quadros da síndrome de Sweet induzida por medicamentos. Outras substâncias foram descritas como carbamazepina, celecoxibe, diazepam, diclofenaco, hidralazina, levonorgestrel/etinilestradiol, minociclina, nitrofurantoína, propiltiouracila e trimetoprima-sulfametoxazol.

A biopsia de pele histologicamente mostra um denso infiltrado neutrofílico na derme. Na membrana sinovial, estudos histológicos indicam congestão vascular e moderada inflamação.

A síndrome de Sweet pode se iniciar poucos dias após infecção do trato respiratório superior ou do trato intestinal. O paciente apresenta placas eritematosas em cabeça, pescoço e antebraços, com febre e fraqueza generalizada. As lesões podem mimetizar vesículas, sendo sólidas ou em placas elevadas na derme, ou de caráter pustuloso. Geralmente é acompanhada de mialgia, artralgias, sempre com artrite. O envolvimento osteoarticular

pode ser agudo poliarticular ou transitório, e acomete grandes e pequenas articulações como joelhos e punhos.

Os quadros associados à proliferação tumoral são recorrentes. Alterações cutâneas adicionais associadas a anormalidades musculoesqueléticas incluem: mucinose papular (escleromixedema ou líquen mixedematoso), em que as manifestações clínicas como esclerodactilia, acrólise e edema lembram aquelas da esclerodermia; doença de Mucha-Habermann (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda), na qual uma alteração semelhante à vasculite alérgica afeta adolescentes e jovens adultos, raramente associada a anormalidades articulares e que lembra a artrite crônica juvenil ou a artrite reumatoide de início adulto.

Manifestações extracutâneas da doença podem afetar a mucosa dos olhos e boca, ossos, sistema nervoso central, rins, intestinos, fígado, coração, brônquios e pulmões, músculos e baço.

Os achados radiológicos costumam ser aumento de partes moles com edema e derrame articular.

Osteomielite estéril já foi descrita. Sem tratamento, a síndrome pode regredir espontaneamente ou persistir semanas ou meses. A evolução clínica pode ser contínua ou cursar com episódios recorrentes. Não há melhora com tratamento antibiótico.

Nos casos induzidos por medicamentos, a retirada destas remite o quadro.

Os corticosteroides sistêmicos são a substância inicial para os quadros clássicos ou associados a neoplasias, proporcionando recuperação significativa em curto período de tempo, com melhora dos sintomas clínicos e das lesões. O tratamento com corticosteroides pode causar remissão do quadro em 48 h. Corticoides tópicos ou intralesionais podem ser utilizados em lesões localizadas.

Iodeto de potássio e colchicina administrados por via oral também são agentes de primeira linha para o tratamento da síndrome. Alguns relatos isolados reportam melhora do quadro com tratamento com a associação de colchicina e clofazimina. Ciclosporina e dapsona associadas a corticosteroides já foram utilizadas em alguns casos.

Capítulo 116

Terapêutica Farmacológica

Terapêutica Medicamentosa em Reumatologia

Igor Almonfrey da Silva, Sula Gláucia Lage Drumond Pacheco e Beatriz Funayama Alvarenga Freire

Introdução

A farmacoterapia antirreumática é muito antiga e remonta à medicina chinesa, assíria e egípcia. As primeiras substâncias utilizadas como fármacos tinham origem vegetal por serem facilmente disponíveis *in natura*. Provavelmente, a substância de origem mais antiga seja o ópio e seus derivados, que entre outras, tem ação analgésica e data do século 15 a.C.[1] Já os primeiros anti-inflamatórios da história da humanidade foram o ácido salicílico e a colchicina. A casca do salgueiro, de onde se extrai a salicina, foi descrita por Hipócrates (século 5 a.C.) para uso no alívio da dor e diminuição da febre. No século I d.C., Dioscórides utilizou as folhas do salgueiro no tratamento da crise aguda de gota. Quatro séculos depois, a raiz da *Colchicum autumnale*, de onde se extrai a colchicina, seria novamente usada para tratar artrite gotosa. Interessante ressaltar que esses fármacos são utilizados até os dias atuais. A partir do século 19, com a identificação do princípio ativo de várias substâncias, passaram a ser sintetizadas e, posteriormente, industrializadas. O maior exemplo foi a Aspirina®, do laboratório alemão Bayer, que iniciou a produção em 1899.[2,3]

O primeiro anti-inflamatório não hormonal (AINH) ou anti-inflamatório não esteroide (AINE) sintético e industrializado foi a fenilbutazona em 1948, seguida da indometacina (1963), ibuprofeno (1971), piroxicam (1981) e os inibidores da ciclo-oxigenase, os "coxibs", em 1999.[4]

A partir de 1929, surge novo conceito em medicamentos antirreumáticos, os hoje conhecidos como *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) ou fármacos antirreumáticos modificadores de doença (FARMD). Iniciaram sua trajetória na reumatologia com os sais de ouro no tratamento da artrite reumatoide (AR), seguida da sulfassalazina (SSZ) em 1942. A quinina (antimalárico), também considerada modificadora de doença, já havia sido utilizada anteriormente, em 1894, no tratamento do lúpus cutâneo.[5]

No entanto, foi em 1948 que a história do tratamento em reumatologia sofreu grande impacto. Philip Showalter Hench usou o "componente E" – substância isolada do córtex adrenal – em um paciente com AR. O resultado foi a melhora dramática dos sintomas. A descoberta rendeu a Hench o Prêmio Nobel em 1950. Iniciava-se a era dos glicocorticoides (GCs).[6]

Em 1962, um novo FARMD é empregado pela primeira vez em reumatologia, o metotrexato (MTX). Originalmente utilizado em tratamentos oncológicos, passou a ser amplamente utilizado na AR somente a partir da década de 1980 e tornou-se o mais prescrito na atualidade. Outros FARMD se seguiram, a D-penicilamina foi introduzida em 1964 e a leflunomida, mais recentemente, em 1995.[5]

Os mais recentes fármacos do arsenal terapêutico reumatológico foram os chamados agentes biológicos ou imunobiológicos. Surgiram graças às novas técnicas desenvolvidas no último decênio, a do DNA recombinante, fusão de proteínas e a produção de anticorpos monoclonais. Nessa classe de medicamentos, os mais utilizados em reumatologia são os anticorpos monoclonais dirigidos contra citocinas envolvidas no processo inflamatório.[7]

Este capítulo pretende discorrer sobre as várias classes de medicamentos disponíveis para tratamento de doenças reumatológicas, suas indicações, mecanismos de ação e efeitos adversos principais.

Analgésicos

A dor osteoarticular-muscular é o sintoma mais frequente em pacientes reumatológicos. A fisiopatologia desse sintoma é multifatorial e o maior ou menor envolvimento de cada um desses fatores depende da doença apresentada. Os principais mecanismos são nociceptivos e não nociceptivos. Dentre esses, foram identificados baixo limiar e/ou sensibilidade individual dos pacientes, variações genéticas que determinam a sensibilidade à dor e aumento da resposta cortical aos estímulos dolorosos que sugerem alterações centrais celulares no processamento da via da dor. Além disso, a sensibilização periférica, central e o processo inflamatório interagem de maneiras ainda não completamente entendidas.[8–10]

A decisão do tratamento medicamentoso da dor no paciente reumático deve considerar seis fatores: tipo da dor, tipo da artrite inflamatória, existência de inflamação residual, comorbidades, preferência individual do paciente e potencial de aderência à medicação e do paciente.[11]

Segundo as recomendações baseadas em evidências, revisão da literatura e opinião de especialistas multinacionais, o esquema terapêutico inclui como primeira linha os AINE e o paracetamol isolados ou associados, caso a monoterapia não seja eficaz. Como segunda linha, indica-se troca do AINE, associado ou não ao paracetamol. A terceira linha é ocupada pelos opioides fracos quando os AINEs e paracetamol falharem ou forem contraindicados. Outros opioides, apesar de frequentemente usados, não mostraram evidência relevante em dor crônica de origem não cancerígena. O uso de GCs sistêmicos não é recomendado para tratamento de dor inflamatória articular de pacientes sem sinais e sintomas de inflamação ativa. Os antidepressivos tricíclicos e neuromoduladores, como a gabapentina e a pregabalina, têm papel como terapia adjuvante.[12]

Dentro dessas orientações, a seguir, algumas considerações sobre os principais analgésicos usados em reumatologia. Salienta-se que os corticoides e os AINEs que também exercem efeito analgésico serão descritos separadamente neste capítulo.

Paracetamol

O paracetamol é o analgésico e antipirético mais popular e considerado a primeira linha no tratamento da dor de leve a moderada intensidade. Embora seja usado há mais de meio século, tem seus mecanismos de ação ainda não totalmente esclarecidos. Porém, está cada vez mais claro que a ação analgésica é predominantemente no sistema nervoso central (SNC). A teoria mais aceita é de que o paracetamol tem efeitos positivos nas vias serotoninérgicas inibitórias descendentes. Entretanto, outras vias podem interagir de maneira sinérgica, o sistema opioidérgico, sistema eicosanoide e/ou vias do óxido nítrico.[13] Efeito inibitório primário sobre a síntese de prostaglandinas ainda não está claro e o uso como anti-inflamatório ainda necessita mais estudos.[14]

A dose terapêutica recomendada é de até 4 g/dia. Porém, mesmo em doses habituais, em adultos saudáveis, pode ocorrer aumento nos níveis das transaminases hepáticas. Sendo assim, é importante lembrar que o paracetamol está presente em vários produtos indicados para cefaleia ou resfriado comum, de venda não controlada, e o paciente menos esclarecido poderá exceder a dose cumulativa diária, aumentando o risco de toxicidade. Aumento transitório de transaminases pode ocorrer em pacientes em uso de bebidas alcoólicas, fenitoína, carbamazepina e barbitúricos.[15] Estudo recente sugere que a metabolização da substância em pacientes idosos é variável, assim, naqueles mais frágeis, pode ocorrer aumento do tempo de exposição aos metabólitos tóxicos do paracetamol e acarretar aumento da toxicidade.[16]

Os efeitos colaterais descritos foram hipertensão arterial sistêmica e aumento dos níveis pressóricos em pacientes coronariopatas.[17]

Em conclusão, a dose máxima diária deve variar de 2 a 3 g/dia nos pacientes com risco aumentado de hepatotoxicidade.[18]

Opioides

O grupo de analgésicos opioides é composto por fármacos originalmente extraídos da semente da papoula. O principal produto dessa extração é o ópio, composto de vários opioides. A morfina e a codeína são opioides de efeito analgésico utilizados na clínica. Atualmente, estão disponíveis no mercado derivados sintéticos, dentre eles a metadona, a meperidina, o fentanila, a oxicodona e o tramadol.

O principal mecanismo de ação analgésica dos opioides é central por serem agonistas dos chamados receptores opioides m presentes nos neurônios cerebrais responsáveis pela via da dor. Todavia, são igualmente capazes de inibir a recaptação neuronal da serotonina e norepinefrina além de atuarem nos canais iônicos do sistema nociceptivo.[9,10,19]

O uso abusivo e a dependência que esses fármacos podem causar foram os motivos pelos quais durante muitos anos foram substâncias proscritas. Entretanto, vários estudos mostraram que na dor crônica não houve risco aumentado de desenvolvimento de dependência.[20] Apesar disso, a prescrição de opioides deve ser cautelosa por motivos clínicos, legais e de saúde pública.

Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, vômitos, tonturas, constipação intestinal e sonolência. No entanto, em pacientes idosos há necessidade de acompanhamento mais rigoroso. Nessa população, há diminuição do *clearance* da substância idade-relacionada, maior risco de alterações cognitivas e delírio, pneumonia, doenças cardiovasculares, fraturas, quedas e consequentemente, hospitalizações e mortes.[12,18]

Opioides fortes, como a morfina, têm seu uso restrito em pacientes reumatológicos nos quais a causa da dor é predominantemente de origem inflamatória e, uma vez que a estratégia terapêutica seja ótima, não há necessidade desses fármacos. Além disso, o potencial para desenvolvimento de efeitos adversos, uso abusivo, dependência e interação medicamentosa, também limita a prescrição.[12]

Opioides fracos, tais como codeína e tramadol, são amplamente usados em combinação com paracetamol. Essa combinação explora o bem estabelecido mecanismo de ação e farmacocinética complementar das duas substâncias. Em modelo animal, foi demonstrado o sinergismo da rápida eficácia analgésica do paracetamol com o efeito prolongado do tramadol.[21] Entretanto, a superioridade em relação à eficácia e à tolerabilidade dessa combinação permanece controversa na literatura.

O tramadol é considerado um opioide fraco, pois tem somente dez por cento da potência analgésica da morfina. Vale ressaltar que não existe ação anti-inflamatória conhecida para o tramadol. Mas, na osteoartrite, o tramadol diminui a intensidade da dor e melhora a função articular. Esse efeito é semelhante ao diclofenaco e superior ao paracetamol.[22]

A dose de tramadol recomendada não deve exceder 400 mg/dia e deve ser reduzida ou supervisionada em pacientes idosos, com cirrose hepática e disfunção renal.[10] Disponível para uso oral, parenteral e retal, está indicado no tratamento da dor crônica e melhora distúrbios do sono relacionados com a dor.[23] Após administração oral, é rápido e quase totalmente absorvido e distribuído pelo corpo, sendo 20% ligado às proteínas plasmáticas. O tramadol e seus metabólitos têm meia-vida de cerca de seis horas e é excretado principalmente pelos rins.[19]

O risco de dependência ou uso abusivo pode estar associado ao tramadol, entretanto, parece ser menor que dos opioides fortes. Em pacientes com síndrome convulsiva, aumenta o risco de convulsões se ingeridos concomitantemente com a medicação anticonvulsivante.[10]

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, nortriptilina, imipramina e clomipramina, são usados em pacientes com dor crônica há mais de 50 anos para melhora do sintoma, promover melhora do sono e do humor e da qualidade de vida. Apesar de apresentarem poucas evidências, são utilizados no tratamento da fibromialgia, espondilite anquilosante, dor neuropática e lombalgias.[24]

O mecanismo de ação analgésica não está claro. Acredita-se que sejam capazes de bloquear a recaptação da serotonina e norepinefrina pelos neurônios pré-sinápticos, inibindo a via da dor. Além disso, podem também inibir a atividade dos canais iônicos e dos receptores *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) responsáveis pela abertura desses canais necessários à sinapse.[9]

O efeito analgésico é obtido com doses individualizadas e parece ser independente do efeito antidepressivo.[25] A analgesia ocorre mais rapidamente que qualquer efeito antidepressivo e em doses significativamente menores.[26]

Os principais efeitos colaterais são sedação, tonturas, borramento visual, constipação intestinal e boca seca. Tais efeitos, por vezes, limitam o uso em alguns pacientes, como naqueles com síndrome de Sjögren (SS) ou AR com SS secundária. Devem ser prescritos com cautela em pacientes com doença isquêmica cardíaca ou anormalidade de condução ventricular. Em pacientes idosos, a amitriptilina deve ser evitada devido aos efeitos

anticolinérgicos, sedativos e causar hipotensão postural.[10]

Anti-inflamatórios não hormonais

Os AINH são os medicamentos mais utilizados na prática diária da maioria dos clínicos gerais e principalmente dos reumatologistas.[27] São substâncias consideradas de ação rápida que têm ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

Mecanismo de ação

A inflamação é uma resposta inespecífica do organismo a estímulos diversos tais como traumatismos, infecções, isquemia, depósitos de cristais ou de complexos antígeno-anticorpos, com o objetivo de reparar o dano tecidual provocado.

Durante esse processo, ocorre lesão das membranas celulares e ácido araquidônico é gerado. A ação das ciclo-oxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), transforma o ácido araquidônico em várias substâncias como prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxano. Essas substâncias são responsáveis pelo controle de vários mecanismos que regulam os mediadores da resposta inflamatória e também pelo controle de várias funções fisiológicas.

A COX-1 está presente em quase todos os tecidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins) e por isso é denominada enzima constitutiva. Relaciona-se com a produção de prostaglandinas (PGs) que regulam a maioria das funções fisiológicas do organismo. No estômago, preserva a integridade da mucosa gástrica e limita a ação da secreção ácida. No rim, diminui a resistência vascular, promovendo a perfusão renal e inibe a formação de tromboxano, potente estimulante de agregação plaquetária e trombose.[28–30]

A COX-2 é indetectável em muitos tecidos, sendo expressa, em altas concentrações, somente após a indução por várias substâncias, como endotoxinas bacterianas, citocinas e fatores de crescimento.[27] Ela produz rapidamente grandes quantidades de prostaglandinas inflamatórias (PGI) envolvidas nos mecanismos da dor e da resposta inflamatória.

Em algumas situações, a resposta inflamatória é exagerada, tendo mais efeitos indesejáveis do que benéficos aparentes.[31] Sendo, então, necessária a utilização de agentes anti-inflamatórios.

Assim, a principal ação dos AINH é a inibição da ciclo-oxigenase, com consequente diminuição das prostaglandinas, combatendo a inflamação, a dor e a febre.

Todos os AINH são inibidores da COX-2, condição necessária para exercerem o efeito anti-inflamatório. O que os diferencia é a capacidade de inibir a COX-1. Essa inibição das enzimas, COX-1 e COX-2, ocorre de maneira mais seletiva ou específica de acordo com o AINH utilizado. A inibição da COX-1 está associada ao aumento do risco de sangramentos e danos ao trato gastrintestinal. Desse modo, inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a incidência de tais efeitos adversos. Porém, alguns inibidores seletivos da COX-2 (lumiracoxibe, valdecoxibe, rofecoxibe) foram relacionados com o aumento do risco cardiovascular, e foram retirados do mercado pelas agências reguladoras de medicamentos e pela própria indústria farmacêutica.[30]

Todavia, outro mecanismo de ação, independente das ciclo-oxigenase, é descrito para a colchicina. Esse fármaco antigo parece interferir predominantemente na resposta inflamatória celular, na qual os neutrófilos desempenham um papel central. Age interferindo na organização de microtúbulos fibrilares que envolvem a morfologia e o movimento celular dos neutrófilos. Ainda, inibe leucotrienos, formação de vacúolos digestivos e degranulação de lisossomos, o que resulta na inibição da migração do neutrófilo para a área de inflamação – quiomiotaxia – e reduz a atividade fagocítica e metabólica dos neutrófilos presentes. Clinicamente, isso resulta na interrupção do processo inflamatório da gota e outras doenças inflamatórias dominadas por neutrófilos.[32]

Classificação

Quanto à inibição da ciclo-oxigenase (COX), classificam-se em:

- Inibidores não seletivos da COX-2: inibem COX-1 e COX-2 – ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, indometacina, piroxicam
- Inibidores preferenciais da COX-2: exibiram *in vitro* maior seletividade que *in vivo* para a COX-2 – nimesulida

e meloxicam

- Inibidores seletivos da COX-2: não são específicos, mas têm maior afinidade por interagir nos locais de ligação da COX-2 – celecoxibe e etoricoxibe.

Quanto à estrutura química, classificam-se em:

- Derivados salicilados: ácido acetilsalicílico
- Derivados do ácido acético: diclofenaco
- Derivados indólicos: indometacina, etodolaco
- Derivados do ácido enólico: meloxicam, piroxicam, tenoxicam, nabumetona
- Fenamatos: etofenamato
- Derivados pirazolônicos: fenilbutazona, dipirona
- Derivados do ácido propriônico: cetoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, loxicoprofeno, fenoprofeno
- "Coxibs": celecoxibe, etoricoxibe
- Derivados paraminofenólicos: paracetamol, fenacetina
- Outros: cetorolaco, nimesulida.

Farmacocinética

A maioria dos AINHs são completamente absorvidos no trato gastrintestinal e alcançam níveis plasmáticos em duas a três horas após administração. Geralmente são bem absorvidos por via retal, alcançando rapidamente níveis terapêuticos. Por via tópica, têm absorção reduzida, e, portanto, indicações restritas.[28] Após a absorção, 90% dos AINH são ligados às proteínas plasmáticas. Os vasos sanguíneos são permeáveis às proteínas de alto peso molecular, que aumentam sensivelmente a concentração da substância nos tecidos inflamados. São metabolizados no fígado e a produção de metabólitos inativos é excretada pela bile e urina.

Efeitos colaterais

Trato digestório

A ação local no trato digestório causada por AINH contribui para o desenvolvimento de úlceras e gastrites. Porém os efeitos sistêmicos dessas medicações parecem exercer um papel predominante no surgimento das lesões gastroduodenais.[28]

A lesão da mucosa gastrintestinal ocorre devido à inibição da síntese de prostaglandinas, o que leva à diminuição da produção de muco epitelial, redução da secreção de bicarbonato, diminuição do fluxo sanguíneo, diminuição da proliferação epitelial e redução da resistência da mucosa à lesão. Pode ocorrer também lesão indireta via excreção biliar dos metabólitos dos AINHs, além de refluxo duodenogástrico.

A dispepsia é o efeito colateral mais comum, 10 a 20% dos pacientes, associado ao uso de AINH não seletivos e seletivos da COX-2.[32]

Lesões no formato de úlceras e suas complicações são as mais importantes toxicidades associadas ao uso do AINH. O risco é reduzido nos inibidores seletivos da COX-2, mas não é eliminado. O risco absoluto de complicações decorrentes de úlceras, tais como sangramento, perfuração ou obstrução em pacientes sem outros fatores de risco é aproximadamente 0,5% ao ano. A Food and Drug Administration (FDA), agência americana reguladora de medicamentos, estima que essas complicações ocorram em aproximadamente 1 a 2% dos pacientes que usam AINH por um período de 3 meses e aproximadamente 2 a 5% de pacientes que usam por 1 ano. O uso de inibidores de bombas de prótons e a erradicação do *Helicobacter pylori* minimizam os riscos de úlceras pépticas.[32]

No fígado, pode haver aumento de enzimas hepáticas, porém, a maioria dos pacientes é assintomática. Raramente essas lesões levam à insuficiência hepática ou ao óbito.[28]

Renais

A prevalência de nefrotoxicidade em usuários de AINH é baixa, levando-se em conta o grande número de pessoas que usam a medicação. No entanto, o seu uso indiscriminado implica grande número de pessoas sujeitas a

complicações renais.

Não há diferenças entre AINH seletivos e não seletivos da COX-2 em relação aos efeitos renais.[32]

Os efeitos colaterais renais mais comuns são edema e retenção de sódio, geralmente subclínicos, ocasionados pela inibição da produção de prostaglandinas.[28]

Os AINH podem causar aumento da pressão arterial entre 5 e 10 mmHg. Também podem diminuir os efeitos dos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, inibidores de enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores.[32] Os pacientes podem desenvolver hipercalcemia e acidose tubular renal. Com a suspensão da substância, os efeitos colaterais são rapidamente resolvidos.

Insuficiência renal aguda é uma consequência incomum. Ocorre devido ao efeito de vasoconstrição e é reversível. Na maioria dos casos, insuficiência renal ocorre em pacientes que têm depleção do volume intravascular, tal como na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cirrose ou insuficiência renal.

Pacientes com ICC, hipertensão arterial, diabéticos, cirróticos, idosos e usuários de diuréticos devem ser monitorados por meio dos níveis de creatinina, ureia e exame de urina.

Pulmões

Os AINH podem desencadear crises de asma e broncospasmo devido à inibição das prostaglandinas que têm ação broncodilatadora. Deve-se ter cautela em pacientes com asma, sobretudo com o uso de salicilatos.

Hematológicos

Anemia aplásica, agranulocitose e trombocitopenia podem raramente estar associados ao uso de AINH.

Cardiovasculares

A inibição seletiva da COX-2, com consequente diminuição da produção de prostaglandinas inflamatórias, pode ser uma explicação para o aumento dos eventos cardiovasculares. Está relacionado com a idade avançada, hipertensão arterial e infarto do miocárdio prévio.[30]

A agregação plaquetária é inibida por muitos AINH mediante inibição do tromboxano, um estimulador da adesividade dessas células. O ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado como agente antiagregante plaquetário.

Sistema nervoso central

Os efeitos no SNC incluem desorientação, confusão mental, depressão e alucinação. Cefaleia pode ocorrer com uso da indometacina e meningite asséptica já foi relacionada com o uso de ibuprofeno em pacientes com conectivopatias.[32]

Pele e mucosas

Fotossenssibilidade, *rash*, prurido, epidermólise tóxica, urticária e síndrome de Stevens-Johnson são descritas.[28]

Interações medicamentosas

Os AINH interagem com vários medicamentos e podem reduzir ou aumentar as ações destes medicamentos ou exacerbar os efeitos colaterais. A seguir, algumas das principais interações:

- Varfarina: aumento do risco de sangramento
- Fenitoína: aumenta a concentração da fenitoína
- Outros AINH: aumentam os efeitos colaterais
- Anti-hipertensivo (betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina, vasodilatadores): diminuem o efeito anti-hipertensivo
- Diuréticos: diminuem a filtração glomerular
- Digoxina: pode aumentar a concentração sérica da digoxina
- Hipoglicemiantes orais: aumenta o risco de hipoglicemia

- Metotrexato: reduz a eliminação do metotrexato
- Cimetidina: reduz o metabolismo do AINH
- Probenicida: reduz a excreção do AINH
- Lítio: aumenta a concentração do lítio.

Glicocorticoides

Os corticosteroides são hormônios produzidos no córtex das glândulas adrenais, derivados da molécula do colesterol (LDL) e apresentam três famílias, os glicocorticoides (GCs), os mineralocorticoides e os andrógenos. O principal GC endógeno é o cortisol (hidrocortisona) que age em praticamente todos os sistemas do organismo. O efeito que eles provocam está relacionado com a capacidade de ativar o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras.

Os efeitos terapêuticos dos GCs exógenos, tais como anti-inflamatórios, imunossupressores e antialérgicos, fazem desses hormônios importantes armas contra várias doenças na prática clínica.

Mecanismos de ação

Quatro diferentes mecanismos de ação são descritos para os GC: mecanismo genômico clássico que leva a alterações na expressão gênica; mecanismo secundário não genômico; efeitos não genômicos dos receptores de GC ligados à membrana; efeitos não genômicos inespecíficos causados pela interação com membranas celulares e mitocondriais. Acredita-se que a ação anti-inflamatória crucial da terapia com GC seja causada pela ativação de determinados genes anti-inflamatórios pela via genômica clássica, por meio da repressão da transcrição gênica. Inibem a translocação e a função de fatores de transcrição pró-inflamatórios como a proteína ativadora 1 (AP-1) ou o fator nuclear *kappa* B (NFkB), que estão envolvidos na regulação da expressão de genes pró-inflamatórios e induzem à síntese de proteínas anti-inflamatórias como lipocortina 1 e inibidor de NFkB (IkB). A ação em células imunocompetentes acarreta inibição do tráfego e acesso de leucócitos aos locais da inflamação, interfere com as funções de leucócitos, fibroblastos e células endoteliais e suprime a produção e ação de fatores humorais envolvidos no processo inflamatório. Os efeitos não genômicos ocorrem em segundos ou poucos minutos enquanto os genômicos em geral levam de horas a dias para serem observados. Portanto, GCs atuam sobre células imunes primárias e secundárias, tecidos e órgãos.[33–38]

Indicações

A indicação terapêutica dos GC em reumatologia é ampla e focada na sua ação anti-inflamatória e imunossupressora. Podem ser utilizados tanto em processos inflamatórios localizados como em doenças sistêmicas. As vias de administração variam de acordo com a indicação e podem ser tópica, oral, parenteral e intra-articular. Corticoides tópicos estão indicados em lesões cutaneomucosas pouco extensas. Em lesões articulares assépticas e periarticulares, podem ser a primeira escolha na forma de infiltrações intra-articulares ou periarticulares em bainhas de tendão, bursas e ligamentos. Apresentam indicação imperativa (na forma de pulsoterapia intravenosa) no lúpus eritematoso sistêmico (LES), nas vasculites ou outras doenças sistêmicas autoimunes cujo acometimento esteja colocando em risco a vida do paciente, como ocorre nas manifestações renais e do SNC. Na forma oral, é utilizado nas doenças cuja necessidade é o controle do processo inflamatório crônico, como na maioria dos casos de AR, miosites inflamatórias, doença mista do tecido conectivo (DMTC), esclerodermia, síndrome de Sjögren, vasculites cutâneas, paniculites, policondrite recidivante, polimialgia reumática, febre reumática e outras.

A escolha do GC, a via de administração, a dose e a duração do tratamento dependem da indicação e do risco/benefício a ser alcançado.

A hidrocortisona intravenosa, na dose média de 10 a 20 mg/kg/dia ou 100 mg/m^2/dia a cada quatro a seis horas, está indicada para uso em pacientes que desenvolveram insuficiência adrenal secundária por suspensão abrupta de GC de uso prolongado.

A prednisona, prednisolona e o deflazacort orais são as substâncias mais usadas quando o efeito anti-inflamatório é desejado no tratamento das doenças crônicas como a AR ou LES, em doses não superiores a 10 mg/dia de prednisona ou equivalentes.[39] A equivalência de doses entre os principais GC sintéticos pode ser vista na

Tabela 116.1. São igualmente utilizados para imunossupressão oral nas doses de 1 a 2 mg/kg/dia.

A metilprednisolona é a escolha nos tratamentos intravenosos na forma de pulsoterapia na dose de 1 g ao dia por 3 dias consecutivos. O regime de pulsoterapia é variável de acordo com a gravidade e diagnóstico para a qual foi indicada.

Para as infiltrações intra e periarticulares, a escolha são os corticoides de depósito, apresentados na forma de cristais, que são aplicados localmente respeitando-se um intervalo de no mínimo 1 mês entre as aplicações, de no máximo três aplicações em uma mesma articulação, e de no máximo três articulações diferentes no mesmo paciente quando realizadas concomitantemente. O mais utilizado é a hexacetonido de triancinolona e as doses dependem da articulação ou tecido periarticular envolvido.

A dexametasona e a betametasona são os dois GC que não causam retenção de sódio, e, portanto, não têm efeito mineralocorticoide. Por esse motivo, podem ser utilizados com maior segurança nos pacientes em que esse efeito seja contraindicado.

Tabela 116.1 Equivalência entre os diferentes corticoides de uso sistêmico.

Corticoide	Dose equivalente (mg)
Hidrocortisona	20
Prednisona	5
Prednisolona	5
Metilprednisolona	4
Triancinolona	4
Deflazacort	6
Betametasona	0,75
Dexametasona	0,75

Os corticoides tópicos podem ser classificados em fluorados e não fluorados, e de acordo com o grau de potência em baixa, média e alta. Os fluorados são os mais potentes e os que têm mais efeitos colaterais. A escolha do medicamento depende da localização e extensão da lesão cutânea e/ou mucosa.

Efeitos adversos

Graças ao amplo espectro de ação dos GC, os efeitos benéficos são múltiplos. Entretanto, pelo mesmo motivo, a terapia com essas substâncias pode acarretar extensa lista de efeitos indesejáveis. O surgimento, extensão do acometimento, gravidade e duração dos efeitos adversos varia de acordo com a forma de administração, as doses, o tempo de uso e a suscetibilidade individual de cada paciente. Assim, o risco de piores efeitos indesejáveis encontra-se nos regimes terapêuticos em que são sistemicamente utilizados, em altas doses e/oupor tempo prolongado. Por vezes, o risco de desenvolver efeitos adversos limita o uso dos GC em determinados pacientes.

O efeito terapêutico desejado e os efeitos adversos são dose-dependentes e variam de acordo com a taxa de absorção, concentração nos tecidos-alvo e afinidade dos receptores de GC. Doses baixas (menores que 7,5 mg/dia de prednisona ou equivalente) levam a efeitos adversos leves, enquanto doses médias (entre 7,5 a 30 mg/dia de prednisona ou equivalente) podem evoluir com efeitos moderados. Altas doses (30 a 100 mg/dia de prednisona ou equivalente) e/ouuso por tempo prolongado são clinicamente efetivos, mas induzem a maior número de efeitos adversos e mais importantes. Regimes terapêuticos que utilizem doses muito altas (acima de 100 mg/dia de prednisona ou equivalente), assim como na forma de pulsoterapia por longos períodos levam a efeitos adversos graves e por vezes irreversíveis e de difícil controle.[36–38,40]

Os principais efeitos colaterais são: síndrome de Cushing iatrogênica, hiperglicemia, piora dos pacientes já diabéticos, obesidade, dislipidemia, interrupção do crescimento infantil, acne, hirsutismo, petéquias, equimoses, paniculite, retardo no processo de cicatrização de feridas, retenção hídrica, hipertensão arterial, pancreatite, úlcera gastrintestinal, osteoporose, miopatia, necrose asséptica de cabeça de fêmur e/ou úmero, pseudotumor cerebral,

distúrbios do humor/personalidade, depressão, euforia, psicose, suscetibilidade a infecções, glaucoma, catarata subcapsular posterior e irregularidade menstrual.[36,40,41]

O mecanismo molecular envolvido nos efeitos adversos produzidos pelos GC é complexo, distinto e parcialmente esclarecido. Receptores desses hormônios, quando ativados, têm habilidade de transativar e/ou transreprimir genes envolvidos no metabolismo do açúcar, proteínas, gordura, músculos e ossos. Sabe-se que alguns dos efeitos, como o glaucoma e o diabetes, são predominantemente mediados pela transativação gênica. Outros, no entanto, como a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, são predominantemente mediados pela transrepressão gênica. Para os demais efeitos adversos, os dois mecanismos, transativação e transrepressão, parecem estar envolvidos, como na osteoporose.[40]

Regime de suspensão dos glicocorticoides

A suspensão do tratamento com GC requer alguns cuidados. A principal preocupação recai sobre a possibilidade da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levar a insuficiência adrenal secundária. Dessa maneira, a retirada do medicamento deverá ser realizada de maneira gradual e progressiva naqueles pacientes que fizeram uso de GC em qualquer dose, mas que tenham sido utilizadas por períodos acima de 2 semanas. Em doses superiores a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente esquema de redução deverá ser administrado mesmo em períodos de curta duração. A retirada poderá ser abrupta somente em pacientes que usaram doses inferiores a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente por períodos menores que 2 semanas.

Interações medicamentosas

A associação de GC a AINE pode aumentar o risco de lesões gastrintestinais, porém o uso concomitante de antiácidos reduz o efeito dos GC, assim como fenitoína, barbitúricos, carbamazepina e rifampicina. Por outro lado, estrógenos e contraceptivos orais aumentam o efeito dos GC. O risco de intoxicação por salicilatos e digitálicos está elevado durante o uso associado aos GC. Vacinação com vírus vivos podem potencializar a replicação dos microrganismos. A associação a diuréticos pode levar a repercussões clínicas secundárias à hipopotassemia. É importante lembrar que GC aumentam as necessidades de insulina, hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos hipnóticos, antidepressivos e medicações para tratamento de glaucoma.

Considerações finais

Em conclusão, os GC são os melhores anti-inflamatórios disponíveis e excelentes imunossupressores por sua rápida ação. Porém, somente quando utilizados segundo rigorosos critérios de indicação e regime de tratamento. Genericamente falando, pode-se dizer que os GC devem ser sempre utilizados nas menores doses e pelo menor tempo possível.

Fármacos antirreumáticos modificadores de doença

Os FARMD foram desenvolvidos na tentativa de, a longo prazo, alcançar remissão completa e permanente do processo inflamatório das doenças inflamatórias crônicas, principalmente as sistêmicas autoimunes. Têm em comum seu mecanismo de ação lenta e o fato de necessitarem de longos períodos de uso contínuo e regular para serem eficazes. Inicialmente, foram empregados na AR e posteriormente em outros reumatismos tais como LES, dermatopolimiosite e outros. Como mencionado anteriormente, a substância pioneira deste grupo foram os sais de ouro. No entanto, devido ao desenvolvimento de importantes efeitos colaterais, alto custo e ultrapassados em eficácia pelas substâncias atuais, não serão descritos neste capítulo.

Antimaláricos

Os antimaláricos são usados no tratamento da AR desde os anos 1950. O mecanismo de ação ainda não foi esclarecido, no entanto, alguns foram propostos: supressão de resposta de linfócitos T a mitógenos, diminuição da quimiotaxia dos leucócitos, estabilização de membranas lisossomais, inibição da síntese de DNA e RNA e captação de radicais livres.[42,43]

Mecanismo de ação

Esses fármacos sofrem rápida absorção oral (aproximadamente 70%), porém apenas 50% ligam-se às proteínas do plasma. Distribuem-se extensamente nos tecidos, sobretudo os que contêm melanina, como os olhos. Alcançam concentração constante a partir de 3 meses de uso, obtendo pico de eficácia, em média, em 3 a 4 meses. A excreção é principalmente via renal, com meias-vidas de eliminação de até 45 dias.[42–44]

Indicação

As duas formas utilizadas em reumatologia são o difosfato de cloroquina (dose máxima 4 mg/kg/dia) e a hidroxicloroquina (dose máxima 6 mg/kg/dia), sendo essa escolhida pelo melhor perfil de segurança. Os antimaláricos são aprovados para uso na AR, mas são considerados FARMD menos potentes. Comparados ao placebo, melhoram parâmetros clínicos e laboratoriais, porém isolados não alteram a progressão radiológica da doença. No entanto, a combinação dos antimaláricos com metotrexato (MTX) ou com MTX mais sulfassalazina (SSZ) é mais eficaz que o MTX em monoterapia. Então, recomenda-se seu uso, preferencialmente em associação a outros FARMD. Em monoterapia, somente em casos de AR inicial e artrite indiferenciada com baixo potencial erosivo. Os antimaláricos também são indicados no tratamento do LES, do lúpus cutâneo e da síndrome de Sjögren (SS). No LES, independentemente do órgão afetado, recomenda-se uso contínuo, visando reduzir a atividade da doença, fotoproteção e poupar corticoides, além de reduzir o risco de novo surto de atividade inflamatória, melhorar o perfil lipídico e reduzir o risco de trombose.[42–45]

Efeitos adversos

Os antimaláricos são considerados um dos fármacos mais seguros na AR. Os efeitos adversos mais comumente relatados estão relacionados com o trato gastrintestinal (náuseas, anorexia e cólica abdominal), à pele (prurido e hiperpigmentação) e aos olhos. Nesses, podem ocorrer depósitos na córnea e na retina. A lesão corneana é, em geral, reversível com a suspensão da medicação sem deixar sequelas visuais. Enquanto a retinopatia pode levar à cegueira, apesar de rara, principalmente nos primeiros 5 anos de uso. Assim, recomenda-se monitoramento oftalmológico regular, com avaliação inicial e anual. Acompanhamento oftalmológico com frequência menor que 1 ano pode ser indicado nos casos em que haja concomitância de outros fatores de risco para retinopatia, como a presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, nefropatia, hepatopatia, maculopatia), pacientes idosos ou dose cumulativa superior a 1.000 g da hidroxicloroquina e 460 g do difosfato de cloroquina. A hidroxicloroquina parece ser relativamente segura na gravidez e na lactação.[42–44,46–49]

Sulfassalazina

Indicações

A SSZ é usada no tratamento da AR desde a década de 1970, mostrando-se efetiva na diminuição da atividade da doença, na progressão radiológica, no controle da dor e na melhora clínica global. Também está indicada na artrite idiopática juvenil e no tratamento da artrite periférica e uveíte associadas às espondiloartropatias.[42–45,50,51]

Mecanismo de ação

Em geral prescrita por via oral na dose de 1 a 3 g/dia, após ingestão, a maior parte da SSZ é reduzida por bactérias do intestino grosso em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico. O primeiro metabólito é absorvido, e o segundo quase todo excretado pelas fezes. Dez a 20% da SSZ ingerida são absorvidos intactos, ligam-se a proteínas plasmáticas e são excretados inalterados por via renal. A sulfapiridina sofre metabolização hepática antes de ser eliminada e é o metabólito que confere as propriedades imunomoduladoras mais relevantes no tratamento da AR. Dentre os mecanismos de ação propostos, cita-se a inibição da produção de prostaglandinas, de diversas funções neutrofílicas e linfocitárias e da quimiotaxia.[42–44]

Efeitos adversos

Efeitos adversos ocorrem com relativa frequência e podem levar à interrupção do tratamento em cerca de 30% dos casos. Os mais comuns são anorexia, náuseas, vômito, diarreia, dispepsia, cefaleia e exantema. Leucopenia é

observada em 1,4 a 4,4% dos pacientes, normalmente leve e transitória, porém pode haver agranulocitose grave, principalmente nas primeiras 6 semanas de uso. Menos frequentemente, observam-se anemia megaloblástica ou hemolítica, hepatoxicidade, toxicidade pulmonar e anafilaxia, sendo contraindicada em indivíduos com histórico de hipersensibilidade à sulfa, aos salicilatos ou a qualquer componente da fórmula e na porfiria. Em homens, pode haver oligospermia temporária que não afeta a fertilidade feminina. Parece ser segura durante a gravidez, e pode ser uma alternativa ao MTX em mulheres que desejam engravidar durante o tratamento, porém deve ser usada com cautela durante a amamentação, pois a concentração de sulfapiridina no leite é 40 a 50% da concentração sérica materna.[42–44,48,49]

Metotrexato

Fármaco padrão no tratamento da AR por reduzir sinais e sintomas da atividade inflamatória, melhorar o estado funcional articular e diminuir a progressão radiográfica. Em baixas doses, mostrou-se altamente eficaz e, se monitorado adequadamente, com um excelente perfil de segurança, motivo pelo qual é o FARMD mais prescrito em AR na atualidade.[52]

Mecanismo de ação

O MTX é um análogo antagônico do ácido fólico. Seu principal mecanismo imunossupressor e tóxico é mediante bloqueio de enzimas envolvidas na síntese de purina e pirimidina. Diminui a formação de tetraidrofolato, metabólito ativo do ácido fólico, por meio do bloqueio da di-hidrofolato redutase. Age também sobre a timidilato sintase, com consequente inibição da síntese de DNA, RNA, timidilato e da replicação celular. No intracelular, são adicionados resíduos glutamil para formar o MTX poliglutamatado, que se acumula na célula. Esse tem maior afinidade às enzimas folato dependentes e ação anti-inflamatória por meio da ligação ao aminoimidazol carboxamida ribonucleotídio (AICAR) tranformilase, que leva ao aumento de adenosina extracelular, suprimindo a ativação de células T, a citotoxicidade, o extresse oxidativo e o fator pró-inflamatório NFkB.[42,43,52]

Indicações

Pode ser administrado por via oral ou parenteral (subcutâneo ou intramuscular). Em doses de 7,5 mg/semana, a absorção de ambas as vias é semelhante. Porém, a partir de 15 mg/semana, a absorção oral pode diminuir em até 30% quando comparada à parenteral, influenciando a eficácia terapêutica. A meia-vida sérica é de seis a oito horas e a principal via de excreção é a renal, mas até 30% podem ser excretados na bile. A dose inicial recomendada na AR é de 10 a 15 mg/semana, oral ou parenteral, aumentando-se a dose a cada 2 a 4 semanas caso não haja controle satisfatório da doença, até 20 a 30 mg/semana, preferencialmente nas primeiras 12 semanas. O MTX também está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, miopatias inflamatórias e LES.[42,43,52,53]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais observados são anorexia, náuseas, vômito, anemia, trombocitopenia, leucopenia, mucosite e elevação das transaminases. A hepatotoxicidade está relacionada com a dose, mas a evolução para cirrose é rara. Recomenda-se a dosagem de provas de função hepática e renal, hemograma e sorologias para hepatite B e C, além de monitorar as transaminases a cada 4 a 8 semanas antes de iniciar a medicação. Pode ocorrer, menos frequentemente, pneumonite intersticial aguda, manifestada com dispneia, tosse e eventual febre. Recomenda-se o uso de acido fólico, na dose de 5 a 10 mg/semana, 24 a 48 h após a tomada do MTX, visando minimizar os efeitos adversos. O MTX está contraindicado em casos de insuficiência renal, hepatopatia, etilismo e supressão da medula óssea. Uma vez que apresenta efeitos teratogênicos bem estabelecidos, está especialmente contraindicado nas mulheres em idade fértil sem contracepção efetiva, na gravidez e na amamentação. Deve-se ter cautela quando usado em pacientes com pneumopatia leve e evitar na moderada a grave.[42,43,52]

Leflunomida

Mecanismo de ação

A leflunomida (LFN) é um profármaco com propriedades imunomoduladoras que sofre rápida conversão na parede intestinal, no fígado e no plasma. Seu metabólito ativo, o A77-1726, inibe a di-hidroorato desidrogenase, uma enzima mitocondrial crítica na síntese *de novo* de pirimidinas, interrompendo o ciclo celular na fase G1/S, o que causa bloqueio da proliferação de linfócitos T. As pirimidinas também são usadas por células em proliferação para formar lipídios e macromoléculas essenciais em várias funções celulares, como o contato célula-célula, a diapedese e a sinalização intracelular. Além disso, a di-hidro-orato desidrogenase pode estar envolvida em outros mecanismos celulares como a proliferação de células B e a síntese de imunoglubulinas. Ainda, o A77-1726 pode inibir a atividade de tirosinoquinase e a expressão gênica e ativação do NFkB, além de suprimir a expressão de algumas interleucinas. Após a conversão da LFN em A77-1726, este se liga a proteínas plasmáticas (> 99%) e sofre recirculação êntero-hepática, o que contribui para meia-vida longa de 2 semanas. Porém, permanece detectável no corpo por meses a anos. Quase metade da dose administrada é eliminada nas fezes como A77-1726, havendo outros metabólitos excretados pela urina.[53]

Indicações

A dose habitual prescrita é de 20 mg/dia ou em dias alternados. Pode ser utilizada em monoterapia ou associada a outros fármacos. Em monoterapia, a eficácia da LFN no tratamento da AR é similar à SSZ e ao MTX em doses moderadas, melhorando a atividade da doença e a qualidade de vida e reduzindo a progressão radiográfica. A associação da LFN ao MTX mostrou-se bastante eficaz devido ao mecanismo de ação sinérgico dessas substâncias. A primeira inibe as vias da pirimidina e a segunda atua no metabolismo celular das purinas. Consequentemente, ocorre inibição da proliferação de células envolvidas na resposta imune inflamatória. A coadministração não altera a farmacocinética do MTX.

Além da AR, a LFN tem-se mostrado eficaz no tratamento do LES, da artrite idiopática juvenil, artrite psoriásica e na manutenção após indução de remissão da granulomatose de Wegener.[42,43,53–55]

Efeitos adversos

A frequência dos efeitos adversos e o perfil de segurança da LFN são semelhantes aos do MTX em dose moderada e da SSZ. No entanto, esses efeitos tendem a persistir por mais tempo, mesmo com a redução da dose, devido à maior meia-vida da LFN. São comuns sintomas gastrintestinais tais como diarreia, dispepsia, náuseas, vômito e dor abdominal. A diarreia geralmente é leve a moderada e ocorre nos primeiros 3 meses, sendo que em 35% dos pacientes persiste por mais de 1 mês e responde com a redução da dose. Toxicidade hepática pode ocorrer, embora efeitos graves sejam incomuns. É provável que seja encontrado o aumento das enzimas hepáticas com maior frequência em pacientes em uso de associação a MTX ou outras substâncias hepatotóxicas, em pacientes com psoríase e em hepatopatas. Os efeitos neurológicos incluem cefaleia e tontura, que geralmente são leve a moderados. Parestesia pode começar em média após 6 meses, mas melhora com a suspensão da substância. A incidência de neuropatia periférica está relacionada com a presença de fatores de risco preexistentes para neuropatia, como idade avançada, diabetes e uso de outras substâncias neurotóxicas. A hipertensão é o efeito cardiovascular mais comum. Não se observa maior incidência de infecções, entretanto, pelo seu efeito imunomodulatório, não é recomendada em alguns pacientes imunossuprimidos, com insuficiência de medula óssea ou infecções graves, devendo, nesse caso, ser descontinuada. Da mesma maneira, não deve ser usada em casos de nefropatia, hipoproteinemia e imunodeficiência graves, hepatopatia e displasia de medula óssea. A alopecia também pode ser observada e melhora com a suspensão da medicação. Raros casos de doença pulmonar intersticial e pancitopenia têm sido descritos, além de casos de perda ponderal. *Rash* cutâneo ocorre comumente entre o segundo e o quinto mês de uso da substância e raramente necessita da interrupção do tratamento. Reações graves como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica foram descritos. Nesses e em outros casos de intercorrências e toxicidade, em especial na gravidez, sua eliminação pode ser acelerada com o uso da colestiramina, na dose de 8 g 3 vezes/dia durante onze dias.[42,54,55]

Por ser teratogênica, a LFN é contraindicada na gravidez, amamentação e em mulheres na idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos efetivos. Deve ser suspensa 2 anos antes de uma possível gravidez, uma vez que seu metabólito ativo, o A77-1726, pode permanecer no corpo por alguns anos devido à recirculação êntero-hepática, como mencionado anteriormente.[43,55]

Interação medicamentosa

As principais interações medicamentosas ocorrem com a rifampicina que pode elevar os níveis séricos de A77-1726 e a varfarina que tem seu efeito potencializado. *In vitro*, o A77-1726 é um inibidor da isoenzima 2C9 do citocromo P450, por meio do qual a varfarina, a fenitoína e vários AINEs são metabolizados. Porém, *in vivo*, a fração livre da substância é menor que metade da concentração inibitória máxima da enzima, não havendo interações relevantes clinicamente relatadas.[54,55]

Outros imunossupressores

Ciclofosfamida

Mecanismo de ação

A ciclofosfamida (CYC) é um agente alquilante que exerce seu efeito citotóxico mediante transferência de seus grupos alquila para constituintes celulares. A alquilação do DNA, por meio de ligação cruzada, e sua ruptura representam a principal alteração que leva à morte celular. Portanto, é citotóxico para linfócitos em repouso e, principalmente, em divisão. Assim, suprime a função das células T auxiliar, diminui em 30 a 40% a população de células T e reduz dramaticamente as células B por meses, interferindo na imunidade celular e humoral.[56,57]

A CYC sofre metabolização hepática, via citocromo p450, em múltiplos metabólitos. A mostarda de fosforamida é o composto ativo citotóxico, enquanto a acroleína é a responsável pela toxicidade urológica. Tanto a CYC quanto seus metabólitos têm excreção renal, motivo pelo qual se aconselha doses menores na insuficiência renal. Deve ser administrada após a diálise, pois é 72% removida durante o procedimento. O alopurinol e a cimetidina inibem enzimas hepáticas microssomais, o que aumenta os níveis séricos dos metabólitos alquilantes.[56]

Indicações

Na AR, o uso da CYC limita-se às manifestações extra-articulares graves, como vasculite e pneumopatia intersticial. É usada nas manifestações graves decorrentes das doenças autoimunes, particularmente renal, vasculite, SNC e pulmonar. É o tratamento de escolha na indução de remissão da nefrite lúpica proliferativa, na glomerulonefrite crescêntica pauci-imune e nas vasculites sistêmicas com envolvimento orgânico progressivo (p. ex., granulomatose de Wegener, poliangiite microscópica, síndrome de Behçet). Existe a apresentação oral, de uso diário, e a intravenosa (IV), administrada em pulsos periódicos, com doses que variam conforme a indicação e o respectivo protocolo.[56]

Efeitos adversos

A CYC está associada à infertilidade irreversível, tanto em homens como em mulheres. O risco de azoospermia e amenorreia é maior quanto maior o tempo de uso, a dose cumulativa e a idade. Apesar da azoospermia, os níveis séricos de testosterona permanecem normais. A função ovariana pode ser protegida pelo acetato de leuprolida, porém não é rotineiramente usado na prática clínica. A toxicidade vesical decorrente da acroleína pode ser reduzida pelo uso concomitante do 2-mercaptossulfonato (mesna) e pelo uso intermitente IV da CYC. A cistite hemorrágica pode acometer até um terço dos pacientes em tratamento por via oral. A fibrose e o carcinoma de bexiga são complicações menos comuns. Outros efeitos são alopecia, mielossupressão, infecções, náuseas, vômito e outras neoplasias, particularmente o linfoma não Hodgkin. Está contraindicada na gestação e a amamentação. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas evitar a gravidez.[56–58]

Azatioprina

Mecanismo de ação

A azatioprina (AZA) é um profármaco convertido em 6-mercaptopurina (6-MP), um agente antimetabólico, análogo da purina, cujo metabólito ativo inibe a síntese *de novo* de purinas, inibe a interconversão dos ribonucleotídios purina e também se incorpora ao ácido nucleico, levando a redução da proliferação celular e citotoxicidade. A AZA diminui os linfócitos T e B circulantes, suprime a proliferação linfocitária e a atividade das

células *natural killer*, inibe a produção de monócitos, imunoglobulina G e M e interleucina 2 (IL-2). Portanto, interfere na imunidade celular e humoral.[56,58,59]

A AZA oral é bem absorvida e rapidamente clivada a 6-MP, um excelente substrato para a hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase (HGFT), que a converte em 6-tioinosina, o metabólito ativo. Além disso, a 6-MP pode seguir outros dois caminhos metabólicos: o primeiro é a oxidação pela xantina oxidase em ácido 6-tioúrico, que é inativo e excretado na urina; o segundo é a metilação pela tiopurina metiltrasferase (TPMT) em 6-metilmercaptopurina, também inativo. O uso concomitante de alopurinol, um potente inibidor da xantina oxidase, requer a redução de 75% da dose de AZA utilizada, a fim de se evitar excesso de toxicidade. A expressão da TPMT reflete uma herança de alelos polimórficos e é a principal explicação para a grande variabilidade interindividual na toxicidade da AZA. Cerca de 89% dos indivíduos têm a atividade da TPMT normal a aumentada, 11% têm atividade intermediária e 0,3% tem atividade baixa a ausente. Quanto menor a atividade desta enzima, maior o risco de toxicidade à substância.[56,58,59]

Indicações

Na prática clínica, a AZA é usada, principalmente, nas doenças do tecido conectivo, na manutenção após remissão e como poupador de corticoide. No LES, é utilizada na terapia de manutenção da nefrite e em outras manifestações, inclusive cutâneas. É útil também no tratamento das vasculites sistêmicas, síndrome de Behçet, miopatias inflamatórias e esclerose sistêmica.[56,58]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são gastrintestinais, como náuseas e vômito. Outros efeitos incluem *rash* cutâneo, pancreatite, hepatite e estomatite. Há maior risco de infecções virais. A associação a malignidade, especialmente linfoma não Hogkin, é controversa. A incidência de mielotoxicidade é inversamente proporcional à atividade da TPMT. Existe risco de toxicidade com *clearance* de creatinina menor que 25 mg/min, que requer ajuste de dose. Hemograma e função hepática devem ser monitorados regularmente. A AZA é de categoria D e pode ser utilizada na gravidez quando o benéfico supera o risco fetal, na dose máxima de 2 mg/kg/dia.[48,56,58,60–62]

Ciclosporina

Mecanismo de ação

A ciclosporina é um agente imunossupressor peptídico produzido por fungos. Após se complexar à ciclofilina, uma proteína citoplasmática, inibe fosfatase intracelular, a calcineurina, necessária para a ativação de um fator de transcrição específico de células T. Este fator está envolvido na síntese de interleucinas (p. ex., IL-2) pelos linfócitos T ativados. Assim, inibe a produção de IL-2 e outras citocinas e a ativação e proliferação de células T.[56,58,63]

A ciclosporina tem absorção errática e biodisponibilidade variável. É substrato para a CYP3A4, enzima hepática do sistema citocromo p450. Substâncias que estimulam (p. ex., rifampicina, fenobarbital, fenitoína) ou inibem (p. ex., cetoconazol, diltiazem) a atividade dessa enzima, podem, respectivamente, diminuir ou aumentar os níveis séricos da substância. A ciclosporina distribui-se amplamente nos tecidos, principalmente na gordura, fígado, pâncreas, pulmão, rim, adrenal, baço e linfonodo, com concentração maior que a sérica. Liga-se às proteínas plasmáticas, eritrócitos e lipoproteínas. A excreção é predominantemente biliar, com uma pequena fração renal.[56]

Indicações

Além do uso em transplante de órgãos e medula óssea, visando evitar a doença enxerto *versus* hospedeiro, a ciclosporina é utilizada em algumas doenças autoimunes, como psoríase, doença de Beçhet, vasculites associadas ao ANCA, pioderma gangrenoso e LES.[58,63]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos habitualmente são leves a moderados e melhoram com a redução da dose. O principal é a nefrotoxicidade, proporcional à dose, e é potencializada pelo uso concomitante de outras substâncias nefrotóxicas.

A hipertensão arterial acomete aproximadamente um terço dos pacientes. Deve-se evitar o uso de diuréticos poupadores de potássio, pois a ciclosporina induz hiperpotassemia. A hepatotoxicidade pode ser observada, em geral com altas doses. Outros efeitos possíveis são: hipertricose, parestesia, hiperplasia gengival, sintomas gastrintestinais, hiperuricemia e hipomagnesemia. A função renal e hepática, potássio, magnésio e ácido úrico devem ser monitorados. Na gravidez, é considerada uma substância categoria C e pode ser utilizada, na menor dose efetiva possível, desde que o benefício exceda o risco fetal.[56,58,62]

Micofenolato de mofetila

Mecanismo de ação

O micofenolato de mofetila (MMF) é um profármaco hidrolisado ao metabólito ativo, ácido micofenólico (MPA), um antibiótico com efeito imunossupressor. Inibe reversivelmente a inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima crucial na produção *de novo* de purina guanosina. Os linfócitos são muito dependentes desta via das purinas e são alvos relativamente seletivos do MPA. Assim, há inibição reversível dos linfócitos T e B sem mielossupressão. Seu efeito imunossupressor é por meio da inibição da proliferação e migração linfocitária e da produção de anticorpos.[56,58]

O MPA tem grande biodisponibilidade, alta ligação a proteínas plasmáticas (98%) e meia-vida de 11 a 16 h. É metabolizado no fígado ao conjugado glucuronídeo, menos ativo, pela enzima uridina-glucuronidiltransferase, e é excretado na urina. Apesar de ter 90% de excreção renal, a recirculação êntero-hepática exerce uma válvula segura de escape em caso de insuficiência renal. Quando o *clearance* de creatinina for menor que 30 mℓ/min, eventualmente a dose deverá ser ajustada.[56,58]

O micofenolato de sódio *enteric-coated* é uma alternativa ao MMF. Tem liberação lenta do MPA no intestino delgado. Sua equivalência é de 720 mg para 1.000 mg do MMF quando usado em transplante renal e aparentemente tem menos efeitos colaterais.[56]

Indicações

Recentemente, o MMF tem emergido como alternativa relativamente segura aos agentes citostáticos no tratamento de doenças reumatológicas, notadamente em casos de esclerose sistêmica, vasculites, miopatias inflamatórias e especialmente no LES. Na nefrite lúpica, tem eficácia equiparável à CYC para indução de remissão com melhor perfil de segurança. Na manutenção, parece ser superior à AZA.[56,58]

Efeitos adversos

O MMF geralmente é bem tolerado. Diarreia é o efeito colateral mais observado. Outros efeitos incluem náuseas, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas, alopecia, pancreatite e infecções. Hemograma e função hepática devem ser monitorados. É uma substância contraindicada na gravidez.[56,58]

Imunobiológicos

A terapia biológica consiste na administração de anticorpos monoclonais dirigidos contra citocinas e células ou componentes celulares envolvidos no processo inflamatório das doenças autoimunes sistêmicas. Os principais alvos são fator de necrose tumoral a (TNF-α), IL-6, células B (CD20) e moléculas coestimuladoras (CTLA4-Ig). O uso da terapia biológica como adjuvante dos FARMD no tratamento das doenças autoimunes tem crescido rapidamente devido ao seu bom perfil de segurança e eficácia e a melhor compreensão da regulação imune. No entanto, o alto custo, os efeitos adversos e a inconveniência da administração por via intravenosa impedem sua utilização como substância de primeira linha.[64]

Os principais agentes biológicos disponíveis e algumas de suas características serão descritos a seguir.

Anticorpos monoclonais anti-TNF-α

Atualmente, cinco anti-TNFs estão disponíveis para uso clínico: infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e o certolizumabe. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino composto pela

região constante de IgG1 humana acoplada à região variável de alta afinidade murina anti-TNF. O etanercepte é formado pela fusão de dois receptores solúveis de TNF p75 com a porção Fc de IgG1 humana. Liga-se com alta afinidade e especificidade ao TNF, bloqueando-o. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1. O golimumabe é um anticorpo IgG1 humano específico contra TNF humano. O certolizumabe é um fragmento Fab de um anticorpo humanizado anti-TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol.[65]

Mecanismo de ação

A fisiopatologia da AR não é totalmente conhecida; sabe-se que, após determinado gatilho em um indivíduo geneticamente predisposto, a célula apresentadora de antígeno (APC) ativará o linfócito T, o que requer dois sinais: um via complexo maior de histocompatibilidade (MHC), peptídio e receptor de célula T; e o outro via coestimulação por meio da interação CD80/86 da APC e CD28 da célula T. Após ser ativada, essa célula prolifera e migra para a articulação, onde estimula outras células, dentre elas o macrófago, que libera citocinas, como o TNF-α e a IL-6, que amplifica e perpetua a inflamação. O TNF, um componente central na cascata de citocinas induzidas na AR e em outras doenças inflamatórias, exerce suas funções ligando-se a dois receptores, o tipo 1 p55 e o tipo 2 p75. Assim, os anticorpos anti-TNF-α interromperiam essa via da inflamação.[66]

Indicações

Os cinco anti-TNFs, associados ao MTX ou outro FARMD, são igualmente eficazes no controle clínico e radiológico da AR. A via de administração é a subcutânea, exceto para o infliximabe que é IV. Com exceção do certolizumabe, também estão indicados no tratamento da artrite psoriásica e psoríase, espondilite anquilosante, uveíte (idiopática ou relacionada com a espondiloartrite), artrite idiopática juvenil e doença inflamatória intestinal.[65,67]

Efeitos adversos

O TNF é um mediador inflamatório-chave, em especial na montagem da resposta contra organismos intracelulares e na formação do granuloma. É observada maior propensão à infecção, leve ou grave, entre pacientes em uso dessas substâncias. Porém, a gravidade da doença de base, a presença de comorbidades e o uso concomitante de outras substâncias imunossupressoras e de corticoide são fatores adicionais que contribuem para o risco de infecção. Portanto, o monitoramento de sinais e sintomas infecciosos deve ser rigoroso.[65]

Doenças oportunistas, particularmente a tuberculose (TB), endêmica em nosso meio, são preocupação particular com o uso dos antiTNFs. Há aumento da suscetibilidade a patógenos intracelulares e atípicos, como micobacterioses, aspergilose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, pneumocistose, criptococose e citomegalovirose. A incidência de TB é maior nos primeiros meses de tratamento, provavelmente devido à reativação de TB latente. Assim, antes de se iniciar a terapia biológica, em especial os anti-TNF, recomenda-se realizar o teste tuberculínico (PPD) e radiografia de tórax. O tratamento da TB latente é feito com isoniazida, por 6 meses. É indicado em casos de PPD maior ou igual a cinco, sinais radiográficos sugestivos de TB prévia, ou ainda em indivíduos que tiveram contato íntimo com portadores da infecção ativa.

O FARMD biológico pode ser iniciado após 1 mês do tratamento da TB latente, ou concomitantemente em casos excepcionais. Devido à possibilidade de resultado falso-positivo da triagem para TB latente e de novos contatos com o bacilo, recomenda-se vigilância constante durante a terapia anti-TNF. Sugere-se também a pesquisa de hepatitesvirais B e C, vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), além de outras infecções específicas, como doença de Chagas, em regiões endêmicas. Estão contraindicados em casos de hepatite B crônica não tratada, ou em tratamento, mas com *Child-Pugh* classe B ou maior. O etanercepte pode ser usado em casos de hepatite C.[43,65,66,68]

Em estudos experimentais com animais, não foi constatada toxicidade materno-fetal associada aos anti-TNF. Existem poucos dados que envolvam a gravidez humana, mas não apontam risco gestacional ou interferência na fertilidade. São classificados como categoria B e devem ser usados na gravidez somente se estritamente necessário. Não se recomenda seu uso na amamentação.[65]

Deve-se revisar e atualizar o cartão vacinal antes de se iniciar os FARMD sintéticos ou biológicos. Vacinas que não contenham organismos vivos podem ser administradas durante a imunossupressão, porém preferencialmente 14 dias antes do início da medicação, visando à melhor eficácia vacinal. Vacinas de vírus vivo atenuado são contraindicadas durante a imunossupressão. Devem ser realizadas de 2 a 4 semanas antes do início do tratamento,

ou após quatro meias-vidas da suspensão do FARMD biológico.[43,69]

É possível que ocorram reações infusionais com os anti-TNFs. Sintomas como cefaleia e náuseas ocorrem em 20% das infusões de infliximabe e melhoram com anti-histamínico ou diminuição da velocidade de infusão. Sintomas relacionados com hipersensibilidade imediata, como urticária, ocorrem menos frequentemente. Anafilaxias graves são incomuns. Reações cutâneas locais como lesões eritematosas e urticárias de curta duração são comuns aos anti-TNFs subcutâneos. Entretanto, raramente justificam a suspensão da medicação, pois a frequência e a gravidade das lesões diminuem, ao longo do tempo, com a manutenção da terapia.[65,66]

Anticorpos contra os agentes anti-TNF podem ser formados. Apesar de sua relevância clínica ser incerta, podem diminuir a meia-vida da substância e sua eficácia. O uso concomitante do MTX diminui essa imunogenicidade.[65]

Casos de linfoma foram relatados em associação aos anti-TNF, porém se discute uma possível relação casual. Isso porque a incidência de linfoma é maior nos pacientes com AR, principalmente quando a doença é mais agressiva. As análises da associação entre anti-TNF e linfoma ainda são inconclusivas. Sendo assim, recomenda-se cautela quando o uso dessas substâncias é indicado a pacientes com história ou alto risco de malignidade. Quando há histórico de neoplasia sólida ou câncer de pele não melanoma tratados há mais de 5 anos, qualquer agente biológico pode ser usado. Se esse tempo for menor que 5 anos ou tratar-se de melanoma ou neoplasia linfoproliferativa tratados, independente do tempo, somente o anticorpo anti-CD20 (rituximabe) poderia ser utilizado.[65,66,68]

Anticorpos anti-DNA dupla fita são detectados com maior frequência em pacientes em uso de anti-TNF. O significado desse achado ainda é incerto e LES fármaco-induzido é raro. Síndrome desmielinizante ou sua exacerbação foram relatadas com o uso de anti-TNF, porém essa associação ainda não foi elucidada. O TNF está implicado na patogênese da insuficiência cardíaca e da caquexia cardíaca. Encontra-se elevado nos pacientes com ICC e tem propriedades inotrópicas negativas. Apesar disso, a terapia anti-TNF em AR está associada a maior mortalidade e descompensação cardíaca em indivíduos com ICC classes III e IV da New York Heart Association (NYHA). Sendo assim, não se recomenda naqueles com fração de ejeção menor ou igual a 50%.[65,66,68,70]

Os anti-TNFs estão entre as substâncias mais eficazes no tratamento da AR e são relativamente bem tolerados. No acompanhamento do paciente, além da triagem inicial para infecções e comorbidades citadas, recomenda-se o monitoramento da função hepática e hemograma, pelo risco de hepatotoxicidade e mielotoxicidade, ainda que sejam complicações incomuns.[65,66]

Rituximabe

Mecanismo de ação

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino contra a proteína CD20, encontrada em células B virgem, madura e de memória. A função dessas células na patogênese da AR não é totalmente compreendida. No entanto, há várias funções relevantes, como a apresentação de antígenos, secreção de citocinas pró-inflamatórias, produção de fator reumatoide (FR) e consequente formação de imunocomplexos, coestimulação de células T e produção de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP).[71]

O rituximabe causa depleção das células B via apoptose, citotoxicidade celular e ativação do complemento e consequente bloqueio de suas funções envolvidas na inflamação.[64]

Indicações

Este monoclonal anti-CD20 está indicado para pacientes com AR em atividade moderada a grave que tiveram falha ou contraindicação terapêutica ao anti-TNF. Administrado em infusão IV, requer a utilização de metilprednisolona 100 mg, paracetamol e anti-histamínico 60 min antes da infusão, com o objetivo de diminuir a intensidade das reações infusionais. Deve ser utilizado em associação com um FARMD, preferencialmente o MTX. Reduz a progressão radiológica da doença, a dor e melhora a capacidade funcional. Apresenta melhor resposta terapêutica em indivíduos com sorologia positiva para FR e/ou anti-CCP.[67]

Apesar de, em reumatologia, somente a AR ser indicação de bula, o rituximabe tem sido cada vez mais usado no tratamento de doenças do tecido conectivo tais como LES, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e miosites e de vasculites associadas ao ANCA.[64,72]

Efeitos adversos

A reação infusional é o efeito adverso mais frequente. Apresenta-se como anafilaxia e dura em geral de 30 min a duas horas. Ocorre em 35% dos pacientes na primeira infusão e em 10% na segunda. Caso ocorra, deve-se reduzir ou descontinuar a infusão. A administração deve ser adiada em caso de infecção ativa. Apesar de estar relacionada com complicações infecciosas, não se observa maior risco de infecções oportunistas. Não há maior incidência de malignidade decorrente ao uso do rituximabe.[60,64,67,72]

Abatacepte

Mecanismo de ação

A ativação do linfócito T virgem em célula efetora requer reconhecimento de antígeno e coestimulação, que consiste na interação entre CD28 da célula T e CD80/86 da APC. Isso induz sinais intracelulares que resultam em ativação e proliferação do linfócito e possibilita que ele exerça sua função efetora na inflamação. A apresentação de antígeno via MHC, na ausência da coestimulação, induz o estado de anergia da célula T. O antígeno associado a linfócito T citotóxico (CTLA4) é um regulador negativo da ativação de célula T. É expresso na célula Th2 de 48 a 72 h após o início da estimulação e liga-se ao CD80/86 com maior avidez que o CD28. Essa ligação exerce efeito inibitório, pois interrompe a coestimulação e inibe diretamente mensageiros celulares envolvidos na geração de citocinas pró-inflamatórias.[73]

O abatacepte é o primeiro agente biológico da classe dos moduladores da coestimulação. Consiste no domínio extracelular do CTLA4 fundido à cadeia Fc da IgG1. Assim, o abatacepte liga-se ao CD80/86, prevenindo a ativação do linfócito T em estágio precoce da cascata inflamatória. Além de diminuir a proliferação, modula a função efetora da célula T e a produção de citocinas. Seu impacto se estende à produção de autoanticorpos, APC, macrófagos e osteoclastos.[73]

Indicações

O abatacepte é utilizado associado a um FARMD, ou eventualmente em monoterapia, em infusão IV. Na AR, está indicado em pacientes não responsivos ao tratamento com FARMD sintético ou anti-TNF. Apresenta aumento da resposta clínica, da capacidade funcional e reduz a progressão radiográfica. Também está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil.[64,65,73]

Efeitos adversos

O abatacepte tem um aceitável perfil de segurança e tolerabilidade. Pode ser seguramente associado a outros FARMD, mas não com anti-TNF ou anti-IL-6, pelo maior risco de infecções. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, nasofaringite, tontura, tosse, lombalgia, hipertensão, dispepsia e infecção urinária. Há maior incidência de infecções quando comparado com placebo, ainda que casos graves sejam incomuns. Não é observado maior risco de TB, porém recomenda-se a triagem para infecção latente. Reações infusionais, com hipersensibilidade com exantema ou broncospasmo não são frequentes. Está contraindicado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Não foi observada maior incidência de neoplasia.[67,73,74]

Tocilizumabe

Mecanismo de ação

A interleucina 6 (IL-6) é produzida por uma variedade de células e exerce um importante papel no processo inflamatório, por meio da expansão e ativação de células T e da diferenciação de células B. Seu nível sérico está relacionado com a gravidade da AR. Ela se liga especificamente ao seu receptor (IL-6R), que existe sob duas formas: solúvel e ligado à membrana. Este complexo IL-6/IL-6R se liga a um transdutor de sinal chamado glicoproteína 130 (gp130), expresso na superfície de muitos tipos celulares. O complexo IL-6/IL-6R/gp130 ativa segundos mensageiros citoplasmáticos, que, em última instância, levam à transdução de genes pró-inflamatórios.[75]

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6. Inibe competitivamente a ligação da IL-6 ao seu receptor, prevenindo a transdução de sinal que provocaria o recrutamento de células T e B. O

tocilizumabe é capaz de ligar-se tanto ao receptor solúvel quanto ao ligado à membrana.[75]

Indicações

Está indicado no tratamento da AR não responsiva aos FARMD ou aos anti-TNF, com resultados positivos com relação à resposta clínica, funcional e radiológica. É administrado em infusões IV, preferencialmente combinado com um FARMD sintético, mas também pode ser usado em monoterapia. Igualmente indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil.[64,67,75]

Efeitos adversos

Em geral, o tocilizumabe parece ser bem tolerado, tanto em monoterapia como combinado com MTX, e tem perfil de segurança semelhante ao dos biológicos anti-TNF. Os efeitos adversos mais observados são infecções de vias respiratórias superiores, nasofaringite, hipertensão e aumento de transaminases. Não se observa maior risco de neoplasias, reativação de tuberculose ou hepatite. Existe grande incidência de infecções, inclusive casos graves, porém com frequência semelhante à dos outros biológicos. Por ser um anticorpo humanizado, pode haver reações infusionais tipo hipersensibilidade. O tocilizumabe está associado a aumento dos níveis lipídicos, com eventual necessidade de hipolipemiantes. Elevações leves das transaminases são frequentes e melhoram com a redução da substância. Não se observa hepatotoxicidade grave. Plaquetopenia e neutropenia podem ocorrer, raramente são graves e melhoram com a descontinuação da medicação. Raros casos de perfuração gastrintestinal foram descritos, principalmente como complicação de diverticulite.[65,74,75]

Agentes Biológicos e Imunoglobina Intravenosa

Sheila K. Feitosa de Oliveira

Agentes biológicos

Nas duas últimas décadas, o desenvolvimento da biologia molecular e a maior compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que resultam em doenças autoimunes e autoinflamatórias tornaram possível a criação de uma nova classe de medicamentos: os agentes biológicos. Estes medicamentos são capazes de inibir, de modo seletivo, moléculas ou determinadas populações de células implicadas na patogênese destas doenças.

Os agentes biológicos são produzidos laboratorialmente a partir de organismos vivos e, portanto, são diferentes dos medicamentos tradicionais, obtidos por síntese química. Esses medicamentos são anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão construídas com o fim de inibir citocinas seletivamente ou seus receptores; ou se ligarem a receptores de linfócitos. A tecnologia do DNA recombinante e a engenharia proteica possibilitaram a quimerização ou a humanização de sequências de anticorpos que resulta em anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados e humanos. As sucessivas reduções do componente murínico tiveram o objetivo de reduzir a imunogenicidade e tornar a administração mais segura. Nos anticorpos monoclonais quiméricos, a porção Fc da imunoglobulina de camundongos foi substituída por sequências humanas (75% humanos); nos anticorpos humanizados, apenas a região hipervariável da imunoglobulina, ou seja, a região de interação com o antígeno, é constituída por sequências murinas, sendo todo o restante da fração Fab, assim como a fração Fc substituídos por sequências humanas (95% humanos); nos anticorpos monoclonais humanos as sequências são inteiramente humanas. Paralelamente aos anticorpos monoclonais, foram produzidas proteínas de fusão que combinam formas solúveis de receptores de citocinas ligadas à porção Fc da IgG1 humana, fornecendo um método adicional de construção de agentes biológicos. Recentemente, foi desenvolvida nova tecnologia de anticorpos, com o uso de fragmentos de anticorpos (Fab) sem o domínio Fc.

Os agentes biológicos empregados atualmente em reumatologia são aqueles que se dirigem contra a ação das citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF alfa, IL-1, IL-6 ou, aqueles que levam ao bloqueio da coestimulação de linfócitos T (CTLA4-Ig), ou que são dirigidos contra o antígeno CD20 de linfócitos B, ou contra o estimulador de linfócito B (Blys). Não é recomendável associar agentes biológicos.

Terapia anti-TNF-α

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória que se encontra elevada em diversas doenças imunológicas tais como: artrite reumatoide, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil e espondiloartropatias, sendo um importante mediador da inflamação articular e do dano estrutural, característicos destas doenças. Entre as várias atividades biológicas estão a indução de outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e a IL-6, o aumento de expressão de moléculas de adesão responsáveis pela infiltração leucocitária na sinóvia (linfócitos, macrófagos e neutrófilos), secreção de metaloproteinases que estão diretamente implicadas na destruição de ossos e cartilagem.[16] As substâncias anti-TNF-α exercem o efeito terapêutico por meio da ligação e neutralização do TNF-α solúvel e/ou ligado à membrana, reduzindo a atividade da doença, melhorando a capacidade funcional e reduzindo o dano estrutural.

Na década de 1990, começaram os primeiros estudos com dois tipos de agentes biológicos que poderiam bloquear a ação do TNF-α: anticorpos monoclonais quiméricos (infliximabe) e a proteína de fusão com ação de receptor solúvel de TNF-α (etanercepte). Os benefícios com essa nova modalidade terapêutica foram um avanço no tratamento de diversas doenças e, atualmente, são comercializadas 5 substâncias com ação anti-TNF-α: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol. Os estudos em crianças tratadas com golimumabe e o certolizumabe ainda não foram finalizados (Tabela 116.2).

Etanercepte

Há 2 tipos de receptores de TNF-α: TNF-RI (p55) e TNF-RII (p75) e ambos existem naturalmente como moléculas monoméricas na superfície celular e em formas solúveis. A atividade biológica do TNF-α depende da sua ligação com o receptor celular, ao passo que os receptores solúveis (porção extracelular do receptor) servem como reguladores biológicos da resposta inflamatória, por inibirem a atividade do TNF-α.

Tabela 116.2 Terapia anti-TNF.

Substância	Alvo	Via	Dose	Indicações
Etanercepte (Enbrel®)	TNF-α, TNF-β (linfotoxina)	SC	0,8 mg/kg/1 vez por semana (máx. 50 mg) ou 0,4 mg/kg – 2 vezes por semana	AR, APs EA, AIJ, psoríase
Adalimumabe (Humira®)	TNF-α	SC	24 mg/m2 ou <30 kg (20 mg) >30 kg (40 mg) A cada 2 semanas	AR, APs, EA, AIJ, DC, psoríase, uveíte
Infliximabe (Remicade®)	TNF-α	IV	6 a 10 mg/kg nos dias 0, 15, 45 e depois de 8/8 semanas	AR, APs, psoríase, EA, AIJ, DII, DC, uveíte
Golimumabe (Simponi®)	TNF-α	SC	50 mg – 1 vez por semana	AR, APs, EA
Certolizumabe pegol (Cimzia®)	TNF-α	SC	400 mg (dias 1-15-30) e a seguir 200 mg de 15/15 dias ou 400 mg a cada 4 semanas	DC, AR

AIJ = artrite idiopática juvenil; AR = artrite reumatoide; APs = artrite psoriásica; EA = espondilite anquilosante; DC = doença de Crohn; DII = doença inflamatória intestinal; IV = via intravenosa; SC = via subcutânea; TNF = fator de necrose tumoral.

O etanercepte (Enbrel®) é um agente biológico obtido por engenharia genética, que consiste em uma proteína

dimérica, resultante da fusão da porção extracelular do receptor de TNF p75 (TNF-RII) com a fração Fc (domínios CH2 e CH3) da IgG1 humana, que se liga especificamente ao TNF-α na circulação, prevenindo a sua interação com os receptores da superfície celular e a consequente ativação celular e perpetuação da cascata inflamatória. Até agora, o etanercepte é o único anti-TNF-α que reage também com a linfotoxina (anteriormente denominada TNF-β), uma citocina relacionada que utiliza os mesmo receptores do TNF-α, mas cujo papel na amplificação da inflamação articular é desconhecido.

A administração é feita por via subcutânea, em uma dose semanal de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg) ou duas doses de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg). No Brasil, o uso é liberado em crianças com mais de 4 anos. A administração com metotrotexato proporciona maior eficácia quando mantido como terapia de fundo.[17–19] A melhora costuma ser verificada nas primeiras 4 semanas e o paciente deve ser monitorado laboratorialmente, inicialmente a cada mês e, a seguir, a cada 3 meses.

O etanercepte está indicado na artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e artrite idiopática juvenil. O uso em uveíte anterior crônica, uma complicação da artrite idiopática juvenil, é questionável uma vez que o infliximabe e o adalimumabe parecem mais eficazes no tratamento dessa condição.

Infliximabe

O infliximabe (Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico (75% humano e 25% murino) com ação anti-TNFa, administrado por via intravenosa e que se liga tanto ao TNF-α solúvel como o ligado à membrana, inibindo uma gama de atividades biológicas. Diferentemente do etanercepte, o infliximabe não atua contra linfotoxina. Foi o primeiro agente biológico disponível no Brasil para tratar artrite reumatoide, mas atua também em espondilartrites, artrite psoriásica e em doenças granulomatosas como sarcoidose e doença de Crohn.

O uso concomitante de metotrexato pode exercer um efeito imunossupressivo que reduz a formação de anticorpos anti-infliximabe que parecem correlacionar-se a reações infusionais. O infliximabe proporciona melhora clínica e redução da progressão radiológica do dano articular em artrite reumatoide, quando comparado ao uso exclusivo de metotrexato.

A dose inicial recomendada para a artrite reumatoide é de 3 mg/kg, de 5 mg/kg na espondilartrite e artrite psoriásica, e pode ser aumentada até 10 mg/kg em caso de necessidade. Em crianças, o uso de metotrexato associado a doses de 3 mg/kg e 6 mg/kg de infliximabe mostrou que as doses mais baixas estavam mais associadas ao desenvolvimento de anticorpos ao infliximabe e a reações infusionais, sugerindo que crianças necessitam de doses mais altas para o tratamento da artrite idiopática juvenil.[20,21] O medicamento deve ser administrado por via intravenosa durante 2 h, começando com 10 mℓ/h por 15 min e dobrando a velocidade a cada 15 min até 160 mℓ/h por 30 min e finalmente 250 mℓ/h até o término da infusão. A pré-medicação com paracetamol, anti-histamínicos e metilprednisolona pode ser considerada com o objetivo de reduzir os efeitos adversos imediatos. As infusões são feitas nas semanas 0, 2 e 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

Adalimumabe

O adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal humano recombinante anti-TNF-α, com alta especificidade e afinidade de ligação com o TNF-α dentro da circulação e na superfície celular.[22] Por ser totalmente humano, oferece as vantagens de apresentar baixa imunogenicidade e ser utilizado como monoterapia, embora a associação ao metotrexato seja segura e aumente a eficácia.[22,23]

As doses são ministradas a cada 2 semanas por via subcutânea: adultos recebem 40 mg e, em crianças, a dose pode ser calculada como 24 mg/m^2 ou, de modo mais simples, 20 mg para crianças com peso entre 15 e 30 kg e 40 mg para aquelas com mais de 30 kg. Como ocorre com os demais anti-TNF, a resposta é rápida e o principal efeito colateral é o aumento das infeções e dor local. Alguns pacientes se queixam de dor no local da injeção subcutânea.[23] Além da artrite reumatoide, também é usado para artrite psoriásica,[24] espondiloartrites, doençca de Crohn, artrite idiopática juvenil e uveíte.[25–27]

Golimumabe

O golimumabe (Simponi®) é um anticorpo monoclonal humano recombinante que se liga a formas bioativas

solúveis e transmembrana do TNF humano, formando complexos estáveis de alta afinidade, evitando a ligação do TNF a seus receptores. Na artrite reumatoide recomenda-se o uso associado ao metotrexato.[28,29] Outras indicações são a artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Estudos em crianças ainda não foram concluídos. A dose de 50 mg é administrada por via subcutânea, uma vez por mês, em adultos.

Certolizumabe pegol

O certolizumabe pegol (Cimzia®) é um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-α solúvel e ligado à membrana. O fragmento F(ab´)2 monomérico é um fragmento humanizado peguilado (conjugado com o polietilenoglicol – PEG) e esta peguilação tem o objetivo de aumentar a meia-vida, tornando possível o uso em intervalos maiores (1 ou 2 vezes por mês). A falta da região Fc possibilita a ligação monovalente com o antígeno e não forma de imunocomplexos. É eficaz em artrite reumatoide, melhorando sinais, sintomas e diminuindo a progressão radiológica.[30,31] A dose de 400 mg é administrada por via subcutânea nos dias 1, 15 e 30 e a seguir 200 mg de 15/15 dias ou 400 mg a cada 4 semanas. Ainda não há estudos em crianças.

Efeitos adversos dos anti-TNF-α

Os efeitos adversos mais comuns da terapia anti-TNF-α ocorrem durante a aplicação; os mais temíveis são as infeçções graves principalmente a tuberculose, infecções fúngicas, a hepatite B e a hepatite C e o aparecimento de malignidades.[32–34]

Alguns pacientes se queixam de dor no local da aplicação subcutânea de etanercepte, golimumabe ou adalimumabe, mas são reações leves. A aplicação intravenosa do infliximabe pode causar reação durante a infusão ou nas 2 h seguintes, principalmente nas três primeiras infusões, consistindo em cefaleia, náuseas, urticária, hiper ou hipotensão, embora possa causar anafilaxia. Nestes casos, deve-se interromper a aplicação e ter medicação apropriada para o tratamento das reações de hipersensibilidade à disposição. É importante que a administração seja feita sob supervisão.

Infecções surgem ou reativam-se devido à redução das respostas imunológicas normais. Antes de iniciar terapia anti-TNF-α é necessária a investigação de tuberculose prévia ou história de contágio, além da realização de teste PPD, radiografia de tórax e, ocasionalmente, *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA), para detecção de tuberculose ativa ou latente. No caso de tuberculose ativa, a terapia anti-TNF está contraindicada até o final do tratamento da tuberculose e, em casos de tuberculose latente, indica-se a profilaxia com isoniazida durante 9 meses e o início da substância anti-TNF-α após 1 mês do início da profilaxia.[35] O risco de infecções fúngicas também deve ser investigado, principalmente em áreas endêmicas, antes e durante o tratamento. Na ocorrência de febre, tosse, perda de peso, sudorese e infiltrados pulmonares, o paciente deve ser investigado completamente por estar imunocomprometido.[36]

O risco de reativação de hepatite B também é alto e o valor da terapia antiviral para prevenção de reativação do VHB nos pacientes tratados com anti-TNF-α é desconhecido. Portanto, recomenda-se a triagem destas infecções antes do início da terapia anti-TNF-α e repetições a cada 3 a 6 meses durante o acompanhamento, dependendo dos fatores de risco do paciente.[37]

Terapia anti-TNF não deve ser iniciada em paciente com infecção ativa e deve ser descontinuada em infecções graves. Vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante o uso de biológicos.

O relato de casos de linfomas e outras neoplasias em pacientes submetidos à terapia anti-TNF-α levantou a suspeita de que esta complicação poderia resultar desta terapia.[38,39] Muitos casos estavam recebendo substâncias anti-TNFa para tratamento de doença de Crohn ou colite ulcerativa e, na maioria das vezes, esses pacientes estavam recebendo concomitantemente medicamentos imunossupressores tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores do TNF-α no desenvolvimento de malignidades ainda não está claro, mas o sinal de alerta foi dado e uma resposta definitiva sobre os efeitos adversos só será possível após uma avaliação a longo prazo dos pacientes submetidos a estas terapias.

Autoanticorpos como anticorpo antinuclear (FAN/ANA) e anti-DNA de dupla-hélice podem surgir durante o tratamento em 15% dos pacientes, mas raramente estão associados a manifestações clínicas como síndrome lúpus-símile.[40,41]

O fato de alguns pacientes com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil terem apresentado síndromes desmielinizantes, síndrome de Guillain-Barré e neurite óptica durante o tratamento com anti-TNF-α justifica a recomendação de não se prescreverem estas substâncias em pacientes com história prévia de doenças desmielinizantes. Vasculite sistêmica, reativação ou início de uveíte crônica, síndrome de ativação macrofágica já foram relatadas durante o tratamento com anti-TNF-α, mas não há certeza de que sejam realmente consequência deste tipo de terapia.[42]

Os anti-TNF-α estão contraindicados em mulheres grávidas ou durante o aleitamento e em pacientes com insuficiência cardíaca moderada ou grave. Para melhorar as informações sobre segurança, recomenda-se, futuramente, incluir os dados de todos pacientes em registros nacionais e internacionais a fim de analisar as substâncias a longo prazo em um grande número de pacientes.

Terapia anti-IL-1

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória particularmente importante na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil sistêmica e doenças autoinflamatórias. A ação é exercida após a ligação da IL-1 com seu receptor e é regulada fisiologicamente, pelo antagonista do receptor (IL-1Ra), proteína anti-inflamatória que ocorre naturalmente na fase aguda e impede o sinal de ativação pela IL-1.[43] Um desequilíbrio entre IL-1 e IL-1Ra pode levar a inflamação descontrolada.

As principais propriedades das substâncias com ação anti-IL-1 estão na Tabela 116.3.

Tabela 116.3 Terapia anti-IL-1.

Substância	Alvo	Via	Dose	Indicações
Anakinra	IL-1Ra	SC	1 mg/kg/dia (máximo: 100 mg)	AIJ sistêmica Criopirinopatias Artrite reumatoide
Rilonacepte	IL-1	SC	4,4 mg/kg (máximo: 320 mg) como dose de ataque → 2,2 mg/kg/semana (máximo: 160 mg)	AIJ sistêmica Criopirinopatias
Canakinumabe	IL-1	SC	2 mg/kg/dose (máximo: 150 mg) a cada 2 meses	AIJ sistêmica Criopirinopatias

AIJ = artrite idiopática juvenil; IL = interleucina; SC = via subcutânea.

Anakinra

O primeiro agente biológico desenvolvido para exercer a ação anti-IL-1 é uma forma recombinante do antagonista do receptor de IL-1 (anakinra), mas não está disponível no Brasil. Devido à curta meia-vida, há necessidade de injeções subcutâneas, diárias, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia (máximo de 100 mg/dia).[43] A associação ao MTX aumentou a eficácia, mas não se recomenda o uso combinado com outros agentes biológicos. Apesar de não estar associada a reativação de tuberculose latente, recomenda-se rastrear essa infecção com PPD antes de iniciar o tratamento.

Na artrite reumatoide, a resposta pode ser notada em 2 a 4 semanas, mas essa é inferior àquela obtida com o uso de anti-TNF-α. Parece também interromper ou até reparar a destruição radiológica.[44,45] As melhores indicações de anakinra são as doenças relacionadas com a IL-1 como a artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJ),[46,47] doença de Still do adulto[48] e várias doenças autoinflamatórias como DIRA (deficiência de antagonista de receptor de IL-1Ra)[49] e as criopirinopatias (síndrome CINCA, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio),[50,51] frequentemente com rápida resposta clínica e laboratorial. Na AIJ sistêmica a melhora da febre e do exantema é bem rápida, mas há casos de pacientes que apresentaram síndrome de ativação macrofágica durante o tratamento.

Os efeitos adversos não são sérios e raramente levam à interrupção do tratamento. A dor no local de aplicação da injeção subcutânea é frequente e podem também existir hiperemia e prurido que podem ser aliviados com gelo no local ou corticosteroide tópico. Existe o risco de infecções sérias, mas não foram relatadas infecções oportunistas. Inicialmente, o monitoramento com hemograma deve ser mensal e posteriormente, tri- ou quadrimestral.

Rilonacepte

O rilonacepte (ou IL-1 Trap) é uma proteína de fusão totalmente humana composta pelos componentes do domínio extracelular do receptor de IL-1, requerido para a sinalização de IL-1, e a porção Fc da IgG1 humana.[52] A meia-vida é maior do que a de anakinra e as injeções subcutâneas são feitas semanalmente. Não deve ser associado a outros biológicos.

Estudos em pacientes com criopirinopatias mostrou rápida melhora clínica e laboratorial, às vezes na primeira dose.[53] Em um pequeno estudo com 21 pacientes com AIJ sistêmica, rilonacepte foi eficaz, inclusive em pacientes que não haviam respondido a anakinra, mas houve caso de síndrome de ativação macrofágica durante o tratamento.[54]

A substância pode ser usada em pacientes acima de 12 anos. A dose de ataque de 4,4 mg/kg (máximo de 320 mg) em 1 ou 2 injeções subcutâneas é reduzida a metade (2,2 mg/kg) na doses seguintes, aplicadas a cada 4 semanas.

Dentre os efeitos adversos, dislipidemia justifica o monitoramento dos lipídios séricos a cada 2 a 3 meses e, se necessário, introdução de medicação hipolipemiante para o controle deste distúrbio. São frequentes as reações no local da aplicação e os anticorpos antirrilonacepte, mas estes não afetam a segurança e/ou a eficácia.

Canakinumabe

O canakinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-IL-1b que bloqueia seletivamente IL-1b e não tem reatividade cruzada com outros membros da família de IL-1b, incluindo IL-1a e IL-1Ra. Dos anti-IL-1, tem a meia-vida mais longa e, portanto, a vantagem de poder ser usado a cada 60 dias. Está indicado nas criopirinopatias e parece promisssor no tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica.[55,56] A dose de 2 mg/kg é recomendada para pacientes acima de 4 anos com peso até 40 kg, e de 150 mg para pacientes com peso superior. Infecções foram os efeitos adversos mais comuns.

Terapia anti-IL-6

Tocilizumabe

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao receptor de IL-6. Compete com o receptor de IL-6 solúvel ou ligado à membrana, este último prevenindo a sinalização celular. A IL-6 é importante em muitas manifestações clínicas e laboratoriais e há evidências de que os níveis aumentados de IL-6 se correlacionam a picos febris, trombocitose, envolvimento articular e déficit de crescimento. O tocilizumabe é eficaz no tratamento da artrite reumatoide,[57,58] artrite idiopática juvenile sistêmica,[58,59] doença de Still de adultos[60] e a doença de Castleman.[61]

A dose sugerida em adultos com artrite reumatoide é de 8 mg/kg por mês (máximo de 800 mg). Em crianças com AIJ sistêmica varia entre 8 e 12 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas, sendo a dose maior prescrita para crianças com menos de 30 kg.

A resposta clínica e laboratorial na AIJ sistêmica já pode ser observada em 48 h após a infusão e muitos pacientes entram em remisão das manifestações sistêmicas e articulares. O crescimento melhora e os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados.

Os efeitos adversos mais importantes têm sido: reações infusionais, citopenia, infecções, aumento de transminases e hipercolesterolemia.

Substâncias que atuam em linfócitos

Abatacepte (CTLA4-Ig)

A ativação das células T requer 2 sinais: interação do receptor de célula T (TCR) com o complexo peptídio-HLA expresso na superfície da célula apresentadora de antígeno (APC)), e interação do CD 28 de linfócitos T com CD80/86 na superfície da APC. Outro receptor de alta afinidade, o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) também pode se ligar ao CD80/86, com maior avidez do que com o CD28, prevenindo o segundo sinal requerido para a ativação de célula T.

As células T ativadas estimulam outras células e induzem atividades celulares que propagam os mecanismos imunopatogênicos tais como: liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células B produtoras de autoanticorpos, ativação de macrófagos, liberação de metaloproteinases e ativação de osteoclastos que facilitam a perda óssea.

O abatacepte (Orência®) é uma proteína de fusão solúvel, totalmente humana, composta pelo domínio extracelular de CTLA-4 e o componente Fc da IgG-1 (CTLA4-Ig), capaz de inibir seletivamente o sinal coestimulatório necessário para a completa ativação da célula T.[61] O abatacepte se mostrou eficaz tanto como monoterapia ou associado ao metotrexato, na artrite reumatoide[62,63] e na artrite idiopática juvenil.[64] Pode ser eficaz inclusive em pacientes que não responderam às substâncias anti-TNF-α. Antes de iniciar a substância, recomenda-se documentar a ausência de tuberculose latente ou ativa e, durante o acompanhamento, a administração deverá ser interrompida em caso de infecção bacteriana ou varicela.

A dose recomendada é de 10 mg/kg de peso (máximo de 1.000 mg), por via intravenosa, em meia hora, nas semanas 0, 2, 4 e a seguir, a cada 4 semanas, sem necessidade de pré-medicação. A melhora costuma ser observada por volta da terceira ou quarta dose, mas pode ser mais tardia. Existe uma apresentação para administração por via subcutânea, mas ainda não está disponível no Brasil. O monitoramento com hemograma, transaminases e albumina deve ser realizado mensalmente no início e, a seguir, dependendo do curso, a cada 3 meses.

Rituximabe

Rituximabe (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo-humano) que reage com o receptor CD20 de células B, existente em células pré-B e células B maduras, mas não células-tronco ou plasmócitos.[65] O rituximabe remove as células B da circulação por citotoxicidade celular anticorpo-dependente ou complemento-dependente ou por apoptose. As células plasmáticas produtoras de anticorpos não são removidas da circulação, mas as células B que atuam como células apresentadoras de antígenos, produzem citocinas e infiltram tecidos são removidas por um período prolongado. As células B de memória, responsáveis pela produção de anticorpos, também podem ser removidas.

Rituximabe é eficaz em doenças causadas por autoanticorpos como a púrpura trombocitopênica idiopática e outras doenças autoimunes. Inicialmente as doses de 375 mg/m^2 eram administradas semanalmente durante 4 semanas mas o uso mais recente, em artrite reumatoide, recomenda 2 doses de 1.000 mg no intervalo de 2 semanas. O tratamento resulta em profunda depleção de todas as células B do sangue periférico e, meses mais tarde, quando ocorrer a repopulação, o retorno das manifestações clínicas poderá ser observado. O rituximabe asssociado ao metotrexato mostrou-se eficaz em pacientes com artrite reumatoide com resposta insatisfatória com terapia anti-TNF-α.[66] Há relatos de casos de dermatomiosiste,[67,68] vasculites associadas ao ANCA,[69] lúpus eritematoso sistêmico,[70] que responderam ao rituximabe. A experiência em crianças é muito limitada.[71,72]

Alguns cuidados devem ser observados durante a infusão com o intuito de prevenir reações infusionais. A primeira dose deve ser iniciada na velocidade de 50 mg/h e, se não ocorrer reação infusional, deve ser aumentada para 50 mg/h a cada 30 min até o máximo de 400 mg/h. Se a tolerância for boa, as demais infusões poderão ser feitas em velocidade duas vezes mais rápida: 100 mg/h e aumentos de 100 mg/h a cada 30 min. Para evitar reações infusionais recomenda-se fazer 30 min, antes da infusão, a pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona intravenosa e anti-histamínicos.

A resposta clínica é observada no primeiro mês da infusão. O monitoramento inicial é feito após 1 ou 2 meses e a, seguir, a cada 3 meses.

Níveis reduzidos de imunoglobulinas por longos períodos são mais comuns em crianças do que em adultos e podem requerer terapia de reposição de imunoglobulina. Cerca de um terço dos pacientes desenvolve anticorpos quiméricos após o tratamento, o que resulta em resposta menos eficaz.[73] Infecções virais com parvovírus, varicela-

zóster, citomegalovírus e enterovírus já foram relatadas. Leucoencefalopatia multifocal progressiva foi diagnosticada em alguns casos, em média, 5,5 meses após a última infusão.

Belimumabe

O belimumabe é um anticorpo monoclonal neutralizante humano contra o fator estimulador de linfócito B, também conhecido como BLys.[74] O belimumabe bloqueia a ligação do BLys solúvel ao seu receptor no linfócito B que resulta em diminuição da sobrevida de células B, incluindo as células B autorreativas, e reduz a diferenciação de células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas. Portanto, sua utilidade está ligada a doenças autoimunes cuja patogênese está associada a células B.

Os estudos realizados em pacientes portadores de LES possibilitaram a aprovação do belimumabe como o primeiro agente biológico desenvolvido para esta doença, embora não tenham sido incluídos pacientes com grave envolvimento renal ou do SNC e, portanto, haja limitações para o seu uso.[75,76] Não se recomenda a associação a outros biológicos e nem à ciclofosfamida intravenosa.

Após a reconstituição e diluição, o belimumabe é administrado por via venosa na dose de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28, e, em seguida, a cada 4 semanas. O tempo de perfusão deve durar 1 h, mas esse ritmo pode ser diminuído ou interrompido em caso de reação infusional. Para evitar ou reduzir o risco desta complicação, pode ser utilizada medicação prévia que inclui um anti-histamínico, com ou sem antipirético. Ainda não existem estudos que comprovem a eficácia e segurança de belimumabe em pacientes com menos de 18 anos ou mais de 65 anos.

Além das reações de hipersensibilidade, outros efeitos adversos comuns a outros agentes biológicos incluem aumento do risco de infecções, possibilidade de maior risco de neoplasias e a contraindicação de receber vacinas vivas durante o tratamento. Um resumo das substâncias que atuam em linfócitos está na Tabela 116.4.

Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina foi o primeiro produto biológico utilizado em doenças reumáticas. Não é um agente biológico, pois se trata de um *pool* de plasmas normais, livre de contaminação de vírus conhecidos, como os da imunodeficiência adquirida, e da hepatite C.

O uso de doses elevadas de imunoglobulina por via intravenosa começou na década de 1980 no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática, com grande êxito. A excelente resposta foi repetida na doença de Kawasaki, que resultou em apreciável redução dos casos que desenvolviam aneurismas de coronárias, a principal complicação daquela doença. Posteriormente, seu uso expandiu-se por outras doenças de natureza autoimune, como lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite idiopática juvenil sistêmica, síndrome de ativação macrofágica e algumas vasculites sistêmicas, mas com resultados, às vezes, contraditórios.

Os mecanismos de ação não estão claros e é possível que variem de acordo com a doença tratada. Dentre as diversas possibilidades existentes estão: transferência passiva de anticorpos específicos que neutralizam agentes etiológicos desconhecidos como vírus; anticorpos anti-idiótipos que se ligam a idiótipos de anticorpos implicados na patogênese de doenças autoimune; anticorpos dirigidos a mediadores inflamatórios, como as citocinas IL-1 e IL-6; neutralização de superantígenos; redução da expressão de moléculas de adesão e normalização do número e função de células T.[75–79]

Tabela 116.4 Substâncias que atuam em linfócitos.

Substância	Mecanismo de ação	Alvo	Via	Dose	Indicação
Abatacept (Orência®)	CTLA4-Ig	CD80/86	IV	10 mg/kg nas semanas 0, 2, 4 e a seguir a cada 4 semanas (Máximo: 750 mg até 100 kg e 1.000 mg se mais de 100 kg)	Artrite reumatoide, Artrite idiopática juvenil

Rituximabe (MabThera®)	Anti-CD 20	Células B	IV	2 doses de 375 a 500 mg/m^2 com intervalo de 2 semanas Máximo: duas doses de 1 g	Artritereumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, fator reumatoide positivo
Belimumabe (Benlysta®)	Anti-BLys	Células B	IV	10 mg/kg nos dias 0, 14, 28 e posteriormente repetida a cada 4 semanas	Lúpus eritematoso sistêmico

IV = via intravenosa.

Uma única dose de 2 g/kg ministrada em 12 h por via intravenosa tem sido suficiente na maioria dos casos de doença de Kawasaki e, por isso, é utilizada como dose inicial em outras doenças, podendo ser repetida a cada mês.

Existem vários tipos de imunoglobulina e estes produtos exibem características diferentes tais como: a quantidade de IgA, a concentração, a presença de açúcar e a velocidade de administração recomendada.

A imunoglobulina intravenosa costuma ser bem tolerada, mas podem ocorrer reações adversas graves, principalmente relacionadas com a velocidade de infusão. Verdadeiras reações de hipersensibilidade são raras, mas possíveis em pacientes com deficiência de IgA e portadores de anticorpos anti-IgA. As infusões, principalmente a primeira, devem ser cercadas de cuidados: o início deve ser bem lento e o paciente monitorado para quaisquer sintomas no transcorrer da infusão, e mantido em observação até uma hora após o término. Outros efeitos colaterais durante a infusão são cefaleia, febre, mialgia e, 24 a 48 h após, meningite asséptica.

Capítulo 117

Papel da Medicina Física no Tratamento Reumatológico

Marta Imamura, Satiko Tomikawa Imamura e Felipe Fregni

Introdução

A medicina física é modalidade terapêutica que inclui o uso de agentes físicos tais como calor, frio, eletricidade, ondas eletromagnéticas, massagem, manipulação, acupuntura, tração, as diversas formas de exercícios, órteses, adaptações e meios auxiliares para a marcha. O objetivo da utilização de agentes físicos no tratamento de doentes com morbidades reumatológicas é otimizar e complementar a abordagem clínica e operatória, controlando a dor e restaurando a função. Deve ser utilizada como uma intervenção adjunta a outras modalidades terapêuticas e não isoladamente. Em um sentido mais abrangente, atua como fator preventivo e de alívio da incapacidade física decorrente das doenças reumatológicas, com o objetivo final de minimizar o sofrimento, a incapacidade funcional e a deficiência. A incapacidade funcional é definida como qualquer perda ou anormalidade na fisiologia de estruturas anatômicas. A dor, a redução da amplitude dos movimentos (ADM) articulares, a rigidez articular, a fraqueza e a atrofia muscular, o edema e a inflamação de partes moles são os exemplos mais comuns de incapacidade funcional em doentes reumatológicos que podem ser abordadas pela medicina física. A deficiência refere-se a qualquer tipo de restrição ou à falta de capacidade de desempenhar determinada atividade. Desse modo, o retorno à atividade plena prévia é o ideal a ser perseguido. O tratamento deve ser individualizado, instalado em uma fase precoce, de maneira intensa e exige a adesão do paciente.[1]

O processo de reabilitação obedece às fases bem distintas correspondentes aos estágios das lesões inflamatórias ou degenerativas. Na vigência de processo inflamatório agudo, os procedimentos de medicina física têm por objetivo a analgesia, a redução do edema e a resolução do processo inflamatório. Posteriormente, objetiva a manutenção ou ganho da amplitude articular, do trofismo, da força e da resistência muscular, propriocepção e coordenação, visando, em última análise, à recuperação funcional e à independência para a realização das atividades de vida prática e diária.

Processo inflamatório agudo

Na vigência de inflamação aguda, a primeira providência é a proteção do local lesional até a sua resolução.[2] O tratamento consiste no repouso da articulação acometida e não do doente como um todo. O repouso específico depende da gravidade da lesão, lembrando-se sempre de que a imobilização pode ter como consequência a síndrome do imobilismo. Os efeitos deletérios potenciais do repouso prolongado no leito incluem a atrofia muscular, o descondicionamento cardiopulmonar, a perda mineral óssea com hipercalcemia e hipercalciúria e, eventualmente, o risco de tromboembolismo pulmonar. Sabe-se que ocorre 1 a 1,5% de perda da massa muscular por dia, 15% de perda da capacidade aeróbica em 10 dias e mais de 70% de perda da força muscular do tronco no plano sagital 6 meses após o início da dor lombar. Desse modo, um músculo pode perder 30% de seu volume em 1 semana e até 5% de sua força ao dia, se mantido em repouso, no leito. Além disso, os efeitos sociais de percepção de doença grave e perda econômica por absenteísmo no trabalho devem ser considerados. O prejuízo diário pode corresponder até a 0,7% da força muscular, dependendo do grupo muscular envolvido.[3] A imobilização de voluntários normais em aparelho gessado bivalvado no leito, durante 6 a 7 semanas, por exemplo, leva à perda de 13,3% da força dos flexores dorsais do pé e de 20,8% dos flexores plantares.[3] Entretanto, há ocasiões em que a imobilização é exigida para a completa cicatrização da lesão. Nessa ocasião, o respeito ao processo da reparação tecidual e a necessidade da

analgesia podem sobrepor-se aos interesses da recuperação rápida.

Portanto, a imobilização é contraindicada nos processos inflamatórios menos abundantes, preferindo-se o uso de andadores, muletas e bengalas para os membros inferiores e as órteses de posicionamento para os superiores. Reserva-se a imobilização rígida aos casos de necessidade absoluta. Os primeiros são considerados os meios auxiliares para a marcha. Estes equipamentos reduzem a ação do peso corpóreo sobre os membros inferiores, tornando possível a graduação da carga e o conforto para o apoio. Sempre que possível, deve-se recomendar a deambulação com carga mínima para evitar os efeitos deletérios da atrofia muscular. Tem sido reconhecido o benefício para o processo da regeneração do colágeno, a mobilização precoce e parcimoniosa do segmento afetado.

O andador proporciona maior segurança devido à sua base alargada. As muletas podem ser axilares ou canadenses. As canadenses proporcionam maior agilidade, porém exigem maior destreza. As axilares diminuem substancialmente a carga, entretanto, são mais pesadas e podem provocar danos nas regiões de apoio. Com o intuito de se evitar a possível complicação da lesão do plexo axilar, recomenda-se o uso de muletas com o apoio do suporte 5 a 6 cm abaixo da saliência do músculo peitoral maior. Os cotovelos devem ficar fletidos em 30º e a base da muleta afastada 30 cm da face lateral do pé. As muletas devem ser utilizadas aos pares para evitar alteração na postura ereta da coluna. As bengalas são utilizadas no lado contralateral ao acometido.

As órteses de posicionamento são confeccionadas com material plástico termomoldável e visam à manutenção da posição anatômica articular durante a vigência do processo inflamatório agudo. São indicadas quando um determinado movimento provoca dor para a sua execução. O uso deve ser intercalado com a cinesioterapia após a fase aguda do processo inflamatório. As órteses desempenham função importante nos doentes com artrite porque reduzem a dor e facilitam a execução de atividades de vida diária, como abotoar uma camisa, pentear o cabelo, abrir uma garrafa e alimentar-se. As órteses são usadas para corrigir o alinhamento ou a direção do movimento, controlar e orientar a direção, a amplitude e o grau de movimento, alinhar segmentos corpóreos em configuração mais estável e menos dolorosa.

Modalidades terapêuticas para o tratamento da dor

A dor crônica resulta de alterações plásticas no sistema nervoso central (SNC). O exemplo clássico é o da dor no membro fantasma, muitas vezes excruciante e percebida no segmento amputado. Apesar de as medicações resultarem em melhora temporária, elas afetam não só as estruturas neuronais responsáveis pela dor, mas também outras regiões cerebrais; isso pode provocar efeitos adversos ou intervenções menos eficazes. Desse modo, intervenções terapêuticas capazes de modular a atividade cerebral em redes neurais específicas diretamente podem ser o método mais eficaz para o tratamento da dor crônica. Daí o interesse crescente pelas abordagens de estimulação neural, que vêm sendo exploradas em vários níveis do neuroeixo, incluindo os nervos periféricos, a medula espinal, estruturas cerebrais profundas e o córtex. Dentre os métodos de estimulação periférica destacam-se a neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) e a estimulação transcutânea por piezoeletricidade. Dentre os métodos de neuroestimulação central, a estimulação magnética transcraniana repetida (EMTr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm a vantagem de modificar a atividade cerebral de modo não invasivo, seguro e indolor.

Crioterapia

A crioterapia é indicada como tratamento eficaz da dor pela redução do processo inflamatório e controle do edema. Ela é definida como aplicação terapêutica de qualquer material ou substância que proporcione a retirada de calor do corpo, reduzindo a temperatura tecidual no local de aplicação. Os principais agentes utilizados na crioterapia são os cubos de gelo, as bolsas de gelo, géis em forma de compressas de fabricação comercial, compressas químicas e aerossóis refrescantes. Há várias maneiras de aplicação, sem nenhuma vantagem reconhecida de um agente ou método sobre o outro. Recomenda-se a proteção da área afetada com toalha fina. O uso da bolsa de gelo, em aplicação estática e contínua, deve ser realizado por um período não inferior a oito minutos e não superior a 20 min. Durante a aplicação contínua da crioterapia vários tipos de sensação são percebidos. Durante os primeiros 3 min há a sensação de frio intenso, seguido de queimor e dolorimento no local da aplicação nos próximos quatro a sete minutos. A analgesia local só é iniciada a partir de 5 a 8 min da aplicação. Após 15 a 30 min o doente pode relatar a sensação de adormecimento no local de aplicação. Repetem-se 3 a 4 vezes/dia dependendo do espectro de gravidade. Os aerossóis refrescantes, na forma de etilcloridrato ou

fluorometano, são utilizados de modo intermitente e seguidos do estiramento passivo das unidades musculotendíneas envolvidas. Nesses casos, a aplicação deve ser breve, durante 2 a 3 segundos em cada ponto. Essa técnica é descrita por Travel e Simmons.[4]

A tolerância à crioterapia varia entre os doentes. Pode ser aumentada retirando-se gradualmente toalhas intermediárias entre o agente e o tegumento.

O efeito fisiológico primário da crioterapia é o do resfriamento dos tecidos de partes moles, observado nos primeiros 20 a 30 min de sua aplicação. Esse efeito é obtido por meio do fenômeno da vasoconstrição que reduz o metabolismo celular e o fluxo sanguíneo no local da aplicação. A comprovação da efetividade clínica é amplamente reconhecida devido à ação contrairritante que ativa o sistema supressor da dor. Outro fator de alívio é relacionado com a redução da velocidade de condução das fibras nervosas, que bloqueia diretamente as terminações nervosas livres e a transmissão da aferência sensitiva dolorosa e de outras formas de sensibilidade superficial. Após traumatismos, a crioterapia, na sua ação vasoconstritiva, atua diminuindo o sangramento local, evitando a distensão dos tecidos circunvizinhos e auxiliando na redução dos espasmos musculares secundários. Reduz a atividade de motoneurônios gama, e, portanto, diminui a ação do fuso muscular e consequentemente, o espasmo muscular.

As contraindicações da crioterapia incluem pacientes com doença ou fenômeno de Raynaud, crioglobulinemia, alergia ou intolerância ao frio, ferimentos cutâneos abertos profundos e insensibilidade tegumentar.[2,5–8] O uso de qualquer agente de crioterapia aumenta a vasoconstrição ou o espasmo de vasos já em estado de vasoconstrição crônica em pacientes com doença ou fenômeno de Raynaud. Se prolongado, esse estado de vasoconstrição pode levar à necrose isquêmica.[7] Nesses doentes, a exposição ao frio desencadeia palidez cutânea seguida de adormecimento moderado a grave, prurido e muitas vezes dor em queimor. Esses sintomas provocam intolerância ao uso da crioterapia. Frio persistente e cianose após o uso da crioterapia deve chamar a atenção para o fenômeno. A alergia ou a intolerância ao frio é rara e se manifesta como reação urticariforme, devido à liberação de histamina e outros mediadores.[7] Um método simples para constatar a alergia ao frio é denominado teste do cubo de gelo. A massagem do tegumento com um cubo de gelo durante 3 min provoca um halo avermelhado e um eritema cutâneo sobre a área tratada após cerca de 5 min. O teste é positivo quando esse halo avermelhado é substituído por uma pápula urticariforme. A crioglobulinemia é o agregado de proteínas séricas em vasos distais e de pequeno calibre após a aplicação de frio. Esses agentes podem promover isquemia e, nos casos mais graves, gangrena do membro. A hemoglobinúria paroxística ao frio é a liberação de hemoglobina na urina, que resulta da lise e da quebra rápida de células sanguíneas após a aplicação do frio. O relato de hematúria após o uso da crioterapia deve sugerir diagnóstico dessa condição clínica. A vasoconstrição decorrente da crioterapia reduz o fluxo sanguíneo e o metabolismo local retardando o processo cicatricial de feridas cutâneas profundas. Reações adversas como a queimadura podem ocorrer em doentes com perda da sensibilidade térmica tegumentar. Serve como advertência, portanto, que a aplicação do gelo deve ser realizada com cautela pelo risco de lesionar as estruturas nervosas superficiais ocasionando neuropatias transitórias do tipo neuropraxia e axonotmese. A associação do emprego de bandagens elásticas compressivas à crioterapia aumenta o risco de lesão nervosa periférica.

Estimulação elétrica analgésica

Neuroestimulação elétrica transcutânea

A TENS é um método eficiente e consiste na estimulação dos nervos periféricos por meio de eletrodos acoplados à pele com fins analgésicos. A terminologia estimulação elétrica neuromuscular (NMES) é utilizada quando o objetivo terapêutico é a contração muscular induzida pela estimulação elétrica. A terapia por meio de TENS é obtida utilizando-se uma corrente elétrica pulsátil caracterizada pela morfologia da onda, duração do pulso, frequência do pulso ou do trem de pulso e pela amplitude da corrente elétrica. A principal forma de onda é a bifásica, tanto a simétrica quanto assimétrica. As cargas elétricas apresentam cargas equivalentes em ambas as fases. Portanto, a área abaixo de cada curva é exatamente a mesma. A duração do pulso é dada em microssegundos e varia na maioria dos equipamentos entre 50 e 400 microssegundos. A frequência do pulso, ou seja, o número de pulsos por segundo varia de 1 a 200 Hz. O trem de pulso é definido como uma série ininterrupta e finita de pulsos em determinada frequência, geralmente entre 1 e 10 Hz. A intensidade de corrente elétrica ou amplitude necessária para despolarizar as fibras nervosas tegumentares varia entre 0,1 e 120 mA (miliampères).

De acordo com o tipo de parâmetro utilizado, obtêm-se diferentes modalidades analgésicas. Dessa maneira, estímulos elétricos de baixa frequência (1 a 4 Hz), alta intensidade (tolerável) e de longa duração promovem

analgesia de instalação tardia e de longa duração. Estímulos de alta frequência, baixa intensidade (confortável) e curta duração promovem analgesia de rápida instalação, porém de curta duração.

Acredita-se que a TENS, assim como a eletroacupuntura, atue nos sistemas moduladores da dor e ative o sistema supressor de dor. O mecanismo exato da supressão da dor produzida pela TENS ainda não está totalmente esclarecido. Melzack e Wall descreveram a teoria das comportas, que afirma que estímulos discriminativos, tais como os produzidos pela TENS, veiculados por fibras nervosas de grosso calibre do sistema nervoso periférico (SNP), ativariam neurônios da substância gelatinosa (lâminas II e III) do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, que exercem atividade inibitória sobre as informações conduzidas pelas fibras nociceptivas que são de calibre fino.[9] Os interneurônios da substância gelatinosa são ativados pré-sinapticamente inibindo a transmissão dos aferentes primários para níveis suprassegmentares. Foi demonstrado que as fibras grossas mielínicas apresentam menor limiar à TENS, sendo, portanto, seletivamente estimuladas proporcionando bloqueio da transmissão de impulsos nociceptivos para os tratos espinotalâmicos. A teoria da comporta, entretanto, é questionável por não ser totalmente amparada por eventos clínicos, eletrofisiológicos e anatômicos.

Após a descoberta dos morfínicos endógenos, passou-se a acreditar que a analgesia decorrente da estimulação elétrica resultaria da ativação de neurônios inibitórios provenientes de estruturas corticais, subcorticais, talâmicas e da formação reticular do tronco encefálico, particularmente do mesencéfalo, que fazem parte de um complexo sistema neuronal seletivamente estimulado por substâncias morfínicas e bloqueado por antagonistas narcóticos (naloxona).

Há evidências de que a serotonina e a norepinefrina, entre outros, também participem do mecanismo da eletroanalgesia.

Tipos de sinais elétricos

O mecanismo de analgesia depende do tipo de sinal elétrico enviado à região afetada: estímulos de baixa intensidade e alta frequência estimulam as fibras grossas mielínicas A-beta, fechando a comporta para a transmissão dos impulsos nociceptivos. Esse mecanismo não é bloqueado pelos antagonistas morfínicos. Estímulos de alta intensidade e baixa frequência causam liberação de endorfinas, que se ligam aos respectivos receptores e inibem a nocicepção. Esse fenômeno justifica o fato de a TENS ser ineficaz em doentes que utilizam opiáceos de modo crônico, enquanto outros respondem à estimulação com alívio de dor por período prolongado.

Portanto, a estimulação elétrica das estruturas do SNP inibe neurônios que, da medula espinal, se projetam nas estruturas supressoras de dor suprassegmentares (ativando circuitos inibitórios cerebrais), bloqueia a atividade elétrica espontânea dos neuromas de amputação e a condução dos potenciais de ação das fibras nervosas de diferentes calibres no SNP.

Indicações

A dor é a indicação mais comum para a TENS.[10] O alívio da dor possibilita melhor participação dos doentes ao processo de reabilitação e, portanto, recuperação mais rápida da função.

Esse tipo de corrente elétrica aplicada por meio de eletrodos posicionados sobre o tegumento é capaz de despolarizar fibras nervosas sensitivas, sensorimotoras e nociceptivas localizadas nas camadas cutâneas submetidas à corrente elétrica. Esses estímulos promovem a modulação de sistemas neuro-hormonais e neurofisiológicos complexos envolvidos no controle da dor.

Há controvérsias na literatura. Algum benefício é descrito com relação ao uso da TENS em pacientes reumatológicos, como na artrite reumatoide e na osteoartrose. Outros autores, entretanto, não evidenciam efeito analgésico e indicação da TENS na artrite reumatoide ou na osteoartrose. Alguns autores sugerem a importância do efeito placebo, uma vez que melhoras significativas são observadas em ambos os grupos.

Com o passar do tempo, a eficácia da TENS reduz-se devido a fenômenos de adaptação nervosa. Esse problema pode ser contornado por alterações nos parâmetros do estímulo elétrico.

Contraindicações

Os marca-passos cardíacos de demanda podem ser afetados pelo campo provocado pelo estimulador. Os marca-passos com frequência fixa não sofrem interferência. A TENS não deve ser aplicada na região anterior ou lateral do

pescoço, devido ao risco de espasmo da musculatura intrínseca da laringe. Células do seio carotídeo, envolvidas na regulação da pressão arterial, também podem ser estimuladas, provocando bradicardia reflexa e queda pressórica. A incapacidade de uso do aparelho devido a demência ou doença psiquiátrica constitui contraindicação da TENS nos casos de uso domiciliar. A TENS também não deve ser aplicada sobre o útero gravídico, para evitar possível influência fetal.

Estimulação transcutânea por piezoeletricidade

A estimulação transcutânea também pode ser realizada por dispositivo piezoelétrico. A piezoeletricidade é a propriedade que certos cristais, como o quartzo e a turmalina, apresentam de sofrerem polarização elétrica por efeito da pressão exercida sobre lâminas convenientemente talhadas. Acredita-se que os estímulos elétricos discriminativos produzidos por esses equipamentos atuem nos sistemas moduladores da dor, ativando o sistema supressor da dor.

O tratamento consiste na aplicação sequencial de um aparelho gerador de corrente piezoelétrica de baixa intensidade, polarizada, sobre o segmento afetado, durante 5 min, 1 vez/dia. O aparelho fornece estímulos retangulares de 30 ms de duração, tensão variável entre 15 e 20.000 volts, 10 microcoulombs, potência entre 2 e 3 mW, intensidade de corrente de 50 a 100 mA e frequência de 3 Hz.

Os mecanismos envolvidos na gênese da analgesia pelo uso da estimulação elétrica transcutânea por dispositivo piezoelétrico ainda não estão bem esclarecidos. Aparentemente a aplicação de correntes piezoelétricas promove a inibição de reflexos nociceptivos nos membros inferiores de indivíduos normais, possivelmente por meio da ativação de vias descendentes inibitórias opionérgicas, uma vez que esse efeito era bloqueado 5 min após a administração intravenosa de naloxona (antagonista opioide). Estímulos-placebo não modificam o limiar do reflexo nociceptivo.

A analgesia decorrente da estimulação elétrica resulta da ativação de neurônios inibitórios segmentares e suprassegmentares. Estruturas corticais, subcorticais, talâmicas e da formação reticular do tronco encefálico originam fibras descendentes que constituem um sistema inibitório que bloqueia a transmissão dos impulsos dolorosos em diferentes níveis do SNC. Vias noradrenérgicas e serotoninérgicas também participam da analgesia por estimulação elétrica. Além disso, a TENS tem a habilidade de antidromicamente alterar a transmissão de impulsos dolorosos.

Estímulos elétricos de alta voltagem são utilizados para promover analgesia e relaxamento muscular. A estimulação muscular direta por meio desse tipo de corrente elétrica resulta em contração tetânica. Quando a contração não pode mais ser sustentada, ocorre relaxamento muscular devido à fadiga. Esse relaxamento reduz os impulsos nociceptivos e o edema local, melhorando a circulação local. As contraindicações são as mesmas que na TENS. Dolorimento muscular pode ocorrer pós-contração muscular sustentada.

Iontoforese

É a introdução não invasiva de substâncias terapêuticas ionizáveis, através da pele íntegra, utilizando-se as propriedades físicas da corrente contínua galvânica.[8] As correntes pulsáteis ou alternadas não promovem esse efeito fisiológico, pois não acarretam a movimentação unidirecional das moléculas. A iontoforese baseia-se no princípio de que um eletrodo eletricamente polarizável repele íons da mesma polaridade. A quantidade de medicamento introduzida no tecido é determinada por vários fatores: a intensidade e a duração da corrente elétrica, a resistência da pele a deslocamentos iônicos, o potencial de ionização do medicamento ou do solvente onde os íons estão dissolvidos e o tamanho dos eletrodos. A vantagem desse procedimento é obter maior concentração da substância no local acometido.

A ação terapêutica da iontoforese é atribuída a dois fatores básicos. Um é resultante da ação analgésica oferecida pela corrente elétrica e o outro decorrente do fenômeno da introdução eletrolítica de substâncias químicas, através dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas.

As sessões de tratamento têm a duração usual de 15 a 20 min. A intensidade da corrente é de 3 a 5 mA. Vários fármacos podem ser administrados pela iontoforese. O salicilato de sódio a 2%, o iodeto de potássio a 2%, o diclofenaco de sódio ou de potássio e as soluções de dexametasona devem ser colocados sob o eletrodo de polaridade negativa porque os íons a serem introduzidos apresentam carga negativa. O bicloridrato de histamina na diluição de 1:10.000, as soluções de hidrocortisona, lidocaína, lítio, magnésio e zinco apresentam cargas iônicas

positivas e devem ser colocadas sob o eletrodo positivo.

As principais contraindicações da iontoforese são alteração da sensibilidade superficial regional, alergia aos medicamentos utilizados, comprometimento da cognição ou a não cooperação dos doentes, no sentido de informar o nível de corrente elétrica tolerada.

Iontoforese com diclofenaco de sódio reduz a queixa dolorosa e aumento da força de preensão em doentes com epicondilite lateral do cotovelo. Os resultados com o uso do salicilato de sódio não foram igualmente satisfatórios. A introdução transdérmica de dexametasona, via iontoforese, proporciona melhora funcional significativa em doentes com fasciite plantar.

Após o tratamento na fase aguda do processo inflamatório, os objetivos da reabilitação passam a ser a manutenção ou o ganho de amplitude articular, trofismo, força e resistência muscular e coordenação, visando, em última análise, à recuperação funcional e à independência na realização das atividades de vida diária e prática no maior grau de independência possível.

Métodos de estimulação cerebral não invasiva

A EMTr é um método de estimulação cerebral desenvolvido em 1985. Baseia-se em um campo magnético tempo-dependente (variação temporal), que produz uma corrente elétrica no interior do crânio, no qual ela pode ser focalizada e restrita a pequenas áreas cerebrais de acordo com a geometria e o tamanho apropriado das bobinas de estimulação. Foi demonstrado que a aplicação repetida (EMTr) dessa corrente induz à modulação cortical com duração superior ao tempo de estimulação.

A ETCC também é capaz de induzir efeitos modulatórios semelhantes, apesar de os mecanismos de ação serem diferentes. Vários estudos em animais de experimentação, realizados na década de 1960, demonstraram que essa técnica altera a atividade cerebral de modo confiável.[11] A ETCC baseia-se na aplicação de uma corrente contínua direta de baixa intensidade ao couro cabeludo que flui entre dois eletrodos relativamente grandes – o ânodo e o catodo. Estudos recentes revelam que a eficácia da ETCC depende da posição dos eletrodos e da intensidade da corrente elétrica.[11] De fato, a aplicação de ETCC durante 13 min ao córtex motor pode modular a excitabilidade cortical durante várias horas. Além disso, essa técnica ainda pode proporcionar benefícios clínicos em doentes com comorbidades neuropsiquiátricas, como o acidente vascular cerebral, epilepsia e zumbido.

A ideia de usar a estimulação cerebral no tratamento das síndromes dolorosas não é recente. Uma pesquisa no *Medline* com as palavras *brain stimulation* e *pain*, realizada em abril de 2006, identificou 4.013 artigos, datados desde a década de 1950, como os estudos clássicos de Delgado *et al.* e Melzack *et al.* Entretanto, o desenvolvimento desse campo tem sido lento quando comparado ao desenvolvimento dos fármacos. Em parte, isso decorre do fato de que até a década de 1990 as únicas abordagens na área eram a estimulação operatória cortical profunda do tálamo e da região cinzenta periaquedutal por meio de eletrodos implantados. Devido aos altos custos operacionais, à eficácia ainda duvidosa e aos riscos dessa abordagem operatória, esse tipo de tratamento era reservado apenas aos casos de dor grave refratária, como última opção terapêutica. Entretanto, no início da década de 1990, uma nova estratégia de estimulação cerebral, menos invasiva, no qual a região epidural do córtex motor é realizada, evidenciou melhora significativa da dor e trouxe novo impulso ao conceito da estimulação cerebral para o tratamento da dor crônica. Além de reduzir os riscos operatórios, a estimulação cortical epidural possibilitou a exploração de novas técnicas que visam primariamente ao córtex cerebral.

Indicações

A estimulação cerebral não invasiva está indicada para o tratamento de várias síndromes dolorosas, incluindo a fibromialgia, a dor somática e a neuropática de várias etiologias, além da dor visceral. Doentes com fibromialgia relataram redução média da dor em 59%, significativamente superior ao tratamento-placebo.[12] O primeiro estudo da EMTr na dor crônica foi realizado por Lefaucheur *et al.* em 2001, que conduziram um estudo placebo-controlado em dezoito doentes com dor neurogênica intratável. Os autores demonstraram que a EMTr de 10 Hz do córtex motor induz um alívio significativo da dor medida pela escala visual analógica comparada à aplicação placebo. Três anos depois, o mesmo grupo confirmou os achados prévios em estudo com casuística maior de 60 doentes com dor central intratável.[13]

A utilidade clínica da ETCC também foi avaliada para o alívio da dor crônica em doentes com lesão medular (n = 17) que foram randomizados para receber aplicação placebo e ativa de ETCC no córtex motor com uma corrente

de 2 mA, durante 20 min por 5 dias consecutivos. Houve melhora significativa da dor após a aplicação anódica ativa do córtex motor, mas não após a estimulação placebo.[13]

Riscos e efeitos adversos da estimulação cerebral

Não invasiva

A ETCC é uma técnica segura que não traz riscos significativos aos doentes. A segurança desse procedimento terapêutico foi avaliada por vários pesquisadores, que concluíram que a ETCC induz apenas efeitos motores e cognitivos temporais, sem provocar efeitos adversos negativos.[11,14] Mais de 30 estudos científicos, envolvendo centenas de participantes já foram publicados sobre o assunto. Outra centena de participantes submeteu-se à ETCC em pesquisa-piloto não publicada.[11] Nenhum efeito indesejável ou de longa duração foi relatado, e nenhum doente abandonou o estudo devido a algum desconforto.

Os achados são similares para a EMTr. Cerca de 20% dos indivíduos que recebem a EMTr apresentam cefaleia ou dor cervical, provavelmente decorrente do excesso de tensão muscular e da postura ereta que deve ser mantida durante a aplicação. Todos os casos de cefaleia induzidos pela aplicação da EMTr melhoraram com uma dose única de paracetamol ou ácido acetilsalicílico. Vale a pena lembrar que o equipamento da EMT produz um ruído sonoro quando da passagem da corrente através da bobina. Se nenhuma proteção auricular for utilizada esse ruído pode provocar um som no ouvido e alterar o limiar auditivo. Para evitar esse efeito adverso potencial, recomenda-se que tanto o pesquisador quanto o doente utilizem protetores auditivos durante a aplicação da EMTr, já que estudos em animais e em humanos revelaram que tal proteção pode prevenir o risco de distúrbios auditivos decorrentes da EMTr.

Apesar de rara, outra possível complicação decorrente da EMTr é a indução de crises convulsivas, mesmo na ausência de lesões cerebrais preexistentes, epilepsia ou outros fatores de risco. Menos de dez casos de convulsão induzida pela EMTr foram relatados em todo o mundo. O risco relativo é inferior a 1 em 1.000. Além disso, a EMTr de baixa frequência raramente induz crises convulsivas em voluntários normais; pelo contrário, tem efeito antiepiléptico.

A EMTr tem o potencial de induzir alterações deletérias e transitórias na memória, na atenção e em outras funções cognitivas. Entretanto, estudos têm demonstrado que esse efeito não foi observado em doentes com depressão mais grave ou em indivíduos normais. Pelo contrário, é possível que EMTr ocasione melhora transitória em algumas funções cognitivas.

Fase de recuperação funcional

A fase de recuperação funcional visa ao retorno à integridade das propriedades fisiológicas do aparelho locomotor. Os objetivos da medicina física incluem o aumento e a manutenção da ADM, o equilíbrio muscular entre agonistas e antagonistas, a resistência, a velocidade de contração muscular e a coordenação. Além disso, as articulações não devem estar inflamadas e devem apresentar o melhor desempenho biomecânico possível. Desse modo, aumentar o estado funcional geral do paciente, bem como de seu bem-estar e qualidade de vida.[1]

Elasticidade muscular

Para recuperar a amplitude de movimentos reduzida pela retração musculotendínea, consequente à dor ou à imobilização, é necessário promover o alongamento dessas estruturas. Isso pode ser realizado de maneira ativa ou passiva, progressiva, sendo o limite sempre a dor. Inicialmente, o alongamento conseguido é mantido por 20 segundos e progressivamente até 45 segundos. A sensação de repuxamento é referida no início, no entanto, o ganho de amplitude é observado, à medida que se faz o estiramento fisiológico. Nenhum exercício terapêutico deve causar dor durante a sua realização. Os exercícios devem ser repetidos várias vezes ao dia e são beneficiados pela aplicação prévia de calor devido ao aumento da extensibilidade do colágeno.

A flexibilidade pode ser definida como a amplitude de movimento de uma articulação ou de uma série de articulações. Apesar da influência dos músculos, tendões, ligamentos e estruturas ósseas, os músculos são os principais responsáveis pela flexibilidade. Além do traumatismo, outros fatores como a idade, o sexo, a especificidade do músculo e da articulação, a raça, a temperatura, a atividade reflexa e a força muscular antagonista influenciam o grau de flexibilidade de determinado segmento corpóreo.

A elasticidade muscular pode ser indiretamente quantificada por meio de medidas goniométricas. Nos músculos gastrocnêmios e solear podem ser estimadas determinando-se o ângulo máximo de flexão dorsal do tornozelo com o joelho em extensão. Ângulos menores que 5º sugerem encurtamento desse grupo muscular. A perda de flexibilidade desse grupo muscular pode estar associada a várias síndromes de desuso, como a síndrome do estresse femoropatelar e tibial medial, a fasciite plantar, a doença de Sever e o navicular acessório. O encurtamento do músculo tibial posterior também está associado a esse último.

Os dois principais métodos de aquisição da elasticidade são: alongamento estático e técnica de relaxamento muscular por meio da inibição recíproca induzida pela contração do músculo antagonista seguida de alongamento passivo.[15]

O alongamento passivo minimiza a ativação do reflexo do fuso muscular, ativa o reflexo tendíneo de Golgi, se mantido por tempo suficiente, não necessita do auxílio de terceiros e raramente causa dolorimento muscular. Estudo com programas de estiramento dos músculos isquiotibiais não demonstrou aumento da flexibilidade com alongamento único diário durante 15 segundos. Os alongamentos com 30 e 60 segundos de duração promoviam ganho similar de flexibilidade, sugerindo que o tempo ideal é de 30 segundos. Outros autores também relatam que o alongamento durante 30 segundos é suficiente e não há ganhos adicionais significativos se mantido por 1 a 2 min. Em estudo animal, foi observado que o maior alongamento muscular era obtido durante os primeiros 12 a 18 segundos de um alongamento estático e durante os primeiros quatro de uma série de dez. Três sessões semanais de alongamento aumentavam a flexibilidade e ganhos maiores são obtidos quando realizados 5 vezes/semana. Depois de obtido o ganho de flexibilidade por meio de um programa de treinamento, uma sessão de alongamento por semana é suficiente para manter tais ganhos.

Com base nesses estudos científicos, preconiza-se a realização de exercícios de alongamento estático pelo menos três a cinco séries, durante 30 segundos, 3 vezes/semana. Exercícios diários de alongamento provavelmente resultarão em ganhos mais precoces.

Os alongamentos também podem ser precedidos por calor local ou uso de aerossóis refrescantes. Também denominado resfriamento evaporativo, este último consiste na aplicação de substâncias químicas com propriedades voláteis. As mais empregadas são o cloreto de etila e o clorofluorometano. Os primeiros apresentam alto potencial inflamável e devem ser evitados. Esses aerossóis refrescantes promovem o resfriamento abrupto da superfície cutânea, possibilitando analgesia e inativação de pontos dolorosos miofasciais. O uso com uma inclinação de 30° na velocidade de 10 cm por segundo, a uma distância de 20 a 30 cm é preconizado.[4]

A termoterapia pode aumentar a eficácia do alongamento quando aplicada em regiões bem selecionadas.[1] A extensibilidade do tendão da cauda do rato aumenta mais quando aquecido a 45°C do que a 39°C. A termoterapia profunda parece interferir nas propriedades viscoelásticas do colágeno.[4]

A associação de compressas quentes ao alongamento passivo dos músculos isquiotibiais não aumenta o grau de estiramento obtido. No ombro, evidencia-se a superioridade da associação das compressas quentes ao alongamento passivo em comparação a este isolado.

Termoterapia

A termoterapia tem se mostrado valiosa nessa etapa da reabilitação de doentes reumatológicos. Vários agentes físicos promovem a vasodilatação, a melhora e o aumento da extensibilidade de partes moles, o relaxamento muscular, a analgesia e a redução da rigidez articular por mecanismos locais diretos e reflexos.[5,6,8,16] As respostas locais correspondem a um aumento na temperatura tecidual e na atividade metabólica local. Os efeitos reflexos incluem respostas regionais e generalizadas. As respostas regionais caracterizam-se por um aumento do fluxo sanguíneo à área tratada e relaxamento muscular. As respostas generalizadas incluem aumento do fluxo sanguíneo ao membro oposto, sedação e relaxamento, sudorese e termorregulação corpórea. Em geral, as respostas locais são mais vigorosas.[6]

O aumento da temperatura de tecidos moles ocorre na faixa de 40 a 45°C.[16]

As principais indicações são: analgesia, relaxamento muscular por mecanismos reflexos e ganho do movimento articular nos casos de rigidez e dor pós-operatória.

As contraindicações quanto à utilização de qualquer modalidade de termoterapia englobam fase aguda dos processos inflamatórios, vigência de quadros hemorrágicos; discrasias sanguíneas e perda da sensibilidade térmica,

resultante das neuropatias periféricas.[2,3]

Constituem-se contraindicações absolutas ao uso da termoterapia profunda, a presença ou suspeita clínica de neoplasias, segmentos com comprometimento do suprimento arterial, aplicação sobre as epífises de crescimento e implantes metálicos. Faz exceção o ultrassom quando na vigência de osteossínteses metálicas. A ação das colagenases na lise de fibras colágenas é quatro vezes maior à temperatura de 36°C, geralmente observada em articulações inflamadas, em comparação à temperatura de 33°C, observada em articulações humanas normais. Aplicações diárias de termoterapia elétrica inferior a 40°C em mãos reumáticas, por cerca de 2 anos, aparentam não afetar a progressão da destruição articular nesses doentes. Entretanto, o uso dessa modalidade de medicina física nessas condições não é recomendado. O aumento da temperatura articular pode perpetuar o processo inflamatório e a destruição articular.

Classificação

A termoterapia pode ser subdividida em superficial e profunda, dependendo da profundidade corpórea atingida pelo aquecimento.[8] Admite-se que as modalidades de termoterapia superficial atinjam de 1 a 3 mm de profundidade, enquanto por meio das formas profundas seja possível alcançar de 1 a 3 cm de penetração útil.

Outra classificação inclui a forma de produção e transferência de calor, denominadas condução, convecção, irradiação e conversão.[2,5,6,8,16] De modo geral, a transmissão por condução e convecção necessita de um meio de contato e produz aquecimento basicamente superficial, com penetração útil de 1 a 3 mm da pele. A transmissão de calor por irradiação não necessita de meio de contato e também penetra de 1 a 3 mm da pele. A termoterapia por adição por meio de conversão pode ser obtida pela conversão de ondas mecânicas ou eletromagnéticas em calor. Essas modalidades são capazes de promover aquecimento mais profundo (1 a 3 cm). A Tabela 117.1 lista as principais modalidades utilizadas.

As principais formas de calor superficial utilizáveis são: o forno de Bier, o infravermelho, o tanque de turbilhão, as compressas quentes e o banho de parafina. As formas de calor profundo são as ondas curtas, o ultrassom e as micro-ondas. A utilização desses agentes não demonstra vantagem específica e, de maneira geral, sua associação não traz benefício adicional. Os principais fatores a serem considerados na escolha do agente físico na termoterapia são o tamanho da área a ser tratada, a profundidade de penetração necessária, o grau de segurança na aplicação do calor, a facilidade da aplicação, a disponibilidade do equipamento e a preferência individual.

Tabela 117.1 Classificação da termoterapia de adição.

Forma de calor	Procedimentos	Princípio físico
Superficial	Compressas quentes	Condução
		Parafina
		Compressas gelatinosas
	Tanque de turbilhão	Convecção
	Tanque de Hubbard	
	Hidrotermoterapia	
	Forno de Bier	
	Radiação infravermelha	Irradiação
Profunda	Ultrassom	Conversão
	Ondas curtas	
	Micro-ondas	

Termoterapia superficial

As principais indicações são a analgesia, o relaxamento muscular por mecanismos reflexos e o ganho do

movimento articular.

Contraindicações relativas da termoterapia superficial

Não há contraindicações absolutas. As contraindicações relativas englobam aplicação sobre superfícies cutâneas anestésicas ou hipoestésicas, arteriopatias, doenças termo e fotossensíveis.[2,8]

Aparelhos

Os aparelhos ideais para a termoterapia superficial estão discriminados a seguir.

▸ **Forno de Bier.** É uma forma de calor superficial constituída por um arcabouço de material pesado contendo álcool na parte inferior que acende e produz calor. Com o avanço tecnológico, atualmente utilizam-se resistências elétricas para a produção de calor. O calor produzido pela resistência aquece o ar que, por sua vez, aquecerá o tegumento do doente. Portanto, é importante fechar todos os vãos para evitar que o ar quente escape. É difícil determinar qual a temperatura dentro de um forno de Bier. Normalmente utilizam-se resistências elétricas com 600 a 800 W de potência.

Pode ser utilizado diariamente, 1 ou 2 vezes/dia. Para se obter um efeito mínimo são necessárias aplicações de pelo menos 2 a 3 vezes/semana. O tempo preconizado para cada aplicação é de 20 a 30 min, conforme a disponibilidade do serviço. A queimadura é proporcional à intensidade do calor e ao tempo de exposição.

▸ **Infravermelho.** É a modalidade de maior profundidade de penetração de calor dentre todas as formas de termoterapia superficial. Isso decorre da propriedade de o infravermelho apresentar maior comprimento de onda pela sua frequência menor. A aplicação direta deve ter uma distância entre 30 e 60 cm, dependendo da sensibilidade do doente.[5,8] Essa distância possibilita aquecimento adequado sem riscos de queimadura. Pelo fato de o calor em si promover analgesia, é comum que o doente se queime sem que perceba. A aplicação deve durar de 20 a 30 min. As lâmpadas normais têm 60% da luz na faixa do infravermelho e corpos quentes e incandescentes também emitem luz infravermelha. As vantagens incluem a possibilidade do uso domiciliar e o baixo custo operacional.

▸ **Hidrotermoterapia.** Utiliza um meio líquido para transferir a energia térmica e mecânica para os tecidos.[6] A hidrotermoterapia pode ser classificada como forma de calor superficial quando a água é aquecida acima da temperatura corpórea, que varia entre 34 e 35°C. O efeito deletério das altas temperaturas inicia-se aos 45°C.[5] Sendo assim, recomenda-se que o aquecimento da água não ultrapasse esses níveis. A hidrotermoterapia pode ser dividida em:

- Medidas hidrotérmicas: são aquelas que doam ou recebem calor: piscinas aquecidas, banhos de imersão, compressas
- Medidas hidrocinéticas: aquelas associadas ao atrito ou aos movimentos contra o segmento corpóreo tais como tanque de turbilhão, duchas, tanque de Hubbard, hidroginástica e hidromassagem.

▸ **Tanque de turbilhão.** O turbilhão pode ser aquecido até 38 a 40°C, pois sua utilização restringe-se ao tratamento localizado nas extremidades de um ou dois membros. A grande vantagem do turbilhão está em possibilitar a movimentação dentro da água. O jato de água dirigido para o local da dor constitui estímulo mecânico repetido que promove analgesia. As indicações incluem rigidez e dor pós-operatória, redução da amplitude de movimentos após a retirada da imobilização. Em feridas abertas infectadas, em razão de risco de contaminação local quando a água não pode ser trocada após o uso de cada doente, e em incisões operatórias não cicatrizadas.

Termoterapia profunda

A termoterapia profunda parece ter ação analgésica superior à superficial.

Contraindicações gerais

Além das citadas anteriormente, constituem contraindicações absolutas ao uso de qualquer modalidade de termoterapia profunda a presença ou suspeita clínica de neoplasias devido ao aumento da perfusão decorrente de aumento da temperatura nos tecidos profundos, aumentando o risco de metastatização; áreas com distúrbios da sensibilidade pelo risco de provocar queimaduras; tecidos com comprometimento do suprimento vascular, com aumento da demanda metabólica e do consumo local sem o correspondente aumento no fluxo sanguíneo, levando a piora da isquemia local e risco de necrose tecidual. Doentes com distúrbios cognitivos que não informem a presença de queimaduras. A aplicação sobre epífises de crescimento deve ser reservada, uma vez que os efeitos sobre o

crescimento ósseo ainda não são bem estabelecidos.

Aparelhos

Os aparelhos ideais para termoterapia profunda estão explicados a seguir.

▸ **Ultrassom.** O ultrassom (US) consiste na aplicação terapêutica de ondas sonoras acima do audível pelo ouvido humano, geralmente acima de 17.000 Hz.[2,5,8] O aparelho de ultrassom tem um circuito gerador de corrente elétrica alternada de alta frequência e um transdutor de cristal que converte essa corrente elétrica em vibrações mecânicas na faixa de som acima do espectro audível. Esse fenômeno é denominado efeito piezoelétrico invertido. O efeito piezoelétrico propriamente dito caracteriza-se pela gênese de cargas elétricas quando um cristal é submetido à deformação mecânica. As frequências utilizadas pelo ultrassom terapêutico variam entre 0,8 e 1 MHz.

A faixa de intensidade terapêutica na aplicação com movimentação constante é de 0,5 a 3 W/cm^2. Geralmente prescrevem-se doses de 1 a 2 W/cm^2. Dosimetria inferior pode ser prescrita sobre pequenas articulações superficiais ou com técnica estacionária. O tempo de aplicação varia de 5 a 10 min, realizadas diariamente, ou no mínimo 2 vezes/semana, durante dez sessões para reavaliação médica. Ainda, com técnica estacionária, pode-se elevar a dosimetria até a intensidade de promover dor e, logo a seguir, rapidamente diminuir; procede-se por três vezes para estimular o periósteo, provocando um estímulo nociceptivo para o alívio da dor.

As principais indicações do ultrassom incluem a analgesia, o relaxamento muscular, o aumento da extensibilidade do colágeno. O ultrassom é bem indicado no tratamento dos encurtamentos musculares pós-fraturas, tendinites e tenossinovites crônicas ou por desuso, bursites, entesites, periostites e quadros dolorosos miofasciais.

No ombro, por exemplo, o ultrassom não mostrou ser eficaz. Parece haver melhora na recuperação dos sintomas dolorosos decorrentes de epicondilite lateral do cotovelo com o uso do ultrassom. A melhora é observada no dobro do número de doentes em relação ao grupo-controle. Outros estudos, entretanto, não evidenciam diferenças significativas com relação à aplicação de ultrassom-placebo. Há relato de que são obtidos melhores resultados em doentes que recebem aplicações de ultrassom e ultrassom-placebo, do que aqueles que não recebem tratamento. O alongamento e o fortalecimento muscular progressivo resultam em melhora superior do que o uso isolado do ultrassom, e em algumas situações não há ação benéfica adicional ao tratamento. Esses achados sugerem que grande parte da ação benéfica do ultrassom possa resultar do efeito-placebo. Desse modo não há fortes evidências de ação do ultrassom para o tratamento de dor crônica.

Outra forma de utilização do US é denominada fonoforese. Essa técnica utiliza o US para facilitar a migração transdérmica de medicamentos administrados de forma tópica para dentro dos tecidos. Os mais utilizados são os esteroides, os anti-inflamatórios não esteroides e os analgésicos.[6,8] A fonoforese com hidrocortisona reduz os sintomas na epicondilite lateral do cotovelo.

O ultrassom não deve ser prescrito para doentes com uso de próteses que utilizem metilmetacrilato e polietileno de alta densidade.[2,8] O ultrassom pode ser utilizado com segurança na presença de implantes metálicos cirúrgicos, apesar da pronunciada reflexão e desenvolvimento de padrões de ondas estacionárias, porque a condutividade térmica dos implantes metálicos é muito alta, não havendo elevação excessiva de temperatura e nem lesão tecidual.[6] Esta representa uma grande vantagem do ultrassom sobre as demais modalidades de termoterapia profunda. Esses achados foram confirmados experimentalmente em animais vivos com implantes metálicos, nos quais não se observou retardo de cicatrização tecidual ou de formação de calo ósseo.

▸ **Diatermia por ondas curtas.** A diatermia por ondas curtas (OC) consiste na aplicação terapêutica de correntes alternadas de alta frequência, nas faixas de 13,66; 27,33 e 40,98 MHz, com comprimentos de onda de 22, 11 e 7,5 m, respectivamente.[2] Não é possível dosar o fluxo de corrente de alta frequência através do corpo do doente. A dosimetria depende de fatores biológicos, como a sensação de calor referida pelo corpo, que deve ser de calor agradável na área de aplicação. A experiência clínica tem demonstrado que, quando um tecido vascularizado normal é exposto a uma fonte diatérmica, a dor será notada pelo doente antes que ocorra qualquer dano tecidual. O tempo de aplicação médio é de 20 a 30 min. Deve-se evitar a concentração de gotas de suor sobre a pele, pelo risco de se provocarem queimaduras por aquecimento seletivo da região. Todos os objetos metálicos devem ser removidos, e o doente deve repousar sobre um divã ou cadeira de plástico ou madeira, em razão do risco de aquecimento seletivo do metal.

Além das contraindicações gerais de termoterapia profunda, deve-se evitar especialmente o uso da OC em doentes com implantes metálicos, incluindo material de osteossíntese pelo risco de queimaduras profundas,

dispositivos eletrônicos implantados, estimuladores elétricos para analgesia, bombas de infusão de medicamentos implantadas no subcutâneo dos doentes, por promover possível mau funcionamento do equipamento.[8] Os marca-passos cardíacos representam contraindicação absoluta ao uso de diatermia por ondas curtas devido aos possíveis efeitos sobre o gerador de pulsos e no local de implantação, pelo seu potencial de inibição.[8] O posicionamento das placas próximo ao gerador de pulsos pode danificar seus circuitos pela ação do calor, ocasionando perda das funções do marca-passo. Também não deve ser utilizado em doentes com osteoporose acentuada; na nossa experiência clínica isso tem mostrado queixas frequentes de aumento de dor. Neste caso, recomenda-se o uso de calor superficial.

▸ **Micro-ondas.** As micro-ondas são um tipo de radiação eletromagnética com frequências terapêuticas entre 915 e 2.456 MHz e respectivos comprimentos de onda de 33 e 12 cm^2.[5,8] As micro-ondas aquecem seletivamente os líquidos, e podem produzir grande aumento de temperatura no tecido muscular.[6]

Atualmente, a utilização das micro-ondas é preconizada para o aquecimento de músculos e de articulações superficiais. De acordo com as recomendações do American National Standards Institute, uma exposição de 3 mW/cm^2, utilizando-se 915 MHz, é considerada adequada.[5] Caso se deseje um aquecimento suave, deve-se reduzir a intensidade ou afastar o aplicador da pele do doente. A duração da aplicação é normalmente cinco a dez minutos, suficiente para aquecer adequadamente os tecidos mais profundos.

De modo geral, as precauções e contraindicações gerais para a termoterapia profunda são válidas para as micro-ondas. Devido ao desconhecimento dos seus efeitos sobre o crescimento ósseo, esta modalidade deve ser evitada nestas áreas, na presença de implantes metálicos, marca-passos cardíacos e em gestantes.[5,8]

Força muscular

A perda da força e do volume muscular em pacientes reumatológicos decorre da inatividade, da presença de miosite associada, da miopatia secundária ao uso de corticosteroides, da inibição da contração muscular devido ao derrame articular e dos efeitos diretos da própria doença.[1] A redução da força do músculo quadríceps da coxa é documentada em doentes com artrite reumatoide, osteoartrosee polimiosite por meio de testes isométricos e isocinéticos.[1] A fraqueza muscular compromete o comportamento biomecânico das articulações.[1] Em condições normais, certos músculos proporcionam estabilidade postural e distribuem as forças de impacto e as sobrecargas sobre as articulações durante a atividade.[1] A contração sincrônica e harmoniosa dos grupos musculares e de seus antagonistas garantem esses efeitos.

A capacidade aeróbica também está diminuída em doentes com artrite reumatoide, osteoartrose e lúpus eritematoso sistêmico.[1]

A força muscular é obtida pelo princípio da sobrecarga.[3] Os exercícios que promovem o fortalecimento muscular aumentam o recrutamento das unidades motoras, a sincronização do seu disparo, a hipertrofia e a hiperplasia muscular. Além do aumento do tamanho das fibras musculares, ocorre remodelação das proteínas musculares e o aumento no número de miofibrilas. O aumento da força tênsil do tecido conjuntivo também é observado. A correção da atrofia muscular é reconhecida pelo restabelecimento do perímetro muscular, entretanto, não serve de comparação o lado oposto, pois o lado dominante ou do apoio é sabidamente mais volumoso.

Vários tipos de sobrecarga podem ser aplicados no intuito de fortalecer os músculos:

- Exercício isométrico: o músculo se contrai contra uma resistência fixa, que resulta em ausência de movimento articular. Esses exercícios são úteis quando o movimento articular está contraindicado devido à vigência de processo inflamatório articular agudo ou no interior de imobilizações rígidas. A vantagem desse tipo de fortalecimento é que a tensão muscular máxima pode ser obtida com mínimo esforço, fadiga muscular e sobrecarga articular. A desvantagem, entretanto, é que o fortalecimento ocorre, apenas, nos ângulos articulares nos quais são realizados. Esses exercícios são recomendados para restaurar e manter a força muscular em pacientes reumatológicos.[1] Manter dois terços de uma contração muscular máxima durante um a seis segundos diários é suficiente para aumentar a força.[1] A contração repetida durante seis segundos cada aumenta a resistência muscular estática[1]
- Exercício isotônico: é um exercício dinâmico realizado contra uma sobrecarga constante. Esse tipo é prescrito nas fases intermediárias e tardias da reabilitação com cargas progressivamente crescentes visando ao aumento da força muscular. A técnica mais utilizada descrita por Delorme consiste no estabelecimento da carga máxima que se

pode levantar durante dez repetições.[3] O treinamento inicia-se com dez repetições empregando-se 25% da carga máxima, seguido por dez repetições a 50%, 10 a 75% e finalmente dez repetições a 100% da carga máxima. Utiliza-se um intervalo de dois minutos de repouso entre as séries. Esses exercícios são realizados diariamente, sendo recomendados 3 a 4 vezes/dia. Recomenda-se o aumento da carga a cada semana, após nova determinação da carga máxima que se pode levantar durante dez repetições consecutivas. A progressão dos exercícios isotônicos também pode ser realizada por meio de bandas elásticas com tensão crescente. Incentiva-se a realização desse método em três séries de cinco a sete repetições, para cada grupo muscular, 4 a 5 vezes/dia. Exacerbação do processo inflamatório, edema, dor articular e aumento da fadiga muscular refletem progressão muito rápida da sobrecarga. Vários equipamentos podem ser utilizados para fornecer a resistência ao movimento: sacos de areia, bandas elásticas, pesos e materiais domésticos

- Exercício isocinético: é o exercício no qual a velocidade angular do movimento articular se mantém constante, à custa de variação da resistência ou carga externa de acordo com a força muscular aplicada pelo doente. Essa variação da resistência pode ser obtida por dinamômetros denominados isocinéticos. A vantagem desse tipo de exercício é o fortalecimento muscular máximo durante todo o movimento articular. É prescrito nas fases finais do processo de reabilitação. Outra vantagem é a possibilidade do fortalecimento muscular específico nas áreas de maior debilidade. A desvantagem desse tipo de exercício é o alto custo dos equipamentos necessários para a sua realização. As baixas velocidades angulares produzem torques elevados ao redor das articulações e, portanto, devem ser evitadas. Os exercícios isocinéticos devem ser evitados em doentes com derrame articular, processo inflamatório agudo e frouxidão ligamentar
- Exercícios de cadeias cinéticas fechada e aberta: os exercícios de fortalecimento muscular podem ser realizados em cadeia cinética fechada ou aberta. Os exercícios de cadeia cinética fechada são realizados com fixação das porções proximais e distais do segmento corpóreo que está sendo mobilizado durante o exercício. Apresentam a vantagem de fortalecer vários grupos musculares simultaneamente, além de possibilitar a recuperação funcional, uma vez que as atividades usuais de vida diária são, em sua maioria, realizadas em cadeia fechada. São exemplos de exercícios de cadeia fechada os que objetivam o fortalecimento do músculo tríceps sural por meio de sua contração promovendo a elevação do pé e apoio nos dedos
- Exercícios pliométricos: esses exercícios são realizados com o máximo de contração muscular após um alongamento rápido, como um salto. Devido ao torque resultante, só devem ser realizados nas fases finais do processo de reabilitação, como objetivo de aumentar a força e o desempenho muscular, além do necessário para as atividades usuais.

Tipos de contração muscular durante os exercícios terapêuticos

Concêntrico

Durante uma contração muscular concêntrica, as fibras musculares sofrem encurtamento, com a aproximação entre origem e inserção muscular. Predominantemente aceleram o movimento articular.

Excêntrico

Durante a contração excêntrica, as fibras musculares sofrem alongamento, com o afastamento entre a origem e a inserção, observando-se desaceleração do movimento articular. Esse tipo de contração muscular produz maior força muscular do que a contração concêntrica porque os elementos musculares estáticos, tais como os tendões, as proteínas não contráteis e os septos musculares, são recrutados para resistir à carga. Esses exercícios também apresentam maior risco de mialgia e dolorimento pós-exercício e só devem ser prescritos nas fases finais da reabilitação. A associação aos exercícios concêntricos visa restaurar o equilíbrio muscular. Para os membros inferiores, um exemplo de exercício excêntrico é descer uma rampa ou uma escada.

Resistência muscular

Doentes com afecções reumatológicas sistêmicas apresentam redução da resistência muscular, o que limita a sua capacidade de realizar determinadas atividades continuamente. Exercícios isotônicos visando ao ganho de resistência aumentam o nível funcional de doentes com artrite reumatoide.[1] O treinamento em bicicleta ergométrica e com exercícios de fortalecimento do músculo quadríceps da coxa, durante 6 semanas, melhora a mobilidade e a função cardiovascular de doentes com artrite reumatoide em comparação ao grupo-controle.[1]

Levantamento suave de pesos em pequena amplitude de movimento, natação, pedalar bicicleta, dentre outras atividades melhoram a resistência.[1]

Treinamento específico

O objetivo dessa fase é o treinamento funcional com o objetivo de proporcionar o retorno seguro às atividades específicas. Os exercícios terapêuticos realizados visam ao fortalecimento muscular apropriado à prática habitual de cada doente. Além do fortalecimento, ocorre a melhoria na coordenação neuromuscular, agilidade e equilíbrio. O treinamento de propriocepção restabelece a capacidade dos doentes de suportar os esforços próprios da sua atividade física.

Ainda nessa fase são realizados exercícios de condicionamento cardiovascular para o aumento da resistência, da velocidade de contração muscular e da coordenação.

Papel da medicina física em condições específicas

Lesões tendíneas

São subdivididas em fases de peritendinite, peritendinite com tendinose e tendinose. Na fase de peritendinite, o tratamento conservador é eficaz. A diminuição da atividade física, a crioterapia, os exercícios de alongamento, o controle do processo inflamatório e a correção dos distúrbios biomecânicos proporcionam bons resultados. O uso de anti-inflamatórios não esteroides pode ser necessário quando os sinais inflamatórios são evidentes. A injeção de corticosteroides intratendínea deve ser evitada devido à alteração do tecido colágeno que pode predispor à ruptura completa.

De modo geral, o objetivo da fase inicial da reabilitação das tendinites é a redução da dor local e da inflamação. Isso é obtido com o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Modalidades de medicina física, como crioterapia, eletroanalgesia e termoterapia profunda ou superficial podem complementar o alívio dos sintomas dolorosos. Os desequilíbrios biomecânicos e musculares devem ser corrigidos para reduzir a sobrecarga sobre o tendão. Assim, a elevação do calcanhar deve ser prescrita em ambos os calçados nos casos de tendinites do calcanhar. A mobilização transversa do tendão pode ser realizada nas fases iniciais das lesões.

A próxima fase do programa de reabilitação constitui a restauração da extensibilidade total do tendão. Isto é principalmente importante nas tendinites crônicas para que as aderências pós-inflamatórias que se formaram entre o tendão e o paratendão sejam minimizadas. Modalidades de termoterapia tais como ultrassom, compressas quentes e banho de parafina podem ser úteis quando os sinais do processo inflamatório agudo estiverem minimizados. Os exercícios de alongamento inicialmente passivos e posteriormente autopassivos ou ativos são realizados nessa fase do programa. Recomenda-se a aplicação de gelo no local da lesão em posição de alongamento no qual não há dor, durante 10 min após os exercícios.

A próxima fase consiste no aumento da força muscular possibilitando que o tendão suporte as sobrecargas que virão durante as atividades usuais e esportivas. O programa de fortalecimento muscular progressivo constitui-se de exercícios isométricos, seguidos de ativos assistidos com resistência progressiva que proporcionam elasticidade e força ao tendão. O tratamento intensivo associado ao repouso com relação às atividades físicas extenuantes que sobrecarreguem o tendão e agravem a sua condição fisiopatológica tem duração em torno de 4 a 8 semanas. Na tendinite crônica a duração do programa de reabilitação intenso pode ser de até 6 meses.

A mobilização precoce otimiza a recuperação do tecido conjuntivo, minimizando a atrofia muscular, diminuindo o tempo de polimerização do colágeno e melhorando a orientação e organização de suas fibras. A força tênsil precoce aplicada no tendão promove tanto a deposição e orientação de fibras colágenas na linha de estresse do tendão como o aumento de aporte sanguíneo na região, favorecendo o processo cicatricial. Portanto, o tratamento conservador, utilizando a imobilização rígida por 3 meses, deixa de ter os benefícios da mobilização precoce. Atualmente o tratamento alternativo conservador propõe a imobilização rígida por 30 dias e a partir daí o uso de imobilizador removível que possibilita a realização de exercícios.

A intensificação do fortalecimento muscular é instituída quando não houver dor à palpação, a amplitude articular estiver recuperada e o paciente já conseguir realizar a contração muscular durante atividades usuais. Somente a partir dessa etapa, os exercícios excêntricos estão indicados.

A correção dos fatores que predispõem ao desenvolvimento das tendinites deve ser orientada de modo a evitar recidivas. Assim, nos casos de tendinite do calcâneo, por exemplo, o encurtamento generalizado dos músculos da panturrilha deve ser acompanhado por um programa de alongamento. A redução da amplitude de movimento articular do tornozelo e da articulação subtalar também aumenta a carga sobre o tendão, devendo ser seguidos de mobilização e ganho da amplitude articular. As anormalidades biomecânicas tais como pronação excessiva da articulação subtalar também é um fator predisponente à tendinite do calcâneo. O tratamento com palmilhas supinadoras pode ser recomendado. Deve ser dada atenção à recomendação dos calçados esportivos. O uso de calçados apropriados, com a elevação do retropé, contrafortes flexíveis e amortecedores são ideais. O retorno à atividade esportiva deve ser gradual e assistido.

Fasciite plantar

O tratamento preconizado é conservador e consiste no emprego de anti-inflamatórios não esteroides, uso de palmilhas de material macio com suporte para o arco longitudinal medial nos casos de pronação excessiva e elevação do salto. As atividades em ortostatismo prolongado, a deambulação de longas distâncias, assim como a prática de esportes que envolvam saltos e corridas, devem ser restringidas. Exercícios de alongamento progressivo da fáscia plantar, do tendão calcâneo e do músculo gastrocnêmio devem ser realizados, diariamente, em regime domiciliar. O uso de agentes que promovam o calor superficial auxilia a realização dos alongamentos. O recurso da goteira antiequino para uso noturno, evitando a flexão plantar, tem se revelado útil na melhora precoce dos sintomas.

A infiltração com corticosteroides deve ser evitada pelo risco de infecção, atrofia do coxim gorduroso além de ser extremamente dolorosa. O corticosteroide local interfere no metabolismo do tecido colágeno, resultando em degeneração e ruptura da fáscia. A literatura aponta que em 10 a 50% das rupturas havia o relato de infiltração prévia. Esse risco serve como advertência para se evitar, categoricamente, o uso da infiltração com corticosteroide local.

A história natural revela que a fasciite plantar evolui por períodos de remissão e recidiva, porém, a maioria dos pacientes apresenta melhora após o período de 1 ano. Devido ao longo tempo necessário para o alívio dos sintomas e a incapacidade funcional que proporciona, o tratamento da fasciite plantar desgasta o paciente, especialmente os atletas, sendo frustrante para o médico. Sendo assim, tem-se procurado métodos não convencionais com vistas à precocidade da recuperação funcional e da reaquisição da qualidade de vida. No exame apurado dos pacientes com essa afecção, tem-se observado uma região de maior dor sobre os músculos da panturrilha, especialmente sobre a porção proximal da cabeça medial do músculo gastrocnêmio, comparativamente ao lado oposto não acometido. Essas áreas dolorosas são associadas à presença de bandas de tensão muscular que, quando palpadas, produzem dor referida a distância. Os músculos solear, tibial posterior e flexor dos dedos também podem estar acometidos, porém em menor proporção. A inativação dos pontos-gatilho miofasciais é realizada pelo método do agulhamento que consiste na injeção de anestésico local (lidocaína a 1%) por meio de múltiplas punções no local de maior dor. Após esse procedimento são realizadas sessões de termoterapia superficial seguida de estimulação elétrica por 3 dias consecutivos. O efeito analgésico imediato decorre, provavelmente, da quebra mecânica da banda de tensão e do ponto de dor. A prevenção da recorrência desses pontos é obtida por meio de exercícios de relaxamento muscular seguidos de alongamentos do músculo e da fáscia, de modo regular e progressivo.

Lombalgia inespecífica

O uso de termoterapia superficial é eficaz e parece ser até superior ao anti-inflamatório e ao paracetamol.[17,18] A vantagem da termoterapia superficial e das compressas de gelo é que podem ser utilizadas em regime domiciliar. Outros agentes físicos passivos, tais como o ultrassom e a estimulação elétrica, entretanto, não devem ser prescritos de rotina nessa fase, especialmente como monoterapia.[19]

O repouso prolongado é prejudicial tanto para lombalgia não específica aguda como crônica.[19,20] O repouso prolongado no leito por mais de 4 dias parece levar a maior debilitação e deve ser evitado nas lombalgias agudas sem causa plausível.[19,20] Os efeitos deletérios potenciais do repouso prolongado no leito incluem a atrofia muscular, o descondicionamento cardiopulmonar, a perda mineral óssea com hipercalcemia e hipercalciúria e eventualmente o risco de tromboembolismo pulmonar. Ocorre 1 a 1,5% de perda da massa muscular por dia, 15% de perda da

capacidade aeróbica em dez dias e mais de 70% de perda da força muscular do tronco no plano sagital 6 meses após o início da dor lombar. Nos casos de lombalgia com ciática, os estudos randomizados são menos conclusivos, e nessas circunstâncias é recomendável repouso de no máximo 10 dias, após esse período, reiniciar as atividades de vida diária. Sugere-se o retorno precoce às atividades funcionais de acordo com a tolerância de cada indivíduo para não aumentar o risco do comportamento doloroso e dos efeitos deletérios do imobilismo. As faixas ou coletes lombares podem ser utilizados por breve período com o intuito de lembrar o doente para que não realize movimentos abruptos e inadequados, como flexão anterior e rotação lombar. O doente deve ser encorajado a deambular e iniciar a atividade física permanecendo um mínimo de tempo possível na posição sentada ou de desconforto. Exercícios aeróbicos de baixo impacto, como deambulação, natação e pedalar na bicicleta proporcionam mínima sobrecarga sobre a coluna lombar e podem ser iniciados durante as primeiras 2 semanas. Orienta-se alternar a deambulação durante 20 a 30 min para cada 3 h de repouso no leito em posição adequada.

A realização de protocolos padronizados de exercícios terapêuticos específicos, como os de fortalecimento muscular, alongamento, ganho de flexibilidade, extensão e flexão lombar, são tão eficazes como o não tratamento ou outras modalidades terapêuticas. Desse modo, a orientação para que o doente permaneça ativo é suficiente na fase aguda da lombalgia. Na vigência da síndrome dolorosa miofascial, entretanto, recomenda-se a realização de exercícios de relaxamento muscular seguidos de seu alongamento.[15] Os principais músculos acometidos são o quadrado lombar, o glúteo médio e o mínimo, os paravertebrais lombares, o piriforme, o tensor da fáscia lata e os isquiotibiais.

Se a dor persistir, apesar das medidas anteriormente citadas, pode-se considerar a realização da manipulação vertebral. Esse procedimento mostrou-se mais eficaz que o tratamento-placebo, evidenciando uma redução de 1 cm na escala visual analógica.[21]

Os doentes com suspeita de hérnia discal, acompanhada de sinais clínicos de síndrome da cauda equina e/ou déficit motor rapidamente progressivo, devem ser encaminhados para procedimento operatório de urgência. Uma estreita correlação entre os achados dos exames diagnósticos e o quadro clínico do doente é sempre fundamental. Em virtude do atual conhecimento da história natural das hérnias discais, não se recomenda a descompressão nervosa operatória como realizado no passado. Nas fases aguda e subaguda, o procedimento operatório possibilita a resolução mais precoce do quadro radicular doloroso do que as outras modalidades terapêuticas. Entretanto, no período superior a 1 ano, os benefícios do tratamento operatório e não operatório são iguais no que diz respeito à avaliação funcional.

Os doentes com lombalgia na fase subaguda merecem cuidado especial. Uma abordagem excelente seria a profilaxia da cronificação do quadro doloroso assim como das recorrências. Os principais objetivos são: restauração de amplitude completa de movimentos sem dor, restauração da força, da resistência e da coordenação neuromuscular, assim como o retorno às atividades normais. O condicionamento aeróbico pode ser realizado de modo semelhante ao da fase aguda. Exercícios específicos para as deficiências da coluna lombar são os mais apropriados, precedidos de procedimentos que aliviem o quadro álgico. O monitoramento mais frequente e cuidadoso deve ser enfatizado visando à maior adesão ao tratamento.

O objetivo nessa fase é a recuperação progressiva da capacidade funcional. Devido ao pior prognóstico, alguns autores sugerem que o tratamento conservador seja mais agressivo.

Modalidades de medicina física visam minimizar a dor incapacitante mediante recursos antiálgicos, como termoterapia de adição superficial e profunda, termoterapia de subtração, estimulação elétrica transcutânea, estimulação cutânea por piezoeletricidade, eletroacupuntura Ryodoraku, *biofeedback*, iontoforese com histamina a 1/10.000, massoterapia com variadas técnicas, manipulação e tração vertebral.[21–24] A massagem terapêutica é benéfica para os doentes com lombalgia subaguda ou crônica inespecífica em termos de melhora funcional e dos sintomas.[22] Apesar do alto custo do procedimento em si, este pode ser reduzido se proporcionar diminuição do número de consultas médicas ou de outros programas terapêuticos. Os efeitos benéficos da massoterapia podem durar até 1 ano após o término de sua aplicação.[22] Parece que a massagem realizada nos pontos de acupuntura é melhor que a clássica.[22] Os efeitos terapêuticos da massagem melhoram quando associados aos programas educativos e aos exercícios.[22] Há evidências sobre a eficácia da manipulação vertebral para alívio da lombalgia crônica a curto prazo.[21,23,25,26] Porém, parece não influenciar o retorno ao trabalho e a melhora da incapacidade funcional. A tração vertebral não demonstrou ser benéfica para os doentes com lombalgia crônica, quando comparada com placebo ou ausência de tratamento.[24]

Entretanto, o uso abusivo de medicamentos e de procedimentos de medicina física e operatórios não trará os benefícios esperados se o doente não participar ativamente de sua recuperação, e os fatores que levam a sobrecarga da coluna lombar não forem minimizados. A restauração funcional deve ter o início mais precoce possível com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios da imobilização e possibilitar a proteção da coluna lombar para problemas futuros. É importante determinar as possíveis causas para retardo da recuperação e do alívio dos sintomas. Problemas psicossociais, de insatisfação no trabalho e de amplificação dos sintomas decorrente da sensibilização central devem ser suspeitados, corretamente diagnosticados e controlados.

Já nos casos de lombalgia inespecífica crônica, as modalidades de medicina física visam minimizar a dor incapacitante mediante recursos antiálgicos, como termoterapia de adição superficial e profunda, termoterapia de subtração, estimulação elétrica nervosa transcutânea, estimulação cutânea por piezoeletricidade, eletroacupuntura Ryodoraku, *biofeedback*, iontoforese com histamina a 1/10.000, massoterapia com variadas técnicas, manipulação e tração vertebral.[23–26] Apesar de amplamente utilizado, os resultados sobre a eficácia do uso da TENS como intervenção isolada ainda são controversos. Recente revisão sistemática concluiu que tanto a TENS convencional como a de tipo acupuntura (baixa intensidade e alta frequência) podem ser úteis para os doentes com lombalgia crônica inespecífica, pelo menos a curto prazo. A vantagem sobre as demais modalidades de medicina física é que a TENS pode ser utilizada debaixo da vestimenta durante as atividades laborais. Para alguns doentes, a TENS pode ser um substituto da medicação analgésica.[27]

Há forte evidência a favor da abordagem multidisciplinar biopsicossocial intensiva, superior a 100 h, visando à restauração funcional de doentes com lombalgia crônica grave e incapacitante. O principal objetivo do tratamento da lombalgia crônica é o retorno ao trabalho e às atividades usuais. A associação das diversas opções terapêuticas para promover o alívio sintomático da dor pode facilitar esse processo.

Há evidência de alívio da dor e de melhora funcional com o uso da acupuntura quando comparada ao não tratamento ou à aplicação-placebo.[28,29] Também há evidência de que a associação da acupuntura a outras modalidades terapêuticas é mais eficaz do que as modalidades convencionais isoladas.[28,30] As outras modalidades terapêuticas avaliadas incluíram anti-inflamatórios não esteroides, ácido acetilsalicílico, analgésicos simples, compressas quentes, termoterapia superficial de infravermelho, programas educativos e ergonômicos e modificações comportamentais. O agulhamento seco dos músculos acometidos é outra intervenção útil como tratamento complementar na lombalgia crônica inespecífica.[28]

Apesar de resultados contraditórios, há fortes evidências de benefício dos exercícios terapêuticos no controle da lombalgia crônica. Ao iniciar a atividade física desses indivíduos deve-se levar em conta o seu nível prévio de treinamento ou de atividade física, o nível de dor e de sua tolerância. A atividade ou exercício terapêutico não deve causar desconforto ou dor, exceto aquele produzido pelo alongamento ou estiramento muscular.

Teoricamente, os exercícios de extensão da coluna lombar aliviam a dor pela redução da sobrecarga sobre fibras anulares posteriores e sobre a raiz nervosa, aumento da aferência sensitiva mecanorreceptora, além de outras. Os exercícios de extensão devem ser iniciados na posição em decúbito ventral, colocando-se um travesseiro sob a região abdominal para manter a coluna lombar em posição neutra. Progressivamente e de acordo com a tolerância à dor, solicita-se ao doente que retire o travesseiro, assuma a posição de extensão da coluna lombar, apoiando-se sobre os cotovelos fletidos e posteriormente, sobre a palma da mão com os cotovelos bem estendidos. Recomenda-se que os desvios laterais sejam devidamente corrigidos antes do início dos exercícios de extensão lombar. Os doentes devem ser orientados a assumir a posição de extensão da coluna lombar durante o ortostatismo várias vezes ao dia. Em alguns casos, recomenda-se o uso de suporte lombar que mantém a extensão lombar durante o sono e na posição sentada. Os exercícios de extensão lombar estão contraindicados quando há piora da sintomatologia dolorosa lombar ou radicular durante a sua realização, na presença de hérnias discais volumosas e de sinais de déficits motores e sensitivos bilaterais.

O fundamento teórico para a eficácia dos clássicos exercícios de flexão de Williams é a redução das forças de compressão sobre as articulações zigapofisárias, o alongamento dos flexores do quadril e extensores lombares, o fortalecimento dos músculos abdominais e glúteos, reduzindo as forças compressivas na região posterior do disco e, por possibilitar a abertura do forame intervertebral, devem ser evitados nos casos de agravamento dos sintomas durante a sua realização. Exercícios de báscula da bacia também podem ser orientados para reduzir a sobrecarga sobre as articulações zigapofisárias e auxiliar a percepção pélvica.

A avaliação clínica possibilita a detecção de deficiências específicas dos músculos envolvidos nos distúrbios

posturais. Os principais músculos acometidos são os abdominais superior e inferior, o psoas, os glúteos e os paravertebrais.

Dessa maneira, a deficiência dos músculos extensores do tronco deve ser considerada no planejamento dos programas de reabilitação de doentes com lombalgia crônica. Quando presente, exercícios específicos para o fortalecimento desses músculos devem ser incluídos. Os exercícios de extensão devem ser evitados quando gravam os sintomas dolorosos de doentes com o diagnóstico de estenose do canal medular, espondilolistese ou escoliose moderada.

A avaliação ultrassonográfica do diâmetro transverso dos músculos multífidos evidencia que a sua atrofia geralmente é encontrada no primeiro episódio agudo de lombalgia de origem mecânica. Esse estudo mostra diminuição dessa atrofia nos doentes que realizam exercícios específicos e supervisionados para fortalecer esses músculos depois de dez semanas. Persistência da atrofia é observada no grupo que é tratado convencionalmente e a atrofia dos músculos multífidos decorrente da lombalgia mecânica não apresenta remissão espontânea, podendo ser responsável pela recidiva em uma grande porcentagem dos casos. Portanto, exercícios específicos para a recuperação desses músculos devem ser prescritos no tratamento desses doentes.

Outros estudos descrevem reversão da atrofia dos músculos paravertebrais em doentes com lombalgia mecânica depois de um treinamento específico. O suporte muscular posterior da coluna pode ser fortalecido por meio de exercícios isométricos breves. Outras abordagens propostas na literatura englobam exercícios isométricos em ângulos múltiplos de flexão do tronco usando equipamentos e o treinamento isométrico por meio de eletromiografia de superfície.

O treinamento isocinético demonstra ser a abordagem mais eficaz para a recuperação funcional de lombalgias crônicas quando comparada com modalidades físicas, escola de coluna e exercícios convencionais. O grupo treinado em equipamento isocinético apresenta menor recidiva e maiores índices de retorno ao trabalho em um acompanhamento de 5 anos.

A prevenção da recorrência da dor lombar é importante em qualquer programa terapêutico. A escola de coluna é um programa educacional de orientação em grupo aos doentes que tem por finalidade o melhor esclarecimento sobre a doença e a sua relação com o aumento da sobrecarga mecânica sobre a coluna por meio de orientações quanto à ergonomia, hábitos alimentares, fatores emocionais, exercícios domiciliares, esporte e lazer. São enfatizados os conhecimentos básicos de anatomia, das principais patologias que podem acometer a coluna e dos fatores biomecânicos e psicológicos envolvidos na gênese da dor, assim como técnicas de como ele mesmo pode se autobeneficiar, evitando o desencadeamento e a perpetuação de crises dolorosas. Posturas corretas e incorretas nas diversas atividades de vida diária e prática e algumas medidas que minimizam a sobrecarga sobre a coluna são insistentemente orientadas. A simples orientação para a realização de exercícios terapêuticos em nível domiciliar não parece trazer benefícios se não forem efetivamente realizados, sugerindo a necessidade de avaliações e supervisão periódicas.

Apesar de não trazerem benefícios a curto prazo, programas educacionais na forma de folhetos informativos e fitas de vídeo mostraram-se eficazes no acompanhamento a longo prazo, de 1 ano. Provavelmente devido ao tempo necessário para que as informações obtidas sejam incorporadas aos hábitos dos doentes.

Revisão crítica e atualizada da literatura apresentou fortes evidências de que os exercícios terapêuticos, a terapia comportamental e os programas de tratamento multidisciplinares são as opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento da lombalgia crônica inespecífica. O *biofeedback*, as injeções facetárias e a tração vertebral provavelmente são ineficazes para esses doentes. Até o presente momento, a falta de estudos científicos adequados e os resultados contraditórios da literatura não possibilitam conclusões sólidas quanto às demais modalidades terapêuticas. É provável que os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteroides, as escolas de coluna no ambiente de trabalho e a massagem associada a programas educativos e aos exercícios terapêuticos podem ser benéficas para esses doentes.

Osteoartrose

O maior impacto funcional decorrente da osteoartrose é o comprometimento de articulações que suportam o peso corporal.[1] Essas causam dor e limitam a mobilidade articular. A osteoartrose da coluna vertebral também causa repercussões funcionais. Nas mãos, não há grande comprometimento da capacidade de realizar atividades de vida diária, exceto quando há trabalho manual repetitivo. Cerca de 26% dos pacientes com osteoartrose grave

trabalham em tempo integral, apesar de 44% desses pacientes apresentarem sintomas de modo constante.

A avaliação funcional busca deficiências biomecânicas relacionadas com o desempenho articular e o seu impacto no conforto e na independência dos doentes.[1] É importante ter em mente que alterações radiológicas decorrentes de osteoartrose podem estar presentes em doentes assintomáticos.[1] Assim sendo, a correlação dos exames de imagem com a condição clínica sempre deve ser estabelecida.

Os objetivos do tratamento de reabilitação são a redução da dor, preservar e restaurar a ADM e a força muscular, reduzir a sobrecarga e preservar o alinhamento articular, bem como prevenir e diminuir as contraturas.[1]

A proteção articular pode ser obtida por meio de medidas simples, como evitar a mesma posição durante período prolongado, manter a ADM, a força muscular e o bom alinhamento articular, reduzir a dor e a sobrecarga articular, evitar o desuso articular em condições dolorosas, uso de adaptações, se necessário, e modificação das tarefas para o melhor desempenho articular.[1]

No quadril, por exemplo, é importante que haja pelo menos 20 a 30º de flexão para a deambulação normal. Na osteoartrose do quadril pode haver perda de movimentos articulares em todos os planos. A fraqueza muscular dos abdutores e extensores do quadril associa-se à contratura dos músculos adutores. A manutenção da extensão do quadril pode ser realizada assumindo-se a posição em decúbito ventral, durante 30 a 40 min, 2 vezes/dia.[1] O fortalecimento muscular, de forma isométrica, deve enfatizar os músculos abdutores e extensores do quadril.[1]

Considerações finais

A maioria das modalidades de medicina física influencia, de forma direta ou indireta, as estruturas do aparelho locomotor. De modo geral, os efeitos fisiológicos e as indicações de cada modalidade são semelhantes. Para fazer a melhor escolha quanto aos métodos a serem utilizados, devem-se levar em consideração as contraindicações relevantes, as precauções e os riscos de cada modalidade e equipamento, correlacionando-as aos possíveis benefícios evidenciados pela clínica e pela melhor evidência científica disponível.

Capítulo 118

Papel do Repouso, Posicionamento e Exercício no Tratamento da Dor de Origem Osteoarticular

Julia Maria D'Andrea Greve

Introdução

As dores articulares e periarticulares são uma das causas mais frequentes de incapacidade funcional em pacientes adultos, com as consequentes incapacidades para atividade de locomoção e da vida diária, laborativa e esportiva. Muitas são as etiologias, dentre as quais de destacam: alterações degenerativas e inflamatórias das articulações, cartilagem, cápsula articular, sinóvia, tendões, ligamentos e bursas.

Dentre as causas mais frequentes de dores articulares, destacam-se as osteoartrites (OA), condição que afeta as articulações sinoviais e a cartilagem articular. Pode estar relacionada com fatores mecânicos e inflamatórios e com o envelhecimento biológico; OA é mais frequente na sexta/sétima décadas de vida.

A OA caracteriza-se pela perda da estrutura da cartilagem articular. São observadas microfraturas, cistos e esclerose no osso subcondral e desenvolvimento de osteófitos nas margens articulares, que se associam ao quadro clínico de dor e rigidez articular. As alterações inflamatórias e enzimas proteolíticas têm um importante papel na manutenção do quadro doloroso e destruição da cartilagem. A associação das alterações degenerativas ao processo inflamatório é responsável pelo quadro clínico da OA. Outras causas de dores articulares são lesões traumáticas e a doença reumatoide, que também causam modificações nas estruturas da articulação. As dores que provêm das estruturas periarticulares também têm etiologias variadas, dentre as quais se destacam as degenerativas e traumáticas associadas a processos inflamatórios.

A dor articular leva a grande perda da função muscular por atrofia e inibição da propriocepção. O imobilismo reduz os números de receptores sensitivos dos tendões, ligamentos e músculos (fuso muscular). A incapacidade causada pelo imobilismo é progressiva e afeta a realização das atividades diárias, locomoção, esporte e trabalho. Cabe à medicina de reabilitação promover a melhora da dor, diminuir o período de repouso e prevenir maiores perdas funcionais. Cada momento da evolução clínica exige um tipo de abordagem terapêutica:

- Fase aguda: analgesia e diminuição do processo inflamatório, regeneração, cicatrização das estruturas comprometidas, obtidas pelo repouso (imobilização)
- Fase subaguda: manutenção da função articular – prevenir as deformidades secundárias pelo posicionamento adequado das articulações e do membro comprometido e evitar perda de amplitude de movimento por meio da movimentação passiva suave e contrações isométricas, sem sobrecarga articular
- Fase de recuperação: reabilitação da força muscular e função muscular – introduzir programas gradativos de atividade física para ganho de força muscular, resistência e propriocepção.

Bases anatômicas e fisiológicas das dores musculoesqueléticas

Inervação articular

Wyke refere que as articulações sinoviais são inervadas por dois tipos de nervos primários e acessórios.[1] Os primários são ramificações dos nervos periféricos, que passam através da cápsula articular junto com os vasos

sanguíneos. Alguns desses nervos terminam no periósteo próximo à cápsula articular. Os nervos acessórios provêm dos nervos intramusculares e chegam à articulação pela bainha musculotendínea.

Os receptores não corpusculares de terminações livres são responsáveis pela sensação dolorosa na articulação e são receptores amielínicos que se distribuem em arranjos plexiformes intersticiais e perivasculares ou em terminações livres na cápsula fibrosa, coxins gordurosos e bainha adventícia dos vasos que suprem os tecidos articulares. São estimulados por pressão capsular/ligamentar ou por estimulação química: ácido láctico, histamina, cininas e prostaglandinas advindas das células dos tecidos isquêmicos, inflamados ou traumatizados. A dor articular é causada por fatores mecânicos, químicos ou pela associação de ambos.[1]

Tipos de receptores

- Nociceptores específicos para dor: na superfície cutânea e mucosa e vísceras; são primitivos e constituem-se de terminações livres
- Termonociceptores: informa estímulos térmicos
- Mecanoceptores: informam estímulos mecânicos (proprioceptores e nociceptores)
- Receptores polimodais: estímulos mecânicos, térmicos e químicos (todos os tipos de estímulos).

O estímulo dos *nociceptores* é feito a partir da liberação dos neuromoduladores, quando ocorre uma lesão tecidual. Essas substâncias são algógenas quando liberadas no espaço extracelular. São elas: histamina, bradicininas, ácido araquidônico, íon H^+, substância P. É importante entender que todos os estímulos podem ser dolorosos, dependendo da sua intensidade e duração.

Fibras de condução dolorosa

Os nociceptores estimulam as fibras nervosas periféricas (Figura 118.1), que levam o estímulo doloroso até a medula espinal. Essas fibras podem ser mielínicas e amielínicas. As fibras amielínicas C são de condução lenta. As fibras A-D (delta) finas são de condução rápida e as fibras A-b (beta) são mais grossas, mais mielinizadas e têm condução mais lenta.

- Vias ascendentes de condução dolorosa:
  - Feixe espinotalâmico lateral: formado pelas fibras A-D que cruzam a medula no mesmo nível de entrada e formam o feixe espinotalâmico lateral que vai até a região talâmica posterolateral e se projeta no córtex somatossensorial (lobo parietal). Esta é a área discriminativa da sensibilidade dolorosa
  - Feixe paleoespinotalâmico: formado pelas fibras C, que entram no corno posterior e, sem cruzar a medula (mesmo lado da entrada), formam o feixe paleoespinotalâmico que se dirige aos núcleos intralaminares do tálamo, conectam-se ao sistema límbico e projetam-se difusamente no córtex pré-frontal. Essa área é responsável pelas alterações emocionais da dor
  - Feixe espinorreticular: formado na medula cervical; vai até o núcleo gigantocelular e formação reticular do tronco cerebral e depois para o tálamo. É a via responsável pelo despertar e pelas manifestações emocionais, afetivas, neurovegetativas e endócrinas da dor
  - Feixe espinocervical: formado na medula cervical e via até região ventrobasal do tálamo, formação reticular e diencéfalo. Está relacionado com os fenômenos discriminativos da dor
  - Feixe espinomesencefálico: formado na medula cervical (regiões superiores) e vai até a formação reticular (núcleo cinzento da substância cinzenta periaquedutal); responde pela modulação da dor e respostas aversivas e neurovegetativas da dor
- Vias descendentes de condução dolorosa:
  - Sistemas cortical e diencefálico
  - Sistema mesencefálico: substâncias cinzentas periaquedutal (PAG) e periventriculogenicular (PVG)
  - Medula rostral: núcleo magno da rafe (NMR) que recebe estímulos da PAG e envia fibras serotoninérgicas (liberam serotonina) e adrenérgicas (epinefrina) através do funículo dorsolateral para o corno posterior
  - Corno posterior da medula: recebe axônios do NMR, fibras serotoninérgicas e terminam nos neurônios nociceptivos das lâminas I, II e V.

Modulação da dor

A aferência da dor é muito poderosa e numerosa e há necessidade de um sistema modulador e inibidor ativo para possibilitar que todas as atividades diárias sejam feitas de maneira adequada, sem que desencadeiem estímulos dolorosos, principalmente pela função múltipla dos receptores. A modulação da dor é efetuada em diversos níveis:

- Periférica: feita por substâncias que bloqueiam a atividade das substâncias algogênicas e diminuem o processo inflamatório associado. Esta é a ação dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
- Central: na medula espinal através dos neurônios nociceptivos situados nas lâminas I e V do corno posterior e que recebem informações pelas fibras C amielínicas finas
- Central: na medula espinal através dos neurônios de variação dinâmica ampla, que ficam na lâmina V e recebem estímulos cutâneos musculares, de subcutâneo e vísceras
- Modulação por meio dos opioides endógenos: que ocorre na substância gelatinosa da camada II do corno posterior da medula espinal; esta é a principal área de formação dos opioides endógenos (endorfinas).

A *ação medicamentosa* contra a dor e inflamação pode ser visualizada na Figura 118.1, na qual se percebe que o mecanismo causal da dor, que é a lesão tecidual e inflamação, precisa ser energicamente tratado para que os estímulos dolorosos sejam atenuados e possibilitem a introdução de exercícios.

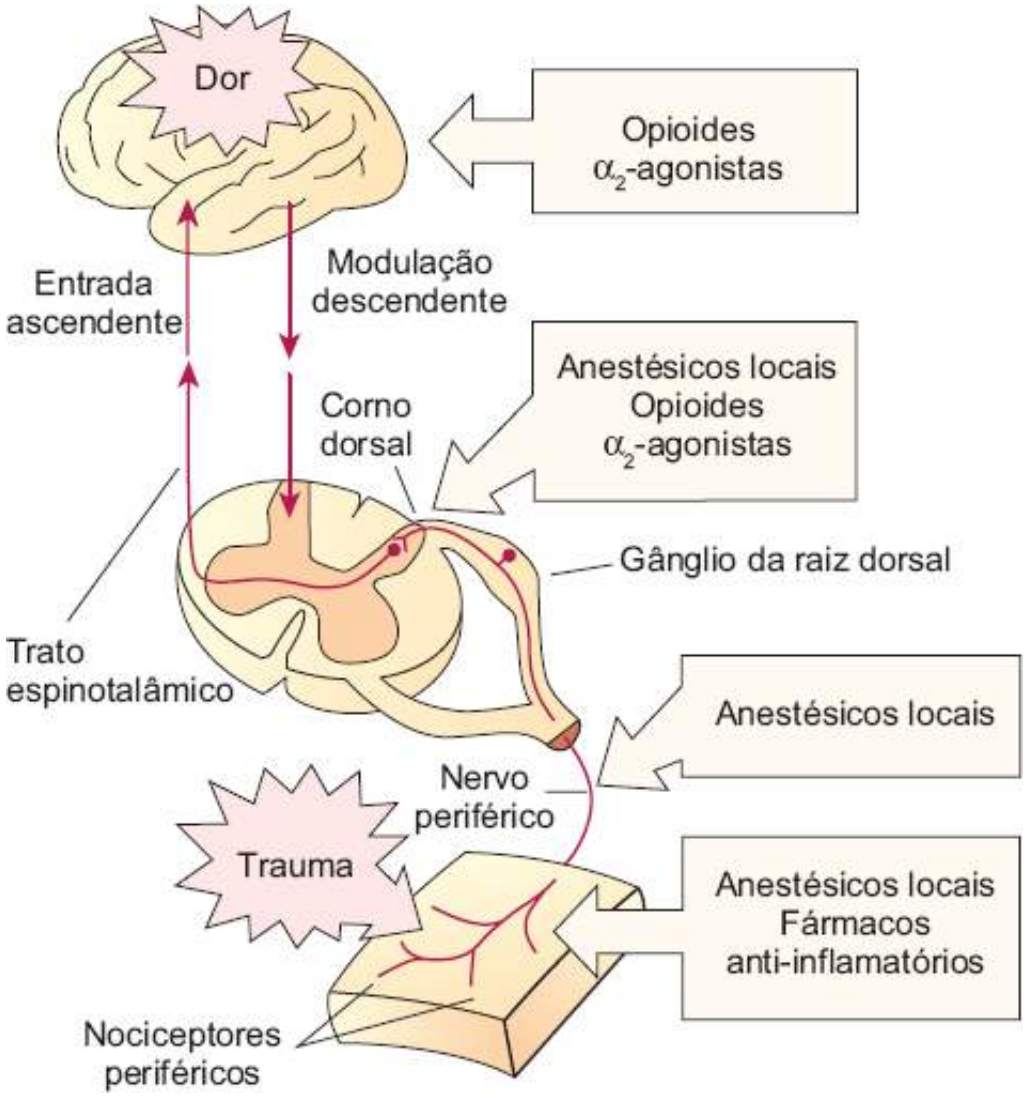

Figura 118.1 Vias nervosas condutoras do estímulo doloroso.

Etiopatogenia da dor aguda

A dor aguda é causada por uma lesão tecidual e está relacionada diretamente com a manutenção da integridade física do indivíduo. A correlação entre a dor e os achados radiológicos carece de mais informações e apenas 50% dos pacientes com alterações radiológicas graves apresentam sintomatologia dolorosa. A dor tem, muitas vezes,

baixa expressão anatômica, o que possibilita a mobilização precoce das estruturas comprometidas, sendo os exercícios parte significativa do tratamento da dor. O imobilismo é um fator importante na manutenção da dor e na gênese da dor crônica, caracterizada pela perda da capacidade de modulação (supressão da dor).

Os principais estímulos dolorosos das estruturas musculoesqueléticas (articular ou periarticular) são:

- Mecânicos: aumento de pressão, tração, tensão e destruição tecidual
- Químicos: produção de substâncias algogênicas: cininas e prostaglandinas.

As estruturas que podem causar dor são:

- Osso: aumento da pressão intramedular e destruição do tecido subcondral
- Periósteo: elevação causada pelos osteófitos
- Sinovial: pressão ou irritação química vascular (coxins gordurosos)
- Capsulares: estiramento e tração do tecido espessado e fibrótico
- Estruturas periarticulares: instabilidades e sobrecarga mecânica ligamentos, tendões e bursas
- Músculos: contratura reflexa e sobrecargas.

A ruptura dos vasos subcondrais e a hemorragia dentro da cavidade articular, os fragmentos teciduais, a deposição de cristais favorecem o desenvolvimento das reações inflamatórias e consequentemente causam dor. A correlação entre dor e sinais inflamatórios (rubor, calor, edema, diminuição da função e rigidez) foi evidenciada anatômica e clinicamente sendo, provavelmente, a causa de dor mais comum na OA.[2-4]

A dor óssea, imputada ao processo de microfraturas subcondrais e remodelação e formação de osteófitos, nem sempre é observada; o papel desses fenômenos na geração de dor não é muito claro.[2] A dor pode ser causada pelo aumento da pressão intraóssea causado por estase venosa local.

A dor periarticular pode ser relacionada com a instabilidade, principalmente nas articulações de carga, por excessivo estiramento das estruturas ligamentares, tendinosas e bursas, principalmente em suas inserções ósseas. As alterações da mecânica normal do movimento articular relacionadas com as instabilidades pela perda da capacidade estabilizadora dos tendões e ligamentos também podem causar dor. A dor aparece durante a realização do movimento articular e está associada a diminuição da potência muscular e amplitude de movimento. As alterações inflamatórias intrínsecas das estruturas periarticulares, principalmente tendões, bursas e ligamentos também podem ser o fator causal da dor.[2]

As articulações de carga (quadril, joelho, tornozelo e pé) são mais suscetíveis a processos de osteoartrose que comprometem a cartilagem articular. As articulações de movimento direcional (ombro, cotovelo, punho) são mais acometidas nas estruturas periarticulares. As pequenas articulações do carpo e mãos também são, geralmente, acometidas por alterações articulares do tipo osteoartrose. A maioria dos estudiosos concorda que a dor articular é multifatorial e por esse motivo a abordagem terapêutica deve também ser diferenciada.[5–7]

Repouso | Imobilismo

A dualidade entre repouso e mobilização faz parte dos desafios no tratamento das doenças reumáticas e traumatismos do aparelho locomotor. O repouso é necessário para que as estruturas comprometidas se recuperem e cicatrizem, porém deve ser utilizado com parcimônia para que se minimizem os efeitos deletérios da imobilização prolongada.

Videman refere que a dor articular e o imobilismo são grandes causadores de incapacidade do ser humano e afirma que a ação preventiva é deficiente, pois ainda não estão bem esclarecidos os mecanismos fisiopatológicos da doença degenerativa articular: fator etiológico mecânico ou inflamatório; a cadeia de eventos patogênicos e as modificações teciduais; falha da metodologia de avaliação do grau dessas modificações.[8] Conclui, porém, que o estado dos tecidos periarticulares deve ter particular importância no grau de incapacidade residual de cada paciente.

Fisiopatologia da imobilização e correlações a dor articular

Videman refere que a imobilização do joelho em extensão (experimental) produz alterações cartilaginosas artríticas, progressivas e irreversíveis e relaciona tais modificações à compressão entre as superfícies articulares.[8]

Essa força de compressão aumenta progressivamente e pode ser três vezes maior após 4 semanas de imobilização. O autor relaciona o aumento das forças de compressão com o espessamento das partes moles periarticulares e incremento de síntese colágena e de proteoglicanos. Esse aumento é expresso, histologicamente, pela ampliação do conteúdo de tecido fibrótico. Booth *et al.* concordam com essas afirmações, relacionando a imobilização relativa da OA com as alterações secundárias das estruturas articulares e periarticulares.[9,10]

As alterações bioquímicas da matriz do tecido conjuntivo decorrentes da imobilização encontrada são: diminuição do conteúdo aquoso, diminuição da quantidade total de proteoglicanos, aumento da síntese e degradação do colágeno com diminuição na massa total e aumento de alguns tipos de ligação cruzada do colágeno.[11] A falta de atividade causa proliferação de tecido fibrogorduroso dentro do espaço articular, adesão entre as superfícies sinoviais, aderência de tecido fibrogorduroso à cartilagem articular, atrofia e *ulceração* da cartilagem, desorganização celular e fibrilar dos ligamentos com enfraquecimento no local de inserção. Diminuição da capacidade de absorção de energia no complexo osso-ligamento-osso.[11] Videman refere que durante um processo de imobilização o tecido conjuntivo reage adaptando-se às modificações produzidas, encurtando a distância funcional entre sua origem e inserção.[8] Este fenômeno ocorre em cápsula articular, ligamentos, tendões e músculos.

As alterações cartilaginosas relacionadas com o processo degenerativo e a imobilização são bastante semelhantes, deduzindo-se que a imobilização relativa de uma articulação também possa agravar um quadro preexistente. Não é incomum a piora funcional de pacientes portadores de osteoartrose após um período de imobilização, não relacionado com a doença, ou mesmo a imobilização, servindo como mecanismo desencadeante da doença.

As alterações musculares relacionadas com a OA podem ocorrer em variadas intensidades, porém a correlação entre as alterações articulares e hipotrofia são muito evidentes. Hunter (1835) e Brown-Séquard (1860), no século 19, descreveram a associação entre disfunções articulares e inibição da atividade muscular, que consideravam de origem reflexa.

Andrade *et al.*, em trabalho clínico, demonstram o enfraquecimento do quadríceps com a distensão progressiva da cápsula articular. Os mesmos autores sugerem que a dor, a atrofia e as deformidades articulares podem servir como fatores inibidores da atividade reflexa.[12] Wilson Jr. e Mayer referem que a presença de efusão articular, mesmo em pequena quantidade, é um potente mecanismo inibitório da atividade muscular reflexa daquela articulação.[13] A diminuição da atividade muscular reflexa causa hipotrofia e fraqueza precocemente, com os consequentes prejuízos mecânicos associados. A dor também inibe a atividade muscular reflexa, causando hipotrofia e fraqueza muscular. A maioria dos autores concorda que o processo doloroso é prévio ao quadro de fraqueza muscular.[5,14]

Booth refere que a força muscular declina rapidamente durante a imobilização de um membro por diminuição do tamanho do músculo e da tensão por unidade de área transversa do músculo.[9] A grande perda absoluta de massa muscular ocorre no início do processo de hipotrofia. O mesmo autor conclui que os músculos apresentam baixos níveis de glicogênio e adenosina trifosfato (ATP), com uma rápida depleção dessas substâncias durante a atividade. Ocorre aumento de lactatos e diminuição da capacidade oxidativa de ácidos graxos durante a atividade.

Perry afirma que as contraturas decorrentes das imobilizações, referidas historicamente desde Hipócrates, são causas de graves incapacidades funcionais secundárias, pelo excessivo tempo de inatividade e incorreto posicionamento das articulações nesse período.[15] A tendência das articulações a assumir uma posição de deformidade é uma reação fisiológica, principalmente quando ocorre aumento da pressão intra-articular. Algumas posições articulares propiciam diminuição da pressão intra-articular, como por exemplo: flexão de 30 a 45º no joelho e quadril e flexão plantar de 15º, diminuindo a sensação dolorosa.

Cinesioterapia

Bases fisiológicas dos exercícios terapêuticos

As alterações clínicas devem ser cuidadosamente avaliadas antes da prescrição dos exercícios. Wilson Jr. e Mayer referem que o uso adequado dos recursos cinesioterápicos requer o perfeito conhecimento dos diferentes tipos de exercícios e seus efeitos fisiológicos.[13] Os exercícios terapêuticos podem ser divididos em dois grupos: não resistidos e resistidos, de acordo com a maneira de realização.[10,16]

Os exercícios sem resistência mantêm ou aumentam a amplitude de movimento articular. Podem ser realizados passivamente, por meio do fisioterapeuta, ou ativamente, com ou sem ajuda do terapeuta.[10,16]

Os exercícios resistidos podem ser isotônicos, isométricos ou isocinéticos.[10,16] Algumas considerações sobre as variações anatômicas, funcionais e bioquímicas dos músculos devem ser levadas em conta no momento da prescrição do tipo de exercício de fortalecimento.

Joynt afirma que a força muscular é diretamente proporcional à área de secção transversal do músculo.[17] O deslocamento ou movimento articular está relacionado com as características anatômicas de inserção e distribuição das fibras de cada músculo. Nos músculos penados, as fibras musculares são orientadas obliquamente com relação às conexões tendinosas. Devido à quantidade de fibras musculares encontradas na secção transversal, a potência muscular desse tipo de músculo é grande. A relação entre o grau de encurtamento muscular e o deslocamento, porém, não mantém essa proporção. O encurtamento muscular é maior que o encurtamento tendinoso e o grau de deslocamento depende do ângulo articular inicial. Nos músculos que têm suas fibras dispostas paralelamente o deslocamento pode ser rápido e mais eficiente, porém com menor força.

As fibras musculares têm diferentes comportamentos, de acordo com metabolismo predominante em cada uma: enzimas oxidativas, enzimas glicolíticas e atividade de ATPase.[13,17] Na presença de enzimas oxidativas, o metabolismo predominante é aeróbico e na presença de enzimas glicolíticas é anaeróbico.[10,16] A atividade da ATPase está relacionada com a velocidade de contração muscular da fibra. A alta atividade da enzima está presente nas chamadas fibras de contração rápida e a baixa atividade da enzima está relacionada com as fibras de contração lenta. Bioquimicamente, a alta ou baixa atividade da ATPase está relacionada com o tipo e número de cadeias leves ou pesadas na molécula de miosina. As fibras de contração rápida têm um sistema reticuloendoplasmático bem desenvolvido, pela necessidade da rápida reposição do cálcio.[10,16–18]

Joynt classifica as fibras musculares em:[17]

- Fibras tipo I: alta atividade oxidativa e baixa atividade de ATPase. São fibras de contração lenta, porém resistentes à fadiga
- Fibras tipo IIB: alta atividade glicolítica e alta atividade de ATPase. São fibras de contração rápida e metabolismo anaeróbico e baixa resistência à fadiga
- Fibras tipo IIA: alta atividade glicolítica e oxidativa e de ATPase. Essas fibras são de contração rápida e relativamente resistentes à fadiga.

Nos músculos humanos, a mistura dos três tipos é o padrão mais encontrado, porém, em alguns indivíduos, pode haver predominância de um dos tipos, predispondo-o a algum tipo de atividade física, que lhe seja metabolicamente mais fácil.[16,19-21] Estas propriedades são estabelecidas de acordo com a inervação da fibra muscular e podem ser modificadas em situações de denervação – reinervação ou inervação cruzada.[22]

Os exercícios isométricos promovem a contração muscular máxima contra uma resistência imóvel, porém não ocorre movimento articular. Os exercícios isométricos com contração máxima são muito eficientes para melhora de força e hipertrofia muscular. Esse tipo de exercício está relacionado com o número de unidades motoras ativas e a frequência dos disparos: a força máxima é obtida quando a contração muscular ocorre em bloco, em uma contração tetânica. É particularmente útil nas osteoartroses, pois pode-se obter uma atividade muscular capaz de produzir hipertrofia e fortalecimento, com pouca movimentação articular e baixo índice de estresse mecânico sobre a cartilagem lesada.[10,16,17]

Os exercícios isotônicos de fortalecimento são os exercícios ativos realizados contra uma resistência, na amplitude articular total ou parcial. O nome *isotônico* não é apropriado, pois o *tônus* varia durante o movimento em relação ao braço de alavanca e peso suportado. O exercício isotônico é expresso pelo número de repetições máximas conseguidas pelo paciente. Pode ser realizado de maneira concêntrica, durante o encurtamento muscular ou excêntrica durante o alongamento muscular. Pode ser muito útil na reabilitação funcional da osteoartrose.[17,23]

Os exercícios isocinéticos de fortalecimento são aqueles que buscam o torque máximo em uma determinada velocidade. Esses exercícios só podem ser realizados em equipamentos isocinéticos. São particularmente úteis, sobretudo pela possibilidade de se dosar de forma objetiva a quantidade do exercício, medir o torque muscular e o equilíbrio da atividade muscular agonista-antagonista.

Todos os tipos de fibras musculares (tipos I e IIA e IIB) se modificam com os exercícios de fortalecimento,

mostrando sinais de hipertrofia, relacionado com o aumento do diâmetro da fibra. A especificidade do treinamento pode favorecer o desenvolvimento maior das fibras de contração lenta ou rápida, porém ainda não está claro se essas diferenças são características intrínsecas do indivíduo.[17,23,24]

Outra característica do músculo é a resistência muscular, definida como a capacidade de produzir trabalho ao longo do tempo ou a persistência do esforço. A resistência muscular pode ser medida de várias maneiras: resistências anaeróbica, aeróbica, em atividades isotônicas, isocinéticas ou isométricas. A relação entre força e resistência muscular é hiperbólica: com baixos níveis de força (menos de 15% do máximo) a resistência poderia ser, teoricamente, infinita.[17]

Golnick realizou estudos em músculos humanos de homens treinados em atividades de resistência (maratonistas, ciclistas, nadadores), de força (levantadores de peso) e não treinados, por meio de análises químicas e histoquímicas de amostras coletadas por biopsia com agulha, dos músculos mais utilizados nas atividades.[24] Os resultados mostram que os indivíduos treinados aerobicamente em atividades repetidas de resistência com baixa carga têm uma alta porcentagem de fibras de contração lenta. A atividade aeróbica do músculo, medida pela atividade da enzima succinildesidrogenase (SDH), está muito aumentada. Esse aumento era particularmente observado nos músculos mais solicitados durante o treinamento. Nos indivíduos treinados anaerobicamente, em atividades de força com poucas repetições, as fibras do tipo contração rápida (tipo II) predominam, porém, em alguns indivíduos havia uma mescla dos dois tipos de contração rápida e lenta contração isométrica. Nos indivíduos não treinados havia um mosaico de fibras, com padrões diferentes dos dois tipos de indivíduos treinados. Golnick (1973), em estudo posterior, mostra que o padrão de distribuição de fibras pode se modificar quando se realiza um treinamento específico de uma atividade aeróbica ou anaeróbica. Esse fato ainda é controverso, porém existem evidências de que a modificação do padrão de distribuição dos tipos de fibras pode ocorrer dependendo do treinamento.

Outro fenômeno relacionado com a atividade muscular, importante na prescrição dos exercícios, é a fadiga. Ela pode ocorrer em vários níveis do sistema motor: fadiga do sistema nervoso central por falta de motivação ou sensação de dor; na junção neuromuscular, em altos níveis de estimulação ou em patologias; diminuição da velocidade de condução da fibra muscular (controvertido); diminuição da capacidade contrátil da fibra muscular por falência metabólica.[21] O último mecanismo é o mais importante no fenômeno da fadiga e está relacionado com a falência metabólica do músculo. A depleção de ATP e fosfatos de creatina leva o organismo a usar as reservas energéticas: glicogênio, carboidratos, gorduras e proteínas.[17] A exaustão das reservas e de seus substratos, a exaustão da atividade enzimática, a produção de catabólitos e calor também estão implicadas no mecanismo da fadiga. A contração isométrica maior que 60 a 70% da máxima pode causar interrupção da circulação local, impedindo a produção aeróbica de energia e levando muito rapidamente à fadiga.[25,26]

O aprendizado motor também é um importante fator na prescrição dos exercícios terapêuticos. Consiste na comparação de uma atividade motora realizada com padrões sensitivos preexistentes, armazenados corticalmente em forma de engramas sensitivos. No estabelecimento de um novo padrão de atividade motora, o primeiro passo é criar ou trazer para o uso um engrama sensitivo. A entrada dos dados para a nova atividade motora é sensitiva: visual, auditiva, tátil etc. A passagem da fase *engrama sensitivo* para atividade motora utiliza áreas corticais, subcorticais e vias motoras existentes previamente, adaptadas às novas exigências. A comparação com o modelo sensitivo preexistente se torna progressivamente menor, com o aperfeiçoamento da atividade. Assim cria-se uma imagem que fica gravada nos centros nervosos (engrama motor) e as vias estabelecidas.[17]

Prescrição dos exercícios

Na prescrição de um programa de exercícios, alguns dados são importantes: grau e tipo de incapacidade, local de comprometimento, tempo de evolução, nível de atividade e capacidade de compreensão e colaboração no desenvolvimento do programa.[10,16,17]

Fase aguda

Nessa fase deve-se fazer o adequado posicionamento das articulações comprometidas, com repouso articular obrigatório, além da instituição de terapêutica adequada: medicamentosa e física. Seguem-se os exercícios passivos e ativos para manutenção da amplitude articular, e as atividades de força e resistência muscular, que causam sobrecarga mecânica na articulação e não têm efeito terapêutico pela presença de fatores inibidores da atividade

reflexa muscular, são evitadas.[10]

Fase de reabilitação

O programa básico de cinesioterapia consiste em exercícios de fortalecimento e resistência muscular e atividade aeróbica geral de condicionamento cardiorrespiratório. O exercício de fortalecimento mais adequado para se iniciar o programa é o isométrico, com contrações progressivamente mais fortes, distribuídas ao longo do dia. Os exercícios isométricos são muito úteis para joelhos, quadris e tornozelos e as musculaturas cervical, abdominal, glútea e paravertebral. Os riscos de sobrecarga mecânica na articulação são mínimos, quando corretamente realizados. São descritos potenciais riscos cardíacos em pacientes coronariopatas, porém a isometria localizada com ritmo respiratório adequado reduz ao mínimo esse risco. Com a evolução do paciente são introduzidos os exercícios isotônicos e isocinéticos com carga progressiva. Os princípios que regem a prescrição desses exercícios estão relacionados com a mecânica articular e evitar fadiga muscular.[10]

A terceira fase do programa de reabilitação são os exercícios de resistência muscular: atividades repetidas de baixa carga. A escolha do tipo de atividade aeróbica a ser realizada pelo paciente dependerá do local e grau de comprometimento articular.

A reeducação motora com a criação de novos engramas sensitivos, procurando-se atuar sobre o esquema corporal, por meio de técnicas específicas de reeducação postural, pode complementar o programa de reabilitação.

Capítulo 119

Indicações Cirúrgicas em Doenças Reumatológicas

Eduardo de Souza Meirelles e Tarcísio E. P. de Barros Filho

Introdução

Apesar do grande avanço contemporâneo da eficácia e segurança do tratamento farmacológico das principais doenças reumatológicas, ainda há pacientes reumáticos que frequentemente apresentam indicações precípuas de procedimentos cirúrgicos em razão da gravidade do comprometimento articular em uma ou mais articulações.

A gravidade desse acometimento articular pode estar relacionada com fatores como diagnóstico tardio da doença reumatológica de base, com o consequente atraso ou mesmo ausência de tratamentos farmacológico e fisioterápico precoces e específicos para aquela determinada artropatia reumática, além da gravidade intrínseca da patologia, que pode ser diferente não apenas entre diversas artropatias reumáticas, como também entre diversos indivíduos acometidos pela mesma doença reumatológica.

As principais características das doenças reumatológicas são a *cronicidade* dos seus principais sinais e sintomas, como dor e inflamação crônicas, a variação da intensidade da *atividade clínica* inflamatória articular crônica e a *gravidade* do seu acometimento articular, muitas vezes associada a incapacidade física e impotência funcional.

A dor intensa medida por escalas visuais analógicas, não aliviada por outros tratamentos, é a indicação mais frequente de cirurgia em doenças reumatológicas. A perda de função articular medida por escalas e questionários para avaliar a capacidade funcional física é uma indicação menos comum para o tratamento cirúrgico, porque a restauração da função em geral é menos previsível que o alívio da dor.[1,2]

Para alguns pacientes, é possível que a possibilidade de correção estética de uma deformidade articular visível represente um importante fator na opção pela cirurgia. A perda de qualidade de vida, avaliada por questionários que levam em conta não apenas a incapacidade física, como também o impacto psicológico e social provocado pela artropatia reumática, pode subsidiar a indicação cirúrgica.

As cirurgias ortopédicas em doenças reumatológicas são frequentemente realizadas em articulações apendiculares ou periféricas dos membros superiores e inferiores do que em articulações centrais ou axiais da bacia e da coluna vertebral.

As principais artropatias reumáticas que costumam apresentar indicações para cirurgias ortopédicas são osteoartrose ou osteoartrite, artrite reumatoide do adulto, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite gotosa crônica.

Em um trabalho retrospectivo em nosso meio, Schwartsmann encontrou artropatias reumáticas como indicação para artroplastia total de quadril em 132 (70%) de 156 pacientes consecutivamente operados, conforme detalhado na Tabela 119.1.[3]

Foram 188 artroplastias totais de quadril (ATQ) primárias em 156 pacientes, porque 32 (21%), na sua grande maioria (83%) reumáticos, realizaram ATQ bilateral.

As indicações cirúrgicas, por sua vez, dependem de fatores associados ao paciente, à artropatia reumática presente e a algumas características da articulação afetada.

Embora os tratamentos cirúrgicos das artropatias reumáticas possam obter excelentes resultados, os pacientes operados são expostos a alguns riscos. Potenciais complicações operatórias e perioperatórias incluem sangramento

excessivo, arritmia e parada cardíaca, lesão neurológica ou vascular, infecção, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Complicações tardias são infecção retardada, soltura ou desgaste dos materiais implantados.[1,2]

Tabela 119.1 Distribuição da doença de base em 188 artroplastias totais de quadril primárias.

Doença de base	Frequência (%)
Osteoartrite ou osteoartrose	42
Espondilite anquilosante	17
Artrite reumatoide do adulto e artrite idiopática juvenil	11
Fratura em terço proximal do fêmur	10
Osteonecroses avasculares	9
Displasias de desenvolvimento	4
Sequela de epifisiolistese	3
Outras causas	4

Além disso, mesmo na ausência de complicações, os bons resultados obtidos com os procedimentos cirúrgicos podem se deteriorar com o passar do tempo. Por tais razões, não só os potenciais riscos, bem como os potenciais resultados a curto e longo prazos, devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente a ser operado.

Indivíduos que não apresentem resultados satisfatórios com o tratamento não cirúrgico ou que manifestem artropatia grave e progressiva devem ser avaliados por um cirurgião antes de desenvolverem deformidades, instabilidades articulares, contraturas ou atrofias musculares graves. Postergar a cirurgia até que esses problemas se desenvolvam pode comprometer os resultados e aumentar o risco de complicações peroperatórias.[1,2]

Classificação

As cirurgias ortopédicas nas principais artropatias reumáticas podem ser classificadas de diversas maneiras. Uma classificação proposta as divide em dois grupos menores de cirurgias profiláticas ou reconstrutivas, intermediadas por um grupo grande de cirurgias que poderiam ser consideradas como funcionais, corretivas, reparadoras ou estabilizadoras, além das chamadas cirurgias experimentais, conforme mostrado a seguir:

- Profiláticas: sinovectomia, tenossinovectomia etc.
- Funcionais, corretivas, reparadoras ou estabilizadoras: tenotomia, tenomiotomia, tenorrafia, tenodese, tenoplastia, capsuloplastia, ligamentoplastia, tofectomia, nodulectomia, discectomia, laminectomia, laminotomia, laminoplastia, osteotomia, artroplastia de ressecção, artroplastia de interposição ou de partes moles, artrodese etc.
- Reconstrutivas: artroplastia parcial, total, de interposição etc.
- Experimentais: desbridamento e lavagem articular, técnicas abrasivas ou perfurativas da cartilagem hialina articular, transplante autólogo de condrócitos, mosaicoplastia ou enxerto autólogo osteocondral, aloenxerto osteocondral, distração articular ou artrodiastase etc.

As artroplastias reconstrutivas podem ser totais, quando reconstroem os dois lados da articulação envolvida, parciais, quando o fazem em apenas um dos lados acometidos e de interposição, quando um tecido é colocado entre as superfícies articulares, como no cotovelo, por exemplo.

Tanto o sistema nervoso central (SNC) como o periférico podem ser comprimidos pelo acometimento, respectivamente, das diversas articulações da coluna vertebral ou das articulações periféricas distais. Esse comprometimento pode requerer a descompressão central da medula espinal ou de suas raízes nervosas ou a descompressão ou transposição de nervos periféricos como o mediano, ulnar, tibial posterior etc.

As indicações e opções de procedimentos cirúrgicos, avaliação e preparação pré-operatória, cuidados peroperatórios, complicações e resultados podem variar consideravelmente entre diferentes pacientes artríticos, entre diferentes doenças reumatológicas e entre diferentes articulações afetadas. Portanto, o médico deve considerar

as características únicas de cada paciente, de cada articulação acometida e de cada artropatia reumática.

Fatores associados ao paciente, avaliação e preparação pré-operatória

Como mencionado anteriormente, os fatores individuais relacionados com dor, capacidade funcional e qualidade de vida são de grande importância na indicação cirúrgica. A profissão do paciente, caso esteja ligada a um forte trabalho braçal, deve ser levada em consideração na escolha do tipo de cirurgia a ser indicada, bem como a expectativa do paciente quanto à recuperação ou preservação da sua capacidade funcional física após a intervenção cirúrgica.

Quanto à idade, muitos dos pacientes reumáticos com indicação cirúrgica, em especial os portadores de osteoartrose ou osteoartrite, são idosos e podem apresentar diminuição das funções cardíaca, pulmonar, renal ou vascular periférica. Essas condições, associadas a outras possíveis comorbidades como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, obesidade, diabetes melito, doenças ulceropépticas por vezes iatrogênicas etc., devem ser cuidadosamente avaliadas por meio de histórico, exame físico e exames laboratoriais pré-operatórios.[1,2]

Como a maioria dessas cirurgias é de caráter eletivo, há necessidade de se avaliarem as condições clínicas e o risco cirúrgico pré-operatório para, dependendo da intensidade do risco, contraindicar a cirurgia ou compensar essas diversas comorbidades no período pré-operatório. Alguns pacientes artríticos, por sua vez, podem ter acometimento sistêmico e extra-articular, principalmente os com diagnóstico de artrite reumatoide do adulto e artrite idiopática juvenil, nos quais podem ocorrer emagrecimento, febre, anemia, astenia, cardite, pneumonite, vasculite, neurite etc., contribuindo para aumentar o risco cirúrgico e necessitando, por vezes, de compensação pré-operatória.

Da mesma maneira, caso o paciente com indicação cirúrgica esteja em uma fase de intensa atividade dolorosa e inflamatória localizada ou sistêmica da sua artropatia reumática, é aconselhável retirá-lo dessa fase crítica com o emprego de terapias farmacológicas, físicas e ocupacionais ainda na fase pré-operatória. Tais medidas são benéficas para o preparo pré-operatório (menor estresse pré-cirúrgico), para o transoperatório em si (menor sangramento e infecção) e, principalmente, para o resultado pós-operatório (maior adesão ao programa de terapia e reabilitação física).

Avaliação laboratorial pré-operatória mínima pode incluir hemograma completo, glicemia, creatinina, sódio, potássio, enzimas hepáticas, coagulograma e urina tipo I, além de outros exames laboratoriais guiados por idade, tipo de artrite, histórico e exame físico pré-operatórios, tais como albumina, ácido úrico, urocultura, radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma.

Potenciais fontes de infecção devem ser tratadas antes da cirurgia, incluindo infecções dentárias, orofaríngeas, geniturinárias e dermatológicas, tais como vasculites cutâneas, nódulos reumatoides ou tofos gotosos infectados. O paciente reumatoide merece um cuidado especial, por ser considerado imunodeprimido pela própria doença de base.[1,2]

Os fármacos utilizados no tratamento clínico dos pacientes reumáticos podem estar associados a eventos adversos que devem ser detectados e controlados no período pré-operatório. Os mais frequentes seriam doença ulceropéptica, coagulopatia e insuficiências renal ou hepática induzidas pelos anti-inflamatórios não esteroides, diabetes melito, osteoporose e obesidade induzidos pelos anti-inflamatórios hormonais, além de leucopenia e de insuficiência hepática potencialmente induzidos pelos imunomoduladores ou imunossupressores.

Há alguma evidência mais incidente de infecção e sangramento intraoperatório em pacientes obesos submetidos a artroplastias totais. Embora a obesidade seja considerada um fator de risco significativo para a osteoartrose de membros inferiores, ela por si só não parece estar associada a um risco maior de soltura do implante, conquanto isso possa ser explicado pelo fato de os pacientes obesos serem menos ativos.[1,4,5]

As principais contraindicações absolutas e relativas às artroplastias totais de quadril (ATQ) e joelho (ATJ) são descritas na Tabela 119.2.

Para alguns pacientes, avaliação e orientação pré-operatórias realizadas pela fisioterapia e pela terapia ocupacional podem facilitar a reabilitação pós-operatória. A fisioterapia pré-operatória é importante para os casos mais graves, tanto por ser um método utilizado para diminuir contraturas, aumentar a força muscular e a amplitude

de movimentos, como pelo benefício educativo de preparar o paciente para a reabilitação pós-operatória.[1]

O papel do serviço social na detecção, orientação e correção dos inúmeros fatores socioeconômicos presentes em nosso meio é de muita importância. Fatores relacionados com planejamento dos custos produzidos pelo transporte público a ser utilizado no acompanhamento pós-operatório, necessidade da utilização de órteses, da presença de um cuidador para auxiliar no período pós-operatório imediato etc. são importantes para o êxito do procedimento cirúrgico.

Quanto ao estado psicológico do paciente a ser operado, o receio provocado pela anestesia e pelo ato cirúrgico, por vezes, é motivo para evitar ou adiar a cirurgia. Cabe aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento daquele paciente, principalmente o médico responsável, estarem disponíveis para orientar e responder todas suas possíveis dúvidas, sobre o intraoperatório e os cuidados e resultados pós-operatórios a curto e longo prazos. Os pacientes esclarecidos e motivados costumam apresentar melhores resultados em suas cirurgias.

Fatores associados à doença reumatológica

Osteoartrite ou osteoartrose

Se, por um lado, a maioria dos pacientes com artrose operados é composta de pacientes idosos que podem apresentar maior número de comorbidades, a osteoartrose ou osteoartrite não tem manifestações sistêmicas ou extra-articulares.

As cirurgias mais realizadas em articulações periféricas são a artroplastia total de joelho ou quadril, a artroplastia de interposição da rizartrose do polegar, a osteotomia do hálux valgo ou joelho e a acromioplastia da síndrome do impacto do ombro. Quanto às articulações centrais, as cirurgias mais frequentes são discectomia, laminectomia e artrodese.

Artrite reumatoide do adulto e artrite idiopática juvenil

Os jovens são os pacientes com maior frequência relativa de indicações cirúrgicas, em função da potencial gravidade da artropatia reumática, que pode acometer múltiplas articulações e provocar relevantes manifestações sistêmicas e extra-articulares.

Um cuidado importante em relação ao paciente reumatoide adulto ou juvenil é investigar o acometimento da coluna cervical, que pode se manifestar por instabilidade ou subluxação horizontal, vertical ou rotacional entre o atlas e o áxis, ou ainda por subluxações subaxiais. A importância da avaliação radiográfica pré-operatória da coluna cervical reumatoide reside no fato de que, dependendo do grau de intensidade da artropatia ou da instabilidade cervical, haveria impossibilidade ou contraindicação à intubação orotraqueal, necessitando do planejamento de endoscopia nasotraqueal.

Tabela 119.2 Contraindicações absolutas e relativas a artroplastias totais de quadril e joelho.

Contraindicações relativas	Contraindicações absolutas
Falta de maturidade esquelética	Doença vascular periférica grave
Infecção ativa	Obesidade mórbida
Neuroartropatia (Charcot)	Demência, alcoolismo, drogadição
Falta de condições clínicas	Paralisias musculares graves
Alto nível de atividade física	Condições clínicas inadequadas
Estoque ósseo inadequado	Falta de motivação

O paciente reumatoide, como anteriormente mencionado, é considerado imunodeprimido, apresentando maior chance de infecções pré ou pós-operatórias. Em função da sua maior gravidade, os pacientes reumatoides costumam ser tratados com maior número de fármacos, que podem provocar eventos adversos já citados, como os imunomoduladores ou imunossupressores.

As cirurgias mais realizadas em articulações periféricas são artroplastia total de joelho, quadril e metacarpofalângicas, osteotomia das articulações metatarsofalângicas, artrodese das articulações do retropé, sinovectomia e tenossinovectomia do punho, das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais. Quanto às articulações centrais, a cirurgia mais frequente é a artrodese entre C1 e C2 na coluna cervical.[6]

Os pacientes reumatoides com envolvimento articular múltiplo requerem um cuidadoso planejamento das diversas cirurgias indicadas, visando à melhor reabilitação global. Assim sendo, pacientes com indicação a cirurgias dos membros inferiores podem requerer prévia estabilização cirúrgica dos membros superiores, visando a possibilidade do uso de muletas e melhora da função das atividades de vida diária. A sequência mais indicada às cirurgias dos membros superiores seria, inicialmente, mão e punho, seguida de ombro e, por fim, cotovelo.[1,2]

Pacientes reumatoides com acometimento articular múltiplo de membros inferiores podem se beneficiar de procedimentos cirúrgicos sequenciais ou simultâneos, dependendo das articulações afetadas, da gravidade da doença e das condições clínicas do paciente. Portadores de artropatia bilateral grave de joelhos com contraturas secundárias podem se beneficiar de artroplastia bilateral simultânea. A artropatia grave em pés e tornozelos geralmente é operada antes das artroplastias de quadril e joelho, proporcionando maior estabilidade de membros inferiores que auxiliará na reabilitação pós-operatória das cirurgias em quadril e joelho. Quando possível, é preferível operar antes o quadril que o joelho.[1,2]

Os pacientes com artrite idiopática juvenil devem esperar a maturação esquelética para as artroplastias totais de quadril ou joelho. Micrognatismo ou retrognatismo causados pelo comprometimento grave da articulação temporomandibular podem ser corrigidos por osteotomia realizada por cirurgiões bucomaxilofaciais.

Espondilite anquilosante

O tratamento cirúrgico é reservado aos pacientes graves com dor, incapacidade ou deformidade física e que não responderam aos tratamentos medicamentoso e fisioterápico. É empregado principalmente na forma de artroplastias totais dos quadris, com menor frequência na forma de osteotomias corretivas de coluna dorsolombar e mesmo, na forma mais rara de osteotomias, laminectomias ou fusões de coluna cervical.[7,8]

Os resultados a médio prazo (duração média de 7,5 anos) de 138 ATQ e 12 revisões mostraram alta taxa de êxito segundo Calin e Elswood. Os resultados a longo prazo de Sochart *et al.* sobre 43 artroplastias totais de quadril cimentadas do tipo Charnley em 24 pacientes jovens com espondilite anquilosante também foram consistentemente bons. Após uma duração média de seguimento de 23 anos, 88% dos pacientes estavam sem dor, com taxa de sobrevida do componente femoral de 88% e, do componente acetabular, de 74%. Apenas 14% dos pacientes tiveram ossificação heterotópica mínima, sem expressão clínica.[9,10]

As osteotomias corretivas de coluna dorsolombar são indicadas aos pacientes com menos de 50 anos, que se submeteram previamente à artroplastia total de quadris e que têm graves deformidades cifóticas da coluna dorsolombar, a ponto de prejudicarem significantemente sua visão horizontal. Há diferentes métodos utilizados na osteotomia dorsolombar corretiva: monossegmentar, segundo Camargo *et al.*[11] ou multissegmentar, conforme Joachim Hehne e Zielke. Recentemente, van Royen e de Gast promoveram revisão comparativa de três métodos de osteotomia lombar corretiva em espondilite anquilosante. A mortalidade peroperatória descrita nessa revisão foi de 4%, principalmente relacionada com problemas cardíacos, pulmonares e intestinais.[11–13]

As cirurgias na coluna cervical envolvem as fusões altas, principalmente entre C1 e C2, indicadas a pacientes com subluxações atlantoaxiais associadas a dor intensa e compressão neurológica significativa. Um estudo retrospectivo de Koh *et al.* analisou os resultados de 19 pacientes com espondilite anquilosante submetidos à cirurgia na coluna cervical. Sete pacientes realizaram fusões, sete fizeram osteotomias e seis se submeteram à laminectomia. Do total, 81% relataram significativa diminuição da dor cervical após cirurgia, com seis pacientes apresentando complicações pós-operatórias menores.[14]

Os cuidados pré-operatórios na avaliação radiográfica da coluna cervical reumatoide são válidos para a coluna cervical espondilítica, com o objetivo de evitar dificuldades intraoperatórias na fase da intubação orotraqueal da anestesia.

Artrite psoriásica

O paciente com artrite psoriásica pode exibir agudização da psoríase cutânea no local da cirurgia, causada pelo estresse fisiológico e psicológico da cirurgia. Além disso, é possível que os pacientes psoriásicos apresentem maior risco de infecção superficial ou profunda no período pós-operatório.

As cirurgias mais realizadas em pacientes psoriásicos são as artroplastias totais de quadril e joelho e as artrodeses do retropé.

Artrite gotosa crônica tofácea

O paciente gotoso pode mostrar comorbidades tais como hipertensão arterial, obesidade, diabetes melito e insuficiência renal, que devem ser avaliadas no período pré-operatório. Como a acidose metabólica pós-operatória é fator de risco para o desencadeamento de uma crise aguda de gota, a compensação dos níveis de ácido úrico no pré-operatório seria muito oportuna.

As cirurgias habituais em pacientes gotosos são as exéreses de tofos ou tofectomias, mais comuns em pés. Os pacientes com tofos fistulizados com infecção secundária devem se submeter à antibioticoterapia antes da cirurgia.

Fatores relacionados com a articulação

De maneira geral, quanto mais leve for o comprometimento articular, maior é a indicação para as cirurgias profiláticas, como sinovectomia e tenossinovectomia. Acometimentos articulares graves requerem cirurgias reconstrutivas, como as artroplastias.

Há diversas maneiras de mensurar a gravidade do acometimento de uma determinada articulação. Os métodos de imagem, como a radiografia simples, avaliam o tamanho do espaço articular, tão mais estreito quanto maior for a gravidade associada à destruição primária ou secundária da cartilagem hialina articular.

A seguir, correlaciona-se a avaliação por imagem ao grau de intensidade da dor e da incapacidade funcional provocadas pela respectiva artropatia. Embora essa correlação não seja linear, há uma tendência para correlação positiva entre intensidade de dor e de incapacidade funcional e grau de diminuição do tamanho do espaço articular. Assim sendo, não haveria indicação de artroplastias totais a acometimentos leves das articulações, bem como não haveria indicação de sinovectomias a acometimentos articulares graves.

A avaliação pré-operatória da massa óssea pode ser generalizada por meio de verificação da osteoporose sistêmica por densitometria óssea de corpo inteiro, antebraço, coluna e fêmur, ou regional, por estudo radiográfico da qualidade e quantidade óssea associadas à perda óssea localizada da articulação a ser operada.

A indicação de artroplastias totais cimentadas ou não cimentadas varia conforme a experiência do cirurgião com a técnica cirúrgica, a idade do paciente e a qualidade óssea da articulação a ser operada. De maneira geral, quanto mais jovem o paciente e melhor a qualidade óssea local, maior a indicação de artroplastia total não cimentada que, em alguns centros, apresentaria maior tempo de sobrevida. Quanto ao quadril, muitos cirurgiões experientes têm optado pela artroplastia híbrida, ou seja, com o componente femoral cimentado e o componente acetabular não cimentado.

Entretanto, de maneira geral, os recentes avanços na tecnologia empregada nas artroplastias totais não cimentadas, que promovem melhor osteointegração do implante ao osso, promoveram aumento gradual e constante na utilização das artroplastias totais não cimentadas, nos pacientes artríticos e não artríticos.

Cuidados peroperatórios, complicações e reabilitação pós-operatória

Os aspectos mais importantes a serem considerados nos cuidados peroperatórios dos pacientes artríticos são:[15–18]

- Avaliação radiográfica da coluna cervical: desnecessária em pacientes assintomáticos. Necessária em pacientes sintomáticos, em especial naqueles artrite idiopática de início juvenil (antes dos 16 anos), nas incidências em AP, perfil, transoral e perfil dinâmico em extensão e flexão máximas. Caso haja alterações radiográficas significativas, avisar o anestesista para possível intubação sob endoscopia

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, inclusive ácido acetilsalicílico): desnecessária a interrupção no pré-operatório, a não ser que o tempo de sangramento (TS) pré-operatório esteja elevado, ou a cirurgia tenha grande risco de sangramento intra ou pós-operatório. Nesses casos, suspender os AINE de curta e média duração 3 dias antes da cirurgia e reintroduzi-los no quarto dia de pós-operatório. Ácido acetilsalicílico e os AINE de longa duração (piroxicam, tenoxicam e fenilbutazona) ou de liberação lenta devem ser suspensos 10 dias antes da operação e reintroduzidos no quarto dia de pós-operatório
- Anti-inflamatórios esteroides ou corticosteroides: desnecessária a interrupção ou a cobertura peroperatória profilática da insuficiência suprarrenal, se o paciente recebeu menos de 20 mg/dia, por mais de 1 semana nos últimos 12 meses, de prednisona ou dose equivalente dos outros corticosteroides. Caso contrário, interromper medicação e promover cobertura com hidrocortisona por via intravenosa (IV), 100 mg, na indução anestésica, seguidos de 50 mg a cada 8 h apenas no primeiro dia pós-operatório. Reintrodução da dose de manutenção anterior no segundo dia de pós-operatório. Na dúvida, solicitar dosagem de cortisol plasmático, que 30 min após teste funcional de estímulo com 250 mg IV de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) deve ser > 500 nmol/ℓ
- Imunossupressores e imunomoduladores, exceto azatioprina (metotrexato, leflunomida, clorambucil, cloroquina, sulfassalazina): desnecessária a interrupção, a não ser que o paciente apresente leucopenia (menos de 4.000 leucócitos/mm^3) e/ou neutropenia (menos de 1.000 neutrófilos/mm^3) no pré-operatório. Nesses casos ou se o paciente estiver fazendo uso de azatioprina, interromper medicação por, no mínimo, 3 semanas e reavaliar leucograma antes da operação, reintroduzindo o medicamento após 2 semanas de pós-operatório
- *Anticoagulantes*: utililizar as heparinas de baixo peso molecular, como a enoxaparina, na prevenção de trombose venosa profunda (TVP), na dose de uma ampola de 20 mg subcutânea a cada 24 h, por 14 dias, ou enquanto persistir o risco em cirurgias de membros inferiores com ameaça moderada de TVP e/ou em pacientes com mais de 40 anos de idade. Nas cirurgias de alto risco, como artroplastias totais de quadril e joelho ou nas revisões de artroplastias, utilizar enoxaparina na dose de 40 mg subcutânea a cada 24 h, por 35 dias, ou enquanto persistir o risco. Com anestesia epidural, iniciar a anticoagulação 1 h após o bloqueio anestésico e, com anestesia geral, 24 h antes da cirurgia. O único controle de monitoramento preconizado é a contagem de plaquetas após 1 semana do início da enoxaparina. A precocidade da deambulação e da fisioterapia diminui o risco de tromboembolia
- Antimicrobianos: antibioticoprofilaxia indicada a todos os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes, artrite reumatoide ou psoriásica, nas artroplastias primárias e nas cirurgias com ou sem colocação de próteses, com cefuroxime 1,5 g IV a cada 12 h, com início na indução anestésica e término após 24 h. Em cirurgias de revisão de artroplastias há indicação de antibioticoterapia com cefuroxima 1,5 g IV a cada 12 h, com início na indução anestésica e término após, no mínimo, 5 dias ou até o resultado da cultura sempre de osso, além de partes moles e exsudato profundo coletada no intraoperatório, com posterior reavaliação do esquema com base no resultado da cultura e no aspecto intraoperatório.

Os objetivos dos cuidados peroperatórios são alívio da dor, restauração da mobilidade e função e prevenção de complicações.[2]

No período pós-operatório imediato, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para potenciais complicações, tais como lesão neurológica ou vascular, sangramento excessivo com consequente anemia, infecção, TVP e embolia pulmonar, alterações cardíacas, pulmonares ou renais e, naqueles com artroplastias, soltura ou fratura periprotética.[1,2]

Embora a maioria das complicações pós-operatórias graves ocorra nas primeiras semanas, elas podem surgir a qualquer momento depois da cirurgia. Pacientes espondilíticos e alguns artrósicos apresentam risco elevado de desenvolver ossificação heterotópica, especialmente em artroplastia total de quadril, que pode causar dor e restrição de mobilidade no período pós-operatório.

Pacientes com artroplastias devem ser monitorados indefinidamente para detecção de evidências radiográficas prematuras de osteólise periprotética, cujo tratamento precoce pode evitar a progressão para perda óssea massiva. A grande maioria de falhas ou solturas das artroplastias totais dos membros inferiores acontece após a primeira década pós-operatória e a maior parte dos pacientes permanece assintomática até que haja perda óssea substancial, soltura ou, mesmo, fratura.[1]

Portanto, é necessário um acompanhamento rotineiro anual, que inclua cuidadosa e padronizada avaliação clínica e radiográfica comparativa, com duração indefinida, ou seja, durante o resto da vida do paciente. Os pacientes

devem ser cuidadosamente monitorados para detecção de sinais precoces de infecção, visto que tal detecção pode salvar o implante. Por outro lado, o tratamento de infecções articulares crônicas raramente obtém sucesso sem a remoção completa do implante.[1]

Pacientes com artroplastias totais múltiplas que desenvolvem infecção em uma das próteses devem ser cuidadosamente tratados e observados, porque têm substancial risco de desenvolver infecção em outra articulação artificial por disseminação por via hematogênica.[1]

Diversos relatos sugerem que bacteriemias associadas a procedimentos cirúrgicos dentais podem contaminar artroplastias totais. Por essa razão, a administração profilática de 2 g de penicilina ou 1 g de eritromicina, 1 h antes da manipulação dentária e 1 g de penicilina ou 500 mg de eritromicina, 6 h após a primeira dose, tem sido recomendada para pacientes com artroplastias totais. Recomenda-se a antibioticoprofilaxia oral apropriada para a flora regional antes e depois de manipulações urológicas e gastrintestinais.[2]

A obediência ao programa de reabilitação pós-operatória tem uma grande influência no resultado favorável do procedimento cirúrgico. Todos os pacientes submetidos a artroplastias devem participar de um programa de reabilitação que vise à melhora da amplitude e à restauração da função articular.[2]

A reabilitação deve começar no hospital, nas primeiras 24 h após a artroplastia, continuando por 6 semanas ou mais, por meio de uma combinação de reabilitação intra-hospitalar domiciliar e ambulatorial. Aparelhos de dinamometria isocinética podem ser utilizados nas fases precoces da reabilitação de pacientes submetidos a artroplastias de joelho, quadril e ombro. Os pacientes não devem receber alta hospitalar sem que os seus programas de reabilitação tenham sido estabelecidos. Algumas vezes, eles necessitam de retornos regulares após a alta hospitalar para completarem os programas de fisioterapia no mesmo hospital em que foram operados, ou em um centro de reabilitação ambulatorial.[2]

A analgesia pós-operatória pode requerer, além dos analgésicos e anti-inflamatórios, a utilização dos narcóticos opioides, que podem ser prescritos no período pós-operatório imediato e gradativamente diminuídos nas semanas seguintes. Além do uso por via oral, outras vias de administração dos opioides para controle da dor no pós-operatório das artroplastias totais de quadril e joelho são o uso de analgesia controlada pelo paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*) ou das infusões espinais e epidurais.[2]

Uma recente metanálise de agentes profiláticos de tromboembolia utilizados no período pós-operatório de artroplastia total de quadril revelou diminuição significativa de TVP e embolia pulmonar sintomática com varfarina, compressão pneumática e heparinas de baixo peso molecular.[19]

Pacientes submetidos a grandes reconstruções articulares comumente necessitam de transfusão sanguínea peroperatória. Preocupação relacionada com transmissão de doenças, anafilaxia e reações transfusionais motivaram o desenvolvimento da transfusão autóloga, do emprego da eritropoetina e da recuperação sanguínea transoperatória.[2,20]

Considerações finais

Os procedimentos cirúrgicos podem melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes artríticos selecionados, com alívio da dor e melhora da função articular. Artroplastias de quadril, joelho e ombro beneficiam centenas de milhares de pacientes por ano, embora outras cirurgias, tais como sinovectomias, artrodeses e osteotomias, também atuem significativamente no tratamento cirúrgico de pacientes artríticos.

Artroplastias totais de quadril e joelho podem, premeditadamente, aliviar a dor e proporcionar estabilidade e mobilidade para muitos pacientes artríticos. Infelizmente, desgaste, soltura e infecção, esta última mais frequente em pacientes portadores de artrite reumatoide, possam causar a falha desses implantes. Por isso, foram desenvolvidos outros procedimentos cirúrgicos mencionados anteriormente que, embora obtenham êxito em aliviar ou reduzir a dor, resultam em menor sucesso na restauração da função articular, tais como as artrodeses de punho ou do retropé.

A cirurgia de revisão de uma artroplastia é sempre mais trabalhosa, custosa e arriscada, quando comparada com a artroplastia primária. Essa cirurgia de revisão pode frequentemente requerer enxerto ósseo proveniente de Banco de Ossos, utilizado para correção da perda óssea maciça associada ao desgaste, soltura ou infecção da prótese primária. Assim, alguns cirurgiões adiam a indicação da artroplastia primária a pacientes mais jovens e com menor gravidade, visando aumentar o tempo de sobrevida da prótese primária. Contudo, adiar a indicação associa-se a

altos custos sociais e individuais, uma vez que condena o paciente artrítico a uma grande morbidade e incapacidade relacionadas com dor e perda de função articular.

Portanto, há uma clara necessidade de novas opções terapêuticas cirúrgicas. Avanços em técnicas cirúrgicas, novos materiais de implante e novos métodos de fixação do implante no osso podem reduzir a frequência e a gravidade do desgaste e da soltura de artroplastias a longo prazo, possibilitando que maior número de pacientes artríticos tenham artroplastias que durem um longo período, podendo durar a vida toda, dependendo da idade em que são realizados. É possível que resultados das artroplastias de punho, cotovelo, ombro e tornozelo melhorem, potencialmente, com novos desenhos de próteses.

A modularidade, ou seja, possibilidade de acesso a modelos ou marcas de próteses de diferentes tamanhos, é importante para o tempo de sobrevida das artroplastias totais em geral, particularmente naquelas realizadas em indivíduos jovens. A navegação foi o avanço mais significativo na instrumentação da artroplastia total do joelho na última década.[21] O futuro abre possibilidades para a customização na confecção dos implantes utilizados nas artroplastias, mediante prévia prototipagem do implante, feita sob medida para aquele determinado paciente artrítico a ser operado.

O êxito do tratamento cirúrgico de pacientes com doenças reumatológicas complexas depende da coordenação dos cuidados de diferentes especialidades médicas com outros profissionais de saúde, incluindo enfermeiras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais. O resultado das artroplastias tem melhorado consideravelmente nas últimas décadas, com diminuição concomitante da taxa de complicações.

Capítulo 120

Análise Laboratorial em Reumatologia

Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Vilma S. Trindade Viana e Sandra Gofinet Pasoto

Avaliação da resposta inflamatória

A resposta inflamatória aguda, desencadeada por lesão tecidual, infecção, inflamação e neoplasia caracteriza-se pelo aumento rápido dos níveis plasmáticos de um grupo bastante heterogêneo de proteínas (proteínas de fase aguda) e tanto sua magnitude como características refletem a existência e o grau de processo inflamatório tecidual. O aumento na síntese dessas proteínas principalmente pelos hepatócitos é induzido por citocinas, interleucina (IL)-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e IL-6 produzidas no local do processo inflamatório.

A avaliação laboratorial dos níveis dessas proteínas de fase aguda tem um grande valor no monitoramento dos processos inflamatórios das doenças reumáticas, sem ter, no entanto, especificidade de diagnóstico. Além disso, é importante considerar que, embora seja possível evidenciar aumento concomitante das concentrações de várias das proteínas de fase aguda, é possível não haver concordância do perfil desta resposta em diferentes pacientes com uma mesma patologia.

Velocidade de hemossedimentação

Um dos indicadores da resposta inflamatória de fase aguda comumente utilizados no monitoramento de processos inflamatórios infecciosos bem como no seu acompanhamento terapêutico é a velocidade de hemossedimentação (VHS) em um determinado período de tempo.

Método

O método automatizado consiste em determinar a velocidade, em milímetros por hora, da sedimentação das células vermelhas de uma amostra de sangue coletada com anticoagulante em tubo de ensaio graduado com dimensões padronizadas. O valor de VHS determinado na primeira hora é até 15 mm/h para indivíduos normais do sexo masculino e até 20 mm/h para o sexo feminino. Esses valores tendem a aumentar com a idade e podem chegar até a 40 mm/h nas mulheres com mais de 85 anos. Embora seja inespecífico, o teste tem a vantagem de ser sensível, simples, de baixo custo e rápido, além de refletir indiretamente a concentração das proteínas de fase aguda durante a resposta inflamatória, porém só pode ser realizado com sangue fresco.

Interpretação

O aumento na concentração de proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado durante a fase aguda do processo inflamatório, particularmente aquelas com forma molecular assimétrica, como o fibrinogênio, constitui o principal fator que favorece a sedimentação mais rápida dos eritrócitos (hemácias). Nesse aspecto, uma elevação discreta dos níveis plasmáticos dessas moléculas causa aumento importante da VHS. Por outro lado, maiores concentrações de proteínas moderadamente assimétricas, imunoglobulinas e outras proteínas de fase aguda são necessárias para o mesmo efeito ser detectado. A determinação da VHS também é influenciada por alterações no formato e/ou tamanho ou ainda na concentração das hemácias (anisocitose, microcitose, esferocitose, anemia e policitemia, dentre outros). Essa variabilidade eritrocitária pode resultar em VHS com valores normais ou baixos mesmo quando existe elevação dos níveis de proteínas de fase aguda. Além disso, o teste mostra-se aumentado em determinadas condições como na hipergamaglobulinemia, síndrome nefrótica, gravidez, pós-parto, assim como em indivíduos que fazem uso de contraceptivos orais.

Significado clínico em reumatologia

A determinação da VHS tem um valor relativo no acompanhamento do processo inflamatório assim como da resposta terapêutica na artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e espondiloartropatias. A VHS apresenta-se elevada na maioria das vasculites sistêmicas, mas frequentemente normal na púrpura de Henoch-Schönlein, tromboangiite obliterante e angiite isolada do sistema nervoso central. Além disso, esse exame é particularmente útil no diagnóstico e acompanhamento da arterite de células gigantes ou temporal e polimialgia reumática, em que a maioria dos pacientes apresenta valores muito elevados de VHS durante a atividade de doença, frequentemente acima de 100 mm na primeira hora.

Proteína C reativa

A proteína C reativa (PC-R) é reconhecida como o protótipo do marcador inflamatório com objetivos clínicos de monitoramento de doenças infecciosas e inflamatórias crônicas autoimunes. Os níveis plasmáticos de PC-R são mais rapidamente elevados que as proteínas envolvidas no aumento da VHS e podem alcançar valores 1.000 a 10.000 vezes superiores ao basal já nas primeiras seis horas que se seguem a um estímulo inflamatório grave, refletindo sua biossíntese aumentada pelo fígado. A meia-vida plasmática da PC-R está em torno de 19 h e quando o estímulo inflamatório cessa, a concentração de PC-R circulante cai rapidamente. Considerando a rapidez e magnitude dessa resposta, acredita-se que essa proteína exerça um papel fisiológico importante na fase aguda da inflamação. Nesse aspecto, há evidências de que a PC-R interaja com diferentes ligantes via fosfocolina presente em muitos procariotas e nos eucariotas. Desta maneira, há evidências que essa proteína pode se ligar a determinados patógenos, às células necróticas e apoptóticas ou a proteínas nucleares como cromatina, histonas, ribonucleoproteínas, resultantes ou liberadas no processo inflamatório. Essa propriedade associada à sua capacidade de ativar o complemento e seus receptores cognatos, bem como os receptores para a porção Fc da imunoglobulina IgG nas células mononucleares facilitando o processo de fagocitose, conferem à PC-R a potencialidade de envolvimento na imunidade inata do hospedeiro.

Método

A determinação dos níveis séricos de PC-R é feita pelo teste imunonefelométrico, podendo ser realizada com amostra de soro estocado, o que representa uma vantagem em relação ao teste de VHS. A faixa de normalidade dos níveis séricos de PC-R é difícil de ser estabelecida, já que a síntese dessa proteína é extremamente sensível mesmo a pequenos estímulos de lesão tecidual tais como gengivites, infecções subclínicas ou ainda em determinadas condições como gravidez, viroses ou exercício físico intenso. Nos processos inflamatórios sistêmicos e nas infecções bacterianas, os valores observados são maiores que 5,0 a 20,0 mg/dℓ. O desenvolvimento de metodologia automatizada de alta sensibilidade possibilitou a determinação dos níveis séricos de PC-R com limiar de detecção de 0,02 mg/dℓ *high sensitivity* (hsPC-R).

Interpretação

O aumento rápido dos níveis de PC-R após o estímulo inflamatório agudo, infeccioso ou traumático, reflete com maior precisão o estado atual do paciente que a VHS. Tanto a concentração sérica como a duração dessa resposta exibem uma correlação bastante estreita com o grau de lesão tecidual. Dessa maneira, em lesões graves agudas, os valores de PC-R frequentemente alcançam níveis até 1.000 vezes o valor basal. Entretanto, elevações persistentes podem ocorrer nas doenças neoplásicas e, principalmente, naquelas inflamatórias crônicas como tuberculose pulmonar e artrite reumatoide. Em infecções, os níveis de PC-R podem discriminar processos infecciosos de origem bacteriana que se apresentam bastante elevados, daqueles de origem viral, cujas alterações são menos intensas. No que concerne à hsPC-R há fortes evidências de que a existência de níveis de hsPC-R circulante modesta e cronicamente elevados em indivíduos aparentemente saudáveis constitui um marcador de alto risco de doença cardiovascular e de valor preditivo de eventos aterotrombóticos. Quanto maior o valor de hsPC-R, mais alto é o risco e, dessa forma, para avaliação de risco cardiovascular, classifica-se como risco alto PC-R com valores superiores a 0,3 mg/dℓ, risco médio: 0,1 a 0,3 mg/dℓ e risco baixo quando forem inferiores a 0,1 mg/dℓ. A avaliação complementar envolve a determinação concomitante dos níveis séricos de colesterol total, HDL e LDL em indivíduos aparentemente sadios e avaliação de ausência de processos inflamatórios sistêmicos.

Significado clínico em reumatologia

Esse teste é extremamente útil para o acompanhamento da atividade de doença e eficiência terapêutica das manifestações sistêmicas inflamatórias da febre reumática (no entanto, a coreia e o eritema *marginatum* são exceções). Na doença de Behçet, artrite reumatoide e espondilite anquilosante ativas é geralmente observado aumento moderado de PC-R (2 a 4 mg/dℓ) com boa correlação à atividade da doença. Do mesmo modo, determinações seriadas da PC-R sérica têm se mostrado de grande valor no acompanhamento da gota aguda, vasculites sistêmicas e artrite idiopática juvenil (AIJ). Em contraste, no LES e na esclerose sistêmica (ES) os níveis de PC-R geralmente são baixos e, na vigência de aumentos significantes, auxilia no diagnóstico diferencial quando da ocorrência de infecção concomitante. Por outro lado, na doença de Still do adulto ou em crianças (AIJ – forma sistêmica), a síntese de PC-R pode estar substancialmente elevada (> 20 mg/dℓ). É possível que seus níveis estejam moderadamente alterados na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) particularmente quando na vigência de artrite.

Eletroforese de proteínas

O aumento nos níveis de determinadas frações proteicas como resposta a um processo inflamatório agudo ou crônico pode ser evidenciado por meio da análise eletroforética de fluidos biológicos como o soro.

Método

A eletroforese de proteínas consiste em aplicar a amostra do soro em meio semissólido (gel de agarose ou fita de acetato celulose) e submetê-la a um campo elétrico. Desse procedimento resulta a migração seletiva das várias proteínas séricas devido às diferenças de carga elétrica entre elas que depende da sua composição de aminoácidos. O fracionamento eletroforético das proteínas do soro, após coloração específica, é representado por cinco frações proteicas principais e aparecem na seguinte sequência: albumina, alfa-1 globulinas, alfa-2 globulinas, betaglobulinas e gamaglobulinas. A albumina é a proteína mais abundante e sua concentração corresponde a 60% do conteúdo total de proteínas do soro. A proteína alfa-1 antitripsina é a principal componente (90%) da fração alfa-1 globulina que também inclui alfa-1 glicoproteína ácida e alfafetoproteína, dentre outras; a haptoglobina e alfa-2 macroglobulina são as proteínas mais prevalentes na fração alfa-2 globulina; a fração das betaglobulinas engloba um grupo heterogêneo de proteínas que inclui as betalipoproteínas (LDL), transferrina, beta-2 microglobulina e o componente C3 do complemento; a proteína de fase aguda PC-R e as imunoglobulinas IgA e IgM migram na região intermediária localizada entre as beta- e gamaglobulinas e, na extensão da fração gama, encontram-se as imunoglobulinas do isótipo IgG. As alterações no perfil eletroforético das proteínas séricas podem ser identificadas e quantificadas pela leitura densitométrica sequencial das frações proteicas em um espectrofotômetro. O conteúdo proteico de cada fração é estimado relativamente ao do soro original determinado inicialmente por método bioquímico e expresso em g/dℓ.

Interpretação e significado clínico em reumatologia

Essa análise tem importância na determinação do perfil das frações de albumina e das gamaglobulinas, assim como das alterações nos níveis séricos de algumas proteínas de fase aguda que migram preferencialmente nas regiões alfa-1 e alfa-2 globulinas. Dessa maneira, o aumento na concentração das frações alfa-1 e alfa-2 globulinas é evidenciado em processos inflamatórios, infecciosos e imunológicos. É provável que alterações nos níveis séricos de albumina ocorram em processos inflamatórios crônicos e níveis baixos estão associados ao acometimento renal como ocorre em alguns casos de nefrite lúpica. A elevação policlonal das gamaglobulinas é altamente sugestiva da existência de um processo imunológico crônico. No entanto, a importância desse teste reside na sua potencialidade de auxílio diagnóstico diferencial de paraproteinemias que algumas vezes se apresentam com quadro clínico sugestivo de doença reumatológica. No mieloma múltiplo, em geral, o perfil eletroforético mostra um pico único e marcante na região das gamaglobulinas, representando a síntese de imunoglobulina monoclonal.

Avaliação da resposta imunológica humoral

Fator antinuclear ou anticorpos antinucleares

Autoanticorpos que se ligam a moléculas intracelulares são encontrados no soro de pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, nas quais as doenças reumáticas se incluem, bem como em algumas doenças autoimunes órgão-específicas. Doenças infecciosas e neoplásicas também podem apresentar anticorpos reativos a componentes intracelulares, porém com menor relevância diagnóstica. Esses autoanticorpos, denominados fator antinuclear (FAN) ou anticorpos antinucleares (ANA), são bastante heterogêneos quanto a sua especificidade antigênica e significado clínico. Compreendem aqueles reativos aos constituintes moleculares de distribuição subcelular diversa: nucleares, centroméricos, nucleolares, citoplasmáticos, membrana nuclear e aparelho mitótico. Dessa maneira, considerando o amplo painel de reatividade do FAN a despeito de sua denominação, o qual não se restringe aos componentes nucleares, há a tendência de denominá-los de anticorpos contra antígenos celulares (AAC).

Nas doenças reumáticas, a reatividade FAN é observada especialmente com os soros de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (99%), esclerose sistêmica (70%), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) (100%) e síndrome de Sjögren primária (pSS) (70%) (Tabela 120.1). A análise do FAN, embora de grande valor como teste de triagem dos soros na rotina laboratorial, não é conclusiva quanto à identificação do(s) antígeno(s) intracelular(es)-alvo envolvido(s) na reatividade dos autoanticorpos, tornando-se obrigatória a caracterização subsequente por outras metodologias que empreguem os antígenos-alvo purificados. Essa conduta laboratorial complementar à triagem inicial é de grande relevância na avaliação clinicolaboratorial dos pacientes com doenças reumáticas, uma vez que possibilita a identificação de autoanticorpos que se mostram específicos a determinadas doenças e, portanto, são de grande auxílio no diagnóstico dessa doenças.

Tabela 120.1 Frequência de FAN positivo nas doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Doenças reumáticas	Prevalência de FAN* positivo (%)
Lúpus eritematoso sistêmico	99
Doença mista do tecido conjuntivo	Cerca de 100
Lúpus induzido por medicamento	Cerca de 100
Esclerose sistêmica	60 a 80
Síndrome de Sjögren	70
Dermatomiosite/polimiosite	50
Artrite idiopática juvenil forma monoarticular**	20 a 50
Artrite reumatoide	30 a 50
Indivíduos normais***	15 a 30

*FAN por imunofluorescência indireta em células HEp-2. **Principalmente em pacientes com uveíte. ***Geralmente em baixos títulos (1/80).

Método

A análise do FAN é feita por imunofluorescência indireta (IFI), utilizando como fonte de antígenos células HEp-2, que é uma linhagem celular humana isolada de carcinoma de laringe. A utilização dessas células epiteliais tumorais mantidas em cultura e que se apresentam em diferentes fases do ciclo celular propicia evidenciar o dinamismo topográfico dos autoantígenos-alvo em potencial dos autoanticorpos nas doenças reumáticas. A interpretação da reatividade FAN se baseia na identificação da localização da marcação fluorescente (nuclear, citoplasmática, nucleolar, aparelho mitótico, placa cromossômica metafásica) e no padrão morfológico de fluorescência observado (pontilhado fino, grosso, fino denso ou homogêneo). Sendo assim, a utilização de células tumorais isoladas com exemplares em processos dinâmicos distintos do ciclo celular e, portanto, com expressão diferencial de antígenos, contribuiu para o aumento na sensibilidade do teste de FAN sobre os cortes de tecidos utilizados anteriormente. A análise é semiquantitativa e os soros devem ser testados na diluição inicial de 1:80. Os resultados são expressos em título de anticorpo que corresponde à maior diluição do soro que resulta em IFI positiva. Para obter uniformização, a emissão dos laudos de FAN no Brasil deve seguir as recomendações do I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN em Células HEp-2 estabelecido em 2001. Para tanto, o

laudo deve conter os seguintes dados:

- Soro reagente (positivo) ou não reagente (negativo). No caso de positividade, identificar as organelas e/ou compartimentos (núcleo, nucléolo, citoplasma) reagentes nas células em interfase
- Na vigência de reatividade, fornecer as características morfológicas da marcação fluorescente (padrão nuclear homogêneo, pontilhado fino denso, fino ou grosseiro)
- Associar esses dados à marcação ou não do aparelho mitótico e placa cromossômica metafásica nas células em divisão como um dado adicional na diferenciação de padrões de fluorescência comuns nas células em interfase (pontilhado, por exemplo)
- Estabelecer o título do FAN, que, em caso de positividade, deve ser superior a 1:80. Com relação à definição dos padrões de imunofluorescência do FAN, considerar a caracterização e classificação segundo os critérios estabelecidos nos *I, II e III Consensos Nacionais para a padronização dos laudos de FAN em células HEp-2* (Goiânia, 2000, 2003 e 2008, respectivamente). Dentre esses, os mais comumente identificados nas doenças reumáticas incluem (Figura 120.1):
    - Nuclear homogêneo: marcação imunofluorescente uniforme do nucleoplasma nas células em interfase associada a nucléolo e citoplasma não reagentes. Nas células em divisão, marcação intensa da placa cromossômica metafásica (Figura 120.1 A). A maioria dos pacientes com LES (95%) apresenta padrão nuclear homogêneo de reatividade em células HEp-2. Esse padrão de imunofluorescência é sugestivo da existência de anticorpos anti-dsDNA, anticomplexo DNA/histona (nucleossomo, cromatina) e anticorpos anti-histonas
    - Nuclear pontilhado grosso: marcação imunofluorescente granular grosseira e heterogênea do nucleoplasma nas células em interfase associada a nucléolo e citoplasma não reagentes. Nas células em divisão, placa metafásica negativa (Figura 120.1 B). Esse padrão é representativo dos anticorpos específicos para as ribonucleoproteínas (*small nuclear ribonucleoproteins* ou *snRNPs*) RNP/Sm
    - Nuclear pontilhado fino: marcação imunofluorescente no formato de grânulos finos distribuídos homogeneamente pelo nucleoplasma com nucléolo, citoplasma não reagentes. Nas células em divisão, placa metafásica negativa. Padrão sugestivo de autoanticorpos específicos às proteínas Ro/SS-A que são frequentes na síndrome de Sjögren primária, LES, síndrome do lúpus neonatal (SLN), lúpus cutâneo subagudo, esclerose sistêmica e polimiosite. O mesmo padrão está relacionado com a presença de autoanticorpos antiproteína La/SS-B presentes na síndrome de Sjögren primária, LES e SLN, como também anti-Mi2 na dermatomiosite
    - Nuclear pontilhado centromérico: marcação imunofluorescente do nucleoplasma com padrão pontilhado evidenciado como pontos discretos de fluorescência no nucleoplasma em número de 46 nas células em interfase e que se alinham na placa metafásica das células em divisão. Nucléolo e citoplasma não reagentes (Figura 120.1 D). Esse é um dos raros casos em que a imunofluorescência indireta em células HEp-2 é o método de escolha para a detecção desses anticorpos, que são marcadores sorológicos de diagnóstico da síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, disfunção motora do esôfago, esclerodactilia e telangiectasia), uma forma limitada da esclerodermia, estando presentes em 60 a 80% dos pacientes
    - Nuclear pontilhado com pontos isolados: marcação de um número pequeno de pontos discretos (0 a 6 por célula) denominados *coiled bodies* distribuídos no nucleoplasma das células em interfase, associada à existência de anticorpos antiproteína p80-coilina, presentes na síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e LES. Nucléolo, citoplasma, placa metafásica não reagentes. Pode também estar presente em indivíduos normais
    - Nuclear pontilhado pleomórfico: a observação de marcação nuclear com padrão pontilhado de textura e concentração variáveis dependendo da fase do ciclo celular (pontilhado fino e abundante associado a nucléolo não reagente no meio da fase S ou pontilhado grosseiro e raro associado a nucléolo reagente na fase S final). Esse padrão relaciona-se com os anticorpos para antígenos nucleares de células em proliferação (PCNA) presentes em pacientes com LES
    - Nuclear pontilhado fino denso (PFd): nas células em interfase, a imunofluorescência do nucleoplasma se apresenta com um padrão granular muito fino resultando em um aspecto aproximadamente homogêneo. Nucléolo e citoplasma não reagentes. Diferentemente dos outros tipos de padrão nuclear pontilhado está associado à marcação fluorescente da placa cromossômica (placa metafásica positiva) nas células em divisão. Anticorpos para a proteína LEDGF/p75 (*lens epithellium derived growth factor*) apresentam esse tipo de reatividade. Esse padrão de reatividade é o mais comumente observado na rotina laboratorial de FAN, entretanto, não se mostra associado a um grupo de patologia em particular, sendo um achado raro nas doenças reumáticas e pode estar presente em indivíduos saudáveis

- Membrana nuclear: reatividade evidenciada pela marcação contínua ou pontilhada do envelope nuclear associada a nucléolo, citoplasma, aparelho mitótico e placa metafásica não reagentes. Os anticorpos relacionados com esse padrão de FAN incluem aqueles dirigidos às proteínas gp210, p62 ou nucleoporina e *lamins* A, B1/B2 e C, que se constituem nos principais componentes estruturais do envelope nuclear. Essa reatividade é observada particularmente em pacientes com hepatopatias crônicas (cirrose biliar primária, hepatites autoimunes) e raramente naqueles com doenças reumáticas. Anticorpos *antilamin* C são detectados no LES, arterite de células gigantes e polimialgia reumática. Os anticorpos *antilamin* B1 apresentam especificidade para o LES e sua presença está fortemente associada ao anticoagulante lúpico conferindo, nesses casos, proteção à trombose
- Nucleolar: a reatividade a diferentes proteínas do nucléolo é observada em 15 a 40% dos pacientes com ES e, dependendo do antígeno-alvo envolvido, podem ser observados diferentes padrões de marcação da organela: *nucleolar homogêneo* (placa metafásica e citoplasma não reagentes) atribuído aos anticorpos Th/To-snRNP. Também está associado à reatividade anti-PM/Scl, complexo de pelo menos 10 proteínas nucleolares (exorribonucleases); *nucleolar pontilhado* (5 a 10 pontos fluorescentes distribuídos na placa cromossômica, núcleo e citoplasma não reagentes) associado aos anticorpos anti-NOR 90 e anti-RNA polimerase I descritos na ES; *nucleolar aglomerado* caracterizado por grumos intensamente fluorescentes no nucléolo (núcleo e citoplasma não reagentes) e representa o padrão de reatividade de anticorpos para os antígenos antifibrilarina (U3-nRNP). Anticorpos antinucleolares são raramente observados em outras doenças reumáticas autoimunes que a ES ou indivíduos saudáveis e têm sido considerados com valor prognóstico
- Citoplasmático: dentre a diversidade de padrões de marcação do citoplasma, os mais comumente observados e de interesse para as doenças reumáticas incluem: *citoplasmático pontilhado fino denso a homogêneo* associado aos anticorpos antiproteína P ribossômica, marcador sorológico de LES, podendo haver a marcação concomitante do nucléolo (padrão misto nucleolar homogêneo e citoplasmático pontilhado fino a homogêneo); *citoplasmático pontilhado fino* relacionado com anticorpos antiaminoacil-RNA-t sintetase ou Jo-1 marcador sorológico da polimiosite no adulto; *citoplasmático pontilhado polar* com pontos fluorescentes citoplasmáticos agrupados em um dos polos do núcleo na região perinuclear. Esse padrão caracteriza a reatividade de anticorpos antigolginas detectados em uma baixa frequência, no LES, e síndrome de Sjögren. Núcleo, nucléolo e célula em divisão, não reagentes. Outros padrões citoplasmáticos envolvendo reatividade a proteínas do citoesqueleto (fibrilares linear, filamentar, segmentar e o reticulado) têm relevância principalmente nas hepatopatias.
- Aparelho mitótico: a introdução de células tumorais exibindo diferentes fases de divisão celular em uma mesma preparação possibilitou a descrição de vários padrões de marcação fluorescente envolvendo múltiplos componentes estruturais relacionados com esse processo. Dentre esses, aqueles que mais se mostram associados às doenças reumáticas são: *mitótico tipo centríolo* sugestivo da reatividade de anticorpos para a alfaenolase que, em altos títulos, estão associados à esclerose sistêmica; *mitótico tipo ponte intercelular* com a betatubulina sendo um dos antígenos-alvo já descritos para anticorpos detectados na esclerose sistêmica, LES e DMTC; *tipo fuso mitótico* com marcação no formato de cone dos polos do fuso mitótico nas células em mitose e que se mostra associado à marcação com padrão pontilhado fino denso do nucleoplasma nas células em repouso relacionada com a reatividade anti-Numa 1 (antígeno associado à mitose tipo 1) (Figura 120.1 E), ou alternativamente, à ausência de marcação das células em repouso sugestivo da presença de anticorpos anti-Numa 2 em diversas condições patológicas autoimunes, porém com baixa especificidade
- Padrões mistos de FAN: a marcação fluorescente concomitante de componentes com distinta distribuição topográfica na célula constitui-se nos padrões de imunofluorescência denominados mistos. Incluem-se dentre esses: *misto do tipo citoplasmático fino denso a homogêneo e nucleolar homogêneo* (núcleo, células em divisão, não reagentes) associado à presença de anticorpos antiproteína P ribossômico (Figura 120.1 F); *misto do tipo nuclear pontilhado fino e aparelho mitótico* (anticorpos anti-Numa 1 encontrados na síndrome de Sjögren); *misto do tipo nuclear pontilhado grosso e nucleolar homogêneo* (anticorpos anti-Ku marcador da síndrome de sobreposição polimiosite e esclerodermia); *misto do tipo nuclear pontilhado fino a homogêneo e nucleolar pontilhado fino* com marcação da placa metafásica (anticorpos anti-DNA topoisomerase I ou Scl-70 detectados em pacientes com ES) em pacientes com esclerose sistêmica forma difusa com comprometimento visceral (Figura 120.1 C); *misto do tipo nuclear pontilhado fino e nucleolar pontilhado* (anticorpos contra RNA polimerase I ou RNAP-I, detectados em 4 a 10% dos pacientes com ES, e RNA polimerase II ou RNAP-II, detectados em ES e LES)

○ Interpretação do teste de FAN: a utilidade da imunofluorescência em células HEp-2 como método de triagem dos autoanticorpos antinucleares se baseia na sua sensibilidade e facilidade de execução. No entanto, os distintos padrões de reatividade dos anticorpos antinucleares podem, na maioria das vezes, sugerir, mas não confirmar, a especificidade dos autoanticorpos (Tabela 120.2). Além disso, o padrão do FAN observado pode ser comum a anticorpos com diferentes especificidades antigênicas havendo, portanto, necessidade de testes complementares e mais específicos para identificar os antígenos-alvo envolvidos. Nesse sentido, em vista de resultado FAN positivo, a estratégia de caracterização subsequente dos autoanticorpos anti-dsDNA, histonas, proteína P ribossômica e para antígenos nucleares solúveis como Sm/U1RNP, Ro/SS-A, La/SS-B, Scl-70 e Jo-1 deve ser considerada rotineiramente de acordo com a suspeita clínica.

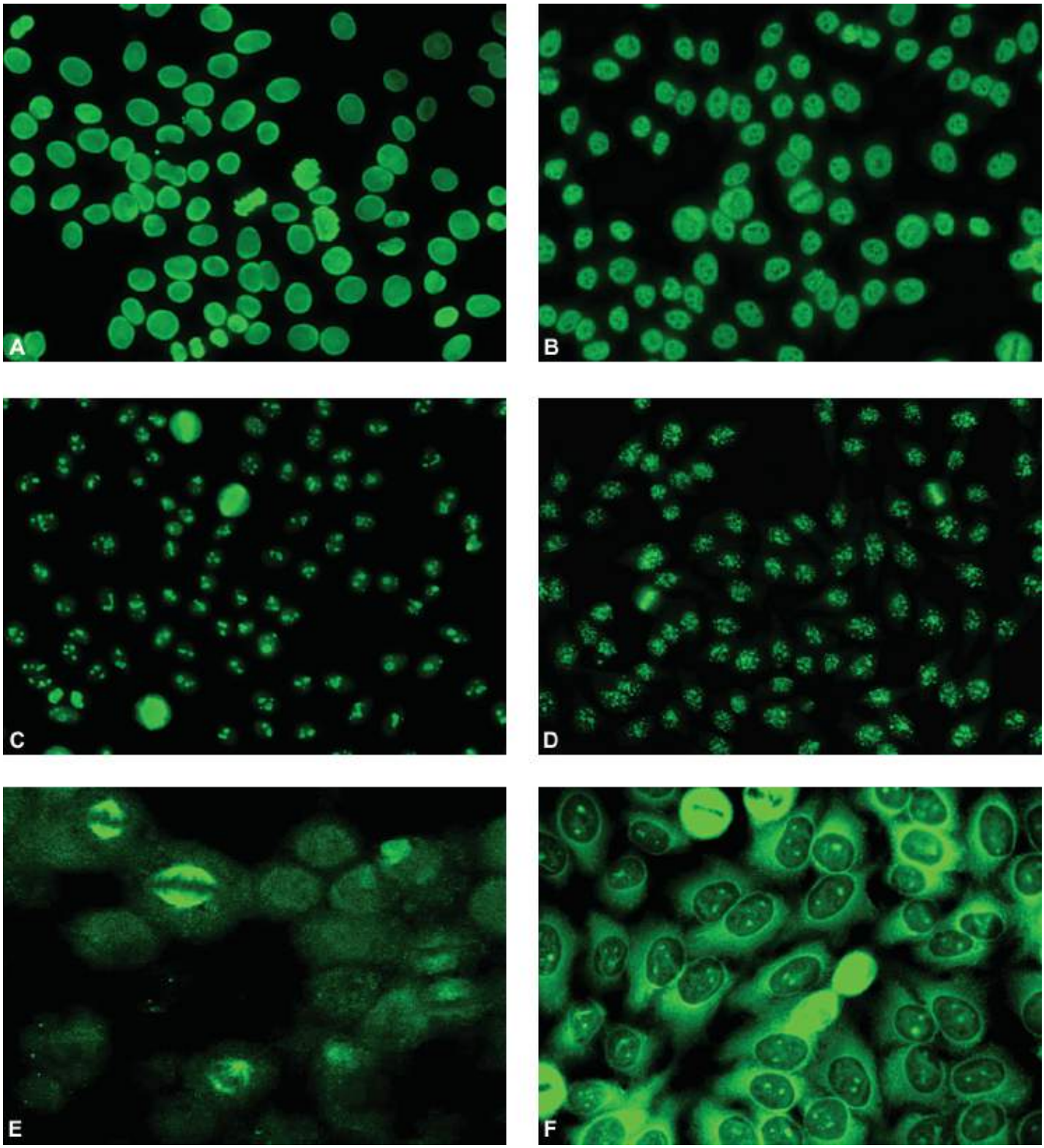

Figura 120.1 Padrões de reatividade dos anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2 mais comumente observados nas doenças reumáticas: **A.** Nuclear homogêneo. **B.** Nuclear pontilhado. **C.** Nucleolar. **D.** Centromérico. **E.** Fuso mitótico. **F.** Misto citoplasmático e nucleolar. Material ilustrativo elaborado por Margarete B. Vendramini (LIM/17 FMUSP).

- Significado clínico do teste de FAN em reumatologia: o teste é útil no auxílio diagnóstico do LES, em que raramente é negativo, sendo detectado em aproximadamente 99% dos pacientes e em títulos elevados que não se associam a atividade ou remissão da doença. A prevalência de FAN também é alta na esclerose sistêmica (60 a 90%), artrite reumatoide (25 a 30%), síndrome de Sjögren (40 a 70%) e na síndrome de Felty (100%) (Tabela 120.1). No entanto, o exame, em geral, não diferencia as doenças do tecido conjuntivo, e também pode ser observado no curso de infecções crônicas, neoplasias, durante a gestação e em pacientes sob o uso de determinadas medicações como hidralazina, procainamida, isoniazida dentre outras. No entanto, nas doenças reumáticas, o teste de FAN é considerado com valor clínico quando em títulos moderados (1/160 e 1/320) a altos (maiores ou iguais a 1/640). É importante mencionar também que não há correlação entre os títulos de FAN e atividade clínica, já que são geralmente com algumas poucas exceções (p. ex., padrão citoplasmático associado a anticorpos antiproteína P ribossômico), invariáveis no curso da doença. Além disso, um número substancial de indivíduos saudáveis apresentam FAN positivo com padrão predominantemente nuclear pontilhado fino a fino denso, mas em geral em títulos baixos. Dessa maneira, na vigência de resultado positivo, deve-se proceder à titulação do anticorpo. A prevalência de FAN nos indivíduos saudáveis está entre 10 e 20% dependendo da etnia, idade e gênero, sendo mais frequente em mulheres com idade superior a 65 anos. Os padrões de marcação celular na IFI em células HEp-2 mais comumente observados nos indivíduos saudáveis são nuclear pontilhado fino denso em títulos baixos, médios e altos, nuclear pontilhado fino e nuclear pontilhado grosso reticulado, ambos, em geral, em baixos títulos (1/80). Dessa maneira, a positividade de FAN deve sempre ser interpretada pelo médico reumatologista no contexto de sintomas clínicos dos pacientes e dos achados laboratoriais complementares de autoanticorpos específicos.

Caracterização da especificidade antigênica dos autoanticorpos

Anticorpos anti-dsDNA

Anticorpos IgG antidsDNA são considerados marcadores sorológicos do LES e sua detecção é, portanto, útil no diagnóstico da doença. Por essa razão, esses anticorpos foram incluídos nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, 1982) para o diagnóstico de LES. Além desta relevância no auxílio diagnóstico, há correlação temporal estreita entre a existência desses anticorpos e nefrite. Os epítopos-alvo desses anticorpos são conformacionais e presentes no complexo deoxirribose-fosfato da molécula do ácido nucleico. O método de escolha para a sua detecção é a técnica de imunofluorescência indireta utilizando como substrato o hemoflagelado *Crithidia luciliae* (CLIFT) (Figura 120.2), que apresenta uma organela, o cinetoplasto, rico em dsDNA sem a presença substancial de outros antígenos nucleares. CLIFT é considerado teste padrão para a detecção de anti-dsDNA e apresenta alta especificidade diagnóstica para o LES, mas é de baixa sensibilidade. É um teste semiquantitativo e os resultados são expressos em títulos de anticorpos (maior diluição do soro que apresenta reatividade). Considerando a estreita associação entre a existência dos anticorpos anti-dsDNA e nefrite lúpica, a sua detecção, bem como de seus títulos, é de grande valor no monitoramento clínico terapêutico dos pacientes com LES. Esses anticorpos também podem ser detectados por técnica de radioimunoensaio (técnica de Farr) e enzimaimunoensaio (ELISA) utilizando preparações de dsDNA purificadas, que, embora mais sensíveis que o teste CLIFT, apresentam menor especificidade. O emprego de metodologias diversas, diferenças na apresentação molecular do antígeno utilizado (eventual contaminação com proteínas, DNA de simples hélice) e estado clínico da doença (atividade ou remissão) justificam os resultados controversos no estabelecimento da prevalência do anticorpo no LES que varia de 40 a 90%. Nesse aspecto, além do valor diagnóstico, atribui-se aos anticorpos anti-dsDNA relevância na patogênese da lesão renal lúpica.

Tabela 120.2 Padrões de IFI-FAN mais comumente observados em células HEp-2 e correspondentes a autoantígenos nas doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Doença reumática	Padrão de marcação célula(IFI/HEp-2)	Autoantígeno associado
Lúpus eritematoso sistêmico	Nuclear: homogêneo, pontilhado grosso, pontilhado fino	dsDNA, ssDNA, nucleossoma, histonas
	Citoplasmático: pontilhado fino	U1-snRNP, Sm

	denso isolado ou com marcação nucleolar homogênea	Ro/SS-A, La/SS-B Proteína P ribossômica
Lúpus induzido por medicamentos	Nuclear homogêneo	Histonas
Doença mista do tecido conjuntivo	Nuclear pontilhado grosso	U1-snRNP
Síndrome do lúpus neonatal (síndrome de Sjögren)	Nuclear pontilhado fino	Ro/SS-A, La/SS-B
Esclerose sistêmica	Nucleolar grumoso Nucleolar pontilhado Nuclear pontilhado centromérico Misto: nuclear e nucleolar pontilhado fino (placa metafásica fluorescente)	Fibrilarina/U3-nRNP NOR 90, RNA pol I CENP-A, -B, -C Scl-70 (DNA topoisomerase I)
CREST	Nuclear pontilhado centromérico	CENP-A, -B e -C
Polimiosite	Citoplasmático pontilhado fino Nuclear homogêneo e nucleolar pontilhado fino (sobreposição polimiosite/esclerose sistêmica)	Jo1 (histidil t-RNA sintetase) PM/Scl

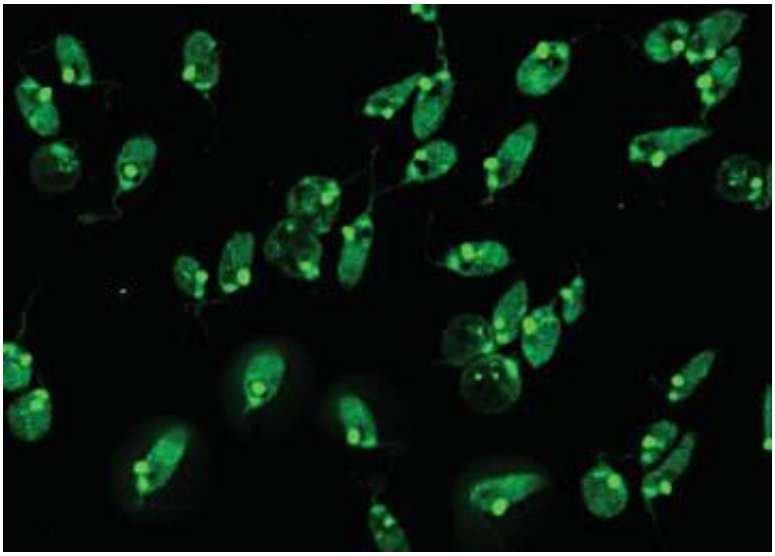

Figura 120.2 Padrão de reatividade dos anticorpos anti-DNA nativo ou de dupla-hélice (dsDNA) por imunofluorescência indireta em *Crithidia luciliae*. Material ilustrativo elaborado por Eliana M. de Lima (LIM/17 FMUSP).

Anticorpos anti-histonas

Reatividade às histonas H1, H2A, H2B, H3 e H4 pode ser detectada em altos títulos no soro de pacientes com LES idiopático e na síndrome do lúpus induzido por fármacos tais como procainamida, hidralazina, isoniazida, D-penicilamina, betabloqueadores, sulfalazina, entre outros. Na IFI em células HEp-2, a ligação dos anticorpos anti-histonas resulta no padrão nuclear homogêneo nas células em interfase e na marcação da região da cromatina nas células em divisão, semelhante ao anticorpo anti-dsDNA. A detecção desses anticorpos é feita por ELISA utilizando mistura ou preparações purificadas dos diferentes tipos de histonas. A positividade em altos títulos associada à ausência de outros autoanticorpos marcadores de LES (anti-dsDNA e anti-Sm) é sugestiva do diagnóstico de lúpus induzido por fármacos. A frequência desses autoanticorpos nessa população de pacientes varia dependendo do fármaco em uso: 95% nos pacientes tratados com procainamida e 35% naqueles em uso de hidralazina. Os anticorpos anti-histonas podem estar presentes em outras doenças reumáticas como LES (50 a

80%), síndrome de Felty (79%), artrite idiopática juvenil (51%), esclerose sistêmica (30%) e na artrite reumatoide (11%).

Anticorpos anticromatina e antinucleossomal

Esses anticorpos reconhecem epítopos quarternários formados pela associação molecular de histonas e DNA no núcleo das células eucarióticas. A cromatina é constituída por DNA, histonas (H1, H2A-H2b, H3 e H4), proteínas outras que histonas e RNA. O complexo nucleossomal contém a molécula do DNA envolvida por um octâmero de histonas [$(H2A\text{-}H2B\text{-}H3\text{-}H4)_2$] que não inclui a histona tipo 1. Esses anticorpos estão presentes particularmente no LES (69%) e estão associados à atividade clínica e à presença de nefropatia proliferativa do lúpus. A sua pesquisa é, portanto, útil no diagnóstico e monitoramento da atividade do lúpus, particularmente nos pacientes negativos para anticorpos anti-dsDNA.

Autoanticorpos para antígenos nucleares solúveis

Nesse grupo incluem-se aqueles com especificidade para as proteínas U1RNP, Sm (antígeno Smith), Ro/SS-A (Ro/SS-A de 52 kDa e Ro/SS-A de 60 kDa), La/SS-B, Scl-70 (topoisomerase I), Jo-1 (histidil-tRNA sintetase).

Métodos laboratoriais de detecção

A caracterização da especificidade antigênica desses anticorpos antinucleares é rotineiramente realizada por meio das técnicas de imunodifusão dupla (IDD), contraimunoeletroforese (CIE) e hemaglutinação passiva (no caso de anticorpos anti-Sm e U1RNP) empregando extratos brutos teciduais como fonte de antígenos. O teste de ELISA utilizando antígenos purificados na sua forma molecular nativa ou recombinante apresenta alta sensibilidade e tem sido incorporado gradativamente na rotina laboratorial das doenças reumáticas, porém a especificidade dos resultados está relacionada com a pureza e a apresentação molecular dos antígenos utilizados. A presença dos anticorpos anti-Sm, RNP, Jo-1 e Scl-70 pode ser investigada pela técnica de *Western blot* (Wb) empregando extrato bruto salino de células HeLa, linhagem celular humana de tumor cervical como fonte de antígenos. É importante mencionar que o uso de metodologias com diferentes graus de sensibilidade pode justificar os resultados conflitantes relatados na literatura sobre a frequência desses autoanticorpos nas doenças reumáticas autoimunes. Nesse aspecto, diversos estudos compararam o desempenho diagnóstico das diferentes técnicas empregadas para a detecção dos autoanticorpos. De modo geral, os métodos de ELISA e hemaglutinação passiva, quando se aplicam, são considerados de maior sensibilidade e a CIE e a IDD com maior especificidade. Essas discrepâncias nos resultados podem ser explicadas em parte pelo emprego de antígenos-alvo em diferentes formas moleculares. Por exemplo, as moléculas das proteínas humanas recombinantes utilizadas nos testes de ELISA e que são produzidas em bactérias são lineares e que não sofrem o processo de glicosilação como em humanos, perdem os epítopos conformacionais-alvo do antígeno presentes na sua forma nativa. Além disso, procedimentos bioquímicos utilizados na execução de cada método podem influenciar também os resultados. No Wb, por exemplo, o tratamento com detergentes aniônicos e agentes desnaturantes associados à fervura quando do preparo da amostra resulta na modificação da forma molecular das proteínas utilizadas como antígenos. Esses procedimentos levam à perda da conformação molecular com a apresentação somente dos epítopos lineares. É por isso que a detecção de alguns autoanticorpos que se ligam a epítopos conformacionais, como os anticorpos anti-Ro/SS-A, é prejudicada na maioria dos casos.

Assim, mais recentemente, foram elaboradas recomendações práticas para a utilização dessas diferentes técnicas. A estratégia para a escolha de um determinado método depende da situação clínica, do custo dos reagentes e do tempo necessário para obtenção do resultado, bem como da organização do laboratório e da experiência de seu pessoal. A metodologia ideal deve apresentar alta sensibilidade associada a alta especificidade, facilidade de execução, disponibilidade rápida e custos reduzidos. Atualmente, não existe nenhuma técnica que preencha completamente todos esses requisitos. Por exemplo, a IDD e a CIE são bastante específicas, porém muito influenciadas pelo método de preparo dos substratos antigênicos e execução. Além disso, têm sensibilidade satisfatória apenas para alguns anticorpos (anti-Ro/SS-A) e são métodos qualitativos. A técnica de ELISA é quantitativa e tem excelente sensibilidade, mas testes independentes para cada antígeno específico são obrigatórios e podem existir resultados falso-positivos. Por sua vez, o *Western blot* é um método qualitativo, bastante específico e no qual podem ser detectados simultaneamente diferentes autoanticorpos existentes no soro de um mesmo paciente, pois as diferentes proteínas antigênicas intracelulares são fracionadas pelos respectivos pesos moleculares.

Contudo, é uma técnica bastante elaborada e trabalhosa.

Portanto, considerando-se as características peculiares desses diferentes métodos, para a correta detecção de um determinado autoanticorpo pode ser necessária a utilização de mais de uma abordagem metodológica. Por exemplo, um resultado negativo ou a detecção de baixos níveis séricos de anticorpos em um caso de forte suspeita clínica de doença difusa do tecido conjuntivo impõe a utilização de dois dos métodos citados anteriormente. Adicionalmente, para algumas doenças autoimunes, é necessário determinar os níveis séricos de alguns autoanticorpos, o que pode fornecer informações importantes para o clínico. É o caso, por exemplo, dos anticorpos anti-RNP, que, em altos títulos, representam um critério diagnóstico para a DMTC. Finalmente, na interpretação da relevância do achado laboratorial, deve-se considerar a sensibilidade (proporção de indivíduos doentes com resultado positivo) e a especificidade (proporção de indivíduos sadios com resultado negativo) do teste. Além disso, os valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN, respectivamente) para a doença também devem ser avaliados.

Autoanticorpos anti-Sm

Sua pesquisa é de grande relevância clínica, já que é considerado um marcador sorológico altamente específico do LES (especificidade de diagnóstico: 99%) e, portanto, consiste em um dos critérios sorológicos de classificação do LES. No entanto, é um anticorpo que apresenta baixa sensibilidade, presente somente em 5 a 15% dos pacientes caucasianos (baixa sensibilidade), mas que pode alcançar 30 a 40% nos pacientes lúpicos negros. O componente D1 do complexo snRNP B/B', D1, D2 e D3, E, F, G é o principal alvo dos anticorpos anti-Sm. No Wb utilizando extrato de células HeLa, os anticorpos anti-Sm identificam três frações proteicas: Sm B', B (29 e 28 kDa) e Sm D (19 kDa). Seu valor prognóstico ainda não está estabelecido, embora tenha sido descrita associação temporal entre anticorpos anti-Sm e manifestações mais graves do sistema nervoso central e rim.

Anticorpos anti-U1RNP

Sua presença no soro está associada ao padrão nuclear pontilhado grosseiro na IFI em células HEp-2 e pode ser identificado por CIE, IDD ou ELISA. No Wb com extrato de células HeLa, a reatividade anti-U1RNP corresponde à fração de 70 kDa. A titulação de seus níveis séricos pode ser determinada por hemaglutinação passiva utilizando extratos nucleares sensíveis às ribonucleases (ENA). Ocorrem em 30 a 40% dos casos com LES, sendo mais prevalente nos pacientes com fenômeno de Raynaud. Também podem ser detectados em outras doenças reumáticas autoimunes (esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren), mas sua presença universal, em altos títulos e isoladamente faz parte dos critérios diagnósticos da DMTC.

Anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B

Os anticorpos anti-Ro/SS-A foram descritos em várias doenças reumáticas, como o lúpus eritematoso sistêmico (15 a 25%), a síndrome de Sjögren primária (SSp) (80%), a esclerose sistêmica, a dermato/polimiosite e a artrite reumatoide. Em contraste, os anticorpos anti-La/SS-B, ainda que não específicos, são mais associados à síndrome de Sjögren primária (SSp). Tal aspecto é importante na prática clínica, no sentido de, juntamente com as outras características clínicas e laboratoriais, auxiliar na distinção diagnóstica entre a SSp e outras doenças autoimunes, como o LES, esclerose sistêmica e a artrite reumatoide. Com relação à SSp, os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, apesar de não específicos da doença, são os autoanticorpos mais frequentes, encontrados em cerca de 60 a 90% e 30 a 60% dos casos, respectivamente, dependendo da técnica empregada para sua detecção. A existência de tais anticorpos faz parte dos critérios internacionais propostos para o diagnóstico desta síndrome (The American-European Consensus Group Criteria – 2002). Além disso, esses anticorpos são associados a maior prevalência de manifestações sistêmicas e maior intensidade do infiltrado linfocítico em glândulas salivares. Não há correlação entre os níveis de anti-Ro/SS-A e atividade de doença. Vale ressaltar ainda que os anticorpos anti-La/SS-B geralmente ocorrem associados aos anticorpos anti-Ro/SS-A, sendo raríssimos os casos nos quais ocorrem isoladamente.

No LES, os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B não estão associados à atividade lúpica. De fato, seus níveis séricos se mantêm relativamente estáveis durante a evolução da doença, sem apresentar flutuações significativas e, dessa maneira, não existe a necessidade de acompanhamento longitudinal uma vez estabelecida a sua positividade. No entanto, sua importância no LES é o de auxílio ao diagnóstico, principalmente quando autoanticorpos específicos da doença, anti-dsDNA, anti-Sm e antiproteína P ribossômica estão ausentes. Os

anticorpos anti-Ro/SS-A são ainda muito úteis no auxílio diagnóstico das lesões do lúpus cutâneo subagudo.

Os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B são também detectados em mais de 95% dos casos de síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) com a apresentação de bloqueio cardíaco congênito e/ou manifestação cutânea transitória do recém-nascido e, dessa maneira, sendo fundamentais para o diagnóstico dessa síndrome. Nesses casos, a presença desses autoanticorpos é quase universal no soro das mães dessas crianças com SLN, que, geralmente, são assintomáticas, não apresentando nenhuma doença reumatológica autoimune, LES ou SSp. A síndrome é caracterizada por erupção cutânea fotossensível temporária, alterações hepáticas e hematológicas associadas a bloqueio cardíaco congênito completo e irreversível. Essa estreita relação temporal entre esses anticorpos com as manifestações da SLN implicam seu envolvimento na patogênese dessa rara síndrome. Essa condição clínica constitui-se em um exemplo de autoimunidade passiva pela passagem transplacentária de anticorpos IgG maternos para a circulação fetal da 16ª a 20ª semanas de gravidez. O risco de desenvolvimento de bloqueio cardíaco em recém-nascidos de mães com anticorpos anti-Ro/SS-A é de cerca de 1 a 2%, o que sugere que outros fatores parecem estar implicados na patogênese dessa síndrome. Nesse aspecto, a lesão tecidual parece estar relacionada com a expressão dos antígenos Ro (52 e 60 kDa) e La no tecido cardíaco fetal a partir da 18ª a 24ª semanas de gestação, particularmente localizados na superfície das células do miocárdio. Alguns autores supõem que tal expressão na membrana celular dos antígenos Ro e La seria em consequência de infecções virais, alta concentração de 17b-estradiol ou apoptose dos miocardiócitos.

Os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B podem ainda ser encontrados nos soros de cerca de 30 e 21% dos pacientes com cirrose biliar primária, respectivamente. Nesse aspecto, devemos lembrar que essa condição clínica pode se apresentar em associação às doenças difusas do tecido conjuntivo, particularmente a síndrome de Sjögren primária e esclerose sistêmica.

Anticorpos anticentrômero

Sua presença no soro ocorre particularmente nos pacientes com a forma limitada da esclerose sistêmica (CREST) (57 a 82%), 25% dos pacientes com fenômeno de Raynaud isolado e 8% na forma difusa da ES. Apresentam na IFI em células HEp-2 padrão centromérico (Figura 120.1 D). Os anticorpos anticentrômero (ACA) reagem com proteínas associadas ao (centrômero *centromere-associated protein*; CENP-A, -B, -C, -E, -F), sendo o antígeno CENP-B o principal alvo (> 95%) nos pacientes com esclerose sistêmica ou com fenômeno de Raynaud. No entanto, ACA pode ser observado em 10% dos pacientes com ES difusa e em outras doenças como cirrose biliar primária (20%) e, nesses casos, a maioria apresenta esclerose sistêmica ou fenômeno de Raynaud. Nos pacientes com esclerose sistêmica em geral, a frequência desses anticorpos é menor, 10 a 40% e, nos pacientes com a forma cutânea difusa, está abaixo de 10%. Pode preceder a doença em anos e o achado de ACA em pacientes com fenômeno de Raynaud é um importante indicador de desenvolvimento de esclerose sistêmica.

Anticorpos anti-DNA topoisomerase I (antítopo I ou Scl-70)

São marcadores específicos da esclerose sistêmica, sendo encontrados em 20 a 59% de todos os casos, 70 a 76% dos pacientes com a forma cutânea difusa, 45 a 50% dos pacientes com a forma CREST e 12% na superposição de polimiosite com escleroderma. A variabilidade na sua prevalência reflete o uso de diferentes metodologias utilizadas na sua detecção. O antígeno-alvo, DNA topoisomerase I, está presente no nucleoplasma e nucléolo e, portanto, os anticorpos apresentam, no teste de FAN, marcação pontilhada fina a homogênea do nucleoplasma e nucléolo. No Wb, a reatividade antitopoisomerase I se caracteriza pela identificação de duas frações proteicas (70 e 86 kDa), subprodutos da molécula original de 100 kDa. A existência de antitopoisomerase I no soro pode ser detectada de forma semiquantitativa por ELISA, empregando a proteína recombinante purificada. Até o momento, a relevância de sua determinação reside no interesse de classificação e diagnóstico clínico, bem como pela sua associação à presença de acometimento cutâneo mais extenso e doença pulmonar intersticial mais grave nos pacientes e o valor do monitoramento de seus níveis merece, no entanto, ser ainda explorado. Vale ressaltar que os anticorpos antitopoisomerase I e ACA são mutuamente exclusivos, ou seja, é muito rara sua coexistência no paciente.

Anticorpos anti-Th/To

Esses anticorpos são dirigidos a enzimas processadoras de RNA (RNAse MRP e RNAse P) associadas a outras

proteínas componentes com distribuição nucleolar e no teste de imunofluorescência em HEp-2 demonstram marcação forte e isolada do nucléolo ou associada ao padrão nuclear pontilhado. Embora tenham alto valor de especificidade para esclerose sistêmica, são considerados marcadores sorológicos da doença, apresentando baixa sensibilidade (4 a 13%). Estão associados à forma cutânea limitada da ES e, como os anticorpos ACA, presentes em alta frequência naqueles pacientes com hipertensão pulmonar "intrínseca". No entanto, os anticorpos anti-Th/To identificam um subgrupo desses pacientes que apresentam comprometimento renal e fibrose pulmonar intersticial, sendo sua frequência nesse subgrupo de pacientes ao redor de 60%. Pacientes com esclerodermia limitada positivos para anticorpos anti-Th/To têm menor taxa de sobrevivência quando comparados aos pacientes ACA-positivos e, dessa maneira, pacientes com ES positivos para anticorpos Th/To devem ter um acompanhamento clínico mais rigoroso.

Anticorpos anti-RNAP III

Têm como antígeno-alvo as enzimas RNA polimerases IIIA e IIIB com distribuição no nucleoplasma e na imunofluorescência em células HEp-2 apresentam padrão de marcação nuclear pontilhado fino com pontos isolados brilhantes ocasionais. Anticorpos anti-RNAP III são detectados em 12 a 23% de todos os casos com ES, 6% na forma limitada e 45% na forma difusa. Têm relevância como marcador da doença, se correlacionando a mau prognóstico da doença. As evidências sobre sua presença ser mutuamente exclusiva com relação aos outros anticorpos relacionados com a ES ainda são controversas, da mesma maneira que suas associações clínicas. No entanto, alguns estudos mostraram que os pacientes anti-RNAP III positivos formam um grupo sorológico em separado, com clínica de ES forma difusa, grande envolvimento da pele e visceral, com pior prognóstico e, portanto, devem ser acompanhados com mais atenção pelo clínico, com tratamento mais eficaz.

Anticorpos antifibrilarina ou anti-U3-RNP

Anticorpos antifibrilarina (AFA) são dirigidos ao principal componente proteico do complexo nucleolar U3-RNP. AFA mostram-se associados à forma cutânea difusa da ES e com fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar isolada. A frequência de antifibrilarina entre grupos de pacientes de diferentes etnias varia de 0 a 50%, sendo maior nos norte-americanos afrodescendentes com ES. A existência de AFA nos pacientes americanos afrodescendentes está associada a manifestação clínica da doença em indivíduos mais jovens, maior frequência de envolvimento cutâneo difuso e hipertensão arterial pulmonar, envolvimento musculoesquelético e cardíaco associado à ES e baixa frequência de artrite. Os anticorpos antifibrilarina caracterizam-se por serem mutuamente exclusivos com relação ao ACA, antitopoisomerase I/Scl70 e RNAP.

Anticorpos anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA sintetase)

Apresentam especificidade para uma das aminoacil-tRNA sintetases distribuídas no citoplasma. Na IFI em HEp-2, os anticorpos anti-Jo-1 são caracterizados por marcação discreta citoplasmática com padrão pontilhado fino difuso ou com pontos, em títulos frequentemente baixos. No Wb, a reatividade a extratos de células HeLa é dirigida à fração de peso molecular 55 kDa. São marcadores sorológicos de um subgrupo de polimiosite idiopática no adulto, particularmente aquele com doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud e artralgia, que caracterizam a síndrome antissintetase. Cerca de 30% dos pacientes adultos com polimiosite são anti-Jo-1 positivos.

Anticorpos anti-PM/Scl

Apresentam especificidade para proteínas nucleolares de 75 kDa (60%) (PM/Scl 75) e de 100 kDa (100%) (PM/Scl 100) e, na IFI em HEp-2 estão associados ao padrão nucleolar homogêneo intenso com marcação também do citoplasma. Podem ser pesquisados por IDD, mas atualmente por ELISA empregando a proteína na sua forma nativa ou recombinante. São detectados em 25% dos pacientes com miosite idiopática, incluindo aqueles com sobreposição de ES, 10% com polimiosite/dermatomiosite e 1 a 16% com ES. Dentro do grupo de pacientes anti-PM/Scl positivos, a maioria (50 a 70%) apresenta síndrome de sobreposição polimiosite/escleroderma, 20% miosite idiopática isolada, 10% ES isolada. Geralmente, são mutuamente exclusivos com outros marcadores de miopatias idiopáticas inflamatórias e ES. A presença dos anticorpos anti-PM/Scl está associada à presença de miosite, artrite e fenômeno de Raynaud, mas os pacientes anti-PM/Scl positivos têm, em geral, bom prognóstico.

Anticorpos anti-Ku

Interagem com as proteínas não histonas que se ligam ao DNA, uma com peso molecular de 70 kDa e outra com 80 kDa (Ku-p70 e Ku-p80, respectivamente) de forma isolada ou combinada. Na IFI em células HEp-2, apresentam padrão nuclear pontilhado fino com marcação do nucléolo geralmente em altos títulos. São detectados em 5 a 25% dos pacientes com síndrome de sobreposição polimiosite/escleroderma e em menos que 5% na esclerose sistêmica e polimiosite/dermatomiosite. Na síndrome de Sjögren primária, sua frequência é de 20% e no LES, 5 a 10%.

Outros autoanticorpos

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

Autoanticorpos que interagem com proteínas presentes no citoplasma de neutrófilos (ANCA) estão fortemente associados às vasculites primárias, particularmente granulomatose com poliangiite (GPA, anteriormente granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome Churg-Strauss). Proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO) são os principais antígenos-alvo para os anticorpos ANCA, embora outras enzimas existentes nos grânulos dos neutrófilos constituam-se também em potencial alvo dos anticorpos. Essas duas proteínas estão distribuídas predominantemente nos grânulos azurófilos (primários) dos neutrófilos, monócitos e de células endoteliais.

Método

A imunofluorescência indireta (IFI) utilizando como substrato neutrófilos humanos isolados do sangue periférico é o método padrão para a detecção desses anticorpos. Dois padrões de imunofluorescência são observados: padrão granular fino do citoplasma denominado clássico (cANCA) (Figura 120.3 A) e marcação da membrana nuclear denominado perinuclear (pANCA) (Figura 120.3 B). A reatividade cANCA indica a existência de anticorpos dirigidos principalmente para a proteinase 3 (PR3). Já o padrão pANCA é sugestivo de anticorpos específicos predominantemente para a mieloperoxidase (MPO), embora ligação com outras enzimas presentes nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, elastase, catepsina G e lactoferrina, lisozima, também resultam no mesmo padrão de imunofluorescência. Dessa maneira, frente ao resultado positivo na IFI, há a necessidade de se realizar o teste de ELISA que utiliza os antígenos purificados para a identificação da reatividade antigênica do ANCA. O teste de ELISA, no entanto, ainda requer melhor padronização e resultados conflitantes podem ser observados dependendo do tipo de ensaio (direto, captura ou *high sensitivity PR3-ANCA*) e da procedência do *kit*.

Interpretação e significado clínico em reumatologia

Anticorpos reativos com antígenos citoplasmáticos dos neutrófilos são de grande relevância na análise laboratorial das vasculites sistêmicas. Anticorpo PR3-ANCA é altamente específico (98%) para a granulomatose com poliangiite (GPA), constituindo-se assim em um marcador sorológico importante para essa patologia. Além disso, esse anticorpo exibe uma associação temporal com a atividade clínica da GPA evidenciada pela maior prevalência nos pacientes com GPA em atividade, 70 a 90%, e pela flutuação de seus níveis séricos durante o curso da doença, exibindo relação com as fases de exacerbação e de remissão da doença. PR3-ANCA pode também estar presente em outras vasculites, como na poliarterite microscópica, poliarterite nodosa clássica e na glomerulonefrite crescêntica idiopática, embora em frequência bem menor. Já os anticorpos com padrão pANCA com especificidade para MPO, catepsina, elastase, lactoferrina podem ser detectados nos casos de poliarterite microscópica (60%), granulomatose eosinofílica com poliangiite, arterite de célula gigante, síndrome de Kawasaki, poliarterite nodosa clássica, bem com em pacientes com artrite reumatoide e hipotireoidismo em tratamento com propiltiouracila. Além disso, pANCA é mais comum nas doenças inflamatórias crônicas que acometem o intestino como a retocolite ulcerativa idiopática e a doença de Crohn.

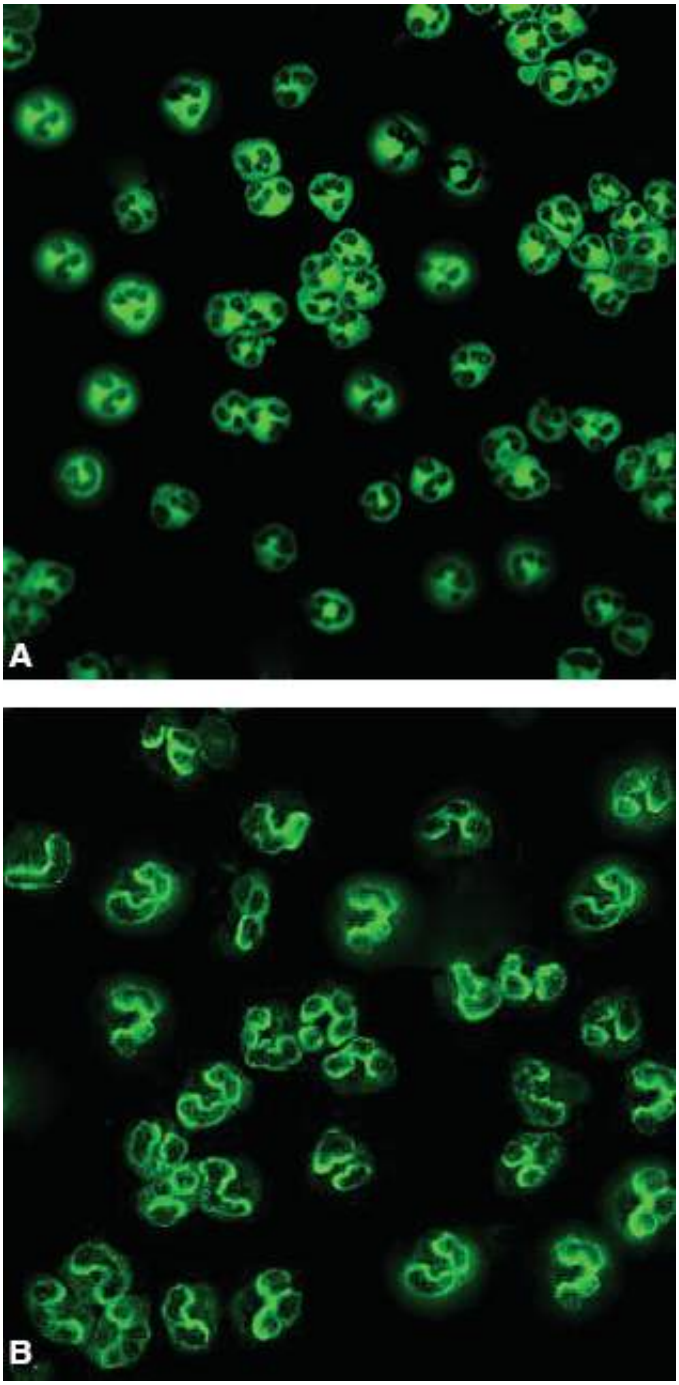

Figura 120.3 Padrões de reatividade dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos por imunofluorescência indireta em neutrófilos isolados de sangue humano: **A.** Padrão citoplasmático clássico (cANCA). **B.** Padrão perinuclear (pANCA). Material ilustrativo elaborado por Cleonice Bueno (LIM/17 FMUSP).

Fator reumatoide

Descrito inicialmente como anticorpo específico para gamaglobulinas (Waaler, 1940), sua denominação fator reumatoide (FR) vem da observação de sua maior prevalência na artrite reumatoide, embora possa ser detectado em outras patologias. Fatores reumatoides são imunogloblulinas específicas para determinantes antigênicos localizados na região constante carboxiterminal da cadeia pesada, porção Fc, da molécula de IgG. Na artrite reumatoide, os FR são geralmente do isótipo IgM, embora tenham sido também identificados anticorpos IgG, IgA ou mesmo IgE e IgD com relevância clínica ainda questionável.

Métodos

Nefelometria e ELISA são empregados mais comumente na determinação de FR no soro. Entretanto, aglutinação passiva tanto de hemácias sensibilizadas com IgG de coelho (técnica de Waaler-Rose), como de partículas de látex ou bentonita recobertas com IgG humana agregada pode também ser utilizada.

Interpretação em reumatologia

Estão presentes em cerca de 80% dos pacientes com AR e, mais raramente ou mesmo ausentes, naqueles no início da doença. No entanto, cerca de 20% dos pacientes com AR podem permanecer FR negativos durante todo o curso da doença (soronegativos). Embora o teste de FR tenha um potencial de auxílio diagnóstico para AR, apresenta baixo valor preditivo para a doença. Sendo assim, resultado positivo para FR também pode ser observado na síndrome de Sjögren (70%), DMTC (70%), LES (30%) e em pacientes com inflamação ou infecção crônicas, bem como em alguns casos de câncer. Além disso, foi demonstrado que 3 a 5% dos indivíduos normais podem apresentar FR positivo em baixos títulos e essa frequência pode aumentar para 30% nos idosos. A positividade e os títulos do fator reumatoide fazem parte dos critérios de diagnóstico estabelecidos pelo American College of Rheumatology e The Europen League Against Rheumatism (ACR/EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, 2010) para a doença. No caso da AR, o teste deve ser realizado em conjunto com outros relacionados com as doenças autoimunes, FAN e anti-CCP principalmente, quando frente a AR inicial com resultado FR negativo, incluindo ainda marcadores de inflamação (VHS, PC-R).

Significado clínico em reumatologia

FR apresenta baixo valor diagnóstico para a AR, já que sua presença no soro não é específica da doença e sua ausência também não exclui o seu diagnóstico, pois 10 a 20% dos pacientes são FR-negativos. Por outro lado, quanto mais altos os níveis de fator reumatoide, maior sua especificidade para a doença. O FR tem demonstrado valor prognóstico identificando subgrupos de pacientes com diferente evolução, particularmente aqueles com sintomas articulares persistentes e na forma erosiva da doença. Pacientes com manifestações extra-articulares (nódulos, pleurite, pericardite, episclerite, úlceras e vasculite) frequentemente apresentam títulos bastante elevados de FR. No entanto, FR em títulos elevados também pode ser detectado na síndrome de Sjögren, DMTC e crioglobulinemias, enquanto em outras doenças os níveis são geralmente baixos. Na síndrome de Sjögren, a análise semiquantitativa do FR no soro pode ser útil no monitoramento da doença, já que a negativação do teste pode indicar um estado de hipogamaglobulinemia associada à linfoma. O resultado positivo para FR deve ser interpretado em conjunto com os sintomas e história clínica do paciente. Estudos sobre a relevância da determinação de FR no monitoramento terapêutico da AR têm mostrado redução progressiva e significativa dos níveis desse anticorpo associada ao curso clínico da doença após a introdução de terapia biológica.

Anticorpos antipeptídios cíclicos citrulinados

A identificação de uma variedade de proteínas citrulinadas como autoantígenos em potencial no tecido sinovial dos pacientes com AR e o desenvolvimento de metodologia sensível para detecção de seus autoanticorpos específicos possibilitou um avanço no auxílio diagnóstico da AR principalmente nos estágios iniciais da doença, nos quais o FR é positivo somente em cerca de 50% dos pacientes. Um dos principais antígenos-alvo dos anticorpos direcionados a proteínas/peptídios citrulinados é a proteína filagrina, encontrada em células epiteliais e que possui resíduos do aminoácido arginina, os quais são convertidos em resíduos de citrulina na existência da enzima *peptidyl-arginine deaminase* (PAD) no processo denominado de citrulinização. Esse, por sua vez, consiste em modificação pós-translacional, que altera a carga da proteína e, consequentemente, a sua estrutura molecular tridimensional, implicando modificações estruturais com potencial antigênico. A citrulinização tem um papel fisiológico e bioquímico importante na diferenciação celular, apoptose e processos inflamatórios. No caso da sinovite reumatoide, há uma intensificação do processo de citrulinização, que aumenta a imunogenicidade das proteínas do colágeno, um dos mecanismos que pode contribuir para o desenvolvimento da artrite. Os anticorpos direcionados à filagrina citrulinada foram inicialmente descritos por meio da técnica de imunofluorescência indireta, utilizando-se células da mucosa oral (fator antiperinuclear) e mucosa do esôfago de roedores (anticorpo antiqueratina) como substrato antigênico. Posteriormente, como a filagrina purificada é dificilmente obtida, padronizou-se a utilização do epítopo-alvo da proteína cíclica citrulinada, peptídio citrulinado cíclico sintético (CCP) como antígeno no ensaio imunoenzimático (ELISA). Testes de segunda (CCP-2) e de terceira (CCP-3) gerações foram desenvolvidos e usam combinações de peptídios sintéticos cíclicos citrulinados com maior sensibilidade que o de primeira geração (CCP-1). Outra proteína relacionada com o processo inflamatório da AR é a vimentina citrulinada mutada (MCV) liberada no microambiente sinovial e foi identificada como um autoantígeno em potencial na fisiopatologia da AR, atribuindo-se aos seus anticorpos cognatos possível valor diagnóstico. Mais recentemente, tem sido introduzido nesse grupo de anticorpos antipeptídios cíclicos citrulinados (ACPA) aqueles reativos ao peptídio viral citrulinado 2 (VCP2), correspondente a uma sequência de aminoácidos da proteína 2 do

vírus Epstein-Barr.

Interpretação e significado clínico em reumatologia

Anti-ACPA apresenta maior especificidade (98%) para a AR do que o fator reumatoide, sendo também mais sensível, podendo ser observado em 70 a 80% dos pacientes também na forma inicial da doença, daí sua relevância particularmente nos casos FR-negativos. Além da sua importância no auxílio diagnóstico, os anticorpos anti-CCP têm demonstrado valor preditivo para o aparecimento de manifestações clínicas da AR, quando detectado em indivíduos com artrite não diferenciada, e se constitui em importante marcador da AR na forma erosiva. A existência no soro de anticorpos anti-CCP concomitantemente com fator reumatoide também é indicativa de doença articular mais erosiva e com maior frequência de manifestações sistêmicas, como os nódulos reumatoides, pneumonite e vasculite reumatoide. Os anticorpos antivimentina mutada/recombinante citrulinada (*antimutated citrullinated vimentin* ou anti-MCV) comparados aos anti-CCP-2 apresentam menor especificidade, mas maior sensibilidade para AR. Resultados similares foram observados com os anticorpos reativos ao VCP2. A comparação da sensibilidade dos três tipos de testes, anti-CCP-2, anti-CCP-3 e anti-MCV, utilizando os mesmos valores de especificidade para os três biomarcadores, mostrou que a sensibilidade do anti-CCP-2 supera os outros dois. Além disso, os anticorpos anti-CCP-2 se revelam com maior especificidade para AR (90 a 97%) que os de terceira geração e com maior valor preditivo positivo para a progressão de artrite indiferenciada para AR. No entanto, os três tipos de anticorpos não parecem diferir com relação a sua capacidade de predizer destruição articular e sua associação também não parece potencializar esse potencial. Assim, os achados que têm atribuído a relevância da pesquisa de anticorpos anti-CCP incluem: parâmetro laboratorial mais sensível e mais específico que o fator reumatoide no início da doença; valor preditivo para o aparecimento de manifestações clínicas da AR quando detectado em indivíduos com artrite não diferenciada, sugerindo sua relevância na prevenção da doença; marcador da forma erosiva da AR. No entanto, essa reatividade pode eventualmente ser identificada em indivíduos saudáveis anos antes do surgimento de manifestações clínicas da doença. Na prática clínica, a relevância dos anticorpos ACPA no auxílio diagnóstico e na conduta clínica da AR fica evidente considerando sua inclusão, além do fator reumatoide, nos critérios de classificação da AR (2010 ACR/EULAR classification criteria for RA).

Anticorpos antifosfolipídios

Incluem-se no grupo de anticorpos antifosfolipídios (aPL) aqueles com relevância clínica já estabelecida que reagem com o fosfolipídio aniônico cardiolipina (aCL), componente da membrana celular de forma dependente do cofator β2-glicoproteína (β2-GPI) existente no soro, com a β2-GPI isoladamente e o anticoagulante lúpico (LAC). Esses anticorpos ocorrem em pacientes com doenças reumáticas autoimunes e outras doenças crônicas ou infecciosas. A observação da forte associação entre a existência de aCL e/ou LAC com eventos trombóticos venosos e/ou arteriais e episódios recorrentes de perda fetal em mulheres levou à descrição da síndrome antifosfolipídio (SAF). Tais anticorpos fazem parte dos critérios sorológicos na classificação da SAF atualizada em Sydney em 2004, que incluiu os anticorpos anti-β2-GPI baseando-se na evidência de sua relevância clínica. Essa classificação determina que, para o diagnóstico de SAF, deve-se observar: positividade para anticorpos aCL IgG e/ou IgM no soro ou plasma em títulos médios a altos (> 40 unidades GPL ou MPL); anti-β2-GPI IgG e/ou IgM no soro ou plasma em títulos médios a altos (maior que o 99º percentil) ambos determinados pela técnica de ELISA; LAC presente no plasma. Positividade persistente deve ser observada em duas ou mais ocasiões com período entre elas de 12 semanas.

Anticorpos anticardiolipina

Nas doenças autoimunes, a reatividade anticardiolipina é dependente do cofator β2-GPI, para o qual a cardiolipina tem grande afinidade. Dessa maneira, o teste padronizado para a detecção desses anticorpos (IgG e IgM) é o ELISA, que utiliza preparações purificadas do fosfolipídio aniônico cardiolipina e é realizado na existência de soro bovino como fonte do cofator β2-GPI. Esse teste detecta tanto a reatividade direta ao fosfolipídio (independente de β2-GPI) como anti-β2-GPI. Reatividade exclusiva ao fosfolipídio não está relacionada com os eventos de trombose, mas sim com as doenças infecciosas.

Anticorpos anti-β2-GPI

A descrição de que os anticorpos aCL associados às complicações de trombose e perda fetal são aqueles com especificidade para a molécula de β2-GPI, que apresenta alta afinidade para a cardiolipina, promoveu o estabelecimento de metodologias específicas para a sua detecção. Dessa maneira, a reatividade direta dos anticorpos IgG/IgM anti-β2-GPI, independente de cardiolipina, é determinada por ELISA empregando preparações purificadas da proteína plasmática como substrato antigênico. A molécula dessa glicoproteína consiste em cinco domínios (I–V), que exibem grande homologia, sendo que o local de ligação do fosfolipídio na molécula da β2-GPI está localizado no domínio V na porção C-terminal da molécula, mas é no domínio I da porção N-terminal que reside o principal epítopo-alvo dos autoanticorpos associados a eventos de trombose. Nesse aspecto, a detecção por ELISA com o peptídio sintético correspondente ao D1 da molécula da β2-GPI mostra que os anticorpos anti-D1 estão mais fortemente associados a trombose e complicações obstétricas que aqueles detectados por ELISA empregando a molécula inteira da β2-GPI como antígeno. De fato, estudo multicêntrico com cerca de 470 pacientes anti-β2-GPI positivos revelou que 55% deles apresentavam anticorpos reativos ao domínio I da proteína e, desses, 83% tinham história de trombose. No entanto, deve-se considerar que os anticorpos anti-β2-GPI são heterogêneos quanto à sua especificidade, reconhecendo diferentes epítopos mesmo no domínio I e que, portanto, diferem quanto às suas características patogênicas. Com base nas evidências de sua significância clínica e de prognóstico, os anticorpos anti-β2-GPI foram os terceiros marcadores sorológicos a serem incorporados aos critérios de classificação da SAF atualizados em Sydney em 2004.

Anticoagulante lúpico

São imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) que interferem *in vitro* com a coagulação dependente de fosfolipídio. Havendo a identificação de prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de coagulação do kaolin (TCK) e tempo de veneno da víbora de Russel diluído (dRVVT) da amostra, deve-se inicialmente avaliar sua independência por fatores de coagulação pela adição de plasma normal e, posteriormente, demonstrar sua dependência por fosfolipídios, adicionando-se fonte de plaquetas. A preparação adequada da amostra de plasma para o teste da LAC é essencial e requer a remoção de plaquetas residuais pela centrifugação por duas vezes para não comprometer o teste, que é dependente de fosfolipídio, e evitar proceder ao congelamento/descongelamento repetido da amostra. Os testes para determinação de LAC revelam a existência de anticorpos reativos à protrombina e anti-β2-GPI. A atividade LAC é, em alguns pacientes, atribuída principalmente à existência de anticorpos antiprotrombina e, em outros, dos anticorpos anti-β2-GPI. No entanto, a atividade LAC relacionada com os anticorpos anti-β2-GPI apresenta maior correlação às complicações trombóticas e ao prolongamento da coagulação no teste do LAC.

Anticorpos antifosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina e protrombina

Anticorpos antifosfolipídios apresentam especificidade principalmente aos fosfolipídios carregados negativamente (aniônicos). No entanto, há um crescente interesse em se ampliar a pesquisa de anticorpos com reatividade também para aqueles fosfolipídios neutros (fosfatidiletanolamina), fosfatidilcolina, fosfatidilserina, cuja relevância clínica ainda é pouco conclusiva. Atualmente, as pesquisas com o complexo fosfatidilserina/protrombina (PS/PT) têm revelado maior prevalência dos anticorpos IgG anti-PS/PT nos pacientes com SAF comparada com outras doenças, bem como uma forte correlação a manifestações clínicas da SAF e à existência de LAC do que os anticorpos dirigidos a ambos os componentes separadamente.

Interpretação e significado clínico em reumatologia

Níveis elevados de IgG aCL e anti-β2-GPI na síndrome antifosfolipídio primária (SAFp) ou secundária ao LES estão associados a um alto risco de trombose venosa ou arterial e abortos de repetição. Ainda não está comprovada a utilidade do teste no acompanhamento longitudinal desses pacientes, no entanto já foi demonstrado que os títulos desses anticorpos podem cair na vigência do episódio de trombose. Sendo assim, nos casos em que ainda não se tem um diagnóstico definido, o exame deve ser repetido em doze semanas. Além disso, como os três testes determinam autoanticorpos com diferentes especificidades antigênicas, a correlação clínica dos achados muitas vezes se apresenta de forma diversa. No entanto, há fortes evidências que suportam a superioridade dos testes de LAC com relação aos de aCL e anti-β2-GPI, já que detectam os subgrupos de anticorpos antifosfolipídios com propriedades patogênicas, ou seja, mais estreitamente associados às complicações de trombose.

Dentre os critérios sorológicos, somente os anticorpos aPL de isótipos IgG e IgM estão incluídos nos critérios

internacionais de classificação da SAF. O valor da inclusão nesses critérios dos anticorpos de isótipo IgM tem sido questionado, assim como a exclusão dos anticorpos de isótipo IgA. São poucos os estudos que implicam a detecção de aPL tipo IgA, o que tem comprometido a análise da sua associação clínica. Alguns principais fatores contribuíram para isso: baixa prevalência desse tipo de anticorpo nos pacientes com SAF; raramente encontram-se isolados, estando na maior parte associados aos anticorpos IgG/IgM aPL; falta de melhor padronização do ensaio. Dessa maneira, até o momento, não há evidências que sustentem a necessidade da inclusão dos anticorpos IgA aCL e/ou IgA anti-β2-GPI para aumentar a precisão diagnóstica da SAF. A detecção no plasma do LAC, similarmente aos anticorpos aCL e anti-β2-GPI, mostra associação bastante importante a eventos de trombose, trombocitopenia, abortos espontâneos de repetição observados na SAF. Anticoagulante lúpico está presente transitoriamente em grande número de situações clínicas aloimunológicas, doenças infecciosas ou tumorais. Por outro lado, atividade LAC é observada persistentemente em doenças autoimunes, SAFp ou secundária (associada ao LES ou a outra doença reumatológica) e, especialmente nesses casos, exibe estreita relação com as manifestações clínicas dessas patologias. A detecção de aCL e anti-β2-GPI por ELISA deve ser feita concomitantemente, pois as evidências sugerem que, na vigência de positividade aPL múltipla, a doença tem um curso mais grave.

A Tabela 120.3 mostra a frequência dos autoanticorpos mais comuns nas diferentes doenças reumáticas. Deve-se considerar que esta frequência não é exata, pois pode sofrer variação considerando a sensibilidade e especificidade da metodologia empregada para sua determinação bem como o estado clínico e a etnia dos indivíduos avaliados. Os autoanticorpos incluídos na Tabela 120.4 são de grande utilidade no auxílio diagnóstico das doenças reumáticas visto que exibem especificidade para determinada doença e, por esse aspecto, são considerados seus marcadores sorológicos.

Crioglobulinas

Constituem-se em grupo de imunoglobulinas que formam agregados insolúveis que se precipitam sob baixas temperaturas e se dissolvem com o aumento de temperatura (Figura 120.4). A análise de seus componentes possibilita sua classificação em três tipos:

- Crioglobulinemia do tipo I: caracterizada pela existência exclusiva de imunoglobulina monoclonal (IgG, IgM ou IgA ou proteína de Bence-Jones)
- Crioglobulinemia tipo misto ou tipo II: é constituída por imunoglobulinas monoclonais (IgM, IgG ou IgA), geralmente com atividade de fator reumatoide, associadas à IgG policlonal, podendo ainda conter ou não antígenos próprios ou microbianos
- Crioglobulinemia do tipo III: apresenta imunoglobulinas somente de origem policlonal e, geralmente, uma delas com atividade de fator reumatoide.

Método

O sangue deve ser coletado em seringa e tubo sem anticoagulante preaquecidos. O soro é coletado após a centrifugação à temperatura ambiente e mantido na geladeira (4°C) em conservante com atividade antibactericida por 2 a 3 dias, para proporcionar a formação de crioprecipitado. Crioglobulinas tipo I tendem a precipitar mais rapidamente e a do tipo III mais lentamente. O teor proteico do crioprecipitado é quantificado e a classificação do tipo de crioglobulina é feita pela caracterização de seus componentes, que pode ser realizada pela técnica de imunodifusão dupla ou imunoeletroforese utilizando antissoros específicos para cada isótipo de imunoglobulina. É importante que, desde a coleta do sangue até o seu processamento para a obtenção do soro, a amostra seja manipulada adequadamente, mantendo-se a temperatura de 37°C.

Tabela 120.3 Frequência dos autoanticorpos mais comumente observados nas doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Doença reumática	Autoanticorpo	Frequência* (%)
Lúpus eritematoso sistêmico	AntidsDNA	50 a 60
	Anti-Sm	30

	Anti-Ro/SS-A	35 a 40
	Anti-La/SS-B	15
	Anti-P	10
	Anticromatina	69
	Fator reumatoide	25
	Anticardiolipina	40
	Anticoagulante lúpico	11 a 30
Esclerose sistêmica (ES)	Anti-Scl-70	22 a 35
	Anticentrômero	70 (ES limitada) 30 (ES geral)
Polimiosite	Anti-Jo-1	25 a 30
Síndrome de Sjögren	Anti-Ro/SS-A	60 a 90
	Anti-La/SS-B	30 a 60
Doença mista do tecido conjuntivo	Anti-U1-RNP	> 95
Lúpus induzido por medicamentos	Anti-histona	> 95
Granulomatose de Wegener	cANCA (PR3 ANCA)	85
Artrite reumatoide	Anti-CCP Fator reumatoide	59 a 79 80

*A frequência dos autoanticorpos pode variar dependendo da metodologia empregada na sua detecção, bem como, em alguns casos, do estado clínico do paciente.

Tabela 120.4 Autoanticorpos marcadores sorológicos de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Doença reumática	Autoanticorpo
Lúpus eritematoso sistêmico	Anti-dsDNA, anti-Sm Antiproteína P ribossômica
Granulomatose com poliangiite	cANCA (PR3)*
Esclerose sistêmica	Anti-Scl-70
CREST	Anticentrômero (ACA)
Polimiosite	Anti-Jo1
Artrite reumatoide	Antipeptídio citrulinado cíclico (CCP)

Interpretação e significado clínico em reumatologia

Doenças linfoproliferativas como a macroglobulinemia de Waldenström e o mieloma múltiplo estão associadas à formação de crioprecipitados com características do tipo I ou monoclonal, que são menos frequentes (10 a 15% dos casos). Crioglobulinas tipo II são mais comumente observadas (50 a 60% dos casos) e podem ser detectadas em doenças infecciosas crônicas, principalmente aquelas que envolvem o vírus da hepatite C, associadas à síndrome de hiperviscosidade. Por outro lado, nas doenças reumáticas, a crioglobulina mista do tipo II é observada na artrite reumatoide e síndrome de Sjögren. Já a crioglobulinemia mista do tipo III (25 a 30% dos casos) é detectada em

algumas doenças reumáticas como LES, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, assim como em doenças infecciosas crônicas, virais, bacterianas e parasitárias. A formação de grandes quantidades de precipitado está principalmente associada à crioglobulinemia essencial e a análise imunoeletroforética desse material pode evidenciar imunoglobulinas monoclonais como um dos componentes. As crioproteínas detectadas com frequência no LES são geralmente em quantidades menores. Crioglobulinemia está associada a uma série de sintomas que incluem: púrpura, isquemia das extremidades, doença renal, neuropatia periférica, dentre outras.

Complemento

O sistema de complemento constitui-se em grande número de proteínas plasmáticas, C1 q/r/s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 e C9, que são produzidas pelo fígado e que, na existência de complexos imunes circulantes ou microrganismos, são ativadas sequencialmente, tendo como resultado a lise de células ou opsonização do agente indutor. Algumas dessas proteínas são zimogênios (proenzimas) que se tornam ativadas por clivagem proteolítica. A ativação desse sistema pode ocorrer pela interação inicial com a molécula C1q do componente C1 (via clássica) ou diretamente com o componente C3 (via alternativa). Independentemente de qual via de ativação, o processo se desenvolve sequencialmente, convergindo para os componentes seguintes C5-C9. A avaliação *in vitro* tanto da atividade hemolítica do complemento como a determinação dos níveis séricos de alguns dos seus componentes contribui significantemente para evidenciar o desenvolvimento de processos inflamatórios *in vivo* mediados pela formação de complexos imunes, cujo exemplo mais significativo é o LES.

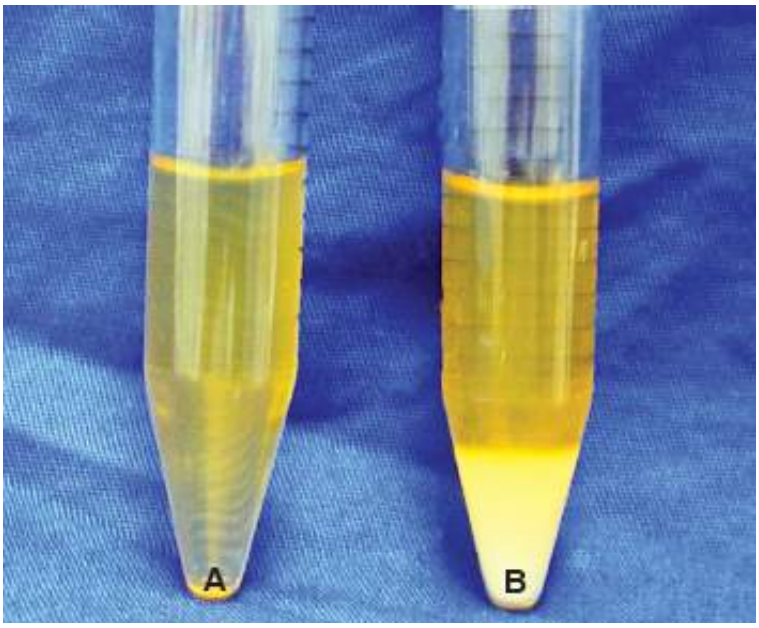

Figura 120.4 Caso de crioglobulinemia. **A.** Soro humano normal. **B.** Soro com formação de crioprecipitado após permanecer por 3 dias sob refrigeração. Material ilustrativo elaborado por Vilma S.T. Viana (LIM/17 FMUSP).

Método

A análise funcional do sistema de complemento no soro consiste na determinação da sua atividade hemolítica. Um dos métodos mais comumente utilizados na rotina laboratorial é o de imuno-hemólise em gel de agarose empregando hemácias de carneiro sensibilizadas com hemolisina como sistema hemolítico. Os resultados são expressos em unidades hemolíticas (CH100). Devido à acentuada termolabilidade de alguns componentes, o soro deve ser testado imediatamente após sua coleta. A avaliação dos níveis séricos dos componentes C3 e C4 é habitualmente feita pela técnica de imunodifusão radial.

Interpretação e significado clínico em reumatologia

A diminuição da atividade hemolítica reflete geralmente consumo de complemento *in vivo* pelo desenvolvimento de processo inflamatório que envolve formação de complexos imunes circulantes. No lúpus, o complemento é um excelente parâmetro para monitoramento da atividade de doença e resposta terapêutica, em especial, naqueles pacientes com acometimento renal. Por outro lado, atividade hemolítica reduzida pode sugerir também deficiências

seletivas de complemento. Em particular aquelas dos componentes C2 e C4, que podem estar associadas ao lúpus ou síndrome "lúpus-*like*" que com frequência se apresenta com FAN negativo. Existem ainda outras condições que podem cursar com o complemento baixo sem evidência de formação de complexos imunes como choque séptico, falência hepática, pancreatite, síndrome hemolítico-urêmica, endocardite, entre outras. A Tabela 120.5 mostra de maneira resumida as análises laboratoriais indicadas no auxílio diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Tabela 120.5 Abordagem laboratorial concisa no auxílio diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Suspeita clínica	Pesquisa laboratorial
Lúpus eritematoso sistêmico	FAN, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-P ribosomal, anti-SS-A/SS-B Anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG/IgM, anti-β2GPI IgG/IgM Complemento total, C3/C4, eletroforese de proteínas, VHS e proteína C reativa
Esclerose sistêmica	FAN, anti-Scl-70, CENP-B, antifibrilarina, anti-RNA polimerase III, anti-Th/To
Miosites idiopáticas	FAN, anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-PL-7/pL-12 VHS, proteína C reativa
Síndrome de sobreposição Esclerose sistêmica/polimiosite	FAN, anti-PM/Scl, anti-Ku VHS, proteína C reativa
Síndrome de Sjögren	FAN, anti-SS-A/SS-B, fator reumatoide Complemento total, C3/C4, crioglobulinas, eletroforese de proteínas, VHS e proteína C reativa
Doença mista do tecido conjuntivo	FAN, anti-U1RNP (excluir a presença de anticorpos específicos do LES) Complemento total, C3/C4, eletroforese de proteínas, VHS e proteína C reativa
Vasculites sistêmicas	ANCA, anti-PR3, anti-MPO Complemento total, C3/C4, crioglobulinas Eletroforese de proteínas, VHS e proteína C reativa
Síndrome antifosfolipídio	FAN, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG/IgM, anti-β2GPI IgG/IgM
Artrite reumatoide	FAN, fator reumatoide, anti-CCP Eletroforese de proteínas, VHS e proteína C reativa

Seção 8 | Princípios de Genética Humana

Coordenador
Paulo A. Otto

Capítulo 121 | Princípios de Genética Humana e Médica
Capítulo 122 | Aconselhamento Genético e Cálculo de Riscos

Capítulo 121

Princípios de Genética Humana e Médica

Paulo A. Otto, Regina Célia Mingroni Netto e Angela M. Vianna-Morgante

Apresenta-se neste capítulo uma série de conceitos gerais de Genética Humana e Médica que se julgam importantes para o clínico não especialista atualizar-se, poder aprofundar-se mediante consulta a material mais especializado e ser capaz de acompanhar a literatura recente. Os progressos fantásticos da medicina, ocorridos nos últimos tempos, acabaram por delimitar drasticamente a área de atuação dos médicos, não só nos países desenvolvidos como também nos centros mais industrializados dos países ainda em desenvolvimento, como é o caso das regiões Sudeste e Sul do Brasil. Em decorrência do crescente controle das condições ambientais e médico-sanitárias, os profissionais da saúde vêm se confrontando cada vez mais em sua prática diária com defeitos e doenças com componente genético importante. A recente explosão dos conhecimentos e avanços técnicos na área da biologia molecular veio contribuir também para pegar o clínico geral desprevenido, uma vez que bases relativamente sólidas de genética e de biologia molecular são ministradas aos estudantes de medicina apenas recentemente e em poucas faculdades de bom nível concentradas nas regiões mais desenvolvidas. Longe de pretender passar aos profissionais da saúde todas as informações de pertinência em genética, este capítulo e o próximo, que compõem o módulo de princípios de genética humana, se propõem apenas a fornecer-lhes os elementos necessários para a leitura de obras mais especializadas e aprofundadas.

Foram selecionados quatro tópicos de natureza muito geral que se consideraram importantes para a formação do médico clínico geral: (1) bases moleculares da genética humana; (2) conceitos gerais de genética básica aplicáveis à genética humana e médica; (3) análise de heredogramas; (4) metodologias convencional, laboratorial e molecular usadas no diagnóstico das doenças genéticas. Também foram incluídas noções sobre três tópicos específicos importantes: (5) bases cromossômicas das doenças genéticas; (6) erros inatos de metabolismo; (7) diagnóstico pré-natal.

Um capítulo à parte desta seção trata do aconselhamento genético e cálculo de riscos.

Bases moleculares da genética humana

Todos provavelmente tivemos nosso primeiro contato escolar com a genética resolvendo problemas sobre cruzamentos realizados entre plantas de ervilhas de jardim, nos mesmos moldes dos experimentos realizados por Gregor Mendel. As ervilhas estudadas por Mendel apresentavam características fenotípicas visíveis, facilmente distinguíveis entre si: as ervilhas eram amarelas ou verdes, lisas ou rugosas, as plantas eram altas ou baixas, e assim por diante.

Portanto, nossa primeira visão sobre o gene coincide provavelmente com a visão do gene dos geneticistas pioneiros: o gene é compreendido como um fator, transmitido de uma geração à outra, responsável pela determinação de uma característica fenotípica, em geral visível. Esses fatores hereditários, os genes, estão sempre presentes aos pares: um fator é herdado da mãe e o outro é sempre herdado do pai. Quando se produzem gametas, óvulo ou espermatozoide, de cada par de fatores hereditários, apenas um estará representado no gameta produzido.

No entanto, os primeiros geneticistas no começo do século 20 ainda não tinham a menor noção do que era o gene do ponto de vista físico ou químico, nem mesmo como ele poderia funcionar. As primeiras pistas sobre a natureza da função do gene vieram de estudos sobre doenças genéticas humanas. Um médico, Archibald Garrod, observou que diversas doenças humanas tinham provavelmente herança autossômica recessiva, ideia essa reforçada pelo fato de que ocorriam com maior frequência na prole de casais consanguíneos. Garrod observou que alguns desses defeitos genéticos pareciam ser defeitos metabólicos, uma observação que levou ao termo “erros inatos de

metabolismo" que se utiliza até hoje para descrever esse grupo de afecções. Os estudos de Garrod conduziram-no à suposição de que as doenças genéticas poderiam decorrer da ausência ou do funcionamento incorreto de enzimas que realizam reações importantes em nosso metabolismo.

Estudos posteriores realizados na década de 1940 com o fungo *Neurospora* por George Beadle e Edward Tatum permitiram o detalhamento de diversas etapas do metabolismo biossintético desse organismo. Os autores estudaram diversas linhagens mutantes de fungos, que podiam ser distintas pelas suas diferentes necessidades nutricionais quando cultivadas em laboratório. O cruzamento entre as diversas linhagens de fungos e o estudo dos compostos químicos que se acumulavam em cada uma das linhagens levaram Beadle e Tatum a propor a hipótese: um gene – uma enzima. Em outras palavras, o papel de um gene seria determinar a síntese de uma enzima específica, que atuaria em certa etapa de uma via metabólica.

A hipótese um gene – uma enzima foi um avanço impressionante na compreensão da função gênica. Contudo, o retrato ainda parecia incompleto: todas as enzimas são proteínas, mas existem muitos outros tipos de proteínas nas células que não são obrigatoriamente enzimas. Há proteínas com funções estruturais, hormônios etc. Seriam essas também codificadas pelos genes? O avanço dos conhecimentos genéticos e bioquímicos fez com que o conceito sobre a função do gene se ampliasse para incluir nele proteínas que não eram enzimas. Por exemplo, em 1957, Vernon Ingram demonstrou que a anemia falciforme, doença de herança autossômica recessiva na espécie humana, era causada pela substituição de um único aminoácido na cadeia beta da hemoglobina.

A generalização de que o papel do gene era codificar uma proteína também precisou logo sofrer ajustes. A hemoglobina, por exemplo, é constituída por quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias do tipo alfa e duas cadeias do tipo beta. Hoje, sabe-se que as cadeias alfa e beta das globinas são codificadas por genes diferentes. Assim, a descrição do gene fica mais apropriada quando se afirma que o seu papel é codificar uma cadeia polipeptídica.

A partir de 1940 começaram a aparecer evidências experimentais que finalmente mostraram que o gene, sob o ponto de vista químico, era composto por DNA, o ácido desoxirribonucleico. Em 1953, Watson e Crick propuseram o clássico modelo sobre a estrutura do DNA, o modelo da hélice dupla, que oferecia, enfim, uma explicação de natureza física para a capacidade de autoduplicação do material hereditário, como será visto a seguir.

A década de 1960 se destacou por enormes avanços bioquímicos: desenvolveram-se os estudos sobre a transcrição do RNA e os diferentes tipos de RNA presentes na célula, o código genético foi decifrado e compreendeu-se, em grande parte, o mecanismo da síntese de proteínas. Esses estudos destacaram a importância de um outro grupo de moléculas fundamental ao funcionamento da célula: os RNA, ou seja, as moléculas de ácido ribonucleico. Os RNA mensageiros, os RNA transportadores e os RNA ribossômicos são fundamentais ao processo de síntese de proteínas. A cada dia, novas categorias de moléculas de RNA são descobertas, exibindo funções regulatórias até muito pouco tempo desconhecidas. Essas moléculas também são transcritas pelos genes. Portanto, com o conhecimento que se tem hoje, a maneira mais precisa de descrever o gene seria considerá-lo como um trecho da molécula de DNA capaz de transcrever um RNA funcional: esse RNA, por sua vez, pode vir a ser traduzido em uma cadeia polipeptídica ou executar alguma outra função. No entanto, há complicações na estrutura dos genes e sofisticação nos mecanismos de transmissão e processamento dos RNA que indicam ser provável que o conceito de gene ainda venha a sofrer muitas modificações em um futuro relativamente próximo.

Atualmente sabe-se que cada um dos nossos 46 cromossomos é constituído por uma única e longa molécula de DNA associada a diversos tipos de proteínas com funções estruturais e regulatórias. Cada cromossomo representa, então, uma sucessão de milhares de trechos de DNA com funções específicas, que determinam a transcrição de diversos tipos de RNA, alguns dos quais serão traduzidos em cadeias polipeptídicas. A cada um desses trechos pode-se atribuir o nome de gene.

Como nossos cromossomos estão organizados aos pares, isso significa que cada gene está representado por duas cópias, ou seja, dois trechos da molécula de DNA, com posição correspondente nos cromossomos homólogos. A cada uma dessas cópias do gene dá-se o nome de alelo.

Cada par de cromossomos humanos contém milhares de genes. Ainda há dúvidas sobre o número exato de genes que existem na espécie humana. Estimativas que variaram de 35.000 até 100.000 genes já foram propostas e aguarda-se, com certa expectativa, qual será o valor correto do número de genes da nossa espécie. Hoje, os dados disponíveis apontam para as estimativas menores, ao redor de 25.000 genes.

Nas páginas a seguir, será apresentado com mais detalhes o funcionamento do gene, ou seja, como o DNA, que é o material hereditário, exerce suas funções e regula o funcionamento da célula coordenando a síntese de moléculas

de RNA e de polipeptídios.

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é um polidesoxirribonucleotídio de estrutura dupla e complementar: a estrutura dessa molécula consiste em uma hélice formada por duas cadeias complementares: dois filamentos de açúcar (desoxirribose) – fosfato, e a cada resíduo de açúcar se prende uma base nitrogenada que pode ser purínica [adenina (A) ou guanina (G)] ou pirimidínica [citosina (C) ou timina (T)], como mostrado no esquema da Figura 121.1.

As bases presas a um dos filamentos estão pareadas com as bases do outro filamento por meio de ligações de baixo potencial energético, denominadas pontes de hidrogênio. Em virtude do posicionamento das pontes de hidrogênio e do diâmetro das bases nitrogenadas, só são possíveis os pareamentos entre adenina e timina, bem como entre guanina e citosina, como mostra o esquema da Figura 121.2, o qual evidencia também que as duas cadeias do DNA, complementares em razão desses pareamentos, correm orientadas de maneira antiparalela uma em relação à outra.

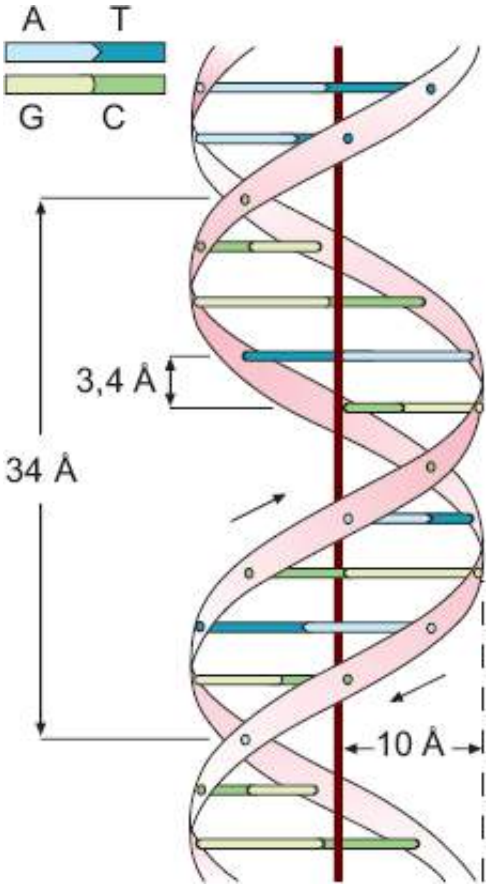

Figura 121.1 Representação esquemática da estrutura tridimensional do ácido desoxirribonucleico (DNA).

Como se vê na Figura 121.2, os grupamentos fosfato unem-se às moléculas de pentose pelos átomos de carbono de posição 39 e 59. Enquanto uma das cadeias corre no sentido 39-59, a outra corre no sentido 59-39. Em outras palavras, se na extremidade de uma das cadeias ocorre um carbono 59 livre, na cadeia complementar estará presente um carbono livre 39.

A propriedade de pareamento das bases nitrogenadas garante a capacidade de autoduplicação (também referida como replicação) praticamente perfeita do DNA, como mostra o esquema da Figura 121.3. Em uma fase anterior à duplicação propriamente dita da molécula, 5′-nucleosídios (pequenas moléculas formadas pela união de uma base nitrogenada à desoxirribose) existentes na célula e sintetizados previamente por ela a partir de nutrientes, são ativados mediante conversão em 5′-trifosfo-nucleosídios na presença de ATP. No processo de duplicação, a molécula de DNA se abre (à maneira de um zíper) e as bases expostas de ambas as fitas servem de molde para a incorporação dos novos 5′-trifosfo-nucleosídios, mediada pela enzima DNA-polimerase, que trata de polimerizar estes últimos sob forma de 5′-monofosfo-nucleosídios (ou simplesmente 5′-nucleotídios, dado que dois resíduos de fosfato são perdidos no processo). Em ambas as cadeias do DNA, o crescimento da cadeia é orientado no sentido 5′-3′: um local específico da DNA polimerase promove a união do grupamento fosfato de cada novo 5′-nucleotídio com o átomo de carbono de posição 3′ livre do 5′-nucleotídio anteriormente incorporado. Os longos trechos de

DNA nos cromossomos são replicados em trechos menores que posteriormente são reunidos. Convém destacar que as enzimas DNA-polimerases que catalisam a adição de novos nucleotídios no sentido 5′-3′ não têm capacidade de iniciar sozinhas uma nova cadeia de DNA, sendo capazes apenas de alongar uma cadeia preexistente, com uma extremidade 3′ livre. Dessa propriedade resulta que, nas células, o início de síntese de cada um dos fragmentos recém-sintetizados depende da síntese de pequenas moléculas de RNA (oligorribonucleotídios), iniciadores de síntese ou *primers*, que fornecem as extremidades 3′ livres. Esses pequenos *primers* são posteriormente substituídos por trechos de DNA no final do processo da síntese, que termina com a reunião dos diversos fragmentos recém-sintetizados.

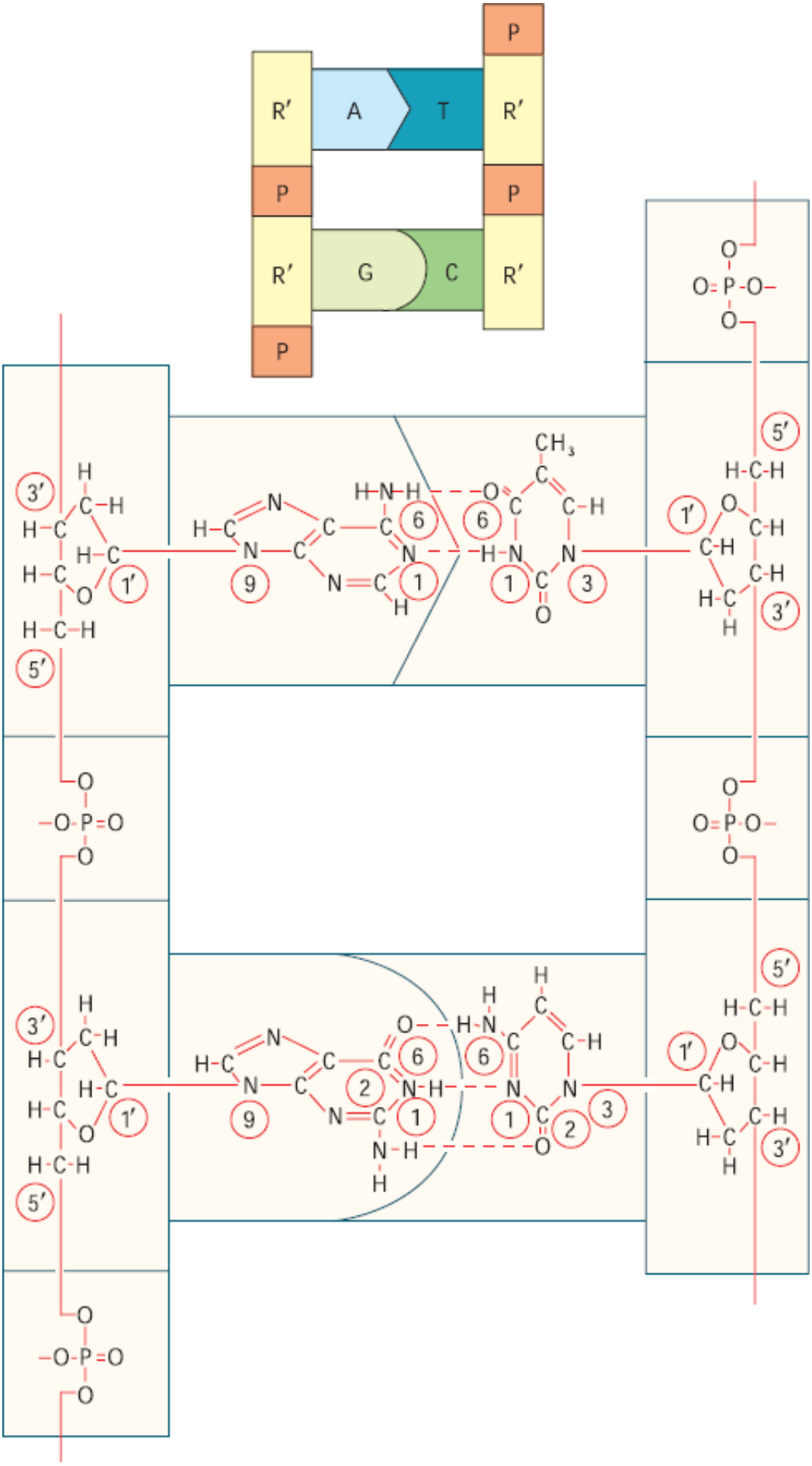

Figura 121.2 Estrutura primária de um segmento do DNA. Na parte superior do desenho, R′ designa a molécula de desoxirribose e P a de um resíduo de fosfato.

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

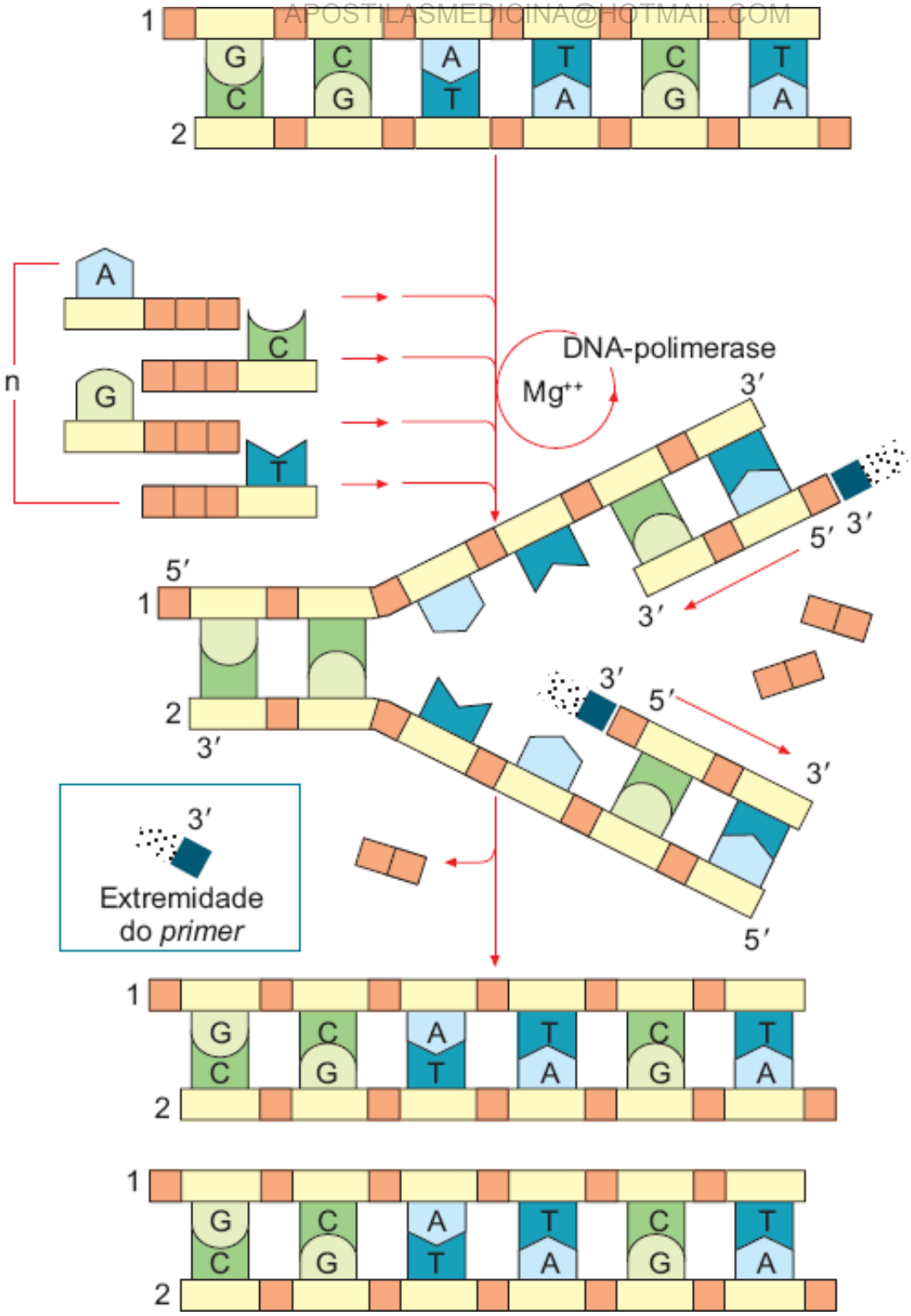

Figura 121.3 Representação esquemática do mecanismo de autoduplicação do DNA.

O parágrafo anterior referiu-se à autoduplicação do DNA como sendo um processo praticamente perfeito: a enzima DNA-polimerase possui uma atividade específica que verifica se o resíduo recém-incorporado está pareado de maneira correta, antes de avançar no sentido de acrescentar mais um resíduo. Esse fato tende a minimizar a probabilidade de erros na replicação do DNA, que poderiam resultar em alteração da sequência de bases do DNA recém-replicado. Outros mecanismos enzimáticos podem promover o reparo de alterações da molécula de DNA, quer sejam erros oriundos da replicação do DNA ou resultantes de danos diversos adquiridos nas cadeias, por exemplo, como consequência de radiações ou agentes químicos. Esses mecanismos de reparo garantem a estabilidade dos genomas em geral.

O papel do DNA presente no núcleo é principalmente controlar a síntese das cadeias polipeptídicas, de modo que a uma determinada sequência de resíduos de nucleotídios de uma das fitas do DNA corresponderá uma determinada sequência de resíduos de aminoácidos da cadeia polipeptídica.

Em uma primeira fase, mostrada esquematicamente na Figura 121.4, uma das fitas do DNA serve de molde para

a síntese de um RNA denominado RNA mensageiro (RNAm), síntese essa mediada por uma enzima chamada RNA-polimerase e orientada pelo pareamento obrigatório das bases DNA/RNA. A molécula do RNAm é semelhante a uma das fitas do DNA (ou seja, exatamente complementar ao segmento de DNA que serviu de molde para a sua síntese), com a diferença de que o açúcar de cada resíduo de nucleotídio é a ribose em vez da desoxirribose e a base nitrogenada uracila substitui a timina. A D-ribose presente no RNA diferencia-se da D-desoxirribose presente no DNA por possuir, no carbono de posição 2, um radical hidroxila (–OH) no lugar de um radical hidrogênio e a uracila é simplesmente a timina desmetilada na posição 5 (essas posições são mostradas na Figura 121.2).

Após ser sintetizado na cromatina do núcleo celular, o RNAm migra para o citoplasma da célula, no qual se une aos ribossomos, estruturas formadas por RNA ribossômico (RNAr) e proteínas, em que terá lugar a síntese de cadeias polipeptídicas. As bases do RNAm associado aos ribossomos estabelecem, então, ligações com as bases de um outro tipo de RNA denominado RNA de transferência ou RNA transportador (RNAt), que estão, por sua vez, associados de maneira específica a aminoácidos (Figura 121.5). As ligações entre esses RNA estabelecem-se sempre obedecendo aos pareamentos A/U e G/C entre um trio de bases expostas do RNAm (códon) e um determinado trio de bases do RNAt (anticódon), indicado na Figura 121.5 pela seta *a*. Como se vê nessa figura, a estrutura do RNAt resulta do dobramento mais ou menos ao meio de uma única cadeia polirribonucleotídica com cerca de 70 a 80 resíduos de nucleotídios, com as extremidades livres pareando-se da maneira também indicada no esquema. Cada RNAt tem a capacidade de ligar-se (na posição indicada pela *seta b*) a um aminoácido específico, reação essa mediada por enzimas que não só são capazes de associar cada tipo de RNAt ao seu aminoácido correspondente, como também são responsáveis pela ativação energética e ligação do aminoácido ao respectivo RNAt.

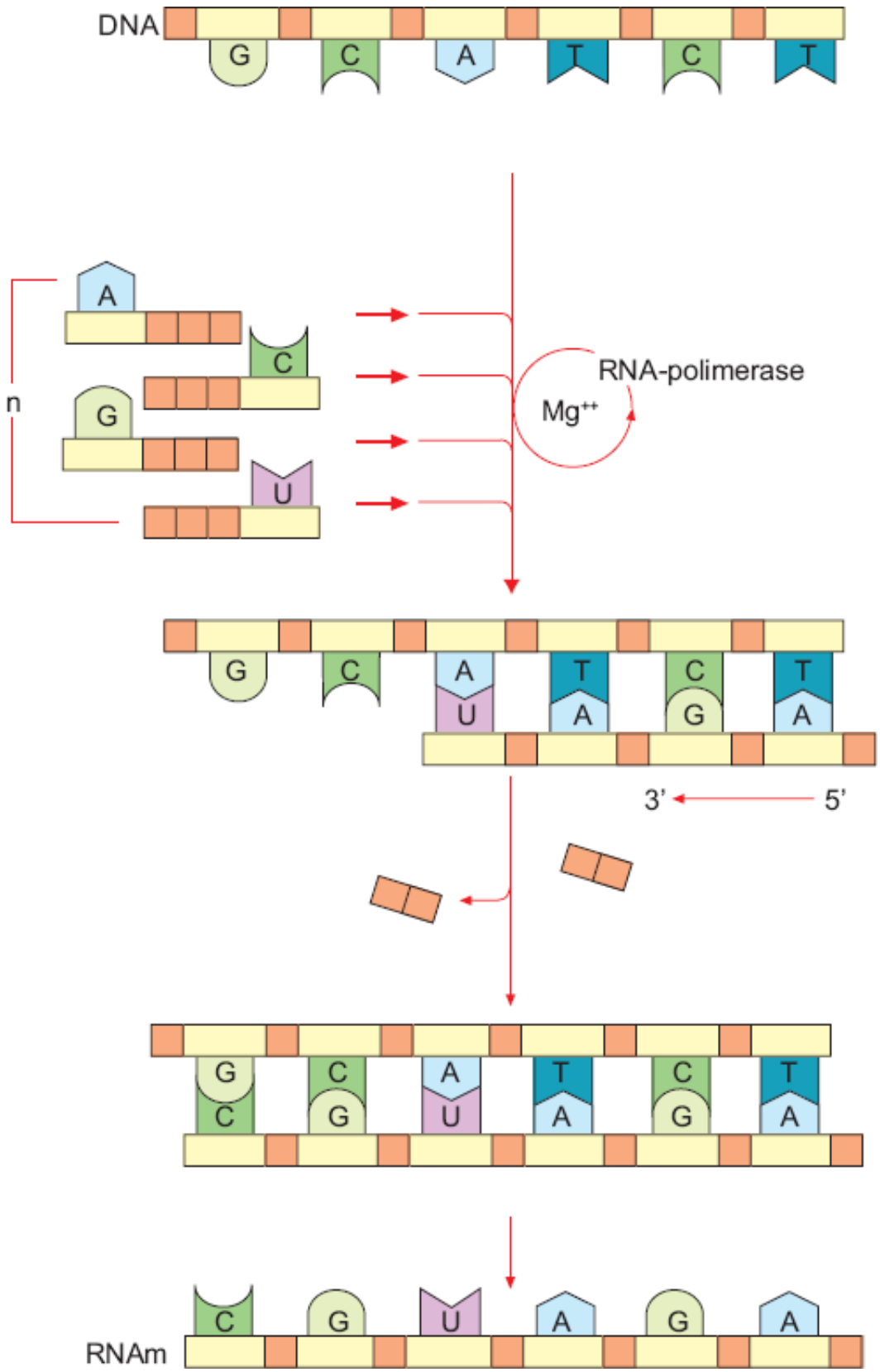

Figura 121.4 Representação esquemática da síntese do RNA utilizando o DNA como molde, no processo de transcrição.

Estabelecidas as ligações entre os trios de bases do RNAt (anticódons), carregados cada um com um tipo de aminoácido, com as bases expostas do RNAm (códons), ocorrerá no ribossomo o encadeamento ordenado dos aminoácidos, com formação de ligações peptídicas entre dois resíduos de aminoácidos subsequentes (Figura 121.6). Após a formação de uma ligação peptídica, o ribossomo desliza sobre a molécula de RNAm a um "passo" de três bases de cada vez. Com o deslocamento do ribossomo, um novo trio de bases do RNAm (códon) fica exposto a interagir com um RNAt recém-chegado, trazendo novo aminoácido e a ligação peptídica ocorre novamente. Assim, com os deslocamentos sucessivos do ribossomo sobre o RNAm, ocorre o crescimento da cadeia polipeptídica e finalmente liberação da proteína em sua estrutura primária (Figura 121.6).

O processo todo, incluindo a transcrição do RNAm pelo DNA e todas as demais etapas descritas, pode ser visto na Figura 121.7. Da inspeção dessa figura fica claro que a cada trio de resíduos de nucleotídios de uma das fitas do

DNA corresponde um trio de resíduos de nucleotídios do RNAm ou códon, um anticódon do RNAt (este exatamente igual ao trio de bases do DNA, com a base uracila substituindo a timina) e um determinado resíduo de aminoácido na cadeia polipeptídica.

Essas equivalências (códon de RNAm no sentido 5′-3′ e resíduo de aminoácido correspondente na cadeia polipeptídica) são mostradas na Tabela 121.1, que é uma representação do código genético. Este é, então, o conjunto de regras de correspondência entre os códons do RNAm e os aminoácidos presentes nas cadeias polipeptídicas.

Os aminoácidos mostrados na Tabela 121.1 são indicados pelas abreviaturas entre parênteses a seguir: ácido aspártico (asp), ácido glutâmico (glu), alanina (ala), arginina (arg), asparagina (asn), cisteína (cys), fenilalanina (phe), glicina (gly), glutamina (gln), histidina (his), isoleucina (ile), leucina (leu), lisina (lys), metionina (met), prolina (pro), serina (ser), treonina (thr), triptofano (trp) e valina (val).

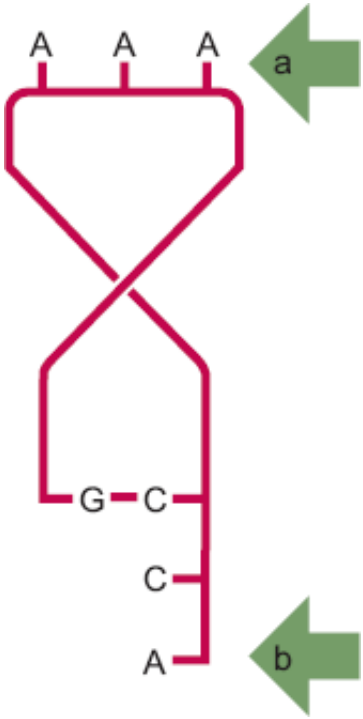

Figura 121.5 Representação esquemática de uma molécula de ácido ribonucleico transportador (RNAt). A *seta a* indica o local de pareamento (anticódon) com o códon correspondente complementar do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm). A *seta b* indica a extremidade em que se liga o aminoácido (no caso do anticódon AAA, a fenilalanina).

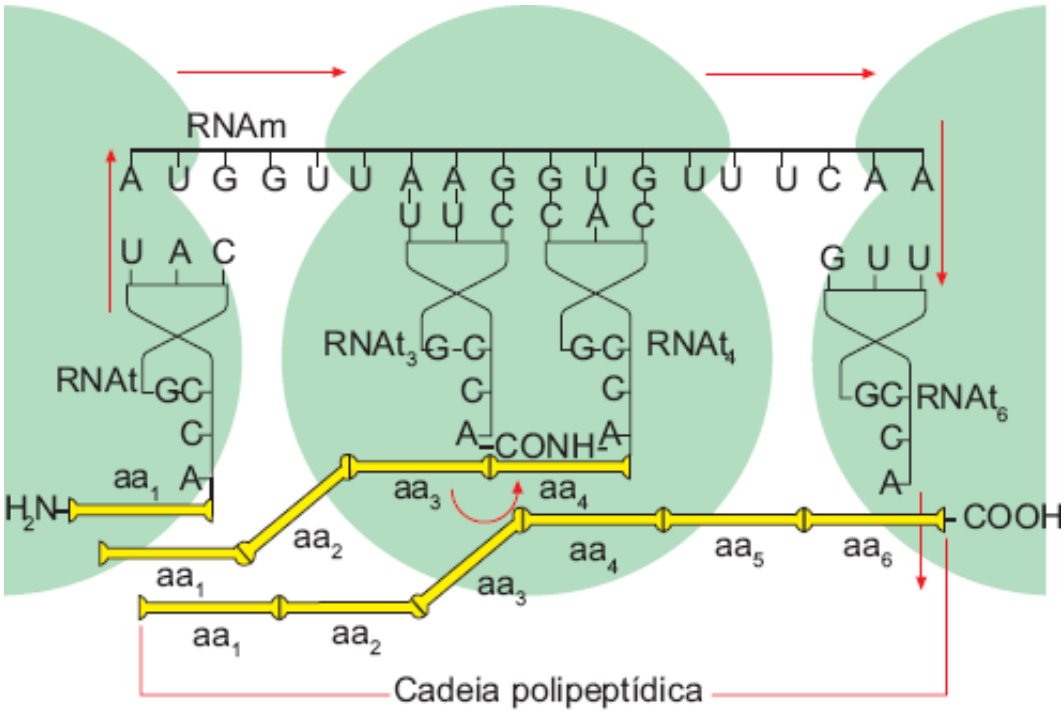

Figura 121.6 Mecanismo de síntese das cadeias polipeptídicas (tradução) pelo complexo ribossomo/RNAm/RNAt.

Existe um códon que inicia a tradução de todos os polipeptídios, que é o códon AUG correspondente à metionina. Esse aminoácido estará presente na primeira posição em todos os polipeptídios sintetizados na célula, mas pode ser retirado no final do processo. Há três códons terminadores que codificam a parada da tradução por não corresponderem a aminoácido algum. Seu papel é o de determinar o fim da tradução.

Com exceção da metionina e do triptofano, que são codificados por um único códon, todos os demais aminoácidos são codificados por pelo menos dois códons, um por três, muitos por quatro e três por seis. Tudo isso deixa claro que o código genético (que é quase universal, sendo praticamente o mesmo em todos os organismos vivos) é degenerado ou redundante de uma maneira sistemática, o que era de se esperar, uma vez que o número de aminoácidos (cerca de 20) é muito menor que o número possível de trios de bases (64).

Com base no apresentado anteriormente fica fácil compreender os possíveis efeitos das mutações sobre o DNA.

De modo geral, as mutações que ocorrem no DNA podem ser classificadas da seguinte maneira:

- Substituições: quando ocorre a troca de uma ou algumas bases nitrogenadas dos nucleotídios na molécula do DNA. Os efeitos das substituições podem variar dependendo do tipo. Algumas substituições acarretam a substituição do aminoácido correspondente na cadeia polipeptídica. São chamadas de mutações de sentido errado (*missense*). Algumas substituições de bases não acarretam substituição do aminoácido correspondente, já que mais de um códon pode corresponder a um mesmo aminoácido. Essas são chamadas de mutações silenciosas (*silent*) ou sinônimas. Outras substituições transformam um códon que corresponde a um aminoácido em um dos três códons de parada, causando o término prematuro da tradução da cadeia polipeptídica. Essas são chamadas de mutações sem sentido (*nonsense*)

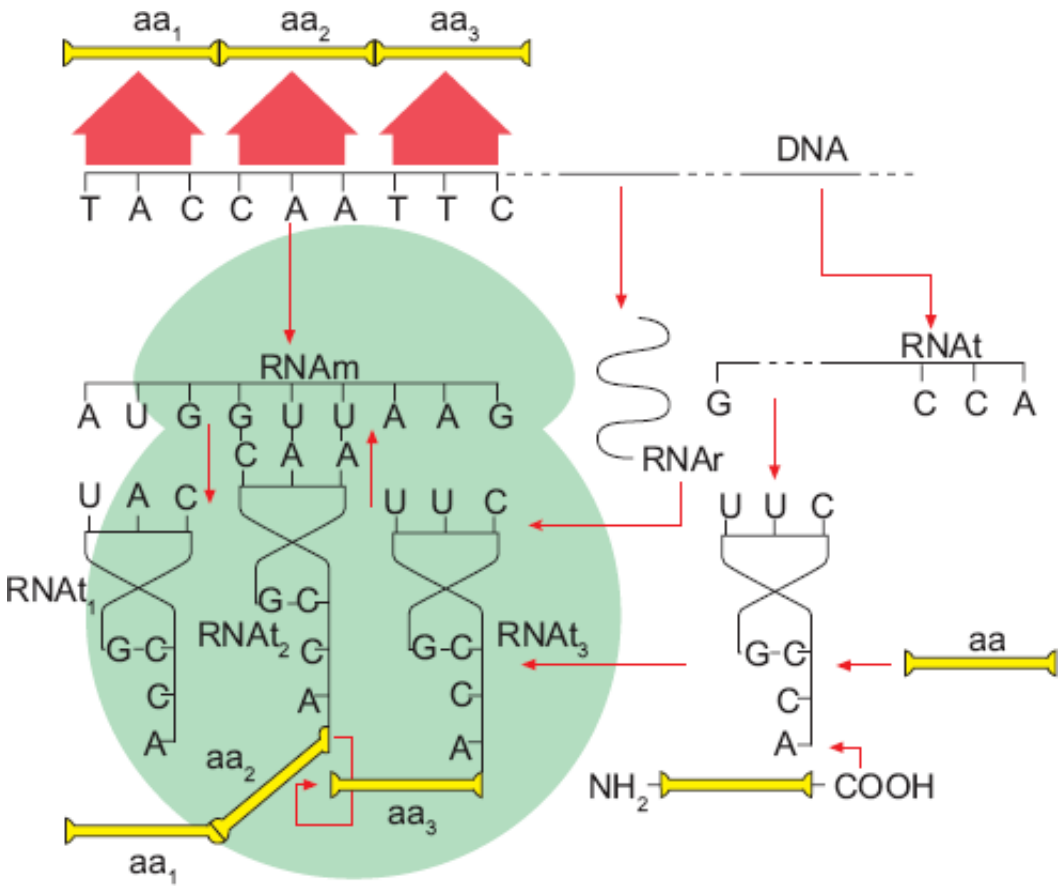

Figura 121.7 Esquema mostrando as fases da síntese de cadeias polipeptídicas a partir de genes localizados no DNA. Os locos responsáveis pela síntese de RNAr e RNAt não estão necessariamente situados no mesmo cromossomo que aloja o gene estrutural exemplificado.

Tabela 121.1 Código genético: correspondência de trios 5′-3′ de RNAm (códons) e resíduos de aminoácidos na cadeia polipeptídica.

Primeira base do códon		**Segunda base do código**									**Terceira base do código**
		U		C		A		G			

	U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
		UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
		UUA	leu	UCA	ser	UAA	*	UGA	*	A
		UUG	leu	UCG	ser	UAG	*	UGG	trp	G
	C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
		CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
		CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A
		CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G
	A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
		AUC	ile	ACU	thr	AAC	asn	AGC	ser	C
		AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A
		AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G
	G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
		GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C
		GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A
		GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G

*Códons de parada de leitura ou terminadores.

- Deleções: quando ocorre perda de um ou alguns nucleotídios na molécula do DNA
- Inserções: quando ocorre a introdução de um ou alguns nucleotídios na molécula do DNA. Um tipo especial de inserção é a duplicação, que ocorre quando a porção inserida tem sequência de bases repetida em outra região do gene ou do genoma.

As deleções e inserções, se ocorrerem em número de nucleotídios diferente de três ou de múltiplos de três, têm um grave efeito na síntese dos polipeptídios, pois acarretam mudança da matriz de leitura dos códons no ribossomo: a partir da posição em que elas ocorrem no DNA, e, consequentente, no RNAm, a leitura de todos os códons subsequentes é defasada e muitos aminoácidos são substituídos na cadeia polipetídica até que se alcance um códon de parada. Essas alterações recebem a designação de mutações de quadro de leitura ou de matriz de leitura (*frameshift*), por causa de seus efeitos.

Algumas regiões do DNA, conforme já explicado, em vez de codificarem cadeias polipeptídicas por meio de RNA mensageiros, são responsáveis pela síntese dos outros tipos de RNA (transportadores e ribossômicos) e outros tipos de RNA especializados no transporte de polipeptídios, no processamento e no amadurecimento de outros ácidos ribonucleicos.

Sabe-se atualmente que, nos organismos dotados de núcleo (eucariontes), apenas algumas porções do gene (aqui definido de uma maneira simplificada como uma sequência de resíduos de desoxirribonucleotídios) codificam o RNAm final, maduro, responsável pela síntese das cadeias polipeptídicas. As porções que permanecem no RNAm maduro, após o seu processamento, são chamadas de éxons (de *ex*pressed regi*ons*). Geralmente são essas porções que realmente correspondem a uma determinada sequência de resíduos de aminoácidos na cadeia polipeptídica. As porções restantes são chamadas de íntrons (de *intr*agenic regi*ons*) ou sequências intercaladas, formadas por sequências que não codificam aminoácidos. O RNAm inicialmente transcrito é uma cópia do gene completo, contendo todos os éxons e íntrons; antes de passar ao citoplasma, o RNAm é processado (processo de *splicing*), com os íntrons sendo retirados e os éxons adjacentes sendo reunidos. Essa sequência de eventos é mostrada esquematicamente na Figura 121.8.

Por exemplo, o gene inteiro responsável pela cadeia beta da hemoglobina A, localizado no cromossomo 11, tem cerca de 1.500 pares de bases (pb), enquanto a cadeia polipeptídica da cadeia beta tem 146 resíduos de aminoácidos.

Nesse gene, portanto, são necessários somente 146 × 3 = 438 pares de bases (pb) para codificar os aminoácidos; o restante (cerca de 1.060 pb) corresponde principalmente a íntrons que são retirados do RNAm durante o processo de *splicing*.

Conceitos gerais de genética básica aplicáveis à genética humana e médica

Como cada pessoa se origina de um zigoto que recebe um complemento simples ou haploide de cromossomos de cada genitor, os cromossomos de cada célula estão representados por pares de cromossomos ditos homólogos, um lote de origem materna e outro de origem paterna. Dos 23 pares de cromossomos encontrados no núcleo de uma célula humana diploide qualquer, 22 pares são comuns a indivíduos de ambos os sexos e recebem o nome de autossomos. O vigésimo terceiro par é formado por dois cromossomos X (nesse caso, também homólogos) nas mulheres e por um par exibindo heteromorfismo em indivíduos de sexo masculino (um cromossomo X e um cromossomo Y). Diz-se, portanto, que a mulher tem 23 pares de cromossomos homólogos (incluindo os dois cromossomos X) e os homens 22 pares de cromossomos homólogos e um par de cromossomos heterólogos (um X e um Y). Por intermédio de um processo de divisão especial denominado meiose, as células da linhagem germinativa originam os gametas masculinos e femininos, cada um deles (espermatozoides e óvulos) contendo um lote haploide de 23 cromossomos. Ao passo que todos os óvulos possuem 22 autossomos e um cromossomo X, existem dois tipos de espermatozoides, uns contendo o cromossomo X e outros contendo o cromossomo Y. No momento da fecundação, dependendo do cromossomo sexual contido no espermatozoide, originar-se-á um zigoto destinado ao sexo masculino ou ao sexo feminino, se o cromossomo sexual for o Y ou o X, respectivamente. Como metade dos espermatozoides carrega o cromossomo X e a outra metade o Y, espera-se que recém-nascidos de sexo feminino e masculino ocorram em proporções aproximadamente iguais (diz-se então que a razão sexual ao nascimento é cerca de um).

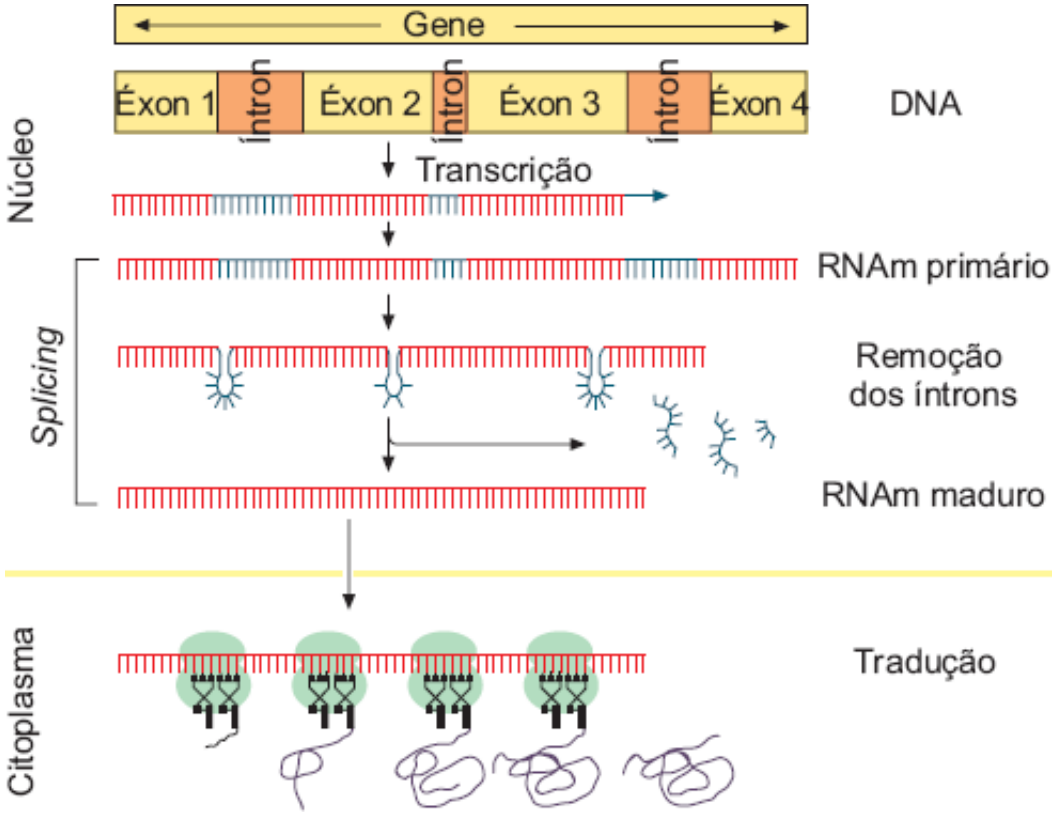

Figura 121.8 Mecanismo de síntese de cadeias polipeptídicas nos organismos eucariontes, mostrando como são removidas as regiões não codificadoras (íntrons) do RNAm.

Nos cromossomos, os genes estão localizados em posições específicas que recebem o nome de locos, que são ditos homólogos em relação a todos os autossomos e ao par de cromossomos X em mulheres. Em indivíduos de sexo masculino, os cromossomos sexuais X e Y apresentam apenas alguns poucos locos em comum. A maior parte dos genes do Y está ligada à determinação genética do sexo do embrião e da fertilidade masculina; fora isso, o

cromossomo Y é relativamente pobre em genes que codificam proteínas; portanto, a maioria dos genes do cromossomo X ocorre em dose única em machos.

Os genes localizados em um mesmo loco são ditos alelos e todos os alelos de um mesmo gene presentes nos indivíduos da população originam-se por mutação de alelos preexistentes. Assim, os alelos resultam de diferenças nas sequências de bases nucleotídicas do DNA em um gene, que surgem por meio de mutação. Estudos recentes de biologia molecular têm mostrado que o número de alelos albergados em qualquer loco é geralmente muito grande, o que confere às populações um alto grau de variabilidade genética, mostrando, portanto, que a plasticidade evolutiva dos seres humanos e de todos os organismos de uma maneira geral é enorme.

Normalmente se designam os alelos de um loco usando uma mesma letra ou abreviatura para indicar que pertencem a um mesmo loco e índices para diferenciá-los entre si (p. ex., a_1, a_2, a_3 etc.). Os indivíduos que possuírem em um mesmo loco autossômico duas cópias iguais de um mesmo alelo (p. ex., a_1a_1) são ditos homozigotos (no caso, quanto ao gene a_1); quando o loco estiver ocupado por dois alelos diferentes (p. ex., a_1a_2 ou a_2a_3) o seu portador é dito heterozigoto. As constituições genéticas exemplificadas anteriormente (a_1a_1, a_1a_2, a_2a_3) são denominadas genótipos. Em relação a locos do X em indivíduos de sexo masculino, os genótipos corresponderão simplesmente aos alelos (p. ex., b_1, b_2, b_3 etc.) possíveis e costuma-se referir a esses indivíduos como hemizigotos (respectivamente quanto aos alelos b_1, b_2, b_3 etc.).

Os estudos de ligação entre genes de locos distintos fez com que se difundisse na literatura especializada um outro conceito útil, o de haplótipo, que é usado para definir a constituição alélica em um conjunto de locos situados em um mesmo cromossomo (locos sintênicos). Assim, caso se tome um indivíduo homozigoto c_1c_1 quanto a um primeiro loco e heterozigoto d_2d_3 quanto a um segundo loco no mesmo cromossomo, podemos dizer que seu genótipo é c_1d_1/c_1d_3, em que c_1d_1 e c_1d_3 são os haplótipos, cada um em um dos cromossomos homólogos. Se o indivíduo for heterozigoto em relação aos dois locos (p. ex., c_2c_3 e d_1d_4) seu genótipo pode ser tanto c_2d_1/c_3d_4 como c_2d_4/c_3d_1, não se conhecendo, logo, a fase (duplo heterozigoto "em atração" ou "em repulsão"; esses dois termos foram criados originalmente para distinguir-se um heterozigoto AB/ab de um Ab/aB, em que A e B são alelos dominantes selvagens e a e b alelos mutantes recessivos). É comum os haplótipos se desfazerem por meio da recombinação que ocorre na primeira divisão da meiose; e isso será tanto mais provável quanto maior for a distância entre os locos que contêm esses genes. Por exemplo, considerando-se um indivíduo AB/ab que se cruza com um ab/ab, se a taxa de recombinação entre esses dois locos for 5%, significa que o duplo heterozigoto produzirá 95% dos gametas contendo os haplótipos não recombinantes AB ou ab (47,5% de cada), enquanto 5% de seus gametas conterão os haplótipos recombinantes Ab ou aB (2,5% de cada).

O genótipo do indivíduo pode determinar uma característica física ou fisiológica qualquer, comumente referida como fenótipo. Os produtos dos alelos que compõem o genótipo interagem de várias maneiras, originando os vários fenótipos.

Quando o fenótipo correspondente a um dos homozigotos é semelhante ao dos heterozigotos, diz-se que a característica que se expressou no heterozigoto é a dominante. A que não se expressa no heterozigoto é dita recessiva. Por exemplo, em relação aos grupos sanguíneos do sistema ABO, os alelos A e B são ambos dominantes em relação ao alelo O, que é recessivo. Assim, indivíduos de grupo sanguíneo "A", que possuem apenas antígenos A recobrindo suas hemácias, podem ter genótipo AA ou AO; de maneira semelhante, indivíduos "B" podem ter genótipo BB ou BO, mas a indivíduos "O" corresponde apenas o genótipo OO, que indica a ausência dos dois antígenos.

No entanto, existem situações em que a cada genótipo corresponde um fenótipo distinto: fala-se então de semidominância ou dominância incompleta quando o fenótipo do heterozigoto é intermediário em relação aos fenótipos dos dois tipos de homozigotos, e de codominância quando cada um dos dois produtos típicos dos homozigotos está presente no heterozigoto. Um exemplo clássico de codominância é dado pelo sistema de grupos sanguíneos MN, no qual os indivíduos homozigotos MM ou NN apresentam na superfície de suas hemácias apenas antígenos M ou N, enquanto heterozigotos MN apresentam os dois tipos de antígenos. Esse também é o caso dos alelos A e B, no sistema ABO, em que o indivíduo com o genótipo AB possui os dois tipos de antígenos nas hemácias.

A designação herança intermediária é mais apropriada para características quantitativas, que serão discutidas mais adiante, como tamanho ou pigmentação, em que indivíduos Aa, por exemplo, apresentam um fenótipo que é aproximadamente a média dos fenótipos apresentados por AA e aa.

As regras de transmissão das características biológicas determinadas geneticamente são muito simples se for considerado um loco autossômico com dois alelos, com ou sem dominância, como mostra a Tabela 121.2, que reúne os resultados dos cruzamentos que podem ocorrer em uma população qualquer.

É importante considerar que as porcentagens esperadas na prole de cada tipo de cruzamento parental correspondem a probabilidades que somente corresponderão a valores observados em um número de amostragens enorme. Como os resultados genotípicos na prole independem de resultados que já ocorreram, a chance de nascer uma criança aa de um casal de heterozigotos Aa × Aa, por exemplo, é sempre um quarto, quaisquer que sejam os genótipos dos filhos que já nasceram. No campo das anedotas de genética médica, é muito conhecida aquela do casal de heterozigotos Aa quanto a cor de olho que perguntou ao seu médico o que seria preciso fazer para nascer uma criança de olhos claros (aa). A resposta que recebeu foi que era muito simples, pois bastava que o casal tivesse quatro filhos: três iriam nascer com olhos escuros e um com olhos azuis.

Tabela 121.2 Resultados possíveis em casamentos envolvendo locos autossômicos bialélicos, com e sem dominância.

Casamento parental	Genótipos na prole (fenótipos sem dominância)		Fenótipos na prole (com dominância)	
AA × AA	AA	100%	D	100%
AA × Aa	AA	50%	D	100%
	Aa	50%		
AA × aa	Aa	100%	D	100%
Aa × Aa	AA	25%	D	75%
	Aa	50%	r	25%
	aa	25%		
Aa × aa	Aa	50%	D	50%
	aa	50%	r	50%
aa × aa	aa	100%	r	100%

D = fenótipo dominante, correspondente ao genótipo A– = AA ou Aa; r = fenótipo recessivo, equivalendo ao genótipo aa.

Com o conhecimento que se tem atualmente sobre a variabilidade molecular que ocorre nos genes, tornaram-se raros os casos em que apenas são detectadas duas variedades alélicas em um loco qualquer, de modo que é interessante, agora, conhecer o resultado de cruzamentos no caso de polialelia sem dominância. Para isso basta se considerar quatro alelos (a_i, a_j, a_k e a_l) e analisar as situações ainda não incluídas no caso já analisado de dois alelos. Se o cruzamento for $a_ia_i \times a_ja_k$ a progênie deverá ser formada, em média, por heterozigotos a_ia_j e a_ia_k em proporções iguais. No caso de cruzamentos $a_ia_j \times a_ia_k$ e $a_ia_j \times a_ka_l$ espera-se que ocorram nas suas proles quatro tipos diferentes de genótipos com frequências iguais (25% cada): um homozigoto e três heterozigotos diferentes no primeiro caso e quatro heterozigotos diferentes no segundo caso.

Tratando-se de locos bialélicos ligados ao cromossomo X, no caso de codominância existirão três fenótipos possíveis femininos, cada um equivalente a um genótipo diferente (p. ex., X^BX^B, X^BX^b e X^bX^b), e dois masculinos (com ou sem dominância, os fenótipos masculinos corresponderão sempre aos genótipos X^B e X^b). No caso de dominância entre os alelos X^B e X^b, existirão dois fenótipos (dominante e recessivo) tanto em fêmeas como em machos, porém correspondendo, respectivamente, aos genótipos $X^BX^- = X^BX^B$ ou X^BX^b e X^bX^b, ou X^B e X^b.

A Tabela 121.3 mostra os casamentos possíveis com as frequências esperadas dos diversos tipos nas respectivas proles em relação a essas duas situações.

No caso de genes do cromossomo X é importante lembrar que, dos dois cromossomos X de uma célula diploide de uma mulher qualquer, apenas um está geneticamente ativo, com todos os seus genes funcionando normalmente; o outro se encontra inativado, com apenas uns poucos locos ativos. Essa inativação do cromossomo X em células

femininas tem início nas primeiras fases de segmentação do embrião, completando-se provavelmente antes da segunda semana da vida embrionária em humanos (fase em que o blastocisto está se aninhando na mucosa uterina, ocasião em que conta com cerca de 1.000 a 2.000 células). Um dos dois cromossomos X da mulher (o de origem materna ou o de origem paterna), ao acaso, sofre um processo de condensação em uma célula que até então apresentava os dois cromossomos X com todos os seus locos ativos; todas as células descendentes dessa célula, no entanto, terão sempre o mesmo X inativado. Esse processo ("teoria de Lyon") recebe o nome de lyonização em homenagem à sua descobridora, a cientista inglesa Mary Lyon. O resultado disso é um fenômeno conhecido como compensação de dose: inativando aleatoriamente um dos cromossomos X nas células femininas, em média a quantidade de produto do gene de cada loco do X será a mesma tanto em machos como em fêmeas. Outra consequência disso é que, em razão de pequenos desvios naturais da taxa esperada de inativação ao acaso (segundo a qual se espera que cerca de metade dos X inativados sejam os de origem materna), as mulheres apresentam maior variabilidade que os homens na expressão fenotípica dos genes ligados ao X.

Tabela 121.3 Resultados possíveis em casamentos envolvendo locos ligados ao X bialélicos, com e sem dominância.

Casamento parental	Genótipos na prole (fenótipos sem dominância)	Fenótipos na prole (com dominância)
$X^BX^B \times X^B$	X^BX^B 50%	Df 50%
	X^B 50%	Dm 50%
$X^BX^B \times X^b$	X^BX^b 50%	Df 50%
	X^B 50%	Dm 50%
$X^BX^b \times X^B$	X^BX^B 25%	Df 50%
	X^BX^b 25%	Dm 25%
	X^B 25%	rm 25%
	X^b 25%	–
$X^BX^b \times X^b$	X^BX^b 25%	Df 25%
	X^bX^b 25%	rf 25%
	X^B 25%	Dm 25%
	X^b 25%	rm 25%
$X^bX^b \times X^B$	X^BX^b 50%	Df 50%
	X^b 50%	rm 50%
$X^bX^b \times X^b$	X^bX^b 50%	rf 50%
	X^b 50%	rm 50%

Df = fenótipo dominante feminino correspondente ao genótipo $X^BX^- = X^BX^B$ ou X^BX^b; Dm = fenótipo dominante masculino correspondente ao genótipo X^B; rf = fenótipo recessivo feminino, equivalendo ao genótipo X^bX^b; rm = fenótipo recessivo masculino correspondente ao genótipo X^b.

Na herança dita quantitativa, o fenótipo do indivíduo dependerá da interação de diversos pares de genes situados em locos que segregam independentemente nos diversos cromossomos. Existem vários modelos de herança quantitativa; no mais comumente citado, a característica depende da interação de um número relativamente grande de genes distribuídos nos vários cromossomos e cada um deles tendo efeito aditivo relativamente pequeno; em um outro modelo, o fenótipo resultaria de interações complexas entre genes de efeito marcante localizados em um número restrito de locos. Existem provavelmente, ainda, sistemas que se comportam como híbridos desses dois, albergando ao mesmo tempo genes de pequeno efeito aditivo, localizados em vários locos, ao lado de outros (em

quantidade restrita) com efeito mais marcante ("genes principais"). Todos os três modelos admitem, ainda, a intervenção de fatores ambientais na expressão fenotípica das características quantitativas, tanto assim que esses modelos comumente são referidos como multifatoriais, resultando da ação conjunta de sistemas poligênicos e de fatores ambientais (entendendo-se como tais todos os fatores que não são genéticos). A intervenção destes últimos em características como o peso e a altura é óbvia. Vários autores ainda se preocuparam em elaborar índices que medem a participação relativa de fatores ambientais e genéticos na determinação dessas características. Um desses índices é a taxa de herdabilidade, que tenta determinar a proporção de variabilidade fenotípica de uma característica atribuível a fatores genéticos.

Na verdade, a influência do ambiente não se limita às características multifatoriais discutidas anteriormente. Nosso fenótipo, de uma maneira geral, resulta da interação entre o genótipo e o ambiente. Isso é claramente exemplificado no caso da fenilcetonúria: para apresentar a doença, um indivíduo precisa, além do genótipo recessivo, ingerir fenilalanina em sua dieta.

A maioria dos conceitos anteriores é diretamente aplicável a características fenotípicas normais, frequentes na população.

Quando essas características são condições patológicas (defeitos isolados, doenças, síndromes, sequências, associações ou complexos malformativos), o primeiro problema que tem lugar é que elas são muito raras na população, tipicamente cada uma delas ocorrendo com frequências da ordem de 1/10.000 ou menos; as exceções são dadas quase sempre por uma ou outra condição excepcionalmente mais frequente em alguns grupos populacinais ou geográficos, como é o caso da fibrose cística em populações de extração nórdica, da doença de Tay-Sachs em judeus de extração asquenazi e da anemia falciforme entre indivíduos de origem africana. Essa raridade é explicada pelo fato de que qualquer característica genética só pode ser difundida na população por mutações, que ocorrem espontaneamente com frequências insolitamente baixas, ou por meio de portadores do gene mutado, que o transmitem a seus descendentes; como a característica é patológica, redunda direta ou indiretamente na diminuição da probabilidade de reprodução de seus portadores, de modo que se não fosse pelas mutações (que são capazes de manter os genes mutados patológicos apenas em frequências muito baixas) os genes patológicos desapareceriam totalmente das populações, uma vez que os portadores de alelos normais desses genes possuem uma eficiência reprodutiva maior que os afetados, então submetidos aos efeitos da seleção natural. Apenas os genes autossômicos alterados que são totalmente recessivos podem se acumular na população em heterozigotos assintomáticos, que vão se tornando cada vez mais frequentes; com isso, acaba ficando provável a formação de um casal de heterozigotos. Um filho homozigoto recessivo desses casais (que nasce com probabilidade de 25%) será afetado e, portanto, objeto de seleção natural, o que impedirá que o alelo continue a aumentar de frequência na população.

Principais características das doenças condicionadas por mecanismo autossômico dominante

Em relação a doenças condicionadas por alelos autossômicos dominantes, os afetados são heterozigotos; apenas em duas (das cerca de 3.000 com esse mecanismo confirmado ou provável) dessas doenças conhece-se o fenótipo dos homozigotos quanto ao alelo que causa a doença, os quais ocorreram por causa de circunstâncias excepcionais: na acondroplasia, cujo fenótipo (nanismo) favoreceu a formação de casais de afetados heterozigotos, e na hipercolesterolemia familial, em que afetados heterozigotos (tipicamente com história de acidentes vasculares na terceira ou quarta década de vida) ocorrem com frequência relativamente alta na população (da ordem de 1/500); do casamento ao acaso entre alguns desses heterozigotos (com chance de 1/500 × 1/500 = 1/250.000) nasceram alguns afetados homozigotos (com um quarto da chance anterior, ou seja 1/1.000.000), portadores de quadros gravíssimos de aterosclerose generalizada e acidentes vasculares ocorrendo em média já antes da puberdade. De certo modo, é como se a forma grave fosse determinada por mecanismo autossômico recessivo, se considerar que os afetados heterozigotos estão praticamente isentos de seleção natural, uma vez que a doença neles se manifesta tardiamente.

Fora essas exceções, no entanto, não se conhece o fenótipo correspondente aos homozigotos e a dominância foi definida de modo condicional ("dominância condicional"), uma vez que os heterozigotos Aa manifestam uma doença e de casamentos entre pessoas afetadas e normais em média nascem crianças normais e afetadas em proporções aproximadamente iguais, o que coincide com o esperado teórico de cruzamentos Aa × aa = 1/2 Aa: 1/2 aa. Entretanto, é provável, como foi verificado nos casos da acondroplasia e da hipercolesterolemia familial, que o fenótipo correspondente aos homozigotos seja sempre diferente e muito mais grave (provavelmente letal) que o dos

heterozigotos.

Quatro fenômenos importantes observados na herança autossômica dominante de caracteres patológicos são: ocorrência natural de casos resultantes de mutação nova, penetrância incompleta, expressividade variável e antecipação clínica.

Pelo fato de ocorrerem na população com frequência insolitamente baixa (em geral da ordem de 1/10.000 ou menos) quase sempre os casos de doença autossômica dominante são isolados, resultando de mutações novas (quando se tiver certeza de que isso realmente ocorreu, o termo mais adequado para tais casos é o de esporádicos). Por isso não causa estranheza o fato de uma parte considerável dos casos dessas doenças ser esporádica e o fato de, mesmo entre casos familiais, geralmente se poder localizar o primeiro afetado resultante de mutação nova.

Outra característica comum nas características patológicas autossômicas dominantes é a penetrância incompleta: tipicamente uma fração dos heterozigotos quanto a esses alelos não apresenta manifestações fenotípicas detectáveis. Quando isso acontece, diz-se que a característica não penetrou, entendendo-se por taxa de penetrância a probabilidade de um genótipo manifestar-se fenotipicamente. Em muitas doenças autossômicas dominantes a taxa de penetrância é alta, porém incompleta. Isso significa, na prática, que apenas uma porcentagem dos heterozigotos (representada pela taxa de penetrância K) manifesta sinais e sintomas característicos da doença ou defeito. Por exemplo, no retinoblastoma bilateral, em que o genótipo dos afetados é Rr, a probabilidade de um indivíduo que herdou o alelo mutado apresentar o tumor da retina entre o nascimento e no máximo 6 anos de idade (cerca de 80 a 90%) depende de haver acontecido um segundo evento mutacional inativando o alelo normal r, um supressor de tumor, em pelo menos um dos cerca de um milhão de retinoblastos do embrião. Nesse caso, a falta de penetrância tem lugar quando não ocorre esse segundo evento mutacional em estágio embrionário, o que acontece com probabilidade de 10 a 20%.

Outro conceito importante em genética médica é a expressividade, que pode ser definida no caso das doenças autossômicas dominantes como o grau de manifestação fenotípica determinado pelo genótipo heterozigoto. A expressividade é tipicamente muito variável na maioria das doenças determinadas por mecanismo autossômico dominante. Isso explica por que o diagnóstico clínico de patologias desse grupo é comumente difícil, pois alguns afetados apresentam com certa frequência sinais e sintomas insuficientes (às vezes ausentes, como no caso de falta de penetrância de genes com penetrância incompleta) para se fechar um diagnóstico de certeza. Em casos familiais da doença, no entanto, a ocorrência de afetados típicos parentes próximos de um afetado atípico permite fechar o diagnóstico de certeza neste último.

O fenômeno da antecipação refere-se à observação, em um conjunto de casos familiais da doença, de casos conspicuamente mais graves e completos nos indivíduos mais jovens, pertencentes às gerações mais recentes. Antigamente explicava-se o fenômeno exclusivamente na base de uma tendenciosidade de averiguação: entre os afetados pertencentes às gerações mais antigas de um heredograma com casos familiais estão indivíduos que conseguiram se reproduzir, consequentemente menos afetados, enquanto as gerações mais recentes contêm uma amostra aleatória de indivíduos com quadros diversos, em geral bem mais graves que os apresentados em média pelos indivíduos das gerações anteriores. Mais recentemente, no entanto, descobriu-se um certo número de doenças decorrentes de um novo mecanismo de mutação, uma expansão patológica de sequências altamente repetitivas de trinucleotídios que flanqueiam ou estão inseridas nos genes correspondentes. Cada vez que o gene é transmitido, pode ocorrer aumento no número de cópias dessas sequências; número esse que, a partir de um determinado limiar, impede o funcionamento do gene ou altera o seu produto de modo a desencadear a patologia. Assim, nessas doenças, o fenômeno da antecipação tem bases moleculares, pois os indivíduos das gerações mais jovens têm quase sempre expansões maiores do que os das gerações mais antigas. Estão nesse caso a síndrome do X frágil, que é a síndrome de retardo mental herdado mais frequente, a distrofia miotônica de Steinert e várias doenças neurológicas, como diversos tipos de ataxias cerebelares e a doença de Huntington.

Principais características das doenças condicionadas por mecanismo autossômico recessivo

Em uma população em que os cruzamentos ocorrem ao acaso em relação ao fenótipo e ao grau de parentesco entre os indivíduos, é como se os indivíduos da geração filial resultassem da combinação ao acaso entre os gametas (espermatozoides e óvulos) produzidos por todos os indivíduos da população. Em relação a um loco autossômico qualquer (p. ex., o que pode abrigar os alelos A e a), espermatozoides contendo os alelos A e a ocorrerão nas

frequências gênicas p e q, respectivamente, o mesmo acontecendo com os óvulos. Combinando-se esses gametas ao acaso, verifica-se que a probabilidade de formação de homozigotos AA na geração filial é o produto $p \times p = p^2$, da mesma maneira que homozigotos aa ocorrerão com probabilidade $q \times q = q^2$. Como heterozigotos resultarão de fecundações tanto de óvulos A por espermatozoides a como de óvulos a por espermatozoides A, eles ocorrerão com probabilidade $p \times q + q \times p = 2pq$. Em relação a doenças determinadas por padrão autossômico recessivo, a frequência de heterozigotos não afetados na população é $2pq = 2\%$ aproximadamente para doenças com incidência ao nascimento da ordem de $q^2 = 1/10.000$, correspondentes a alelos deletérios com frequência $q = 1\% = 1/100$. Como a chance de formação casual de um casal de heterozigotos é $2pq \times 2pq = 2\% \times 2\% = 1/50 \times 1/50 = 1/2.500$ e como a chance de nascimento de um afetado na prole de casal de heterozigotos é um quarto, chega-se à probabilidade de na população ocorrer um homozigoto filho de dois heterozigotos, que é o produto $1/2.500 \times 1/4 = 1/10.000$, que é a própria frequência da doença ao nascimento.

O importante a guardar disso tudo é que basta nascer uma criança afetada por uma doença recessiva qualquer para se ficar sabendo que o alelo causador do defeito está presente em heterozigose nos genitores. A não ser nos casos em que ocorram casamentos consanguíneos ou em que o alelo recessivo responsável esteja em frequência elevada em certos grupos populacionais, a doença em geral ficará restrita tipicamente a apenas uma irmandade, ao contrário do que pode ser observado nos outros mecanismos de herança.

Um fenômeno comumente associado a doenças causadas por esse tipo de mecanismo é a consanguinidade parental, que se encontra aumentada praticamente em todas as doenças autossômicas recessivas conhecidas. Quanto mais raro for o alelo, maior será a taxa de consanguinidade parental: por exemplo, no caso da fenilcetonúria (frequência populacional da ordem de 1/10.000), cerca de 10 a 20% dos casais parentais são primos em primeiro grau; na aquiropoidia (uma amputação congênita extremamente rara de membros registrada apenas no Nordeste do Brasil), todos os afetados resultaram de uniões consanguíneas. No capítulo sobre cálculo de riscos, que poderá ser consultado pelos interessados em detalhes de dedução, será mostrado que, enquanto na prole de casais não consanguíneos a probabilidade de uma criança qualquer nascer afetada é q^2, essa mesma probabilidade toma o valor literal $q^2 + pq/16$ na prole de primos em primeiro grau. Caso se divida essa última probabilidade por q^2 obter-se-á quantas vezes é mais provável ocorrer um caso da doença na prole de primos do que na de casais não aparentados: $RR = [q^2 + q\,(1–q)/16]/q^2 = 1 + (1–q)/16q$. Para um valor de $q = 1\%$ essa expressão toma o valor $1 + 99/16 = 7{,}1$, o que significa, por exemplo, que a chance de ocorrer uma criança afetada por fenilcetonúria na prole de primos em primeiro grau é sete vezes maior que a chance correspondente à prole de casais não consanguíneos.

Principais características das doenças condicionadas por mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X

Em relação a doenças determinadas por mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X, os afetados são homens hemizigotos que recebem o alelo de mães heterozigotas ou que resultam de mutações novas. São descritos raríssimos casos de mulheres afetadas. Algumas são homozigotas (nesse caso, todas resultantes de casamentos entre afetados e mulheres deles aparentadas); outras excepcionalmente são heterozigotas com desvio muito acentuado da inativação ao acaso de um dos cromossomos X, de tal modo que a grande maioria dos cromossomos X inativados são os que albergam o alelo normal, o que favorece a manifestação do fenótipo.

Principais características das doenças condicionadas por mecanismo dominante ligado ao cromossomo X

Em relação a doenças determinadas por mecanismo dominante ligado ao X, as afetadas são quase sempre mulheres heterozigotas, que em geral possuem quadros clínicos bem mais brandos que os apresentados por homens hemizigotos quanto ao alelo. Isso ocorre por efeito da lyonização, pelo fato de que as mulheres são um mosaico quanto a esses alelos, possuindo em média apenas esses alelos funcionando em metade de suas células – na outra metade estará funcionando o alelo normal. É comum a ocorrência de fenótipos letais em machos, muitos desses fenótipos sendo desconhecidos por determinarem a eliminação do concepto em fases precoces do desenvolvimento. Em razão disso, observa-se comumente a transmissão da característica dentro das famílias apenas por intermédio de mulheres afetadas.

Principais características das doenças condicionadas por mutações no DNA mitocondrial

As mitocôndrias são as únicas organelas nas células animais que contêm DNA próprio, chamado de DNA mitocondrial (DNAmt). Pode haver centenas ou milhares de mitocôndrias por células e cada uma pode conter várias moléculas de DNA. O DNAmt humano é uma molécula de DNA circular, com mais de 16.000 pares de bases de comprimento distribuídos em 37 genes mitocondriais que contêm a informação necessária para codificar 13 polipeptídios, 22 tipos de RNA transportador e dois tipos de RNA ribossômico. No entanto, uma mitocôndria humana é incapaz de funcionar adequadamente de maneira independente do genoma nuclear, pois os demais polipeptídios que atuam nas mitocôndrias são codificados por genes localizados nos cromossomos, no núcleo.

Estudos de grandes genealogias documentaram a clara herança materna das doenças causadas por mutações do DNA mitocondrial. Nesse mecanismo de herança, todas as mulheres afetadas pela doença podem ter descendentes afetados. Entretanto, homens afetados nunca têm filhos ou filhas afetados. Isso ocorre porque as mitocôndrias de um indivíduo são herdadas de sua mãe, ou seja, as mitocôndrias de um indivíduo resultam da multiplicação das mitocôndrias originadas de sua mãe, presentes no ovócito por ocasião da fecundação. Em geral, os humanos não herdam o DNA mitocondrial presente nos espermatozoides, pois as mitocôndrias de origem paterna são destruídas após a fecundação.

Quando ocorrem mutações no DNA mitocondrial das células da linhagem germinativa de um indivíduo, pode se instalar uma doença de herança mitocondrial na sua descendência. De maneira geral, os sintomas presentes nas doenças de herança mitocondrial compreendem alterações de diversos tecidos, sendo as principais: miopatia, alterações neurológicas, atrofia óptica, diabetes e surdez. Acredita-se que esses sinais e sintomas ocorram nas doenças de herança mitocondrial porque a maioria das mutações já descritas afeta a eficácia do mecanismo de fosforilação oxidativa e, portanto, a produção de ATP. Tecidos com elevadas demandas de ATP ou que são submetidos a alterações muito rápidas da demanda de ATP seriam os primordialmente afetados pelas mutações que alteram o DNA mitocondrial.

O fenômeno da expressividade variável dos quadros clínicos é notável nas genealogias em que segregam as mutações mitocondriais. Geralmente, o grau de variabilidade dessa expressividade é muito maior do que o observado em distúrbios semelhantes de herança autossômica dominante. Por exemplo, a surdez hereditária de herança mitocondrial tem um grau de expressividade clínica variável muito maior do que a surdez de herança autossômica dominante.

Parte da expressividade variável observada nas doenças de herança mitocondrial tem sido explicada pela observação de, no mesmo indivíduo, e às vezes até mesmo dentro de um mesmo tecido, poderem ocorrer moléculas de DNA mitocondrial com sequências normais apenas, coexistindo com moléculas de DNA mitocondrial mutadas. Esse fenômeno, chamado de heteroplasmia, é frequente na herança mitocondrial e explica em parte por que órgãos, tecidos ou mesmo indivíduos da mesma família podem exibir graus da afecção tão distintos.

No entanto, mesmo nas famílias que segregam doenças mitocondriais para as quais a heteroplasmia é rara ou excepcional, ocorre também expressividade variável dos sinais e sintomas. Fatores ambientais, como a história de estresse oxidativo, o uso de medicamentos e o estilo de vida do indivíduo, podem influenciar a gravidade das manifestações. Outro fator também capaz de influenciar o quadro clínico seria a variabilidade genética presente em diversos outros locos do genoma nuclear, cuja função também é codificar produtos gênicos que atuam nas mitocôndrias.

Principais características das doenças condicionadas por mecanismo multifatorial

No mecanismo conhecido como multifatorial, o fenótipo dos indivíduos resulta da ação integrada de genes localizados em vários locos espalhados pelos diversos cromossomos (mecanismo poligênico) e de sua interação com fatores não genéticos comumente referidos como ambientais.

A maioria dos defeitos e malformações presentes ao nascimento é determinada por esse tipo de mecanismo. São exemplos típicos o lábio leporino (com ou sem palato fendido), os defeitos de fechamento de tubo neural (as espinhas bífidas, as meningomieloceles e a anencefalias), os diversos tipos de pé torto congênito, a estenose hipertrófica do piloro e a luxação congênita do quadril. Apenas esses defeitos contribuem com um total de afetados

ao nascimento de quase 1%. Também são condicionadas por esse tipo de mecanismo doenças comuns na população, geralmente nos grupos etários um pouco mais avançados, como a úlcera péptica gastroduodenal, a obesidade, a epilepsia, a hipertensão arterial, muitos casos de diabetes melito do adulto e os transtornos do humor. Ao contrário dos defeitos determinados por mecanismo monogênico, que tipicamente são raros na população e possuem risco de repetição elevado quando de ocorrência familial, os defeitos multifatoriais são relativamente frequentes na população (taxas da ordem de 1/1.000 ou mais) e possuem risco de repetição pequeno ou desprezível (tipicamente da ordem de 5% ou menos).

Outra diferença sutil é o limiar de manifestação, aqui representado por uma carga de alelos deletérios no sistema poligênico, como mostrado no esquema da Figura 121.9, que exibe a distribuição hipotética, em uma população, de todos os genótipos possíveis quanto ao sistema poligênico associado a um determinado defeito multifatorial. A frequência populacional da doença está indicada pela área escurecida: se essa área corresponder, por exemplo, a 1/1.000 da área total da função distribuição dos genótipos, isso significa que a frequência do defeito é 1/1.000.

Na Figura 121.9 os genótipos estão ordenados desde um que só contém alelos normais (A^n) até um formado inteiramente por alelos deletérios (a^n), em que n é o número total de genes do sistema; na realidade, o sistema poligênico é formado por muitos pares de genes (A,a; B,b; C,c etc.) localizados em locos espalhados pelos diversos cromossomos, mas como os efeitos de todos os genes indicados por letras maiúsculas é aproximadamente o mesmo (da mesma maneira que os efeitos dos designados por minúsculas), usam-se apenas duas letras: assim, o genótipo A^na^0 designa um indivíduo AABBCC..., enquanto o genótipo A^0a^n indica um indivíduo com genótipo aabbcc... Para que a doença ou defeito se manifeste é preciso que o indivíduo possua em seu sistema certo número de alelos deletérios, além das condições ambientais adversas necessárias ao desencadeamento do processo. Para explicar os defeitos congênitos, postula-se que a finalidade do sistema poligênico íntegro é permitir o desenvolvimento da estrutura embrionária, protegendo-a adequadamente da intervenção de fatores ambientais nocivos. Quando o sistema não está íntegro e têm lugar esses fatores não genéticos, instala-se o defeito, que será proporcionalmente mais grave quanto maior for o lote de alelos deletérios acumulados em seu sistema poligênico. Existem condições multifatoriais com limiar de manifestação gritantemente diferente nos dois sexos. É o caso, por exemplo, da luxação congênita do quadril, em que sete oitavos de todos os afetados são de sexo feminino. Como os meninos estão de alguma maneira protegidos de desenvolverem o defeito, precisam ter em média mais alelos deletérios que as meninas, por isso o limiar do defeito neles está mais próximo da extremidade direita do gráfico. Isso faz com que o risco de repetição do defeito em famílias com meninos afetados seja bem maior que o de famílias com meninas afetadas apenas.

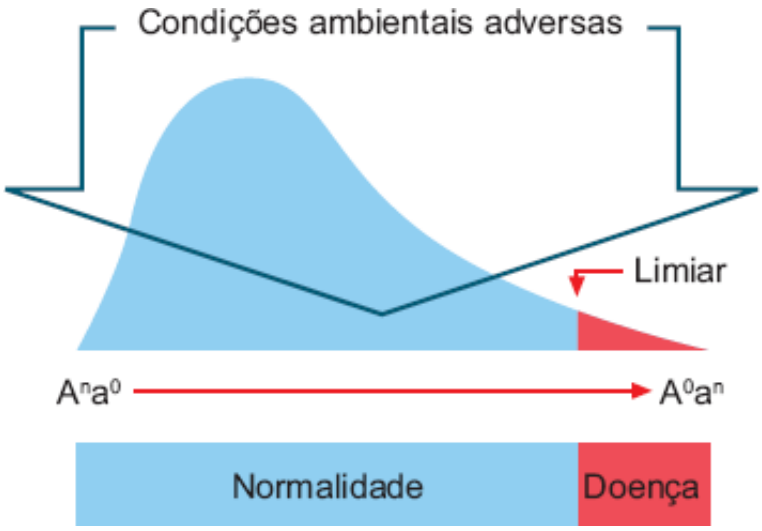

Figura 121.9 Modelo do mecanismo multifatorial.

Análise de heredogramas

Os heredogramas representados nas Figuras 121.10 a 121.15 são típicos dos quatro possíveis mecanismos de herança monogênica: autossômico dominante (com penetrância completa ou incompleta), autossômico recessivo, ligado ao X recessivo ou dominante. Na Figura 121.16, apresenta-se o mecanismo de herança mitocondrial. Em todos esses heredogramas, os símbolos escurecidos representam indivíduos afetados por uma doença hereditária; a

exceção é dada pelos símbolos escurecidos de tamanho menor, que indicam insucessos reprodutivos (abortos ou óbitos fetais). Os quadrados representam indivíduos de sexo masculino e os círculos indivíduos de sexo feminino; indivíduos com sexo desconhecido ou não pertinente ao problema são representados por losangos. As gerações são denotadas por algarismos romanos (I, II, III IV etc. da mais antiga à mais recente) e os indivíduos de cada geração por algarismos arábicos. Com finalidade apenas de facilitar a leitura do texto, foram inseridos nos símbolos que representam os diferentes indivíduos os genótipos a eles correspondentes.

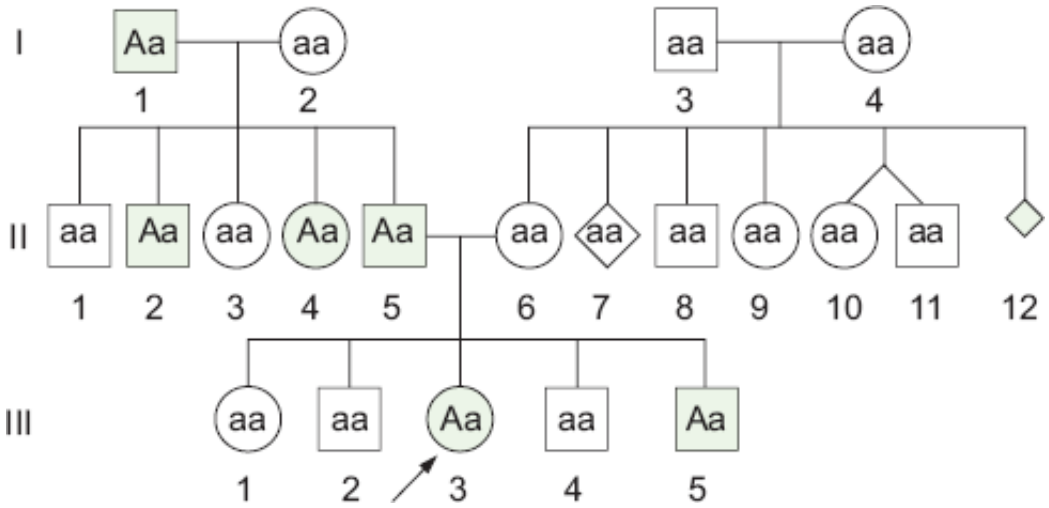

Figura 121.10 Heredograma 1 (herança autossômica dominante): heredograma típico de uma doença rara na população determinada por mecanismo autossômico dominante com penetrância completa.

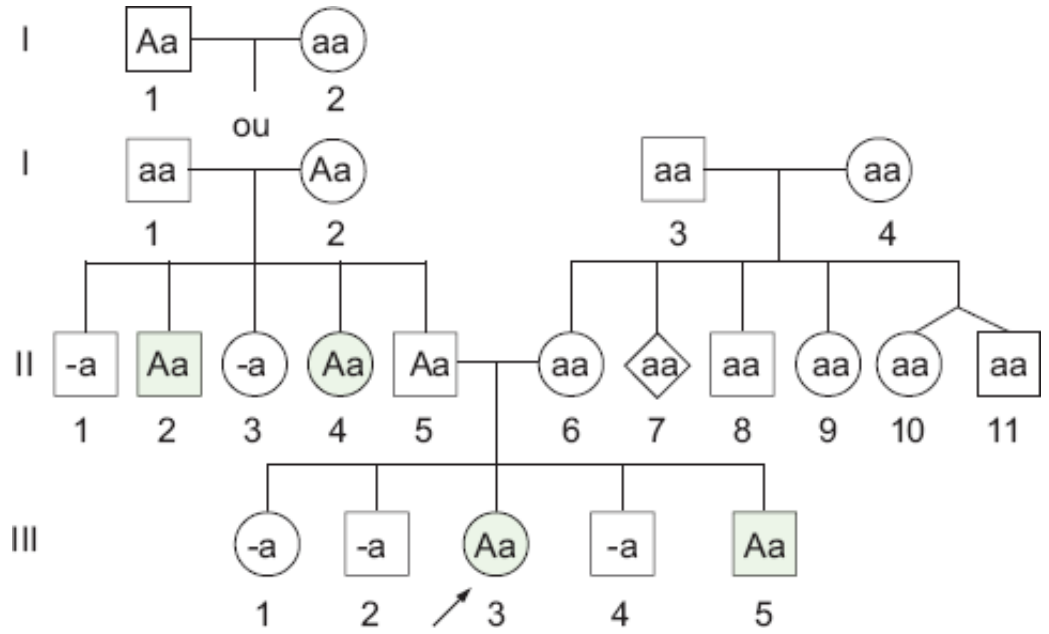

Figura 121.11 Heredograma 2 (herança autossômica dominante com penetrância incompleta): heredograma típico de uma doença rara na população determinada por mecanismo autossômico dominante com penetrância incompleta.

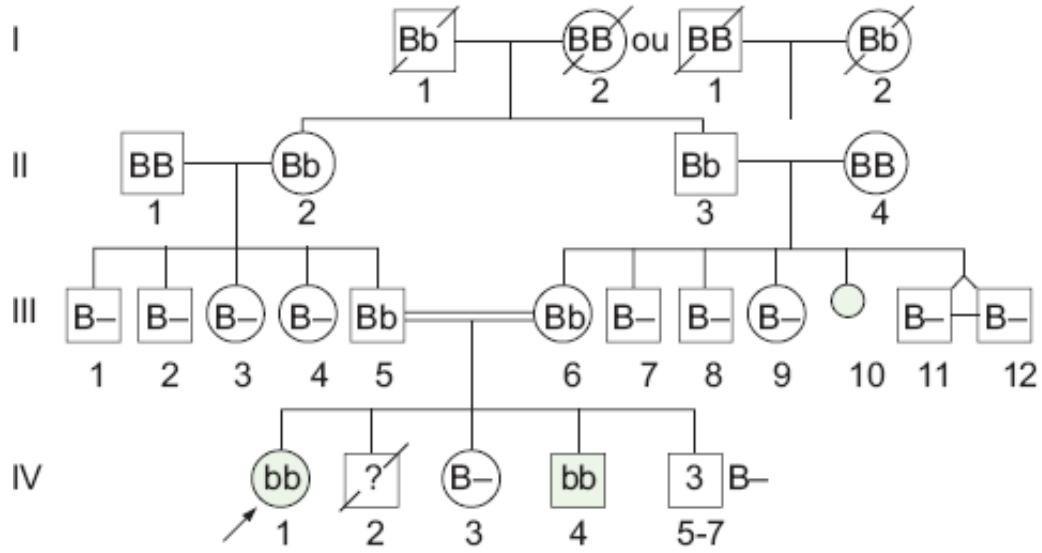

Figura 121.12 Heredograma 3 (herança autossômica recessiva): heredograma típico de uma doença rara na população determinada por mecanismo autossômico recessivo.

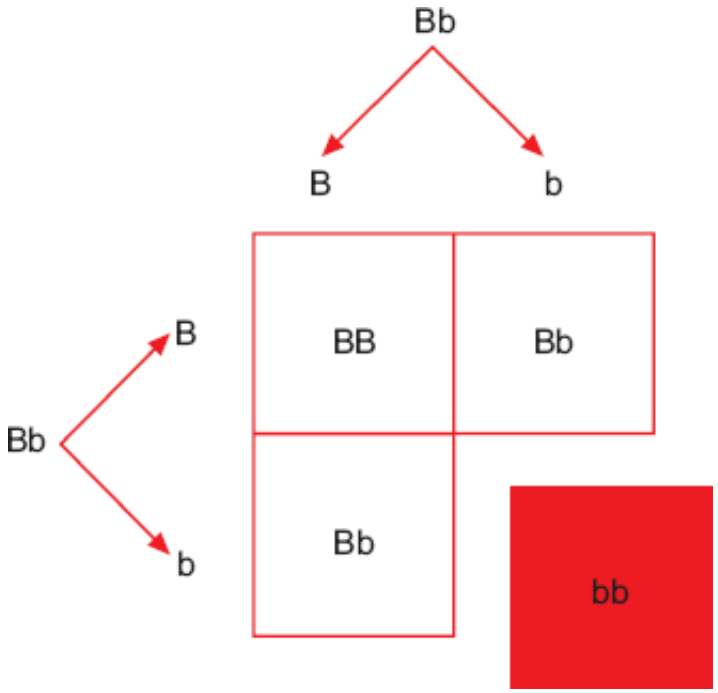

Figura 121.13 Genótipos possíveis na prole normal de um casal de heterozigotos, ficando claro que a probabilidade de uma criança normal ser heterozigota é dois terços.

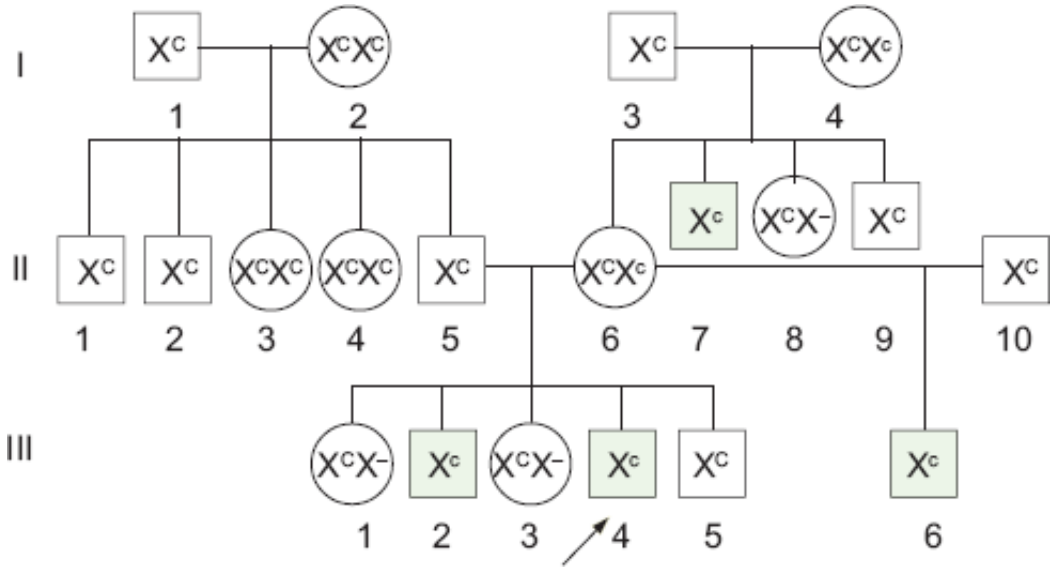

Figura 121.14 Heredograma 4 (herança recessiva ligada ao cromossomo X): heredograma típico de uma doença rara na

população determinada por mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X.

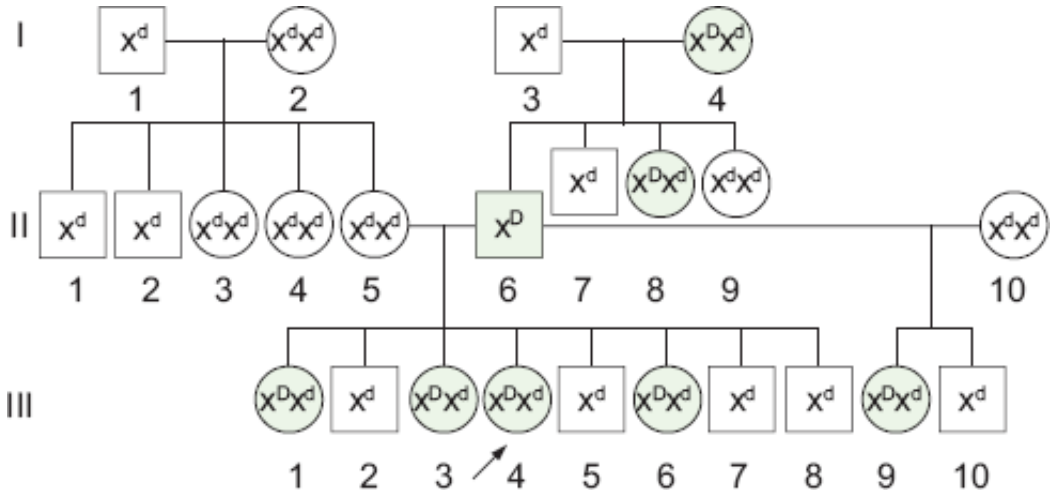

Figura 121.15 Heredograma 5 (herança dominante ligada ao cromossomo X): heredograma típico de uma doença rara na população determinada por mecanismo dominante ligado ao cromossomo X.

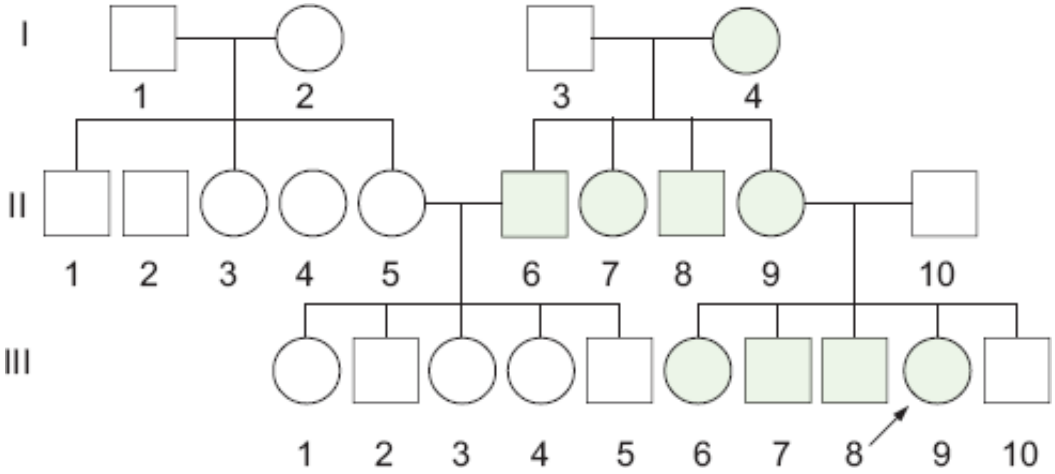

Figura 121.16 Heredograma 6 (herança mitocondrial): heredograma típico de uma doença rara na população determinada por mutação localizada no DNA das mitocôndrias.

É preciso ter sempre em mente o fato de que as doenças hereditárias, com raras exceções, ocorrem na população com frequências insolitamente baixas, em geral da ordem de grandeza de 1/10.000 ou menos. Disso resulta que os afetados por doenças autossômicas dominantes são quase sempre heterozigotos.

No caso de doenças ligadas ao cromossomo X, tanto recessivas quanto dominantes, as mulheres que transmitem o alelo mutado são sempre heterozigotas; os poucos casos de mulheres homozigotas quanto a alelos recessivos deletérios ligados ao cromossomo X surgiram de casamentos consanguíneos entre heterozigotas e primos afetados hemizigotos, tendo ambos recebido o alelo responsável pelo defeito de sua avó comum heterozigota.

No caso de doenças autossômicas recessivas os afetados são homozigotos com genitores heterozigotos; apesar de a frequência de heterozigotos para esses alelos ser relativamente alta na população (frequência de 2% no caso de doenças que ocorrem na população na frequência de 1/10.000), para nascer um afetado é preciso que os dois genitores sejam heterozigotos (probabilidade 2% × 2% = 4/10.000) e que ambos transmitam o alelo deletério para a prole (probabilidade 1/2 × 1/2 = 1/4), o que resulta na frequência populacional de afetados 4/10.000 × 1/4 = 1/10.000); vê-se assim que em uma família qualquer com afetados deve ocorrer somente um casamento entre dois heterozigotos (os genitores do afetado) e que dificilmente ocorrerão heterozigotos fora do ramo da família que contém os afetados (que também, pelo raciocínio desenvolvido mais anteriormente, ocorrerão em apenas uma irmandade); violações a essas regras só são encontradas em casos de famílias com casamentos consanguíneos (que tipicamente são encontrados com maior frequência entre os progenitores de afetados, por favorecerem o encontro de duas pessoas heterozigotas quanto a um mesmo alelo patológico herdado de um ascendente comum delas) ou no caso de algumas doenças sabidamente frequentes em alguns grupos populacionais, como é o caso da anemia falciforme na África equatorial e da fibrose cística entre nórdicos.

No heredograma da Figura 121.10, *I-1* é afetado e casado com *I-2*. Os filhos do casal são cinco (*II-1* a *II-5*), e *II-2*, *II-4* e *II-5* são afetados. *II-5* (afetado) casou-se com *II-6* (pertencente a uma irmandade de seis indivíduos, dois dos quais constituem um par de gêmeos dizigóticos (II-10 e II-11); nessa irmandade uma gestação terminou em aborto de sexo não determinado (provavelmente porque foi muito precoce, cerca de 2 meses de idade gestacional). Do casal *II-5/II-6* nasceram cinco crianças, duas das quais (*III-3* e *III-5*) são afetadas. A menina III-3 é o propósito (ou caso-índice); o propósito é o primeiro indivíduo estudado da família, geralmente afetado, que motiva o levantamento do heredograma; sempre é assinalado por uma seta.

O padrão de transmissão da doença nessa família representada na Figura 121.10 é claramente autossômico dominante, pois existem afetados em todas as gerações e os afetados pertencem aos dois sexos. Fica claro também, como será detalhado mais adiante, que os afetados são heterozigotos, pois aqueles que se reproduziram tiveram crianças normais e afetadas.

O mecanismo de herança ligado ao X é excluído com certeza absoluta pelo fato de ocorrerem duas transmissões da doença de pai afetado para filho de sexo masculino. A herança autossômica recessiva é afastada, pois as mulheres *I-2* e *II-6*, nessa hipótese, precisariam ser ambas heterozigotas; não sendo aparentadas biologicamente de seus maridos (que seriam homozigotos recessivos na hipótese de herança autossômica recessiva), a chance disso ocorrer é muito baixa, uma vez que todas as doenças aqui apresentadas são raras na população.

Todos os indivíduos representados por símbolos escurecidos são heterozigotos *Aa* (em que A é o alelo que determina a doença e *a* o seu alelo normal), pois homozigotos *AA* ocorrem em situações muito excepcionais: por exemplo, na acondroplasia, resultantes de casamentos entre dois heterozigotos afetados; conhecem-se menos de 10 casos de prole afetada *AA* desses casamentos e os defeitos ósseos são gravíssimos, com a maioria dos afetados falecendo durante os dois ou três primeiros anos de vida; em outras doenças a chance do casamento dependeria do encontro casual de dois afetados, cada um deles ocorrendo em uma frequência da ordem de 1/10.000 ou menos. Caso se trate de doença determinada por alelo autossômico dominante de penetrância completa (indicando que todos os seus portadores apresentam o fenótipo completo ou incompleto que caracteriza a doença), todos os indivíduos da genealogia representados por símbolos claros são *aa*.

Em heredogramas como esse, típicos de doença autossômica dominante, é comum a doença aparecer pela primeira vez em um indivíduo que é filho de genitores normais, por efeito de mutação nova. No heredograma que se está analisando, por exemplo, o indivíduo *I-1* tinha genitores normais e é com probabilidade alta (com certeza caso a penetrância seja completa) o primeiro indivíduo portador do alelo mutado A na família.

O risco de repetição da doença em uma criança que tanto o casal *I-1/I-2* como o casal *II-5/II-6* venham a ter é estimado em 50% ou meio, pois para a doença se manifestar em um indivíduo qualquer, basta que ele receba de seu progenitor afetado heterozigoto o alelo *A*. Esse também será o risco de recorrência da doença na prole dos afetados *II-2*, *II-4*, *II-5*, *III-3* e *III-5*, caso eles venham a se casar (como acontece geralmente) com pessoas normais não aparentadas. O risco para a prole de todos os indivíduos normais da genealogia (incluindo o casal já constituído *I-3/I-4*) é desprezível, da ordem de grandeza de zero.

O heredograma da Figura 121.11 mostra a segregação de uma doença autossômica dominante de penetrância incompleta, pois um dos membros do casal *I-1/I-2* e o indivíduo *II-5*, todos fenotipicamente normais, são na verdade heterozigotos Aa, uma vez que tiveram filhos normais e afetados.

O casal *I-3/I-4* e todos os seus filhos são *aa*, da mesma maneira que um dos membros do casal *I-1/I-2*; todos os filhos normais dos casais *I-1/I-2* e *II-5/II-6*, no entanto, podem ser *aa* ou *Aa* não penetrantes.

A configuração genealógica observada poderia também ser explicada, à primeira vista, por uma doença de herança autossômica recessiva, mas diante da raridade das doenças genéticas em geral na população, é muito pouco provável que a mulher II-6 fosse também heterozigota quanto ao alelo que está segregando na família biológica de seu marido II-5.

No caso de penetrância incompleta com taxa *K*, o risco para a prole de afetados ou de portadores fenotipicamente normais do gene mutado (como é o caso de I-1 ou I-2 e de II-5) é estimado em $R' = K/2$, ou seja, para uma criança nascer afetada é preciso que o genitor heterozigoto afetado transmita o alelo mutado (probabilidade *1/2*) e que o alelo, uma vez transmitido, penetre originando a doença (probabilidade *K*); um valor de *K* da ordem de *80%*, o risco reduz-se, portanto, a $1/2 \times 80\% = 40\%$. Para a prole de filhos normais de afetados esse risco é calculado aplicando-se a fórmula $R'' = K(1-K)/[2(2-K)]$. A normalidade de um filho de afetado pode ser explicada de duas maneiras: ou ele herdou o alelo normal (probabilidade *1/2*) ou herdou o alelo patológico que

por acaso não penetrou, evento composto com probabilidade $1/2 \times (1–K)$; as chances desse filho normal ser heterozigoto ou homozigoto estão entre si assim como $(1–K)/2$ está para $1/2$ ou $(1–K)$ está para 1, de modo que a chance de ele ser heterozigoto, dado que é normal, é $P\ (het) = (1–K)/[(1–K) + 1] = (1–K)/(2–K)$ e o risco para a sua prole é finalmente obtido multiplicando-se $P\ (het)$ por $K/2$, obtendo-se o valor final mostrado na fórmula para R". No caso de o valor da taxa de penetrância K valer 80%, o valor desse risco é $R" = 6,7\%$.

O heredograma da Figura 121.12, além de ilustrar o mecanismo da herança autossômica recessiva, introduz mais alguns símbolos usados nos heredogramas. Assim, a união entre os indivíduos *III-5* e *III-6* indica consanguinidade e está representada por uma linha dupla, que substitui a simples usada para assinalar os casamentos entre indivíduos não aparentados entre si. O concepto *III-10* é um aborto ou óbito fetal de sexo feminino. Os indivíduos *III-11* e *III-12* são gêmeos monozigóticos. A linha inclinada sobre os símbolos *I-1*, *I-2* e *IV-2* indica que eles já faleceram. O ponto de interrogação no interior de *IV-2* indica que não se sabe se ele era afetado ou não (p. ex., morreu jovem antes da idade média de manifestação dos primeiros sinais e sintomas da doença). O número 3 dentro do símbolo mais à direita da última geração representa três indivíduos normais de sexo masculino (*IV-5*, *IV-6* e *IV-7*).

O mecanismo ligado ao X pode ser afastado por causa da ocorrência de afetada de sexo feminino (*IV-1*) filha de genitores normais. A hipótese de herança autossômica dominante com penetrância incompleta é uma possibilidade, mas neste caso ela fica enfraquecida pela ocorrência do casamento consanguíneo entre *III-5* e *III-6*.

Tipicamente, no mecanismo de herança autossômico recessivo, os afetados costumam concentrar-se em uma única irmandade. Fortemente indicativo desse mecanismo é a ocorrência de consanguinidade parental, como aconteceu no heredograma aqui representado (*III-5* e *III-6* são filhos de dois irmãos, portanto, primos em primeiro grau). O genótipo dos afetados *IV-1* e *IV-4* é *bb*, em que *b* é um alelo recessivo que em homozigose determina a doença. Em razão disso, os genitores primos em primeiro grau são ambos heterozigotos *Bb* e é mais provável, nesse caso, que os alelos presentes em homozigose nos dois afetados tenham origem comum em um único alelo patológico *b* presente em dose única em *I-1* ou em *I-2*, os ascendentes comuns do casal de primos. Seguindo esse raciocínio, *II-2* e *II-3* também são heterozigotos, casados cada um deles com um homozigoto normal *BB* (*II-1* e *II-4*). Cada um dos irmãos de *III-5* (*III-1* a) tem, então, chances iguais (50%) de ser homozigoto *BB* ou heterozigoto *Bb*, o mesmo acontecendo com os irmãos de *III-6* (*III-7* a *III-12*). Finalmente, cada um dos irmãos normais dos afetados (*IV-3*, *IV-5 IV-6* e *IV-7*) possui chance de ser heterozigoto igual a $(1/2)/(1/4 + 1/2) = 2/3$, uma vez que sendo normal e filho de heterozigotos só pode ser heterozigoto *Bb* ou homozigoto *BB* com probabilidades que estão entre si assim como $1/2:1/4$ ou $2:1$ ou $2/3:1/3$. Isso tudo fica claro caso se considere o esquema mostrado na Figura 121.13, que mostra a distribuição esperada dos genótipos possíveis na prole de um casal de heterozigotos, excluindo-se a possibilidade de a criança ser *bb*, uma vez que apresenta o fenótipo dominante: vê-se imediatamente que em duas das três eventualidades que correspondem ao fenótipo *B-* a criança é *Bb*.

O risco de recorrência do defeito ou doença na prole do casal *III-5/III-6* é obviamente 1/4 ou 25%, pois tanto *III-5* como *III-6* são heterozigotos *Bb* e para que uma próxima criança que venham a ter nasça afetada é preciso apenas que cada um deles transmita-lhe o alelo *b*, o que ocorrerá com probabilidade $R = 1/2 \times 1/2 = 1/4$ ou 25%. O risco de ocorrência de prole afetada nos casais já constituídos *I-1/I-2*, *II-1/II-2* e *II-3/II-4*, todos do tipo $BB \times Bb$, é desprezível, da ordem de grandeza de zero. Quanto aos indivíduos *III-1* a *III-4*, *III-7* a *III-9* e *III-11* e *III-12*, cada um dos quais tem chance de heterozigose *Bb* igual a meio ou 50%, o risco de afecção em sua prole dependerá de o futuro cônjuge (por hipótese não aparentado) ser também heterozigoto e de ambos lhe transmitirem o alelo *b* patológico. Para alelos recessivos patológicos que ocorrem na população com frequências da ordem de 1% aproximadamente, como é o caso dos alelos correspondentes ao albinismo e à fenilcetonúria, a frequência de afetados ao nascimento é da ordem de 1/10.000, mas a frequência de heterozigotos fixa-se em cerca de 1/50 ou 2%. Isso significa que o risco de prole afetada para cada um desses indivíduos (*III-1* a *III-4*, *III-7* a *III-9* e *III-11* e *III-12*) será $R = 1/2 \times 1/50 \times 1/4 = 1/400$ ou 0,25%, risco esse de ordem de grandeza desprezível. Se um desses indivíduos casar-se com um parente, no entanto, o risco será muito maior. Suponha-se, por exemplo, que o indivíduo *III-1* venha a se unir com *III-9*, sua prima em primeiro grau. Cada um possui uma chance a favor de ser heterozigoto da ordem de 1/2, de modo que o risco para a sua prole é estimado em $R = 1/2 \times 1/2 \times 1/4 = 1/16 = 6,25\%$. Apesar de esse risco ainda ser relativamente baixo, ele está aumentado 6,25/0,25 = 25 vezes em relação ao risco existente na hipótese de qualquer um dos cônjuges se casar com uma pessoa não aparentada. Resta agora calcular os riscos de prole afetada para os filhos do casal *III-5/III-6*. O risco para a prole de *IV-1* ou *IV-4* (afetados) é $R = 1 \times 1/50 \times 1/2 = 1\%$; para a prole de *IV-3*, *IV-5*, *IV-6* e *IV-7* o risco correspondente é calculado

segundo $R = 2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$ ou cerca de 0,3%. Conclui-se, portanto, que o risco de prole afetada só está aumentado significativamente ($R = 25\%$) para o casal *III-5/III-6*.

O heredograma da Figura 121.14 ilustra um caso típico de herança recessiva ligada ao cromossomo X, como é o da distrofia muscular progressiva tipo Duchenne.

O mecanismo autossômico recessivo pode ser afastado usando-se a mesma argumentação do caso da primeira genealogia. A herança dominante com penetrância incompleta não pode ser afastada, mas é muito pouco provável, pois para se explicar a configuração da genealogia, baseando-se nesse mecanismo, seria preciso que os dois heterozigotos não penetrantes fossem mulheres (*I-4* e *II-6*) e que os quatro afetados fossem homens; a chance combinada disso vale $(1–K)^2 . (1/2)^6 < 1/1.000$ para um valor da taxa de penetrância $K = 0,8$. Como na hipótese de mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X a probabilidade da configuração é um (ou seja, tem de acontecer exatamente o que aconteceu, ou seja, os quatro afetados têm de ser homens e todos eles aparentados entre si por intermédio das duas mulheres heterozigotas), chega-se à conclusão que o mecanismo recessivo ligado ao X é pelo menos 1.000 vezes mais provável que o autossômico dominante com penetrância incompleta.

Como se nota da análise do heredograma, apenas indivíduos de sexo masculino são afetados. Excepcionalmente, mulheres heterozigotas podem apresentar manifestações da doença, em geral sob forma bem mais branda que a apresentada em média pelos homens hemizigotos afetados, como já se observou inúmeras vezes na hemofilia por deficiência do fator VIII ou mais raramente na própria distrofia muscular de Duchenne. Evidentemente isso é possível desde que exista um desvio significativo no processo de lyonização e a mulher tenha inativado na maioria de suas células o cromossomo X contendo o alelo normal. A análise do heredograma mostra ainda que todos os afetados são aparentados entre si pelas mulheres *I-4* e *II-6*, que são heterozigotas obrigatórias quanto ao alelo que produz a doença. Outro detalhe interessante notado na genealogia e que não deixa dúvidas quanto ao mecanismo de transmissão do traço patológico é o fato de que a mulher *II-6* casou-se em duas ocasiões com indivíduos não aparentados, e de ambos os casamentos originaram-se afetados. Outra característica importante, que não se aplica ao caso da distrofia muscular de Duchenne e a outras condições letais ligadas ao cromossomo X, em que os afetados não conseguem se reproduzir, é que a prole dos afetados é normal. Um ponto fundamental a se considerar é que se ocorrer transmissão de homem afetado para filho de sexo masculino afetado, fica excluída a possibilidade do mecanismo ligado ao X, tanto dominante como recessivo.

Chamando-se X^c o alelo que em hemizigose determina a doença recessiva ligada ao X, vem que o genótipo dos afetados *II-7*, *III-2*, *III-4* e *III-6* é X^c. O casal *I-1/I-2* e todos os seus filhos (*II-1* a *II-5*) são hemizigotos X^C (se homens) ou homozigotas X^CX^C (se mulheres). As mulheres heterozigotas certas (genótipo X^CX^c) são, conforme já mencionado, *I-4* e *II-6*. A afirmação quanto a esta última não deixa dúvidas e no caso de *I-4*, apesar de ela ter tido apenas um filho afetado, teve, por intermédio de *II-6*, três netos igualmente acometidos. As demais mulheres que ocorrem na genealogia (*II-8*, *III-1* e *III-3*) são heterozigotas prováveis, uma vez que são todas filhas de heterozigotas certas, cada uma com probabilidade de 50% favorecendo a hipótese de heterozigose. Todos os homens assinalados por símbolos claros, sejam parentes em primeiro grau de afetados ou não, são hemizigotos quanto ao gene normal (genótipo X^C).

Da mesma maneira que na situação anterior, será calculado em seguida o risco de repetição da doença na prole de todos os indivíduos da genealogia representada na Figura 144.14. Os riscos de criança afetada na prole dos casais *I-3/I-4*, *II-5/II-6* e *II-6/II-10* são de 25% ou um quarto, pois nessas situações as genitoras são heterozigotas e para nascer uma criança afetada é preciso que herde o cromossomo Y do pai (probabilidade meio) e o cromossomo X com o alelo responsável pela doença da genitora heterozigota (também com probabilidade meio). O risco final é obtido multiplicando-se essas duas probabilidades: $R = 1/2 \times 1/2 = 1/4$ ou 25%. O risco de criança afetada na prole de todos os afetados, desde que eles não venham a se casar com mulheres aparentadas ou pertencentes a famílias com casos da mesma doença, é da ordem de grandeza de zero (ou seja, para nascer um menino afetado seria necessário que ocorresse mutação nova no cromossomo X recebido da mãe). É importante lembrar que, embora o afetado não transmita o alelo deletério a nenhum dos filhos homens que tiver, todas as suas filhas serão heterozigotas certas, com risco de afecção para a sua futura prole estimado em um quarto ou 25%. O risco de descendência afetada é nulo para o casal *I-1/I-2*, para os seus filhos *II-1* a *II-4* e para todos os demais indivíduos de sexo masculino assinalados por símbolos claros ainda não mencionados (*II-9* e *III-5*). Quanto ao risco de prole afetada para as mulheres heterozigotas prováveis *II-8*, *III-1* e *III-3* é estimado em $R = 1/2 \times 1/4 = 1/8$ ou 12,5%, uma vez que cada uma delas tem probabilidade de ser heterozigota igual a meio ou 50%.

A Figura 121.15 ilustra um caso típico de transmissão de uma doença dominante ligada ao X, mecanismo

relativamente raro no conjunto das doenças genéticas monogênicas. Como no modo de transmissão autossômico correspondente, ocorrem afetados em todas as gerações. Nota-se que mulheres heterozigotas X^DX^d afetadas têm filhos X^D e filhas X^DX^d afetados com probabilidades iguais (25%), enquanto os homens hemizigotos afetados X^D não transmitem o defeito para nenhum de seus filhos, ao passo que todas as suas filhas são necessariamente heterozigotas X^DX^d afetadas. Nota-se também que a configuração do heredograma poderia acontecer sob hipótese de doença autossômica dominante. Sob essa hipótese, a probabilidade de ocorrência de cinco afetados de sexo feminino e de cinco meninos normais na prole de *II-6*, na ordem mostrada, toma valor $(1/2)^{10} = 1/1.024$; sob hipótese de mecanismo ligado ao X dominante; no entanto, essa ocorrência seria a única possível (com probabilidade um). A probabilidade favorecendo esta última hipótese é, portanto, no caso, cerca de 1.000 vezes maior que a outra. Inversamente, caso tivesse sido observado apenas um caso de transmissão do defeito de pai para filho ou se pelo menos uma das filhas do afetado fosse normal, a hipótese de mecanismo dominante ligado ao X seria afastada.

Serão determinados os genótipos de todas as pessoas representadas no heredograma, sob a hipótese de herança dominante ligada ao X, agora bem fundamentada. Todos os indivíduos representados por símbolos claros são hemizigotos X^d ou homozigotas X^dX^d normais, enquanto os hemizigotos afetados (símbolos escurecidos) possuem genótipo X^D e as heterozigotas afetadas (representadas por círculos escurecidos) são X^DX^d.

Os riscos para a prole dos indivíduos *II-1* a *II-4* do casal *I-1/I-2* e de todos os indivíduos normais das proles de *I-3/I-4*, *II-5/II-6* e *II-6/II-10* são desprezíveis, da ordem de grandeza de zero. O risco de doença na prole de *I-3/I-4* (homem X^d × mulher X^DX^d) é de meio ou 50%, pois esse casal pode ter quatro tipos diferentes de filhos, cada um deles com probabilidade de 25%: X^D, X^d, X^dX^d, X^DX^d. O risco para as proles de *II-5/II-6* e *II-6/II-10* também é de meio ou 50%, com a diferença que agora todas as meninas (que ocorrerão com probabilidade de 50%) serão heterozigotas afetadas X^DX^d ao passo que todos os meninos (que também ocorrerão com probabilidade de 50%) serão hemizigotos X^d normais, uma vez que o cruzamento parental é do tipo homem X^D × mulher X^dX^d.

Nesse mecanismo, exemplificado pelo heredograma mostrado na Figura 121.16, o defeito é condicionado por mutação localizada no DNA das mitocôndrias, organelas que provêm do óvulo, sendo, portanto, transmitidas às crianças de ambos os sexos pela mãe. A inspeção do heredograma mostra claramente que as crianças (meninos e meninas) de mulheres afetadas são afetadas da mesma forma, contrariamente ao que acontece com a prole de homens afetados, que é sempre normal. A situação é complicada quase sempre pela penetrância incompleta e expressividade muito variável das mutações que determinam a doença ou defeito na prole de mulheres portadoras do DNA mitocondrial mutado, geralmente afetadas. Desse modo, nem todas as crianças dessas mulheres são necessariamente afetadas, como é o caso do indivíduo III-10 da genealogia anterior; a distinção importante em relação à herança autossômica dominante é que não ocorrem crianças afetadas na prole de homens afetados. A heteroplasmia (presença de cópias de DNA mutado mitocondrial ao lado de cópias normais, em proporções variadas nos diferentes indivíduos) contribui para a expressividade do quadro clínico, que costuma ser muito mais variável do que na herança autossômica dominante. Esse tipo de transmissão vem ganhando importância crescente em genética médica desde que se descobriu que uma fração considerável dos casos de surdez não sindrômica é decorrente de mutações de DNA mitocondrial. Outras doenças e síndromes com manifestações metabólicas, neurológicas, musculares e visuais também podem ser causadas por mutações no DNA mitocondrial.

Metodologias convencional, laboratorial e molecular usadas no diagnóstico das doenças genéticas

Mesmo hoje em dia, quando a maioria dos laboratórios de genética humana já dispõe de um arsenal formidável de exames citogenéticos, bioquímicos e moleculares para o diagnóstico das doenças genéticas, muitas continuam sendo diagnosticadas por meios clínicos clássicos. A raridade das doenças genéticas em geral, aliada ao seu grande número (o número de defeitos, doenças, síndromes, complexos e sequências condicionadas por mecanismo monogênico, multifatorial ou cromossômico conhecidos atualmente é da ordem de 10.000) impedem virtualmente que até o especialista em genética médica e clínica adquira experiência clínica prática em todas elas; daí já se ter tornado prática frequente, principalmente nos últimos anos, a consulta a bancos de dados comerciais (como o *London Dysmorphology Database* e o *Possum*) ou de domínio público e acesso grátis via internet, como o OMIM (acrônimo de *On-Line Mendelian Inheritance in Man*), criado pelo Professor McKusick, da Faculdade de Medicina

da Universidade Johns Hopkins em Maryland, nos EUA.

Diagnóstico clínico das doenças genéticas

Há geneticistas médicos que se especializaram em dismorfologia clínica e sindromologia ou adquiriram proficiência na especialidade trabalhando em serviços gerais de atendimento a afetados por doenças genéticas. Pelo menos faculdades de medicina dos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul e de Brasília já oferecem residência e especialização em Genética Médica e Clínica. Em algumas especialidades da medicina, o número de doenças e defeitos genéticos reconhecidos já é de tal monta que pediatras, ortopedistas, neurologistas e dermatologistas, entre outros, ao menos nas boas faculdades dos grandes centros urbanos brasileiros, já recebem treinamento na identificação e orientação de um grande número delas, quer durante o curso de graduação, quer em estágios finais de internato hospitalar e residência ou pós-graduação. Nos países desenvolvidos, em que os problemas de doenças nutricionais, infecciosas e parasitárias já estão reduzidos a níveis vestigiais, a ênfase no estudo de defeitos congênitos e doenças genéticas norteia os cursos de medicina e de outras áreas da saúde de ponta a ponta, de modo que todos os especialistas e generalistas médicos saem com privilegiada formação na área, sendo capazes de lidar pelo menos com as patologias genéticas mais comuns em suas clínicas.

Os métodos de diagnóstico clínico em genética não diferem essencial e globalmente dos usados no diagnóstico das doenças de medicina interna (Clínica Médica Geral), de clínica cirúrgica e das especialidades, mas com frequência os geneticistas humanos, médicos e clínicos, no exame físico de pacientes portadores de defeitos congênitos e de doenças genéticas utilizam-se, sistematicamente, da pesquisa de pequenos sinais, os quais, apesar de destituídos de importância clínica prática, são muitas vezes os responsáveis pelo perfeito enquadramento dos afetados em uma patologia específica.

Adquirem especial importância na anamnese dos casos a história familiar e o estudo do heredograma da família. Algumas vezes, a informação contida no heredograma permite estabelecer com segurança o modo de transmissão do defeito e assim realizar o aconselhamento genético da família mesmo na ausência de um diagnóstico definitivo do problema que nela segrega. Outras vezes, o conhecimento do mecanismo de herança ajuda a fechar o diagnóstico clínico.

Certas doenças e defeitos comuns na prática da genética clínica, como o retardo mental e a surdez, possuem alto grau de heterogeneidade, pois incluem, além de casos comprovadamente condicionadospor vários mecanismos monogênicos (no caso dos dois exemplos, todos os mecanismos possíveis), casos ambientais decorrentes de infecções congênitas de origem pré-natal, de exposição a drogas, fármacos e agentes físicos e químicos durante a gravidez, de falta de assistência adequada ao pré-natal, ao parto, ao recém-nascido e à criança nos primeiros anos de vida. Embora esses problemas todos sejam típicos de países pobres, subdesenvolvidos e em desenvolvimento, mesmo nos países desenvolvidos esses fatores são responsáveis ainda por uma fração considerável dos casos dos dois defeitos citados como exemplo. À guisa de comparação, a frequência de casos de surdez congênita não sindrômica no Brasil decorrentes de causas ambientais chega a 80%, pelo menos nas áreas rurais, enquanto nos EUA a proporção de casos não genéticos do defeito foi estimada em cerca de 40%. Diante de um caso qualquer, seja de retardo seja de surdez, devem ser averiguados cuidadosamente, por meio de uma história bem colhida, todos os fatores ambientais de risco mencionados anteriormente.

Outra curiosidade interessante típica das doenças genéticas é que casos isolados nas famílias costumam ter o diagnóstico estabelecido com certa dificuldade, dado o grau extremo de variação da expressividade clínica de muitas dessas doenças, em especial as determinadas por mecanismo autossômico dominante, em que é inclusive comum a existência de portadores aparentemente assintomáticos (não penetrantes). A ocorrência de outros afetados na família, por outro lado, facilita muito esse diagnóstico, pois às vezes o propósito não apresenta um quadro típico ou completo da doença, mas um parente próximo deste é portador de quadro típico que não deixa dúvidas quanto ao diagnóstico específico da condição. Também em casos familiais de doenças autossômicas dominantes de penetrância incompleta é possível, inclusive, a detecção, pela inspeção da genealogia do afetado, de indivíduos heterozigotos não penetrantes, ou seja, indivíduos que apesar de serem normais, possuem o alelo mutado e, portanto, também risco alto (de 50%) de transmiti-lo à prole.

Diagnóstico laboratorial das doenças genéticas

Ao contrário do que se pode pensar, os exames de laboratório, em cuja descrição se deterá mais adiante, são usados na maioria das vezes apenas para se confirmar uma suspeita clínica ou para se conseguir separar variantes genéticas de doenças heterogêneas condicionadas por mecanismos diferentes, com riscos de recorrência também diferentes e eventualmente com prognósticos distintos. A não ser em casos de diferenciação de variantes sutis, muitas doenças genéticas podem ser diagnosticadas seguramente por meios clínicos apenas. No entanto, é claro que a existência de testes moleculares veio simplificar isso tudo, pois um único teste é capaz de estabelecer definitivamente o diagnóstico em uma série de condições de difícil delimitação clínica, como é o caso das síndromes do cromossomo X frágil, de Prader-Willi, Angelman, Williams, cardiovelofacial e alguns tipos de distrofias musculares. Todas essas observações foram feitas para mostrar que os exames de laboratório devem ser norteados para se verificar uma hipótese diagnóstica específica, sugerida por um bom exame clínico, o que se aplica de uma maneira geral a uma prática médica bem exercida.

A não ser em poucos casos específicos de doenças e defeitos metabólicos hereditários, em que o tratamento interfere praticamente no mecanismo básico da doença (como é o caso do uso de dietas na fenilcetonúria e na galactosemia ou da reposição de hormônio tireoidiano no hipotireoidismo congênito), o tratamento das doenças hereditárias é, em geral, sintomático e na maioria das vezes apenas cosmético ou paliativo. Em decorrência disso, o diagnóstico exato de variantes genéticas de uma determinada doença muitas vezes não tem ainda importância na escolha do seu tratamento. Exemplo típico dessa situação é o caso extremamente heterogêneo do retardo mental puro ou sindrômico, em que a avaliação, orientação e tratamento dos pacientes são realizados ainda por métodos empíricos clássicos basicamente sintomáticos.

Ao contrário das outras especialidades, em que o diagnóstico é elemento indicador da terapêutica específica a ser aplicada na melhoria ou cura, infere-se das considerações anteriores que, na área de genética clínica, a principal aplicação será o aconselhamento genético da família, uma vez que a maioria dos defeitos congênitos e doenças genéticas é desprovida de tratamento específico. Treinados para tratar e curar doenças, os médicos têm de, forçosamente, se adaptar a essa contingência do momento.

O arsenal de métodos laboratoriais de diagnóstico em genética humana, médica e clínica é impressionante, tanto em termos quantitativos como qualitativos. Uma parte considerável desses exames é dedicada ao estudo dos cromossomos: estes são tão importantes que mereceram tratamento em um capítulo à parte desta unidade.

Testes tradicionais de laboratório

Os outros exames de laboratório comumente empregados em genética são testes bioquímicos em geral e moleculares (exames de DNA). Tratar-se-á superficialmente de testes bioquímicos no item desta unidade sobre erros inatos de metabolismo. Adiantando o raciocínio lá desenvolvido, os erros inatos de metabolismo conhecidos, muitos deles com manifestações clínicas não muito específicas associadas a quadros de retardo mental, montam a um número tal que se tornou praxe, diante de casos de retardo associado a sinais físicos e a sintomas não muito específicos como erupções e manifestações dérmicas inespecíficas, cheiro peculiar do suor e da urina etc., a realização de exames para triagem de erros inatos de metabolismo, em especial os de metabolismo de aminoácidos, carboidratos e mucopolissacárides. Nas regiões mais desenvolvidas, incluindo-se aqui as regiões Sudeste e Sul do Brasil, os hospitais já aplicam em regime de rotina alguns testes em recém-nascidos, testes estes dirigidos para patologias que, apesar de raras na população, possuem tratamento simples e altamente eficaz, inclusive em sua prevenção total, se aplicados em fase pré-clínica. Por exemplo, todos os hospitais da rede pública dos estados de São Paulo e do Rio Grande do Sul já fazem de rotina os exames de detecção da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito em recém-nascidos. Nos países desenvolvidos da Europa Central e do Norte, da América do Norte e na Austrália, esses exames são realizados em quase todos os hospitais, em alguns casos (como no dos EUA) em relação a um número incrivelmente alto de defeitos metabólicos hereditários.

Além desses testes, quase sempre realizados diretamente em fluidos orgânicos como sangue, suor e urina, está publicado na literatura um sem-número de exames mais complicados e sofisticados que exigem cultivo de células, concentradas a partir de fluidos orgânicos ou obtidas por biópsia.

Apesar do grau de sofisticação técnica, da aparelhagem necessária, do alto custo dos exames e da dependência cada vez maior da tecnologia de ponta dos países desenvolvidos, tanto os nossos cientistas como a nossa iniciativa privada foram capazes de se adaptar rapidamente à nova situação, de modo que muitos desses exames já podem ser realizados em sistema de rotina em muitos laboratórios do Brasil.

Técnicas moleculares aplicadas ao diagnóstico das doenças genéticas

Dispõe-se de um número enorme de diferentes e variadas técnicas moleculares aplicadas ao diagnóstico e ao aconselhamento das famílias dos portadores de doenças genéticas. A cada dia, novas técnicas sofisticadas são criadas, tornando quase impossível em um texto único abranger todas. No entanto, todas elas têm como princípio algumas técnicas básicas de estudo da molécula de DNA, que serão explicadas a seguir.

A primeira grande inovação que surgiu no estudo das moléculas de DNA foi o aparecimento da técnica de *Southern blotting*, desenvolvida pelo pesquisador E. Southern, na década de 1970. O processo começa com a extração de DNA de um tecido, por exemplo, o sangue de um indivíduo; segue-se o corte das moléculas de DNA com as chamadas enzimas de restrição. Estas são enzimas extraídas de diversas espécies bacterianas, cada uma delas com a capacidade de cortar as moléculas de DNA em sequências de bases específicas. Isso significa que uma enzima de restrição deve cortar o DNA obtido de um certo indivíduo sempre nas mesmas posições, ainda que o experimento seja repetido várias vezes. Os fragmentos do DNA genômico total de um indivíduo, resultantes da clivagem com uma enzima de restrição, são então separados por meio de eletroforese: as amostras do DNA clivado são aplicadas em poços de um gel poroso, mais comumente feito de agarose e submetidas a um campo elétrico. Os fragmentos menores migram com mais facilidade no gel poroso, deslocando-se mais rapidamente do que os fragmentos maiores. Após a eletroforese, para cada indivíduo corresponderá uma pista em que se deslocaram milhares de fragmentos de seu DNA. No entanto, nessa pista não podem ser identificados quais fragmentos pertencem a um certo cromossomo ou a um gene específico. O gel de agarose é colocado então em contato com uma membrana de náilon, sobre a qual é colocada uma pilha de papel absorvente. O gel está colocado sobre um papel de filtro embebido em uma solução tampão. Após algumas horas, o tampão que embebe o gel de agarose vai sendo absorvido pela pilha de papel absorvente, carregando consigo as moléculas de DNA do gel e transferindo-as para a superfície da membrana de náilon. A membrana de náilon passa a conter os fragmentos de DNA que estavam no gel, na mesma posição e representa, portanto, uma cópia fiel do resultado da eletroforese. Para evidenciar nessa membrana um trecho específico da molécula de DNA, por exemplo, um gene de uma doença que se deseja investigar, os fragmentos da membrana são hibridados com um segmento específico do DNA. Esse DNA previamente conhecido e isolado no laboratório é chamado de sonda. Para a sonda evidenciar na membrana os fragmentos que lhe são correspondentes, precisa estar marcada: os processos mais comumente utilizados compreendem a marcação da sonda com isótopos radioativos ou substâncias quimioluminescentes. Assim, a sonda previamente marcada é desnaturada (a hélice dupla do DNA é separada por calor ou tratamento com solução alcalina). O DNA da membrana também é tratado para sofrer desnaturação e ambos são postos em contato por algumas horas, a uma temperatura que permita a hibridação (reconstrução da hélice dupla) entre o DNA da sonda e o DNA imobilizado na membrana. Após a hibridação, aplicam-se métodos que permitam identificar o fragmento que hibridou com a sonda. Por exemplo, no caso de se usarem isótopos radioativos, a membrana é colocada em contato com um filme de raios X, evidenciando-se, assim, a posição dos fragmentos do DNA da membrana hibridados com a sonda radioativa (Figura 121.17).

Se um indivíduo tiver uma mutação gênica, como por exemplo, uma substituição de uma única base nitrogenada na região do DNA correspondente ao gene da betaglobina, ele pode ser um portador da mutação que causa a anemia falciforme (essa substituição ocorre exatamente em um códon correspondente ao aminoácido ácido glutâmico, que é substituído por um resíduo de valina nos afetados). Essa substituição faz com que o DNA dos portadores deixe de ser cortado pela enzima de restrição Mst II. Logo, se o DNA de vários indivíduos for cortado com essa enzima, separado por meio de eletroforese e for realizado o *Southern blotting* seguido de hibridação com uma sonda específica do gene da betaglobina, padrões diferentes de hibridação serão observados nos homozigotos normais, nos heterozigotos e nos homozigotos afetados pela anemia falciforme, conforme mostrado na Figura 121.18.

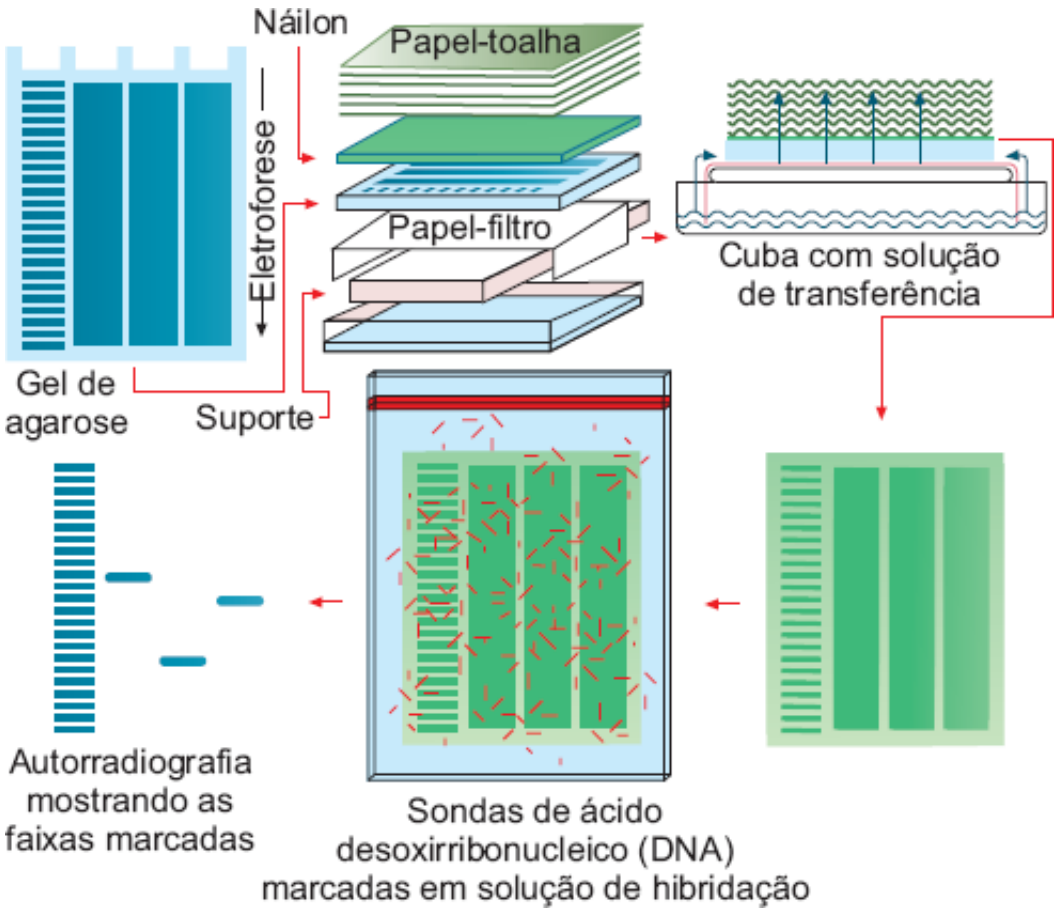

Figura 121.17 Representação do método de *Southern blotting*.

A técnica de *Southern blotting* permite que se detectem, além das alterações de locais de corte das enzimas de restrição, outras mutações como as que aumentam o tamanho de um fragmento de DNA (causadas por inserções) ou as que diminuem o tamanho de um fragmento de DNA (causadas por deleções). Pode ocorrer até que não haja a hibridação, o que diagnostica a deleção completa do fragmento que hibrida com a sonda específica.

Outra técnica cuja introdução acarretou uma avalanche de inovações na área da genética molecular, foi a chamada reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), desenvolvida na década de 1980. A PCR consiste em uma sucessão de reações de replicação de uma molécula de DNA, realizada em tubo de ensaio. Parte-se de uma amostra de DNA-alvo, por exemplo, uma certa amostra do DNA genômico de um indivíduo. São fornecidos os reagentes necessários à replicação do DNA, que incluem os quatro tipos de nucleotídios na forma trifosfatada, íons e um par de iniciadores da reação (*primers*), que são oligonucleotídios cujas sequências de bases são complementares às sequências de bases que flanqueiam o segmento de DNA que se deseja amplificar por meio da PCR. A necessidade de um par de iniciadores da reação decorre de uma peculiaridade do próprio mecanismo de replicação do DNA *in vivo*: as polimerases que replicam o DNA são incapazes de iniciar a síntese de uma nova cadeia a partir da cadeia molde; só são capazes de alongar uma cadeia de ácido nucleico preexistente, que lhe fornece uma extremidade com carbono 39 livre na qual serão adicionados os novos nucleotídios trifosfatados. Na célula viva, os iniciadores (*primers*) são adicionados por uma RNA polimerase e constituídos por ribonucleotídios que, depois da replicação, são substituídos por desoxirribonucleotídios. Na reação da PCR, os *primers* são sintetizados artificialmente e se constituem de curtos segmentos de 15 a 30 desoxirribonucleotídios. As sequências de bases dos *primers* são definidas em função de sua complementaridade com a sequência de bases que flanqueia o segmento de DNA que se deseja amplificar. Após sucessivos ciclos de desnaturação do DNA (por aquecimento da amostra), hibridação dos *primers* (com o resfriamento da amostra) e extensão dos fragmentos pela DNA polimerase (a uma temperatura de cerca de 72°C), a alíquota de DNA inicial é amplificada milhares de vezes, como mostrado na Figura 121.19.

Nem todo o DNA genômico é amplificado, mas apenas o segmento de DNA compreendido entre o local de hibridação de ambos os *primers* é amplificado. De maneira análoga ao que ocorre na técnica de *Southern blotting*, a PCR permite evidenciar, dentre uma coleção de fragmentos de DNA do genoma de um indivíduo, apenas um pequeno trecho. As vantagens dessa técnica são inúmeras: pequenas quantidades de DNA podem ser analisadas e o resultado costuma ser obtido muito mais rapidamente do que na técnica de *Southern*. No entanto, o planejamento

dos *primers* da PCR requer conhecimento prévio da sequência de bases do DNA-alvo que se deseja amplificar. A PCR, sem dúvida, revolucionou os diagnósticos laboratoriais com base no estudo do DNA e permitiu avançar muito também no que diz respeito ao diagnóstico pré-natal e à identificação individual, com ênfase em questões forenses.

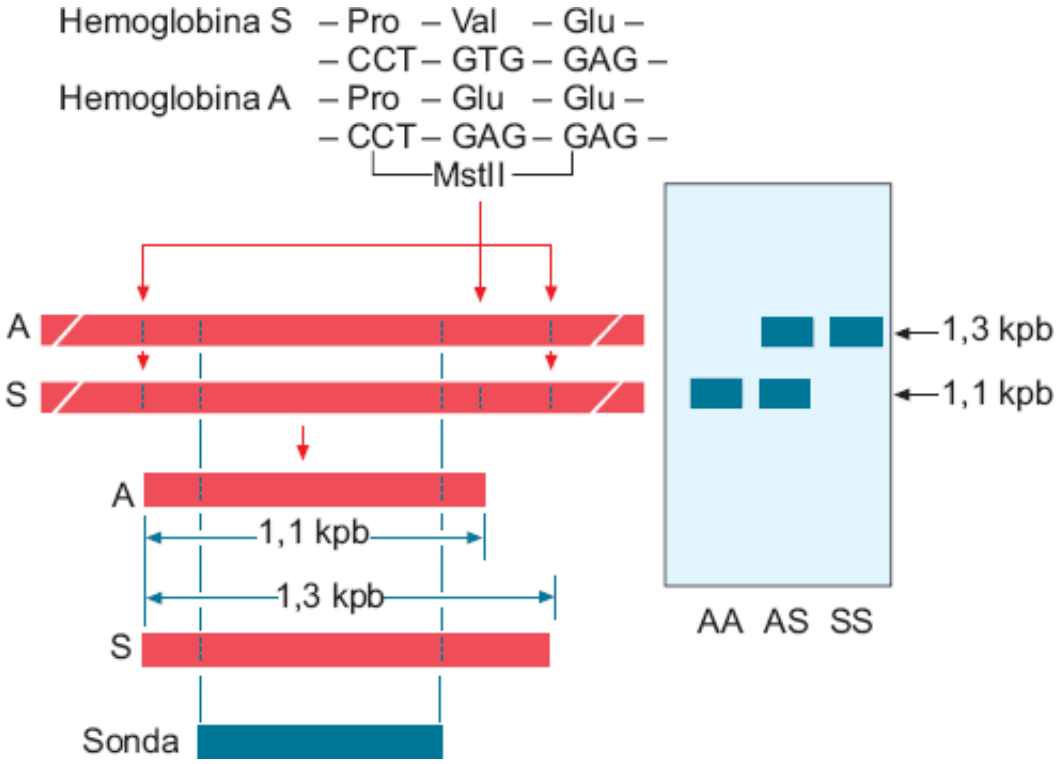

Figura 121.18 Detecção da mutação da anemia falciforme mediante o uso de enzimas de restrição e da técnica de *Southern blotting*.

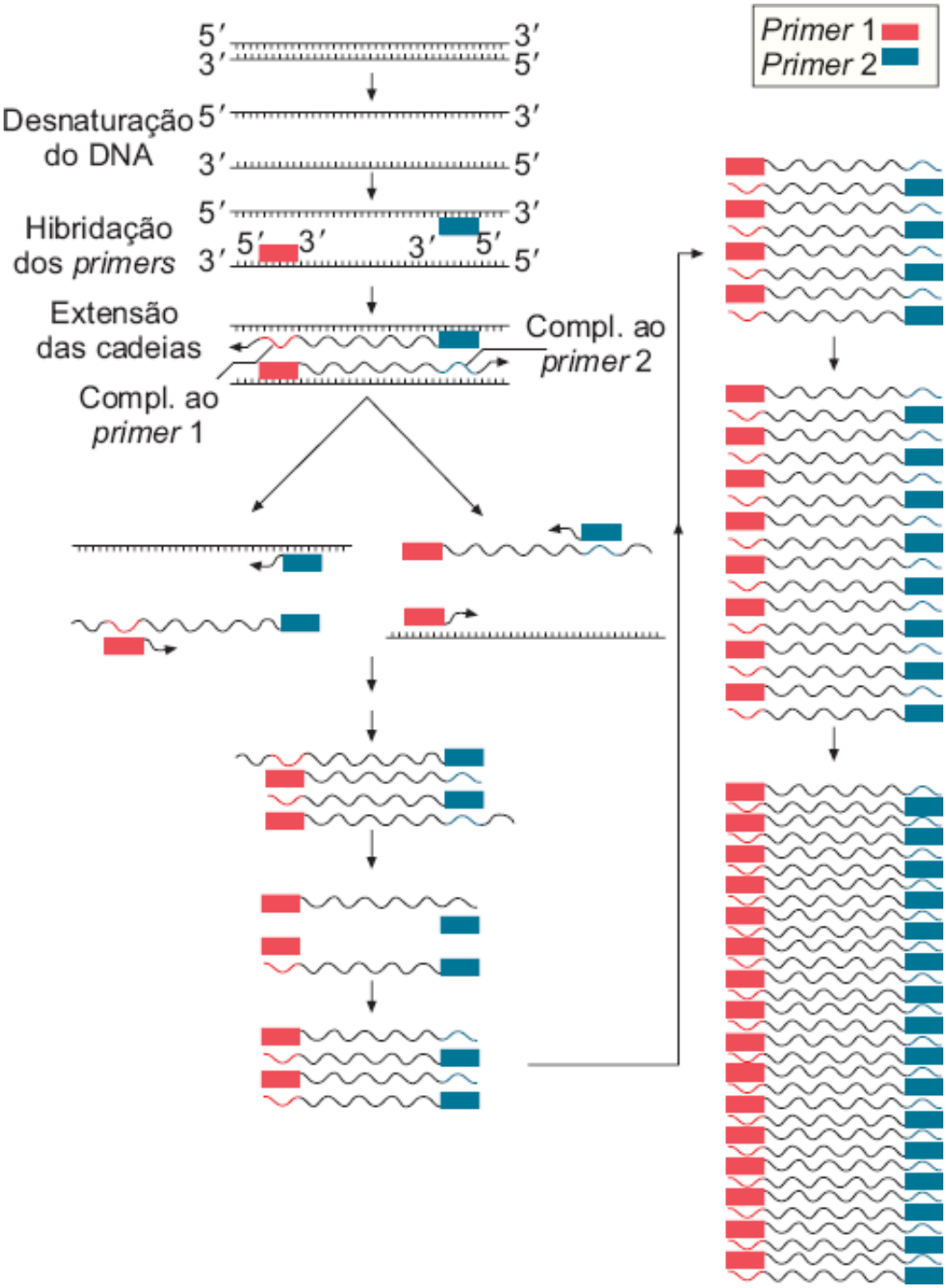

Figura 121.19 Esquema mostrando como funciona a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Se um indivíduo for portador de uma substituição de bases em um certo gene que altera o local de corte de uma enzima de restrição, o produto obtido pela PCR de um segmento desse gene pode ser clivado com a enzima. A análise dos fragmentos obtidos pode mostrar a presença dessa substituição. De maneira análoga ao *blotting*, o tamanho do fragmento amplificado pode indicar uma deleção ou uma inserção de bases. A ausência completa de amplificação de um fragmento revela a deleção completa da região do gene que está contida entre os dois *primers*. Uma série de outras técnicas, incluindo o próprio sequenciamento de bases do DNA, tem a PCR como a etapa inicial da análise, simplificando muito o estudo de vários genes relacionados com doenças.

A técnica que permite estudar de modo mais direto um determinado gene é o sequenciamento do DNA. Essa técnica também se baseia no mecanismo de replicação do DNA. Uma molécula de DNA que será o alvo do sequenciamento é hibridada com um único *prim-er*. De modo semelhante ao que ocorre na PCR, uma polimerase do DNA adiciona trinucleotídios trifosfatados à extremidade 39 livre do *primer* e realiza o alongamento do segmento, sempre obedecendo às regras de complementaridade de bases em relação à cadeia molde. A estratégia, entretanto, é que parte dos nucleotídios utilizados na reação de polimerização é de nucleotídios que possuem a pentose com a extremidade 39 modificada (nucleotídios didesóxi), que bloqueiam a adição de um novo nucleotídio na extremidade 39 após sua incorporação. Assim, as novas cadeias sintetizadas são interrompidas em posições diversas pela adição

dos didesoxinucleotídios. Os quatro tipos de didesoxinucleotídios utilizados na reação de sequenciamento podem ser marcados com substâncias fluorescentes de quatro cores distintas (Figura 121.20).

As cadeias novas sintetizadas são separadas por eletroforese em gel de acrilamida (no método convencional) ou em capilar contendo um polímero especial, submetido a um campo elétrico. A cor dos fragmentos que migram no gel ou no polímero é analisada por um detector a *laser* presente no aparelho (um analisador também chamado popularmente de sequenciador), que transforma os sinais em um gráfico, a partir do qual é deduzida a sequência de cores, ou seja, das bases da cadeia complementar àquela que foi utilizada como molde da reação de sequenciamento. O exemplo do resultado do sequenciamento de um trecho da molécula de DNA é mostrado na Figura 121.21.

Complexidade do genoma humano

O Projeto do Genoma Humano foi um programa de pesquisa internacional que foi organizado com o objetivo de sequenciar completamente o genoma humano, ou seja, obter a sequência das cerca de três bilhões de bases que constituem o lote haploide de cromossomos humanos. Esse mesmo consórcio iniciou paralelamente outros projetos semelhantes visando ao sequenciamento do genoma de outros organismos importantes, como a mosca *Drosophila melanogaster* e a bactéria *Escherichia coli*, modelos em estudos genéticos. O Projeto do Genoma Humano começou oficialmente em 1990 com a previsão de em 15 anos finalizar a tarefa. Como o Projeto resultou de uma iniciativa financiada com verbas públicas, qualquer pessoa pode ter acesso às informações obtidas, gratuitamente, pela internet. Coordenado inicialmente por James Watson, o Projeto do Genoma Humano foi concluído sob a direção de Francis Collins.

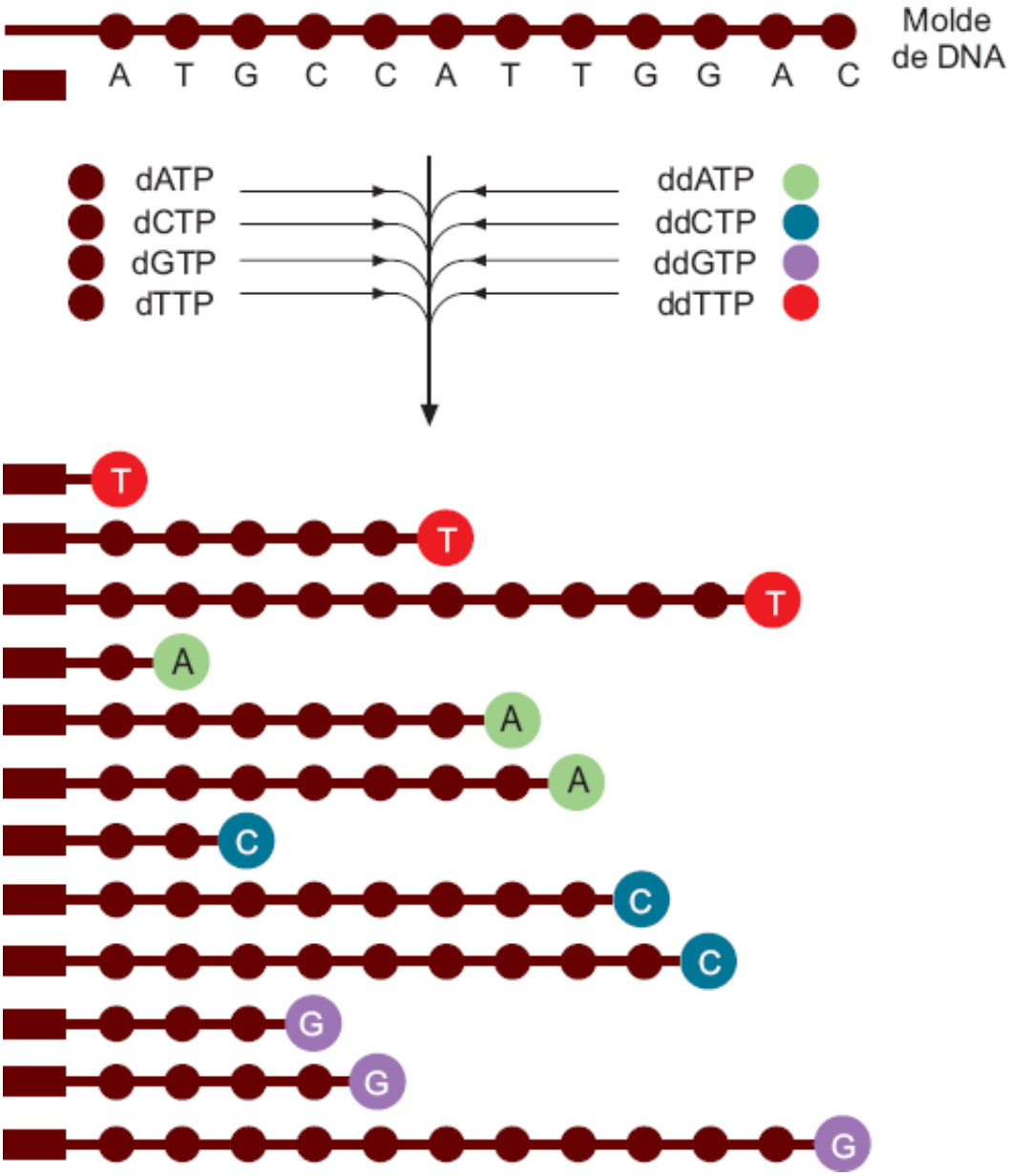

Figura 121.20 Uso de nucleotídios modificados na técnica do sequenciamento.

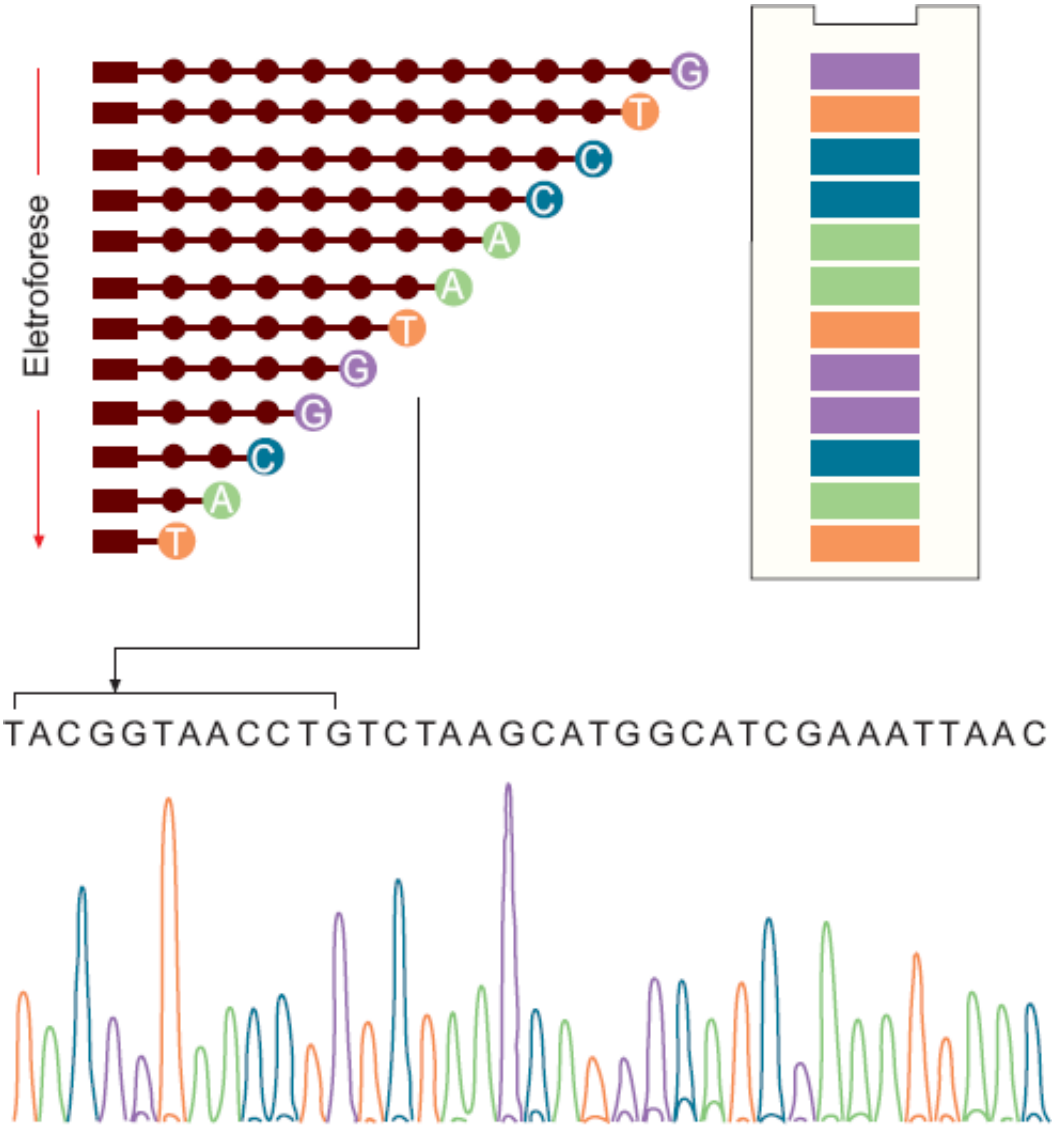

Figura 121.21 Resultado do sequenciamento de um trecho de DNA.

Em 1998, nos EUA, uma companhia privada foi criada por J. Craig Venter com o plano ambicioso de também sequenciar todo o genoma humano, mais rapidamente do que o consórcio da iniciativa pública. Essa empresa, chamada Celera, primeiro executou de forma rápida o sequenciamento do genoma da *Drosophila melanogaster*, lançando-se em seguida, em 1999, ao desafio do genoma humano. A estratégia utilizada pela Celera é chamada de *shotgunning*. Todos os cromossomos foram aleatoriamente quebrados em milhões de pedaços de DNA de 2.000 a 10.000 pares de bases de comprimento. Os pedaços foram inseridos em vetores (foram clonados), por exemplo, em plasmídios bacterianos, e reintroduzidos em bactérias para serem multiplicados e depois sequenciados. A sequência bruta, desordenada, foi gerada em cerca de 9 meses. Em seguida, programas computacionais ordenaram essas sequências, como se resolvessem um enorme quebra-cabeças. Entretanto, para que as peças do quebra-cabeça pudessem ser colocadas em posição correta, foi preciso utilizar informações já disponibilizadas gratuitamente pela iniciativa pública.

Já na iniciativa do Projeto do Genoma público, a estratégia de ordenar as peças do quebra-cabeça pelos computadores foi também utilizada, mas a maior parte das sequências já havia sido indiretamente ordenada antes do sequenciamento. Em outras palavras, os pesquisadores já haviam investido previamente na construção de um mapa físico de cada cromossomo humano. Quando foi executado o sequenciamento, os pesquisadores já tinham uma ideia de onde vinham os pedaços de DNA contidos em cada um dos clones (nos chamados vetores, como os plasmídios já citados), pois esses clones já haviam sido mapeados antes nos cromossomos humanos.

Usando diferentes métodos para obter e ordenar as sequências, os dois Projetos comemoraram simbolicamente a conclusão do sequenciamento em junho de 2000. No princípio de 2001, as revistas científicas *Science* e *Nature* publicaram artigos dedicados à divulgação das conclusões principais a que tinham chegado os pesquisadores, após a análise desse "rascunho" do genoma humano. Os achados da Celera foram publicados na revista *Science* e os do consórcio público foram publicados na *Nature*. Na verdade, nessa ocasião ainda restavam muitas lacunas a serem

preenchidas por ambos os projetos e algumas sequências, difíceis de abordar por motivos técnicos, foram deixadas para mais tarde. Hoje, podemos afirmar que o Projeto Genoma Humano está praticamente concluído, pois muitas dessas lacunas foram preenchidas. Quase todas as sequências dos cromossomos humanos estão disponíveis para consulta na internet, facilitando muito o trabalho dos geneticistas. No entanto, a conclusão do sequenciamento significa que já se sabe quantos e quais são todos os genes humanos e quais suas funções? A resposta é não.

Após a obtenção das sequências completas dos cromossomos, elas são submetidas a diversas análises computacionais que tentam identificar quantos e quais são os possíveis genes a elas correspondentes. O fato de uma sequência corresponder a um possível gene não significa obrigatoriamente que ela seja realmente um gene. Essa comprovação depende de outras análises, como a análise dos RNA mensageiros produzidos e dos seus produtos proteicos. Nem sempre é possível, tendo em mãos a sequência de bases de um gene, prever exatamente qual é sua função. Além disso, há controvérsias sobre quais os melhores métodos computacionais de se realizar a busca de genes nas sequências conhecidas. Por isso ainda hoje ninguém consegue informar com exatidão quantos são os genes humanos, mas apenas aproximadamente. Isso significa que os resultados do Projeto Genoma Humano serão gradativamente compreendidos à medida que se aumentarem as pesquisas sobre o conjunto de transcritos produzidos nas células (transcriptoma), sobre as proteínas produzidas (proteoma) e se aperfeiçoarem as ferramentas computacionais de análise. Muito ainda resta a fazer para os geneticistas humanos e clínicos, pois é necessário correlacionar as sequências com a origem de milhares de doenças cujos genes responsáveis ainda não foram identificados. Em resumo, o término do Projeto do Genoma Humano não significa o término de uma análise genética completa do ser humano, mas apenas a disponibilidade de material bruto para o começo dessa análise aprofundada. A disponibilidade das sequências em bancos de dados significa que, desde que o gene correspondente a uma doença seja conhecido, é possível planejar testes genéticos capazes de rastrear as mutações nesse gene.

Com o sequenciamento do genoma humano ficou caracterizado que os exons codificadores de partes de cadeias polipeptídicas representam de 1,5 a no máximo 3% de todos os cerca de $3{,}1 \times 10^9$ nucleotídios do genoma humano. Convém lembrar nesse momento que se dá o nome de genoma ao conteúdo total de DNA de um único lote de cromossomos, ou seja, normalmente o termo se refere ao conteúdo genético haploide de uma espécie. Se os éxons correspondem a 3% do nosso genoma, o que são os 97% remanescentes? Em média, a extensão dos íntrons de um gene é 5 a 10 vezes superior à extensão dos exons. Isso significa que se pode explicar, talvez, o papel de no máximo 30% das sequências de DNA presentes do nosso genoma. Uma certa fração do remanescente deve codificar diversas moléculas de RNA, como RNA transportador, RNA ribossômico e outros tipos de RNA mais recentemente descobertos. As ferramentas atuais de estudo dos genomas não permitem ainda prever com precisão quais sequências correspondem exatamente a certos tipos de RNA.

Ainda há muitas sequências a explicar. Além dos genes, seus íntrons e éxons, que ocorrem em cópia única ou poucas vezes reiterados no genoma, existem muitas sequências de DNA que são repetitivas. Alguns dos genes que ocorrem reiteradas vezes são genes que codificam as histonas, importantes proteínas cromossômicas, e os genes que codificam RNA ribossômico. Esses genes ocorrem algumas centenas de vezes no genoma.

Outras sequências de DNA repetitivas ocorrem nos telômeros, isto é, estruturas presentes nas extremidades dos cromossomos, e que têm enorme importância na manutenção de suas integridades física e funcional. De maneira análoga, nos centrômeros de cada cromossomo ocorrem blocos de sequências curtas e repetidas milhares de vezes, chamadas de DNA satélite. Em regiões próximas aos centrômeros ou em outras localidades dos cromossomos há enormes massas desse DNA altamente repetitivo com pouca atividade transcricional, denominadas genericamente de heterocromatinas. Um outro tipo interessante de DNA repetitivo é o constituído pelas chamadas VNTR (*variable number of tandem repeats*). Essas sequências, denominadas de micro ou minissatélites em função do comprimento da sequência repetida, ocorrem na mesma posição nos diferentes indivíduos da população, mas o número de repetições da sequência varia muito de indivíduo a indivíduo. Como existem milhares de microssatélites e milhares de minissatélites espalhados no genoma humano, podem-se explorar as inúmeras diferenças que se acumulam entre as pessoas da população, utilizando essas sequências na identificação individual, como acontece nos testes de paternidade, por exemplo.

No entanto, somando todas as categorias de DNA mencionadas até o momento, ainda não se alcança a metade do total de nosso genoma. Um dos fatos mais surpreendentes sobre o genoma, confirmado na publicação do rascunho da sequência humana, é que cerca de 45% do nosso genoma é composto por elementos repetitivos dispersos (em oposição aos elementos repetitivos denominados em tandem, já mencionados no parágrafo anterior). Esses elementos dispersos são divididos em categorias em função de seu tamanho e propriedades: as duas

categorias mais frequentes são as SINE (S*hort* IN*terspersed* E*lements*) e as LINE (L*ong* IN*terspersed* E*lements*). O tipo mais abundante de SINE, chamado de sequência Alu, ocorre em um milhão de cópias e o tipo mais abundante de LINE, chamado de L1, acontece cerca de 500.000 vezes. O mais surpreendente sobre esses elementos é a sua origem: cada cópia se originou de um evento de retrotransposição. Em outras palavras, a presença dessas sequências é decorrente da existência de elementos genéticos móveis no nosso genoma que se foram duplicando por meio de uma molécula intermediária de RNA, que foi retrotranscrita em uma molécula de DNA e que posteriormente se integrou em outro local do genoma. Esses elementos foram se multiplicando no passado evolutivo até atingir as frequências hoje observadas. As LINE são elementos capazes de codificar enzimas que permitem a sua própria mobilização no genoma e as SINE muito provavelmente utilizaram a maquinaria enzimática das LINE para que pudessem ter atingido um número de cópias tão surpreendente. Se esses elementos foram recrutados na estrutura do genoma para desempenhar alguma função é questão profundamente investigada e debatida atualmente.

Além disso, ainda resta uma grande fração do genoma cuja função é totalmente desconhecida. Esse DNA foi referido na literatura como "DNA espaçador". Na verdade, o termo serve apenas para rotular a ignorância sobre o papel de grande fração do DNA presente no nosso genoma, que certamente será alvo de investigação futura.

Bases cromossômicas das doenças genéticas

A Citogenética estuda a estrutura, a função e a evolução dos cromossomos. A Citogenética Clínica focaliza especialmente as alterações cromossômicas, os mecanismos que as originam e seus efeitos fenotípicos. Seis a sete em cada mil recém-nascidos têm uma alteração cromossômica. Essas alterações constituem a causa genética principal de malformações congênitas e deficiência intelectual, podendo estar relacionadas também com esterilidade e infertilidade. Entre os abortamentos espontâneos de primeiro trimestre, 50% têm anormalidades cromossômicas como causa. A comparação entre as frequências das anormalidades cromossômicas nos abortamentos e ao nascimento mostra o efeito deletério que elas têm sobre o desenvolvimento, chegando a termo apenas pequena fração dos conceptos afetados.

Como estudar cromossomos humanos

As células somáticas humanas têm 46 cromossomos, 23 herdados de cada genitor. Vinte e dois pares cromossômicos são semelhantes no homem e na mulher e se denominam autossomos. O par de cromossomos sexuais é formado por dois cromossomos X na mulher e por um cromossomo X e um Y no homem.

Quando uma célula se divide, seus cromossomos progressivamente aumentam a condensação e encurtam, permitindo visualizá-los e analisar sua morfologia ao microscópio óptico. Já na célula que não está em divisão, os cromossomos estão muito distendidos e, apesar de cada um manter sua integridade, não permitem a análise morfológica. Assim, para analisar cromossomos são necessárias células em divisão, obtidas a partir de tecidos vivos.

Os cromossomos são analisados nas fases de metáfase ou prometáfase da divisão mitótica que dará origem a duas células com número de cromossomos igual ao da célula-mãe (Figura 121.22). O cromossomo, nessas fases, já está duplicado, consistindo em duas cromátides, unidas pelo centrômero (Figura 121.23). Cada cromátide é formada por uma molécula de DNA associada a proteínas e esse material é chamado de cromatina.

Os exames cromossômicos pós-natais, para diagnóstico de alterações cromossômicas constitutivas, são rotineiramente realizados nos linfócitos do sangue periférico, diante da facilidade de obtenção do material e da relativa simplicidade da técnica de cultivo. Outros tipos de células podem também ser usados, quando a pesquisa de uma determinada alteração exige a extensão da análise, como os fibroblastos obtidos de biopsias de pele. No diagnóstico pré-natal, a análise cromossômica é realizada em amniócitos ou em células das vilosidades coriônicas.

Para o estudo dos cromossomos dos linfócitos, o sangue é colhido com um anticoagulante, a heparina, e após a sedimentação das hemácias, uma alíquota de plasma com os leucócitos em suspensão é inoculada no meio de cultivo, que contém a fitoemaglutinina, o agente mitogênico que estimula os linfócitos a se dividirem. Após cerca de 70 h de incubação a 37°C, é grande o número de células em divisão. Para se obterem as metáfases ou prometáfases necessárias à análise, o processo de divisão deve ser interrompido nessas fases. Esse bloqueio é feito utilizando-se substâncias, como a colchicina, que impedem a formação do fuso mitótico, necessário para a

separação das cromátides dos cromossomos e sua migração para as células-filhas. Após esse passo, as células são separadas do meio de cultura por centrifugação e tratadas com uma solução hipotônica, para que os cromossomos se espalhem e, assim, possam ser claramente vistos, sem estarem emaranhados uns com os outros. O material é, então, fixado com uma solução de metanol e ácido acético. Pingam-se algumas gotas da suspensão de células em fixador sobre lâminas de microscopia e, após secagem, as preparações estão prontas para serem submetidas aos diversos métodos de coloração dos cromossomos que permitem sua análise ao microscópio.

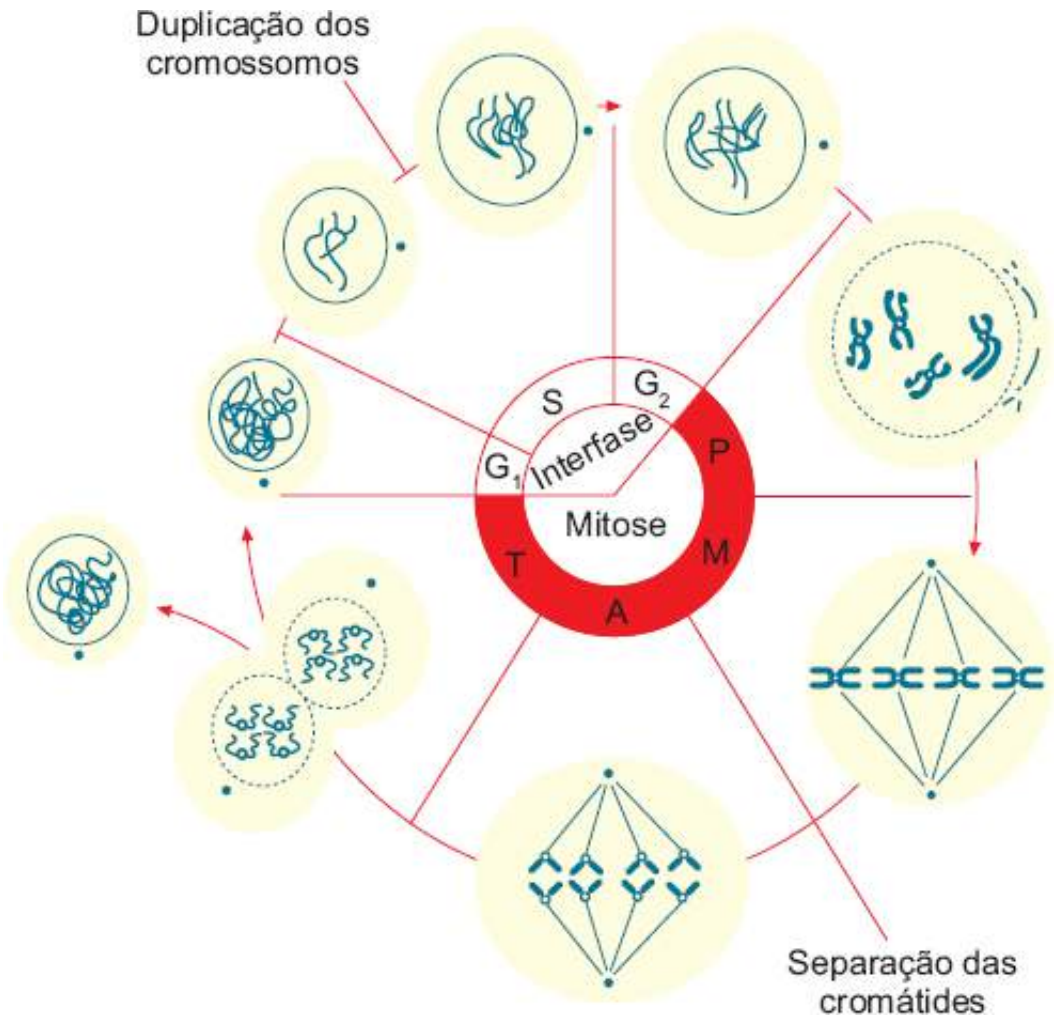

Figura 121.22 Comportamento dos cromossomos na mitose: no final da divisão são produzidas duas células com o mesmo número de cromossomos da célula-mãe.

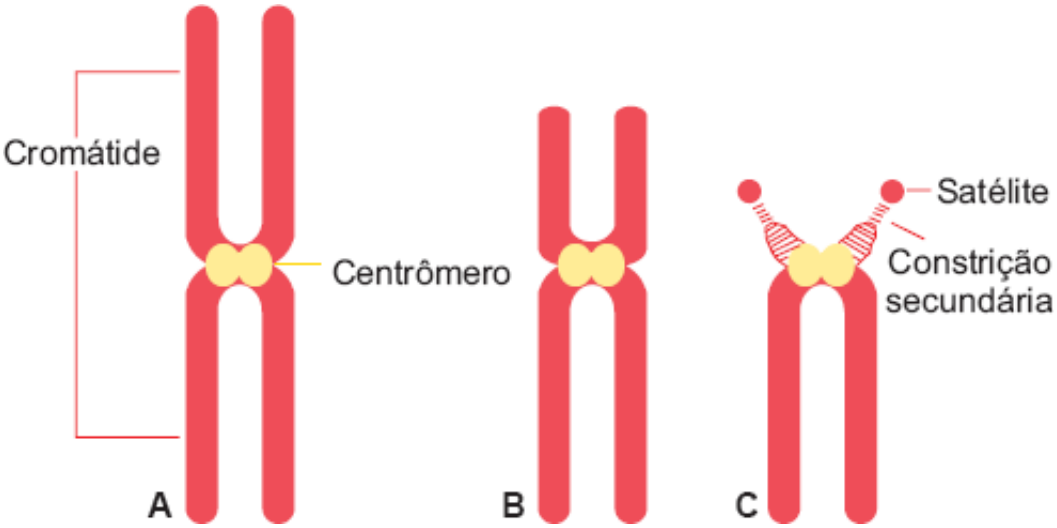

Figura 121.23 Os cromossomos metafásicos estão duplicados, formados por duas cromátides unidas no centrômero. De acordo com a posição do centrômero, os cromossomos são classificados em metacêntricos (**A**), submetacêntricos (**B**) e acrocêntricos (**C**). Nos braços curtos dos cromossomos acrocêntricos humanos observam-se constrições secundárias (onde estão situados os genes que codificam RNA ribossômico) e, em sua extremidade, massas de cromatina mais condensada, os satélites.

O método de coloração cromossômica rotineiramente utilizado nos exames diagnósticos é o que produz faixas claras e escuras (bandas) ao longo dos cromossomos, permitindo identificar todos os pares: as preparações cromossômicas são tratadas com uma solução de tripsina e coradas com o corante de Giemsa – bandamento G (Figura 121.24). Para a classificação dos cromossomos levam-se em conta seu tamanho, posição do centrômero e o padrão das bandas. O conjunto de cromossomos arranjados aos pares é o *cariótipo* da célula. O termo cariótipo é utilizado também para designar a constituição cromossômica de um indivíduo. Por exemplo, o cariótipo de um homem normal é 46, XY e o de uma mulher, 46, XX. Existem normas que são seguidas internacionalmente para se descreverem os cariótipos normais e alterados (ISCN, *An* I*nternational* S*ystem for Human* C*ytogenetics* N*omenclature*).*

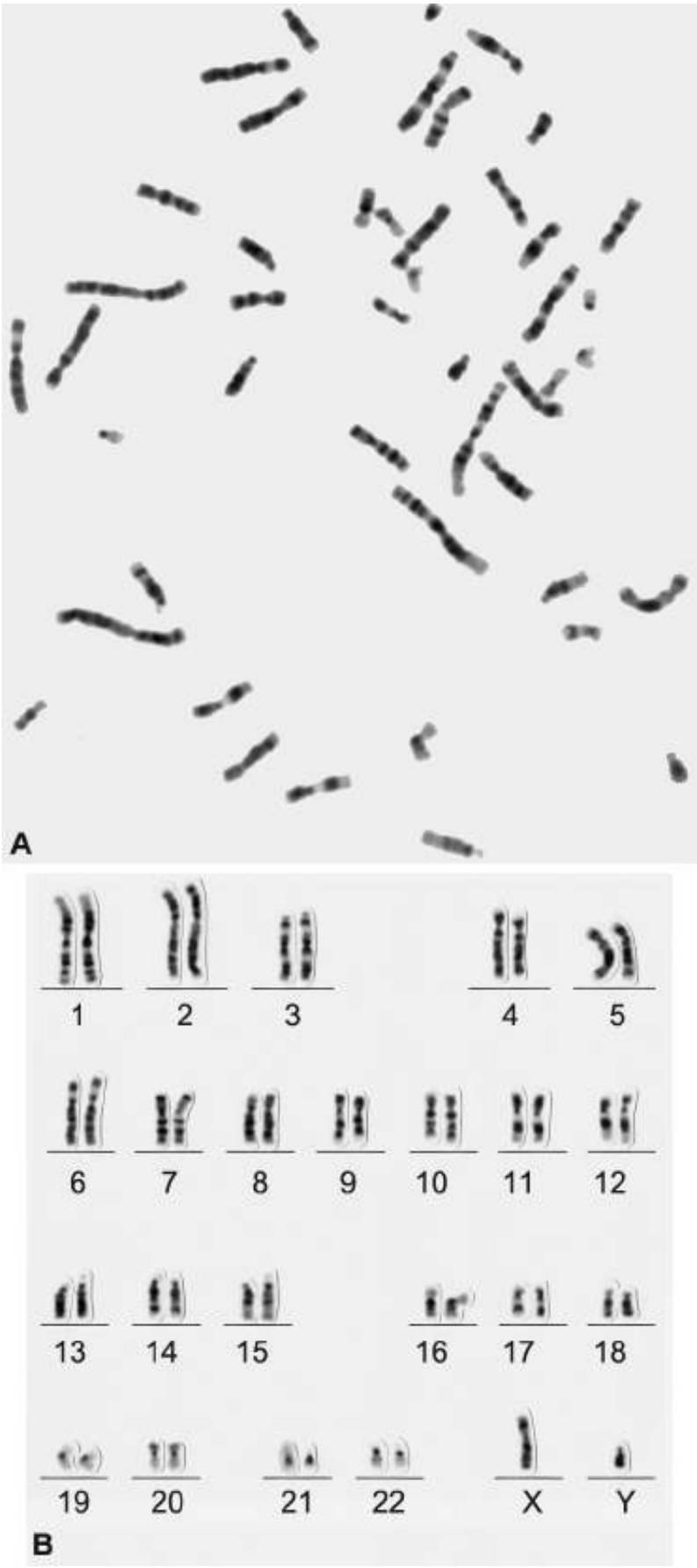

Figura 121.24 Metáfase (**A**) e cariótipo (**B**) de uma célula de homem normal, após bandeamento G.

Na análise dos cromossomos deve-se cuidar para que o nível de distensão dos cromossomos seja o adequado para se obterem pelo menos 550 bandas no lote haploide. Cromossomos mais compactados impedem o diagnóstico de muitas alterações estruturais identificáveis pela análise do padrão de bandas G. O poder de resolução da técnica, entretanto, não permite a detecção de alterações que comprometam menos de cinco milhões de pares de bases do DNA e alterações maiores podem passar despercebidas, caso não produzam mudanças no padrão das bandas.

Hoje é possível a detecção de alterações menores, utilizando a técnica de hibridação *in situ* fluorescente (FISH,

F*luorescent* I*n* S*itu* H*ybridization*) na análise cromossômica. Por exemplo, na pesquisa de uma determinada deleção cromossômica, usa-se um segmento de DNA, a sonda, que contém a sequência de bases do segmento que se supõe deletado. Cópias da sonda são colocadas em contato com as preparações cromossômicas, em condições apropriadas, de modo que ocorra sua ligação (hibridação) com o segmento exatamente correspondente (homólogo). As sondas são previamente marcadas com um fluorocromo. Pode-se, assim, verificar se o segmento está ou não presente no cromossomo, na análise ao microscópio de fluorescência (Figura 121.25).

Há sondas disponíveis comercialmente que permitem detectar microdeleções cromossômicas já descritas em associação a quadros clínicos específicos (Figura 121.26). Outras são homólogas às porções terminais dos cromossomos, sendo utilizadas para detectar diminutas translocações e deleções situadas nas extremidades dos cromossomos. As regiões dos centrômeros de cada cromossomo também são identificáveis e, assim, é possível contar o número de cromossomos de um tipo em um núcleo interfásico, portanto, na célula que não está em divisão (Figura 121.27). Conjuntos de sondas correspondentes a toda a extensão de um cromossomo – bibliotecas cromossômicas – podem ser hibridadas simultaneamente, o que permite, por exemplo, identificar segmentos cromossômicos adicionais em um cariótipo, cujo padrão de bandas não seja característico. O uso de fluorocromos de cores diferentes para marcar as sondas permite analisar vários cromossomos ao mesmo tempo e até mesmo todos os cromossomos podem ser analisados simultaneamente, associando-se as combinações de fluorocromos diversos a sistemas de filtros especiais e recursos computacionais (cariotipagem espectral e M-FISH).

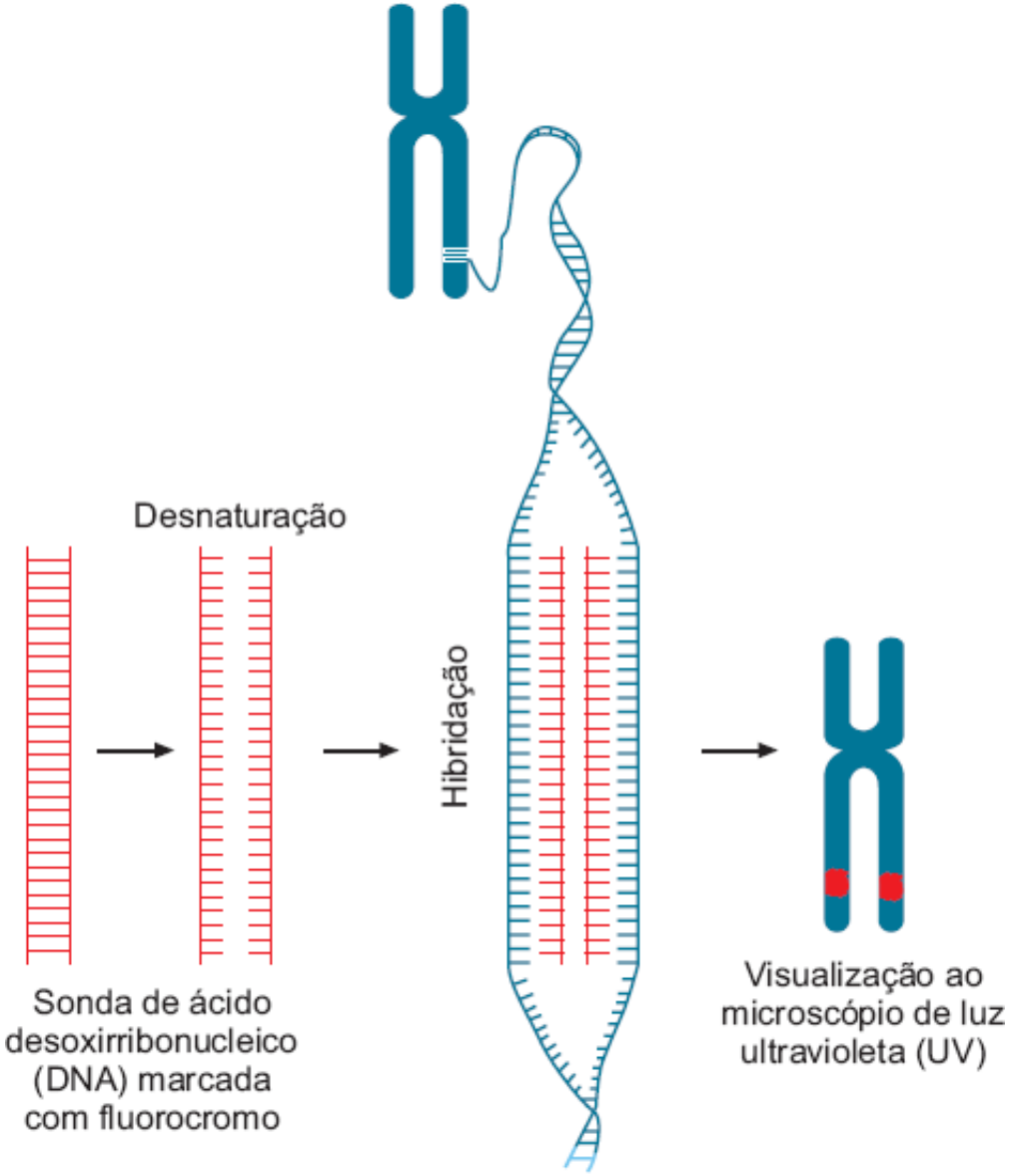

Figura 121.25 Na hibridação *in situ* fluorescente (FISH), a sonda marcada com um fluorocromo liga-se ao segmento homólogo no cromossomo metafásico, que assim é evidenciado. No processo, o DNA da sonda e dos cromossomos é desnaturado (separação das cadeias da hélice dupla) e posto em contato, oferecendo-se as condições para que volte à condição de cadeia dupla (renaturação). Quando a cadeia dupla é refeita entre o DNA da sonda e o do cromossomo (hibridação), o segmento do cromossomo pode ser visualizado fluorescente ao microscópio de luz UV.

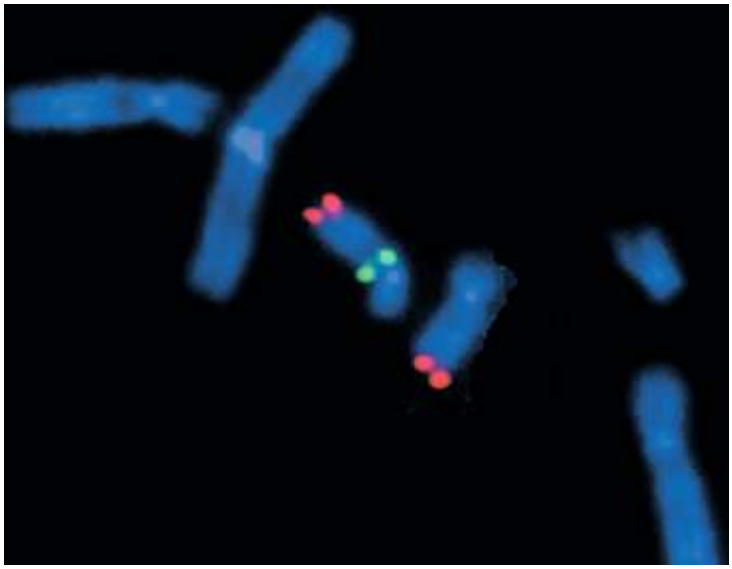

Figura 121.26 Identificação por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) de uma microdeleção de um cromossomo do par 17 em paciente com suspeita diagnóstica de neurofibromatose tipo 1: a sonda, correspondente ao segmento deletado, marcou um único cromossomo 17 (fluorescência verde). Nos dois cromossomos 17 também se observam os sinais de uma outra sonda hibridada ao mesmo tempo, que serviu de controle para a sensibilidade do teste (fluorescência vermelha).

Perdas e ganhos de segmentos cromossômicos submicroscópicos podem ser detectados pela técnica de hibridação genômica comparativa em *arrays* (*array-comparative genomic hybridization*; a-CGH). O DNA do paciente que se quer testar é marcado para fluorescer, por exemplo, em vermelho. Juntamente com o DNA de pessoa normal, marcado para fluorescer em verde, é hibridado com segmentos de DNA que estão ligados a uma lâmina (o *array*). Esses segmentos de DNA podem representar todo o genoma ou partes dele, com cobertura variável. Assim, a análise pode ser feita em diferentes níveis de resolução submicroscópica. A análise da fluorescência emitida pelos segmentos hibridados no *array* é computadorizada: quando o segmento tem um número de cópias menor na amostra teste, a fluorescência detectada é predominantemente verde; quando existe dose aumentada do segmento na amostra teste, a fluorescência vermelha é que predomina.

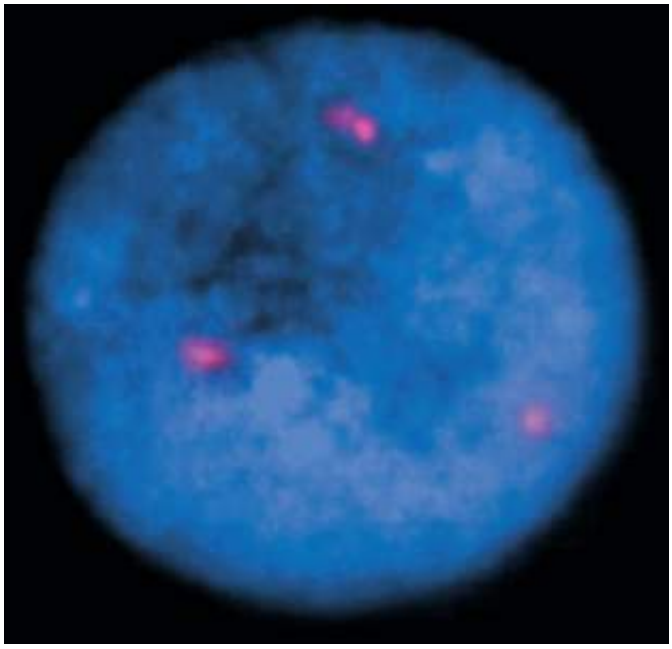

Figura 121.27 Trissomia do cromossomo 18 evidenciada em núcleo interfásico pela hibridação de uma sonda do centrômero desse cromossomo.

Alterações cromossômicas

Os cromossomos podem ter o número ou a estrutura alterados. As alterações do número dos cromossomos decorrem de erros na separação dos cromossomos na divisão celular (não disjunção cromossômica). Esses erros

podem acontecer na formação dos gametas (em uma meiose) ou após a união dos gametas que formam o zigoto (em uma mitose). As alterações estruturais resultam de quebras nos cromossomos, seguidas de fusão de extremidades que não estavam contíguas. Assim, os segmentos podem ser trocados de posição, perdidos ou duplicados. Essas alterações também podem se originar durante a formação dos gametas ou depois da formação do zigoto.

Em geral, as anormalidades cromossômicas não são herdadas e surgem em cada geração como mutações novas. Isso acontece porque na maioria dos casos há perda ou ganho de cromossomos ou de segmentos cromossômicos que levam seus portadores à morte pré ou pós-natal e aqueles que sobrevivem geralmente não as transmitem para a prole, porque são estéreis ou apresentam quadro clínico muito grave. Nas pessoas portadoras de alterações estruturais, entretanto, essa alteração está frequentemente equilibrada, ou seja, houve mudança de posição de segmentos cromossômicos, sem que ocorressem perdas ou ganhos que produzissem efeitos clínicos. Esses indivíduos podem passar essas alterações para a geração seguinte, na forma equilibrada ou não, mas entre eles há uma parcela que é estéril, por efeito do rearranjo cromossômico na gametogênese.

A Tabela 121.4 mostra as frequências dos diversos tipos de alterações cromossômicas entre recém-nascidos.

Alterações cromossômicas numéricas

Os erros de divisão celular podem resultar em indivíduos com três ou quatro vezes o número haploide (n = 23) de cromossomos: os triploides (3n = 69 cromossomos) e os tetraploides (4n = 92 cromossomos), respectivamente. Ambas as condições são muito raras e letais, provocando quase sempre abortamento ou morte logo após o nascimento. A triploidia é, na maioria das vezes, resultado de dispermia, ou seja, da participação de dois espermatozoides na fertilização de um óvulo. Pode acontecer também a produção de um gameta diploide, por uma falha na divisão meiótica ou ainda pela fusão de um óvulo com um corpúsculo polar. A tetraploidia parece resultar principalmente de um erro mitótico, depois da formação do zigoto, acarretando duplicação do número total de cromossomos.

Com maior frequência, os erros de separação dos cromossomos resultam em alterações em um par, que perde ou ganha um cromossomo, produzindo-se, respectivamente, monossomias ou trissomias (as aneuploidias). Erros mais complexos, que atingem mais de um par ou com ganhos de mais de um cromossomo podem ocorrer, mas são bem mais raros. Essas alterações, mesmo quando afetam um único par cromossômico, são encontradas principalmente em abortos. Entre recém-nascidos, as monossomias autossômicas não aparecem e a única trissomia de autossomos com frequência significativa é a do cromossomo 21, que causa a síndrome de Down, com incidência de 1/800 a 1/1.000. As outras duas trissomias compatíveis com a sobrevivência até o nascimento são as dos cromossomos 13 e 18, observadas em 1/10.000 e 1/6.000 nascidos vivos, respectivamente. A maioria dos afetados, entretanto, morre nas primeiras semanas de vida. Algumas outras trissomias autossômicas, como a do cromossomo 8, podem ser encontradas em nascidos vivos, se bem que muito raramente e, nesses casos, foram detectadas células normais ao lado das células trissômicas, caracterizando um mosaicismo cromossômico.

Tabela 121.4 Frequências dos diferentes tipos de alterações cromossômicas por mil nascimentos.*

Tipos de alteração	Frequência/1.000
Numéricas	3,4
Autossômicas	1,4
Cromossomos sexuais	2
Estruturais	2,6
Não equilibradas	0,6
Equilibradas	2
Total	6

*Frequências estimadas a partir dos estudos de séries de recém-nascidos consecutivos em diferentes países.

As aneuploidias dos cromossomos sexuais são mais comuns. Estima-se que 1/400 meninos e 1/650 meninas

nasçam com essas alterações. Mesmo a monossomia X (45,X) é encontrada entre recém-nascidas (1/5.000), apesar de constituir a alteração cromossômica individualmente mais frequente nos abortos. A explicação para a menor letalidade das alterações do número de cromossomos sexuais está no fato de que um dos cromossomos X nas células somáticas da mulher está inativo, em um mecanismo de compensação de dose, ou seja, para compensar a presença de dois cromossomos X nas mulheres e um único no homem. O número de genes no cromossomo X é muito maior do que no cromossomo Y, em que se encontram principalmente genes que atuam no desenvolvimento e no funcionamento dos testículos, havendo raros segmentos homólogos ao cromossomo X. O silenciamento de um dos cromossomos X nas mulheres não atinge, entretanto, todos os genes, havendo aqueles que funcionam em dose dupla. Os defeitos produzidos pela alteração do número de cromossomos X parecem, assim, decorrer do funcionamento alterado desses genes.

Apesar de as aneuploidias poderem decorrer de erros na separação de cromossomos, tanto meióticos (Figura 121.28) como mitóticos (Figura 121.29), elas resultam principalmente da não disjunção cromossômica na primeira divisão meiótica materna. Estudos da origem do cromossomo extra presente em crianças com síndrome de Down, utilizando polimorfismos do DNA, mostram que em 90% dos casos a não disjunção foi materna, 75% tendo ocorrido na primeira divisão meiótica. Quando o cromossomo extra é contribuído pelo pai, a não disjunção tem chances semelhantes de ter acontecido em qualquer das duas divisões meióticas. Em cerca de 3% dos casos, a não disjunção é pós-zigótica, ocorrendo, portanto, em uma mitose.

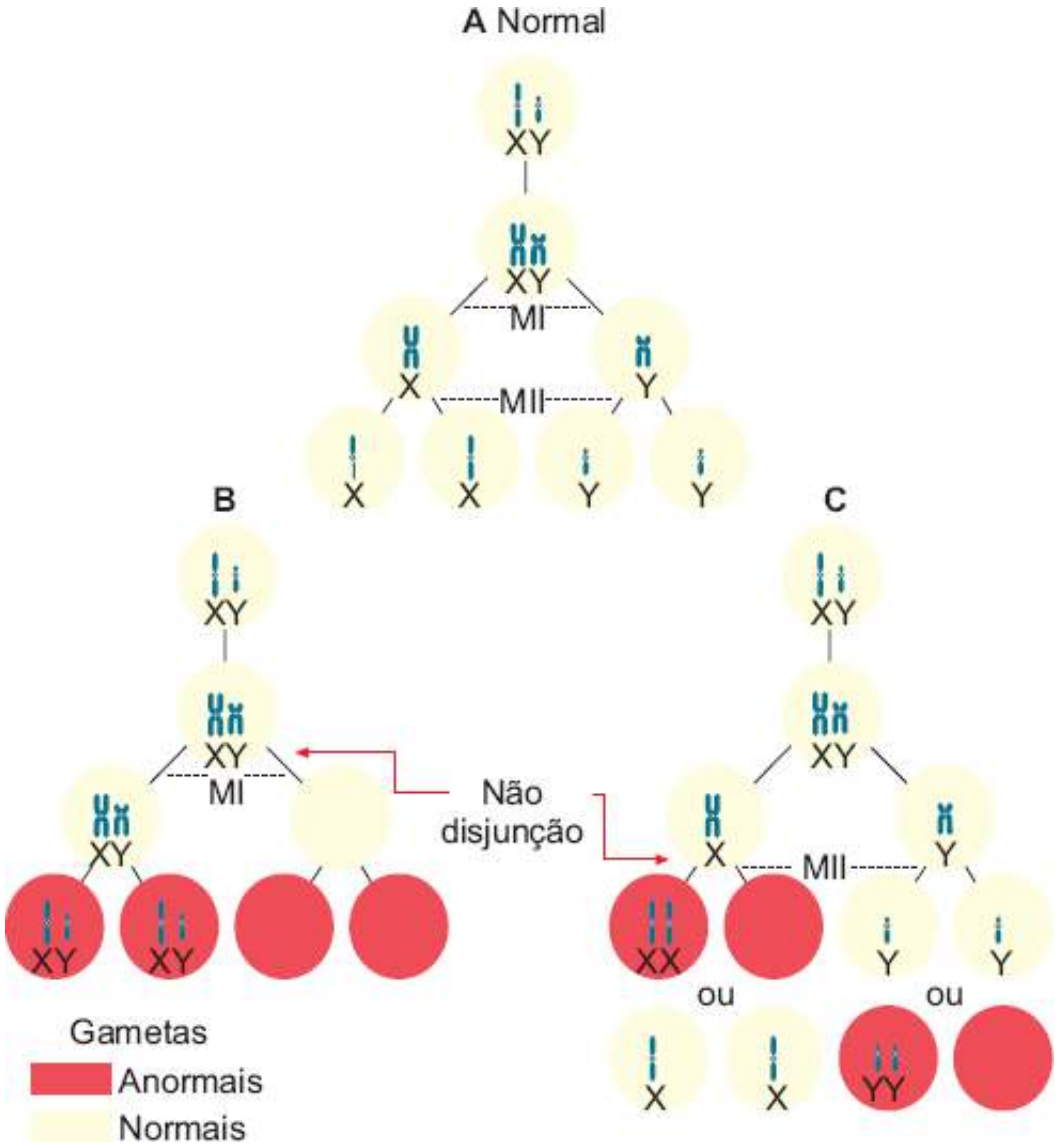

Figura 121.28 Comportamento dos cromossomos na meiose: formação de células haploides – os gametas – a partir de uma célula germinativa diploide (**A**); formação de gametas aneuploides, em razão da não disjunção dos cromossomos X e Y na primeira (**B**) ou na segunda divisão da meiose masculina (**C**).

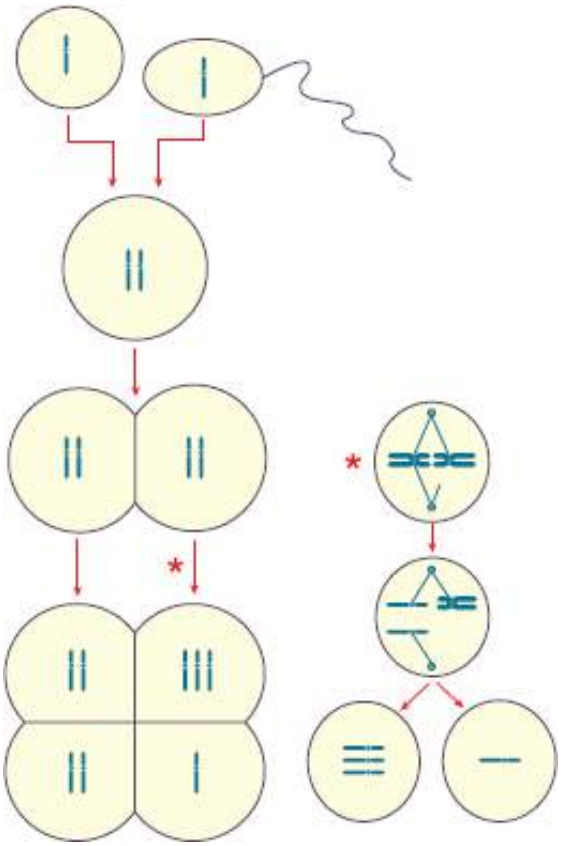

Figura 121.29 Não disjunção cromossômica pós-zigótica, em uma divisão mitótica no início do desenvolvimento, originando um indivíduo com três linhagens celulares: 45,X/47,XXX/46,XX (mosaicismo cromossômico).

Antes mesmo de se saber que a trissomia 21 era a causa da síndrome de Down, já se detectara a influência da idade materna em sua incidência. Para mulheres com menos de 35 anos de idade, o risco de nascer uma criança afetada pela síndrome é cerca de 1/1.000; esse risco vai progressivamente aumentando, em especial após os 35 anos, quando é de 1/400, atingindo 1/100 aos 40 anos e 1/25, após a idade de 45 anos. Esse risco se aplica também a outras trissomias. A idade materna a partir dos 35 anos constitui-se, assim, na indicação mais frequente para o diagnóstico pré-natal de doenças genéticas.

O mecanismo pelo qual a idade materna influencia a ocorrência de não disjunção não está esclarecido. Diferentemente do que ocorre na gametogênese masculina, em que a meiose é um processo contínuo a partir da maturidade sexual, na mulher a meiose se inicia por volta do terceiro mês de vida intrauterina. Por ocasião do nascimento, os ovócitos encontram-se no final da prófase da primeira divisão meiótica, em uma fase estacionária – o dictióteno, só retomando a divisão, um a cada ciclo menstrual, a partir da puberdade. Esse "envelhecimento" do ovócito no dictióteno seria o responsável pelo aumento na incidência de não disjunção cromossômica.

Dissomia uniparental

A não disjunção cromossômica pode estar associada a uma dissomia uniparental, isto é, os dois cromossomos de um par são herdados de um mesmo genitor. Por exemplo, em um feto trissômico com dois cromossomos 15 maternos e um paterno, a perda de um dos cromossomos 15, que restabelece o número normal de cromossomos e permite a sobrevivência, pode provocar uma dissomia uniparental materna. Outro mecanismo é a união de um gameta que tem dissomia de um cromossomo com outro que tenha nulissomia desse mesmo cromossomo. Pode acontecer ainda a perda de um cromossomo no início do desenvolvimento; o concepto sobreviverá se uma não disjunção restaurar o par cromossômico, mas terá uma dissomia uniparental.

A dissomia uniparental é diagnosticada quando está associada a um quadro clínico. Por exemplo, no caso de uma doença recessiva em uma criança, quando apenas um dos genitores é portador da mutação. A presença na criança de duas cópias do cromossomo com a mutação proveniente de um dos genitores e nenhum cromossomo do outro genitor torna-a homozigótica, manifestando a doença.

Outra consequência fenotípica da dissomia uniparental decorre do fenômeno do *imprinting* genômico: alguns genes que possuímos funcionam diferentemente, dependendo da origem paterna ou materna. Assim, em um dado

par desses genes, apenas o materno ou o paterno está marcado para funcionar. Há indicações de que essa marca epigenética é estabelecida durante a gametogênese e, desse modo, uma mulher já transmite seus genes maternos e paternos, que são sujeitos a *imprinting*, com a marca materna; o homem os transmite com a marca paterna. Se um indivíduo tem dissomia uniparental de um cromossomo que tem segmentos sujeitos ao *imprinting* genômico, pode apresentar um quadro clínico que resulta da falta ou do excesso da atividade de gene ou genes que se localizam nesse segmento cromossômico. O cromossomo 15 é um dos cromossomos que tem segmentos sujeitos a *imprinting*; um desses segmentos tem genes ativos apenas no cromossomo paterno e, quando a criança tem dissomia uniparental materna, a falta dos produtos dos genes paternos nesse trecho do cromossomo causa a síndrome de Prader-Willi (hipotonia, obesidade, baixa estatura, hipogonadismo, comprometimento mental leve a moderado e hiperfagia). Há uma forma de diabetes neonatal, muito rara, que é consequência de uma dissomia uniparental paterna do cromossomo 6; nesse caso a doença parece ser causada pelo excesso da atividade gênica de uma região marcada para funcionar apenas no cromossomo paterno.

As doenças relacionadas com o *imprinting* genômico também podem se manifestar quando ocorrem deleções cromossômicas. Por exemplo, a maioria dos afetados pela síndrome de Prader-Willi tem perda do segmento do cromossomo 15 paterno sujeito a *imprinting* e que justamente contém os genes que ficam ativos.

Outros exemplos de síndromes, cujos mecanismos causais estão relacionados com o *imprinting* genômico, são: Angelman (cromossomo 15), Beckwith-Wiedemann (cromossomo 11) e Silver-Russell (cromossomos 7 e 11).

Alterações da estrutura cromossômica

Os cromossomos podem quebrar-se e o mecanismo de reparo celular ao atuar para cicatrizá-los pode fazê-lo incorretamente, resultando em mudanças de posição, perdas e duplicações de segmentos cromossômicos. Outro mecanismo que pode originar rearranjos cromossômicos é a recombinação "ilícita" entre segmentos do genoma que têm sequências muito semelhantes, mas não estão localizadas exatamente na mesma posição em cromossomos homólogos. Difere, assim, da recombinação que provoca troca de segmentos exatamente correspondentes que ocorre normalmente na meiose e que produz diferentes combinações de genes paternos e maternos em um par de cromossomos.

Um rearranjo cromossômico pode não alterar a informação genética, estando equilibrado sem produzir efeitos clínicos. Quando há perda ou ganho de segmentos, o rearranjo está não equilibrado e o portador apresenta um quadro clínico caracterizado geralmente por malformações congênitas e deficiência mental de graus variáveis. É interessante que rearranjos cromossômicos que se apresentam equilibrados na análise do padrão de bandas G podem estar associados a sinais clínicos. O fato de esses rearranjos serem mais frequentes entre pessoas afetadas do que na população geral indica que não se trata sempre de simples coincidência. Na verdade, já se demonstrou, em análises mais refinadas por hibridação *in situ* e do DNA, que as quebras em rearranjos aparentemente equilibrados podem danificar genes, levando a um fenótipo alterado. Outras vezes, há perdas ou ganhos de segmentos cromossômicos nesses rearranjos. Esses tipos de alteração estão abaixo do poder de resolução da análise cromossômica por bandamento.

A Figura 121.30 mostra alguns tipos de alterações estruturais dos cromossomos humanos.

As translocações são rearranjos que consistem em trocas de segmentos entre cromossomos. Entre as crianças com síndrome de Down, por exemplo, aproximadamente 4% têm trissomia 21 por translocação: possuem dois cromossomos 21 livres e um terceiro translocado para um outro cromossomo (Figura 121.31). Essas translocações quase sempre ocorrem na formação de um dos gametas que originou a criança e não tendem a repetir na irmandade do afetado. Entretanto, um dos genitores pode ser portador da translocação em estado equilibrado e, se este for o caso, há risco aumentado de repetição da síndrome de Down na família. A Figura 121.32 mostra o que pode acontecer na meiose de um portador de translocação equilibrada entre os cromossomos 14 e 21: na meiose há normalmente o emparelhamento dos cromossomos homólogos, assegurando que cada gameta formado receba um representante de cada par. No portador da translocação equilibrada os cromossomos 21 e 14 se emparelham com os homólogos que formam o cromossomo translocado (Figura 121.32 A). Quando esses cromossomos vão para os gametas, podem fazê-lo em seis diferentes combinações (Figura 121.32 B). Dois tipos de gametas podem originar crianças normais, com cromossomos normais ou com a translocação equilibrada; os demais gametas formarão zigotos com alterações cromossômicas, monossomias e trissomias do cromossomo 14 ou do 21. Dessas alterações, a única compatível com o desenvolvimento até o nascimento é a trissomia 21 (Figura 121.32 C). Assim,

teoricamente, o risco de criança com síndrome de Down na prole do portador é de um terço. O risco empírico, entretanto, é bem diferente: quando a mãe é a portadora da translocação, o risco é de cerca de 15% e é de menos de 5%, quando o pai é portador. Esse risco menor do que o esperado é em parte explicado pelo abortamento espontâneo de fetos com trissomia 21. A diferença entre os riscos para homens e mulheres portadores pode decorrer de seleção contra os espermatozoides com alterações cromossômicas ou de peculiaridades meióticas que possam estar favorecendo o tipo de segregação dos cromossomos que origina gametas normais.

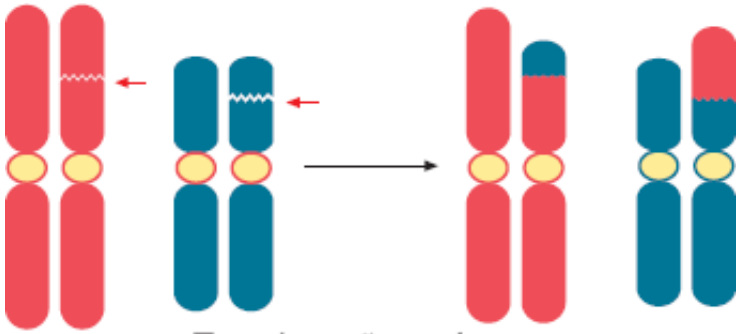

Translocação recíproca

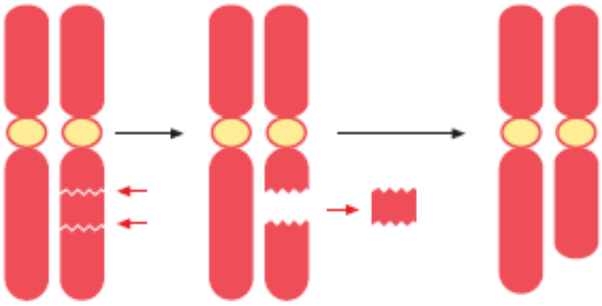

Deleção

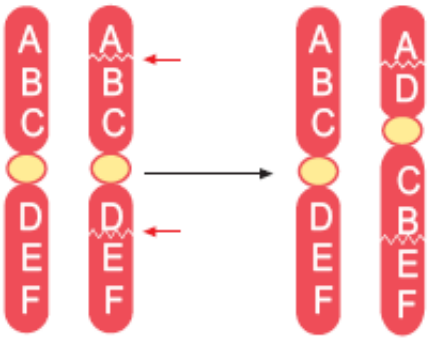

Inversão

Figura 121.30 Alterações cromossômicas estruturais.

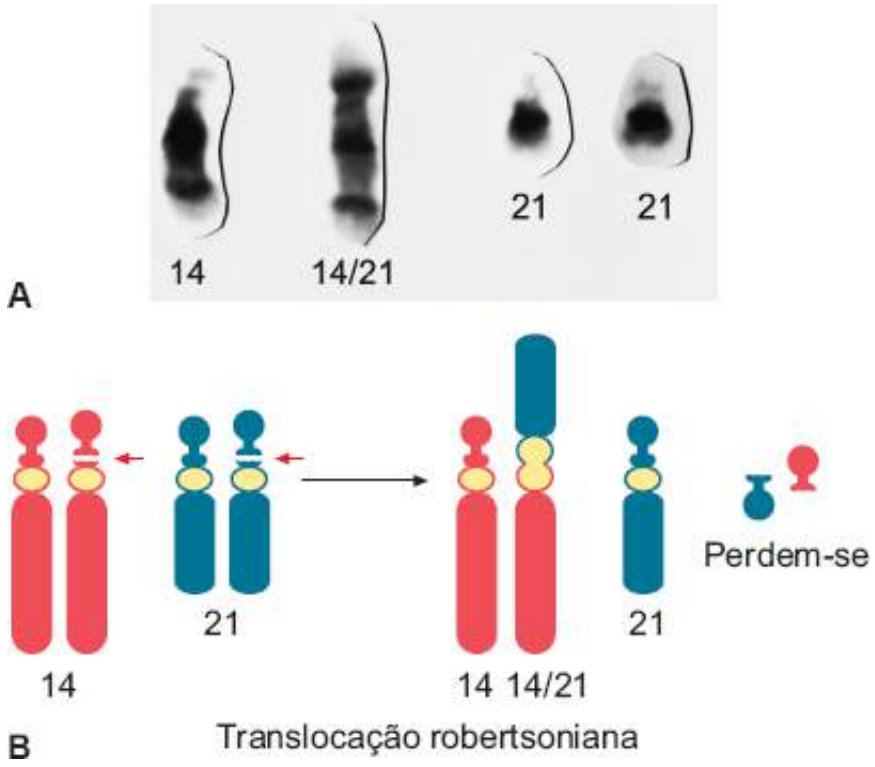

Figura 121.31 **A.** Os dois cromossomos 21 livres e um terceiro translocado para um cromossomo 14, em uma criança com síndrome de Down. **B.** O esquema mostra como o cromossomo translocado se formou. Houve no processo a perda de pequenos segmentos dos dois cromossomos, compreendendo basicamente genes que produzem RNA ribossômico. Como esses genes estão repetidos muitas vezes nos outros cromossomos acrocêntricos, essa perda não traz efeitos clínicos.

O fato de a síndrome de Down poder ser causada por uma translocação herdada torna a realização do exame cromossômico dos afetados ou de seus pais necessária, mesmo quando o diagnóstico pode ser firmado com base nos sinais clínicos.

O que se apresentou sobre as translocações na síndrome de Down aplica-se aos rearranjos estruturais em geral. Quando uma alteração estrutural é detectada em uma criança, os genitores devem ter seus cromossomos analisados. Se um dos genitores é portador da alteração cromossômica equilibrada, outras pessoas de sua família também podem ser portadoras, com risco aumentado de ter criança com alteração cromossômica. Esses possíveis portadores devem ser identificados e alertados sobre essa possibilidade, estando indicado que se submetam ao exame cromossômico. Uma das indicações indiscutíveis de diagnóstico pré-natal é justamente quando um dos membros do casal tem uma alteração cromossômica equilibrada.

Indicações para realização de exame cromossômico

As alterações cromossômicas, especialmente dos autossomos, causam com frequência atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência mental. Estão também comumente associadas a malformações congênitas de gravidade variável e retardo do crescimento. Um conjunto desses sinais constitui, assim, indicação para o exame cromossômico, sempre que não se tenha um diagnóstico de síndrome não cromossômica. Os quadros já bem caracterizados clinicamente, como a síndrome de Down, mostram a grande variabilidade que os indivíduos afetados por uma mesma alteração cromossômica podem apresentar. Assim um quadro sugestivo de alteração cromossômica, mesmo não sendo típico, é indicação para que se realize o exame.

As alterações dos cromossomos sexuais podem trazer quadros diversos, em geral decorrentes do desenvolvimento gonadal alterado. Assim, genitália com graus diversos de ambiguidade, amenorreia primária, esterilidade e atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários são indicações para o exame. Em meninas, a baixa estatura pode ser a única manifestação da síndrome de Turner, que deve ser também uma hipótese diagnóstica quando uma recém-nascida tem edema de dorso de pés ou se detectou um higroma cístico no feto.

A esterilidade, em particular a masculina, pode também estar associada a uma alteração cromossômica estrutural equilibrada. Entre os casais com abortamento de repetição, a frequência de alterações equilibradas pode chegar a 10%.

Para o diagnóstico pré-natal de alteração cromossômica são indicações principais: presença de alteração equilibrada em um dos genitores; idade materna avançada, frequentemente acima dos 35 anos; alterações fetais sugestivas de alteração cromossômica detectadas em exames de acompanhamento da gestação; e criança anterior com alteração cromossômica não herdada, apesar do risco relativamente baixo de recorrência.

Erros inatos do metabolismo

São reunidas sob esse nome numerosas doenças que resultam de bloqueios metabólicos produzidos por defeitos enzimáticos. As mutações gênicas, que são alterações da sequência dos nucleotídios do DNA, podem provocar alterações nas sequências de aminoácidos ou causar alterações na quantidade das proteínas produzidas. No caso das enzimas, uma mutação gênica, ocorrendo quer nas porções normalmente transcritas do gene estrutural que determina a ordem dos aminoácidos na cadeia polipeptídica quer em outras porções ligadas ao controle da transcrição do gene, resultará na abolição total ou parcial da atividade enzimática, fenômeno que se exteriorizará por meio de um bloqueio metabólico e suas consequências.

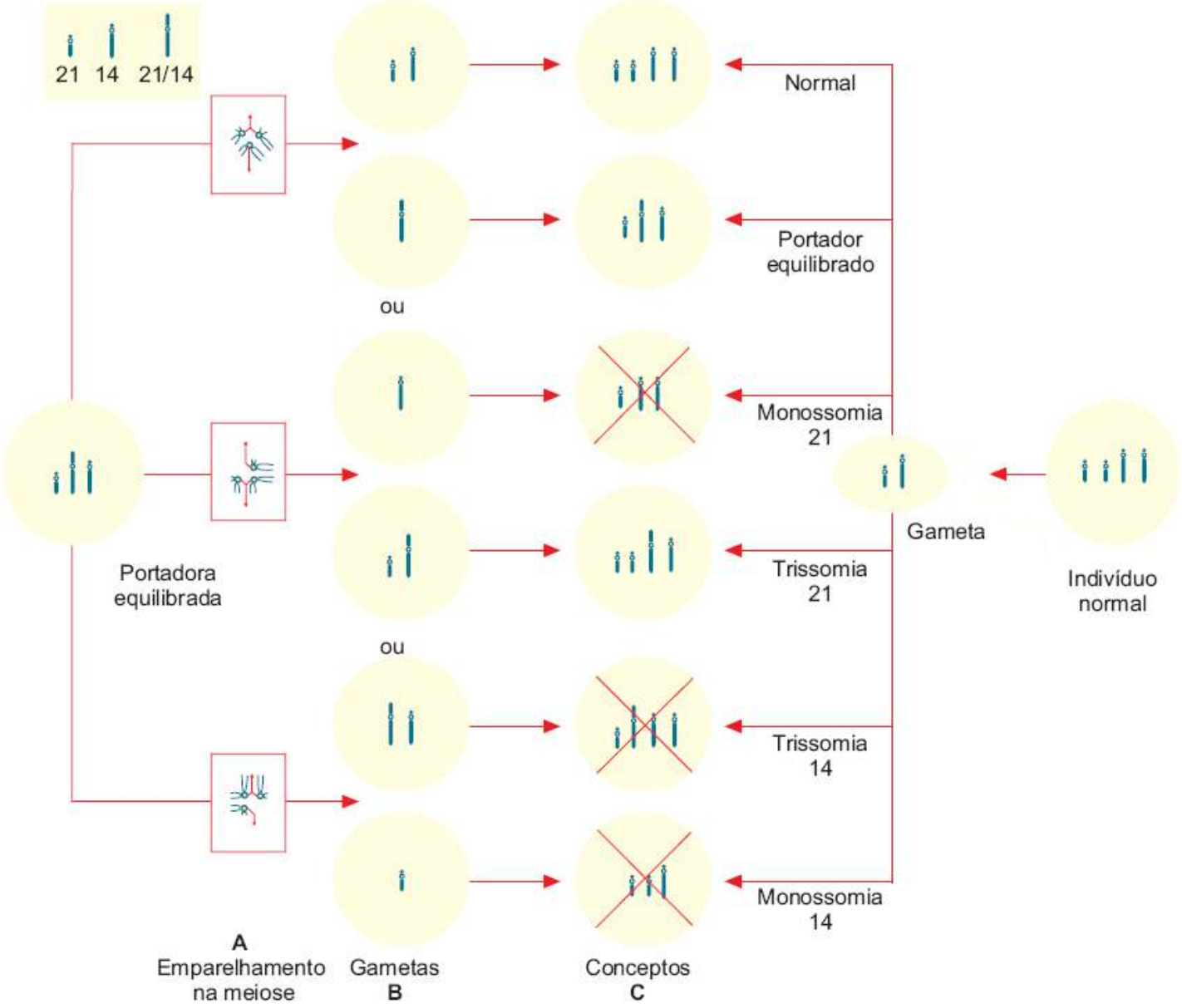

Figura 121.32 Um portador de translocação equilibrada entre os cromossomos 14 e 21 tem fenótipo normal, possuindo toda a informação genética desses cromossomos necessárias para o desenvolvimento normal. Podem formar, entretanto, gametas com alterações cromossômicas: na meiose, o emparelhamento do cromossomo translocado com os cromossomos 14 e 21 normais (**A**) leva à formação de seis diferentes tipos de gametas (**B**). Após a fertilização com gametas normais, os conceptos que se formam podem ter cromossomos normais, ser portadores da translocação equilibrada ou possuir monossomia ou trissomia (**C**).

A Figura 121.33 representa de maneira esquemática uma cadeia metabólica qualquer e as consequências

possíveis de um bloqueio enzimático. Na parte superior da figura está representada uma via metabólica hipotética A – B – C – D, na qual as etapas A-B, B-C e C-D são mediadas, respectivamente, pelas enzimas a, b e c codificadas por genes diferentes. Nos quatro níveis seguintes mostrados no desenho estão representadas as consequências bioquímicas do bloqueio da atividade da enzima C, bloqueio esse determinado por um alelo C mutado em homozigose.

O efeito desse gene defeituoso poderá ser simplesmente a ausência da substância *D*, caso esta seja obtida exclusivamente por essa via metabólica. Isso constitui exatamente o que acontece no albinismo tirosinase-negativo tipo I ou OCA-I, caracterizado pela ausência do pigmento melânico na pele e fâneros, e coroide e retina do globo ocular. O defeito decorre de ausência total (parcial em uma variante chamada OCA-IB) de atividade da enzima tirosinase, que utiliza a tirosina para obter precursores da melanina. O quadro clínico inclui diminuição grave da acuidade visual com nistagmo e ausência de resposta normal (pigmentação) à radiação solar, substituída nos afetados por reações inflamatórias e transformações patológicas de metaplasia e neoplasia. Todos esses problemas resultam da ausência de melanina (a pigmentação da maioria das estruturas encefálicas, promovida pela neuromelanina, cuja síntese depende de outra enzima, é normal).

Supondo-se, agora, que a substância *D* possa ser obtida por outras vias, não sucede sua falta, mas a substância *C*, só podendo ser metabolizada pela enzima *c* bloqueada, acumula-se no organismo, como o que ocorre na alcaptonúria. Esse defeito foi corretamente identificado como um erro inato de metabolismo na publicação original de Archibald Garrod no início do século 20, como já mencionado anteriormente. Nele a substância *C* que se acumula é o ácido homogentísico, em razão de uma deficiência da enzima oxidase do ácido homogentísico no metabolismo da tirosina. Os sinais da doença incluem acidúria homogentísica, ocronose (pigmentação, por um polímero que se forma naturalmente a partir do ácido homogentísico, da córnea, cartilagens, tecidos fibrosos, tendões e ligamentos), artrite e, em fases tardias, cardiopatia.

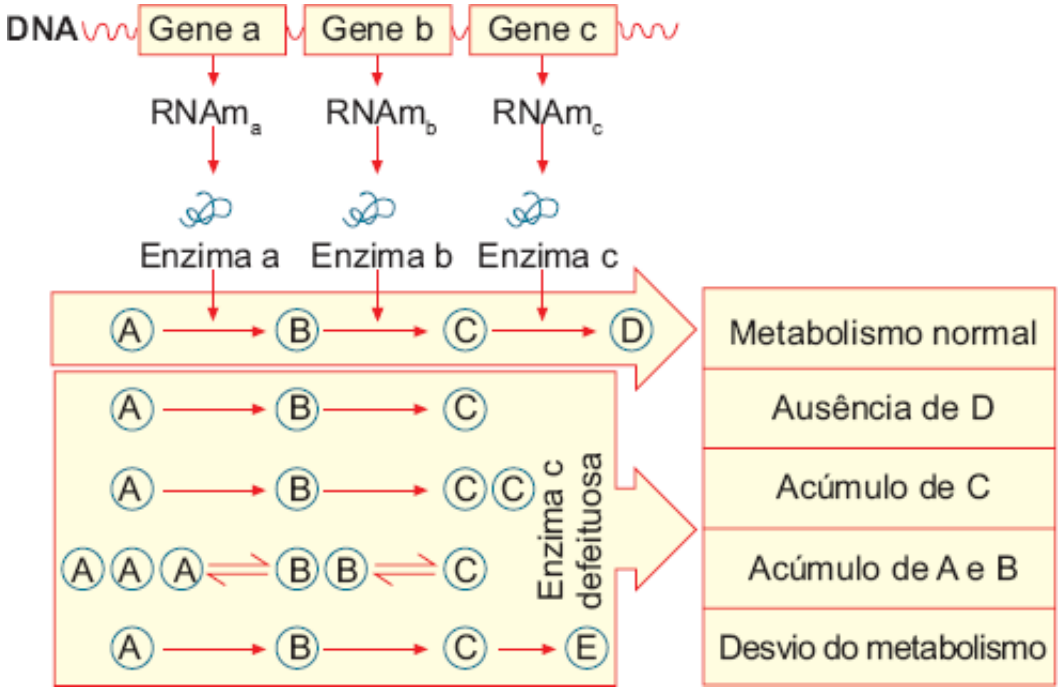

Figura 121.33 Esquema mostrando as principais consequências metabólicas de um defeito enzimático determinado por genes mutados.

O excesso de *C* também pode acentuar uma via metabólica apenas acessória em condições normais, na tentativa de eliminar o excesso dessa substância. No esquema da Figura 121.33, esse desvio está representado pela formação da substância *E*. O exemplo clássico dessa situação é a fenilcetonúria, decorrente de um defeito da enzima hidroxilase de fenilalanina, que normalmente converte a fenilalanina proveniente da dieta ou do catabolismo proteico em tirosina. Como quase toda a fenilalanina que penetra no organismo é transformada primeiro em tirosina para a partir desse aminoácido ser aproveitada em um sem-número de passos metabólicos distintos (que incluem a síntese das catecolaminas na suprarrenal, do hormônio tireoidiano e do pigmento melânico), em decorrência do bloqueio da hidroxilase da fenilalanina se acumulam no organismo não só esse aminoácido como também os metabólitos tóxicos obtidos pela via de transaminação, os ácidos fenilpirúvico, fenilacético e fenil-láctico

(substância *E*). Em casos não tratados precocemente por dieta pobre em fenilalanina, os afetados desenvolvem um quadro de retardo mental grave associado a convulsões e outras manifestações neurológicas e de hipopigmentação. Todas essas manifestações resultam dos níveis elevados de fenilalanina e seus metabólitos por transaminação, os quais inteferem de maneira negativa nos processos de mielinização cerebral, de síntese de serotonina e de formação de melanina.

Quando a via metabólica $A - B - C - D$ compreende reações reversíveis, o bloqueio da enzima *C* pode resultar em acúmulo, não do substrato *c*, mas das substâncias *A* ou *B*, como se observa na doença de von Gierke (glicogenose hepatorrenal). De fato, nessa condição ocorre deficiência da enzima glicose-6-fosfatase, responsável pela mobilização da glicose fosfatada intracelular para o espaço extracelular. A consequência disso é que a glicose continuamente passada para o interior das células pela hexoquinase fica encarcerada (em especial, nas células do fígado e do rim) sob sua forma polimerizada de armazenamento, o glicogênio. Em razão disso, os afetados apresentam hepatomegalia, hipoglicemia (assintomática ou acompanhada de convulsões), retardo de crescimento e atraso da idade óssea, episódios de acidose láctica grave, xantomas eruptivos, hipercolesterolemia, hipergliceridemia, cetonúria, cetonemia e hipofosfatemia; são complicações de instalação mais tardia a gota, nefropatias e o desenvolvimento de hepatoma.

Detecção de heterozigotos

Com exceção de uns poucos desses defeitos que possuem herança autossômica dominante ou ligada ao X recessiva ou dominante, a imensa maioria dos erros inatos de metabolismo é condicionada por mecanismo autossômico recessivo, o que faz sentido, uma vez que as enzimas são normalmente requeridas em quantidades infinitesimais para exercer sua atividade catalítica. Em decorrência disso, os indivíduos heterozigotos quanto aos genes que em homozigose determinam os erros inatos de metabolismo são normais, pois mesmo que produzam metade da quantidade de enzima produzida nos homozigotos normais, isso não afeta significativamente o seu metabolismo. Em muitos deles é possível, por meio de testes de sobrecarga (semelhantes aos usados em testes de detecção de pré-diabéticos), detectar-se a heterozigose. Testes desse tipo são efetivos para a detecção de heterozigotos quanto aos genes da fenilcetonúria e da doença de Wilson. No caso da fenilcetonúria, o teste consiste na ingestão de doses elevadas de L-fenilalanina e na medição, a intervalos regulares, dos níveis plasmáticos desse aminoácido, que permanecerão acima dos encontrados em indivíduos normais por várias horas. Na doença de Wilson, caracterizada por uma insuficência de transferência do cobre livre (ligado à albumina sérica) para a apoceruloplasmina (precursor da ceruloplasmina sintetizado pelo fígado) os indivíduos a serem testados recebem um isótopo radioativo do cobre; são colhidas, a intervalos regulares, amostras de sangue e separada a fração sérica. A eletroforese dessas amostras mostra que, em cerca de três horas, a quantidade de cobre radioativo transferido da albumina para a ceruloplasmina (localizada na fração das alfa-2-globulinas) já permite distinguir sem dificuldades heterozigotos de indivíduos normais e de afetados.

Atualmente, com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, já existem métodos de detecção de heterozigotos não só para inúmeros erros inatos de metabolismo como também para várias doenças que não resultam de defeitos enzimáticos e sim de mutações em genes que controlam outros tipos de proteínas, como é o caso das hemoglobinopatias.

Por causa da frequência geralmente muito baixa com que ocorrem esses defeitos, é ao mesmo tempo antieconômica e pouco prática a aplicação de testes na população geral, visando à detecção de heterozigotos. De uma maneira geral, tem se mostrado mais factível aplicarem-se esses testes apenas em grupos populacionais de risco, em familiares próximos de afetados, principalmente quando se trata de cônjuges consanguíneos. No Brasil já existem testes padronizados visando, por exemplo, à detecção de heterozigotos para a doença de Tay-Sachs, entre judeus de origem europeia central (judeus asquenazi, entre os quais a frequência de heterozigotos quanto ao gene é da ordem de grandeza de 15%) e de heterozigotos quanto ao gene da anemia falciforme (hemoglobina S) entre descendentes de africanos.

A detecção de heterozigotos já era possível há algum tempo em algumas doenças aplicando-se os seguintes métodos laboratoriais (entre parênteses são citados alguns exemplos de condições para as quais já há possibilidade de testes rotineiros): determinação da atividade enzimática ou quantificação de outras proteínas (galactosemia, acatalasia, oroticacidúria, hipofosfatasia, homocistinúria, doença de von Giercke, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, doença de Fabry, distrofia muscular progressiva tipo Duchenne, hemofilias A e B, doença de

Wilson), provas de sobrecarga (doença de Wilson, fenilcetonúria, hiperlisinemia), cultura celular com medição direta da atividade enzimática (galactosemia, doença de Pompe, acatalasia, oroticacidúria), cultura celular com pesquisa de metacromasia (fibrose cística do pâncreas, doença de Gaucher, síndrome de Chédiak-Higashi) e cultura e clonagem celulares em doenças ligadas ao X (deficiência de G6PD, síndromes de Lesch-Nyhan e de Hunter). Hoje, principalmente nos grandes centros de muitos países, incluindo-se o Brasil, esses métodos estão sendo gradualmente substituídos por testes moleculares de DNA. Estes já são aplicados em condições de rotina no diagnóstico de talassemias, hiperplasia congênita da suprarrenal, fibrose cística, síndrome do X frágil, hemofilias A e B, doença de Lesch-Nyhan, distrofias musculares, distrofia miotônica e anemia falciforme, entre outras doenças genéticas.

Tratamento dos erros inatos do metabolismo e de outras doenças hereditárias

Tratamentos dietéticos simples são altamente eficientes no tratamento e prevenção de um certo número de erros inatos do metabolismo. É o caso, por exemplo, da galactosemia (deficiência em galactose-1-fosfato-uridil-transferase), em que os afetados não conseguem transformar a galactose proveniente da dieta em glicose. Uma dieta com restrição total dos açúcares lactose (dissacarídio que no intestino delgado é desdobrado em glicose e galactose) e galactose impede de maneira espetacular o aparecimento dos sinais da doença, que não tratada produz um quadro grave e complicado incompatível com o desenvolvimento e a sobrevivência da criança. Em homozigotos quanto ao gene da fenilcetonúria clássica, uma dieta pobre em fenilalanina instituída precocemente impede o desenvolvimento da doença. A restrição dietética em fenilalanina não é total, pois nesse caso o organismo promoveria intenso catabolismo proteico para obtenção do aminoácido, essencial para a síntese de novas proteínas. O tratamento era mantido, antigamente, do nascimento até o máximo de 8 anos de idade, ocasião em que o cérebro humano já está totalmente mielinizado. A verificação, mais ou menos recente, de que fenilcetonúricos tratados com a dieta suspensa por volta dos 8 anos apresentavam desempenho escolar inferior ao de controles fez com que se tomasse a decisão de manter a dieta por toda a vida do indivíduo. Isso deixa clara a necessidade de um perfeito conhecimento da fisiopatologia da doença para se poder ter um tratamento eficaz. Existem, inclusive, variantes raras de fenilcetonúria que não respondem ao tratamento dietético, da mesma maneira que se conhecem alguns tipos de hiperfenilalaninemia que não necessitam de tratamento. Na doença de Wilson o tratamento associa a uma dieta pobre em cobre (o que é problemático, pois o cobre é um micronutriente presente em um número muito grande de alimentos) o uso de agentes quelantes (penicilamina), capazes de eliminar efetivamente o cobre depositado nos tecidos dos afetados.

Em alguns defeitos que resultam de respostas anômalas a drogas e fármacos, como é o caso da anemia hemolítica produzida por antimaláricos de síntese em portadores de deficiência em glicose-6-fosfato-desidrogenase, a suspensão da medicação produz uma remissão do quadro clínico. Esse caso e o de outros defeitos mais ou menos afins são estudados pela farmacogenética. Além de se deter no estudo de doenças hereditárias que modificam o efeito das drogas, favorecendo o aparecimento de sinais e sintomas colaterais indesejáveis, a farmacogenética trata também de variantes hereditárias de enzimas responsáveis pela metabolização de drogas e fármacos e da resistência ou suscetibilidade genética aos efeitos dessas substâncias. Alguns desses defeitos chegam a ser extremamente comuns na população, como é o caso dos acetiladores lentos da isoniazida, uma droga usada tradicionalmente no tratamento da tuberculose. Esses acetiladores lentos ocorrem com frequência de cerca de 50% em populações europeias e exibem manifestações tóxicas com doses usuais de isoniazida, normalmente inativada por um processo de acetilação pela enzima acetil-transferase hepática. A dosagem da atividade dessa enzima permite adequar a dose terapêutica de isoniazida a acetiladores normais (ditos rápidos) e lentos.

Em outros defeitos utiliza-se uma terapêutica de substituição, como em casos de hipotireoidismo congênito por deficiência de hormônio tireoidiano, que é tratada com a administração de tiroxina. Outros recursos são drogas e fármacos capazes de desviar ou de inibir certas etapas metabólicas. Por exemplo, em casos de hiperplasia congênita da suprarrenal por deficiência da 11-hidroxilase, a administração de cortisol (exatamente a substância que os afetados não conseguem sintetizar) corrige inteiramente os problemas metabólicos e impede a virilização posterior, por conduzir a síntese dos esteroides do córtex da suprarrenal aos seus níveis normais; associa-se a essa medida, em meninas afetadas que tiveram sua genitália externa virilizada, a sua correção cirúrgica. A administração de doses altas de cortisol a heterozigotas grávidas que já tiveram uma criança afetada consegue impedir totalmente, até o

nascimento, o desenvolvimento da hiperplasia da suprarrenal e a virilização da genitália de meninas.

Outros tratamentos conseguem interferir ao nível da proteína mutada não funcional. Por exemplo, no caso da hemofilia, são aplicadas transfusões ou fornecidos concentrados de fator VIII. A administração de vitaminas e outros cofatores de ação enzimática consegue, em cerca de 50% dos afetados pela homocistinúria, aumentar satisfatoriamente a atividade catalítica da enzima alterada. Os métodos mais recentes incluem interferência em nível molecular, mas de uma maneira geral estão ainda em fase experimental, apesar de já serem usados em caráter emergencial em algumas patologias, dada a inexistência de métodos tradicionais que funcionem efetivamente. Esses métodos visam modificar o genótipo somático, mediante técnicas que vão do transplante de órgãos (aqui considerada ainda em fase experimental por causa das inconveniências da rejeição) à terapia de transferência gênica por meio de vetores.

Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico pré-natal consiste na aplicação de um conjunto de técnicas capazes de verificar a saúde e o desenvolvimento do concepto (embrião ou feto) e de nele detectar, quando presentes, defeitos e doenças. Alguns métodos permitem a visualização direta (amnioscopia, fetoscopia) ou indireta (ultrassonografia, radiografia) do concepto e a consequente detecção de anomalias anatômicas. Outros dependem da obtenção de fragmentos de tecido (biopsia de vilosidades coriônicas), de líquido amniótico (amniocentese) ou de alíquotas de sangue (cordocentese), material esse que é colhido para a aplicação direta ou indireta (após cultivo) de testes bioquímicos (para detecção de erros inatos de metabolismo), moleculares (testes de DNA para a detecção de genes mutantes) e citogenéticos (estudo dos cromossomos e determinação do cariótipo para se confirmar suspeita de aberração cromossômica).

A verificação da evolução do ganho ponderal e do aumento da circunferência abdominal e a ausculta fetal já faziam parte de longa data da rotina do acompanhamento pré-natal das gestantes; alterações aí detectadas já constituíam evidência de defeito ou doença no concepto. Atualmente, mesmo em países subdesenvolvidos, já faz parte da rotina obstétrica o acompanhamento das condições de gestação pela ultrassonografia, que já inclui um exame morfofuncional geral do feto. As demais técnicas referidas no parágrafo anterior aplicam-se a situações específicas, em que há risco aumentado de certos tipos de defeitos ou doenças para o concepto.

Principais técnicas utilizadas no diagnóstico pré-natal

Muitos serviços de diagnóstico por imagem já se tornaram proficientes no diagnóstico de defeitos congênitos em exames de rotina durante o acompanhamento de gestantes, mas são os serviços de patologia fetal que congregam especialistas na detecção desses defeitos. Além da parte relativa ao diagnóstico por imagem, os serviços de patologia fetal estão aparelhados para a aplicação das técnicas de que trataremos nesta seção. Nesses serviços os profissionais prestam esclarecimentos adequados aos consulentes sobre todos os aspectos, técnicos, médicos e éticos dos exames, mas é importante que, ao encaminhar suas consulentes para diagnóstico pré-natal, seu médico já lhes esclareça de maneira geral em que consiste o método e quais são suas limitações e riscos associados.

Ultrassonografia

Trata-se de um método não invasivo e inócuo que consiste na emissão de ondas ultrassônicas de alta frequência, cujo reflexo (eco) é captado por um transdutor e transformado em imagem em um monitor. Apesar de depender da perícia e preparo do ultrassonografista, a aparelhagem conta com o auxílio de computador capaz de realizar cálculos e medidas em tempo real. Equipamento Doppler a cores acoplado à ultrassonografia permite determinações de fluxo nos vasos do feto. A ultrassonografia em duas dimensões foi a primeira utilizada e permite a obtenção de cortes tomográficos do concepto com boa resolução. Atualmente está sendo substituída pela ultrassonografia tridimensional, que possibilita a visualização da imagem em profundidade, inclusive em tempo real, com aparelhagem mais sofisticada. Teoricamente o exame pode ser aplicado com sucesso a partir da 11ª semana da gestação, uma vez que nessa ocasião a morfologia fetal já está praticamente definida e a maioria (cerca de 80%) das malformações eventualmente presentes já podem ser detectadas. A época ideal para a sua aplicação depende, no entanto, do aparelho ou sistema a ser investigado. Assim, defeitos de fechamento do tubo neural (espinhas bífidas, meningomieloceles e anencefalias) podem ser diagnosticados com segurança apenas a partir da 15ª semana e as displasias esqueléticas, de uma maneira geral, mais tardiamente, a partir da 18ª semana. Em um exame de rotina

realizado em um serviço de patologia fetal são verificados sistematicamente sinais morfológicos indicadores de defeitos cromossômicos, como o aumento da translucência nucal, geralmente em razão do acúmulo de linfa (higroma cístico incipiente) nessa região e muito comum na monossomia X (síndrome de Turner) e nas trissomias autossômicas (síndromes de Down, Patau e Edwards). A presença desse sinal indica a coleta de material do concepto e a realização de estudo cromossômico. Além de ser empregada no diagnóstico direto de uma série de defeitos, a ultrassonografia é usada sistematicamente para monitorar os outros exames invasivos de diagnóstico pré-natal, como se pode verificar no esquema da Figura 121.34, em que o transdutor de ultrassonografia está sempre presente no acompanhamento das técnicas de biopsia de vilosidade coriônica transcervical ou transabdominal, amniocentese e cordocentese. Embora idealmente toda gravidez devesse ser acompanhada pela técnica, constituem indicações de certa maneira formais da ultrassonografia pré-natal, entre outras, as seguintes:

- Gestações complicadas por variações patológicas da quantidade de líquido amniótico, muitas vezes associadas a malformações do concepto. Assim, o polidrâmnio pode indicar a presença de defeitos obstrutivos de tubo digestivo como a atresia do esôfago, enquanto o oligodrâmnio muitas vezes é manifestação de defeitos renais (síndrome de Potter ou sequência do oligodrâmnio em decorrência de agenesia renal bilateral)
- Casais com história de filhos afetados por doença autossômica recessiva cujos sinais sejam passíveis de detecção pelo exame, como é o caso de várias displasias ósseas (síndrome de Ellis-van Creveld, aplasia de eixo radial que ocorre na síndrome de Fanconi, forma recessiva grave de osteogênese imperfeita) ou os defeitos de vários órgãos e sistemas que ocorrem na síndrome de Meckel-Gruber (microcefalia e defeitos de fechamento cranial do tubo neural como a encefalocele occipital, polidactilia, rim policístico, onfalocele); prole de indivíduos adultos afetados por doenças autossômicas dominantes como a acondroplasia e outras formas de displasia óssea hereditária
- Antecedentes na família (parentes em primeiro grau) com malformações de natureza multifatorial como os defeitos de fechamento de tubo neural já mencionados, fendas de lábio ou palato
- Casais com história de filhos ou parentes próximos afetados por microcefalia e outros defeitos de desenvolvimento craniano
- Antecedentes familiares de hidrocefalia, principalmente se os afetados forem de sexo masculino e se suspeitar da forma clássica recessiva ligada ao X por estenose congênita do aqueduto de Sylvius. O defeito é pesquisado, verificando-se a existência ou não de dilatação do sistema ventricular cerebral, uma vez que muitos afetados apresentam circunferência craniana normal ao nascimento.

Resumiram-se a seguir as principais técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal, representadas esquematicamente na Figura 121.34. Todos esses procedimentos são monitorados pela ultrassonografia.

Biopsia das vilosidades coriônicas

O exame desse material permite a aplicação de técnicas que visam ao estudo do cariótipo, à verificação do sexo do embrião, à aplicação de testes bioquímicos e enzimáticos e à extração e análise do DNA. Entre a 7ª e a 11ª semana da gravidez é possível atingir a margem do cório frondoso que formará a futura placenta por meio de uma cânula introduzida através da vagina e do colo do útero. Por meio dela aspira-se o material e, com o auxílio de uma lupa esteroscópica, seleciona-se o material de origem embrionária (vilosidades coriônicas). Nessa época as células das vilosidades dividem-se ativa e espontaneamente e é possível obter-se metáfases para estudo cromossômico diretamente ou após curto período de incubação. Em algumas situações a obtenção de material via vaginal transcervical é dificultada ou impossibilitada pela ocorrência de vaginite, anomalias de útero e de canal cervical ou de gravidez múltipla; opta-se então por atingir a placa coriônica por punção transbdominal, que constitui a técnica de eleição entre a 11ª e a 17ª semana, ocasião em que a bolsa amniótica já preencheu totalmente a cavidade uterina, eliminando o espaço virtual livre que permitia o acesso ao cório frondoso sem lesar as membranas do embrião. Recentemente, essa via está sendo usada com frequência cada vez maior, tendendo a substituir totalmente a via vaginal transcervical.

Amniocentese

É a punção transabdominal suprapúbica, por meio de uma longa agulha conectada a uma seringa, da cavidade amniótica, com a finalidade de obtenção do líquido, que às vezes é o próprio material a ser analisado (no caso de dosagem de pigmentos, alfafetoproteína e outras substâncias). Geralmente o que se pretende colher são as células

que estão suspensas no líquido por descamação dos epitélios de revestimento externo (fibroblastos de pele) ou interno (células originárias dos tratos urinário, digestivo e respiratório). Como nas outras técnicas que visam à obtenção de material de origem fetal, a amniocentese é monitorada pela ultrassonografia, que permite assim a seleção de regiões em que a coleta do líquido é mais fácil, além de afastar com segurança as possibilidades de lesão placentária ou fetal. O material obtido é concentrado por centrifugação e submetido à cultura de células previamente às análises citológicas, bioquímicas e cromossômicas que se pretende nele aplicar. O exame é realizado geralmente a partir da 17ª semana contada a partir da última menstruação. Como as demais técnicas de diagnóstico pré-natal, o procedimento é seguro, praticamente desprovido de riscos e complicações para a gestante e o concepto, além de poder ser realizado em consultório, em regime de atendimento ambulatorial. Embora não haja a necessidade de indicação formal de anestesia local, esta é aplicada com certa frequência para eliminar a dor e o desconforto produzidos pela punção abdominal. A dosagem da alfafetoproteína, antigamente realizada com frequência para o diagnóstico dos defeitos de fechamento do tubo neural, vem sendo substituída progressivamente pela ultrassonografia, pois a capacidade discriminante das aparelhagens mais modernas é excelente e permite, nas mãos de um profissional experiente, detectar com segurança esses defeitos.

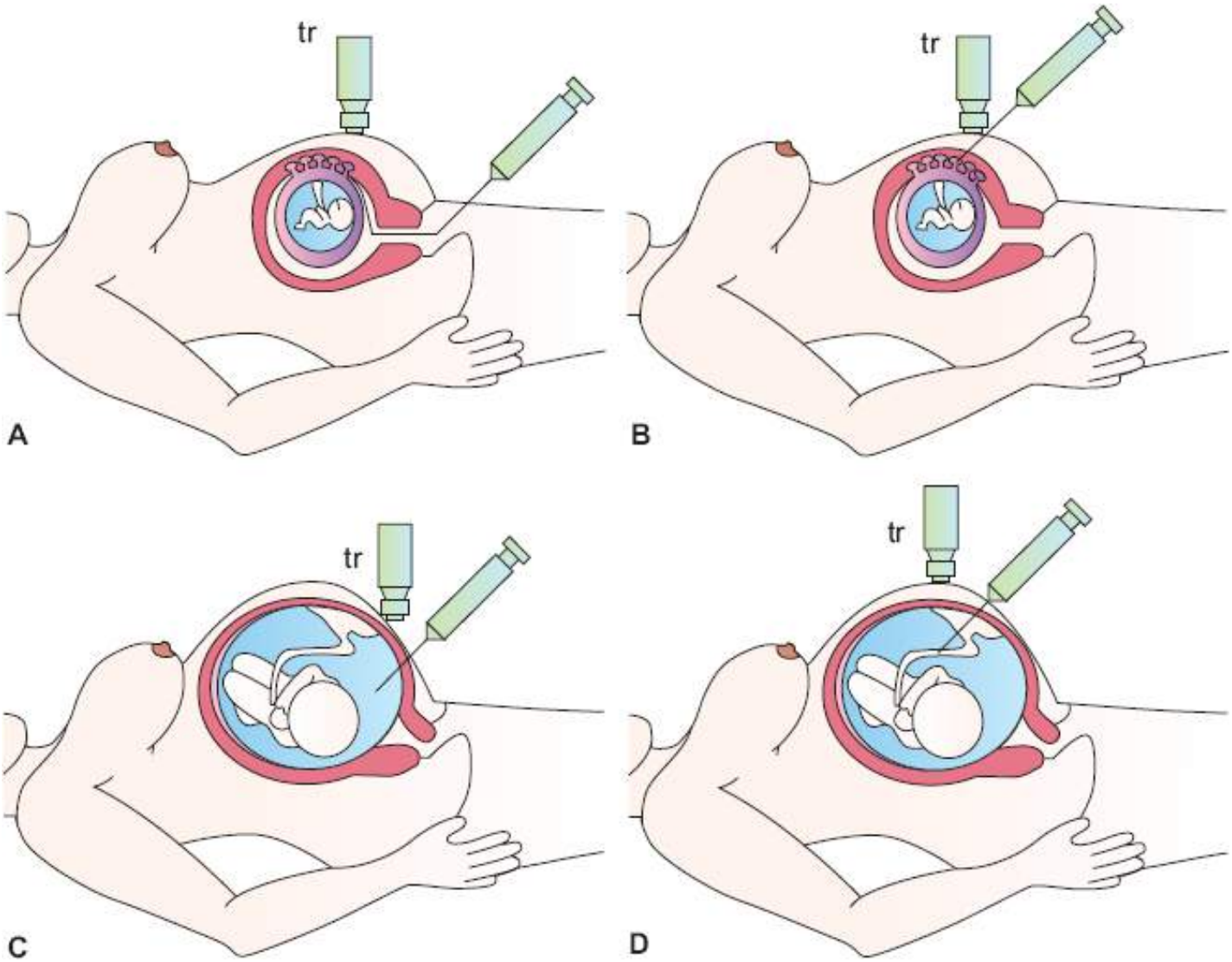

Figura 121.34 Principais técnicas de diagnóstico pré-natal, todas monitoradas pela ultrassonografia: **A.** Biopsia de vilosidades coriônicas por via vaginal transcervical. **B.** Biopsia de vilosidades coriônicas por via transabdominal. **C.** Amniocentese. **D.** Cordocentese ou punção do cordão umbilical. tr = aparelho transdutor.

A taxa de conceptos com aberrações cromossômicas (monossomia e outras aneuploidias do cromossomo X, trissomias autossômicas e casos de mosaicismo) detectadas em material colhido pela técnica da biopsia das vilosidades coriônicas é significativamente maior do que a observada usando-se a técnica da amniocentese. Parte da discrepância pode ser explicada pela probabilidade de abortamento em razão de defeitos cromossômicos ser maior nas fases iniciais da gravidez, em que o primeiro método é aplicado.

Cordocentese

A cordocentese consiste na punção por agulha da veia umbilical do feto, proximamente à inserção do cordão na placenta. Pode ser realizada em qualquer ocasião a partir da 18ª semana da gravidez. No material colhido (de 1 a 10 mℓ de sangue, dependendo da época da punção e do tipo de exame) podem ser realizados os mais diversos exames, que incluem o estudo do cariótipo, a determinação de anticorpos em casos de suspeita de aloimunização ou de infecções, testes bioquímicos e moleculares.

Fetoscopia

O procedimento, que consiste na inserção de um cateter munido de fibra óptica na cavidade amniótica por via transabdominal, permite, pela inspeção visual direta do feto, o diagnóstico de uma série de defeitos externos e de várias afecções congênitas da pele e anexos. O próprio fetoscópio permite o uso de acessórios como agulhas com a finalidade de se obterem amostras de tecidos fetais. São comumente diagnosticados pela inspeção direta proporcionada pelo procedimento defeitos craniofaciais, de extremidades e até do tegumento; a análise indireta de material colhido ou submetido à biopsia permite o diagnóstico de defeitos cromossômicos, hemoglobinopatias, defeitos da coagulação, erros inatos de metabolismo e um sem-número de outras afecções.

O diagnóstico pré-natal oferece a opção de ter filhos para casais que evitariam a procriação na ausência do exame por temerem o aparecimento ou repetição de doença genética em sua prole. Inversamente, no caso de gravidezes não planejadas de casais em risco, o diagnóstico pré-natal de normalidade do concepto permitirá, na maioria das vezes, que a gestação seja levada a termo, pois no cômputo geral o resultado do exame afasta a possibilidade do defeito temido.

Principais indicações do exame de diagnóstico pré-natal

Idade materna avançada

Mães idosas têm chance aumentada de gerar crianças portadoras de defeitos cromossômicos, em especial as trissomias autossômicas. O efeito está bem demonstrado na síndrome de Down, na qual a probabilidade de um afetado chegar a nascer é muito maior que nas demais trissomias (como as dos cromossomos 13 e 18, responsáveis respectivamente pelas síndromes de Patau e Edwards), cujo efeito é praticamente anulado pela alta taxa de abortamento espontâneo precoce. De fato, a principal aplicação do diagnóstico pré-natal ainda continua sendo a idade materna avançada com a finalidade específica de se verificar se o concepto é portador ou não do defeito cromossômico responsável pela síndrome de Down (em geral, uma trissomia simples do cromossomo 21). Quase sempre o exame é indicado para gestantes com 38 anos ou mais, pois esse grupo de mulheres contribui com praticamente metade de todos os casos da síndrome de Down. Se todas essas mulheres se submetessem a esse exame e optassem pela interrupção da gravidez quando for constatada a trissomia, a incidência da síndrome de Down ao nascimento baixaria de cerca de 1/800 para 1/1.600, ou seja, a frequência de afetados na população seria reduzida à metade da taxa normal de ocorrência. Para se reduzir mais ainda essa frequência seria necessário submeter ao exame, em condições de rotina, um número muito grande de mulheres, o que ainda é inviável economicamente. No entanto, mesmo no grupo de mulheres com maior risco, com idade entre 40 e 50 anos, o risco é por si só baixo, de 4% no máximo; apesar disso, encontra-se cerca de 40 vezes aumentado em relação ao risco de mães jovens, que é da ordem de 1/1.000.

Defeitos de fechamento do tubo neural

Determinados por mecanismo multifatorial, eles apresentam um espectro de expressividade clínica que varia da espinha bífida oculta ou aberta e dos diversos tipos de meningomielocele até defeitos extremamente graves como as encefaloceles e a anencefalia, estas últimas resultantes de anomalias do desenvolvimento embrionário que comprometem a extremidade cranial do tubo neural. O risco de repetição desses defeitos na prole de casais que já tiveram uma criança afetada é baixo, da ordem de 4%. Como, no entanto, o defeito pode ser detectado com segurança por técnicas simples e não invasivas, como a ultrassonografia, comumente indica-se o exame para casais que já tiveram criança afetada. Como na vigência do defeito os níveis de alfafetoproteína estão elevados no soro materno e no líquido amniótico, a dosagem dessa substância (associada à aplicação da técnica da ultrassonografia) está indicada. No caso da anencefalia, defeito incompatível com a sobrevivência do concepto, a legislação brasileira

já permite a interrupção da gravidez. Dessa maneira, além das situações já previstas em lei que permitiam a interrupção da gravidez no Brasil, vai se abrindo pouco a pouco espaço para aí se incluírem as condições de defeitos e malformações muito graves, que diminuem muito a qualidade de vida ou impedem totalmente a sobrevivência do concepto.

Casais com prole afetada por doença recessiva

No caso de doenças autossômicas recessivas os genitores de afetados são heterozigotos, o que determina o risco alto de repetição (25%) do defeito ou doença em uma criança qualquer que venham a ter. No caso de doenças ligadas ao X recessivas esse risco varia de 17 a 25% nos casos isolados, fixando-se em 25% na situação de casos com recorrência na irmandade ou na família. São conhecidas atualmente entre 3.000 e 4.000 doenças e defeitos diferentes condicionados por esses tipos de mecanismo, mas na prática existem testes moleculares que podem ser aplicados em diagnóstico pré-natal em menos de 10% dessas condições. A situação ainda é complicada atualmente pelo fato de a maioria dos laboratórios de biologia molecular capazes de processarem esses exames serem especializados em apenas um certo número deles. O número de doenças pesquisadas aumenta quando se considera a possibilidade da aplicação de estudos indiretos de ligação com marcadores mapeados nas vizinhanças do loco da doença. De qualquer maneira, existindo o exame, claramente está ele indicado nessa situação, talvez a mais importante pela grandeza do risco a ela associada.

Portadores de alteração cromossômica equilibrada

Em uma fração pequena de casais com crianças afetadas por defeitos cromossômicos um dos genitores é portador da alteração cromossômica em estado dito equilibrado, ou seja, sem que redunde em manifestações fenotípicas para o seu portador. Outros parentes do afetado também podem ser portadores equilibrados. O tipo de defeito mais comumente encontrado nesses casos são as translocações equilibradas, como as que podem ocorrer entre os braços longos dos cromossomos 21 e 14 na síndrome de Down. A verificação empírica das taxas de recorrência nesses casos mostrou que o risco é da ordem de 15 a 20% quando a mãe é portadora da translocação equilibrada e inferior a 5% quando o portador é o pai. A ordem de grandeza dessas cifras seguramente indica a aplicação de técnicas de diagnóstico pré-natal.

Outras indicações

A aplicação de técnicas de diagnóstico pré-natal também está indicada em casos de suspeita de infecção durante a gravidez capaz de produzir defeitos fetais (como é o caso da rubéola, sífilis, citomegalovirose etc.), no caso de ingestão de drogas com capacidade teratogênica, como a talidomida, em doenças maternas de natureza sistêmica como o diabetes e ainda em casos de imunização materna. A maioria dos serviços de diagnóstico pré-natal ainda indica a aplicação do exame em casos de casais que tiveram crianças portadoras de defeitos cromossômicos; como esses defeitos quase sempre são de natureza esporádica e o seu risco de repetição é pequeno ou desprezível, em geral da ordem de 1% ou menos, o exame aqui se justifica para a tranquilização psicológica que possa trazer aos casais nessa situação. Algumas outras situações, no entanto, não justificam a aplicação do exame, como é o caso da consanguinidade parental. Apesar de o risco de doença autossômica recessiva na prole de primos em primeiro grau estar aumentado cerca de dez vezes em relação ao risco correspondente para não consanguíneos, o número enorme de doenças possíveis e a ausência de manifestações detectáveis em condições de rotina de muitas delas tornam inviável a aplicação do método, do mesmo modo que para a população geral.

*ISCN (2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Shafer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds.); S. Karger, Basel, 2013.

Capítulo 122

Aconselhamento Genético e Cálculo de Riscos

Paulo A. Otto

Introdução | O que se entende por aconselhamento genético

Apesar do nome que sugere de imediato algum tipo de intervenção psicológica, o aconselhamento genético tem por finalidade primária a estimativa dos riscos de repetição de uma doença com qualquer tipo de determinismo genético na prole de um casal, geralmente pertencente à família ou ao núcleo familiar mais restrito em que ocorreu o afetado. São ainda atividades ligadas de maneira direta ao aconselhamento genético a transmissão adequada dessa informação, em linguagem adaptada ao meio socioeconômico-cultural dos consulentes, de modo que ela possa ser entendida, e o apoio psicológico que deve ser dado à família no sentido de ajudá-la a adotar uma atitude racional a respeito. Nestas duas últimas atividades o médico deve ter treinamento adequado, quer seja um especialista ou um generalista. Costumam ser listadas, como etapas ainda pertinentes ao aconselhamento genético, o diagnóstico da afecção ou sua comprovação, mediante a aplicação de exames complementares e de laboratório quando indicados, e a orientação terapêutica, se existente.

Em 1975, a Associação Americana de Genética Humana (AAHG) adotou uma definição de aconselhamento genético que vem sendo utilizada de uma maneira geral. Segundo a AAHG, aconselhamento genético é um processo de comunicação relacionado com problemas humanos associados à ocorrência ou o risco de recorrência de uma doença genética em uma família. Esse processo compreende esforços por parte de um ou de alguns profissionais treinados adequadamente para ajudar famílias e indivíduos a: (1) compreender os fatos médicos incluindo diagnóstico, o curso provável da doença e as condutas disponíveis; (2) entender como a hereditariedade contribui para a origem da doença e o risco de recorrência para parentes; (3) entender as alternativas possíveis para lidar com o risco de recorrência; (4) escolher um curso de ação que lhes pareça apropriado em vista de seu risco, aos objetivos de sua família e aos seus padrões éticos e religiosos e agir de acordo com a decisão tomada e (5) fazer os melhores ajustes possíveis em relação à doença no caso dos indivíduos afetados ou em relação ao risco de recorrência da doença.

Com os progressos fantásticos da medicina que já foram implantados nos países do primeiro mundo, a realidade é que os diversos especialistas (o pediatra, o neurologista, o dermatologista etc.) já vêm tendo treinamento clínico adequado no reconhecimento, diagnóstico e orientação das doenças genéticas, que já constituem nesses lugares, em seu conjunto, a principal causa de morbidade e mortalidade nos primeiros e nos últimos anos de vida. Ainda mais, com o desenvolvimento vertiginoso das técnicas de biologia molecular aplicáveis ao diagnóstico dessas doenças, o interesse por elas aumentou de maneira desproporcionada nos últimos dez a vinte anos, mesmo em países francamente subdesenvolvidos.

Em países em desenvolvimento como o nosso, essa situação já existe mas apenas nos grandes centros dos estados mais desenvolvidos econômica e industrialmente. Mesmo assim, devido aosproblemas crônicos do subdesenvolvimento, muitos serviços de aconselhamento genético veem-se, mesmo quando localizados nesses invejáveis bolsões de progresso, obrigados a se ater ainda a essas etapas de diagnóstico e orientação. No presente capítulo encaramos isso como expediente de emergência, atendo-nos de maneira especial ao cálculo de riscos. A parte de diagnóstico clínico e laboratorial específico das doenças genéticas está contida nos exemplos descritos por sistema ou aparelho neste tratado.

Indicações de aconselhamento genético

Com pouquíssimas exceções, todos os consulentes encaminhados para serviços de aconselhamento genético o fazem com a finalidade de obter informações sobre a existência de riscos genéticos aumentados para a sua prole. Na maioria dos casos, são eles casais normais que tiveram uma ou mais crianças afetadas cujos problemas enquadram-se em uma das seguintes categorias: retardo mental não atribuível claramente a causas ambientais; defeito físico isolado ou não, com ou sem retardo mental; síndrome, defeito ou doença condicionada por mecanismo monogênico (autossômico ou ligado ao X, recessivo ou dominante), mecanismo multifatorial ou alteração cromossômica. Com certa frequência são atendidos também casais consanguíneos, geralmente sem filhos e sem casos de doenças genéticas em suas famílias, os quais desejam se informar a respeito da existência de eventuais riscos de doença genética, decorrentes da consanguinidade, em sua futura prole. Também procuram os serviços de aconselhamento genético com a finalidade de se informarem sobre a existência de riscos genéticos aumentados para a sua prole pessoas relativamente idosas e indivíduos expostos acidental, terapêutica ou profissionalmente a radiações ou a drogas e fármacos com capacidade mutagênica. Ainda são atendidos, finalmente, pessoas adultas afetadas ou normais porém parentes próximas de indivíduos portadores de defeitos supostamente genéticos ou hereditários, e que são encaminhados aos serviços com a mesma finalidade.

Papel do clínico geral, do especialista não geneticista, do médico especializado em genética clínica e do geneticista humano não médico

Em situações simples, como por exemplo o aconselhamento genético de casais que tiveram uma criança afetada pela síndrome de Down por trissomia simples ou uma criança afetada por doença autossômica recessiva como o albinismo oculocutâneo ou a fenilcetonúria, tanto o clínico geral como o especialista clínico não geneticista podem desincumbir-se perfeitamente do aconselhamento genético do casal. Isso é extremamente desejável, uma vez que como médico da família ele terá naturalmente mais facilidades não só na orientação geral como também na prestação de auxílio psicológico para ajudar o casal a tomar alguma atitude racional diante da situação. Quando o seu bom senso indicar que ele não está preparado para isso, ou ainda simplesmente quando sentir-se inseguro diante das complexidades da situação, o médico encaminhará o caso para um serviço de aconselhamento genético ou para um especialista em genética clínica, com a mesma naturalidade com que encaminha seus pacientes para parecer ou consulta a um especialista em oncologia, hematologia etc.

Os especialistas em genética clínica são médicos que tiveram treinamento específico no reconhecimento (diagnóstico) e na orientação (aconselhamento genético) de doenças com componente genético importante. Inicialmente essa proficiência era conseguida exclusivamente à custa de cursos de pós-graduação com ênfase nas áreas de genética humana e genética médica, como os oferecidos pelas Universidades de São Paulo, Federal do Paraná e Federal do Rio Grande do Sul. Mais recentemente, os conhecimentos necessários são conseguidos também por meio de estágios de especialização e residência médica, como é o caso dos cursos oferecidos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP e pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Ainda mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Genética Clínica vem outorgando títulos de especialista a profissionais da área médica aprovados em concursos realizados periodicamente com essa finalidade específica.

Com a melhoria das condições médico-sanitárias que se observa mesmo em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, por outro lado, mesmo os especialistas não geneticistas vêm se defrontando cada vez mais com casos de doenças genéticas. Em futuro relativamente próximo o especialista clínico não geneticista deverá receber treinamento adequado para lidar com as doenças genéticas de sua área, ficando apto a acompanhar pelo menos boa parte dos casos que acontecerem dentro de sua clínica, o que já acontece há algum tempo com especialistas em neurologia, pediatria e ortopedia (apenas para citar algumas especialidades) formados em boas faculdades dos grandes centros brasileiros.

Geralmente as especialidades médicas concentram-se em grupos ou subgrupos de doenças cujos denominadores comuns são os aparelhos e sistemas (como no caso da otorrinolaringologia, oftalmologia, dermatologia etc.) ou a idade ou o sexo dos afetados (pediatria, ginecologia etc.) ou ainda circunstâncias especiais como a gravidez e a infertilidade (obstetrícia e clínica de reprodução e infertilidade). Muito raramente as especialidades são agrupadas pelo modo de ação ou transmissão do patógeno: classicamente, isso acontecia com as doenças tropicais ou exóticas,

geralmente de natureza parasitária, e com as doenças infecciosas; o agrupamento aqui se justificava pelo fato de essas doenças possuírem prevalência populacional elevada e serem facilmente reconhecíveis, pois apresentam uma série de sinais e sintomas típicos em comum. A especialidade Genética Clínica, que a princípio trata de um grupo heterogêneo de doenças pertencentes a várias especialidades clínicas clássicas, aglutina em si o estudo de condições cujo único ponto de contato é a causação ("doenças de origem genética") ou o modo de transmissão ("doenças hereditárias"), quando este ocorre. O fator complicante disso é a frequência, geralmente insolitamente baixa, com que ocorrem essas doenças ou defeitos. Isso faz com que mesmo o especialista em Genética Clínica seja obrigado constantemente a se envolver com problemas intermináveis e cada vez mais complicados de diagnóstico diferencial. Nos últimos tempos esses problemas vêm se minimizando devido à massa crítica já relativamente numerosa de especialistas, à proliferação em ritmo frenético de exames especializados de laboratório que facilitam enormemente o diagnóstico diferencial de muitas doenças com mecanismos de transmissão diferentes e à existência de bancos de dados atualizados sobre essas doenças, de acesso fácil através da rede eletrônica. O melhor desses bancos de dados (OMIM, *Mendelian Inheritance in Man*) é o organizado pelo Prof. Victor McKusick, da Universidade Johns Hopkins nos EUA, acessado pelo endereço eletrônico http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html. Além de permitir a busca de praticamente todas as condições patológicas hereditárias conhecidas, esse banco de dados fornece listas de patologias com vários sinais e sintomas em comum, introduzidos no sistema pelos usuários, o que facilita tremendamente o trabalho de diagnóstico diferencial não só para os geneticistas como também para especialistas ou generalistas não geneticistas clínicos.

Carece de fundamento lógico a ideia de que o aconselhamento genético não possa ser realizado por não médicos, uma vez que a atividade em si não envolve diagnóstico por meios invasivos nem intervenção terapêutica. Tanto assim que nos EUA já existe até a figura do especialista em aconselhamento genético, reconhecida plenamente pela classe médica, da mesma maneira que há muitos anos lá e mais recentemente entre nós já existe a especialidade de psicologia clínica, exercida por profissionais não médicos da área de psicologia. O mais importante de tudo é que o aconselhador genético tenha um bom treinamento em genética humana e esteja atualizado quanto aos aspectos gerais da patologia em pauta para ser capaz de orientar os afetados e suas famílias com segurança. Esse assunto vem sendo debatido de maneira emocional já há bastante tempo, com consequências injustas para o pessoal não médico ligado à especialidade; de fato, além de haver sido criada por esses profissionais, por muitos anos ela foi não apenas exercida como também desenvolvida por pessoal ligado à área básica de pesquisa e só mais recentemente é que a atividade de genética médica e clínica foi reconhecida como importante pela própria classe médica, adquirindo *status* de especialidade médica e trazendo como consequências situações conflituosas de interesse. O autor deste capítulo, que trabalha em serviços de aconselhamento genético desde os anos de internato médico do final do curso de medicina (1968), jamais vivenciou pessoalmente algum problema realmente sério ligado a isso. No Departamento de Biologia/Genética do Instituto de Biociências da USP, trabalha desde 1972 em um serviço de aconselhamento genético onde médicos e biólogos convivem em perfeita harmonia. Esse serviço nunca deixou de contar, em sua equipe de atendimento, com médicos altamente treinados em genética médica, a maioria dos quais com pós-graduação e doutorado na especialidade, e com biólogos, muitos dos quais chegaram a adquirir proficiência invejável no lidar com certas patologias, a ponto de serem reconhecidos por especialistas médicos, como é o caso de distrofias musculares, retardo mental e surdez não sindrômica, áreas nas quais o serviço é considerado centro de excelência. Obviamente sabe-se de abusos ocorridos esporadicamente aqui e ali, por exemplo raros casos de geneticistas não médicos que se arvoram em searas clínicas ou de médicos que praticam a especialidade sem nenhum conhecimento técnico do assunto, simplesmente porque se julgam com direito de fazê-lo por serem médicos. Mas esses raros casos pouco a pouco vão sendo coibidos pela censura interpares e pelo policiamento das sociedades e órgãos de classe, tanto de médicos como de biólogos e de outros profissionais não médicos da área de saúde.

Quando, como e para ondeencaminhar casos passíveis de aconselhamento genético

Nos casos em que desconfiar da participação de fatores genéticos em um caso qualquer para cuja orientação se sentir despreparado ou inseguro, o médico deverá encaminhar a família para um serviço de aconselhamento genético ou para um especialista em genética clínica, como já mencionamos superficialmente. Como se costuma fazer no encaminhamento adequado de pacientes a especialistas para parecer ou algum exame especializado, é desejável que a

família receba do seu médico, antes da consulta com o geneticista, um relatório sobre o caso, incluindo a suspeita clínica e um sumário dos exames e procedimentos já realizados. Apesar de a situação haver melhorado bastante nos últimos anos, os serviços de genética médica e aconselhamento genético (principalmente os de natureza mais pública) ainda costumam receber com certa frequência encaminhamentos sumários contendo, quando muito, apenas a indicação "síndrome genética a esclarecer".

Muitos serviços de aconselhamento genético, tanto no Brasil como no estrangeiro, continuam ligados a departamentos universitários, geralmente de faculdades de biologia, biociências, biomédicas ou afins, que funcionam independentemente de faculdades de medicina ou de hospitais universitários. E muitos serviços de genética clínica ou médica que funcionam ligados a faculdades de medicina e hospitais universitários foram fundados por especialistas em genética humana e médica não médicos ou por médicos que tiveram seu treinamento na especialidade apenas por intermédio de cursos de pós-graduação em instituições não médicas. Tudo isso é explicado pelo fato de praticamente toda a pesquisa básica na área haver se originado nessas últimas instituições, orientada por pesquisadores profissionais. Nos últimos tempos a situação vem se profissionalizando cada vez mais (tanto no exterior como no Brasil), de modo que praticamente todos os serviços não ligados diretamente a faculdades de medicina ou a hospitais possuem em suas equipes médicos com treinamento em genética clínica, os quais interagem com os demais profissionais do serviço, especialistas não médicos em citogenética, biologia molecular ou cálculo de riscos, por exemplo. Nos EUA, frequentemente esses serviços encontram-se duplicados nas universidades, encarregando-se os diretamente ligados a departamentos médicos de casos rotineiros sem interesse de pesquisa básica e de casos aos quais interessa a experimentação clínica e terapêutica, enquanto os ligados a departamentos de pesquisa básica em genética recebem prioritariamente casos com interesse acadêmico e científico.

A Sociedade Brasileira de Genética Médica disponibiliza em seu *site* (http://www.sbgm.org.br/) listas de serviços de aconselhamento genético e de especialistas em genética médica e clínica. Listamos a seguir alguns desses serviços localizados no estado de São Paulo e citados por Brunoni.[1] Na maioria desses serviços as consultas são marcadas por telefone e os consulentes ou profissionais que os estiverem encaminhando deverão já nessa ocasião fornecer informações sumárias sobre o caso, incluindo a suspeita diagnóstica e os exames solicitados (isso é importante porque já existe um certo grau de especialização dentro de cada serviço). São eles: Centro de Estudos do Genoma Humano, reunindo os serviços de aconselhamento genético do Laboratório de Genética Humana, Unidade de Aconselhamento Genético e Laboratório de Genética Molecular Humana (Departamento de Biologia/Genética do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, em São Paulo-SP); Unidade de Genética Clínica, Instituto da Criança, Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (São Paulo-SP); Centro de Genética Médica da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (São Paulo-SP); Departamento de Genética, Hospital de Lesões Lábio-Palatais, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo (Bauru-SP); Departamento de Genética, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Campinas-SP); Serviço de Aconselhamento Genético, Departamento de Genética, Instituto de Biociências/Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Botucatu-SP); Setor de Genética Clínica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto-SP).

Riscos de recorrência em situações simples

Entendemos aqui por simples as seguintes situações:

- Casos de ocorrência isolada (ou seja, sem repetição na família) de doenças diagnosticadas corretamente e sabidamente determinadas por qualquer um dos mecanismos seguintes: monogênico (recessivo ou dominante, autossômico ou ligado ao cromossomo X), multifatorial e cromossômico. Os consulentes que se enquadram nesta e na categoria listada a seguir são casais normais que tiveram crianças afetadas; indivíduos afetados; e parentes próximos de afetados
- Casos de ocorrência familial (ou seja, com repetição na família) de doenças diagnosticadas corretamente e sabidamente determinadas por qualquer um dos mecanismos mencionados no item anterior; ou doenças não diagnosticadas ou desconhecidas mas que não deixam dúvidas, por meio de seu padrão de segregação no heredograma da família, acerca de seu mecanismo de transmissão
- Casos de casais consanguíneos, geralmente primos simples em primeiro grau, sem filhos afetados e geralmente sem parentes próximos afetados, que procuram orientação quanto à existência de riscos genéticos para a prole,

decorrentes apenas da consanguinidade

- Casos de pessoas relativamente idosas, que desejam informar-se sobre a existência de riscos genéticos dependentes da idade para a sua prole.

Não trataremos aqui de outras situações igualmente simples, mas que são relativamente raras, como exposição acidental ou profissional a agentes mutagênicos ou teratogênicos químicos e físicos. Essas e outras situações são tratadas com algum detalhe em obras padronizadas e livros-texto sobre genética clínica e médica ou sobre aconselhamento genético.

Riscos para irmãos de casos isolados de doenças, síndromes ou defeitos condicionados por mecanismo monogênico, multifatorial ou cromossômico

Apesar de constituir a de compreensão menos intuitiva e mais complicada, é a situação que mais ocorre na prática do aconselhamento genético. Por isso começaremos por ela, mostrando, de maneira o mais intuitiva e informal possível, como são estimados os riscos de recorrência na prole de casais normais que tiveram uma criança afetada isolada.

As doenças monogênicas são determinadas por alelos que ocorrem na população em frequências geralmente muito baixas, uma vez que, em se tratando de doenças, promovem de maneira direta ou indireta uma diminuição do desempenho reprodutivo dos afetados e o consequente bloqueio ou diminuição da transmissão do alelo patológico (geralmente referido como mutado, para contrastá-lo com o alelo normal). A frequência da doença ao nascimento, a cada geração, acaba se fixando em uma taxa muito baixa que resulta do equilíbrio entre as forças opostas da introdução de alelos recém-mutados por geração e da sua eliminação por seleção negativa dos afetados.

Mecanismo autossômico dominante

Quando se trata de mutação autossômica dominante que impeça o seu portador de se reproduzir, a frequência da doença ao nascimento fixa-se em um valor igual a duas vezes a taxa de mutação do gene, ou seja, somente nasce afetada uma criança que recebeu o gene recém-mutado no espermatozoide ou no óvulo que a originou. Em casos em que a doença apenas diminui o desempenho reprodutivo de seu portador, o que resultará em ter ele, em média, número menor de filhos do que um indivíduo qualquer sem a mutação, a frequência da doença na população fixar-se-á em um valor determinado pelo equilíbrio entre a quantidade de mutações introduzidas por geração na população e o total de genes eliminados por meio da seleção contra os afetados, também por geração. Se chamarmos de s a taxa de seleção dos afetados, u a taxa de mutação do gene e x a frequência da doença ao nascer, vem que $xs = 2u$, de onde se tira que $x = 2u/s$ e $u = xs/2$. Quando s = 1 (seleção completa contra os afetados, que é o que sucede quando o gene é letal, $x = 2u$ e $u = x/2$. Com raríssimas exceções, os afetados por doenças autossômicas dominantes são heterozigotos, uma vez que homozigotos só poderiam surgir se ocorresse mutação em ambos os gametas que os originassem a partir de genitores não afetados, ou da união de um gameta com o gene patológico produzido por um afetado mais um gameta mutado produzido pelo parceiro normal, ou ainda de gametas com o gene deletério produzidos por um casal de afetados; e a probabilidade de ocorrência ao acaso de cada uma dessas situações é absolutamente desprezível. O importante disso tudo é que a ordem de grandeza da incidência das doenças autossômicas dominantes e dos genes que as determinam é uma quantidade insolitamente baixa, praticamente da ordem da taxa de mutação do gene.

Isso tudo explica o fato de que, na maioria dos casos, os afetados por doenças autossômicas dominantes são casos isolados em suas famílias, sendo o resultado de mutação ocorrida em um dos gametas que os originaram. Geralmente não existe risco aumentado de repetição da doença na família quando essa situação se configura e a doença tem penetrância completa (significando que todos os heterozigotos Aa são afetados); quando a penetrância é incompleta, o risco de repetição da doença em um futuro irmão de afetado isolado é $R = K(1–K)/2$, onde K é o valor da taxa de penetrância do gene. Não é muito complicado deduzir-se essa última fórmula, pois o alelo presente no afetado e responsável pela doença ou foi transmitido por um dos progenitores heterozigoto não penetrante ou procede de mutação ocorrida em um dos gametas que o originaram. Como um heterozigoto normal (caso isolado), só pode sê-lo por haver recebido um alelo não penetrante de qualquer um de seus progenitores também

heterozigotos normais ou de haver recebido uma mutação recém-ocorrida no gameta paterno ou no materno que o originou, também não penetrante. Levando-se em conta isso tudo, chega-se à expressão $P(het) = 2u(1–K)/K$, em que u é a taxa de mutação do gene. Se existe um afetado (caso isolado) na prole do casal, isso pode ter acontecido de duas maneiras: (1) o pai ou a mãe são heterozigotos não penetrantes, transmitiram o gene ao filho e o gene penetrou; (2) o pai e a mãe não são heterozigotos mas ocorreu mutação em um dos gametas que originaram o filho e finalmente o alelo mutado penetrou. As probabilidades conjuntas associadas aos eventos compostos (1) e (2) são, respectivamente, $2u(1–K)$ e $2uK$. A probabilidade favorecendo a hipótese de que um dos genitores é heterozigoto não penetrante, dado que tem um filho afetado, fica sendo então $1–K$. Portanto, o risco de que nova criança que o casal venha a ter nasça igualmente afetada reduz-se realmente a $R = K(1–K)/2$, onde (1–K) é a probabilidade de heterozigose para um dos genitores, $1/2$ é a chance de transmissão do alelo patológico e K é a probabilidade de este penetrar, uma vez transmitido.

Esse risco é de no máximo *12,5%*, valor que corresponde a uma taxa de penetrância $K = 0,5$; como essa taxa é na realidade geralmente alta para a maioria das doenças autossômicas dominantes, da ordem de 80 a 90% ou mais, o risco de repetição tende a ser baixo, 8 a 5%, ou menos. Quando o afetado tem irmãos normais, esses riscos são evidentemente menores, como se constata na Figura 122.1 e na Tabela 122.1, que mostra riscos aplicáveis na situação em que o afetado isolado faz parte de uma irmandade com n (variando de 0 a 6) irmãos normais.

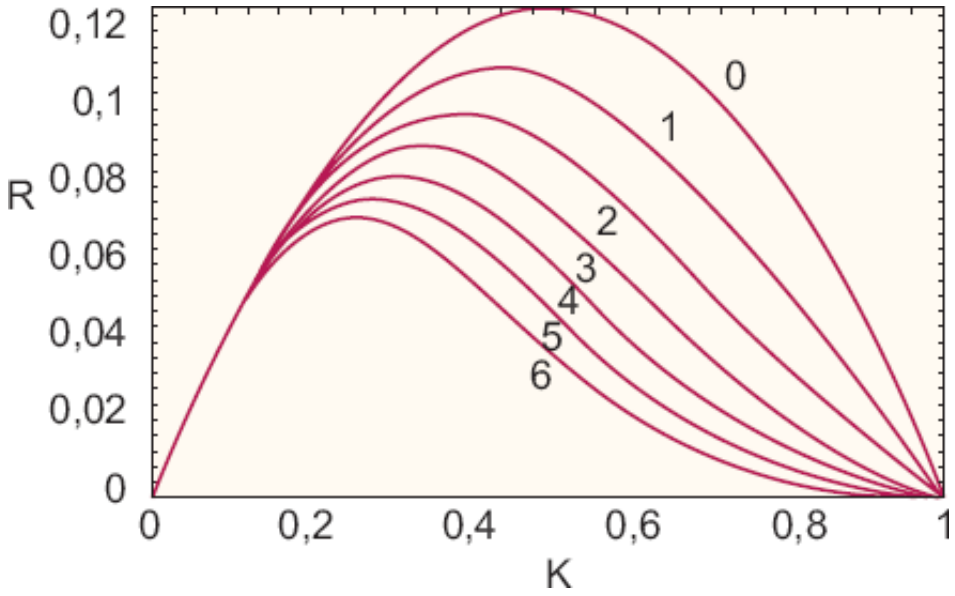

Figura 122.1 Riscos de recorrência (R) de doença autossômica dominante com penetrância incompleta em função da taxa de penetrância (K) e do número n (0 a 6) de irmãos normais do afetado.

Mecanismo dominante ligado ao X

A situação é bastante parecida no caso de doenças dominantes ligadas ao cromossomo X. Comumente o quadro clínico de indivíduos de sexo masculino afetados (hemizigotos quanto ao gene) é muito grave ou mesmo letal, ao contrário das mulheres heterozigotas quanto ao alelo mutado, que costumam apresentar quadro clínico brando, quando comparado às manifestações em homens hemizigotos. Quando o caso é isolado em uma família, mormente se se tratar de um afetado masculino, é quase certo que a ocorrência deveu-se a mutação recém-ocorrida em um gameta parental.

Mecanismo recessivo ligado ao X

No caso de doenças recessivas ligadas ao cromossomo X, a frequência do gene na população é também mantida em taxas muito baixas, próximas ao valor de sua taxa de mutação. De fato, para sua frequência aumentar sistematicamente na população seria necessário que esse gene fosse transmitido de geração a geração apenas através de mulheres heterozigotas normais, mas a chance de isso acontecer é pequena, porque toda vez que uma mulher heterozigota tem uma criança, existe uma probabilidade igual a 1/4 de que essa criança seja um menino hemizigoto quanto ao gene deletério, que sofrerá seleção intensa. Como a eliminação do gene dá-se exclusivamente através de indivíduos afetados de sexo masculino e 1/3 dos cromossomos X da população estão em indivíduos de sexo

masculino, é fácil constatar-se que a eliminação de indivíduos afetados corresponde à eliminação de 1/3 dos alelos deletérios contidos na população total; é intuitivo portanto que, no caso de doenças que impeçam a reprodução de seus portadores, $u = x/3$, em que x é a frequência de afetados entre todos os meninos que nascem na população geral. No caso geral, em que existe uma taxa de seleção s desfavorecendo os afetados, a fórmula anterior se reduz a $u = sx/3$. No caso letal, que ocorre quando $s = 1$, como a frequência da doença ao nascimento é $x = 3u$ e u é a probabilidade de ocorrência da mutação no cromossomo X que um menino recebe de sua mãe, conclui-se que 1/3 dos casos da doença são o resultado de mutação nova; nos 2/3 restantes o gene mutado é herdado de mães heterozigotas clinicamente normais. Tomando como exemplo de doença letal ligada ao X a distrofia muscular progressiva de Duchenne, quando nasce de um casal uma criança afetada, caso único na família, o risco de repetição em uma próxima criança do casal é $2/3 \times 1/4 = 1/6$ ou cerca de 17%. Se já existirem na irmandade do afetado n meninos normais, a probabilidade favorecendo a hipótese de mutação nova aumenta e o risco de repetição diminui, pois nesse caso a probabilidade de a mãe do único afetado ser heterozigota deixa de ser $2/3$ para se reduzir a $P(het) = 2.(1/2)^n/[2.(1/2)^n + 1]$. Essa expressão toma o valor $2/3$ quando $n = 0$ e já cai para $P(het) = 1/2$ quando $n = 1$. Outros valores são mostrados na Tabela 122.2, juntamente com os riscos de repetição na irmandade do afetado, obtidos de $R = P(het).1/4$.

Tabela 122.1 Riscos de recorrência (R) de doença autossômica dominante com penetrância incompleta em função da taxa de penetrância (K) e do número n (0 a 6) de irmãos normais do afetado.

Taxa de penetrância K	Número n						
	0	1	2	3	4	5	6
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,10	0,045	0,045	0,045	0,044	0,044	0,044	0,043
0,20	0,080	0,078	0,076	0,074	0,072	0,070	0,068
0,30	0,105	0,100	0,094	0,088	0,082	0,076	0,070
0,40	0,120	0,109	0,098	0,087	0,076	0,066	0,056
0,50	0,125	0,107	0,090	0,074	0,060	0,048	0,038
0,60	0,120	0,095	0,074	0,056	0,041	0,030	0,022
0,70	0,105	0,076	0,054	0,037	0,025	0,017	0,011
0,80	0,080	0,052	0,033	0,020	0,013	0,008	0,005
0,90	0,045	0,026	0,015	0,008	0,005	0,003	0,001
1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabela 122.2 Probabilidades de heterozigose [P(het)] para a mãe de um afetado isolado por doença recessiva ligada ao cromossomo X e risco de repetição da doença (R) em um próximo irmão do afetado, em função do número n de irmãos normais que ele já tem.

Número n	Probabilidades de heterozigose P(het)	Risco de repetição da doença R
0	0,667	0,167
1	0,500	0,125
2	0,333	0,083
3	0,200	0,050
4	0,111	0,028
5	0,059	0,015

6	0,030	0,008
7	0,015	0,004
8	0,008	0,002

Mecanismo autossômico recessivo

Também as doenças produzidas por mecanismo autossômico recessivo ocorrem na população com frequência muito baixa. Cada vez que um indivíduo homozigoto afetado é eliminado (em relação aos n indivíduos da população) dois alelos mutados são retirados do total de 2n genes da população e, portanto, a taxa de eliminação de indivíduos *aa* da população por geração é exatamente igual à de alelos *a*. Em equilíbrio, portanto, a taxa de mutação *u* é igual à taxa de eliminação (em relação à população total) de afetados ou de alelos: $u = sx$. Se a doença for letal, a taxa de eliminação é igual à incidência da doença na população ao nascimento ($u = x$).

Uma população em que casamentos ocorrem ao acaso equivale a uma população em que os indivíduos resultam da combinação ao acaso entre os gametas produzidos por indivíduos de sexos opostos. Assim, se a frequência do gene autossômico *A* for *p* e a de seu alelo *a* for *q*, estas serão exatamente as frequências com que ocorrerão espermatozoides e óvulos produzidos na população. Disso resulta que as probabilidades de se formarem indivíduos AA, Aa e aa são respectivamente p^2, $2pq$ e q^2. No caso autossômico recessivo os afetados ocorrem na taxa q^2, que também geralmente é uma quantidade insolitamente baixa; mas a frequência do gene q é relativamente alta (da ordem de 1% para uma taxa de afetados da ordem de 1/10.000 = 1% × 1%), de modo que para essa frequência de afetados (1/10.000) espera-se que existam cerca de $2pq = 2q(1–q)$ cerca de $2q = 2\%$ de heterozigotos normais porém portadores do gene patológico na população. Quando na prole de um casal qualquer surge um afetado por doença recessiva é muito mais provável, portanto, que os genes em homozigose do afetado tenham sido transmitidos por heterozigotos do que tenham (um ou ambos) se originado por mutação nova. Isso explica o risco de repetição de 25% que se aplica sempre que ocorre um caso de doença recessiva na prole de um casal normal.

Mecanismo multifatorial

Não se sabe até hoje quantos locos intervêm na determinação de traços fáceis de serem averiguados, como é o caso do peso e da altura das pessoas. As complicações ligadas a características patológicas multiplicam-se, uma vez que elas ocorrem com frequência baixa na população e os fatores não genéticos ligados à sua determinação não são óbvios como no caso de características normais (p. ex., o peso, em que a intervenção, na condição de fator ambiental, da quantidade e qualidade da comida, é clara). Devido a tudo isso, de data relativamente distante para cá lança-se mão de riscos calculados empiricamente. Por exemplo, para conhecer-se o risco de repetição de casos de lábio leporino em irmandades com um afetado isolado verificou-se simplesmente, do total de irmãos nascidos após o caso-índice, quantos eram portadores de defeito igual ou similar. Procedendo-se dessa maneira em relação a várias condições multifatoriais conseguiu-se determinar com precisão esse risco de recorrência, que já se sabia ser baixo ou pelo menos não muito alto para muitas condições. Esses riscos são comumente listados em livros-texto, dos quais selecionamos os constantes da Tabela 122.3. Excepcionalmente esses riscos são superiores a 5%, a maioria concentrando-se na faixa de2 a 4%; as condições listadas com riscos maiores que esses geralmente são heterogêneas, incluindo uma proporção de casos de determinação monogênica com riscos bem superiores às cifras mencionadas anteriormente.

Doenças produzidas por defeitos cromossômicos

No caso de doenças, síndromes e defeitos produzidos por aberrações cromossômicas, na maioria das situações os afetados são esporádicos (casos isolados devidos a defeitos cromossômicos não presentes nos genitores), não existindo acréscimo de risco significativo na irmandade do afetado. Quando o defeito numérico (p. ex., uma trissomia autossômica simples, como a do cromossomo 21 que ocorre na síndrome de Down ou do cromossomo 18 que ocorre na síndrome de Edwards) está presente apenas na criança afetada o risco de afecção em um próximo concepto do casal é da ordem de 1% se os progenitores (geralmente as mães) forem jovens, tomando valores ligeiramente maiores com o aumento da idade, como mostra a Tabela 122.4, aplicável a casos esporádicos de

síndrome de Down causados por trissomia simples e outros defeitos do cromossomo 21.

Tabela 122.3 Incidência ao nascimento e riscos de recorrência para parentes em primeiro grau de afetados (filhos, irmãos) de alguns defeitos condicionados por mecanismo multifatorial.[2]

Defeito ou doença	Incidência (%)	Risco de recorrência (%)
Luxação congênita do quadril	0,07	5
Estenose hipertrófica do piloro	0,3	4
Lábio leporino com ou sem palato fendido	0,1	4
Palato fendido	0,04	2
Epilepsia	0,5	10
Pé torto	0,1	5
Anencefalia	0,2	5
Espinha bífida	0,3	5
Retardo mental inespecífico	1,0	6
Estenose aórtica	0,05	2
Comunicação interauricular	0,1	3
Coarctação da aorta	0,06	2
Comunicação interventricular	0,1	1
Doença de Hirschsprung (megacolo congênito)	0,02	4

Tabela 122.4 Riscos de ocorrência e de recorrência da síndrome de Down na prole de um casal em função da idade materna (tabela simplificada de várias fontes).

Idade materna ao nascer a criança	Risco de ocorrência de afetado	Risco de recorrência
Menos de 35 anos	0,1%	1%
35 a 39 anos	0,5%	1,5%
40 a 44 anos	1,5%	2,5%
45 a 49 anos	3,5%	4,5%

A tabela mostra os riscos de ocorrência e de recorrência em função da idade materna, notando-se que o risco de recorrência é sempre cerca de 1% maior que o de ocorrência na prole de mulheres pertencentes ao mesmo grupo etário. Esse achado aparentemente paradoxal tem explicação fácil: ao considerarmos um grupo de genitores que já tiveram uma criança com síndrome de Down, é de se esperar que entre eles haja uma proporção maior de pessoas com algum tipo de mosaicismo minoritário comprometendo a linhagem germinativa ou com genes que predisponham à não disjunção do cromossomo 21 do que no grupo de pessoas de mesma idade que ainda não tiveram nenhum filho afetado. Daí o acréscimo de risco de 1% quando são comparadas as duas taxas.

O caso anterior constitui o exemplo mais importante de riscos genéticos dependentes da idade. Um aprofundamento do assunto pode ser encontrado no interessante artigo de Frota-Pessoa,[3] cuja leitura recomendamos.

No caso de outras trissomias autossômicas como as responsáveis pelas síndromes de Edwards e de Patau, os

riscos de repetição são de uma ordem de grandeza bem mais modesta que os observados no caso da síndrome de Down, isso porque as chances de eliminação do concepto são muito altas, fato que explica a grande discrepância entre a incidência da síndrome de Down (1/500 a 1/1.000 entre recém-natos de ambos os sexos) e as das outras duas condições, de uma ordem de grandeza pelo menos dez vezes menor.

Riscos baixos de repetição constituem geralmente a regra para casos de defeitos numéricos (aneuploidias) mas em casos em que a criança é portadora de um defeito cromossômico estrutural essa alteração pode estar presente em um dos progenitores em estado equilibrado (ou seja, sem determinar efeitos fenotípicos deletérios) em uma certa porcentagem de casos, geralmente pequena. Por exemplo, na síndrome de Down menos de 5% dos casos devem-se a translocações envolvendo um cromossomo 21 e um acrocêntrico qualquer (cromossomos 13, 14 e 15 do grupo D e cromossomos 21 e 22 do grupo G). Em cerca de 10 a 20% desses casos a translocação está presente em estado equilibrado em um dos genitores: se a translocação é entre o 21 e o 22 ou qualquer cromossomo do grupo D, os riscos empíricos de repetição de síndrome de Down na irmandade de um afetado variam de cerca de 5% (quando o progenitor masculino é portador da translocação) a 15% (quando a translocação equilibrada está na mãe da criança). Se se tratar da raríssima translocação 21/21, presente em estado equilibrado em um dos genitores, o risco de recorrência é de 100%, qualquer que seja o genitor portador da translocação equilibrada. Nos 80 a 90% dos casos restantes em que a translocação está presente apenas na criança afetada, aplicam-se os riscos correspondentes à situação de trissomia simples. O mesmo ocorre quando a criança é portadora de mosaicismo cromossômico.

Riscos para a prole de casos isolados de doenças, síndromes ou defeitos condicionados por mecanismo monogênico, multifatorial ou cromossômico

Esses riscos, ao contrário do que sucede com os anteriormente vistos, são de determinação trivial.

Doenças autossômicas dominantes

No caso de doenças autossômicas dominantes com penetrância completa, como é o caso da acondroplasia, supondo-se (como acontece geralmente) que o afetado isolado se case com pessoa normal não aparentada (detalhe que admitiremos também no tratamento dos outros tipos de doença), o risco fixa-se em 50%, pois basta o filho receber o alelo patológico de seu genitor afetado para também desenvolver a doença. Quando a penetrância é incompleta, como é o caso do retinoblastoma bilateral (valor de K da ordem de 80%), o risco de ocorrência de criança afetada na prole de afetado é $K/2$, pois para isso acontecer é preciso que o gene seja transmitido à prole (com probabilidade 1/2) e penetre (com probabilidade K). No caso do retinoblastoma bilateral esse risco é $K/2 = 0,80/2 = 0,40$ ou 40%.

Doenças dominantes ligadas ao X

No caso de doenças dominantes ligadas ao cromossomo X, a situação é semelhante à do item para doenças com penetrância completa, na situação de mulheres afetadas, que terão em média metade dos filhos ou filhas afetados. No caso de homens afetados, o risco global para a prole também se fixa em 50%, com a diferença de que todas as filhas serão afetadas, o que não sucederá com nenhum dos filhos, que receberão do pai não o X, mas sim o cromossomo Y. Na maioria das doenças produzidas por esse tipo de padrão, o quadro clínico dos afetados de sexo masculino é gritantemente mais grave que o apresentado pelas mulheres heterozigotas, nas quais as manifestações são tipicamente amenizadas por efeito da lyonização. São raras as doenças em que o indivíduo afetado de sexo masculino consegue reproduzir-se; muitas dessas condições chegam mesmo a ser letais (no sentido original do conceito, que era reservado para descrever apenas condições que conduziam à inviabilidade do embrião ou feto). O caso de penetrância incompleta é em geral mais complicado, pois comumente os valores da penetrância são diferentes entre homens e mulheres que recebem o gene. Por exemplo, no caso da síndrome do cromossomo X frágil, importante causa de retardo mental em crianças de ambos os sexos, uma heterozigota normal porém portadora da pré-mutação pode transmitir o gene para um filho ou uma filha. No conjunto de todos os meninos que receberam o gene de tais mulheres, 80% apresentarão retardo, o mesmo acontecendo com 35% das meninas que caírem na mesma categoria. Chamando-se de $K_m = 0,80$ e de $K_f = 0,35$ os valores da penetrância em indivíduos de

sexo masculino e feminino, respectivamente, o risco de ocorrência da síndrome na prole de tais mulheres é $R = 1/4 \times K_m + 1/4 \times K_f = 0,2875$ ou cerca de *29%*. Já o risco para a prole de homens normais porém portadores da pré-mutação é nulo. Quanto a portadores da mutação completa, os afetados de sexo masculino não se reproduzem devido ao fato de apresentarem retardo mental geralmente grave, mas cerca de 50% das heterozigotas com a mutação completa não apresentam retardo, por efeito de lyonização, e uma proporção considerável das afetadas apresenta retardo mental muito mais leve que o exibido em média pelos afetados de sexo masculino, de modo que uma fração das heterozigotas portadoras da mutação completa consegue se reproduzir. Quando o X contendo a mutação completa dessas mulheres é transmitido a um menino, este será certamente afetado; quando é uma filha que o recebe, no entanto, apenas cerca da metade será afetada. Isso faz com que o risco de prole afetada dessas mulheres seja $1 \times 1/4 + 1/2 \times 1/4 = 3/8 = 0,375$ ou cerca de *38%*; é como se agora $K_m = 1$ e $K_f = 0,50$ em vez dos valores $K_m = 0,80$ e de $K_f = 0,35$ admitidos pelas taxas de penetrância no caso de genitoras portadoras da pré-mutação.

Doenças produzidas por mecanismo autossômico recessivo

No caso de doenças produzidas por mecanismo autossômico recessivo, o risco de ocorrência da doença na prole de um afetado qualquer é desprezível, geralmente da ordem de 1% ou menos, desde que o afetado não se case com primo em primeiro grau ou qualquer outro tipo de parente próximo (situação que discutiremos no item sobre riscos para a prole de casais consanguíneos). De fato, como o afetado é homozigoto aa, uma criança deste recebe com certeza o gene a. Mas como para ser afetada essa criança precisa receber também um gene a de seu outro genitor, é preciso que este seja heterozigoto (probabilidade $2pq$ *cerca de* $2q = 2\%$ para um gene de frequência populacional $q = 0,01$ ou *1%*) e que transmita o gene a à criança, configurando-se portanto um risco de ordem de grandeza de 1% ou menor (para frequências gênicas menores que 1%).

Doenças produzidas por mecanismorecessivo ligado ao X

No caso de doenças recessivas ligadas ao X, como a hemofilia por deficiência do fator VIII da coagulação ou a distrofia muscular progressiva tipo Becker, o risco de afecção na prole de um afetado é zero, pois o afetado passará fatalmente o X para todas as filhas (que, sendo portanto heterozigotas, serão normais, apesar de carregarem para a sua futura prole um risco de 1/4 ou 25%) e o Y para todos os filhos, que receberão o X de suas mães, mulheres normais com probabilidade desprezível de serem heterozigotas.

Doenças produzidas por mecanismo multifatorial

Como os riscos de doença multifatorial dependem obviamente da quantidade de genes deletérios não funcionais no sistema poligênico ligado a uma determinada característica, os riscos de um parente qualquer de afetado dependem primariamente da quantidade de genes compartilhada entre ele e o indivíduo afetado. Por isso os riscos de repetição de defeitos multifatoriais são de mesma ordem de grandeza para filhos e para irmãos de casos isolados, uma vez que esses pares de indivíduos possuem cerca de 50% de seus genes em comum.

Doenças causadas por aberrações cromossômicas

Tipicamente as doenças produzidas por defeitos cromossômicos produzem retardo mental grave (como é o caso de defeitos numéricos e estruturais não equilibrados dos autossomos) ou esterilidade (como é a regra nas doenças produzidas por aberrações dos cromossomos sexuais). Por isso raramente há que se considerar a situação de risco para a prole de afetados. Nos poucos casos em que isso aconteceu, verificou-se que o defeito autossômico transmite-se em um padrão autossômico dominante. Por exemplo, verificando-se a prole de mulheres com síndrome de Down que engravidaram, constatou-se que cerca de metade é normal e a outra metade afetada pela síndrome de Down, com trissomia. No caso de aberrações ligadas aos cromossomos sexuais X e Y, nos raros casos em que os afetados procriaram verificou-se uma frequência aumentada de prole com defeitos cromossômicos variados, incluindo-se frequentemente casos de mosaicismo, muito provavelmente por efeito de genes causadores de não disjunção cromossômica segregando nessas famílias.

Riscos para a prole de irmãos normais de casos isolados de doenças, síndromes ou defeitos condicionados por mecanismo monogênico, multifatorial ou cromossômico

No caso de aconselhamento de pessoas normais parentes próximas de afetados isolados consideraremos apenas a situação em que o consulente é irmão ou irmã do paciente.

Mecanismo autossômico dominante

Se a doença é produzida por mecanismo autossômico dominante de penetrância completa, o risco para a prole de irmã(o) normal de afetado é totalmente desprezível, da ordem de grandeza da taxa de mutação e portanto realmente próximo de zero. Se a doença no caso isolado é produzida por gene autossômico dominante de penetrância incompleta (taxa K), como a probabilidade de heterozigose para os genitores do afetado é $1–K$, a normalidade do irmão pode ser explicada de duas maneiras: (1) um dos genitores é heterozigoto não penetrante, o irmão do afetado recebeu dele o gene A e este não penetrou ou recebeu o alelo normal; a probabilidade conjunta correspondente a essa cadeia de eventos é $(1–K) \times 1/2 \times 1 = (1–K)/2$; (2) nenhum dos genitores é heterozigoto, tendo portanto o afetado sido originado por mutação nova: por isso o irmão é normal; a probabilidade conjunta relativa a esse evento é $K \times 1 \times 1 = K$. Contrastando essas quantidades chegamos à probabilidade $P(het) = (1–K)^2/(2–K+K^2)$ de o irmão normal do afetado ser heterozigoto; o risco de afetado na prole deste último é portanto $R = K(1–K)^2/[2(2–K+K^2)]$. Como pode ser visto na Figura 122.2 e na Tabela 122.5, esses riscos são baixos, da ordem de no máximo 0,04 ou 4% para valores de K entre 0,25 e 0,45. Como os valores que K toma na prática são geralmente altos, da ordem de 80% ou mais, pode-se afirmar que para a maioria das doenças esse risco é inferior a 1%.

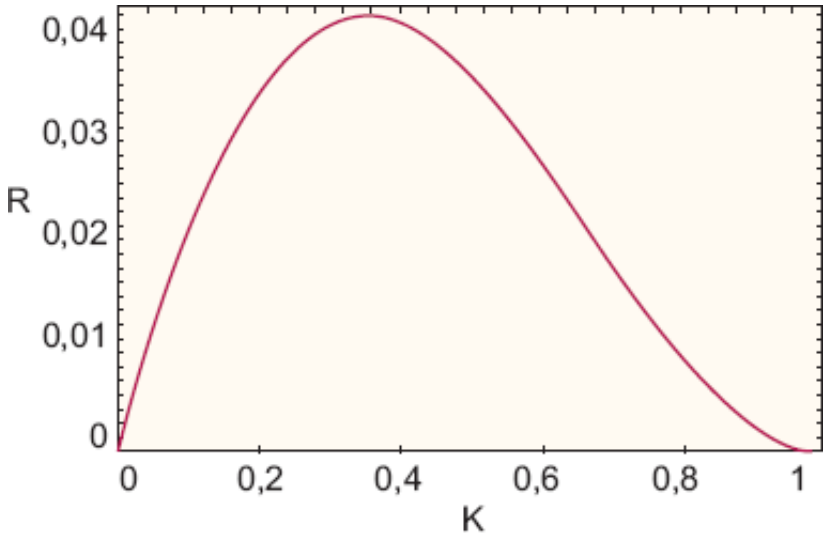

Figura 122.2 Variação dos riscos de recorrência (*R*) de doença autossômica dominante na prole de um irmão normal de afetado isolado, em função da taxa de penetrância (*K*).

Tabela 122.5 Riscos de recorrência (R) de doença autossômica dominante com penetrância incompleta (taxa K) na prole de um irmão normal deafetado isolado.

Taxa de penetrância K	Risco de recorrência (R)
0,00	0,000
0,10	0,021
0,20	0,035
0,30	0,041
0,40	0,039
0,50	0,036

0,60	0,027
0,70	0,018
0,80	0,009
0,90	0,002
1,00	0,000

Mecanismo dominante ligado ao X

Para doenças com penetrância completa em homens e mulheres afetadas, esse risco é da ordem de grandeza de zero, como no caso autossômico. Quando a penetrância é incompleta, como no caso da deficiência intelectual ligada ao local frágil do cromossomo X, requerem-se cálculos mais complicados do que no caso autossômico correspondente. Esses cálculos, no entanto, redundam em riscos relativamente baixos para a prole de irmãs normais. Como já existem técnicas moleculares, tanto citogenéticas quanto moleculares, que permitem detectar com segurança heterozigotas parentes próximas de afetados portadoras da mutação, a situação nesses casos é resolvida mediante a aplicação de testes laboratoriais.

Mecanismo recessivo ligado ao X

No caso de doenças recessivas ligadas ao cromossomo X, o risco para a prole de irmãos normais (de sexo masculino) do afetado é evidentemente desprezível, quer o afetado tenha recebido o gene de uma genitora heterozigota ou tenha sido o resultado de uma mutação nova. A situação é diferente, no entanto, quando a consulente é uma irmã normal de afetado. Tratando-se de um caso isolado, a chance de a mãe do afetado ser heterozigota é 2/3. A probabilidade de heterozigose da irmã do afetado reduz-se à metade dessa cifra, de modo que o risco para a prole desta última é $1/3 \times 1/4 = 1/12$, ou seja, cerca de 8%.

Mecanismo autossômico recessivo

No caso de doenças autossômicas recessivas, finalmente, a ocorrência de afetado na prole de homem e mulher normais indica que os dois são heterozigotos. Assim sendo, qualquer irmão normal de afetado tem uma chance de $2/3 = (1/2)/(1/2 + 1/4)$ de ser heterozigoto, uma vez que sendo normal ele não pode ser *aa* como o irmão afetado e as probabilidades favorecendo as hipóteses de heterozigose e homozigose normal estão entre si assim como 2 está para 1 na prole de casais de heterozigotos. Para uma criança desse irmão vir a nascer afetada é preciso que não só ele como o seu cônjuge sejam heterozigotos e transmitam cada um o gene a para o filho: o risco final de criança afetada desse casal fica sendo $R = 2/3 \times 2\% \times 1/4 = 0{,}33\%$ se fixarmos a frequência de heterozigotos na população em cerca de 2%, que tem lugar quando a frequência do gene mutado é da ordem de 1%. Para outros valores de q o risco é calculado segundo $R = q/3$.

Mecanismo multifatorial

Da mesma maneira que filhos e irmãos de afetados compartilham com estes 50% de todos os seus genes; isso justifica o fato de os riscos de recorrência para filhos e irmãos de afetados serem da mesma ordem de grandeza. Um sobrinho de afetado, filho de genitores normais, que possui 25% dos genes do afetado em comum, terá risco menor que metade do risco atribuível a parentes em primeiro grau de afetados, uma vez que os genitores são normais.

Doenças produzidas por defeitos cromossômicos

O risco de defeito cromossômico na prole de irmãos normais de afetados é geralmente de ordem de grandeza desprezível. Tomando-se como exemplo novamente a síndrome de Down, dado um caso qualquer, a probabilidade de ele ser devido a uma translocação é da ordem de 5% ou 1/20. Em no máximo 20% ou 1/5 desses casos a translocação estará presente em estado equilibrado em um dos progenitores; a chance de um filho normal de um

portador da translocação equilibrada herdá-la é da ordem de 50% ou 1/2. E o filho de um portador de translocação equilibrada será afetado com probabilidade não superior a 15% ou cerca de 1/6. O risco de prole afetada do irmão ou irmã normal de afetado é obtido, portanto, multiplicando-se todas essas cifras. Obtém-se então $R = 1/20 \times 1/5 \times 1/2 \times 1/6 = 1/600$, valor esse de ordem de grandeza desprezível. Como, no entanto, por intermédio de um estudo rotineiro dos cromossomos pode-se determinar se a translocação está presente ou não nesse parente do afetado, muitos indicam o exame para evitar a determinação probabilística do risco pela ponderação anterior.

Riscos de recorrência para a prole de parentes de casos familiais afetados por mecanismo monogênico ou multifatorial

Como nos dois últimos itens, que tratavam do aconselhamento de afetados e de parentes normais de afetados, a determinação dos riscos de recorrência é também trivial. No caso de afetado por doença autossômica dominante casado com pessoa normal e já com um filho também afetado o risco para nova criança é fixado em $R = K/2$, onde K é o valor da penetrância do gene, incluindo-se aqui até casos de penetrância completa (K = 100%), quando o risco fica sendo 0,5 ou 50%. O caso correspondente ao cromossomo X é semelhante e já foi discutido em relação à prole de mulheres portadoras da pré-mutação ou da mutação completa da síndrome do cromossomo X frágil: com ou sem crianças afetadas, o risco para a prole de mulheres heterozigotas portadoras da pré-mutação é 29%; quando as mulheres são heterozigotas portadoras da mutação completa, afetadas ou não, esse risco eleva-se para 38%. Em casos de penetrância completa, o risco para a prole de homens ou mulheres afetados, com crianças afetadas ou não, é da ordem de 50%, como já explicado anteriormente.

No caso recessivo, tanto autossômico como ligado ao X, a ocorrência de crianças afetadas na prole de afetados é impossível ou excepcional, e consideraremos aqui como familiais: (1) no caso autossômico, mais de um afetado na irmandade; (2) no caso ligado ao X, mais de um filho afetado ou um filho e pelo menos um colateral masculino, pelo lado materno, ambos afetados. Em ambos os casos o risco de recorrência na irmandade é da ordem de 1/4 ou 25%. O risco para a prole de irmãs normais desses afetados é 1/8 ou 12,5% no caso recessivo ligado ao X e desprezível (da ordem de 0,33%) no caso autossômico.

No caso dominante com penetrância incompleta, o risco para a prole de irmãos normais de afetados familiais é $R = K(1–K)/[2(2–K)]$. De fato, um irmão qualquer de afetado familial, situação em que um dos genitores é certamente portador do gene mutante, é normal ou porque recebeu o alelo normal (probabilidade $1/2$) ou porque recebeu o alelo mutante e este não penetrou [probabilidade conjunta $(1–K)/2$], donde se conclui que a probabilidade de ele ser heterozigoto não penetrante é $(1–K)/[1+(1–K)] = (1–K)/(2–K)$. Multiplicando-se esta expressão por K/2 obtém-se o risco literal fornecido anteriormente. Os valores de R são geralmente baixos, como mostrado pela Figura 122.3 e pela Tabela 122.6.

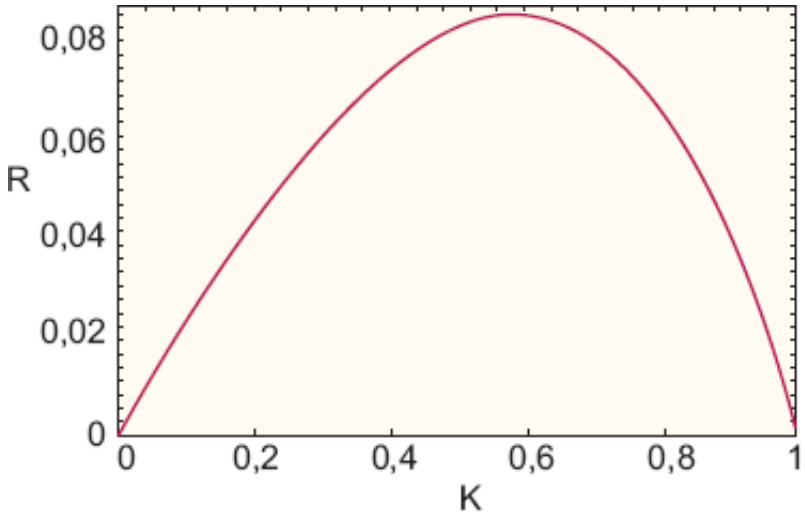

Figura 122.3 Riscos de recorrência (*R*) de doença autossômica dominante com penetrância incompleta na prole de irmãos normais em casos familiais do defeito em função da taxa de penetrância (*K*).

Tabela 122.6 Riscos de recorrência (R) de doença autossômica dominante de penetrância incompleta na prole de irmãos normais de casos familiais do defeito em função da taxa de penetrância K.

Taxa de penetrância K	Risco de recorrência (R)
0,00	0,000
0,10	0,024
0,20	0,044
0,30	0,062
0,40	0,075
0,50	0,083
0,60	0,086
0,70	0,081
0,80	0,067
0,90	0,041
1,00	0,000

Riscos de recorrência em situações complexas

Como exemplo principal de situações complexas em genética abordaremos o aconselhamento genético de doenças heterogêneas, exemplificando-as com o retardo mental inespecífico e a surdez não sindrômica. Ambas as condições podem ser condicionadas por todos os mecanismos monogênicos conhecidos; além disso, uma parte considerável dos casos desses dois defeitos, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, é devida a fatores ambientais (p. ex., assistência deficiente à gravidez, ao parto e ao recém-nato, desnutrição, infecções maternas durante a gravidez etc.).

Eventualmente o defeito segrega em algumas famílias com um padrão típico de herança, o qual permite a inclusão do caso em um dos mecanismos monogênicos possíveis. Nesse caso, não há problemas quanto ao aconselhamento genético. A situação se complica quando o afetado for caso isolado ou o padrão de herança não estiver claro.

A primeira saída é lançar mão de riscos empíricos, cujo uso ilustraremos com casos de retardo mental grave. No caso desse defeito e na impossibilidade da aplicação de testes de laboratório (p. ex., para verificar a possibilidade de tratar-se de um caso da síndrome do cromossomo X frágil), ainda hoje são usados classicamente os riscos empíricos obtidos em um amplo estudo realizado por Reed e Reed.[4] Os riscos de retardo para a prole de casais com 0, 1 e 2 genitores afetados são respectivamente 1%, 11% e 40%. Obviamente o primeiro valor corresponde à incidência de retardo ao nascimento, na população geral. Os riscos para os mesmos tipos de casais, porém já com uma criança afetada, elevam-se para 6, 20 e 42%. Esses riscos são aplicáveis a países desenvolvidos, em especial nos EUA, onde a pesquisa foi realizada na década de 1960. Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, esses riscos devem sofrer alterações devido à prevalência mais elevada, neles, de casos atribuíveis a fatores ambientais.

Alternativamente, existem métodos que permitem a estimativa teórica dos riscos, com base nas frequências relativas das diversas causas do defeito (P_i) e nos riscos associados a cada uma delas (R_i), sendo o risco final ponderado dado por R = oP_iR_i. Exemplificaremos a aplicação do método ao caso da surdez não sindrômica.[5] A frequência de casos ambientais do defeito foi estimada, para o Brasil e outros países em desenvolvimento, em 84%. Os 16% restantes são casos hereditários, dos quais 78% são autossômicos recessivos, 19% autossômicos dominantes e 3% recessivos ligados ao cromossomo X. Como os riscos de recorrência do defeito em irmãos de casos isolados são respectivamente, para esses três mecanismos monogênicos, 1/4 = 25%, K(1–K)/2 = 8% para um valor médio de penetrância K = 80% e 1/6 = 16,7%, o risco final toma o valor $R = 16\% \times 78\% \times 25\% + 16\% \times 19\% \times 8\% + 16\% \times 3\% \times 16{,}7\% + 84\% \times 0\% = 0{,}034$ ou cerca de 3%. Outras situações são resolvidas aplicando-se raciocínio semelhante, mas redundam em fórmulas mais complexas cujos detalhes omitiremos aqui e que podem ser consultados no trabalho citado de Braga *et al.*[5] A Tabela 122.7, aproveitada desse mesmo trabalho, fornece os

riscos de surdez para diversas situações de aconselhamento genético, para países em desenvolvimento e para países industrializados (nestes a frequência de casos ambientais do defeito é de no máximo 50%; nos cálculos usados para gerar os riscos da tabela foi usada uma taxa de 38%, estimada a partir de levantamentos recentes). A Tabela 122.7 ainda fornece os riscos correspondentes à situação em que fatores ambientais podem ser excluídos com alta probabilidade.

Aconselhamento genético de casais consanguíneos

O assunto tem sido objeto de exaustivas pesquisas desenvolvidas durante os últimos 60 anos mas mesmo assim permanece controverso, no sentido de que não existe consenso quanto à ordem de grandeza dos riscos para a prole desses e de outros casais consanguíneos. Analisando os questionários devolvidos por 309 aconselhadores genéticos e geneticistas médicos nos EUA, Bennett *et al.*[6] verificaram que os riscos de defeitos físicos e retardo mental comunicados a consulentes primos em primeiro grau variaram de 0,5 a 20% e que não existia consenso quanto aos tipos de defeitos e doenças que neles eram incluídos.

Uma das maneiras usadas para a determinação desses riscos baseia-se na comparação das frequências de crianças nascidas com defeitos na prole de casais de primos e de casais não consanguíneos. A Tabela 122.8 reúne, nas colunas A e B, os resultados de quatro desses estudos, realizados nos países indicados na coluna da esquerda (para detalhes, ver Otto *et al.*[2]). As diferenças entre as frequências nos dois grupos, mostradas na coluna (A – B), variam de um estudo para outro, como era de se esperar. Apesar de todos esses estudos haverem sido realizados por excelentes grupos de pesquisadores, os critérios de inclusão dos defeitos variaram de um estudo para outro; além do mais, os observadores eram diferentes nos quatro estudos. As médias aritméticas dos valores de A, B e A – B são mostradas na última linha de cada coluna.

Tabela 122.7 Riscos de recorrência de surdez não sindrômica na prole de casais cuja situação é especificada na coluna da esquerda.

Situação	Fatores ambientais não excluídos		Fatores ambientais excluídos
	Brasil	Países desenvolvidos	
Casal normal, não consanguíneo, 1 criança afetada	3%	13 a 14%	21 a 23%
Casal normal de primos, 1 criança afetada	17%	23 a 24%	25%
Casal não consanguíneo, 1 cônjuge afetado	1%	5%	9%
Casal de primos, 1 cônjuge afetado	9%	12%	13%
Casal não consanguíneo, 1 cônjuge afetado, 1 criança afetada	–	–	40%
Casal de primos, 1 cônjuge afetado, 1 criança afetada	–	–	48%
Casal não consanguíneo, 2 cônjuges afetados	3 a 10%	10 a 14%	18%
Casal de primos, 2 cônjuges afetados	6 a 20%	22 a 29%	36%

Na prole de consanguíneos a probabilidade de formar-se um indíviduo homozigoto AA ou aa é maior que as quantidades esperadas $P'(AA) = p^2$ e $P'(aa) = q^2$ na prole de não consanguíneos, e a probabilidade de formar-se um heterozigoto é menor que $P'(Aa) = 2pq$; na realidade, elas se reduzem nesse caso a $P''(AA) = p^2 + Fpq = pF + p^2 (1–F)$, $P''(Aa) = 2pq – 2pqF = 0 + 2pq (1–F)$ e $P''(aa) = q^2 + Fpq = qF + q^2 (1–F)$, em que F é a probabilidade de homozigose por origem comum (no caso de filhos de primos F toma o valor 1/16), ou seja, a probabilidade de que o filho de primos receba em dose dupla, portanto por intermédio de seus dois genitores, um mesmo alelo presente em dose única em um dos ascendentes comuns do casal de primos (o avô e a avó que eles partilham devido ao fato de serem filhos de dois irmãos). Portanto, a diferença (A – B) mostrada na Tabela 122.8 representa o valor da soma dos Fpq de todos os genes recessivos deletérios, admitindo-se que casos de defeitos não genéticos ocorram

com frequência semelhante nos dois grupos de crianças. Acrescentando-se 0,5% a 1% (frequência global de doenças recessivas ao nascimento na população geral) ao valor total da última coluna, chega-se a uma estimativa de risco para a prole de primos em primeiro grau da ordem de 8% a 9%.

Existem na literatura vários métodos teóricos para se determinar o risco de doença na prole de primos. Um desses métodos[7] baseia-se nas frequências com que ocorrem os genes determinantes de doenças recessivas e já havia sido delineado em linhas gerais em Frota-Pessoa *et al.*,[8] Otto e Frota-Pessoa[9] e Otto.[10] Mediante consulta a obras gerais compiladas, artigos especializados e bancos de dados de doenças genéticas (referências em Vieira Filho),[11] foram levantados os dados de 125 afecções razoavelmente bem estudadas em populações caucasoides e com pouca variação geográfica de frequência, incluindo retardo mental (mais de 100 locos) e surdez congênita (35 locos), perfazendo um total de 258 locos. Esses dados permitiram levantar a distribuição das frequências de genes recessivos causadores de doenças, a qual foi ajustada a famílias de funções genéricas, o que possibilitou obter a função densidade do ponto médio de cada classe de frequência gênica f_i tal que $Sf_i = 1$ e comparar as frequências globais de afetados com coeficiente de endocruzamento $F = 1/16$, $R(F) = N\Sigma\{f_i[q_iF + q_i^2(1–F)]\}$, e de afetados filhos de não consanguíneos com $F = 0$, $R(0) = No[f_iq_i^2]$.

Os valores numéricos obtidos foram $R(F) = 0,065 = 6,5\%$ e $R(0) = 0,005 = 0,5\%$; como essas cifras se referem apenas a doenças produzidas por mecanismo recessivo e pelo menos cerca de 4% dos recém-natos apresentam defeitos físicos ou retardo mental, devemos acrescentar a R(F) o risco referente a outras doenças ou defeitos não influenciáveis pela consanguinidade (doenças e defeitos genéticos com outros mecanismos que não o autossômico recessivo ou devidos a fatores ambientais, não genéticos), que é da ordem de 0,04 – 0,005 = 0,035. Chegamos assim aos riscos globais de doença na prole de primos e de não consanguíneos da ordem de respectivamente $R(F) = 0,065 + 0,035 = 0,10 = 10\%$ e $R(0) = 0,04 = 4\%$. O banco de dados *on-line* OMIM cita mais de 3.000 condições autossômicas recessivas, mais da metade delas não confirmadas. Mesmo se reduzirmos drasticamente a 500 o número de doenças realmente recessivas desse total, nenhuma delas tendo sido incluída em nossa lista, e ainda admitirmos que todas elas ocorram com frequências insolitamente baixas, da ordem de 1/1.000.000 na população geral, espera-se um total de mais 500 × 1/1.000.000 = 1/2.000 = 0,0005 de afetados por doenças recessivas na prole de não consanguíneos e um total de 500 × 63,4/1.000.000 = 0,03 na prole de primos em primeiro grau. Nesse caso, o risco de afecção na prole de casais primos em primeiro grau tornar-se-ia $R(F) = 13\%$, enquanto R(0) permaneceria com o valor anteriormente determinado (4%). De qualquer maneira, é certo que esse risco não deve ser menor que 10% e que a reprodução desses casais não deve ser encorajada.

Tabela 122.8 Frequências, em porcentagens, de crianças nascidas com defeitos na prole de primos em primeiro grau (A) e na prole de casais não consanguíneos (B).

Lugar	A	B	A – B
EUA	16,2	9,8	6,4
França	12,8	3,5	9,3
Japão	11,7	8,5	3,2
Suécia	16,0	4,0	12,0
Total	14,2	6,4	7,8

Esses riscos não diferem dos obtidos aplicando-se um método aproximado proposto por Frota-Pessoa *et al.*,[8] o qual permite também determiná-los para a prole de um casal com grau genérico de consanguinidade.

O risco de homozigose para uma criança de casal consanguíneo é $P(aa) = q^2 + pqF$. Dividindo-se essa quantidade por q^2, obtém-se quantas vezes o risco de homozigose é maior para criança de consanguíneos do que para criança oriunda de não consanguíneos: $(q^2 + pqF)/q^2 = 1 + pF/q$.

Para um alelo recessivo de frequência q = 1/100 = 0,01, temos que p/q = 99, de modo que $(q^2 + pqF)/q^2 = 1 + 99F$. Se a frequência do alelo recessivo for 1/200 = 0,005, vem que $(q^2 + pqF)/q^2$ é igual a $1 + 199F$.

Admitindo-se que os alelos recessivos patogênicos ocorram com frequência média de 0,005, a relação anterior passa a aplicar-se ao conjunto deles e podemos dizer que o risco de qualquer afecção recessiva para crianças de

casal consanguíneo é (1 + 199F) vezes maior do que para crianças de casal não consanguíneo; e como estas últimas apresentam risco empírico de afecção por qualquer doença recessiva de 0,5%, chega-se a um risco (expresso em porcentagem) de afecção recessiva para a prole de consanguíneos de $R_1 = [(1 + 199F)/2]\% = (0,5 + 99,5F)\%$. Somando-se a isto o risco empírico de 2 a 2,5%, referente ao conjunto de afecções não recessivas, chegamos a um risco de $R_2 = [(6 + 199F)/2]\% = (3 + 99,5F)\%$. O terceiro risco mostrado na tabela (R_3) corresponde à chance de afecção incluindo-se também casos de retardo mental. O risco de ocorrência de retardo mental na prole de não consanguíneos é da ordem de 1%, elevando-se para 4% na prole de primos em primeiro grau: a diferença de 3% corresponde a um coeficiente de endocruzamento F = 1/16; para F = 1/8 e 1/4 a diferença deve elevar-se para 6% e 12%; para F = 1/32, 1/64 e 1/128 essa diferença diminui para 1,5%, 0,75% e 0,375%. Portanto, para um F genérico qualquer o acréscimo de risco em relação ao de casais não aparentados corresponde, em porcentagem, a $48F$. O risco de retardo mental puro na prole de um casal consanguíneo qualquer é portanto, em porcentagem, $1 + 48F$. Somando-se esta quantidade à da fórmula $R_2 = [(6 + 199F)/2]\%$ obtemos o risco $R_3 = [(8 + 295F)/2]\% = (4 + 147,5F)\%$. A Tabela 122.9 mostra alguns dos valores que R_1, R_2 e R_3 tomam, em função de F. Nota-se que para valores de F menores que 1/16 os acréscimos de risco são pequenos, sendo de ordem de grandeza desprezível para valores de F = 1/64 (que correspondem à prole de primos em terceiro grau) ou menos.

Em uma sessão de aconselhamento, isso é explicado ao casal de consulentes consanguíneos em uma linguagem adaptada ao seu meio sociocultural, sem necessidade de se entrar em detalhes técnicos. Explica-se também que o acréscimo de risco é dado pela existência de mais de 1.000 doenças autossômicas recessivas conhecidas e que isso inviabiliza, pelo menos por enquanto, a aplicação de testes moleculares para verificar, por exemplo, se os cônjuges são portadores heterozigotos de um mesmo gene patológico. No caso de optarem por uma gravidez, estarão indicados apenas os testes e exames aplicáveis em qualquer gravidez. Por exemplo, explica-se que já faz parte da rotina obstétrica o acompanhamento da gravidez por meio da ultrassonografia pré-natal e que por ocasião do exame o concepto é checado quanto à presença de malformações e defeitos físicos isolados. Apesar de muitos defeitos genéticos deixarem de ser detectados nesse exame de rotina, um resultado de exame normal trará a tranquilidade psicológica do casal.

As referências bibliográficas deste capítulo encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Tabela 122.9 Riscos de doença na prole de casais consanguíneos, em porcentagens, em função do coeficiente de endocruzamento F, admitindo-se que a frequência média de todos os alelos recessivos patogênicos é aproximadamente igual a 0,005 ou 0,5%.

Casamentos	Coeficiente de endocruzamento F	Risco de afecção recessiva (%) R_1 = 0,5 + 99,5F	Risco total sem retardo mental puro (%) R_2 = 3 + 99,5F	Risco total incluindo-se retardo mental (%) R_3 = 4 + 147,5F
Pai-filha, mãe-filho, irmãos	1/4	25	28	41
Meios-irmãos, primos duplos em 1o grau, tio-sobrinha, tia-sobrinho	1/8	13	15	22
Primos em 1º grau, tio-meio-sobrinha, tia-meio-sobrinho	1/16	7	9	13
Primos em 2º grau, meios-primos em 1º grau	1/32	4	6	9
Primos em 3º grau	1/64	2	4,5	6
Primos em 4º grau	1/128	1	4	5
Primos em 5º grau	1/256	1	3	4,5
–	–	–	–	–

Não consanguíneos	0	0,5	3	4

Seção 9 | Farmacologia

Coordenadores
Antonio Carlos Zanini
Tania Marcourakis

Capítulo 123 | Noções Básicas de Farmacologia
Capítulo 124 | Biodisponibilidade e Farmacocinética
Capítulo 125 | Farmacodinâmica
Capítulo 126 | Farmacoimunologia | Agentes Inibidores do Fator de Necrose Tumoral Alfa
Capítulo 127 | Ensaios Farmacológicos Pré-clínicos
Capítulo 128 | Farmacologia Clínica
Capítulo 129 | Interações Medicamentosas
Capítulo 130 | Farmacoeconomia

Capítulo 123

Noções Básicas de Farmacologia

Tania Marcourakis, Jayme Antonio Aboim Sertié (in memoriam), Maria Fernanda Carvalho, Antonio Carlos Zanini e Seizi Oga

Introdução

As drogas, seus mistérios e rituais despontaram sempre como sendo de singular importância para o homem, a tal ponto que William Osler, no início do século 20, chegou a dizer que "o que diferencia o homem dos animais é o desejo dos primeiros de serem medicados". Cerca de 20.000 anos a.C., por meio de figura desenhada nas Cavernas de Cro-Magnon, na França, já se tinha notícia comprovada da existência de feiticeiros.

A ciência evoluiu muito, mas no século 21 ainda permanece intenso o vínculo secular que confunde doenças com efeitos de poções, magias, remédios, venenos, crenças e poder. Efeitos biológicos e psicológicos continuam se misturando a cada receita e ainda é frequente que o médico, mesmo sem se aperceber disso, assuma a condição do "feiticeiro". Parte do poder das drogas, outrora ligado à magia, foi convertido em poder econômico e domínio da obtenção, produção e do acesso aos medicamentos.

Com base em técnicas modernas de pesquisa e observação podem-se distinguir: (1) entre efeitos benéficos e danosos; (2) efeitos comprovados cientificamente de uso popular ou de especulação de resultados; (3) entre efeitos orgânicos e psicológicos. A partir desses dados foram se formando os conceitos atuais de *droga*, *medicamento*, *fármaco*, *remédio* e *placebo*, como descritos a seguir:

- Droga: é toda substância capaz de modificar funções fisiológicas ou estados patológicos, utilizada com ou sem intenção de benefício ao receptor ou como instrumento auxiliar em investigação científica
- Fármaco: é toda substância de estrutura química definida empregada para modificar ou explorar funções ou alterar os estados patológicos, para o benefício do organismo que a recebe
- Medicamento: segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é toda substância ou associação de substâncias usada para modificar ou explorar funções fisiológicas ou alterar estados patológicos, para o benefício do organismo que a(s) recebe
- Remédio: consagrou-se como termo popular pouco usado no meio científico, impreciso e, além de substâncias, plantas e outros produtos, inclui tratamentos dietéticos, psicológicos, exercícios etc. A grande diferença é que o *remédio* é definido apenas pela *intenção* de combater a dor ou a doença, sem necessidade de comprovação científica de eficiência e segurança. Tanto o medicamento como o remédio, receitados pelo médico ou recomendados por um parente ou amigo, carregam forte influência psicológica que, por si só, pode afetar o paciente. Quase inseparável do medicamento, o estudo dessas influências psicológicas sobre o paciente foi concentrado sob a denominação de *efeito placebo*
- Placebo: é qualquer substância ou agente capaz de modificar de alguma maneira, positiva ou negativa, a condição do paciente, isto é, melhorando-a ou piorando-a.

Utiliza-se frequentemente em medicina o termo efeito placebo, quando surge efeito psicológico, fisiológico ou psicofisiológico de qualquer medicamento que não decorre de sua atividade farmacológica e cuja explicação pode ser "fenômeno induzido por mecanismos de sugestão".

É importante observar que esse termo também se aplica a efeitos ocorridos após a administração de medicamentos contendo substâncias farmacologicamente ativas, quando o efeito observado nada tem a ver com a ação desses medicamentos.

Todavia, na segunda metade do século 20, o poder, outrora concentrado nos magos e feiticeiros, reapareceu com

toda força e com nova face: o domínio da informação. Em vez de máscaras, que não mais impressionam os homens modernos, é utilizado o convencimento pela propaganda, manipulação de publicações e até mesmo de resultados de pesquisa. Para se ter ideia da importância da informação como poder, basta saber que a indústria farmacêutica internacional gasta mais com promoção e *marketing* do que com investimentos em pesquisa (Wadt, 2003). Assim, pode-se reconhecer a terceira grande força de influência no tratamento de doenças, que é a *economia*.

Dessa tríade – efeitos orgânicos, efeitos psicológicos e influência da informação – surge a *farmacologia*, a fascinante matéria que tenta ensinar ao médico o que é melhor para cada um de seus pacientes. Farmacologia é a ciência que estuda os fármacos sob todos os aspectos, isto é, a fonte, a absorção, o destino, o mecanismo de ação, as interações, seus efeitos sobre o organismo e fatores que influenciam a informação e o acesso de pacientes aos medicamentos.

Conceitos atuais e áreas da farmacologia

Toda e qualquer pesquisa, estudo ou esforço que busque utilizar produtos que aliviem sintomas ou curem doenças enquadra-se na farmacologia.

A *farmacoterapia* estuda a aplicação de medicamentos em organismos doentes ou em organismos sadios, integrando conhecimentos da patologia à farmacologia.

É fundamental (mas não indispensável) conhecer a ação dos fármacos, assim como os efeitos objetivos e subjetivos que eles provocam no organismo, sadio ou doente, de modo a obter elementos que orientem seu uso: é o objetivo da *farmacodinâmica*.

Também é importante conhecer a *farmacocinética*, área que estuda o destino do fármaco no organismo. Usando modelos e cálculos matemáticos, pode-se quantificar a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos, dados que permitem estimar, com boa precisão, a quantidade do fármaco no local em que ele deve atuar nos diferentes momentos após a administração. A definição de doses e intervalos entre doses depende da farmacocinética.

A *toxicologia* estuda os efeitos danosos dos medicamentos e drogas em geral e está intimamente ligada à farmacologia, pois os riscos da terapia não podem comprometer ou superar a expectativa de benefícios. Com base nos estudos toxicológicos, também são estimadas as doses máximas a serem prescritas.

Outras disciplinas ligadas à farmacologia estudam desenvolvimento, obtenção e produção dos medicamentos:

- Fitoterapia: estuda o uso de plantas, extratos ou derivados no tratamento das doenças
- Biodisponibilidade: estuda tudo que ocorre desde a escolha da via de administração e do produto farmacêutico até a liberação do fármaco no organismo na sua forma ativa
- Farmacocinética: estuda os fenômenos ocorridos depois de o fármaco penetrar no organismo, referentes a absorção, distribuição, biotransformação e excreção, e que compõem estudos aplicados a cada medicamento, envolvendo, inclusive, complexos modelos matemáticos
- Farmacognosia: termo utilizado desde o início do século 18, estuda as matérias de origem natural usadas no tratamento de enfermidades; atualmente, abrange, em especial, o estudo das plantas medicinais
- Farmacologia bioquímica: investiga todos os aspectos bioquímicos dos fármacos, incluindo os relativos a absorção, distribuição e eliminação
- Farmacotécnica: trata da preparação dos medicamentos, ou seja, da adição de ingredientes inativos que permitam a utilização dos fármacos como medicamentos em produtos manufaturados ou industrializados
- Farmacologia molecular: estuda as atividades farmacológicas no nível molecular, baseando-se nas interações entre as moléculas dos fármacos e as do sistema biológico. A *biologia molecular* é bem mais ampla que a farmacologia molecular, pois, além da bioquímica entre fármacos e seus receptores, estuda diversos fenômenos biológicos moleculares, incluindo, por exemplo, a síntese de substâncias e os aspectos do ecossistema
- Farmacologia quântica: a elucidação das ações primárias de alguns tipos de fármacos no nível molecular propiciou o aparecimento desta área, cujo objetivo é estudar as propriedades dos elétrons de valência das moléculas implicadas na interação tridimensional entre o fármaco e seu receptor celular
- Farmacologia comparada: estuda a caracterização das respostas individuais de cada espécie animal diante de diferentes medicamentos, ou em órgãos isolados de animais, que permitem predizer, com relativa precisão, qual a ação farmacológica que uma substância exercerá quando aplicada no homem

- Farmacologia clínica: é o estudo de medicamentos administrados ao ser humano, com a finalidade de avaliar eficácia e segurança no tratamento de doenças ou sintomas. Fala-se em *farmacologia humana* quando as pesquisas são feitas em voluntários sadios, tanto em farmacocinética como na avaliação preliminar de ausência de toxicidade no homem
- Farmacoeconomia: *lato sensu*, é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos, podendo objetivar aspectos diversos, que dependem do interesse do pesquisador: social, político ou investimento financeiro
- Finalmente, dentro da farmacologia, surgem numerosas divisões, como o estudo dos autacoides, a neurofarmacologia, a cronofarmacologia, a psicofarmacologia, a farmacologia dos compostos quirais etc.

Farmacovigilância é a obtenção e compilação de informação sobre os efeitos do medicamento antes e após seu lançamento. Existem dois modos de trabalhar nessa área: (1) reunindo retrospectivamente informação epidemiológica sobre reações adversas ou (2) com enfoque principal sobre o acompanhamento de pacientes:

- A preocupação com a identificação de reações adversas ainda não conhecidas e com o risco causado por reações graves é refletida nos conceitos e definições adotados pela OMS: *farmacovigilância* é "a notificação, o registro e a avaliação sistemática das reações adversas aos medicamentos"
- Sob o ponto de vista de seguimento dos tratamentos, reunindo contribuições de cada um dos segmentos de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, pesquisadores, pacientes, indústria farmacêutica, agências governamentais), *farmacovigilância* é "o conjunto de métodos e técnicas que tem por objetivo a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos".

A homeopatia (*homeo*: semelhante; *pathos*: doença) é um ramo paralelo à farmacologia, com base na teoria criada por Samuel Hahnemann de que o "semelhante combate o semelhante": procura curar o doente administrando-lhe um agente que pode causar o mesmo sintoma de sua moléstia. Hahnemann propôs o uso de doses infinitamente menores do que as usadas em terapia com medicamentos, a tal ponto que é quase impossível dosar os princípios ativos presentes. Seus medicamentos são preparados empregando-se técnicas especiais de diluições sucessivas, intercaladas com agitações vigorosas ou "dinamizações".

Ainda não se tem comprovação científica indubitável atestando a maior eficácia dos remédios homeopáticos em relação ao placebo. Todavia, a medicina homeopática ressalta o enfoque sobre o paciente e nas condições gerais de tratamento do paciente; médicos homeopatas acreditam na eficácia dos remédios homeopáticos. Se a concentração do princípio ativo é tão pequena, ou inexistente, a ponto de não se acreditar no seu efeito farmacológico, também não existem efeitos adversos. Contudo, embora não exista prova positiva de ação, é impossível provar cientificamente a hipótese contrária, isto é, que os medicamentos homeopáticos não agem sobre o organismo.

O termo *alopatia*, que se contrapõe de certa forma à homeopatia, significa medicamentos com efeitos comprovados cientificamente, tanto os terapêuticos como os adversos. Esse "risco" da alopatia é explorado pelos adeptos da homeopatia, que dizem que seus medicamentos são seguros; porém, é difícil aceitar a ideia de remédios tão inteligentes que por si sós diferenciem o efeito benéfico do maléfico. A alopatia é extremamente crítica; usa para tanto metodologia científica rigorosa e rejeita dados não comprovados. Ela submete à crítica todos os atos. A homeopatia, ao contrário, restringe-se a afirmar sua eficácia.

Nem sempre se consegue isolar o princípio ativo de um extrato ou conjunto de substâncias usadas como medicamento e o seu uso permanece vinculado a um *produto*. A maneira como esse produto é apresentado intitula-se *forma farmacêutica* – denominação utilizada para descrever o conjunto das principais características físicas e químicas do medicamento, relacionadas com a sua aparência e outros aspectos ligados à liberação do princípio ativo.

Na prática, forma farmacêutica é o produto que contém um ou mais fármacos convenientemente manufaturados em processo industrial, durante o qual quase sempre são adicionadas outras substâncias.

Classificam-se, em geral, por *via de administração*, isto é, o caminho pelo qual um medicamento é levado ao organismo para exercer o seu efeito; por exemplo, via oral (drágea, cápsula, comprimido, xarope, suspensão), via intravenosa (solução, suspensão), via retal (supositório), uso tópico (creme, pomada) etc.

Para criar condições que permitissem obter produtos idênticos, preparados em tempo e locais diversos, foram se desenvolvendo, principalmente a partir do início do século 18, textos e tratados descrevendo características, propriedades e métodos para identificá-los, surgindo tratados chamados farmacopeias. Farmacopeia é o livro que

reúne as descrições técnicas de fármacos e medicamentos, sua composição e métodos de dosagem.

Muitos países, ou conjunto de países, editam seus próprios livros, que servem como normas legais para testes de análise, como *The United States Pharmacopoeia*, *The British Pharmacopoeia*, *Farmacopeia Internacional* (editada pela OMS) e *Farmacopeia Brasileira*.

Por fim, convém observar que nem sempre o termo que melhor se adapta às definições é corretamente empregado. Por exemplo, o conceito de *droga* é muito amplo: além de todos os fármacos, inclui também outras numerosas substâncias, como os agentes tóxicos. Os alucinógenos são drogas, mas não são fármacos nem medicamentos. Há certo consenso internacional, entre os cientistas, em não utilizar droga como sinônimo de medicamento, mas essa "regra" é pouco seguida. Em inglês, existem os termos *medicine* e *drug* para medicamento. Todavia, os americanos preferem *drug* para se referir a "medicamento", causando certa confusão de termos. Na prática, como os termos são usados em meio de frases completas, essa "confusão" purista não atrapalha nem conferencistas nem ouvintes. Em inglês, o equivalente a fármaco é *pharmaceutical substance*.

O conjunto de propriedades básicas de um medicamento permite que se tenha um raciocínio farmacológico, isto é, ao prescrever ou analisar o uso de medicamentos, os profissionais da saúde devem levar em consideração farmacodinâmica, farmacocinética, fatores que modificam a ação dos medicamentos, interações alimentares e medicamentosas, bem como conhecer o efeito placebo e a tecnologia de comparação entre medicamentos (farmacologia clínica) e saber escolher o que é importante nas informações que constam de promoções ou decisões tomadas nos círculos governamentais (farmacoeconomia).

Modernamente, com a velocidade com que medicamentos são lançados e retirados do mercado, com a entrada de novos medicamentos, torna-se cada vez mais relevante ter as bases de conhecimento que permitam o raciocínio farmacológico.

Resposta terapêutica

O efeito de qualquer medicamento só aparece quando este atinge o local do organismo em que vai precipitar a resposta. Em outras palavras, as moléculas do princípio ativo, para agirem (efeito terapêutico ou efeito adverso), têm de atingir seu local de ação, que pode ser um receptor específico do organismo (doenças orgânicas) ou um parasita (infecções ou infestações).

Para fins didáticos, pode-se dividir o estudo da resposta terapêutica a medicamentos em três fases, das quais duas antecedem sua chegada ao local de ação (Figura 123.1):

- Fase farmacêutica: estuda a liberação do princípio ativo do produto.
- Fase farmacocinética: estuda absorção, distribuição, biotransformação e excreção do medicamento.
- Fase farmacodinâmica: estuda os mecanismos de ação dos fármacos.

As fases farmacêutica e farmacocinética compreendem desintegração, dissolução, absorção e distribuição (incluindo a ligação às proteínas plasmáticas) e eliminação (biotransformação e excreção). O estudo dessas fases inicia-se ainda com o tipo da forma farmacêutica de apresentação, pois, da sua desintegração (disponibilização), vai depender a entrada do medicamento na circulação geral. Se a administração for por uma via diferente da intravenosa, a fase farmacêutica engloba ainda o estudo da liberação do princípio ativo da formulação, a dissolução e o transporte do princípio ativo pelas membranas biológicas. Os principais fatores que podem modificar o efeito do medicamento durante as fases farmacêutica e farmacocinética estão relacionados a seguir:

- Tipo de formulação farmacêutica
- Motilidade do tubo gastrintestinal
- Distribuição do fármaco pelo organismo
- Velocidades de biotransformação e excreção
- Interação com alimentos ou outros medicamentos.

A fase farmacodinâmica refere-se à interação entre as moléculas do medicamento e os receptores farmacológicos específicos, sendo dependente, entre outros fatores: (1) de sua concentração na biofase ou (2) da concorrência com outras substâncias no nível dos receptores. Outros fenômenos, como alterações de pH local, que modificam as características de ação do medicamento, também podem ser incluídos na fase farmacodinâmica.

Em caso de infecções microbianas ou infestações, em vez da ação sobre o organismo, o medicamento deve agir sobre bactéria, vírus ou parasita.

Intervalo terapêutico

Para que um medicamento alcance o melhor efeito, ele deve atingir o local de ação com uma concentração acima da mínima com a qual se espera que ele atue e abaixo dos níveis tóxicos. Quando o medicamento é distribuído por todo o organismo, sua atividade pode ser avaliada pelos níveis sanguíneos, que devem ser mantidos acima da *concentração eficaz mínima* (CEM) e abaixo da concentração tóxica mínima (CTM). A CEM é sinônimo de mínimo nível plasmático eficaz (NPE); de modo semelhante, a CTM se confunde com a *concentração máxima tolerada* ou nível máximo tolerado (NMT).

Esse intervalo ideal de níveis sanguíneos denomina-se *intervalo terapêutico*, cujo conhecimento fornece ao médico a margem de segurança de determinado medicamento (Figura 123.2). A dose prescrita deve proporcionar níveis dentro de seu intervalo terapêutico (ou janela terapêutica).

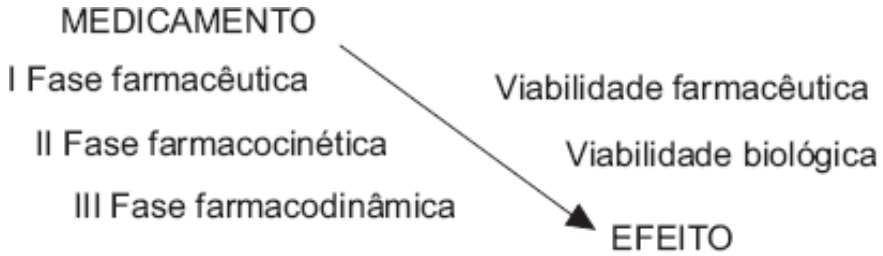

Figura 123.1 Fases desde a administração do medicamento até o seu efeito terapêutico.

O intervalo terapêutico varia de substância para substância. Por exemplo, a penicilina apresenta amplo intervalo terapêutico, enquanto os digitálicos, o lítio e os anestésicos gerais têm um intervalo terapêutico bastante estreito. Quanto mais estreito for, mais cuidadosa terá de ser a administração do medicamento: para as substâncias digitálicas, esse intervalo está entre 2 e 5; para os anestésicos gerais, é menor que 2. Felizmente, para a grande maioria dos medicamentos, o intervalo terapêutico é 50 a 100 vezes maior que a dose eficaz mínima.

O fato de o intervalo terapêutico ser muito amplo, como ocorre com a penicilina, não significa que esta possa ser administrada sem os devidos cuidados, pois existem reações que não são dose-dependentes. Deve-se ter cautela na administração da penicilina, já que esta é um dos grandes indutores da alergia medicamentosa (0,04 a 0,2% de incidência); pode acarretar edema de glote, quase sempre fatal para o paciente (Figura 123.3).

Modificação do efeito de medicamentos

Cada indivíduo é único no seu patrimônio genético e nas condições do momento em que recebe a medicação, influenciadas por peso, idade, ambiente, fatores psicológicos, imunidade adquirida, doenças etc. Assim, é impossível prever exatamente qual a resposta a cada medicamento, sendo sempre necessário o acompanhamento da resposta terapêutica e do aparecimento de efeitos adversos (Figura 123.4).

Para sistematizar como cada fator pode alterar a ação de medicamentos, serão desenvolvidos os seguintes itens:

- Fatores ligados ao paciente
- Fatores ligados ao produto
- Interações alimentares e medicamentosas.

Variabilidade individual | Curva de Gauss

A expectativa da resposta de cada organismo a qualquer medicamento, administrado com doses rigorosamente equivalentes (em termos de dose por peso ou dose por área corporal), é variável dentro de certos limites, os quais, em termos de população, são expressos pela *curva de Gauss* (Figura 123.5).

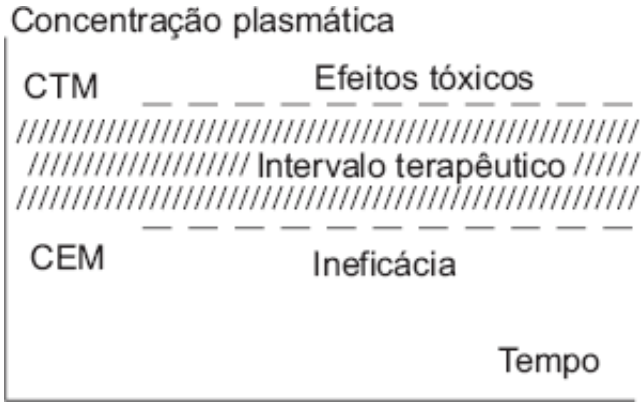

Figura 123.2 Esquema teórico do intervalo terapêutico. CEM = concentração eficaz mínima; CTM = concentração tóxica mínima.

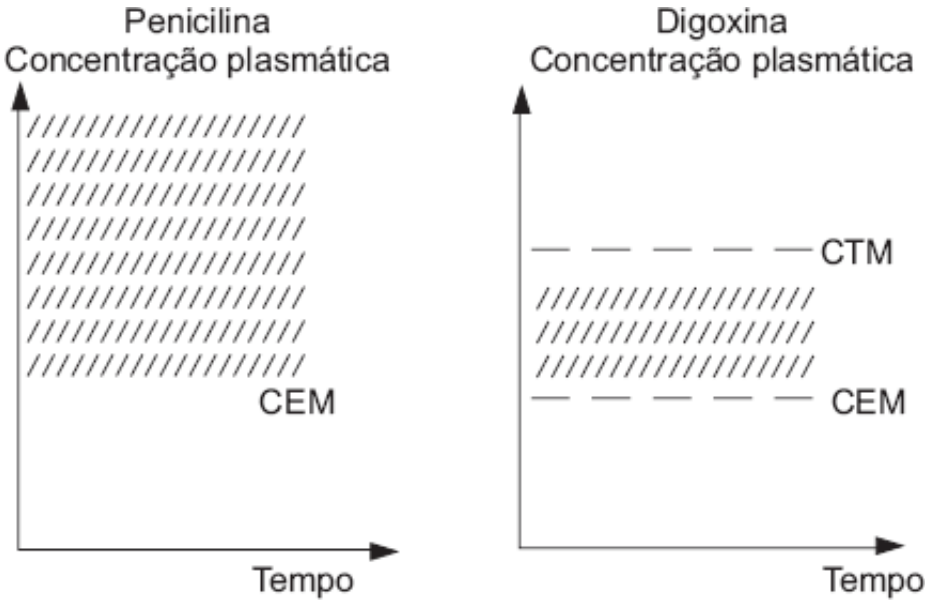

Figura 123.3 Exemplo de gráficos teóricos de intervalo terapêutico para penicilina e para digitoxina. CEM = concentração eficaz mínima; CTM = concentração tóxica mínima.

Figura 123.4 Fatores que podem modificar a resposta orgânica a medicamentos.

A variação da resposta em função da variação individual, ou seja, da posição do paciente na curva de Gauss, é quase impossível de antecipar e a posologia do medicamento tem de ser "tateada" caso a caso.

Fatores ligados ao paciente

Fatores farmacogenéticos

A maioria das diferenças genéticas nas respostas pode ser explicada por alterações na dinâmica de distribuição e biotransformação do medicamento, mudando a quantidade que alcança a região dos tecidos. É o que ocorre, por exemplo, em pacientes portadores de síndrome de Down e disautonomia familiar, cujas respostas à atropina e à norepinefrina estão sensivelmente aumentadas.

Cronofarmacologia

A relação dose-efeito depende do ritmo biológico do organismo. É conhecimento antigo (Moore-Ede, 1973) que o organismo modifica periodicamente sua fisiologia, o que poderá provocar transformações na ação e na cinética dos medicamentos.

Os ritmos circadianos constituem uma característica da grande maioria dos organismos vivos. Suas origens, eminentemente endógenas, têm por função coordenar, de forma harmônica, as atividades fisiológicas e comportamentais, compatibilizando, desse modo, o equilíbrio do meio interno com as variações ambientais externas, propiciando uma adaptação individual e populacional efetiva.

O ciclo sono-vigília, sono profundo e sono-sonho, os ritmos relacionados com o metabolismo, a secreção de corticoides, a pressão arterial e a variação circadiana na absorção e excreção urinárias contribuem tanto para a eficácia ou não da terapia medicamentosa como para a ocorrência de efeitos adversos ou tóxicos para o paciente.

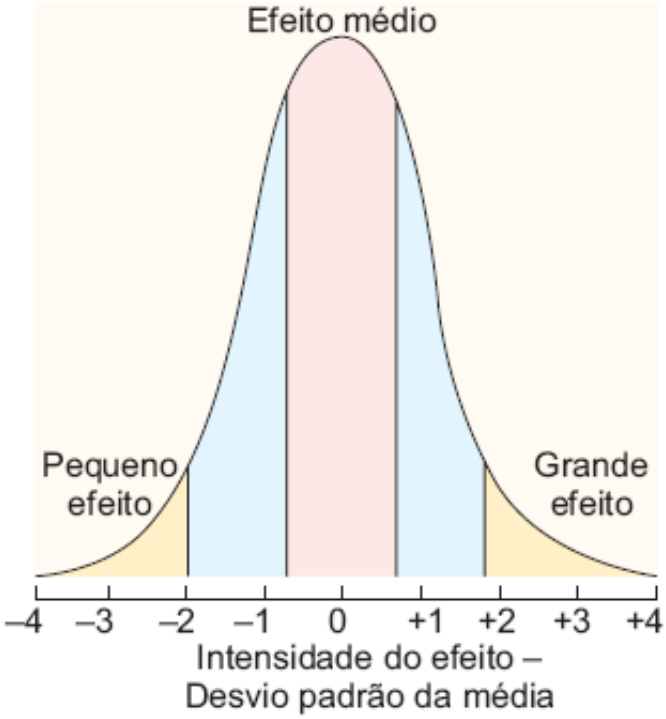

Figura 123.5 Curva de Gauss: curva de distribuição de resposta da população a um medicamento. O gráfico tem a forma de um sino, com a maior parte da população respondendo próximo da média.

Cabe aqui citar alguns exemplos:

- O paracetamol apresenta variações em sua taxa de absorção em função do tempo, sendo esta cerca de cinco vezes maior quando se administra à noite, em vez do período matutino
- A variação rítmica do pH urinário interfere na excreção dos salicilatos e das sulfonamidas
- A concentração urinária de cálcio é máxima durante a noite, atingindo o pico à meia-noite; a oximetolona administrada às 18 h reduz esse ritmo, ajudando a diminuir a perda desse íon em paraplégicos.

Idade

Nos dois extremos da vida, a capacidade de excreção renal e dos sistemas enzimáticos responsáveis pela biotransformação dos medicamentos pode estar imperfeitamente desenvolvida, como é o caso dos recém-nascidos, ou diminuída, como em indivíduos idosos. A capacidade de resposta de certos tecidos e os mecanismos homeostáticos também podem ser diferentes.

Em recém-nascidos, a barreira hematencefálica, da mesma maneira, está pouco desenvolvida e a ligacão de fármacos às proteínas do plasma é bastante reduzida. Outro exemplo de toxicidade aumentada em recém-nascidos são medicamentos como cloranfenicol (síndrome cinzenta) e hipnoanalgésicos, inativados por conjugação glicurônica, pois nas primeiras semanas de vida a atividade das enzimas microssômicas é muito reduzida.

Tudo isso contribui para haver maior suscetibilidade aos medicamentos e a terapia com base em dados farmacocinéticos obtidos em adultos jovens pode causar toxicidade inesperada em crianças e idosos.

Sexo

No homem e na maioria das espécies animais estudadas, não se comprovam diferenças significativas entre os sexos quanto à resposta aos medicamentos, excetuando-se, naturalmente, aquelas associadas à gravidez, à lactação e ao complexo hormonal diverso.

Sabe-se, entretanto, que as ratas são mais sensíveis que os ratos a vários medicamentos. Nessa espécie, as fêmeas dormem mais tempo que os machos quando recebem doses equivalentes de hexobarbital ou pentobarbital. Demonstrou-se que tal diferença se deve a uma variação na velocidade de biotransformação desses fármacos nos dois sexos e que ela pode ser invertida pela administração de hormônios masculinos às fêmeas e hormônios femininos aos machos.

Peso e composição corporal

Os medicamentos costumam ser administrados calculando-se a dose por quilograma de peso ou por área corporal em metros (mg/m^2).

No entanto, as doses habitualmente recomendadas em livros ou bulas estimam uma resposta média para indivíduos de estatura e peso médios (em geral, 70 kg). Assim, na prática, a dose inicial de um medicamento já deveria ser reajustada para indivíduos obesos ou muito magros, pois nesses casos a proporção entre água e gordura do organismo é diferente. Se a substância se depositar de preferência no tecido adiposo, o indivíduo obeso necessita de quantidade maior de medicamento que o magro; o contrário se verifica quando o fármaco se distribui preferencialmente no compartimento extracelular, pois no indivíduo obeso o volume de água é relativamente menor.

A mesma consideração vale para condições patológicas nas quais o conteúdo de água está muito diminuído (desidratação) ou muito aumentado (edema).

Estados mórbidos

É especialmente importante, na rotina de consultório, averiguar as condições do paciente que possam alterar parâmetros farmacocinéticos, como absorção, biotransformação e excreção (Figura 123.6).

Alterações gastrintestinais, como disenterias subsequentes a toxinfecções alimentares, provocam grande diminuição da absorção de medicamentos, mas raramente são consideradas para reajuste de doses ou avaliação dos resultados. Nesse caso, a causa mais comum não é erro ou descuido médico: a diarreia é relativamente frequente no Brasil e o paciente, desconhecendo que ela pode interferir no tratamento, não a relata ao seu médico.

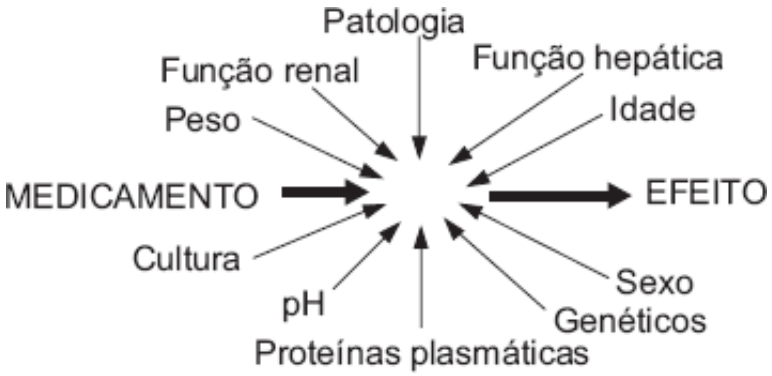

Figura 123.6 Fatores inerentes ao paciente que modificam o efeito dos medicamentos.

O *estado nutricional* reflete o estado geral do paciente. Em particular, pacientes desnutridos apresentam hipoalbuminemia, o que tende a elevar a gravidade das interações entre medicamentos, sobretudo daqueles cuja eliminação envolve conjugação proteica. Hemorragias crônicas, comuns em portadores de miomas ou hemorroidas, também tendem a provocar anemia e hipoalbuminemia.

A *perda da função renal*, com diminuição da velocidade de filtração glomerular e/ou deficiência da função tubular, pode resultar em níveis elevados do medicamento no sangue, aumentando, de forma acentuada, a probabilidade de reações indesejáveis. Além disso, pacientes com uremia podem manifestar modificações em relação à conjugação do fármaco com as proteínas plasmáticas (como ocorre com a fenitoína). Por outro lado, a albuminúria em doentes nefróticos pode diminuir a albumina plasmática a tais níveis que a probabilidade de

interações com outros princípios farmacologicamente ativos se torna sensivelmente aumentada (como se dá com os anticoagulantes orais, hipoglicemiantes orais e salicilatos).

Qualquer redução na *função hepática* pode, teoricamente, resultar em níveis sanguíneos elevados, o que aumenta a probabilidade de reações indesejáveis. No Brasil, onde a esquistossomose é doença endêmica de alta incidência, a alteração da função hepática, muitas vezes pouco valorizada, causa frequentes alterações de efeitos.

Alterações endócrinas, como diabetes e hiper ou hipotireoidismo, devem ser sempre pesquisadas e lembradas no momento da prescrição.

Além das alterações orgânicas, alguns estados mórbidos podem influir indiretamente no efeito do medicamento. Por exemplo, alcoolismo e ansiedade patológica são causas habituais de esquecimento da administração do medicamento prescrito.

Fatores ligados ao produto

Fatores ligados à forma farmacêutica e à via de administração

A forma como se administra um medicamento tem grande influência sobre sua absorção e, por consequência, sobre a resposta terapêutica. Soluções são absorvidas rapidamente, ao passo que cápsulas, comprimidos e drágeas o são de modo mais lento, sendo esta a ordem decrescente de velocidade de absorção.

Quando se deseja ação imediata do fármaco, pode-se utilizar a via intravenosa. Todavia, pelos riscos inerentes ao uso dessa via, inclusive a ocorrência de superdosagem (ou *overdose*) temporária quando a injeção é muito rápida, em muitos casos deve-se preferir a via intramuscular ou a oral.

A via intramuscular traz maior confiabilidade de absorção que a via oral, mas a diferença quanto ao início da ação em geral não é compensadora em relação ao desconforto do paciente.

A par da descoberta de novos medicamentos, o desenvolvimento da farmacotécnica revoluciona a terapêutica medicamentosa, facilitando a administração, modificando propriedades de absorção e liberação e tentando condicionar a ativação da molécula à própria doença ou alteração orgânica. O implante transdérmico de escopolamina para vertigens ou a aplicação de enzimas por cateter diretamente em obstruções coronarianas já marcou o princípio dessa nova orientação farmacêutica. Adesivos transdérmicos ou implantes subcutâneos podem prover liberação lenta e continuada por dias ou meses de tratamento.

A intensidade do efeito farmacológico geralmente tem correlação à concentração do medicamento livre no sangue, servindo ainda esse parâmetro como índice do grau de ocupação dos receptores; tais níveis plasmáticos podem ser correlacionados à eficácia clínica do medicamento. Por exemplo, a maior ou menor velocidade de desintegração e dissolução das apresentações orais constitui fator limitante da absorção e depende de certas características físico-químicas do princípio ativo.

Constantes físico-químicas

Algumas constantes físico-químicas próprias do princípio ativo e que não podem ser alteradas caracterizam influências específicas que esses medicamentos podem sofrer diante de situações do paciente e interações com alimentos ou medicamentos, particularmente o coeficiente de partição óleo/água, a solubilidade, o peso molecular e a constante de dissociação (K_a).

Dentre essas constantes, merece comentário especial o pK_a (logaritmo do inverso do K_a). Quando o pH da solução aquosa de uma substância é igual ao pK_a, o número de moléculas ionizadas é igual ao número de moléculas não ionizadas (forma molecular). Conforme se trate de ácido ou base, a tendência para ionizar comporta-se de modo oposto e é expressa pelo valor do pK_a:

- Para as *substâncias de caráter ácido*, quanto mais baixo o pK_a (ácidos mais fortes), maior é a tendência de ionização em meio alcalino
- Para *substâncias de caráter alcalino*, quanto mais alto o pK_a (bases mais fortes), menor a tendência de ionização em meio alcalino.

Para fármacos ácidos, a elevação do pH aumenta a forma ionizada (diminui a forma molecular), portanto, diminui a absorção. Para bases, a elevação do pH aumenta a forma molecular, logo, facilita a absorção. Em outras

palavras, *ácidos são mais bem absorvidos em meio ácido, e bases, em meio alcalino*. O mesmo se dá em relação à difusão pelas membranas.

A velocidade com a qual o fármaco se move de um compartimento para outro, ou aquela com a qual atinge o equilíbrio, depende da concentração da forma difusível (não ionizada). Condições que favorecem a forma neutra do medicamento aumentam a absorção e vice-versa, pois a velocidade de absorção de qualquer fármaco é proporcional à concentração da forma não ionizada. A influência do pH no efeito dos fármacos dependerá, assim, de que seu pK_a seja ácido ou básico.

Quando há diferença substancial do pH entre o local de absorção e o sangue, como aquele existente entre o estômago e o sangue, a velocidade de absorção é acentuadamente alterada.

Por exemplo, o ácido salicílico ($pK_a = 3$), quando alcança o estômago, apresenta 99,99% do total na forma não ionizada. Em contrapartida, nesse mesmo local, uma base como a anfetamina ($pK_a = 9,8$) tem somente 0,0000015% na forma molecular. Por conseguinte, quando a mesma quantidade dos dois fármacos alcançar o estômago, a velocidade de absorção do ácido fraco será significativamente maior. No intestino, o pH se eleva a cerca de 5,3 e, nesse meio, a velocidade de absorção da anfetamina será aumentada em torno de 100 vezes.

Acontece o oposto quanto à excreção urinária, isto é, a velocidade de excreção dependerá fundamentalmente das condições que favoreçam a forma ionizada do medicamento. Como exemplo, podem-se citar medicamentos que são ácidos fracos ou bases fracas e cuja excreção renal pode ser alterada pelo pH urinário. Por exemplo, a reabsorção tubular da eritromicina ($pK_a = 8,8$) eleva-se acentuadamente pela alcalinização da urina provocada pela acetazolamida, aumentando, dessa forma, seu efeito.

Química farmacêutica e nanotecnologia

Um dos objetivos da ciência dos medicamentos é conseguir separar, manipular e modificar moléculas no próprio local de ação desejado ou que se consiga mudar a absorção e a liberação de fármacos. Com isso, à medida que esse processo for vinculado a alterações patológicas ou agentes invasores, conseguir-se-iam medicamentos com maior eficiência e quase atóxicos. A nanotecnologia molecular (ramo da ciência que visa à obtenção dessa tecnologia de "manufatura endógena") começa a trazer profundas modificações à preparação e ao uso de medicamentos.

Dentre os mais recentes avanços da química farmacêutica podem ser citados:

- Microesferas formadas de polímeros e que são carregadas de fármacos: sua preparação induz adesão ao epitélio mucoso do intestino para melhor absorção, pois o fármaco é absorvido pelo epitélio da mucosa. Essa técnica pode ser utilizada, por exemplo, como nanoencapsulamento por inversão de fase para produzir absorção sistêmica de insulina em ratos
- Conjugados anticorpo-fármaco: são produzidos para melhorar a seletividade dos agentes citotóxicos, tentando fixar o medicamento em um anticorpo dirigido contra um antígeno tumoral específico
- Acondicionamento em lipossomas: lipossomas são minúsculas vesículas de uma suspensão aquosa de certos fosfolipídios. Podem preenchê-los de medicamentos não lipossolúveis ou sequência de ácidos nucleicos, que são retidos até a ruptura do lipossoma. Os lipossomas são captados principalmente por células reticuloendoteliais, sobretudo no fígado. São também concentrados em tumores malignos; dessa maneira, existe a possibilidade de se obter suprimento seletivo de fármacos. A anfotericina, quando disponível em formulação lipossômica, é mais bem tolerada que a forma convencional e menos nefrotóxica.

Dois outros fatores tendem a marcar a contribuição da ciência para seleção e uso dos medicamentos: (1) a informática, à medida que tende a tornar a prescrição cada vez mais dependente do acesso a descrições mais corretas, precisas e extensas do que a memória humana; (2) a farmacogenética, a qual, em conjunto com a informática, poderá permitir desenho, manufatura e seleção de medicamentos apropriados aos genótipo e fenótipo de cada indivíduo.

Em outras palavras, a prescrição só seria decidida com auxílio de informação sobre as características bioquímicas do paciente.

É difícil prever as novidades que o futuro reserva para as formas farmacêuticas e os sistemas de administração, mas a humanidade deve estar preparada para: (1) a combinação dos medicamentos atuais com o desenvolvimento da informação e tecnologia de sua administração; (2) terapias em nível molecular, específicas a cada paciente –

medicamentos inteligentes – que circulam no corpo e ativam o medicamento quando surgem as condições apropriadas.

Interações alimentares e medicamentosas

Interações alimentares

A ingestão concomitante de alimentos com medicamentos pode alterar significativamente as absorções gastrintestinais do alimento, do medicamento ou de ambos.

As interferências entre medicamentos e alimentos progridem ao longo do trato gastrintestinal: são desprezíveis em boca, garganta e esôfago, significativas no estômago e intensas durante o trânsito no intestino. A intensidade das interações entre medicamentos e alimentos depende da natureza dos nutrientes, substâncias simples que compõem o alimento, da característica do medicamento, do tempo de trânsito nos diferentes segmentos do tubo digestivo, da frequência de contato com a mucosa intestinal e dos mecanismos de absorção intestinal.

Volume, temperatura, viscosidade, pressão osmótica e caráter acidobásico dos alimentos (pH) ou de seus metabólitos alteram o tempo de esvaziamento gástrico e a solubilidade e, consequentemente, a absorção de medicamentos. De forma semelhante, os medicamentos, alterando a motilidade gastrintestinal (peristaltismo), o pH gástrico, a formação de complexos, a estrutura funcional das células ciliadas, a atividade de enzimas intestinais e a flora bacteriana intestinal alteram a absorção e a utilização de nutrientes.

Os alimentos alcançam o intestino em tempos variáveis, de acordo com a natureza do bolo alimentar; estimulam mais ou menos, dependendo da concentração de gorduras da dieta, da secreção da bile. Os ácidos e sais biliares, em decorrência das propriedades tensoativas (detergentes), formam coloides (micela), aumentam a dissolução e favorecem a absorção de medicamentos e nutrientes: é o que acontece com medicamentos lipossolúveis, quando administrados durante uma refeição rica em gorduras.

A *administração em jejum* é a mais comum, pois os medicamentos são mais rapidamente absorvidos e apresentam efeito mais rápido. Todavia, quando administrados com o estômago vazio, muitos irritam a mucosa gástrica e são mais tolerados quando ingeridos durante ou logo após as refeições.

A *administração conjunta com alimentos* tende a diminuir a absorção, com exceção de fármacos altamente lipossolúveis, cuja absorção pode ser até acelerada pela presença de gordura nos alimentos. São exemplos bem conhecidos de diminuição da absorção pela alimentação: paracetamol, ácido acetilsalicílico, indometacina, captopril, cefalosporinas etc. Vitaminas A, D e K e doxiciclina são exemplos de medicamentos bem absorvidos quando administrados conjuntamente com alimentos.

Atualmente, dá-se grande importância à quantidade total absorvida e menor valor, na maioria dos casos, à velocidade de absorção. Por exemplo, se a absorção de um medicamento, em 4 h, for de 80% em jejum ou também de 80% após alimentação, o fato de se conseguir picos sanguíneos mais altos com a administração em jejum pode não significar vantagem terapêutica. Altas concentrações sanguíneas de curta duração raramente são necessárias; interessa manter níveis eficazes, abaixo dos níveis tóxicos, pelo maior tempo possível.

O médico deve instruir o paciente e fazer constar da receita os cuidados especiais com a alimentação. A bula, que também deve trazer informações sobre interferência da alimentação, é de grande utilidade para orientação complementar do paciente.

Cabe destaque a *efeitos na absorção* de medicamentos provocados por alguns alimentos comumente utilizados:

- O *leite* merece cautela especial, pois pode formar quelatos com medicamentos, dificultando, ou mesmo impedindo, a sua absorção. É bem conhecida sua interação com antibióticos tetraciclínicos
- *Alimentos ricos em fibras e pectina*, muito recomendados em dietas, formam complexos insolúveis e diminuem acentuadamente a absorção de clindamicina, eritromicina e digitálicos
- *Alimentos de resíduo de combustão alcalina* (leite, cremes, geleia, mel, coco, azeitona etc.) alcalinizam a urina, podendo diminuir a atividade antibacteriana dos aminoglicosídios, mas elevando a atividade de fármacos como a quinidina
- *Substâncias lipossolúveis*, com alto coeficente óleo/água, como barbitúricos, cimetidina, carbamazepina, hidralazina, têm a absorção aumentada pelos alimentos. A propósito, a ingestão normal das vitaminas lipossolúveis A, D e K sempre é feita por intermédio de alimentos lipídicos, como leite integral ou manteiga.

Além da interferência na absorção, a alimentação pode *intervir na eliminação de medicamentos*, influenciando os níveis sanguíneos, para mais ou para menos, conforme o alimento e o medicamento:

- *Alimentos de resíduos de combustão ácida* (enlatados, queijos, ovos, frutos do mar, frutas cítricas, pão, bolo, macarrão, cereais, maioneses, milho, lentilha, aves etc.) acidificam a urina, aumentam a reabsorção tubular de antibióticos aminoglicosídios, com elevação da atividade antibacteriana e dos efeitos adversos
- O *grapefruit* (pomelo), ingerido regularmente, pode induzir aumento da biotransformação de outros medicamentos, por ação no citocromo P-450.

Tendo em vista a interferência da alimentação na relação dose-efeito na grande maioria dos medicamentos, antes do início do tratamento, e a intervalos periódicos, é conveniente avaliar o estado nutricional do paciente, decidindo sobre a necessidade ou não de dieta suplementar, devendo-se ainda alertá-lo para:

- A ingestão de medicamentos, cuja absorção é afetada por alimentos, deverá ser feita com o estômago vazio, ou pelo menos 1 h antes ou 2 h após cada refeição, com auxílio de um copo de água
- Evitar alimentos ácidos, ou alcalinos, ou gordurosos que possam inibir a ação do medicamento
- À prescrição, convém consultar livros ou base de dados para conhecer influência da alimentação na absorção dos medicamentos prescritos.

Interações medicamentosas

São modificações do efeito de medicamentos que ocorrem quando dois ou mais são administrados concomitantemente. Pode haver interferência recíproca ou alteração apenas na atividade de um deles.

Com base nas características dos medicamentos, é possível, de certa forma, prever algumas interações. As mais frequentes são observadas nas pesquisas que antecedem o licenciamento do produto. Como é impossível testar interações com todos os medicamentos comercializados, a descrição de novas interações vai se acumulando ao longo dos anos, com o auxílio da farmacovigilância.

Muitas interações são benéficas e até mesmo aproveitadas para melhorar o efeito do medicamento; por exemplo, a interação entre imunossupressores e inibidores do metabolismo. Outras são nocivas quando podem causar reações adversas graves ou alterar muito o efeito de um medicamento, como vancomicina e aminoglicosídios, que aumentam a toxicidade renal. Uma mesma interação pode ser benéfica, quando conhecida antes da administração e corretamente controlada, ou nociva, se sobrevier de forma inesperada.

Na prática, quase sempre nos deparamos com reações inevitáveis, quando o paciente realmente necessita dos medicamentos: apesar das interações, elas são controláveis, por exemplo, com correção de dosagens e monitoramento do tratamento. Assim, a ocorrência de interação, de modo geral, não é motivo de suspensão da prescrição. Todavia, devem-se evitar interações desnecessárias, quando houver possibilidade de troca de medicamentos sem prejuízo do tratamento.

As interações podem ser classificadas quanto a *gravidade*, *latência* e *mecanismo de ação*.

- Gravidade de efeitos
  - Leves: pequena significância clínica
  - Moderadas: podem aparecer efeitos nocivos, alterando o estado clínico do paciente
  - Graves: quando chegam a causar danos permanentes ao paciente
- Período de latência
  - Rápidas: com efeitos imediatos ou, pelo menos, em até 24 h
  - Lentas: com efeitos tardios, dias ou semanas após a administração
- Mecanismo de ação
  - Farmacêuticas: incluem reações por mecanismos físicos ou químicos, incompatibilidades medicamentosas
  - Farmacocinéticas: compreendem alterações na absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos
  - Farmacodinâmicas.

É interessante ressaltar que o avanço da ciência no conhecimento da farmacocinética permitiu elucidar mecanismos de indução ou inibição do citocromo P-450 e dos sistemas de transporte (como a glicoproteína P).

Atualmente, utilizam-se tratamentos associados (com interações específicas) para a otimização da terapia, aumentando o efeito dos medicamentos e reduzindo custos, como no caso do cetoconazol com ciclosporina (para transplantados), saquinavir com ritonavir (tratamento da AIDS). Assim, surgiu o conceito de medicamentos economizadores (*sparing drugs*), empregados para diminuir o custo de tratamentos caros, como a interação entre verapamil e ciclosporina, que permite diminuir muito a dosagem de ciclosporina sem alteração do efeito terapêutico.

São numerosos e bem diversificados os modos como dois ou mais medicamentos interagem provocando alteração dos efeitos, cabendo aqui salientar alguns aspectos.

Alteração da absorção

A administração simultânea de dois ou mais fármacos pode ocasionar formação de derivados não absorvíveis pelo trato digestivo e prejuízo da terapia. Por exemplo, carvão, caulim, colestiramina e fibratos adsorvem outros fármacos, impedindo sua absorção.

A alteração da motilidade intestinal também interfere na absorção: se a absorção de medicamentos no estômago for lenta comparada com a que ocorre no intestino delgado, alguns medicamentos, como metildigoxina, penicilina e levodopa, serão biotransformados ou inativados no estômago e, se o esvaziamento gástrico for retardado, poderão tornar-se ineficazes. A redução da motilidade causada pela propantelina aumenta a absorção de digoxina, por permitir sua maior permanência no local de absorção.

Alteração da distribuição

A maior parte dos medicamentos é transportada pelo sangue, ligada às moléculas proteicas contidas no plasma; a concentração de moléculas livres circulantes de medicamentos é bem pequena. Dentre as proteínas plasmáticas, a principal transportadora de medicamentos é a albumina, que possui vários locais ligantes.

A modulação da atividade farmacológica, entre outros mecanismos, depende da formação e da estabilidade do complexo albumina-medicamento, mesmo porque um medicamento ligado à albumina não sai da circulação e, portanto, não exerce ação nem efeito farmacológico. No estado de subnutrição, a hipoalbuminemia aumenta a competitividade entre medicamento e nutriente pelos locais ligantes da albumina, o que resulta na elevação da fração livre, farmacologicamente ativa.

Quando dois fármacos de alta fixação proteica são administrados ao mesmo tempo, eles competem pelas moléculas de albumina, tendo como consequência o aparecimento de maior quantidade de moléculas livres no sangue. Isso acarretará maior efeito, podendo ser a causa do aparecimento de efeitos adversos mais acentuados. Como regra geral, os medicamentos mais ácidos deslocam outros menos ácidos ou alcalinos do complexo proteico circulante.

Alteração da biotransformação e excreção

Qualquer substância que altere a intensidade da biotransformação ou da excreção de uma droga tende a modificar sua meia-vida biológica, alterando também o efeito farmacológico. Os indutores enzimáticos, como barbitúricos e alguns anticonvulsivantes, intensificam o processo de biotransformação de medicamentos lipossolúveis e, em razão disso, aceleram sua excreção renal. Ao contrário, os inibidores enzimáticos, como cimetidina e cloranfenicol, retardam a biotransformação e a excreção de muitos fármacos. Há substâncias que interferem na excreção renal de outras substâncias por mecanismo competitivo, no nível da secreção tubular. É o caso da competição entre probenecida e penicilina. Quanto maior a ionização das moléculas, menor será a reabsorção, por se tornarem mais hidrossolúveis.

Finalmente, deve-se lembrar que as interações medicamentosas dependem das condições do paciente, incluindo fatores biológicos (idade, estado mórbido, estado nutricional, alterações endócrinas etc.) e fatores pessoais e sociais (hábitos, personalidade, dependência de drogas, condições financeiras, trabalho etc.).

Capítulo 124

Biodisponibilidade e Farmacocinética

Antonio Carlos Zanini, Seizi Oga, Aulus Conrado Basile e Jayme Antonio Aboim Sertié (in memoriam)

Introdução e conceitos

O efeito farmacológico de um medicamento só aparece quando ele atinge, em concentrações adequadas e na forma ativa, o local de ação no órgão no qual se espera que atue. Para que isso aconteça, o princípio ativo presente no medicamento precisa ser liberado e atravessar as membranas biológicas.

O estudo dos fenômenos relacionados com o transporte de medicamentos através das membranas biológicas é a base para a compreensão dos mecanismos implicados em sua absorção, distribuição e excreção. Para entender esse transporte, é importante conhecer várias propriedades físico-químicas do medicamento, como solubilidade, grau de ionização, constante de dissociação (pK_a), coeficiente de partição óleo/água (lipofílico ou lipofóbico) e tamanho da molécula.

Após a administração do medicamento, seguem-se sua absorção e distribuição, dando início aos processos de biotransformação e excreção. Evidentemente, existem situações em que não ocorre absorção, ou mesmo distribuição ou, ainda, o medicamento é excretado sem ser biotransformado. Em alguns casos, a excreção é tão rápida que pode diminuir ou anular o efeito.

A *biodisponibilidade* estuda tudo que sucede ao medicamento, desde preparo, tipo de forma farmacêutica de apresentação e via de administração até liberação do princípio ativo.

A *farmacocinética* estuda os fenômenos que ocorrem no organismo após a administração do medicamento, abrangendo absorção, distribuição, biotransformação e excreção, envolvendo, inclusive, complexos modelos matemáticos para quantificar várias características próprias do medicamento (parâmetros farmacocinéticos).

É difícil separar os estudos da biodisponibilidade dos estudos farmacocinéticos e eles devem ser estudados conjuntamente. A farmacocinética estuda o princípio ativo em sua trajetória pelo organismo; a biodisponibilidade estuda o produto farmacêutico, a fase farmacêutica do medicamento, as interações medicamentosas e alimentares.

Para simplificar o conceito, basta lembrar que o medicamento na prateleira da farmácia tem todos os parâmetros farmacocinéticos definidos, mas só se tornará biodisponível quando administrado ao paciente.

Transporte de medicamentos pelas membranas biológicas

A passagem de medicamentos pelas membranas biológicas pode se dar por difusão passiva, transporte ativo, difusão facilitada e pinocitose. Qualquer que seja o tipo de transporte, é necessário que a substância esteja dissolvida e em contato com a membrana.

É fundamental observar que o estudo de transporte, absorção, distribuição, biotransformação e excreção de medicamentos desenvolvido neste capítulo se aplica a qualquer substância ministrada a um organismo (medicamentos, agentes tóxicos ou substâncias inativas).

Transporte ativo

No transporte ativo, para atravessar a membrana, o medicamento precisa se ligar a uma proteína carregadora, formando com ela um complexo. Esse complexo difunde-se livremente para o outro lado da membrana, no qual o medicamento se desliga e o carregador volta ao ponto de partida para reiniciar o processo.

O transporte ativo caracteriza-se essencialmente pela passagem de substâncias contra um gradiente de concentração, o que exige um gasto de energia celular, sendo bloqueado por inibidores metabólicos que interferem na produção de energia. Esse processo mostra um alto grau de seletividade entre medicamento e carregador, isto é, o medicamento deve ter estrutura química adequada para ser transportado. Moléculas de estrutura química similar competem pelo carregador, limitando-o. O transporte ativo é essencial para medicamentos cuja estrutura química se assemelhe à de substratos naturais, seja na absorção intestinal, na remoção de medicamentos do sistema nervoso central (SNC), na excreção biliar de alguns medicamentos, na secreção renal de íons orgânicos, seja na recaptação neuronal ou extraneuronal.

Difusão facilitada

Distingue-se do processo anterior por se dar a favor do gradiente de concentração, sem dispêndio de energia. As demais características do transporte ativo, porém, aplicam-se a esse caso.

Pinocitose

É um fenômeno celular semelhante ao da fagocitose. Macromoléculas em solução podem induzir à invaginação da membrana celular no ponto no qual se ajusta a macromolécula, que acaba sendo inteiramente envolvida pela membrana. Forma-se, assim, uma vesícula pinocitótica, enquanto a membrana celular se recompõe.

A pinocitose poderia explicar a passagem pela mucosa gastrintestinal de alergênios, toxinas, anticorpos e outras proteínas. As células intestinais de mamíferos recém-nascidos têm a capacidade de absorver proteínas solúveis por pinocitose, mas pouco se sabe sobre os mecanismos dessa absorção em animais adultos.

Difusão passiva

Neste mecanismo, a passagem do medicamento pela membrana depende, principalmente, do gradiente de sua concentração entre os dois meios separados pela membrana biológica. As moléculas atravessam a membrana e, a seguir, difundem-se para o meio em que sua concentração é menor; o movimento cessa quando a concentração da substância permeante se iguala nos dois lados da membrana. Por ser necessária a prévia dissolução da substância na membrana, pode-se subdividir esse transporte em dois casos: difusão pela fase aquosa e difusão pela fase lipídica da membrana.

Difusão pela fase aquosa

Um medicamento hidrossolúvel poderá ter suas moléculas ou íons transportados passivamente através dos poros da membrana. Evidentemente, além da hidrossolubilidade, é necessário que moléculas ou íons do medicamento sejam menores que os poros.

A solubilidade em água e o diâmetro menor que o dos poros são condições necessárias, porém não são suficientes. A carga elétrica dos poros, gerada por íons da vizinhança, e o equilíbrio elétrico da membrana (equilíbrio de Donnan) também facilitam ou dificultam a passagem de íons nesse processo.

Embora se empregue, de maneira geral, o termo “íon”, deve-se notar que um íon em solução aquosa se encontra sempre na forma hidratada. Nesse caso, o seu tamanho corresponde ao tamanho da parte da molécula em forma ionizada acrescido de algumas moléculas da água, isto é, do íon hidratado.

Difusão pela fase lipídica

Considere-se uma membrana lipídica separando os meios I e II (Tabela 124.1). O medicamento lipossolúvel colocado no meio I dissolve-se na fase lipídica da membrana e se difunde para o meio II. A velocidade e a extensão do transporte dependem da diferença de concentração do medicamento entre os dois lados da membrana e da sua lipossolubilidade.

Quanto maior for sua solubilidade, mais facilmente se dissolverá na membrana e se difundirá para o lado adjacente. Ressalte-se, contudo, que apenas as moléculas eletricamente neutras são lipossolúveis e atravessam a fase lipídica; moléculas polares têm lipossolubilidade muito baixa e íons não apresentam lipossolubilidade.

A lipossolubilidade pode ser medida pelo coeficiente de partição óleo/água. Esse coeficiente é estabelecido pela

distribuição de certa quantidade do medicamento entre volumes iguais de um solvente orgânico não miscível com água (representando óleo) e de água.

É definida pela relação:

$$\text{coeficiente de partição óleo/água} = \frac{\text{quantidade dissolvida em óleo}}{\text{quantidade dissolvida em água}}$$

A maioria dos medicamentos é representada por ácidos ou bases fracos, que irão se ionizar quando dissolvidos em meio aquoso. O grau de ionização de um medicamento depende de sua constante de dissociação (pK_a) e do pH do meio em que se encontra. Assim, em dois meios com diferentes pH e separados por uma membrana lipídica, o mesmo medicamento apresenta diferentes graus de ionização e, consequentemente, diferentes concentrações de íons. Como apenas moléculas neutras podem atravessar a barreira lipídica, quanto maior for a concentração de moléculas, mais rápido será o seu transporte.

A equação de Henderson-Hasselbalch, para um certo medicamento, estabelece a proporção do medicamento que fica sob forma iônica, em um determinado pH. Pela equação de Henderson-Hasselbalch, tem-se que:

$$\frac{\log [\text{base}]}{[\text{ácido conjugado}]} = pH - pK_a$$

Na difusão passiva lipídica de um medicamento, não interessa se ele é um ácido ou uma base e, sim, se está na forma iônica ou na forma molecular.

No caso de um ácido fraco que se ioniza conforme a equação:

$$\underset{\text{(ácido)}}{HA} \leftarrow \rightarrow \underset{\text{(base conjugada)}}{H^+ = A^-}$$

A forma molecular é constituída do próprio ácido HA e a forma iônica é a base conjugada A–. A equação torna-se:

$$\text{Log} = \frac{[\text{íons}]}{[\text{moléculas}]} = pH - pK_a \text{ (ácido fraco)}$$

Para uma base orgânica fraca cuja equação de ionização é:

$$\underset{\text{(base)}}{B + H^+} \leftarrow \rightarrow \underset{\text{(ácido conjugado)}}{BH^+}$$

A equação de Henderson-Hasselbalch torna-se:

$$\text{Log} = \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]} = pH - pK_a \text{ (base fraca)}$$

Um exemplo pode auxiliar o entendimento do assunto. Seja uma membrana biológica separando os meios I e II de pH 1,4 e 7,4, respectivamente (ver Tabela 124.1). No meio I coloca-se uma substância lipossolúvel de caráter ácido e de pK_a = 3,4. Essa substância, quando dissolvida, ficará parte na forma molecular e parte na forma iônica, em proporção que dependerá do pH do meio.

Tabela 124.1 Influência do pH na dissociação de ácido fraco de constante de dissociação (pK_a).

Meio I pH 1,4	Log = [íons]/[moléculas] = pH – pKa = 1,4 – 3,4 = –2 [íons]/[moléculas] = 10–2 = 1/100 = 104/106
Meio II pH 7,4	Log = [íons]/[moléculas] = pH – pKa = 7,4 – 3,4 = +4

	[íons]/[moléculas] = 104 = 10.000/1 = 1010/106

Supondo-se que os íons hidratados que se formam são muito grandes para atravessarem os poros da membrana e que não haja qualquer outro tipo de transporte através dela, somente as moléculas irão atravessar a fase lipídica da membrana. À medida que as moléculas cheguem ao meio II, permanecerão em forma molecular ou se ionizarão, em proporção que dependerá do pH desse novo meio. A passagem só cessará quando o número de moléculas por unidade de volume for igual em ambos os lados da membrana. Observe-se que, além das moléculas, há 10 íons no meio I, ao passo que no meio II o número de íons é de 1.010. Note-se que maior quantidade de substância passou para o meio mais básico, no qual se acumulou sob forma de íons.

Aplicando-se o mesmo raciocínio para substâncias básicas, pode-se concluir que elas atravessam a membrana lipídica de modo a se concentrarem em meio mais ácido sob a forma de íons. Conclusão: medicamentos ácidos fracos são mais absorvidos quando dissolvidos em meio ácido; medicamentos básicos fracos são mais absorvidos em meio alcalino.

Absorção

Quando se injeta um medicamento por via intravascular, o princípio ativo é colocado diretamente na corrente sanguínea, sendo inadequado falar-se em absorção. Utiliza-se esse termo apenas quando medicamentos são administrados por outras vias e passam por diversas membranas biológicas, obedecendo a princípios descritos anteriormente, até atingirem a corrente sanguínea.

Quando administrados por via oral, a absorção depende de vários fatores próprios de cada medicamento (solubilidade, coeficiente de partição óleo/água, pK_a, tamanho da molécula), fatores ligados ao trato gastrintestinal (pH, forma farmacêutica de apresentação, presença de alimentos, líquidos e outros medicamentos) e fatores próprios da mucosa intestinal por ocasião da ministração do medicamento.

Assim, por exemplo, sais solúveis de bário são tóxicos, podendo provocar graves arritmias cardíacas. Entretanto, o sulfato de bário, por ser insolúvel, não é absorvido e se comporta como substância farmacologicamente inerte. Como, além de insolúvel, é radiopaco, pode ser ingerido para servir de contraste em exames radiológicos do aparelho digestivo.

O álcool etílico, por ser muito lipossolúvel, é facilmente absorvido pelas mucosas gástrica e intestinal.

Medicamentos lipossolúveis que se comportam como ácidos ou bases fracos terão sua absorção regulada, em parte, pelo seu grau de ionização, o qual depende do pH do meio. É clássica a experiência na qual se obstrui o piloro de um gato e se administra um alcaloide, como a estricnina, por via oral. A estricnina é básica: no meio ácido do estômago, permanece em grande parte sob a forma iônica e não é bem absorvida: o animal pode passar horas sem apresentar sintomas de intoxicação. Quando se alcaliniza o meio gástrico com bicarbonato de sódio, passa a predominar a forma molecular do alcaloide, o que resulta em absorção e aparecimento subsequente de convulsões características da ação da estricnina no sistema nervoso central.

Medicamentos ácidos, como os barbitúricos, são bem absorvidos no meio ácido do estômago, em que estão menos ionizados.

Tendo-se em vista o conceito de absorção, pode-se entender por que um medicamento ministrado por via oral geralmente é absorvido de forma mais lenta do que quando administrado pelas vias muscular ou subcutânea: nesses casos, o medicamento tem de atravessar apenas o endotélio da parede capilar para atingir a corrente sanguínea, ao passo que, por via oral, tem de atravessar primeiro a mucosa gastrintestinal.

Os medicamentos injetados no músculo ou no espaço subcutâneo são absorvidos rapidamente, os lipossolúveis passando através das membranas celulares e os hidrossolúveis, pelos espaços entre as células endoteliais.

Os fatores limitantes da absorção por tais vias são a irrigação sanguínea do local e a facilidade de atingir os capilares por difusão entre as células do tecido. Pode-se, assim, aumentar a absorção de um medicamento por essas vias por meio de massagens ou de aplicações de calor que promovam hipertermia superficial, ou diminuí-la, por meio de aplicações de gelo ou pelo uso conjunto de vasoconstritor.

A velocidade de absorção do medicamento administrado por via intramuscular depende também do solvente usado: em soluções oleosas, o princípio ativo será absorvido mais lentamente que em solução aquosa. A lipossolubilidade das moléculas é, obviamente, a mesma em solução aquosa ou oleosa. Todavia, a solução oleosa

difunde-se pouco nos espaços entre as células, ficando localizada na pequena área do tecido em que foi depositada; dessa forma, entra em contato com poucos vasos e a superfície de absorção é pequena. A solução aquosa, ao contrário, difunde-se pelo tecido, colocando o medicamento em contato com maior número de vasos, o que aumenta a superfície de absorção.

Distribuição

Em geral, apenas pequena porção do medicamento ministrado realmente exercerá atividade farmacológica, pois ele precisa atravessar as membranas biológicas e grande parte dele se distribui em áreas e órgãos nos quais não age ou provoca efeitos sem utilidade terapêutica. Água, lipídios, proteínas, órgãos e tecidos, cada um com características físico-químicas próprias, distribuídos no organismo ou cercados por "barreiras", funcionam como se fossem "armazéns" do organismo com diferente capacidade para acumular medicamentos, mediadores e nutrientes.

Após a absorção, os medicamentos dissolvem-se no sangue e são distribuídos para os diversos tecidos. Depois da distribuição, apenas uma fração do princípio ativo estará no seu local de ação. A maior parte fica distribuída pelo organismo, mantendo-se, salvo exceções, um equilíbrio da concentração do medicamento entre os tecidos e o sangue.

A intensidade e a duração do efeito farmacológico dependem da concentração do princípio ativo nos locais receptores, o que, por sua vez, está relacionado com a concentração plasmática. A medida dos níveis plasmáticos do medicamento, mais fácil de ser feita, reflete com relativa precisão a sua concentração no local de ação. Disto surgiu o conceito de *nível plasmático eficaz* do medicamento, isto é, a menor concentração no sangue que seja suficiente para manter, nos locais de ação do princípio ativo, a concentração adequada para provocar o efeito farmacológico desejado.

A determinação dos níveis sanguíneos (ou séricos, ou plasmáticos) tem o inconveniente de incluir a dosagem da fração do medicamento ligado a proteínas e, portanto, farmacologicamente inerte. O efeito do medicamento será relativamente maior nos indivíduos com menor teor de proteínas sanguíneas.

Fatores que determinam a distribuição dos medicamentos

Inicialmente, deve-se considerar a saída das moléculas do medicamento do plasma para os espaços extracelulares e, em seguida, sua passagem do líquido intestinal para o líquido intracelular.

Medicamentos que passam através do endotélio capilar, mas não conseguem penetrar nas membranas celulares, ficam confinados ao líquido extracelular, ao passo que aqueles que conseguem penetrar nas células distribuem-se pela água total do organismo.

Salienta-se, entretanto, que a saída de medicamentos dos capilares é facilitada pela presença de poros relativamente grandes entre as células do endotélio capilar, o que permite a distribuição de moléculas e íons grandes, por esses poros, para os espaços intersticiais. Só não atravessam substâncias de peso molecular acima de 60.000 ou que estejam ligados a proteínas plasmáticas.

Muitos medicamentos têm afinidade com locais específicos dessas proteínas, às quais se ligam de maneira reversível, após serem absorvidos. Assim, uma parte da substância circula ligada a proteínas do plasma e outra parte circula em sua forma livre. Esse fato é importante, pois apenas a fração não ligada é farmacologicamente ativa, distribuída e filtrada nos glomérulos. A fração ligada pode, então, funcionar como um depósito do qual mais substância é liberada à medida que vai sendo biotransformada ou excretada.

Além disso, alguns medicamentos, como as sulfas, podem competir com outros pelos locais de ligação a proteínas. Dessa forma, na icterícia do recém-nascido, a administração de sulfas aumentará o teor de bilirrubina livre no plasma e, em decorrência disso, haverá maior concentração nos tecidos. A bilirrubina é neurotóxica e, elevando seu teor no SNC, pode ocorrer uma síndrome grave conhecida como icterícia nuclear (*kernicterus*).

Na passagem de medicamentos do líquido intersticial para os espaços intracelulares, a barreira é representada pelas membranas das células que constituem os tecidos; a distribuição obedece inteiramente aos princípios estudados nos parágrafos sobre transporte pelas membranas. Medicamentos muito lipossolúveis, como os anestésicos gerais, atravessam com facilidade os endotélios capilares passando para todos os tecidos, mas íons ou medicamentos muito polares não conseguem atravessar por difusão lipídica. Deve-se prever que medicamentos de

caráter ácido, como os barbitúricos, ficarão mais concentrados no compartimento extracelular (pH = 7,4) que no intracelular (pH = 7); medicamentos básicos, como a morfina, estarão mais concentrados no meio intracelular. Como consequência, a variação do pH em uma das fases condiciona a variação da concentração em ambas as fases. Por exemplo, os efeitos dos barbitúricos no SNC serão acentuados na presença de acidose e atenuados por alcalinização do sangue.

A *existência de transporte ativo* faz com que alguns medicamentos se acumulem em determinados tecidos. O iodo, por exemplo, é transportado ativamente para a tireoide e aminas simpaticomiméticas, para o interior do neurônio adrenérgico.

Alguns medicamentos ligam-se a componentes específicos de tecidos, podendo haver uma *deposição seletiva*, como as tetraciclinas nos ossos. Substâncias como o arsênico depositam-se em células ceratinosas (como unhas e cabelos); os inseticidas clorados, em tecidos adiposos, para citar apenas alguns exemplos.

Barreiras orgânicas

Peculiaridades na distribuição de algumas substâncias para o sistema nervoso central e da placenta ao feto levaram cientistas, ainda no século 19, a preconizar a existência de *barreiras*, sendo até hoje utilizados os termos barreira hematencefálica (ou sangue-cérebro), barreira hematoliquórica e barreira hematoplacentária.

Barreiras hematencefálica e hematoliquórica

O cérebro representa cerca de 2% do peso corporal e recebe, aproximadamente, 16% do débito cardíaco. Os medicamentos deveriam, então, passar rapidamente do sangue para o espaço extracelular cerebral. De fato, medicamentos lipossolúveis passam facilmente da corrente sanguínea para o SNC; porém, outros mais polares não passam, ou o fazem lentamente.

Várias evidências indicam que essa barreira lipídica está localizada nas junções entre as células do endotélio dos capilares cerebrais. Ao contrário do que acontece nos demais capilares, as células nos capilares cerebrais estão completamente justapostas, não havendo espaço entre elas. Isso explica a dificuldade na passagem de íons e moléculas não lipossolúveis da corrente sanguínea para o tecido nervoso. Tais substâncias só poderão atravessar a barreira se houver um mecanismo de transporte ativo.

Para que um medicamento ganhe acesso ao líquido cerebrospinal, deve atravessar as células epiteliais do plexo coroide, o que constitui a base anatômica da chamada barreira hematoliquórica.

Barreira hematoplacentária

Na placenta, os vasos maternos formam lagos de sangue nos quais estão os trofoblastos que contêm os vasos sanguíneos fetais. Portanto, para uma substância passar da circulação materna ao feto, deverá atravessar a membrana trofoblástica, o mesênquima e o endotélio dos capilares fetais.

Nesse caso, também não há dificuldade de medicamentos lipossolúveis passarem do sangue materno para o feto, pela placenta. Isso explica o cuidado que se deve ter ao administrar anestésicos gerais ou hipnoanalgésicos durante o trabalho de parto, pois tais substâncias agirão da mesma forma no feto que, ao nascer, poderá estar ainda com o centro respiratório deprimido, dificultando o início da respiração pulmonar.

A “barreira” para os medicamentos não lipossolúveis consiste, principalmente, em poros de diâmetro muito pequeno nos trofoblastos e vasos fetais e na existência, na placenta, de enzimas que poderão biotransformar certos medicamentos antes que atinjam a circulação fetal.

Compartimentos

Para poder explicar e fazer cálculos de distribuição dos medicamentos foram idealizados (ou imaginados) os *compartimentos*, que nada mais são que autênticos “armazéns” ou “locais de captação” do medicamento.

Como esses compartimentos são criados teoricamente, eles podem ser imaginados agrupados ou separados, à vontade, pelos estudiosos. O organismo de animais superiores, por sua complexidade, compreende numerosos compartimentos, os quais podem ser preenchidos um a um ou em bloco, na dependência do tipo de medicamento e de sua interação com o organismo.

Cada compartimento tem capacidade própria de receber e armazenar medicamentos com diferente velocidade de entrada ou saída (Figura 124.1).

As principais propriedades físico-químicas de um medicamento, que interferem na sua distribuição pelo organismo, são:

- Dissolução em água e em gorduras
- Características moleculares que determinam o modo como atravessa membranas orgânicas.

O organismo humano apresenta como principal elemento comum a água (50 a 60% do organismo); como segundo elemento, estão as gorduras (cerca de 20%). Esses componentes – água e gorduras – estão contidos no sistema cardiovascular, em órgãos, em tecidos e em células, de tal modo que formam milhares de estruturas e miniestruturas com características próprias. Cada uma delas e os meios que as cercam representam um compartimento e, por conseguinte, um estudo exato abrangeria milhares de variáveis, cada uma com suas características.

Na prática, para tornar viável o estudo da distribuição de medicamentos, a solução lógica adotada foi agrupar estruturas com propriedades semelhantes, a fim de reduzir o número de variáveis.

Daí surgiu o conceito de compartimento, que é um conjunto de meios ou de estruturas orgânicas similares, no qual os medicamentos distribuem-se; o agrupamento dessas "semelhanças" é relativamente arbitrário, definido pelo pesquisador conforme as características do medicamento em estudo e o grau de precisão de informação que pretende atingir.

Por exemplo: pode-se arbitrariamente subdividir o organismo em apenas dois compartimentos – um de gordura e outro de água – e estudar quanto de um medicamento está presente em cada um desses compartimentos. Se não existissem membranas e barreiras, a distribuição percentual seria expressa pela lipossolubilidade e pela massa de cada um deles, por intermédio do coeficiente de partição óleo/água. O organismo poderia ser representado sumariamente sob a forma de um copo contendo água e óleo.

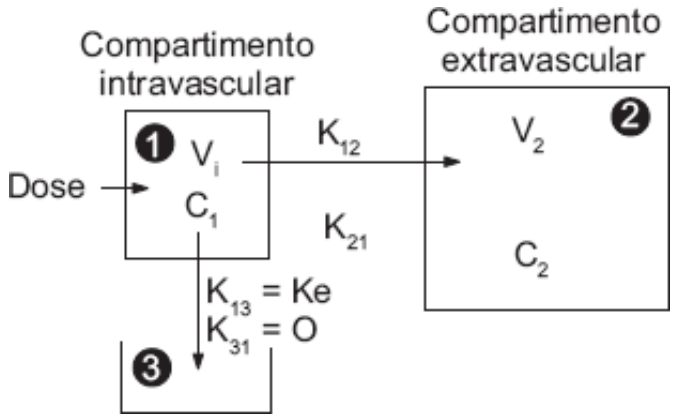

Figura 124.1 Exemplo de modelo de distribuição de um medicamento em dois compartimentos abertos. O compartimento 3 é representado apenas para recolher o medicamento eliminado do compartimento 1 (espaço receptor).

O coeficiente de partição óleo/água tem grande valor no estudo da farmacodinâmica, em especial por causa da importância da difusão pela fase lipídica de membranas, mas essa divisão (compartimento água e compartimento óleo) não tem interesse prático.

Ao modelo indicado pode-se acrescentar mais um compartimento, como o tecido adiposo, passando-se a ter um "modelo de três compartimentos".

Esse modelo pode ser modificado adicionando-se outras variáveis (tecido nervoso, tecido adiposo etc.) ou modificando o modo como se consideram as variáveis citadas (p. ex., os conteúdos intra e extravasculares, em vez de água intra e extracelular). Assim, progressivamente, surgem modelos cada vez mais complexos.

Redistribuição

As propriedades físico-químicas de medicamentos interferem no seu equilíbrio entre compartimentos, mas outros fatores, como irrigação sanguínea e barreiras, alteram o tempo até que esse equilíbrio seja alcançado.

Conforme o medicamento, às vezes nem há tempo para que ocorra esse equilíbrio. Por exemplo, a água plasmática representa cerca de 5% da composição do organismo; a intersticial, 16%; a intracelular, 35% e a gordura, 20%; a participação de tecido nervoso nesse componente "gordura" é baixa, sendo mais baixa quanto maior o tecido adiposo.

A *irrigação sanguínea diferente* interfere na distribuição de medicamentos, sendo mais marcante a irrigação diferente do tecido cerebral e da gordura subcutânea, ambos à espera de substâncias lipossolúveis. Como o cérebro tem mais irrigação, a substância lipossolúvel atingirá primeiro esse tecido e, depois, se redistribuirá para o tecido periférico.

Tecidos mais nobres, como o sistema nervoso e o coração, recebem maior fluxo de sangue, sendo o tecido adiposo mais pobre em vascularização. Então, quando se administra um medicamento por via intravenosa, se não houver uma barreira específica, ele será levado inicialmente em maior quantidade aos tecidos mais irrigados, nos quais sua concentração tecidual se equilibra rapidamente com a alta concentração no plasma. Com o tempo, todavia, a concentração nos tecidos pouco irrigados começa a crescer à custa da retirada do medicamento pela circulação sanguínea. Simultaneamente, inicia-se uma queda da concentração nos tecidos mais nobres, que cedem o medicamento ao sangue, estabelecendo-se uma redistribuição do medicamento até que seja atingido o equilíbrio em todos os tecidos.

Esse fenômeno é especialmente importante quando se ministram substâncias de grande lipossolubilidade e que são distribuídas aos tecidos por difusão passiva lipídica.

Por exemplo, após a administração intravenosa de uma única dose de tiobarbitúrico, este medicamento, que é bastante lipossolúvel, acumula-se rapidamente no SNC, provocando depressão e anestesia. À medida que o sangue circula por tecidos menos vascularizados, como músculos e gordura, o medicamento passa do plasma para esses tecidos, diminuindo seu nível plasmático. Para manter o equilíbrio, há devolução do tiobarbitúrico do SNC para a corrente sanguínea, reduzindo sua concentração no encéfalo, o que leva ao fim do estado de anestesia em poucos minutos.

Portanto, o tiobarbitúrico tem rápido início de efeito anestésico, que também cessa rapidamente em razão de sua redistribuição, com aumento de concentração no tecido adiposo. Isso sucede antes que o metabolismo e a eliminação do medicamento tenham atuado significativamente na supressão do efeito anestésico. O estado de torpor, entretanto, mantém-se por horas, pois quando se inicia sua eliminação, ocorre o fenômeno inverso, isto é, o tecido adiposo passa a devolver a substância lentamente à circulação, mantendo-se uma baixa concentração sanguínea.

Biotransformações

A biotransformação, juntamente com os fenômenos de absorção, distribuição e excreção, participa do importante mecanismo regulador de níveis plasmáticos de medicamentos. A aceleração da biotransformação de um medicamento reduz sua concentração no sangue, diminuindo, como consequência, sua ação farmacológica. A inibição da biotransformação, ao contrário, prolonga o tempo de permanência do medicamento no organismo, conferindo-lhe maior tempo de ação.

A velocidade de biotransformação de medicamentos costuma ser alterada por diversos fatores, dentre os quais outros medicamentos. Tais implicações são conhecidas como "interações medicamentosas", tema de grande relevância em relação a pacientes com necessidade de prescrição concomitante de vários medicamentos.

Importância fisiológica

A biotransformação ou metabolismo de medicamentos é a alteração química que o medicamento sofre no organismo, em geral sob ação de enzimas inespecíficas.

As enzimas, nas suas funções catalíticas, exigem a presença de cofatores e, quase sempre, de pequenos íons, como o magnésio. Os medicamentos combinam-se com as enzimas, da mesma forma que com os receptores farmacológicos. A interação se faz mediante atração eletrostática, ponte de hidrogênio e força de van der Waals. O complexo enzima-medicamento permite, em seguida, o aparecimento de produto da reação (chamado de *produto de biotransformação*) e recuperação da enzima.

Os produtos de biotransformação formados possuem propriedades diferentes dos medicamentos originais e,

como regra, atividade farmacológica e potência tóxica são reduzidas. Esse fato, aliás, fez com que a biotransformação fosse denominada *desintoxicação*, na suposição de que o organismo lançaria mão desse processo para inativar os agentes tóxicos; contudo, esse termo não se aplica mais, visto que nem sempre os medicamentos são inativados.

Durante a biotransformação, os medicamentos podem ser ativados: é o caso da codeína, da metadona e da fenazona, que liberam produtos de biotransformação ativos no organismo.

No decorrer do processo, as moléculas pouco polares se convertem em moléculas mais polares, tornando-se mais solúveis em água, por isso mais fáceis de serem excretadas pelos rins. Maior polaridade de suas moléculas também propicia a conjugação com outras moléculas.

Ademais, no organismo, um medicamento pode ser biotransformado por várias vias metabólicas, conforme as enzimas presentes. Assim, a quantidade e o tipo de produtos de biotransformação formados variam sensivelmente de animal para animal e, em especial, entre os animais de espécies diferentes.

Sistemas enzimáticos

Após sua absorção, os medicamentos podem sofrer biotransformação no sangue, sob ação de esterases. Numerosos ésteres de origem endógena, como a acetilcolina e exógena, como a procaína, são hidrolisados, de imediato, por esterases.

A biotransformação ocorre principalmente em órgãos como fígado, rins, pulmões e tecido nervoso. O fígado, em particular, tem grande importância pela elevada concentração de enzimas.

Testes bioquímicos efetuados com diversas frações do tecido hepático, obtidas por centrifugações sucessivas, permitem verificar enzimas nos microssomas, nas mitocôndrias e na fração solúvel.

Fração mitocondrial

É obtida após centrifugação do homogeneizado do tecido hepático durante 20 min, a cerca de 9.000 × g. Destaca-se nessa fração a monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação oxidativa das aminas, como dopamina, norepinefrina, serotonina e tiramina.

Fração microssômica

Corresponde aos fragmentos dos retículos endoplasmáticos e é obtida por centrifugação em torno de 105.000 × g, durante 60 min. As enzimas se localizam predominantemente na superfície do retículo endoplasmático liso. Os compostos biotransformados pelo sistema enzimático dos microssomos são, invariavelmente, lipossolúveis, incluindo-se a maioria das substâncias que atuam no sistema nervoso central.

Quanto à estrutura molecular das enzimas que constituem o sistema, há provas de que algumas delas têm núcleo pirrólico com o átomo de ferro à semelhança de hemoglobina. Omura e Sato denominaram tal enzima de citocromo P-450, porque o complexo formado com o monóxido de carbono apresentava um pico de absorção espectrofotométrica no comprimento de onda 450 nm. Nas reações oxidativas, o citocromo P-450, juntamente com outras enzimas, como NADP-citocromo *c* (P-450) redutase, NAD-citocromo b_5 redutase e citocromo b_5, requer oxigênio molecular além de NADP (nicotinamida-adenina dinucleotídio). A NADP-citocromo *c* (P-450) redutase e a NAD-citocromo b_5 redutase têm a função de transportar elétrons provenientes de NADP e NAD, respectivamente, para o citocromo P-450. O elétron proveniente de NADP é levado ao citocromo P-450 pela NADP-citocromo *c* (P-450) redutase e é usado para reduzir o complexo citocromo-substrato, enquanto o procedente de NAD é transportado, via NAD-citocromo b_5 redutase e citocromo b_5, e introduzido no citocromo ferroso, de forma oxigenada. O primeiro elétron, proveniente de NADP, pode ainda chegar ao citocromo P-450 via NAD, citocromo *c* (P-450) redutase e citocromo b_5.

A mobilização de uma ou duas fontes de elétrons, assim como a participação do citocromo b_5 no transporte de elétron procedente da NAD, como via alternativa, dependem fundamentalmente da natureza do substrato a ser metabolizado e das formas do citocromo P-450 atuantes. Em resumo, NADP e NAD atuam como doadores de elétrons para reduzir o citocromo P-450 que, por sua vez, irá ativar o oxigênio molecular. O oxigênio assim ativado seria o responsável pela oxidação do substrato. Consome-se uma molécula de O_2 para cada molécula de substrato oxidado, sendo um átomo de oxigênio introduzido na molécula de substrato e outro reduzido, formando-se água. O

citocromo P-450 dos microssomas hepáticos também catalisa algumas reações redutivas, como a nitro e a azorredução. Nesses casos, os elétrons são conduzidos aos substratos sem a participação da molécula de oxigênio.

Estudos realizados, nos últimos 30 anos, com microssomos e com o citocromo P-450 purificado demonstram, claramente, a existência de múltiplas formas de citocromo P-450, como CYP3A4 (o mais importante), CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2A6 e CYP1A2.

Fração solúvel

A fração solúvel (citosol) corresponde ao sobrenadante da centrifugação a 105.000 × g. Ela contém numerosas enzimas biotransformadoras de medicamentos, entre outras as esterases, que degradam os ésteres (procaína, acetilcolina etc.), as amidases que hidrolisam a procainamida, as desidrogenases que atuam na oxidação de alcoóis e aldeídos e as transferases (glutationa-transferase, uridina-glicose desidrogenase) que catalisam a transferência de grupos de um doador a um aceptor nas reações conjugativas.

Principais vias de biotransformação

Os medicamentos são convertidos em produtos de biotransformação ativos ou inativos sob ação de enzimas diferentes. As diversas reações químicas que os medicamentos sofrem no organismo podem ser agrupadas em quatro tipos principais: oxidação, redução, hidrólise e conjugação. Na maioria dos casos, as duas primeiras reações representam a *fase 1* do processo e as reações de conjugação constituem a *fase 2*.

A *oxidação* é um dos tipos de reações bioquímicas mais frequentes. Dentre as enzimas catalisadoras dessas reações, merece destaque especial o sistema enzimático dos microssomos, sistema esse que é responsável pela degradação da maioria dos medicamentos lipossolúveis, a par de substâncias naturais, tais como hormônios esteroides e bilirrubina:

- As transformações oxidativas catalisadas pelas enzimas micrôssomicas incluem:
  - Hidroxilação na cadeia alifática ou no núcleo aromático
  - Remoção dos grupos metil e etil dos átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre
  - Desaminação ou troca de um grupo amina ($–NH_2$) por um oxigênio
  - Adição de oxigênio e enxofre ou nitrogênio, além de outros processos
- As oxidações catalisadas por enzimas não microssômicas são menos variadas. São exemplos a oxidação das aminas, alcoóis a aldeídos e aldeídos a ácido. Dentre outros substratos, têm-se epinefrina, tiramina, histamina, etanol, acetaldeído etc.

Podem também ocorrer reações de redução, por exemplo, o hidrato de cloral, o cloranfenicol e a sulfamidocrisoidina. O hidrato de cloral é convertido a tricloroetanol sob ação da desidrogenese. O cloranfenicol e a sulfamidocrisoidina sofrem nitrorredução e azorredução, respectativamente, pelo sistema enzimático dos microssomos.

A *reação de hidrólise* é responsável pela degradação de numerosas substâncias que têm ligação éster ou amida na sua estrutura. Medicamentos como procaína, acetilcolina e ácido acetilsalicílico degradam-se pela hidrólise. É interessante observar que nem todos os ésteres são hidrolisados no organismo. A atropina, por exemplo, embora seja hidrolisada rapidamente em coelhos, é pouco degradada no homem e em ratos. As enzimas responsáveis pela hidrólise de ésteres e amida são encontradas no plasma e na fração solúvel de tecidos, principalmente do fígado.

As *reações de conjugação* consistem na combinação de moléculas pequenas, quase sempre existentes no organismo, com os medicamentos ou seus produtos de biotransformação. Esse processo em geral compreende duas fases: a primeira, de síntese do doador de radical e, a segunda, de transferência desse radical do doador para o aceptor, no caso, o medicamento. Portanto, dois tipos de enzimas atuam no processo, a sintetase e a transferase, respectivamente, na primeira e na segunda fase da reação.

A *conjugação glicurônica* é a reação mais importante da fase 2 em vertebrados, tendo-se em vista a variedade de tecidos que a realizam e a quantidade de metabólitos que se formam. O doador do ácido glicurônico é o ácido uridino-difosfato glicurônico (UDPGA), sintetizado no fígado sob ação de enzimas da fração solúvel, a UDP-glicose desidrogenase, a partir da UDP-glicose. A síntese UDP-glicose, por sua vez, requer fonte de carboidrato e adenosina trifosfato (ATP). A transferência do ácido glicurônico para o medicamento é mediada pela UDP-

glicuroniltransferase, em especial do fígado.

Compostos heterocíclicos, aromáticos ou alifáticos que possuem grupos hidroxila, carboxila, amino, imino e sulfidrila são facilmente conjugados com o ácido glicurônico. Certas substâncias, como as aminas aromáticas, são acetiladas no organismo pelas enzimas situadas na fração solúvel do fígado. O doador do grupo acetil é a acetilcoenzima A, descoberta durante investigações sobre a acetilação da sulfanilamida.

Na *conjugação com o ácido sulfúrico* ocorre, inicialmente, o fenômeno conhecido como ativação do sulfato, que consiste na formação do doador do sulfato, o 3-fosfoadenosina-5-fosfossulfato (PAPS), pela combinação do radical sulfato com as moléculas ATP. O grupo sulfato é transferido, na presença da transferase (sulfoquinase), para os compostos aromáticos ou alifáticos que apresentam grupos hidroxílico ou amínico. As enzimas catalisadoras dessas reações são encontradas na fração solúvel do fígado. Por exemplo, sofrem sulfatação: cloranfenicol, aminas aromáticas, fenóis, esteroides fenólicos ou alcoólicos.

Na biotransformação por *reação de metilação*, o doador do grupo metil, na reação de metilação, é a S-adenosilmetionina, sintetizada na presença das enzimas da fração solúvel do fígado. As enzimas que catalisam a transferência do grupo metil são chamadas de N-metiltransferase, O-metiltransferase ou S-metiltransferase, conforme a transferência se faça para nitrogênio, oxigênio ou enxofre da molécula do medicamento. Essas transferases são encontradas na fração solúvel do fígado e da medula adrenal. As catecolaminas como norepinefrina, dopamina e epinefrina, além de outras aminas, como a serotonina e o ácido 5-hidroxiindolacético, são inativadas pela reação de metilação.

A *conjugação com a glicina* se faz à custa da coenzima A e da glicina N-acilase. Sofrem esse tipo de conjugação certos ácidos aromáticos, como ácido benzoico, ácido salicílico, ácido isonicotínico e outros.

A *conjugação com a glutationa* se dá com medicamentos do tipo hidrocarbonetos aromáticos, haletos orgânicos, fenóis, ésteres e cloretos; podem ser conjugados no fígado com o tripeptídio glutationa. Os conjugados são excretados pela bile ou biotransformados a ácido mercaptúrico e excretados pela urina e pela bile. A transformação dos conjugados com glutationa a ácido mercaptúrico se faz em quatro etapas principais:

- Conjugação do composto com a glutationa, espontaneamente ou pelas glutationa-S-transferases citoplasmáticas
- Remoção de glutamina pela gamaglutamiltransferase
- Remoção de glicina pela cisteinilgliquinase
- Acetilação da cisteína remanescente pela N-acetiltransferase.

Fatores que influem na biotransformação

Numerosos fatores do próprio organismo que recebe o medicamento, ou dependentes de fatores externos, modificam as condições fisiológicas normais e interferem na biotransformação, aumentando ou diminuindo sua intensidade. Os fatores mais relevantes são descritos a seguir.

Espécie animal

A existência de diferentes enzimas nas diversas espécies animais representa fator de importância a ser considerado nos estudos pré-clínicos de novos medicamentos.

Pode-se observar acentuada variabilidade de biotransformação entre variadas espécies animais. Por exemplo:

- A anfetamina pode sofrer dois tipos de biotransformação: hidroxilação aromática e subsequente conjugação ou desaminação da cadeia alifática, seguida pela oxidação. A hidroxilação é a principal via de biotransformação em ratos, mas secundária para as outras espécies, enquanto a desaminação é a principal reação observada em cobaias, macacos, cães e seres humanos. Cerca de um terço da anfetamina ingerida é excretada inalterada; outro terço é desaminado e oxidado a ácido benzoico
- A hidroxilação aromática da cumarina ocorre *in vitro* com o homogeneizado hepático de muitas espécies, entre as quais homem, gato e coelho, mas não com o homogeneizado de ratos e camundongos.

A conjugação glicurônica, uma das reações mais frequentes, surge em peixes, répteis e anfíbios, mas não em insetos. Entre os mamíferos, o gato manifesta deficiência no mecanismo de glicuronilação. O metabolismo da fenilbutazona igualmente apresenta grande variação conforme as espécies. A meia-vida biológica da fenilbutazona

no homem é de 72 h e, no coelho, de 3 h.

Idade

A atividade enzimática está quase ausente nos recém-nascidos. O desenvolvimento de atividade enzimática se faz após o nascimento, com velocidade variável segundo as espécies animais. Esta é a principal causa da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, os quais carecem de glicuroniltransferase e, portanto, ainda são incapazes de biotransformar medicamentos e bilirrubina por conjugação glicurônica.

Experiências feitas em ratos evidenciam que animais idosos apresentam atividade enzimática reduzida. Tal fato, aliado à redução da capacidade excretora dos rins, pode provocar intoxicação pelo acúmulo de medicamentos no organismo em animais senis.

Fatores genéticos

Pesquisas realizadas no homem mostram que existe uma grande variabilidade na capacidade de biotransformar medicamentos de indivíduo para indivíduo. Às vezes, tais variações se devem aos próprios fatores ambientais; outras vezes, porém, são decorrentes de fatores genéticos. O estudo dos fatores genéticos que alteram a biotransformação e o efeito de medicamentos é denominado *farmacogenética*.

Certas mutações genéticas podem acontecer, tendendo a aumentar ou diminuir a quantidade de enzimas ou modificar-lhes a estrutura, alterando sua atividade. Pacientes com tais alterações respondem de forma inesperada aos medicamentos, sendo quase impossível prever o efeito farmacológico, a não ser pelo controle dos níveis sanguíneos.

As características individuais relacionadas com o metabolismo de medicamentos, contudo, na maioria dos casos são consequências da herança genética.

Por exemplo, medindo-se as concentrações plasmáticas da isoniazida em vários indivíduos após administração de mesma dose e representadas como histograma de frequência de distribuição, obtém-se uma curva descontínua ou bimodal. As experiências clínicas demonstram que a isoniazida, no homem, sofre conjugação com a acetilcoenzima A para formar acetilisoniazida. A velocidade dessa acetilação é variável; alguns pacientes conseguem biotransformá-la rapidamente e outros mais lentamente, formando-se assim, em uma população, duas subpopulações diferentes, que representam dois fenótipos distintos.

A hidrólise de atropina em coelhos é outro exemplo da variação do tipo descontínuo. Alguns coelhos são desprovidos da enzima "atropinesterase", produzida por um gene ou par de genes, mas ausente na maioria das espécies mamíferas, incluindo o homem. Evidentemente, os coelhos portadores dessa enzima são muito resistentes à ação da atropina. A administração de doses crescentes da atropina em coelhos e o registro da respectiva frequência de morte permitem evidenciar uma distribuição tipicamente bimodal.

Indutores enzimáticos

Certas substâncias, como fenobarbital, inseticidas clorados e hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos, são capazes de promover estimulação da atividade enzimática, aumentando o número de moléculas de enzimas específicas ou suas atividades enzimáticas.

A estimulação da atividade, particularmente do sistema enzimático do retículo endoplasmático do fígado, permite aceleração da biotransformação de muitos medicamentos, alterando, em consequência, a duração e a intensidade de suas ações.

Um dos primeiros trabalhos sobre o fenômeno de indução foi realizado por Richardson *et al.* (1952), no qual os autores relatam que o potente agente carcinogênico 3,4-dimetilaminoazobenzeno não produz hepatomas quando é administrado a ratos concomitantemente com o 3-metilcolantreno. A interação desses dois agentes foi interpretada como decorrente da ação estimulante do 3-metilcolantreno sobre as enzimas dos microssomos hepáticos que biotransformam o 3,4-dimetilaminoazobenzeno.

De fato, o 3-metilcolantreno é um dos indutores mais potentes. A injeção diária de 3-metilcolantreno intraperitoneal em ratos, durante 3 dias, aumenta no mínimo duas vezes a concentração do citocromo P-450 dos microssomos hepáticos. O fenobarbital, por 3 dias, eleva cerca de três vezes o conteúdo enzimático.

Em animais previamente tratados com indutores como fenobarbital, fenilbutazona e aminopirina, os efeitos

farmacológicos de zazolamina e hexobarbital são significantemente reduzidos, ao mesmo tempo em que sua biotransformação é sensivelmente aumentada. A atividade analgésica da associação de propoxifeno, paracetamol e hidroxizina *in vivo* é igualmente diminuída quando administrada com o fenobarbital.

Diversas experiências feitas no homem demonstram a ocorrência de fenômenos semelhantes; por exemplo, diminuição do nível sanguíneo de aminopirina em pacientes tratados com fenilbutazona e aumento da excreção de produtos de biotransformação desmetilados da dipirona em pacientes intoxicados por fenobarbital. A placenta de mulheres fumantes hidroxila mais prontamente o agente carcinogênico 3,4-benzopireno, pois vários hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, inclusive o benzopireno do cigarro, são potentes indutores.

Os indutores enzimáticos também elevam o metabolismo dos hormônios esteroides e outros constituintes normais do organismo. Tal fato sugeriu o uso de indutores em muitas eventualidades: tratamento da síndrome de Cushing, prevenção de icterícia em recém-nascidos e correção de deficiência enzimática hereditária.

Os indutores podem ser úteis ainda no tratamento de intoxicação por inseticidas halogenados, na prevenção de câncer por agentes poluentes do meio ambiente e na regeneração hepática. A intensificação da síntese proteica propicia a regeneração do tecido hepático.

Entretanto, o uso inadequado desses indutores pode acarretar graves complicações. Por exemplo, tratamento de pacientes com griseofulvina e varfarina diminui o efeito anticoagulante desta última; após suspensão da griseofulvina, restaura-se o efeito da varfarina, podendo provocar hemorragia.

A administração repetida de um medicamento pode aumentar a atividade enzimática, estimulando a sua própria biotransformação. Dentre os compostos que assim se comportam têm-se fenilbutazona, barbitúricos e tranquilizantes. Aliás, tal mecanismo explica, pelo menos parcialmente, o fenômeno de tolerância ocasionado pelo uso continuado desses medicamentos.

Inibidores enzimáticos

Diversas substâncias exercem ação inibidora de enzimas, alterando o efeito farmacológico de outros medicamentos ou, conforme a intensidade e o local de ação, modificando a função normal do organismo.

São exemplos significativos os *inibidores da MAO* (monoamina oxidase), os inibidores de enzimas do retículo endoplasmático e os inibidores da aldeído-desidrogenase. Entre os inibidores da MAO, têm-se as hidrazidas (iproniazida), aminas (anfetamina, pargilina e tranilcipromina) e os agentes simpaticomiméticos (efedrina). A inibição da MAO acarreta acúmulo de seus substratos naturais, entre os quais a dopamina, a norepinefrina e a serotonina nos seus locais de ação.

Agentes inibidores *anticolinesterásicos* provocam efeitos semelhantes aos que ocorrem com a MAO, com acúmulo da acetilcolina por inibição de sua hidrólise em ácido acético e colina.

Dentre os inibidores de enzimas está o dietilaminoetanol do ácido difenilpropilacético (SKF 525-A), que atua sobre as enzimas inibindo-as por mecanismo não competitivo, mas que por si só não produz efeitos farmacológicos de grande importância. O hexobarbital, na vigência desse inibidor, induz ao sono cerca de três vezes mais duradouro. A biotransformação *in vitro* de substâncias como succinato, fumarato e malato também é impedido na presença desse inibidor. A hidrólise de procaína *in vitro* é retardada pelo SKF-525-A, por mecanismo competitivo.

Embora em menor grau, etionina, puromicina, dactinomicina, cloranfenicol e tetraciclina inibem o sistema enzimático do retículo endoplasmático, interferindo na síntese proteica.

A aldeído-desidrogenase é inibida pelo dissulfeto de tetraetiltiuram (dissulfiram) que também inibe a dopamina beta-hidroxilase implicada na síntese de catecolaminas. A aldeído-desidrogenase catalisa a oxidação do aldeído acético, proveniente da oxidação do etanol. Sendo esta a principal via de degradação do etanol no organismo, a inibição da aldeído desidrogenase resulta no acúmulo de ácido acético, desenvolvendo hipotensão acompanhada de síndrome extremamente desagradável. O dissulfiram, utilizado para combater o alcoolismo crônico, pode trazer graves consequências, pelo acúmulo de acetaldeído no organismo.

Biotransformação e aspecto toxicológico

A possibilidade de certos agentes terapêuticos, quimicamente inertes, produzirem lesões teciduais por meio de seus produtos de biotransformação intermediários altamente reativos foi proposta por Brodie, em 1967. Lesões seriam causadas em consequência de ligações covalentes dos metabólitos a macromoléculas teciduais. A propósito,

um mecanismo semelhante havia sido atribuído, por Miller e Miller, em 1966, à carcinogenicidade de várias substâncias. Assim, ainda que a biotransformação seja um dos importantes processos de eliminação de substâncias farmacologicamente ativas no organismo, às vezes é fenômeno que contribui para exacerbar efeitos colaterais ou tóxicos de diversos medicamentos.

Alguns medicamentos, como codeína, clorpropamida e rifampicina, transformam-se em compostos terapeuticamente ativos; outros, como paracetamol, fenilbutazona, cloranfenicol e furosemida, convertem-se em derivados tóxicos. Essas conversões se fazem sob ação de enzimas microssômicas e os produtos de biotransformação resultantes são altamente eletrofílicos, com grande poder de fixação às macromoléculas teciduais. Experiências realizadas em animais de laboratório mostram estreita correlação entre a ligação de produtos de biotransformação e a incidência de necroses hepáticas.

O paracetamol, tido entre os analgésicos como um dos mais seguros em sua aplicação terapêutica normal, pode produzir necrose fatal em doses elevadas. O limiar de sua toxicidade é dependente de diversos fatores, entre os quais: (1) depleção do cossubstrato endógeno, o 3-fosfatodenosina-5-fosfossulfato, porquanto a conjugação sulfática, a par da glicurônica, é uma das significativas vias de biotransformação do paracetamol; (2) depleção da glutationa, que reage covalentemente com o produto de biotransformação reativo do paracetamol.

A conjugação da glutationa com o metabólito tóxico do paracetamol é muito mais intensa em animais do que no homem. Tratamento prévio de ratos com fenobarbital, que acelera o desaparecimento de paracetamol do plasma e tecidos, potencializa acentuadamente as necroses hepáticas, bem como as combinações covalentes do medicamento a macromoléculas. Inversamente, o tratamento de animais com um inibidor do citocromo P-450 reduz o grau de fixação proteica e previne a incidência de necrose. A falta de correlação entre o nível tecidual do paracetamol e a hepatotoxicidade realmente leva a acreditar que o produto de biotransformação tóxico seja o responsável pela lesão hepática. Em camundongos, a ligação covalente e a necrose hepática são evidentes somente em doses de paracetamol que depletam acima de 85% a glutationa do fígado.

Fenilbutazona, cloranfenicol e furosemida provocam efeitos tóxicos por mecanismos similares aos descritos. Os radicais livres resultantes de sua biotransformação reagem covalentemente com macromoléculas teciduais de diversos órgãos.

Anemia aplásica subsequente ao uso prolongado de cloranfenicol com certeza está relacionada com a atuação do metabólito ativo do medicamento sobre a medula óssea. Tianfenicol, o análogo sintético obtido pela substituição do grupo nitro de cloranfenicol pelo grupo metilsulfonil, não tem ocasionado anemia aplásica. Experiências laboratoriais mostram que o cloranfenicol combina-se covalentemente com microssomos hepáticos 12 vezes mais que com o tianfenicol. Os microssomos hepáticos induzidos pelo fenobarbital apresentam ligação covalente com cloranfenicol e tianfenicol em intensidade 10 e 3 vezes maior, respectivamente.

Glutationa é depletada do fígado de animais tratados com fenilbutazona e cloranfenicol, mostrando importante desempenho na inativação de produtos de biotransformação. Diferentemente, a furosemida não depleta, de modo significativo, a glutationa hepática. Lesões hepáticas por bromobenzeno e tetracloreto de carbono igualmente aparecem por ligação covalente de radicais liberados, após biotransformação dos compostos pelo citocromo P-450.

Excreção

Os medicamentos inalterados ou seus produtos de biotransformaçãosão excretados por diferentes vias, conforme as propriedades físico-químicas.

Substâncias gasosas, como os anestésicos gerais e, em menor ou maior grau, os voláteis, como o álcool, são excretados pela via pulmonar; os compostos suficientemente polares ou hidrossolúveis são excretados, de modo predominante, pelos rins.

Encontram-se nas fezes os medicamentos administrados por via oral e não absorvidos pelo trato gastrintestinal ou aqueles absorvidos e eliminados junto com a bile.

Os medicamentos podem ser excretados, ainda, com as secreções externas, como salivar, lacrimal, nasal e sudorípara, ou pelo leite materno. A quantidade eliminada com o leite, em particular, embora represente apenas uma pequena parcela do total excretado, eventualmente pode afetar a criança alimentada ao peito.

Excreção renal

A excreção de medicamentos pela urina resulta de três processos renais: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular.

Na *filtração glomerular*, apenas os medicamentos combinados com as proteínas ou os de moléculas grandes são retidos no compartimento sanguíneo. Medicamentos altamente lipossolúveis, depois de sofrerem filtração glomerular, são reabsorvidos por difusão passiva nos túbulos renais. Por meio dos rins, portanto, são eliminadas substâncias polares e suficientemente hidrossolúveis.

A secreção tubular contribui, igualmente, para a eliminação de medicamentos do organismo. Assim, excretam-se penicilinas, fenilbutazona, ácido salicílico, quinina, sulfas e compostos de amônio quaternário que competem entre si, no nível tubular, por um mesmo carregador. É o caso, por exemplo, da excreção do ácido úrico, inibida por pequena quantidade de ácido salicílico. Substâncias como o ácido *p*-(benzilsulfonamida) benzoico e as cianinas inibem a secreção tubular de substâncias. A primeira, de ação mais geral, outrora foi usada para aumentar o tempo de ação de penicilinas, retardando sua excreção. Os medicamentos excretados por filtração glomerular e secreção tubular têm meia-vida biológica curta.

A *reabsorção tubular* também pode interferir na meia-vida biológica do medicamento. Tratando-se de substâncias de caráter ácido ou básico, o pH do meio intratubular passa a exercer influência no grau de ionização dos eletrólitos, determinando sua maior ou menor reabsorção. O aumento do pH intratubular reduz a reabsorção de ácidos e eleva a de bases.

A propósito, fundamentado nesse conhecimento, tem-se proposto o uso de bicarbonato de sódio no tratamento complementar da intoxicação por fenobarbital. O bicarbonato de sódio teria a função de alcalinizar o líquido intratubular para elevar o grau de ionização do barbitúrico, que é um eletrólito fraco, de caráter ácido e, com isso, acelerar a sua excreção.

A determinação da velocidade de excreção de certos medicamentos pelos rins serve como valioso subsídio no diagnóstico da função renal. Dados quantitativos da função renal podem ser obtidos pelo método de depuração ou *clearance*, que consiste em medir a quantidade absoluta de uma substância excretada pelos rins em 1 min, relacionando-a com seu nível plasmático. Para tal, utiliza-se substância do tipo inulina, excretada exclusivamente por filtração glomerular, sem sofrer reabsorção nem secreção tubular.

$$\text{Depuração (m}\ell\text{/min)} = U \times \frac{V}{P}$$

Em que:

U = concentração da substância-teste por mililitro de urina.

V = volume da urina excretada por minuto.

P = concentração da substância-teste por mililitro de plasma.

Em indivíduo adulto normal do sexo masculino, a depuração de inulina é igual à quantidade filtrada pelo glomérulo – aproximadamente 130 mℓ/min, indicando que 130 mℓ do plasma são filtrados pelo glomérulo por minuto.

Calculando-se a depuração de um dado medicamento "X", pode-se determinar parcialmente o mecanismo compreendido na sua excreção renal. Depuração maior que a da inulina indica que a substância sofre secreção tubular além da filtração glomerular. Depuração menor que a da inulina significa que a substância, após ser filtrada, é parcialmente reabsorvida.

Certos ácidos orgânicos, como o ácido *p*-amino-hipúrico, são inteiramente removidos do plasma em uma simples passagem pelos rins, desde que seu nível plasmático não ultrapasse a capacidade transportadora do carregador. Em indivíduo adulto normal, do sexo masculino, seu valor é de 650 mℓ/min. Em clínica, usa-se o *p*-amino-hipurato de sódio, cuja depuração representa a quantidade do fluxo plasmático através dos rins.

Medicamentos que são rapidamente secretados pelos túbulos renais em forma ativa, como as penicilinas, podem ter meia-vida prolongada com o uso de substâncias que inibam o transporte ativo pelos túbulos renais, como a probenecida. Após a administração da probenecida por via oral, a excreção urinária de penicilina restringe-se à fração filtrada pelo glomérulo, permitindo redução de até quatro vezes a dose habitualmente ministrada. Como a probenecida inibe a reabsorção tubular de ácido úrico, em doses adequadas aumenta a excreção desse ácido, o que torna útil seu emprego no tratamento da gota.

Excreção biliar

Medicamentos e seus produtos de biotransformação costumam ser excretados pela bile, sendo encontrados nas fezes.

A passagem de medicamentos do sangue para a bile é influenciada por diversos fatores. A maioria das substâncias aniônicas excretadas na bile tem peso molecular elevado. Somente as de peso molecular superior a 300, em ratos, e a 500, no ser humano, são excretadas em quantidades significativas. Em ratos, medicamentos de peso molecular inferior a 300 são excretados em menos de 5% da dose administrada. Entretanto, substâncias catiônicas, mesmo de peso molecular da ordem 20, são encontradas na bile, sem grandes variações nas diferentes espécies animais.

A polaridade da molécula é outro fator determinante da excreção biliar de medicamentos. Na passagem de moléculas para a bile, parece ser relevante não só a presença de grupos polares, mas o equilíbrio de suas propriedades hidrofílica e lipofílica.

A biotransformação de medicamentos igualmente favorece a excreção biliar, pois aumenta a polaridade das moléculas, além de elevar o seu peso molecular. O 3,4-benzopireno, por exemplo, tem peso molecular igual a 252 e é uma substância não polar; é prontamente excretado após sofrer hidroxilação e conjugação glicurônica.

Interessante é que a passagem de medicamentos do sangue para a bile se faz por mecanismo de transporte ativo e, em geral, contra elevado gradiente de concentração. Tal mecanismo é comprovado por evidências de que: (1) diversos medicamentos competem entre si na secreção biliar, (2) o processo é saturado por excesso de substâncias e (3) a secreção de alguns medicamentos é reduzida ou abolida por inibidores da biotransformação.

Admite-se que pelo menos três sistemas de carregadores participam do processo, sendo cada sistema responsável pelo transporte de um grupo de compostos. Assim, ácidos orgânicos como bromossulfaleína, penicilina, clorotiazida e probenecida, que competem entre si, seriam transportados por um sistema. Esses íons não interferem na passagem de substâncias não iônicas do tipo ouabaína e outros glicosídios cardíacos, que seriam transportados por outro sistema. O terceiro grupo é o de bases, entre as quais são exemplos o oxifenônio, a benzometamina, a *N*-metilnicotinamida e a *d*-tubocurarina.

Clinicamente, a secreção biliar de bromossulfaleína é usada em prova de função hepática. Em indivíduos normais, a maior parte do corante administrado intravenosamente é excretada no duodeno, no intervalo médio de 30 min. O aumento desse tempo pode indicar depressão da função hepática.

A excreção biliar é particularmente relevante para os compostos que sofrem ionização no pH do intestino e, por conseguinte, não são reabsorvidos.

Medicamentos excretados pela bile podem ser reabsorvidos no intestino quando suas moléculas apresentam elevado coeficiente de partição óleo/água. A parte absorvida retorna ao fígado, no qual poderá novamente passar para a bile e alcançar o duodeno: é o *ciclo êntero-hepático*, que retém por mais tempo as substâncias no organismo.

Diversos medicamentos passam pelo ciclo êntero-hepático, dentre os quais hormônios estrogênicos e progestogênicos, digitoxina, trinitrato de pentaeritritol, morfina, indometacina e diazepam. Muitas vezes, o medicamento sofre conjugação glicurônica no fígado antes da excreção biliar. Embora esse conjugado seja mais polar e dificíl de ser absorvido pela mucosa intestinal, a glicuronidase da flora bacteriana pode hidrolisá-lo e liberar o medicamento, permitindo sua reabsorção.

Parâmetros farmacocinéticos

Parâmetros farmacocinéticos são indicadores numéricos de propriedades de medicamentos decorrentes de suas características de absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

Dessa forma, *o efeito terapêutico de cada medicamento é vinculado à sua posologia correta*, pois apenas se obtém o efeito desejado de um medicamento quando ele atinge o local de ação em concentrações adequadas:

- Doses subterapêuticas: surgem quando a quantidade administrada ao paciente é insuficiente para que o medicamento atinja concentrações eficazes no local desejado. Por exemplo, não se consegue tratar uma infecção quando o antibiótico não atinge pelo menos o nível inibidor mínimo que impeça o desenvolvimento microbiano
- Superdose (superdosagem ou *overdose*): acontece quando as doses são demasiadamente altas e, ainda que eficazes, aumentam o risco de reações adversas ou tóxicas.

A informação sobre a posologia recomendada, que faz parte da informação de todo medicamento, precisa ser avaliada perante as condições próprias do indivíduo; hábitos, fatores genéticos, interações, automedicação e outros podem acarretar insuficiência ou excesso do medicamento no organismo.

Essa variabilidade individual e os fatores intercorrentes podem alterar o comportamento do medicamento no organismo a tal ponto que uma dose "recomendada" em bulas pode, eventualmente, ser insuficiente para alguns pacientes e, para outros, excessiva.

Conhecendo o paciente, a doença e os principais parâmetros farmacocinéticos do medicamento receitado, médicos e farmacêuticos têm melhores condições de decidir sobre a dose mais conveniente, intervalos entre doses, horários de administração, correlação com a alimentação, podendo otimizar o monitoramento de resultados terapêuticos e efeitos adversos.

Absorção

Para medicamentos administrados por via oral é indispensável ao médico conhecer:

- A porcentagem de absorção esperada para o medicamento prescrito em jejum e com alimentos (às vezes assinalando influência específica de certos tipos de alimentos)
- Algumas características do medicamento: solubilidade, lipossolubilidade (coeficiente de partição óleo/água), constante de dissociação (pK_a), tamanho da molécula (conforme referido neste capítulo).

De modo geral, medicamentos lipossolúveis com elevada absorção tendem a sofrer pouca influência de outros fatores e os níveis atingidos no sangue são relativamente regulares. Medicamentos de absorção retardada, mas não diminuída por alimentos, podem ou não influenciar o efeito terapêutico (às vezes, é até vantagem obter menor variação de níveis sanguíneos e ação por tempo prolongado).

Outros fatores, como interações com medicamentos antiácidos ou que interfiram na secreção gástrica ou na motilidade gastrintestinal, podem ser decisivos para impedir que o medicamento atinja níveis terapêuticos eficazes.

Medicamentos de baixa taxa de absorção, da ordem apenas de 20 a 30%, são mais suscetíveis a variações dos níveis sanguíneos que possam atingir, sendo necessário monitoramento cuidadoso do efeito terapêutico e de efeitos adversos.

Nível sanguíneo máximo e início de ação do medicamento

O *nível sanguíneo máximo* de um medicamento representa a concentração mais elevada alcançada no sangue depois da administração oral. Na prática, as dosagens do medicamento em geral são feitas no soro (nível sérico) ou no plasma (nível plasmático).

Em terapêutica, é fundamental que o pico da concentração supere a concentração ativa do medicamento no órgão-alvo; as Figuras 124.2 e 124.3 ilustram de forma esquemática a importância desse parâmetro, pois interessa saber se o medicamento atingiu o nível plasmático eficaz (NPE), isto é, a menor concentração que deve alcançar no plasma para que atue eficazmente. Interessa também saber por quanto tempo permaneceu acima do NPE.

O tempo de início do efeito do medicamento se dá quando este atinge o NPE.

Após o início do efeito do medicamento, a absorção continua até que ele alcance o nível máximo (ou pico de concentração), que não deve ultrapassar o nível máximo tolerado, pelo risco de reações tóxicas.

O nível máximo atingido está vinculado à forma farmacêutica de apresentação e outras características do medicamento, não apenas ao princípio ativo e à dose ministrada. É possível controlar a velocidade de liberação do princípio ativo e sua absorção para produtos diferentes administrados pela mesma via.

Por exemplo, quando se dá um medicamento na mesma dose, em formulações diversas, as curvas de absorção podem ser diferentes. A Figura 124.2 exemplifica um medicamento em duas formulações com absorção total semelhante, mas uma delas não atingindo o NPE. A linha traçada no nível de 4 µg/mℓ representa o NPE. Embora a quantidade total absorvida possa ser equivalente para ambas as formas farmacêuticas, a forma "A" tem ação terapêutica eficaz, mas o mesmo não ocorre com a forma "B".

A Figura 124.3 representa o que poderia haver com o nível máximo tolerado e o NPE de um medicamento ministrado em formas farmacêuticas diferentes. A forma "A", apesar de eficaz, seria potencialmente tóxica, ao

passo que a forma "B", com absorção mais lenta, produziria concentrações bem acima do NPE sem atingir níveis tóxicos.

É importante observar que o parâmetro "tempo em que ocorre o pico máximo de concentração sanguínea" está intimamente relacionado com a taxa de absorção do medicamento e com a forma farmacêutica de apresentação com a qual é administrado.

Na medicação contra a dor, deseja-se resposta rápida e é essencial que o analgésico atinja rapidamente o pico máximo de nível sanguíneo.

Para a maioria dos tratamentos, convém verificar o tempo em que o medicamento supera o nível plasmático eficaz e permanece acima dele (no exemplo da Figura 124.3, a forma farmacêutica "B" fica ativa entre 2 e 10 h), condição que permite espaçar o intervalo entre doses.

Pode ser que, para espaçar intervalos entre doses, sejam desenvolvidas formas farmacêuticas de apresentação pelas quais o medicamento atinja temporariamente níveis acima do nível máximo tolerado. Vejamos, se o medicamento provocar bradicardia, como o diltiazem, a forma farmacêutica "A" pode causar efeitos adversos, como cansaço, até que o medicamento volte a níveis abaixo da concentração máxima tolerada e o coração volte a bater mais rápido. Na Figura 124.3, da forma farmacêutica "A", o nível máximo é atingido em 1 h e o medicamento mantém-se quase 2 h em concentração acima de seu nível máximo tolerado.

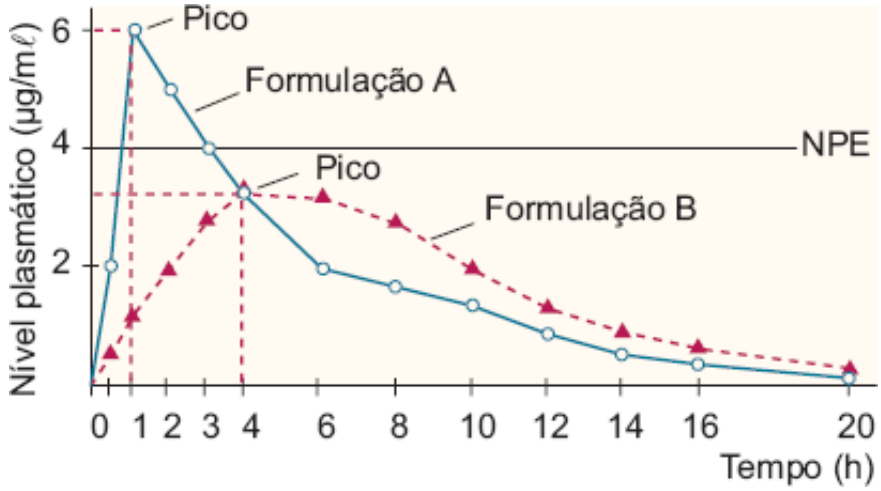

Figura 124.2 Exemplo de concentração máxima e nível plasmático eficaz (NPE) de um medicamento em diferentes formas farmacêuticas de apresentação.

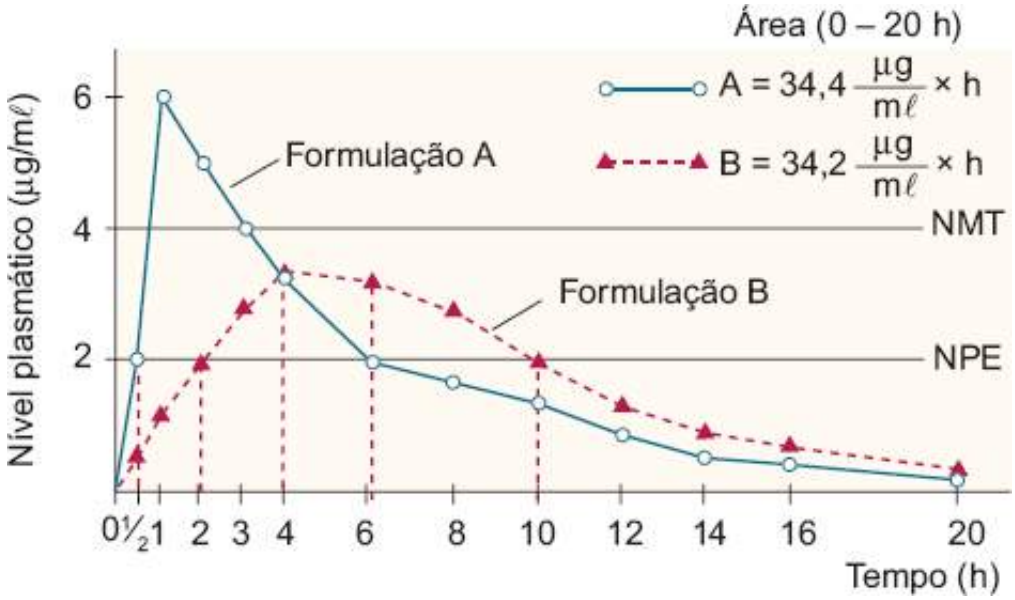

Figura 124.3 Exemplo de picos de concentração e curvas de nível plasmático de um medicamento em diferentes formas farmacêuticas de apresentação diante de nível plasmático eficaz (NPE) e nível máximo tolerado (NMT).

Curva de nível sanguíneo

Quando um medicamento é dado rapidamente por via intravenosa, ele atinge o nível sanguíneo máximo, sendo progressivamente eliminado (Figura 124.4).

Com a administração oral, há um aumento progressivo de seu nível sanguíneo, mas ao mesmo tempo já se inicia a eliminação. Se, depois dessa administração, forem coletadas amostras de sangue para determinação do seu nível sanguíneo em tempo diferente, obter-se-á a curva de nível sanguíneo (perfil sérico ou plasmático) do medicamento (Figura 124.5).

A concentração do medicamento no sangue em um determinado momento é função de várias constantes inerentes ao princípio ativo e à forma farmacêutica de apresentação na qual é ministrado (parâmetros farmacocinéticos): absorção, distribuição, biotransformação e excreção. O nível sanguíneo reflete a dinâmica do medicamento nos diversos compartimentos orgânicos; em uma primeira fase em que ocorre ascensão do nível sanguíneo, há predomínio na absorção do medicamento, seguindo-se a fase de diminuição do teor sanguíneo, em que predominam a distribuição, a biotransformação e a excreção.

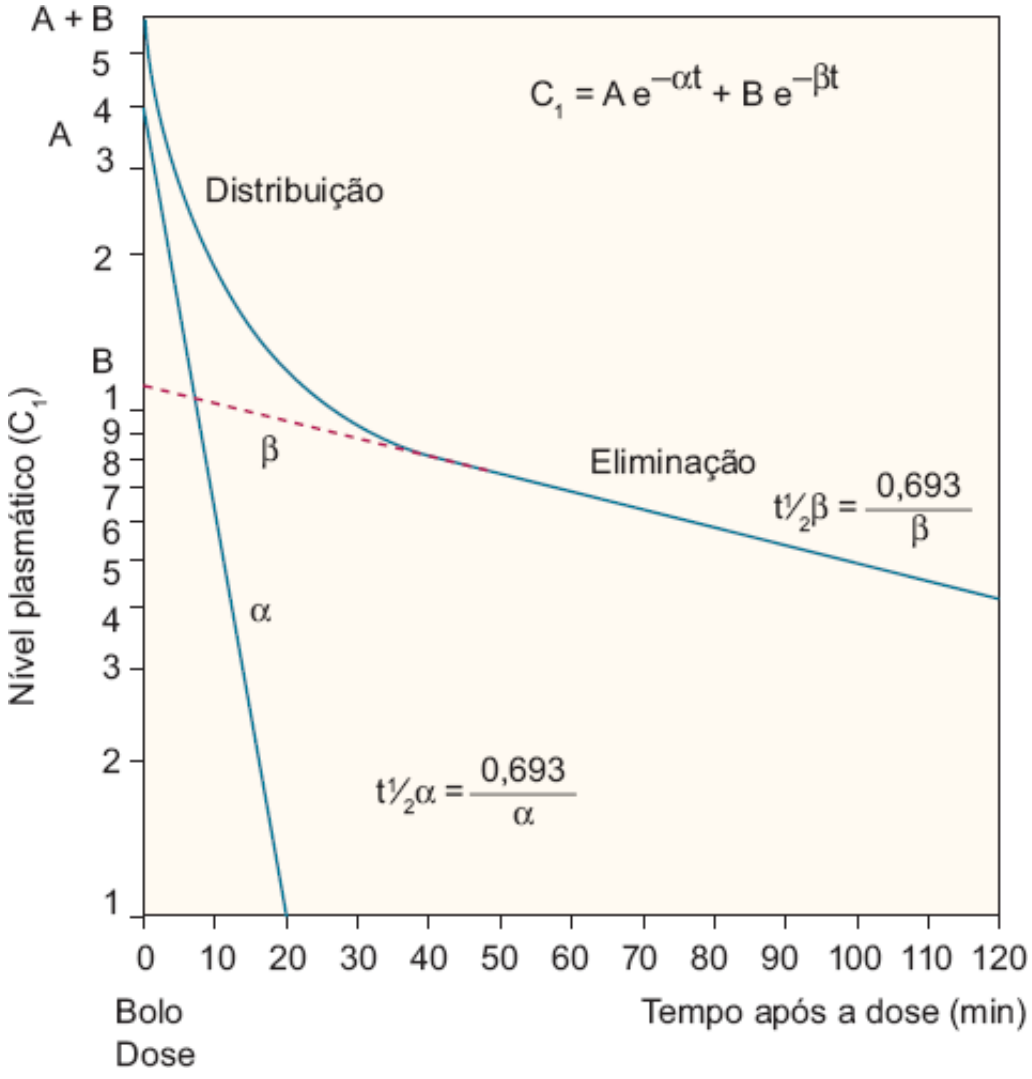

Figura 124.4 Curva de nível plasmático após administração de um medicamento em dose única por via intravenosa.

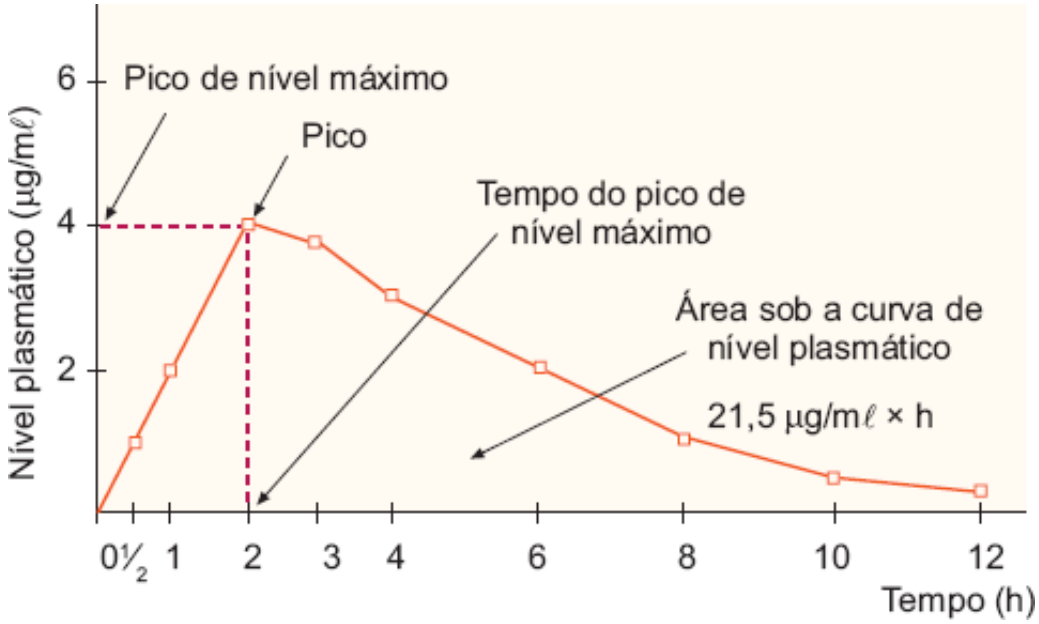

Figura 124.5 Curva de nível plasmático de um medicamento após administração de dose única por via oral.

Na curva de nível sanguíneo, existem três parâmetros considerados relevantes para o estudo comparativo entre formulações diferentes que contêm o mesmo princípio ativo: (1) concentração máxima; (2) tempo em que se dá o pico de concentração (ver item "Nível sanguíneo máximo e início de ação do medicamento"); (3) área sob a curva do nível sanguíneo.

O cálculo da *área sob a curva de nível sanguíneo* é o principal parâmetro indicador da absorção de um medicamento. Sua determinação, que pode ser feita matematicamente pelo cálculo da área trapezoidal, expressa-se em quantidade/volume × horas. Na prática, costuma-se simplificar a denominação, utilizando-se apenas área sob a curva, ou as iniciais ASC, em português (ou AUC, *area under the curve*, em inglês).

Tal cálculo de área representa, em última análise, a quantidade do medicamento absorvido após a administração de dose única, isto é, a quantidade de medicamento presente no organismo durante um intervalo de tempo.

Por exemplo, na Figura 124.3, as formas farmacêuticas "A" e "B" apresentam área sob curva, para 10 h, de 34,2 µg/mℓ/h: idêntica para as duas formulações. A análise da Figura 124.3 revela que essas formas farmacêuticas não são bioequivalentes, sendo preferível a forma "B", pois a forma "A" faz com que o medicamento atinja níveis tóxicos no organismo.

Obtém-se o melhor efeito farmacológico quando o medicamento é absorvido e mantém seu nível acima do NPE e abaixo do nível máximo tolerado.

Ligação a proteínas plasmáticas

É preciso cuidado e vigilância com interações de medicamentos que exibam alto grau de ligação às proteínas plasmáticas. Medicamentos comuns e aparentemente inofensivos, como o analgésico ácido acetilsalicílico, podem deslocar o medicamento das proteínas, aumentando o nível sanguíneo da forma disponível.

Medicamentos como a varfarina, com 99% de ligação a proteínas, podem ter sua atividade duplicada pelo simples deslocamento de 1%. Quando a ligação proteica é pequena, a preocupação com esse parâmetro diminui. Um medicamento com 10% de ligação proteica e 90% disponíveis para distribuição terá sua atividade pouco alterada se 1% for deslocado das proteínas plasmáticas.

Volume aparente de distribuição

O indicador de distribuição de maior importância é a distribuição relativa entre os volumes intra e extracelulares, habitualmente denominado *volume aparente de distribuição (Vd)*, pois o sangue é a principal via de entrada e distribuição de medicamentos no organismo e essa distribuição depende das propriedades da própria substância e do organismo.

O *volume aparente de distribuição* é definido como o volume de líquido necessário para conter a quantidade

total (Q) do medicamento no corpo, na mesma concentração presente no plasma (Cp), ou seja, relaciona a concentração do medicamento no organismo com a sua concentração no sangue.

$$VD = \frac{Q}{Cp}$$

O *volume total aparente de distribuição* de um medicamento estima a extensão e sua distribuição pelos compartimentos líquidos do organismo e sua captação pelos tecidos. Valor elevado para o volume de distribuição implica distribuição ampla e/ou extensa captação pelos tecidos. Para alguns medicamentos, o volume aparente de distribuição é maior que o volume corporal, sendo a concentração do medicamento, em certos tecidos, superior à plasmática. Por outro lado, valor pequeno de Vd indica distribuição limitada e pouca captação pelos tecidos.

Atualmente, costuma-se sempre incluir o Vd na descrição da farmacocinética de medicamentos.

Meia-vida

Para prescrever, é indispensável ter noção de quanto tempo o medicamento permanece ativo no organismo, o que pode ser entendido como a *meia-vida do medicamento*, que é o tempo em que sua concentração no organismo se reduz à metade (50%) do seu valor máximo inicial.

A meia-vida (t1/2) plasmática de um medicamento é o tempo em que sua concentração no plasma diminui 50% do valor máximo inicial.

Meia-vida biológica é o tempo em que a concentração de um medicamento no organismo diminui 50% de seu valor máximo inicial. A meia-vida biológica é um dos principais parâmetros a ser considerado na prescrição de medicamentos, pois dela depende o estabelecimento do intervalo entre doses. Como nesse valor estão incluídos diversos compartimentos, ela é mais difícil de ser mensurada e de menor valor prático que a meia-vida plasmática.

Alguns medicamentos sofrem diferentes processos de distribuição, biotransformação e excreção, com variação na velocidade de diminuição das concentrações sanguíneas, podendo ser representadas matematicamente por retas com diversos ângulos em relação à linha base (Figura 124.4). Em tais condições, costuma-se definir uma meia-vida bifásica como uma *meia-vida inicial* com ângulo α, seguindo-se à sua distribuição e uma *meia-vida terminal*, mais lenta que a inicial, que corresponde à eliminação mais lenta do organismo, com ângulo b.

A obtenção de níveis eficazes do medicamento no sangue não está unicamente subordinada à meia-vida plasmática, pois esta é determinada a partir de uma única administração intravenosa. Formas farmacêuticas de liberação lenta, por via oral, *pellets* subcutâneos ou outras modificações farmacotécnicas influenciam decisivamente o intervalo entre doses. Assim, embora a meia-vida do medicamento seja fator determinante do intervalo entre as doses, podem-se utilizar intervalos regulares entre as administrações de medicamentos (de 6/6 ou 8/8 h) ou horários mais flexívies (3 vezes/dia ou antes das refeições), de modo que os níveis sanguíneos oscilem dentro do intervalo terapêutico.

Depuração plasmática

O parâmetro *depuração plasmática*, remoção do medicamento do compartimento central, tem seu valor expresso em unidades de volume/tempo (p. ex., mℓ/min), indicando a excreção do medicamento para fora do organismo ou outras formas de remoção do sangue, como maior captação por um determinado órgão e sua biotransformação nesse órgão, como ocorre com o iodo ou os hormônios T_3 e T_4 (tri-iodotironina e tetraiodotironina) em relação à glândula tireoide e ao fígado, respectivamente.

Sua importância para conhecimento do medicamento é relativa, porque a depuração plasmática está relacionada (influencia) com a meia-vida plasmática do medicamento, que é o parâmetro descrito no item anterior.

Estado de equilíbrio | Steady state

Nesse estado, existe uma relação relativamente constante entre a entrada e a saída do medicamento do compartimento central para o periférico, portanto com manutenção dos níveis plasmáticos do medicamento sem variações com relevância clínica (Figura 124.6). É o que se consegue obter, por exemplo, com infusões venosas

contínuas. Na prática, também se considera o estado de equilíbrio para um medicamento administrado por via oral ou intramuscular quando, apesar das variações entre doses, os picos e vales se mantêm relativamente constantes e dentro do intervalo terapêutico útil.

O tempo necessário para que um medicamento atinja o "estado de equilíbrio" é um indicador bastante referido nas monografias de produtos farmacêuticos, sendo de grande relevância na avaliação dos resultados da terapia medicamentosa.

Estudos farmacocinéticos

Nos estudos farmacocinéticos, a movimentação dos medicamentos de um compartimento para outro modifica sua concentração nesses locais. Tais modificações podem ser descritas por meio de modelos matemáticos, os quais constituem, enfim, o principal objetivo dos estudos cinéticos. Essas análises matemáticas expõem a transferência de medicamento entre diferentes compartimentos orgânicos.

O método primordial para estudo das curvas obtidas é o da dissociação dessas curvas em equações exponenciais (método de logaritmos com ajuste interativo pelos mínimos quadrados). Tais equações, representadas em gráficos ortogonais lineares logarítmicos (*i. e.*, "semilog"), mostram-se como segmentos de retas. Assim, é possível conhecer graficamente, com razoável grau de precisão, o provável número de compartimentos pelos quais um determinado medicamento transita.

Para simplificar os estudos e o raciocínio de biodisponibilidade, costuma-se selecionar apenas dois ou três compartimentos principais, pois a subdivisão em mais subgrupos dificulta exponencialmente o cálculo da quantificação dos medicamentos no organismo.

Compartimentos

Em geral, as análises compartimentais farmacocinéticas são desenvolvidas pelo estudo contínuo dos níveis plasmáticos do medicamento, conhecendo-se a quantidade injetada intravenosamente ou apurando-se a quantidade absorvida.

Se considerarmos apenas dois compartimentos, os fluxos unidirecionais de substâncias "S" através de membrana, do compartimento "1" para o compartimento "2" e vice-versa, são dados, respectivamente, por: $J_{12} = k_{12}S_1$ e $J_{21} = k_{21}S_2$, cujos índices indicam os sentidos do fluxo unidirecional, enquanto o coeficiente "k_{12}" representa a proporcionalidade entre a quantidade de substâncias no compartimento "1" e o fluxo de "1" para "2", ou seja, $k_{12} = J_{12}/S_1$, em que: k é o coeficiente de proporcionalidade; S é a quantidade de substância; e J é o fluxo de 1 para 2.

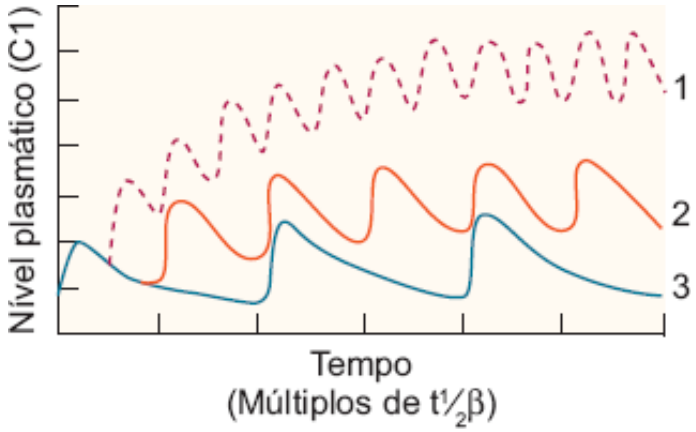

Figura 124.6 Níveis plasmáticos após administração repetida de um medicamento até atingir o estado de equilíbrio (*steady state*).

Percebe-se, então, que esses coeficientes exprimem a quantidade fracional de substância transferida através da membrana para o compartimento adjacente por unidade de tempo. São, por conseguinte, relacionados com a velocidade de transferência do medicamento de um compartimento para outro.

Na absorção, teoricamente, considera-se o aumento contínuo da concentração do medicamento na corrente

sanguínea a partir do exterior, no qual foi depositado. Concomitantemente, para a maior parte dos medicamentos, há distribuição para outros compartimentos do organismo, além de biotransformação e excreção por órgãos apropriados.

Modelo de compartimento único

Se um medicamento ficasse limitado a um único local de armazenagem ou se o organismo fosse todo homogêneo, sem barreiras, ele se comportaria como se fosse um *modelo de compartimento único*, teórico em princípio, no qual se presume que o medicamento seja absorvido e distribuído, instantânea e homogeneamente, por todo o organismo.

Aproxima-se desse modelo a introdução rápida de albumina sérica humana marcada com traçador radioativo (^{131}I, ^{125}I, ^{51}Cr etc.) por via intravenosa. O traçador mais comum é o ^{125}I e o composto recebe, em geral, a sigla $R^{125}IHSA$ (*radioactive 125-iodine human serum albumin*). A dose é conhecida e essa substância, durante certo tempo em indivíduos normais, não deixa o compartimento intravascular. Assim, após algum tempo (em média, cerca de 10 min), é possível saber quanto do injetado existe em 1 mℓ de plasma. A divisão do valor da dose injetada pelo valor determinado do plasma após 10 min dá o volume plasmático do indivíduo: $Vp = D/C_{10}$, em que: Vp é o volume plasmático; D é a dose injetada; e C_{10} é a quantidade de substância existente em 1 mℓ de plasma no 10º minuto.

Nesse modelo, podem se encaixar medicamentos confinados no compartimento plasmático, como a heparina. Podem também ser considerados medicamentos que se distribuem apenas no compartimento extracelular, como vecurônio, gentamicina, carbenicilina (por terem baixa lipossolubilidade, não penetram com facilidade nas células e não atravessam nem a barreira hematencefálica, nem a barreira placentária).

Modelo bicompartimental

O modelo bicompartimental ou de dois compartimentos abertos, também teórico, aproxima-se mais da realidade e tem implicações práticas. Em geral, boas soluções matemáticas são facilmente relacionáveis com as noções gerais sobre o destino dos medicamentos no organismo.

Considera-se um dos compartimentos como *compartimento central*, de pequeno volume aparente, no qual a dose conhecida do medicamento é introduzida e instantaneamente difundida; o outro, de maior volume aparente, é o *compartimento periférico*. Esses dois compartimentos não correspondem obrigatoriamente a entidades anatômicas precisas. São espaços teóricos de distribuição dos medicamentos por vários líquidos e tecidos, nos quais as concentrações relativas podem ser bastante distintas. O compartimento central pode ser considerado como a soma do volume plasmático (ou sanguíneo) com o líquido extracelular de tecidos altamente perfundidos (coração, pulmões, fígado, rins e glândulas endócrinas). Na prática, a distribuição no compartimento central ocorre em tempo mais ou menos curto (alguns minutos) e o equilíbrio entre concentração do medicamento no plasma e nesses tecidos se estabelece rapidamente, mantendo-se constante.

O compartimento periférico é formado de tecidos de menor perfusão, como músculos, pele, glândulas salivares e tecido adiposo, nos quais os medicamentos penetram mais lentamente.

A excreção se faz do compartimento central, por meio do coeficiente de eliminação "Ke", que também pode ser calculado (ver Figura 124.1).

O estudo do modelo bicompartimental está na dependência do conhecimento dos volumes aparentes dos dois compartimentos, que são derivados das características de fluxo sanguíneo (*i. e.*, da irrigação) de cada tecido ou órgão, além da afinidade e capacidade de transporte do medicamento para tais regiões. A esses fatores associam-se as características próprias do medicamento (polaridade, lipossolubilidade e hidrossolubilidade, pK_a, ligação nos tecidos e proteínas, local e velocidade de biotransformação etc.).

Modelo tricompartimental e compartimentos múltiplos

No modelo bicompartimental, consideramos o compartimento sanguíneo e o extracelular de tecidos altamente perfundidos como compartimento único. No entanto, para alguns medicamentos, as diferenças de concentração no sangue e no espaço extracelular são significativas a ponto de se tornar necessário considerar esses volumes em separado. Isso determina o estudo tricompartimental aberto, de modelo matemático mais complexo.

Quanto mais detalhes se conhece sobre as propriedades de um fámaco, maiores são as possibilidades de atentar para compartimentos múltiplos (Figura 124.7). Contudo, como a farmacocinética é um orientador da posologia, os estudos começam a ficar muito complexos e a utilização desses conhecimentos não é útil na prática médica.

O estudo farmacocinético abrangendo tecidos como ossos, esmalte, dentina, estruturas pouco irrigadas como articulações e olhos, ou mesmo "compartimentos semifechados", como o líquido cerebrospinal, só poderá ser feito com modelos multicompartimentais complexos.

Equações diferenciais do tipo geral são montadas para cada compartimento:

$$\frac{dP}{dT} = k_{ij}\,[P_1] - K_{ji}\,[P_1]$$

em que a variação de radioatividade no compartimento "i" (*i. e.*, dPi/dt) depende da entrada de traçador no compartimento (k_{ij}) e de sua saída ($-k_{ji}$).

Os dados experimentais são comparados com dados calculados por computador e a precisão entre as duas curvas (experimental e teórica) dá a ideia do quanto o modelo se aproxima da realidade biológica.

Análises de modelos matemáticos dos estudos cinéticos

O objetivo dos estudos cinéticos é a análise do modelo matemático que tenta descrever as modificações de concentração do medicamento em cada compartimento. Como se verá a seguir, classificam-se essas modificações como "cinética de ordem zero", havendo ainda "reações de capacidade limitada", nas quais a concentração do medicamento determina o tipo de cinética que predomina em cada instante.

Quando um medicamento é administrado por via intravenosa, ele entra no compartimento "sangue", que na verdade tem dois componentes principais (para fins de estudo de medicamentos): água e proteínas – água, que representa cerca de 5% da água corporal, pois nela se dissolvem as substâncias administradas; proteínas, porque muitos medicamentos com elas se combinam.

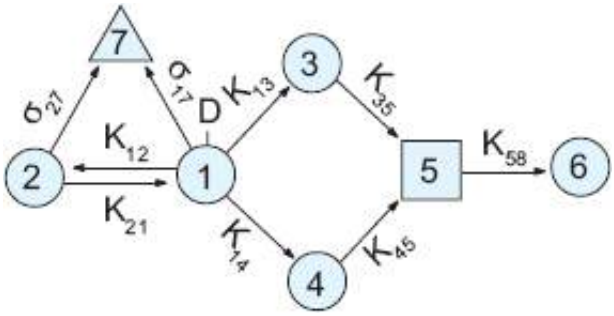

Figura 124.7 Exemplo de modelo multicompartimental (com base na distribuição de contraste radiológico [*p*-amino-hipurato ^{131}I] em ratos, incluindo uma porcentagem de perda para o tecido hepático e um compartimento de retardo entre rins e bexiga).

Nos modelos bicompartimentais abertos, aplica-se o *estudo cinético de primeira ordem*. Parte-se do princípio de que o medicamento só entra ou sai do sistema pelo compartimento central e de que, entre esse compartimento e o periférico, existe transferência reversível do medicamento, de tal forma que o compartimento periférico funciona como reservatório ligado apenas ao central.

O tratamento matemático do estudo cinético de primeira ordem é usado para descrever a saída do medicamento de ambos os compartimentos do sistema. Assim, a taxa de remoção do medicamento de um compartimento é proporcional à sua concentração nesse local: quanto maior for essa concentração, maior quantidade de medicamento e líquido no compartimento. A quantidade de medicamento que sai diminui proporcionalmente com o tempo, conforme reduz sua concentração.

Todos os tipos de eliminação irreversível da substância do compartimento central (biotransformação, secreção e excreção renal, eliminação pulmonar, eliminação por glândulas sudoríparas, salivares, gástricas etc.) são também associados a uma constante de primeira ordem denominada taxa de eliminação "Ke". Isso ocorre porque também dependem de processos como difusão passiva, filtração, fluxo sanguíneo regional, transporte etc., que possuem as

características de cinética de primeira ordem, ou seja, funcionam abaixo do ponto de saturação dos processos implicados.

Dessa forma, em cada instante de tempo (t), a concentração do medicamento no compartimento central "C_1" é função de sua taxa de eliminação "Ke", da taxa de transferência para o compartimento periférico "k_{12}", da sua concentração no compartimento periférico "C_2" e da taxa de transferência "k_{21}" deste para o central. A taxa final de intercâmbio de "C_1" é dada pela soma dos dois processos:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{12}C_1 - KeC_1 + k_{21}C_2$$

ou

$$\frac{dC_1}{dt} = (k_{12} + Ke)C_1 + k_{21}C_2$$

e a taxa final de "C_2"

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{21}C_2 + k_{12}C_1$$

$$\frac{dC_3}{dt} = KeC_1$$

em que recebem sinal positivo os fluxos que incrementam a substância no compartimento considerado e sinal negativo os que reduzem sua concentração.

Essas duas equações diferenciais lineares de primeira ordem são base matemática para o modelo bicompartimental. Elas podem ser modificadas para vários métodos de administração de medicamentos e resolvidas com o uso das transformações de Laplace para explicar funções relacionadas entre "C_1" e "C_2" com o tempo.

O *estudo cinético de ordem zero* pode ser tido como modificação particular da cinética de primeira ordem. Nesse estudo, a taxa de transferência de substâncias de "C_1" ou de "C_2" não depende de sua concentração nos compartimentos. Assim, por exemplo, a quantidade do medicamento transferido na unidade de tempo de "C_1" para "C_2" pode ser invariável após determinado tempo, desde que o medicamento em estudo seja continuamente introduzido em velocidade constante no compartimento "C_1". Isto ocorre, entre outros casos, como:

- Administração intravenosa contínua de vários antibióticos
- Injeção intramuscular ou subcutânea de medicamento na forma de depósito, do qual o princípio ativo é liberado lenta e constantemente
- Após ministração por via oral, sempre que o fator limitante da velocidade de absorção for o ritmo de dissolução das partículas do preparado farmacêutico
- Após aplicação cutânea, desde que o medicamento esteja em quantidade considerável (o mesmo não se dá em vias mucosas como a oral, ocular etc.).

O *estudo cinético de capacidade limitada* também é conhecido como *cinética de Michaelis-Menten*, aplicada comumente para mecanismos envolvidos no transporte específico de medicamento (carregadores) e com enzimas de biotransformação deste.

No primeiro caso, enquanto os mecanismos carregadores não forem saturados, o medicamento segue a usual cinética de primeira ordem. Quando houver saturação dos carregadores, a quantidade transferida na unidade de tempo passa a ser constante, como na cinética de ordem zero. Exemplo típico é o ácido *p*-amino-hipúrico, que até o nível plasmático de aproximadamente 1 mg/100 mℓ segue cinética de primeira ordem em sua passagem para o lúmen dos túbulos renais. Em concentrações plasmáticas superiores, a capacidade de transporte atinge seu máximo (Tm) e a quantidade de medicamento transferida passa a ser constante na unidade de tempo.

A *análise farmacocinética de modelo bicompartimental* é o método mais simples de administração de medicamentos para análise farmacocinética. Corresponde à administração rápida de dose única (D) diretamente no

compartimento central ou intravascular. Supondo haver distribuição instantânea do medicamento nesse compartimento, a concentração "C_1" alcançada imediatamente após a administração é igual à dose dividida pelo volume do compartimento central "V_1". Nesse instante, a concentração do medicamento no compartimento periférico é zero, ou seja:

$$C_{1\,(t=0)} = \frac{D}{V_1} \text{ e } C_{2\,(t=0)} = 0$$

Logo após administração do medicamento, ele começa a ser transferido para o compartimento periférico, até atingir certa concentração "C_2", com tendência ao equilíbrio (*steady state*). Vale lembrar que "equilíbrio" não implica necessariamente $C_1 = C_2$; além disso, o volume do compartimento periférico "V_2" é fator primário de "C_2".

Alinhando-se os pontos relacionados entre "C_1" e tempo, em gráfico semilogarítmico, obtém-se a curva com dois componentes lineares.

A rápida queda inicial na concentração, chamada de *fase alfa ou de distribuição*, representa o processo de distribuição do medicamento do compartimento central para o periférico. Assim que essa fase se completa, a curva entra na fase beta ou de eliminação lenta, na qual o desaparecimento do medicamento do organismo é determinado pela eliminação irreversível do compartimento central. Como se vê, essa curva pode ser decomposta em duas retas associadas, cada uma, às respectivas fases da curva.

Projetando-se as retas no gráfico até o ponto de intersecção para t = 0, obtêm-se os coeficientes teóricos de nível plasmático, respectivamente denominados *coeficiente alfa* e *coeficiente beta*, os quais são obviamente dependentes da dose total administrada (D), dos volumes dos compartimentos "V_1" e "V_2" e das inter-relações físico-químicas de medicamentos e organismo (ver Figura 124.4).

Os ângulos formados pelas retas das fases alfa e beta e pelo eixo das ordenadas não dependem da dose fornecida, mas sim dos valores dos coeficientes de eliminação "Ke" e dos intercâmbios entre os dois compartimentos "k_{12}" e "k_{21}". Esses ângulos definem dois parâmetros, respectivamente, coeficientes *alfa* e *beta*, que são híbridos e dependentes de outros fatores.

Outras situações aparecem na dependência do tamanho dos compartimentos, gerando numerosas equações.

Posologia

Cinética e administração dos medicamentos

Os medicamentos podem ser ministrados em dose única, em doses sucessivas a tempos predeterminados, ou em infusão contínua. A escolha de cada forma de administração, na clínica, está estritamente associada às propriedades físico-químicas e farmacológicas dos princípios ativos. No estudo farmacocinético, o modo de administração influi sobremaneira, determinando análises matemáticas peculiares.

Quando um medicamento é dado *por via oral ou intramuscular*, leva-se em conta o tempo que ele gasta para alcançar a corrente sanguínea. Por essas vias, o medicamento sofre absorção gradativa e, em particular por via oral, raramente é completa.

Então, configura-se mais um espaço no estudo bicompartimental, envolvendo o tubo gastrintestinal ou a região intramuscular. Desses locais é que o medicamento é transferido para o compartimento central. A velocidade da transferência está relacionada com a constante de absorção.

Na infusão intravenosa contínua, eliminam-se os fatores ligados à absorção pelo fato de o medicamento estar sendo continuamente introduzido no compartimento central. São exemplos de medicamentos que assim podem ser usados nitroprussiato de sódio, levalorfano, dopamina, lidocaína, isoproterenol, heparina etc.

As doses múltiplas são úteis quando a administração é feita a intervalos de tempo regulares. Os intervalos podem ser ajustados para cada medicamento de acordo com a meia-vida biológica, velocidade de biotransformação, taxa de eliminação e disponibilidade nos locais de ação de cada uma.

Parte dos princípios farmacocinéticos empregados no estudo da infusão contínua é aplicada ao estudo da administração de medicamentos em doses múltiplas com intervalo constante.

Após cada dose, o nível plasmático alcança um valor máximo, maior que o valor médio. Nesse momento, a

velocidade com que o medicamento sai do local de aplicação e penetra no compartimento central é igual à velocidade da remoção por distribuição e eliminação. Durante o restante do intervalo até a próxima dose, o nível plasmático segue diminuindo gradativamente até abaixo do nível médio, atingindo menor valor no instante em que se igualam as taxas de absorção e eliminação.

Obviamente, as concentrações sanguíneas no estado de equilíbrio serão elevadas quando as doses forem maiores ou os intervalos de administração forem menores. Pode haver acúmulo do medicamento no organismo se o intervalo entre as doses for menor que sua meia-vida de eliminação.

Quanto maior o intervalo entre as doses de administração do medicamento, maior é a variação do seu nível sanguíneo em torno de seu valor médio. Pode-se reduzir tal flutuação, diminuindo simultaneamente as doses e os intervalos de administração, aproximando a situação à de infusão contínua, na qual o estado de equilíbrio é alcançado após algum tempo.

Na prática clínica, costuma-se adequar o intervalo entre as doses, aproximando-o ao da meia-vida sanguínea ou de eliminação do medicamento, de tal modo que ele permaneça todo o tempo dentro do intervalo terapêutico.

Certos medicamentos demoram muito tempo para atingir nível plasmático ideal, como alguns digitálicos ministrados por via oral; a situação pode ser incompatível com a situação clínica de emergência do indivíduo. Em tais circunstâncias, é válida a utilização de outra via de absorção mais rápida, ou de dose inicial maior, também denominada sobrecarga inicial ou *dose de ataque*.

Biodisponibilidade e bioequivalência

A posologia de um medicamento depende diretamente (1) do tempo pelo qual ele permanece no organismo, acima do nível de eficácia e abaixo do nível tóxico; (2) do tempo em que as alterações farmacodinâmicas, como efeito antimicrobiano ou antiparasitário, persistem no organismo depois que o medicamento é eliminado. Portanto, além de saber como age o medicamento, é indispensável conhecer alguns parâmetros de biodisponibilidade, início do tempo de ação, ligação proteica e meia-vida do medicamento.

Nos últimos anos, visando estimular a concorrência de preços de medicamentos, surgiu e cresceu em importância o conceito de bioequivalência. No Brasil, oficialmente, Bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s) e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

A definição que consta da legislação brasileira é precisa, pois define claramente a equivalência entre dois produtos *quando estudados sob um mesmo desenho experimental*; dessa forma, não implica equivalência ampla e irrestrita. Por exemplo, dois produtos podem ser bioequivalentes "em jejum", em voluntários sadios, mas não em certas doenças ou após alimentação.

Os ensaios clínicos necessários para comprovar a bioequivalência são dispendiosos e, por isso, são limitados a algumas condições, como em jejum e em voluntários sadios. Na luta pela extensão da duração de patentes, as indústrias farmacêuticas e o governo utilizam esses ensaios de valor limitado com o valor de "equivalência irrestrita", deixando de considerar intercorrências que interferem na biodisponibilidade das formulações, tais como:

- Misturas racêmicas podem se comportar de modo idêntico a substâncias enantiomericamente puras, aparentando bioequivalência, embora os efeitos farmacológicos possam ser diversos
- Deveriam ser feitas comparações de bioequivalência após alimentação, com dieta comum e dietas ricas em gorduras (quantidade variável de gordura)
- Ocorrem, episodicamente, alterações da fonte de matéria-prima, o que implica a possibilidade de diferente isomeria (com diferente efeito farmacológico)
- Acontecem, periodicamente, alterações do método de produção.

Por outro lado, a variação de biodisponilidade para produtos com patentes vencidas é um estímulo à pesquisa farmacotécnica de formas farmacêuticas novas, com benefício ao paciente, gerando também novas patentes. Por exemplo, como se dá com a ciclosporina, o composto original não tem proteção de patente, mas uma indústria (Novartis) obteve patente da ciclosporina microemulsão e outra (Abbott), da ciclosporina dispersão. Outros exemplos de desenvolvimento farmacotécnico são a insulina modificada e aquela com seleção de isômeros quirais.

Exemplificam as alterações de biodisponibilidade:

- Os medicamentos podem ser "embalados" em micrograânulos, resistentes à desintegração intestinal, aumentando o tempo de ação e permitindo ingestão a intervalos maiores (formas farmacêuticas para liberação lenta)
- Medicamentos com absorção irregular, como a ciclosporina, podem sofrer modificação no nível molecular, gerando partículas minúsculas com maior absorção (encapsulamento das substâncias em microesferas poliméricas ou proteicas). Por exemplo, pode-se obter microemulsão com partículas de 60 nm, tornando o produto lipossolúvel e com elevada taxa de absorção; partículas maiores, com 200 nm, não tornam o produto apenas hidrossolúvel, com absorção diferente em relação ao de partículas menores
- O microencapsulamento da insulina permite que ela seja liberada quando aumenta a glicemia
- O isolamento de enantiômeros ou compostos quirais ativos possibilita obtenção de maior atividade e menor intolerância que as da mistura original.

Quando se fazem testes de bioequivalência, os resultados põem à mostra a deficiência dos testes simplistas:

- A *ciclosporina microemulsão* e a *ciclosporina dispersão* são bioequivalentes em jejum, mas a ciclosporina dispersão tem absorção diminuída pela alimentação – o suficiente para tornar a mesma posologia ineficaz quando se muda de uma preparação para outra
- Matéria-prima contendo misturas e matéria-prima com diferente composição de isômeros são bioequivalentes, mas a ação farmacodinâmica, em termos de dose/efeito, é muito diferente.

Alguns governos não eximem o médico da responsabilidade de monitoramento do paciente após a prescrição, qualquer que seja a formulação dispensada, como a agência reguladora dos EUA (FDA, Food and Drug Administration). Outros, como o do Brasil, permitem – até mesmo obrigam – a substituição pelo "genérico bioequivalente", mas os resultados têm sido tão irregulares (em função das limitações apontadas) que muitos médicos passaram a temer o uso de genéricos.

A bioequivalência de medicamentos vem sendo regulada por novas normas, em todo o mundo, visando à economia dos tratamentos, permitindo, em farmácias, a substituição de produtos prescritos "bioequivalentes", que no Brasil são conhecidos como "genéricos".

Estão sendo lançados pela indústria farmacêutica enantiômeros puros, quando apenas um dos isômeros, dextrogiro (D) ou levogiro (L), é ativo. Segundo Bermudez e Barragat (2004), a expansão crescente leva a crer em uma tendência nítida de que a produção de medicamentos quirais possa, em breve, representar uma nova forma de domínio das empresas hegemônicas, impactando definitivamente o mercado dos produtos sob proteção de patente e inviabilizando a política de crescimento mundial de medicamentos genéricos.

Na prática, qualquer que seja a legislação vigente, em qualquer país, é arriscada a "troca" irrestrita de produtos. É indispensável que médico ou farmacêutico (em equipe multiprofissional) monitore os resultados terapêuticos e eventos adversos. Em contrapartida, é seguro o uso de medicamentos sem bioequivalência, mas prescritos com posologia adequada ao produto e monitorando o paciente.

De tudo, sobra o mais importante, que é indispensável conhecer os principais parâmetros da biodisponibilidade, como absorção, início do tempo de ação, ligação proteica e meia-vida do medicamento, biotransformação e excreção.

Apesar de toda a tecnologia, resta ainda reconhecer que, além da variabilidade individual do grande número de fatores que modifica a ação dos medicamentos, a medicina admite "acomodações" que facilitam a ingestão de medicamentos pelos pacientes. Por exemplo, as posologias habituais são em divisões certas do dia (6/6 h, 8/8 h, 12/12 h ou 1 vez/dia), mas é fácil entender que os níveis sanguíneos sobem e descem dentro da margem de segurança do medicamento.

A administração repetida de medicamentos deve ser realizada de tal forma que a dose subsequente reponha o que foi eliminado (ou biotransformado), que não eleve o nível sanguíneo acima da concentração máxima tolerada e, por outro lado, que o medicamento não seja administrado tardiamente, quando o nível sanguíneo já se encontra abaixo do nível eficaz mínimo. O intervalo entre as doses dependerá da absorção, da biotransformação e da excreção do medicamento. Esse conjunto de fatores determinará o esquema posológico, no qual os níveis sanguíneos são sempre eficazes.

Quando possível, horário e dias de administração podem ser flexíveis, adaptados à rotina de vida do paciente; os

conhecimentos farmacológicos devem ser utilizados para garantir adequada adesão ao tratamento. Esquemas complicados, que interfiram no dia a dia do paciente, dificilmente são cumpridos.

O esquema posológico deve ser feito a fim de que os níveis plasmáticos do medicamento, ou sua concentração no local de ação, permaneçam no intervalo terapêutico durante o tempo em que durar o tratamento. Com a posologia adequada, poucos dias após o início do tratamento, a quantidade dada torna-se equivalente à quantidade eliminada; quando se atinge esse *estado de equilíbrio* entre administração e eliminação, fala-se em *steady state* do medicamento no organismo.

Condições rígidas de administração de um medicamento, com base em dados matemáticos de meia-vida biológica (tempo necessário para que o nível máximo obtido seja reduzido à metade), podem ser ideais para a ciência, mas são inviáveis na prática clínica. Como exemplo, se um medicamento tivesse o intervalo ideal entre doses de 7 h 10 min, imagine-se a dificuldade de cumprir uma prescrição que se iniciasse no primeiro dia, às 8 h, para 5 dias de tratamento, conforme expresso na Tabela 124.2.

Na prática, utiliza-se maior flexibilidade de horário e de dose, procurando manter os níveis sanguíneos no intervalo terapêutico (para a maioria dos medicamentos, o intervalo terapêutico é bastante amplo). Para o exemplo da Tabela 124.2, livros técnicos, bulas e outras instruções recomendariam esse mesmo produto a intervalos de 6 ou 8 h. Com isso, obtém-se maior complacência, sem comprometer a eficácia do tratamento medicamentoso.

A adesão do paciente ao tratamento é tão importante que, em tratamentos prolongados com medicamentos de efeito duradouro, admitem-se tratamentos com descanso da medicação nos fins de semana. É o caso da amiodarona, que provoca depósito reversível de cristais na córnea, ou do uso de neurolépticos em pacientes esquizofrênicos. A eficácia se mantém e o tratamento não é prejudicado.

Tabela 124.2 Ideal de prescrição (teórica) de um medicamento com meia-vida biológica de 7 h 10 min.

Dia 1	8 h – 15 h 10 min – 22 h 20 min
Dia 2	5 h 30 min – 12 h 40 min – 19 h 50 min
Dia 3	3 h – 10 h 10 min – 17 h 20 min
Dia 4	0 h 30 min – 7 h 40 min – 14 h 50 min
Dia 5	23 h – 5 h 10 min – 12 h 20 min

Em conclusão, pode-se dizer que prescrever a posologia correta é uma “ciência de aproximação” que supera a inevitável variabilidade do efeito dos medicamentos com o raciocínio farmacológico, a utilização de parâmetros farmacocinéticos e com o monitoramento do paciente.

Capítulo 125

Farmacodinâmica

Cristóforo Scavone e Tania Marcourakis

Introdução

Farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e de seus mecanismos de ação. Maior compreensão das alterações moleculares e bioquímicas envolvidas nesses mecanismos é fruto da evolução e da integração da farmacologia com áreas da ciência como eletrofisiologia, genética, bioquímica molecular, imunologia, entre outras. O desenvolvimento de técnicas mais sensíveis e sofisticadas de detecção, caracterização, mapeamento e dosagens de substâncias endógenas, a localização e a determinação de seus respectivos receptores também contribuíram para a evolução do conhecimento. Esses estudos tornaram-se particularmente importantes ao se perceber que os medicamentos e as drogas não criam uma nova função no organismo. Eles podem intensificar, diminuir ou mesmo abolir funções já existentes, as quais, em muitos casos, estão exacerbadas ou diminuídas por processos patológicos instalados.

O entendimento dos mecanismos de ação dos medicamentos visa delinear as interações químicas ou físicas entre o medicamento e a célula-alvo e caracterizar a extensão e a sequência dos eventos para cada medicamento.

Modo de ação dos medicamentos

Dependendo do seu modo de ação, os medicamentos podem ser estruturalmente inespecíficos ou específicos.

Medicamentos estruturalmente *inespecíficos* são aqueles cuja ação biológica depende primordialmente das propriedades físico-químicas e não diretamente da sua estrutura. Assim, sua atividade pode resultar de reações químicas com pequenas moléculas ou íons do organismo, além de propriedades como lipossolubilidade, constante de dissociação (pK_a), poder oxirredutor, tensão superficial ou pressão osmótica. Exemplos de tais medicamentos são os antiácidos gástricos, que agem neutralizando o ácido clorídrico do estômago; os agentes quelantes, que podem remover íons de metais pesados do sangue ou dos tecidos por intermédio de formação de complexos solúveis, facilmente eliminados; os anestésicos gerais, como clorofórmio, éter dietílico, ciclopropano; a maioria dos antissépticos; alguns antifúngicos tópicos e os inseticidas voláteis.

Medicamentos estruturalmente *específicos* são aqueles cuja ação biológica resulta diretamente da estrutura química, pois se presume que sua ação primária decorra da interação com receptores farmacológicos específicos. Consequentemente, os fatores importantes são a forma, o tamanho, a distribuição dos grupos funcionais, a estereoquímica e a distribuição eletrônica, entre outros. Além disso, os grupos funcionais encontram-se orientados em uma direção espacial semelhante; porém, pequenas variações na estrutura química podem provocar alterações profundas na atividade farmacológica, dando origem a compostos com ação análoga, com ação antagônica ou inativos. A maioria dos medicamentos usados em terapêutica é estruturalmente específica.

A especificidade de um medicamento é uma característica relevante, pois ele deve se ligar a proteínas que apresentem elevado grau de especificidade para essa molécula, ignorando as outras moléculas associadas. Essa especificidade é determinada pelo padrão de expressão gênica dos receptores proteicos para os vários mediadores. Esse aspecto é válido tanto em relação às formas isoméricas levogiro (L) ou dextrogiro (D) quanto à remoção de um aminoácido da cadeia, porque pequenas alterações podem dar origem a uma molécula semelhante, mas sem a capacidade de se ligar ao receptor. No entanto, essa especificidade é relativa, visto que vários medicamentos possuem inúmeros efeitos colaterais associados, muitas vezes, a interações com outros locais não ligados à sua resposta terapêutica. Um exemplo clássico são os antidepressivos tricíclicos, os quais, apesar de bloquearem a captura de norepinefrina e serotonina, têm afinidade com vários locais de ligação (p. ex., bloqueio dos receptores de

acetilcolina) não associados ao efeito terapêutico.

Portanto, para explicar o mecanismo de ação dos medicamentos, deve-se não só considerar sua ação molecular nas células ou em estruturas subcelulares, mas também em um determinado tecido, órgão ou aparelho, além da ação sobre todo o organismo. Assim, o mecanismo de ação de um medicamento é o modo pelo qual ele atua no seu local de ação para produzir efeitos terapêuticos ou tóxicos.

Efeito biológico

A interação entre medicamento e receptor pode ser *reversível* ou *irreversível*. No primeiro caso, as ligações intermoleculares geralmente são fracas: iônicas, polares (íon-dipolo ou dipolo-dipolo), ponte de hidrogênio, transferência de carga, forças de van der Waals e outras forças hidrofóbicas. Nas interações reversíveis, quando as ligações medicamento-receptor são rompidas, o medicamento deixa de agir assim que diminui sua concentração nos líquidos extracelulares. Nas interações irreversíveis, ocorrem ligações covalentes que promovem efeitos prolongados nos medicamentos. Um exemplo no qual é conveniente esse tipo de interação é o uso de quimioterápicos. Espera-se que eles formem, com os locais aceptores ou receptores nos parasitas, complexos irreversíveis, para que exerçam sua ação tóxica por tempo prolongado.

Existem muitas teorias ou modelos que procuram explicar o efeito biológico como consequência da interação medicamento-receptor. A teoria de Clark e Gaddum (1933) propõe que a intensidade do efeito farmacológico é proporcional à fração de receptores ocupados e será máxima quando todos os receptores estiverem ocupados. A teoria de Clark, no entanto, apresenta algumas incongruências: (1) ao contrário do que se propõe, certos agonistas jamais produzem a resposta máxima, por mais que suas concentrações sejam aumentadas; (2) algumas substâncias ligam-se aos receptores, porém, sem os ativar; (3) a teoria não consegue explicar satisfatoriamente por que os antagonistas não causam os mesmos estímulos que os agonistas.

Ariêns (1954) modificou a teoria de ocupação postulando que, para a produção de um efeito biológico, o medicamento deve ter *afinidade* que possibilite formar o complexo medicamento-receptor e *atividade intrínseca*, que é a capacidade de dar origem ao estímulo. Assim, de acordo com essa teoria, o efeito seria proporcional à quantidade de receptores ocupados e da atividade intrínseca do medicamento (a), que pode variar de 0 a 1, traduzindo-se na seguinte equação: efeito = a × [medicamento].

Por esse conceito, os medicamentos podem ser classificados como *agonistas fortes ou plenos* e *agonistas parciais*. Os agonistas fortes têm afinidade com receptor e atividade intrínseca igual a 1 e atingem o efeito máximo com doses adequadas. Projetando-se em gráfico a intensidade do efeito biológico em função da concentração dos medicamentos, consideram-se como tendo atividade intrínseca igual aqueles cujas curvas são de formatos semelhantes (Figura 125.1 A). Se, ao contrário, as curvas forem de formatos variados (Figura 125.1 B), isso significa que as atividades intrínsecas são diferentes, mesmo que a afinidade se conserve idêntica. Esses medicamentos não conseguem produzir a resposta máxima, por mais que a dose seja aumentada. Por tal motivo, são chamados de *dualistas* (segundo Ariêns) ou de *agonistas parciais* (de acordo com Stephenson) e estão associados a uma atividade intrínseca entre 0 e 1.

Antagonistas são os medicamentos que se ligam firmemente ao receptor, isto é, têm alta afinidade com ele, mas são destituídos de atividade intrínseca (zero). Esses medicamentos podem ser utilizados para antagonizar medicamentos de maior atividade intrínseca. Um agonista pode ser transformado em antagonista mediante modificações estruturais adequadas, tais como o acréscimo ou a retirada de certos grupos químicos. Os antagonistas em geral possuem grupos volumosos apolares que ajudam a estabelecer ligação mais firme com os receptores. Os agonistas parciais também atuam como *antagonistas parciais*, uma vez que, por ocuparem parte dos receptores, impedem a ligação dos agonistas fortes.

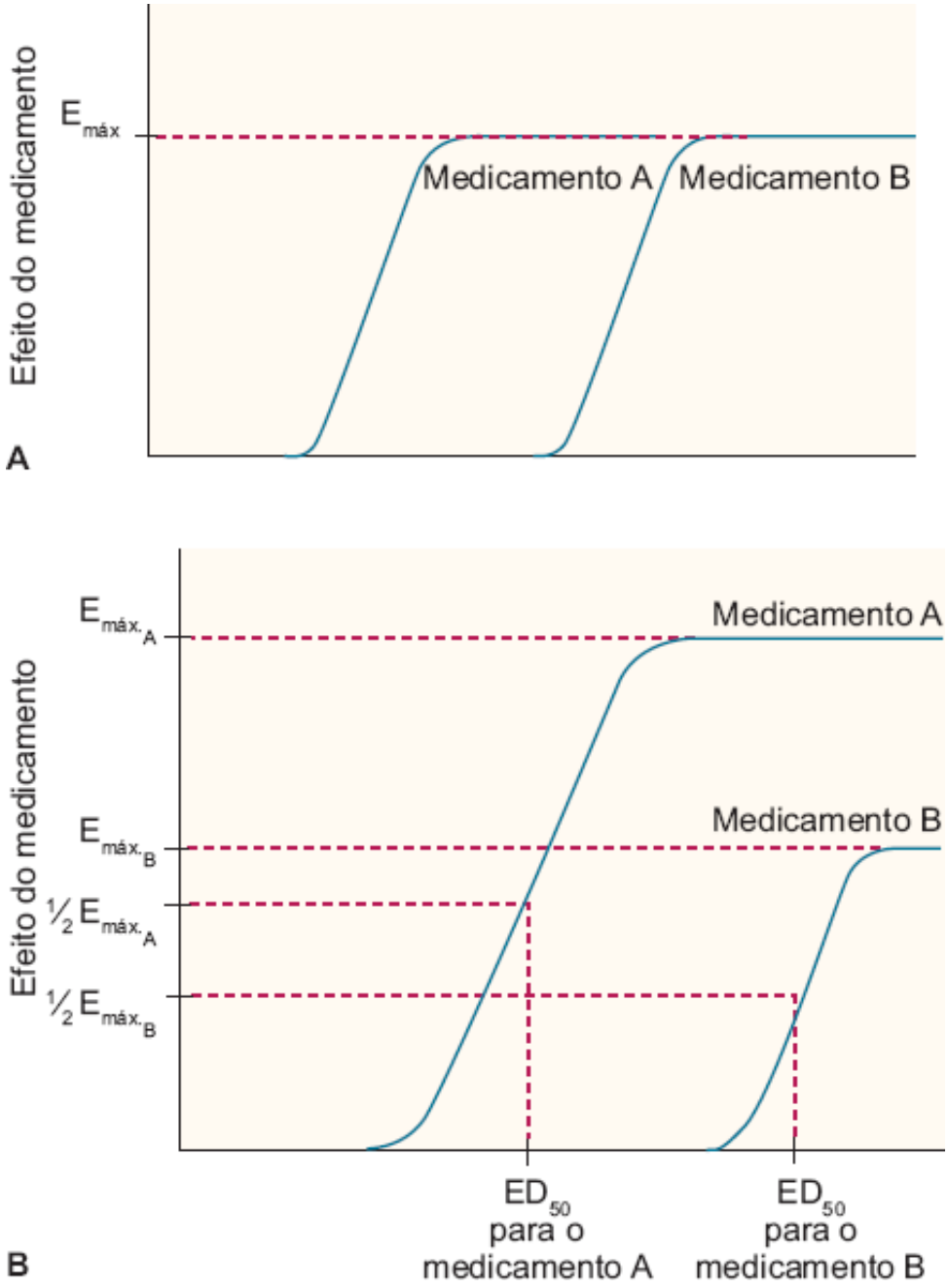

Figura 125.1 Exemplos de curvas de medicamentos com atividade intrínseca igual (**A**) e diferente (**B**).

Stephenson (1956) modificou a teoria de Clark introduzindo o conceito de *eficácia*, o qual difere da teoria de Ariêns pelo fato de que a eficácia pode ter qualquer valor acima de zero. Diversos agonistas fortes podem possuir eficácias diferentes e terão a necessidade de número diferente de receptores para produzirem o mesmo efeito. Dessa forma, é possível que um medicamento com eficácia muito elevada desencadeie resposta máxima após a ocupação de apenas parte dos receptores, propondo a existência de receptores de reserva. Por outro lado, medicamentos com pequena eficácia não atingem a resposta máxima, mesmo ocupando todos os receptores.

Apesar de atraente, a teoria de ocupação, mesmo com as modificações introduzidas por Ariêns e Stephenson, não consegue explicar satisfatoriamente a razão de os medicamentos variarem em seu tipo de ação, isto é, por que um atua como agonista e outro como antagonista, embora ambos ocupem o mesmo receptor.

Ariêns e Rodrigues de Miranda, em 1979, propuseram a existência de dois estados para o receptor não ocupado – *inativado* (Ri) e *ativado* (Ra) – e que essas duas formas se encontram em equilíbrio. Os agonistas fortes mostram alta afinidade com a forma ativada, de modo a deslocarem o equilíbrio para a forma Ra em concentrações de saturação. No caso de uma substância com estrutura semelhante, porém com afinidade moderada por Ra, haverá um efeito menor, mesmo em concentração de saturação. Este é o caso dos agonistas parciais. Um medicamento que apresente afinidade igual com os dois estados não altera o equilíbrio e é chamado de antagonista competitivo. Mais ainda, com essa teoria surgem os *agonistas inversos*, que têm alta afinidade com o estado Ri, proporcionando efeitos opostos aos dos agonistas fortes.

Quase sempre, os medicamentos de alta potência exibem alta afinidade com os receptores e, portanto, ocupam uma porção significativa destes, até mesmo em baixas concentrações.

Receptores

O receptor é um local associado a mediadores endógenos com função reguladora fisiológica, sendo as proteínas celulares seus componentes moleculares mais importantes. Entre elas destacamos as proteínas estruturais, como a tubulina; as proteínas implicadas no equilíbrio hidreletrolítico celular, como a Na, K-ATPase e a Ca-ATPase; enzimas como a acetilcolinesterase e proteínas reguladoras que são receptores para ligantes endógenos, como os hormônios, os neurotransmissores, os autacoides e os fatores de crescimento.

Os receptores são parte significativa do sistema de comunicação química utilizado por todos os organismos multicelulares para coordenar a atividade de células e órgãos.

Quando um ligante interage com um receptor, a resposta varia dependendo do tipo de receptor ativado. Alguns respondem rapidamente após a ligação do neurotransmissor ao receptor, como é o caso dos receptores $GABA_A$ dos benzodiazepínicos, que, uma vez ativados, permitem a passagem dos íons cloro do meio extracelular para o intracelular. Outros receptores dependem da formação de segundos mensageiros que ativam uma cascata de eventos no interior das células. Os sinais extracelulares captados são transmitidos ou transcritos por *transdução sináptica.* Esse processo se refere às vias intracelulares pelas quais os diferentes neurotransmissores, fatores neurotróficos, hormônios circulantes e citocinas produzem alterações intracelulares que, por seu turno, modificam o funcionamento neuronal.

Classificação dos receptores

A maioria dos medicamentos interage com proteínas efetoras; no entanto, os efeitos fisiológicos de várias substâncias estão associados a uma ação diferencial em diversos receptores que também variam em relação à sua localização. Assim, os efeitos da norepinefrina ocorrem por interação desse neurotransmissor com receptores b_1-adrenérgicos no coração, produzindo taquicardia; contudo, no músculo, a interação desse neurotransmissor com receptores b_2 produz vasodilatação e, na árvore brônquica, broncodilatação. A maior parte desses achados foi obtida com a utilização de análogos sintéticos que acabam selecionando um tipo específico de receptor.

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma abordagem valiosa e largamente empregada. Os ensaios de interação medicamento-receptor e as técnicas de hibridização *in situ* permitiram relevantes avanços no estudo dos receptores, o que resultou no estabelecimento de outros critérios nos quais se baseia sua classificação. Finalmente, os estudos de biologia molecular permitiram avanços no sentido de classificar os receptores por meio de uma sequência de aminoácidos e a associação desta à bioquímica possibilita, ainda, uma abordagem que leva em conta as vias de transdução sináptica.

Todos esses aspectos promoveram uma classificação de receptores muito mais minuciosa, surgindo inúmeros subtipos de receptores para todos os principais neurotransmissores, peptídios, hormônios, citocinas e fatores de crescimento. Interessante notar que, em muitos casos, não existe fundamentação biológica para essa diferenciação: por exemplo, os aspectos fisiológicos da dopamina estão associados aos receptores da dopamina D_1 e D_2, mas pela biologia molecular foram caracterizados cinco tipos distintos de receptores da dopamina (D_1, D_2, D_3, D_4 e D_5).

Interação medicamento-receptor

Existem várias classes de modelos estruturais de proteínas receptoras.

Receptores ionotrópicos

Representam essa classe os canais iônicos que, em milissegundos, emitem sua resposta. Em alguns casos, o local receptor do ligante encontra-se nos segmentos transmembrana que circundam o canal iônico e modula a abertura do canal por intermédio da ação, por exemplo, da acetilcolina, atuando nos receptores nicotínicos. Certos canais iônicos são regulados por voltagem; outros são modulados por uma ação direta mediada pela proteína G por outros intermediários, como os segundos mensageiros (Figura 125.2). Em geral, os canais iônicos são seletivos

para cátions ou ânions. Os canais seletivos para cátions podem ainda exibir especificidade para um determinado cátion, como Na^+, Ca^{2+} ou K^+, ou podem não ser seletivos e permeáveis a todos os cátions. Os canais de ânions com frequência são permeáveis aos íons Cl, embora existam outros tipos de canais aniônicos.

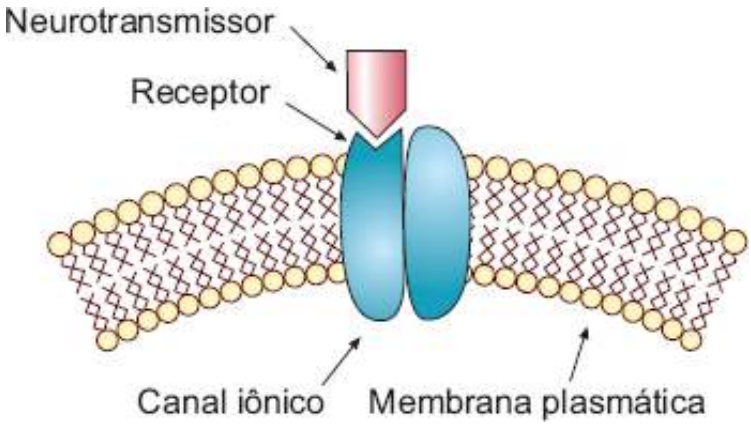

Figura 125.2 Representação esquemática de ligação de medicamento ao canal iônico. O medicamento liga-se diretamente ao canal, favorecendo sua abertura para a passagem dos íons.

Receptores acoplados à proteína G ou metabotrópicos

A proteína G tem função fundamental no processo de transdução de sinal nos sistemas nervosos periférico e central. Essas proteínas identificadas por Gilman *et al.* foram assim denominadas em razão da sua capacidade de se ligar a nucleotídios guaninas: trifosfato de guanosina (GTP) e difosfato de guanosina (GDP). A proteína G liga o receptor a uma via intracelular específica, dependente do tipo de proteína G presente, ou seja, estimuladora (Gs), inibidora (Gi/o) e ativadora do sistema fosfolipase C (Gq). Além destas, um quarto tipo de proteína G (Gq – transducina) tem sido descrito na retina, associado à regulação das propriedades elétricas dos fotorreceptores em conjunção com a rodopsina; uma quinta (Gg – gustiducina) agrega-se à transdução do sabor na língua.

Na maioria dos casos, esse sistema de sinalização compreende três componentes distintos. Em primeiro lugar, o ligante extracelular é detectado especificamente por um receptor de superfície celular. Por sua vez, o receptor desencadeia a ativação de uma proteína G localizada sobre a face citoplasmática da membrana celular. A seguir, a proteína G ativada altera a atividade de um elemento efetor, geralmente uma enzima ou um canal iônico (Figura 125.3). Se for uma enzima, por exemplo, adenilil ciclase, ocorre modificação da concentração de um segundo mensageiro, que no caso seria o AMP cíclico (cAMP).

A ligação do agonista ao receptor induz a uma alteração conformacional que faz com que haja troca da ligação de GDP por GTP na proteína G. Esta, por sua vez, retorna a GDP por hidrólise do GTP (atividade GTPásica). Aspecto importante é que o neurotransmissor pode fazer contato com seu receptor de membrana por um período muito curto, mas a duração da ativação da adenilil ciclase depende mais da longevidade da ligação do GTP à Gs que da afinidade do receptor com o neurotransmissor.

Como mencionado, a família das proteínas G contém inúmeras subfamílias funcionalmente distintas, cada uma mediando um determinado conjunto de receptores para um grupo distinto de efetores. Entre eles estão a fosfolipase C (Gq), que hidrolisa especificamente um componente fosfolipídico da membrana plasmática, denominado fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP_2). O PIP_2 então é clivado, gerando diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) e a guanilil ciclase, a qual está associada ao segundo mensageiro cGMP.

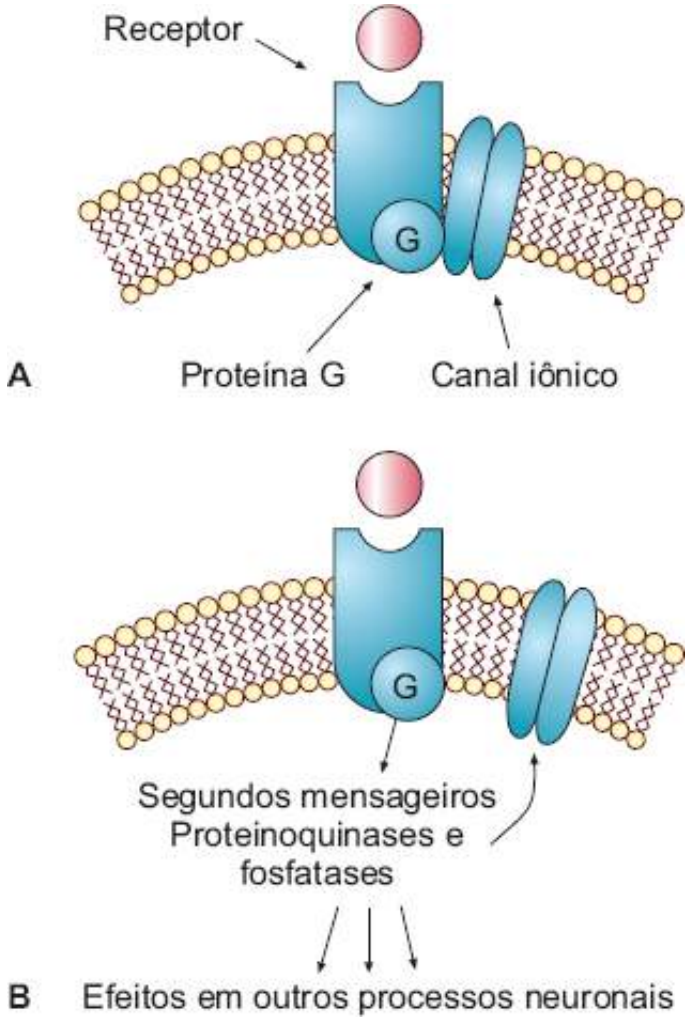

Figura 125.3 **A.** Representação esquemática de canal iônico acoplado à proteína G. **B.** Ativação de canal iônico a partir da produção de segundos mensageiros ou ativação de segundos mensageiros levando a efeitos em outros processos neuronais.

O IP_3 é hidrossolúvel e difunde-se no citoplasma, no qual desencadeia a liberação dos estoques intracelulares de íons cálcio. O cálcio ativa a calmodulina, que regula a atividade de outras enzimas, como a da óxido nítrico sintase, enzima implicada na produção do óxido nítrico (NO). Este ativa a guanilil ciclase solúvel, acarretando aumento dos níveis intracelulares de cGMP.

Outra via associada aos fosfolipídios de membrana é a ligada à fosfolipase A_2 (PLA_2). Nessa cascata, ocorre formação de ácido araquidônico e seus metabólitos (eicosanoides), que se formam pela ação da ciclo-oxigenase e de lipo-oxigenase.

Uma característica interessante desses receptores ligados à proteína G é que eles apresentam uma estrutura bastante semelhante, com sete segmentos que cruzam a membrana plasmática, tendo um grupamento carboxílico voltado para o interior da célula e um grupamento aminoterminal na face externa. Evidências experimentais sugerem que a terceira alça intracelular é que estaria associada à ligação da proteína G e alguns autores postulam que parte da segunda alça também participaria do processo.

A sinalização dos receptores associados à proteína G pode, portanto, provocar a produção de segundos mensageiros (cAMP, cGMP, Ca^{2+}), os quais acabam ativando proteinoquinases relacionadas com um terceiro mensageiro específico, ou seja, proteinoquinase A (PKA) no caso do cAMP e proteinoquinases G (PKG) no caso do cGMP, envolvidas nos processos de fosforilação proteica (Figura 125.4). Vale destacar que as proteinoquinases fosforilam e as fosfatases desfosforilam um substrato. A fosforilação determina uma alteração funcional na proteína, o que se traduz por aumento ou redução da sua atividade. Esse processo está associado à ação de muitos hormônios e neurotransmissores, como a dopamina e o peptídio natriurético atrial (ANP), que produzem diurese e natriurese pela modulação da atividade da Na,K-ATPase presente na membrana basolateral das células do segmento ascendente do túbulo renal, por meio da fosforilação de uma proteína denominada DARPP-32 (*dopamine-related phosphoprotein*-32 kDa), pelas proteinoquinases PKA (no caso da dopamina) ou PKG (no caso do ANP). Uma vez fosforilada, essa proteína tem a capacidade de inibir proteínas fosfatases, deslocando o equilíbrio entre os processos

de fosforilação/desfosforilação da enzima Na,K-ATPase. À medida que favorece o processo de fosforilação, a ativação da via DARPP-32 acarreta diminuição da atividade enzimática, que setraduz por menor remoção de íons Na^+ das células tubulares, inibindo o transporte de Na^+ do túbulo renal para as células, gerando natriurese e diurese.

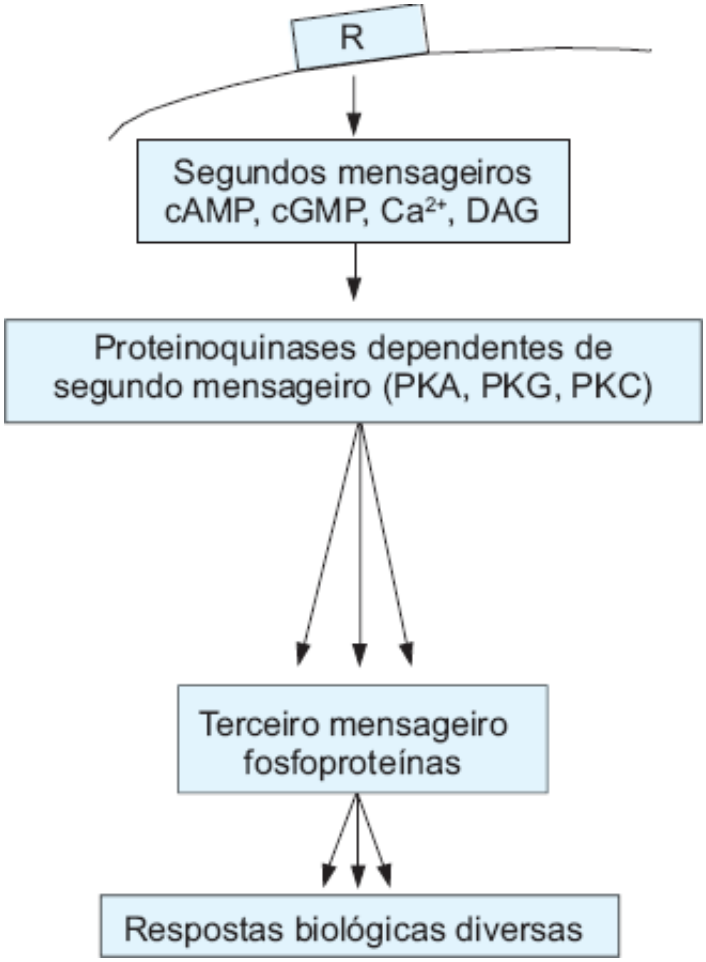

Figura 125.4 Exemplos da cascata de eventos desencadeada pela ativação de receptores acoplados à proteína G que produz segundos mensageiros. cAMP = adenosina monofosfato cíclico; DAG = diacilglicerol; cGMP = GMP cíclico; PKA = proteinoquinase A; PKG = proteinoquinase G; PKC = proteinoquinase C.

Esse processo de fosforilação pode, inclusive, induzir uma alteração na sinalização intracelular. Por exemplo, a estimulação de um receptor que sinaliza pela via da proteína Gs, levando à formação de cAMP e à ativação da pK_a, pode induzir uma alteração nesse receptor provocada pela sua fosforilação e passa a sinalizar por meio de uma proteína Gi, induzindo uma diminuição do cAMP, com consequente redução da ativação da pK_a (Figura 125.5).

Outra proteinoquinase importante é a PKC, também ativada pelo diacilglicerol produzido durante a ação da PLC nos fosfolipídios de membrana. O diacilglicerol fica preso na membrana e ativa essa proteinoquinase por intermédio da ação do Ca^{2+}, sendo por isso denominada PKC.

Vale salientar que os estudos atuais têm destacado que a sinalização desencadeada pelos receptores de membrana não segue um padrão único de resposta intracelular. Esses receptores poderiam, assim, formar vários tipos de interações proteína-proteína, por compartilharem domínios do tipo PDZ também presentes em proteínas de ligação, como a proteína pós-sináptica de densidade 95 (PSD95) e a proteína Homer. Essa interação permite a sinalização por meio de diferentes vias intracelulares, o que se caracteriza pela formação de matriz intracelular (Figura 125.6).

Receptores intracelulares e nucleares

Diversos sinais biológicos decorrem de uma ação intracelular. Tais compostos possuem lipossolubilidade suficiente para cruzar as membranas biológicas e atuar sobre receptores citoplasmáticos (Figura 125.7). Estão incluídos nessa classe os receptores de corticosteroides, mineralocorticoides, esteroides sexuais, vitamina D e hormônio da tireoide. Todos esses receptores modulam a transcrição de genes no núcleo por meio da sua ligação a sequências específicas ou elementos de resposta do DNA próximo ao gene, cuja expressão deve ser regulada. Um

segundo exemplo desse tipo de receptor é o dos gases óxido nítrico (NO) e monóxido de carbono (CO), que estimulam a guanilil ciclase solúvel, que produz GMP cíclico (cGMP).

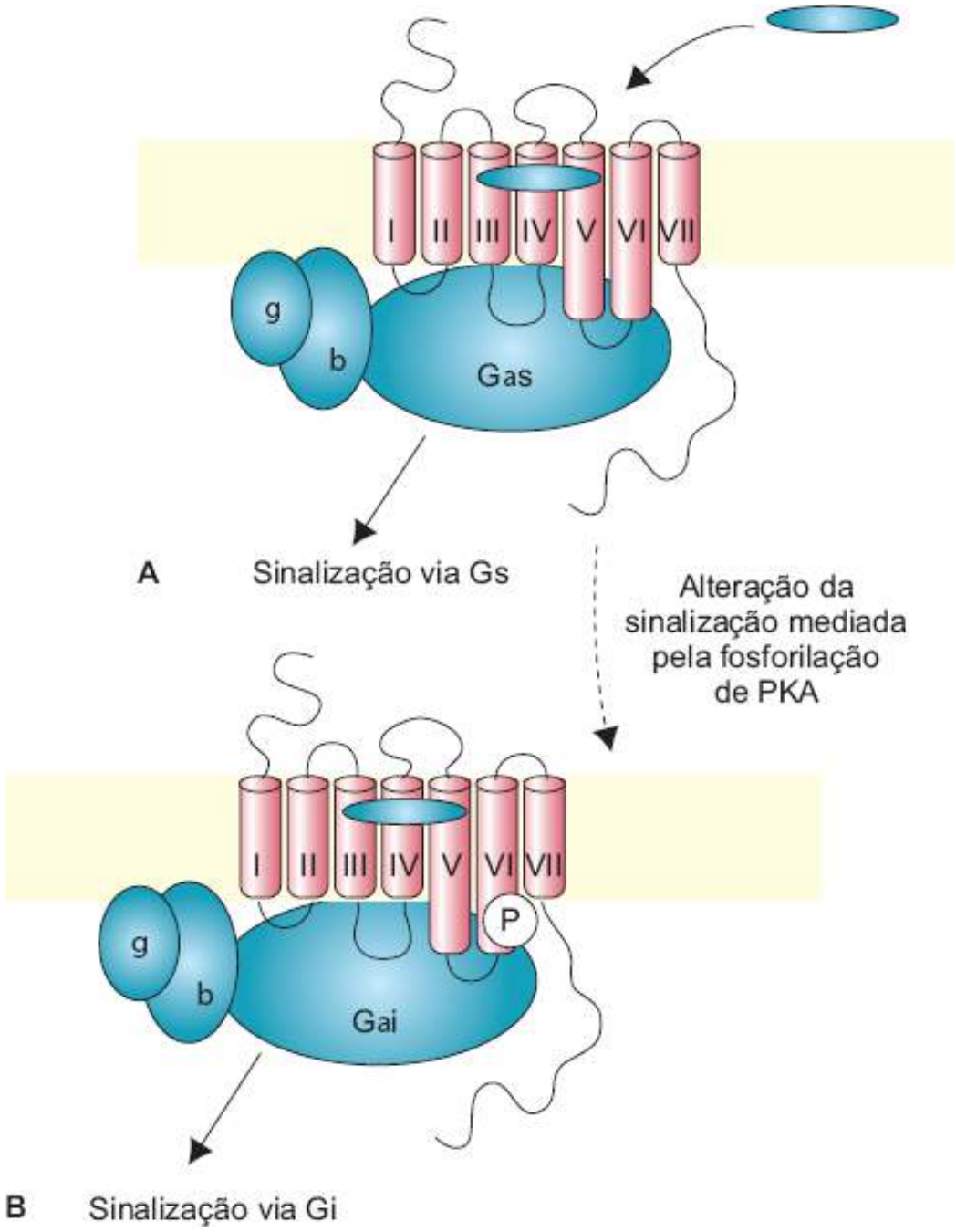

Figura 125.5 Representação esquemática de alteração de sinalização. Um receptor que atua pela via de ativação de uma proteína Gs ativa a PKA (**A**), que fosforila o próprio receptor (**B**), o que faz com que esse receptor passe a sinalizar por meio de uma proteína Gi, que reduz a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), diminuindo a ativação de constante de dissociação (pK_a).

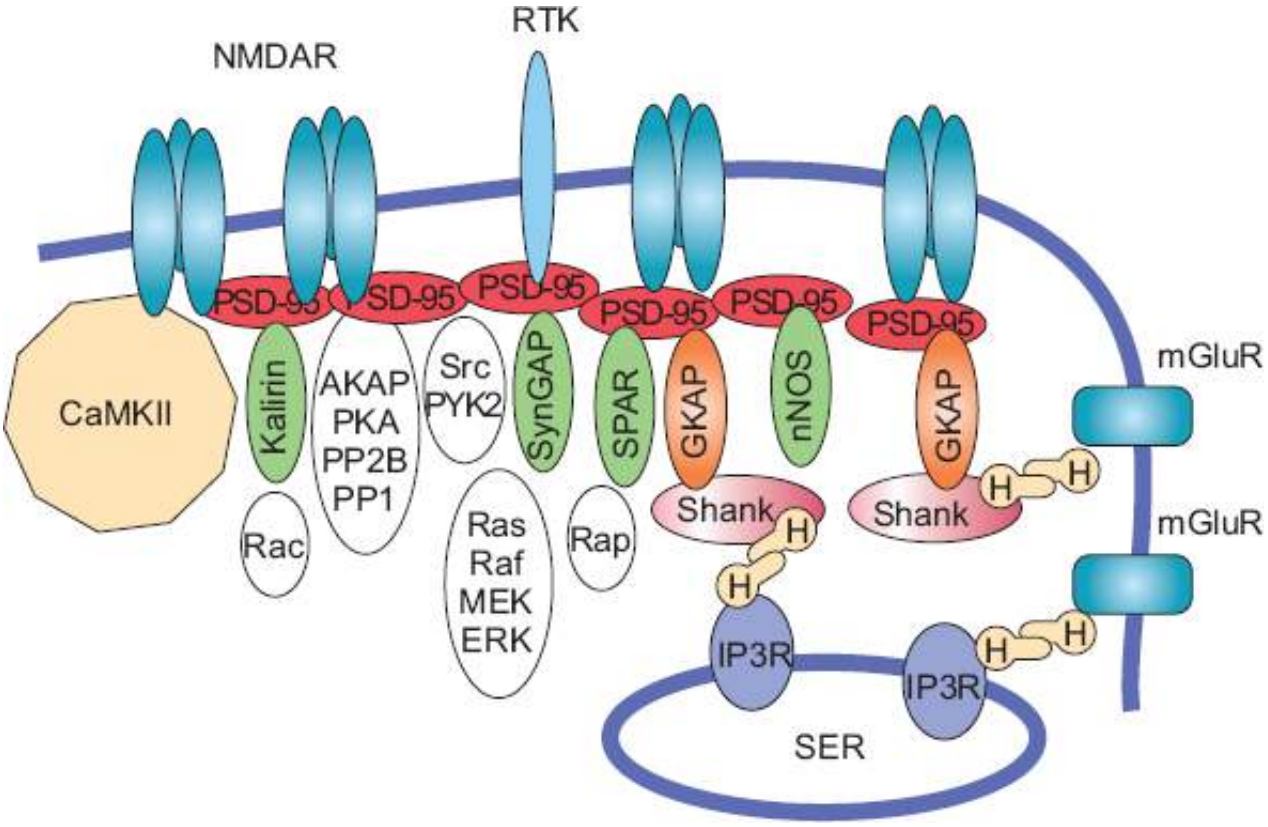

Figura 125.6 Representação esquemática das inúmeras interações que o receptor do glutamato, NMDA, pode realizar por meio das ligações diretas entre suas subunidades ou pela mediação das proteínas PSD-95.

No sistema periférico, a produção de NO se dá na pré-sinapse de alguns terminais neuronais, os quais são conhecidos como sistema não adrenérgico e não colinérgico (NANC), sendo associadaà função de neurotransmissor. Por outro lado, nas células endoteliais e no sistema nervoso central, essas substâncias gasosas parecem atuar como sinalizações intracelulares e intercelulares e estar associadas a uma série de funções fisiológicas relevantes. No entanto, a produção excessiva do NO pode estar associada aos processos inflamatórios, assim como à resposta de excitotoxicidade a níveis elevados de glutamato, os quais ativam um tipo de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Este receptor é um canal iônico que permite a entrada de íons cálcio e ativação da óxido nítrico sintetase (NOS), proporcionando aumento da produção de NO, o qual desencadeia uma alteração no processo de produção de espécies reativas de oxigênio. Esse processo, na vigência de estimulação excessiva, determina a falência dos mecanismos de equilíbrio celular, ocasionando morte neuronal.

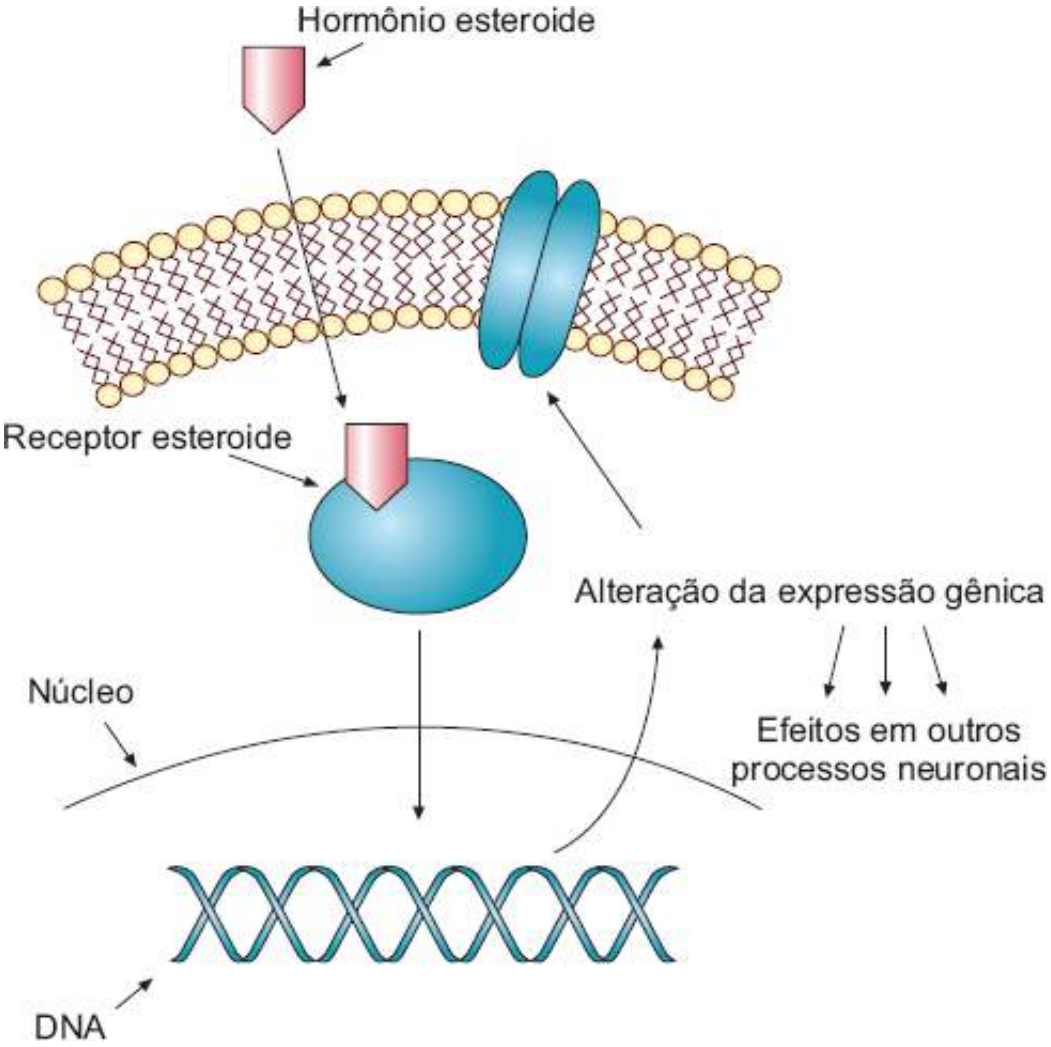

Figura 125.7 Representação esquemática de ativação de receptores citoplasmáticos.

O CO produzido como produto da degradação do heme pela heme oxigenase participa da neurotransmissão nos sistemas nervoso central e periférico, assim como da citoproteção contra estresse oxidativo e ações anti-inflamatórias. As ações do CO podem também ser independentes de cGMP, uma vez que o CO ativa vias ligadas às MAP e ERK-quinase.

Enzimas transmembrana reguladas por ligantes

Esta classe de receptores possui atividade enzimática intrínseca, sendo representada principalmente pelas tirosinquinases ou por uma guanilil ciclase de membrana (particulada para se diferenciar da solúvel ou citoplasmática), que exercem seus efeitos reguladores fosforilando proteínas efetoras na superfície interna da membrana citoplasmática (Figura 125.8). A interação entre o ligante e o receptor que se encontra no domínio extracelular promove a ativação do domínio intracelular que fosforila resíduos de tirosina ou a produção de cGMP. Esse tipo de receptor que envolve a tirosinoquinase inclui o local de ligação da insulina e de fatores de crescimento, como fator de crescimento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), fator de crescimento transformador b (TGFb, *transforming growth factor beta),* ao passo que o da guanilil ciclase se refere ao receptor do peptídio natriurético atrial.

Receptores de citocinas

Os receptores de citocinas se assemelham bastante à classe anterior de receptores ligados à tirosinoquinase. No entanto, nesse caso, a atividade da proteinoquinase não é intrínseca à molécula receptora. Esse tipo de sinalização é mediado por uma tirosinoquinase da família da Janus-quinase (JAK) (Figura 125.9). Como no receptor anterior, após a ligação da citocina ocorre dimerização do receptor, com consequente ativação da JAK e fosforilação de resíduos de tirosina no receptor. Estes se ligam a outro conjunto de proteínas denominadas TSAT (transdutores de sinais e ativadores de transcrição). Estes, então, são fosforilados, produzindo dimerização e subsequente dissociação do complexo TSAT/TSAT, o qual segue para o núcleo. Neste, o dímero atua como um fator de

transcrição, regulando a expressão de genes específicos.

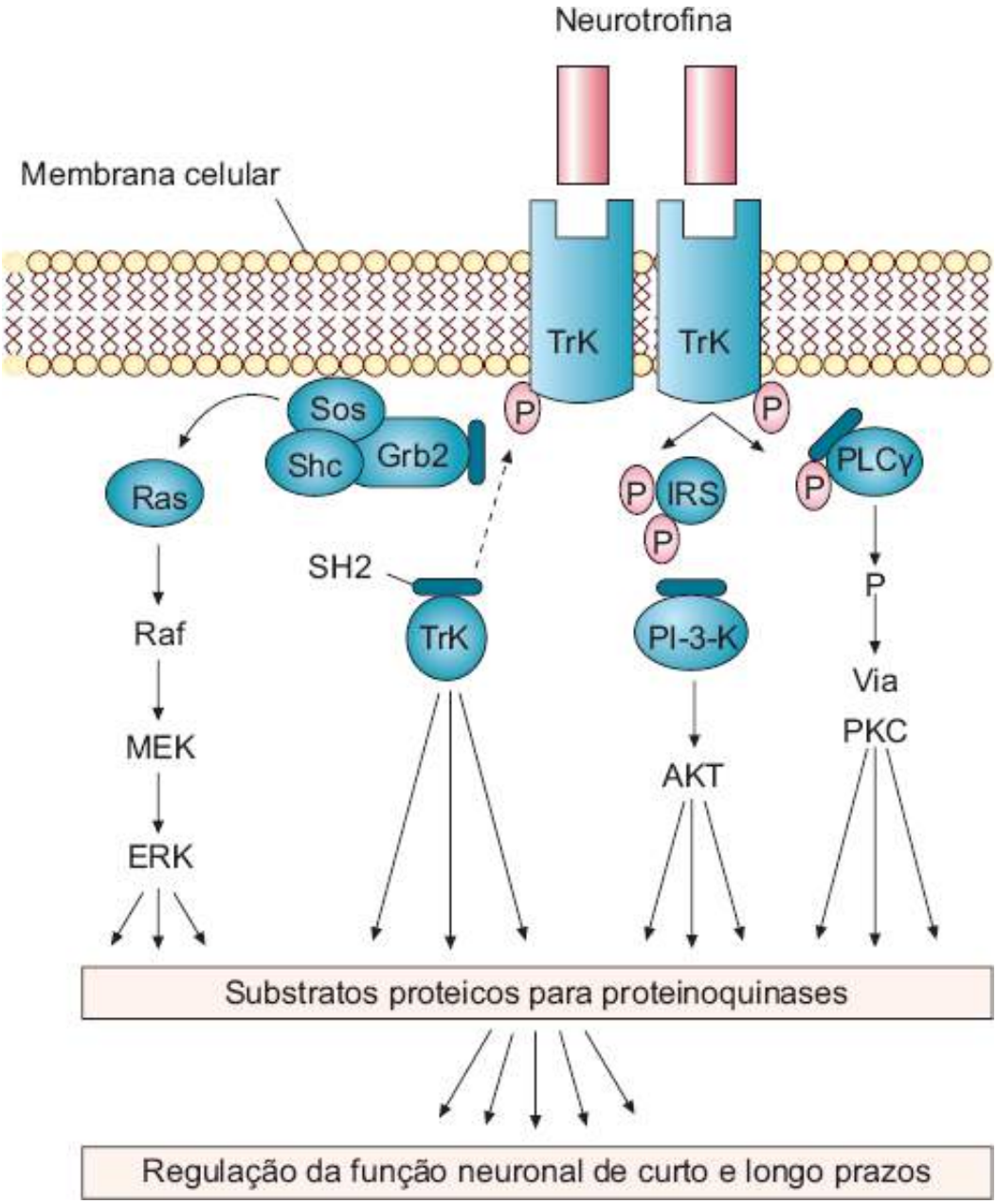

Figura 125.8 Representação esquemática da cascata de eventos associada à ativação de receptores ligados à tirosinoquinase.

Sinalização pela proteína Wnt

Hoje é bem estabelecido que proteínas Wnt, primeiramente estudadas na *Drosophila* e no *Xenopus*, são importantes mediadores da comunicação intercelular, e que a sinalização mediada por essas proteínas é crucial para o desenvolvimento embrionário normal de vários sistemas, inclusive o SNC. Há demonstrações de que Wnt regulam diversos processos celulares, incluindo proliferação celular, movimentação e polaridade celular e morte celular programada, além do desenvolvimento de circuitos neuronais e plasticidade neuronal no animal adulto.

Wnt são glicoproteínas secretadas que se ligam a receptores Frizzled (Fz), que são, por sua vez, proteínas transmembranas. Até hoje identificaram-se 19 genes Wnt e 9 Fz em camundongos. O complexo Wnt-Fz ativa uma proteína citoplasmática denominada Dishevelled (DVL). Estudos recentes mostram que Wnt pode sinalizar também via receptor relacionado com a tirosinoquinase, que interage com Fz e DVL. A ativação de DVL leva à indução do influxo de cálcio e à ativação das proteinoquinases C (PKC) e quinase dependente de cálcio-calmodulina II (CaMKII) e Rho, uma pequena GTPase. A DVL ativada induz o desmembramento de um complexo que consiste em AXIN, *adenomatous polyposis coli* (APC), glicogênio sintase quinase 3b (GSK3b) e p-catenina. Nas células que não são estimuladas pela Wnt, a GSK3b fosforila a b-catenina, que é então degradada pelo proteassoma. Por outro lado, a ativação da via resulta na inibição da GSK3b, que leva a um aumento dos níveis de b-catenina citoplasmática, que então migra para o núcleo para formar o complexo: fator de transcrição b-catenina-célula T

específica (TCF) e fator reforçador do linfócito (LEF), que, por sua vez, ativa a transcrição de genes-alvo.

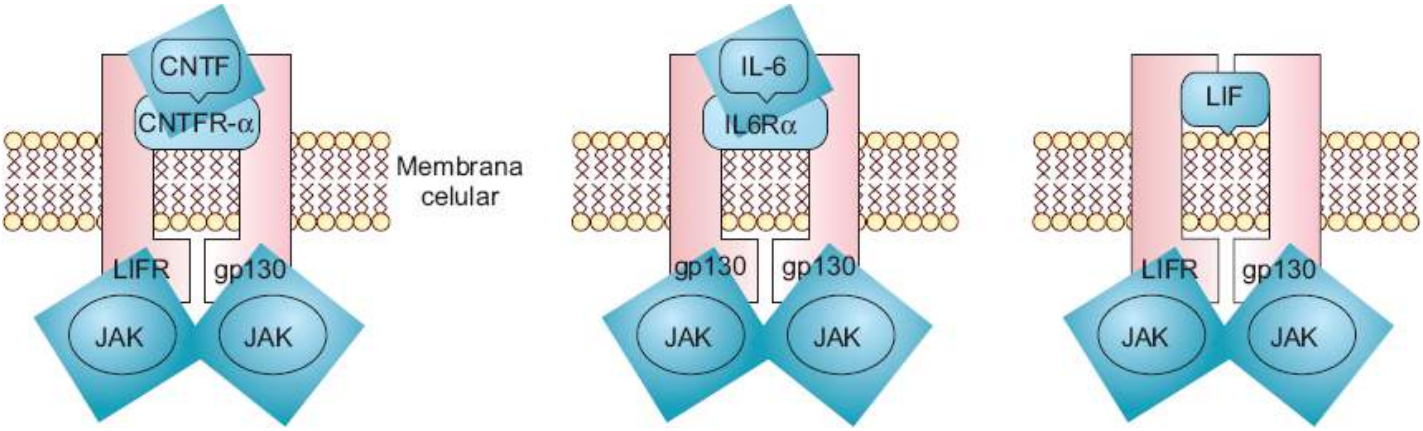

Figura 125.9 Representação esquemática de ativação de receptor de citocinas.

Existem evidências que sugerem que o mecanismo de ação de certos fármacos, como o valproato e o lítio, estaria relacionado com alterações na modulação da GSK-3 ligadas à sinalização pela proteína Wnt. Além disso, como a modulação da GSK-3 também está associada a alterações da fosforilação da proteína *tau,* acredita-se que fármacos que modulem a atividade dessa enzima possam ser úteis no tratamento da doença de Alzheimer (Figura 125.10).

Fosforilação de proteínas e controle da expressão gênica dos receptores pelos fatores de transcrição

Como já apresentado no item anterior, todos os diferentes tipos de sinalização ativam segundos mensageiros ou proteinoquinases, que podem ativar fatores de transcrição, como a proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB, *cyclic AMP response element binding*), o fator nuclear κB (NF-κB, *nuclear factor κB*) e os genes de resposta imediata que estão associados ao sítio AP-1: c-Fos, Jun e FRAS – antígenos relacionados com o FOS.

Tais fatores de transcrição modulam a expressão de inúmeros genes em função da presença específica do elemento de ligação. Alguns genes exibem elementos de ligação para vários fatores de transcrição e, portanto, a sinalização proveniente de diversas vias intracelulares determina um padrão final de resposta na interação desses fatores junto à expressão gênica.

A estimulação de uma via pode originar alterações na própria produção do fator de transcrição, ou mesmo de uma proteína que inibe a ação do fator de transcrição, como no caso do NF-κB. Para ser ativado, esse fator necessita da ação de uma quinase (IKK) que fosforila uma proteína inibidora. Essa proteína, uma vez fosforilada, libera o dímero que vai para o núcleo e modula a expressão de inúmeras proteínas pró e anti-inflamatórias.

Os glicocorticoides podem atuar por meio de uma ação direta nos seus receptores nucleares ou de uma forma indireta, interferindo nas ações mediadas pela atividade dos sítios associados ao NF-κB e AP-1.

A administração crônica ou prolongada de medicamentos tem seus efeitos farmacológicos cada vez mais ligados a alterações plásticas celulares impostas pela criação de um novo padrão de expressão de diversas proteínas, decorrentes das alterações induzidas nos fatores de transcrição. Assim, os antidepressivos e os antipsicóticos necessitam de várias semanas de tratamento para produzir efeitos terapêuticos, o que parece estar vinculado a alterações na expressão de receptores e outras proteínas induzidas pela sinalização intracelular associada, pelo menos em parte, à PKA e ao CREB.

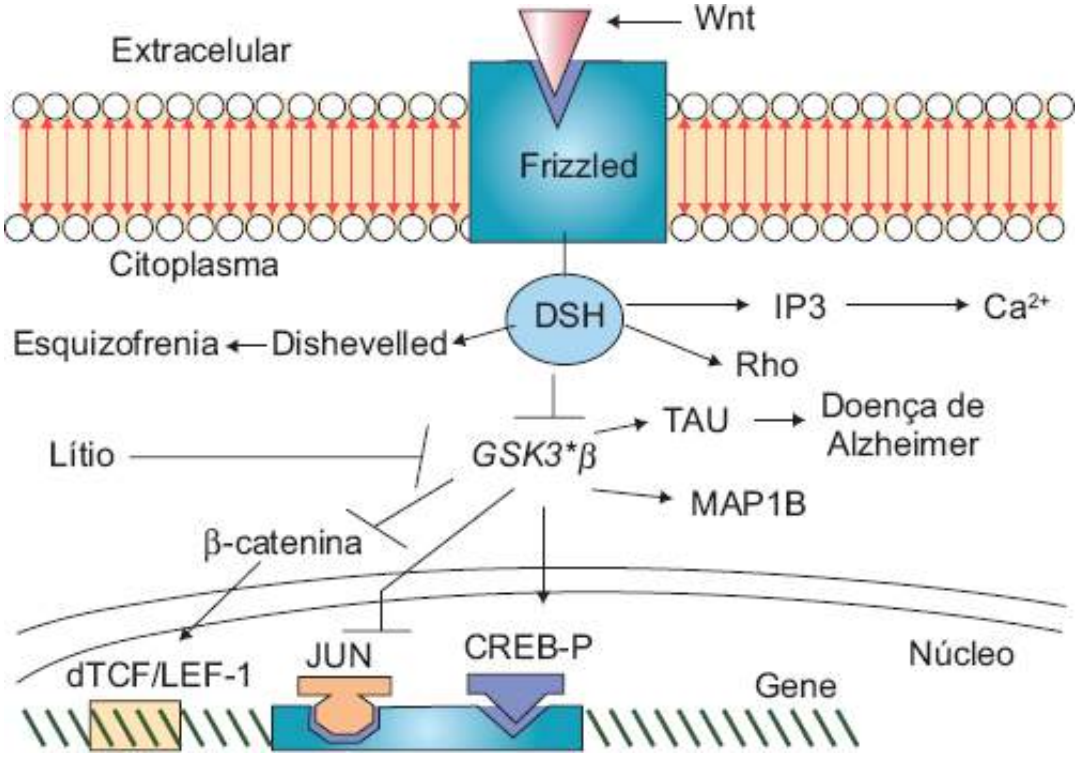

Figura 125.10 Representação esquemática da via de sinalização pela proteína Wnt envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia e doença de Alzheimer, assim como no mecanismo de ação de fármacos como o ácido valproico.

Outro exemplo interessante foi descrito em estudos realizados com exposição crônica à cocaína. A administração aguda de cocaína induz a ativação de FOS que, como dímero (associado ao JUN), atua no *locus* AP-1 de vários genes. No entanto, após tratamento crônico, ocorre acúmulo de formas de FOS modificadas (FRAS), sendo a principal o d-FOSB. Esta forma modificada apresenta estabilidade diferente quando da dimerização com JUN, o que prolonga a ação do dímero nos *loci* AP-1. Assim, existe alteração no padrão de expressão gênica final de determinadas células das áreas límbicas, provavelmente associada aos processos de dependência e abuso da cocaína. Estudos com camundongos mutantes, que produzem excesso de d-FOSB no *nucleus accumbens,* mostram que a ativação prolongada dessa molécula torna os animais mais hipersensíveis aos medicamentos. Os camundongos eram altamente propensos a recaídas quando os medicamentos eram retirados e depois oferecidos, demonstrando que as concentrações de d-FOSB podem perfeitamente contribuir para o aumento duradouro da sensibilidade no sistema de recompensa de seres humanos.

Da mesma forma, os fenômenos de tolerância a medicamentos podem ser explicados por eventos que implicam alterações plásticas induzidas por mediação da PKA e do CREB na expressão de inúmeras proteínas, como canais iônicos, receptores de neurotransmissores, entre outros.

As interações intracelulares podem abranger múltiplas vias atuando sobre um mesmo fator de transcrição ou cada via atuando sobre um fator que converge para um mesmo gene (Figura 125.11). As múltiplas interações podem, no futuro, propiciar estratégias para o desenvolvimento de medicamentos mais seletivos e importantes no tratamento de inúmeras doenças do sistema imunológico, assim como dos sistemas nervosos periférico e central.

Vias de morte e de sobrevivência celular

Evidências experimentais revelaram algumas vias importantes associadas ao equilíbrio dinâmico entre as vias de proteção e morte das células neuronais (Figura 125.12). A perturbação desse equilíbrio estaria relacionada com as bases fisiopatológicas de algumas doenças psiquiátricas, como a depressão, e o reestabelecimento dessas vias tem sido envolvido no mecanismo de ação de alguns psicofármacos.

Vários agentes, incluindo fatores ambientais, podem produzir estresse celular. Esses agentes, em função da intensidade e da duração do efeito, podem induzir efeitos deletérios nas células por meio da SAP-K (proteinoquinase ativada pelo estresse) e que envolvem ativação da JAK e p38 (Figuras 125.9 e 125.12). Evidências apontam que tanto JNK quanto p38 estão envolvidas nos processos de apoptose e necrose celular. No outro lado, temos as vias neuroprotetoras associadas aos receptores de TrkA para o fator de crescimento nervoso (NGF) ou de

receptor para fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Essas vias levam à ativação sequencial do substrato do receptor de insulina (IRS), fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e quinase do tipo serina-treonina (AKT). AKT fosforila proteínas pró-apoptóticas, tais como Bad e cascapse-9, inibindo a sua ação apoptótica.

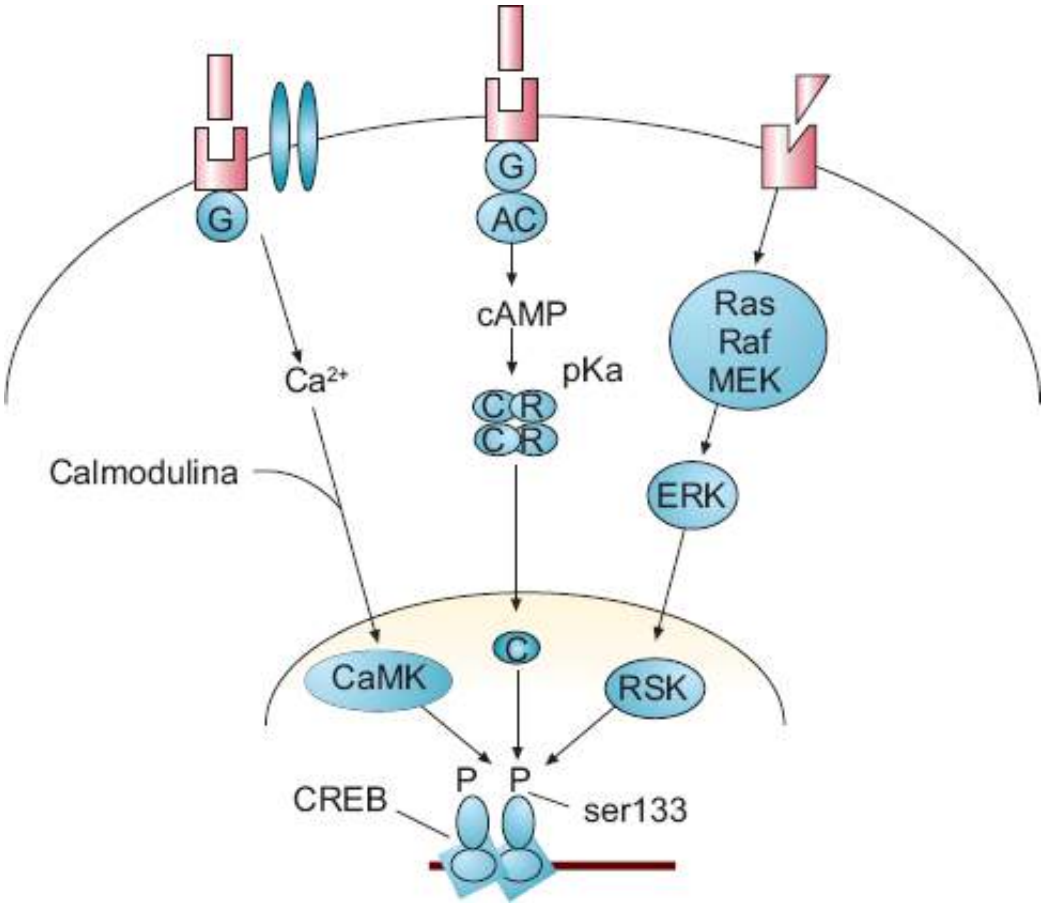

Figura 125.11 Representação esquemática da fosforilação do CREB por diferentes vias de sinalização celular.

Um dos alvos atuais mais importantes da via PI3K é a ativação de uma quinase do tipo serina-treonina, a mTOR (proteína-alvo da *rapamicina* em mamíferos). A rapamicina pode aumentar o tempo de vida em camundongos por interferir na atividade dessa proteína. Mais recentemente, estudos sugerem que essa via pode gerar novos fármacos antidepressivos como a quetamina, com início de ação mais rápido que os inibidores seletivos de serotonina.

Um aspecto interessante que une essas duas vias (morte e sobrevida celular) é que a função das vias de estresse celular pode estar associada à resposta de *hormese* que visa proteger a célula de estímulos lesivos. *Hormese* é uma resposta adaptativa das células e do organismo a um estresse moderado, normalmente intermitente, que pode gerar muitos efeitos benéficos e protetores em diversas espécies. Exemplos incluem exposição a baixas doses de certos fitoquímicos, como curcumina, isotiocianatos e resveratrol, o exercício físico e a restrição de energia da dieta. Assim, a ativação transiente das vias de estresse celular parece ser fundamental para proteger as células de estímulos lesivos, à medida que elas induzem a ativação das vias protetoras, deflagrando com isso a *alostasia*, que se refere ao processo de restabelecimento do equilíbrio orgânico diante de um desafio. Assim, alostasia significa a capacidade de se alcançar estabilidade por meio de mudanças, o que está relacionado com as noções de que diferentes circunstâncias exigem diferentes parâmetros homeostásicos e de que a manutenção de tais parâmetros, sejam quais forem, implica amplas alterações regulatórias no organismo, e não apenas alguns ajustes locais. Esse processo, portanto, é o que nos torna capazes de responder a estímulos estressantes e de nos ajustar a eles, evitando que causem maiores danos, como desencadeamento de depressão e maior suscetibilidade a doenças neurodegenerativas.

As vias de morte celular podem ser ativadas por vias extracelulares envolvendo vários mediadores e seus receptores de membrana (p. ex., TNFα, Fas). Essas proteínas contêm um domínio de morte conservado, que recruta e ativa as caspases (Casp) 8 e 10 por meio das proteínas adaptadoras de domínio de morte (TRADD, domínio de morte associado ao receptor de TNF, ou FADD, domínio de morte associado ao receptor de Fas). Essas caspases, por sua vez, ativam as caspases efetoras (Casp 3, Casp 6, Casp 7), as quais induzem à morte celular pelas vias de

fragmentação das estruturas celulares.

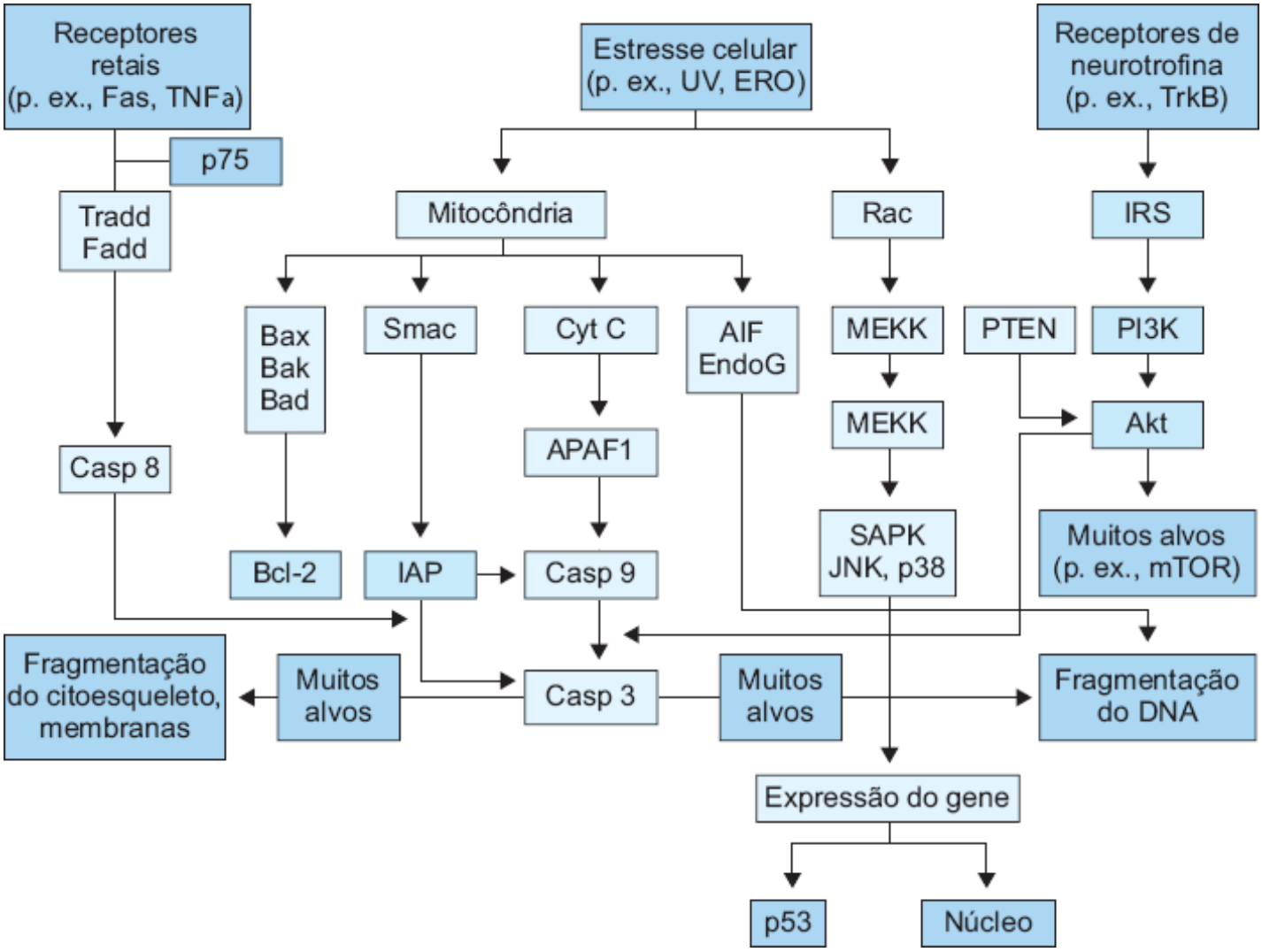

Figura 125.12 Vias de sinalização envolvendo morte e sobrevivência celular. A descrição da figura encontra-se no texto. (Adaptada de Nestler *et al.*, 2008.)

Diferentemente das vias extracelulares, as vias intracelulares dependem da permeabilização da membrana externa da mitocôndria pela família de proteínas pró-morte, chamadas Bcl-2. Certas proteínas, como a Bax (proteína X associada à Bcl-2), Bak (antagonista de morte Bcl-2) ou Bad, formam oligômeros na membrana da mitocôndria, permitindo a liberação de proteínas de morte celular, tais como o citocromo c (cit c), segundo ativador mitocondrial de caspase (SMAC), endonuclease G (endo G) e fator indutor de apoptose (AIF). Os membros da família Bcl-2 de sobrevivência celular, incluindo Bcl-2 e Bcl-XI, interferem na Bax, inibindo a permeabilização mitocondrial.

O cit c liberado da mitocôndria liga-se à proteína adaptadora citoplasmática denominada fator 1 ativador de proteases pró-apoptóticas (Apaf-1), que permite a oligomerização e a ativação proteolítica da Casp 9. A ativação da Casp 9, da mesma forma que a Casp 8, leva à clivagem das Casp 3, 6 e 7, levando à apoptose. O SMAC induz à apoptose pela inibição dos inibidores de apoptose (IAP), que inibem as caspases. Endo G e AIF atuam no núcleo, provendo fragmentação do DNA.

Capítulo 126

Farmacoimunologia | Agentes Inibidores do Fator de Necrose Tumoral Alfa

Fernando H. C. de Souza, Karina Bonfiglioli e Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

Introdução

Avanços recentes no conhecimento de citocinas inflamatórias e células-alvo de doenças autoimunes reumáticas resultaram no desenvolvimento da terapia imunobiológica dirigida a alvos específicos.

Nesse contexto, no início da década de 1990, estabeleceu-se a importância do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) como principal mediador inflamatório e de destruição articular na artrite reumatoide (AR).[1]

Fator de necrose tumoral alfa

O TNF é uma proteína com peso molecular de 17 kD, composta de 157 aminoácidos, e contém uma ponte dissulfídica ligada a dois resíduos cisteínicos.[2–7] Essa citocina é sintetizada, principalmente, por macrófagos e monócitos. O principal estímulo para a sua produção são os lipopolissacarídios que compõem a membrana das bactérias gram-negativas. É um fator expresso na membrana citoplasmática do macrófago como um trímero de 51 kD, com forma piramidal, e cada face é formada por uma subunidade de 17 kD.[2–4]

O TNF produzido liga-se a receptores específicos da membrana celular, denominados TNF-R, p55 (tipo I) e p75 (tipo II). Esses receptores, dos quais o tipo I parece ser o mais importante, estão presentes em praticamente todas as células do nosso organismo. No citoplasma, ativam uma família de proteínas denominada fatores associados aos receptores do TNF.[5,6]

A principal função do TNF é promover a resposta imune, por meio do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, além de ativá-los.[2–4,7] Constitui também o principal mediador da resposta inflamatória aguda contra bactérias gram-negativas e outros microrganismos.[8]

O TNF age também nas células endoteliais, ativando a expressão de novos receptores celulares, que irão promover a adesão de neutrófilos, monócitos e linfócitos. Além disso, essa citocina estimula as células endoteliais a secretarem as quimiocinas com ação quimiotáxica sobre os leucócitos. Mas a sua função fundamental está diretamente ligada ao aumento da expressão de todas as citocinas pró-inflamatórias, transcrição de fatores nucleares e, especialmente, do fator NF-κB, responsável pela sua ativação.[2–7,9] Atua também de forma pró-inflamatória em macrófagos e neutrófilos, estimulando a produção de proteases, citocinas, quimiocinas e a expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Interfere na função dos mastócitos, promovendo o aumento da permeabilidade vascular; nos fibroblastos, diminuindo a síntese de colágeno e aumentando a produção de metaloproteinases; e nos sinoviócitos e condrócitos, gerando aumento da produção de metaloproteinases. No fígado, o TNF estimula a produção das proteínas da fase aguda do processo inflamatório, em particular do fibrinogênio, conjuntamente com a proteína C reativa (PCR) e as interleucinas 1 e 6[2,3] (Figuras 126.1 e 126.2).

Anti-TNF e doenças reumatológicas

A demonstração de que o TNF desempenhava um papel central na fisiopatologia da AR, com uma concentração muito elevada no líquido sinovial e no soro,[10] levou ao desenvolvimento de agentes biológicos contra o TNF.

De fato, essa classe de medicamentos mostrou-se eficaz no tratamento de AR, artrite idiopática juvenil e

espondiloartrites, sugerindo que existem alvos terapêuticos comuns nessas doenças.[8,11] Esses agentes também se mostraram eficazes no tratamento de artrite psoriásica, doença de Crohn e psoríase. Os três primeiros aprovados, *infliximabe*, *adalimumabe* e *etanercepte*, são indicados para o tratamento de AR, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doença de Crohn, psoríase e artrite idiopática juvenil. O *golimumabe* é recomendado para AR, espondilite anquilosante e artrite psoriásica. O *certolizumabe* só é indicado para doença de Crohn e AR refratária.[12–14] A Tabela 126.1 cita os fármacos aprovados para as diferentes doenças.

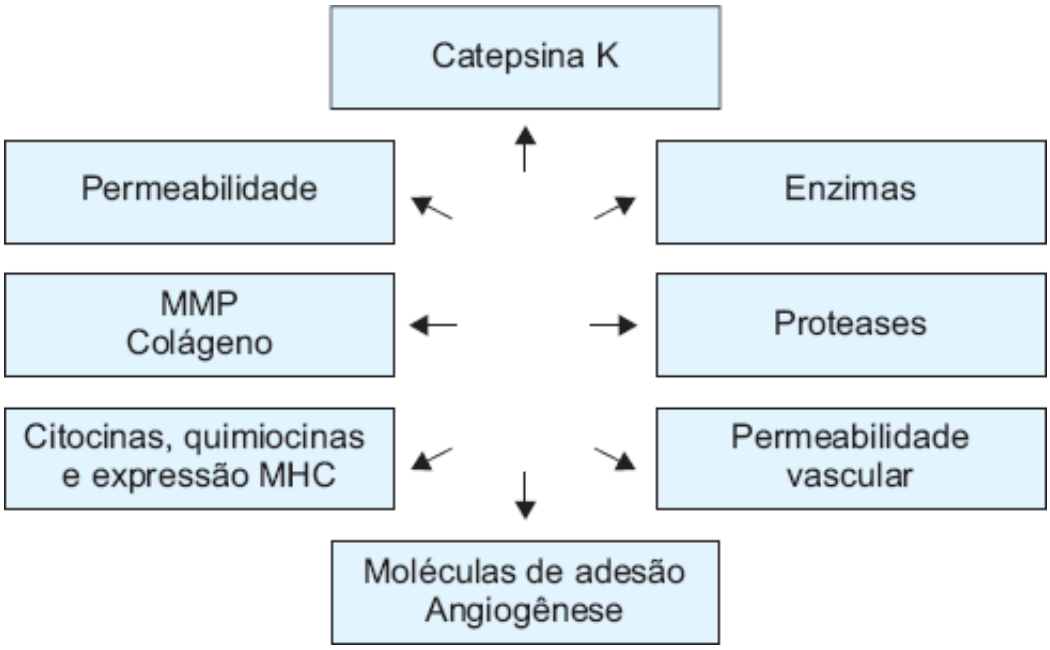

Figura 126.1 Ações do TNF.

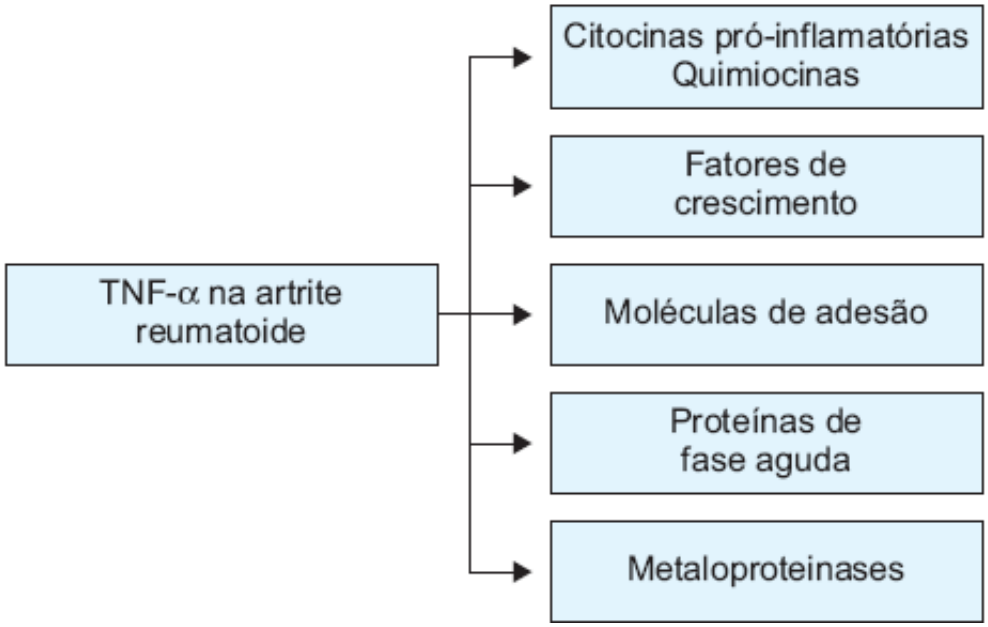

Figura 126.2 TNF-α na artrite reumatoide.

Agentes anti-TNF aprovados no Brasil

Hoje existem cinco agentes anti-TNF aprovados no Brasil (ver Tabela 126.1 e Figuras 126.3 e 126.4):

- Infliximabe: anticorpo *monoclonal quimérico*, IgG1k, com peso molecular de 149 kD. É composto de uma região variável murina com especificidade para o TNF humano; o restante do anticorpo é de origem humana.[15–18] O infliximabe se liga e neutraliza a atividade biológica do TNF por meio de ligação de alta afinidade com as formas solúveis e com as expressas nas superfícies das células. Além disso, esse agente biológico inibe a ligação do TNF com seu receptor, bem como sua atividade funcional[16]
- Etanercepte: molécula de fusão dimérica consistindo em dois *receptores* solúveis humanos do TNF (p-75 kD)

ligados a uma porção Fc da IgG1 humana.[15,19–22] É produzida por tecnologia de DNA recombinante, composta de 934 aminoácidos com peso molecular de 150 kD[19]

- Adalimumabe: anticorpo monoclonal IgG1 *humano* recombinante específico para TNF produzido por tecnologia de DNA recombinante. Consiste em 1.330 aminoácidos e tem peso molecular de 148 kD.[15–23] O anticorpo se liga especificamente ao TNF, atuando como receptor solúvel e bloqueando sua interação com a p55 e a p75 da superfície celular dos receptores de TNF. *In vitro*, na presença de complemento, promove a lise de células que expressam TNF em sua superfície[15–24]
- Golimumabe: IgG1κ *humana* monoclonal anti-TNF (ver Figura 126.4) que forma complexos estáveis de alta afinidade com a forma biorreativa solúvel ou transmembrana do TNF, prevenindo a ligação do TNF aos seus receptores[15,25]

Tabela 126.1 Fármacos anti-TNF comercializados no Brasil e suas indicações aprovadas.

Fármaco	Indicações aprovadas
Infliximabe	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doença de Crohn, psoríase e artrite idiopática juvenil
Etanercepte	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doença de Crohn, psoríase e artrite idiopática juvenil
Adalimumabe	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doença de Crohn, psoríase e artrite idiopática juvenil
Golimumabe	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica
Certolizumabe	Doença de Crohn e artrite reumatoide refratária

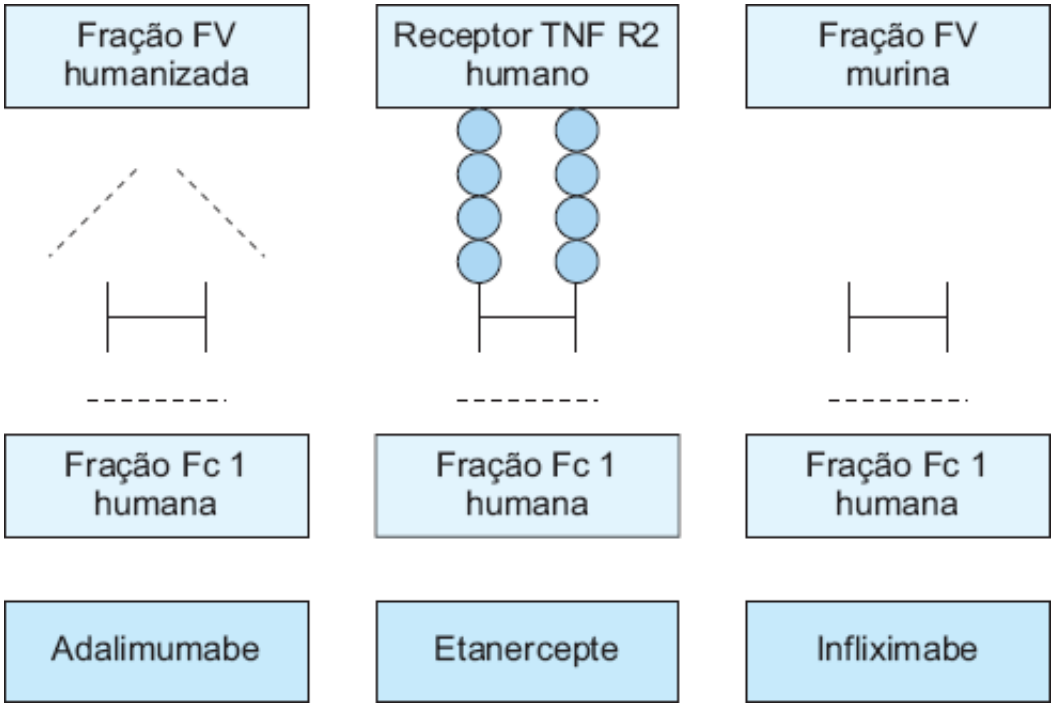

Figura 126.3 Estrutura dos primeiros anti-TNF desenvolvidos.

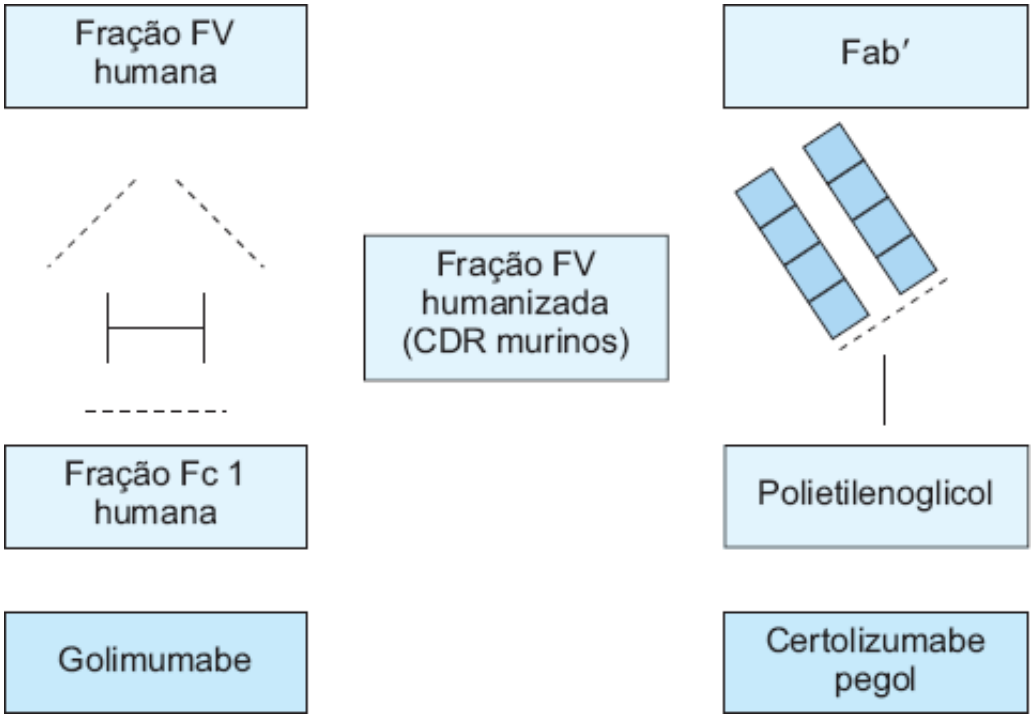

Figura 126.4 Estrutura dos novos anti-TNF.

- Certolizumabe: *fragmento Fab*9 de anticorpo recombinante *humanizado* com elevada afinidade para o TNF humano, conjugado a duas moléculas de polietilenoglicol (PEG).[26] O anticorpo neutraliza seletivamente o TNF, solúvel ou associado à membrana.

Posologia dos agentes anti-TNF

A posologia e administração dos agentes anti-TNF é variável e depende muito de sua meia-vida e depuração. A Tabela 126.2 traz um resumo da posologia e administração dos diferentes agentes. Para o *infliximabe*, a dose recomendada é de 3 a 5 mg/kg por via intravenosa (IV), seguida de doses adicionais similares 2 e 6 semanas após a primeira infusão; em seguida, a cada 8 semanas.[16–18] Para os pacientes que apresentam resposta incompleta ao esquema inicial, é possível realizar o ajuste da dose para até 5 mg/kg ou diminuir o intervalo das infusões para 6/6 ou até 4/4 semanas. O risco de infecções graves aumenta com doses mais elevadas que 5 mg/kg e intervalos mais curtos que 4 semanas, sem significativo aumento da eficácia do tratamento.[16–18] A droga tem meia-vida de 8,0 a 9,5 dias sem diferença significativa na depuração ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes definidos por idade, peso ou sexo. O *etanercepte* é recomendado para pacientes adultos com AR, espondilite anquilosante e artrite psoriásica, na dose de 25 mg, 2 vezes/semana (intervalo de 3 ou 4 dias), ou 50 mg, 1 vez/semana, em monoterapia ou associado a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Na psoríase em placas, a dose é de 50 mg, 2 vezes/semana, nas primeiras 12 semanas. Após esse período, pode-se manter a dose usual (50 mg/semana). O etanercepte não foi estudado em crianças com menos de 4 anos. Em pacientes pediátricos, a dose é baseada no peso corporal. A meia-vida é de 102 ± 30 h e os parâmetros farmacocinéticos não foram diferentes entre homens e mulheres, nem variaram de acordo com a idade em pacientes adultos.[27] Dados limitados sugerem que a depuração é ligeiramente reduzida em crianças dos 4 aos 8 anos.[19] A farmacocinética em menores de 4 anos não foi estudada.[19]

Para o *adalimumabe*, a dose recomendada para pacientes adultos com AR, espondilite anquilosante e artrite psoriásica é de 25 mg, 2 vezes/semana (intervalo de 3 ou 4 dias), ou 50 mg, 1 vez/semana, em monoterapia ou associado a DMARD. Na psoríase em placas, a dose é de 50 mg, 2 vezes/semana, nas primeiras 12 semanas. O *golimumabe* é recomendado na dose de 50 mg, a cada 4 semanas, por via subcutânea (SC). A ação da droga ocorre a partir de 2 semanas após a primeira dose[26–29] e a mediana do tempo até atingir as concentrações séricas máximas variou entre 2 e 6 dias.[26] O uso concomitante com metotrexato resultou em concentrações de golimumabe aproximadamente 30% mais altas dos que utilizaram a droga isoladamente.[25,28,29] Fármacos como anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticoides orais ou sulfassalazina não alteram a depuração de golimumabe, ao passo que ocorreu uma tendência de aumento da depuração com o ganho de peso.[25,28,29] A presença de anticorpos

antigolimumabe parece resultar em concentrações séricas mais baixas do fármaco,[25,28,29] Para o *certolizumabe*, a dose inicial recomendada para doentes adultos com AR é de 3 doses de 400 mg a cada 2 semanas, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas. Quando apropriado, o metotrexato deve ser administrado continuamente durante o tratamento.[12–14]

Risco de infecções

Em metade dos pacientes sob uso de anti-TNF observa-se quadro infeccioso em algum momento do tratamento, com taxas que variam entre 50 e 62/1.000 pessoas/ano de exposição. As infecções mais prevalentes são as de vias respiratórias superiores e inferiores, cutâneas, de partes moles, pós-cirúrgicas e urinárias.

A incidência nacional, segundo o Registro Brasileiro de Biológicos (BiobadaBrasil), é de 23%. Os locais mais comuns foram o trato respiratório superior (28,6%), trato urinário (27,6%), pele e partes moles (18,4%). Herpes-zóster, erisipela, infecções ósseas e articulares foram mais prevalentes no grupo tratado com biológicos quando comparados aos DMARD tradicionais.

Infecções virais

O uso de fármacos anti-TNF tem sido relacionado com a reativação de infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (HBV), que podem causar hepatite grave, inclusive formas fulminantes. O rastreamento de portadores de HBV e de vírus da hepatite C (HCV), ainda que na ausência de doença ativa, faz-se essencial. Nos casos soropositivos, deve-se realizar um seguimento da evolução dos parâmetros bioquímicos e virológicos para detectar uma possível reativação viral e possibilitar uma atuação precoce e dirigida com antivirais adequados.

No caso de infecção pelo HCV, o risco de reativação na forma de hepatite grave ou fulminante é menor que com o HBV, mas devem-se seguir medidas similares de segurança.

Tuberculose

O TNF é uma das principais citocinas envolvidas na resposta imune contra o *M. tuberculosis*, desempenhando papel essencial na manutenção e integridade do granuloma. O uso de anti-TNF aumenta em 1,6 a 25,1 vezes o risco de tuberculose, dependendo das condições clínicas do paciente e do tipo de anti-TNF utilizado.[30]

Tabela 126.2 Posologia e administração dos diferentes anti-TNF.

Parâmetros	Infliximabe	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Certolizumabe
Nome comercial	Remicade®	Humira®	Enbrel®	Simponi®	Cimzia®
Apresentação	Frasco ampola 100 mg	Seringa preenchida 40 mg	Seringa preenchida 25/50 mg	Caneta ampola 50 mg	Seringa preenchida 200 mg
Via	IV	SC	SC	SC	SC
Meia-vida	9 dias	14 dias	4 dias	14 dias	14 dias
Dose	3 a 5 mg/kg de peso	40 mg	50 ou 25 mg, 2 vezes/semana	50 mg	200 ou 400 mg
Intervalo	0, 2, 6 e 8/8 semanas	Quinzenal	1 vez/semana (50 mg) ou 2 vezes/semana (25 mg)	1 mensal	0, 2, 4 e 4/4 semanas

IV = intravenosa; SC = subcutânea.

A patogênese dessa infecção se deve, em sua maioria, à reativação de uma infecção tuberculosa latente (ITL). São fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose durante o uso de anti-TNF: estado geral debilitado, idade avançada, intensidade da imunossupressão farmacológica e procedência de área endêmica.

Faz-se obrigatório o rastreamento da ITL em todos os pacientes que serão submetidos a tratamento com fármacos anti-TNF. Se o paciente apresenta antecedentes de tuberculose inadequadamente tratada, história de contato com portador de tuberculose ativa (incluindo atividade ocupacional de risco) ou prova tuberculínica positiva (> 5 mm), deve-se proceder ao tratamento da ITL (Figura 126.5). Recomenda-se a isoniazida na dose de 5 mg/kg/dia, máximo de 300 mg/dia, durante 6 meses. Em caso de intolerância, pode-se administrar rifampicina, 10 mg/kg/dia, em dose máxima de 600 mg/dia. O tratamento com anti-TNF deve ser iniciado após, no mínimo, 1 mês de quimioprofilaxia.

Insuficiência cardíaca

Os anti-TNF são contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais III ou IV pelo risco de piora da disfunção sistólica.[31]

Neoplasias

Não há evidência de aumento da ocorrência de tumores sólidos durante o uso de anti-TNF em diversas coortes de pacientes e em dados de registro. Os pacientes portadores de AR já apresentam risco elevado de desenvolvimento de linfoma independentemente do uso de anti-TNF, e não há consenso na literatura sobre um possível aumento desse risco após o tratamento com essa classe de medicamentos.[32] Entretanto, considerando o racional científico da participação do TNF nos mecanismos homeostáticos de inibição de células tumorais, toda a precaução de segurança deve ser tomada nesse sentido. Rastreamento de neoplasias, considerando fatores individuais do paciente (faixa etária, hábitos de vida, antecedentes pessoais e familiares), deve ser feito periodicamente. Como recomendação de bula dessa classe de medicamentos, é contraindicado seu uso em pacientes que tenham apresentado neoplasia maligna de qualquer natureza nos últimos 10 anos antes do início do tratamento.

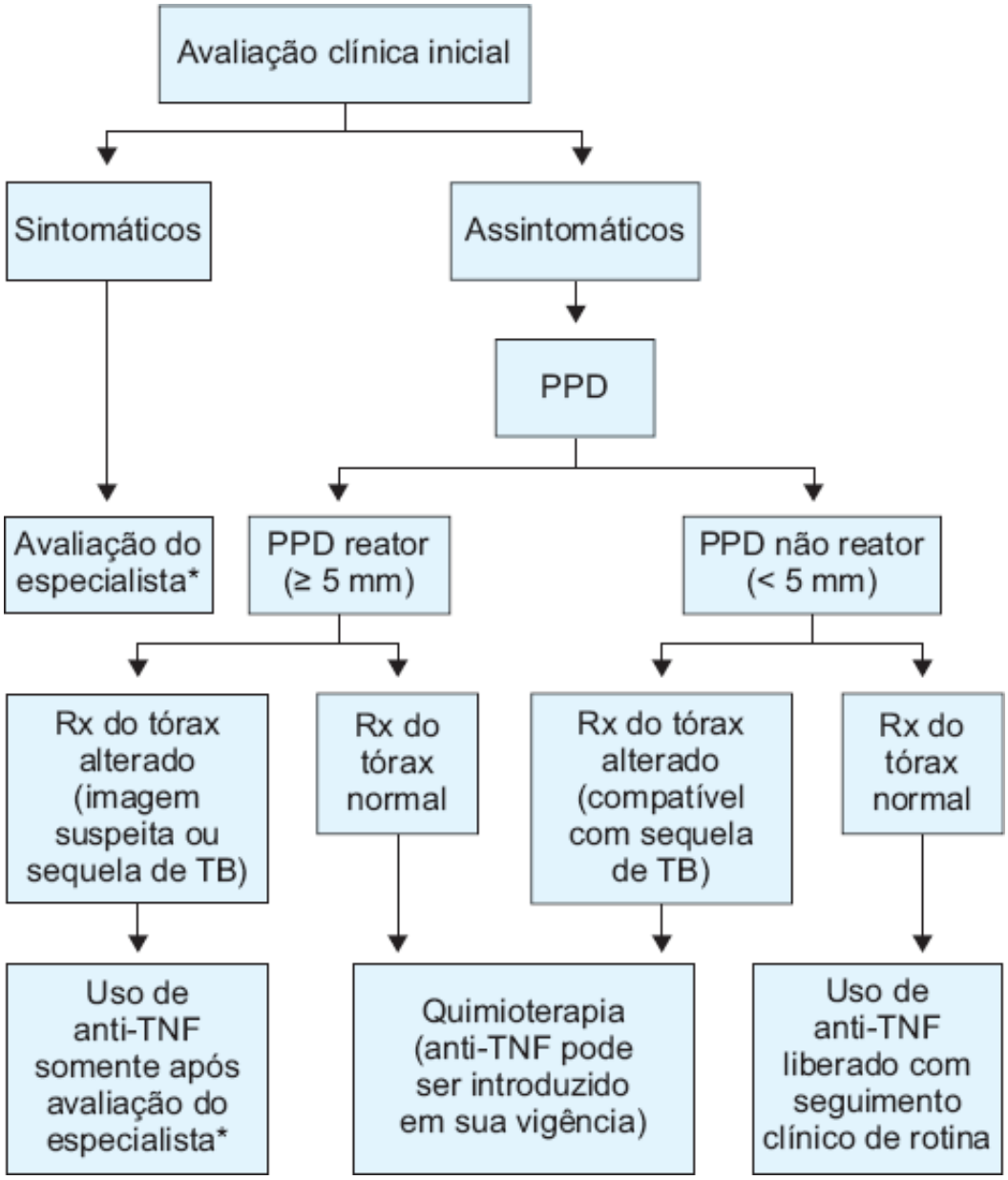

Figura 126.5 Rastreamento para tuberculose latente em candidatos ao uso de anti-TNF. PPD = teste tuberculínico; Rx = radiografia; *Pneumologista, infectologista ou médico do Programa de Tuberculose da Rede Básica de Saúde.

Reações infusionais

As reações infusionais variam de acordo com o fármaco em questão. A maioria dos casos responde favoravelmente à suspensão e ao uso de anti-histamínicos.

As reações infusionais agudas associadas ao infliximabe incluem, em 3% das aplicações, alterações inespecíficas, como calafrios e febre. Com menor frequência (1% das infusões), o paciente pode apresentar alterações cardiopulmonares como dispneia, dor torácica, hipertensão ou hipotensão arterial. Em menos de 1% dos casos, os sintomas podem ser graves, incluindo anafilaxia, reação urticariforme, convulsões e hipotensão grave. Cerca de 3% dos pacientes interrompem o tratamento em função das reações adversas.

No caso dos medicamentos subcutâneos, as reações mais comuns foram relacionadas com o local de aplicação. Aproximadamente 37% dos pacientes que utilizam etanercepte e 20% dos que usam adalimumabe apresentam reação local, caracterizada em geral por edema, eritema, equimose, dor, prurido, hemorragia ou induração. Em sua maioria, os sintomas são leves a moderados, autolimitados, com duração média de 3 a 5 dias, mais comuns no primeiro mês de tratamento. É muito rara a interrupção do tratamento pelas reações infusionais (4 a 6%).

Mecanismo de ação dos anti-TNF

As estratégias terapêuticas dos agentes inibidores de TNF são complexas, podendo envolver mais de um mecanismo, e estão resumidas na Figura 126.6.

O TNF tem uma interação fisiológica com os seus receptores de superfície celular (Figura 126.6 A). Os anti-TNF se ligam e neutralizam a atividade biológica do TNF por meio de ligação de alta afinidade com as formas solúveis, impedindo que exerçam sua atividade pró-inflamatória (Figura 126.6 B). Também neutralizam os receptores de TNF induzindo um bloqueio da sinalização dessa citocina, resultando na redução do processo inflamatório (Figura 126.6 C). Os anti-TNF podem ainda se ligar aos TNF de membrana das células produtoras e gerar uma sinalização reversa que inibe a produção de TNF e induz apoptose dessas células (Figura 126.6 D). Além disso, quando o anti-TNF se liga aos receptores ou ao TNF transmembrana, ele facilita a ativação do complemento e a fagocitose desse imunocomplexo (Figura 126.6 E).

Os mecanismos de ação dos anti-TNF podem ser distintos para as diferentes fármacos. Nesse sentido, a *ação de neutralização de linfotoxinas* foi mais bem estudada para o etanercepte. Já foi demonstrado que ele se liga a membros da família da linfotoxina, tanto solúvel como associada à membrana, e realiza a sinalização por meio dos dois receptores (TNFR1 e TNFR2).[33] Não há, no entanto, nenhuma evidência de que o bloqueio de linfotoxina realizado pelo etanercepte possua qualquer vantagem terapêutica. Por outro lado, estudos recentes indicaram que houve redução do número de células B de memória no sangue periférico de pacientes com AR, bem como nas células foliculares dendríticas e estruturas de centros germinativos de biopsias em tonsilas de pacientes tratados.[34]

Com relação à *sinalização reversa*, embora os cinco agentes se liguem ao receptor de membrana, eles diferem em sua capacidade de ativar essa via. Em termos de supressão de citocinas, por exemplo, o infliximabe, mas não o etanercepte, é capaz de inibir lipopolissacarídios (LPS) e a interleucina (IL)-1β de uma linhagem celular monocítica humana.[35] Demonstrou-se que o infliximabe também induz supressão do ciclo celular e da proliferação de células T, em contraste ao etanercepte.[36]

Estudos *in vitro* utilizando linfócitos e monócitos de sangue periférico humano demonstraram ainda que o infliximabe e o adalimumabe aumentaram a proporção de células em *apoptose*, de forma mais intensa para o adalimumabe. O certolizumabe pegol não apresenta essa propriedade,[37] sugerindo que a apoptose não é o único mecanismo de ação dos bloqueadores de TNF.

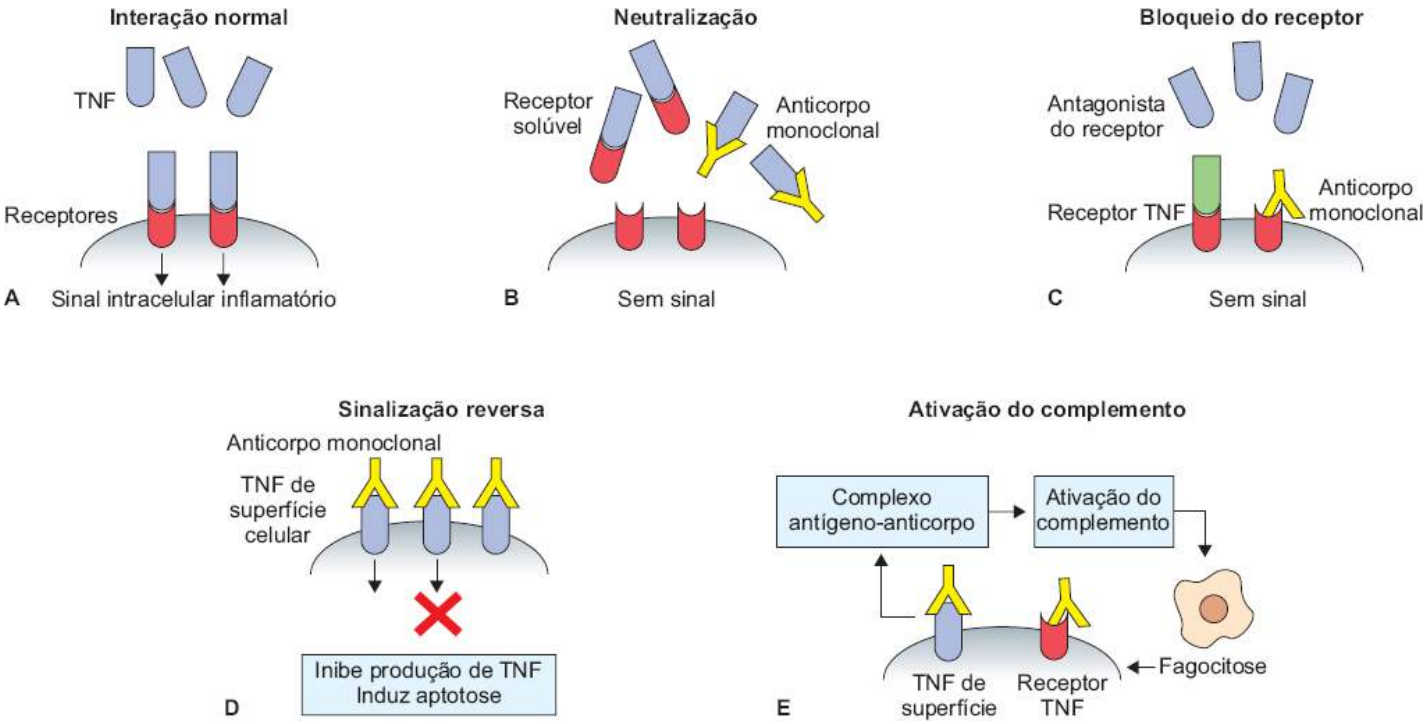

Figura 126.6 Mecanismos de inibição do anti-TNF. **A.** Interação normal. **B.** Neutralização. **C.** Bloqueio do receptor. **D.** Sinalização reversa. **E.** Ativação do complemento.

É também relevante que existem claras diferenças estruturais entre os diferentes agentes, em particular no que concerne à presença da região Fc da molécula IgG1 humana em todos, exceto no certolizumabe pegol.[38] Essa estrutura é fundamental para a interação com duas classes de *receptores Fc*: FcdR, encontrado principalmente em leucócitos, e receptor Fc neonatal (FcRn), identificado principalmente nas células endoteliais. O FcRn desempenha um papel na reciclagem de IgG, prolongando a meia-vida dos agentes anti-TNF. A menor afinidade da ligação do etanercepte com o FcRn poderia explicar a sua meia-vida relativamente curta. Não há, porém, dados definitivos

sobre as afinidades dos outros agentes anti-TNF para o FcRn.[39] A alta afinidade com FcdRI tem consequências amplas, incluindo fagocitose aumentada, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (CCDA), efeitos sobre a produção de citocinas e regulação da produção de anticorpos por células plasmáticas. *In vitro*, demonstrou-se que infliximabe, adalimumabe e etanercepte são capazes de mediar CCDA em células que têm, intrinsicamente, alta expressão de receptores TNF de membrana, sendo, porém, o certolizumabe pegol incapaz de fazê-lo. A região Fc também é necessária para *ativação do complemento* e, similarmente, o certolizumabe pegol é impotente nesse aspecto.[38,39]

Os diferentes agentes anti-TNF *formam complexos com o receptor solúvel* do TNF, podendo, assim, influenciar a distribuição e a taxa de depuração desses medicamentos. Os três anticorpos monoclonais são bivalentes e podem formar complexos imunes poliméricos grandes.[40] O certolizumabe pegol é univalente e o etanercepte é operacionalmente univalente, e constituem complexos que circulam por mais tempo que aqueles formados com infliximabe e adalimumabe.[41,42]

Demonstrou-se, ainda, recentemente, por meio de ressonância nuclear magnética funcional, que, 24 h após a administração de infliximabe, a atividade nociceptiva no tálamo e do córtex somatossensorial e a ativação do sistema límbico são bloqueadas. Isso sugere que os efeitos sobre os caminhos da dor precedem os efeitos anti-inflamatórios nas articulações, e poderia explicar as melhorias iniciais descritas por alguns pacientes.[43] As diferenças das ações dos fármacos anti-TNF no SNC não foram estudadas.[44,45]

Imunogenicidade | Diferença entre os anti-TNF

A produção de anticorpos é um problema mais relevante para o infliximabe, pois os anticorpos antiquiméricos (HACA) para os componentes murínicos do anticorpo podem ocorrer em aproximadamente 40% dos pacientes. O uso concomitante de metotrexato parece reduzir a resposta HACA e aumentar a duração da eficácia desse biológico. Níveis antiglobulina contra adalimumabe também variam amplamente entre os estudos, mas foram estimados em 28% em 3 anos de estudo de seguimento em pacientes com AR.[46–48] O etanercepte é, aparentemente, o menos imunogênico dos cinco agentes, com descrições de anticorpo antidroga de 1 a 18%.[48] Para o golimumabe e o certolizumabe pegol, existem poucos dados sobre a produção desses anticorpos.

As antiglobulinas podem formar complexos com o fármaco-alvo, resultando na sua inativação ou acelerando a depuração. Clinicamente, manifesta-se como uma exigência para o aumento das dosagens da droga ou como uma perda de efeito. A detecção de antiglobulinas, porém, não obrigatoriamente conduz a um prognóstico clínico. Na AR, embora antiglobulinas anti-infliximabe tenham sido mensuradas em todos os não respondedores EULAR (European League Against Rheumatism), também foram detectadas em 24% daqueles com resposta moderada/boa.[49]

Antiglobulinas têm sido relacionadas também a eventos adversos, particularmente sobre as reações infusionais.[49] Estudos recentes[50–53] sugeriram uma ligação potencial entre anticorpos antifármacos e trombose arterial e venosa. Tal observação requer confirmação em populações maiores.

Capítulo 127

Ensaios Farmacológicos Pré-clínicos

Seizi Oga

Introdução

Os ensaios farmacológicos, ou ensaios pré-clínicos, são largamente utilizados em laboratórios no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Todos eles devem ser previamente testados em diversas espécies animais, para determinação de eficácia, segurança e toxicidade. Estudos amplos e criteriosos em animais *in vivo* e *in vitro* permitem uma avaliação inicial quanto à dose eficaz, à dose tóxica e à dose letal, algo que jamais poderia ser estudado no ser humano.

Esses testes em animais têm razoável valor preditivo para o ser humano, pois proporcionam uma série de informações que servem de base para a pesquisa no homem.

Nas indústrias química e farmacêutica, os ensaios farmacológicos também são aplicados para o controle de qualidade das matérias-primas naturais e das semissintéticas usadas na produção dos medicamentos.

Os ensaios farmacológicos permitem ainda investigar o mecanismo de ação de diferentes agentes químicos, tanto as propriedades nocivas quanto o grau de segurança de medicamentos e aditivos alimentares, inseticidas, produtos de higiene, cosméticos, perfumes, produtos saneantes etc.

Utilizam-se numerosos recursos experimentais, dos quais os mais comuns serão citados neste capítulo. A maioria dos ensaios emprega animais sadios, mas alguns fazem uso de animais portadores de doenças específicas induzidas experimentalmente. Outros se valem de órgãos ou tecidos isolados de animais doadores. Muitos ensaios recorrem, ainda, aos microrganismos para as investigações.

Ensaios farmacológicos

Conceito

O termo ensaio farmacológico tem um sentido bastante amplo. Qualquer pesquisa na qual os efeitos farmacológicos, em seres vivos ou em tecidos deles provenientes, sejam estudados, são exemplos de ensaios farmacológicos, cujas principais utilidades são:

- Estudar a natureza das atividades que os diferentes medicamentos exercem
- Quantificar os efeitos causados por esses medicamentos.

O termo *ensaio biológico*, ou *farmacometria*, é comumente utilizado para denominar a medida da quantidade de uma substância que produz uma determinada atividade biológica. Pode também ser usado para evidenciar o grau de segurança de uma substância para o ser humano. A segurança de uma substância pode ser designada como uma *medida da sua inocuidade*.

Tanto os ensaios farmacológicos quanto os ensaios biológicos são processos que usam métodos próprios com a finalidade de compreender melhor as atividades de drogas, fármacos e medicamentos sobre os seres vivos.

Tipos de respostas biológicas

As substâncias podem determinar dois tipos de respostas biológicas: respostas do tipo tudo ou nada e respostas graduais.

As *respostas do tipo tudo ou nada* são caracterizadas apenas pela presença ou ausência de um efeito ou de certo parâmetro analisado. Na resposta do tipo tudo ou nada não é possível caracterizar a graduação do efeito. Para medi-la, usa-se o percentual de respostas positivas ou negativas em um grupo homogêneo de animais. Os ensaios que analisam as respostas do tipo tudo ou nada também são chamados de *ensaios quantais*.

Nas *respostas graduais* existe uma variação gradual da intensidade do efeito em resposta a um estímulo. Por exemplo: (1) a resposta *gradual* da contração de um órgão isolado sob a ação de um agonista; (2) a variação da pressão arterial após o uso de uma medicação que influencie na pressão arterial. Os ensaios que analisam as respostas *graduais* são nomeados *ensaios quantitativos*.

Às vezes, os ensaios são empregados no estudo de mistura de substâncias; o pesquisador não está interessado em medir a potência ou a concentração de uma só substância, mas com a intenção de verificar a existência ou não de uma determinada substância nessa mistura.

Ensaios quantais

Exemplo de ensaio quantal é o estudo da resposta a uma mesma dose de certo medicamento dada a uma população. Se um medicamento for ministrado na mesma dose/kg de peso a 1.000 ratos, encontraremos alguns ratos apresentando uma resposta muito forte ao medicamento administrado. No outro extremo, encontremos alguns ratos com uma reação muito fraca ou, até mesmo, não manifestando nenhuma reação ao medicamento ministrado. Entre esses dois extremos encontraremos os ratos que terão respostas de intensidades intermediárias. Esse fenômeno é conhecido, em estatística, como distribuição normal de determinada característica em uma população (curva de Gauss).

Com base nesse conhecimento, podemos introduzir o conceito de dose eficaz 50% (DE_{50}), a qual corresponde à dose de um medicamento que causa algum efeito esperado em 50% dos animais estudados. Pode-se dizer, de outra forma, que a DE_{50} de um medicamento é aquela que pode induzir determinado efeito em 50% dos animais de uma população.

Dentre os vários métodos para calcular a DE_{50}, o método de Miller e Taninter, por sua simplicidade, é um dos mais usados.

Utiliza-se também, para avaliar toxicidade, a dose letal 50% (DL_{50}), dose de um medicamento que causa certo efeito letal esperado em 50% dos animais estudados.

Ensaios quantitativos

A principal característica dos ensaios quantitativos é a correlação linear existente entre as doses e as respostas observadas. Quanto maior a dose da substância administrada, maior deverá ser a resposta observada.

Os ensaios quantitativos são empregados para medir as concentrações de substâncias farmacologicamente ativas em preparações farmacêuticas ou em tecidos. Como características principais, esses ensaios:

- Apresentam alta sensibilidade
- Permitem a quantificação dos componentes de uma mistura de substâncias quimicamente semelhantes e de potências diferentes
- São, em geral, mais trabalhosos que os ensaios físico-químicos
- Têm pouca precisão em virtude das variações das respostas biológicas.

Os erros experimentais a que estão sujeitos esses ensaios decorrem da variabilidade inerente a todo fenômeno biológico. Tais erros podem ser minimizados de duas maneiras: (1) pelo aperfeiçoamento das técnicas de observação e medida; (2) aumentando-se o número de observações realizadas.

Nos ensaios, todas as condições experimentais, como espécie animal, peso, idade, sexo, vias de administração etc., devem ser padronizadas. Até mesmo a hora da realização do experimento pode influir no resultado, porque se sabe existir um ritmo natural na maioria das funções de todos os organismos vivos, que varia ao longo das 24 h do dia (ritmo circadiano). Todos os ensaios devem ser precedidos de um planejamento rigoroso, objetivando reduzir ao mínimo a influência dos fatores que possam alterar os efeitos esperados.

Uma medida frequentemente analisada pelos ensaios quantitativos é a comparação das potências relativas de

duas amostras com concentrações diferentes de uma mesma substância. Nesses estudos, utiliza-se o recurso de estabelecer as quantidades necessárias de cada amostra para produzir um efeito esperado com a mesma intensidade. Assim, é mais ou menos intuitivo que uma amostra com concentração menor necessitará de dose maior para produzir o mesmo efeito esperado, quando comparada com uma determinada dose da amostra com concentração maior da substância estudada.

Ensaios de novos medicamentos

Os novos medicamentos sempre são estudados em animais de laboratório (ensaios pré-clínicos) antes de serem testados em seres humanos (ensaios clínicos).

Os ensaios farmacológicos pré-clínicos visam selecionar substâncias potencialmente úteis e rejeitar aquelas potencialmente tóxicas ou perigosas. Compreendem as etapas: farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade.

Farmacodinâmica

O estudo farmacodinâmico de uma nova substância é iniciado, quase sempre, com a análise do efeito terapêutico previsto. O grande avanço tecnológico e científico ocorrido nas últimas décadas permite a utilização de múltiplos modelos experimentais de pesquisa para detecção e quantificação desses efeitos farmacológicos e toxicológicos.

É importante, nessa fase, a escolha de animais apropriados, levando-se em consideração que as respostas a um agente terapêutico variam conforme a espécie animal, sua idade, sexo etc. Recomenda-se, pois, a realização do ensaio em mais de uma espécie animal e que o estudo seja feito em grupo de animais que não pertença à família dos roedores. Os estudos têm por finalidade estabelecer a relação entre a dose e o efeito esperado, além da intensidade deste.

As experiências *in vivo*, afora estudarem sinais e sintomas mais frequentes, permitem definir, quantitativamente, parâmetros farmacológicos mais específicos. Citam-se como exemplos as medidas: (1) da pressão arterial em cães, ratos e coelhos; (2) do grau de inflamação da pata de ratos; (3) da temperatura corporal em coelhos; (4) da atividade motora espontânea em camundongos.

Na fase inicial de ensaios farmacológicos, utiliza-se um pequeno número de ratos ou camundongos, aos quais se administram diferentes doses do composto. Os animais são então colocados em observação durante algumas horas ou dias. Muitas vezes, é necessário reproduzir um estado patológico humano em animais para estudar melhor os efeitos dos medicamentos.

Embora não haja total segurança de que o efeito observado nos animais seja o mesmo que ocorrerá no homem, os dados experimentais pré-clínicos dão boa orientação para os estudos subsequentes em seres humanos. Com frequência, centenas de substâncias são testadas antes que se encontre um medicamento potencialmente ativo e útil.

Nessa fase de triagem, efetuam-se ensaios não só voltados à observação do efeito terapêutico esperado, mas também para identificar outros possíveis efeitos existentes. Após a triagem inicial, ao serem verificadas propriedades farmacológicas interessantes, principalmente sob o ponto de vista terapêutico, o medicamento será submetido a ensaio quantitativo de potência e toxicidade. É interessante estabelecer uma comparação entre a potência do novo agente e a de outro semelhante já existente e conhecido.

A farmacodinâmica permitirá a elucidação do provável mecanismo de ação do medicamento, além de revelar efeitos secundários e interações com outras substâncias.

A caracterização do efeito principal costuma ser feita por ensaio quantitativo, ou quantal, com a determinação da dose eficaz 50%.

Farmacocinética

O estudo da distribuição de um medicamento nos vários compartimentos e órgãos do organismo constitui importante fase dos ensaios farmacológicos, conhecida como estudo da farmacocinética da substância.

Existem várias técnicas para definir a distribuição do medicamento no organismo, empregadas com a finalidade de se conhecerem alguns parâmetros muito usados na clínica, como:

- Meia-vida plasmática ($t^1/_2$)
- Volume aparente de distribuição (Vd)

- Depuração corporal (Cl)
- Área sob a curva (ASC).

A meia-vida plasmática e a depuração corporal indicam a dimensão da eliminação do medicamento; o volume aparente de distribuição mostra sua distribuição no organismo; e a área sob a curva dá ideia do tempo de permanência do medicamento no organismo e, portanto, da duração do seu efeito terapêutico.

Toxicidade

O objetivo dos testes de toxicidade é avaliar primordialmente a relação existente entre o benefício e o risco do uso do medicamento. Os testes de toxicidade são efetuados depois que as triagens tenham evidenciado efeitos farmacológicos úteis.

Podem-se citar alguns exemplos famosos de efeitos tóxicos que ficaram registrados na história da medicina:

- Em 1937, na Europa, houve intoxicação e morte de centenas de pacientes por dietilenoglicol, solvente usado na preparação de sulfanilamida
- Entre 1959 e 1961, ocorreram milhares de casos de malformações congênitas em todo o mundo, em crianças nascidas de mães que tomaram talidomida no início da gravidez.

Como consequência desse "desastre" com a talidomida, a partir de 1962 as agências reguladoras de medicamentos foram se tornando cada vez mais rigososas na exigência dos ensaios pré-clínicos. No Brasil, como em outros países, exigem-se os seguintes tipos de ensaios:

- Toxicidade aguda
- Toxicidade subaguda
- Toxicidade crônica
- Teratogenia e embriotoxicidade
- Estudos especiais.

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda de uma substância é definida como a que ocorre em curto espaço de tempo após sua administração. Em geral, é expressa em dose letal 50% (DL_{50}).

As determinações da DL_{50} devem ser feitas utilizando-se, no mínimo, três espécies diferentes de animais, e uma não poderá pertencer à família dos roedores. Cada grupo de animais recebe uma dose da substância e é observado por até 24 h. Testa-se, sempre que possível, mais de uma via de administração além da habitualmente empregada.

O medicamento ideal deverá produzir o efeito terapêutico útil sem induzir efeito colateral e nunca deverá ser letal. A maioria dos medicamentos, entretanto, produz muitos efeitos e a dose que promove o aparecimento de um certo efeito nocivo é variável conforme a natureza da substância. Portanto, nenhum composto pode ser considerado totalmente inócuo ou seguro. Diante disso, a relação entre risco e benefício de um medicamento deve ser avaliada com muito critério antes que ele seja lançado como um novo agente terapêutico.

A segurança de um medicamento depende do distanciamento existente entre a dose que produz o efeito desejado e a dose que gera os efeitos adversos indesejáveis. Por intermédio dos ensaios quantais, pode-se estimar o grau de segurança, ou *índice terapêutico* do medicamento. Este é igual à relação entre a DL_{50} e a DE_{50}.

Levando-se em consideração que o objetivo da farmacoterapia é identificar um medicamento com efeito terapêutico útil em todos os indivíduos e que apresente o mínimo risco de causar efeito indesejável, procura-se expressar a medida de sua segurança relacionando a dose que cause a menor toxicidade com a dose que produza o maior efeito terapêutico. Isso pode ser expresso pela relação DL_5/DE_{95}, em vez da relação DL_{50}/DE_{50}. A expressão que traduz melhor a segurança de um medicamento é a chamada margem de segurança (MS), que pode ser calculada da seguinte maneira:

$$MS = \frac{DL_5 - DE_{95}}{DE_{95}} \times 100$$

O valor desse índice, expresso em porcentagem, representa o valor da dose que, se acrescentada à DE_{95}, tomado como 100, atingirá o valor da dose DL_5.

Toxicidade subaguda

Define-se a toxicidade subaguda de uma substância como o conjunto de efeitos adversos que aparecem após a exposição repetida e regular ao agente por um período aproximado de 12 a 24 semanas.

No estudo da toxicidade subaguda, recomenda-se a análise de pelo menos três concentrações diferentes, em espécies diversas. Além da observação dos animais quanto à sintomatologia e à letalidade apresentadas no decorrer do período experimental, aconselham-se a observação do comportamento do animal e a realização de exame hematológico, oftalmológico, neurológico, eletrocardiográfico e anátomo-histopatológico.

Tem importância também o acompanhamento das variações do peso corporal, do consumo alimentar, das funções hepáticas e renais, dos níveis de eletrólitos e dos níveis plasmáticos do medicamento. Diferentemente dos estudos de toxicidade aguda, o principal objetivo do estudo de toxicidade subaguda não é quantificar a mortalidade, mas sim determinar os parâmetros relacionados com intoxicação.

Dependendo da gravidade e da extensão das alterações das funções biológicas normais, o animal pode sobreviver à ação tóxica, porém podem ocorrer alguns danos irreversíveis. Esses efeitos adversos graves, não diretamente letais, são tão indesejáveis quanto a letalidade e, a rigor, devem ser levados em consideração na avaliação do risco oferecido pela substância. Os efeitos não letais podem ser reversíveis ou não. Isso irá depender do órgão ou do sistema comprometido. Dependerá também da toxicidade intrínseca da substância, do tempo de exposição, da quantidade total do medicamento no organismo em um dado momento, da idade e do estado geral do animal. Evidentemente, a reversibilidade será maior em órgãos que se regeneram com rapidez, como o fígado, do que em tecidos que não se regeneram, como o tecido nervoso.

Toxicidade crônica

Os ensaios de toxicidade crônica são realizados em período não inferior a 6 meses, com pelo menos duas espécies animais, e uma delas não deve pertencer à família dos roedores. São estudadas pelo menos três concentrações diferentes da substância.

Alguns animais são sacrificados periodicamente para exames gerais e histológicos.

Teratogenia e embriotoxicidade

Os testes para verificação da atividade teratogênica dos medicamentos tornaram-se uma rotina somente após o incidente com a talidomida, em 1961. O fato despertou a necessidade de se examinarem com cuidado os eventuais efeitos causados em fetos. Estudam-se os efeitos relacionados não só com a malformação, mas também com a alteração da embriotoxicidade de modo geral. Esses testes, da mesma forma como nos estudos da toxicidade crônica, exigem um período relativamente longo de observação e podem ser conduzidos concomitantemente com a fase inicial dos estudos clínicos. O ensaio é útil, sobretudo, para os medicamentos que serão administrados por períodos prolongados.

Como nos casos anteriores, uma das espécies estudadas não deve pertencer à família dos roedores.

Estudos especiais

Incluem-se entre os chamados estudos especiais as investigações quanto às potencialidades para causar alteração na fecundidade e na capacidade reprodutiva.

Ademais, procuram-se identificar os prováveis potenciais para *carcinogenicidade* e *mutagenicidade*, o potencial para causar *irritações locais* e *sensibilizações*. Quando existir associação de outras substâncias que funcionem como agentes para facilitar a administração ou a absorção, dever-se-á avaliar a toxicidade desses excipientes. A interação mútua entre o medicamento e o excipiente também deverá ser analisada.

Capítulo 128

Farmacologia Clínica

Raquel Chueiri de Souza e Antonio Carlos Zanini

Neste capítulo, com a recomendação e aquiescência dos editores, foram utilizados frases e conceitos redigidos por outros autores, como Carvalho Neto, F., Conti, L. M. Z., e Falci, M., autores do capítulo de Farmacologia Clínica em edições do livro *Farmacologia Aplicada*, de Zanini e Oga.

Introdução

A avaliação de medicamentos no tratamento de doenças e sintomas está sujeita a numerosas influências que causam desvio dos resultados obtidos, como a posologia, o curso normal da doença, o efeito placebo e a subjetividade do investigador.

A história da medicina é rica em exemplos do tempo em que o empirismo predominava na terapêutica humana. Fumigações, ventosas, escarificações, purgações, vomitivos, sudoríferos, sucções etc., que eram muito valorizados na arte de curar poucos séculos atrás, em um passado não muito distante; o bezoar, formação calculosa encontrada em diversos animais, era considerado um antídoto universal; a urina acalmava as dores do ventre, era um excelente emético e possuía ação ocitócica; o fumo foi considerado auxiliar da digestão e antiasmático; pó de café foi utilizado em queimaduras.

Claude Bernard, há mais de um século, com seus estudos de fisiologia comparada, lançava as bases da medicina experimental, que representou a evolução sobre as imprecisões das impressões subjetivas (*magister dixit*) e sobre os conceitos anticientíficos; as decisões começaram a ser tomadas a partir de evidências criteriosamente analisadas.

Em farmacologia, desde a década de 1960, foram se aprimorando as técnicas de pesquisa de medicamentos no homem, buscando resultados objetivos e toda essa tecnologia, sempre em atualização, passou a ser reunida na especialidade de *farmacologia clínica*.

Criou-se uma capacidade quase ilimitada de produzir e aplicar conhecimentos e garanti-los pelo método científico, cuja utilização sistemática e generalizada tem feito com que a transformação permanente e intencional dos medicamentos disponíveis talvez seja uma das características mais destacadas da época atual. Surgem e vão sendo aprimorados empreendimentos complexos e o desenvolvimento de técnicas necessárias ao conhecimento da verdade sobre riscos e efeitos dos medicamentos.

A possibilidade de desenvolver pesquisas direcionadas à obtenção do conhecimento desejado deu ao ser humano um poder de proporções desconhecidas, mas colocou igualmente, sobre seus ombros, *responsabilidades de natureza ética* sem precedentes na sua história. Tornou-se prioridade absoluta, para os cientistas, a preocupação constante em assegurar que o desenvolvimento científico e tecnológico se dê em benefício do ser humano e que a forma de obtenção dos conhecimentos não se transforme em constrangimentos, sequelas ou abusos para os sujeitos da pesquisa, qualquer que seja a desculpa ou a argumentação usada.

Vários países e organismos internacionais têm se preocupado com a questão da observância de princípios éticos no desenvolvimento das pesquisas, havendo um destaque especial para aquelas realizadas em seres humanos. Essas preocupações éticas, não há como negar, são exacerbadas pela entrada em jogo de um fator adicional muito importante: o financeiro.

Enquanto os experimentos de fisiologia, patologia ou mesmo de farmacologia básica são quase exclusivamente acadêmicos, portanto sem interesses econômicos imediatos, a não ser a competição por verbas públicas, o mesmo não ocorre em terapêutica medicamentosa. A quase totalidade das pesquisas é de iniciativa da indústria farmacêutica, por isso com implicação de enormes interesses econômicos.

Além do mais, boa parte das pesquisas financiadas pela indústria farmacêutica é realizada, por convênios, em ambiente acadêmico, o que aumenta a competição por verbas, acirrando as rivalidades e acentuando as divergências político-ideológicas.

A pesquisa no homem não é livre, pois a integridade do paciente tem de ser resguardada. Por exemplo, ele não pode ser deixado sem tratamento, com o fim de avaliar a influência do efeito placebo, quando sua doença puder ser medicada. Surgiram preceitos éticos, formalizados pela primeira vez na Declaração de Helsinki, um código de ética aprovado na capital da Finlândia, em 1964, e que é constantemente revisado. Não se admite mais a existência do empirismo sem o emprego de metodologia científica na obtenção de informações confiáveis em terapêutica. Ao contrário, atualmente é vista como prática antiética a utilização de terapêuticas sem a devida confirmação experimental.

Como consequência das dificuldades diagnósticas, das restrições éticas da investigação no homem, da possibilidade da ocorrência de efeitos adversos graves com incidência rara, de divergências entre investigadores da evolução científica e da influência da manipulação da informação na introdução e retirada de numerosos medicamentos (*trade up*), é muito difícil atingir uma verdade absoluta sobre benefícios e riscos de um medicamento.

Os "tempos modernos" ainda não foram suficientes para se obter informação indubitável sobre os medicamentos. Em 2004, medicamentos aprovados pelo governo americano, pelo governo brasileiro e por outros países como "seguros e eficazes", como a cerivastatina e o rofecoxibe, foram retirados do mercado pelo alto risco à saúde dos pacientes.

Ainda vai ser válido por muito tempo um antigo alerta de Carvalho Neto aos iniciantes e aos professores de farmacologia clínica: "a segurança de nunca afirmar, é o que se espera obter do leitor". Entretanto, apesar de ser difícil atingir a verdade absoluta em ciência, a farmacologia clínica permite aos profissionais da saúde grande segurança na eficiência e prevenção de riscos, no momento da prescrição de medicamentos, administração e monitoração farmacoterapêutica de pacientes.

Neste capítulo são descritas as bases necessárias à correta interpretação de publicações científicas sobre medicamentos, bem como elementos que permitam avaliar a informação recebida em promoções do mercado farmacêutico. Não se pretende ensinar a realização de ensaios clínicos, matéria extremamente complexa, mas se visa principalmente orientar o profissional da saúde – médico, farmacêutico, enfermeiro ou odontólogo – que busca, na leitura de ensaios clinicoterapêuticos, a orientação básica da terapêutica medicamentosa.

Conceitos

O objetivo da farmacologia clínica é o estudo de medicamentos administrados ao ser humano, com a finalidade de avaliar eficácia e segurança no tratamento de doenças ou sintomas.

Os principais tipos de estudo com medicamentos *in anima nobile* incluem:

- Estudos de biodisponibilidade: como o medicamento se comporta no organismo humano em termos de absorção, distribuição e eliminação, isto é, qual a sua disponibilidade quando introduzido no organismo
- Estudos clinicoterapêuticos: qual o valor do uso de medicamentos no tratamento de doenças ou sintomas, incluindo benefícios, riscos e interações
- Estudos sobre mecanismo de ação: como o medicamento interage com o organismo, como modifica os sistemas orgânicos
- Estudos de farmacovigilância: quais os eventos descobertos a curto, médio e longo prazos com o uso rotineiro de medicamentos.

Os ensaios clínicos, sejam estudos de biodisponibilidade, sobre mecanismo de ação ou ensaios terapêuticos e, mesmo, os dados de farmacovigilância, são a base para decisões racionais em terapêutica.

Assim, é fundamental que todo clínico esteja capacitado a avaliar criticamente os resultados e as conclusões desses trabalhos. Nessa análise, deve-se ter em mente que os resultados de ensaios clínicos são estudos populacionais e que, na sua clínica, são tratados indivíduos e não populações.

Ensaios clínicos

Delimitação dos objetivos

Ao se planejar qualquer pesquisa, é preciso pensar no objetivo que se quer alcançar. *Objetivo* é a definição clara da hipótese de trabalho.

É difícil definir o objetivo, por ser necessariamente conciso e preciso. Deve-se partir de uma hipótese preliminar e, após estudo da literatura, condições de pesquisa e, quando necessário, também um ensaio-piloto, rever esse objetivo, que pode ser modificado e adequado para que, na prática, possa realmente ser atingido.

Uma vez iniciada a pesquisa, nem objetivo nem métodos devem ser modificados.

Quando um investigador procura responder a muitas perguntas em um mesmo ensaio, este fica extremamente complexo e difícil. Mesmo em um ensaio bem elaborado e executado, pode ser difícil a interpretação dos dados. Um ensaio clínico que avalie múltiplos fatores de risco e múltiplas formas de tratamento pode concluir que não existem diferenças entre os dois tratamentos apenas porque um grupo de pacientes apresenta maior número de fatores de risco que o outro.

Trabalhos bem conduzidos têm hipótese única e claramente definida. Quanto mais delimitados os objetivos, maiores as probabilidades de se obterem bons resultados. Ensaios que tentam comprovar vários aspectos ao mesmo tempo dificilmente chegarão a resultados válidos.

Justificativa da pesquisa

O autor de qualquer pesquisa deve ter uma justificativa quando inicia seu planejamento. A razão do trabalho objetivo pode ser social (como na maioria das pesquisas acadêmicas) ou contribuição para estudo de um tema; pode ter aplicação imediata ou tardia ou estar vinculado a uma extensão de observação (trabalho que, às vezes, se confunde com a promoção de um medicamento).

No Brasil, todas as pesquisas que implicam a participação de seres humanos ou de órgãos deles retirados, sejam elas financiadas por instituições públicas, fundações ou indústrias farmacêuticas, necessitam de aprovação das comissões de ética, além de sempre terem de apresentar a justificativa da pesquisa que, obviamente, deve estar vinculada aos objetivos do ensaio clínico.

Protocolo de pesquisa e ficha clínica

Toda pesquisa deve ser cuidadosamente planejada antes de iniciada e a descrição de todos os dados e procedimentos deve estar em um documento, denominado *protocolo*. Este, em verdade, representa a própria metodologia da pesquisa. Protocolo é documento escrito que cita tudo que o investigador deve considerar durante a realização da pesquisa e na avaliação dos resultados. Deve ser redigido de forma clara, concisa e precisa. Nele estão descritos itens como desenho (planejamento) do ensaio clínico, critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, procedimentos gerais, detalhes farmacológicos do medicamento em pesquisa, estatística do estudo e como proceder em eventos adversos.

Em geral, os dados de cada paciente são registrados em um formulário específico, com base no protocolo, chamado de *ficha clínica*. Trata-se de formulários em branco, padronizados, que acompanham o protocolo, destinados para cada paciente, visando à harmonização dos procedimentos de observação clínica e coleta de dados. A ficha clínica deverá ter local apropriado para lançar informações coletadas do prontuário, exames laboratoriais e outros dados previstos no protocolo e que sejam importantes para avaliação e análise estatística dos resultados do ensaio clínico.

Para cada pesquisa são necessárias tantas fichas clínicas quantos pacientes forem observados.

Habitualmente, não se admite como cientificamente correto mudar a observação ou introduzir novos esquemas de posologia no decorrer da pesquisa. Todavia, em caso de alteração do protocolo ou da ficha clínica após o início do ensaio clínico, poderá ser formulada uma emenda ao protocolo, a qual deverá ser aprovada por todas as partes envolvidas na aprovação anterior do protocolo (patrocinador, investigadores, agências reguladoras governamentais, instituições e Comitês de Ética).

Protocolos de pesquisa clínica com crianças devem prever cuidados especiais, com permanente avaliação para a

detecção precoce de eventos adversos, para proteger o paciente e a pesquisa.

Ética e responsabilidade

Princípios básicos da ética em pesquisa

Toda e qualquer pesquisa deve estar adequada a princípios científicos que a justifiquem e que assegurem aos indivíduos os benefícios resultantes do projeto e com possibilidades concretas de responder a incertezas, sempre tendo em mente que seus direitos serão preservados, utilizando-se os referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.

Deve-se considerar sempre que a medicina é imprecisa: qualquer médico, ao prescrever um medicamento, sabe: (1) cada medicamento exerce no organismo humano, além do efeito esperado, outros não necessários ou indesejáveis; (2) cada medicamento comporta-se diferentemente em cada indivíduo e em cada doença; (3) cada paciente tem uma evolução própria que depende também da sua situação naquele momento, ante o médico e ante o tratamento. Se isso acontece com medicamentos bem conhecidos, os riscos de efeitos inesperados são maiores com novos medicamentos. Portanto, em qualquer pesquisa, os primeiros cuidados no planejamento visam à responsabilidade do pesquisador e à ética.

No decorrer de uma pesquisa, para que ela produza resultados confiáveis, também devem ser respeitadas as "boas práticas clínicas" (ou *good clinical practices – GCP*), que foram estruturadas em padrões internacionais. As GCP são procedimentos internacionais de qualidade na preparação, no desenvolvimento e na documentação da pesquisa para assegurar que os dados do ensaio clínico sejam verdadeiros e os direitos dos pacientes estejam sendo preservados. Houve unificação e padronização desses procedimentos em uma conferência entre União Europeia, Japão e EUA, a International Conference on Harmonisation. Essa conferência ocorre periodicamente, com o intuito de atualizar e discutir os conceitos gerados. Desde que as GCP surgiram, tornaram-se uma regra na condução de ensaios clínicos em todo o mundo. Nelas, explicita-se, por exemplo, como preencher uma ficha clínica, como registrar a medicação utilizada em um ensaio clínico, como fazer visitas de monitoração às instituições que estão participando da pesquisa e assim por diante.

No Brasil, o médico investigador é responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos seus sujeitos. Para que uma pesquisa se inicie, ela precisa respeitar todas as normas e procedimentos contidos nas resoluções vigentes no país (Ministério da Saúde, 1996 e 1997). Nessas resoluções está descrito, por exemplo, todo o processo de aprovação da pesquisa. Na verdade, trata-se da avaliação ética da pesquisa como um todo.

A estrutura de controle da ética no Brasil pode ser considerada próxima do ideal, razão pela qual é descrita a seguir. Deve-se atentar, contudo, que na prática há carência de especialistas em ética e a burocracia atrasa o início das pesquisas programadas. As normas vigentes englobam a formação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) nas instituições em que se realizam os ensaios clínicos. Cada CEP compõe-se de um grupo multi e transdisciplinar não inferior a sete membros, sendo um deles membro da sociedade, representando os usuários da instituição. É dever do CEP revisar todos os protocolos e materiais relacionados com ensaios clínicos (p. ex., Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, brochura do investigador com os dados do medicamento em pesquisa etc.), acompanhar a pesquisa por meio de relatórios do médico investigador e ser informado sobre eventos adversos graves. Em estudos multicêntricos, todos os investigadores participantes devem ser informados sobre reações graves ocorridas em qualquer das instituições, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários integrantes da pesquisa.

Muitos desses CEP também estão registrados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sediada no Ministério da Saúde (Conselho Nacional de Saúde – CNS). De acordo com as resoluções, para os ensaios clínicos de fase inicial da pesquisa de novos medicamentos (fases I a III), é necessária também a aprovação dos CEP das instituições em que tal ensaio será realizado, assim como a aprovação da CONEP. Na verdade, a CONEP foi instituída com o objetivo de criar, treinar e cadastrar os CEP, para que estes consigam, futuramente, funcionar sozinhos. Por enquanto, o papel da CONEP é fundamental, pois centraliza toda a documentação de todas as pesquisas de fases I a III que são iniciadas no Brasil, sendo ainda uma referência de ética em pesquisa para os CEP que estão sendo formados e para aqueles que já estão estabelecidos há algum tempo, mas ainda necessitam de seus pareceres técnicos e éticos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também participa da aprovação de pesquisas com novos medicamentos, após o parecer do CEP e da CONEP. O rigor convenientemente adotado no

Brasil supera o de outros países, inclusive aqueles considerados desenvolvidos.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Para que um paciente ou voluntário sadio participe de um ensaio clínico, é necessário que receba uma explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que possa acarretar, redigida em linguagem acessível, clara e formulada em um termo de consentimento.

Esse consentimento livre e esclarecido é essencial para que o paciente participe do ensaio; nele também consta a liberdade de se recusar a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma e sem prejuízo ao seu cuidado médico. O termo de consentimento é considerado um dos documentos mais importantes do ensaio clínico.

Nos ensaios clínicos que compreendem crianças e jovens menores de 21 anos, há necessidade da assinatura do representante legal. Para voluntários analfabetos, além do consentimento oral e da impressão dactiloscópica, é necessária a assinatura de uma testemunha.

Geralmente, é o investigador que faz tal explicação e, no próprio documento, são coletadas as assinaturas do paciente e/ou seu representante legal e do médico investigador, antes de iniciar qualquer procedimento do ensaio clínico.

De acordo com as normas brasileiras (Ministério da Saúde, 1996), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deve obedecer aos seguintes requisitos:

- Ser elaborado pelo investigador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências dessa Resolução
- Ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação
- Ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica por todos e cada um dos pacientes da pesquisa ou por seus representantes legais
- Ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo paciente ou por seu representante legal e uma arquivada pelo investigador.

Monitoramento

Aceita-se, atualmente, que as pesquisas com medicamentos devem ser monitoradas por pessoal ligado ao patrocinador (p. ex., pessoal qualificado da empresa patrocinadora da pesquisa), também chamado de monitor de pesquisa clínica. Os monitores garantem toda a qualidade da pesquisa que está sob a responsabilidade do médico investigador, auxiliando-o da melhor forma possível durante sua condução, com base nas GCP, para que não haja fraudes, desvios ou erros graves no decorrer e no final da pesquisa. Além disso, durante as visitas, também será observado se os direitos dos pacientes estão sendo preservados e se a instituição está realmente qualificada para a realização da pesquisa.

Desvios nos resultados

Um ensaio clínico é uma experiência científica, ou seja, é um procedimento pelo qual se decide examinar uma hipótese por uma sequência lógica de raciocínio. Como em toda pesquisa, há fatores inespecíficos que influenciam os resultados, ensejando considerações farmacológicas e não farmacológicas.

Sabe-se e compreende-se hoje que, ao se administrar um medicamento a um paciente, além de suas propriedades intrínsecas, outros fenômenos podem ocorrer. O modo como o terapeuta prescreve, a apresentação farmacotécnica, o nome do medicamento, a quantidade de ministrações diárias podem agir psicologicamente sobre o paciente no sentido positivo ou negativo. A inter-relação médico-paciente, por si só, é capaz de desviar, em um ou noutro sentido, os resultados que comumente seriam esperados.

No decurso de um ensaio clínico, esses e outros fatores pesam de modo mais ou menos significativo. Ao iniciar uma pesquisa, o médico investigador encontra-se na situação de alguém que vai utilizar seus conhecimentos, sua experiência, sua vivência clínica para pesquisar a excelência ou não de um novo medicamento. É próprio e natural do ensaio que o investigador se sinta como alguém que vai provar algo novo, que vai contribuir para a evolução da ciência médica. Assim, é frequente que o investigador possa, inconscientemente, induzir a desvios na interpretação

dos resultados e na redação do trabalho científico.

Na maioria das vezes, o investigador está esperando, inconscientemente, que o medicamento se constitua em algo vantajoso, isto é, mais eficaz e/ou mais tolerado que outros já disponíveis. Assim, podemos considerar, na maioria absoluta dos casos, que a "intenção" do investigador é provar que a substância nova é melhor. Ninguém se aventura em algum tipo de busca partindo do princípio de que não vai encontrar nada. É da natureza do homem entregar-se a tarefas que ele conta como positivas, boas, diferentes, gratificantes e que a inclinação natural dos desvios é sempre no sentido de concluir que o "novo" é melhor que o "velho". Isso tende a influenciar positivamente a avaliação e a redação do estudo.

Em outros casos, alguns investigadores partem da premissa contrária, tentando provar que algo aceito no meio acadêmico está errado, ou seja, um desvio do lado negativo. Em ambos os casos, o investigador pode, inconscientemente, induzir a desvios na interpretação dos resultados.

Por outro lado, o paciente submetido a um ensaio clínico geralmente está em condições diferentes daquelas encontradas na rotina diária de atendimento médico. Além disso, uma série de medidas, diferentemente da rotina diária do hospital ou do ambulatório, são tomadas para que o paciente siga à risca as ordens dadas no estudo. É muito comum que os pacientes se sintam e se manifestem como alguém "mais importante", alguém diferenciado, por pertencerem ao grupo de pesquisa. Essa situação é, na maior parte das vezes, positiva e, quando não o é, serve para exclusão do paciente, ao certificar-se o investigador de sua menor colaboração. Em alguns ensaios, procura-se até medir o grau de cooperação do paciente.

Toda a metodologia que se utiliza na execução de ensaios clínicos visa, fundamentalmente, corrigir as influências subjetivas do médico e as do paciente e evitar que fatores estranhos ao experimento modifiquem os resultados.

Métodos e casuística

Amostragem e casuística

A amostra é o grande fator diferencial entre a farmacologia básica e a farmacologia clínica:

- Nas experiências de laboratório, o investigador escolhe o animal com o qual quer trabalhar, raça, espécie, peso – e onde ele vai ficar – tudo satisfazendo condições ideais de observação
- Na clínica, "quem manda" é o paciente, ou seja, o pesquisador tem de adaptar seu planejamento às condições dos pacientes que sofrem de uma determinada afecção, incidência, em que local podem ser encontrados e, no caso de doentes ambulatoriais, quais as dificuldades para o acompanhamento.

Em muitos casos, antes de decidir o planejamento definitivo, é necessário desenvolver um *ensaio-piloto*, testando o planejamento contra as dificuldades que poderão ser encontradas nas condições reais da pesquisa.

O diagnóstico é, em princípio, o primeiro problema com o qual se depara o investigador, pois todo e qualquer procedimento em medicina deve ter como fim o diagnóstico. Em ensaios clínicos, este tem de ser estabelecido em bases sólidas e verdadeiras. Para tanto, a fim de dirimir dúvidas e permitir comparações, conclusões e deduções, é importante que, antes do início do ensaio, se conceitue plenamente como será feito o diagnóstico, se fixem critérios para seu reconhecimento e sejam estabelecidas normas para determinação de sua gravidade.

Na definição da amostra, devem ser também cuidadosamente definidos os pacientes a serem incluídos ou excluídos da pesquisa, pois os resultados podem ser profundamente alterados nessa fase do planejamento. Por exemplo, a exclusão de pacientes de maior risco e a inclusão de casos benignos de uma afecção aumentam a probabilidade de resultados positivos para o medicamento em teste. Assim, fixada a finalidade do ensaio, deve-se estabelecer, com antecedência, quais características permitirão a inclusão do paciente na pesquisa e quais determinarão sua prévia exclusão, para manter a amostragem mais homogênea possível. Esse conjunto de definições é denominado *critérios de inclusão e exclusão*.

Os critérios de inclusão devem ser bem definidos para evitar distorções do resultado, devendo, portanto, ser obedecidos à risca. Consideram-se aqui os fatores peso, idade, raça, grau de gravidade da doença, tempo de doença, número de crises anteriores etc. Leva-se em conta ainda a maior ou menor cooperação do paciente, a fim de assegurar ao investigador, dentro das possibilidades, que ele cumpra suas prescrições ou, simplesmente, que

retorne para observação.

Entre as exclusões, existem as clássicas, como pacientes grávidas ou que desejem engravidar, lactantes, pacientes com dependência de drogas, crianças ou pacientes com outros quadros clínicos que, por si sós, ou pelo tratamento extra requerido, possam influenciar a resposta à substância em estudo. Excluem-se, como regra, pacientes com hepatopatias, cardiopatias, nefropatias e os que apresentem outra doença capaz de ser agravada pelo medicamento em observação.

Nas inclusões e exclusões, deve-se levantar todas as possibilidades de interferência no tratamento e considerar o afastamento de tudo que possa tornar heterogênea a amostragem dos elementos incluídos na pesquisa.

Ao se definir a casuística, pode-se optar por diversas alternativas:

- Definir certo *número de pacientes* a ser incluído na pesquisa e que apresente mesma condição (ou doença)
- Incluir pacientes que tenham mesma condição (ou doença) *até que seus dados exibam um determinado resultado*, conforme esperado na avaliação estatística prevista na metodologia da pesquisa
- Definir um período de admissão de pacientes que manifestem mesma condição (ou doença) e que possam ser observados durante um certo período.

Formação dos grupos

Para que a avaliação de benefícios e riscos de um medicamento possa ser considerada cientificamente válida, exige-se a comparação do grupo tratado com um grupo-controle. A observação simples de pacientes pode ser extremamente elucidativa, mas, sempre que possível, procura-se comparar tratamentos ou o grupo tratado com um grupo placebo.

Nos ensaios clínicos com medicamentos, quase sempre se compara o tratamento em estudo com outro reconhecidamente eficaz (medicamento padrão) ou que se sabe ser farmacologicamente ineficaz (grupo placebo); são os chamados *estudos comparativos*. Podemos ainda ter estudos comparativos entre um grupo tratado e outro que não recebe nenhum tratamento, nem mesmo placebo, ou ainda, em um único grupo, comparar situações diferentes (p. ex., pré e pós-tratamentos).

Sendo fundamentalmente uma comparação entre grupos ou situações dentro de um grupo, a primeira preocupação ao se analisar um ensaio clínico é como foram formados os grupos, isto é, como foram feitas a inclusão e a exclusão dos pacientes e como esses pacientes foram alocados nos diferentes grupos.

Para a formação de grupos comparáveis, existem vários métodos, porém o mais simples, mais usado e bastante fiel é o da amostragem aleatória. É o que chamamos de amostra randomizada ou obtida ao acaso. Com a randomização, permite-se que cada paciente tenha a mesma oportunidade de receber um ou outro medicamento, ou seja, vir a pertencer a um ou a outro grupo. Para a formação desses grupos, faz-se previamente um sorteio ou se lança mão de uma tabela de números aleatórios ou equiprováveis. A randomização deve ser realizada imediatamente antes do início do tratamento, pois uma vez incluído o paciente no ensaio, seus dados deverão fazer parte da análise final.

Mesmo que a alocação tenha sido aleatória e que não se tenham identificado vícios de amostragem, é conveniente verificar, no início das observações, a existência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tipos de comparação

Após verificar a conveniente formação dos grupos, deve-se voltar a atenção para o esquema do estudo ou o tipo de comparação feita entre os grupos. Basicamente, são dois os tipos de comparação:

- Entre pacientes (*between patients*), quando os diferentes tratamentos são ministrados a variados grupos de pacientes (Tabela 128.1)
- Interpacientes (*within patients*), também chamada de comparação ou estudo cruzado (*cross over*). Nesta, os mesmos pacientes recebem, sucessivamente, os dois (ou mais) tipos de tratamento (Tabela 128.2).

No estudo cruzado, com frequência o grupo é randomicamente dividido, com uma parte começando a receber o medicamento em estudo e a outra recebendo o medicamento padrão (ou placebo). Em determinado tempo é feito o cruzamento (muitas vezes, após um período intermediário de “lavagem” com ou sem placebo). Esse tipo de

comparação, embora inicialmente muito atrativo, apresenta uma série de inconvenientes e deve ser analisado com muito mais cuidado que as comparações entre pacientes, pois está mais sujeito a vícios ou enganos de interpretação.

Tabela 128.1 Comparação entre pacientes.

Fármaco A	Fármaco B
Grupo A de pacientes com o medicamento A	Grupo B de pacientes com o medicamento B

Tabela 128.2 Comparação interpacientes.

Grupo de pacientes	Período 1	Período 2
A	Medicamento A	Medicamento B
B	Medicamento B	Medicamento A

Mascaramento

A palavra placebo (do latim *placere*) significa, literalmente, "eu vou lhe agradar". Originalmente, um placebo era a preparação de uma substância inativa usada para agradar, em vez de beneficiar quimicamente o paciente. É possível aceitar o fato de que tudo que agrada ao paciente lhe é benéfico.

A regulamentação brasileira da utilização de placebos na pesquisa clínica é muito clara e restringe seu uso aos casos em que não existam tratamentos medicamentosos comprovados. Ainda que alguns pesquisadores brasileiros pretendam legitimar o uso de placebo para a comprovação da eficácia de novos medicamentos – o que, do ponto de vista científico, não é errado –, sob a óptica moral isso não se justifica, já que não faz sentido privar alguém de um tratamento que normalmente receberia caso não estivesse participando de um projeto de pesquisa.

O efeito placebo é um fenômeno extremamente essencial nos estudos de farmacologia clínica; por isso, em muitas circunstâncias, o paciente não deve saber se o produto recebido é o medicamento experimental ou a formulação comparativa (medicamento padrão ou placebo).

As influências subjetivas a que está sujeito o observador também são relevantes; portanto, é bom que, em determinadas situações, ele não saiba qual produto está sendo administrado. Para que isso seja possível, desenvolveram-se várias *técnicas de mascaramento*:

- Quando o investigador sabe qual o medicamento utilizado, mas o paciente não, estamos diante de uma técnica de mascaramento único (unicamente cego ou *single blind*)
- Quando nenhum dos dois sabe qual o produto ministrado, a técnica é denominada duplo mascaramento (estudo duplo-cego ou *double blind*)
- Quando nenhum dos dois sabe qual o produto dado, mas uma terceira pessoa sabe (geralmente quem aplica o medicamento), tem-se a técnica chamada de *observador cego*
- *Estudos abertos* são aqueles nos quais não são usadas técnicas de mascaramento, ou seja, tanto o investigador quanto o paciente sabem o medicamento que será administrado durante todo o estudo.

Deve-se atentar para a exagerada valorização que vem sendo dada a essas técnicas de mascaramento. Em certas circunstâncias, é verdade, elas são muito relevantes, ou até mesmo imprescindíveis, mas em muitas ocasiões elas podem perfeitamente ser dispensadas. Há vezes, inclusive, em que não é possível usá-las.

Mais importante que as técnicas de mascaramento é o planejamento global do ensaio. Ensaios duplos-cegos mal elaborados são inúteis, ao passo que ensaios abertos bem planejados podem ser muito mais simples e conclusivos. Como regra geral, quanto mais evidentes forem as ações farmacológicas do medicamento estudado e quanto mais objetivos forem os métodos de mensuração dos resultados, menor será a significância das técnicas de mascaramento.

Avaliação dos efeitos

Depois de verificada a adequação das comparações, deve-se analisar quais os critérios adotados para avaliar os

resultados e quais as técnicas de mensuração utilizadas, tanto em relação à análise da eficácia como à da tolerabilidade. Podem ser empregados critérios clínicos ou laboratoriais, objetivos ou subjetivos. O fundamental é que eles sejam bem definidos antes do início das observações e que não sejam modificados durante o transcorrer do ensaio. É evidente que, quanto mais objetivos os critérios de avaliação de resultados, mais simples será o planejamento do ensaio.

Coleta e tabulação de dados

Uma vez definidos a formação dos grupos, como foram feitas as comparações e quais os métodos de avaliação dos resultados e suas respectivas técnicas de mensuração, devemos verificar como, quando e onde os dados foram coletados e tabulados. Infelizmente, em um grande número de publicações, essa informação é negligenciada, porém ela é relevante quando formos analisar criticamente a validade e a aplicabilidade das conclusões para a situação específica do tratamento de um indivíduo na clínica rotineira.

Análise dos dados

Dados populacionais dos grupos

Como já mencionado, a primeira preocupação ao se analisarem os resultados e o significado de um ensaio clínico é o fato de se estar sempre diante de um estudo populacional. Assim, o primeiro passo é caracterizar o grupo estudado, da mesma maneira como fazemos na clínica, na qual nossa primeira tarefa é identificar o paciente e obter sua história. Vale a pena lembrar que, em estatística descritiva, deve-se atentar para as medidas de tendência central (média, moda, mediana), que procuram um "símbolo" para o grupo e para as medidas de dispersão, que procuram informar o quanto na realidade os indivíduos diferem desse "símbolo".

Tamanho do grupo

O tamanho do grupo tem uma importância muito grande para a validade das conclusões e as comparações estatísticas. Ademais, quem analisa um ensaio clínico deve atentar para outro dado que não vem claramente especificado em boa parte das publicações: o tamanho do(s) grupo(s) no início e no fim do tratamento ou, em outras palavras, quantos pacientes foram selecionados para o tratamento, mas não o receberam e quantos o iniciaram e não terminaram.

Nos casos de interrupção de tratamento, é importante saber quantos o fizeram por motivos explícitos (recusa em continuar o estudo, eventos adversos, deterioração do quadro clínico, ineficácia do tratamento etc.) e quantos simplesmente não voltaram para os devidos controles.

Comparações estatísticas

De maneira geral, o clínico é avesso à estatística ou aos estatísticos. No entanto, lembramos que, para avaliar um ensaio clínico, não é necessário saber aplicar testes estatísticos, mas sim saber interpretá-los, o que é mais uma questão de lógica do que um problema matemático. Com isso em mente, é oportuno comentar duas situações muito comuns na análise de ensaios clínicos: (1) as igualdades e diferenças; (2) o sentido da significância.

■ Igualdades e diferenças

Usual, ao se analisar a eficácia de um novo tratamento, é concluir que "não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas". Essa conclusão não quer dizer, obrigatoriamente, que os dois tratamentos são iguais ou equivalentes. Provar igualdades é muito mais que não encontrar diferenças.

■ Sentido da significância

"Diferença estatisticamente significativa" quer dizer que a diferença encontrada é real e não decorrente do acaso ou de variações ocasionais. Significância estatística não pode ser confundida com relevância clínica.

As diferenças, estatisticamente significativas ou não, devem ser apresentadas como conclusões e independem da opinião própria do(s) autor(es), enquanto a relevância clínica apresentada como comentário depende do ponto de vista e da opinião particular de quem escreve e de quem lê.

Estudos de biodisponibilidade

Sempre que um medicamento for administrado ao ser vivo, ele será, em maior ou menor grau, absorvido e, consequentemente, distribuído pelo organismo, depois será eliminado. Essa disponibilidade depende das variações individuais e das variações no tempo em um mesmo indivíduo, do medicamento em si (do princípio ativo), da via de administração e da forma farmacêutica como ela é apresentada. Como forma farmacêutica entendemos não só o tipo de apresentação (comprimidos, drágeas, ampolas etc.), mas também a fórmula completa, incluindo os excipientes e os métodos de fabricação. É bom lembrar que é, às vezes, uma simples modificação de um excipiente ou, mesmo, da pressão de compressão de um comprimido pode interferir, e muito, na biodisponibilidade de um produto.

Assim, na prática clínica, na análise crítica de um medicamento, os primeiros estudos a serem considerados são os de biodisponibilidade. Para que tais estudos tenham validade, deverão ser feitos com a mesma forma farmacêutica com a qual será industrializado.

Os estudos de biodisponibilidade necessários para uma avaliação criteriosa podem variar muito de acordo com o medicamento e/ou a finalidade do seu uso. Existem diversas rotinas de estudo; porém, quando analisamos, por exemplo, um medicamento de estreita janela terapêutica, como um digitálico, devemos dar maior proteção ao paciente, com maior variação na obtenção de dados e interação com alimentos.

Nos estudos de biodisponibilidade, os *níveis séricos* nos dão uma boa orientação a respeito da absorção do medicamento. Deve-se atentar não só para as medidas de tendência central (p. ex., nível sérico médio), mas também para as medidas de dispersão (p. ex., desvio padrão). Um desvio padrão muito grande informa que a variação entre indivíduos é vasta, e isso pode levar o clínico a considerar a possibilidade, no tratamento individual, de que um determinado paciente (ou alguns pacientes) possa(m) apresentar níveis séricos muito distantes (acima ou abaixo) daquele previsto pela média dos níveis séricos observados.

Em tratamentos tópicos, também devem ser analisados os resultados de níveis séricos, não tanto por uma questão de eficácia, mas por segurança, já que frequentemente ocorre absorção suficiente para provocar efeitos sistêmicos indesejáveis.

Ao se analisar o uso racional de medicamentos, deve haver a preocupação de caracterizar também a sua *distribuição*. Isso pode ser feito com a dosagem da substância em questão nos vários humores (líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico), nas secreções (saliva, leite, lágrima etc.) e nos tecidos. Esses estudos de distribuição tecidual de medicamentos requerem metodologias mais complicadas que os estudos para determinação dos níveis séricos, quase sempre utilizando o rastreamento com marcadores radioativos e devendo ser feitos apenas de acordo com a real necessidade do caso considerado.

Algumas vezes, como no uso sistêmico de antibióticos, a análise das concentrações teciduais e a capacidade de atravessar a barreira hematoliquórica são valiosas para a previsão da eficácia do tratamento. Em outros casos, como no uso de medicamentos por gestantes ou lactantes, tais estudos são importantes para a análise da segurança do tratamento.

O estudo da biodisponibilidade deve incluir informação sobre a *excreção* do medicamento. Para tal análise, são fundamentais os dados de níveis urinários e a dosagem nas fezes, tanto do medicamento original como de seus metabólitos. O estudo em indivíduos com anormalidades hepáticas ou renais deve relevar essas análises, pois esse tipo de paciente não é tão raro como se poderia supor. A porcentagem da população idosa na comunidade tende a ser progressivamente maior e nessa faixa etária é, em especial, frequente a disfunção renal.

Mecanismo de ação

Os conhecimentos sobre o mecanismo de ação dos medicamentos e como estes interagem com o organismo são consideráveis tanto para a avaliação da eficácia como para a análise da segurança do uso de medicamentos. Embora se deva evitar a prescrição concomitante de vários medicamentos, isso nem sempre é possível; nos idosos, em especial, a polimedicação é quase uma constante.

Os estudos de mecanismo de ação e interações medicamentosas costumam ter elaboração mais complicada e interpretação mais problemática que os de biodisponibilidade ou que os ensaios clínicos. Além disso, comparados com os estudos do mecanismo de ação dos medicamentos, os estudos de farmacologia básica e de bioquímica costumam ser mais significativos que os estudos em seres humanos.

Muitos dos medicamentos com largo uso clínico ainda não têm seu mecanismo de ação esclarecido. Deve-se ter em mente que evidências clínicas de eventos adversos ou de eficácia, bem documentadas, têm maior valor prático do que elaboradas teorias de mecanismos de ação. Por isso, pode-se afirmar que, para a definição de uso racional de medicamentos, as teorias têm menos importância que os estudos de biodisponibilidade ou os ensaios clínicos, embora nunca se negue a relevância do conhecimento sobre mecanismo de ação.

Avaliação terapêutica de medicamentos | Fases

Quando se principia a pesquisa *in anima nobile*, ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* em animais permitem uma avaliação inicial quanto à dose eficaz, à dose tóxica e à dose letal, com valor preditivo para o ser humano.

Os ensaios com novos medicamentos costumam seguir uma rotina de conhecimento progressivo da nova substância, de modo a garantir máxima segurança. Assim, em termos práticos, costuma-se dividir os ensaios clínicos em fases, de I a IV, sem que isso signifique que a fase seguinte comece exatamente ao terminar a fase anterior ou que não se volte a fases anteriores para buscar outros dados, mesmo que seja uma volta àquelas de estudos em animais, ainda que o estudo já esteja em fases "numericamente mais avançadas".

A *fase I* busca informações iniciais muito cuidadosas em indivíduos sadios, no sentido de determinar a tolerabilidade clínica e a biológica. Tenta-se estabelecer a tolerância aguda por diversas vias de administração e a relação dose/níveis sanguíneos/tolerabilidade. São iniciados os estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, importando fundamentalmente o grau de absorção, níveis sanguíneos, distribuição no organismo, metabolização e excreção. O paciente permanece sob observação rigorosa, minuciosa e ininterrupta.

A fase I desenvolve-se em número limitado de indivíduos (12 a 50 voluntários) e sob a responsabilidade de farmacologista clínico suficientemente experimentado, dentro de rigorosos padrões éticos de pesquisa, tendo à sua disposição equipamentos que permitam acompanhamento clínico, laboratorial e instrumental. Há necessidade de perfeito conhecimento da farmacologia e da toxicidade do medicamento em animais.

Na *fase II*, iniciam-se pesquisas em pacientes, tendo como base os dados obtidos na fase anterior. O número de ensaios é limitado e deve haver um sistema de controle que possibilite a cada investigador saber o que se passa concomitantemente com outros ensaios em andamento. Dessa forma, procura-se englobar um pequeno número de investigadores (5 a 10). Os ensaios podem ser não controlados ou, em alguns casos, controlados, cegos ou abertos, mas sempre em pequeno número de pacientes (50 a 300), de acordo com a afecção estudada.

Buscam-se dados que permitam generalizar conceitos e informações. Determinam-se a atividade farmacológica, por comparação da substância em estudo com placebo e o valor terapêutico, pela comparação com substâncias clássicas consideradas farmacologicamente ativas. As pesquisas dessa fase levam, com relativa segurança, ao conhecimento das possibilidades terapêuticas e do grau provável de efeitos tóxicos ou secundários.

Depois das duas primeiras fases, o medicamento será ou não liberado para utilização em estudos mais amplos, necessários à confirmação de indícios ou fatos já detectados.

Os dados obtidos nas fases I e II podem requerer estudos adicionais no animal, mesmo antes de seu término, e a suplementação com os estudos da fase III. Tais dados devem satisfazer os conhecimentos necessários para definir a duração esperada da administração no ser humano, o grupo etário e o estado físico das pessoas a que se destina – por exemplo, crianças, mulheres na pré-menopausa, grávidas etc. Esses informes muitas vezes não estão previamente disponíveis.

A *fase III*, que corresponde aos ensaios clínicos propriamente ditos, tem por finalidade determinar a eficácia e o esquema posológico ideal para diagnóstico, tratamento ou profilaxia de grupos de indivíduos portadores de uma doença ou condição clínica. Essa fase já abrange um grande número de pacientes (250 a 5.000). Os fatos acumulados nas fases anteriores, incluídos aqueles obtidos em animais, são utilizados no planejamento. Os estudos são realizados por grupos clínicos separados, seguindo um mesmo plano, dentro das variações possíveis, conforme o caso.

Na fase III, é indispensável o uso de grupo-controle, bem como a obediência a normas que permitam o tratamento estatístico dos dados obtidos. Um ensaio de fase III ideal deve ser randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado, multicêntrico, multifatorial e multivariável. Isso não significa que um estudo aberto não seja válido ou que uma comparação em grupos diferentes careça de crédito.

Vale frisar que não existe uma demarcação nítida entre as fases, pois o processo de estudo de um medicamento

é contínuo. A passagem de uma fase para outra não depende do número de observações ou de casos, mas, seguramente, da significância e do significado das observações feitas. Como exemplo de concomitância de fases, podemos citar a inclusão de pacientes em vez da inclusão de voluntários sadios, na primeira fase. O importante é ter em mente que, na fase I, pretende-se definir qualitativamente a segurança, o potencial útil de atividade e a ação farmacológica. Na segunda, estabelece-se o esquema posológico médio e, na terceira, determina-se a atividade definitivamente.

Nas duas fases iniciais, obtêm-se informações de inestimável valor, porém não se pode ainda predizer os resultados para uso médico generalizado. Na fase III, fixam-se, em termos reais, a segurança e a eficácia para uso clínico, além de se detectarem as manifestações adversas menos comuns ou as reações de idiossincrasia.

Costuma-se acrescentar a essas três fases clássicas uma quarta fase. Após a publicação dos resultados dos ensaios clínicos das fases anteriores em revistas médicas especializadas, é possível registrar o novo medicamento no país de origem e, assim, aprová-lo para uso clínico. O medicamento já começa a ser comercializado, sendo possível efetuar um ensaio clínico de fase IV. Nessa fase, enfatiza-se a aceitação do medicamento pela classe médica, bem como sua promoção e divulgação. Os ensaios devem ser multicêntricos e o número de pacientes envolvidos é ilimitado, devendo abranger muitos pacientes e médicos de regiões diferentes. A eficácia e a tolerabilidade geral do produto continuam a ser avaliadas, bem como a indicação pela qual se obteve aprovação para uso clínico no país. O número de ensaios nessa fase tem crescido, uma vez que, para iniciá-los, não é necessária aprovação de órgão nacional de ética em pesquisa, mas sim da aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições em que a pesquisa é realizada.

A *fase IV* tem por escopo estudar os efeitos da nova substância em condições estritamente práticas. Essas pesquisas de campo são denominadas ensaios pré-indutórios ou estudos de introdução clínica. Visa-se, com isso, à obtenção de uma opinião média, a curto prazo, e possibilitar a participação ativa de um número razoável de médicos no julgamento do medicamento. As pesquisas da fase IV isoladas não têm valor, mas são necessárias como complemento às anteriores.

O número aproximado de pacientes incluídos em cada fase da pesquisa, para a maioria dos novos medicamentos, está expresso na Tabela 128.3.

Farmacovigilância

Os ensaios clínicos são feitos com controles específicos e em situações diferentes das habitualmente encontradas no dia a dia da clínica. Por isso, no uso rotineiro de um medicamento, em um grande número de pacientes podem ocorrer fatos não detectados nos ensaios clínicos. Para que esses possíveis acontecimentos sejam detectados o mais cedo possível é que são desenvolvidos os programas de farmacovigilância.

Tabela 128.3 Fases da pesquisa.

Fases	Seres humanos	Quantidade de voluntários	Objetivos
Fase I	Voluntários sadios	12 a 50	Farmacocinética Farmacodinâmica Tolerância Tolerabilidade
Fase II	Pacientes	50 a 300	Atividade farmacológica Toxicidade
Fase III	Pacientes	250 a 5.000	Eficácia Segurança
Fase IV	Pacientes	Ilimitado	Aceitação

			Eficácia Tolerabilidade

A farmacoepidemiologia, que estuda a distribuição dos determinantes dos acontecimentos relacionados com os medicamentos nas populações, é indispensável para a farmacovigilância, pois é uma área que combina métodos de pesquisa epidemiológicos com princípios de bioestatística e farmacologia clínica. Pode-se determinar a relação causal entre medicamento e eventos adversos – caracterizando o evento como uma reação adversa própria do medicamento – bem como identificar características dos pacientes associados à maior probabilidade desses eventos. Em geral, os estudos são retrospectivos, analisando dados de grandes populações ou utilizando estudos de metanálise.

O mais empregado é o *sistema de notificação espontânea*, pois, mesmo com todo o esforço em pesquisa e diversidade do tipo de observação, há reações adversas que ainda permanecem despercebidas, principalmente as de incidência rara. Para atingir grandes populações, é necessário coletar informação por meio da notificação espontânea de eventos adversos possivelmente relacionados com o uso de medicamentos e observados em todo o mundo. Há certa harmonização internacional do conteúdo e cor (amarela) do formulário para notificações espontâneas, razão pela qual esse procedimento de farmacovigilância também é conhecido como "Método do Cartão Amarelo". Os EUA começaram com esse sistema em 1961; a Itália em 1980 e Grã-Bretanha, Dinamarca, Noruega, Canadá, Nova Zelândia e outros países posteriormente. O uso de formulários é um sistema cômodo, simples, de baixo custo relativo e rendimento aceitável. Consegue-se identificar problemas de segurança de medicamentos, investigar a causalidade, estabelecer a incidência (apenas a comunicada e não a incidência real) e facilitar o comunicado sobre riscos e benefícios.

Esse tipo de observação padronizada começou a tomar forma em 1968. O Programa de Monitoração de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), com 10 membros fundadores, com sede nos EUA, organizou encontros regionais e globais entre as agências regulamentadoras dos vários países e entre os pesquisadores das universidades e centros de investigação. Em 1977, iniciou-se o programa de medicamentos essenciais, recomendando o uso daqueles medicamentos de eficácia e dando importância aos aspectos de segurança do uso de medicamentos. Em 1978, o Centro de Monitoração da OMS foi transferido para a Suécia, em Uppsala, onde funciona até hoje, atualmente com 49 países-membros.

Diversos métodos de pesquisa e de informação são usados em farmacovigilância, como estudos observacionais (coorte, casos-controle, estudos transversais, estudos de casos), monitoração intensiva dos pacientes e sistemas relacionados com a prescrição. Em certas circunstâncias, pode-se também planejar um levantamento epidemiológico prospectivo, no qual o planejamento preceda a observação e a ocorrência dos fatos.

Capítulo 129

Interações Medicamentosas

Seizi Oga

Introdução

O uso concomitante de dois ou mais medicamentos pode promover aumento ou redução de eficácia terapêutica ou, ainda, exacerbação de seus efeitos adversos. A associação de medicamentos é muitas vezes necessária, dependendo das condições patológicas do paciente.

A associação de medicamentos pode ocorrer de diversas maneiras: (1) com a prática de polifarmácia, que consiste em prescrever simultaneamente diferentes medicamentos a um mesmo paciente; (2) mediante uso de medicamentos que contenham vários princípios ativos, isto é, indicação de um ou mais medicamentos de princípios ativos múltiplos; (3) por ingestão de vários medicamentos por automedicação.

A polifarmácia é considerada uma terapêutica personalizada ou sob medida, desde que o clínico prescreva somente medicamentos necessários para a condição clínica que o paciente tem. Reduz-se, assim, o custo e se evita o aparecimento de efeitos adversos de componentes desnecessários. As doses são controladas de acordo com as condições de cada paciente.

O mesmo não acontece com os medicamentos de princípios ativos múltiplos, cuja composição é fixa para cada formulação e as doses são padronizadas. Se, de um lado, esse fato confere comodidade e facilidade de uso, por outro constitui-se em uma desvantagem, por impossibilitar o fracionamento e o ajuste de doses de componentes ativos. Esse tipo de formulação obriga, às vezes, o paciente a tomar medicamentos desnecessários, submetendo-o ao risco de efeitos adversos, além de causar elevação do custo do tratamento (Tabela 129.1).

Cerca de 25 a 30% das especialidades farmacêuticas comercializadas no Brasil são associações.[1]

A pior forma de associação é a feita por automedicação, muito frequente na prática. No momento difícil por problema de saúde, o paciente acaba tomando vários medicamentos por sugestões, quase sempre, de pessoas leigas no assunto.

Conceitos

Interações medicamentosas são ações recíprocas dos componentes medicamentosos no organismo, que determinam aumento ou redução da eficácia terapêutica, bem como aumento ou redução de efeitos adversos.

Tabela 129.1 Polifarmácia e medicamentos de princípios múltiplos.

Associação	Vantagem	Desvantagem
Polifarmácia	Possibilidade de ajuste individual de doses Baixo custo	Possibilidade maior de erros
Medicamentos de princípios ativos múltiplos	Comodidade de uso Simplicidade do esquema posológico e doses previamente calculadas	Impossibilidade de separar os componentes

A interação medicamentosa é, muitas vezes, benéfica e feita propositadamente para se obter melhor eficácia

terapêutica. Entretanto, há associações prejudiciais ao organismo ou simplesmente inúteis.

A mistura de dois ou mais medicamentos parenterais em uma seringa de injeção, em que um deles causa precipitação do outro, ou seus componentes reagem quimicamente entre si, formando um composto desprovido de atividade farmacológica, é exemplo de *incompatibilidade*; isso é diferente da interação propriamente, que se dá no interior do organismo. As penicilinas misturadas com o soro glicosado, em pH baixo, sofrem inativação por cisão de suas moléculas. É o caso típico de incompatibilidade química.

É importante lembrar também que podem surgir interações de medicamentos com seus excipientes, assim como entre medicamentos e solventes orgânicos utilizados em preparações parenterais. Por exemplo, o sorbitol aumenta a absorção de vitamina B_{12} pelo trato digestivo.[1] O mesmo acontece com o uso de substância tampão que favorece a absorção de medicamentos de natureza ácida ou básica.

Os solventes orgânicos utilizados nas preparações de injetáveis podem exercer influência no efeito terapêutico do medicamento, potencializando-o ou reduzindo a eficácia e a toxicidade. O propilenoglicol potencializa nitidamente o efeito antiarrítmico de quinidina e procainamida[2] e o efeito anti-inflamatório de fenilbutazona.[3] Nosso organismo funciona como tubo de ensaio, em que se misturam substâncias de natureza mais variada, tais como nutrientes, agentes poluentes, metais. Esses elementos podem modificar os efeitos de medicamentos. Entre eles, os nutrientes alimentares merecem atenção especial, uma vez que estão sempre presentes no organismo (Tabela 129.2).

Significância clínica

Os resultados das interações entre medicamentos podem se manifestar intensificando os efeitos terapêuticos, reduzindo a eficácia terapêutica ou exacerbando as reações adversas e, até mesmo, provocando intoxicação.

A significância clínica das interações depende de diversos fatores,[1] dentre os quais as doses de medicamentos utilizados concomitantemente, vias utilizadas e a sequência em que os medicamentos são ministrados. Na interação de um antirreumático, um indutor enzimático e um anticoagulante oral, se o antirreumático for administrado antes em doses repetidas, estimulará as enzimas do sistema oxidase de função mista e acelerará o processo metabólico do anticoagulante, com consequente redução de seu efeito; porém, se os dois medicamentos forem administrados ao mesmo tempo, o antirreumático poderá aumentar o efeito do anticoagulante, por mecanismo competitivo pelas proteínas plasmáticas e liberação de maior número de moléculas livres.

Tabela 129.2 Exemplos de agentes químicos ativos.

Agentes	Produtos ou ambiente
Nutrientes	Alimentos
Fármacos	Medicamentos
Etanol	Bebidas
Compostos fosforados e clorados	Inseticidas
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Fuligem, fumaça
Solventes orgânicos	Medicamentos, produtos domissanitários
Corantes, flavorizantes, estabilizantes	Alimentos, medicamentos
Metais e outros elementos químicos	Diversos
Monóxido de carbono e outros gases	Ar atmosférico
Xantínicos (cafeína, teofilina)	Bebidas populares

Os efeitos da interação dependem, ainda, do paciente. Um mesmo tipo de interação pode ter significância clínica para um e não para outro.

As condições do paciente, em especial insuficiência cardíaca, renal ou hepática e o hábito de fumar, são fatores

importantes para o agravamento dos efeitos adversos resultantes das interações.

Tipos de interação

Em uma associação de dois medicamentos, cada componente pode agir independentemente, sem interferir na ação de seu concorrente. O resultado desse tipo de interação será adição ou somação de efeitos, ou antagonismo, se os agentes possuírem ações contrárias, como um tranquilizante e um estimulante do sistema nervoso central. Nessas interações, conhecendo-se os mecanismos de ação dos medicamentos, é possível avaliar previamente os efeitos da associação. Entretanto, há muitos casos em que o resultado das interações é imprevisível, visto que as respostas aos medicamentos variam de pessoa para pessoa, conforme a sensibilidade e a capacidade individual de metabolizar diferentes substâncias.

As interações podem ser classificadas segundo três critérios: intensidade dos efeitos, tempo de latência e mecanismos de ação.[4]

Intensidade dos efeitos

As interações podem ser leves, moderadas e graves, conforme a intensidade dos efeitos.

As interações leves têm pouca importância, pois os efeitos resultantes são pequenos e quase imperceptíveis. Por exemplo, a associação de captopril com antiácido, na qual este reduz a absorção de captopril.[5] Contudo, a redução causada no efeito anti-hipertensivo não chega a ter significância clínica.

As interações moderadas são representadas por ações recíprocas dos medicamentos que causam efeitos nocivos. Tem-se, como exemplo, a associação de atenolol com anticolinérgicos. Estes últimos tendem a aumentar a biodisponibilidade do atenolol e, consequentemente, seu efeito anti-hipertensivo. Outro exemplo é a associação de captopril a indometacina, inibidor de ciclo-oxigenase. A indometacina inibe a síntese de prostaglandinas e reduz o efeito hipotensor do captopril. Essas interações são perfeitamente controláveis mediante aumento ou redução de doses dos componentes ou ampliação dos intervalos de administração.

Nas interações graves, os efeitos resultantes são letais ou de tal gravidade que podem provocar danos irreparáveis ao paciente. São combinações que devem ser evitadas: anorexígenos e inibidores da monoamina oxidase (pargilina, tranilcipromina), anticoagulantes orais (varfarina) e inibidores das enzimas do citocromo P-450 (amiodarona, danazol), digoxina e verapamil, carbamazepina, eritromicina, anti-histamínicos e antifúngicos do tipo cetoconazol e itraconazol (Tabela 129.3).

Tabela 129.3 Exemplos de interações consideradas graves.

Medicamento 1	Medicamento 2	Efeito
Alopurinol	Captopril	Hipersensibilidade
Digoxina	Furosemida	Arritmia cardíaca
Estreptomicina	Ácido etacrínico	Ototoxicidade
Propranolol	Haloperidol	Hipotensão
Tranilcipromina	Tiramina	Hipertensão
Varfarina	Ácido acetilsalicílico	Hipocoagulabilidade

Latência

As interações podem ser rápidas ou lentas, conforme o aparecimento dos efeitos. São consideradas rápidas aquelas em que os efeitos são imediatos ou surgem no período de 24 h após administração de medicamentos. Essas reações nocivas podem ser evitadas com medidas imediatas. As interações lentas determinam efeitos tardios, até mesmo semanas depois da administração de componentes reativos. Aqui, tratamentos para sua prevenção são ineficazes.

Mecanismos de ação

De acordo com o mecanismo de ação, as interações são classificadas em físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Interações físico-químicas

Pode haver interações de dois ou mais medicamentos por mecanismos puramente físicos ou químicos e consequente redução de efeitos. Esses mecanismos são essenciais para antagonizar os efeitos exacerbados de medicamentos ministrados em altas doses, assim como para prevenir efeitos tóxicos de agentes não medicamentosos. As interações físico-químicas são prejudiciais quando ocorrem com dois medicamentos ativos ou com medicamentos e nutrientes, principalmente no trato digestivo, pois acabam prejudicando a absorção de ambos.

Os mecanismos físico-químicos mais observados nas interações medicamentosas compreendem: (1) reações de oxidação (p. ex., inativação de atropina pelo oxidante permanganato de potássio) e de redução; a propriedade redutora do ácido ascórbico pode ser útil no tratamento de anemia ferropriva, para manter o ferro no estado ferroso no lúmen intestinal; (2) reação de precipitação, como entre os derivados tetraciclínicos e o cálcio contido no alimento, por quelação; (3) adsorção de alcaloides na superfície do carvão ativado, por mecanismo simplesmente físico, com redução de sua absorção.

Interações farmacocinéticas

São interações em que um dos agentes é capaz de modificar a absorção, a distribuição, a biotransformação ou a excreção de outro agente administrado concomitantemente.

Com frequência, observam-se ações recíprocas de medicamentos, com alteração dos parâmetros farmacocinéticos de ambos. O aumento da absorção e da distribuição de um medicamento sempre resulta em intensificação do efeito, ao passo que o aumento da biotransformação e da excreção encurta o tempo de sua permanência no organismo e tende a reduzir efeitos.

Alteração na absorção

O grau de absorção dos medicamentos é decisivo para se obter o nível desejado de substância no sangue. A velocidade de absorção está estreitamente relacionada com o tempo de latência; quanto mais rápida a absorção, menor será a latência, ou seja, o tempo necessário para que o medicamento atinja seu nível plasmático eficaz. A velocidade e a quantidade do medicamento absorvido por via oral são determinadas por análise do perfil plasmático dos princípios ativos.

Os parâmetros farmacocinéticos mais utilizados para expressar o grau de absorção de substâncias são a concentração máxima ($C_{máx}$) alcançada no plasma e o tempo necessário para atingir a $C_{máx}$ ($T_{máx}$). Entre os fatores que modificam esses parâmetros estão o pH gástrico, a velocidade de esvaziamento gástrico, a alteração do tônus da musculatura lisa intestinal, a presença de outras substâncias e a formulação farmacêutica.

As substâncias ionizáveis (eletrólitos fracos) dependem essencialmente do pH do meio para ionização; convém sempre lembrar que são as moléculas não ionizadas dos medicamentos que atravessam, por difusão, as membranas que separam o lúmen do trato digestivo e o leito capilar.

As substâncias de natureza ácida, como ácido acetilsalicílico, barbitúricos e muitos dos anti-inflamatórios, iniciam sua absorção no estômago, cujo pH é baixo, embora quantitativamente a maior absorção se faça no intestino, graças à grande extensão da área de superfície da parede. As substâncias de natureza básica, como alcaloides e aminas, são absorvidas no intestino, em que o pH é mais elevado, condição que favorece a constituição da forma não ionizada (Tabela 129.4).

O intestino delgado é o segmento do trato digestivo de grande importância na absorção da maioria dos medicamentos. Por isso, a velocidade de esvaziamento gástrico é o estágio limitante que explica muitas das interações responsáveis pela queda na absorção de medicamentos.

Vários elementos atuam no controle da velocidade de esvaziamento gástrico, desde a tensão natural exercida pelos alimentos contra a parede gástrica até a interferência de outras substâncias por intermédio de receptores específicos situados no intestino. Existem, no duodeno, receptores sensíveis a ácidos que, estimulados, retardam o esvaziamento gástrico. Alimentos proteicos ou antiácidos também podem exercer influência na velocidade da

passagem do conteúdo gástrico para o intestino, além de alterar o grau de ionização de eletrólitos fracos presentes no estômago. A interferência, particularmente de antiácidos, no grau de absorção de medicamentos varia de acordo com a situação e o tipo de antiácido, diante de inúmeras alterações provocadas.

O hidróxido de magnésio reduz a absorção de pentobarbital, por propiciar sua ionização, mas acelera a absorção de sulfadiazina na sua forma ácida. As interações de medicamentos e antiácidos são complexas e muitas ainda imprevisíveis.

De modo geral, os anticolinérgicos (atropina, propantelina), que retardam o esvaziamento gástrico além de reduzirem as secreções digestivas e a motilidade gastrintestinal, tendem a prejudicar a absorção dos medicamentos ministrados concomitantemente. Ao contrário, a metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico e favorece a absorção da maioria dos medicamentos.

Por mecanismos diversos, os hipnoanalgésicos (morfina e derivados) diminuem a absorção de muitos medicamentos no intestino. Os hipnoanalgésicos elevam o tônus das fibras lisas do intestino, acentuadamente nos esfíncteres pilórico e ileocecal e moderam as secreções digestivas e o peristaltismo intestinal, causando constipação intestinal.

Medicamentos irritantes, como neomicina e colchicina, prejudicam a absorção de substâncias como, por exemplo, a vitamina B_{12}, provocando lesões da mucosa intestinal por ação direta.

Outros fatores que, com frequência, reduzem a absorção de medicamentos são os íons cálcio, cobre, cobalto, zinco, ferro e manganês contidos nos alimentos ou nos próprios medicamentos. Esses metais formam quelatos com os componentes dos medicamentos do tipo ácido salicílico e tetraciclinas, impedindo a sua absorção.

Na maioria desses casos, a redução no grau de absorção de medicamentos resulta na diminuição de biodisponibilidade e, por consequência, em prejuízo da terapêutica.

A absorção de medicamentos é reduzida ainda sob ação de uma glicoproteína transmembrânica, designada como *glicoproteína P* (Pgp). Essa glicoproteína funciona como bomba de efluxo, dependente de ATP, na transferência de substâncias e metabólitos endógenos para fora de células.[5]

A Pgp exerce importante função na defesa do organismo, secretando xenobióticos e seus metabólitos no intestino, nos rins e no fígado, bem como na proteção do cérebro contra excessivo acúmulo de substâncias tóxicas. Está presente em altas concentrações na mucosa intestinal, nas membranas luminais dos túbulos proximais dos rins, na membrana canalicular biliar dos hepatócitos e nos astrócitos associados à barreira hematencefálica.

Tabela 129.4 Interferência de antiácidos na absorção de medicamentos.

Antiácidos	Medicamentos	Absorção
À base de alumínio	Clorpromazina	Diminui
	Diazepam	Aumenta
	Digoxina	Diminui
	Tetraciclinas	Diminui
Não à base de alumínio	Ácido acetilsalicílico	Aumenta
	Naproxeno	Aumenta
	Quinidina	Diminui
	Tetraciclinas	Diminui

Entre os medicamentos transportados pela Pgp estão anti-histamínicos (fexofenadina, terfenadina, astemizol), agentes antineoplásicos (daunorrubicina, vimblastina, paclitaxel), imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo), glicosídio cardiotônico (digoxina) e esteroides (cortisol, dexametasona, estrogênio, progesterona).[5] Entretanto, alguns anti-histamínicos, como loratadina, desloratadina e cetirizina, não são transportados pela Pgp.

Substâncias que induzem ou inibem a Pgp exercem grande influência na farmacocinética de medicamentos transportados por ela, comprometendo a sua biodisponibilidade. É interessante observar que as atividades da Pgp são alteradas por muitos dos agentes que afetam as enzimas microssômicas, conhecidas como sistema citocromo P-

450 ou CYP.

Rifampicina, fenobarbital, clotrimazol, reserpina e isosafrol são conhecidos como indutores de Pgp, assim como de CYP3A4. Esses indutores alteram a cinética dos medicamentos transportados pela Pgp e biotransformados pelo CYP3A4, causando múltiplas interações; de um lado, reduzindo a absorção do medicamento no trato digestivo e, de outro, acelerando sua metabolização. A coadministração de rifampicina (indutor de Pgp) e digoxina (substrato de Pgp) resulta em diminuição da biodisponibilidade da digoxina.[6]

Espironolactona, ciclosporina, quinidina e verapamil inibem o transporte de digoxina mediado pela Pgp e, portanto, aumentam o nível plasmático e a toxicidade da digoxina. Segundo Tanigawara *et al.*,[7] a interferência de inibidores de Pgp nos túbulos renais também é importante mecanismo de interação entre medicamentos.

Os inibidores da Pgp podem comprometer a segurança de certos medicamentos, aumentando a absorção intestinal e reduzindo a depuração renal. Contudo, a inibição da Pgp pode ser útil na terapia antitumor, permitindo maior acesso e permanência de agentes antineoplásicos nas células tumorais.[5]

Alteração na distribuição

Os medicamentos que caem nas circulações sanguínea e linfática são rapidamente distribuídos para os diversos compartimentos do organismo.[8] O volume aparente de distribuição (Vd) é o parâmetro utilizado para descrever essa distribuição e é definido como o volume de líquido orgânico no qual um medicamento está dissolvido homogeneamente. A palavra "aparente" é usada por não se tratar de um volume anatomicamente real, mas apenas hipotético, no qual o medicamento está uniformemente distribuído.

A interação de medicamentos em nível de distribuição entre dois componentes medicamentosos se dá, em especial, por mecanismo competitivo pelos locais comuns de ligação proteica. As proteínas plasmáticas no pH normal do sangue (7,4) estão predominantemente na forma aniônica e, por isso, representam significativa parcela do contingente aniônico do plasma.

Os ácidos se fixam prevalentemente à albumina, enquanto bases fracas e substâncias não ionizáveis lipofílicas combinam-se com as lipoproteínas. As bases fracas podem se combinar também com a alfaglicoproteína ácida.

A albumina é, quantitativamente, a proteína ligante mais importante e sua redução no plasma pode ocorrer na gravidez ou ser provocada por condições como câncer, insuficiência cardíaca, processos inflamatórios, doenças hepáticas, queimaduras, cirurgias e estresse. A capacidade fixadora de albumina se reduz pela modificação de sua estrutura, que resulta na diminuição de afinidade pelos medicamentos. Por exemplo, o ácido acetilsalicílico, quando se fixa à albumina, promove acetilação de albumina com a formação de acetilalbumina.

A interação de dois medicamentos por competição, no nível proteico, ocasiona aumento da fração livre de um dos medicamentos ou de ambos, com intensificação de suas respostas farmacológicas. A significância clínica dessas interações é evidente, particularmente quando os medicamentos que interagem possuem alta fixação, ou seja, se ligam acima de 75 a 80% (Tabela 129.5).

Tabela 129.5 Deslocamento de um medicamento do local de fixação proteica, na presença de outro medicamento.

Medicamentos	Combinada (%)	Fração livre (%)	Aumento da fração livre (%)
A	99	1	–
A + B	98	2	100
C	20	80	–
C + B	10	90	12,5

Alteração na biotransformação

A meia-vida biológica ($t^1/_2$) costuma ser definida como o tempo necessário para reduzir à metade a atividade inicial de um medicamento após ele ser absorvido e atingir o nível desejável de atividade. Pode ser também descrita como o tempo que o organismo leva para eliminar metade de uma dada dose de medicamento, por distribuição,

metabolismo ou excreção. A meia-vida plasmática de um medicamento representa o tempo necessário para reduzir à metade a sua concentração no plasma, a partir de certo momento.

Com o conhecimento da meia-vida biológica, pode-se estabelecer, de forma racional, a dose ou o esquema posológico de um medicamento. O valor da meia-vida biológica, porém, pode sofrer variação na presença de disfunções hepáticas, renais ou cardíacas, pelas dificuldades na eliminação de medicamentos. O valor da meia-vida biológica de um dado medicamento ainda pode ser modificado por influência de outro medicamento por mecanismos diversos, por exemplo, alteração de processos metabólicos e grau de fixação proteica.

A meia-vida biológica é uma característica inerente a cada medicamento e independe de modo e via de administração, mas sofre grande influência do processo metabólico.

As interações de medicamentos que implicam biotransformação são chamadas de *interações bioquímicas* e compreendem dois mecanismos básicos: a indução enzimática e a inibição enzimática.

A indução do sistema oxidase de função mista, causada, por exemplo, por fenobarbital, aumenta a velocidade de biotransformação do próprio medicamento e de grande número de medicamentos lipossolúveis. A função principal desse sistema enzimático, conhecido como enzimas microssômicas ou sistema citocromo P-450 (CYP), é catalisar as reações oxidativas de compostos lipofílicos por meio de ativação das moléculas de oxigênio.[9] A biotransformação de cloranfenicol por nitrorredução é um dos poucos exemplos da reação de redução catalisada pelo CYP.

O CYP é o sistema enzimático de maior importância entre os implicados nas reações da fase I da biotransformação. Compõe-se, basicamente, de enzima terminal (citocromo P-450), NADP citocromo P-450 redutase e citocromo b_5. A enzima terminal representada por diferentes isoenzimas tem alta afinidade por substratos de natureza lipofílica, enquanto a NADP citocromo P-450 redutase é a enzima intermediária, responsável pela transferência de elétrons provenientes da fonte geradora, NADP, para o citocromo P-450. O citocromo b_5 acompanha o citocromo P-450 e funciona como alternativa na transferência de elétrons da fonte para a enzima terminal. Essas enzimas estão fixas nos fosfolipídios da membrana do retículo endoplasmático.

As diversas isoenzimas do citocromo P-450, que são hemoproteínas, têm alta afinidade pelo monóxido de carbono. O complexo formado, citocromo P-450-monóxido de carbono, apresenta um pico de absorvância espectrofotométrica no comprimento de onda 450 nm.

As isoenzimas variam entre si quanto à especificidade de ação e à estrutura de cadeias polipeptídicas (Tabelas 129.6 e 129.7).

A tecnologia de DNA recombinante permite identificar dezenas de genes do citocromo P-450, em diferentes espécies animais.[10] As famílias de genes 1, 2, 3 e 4 consistem em citocromos P-450 hepático e extra-hepático envolvidos nas reações da fase I de biotransformação. As famílias de genes 11, 17, 19 e 21 são compostas de citocromos P-450 extra-hepáticos especializados e responsáveis pela biossíntese de hormônios esteroides.

Tabela 129.6 Indutores do citocromo P-450.

Medicamento	Isoenzimas
Fenobarbital	CYP3A3, CYP3A4
Carbamazepina	CYP2C19, CYP3A3, CYP3A4
Etanol	CYP2E1
Fenitoína	CYP3A3, CYP3A4
Isoniazida	CYP3E1
Noretindrona	CYP2C19
Prednisona	CYP2C19
Rifampicina	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A3, CYP3A4

CYP = isoenzima do citocromo P-450.

Tabela 129.7 Inibidores do citocromo P-450.

Medicamentos	Isoenzimas
Cetoconazol	CYP2C19, CYP3A3, CYP3A4
Eritromicina	CYP3A3, CYP3A4
Fluoxetina	CYP2D6
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2C19
Itraconazol	CYP3A3, CYP3A4
Omeprazol	CYP2C19
Paroxetina	CYP2D5
Quinidina	CYP2D6
Troleandromicina	CYP3A3, CYP3A4

CYP = isoenzima do citocromo P-450.

Alteração na excreção de medicamentos

Diversos mecanismos participam das interações de fármacos no nível de excreção renal:

- Alteração do pH do líquido intratubular causada por substâncias que promovem modificação no grau de dissociação de eletrólitos fracos, ocasionando maior ou menor excreção renal. Na intoxicação por barbitúrico, por exemplo, a alcalinização do pH urinário, pela administração de bicarbonato de sódio, acelera a excreção das moléculas do toxicante
- Competição entre duas substâncias pelas mesmas proteínas transportadoras, durante sua secreção tubular; a probenecida reduz a secreção tubular de penicilinas por esse mecanismo (Tabela 129.8)
- Interferência de substâncias na função do polipeptídio transportador de ânions orgânicos.

O *polipeptídio transportador de ânions orgânicos* (PTAO) é um dos transportadores ativos dependentes de ATP, implicados na transferência bidirecional de substâncias endógenas, como ácidos biliares, pelas membranas.[5] Em contraste com a Pgp, que atua no efluxo de medicamentos, o PTAO desempenha a função de captar substâncias para introduzi-las nas células.

O PTAO está presente na barreira hematencefálica, na mucosa intestinal, em células epiteliais dos rins e outros tecidos. Vários medicamentos são transportados ativamente por PTAO, entre os quais digoxina, ouabaína, ritonavir, fexofenadina, bromossulfoftaleína e enalapril.

Tabela 129.8 Competição entre medicamentos na secreção tubular.

Medicamentos	Secreção ou reabsorção	Efeito da interação
Ácido acetilsalicílico	Espironolactona	Redução do efeito diurético
Clorpromazina	Anticoagulantes orais	Hipoglicemia
Penicilina G	Probenecida	Potencialização do efeito antimicrobiano
Sulfimpirazona	Salicilato	Redução do efeito uricosúrico

A eritromicina, o cetoconazol, o valspodar, bem como sucos de frutas do tipo *grapefruit*, laranja e maçã, possuem propriedade inibidora do PTAO.[11] O nível plasmático de fexofenadina pode ser reduzido até 30% sob ação do suco de *grapefruit*. O mesmo, porém, não ocorre com relação ao anti-histamínico desloratadina.[11]

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas acontecem junto aos receptores farmacológicos ou independentemente destes.

Medicamentos de efeitos opostos

As interações resultantes do uso concomitante dos medicamentos de efeitos opostos são de fácil detecção e caracterizam um antagonismo mútuo. É o caso da utilização simultânea de pilocarpina e anticolinérgicos. Às vezes, porém, o segundo medicamento é prescrito deliberadamente para modificar o efeito colateral de outro medicamento, como na associação de barbitúrico com estimulante central em pacientes obesos. Outro exemplo é o uso de um antiparkinsoniano, benzotropina, com tranquilizante fenotiazínico, na tentativa de reduzir o efeito extrapiramidal do último.

Medicamentos de efeitos semelhantes

As interações de medicamentos de ações semelhantes resultam nos efeitos adicionais ou na potencialização de efeitos. Pode haver também potencialização de sua toxicidade, como ocorre na associação de canamicina com o ácido etacrínico, com a possibilidade de causar surdez irreversível.[4] O etanol potencializa o efeito depressor do sistema nervoso central de tranquilizantes e barbitúricos.

Mecanismos diversos

Os efeitos de medicamentos podem ser alterados em consequência da modificação dos níveis de eletrólitos causada por substâncias do tipo diuréticos, catárticos e corticoides, que depletam o potássio do organismo. A sensibilização do miocárdio aos cardiotônicos é provocada por depleção de potássio.

Os agentes antimicrobianos, muitas vezes, são responsáveis pelo aumento do efeito dos anticoagulantes, por interferirem na produção de vitamina K pelos microrganismos no trato gastrintestinal.

Está provado o antagonismo entre cefoxitina e monolactâmicos, cefalosporinas e penicilinas, perante microrganismos como *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, tendo em vista a produção de betalactamase por microrganismos, induzida pela cefoxitina.

A associação de gentamicina à penicilina, no tratamento de endocardite por enterococo, facilita a penetração e ação do aminoglicosídio na célula bacteriana.

Capítulo 130

Farmacoeconomia

Antonio Carlos Zanini e Marcelo Wadt

Introdução

Farmacoeconomia, *lato sensu*, é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos.

A definição da mesma matéria, *stricto sensu*, abrange aspectos diversos, que dependem do objetivo dos estudos:

- Se o objetivo é o *interesse social*, a farmacoeconomia visa à otimização do uso de recursos financeiros sem que haja prejuízo da qualidade do tratamento com medicamentos[1]
- Se o objetivo é a *política nacional de medicamentos*, a farmacoeconomia deve estudar estratégias e procedimentos dos governos quanto aos interesses internos do país (disponibilidade de medicamento, autonomia, gestão de saúde e influências sobre a qualidade do atendimento à saúde), bem como a avaliação das decisões e procedimentos de países exportadores
- Se o objetivo é o *investimento financeiro* (que reflete o interesse dos donos e dos acionistas das indústrias farmacêuticas), a farmacoeconomia é ferramenta auxiliar para aumentar o retorno dos investimentos, ou seja, o aumento do lucro.

Interesse social, investimentos financeiros e política são áreas interativas, sendo difícil estudar custos de medicamentos atendo-se a uma dessas áreas.

Devem-se ainda considerar aspectos *micro* e *macro* da farmacoeconomia:

- A *microfarmacoeconomia* estuda aspectos econômicos e resultados obtidos com o uso de um medicamento em circunstâncias diversas, ou compara poucos medicamentos utilizados isoladamente ou inseridos em protocolos de tratamento (focalizando doenças ou sintomas)
- A *macrofarmacoeconomia* analisa aspectos epidemiológicos, por intermédio de pesquisas ou de "decisões por consenso" de grupos de especialistas que avaliam risco/benefício/custo de equivalentes terapêuticos.

O desenvolvimento da especialidade farmacoeconomia está relacionado com a disponibilidade de medicamentos durante o século 20 e com mudanças que caracterizam fases distintas de comportamento/reação da sociedade em relação à disponibilidade e ao acesso a medicamentos:

- Até o início do século 20, havia poucos medicamentos eficazes, em geral de fácil acesso a todos os níveis sociais da população
- Na metade do século, entre a década de 1940 e o início da década de 1960, aumentou o número de novos medicamentos, mas ainda havia relativo equilíbrio entre orçamento da saúde e gastos com os tratamentos disponíveis
- Ao final da década de 1960 e início da década de 1970, nos países em desenvolvimento, a população mais pobre já não conseguia ter acesso a todos os medicamentos disponíveis. Foram iniciadas políticas governamentais de *racionalização de uso* (medicamentos essenciais e formulários), selecionando medicamentos com base em comparação entre preço e eficácia de tratamentos. Essa política de "listas de medicamentos essenciais", necessárias para atendimento global da população, tem caráter restritivo, na medida em que impede acesso aos medicamentos que não estão na lista
- A década de 1980 marcou o direcionamento de governantes e administradores de saúde a otimizar a aplicação de recursos com estudos comparativos entre medicamentos com ação semelhante, precipitando o desenvolvimento científico da farmacoeconomia como ciência

- Nas décadas seguintes, final do século 20 e início do século 21, a necessidade de maior lucro dos investidores motivou fusão de empresas e consequente concentração dos investimentos em pesquisa e busca de monopólios e oligopólios de tratamentos. O envolvimento da indústria na farmacoeconomia resultou em extraordinário interesse e no marcante desenvolvimento dessa área da farmacologia.

As primeiras listas de medicamentos essenciais podem ser consideradas marcos iniciais da farmacoeconomia, pois, embora ainda de modo empírico, eram comparados *benefícios*, *riscos* e *custos* de tratamentos. Desde seu início e até hoje, ainda são frequentes as decisões de seleção de medicamentos por grupos de peritos "por consenso".

O Brasil foi um dos pioneiros nos estudos de avaliação econômica da utilização de medicamentos, por meio da *política de medicamentos essenciais*. Em 1970, um pequeno grupo de sanitaristas, liderados por Mozart de Abreu e Lima e Orlando Ribeiro Gonçalves, iniciou a seleção de alguns medicamentos para ser distribuída à população de baixo poder aquisitivo. Esse grupo também estruturou um novo órgão, a Central de Medicamentos (CEME), oficializada em 1971. Nos anos que se seguiram, a CEME foi adquirindo maior força até que, em 1977, foi oficializada uma "Relação de Medicamentos Básicos (RMB)", tornada obrigatória para todo o sistema previdenciário do país.[2] Em 1980, o nome mudou para "Relação Nacional de Medicamentos (RENAME)", nome que o país adotou nas décadas seguintes. Os países andinos, também no início da década de 1970, iniciaram sua seleção de medicamentos essenciais. Outros países da África e Ásia seguiram o exemplo, sendo cada vez maior o número de adeptos.

Em 1976, foi realizada a primeira reunião de peritos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para orientação de conduta aos países membros e elaboração de uma "lista modelo" de medicamentos essenciais.[3]

Na Europa, nos EUA e em alguns outros países, a busca dos tratamentos mais baratos sem prejuízo da qualidade seguiu caminhos diferentes: os povos escandinavos (Finlândia, Islândia, Noruega, Dinamarca e Suécia) adotaram a *Need Clause* (cláusula de necessidade), segundo a qual esses países não concediam licença para comercialização de novos medicamentos cujo custo não compensasse sua utilidade social;[4,5] onde existia grande diversidade e autonomia de instituições, como nos EUA, foi instituída a política de *formulários*, em tudo semelhante à política de medicamentos essenciais da OMS, exceto pela abrangência das decisões.

A diferença entre "medicamentos essenciais" e "formulários" é que os primeiros dizem respeito a políticas governamentais nacionais ou estaduais de saúde, ao passo que os formulários são limitados a apenas uma ou a poucas instituições.

Nesse sentido, cabe lembrar que os formulários existiam desde o início do século 20, mas tinham base apenas em critérios de comparação risco/benefício de medicamentos. Foi somente na década de 1970 que se iniciou a restrição de disponibilidade de medicamentos eficazes com base na análise de riscos, benefícios e custos.

A avaliação farmacoeconômica, fundamentada em estudos científicos bem planejados, foi marcada pela introdução de três ferramentas indispensáveis: (1) *harmonização de nomenclatura*, iniciada nos EUA já no século 19 e, em nível internacional, liderada pela Organização Mundial da Saúde desde a década de 1950, pelo *International Nonproprietary Names* (INN) ou *Dénominations Communes Internacionales* (DCI); (2) *harmonização da classificação de medicamentos*, liderada pelos povos escandinavos na década de 1970, como o uso de uma classificação anatômica terapêutica química (*Anatomic Therapeutic Chemical Classification*, ATC); (3) *harmonização teórica de medida de uso*, por meio Dose Diária Definida (*Defined Daily Dosage*, DDD), conceito também introduzido pelos povos escandinavos.

No Brasil, as harmonizações de nomenclatura e de classificação iniciaram-se apenas em 1981,[6] surgindo posteriormente, em 1983, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB).

O ano de 1973 marcou a introdução do item "estudos de utilização de medicamentos" (*Drug Utilization*) no *Index Medicus*, com a correspondente evolução dessa área da farmacologia aplicada. Em 1995, foi fundada a International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, que foi decisiva na implementação da farmacoeconomia como especialidade científica da medicina. Observe-se que o próprio nome da sociedade já sugere o vínculo da farmacoeconomia com resultados da evolução dos pacientes.

No final do século 20, em diversos países, estudos comparativos de medicamentos, incluindo custos e resultados de tratamento, passaram a ser obrigatórios para o registro de novos medicamentos, condição que exige cada vez mais investimentos da indústria farmacêutica nesse tipo de pesquisa.

Modernamente, o desenvolvimento da medicina com base em evidências (MBE), facilitando estudos de caráter epidemiológico, aprimorou comparações entre tratamentos e deu maior fundamento para decisões de gestão de saúde.[7]

Avaliação farmacoeconômica

Conceitos

A avaliação farmacoeconômica, ou a pesquisa em farmacoeconomia, objetiva identificar, medir e comparar os *custos* (recursos consumidos com produtos farmacêuticos, serviços e outros gastos diretos e indiretos de um tratamento) e as *consequências* (econômicas, clínicas e humanísticas) provenientes de sua utilização. É um instrumento que ajuda a selecionar as opções mais eficientes (com boa relação custo/efeito) e pode ajudar na distribuição dos recursos sanitários de forma mais justa e equilibrada (Figura 130.1).

A análise farmacoeconômica engloba os custos totais de um tratamento, dos quais o custo de aquisição é apenas um dos fatores considerados no estudo. São também levados em conta os conceitos clínicos de eficácia, segurança e qualidade em processos de assistência sanitária, juntamente com as medidas de custo da economia.

A farmacoeconomia pode ser definida como a "aplicação da teoria econômica à farmacoterapia" ou "avaliação econômica do medicamento".[8] Contribui para o uso racional do medicamento ao incorporar o custo aos quesitos de segurança, eficácia e qualidade das diferentes terapias medicamentosas e a busca pela melhor relação entre custos e resultados. Embora empregando a palavra "fármaco" em sua nomenclatura, apresenta ferramentas que podem ser utilizadas igualmente na avaliação de medicamentos, programas de saúde e sistemas administrativos, desde que observadas as devidas características de cada setor. Portanto, qualquer estudo que vise à "otimização de recursos", inclusive atividades de gestão, estudos de utilização, incentivo à produção e até mesmo a política de genéricos, pode transformar-se em avaliação econômica de medicamentos, pois, sob o ponto de vista social, a farmacoeconomia tem por objetivo *reduzir custos sem implicar perda de qualidade do tratamento*.

Pela avaliação farmacoeconômica podemos encontrar resposta para questões como:[9]

- Qual a melhor opção terapêutica para uma determinada doença, sob o binômio qualidade-custo?
- De que forma a qualidade de vida do paciente será afetada por uma opção terapêutica?
- Qual será o custo de prolongar a vida de um paciente por meio de um determinado tratamento? Tal custo é justificável sob aspectos clínicos e de qualidade de vida, quando esses parâmetros são comparados a outras alternativas terapêuticas?
- Quais medicamentos compõem as melhores alternativas para a elaboração de formulário de uma região, instituição ou programa de saúde?
- Para uma indústria farmacêutica, um novo medicamento em fase de pesquisa será viável, sob o binômio qualidade-custo, para justificar a continuidade de seu desenvolvimento?

A Figura 130.2 mostra o que está implicado em uma avaliação econômica. Os *custos* representam os investimentos financeiros em saúde. Eles podem ser *diretos* (facilmente identificáveis e atribuíveis às ações assistenciais – pessoal, materiais, medicamentos, exames etc.), *indiretos* (não se relacionam de forma imediata com a assistência ao paciente, como absenteísmo, administração central, energia elétrica etc.) e *intangíveis* (são subjetivos e difíceis de mensurar – dor, sofrimento). Os *benefícios*, por sua vez, podem ser *econômicos* (economia ou benefícios econômicos) e *não econômicos* (p. ex., efeitos na saúde, anos de vida salvos, qualidade de vida).

Observe-se que a compreensão global dos efeitos sobre a utilização de medicamentos não se dá apenas em níveis clínicos, mas também econômicos e sociais. O termo *benefício*, quando empregado, reflete seu uso pelos especialistas em economia, gerando, às vezes, alguma confusão para os profissionais da saúde.[1]

Em economia, benefícios são consequências do uso de medicamentos mensuráveis financeiramente; por exemplo: (1) bons resultados na saúde que permitam manter ou aumentar a produtividade humana individual e coletiva ou (2) condutas terapêuticas que reduzam a necessidade de recursos mais elaborados e mais dispendiosos. Em saúde, benefícios são os efeitos dos medicamentos sobre condições físicas e psíquicas do paciente; por exemplo: (1) melhoria da qualidade de vida ou (2) redução da morbidade e mortalidade.

A confusão de objetivos persiste nos *danos*. Em economia, más escolhas de produtos ou opções de tratamento

podem resultar em valores financeiros perdidos quando a opção escolhida se mostra mais dispendiosa que a opção rejeitada, ou quando reações adversas levam a custos adicionais de tratamento, ou quando o uso irracional de medicamentos gera o esgotamento precoce de recursos financeiros. Em saúde, danos são reações adversas provocadas por medicamentos, com prejuízo do organismo ou da qualidade de vida.

Técnicas de pesquisa e avaliação em farmacoeconomia

Para realizar a avaliação farmacoeconômica podem-se utilizar diversas metodologias, desde a simples análise de *minimização de custo*, isto é, a escolha da melhor de duas alternativas que tenham efeitos idênticos, até as análises mais complexas de *custo-benefício*, *custo-efetividade* e *custo-utilidade* (Tabela 130.1).

As técnicas de avaliação seguem os passos mostrados na Figura 130.3, a qual também salienta que elas podem variar conforme o objetivo e a perspectiva da análise. Dessa forma, o resultado farmacoeconômico não tem poder decisório sobre uma política de medicamentos, mas oferece mais um importante fator a ser considerado.

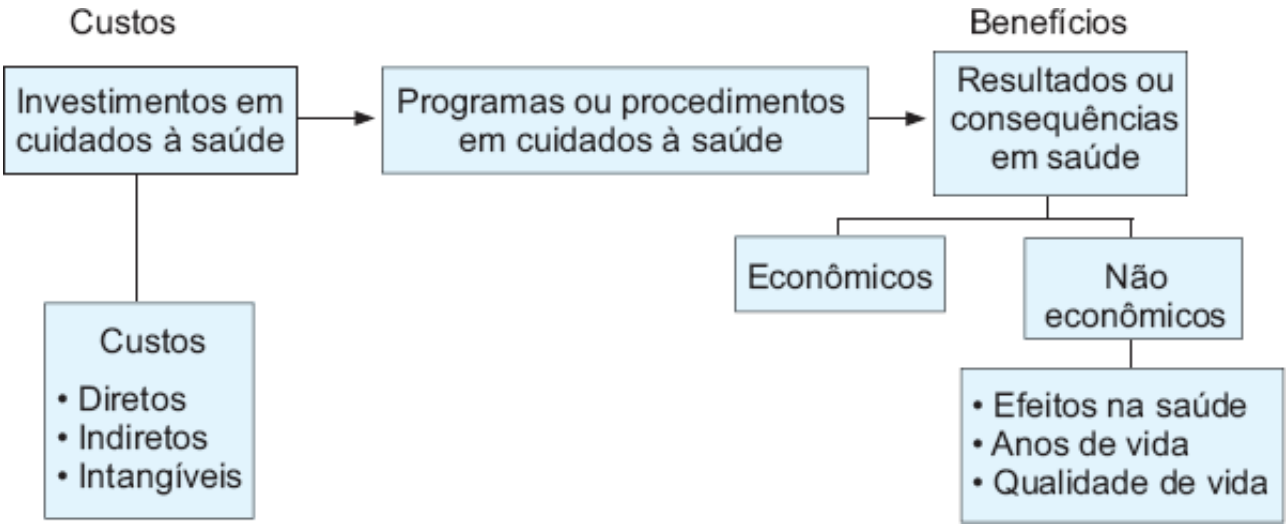

Figura 130.1 Esquema de avaliação farmacoeconômica.

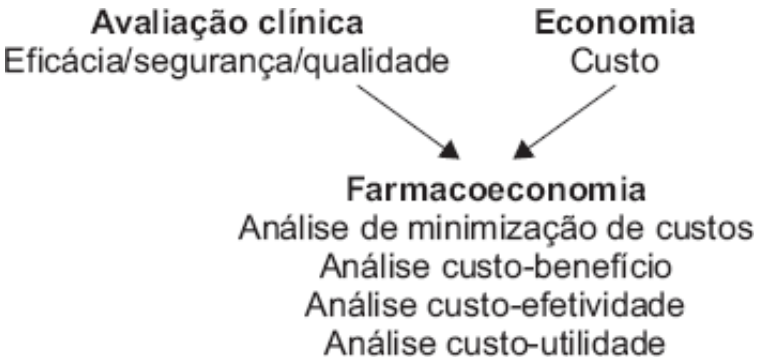

Figura 130.2 Avaliação econômica em saúde. Adaptada de Robinson.[10]

Tabela 130.1 Tipos de análises farmacoeconômicas.

Tipo de análise	Medida dos custos	Medida dos resultados
Minimização de custos	$ Unidade monetária	= Efeitos equivalentes
Custo-benefício	$ Unidade monetária	$ Unidade monetária
Custo-efetividade	$ Unidade monetária	Unidades clínicas habituais
Custo-utilidade	$ Unidade monetária	Quantidade e qualidade de vida (anos de vida saudáveis)

Os dados para as análises farmacoeconômicas são encontrados em ensaios clínicos controlados (estudos randomizados), estudos observacionais, modelos econômicos (fontes primárias) e estudos retrospectivos (opinião

de especialistas clínicos, avaliações de uso de medicamentos, que são tidas como fontes secundárias).

A *análise de minimização de custo* é utilizada quando o resultado de duas ou mais intervenções é igual em suas consequências clínicas, servindo para comparar somente os *inputs* ou custos de cada alternativa. É a forma mais simples de análise, pois considera somente os custos (geralmente só os diretos), uma vez que os resultados são iguais. Essa maneira de abordar se justifica onde as alternativas de programas ou terapias comparadas produzem resultados clínicos equivalentes, como em tomadas de decisões de guias farmacoterapêuticos.[11,12] Quando os resultados das intervenções não são os mesmos, não é possível proceder à análise de minimização de custos. Um exemplo da análise de minimização de custos é a análise dos custos da administração de um mesmo medicamento por diferentes vias de administração.[13]

A *análise custo-benefício* faz a relação entre os *custos* associados ao tratamento e os *benefícios financeiros* gerados por ele. Todos os custos (investimentos) e benefícios (consequências) das alternativas são mensurados em termos monetários. Exemplos: (1) a relação entre os custos de um tratamento e a economia de recursos proveniente da diminuição do tempo de internação dos pacientes; (2) os custos de um programa de vacinação e os recursos produzidos pela diminuição do número de faltas ao trabalho ou do número de internações hospitalares; (3) os custos de um programa de tratamento precoce de doenças diante do tratamento tardio ou de suas complicações etc.

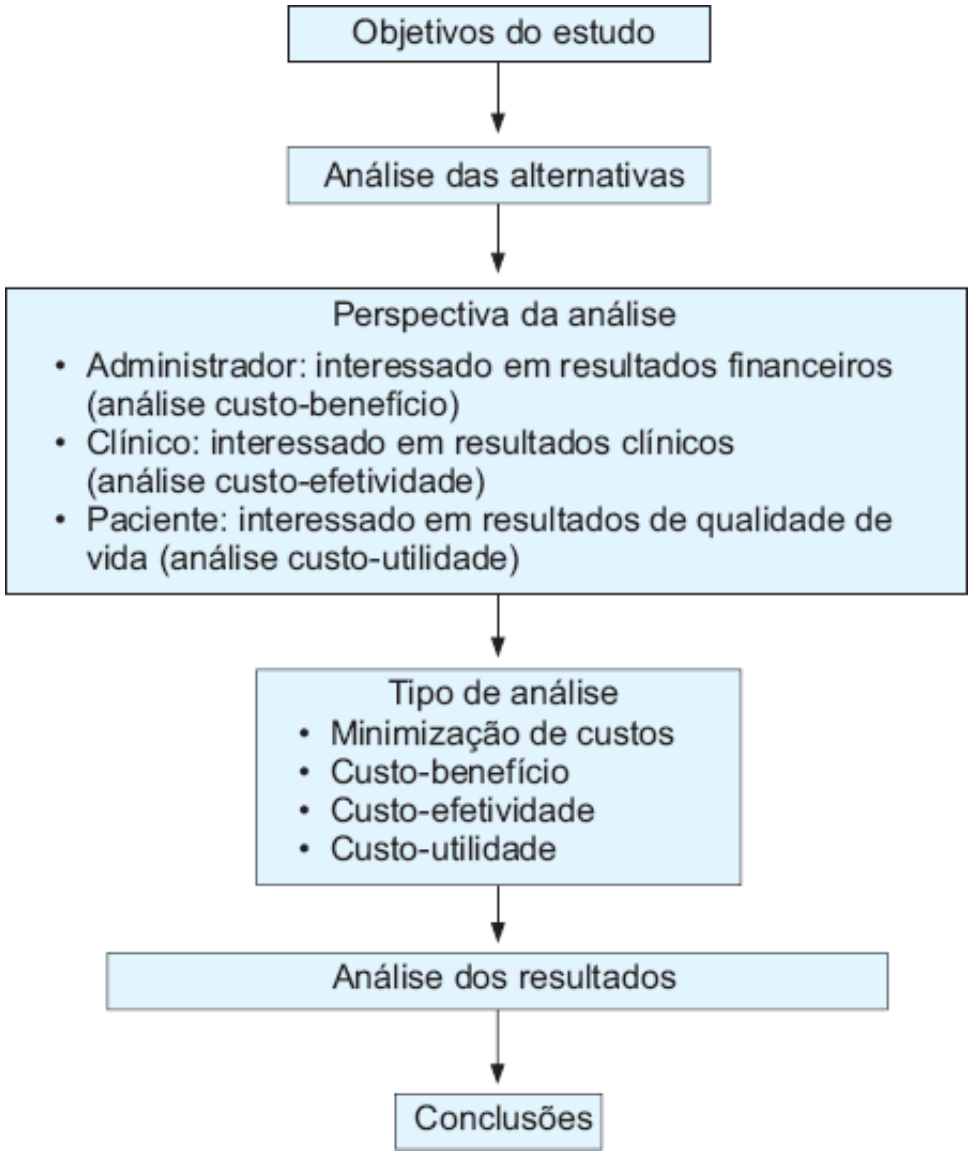

Figura 130.3 Etapas de uma avaliação farmacoeconômica.

O problema com esse tipo de análise é a dificuldade de atribuir valores monetários aos resultados e não permitir comparar simultaneamente produtos com mais de uma indicação. Os benefícios intangíveis, como a expressão subjetiva da sensação de saúde de cada paciente e o valor da vida humana, obviamente são muito difíceis de expressar em termos monetários. Além disso, a avaliação dos benefícios para pessoas que não desenvolvem uma atividade econômica fica prejudicada. Assim, tal análise tem sido muitas vezes criticada por ignorar importantes benefícios resultantes de programas de saúde e por se concentrar nos itens de fácil mensuração. Inicialmente, foi a

análise mais usada; mas, devido à baixa aceitação dos profissionais de saúde de atribuir valores monetários à vida humana, atualmente a análise custo-efetividade é mais comum.

A *análise custo-efetividade* preocupa-se com a relação entre os custos de um tratamento e seus *benefícios clínicos* (efetividade) ao paciente. Os resultados são expressos em unidades não monetárias, ou seja, em termos de melhoria da saúde ou unidades naturais (anos de vida ganhos, vidas salvas, curas clínicas, dias livres de sintomas ou dor, custo/h do tempo da enfermagem, custo/milímetro de mercúrio alterado da pressão arterial). Exemplos: relação entre os custos de tratamento com diferentes anti-hipertensivos e os respectivos graus de efetividade em diminuir a pressão arterial dos pacientes; custos de diferentes tratamentos quimioterápicos para o câncer e seus respectivos graus de efetividade em salvar vidas ou em prolongar os anos de vida dos pacientes.

Para poder aplicar técnicas da epidemiologia à farmacoeconomia, isto é, para os trabalhos em farmacoepidemiologia, foram harmonizados conceitos teóricos para desenvolver "ferramentas" de comparação entre medicamentos com características diferentes, como comparação dos riscos/benefícios/custos dos anti-hipertensivos metildopa e captopril. Para isso, fixa-se o *objetivo* da avaliação, que pode ser doença, sintoma, síndrome ou efeito, e utiliza-se uma *dose média* aproximada utilizada no tratamento diário de pacientes, podendo-se comparar dois produtos ou os produtos dentro de uma classe terapêutica.

A *análise custo-utilidade*, por intermédio de pesquisas prévias sobre qualidade de vida e preferências da população, leva em consideração a comparação entre os custos de um tratamento e seus *benefícios em qualidade de vida relacionada com a saúde* (utilidade) ao paciente, bem como os riscos de reações adversas. É o método que adiciona satisfação e preferência do paciente à análise de custo-efetividade. Exemplos: relação entre os custos de diferentes tratamentos para o câncer e seus respectivos índices de qualidade de vida relacionada com a saúde para os anos de vida que foram salvos; custo de um tratamento para artrite reumatoide e a qualidade de vida relacionada com a saúde que o paciente passou a ter com a redução da dor e melhoria da mobilidade. Na análise custo-utilidade calcula-se o quanto custa obter um "ano de vida saudável" com diferentes tratamentos, ou seja, incorporam-se a quantidade e a qualidade dos anos de vida que foram salvos por um tratamento. Os resultados (*outputs*) são expressos como o custo pelos *anos de vida saudáveis* ou *anos de vida ajustados por qualidade* (*quality adjusted life years*, QALY). Os QALY são calculados pelos anos de vida ganhos multiplicados por um índice de qualidade. A medicina moderna está preocupada com a melhoria da qualidade e não apenas com a quantidade de vida.[10,12,14]

Um tratamento que ofereça 1 ano de vida saudável ao paciente está produzindo um QALY. Um tratamento que ofereça 2 anos de vida com saúde regular (índice de saúde igual a 0,5) também está produzindo um QALY. Assim, obtém-se uma unidade que agrega quantidade e qualidade de vida a um valor comum (Figura 130.4).

Percebe-se, então, que a análise farmacoeconômica considera os fatores econômicos da utilização de medicamentos, porém não exclui os resultados clínicos e humanísticos como objetos importantes da avaliação. O verdadeiro valor de uma intervenção ou política só pode ser atingido se todas as dimensões do resultado forem medidas e consideradas. Dessa forma, o critério econômico não pretende exercer um poder definitivo.

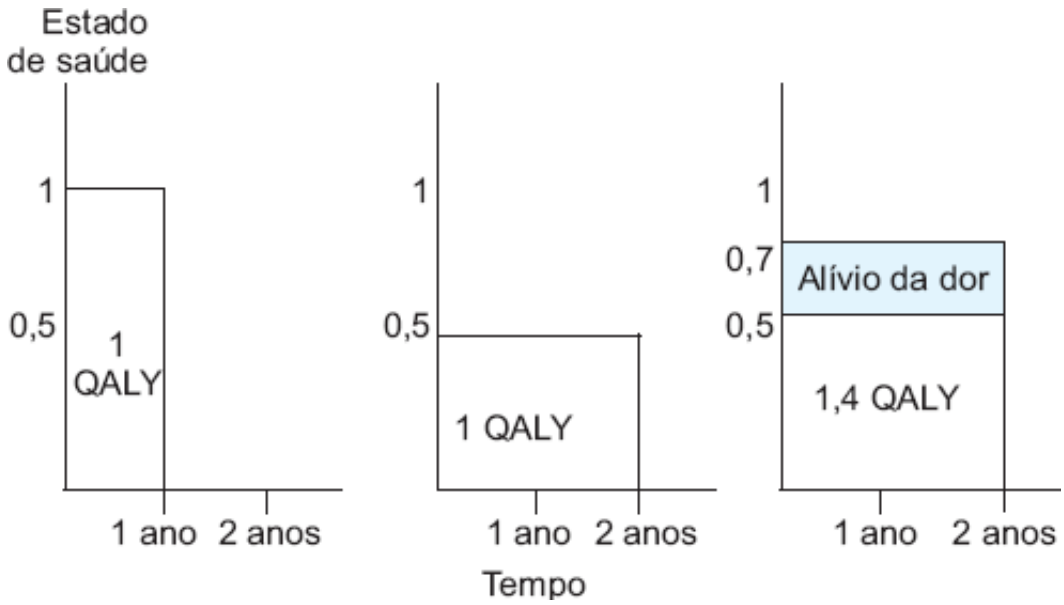

Figura 130.4 Anos de vida ajustados por qualidade (QALY) e a relação com o tratamento.

Ferramentas auxiliares da avaliação farmacoeconômica

Em qualquer estudo farmacológico, o primeiro passo é o conhecimento da *denominação genérica* do medicamento e seus sinônimos, pois a mesma substância pode ser conhecida por diferentes nomes e grafias, às vezes peculiares a cada país. Por exemplo, a dipirona (Brasil) é sinônimo de metamizol (Organização Mundial da Saúde).

As comparações entre medicamentos geralmente são vinculadas a uma mesma indicação terapêutica. A mais aceita, em todo o mundo, é a *Anatomic-Therapeutic Chemical Classification* (ATC), na qual a primeira letra coincide com a classificação anatômica do corpo humano e o local de ação do medicamento.[15] No Brasil, pode ser empregada também uma variável dessa classificação,[14] denominada "alfa" (alfa de alfabética), cuja base é a mesma classificação ATC dos povos escandi-navos, utilizando as iniciais dos nomes em português (p. ex., em vez de "B" de *blood* usa-se a letra "S" de sangue), mas seguindo principalmente critérios terapêuticos.

Para avaliar o uso de diferentes medicamentos com mesma indicação terapêutica e para fazer controles históricos de tendências, adota-se a *dose diária definida* (DDD). A DDD de um medicamento é a quantidade desse produto definida por especialistas como a dose média diária recomendada na sua principal indicação para adultos. Em diversos casos, contudo, o conceito de DDD é de difícil aplicação (p. ex., produtos injetáveis ou pomadas). Utiliza-se, então, uma expectativa de uso médio, incluindo perdas, daí propor-se a denominação *dose diária de uso* (DDU). A DDD e a DDU convertem dados de produtos e posologias diferentes em parâmetros comparáveis.

Em grandes populações, o consumo de medicamentos é expresso em *DDD/1.000 habitantes/dia*. Em hospitais, utiliza-se a *DDD por 100 leitos/dia*.

Além dessas medidas teóricas, é importante também atentar para a possibilidade de sucesso com cada tratamento, isto é, o número necessário para tratamento (NNT), que é um indicador de efetividade para os cálculos de custo-efetividade, considerada uma forma efetiva de representar os benefícios clínicos de uma intervenção segundo os conceitos da medicina com base em evidências.[7]

O NNT representa o número de pacientes submetidos à mesma terapia necessário para obter um único desfecho favorável. Com isso, os custos com tratamento malsucedido (não eficaz ou que foi interrompido ou abandonado, por exemplo, por reações adversas) são incluídos nas estimativas de gastos quando um determinado medicamento é escolhido para tratar grande número de pacientes. Por exemplo, no tratamento da distimia durante 1 mês obtiveram-se, em 2004, os valores citados na Tabela 130.2.

Nos casos em que a intervenção resulta em malefício, o indicador é o *número necessário para o malefício* (NNH), que representa o número de pacientes tratados por evento adverso (*harm*) observado. É considerada uma forma efetiva de representar os riscos de malefício em alguma forma de intervenção.[7]

Tabela 130.2 Exemplo de custo diário para obtenção de êxito no tratamento da distimia, por subclasse terapêutica.[16]

Subclasse terapêutica	NNT	Média DDD 2004 (R$)	Preço p/um êxito (R$)
Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	2,9	2,66	7,72
Inibidores da recaptura de monoaminas	4,3	2,25	9,69
Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS)	4,7	2,89	13,57
Diversos (atípicos)	3,9	5,58	21,75

NNT = número necessário para tratamento.

Análise de sensibilidade

Observe-se, contudo, que pequenas variações de efetividade podem alterar os resultados. Por isso, deve ser feita uma *análise de sensibilidade* para verificar a consistência dos resultados, ou seja, o quanto eles permanecem estáveis diante de modificações dos dados de origem.

A farmacoeconomia permite construir algoritmos e árvores de decisão complexas, elaborar hipóteses com variáveis aparentemente precisas, mas a triste realidade é que pequenas diferenças na entrada de dados podem levar a resultados contraditórios. Não é difícil maquiar resultados de estudos farmacoeconômicos introduzindo apenas discretas alterações nos números da eficácia (ou selecionando trabalhos favoráveis).

Um modelo teórico de análise farmacoeconômica por custo-efetividade mostra o modo como pode ser feita:

- No Hospital Z (Figura 130.5), pneumonias por *Bacterium* sp. são tratadas atualmente com velhocilina a um custo total de $ 200 por ciclo de tratamento. A eficácia é de 80%, sendo verificada hepatotoxicidade (custo da hepatotoxicidade = $ 2.750) em 5% dos pacientes tratados. Nos 20% dos casos em que a velhocilina falha, é necessário empregar supercilina, antibiótico com 99,9% de eficácia, mas com custo de $ 2.500 por ciclo de tratamento. Ainda assim, 0,1% dos pacientes falece (custo do óbito = $ 500) em consequência da infecção. Obtém-se o custo total médio de $ 837,56 por paciente tratado com velhocilina. Se a comparação for feita com a novocilina, que tem eficácia de 95% e, portanto, com diminuição dos custos nos casos de falha, obtém-se o custo total de $ 725,03 para a novocilina: é preferível utilizar novocilina (Figura 130.6)
- Mas se eficácia da novocilina for reduzida em 5%, considerando agora a eficácia de 90%, obtém-se o custo total de $ 850,05 por paciente: a novocilina passa a ser o tratamento mais caro (Figura 130.7).

Avaliação pré-registro do medicamento

Uma quarta avaliação sobre novos medicamentos, adotada em vários países, complementa as três tradicionais "qualidade", "eficácia" e "segurança". É a avaliação farmacoeconômica compreendendo o novo medicamento e aqueles existentes no mercado para a mesma indicação clínica segundo alguns parâmetros descritos a seguir:

- Levantamento do mercado
- Disponibilidade de outras terapias
- Quantidade de pacientes-alvo do tratamento
- Impacto orçamentário da doença
- Importância do medicamento e se é um caso de medicamento para "bem-estar" ou de uso opcional
- Preço do tratamento dos concorrentes "tradicionais"
- Preço do medicamento novo em outros países
- Avaliação da relação custo-benefício
- Avaliação da tolerabilidade ao tratamento
- Estudos de farmacoeconômicos
- Avaliação do impacto no orçamento público, quando for o caso
- Avaliação das taxas de reembolso (países que adotam tal sistema).

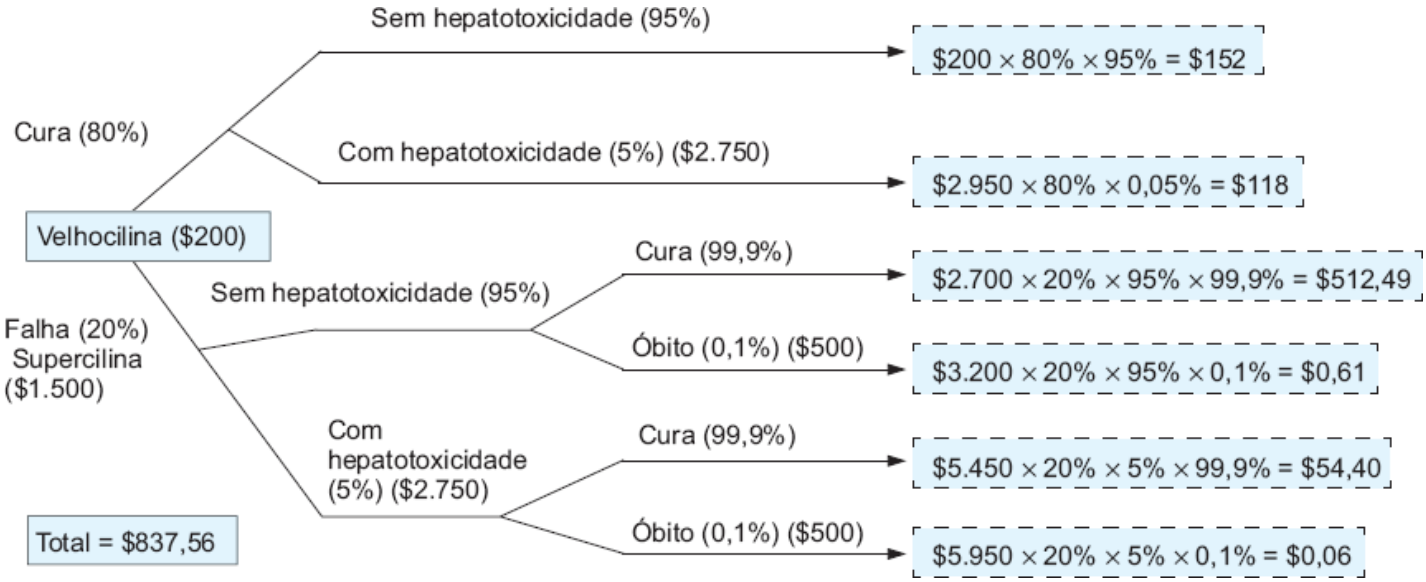

Figura 130.5 Exemplo teórico de árvore de decisão, se o antibiótico.

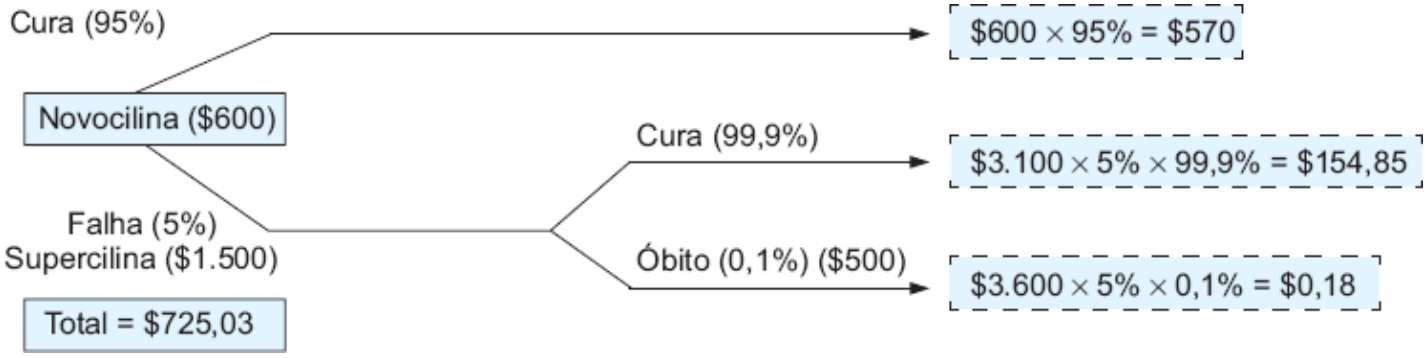

Figura 130.6 Exemplo teórico de árvore de decisão, se o antibiótico novocilina apresentar eficácia de 95% a um custo de tratamento de $ 200 (usa-se o cifrão para designar qualquer tipo de moeda).

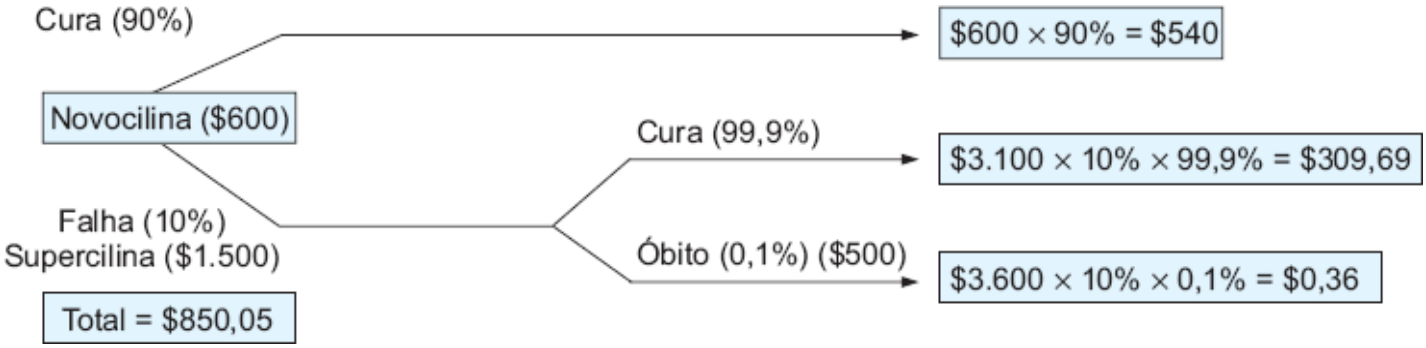

Figura 130.7 Exemplo teórico de árvore de decisão, se o antibiótico novocilina exibir eficácia de 95% a um custo de tratamento de $ 200 (usa-se o cifrão para designar qualquer tipo de moeda).

Investimentos e políticas governamentais

Medicamentos como bens de consumo

O medicamento, industrializado ou manipulado, é um produto de alta tecnologia, geralmente fruto de pesquisa e avanços científicos, com a função social de resolver ou melhorar um estado ruim (doença) de alguma pessoa, conduzindo-a para um estado melhor (saúde). Todavia, a maior parte da produção mundial de medicamentos está nas mãos de indústrias de capital aberto ou privado, que têm no lucro o seu maior objetivo. Donos ou acionistas vão fazer suas aplicações onde o retorno for mais promissor. A opção de investimento não é ato de caridade, mas mera opção em que, por exemplo, são equiparadas fábricas de medicamentos, empresas de informática e fábricas de sapatos ou de móveis. Se os diretores de uma indústria farmacêutica não gerarem lucro para os acionistas, obviamente serão substituídos. Na prática, o medicamento é considerado pelos industriais uma mercadoria inserida na lógica de produção e consumo, como qualquer outro produto. Segundo Lisboa *et al.*,[17] o medicamento na condição de bem de consumo é qualificável segundo a possibilidade de o consumidor observar seus atributos de qualidade, antes ou depois da aquisição, dentre as possibilidades seguintes:

- Bem de busca: quando a qualidade do bem é verificável antes da compra (roupas, livros)
- Bem de experiência: quando a qualidade do bem é conhecida após sua compra (alimentos, programas turísticos)
- Bens credenciais: quando o consumidor não é apto a avaliar ou escolher o bem por si só e necessita da ajuda de um profissional qualificado para certificar-lhe a qualidade (serviços advocatícios, serviços médicos).

Os medicamentos encaixam-se na última categoria. A natureza credencial atribui ao medicamento característica não comum à maioria dos bens de consumo, pois seu consumo depende de escolha exercida por um terceiro personagem que não é nem o vendedor, nem o comprador do produto; quase sempre é um médico. Isso é conhecido como *assimetria de informação*.

A finalidade ideal do medicamento, que é a saúde pública, acaba por ser aproveitada como instrumento de *marketing*. Esse valor simbólico em saúde, atribuído ao produto medicamento, é aproveitado pelos produtores para valorizar suas marcas por meio de estratégias de promoção e convencimento da classe médica; agem principalmente com os profissionais de maior renome, tidos como formadores de opinião.

Outra forma de promoção, a propaganda direta ao público na grande mídia de medicamentos de venda livre, também se configura um caso de assimetria de informação. Embora não haja a figura do prescritor para exercer a escolha, o consumidor, com frequência, não está apto para julgar a real necessidade de uso ou validade do produto.

A comprovação dessa situação real é que, nas estatísticas da década de 1990, investimentos em pesquisa alcançavam cerca de 20% do faturamento da empresa, ao passo que os investimentos em promoção atingiam 30%.[18]

No Brasil, observa-se ainda grande volume de lançamentos comerciais de marcas e apresentações, mas a maioria sem novidades terapêuticas.

Dentro dos sistemas de investimento e lucro, vale a pena destacar o problema da patente e características especiais do mercado de produtos farmacêuticos. Para a maioria dos produtos, a patente protege os resultados oriundos de seus investimentos em pesquisa. Para a indústria farmacêutica, quando o medicamento tem nova indicação, a patente pode representar a posse de monopólio do tratamento. Para garantir esse monopólio, é importante saber que, visando ao lucro, medicamentos antigos, de grande valor terapêutico e baixo custo, são criticados, às vezes pelo próprio produtor, com a finalidade de concentrar esforços nos produtos protegidos por patente em vigor, em ação conhecida por *trade up*.

Deve-se também estar atento para o fato de que a indústria farmacêutica emprega critérios de farmacoeconomia à procura de elementos nos quais possa se amparar para formar o preço de um novo produto, buscando maior lucro possível, dentro dos limites aceitos pelo mercado farmacêutico. Para isso, avalia os custos dos concorrentes e, quando a situação permite, utiliza o privilégio do monopólio de tratamento de doenças. Por exemplo, o preço da sildenafila (Viagra®) para o tratamento da impotência foi fixado várias vezes maior que o preço que teria se fosse lançado como anti-hipertensivo, que foi o objetivo inicial das pesquisas.

Em que pese a importância de reconhecer o progresso tecnológico em medicina trazido pela indústria farmacêutica, nunca pode ser esquecida a estratégia de forçar retiradas de medicamentos de menor preço no mercado. Por exemplo, a substituição do antialérgico terfenadina pela fenoxifenadina deixa dúvidas quanto ao seu real valor técnico.

Não se pode nem incriminar nem ignorar o lucro com medicamentos. A humanidade pode aproveitar o "lado bom" dos investimentos, que são os avanços da ciência, e os governos devem ter a seriedade de não se deixar envolver por informações enganosas motivadas pelo "lado mau" do desejo de lucro abusivo.

Custo da doença

Um termômetro da necessidade de ações farmacoeconômicas é o custo da doença. A análise do custo da doença consiste em aferir os custos econômicos, trabalhistas e humanos associados à doença.

Obter dados de custo de uma doença, ou seja, o dispêndio monetário que o estado de doença acarreta ao paciente e àqueles que o cercam, pode ser questionável como análise dos custos de medicamentos, quando se pressupõem comparações entre tratamentos e resultados obtidos. No entanto, saber qual a ordem de grandeza monetária, sobre a qual se pretende uma intervenção, deve anteceder as análises farmacoeconômicas propriamente ditas.

No custo da doença somam-se os custos diretos, aqueles diretamente relacionados com o tratamento, e os indiretos, quando advêm do estado de doença, mas não do tratamento. No custo do diabetes, por exemplo, são diretos os medicamentos e testes diagnósticos; indiretos são dias perdidos de trabalho e perda de produtividade.

Outros parâmetros no cálculo dos custos são as consequências secundárias à saúde pelo não tratamento no momento correto ou pelo tratamento insuficiente de uma doença. Voltando ao diabetes: o não tratamento acarreta outras doenças ou necessidade de intervenções, com acúmulo de mais custos. Esse aspecto é de bastante interesse dos empregadores, especialmente aqueles que pagam convênios médicos a seus funcionários e dependentes e percebem que o tratamento adequado de uma determinada doença significa medicina preventiva de seus agravos. *Uma vez conhecidos os custos, tanto sua percepção como as decisões tomadas dependem de quem paga a conta*.

O uso da vacina contra *influenza*, por exemplo, é reconhecido pela eficácia em pessoas idosas, porém de menor valia em pessoas jovens ou de meia-idade, pois estas normalmente apresentam resposta imunológica satisfatória por si mesmas; no entanto, a escolha da população-alvo pode ser diferente. Para o financiador público, o custo gerado no sistema de saúde para tratar idosos com gripes graves, pneumonias derivadas, além da própria letalidade, combinado com carências orçamentárias, justifica a vacinação da população acima de 60 anos, justamente a que combina maior efetividade da vacina com maior economia na forma de custos de tratamento evitados.

A mesma vacinação, na óptica de um financiador privado (p. ex., uma empresa), pode atingir população-alvo bem distinta da anterior. Uma empresa normalmente se interessa em administrar a vacina a toda a força de trabalho, mesmo ciente de que os funcionários são de faixas etárias nas quais a vacina não apresenta resultados tão vantajosos e que as eventuais consequências clínicas da doença são menores. Nesse caso, o maior interesse é diminuir o absenteísmo.

Gerenciamento da disponibilidade de medicamentos

Aspectos gerais do acesso ao medicamento

Várias formas de financiamento dos tratamentos medicamentosos apontam para escolhas farmacoeconômicas também diferenciadas. São basicamente três os modelos de financiamento do tratamento disponíveis:

- Os patrocinadores do tratamento medicamentoso (governo, empresa ou planos/seguros de saúde) assumem totalmente o custo dos medicamentos, viabilizando-lhe o acesso
- Os patrocinadores assumem apenas parcialmente o custo dos medicamentos, em porcentagem fixa ou variável "conforme a necessidade do medicamento", sendo o restante pago pelo paciente. Tenta-se, com isso, restringir uso ou receituário de medicamentos aos realmente necessários
- O paciente ou seus familiares compram o medicamento, situação na qual o acesso ao tratamento fica totalmente dependente das condições financeiras do paciente.

O Brasil mescla os três modelos, com claro predomínio da terceira situação. A maioria da população é obrigada a pagar por seus medicamentos e, quando tem baixa renda, o mais provável é conseguir manter tratamento parcial ou tratamento algum. Para alguns programas como o de vacinação nacional e tratamento da AIDS, o governo oferece assistência reconhecida internacionalmente. Quanto ao financiamento por empresas privadas, embora seja um campo promissor, no momento apenas uma fração da população recebe algum benefício de seus empregadores na forma de coparticipação em medicamentos.

Muito mais comuns são os convênios entre empresas e varejistas (farmácias e drogarias), apresentados como benefício ofertado aos funcionários, mas limitados ao desconto na folha de pagamento dos consumos realizados. Tal modelo oferece alguma facilidade extra aos funcionários para adquirir medicamentos, mas não configura grande melhoria em termos de acesso, pois este continua vinculado à capacidade econômica do próprio funcionário.

Dado o valor social do medicamento, políticas públicas relacionadas com preços de medicamentos frequentemente são implementadas. Mas, para ser efetivo, o gerenciamento público (governamental ou por sociedades sem fins lucrativos) deve ser inteligente. O controle de preços, que tem seu valor no caso de monopólios e oligopólios, possui desvantagens quando aplicado indevidamente. A situação, ainda atual, é retratada, por Zanini,[19] em um dos primeiros artigos de farmacoeconomia publicados no Brasil,[2] que estudou a análise da influência do controle de preços do governo na disponibilidade dos medicamentos e o modo como a indústria se viu obrigada a fazer para manter lucros:

> A recente paralisação de venda do medicamento "A", tal como ocorreu com "B", e "C", por outros laboratórios, é consequência lógica da política de remédios instalada pelo governo brasileiro há mais de 10 anos...os laboratórios criam associações medicamentosas ou lançam novos produtos – mesmo que inferiores do ponto de vista farmacológico – tentando, com o Comitê Interministerial de Preços (CIP), preços atualizados. São então montadas campanhas publicitárias que propagam os "novos remédios", em detrimento dos antigos. Comercialmente, é preferível vender um frasco de "novacilina", com margem de lucro de 6:1, do que 20 frascos de "velhocilina", com margem de lucro de 1,2:1.

Companhias de gerenciamento de medicamentos

Na década de 1960, nos EUA, surgiu um novo ramo de atividade dentro do setor farmacêutico, com empresas dedicadas a gerenciar o consumo de medicamentos no mercado privado, atividade habitualmente referida pela sigla em inglês PBM (*Pharmacy Benefit Management*), literalmente "Gerenciamento de Benefício Farmácia". No Brasil, as PBM são uma atividade muito recente, iniciada no final da década de 1990. Habitualmente, os clientes de uma PBM são empresas que oferecem facilidades e/ou coparticipação na aquisição de medicamentos a seus funcionários e dependentes. A gestão dessas empresas se depara com a dificuldade de garantir que seu investimento esteja bem

orientado, que de fato melhore a qualidade da saúde de sua população e não esteja havendo abusos ou mau uso dos recursos. Como tal controle exige pessoal qualificado e tecnologia própria, contratar uma PBM surge como opção eficiente e econômica em decorrência das facilidades e garantias oferecidas.

A atuação das PBM permite negociar melhores condições de preços de medicamentos e disponibilizar ampla rede credenciada de farmácias e drogarias, portanto, favorecer o acesso aos medicamentos. No entanto, a maior contribuição de uma PBM são os relatórios farmacoepidemiológicos, pelos quais o serviço médico das empresas pode conhecer melhor a necessidade de saúde de sua população e identificar doentes crônicos ainda nos primeiros estágios da doença, bem como promover o uso racional de medicamentos.

A ação de uma PBM se inicia com o varejista no momento da venda do medicamento, capturando as informações comerciais da transação – nome do beneficiário, especificações dos produtos, quantidades e preços – para posterior acerto de contas.

Dos registros de consumo é possível obter uma série de informações de caráter farmacoepidemiológico e que auxiliam no entendimento das demandas em saúde da população beneficiária.[20] Embora sem a mesma validade clínica de estudos obtidos diretamente dos prontuários médicos, as análises oriundas do final de uma cadeia de eventos, no caso o consumo de medicamentos, atendem ao objetivo de suporte na administração do benefício. Por exemplo:

- Consumo geral (classes terapêuticas): a demanda demonstrada por classes terapêuticas indica os principais focos de transtornos e necessidades da população. Esses relatórios podem ser estratificados por faixas etárias, sexo, região ou outros parâmetros que o serviço médico considere pertinentes ao gerenciamento do benefício
- Identificação precoce de doenças: muitos medicamentos são específicos para determinada doença o suficiente para serem indicadores de sua existência. Nesses casos, o serviço médico da empresa tem a oportunidade de iniciar acompanhamento mais próximo e evitar mais danos à saúde. Beneficiários que apontam início regular de consumo de solução oftálmica de betaxol, por exemplo, provavelmente foram acometidos por glaucoma, cujo tratamento bem orientado evitará mais danos
- Controle de abusos: algumas classes terapêuticas são associadas a abusos ou efeitos deletérios potenciais e alguns medicamentos apresentam custos altíssimos. Medicamentos para emagrecimento são bom exemplo dessa condição e, por conseguinte, merecedores de acompanhamento mais dedicado. Uma alternativa é impedir o acesso ao benefício sem antes passar por avaliação do serviço médico interno da empresa. Assim, evita-se o uso irracional tanto do medicamento como dos recursos disponibilizados ao benefício
- Gerenciamento de doenças (*disease management*): acompanhamento proativo de pacientes previamente cadastrados nesses programas, nos quais quantidades dos medicamentos prescritos são entregues diretamente ao paciente antes de estoque anterior terminar e resultados clínicos são aferidos. Esse tipo de programa é uma eficaz ferramenta para adesão ao tratamento, contribuindo para a melhoria da sua qualidade.

O gerenciamento de doenças é, sem dúvida, o serviço prestado por uma PBM com maior impacto clínico, pois, além do fornecimento regular de medicamentos, costumeiramente são coordenadas ações educativas que ajudam os pacientes a entenderem e "respeitarem" melhor sua condição de saúde. O serviço médico da empresa, por sua vez, dispõe de oportunidade ímpar de acompanhar seus pacientes para além do momento da consulta, provendo-lhes, assim, maior qualidade de vida.

O mecanismo básico de operações das PBM é o seguinte:

- A empresa cliente relaciona seus beneficiários e estabelece critérios de crédito
- De posse da prescrição médica, o beneficiário busca os medicamentos indicados na rede varejista credenciada
- No ato da compra, promove-se uma autorização *on-line* que associa informações do beneficiário às dos medicamentos e, se nenhum dos critérios propostos pelo empregador for extrapolado, a venda é concluída e as informações, armazenadas
- As análises são enviadas à empresa cliente, resguardando-se as informações clínicas somente aos médicos responsáveis indicados pelo cliente
- Continuamente a PBM negocia parcerias com fornecedores, laboratórios e distribuidores, para obter melhores condições de preços.

O fluxograma da Figura 130.8 resume os diversos relacionamentos de uma PBM com os outros fatores do setor

farmacêutico.

VENDEDOR APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM
http://lista.mercadolivre.com.br/_CustId_161477952

Farmacoeconomia e ética

A escolha entre opções de tratamentos diferentes para uma mesma condição clínica fundamenta-se na farmacoeconomia, que permite buscar a melhor relação possível entre resultado em saúde e custos. Como visto neste capítulo, as referências para a tomada de decisões baseiam-se no coletivo, em dados epidemiológicos, no intuito de atender melhor o maior número de pacientes.

No entanto, cada paciente tem condições clínicas próprias e a melhor escolha para um grupo pode não ser a melhor para aquele paciente. Do ponto de vista ético, é óbvio que todo paciente deve receber o melhor e mais efetivo tratamento. Quando ele não tem acesso ao tratamento por motivos econômico-sociais, restrito a uma lista de medicamentos essenciais, mesmo que seja "o melhor tratamento disponível", talvez esteja sendo privado da totalidade de benefícios que a medicina lhe pode oferecer.

Outro aspecto a se considerar é que a percepção de qualidade de vida e tempo de vida é absolutamente pessoal. Assim sendo, "a melhor escolha" fundamentada em dados epidemiológicos tende a coincidir com a opinião do grupo que fez a "escolha", mas pode não coincidir com a vontade do paciente. Por exemplo, no tratamento de neoplasias, alguns pacientes podem preferir viver mais tempo, sem qualidade de vida, enquanto outros preferem uma boa qualidade de vida por pouco tempo.

Em resumo, pode-se considerar a farmacoeconomia como indispensável para fornecer parâmetros para escolhas, mas suas conclusões não podem ser absolutas para cada caso,[1,21] A ética encontra solução apenas na boa relação médico-paciente, considerando a situação prática do momento (disponibilidade/acesso/benefício/riscos), com ampla exposição dos dados ao paciente ou seu responsável, a quem compete a decisão final do tratamento.

As referências bibliográficas deste capítulo encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

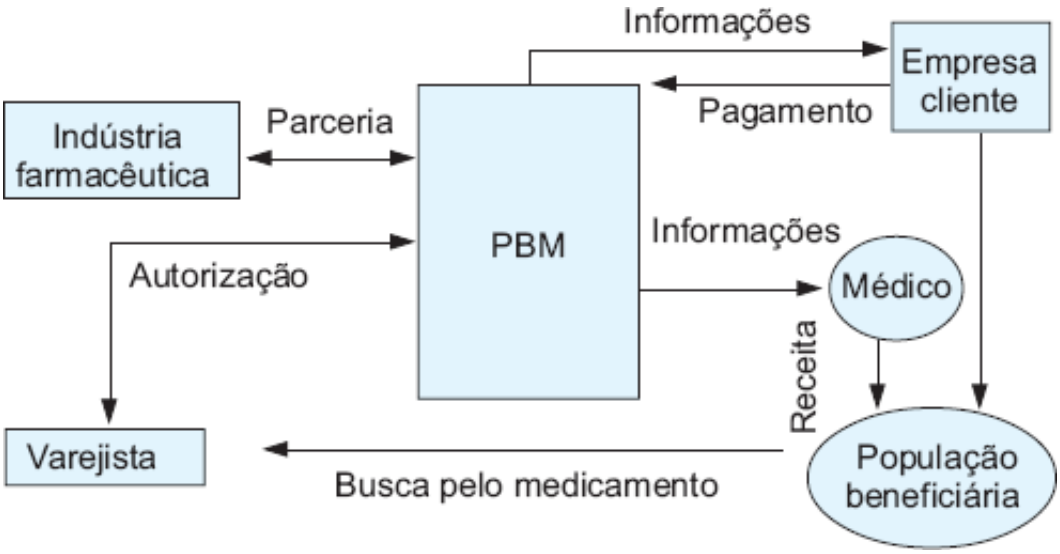

Figura 130.8 Fluxograma modelo de uma empresa de gerenciamento de benefícios com medicamentos. (Fonte: PBM Funcional Card.)

Seção 10 | Hematologia

Coordenador
Carlos Sérgio Chiattone

Capítulo 131 | Eritropoese | Mecanismo de Produção e Distribuição da Hemácia
Capítulo 132 | Aspectos Atuais do Metabolismo do Ferro
Capítulo 133 | Anemias Megaloblásticas
Capítulo 134 | Anemia de Doença Crônica
Capítulo 135 | Defeitos Hereditários das Hemoglobinas
Capítulo 136 | Hemoglobinopatias | Metemoglobinas e Hemoglobinas Instáveis
Capítulo 137 | Defeitos Hereditários da Membrana e do Metabolismo da Hemácia
Capítulo 138 | Anemias Hemolíticas Autoimunes
Capítulo 139 | Diagnóstico Diferencial entre Anemias
Capítulo 140 | Fisiologia da Hemostasia
Capítulo 141 | Distúrbios dos Vasos e das Plaquetas
Capítulo 142 | Hemofilias
Capítulo 143 | Inibidores da Coagulação
Capítulo 144 | Fibrinólise
Capítulo 145 | Coagulação Intravascular Disseminada
Capítulo 146 | Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica
Capítulo 147 | Distúrbios Tromboembólicos
Capítulo 148 | Leucemia Mieloide Aguda
Capítulo 149 | Síndromes Mielodisplásicas
Capítulo 150 | Leucemia Mieloide Crônica | Variantes
Capítulo 151 | Policitemia Vera
Capítulo 152 | Mielofibrose Primária | Metaplasia Mieloide Agnogênica
Capítulo 153 | Trombocitemia Essencial
Capítulo 154 | Leucemia Linfoblástica Aguda
Capítulo 155 | Leucemia Linfocítica Crônica
Capítulo 156 | Tricoleucemia
Capítulo 157 | Linfoma de Hodgkin
Capítulo 158 | Linfomas Não Hodgkin
Capítulo 159 | Mieloma Múltiplo
Capítulo 160 | Outras Doenças Associadas à Paraproteinemia
Capítulo 161 | Doenças Linfoproliferativas Associadas ao HIV e ao Vírus Linfotrópico para Células T Humanas Tipo 1
Capítulo 162 | Transplante Alogênico de Medula Óssea
Capítulo 163 | Transplante Autólogo de Célula-tronco Hematopoética em Doenças Onco-hematológicas
Capítulo 164 | Uso de Fatores Estimuladores Hematopoéticos em Onco-hematologia
Capítulo 165 | Infecções em Pacientes com Neoplasias Hematológicas
Capítulo 166 | Medicina Nuclear em Doenças Onco-hematológicas
Capítulo 167 | Aspectos Transfusionais das Doenças Onco-hematológicas

Capítulo 131

Eritropoese | Mecanismo de Produção e Distribuição da Hemácia

Lígia Niéro-Melo e Lucilene Silva Ruiz e Resende

Introdução

A produção das células sanguíneas no homem – *a hematopoese* – é processo ativo e contínuo que objetiva obter equilíbrio homeostático, uma vez que essas células são constantemente perdidas ou destruídas e devem ser repostas. Esse processo de renovação se faz pela proliferação e maturação das células-tronco (*stem cells)* e células progenitoras pluripotenciais que, respondendo a estímulos específicos, são capazes de manter qualitativa e quantitativamente a homeostasia. No homem, a partir do 4º mês de vida fetal, essas células primordiais, localizadas na medula óssea, promoverão a hematopoese de maneira definitiva e permanente (Figura 131.1).

Embora tenham origem comum, cada um dos compartimentos celulares que compõem o tecido medular ósseo apresenta um ciclo biológico específico, na dependência estrutural e funcional do seu microambiente, estímulos e fornecimento de matéria-prima para proliferação/maturação e exercício de sua função vital.

Dentro desse contexto, a *eritropoese* é um dos exemplos mais significativos do processo de evolução, posto que para a necessidade vital da respiração celular, deve haver suprimento constante de oxigênio (O_2) e subsequente remoção de gás carbônico (CO_2). Esse movimento do transporte de O_2 é desempenhado por uma proteína específica, a hemoglobina (Hb), objetivo maior da função eritropoética.

Assim, a *eritropoese refere-se à produção de eritrócitos* (glóbulos vermelhos ou hemácias) desde os seus precursores, das substâncias que a influenciam (favorecendo-a ou inibindo-a), seu destino, seus desvios ou perdas, até o fechamento de seu ciclo vital, a morte celular e hemocaterese (destruição programada e desejada da hemácia senescente).

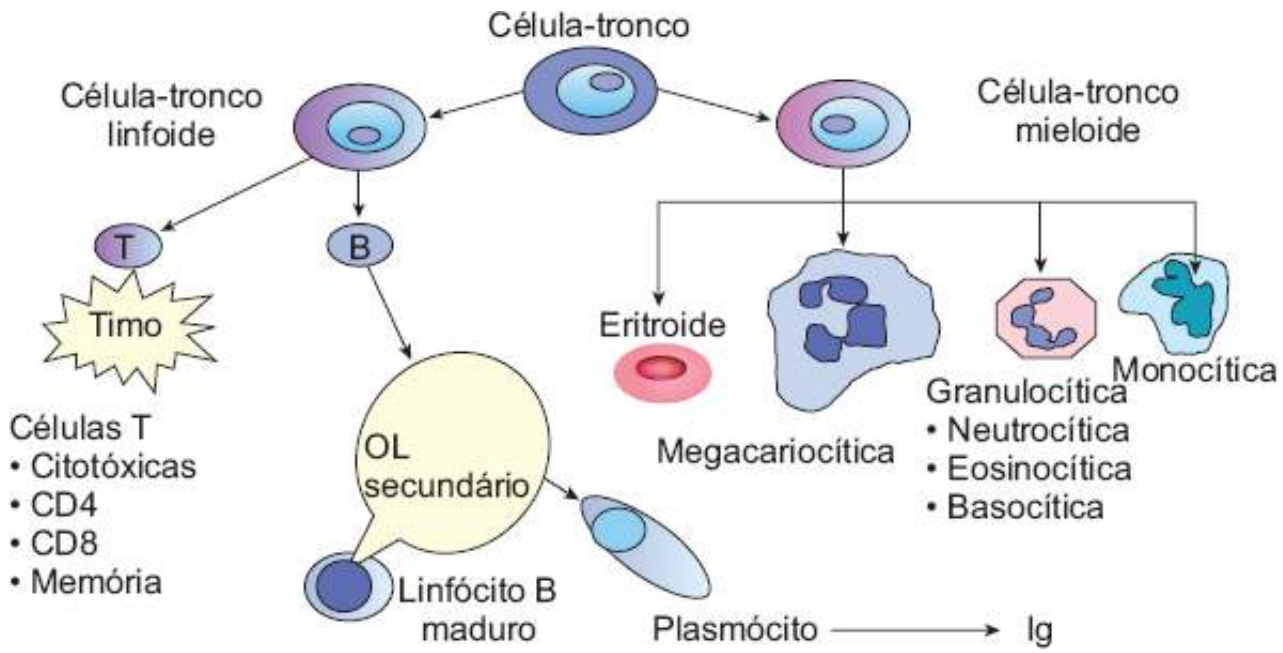

Figura 131.1 Representação esquemática da hierarquia da hematopoese.

Eritropoese

Os eritrócitos (maduros), embora fisicamente separados de seus precursores, os eritroblastos (imaturos), e diferentemente de outros tecidos corporais, formam uma unidade funcional – o *éritron* – conceituado como órgão único, apesar de descontínuo, sendo o somatório de precursores das células vermelhas, eritroblastos, reticulócitos e hemácias circulantes.[1] Esse conceito enfatiza a *unidade funcional* das células eritroides, desde os proeritroblastos (precursores nucleados) até os eritrócitos que, após adquirirem uma série de modificações, transformam-se em células altamente especializadas, apesar de anucleadas. O "tecido intersticial" do éritron é representado pelo plasma e pelo estroma da medula óssea.

O *pool* de eritroblastos compreende quase um terço da população celular da medula óssea, tanto na criança quanto no adulto, sendo as formas de proeritroblastos as mais precocemente passíveis de reconhecimento morfológico.[2] A diferenciação da célula-tronco em proeritroblasto se faz, presumivelmente, por indução de genes necessários à síntese de Hb e supressão de outros, de forma a permitir que a proliferação aconteça simultaneamente à diferenciação dessas células.[1] Nessa atividade proliferativo-maturativa, os eritroblastos vão se tornando mais hipodiploides a cada divisão celular;[3,4] esses eritroblastos permanecerão em seus diversos estágios maturativos durante um "tempo"; tempo este dado pelos produtos de transcrição que vão sendo indicados como mais "maduros" que a fase celular anterior (divisão heteromorfogênica). Assim, cada proeritroblasto dá origem a um número de oito a 32 eritrócitos. Várias divisões mitóticas acontecem até a fase de eritroblastos policromáticos, e os eritroblastos ortocromáticos resultantes não se dividem mais, por não sintetizarem ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) sofrendo apenas maturação.[1]

A atividade nuclear dos precursores eritroides cessa quando a concentração crítica mínima de Hb intracelular é atingida (20 g/dℓ)[5] e, portanto, o número e tamanho das células eritroides dependem da quantidade de Hb sintetizada. Tão logo se torne senescente, o núcleo se degenera e, em um período de 5 a 60 min, é expulso do eritroblasto,[6] carregando consigo mitocôndrias e Hb, tornando-se, então, reticulócito. Dentro da medula óssea, a expulsão nuclear pode acontecer quando o eritroblasto atravessa o endotélio da parede sinusal[7,8] e esse núcleo é, então, englobado por um macrófago. Contudo, o reticulócito permanece intramedular por alguns dias (3,5 dias, em média), ainda sintetizando Hb.[8]

Células eritroides | Progenitoras, precursoras, eritroblastos, reticulócitos e hemácias

A partir das células-tronco, entende-se que o éritron, a unidade funcional da massa eritroide, é o somatório de todas as células que compõem esse sistema, esteja na medula óssea, sangue circulante ou tecidos e órgãos. Assim, o condicionamento das células-tronco, que seguirão orientação eritroide, faz-se por meio de fases de desenvolvimento do eritroblasto didaticamente separadas, ainda que sejam um *continuum* de eventos de proliferação e diferenciação celulares.

Células eritroides progenitoras

São didaticamente discriminadas entre:[1] *burst forming unit-erythroid* (BFU-E), ou unidades formadoras de eritroides, e *colony forming unit-erythroid* (CFU-E), ou unidades formadoras de colônias eritroides, obtidas por cultura celular, às quais se atribui a capacidade de originar os proeritroblastos. Ainda que não sejam passíveis de reconhecimento morfológico, são diretamente responsabilizadas pela produção de toda a massa eritroide.

Aceita-se que a BFU-E seja mais imatura que a CFU-E, representando uma etapa anterior do desenvolvimento dessa, sendo potencialmente capaz de gerar maior número de eritroblastos; além de sofrer também ação da eritropoetina (EPO), embora hábil em se desenvolver sem esse hormônio, é sabidamente mais dependente da interleucina-3 (IL-3) do microambiente da medula óssea. Estima-se que possa gerar de 5×10^2 a 5×10^3 eritroblastos, como produto final. Prolifera e se diferencia, de maneira irreversível, em um período de 6 a 8 dias,[2] dando origem à CFU-E.

Essa CFU-E é muito mais sensível à EPO, quase se confundindo, morfologicamente, com os proeritroblastos que dela se originam, em um período de 5 a 7 dias, e depois de sofrerem três a cinco divisões mitóticas. A CFU-E

revela também grande atividade de síntese de DNA, com expressivo número de células em fase S.

Células eritroides precursoras

O eritroblasto (ou normoblasto) é a forma nucleada que se dividirá e se diferenciará em eritrócito, que é, por sua vez, a forma final e mais diferenciada da linhagem eritroide. Como eritroblasto, é passível de fácil reconhecimento morfológico, de maneira corriqueira na prática laboratorial. Todo o seu desenvolvimento e diferenciação relacionam-se com a síntese de Hb, ou seja, dizer que o eritroblasto amadureceu significa, inexoravelmente, que ele sintetizou e se tornou pleno de Hb.[9]

Assim, as diversas fases em que se visualizam e reconhecem os eritroblastos, na dependência das características nucleares e citoplasmáticas que regem e se modificam com a síntese de Hb, embora sejam um *continuum*, podem ser denominadas fases de proeritroblastos, eritroblastos basófilos, policromáticos e ortocromáticos[9] (Figura 131.2).

Proeritroblastos têm de 14 a 19 mm de diâmetro, são redondos ou ovais, com alta relação núcleo/citoplasmática, cromatina dispersa, nucléolo notório, citoplasma fortemente azul (basofílico), revelando sua carga de polirribossomos aptos a sintetizarem globina. Por essa intensa basofilia, com frequência é possível observar uma região clara, chamada de *hof* perinuclear, como se fosse um "hilo" umbilical, que corresponde à zona do complexo de Golgi.[1]

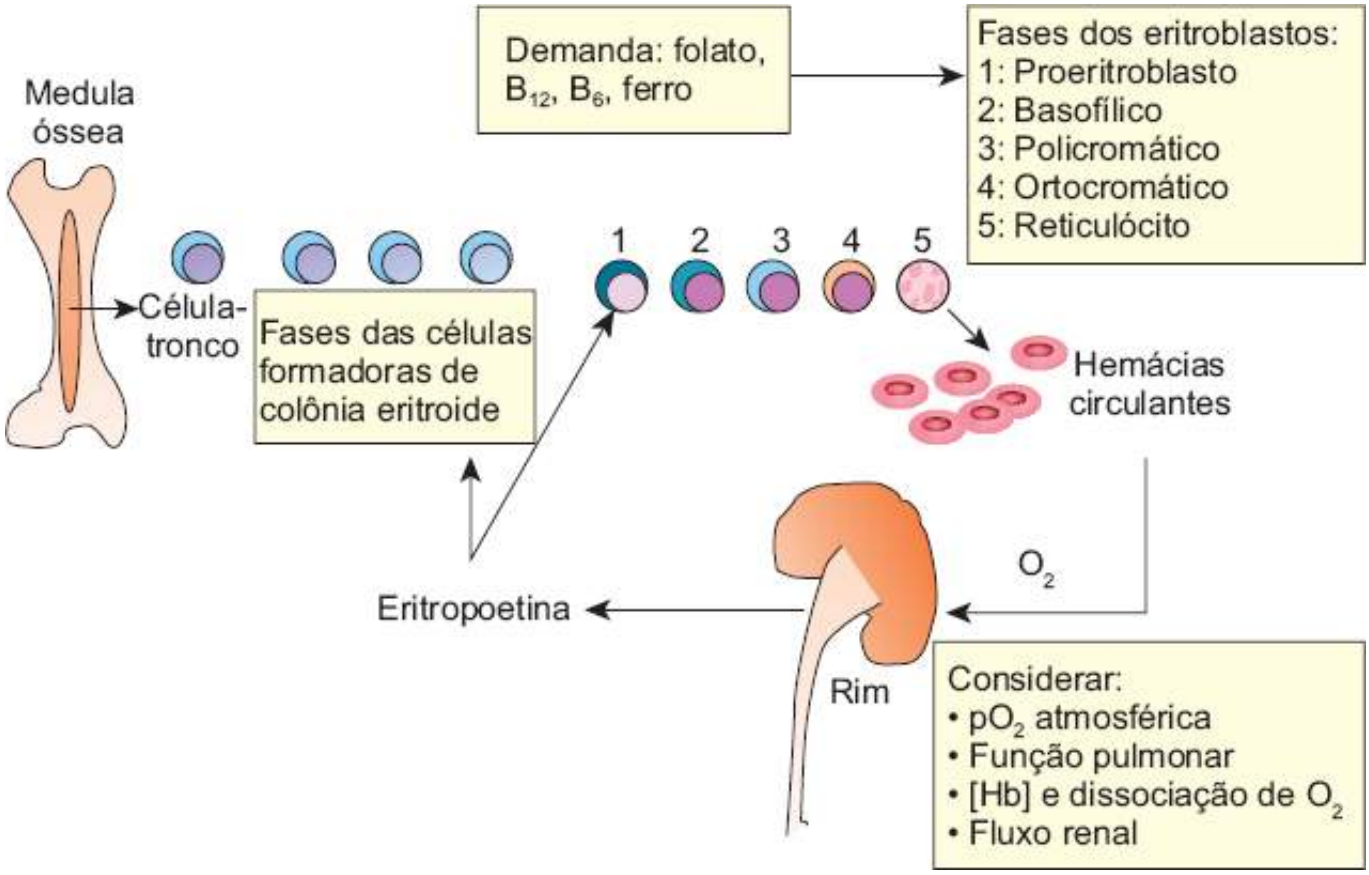

Figura 131.2 Representação esquemática do desenvolvimento do eritroblasto.

A fase de eritroblasto basófilo corresponde, de forma morfologicamente similar, à fase de proeritroblasto, embora com 12 a 17 mm de diâmetro e sem nucléolo notório. Há condensação da cromatina, à microscopia óptica, com áreas mais grosseiras intercaladas com aparentes espaços mais claros (heterocromatina), às vezes semelhantes à disposição em "roda de carroça". À medida que a síntese de Hb toma corpo, vai havendo perda da basofilia citoplasmática, justamente porque se adquire mais desse pigmento, porém, ainda em quantidades pequenas.[2]

A fase de eritroblasto policromático mostra citoplasma de característica cor azul-acinzentada, em uma célula menor, com 12 a 15 mm de diâmetro, nucléolo não visível e grande atividade mitocondrial, revelando intensa síntese de heme.

A fase de eritroblasto ortocromático, como o nome diz, traz célula com uma quase coloração da hemácia madura, com 8 a 12 mm de diâmetro, núcleo intensamente condensado, como se fosse uma massa homogênea e

pronto para ser expulso. Essa expulsão nuclear se faz "naturalmente" (como é visto em cultura celular) ou, mais comumente, quando o eritroblasto ortocromático se amolda para atravessar o endotélio sinusal da medula óssea, uma vez que seu "citoplasma" (agora denominado reticulócito) tem flexibilidade para tal, mas a rigidez nuclear não permite a passagem do núcleo. Esse núcleo abandonado é fagocitado por macrófago perissinusal.

Células maduras

Estima-se que a partir de um proeritroblasto sejam gerados 49 eritroblastos, que geram 113 reticulócitos (82 intramedula óssea e 31 em sangue periférico), que geram 3.300 hemácias.[2]

O reticulócito tem sua denominação proveniente do fato de suas organelas (Golgi, ribossomos, mitocôndrias) se agregarem e se precipitarem em "grânulos" grosseiros, que se organizam em pequenas fileiras dando-lhe o aspecto reticulado, em colorações supravitais. Embora até recentemente tidos apenas como uma fase "intermediária" pouco relevante na maturação eritroide, os reticulócitos têm capacidade de síntese de Hb, sendo responsáveis basicamente por um terço remanescente da síntese final dessa, a qual será a marca da fase final de maturação propriamente dita.[1]

Os eventos que ocorrem em nível bioquímico traduzem, sempre, uma aquisição de transcritos, enzimas, matéria-prima e modificações que buscam maior capacidade de síntese de Hb. Não só as transformações de citoplasma do eritroblasto, mas também a sua progressiva degeneração nuclear, refletem que a cessação dessa atividade nuclear está diretamente relacionada com a crescente aquisição e maior concentração de Hb intraeritroblasto. Quando, em um dado momento, é atingida uma concentração mínima de Hb, esta se encontra também dentro do núcleo, no qual reage com histonas nucleares, sinalizando uma iminente inativação cromossômica e condensação nuclear. A comunicação de que a maturação já é inexorável desencadeia processos de degeneração nuclear.

Esse fato é relevante para o entendimento de haver micro ou macrocitose, em determinadas situações patológicas. Assim, o fato de haver *menor concentração de heme* e, portanto, de Hb nas situações de deficiência de ferro, em que o eritroblasto, ao não atingir esse mínimo necessário à sinalização nuclear, mantém o núcleo ativo, fazendo mais divisões mitóticas, torna o eritroblasto pequeno (*microcitose*). Nas deficiências de vitamina B_{12} e/ou folato, pelo contrário, atinge-se o limite crítico mais precocemente, inativando o núcleo antes que as sucessivas divisões mitóticas aconteçam, tornando o eritroblasto maior (*megaloblasto*), por não se dividir.[9]

Controle da atividade eritropoética

Mecanismos balanceados são necessários para manter a síntese de Hb e, dessa forma, manter o éritron capaz de responder em harmonia, dentro dos limites de resposta adequada a uma variedade de situações fisiológicas e patológicas, em que o objetivo maior é o fornecimento adequado de O_2 a órgãos e sistemas.[9]

Para tanto, de forma didática, pode-se entender que a atividade eritropoética deva ser regulada sempre de acordo com quatro "compartimentos orgânicos" principais (Figura 131.3), a saber:[9] (1) medula óssea; (2) sangue periférico; (3) rins; (4) todos os outros órgãos e sistemas.

Nesses compartimentos, influências diretas ou indiretas acabam se revelando sobre a atividade eritropoética, seja de forma a inibi-la ou estimulá-la, mas capazes de modificar suas características de tecido líquido e sempre pronto a respostas efetivas.

- Pelo compartimento da medula óssea há de se considerar, em termos didáticos, situações em que há:
  - Tecido eritropoético capaz de se proliferar, com *parênquima e estroma* aptos a responderem a demandas fisiológicas ou patológicas. Exemplos de doenças com prejuízo dessa função: aplasias de medula óssea e eritroide pura, doenças da célula-tronco, policitemia vera etc.
  - Estímulo eritropoético para responder e corresponder às demandas. Exemplo de doença em que há prejuízo dessa função: deficiência de eritropoetina na insuficiência renal crônica
  - Matéria-prima suficiente para prover essas demandas. Exemplo de condições com prejuízo dessa função: anemias das deficiências de ferro, fólico, vitaminas B_{12} e B_6
  - Atividade eritropoética eficaz em resposta às demandas
  - Eritropoese ineficaz
- Pelo compartimento de sangue periférico há de se considerar:

- Destruição fisiológica de hemácias senis (hemocaterese)
- Sangramentos, por exemplo, anemias hemorrágicas
- Hemólise. Por exemplo, anemias hemolíticas

- Pelo compartimento dos rins considera-se a produção adequada de EPO, como já citado
- Pelo compartimento de outros órgãos e sistemas é preciso considerar a influência de mediadores inibitórios à atividade eritropoética, a chamada *anemia citocina-mediada*, genericamente conhecida como "anemia das doenças crônicas" ou "anemia das doenças inflamatórias", mesmo que o caráter das doenças de base seja inflamatório, neoplásico ou degenerativo.

Pela abrangência das patologias envolvidas nesses processos e como várias situações serão abordadas em outros capítulos deste livro, aqui serão discutidas as situações de *eritropoese ineficaz* e *hemocaterese*.

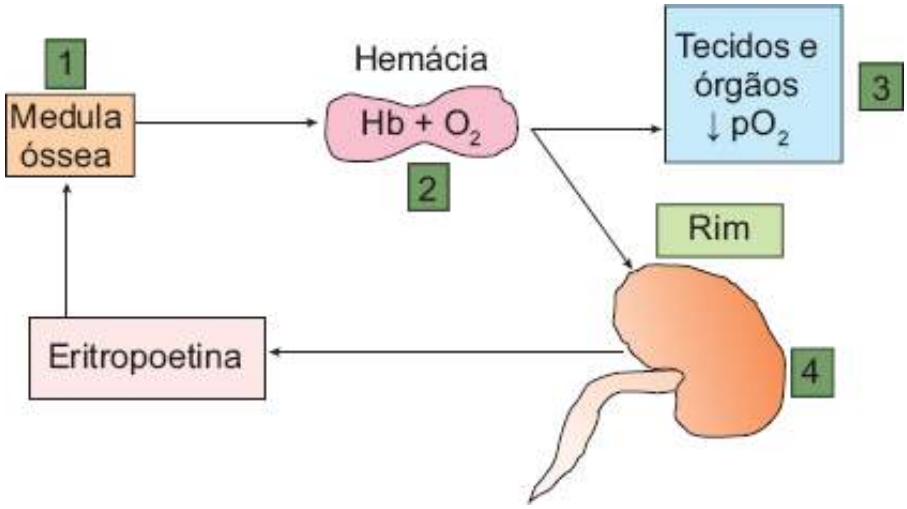

Figura 131.3 Representação esquemática dos compartimentos envolvidos na atividade eritropoética.

Eritropoese ineficaz

As condições que levam à malformação qualitativa dos eritroblastos – *dis*eritropoese – associam-se, quase que invariavelmente, a uma função eritroide ativa, aparentemente aumentada, mas reduzida em termos de resposta eritroide efetiva. A esse descompasso funcional entre a aparente hiperplasia e riqueza de tecido eritroide e a pobreza de hemácias em sangue periférico dá-se o nome de *eritropoese ineficaz* (Figura 131.4).

Anatomicamente, o achado de eritrofagocitose intramedular óssea é o evento responsável por esse desnível funcional entre o produzir e o não efetivar a produção.

Em situações de deficiência de ferro, por exemplo, com os estoques depletados refletidos por uma baixa concentração de ferro plasmático, há limitação do fornecimento desse íon à eritropoese. A medula óssea responde a essa carência com aumento da proliferação eritroide, na tentativa de manter a taxa total de Hb (em g/dℓ de sangue total) e do volume globular (Ht fℓ). Com essa dinâmica, a medula vermelha tende a formar uma "massa crítica eritroide" em que pese a liberação prematura de reticulócitos[10] à custa do aumento do *turnover* plasmático de ferro.

Com a progressiva e crescente deficiência do fornecimento de ferro, essa deficiência passará a ser o fator limitante à hemoglobinogênese e atividade eritropoética medular. Essas alterações quantitativas da eritropoese, embora precedentes, superpõem-se a alterações qualitativas. Após a exaustão dos estoques corporais de ferro, esse contínuo desbalanço entre os altos requerimentos da medula eritroide e a baixa suplementação plasmática de ferro acarreta *menor eficiência medular*, caracterizando a má qualidade da eritropoese.[9] Advêm desse evento a hipocromia (menor conteúdo de Hb em cada célula, individualmente) e a microcitose (maior número de divisões mitóticas sofridas pelo eritroblasto, antes da inativação nuclear). Essa restrição da síntese de Hb se faz com prejuízo da maturação e hemoglobinização do microeritroblasto, caracterizando a *diseritropoese*.[9] Essas células aberrantes são fagocitadas na própria medula óssea, revelada por eritrofagocitose exercida por macrófagos em ilhotas eritroblásticas, achado este facilmente encontrado na medula óssea em estados de deficiência de ferro. Esse esforço medular, com baixa produtividade resultante, acarreta condição funcional de eritropoese ineficaz.[9]

Nas deficiências de vitamina B_{12} e folato, há anormalidades estruturais nos eritroblastos, com aglomerado e

degeneração de mitocôndrias, dobraduras nucleares, formação de restos de cromatina (corpúsculos de Howell-Jolly), heterocromatina esponjosa etc., até a cariorrexe. Esses megaloblastos são fagocitados por macrófagos medulares, provocando morte celular intramedula óssea e dando suporte morfológico à eritropoese ineficaz.[11] A grande massa eritroide, produzida e vista na medula óssea nas anemias de componente megaloblástico, assim, não atinge o sangue periférico e se caracteriza por ser ineficaz.[2]

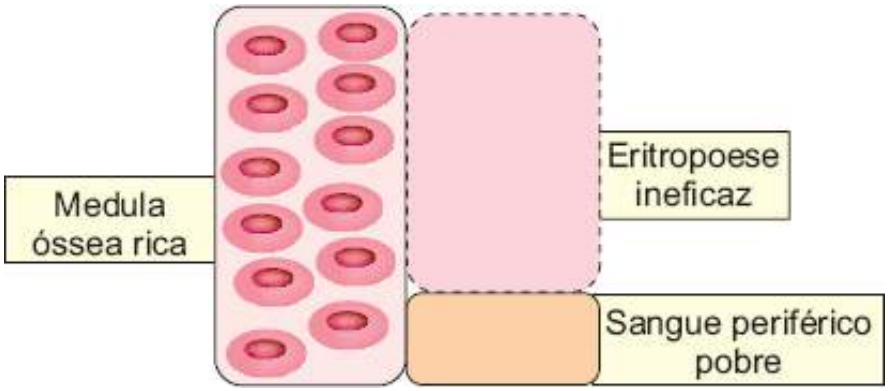

Figura 131.4 Representação esquemática da perda de produção eritroide na eritropoese ineficaz.

Nas mielodisplasias, por defeitos atribuíveis à lesão de estroma e/ou secreção aumentada de citocinas, há destruição intramedular óssea de vários compartimentos hematopoéticos, inclusive com eritropoese ineficaz, evento este que caracteriza uma importante fase da(s) citopenia(s) que ocorre nessa condição patológica.[11]

Hemocaterese

Como o eritrócito não tem núcleo e nem organelas para autoduplicação, seu tempo de vida é limitado e sofre, fisiologicamente, envelhecimento e morte.

O envelhecimento do eritrócito acontece com a perda de mitocôndrias que, por depender de fornecimento de energia por glicólise anaeróbica, sucumbe por falta desta para se manter viável. Com isso, eritrócitos vão se tornando mais densos, à medida que envelhecem, mais sensíveis à lise osmótica, com perda enzimática, alterações no balanço de Ca^{++} e de membrana e carga de superfície, lesão oxidativa, bem como desenvolvimento autólogo de anticorpos contra antígenos de membrana.[2]

Os eritrócitos fisiologicamente desaparecem da circulação, capturados por macrófagos do baço (fígado e medula óssea em menor extensão) "silenciosamente", e sem que se perca Hb em meio intravascular.

Desse modo, é possível estabelecerem-se mecanismos de destruição patológica ou fisiológica dos eritrócitos, segundo a localização do processo, seja este de ocorrência intra ou extravascular.

Destruição intravascular

Sucede quando há ruptura da membrana celular do eritrócito, dentro da circulação, com liberação de moléculas de Hb livre.

Este não é um evento comum, ocorrendo predominantemente em processos hemolíticos patológicos (p. ex., hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome HELLP [do inglês, *hemolytic anemia*, *elevated liver enzymes*, *low platelet count*], prótese de valva cardíaca etc.). A Hb liberada é prontamente capturada pela haptoglobina, formando um complexo que é logo retirado da circulação, sendo levado ao fígado, no qual a heme é convertida em íon ferro, e a proporfirina é convertida em bilirrubina, seguindo o metabolismo normal dessa.

Destruição extravascular

Após cerca de 100 a 140 dias (média de 117 dias), o eritrócito envelhece e perde a capacidade de se deformar, ganhando o enrijecimento da membrana citoplasmática, que resulta em alterações da superfície e de suas propriedades na manutenção da integridade celular. Quando esses eritrócitos passam por macrófagos (do baço, principalmente), são fagocitados e degradados dentro dos lisossomos, convertidos em lipídios, proteínas e heme. As proteínas e lipídios são reaproveitados e a heme segue a mesma quebra em íon ferro e metabolismo de

bilirrubina.

Considerações finais

O movimento (produção e destino) do eritrócito é universal, ou seja, é de proliferar como eritroblasto, sintetizar Hb, perder o núcleo (reticulócito); como eritrócito maduro é capturar O_2, levá-lo aos tecidos, voltar *sem* retirar o O_2 doado (quando na forma deoxi), durar 120 dias e ser fagocitado por macrófagos esplênicos, com reaproveitamento total de sua matéria, cumprindo seu papel de oxidorredução e manutenção da integridade de tecidos e órgãos.

Capítulo 132

Aspectos Atuais do Metabolismo do Ferro

Metabolismo do Ferro

Helena Zerlotti Wolf Grotto e Rodolfo Delfini Cançado

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano e tem como principais funções metabólicas: produção de energia oxidativa, transporte de oxigênio, respiração mitocondrial, inativação de radicais livres e síntese de DNA.[1–3]

A dependência crítica pelo ferro fez com que os seres humanos desenvolvessem, durante o processo de evolução natural, mecanismos elaborados e altamente eficazes que permitissem a absorção, transporte, distribuição, armazenamento e conservação desse metal no organismo. Distúrbios em quaisquer desses mecanismos podem resultar em deficiência ou acúmulo de ferro no organismo.[1–3]

O heme é sintetizado em todas as células nucleadas, sendo que a maior quantidade é produzida pelo tecido eritroide. Sua síntese é controlada por mecanismos enzimáticos e de degradação, e esse controle tem que ser rigoroso, uma vez que o ferro em excesso irá reagir com o oxigênio gerando radicais hidroxila e ânions superóxido (reação de Fenton). A ação desses radicais sobre proteínas, lipídios e DNA causa graves lesões celulares e teciduais.[1,2]

O heme é constituído por um anel tetrapirrólico com um íon central de ferro. Parte de sua síntese ocorre nas mitocôndrias e parte no citosol. Diversas enzimas estão envolvidas na formação do heme, conforme esquematizado na Figura 132.1. Tem como primeiro estágio a formação do ácido aminolevulínico a partir da condensação da glicina com a succinil Co-A, reação catalisada pela delta-aminolevulínico sintetase-2 (ALAS-2) e requer a participação do piridoxal 5-fosfato (vitamina B6) como cofator. Um importante mecanismo de regulação da ALAS-2 acontece no nível de tradução da síntese proteica. O mRNA da ALAS-2 contém elementos reguladores do ferro (IRE, *iron regulatory elements*) na extremidade 5', que interagem com proteínas reguladoras do ferro (IRP, *iron regulatory proteins*) que encontram-se no citosol.

A formação do complexo IRE-IRP na extremidade 5' do mRNA impede a tradução do mRNA da ALAS-2. A afinidade do IRP ao IRE depende da quantidade de ferro dentro da célula. Em situações em que há excesso de ferro, a ligação IRP-IRE não ocorre, o que permite que a tradução prossiga. A ALAS-2, então, é expressa e inicia a biossíntese do heme para aproveitamento do ferro disponível. Quando há deprivação do ferro, a formação do complexo IRP-IRE bloqueia a tradução, abolindo a expressão e atividade da ALAS-2, diminuindo, assim, a síntese do heme (Figura 132.2).

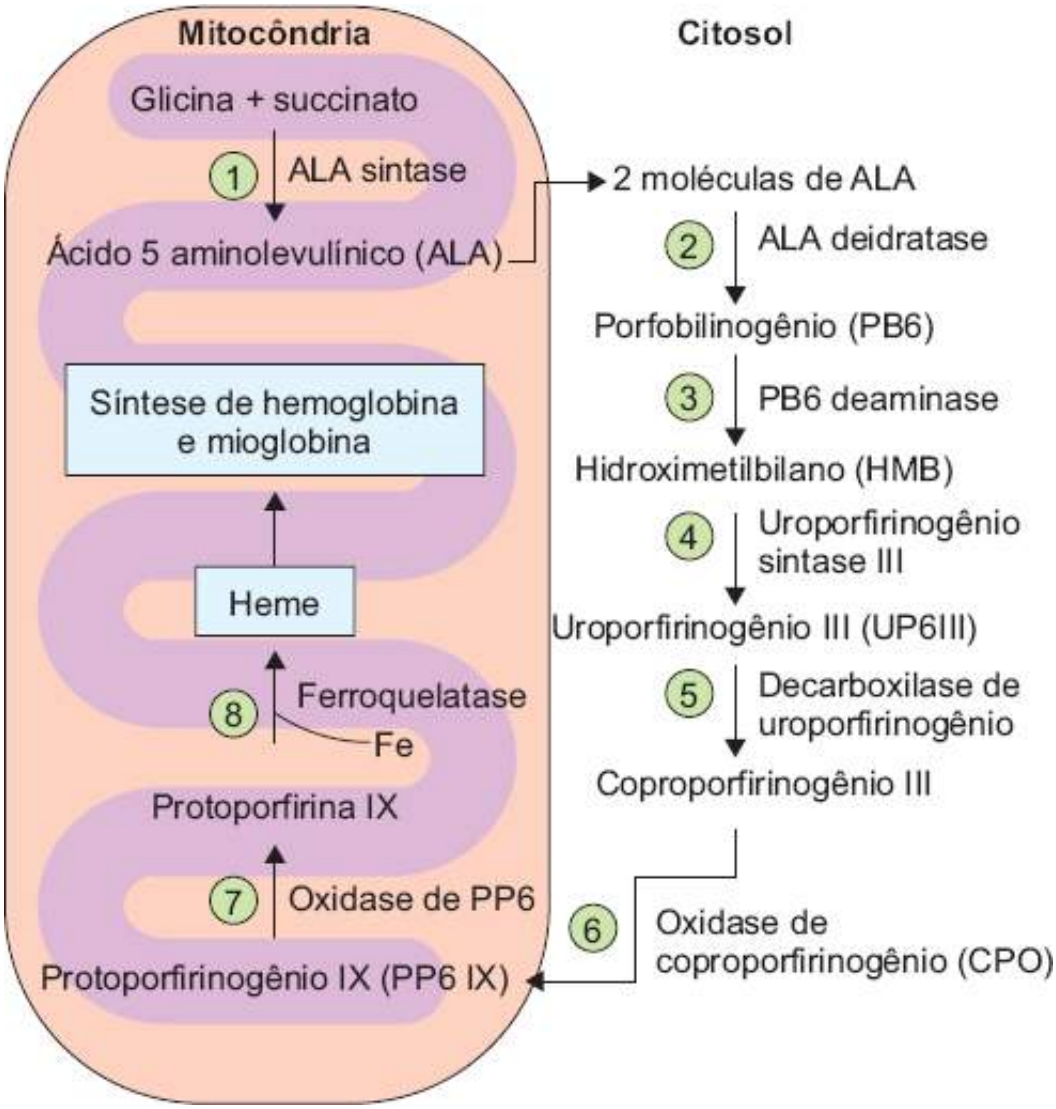

Figura 132.1 Esquema da biossíntese da heme.

Esse mesmo mecanismo regula a expressão de outras proteínas envolvidas no metabolismo do ferro, como será visto com mais detalhe posteriormente. Por um processo aparentemente desconhecido o ácido aminolevulínico passa da mitocôndria para o citosol, onde ocorre a dimerização e 2 moléculas de ALA são condensadas para formar o porfobilinogênio (PBG). Essa reação é catalisada pela deidratase aminolevulinato (ALAD). Pela ação da porfobilinogênio deaminase (PBGD) é formado um polímero de quatro moléculas de PBG, conhecido como hidroximetilbilano (HMB). O HMB serve como substrato para a uroporfirinogênio sintase III (URO3S), que catalisa a conversão do HMB para UPG III, primeiro elemento em anel ou cíclico. Uma forma isomérica metabolicamente inerte de UPG (UPG I) é formada espontaneamente e é parcialmente decarboxilada, produzindo o coproporfirinogênio I (Coprogen I), que é eliminado, não sendo convertido em heme. O UPG III é decarboxilado e 4 grupos acetato são removidos, gerando uma molécula hidrossolúvel, o Coprogen III. Essa reação é catalisada pela decarboxilase de uroporfirinogênio (UROD). A decarboxilação oxidativa de grupos propionato dos anéis pirrólicos A e B do Coprogen III leva à formação do PPG IX, reação catalisada pela oxidase de coproporfirinogênio (CPO). Essa enzima está localizada no espaço intermembrana da mitocôndria, ou seja, a reação iniciada na mitocôndria e depois localizada no citosol retorna agora para a mitocôndria, onde será finalizada. A oxidase de PPG (PPGO) oxida, então, o PPG IX e gera o Proto IX, capaz de incorporar o ferro para formar o heme, última etapa da reação que ocorre na superfície interna da membrana mitocondrial, onde o ferro é inserido no anel de Proto IX pela ação da ferroquelatase (FC). A FC é sintetizada no citosol e alcança a mitocôndria na forma de uma sequência conduzida por um peptídio controlador, que é posteriormente clivado para produzir a forma madura da enzima. A expressão da FC é regulada pelos níveis de ferro intracelular e pela hipoxia. A degradação do heme vai gerar um tetrapirrólico linear, que é a biliverdina, que vai formar a bilirrubina, a ser excretada do fígado pela bile.[3]

A síntese do heme nas células eritroides está comprometida com a síntese de hemoglobina (Hb) nos eritroblastos. O segundo órgão que produz o heme é o fígado, cuja concentração de heme livre nos hepatócitos é estimada entre 0,05 e 0,2 mM. Esse heme é incorporado nas hemoproteínas microssomais, como a citocromo P450,

e é controlado pela atividade da ALAS-N e pela degradação enzimática via hemoxigenase.[2,4]

Dentro da homeostase do ferro, os mecanismos de excreção são menos desenvolvidos e eficazes do que aqueles que regulam a absorção e distribuição, e nesses processos várias células, hormônios e proteínas transportadoras do ferro estão envolvidos, como será visto a seguir.

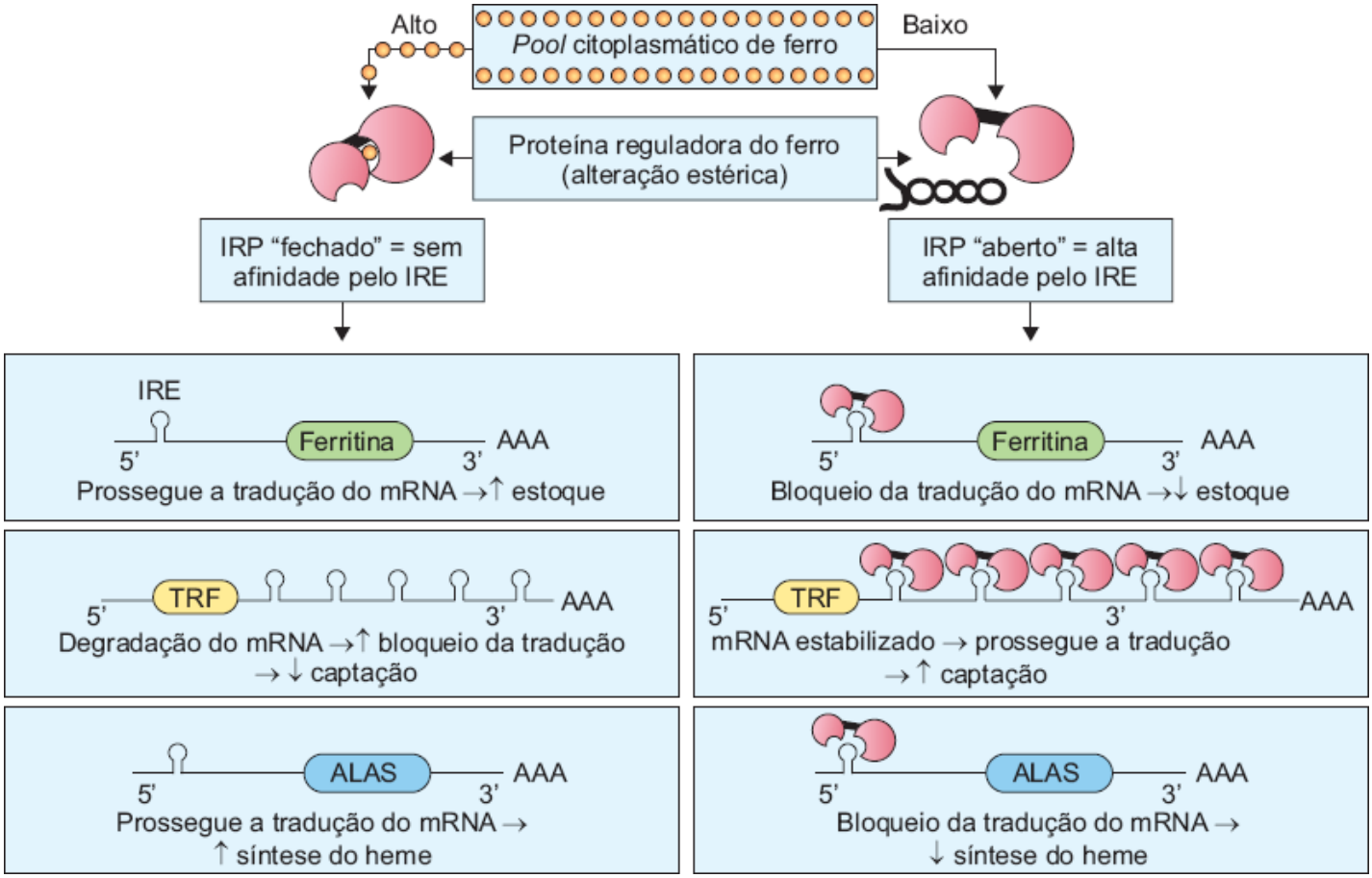

Figura 132.2 Homeostase do ferro intracelular. À esquerda: condições com altas concentrações de ferro intracelular. A não ligação do IRP ao IRE na extremidade 5′ do mRNA favorece a síntese das proteínas (ferritina e ALA-S), enquanto na extremidade 3′ bloqueia sua tradução (TfR), diminuindo a captação do ferro pela célula. À direita: condições com baixas concentrações de ferro intracelular. A ligação do IRP ao IRE leva à redução do estoque e da utilização do ferro para a síntese do heme e, por outro lado, estabiliza o m RNA do TfR, favorecendo uma maior captação do ferro pela célula. IRP = proteína reguladora do ferro; IRE = elementos responsivos do ferro; TfR = receptor da Tf; ALA-s = 5-aminolevulinato sintase.

Aquisição do ferro

O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: dieta e reciclagem de hemácias senescentes.

Absorção intestinal

O ferro da dieta é encontrado sob duas formas: orgânico (ferro heme) e inorgânico (ferro não heme). Uma dieta normal contém de 13 a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 a 2 mg serão absorvidos. A aquisição da forma heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da quebra da Hb e mioglobina contidas na carne vermelha. Ovos e laticínios fornecem menor quantidade de ferro heme, que é melhor absorvido do que a forma inorgânica.[5] O ferro não heme é proveniente de vegetais e grãos e é encontrado principalmente na forma férrica (Fe^{+++}). Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares.

A absorção acontece pelo epitélio duodenal superior, que apresenta estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção. O transporte do ferro do lúmen intestinal até a circulação sanguínea ocorre em três fases principais:

- Captação e internalização na membrana apical do enterócito
- Deslocamento intracelular
- Transporte para o plasma.[6]

Captação do ferro

A Figura 132.3 ilustra uma célula intestinal e a localização das proteínas envolvidas no processo de absorção. A transportadora de metal divalente 1 (DMT-1), também conhecida como Nramp2, é composta por 12 segmentos transmembrana e, além do ferro, transporta Mn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+} e Zn^{2+}. Para exercer sua função a DMT-1 necessita que o ferro tenha sido convertido de Fe^{3+} para Fe^{2+}, o que é mediado pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb.[8] A absorção do ferro heme é menos estabelecida. Aparentemente, a internalização é feita pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1), recentemente descrita e posicionada na membrana apical das células do duodeno. No entanto, foi demonstrado que a HCP1 transporta o folato de maneira mais eficiente que o heme e questiona-se se a proteína seria um transportador bifuncional.[8] O heme liga-se à membrana da borda em escova dos enterócitos duodenais e a proteína transportadora de 50 kDa com nove domínios transmembrana atravessa intacta a membrana plasmática, importando o heme extracelular. A seguir, o heme apresenta-se ligado à membrana de vesículas no citoplasma da célula. A HCP1 também é expressa em outros locais como o fígado e rins e sua regulação é feita de acordo com o nível de ferro intracelular: havendo deficiência de ferro a HCP1 se redistribui do citoplasma para a membrana plasmática das células duodenais, enquanto em condições de excesso de ferro a redistribuição se dá a partir da borda em escova da célula para o seu citoplasma. Esse mecanismo regulador pós-tradução da proteína é interessante porque, de um lado, aproveita o heme da dieta antes que ele seja eliminado pelo peristaltismo do intestino e, no outro extremo, evita a captação desnecessária de ferro e o seu provável acúmulo. A hipoxia também induz a síntese da HCP1, facilitando a captação de heme quando há maior necessidade do organismo.[9]

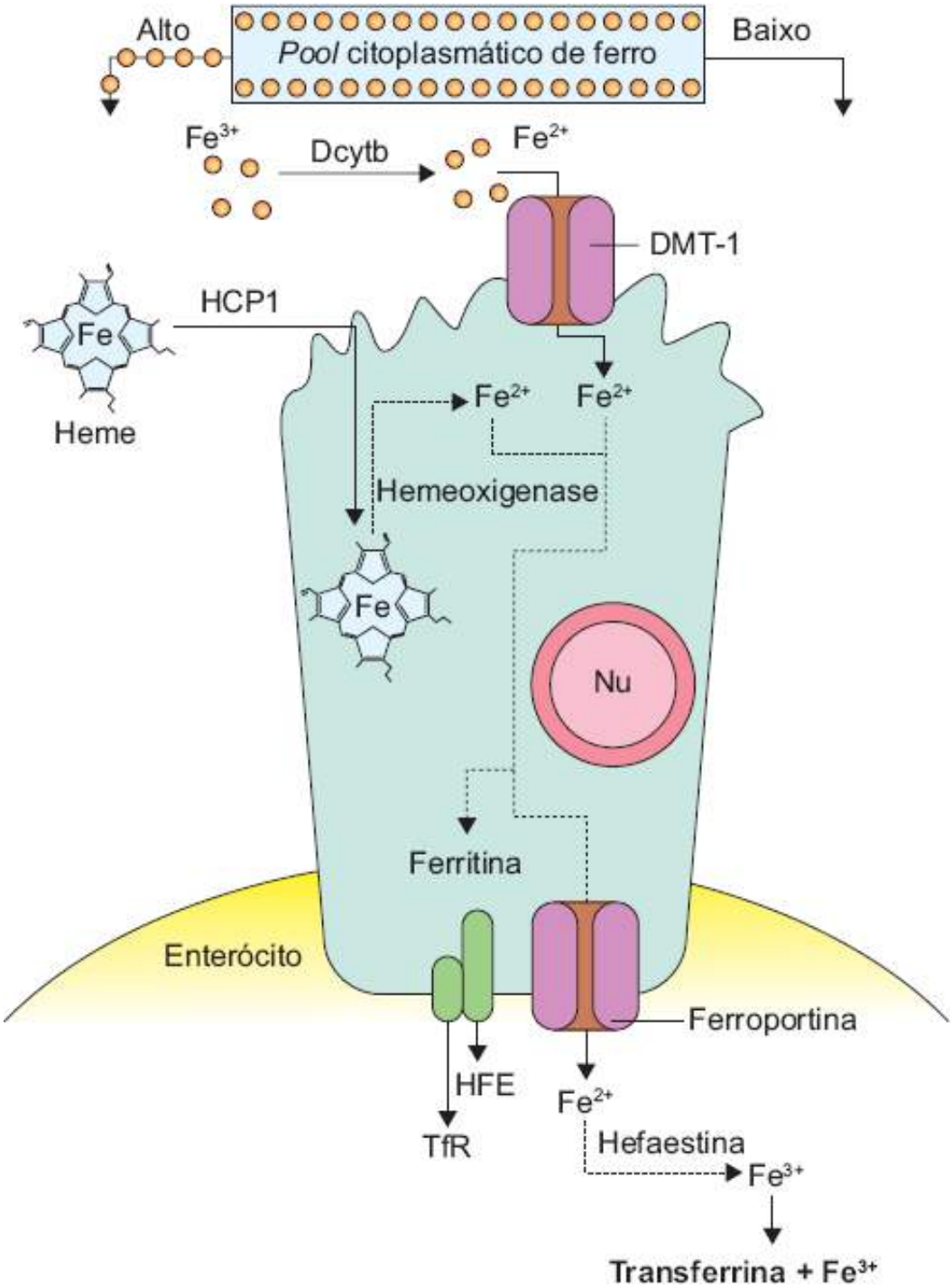

Figura 132.3 O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb = ferrorredutase; DMT-1 = transportador de metal divalente-1; HCP1 = proteína transportadora do heme-1; Nu = núcleo; HFE = proteína de hemocromatose; TfR = receptor.

Transporte intracelular

No interior da célula o ferro é liberado da protoporfirina pela heme oxigenase (HO). Após o ferro ser liberado, fará parte do mesmo *pool* de ferro não heme, tendo dois possíveis destinos dependendo da demanda de ferro. Se a necessidade for baixa ele permanecerá no enterócito sequestrado pela ferritina e será eliminado quando da descamação do epitélio intestinal. Se houver necessidade de ferro pelo organismo ele será transportado para fora do enterócito em direção ao plasma para ser transportado pela transferrina (Tf).[10]

Transporte para o plasma

O principal exportador do ferro da célula para o plasma é a ferroportina, também conhecida como IREG1. Possui 12 segmentos transmembrana e localiza-se na extremidade basolateral de vários tipos celulares, incluindo sinciciotrofloblastos placentários, enterócitos duodenais, hepatócitos e macrófagos.[11] A ferroportina é crucial para a exportação do ferro celular, é o único mecanismo de efluxo do ferro e a expressão de seu mRNA está aumentada na deficiência de ferro e hipoxia. Como a DMT-1, a ferroportina também é seletiva para o ferro na forma Fe^{2+};[6] além

de exportador o ferro celular, é também o receptor da hepcidina, importante regulador da aquisição do ferro, conforme será visto nas seções seguintes.[12]

Como a Tf sérica tem grande afinidade pelo ferro na forma férrica, o Fe^{2+} externalizado pela ferroportina deve ser oxidado para Fe^{3+}. A hefaestina, oxidase semelhante à ceruloplasmina sérica, é responsável por essa conversão. Mutações que inativam a FPN ou a hefaestina levam ao prejuízo na absorção e acúmulo de ferro no enterócito e nos macrófagos.[10]

Reciclagem do ferro pelos macrófagos

Como a maior parte do ferro no organismo está associada à molécula de Hb, a fagocitose e degradação de hemácias senescentes representam uma fonte importante de ferro (25 a 30 mg/dia). Essa quantidade de ferro reciclado é suficiente para manter a necessidade diária de ferro para a eritropoese.[3]

Macrófagos do baço e da medula óssea e, em menor extensão, células de Küpffer no fígado reconhecem modificações bioquímicas na superfície da hemácia que vão se acumulando à medida que a célula torna-se senescente, como peroxidação de lipoproteínas de membrana, perda de resíduos de ácido siálico e formação de neoantígenos, como moléculas modificadas da Banda 3.[13] Essas alterações sinalizam para que o macrófago elimine essas células, processo conhecido como eriptose, ou morte programada característica das células vermelhas, em que as células sofrem um "encolhimento" e externalização de fosfatidilserina, que será reconhecido pelo CD36, receptor da fosfatidilserina no macrófago. Após o reconhecimento dessas modificações por macrófagos da medula óssea, baço e fígado, as hemácias são internalizadas, com consequente degradação dos seus componentes.[14] O catabolismo intracelular do heme é feito por um complexo enzimático ancorado na membrana do retículo endoplasmático e compreende uma NADPH-citocromo C redutase, a HO1 e a biliverdina redutase e terá como produtos o CO, ferro e bilirrubina. A cadeia globínica, parte proteica da molécula de Hb, terá seus aminoácidos também reciclados e aproveitados na síntese de novas proteínas. O Fe^{2+} pode ser retido no próprio macrófago dentro das moléculas de ferritina ou ser exportado pela ferroportina. Após a exportação, o Fe^{2+} será oxidado pela ceruloplasmina, sintetizada no fígado. O Fe^{3+} será transportado pela Tf até os locais onde será reutilizado, predominantemente medula óssea, onde participará da hemoglobinização de novos eritrócitos.[6,15]

Transporte e captação do ferro pelas células

Como foi mencionado, o ferro é transportado no plasma pela Tf, uma glicoproteína de 80 kDa sintetizada e secretada pelo fígado, além da retina, testículos e cérebro.[16] Possui dois sítios homólogos, que em pH neutro podem transportar dois átomos de Fe.[3] Além de solubilizar o ferro, a Tf atenua sua reatividade e facilita a sua liberação para as células. Em condições normais, a Tf plasmática tem a capacidade de transportar até 12 mg de ferro, mas essa capacidade raramente é utilizada e, em geral, 3 mg de ferro circulam ligados à Tf, ou seja, 30% da Tf está saturada com o ferro. Quando a capacidade de ligação da Tf está totalmente saturada, o ferro pode circular livremente pelo soro, na forma não ligada à Tf (NTBI), que se acumula nos tecidos parenquimais, contribuindo para o dano celular nos casos de sobrecarga de ferro. Quando complexado à Tf, a internalização do ferro é iniciada pela ligação desse complexo a um receptor específico (TfR) presente na superfície da maioria das células.[17] Esse receptor é um homodímero transmembrana constituído de 2 subunidades idênticas ligadas por pontes dissulfeto. Cada subunidade apresenta um domínio C-terminal extracelular, um domínio transmembrana e um pequeno domínio N-terminal citoplasmático. No domínio extracelular encontra-se o sítio de ligação para a molécula de Tf, enquanto no domínio citoplasmático, entre os domínios 20 e 23, encontra-se a sequência responsável pela endocitose do Tf complexado ao ferro.[18]

A afinidade do TfR à Tf diférrica parece ser determinada pela proteína produzida pelo gene da hemocromatose, a HFE, também presente na membrana plasmática dos eritroblastos. A interação Tf-TfR é facilitada pelo pH extracelular de 7,4 e a partir dessa ligação inicia-se o mecanismo de captação de ferro pela célula. O complexo Tf-TfR-HFE é internalizado por endocitose. Dentro do endossoma a bomba de prótons dependente de ATP encarrega-se de reduzir o pH, facilitando a liberação do ferro da Tf, que permanece ligado ao seu receptor e o complexo apoTf-TfR-HFE é reciclado de volta à superfície celular, quando então a apo-Tf é liberada do TfR. O ferro do endossoma atravessa a membrana da vesícula e alcança o citoplasma.[3] A proteína DMT-1 é essencial para o efluxo

do ferro do endossoma para o citoplasma. O ferro liberado pela Tf no endossoma está na forma férrica (Fe^{3+}) e a DMT-1 tem grande afinidade pelo Fe^{2+}. Uma ferrirredutase recentemente identificada e denominada Steap 3 é responsável pela redução do ferro liberado pela Tf, que será então transferido para o citosol pela DMT-1.[19] A incorporação do ferro ao anel de protoporfirina irá formar o heme, que em combinação com as cadeias de globina formarão a molécula de Hb.

Há indícios de que alguns sistemas são capazes de captar o ferro na ausência ou quando a Tf está saturada. Isso foi observado no coração e fígado; no entanto, os reticulócitos não são capazes de captar o ferro se o mesmo não estiver ligado à Tf.[20]

Um produto da clivagem do TfR tecidual circula no plasma na forma solúvel do TfR (sTfR). A proteólise do TfR acontece próximo à 2ª ponte dissulfeto, na posição 100 da cadeia polipeptídica, em uma ligação arginina-leucina. Ainda não está esclarecido em que momento ocorre essa proteólise e qual protease estaria atuando no processo. O que já está bem documentado é a correlação direta entre a quantidade de sTfR circulante e a TfR celular. A forma solúvel do receptor que circula no plasma reflete a massa de TfR celular, 80% dela nas células da linhagem eritrocítica da medula óssea. Assim, a concentração de sTfR circulante é determinada primariamente pela atividade medular eritroide. Situações caracterizadas por hipoplasia da série vermelha como anemia aplásica ou insuficiência renal crônica apresentam níveis reduzidos de sTfR, enquanto condições com hiperplasia eritroide como anemia falciforme ou outras anemias hemolíticas crônicas estão associadas a níveis elevados de sTfR. Outro fator que regula a expressão do TfR e, consequentemente, altera as concentrações circulantes do sTfR é o estado do ferro intracelular, mediado pelos IREs e as IRPs, mecanismo apresentado anteriormente (ver Figura 132.2). As responsivas ao ferro e as proteínas responsáveis pela deprivação de ferro favorecem a formação do complexo IRE-IRP no mRNA do TfR, aumentando sua síntese. É o que pode ser observado em pacientes com anemia ferropriva que apresentam concentrações séricas elevadas de sTfR.[21,22]

Um outro membro da família de TfR é o TfR2, bastante semelhante ao TfR descrito anteriormente, com 66% de similaridade na sequência de aminoácidos, mas que se expressa predominantemente no fígado e em algumas linhagens celulares, como a K562 (eritroleucemia) e HepG2 (hepatoblastoma). Aparentemente o TfR2 tem atividade de captação do ferro, mas diferentemente do TfR tem uma afinidade muito baixa (cerca de 25 vezes menor) pela Tf diférrica.[23] Mutações no TfR2 têm sido descritas em pacientes com hemocromatose hereditária.[24]

Transporte do ferro mitocondrial

A mitocôndria é essencial para o metabolismo do ferro, já que é o único local onde ocorre a síntese do heme e a biossíntese dos *clusters* Fe-S. Ainda não está totalmente esclarecido como ocorre a entrada do ferro na mitocôndria. Um modelo sugere que a liberação poderia ser feita diretamente do endossoma para a mitocôndria, desviando do citosol. Em reticulócitos esse mecanismo estaria presente, conhecido como *kiss and run* entre as duas organelas. Outra possibilidade seria a presença de um transportador mediando essa reação, a mitoferrina (SLC25A37), que tem grande afinidade pelo ferro. Em animais, mutações na SLC25A37 estão relacionadas com anemia hipocrômica grave, falta de ferro mitocondrial e atraso na diferenciação de eritroblastos imaturos.[25]

Após o ferro ser transportado através da membrana mitocondrial a frataxina, proteína localizada na membrana interna e na matriz mitocondrial, regula sua utilização destinando o ferro à síntese do heme ou à gênese dos *clusters* Fe-S (Figura 132.4). A frataxina tem um papel importante ao formar um complexo com o ferro porque previne a formação de radicais livres na mitocôndria. Assim, a falta de frataxina promove o acúmulo de ferro mitocondrial, em detrimento do ferro citosólico. Pacientes com ataxia de Friedreich apresentam menor atividade de proteínas mitocondriais que contêm *clusters* Fe-S. A formação desses *clusters* é crítica para a prevenção do acúmulo do ferro e do estresse oxidativo.[26]

A cadeia respiratória mitocondrial, com suas diversas subunidades envolvidas no transporte de elétrons, é importante na conversão do ferro férrico em ferroso, única forma química reconhecida pela ferroquelatase para ser incorporada ao anel pirrólico na finalização da síntese do heme. Mutações nas subunidades da cadeia respiratória mitocondrial têm sido reconhecidas como responsáveis por alguns tipos de anemias sideroblástica adquiridas. Os transportadores responsáveis pela saída do heme da mitocôndria não estão bem definidos. Transportadores de membrana conhecidos como ABCB7 localizam-se na membrana interna da mitocôndria e exportam os *clusters* Fe-S para o citosol.[27]

Estoque do ferro

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina. A apoferritina, a proteína livre do ferro, tem massa molecular de 46.000 dáltons e é composta de 24 subunidades que formam uma concha esférica. Esse núcleo central pode abrigar até 4.500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico. A apoferritina contendo o núcleo férrico constitui a ferritina, a forma solúvel de armazenamento. Assim, a ferritina contém e mantém os átomos de ferro que poderiam formar agregados de precipitados tóxicos. De acordo com a proporção entre as subunidades de cadeias leves e pesadas, a isoferritina será mais ácida (rica em cadeias pesadas) ou mais básica (rica em cadeias leves). Essas últimas predominam nos tecidos comprometidos com a estocagem do ferro, como fígado e baço, enquanto a forma rica em cadeias pesadas predomina nos tecidos do coração e eritrócitos.[3,5]

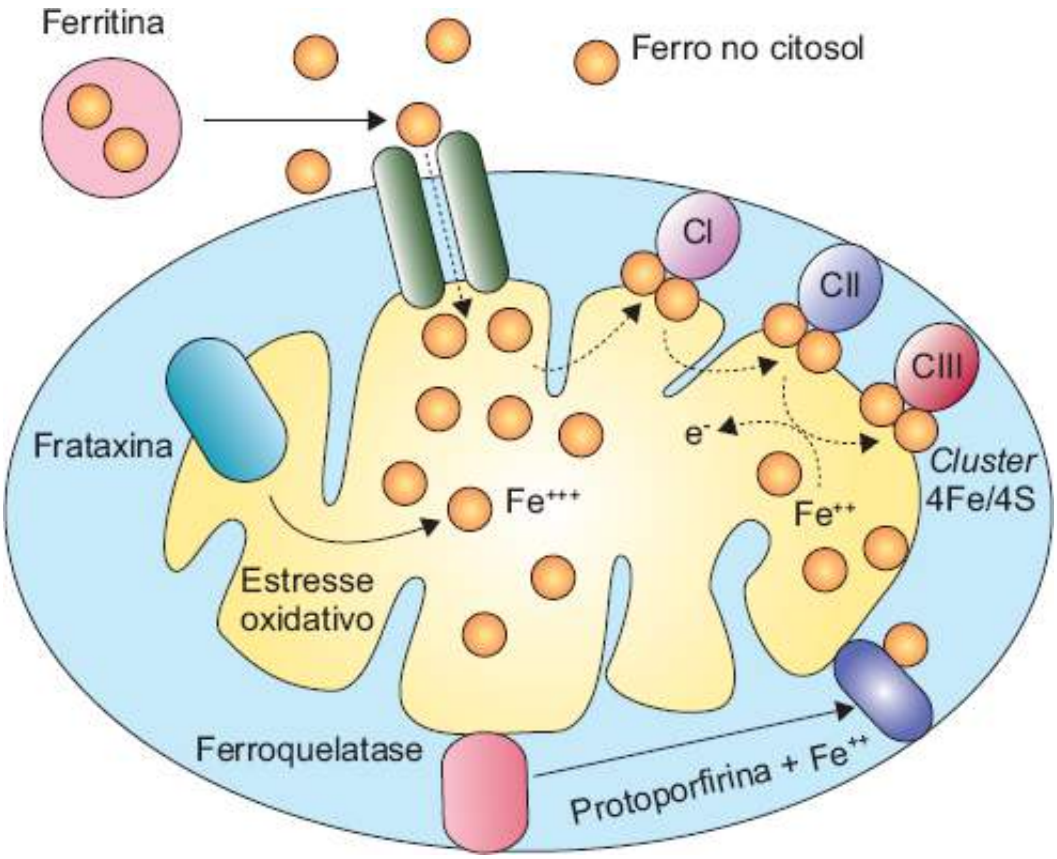

Figura 132.4 Internalização do ferro na mitocôndria e a regulação exercida pela frataxina na síntese do heme e dos *clusters* Fe-S. A conversão do ferro férrico em ferroso é importante para que a ferroquelatase reconheça o ferro e o incorpore ao anel pirrólico para formar o heme.

A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, em que a concha proteica foi parcialmente desintegrada, permitindo que o ferro forme agregados. Pode ser visualizada à microscopia óptica após a coloração com azul da Prússia ou reação de Perl, em que a hemossiderina cora com ferrocianeto de potássio na presença de ácido clorídrico.[3]

Homeostase do ferro

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe; e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial.

Regulação intracelular

Para evitar excesso de ferro livre ou falta dele dentro da célula, proteínas reguladoras do ferro (IRP1 e IRP2) controlam a expressão pós-transcricional dos genes moduladores da captação e estoque do ferro. Em condições de baixa quantidade de ferro intracelular, essa proteínas vão se ligar a estruturas em forma de alças presentes nas regiões não codificadoras do mRNA, os IREs, que são sequências de mRNA constituídas de 30 nucleotídios

altamente conservados que podem estar localizadas nas regiões não codificadoras 3' ou 5'. Quando os IREs estão localizados na extremidade 3' a ligação com o IRP protege o mRNA da degradação e prossegue a síntese proteica. A ligação do IRP com o IRE localizado na extremidade 5' inibe a tradução do mRNA em proteína, diminuindo sua síntese. Por outro lado, em condições de excesso de ferro intracelular, as IRP seriam inativas por 2 mecanismos distintos: a IRP1 é uma proteína citosólica bifuncional que contém um *cluster* Fe-S. Na presença de ferro a IRP1 age como uma aconitase (interconvertendo citrato e isocitrato) e na ausência de ferro liga-se com grande afinidade aos IREs de vários transcriptos da homeostase do ferro. Por outro lado, a IRP2 é inativada por um mecanismo dependente de ferro e nas células repletas de ferro não ocorre a ligação IRP2-IRE. Os elementos IRE localizados próximos à região não codificadora 3', quando não ligados ao IRP, permitem que haja a clivagem do mRNA e a síntese proteica é interrompida. A não ligação do IRP aos IRE localizados próximos à região 5' permite que o complexo de inicialização da tradução seja ativado, induzindo a síntese proteica.[5,28,29]

A DMT-1 e a ferroportina apresentam estruturas "IRE-*like*", embora a função dos IREs nesses transportadores de ferro pareça ser mais complexa e ainda não totalmente esclarecida. Os níveis de mRNA da DMT-1 aumentam significativamente na deficiência de ferro em modelos experimentais, sugerindo que as IREs na região 3' podem mediar a expressão da DMT-1, estabilizando seu transcripto por um mecanismo ferro-dependente, embora não de maneira uniforme, entre as diversas células. A presença de estruturas "IRE-*like*" foi confirmada na região não traduzida 5' do mRNA da ferroportina. Estudos sugerem que a regulação de sua expressão ocorra em nível pós-transcricional e seja mediada pelo sistema IRE-IRP, embora um mecanismo independente do IRE também participe da regulação da expressão da ferroportina em nível proteico.[30]

Regulação sistêmica

Normalmente o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidermais ou sangramento menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Assim, o controle do equilíbrio do ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pela hepcidina, um hormônio peptídio circulante que tem um papel regulatório fundamental na homeostase do ferro, coordenando o uso e o estoque do ferro com a sua aquisição. Trata-se de um peptídio antimicrobiano pertencente à família das defensinas e é mediador da imunidade inata, principalmente nos vertebrados inferiores. A atividade antimicrobiana é conferida pela propriedade da hepcidina em romper as membranas microbiais e na restrição da disponibilidade de ferro ao desenvolvimento microbiano.[31,32] Nos vertebrados superiores a sua atividade está muito mais relacionada com a homeostase do ferro. O papel hormonal da hepcidina foi descoberto em experimentos animais em que camundongos deficientes desta proteína desenvolviam sobrecarga de ferro, especialmente no fígado, pâncreas e coração e, paradoxalmente, apresentavam depleção de ferro nos macrófagos. Por outro lado, animais que superexpressavam a hepcidina apresentavam anemia microcítico-hipocrômica ao nascimento e morriam rapidamente.[33] Ficou assim estabelecido que a hepcidina seria um regulador negativo do metabolismo do ferro. É codificada pelo gene HAMP, localizado no braço longo do cromossomo 19 e possui 3 éxons. É sintetizada pelo fígado na forma de um propeptídio de 84 aminoácidos (aa) e subsequentemente processado e secretado na circulação onde é detectada no plasma e na urina como um peptídio de 25 aa. Fragmentos de 22 e 20 peptídios são também encontrados, mas não são biologicamente ativos.[34,35]

A ferroportina é o receptor da hepcidina e a interação ferroportina-hepcidina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Este complexo é internalizado nos domínios da membrana basolateral dos macrófagos. Ocorre, então a fosforilação da tirosina em um dos domínios citoplasmáticos da FPN, com internalização da proteína, defosforilação, ubiquitinação e degradação de ambas proteínas no componente lisossomal do endossoma. Desse modo, o ferro não é externalizado, levando ao aumento dos níveis de ferro no citosol que serão estocados como ferritina. Como consequência ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. A redução da passagem do ferro para o plasma resulta na baixa saturação da Tf e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto (Figura 132.5).[16]

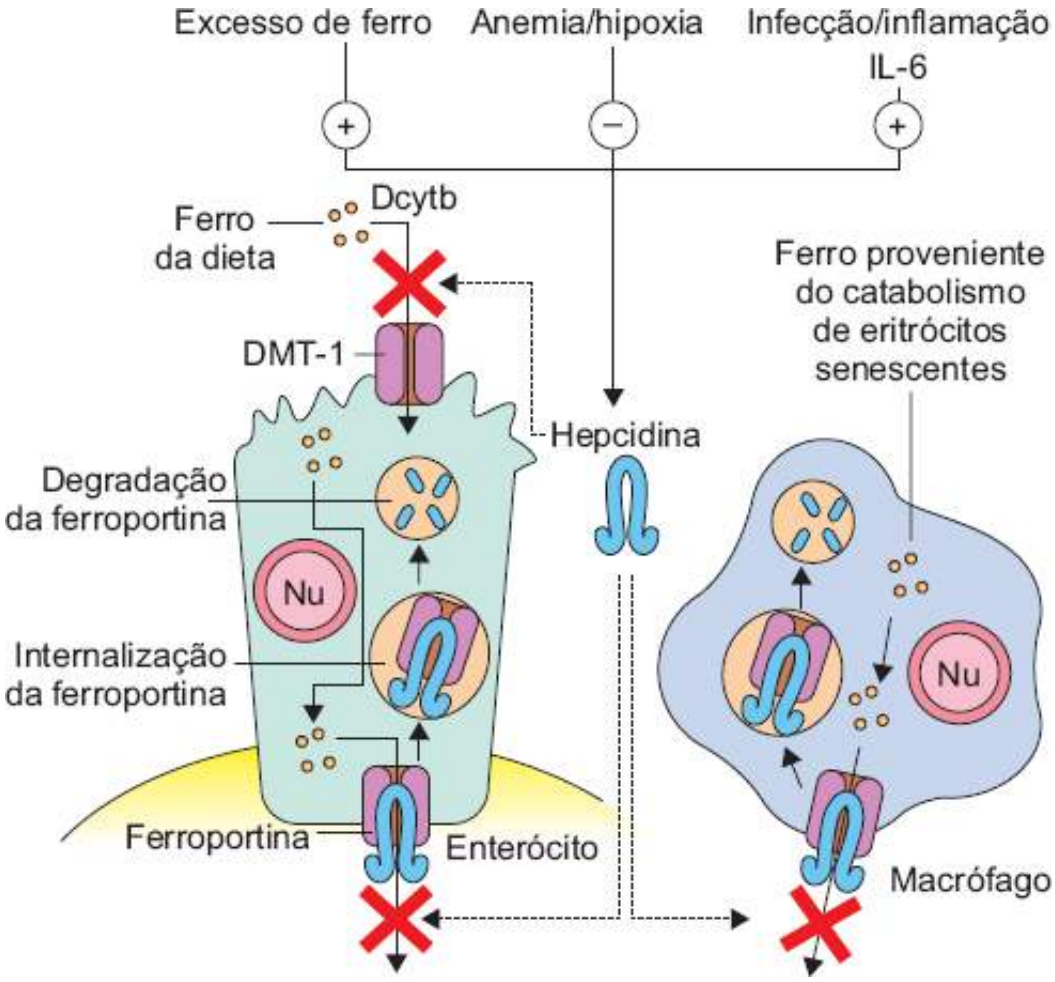

Figura 132.5 Ação da HPN no metabolismo do ferro. Ao formar um complexo com a FPN leva a sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). Nos macrófagos o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoese (figura à direita).

Mecanismos reguladores da produção de hepcidina

Atualmente, reconhecem-se vários mecanismos de regulação da produção de hepcidina (Figura 132.6). O primeiro deles envolve a chamada via "ferro-sensória", e depende da quantidade de ferro disponível no organismo. Participam dessa regulação a hemojuvelina (HJV) e a mais recentemente descrita matriptase-2. O ferro ligado à transferrina só é capaz de se ligar ao receptor da transferrina quando esse se desliga da molécula HFE, gerando uma ativação da HJV com mudança conformacional. Nessa forma, a HJV pode atuar como correceptor de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, *bone morphogenetic proteins*) na superfície do hepatócito, ativando o complexo SMAD1/5/8-SMAD4, gerando aumento da transcrição do gene da hepcidina.[36,37] Destaca-se no grupo das BMPs a BMP6, cujo modelo murinho *knock-out* apresenta sobrecarga de ferro pela incapacidade de produzir níveis adequados de hepcidina. No outro extremo dessa regulação, camundongos com *knock-out* do gene TMPRSS6, que codifica a matriptase-2, desenvolvem anemia ferropriva grave pelo aumento (*upregulation*) da hepcidina, que impede o efluxo de ferro do enterócito para o plasma.[38]

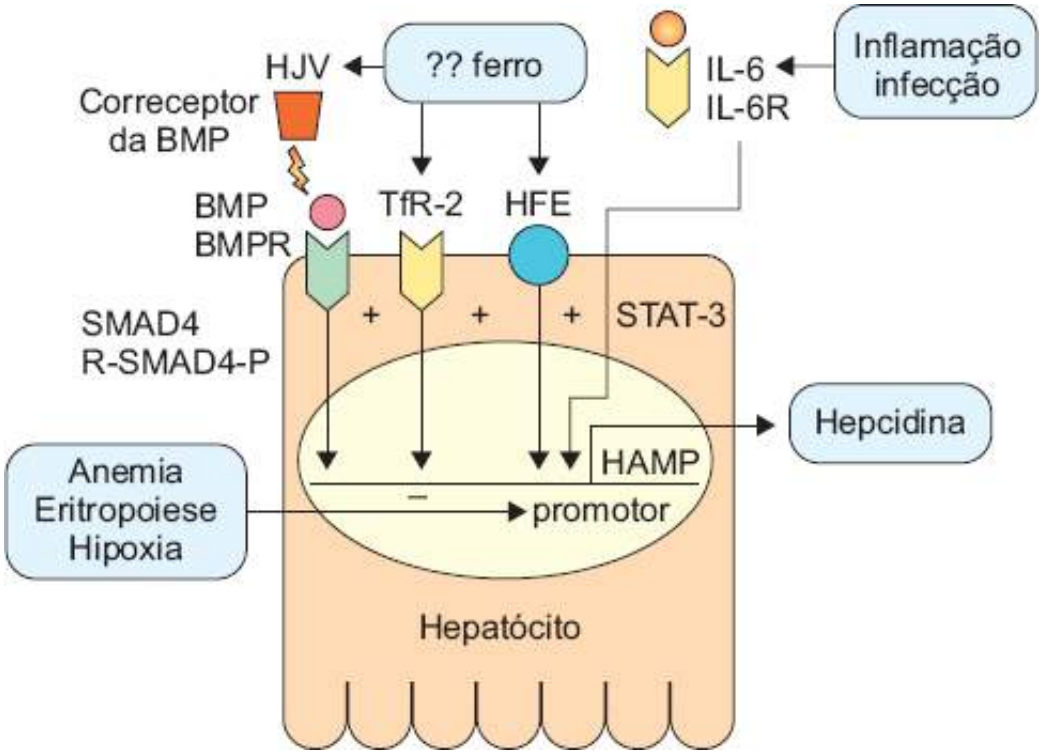

Figura 132.6 Regularização da transcrição da hepcidina nos hepatócitos.

O papel da matriptase-3 na absorção de ferro foi confirmado na investigação de uma família portadora de anemia ferropriva resistente ao tratamento com ferro oral, que possuía a mutação no gene TMPRSS6. Há evidências de que a matriptase-2 reduz a expressão de hepcidina através de sua ação proteolítica na superfície do hepatócito que impediria a ativação da HJV e, portanto, o estímulo à expressão de hepcidina por BMPs.[37,39]

Além da via ferro-sensória, também há regulação da hepcidina pelas vias chamadas "inflamatórias", envolvendo citocinas como a interleucina-6 (IL-6). A IL-6 também é um potente estimulador da produção de hepcidina tanto em hepatócitos quanto em monócitos.[40]

Acredita-se que os altos níveis de IL-6 produzidos na presença de processo inflamatório crônico sejam responsáveis pela retenção de ferro nos tecidos e fisiopatologicamente responsáveis pela anemia de doença crônica ou anemia da inflamação. A IL-6 se liga ao seu receptor e ativa a glicoproteína gp130, estimula STAT3, que também aumenta a transcrição do gene HAMP.

Outra contribuição à produção de hepcidina por estímulo inflamatório é mediada pela proteína TLR4, um receptor de lipopolissacarídios (LPS). Estudo *in vitro* demonstraram que células submetidas a tratamento com purificados de parede celular de bactérias contendo LPS produzem altos níveis de hepcidina por meio da ativação desse receptor.

Classicamente, os estímulos inibitórios da produção de hepcidina são a anemia e hipoxia decorrente de deficiência de ferro, sangramento e hemólise.[41,42]

O exato mecanismo regulador da eritropoese sobre a hepcidina ainda não está totalmente esclarecido, porém hipotetizou-se que haveria um mecanismo repressor da produção da hepcidina através do fator de crescimento e diferenciação 15 (*growth and differentiation factor-15* – GDF-15).[43] Outra hipótese tem a ver com a recente identificação da eritroferrone (ERFE, *erythroid hormone erythroferrone*) como um importante regulador do metabolismo do ferro. A síntese deste mediador encontra-se aumentada em situações de eritropoese ineficaz causando supressão da hepcidina e aumento da biodisponibilidade de ferro à síntese de hemoglobina.[44]

Embora o conhecimento dos fatores básicos relacionados com as doenças genéticas com sobrecarga de ferro date de mais de 50 anos, foi somente nas últimas décadas que houve um grande avanço nas investigações em nível genético e molecular dos aspectos envolvidos com os processos de aquisição, estoque e regulação do ferro. Esses estudos têm possibilitado um melhor entendimento sobre a fisiopatologia de diversas doenças que cursam tanto com a sobrecarga como com a deficiência de ferro. No entanto, muito ainda há para ser esclarecido e com o relato constante de novas informações espera-se que esses conhecimentos possam, além de auxiliar no entendimento dos mecanismos envolvidos no metabolismo do ferro, ser revertidos em novas propostas terapêuticas.

Deficiência de Ferro e Anemia Ferropriva

Rodolfo Delfini Cançado

Introdução

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano e tem como principais funções metabólicas: produção de energia oxidativa, transporte de oxigênio, respiração mitocondrial, inativação de radicais livres e síntese de DNA.[1–3]

A dependência crítica pelo ferro fez com que os seres humanos desenvolvessem, durante o processo de evolução natural, mecanismos elaborados e altamente eficazes que permitissem a absorção, transporte, distribuição, armazenamento e conservação desse metal no organismo. Distúrbios em quaisquer desses mecanismos podem resultar em deficiência ou acúmulo de ferro no organismo.[1–3]

Prevalência de deficiência de ferro e da anemia no Brasil e no mundo

A deficiência de ferro (DFe) continua sendo, há décadas, a alteração hematológica mais frequente, acometendo 20 a 30% da população mundial (cerca de 2 bilhões de pessoas), sobretudo crianças, mulheres em idade fértil e gestantes. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), das dez principais causas de agravo à saúde da população geral, a DFe corresponde à 6ª causa nos países em desenvolvimento e à 10ª causa no países desenvolvidos.[4]

Publicação da OMS, que estudou 1,6 milhão de pessoas de 93 países no período entre 1993 e 2005, constatou que 24,9% apresentavam o diagnóstico de anemia (crianças em idade pré-escolar [47,5%], crianças em idade escolar [25,4%], mulheres em fase reprodutiva [30,2%], gestantes [41,8%]).[4] No Brasil, a prevalência de anemia encontrada foi de intensidade moderada (20 a 39,9%) e grave (≥ 40%) para gestantes e pré-escolares, respectivamente.[4]

Em revisão recente, que incluiu estudos clínicos das últimas três décadas em crianças, mulheres em idade fértil e gestantes, Batista *et al.* demonstraram elevado índice de DFe e anemia em praticamente todas as regiões geopolíticas do Brasil. Esses dados comprovam, de maneira clara, que a DFe continua sendo um grave problema de saúde pública.[5]

Causas de deficiência de ferro

A causa básica de DFe é o desequilíbrio entre quantidade absorvida e consumo e/ou "perda" de ferro que ocorrem por diversas vias, resultando na redução desse íon no organismo. Geralmente, a DFe resulta da combinação de dois ou mais fatores, tais como: necessidade aumentada de ferro, diminuição da oferta, da absorção de ferro e/ou sangramento.[1,2,6]

O abandono precoce do aleitamento materno, dieta de transição inadequada (baixa quantidade de ferro heme da dieta) somados à elevada velocidade de crescimento tornam as crianças, sobretudo com menos de 2 anos de idade, o grupo de maior risco de DFe e anemia ferropriva (AFe) na idade pediátrica. Além disso, são fatores de risco para DFe a diminuição da absorção e/ou sangramento do tubo digestivo associado a doenças inflamatórias gastrintestinais crônicas (refluxo gastresofágico, gastrite, duodenite), intolerância à proteína do leite de vaca e parasitose intestinal (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *Trichiuris trichiura*).[7]

Em geral, frequências mais elevadas de DFe são observadas em crianças de países em desenvolvimento devido a condições socioeconômicas desfavoráveis (baixa renda familiar e escolaridade materna, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, precariedade nas condições de saneamento básico, dieta inadequada em ferro, desnutrição energético-proteica e infecções frequentes); em recém-nascidos (RN) de mães com DFe ou AFe, em RN de baixo peso ao nascimento e prematuros.[7]

A ocorrência de DFe no neonato tem estreita correlação com o *status* de ferro da mãe. A frequência de DFe é de

6,5% no neonato de mãe sem DFe e de 42,4% no neonato de mãe com DFe.[8]

Menorragia, geralmente relacionada com o mioma uterino, adenomiose, hiperplasia endometrial e hemorragia uterina disfuncional, é a causa mais frequente de DFe e AFe nas mulheres em idade fértil. Além disso, os principais fatores de risco para DFe nesse grupo populacional são: condições socioeconômicas desfavoráveis, múltiplas gestações, doença inflamatória intestinal crônica, ressecção gástrica e/ou intestinal (gastrectomia, gastroplastia ou cirurgia bariátrica), parasitose, uso crônico de medicamentos (ácido acetilsalicílico, anti-inflamatório não hormonal), doação de sangue de repetição, prática vegetariana.[9–13]

Com relação à gravidez, estima-se que o requerimento adicional de ferro para cada gestação seja de aproximadamente 1.000 mg, necessários para a expansão da massa eritrocitária materna e para o desenvolvimento placentário e fetal. Para as mulheres que engravidam com DFe ou AFe, a necessidade desse metal pode ser maior que 2.500 mg de ferro.[9,10]

A maior parte da necessidade adicional de ferro se dá na segunda metade da gestação, quando o requerimento diário é de 6 a 7 mg (podendo chegar a mais de 10 mg/dia nas últimas 6 a 8 semanas de gestação) em comparação com a necessidade diária de 1 a 2 mg em condições fisiológicas não gravídicas.[9,10]

Estima-se que apenas 15 a 20% das mulheres tenham valores de ferritina maiores que 70 mg/m ℓ ao engravidarem, o que corresponde à presença de cerca de 500 mg de ferro de depósito, quantidade essa necessária para atender as demandas maternas e fetais durante o período gestacional.[14]

A elevada prevalência de AFe na gestação (40 a 60%) é decorrente do elevado número de mulheres que já iniciam a gestação com DFe, ainda sem anemia, associado ao alto requerimento de ferro na gravidez.[4,10,11,14]

No puerpério, a DFe ou AFe pode estar presente devido às perdas sanguíneas (loquiação) que, em condições normais, gradativamente vão diminuindo, à medida que a contratilidade e involução uterina se estabelecem, bem como a cicatrização dos tecidos que participam do canal de parto, eventualmente lacerados por ocasião do nascimento; e à DFe preexistente.[9,11,14,15] Anemia pós-parto é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade materna.[14,15]

Repercussões clínicas da deficiência de ferro

Há evidências científicas de que a DFe, sobretudo quando há anemia, tem impacto negativo nas diferentes fases da vida das crianças, adolescentes, adultos e idosos.

As principais repercussões clínicas da DFe na criança são: retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascimento, óbito intrauterino, infecções frequentes, irritabilidade, apatia, anorexia, falta de atenção, dificuldade de aprendizagem, menor rendimento cognitivo e intelectual escolar relacionados com o atraso do desenvolvimento neurológico, psicomotor e cognitivo fetal.[1,2,4,7]

As principais complicações maternas associadas à DFe são: trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo, disfunção cognitiva, redução da *performance* física, instabilidade emocional, depressão no puerpério, insuficiência cardíaca e óbito.[1,2,4,9,10]

Além disso, a presença de DFe está associada a vários outros sintomas ou sinais, tais como: cansaço fácil, cefaleia, tontura, queda de cabelo, unhas fracas e quebradiças, menor rendimento no trabalho, menor tolerância às atividades físicas, taquicardia e dispneia.[1,2,4,9,10]

Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro

O diagnóstico da DFe se baseia, fundalmentalmente, na avaliação do hemograma, do índice de saturação da transferrina (IST) e da ferritina sérica. O IST é o resultado da relação entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro multiplicada por 100, e reflete como está a oferta de ferro necessária para garantir e manter a eritropoese normal.

Presença de IST baixa (< 20%), ferritina baixa (< 30 mg/m ℓ) sem anemia caracteriza a DFe, enquanto IST diminuído, ferritina baixa e anemia (Hb < 13, 12 e 11 g/d ℓ para homens, mulheres, gestantes e crianças, respectivamente) hipocrômica e microcítica confirmam o diagnóstico de AFe, que é o último estágio da DFe.[1,2,14–16]

Com relação ao diagnóstico diferencial de AFe, as principais entidades que também podem cursar com anemia

microcítica são: talassemias (alfa e beta), anemia de doença crônica (anemia da inflamação), anemia sideroblástica e intoxicação por chumbo.[1,2,17,18]

Diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica | Deficiência funcional de ferro[15–18]

O diagnóstico de DFe se baseia, fundalmentalmente, na avaliação do hemograma, do índice de saturação da transferrina [IST em % = (ferro/capacidade total de ligação de ferro) × 100]; e da ferritina sérica. Na Tabela 132.1 pode-se observar os principais critérios laboratoriais para o diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica.

Investigação de sangramento pelo trato gastrintestinal

Embora menorragia seja a causa isolada mais frequente de DFe nas mulheres em idade reprodutiva, quando a intensidade da anemia é desproporcional à perda sanguínea menstrual relatada pela paciente, é importante a investigação de outra causa de sangramento. Estima-se que 10 a 20% das mulheres apresentam sangramento do trato gastrintestinal associado.[2,6,10,15]

A avaliação do trato gastrintestinal é parte integrante e obrigatória na investigação de qualquer paciente com AFe, sobretudo de pacientes do sexo masculino com mais de 50 anos de idade e mulheres pós-menopausa. Os principais exames utilizados na investigação do trato digestivo são: pesquisa de sangue oculto nas fezes, endoscopia digestiva alta e colonoscopia. No caso de pacientes com esses exames normais, pode-se lançar mão de exames mais específicos como cintigrafia com hemácias marcadas, angiografia, enteroscopia com balão e exame com cápsula endoscópica.[2,6,10,15]

Embora seja mais frequente o achado de anormalidades no trato digestivo superior pela endoscopia digestiva alta, boa parte das alterações encontradas não explica, por si só, a deficiência de ferro. Por outro lado, colonoscopia anormal evidencia, em pelo menos 50% dos casos, presença de doença neoplásica, principalmente de tumor de cólon.

É importante confirmar na história clínica do paciente, se o mesmo não faz uso de ácido acetilsalicílico, de medicamento anti-inflamatório ou anticoagulante, e se não tem história pessoal e familiar de sangramento anormal com o objetivo de se investigar possível diagnóstico de coagulopatia (doença de von Willebrand).

Tabela 132.1 Diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica.[15–18]

Parâmetro	Anemia ferropriva*	Anemia ferropriva + anemia de doença crônica	Anemia de doença crônica**
IST (%)	< 20	< 20	< 20
Ferritina (ng/mℓ)	< 30	≥ 30 e < 100	≥ 100
Proteína C reativa	Normal	Normal ou elevada	Elevada

*Anemia (Hb < 13, 12 e 11 g/dℓ para homens, mulheres, gestantes e crianças, respectivamente) hipocrômica e microcítica.
**Paciente com quadro infeccioso, inflamatório ou neoplásico que desenvolve anemia (Hb em geral entre 9 e 11 g/dℓ, normocrômica e normocítica).

Tabela 132.2 Comparação entres os quatro principais suplementos de ferro comercializados no Brasil.[6,7,9,11]

Parâmetro	Sulfato ferroso	Ferro carbonila	Ferro aminoquelado	Ferripolimaltose
Absorção duodenal	Mais rápida, difusão passiva não controlada	Mais lenta, difusão ativa fisiologicamente controlada		

Administração	Jejum	Jejum	Durante ou após a refeição	
Eficácia	Elevada	Elevada	Intermediária/elevada	Elevada
Frequência de eventos adversos	Elevada	Elevada	Intermediária	Baixa
Mancha nos dentes	Sim	?	Não	Não
Tolerância e adesão ao tratamento	Menor	Intermediária	Maior	Maior
Quantidade de ferro total (mg)	300	275,8	500	333
Quantidade de ferro elementar (mg)	40 a 60	52,4	100	100

Quando avaliar possível sangramento no trato gastrintestinal

É preciso avaliar as seguintes situações:

- Sintomas como dor abdominal, dispepsia, refluxo, perda de peso, pesquisa de sangue oculto positiva
- História prévia de doença péptica (infecção pelo *H. pylori*, doença celíaca)
- História familiar de câncer gastrintestinal ou de sangramento (doença de von Willebrand; angiectasia: doença de Rendu-Osler-Weber)
- Mulheres cuja perda sanguínea menstrual referida é desproporcional à intensidade da anemia
- Pacientes assintomáticos com anemia intensa, anemia refratária ou recorrente.

Principais compostos de ferro para o tratamento da deficiência de ferro e da anemia ferropriva

Os compostos de ferro disponíveis na prática clínica variam amplamente de acordo com o tipo de sal, formulação, estado químico (forma ferrosa ou férrica), conteúdo de ferro elementar, biodisponibilidade, eficácia, eventos adversos (EAs) e custo.[1,2,6,15,19] Os quatro principais suplementos de ferro comercializados no Brasil são: sulfato ferroso, complexo de ferro polimaltosado (ferripolimaltose), ferro aminoquelado (ferro bis-glicinato) e o ferro carbonila (glicinato férrico). Esses três últimos na forma de sal férrico (Tabela 132.2).

Sais ferrosos

A absorção dos sais ferrosos (sulfato, fumarato, gliconato) ocorre de forma não controlada e por difusão passiva apical ou paracelular no duodeno (90%) e segmento proximal de jejuno (10%). A rápida absorção dos sais ferrosos, que inicialmente poderia parecer uma vantagem, acaba se tornando um problema pois esse ferro, oxidando-se para ser absorvido, acaba gerando a produção de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo, e a rápida internalização de ferro pode ocasionar a presença de ferro livre no plasma, ou seja, de ferro não ligado à transferrina, que também é tóxico para o organismo.[19–24]

Os sais ferrosos em geral apresentam boa biodisponibilidade, baixo custo, elevada eficácia e efetividade, o que motivou a recomendação do sulfato ferroso (SF) como o medicamento de escolha para o tratamento da DFe e AFE pela Organização Mundial da Saúde.[19] No Brasil, é o único medicamento disponível aos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

Entretanto, os compostos com sal ferroso apresentam elevada frequência de EAs que pode chegar a mais de 40%, sendo os mais frequentes: náuseas, vômito, gosto metálico, epigastralgia, dispepsia, desconforto abdominal, diarreia, obstipação, escurecimento do esmalte dentário. Esses EAs determinam menor tolerabilidade, pior adesão ao tratamento e, consequentemente, pior resultado final.[20–24]

Além disso, vários componentes da dieta podem reduzir em 40% ou mais a absorção do sal ferroso, tais como:

fibras, na forma de fitatos, polifenóis, cálcio e fostatos. A administração conjunta de polivitamínicos contendo metais divalentes (zinco, cobre, manganês) também pode reduzir a absorção intestinal de ferro. Desta forma, recomenda-se que os sais ferrosos sejam administrados separadamente de outros suplementos vitamínicos que, frequentemente, são utilizados nas crianças e nas gestantes. Por outro lado, a ingestão de frutas cítricas contendo vitamina C (laranja, limão, acerola) antes ou durante a refeição aumenta a absorção de ferro.[6,20]

Portanto, a recomendação é que os sais ferrosos sejam ingeridos, preferencialmente, com o estômago vazio, ou seja, uma hora antes das refeições, entre as refeições ou antes de dormir (horário de maior produção de ácido gástrico).[6,20]

Em virtude dos fatos mencionados anteriormente, a adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EAs, quanto à importância da adesão e da duração do tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico.[6,20]

As principais medidas práticas para minimizar os EAs e melhorar a adesão ao tratamento com os sais ferrosos são: fracionar a dose total diária em duas ou três tomadas; orientar o paciente para que tome o medicamento durante ou após as refeições, sendo que, nesse caso, a diminuição da absorção poderá ser compensada pelo aumento da adesão ao tratamento; administrar doses menores, como por exemplo, começar com apenas uma dose diária, aumentando-as gradativamente, de acordo com a tolerância da paciente.[6,20]

Sabe-se que quando se administram doses diárias mais baixas de ferro elementar, a frequência e intensidade dos EAs observados são similares entre o sal ferroso e o placebo.[6,20] Desta forma, vários estudos clínicos utilizaram o SF em diferentes esquemas posológicos como: 25 mg de ferro elementar, 1 vez/semana;[26] 60 mg de ferro elementar, 1 vez/dia, uma vez *versus* 2 vezes/semana;[27] 60 mg de ferro elementar, diariamente ou 1 vez/semana;[28] e demonstraram que a adesão ao tratamento é melhor quando se utilizam doses menores em intervalos maiores. Entretanto, os autores também demonstraram que o sucesso terapêutico não foi o esperado e que o tempo necessário para se obter o resultado desejado é bem mais demorado (semanas ou meses).

Complexo de ferro polimaltosado

O ferro polimaltosado, também conhecido como ferripolimaltose (FPM), é um complexo hidrossolúvel constituído de hidróxido de ferro férrico polinuclear não iônico e dextrina parcialmente hidrolisada (polimaltose). A superfície dos núcleos de hidróxido de ferro (Fe^{3+}) está rodeada por várias moléculas de polimaltose ligadas por união covalente, o que resulta em um complexo de peso molecular (PM) de aproximadamente 52.300 Da.[23,24,29]

A FPM liga-se às moléculas *divalent metal transporter-1* (DMT1) na superfície apical dos enterócitos, predominantemente duodenais, havendo um intercâmbio competitivo de ligantes denominado absorção fisioativa ou fisiologicamente controlada. O ferro polimaltosado se liga à proteína DMT1, o ferro férrico desliga-se da polimaltose e, após ser reduzido a Fe^{2+}, chega ao citoplasma do enterócito onde poderá ali permanecer sob a forma de ferritina ou dirigir-se à membrana basolateral e, após passar pela ferroportina e ser oxidado a Fe^{3+}, será levado para locais de utilização ou armazenamento pela transferrina plasmática.[23,24,29]

Jacobs *et al.*[30] demonstraram que a biodisponibilidade de ferro, ou seja, a quantidade de ferro absorvida que efetivamente é incorporada às novas hemácias, do SF e da FPM foi comparável, e que a taxa média de absorção para ambos os sais foi de 50% para a dose de 5 mg e de 30% para 50 mg. Como esperado, constatou-se também correlação inversa entre taxa de absorção e valor de ferritina e Hb, ou seja, quanto menor a ferritina e, sobretudo quanto mais baixa a Hb, maior a taxa de absorção intestinal de ferro.[29,30]

A FPM, por ser uma molécula maior e de absorção controlada, proporciona um incremento mais lento da Hb no início do tratamento comparado ao aumento obtido com o sal ferroso, embora o resultado final, após 8 a 10 semanas de tratamento com doses equivalentes, seja similar. Por outro lado, a diferença do processo de absorção intestinal entre esses compostos explica o risco de toxicidade aguda 10 vezes menor com a FPM que o observado com o sulfato ferroso. A dose média letal da FPM em ratos é maior que 2.800 mg/kg de peso corporal, enquanto essa dose é muito menor, de 255 mg/kg, com o SF.[29]

Diferentemente dos sais ferrosos, a FPM não é absorvida por difusão passiva apical ou paracelular, não sofre processo de oxidação e não ocasiona a presença de ferro livre plasmático. Outra vantagem da FPM é a de que esse complexo pode ser administrado durante ou após a refeição, pois sua absorção não sofre influência dos alimentos ou de medicamentos. A única interação cientificamente documentada e clinicamente relevante é que a vitamina C aumenta a taxa de absorção desse composto.[29,30]

As vantagens mencionadas anteriormente da FPM, ou seja, que esse composto tem menor incidência de EAs, maior taxa de adesão ao tratamento e melhores resultados quanto à correção da anemia e restabelecimento dos estoques normais de ferro em lactentes, crianças e adolescentes, mulheres e gestantes, adultos e idosos foram demonstradas em vários estudos clínicos. Esses estudos observaram um aumento médio da Hb de 2 g/dℓ após 8 a 12 semanas de tratamento; e que o efeito da FPM é dose-dependente, ou seja, quanto maior sua dose (100, 200 e 300 mg/dia), maior o incremento da Hb.[15,29–43]

Jacobs *et al.*[30] compararam a biodisponibilidade e bioequivalência da FPM e do SF em candidatos à doação de sangue recusados para tal procedimento devido ao diagnóstico de AFe. Os autores utilizaram 120 mg de sulfato ferroso (60 mg 2 vezes/dia, em jejum; n = 51) *versus* 100 mg de FPM no café da manhã (n = 55) ou 200 mg de FPM (100 mg no café e no jantar; n = 53). Os três grupos apresentaram aumento satisfatório da Hb após 4 semanas de tratamento e normalização dos estoques de ferro após 12 semanas de tratamento. Entretanto, a frequência de EAs gastrintestinais (náuseas e vômito) foi significativamente maior para o grupo com SF que com os grupos com FPM; 10 pacientes com sulfato ferroso descontinuaram o tratamento por EAs, enquanto esse fato não ocorreu em nenhum paciente com FPM.

Esse foi o primeiro estudo que demonstrou que a dose diária 200 mg de FPM (100 mg 2 vezes/dia) é mais efetiva que 100 mg, sem incremento da taxa de EAs para aqueles com dose maior; que 200 mg de FPM equivalem a 120 mg de SF, com a vantagem a favor da FPM em função da menor ocorrência de EAs e menor taxa de interrupção do tratamento.[30]

Outro estudo clínico envolvendo 105 crianças em tratamento profilático de DFe observou que as taxas de EAs e de descontinuação do tratamento foram significativamente menores com a FPM que com o sulfato ferroso (25% *versus* 47%, e de 6% *versus* 21%, respectivamente).[37]

Jacobs *et al.*[40] comparando a eficácia e segurança do uso de SF (100 mg 2 vezes/dia durante 12 semanas, n = 47) e da FPM (200 mg por 12 semanas, n = 46) no tratamento de adultos com AFe constataram que as taxas de EAs e de tolerância ao tratamento foram de 44,7% e 60% ($p < 0,05$) com SF e de 17,5% e > 80% com a FPM ($p < 0,05$), respectivamente. Além disso, observou-se aumento similar da Hb para os dois grupos e maior aumento da ferritina sérica com o sulfato ferroso. Discutindo esse último achado, os autores atribuem a hipótese de que o maior aumento da ferritina com o SF deve estar relacionado com o estresse oxidativo que esse composto pode causar levando em consideração as elevadas taxas de EAs e interrupção do tratamento, e fundamentados em estudos em animais que comprovam a maior toxicidade do composto ferroso na mucosa intestinal e no fígado.

Langstaff *et al.*[43] compararam a eficácia e a tolerabilidade da FPM (200 mg de ferro elementar/dia, n = 126) com o SF (180 mg de ferro elementar/dia, n = 126) em pacientes adultos com AFe tratados por 9 semanas. O aumento da Hb foi maior para o grupo com SF na 3ª e na 6ª semana. Entretanto, na 9ª semana essa diferença entre os grupos já não era estatisticamente significante. A taxa de EAs gastrintestinais foi de 22% com a FPM e de 25% com o SF.

Recente meta-análise de cinco estudos clínicos envolvendo pacientes adultos com AFe, ao comparar o uso de SF (n = 208) e FPM (n = 289) em doses equivalentes, mostrou que os dois compostos apresentaram eficácia semelhante em relação ao aumento da concentração da Hb, entretanto, houve maior ocorrência de EAs e menor tolerância no grupo tratado com SF (34,1%) comparado ao grupo com FPM (14,9%).[41] Outra meta-análise de quatro estudos clínicos envolvendo 225 crianças com AFe mostrou que a taxa de EAs foi de 9,5% para o grupo com FPM e de 14,7% com SF ($p < 0,05$).[38]

Essas duas meta-análises demonstraram que os pacientes com FPM obtiveram melhores resultados com relação à reposição dos estoques de ferro.

Ferro aminoquelado

O ferro aminoquelado (FAQ) resulta da união covalente do ferro em sua forma ferrosa (Fe^{2+}) ou férrica (Fe^{3+}) a um ligante orgânico. A molécula resultante é um metal quelado, que tem como finalidade apresentar uniões de quelação suficientemente fortes para resistir à ação de enzimas e proteínas da digestão, e de substâncias naturais presentes nos alimentos como fitato, folato, ácido tânico; além de proteger os átomos de ferro reduzindo a exposição direta da células da mucosa gastrintestinal a esse metal, o que determinaria a redução da toxicidade local.[44]

Embora tenham sido formuladas dezenas de compostos aminoquelados, o composto mais estudado é o quelato bis-glicinato na sua forma ferrosa e o composto disponível no Brasil é o ferro (na sua forma férrica) quelato bis-glicinato.[44]

Os compostos aminoquelados têm taxa intermediária de EAs quando comparados ao sulfato ferroso e à ferripolimaltose, ou seja, taxa de EAs menor que o sulfato ferroso, mas maior que a observada com a ferripolimaltose.[44–52]

A eficácia e a biodisponibilidade do FAQ como formulação para uso terapêutico é bastante variável e são poucos os estudos clínicos prospectivos, randomizados e com grupo controle em seres humanos comparando os diferentes compostos aminoquelados entre si e entre os outros compostos contendo diferentes tipos de sais de ferro.[49–51]

A maioria dos estudos com o FAQ utiliza esse composto como fortificante de alimentos como farinha de trigo e milho, leite e água. Essa observação está fundamentada no fato de que para que um ferro quelado seja nutricionalmente funcional é preciso que esse composto tenha baixo PM. O FAQ (bis-glicinato) tem PM menor que 800 Da (comparado com o peso molecular de 52.300 Da da ferripolimaltose).[44]

Os fatos mencionados anteriormente explicam por que a Food and Drug Administration (FDA) recomenda que o FAQ seja usado somente para a fortificação de alimentos e não como suplemento terapêutico, dando preferência a outras formulações de ferro disponíveis no mercado.[44]

Estudos em ratos, realizados em sua maioria há várias décadas, e com uma série de limitações técnicas e metodológicas, suportam a hipótese de que a molécula ligante do FAQ teria a capacidade de proteger os átomos de ferro reduzindo a exposição direta das células da mucosa gastrintestinal ao ferro, o que determinaria a redução da toxicidade local; e que a absorção desse tipo de ferro seria realizada, em sua maior parte, na porção jejunal, contrariando os resultados de vários estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstram que cerca de 90% do ferro ingerido são absorvidos na porção duodenal do intestino (local de maior concentração de células contendo a proteína DMT-1), o que lhe conferiria maior taxa de absorção, maior biodisponibilidade e menor taxa de EAs.[44–46]

Toblli *et al.*[53] realizaram estudo em ratos comparando a eficácia e o perfil de segurança (EAs gastrintestinais, toxicidade hepática e estresse oxidativo) do SF, FAQ e da ferripolimaltose. Após 4 semanas de tratamento, observou-se incremento similar da Hb para os três grupos; o aumento da ferritina no nível do enterócito e do fígado foi significativamente maior para o grupo tratado com ferripolimaltose, intermediário para o grupo com FAQ e menor para o SF. A frequência de EAs hepáticos e gastrintestinais foi significativamente menor para o grupo com ferripolimaltose, intermediário para o FAQ e maior para o SF.

Mimura *et al.*[54] conduziram um estudo prospectivo e randomizado que comparou o uso de 80 mg/dia de SF (n = 9) *versus* 50 mg/dia de ferro quelato glicinato (n = 9) no tratamento de pacientes gastrectomizados com AFe. O objetivo pelo qual os autores utilizaram dose menor de ferro quelato em relação ao SF foi para confirmar a hipótese prévia de que a biodisponibilidade do ferro quelato era 2,5 a 3,4 maior que a do SF. Outro objetivo desse estudo foi avaliar se a absorção do ferro quelato era efetivamente na porção jejunal do intestino utilizando pacientes gastrectomizados, cuja porção duodenal do intestino tinha sido excluída pelo procedimento cirúrgico. Após 4 meses de tratamento, observou-se que a taxa de correção da anemia foi de 89% no grupo com SF e de apenas 33% no grupo com ferro quelato; e que a taxa de pacientes que obtiveram valor de ferritina > 20 ng/mℓ foi de 78% com SF e de apenas 11% com o ferro quelato. Apesar do pequeno número de pacientes estudados, esse estudo, no mínimo, questiona a veracidade de algumas informações veiculadas sobre o ferro quelato, e fundamenta a posição da FDA e de órgãos reguladores de outros países, incluindo o Brasil, referida anteriormente.

Coplin *et al.*,[45] comparando a tolerabilidade entre sulfato ferroso e FAQ (bis-glicinato), mostraram eficácia terapêutica semelhante em doses equivalentes (50 mg de ferro elementar), porém a frequência de EAs foi de 37% no grupo com sulfato ferroso e de 21% no grupo com o FAQ.

O único estudo publicado que compara o FAQ com a ferripolimaltose é o de Madero *et al.*[55] Os autores avaliaram a eficácia e segurança da ferripolimaltose (n = 36) e do FAQ (n=33) no tratamento da AFe em crianças com idade variando entre 6 e 14 anos. Esse estudo observou aumento da Hb similar nos dois grupos, a porcentagem de pacientes que obtiveram aumento de Hb > 1,5 g/dℓ no 30º dia de tratamento foi de 77,6% com a ferripolimaltose e de 63,6% com o FAQ. Esse incremento, em números absolutos, foi maior no grupo com ferripolimaltose que com FAQ. Os níveis de ferritina se mantiveram estáveis nos pacientes com ferripolimaltose e diminuíram de forma importante no grupo com FAQ. A ocorrência de EA foi significativamente maior com o FAQ (33,3%) que com a

ferripolimaltose (13,8%).

Ferro carbonila

O ferro carbonila (FeC) em pó é obtido pela decomposição, em altas temperaturas, do pentacarbonil ferro, resultando em ferro elementar em forma de microesferas de 4 a 7/mm. Esse composto tem sido utilizado para fortificação de alimentos, a partir da década de 1980, devido a sua boa absorção e eficácia tanto em animais de experimentação como em seres humanos.[56]

O FeC, comparado com os demais sais ferrosos, possui maior teor de ferro elementar. O sulfato ferroso, por exemplo, contém 36% de ferro elementar enquanto o FeC contém 98% de ferro elementar.[56]

O FeC é absorvido na mucosa intestinal através da DMT1 e apresenta boa biodisponibilidade, elevada eficácia e efetividade, e taxa de EAs menor que os sais ferrosos, porém maior que a ferripolimaltose e ferro aminoquelado.[56]

Assim como os sais ferrosos, vários componentes da dieta e polivitamínicos contendo metais divalentes podem reduzir a sua absorção intestinal. Desta forma, recomenda-se que esse composto seja administrado em jejum e separadamente de outros suplementos vitamínicos.[56,57] No Brasil, o FeC disponível é o glicinato férrico que contém mg de ferro associado a vitaminas do complexo B (B_1, B_2 e B_{12}).

O risco de toxicidade aguda com FeC é muito menor (30 a 90 vezes) que o risco com o sulfato ferroso. Estudo conduzido pela FDA mostrou que a dose média letal (mg Fe/kg peso) em ratos do FeC é de 30.000 mg comparada com a dose de 298 mg a 1.000 mg do sulfato ferroso.[56,58]

Gordeuk *et al.*[58] avaliaram a eficácia e perfil de segurança do FeC em voluntários com AFe (n = 32) e sem AFe (n = 20), que receberam de 1.000 mg a 10.000 mg de FeC. Os autores concluíram que o FeC é um composto efetivo, de baixo custo, com EAs toleráveis e com risco mínimo de intoxicação acidental aguda pelo ferro em crianças.

Estudo randomizado, duplo-cego conduzido por Gordeuk *et al.*[56] avaliou a eficácia e segurança do FeC (n = 15), SF (n = 17) e placebo (n = 19) em doadoras de sangue. Os autores concluíram que o FeC é eficaz em corrigir a Hb e os estoques de ferro, e com EAs similares aos do grupo com SF.

Farias *et al.*[57] avaliaram a efetividade do FeC, na forma de comprimidos mastigáveis, como uma alternativa de tratamento em 73 crianças menores de 6 anos de idade com AFe. Um grupo recebeu FeC e o grupo controle recebeu SF, ambos com a dose de 5 mg/kg/dia durante 90 dias. A Hb teve um incremento de 1,3 g/dℓ no grupo FeC e 1,2 g/dℓ no grupo SF aos 30 dias de tratamento. Após 90 dias de tratamento, o grupo FeC apresentou resultados significativamente melhores para Hb e ferritina. O grupo FeC apresentou melhor aceitação do tratamento e menor taxa de EAs.

Prevenção medicamentosa da deficiência de ferro em crianças e gestantes

As crianças nascidas pré-termo e/ou de baixo peso, devido à baixa reserva de ferro deverão receber ferro precocemente. As crianças nascidas a termo, com peso adequado e em aleitamento materno exclusivo, não necessitam de suplementação com ferro. Após o desmame e com a introdução de alimentos sólidos na dieta, deverão receber a suplementação profilática com ferro oral ou por meio de fórmulas lácteas enriquecidas (Tabela 132.3).[19,20]

Em relação ao ácido fólico, a recomendação é que se faça a reposição dessa vitamina para as crianças prematuras e de baixo peso, não sendo necessária e, portanto, sem nenhuma vantagem, para as crianças fora dessas condições. Além disso, dois aspectos são importantes ressaltar: que a adição de ácido fólico ao composto com ferro não aumenta a absorção intestinal de ferro; e que, a partir de 2004, a exemplo do que ocorreu em diversos países, no Brasil o Ministério da Saúde adotou o programa da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ácido fólico (que cada 100 mg de destas farinhas contenham 0,15 mg de ácido fólico).[59]

Considerando o aumento do requerimento diário de ferro durante a gestação, parto e puerpério, a administração profilática de ferro por via oral (VO) para todas as gestantes parece ser o procedimento mais adequado, principalmente em regiões e países com elevada prevalência de AFe.[10,19,20]

Tratamento da deficiência de ferro

O tratamento da DFe consiste em orientação nutricional e administração de compostos com ferro VO. A dose de ferro VO recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia para crianças e 100 mg de ferro elementar para adultos por um período suficiente para restaurar os estoques normais de ferro do organismo, em geral, de 2 a 3 meses ou até a obtenção de ferritina sérica ≥ 15 ng/mℓ para crianças e ≥ 30 ng/mℓ para adolescentes e adultos (Tabela 132.4).[10,19,20]

Tratamento da anemia ferropriva | Ferro oral

O tratamento da AFe consiste em orientação nutricional, administração oral ou parenteral de compostos com ferro e, eventualmente, transfusão de hemácias. Neste artigo enfatizamos o tratamento com ferro VO. Vale a pena lembrar que tão importante quanto o diagnóstico e o tratamento da AFe é a investigação e correção, quando possível, das causas que levaram à anemia.[10,15,19,20]

A via preferencial para a reposição de ferro é a oral, e a dose terapêutica recomendada é de 3 a 6 mg/kg/dia para crianças e de 100 a 200 mg de ferro elementar para adultos por um período suficiente para normalizar os valores da Hb – de 1 a 2 meses – e restaurar os estoques normais de ferro do organismo – de 2 a 6 meses ou até a obtenção de ferritina sérica ≥ 15 ng/mℓ para crianças e ≥ 30 ng/mℓ para adolescentes e adultos (Tabela 132.5).[10,15,20]

Tabela 132.3 Suplementação profilática de ferro de acordo com o grupo populacional.[10,19,20]

Grupo populacional	Início	Recomendação	Duração
RN pré-termo ou baixo peso ao nascer (1.500 a 2.500 g)	30º dia de vida	1 a 3 mg de ferro elementar/kg/dia	Até 24 meses
RN a termo com peso adequado para a idade gestacional	A partir do 6º mês ou do momento do desmame	1 a 3 mg de ferro elementar/kg/dia	Até 24 meses
Gestante*	A partir do início do 2º trimestre ou 20ª semana de gestação	60 a 100 mg de ferro elementar**	Até 3 a 6 meses após o parto

*Com Hb > 11 g/dℓ e ferritina ≥ 30 ng/mℓ. **Combinado com 400 µg de ácido fólico. RN = recém-nascido.

Tabela 132.4 Tratamento da deficiência de ferro de acordo com o grupo populacional.[10,19,20]

Grupo populacional	Recomendação	Duração
Crianças	2,5 a 5 mg de ferro elementar/kg/dia	2 a 3 meses*
Mulheres e gestantes	100 mg de ferro elementar/dia	2 a 3 meses*

*Até obtenção de ferritina ≥ 15 ng/mℓ para crianças e ≥ 30 ng/mℓ para adolescentes e adultos.

Portanto, a duração do tratamento é de, no mínimo, 90 dias, podendo chegar a mais de 6 meses, dependendo da intensidade da deficiência de ferro, da continuidade da perda de sangue, da ocorrência de EAs e, consequentemente, da adesão ao tratamento.

O sucesso terapêutico com o uso de doses menores que 100 mg de ferro elementar por dia para o tratamento da AFe é significativamente menor e, quando alcançado, o tempo necessário é bem mais demorado (semanas ou meses).[20,26,28]

É importante que o médico tenha ciência da quantidade de ferro elementar presente nos diferentes medicamentos, pois essa varia consideravelmente de acordo com o composto utilizado ou disponível. Por exemplo, um comprimido de ferripolimaltose contém 100 mg de ferro elementar, enquanto a quantidade de ferro elementar

presente em um comprimido de sulfato ferroso é de 40 a 60 mg, e de 100 mg para um comprimido de 500 mg de ferro aminoquelado.[20]

Monitoramento da resposta e causas de falha de tratamento

Os principais critérios de boa resposta ao tratamento com ferro oral são: redução ou desaparecimento de sintomas como fadiga e cansaço; maior tolerância aos exercícios já na primeira ou segunda semana de tratamento; reticulocitose, que pode ser observada entre o 3º e o 5º dia do início do tratamento e é máxima entre o 8º e 10º dia; aumento da Hb, que se inicia a partir do 7º dia de tratamento e, para se considerar uma boa resposta, espera-se um aumento de, pelo menos, 2 g/dℓ após 3 a 4 semanas de tratamento (aumento diário estimado da Hb de 0,2 g/dℓ). A queda de cabelo costuma demorar mais tempo (4 a 8 semanas) para melhorar.

Em geral, quanto mais intensa a anemia, maior a absorção intestinal de ferro e mais rápido o aumento da Hb. Isso explica por que o aumento da Hb é mais rápido nas primeiras semanas e mais demorado nas semanas seguintes.[14,15,19,20]

Após o diagnóstico, recomenda-se solicitar nova dosagem da ferritina somente quando houver a normalização da Hb e a cada 2 ou 3 meses. A obtenção de valores de ferritina ≥ 15 ng/mℓ para crianças e ≥ 30 ng/mℓ para adolescentes e adultos indica reconstituição das reservas normais de ferro e sinaliza a suspensão do tratamento.[14,15,19,20]

Tabela 132.5 Tratamento da anemia ferropriva de acordo com o grupo populacional.[10,15,19,20]

Grupo populacional	Recomendação	Duração
Crianças	3 a 6 mg de ferro elementar/kg/dia	3 a 6 meses*
Mulheres e gestantes	100 a 200 mg de ferro elementar/dia	3 a 6 meses*

*Até obtenção de ferritina ≥ 15 ng/mℓ para crianças e ≥ 30 ng/mℓ para adolescentes e adultos.

Considera-se falha de tratamento quando o aumento da Hb é ≤ 1 g/dℓ após 2 a 4 semanas de tratamento com 100 a 200 mg de ferro elementar/dia. As causas mais frequentes de falha do tratamento são:[14,15,20]

- Continuidade da perda de sangue por falha na identificação de sangramento e/ou de distúrbio de absorção de ferro
- Medicação usada inadequadamente: baixa adesão ao tratamento devido aos EA gastrintestinais e/ou dose inadequada e/ou duração insuficiente
- Doença coexistente interferindo na resposta (reduzindo a absorção do ferro e/ou favorecendo sangramento) ao tratamento oral com ferro: doença renal crônica doença inflamatória ou infecciosa associada
- Doenças associadas a distúrbio de absorção do ferro: doença celíaca, gastrite atrófica autoimune e infecção pelo *Helicobacter pylori*; diagnóstico incorreto
- Deficiências nutricionais combinadas.

Tratamento da anemia ferropriva | Ferro intravenoso

A reposição de ferro VO é eficaz e segura no tratamento de grande parte dos pacientes com DFe e anemia ferropriva (AFe). Entretanto, não são poucas as situações nas quais a terapia com ferro oral não é tolerada devido aos eventos adversos (EAs) gastrintestinais dos compostos utilizados, é insuficiente para normalizar a hemoglobina (Hb) e/ou restabelecer os depósitos normais de ferro, ou requer tempo prolongado para a normalização dos parâmetros de ferro. Nesses casos, a administração de ferro por via parenteral, particularmente a intravenosa (IV), é uma alternativa eficaz, efetiva e segura, e que deve ser sempre considerada.[60–64]

As principais indicações de tratamento com ferro IV são:[60–64]

- Intolerância ao ferro oral determinada pela ocorrência de EAs
- Resposta insatisfatória com o ferro VO devido a distúrbio de absorção intestinal associada a situações como:

gastroplastia redutora, gastrectomia, doença inflamatória gastrintestinal crônica (infeção pelo *H. pylori*, doença celíaca, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e gastrite atrófica)

- Hemorragia recorrente (gastrintestinal, ginecológica) em que a quantidade de ferro absorvida VO não é suficiente para suprir a demanda decorrente da perda excessiva de ferro
- Anemia moderada a grave (Hb < 10 g/dℓ) em paciente hemodinamicamente estável com o objetivo de se obter resposta terapêutica mais rápida e diminuir a necessidade de transfusão de hemácias, incluindo gestantes (a partir do segundo trimestre de gestação)
- Resposta terapêutica mais rápida e redução do requerimento transfusional em pacientes com AFe em programação de cirurgia eletiva de médio a grande porte, incluindo parto e puerpério
- Normalização mais rápida dos estoques de ferro evitando o uso prolongado da terapia VO e seus EAs
- Pacientes com doença renal crônica não dialítica com ferritina sérica < 100 ng/mℓ ou em hemodiálise com ferritina sérica < 200 ng/mℓ a fim de assegurar e otimizar a resposta à administração de eritropoetina
- Situações especiais como: programas de autotransfusão de pré-depósito, questões religiosas (pacientes testemunhas de Jeová).

Na última década, os bons resultados obtidos com o uso de ferro IV em gestantes e no pós-parto motivaram vários grupos de pesquisadores à busca de alternativas à transfusão de hemácias na prevenção e/ou tratamento de pacientes anêmicos, ou com risco de sangramento, em programação de cirurgia eletiva. Diversos autores demonstraram a importância da avaliação e correção pré-operatória da DFe ou AFe como um dos principais fatores favoráveis em relação ao sucesso do procedimento cirúrgico e ao melhor prognóstico do paciente, e que os pacientes com anemia tratados com ferro IV apresentaram melhora das condições clínicas gerais com redução significativa do risco de complicações peroperatórias (infecção), da necessidade de transfusão de hemácias alogênicas, do tempo de internação e da taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias de cirurgia.[60–68]

Compostos de ferro para uso intravenoso

Os principais medicamentos com ferro disponíveis e comercializados em diferentes países para uso IV são: ferro dextrana, ferro gliconato, sacarato férrico, carboximaltose férrica, ferro isomaltose e ferumoxytol.[60] Neste capítulo, enfatizamos apenas os produtos disponíveis no Brasil, ou seja, sacarato férrico e carboximaltose férrica.

Sacarato férrico

O sacarato férrico é um complexo de ferro férrico polinuclear e hidróxido de sacarato. Os filamentos polinucleares de hidróxido de ferro (Fe^{3+}) se encontram rodeados perifericamente por um grande número de moléculas de sacarato unidas por ligação não covalente.[60,68]

Trata-se de um composto de alto peso molecular (43 kDa), seguro, estável e baixa imunogenicidade (a taxa de ocorrência de reação alérgica é < 1/100.000 infusões), pois não contém dextrana em sua formulação. A incidência de EAs graves com o sacarato férrico IV é da ordem de 0,002% *versus* 0,6 a 2,3% e 0,04% com o ferro dextrana e ferro gliconato, respectivamente.[60,64,66]

No Brasil, o sacarato férrico é comercializado em ampolas contendo 2 mℓ e 100 mg de ferro elementar para uso intramuscular (IM) e em ampolas contendo 5 mℓ e 100 mg de ferro elementar para uso IV.[61] Embora a administração do sacarato férrico via IM tenha sido muito utilizada, em função da experiência negativa com o ferro dextrana por via IV na década de 1980 e pela maior facilidade de aplicação; a partir do ano 2000, essa via de administração tem sido gradativamente substituída pela IV.

Cançado *et al.*[69] avaliaram a eficácia e segurança do sacarato férrico IV (200 mg, 1 vez/semana) em 86 pacientes com AFe intolerantes ou refratários ao ferro oral e observaram aumento médio do valor de Hb de 3,61 g/dℓ para as mulheres e de 4,83 g/dℓ para os homens com a administração de um número médio de 12 ampolas por paciente. Esse estudo demonstrou aumento significativo da Hb [valor médio inicial e final de 8,48 g/dℓ e 12,34 g/dℓ; respectivamente ($p < 0,001$)] e da ferritina sérica [valor médio inicial e final de 4,65 g/dℓ e 93,20 g/dℓ; respectivamente ($p < 0,0001$)] após 6 semanas de tratamento.

As principais orientações práticas para o uso de sacarato férrico IV estão relacionadas a seguir:

- Para o cálculo da dose total em mg de ferro a ser reposta, pode-se utilizar a fórmula de Ganzoni: [Hb (g/dℓ)

desejada – Hb (g/dℓ) encontrada] × peso corporal (kg) × 2,4 + 500

- Não há necessidade de se realizar dose teste antes da aplicação
- Diluir o composto apenas em solução fisiológica (SF) a 0,9%. Não diluir em soro glicosado
- Diluir cada ampola (5 mℓ, 100 mg) em, pelo menos, 100 mℓ de SF
- Para cada solução contendo 100 mg de sacarato férrico, o tempo de infusão deve ser de, pelo menos, 15 min. Portanto, a infusão da solução contendo 200 mℓ (ou mais) de SF e 200 mg de sacarato férrico deve ser feita em 30 a 60 min
- É importante respeitar o tempo de infusão do medicamento
- Respeitar o intervalo entre as aplicações que é de pelo menos 24 h
- Respeitar o limite da dose máxima por aplicação que é de 200 mg (2 ampolas) e da dose máxima semanal que é de 600 mg.

Em crianças, recomenda-se a dose de 0,35 mℓ/kg de peso corporal diluídos em, pelo menos, 200 mℓ de SF; duração da infusão IV de, pelo menos, 3 h; e a frequência de aplicação de apenas 1 vez/semana.

Apesar dos avanços obtidos no tratamento da DFe com ferro IV, a principal desvantagem do sacarato férrico é a necessidade de múltiplas infusões IV, uma vez que a dose máxima semanal é de 600 mg, o que determina a necessidade de várias visitas à unidade de infusão associada a outras questões como: acesso venoso, custo do procedimento, recurso humano, tempo gasto pelo paciente em função de ter que retornar ao serviço médico várias vezes durante o tratamento, além do custo dessas aplicações. Esse cenário motivou o desenvolvimento de novas moléculas de ferro (carboximaltose férrica, ferumoxytol e a isomaltose de ferro) por diferentes laboratórios farmacêuticos com o objetivo de que essas tivessem, além das vantagens do sacarato férrico, a possibilidade de infusão de altas doses de ferro IVem apenas uma ou duas infusões.[60,62]

Carboximaltose férrica

Carboximaltose férrica é um novo composto de ferro para uso IV aprovado nos EUA, na Europa e em vários países latino-americanos (inclusive no Brasil) para o tratamento de DFe e AFe.

Trata-se de um complexo de ferro composto de um núcleo de hidróxido férrico envolto por uma camada de carboidrato (maltose). A carboximaltose é um produto inovador que combina as vantagens do ferro dextrana (alta estabilidade) com as do sacarato férrico (baixa imunogenicidade). É uma macromolécula de alto peso molecular (150 kDa) que, pela sua alta estabilidade, confere mínima (ou ausente) liberação de ferro em condições fisiológicas desse composto enquanto circula pela corrente sanguínea. Após ser fagocitado pelos macrófagos, sobretudo da medula óssea, a maltose é degradada e as moléculas de ferro são liberadas para constituírem o *pool* intracelular de ferro sob a forma de ferritina ou destinadas à eritropoese via transferrina plasmática. Além disso, a carboximaltose não apresenta dextrana em sua composição, o que lhe confere risco mínimo de EAs graves como reação anafilática.[60,70]

Outra vantagem importante desse produto é a sua comodidade posológica, ou seja, a carboximaltose pode ser administrada em altas doses (dose de até 1.000 mg de ferro ou dose máxima de 15 mg/kg por aplicação) IV em apenas 15 min, sem a necessidade de dose teste.[60,70]

Estudo prospectivo, controlado e comparativo com o objetivo de demonstrar a não inferioridade da eficácia da carboximaltose (n = 182) em relação ao sulfato ferroso (SF) (n = 179) demonstrou que o tempo necessário para se obter a elevação de 2 g/dℓ da Hb foi de 7 dias para o grupo com carboximaltose com uma única aplicação de até 1.000 mg e de 14 dias para o grupo com SF que recebeu 325 mg 2 vezes/dia ($p < 0,001$). O valor médio da ferritina inicial e após 42 dias de tratamento foi de 30 ng/mℓ e 30 ng/mℓ com SF; e de 30 ng/mℓ e 230 ng/mℓ com a carboximaltose ($p < 0,05$).[71]

Vários outros estudos clínicos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados avaliaram a eficácia terapêutica da carboximaltose férrica em pacientes com deficiência absoluta ou funcional de ferro, e com diferentes doenças de base, tais como: sangramento uterino excessivo, anemia pós-parto, doença inflamatória intestinal crônica (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), anemia pós-gastroplastia, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. A maioria desses estudos teve como comparador o SF VO e mostrou a superioridade da carboximaltose quanto a eficácia, ou seja, maior proporção de pacientes que obtiveram normalização da Hb e, particularmente, quanto à reposição dos estoques de ferro (normalização e obtenção de valores mais elevados de ferritina em menor

espaço de tempo).[72–78]

Com relação à tolerabilidade e perfil de segurança desse composto, foram avaliados 5.638 pacientes com carboximaltose e 3.674 com SF como grupo controle (total de 9.312 pacientes estudados). A maioria dos EAs relatados foi leve e transitório, nenhum paciente interrompeu o tratamento, não houve nenhum caso de óbito. Os principais EAs relatados com a carboximaltose foram: cefaleia, tontura, hipotensão arterial, náuseas, reação no local da aplicação, hipofosfatemia e aumento da alanina aminotransferase (ALT) (frequência entre entre 1 e 10%); hipersensibilidade, taquicardia, hipotensão, dor torácica, dispneia, vômito, dor abdominal, mialgia, edema periférico e calafrios, aumento da aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamiltransferase (frequência entre 0,01 e 0,1%). Esses estudos demonstraram que a carboximaltose é um composto seguro, com boa tolerabilidade, baixa toxicidade e EAs de fácil manejo clínico.[70,77]

A dose cumulativa de carboximaltose férrica IV varia de acordo com o peso corporal do paciente e do valor de Hb circulante, e as principais orientações práticas para o uso da carboximaltose férrica estão relacionadas na Tabela 132.6, bem como a seguir:

- Não há necessidade de se realizar dose teste antes da primeira infusão
- Diluir o composto apenas em solução fisiológica (SF) a 0,9%. Não diluir em soro glicosado
- Diluir cada ampola (10 mℓ, 500 mg) em, pelo menos, 100 mℓ de SF
- A velocidade mínima de infusão preconizada é de 100 mg/min. O tempo de infusão é de 6 min para até 500 mg e de 15 min para doses entre > 500 mg e 1000 mg
- A dose máxima por aplicação não deve exceder 1.000 mg (> 15 mg/kg de peso corporal) de ferro por aplicação
- Não administrar mais de 1.000 mg de ferro por semana. Portanto, o intervalo entre 2 ou 3 aplicações de 1.000 mg é de, no mínimo, 7 dias
- Carboximaltose férrica é de uso exclusivo IV e não deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular.

Carboximaltose férrica versus sacarato férrico

Estudo de Evstatiev *et al.*[78] avaliou a eficácia do sacarato férrico e da carboximaltose em pacientes com doença inflamatória gastrintestinal crônica com AFe. Os autores demonstraram a superioridade da carboximaltose em relação ao sacarato. O grupo de pacientes com carboximaltose apresentou incremento significativamente maior de Hb (maior proporção de paciente que obtiveram aumento de Hb ≥ 2 g/dℓ e correção de anemia), o dobro de pacientes obteve normalização da Hb e ferritina, maior taxa de adesão ao tratamento (31% *versus* 17% com sacarato).

Lyseng-Williamson *et al.*[70] avaliando o perfil de segurança da carboximaltose férrica (n = 118) e do sacarato férrico (n = 119) observaram que a ocorrência de um ou mais EAs foi significativamente menor com a carboximaltose férrica (5%) comparado com sacarato férrico (10,2%).

A Tabela 132.7 compara os dois compostos com ferro para uso IV disponíveis no Brasil.

Contraindicações, advertências e precauções do uso de ferro intravenoso

Além da indicação correta e da administração dentro das recomendações previstas em bula, o teste laboratorial que confere maior segurança quanto ao uso de ferro IV é o índice de saturação da transferrina (IST) < 20%. As principais contraindicações, advertências e precauções com o uso de ferro IV estão relacionadas a seguir:

- Qualquer tipo de anemia não relacionada com a deficiência de ferro
- Índice de saturação de transferrina (IST) > 40 a 45%
- Ferritina sérica ≥ 500 ng/mℓ, independentemente do valor de IST
- Pacientes com infecção aguda, sobretudo na vigência de bacteriemia/septicemia
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ferro ou a qualquer componente de sua formulação
- O uso de ferro IV deve ser feito com cautela em pacientes com asma, eczema ou alergias atópicas, sobretudo naqueles com história pregressa de reação de hipersensibilidade moderada a intensa, incluindo reações anafiláticas. Nestes casos, recomenda-se o uso de antialérgicos (difenidramida IV) e/ou corticoterapia (hidrocortisona IV) como pré-medicação

Tabela 132.6 Dose cumulativa de carboximaltose férrica IV de acordo com o peso corporal do paciente e do valor de Hb circulante.[70,77]

Hemoglobina (g/dℓ)	Dose total de carboximaltose férrica	
	Peso corporal > 35 e < 70 kg	Peso corporal ≥ 70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Tabela 132.7 Comparação entre os dois compostos com ferro para uso IV disponíveis no Brasil.

Parâmetro	Sacarato férrico	Carboximaltose férrica
Dose máxima por aplicação	200 mg	1.000 mg
Tempo de infusão	200 mg em 30 a 60 min	1.000 mg em 15 min
Número máximo de aplicações por semana	3 de 200 mg	1 de 1.000 mg
Reação anafilática	Muito rara	Muito rara
Reação tardia	Incomum	Incomum

- Devem ser tomadas as devidas precauções para se evitar o extravasamento venoso durante a administração do medicamento, o que pode causar alterações locais como: dor, irritação e coloração amarronzada da pele. Caso isso ocorra, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida
- O uso de ferro IV deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática.

Deve-se evitar o uso de ferro IV em gestantes com menos de 12 semanas de gestação e em mulheres que estejam amamentando.

Conclusões

A DFe continua sendo um grave problema de Saúde Pública, sobretudo em países em desenvolvimento e, particularmente, em crianças, mulheres em idade fértil e gestantes. AFe tem impacto negativo na saúde da pessoa acometida por essa condição, determinando pior de qualidade de vida e, possivelmente, menor sobrevida.

O uso de compostos de ferro deve ser considerado para prevenir a DFe em grupos de risco (crianças, mulheres e gestantes), e para tratar as pessoas com DFe e AFe, e a VO continua sendo a via de administração recomendada. A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EAs, a adesão e a duração do tratamento são fundamentais para o sucesso terapêutico.

Os dados científicos demonstram que os diferentes compostos de ferro parecem cumprir o quesito eficácia e efetividade, e que a ferripolimaltose confere menor taxa de EAs, favorecendo maior taxa de adesão ao tratamento.

A reposição com ferro VO é eficaz no tratamento da maioria dos pacientes com AFe, entretanto, em situações específicas, nas quais a terapia VO é insuficiente para normalizar a Hb e/ou restabelecer os depósitos normais de ferro, a administração de ferro IV deve ser considerada.

O desenvolvimento e comercialização de novos compostos com ferro para uso IV tem se tornado uma alternativa terapêutica segura e efetiva cada vez mais considerada na prática clínica, e tem possibilitado ampliar o leque de indicações dessa modalidade de tratamento além da nefrologia, tais como: obstetrícia e ginecologia, cirurgia, pediatria, gastrenterologia, hematologia, hemoterapia e oncologia.

Hemocromatose Hereditária e Outras Causas de Sobrecarga de Ferro

Introdução

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular. Sua quantidade total, no adulto, é de aproximadamente 3,5 a 4 g; a maior parte (de 1,5 a 3,0 g) está ligada ao heme da hemoglobina e tem como principal função a oxigenação dos tecidos, e outra parte está armazenada sob a forma de ferritina ou de hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, principalmente no fígado, na medula óssea e no baço.[1]

Fisiologicamente, o organismo não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando há sobrecarga deste metal, portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, por via gastrintestinal ou por via parenteral, leva, impreterivelmente, à condição patológica de sobrecarga de ferro.[1–4]

As Tabelas 132.8 e 132.9 relacionam as principais síndromes clínicas que podem resultar em acúmulo de ferro e as características genéticas e clínicas das principais síndromes relacionadas com a hemocromatose hereditária, respectivamente.

Tabela 132.8 Principais síndromes clínicas relacionadas com a sobrecarga de ferro.[1–4]

Primária	Secundária
HH – gene HFE (tipo 1)	**Transfusional**
HH – Juvenil (tipo 2):	Anemia hemolítica crônica: talassemias, doença falciforme
• Hemojuvelina (tipo 2A)	Síndrome mielodisplásica
• Hepcidina (tipo 2B)	Anemia aplásica
HH – gene do receptor da transferrina 2 (tipo 3)	Anemia de Fanconi
HH – gene da ferroportina (tipo 4)	Anemia Blackfan-Diamond
Outros tipos:	**Não transfusional**
• HH – gene da cadeia pesada da ferritina	Doença hepática crônica: hepatite viral (vírus B e C); hepatite induzida por etanol; síndrome metabólica; esteato-hepatite não alcoólica
• Aceruloplasminemia	Porfiria cutânea tardia
• Mutação no DMT1 (HH neonatal)	*Shunt* porto-cava
• Atransferrinemia	Sobrecarga africana de ferro
• Ataxia de Friedreich	Iatrogênica

Hemocromatose hereditária

No início do século 19, Trousseau e Troisier descreveram a síndrome clínica caracterizada por cirrose hepática, diabetes melito e hiperpigmentação da pele, e associada ao acúmulo de ferro em diferentes órgãos. No entanto, somente em 1889 foi denominada, por von Recklinghausen, de "hemocromatose" (do grego *haima* = sangue e *chromatos* = cor).[1,4]

Em 1996, um grupo de pesquisadores americanos identificou, no braço curto do cromossomo 6, o gene da hemocromatose pertencente ao complexo principal de histocompatibilidade; ele foi, inicialmente, denominado de HLA-H (H de hemocromatose), e, posteriormente, de gene HFE (*classical hereditary hemochromatosis*).[1,4]

Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva associada, na maioria das vezes, à mutação do gene HFE, e é caracterizada pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, com

consequente acúmulo progressivo desse íon em diferentes órgãos e tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas, pele e articulações; podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional.[3,5]

Epidemiologia

Estudos populacionais indicam que a HH teve origem no norte europeu, em populações de origem nórdica ou celta. A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em indivíduos caucasianos do noroeste da Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia. Na Europa oriental e meridional, África do Norte e Oriente Médio, sua frequência é intermediária, e, em populações asiáticas, africanas ou afrodescendentes das Américas Central e do Sul, raramente é encontrada.[6]

Estudos envolvendo populações dos EUA, Austrália e Europa demonstraram que a frequência de homozigotos e heterozigotos para a mutação C282Y varia entre 0,2 e 0,7%, e entre 7 e 14%, respectivamente. A mutação H63D do gene HFE é mais frequente que a C282Y, e a prevalência de heterozigotos e homozigotos para esta mutação varia entre 15 e 40% e entre 2,5 e 3,6%, respectivamente.[6,7]

A frequência da mutação C282Y é 3 a 8 vezes menor em indivíduos brasileiros do que a observada em caucasoides do norte Europeu e, provavelmente, essa diferença deve-se à diversidade étnica da população brasileira. Já a frequência alélica da mutação H63D parece ser semelhante entre essas populações. A Tabela 132.10 relaciona as frequências alélicas das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em cinco estudos brasileiros.[8–12]

Quando se analisam os pacientes com diagnóstico de HH, verifica-se que de 60 a 100% deles são homozigotos para a mutação C282Y do gene HFE; entretanto, o número reduzido de indivíduos com diagnóstico HH, frente à elevada frequência das mutações do gene HFE, chamou a atenção dos pesquisadores com relação à penetrância incompleta do gene mutante. Estima-se que menos de 50% dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y desenvolverão evidência laboratorial e/ou clínica de sobrecarga de ferro.[13–16]

Tabela 132.9 Características genéticas e clínicas das principais síndromes clínicas relacionadas com a hemocromatose hereditária.[1–3]

Doença genética	Gene	Cromossomo	Transmissão	Início da clínica (década de vida)	Principal alteração clínica (curso clínico)
HFE (HH tipo 1)	HFE	6	AR	3ª a 5ª	Hepática e articular (de leve a grave)
Hemojuvelina (HH tipo 2A)	HJV	1	AR	2ª a 3ª	Cardíaca e endócrina (grave)
Hepcidina (HH tipo 2B)	HAMP	19	AR		
Receptor da transferrina 2 (HH tipo 3)	TFR2	7	AR	3ª a 5ª	Hepática (de leve a grave)
Doença da ferroportina (HH tipo 4A)	SLC40A1	2	AD	4ª a 5ª	Rara (leve)
Doença da ferroportina (HH tipo 4B)					Hepática e articular (leve)
A(hipo)-ceruloplasminemia	Ceruloplasmina	3	AR	2ª a 3ª	Neurológica, hematológica e

					endócrina (grave)
A(hipo)-transferrinemia	Transferrina	3	AR	1ª a 2ª	Hematológica (grave)
DMT1 (*divalent metal transporter-1*)	DMT1	12	AR	3ª a 5ª	Hematológica e hepática (de leve a grave)

AR = autossômica recessiva; AD = autossômica dominante; hepática = hepatomegalia, elevação das aminotransferases; articular = artralgia, artrite; cardíaca = miocardiopatia, arritmia; endócrina = diabetes, hipogonadismo; neurológica = degeneração retiniana, síndrome extrapiramidal, ataxia cerebelar e demência; hematológica = anemia microcítica com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos.

Tabela 132.10 Frequência alélica das mutações C282Y e H63D no gene HFE no Brasil.[8–12]

Estudo e local	Cor da pele	Frequência alélica (%)		
		C282Y	H63D	S65C
Agostinho *et al.*,[8] Campinas (*) (N = 227)	B	1,4	16,3	NR
	P	1,1	7,5	
	M	1,1	1,1	
Calado *et al.*,[9] Ribeirão Preto (N = 320)	B + P + M	2,2	14,3	NR
Pereira *et al.*,[10] São Paulo (N = 395)	B	3,7	20,3	NR
	P	0,5	6,4	
	M	0,7	13,0	
Bueno *et al.*[11], São Paulo (N = 148)	B P	1,4 0,0	8,6 2,4	0,6 0,3
Santos *et al.*,[12] São Paulo (N = 542)	NR	2,1	13,6	0,6

*Único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum individuo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE. N = número de participantes em cada estudo; B = branco; P = preto; M = mulato; NR = não realizado.

Além disso, a expressão clínica ou fenotípica dos indivíduos com mutação do gene HFE pode sofrer a influência de fatores genéticos, clínicos e ambientais, que podem interferir agravando ou amenizando o curso clínico da doença.[1,3,4,14,17]

As principais condições desfavoráveis capazes de contribuir para a progressão mais rápida da doença são: gênero masculino, bebida alcoólica em excesso, hepatite B ou C, anemia hemolítica crônica (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária), uso de vitamina C ou medicamentos com ferro por tempo prolongado, porfiria cutânea tarda, mutação concomitante de outro gene envolvido no metabolismo do ferro.[1,3,4,14,17]

Correlação entre genótipo e fenótipo

O maior risco de sobrecarga de ferro está associado à homozigose para a mutação C282Y no gene HFE, sendo que este risco é intermediário para as pessoas com genótipo C282Y/H63D ou H63D/H63D, e baixo para aquelas com genótipo C282Y/WT e H63D/WT.[13–18]

As pessoas com genótipo C282Y/WT, em geral, não desenvolvem doença clínica. Entretanto, cerca de 1 a 5% das pessoas com esse genótipo desenvolvem o fenótipo de HH semelhante ao observado naquelas C282Y/C282Y, sugerindo a coexistência de fatores clínicos ou genéticos adicionais, que podem influenciar a favor da hemocromatose.[13–18]

As mutações H63D e S65C, isoladamente, não representam maior risco de sobrecarga de ferro, mesmo na

condição de homozigose. Entretanto, quando associadas à mutação C282Y ou a condições patológicas capazes de alterar o metabolismo do ferro, como talassemia beta ou alfa, e esferocitose hereditária, podem desempenhar papel importante na predisposição ao acúmulo patológico de ferro no organismo.[1,5,13–18]

Cançado *et al.,*[19] estudando as principais mutações no gene HFE em pacientes com sobrecarga de ferro (maioria dos pacientes com ferritina sérica (FS) > 1.000 ng/mℓ e com sintomas e sinais secundários ao excesso de ferro), observaram frequência alélica de 76% (38/50), sendo que 30% eram homozigotos para a mutação C282Y. Além disso, demonstraram que a saturação da transferrina e FS eram significativamente mais elevadas nos pacientes homozigotos para a mutação C282Y, confirmando tanto a correlação entre genótipo C282Y/C282Y e maior risco de sobrecarga de ferro, como também o fato de que a anemia hemolítica crônica, a hepatite C e o consumo excessivo de bebida alcoólica contribuem para o aumento dos estoques de ferro do organismo e contribuem como fatores de risco adicionais para a condição de sobrecarga de ferro em pessoas com mutação do gene HFE.

Fisiopatologia

A principal causa da doença é a mutação C282Y no gene HFE. Esta acarreta a troca da tirosina por cisteína na posição 282 da proteína HFE. Os doentes com HH e portadores desta mutação apresentam aumento do ritmo da absorção intestinal de ferro, podendo atingir 10 mg/dia ou mais. O mecanismo pelo qual a mutação C282Y está associada à sobrecarga de ferro pode ser explicado por duas hipóteses. Uma delas considera que a proteína HFE anômala não interage adequadamente com o receptor de tranferrina 1 (TFR1) e, assim, a transferrina permanece livre para se ligar ao seu receptor, acarretando a sobrecarga de ferro. A outra hipótese, e mais aceita atualmente, sugere que a mutação C282Y isoladamente ou em heterozigose com a mutação H63D esteja associada à diminuição da síntese hepática da hepcidina (Figura 132.7).

Atualmente, a hepcidina é considerada a principal proteína responsável pela regulação de ferro do organismo; ela é sintetizada no fígado e sua produção estimulada pelo aumento dos depósitos de ferro, lipopolissacarídios e interleucina-6; e inibida em decorrência de anemia, hipoxia tecidual, eritropoese ineficaz (devido à síntese da proteína GDF-15) e alcoolismo. A hepcidina liga-se à ferroportina – principal proteína exportadora de ferro, localizada na membrana basolateral dos enterócitos, macrófagos e eritrócitos –, e esse complexo é internalizado e degradado, inibindo a absorção intestinal de ferro e diminuindo a liberação, para o plasma, do ferro presente nos macrófagos. Concentração plasmática diminuída de hepcidina em pacientes com HH ocasiona o aumento da absorção intestinal de ferro e da liberação de ferro dos macrófagos, levando ao acúmulo progressivo e patológico deste metal no organismo (Figura 132.7).[1,2]

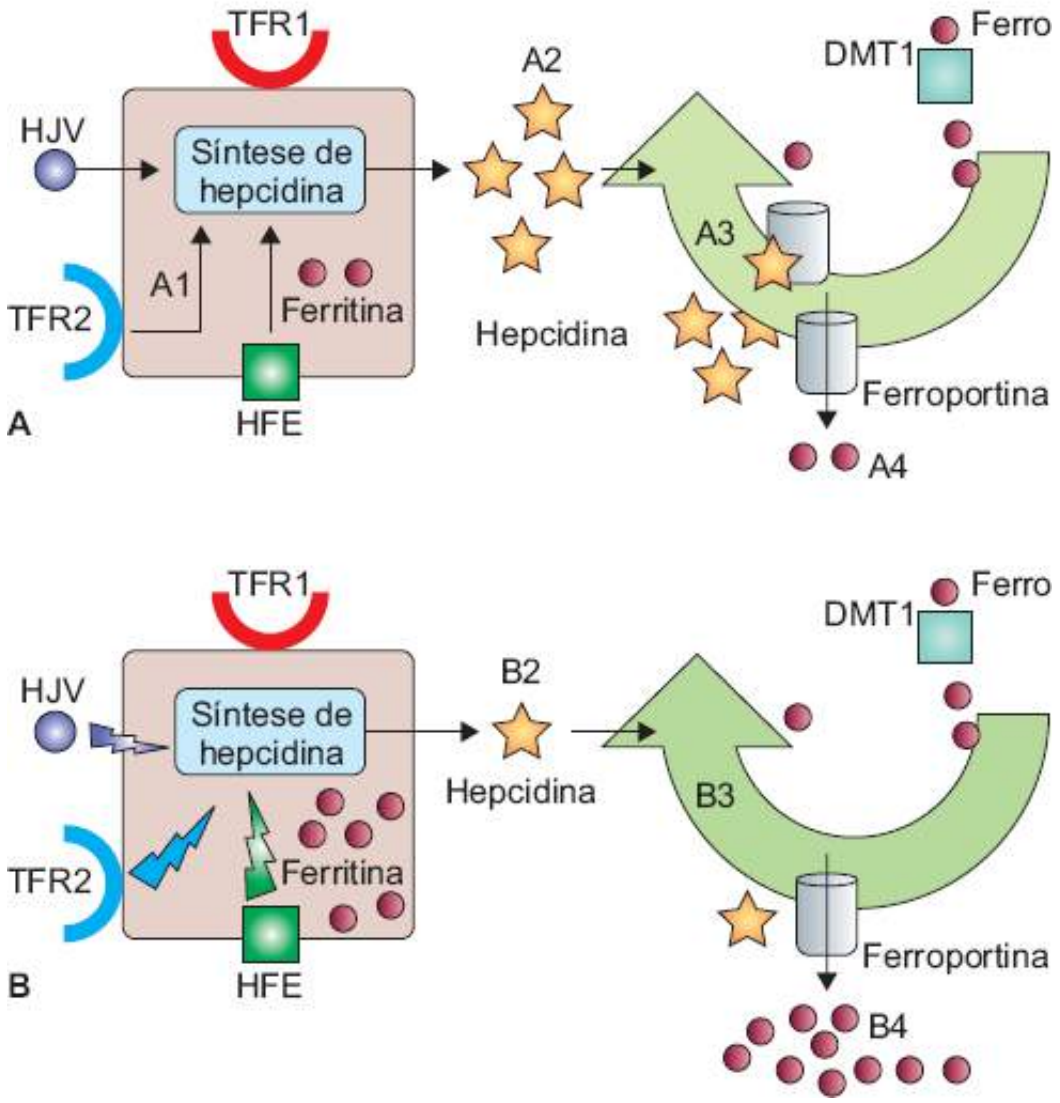

Figura 132.7 Condições normal (**A**) e hemocromatose hereditária (**B**). A1: HFE, HJV e TfR2 modulam a síntese da HPN nos hepatócitos. A2: níveis normais de HPN; A3: interação HPN-FPN com internalização e degradação da FPN nos enterócitos; A4: absorção normal de ferro. B1: mutações nos genes que codificam HFE ou HJV ou TfR2 alteram a modulação da síntese da hepcidina. B2: níveis diminuídos de HPN; B3: diminuição da interação HPN-FPN e aumento da atividade da FPN; B4: sobrecarga de ferro observada nas HH tipos 1, 2 e 3. (Adaptada de Santos *et al*., 2012.)[12]

A toxicidade do ferro está relacionada com o ferro livre, ou seja, aquele não ligado à transferrina. A partir do momento no qual a quantidade plasmática de ferro ultrapassa a capacidade de saturação da transferrina, a concentração de ferro livre não ligado à transferrina (NTBI, *non-transferrin-bound iron*), mais especificamente a fração redoxi-ativa denominada LPI (*labile plasma iron*), aumenta, ocasionando lesão celular, uma vez que sua capacidade de penetrar nas células dá-se de forma mais fácil e mais rápida que o ferro ligado à transferrina.[1–3]

O ferro livre atua como catalisador de reações oxidativas e consequente síntese de radicais superóxidos e radicais hidroxilas livres; a conversão do superóxido em H_2O_2 pela superóxido dismutase causa a peroxidação de lipídios da membrana de diversas organelas citoplasmáticas, como as mitocôndrias e os microssomos, com consequente dano celular, fibrose reativa, esclerose e insuficiência funcional.[1–3]

Nos doentes com HH, observa-se o aumento da expressão do gene do colágeno, com consequente aumento da sua produção no interior dos lipócitos hepáticos, que, progressivamente, são substituídos por fibrose. A coexistência de fatores como consumo excessivo de bebida alcoólica e hepatopatia crônica pelo vírus C agrava e acelera ainda mais esse processo.[1–5]

Manifestações clínicas

O quadro clínico da HH é bastante variável, insidioso e dependente do acúmulo de ferro, que ocorre lenta e progressivamente ao longo de várias décadas. A maioria dos pacientes torna-se sintomático entre a 3ª e 5ª décadas

de vida, sendo que, nas mulheres, as manifestações clínicas são observadas 5 a 10 anos mais tarde que nos homens, devido às perdas sanguíneas fisiológicas, gestação e lactação.[1, 13–18]

Os sintomas mais referidos são: fadiga (de 70 a 80%), artralgia/artrite (40 a 50%), dor abdominal (20 a 60%), diminuição da libido ou impotência sexual (20 a 50%), perda de peso (10 a 50%); os sinais clínicos mais frequentes ao diagnóstico são: hepatomegalia (50 a 90%), hiperpigmentação da pele (30 a 80%), hipogonadismo (20 a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes melito, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia.[1, 13–18] O risco de carcinoma hepático é cerca de 20 vezes maior nos pacientes com HH que evoluem com cirrose hepática.[5,20]

Hemocromatose hereditária não relacionada com o gene HFE

Além da HH tipo 1, causada por mutações no gene HFE, outras alterações genéticas raras podem estar presentes em outros genes que também, de alguma forma, atuam na homeostase do ferro. A classificação da HH bem como as principais alterações genéticas e manifestações clínicas de cada tipo de HH estão apresentadas nas Tabelas 132.8 e 132.9, respectivamente.

Hemocromatose juvenil ou HH tipo 2

A hemocromatose juvenil (HJ), também classificada como HH tipo 2, é uma doença autossômica recessiva rara que acarreta sobrecarga de ferro e danos em órgãos precocemente, em geral, antes dos 30 anos de idade. A HJ é caracterizada por acúmulo intenso de ferro ocasionando hepatopatia, miocardiopatia e hipogonadismo hipogonadotrófico. O grande diferencial entre HJ e HH do tipo 1 é que as alterações laboratoriais e o quadro clínico de HH é muito mais precoce e mais grave na HJ hipogonadismo do que na HH clássica associada ao gene HFE.[21]

A HJ é subdividida em tipos 2A e 2B, que são causadas por mutações nos genes HJV e HAMP, respectivamente. A mutação HJV Gly320Val é a mais importante e tem sido descrita em pacientes com HJ em várias populações do mundo. Já as mutações no gene HAMP são mais raras. Ambos os tipos estão associados à fisiopatologia envolvendo a regulação da síntese da hepcidina (ver Figura 132.7).[22]

HH tipo 3

A HH tipo 3 é uma doença autossômica recessiva rara causada por mutações no gene TFR2 descrita em duas famílias sicilianas no ano de 2000. A doença leva a uma sobrecarga de ferro semelhante ao HH tipo 1. O gene TFR2 gene codifica a proteína do receptor de transferrina 2, que é um sensor do *status* de ferro e também está envolvida na síntese de hepcidina. A HH tipo 3 é uma condição rara e, geralmente, apresenta-se com níveis de hepcidina diminuídos.[23,24]

HH tipo 4 ou doença da ferroportina

A HH tipo 4, ou conhecida também como doença da ferroportina, é uma doença autossômica dominante, que tem sido associada a mutações no gene SLC40A1. O gene SLC40A1 codifica para a proteína ferroportina, que é uma transportadora transmembrana de ferro expressa principalmente em macrófagos, enterócitos e hepatócitos.[25]

Diferentemente dos pacientes com HH tipo 1, as pessoas com doença da ferroportina apresentam valores normais ou baixos da saturação da transferrina e o acúmulo de ferro dá-se predominantemente nos macrófagos do baço, fígado e medula óssea. Por esta razão, estes pacientes podem apresentar deficiência de ferro ou, até mesmo, anemia ferropriva, o que certamente dificultará o tratamento com flebotomias.[26]

Diagnóstico de hemocromatose hereditária

O diagnóstico de HH compreende 3 etapas básicas:

- Excluir todas as possíveis causas adquiridas (secundárias) de hiperferritinemia (Tabela 132.8)
- Confirmar o diagnóstico de sobrecarga de ferro
- Confirmar o caráter hereditário da sobrecarga de ferro pela análise molecular de possíveis genes envolvidos.[27–31]

O diagnóstico de HH é confirmado quando há a constatação (bioquímica e/ou tecidual) de sobrecarga de ferro associada à presença de mutação em homozigose, na maioria das vezes C282Y, no gene HFE.[27–31]

O grupo de especialistas denominado *French Haute Autorité de Santé*, coordenado pelo Professor Pierre Brissot, fez a seguinte proposta de classificação de HH levando em consideração alterações bioquímicas e manifestações clínicas:

- Estágio 0: sem anormalidades clínicas e bioquímicas
- Estágio 1: aumento da saturação da transferrina (ST) (> 45%), ferritina sérica (FS) normal, pacientes assintomáticos
- Estágio 2: ST e FS aumentadas (> 200 mg/ℓ em mulheres e > 300 mg/ℓ nos homens), pacientes ainda sem sintomas clínicos
- Estágio 3: ST e FS aumentadas e sintomas clínicos como fadiga, artralgia/artrite, impotência e hiperpigmentação da pele
- Estágio 4: ST e FS aumentadas e sintomas/sinais clínicos denotando comprometimento mais grave de órgãos, tais como: fibrose avançada/cirrose, diabetes melito, hipogonadismo e cardiomiopatia. Em geral, a frequência de pacientes com genótipo C282Y/C282Y que apresentam curso clínico mais grave é de 25% ou menos.[28]

Diagnóstico da sobrecarga de ferro

O diagnóstico de HH deve ser sempre considerado nas pessoas com saturação da transferrina (ST) persistentemente (pelo menos 2 ou 3 determinações) elevada (> 45 a 50%) e ferritina sérica (FS) aumentada (> 200 ng/mℓ nas mulheres e > 300 ng/mℓ nos homens).

O diagnóstico de sobrecarga de ferro pode ser confirmado por meio de biopsia hepática, quando a análise qualitativa por método histoquímico (coloração do ferro não hemínico com o azul da Prússia – Reação de Perls) detecta a presença de siderose hepática grau III/IV. Outra possibilidade é a análise quantitativa do conteúdo hepático de ferro por espectroscopia de absorção atômica ou espectometria de massa, que confirma a sobrecarga tecidual de ferro quando se encontram valores superiores a 3 mg de ferro/g de tecido hepático seco.[1,4,28–31]

Apesar de ser um método invasivo, a biopsia hepática permite avaliar a intensidade e extensão do processo inflamatório hepático bem como detectar a presença de fibrose avançada e cirrose. Por isso, este procedimento é indicado para pacientes com hepatite B ou C, e para pessoas com genótipo C282Y/C282Y com mais de 40 anos de idade, alanina aminotransferase elevada e FS > 1.000 ng/mℓ. Na ausência desses três fatores, o risco de fibrose hepática é mínimo, enquanto, na presença de dois ou três, esse risco chega a mais de 50%.[1,4,5,28–31]

Mais recentemente, o exame de ressonância nuclear magnética (RNM) tornou-se um importante aliado no diagnóstico e seguimento de pessoas com sobrecarga de ferro. Trata-se de exame não invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos, particularmente fígado, pâncreas e coração. Com relação ao conteúdo hepático de ferro (CHF), pode-se estratificar a sobrecarga em leve (CHF ≥ 3 a < 7), moderada (≥ 7 a < 15) e grave (≥ 15).[1,4,28–31]

Para se obter o resultado em mg/g, basta dividir o valor obtido em mmol/g por 18. Outra informação importante é que quando o objetivo da RNM é apenas avaliar o CHF, não é necessário o uso de contraste intravenoso e, portanto, isto deve estar especificado na solicitação do exame.

Diagnóstico molecular da hemocromatose hereditária

Na prática clínica, a pesquisa de mutações no gene HFE (C282Y e H63D) está indicada nas pessoas com valores persistentemente aumentados de ST e FS, sobretudo naqueles com RNM demonstrando sobrecarga tecidual de ferro (Figura 132.8).

Nestes casos, o diagnóstico molecular de HH tipo 1 (associada ao gene HFE) é confirmado pela presença do genótipo homozigoto para a mutação C282Y ou do genótipo heterozigoto composto C282Y/H63D. Excepcionalmente, os genótipos H63D/H63D e H63D/S65C podem estar associados ao fenótipo da HH.

Na ausência dos genótipos HFE mencionados anteriormente, considera-se a análise de outros genes relacionados com a HH. Sobrecarga primária de ferro no paciente com menos de 30 anos, particularmente naqueles com manifestações cardíacas ou endócrinas, sugere fortemente o diagnóstico de HH associada à mutação da HJV (ver

Figura 132.8), sendo que a avaliação da mutação G320V no gene da HJV deve ser o teste molecular de escolha.

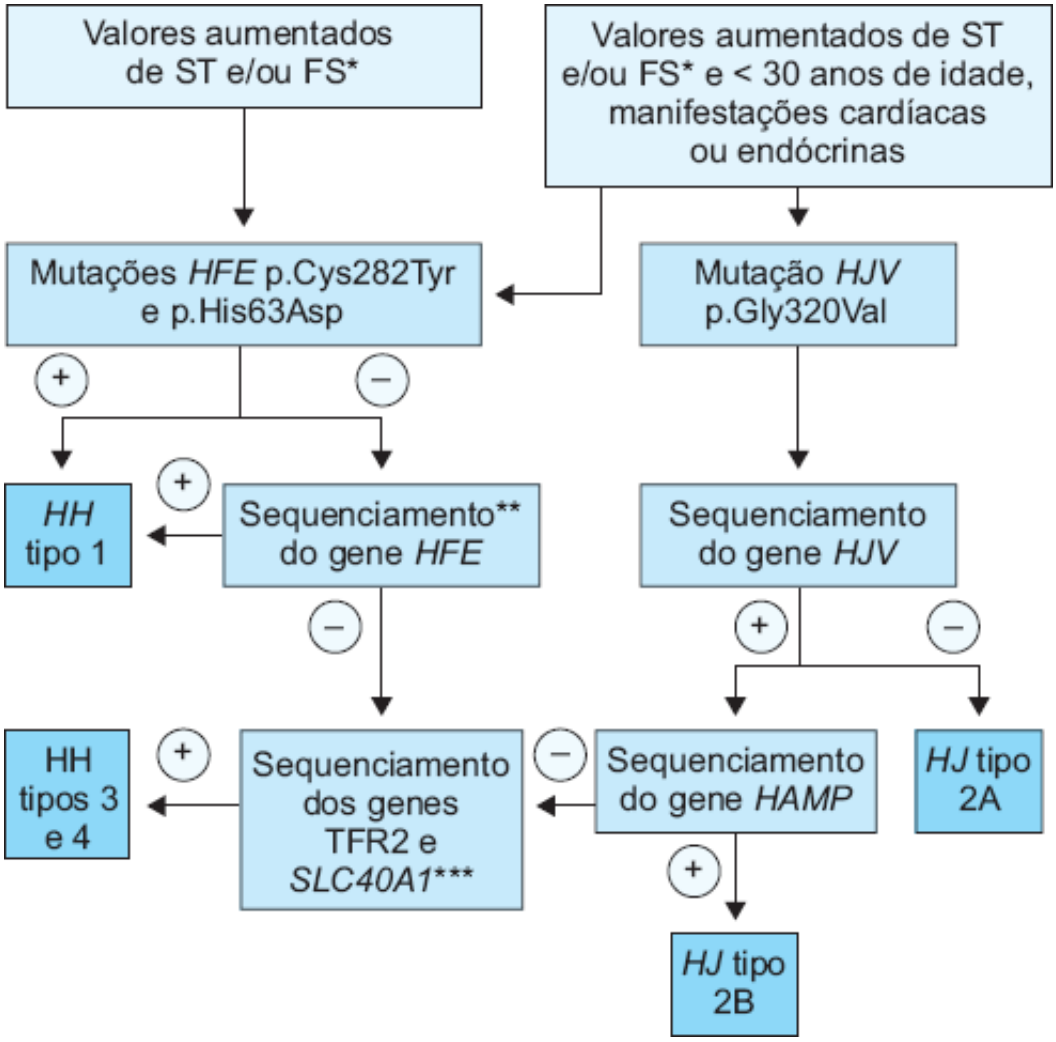

Figura 132.8 Esquema estratégico da pesquisa de mutações para pacientes com sobrecarga de ferro genética. *Recomendações reportam ST > 45 a 50%, FS > 200 µg/ℓ em mulheres e > 300 µg/ℓ em homens e, particularmente, naqueles com RNM demonstrando sobrecarga tecidual de ferro. **O procedimento do sequenciamento genético ainda é uma técnica não amplamente disponível e o tratamento não depende do achado molecular. ***Alguns pacientes com sobrecarga de ferro primária podem não apresentar mutações durante esta abordagem de investigação genética, pois mutações muito raras em outros genes podem estar envolvidas. ST = saturação de transferrina; FS = ferritina sérica; HJ = hemocromatose juvenil. (+) significa resultado positivo e (–) significa resultado negativo. (Adaptada de Santos *et al.*, 2012.)[12]

Os genes HAMP (hepcidina), TFR2 (receptor 2 da transferrina) e SLC40A1 (ferroportina) podem ser sequenciados após resultados negativos para o gene HFE e HJV (ver Figura 132.8). O sequenciamento gênico ainda é de custo relativamente elevado e sua realização restrita a poucos centros de pesquisa.

Da hiperferritinemia ao diagnóstico de hemocromatose hereditária

FS é um teste com elevada sensibilidade para o diagnóstico de sobrecarga de ferro, mas tem baixa especificidade, podendo estar elevada em várias situações, tais como: processo inflamatório, infeccioso ou neoplásico; consumo de álcool, síndrome metabólica e nas hepatopatias em geral.[4,5,27–31]

Portanto, hiperferritinemia não é sinônimo de HH. As causas mais frequentes de sobrecarga secundária de ferro, listadas na Tabela 132.8, com particular atenção às causas relacionadas com a doença hepática crônica, devem ser investigadas exaustivamente pela história clínica, exame físico e por testes bioquímicos, hematológicos, sorológicos e imunológicos apropriados para cada situação, a fim de que sejam identificadas e excluídas.[4,27–30]

Em geral, nas situações não relacionadas com a HH, observa-se hiperferritinemia (em geral, ferritina sérica entre 300 e 1.000 ng/mℓ) com ST normal. Diante deste cenário, continua sendo importante a exclusão de causas não relacionadas com a sobrecarga de ferro e que podem elevar a ferritina; e, nestes casos, o perfil de ferro pode ser

repetido a cada 3 a 4 meses e a quantificação de ferro hepático por RNM é de fundamental importância não apenas para a confirmação ou não de sobrecarga tecidual de ferro como também para direcionar o tratamento a ser instituído.

Há causas menos frequentes de hiperferritinemia e que não estão relacionadas com a sobrecarga de ferro, tais como: síndrome da catarata-hiperferritina, doença de Gaucher e a síndrome de ativação do macrófago.[27,31,32]

Por outro lado, presença de mutação no gene HFE indica a existência de alteração genética relacionada com a HH e maior predisposição ao desenvolvimento do fenótipo da doença, mas não é suficiente para o diagnóstico de HH. Na realidade, a maioria das pessoas com mutação no gene HFE, mesmo em homozigose, nunca desenvolverá sobrecarga de ferro.

Portanto, para o diagnóstico de HH, não deve prevalecer a expressão genotípica, mas a fenotípica, mais especificamente a constatação de sobrecarga de ferro e suas repercussões laboratoriais e clínicas.

É importante ressaltar que, independentemente de se confirmar o diagnóstico genotípico, a presença de sobrecarga de ferro já indica a necessidade de se iniciar o tratamento para a remoção do excesso de ferro.[4]

Tratamento da hemocromatose hereditária

O tratamento da HH compreende a orientação nutricional e remoção do excesso de ferro do organismo.

Orientação nutricional

Quanto à orientação nutricional dos pacientes com HH, recomenda-se reduzir a ingestão de alimentos ricos em ferro heme (sobretudo carne bovina); evitar o uso de vitamina C, que pode aumentar a absorção de ferro, liberação de ferro livre e geração de espécies reativas de oxigênio, mas não há razão para se contraindicar o uso de frutas e vegetais que contenham vitamina C. Algumas substâncias diminuem a absorção de ferro, tais como: tanino, fitatos, oxalatos, cálcio e fosfatos. Abster-se de bebidas alcoólicas – o etanol pode aumentar a absorção de ferro, e alguns vinhos tintos pois contêm ferro em concentrações relativamente altas; o consumo de mais de 60 g de álcool por dia (cerca de 4 copos de cerveja ou vinho) está associado ao risco 9 vezes maior de cirrose, bem como maior incidência de hepatocarcinoma, em pessoas com HH e sobrecarga de ferro. Evitar suplementos vitamínicos com ferro em sua composição. Recomenda-se evitar a ingestão de frutos do mar ou peixes marinhos crus, devido ao maior risco de infecção – às vezes, fatal – por agentes como *Vibrio vulnificus*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* e *Yersinia enterocolitica*.[1,4]

Tratamento com flebotomia ou sangria terapêutica

O tratamento do paciente com HH compreende a remoção do excesso de ferro do organismo por meio de flebotomia ou sangria terapêutica. Trata-se de procedimento seguro, econômico e eficaz.[1,3,4,28,29,31]

O tratamento deve ser iniciado tão logo seja constatada a sobrecarga de ferro, preferencialmente, ainda na fase assintomática da doença (estágio 2), sobretudo antes do desenvolvimento de fibrose avançada/cirrose hepática ou diabetes melito.[1,3,4,28,29,31]

O procedimento consiste na remoção de 400 a 500 mℓ de sangue, o que corresponde à retirada de 200 a 250 mg de ferro. Ainda não está bem definido um regime ótimo de flebotomia para pessoas com HH, entretanto, é preferível que a remoção do ferro em excesso seja feita o mais rápido possível. De uma maneira geral, recomenda-se a realização de uma flebotomia a cada 2 semanas, embora esse intervalo possa variar de 1 a 4 semanas de acordo com a quantidade de ferro em excesso, complicações clínicas relacionadas com a sobrecarga de ferro, gênero e condições de acesso venoso.[29,31,32]

Em geral, os homens toleram bem a retirada de 400 a 500 mℓ a cada 1 a 2 semanas, enquanto as mulheres, adultos mais velhos, pessoas com peso corpóreo menor que 50 kg ou com doença cardiopulmonar toleram a retirada de quantidades menores de sangue (≤ 7 mℓ/kg) e/ou intervalos maiores.[32]

A duração do tratamento pode variar meses, dependendo da quantidade de ferro em excesso e da adesão e tolerância do paciente ao tratamento.[28–32] Estima-se que um paciente com 10 gramas de ferro realizando uma flebotomia a cada 2 semanas demorará cerca de 100 semanas (25 meses) para chegar à depleção dos estoques de ferro.

As sangrias devem ser mantidas até a obtenção de FS entre em 50 e 100 ng/mℓ e ST em torno de 20 a 30%. A partir desse momento, recomenda-se que estes níveis de FS e ST devam ser mantidos pela realização anual de 4 a 6 sangrias para os homens, e de 2 a 4 para as mulheres.[28–32]

O controle dos pacientes submetidos à flebotomia deve ser feito por meio da mensuração da Hb ou Hto antes de cada procedimento. Recomenda-se postergar a flebotomia se houver queda ≥ 20% do valor do Hto anterior à sangria prévia. Além disso, recomenda-se que a dosagem da FS e da ST seja realizada a cada 4 a 6 sangrias.[28–32]

O sangue removido de pessoas com HH pode ser utilizado para transfusão em vários estados norte-americanos, Canadá, Suécia, País de Gales e Nova Zelândia, desde que atendam todos os critérios necessários como doador de sangue. Entretanto, o sangue removido não é aceito para transfusão em vários países, tais como: Austrália, Hungria, Irlanda, Holanda, Itália, França, Espanha e Brasil.[32]

Eritrocitaférese associada à eritropoetina

Embora seja um esquema terapêutico pouco estudado, a eficácia da associação de eritrocitaférese e eritropoetina (150 U/kg/semana) para a remoção rápida do excesso de ferro está comprovada, e, por isso, embora mais complexo e de custo mais elevado, pode ser considerado uma opção alternativa para pacientes com complicações graves, que requerem tratamento mais intensivo.[33]

Pacientes com anemia, ou intolerantes ou com baixa adesão ao regime regular de flebotomia

Para os pacientes com contraindicação de flebotomia (anemia moderada a intensa), que não toleram (instabilidade hemodinâmica ou sintomas/sinais relacionados com a hipovolemia após flebotomia) ou recusam a flebotomia, e para aqueles com sobrecarga de ferro devido à aceruloplasminemia, pode-se lançar mão de quelante de ferro, como a desferroxamina subcutânea.

Mais recentemente, um novo quelante de ferro, denominado deferasirox, administrado por via oral e em uma única dose diária, foi aprovado para pacientes com sobrecarga transfusional de ferro, passou a ser uma nova opção terapêutica para esse grupo específico de pacientes com HH, e também para aqueles com quadro clínico mais grave que merecem terapêutica mais intensiva com a remoção de maior quantidade de ferro em menor espaço de tempo.[34–36] É possível inclusive a combinação de flebotomia, adaptada à tolerância do paciente (intervalo maior e/ou retirada de menor volume de sangue) e mantida por toda a vida, e o deferasirox diário até a remoção de pelo menos 50 a 70% do ferro em excesso.[35,36]

Resultados, prognóstico e mortalidade

Os resultados mais observados nos pacientes submetidos à flebotomia de repetição são: melhora da astenia, hiperpigmentação da pele, das alterações hepáticas e função cardíaca; piora da artralgia nas primeiras flebotomias com melhora subsequente; controle mais fácil do diabetes melito e, em alguns casos, redução da dose necessária de insulina. Os pacientes que já apresentam cirrose hepática geralmente não obtêm nenhuma melhora do quadro clínico e, para estes, o risco de carcinoma hepatocelular persiste aumentado, mesmo com a realização de tratamento apropriado.[4,28–32]

Os pacientes com HH têm sobrevida menor se comparada com a de pessoas da população geral para o mesmo gênero e faixa etária, entretanto, quando o diagnóstico precede o início do diabetes melito e o tratamento é instituído antes do desenvolvimento de cirrose hepática, a sobrevida dos pacientes passa a ser semelhante à da população geral. As principais causas de morte relacionadas com a HH são: insuficiência cardíaca e/ou arritmia, insuficiência hepatocelular e carcinoma hepático.[4,5,32]

O diagnóstico precoce da HH e a pronta instituição do tratamento são capazes de prevenir o aparecimento de complicações orgânicas graves, e, mesmo nos indivíduos com algum grau de disfunção orgânica, podem reverter ou impedir a progressão da doença.[28–32]

Capítulo 133

Anemias Megaloblásticas

Newton Key Hokama e Paula de Oliveira Montandon Hokama

Conceito

O grupo de doenças que se reúne sob o termo anemias megaloblásticas caracteriza-se pela anemiação em decorrência de distúrbio na replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*). O termo megaloblasto foi introduzido por Ehrlich, em 1879, para denominar os precursores eritroides anômalos encontrados no sangue periférico e na medula óssea dos doentes. O principal critério diagnóstico baseia-se na detecção das alterações características do processo megaloblástico nas células sanguíneas e em seus precursores, por meio das avaliações hematimétrica e citológica de sangue periférico e medula óssea.

Etiopatogenia

As deficiências de cobalamina (vitamina B_{12}) ou de ácido fólico são as mais frequentes causas de anemia megaloblástica. A ação de fármacos, erros inatos do metabolismo e a eritroleucemia são menos frequentes na prática clínica (Tabela 133.1).

Fisiopatologia

As células sanguíneas caracterizam-se pela alta taxa de renovação. Entre os diversos sistemas do organismo, a hematopoese apresenta a maior atividade proliferativa fisiologicamente. Como consequência, a interferência na síntese de DNA ocorre em vários tecidos do organismo, porém afeta principalmente a formação das células sanguíneas.

Tabela 133.1 Principais causas de anemia megaloblástica.

Deficiência de cobalamina
Déficit de ingesta: vegetarianismo estrito
Déficit de absorção: gastrectomia parcial e total, gastrite autoimune (anemia perniciosa), insuficiência pancreática, ressecção e/ou doença ileal, síndrome da alça cega
Deficiência de ácido fólico
Déficit de ingesta: desnutrição, idosos, alcoolismo
Déficit de absorção: doenças intestinais inflamatórias; espru tropical, doença celíaca
Antagonistas da absorção: álcool, anticonvulsivantes, anticoncepcionais orais
Aumento da utilização: estirão de crescimento (lactentes, adolescentes); gravidez e lactação; hipertireoidismo; dermatites esfoliativas; anemias hemolíticas; neoplasias
Fármacos
Antimetabólitos
Inibidores da di-hidrofolatorredutase

Inibidores da síntese de deoxinucleotídios
Metformina
Antirretrovirais
Alterações hereditárias
Deficiência de transcobalamina II
Deficiência congênita de fator intrínseco
Erros inatos do metabolismo do ácido fólico
Erros inatos do metabolismo da cobalamina
Síndrome da anemia megaloblástica responsiva à tiamina
Eritroleucemia

A cobalamina e o ácido fólico são cofatores essenciais na duplicação do material genético, pela formação do ácido timidínico (timidilato) a partir do ácido uridílico (uridilato). A deficiência dessas vitaminas resulta no assincronismo maturativo entre núcleo e citoplasma no processo mitótico. A síntese prejudicada de DNA contrasta com a preservação do processo de maturação citoplasmática, visto que a síntese de ácido ribonucleico (RNA, do inglês, *ribonucleic acid*) ocorre normalmente, pois independe do timidilato. Esse crescimento desbalanceado e dicotomizado é a base fisiopatológica dos achados morfológicos ou megaloblastose.

O processo megaloblástico acomete a hematopoese como um todo. A anemia é a manifestação clínica mais evidente, porém a pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia) frequentemente é observada no hemograma nos pacientes mais gravemente acometidos. Em contraste com a diminuição das células maduras no sangue, a medula óssea é frequentemente hipercelular. O aumento relativo dos precursores eritroides em relação à série leucocitária resulta na diminuição ou inversão da relação normal de 3:1 entre os precursores granulocítico e eritrocitário. A hematopoese ineficaz (medula rica e sangue periférico pobre) resultante decorre da ativação dos mecanismos de apoptose e das lesões que se seguem às alterações do metabolismo celular dicotomizado.

Evidências bioquímicas da hematopoese ineficaz podem ser detectadas pela hiperbilirrubinemia plasmática (à custa de bilirrubina indireta), em consequência da fagocitose intramedular dos eritroblastos.

O aumento de desidrogenase láctica (DHL) plasmática é outro marcador da alta taxa de morte intramedular, e frequentemente é superior a 1.000 mU/mℓ.

As alterações observadas na avaliação do esfregaço de sangue periférico por citologista experiente são fundamentais para alicerçar o diagnóstico das anemias megaloblásticas (Figura 133.1).

A macro-ovalocitose (eritrócitos grandes e ovais, sem o halo central característico), a anisocitose (variação de tamanho), poiquilocitose (formas anômalas) e a presença de restos nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly) são as alterações mais características da série vermelha. Eritroblastos megaloblastos são frequentemente observados ao correr a lâmina, principalmente no final do esfregaço.

A hipersegmentação dos neutrófilos (polilobocitose) é achado específico e precoce. O achado de mais de 5% de neutrófilos com cinco lobos ou uma ou mais células com seis ou mais lobos é o critério citológico mais utilizado para definir a polilobocitose.

Anatomia patológica

O esfregaço corado de aspirado de medula óssea (mielograma) dá as informações mais precisas sobre o processo megaloblástico. A biopsia de medula óssea não é indicada, e frequentemente resulta em diagnósticos errôneos de leucemia aguda, quando avaliada isoladamente.

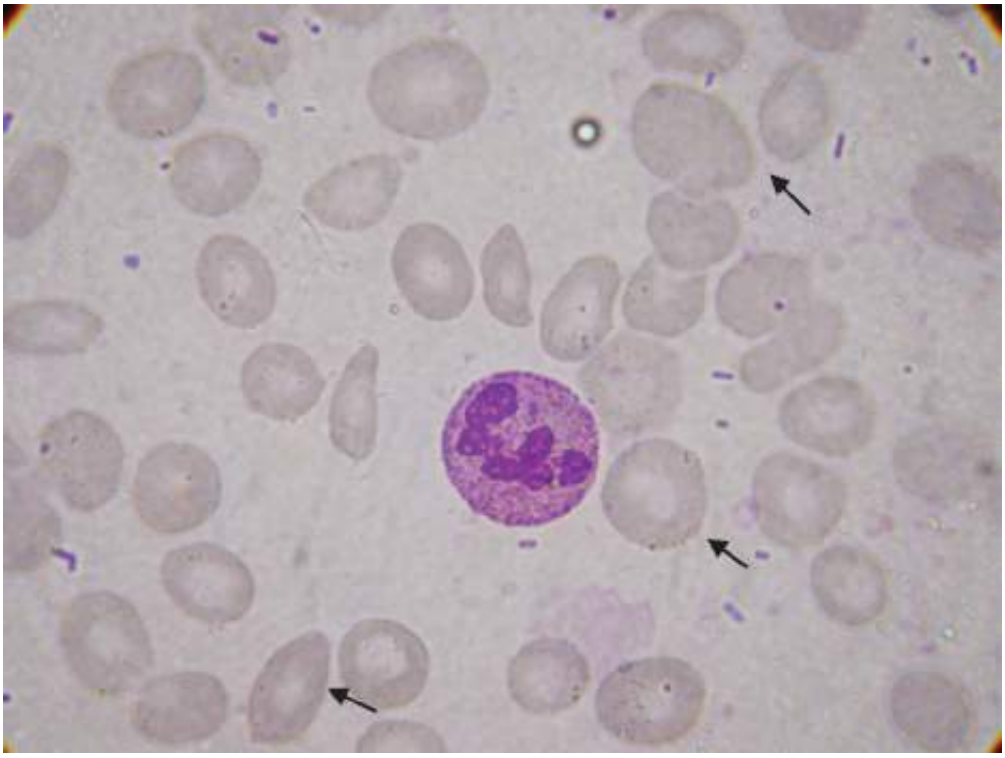

Figura 133.1 Microfotografia, aumento 1.000 vezes, sangue periférico de paciente com anemia megaloblástica. Observa-se neutrófilo com seis lobos (polilobocitose). Os eritrócitos apresentam variação de tamanho (anisocitose) e de forma (poiquilocitose). As *setas* indicam macro-ovalócitos.

As alterações megaloblásticas são mais evidentes nos precursores mais maduros, visto que o assincronismo maturativo torna-se ainda mais evidente (Figura 133.2).

Na série vermelha, os eritroblastos megaloblásticos (células de Ferrata) apresentam desarranjo típico do padrão da cromatina nuclear, descrito como núcleo em fatia de salame. O citoplasma é abundante e hemoglobinizado.

As alterações megaloblásticas nos precursores granulocíticos são marcantes. O aumento do tamanho, principalmente dos metamielócitos e bastões (alterações de Tempka-Braun) são patognomônicos de doença megaloblástica. A cromatina nuclear é desarranjada e frequentemente de aspecto borrado.

As alterações megaloblásticas também podem ser observadas nos megacariócitos, através da hipersegmentação nuclear acentuada (Figura 133.3).

Quadro clínico

Anemia

É a manifestação característica, geralmente relatada como diminuição da disposição (e da energia) para as atividades físicas. A fraqueza muscular, dispneia aos esforços, dores nos membros inferiores também são citadas. A intensidade da anemia é variável, mas os casos graves (hemoglobina [Hb] menor que 6 g/dℓ) são frequentes. Como a instalação da anemia por deficiência de ácido fólico ou cobalamina é geralmente lenta, isto permite que o organismo se adapte até níveis de Hb extremamente baixos. A coloração da pele nos casos graves é amarelo-limão, junção da palidez ocasionada pela anemia e a icterícia decorrente da hemólise intramedular. Esse aspecto da palidez é muito semelhante aos dos pacientes urêmicos.

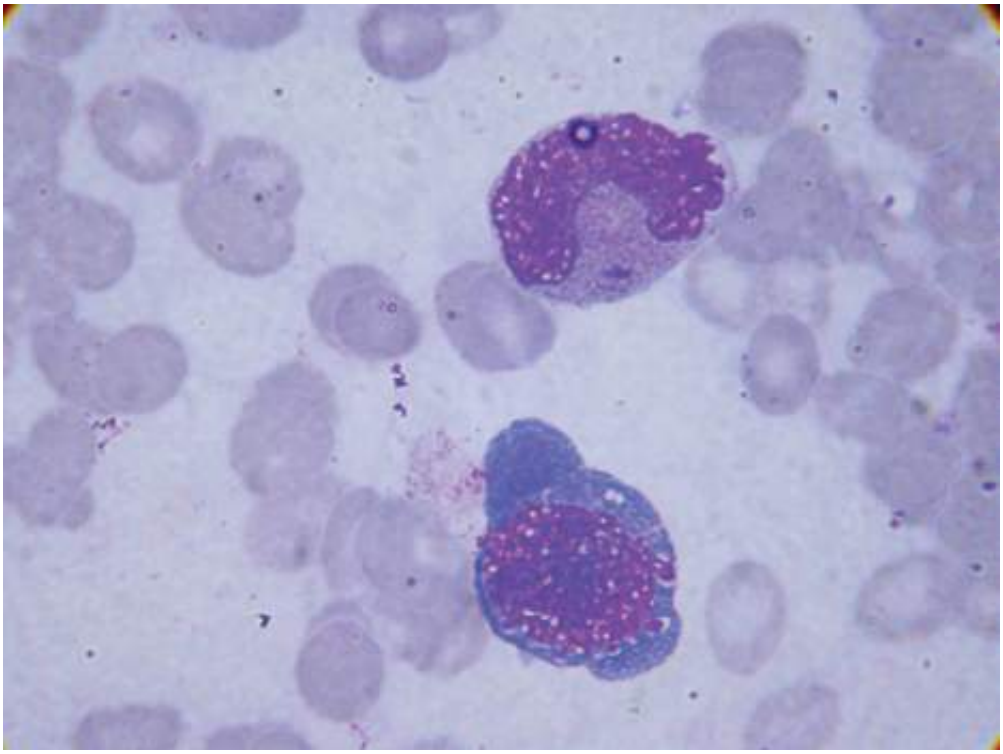

Figura 133.2 Microfotografia, aumento 1.000 vezes, de aspirado de medula óssea de paciente com anemia megaloblástica. Observa-se, na *parte superior*, metamielócito gigante (alteração em Tempka-Braun). *Na parte inferior*, eritroblasto megaloblasto.

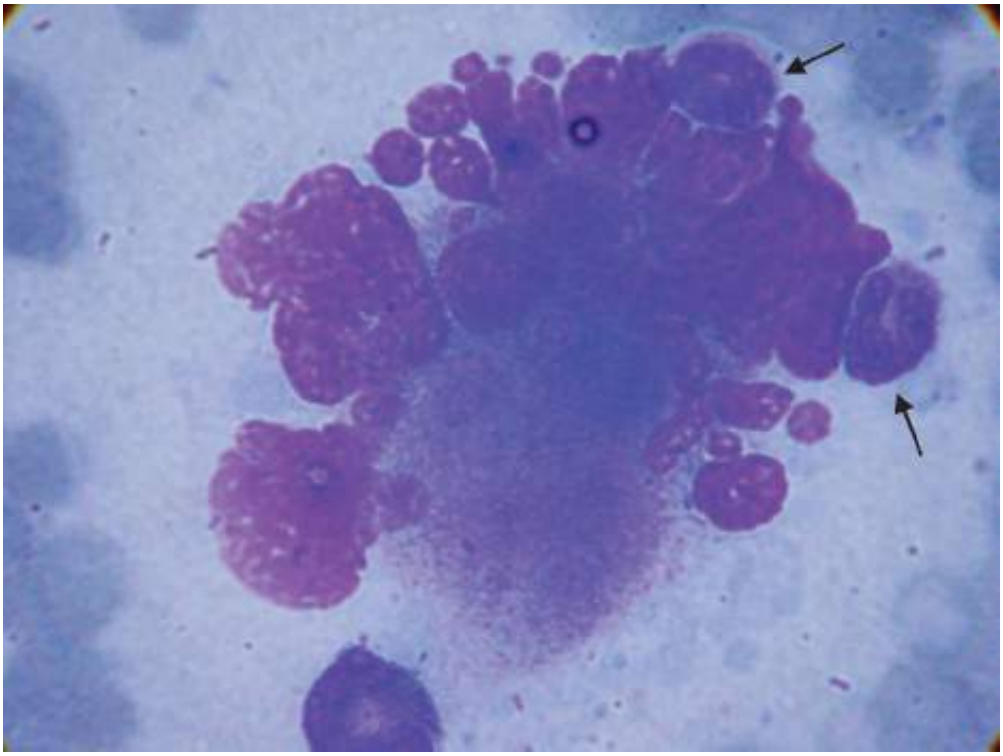

Figura 133.3 Microfotografia, aumento 1.000 vezes, de aspirado de medula óssea de paciente com anemia megaloblástica. Observa-se megacariócito com multinuclearidade megaloblástica, O citoplasma apresenta esboço de plaquetogênese. As *setas* indicam dois metamielócitos gigantes.

Emagrecimento

Geralmente relacionada com o início dos sintomas da anemia. A perda de peso é variável, mas o relato de emagrecimento importante e anemia frequentemente induzem o clínico a suspeitar de doença neoplásica hematológica.

Glossite atrófica

A ausência de papilas na língua, resultando no aspecto de "língua careca" é altamente sugestiva de anemia megaloblástica, porém pode ser também observada nas anemias ferroprivas. O exame do aspecto da língua nas anemias megaloblásticas é a oportunidade de observar, sem aparelhos endoscópicos ou radiológicos, o acometimento do epitélio do tubo digestivo, atrófico, em decorrência do distúrbio na síntese de DNA.

Esplenomegalia

Em geral, é apenas percutível ou com ponta palpável. Quando está presente, é decorrente da destruição precoce das células eritroides defeituosas.

Pele e fâneros

A hiperpigmentação da pele pode ser generalizada ou atingir principalmente a região das pregas. A canície precoce, que se reverte após tratamento, é citada frequentemente como manifestação da deficiência de cobalamina.

Alterações neuropsiquiátricas

Alterações neurológicas e comportamentais estão associadas a deficiência de cobalamina. As principais manifestações neurológicas observadas são: amortecimento e/ou formigamento de extremidades, diminuição da sensibilidade vibratória e proprioceptiva, e ataxia espástica. São decorrentes da degeneração (desmielinização e degeneração axônica) das colunas posterior e lateral da medula espinal. Alterações esfincterianas (incontinência anal e fecal), atrofia do nervo óptico, perda de memória ocorrem com menor frequência. Nunca me esquecerei da alegria de um paciente de 65 anos ao me relatar os poderes (quase) milagrosos da injeção de cobalamina sobre sua (prévia) impotência sexual. Alterações psiquiátricas secundárias à deficiência de cobalamina frequentemente são observadas pela reversão ao tratamento com a cobalamina. As alterações comportamentais variam desde insônia, depressão, estados paranoides até quadro de "loucura megaloblástica".

Mas não há relação entre o grau da anemia e o comprometimento neuropsiquiátrico. Inclusive, as alterações neurológicas podem ocorrer sem as alterações hematológicas, e vice-versa.

Outros sistemas

Sinais de insuficiência cardíaca ocorrem secundariamente e variam de acordo com o grau da anemia e das condições cardiovasculares do paciente.

Hemograma como dado clínico

Na prática, além da associação entre as diversas manifestações clínicas, é o encontro das alterações no hemograma, o que geralmente sugere o diagnóstico de anemia megaloblástica. Entre os parâmetros hematológicos obtidos com os contadores automatizados, a presença de macrocitose, com volume corpuscular médio (VCM) superior a 110 fℓ (fentolitros), é altamente sugestiva de anemia megaloblástica. No entanto, a macrocitose pode ocorrer em outras situações clínicas (Tabela 133.2).

Diagnóstico clínico

O reconhecimento de uma anemia megaloblástica é apenas parte do processo diagnóstico, que somente se completa quando a causa da anemia megaloblástica é elucidada. Em nosso meio, é fundamental utilizarmos prioritariamente os dados clínicos em vez da investigação laboratorial extensa.

Deficiência de cobalamina

Aspectos fisiológicos

A cobalamina (B_{12}) é vitamina do complexo B. A necessidade diária de um adulto é de aproximadamente 2 mg. A principal fonte alimentar é proveniente dos alimentos de origem animal, principalmente carne, leite e derivados e

ovos. A absorção ocorre efetivamente no íleo terminal, porém depende da integridade funcional do estômago (produção de pepsina, ácido clorídrico [HCl] e fator intrínseco) e pâncreas (proteases). A cobalamina é dissociada do alimento no estômago por proteólise ácida (HCl e pepsina), ligando-se a proteínas R, sintetizadas na saliva. No duodeno, proteases pancreáticas degradam as proteínas R, e a cobalamina, novamente liberada, liga-se definitivamente ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais do estômago. O complexo cobalamina-fator intrínseco é, então, absorvido pelas células do íleo. No interior dos enterócitos, ocorre a liberação citoplasmática da cobalamina. O transporte da cobalamina no plasma também depende de transportadores, sendo a transcobalamina II a mais importante funcionalmente. O fígado é o local com a maior reserva de cobalamina (2 a 5 mg).

Aspectos fisiopatológicos

Teoricamente, o aumento da proliferação celular (crescimento, gestação, anemias hemolíticas, neoplasias) levaria ao consumo aumentado de cobalamina. Porém, a duplicação de DNA depende concomitantemente da presença do ácido fólico e da cobalamina. Como o estoque de ácido fólico no organismo é exaurido em poucos dias, a cobalamina raramente é o fator limitante da eritropoese. A deficiência alimentar como causa de anemia megaloblástica por deficiência de cobalamina é rara, em decorrência do grande estoque (suficiente para anos de vegetarianismo estrito). Assim, a principal causa de anemia megaloblástica por deficiência de cobalamina ocorre por alteração na absorção. A gastrite atrófica está entre as causas mais frequentes. Classicamente denominada anemia perniciosa, a gastrite atrófica é secundária a agressão autoimune contra as células parietais do corpo e do fundo gástrico. Diferentemente da gastrite crônica tipo B, não afeta o antro e não está relacionada com a infecção por *Helicobacter pylori*. O diagnóstico de anemia perniciosa é realizado por gastroscopia e biopsia gástrica de corpo e fundo. A pesquisa de anticorpos antimucosa gástrica é positiva em 85% dos pacientes, mas não é específica (positividade em até 10% da população normal e em pacientes com outras condições autoimunes). Anticorpos antifator intrínseco são mais específicos, mas apresentam baixa sensibilidade. Na literatura mundial é citado como método diagnóstico o teste de Schilling, que utiliza a dosagem urinária de cobalamina marcada radioativamente e ingerida previamente pelo paciente. Dificuldades técnicas, principalmente o uso de radiação e a dificuldade de padronização impedem a disponibilidade maior desse teste em nosso meio. A anemia perniciosa é frequente entre os pacientes com tireoidite de Hashimoto e vitiligo.

Tabela 133.2 Causas de macrocitose.

Entidade	Causa
Deficiência de cobalamina e ácido fólico	Megaloblastose
Doença hepática, hipotireoidismo	Distúrbios metabólicos
Síndrome mielodisplásica e leucemias	Displasia medular
Anemia aplásica	Displasia medular
Doença das aglutininas frias	Aglutinação das hemácias *in vitro*
Hiperglicemia grave	Turgidez eritrocitária *in vitro*
Anemias hemolíticas	Reticulocitose

Os pacientes gastrectomizados frequentemente desenvolvem deficiência de cobalamina. Mesmo nas gastrectomias parciais, nas quais o fundo e parte do corpo do estômago são preservados, a agressão provocada pelo refluxo alcalino (secreção pancreática e biliar) levará à destruição das células parietais.

Deficiência de ácido fólico

Aspectos fisiológicos

Tudo o que as nossas mães queriam que comêssemos (e que recusávamos) na infância tem ácido fólico: espinafre, rúcula, almeirão, frutas. Detalhe: tudo cru, pois o cozimento degrada o ácido fólico. Como o próprio nome revela, o ácido fólico é fornecido pelas folhas (verde-escuras, cruas), embora outras fontes, como fígado e

rim, também sejam consideradas. A absorção ocorre em nível jejunal. A necessidade diária de um adulto, de 100 a 200 mg, consome, em poucas semanas, a reserva de 5 mg.

Aspectos fisiopatológicos

O aumento do consumo de ácido fólico nas situações fisiológicas como fases de estirão do crescimento (lactentes, adolescentes) e gestação/amamentação predispõe estas populações ao desenvolvimento de anemias multicarenciais (ferropriva e folatopriva). Situações patológicas, com aumento de proliferação celular (dermatites esfoliativas, neoplasias, anemias hemolíticas, complicações infecciosas em pós-operatório), podem desencadear anemia megaloblástica por aumento de consumo de ácido fólico. Distúrbios jejunais (síndrome de má absorção, espru não tropical, espru tropical, ressecções cirúrgicas extensas) e drogas/fármacos (álcool, anticonvulsivantes, anticoncepcionais orais) podem interferir na absorção do ácido fólico.

Dosagens de cobalamina, ácido fólico e metabólitos

Aspectos gerais

Nos últimos anos, está ocorrendo a maior disponibilidade pelos laboratórios das dosagens de cobalamina, ácido fólico e dos metabólitos homocisteína e ácido metilmalônico. A indicação da realização desses testes deve levar em conta os custos relativamente altos e a diferença de sensibilidade e utilidade nas várias situações clínicas em que serão realizados, sempre indicados em bateria de testes, e não em dosagens isoladas, como trataremos a seguir.

Métodos das dosagens das vitaminas

Várias metodologias são empregadas na dosagem de cobalamina sérica, ácido fólico sérico e ácido fólico intraeritrocitário. Os métodos microbiológicos, os primeiros disponíveis, caracterizam-se pela precisão diagnóstica. Mas apresentam desvantagens técnicas como o tempo maior de realização, dificuldade de padronização e a interferência de antibióticos utilizados pelo paciente nos resultados. Os métodos utilizando *kits* de radioimunoensaio e quimiluminescência, de aplicação tecnicamente mais simples, predominam entre os laboratórios. No entanto, os valores de normalidade variam entre esses *kits*, que frequentemente apresentam grande intervalo, diminuindo a sensibilidade do teste para a detecção dos casos de deficiência. Assim, é desejável que cada laboratório estabeleça o próprio padrão de normalidade.

Interpretação de dosagens de cobalamina e ácido fólico

As interpretações possíveis para as dosagens são:

- O ácido fólico depende da presença de cobalamina para manter-se em nível intraeritrocitário (na forma de poliglutamato). Assim a deficiência de cobalamina é acompanhada de diminuição do folato intraeritrocitário, o que não ocorre com relação ao folato sérico
- Até um terço dos pacientes com deficiência de folato apresentam níveis séricos diminuídos de cobalamina, que retornam aos valores normais após tratamento com ácido fólico[1]
- Alguns dias de restrição alimentar de ácido fólico ou o uso de bebidas alcoólicas podem resultar em diminuição dos níveis de ácido fólico sérico
- A concentração de ácido fólico sérico pode estar falsamente normal ou aumentada na presença de hemólise (liberação do ácido fólico intraeritrocitário
- A dosagem de ácido fólico intraeritrocitário é menos sensível às variações dietéticas, o que pode resultar em menor sensibilidade no diagnóstico de deficiência, como demonstrado em comparações entre vários métodos e *kits* na mesma população de pacientes com anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico[2]
- A maioria dos métodos atuais de dosagem de cobalamina baseia-se no CBLA (*competitive-binding luminescence assay*). A grande limitação desses testes está na baixa sensibilidade laboratorial quando da presença de anticorpos antifator intrínseco. Em recente publicação, demonstrou-se que, nesses pacientes, os resultados falso-negativos para deficiência de cobalamina ocorreram em 22 a 35% em três *kits* de fabricantes diferentes.

Dosagens dos metabólitos | Aspectos fisiopatológicos

Cobalamina e ácido fólico interagem bioquimicamente através da transferência de radicais metil (CH_3), como ilustrado na Figura 133.4. A forma metil-tetra-hidrofolato (M-THF) do ácido fólico é cofator para a reação de metilação da cobalamina, que se transforma em metilcobalamina (M-cobal). A M-cobal, por sua vez, transfere o CH_3 para o aminoácido homocisteína, cuja metilação forma a metionina). Essas reações ocorrem por meio da ação da enzima metionina-sintetase, tendo como cofator a metilcobalamina, Assim, tanto a deficiência de cobalamina como de ácido fólico resultarão no aumento da homocisteína sérica (HCS).

Além da reação da metionina sintetase, a cobalamina também atua como cofator na conversão da metilmalonil-coenzima A em succinil-coenzima A. A deficiência de cobalamina levará ao aumento da metilmalonil-coenzima A e de sua forma hidrolisada, o ácido metilmalônico (AMM), detectado tanto em soro como na urina.

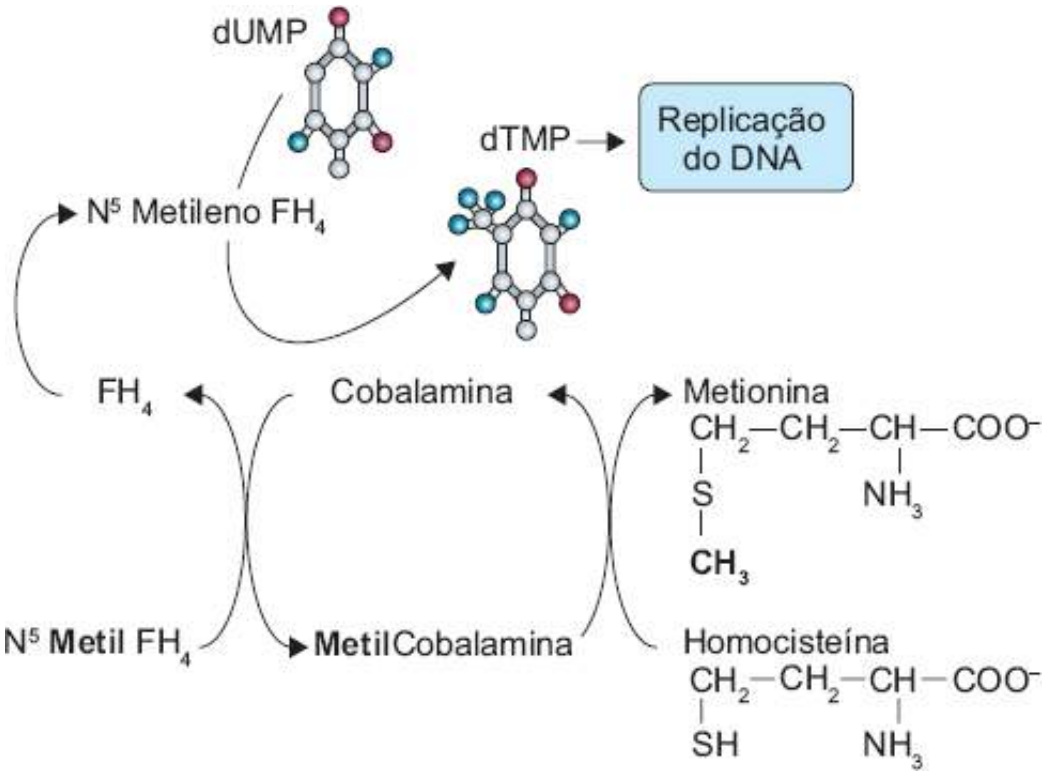

Figura 133.4 Interação do metabolismo do ácido fólico e cobalamina. FH_4 = tetra-hidrofolato; dUMP = ácido uridílico; dTMP = ácido timidílico.

Dosagens dos metabólitos | Interpretação clínica

As interpretações possíveis para as dosagens de metabólitos são:

- A dosagem de HCS não discrimina deficiência de cobalamina de ácido fólico, estando elevada em ambas
- O aumento de AMM, juntamente com aumento de HCS, está fortemente associado à deficiência de cobalamina
- O aumento de HCS, com níveis normais de AMM, sugere deficiência de ácido fólico nos pacientes com anemia megaloblástica. Porém, outras situações clínicas, como deficiência de piridoxina, hipotireoidismo e distúrbios metabólicos hereditários também estão associadas a aumento da HCS
- Aumento de HCS e AMM ocorre em pacientes hipovolêmicos e na insuficiência renal crônica, por déficit de excreção desses metabólitos
- A dosagem dos metabólitos da cobalamina e ácido fólico pode confirmar os casos de pacientes com manifestações neurológicas decorrentes da deficiência de cobalamina sem alteração hematológica e com dosagem de cobalamina sérica normal. No entanto, estudo clínico realizado em indivíduos assintomáticos não demonstrou claramente a relação entre aumento de AMM e desenvolvimento posterior de manifestações clínicas de deficiência de cobalamina.[3]

Dosagens dos metabólitos | Dificuldades atuais

Com a introdução na rotina das dosagens diretas e dos metabólitos do ácido fólico e cobalamina, questionamentos vêm sendo levantados, principalmente com relação à utilização desses testes nas populações clinicamente assintomáticas, sobretudo em trabalhos científicos envolvendo idosos. Esses trabalhos demonstram

que a deficiência de cobalamina e ácido fólico é mais frequente que o imaginado anteriormente, quando o diagnóstico ocorria em um cenário em que as manifestações clínicas estavam presentes.

A importância do diagnóstico de deficiência de cobalamina e/ou de ácido fólico está no fato que as alterações neurológicas podem causar sequelas, se o diagnóstico for tardio. Outras evidências que sugerem a necessidade de utilizar esses testes de forma sistemática são: (1) a associação de maior risco de doença arterosclerótica nos indivíduos com aumento de HCS (hiper-homocisteinemia); maior risco de desenvolvimento de displasia e neoplasia do colo de útero em mulheres com deficiência de ácido fólico; (2) associação entre deficiência gestacional de ácido fólico e defeitos do fechamento do tubo neural no feto; (3) relatos da associação entre deficiência de folato e manifestações depressivas.

Entretanto, as evidências de deficiência nesses trabalhos são concluídas a partir das dosagens dos metabólitos HCS e AMM, dificultando a interpretação pela ausência de um padrão-ouro como referência. Conclusões definitivas devem advir das novas pesquisas nessa área.

Megaloblastose secundária a medicações

Pacientes em tratamento quimioterápico para câncer podem desenvolver anemia megaloblástica em decorrência da ação farmacológica das medicações. O metotrexato tem estrutura química semelhante ao ácido fólico, mimetizando a sua ação fisiológica e interferindo na replicação das células tumorais. Outros fármacos como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina e hidroxiureia interferem diretamente na hematopoese. Pirimetamina, sulfassalazina e trimetoprima em altas doses interferem diretamente no metabolismo do ácido fólico. A metformina pode interferir na absorção de cobalamina, e seu uso prolongado (décadas) está associado à anemia megaloblástica. Comparativamente com diabéticos que não usam metformina, pacientes que usam esse medicamento apresentam quadro neuropático mais grave quando mostram diminuição da dosagem de cobalamina. Porém, até o momento, não existem protocolos definitivos para a testagem rotineira do *status* da cobalamina para pacientes diabéticos. Assim, a investigação para deficiência de cobalamina deve ser indicada principalmente na presença de alterações neurológicas ou psiquiátricas, icterícia à custa de hiperbilirrubinemia indireta ou alterações hematológicas. Contudo, ao se confirmar a deficiência de cobalamina nos pacientes diabéticos em uso de metformina, deve-se investigar também outras causas como gastrite atrófica autoimune e outros distúrbios disabsortivos. Fármacos utilizados nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*; zidovudina, aciclovir) podem provocar anemia megaloblástica, através de mecanismos de toxicidade direta. O anestésico óxido nitroso rapidamente destrói a cobalamina, desencadeando anemia megaloblástica agudamente. Diferentemente dos quadros instalados lentamente, pode evoluir com neutropenia e plaquetopenia grave e sintomática, simulando quadros imunomediados.

Anemia megaloblástica na infância

Em nosso meio, a desnutrição grave e as síndromes de má absorção são causas de megaloblastose, quase sempre associadas à deficiência de ferro. Porém, as causas hereditárias devem fazer parte do diagnóstico diferencial. Entre as causas específicas, destacamos a deficiência de transcobalamina II, deficiência congênita de fator intrínseco.

A associação entre diabetes melito, perda auditiva neurossensorial e quadro megaloblástico pode ser decorrente da síndrome da anemia megaloblástica responsiva à tiamina. Caracteristicamente ocorre em crianças e adolescentes, não está associada à deficiência de cobalamina ou ácido fólico, e é transmitida por padrão autossômico recessivo. A resposta hematimétrica ocorre com o uso de doses farmacológicas de tiamina, mas a macrocitose persiste mesmo com a correção da anemia.

Distúrbios metabólicos associados a erros inatos de cobalamina e ácido fólico devem ser suspeitados quando a reposição parenteral não apresenta resposta satisfatória ou os pacientes apresentam alterações do desenvolvimento neuropsicomotor.

Mielodisplasia e eritroleucemia

São causas raras de megaloblastose em adultos. A suspeita é levantada pelos achados específicos da medula óssea, como a presença de mais de 5% de blastos mieloides. O diagnóstico pode ser feito evolutivamente, em

decorrência da ausência de resposta terapêutica à cobalamina e ácido fólico, ou por meio de análises sequenciais da medula óssea e biopsia desta.

Dificuldades diagnósticas

As transfusões realizadas previamente à avaliação do paciente com suspeita de anemia megaloblástica dificultam a interpretação do VCM (falsamente normal). Outras situações que podem não demonstrar a macrocitose são a concomitância nos pacientes de deficiência de ferro ou talassemia b menor. A avaliação da lâmina do sangue periférico nesses casos é de grande auxílio para os hematologistas. A morfologia dimórfica dos eritrócitos, além da presença de polilobocitose, é altamente sugestiva de megaloblastose.

Com relação aos pacientes com pancitopenia, em nossa opinião, estes devem ser avaliados obrigatoriamente com aspiração de medula óssea, com o intuito de afastar as causas hematológicas primárias, principalmente as doenças neoplásicas.

Tratamento clínico

A reposição de cobalamina e/ou ácido fólico deve ser realizada a partir do reconhecimento da causa da anemia megaloblástica. Em caso de necessidade de intervenção imediata, como nos pacientes severamente sintomáticos ou com pancitopenia secundária à megaloblastose, recomenda-se iniciar a terapia com cobalamina, com ou sem o ácido fólico. Sabe-se que a utilização de ácido fólico isoladamente na deficiência de cobalamina pode corrigir parcial ou totalmente as alterações hematológicas, mas acelera o processo de desmielinização, agravando as alterações neurológicas.

A forma de administração do ácido fólico é oral, em comprimidos. Em adultos, as doses variam de 1 a 5 mg/dia.

A cobalamina pode ser administrada por via oral ou parenteral. A via parenteral é a mais indicada nas deficiências por déficit de absorção, como no caso da anemia perniciosa. A injeção intramuscular é dolorosa e deve ser aplicada apenas em região glútea. Nas apresentações comerciais a cianocobalamina geralmente está associada a outras vitaminas do complexo B, principalmente riboflavina (vitamina B_2) e piridoxina (vitamina B_6), cada ampola contendo 1.000 mg de vitamina B_{12}. A frequência das aplicações varia, de acordo com a gravidade da anemia ou na presença de sinais neurológicos. Os pacientes podem normalizar os parâmetros hematológicos com apenas uma ampola, mas, em geral, iniciamos o tratamento com uma ampola por dia por 5 dias, seguidos de uma ampola semanal por 5 semanas, e posteriormente uma ampola a cada 2 meses. Pacientes com gastrectomia ou anemia perniciosa devem utilizar a reposição bimensal de cobalamina por toda a vida. O tratamento das alterações neurológicas requer, com frequência, maior tempo de utilização e doses mais elevadas de cobalamina.

A cobalamina pode ser administrada por via oral, porém sua absorção pode ser bastante reduzida em relação à via intramuscular. Cerca de 1% da cobalamina oral é absorvido por mecanismos independentes do fator intrínseco. Assim, ao utilizar a via oral, prescrever cianocobalamina na dose mínima de 1.000 mg por comprimido, visto que as apresentações comerciais mais comuns contêm apenas 50 mg de cobalamina por comprimido.

Nos casos de pacientes que necessitam de transfusão (cor anêmica, dor precordial, confusão mental), deve-se infundir o concentrado de glóbulos lentamente (uma unidade em 3 h) a fim de evitar sobrecarga cardíaca e edema agudo de pulmão.

Prognóstico

A resposta clínica depende fundamentalmente do reconhecimento e do tratamento da causa da anemia megaloblástica.

As alterações gástricas são frequentes causas da deficiência de cobalamina, principalmente em decorrência da gastrite atrófica ou gastrectomia. Esses pacientes devem ser reavaliados com endoscopia digestiva alta rotineiramente, visto que as lesões atróficas e metaplásicas secundárias podem, a longo prazo, induzir a transformação neoplásica daquelas lesões. A prescrição de cobalamina em doses farmacológicas não tem papel na indução dessas alterações. Porém, prescrever um cofator essencial à proliferação celular não é apenas reposição vitamínica e deve ser administrado com cautela nos pacientes portadores de neoplasia.

O termo anemia perniciosa (maligna, fatal, prejudicial) certamente é resquício histórico da época das primeiras descrições dessa entidade clínica, quando as pessoas morriam em consequência dessa enfermidade. A compreensão fisiopatológica e o desenvolvimento do tratamento efetivo das alterações hematológicas da anemia perniciosa resultaram em três prêmios Nobel. Mas ainda nos dias atuais, as sequelas neurológicas não são infrequentes na deficiência de cobalamina e os mecanismos envolvidos não estão totalmente elucidados.

Capítulo 134

Anemia de Doença Crônica

Rodolfo Delfini Cançado e Helena Zerlotti Wolf Grotto

Definição

Anemia de doença crônica (ADC), também conhecida como anemia da inflamação, é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo desenvolvimento de anemia em pacientes com doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas,[1] embora mais recentemente, tem-se demonstrado que a ADC também pode ser observada em várias outras condições incluindo diabetes melito, trauma, anemia do idoso, e em situações que cursam com ativação aguda ou crônica do sistema imune.[1–4] Essa síndrome tem como aspecto peculiar a presença de anemia leve (hipoproliferativa; normocrômica, normocítica) associada à diminuição da concentração do ferro sérico e da saturação da transferrina, e, paradoxalmente, ferritina sérica e quantidade do ferro de depósito normais ou aumentadas.[1–4]

Frequência

ADC é a causa mais frequente de anemia em pacientes hospitalizados, particularmente quando se analisam pessoas com mais de 65 anos de idade, e a segunda causa mais frequente de anemia, após a anemia por deficiência de ferro.[1,3] Cash *et al.*,[5] analisando pacientes anêmicos sem história de perda sanguínea, observaram que 52% deles preenchiam critérios laboratoriais para o diagnóstico de ADC.

Em pacientes com artrite reumatoide (AR), a frequência de ADC varia entre 27 e 58%, sendo que essa frequência é maior nos casos em que a doença inflamatória encontra-se em atividade clínica.[6]

Condições patológicas associadas à ADC

A Tabela 134.1 relaciona as condições patológicas mais frequentemente associadas à ADC.

AR é uma doença crônica, de caráter inflamatório, classificada como uma das doenças difusas do tecido conjuntivo, de evolução geralmente progressiva e que se caracteriza, fundamentalmente, pelo acometimento do sistema osteoarticular. No entanto, muitas vezes, a AR assume aspecto sistêmico, comprometendo diferentes estruturas e sistemas extra-articulares (pulmões, coração, olhos, hematopoese). Das alterações sanguíneas, a ADC constitui-se achado frequente e uma das manifestações extra-articulares mais comuns. Isto justifica o fato da maioria dos estudos sobre ADC envolver pacientes com AR.[6]

Tabela 134.1 Condições patológicas associadas à anemia de doença crônica.

Infecções crônicas (fúngicas, bacterianas, virais)	Tuberculose, bronquiectasia, abscesso pulmonar, pneumonia Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite Doença inflamatória pélvica Infecção pelo HIV, parvovírus B_{19}
Doenças inflamatórias crônicas	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico Doença de Crohn, sarcoidose

	Doença pulmonar obstrutiva crônica Doença renal crônica, insuficiência cardíaca
Doenças neoplásicas	Linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, carcinoma

Patogênese

Dos vários mecanismos envolvidos na etiopatogenia da ADC, os três principais são: diminuição da sobrevida das hemácias, resposta medular inadequada frente à anemia e distúrbio do metabolismo do ferro (Tabela 134.2).[1–4]

A ADC compreende uma das alterações de um complexo de respostas metabólicas frente à estimulação do sistema imunológico celular. Essa resposta inicia-se com a ativação dos macrófagos e a síntese e secreção de citocinas. Tem sido cada vez mais evidente a participação central dos monócitos e macrófagos na patogênese da ADC.[7,8]

Diminuição da sobrevida das hemácias

A redução da sobrevida das hemácias deve-se à hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário. Tal estado hiper-reativo leva à remoção precoce dos eritrócitos circulantes e, portanto, à diminuição da sobrevida das hemácias (80 a 90 dias *versus* a normal que é de 110 a 120 dias).[9,10]

Outros fatores como: febre (que pode causar dano à membrana eritrocitária), liberação de hemolisinas (em algumas neoplasias) e liberação de toxinas bacterianas podem deflagrar ou agravar a condição de hiper-hemólise.

Resposta medular inadequada

A eritropoese encontra-se normal ou discretamente aumentada e a contagem de reticulócitos normal ou inadequadamente aumentada frente ao grau de anemia do paciente com ADC.

A resposta medular inadequada observada deve-se, basicamente: à secreção inapropriadamente baixa de eritropoetina (EPO), à diminuição da resposta da medula óssea à EPO e à diminuição da eritropoese consequente à menor oferta de ferro à medula óssea.[2,4]

Em condições normais, a medula óssea é capaz de aumentar 6 a 8 vezes sua atividade eritropoética e, portanto, facilmente compensaria a modesta diminuição da sobrevida das hemácias. No entanto, não é isto que se observa nos pacientes com ADC. Tal falha do aumento da eritropoese deve-se sobretudo à secreção inapropriadamente baixa de EPO.[1–4]

Uma das explicações para essa resposta medular inadequada está diretamente relacionada com a ativação dos macrófagos e à liberação de citocinas inflamatórias, principalmente da interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e da interferona gama (INF-γ), que atuam inibindo a proliferação dos precursores eritrocitários e, portanto, inibindo a eritropoese. Além disso, a ação supressora dessas citocinas sobre a eritropoese supera a ação estimuladora da EPO resultando na diminuição da resposta da medula óssea à EPO e diminuição da eritropoese.[7,11]

Distúrbio do metabolismo do ferro

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular.

Tabela 134.2 Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na anemia de doença crônica.

Diminuição da sobrevida das hemácias	Defeito da mobilização/utilização do ferro	Resposta eritropoética inadequada
Mecanismo(s) desconhecido(s)	Aumento da síntese de ferritina	Síntese inadequada de EPO

(IL-1, TNF-α)	(IL-1, INF-α)	frente à anemia (IL-1, TNF-α, TGF-β)
	Aumento da síntese dos receptores da transferrina	Inibição dos progenitores eritrocitários (IL-1, TNF-α, INF-γ)
	Outros mecanismos: TNF-α, IL-1	Diminuição da expressão dos receptores da EPO (INF-γ)

EPO = eritropoetina; INF = interferona; IL = interleucina; TGF = fator de crescimento de transformação; TNF = fator de necrose tumoral. (Adaptada de Means *et al.*[1])

Em adultos normais, a quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada e o ferro do organismo é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização deste metal das fontes internas, principalmente do ferro (25 a 30 mg/dia) proveniente da hemoglobina das hemácias senescentes após hemólise extravascular.[4,11,12]

Na ADC ocorre distúrbio do processo de reutilização do ferro que se mantém sob a forma de depósito. Esse bloqueio deve-se à participação do linfócito T ativado, que liberando IL-2, TNF-α e INF-γ, promove ativação dos macrófagos, que, por sua vez, liberam IL-1, IL-6 e TNF-α e atuam promovendo a retenção do ferro no sistema mononuclear fagocitário.[13]

A INF-γ, considerada o inibidor mais potente da proliferação de unidades formadoras de colônia eritroides, através da formação de óxido nítrico, que também atua interferindo na biossíntese do heme pela inibição de proteínas envolvidas nessa reação. A INF-γ também promove a retenção de ferro nos monócitos e macrófagos diminuindo a expressão da ferroportina, principal proteína exportadora de ferro presente nos macrófagos, hepatócitos e enterócitos.

A IL-6 é um importante ativador de hepatócitos, que vão sintetizar várias proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa e o fibrinogênio. Além disso, a IL-6 estimula a síntese de hepcidina pelos hepatócitos. A hepcidina, considerada a principal proteína envolvida na homeostase do ferro corpóreo, se liga à ferroportina e esse complexo é internalizado e degradado. Desta forma, há redução da absorção intestinal de ferro e retenção do ferro nos macrófagos limitando, assim, a disponibilidade de ferro para a eritropoese.[14–16]

As principais etapas do envolvimento da hepcidina na regulação do metabolismo do ferro podem ser visualizadas na Figura 134.1.[17]

Diagnóstico | Critérios clínicos e laboratoriais

Quanto às características clínicas, geralmente os sintomas e sinais da ADC estão mais relacionados com a doença de base que à anemia propriamente dita. A anemia desenvolve-se nos primeiros 30 a 90 dias, em geral não progride e, frequentemente, normaliza-se com o tratamento da doença de base.

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

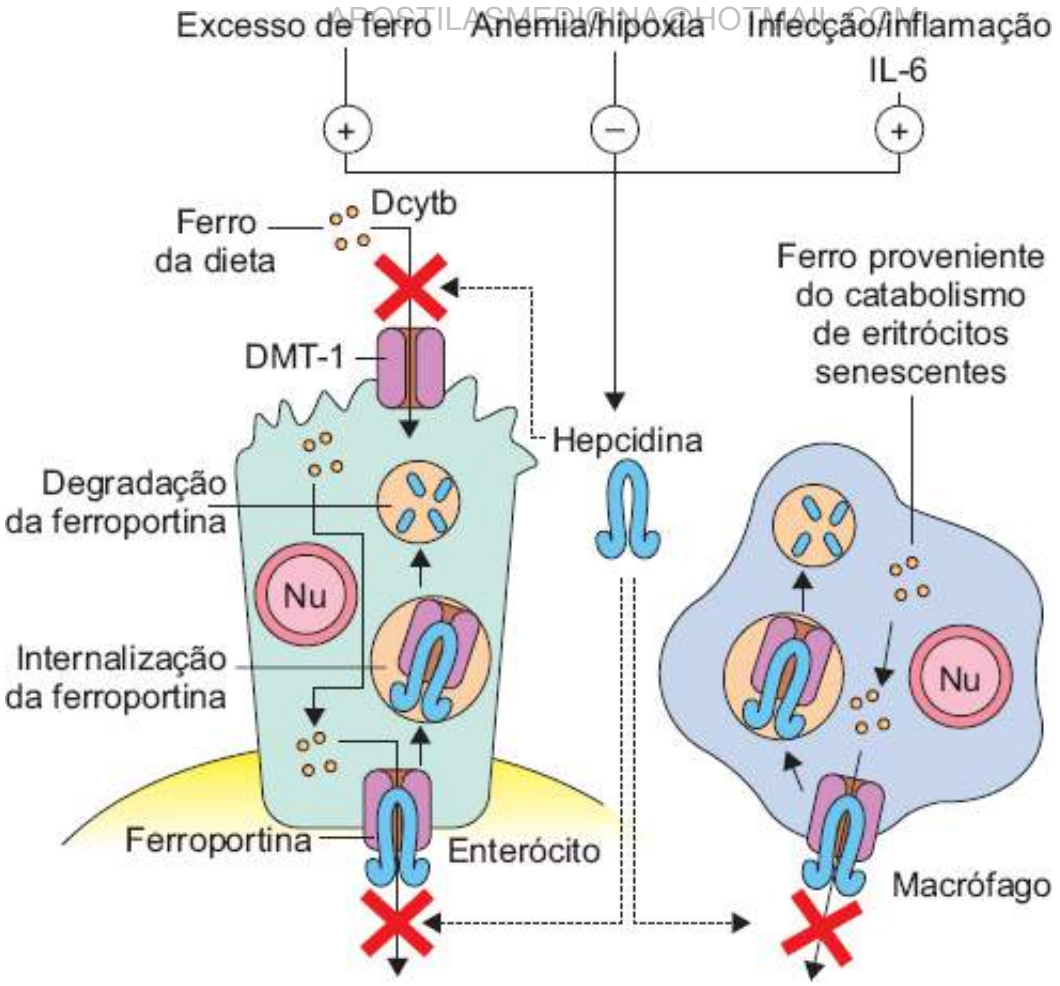

Figura 134.1 Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. A hepcidina se liga à ferroportina do enterócito e macrófago, e este complexo é interiorizado e degradado. No enterócito, a hepcidina também se liga à proteína DMT1 (*à esquerda*), diminuindo a ação desta, e o ferro presente no interior do enterócito acaba permanecendo sob a forma de ferritina e não é transportado para o exterior da célula por ação inibitória da hepcidina sobre a ferroportina localizada na membrana basolateral dos enterócitos. Nos macrófagos, o ferro fica "aprisionado" no seu interior, diminuindo a quantidade de ferro disponível para a eritropoese (*à direita*).[17]

Aspecto relevante é a correlação positiva entre anemia e atividade e/ou intensidade da doença de base, ou seja, quanto maior a intensidade inflamatória, por exemplo, maior o grau de anemia. Por outro lado, uma vez instituído o tratamento, a anemia tende a melhorar e, até mesmo, a se normalizar. Assim, a presença e/ou intensidade da anemia pode ser utilizada como parâmetro laboratorial no monitoramento do curso clínico da doença de base bem como da eficácia do tratamento instituído.[1–4]

ADC caracteriza-se por anemia do tipo hipoproliferativa com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos e, paradoxalmente, aumento da ferritina sérica e da concentração de ferro na medula óssea.[1–3,11]

A anemia é de intensidade leve a moderada (hemoglobina entre 9 e 12 g/dℓ), raramente o valor da hemoglobina é inferior a 8,0 g/dℓ. As hemácias são normocrômicas e normocíticas, embora com a progressão e tempo de doença, possa-se observar hemácias hipocrômicas em cerca de 50% dos casos e, em 20 a 50%, microcíticas. Entretanto, quando há microcitose, essa não costuma ser tão intensa quanto a observada no paciente com anemia ferropriva e, raramente, o volume corpuscular médio é inferior a 72 fℓ. À extensão do sangue periférico, pode-se observar anisocitose e poiquilocitose discretas, alterações estas menos evidentes que as encontradas na anemia ferropriva.[3,4] A contagem de reticulócitos é normal ou pouco elevada, ou melhor, inadequadamente aumentada em relação ao grau de anemia.[3,4]

Além da contagem do número de reticulócitos, o conteúdo de Hb dos reticulócitos (CHb) pode fornecer uma informação adicional em relação ao déficit de hemoglobinização dos eritrócitos e tem sido apontado como indicador precoce da deficiência de ferro. CHb menor que 28 pg sugere deficiência funcional de ferro.[4,18]

A concentração sérica da ferritina encontra-se normal ou aumentada. Entretanto, como a ferritina é uma proteína de fase aguda, pacientes com doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica podem apresentar valores normais ou elevados de ferritina, porém, que não expressam de maneira correta a quantidade de ferro do organismo.[3,4,12]

Portanto, esses pacientes podem apresentar deficiência de ferro mesmo com valores normais ou, até mesmo elevados, deste parâmetro laboratorial.

A análise da medula óssea, embora desnecessária na maioria das vezes, mostra série eritrocitária normal ou discretamente hiperplásica, presença normal ou aumentada de ferro devido ao distúrbio de mobilização e/ou reutilização de ferro pelos precursores eritrocitários hematopoéticos.[4]

Embora, até o momento, não tenhamos um método adequado e disponível para o uso rotineiro nos laboratórios clínicos, a dosagem sérica de hepcidina será de grande utilidade no diagnóstico de ADC e no diagnóstico diferencial de ADC e AFe.[4,16,17]

Outras alterações bioquímicas podem estar presentes no paciente com ADC, tais como: aumento do fibrinogênio, proteína C reativa, ceruloplasmina, velocidade de hemossedimentação e do cobre sérico; e diminuição da haptoglobina, albumina e transferrina.[1–3] Assim como a anemia, a alteração desses parâmetros tem relação direta com a fase aguda da doença de base e podem ser utilizados para monitorar o curso clínico da doença e a eficácia do tratamento instituído.

A dosagem sérica das citocinas IL-1, IL-6, TNF-α e INF-γ encontra-se aumentada e da eritropoetina, normal ou pouco aumentada.[15]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante com ADC é anemia ferropriva (AFe). Na prática clínica, a associação anemia, saturação de transferrina < 20% e ferritina sérica < 30 ng/mℓ confirma o diagnóstico de AFe, enquanto a associação anemia, saturação de transferrina < 20% e ferritina > 100 ng/mℓ praticamente exclui esse diagnóstico, mesmo em pacientes com doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica.

Valores de ferritina entre 30 e 100 µg/ℓ devem ser interpretados com cautela. Nestes casos, a determinação da concentração do receptor solúvel da transferrina (sTfR) e, mais precisamente, do índice sTfR/logFerritina auxilia na confirmação ou não da existência de deficiência de ferro nesses pacientes.[1–3,11]

Os testes laboratoriais bem como seus resultados característicos observados nestas duas condições específicas estão apresentados na Tabela 134.3.

Tratamento

O tratamento da ADC consiste no tratamento específico da doença de base com o objetivo de corrigir os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da anemia. Entretanto, em 20 a 30% dos casos, recomenda-se a reposição de ferro, administração de eritropoetina e, eventualmente, transfusão de hemácias.[9] Tais medidas devem ser consideradas caso a caso.[1–4]

Em virtude do quadro inflamatório que caracteriza a ADC, a administração de ferro oral é pouco efetiva na maioria dos casos. Na última década, vários estudos clínicos têm demonstrado que o uso de ferro intravenoso (IV) é capaz de promover a normalização mais rápida da Hb e dos estoques de ferro comparado ao ferro via oral (VO) (4 a 6 semanas *versus* 12 a 24 semanas, respectivamente), tanto em pacientes com deficiência absoluta como na ADC (deficiência funcional de ferro).[19–22]

O uso de ferro IV se sobrepõe aos problemas de intolerância gastrintestinal, má absorção intestinal, lentidão de resposta e abandono do tratamento associados ao ferro oral. Além disso, a administração de ferro IV parece promover maior liberação do ferro "aprisionado" dentro dos macrófagos por mecanismos ainda não muito bem esclarecidos.

Três fatores importantes que asseguram bons resultados com risco mínimo de evento adverso com ferro IV são: valor de saturação da transferrina < 20%, ausência de infecção aguda/septicemia e administração da droga dentro das indicações e recomendações previstas em bula.[19,22]

A EPO humana é sintetizada majoritariamente pelas células peritubulares do interstício renal em resposta à redução do hematócrito, hipoxemia e/ou aumento da afinidade da Hb pelo oxigênio; e tem como principal função regular a atividade eritropoética. A expressão gênica da EPO é regulada por vários fatores de transcrição, entre os quais se destaca a via do fator induzido por hipoxia (HIF, *hypoxia inducible factor*) que é ativada em reposta à

hipoxemia.[19–22]

A EPO estimula a eritropoese pela inibição da apoptose bem como pelo estímulo à proliferação e maturação dos precursores eritropoéticos. A intensidade desta resposta depende da dose de EPO administrada, da presença de doença inflamatória e/ou sistêmica concomitante e da disponibilidade de outros substratos necessários para a ação da EPO e indispensáveis à eritropoese, tais como: ferro, vitamina B_{12} e ácido fólico. Em geral, pacientes (com câncer, artrite reumatoide, infecção pelo HIV) com EPO sérica < 500 mU/mℓ respondem melhor ao tratamento com EPO.

Tabela 134.3 Diagnóstico laboratorial diferencial entre anemia de doença crônica e anemia ferropriva.

Teste laboratorial	Anemia de doença crônica	Anemia ferropriva
Ferro sérico	Diminuído ou normal	Diminuído
Transferrina sérica	Diminuída ou normal	Aumentada
Saturação da transferrina	Diminuída ou normal	Diminuída
Ferritina sérica	Normal ou aumentada	Diminuída
Receptor da transferrina	Normal	Aumentado
Receptor da transferrina/Log ferritina	Diminuído (< 1)	Aumentado (> 4)
Eritropoetina sérica	Normal ou aumentada	Normal ou aumentada
Hepcidina sérica	Aumentada	Diminuída

Adaptada de Weiss *et al.*[3]

Em geral, utiliza-se como dose inicial 100 a 150 U/kg de EPO (alfa ou beta) por via subcutânea (SC) 3 vezes/semana. A taxa de resposta favorável à EPO, ou seja, aumento significativo da Hb e/ou correção da anemia (em 2 a 6 semanas), varia entre 73 e 96%.[20,21] Se não houver elevação da Hb após 6 a 8 semanas, o tratamento pode ser intensificado utilizando-se EPO 300 U/kg via SC, 3 vezes/semana ou 30.000 a 40.000 U de EPO via SC 1 vez/semana. O tratamento deve ser descontinuado se não houver resposta (aumento da Hb < 1 g/dℓ) após mais 4 semanas com esta dose de EPO.

O uso de EPO deve ser reservado aos pacientes com anemia moderada a grave, e, como a melhor resposta à EPO depende de quantidades normais de ferro de depósito (IST ≥ 20% e ferritina > 100 ng/mℓ), a associação com ferro IV, caso seja necessário, melhora sobremaneira os bons resultados já obtidos com a EPO isoladamente.[19–22]

É importante salientar que, para os pacientes tratados com EPO, a concentração-alvo de hemoglobina é de 12,0 g/dℓ, e este valor não deve ser excedido. Tal advertência está fundamentada em estudos que demonstraram que a manutenção inadvertida de Hb ≥ 13 g/dℓ está associada a maiores riscos de hipertensão arterial, evento tromboembólico agudo, progressão de doença neoplásica e de óbito. Desta forma, assim como qualquer outro medicamento, a administração de EPO deve sempre estar de acordo com as indicações e recomendações previstas em bula.

Transfusão de hemácias (TH) é uma opção terapêutica rápida e eficaz na melhora e/ou reestabelecimento dos valores normais da Hb e da capacidade de transporte de O_2, especialmente útil no contexto de anemia grave e/ou hemorragia ativa, sobretudo em pacientes idosos e/ou com doença cardiovascular (DCV). Entretanto, a TH está associada ao aumento de complicações clínicas – infecção, tromboembolismo venoso e arterial, maior tempo de hospitalização, pior prognóstico, e como fator preditor independente de aumento de mortalidade.[19–22]

Além disso, apesar dos avanços incontestáveis quanto à melhoria da qualidade do sangue e da prática transfusional, a TH continua sendo um procedimento de risco associado a complicações previsíveis e, algumas vezes, imprevisíveis.[19–22]

Na prática, os principais estudos clínicos recomendam que o valor de Hb indicativo de transfusão ("gatilho" transfusional) em pacientes normovolêmicos seja ≤ 7 g/dℓ (estratégia transfusional restritiva) para aqueles sem

DCV e ≤ 10 g/dℓ para aqueles com DCV e/ou com alteração hemodinâmica, sangramento ativo e septicemia.[19–22]

Portanto, como para todo procedimento de risco, a TH não deve ser um recurso terapêutico de emprego universal e, muitas vezes, duvidoso; mas, sim, deve ser uma opção terapêutica reservada para os casos mais graves, sobretudo em situações agudas, nas quais o risco de possível complicação clínica grave supera os riscos inerentes ao procedimento transfusional.

Devido a variável eficácia do tratamento com EPO e/ou ferro IV, que pode ser explicada pelo aumento da hepcidina,[23] diversas drogas antagonistas da hepcidina estão sendo desenvolvidas e testadas em estudos experimentais como, por exemplo, os anticorpos anti-hepcidina.[24] Estas novas drogas, provavelmente, trarão grande contribuição no tratamento de pacientes com ADC em um futuro próximo.[25,26]

Capítulo 134

Anemia de Doença Crônica

Rodolfo Delfini Cançado e Helena Zerlotti Wolf Grotto

Definição

Anemia de doença crônica (ADC), também conhecida como anemia da inflamação, é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo desenvolvimento de anemia em pacientes com doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas,[1] embora mais recentemente, tem-se demonstrado que a ADC também pode ser observada em várias outras condições incluindo diabetes melito, trauma, anemia do idoso, e em situações que cursam com ativação aguda ou crônica do sistema imune.[1–4] Essa síndrome tem como aspecto peculiar a presença de anemia leve (hipoproliferativa; normocrômica, normocítica) associada à diminuição da concentração do ferro sérico e da saturação da transferrina, e, paradoxalmente, ferritina sérica e quantidade do ferro de depósito normais ou aumentadas.[1–4]

Frequência

ADC é a causa mais frequente de anemia em pacientes hospitalizados, particularmente quando se analisam pessoas com mais de 65 anos de idade, e a segunda causa mais frequente de anemia, após a anemia por deficiência de ferro.[1,3] Cash *et al.*,[5] analisando pacientes anêmicos sem história de perda sanguínea, observaram que 52% deles preenchiam critérios laboratoriais para o diagnóstico de ADC.

Em pacientes com artrite reumatoide (AR), a frequência de ADC varia entre 27 e 58%, sendo que essa frequência é maior nos casos em que a doença inflamatória encontra-se em atividade clínica.[6]

Condições patológicas associadas à ADC

A Tabela 134.1 relaciona as condições patológicas mais frequentemente associadas à ADC.

AR é uma doença crônica, de caráter inflamatório, classificada como uma das doenças difusas do tecido conjuntivo, de evolução geralmente progressiva e que se caracteriza, fundamentalmente, pelo acometimento do sistema osteoarticular. No entanto, muitas vezes, a AR assume aspecto sistêmico, comprometendo diferentes estruturas e sistemas extra-articulares (pulmões, coração, olhos, hematopoese). Das alterações sanguíneas, a ADC constitui-se achado frequente e uma das manifestações extra-articulares mais comuns. Isto justifica o fato da maioria dos estudos sobre ADC envolver pacientes com AR.[6]

Tabela 134.1 Condições patológicas associadas à anemia de doença crônica.

Infecções crônicas (fúngicas, bacterianas, virais)	Tuberculose, bronquiectasia, abscesso pulmonar, pneumonia Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite Doença inflamatória pélvica Infecção pelo HIV, parvovírus B_{19}
Doenças inflamatórias crônicas	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico Doença de Crohn, sarcoidose

	Doença pulmonar obstrutiva crônica Doença renal crônica, insuficiência cardíaca
Doenças neoplásicas	Linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, carcinoma

Patogênese

Dos vários mecanismos envolvidos na etiopatogenia da ADC, os três principais são: diminuição da sobrevida das hemácias, resposta medular inadequada frente à anemia e distúrbio do metabolismo do ferro (Tabela 134.2).[1–4]

A ADC compreende uma das alterações de um complexo de respostas metabólicas frente à estimulação do sistema imunológico celular. Essa resposta inicia-se com a ativação dos macrófagos e a síntese e secreção de citocinas. Tem sido cada vez mais evidente a participação central dos monócitos e macrófagos na patogênese da ADC.[7,8]

Diminuição da sobrevida das hemácias

A redução da sobrevida das hemácias deve-se à hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário. Tal estado hiper-reativo leva à remoção precoce dos eritrócitos circulantes e, portanto, à diminuição da sobrevida das hemácias (80 a 90 dias *versus* a normal que é de 110 a 120 dias).[9,10]

Outros fatores como: febre (que pode causar dano à membrana eritrocitária), liberação de hemolisinas (em algumas neoplasias) e liberação de toxinas bacterianas podem deflagrar ou agravar a condição de hiper-hemólise.

Resposta medular inadequada

A eritropoese encontra-se normal ou discretamente aumentada e a contagem de reticulócitos normal ou inadequadamente aumentada frente ao grau de anemia do paciente com ADC.

A resposta medular inadequada observada deve-se, basicamente: à secreção inapropriadamente baixa de eritropoetina (EPO), à diminuição da resposta da medula óssea à EPO e à diminuição da eritropoese consequente à menor oferta de ferro à medula óssea.[2,4]

Em condições normais, a medula óssea é capaz de aumentar 6 a 8 vezes sua atividade eritropoética e, portanto, facilmente compensaria a modesta diminuição da sobrevida das hemácias. No entanto, não é isto que se observa nos pacientes com ADC. Tal falha do aumento da eritropoese deve-se sobretudo à secreção inapropriadamente baixa de EPO.[1–4]

Uma das explicações para essa resposta medular inadequada está diretamente relacionada com a ativação dos macrófagos e à liberação de citocinas inflamatórias, principalmente da interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e da interferona gama (INF-γ), que atuam inibindo a proliferação dos precursores eritrocitários e, portanto, inibindo a eritropoese. Além disso, a ação supressora dessas citocinas sobre a eritropoese supera a ação estimuladora da EPO resultando na diminuição da resposta da medula óssea à EPO e diminuição da eritropoese.[7,11]

Distúrbio do metabolismo do ferro

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular.

Tabela 134.2 Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na anemia de doença crônica.

Diminuição da sobrevida das hemácias	Defeito da mobilização/utilização do ferro	Resposta eritropoética inadequada
Mecanismo(s) desconhecido(s)	Aumento da síntese de ferritina	Síntese inadequada de EPO

(IL-1, TNF-α)	(IL-1, INF-α)	frente à anemia (IL-1, TNF-α, TGF-β)
	Aumento da síntese dos receptores da transferrina	Inibição dos progenitores eritrocitários (IL-1, TNF-α, INF-γ)
	Outros mecanismos: TNF-α, IL-1	Diminuição da expressão dos receptores da EPO (INF-γ)

EPO = eritropoetina; INF = interferona; IL = interleucina; TGF = fator de crescimento de transformação; TNF = fator de necrose tumoral. (Adaptada de Means *et al.*[1])

Em adultos normais, a quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada e o ferro do organismo é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização deste metal das fontes internas, principalmente do ferro (25 a 30 mg/dia) proveniente da hemoglobina das hemácias senescentes após hemólise extravascular.[4,11,12]

Na ADC ocorre distúrbio do processo de reutilização do ferro que se mantém sob a forma de depósito. Esse bloqueio deve-se à participação do linfócito T ativado, que liberando IL-2, TNF-α e INF-γ, promove ativação dos macrófagos, que, por sua vez, liberam IL-1, IL-6 e TNF-α e atuam promovendo a retenção do ferro no sistema mononuclear fagocitário.[13]

A INF-γ, considerada o inibidor mais potente da proliferação de unidades formadoras de colônia eritroides, através da formação de óxido nítrico, que também atua interferindo na biossíntese do heme pela inibição de proteínas envolvidas nessa reação. A INF-γ também promove a retenção de ferro nos monócitos e macrófagos diminuindo a expressão da ferroportina, principal proteína exportadora de ferro presente nos macrófagos, hepatócitos e enterócitos.

A IL-6 é um importante ativador de hepatócitos, que vão sintetizar várias proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa e o fibrinogênio. Além disso, a IL-6 estimula a síntese de hepcidina pelos hepatócitos. A hepcidina, considerada a principal proteína envolvida na homeostase do ferro corpóreo, se liga à ferroportina e esse complexo é internalizado e degradado. Desta forma, há redução da absorção intestinal de ferro e retenção do ferro nos macrófagos limitando, assim, a disponibilidade de ferro para a eritropoese.[14–16]

As principais etapas do envolvimento da hepcidina na regulação do metabolismo do ferro podem ser visualizadas na Figura 134.1.[17]

Diagnóstico | Critérios clínicos e laboratoriais

Quanto às características clínicas, geralmente os sintomas e sinais da ADC estão mais relacionados com a doença de base que à anemia propriamente dita. A anemia desenvolve-se nos primeiros 30 a 90 dias, em geral não progride e, frequentemente, normaliza-se com o tratamento da doença de base.

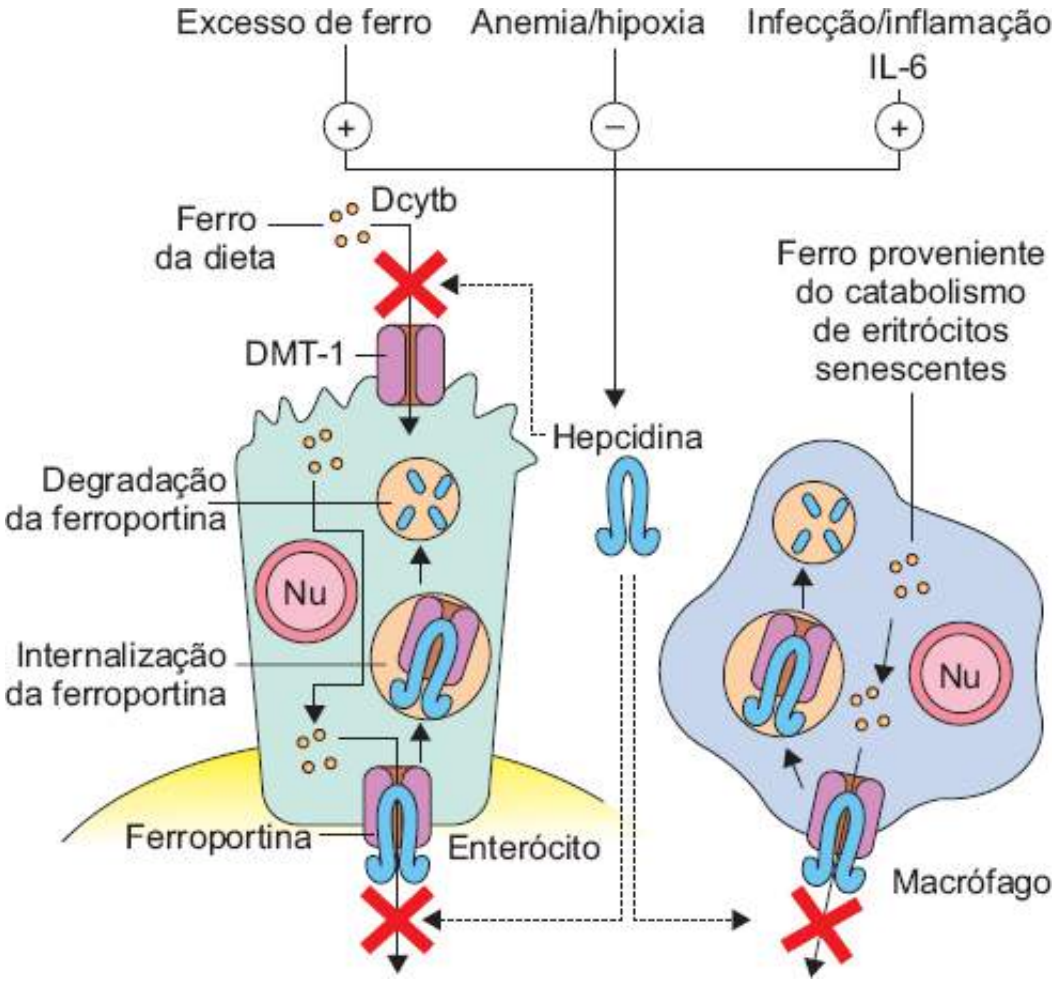

Figura 134.1 Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. A hepcidina se liga à ferroportina do enterócito e macrófago, e este complexo é interiorizado e degradado. No enterócito, a hepcidina também se liga à proteína DMT1 (*à esquerda*), diminuindo a ação desta, e o ferro presente no interior do enterócito acaba permanecendo sob a forma de ferritina e não é transportado para o exterior da célula por ação inibitória da hepcidina sobre a ferroportina localizada na membrana basolateral dos enterócitos. Nos macrófagos, o ferro fica "aprisionado" no seu interior, diminuindo a quantidade de ferro disponível para a eritropoese (*à direita*).[17]

Aspecto relevante é a correlação positiva entre anemia e atividade e/ou intensidade da doença de base, ou seja, quanto maior a intensidade inflamatória, por exemplo, maior o grau de anemia. Por outro lado, uma vez instituído o tratamento, a anemia tende a melhorar e, até mesmo, a se normalizar. Assim, a presença e/ou intensidade da anemia pode ser utilizada como parâmetro laboratorial no monitoramento do curso clínico da doença de base bem como da eficácia do tratamento instituído.[1–4]

ADC caracteriza-se por anemia do tipo hipoproliferativa com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos e, paradoxalmente, aumento da ferritina sérica e da concentração de ferro na medula óssea.[1–3,11]

A anemia é de intensidade leve a moderada (hemoglobina entre 9 e 12 g/dℓ), raramente o valor da hemoglobina é inferior a 8,0 g/dℓ. As hemácias são normocrômicas e normocíticas, embora com a progressão e tempo de doença, possa-se observar hemácias hipocrômicas em cerca de 50% dos casos e, em 20 a 50%, microcíticas. Entretanto, quando há microcitose, essa não costuma ser tão intensa quanto a observada no paciente com anemia ferropriva e, raramente, o volume corpuscular médio é inferior a 72 fℓ. À extensão do sangue periférico, pode-se observar anisocitose e poiquilocitose discretas, alterações estas menos evidentes que as encontradas na anemia ferropriva.[3,4] A contagem de reticulócitos é normal ou pouco elevada, ou melhor, inadequadamente aumentada em relação ao grau de anemia.[3,4]

Além da contagem do número de reticulócitos, o conteúdo de Hb dos reticulócitos (CHb) pode fornecer uma informação adicional em relação ao déficit de hemoglobinização dos eritrócitos e tem sido apontado como indicador precoce da deficiência de ferro. CHb menor que 28 pg sugere deficiência funcional de ferro.[4,18]

A concentração sérica da ferritina encontra-se normal ou aumentada. Entretanto, como a ferritina é uma proteína de fase aguda, pacientes com doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica podem apresentar valores normais ou elevados de ferritina, porém, que não expressam de maneira correta a quantidade de ferro do organismo.[3,4,12]

Portanto, esses pacientes podem apresentar deficiência de ferro mesmo com valores normais ou, até mesmo elevados, deste parâmetro laboratorial.

A análise da medula óssea, embora desnecessária na maioria das vezes, mostra série eritrocitária normal ou discretamente hiperplásica, presença normal ou aumentada de ferro devido ao distúrbio de mobilização e/ou reutilização de ferro pelos precursores eritrocitários hematopoéticos.[4]

Embora, até o momento, não tenhamos um método adequado e disponível para o uso rotineiro nos laboratórios clínicos, a dosagem sérica de hepcidina será de grande utilidade no diagnóstico de ADC e no diagnóstico diferencial de ADC e AFe.[4,16,17]

Outras alterações bioquímicas podem estar presentes no paciente com ADC, tais como: aumento do fibrinogênio, proteína C reativa, ceruloplasmina, velocidade de hemossedimentação e do cobre sérico; e diminuição da haptoglobina, albumina e transferrina.[1–3] Assim como a anemia, a alteração desses parâmetros tem relação direta com a fase aguda da doença de base e podem ser utilizados para monitorar o curso clínico da doença e a eficácia do tratamento instituído.

A dosagem sérica das citocinas IL-1, IL-6, TNF-α e INF-γ encontra-se aumentada e da eritropoetina, normal ou pouco aumentada.[15]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais importante com ADC é anemia ferropriva (AFe). Na prática clínica, a associação anemia, saturação de transferrina < 20% e ferritina sérica < 30 ng/mℓ confirma o diagnóstico de AFe, enquanto a associação anemia, saturação de transferrina < 20% e ferritina > 100 ng/mℓ praticamente exclui esse diagnóstico, mesmo em pacientes com doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica.

Valores de ferritina entre 30 e 100 µg/ℓ devem ser interpretados com cautela. Nestes casos, a determinação da concentração do receptor solúvel da transferrina (sTfR) e, mais precisamente, do índice sTfR/logFerritina auxilia na confirmação ou não da existência de deficiência de ferro nesses pacientes.[1–3,11]

Os testes laboratoriais bem como seus resultados característicos observados nestas duas condições específicas estão apresentados na Tabela 134.3.

Tratamento

O tratamento da ADC consiste no tratamento específico da doença de base com o objetivo de corrigir os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da anemia. Entretanto, em 20 a 30% dos casos, recomenda-se a reposição de ferro, administração de eritropoetina e, eventualmente, transfusão de hemácias.[9] Tais medidas devem ser consideradas caso a caso.[1–4]

Em virtude do quadro inflamatório que caracteriza a ADC, a administração de ferro oral é pouco efetiva na maioria dos casos. Na última década, vários estudos clínicos têm demonstrado que o uso de ferro intravenoso (IV) é capaz de promover a normalização mais rápida da Hb e dos estoques de ferro comparado ao ferro via oral (VO) (4 a 6 semanas *versus* 12 a 24 semanas, respectivamente), tanto em pacientes com deficiência absoluta como na ADC (deficiência funcional de ferro).[19–22]

O uso de ferro IV se sobrepõe aos problemas de intolerância gastrintestinal, má absorção intestinal, lentidão de resposta e abandono do tratamento associados ao ferro oral. Além disso, a administração de ferro IV parece promover maior liberação do ferro "aprisionado" dentro dos macrófagos por mecanismos ainda não muito bem esclarecidos.

Três fatores importantes que asseguram bons resultados com risco mínimo de evento adverso com ferro IV são: valor de saturação da transferrina < 20%, ausência de infecção aguda/septicemia e administração da droga dentro das indicações e recomendações previstas em bula.[19,22]

A EPO humana é sintetizada majoritariamente pelas células peritubulares do interstício renal em resposta à redução do hematócrito, hipoxemia e/ou aumento da afinidade da Hb pelo oxigênio; e tem como principal função regular a atividade eritropoética. A expressão gênica da EPO é regulada por vários fatores de transcrição, entre os quais se destaca a via do fator induzido por hipoxia (HIF, *hypoxia inducible factor*) que é ativada em reposta à

hipoxemia.[19–22]

A EPO estimula a eritropoese pela inibição da apoptose bem como pelo estímulo à proliferação e maturação dos precursores eritropoéticos. A intensidade desta resposta depende da dose de EPO administrada, da presença de doença inflamatória e/ou sistêmica concomitante e da disponibilidade de outros substratos necessários para a ação da EPO e indispensáveis à eritropoese, tais como: ferro, vitamina B_{12} e ácido fólico. Em geral, pacientes (com câncer, artrite reumatoide, infecção pelo HIV) com EPO sérica < 500 mU/mℓ respondem melhor ao tratamento com EPO.

Tabela 134.3 Diagnóstico laboratorial diferencial entre anemia de doença crônica e anemia ferropriva.

Teste laboratorial	Anemia de doença crônica	Anemia ferropriva
Ferro sérico	Diminuído ou normal	Diminuído
Transferrina sérica	Diminuída ou normal	Aumentada
Saturação da transferrina	Diminuída ou normal	Diminuída
Ferritina sérica	Normal ou aumentada	Diminuída
Receptor da transferrina	Normal	Aumentado
Receptor da transferrina/Log ferritina	Diminuído (< 1)	Aumentado (> 4)
Eritropoetina sérica	Normal ou aumentada	Normal ou aumentada
Hepcidina sérica	Aumentada	Diminuída

Adaptada de Weiss *et al.*[3]

Em geral, utiliza-se como dose inicial 100 a 150 U/kg de EPO (alfa ou beta) por via subcutânea (SC) 3 vezes/semana. A taxa de resposta favorável à EPO, ou seja, aumento significativo da Hb e/ou correção da anemia (em 2 a 6 semanas), varia entre 73 e 96%.[20,21] Se não houver elevação da Hb após 6 a 8 semanas, o tratamento pode ser intensificado utilizando-se EPO 300 U/kg via SC, 3 vezes/semana ou 30.000 a 40.000 U de EPO via SC 1 vez/semana. O tratamento deve ser descontinuado se não houver resposta (aumento da Hb < 1 g/dℓ) após mais 4 semanas com esta dose de EPO.

O uso de EPO deve ser reservado aos pacientes com anemia moderada a grave, e, como a melhor resposta à EPO depende de quantidades normais de ferro de depósito (IST ≥ 20% e ferritina > 100 ng/mℓ), a associação com ferro IV, caso seja necessário, melhora sobremaneira os bons resultados já obtidos com a EPO isoladamente.[19–22]

É importante salientar que, para os pacientes tratados com EPO, a concentração-alvo de hemoglobina é de 12,0 g/dℓ, e este valor não deve ser excedido. Tal advertência está fundamentada em estudos que demonstraram que a manutenção inadvertida de Hb ≥ 13 g/dℓ está associada a maiores riscos de hipertensão arterial, evento tromboembólico agudo, progressão de doença neoplásica e de óbito. Desta forma, assim como qualquer outro medicamento, a administração de EPO deve sempre estar de acordo com as indicações e recomendações previstas em bula.

Transfusão de hemácias (TH) é uma opção terapêutica rápida e eficaz na melhora e/ou reestabelecimento dos valores normais da Hb e da capacidade de transporte de O_2, especialmente útil no contexto de anemia grave e/ou hemorragia ativa, sobretudo em pacientes idosos e/ou com doença cardiovascular (DCV). Entretanto, a TH está associada ao aumento de complicações clínicas – infecção, tromboembolismo venoso e arterial, maior tempo de hospitalização, pior prognóstico, e como fator preditor independente de aumento de mortalidade.[19–22]

Além disso, apesar dos avanços incontestáveis quanto à melhoria da qualidade do sangue e da prática transfusional, a TH continua sendo um procedimento de risco associado a complicações previsíveis e, algumas vezes, imprevisíveis.[19–22]

Na prática, os principais estudos clínicos recomendam que o valor de Hb indicativo de transfusão ("gatilho" transfusional) em pacientes normovolêmicos seja ≤ 7 g/dℓ (estratégia transfusional restritiva) para aqueles sem

DCV e ≤ 10 g/dℓ para aqueles com DCV e/ou com alteração hemodinâmica, sangramento ativo e septicemia.[19–22]

Portanto, como para todo procedimento de risco, a TH não deve ser um recurso terapêutico de emprego universal e, muitas vezes, duvidoso; mas, sim, deve ser uma opção terapêutica reservada para os casos mais graves, sobretudo em situações agudas, nas quais o risco de possível complicação clínica grave supera os riscos inerentes ao procedimento transfusional.

Devido a variável eficácia do tratamento com EPO e/ou ferro IV, que pode ser explicada pelo aumento da hepcidina,[23] diversas drogas antagonistas da hepcidina estão sendo desenvolvidas e testadas em estudos experimentais como, por exemplo, os anticorpos anti-hepcidina.[24] Estas novas drogas, provavelmente, trarão grande contribuição no tratamento de pacientes com ADC em um futuro próximo.[25,26]

Capítulo 136

Hemoglobinopatias | Metemoglobinas e Hemoglobinas Instáveis

Paulo Cesar Naoum

Conceito

A hemoglobina humana tem sua estrutura molecular constituída de duas globinas do tipo a e duas do tipo β, que formam um tetrâmero globular. Na realidade, a hemoglobina é uma proteína complexa, estrutural e fisiologicamente motivada por sua característica evolutiva ao longo das três fases do desenvolvimento humano: embrionária, fetal e pós-nascimento. Em cada uma dessas fases há diferentes tipos de hemoglobina que são específicas para o processo fisiológico do transporte de oxigênio. Assim, no período embrionário há três hemoglobinas embrionárias (Hb Gower-1, Hb Gower-2 e Hb Portland), as quais são sintetizadas para proverem rápidas trocas de oxigênio.[1] No período fetal, as hemoglobinas embrionárias deixam de ser sintetizadas e são substituídas pela Hb fetal que tem alta afinidade por oxigênio (O_2), retendo-o por longo período. Seis meses após o nascimento a Hb fetal deixa de ser sintetizada e é substituída por Hb A (96 a 98% do total da concentração de hemoglobina) e Hb A_2 (2 a 4%).[2] A Hb A é, portanto, a hemoglobina predominante nos eritrócitos e funcionalmente a mais importante. A Hb A_2 representa menos de 4% do conteúdo das moléculas de hemoglobina, sendo o seu desempenho funcional similar ao da Hb A. Apesar de sua diminuta representatividade quantitativa, a Hb A_2 é um excelente marcador biológico para duas situações específicas:

- Em 95% das pessoas portadoras de talassemia β menor, a concentração da Hb A_2 é acima de 4% (> 4 a 7%)
- Nas ferropenias graves, a Hb A_2 está diminuída (< 2%).[1,3] A Tabela 136.1 resume as principais características dessas hemoglobinas normais.

Ao longo da evolução humana, as hemoglobinas humanas normais (A, A_2 e fetal) sofreram mutações que tiveram repercussão na estrutura molecular por troca(s) de aminoácido(s) ou por desequilíbrio entre as sínteses de globinas α (α e ς) ou β (β, δ, γ e ε). As hemoglobinas anormais, que surgiram por troca de aminoácidos, são conhecidas por *hemoglobinas variantes*, ao passo que aquelas que tiveram desequilíbrio entre as sínteses de globinas a ou β são denominadas *talassemias*.[4]

Tabela 136.1 Relação entre os diferentes tipos de hemoglobinas.

Fase da ontogênese	Hemoglobina	Estrutura	Concentração (%)
Embrionária	Gower-1	$\varsigma_2\ \varepsilon_2$	20 a 40
	Portland	$\varsigma_2\ \gamma_2$	5 a 20
	Gower-2	$\alpha_2\ \varepsilon_2$	10 a 20
	Fetal	$\alpha_2\ \gamma_2$	90 a 100
Fetal	A	$\alpha_2\ \beta_2$	96 a 98
Pós-nascimento	A2	$\alpha_2\ \beta_2$	2 a 4
	Fetal	$\alpha_2\ \gamma_2$	0 a 1

As hemoglobinas normais e variantes, bem como os diferentes tipos de talassemias são identificados laboratorialmente por meio de eletroforeses, cromatografias, dosagens bioquímicas específicas para metemoglobina e Hb fetal, eritrograma, morfologia eritrocitária, pesquisas citológicas específicas para Hb H e corpúsculos de Heinz, e testes qualitativos e quantitativos para hemoglobinas instáveis (Hb instáveis) e Hb M (metemoglobina M), além de análises por biologia molecular.[1,3,5]

A maioria das hemoglobinas variantes é originada por simples substituição de aminoácido, resultante de mutações na sequência de nucleotídios. Essas mutações que ocorreram ao longo da evolução da espécie humana se estabilizaram em determinadas etnias e regiões do mundo, como são os casos das Hb S e Hb C na África, Hb D Punjab na Índia, Hb O Arábia no Oriente Médio, e Hb E no Sudeste Asiático.[3,4]

Outras hemoglobinas variantes, por exemplo, as que constituem o grupo das Hb J com diversas mutações específicas, mas com padrão eletroforético similar, como são os casos das Hb J Oxford, J Rovigo, J Bangkok, J Baltimore, J Toronto etc., estão distribuídas entre diferentes etnias e em diversos países. É importante destacar que entre os quase 1.500 tipos de hemoglobinas variantes apenas algumas estão associadas a patologias específicas: *Hb S*, com formação de tactoides moleculares e deformações eritrocitárias que desencadeiam as oclusões vasculares; *Hb M*, composto de um grupo de cinco variantes diferentes e incapazes de fixarem o oxigênio ao ferro do grupo heme, e por isso induzem à cianose; *Hb instáveis*, que agrupam quase 400 variantes que causam diferentes graus de anemia hemolítica crônica geralmente associada à esplenomegalia; *hemoglobinas variantes funcionais*, composto de cerca de 30 tipos com alterações na afinidade pelo oxigênio, muitas das quais associadas a eritrocitoses.[1,2]

Este capítulo se refere às metemoglobinas por Hb M e às hemoglobinas instáveis. As Hb M e instáveis decorrem das disfunções estruturais da molécula com consequências oxidantes e instabilizantes, respectivamente. Para entender esses dois grupos de hemoglobinopatias é necessário conhecer a estrutura espacial da molécula de hemoglobina normal, comumente representada por um tetrâmero formado por duas globinas α e duas globinas β ($\alpha_2\ \beta_2$) e seus respectivos grupos heme. Entretanto, na representação espacial da molécula, cada globina do tetrâmero é identificada por α^1, α^2, β^1 e β^2, conforme mostra a Figura 136.1.

A análise dessa figura possibilita verificar que a estabilidade do tetrâmero se deve aos contatos químicos por ligações de van der Walls, que são efetuadas por 34 aminoácidos não polares e que se dispõem nas superfícies internas das globinas α e β para a junção dos dímeros $\alpha^1\ \beta^1$ e $\alpha^2\ \beta^2$. Assim,

cerca de 90% das Hb instáveis são causadas por mutação ou deleção (ausência de síntese) de um ou mais aminoácidos que fazem esses contatos, desestabilizando a molécula e tornando-α instável. A Figura 136.1 também dá a explicação da origem das hemoglobinas variantes com afinidade aumentada pelo oxigênio, cuja causa decorre da mutação em um dos 19 aminoácidos que interagem nas globinas a e β, as quais participam da formação dos dímeros $\alpha^1 \beta^2$ e $\alpha^2 \beta^1$. E, por fim, ocorrem também contatos entre as globinas α^1 e α^2, durante o estado desoxigenado da molécula de hemoglobina com importâncias para o efeito Bohr, transporte de dióxido de carbono (CO_2) e na influência recíproca entre os grupos heme, e entre as globinas β^1 e β^2 que têm importante função na fixação da molécula de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) durante o estado de desoxigenação da Hb.[1,6,7]

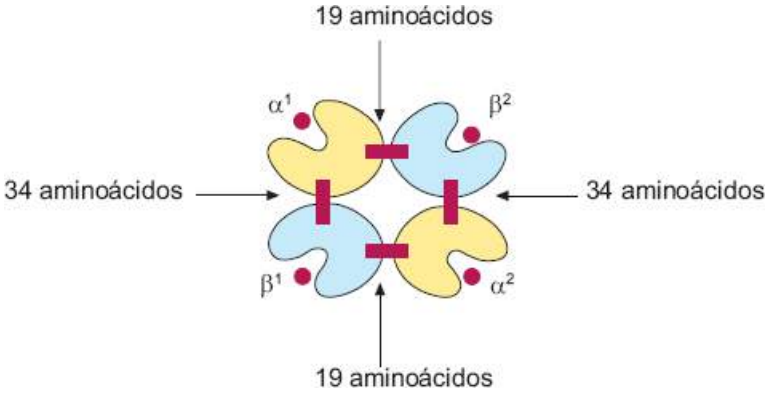

Figura 136.1 Disposição gráfica da estrutura da Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) representada por suas unidades específicas α^1, α^2, β^1 e β^2. Os contatos $\alpha^1 \beta^1$ e $\alpha^2 \beta^2$ são efetuados por 34 aminoácidos que garantem a estabilidade da molécula. Os contatos $\alpha^1 \beta^2$ e $\alpha^2 \beta^1$ são realizados por 19 aminoácidos que regulam o deslocamento das subunidades durante a oxigenação da molécula.

Metemoglobinas

Introdução

O processo fisiológico da molécula da hemoglobina obedece a um dinamismo que inclui a transformação do seu estado oxigenado para a forma oxidada e vice-versa. Esse desempenho é constante quando, em resposta à queda na pressão de oxigênio, a oxi-hemoglobina (oxi-Hb) é convertida à hemoglobina oxidada e o oxigênio é liberado aos tecidos. Esse estado de transferência é natural e faz com que a hemoglobina seja continuamente oxidada *in vivo* da forma ferrosa para a férrica, porém uma série de eficientes mecanismos de proteção a reconvertem de volta à oxi-Hb (Figura 136.2). Diariamente cerca de 1 a 3% de hemoglobina total circulante (ou oxi-Hb) convertem-se espontaneamente em metemoglobina (meta-Hb). Em pessoas normais, os níveis quantitativos de metemoglobina estão presentes no sangue em valores variáveis de 0,3 a 4% do total de hemoglobina. Assim, a metemoglobinemia é a situação clínica em que mais de 4% de hemoglobina foram oxidados para a forma férrica.[1,8,9,18]

A metemoglobina não tem valor como pigmento respiratório, pois é incapaz de transportar o oxigênio. Essa impossibilidade de fixar o oxigênio e de transportá-lo muda a cor vermelha do sangue para uma tonalidade marrom (cor de chocolate). A cor escura da hemoglobina desoxigenada resulta em cianose, notadamente quando a concentração da metemoglobina excede a quantidade de 5% no sangue.[1]

Causas da metemoglobinemia

Metemoglobinemia tóxica

Muitos fármacos são capazes de provocar metemoglobinemia tóxica, como fenacetina, sulfas e derivados, bem como certos compostos químicos: produtos de limpeza doméstica, nitritos, nitratos e derivados do benzeno (nitrobenzeno e anilina). As fontes de compostos químicos metemoglobinizantes encontrados na natureza são simples. Nitritos e nitratos podem estar presentes em excesso, especialmente no espinafre e também na água. No ar pode-se detectar óxido de nitrogênio e de enxofre expelidos por indústrias de fertilizantes, de refinamento de petróleo, entre outras. Todos esses produtos causam oxidação da oxi-Hb, transformando-α em metemoglobina. Explica-se esse fenômeno da seguinte forma: a taxa de metemoglobina se mantém normal quando a velocidade de sua formação se iguala à da sua redução, mediante o sistema de nicotinamida adenina nucleotídeo reduzida (NADH, do inglês, *nicotinamide adenine dinucleotide*)-diaforase, ou por mecanismos enzimáticos auxiliares. Na exposição de compostos tóxicos ocorre um desequilíbrio nesse sistema, com aumento da velocidade de formação de metemoglobina e consequente elevação da sua concentração.[10,11]

Nos portadores de metemoglobina tóxica é possível observar os produtos da agressão oxidativa no interior dos eritrócitos. O principal desses é proveniente da desnaturação da hemoglobina que se precipita sob a forma de agregados polipeptídios insolúveis, denominados corpúsculos de Heinz; o processo fisiológico dessa degradação está descrito no item *Hemoglobinas instáveis*.

Clinicamente, a metemoglobina tóxica pode representar grave emergência médica pela perda da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, em especial nas exposições agudas, de grande intensidade tóxica. Em razão do desvio da curva de dissociação de oxigênio que acontece quando a metemoglobina está em alta concentração, a metemoglobinemia aguda pode ameaçar a vida se o seu valor ultrapassar a metade da hemoglobina total circulante.[1,10]

A sulfoemoglobinemia, por sua vez, foi substituída pela denominação de pigmentos hemicrômicos resultantes da fase que precede a precipitação de globinas e que tiveram o grupo heme oxidado. Esses precipitados de globinas desagregadas são os corpúsculos de Heinz. Por essa razão, os hemicromos (ou sulfoemoglobina) são irreversíveis e não são reconvertidos à oxi-Hb.[1,12]

Metemoglobinemia por deficiência hereditária enzimática

Esse estado pode suceder como resultado da deficiência hereditária das enzimas de reconversão – *as meta-Hb redutases* – caso em que é descrito como "metemoglobinemia congênita por deficiência de NADH-diaforase". Esse distúrbio caracteriza-se por concentrações altas de metemoglobina no sangue, na ausência de administração de medicamentos ou por exposição a compostos tóxicos oxidantes, e sem ocorrência de qualquer anormalidade na parte globínica da hemoglobina.[10]

A enzima NADH-diaforase catalisa a reconversão do estado de metemoglobina para o de oxi-Hb (Figura 136.2). Redução acentuada dessa enzima (como ocorre na deficiência de NADH-diaforase) associada à exposição a medicamentos ou produtos químicos tóxicos, resultará no acúmulo de corpúsculos de Heinz intraeritrocitário. Nessa situação é comum a manifestação clínica caracterizada por mal-estar geral, com cianose intensa, em

decorrência da combinação do fator hereditário (deficiência de NADH-diaforase) e indução tóxica da metemoglobinemia.[1,10,12]

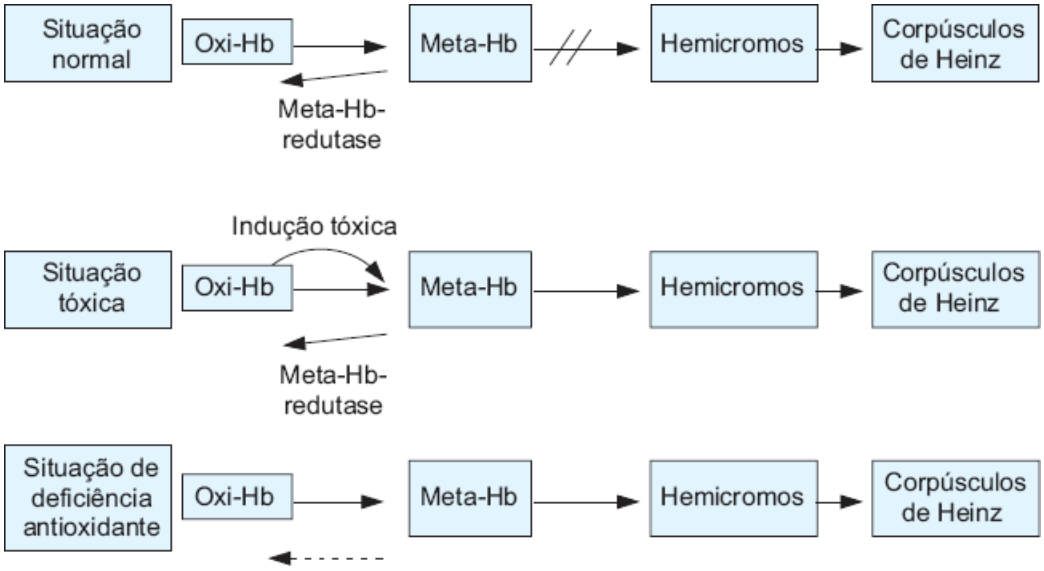

Figura 136.2 Três situações específicas de geração de metemoglobina. Na situação normal há equilíbrio entre oxi-Hb e meta-Hb, sem o desencadeamento da degradação em hemicromos e corpúsculos de Heinz. Nas outras duas situações, o desequilíbrio entre oxi-Hb e meta-Hb, quer seja motivado por indução tóxica, quer seja por deficiência enzimática, promove a degradação da metemoglobina em hemicromos e corpúsculos de Heinz.

O curso da metemoglobinemia congênita é benigno, porém os portadores devem ser protegidos da exposição de derivados de anilina, nitritos e outros agentes, que podem, mesmo em indivíduos normais, provocar metemoglobinemia.

Metemoglobinemia por anormalidade molecular | Hemoglobinas M

A cianose causada pelos dois tipos de metemoglobinemias abordados anteriormente pode ser tratada com agentes redutores, tais como o ácido ascórbico, por via digestiva, ou por injeção de azul de metileno.[10]

A cianose em consequência de Hb M (resultante de uma globina anormal) não responde ao tratamento com ácido ascórbico ou com azul de metileno, porque o grupo prostético (heme) permanece no estado férrico.

Os diferentes tipos de Hb M são derivados da substituição dos aminoácidos histidina, quer sejam das regiões proximais ou distais das globinas α ou β (Figura 136.3). Esses aminoácidos na globina α (α 58 e α 87) e na globina β (β 63 e β 92) fazem a ligação entre o grupo heme e a respectiva globina. A troca da histidina proximal ou distal torna o grupo heme incapaz de se manter ajustado adequadamente na globina e permite movimentos que impedem o ferro de permanecer no estado ferroso, expondo-o à contínua oxidação, quer seja pela entrada de água ou por acesso de elétrons. Assim, a constante mudança do estado ferroso (Fe^{++} $O_2^{—}$) para o férrico (Fe^{+++} ou ferriemoglobina) deu origem ao termo *metemoglobina*.[1]

A Hb M tem sido observada em todos os continentes. Frequentemente, os pais de pacientes portadores de Hb M são pessoas normais. Há, entretanto, relatos de Hb M em vários membros de uma mesma família. Na situação em que os pais não são portadores de Hb M, é bem possível que se trate de mutação recente (*fresh mutation*).[1,13]

Para que se possa entender a química e a fisiologia dos diferentes tipos de Hb M é importante recordar que o grupo heme está suspenso, no interior da subunidade molecular de globina, entre dois resíduos histidil. O ferro do grupo heme está ligado diretamente a uma histidina (a proximal), enquanto o outro resíduo de histidina (a distal) não está ligado quimicamente ao ferro, deixando, dessa forma, um espaço para o acesso do oxigênio durante a oxigenação da heme. Nesse contexto, cada molécula de hemoglobina abriga quatro grupos heme, sendo dois deles ligados às globinas a e outros dois às globinas β.[1]

Cinco tipos de hemoglobinas anormais associadas à cianose e à elevação de concentração de metemoglobina, coletivamente denominadas Hb M, ocorrem por estar continuamente na forma de metemoglobina e têm a substituição dos resíduos de histidinas distal ou proximal, das globinas α, β ou γ (Tabela 136.2), e em razão disso não se ligam ao oxigênio.[1]

Das cinco Hb M, descritas até o presente, a Hb M Boston é a mais frequente, sendo descrita em populações de vários países, inclusive o Brasil.[1]

Sob o ponto de vista clínico, há uma diferença entre a cianose causada pela Hb M nas crianças, o que possibilita prognosticar se a anormalidade da variante é de globina α ou β. Em recém-nascidos com Hb M, de anormalidade na cadeia α, a cianose é observada nos primeiros dias de vida. Esse fato ocorre em virtude de a globina α se combinar com as globinas β, δ e γ, metemoglobinizando as três hemoglobinas: A, A_2 e fetal, respectivamente. Entretanto, se a anormalidade é na globina β, a cianose não está visível até que boa parte de Hb fetal tenha sido substituída pela Hb A, fenômeno que normalmente acontece a partir do segundo ou terceiro mês de vida. Nesses casos de Hb M com mutação de globina β, é comum ocorrer discreto grau de anemia hemolítica, associada a bilirrubinemia e icterícia.[5,8]

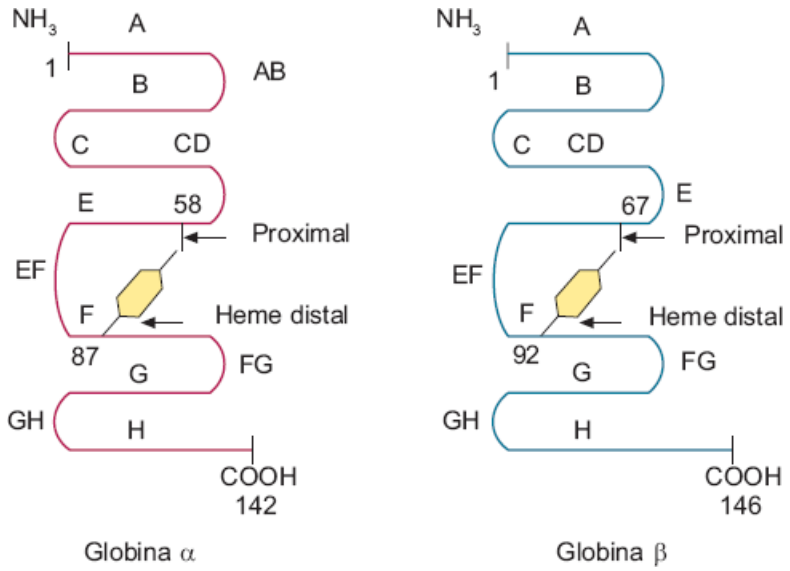

Figura 136.3 Representação esquemática das globinas α e β e com as respectivas inserções do grupo heme.

As Hb M, igualmente a outras variantes, são transmitidas como caráter codominante, com a Hb A apresentando maior concentração. O estado de homozigose é incompatível com a vida.[12]

Metemoglobinemia na doença falciforme

A doença causada pelas células falciformes se caracteriza por um conjunto de sinais e sintomas provocados pela deformação de expressiva quantidade de eritrócitos com Hb S induzidos pela desoxigenação. Esses eritrócitos com Hb S, quando oxigenados (oxi-Hb S), se apresentam morfologicamente normais ou discoides no sangue; às vezes, podem ser observados alguns eritrócitos afoiçados ou falcizados. Entretanto, há situações em que o processo de falcização é muito intenso por causa da elevada concentração da Hb S desoxigenada (desoxi-Hb S). A doença falciforme é um termo genérico usado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da Hb S. A introdução da eletroforese de hemoglobina como principal método de investigação laboratorial contribuiu para entendimentos clínico, genético e hematológico dos doentes falcêmicos, pois sua aplicação permitiu explicar que as diversidades clínica e hematológica estavam relacionadas com a concentração da Hb S, bem como sua associação com outras hemoglobinas. Assim, foram caracterizados os principais genótipos que compõem o grupo de doença falciforme e identificados por SS, SF (S/talassemia β^0 e S/PHHF), SFA (S/talassemia β^+), SD SC, SH (S/talassemia α), entre outros. É evidente que para o estabelecimento criterioso do genótipo da doença falciforme é necessário que se façam análises laboratoriais em familiares, especialmente nos pais, incluindo a qualificação eletroforética em meios alcalino e ácido, que comprovem a Hb S e suas associações (SS, SD, SF etc.), a quantificação densitométrica da Hb S fracionada eletroforeticamente, avaliações hematimétricas e morfológicas dos eritrócitos, e a dosagem de Hb fetal por metodologias bioquímica e imunológica.[1,4]

Tabela 136.2 Principais características laboratoriais das hemoglobinas M.

Tipo de Hb M	Afinidade por O_2	Efeito Bohr	Anemia	Desnaturação ao calor	Picos de absorção (nm)	Meta-Hb espontânea
Boston	Diminuída	Ausente	Ausente	+	495 e 602	+
Iwate	Diminuída	Ausente	Ausente	+	490 e 590	+
Saskatoon	Aumentada	Normal ou diminuído	Presente	+++	492 e 602	+++
Hyde Park	Alterada	Normal ou diminuído	Presente	+++	496, 587 e 610	+++
Milwaukee	Normal	Normal	Ausente	+	500 e 622	+

Meta-Hb = metemoglobinização.

Morbidade e mortalidade de doentes falcêmicos têm sido relacionadas com várias situações, entre as quais se destacam: desconhecimento da doença, dificuldade de se proceder ao diagnóstico precoce e correto do genótipo, às deficiências do atendimento médico e dos procedimentos terapêuticos, entre outros. Contudo, um dos fatores que predispõe ao processo hemolítico das células falciformes, induzindo-o às múltiplas consequências patológicas da doença falciforme, decorre da degradação oxidativa da Hb S. A desoxigenação da Hb S favorece a sua metemoglobinização (meta-Hb S) e a consequente elevação desse pigmento dentro do eritrócito. Quando a concentração de meta-Hb S supera a ação da enzima meta-Hb redutase, desencadeia a degradação da meta-Hb S com formação de hemicromos, ou subprodutos do grupo heme, e a precipitação da globina S oxidada sob forma de corpúsculos de Heinz (Figura 136.4). Durante a transformação do eritrócito discoide com Hb S em eritrócito afoiçado, entre os eventos bioquímicos e polimerizantes da célula, ocorre a degradação oxidativa da Hb S com liberação de espécies ativadas de oxigênio ($O\bullet_2$, H_2O_2, HO•) que alteram a distribuição das moléculas de imunoglobulinas G (IgG) na superfície da membrana eritrocitária. As disposições desordenadas da molécula de IgG em determinadas regiões da célula falciforme facilitam as ligações com os receptores Fc das células endoteliais e, dessa forma, induzem à ação fagocitária dos macrófagos no sistema reticuloendotelial, causando hemólise e anemia. É provável que os produtos de degradação oxidativa da Hb S se apresentem qualitativa e quantitativamente diferentes entre os principais genótipos da doença falciforme, e esse fato pode estar relacionado principalmente com a concentração da Hb S, a interação com outras Hb (C, fetal, D etc.), dentro de um mesmo eritrócito, e a associação com a deficiência de enzimas eritrocitárias antioxidantes.[4,14,15]

Resultados, obtidos nos estudos de amostras de sangue extraídas de portadores de Hb normais (AA) e com três diferentes genótipos de Hb S (AS, SS e SF), mostraram que a presença de Hb S desencadeia processos oxidativos com diferentes graus de intensidade entre seus genótipos. Os produtos resultantes da degradação oxidativa da hemoglobina, caracterizados pelo aumento dos valores das médias referentes à concentração de metemoglobina e do número de

eritrócitos com corpúsculos de Heinz, estão diretamente relacionados com o aumento da concentração da Hb S. Assim, a degradação oxidativa da hemoglobina decresce entre os genótipos da seguinte forma: SS > SF > AS > AA.[14]

Por essa razão, é fundamental a avaliação da concentração de metemoglobina nos doentes falcêmicos, bem como seu monitoramento periódico.

Avaliação laboratorial das metemoglobinemias

As metemoglobinemias são geralmente diagnosticadas pelo médico, pois a própria história clínica do paciente fornece indicativos da causa da cianose, por exemplo, ingestão de sulfa, exposição a produtos químicos oxidantes, entre outros. É comum, porém, o laboratorista receber o material para quantificar e, até mesmo, qualificar a metemoglobina.[16,19]

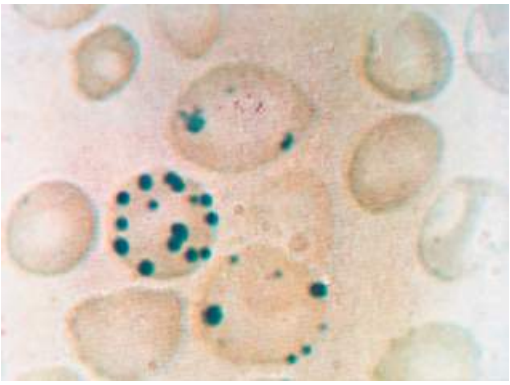

Figura 136.4 Eritrócitos com precipitados de corpúsculos de Heinz após coloração específica com azul de cresil brilhante a 1%.

Por eletroforese alcalina, notadamente em acetato de celulose, a metemoglobinemia se caracteriza por uma fração difusa, de cor cinza ou castanha, na posição de Hb fetal. Essa alteração ocorre nas metemoglobinemias por deficiências enzimáticas e na Hb M, sendo rara na indução tóxica.[1,16]

As análises específicas para um laboratório de rotina são duas:

- Dosagem de metemoglobina
- Curva de absorção espectrofotométrica de metemoglobina.

A dosagem fornece o valor total de metemoglobina no sangue. A curva espectrofotométrica é importante no fornecimento de subsídios qualitativos para se obter a causa da metemoglobina. Nos portadores de metemoglobinemia tóxica a curva é similar à da metemoglobina A; na deficiência enzimática é comum a observação de um platô entre os comprimentos de onda 600 a 630, e naqueles com metemoglobinas M (Hb M), a absorção anormal de alguns comprimentos de onda específicos indica o tipo de Hb M (ver Tabela 136.2).[1,16]

Os portadores de metemoglobinemias, por qualquer causa, apresentam corpúsculos de Heinz em eritrócitos incubados com azul de cresil brilhante, por 30 min a 37°C. A intensidade da presença desses corpúsculos de inclusão é variável e não há proporcionalidade com os valores de metemoglobina.[1,12,20]

Hemoglobinas instáveis

Introdução

As Hb instáveis receberam essa denominação em razão da labilidade molecular quando expostas a produtos oxidantes, quer seja *in vivo*, por ingestão ou inalação, ou por aumento de temperatura *in vitro* quando submetidas a testes laboratoriais específicos. Cerca de 400 diferentes variantes da Hb A foram descritas como Hb instáveis, quase todas associadas a processos hemolíticos de graus variáveis entre discreto e grave. Esse fato decorre da grande diversidade das regiões em que se dão as mutações na estrutura da globina α ou β, bem como dos tipos de aminoácidos inseridos ou deletados durante o processo da síntese de hemoglobina. Uma outra característica das Hb instáveis é a presença dos corpúsculos de inclusões intraeritrocitárias conhecidos por corpúsculos de Heinz. Esses corpúsculos de tamanhos desiguais, mas constantemente de forma circular, podem ser visualizados em eritrócitos dispostos em esfregaços finos e não corados, entretanto, a melhor forma de identificar os corpúsculos de Heinz (ver Figura 136.4) é em sangue previamente incubado com corante redox (azul de cresil brilhante ou violeta de metil). Em geral, os graus de instabilidade térmica e da anemia hemolítica das Hb instáveis estão relacionados com a quantidade de corpúsculos de Heinz. A presença desses corpúsculos altera a disposição dos receptores Fc da membrana eritrocitária e atrai a ação fagocitária de macrófagos, com remoção de numerosos corpúsculos de Heinz com consequente lesão do eritrócito. Esses fatos determinam sua destruição precoce e a anemia.[7,8,17]

História

A primeira descrição na literatura científica foi feita por Cathie, em 1952, ao observar corpúsculos de Heinz em paciente com quadro clínico realçado por anemia hemolítica grave. Esse caso foi descrito como "anemia idiopática com corpúsculos de Heinz".[12] A seguir, surgiram publicações de outros casos similares, com ou sem identificação de hemoglobinas anormais por eletroforese, inclusive com a constatação de que se tratava de "anemia hemolítica congênita", frequentemente familiar. As novas informações relatavam que a presença de corpúsculos de Heinz era marcante em pacientes esplenectomizados, além da contínua pigmentação pela excreção de dipirróis.

Em 1960, Hitzig *et al.* descreveram a Hb Zurich [β 63 (E7) His → Arg] em uma menina cuja anemia hemolítica aguda fora induzida pela ingestão de sulfonamida. Ainda em 1960, Dacie publicou o livro sobre anemias hemolíticas congênitas e adquiridas, com destaques para as hemoglobinas anormais associadas a existência de corpúsculos de Heinz e variável grau de anemia hemolítica.[12]

Em 1962, Grimes e Meisler demonstraram pela primeira vez que as hemoglobinas anormais com corpúsculos de Heinz apresentavam instabilidade ao calor em solução tamponada a 55°C. O uso do teste de instabilidade térmica possibilitou, dessa forma, estabelecer o conceito das hemoglobinas instáveis.[17] A identificação de diferentes substituições ou deleções de aminoácidos das globinas α e β elucidou a relação entre estrutura e estabilidade da molécula, e o significado clínico dessas hemoglobinas.

Química das hemoglobinas instáveis

Como foi descrito no início deste capítulo, a molécula de hemoglobina é um tetrâmero formado por dímeros de globinas α (α_2) e β (β_2), configurando a representação α_2 β_2. Também foi mostrado que cada subunidade (α^1, α^2, β^1 e β^2) tem importante função na estabilidade e na movimentação da molécula (ver Figura 136.1). Dessa forma, a estrutura globular da molécula de hemoglobina decorre da configuração das quatro globinas.

As estruturas das globinas α, β, γ ou δ se apresentam quimicamente ordenadas pela disposição em forma espiral (ou helicoidal) de seus aminoácidos em 75% do conteúdo molecular. Por análise de cristalografia foi possível determinar oito segmentos na espiral molecular da hemoglobina e que foram designados por letras de A a H; as porções interespirais foram identificadas por letras que precedem ou sucedem as espirais, em que cada aminoácido é numerado de acordo com essa posição nos segmentos. Por essa razão, o significado estrutural de alguns aminoácidos específicos pode ser facilmente identificado pelo uso das letras. Por exemplo, a ligação entre o grupo heme e a histidina ocupa a posição F8 (ou oitavo aminoácido da espiral F) nas globinas α e β. De forma similar, a histidina distal em todas as globinas está na posição E7 (ver Figura 136.3). Por outro lado, é possível localizar com facilidade a região instável da globina α ou β pelo uso das letras.[1,6] Conforme mostra a Tabela 136.3, as regiões E, F, G e CD são as mais instabilizantes, justamente por fazerem parte da superfície interna da molécula e estarem próximas ao grupo heme.[6,7]

Um fator importante na manutenção da conformação estabilizada da molécula decorre das forças de ligamentos efetuadas pelos contatos químicos de van der Waals, entre os aminoácidos hidrofóbicos (glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina e prolina) dispostos nas superfícies internas da molécula. Os contatos químicos de van der Waals, nessas regiões com predomínio de aminoácidos hidrofóbicos, dispensam moléculas de água, eliminando processos oxidativos que poderiam desestabilizar o grupo heme. Este interage ativamente com a globina que o acomoda por meio de ligações com aminoácidos hidrofóbicos e esse fato mantém o ferro reduzido (Fe^{++}) e receptivo ao oxigênio. Por todas essas razões a origem das Hb instáveis decorre de mutações que sucedem em três regiões da molécula:

- Nos aminoácidos que estão ligados com o grupo heme

Tabela 136.3 Relação de algumas hemoglobinas instáveis identificadas por região de mutação nas globinas α e β.

Região	HB instável	Mutação	Globina
E7	Zurich	His → Arg	β
FG5	Koln	Val → Met	β
CD1	Hammersmith	Fen → Ser	β
CD1	Torino	Fen → Val	β
FG3	Gun Hill	Deleção*	α
E11	Sydney	Val → Ala	β
F4	Sta. Anna	Leu → Pro	β
F7	Sabine	Leu → Pro	β
G4	Kansas	Asn → Tre	β

* Deleção de cinco aminoácidos. Ala = alanina; Arg = arginina; Asn = asparagina; Fen = fenilalanina; His = histidina; Leu = leucina; Met = metionina; Pro= prolina; Ser = serina; Tre = treonina; Val = valina.

- Em regiões internas cuja disposição dos aminoácidos sustenta a estrutura da globina
- Nos aminoácidos que promovem contatos físico-químicos entre as subunidades (α^1 β^1 e α^2 β^2).[1,7,17]

Os aminoácidos que interagem com grupo heme, além de manterem ligações hidrofóbicas, têm tamanhos diferenciados, mas que se encaixam perfeitamente bem e envolvem, por completo, o grupo heme. Esse pacote de aminoácidos é totalmente impermeável à molécula de água, fato que evita a oxidação do ferro, e é apenas permeável a gases – em especial ao oxigênio. Embora muitas das mutações nessa região ocorram pela troca de um aminoácido hidrofóbico por outro também hidrofóbico, a diferença de tamanho entre os aminoácidos envolvidos permite a formação de espaços permeáveis à água. Assim, mutações que estão ligadas aos aminoácidos, que interagem com o grupo heme, facilitam a oxidação do ferro e consequente metemoglobinização (Tabela 136.4).[1,5]

Quando a mutação envolve deleção de aminoácidos, com ausência de um ou mais resíduos, como são os casos das Hb Freiburg, Hb Leiden e Hb Leslie (deleção de um aminoácido); Hb Niterói (deleção de três aminoácidos); Hb Tuchigi (deleção de quatro aminoácidos); Hb Gun Hill (deleção de seis aminoácidos), conforme mostra a Tabela 136.4, há parcial desestruturação da molécula e consequente instabilização.[1,5,7]

Por fim, a estabilidade que ocorre entre os dímeros α β, por meio de interligação de 34 aminoácidos que fazem os contatos α^1 β^1 e α^2 β^2 (ver Figura 136.1), pode ser afetada quando um deles é substituído por outro. Esse é o tipo de mutação que se manifesta com maior frequência nas Hb instáveis (Tabela 136.4).[1,5]

Manifestações clínicas em hemoglobinas instáveis

A forma clássica de manifestações clínicas da doença se caracteriza por longa história de anemia e icterícia, com episódios de agravamento e que coincidem quase sempre com infecções intercorrentes associadas à febre. É muito provável que a febre induza à desnaturação *in vivo* das Hb instáveis.[8]

O início da doença depende do tipo de globina afetada pela mutação instabilizante da molécula. Quando a troca ou deleção de aminoácido ocorre na globina α ou β, os sintomas clínicos da anemia têm início no período neonatal. Por outro lado, se a alteração afeta a globina β, os sinais da doença se iniciam após o terceiro ou quarto mês de vida.[1,3,12]

Outro fator que pode influenciar a clínica dos portadores de Hb instáveis é o grau de afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Essas formas variantes de hemoglobinas podem ter maior afinidade ao oxigênio com redução do P50, causando eritrocitoses associadas à hemoglobina corpuscular média (HCM) diminuída, ou então, baixa afinidade ao oxigênio com elevação do P50 e consequente acentuação da anemia, acompanhada de cianose e metemoglobinemia (Tabela 136.4).[1]

Importantes características clínicas das Hb instáveis são as *crises hemolíticas* desencadeadas por infecção viral e febre. A doença pode se tornar sintomática e ser diagnosticada, nessa ocasião, pela queda rápida e intensa da concentração de hemoglobina total nas variantes levemente instáveis. Com

relação ao quadro infeccioso que induz à hemólise das Hb instáveis, tem sido proposto o mecanismo fisiopatológico apresentado na Figura 136.5.[1,4]

Quando a desnaturação *in vivo* da Hb instável é constante e progressiva, os mecanismos imunológicos efetuados pelos macrófagos são intensos, fato que causa a esplenomegalia e consequente anemia hemolítica, além da excreção urinária de dipirróis. Outros achados clínicos incluem colelitíase, alterações ósseas e retardo de crescimento. A herança autossômica dominante evidencia a doença nos heterozigotos, assim, foi possível estabelecer seis classes de Hb instáveis conforme a gravidade clínica (Tabela 136.5).[1,5,7] Por essa classificação é possível observar que há Hb instáveis que apresentam anemias hemolíticas, que se expressam de forma grave, moderada com episódios hemolíticos constantes, moderada com episódios ocasionais, moderadas por indução intrínseca ou extrínseca, sem manifestações clínicas, mas com alterações laboratoriais, e as formas *silenciosas*.

Tabela 136.4 Relação das principais hemoglobinas instáveis e suas características moleculares, laboratoriais e clínicas.

Hb anormal	Características laboratoriais da Hb anormal								Alterações	
Mutação	Corpúsculo de Heinz	Urina escura	Anemia	Desnaturação ao calor	Posição em pH 8,6	Concentração %	Meta-Hb	Outros dados	Clínicas	Moleculares
Torino A 43 Fen → Val	+	±	+	+	~A	8	+	–	Crises de hemólises após tratamento com sulfas e derivados	Oxidação do ferro por falta de proteção do grupo heme
HASHARON, SEALY e SINAI a 47 Asp → His	–	–	–	±	~S	14 a 20	–	–	Hemólise oculta	Substituição de aminoácido na superfície externa
L- FERRARA a 47 Asp → Glu	+ (após 3 dias a 40° C)	–	±	–	~A	20	–	FO↑	Hemólise oculta Hepatomegalia, esplenomegalia	Substituição de aminoácido na superfície externa
ANN ARBOR a 80 Leu → Arg	–	–	+	+	~J	13	–	–	Hemólise oculta	Substituição na superfície interna. Cadeia a é catabolizada rapidamente
GRADY (Dakar) a 115 ou 118 inserção de 3 resíduos Glu – Fen – Ter	–	–	–	+	~S	8 a 15	•	O_2↑	–	Inserção ocorre próximo ao contato $\alpha_1\beta_1$ da posição 117
BIBBA α36 Leu → Pro	+	?	+	+	˜A	5	+	•	Crises de hemólise	Substituição na superfície interna
ETOBICOCKE α 84 Ser → Arg	?	/	?	+	~A	•	•	•	–	Substituição próxima a um local invariante da superfície externa
COLUMBIA α47 Asp → Gli	?	?	?	+	~A	•	•	•	–	Substituição de aminoácido na superfície externa
SAVANNAH β Glu → Val	+	?	+	+	~A	•	–	G6PD↑	Hepatomegalia Anemia hemolítica crônica discreta	Substituição de aminoácido em local invariante da superfície interna; afeta o contato $\alpha_1\beta_1$
VOLGA	+	?	+++	+	~A	15 a 20	–	–	Anemia hemolítica	Substituição de

β 28 Ala → Asp									crônica acentuada	aminoácido em região hidrofóbica da molécula
GENOVA β 28 Leu → Pro	+	+	+++	+	~A	25	–	–	Anemia hemolítica crônica acentuada	Substituição de aminoácido na região interna, não polar da molécula
TACOMA β 30 Arg → Ser	–	–	±	+	~A	?	–	O_2↑	–	A substituição de aminoácido ocorre no contato $\alpha_1\beta_1$
A.LINCOLN (Perth) β 32 Leu → Pro	+	+	+++	+	Difuso ~A	16 a 20	+	G6PD↑ O_2↑	Anemia hemolítica crônica acentuada Hipoplasia medular	Substituição de aminoácido na região interna, não polar da molécula
PHILLI β 35 Tir → Fen	+	–	±	+	~A	?	+	pH 6,2	Esplenomegalia	A substituição de aminoácido não ocorre no contato $\alpha_1\beta_1$
MEQUON B 41 Fen ↑Tir	+	+	+++	+	~A	?	–	2,3 – DPG ↓	Anemia hemolítica crônica acentuada Fadiga	A substituição de aminoácidos na região do “pacote” do grupo heme
HAMMERSMTTH β 42 Fen → Ser	+	+	+++	+	~A	30	–	O2↓	Cianose Anemia hemolítica crônica acentuada	Substituição de aminoácido na região do “pacote” do grupo heme
LOUISVILLE (Bucareste) β 42 Fen → Leu	+	?	++	+	~A	?	–	O2↓	Anemia hemolítica moderada	Idem ao anterior. Tendência à desnaturação por agentes bloqueantes do grupo sulfidril
OKALOOSA β 48 Leu → Arg	–	?	±	+	~S	34	–	O2↓	Nenhum	Substituição de aminoácidos na região externa, não polar da molécula
DUARTE β 62 Ala → Pro	+	+	Eritrocitose	+	~A	?	–	O2↑	Icterícia	Substituição de aminoácidos na região externa, participante da

										manutenção da hélice E, cujos resíduos estão em contato com o grupo heme
ZURIQUE β 63 His → Arg	+	+	±	+	~F	25	+	O2↑	Anemia hemolítica crônica por indução de sulfonamidas	Substituição de aminoácidos na superfície interna influi na integridade do grupo heme
SYDNEY β 67 Val → Ala	+	+	+++	+	C/S	15	–	–	Anemia hemolítica crônica acentuada	Substituição de aminoácido na superfície interna influi na integridade do grupo heme
BRISTOL β 67 Val → Asp	+	?	++	+	~A	36	–	O2↓	Anemia hemolítica crônica moderada	Substituição de aminoácido deforma o “pacote” do grupo heme
SHEPHERDS BUSH β 74 Gli → Asp	+	?	+	+	K/J	24	?		Anemia hemolítica crônica e hemoglobinúria por indução de sulfonamidas	Substituição do ácido deforma o “pacote” do grupo heme
SEATLE β 76 Ala → Glu	+	+	+	+	~J	43	+	O2↓	Anemia hemolítica crônica	Interação anormal entre o Glu substituto e a His, no 77, com repercussão na interação heme-heme
BUENOS AIRES β 85 Fen → Ser	+	+	+	+	Difuso ~C	2 – 5	+	O2↑	Icterícia Anemia hemolítica crônica Esplenomegalia	Substituição do aminoácido na região interna alterando a estrutura do “pacote” do grupo heme
BORAS β 88 Leu → Arg	+	?	+	+	~L	10	+	–	Dores Anemia hemolítica crônica	Substituição de aminoácido na região invariante da superfície externa, mas que afeta o grupo heme
SANTA ANNA β 88 Leu → Pro	+	+	+	+	~L	10	–	–	Anemia hemolítica	Idem ao anterior

									crônica	
SABINE → Pro β 91 Leu → Pro	+	–	+++	+	~S	7 – 10	+	FO↑	Anemia hemolítica crônica acentuada	Substituição do aminoácido causa perda de contato hidrofóbico com o grupo heme
NEWCASTLE β 92 His → Pro	+	?	+	+	~S	17	–	–	Anemia hemolítica crônica	Substituição do aminoácido ocorreu na superfície interna não variante, alterando o grupo heme
KÖLN β 98 Val → Met	+	+	+	+	S/F	10 – 20	+	G6PD↑ FO↓ O2↑	Anemia hemolítica crônica Esplenomegalia	A substituição de aminoácidos causou deformação no grupo heme
RUSH β 101 Glu → Gln	–	?	+	+	~A pH 8 S/A	35	–	G6PD↑	Anemia hemolítica crônica	Substituição de aminoácido no contato $\alpha_1\beta_1$
SOUTHAMPTON (Casper) β 106 Leu → Pro	+	+	+++	+	~A	40	+	G6PD↑	Esplenomegalia Anemia hemolítica acentuada	A substituição de aminoácido alterou o “pacote” do grupo heme
PETERBOROUGH β 111 Val → Fen	+	?	++	+	~A	67+ Hb Lepore	–	O2↓	Anemia hemolítica acentuada após indução com sulfonamida	Idem ao anterior
KHARTOUM β 124 Pro → Arg	–	?	+	+	~S	30	–	–	Anemia hemolítica crônica	Substituição de aminoácido no contato $\alpha_1\beta_1$
WIEN β 130 Tir → Asp	?	?	±	+	~A	10	–	–		Substituição de aminoácido na superfície interna
LEIDEN β 6 ou 7 → 0	?	?	++	?	~A	30	–	–	Hemólise crônica moderada e aguda	A deleção ocorreu na superfície externa
FREIBURG β 23 Val → 0	?	?	+	+	~F	30	+	O2↑	Cianose Anemia hemolítica crônica discreta	*Crossing-over* intragênico desigual destruiu a base nitrogenada tríplice que

										codifica a Val
NITERÓI β 42-44 → 0 (Fen, Glu, Ser)	+	+	++	+	C/S	10 –15	–	–	Esplenomegalia moderada Anemia hemolítica crônica	Mutação envolveu a destruição da codificação de 3 aminoácidos em região interna invariável da molécula
GUN HILL β 91-97 → 0	–	–	–	+	~C	10	–	–	Nenhuma	Mutação envolveu a destruição de codificação de 7 aminoácidos em região interna invariável e em contato $\alpha^1\beta^2$
LESLIE β 131 Gln → 0	+	+	+++	+	~F	10 – 30	–	O2↓	Esplenomegalia Anemia hemolítica acentuada	A deleção sucedeu no contato $\alpha_1\beta_1$ com alteração no “pacote” do grupo heme
TUCHIGI β 56-59 → 0	+	+	+	+	~A	20	+		Icterícia	Mutação envolveu a destruição de 4 aminoácidos na região interna da molécula afetando o contato $\alpha_1\beta_1$ do resíduo 55

FO = Fragilidade osmótica; O_2 = afinidade por oxigênio; + = grau leve; ++ = grau moderado; +++ = grau acentuado; – = ausente; ↑ = aumentado; ↓ = diminuído.

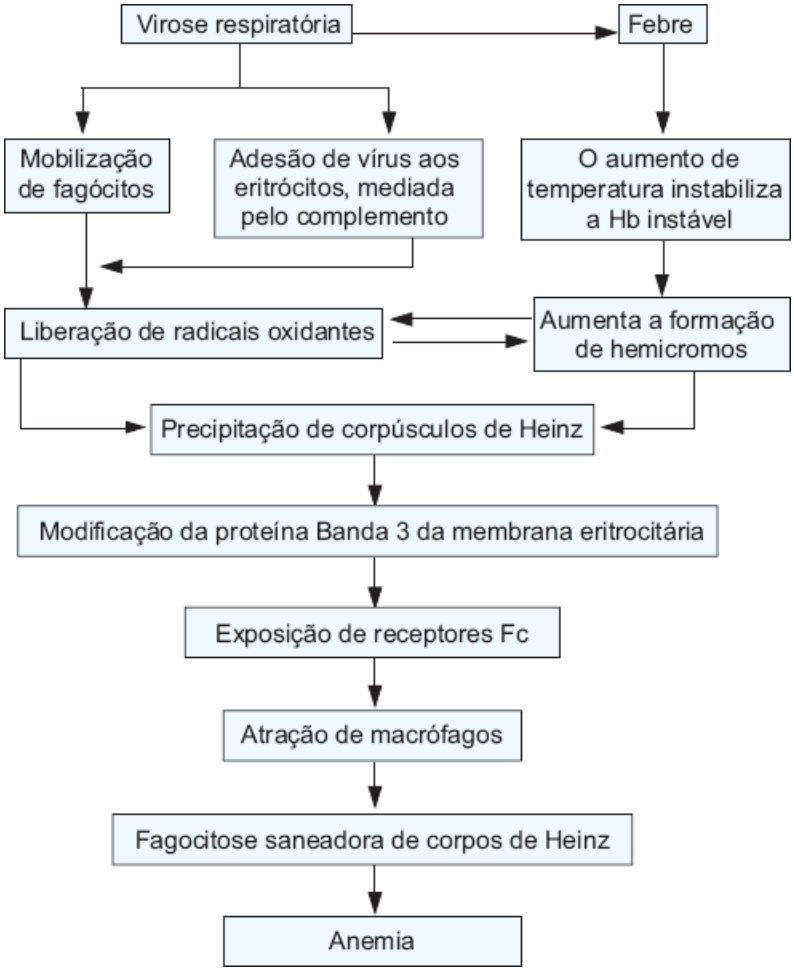

Figura 136.5 Esquema relacionando os principais eventos desencadeantes das crises hemolíticas em portadores de hemoglobinas instáveis.

Por fim, o portador de Hb instável, especialmente nos casos de gravidade moderada, manifesta anemia hemolítica branda e, por isso, pode ser negligenciada por muitos anos. A descoberta da Hb instável nesses portadores sobrevém após alguma doença associada a febre, fato que induz à hemólise grave e à necessidade de ser encontrada a causa da anemia hemolítica.[7]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial das Hb instáveis deve ser realizado utilizando técnicas específicas de desnaturação ao calor a 50 e 60°C, desnaturação pelo isopropanol-HCl a 37°C, pesquisa citológica de corpúsculos de Heinz e eletroforese qualitativa de Hb em pH alcalino.[1,12,17] Outras técnicas auxiliares devem ser aplicadas quando convenientes e necessárias, entre as quais se destacam as dosagens de metemoglobina, Hb A_2, e da fração alterada. É importante enfatizar que o diagnóstico laboratorial das Hb instáveis deve ser processado cuidadosamente, uma vez que a diversidade polimórfica, juntamente com as manifestações clínicas e laboratoriais desses tipos de alterações, são muito amplas.[1,3]

Hematologicamente observa-se o seguinte:

- Eritrócitos: variável de 1,5 a 4 × 10^6/mm^3, com contagem média próxima de 3 × 10^6/mm^3. O tempo de sobrevivência dos eritrócitos está sempre diminuído, mesmo nos períodos intercrises hemolíticas
- Hemoglobina Total (g/dℓ): a diminuição do teor da hemoglobina total é constante e difere entre os portadores de uma mesma mutante. Em geral, a média verificada é próxima de 10 g/dℓ, com dosagens mínimas situadas entre 3 e 5 g/dℓ nos períodos de crises hemolíticas
- Hemoglobina corpuscular média: diminuída por causa da contínua formação de corpúsculos de Heinz
- Volume corpuscular médio: quase sempre normal, mas pode estar elevado nas reticulocitoses
- Reticulócitos: frequentemente aumentados, variando de 3 a 30% na maioria dos portadores de Hb instáveis, e de 50 a 75% em pacientes com Hb Southampton, Sabine, Savannah e Abraham Lincoln
- Inclusões semelhantes aos da Hb H podem estar presentes na maioria dos pacientes com Hb instáveis

Tabela 136.5 Manifestações clínicas em seis classes de hemoglobinas instáveis.

Classe	Manifestações clínicas
1	Anemia hemolítica grave de longa duração Geralmente requer transfusão de sangue A esplenectomia tem efeitos desconhecidos
2	Anemia hemolítica moderada de longa duração, com episódios hemolíticos graves frequentes A esplenectomia é efetiva na diminuição da anemia
3	Anemia hemolítica moderada com discreta icterícia subclínica. Episódios ocasionais de agravação da anemia. A esplenectomia não é indicada

4	Anemia hemolítica moderada desencadeada por equilíbrio anormal de oxigênio (intrínseco) ou por drogas oxidantes (extrínseca), com episódios de agravação da anemia
5	Não há anemia, porém os testes laboratoriais indicam instabilidade da hemoglobina
6	Não há anemia e os testes laboratoriais são inconclusivos, caracterizando a forma “silenciosa” da Hb instável

- Morfologia eritrocitária: são comuns anisopoiquilocitose, pontilhados basófilos e policromatofilia, com diferentes graus de intensidades entre os portadores de Hb instáveis
- Leucócitos: valores qualitativos e quantitativos normais.

Metodologia laboratorial específica

As técnicas específicas mais sensíveis para o diagnóstico laboratorial desse grupo de hemoglobinas anormais são as seguintes:

- Desnaturação ao calor: a maioria dessas variantes apresenta positividade nos testes de termolabilidade a 50° C e 60° C
- Desnaturação em solução de isopropanol – HCl: a 37° C
- Pesquisa de corpúsculos de Heinz: esses corpúsculos de inclusões são formados espontaneamente em sangue periférico de pacientes com Hb instáveis submetidos à esplenectomia. Entretanto, os corpúsculos de Heinz podem ser visualizados no sangue periférico após incubação com corantes redox (azul de cresil brilhante, fenilidrazina) nos pacientes não esplenectomizados
- Eletroforese em pH alcalino (8 a 9): cerca de 50% das Hb instáveis descritas apresentam mobilidade semelhante à da Hb A. Esse fato ocorre principalmente quando a mutação envolve aminoácidos sem cargas, em especial entre os tipos hidrofóbicos localizados na superfície interna da molécula de hemoglobina. Em hemolisados preparados com agentes hemolisantes, por exemplo, saponina a 1%, é possível observar frações difusas de heme desagregados na posição padrão da Hb S. Nas mutantes de cadeias β é comum a presença de cadeias a livres próximas ao local de aplicação da amostra. A fração de uma Hb instável é quase sempre difusa e a concentração, embora muito diversa (2 a 40%), não guarda relação com o grau de anemia. A Hb A_2 está constantemente aumentada, notadamente nas mutantes de cadeias β, cujo fato decorre da grande estabilidade dessa hemoglobina, que se sobressai diante da constante desnaturação da Hb instável. Polímeros de Hb instáveis podem ser detectados em alguns casos
- Dosagem de metemoglobina: o aumento de metemoglobina tem sido verificado em cerca de 30% dos portadores de Hb instáveis, em razão de contínua oxidação do ferro. A sua concentração pode alcançar níveis de 30 a 40%.

Elementos ligados às hemoglobinas instáveis

Cerca de 35% das Hb instáveis apresentam alterações na afinidade ao oxigênio, sempre associada à anemia.[1,3,7,12]

O aumento de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) tem sido relatado em 12% dos portadores desse tipo de hemoglobinopatia.

A elevação da fragilidade osmótica eritrocitária ocorre em pelo menos 5% desses pacientes.

Capítulo 137

Defeitos Hereditários da Membrana e do Metabolismo da Hemácia

Sara T. Olalla Saad

Introdução

A função principal da hemácia é transportar oxigênio para todos os tecidos e, para cumprir essa função, a hemácia normal percorre 500.000 vezes vasos e capilares sanguíneos com diâmetro até 4 vezes menor que o seu, durante 120 dias de vida, em uma jornada turbulenta de 250 km. Sua membrana apresenta uma organização proteica refinada, que permite grande deformabilidade, fundamental para a sua função. Por se tratar de célula anucleada, seu metabolismo difere bastante das demais células.[1]

Membrana da hemácia

Apesar de a membrana eritrocitária corresponder a apenas 1% do peso da hemácia, ela tem papel fundamental na manutenção da integridade dessa célula. A membrana e o esqueleto conferem à hemácia flexibilidade, durabilidade e capacidade para resistir a grandes deformações durante as repetidas passagens pelos estreitos canais da microcirculação. O exterior da membrana da hemácia desliza de maneira harmoniosa de modo a não aderir à célula endotelial nem agregar e ocluir a microcirculação. A membrana exerce também importante papel no metabolismo da hemácia, pois liga-se seletiva e reversivelmente a enzimas da via glicolítica, inativando-as,[2–4] retém fosfatos inorgânicos e outros compostos vitais e auxilia na remoção de detritos metabólicos, além de sequestrar redutores necessários para a prevenção da corrosão pelo oxigênio. Durante a eritropoese, a membrana responde à eritropoetina e importa ferro para a síntese de hemoglobina (Hb). Participa ainda da homeostase do pH, por meio da troca de cloro e bicarbonato.[2–4] Finalmente, a fagocitose pelo baço de hemácias senescentes depende de sinalização conduzida por agregados de proteínas da membrana eritrocitária. As funções da membrana da hemácia estão relacionadas a seguir:

- Manutenção da forma, deformabilidade e durabilidade da hemácia
- Manutenção do volume da hemácia
- Manutenção da homeostasia de cálcio
- Troca de ânions e homeostasia do pH
- Remoção de detritos metabólicos
- Metabolismo de carboidratos da hemácia
- Sinal para destruição de hemácias senescentes.

Bicamada lipídica

A membrana eritrocitária é constituída por uma complexa mistura de fosfolipídios, colesterol não esterificado e glicolipídios, arranjados na forma de camada dupla, onde estão distribuídos ao acaso canais proteicos transmembrana e receptores.[2–4] Os lipídios correspondem a 50 a 60% do conteúdo da membrana Os fosfolipídios estão dispostos de maneira assimétrica e são constituídos por fosfatidilcolina e esfingomielina, localizados principalmente na porção externa da bicamada lipídica, enquanto fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina encontram-se predominantemente na camada interna (Figura 137.1). A exposição de fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina na

superfície das membranas pode induzir a ativação de fatores da coagulação e causar adesão das hemácias aos macrófagos. Colesterol não esterificado plasmático é trocado com o colesterol da membrana, na dependência do colesterol livre no plasma, ácidos biliares, e da atividade da enzima lecitina:colesterol aciltransferase. A alteração dos lipídios plasmáticos, como nas dislipidemias e doenças hepáticas, pode modificar a forma e a sobrevida das hemácias com incorporação excessiva de colesterol na membrana da hemácia com aparecimento de hemácias em alvo.

Proteínas da membrana

As proteínas da membrana são basicamente de dois tipos: integrais e periféricas e compõem metade da massa da membrana. As proteínas integrais, representadas pelo transportador de anions ou banda 3 e glicoforinas, são tipicamente glicoproteínas que atravessam toda a dupla camada de lipídios. Outras proteínas integrais são representadas pelas proteínas do sistema RhD e canais e bombas de íons (Figuras 137.1 e 137.2).

As proteínas periféricas formam o citoesqueleto eritrocitário, uma rede de proteínas localizada logo abaixo da camada lipídica (ver Figura 137.1). O citoesqueleto é constituído basicamente de espectrinas a e β, as mais abundantes, anquirina (banda 2.1), filamentos curtos de actina (banda 5), tropomiosina (banda 7), aducina e proteínas 4.1, 4.2 (ou palidina), 4.9 (ou dematina) e p55. O citoesqueleto é fundamental para a manutenção da forma bicôncava e da flexibilidade da hemácia e, consequentemente, para sua sobrevivência em circulação.[2–4] Defeitos das proteínas da membrana eritrocitária ocorrem em anemias hemolíticas, como esferocitose e eliptocitose hereditárias.

Permeabilidade da membrana

A membrana da hemácia é quase impermeável a cátions mono e divalentes e mantém alto conteúdo de potássio e baixos conteúdos de sódio e cálcio no interior da hemácia, à custa de bombas de cátions dependentes de ATPase.[2,5] A bomba Na^+-K^+-ATPase troca sódio por potássio, mantendo o Na^+ intracelular de cerca de 10 mEq/ℓ e o K^+ de 100 mEq/ℓ. Se, por algum motivo, a entrada de sódio ultrapassa a saída de potássio, a célula ganha cátions e água e sofre inchamento. Por outro lado, se há maior perda de potássio em relação à de sódio, há redução de cátions e água intracelulares com desidratação da hemácia. A Ca^{++}-ATPase é uma bomba ativada por calmodulina que retira cálcio das hemácias, mantendo sua concentração intracelular bem reduzida (0,1 mM). O acúmulo de cálcio na hemácia, por redução de níveis de ATP, por exemplo, causa mudanças na hemácia, que adquire a forma de equinócito. Além disso, o aumento do cálcio intracelular determina perda seletiva de potássio e água através do canal de Gardos, com desidratação das células e aparecimento de hemácias crenadas. Em contraste, a hemácia é altamente permeável à água e aos ânions que são permutados em função do comportamento das hemácias e de modo a manter o volume celular constante. A banda 3, ou trocador de ânions tipo 1, faz o transporte de Cl^-/HCO_3. A membrana também contém transportadores de glutationa e de aminoácidos. O gradiente Na^+/K^+ estabelecido pelas bombas de sódio é utilizado pelos sistemas passivos de transporte de íons que incluem os cotransportadores K-Cl e Na^+-KCl, a banda 3 e o trocador Na^+-H^+. Os canais da hemácia incluem o canal de Gardos ou canal de Ca^{++} ativado por K^+ e os canais de água ou aquaporinas (ver Figura 137.2). Alterações no conteúdo de íons e água das hemácias causam, frequentemente, comprometimento da deformabilidade e destruição prematura.[2,5,6]

Proteínas da membrana eritrocitária em outros tecidos

Ainda que as proteínas anteriormente citadas estejam presentes em muitos tecidos não eritroides, são raras as alterações clínicas significantes envolvendo outros tecidos ou órgãos, além dos eritrócitos. Por exemplo, genes da espectrina e anquirina são expressos em músculo esquelético e em alguns neurônios como isoformas tecido-específicas, explicando os relatos de retardamento mental associado à deficiência de anquirina em esferocitose hereditária de uma mesma família e de doença do cordão espinal em outra família.[2,4,7] A banda 3, que tem a importante função de trocar ânions Cl/HCO_3, é também expressa em rins e miocárdio e mutações nesse gene podem causar acidose tubular distal renal. Além disso, pacientes com esferocitose hereditária e defeito dessa proteína apresentam aumento do pH urinário, devido à maior excreção de ânions HCO_3[8]

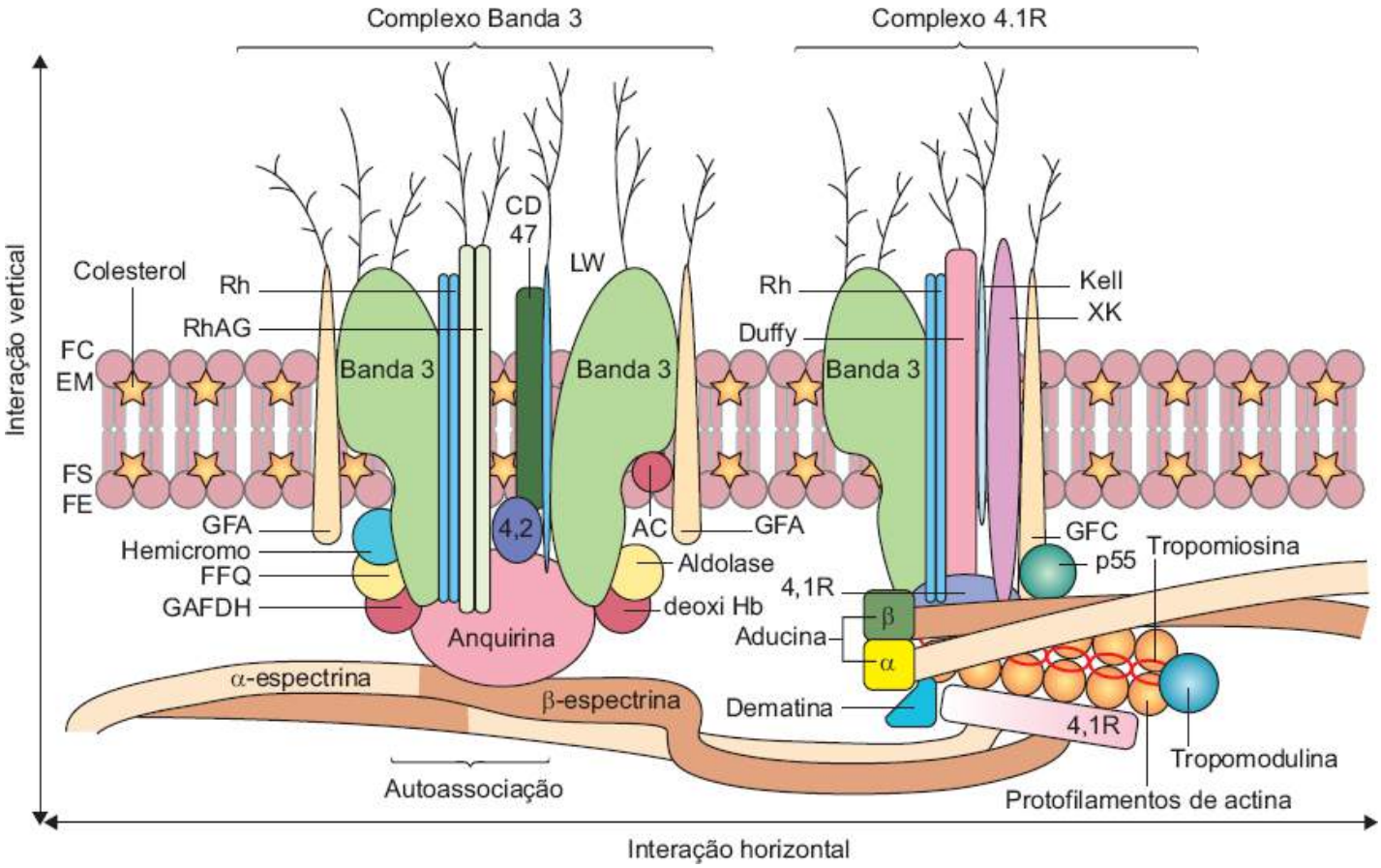

Figura 137.1 Representação esquemática das proteínas integrais e periféricas da membrana eritrocitária. Observe a dupla camada lipídica constituída por fosfatidilcolina (FC), esfingomielina (EM), fosfatidilserina (FS) e fosfatidiletanolamina (FE), as proteínas integrais banda 3 (3) e glicoforinas A (GFA) e C (GFC) e as proteínas periféricas espectrinas alfa e beta (a e bsp), anquirina, proteínas 4.1, 4.2, 4.9, p55, actina, tropomiosina, aducina e tropomodulina. Vários antígenos eritrocitários encontram-se localizados nas proteínas integrais. (Adaptada de Salomão *et al.*,[4] com permissão.)

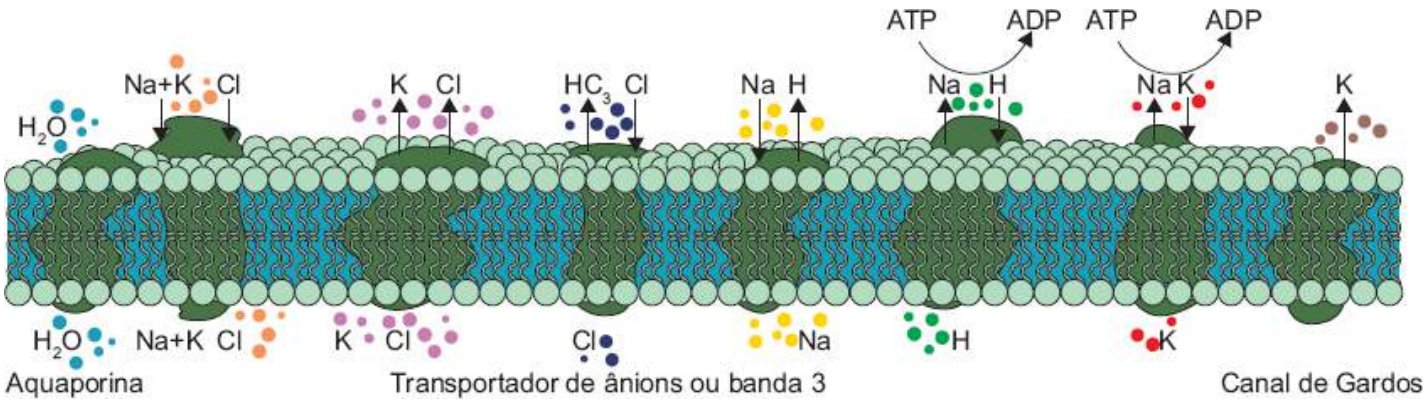

Figura 137.2 Vias principais de transporte de íons na membrana da hemácia: a aquaporina;[1] o cotransportador de sódio, potássio e cloro; o cotransportador de potássio e cloro; o transportador de ânions ou banda 3; o trocador de sódio e hidrogênio; o canal de Gardos; a sódio-potássio ATPase ou bomba de sódio e potássio e a cálcio ATPase ou bomba de cálcio; nestas duas últimas, o transporte de íons é ativo, isto é, com consumo de adenosina trifosfato (ATP).

Metabolismo da hemácia madura

As hemácias maduras são anucleadas e não apresentam mitocôndrias, portanto não são capazes de metabolizar ácidos graxos e aminoácidos e a energia é gerada quase que exclusivamente pelo metabolismo da glicose.

A via de Embden-Meyerhof, ou via glicolítica anaeróbica, é responsável por cerca de 90% da utilização da glicose (Figura 137.3). Na conversão de glicose em lactato, há geração de 2 moles de ATP que fornecem fosfato necessário para a manutenção da forma e deformabilidade da hemácia, preservação da membrana lipídica e suprimento de energia para as canais iônicos que controlam o fluxo de sódio, potássio e cálcio através da membrana. Defeitos congênitos ou adquiridos da glicólise podem levar à deficiência da formação de ATP, com drástica redução da sobrevida das hemácias e consequentemente anemia hemolítica. Um exemplo de defeito

congênito dessa via é a deficiência de piruvato cinase.[1,6,9]

A via de Embden-Meyerhof também exerce papel essencial na manutenção de nicotinamida adenina dinucleotídios (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) na forma reduzida (NADH), e serve de apoio para a via da metemoglobina redutase (ver Figura 137.3). Metemoglobina é resultante da conversão do ferro ferroso da heme para forma férrica, que por sua vez não é capaz de se ligar ao oxigênio. A via da metemoglobina redutase se contrapõe a esse estado oxidante reduzindo o ferro da Hb para forma ferrosa, por meio da capacidade redutora do NADH.[1,6,9]

Outra via metabólica presente na hemácia madura é a de Luebering-Rapaport, um ramo da via glicolítica anaeróbica, necessária para a produção de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). A produção de 2,3-DPG depende da glicólise que, por sua vez, é sensível a variações de pH. Deste modo, a redução do pH reduz a glicólise e a formação de 2,3-DPG e o contrário também se aplica. A formação de DPG também depende de um suprimento adequado de fosfato inorgânico. A quantidade de 2,3-DPG regula a afinidade da Hb pelo oxigênio. Assim, no sangue venoso, a glicólise é estimulada para produzir mais DPG, que diminui a afinidade da Hb pelo oxigênio, permitindo que mais oxigênio seja liberado para os tecidos.[1,6,9]

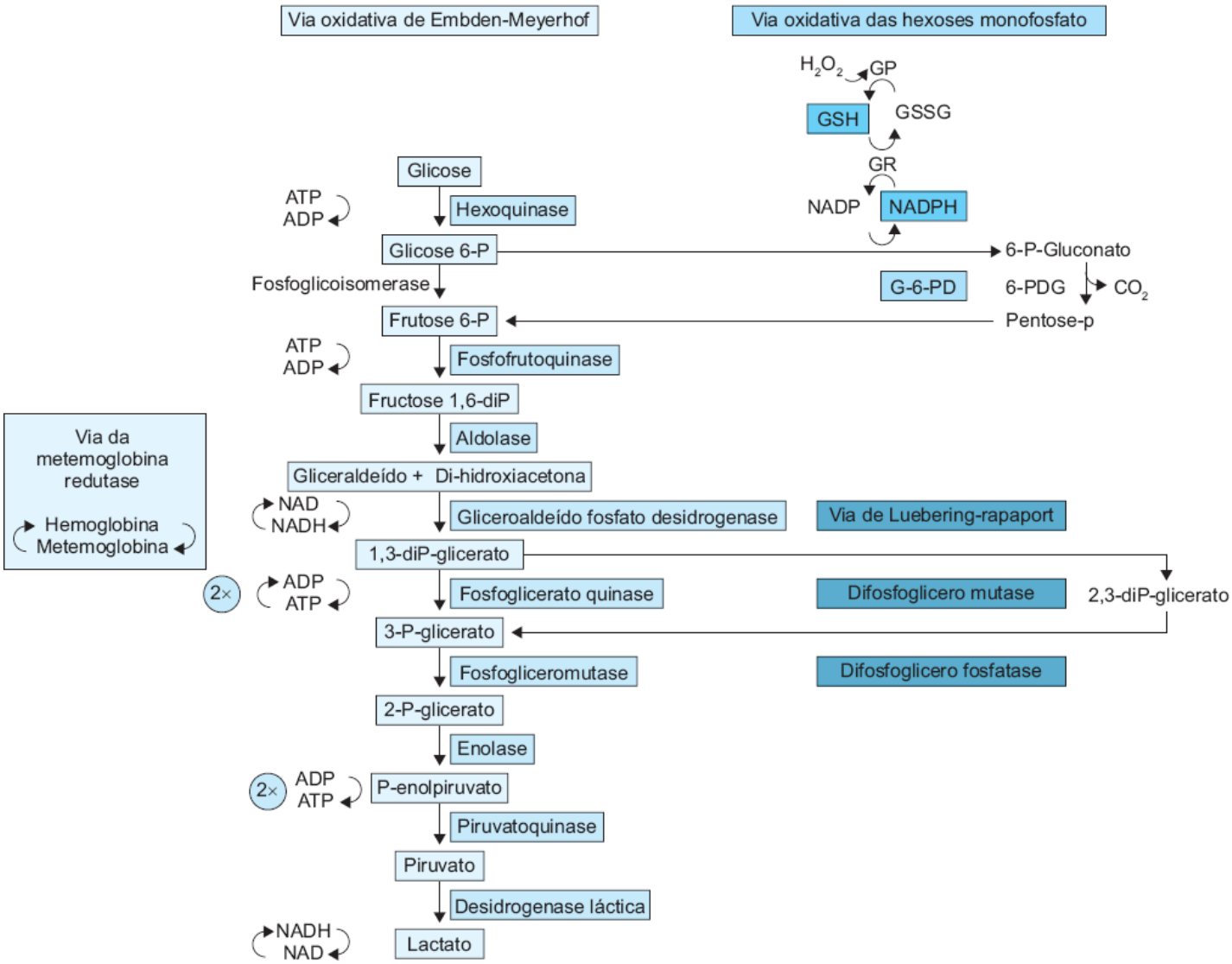

Figura 137.3 Vias metabólicas da hemácia.

Finalmente, a via metabólica oxidativa das hemácias é também conhecida como via do fosfogliconato ou via das hexoses monofosfato. Esta via gera nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) e glutationa (GSH) reduzidas. O aumento da oxidação da glutationa aumenta a atividade dessa via e quando ela está funcionalmente deficiente ou a oxidação excede a capacidade de reduzir glutationa, ocorre precipitação das cadeias de Hb e peroxidação da membrana lipídica da hemácia, com consequente redução de sua sobrevida e hemólise, como ocorre na deficiência congênita de glicose-6-fosfato desidrogenase[1,6,9] (ver Figura 137.3).

A atividade de um grande número de enzimas, como hexoquinase, glicose-6-fosfato desidrogenase e piruvato quinase, é maior nos reticulócitos do que nas hemácias maduras, mas esta atividade não declina durante o envelhecimento da hemácia. Entretanto, a pirimidina-5´-nucleotidase e adenosina monofosfato (AMP)-deaminase são exceções a esta regra, visto que sua atividade continua a declinar.

Deficiências de enzimas eritrocitárias frequentemente estão associadas ao encurtamento da sobrevida das hemácias e consequentemente à anemia hemolítica. Essas deficiências podem estar também relacionadas com alterações funcionais de outros órgãos e tecidos como sistema nervoso, músculo esquelético e cardíaco etc., porque muitas dessas enzimas são codificadas por um mesmo gene em diferentes tecidos.

Destruição das hemácias

A hemácia normal tem vida média de 120 ± 20 dias. Durante a circulação, ela está sujeita a uma série de danos metabólicos e mecânicos. Quando a hemácia envelhece, ocorre diminuição da sua deformabilidade, dificultando a sua passagem pela microcirculação, resultando em lise da célula na circulação ou fagocitose pelo sistema reticuloendotelial.

Todo o sistema reticuloendotelial participa da destruição das hemácias senescentes, mas o baço é o detector mais precoce de anormalidades das hemácias. O sangue entra na malha reticular da polpa esplênica através das arteríolas terminais. O fluxo na polpa vermelha é lento e o volume de plasma reduzido. Além disto, a ambiente nos cordões esplênicos é hipóxico, ácido e hipoglicêmico, forçando o maquinário metabólico da hemácia. Para atingir a circulação venosa, as hemácias devem se deformar para atravessar sinusoides de 2 a 3 mm, enquanto ela tem cerca de 8 mm de diâmetro. Este é o teste final da viabilidade das hemácias, pois células rígidas ou com inclusões celulares são removidas e fagocitadas pelos macrófagos. A prova de que o baço funciona como um filtro de hemácias aparece em indivíduos que perderam o baço e apresentam, no sangue periférico, uma série de anormalidades das hemácias, como remanescentes nucleares, Hb desnaturada, grânulos de ferro, células com formas alteradas ou fragmentadas.[1,10–12]

Destino das hemácias destruídas

Destruição extravascular

A remoção das hemácias pelo sistema reticuloendotelial é referida como destruição extracelular, que é o método mais eficiente para remoção das células senescentes e de recuperação dos componentes essenciais como aminoácidos e ferro. Após a fagocitose pelo sistema reticuloendotelial, a hemácia sofre a ação de enzimas lisossomais (Figura 137.4). A membrana é interrompida, com saída da Hb que é cindida pela enzima heme oxigenase. O ferro é liberado e retorna ao plasma ligado à transferrina, sendo transportado de volta para a medula óssea para síntese de Hb ou estocado no sistema reticuloendotelial na forma de ferritina e hemossiderina. Os aminoácidos e lipídios são reprocessados em suas vias catabólicas. O anel protoporfirínico da heme é cindido e seu carbono a expelido como monóxido de carbono. O anel tetrapirrólico aberto, ou bilirrubina, é carreado no plasma pela albumina para o fígado, onde é conjugado para formar glicuronídeos e excretado na bile. O glicuronídeo bilirrubina atinge o intestino e é convertida, pela ação de bactérias, em urobilinogênio. A maior parte do urobilinogênio é excretada pelas fezes como urobilina, que dá coloração às fezes. Cerca de 10 a 20% do urobilinogênio é reabsorvido e excretado na urina ou retorna ao intestino pelo ciclo êntero-hepático. Na presença de doença hepática, o ciclo êntero-hepático está comprometido e aumenta a excreção urinária de urobilinogênio.[1,10-12] No catabolismo aumentado das hemácias, como ocorre nas doenças hemolíticas, há maior formação de bilirrubina indireta, mais conjugação para bilirrubina direta e, consequentemente, aumento da excreção de urobilinogênio.

Destruição intravascular

A destruição intravascular, em condições normais, é responsável por apenas 10% da perda das hemácias. A liberação de Hb livre no plasma leva à dissociação dos dímeros de globina que se ligam rapidamente à haptoglobina (Figura 137.5). A haptoglobina é uma proteína plasmática, da classe das α_2-glicoproteínas, que carreia Hb e é sintetizada no fígado. O complexo haptoglobina-Hb previne a excreção renal da Hb plasmática e estabiliza a ligação da heme com a globina. O complexo é removido da circulação pelas células hepáticas em um processo semelhante

ao descrito anteriormente para o sistema reticuloendotelial.[1,10–12]

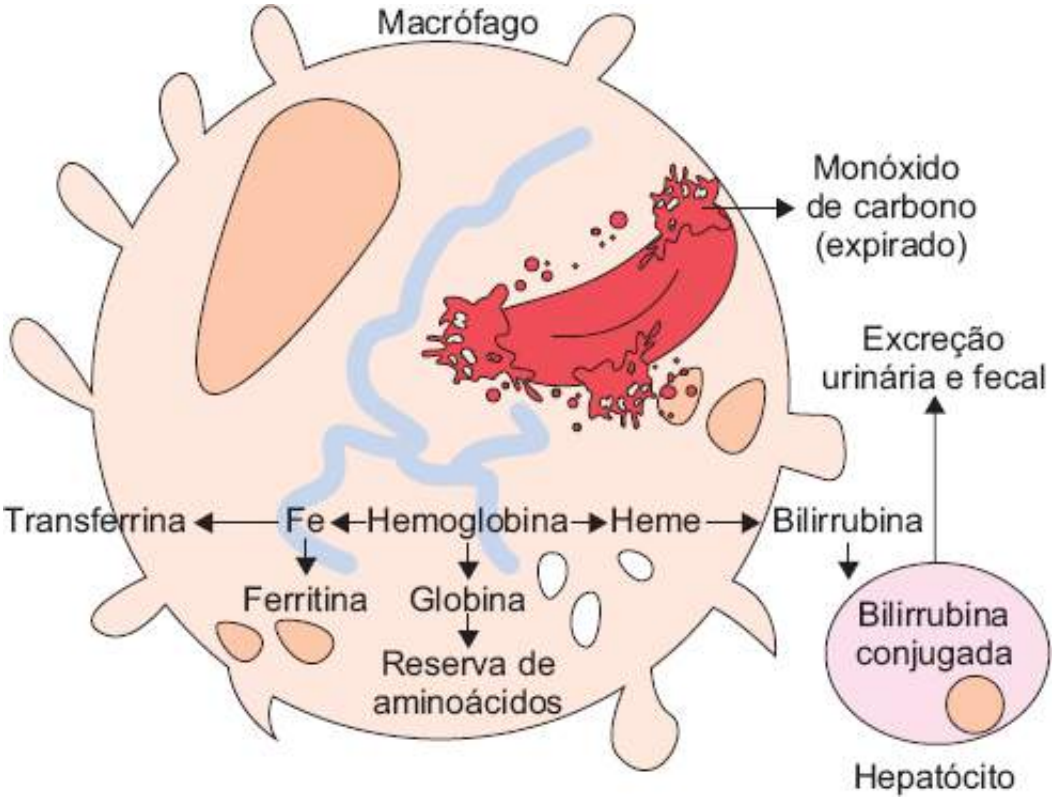

Figura 137.4 Destruição extravascular da hemácia.

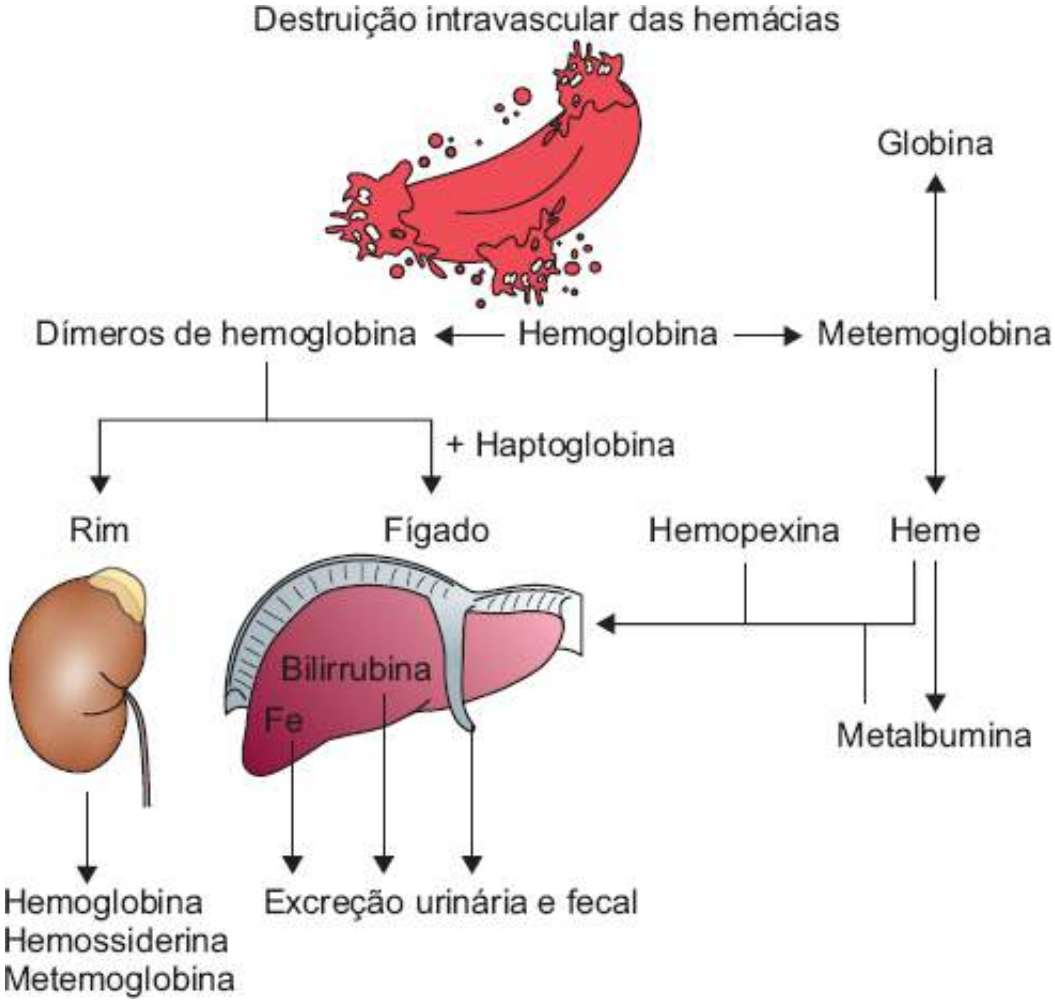

Figura 137.5 Destruição intravascular da hemácia.

Entretanto, há um limite para a capacidade de ligação da haptoglobina e, em processos anormais, quando há súbita liberação de grandes quantidades de Hb no plasma, essa capacidade pode ser excedida e dímeros de Hb livre

no plasma são filtrados pelos glomérulos renais, reabsorvidos pelas células tubulares e convertidos em hemossiderina. Quando a capacidade de reabsorção pelas células tubulares é excedida, a Hb livre ou metemoglobina é excretada pela urina.[1,10–12]

A Hb plasmática que não é ligada à haptoglobina pode ser oxidada para metemoglobina. Os grupos heme podem se dissociar e se ligar à hemopexina. Hemopexina é uma glicoproteína sintetizada pelo fígado com grande afinidade pela heme. Os complexos heme-hemopexina são retirados da circulação pelas células hepáticas e catabolizados. Quando a quantidade de heme supera a capacidade de ligação com a hemopexina, os grupos heme se combinam com a albumina para formar metemalbumina. Em doenças com componente de hemólise intravascular, como na deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase, observa-se uma grande redução da haptoglobina plasmática, além de hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria.

Anemias hemolíticas associadas a defeitos das proteínas da membrana e do metabolismo das hemácias

A redução da vida média das hemácias resulta em aumento de 6 a 10 vezes na eritropoese e consequentemente há aumento do número de reticulócitos no sangue periférico. As anemias por redução da vida média das hemácias são conhecidas por anemias hemolíticas e a anemia só se manifesta quando a redução da sobrevida das hemácias ultrapassa a capacidade da medula óssea de recompor as células perdidas. Diante do exposto, as anemias hemolíticas são caracterizadas por aumento do número de reticulócitos, aumento da bilirrubina indireta e do urobilinogênio urinário e redução da haptoglobina. Nas hemólises intravasculares, a redução da haptoglobina é mais proeminente e ocorre também hemoglobinúria, hemoglobinemia e hemossiderinúria. A destruição acelerada das hemácias causa também aumento dos níveis da desidrogenase láctica (DHL) sérica. Outras consequências são: reticulocitose, redução da haptoglobina, hiperbilirrubinemia indireta, aumento de urobilinogênio urinário, aumento da DHL, hemoglobinúria, hemossiderinúria e hemoglobinemia.

Defeitos das proteínas de membrana eritrocitária

Esferocitose hereditária

A esferocitose hereditária é uma forma frequente de anemia hemolítica, caracterizada pelo aparecimento de hemácias esféricas e densas no sangue periférico, cujo defeito primário localiza-se nas proteínas da membrana eritrocitária. Em pelo menos 70% dos casos é evidente a herança autossômica dominante e nos demais é comum a observação de mutações *de novo* ou herança recessiva. A frequência da forma típica da doença na população geral é estimada em 1/2.000 a 5.000 nascimentos, sendo mais frequente em caucasoides que em negroides, mas as formas leves e portadores assintomáticos podem atingir 1% da população.[2–4,6,7,13] Se comparadas com as hemácias normais, que têm a forma de um disco bicôncavo, as hemácias esféricas apresentam redução da superfície em relação ao volume, maior fragilidade osmótica, menor deformabilidade e redução da sobrevida.

Etiopatogenia

Na esferocitose hereditária, as hemácias apresentam alterações que levam à diminuição da deformabilidade e predisposição ao aprisionamento esplênico. Há redução de todos os componentes lipídicos da membrana e, consequentemente, diminuição da superfície da membrana celular, que se correlaciona com a gravidade da hemólise. O grau de deficiência de espectrina nos eritrócitos é proporcional ao aumento da fragilidade osmótica e à instabilidade da dupla camada lipídica, sugerindo que a perda da área de superfície resulte de uma deficiência primária ou secundária da espectrina. Aparentemente, os defeitos da interação do esqueleto com a membrana, denominados “defeitos verticais” (ver Figura 137.1), seriam responsáveis pela desestabilização da dupla camada lipídica, com consequente perda da superfície da membrana.[2–4,6,7,13]

Vários graus de deficiência de espectrina são detectados na maioria dos pacientes com esferocitose hereditária, mas o defeito molecular básico é heterogêneo e envolve, principalmente, mutações nos genes da anquirina, da b-espectrina e da banda 3. Mutações no gene da proteína 4.2 são incomuns e ocorrem principalmente em japoneses; defeitos na a-espectrina parecem ser os mais raros e estão relacionados com uma forma recessiva da doença.[2–4,6,7,13]

O sequestro e a destruição esplênica da maioria dos eritrócitos da esferocitose hereditária devem-se a fatores que incluem o baixo pH plasmático na circulação do baço e a menor oferta de glicose, comprometendo a deformabilidade dessas células, assim como o prolongado contato das hemácias com macrófagos esplênicos que podem conduzir a alterações adicionais na membrana eritrocitária (Figura 137.6).

Manifestações clínicas

A esferocitose hereditária pode ser classificada em traço, leve, moderada, moderadamente grave e grave (Tabela 137.1). Os portadores assintomáticos, classificados como *traço*, apresentam discretas alterações laboratoriais que dificultam o diagnóstico: discreto aumento da fragilidade osmótica em hemácias incubadas, leve reticulocitose ou diminuição dos níveis de haptoglobina. As formas *leves* e *moderadas* (ou típicas) são as mais frequentes, atingem mais de 25% dos casos e podem cursar com hemólise compensada. Nesses pacientes, a eritropoese da medula é suficiente para contrabalançar com a pequena redução da sobrevida das hemácias, portanto não ocorre anemia, mas há reticulocitose evidente, a icterícia é mínima ou ausente e há discreta esplenomegalia. Não é incomum o diagnóstico apenas na vida adulta, quando os sinais de esplenomegalia ou colelitíase se tornam mais evidentes. Entretanto, episódios de agravamento da icterícia, durante infecções, são comumente relatados por esses pacientes e hemólise grave com anemia pode ocorrer durante episódios de doenças com hipertrofia do baço como mononucleose infecciosa. A hemólise também pode ser exacerbada pela atividade física intensa. As formas *moderadamente grave* e *grave* ocorrem em menos que 10% dos casos.[2,3]

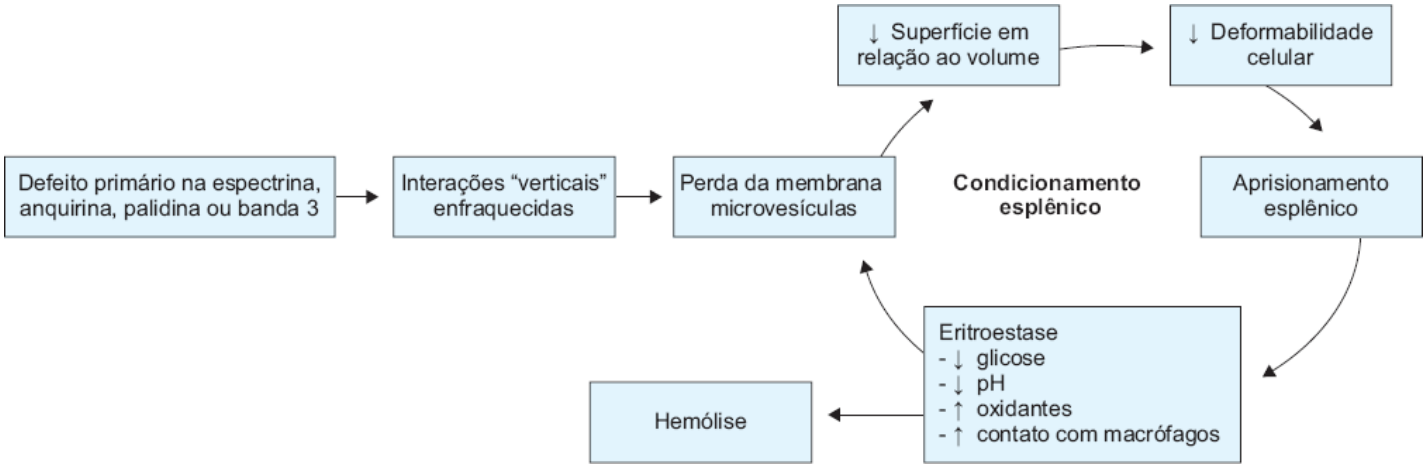

Figura 137.6 Fisiopatologia da esferocitose hereditária.

Tabela 137.1 Classificação clínica da esferocitose hereditária.

Parâmetro	Traço	Esferocitose hereditária leve	Esferocitose hereditária moderada	Esferocitose hereditária moderadamente grave	Esferocitose hereditária grave
Hemoglobina (g/dℓ)	Normal	11 a 15	8 a 12	6 a 8	< 6
Reticulócitos (%)	1 a 3	3 a 8	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Bilirrubina (mg/dℓ)	0 a 1	1 a 2	≥ 2	2 a 3	≥ 3
Conteúdo sp (% normal)	100	80 a 100	50 a 80	40 a 80	20 a 50
Sangue periférico	Normal	Esferocitose leve	Esferocitose	Esferocitose	Esferocitose e poiquilocitose
Fragilidade osmótica					

Não incubada	Normal	Normal ou pouco ↑	↑	↑	↑
Incubada	Discretamente↑	↑	↑	↑	↑

sp = sangue periférico.

Quanto à transmissão, a esferocitose hereditária dominante é a forma mais comum da doença. Ocorre em cerca de 75% dos casos e tem evolução clínica variável. Mutações *de novo* são frequentes nos demais casos. Casos de herança recessiva são muito raros e cursam com anemia hemolítica grave, dependente de transfusão e apenas parcialmente corrigida por esplenectomia. As hemácias destes pacientes são gravemente deficientes de espectrina.[2–4]

Esferocitose hereditária em neonatos

Cerca de 50% dos pacientes com esferocitose hereditária apresentam icterícia neonatal e necessitam de fototerapia ou, mais raramente, exsanguinotransfusão. O diagnóstico de esferocitose hereditária nesse período é difícil porque as hemácias contendo Hb fetal são mais resistentes à lise osmótica do que as hemácias de adultos. A maioria dessas crianças torna-se assintomática após algumas semanas de vida e são poucos os neonatos que evoluem para esferocitose hereditária grave.[2–4,7]

Complicações

Além das manifestações típicas de hemólise, como anemia, icterícia e esplenomegalia, os pacientes podem desenvolver complicações como colelitíase, crises hemolítica, aplásica ou megaloblástica, úlceras de perna, hematopoese extramedular, gota e sobrecarga de ferro. As crises hemolíticas são as mais frequentes, secundárias provavelmente à hiperplasia do sistema monocítico-macrofágico, que acompanham infecções. As crises aplásicas são raras, mas podem ser graves, necessitando de transfusão; são causadas por parvovírus B19 que infecta as células eritroides em multiplicação e inibe o seu crescimento (semelhantes às que são vistas em outras anemias hemolíticas congênitas, em especial na anemia falciforme). A infecção por parvovírus é contagiosa e confere imunidade por longos períodos, de modo que raramente um paciente apresenta mais de uma crise aplásica. Pacientes com crise aplásica devem ser isolados do contato com mulheres grávidas, pois a infecção é perigosa para o feto. As crises megaloblásticas decorrem da carência de ácido fólico devido ao aumento das necessidades e são responsáveis, muitas vezes, pelo agravamento da anemia em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos. A colelitíase por cálculos de bilirrubinato é comum, como em qualquer outra anemia hemolítica crônica, e se instala nas três primeiras décadas de vida[2–4,6,7,13] e geralmente naqueles que têm, concomitantemente, a síndrome de Gilbert. Como em outras anemias hemolíticas, nas formas graves de esferocitose hereditária podem-se observar também úlceras de perna, hematopoese extramedular, gota e sobrecarga de ferro. A sobrecarga de ferro instala-se em todo indivíduo com anemia hemolítica crônica grave porque a hiperprodução das células eritroides da medula óssea induz ao aumento crônico da absorção de ferro. As complicações de hemólise crônica são:

- Colelitíase: comum associação com síndrome de Gilbert
- Crise de hiper-hemólise: geralmente desencadeada por infecções
- Crise aplásica: associada a infecções virais
- Deficiência de ácido fólico
- Somente nas formas graves: úlceras de perna, hematopoese extramedular e gota, sobrecarga de ferro.

Diagnóstico

A análise morfológica dos eritrócitos demonstra porcentagens variáveis de microesferas, mas ocasionalmente a identificação dos esferócitos à microscopia óptica pode ser difícil. Os esferócitos são reconhecidos no esfregaço sanguíneo pelo seu aspecto de diâmetro diminuído e coloração mais intensa, pois, devido à perda da forma de disco bicôncavo, a área clara central das hemácias desaparece. Raramente podem ser observadas, ainda, hemácias de contorno irregular, células pinçadas, acantócitos ou hemácias fragmentadas. Cerca de 30% dos pacientes com esferocitose hereditária não apresentam, no sangue periférico, microesferócitos típicos.

O aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos é a alteração característica da doença (Figura 137.7). Nesse

teste, as hemácias são misturadas com soluções hipotônicas de cloreto de sódio e se analisa o grau de hemólise em relação a hemácias-controle. A hemácia normal é um disco bicôncavo, com grande capacidade de modificar o seu conteúdo interno de íons e água sem se romper. Na esferocitose, em virtude da perda da membrana e manutenção do conteúdo citoplasmático, há redução da relação superfície/volume e os esferócitos se rompem mais facilmente com a entrada de água advinda da solução hipotônica. Como a concentração de Hb corpuscular média (CHCM) baseia-se na relação do conteúdo de Hb (HCM, Hb corpuscular média)/tamanho da hemácia (volume corpuscular médio, VCM), mais de 50% dos pacientes com esferocitose hereditária mostram CHCM superior a 36%. Hemácias densas podem ser facilmente detectadas por ectacitometria, mas são poucos os laboratórios que possuem esse equipamento, assim o teste de fragilidade osmótica (ou resistência globular osmótica) permanece como o principal teste diagnóstico. Entretanto, cerca de 25% dos pacientes com esferocitose hereditária, especialmente as formas leves, têm o teste positivo apenas quando são utilizadas hemácias incubadas. A incubação das hemácias previamente à sua realização "sensibiliza" o teste, pois expõe as hemácias a um estresse metabólico que acentua a formação de esferócitos. O teste de fragilidade osmótica com hemácias incubadas é o mais sensível para diagnóstico de esferocitose hereditária. O teste da lise pelo glicerol acidificado e o *pink-test* têm sido utilizados para rastreamento de esferocitose hereditária com sucesso.[2–7,13] Eletroforese em gel de poliacrilamida pode detectar deficiência de proteínas ou proteínas anormais em mais de 60% dos casos.[2–4]

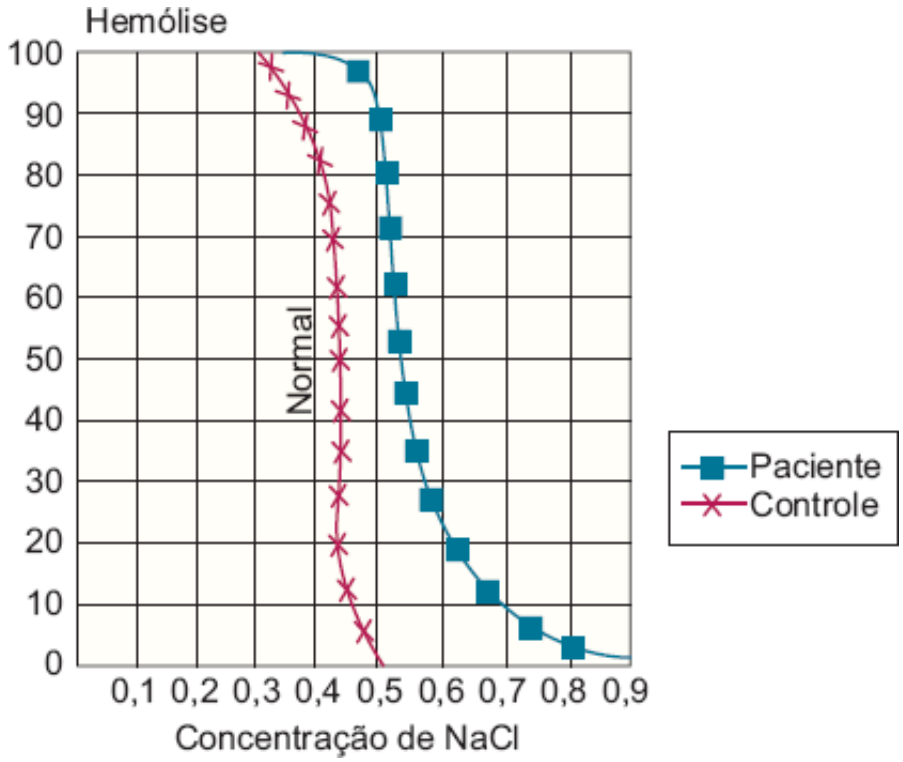

Figura 137.7 Curva de fragilidade osmótica ou teste de resistência globular osmótica (RGO). Note que as hemácias de paciente com esferocitose hereditária são mais frágeis à lise osmótica.

É importante lembrar que, além da esferocitose hereditária, microesferócitos podem ser observados nas anemias hemolíticas imunes, especialmente as formas Coombs-positivas com anticorpos imunoglobulina G (IgG) ou complemento. A Tabela 137.2 resume os achados laboratoriais na esferocitose hereditária.

Eliptocitose hereditária

A eliptocitose hereditária designa um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela presença de hemácias elípticas e anemia hemolítica de gravidade clínica variável. Em alguns casos, os sinais clínicos estão ausentes e a eliptocitose é um achado laboratorial fortuito, enquanto em outros os sintomas básicos são anemia, icterícia pelo aumento da bilirrubina indireta, esplenomegalia, reticulocitose e redução de haptoglobina. A prevalência de eliptocitose hereditária na população caucasoide atinge 1/3.000 habitantes, mas chega a 0,6% nos negros da África equatorial, estando relacionada com a resistência à malária. Embora mais frequente do que a esferocitose hereditária, a eliptocitose hereditária tem importância clínica menor, pois a maioria dos acometidos é assintomática.

Tabela 137.2 Diagnóstico da esferocitose hereditária.

Em todos os casos	Reticulocitose Aumento da fragilidade osmótica de hemácias incubadas Teste de Coombs negativo
Na maioria dos casos	Aumento do CHCM (> 36%) Aumento da fragilidade osmótica de hemácias não incubadas Deficiência de espectrina e/ou anquirina, ou banda 3 ou proteína

Etiopatogenia

A eliptocitose hereditária é causada por diferentes mutações nos genes que codificam as proteínas da membrana das hemácias e o modo de herança geralmente é autossômico dominante. As hemácias adquirem a forma elíptica após sua liberação na corrente circulatória, uma vez que os eritroblastos e os reticulócitos são arredondados. É possível que os eritrócitos apresentem dificuldade em reassumir a forma bicôncava (p. ex., após passar por um capilar) devido à interação frágil entre as proteínas do esqueleto.[2–4,6,7,13] Esses defeitos moleculares estão associados à mudança na forma do eritrócito, podendo ocorrer um prejuízo na interação "horizontal" das proteínas do esqueleto (ver Figura 137.1). Na maioria dos casos, há defeito na autoassociação dos heterodímeros de espectrina.

Variabilidade clínica e heterogeneidade genética

Uma das características mais marcantes da eliptocitose hereditária é a sua variabilidade clínica, desde um quadro assintomático até a anemia grave, atribuída à heterogeneidade de defeitos moleculares que provocam esta desordem, sendo cada defeito molecular responsável por um quadro clínico característico. Entretanto, esta heterogeneidade não é suficiente para explicar a grande variabilidade de expressão da eliptocitose hereditária. Em alguns casos, encontram-se portadores assintomáticos e indivíduos com anemia grave em uma mesma família, sendo ambos portadores do mesmo defeito molecular. A causa dessa heterogeneidade deve-se, geralmente, à presença de um segundo defeito genético, conhecido como alelo aLELY (*low expression Lyon*). Este alelo é um polimorfismo genético presente em mais de 20% da população e resulta na redução da produção de cadeias da a-espectrina.[2–4,6,7,13,14]

Manifestações clínicas

A eliptocitose hereditária comum heterozigota pode cursar com formas clínicas diferentes. Assim, o portador assintomático apresenta hemácias de forma normal e nenhuma evidência de hemólise, mas pode haver diminuição das estabilidades térmica e mecânica dos eritrócitos e aumento dos dímeros de espectrina. A forma leve é a mais comum, manifestando-se por eliptocitose (acima de 10% até 100%), observada no esfregaço de sangue, e ausência de anemia e de esplenomegalia. Algumas vezes, pode-se observar discreta reticulocitose e redução nos níveis de haptoglobina. Esses pacientes podem apresentar hemólise descompensada: (a) no período neonatal, devido, provavelmente, aos elevados níveis de 2,3-DPG das hemácias fetais, que prejudicariam a associação espectrina-proteína 4.1-actina; (b) hiperplasia do baço, como em infecções, hepatite, cirrose; (c) alteração da microcirculação; (d) gestação e carência de vitamina B_{12}.[2–4,7,13,14]

A forma comum com hemólise crônica decorre de variantes genéticas que alteram mais gravemente a autoassociação dos heterodímeros de espectrina ou variantes frequentes associadas em *trans* ao polimorfismo aLELY.[2–4] Habitualmente, observam-se também, no esfregaço de sangue, poiquilocitose e hemácias em lágrima. Complicações como as descritas na esferocitose hereditária também podem ser encontradas nesses indivíduos.

Formas homozigotas ou em heterozigose dupla também têm sido descritas e podem variar de um quadro de anemia moderada a grave, dependente de transfusões. Os casos graves podem cursar com intensa fragmentação das hemácias, poiquilocitose, eliptocitose e esferocitose, semelhantemente ao observado na piropoiquilocitose hereditária. Os pacientes respondem bem à esplenectomia.[2–4,7,13,14]

Eliptocitose em neonatos

Como os níveis elevados de 2,3-DPG das hemácias fetais alteram a associação espectrina-proteína 4.1-actina, não é inesperado o agravamento da eliptocitose no período neonatal. De fato, algumas crianças com a forma leve da doença podem desenvolver, no período neonatal, hemólise grave com fragmentação de hemácias, poiquilocitose acentuada e icterícia proeminente, necessitando de exsanguinotransfusão.[2–4,7]

Diagnóstico

O diagnóstico da eliptocitose hereditária é feito pela observação à microscopia óptica de mais que 20% de ovalócitos ou eliptócitos no sangue periférico. Habitualmente, o número de eliptócitos é proeminente, variando de 50% a 80%. Em neonatos com hemólise grave pode-se observar poiquilocitose proeminente, mas poucos eliptócitos para sugerir o diagnóstico. Neste caso, a análise do esfregaço de sangue periférico dos familiares pode esclarecer o diagnóstico, já que pelo menos um dos pais apresentará eliptocitose.[2–4,6,7,13,14] Eletroforese de proteínas em gel de poliacrilamida pode detectar deficiência de proteínas, proteínas truncadas ou alongadas e defeitos de autoassociação das espectrinas.[2–4]

Piropoiquilocitose hereditária

A piropoiquilocitose hereditária caracteriza-se por anemia grave associada à poiquilocitose extrema, fragmentação de hemácias e esferócitos, sendo os eliptócitos ausentes ou escassos. Numerosos eritroblastos circulantes podem ser observados. Manifestações de retardo de crescimento e alargamento da medula óssea são comuns nos pacientes não transfundidos. O VCM está geralmente reduzido (45 a 75 fℓ) devido à fragmentação das hemácias, podendo o CHCM estar elevado. As hemácias são tipicamente sensíveis a temperaturas de 44°C a 46°C, e costumam ser deficientes em espectrina. Geralmente os pacientes com piropoiquilocitose hereditária têm um dos pais com eliptocitose devido à mutação no gene da a-espectrina e o outro assintomático, carreando um defeito da síntese de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) da a-espectrina ou mesmo o alelo aLELY.[2–4,6,7,13–15]

Outros defeitos da membrana eritrocitária

Bastante raras em nossa população são a eliptocitose esferocítica, que mostra herança dominante e fenótipo híbrido entre a esferocitose e a eliptocitose e os defeitos da permeabilidade da membrana aos íons sódio e potássio, com hiper-hidratação ou desidratação das hemácias. Em ambos os casos, há hemólise crônica. Os defeitos da permeabilidade da membrana das hemácias são conhecidos como estomatocitose hereditária e podem ser classificadas em: (1) com hemácias hiper-hidratada ou hidrocitose; e (2) com hemácias desidratadas ou xerocitose. Exibem herança dominante e também cursam com hemólise crônica. O diagnóstico pode ser feito por ectacitometria e análise morfológica do esfregaço de sangue do paciente e seus familiares. O estudo dos familiares é fundamental para o diagnóstico correto e exclusão de estomatocitose adquirida observada em doença hepática ou alcoolismo. É importante ressaltar que a esplenectomia está contraindicada nos pacientes com defeitos da permeabilidade da membrana porque induz frequentemente a tromboses, principalmente de veia porta ou supra-hepática.[2–4,7,16] A Tabela 137.3 resume os subtipos clínicos da eliptocitose hereditária.

Diagnóstico diferencial das alterações hereditárias da membrana eritrocitária

O diagnóstico diferencial entre doenças da membrana da hemácia e eritroenzimopatias é possível nos casos a seguir:

- Herança autossômica dominante sugere fortemente doença da membrana eritrocitária. As enzimopatias têm herança recessiva ou ligada ao X, com exceção da hiperatividade da adenosina deaminase que é muito rara e tem padrão dominante
- Quadro clínico mais grave perinatal, que se abranda no primeiro ano de vida sugere doença da membrana eritrocitária

Tabela 137.3 Subtipos clínicos da eliptocitose hereditária.

Subtipos clínicos da eliptocitose hereditária	Manifestações clínicas	Herança	Esplenomegalia	Esfregaço de sangue periférico	Hemograma	Outros
Forma heterozigota comum	Assintomático, exceto em associação com αLELY	Dominante	Ausente	> 15% de eliptócitos, ovalócitos Ausência ou raros poiquilócitos	Ausência de anemia reticulócitos normais ou pouco ↑	–
Forma homozigota comum e piro-poiquilocitose	Hemólise moderada a grave	Recessiva ou associação com aLELY	Presente	Poiquilócitos, esquizócitos, esferócitos e raros eliptócitos	Anemia, reticulocitose, ↓ VCM, ↑ CHCM	↓ RGO, ↑ estab. térmica
	Icterícia intermitente	–	–	–	–	–
	Crise aplásica	–	–	–	–	–
Esferocítica	Hemólise leve a moderada, icterícia intermitente	Dominante	Presente	Ovalócitos Alguns esferócitos	Anemia, reticulocitose	↓ RGO incubada
	Crise aplásica	–	–	–	–	–

* Resistência globular osmótica.

- É comum o diagnóstico tardio de doenças de membrana eritrocitária em razão da hemólise compensada ou anemia leve, presente em grande número de pacientes
- Pontilhado basófilo espesso nas hemácias de pacientes com hemólise congênita sugere deficiência de pirimidina-5-nucleotidase.

Esferocitose

A formação de esferócitos pode ocorrer em várias situações, simulando um quadro de esferocitose hereditária, tais como em anemias hemolíticas imunes, incluindo incompatibilidade ABO, lesão oxidante aguda como na deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou exposição tóxica a agentes oxidantes ou venenos de cobra, lesão térmica, hipofosfatemia, septicemia por *Clostridium*.[2–4]

Equinócitos e acantócitos

Equinócitos e acantócitos podem também ser observados em uremia, doença hepática, abetalipoproteinemia, deficiência de vitamina E, após esplenectomia, síndromes neurológicas, como coreia amiotrófica, miopatia mitocondrial, síndrome de McLeod (defeito do grupo sanguíneo Kell), inibidor do antígeno Lutheran, anorexia nervosa grave e hipotireoidismo, entre outros.[2–4]

Terapêutica das doenças da membrana eritrocitária

Suplementação de folatos

Ácido fólico (1 mg/dia) deve ser administrado a todos os pacientes com doenças da membrana eritrocitária e

hemólise crônica, a fim de prevenir anemia megaloblástica, malformação de tubo neural em fetos de gestantes com carência desse nutriente e, possivelmente, trombose decorrente do acúmulo de homocisteína.[2–4,6,7,13,14] Para pacientes que adquirem folato na rede básica, contendo 5 mg/comprimido, a administração de um a dois comprimidos por semana é suficiente para profilaxia.

Esplenectomia

Esplenectomia total

Esplenectomia total por laparotomia ou laparoscopia cura quase todos os pacientes com doenças de membrana, eliminando a anemia e reduzindo a contagem de reticulócitos para valores próximos do normal. Pacientes com formas graves da doença podem não obter remissão completa após esplenectomia, mas certamente se beneficiarão do procedimento. Pelo risco de septicemia pós-esplenectomia, deve-se adiar o procedimento até que o paciente tenha pelo menos 5 anos de idade. Não há evidências que justifiquem, nos casos graves, adiar a esplenectomia além desse período, lembrando que o risco de colelitíase aumenta dramaticamente após os 10 anos de idade. Vacinas antipneumocócicas polivalentes e anti-*Haemophilus influenzae* devem ser administradas pelo menos 8 semanas antes da esplenectomia. Em alguns países, recomenda-se também em crianças a administração de vacina antimeningocócica. Após a esplenectomia, deve-se instituir antibioticoterapia profilática com penicilina (penicilina via oral [VO] 2 vezes/dia ou penicilina benzatina, intramuscular [IM], a cada 3 semanas) por pelo menos 5 anos. Alguns autores utilizam a *esplenectomia parcial* e embolização arterial esplênica parcial como terapêutica da esferocitose hereditária.[2–4,6,7,13] Estes procedimentos reduzem a anemia e a hemólise com manutenção das funções imunológicas do baço e de sua capacidade de sequestrar plaquetas.[17,18]

Complicações da esplenectomia

Além da septicemia pós-esplenectomia, há riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, como infecção e sangramento, e maior risco de doença cardíaca isquêmica em indivíduos normais submetidos à esplenectomia após trauma.[19] A oclusão de veia porta e mesentérica é outra complicação da esplenectomia e é descrita em todos os pacientes com xerocitose hereditária, contraindicando-se a esplenectomia nesses casos. Estudo realizado apenas em pacientes com esferocitose hereditária sugere que o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral aumenta em cerca de 6 vezes nos esplenectomizados.[20] Uma possível causa dessas complicações seria o aumento crônico do número de plaquetas e dos níveis de Hb, observado após o procedimento. Pancreatite é uma complicação mais rara, decorrente de lesão da cauda do pâncreas durante a esplenectomia. Deste modo, não recomendamos a esplenectomia para todos os pacientes.

Indicações de esplenectomia

São candidatos à esplenectomia todos os pacientes com doença de membrana grave ou aqueles com a forma moderada que apresentam redução da atividade física ou da vitalidade, os indivíduos que desenvolvem úlceras de perna ou hematopoese extramedular. É controvertido se pacientes com esferocitose hereditária moderada assintomáticos devem ser submetidos à esplenectomia. Nos pacientes com forma leve ou moderada da doença, apresentando também colecistopatia crônica calculosa sintomática, particularmente com obstrução biliar ou colecistite aguda, recomenda-se a combinação de esplenectomia e colecistectomia. Nos portadores assintomáticos de cálculos de vesícula, outras formas de cirurgia para retirada da vesícula podem ser utilizadas, como a laparoscopia, esfincterectomia endoscópica e coletripsia[2–4,6,7] sem necessidade de remoção do baço.

Falha da esplenectomia

A falta de resposta à esplenectomia é rara: geralmente é causada pela presença de baço acessório ou pela associação da doença de membrana com outro defeito hereditário do glóbulo vermelho. Baço acessório ocorre em 15 a 40% dos pacientes e deve ser pesquisado por cintigrafia, se possível antes da cirurgia ou sempre que se suspeitar de falha da esplenectomia.

Eritroenzimopatias

As deficiências das enzimas eritrocitárias podem levar à anemia hemolítica e, algumas vezes, a outras manifestações sistêmicas. Como a hemácia é uma célula anucleada, a atividade das enzimas da via glicolítica tem grande importância na manutenção da sobrevida da hemácia. O defeito mais comum dessa via é a deficiência de piruvatoquinase. A via das pentoses também tem particular importância na detoxificação de radicais livres; ressalta-se a deficiência de G6PD, que pode atingir mais de 20% dos indivíduos de algumas populações. Na deficiência de glutationa sintetase, triosefosfato isomerase e fosfogliceratoquinase, as manifestações clínicas mais proeminentes são neurológicas.

Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

A enzima G6PD reduz NADPH, enquanto oxida glicose-6-fosfato. NADPH é necessário para a produção de GSH que, por sua vez, destoxifica peróxido de hidrogênio e mantém radicais sulfidrilas de proteínas reduzidos. Na ausência de GSH, ocorre oxidação da Hb, desnaturação e formação de precipitados (corpos de Heinz). Esses precipitados de Hb lesam a membrana da hemácia e consequentemente há aprisionamento esplênico e também lise intravascular[1,9,10,21,22]

A deficiência da G6PD foi a primeira enzimopatia a ser reconhecida, e é a mais frequente. Tem herança ligada ao cromossomo X e afeta primariamente as hemácias, sendo as hemácias velhas mais gravemente afetadas do que as novas. Os polimorfismos comuns são a variante africana ou G6PD A-, expressa em africanos e descendentes, a variante mediterrânea, frequente em brancos de origem mediterrânea e a variante Canton presente em asiáticos. A variante africana (Val68Met, nt 202 G>A) é responsável por mais de 90% dos casos de deficiência de G6PD no Brasil e afeta cerca de 10% dos homens afrodescendentes e cerca de 2,4% da população miscigenada.[23–25] A atividade de G6PD nas mulheres heterozigotas depende do grau de inativação do cromossomo X anormal (teoria de Lyon), mas costuma ser moderadamente reduzida. Embora os homens sejam os principais afetados, em vista da frequência elevada dessa enzimopatia, não é incomum encontrarmos mulheres homozigotas. Outras variantes também encontradas no Brasil são a mediterrânea, Seattle, Santa Maria, Chattam.[24,25]

Manifestações clínicas

Todas as variantes comuns têm evolução benigna e causam, raramente, crise de hemólise aguda, induzida por infecções, fármacos oxidantes, cetoacidose diabética e, em alguns casos, ingestão de feijão-fava. A hemólise induzida pela ingestão de feijão-fava ocorre mais comumente em portadores da variante mediterrânea. Além da provável oxidação causada pelos derivados de pirimidina, presentes em alta concentração neste feijão, outros fatores parecem também estar envolvidos nesses episódios de crise hemolítica.[6,21,22]

Como a hemólise é intra e extravascular, os pacientes relatam urina escura (hemoglobinúria), icterícia e sintomas de anemia durante infecção ou 1 a 3 dias após exposição ao agente oxidante. Raramente, os pacientes podem desenvolver necrose tubular devido à hemoglobinúria ou necessitar de transfusões de hemácias.

Deste modo, a apresentação clássica da deficiência de G6PD é de um indivíduo do sexo masculino, afrodescendente, sadio, sem sinais prévios de hemólise que, repentinamente apresenta sinais e sintomas de hemólise intra e extravascular relacionada com a infecção ou exposição a agentes oxidantes.

Icterícia neonatal grave também tem sido descrita em portadores de deficiência de G6PD e parece estar relacionada com a deficiência de G6PD no fígado com consequente redução da capacidade de conjugar a bilirrubina ou com associação, nestes pacientes, da síndrome de Gilbert.

Há mais de 100 variantes caracterizadas em nível de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e algumas destas causam hemólise crônica de gravidade variável, sugerindo que o defeito da enzima impede que a hemácia suporte o estresse normal da circulação sanguínea. Felizmente essas variantes são muito raras e sua ocorrência é esporádica.[6,21,22]

Manifestações em outros tecidos

A enzima G6PD está presente em todos os tecidos e induz a geração de NADPH em neutrófilos, necessária para a função microbicida oxidante. Deste modo, disfunção de leucócitos e maior tendência a infecções bacterianas são descritas em algumas formas raras e graves de deficiência de G6PD.[21,22] Frequência maior de catarata e distúrbios da secreção de insulina e cortisol foram descritos em variantes benignas.[21,22,26,27]

Defeitos da via glicolítica

Os defeitos das enzimas da via de Embden-Meyerhof causam redução de ATP intracelular e hemólise crônica. Reticulocitose, esplenomegalia, icterícia e colelitíase são comumente encontradas nesses pacientes. Dentre as enzimopatias dessa via, a deficiência de piruvatoquinase é responsável por 90% dos casos. O baço é o maior local de sequestro das hemácias devido ao ambiente adverso que ali existe e, deste modo, a esplenectomia costuma melhorar as manifestações clínicas com redução da hemólise.[6,21,22] As complicações da hemólise crônica também estão presentes nas enzimopatias da via glicolítica.

Deficiência de piruvatoquinase

A deficiência enzimática mais comum da via de Embden-Meyerhof é a deficiência de piruvatoquinase. Essa deficiência causa hemólise crônica de expressão clínica variável.

Fisiopatologia

A piruvatoquinase é essencial para a produção aeróbica de energia e para o início da fosforilação oxidativa. Esta enzima catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato (PEP) em piruvato e gera 1 mol de adenosina trifosfato (ATP). Na deficiência de piruvatoquinase, os intermediários metabólicos proximais ao bloqueio, como o 2,3-DPG, acumulam-se na hemácia e as concentrações de ATP, piruvato e lactato, futuros produtos da reação catalisada pela enzima, estão diminuídos, ou seja, a deficiência da enzima resulta em glicólise prejudicada e diminuição da capacidade de gerar ATP. Com a perda da fosforilação oxidativa durante a maturação das hemácias, os níveis de ATP caem rapidamente levando à falência dos canais de membrana que mantêm as concentrações iônicas. O desequilíbrio no balanço catiônico da célula (sódio/potássio) causa uma perda osmótica obrigatória de água resultando em encolhimento da célula, distorção do formato e formação de espículas. Desidratadas, deformadas e rígidas, essas células são marcadas pela destruição prematura no baço.[14] Os efeitos da anemia na deficiência de piruvatoquinase são minimizados pelo aumento da 2,3-DPG intraeritrocitária devido ao bloqueio distal da glicólise, com consequente liberação maior de oxigênio para os tecidos. Os reticulócitos, também deficientes de piruvatoquinase, são sequestrados mais facilmente no baço e portanto, seu número é relativamente pouco aumentado. A esplenectomia reduz a hemólise mas, paradoxalmente, há grande aumento do número de reticulócitos que pode atingir 50% devido ao aumento de sua sobrevida após a retirada do baço.[6,21,22]

Epidemiologia

A deficiência de piruvatoquinase é a causa mais frequente de anemia hemolítica não esferocítica. A transmissão genética segue padrão autossômico recessivo, sendo as populações do norte da Europa e mediterrâneas as mais afetadas.[6,21,22] A ampla variação fenotípica da deficiência de piruvatoquinase provavelmente é explicada pela heterogeneidade das mutações no gene desta enzima. As alterações que levam à doença podem ser resultantes de uma redução na quantidade da enzima, diminuição da afinidade da enzima por seu substrato, redução da sua estabilidade ou prejuízo na ativação da mesma.

Defeitos do metabolismo de nucleotídeos | Deficiência de pirimidina-5-nucleotidase

A enzima pirimidina-5-nucleotidase degrada nucleotídeos pirimídicos para citidina e uridina, que se difundem para fora da célula. A deficiência dessa enzima é uma doença autossômica recessiva que causa anemia hemolítica caracterizada pelo acúmulo de nucleotídeos e marcante pontilhado basófilo nos eritrócitos. Essa deficiência pode ainda se associar a déficit de aprendizado. Embora rara, essa anormalidade é mais comum do que a maioria das eritroenzimopatias.[6,21–23]

Outras enzimopatias

A deficiência de glicose-6-fosfato isomerase e a de hexocinase são as terceiras mais comuns eritroenzimopatias e associam-se à hemólise de grau variado. A deficiência de glicose-6-fosfato isomerase pode se associar também a hidropisia fetal, retardamento mental e sintomas neuromusculares.[6,21–23] Outras deficiências raras que causam

anemias hemolíticas, além de outras manifestações sistêmicas são a de fosfofrutoquinase, na qual os pacientes podem apresentar miopatia;[6,21–23] a deficiência de triose fosfatoisomerase, que pode cursar com cardiomiopatia, maior suscetibilidade a infecções e doença neurológica progressiva, e a deficiência de fosfoliceratoquinase que se caracteriza por manifestações clínicas sistêmicas como retardamento mental, miopatia e anemia hemolítica.[6,21–23]

A deficiência de outras enzimas envolvidas no metabolismo de nucleotídeos raramente causa anemia hemolítica. A deficiência de adenilatoquinase, por exemplo, é uma doença rara que pode causar anemia hemolítica e retardamento mental. A deficiência de adenosina deaminase, por sua vez, tem sido descrita nas hemácias de portadores da síndrome de imunodeficiência combinada. Entretanto, a hiperatividade dessa enzima causa depleção de ATP nas hemácias e se associa à anemia hemolítica crônica, transmitida por herança dominante, diferentemente das outras enzimopatias que são recessivas ou ligadas ao X. Finalmente, a deficiência de aldolase causa intolerância à frutose, uma doença metabólica autossômica recessiva, que compromete fígado, rins e intestino.[6,21–23]

Diagnóstico das enzimopatias

O diagnóstico das enzimopatias deve ser feito pela medida da atividade enzimática, mas a presença de hemácias jovens pode mascarar a deficiência. Alguns testes de rastreamento, como o teste de redução da metemoglobina para detecção de deficiência de G6PD ou o teste de fluorescência para detecção de deficiência de piruvatoquinase e G6PD podem ser utilizados, porém é comum resultado falso-negativo na vigência de hemólise, porque as hemácias jovens apresentam níveis de enzima aumentados. A maioria dos genes que codificam estas enzimas é bem conhecida possibilitando a análise molecular da maior parte dos casos. A análise molecular tem aplicação para o diagnóstico da etiologia da anemia hemolítica, assim como no diagnóstico neonatal e quem sabe, no futuro, para correção dos defeitos moleculares e terapia gênica.[6,21–25]

Tratamento

O tratamento da deficiência de G6PD consiste em evitar contato com fármacos oxidantes, conforme a Tabela 137.4. Ressalta-se que, devido à benignidade do quadro clínico, nem todos os fármacos oxidantes causam hemólise nas variantes comuns de G6PD. A esplenectomia não está indicada e, nas formas graves com hemólise crônica, antioxidantes, como vitamina E, podem levar à melhora das manifestações clínicas. Nos episódios agudos de hemólise é necessária a suspensão do agente oxidante e boa hidratação para evitar lesão renal pela hemoglobinúria. Transfusões de hemácias são reservadas apenas para casos de hemólise aguda com sinais de insuficiência cardíaca. Nas variantes raras, com hemólise crônica, um grande número de fármacos pode acentuar a hemólise e devem ser evitadas. Além disso, nos casos com hemólise crônica, deve-se administrar ácido fólico para prevenir anemia megaloblástica.[6,9,22]

Em relação às outras enzimopatias, apenas o transplante alogênico de medula óssea pode levar à cura definitiva. Entretanto, esse procedimento só tem indicação para formas muito graves. A esplenectomia pode beneficiar alguns pacientes, aumentando a sobrevida das hemácias, como na deficiência de piruvatoquinase, e os cuidados devem ser os mesmos citados para as doenças de membrana. A profilaxia com 1 mg de ácido fólico é utilizada rotineiramente, pois os pacientes mantêm hemólise crônica. Transfusões de hemácias e quelação de ferro também são indicadas nas formas graves.[6,21–23]

Tabela 137.4 Fármacos que induzem hemólise em deficientes de G6PD.

Categoria do fármaco	Risco definitivo	Risco possível
Antimaláricos	Primaquina	Cloroquina
	Quinacrina	Quinina
	Pamaquina	–
	Pentaquina	–
Analgésicos	Acetanilida	Ácido acetilsalicílico
	Fenazopiridina	–

Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol	Sulfassalazina
	Dapsona	Sulfadiazina
	Sulfanilamida	Glibenclamida
	Sulfapiridina	–
	Cotrimoxazol	–
Quinolonas	Ácido nalidixico	–
	Ciprofloxacino	–
	Norfloxacino	–
Outros	Nitrofurantoína	Ácido ascórbico
	Azul de metileno	Cloranfenicol
	Niridazol	Rasburicase
	Naftaleno	Vitamina K

*Para todas as drogas, o risco de hemólise está relacionado com a dose, assim como é a gravidade da hemólise. Por exemplo, ácido acetilsalicílico até a dose de 20 mg/kg é provavelmente seguro, 3 vezes essa dose certamente causará alguma hemólise. Dapsona pode causar hemólise até mesmo em crianças sem deficiência de G6PD. (Adaptada de British National Formulary, 55ª edição, março de 2008.)

Capítulo 138

Anemias Hemolíticas Autoimunes

Melca Maria de Oliveira Barros e José Orlando Bordin

Introdução

Anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma condição clínica, na qual se tem uma destruição acelerada das hemácias em razão da fixação de imunoglobulinas ou complemento na superfície das hemácias. Os sintomas iniciais são decorrentes da anemia causada pela hemólise, dos efeitos secundários do quadro hemolítico, ou da doença primária que está causando a AHAI.[1,2]

A AHAI pode ser classificada com base nos resultados dos testes laboratoriais imuno-hematológicos, conforme explicado a seguir:

- Causadas por anticorpos a quente
  - Primárias ou idiopáticas
  - Secundárias: doença linfoproliferativa, carcinomas, mielodisplasia, colagenoses, retocolite, ulcerativa e hepatites
- Causadas por anticorpos a frio
  - Doença das aglutininas a frio: idiopática ou primária e secundária (linfomas, *Mycoplasma*, mononucleose)
  - Hemoglobinúria paroxística a frio: idiopática ou primária e secundária (sífilis, infecções virais)
- Mistas
- Induzidas por fármacos
  - Indução de autoimunidade
  - Adsorção de fármacos
  - Adsorção de imunocomplexos
  - Adsorção não imunológica de proteínas

É considerada AHAI por anticorpos a quente, quando a temperatura ótima de reatividade do anticorpo é de 37 °C e AHAI por anticorpos a frio, quando apresenta maior afinidade pela hemácia em uma temperatura próxima a 4 °C e diminuição da afinidade em temperaturas fisiológicas. Essa classificação é a de maior utilidade clínica, pois essa distinção permite diferenciar não só na fisiopatologia da doença, mas também a terapia mais apropriada. Ocasionalmente, o paciente pode ter uma combinação de autoanticorpos a quente e a frio.[2,3]

AHAI também pode ser induzida por fármacos. Anticorpos induzidos por fármacos podem reconhecer antígenos intrínsecos da hemácia ou fármacos ligados à hemácia.[1,3]

Anemias hemolíticas autoimunes causadas por anticorpos a quente

Conceito

São aquelas causadas por anticorpos que reagem melhor à temperatura corporal, 37 °C, com diminuição da afinidade pelas hemácias em temperaturas mais baixas, sendo quase sempre mediada por imunoglobulina G (IgG). Em geral, esses anticorpos não causam problemas para a tipagem ABO, porém hemácias Rh-negativas podem ser classificadas com Rh-positivas, bem como podem apresentar reatividade contra todas as células do painel de hemácias-teste durante a fase de antiglobulina humana.

Epidemiologia

A AHAI é a segunda citopenia imunológica mais frequente, sendo superada apenas pela púrpura trombocitopênica imunológica. Acomete cerca de 1 a 3 indivíduos em cada 100.000 que, em geral, são mulheres com idade superior a 40 anos. Aproximadamente 70% das AHAI são causadas por autoanticorpos a quente, sendo importante, nesses casos, definir se o paciente tem AHAI primária ou secundária. É considerada primária ou idiopática quando não está associada a outra patologia e secundária quando surge como manifestação ou complicação de outra doença. Em torno de 60% dos pacientes apresentam AHAI primária, em 20% dos indivíduos está associada a doenças linfoproliferativas (leucemia linfocítica crônica [LLC] ou linfoma não Hodgkin), em 5% dos pacientes a AHAI é associada a colagenose, principalmente lúpus eritematoso sistêmico. Outras doenças associadas, relatadas com menos frequência estão descritas na Tabela 138.1.[1,3]

Etiopatogenia

A AHAI a quente é causada por autoanticorpo eritrocitário da classe IgG, sendo em cerca de 98% dos casos da subclasse IgG1. Na maioria dos casos, eles são de natureza policlonal e não apresentam especificidade a antígenos eritrocitários conhecidos, mas algumas vezes podem simular o comportamento de aloanticorpos. Há a descrição de autoanticorpos ocorrendo em quase todos os sistemas de grupos sanguíneos; nesses casos, quando o autoanticorpo apresenta especificidade, é mais comum reagir contra antígenos do sistema Rh. A hemólise mediada por complemento é incomum, embora frações do sistema complemento sejam frequentes.[1–3]

A etiologia do autoanticorpo na AHAI ainda não é conhecida. A associação com outros distúrbios de origem imune reflete um distúrbio generalizado na homeostasia do sistema imune (SI). Para manter a tolerância aos próprios antígenos e uma resposta adequada aos antígenos estranhos, o SI tem vários pontos de controle, central e periférico. Uma quebra em algum ponto desse processo pode resultar no aparecimento de distúrbios autoimunes, como AHAI.

Recentes estudos em animais e humanos têm sido desenvolvidos para explicar a perda da tolerância imunológica a antígenos eritrocitários próprios. Antígenos estranhos podem mimetizar antígenos eritrocitários próprios, acarretando ativação policlonal de linfócitos B.[4] Estudos em humanos têm demonstrado antígenos eritrocitários comuns com alvo dos autoanticorpos.[5,6] Erros na tolerância central e periférica de linfócitos T e B têm sido propostos como causa de autoimunidade: timectomia neonatal em camundongos induz a autoimunidade, incluindo AHAI, fato que é prevenido com o transplante de células-tronco;[7,8] defeitos genéticos no Fas/Faz *ligand*, sistema de apoptose celular, que é um importante mecanismo na manutenção da homeostasia de linfócitos, ocasiona em humanos uma conhecida síndrome linfoproliferativa autoimune (AHAI, trombocitopenia, leucopenia com adenomegalia generalizada).[9] A ativação policlonal de linfócitos B pelos linfócitos T, pode induzir a formação de autoanticorpo como ocorre na doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, *graft-versus-host disease*).[10]

Desequilíbrio na resposta Th1/Th2, com decréscimo na produção de citocinas Th1 (interleucina-2 [IL]-2, interferona γ [IFN-γ], TNF-α, do inglês, *tumor necrosis factor* α – fator de necrose tumoral α) e prevalência das citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) podem induzir a autoimunidade. Em camundongos e em humanos com AHAI há aumento da produção de citocinas Th2, redução de IFN-γ e IL-12. Ainda em camundongos AHAI pode ser induzida ou aumentada pela administração de citocinas ou anticorpos anticitocinas.[4,11]

As hemácias sensibilizadas por IgG são eliminadas pelas células do sistema reticuloendotelial (SRE), particularmente pelos macrófagos esplênicos que têm receptores para o receptor Fc (FcgRII) das imunoglobulinas. Anticorpos do tipo IgG são relativamente pobres em ativar a via clássica do complemento, resultando em um quadro de hemólise intravascular. As hemácias sensibilizadas por IgG são reconhecidas rapidamente pelos receptores Fc dos macrófagos, em especial os anticorpos das subclasses IgG1 e IgG3. O SRE também tem receptores para os fatores complemento C3b e iC3b, que quando presentes, potencializam a hemólise. A interação das hemácias com SRE resulta em fagocitose, mais comumente uma fagocitose parcial delas, acarretando formação de esferócitos. Embora a maior parte da hemólise seja no baço, em quadros cuja quantidade de hemácia sensibilizada é grande, pode envolver o SRE do fígado.[1–3]

Tabela 138.1 Testes imuno-hematológicos sorológicos nas anemias hemolíticas autoimunes.

Doença	Ig	TAD poli	TAD mono anti-IgG	TAD mono anti-C3d	TAI	Eluato	Especificidade
AHAI a quente	IgG	+	+	+ ou –	+	IgG	Pan-aglutinina Rh/outros (raro)
DAF	IgM	+	–	+	+*	NR	I/i**
HPF	IgG	+	–	+	+*	NR	P**

*Temperatura ambiente; **Texto. DAF = doença de aglutininas a frio; NR = não reativo; TAD mono anti-C3d = teste de antiglobulina direto monoespecífico anti-C3d; TAD mono anti-IgG = teste de antiglobulina direto monoespecífico anti-IgG; TAD poli = teste de antiglobulina poliespecífico; TAI = teste de antiglobulina indireto.

Fisiopatologia

Tradicionalmente, a destruição das hemácias é classificada em intra e extravascular. A hemólise intravascular é caracterizada pela ruptura da hemácia no sangue circulante e liberação de hemoglobina livre no plasma, sendo mediada por anticorpos que têm a capacidade de ativar a via clássica do complemento. A hemólise extravascular é caracterizada pela fagocitose das hemácias pelos macrófagos do SRE. A AHAI por anticorpos a quente é mediada por anticorpos que não têm a capacidade de ativar a via clássica do complemento, resultando em quadro predominante de hemólise extravascular.

Como resultado da sensibilização hemácia por IgG, ocorre a fagocitose parcial no baço, havendo perda de sua forma discoide, que assume uma forma esférica (pois a perda é maior na superfície do que no volume), resultando na formação de esferócitos. Em resposta à perda de hemácias circulantes, a medula óssea eleva a produção do setor eritroide, que é refletida pelo aumento de reticulócitos no sangue periférico. Quando a atividade eritropoética não consegue superar a velocidade de destruição, então o quadro de anemia se instala. A hemoglobina derivada das hemácias destruídas é catabolizada pelas células do SRE, a bilirrubina indireta, provocando aumento dos níveis séricos. Pequena quantidade de hemoglobina escapa para o plasma, ligando-se a haptoglobinas, com diminuição dos seus níveis plasmáticos.

Anatomia patológica

Os estudos anatomopatológicos da medula óssea e do baço não são muito informativos, a não ser que se suspeite de um distúrbio neoplásico subjacente. A medula óssea exibe hiperplasia eritroide. O baço desses pacientes apresenta hiperplasia da polpa vermelha, com aumento do número de macrófagos, bem como do número de hemácias e esferócitos.[12]

Quadro clínico

Os achados clínicos são extremamente variáveis, podendo haver quadro de anemia leve, moderado ou grave, dependendo do grau de hemólise. Os pacientes com AHAI a quente apresentam anemia progressiva, com queixas de tontura, fraqueza e dispneia, acompanhada de ictérica, geralmente leve. Sintomas inespecíficos incluem: febre, dor abdominal e perda de peso. No exame físico encontram-se palidez cutaneomucosa, icterícia, espleno e hepatomegalias. Cerca de 80% dos pacientes com AHAI primária têm esplenomegalia, que não atinge grandes proporções. Quando na apresentação surge uma esplenomegalia maciça, hepatomegalia isolada ou linfadenomegalia sugere a possibilidade de doença linfoproliferativa. O exame físico de alguns pacientes pode ser normal. Alguns pacientes podem apresentar quadro de hemólise fulminante, com palidez cutaneomucosa, icterícia, esplenomegalia, hepatomegalia, acompanhado de sinais de descompensação cardíaca, como dispneia, taquicardia, angina, edema, com evolução em poucos dias. O quadro clínico pode ser agravado ou desencadeado por trauma, cirurgia, infecção e gravidez.[3,13]

Nos casos de AHAI secundária há predominância dos sintomas da doença de base.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico de AHAI baseia-se na demonstração de quadros clínico e laboratorial de hemólise, com confirmação sorológica.

No hemograma, podem ser demonstrados desde uma queda acentuada nos níveis de hemoglobina, nos casos mais graves, até níveis normais ou próximos ao normal em pacientes compensados. O volume corpuscular médio (VCM) em geral é elevado, em razão da reticulocitose, mas um quadro de reticulocitopenia pode ser visto, na fase inicial da doença, em até 30% dos pacientes. Uma reticulocitopenia persistente pode permanecer em alguns casos. O mecanismo que explica a reticulocitopenia ainda é desconhecido, sendo proposta a existência de autoanticorpo que também atua contra antígenos expressos em reticulócitos. A reticulocitopenia pode ocorrer em pacientes com comprometimento medular. O número de plaquetas e leucócitos é normal, podendo existir leucocitose moderada à custa de neutrófilos. A presença de linfocitose pode sugerir doença linfoproliferativa subjacente. A imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico e/ou da medula óssea pode ser necessária para afastar uma doença linfoproliferativa clonal. A análise morfológica do sangue periférico revela hemácias policromáticas, macrocitose, pontilhado basófilo e esferocitose, associado ao aumento absoluto de reticulócitos. Ocorre também elevação da bilirrubina indireta, da desidrogenase láctica (DHL) e diminuição da haptoglobina que participa da catabolização da hemoglobina livre no plasma. Nos casos de hemólise fulminante, o paciente pode apresentar hemoglobinemia e até hemoglobinúria.[2,3]

O teste de Coombs direto ou teste de antiglobulina direto (TAD) é realizado para demonstrar a presença de anticorpos na superfície das hemácias *in vivo* e auxiliar no diagnóstico de AHAI, da doença hemolítica perinatal e de reações transfusionais. O teste inicial é feito utilizando-se soro de antiglobulina humana poliespecífico (ou soro de Coombs), que contém obrigatoriamente anti-IgG e anti-C3d, podendo conter também atividade anti-C4, anti-IgM e anti-IgA. O ponto final do teste é a presença (positivo) ou ausência (negativo) de aglutinação. Nos casos positivos, é obrigatória a realização de TAD com soro monoespecífico, contendo anti-IgG ou anti-C3d. Todas as hemácias têm certa quantidade de IgG ligada à sua superfície. Indivíduos normais têm menos de 50 moléculas de IgG por hemácia, enquanto as hemácias de pacientes com AHAI estão recobertas de grande quantidade de IgG. Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes apresentam TAD negativo, evidenciando que o TAD tem uma sensibilidade limitada, estando positivo apenas quando a quantidade de IgG é superior a 200 moléculas por hemácia. Assim, a detecção do autoanticorpo pode necessitar de técnicas mais sensíveis, como o teste de consumo de anticorpos que fixam complemento, teste de formação de rosetas, teste por radioimunoensaio, teste imunoenzimático (ELAT, *enzyme-linked antiglobulin test*) e citometria de fluxo. O reconhecimento de hemácias pelos macrófagos não está relacionado apenas ao número de moléculas de IgG na superfície da hemácia, mas também ao arranjo das moléculas ligadas ao polipeptídio, à subclasse da IgG, à quantidade de IgG livre no soro e à capacidade fagocitária do SRE do indivíduo.[12,13] Os autoanticorpos devem ser eluídos da hemácia, após sua detecção no TAD, e testados contra as hemácias do próprio paciente e um painel de hemácias. Na maioria das vezes, reage com todas as hemácias, não apresentando especificidade, sendo por isso poliespecífico. As moléculas de autoanticorpo dos indivíduos com AHAI estão em equilíbrio dinâmico entre o plasma e as hemácias, de modo que possam ser detectadas no soro, pelo teste de Coombs indireto ou antiglobulina indireto. A presença de autoanticorpo no plasma interfere na identificação de aloanticorpo, podendo mascarar a presença desse.[16] Os achados sorológicos estão resumidos na Tabela 138.1.

Tratamentos clínico e cirúrgico

A transfusão de concentrado de hemácias não é contraindicada para AHAI, embora deva ser limitada a situações em que há risco de morte ou de eventos cardíacos ou cerebrais em decorrência de anemia. Nas outras situações, a transfusão deve ser evitada, pois o manejo transfusional desses pacientes é difícil e com riscos, uma vez que na maioria dos casos o autoanticorpo é encontrado no plasma como uma pan-aglutinina, que além de destruir as hemácias transfundidas, pode mascarar a existência de aloanticorpos.[16,20]

Relatos indicam que 12 a 40% dos pacientes com AHAI apresentam aloanticorpo associado, que pode provocar reação hemolítica aguda ou tardia. Pela dificuldade de achar unidades de concentrado de hemácias compatíveis e pela possibilidade de aloanticorpo, devem ser realizados testes mais complexos que os de compatibilidade usuais, como técnicas de diluição, procedimentos de adsorção (autoadsorção e adsorção alogênica), fenotipagem estendida e genotipagem do paciente, e bolsa transfundida. Para pacientes sem histórico de sensibilização eritrocitária, ou seja,

que nunca receberam transfusão ou não têm história de gestação, os testes podem ser menos intensivos, restringidos aos pré-transfusionais padrões. A fenotipagem/genotipagem estendida é recomendada nesses casos, pois simplifica o algoritmo de transfusões futuras e diminui o percentual de aloimunizações.[19] Para pacientes com histórico de sensibilizações, técnicas intensivas de adsorção devem ser realizadas adicionalmente para identificar anticorpos irregulares. Posteriormente, unidades adequadas devem ser selecionadas – e a transfusão deve ser realizada, de maneira lenta, em alíquotas pequenas (cerca de 100 mℓ) – e eventualmente lavadas para a remoção de complemento. O paciente deve ser acompanhado atentamente durante todo o ato transfusional em razão do risco de agravamento da hemólise.[17-20]

A terapia inicial de escolha para pacientes com AHAI a quente é uso de glicocorticoides na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral (VO). Pacientes com hemólise fulminante podem se beneficiar de pulsoterapia com metilprednisolona por via intravenosa (IV). Os glicorticoides reduzem a hemólise em 60 a 70% dos pacientes nas primeiras 72 h aumentam o nível de hemoglobina em 1 a 2 semanas de tratamento na maioria dos pacientes. Uma vez conseguida a estabilização, os glicocorticoides devem ser diminuídos progressivamente nos 30 a 120 dias posteriores. Agem reduzindo a fagocitose pelos macrófagos do baço de hemácias sensibilizadas. Embora a maioria dos pacientes alcance a remissão completa no primeiro episódio hemolítico, apenas 20% mantêm a remissão completa após a retirada do corticoide. Os pacientes serão considerados refratários a corticocoide se houver necessidade de manutenção de terapia por mais de 1 ano. É recomendada reposição de ácido fólico e profilaxia para osteoporose com suplementação de cálcio e vitamina D. Já nos pacientes considerados de alto risco para osteoporose, é preciso considerar o tratamento com bifosfonados.[21,22]Em geral, a esplenectomia é a segunda linha de tratamento e está indicada nos pacientes que não responderam de início à terapia com corticoide, que permanecem dependentes de corticoide ou que apresentaram recaída após a retirada do mesmo. Os resultados da esplenectomia são variáveis. Estudos indicam que 60 a 75% dos pacientes apresentam remissão completa ou melhora clínica significativa e em pacientes com AHAI primária esses resultados podem chegar a 82%. Alguns desses pacientes recaem e necessitam de corticoide de manutenção. A morbimortalidade do procedimento é baixa, sendo o maior efeito adverso o risco aumentado de infecções, principalmente em crianças e em AHAI secundária. É recomendada vacinação para *Haemophilus influenzae* tipo B, pneumococo e meningococo.[2,3,21,23]

O uso de anticorpos monoclonais, principalmente o anti-CD20 (rituximabe) vem surgindo como terapêutica de segunda linha alternativa na última década, em AHAI refratária, tanto primária como associada a doenças linfoproliferativas com resultados promissores. O mecanismo de ação do rituximabe nos pacientes com AIHA por anticorpos a quente é provavelmente devido à depleção das células B que produzem os autoanticorpos; entretanto, a experiência clínica com rituximabe em doenças autoimunes sugere que os níveis do autoanticorpo nem sempre são afetados pelo tratamento. Os estudos publicados indicam que o rituximabe (semanal 375 mg/m^2 por 2 a 4 semanas) é eficaz em tratar AHAI a quente, com taxa de resposta total que varia de 40 a 100% (média de 60%), com os pacientes de toda a resposta das idades. Pacientes pediátricos apresentaram resultados particularmente animadores, com taxas de respostas completas que variam 87 a 100%. Nos adultos, taxas de respostas completas variam 25 a 100%. Tais resultados com rituximabe foram observados nos pacientes com AHAI idiopática e secundária. A duração da remissão foi de 2 a 95 meses.[21] Recentemente, vêm sendo propostas baixas doses de rituximabe (100 mg/semana por 4 semanas + PDN 1 mg/kg), com resultados semelhantes à dose usual.[24,25]

As experiências com anti-CD52 são limitadas a pacientes com LLC.[26]Os pacientes que não respondem a corticoterapia, esplenectomia ou anticorpo monoclonal podem ser tratados alternativamente, conforme exemplificado a seguir:

- Fármacos imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina ou ciclosporina, em esquemas isolados ou associados a corticoides, têm apresentado efeitos benéficos
- O uso desses fármacos exige monitoramento mais cuidadoso em razão do risco de supressão da medula óssea[21]
- Danazol (200 a 800 mg) ou imunoglobulinas (400 mg/kg/dia, por 5 dias), visando bloquear a atividade macrofágica do SRE[27,28]
- Plasmaférese tem resposta limitada, mas em casos fulminantes pode trazer benefícios transitórios.

Prognóstico

AHAI a quente é uma doença cuja cura é obtida em apenas 20% dos casos. Caracteriza-se por períodos de

recaída e remissão, e aproximadamente dois terços dos pacientes respondem à terapia convencional. A sobrevida em 10 anos é relatada em 73% dos casos.[3,21,29]

Anemias hemolíticas autoimunes causadas por anticorpos a frio

Conceito

AHAI causadas por anticorpos a frio são provocadas por anticorpos que apresentam temperatura ótima de reação a 4 °C, com diminuição de afinidade em temperaturas fisiológicas. Os autoanticorpos a frio originam duas distintas entidades clínicas: doença da aglutinina a frio e hemoglobinúria paroxística a frio ou doença de Donath-Landsteiner.

Epidemiologia

A doença da aglutinina a frio representa 16 a 32% dos casos de AHAI. Afeta ambos os sexos e ocorre nas formas primária ou idiopática e secundária. A forma primária é relativamente rara, sucedendo em pacientes com idade superior a 60 anos. A forma secundária é mais comum, podendo surgir, de maneira aguda transitória, após quadro infeccioso, vista em adultos jovens ou de maneira crônica associada a doenças linfoproliferativas, em pacientes mais idosos.[2,3,30]

A hemoglobinúria paroxística a frio é uma causa incomum de AHAI, com frequência em torno de 2%. Existe nas formas primária e secundária. A ocorrência na forma primária é extremamente rara. Antes da penicilina a forma secundária era encontrada em adultos com sífilis. Atualmente, a doença ocorre quase que exclusivamente em criança, em geral com idade inferior a 5 anos, de forma aguda e limitada secundária à infecção viral.[2,3,30]

Etiopatogenia

Infecções e distúrbios linfoproliferativos (linfomas, LLC, macroglobulenemia de Waldenström) são as causas predominantes da doença de aglutininas a frio. Os casos típicos de etiologia infecciosa envolvem *Mycoplasma pneumoniae* e mononucleose. Outros agentes associados já descritos são: adenovírus, citomegalovírus (CMV), influenza, varicela-zóster, vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency vírus*), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* e *Treponema pallidum*. Os autoanticorpos são quase sempre da classe IgM, de grande amplitude térmica, reagindo pesadamente a 4 °C, mas tendo alguma atividade a 37 °C. Vários antígenos eritrocitários podem estar envolvidos, mas o complexo I/i é o mais encontrado. A especificidade I é observada na doença primária, e a secundária na *Mycoplasma pneumoniae* e doenças linfoproliferativas. Anticorpos anti-i são tipicamente associados à mononucleose infecciosa, podendo também ser encontrados em linfomas e CMV. Os autoanticorpos da classe IgM ligam-se às hemácias nas regiões corporais mais frias e fixam complemento, embora raramente consigam ativar a via clássica do complemento até o final, acarretando hemólise intravascular. Na maioria dos casos, há a dissociação desses anticorpos nas regiões centrais mais aquecidas do organismo, sendo deixadas frações de complemento na superfície das hemácias, que são removidas da circulação pelos macrófagos do fígado e mais raramente do baço.[2,31,32]

A etiologia da hemoglobinúria paroxística a frio está associada a uma infecção viral de vias respiratórias superiores. O mecanismo, pelo qual a infecção induz à formação do autoanticorpo, é desconhecido. É provocado por um autoanticorpo bifásico, do tipo IgG, conhecido como anticorpo de Donath-Landsteiner. Esse anticorpo bifásico fixa complemento em baixas temperaturas e, em temperaturas fisiológicas, as hemácias são lisadas pelo término da ativação da cascata da via clássica do complemento, resultando em quadro de hemólise intravascular. O anticorpo é potente mesmo em títulos baixos e, em geral, tem especificidade contra o antígeno P.[2,33,34]

Fisiopatologia

A temperatura é um fator determinante na fisiopatologia dessas duas entidades. Os autoanticorpos da classe IgM da doença de aglutininas a frio iniciam e apresentam maior atividade nas áreas mais extremas e frias do organismo. Nessas áreas, as hemácias sensibilizadas por IgM sofrem aglutinação, que provoca redução do fluxo sanguíneo e diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos nas extremidades, ocasionando a aparência cianótica

característica nos dedos, nariz e orelhas. A isquemia raramente provoca gangrena. Muitas vezes, o fenômeno de acrocianose é erroneamente diagnosticado como fenômeno de Raynaud. Em adição, hemácias ligadas à IgM ativam o sistema complemento, promovendo depósito de proteínas do complemento na superfície da hemácia, que são removidas da circulação pelos macrófagos, principalmente no fígado, acarretando quadro de hemólise extravascular, resultando em anemia e hiperbilirrubinemia indireta. Um quadro de hemólise intravascular pode se estabelecer, em especial em ambientes mais frios, pelo término da ativação da via clássica do complemento, e com lise da hemácia na circulação. A IgG da hemoglobinúria paroxística a frio se fixa ao complemento a baixas temperaturas nas extremidades e, nas regiões centrais, há o término da ativação da via clássica do complemento, ocasionando destruição das hemácias na circulação. Uma vez ocorrendo hemólise intravascular, a hemoglobina é liberada no plasma, liga-se à haptoglobina e esse complexo é rapidamente removido pelo SRE do fígado. Esse processo, com frequência, se dá de forma mais rápida que a capacidade de síntese pelo fígado, tornando os seus níveis quase indetectáveis. Quando a capacidade de ligação da haptoglobina à hemoglobina está saturada, hemoglobina livre é encontrada no plasma, sendo rapidamente oxidada à meta-heme, que após dissociar-se da globina liga-se à hemopexina, à b-globulina e à albumina. A hemoglobina livre no plasma é também excretada pelos rins. A hemoglobina é filtrada pelos glomérulos renais, como dímeros a e β, que são reabsorvidos pelos túbulos proximais e convertidos a ferritina e hemossiderina. Quando a quantidade de dímeros filtrados excede a capacidade de absorção pelos túbulos renais, surge a hemoglobinúria.[2,3,32,34]

Anatomia patológica

Os achados anatomopatológicos são inespecíficos, sendo justificados apenas quando há suspeita de processo neoplásico subjacente.

Quadro clínico

A doença de aglutininas a frio primária ou secundária a doenças linfoproliferativas apresenta-se com quadro de hemólise crônico e moderado. Os sinais e sintomas são semelhantes aos observados na AHAI a quente: astenia, dispneia, palidez cutaneomucosa e icterícia, que pode está ausente. A acrocianose também acompanha o quadro, principalmente após exposição ao frio. Em geral, o frio exacerba os sintomas, surgindo hemoglobinúria. Nos casos graves, pode apresentar hemoglobinúria significativa e insuficiência renal. Quando é secundária a agentes infecciosos, surgem os mesmos sintomas 2 a 3 semanas após o início da infecção, com resolução espontânea após 2 a 3 semanas.[2,31,32] Clinicamente, a hemoglobinúria paroxística a frio é caracterizada por hemólise intravascular explosiva com hemoglobinúria e icterícia associada a dor abdominal, palidez cutaneomucosa, febre, calafrios e cefaleia. A exposição ao frio pode ser identificada precedendo os sintomas.[2,33,34]

Diagnóstico clínico

As alterações no hemograma dos pacientes com AHAI por anticorpos a frio são semelhantes às encontradas em outras anemias hemolíticas: queda de hemoglobina, VCM elevado, policromasia, reticulocitose e ocasionalmente esferocitose. O número de plaquetas é normal e o de leucócitos pode está normal ou discretamente aumentado. Na hemoglobinúria paroxística a frio destaca-se a rápida queda da hemoglobina e, no início do quadro, leucopenia pode estar presente. Outros achados laboratoriais comuns secundários à hemólise são: DHL elevada e hiperbilirrubinemia indireta. Como resultado da hemólise intravascular têm-se diminuição de haptoglobinas, hemoglobinemia e hemoglobinúria. A urina de pacientes com hemoglobinúria paroxística a frio pode conter metemoglobina e, se houver evolução com insuficiência renal, aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.[3,21,32-34-]

Os achados sorológicos nos pacientes com doença de aglutininas a frio são representados por um TAD positivo com o reagente poliespecífico e com o monoespecífico contendo C3d, e sendo negativo com o monoespecífico contendo IgG (ver Tabela 138.1). Os autoanticorpos são tipicamente IgM, sendo monoclonais na doença primária ou secundária à doença linfoproliferativa e policlonais na secundária a agentes infecciosos. Em geral, a baixa temperatura o título dos anticorpos é superior a 1.000, sendo em geral maior nos casos primários e secundários à doença. linfoproliferativa. Como já exposto, quase sempre apresentam especificidade I/i.[2,31]

O TAD na hemoglobinúria paroxística a frio exibe o mesmo padrão positivo com reagente poliespecífico e com anti-C3d. O autoanticorpo é uma IgG bifásica que pode ser reconhecido pelo teste de Donath-Landsteiner, no qual o

sangue é resfriado para permitir a ligação às hemácias e, então, é aquecido para pesquisa de hemólise. Esse teste é positivo em quase todos os casos. O título dos anticorpos é relativamente baixo, não excedendo 16 e em geral dirigidos contra o antígeno P.[2,11]

Tratamentos clínico e cirúrgico

Medidas de suporte e prevenção da exposição ao frio são pontos importantes no tratamento dessas duas entidades. O tratamento de suporte inclui hidratação adequada para prevenir lesão renal e transfusão de sangue. As transfusões devem ser limitadas aos pacientes com risco de complicações cardiorrespiratórias ou cerebrais. A transfusão pode potencializar a hemólise, bem como dificultar a realização dos testes pré-transfusionais. Os testes de compatibilidade para anticorpos a frio são menos intensivos que nos anticorpos a quente, pois como não são reativos a 37 °C permitem a identificação de aloanticorpos clinicamente significantes. Esses anticorpos atrapalham na classificação ABO e Rh. Como são dirigidos contra antígenos I, i e P, encontrados na maioria da população, o uso de hemácias negativas para esses antígenos não é prático (por causa da raridade) e não traz benefícios. O risco de transfusão pode ser reduzido pelo aquecimento da bolsa e das extremidades dos pacientes.[15,30,35]

O tratamento específico da doença das aglutininas a frio depende da etiologia e da gravidade da hemólise. Os casos secundários à infecção geralmente são limitados e quase nunca necessitam de terapia imunossupressora; no entanto, se o quadro hemolítico for grave, a plasmaférese e os corticoides podem trazer algum benefício. Os casos primários, com hemólise crônica e grave, podem se beneficiar com o uso de clorambucila, ciclofosfamida e IFN-α. Nos casos secundários à doença linfoproliferativa, o tratamento deve enfocar a doença de base. Estudos prospectivos com pequenas séries têm demonstrado efeitos benéficos com o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20, tanto na doença primária como secundária à doença linfoproliferativa. Plasmaférese traz benefício clínico transitório, podendo ser utilizada nos casos graves. Os resultados com corticoide e esplenectomia são geralmente desapontadores. A hemoglobinúria paroxística a frio é autolimitada, não necessitando de tratamento específico.[2,,22,,31,36]

Prognóstico

A doença das aglutininas a frio secundária a infecção e hemoglobinúria paroxística a frio (HPF) são doenças autolimitadas com resolução espontânea em 2 ou 3 semanas. Os pacientes com doença de aglutininas a frio primária ou secundária a doenças linfoproliferativas apresentam curso benigno e sobrevida longa. A morte, com frequência, é resultado da doença de base ou secundária à infecção.

Anemias hemolíticas autoimunes causadas por fármacos

Conceito

São aquelas provocadas por fármacos que têm a capacidade de induzir à formação de autoanticorpo contra o próprio medicamento ou antígenos intrínsecos às hemácias. A maioria dos fármacos tem peso molecular de 5.000 dáltons, que é considerado o peso limite para o fármaco ter imunogenicidade.[1] A relação de fármacos que podem causar AHAI está sumarizada na Tabela 138.2.

Etiopatogenia e fisiopatogenia

Os fármacos podem causar TAD positivo, com ou sem hemólise imunoclínica, por quatro mecanismos que serão descritos a seguir.

Indução de autoimunidade

Vários fármacos têm sido relatados por induzirem à formação de autoanticorpo. O fármaco mais importante nessa categoria é a-metildopa, que induz à formação de autoanticorpo que reage com antígenos eritrocitários, em geral, relacionados com o grupo sanguíneo Rh. O mecanismo pelo qual ocorre a formação é desconhecido, tendo sido postulado que o fármaco interfere na função dos linfócitos T supressores, permitindo que os linfócitos B formem autoanticorpo eritrocitário. O desenvolvimento de TAD positivo é dose-dependente, estimando-se que cerca

de 35% dos pacientes, que tomam 3 g de a-metildopa ao dia, apresentem TAD positivo, ao passo que dos pacientes que utilizam 1 g, 11% manifestam TAD positivo. Os pacientes que desenvolvem AHAI com o uso regular do medicamento estão entre 0,5 e 1%, que desaparece espontaneamente com a descontinuidade do tratamento, embora o TAD possa permanecer positivo por alguns dias.[37]

Adsorção do fármaco

A penicilina é o exemplo clássico desse grupo, que funciona como hapteno, liga-se fortemente às proteínas da membrana eritrocitária e o paciente forma anticorpos dirigidos contra a penicilina ligada às hemácias, porém sem ativação de complemento. Quando há o desenvolvimento de hemólise é pelo sequestro esplênico das hemácias, geralmente com 7 a 10 dias de uso do fármaco. Apenas cerca de 3% dos pacientes que recebem penicilina em altas doses desenvolvem TAD positivo, porém menos de 5% apresentam anemia hemolítica.[37]

Adsorção de imunocomplexos

Estão representadas neste grupo as cefalosporinas, quinidina e fenacetina. Os anticorpos reagem com o fármaco formando imunocomplexos, que são adsorvidos por receptores específicos das hemácias. Os imunocomplexos têm a capacidade de ativar a cascata do sistema complemento até o final, provocando a lise da hemácia na circulação. As hemácias recobertas apenas por frações do sistema complemento são sequestradas pelo SRE do baço.[38]

Tabela 138.2 Relação de medicamentos que podem causar anemias hemolíticas autoimunes.

Autoimunidade	Adsorção de fármacos	Imunocomplexos	Adsorção de proteínas	Não identificado
α-metildopa Clorpromazina Diclofenaco Ibuprofeno Levodopa Procainamida	Cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª gerações Dipirona Eritromicina Insulina Isoniazida Penicilina Quinidina Tolbutamina	Paracetamol Cefalosporinas de 2ª e 3ª gerações Clorpromazina Diclofenaco Dipirona 5-fluoruracila Hidroclorotiazida Insulina Isoniazida Melfalana Metotrexato Quinidina Quinino Rifampicina Sulfonamidas Sulfonilureia	Cefalosporina de 1ª geração Cisplatina	Furosemida

Adsorção não imunológica de proteínas

Até 4% dos pacientes que recebem cefalosporinas de primeira ou segunda geração podem desenvolver TAD positivo por esse mecanismo, no primeiro ou segundo dia de uso do fármaco. Os casos que evoluem para hemólise são raros. A cefalosporina de primeira geração liga-se à superfície da hemácia, em pH neutro ou alcalino, por meio de um mecanismo independentemente do grupo b-lactamato, que permanece livre para atrair várias proteínas

plasmáticas (albumina, IgA, IgG, IgM e frações do complemento), que são adsorvidas à superfície da hemácia.[37]

Quadro clínico

O quadro clínico de AHAI induzida por fármacos é semelhante ao de uma AHAI clássica; por isso em todo paciente com AHAI deve ser obtida uma história detalhada sobre uso de alguma medicação.

Diagnóstico clínico

Os achados laboratoriais são similares aos do paciente com AHAI. A caracterização sorológica está sumarizada na Tabela 138.3.

Tratamento

A descontinuação da medicação é quase sempre a única terapia necessária. Corticoide é geralmente desnecessário e sua eficácia é questionável, no entanto, é efetivo em pacientes com LLC e AHAI causadas pelo uso de análogos das purinas.

Tabela 138.3 Testes sorológicos em anemia hemolítica autoimune induzida por fármacos.

Mecanismo	TAD	Eluato	Detecção de anticorpos
Indução de autoimunidade	IgG	+ IgG	Eluato de rotina apresenta positividade
Adsorção da droga	IgG/C3d	–	Soro + hemácias tratadas com a droga
			Eluato + hemácias tratadas com a droga
Adsorção de imunocomplexos	C3d	–	Soro + hemácias tratadas com a droga

TAD = teste de antiglobulina direto.

Capítulo 139

Diagnóstico Diferencial entre Anemias

Maria Stella Figueiredo e Perla Vicari

Introdução

Anemia pode ser definida como a queda do nível de hemoglobina (ou hematócrito – Ht) do sangue, resultando na diminuição de sua capacidade transportadora de oxigênio e consequente hipoxia tecidual. Ela corresponde a um conjunto de sinais e sintomas que requer acurada investigação etiológica, a qual, muitas vezes, é erroneamente interpretada como um diagnóstico.[1,2]

Na avaliação inicial, é imprescindível interrogatório cuidadoso sobre perda de sangue, duração da anemia, história familiar, uso de medicação etc., ao passo que no exame físico deve ser avaliada a presença de esplenomegalia, adenomegalia, púrpura, entre outros.[1,2] Essas informações revestem-se de importância por ajudarem o direcionamento inicial da investigação, apesar de na prática clínica, por vezes, os parâmetros laboratoriais mostrarem-se mais úteis nesse direcionamento.[3] Além disso, perante um caso de anemia cabe ao médico identificar se ela é doença primária do sistema hematopoético ou secundária a doença sistêmica. Essa distinção é fundamental para a decisão da conduta já que, nas anemias secundárias, a correção da doença de base é suficiente para a sua melhora. A história clínica e o exame físico apresentam aqui importante papel, pois por meio deles podem-se observar manifestações de doenças potencialmente causadoras de anemias, tais como hipotireoidismo, insuficiência renal crônica e artrite reumatoide.[3] É fundamental considerar que as investigações diagnósticas diferem entre crianças e adultos, entre homens e mulheres e, mesmo, entre diferentes etnias.[3]

A anemia leve costuma ser assintomática em indivíduos que gozam de boa saúde, embora dispneia, palpitação e sudorese aos esforços possam ocorrer. Os sintomas se intensificam à medida que a anemia se agrava, resultando em diminuição da capacidade de trabalho, podendo evoluir para um quadro de dispneia acentuada, palpitações e cefaleia pulsátil aos esforços, nos casos mais graves. A gravidade e a natureza dos sintomas variam com a idade e o estado de saúde basal do paciente.

Os sinais e sintomas relacionados com a anemia que parecem ter uma base fisiológica são:

- Edema em consequência de retenção de sódio
- Falta de apetite e indigestão pela diminuição de oxigenação intestinal
- Fraqueza generalizada, tontura e lipotimia, pelo comprometimento da regulação do sistema vasomotor
- Insônia, dificuldade de concentração e desorientação, secundários à hipoxia de sistema nervoso central.[4]

A avaliação do hemograma é um dado crucial para a continuidade da investigação etiológica, já que, de maneira geral, a classificação morfológica tem se mostrado importante auxiliar no diagnóstico diferencial das anemias, embora seja apenas um ponto de partida da investigação e não esteja isenta de falhas[2] (Tabela 139.1). Cuidado especial deve ser tomado na análise das alterações da morfologia eritrocitária, já que mesmo o achado de hemácias sem anormalidades morfológicas é informação bastante útil.

A contagem de reticulócitos é parâmetro importante que auxilia na diferenciação entre anemias por diminuição da produção e por aumento da destruição, já que reflete a habilidade da medula óssea em responder ao estímulo anêmico.

Tabela 139.1 Classificação morfológica das anemias.

Anemia microcítica (VCM < 80 fℓ)	Anemia ferropriva

	Talassemia Anemia por doença crônica (p. ex., artrite reumatoide) Anemia sideroblástica (p. ex., hereditária, envenenamento por chumbo)
Anemia normocítica (VCM de 80 a 100 fℓ)	Doença primária da medula óssea Alteração na célula-tronco (p. ex., anemia aplásica, aplasia pura de série vermelha) Causa extrínseca à medula óssea (p. ex., medula óssea infiltrada de células metastáticas) Anemias hemolíticas
Anemia macrocítica (VCM > 100 fℓ)	Anemia megaloblástica (p. ex., deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico) Anemia induzida por droga (p. ex., hidroxiureia, zidovudina, metotrexato) Anemia secundária à doença clonal (p. ex., síndrome mielodisplásica)

fℓ = fentolitros.

Aspirado de medula óssea, ou mielograma, costuma ser necessário para a distinção entre doença intrínseca medular e supressão da eritropoese decorrente de doenças sistêmicas. A biopsia de medula óssea deverá ser realizada nos casos de pancitopenia ou quando o mielograma não forneceu material adequado para análise.[3]

Anemia microcítica

As anemias microcíticas caracterizam-se pela diminuição do volume corpuscular médio (VCM), geralmente acompanhada pela diminuição da hemoglobina corpuscular média (HCM) e da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), caracterizando a presença de hipocromia associada.

Anemia ferropriva

A anemia ferropriva é a causa mais comum de anemia microcítica. Calcula-se que mais de um bilhão de pessoas no mundo inteiro apresentem deficiência de ferro, principalmente nos países em desenvolvimento. A deficiência de ferro pode ser causada por perdas sanguíneas, bem como por reduções da ingestão e do transporte ou reutilização do ferro.

A anemia é manifestação tardia da diminuição dos estoques de ferro e, em razão da instalação insidiosa, os pacientes se adaptam ao quadro anêmico, retardando a procura pelo médico. O diagnóstico de anemia ferropriva pode ser suspeitado pela realização de anamnese adequada, que permite a identificação de sinais e sintomas característicos da deficiência de ferro, tais como redução do crescimento e desenvolvimento em crianças, fadiga, sonolência, alteração do sistema neuromuscular, alterações epiteliais, perversão do apetite (pica) e anormalidades do sistema imune. O hemograma mostrando VCM e HCM diminuídos, caracterizando anemia hipocrômica e microcítica é útil, mas não diagnóstico. Índice de anisocitose (RDW, *red cell distribution width*) acima de 15% também é sugestivo de anemia ferropriva, porém é exame que apresenta baixa especificidade. A reticulopenia está presente ao diagnóstico de anemia ferropriva.

A avaliação do ferro medular é considerada um método padrão (padrão-ouro) para o seu diagnóstico, embora apresente reprodutibilidade e acurácia discutíveis. Na prática clínica, a dosagem da ferritina sérica, juntamente com ferro sérico e saturação de transferrina (Tf) constituem os métodos de escolha na avaliação desses pacientes (Tabela 139.2). É importante ressaltar, entretanto, que elevação da ferritina sérica pode ser observada na presença de lesão hepática, infecções, neoplasias e doenças crônicas. Esse fato torna o diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva

e anemia de doença crônica (ADC) bastante difícil, porém a presença de Tf diminuída associada à elevação de ferritina sugere diagnóstico de ADC. Em alguns casos, a realização de mielograma com coloração para ferro é exame útil para esclarecer essa questão, já que na deficiência de ferro tanto o ferro de estoque (ferro intersticial) quanto o ferro do eritroblasto (sideroblasto) encontram-se diminuídos ou ausentes (Tabela 139.3).[5]

Tabela 139.2 Parâmetros laboratoriais úteis no diagnóstico de deficiência de ferro.

Parâmetros	Valores normais	Deficiência de ferro	Anemia ferropriva
Ferro medular	–	–	–
Sideroblastos (%)	Até 30	⇓ ou ausente	Ausente
Depósito intersticial	++/+++	⇓ ou ausente	Ausente
Ferritina (µg/ℓ)	M: 36 a 262	–	–
	F: 10 a 64	⇓ ou limítrofe	⇓
Ferro sérico (µg/dℓ)	M: 37 a 170	–	–
	F: 49 a 181	⇓ ou limítrofe	⇓
TIBC (µg/dℓ)	250 a 450	⇑	⇑
Saturação da transferrina (%)	20 a 55	⇓ ou limítrofe	⇓
VCM (fℓ)	80 a 100	N ou limítrofe	⇓
RDW (%)	10 a 14,5	⇑, N ou limítrofe	⇑
Hemoglobina (g/dℓ)	M: 14 a 16	N	⇓
	F: 12 a 16	–	–

⇓ = diminuído; ⇑ = aumentado; F = sexo feminino; M = sexo masculino; N = normal; TIBC = capacidade ferropéxica total (transferrina).

Síndromes talassêmicas

Talassemia é definida como resultado da produção reduzida ou inexistente de uma ou mais cadeias globínicas, acarretando desequilíbrio na produção de hemoglobina, microcitose e alteração no padrão eletroforético da hemoglobina. Assim, a eletroforese de hemoglobina é o exame de escolha para iniciar a investigação de talassemia.[3,6]

A produção das cadeias de globina a é codificada por quatro genes. A deleção dos quatro genes caracteriza o quadro de hidropisia fetal, incompatível com a vida, ao passo que a deleção de três leva a um quadro de anemia hemolítica microcítica grave (doença da hemoglobina H). Quando ocorre a deleção de dois genes tem-se um quadro de anemia leve semelhante ao traço talassêmico β, ao passo que se apenas um gene está deletado a anemia ou microcitose não costuma estar presente. No Brasil, as formas graves da talassemia a são raras, já que envolvem principalmente populações de origem asiática. O diagnóstico de talassemia a torna-se importante nos casos de anemia leve, na ausência de deficiência de ferro ou de alteração na eletroforese de hemoglobina. A presença de curva de resistência globular desviada para esquerda é exame diagnóstico auxiliar, entretanto, apenas os testes baseados na análise molecular do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) podem fornecer o diagnóstico definitivo de talassemia a.[3,6]

Já a produção das cadeias de globina β é controlada por dois genes. Assim, mutação em apenas um dos genes causa o traço talassêmico, ao passo que mutação de ambos os genes causa a doença. Reconhecem-se três quadros clínicos e hematológicos:

- Traço talassêmico β ou talassemia menor
- Talassemia intermediária

- Talassemia maior.

Estes dois últimos quadros, em geral, correspondem ao estado homozigoto ou heterozigotos compostos para os alelos β-talassêmicos. Na talassemia β intermediária ou maior, a eletroforese de hemoglobina mostra diminuição importante ou ausência de hemoglobina A e consequente aumento da hemoglobina F. Na talassemia menor, entretanto, observam-se diminuição discreta da hemoglobina A e aumento da hemoglobina A_2. Em alguns casos, análise molecular é necessária para elucidação diagnóstica.[3,6]

Tabela 139.3 Diagnóstico diferencial de anemia microcítica.

Parâmetro	Deficiência de ferro	Talassemia menor	Anemia por doença crônica	Anemia sideroblástica	Envenenamento por chumbo
Ferritina sérica	⇓	⇑/N	⇑/N	⇑	N
Ferro sérico	⇓/N	⇑/N	⇓	⇑	Variável
TIBC	⇑	N	⇓	⇓/N	N
ST	⇓	⇑/N	⇓	⇑	⇑
Ferro intersticial medular	⇓	⇑/N	⇑/N	⇑	N
Sideroblastos	⇓	N	⇓	⇑ (em anel)	N (em anel)

⇑ = aumentado; ⇓ = diminuído; N = normal; TIBC = capacidade ferropéxica total (transferrina).

Condições associadas à microcitose

O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas ainda inclui ADC, como já referido, anemia sideroblástica, tanto adquirida quanto hereditária, e envenenamento por chumbo. O diagnóstico diferencial deve ser realizado de acordo com história clínica e exame característicos de cada doença. A análise dos exames relacionados com o metabolismo do ferro é útil, porém, em alguns casos, o exame do aspirado medular com coloração para ferro torna-se necessário (ver Tabela 139.3).[3]

Anemia normocítica

As anemias normocíticas caracterizam-se pela presença de níveis normais de VCM, HCM e CHCM.

Anemia por insuficiência renal crônica

A anemia por insuficiência renal crônica (IRC) é geralmente caracterizada pela presença de eritrócitos normocrômicos e normocíticos, e a análise do esfregaço de sangue periférico pode mostrar achados típicos, mas não patognomônicos, tais como acantócitos e equinócitos. No exame de medula óssea observa-se quase sempre hipoplasia eritroide com leuco e megacariopoese preservadas. A anemia agrava-se concomitantemente ao declínio da função renal, isto é, anemia leve a moderada pode ser observada com IRC moderada (creatinina sérica entre 1,5 e 3 mg/dℓ), podendo chegar a Ht de 20 a 15% nos casos em que a creatinina atinge valores superiores a 3 mg/dℓ. Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse tipo de anemia são declínio da produção de precursores eritroides em razão de deficiente produção de eritropoetina e aumento da destruição eritrocitária por causa da uremia. A instalação da anemia é crônica e insidiosa, levando a mecanismos compensatórios para manutenção da oxigenação tissular que consistem em aumento dos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), diminuição da resistência vascular e elevação do débito cardíaco.[3,7]

Anemia de doença crônica

A ADC é a mais frequente anemia em pacientes hospitalizados e, em geral, incide em indivíduos com doenças inflamatórias crônicas, tais como neoplasias, infecções e doenças autoimunes. Embora a gravidade seja variável, é um fator determinante na evolução e prognóstico dessas patologias. O diagnóstico baseia-se na presença de anemia normocítica, podendo ser microcítica, ao hemograma simples; ferro sérico e saturação de Tf (ST) normais ou baixos com ferritina elevada. Pacientes com doenças crônicas têm níveis elevados de citocinas inflamatórias, as quais interferem na utilização da eritropoetina e no metabolismo do ferro.[2,8]

Anemia em decorrência de distúrbio primário da medula óssea

O esfregaço de sangue periférico é um dos critérios mais úteis para a avaliação da anemia secundária à doença medular primária. Macrócitos ovais, neutrófilos hipossegmentados, monocitose e aumento do RDW podem sugerir o diagnóstico de síndrome mielodisplásica. A existência de eritrócitos em *rouleaux* pode ser vista em indivíduos com mieloma múltiplo. Anemia grave associada a reduzida contagem eritrocitária sugere o diagnóstico de aplasia pura da série vermelha ou anemia aplásica. Além disso, doenças medulares primárias podem estar associadas a anormalidades qualitativas e quantitativas das linhagens leucocitária e plaquetária.[2,3]

Anemia nutricional por deficiência combinada

A presença de deficiência de ferro, concomitante às deficiências de ácido fólico e/ou vitamina B, pode acarretar anemia normocítica. Essa característica não é incomum em pacientes alcoólatras, gastrectomizados ou portadores de desnutrição grave. Assim, durante a investigação inicial desse tipo de anemia, a dosagem do perfil de ferro e os níveis de folato e de vitamina B devem ser avaliados.[5]

Anemia hemolítica

De maneira geral, a suspeita diagnóstica de anemia hemolítica baseia-se na presença de anemia associada a quadro de icterícia com esplenomegalia. Nos casos agudos, podem-se observar sintomas e sinais de descompensação cardíaca, enquanto nas anemias crônicas são mais comuns sintomas relacionados com a hemólise, tais como icterícia, urina escura, colecistopatia crônica calculosa e úlceras de membros inferiores. Independentemente do tipo de anemia hemolítica, o diagnóstico inicial fundamenta-se na presença de destruição celular (aumento dos níveis de desidrogenase láctica – DHL), aumento do catabolismo de hemoglobina (elevação dos níveis de bilirrubina indireta), diminuição da haptoglobina e no esforço regenerativo medular (reticulocitose e hiperplasia eritroide).[3]

As anemias hemolíticas são classicamente classificadas em dois grupos: hereditárias e adquiridas, podendo ainda ser divididas de acordo com o defeito ser intrínseco ou extrínseco ao eritrócito (Tabela 139.4). As anemias hemolíticas secundárias a defeitos intrínsecos ao eritrócito são decorrentes de alterações próprias do eritrócito e que tornam sua meia-vida menor do que a de indivíduos normais. Nessa categoria encontram-se as anemias hemolíticas hereditárias e a hemoglobinúria paroxística noturna. As anemias hemolíticas hereditárias podem ocorrer por alterações na membrana eritrocitária, nos sistemas metabólicos (enzimopatias) ou na própria molécula de hemoglobina (hemoglobinopatias).

Por outro lado, a maior parte das anemias hemolíticas adquiridas é secundária a defeitos extrínsecos. Estas podem ser secundárias a interação entre anticorpos e complemento na membrana eritrocitária (anemia hemolítica autoimune), agressão ambiental (agentes químicos ou físicos), doença renal ou hepática reduzindo a meia-vida eritrocitária, anemias microangiopáticas, ou ainda a quadro de hiperesplenismo (destruição eritrocitária extravascular).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado por meio de história clínica e pesquisa de alterações laboratoriais específicas para cada tipo de anemia hemolítica (Tabela 139.5).[3]

Tabela 139.4 Classificação das anemias hemolíticas.

Defeito intrínseco aos glóbulos vermelhos	Hereditário Defeitos da membrana eritrocitária

	Esferocitose hereditária Eliptocitose hereditária Piropecilocitose hereditária Defeitos enzimáticos Deficiência de G6PD Deficiência de piruvato quinase Deficiência de glutationa redutase Hemoglobinopatias Síndromes falciformes Síndromes talassêmicas Adquirido Hemoglobinúria paroxística noturna
Defeito extrínseco aos glóbulos vermelhos	Hereditário Deficiência lecitina-colesterol aciltransferase Abetalipoproteinemia Adquirido Imunomediado Agentes químicos e físicos Doença renal ou hepática Anemias microangiopáticas Hiperesplenismo

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

Tabela 139.5 Principais exames úteis ao diagnóstico diferencial entre anemias hemolíticas.

Anemias hemolíticas	Exames auxiliares no diagnóstico
Hereditárias	
Esferocitose hereditária	Curva de fragilidade osmótica com diminuição da resistência à lise eritrocitária
Eliptocitose hereditária	
Deficiência de G6PD	Teste de Brewer positivo, dosagem reduzida de G6PD sérica
Deficiência de piruvato quinase	Dosagem diminuída de piruvato quinase sérica
Síndromes falciformes	Teste de solubilidade de hemácias positivo. Eletroforese de hemoglobina com hemoglobina anômala (hemoglobina S)
Síndromes β-talassêmicas	Eletroforese de hemoglobina com ausência ou diminuição de hemoglobina A
Adquiridas	
Imunomediada	Teste de Coombs direto positivo
Anemias microangiopáticas	Presença de acantócitos e esquizócitos no esfregaço

	sanguíneo
Hemoglobinúria paroxística noturna	Testes de Ham e sacarose positivos, imunofenotipagem com diminuição da expressão de CD59 e CD55

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; CD59 e CD55 = proteínas reguladoras do complemento.

Anemia macrocítica

As anemias macrocíticas caracterizam-se pela presença de níveis elevados de VCM, com normalidade de HCM e CHCM.

Anemia megaloblástica

Na presença de anemia macrocítica, a deficiência de vitamina B e/ou folato deve ser pesquisada. Classicamente, esse tipo de anemia é caracterizado por altos valores de VCM, eritrócitos grandes e ovais e neutrófilos hipersegmentados (seis ou mais segmentos). A anemia megaloblástica é causada pela síntese de DNA deficitária, que afeta as linhagens celulares de alto *turnover*. No tecido hematopoético observa-se desenvolvimento citoplasmático normal, enquanto a maturação nuclear encontra-se retardada, fenômeno denominado dissociação núcleo-citoplasmática, que acarreta eritropoese ineficaz, hemólise intramedular e consequente icterícia. As deficiências de vitamina B_{12} e folato são as causas mais comuns de anemias megaloblásticas (Figura 139.1), ambos não são produzidos pelo ser humano; logo sua deficiência pode ocorrer por baixa ingestão, absorção irregular, maior demanda metabólica ou perdas (Tabela 139.6). A instalação insidiosa resulta em sintomatologia tardia, geralmente associada a níveis hematimétricos muito baixos. Os principais sintomas são decorrentes da anemia, tais como palpitação, precordialgia, astenia, fraqueza, dispneia, palidez cutaneomucosa, bem como língua despapilada e icterícia. Manifestações neurológicas decorrentes da deficiência de vitamina B_{12} podem ser observadas e quase sempre apresentam manifestações variadas: parestesias, neuropatia periférica, alterações proprioceptivas, sonolência, perversão do paladar e olfato, demência e psicose.[3,5]

Outras causas de anemia macrocítica

O uso de fármacos como hidroxiureia, metotrexato, triantereno, trimetoprima, pirimetamina, zidovudina, fluoruracila, óxido nitroso e etanol deve ser excluído durante o diagnóstico diferencial da anemia macrocítica. Esses fármacos, antagonistas do ácido fólico, são causas conhecidas de macrocitose em graus variáveis.

Doenças medulares primárias, como síndrome mielodisplásica, anemia aplásica, aplasia pura da série vermelha e anemia diseritropoética congênita, podem também estar implicadas na patogênese da macrocitose. Esta não deve ser o único parâmetro a ser avaliado, sendo a biopsia de medula de grande valia nesses casos. Finalmente, uma discreta macrocitose associada a policromasia e reticulocitose pode estar presente nos casos de hemólise, ou associada a ovalócitos ou eritrócitos em alvo nos casos de doença hepática ou hipotireoidismo.[3,5]

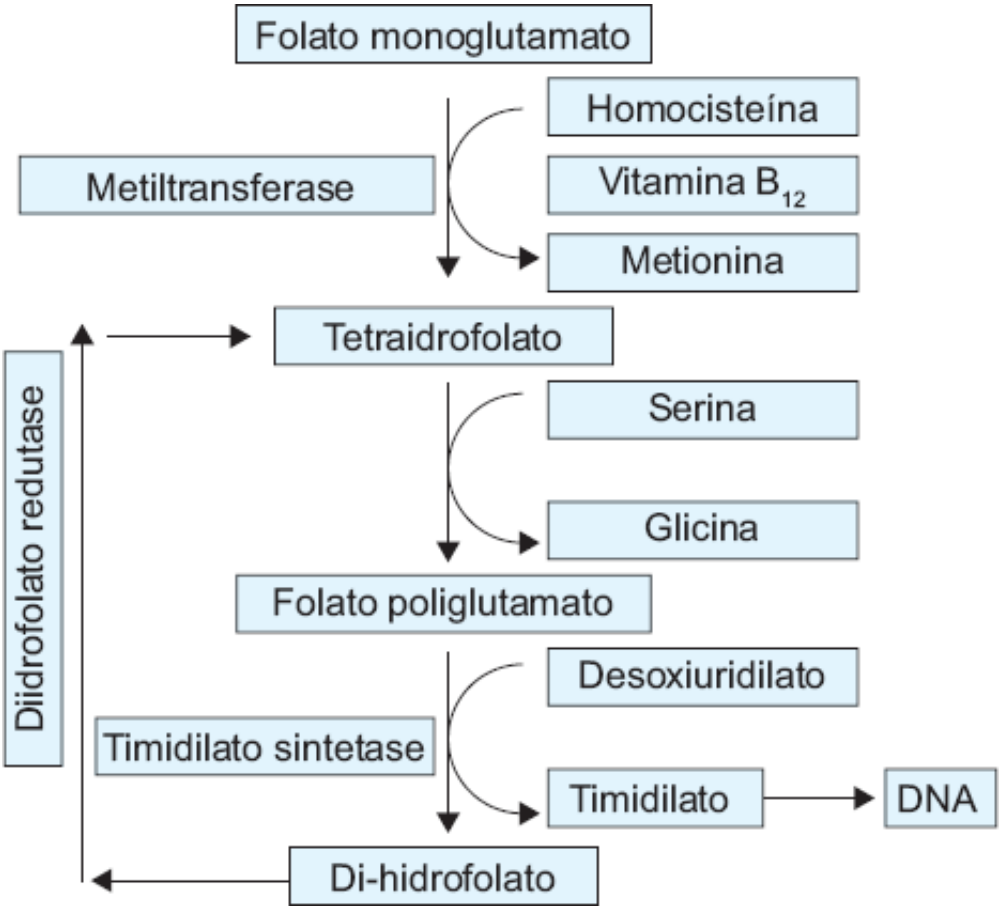

Figura 139.1 Papel da vitamina B_{12} e do folato na síntese de DNA.

Tabela 139.6 Causas de anemia megaloblástica.

Deficiência de vitamina B_{12}	Baixa ingestão: vegetarianos Baixa absorção: gastrectomia, gastrite atrófica, deficiência de fator intrínseco, doenças intestinais
Deficiência de ácido fólico	Baixa ingestão: alcoolismo, idosos Baixa absorção: gastrectomia, doenças intestinais Exigência metabólica elevada: gestação, hipertireoidismo, doença hemolítica crônica, dermatite esfoliativa Perdas: diálise

Capítulo 140

Fisiologia da Hemostasia

Maria Carolina Pintão

Introdução

A formação do coágulo de fibrina no local de lesão endotelial representa processo crítico para a manutenção da integridade vascular. Os mecanismos envolvidos nesse processo, constituintes do sistema hemostático, devem ser regulados de modo a, simultaneamente, contrapor-se à perda excessiva de sangue e preservar a patência intravascular (evitando a formação de trombos intravasculares decorrentes da constituição excessiva de fibrina). Os componentes do sistema hemostático incluem plaquetas, vasos, proteínas da coagulação do sangue, anticoagulantes naturais e sistema de fibrinólise. A integridade funcional desses diferentes componentes é garantida por uma variedade de mecanismos envolvendo interações entre proteínas, respostas celulares complexas e regulação de fluxo sanguíneo.

Neste capítulo serão abordados diferentes aspectos da fisiologia do sistema hemostático, envolvendo seus cinco principais componentes. Vale ressaltar que a apresentação separada e sequencial dos integrantes do sistema hemostático tem objetivo meramente didático, pois que *in vivo* a notável interação entre eles não segue a separação exposta a seguir. Inicialmente, será discutido o papel da hemostasia designada primária, a qual engloba componentes do endotélio vascular e plaquetas, resultando na formação do trombo plaquetário ou tampão hemostático primário. Seu efeito hemostático é transitório, mas fundamental para que o coágulo de fibrina, subsequentemente formado, cumpra a função de interromper a perda hemorrágica decorrente de lesão endotelial. A seguir, será discutida a fisiologia da hemostasia dita secundária relacionada com a formação do coágulo de fibrina como resultado da ativação de proteínas da coagulação. Na sequência, mecanismos de inibição da coagulação do sangue e da lise do coágulo de fibrina serão abordados.

Células endoteliais

Estrutura do endotélio vascular

As células endoteliais constituem a superfície interna dos vasos sanguíneos e estão em contato com o subendotélio. A superfície das células endoteliais no adulto é composta de aproximadamente 1 a 6 × 10^{13} células, tem peso aproximado de 1 kg e cobre uma área de superfície com 1 a 7 m^2.

O subendotélio é uma matriz extracelular composta por diferentes proteínas sintetizadas pelas células endoteliais que funcionam como proteínas adesivas, tais como colágeno, laminina, fibronectina, fator de von Willebrand (FvW), vitronectina e trombospondina.

Estudos mostram variações na estrutura do endotélio, a depender do órgão analisado. Por exemplo, os capilares do cérebro são revestidos por células endoteliais firmemente conectadas umas às outras, contribuindo para manter a barreira entre o cérebro e o tecido sanguíneo. Em contraste, os capilares hepáticos, esplênicos e da medula óssea são revestidos por células endoteliais descontínuas, permitindo intercâmbio entre as fendas intercelulares. A expressão de proteínas pró- e anticoagulantes também varia de acordo com os órgãos, tipos de vasos e estímulos específicos. O inibidor da via do fator tecidual (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), por exemplo, é expresso preferencialmente no endotélio microvascular e o receptor endotelial da proteína C (EPCR, *endotelial protein C receptor*) em vasos de grande calibre.

Formação e maturação do endotélio vascular

O desenvolvimento dos tecidos endotelial e hematopoético ocorre precocemente durante a embriogênese. Em uma fase inicial, o mesoderma origina os angioblastos e as células hematopoéticas pluripotentes. A organização dos angioblastos para formação e expansão de vasos sanguíneos é mediada por fatores de crescimento, principalmente os fatores de crescimento de fibroblasto e de endotélio. Um complexo programa genético integra eventos que provocam diferenciação dos angioblastos em células endoteliais maduras, organização e especialização das redes vasculares. Muitos desses eventos de formação e maturação das células endoteliais são recapitulados após lesões vasculares ou podem ocorrer sem controle adequado, tal como acontece em casos de retinopatia diabética ou angiogênese tumoral.

Funções das células endoteliais

O endotélio vascular é uma estrutura metabolicamente ativa, que permite o intercâmbio entre os constituintes do sangue e o espaço extravascular. As células endoteliais regulam o tônus vascular e garantem uma superfície antitrombótica para o fluxo sanguíneo, porém quando lesadas expressam propriedades trombogênicas (Figura 140.1). O endotélio também participa de processos inflamatórios e imunológicos.

Regulação do tônus vascular e da função plaquetária

O endotélio influencia o tônus vascular, pressão arterial e fluxo sanguíneo pela liberação de vasodilatadores, como o óxido nítrico e prostaciclina (PGI2), e de vasoconstritores, como a endotelina e o fator ativador de plaquetas.

Óxido nítrico

O óxido nítrico é um produto de radical livre, gerado pela oxidação da L-arginina em L-citrulina. Funciona como um potente vasodilatador, cuja secreção é estimulada pela trombina, adenosina 5'-difosfato, bradicinina, substância P, agonistas muscarínicos e alteração da velocidade do fluxo sanguíneo (*shear stress)*. Outras funções incluem inibição da adesão, ativação, secreção e agregação plaquetária.

Prostaciclina

A PGI2 é uma molécula de estrutura lipídica sintetizada pelas células endoteliais e células musculares lisas. Trombina, histamina e bradicinina são exemplos de agonistas fisiológicos da síntese da PGI2 nas células endoteliais. Esses agonistas causam a ativação da fosfolipase A2, que catalisa a liberação do ácido araquidônico a partir de moléculas de fosfolipídios como a fosfatidilcolina e o fosfatidilinositol. O ácido araquidônico serve de substrato para a ciclo-oxigenase, que o converte em prostaglandina G2 (PGG2). A peroxidase reduz a PGG2 para PGH2, sendo esta o precursor comum para a síntese das prostaglandinas, PGI2 e tromboxano. Nas células endoteliais, a PGH2 é convertida em PGI2 por uma enzima específica, denominada prostaciclina sintetase.

A PGI2 tem vários efeitos sobre os vasos e células endoteliais: vasodilatação, inibição da ativação e agregação plaquetária, relaxamento das células musculares lisas dos vasos e bloqueio da interação dos monócitos com as células endoteliais.

Fator de ativação plaquetária

É uma molécula de estrutura fosfolipídica que promove a vasoconstrição e a adesão leucocitária nas superfícies celulares.

Endotelina

As endotelinas compreendem uma família de peptídios produzidos por diversos tipos celulares. O endotélio sintetiza a endotelina-1, que promove o aumento do cálcio intracelular, aumenta o tônus da musculatura lisa vascular, promovendo vasoconstrição.

Papel do endotélio na coagulação

As células endoteliais são produtoras de fatores antitrombóticos e pró-trombóticos. Quando intactas apresentam uma superfície antitrombótica, que inibe a função plaquetária e a coagulação do sangue. Entretanto, quando as

células endoteliais são lesadas ou expostas a fatores químicos específicos, passam a expressar propriedades trombogênicas.

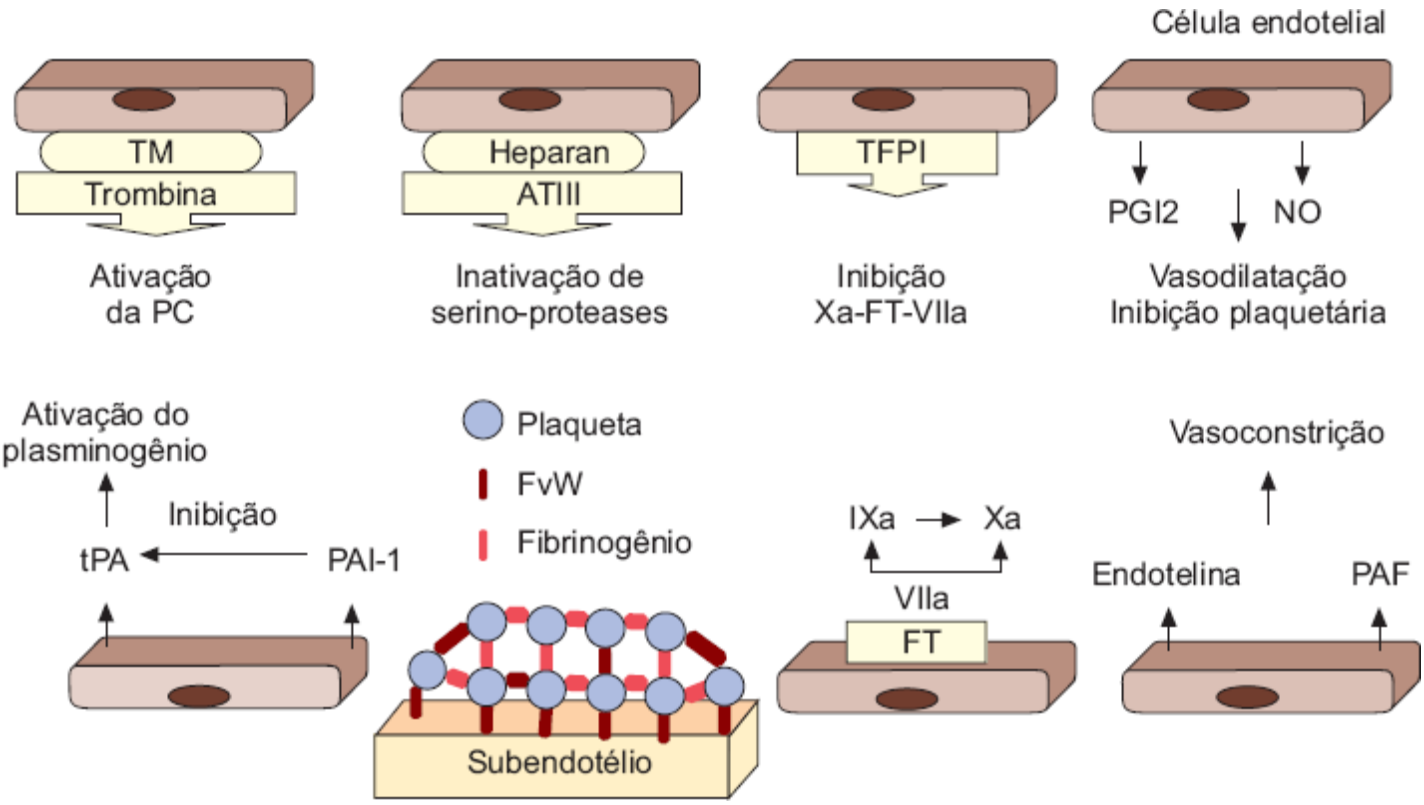

Figura 140.1 Funções do endotélio vascular na hemostasia. FT = fator tecidual; FvW = fator de von Willebrand; NO = óxido nítrico; PAF = fator ativador de plaquetas; PAI-1 = inibidor de ativador de plasminogênio 1; PC = proteína C; PGI2 = prostaciclina; TFPI = inibidor da via do fator tecidual; TM = trombomodulina; tPA = ativador tecidual do plasminogênio.

Propriedades antitrombóticas

Proteoglicanos

Presentes nas células endoteliais e matriz subendotelial. O heparan sulfato exerce a função de cofator da antitrombina, a qual inativa a trombina e outras serina proteases. O cofator II da heparina é outro inibidor de proteases plasmáticas, cuja ação é potencializada pelo heparan sulfato e dermatan sulfato.

Trombomodulina

A trombomodulina é uma proteína de membrana presente nas células endoteliais. Liga-se à trombina, e o complexo trombina/trombomodulina ativa a proteína C (PC). A proteína C ativada (PCa) reduz a formação de trombina por meio da inibição dos fatores Va e VIIIa. A formação do complexo trombina/trombomodulina também diminui a capacidade da trombina para agregar plaquetas e ativar os fatores V, XIII e o fibrinogênio. A trombomodulina inibe indiretamente o complexo protrombinase, pela ligação com o fator Xa. A trombina ligada à trombomodulina é rapidamente degradada.

Receptor endotelial da proteína C

O EPCR é uma proteína de membrana presente nas células endoteliais que se liga à PC, aumentando sua afinidade pelo complexo trombina/trombomodulina. A forma solúvel do EPCR (sEPCR) não tem o domínio transmembrana, porém a afinidade das duas moléculas pela PC e PCa é semelhante. Polimorfismos no gene do EPCR (PROCR) foram associados a variações do nível plasmático da PC.

Proteína S

A proteína S é uma glicoproteína (GP) dependente da vitamina K, sintetizada principalmente no fígado, mas também nas células endoteliais, megacariócitos e células de Leydig. Exerce a função de cofator da PC e do TFPI.

Inibidor da via do fator tecidual

É um inibidor de protease presente no plasma em baixas concentrações. O TFPI se liga ao fator Xa e ao complexo fator tecidual (FT)-fator VIIa, inibindo a geração de fator Xa e fator IXa. A proteína S é um cofator do TFPI e age facilitando sua interação com o fator Xa. O TFPI é sintetizado no fígado e nas células endoteliais.

Propriedades trombogênicas

Fator de von Willebrand

O FvW é uma proteína plasmática constituída de multímeros com pesos variados e que contribui para a formação do trombo plaquetário. O FvW é armazenado nos corpúsculos de Weibel-Palade endoteliais e plaquetários e exerce duas funções fundamentais na hemostasia: participa da adesão plaquetária na matriz subendotelial exposta após lesão vascular e carrega o fator VIII, impedindo sua proteólise precoce.

Receptores ativados por proteases-1

Os receptores ativados por proteases-1 (PAR-1, *protease activated receptors*) são diferencialmente ativados pela trombina e pelo complexo PCa/EPCR, desencadeando processos intracelulares associados a propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias.

Fator tecidual

Evidências sugerem que a contribuição do endotélio para a expressão do fator tecidual seja modesta. O FT é abundante em células mieloides, principalmente monócitos, em fibroblastos, em micropartículas e em plaquetas. *In vitro* a síntese do FT pode ser induzida por uma série de agonistas, incluindo trombina, endotoxina, hipoxia e lipoproteínas oxidadas. Em condições fisiológicas, o FT encontra-se inativo e só é expresso quando ocorre um estímulo específico.

Células endoteliais e fibrinólise

A contribuição das células endoteliais para o sistema fibrinolítico varia de acordo com a origem vascular e a concentração de outras moléculas metabolicamente ativas no local.

Ativador tecidual do plasminogênio

As células endoteliais são a principal fonte do ativador tecidual do plasminogênio (tPA, *tissue plasminogen activator*). Culturas de células endoteliais demonstram que capilares secretam 100 vezes mais tPA que as células endoteliais de vasos maiores. Os níveis plasmáticos de tPA elevam-se após exercícios, compressão venosa e em condições de acidose e hipoxia. O tPA forma um complexo com o plasminogênio na superfície do coágulo de fibrina, ativando o plasminogênio em plasmina.

In vitro foram reconhecidos receptores do plasminogênio em células endoteliais. A lipoproteína (a) compete com o plasminogênio para se ligar na célula endotelial, o que poderia contribuir para o efeito protrombótico dessa lipoproteína.

Inibidor de ativador de plasminogênio

O inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) é o principal inibidor do ativador tecidual do plasminogênio no plasma. Além do endotélio, fígado, megacariócitos e monócitos sintetizam PAI-1. A expressão do PAI-1 nas células endoteliais é estimulada por processos inflamatórios, hormônios e citocinas.

Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina

A ligação da trombina com a trombomodulina acelera a ativação da proteína denominada inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*), que promove a quebra de resíduos carboxiterminais da fibrina e outras proteínas. Essa ação resulta na perda dos locais de ligação para o tPA e plasminogênio na molécula de fibrina e retardo na fibrinólise.

Interação do endotélio com células sanguíneas

Na presença de estímulo específico, o endotélio expressa moléculas de adesão que contribuem para o recrutamento de leucócitos e plaquetas. A principal delas é a P-selectina, que fica armazenada nos corpúsculos de Weibel-Palade das células endoteliais. Os principais componentes leucocitários do trombo são os neutrófilos e os monócitos. Os neutrófilos liberam cromatina para o espaço extracelular formando estruturas chamadas de redes extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extracellular traps*). Sua superfície aniônica ativa o fator XII da coagulação e as plaquetas e se liga ao FT contribuindo, desta forma, para a ativação da cascata da coagulação.

Plaquetas

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos e não possuem núcleo. Apresentam forma discoide, com diâmetro aproximado de 2 a 3 mm, espessura em torno de 1 mm e volume de 7 fℓ.

Após serem liberadas da medula óssea, as plaquetas são sequestradas no baço por 24 a 48 h. O baço contém cerca de 30% da massa circulante plaquetária. As plaquetas circulam por aproximadamente 8 a 14 dias, sendo removidas da circulação sanguínea pelos macrófagos. Em condições normais, estão em número de 140.000 a 400.000/mm^3 no sangue periférico.

Em situações que aceleram a trombopoese, a maturação citoplasmática megacariocítica é mais rápida que a nuclear, e as plaquetas formadas têm volume maior e são metabolicamente mais ativas.

Não obstante seu aspecto morfológico simples à microscopia óptica, as plaquetas possuem estrutura funcional complexa, permitindo-lhes o rápido reconhecimento da lesão vascular, a fim de dar início à formação do tampão hemostático.

Estrutura das plaquetas

A membrana celular lipoproteica é composta de fosfolipídios, entre os quais se encontram colesterol, glicolipídios e glicoproteínas. A exposição dessa superfície fosfolipídica carregada negativamente durante a ativação plaquetária oferece um microambiente ideal para vários estádios da hemostasia. O citoesqueleto contribui para manter a forma discoide das plaquetas não ativadas, sendo formado por um sistema circunferencial de microtúbulos de constituição proteica e por filamentos de actina.

O citoplasma contém organelas como mitocôndrias, lisossomos e grânulos denominados corpúsculos densos grânulos-a. Os principais constituintes dos corpúsculos densos são: adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e cálcio. Os grânulos-α têm diversos tipos de proteínas normalmente encontradas no plasma e que não são necessariamente sintetizadas pelos megacariócitos. O fator 4 plaquetário (FP4) e a β-trombomodulina são proteínas específicas dos grânulos-α. O FP4 pode se ligar à heparina, neutralizando seu efeito anticoagulante, e o complexo FP4-heparina tem sido implicado como estímulo antigênico na indução de trombocitopenia. Os grânulos-α secretam proteínas adesivas, como o fibrinogênio, FvW, fibronectina, vitronectina e trombospondina, que estão em alta concentração no local de lesão vascular, favorecendo a formação do trombo plaquetário.

O conteúdo dos grânulos-α inclui ainda proteínas da coagulação e inibidores da fibrinólise, como os fatores V, XI, proteína S e o PAI-1, fatores de crescimento, albumina, imunoglobulinas e a P-selectina.

A plaqueta dispõe de um sistema canalicular aberto que começa na membrana plasmática e permite o intercâmbio de substâncias entre os compartimentos extra e intracelulares. O sistema tubular denso, proveniente do retículo endoplasmático, sequestra cálcio, liberando-o na ativação plaquetária.

A membrana plaquetária expressa glicoproteínas, que funcionam como receptores de proteínas de adesão, envolvidos em diversos estágios da função plaquetária. As glicoproteínas são representadas principalmente pelo grupo das integrinas e glicoproteínas ricas em leucina. O termo “integrina” é utilizado pelo fato desses receptores integrarem diversas atividades biológicas de compartimentos extra e intracelulares. A maior parte das proteínas de membrana pode ser encontrada em outros tipos de células. A nomenclatura para designar as glicoproteínas não é única e a mais comumente utilizada baseia-se na mobilidade eletroforética em gel de poliacrilamida, na qual as proteínas de maior peso molecular têm menor mobilidade.

Funções das plaquetas

Formação do trombo plaquetário

Sob circunstâncias normais, as plaquetas não aderem ao endotélio, mas após lesão vascular são capazes de responder rapidamente às propriedades trombogênicas das células endoteliais. A primeira camada de plaquetas liga-se ao endotélio pelo estágio inicial de adesão (adesão plaqueta-endotélio), ao passo que o subsequente crescimento do trombo depende da ativação e agregação plaquetárias.

O fluxo sanguíneo tem papel fundamental na hemostasia, pois facilita o transporte de plaquetas e proteínas da coagulação para o local de lesão vascular e remove substâncias ativadas localmente, além de influenciar a dinâmica da formação do trombo plaquetário. A velocidade do sangue é menor próximo à parede do vaso, quando comparada ao centro, no qual ela é maior. Isto cria camadas justapostas com diferentes velocidades de fluxo, o que gera uma espécie de atrito entre elas, denominado *shearing stress*. Nas regiões em que há um alto *shearing stress*, como nas arteríolas, há interação entre plaquetas e o FvW assume extrema importância para garantir o início da formação do trombo.

Após a lesão vascular, ocorre a interação entre o FvW e o colágeno e a seguir a GPIb/IX plaquetária liga-se ao FvW. Essa ligação caracteriza-se pela rápida velocidade de associação, permitindo a adesão plaquetária em vasos em que o sangue circula em alta velocidade. Entretanto, a interação GPIb/IX e o FvW apresentam alta taxa de dissociação e as plaquetas aderidas à parede vascular movem-se constantemente na direção do fluxo sanguíneo. Com a ativação plaquetária, a GPIIb/IIIa torna-se capaz de se ligar ao FvW, propiciando uma adesão plaquetária irreversível ao subendotélio.

O colágeno, independentemente do FvW e o fibrinogênio podem mediar a adesão plaquetária em regiões de baixa velocidade do fluxo sanguíneo e baixo *shearing stress*. Nas plaquetas não ativadas, a GPIIb/IIIa tem baixa afinidade pelo fibrinogênio solúvel e outras proteínas plasmáticas, porém pode se ligar no fibrinogênio associado à superfície, independentemente da ativação e, dessa forma, iniciar a formação do trombo plaquetário.

A adesão desencadeia a ativação plaquetária com o recrutamento de mais plaquetas para junto da lesão vascular. Enquanto na adesão plaquetária participam vários receptores e ligantes, há somente um receptor para a agregação a GPIIb/IIIa. O FvW e principalmente o fibrinogênio promoverão a agregação plaquetária, formando pontes entre as plaquetas adjacentes pela ligação com a GPIIb/IIIa.

A ativação plaquetária é modulada por agonistas, que ao se ligarem em seus receptores, desencadeiam a liberação de constituintes dos grânulos plaquetários e a síntese de novos agonistas, amplificando o fenômeno de ativação (Figura 140.2).

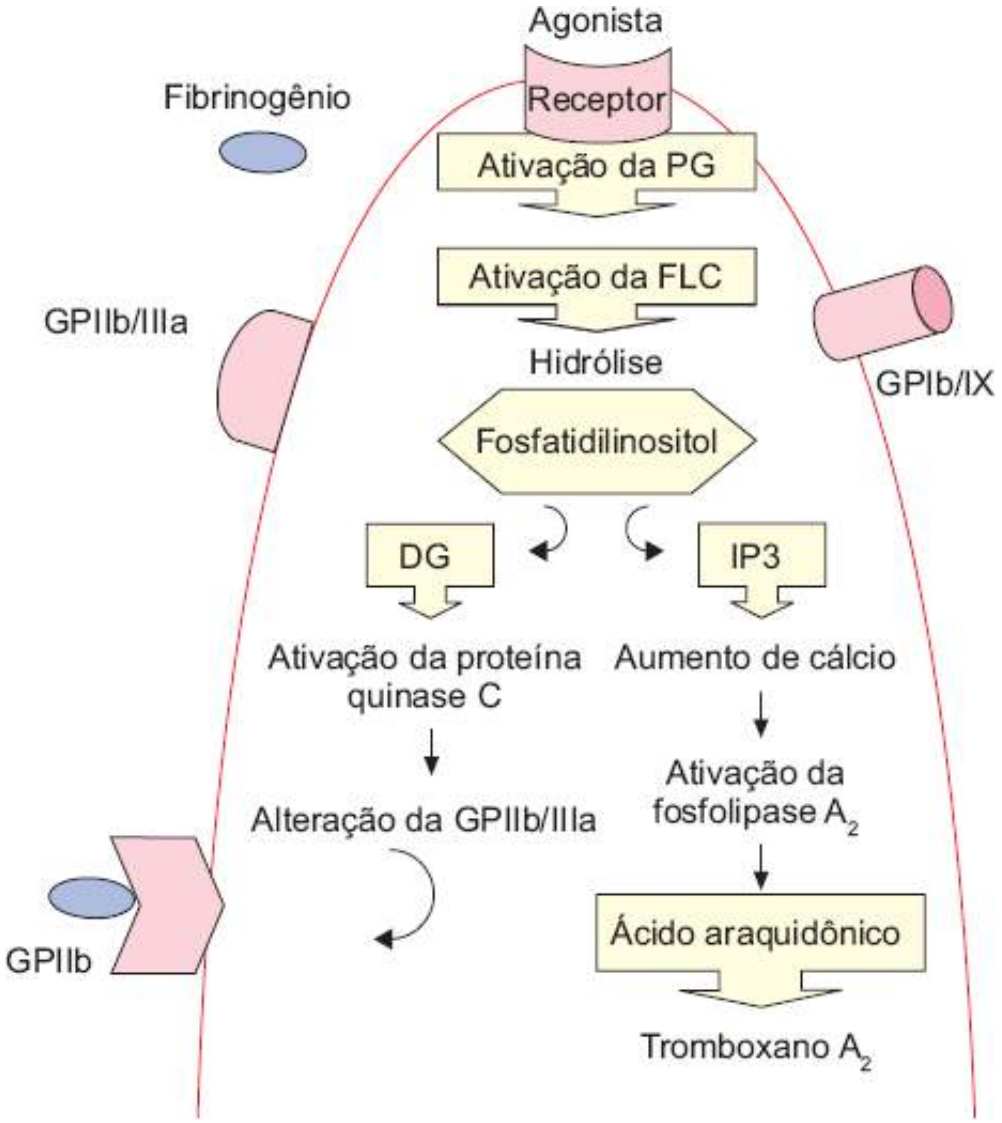

Figura 140.2 Ativação plaquetária. DG = diacilglicerol; FLC = fosfolipase C; IP3 = inositol trifosfato; PG = proteína G.

Os principais agonistas fisiológicos da ativação plaquetária são representados por colágeno, ADP, tromboxano A2, trombina, epinefrina, serotonina, vasopressina e o fator de ativação plaquetária. Os receptores plaquetários associam-se a um sistema de proteínas ligadoras de guanina presentes na membrana, denominadas proteínas G. Uma vez ocorrida a interação entre o agonista e o receptor, o sistema de proteínas G promoverá a ativação de fosfolipases. A principal via de ativação plaquetária envolve a fosfolipase C, que hidrolisa o fosfatidilinositol da membrana plaquetária, gerando vários compostos lipídicos que funcionam como segundos mensageiros, sendo os mais importantes o diacilglicerol (DG) e o inositol trifosfato (IP3). O DG ativa a proteinoquinase C, que acarreta a alteração da conformação da GPIIb/IIIa, possibilitando a ligação com o fibrinogênio no processo de agregação plaquetária.

O IP3 liga-se a receptores de membrana do sistema tubular denso, promovendo a mobilização do cálcio intracelular. O cálcio participa de diversas fases da hemostasia envolvendo as plaquetas, como a ativação do sistema contrátil actina-miosina, que resulta na mudança da forma discoide para esférica e liberação do conteúdo dos grânulos plaquetários. O cálcio também contribui para a ativação da fosfolipase A2, liberando o ácido araquidônico da membrana fosfolipídica. A ciclo-oxigenase transforma o ácido araquidônico em endoperóxidos, que são convertidos em tromboxano A2 pela ação da tromboxano sintetase. A ciclo-oxigenase é o alvo do ácido acetilsalicílico, que promove a acetilação dos resíduos de serina, inativando irreversivelmente a enzima e, dessa forma, bloqueando a agregação plaquetária. Sendo a inibição enzimática irreversível, o defeito somente desaparecerá à medida que as plaquetas afetadas forem sendo substituídas por uma nova geração de plaquetas.

Inibição da ativação das plaquetas

O principal mecanismo inibidor da ativação das plaquetas é representado pela AMP cíclico (AMPc). A PGI2 liberada pelas células endoteliais ativa a adenilciclase, que catalisa a formação do AMPc a partir de adenosina

trifosfato (ATP). O aumento de AMPc inibirá a liberação do cálcio citoplasmático do sistema tubular denso e, assim, impedirá a ação de diversas enzimas envolvidas na ativação plaquetária.

Participação das plaquetas na formação de trombina

A plaqueta pode contribuir para a formação de trombina, por meio da exposição de sua membrana fosfolipídica carregada negativamente, na qual se associam os fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X). A própria trombina é um dos principais agonistas da ativação plaquetária, que também gera fibrina que deverá reforçar o trombo plaquetário, consolidando o tampão hemostático.

Coagulação

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que por proteólise converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Progressos significativos ocorreram nas últimas décadas, no que se refere à compreensão da fisiologia desse sistema e dos mecanismos que o regulam. Conforme assinalado a seguir, esses conhecimentos tiveram fundamental importância para a melhor compreensão da fisiologia da hemostasia e do papel das reações hemostáticas em doenças hemorrágicas e trombóticas.

Em 1964, Macfarlane e Davie e Ratnoff propuseram a hipótese da "cascata" para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Nesse modelo (Figura 140.3), a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de zimogênios por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que então converte a molécula de fibrinogênio em fibrina. Esse esquema divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo componentes do sangue, mas também elementos que em geral não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no intravascular), que convergem no ponto de ativação do fator X (*via final comum*). Na via extrínseca, o fator VII plasmático (na presença de seu cofator, o FT ou tromboplastina) ativa diretamente o fator X. Na via intrínseca, ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas, por exemplo, a superfície aniônica das NET ou a parede de um tubo de vidro. Tal processo é denominado *ativação por contato* e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-calicreína (uma serina protease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XIIa ativa o fator XI, que por sua vez ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e subsequente formação de fibrina.

O conceito de via intrínseca, via extrínseca e via comum é útil na interpretação de exames laboratoriais.

Não obstante haja a tradição de se dividir o sistema de coagulação do sangue em intrínseco e extrínseco, tal separação é atualmente entendida como inadequada, do ponto de vista da fisiologia da coagulação, já que essa divisão não ocorre *in vivo*. Adicionalmente, alterações conceituais ocorreram desde a descrição do modelo da cascata, no que diz respeito à importância relativa das duas vias de ativação da coagulação. Por exemplo, a julgar pela gravidade das manifestações hemorrágicas decorrentes das deficiências dos "fatores intrínsecos" VIII e IX (hemofilia A e B, respectivamente), postulou-se no passado que a via intrínseca teria maior relevância na fisiologia da coagulação. Essa ideia, todavia, não é correta: sabe-se que a deficiência de fator XI é, em geral, associada a distúrbio hemorrágico leve, e deficiências dos fatores da ativação por contato (fator XII, PK, CAPM) não resultam em quadro hemorrágico. Os fatores intrínsecos, portanto, não têm importância primária na geração de fator IXa durante o processo hemostático normal que sucede a lesão vascular. Por outro lado, a deficiência de fator VII (crucial para a "ativação extrínseca" da coagulação do sangue) é associada a quadro hemorrágico similar à hemofilia. Em conjunto, esses dados demonstram que a ativação do fator IX não depende exclusivamente da via intrínseca e indicam que a coagulação do sangue é iniciada principalmente pela via do FT ou extrínseca. Em adição, experimentos conduzidos nas últimas três décadas demonstraram que as vias intrínseca e extrínseca não exibem funcionamento independente, conforme detalhado a seguir.

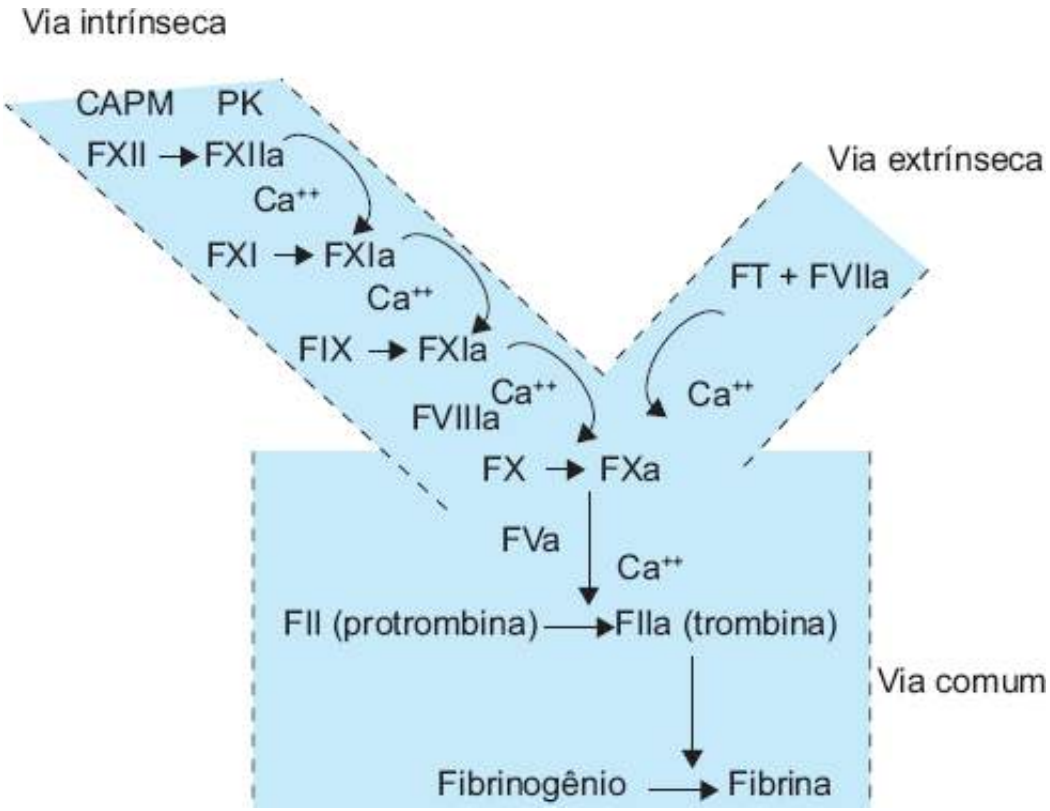

Figura 140.3 Cascata da coagulação proposta na década de 1960. Ca^{++} = cálcio; CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PK = pré-calicreína.

O chamado "modelo celular da coagulação" leva em conta as interações entre os fatores da coagulação e as atividades celulares que contribuem para a geração de trombina. Este processo é representado em três fases que se sobrepõem: as fases de iniciação, amplificação e propagação.

Fase de iniciação

A iniciação do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que normalmente não estão presentes no interior dos vasos, em decorrência de lesões estruturais (lesão vascular) ou alterações bioquímicas (p. ex., liberação de citocinas). Qualquer que seja o evento desencadeante, o início da coagulação do sangue se faz mediante expressão do seu componente crítico, o FT, e sua exposição ao espaço intravascular.

O FT é uma GP de membrana que funciona como receptor para o fator VII da coagulação. O FT não é normalmente expresso em células em contato direto com o sangue, mas apresenta expressão constitutiva em fibroblastos subjacentes ao endotélio vascular. O FT é também encontrado em queratinócitos, células epiteliais dos tratos respiratório e gastrintestinal, cérebro, células musculares cardíacas e glomérulos renais. Na presença de estímulos específicos tais como endotoxinas e citocinas (fator de necrose tumoral [TNF-α, *tumor necrosis fator* a] e interleucina-1 [IL-1]), células que normalmente não expressam o FT passam a expressá-lo.

Em indivíduos normais, níveis mínimos da forma ativada do fator VII da coagulação (FVIIa) estão presentes em circulação, correspondendo a aproximadamente 1% da concentração plasmática total de fator VII. Quando ocorre exposição do FT ao plasma, o fator VIIa liga-se ao FT formando o complexo FVIIa/FT, que exibe função enzimática ativa. O complexo FVIIa/FT tem como substratos principais os fatores IX e X, cuja clivagem resulta na formação de FIXa e FXa, respectivamente. O fator Xa e seu cofator, o fator Va, formam o complexo "protrombinase" que ativa a protrombina (FII) em trombina (FIIa) e esta última converte o fibrinogênio solúvel em fibrina. Essas reações ocorrem na superfície de células que expressam o FT (p. ex., monócitos e fibroblastos) (Figura 140.4 A). Deve ser ressaltado, no entanto, que quantidades mínimas de trombina são geradas a partir do complexo "protrombinase" extrínseco.

Fase de amplificação

A pequena quantidade de trombina gerada na fase de iniciação é capaz de ativar plaquetas por meio dos PARs e aumenta a adesão das plaquetas aos locais de lesão, aproximando-as das células que expressam FT e facilitando o

processo de ativação de fatores. Além da ativação das plaquetas, a trombina gerada na fase de iniciação ativa o fator V em fator Va, o fator VIII em fator VIIIa e o fator XI em fator XIa, oferecendo substrato para a amplificação da geração de trombina (Figura 140.4 B). Essas reações ocorrem na superfície plaquetária e criam condições para a produção de trombina em larga escala.

Fase de propagação

Na superfície das plaquetas ativadas, o fator XIa ativa fator IX em fator IXa. O fator IXa, proveniente da ação do fator XIa, e aquele derivado da ação do complexo fator VIIa/FT formam, com o fator VIIIa, o complexo "tenase" (fator IXa/fator VIIIa); o fator XIa ativa o fator IX em fator IXa que se soma ao fator IXa gerado pelo complexo FVIIa/FT para formar o complexo "tenase" (fator IXa/fator VIIIa). O complexo "tenase" ativa o fator X em fator Xa. Este último se liga ao fator Va formando o complexo "protrombinase" (fator Xa/fator Va), que converte a protrombina em trombina. A geração de trombina aumenta exponencialmente em um processo de retroalimentação positiva. A trombina gerada cliva a molécula de fibrinogênio (solúvel) em fibrina (não solúvel) que se polimeriza formando o coágulo de fibrina. Adicionalmente, a trombina ativa fator XIII em fator XIIIa que atua na estabilização do coágulo de fibrina (Figura 140.4 C).

Em condições fisiológicas, as reações descritas resultam em produção equilibrada de quantidades apropriadas de trombina e do coágulo de fibrina, em resposta adequada e proporcional à lesão vascular existente. Modelos recentes sugerem que populações de plaquetas com propriedades distintas de membrana exerçam papel na regulação do processo hemostático. Com efeito, no estado fisiológico não há formação e deposição de fibrina no intravascular em decorrência das propriedades anticoagulantes do endotélio, da forma inativa das proteínas plasmáticas envolvidas na coagulação (que circulam como zimogênios ou cofatores), e da presença de inibidores fisiológicos da coagulação. Por outro lado, a perda do equilíbrio dinâmico das reações da coagulação tem como consequência clínica o aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos.

Finalmente, vale mencionar que, no que se refere ao sistema de coagulação, a utilização dos termos "intrínseco" e "extrínseco" pode ser ainda útil na interpretação de dois exames laboratoriais utilizados na rotina da avaliação da hemostasia: o tempo de protrombina/INR (relação internacional normalizada, *international normalized ratio*) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), que são de particular importância no diagnóstico de anormalidades hemostáticas e no monitoramento de terapia anticoagulante. Na execução desses testes *in vitro*, criam-se no tubo de reação as condições para ativação preferencial das vias ditas extrínseca (avaliada pelo tempo de protrombina) ou intrínseca (avaliada pelo TTPa). À parte a utilidade mencionada, o caráter puramente didático e a interpretação laboratorial, a divisão do sistema de coagulação em duas vias é inadequada para a compreensão da sua fisiologia. O conceito de que o FT é o principal ativador da coagulação do sangue e que a distinção entre sistemas extrínseco e intrínseco não existe na fisiologia desse sistema representa importantes mudanças conceituais que devem ser assimiladas para o entendimento correto dos eventos bioquímicos envolvidos na ativação do sistema hemostático.

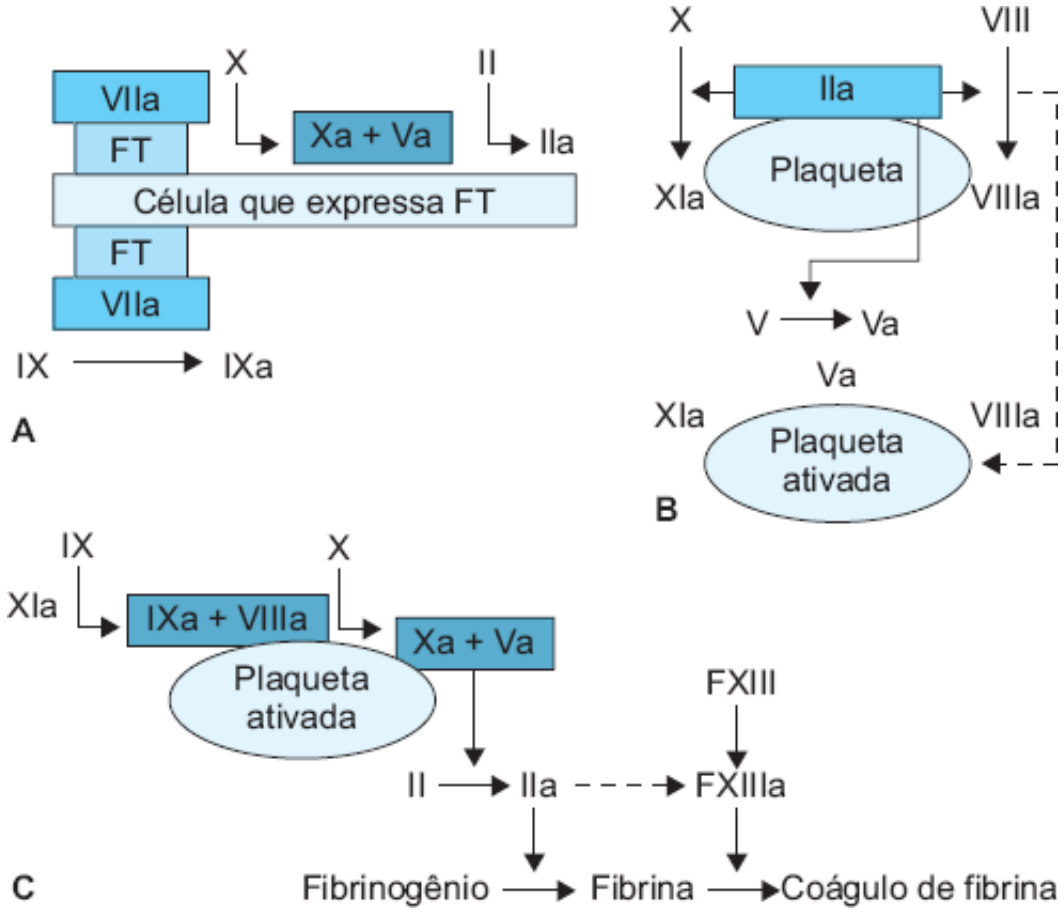

Figura 140.4 **A.** Fase de iniciação. **B.** Fase de amplificação. **C.** Fase de propagação. FT = fator tissular.

Anticoagulação

As reações bioquímicas da coagulação do sangue devem ser estritamente reguladas de modo a evitar ativação excessiva do sistema, formação inadequada de fibrina e oclusão vascular. De fato, a atividade das proteases operantes na ativação da coagulação é regulada por numerosas proteínas inibitórias que atuam como anticoagulantes naturais. Neste capítulo, serão discutidas as que apresentam maior relevância biológica atuando como inibidores fisiológicos da coagulação: o TFPI, a via da PC e proteína S e a antitrombina.

Inibidor da via do fator tecidual

Conforme mencionado previamente, o complexo fator VIIa/FT atua sobre dois substratos principais: os fatores IX e X da coagulação, ativando-os. Essas reações são reguladas pelo TFPI, uma proteína produzida pelas células endoteliais que apresentam três domínios do tipo Kunitz. O primeiro domínio liga-se ao complexo fator VIIa/FT, inibindo-o, e o segundo domínio liga-se e inibe o fator Xa. Assim, a ativação direta do fator X é regulada negativamente, de modo rápido, na presença do TFPI, que limita dessa forma a produção de fatores Xa e IXa. A ligação do fator Xa é necessária para que o TFPI exerça seu papel inibitório sobre o complexo fator VIIa/FT. A proteína S atua como cofator do TFPI ao facilitar a interação entre o TFPI e o fator Xa.

Via da proteína C e proteína S

Outra importante via de anticoagulação do sangue é o sistema da proteína C. A trombina gerada durante o processo de ativação da coagulação liga-se trombomodulina, uma proteína de membrana, formando o complexo trombina/trombomodulina, que é capaz de ativar a PC. A ativação da PC é facilitada pela ligação ao EPCR. A PCa inibe a coagulação clivando e inativando os fatores Va e VIIIa (Figura 140.5). Esse processo é potencializado pela proteína S, que atua como um cofator não enzimático nas reações de inativação. A identificação do sistema da PCa implicou importante mudança conceitual no que se refere ao papel da trombina no sistema hemostático. Além de atuar como um fator pró-coagulante ao reger o processo de formação do coágulo, a trombina atua como um potente anticoagulante, tendo em vista que sua ligação à trombomodulina endotelial representa o evento-chave para ativação

da via inibitória da PC.

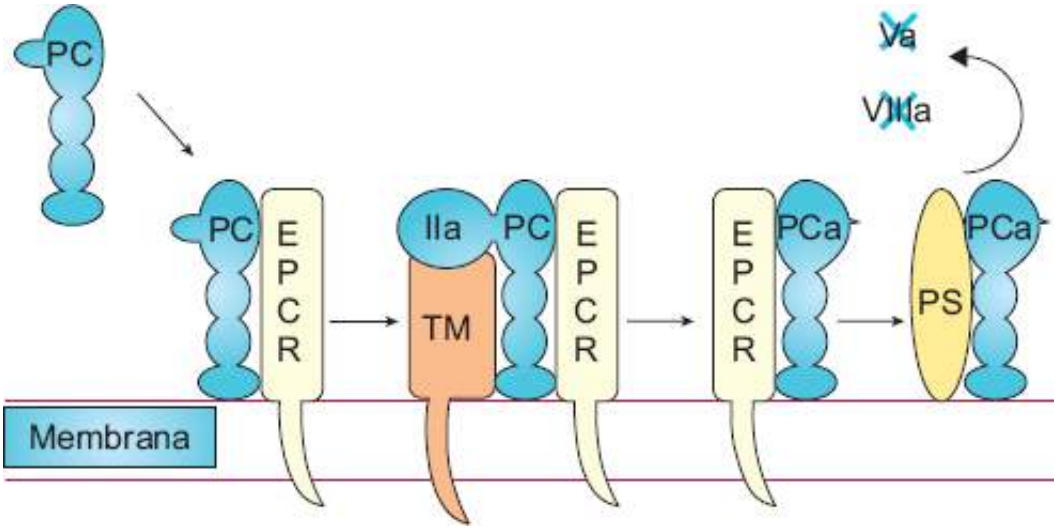

Figura 140.5 Sistema da PCa. A ligação da trombina (IIa) ao receptor endotelial trombomodulina (TM) modifica as propriedades da trombina, transformando-α em um potente anticoagulante, por ativar a PC, que juntamente com seu cofator (PS) inativa os fatores VIIIa e Va, suprimindo a gênese de trombina. EPCR = receptor endotelial da PC; PCa = proteína C ativada. De fato, a trombina exerce, em condições fisiológicas, o controle do momento e da velocidade em que estas reações ocorrem e permite o funcionamento adequado do sistema hemostático.

Antitrombina

A antitrombina é o inibidor primário da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas enzimas da coagulação, incluindo os fatores IXa, Xa e XIa (Figura 140.6). Adicionalmente, a antitrombina acelera a dissociação do complexo fator VIIa/FT e impede sua reassociação. Assim, a antitrombina elimina qualquer atividade enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejável. A molécula de heparan sulfato, um proteoglicano presente na membrana das células endoteliais, acelera as reações catalisadas pela antitrombina (ver Figura 140.6). A atividade inibitória da antitrombina sobre a coagulação é também potentemente acelerada pela heparina (ver Figura 140.6), um polissacarídio linear estruturalmente similar ao heparan sulfato. As diferentes vias regulatórias já citadas não operam isoladamente, pois há sinergismo entre o TFPI e a antitrombina e entre o TFPI e o sistema da PC, suprimindo a gênese de trombina. Por exemplo, a antitrombina (mas não o TFPI) inibe a ativação do fator VII mediada pelo fator Xa no complexo fator VII/FT. Por outro lado, o TFPI (mas não a antitrombina) inibe o excesso de ativação do fator X pelo complexo fator VII/FT. Ademais, o TFPI, em conjunção com o sistema da PCa, inibe potentemente a gênese de trombina pelo complexo fator VII/FT.

Em condições fisiológicas (ausência de lesão vascular) há predomínio dos mecanismos anticoagulantes sobre os pró-coagulantes, mantendo-se, por conseguinte, a fluidez do sangue e preservando-se a patência vascular.

Sistema plasminogênio/plasmina (fibrinólise)

Fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina mediada pela plasmina. O sistema fibrinolítico ou sistema plasminogênio/plasmina é composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores) que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa produzida a partir de uma proenzima inativa (plasminogênio) que tem por função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular. À parte do seu papel no sistema hemostático, nos últimos anos foram descobertas numerosas funções do sistema plasminogênio/plasmina em outros processos, incluindo remodelagem da matriz extracelular, crescimento e disseminação tumoral, cicatrização e infecção, mas esses aspectos não serão aqui abordados.

As enzimas do sistema fibrinolítico são todas serina proteases, ao passo que os inibidores da fibrinólise são membros da superfamília de proteínas designadas serpinas (inibidores de proteases séricas). São conhecidos dois ativadores fisiológicos do plasminogênio: o tPA e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (uPA, *uroquinase-type plasminogen activator*) (Figura 140.7). Os dois ativadores têm alta especificidade de ligação com seu substrato (plasminogênio) e promovem hidrólise de uma única ponte peptídica (Arg560-Val561), que resulta na formação de uma serina protease ativa, a plasmina. Embora a plasmina degrade não somente a fibrina, mas também

o fibrinogênio, fatores V e VIII, em condições fisiológicas a fibrinólise ocorre como processo que é altamente específico para a fibrina, portanto, de ativação localizada e restrita, e não sistêmica, cumprindo, assim, sua função de remover o excesso de fibrina do intravascular de modo equilibrado. Essa especificidade dependente de fibrina é resultado de interações moleculares específicas entre os ativadores do plasminogênio, o plasminogênio, a fibrina e os inibidores da fibrinólise. Por exemplo, o tPA exibe baixa afinidade pelo plasminogênio na ausência de fibrina (K_M = 65 μM), afinidade que é muito aumentada na presença de fibrina (K_M = 0,15 – 1,5 μM). Isto ocorre porque a fibrina representa uma superfície ideal para ligação do tPA ao plasminogênio, e nessa reação o plasminogênio liga-se à fibrina via resíduos de aminoácido lisina (*lysine-binding sites*). Em contraste com esses mecanismos fisiológicos, ativação mais extensa do sistema fibrinolítico ocorre na infusão de agentes trombolíticos do tipo estreptoquinase e uroquinase, que não são específicos para a presença de fibrina.

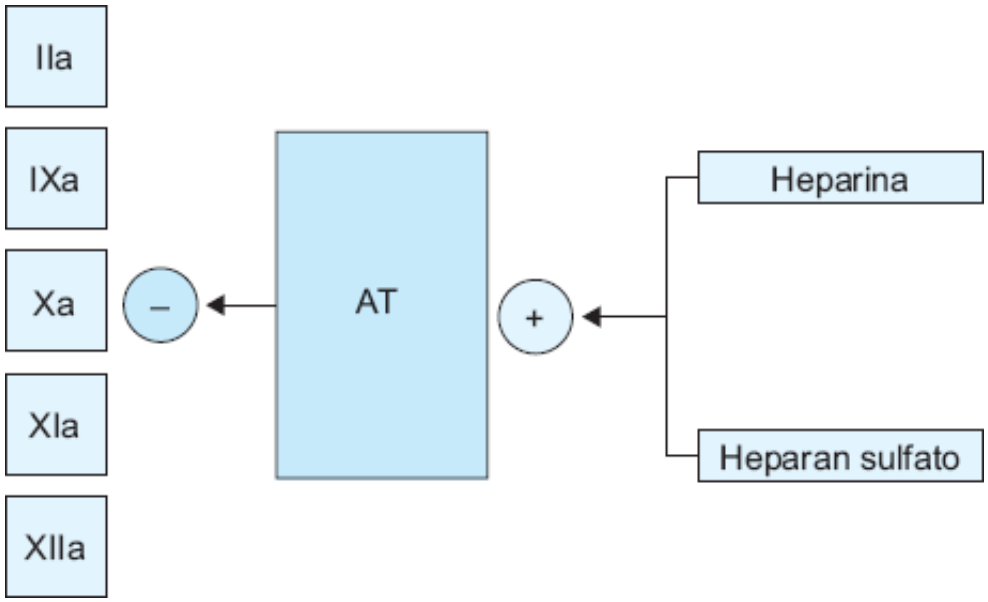

Figura 140.6 Efeitos anticoagulantes da antitrombina (AT). A potenciação do efeito inibitório da AT pelo heparan sulfato e heparina também está representada.

A inibição do sistema fibrinolítico sucede em nível dos ativadores do plasminogênio mediante ação de inibidores específicos (PAI), cujo principal representante é o PAI-1, e diretamente sobre a plasmina, função inibitória esta exercida pela α_2-antiplasmina (ver Figura 140.7).

Outro componente do sistema fibrinolítico é a proteína designada TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, inibidor da fibrinólise ativado pela trombina). O TAFI é um zimogênio plasmático que ocupa importante papel na hemostasia funcionando como um potente inibidor da fibrinólise. O TAFI é ativado pela trombina, tripsina e plasmina, e na sua forma ativada é capaz de inibir a fibrinólise por remover resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo, suprimindo, dessa forma, as propriedades de cofator da fibrina parcialmente degradada na ativação do plasminogênio. Curiosamente, a principal via de ativação do TAFI é dependente da ligação do fator IIa (trombina) à trombomodulina (complexo que tem também a função de ativar o sistema da PC). Por conseguinte, a molécula do TAFI representa um ponto de conexão entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico, fato ilustrado na Figura 140.8.

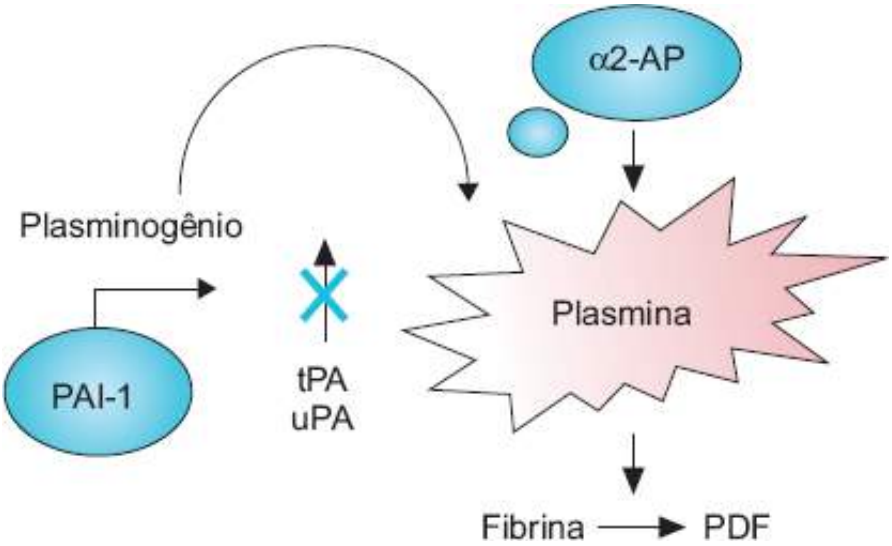

Figura 140.7 Representação esquemática do sistema fibrinolítico. α2-AP = α_2-antiplasmina; PAI-1 = inibidor de ativador de plasminogênio 1; PDF = produtos de degradação de fibrina; tPA = ativador tecidual do plasminogênio; uPA = ativador do plasminogênio do tipo uroquinase.

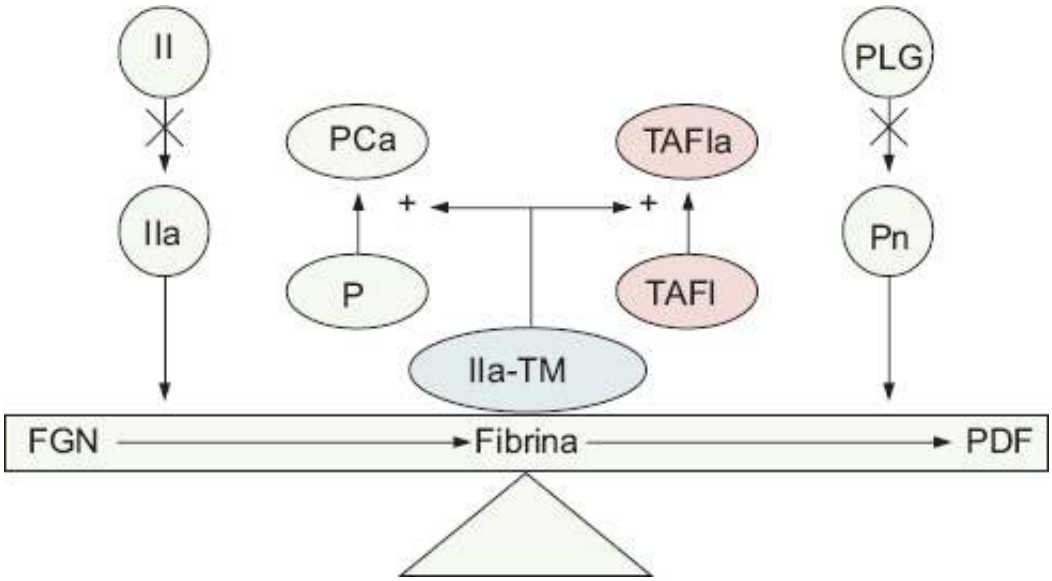

Figura 140.8 Ponto de conexão entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico. FGN = fibrinogênio; PC = proteína C; PCa = proteína C ativada; PDF = produtos de degradação de fibrina; PLG = plasminogênio; Pn = plasmina; TAFI = ponto de conexão entre o sistema de coagulação e da fibrinólise, intermediado pelo complexo trombina/trombomodulina; TM = trombomodulina.

Capítulo 141

Distúrbios dos Vasos e das Plaquetas

Ana Clara Kneese Virgílio do Nascimento

Distúrbios plaquetários

As plaquetas são células sanguíneas resultantes da fragmentação de megacariócitos na medula óssea. No sangue periférico, estas células pequenas, com tamanho variando entre 1 e 3 mm, apresentam-se inativas, com forma aproximadamente discoide.

Após lesão tissular ou exposição a superfícies estranhas, sofrem rápida ativação, com modificação de seu citoesqueleto, formação de pseudópodes, exposição de glicoproteínas (GP) na superfície promotora de ligações intercelulares e liberação do conteúdo granular, criando um microambiente propício à coagulação. São quatro os mecanismos básicos, pelos quais os trombócitos promovem a hemostasia:

- *Adesão* aos locais de lesão vascular
- *Secreção* do conteúdo dos grânulos plaquetários
- *Agregação* entre si até a formação de um tampão
- *Geração* de superfície fosfolipídica necessária às reações químicas dos fatores de coagulação.

As patologias plaquetárias podem resultar tanto de alterações numéricas, quanto funcionais. Em qualquer uma dessas situações, a expressão clínica é bastante semelhante, com sangramento em mucosas (epistaxe e gengivorragia), na pele (petéquias e equimoses) e hipermenorreia. Um dado de história importante é o fato do sangramento ser prolongado, demorando um tempo maior até ser estancado, mesmo com compressão do local. Isto diferencia a hemorragia por distúrbio na primeira fase da hemostasia daquela provocada por alteração da via de coagulação, em que a característica é a interrupção do sangramento pela formação do tampão plaquetário com seu retorno posteriormente.

Testes laboratoriais utilizados para a avaliação plaquetária

É preciso conhecer os métodos laboratoriais disponíveis para avaliação das plaquetas, suas indicações, limitações e possíveis fontes de erro para a correta interpretação de seus resultados.

Contagem plaquetária

A faixa de normalidade aceita em geral fica entre 150 e 400 células $\times 10^9$ ℓ e pode ser feita por método manual ou automático, sendo este último preferido por sua facilidade e rapidez. Os contadores automáticos detectam partículas com tamanho variando dentro de limites fixos de volume, no caso dos trombócitos estipulado de 2 a 20 fℓ.[1] Como consequência, a concentração plaquetária pode ser subestimada nas situações em que houver número significativo de plaquetas com volume acima ou abaixo desses valores, macro e microplaquetas, respectivamente.

A interpretação inicial de contagem plaquetária baixa deve sempre levar em consideração a possibilidade de pseudoplaquetopenia. Essa alteração é frequentemente o resultado da ação de aglutininas frias, ligação das plaquetas aos neutrófilos (satelismo plaquetário), formação de grumos plaquetários induzidos pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou coagulação parcial da amostra de sangue por coleta inadequada.[2] As aglutininas estão presentes em pacientes com níveis elevados de imunoglobulinas ou na vigência de processo infeccioso e geralmente se ligam às plaquetas quando o cálcio é quelado em amostras anticoaguladas com EDTA. A pseudoplaquetopenia induzida pelo EDTA pode ser evitada ou verificada em amostras que utilizem heparina ou

citrato de sódio como anticoagulante.[3]

Outras técnicas possíveis para detectar contagem automática errônea são: contagem manual em câmara de Neubauer ou de Burker, que corrigirá eventuais estimativas equivocadas por discrepâncias no volume plaquetário, ou contagem por citometria de fluxo.

Esfregaço de sangue periférico

A observação do esfregaço de sangue periférico colhido a fresco por punção em ponta de dedo permite a identificação de peculiaridades morfológicas úteis ao diagnóstico. Plaquetas gigantes estão presentes na síndrome de Bernard-Soulier, enquanto trombócitos de aspecto pálido e sem grânulos são características da síndrome da plaqueta cinza. A presença de grumos plaquetários sugere a síndrome da plaqueta de Montreal. Macroplaquetas ocorrem em grande parte das trombocitopenias hereditárias e naquelas provocadas por mecanismo imunológico.

Alterações das outras séries também podem ser sugestivas de determinadas patologias. Inclusões azurófilas no citoplasma de neutrófilos, os corpúsculos semelhantes ao de Döhle, indicam a anomalia plaquetária relacionada com o gene MYH-9 e anisopoiquilocitose eritrocitária pode ser encontrada na trombocitopenia de herança ligada ao cromossomo X.

Tempo de sangramento

O tempo de sangramento (TS) consiste na realização de perfuração cutânea e a cronometragem do tempo necessário para a cessação do sangramento. É um exame sujeito a inúmeras variáveis, como local da punção, tamanho e profundidade da lesão provocada e vascularização naquele local. Foram desenvolvidas diversas técnicas na tentativa de se padronizar esse teste. Os mais utilizados são o TS de Duke, em que é feita punção em lobo de orelha, e o TS de Ivy, realizado com lanceta própria no antebraço do paciente sob compressão por manguito. Mede essencialmente a função de vasos e plaquetas.

Curva de agregação plaquetária

Nesta prova, o plasma rico em plaquetas (PRP) é posto em contato com diferentes substâncias indutoras da atividade plaquetária e a formação do agregado é observada sob a forma de um gráfico. A interpretação da combinação de respostas aos agentes estimuladores pode indicar disfunção plaquetária, como no caso de agregação espontânea na doença de Montreal ou ausência de resposta a ristocetina na síndrome de Bernard-Soulier homozigótica ou ser inespecífica.

É um exame barato e tecnicamente fácil, porém sujeito à interferência de diversos fatores como o método usado para a separação de plaquetas, a concentração plaquetária final no PRP e as fontes de agentes agonistas usadas, entre outros. Com isso, a padronização do teste pode representar alguma dificuldade.

Citometria de fluxo

Detecta proteínas específicas da superfície plaquetária ligadas a anticorpos marcados com fluoresceína. É o método que define o diagnóstico das patologias causadas pela deficiência de receptores dessas células, como na síndrome de Bernard-Soulier e na trombastenia de Glanzmann. O resultado deve ser interpretado com cuidado, pois o aparelho mede a fuorescência de trombócitos isolados e calcula a média entre eles. A superfície de uma macroplaqueta contém mais GP do que uma plaqueta normal, o que pode levar a um resultado final dentro dos limites da normalidade. Isto pode ser corrigido, dosando-se mais de uma GP e calculando a proporção entre elas.[4]

Trombocitopenias

Trombocitopenia é definida como contagem plaquetária abaixo de $150 \times 10^9\ \ell$. As causas que levam a isso estão de forma geral relacionadas com três fatores:

- Deficiência de produção: por alteração exclusiva do megacariócito ou associada a distúrbios nas outras séries. A avaliação da medula óssea evidencia diminuição do número ou alterações displásicas dos megacariócitos
- Aumento do consumo: há lise precoce da plaqueta intra ou extravascular. Habitualmente há aumento compensatório da síntese medular

- Distributiva: ocorre nas situações de hiperesplenismo ou mais raramente por diluição pós-transfusional. O exame da medula óssea mostra série megacariocítica preservada.

Deficiência de produção

Este grupo engloba patologias diversas, hematológicas ou não, que levam a menor produção medular de plaquetas. A realização de mielograma ou biopsia de medula óssea é necessária para comprovar o comprometimento da síntese e muitas vezes identifica a etiologia (p. ex., infiltração neoplásica). A história clínica do paciente é outra ferramenta importante por poder fornecer alguns dados indicativos do fator causal, como uso de antibióticos, infecção ou transfusão recente.

Comprometimento da medula óssea

As patologias que levam a hipoplasia, aplasia ou fibrose da medula, assuntos discutidos em outro capítulo, determinarão plaquetopenia geralmente associada à diminuição numérica das outras séries. A infiltração medular por células neoplásicas compromete a megacariocitopoese, especialmente no caso de linfomas e leucemias.

Muitas medicações estão relacionadas com a indução da trombocitopenia. Algumas por mecanismo de inibição do megacariócito ou da hematopoese, outras por meio de processo ainda não totalmente esclarecido (Tabela 141.1).

A deficiência de folato e vitamina B_{12} frequentemente leva à plaquetopenia por eritropoese ineficaz, processo que também ocorre nas síndromes mielodisplásicas. Nestas situações, observamos aumento dos megacariócitos na medula, algumas vezes com presença de formas anômalas, por exemplo, micromegacariócitos.

Trombocitopenias hereditárias

São patologias raras, mas provavelmente ainda há um grande número de casos não identificados. O diagnóstico é bastante difícil, pois nem todas apresentam quadro clínico definido e muitas não se encaixam nos diagnósticos existentes. Como a maioria é de transmissão autossômica dominante, a apresentação pode ser frustra, com plaquetopenia moderada e pouca ou nenhuma manifestação clínica. Também ainda não está bem estabelecida a patogenia da maior parte dessas trombocitopenias. Somando-se a isso, o diagnóstico laboratorial depende muitas vezes de exames disponíveis apenas em centros de referência, como pesquisa de mutações específicas. Pela dificuldade de padronização devido a esta heterogeneidade, a classificação mais difundida é baseada no tamanho celular em micro, normo ou macroplaquetária:[5]

Tabela 141.1 Fármacos que provocam trombocitopenia.

Por ação na medula óssea	Etanol, estrógenos, tolbutamida
Por mecanismo imunológico	Paracetamol, cefalotina, heparina, penicilina, quinidina, rifampicina
Por mecanismo desconhecido	Acetazolamida, alopurinol, amiodarona, ampicilina, carbamazepina, cefalexina, clonazepam, clorotiazida, clorpromazina, cimetidina, ciprofloxacino, codeína, digoxina, eritromicina, fenil-hidantoína, fluoxetina, furosemida, gentamicina, glimepirida, heroína, indometacina, isoniazida, meperidina, metoprolol, minoxidil, penicilamina, pentamidina, pirazinamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, tamoxifeno, tetraciclina, trimetoprima, valproato, xilocaína

- Síndrome de Wiskott-Aldrich: caracterizada por plaquetopenia grave e associada a imunodeficiência, alergia e doenças reumatológicas e linfoproliferativas. Junto com a trombocitopenia ligada ao X são as duas únicas formas de trombocitopenias hereditárias com microplaquetas, sendo esta última apresentação acompanhada por nenhuma ou mínimas alterações da imunidade. Ambas são de transmissão relacionada com o cromossomo X. Há ausência ou diminuição da proteína WAS (WASp) nas células hematopoéticas
- Trombocitopenia congênita amegacariocítica: plaquetopenia normocelular intensa com diminuição dos megacariócitos na medula óssea. É de padrão autossômico recessivo e é causada por alteração genética do receptor

da trombopoetina (c-mpl). Pode evoluir para aplasia de medula

- Síndrome TAR (trombocitopenia e ausência do rádio): plaquetopenia normocelular em geral grave nos primeiros anos de vida, com ausência bilateral dos rádios. Pode ser acompanhada por outras malformações ósseas. Há redução dos megacariócitos na medula óssea
- Síndrome de Bernard-Soulier: classicamente descrita como doença recessiva, é atualmente considerada macrotrombocitopenia autossômica dominante de penetrância incompleta. É resultante de defeitos quantitativos e qualitativos do complexo GPIb/IX/V da membrana plaquetária, receptor importante aos mecanismos de adesão ao subendotélio. O achado de plaquetas gigantes no esfregaço de sangue periférico é característico e o diagnóstico de certeza é feito através da pesquisa da GPIb/IX/V por citometria de fluxo. A gravidade dos sangramentos pode variar bastante, de indivíduo para indivíduo ou dentro de uma mesma família, com hemorragias fatais sendo raras
- Doenças relacionadas com o MYH-9: engloba um grupo de desordens autossômicas dominantes, conhecidas como anomalia de May-Hegglin e síndromes de Sebastian,[6] Epstein e Fechtner. Associam-se a plaquetopenia, alterações renais, auditivas e catarata. Todas são causadas por alteração do gene MYH-9, que codifica a cadeia pesada da miosina não muscular IIA, e apresentam macrocitose plaquetária e corpúsculos semelhantes ao de Döhle nos leucócitos. As manifestações hemorrágicas geralmente são leves, podendo variar de episódios graves a pacientes assintomáticos.

Aumento do consumo

Púrpura trombocitopênica imunológica

A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é uma doença hemorrágica adquirida, secundária à destruição precoce de plaquetas mediada por autoanticorpos e caracterizada por contagem plaquetária baixa e sangramento mucocutâneo. Ao longo dos anos já foi conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática e há atualmente a tendência de denominá-la como púrpura trombocitopênica imune para diferenciá-la de outros processos com envolvimento imunológico.

Apesar de ser reconhecida como uma forma distinta de púrpura há mais de 250 anos, foi só em 1951 com Harrington que surgiu a primeira evidência de que um fator presente no plasma seria o causador da trombocitopenia. Harrington observou um recém-nascido com púrpura cuja mãe apresentava trombocitopenia crônica. O quadro hemorrágico da criança se resolveu espontaneamente em 3 semanas e a mãe permaneceu plaquetopênica. Harrington questionou a possibilidade de um fator humoral antiplaquetário ter passado ao feto através da placenta. A experiência que se seguiu seria impensável nos dias de hoje: ele administrou plasma de indivíduos com PTI crônica nele e em outros voluntários sadios. O que ocorreu foi uma queda imediata na contagem plaquetária, com recuperação total no prazo de algumas semanas.[7]

Nos anos 1960, Shulman[8] identificou este fator plasmático como sendo uma imunoglobulina G (IgG) e Dixon,[9] em 1975, conseguiu quantificar a IgG associada à plaqueta. Em 1982, van Leeuwen[10] fez observações demonstrando que essas Ig se ligavam às plaquetas normais, mas não a de pacientes portadores de trombastenia de Glanzmann, patologia em que há deficiência da glicoproteína (GP) de superfície plaquetária IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) responsável pela agregação plaquetária. Ficou assim demonstrado que a doença é provocada por autoanticorpos direcionados a receptores da membrana plaquetária.[7]

Hoje são conhecidas diversas GP-alvo dessas imunoglobulinas. A presença de anticorpos contra antígenos múltiplos é frequente.[11] Os mais comuns são aqueles direcionados para GPIIbIIIa e GPIb-IX,[12] mas também podem ser encontrados contra a GPIa/IIa, GPIV e GPV. O mecanismo exato de estímulo para a formação de autoanticorpos ainda não é totalmente esclarecido. Sabe-se que, assim como em outras doenças autoimunes, é multifatorial e dependente de três fatores:

- Gatilho ambiental. Nesta situação haveria similaridade entre antígenos do agente agressor e da plaqueta, provocando uma resposta cruzada. Isto é bem exemplificado em crianças com PTI após infecções virais
- Desarranjo da resposta imunológica, envolvendo células B, células T, células dendríticas ou todas elas
- Polimorfismos determinantes genéticos no complexo de histocompatibilidade maior, células T e outros genes.

A participação dos linfócitos B no processo patológico é indiscutível, uma vez que são eles os produtores dos anticorpos. Já existem diversos trabalhos mostrando que células T autorreativas específicas para a plaqueta reconhecem e reagem contra antígenos plaquetários autólogos e estimulam a produção de autoanticorpos pelas

células B. Há um predomínio da resposta Th1 em relação a Th2, demonstrado pelo aumento da interleucina 2 (IL-2) e da interferona g (INF-γ) e diminuição da IL-4. Também está descrito que pacientes em remissão apresentam níveis mais elevados de fator de crescimento de transformação b (TGF-β, *transforming growth factor* β), conhecido como potente imunossupressor e marcador de resposta Th3.[13]

As plaquetas recobertas por autoanticorpos dirigidos contra seus receptores sofrem então uma destruição aumentada por macrófagos do sistema reticuloendotelial (SER), especialmente no baço, ao terem a fração constante da imunoglobulina (Ig) reconhecida.

Mas como a inibição farmacológica sobre o processo imunológico não é suficiente para controlar a doença em muitos casos, voltou-se a atenção para o comprometimento da megacariopoese. O achado de megacariócitos na medula óssea sem plaquetas ao seu redor é frequente em PTI e dá suporte a esse mecanismo. Presente em até 40% dos pacientes, a menor produção é resultado de destruição intramedular ou pela resposta insuficiente de trombopoetina (TPO).

A TPO é a principal citocina estimulante da trombopoese e a regulação de seus níveis plasmáticos é determinada por receptores de TPO em plaquetas e megacariócitos, que a internalizam e degradam. Diferentemente do que é observado em pacientes com aplasia de medula, o incremento compensatório dos níveis de TPO não é proporcional à queda da contagem plaquetária na PTI.[14]

A incidência estimada da PTI, segundo dados norte-americanos, é de 100 casos/1.000.000 pessoas/ano [11] e em adultos atinge mais as mulheres que os homens. A apresentação clínica da PTI pode variar dependendo da idade de instalação. Em crianças costuma ser de aparecimento rápido, geralmente precedido por processo infeccioso ou aplicação de vacina e com evolução para a remissão espontânea em 70% dos casos. Nos adultos, seu início habitualmente é mais insidioso e a evolução tende à cronicidade na maioria dos pacientes, mesmo após tratamento medicamentoso.

Caracteriza-se pelo surgimento de lesões hemorrágicas petequiais, mais comumente em MMII, mas que podem se localizar em qualquer região. Epistaxe e gengivorragia são manifestações comuns; hematúria e hemorragia de trato gastrintestinal acontecem em uma proporção menor de casos. Sangramento em sistema nervoso central (SNC) é raro, ocorrendo em menos de 1% dos casos, porém com a possibilidade de evolução catastrófica. Quando há quadro hemorrágico intenso, com sangramento conjuntival, em fundo de olho e bolhas hemorrágicas em mucosa oral parece haver incidência maior de hemorragia em SNC. Fatores como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e vômitos podem ser facilitadores de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH).

Conforme padronização sugerida por consenso internacional,[15] o diagnóstico de PTI é baseado em contagem plaquetária menor que 100 3 10^9 ℓ, exclusão de causas secundárias e hereditárias, confirmação de exame físico normal sem esplenomegalia e presença de medula óssea normal. Segundo as diretrizes da American Society of Hematology (ASH),[16] é obrigatória a realização de história clínica, exame físico, hemograma completo e análise do esfregaço de sangue periférico. A história deve ser direcionada para pesquisar alguma situação que possa desencadear trombocitopenia como transfusão recente, ingestão abusiva de álcool ou existência de outros familiares com plaquetopenia. No exame físico, deve-se dar atenção ao tipo, gravidade e extensão dos sangramentos. A presença de esplenomegalia indica a possibilidade de outro diagnóstico.

O mielograma está indicado para indivíduos com mais de 60 anos ou naqueles em que há programação de esplenectomia. Na nossa prática, realizamos também em pacientes com menos de 60 anos com apresentação atípica (p. ex., outra citopenia) ou naqueles em que não há resposta adequada ao tratamento.

Em algumas situações, o quadro de plaquetopenia imunológica pode preceder ou acompanhar outras patologias como lúpus eritematoso sistêmico (LES), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*) ou vírus da hepatite C (HCV, do inglês, *hepatitis C virus*), síndrome antifosfolipídio, tireoidites, doenças linfoproliferativas ou paraproteinemias. Deve ser realizada investigação laboratorial para essas patologias na avaliação da PTI e o tratamento deve ser voltado à doença de base.

As trombocitopenias hereditárias não imunes podem ser confundidas com PTI, especialmente as de herança autossômica dominante.[17] Não é incomum que um paciente seja tratado com corticoide durante um longo período até que se faça o diagnóstico correto. Nesta situação, o esfregaço de sangue periférico é bastante útil, identificando não só as pseudotrombocitopenias, mas também alterações de tamanho dos trombócitos ou modificações morfológicas nas outras séries celulares. A presença de anticorpos anticardiolipina ou antinúcleo não é infrequente e tem pouca importância diagnóstica ou terapêutica na ausência de doença clínica.[10]

A pesquisa de Ac ligados à plaqueta não é indicada de rotina. Apesar de haver evidências de que o repertório antigênico plaquetário é limitado e que a GPIIb-IIIa e a GPIb-IX são os antígenos (Ag) mais comuns,[12] a sua identificação não é específica de PTI. Os testes diretos para mensuração de Ac ligados à plaqueta têm sensibilidade estimada de 49 a 66%, especificidade estimada de 78 a 92% e valor preditivo positivo de 80 a 83%.[11] Portanto, um teste negativo não exclui o diagnóstico de PTI e um resultado positivo pode estar presente em outras situações que cursam com trombocitopenia imunológica, como LES e doença linfoproliferativa.

O tratamento da PTI deve ser decidido para cada paciente, de acordo com as manifestações hemorrágicas presentes, condições associadas, estilo de vida e contagem plaquetária. O objetivo é alcançar um número plaquetário que não ofereça grande risco de morbidade ao paciente e isto pode ser conseguido com resultados abaixo dos limites de normalidade. Não há discordância sobre a indicação de se tratar indivíduos com plaquetas abaixo de 30×10^9 ℓ e com sangramentos e em apenas se observar aqueles com plaqueta acima de 50×10^9 ℓ e sem hemorragia, segundo consenso da ASH.[16] Outros fatores com relação ao risco e benefício deverão ser pesados naqueles que se encontram entre esses limites.

Para os pacientes com menos de 50×10^9 ℓ plaquetas, sob risco de ou na vigência de sangramento importante deverão ser hospitalizados e receber Ig intravenosa – IgIV (1 g/kg/dia durante 2 dias) e/ou metilprednisolona (1 g/dia durante 3 dias). A resposta ao uso de IgIV costuma ser rápida, porém fugaz com duração de 3 semanas e retorno aos níveis pré-tratamento. Além da imunoglobulina humana policlonal pode ser tentado o uso de anti-D em pacientes Rh-positivos e não esplenectomizados.

Corticoide por via oral (VO) (p. ex., prednisona 1 a 2 mg/kg/dia) é a indicação inicial na maioria dos casos. A melhora do quadro clínico costuma ser mais rápida que a do hemograma, a qual pode demorar de 1 a 3 semanas. A dose da medicação deve ser reduzida lentamente. Estudos recentes propõem o emprego de doses elevadas de dexametasona por 4 dias,[18] na forma de aplicação isolada ou em pulsos com redução rápida, objetivando evitar os efeitos a longo prazo dos corticosteroides, porém há maior chance de recidiva, caso não haja manutenção de dose baixa da medicação por algum período sequencial.

No caso de resposta inadequada ou necessidade de manutenção de corticoide por longo período ou em dose alta, deve-se tentar terapia de segunda linha, a qual abrange uma lista grande de opções.[19]

A esplenectomia é aconselhada para pacientes sem resposta ao corticoide ou que se mantêm dependentes de doses elevadas por períodos prolongados. É recomendado que recebam vacinação para *Haemophilus influenzae* tipo B conjugada, pneumocócica polivalente e meningocócica quadrivalente pelo menos 2 semanas antes da cirurgia eletiva. Deve ser feito reforço dessas duas últimas a cada 5 anos.

O anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe, muito utilizado no tratamento de linfomas, apresenta taxa de resposta ao redor de 60%, mantida por 5 anos em até 20% desses pacientes. Inicialmente aplicado em ciclos compostos por quatro infusões semanais de 375 mg/m^2, pode ser utilizado na dose de 100 mg/m^2 com sucesso, apesar de maior tempo para resposta.[20,21] Os efeitos adversos do rituximabe são em geral leves, com baixa incidência de infecções, quando utilizado como monoterapia. É contraindicado em pacientes com hepatite em atividade.

Agonistas do receptor da TPO, eltrombopag[22] e romiplostim,[23] são opções de tratamento, mesmo em pacientes já esplenectomizados. As respostas obtidas por ambas as medicações são superiores a 60%, nível dificilmente igualado por outras opções de segunda linha, com elevação da contagem plaquetária em 2 semanas. A primeira é de uso diário oral, e a segunda, semanal subcutânea com reajustes posteriores, dependendo da contagem plaquetária. Sua utilização deve ser constante, uma vez que as plaquetas retornam aos níveis iniciais após a suspensão.

No caso de falha nas condutas anteriores, outras medicações imunossupressoras poderão ser tentadas, como azatioprina 150 mg/dia VO, ciclofosfamida 150 mg/dia VO ou 1 g IV a cada 4 semanas ou ainda vincristina 1 mg IV por semana por 3 a 4 semanas. Vale lembrar que o prazo para subida da plaquetometria é bastante variável, podendo ser de dias até meses e que os efeitos colaterais, como outras citopenias, esterilidade, alopecia e disfunções hepática e renal, devem ser monitorados.

Dapsona, danazol e ciclosporina também são opções viáveis a partir da segunda linha terapêutica.

A transfusão de concentrados de plaquetas é contraindicada, exceto em situações de risco à vida ou no preparo para a esplenectomia em pacientes com menos de 20.000 plaquetas sem resposta às demais terapias.

Púrpuras aloimunes

As plaquetas expressam antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) classe 1 e dos grupos sanguíneos ABO. Embora estes últimos sejam de ocorrência natural, raramente provocam sequestro de plaquetas incompatíveis, ao contrário dos do sistema HLA. A aloimunização contra antígenos plaquetários pode ocorrer na gestação ou após transfusão. Os aloanticorpos se ligam aos antígenos da plaqueta-alvo, que será fagocitada no SER. A lise de plaqueta intravascular por ativação do sistema de complemento parece ocorrer em casos isolados. Podem classificadas em: trombocitopenia aloimune neonatal, que não será abordada neste capítulo, púrpura pós-transfusional, trombocitopenia aloimune passiva, trombocitopenia aloimune associada ao transplante e refratariedade à transfusão de plaquetas.[24]

Púrpura pós-transfusional

Caracterizada por trombocitopenia aguda e grave de aparecimento 1 semana após a transfusão de sangue e com duração de várias semanas. Pode resultar em hemorragia fatal se não tratada. O antígeno mais frequentemente envolvido é o HPA-1. Os pacientes em geral são mulheres com gestações anteriores ou indivíduos com histórico de transfusão. O diagnóstico é baseado na confirmação da presença de anticorpo anti-HPA-1. O tratamento é feito com imunoglobulina em alta dose, corticoide ou plasmaférese.[21] A transfusão de plaquetas está contraindicada nessa situação.

Trombocitopenia aloimune passiva

É um quadro raro, em que a instalação da plaquetopenia se dá algumas horas após a transfusão de produto sanguíneo com alta concentração de anticorpo antiplaquetário. A trombocitopenia provocada é moderada, com resolução espontânea dentro de alguns dias. Se necessário, o uso de Ig IV poderá ser efetivo.

Trombocitopenia aloimune associada ao transplante

Trombocitopenia aloimune após transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos já foi relatada em casos isolados. Parece que os antígenos responsáveis são HPA-1a e HPA-5b. O uso de imunoglobulina no tratamento demonstra bons resultados.

Refratariedade à transfusão de plaquetas

É considerado refratário o paciente que não apresentar o incremento esperado após transfusão de plaquetas. Isto pode ser devido a causa não imunológica, por exemplo infecção, febre e esplenomegalia ou a processo imunológico. Nesta situação, os anticorpos mais frequentemente envolvidos são contra o sistema HLA. A utilização de concentrados por aférese de doadores HLA-compatíveis pode evitar ou minimizar esta complicação.

Microangiopatias trombóticas

Compõem um grupo de patologias diversas que promovem consumo plaquetário intravascular pela formação de microtrombos em arteríolas e capilares, secundária a lesão endotelial vascular. Em comum, apresentam manifestações clinicopatológicas marcadas por hemólise intravascular, trombocitopenia e lesão orgânica.[25] À parte disso, podem ser hereditárias ou adquiridas, de instalação abrupta ou gradual e acometer crianças ou adultos.

O entendimento dos processos fisiopatológicos das microangiopatias trombóticas (MAT) avançou imensamente nas últimas décadas, de tal forma que um consenso sobre a melhor denominação e classificação ainda está para ser definido.

Aqui serão abordadas as formas apenas as formas mais comuns.

Púrpura trombocitopênica trombótica

Desde sua primeira descrição por Moschkovitz[26] em 1924, a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é considerada uma forma de microangiopatia trombótica rara e com alta taxa de mortalidade. Classicamente é caracterizada pela pêntade composta por anemia hemolítica, plaquetopenia, insuficiência renal, alterações neurológicas e febre, mas menos da metade dos pacientes apresentam todos estes sinais ao diagnóstico.

Há pouco mais de 30 anos, Moake *et al.*[27] observaram a presença de multímeros de fator de von Willebrand (FvW) anormalmente grandes em pacientes com PTT recorrente. Fisiologicamente, estes multímeros ultragrandes

ao serem liberados da célula endotelial, sofrem a ação de uma enzima, a ADAMTS-13, que é uma metaloprotease e desintegrina com um domínio semelhante à trombospondina-1. Essa enzima cliva as pontes peptídicas entre Tyr842 e Met843, formando os grandes multímeros de FvW encontrados na circulação.[28] Em 1998, Tsai[29] e Furlan[30] descreveram diminuição da atividade da ADAMTS-13 como mecanismo causador da PTT. Os multímeros ultragrandes são capazes de causar aglutinação de plaquetas, desencadeando a formação de trombos plaquetários intravasculares com pequena quantidade de fibrina. Esses tampões provocam obstrução do fluxo da microcirculação, o que leva à isquemia dos órgãos.

São reconhecidas duas formas de PTT: hereditária e adquirida. A primeira, também conhecida como síndrome de Upshaw-Schulman, está relacionada com episódios de repetição a intervalos regulares, geralmente iniciados na infância ou adolescência por diminuição ou ausência da metaloprotease, devido a mutações homozigóticas ou compostas. Pode ser tratada com infusão periódica de plasma fresco congelado (PFC) ou concentrado liofilizado de fator VIII que contenham ADAMTS-13. A forma adquirida evolui com episódio único ou com recaídas intermitentes a intervalos irregulares. Pode ser idiopática ou secundária a fármacos (ticlopidina, clopidogrel, interferona,[31] quimioterápicos, doenças autoimunes, gestação, neoplasias ou infecções. Nessa situação também é encontrada diminuição da metaloprotease, mas associada à presença de anticorpos IgG direcionados contra a ADAMTS-13.[32,33]

Clinicamente, o paciente apresenta sinais e sintomas de anemia de instalação abrupta, icterícia e febre. O comprometimento isquêmico de múltiplos órgãos é expresso por oligúria, HAS, dor abdominal, precordialgia ou alterações de condução cardíaca, sintomas neurológicos que podem ser flutuantes e variar desde confusão até coma.

Os achados laboratoriais mais comuns demonstram anemia hemolítica não imunológica (Coombs direto e indireto negativos), hiperbilirrubinemia, plaquetopenia acentuada com medula óssea normal e testes de coagulação como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e tempo de trombina (TT) normais. As alterações urinárias são frequentes e representadas por azotemia, proteinúria e hematúria, podendo raramente chegar à insuficiência renal. A avaliação do esfregaço de sangue periférico evidencia a presença de esquizócitos, esferócitos, policromasia intensa e reticulocitose. As alterações de forma da hemácia refletem a lesão da parede da célula causada pelo atrito com o trombo plaquetário. Apesar de não ser anormalidade exclusiva da PTT, ocorrendo em outras causas de anemia microangiopática, está presente em 100% dos casos. As causas de microangiopatia são:

- Eclâmpsia
- Próteses valvares cardíacas
- CIVD
- Circulação extracorpórea
- Vasculites
- Hipertensão maligna
- PTT
- SHU
- Sepse.

O diagnóstico é baseado na comprovação de anemia hemolítica intravascular com Coombs direto negativo, plaquetopenia com demais provas de coagulação normais e comprometimento orgânico por isquemia. Havendo esses indícios clínicos e laboratoriais, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, devido à alta taxa de mortalidade da doença. O diagnóstico de certeza é feito por meio da dosagem da metaloprotease, que deverá estar caracteristicamente abaixo de 10%, e da pesquisa de anticorpos, útil na diferenciação entre PTT familiar e adquirida. Como esses testes ainda estão disponíveis apenas em centros de referência, o diagnóstico se mantém eminentemente clínico.

A terapia com PFC, experimentada no final da década de 1970,[34] modificou radicalmente o prognóstico dos pacientes com PTT, fazendo com que de uma taxa de mortalidade de 80% em 3 meses, houvesse taxa de sobrevida de igual valor. Em 1991, Rock *et al.*[35] demonstraram a superioridade da plasmaférese sobre o uso isolado de PFC. Desde então, esse vem sendo o tratamento de escolha, associado ou não a agentes imunossupressores como corticoide, vincristina, azatioprina, ciclofosfamida ou mesmo imunoglobulina. Há relatos recentes de tratamento bem-sucedido com anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe.[36] Não está bem estabelecido se o uso

concomitante de antiagregante plaquetário modifica favoravelmente a resposta, porém é prática comum em alguns centros. A esplenectomia pode estar indicada para pacientes com a forma recidivante.

Síndrome hemolítico-urêmica atípica

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), ou MAT mediada por complemento como preferem alguns autores,[25] também uma anemia hemolítica microangiopática, tem a insuficiência renal como uma de suas principais manifestações. É associada à ativação excessiva da via alternativa do complemento, resultado de alterações genéticas do fator H ou outras proteínas relacionadas.[37]

Síndrome hemolítico-urêmica associada a shiga toxina

A forma mais comum de síndrome hemolítico-urêmica associada a shiga toxina (SHUst) é associada à infecção bacteriana intestinal em crianças, produtora de toxina semelhante à da *Shigella*, geralmente causada por *Escherichia coli* O157:H7. Essas toxinas consistem em uma subunidade A e cinco subunidades B. Esta última se liga ao receptor globotriaosilceramida glicolipídico neutro (Gb3), expresso em células endoteliais glomerulares, mesangiais e tubulares renais. A subunidade A provoca apoptose por inibição da síntese proteica celular e induz as células endoteliais a secretarem multímeros de FvW ultragrandes e citocinas.[28] Sabe-se que o FvW não é o fator mais preponderante na composição destes coágulos e que a lesão endotelial leva à ativação da coagulação e formação de microtrombos na circulação.

Classicamente, as manifestações clínicas da SHUst são anemia hemolítica intravascular com Coombs negativo, trombocitopenia e insuficiência renal aguda, manifestadas geralmente após quadro prodrômico de diarreia. Os achados laboratoriais incluem elevação de DHL, hiperbilirrubinemia indireta, reticulocitose, leucocitose e azotemia. Os exames de coagulação estarão normais.

Os pacientes devem ser tratados com medidas de suporte intensas, como reposição hidreletrolítica, suporte nutricional, tratamento da hipertensão arterial sistêmica e reposição de hemácias se hemoglobina (Hb) < 7,0 g/dℓ. A terapia dialítica deve ser instituída no caso de hipervolemia, hiponatremia, hiperpotassemia ou uremia. Em alguns casos, a conduta pode ser expectante, com remissão espontânea em 2 a 3 semanas.

Distributiva

Hiperesplenismo

Há aprisionamento de plaquetas no baço. Geralmente presente nos quadros de hipertensão portal, trombose de veia esplênica ou esplenomegalia congestiva, por doenças de acúmulo ou linfoproliferativas. A contagem plaquetária costuma ficar entre 40 e 70 × 10^9 ℓ. As manifestações hemorrágicas mais comuns são as equimoses e os sangramentos graves costumam ser resultado de varizes de esôfago.

Dilucional

A plaquetopenia pode surgir quando é realizada transfusão maciça para reposição por sangramento. A reposição de plaquetas só deve ser indicada se comprovada a trombocitopenia e na vigência de sangramento.

Trombocitopatias

Quando se avaliam as relações funcionais e estruturais da interação entre vasos e plaquetas, é fácil perceber que existem inúmeras chances de haver um defeito, provocando tendência hemorrágica no indivíduo. Essas alterações podem ser hereditárias ou adquiridas e serão revistas aqui.

Trombocitopatias hereditárias

São causas pouco comuns e em que apenas um pequeno número de defeitos genéticos foi caracterizado. Os indivíduos acometidos apresentam quadro clínico bastante semelhante àquele do paciente trombocitopênico, com hemorragias em pele (petéquias e equimoses) e mucosas (epistaxe e gengivorragia), hipermenorreia e sangramento de trato gastrintestinal. Hemorragias intra-articulares ou musculares são raras. A gravidade do quadro é diretamente proporcional à intensidade da alteração, por exemplo, em pacientes com diminuição de GP de superfície, quanto maior a deficiência, mais intensa a hemorragia.

O principal indicador laboratorial de disfunção plaquetária é o prolongamento do tempo de sangramento (TS) associado à contagem plaquetária normal. Será também comum a todas essas patologias a alteração da curva de agregação plaquetária, que apresentará padrões diferentes, conforme o defeito presente. Outros exames podem ser úteis para a confirmação diagnóstica, como citometria de fluxo e microscopia eletrônica.

O tratamento é de modo geral conduzido de maneira semelhante nas várias patologias deste grupo, não havendo tratamento específico. Antifibrinolíticos têm sido eficazes em alguns pacientes. Transfusão de plaquetas está indicada para os casos de maior gravidade, devendo-se porém pesar os riscos associados a esta terapia, além da possibilidade de formação de anticorpos anti-GPIIb-IIIa. Sempre que possível deve-se utilizar concentrados de plaquetas por aférese para tentar minimizar a sensibilização do receptor. O uso de fator VII ativado recombinante é recomendado no tratamento da trombastenia de Glanzmann ou em sangramentos graves e não responsivos às demais medidas.[38]

Trombastenia de Glazmann

É causada pela deficiência da GP IIb-IIIa, responsável pela agregação plaquetária, a ligação de plaquetas adjacentes entre si. Pode ser do tipo 1, no qual há ausência ou diminuição intensa desse receptor de superfície e ausência do fibrinogênio plaquetário, ou do tipo 2, em que há diminuição menos importante (ao redor de 15%) da GP IIb-IIIa e do fibrinogênio plaquetário. É herdada em um padrão autossômico recessivo, o que faz com que indivíduos heterozigotos sejam assintomáticos. Laboratorialmente, é observada contagem plaquetária normal, mas alteração da curva de agregação plaquetária com todos os agentes, exceto a ristocetina e comprometimento da retração do coágulo. A confirmação diagnóstica depende da demonstração da diminuição de GPIIb-IIIa por citometria de fluxo.

Doença do estoque plaquetário

Na doença do estoque plaquetário (*storage pool disease*) o defeito está relacionado com a deficiência de nucleotídios e serotonina intraplaquetários e parece não corresponder a uma entidade única. O achado comum é hipoagregação plaquetária após estimulação com adenosina difosfato (ADP), epinefrina e colágeno e normal com ristocetina. A utilização de concentrações maiores de ADP pode resultar em agregação plaquetária normal, havendo diminuição da segunda onda, seguida por desagregação quando em concentrações menores. A observação por microscopia eletrônica revela diminuição do número de grânulos intraplaquetários, os corpos densos, e dos a-grânulos, em alguns casos.

A doença do estoque plaquetário, quando associada a albinismo oculocutâneo e pigmentação ceroide de leucócitos e macrófagos, caracteriza a síndrome de Hermansky-Pudlak, herdada em um padrão autossômico recessivo. Também pode estar associada à síndrome de Chédiak-Higashi.

Defeitos do mecanismo secretor

Alguns indivíduos podem apresentar alteração da função plaquetária em um padrão semelhante àquele provocado pelo ácido acetilsalicílico, mesmo estando as organelas intraplaquetárias normais, sugerindo distúrbio enzimático das vias metabólicas. Este também parece representar na verdade um grupo de anormalidades e não uma anomalia única. A agregação plaquetária estará normal, se estimulada pela ristocetina.

Trombocitopatias adquiridas

Induzidas por fármacos

Um grande número de substâncias pode interferir na função plaquetária, desde compostos presentes na dieta comum, como alho e algumas ervas, até medicações como dextrana, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e anticonvulsivantes, entre outros.

As medicações causam inibição da atividade da plaqueta por mecanismos diferentes e podem se encaixar em um dos grupos a seguir: inibição da ciclo-oxigenase (ácido acetilsalicílico), inibição da síntese de prostaglandinas (ibuprofeno, indometacina), alteração de receptores de agonistas (antibióticos betalactâmicos) ou diminuição da função do receptor GP IIb-IIIa (ticlopidina, dextrana).

De um modo geral, a alteração plaquetária provocada por esses fármacos não oferece risco ao indivíduo comum.

Poderá haver, entretanto, comprometimento clínico do paciente já portador de distúrbio da hemostasia, usuário de medicação anticoagulante ou portador de trombocitopenia. As manifestações são relacionadas com a primeira fase da hemostasia, com epistaxe, gengivorragia e lesões petequiais cutâneas sendo as mais comuns. Em casos graves, pode ser observado sangramento urinário ou de trato gastrintestinal.

Doença do estoque plaquetário adquirida

Em algumas situações com estimulação crônica e persistente da atividade do trombócito ou por lesão direta, há diminuição do estoque granular plaquetário. O resultado comum é prolongamento do TS e alteração da agregação plaquetária. Exemplos comuns incluem circulação extracorpórea, malformações vasculares (aneurismas), doença valvular cardíaca, leucemia de células pilosas, esplenomegalia maciça e CIVD.

Doenças renais

Os pacientes com insuficiência renal e uremia apresentam sangramentos mucocutâneos que refletem alterações das plaquetas e dos vasos. Os metabólitos responsáveis neste processo ainda não estão bem esclarecidos, mas deve haver a participação dos ácidos guanidinossuccínico e fenólico. Sabe-se que há melhora da hemorragia com a diminuição dos níveis plasmáticos de ureia e elevação do hematócrito acima de 26%. Nas patologias de pequenos vasos renais também pode haver consumo ou exaustão do estoque plaquetário.

Paraproteinemias

Nas patologias em que há formação anormal de paraproteínas, como na macroglobulinemia de Waldenström ou mieloma múltiplo, a disfunção plaquetária é normalmente resultado da ligação dessa proteína à plaqueta. Em alguns casos, foi demonstrada alteração específica de um receptor. O sangramento pode ser de moderado a grave. A diminuição da concentração da paraproteína, por plasmaférese ou quimioterapia, melhora ou normaliza a função hemostática.

Doenças mieloproliferativas

Especialmente na trombocitemia essencial, mas também na mielofibrose primária, pode haver disfunção plaquetária. Isto é mais comum em contagens acima de 1.000 3 10^9 ℓ e pode acarretar tendência hemorrágica, com alterações de agregabilidade não específicas ou doença de von Willebrand adquirida. Esses pacientes também estão sujeitos a eventos trombóticos nesta situação. A diminuição da contagem plaquetária com quimioterapia normaliza esta propensão.

Distúrbios dos vasos

A integridade anatômica e funcional dos vasos é importante para a manutenção da hemostasia normal. Afecções do endotélio, das camadas próprias do vaso e do tecido adjacente, isoladamente ou em conjunto, podem resultar em tendência hemorrágica, com manifestações clínicas muito semelhantes àquelas das doenças plaquetárias.

Anomalias hereditárias dos vasos

Telangiectasia de Rendu-Osler-Weber

Também conhecida como telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), a doença de Rendu-Osler-Weber é uma displasia vascular multissistêmica caracterizada por malformações arteriovenosas e telangiectasias mucocutâneas. Herdada em um padrão autossômico dominante, é clinicamente caracterizada por epistaxe recorrente e por vezes volumosa, sangramento de trato gastrintestinal e presença de telangiectasias em mucosa oral, extremidades e conjuntivas, que aumentam em tamanho e número com a idade. Mais raramente, ocorrem fístulas arteriovenosas localizadas em fígado, pulmão ou SNC. Frequentemente, a queixa que leva o paciente ao médico é a anemia ferropriva resultante.

A THH pode ser classificada em tipos 1 e 2, sendo o primeiro relacionado com maior prevalência de malformações arteriovenosas e o segundo, a um quadro clínico mais brando. São conhecidas até o momento mutações em dois genes associados a THH: a endoglina no cromossomo 9 e o receptor da activina A tipo II no

cromossomo 12; ambos codificam proteínas membros da superfamília do TGF-b.

O tratamento em geral se restringe à manutenção de níveis adequados de hemoglobina e tratamento local do sangramento com o uso de agentes tópicos. No caso de hemorragias recorrentes localizadas ou consequências graves das fístulas, pode estar indicada a utilização de argônio ou *laser* para a hemostasia ou embolização.[39,40]

Doenças do colágeno

Alterações genéticas do colágeno provocam fragilidade da parede do vaso, facilitando a ocorrência de sangramentos mucocutâneos. As manifestações em geral são de leves a moderadas. São exemplos de doenças do tecido conectivo as síndromes de Marfan, de Ehlers-Danlos, osteogênese imperfeita e pseudoxantoma *elasticum*.

Hemangiomas

Os hemangiomas subcutâneos e viscerais congênitos são resultado de proliferação anormal de capilares. Podem aumentar durante o primeiro ano de vida e mais de 90% deles diminuem gradativamente até o oitavo ano. Dos que persistem, a maioria fica restrita à pele, mas alguns podem atingir estruturas mais profundas, configurando o tipo cavernoso (síndrome de Kasabach-Merritt). Nestes, a ativação crônica da coagulação no interior do hemangioma pode acarretar trombocitopenia e CIVD compensada. O sangramento pode ser local, pela fragilidade capilar, ou a distância relacionado com plaquetopenia.

Anomalias adquiridas dos vasos

Púrpura simplex

Mulheres jovens e crianças podem apresentar eventualmente equimoses com facilidade. Não há prolongamento do TS ou outra alteração dos testes de coagulação. Não se observa hemorragia mesmo após procedimentos invasivos. Caso a equimose seja grande ou indurada, deve-se pensar em outro diagnóstico.

Púrpura senil

Ocorre em indivíduos idosos, por perda da elasticidade cutânea, com distribuição frequentemente restrita as extremidades, especialmente as superiores.

Escorbuto

A deficiência grave de vitamina C provoca formação anômala da estrutura do colágeno, causando lesões petequiais perifoliculares, gengivorragia e hemorragia subperiosteal. Os testes de coagulação são caracteristicamente normais. Comum na época das grandes navegações, hoje está praticamente restrita a quadros de desnutrição.

Hipercortisolismo

A síndrome de Cushing ou o uso prolongado de corticosteroides acabam por facilitar o aparecimento de equimoses em extremidades por perda da elasticidade da pele, causada por alteração da matriz perivascular.

Púrpura psicogênica

A púrpura psicogênica ou síndrome de Gardner-Diamond ocorre quase exclusivamente em mulheres, em geral com antecedente de alteração emocional. É caracterizada pelo surgimento de lesões purpúricas ou equimóticas precedidas por dor e acompanhadas por reação inflamatória. A lesão pode ser provocada ao se injetar pequena quantidade do sangue da própria paciente por via subcutânea, em local que não seja acessível a ela. Os demais exames de hemostasia estão normais e não se verifica tendência ao sangramento.

Vasculites

As vasculites, inflamação e necrose dos vasos, podem fazer parte do espectro de apresentação de muitas doenças sistêmicas, como LES, artrite reumatoide, arterite nodosa, granulomatose de Wegener e crioglobulinemia.

Clinicamente, são lesões petequiais elevadas (púrpura palpável).

A púrpura de Henoch-Schönlein ou púrpura anafilactoide é a mais comum delas. Ocorre mais comumente em crianças após processo infeccioso. É caracterizada pelo aparecimento agudo de lesões petequiais distribuídas principalmente em membros inferiores e nádegas e, às vezes, artralgias e dor abdominal. Também pode ser acompanhada por glomerulonefrite e hipertensão arterial. O quadro clínico em geral é autolimitado, porém em algumas situações pode ser necessário o tratamento com corticoides ou outro imunossupressor. A biopsia de pele mostra a presença de vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA.

Capítulo 142

Hemofilias

Ernani Carlos Teixeira

Introdução

As hemofilias A (hemofilia clássica) e B (doença de Christmas) são as doenças hemorrágicas hereditárias mais conhecidas. A hemofilia A ocorre secundariamente à deficiência congênita do fator VIII da coagulação, enquanto a hemofilia B decorre de deficiência congênita do fator IX da coagulação. Ambas são transmitidas como heranças recessivas ligadas ao cromossomo X, acometendo quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino, sendo as filhas e as mães portadoras do defeito genético. A prevalência de hemofilia A é de aproximadamente 1/10.000 indivíduos e corresponde a 85% dos casos de hemofilia, enquanto a prevalência de hemofilia B é de 1/30.000 indivíduos.[1] A incidência dessas hemofilias é igual entre os grupos raciais e étnicos.

Genética

O gene do fator VIII é constituído por 186 kb e é consideravelmente maior que o gene do fator IX, o qual consiste em 34 kb. Esses genes se localizam no braço longo do cromossomo X. Em razão de seu tamanho, o fator VIII é mais suscetível a mutações, o que pode explicar a maior prevalência da hemofilia. Em torno de 30% das hemofilias se apresentam como mutações espontâneas, sem história familiar prévia de distúrbios da coagulação.

A mutação mais comum do gene do fator VIII, responsável por cerca de 45% dos casos de hemofilia A grave, envolve a inversão[2] do íntron 22. Menos comumente, hemofilia A grave pode ser decorrente de grandes deleções no gene envolvendo um único ou vários domínios, pequenos pontos de mutação ou inserções e deleções do gene. Hemofilias leve e moderada resultam de diferentes pontos de mutações e deleções.[3]

A incidência de aloanticorpos inibidores em indivíduos hemofílicos A é maior naqueles com mutações nos domínios de cadeias leves. Os aloanticorpos (e autoanticorpos inibidores) são dirigidos contra epítopos sobre domínios A2 > C2 > A3. Os domínios A2 e A3 normalmente interagem com o fator Ixa; A2 interage com fator Xa; C2 interage com fosfolípidios e proteína de von Willebrand. Esses inibidores bloquearão essas interações e interferem na formação do coágulo.

Numerosos pontos de mutação e deleção têm sido identificados em indivíduos hemofílicos B. Isto frequentemente resulta em produção de uma proteína deficiente no plasma, não funcionante, mas imunologicamente detectável.[4]

Diagnóstico de portadoras e pré-natal

A detecção de portadoras é um aspecto importante do aconselhamento genético das famílias e útil no planejamento periparto dessas mulheres. O diagnóstico envolve estudo da herança familiar (heredograma), dosagem do fator VIII ou IX e estudos de biologia molecular. A quantificação isolada de fator VIII ou IX não possibilita um diagnóstico preciso de portadoras, já que a presença de níveis normais não exclui a condição de portadora, porém o achado de níveis subnormais de fator VIII ou IX sugere a presença de portadora. O método mais importante para identificar o estado de portadora é por meio de biologia molecular. Os métodos mais utilizados são a análise de ligação com a utilização de polimorfismos de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) ou a pesquisa direta para identificação de mutação específica.[5,6]

Técnicas de detecção de hemofilia em fetos incluem amostras de vilo coriônico na 12ª semana de gestação[7] ou

amniocentese na 16ª semana. O risco de abortamento por esses procedimentos está entre 0,5 e 1%. Se testes de DNA não estiverem disponíveis, amostra de sangue fetal pode ser obtida por volta da 20ª semana para dosagem do fator VIII coagulante, porém associado a aumento de risco de abortamento.[8] Esta última técnica não é útil para mensuração do fator IX porque este se encontra normalmente diminuído em recém-nascidos, como ocorre com outros fatores vitamina K-dependentes. O risco de se realizarem esses testes no pré-natal deve ser ponderado contra a necessidade de se conhecer o diagnóstico antes do parto.

Diagnóstico

O diagnóstico de hemofilia A ou B é facilitado se existem outros membros da família afetados pela doença. O grau de gravidade da hemofilia é normalmente similar em todos os membros da família afetados. A exceção é a doença de Heckathorn,[9] variante na qual os níveis de fator VIIII são mutáveis nos membros de uma mesma família. Com frequência, a história familiar não permite a suspeita de doença hemorrágica, pois aproximadamente 30% de todas as hemofilias ocorrem por causa de mutações em famílias sem história prévia de coagulopatias.

O diagnóstico de hemofilia A ou B é suspeitado em pacientes do sexo masculino com sangramentos incomuns, aos mínimos traumas ou após procedimentos invasivos, associado a um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Demais exames de investigação de doenças hemorrágicas (tempo de sangramento, contagem de plaquetas, estudo de função plaquetária e tempo de protrombina) são normais.

A dosagem de atividade de fator VIII ou IX em indivíduos afetados é necessária para estabelecer o diagnóstico. A atividade coagulante do fator VIII ou IX pode ser determinada por teste funcional de coagulação ou por meio de substrato cromogênico. Os níveis normais de atividade coagulante de fatores VIII e IX estão entre 0,5 e 1,5 U/mℓ (50 e 150%).

A frequência e a gravidade do quadro hemorrágico estão relacionadas com o grau de gravidade de hemofilia, que é definido pelo nível de atividade coagulante do fator. Hemofilia grave é definida com atividade de fator VIII ou IX abaixo de 1% (< 0,01 U/mℓ) e ocorre em torno de 50% dos hemofílicos. Hemofilia moderada sucede em 10% dos casos de hemofílicos com níveis de fator entre 1 e 5% (0,01 e 0,05 U/mℓ). A hemofilia leve manifesta-se em 30 a 40% dos indivíduos afetados, que têm níveis de fator acima de 5% (> 0,05 U/mℓ).

Quadro clínico

Entre 2 e 8% de crianças hemofílicas desenvolvem hemorragia intracraniana e hematoma em locais de punção no período perinatal.[10,11] A indicação de cesárea e, mais recentemente, a transfusão intrauterina de concentrado de fator imediatamente antes do parto reduzem os riscos de sangramentos. A manifestação hemorrágica inicial mais comum em crianças hemofílicas ocorre em associação com postectomia e necrose de cordão umbilical. Equimoses podem ocorrer nos primeiros meses de vida, porém hemartroses espontâneas só ocorrem por volta de 1 ano de idade, quando a criança começa a engatinhar e andar. A presença de hematomas em locais de medicações ou vacinas intramusculares pode ocasionar a suspeita de que exista alguma anormalidade e ser prevenidas com reposição prévia do fator coagulante.

Pacientes com hemofilia moderada geralmente não têm hemorragias espontâneas, mas traumas ou cirurgias podem desencadear sangramentos, a menos que a reposição do fator coagulante não seja feita profilaticamente. Pacientes com hemofilia leve podem apresentar sangramento com traumas importantes ou durante procedimentos invasivos, raramente têm hemartroses e alguns pacientes podem nunca apresentar algum evento hemorrágico. Hemofilia leve pode ser diagnosticada durante a realização de exames de rotina pré-operatórios que revelam aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada.[12]

Hemartroses

As hemartroses constituem as manifestações hemorrágicas mais comuns em pacientes com hemofilias A e B. As articulações mais acometidas, em ordem de frequência, são joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros e punhos.[13] Nos pacientes com hemofilia grave, as hemartroses são quase sempre espontâneas ou ocorrem após traumatismos leves. A recorrência de sangramentos nessas articulações resulta em degeneração da cartilagem e destruição progressiva do espaço articular.[14]

A manifestação clínica predominante de hemorragias articulares recorrentes são dor e edema. Bem antes da dor, os pacientes relatam sensação de calor e formigamento articular. Se o sangramento continuar, ocorre limitação funcional e flexão da articulação até que regrida o edema. São importantes o diagnóstico e o tratamento precoce do sangramento para prevenir hemorragia excessiva dentro da articulação e diminuir os efeitos da destruição articular posterior. Esse tratamento consiste na administração inicial de concentrado de fator para elevar os níveis de fator VIII ou IX a 30 a 40% do normal. Doses posteriores podem ser necessárias para interromper o sangramento e reduzir a dor. Punções articulares são contraindicadas, exceto naqueles pacientes com dor intratável, apesar da reposição do fator, ou quando se suspeita de artrite séptica. Condutas adjuvantes são analgésicos, anti-inflamatórios, aplicação de gelo local e fisioterapia, assim que ocorrer a melhora da dor.

Em pacientes que apresentam hemartroses de repetição em uma articulação, pode ser proposto um regime de profilaxia secundária, que consiste na administração de doses baixas de fator, 2 a 3 vezes por semana, por um período de 3 meses, para tentar interromper o ciclo de sangramentos recorrentes.[15] Em pacientes que desenvolvem sinovites crônicas refratárias a tratamento medicamentoso e fisioterápico, deve ser considerada a possibilidade de sinovectomia cirúrgica, química ou radioativa.[16]

Hemorragias intramusculares

Os hematomas musculares constituem a segunda maior causa de hemorragias em hemofílicos, correspondendo a cerca de 30% dos casos, sendo mais comum na coxa, panturrilha, glúteos e antebraços. A morbidade do quadro dependerá do grupo muscular acometido e, principalmente, se houver compressão de estruturas vitais resultando em síndrome compartimental. Hematomas de língua, orofaringe e região do pescoço podem provocar obstrução das vias respiratórias superiores e devem ser tratados imediatamente. Hemorragias de músculo iliopsoas e de retroperitônio são quadros graves que causam dor intensa em região inguinal, de início súbito com flexo e parestesias da coxa do mesmo lado; o diagnóstico pode ser confirmado com exames de imagem[17] e o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, para evitar a síndrome compartimental por compressão do nervo femoral, elevando-se o nível de atividade de fator coagulante a 60 a 80% por 48 a 72 h no mínimo.

Hematúria

Hematúria macroscópica ocorre quase sempre em pacientes com hemofilia, sendo, em geral, assintomática, a menos que ocorra formação de coágulos intraureteral. Pode ser precipitada por uso de anti-inflamatórios não esteroides, trauma ou exercício. A causa de hematúria espontânea em hemofílicos é desconhecida, mas pode ser decorrente da ação direta sobre túbulos por complexos imunes circulantes formados após a reposição terapêutica de fatores de coagulação.[18] Complexos imunes podem mediar também o desenvolvimento de anafilaxia e síndrome nefrótica, particularmente em hemofílicos sob reposição de concentrados de fator IX, quando utilizados como forma de imunotolerância nos pacientes com aloanticorpos[19] contra fator IX. Indivíduos com grandes deleções no gene do fator IX têm risco maior de desenvolver esses complexos.[20]

Outras causas de hematúria incluem infecção, neoplasia e litíase renal ou ureteral. Nefrolitíase é vista frequentemente em hemofílicos positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) que estão recebendo indinavir (inibidor de protease).

O tratamento da hematúria dependerá da causa, entretanto, a conduta inicial sempre é a hidratação. Caso persista após alguns dias, pode ser feita a reposição do fator coagulante, além da hidratação. Medicamentos antifibrinolíticos estão contraindicados pelo risco de formação de coágulos intraureterais que podem provocar obstrução do sistema coletor e eventual falência renal.

Hemorragia intracraniana

É a causa mais comum de morte por sangramento em pacientes com hemofilia. Pode ocorrer com mínimo trauma, em especial em crianças, ou espontaneamente na ausência de um trauma identificável. Hemofílicos HIV-positivos, recebendo inibidores de protease, podem ter risco maior de hemorragia intracraniana espontânea.[21] Os sintomas iniciais incluem cefaleia, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, convulsões. Na suspeita de hemorragia intracraniana ou logo após qualquer trauma, mesmo que assintomático, repõe-se o fator coagulante para atingir

níveis de 100% de atividade. Isto deve ser feito antes mesmo de qualquer exame diagnóstico inicial e mantido por 3 dias nos casos de trauma, mesmo com exame tomográfico normal.

Hemorragia gastrintestinal e de orofaringe

Ocorrem em cerca de 10 a 15% dos adultos hemofílicos, geralmente associada a lesões anatômicas como úlcera péptica, gastrite erosiva e varizes de esôfago (em pacientes portadores de hepatite C crônica). Deve ser feita a reposição do fator coagulante para se elevar a atividade do fator a 60%, no mínimo, por 5 dias.

A orofaringe é uma região muito vascularizada e sangramentos excessivos podem ocorrer a partir de pequenas lacerações de mucosa, ferimentos da língua e em erupções dentárias. Sangramentos de retrofaringe podem causar obstrução das vias respiratórias superiores,[22] necessitando tratamento de emergência com reposição do fator coagulante em níveis de 80 a 100%. Exodontias e cirurgias bucais necessitam de administração de concentrados de fator coagulante antes do procedimento e nos dias posteriores, além do uso de fármacos antifibrinolíticos por 5 a 7 dias após o procedimento.

Pseudotumor

O pseudotumor hemofílico é uma complicação grave que ocorre em 1 a 2% dos hemofílicos. Manifesta-se quando um hematoma muscular não é reabsorvido completamente e o sangramento persistente em seu interior resulta em formação de massa cística encapsulada, de crescimento progressivo, invadindo estruturas adjacentes como ossos, músculos ou tecidos moles. Os sintomas são decorrentes do efeito de massa e do local acometido. O tratamento consiste, se possível, na remoção cirúrgica do pseudotumor.[23] A prevenção consiste no adequado tratamento na fase aguda das hemorragias musculares.

Tratamento

O tratamento e o acompanhamento de pacientes hemofílicos devem ser realizados em centros especializados, por intermédio de atendimento multiprofissional de médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e odontólogos. Essa abordagem multidisciplinar é fundamental para a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.[24]

A reposição de fator VIII ou IX para prevenção ou tratamento de hemorragias é a base do tratamento da hemofilia. A administração desses produtos pode ser feita logo no início de um episódio hemorrágico visando diminuir sua intensidade e consequências (tratamento de demanda), antes de procedimentos cirúrgicos ou profilaticamente. Nessa última indicação, chamada de profilaxia primária, o objetivo é reduzir o número e a frequência de hemorragias, prevenir o desenvolvimento de artropatias crônicas e diminuir faltas na escola e no trabalho.

Tanto o fator VIII ou IX pode ser obtido a partir do plasma previamente triado para hepatite A, B, C, HIV, vírus linfotrófico 2 para células T humanas tipo I (HTLV-I, do inglês, *human T lymphotropic virus*) e lues ou obtido por tecnologia recombinante e é submetido a métodos de inativação viral durante o seu preparo.

A dose de fator a ser reposto depende do volume plasmático do paciente, da meia-vida do fator na circulação, de sua distribuição entre os espaços intra e extravasculares e do nível do fator necessário para se atingir a hemostasia adequada. A dose é calculada sabendo-se que 1 U/kg do concentrado de fator VIII eleva a atividade plasmática de fator VIII em 0,02 U/mℓ (2%) e 1 U/kg do concentrado de fator IX eleva a atividade plasmática de fator IX em 0,01 U/mℓ (1%). O cálculo pode ser feito pelas seguintes fórmulas:

Dose de fator VIII (UI) = peso do paciente/2 × % a ser alcançada de fator VIII

Dose de fator IX (UI) = peso do paciente × % a ser alcançada de fator IX

A porcentagem de fator a ser alcançada (nível plasmático desejado em U/mℓ) varia para cada condição hemorrágica:

- Hemartroses: 30 a 40%, por 1 a 3 dias
- Hemorragia muscular: 50 a 60%, por 3 a 5 dias
- Hematúria: 30 a 40%, por 1 a 3 dias

- Hemorragia digestiva: 60 a 80%, por 5 a 7 dias
- Sangramento de retrofaringe: 80 a 100%, por 3 a 5 dias
- Hemorragia intracraniana: 80 a 100%, por 7 a 14 dias
- Epistaxe: 20 a 30%, por 1 a 2 dias.

As infusões de concentrados de fator podem ser em bolo a cada 12 ou 24 h. Tem sido frequente a indicação de infusão contínua de concentrados de fator, principalmente em pós-operatórios, tratamento de hemorragias intracranianas e hemorragias musculares graves, com ajustes diários na dose, dependendo da quantificação do fator, para se manterem níveis terapêuticos estáveis nas 24 h.[25]

1-Desamino-8-D-arginina-vasopressina

O DDAVP é um fármaco sintético; análogo da vasopressina, originariamente usado no tratamento do diabetes insípido pelo seu efeito antidiurético. Na dose de 0,3 mg/kg diluído em 50 mℓ de solução salina e infundido em 15 a 30 min, eleva em até 3 vezes os níveis basais dos fatores VIII e de von Willebrand com pico de ação em 30 a 60 min após a infusão.[26] Pode ser administrado também na forma de *spray* nasal.[27] Pode ser usado no tratamento de hemorragias leves, exodontias e cirurgias de pequeno porte em alguns pacientes com hemofilia A leve e alguns pacientes com doença de von Willebrand. DDAVP pode ser administrado a cada 12 ou 24 h. Os efeitos colaterais estão relacionados com os efeitos vasomotores do fármaco, tais como rubor facial, cefaleia, hipo ou hipertensão e taquicardia, além de retenção hídrica, que pode causar hiponatremia, principalmente em crianças e idosos, e precipitar convulsões.

Antifibrinolíticos

Os fármacos antifibrinolíticos são utilizados como terapia adjuvante no tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilias A e B. Têm ação de inibir a fibrinólise do trombo pela plasmina, mantendo a integridade do coágulo e prevenindo hemorragia. São úteis nos sangramentos de mucosas. Podem ser usados por vias intravenosa, oral ou tópica. O ácido tranexâmico é administrado na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, dividido em 3 a 4 vezes. O ácido e-aminocaproico é administrado na dose de 50 a 60 mg/kg/dia, dividido em 4 vezes.

Inibidores

A maior complicação do tratamento de hemofilias com concentrados de fator é o aparecimento de aloanticorpos contra fator VIII ou IX. A prevalência desses inibidores é de 15 a 30% dos pacientes hemofílicos A e de 1 a 4% dos hemofílicos B.[30] Ocorrem após exposição inicial ao fator e, mais frequentemente, com o uso de concentrados de alta pureza derivados do plasma e com produtos recombinantes. Por volta de 50% desses inibidores são de baixo título e transitórios. Quase sempre aparecem em outros hemofílicos de uma mesma família e podem estar associados a mutações gênicas nos fatores VIII e IX.

Os anticorpos antifator VIII são, em geral, imunoglobulinas da classe IgG, mais frequentemente com cadeia pesada da classe G4 e leve k, dirigidos contra a atividade procoagulante do fator VIII. Esses anticorpos não fixam complemento e podem reagir com uma variedade de determinantes antigênicos, principalmente das regiões homólogas A2 e C2. Os anticorpos dirigidos contra a região A2 inibem a função normal do complexo de ativação do fator X, enquanto aqueles dirigidos contra a região C2 impedem a ligação do fator VIII aos fosfolipídios e ao fator de von Willebrand.

Os anticorpos inibidores antifator IX são imunoglobulinas G policlonais, principalmente da classe G4, que não ligam o complemento. Muito raramente, porém, alguns hemofílicos B com inibidor têm mostrado reações anafiláticas por provável precipitação do complemento.[31]

A presença de inibidores pode ser suspeitada quando um episódio hemorrágico não se corrige, apesar da infusão de concentrado do fator coagulante na dose adequada. O inibidor pode ser detectado e titulado pelo método Bethesda e por definição 1 UB (unidade Bethesda) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capaz de inativar 50% do fator VIII ou IX existente em 1 mℓ de plasma normal. Dependendo do título de inibidor, ele pode ser classificado como baixo título (níveis inferiores a 5 UB) ou alto título (níveis acima de 5 UB). O tratamento de hemorragias em hemofílicos com inibidor pode ser feito com concentrados de fator em altas doses, naqueles pacientes que têm inibidor de baixo título, concentrados de fator VIII porcino, concentrados de complexo

protrombínico e concentrado de fator VII ativado recombinante.[32,33]

Capítulo 143

Inibidores da Coagulação

Ernani Carlos Teixeira

Introdução

Inibidores são anticorpos que neutralizam a atividade de um fator de coagulação. Anticorpos inibidores de fator VIII ou IX podem surgir como aloanticorpos em pacientes com hemofilia A ou B, que tenham recebido transfusão de fator VIII ou IX, respectivamente. Quase sempre são imunoglobulinas da classe G4 (IgG4).

Inibidores de fator VIII podem surgir também como autoanticorpos espontâneos, em indivíduos não hemofílicos.

Incidência e prevalência

A incidência de inibidores de fator VIII em pacientes com hemofilia A grave tem sido relatada em 20 a 30% dos pacientes e prevalência de 10 a 20% em hemofílicos A e de 1 a 3% em hemofílicos B. Na maioria dos casos, o inibidor surge depois das primeiras exposições ao fator de coagulação exógeno e, em muitos casos, mutações são encontradas sugerindo predisposição genética ao aparecimento desses inibidores.[1–3]

Autoanticorpos em pacientes não hemofílicos (hemofilia adquirida) são incomuns, com incidência estimada de um ou dois casos por milhão de habitantes por ano. Esses inibidores surgem ocasionalmente em mulheres no pós-parto, em pacientes com doença autoimune e neoplasias, em indivíduos idosos sem doenças preexistentes, ou de forma idiopática. São mais frequentes os inibidores adquiridos de fator VIII (hemofilia A adquirida) do que de fator IX, sendo descritas também formas de doença de von Willebrand adquirida.[4,5]

Quadro clínico

Em hemofílicos, a presença de um inibidor é suspeitada quando uma hemorragia não é controlada com a administração das doses habituais do fator de coagulação (VIII ou IX). A presença de um inibidor não influencia a frequência ou gravidade dos sangramentos, mas torna mais difícil o controle das hemorragias.

A maioria dos inibidores é de alta resposta, isto é, após a exposição ao fator de coagulação atingem picos elevados durante o primeiro mês. Se o paciente não necessitar mais receber o fator de coagulação, os níveis de inibidor caem gradualmente na maioria dos pacientes.

Os inibidores de baixa resposta são aqueles cujos níveis não se elevam tanto após a exposição ao fator de coagulação exógeno.

Em pacientes não hemofílicos, a presença de um inibidor adquirido é suspeitada em indivíduos, que apresentam sangramentos graves sem qualquer história pessoal ou familiar de hemorragias, e achado de prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) com demais testes de coagulação normais.

Diagnóstico

O teste de triagem mais comum para inibidores é um TTPa com mistura de plasma do paciente e plasma normal incubado por 2 h a 37 °C. Na presença de um inibidor o TTPa após incubação mantém-se prolongado.

Os inibidores podem ser quantificados pelo método Bethesda e expressos em unidades Bethesda (UB).

Em indivíduos não hemofílicos, o teste de TTPa com mistura também pode ser prolongado na presença de um

inibidor do tipo lúpico (antifosfolipídio), que deve ser pesquisado para afastar essa condição.

Tratamento

Em hemofílicos portadores de inibidores de baixa resposta, o tratamento de episódios hemorrágicos pode ser feito com a administração, em doses altas, de concentrados de fator derivados do plasma ou recombinantes.

Em hemofílicos portadores de inibidores de alta resposta, dependendo da intensidade da hemorragia e do título do inibidor, podem ser utilizados concentrados de fator em altas doses, do complexo protrombínico ativado,[6] de fator VII recombinante e de fator VIII porcino.[7]

A indução de imunotolerância ao fator VIII, baseando-se na administração de doses frequentes (geralmente diárias) de concentrado de fator VIII durante um período de tempo prolongado, pode reduzir os níveis de inibidor e até promover a eliminação do inibidor.[8]

Na hemofilia adquirida, o tratamento de episódios hemorrágicos pode ser feito com a administração de concentrados de fator em altas doses, concentrados do complexo protrombínico e concentrados de fator VII recombinante. Os autoanticorpos inibidores podem ser suprimidos em dois terços dos pacientes pelo tratamento de imunossupressão com corticosteroides, ciclofosfamida ou imunoglobulina em altas doses. O prognóstico de pacientes com hemofilia adquirida é variável; em alguns casos uma remissão completa é obtida em poucos meses, mas em outros o inibidor persiste por anos.[9]

Capítulo 144

Fibrinólise

Ana Clara Kneese Virgílio do Nascimento

Introdução

A fibrinólise é a reação responsável pela dissolução do coágulo. Esse processo ocorre lentamente, permitindo o recrutamento de fibroblastos e a recomposição tecidual da área lesada. Durante a formação do tampão hemostático, moléculas de plasminogênio ficam inseridas no coágulo. O plasminogênio é ativado à plasmina por ação do ativador tecidual do plasminogênio (tPA, *tissue plasminogen activator*), liberado das células endoteliais pelo contato com a fibrina. A plasmina, por sua vez, lisa a fibrina, formando os produtos de degradação da fibrina (PDF).[1] O fato de essas substâncias estarem localizadas no trombo faz com que a reação fique restrita a essa localização, não se estendendo a outros locais. No caso de haver liberação de plasmina na circulação, esta é prontamente inibida pela a-antiplasmina,[2] sendo mais um mecanismo para a contenção da fibrinólise no local de lesão (Figura 144.1).

A fibrinólise sistêmica ocorre quando há exacerbação do processo fisiológico e ele deixa de estar restrito à zona de formação do coágulo. A patologia que melhor representa essa situação é a coagulação intravascular disseminada (CIVD), abordada em outro capítulo, na qual há um estímulo trombogênico liberado na circulação, formação de microtrombos e, em consequência, atividade fibrinolítica exagerada. Basicamente, existem três mecanismos que podem estar envolvidos:

- Acúmulo excessivo de ativadores fibrinolíticos no sangue
- Deficiência dos inibidores da fibrinólise
- Diminuição da metabolização hepática da plasmina e ativadores do plasminogênio.

Aumento na concentração plasmática de ativadores fibrinolíticos pode ser devido à terapia fibrinolítica, como no caso de tratamento de infarto agudo do miocárdio ou tromboses.[2] Atualmente são utilizados o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (r-tPA, *recombinant tissue plasminogen activator*) e a alteplase, com bons resultados, porém ainda com grande risco de sangramento difuso e maciço. Novos fármacos com maior ação associada à fibrina e baixo potencial imunogênico estão sendo desenvolvidos.[3] Também alguns venenos de animais podem estimular a liberação de tPA das células endoteliais. As neoplasias podem liberar substâncias ativadoras do plasminogênio, especialmente câncer de próstata e leucemia promielocítica. Em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea há aumento da atividade fibrinolítica em mediastino e já foi demonstrado que o uso de agentes antifibrinolíticos diminui o sangramento, apesar de não haver evidência de fibrinólise sistêmica quando realizada autotransfusão.

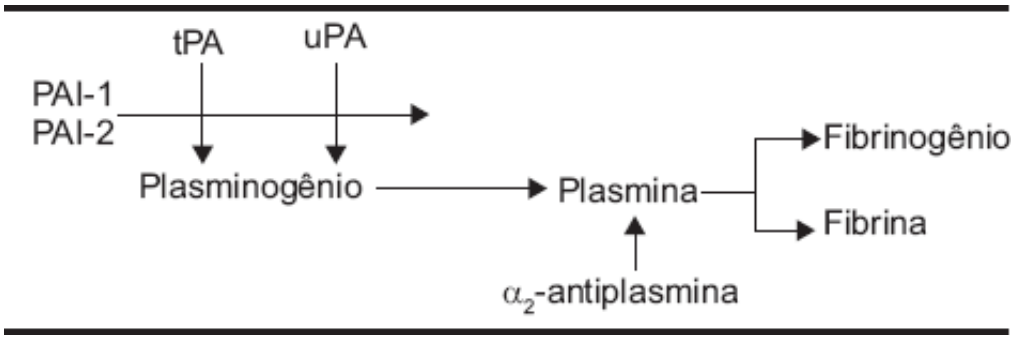

Figura 144.1 Fibrinólise. PAI = inibidor de ativador de plasminogênio tipos 1 e 2; tPA = ativador tecidual do plasminogênio; uPA = ativador do plasminogênio do tipo uroquinase.

A diminuição dos inibidores da fibrinólise acontece quando há tanta plasmina liberada que é ultrapassada a capacidade de ação de seus inibidores, em geral a a-antiplasmina. A plasmina[2] pode então atuar sobre os seus substratos sanguíneos (Figura 144.2). Deficiência de α_2-antiplasmina e do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) hereditárias são eventos raros. Deficiência adquirida por insuficiência hepática é um dos mecanismos responsáveis mais comuns. Raramente, a fibrinólise sistêmica pode ser observada em pacientes com amiloidose, por adsorção das moléculas de α_2-antiplasmina às fibrilas amiloides.

Além da sua atividade sobre a fibrina, plaquetas e fatores V e VIII, a plasmina também age sobre o fibrinogênio, quebrando a molécula. O sangramento resulta da lise de coágulos preexistentes e da incapacidade de formação de novos. Quanto maior a quantidade de ativadores e de plasmina livre, maior o sangramento.

Na insuficiência hepática grave, além da diminuição de produção da α_2-antiplasmina, há clareamento plasmático menor das enzimas fibrinolíticas.

Testes laboratoriais

Os exames laboratoriais na fibrinólise sistêmica são reflexos principalmente da degradação de fibrinogênio e de fibrina e, em menor intensidade, da alteração da função plaquetária e da capacidade de formação de fibrina, por alteração dos fatores V e VIII. Assim, os testes para presença de produtos de degradação da fibrina estarão positivos ou elevados. É preciso saber que dosagem de dímero D estará aumentada na presença desses fragmentos, que são subprodutos específicos da lise de fibrina. No caso de fibrinogenólise maciça, o resultado desse teste poderá estar dentro da normalidade.

O tempo de lise da euglobulina produz evidência direta da presença de plasmina e do ativador do plasminogênio circulantes. Por ser um teste de alta sensibilidade, é um forte preditor negativo, isto é, o resultado positivo não exclui outros diagnósticos, mas se negativo, outras causas podem ser afastadas.

Os exames para avaliação geral da formação de fibrina (tempo parcial de tromboplastina, TPT e TTPa) estarão prolongados e a análise da função plaquetária demonstra hipoagregabilidade.

A identificação de complexos plasmina-antiplasmina circulantes evidencia a ativação da fibrinólise, assim como a diminuição da dosagem do plasminogênio, α_2-antiplasmina e PAI-1. Esses estudos laboratoriais não estão disponíveis com facilidade.

Tratamento

A indicação do tratamento deve se basear na intensidade do processo e sempre deve ser buscado o fator desencadeante para se tratar a patologia de base (p. ex., LMA-M3, amiloidose). Caso a fibrinólise se apresente como distúrbio crônico e compensado, não há orientação para tratamento específico, como nas situações da insuficiência hepática. Se a fibrinólise for intensa, há indicação de reposição de fatores de coagulação com plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitado. É importante lembrar que o PFC contém α_2-antiplasmina, o que tende a regularizar o processo. O uso de antifibrinolíticos, como os ácidos tranexâmico e e-aminocaproico, bem como a aprotinina,[4] pode ser útil em diversas situações.

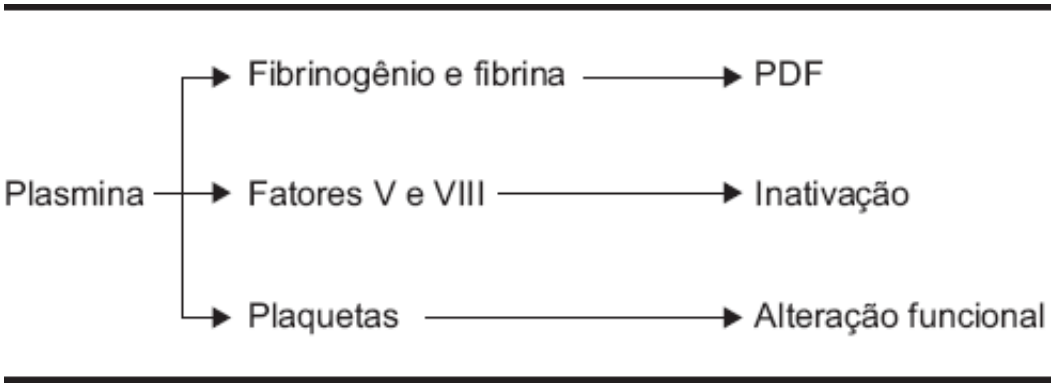

Figura 144.2 Ações da plasmina. PDF = produtos de degradação da fibrina.

Capítulo 145

Coagulação Intravascular Disseminada

Dayse Maria Lourenço

Introdução

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) não é uma doença, mas uma condição clínica secundária a várias doenças de base, que podem ser bastante diversas e representadas mais frequentemente por infecção, inflamação, trauma ou neoplasia. Ela é caracterizada pela ativação dos processos da coagulação com formação intravascular de fibrina que acarreta obstrução dos vasos da microcirculação, lesão isquêmica de diversos tecidos e órgãos e instalação de falência de múltiplos órgãos nesses pacientes. Além do depósito intravascular de fibrina, ocorre consumo de fatores da coagulação e de plaquetas, responsável pelo quadro hemorrágico. A CIVD está quase sempre associada à resposta inflamatória sistêmica que é o fator mais importante na mortalidade da CIVD, e não apenas o depósito de fibrina na circulação e que depende do tipo de mecanismo desencadeante.

Causas de CIVD

A CIVD é sempre deflagrada por um mecanismo desencadeante, que é condição essencial para o diagnóstico. As causas mais comuns são infecção e trauma, seguidas pela presença de neoplasia, alterações vasculares e doenças obstétricas.[1]

A infecção, e especialmente a sepse, é das causas mais comuns de CIVD encontradas na prática clínica, podendo representar cerca de 50% dos pacientes com CIVD em unidade de terapia intensiva (UTI). Qualquer microrganismo pode estar envolvido, mas são as infecções bacterianas que mais levam à CIVD, tanto por organismos gram-positivos como gram-negativos. Em resposta à infecção desencadeia-se uma resposta inflamatória generalizada, com produção de citocinas, que contribuem para expressão de procoagulantes nas células endoteliais e monócitos. Os mediadores desta resposta inflamatória incluem lipopolissacarídios da membrana celular das bactérias ou mesmo endotoxinas por elas produzidas.[2,3]

O trauma é a segunda causa de CIVD em UTI, especialmente o trauma envolvendo o sistema nervoso central. Nos pacientes politraumatizados também há desencadeamento de resposta inflamatória sistêmica.[4–7]

Cerca de 15 a 20% dos pacientes com neoplasia apresentam CIVD, especialmente aqueles com doença metastática. A expressão de fator tecidual nas células tumorais é o mecanismo mais frequentemente envolvido nesses casos.[8] Pacientes com leucemia promielocítica apresentam um tipo especial de CIVD, com intensa fibrinólise e quadro hemorrágico grave, desencadeada pelos produtos liberados pelo promielócito.[9,10]

O descolamento prematuro de placenta e a embolia de líquido amniótico são doenças obstétricas em que há liberação de material tromboplástico na circulação materna que determina ativação da coagulação. A CIVD é de instalação abrupta, mas felizmente, tem curta duração uma vez que pode ser rapidamente revertida.[11]

Alterações vasculares, como os hemangiomas gigantes, são causa de ativação intravascular da coagulação, podendo evoluir para franca CIVD. A incidência varia de 25%, em pacientes com síndrome de Kassabach-Merrit, até 1% em pacientes com grandes aneurismas de aorta.[12]

O contato com venenos de alguns animais, como serpentes ou taturanas do gênero *Lonomia*, pode desencadear intensa ativação da coagulação e grave síndrome hemorrágica.[13] Esses acidentes estão confinados a regiões do globo onde vivem esses animais, que podem ameaçar o homem.

Fisiopatogenia

O mecanismo desencadeante da CIVD inicia o processo pela expressão de fator tecidual ou tromboplastina, o que inicia a coagulação por meio da ativação do fator VII. A fonte do fator tecidual na CIVD pode ser a célula endotelial e monócitos, ativados pelos mecanismos agressores associados à doença de base. As células endoteliais alteradas permitem a adesão e agregação das plaquetas. A lesão da célula endotelial pode ser mediada pela interleucina-6 (IL-6) e pelo fator de necrose tumoral a (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor* a), que são as principais citocinas envolvidas.[2,3]

A CIVD decorre da integração de três processos: formação intravascular de trombina, redução da função dos mecanismos reguladores da coagulação e diminuição da atividade fibrinolítica, que reduz a remoção da fibrina depositada. Os inibidores da coagulação estão reduzidos em pacientes com CIVD, especialmente a antitrombina e a proteína C. Além disso, ocorre a liberação da trombomodulina, constituinte normal da membrana da célula endotelial, e importante para manter a ativação da proteína C. A fibrinólise está reduzida nestes pacientes, em decorrência dos altos níveis de inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1, do inglês, *plasminogen activator inhibitor-1*) que se comporta como proteína de fase aguda, elevando-se nas condições associadas à CIVD. Isso diminui a produção local de plasmina, essencial para remoção dos depósitos de fibrina da circulação. Ocorre ainda geração de produtos de degradação de fibrina, que afetam a função plaquetária por se ligarem ao receptor de fibrinogênio na glicoproteína (GP) IIa, IIIb da membrana plaquetária.[1,3]

Diagnóstico

A presença de uma doença de base que pode desencadear CIVD é fundamental no diagnóstico dessa condição e esses pacientes devem ser monitorados para que se possa fazer o diagnóstico precoce.

O quadro clínico é variável e inespecífico, dependente em grande parte da doença de base que desencadeou o processo de CIVD. A ocorrência de trombose clinicamente detectável é rara, como necrose de pele e polpa digital ou mesmo a presença de trombose de grandes vasos. A lesão isquêmica de diversos órgãos acarreta insuficiência renal, respiratória, ulcerações da mucosa gastrintestinal ou sinais neurológicos. O sangramento ocorre na dependência do grau de trombocitopenia e consumo de fatores da coagulação e é a manifestação mais comumente encontrada em pacientes com CIVD.

Não existe um único teste ou conjunto de testes que possa confirmar ou excluir de modo definitivo o diagnóstico de CIVD. Muitos serviços utilizam um conjunto mínimo de testes, ou um sistema de escore, para estabelecer o diagnóstico de CIVD em sua rotina, o que é bastante recomendável. Em geral, os testes globais da coagulação estão disponíveis todo o tempo em laboratórios de rotina e o diagnóstico deve basear-se neles, para que seu uso seja factível.[14–16]

Os principais achados laboratoriais utilizados para o diagnóstico de CIVD são:

- Trombocitopenia ou rápida redução da contagem de plaquetas, habitualmente menor que 100.000/mℓ. A redução da contagem de plaquetas pode ser o primeiro sinal de CIVD, mas seu achado isolado não é suficiente para o diagnóstico, pois há várias causas, inclusive imunológicas e ação de fármacos, que podem levar à redução da contagem de plaquetas[17]
- Prolongamento dos testes de coagulação, como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e tempo de trombina (TT). O TP é prolongado e deve ser diferenciado da deficiência de vitamina K, que acomete muitos pacientes, especialmente se hospitalizados por longos períodos. O prolongamento do TTPa nem sempre é observado precocemente, pois sofre influência de elevado nível do fator VIII que se comporta como proteína de fase aguda. Pode também estar falsamente prolongado pela presença de heparina, ainda que apenas em cateteres ou aquela administrada como profilaxia de trombose venosa. O TT é muito sensível à presença de heparina e pode também se prolongar na presença de produtos de degradação de fibrina, mas tem sensibilidade limitada
- Redução do nível de fibrinogênio, observada ao longo do monitoramento do paciente. Na maior parte dos casos de CIVD, os níveis de fibrinogênio estão dentro dos limites da normalidade, podendo até estar muito elevados. Ele é uma proteína de fase aguda que está frequentemente elevado nas doenças que habitualmente se associam à CIVD. É sua queda, mais do que seu nível absoluto, que auxilia a estabelecer o diagnóstico de CIVD

- A dosagem dos produtos de degradação de fibrina ou do D-dímero é útil nesses pacientes, e confirma a degradação da fibrina formada no intravascular. A trombina atuando sobre o fibrinogênio produz inicialmente os monômeros de fibrina solúvel, que vão se polimerizar para formar a rede de fibrina. A formação de monômeros de fibrina é precoce na evolução da CIVD e denota a formação de trombina na circulação. Já o aparecimento de fragmentos de degradação da fibrina é mais tardio e depende da atividade fibrinolítica, que pode estar reduzida em pacientes com CIVD e sepse, por exemplo, nos quais se observa elevado nível de PAI-1. Isso é importante na diferenciação entre fibrinólise primária e aquela secundária à ativação da coagulação, que se observa habitualmente na CIVD. O aumento do PDF também é frequente e precoce, mas outros processos podem ser a causa de aumento moderado de PDF tais como o período pós-operatório ou a trombose venosa[18]
- A presença de esquizócitos no esfregaço do sangue periférico sugere o diagnóstico de CIVD, embora esse achado não esteja sempre evidente e não seja específico da CIVD
- O nível dos inibidores naturais da coagulação, como a antitrombina e a proteína C, reduz-se muito na CIVD por causa do consumo induzido pela formação de trombina. É um parâmetro útil para o diagnóstico e para orientação do tratamento do paciente, pois se correlacionam com o prognóstico da CIVD
- Os testes que avaliam a atividade fibrinolítica, como o tempo de lise da euglobulina (TLE), costumam estar bastante alterados indicando ativação do sistema fibrinolítico. O encurtamento do TLE pode ser importante e vai depender também da concentração do fibrinogênio, mas é um teste de difícil padronização e pouco utilizado no laboratório clínico. Observa-se ainda consumo do plasminogênio e do inibidor α_2-antiplasmina
- Pode-se fazer a medida de marcadores de hipercoagulabilidade como o complexo trombina-antitrombina (TAT), o fragmento 1+2 da protrombina (F1+2) e marcadores de ativação da fibrinólise como a medida do complexo plasmina e antiplasmina. Entretanto, estes não são testes disponíveis nos laboratórios de rotina.

Em 2001, a International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), por meio de um Comitê de Padronização, propôs um sistema de escore visando uniformizar o diagnóstico de CIVD. Esse sistema de escore é baseado em testes que são rotineiramente disponibilizados em laboratório clínicos: contagem de plaquetas, nível de PDF, tempo de protrombina e nível de fibrinogênio[19] e mostrou-se útil na definição do diagnóstico especialmente em estudos clínicos.[20]

Diagnóstico diferencial

Pode ser difícil distinguir a CIVD de outras condições clínicas em que há redução de plaquetas e prolongamento dos tempos de coagulação, como nas hepatopatias com hipertensão portal, apenas por meio de testes laboratoriais.[21] A evolução e características associadas a essas doenças auxiliam no diagnóstico diferencial, orientando o manejo desses pacientes. O diagnóstico diferencial entre CIVD, fibrinólise primária e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é na maioria das vezes guiado pelas circunstâncias clínicas. Na PTT, a ausência de doença de base desencadeante do processo costuma chamar a atenção e não ocorre consumo de fatores com alteração significante do TP, TTPa, TT e fibrinogênio, embora possa haver elevação do D-dímero.[22] A fibrinólise primária acontece em situações especiais e raras, como nas cirurgias de próstata, nas quais há liberação do ativador de plasminogênio que é a uroquinase. Observa-se redução do fibrinogênio, do plasminogênio e encurtamento do TLE. Não há elevação do D-dímero, que aumenta quando a fibrinólise é secundária ao processo de ativação da coagulação e formação de fibrina.[1]

Tratamento

A CIVD acomete pacientes com graves doenças de base, que devem ser o primeiro alvo no tratamento da CIVD. As medidas gerais de suporte à vida são fundamentais para o sucesso do tratamento, mas a mortalidade é determinada pela possibilidade de se controlar o mecanismo desencadeante. Na presença de sangramento, torna-se necessária a terapêutica de reposição, guiada pelos testes laboratoriais. Não há evidência de que estes pacientes sejam beneficiados com administração profilática de hemoderivados.[1]

A transfusão de plaquetas deve ser usada para correção de trombocitopenia abaixo de 30.000 plaquetas/mℓ, em paciente com sangramento ativo. A transfusão de plasma fresco congelado deve ser feita apenas em pacientes com prolongamento do TP ou TTPa, também apresentando sangramento. Pode ser necessária a administração de grandes

volumes de plasma fresco congelado para elevar a concentração de fatores da coagulação a níveis hemostáticos.[23–25]

A administração de crioprecipitado é raramente necessária, pois é incomum a ocorrência de hipofibrinogenemia importante (abaixo de 1,0 g/ℓ), a não ser nas causas obstétricas de CIVD. A transfusão de glóbulos depende do grau de anemia decorrente do sangramento.

Não existem estudos controlados provando seu benefício do uso de anticoagulantes em pacientes com CIVD. O uso de heparina provavelmente será útil em casos específicos, nos quais os fenômenos trombóticos sejam evidentes. A administração de heparina pode piorar o sangramento em paciente já profundamente trombocitopênico e seu uso não é uniformemente difundido. Na falta de estudos controlados que demonstrem eficácia e, mesmo na presença de alguns estudos que mostram sua ineficácia, a heparinização não deve ser indicada rotineiramente em pacientes com CIVD. As indicações prováveis para uso de heparina são a púrpura fulminante com manifestação de necrose tecidual isquêmica de extremidades ou mesmo o aparecimento de tromboembolismo venoso.[1,26-28] Entretanto, o uso de baixas doses de heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular deve ser feito nos pacientes graves, como profilaxia para tromboembolismo venoso.[29]

O uso de agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido e-aminocaproico, deve ser evitado nos pacientes com CIVD, já que, como vimos, a fibrinólise é responsável pela remoção da fibrina que se deposita na microcirculação, garantindo a perfusão dos tecidos. Os candidatos ao uso de antifibrinolíticos são pacientes com intensa fibrinólise, como aqueles com hepatopatia, tumores, leucemia aguda promielocítica, malformações vasculares e com causas obstétricas de CIVD, nos quais também se observa maior frequência de fenômenos hemorrágicos, ao lado de menor prevalência de insuficiência de órgãos. Os fármacos antifibrinolíticos devem ser reservados para pacientes com hemorragia não controlada, que não se reduz com a reposição de hemocomponentes, e não de forma rotineira.[30]

Os concentrados de antitrombina ou de proteína C ativada são capazes de elevar o nível plasmático desses inibidores que são habitualmente depletados na CIVD. A administração desses inibidores não se restringe apenas a inibir a geração de trombina, mas a regular sua ação sobre a própria resposta inflamatória, diminuindo a agressão à célula endotelial e ativação de monócitos, que acabam expressando o fator tecidual.[31,32] Esses concentrados são usados rotineiramente em muitos países europeus no tratamento de pacientes com sepse, com vários estudos clínicos mostrando efeitos benéficos na recuperação de parâmetros laboratoriais, no tempo de permanência em UTI e na mortalidade.[33–36]

Capítulo 146

Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica

Dimas Tadeu Covas e Gil Cunha De Santis

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é um distúrbio raro, multissistêmico, caracterizado por trombose generalizada na microvasculatura. A apresentação clínica clássica compreende plaquetopenia de grau variável, frequentemente acentuada (contagem < 20.000/mℓ), anemia hemolítica com a presença de esquizócitos, alteração das funções renal e neurológica e, eventualmente, febre. Essa entidade é classificada entre as microangiopatias trombóticas (MAT). Entretanto, outras síndromes também podem ser incluídas sob essa denominação, como a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), a síndrome HELLP (do inglês, *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count* – derivado de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) e a pré-eclâmpsia. As microangiopatias trombóticas são:

- Púrpura trombocitopênica trombótica: hereditária e adquirida
- SHU
- Pré-eclâmpsia/HELLP
- Coagulação intravascular disseminada.

A PTT foi descrita pela primeira vez por Moschcowitz,[1] em 1924. Tratava-se de uma menina que apresentava quadro clínico de petéquias, palidez e que evoluiu rapidamente para coma e óbito. O exame patológico mostrou a presença de trombos em arteríolas e capilares.[1]

Patogenia

Os elementos-chave da fisiopatogenia da PTT incluem a lesão do endotélio e a oclusão de arteríolas e capilares por trombos plaquetários (mas não das vênulas). Todas as alterações clínicas decorrem dessas alterações básicas. Os órgãos mais comprometidos geralmente são cérebro e rins.

A lesão endotelial é considerada o evento básico das microangiopatias trombóticas, talvez o iniciador de todo o processo.[2] Várias publicações sugerem dano em células endoteliais mediadas por componentes do plasma de pacientes com PTT/SHU. Foi demonstrado que as células endoteliais, analisadas por microscopia eletrônica, apresentam vacúolos citoplasmáticos e alteração de outras organelas.[3] Também se demonstrou apoptose significativa em células endoteliais obtidas de baço de pacientes com PTT. Nesses casos, a expressão do fas (CD95) nas células endoteliais foi significativamente aumentada.[4] Confirmando esses achados, foram identificados indicadores de lesão endotelial em pacientes com MT, como o fator de von Willebrand (FvW), e a trombomodulina solúvel.[5]

Em situações normais, o FvW, após sua síntese nas células endoteliais e nos megacariócitos, forma multímeros de alto peso molecular (FvWAPM), que são armazenados nos corpúsculos de Weibel-Palade das células endoteliais e nos grânulos das plaquetas e que, normalmente, não são liberados para a circulação. Quando ocorre lesão de endotélio, o FvWAPM pode ser identificado em sangue periférico e exatamente por isso é usado como marcador de lesão endotelial. Em tais situações, o FvWAPM é degradado por uma metaloprotease específica, identificada pela primeira vez em 1996 por dois grupos diferentes.[6,7] Essa protease, membro do grupo denominado ADAMTS (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*), de aproximadamente 300 kDa (ADAMTS13), requer a presença de cátions bivalentes para a sua ativação. Há duas causas para a sua deficiência,

uma hereditária, a mutação do gene, que se localiza no braço longo do cromossomo 9, e uma adquirida, a presença de autoanticorpos contra a protease. A combinação de lesão endotelial e deficiência da ADAMTS13 deve explicar a maioria dos casos de PTT. A concentração plasmática da ADAMTS13 não é conhecida com precisão, mas é estimada em 1 mg/mℓ. Sua síntese é feita no fígado. A ADAMTS13 sofre processamento (proteólise e glicosilação) após a tradução. Sua meia-vida é de aproximadamente de 2 a 3 dias.[8] Acredita-se que a protease regularia o tamanho dos multímeros do FvW ao degradar as formas de alto peso molecular e que teria maior capacidade de promover a adesão das plaquetas ao endotélio. Em condições de alto fluxo sanguíneo, o FvWAPM sofreria uma mudança em sua conformação (desdobramento) e, dessa forma, induziria a adesão plaquetária ao endotélio lesado. De acordo com essa hipótese, a acumulação em sangue periférico do FvWAPM provocaria trombose plaquetária da microvasculatura. A ADAMTS13, ao degradar o FvWAPM, preveniria a interação plaqueta-FvW e teria, portanto, uma ação antitrombótica. Essa hipótese facilita a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da PTT. No caso de pacientes com PTT de apresentação esporádica, parece que há a presença de autoanticorpo contra a protease (diminuição adquirida da atividade da ADAMTS13). Esses inibidores da atividade da ADAMTS13 podem ser identificados em pelo menos 70 a 80% dos casos de PTT esporádica. Entretanto, não estão ainda identificadas as causas desse fenômeno autoimune. Especula-se que algumas infecções poderiam explicar o aparecimento dos inibidores.[9] A deficiência hereditária da ADAMTS13 (síndrome de Schulman-Upshaw) é caracterizada por plaquetopenia e hemólise microangiopática ainda durante a infância e é revertida com a transfusão de plasma. A maioria dos pacientes afetados requer a infusão periódica de plasma a fim de manter níveis adequados da atividade da enzima. Em geral, os níveis de atividade da protease são inferiores a 0,1 U/mℓ nos indivíduos afetados e de 0,49 a 0,68 U/mℓ em seus pais, o que caracterizaria deficiência parcial. A deficiência da atividade da protease é acompanhada de aumento dos níveis plasmáticos do FvWAPM.[10] A dosagem da atividade da ADAMTS13 pode ser útil no diagnóstico diferencial entre a PTT e a SHU.[11] Algumas formas de MAT foram associadas ao uso de fármacos. Foram descritas mais de 50 dessas associações, no entanto, apenas em um pequeno número delas a correlação entre o uso do fármaco e o aparecimento da MAT foi forte o bastante para que pudessem ser consideradas como causadoras da complicação. Vários grupos de fármacos foram implicados, como antineoplásicos, imunossupressores, antiplaquetários, antibióticos etc.[12] Entre os fármacos mais frequentemente associados estão:

- Mitomicina C: é um medicamento antineoplásico, usado para tratamento de carcinoma de mama e de pulmão, entre outros. Quase sempre os pacientes desenvolvem quadro de MAT quando em remissão da doença. Esta costuma aparecer cerca de 4 a 8 semanas após a última dose de mitomicina C. É possível que a MAT seja mais frequente com dose acumulada superior a 40 mg. A mitomicina C pode lesar diretamente o endotélio renal e induzir a formação de agregados plaquetários, o que, em parte, deve explicar a ocorrência de MAT. O prognóstico dos pacientes acometidos dessa complicação é reservado. A plasmaférese geralmente é ineficaz em induzir a remissão, e a maioria dos pacientes vai a óbito nos primeiros 4 meses do diagnóstico[12]
- Ciclosporina: agente imunossupressor usado desde o final da década de 1970 para prevenir a rejeição em transplantes de rim. Seu efeito adverso mais comum é a nefrotoxicidade. A suspensão do medicamento costuma resolver o quadro de MAT. A plasmaférese comumente é desnecessária e seu efeito ainda não é bem conhecido nesses casos. Recomenda-se a substituição da ciclosporina por outro imunossupressor (p. ex., tacrolimo)[13]
- Quinina: é um dos fármacos associados com mais frequência à plaquetopenia, mas só recentemente passou a ser considerado como causa de MAT. Gottschall *et al.*[14] descreveram nove casos de MAT atribuídos ao uso desse fármaco. O início do quadro clínico foi poucas horas depois da ingestão do medicamento. Os pacientes foram submetidos à plasmaférese e obtiveram recuperação da contagem de plaquetas e da função renal.[14] Outros autores consideram elevada a incidência de MAT associada ao uso desse medicamento. Também observaram alta mortalidade na fase aguda e grande risco de desenvolverem insuficiência renal crônica[12]
- Ticlopidina e clopidogrel: são agentes antiplaquetários, derivados da tienopiridina, usados para a profilaxia de trombose arterial em pacientes predispostos a essa complicação. O clopidogrel tem sido o fármaco preferido, pois a incidência de afeitos adversos a ele atribuídos é considerada menor que a secundária à ticlopidina. Os primeiro casos de MAT, associados ao uso de ticlopidina, foram descritos em 1991. Um dos pacientes morreu, ao passo que os outros três se recuperaram totalmente após a suspensão do medicamento.[15] A MAT ocorre de 1 a 16 semanas após o início do uso da ticlopidina. A mortalidade é elevada e a troca do plasma pode ser benéfica.[12] O início do uso do clopidogrel na década de 1990 estimulou a investigação quanto ao seu potencial de desencadear quadro de MAT. De fato, alguns casos foram descritos nos anos subsequentes. Estima-se a incidência dessa complicação

como sendo de 3,7 por milhão, bem menor que a atribuída à ticlopidina.[16]

Quadro clínico

A PTT é uma síndrome rara e acomete mais as mulheres.[17] Sua incidência anual é de 3,7 por milhão, mas talvez esse número esteja subestimado.[18] A idade média ao diagnóstico é de 35 anos. A PTT é uma síndrome definida basicamente do ponto de vista clínico. Seu início quase sempre é agudo, e os primeiros sintomas são vagos e podem ser confundidos, por exemplo, com os de uma virose.

O diagnóstico da PTT é feito com base em três critérios ditos maiores: anemia microangiopática, plaquetopenia e alterações neurológicas, encontrados na maioria dos casos (75%). Uma menor porcentagem de pacientes, em torno de 40%, apresenta febre ou alteração da renal.[19] Em geral, os pacientes se queixam de equimoses e petéquias e, mais raramente, sangramento em outros locais (p. ex., epistaxe, gengivorragia), fadiga aos esforços e urina mais escura. Alguns pacientes apresentam graus variáveis de alteração neurológica, desde parestesia em membros até o coma. A oligúria é mais comum na SHU. O quadro clínico da PTT/SHU é:

- Equimoses e petéquias
- Palidez e fadiga
- Icterícia
- Colúria
- Alterações neurológicas
- Alterações urinárias (proteinúria e hematúria).

Quadro laboratorial

A anemia, geralmente normocítica e normocrômica, pode ser grave, atingindo eventualmente níveis inferiores a 4 g/dℓ. A análise do esfregaço costuma revelar a presença de hemácias fragmentadas (esquizócitos) (Figura 146.1). Todavia, essa alteração pode ser evidente apenas depois de 24 a 48 h após o início do quadro. Também é característica a presença de hemácias policromatófilas. Essas alterações sugerem a ocorrência de hemólise intravascular e hiperprodução compensatória de hemácias pela medula óssea. A confirmação da hiperproliferação da série eritroide pode ser feita pela comprovação da reticulocitose e, eventualmente, pela presença de eritroblastos em sangue periférico. Os testes de antiglobulina (Coombs) direto e indireto são negativos. A contagem de plaquetas em geral é diminuída em mais de 80% dos pacientes, e, nos casos mais graves, pode ser inferior a 10.000/mℓ. Rock *et al.* mostraram contagem inicial média de plaquetas de 25.300/mℓ e sugeriram que os pacientes com contagens inferiores a 20.000/mℓ teriam mortalidade mais elevada.[17] A contagem de plaquetas na SHU quase sempre é um pouco mais elevada que na PTT, mas a sobreposição entre ambas é muito grande.[20] Os testes de triagem para avaliar a hemostasia são normais. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo de protrombina (TP) e a quantificação do fibrinogênio não costumam estar alterados. Contudo, os níveis de dímeros D, os produtos da degradação da fibrina e do fibrinogênio (PDF) e o complexo trombina-antitrombina podem estar elevados, o que indica ativação da coagulação.[21] As anormalidades dos multímeros do FvW são comuns e foram identificadas na maioria dos pacientes, mas não foi estabelecida correlação entre seu padrão de distribuição e o prognóstico.[22] Os marcadores de lesão endotelial, como a trombomodulina e o inibidor do ativador do fibrinogênio 1 (PAI-1), podem ter seus níveis séricos elevados.[23,24] Outro exame importante é a dosagem da desidrogenase láctica (DHL), cujos níveis séricos encontram-se geralmente aumentados, como ocorre em outras anemias hemolíticas. De forma curiosa, atribui-se esse aumento à isquemia tecidual e não propriamente à hemólise. Outros exames laboratoriais que podem ser úteis dizem respeito à função renal, como elevação dos níveis séricos de creatinina e ureia e, em especial, proteinúria e hematúria. Também se deve fazer a sorologia para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*) e para as hepatites B e C, além da pesquisa de anticorpos antinucleares. Também é útil a dosagem da enzima ADAMTS13, diminuída na PTT clássica, mas não na SHU. O diagnóstico laboratorial das microangiopatias trombóticas leva em conta os parâmetros a seguir:

Figura 146.1 Esfregaço de sangue periférico de uma paciente com PTT (630 vezes).

- Hemograma completo com contagem de plaquetas e de reticulócitos
- Avaliação do esfregaço de sangue periférico
- Teste direto da antiglobulina (Coombs direto)
- Tempos de tromboplastina parcial ativada e de protrombina
- Dosagem do fibrinogênio
- Dímeros D/produtos da degradação da fibrina e do fibrinogênio
- Ureia e creatinina séricas
- Bilirrubinas e aminotransferases
- Desidrogenase láctica sérica
- Análise da urina
- Sorologia para hepatites B e C e para o HIV
- Teste de gravidez
- ADAMTS13.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das MAT deve ser feito principalmente com a CIVD, na qual também ocorrem plaquetopenia e hemólise microangiopática. Entretanto, na coagulação intravascular disseminada comumente há distúrbio da coagulação, que se traduz por prolongamento dos TP e de TTPa. Também é comum a diminuição dos níveis plasmáticos de fibrinogênio.

Tratamento

O tratamento das MAT envolve a adoção de medidas gerais e específicas. As medidas gerais compreendem basicamente as medidas de manutenção. Entre as medidas específicas, há a troca do plasma (ou sua infusão simples) e a adoção de outras medidas com frequência complementares ou para controle de doença refratária, como as relacionadas a seguir:

- Tratamento de manutenção (transfusão de hemácias etc.)
- Transfusão de plasma (troca ou transfusão simples)
- Imunossupressão (corticosteroides, ciclofosfamida etc.)
- Vincristina
- Rituximabe
- Esplenectomia.

Tratamento de manutenção

A transfusão de concentrado de hemácias pode estar indicada quando os níveis de hemoglobina forem baixos o

suficiente para causar algum grau de instabilidade hemodinâmica ou quando o paciente estiver com quadro clínico grave, em particular com comprometimento neurológico. Não há nível de hemoglobina abaixo do qual a transfusão estaria automaticamente indicada. Não há estudos que permitam decidir sobre a indicação de concentrado de hemácias irradiado. A transfusão de concentrado de hemácias leucorreduzido é rotina em alguns países, no entanto, não há consenso a respeito de sua real importância. É contraindicada a transfusão de concentrado de plaquetas, a não ser em caso em hemorragia grave, que ponha em risco a vida do paciente, pois há relatos de piora do quadro clínico logo após a transfusão.[25]

É recomendável a suplementação com ácido fólico, uma vez que seu consumo está aumentado em situações de anemia hemolítica. Alguns serviços administram fenitoína como forma de profilaxia de crises convulsivas, mas não há estudos que justifiquem seu uso de rotina. O uso de antibióticos deve ser reservado aos pacientes que apresentarem infecção comprovada. Deve-se propor a vacinação para hepatite B para os pacientes suscetíveis, porque é prevista a transfusão de grande quantidade de plasma.

Transfusão de plasma e plasmaférese

A troca do plasma é o tratamento padrão da PTT/SHU. A maneira mais prática de fazê-la é por meio do emprego de processadoras automáticas de células (máquinas de aférese), que possibilitam a troca de mais de uma volemia plasmática em menos de 2 h. O início dos procedimentos deve ser o mais rapidamente possível, de preferência nas primeiras 24 h. Há vários produtos do plasma que podem ser usados para o tratamento da PTT, como:

- PFC
- PFC-Q
- Criossobrenadante (plasma livre do crioprecipitado)
- Plasma tratado com solvente e detergente
- PFC-AM.

O mais empregado ainda é o PFC, com o qual os outros são comparados. Todavia, o principal problema a ele relacionado é a contaminação por agentes virais, como o HIV e os vírus das hepatites B e C. Com o intuito de reduzir esse risco, dá-se preferência pelo PFC dito de quarentena (PFC-Q), ou seja, um PFC liberado para uso clínico apenas após nova sorologia do doador, obtida pelo menos 6 meses após a doação anterior. Evidentemente, não se esperam benefícios adicionais no que diz respeito ao controle da doença. Além do PFC/PFC-Q, pode-se empregar o plasma remanescente após a remoção do crioprecipitado, denominado criossobrenadante, também denominado plasma isento de crioprecipitado (PCS – plasma criossobrenadante). Esse produto é pobre em multímeros de grande peso molecular do FvW e contém apenas metade do fibrinogênio, do fator VIII e da fibronectina.[26] Além disso, contém quantidades normais da protease degradadora do FvW.[27] Do ponto de vista clínico, admite-se que o PCS seja pelo menos tão efetivo quanto o PFC,[28] entretanto, como seu volume é menor que o do produto convencional, seu uso implica expor o receptor a maior número de doadores e, portanto, a maior risco transfusional. Também pode ser usado o plasma submetido a tratamento com solvente e detergente. Esse produto reduz muito o risco de contaminação do receptor por agentes infecciosos, sem prejuízo quanto à eficácia clínica. Esse é o produto preferido em países nos quais ele está disponível (principalmente na Europa). Em contraste com o PFC tratado por solvente e detergente, o conteúdo de FvW de alto peso molecular do plasma tratado com azul de metileno (PFC-AM) é semelhante ao do PFC. Não há relatos sobre a influência do AM sobre a protease degradadora do FvW.[29] No entanto, um relato recente mostra que, quando usado PFC-AM, o número de procedimentos de aférese é maior, assim como o tempo de internação, sugerindo menor efetividade deste hemocomponente em relação ao PFC.[30] A maioria dos serviços preconiza a troca de 1 a 1,5 volemia plasmática diariamente até a remissão da doença, ou seja, reversão do quadro neurológico, normalização da contagem de plaquetas (> 150.000/mℓ) e da DHL e elevação progressiva dos níveis de hemoglobina. Ainda assim, as aféreses devem ser feitas por mais 2 a 3 dias de modo a consolidar os resultados obtidos, apesar de não haver estudos comparativos que corroborem essa conduta. A transfusão simples de plasma pode ser feita, mas sua efetividade é menor.[17] Reserva-se essa conduta para quando não for possível instituir a plasmaférese de forma rápida. Recentemente, foi descrito um caso de PTT hereditária, tratado com concentrado de fator de coagulação VIII de pureza intermediária, e que apresentou resposta adequada, tornando esse tipo de hemoderivado de interesse para

investigação futura.[31]

Os efeitos adversos do tratamento são relacionados principalmente à transfusão de plasma, isto é, a contaminação por vírus, como já mencionado, assim como reações imediatas, como reação alérgica, hipocalcemia e hipotermia. Também podem ocorrer complicações decorrentes da implantação de cateter de duplo lúmen em veia central (hemorragia, pneumotórax etc.). Menos comumente, pode ocorrer sobrecarga volêmica ou hipovolemia.

Corticosteroides

A administração de corticosteroides é recomendada para os pacientes adultos com PTT aguda ou recorrente. O emprego desse fármaco se justifica, pois a maioria dos casos é secundária a autoanticorpos contra a protease.[22,32]

Tratamento da doença refratária ou recorrente

Além da troca ou transfusão do plasma e do uso de corticosteroides, outras medidas podem ser tomadas. Quando há a suspeita de se tratar de doença autoimune, agentes imunossupressores podem ser administrados, como rituximabe, ciclofosfamida, ciclosporina e vincristina, que, administrada a cada 3 a 4 semanas, pode induzir remissão em parte dos casos.[22] A esplenectomia deve ser reservada aos pacientes em que se suspeita de causa autoimune e somente após ter submetido o paciente ao tratamento convencional (transfusão ou troca do plasma e corticosteroides).[33]

Púrpura trombocitopênica trombótica associada à infecção por HIV

A PTT pode estar associada à infecção pelo HIV. Até por isso, em pacientes com PTT, deve-se testar a infecção para esse vírus. Nos casos de deficiência acentuada da ADAMTS, a troca plasmática pode dar bons resultados. Em geral, nessa situação, admite-se que a causa seja primordialmente autoimune. Contudo, em caso de doença de base avançada (CD4 < 200/mℓ), a causa da microangiopatia trombótica pode não ser primordialmente autoimune, e a troca plasmática não ser efetiva. De qualquer forma, o uso de antirretrovirais está indicado e pode ser o suficiente para o controle dessa complicação.

Síndrome hemolítico-urêmica

A SHU também é classificada como microangiopatia trombótica, contudo, seus mecanismos fisiopatológicos e quadro clínico diferem daqueles da PTT. Na SHU, além da anemia hemolítica microangiopática e da plaquetopenia, observa-se maior comprometimento da função renal quando comparada com o que ocorre na PTT. A avaliação da hemostasia revela alterações semelhantes às da PTT. Ao contrário da PTT, porém, a quantificação da atividade da protease degradadora do FvW revelou-se normal na maioria dos casos.[34]

Perspectivas futuras

No que diz respeito ao diagnóstico, pode-se esperar a introdução de alguns testes na rotina laboratorial, como a realização de eletroforese para identificar a presença de FvWAPM, a dosagem da ADMTS13 e a pesquisa de anticorpos antiprotease. Também se espera, com a introdução de técnicas de biologia molecular, detectar as mutações nos casos de PTT hereditária. Quanto ao tratamento, a utilização de concentrado da protease degradadora do FvWAPM tornaria mais seguro e prático o tratamento.

Capítulo 147

Distúrbios Tromboembólicos

Suely Meireles Rezende e Marcos de Bastos

Conceitos

O tromboembolismo (TE) é definido como a obstrução da circulação por coágulos (trombos) formados localmente ou liberados de um trombo formado em outro local no corpo (êmbolo). O TE pode ser arterial ou venoso, de acordo com o tipo de vaso acometido.

Hipercoagulabilidade refere-se ao estado de ativação da coagulação sanguínea, sem a formação de coágulo de fibrina, evidenciado pela presença de marcadores laboratoriais específicos, como o fibrinopéptide A, o complexo trombina-AT, os fragmentos F1+2 da protrombina (PT) e dímeros D (DD). Alguns autores acrescentam a essa condição níveis elevados dos fatores procoagulantes, como elevação dos níveis de fator VII, fibrinogênio, dentre outros.[1] O estado de hipercoagulabilidade pode ser transitório, como durante gravidez e puerpério ou permanente, como no caso da trombofilia hereditária.

Trombofilia refere-se à tendência ao desenvolvimento de trombose e encontra-se, em geral, associada à hipercoagulabilidade. As trombofilias podem ser adquiridas ou hereditárias, e a primeira pode advir de processos fisiológicos ou patológicos (Tabela 147.1). As trombofilias hereditárias refletem determinantes genéticos favorecedores ao desenvolvimento de trombose.[2]

Epidemiologia

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma importante causa de morbimortalidade na população geral, com incidência anual estimada de 1 por 1.000 habitantes.[3] Constitui a terceira condição cardiovascular mais prevalente em países desenvolvidos, após a síndrome isquêmica coronariana aguda e o acidente vascular encefálico (AVE). As principais manifestações do TEV são a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), que respondem, respectivamente, a dois terços e um terço dos pacientes sintomáticos.[4]

A incidência anual do TEV aumenta com a idade, de menos de cinco casos por 100.000 habitantes em adolescentes com menos de 15 anos a 0,5 a 1% da população com mais de 60 anos.[3] Um importante fator de risco para TEV é a etnia. O risco parece ser maior entre os caucasianos e os africanos nascidos na América do Norte do que entre os hispânicos e os asiáticos.[4] Mesmo quando tratado adequadamente, o TEV apresenta alta taxa de recorrência, com aproximadamente 7% de recidivas nos primeiros 6 meses.[5] Em cerca de 6% dos casos de TVP e 12% dos casos de EP, o óbito ocorre dentro de 1 mês após o evento.[4] Fatores adversos ao prognóstico incluem idade avançada, câncer, doença cardiovascular associada e EP prévia. A morte súbita resultante de EP afeta 1 a 2% dos pacientes. Em geral, 30 a 50% dos pacientes com TEV não apresentam um fator de risco associado ao primeiro evento tromboembólico; neste caso o evento é considerado idiopático ou não provocado.[4]

Tabela 147.1 Fatores de risco para primeiro evento de tromboembolismo venoso.

	Patológicos		
Fisiológicos	**Adquiridos**	**Hereditários**	**Outros/causa indeterminada**
Idade avançada	Imobilização	Deficiência de PS	Níveis elevados de fator IX

Gravidez Puerpério	Viagem prolongada Trauma Fraturas Cirurgia Doenças inflamatórias Uso de AOC e TRH Câncer Síndrome antifosfolipídica Neoplasias mieloproliferativas Hemoglobinúria paroxística noturna Plaquetopenia induzida pela heparina Síndrome nefrótica Insuficiência cardíaca Pneumonia	Deficiência de PC Deficiência de AT Fator V de Leiden Mutação PT G20210A Homocistinúria	Níveis elevados de fator XI Níveis elevados de TAFI Hiper-homocisteinemia

AOC = anticoncepcional oral combinado; TRH = terapia de reposição hormonal; PS = proteína S; PC = proteína C; AT = antitrombina; PT = protrombina; TAFI = *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*.

Etiopatogenia

Embora Virchow tenha postulado a necessidade de pelo menos um dentre três fatores (dano ao endotélio vascular, estase sanguínea e tendência a hipercoagulabilidade) para a trombogênese, estes fatores não contribuem na mesma medida para o processo trombótico. No caso da trombose arterial, as alterações na parede do vaso (arteriosclerose) e os fatores de risco associados, tais como hipertensão, tabagismo, diabetes e hiperlipidemia, são relevantes. Em função da alta pressão e do fluxo sanguíneo nas artérias, a imobilização e a estase não constituem fatores de risco significativos e a hipercoagulabilidade tem um papel modesto na sua patogênese.[1] Por outro lado, no caso da trombose venosa, a estase, a imobilização e a hipercoagulabilidade são importantes fatores de risco.

Uma vez que o processo trombótico ocorre em segmentos vasculares específicos, recentemente, tem sido reconhecida a importância dos componentes celulares e a regulação regional da hemostasia, em nível de endotélio vascular.[6] Por exemplo, as deficiências de antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS) conferem um risco aumentado de TEV, principalmente de vasos pulmonares e membros inferiores. Por outro lado, outras condições sistêmicas, tais como a hemoglobinúria paroxística noturna e neoplasias mieloproliferativas, associam-se a trombose de vasos esplâncnicos.

A tendência à trombose parece advir de maior atividade das vias procoagulantes e/ou da supressão das vias anticoagulantes e/ou fibrinolíticas. Uma teoria sugere que os eventos tromboembólicos são possivelmente precipitados quando novos fatores de risco excedem o "limite trombótico" do indivíduo.[7] Este limite é resultante de um somatório de fatores de risco, por exemplo, uso de anticoncepcional oral combinado (AOC) e existência de fator V de Leiden, que, associados, podem exceder esse limite e precipitar um evento trombótico.[7]

Cerca de 50 a 70% dos casos de TEV estão associados a fatores de risco adquiridos. Entretanto, um ou mais fatores de risco (genéticos ou adquiridos) encontram-se presentes em pelo menos 33% dos pacientes ao primeiro evento tromboembólico.[8] O TEV é, portanto, uma doença multifatorial, resultante de interações hereditárias e ambientais.[7,8]

Em mulheres, a associação de fator de V de Leiden ou da mutação PT G20210A ao uso de AOC eleva o risco

de TEV em 35 e 16 vezes respectivamente, quando comparado com a população geral. Mulheres em uso de AOC, sem essas alterações genéticas, têm risco trombótico 4 vezes maior, quando comparadas à população de mulheres que não usam AOC.

Observações em famílias com deficiência hereditária de PC sugerem que o TEV pode ainda resultar da interação entre vários genes. Desta maneira, a segregação do fator V de Leiden, uma trombofilia hereditária, em famílias com deficiência de PC, aumenta o risco trombótico.[9]

Fatores de risco para tromboembolismo venoso

Fatores de risco adquiridos para tromboembolismo venoso

Idade

A incidência anual do TEV aumenta com a idade, de menos de cinco casos por 100.000 habitantes em adolescentes menores de 15 anos a 0,5 a 1% da população maior de 60 anos.[4] A partir dos 40 anos, o risco do TEV aumenta, quando comparado a indivíduos mais jovens, chegando a duplicar a cada década subsequente.[10]

Gravidez e puerpério

A gravidez é um estado protrombótico, caracterizado por elevação dos fatores procoagulantes, atividade reduzida dos anticoagulantes naturais (principalmente PS) e resistência aumentada à proteína C ativada (PCa). Estima-se que uma em cada 2.000 mulheres desenvolva TEV durante a gravidez, em geral nas veias iliofemorais e dos membros inferiores.[11]

A EP é a principal causa de morte materna após o parto. O risco de se desenvolver TEV durante o parto e puerpério é 10 e 20 vezes maior, respectivamente, quando comparadas com mulheres não grávidas da mesma idade. Esse risco eleva-se ainda mais quando associado a TEV prévio e trombofilia hereditária.[11]

Anticoncepcionais orais combinados e terapia de reposição hormonal

O uso de AOC e terapia de reposição hormonal (TRH) associa-se a maior risco de TEV. Este risco decorre de um estado de hipercoagulabilidade devido à elevação de fatores procoagulantes (fator VII, fator VIII, fator X, protrombina e fibrinogênio) e redução de anticoagulantes naturais, principalmente PS e inibidor da via do fator tecidual (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). A redução dos dois últimos resulta em uma condição conhecida como resistência adquirida a PCa.

Os AOC podem conter diferentes tipos de progestógeno, dentre os quais desogestrel, gestodeno ou drospirenona. O risco de TEV é diferente de acordo com o tipo de progestógeno e a dose de estrógeno da preparação, variando entre 4, 6 e 7 vezes se o AOC contiver levonorgestrel, gestodeno e desogestrel, respectivamente, quando comparadas com não usuárias. AOC com acetato de ciproterona ou drospirenona apresenta risco 6 a 7 vezes maior quando comparadas a não usuárias. O risco de TEV é maior nos primeiros meses de uso independentemente do tipo de AOC.[12] O risco de TEV em usuárias de TRH é o dobro das não usuárias.[13]

Imobilização

A imobilização é um importante fator de risco para TEV, especialmente em indivíduos acamados por mais de 3 dias. Fatores adicionais de risco tromboembólico, como hospitalização, plegias, uso de calha gessada e longas viagens, estão relacionados com a imobilização, favorecendo o desenvolvimento de TEV.

A associação entre viagem aérea e TEV é particularmente significativa em voos com tempo superior a 8 h de duração,[14] sendo incrementada se presentes fatores de risco para TEV, tais como cirurgia ou trauma recente, trombose prévia, uso de estrógeno, idade avançada, obesidade mórbida e trombofilia.[15] Apesar disso, TEV sintomático, clinicamente significativo, é raro após viagens aéreas, não se justificando o tratamento profilático medicamentoso rotineiro.[16] Não existem evidências de que desidratação, viagem em classe econômica ou uso de bebidas alcoólicas durante o voo associem-se a maior risco de TEV.[16]

Cirurgia

Indivíduos submetidos a cirurgias de grande porte (definidas como procedimentos que necessitam anestesia geral por mais de 30 min) apresentam risco aumentado de TEV. Alguns tipos de cirurgia, em particular, apresentam maior risco, tais como cirurgia cardíaca de revascularização, cirurgia ginecológica para doença maligna, grandes cirurgias do trato urinário (principalmente prostatectomia) e cirurgia intracraniana. Cirurgias ortopédicas de quadril e de joelho apresentam risco particularmente elevado de TEV. Dentre os pacientes submetidos às cirurgias de próteses de joelho sem profilaxia medicamentosa, 40 a 84% apresentam TEV, 9 a 20% desenvolvem TVP proximal (acima de veia poplítea) e 7%, EP. Destes, 0,2 a 0,7% culminam em óbito.[17]

O risco de TEV após cirurgia é aumentado nas primeiras 12 semanas de pós-operatório, variando de acordo com o tipo de cirurgia. Entre mulheres de meia-idade submetidas à cirurgia, a prevalência é de um evento de TEV para 140 hospitalizações em comparação com de um em 815 cirurgias realizadas sem hospitalização.[18]

Fraturas e trauma

Fraturas de pelve, quadris e de ossos longos (especialmente fêmur e tíbia), assim como traumatismo cranioencefálico, raquimedular e politraumatismo apresentam alto risco de TEV, acometendo até 50 a 60% dos pacientes não tratados profilaticamente.[17]

Cateteres centrais de longa permanência

Cateteres centrais de longa permanência são importantes para o cuidado de pacientes com doenças crônicas, mas associam-se a oclusões e tromboses. Fatores de risco para trombose incluem infecções prévias no cateter, posicionamento inadequado da extremidade do cateter e estados protrombóticos.[19]

Condições clínicas associadas ao tromboembolismo venoso

Doenças malignas

O TEV é prevalente em pacientes com câncer, especialmente durante a administração de quimioterapia, acometendo 3 a 18% dos pacientes, podendo ser um dos primeiros sinais de uma neoplasia oculta. As neoplasias de mama, cólon, pâncreas, pulmão, cérebro e ovário, especialmente em estágio avançado, estão particularmente associadas ao TEV.[20] Os mecanismos envolvem ativação da coagulação por meio da expressão de proteínas pró-coagulantes pela célula tumoral, produção de citocinas e adesão da célula tumoral a células normais tal como plaquetas, células endoteliais e monócitos.

Insuficiência cardíaca congestiva

Na ausência de tromboprofilaxia, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III ou IV (NYHA – New York Heart Association) apresentam risco tromboembólico aumentado em aproximadamente 15%.[21]

Síndrome antifosfolipídica

A síndrome antifosfolipídica (SAF) é uma doença heterogênea, caracterizada pela ocorrência de evento tromboembólico (arterial ou venoso) associado à presença de autoanticorpos com afinidades com fosfolipídios (FL) e/ou proteínas que se ligam a FL. A SAF pode estar associada a outras doenças autoimunes, em particular ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), podendo ser detectada em até um terço desses pacientes.[22,23]

O TEV é mais prevalente em membros inferiores, ocorrendo em 30 a 55% dos pacientes, dos quais a metade apresenta também EP. A trombose arterial é menos prevalente e ocorre principalmente no sistema nervoso central, sob a forma de AVE ou ataque isquêmico transitório. Estas representam 50% das tromboses arteriais. Outros vasos podem ser acometidos, incluindo artérias coronárias, subclávias, retinianas, renais e de membros inferiores. Aproximadamente 60% dos pacientes com SAF apresentam anormalidade em valva cardíaca. Em cerca de 4% dos pacientes, as vegetações valvares associam-se a fenômenos tromboembólicos cerebrais. Outras manifestações da SAF incluem plaquetopenia, anemia hemolítica e livedo reticular, presentes em 40 a 50%, 14 a 23% e 11 a 22% dos pacientes, respectivamente. Mulheres portadoras de SAF podem apresentar aborto recorrente.[23] Aproximadamente 15% de mulheres com abortamento recorrente apresentam SAF, cuja fisiopatogenia associa-se à baixa perfusão placentária, resultante de tromboses localizadas. É importante salientar que os anticorpos antifosfolipídicos (AAF) estão presentes em aproximadamente 3% das mulheres em idade fértil, mas, por si sós não se associam a maior

prevalência de trombose, sendo estas mulheres, na maioria das vezes, assintomáticas.

Entre os acometidos pela SAF, o risco de trombose futura é moderado em mulheres nas quais a única manifestação seja o abortamento de repetição. Entretanto, o risco de recorrência de trombose é alto nos pacientes com história prévia de TEV ou trombose arterial. Por outro lado, o risco de trombose em indivíduos assintomáticos, com AAF positivo em exame ocasional, é baixo. O último consenso para o diagnóstico da SAF recomenda que, para o diagnóstico confirmatório é necessário pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial[24] (Tabela 147.2). O diagnóstico diferencial da SAF inclui plaquetopenia induzida por heparina, doenças mieloproliferativas e hemoglobinúria paroxística noturna.

Os AAF são encontrados em 1 a 5% das pessoas saudáveis, com prevalência crescente com a idade e na vigência de infecção, neoplasias, medicamentos e hemodiálise. É importante ressaltar que muitos indivíduos podem ter AAF sem consequências clínicas, não necessitando, portanto, de tratamento.

Existem vários tipos de AAF, sendo o anticoagulante lúpico (AL) e o anticorpo anticardiolipina (AAC) os mais pesquisados clinicamente. O AL é um anticorpo com alta afinidade com FL que inibe as reações da coagulação, prolongando o tempo de coagulação em testes de rastreamento. O AAC apresenta alta afinidade pela cardiolipina, sendo detectado por ensaios imunes (ELISA). Os AL e a elevação da classe IgG de AAC associam-se a aumento do risco tromboembólico.[24] Dentre os pacientes acometidos por LES, 12 a 30% e 15 a 34% apresentam AAC e AL, respectivamente, e destes, 60% desenvolve SAF dentro de 20 anos de doença. Há sugestão de que os AL estejam mais associados a risco trombótico do que os AAC, anticorpos antiprotrombina e anti-b_2-glicoproteína (GP)-I.[25]

Tabela 147.2 Critérios diagnósticos da síndrome antifosfolipídica.

Critérios clínicos
1. Trombose vascular
Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa, de pequenos vasos* em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por dados objetivos validados (teste de imagem ou histopatologia). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência de inflamação da parede vascular
2. Morbidade durante a gravidez
• Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal a partir da 10a semana de gestação (morfologia fetal normal deve ser documentada por ultrassonografia ou exame direto do feto)
• Um ou mais nascimentos prematuros de um neonato morfologicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido a: eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, definida de acordo com critérios padronizados, ou a achados de insuficiência placentária**
• Três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da 10ª semana de gestação após exclusão de anormalidades maternas anatômicas e hormonais e alterações cromossômicas maternas e paternas
Critérios laboratoriais* **
1. Presença de anticoagulante lúpico no plasma em duas ou mais ocasiões testados com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectado de acordo com as recomendações da International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies)
2. Presença de anticorpo anticardiolipina isótipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma em título de média a moderada intensidade (> 40 GPL ou MPL ou superior ao percentil 99), em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo mensurado por um teste ELISA padronizado
3. Presença de anticorpo anti-β2-glicoproteína-I isótipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma (em título superior ao percentil 99), em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo mensurado por um teste ELISA padronizado

O diagnóstico da síndrome antifosfolipídica deve requerer a presença de pelo menos um critério clínico aliado a um critério laboratorial. Ele não se aplica se houver menos de 12 semanas e mais de 5 anos de intervalo entre a positividade

do teste e a manifestação clínica. *Trombose venosa superficial não é critério clínico. **Achados de insuficiência placentária incluem: (1) testes anormais de viabilidade fetal, (2) resultado anormal do Doppler sugestivo de hipoxemia fetal, (3) oligo-hidrâmnio ou (4) peso ao nascimento menor que percentil 10 para idade gestacional. ***A síndrome antifosfolipídica deve ser classificada em uma das seguintes categorias: I – mais de um critério laboratorial presente (em qualquer combinação); IIa – somente anticoagulante lúpico presente; IIb – somente AAC presente; IIc – somente anticorpo anti-β_2 GP-I presente. (Adaptada em Miyakis *et al.*)[24]

Fatores de risco hereditários para tromboembolismo venoso

A trombofilia hereditária refere-se à tendência geneticamente determinada à trombose devido a alterações das proteínas da anticoagulação e mutações em genes codificadores das proteínas da coagulação e dos anticoagulantes naturais. Estas mutações são catalogadas em banco de dados acessíveis na internet e no *site* da International Society of Thrombosis and Haemostasis (http://www.med.unc.edu/isth/welcome).

Mutações em genes da hemostasia podem ter diferentes consequências. Elas podem ocasionar deficiências quantitativas (antigênicas), qualitativas (funcionais) ou ambas. A deficiência quantitativa ocorre quando a mutação determina uma redução dos níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, do inglês, *messenger ribonucleic acid*) ou afeta uma porção da proteína essencial para a sua estabilidade e/ou conformação. A deficiência qualitativa ocorre quando a mutação provoca a substituição de um aminoácido que é essencial para a plena atividade da proteína ou corresponda ao ponto de ligação proteína-proteína (local ativo ou de ligação).

As mutações podem ainda ser classificadas quanto à "perda ou ganho de função", isto é, quando se associam a redução ou elevação dos níveis proteicos, respectivamente. Mutações associadas à "perda de função" relacionam-se, em geral, com risco de TEV, tais como nas deficiências dos anticoagulantes naturais, PC, PS e AT. Inversamente, mutações com "ganho de função" tendem a se associar a um menor risco para TEV, tais como a mutação do gene da PT G20210A.[7,8]

Cerca de 60 a 70% dos casos de TEV em famílias com história de trombose estão associados a fatores genéticos.[7,8] Os principais fatores genéticos relacionados com o TEV são as deficiências dos anticoagulantes naturais (PC, PS e AT) e as mutações conhecidas como fator V de Leiden e mutação no gene da PT G20210A.

Diferentes fatores associados à trombofilia hereditária podem resultar em diferentes graus de risco de TEV (Tabela 147.3). De uma forma geral, indivíduos com trombofilia hereditária estão propensos a desenvolver TEV em qualquer local do corpo, sendo as apresentações mais comuns a TVP e a EP. Entretanto, não é possível, somente a partir do quadro clínico, discriminar o(s) fator(es) de risco presente(s). Eventos tromboembólicos em indivíduos com menos de 50 anos, TEV recorrente e história familiar de trombose são sugestivos de trombofilia hereditária.

Deficiências dos anticoagulantes naturais

A deficiência de AT é rara, mas altamente protrombótica, isto é, uma redução tão baixa quanto 20 a 30% dos níveis plasmáticos de AT associa-se a história pessoal e familiar de TEV. A deficiência de AT é herdada como caráter autossômico dominante. Mais de 250 mutações, em sua maioria em estado heterozigoto, foram descritas em associação com a deficiência. A deficiência do tipo I (quantitativa) é caracterizada por redução dos níveis antigênicos e funcionais e a de tipo II (qualitativa), por redução dos níveis funcionais (nível antigênico normal).[2] A deficiência de AT pode ser de causa adquirida devido a hepatopatia, uso de heparina, coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome nefrótica, TEV, dentre outros.

As deficiências hereditárias de PC e PS são herdadas como caráter autossômico dominante. O banco de dados referente à deficiência de PC lista mais de 320 mutações, das quais a maioria (n = 269) associa-se à deficiência quantitativa.[2] A deficiência adquirida de PC pode ocorrer com o uso de cumarínicos, hepatopatia, CIVD, autoanticorpos contra PC, dentre outros.

Das deficiências dos anticoagulantes naturais, a de PS é a mais difícil de diagnosticar. Atualmente, ela é classificada em tipo I (quantitativo, com prevalência de 95%) ou tipo II (qualitativo). O banco de dados que compila as mutações associadas à deficiência de PS lista mais de 131 mutações e 30 polimorfismos, sendo esses defeitos genéticos sem repercussões biológicas.[2] As causas adquirida de deficiência PS incluem o uso de cumarínicos, estrógenos, L-asparaginase, hepatopatias, síndrome nefrótica, gravidez, CIVD, LES, dentre outras.

A prevalência das três deficiências (AT, PC e PS) na população geral é baixa, em torno de 1%.[7] Em pacientes

com TEV, a prevalência é em torno de 5 a 10%, na dependência do critério de seleção de pacientes.[2,8] Cada um dos três defeitos aumenta em aproximadamente 10 vezes o risco de um primeiro evento trombótico.[2,7] A prevalência dos diversos fatores de risco na população geral e em famílias com primeiro evento e recorrência de TEV encontram-se descritos na Tabela 147.3.

Fator V de Leiden e resistência a proteína C ativada

Durante o processo fisiológico da hemostasia, o fator Va é inativado pela PCa por meio de clivagem em três locais. A troca do aminoácido arginina para glicina na posição 506 do fator V de Leiden retarda esta inativação, justificando a denominação resistência à PCa. A molécula variante de fator V (Arg506Gln) foi denominada fator V de Leiden – causa mais prevalente de trombofilia hereditária nos países do hemisfério norte. Existe, entretanto, uma variabilidade racial relacionada com a prevalência do fator V de Leiden, que é maior em europeus do norte (até 15%) e menor em orientais (< 1%).[2] O risco relativo (RR) de trombose em portadores de fator V de Leiden em heterozigose varia de 2 e 7 vezes em relação aos não portadores.

A resistência à PCa (RPCa) associa-se à mutação no fator V de Leiden em mais de 90% dos casos.[2] Entretanto, em 5 a 10% dos casos, o fenótipo é encontrado na ausência da mutação no fator V, associando-se, ainda assim, a um risco aumentado de TEV (risco relativo de 2,5 vezes). A RPCa, na ausência do fator V de Leiden, pode estar associada a fatores genéticos ou adquiridos. Dentre os fatores genéticos, destacam as mutações em outras regiões do fator V tais como fator V Cambridge (Arg306Thr), haplótipo HR_2 e a mutação Arg485Lys.[2] Dentre as causas adquiridas encontram-se a gravidez, uso de estrógenos e níveis elevados de fator VIII.

Mutação no gene da protrombina G20210A

O segundo fator genético mais prevalente associado ao TEV é a mutação puntiforme (G20210A) na região terminal, não traduzida do gene da PT. Este genótipo associa-se a níveis plasmáticos aumentados desta proteína. Esta mutação é encontrada em até 4% da população do hemisfério norte, com distribuição diferente daquela do fator V de Leiden.[7] É 2 vezes mais prevalente no sul do que no norte da Europa, sendo também rara em asiáticos e africanos. Confere baixo risco trombótico, em torno de 2 a 3 vezes em comparação com não portadores.[7]

Outros fatores de risco para tromboembolismo venoso

Níveis plasmáticos elevados de proteínas da coagulação

Níveis elevados de fibrinogênio superior a 5 g/ℓ associam-se a um risco 4 vezes maior de TEV. Níveis de fator VIII superiores a 1,5 UI/mℓ, ou seja, acima de 150% dos valores normais, também estão associados a risco aumentado de TEV (5 a 7 vezes), quando comparados com indivíduos com valores inferiores a 1 UI/mℓ. Níveis elevados de outros fatores da coagulação (fatores IX, X, XI e TAFI, do inglês, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – inibidor da fibrinólise ativado pela trombina) foram associados a risco aumentado de TEV.[26] Níveis de fatores IX e XI acima do percentil 90 associaram-se a um risco 2 a 3 vezes maior de TEV. Níveis plasmáticos de TAFI acima dos percentis 75 a 90 associaram-se a um aumento do risco relativo de TEV em 1,7 a 2 vezes, quando comparados com níveis abaixo desse percentil.[26]

Hiper-homocisteinemia

A homocisteína é um aminoácido com resíduo de sulfidrila, derivado do metabolismo da metionina. Defeitos congênitos raros em enzimas relacionadas com o metabolismo da metionina, tais como deficiência de 5,10-metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e cistationa betassintase (CBS) em estado homozigótico associam-se a homocistinúria e hiper-homocisteinemia graves (> 100 mM), retardamento mental e desenvolvimento de trombose arterial e venosa.

A hiper-homocisteinemia leve a moderada (> 18,5 mM) encontra-se presente em 5% a 7% da população geral.[4] Causas comuns de hiper-homocisteinemia leve a moderada são: a presença da variante termolábil da enzima MTHFR, resultante da mutação homozigótica, C677T e substituição do aminoácido valina por alanina. Essa condição é caracterizada por termolabilidade enzimática, aumento moderado da homocisteína plasmática e baixos níveis séricos de folato. Essa variante encontra-se presente em 5 a 20% dos caucasianos, embora não esteja associada a: (1) maior risco de TEV,[2] (2) deficiência de acido fólico, vitamina B_6 e/ou B_{12}; e (3) insuficiência

renal, hipotireoidismo ou uso de drogas.[10] Os mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia aumenta o risco de trombose podem estar relacionados com o efeito tóxico sobre o endotélio, a supressão da expressão de sulfato de heparana, a indução de expressão de fator tecidual (FT) e/ou a interferência na via da PC.

Tabela 147.3 Prevalência de trombofilia hereditária e risco de tromboembolismo venoso.

Tipo de trombofilia	Deficiência de AT*	Deficiência de PC*	Deficiência de PS*	FV Leiden*	PT G20210A*	FVIII
Prevalência na população geral (%)	0,02	0,2	0,03 a 0,13	3 a 7	0,7 a 4	Variável**
RR primeiro evento trombótico	5 a 10	4 a 6,5	1 a 10	3 a 5	2 a 3	5
RR trombose recorrente	1,9 a 2,6	1,4 a 1,8	1 a 1,4	1,4	1,4	1,3 a 6,7

*Em heterozigose. **Variável conforme ponto de corte RR. FV = fator V; FVIII = altos níveis de fator VIII.

Estudos retrospectivos demonstraram associação de hiper-homocisteinemia leve a moderada com TEV, AVE e doença vascular periférica. Entretanto, esta associação não foi confirmada em estudos prospectivos. Ainda, embora a suplementação com acido fólico, piridoxina e vitamina B_{12} reduza os níveis de homocisteína plasmática, estudos prospectivos não demonstraram impacto dessa suplementação no risco de recorrência de TEV ou doença arterial.[26] Desta forma, a associação entre hiper-homocisteinemia leve a moderada e trombose venosa é atualmente controversa.

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de TEV pode ser difícil, sendo com frequência subdiagnosticado.

Trombose venosa profunda

Pacientes portadores de TVP em geral apresentam sintomas inespecíficos ou poucos sintomas. Pacientes com TVP sintomática podem apresentar dor, edema e eritema ao longo do trajeto da veia profunda. Neste caso, o diagnóstico diferencial deve incluir celulite, tromboflebite superficial, cisto de Baker rompido (quando esses sinais estão presentes em membro inferior) e outras condições musculoesqueléticas. A avaliação clínica deve explorar os sinais, sintomas e fatores de risco para TEV.

Devido às baixas sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico, a confirmação com exames laboratoriais (DD) e de imagem tais como ultrassonografia venosa (USV), pletismografia, ressonância magnética (RM) e flebografia é essencial.

Os DD são produtos gerados quando o sistema fibrinolítico degrada fibrina formada, como no caso da TVP. Os DD consistem em duas subunidades idênticas derivadas de duas moléculas de fibrina. Pequenas quantidades são detectadas no plasma de indivíduos saudáveis, mas níveis elevados de DD podem estar presentes em indivíduos com idade avançada, durante a gravidez, em decorrência de infecções e doenças malignas. O teste de DD tem alta sensibilidade e baixa especificidade para TEV.

Nos casos de TVP de membros inferiores, que é o tipo mais frequente de TVP, a impossibilidade de se comprimir a veia femoral comum, poplítea ou ambas, é diagnóstica de TVP proximal (Figura 147.1). A ultrassonografia (US) compressiva de modo B, com ou sem imagem colorida por duplex, tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96% para a TVP proximal sintomática. Para TVP distal, isto é, quando a TVP ocorre abaixo da veia poplítea, a sensibilidade e a especificidade são bem menores, aproximadamente 60 e 70%, respectivamente. Esta baixa acurácia no diagnóstico da TVP distal é a principal limitação da USV. É importante ressaltar, entretanto,

que TVP isolada da panturrilha ocorre em 15 a 20% dos pacientes com TVP sintomática, confirmada. Cerca de 20% das TVP distais, não detectadas inicialmente em exames de imagem, progridem em sentido proximal, em 1 a 2 semanas (extensão proximal).

As estratégias diagnósticas de TVP variam conforme diferentes autores.[27] De forma geral, utiliza-se uma estratégia baseada na probabilidade de ocorrência da TVP (probabilidade clínica pré-teste), sendo a mais utilizada a de Wells (Tabela 147.4). Nesse modelo, a probabilidade clínica pré-teste resulta do somatório das condições clínicas presentes, que resulta em uma classificação de probabilidade baixa, moderada ou alta. Essa classificação, aliada aos exames complementares (os mais utilizados são DD e USV), orientam a conduta diagnóstica a seguir.

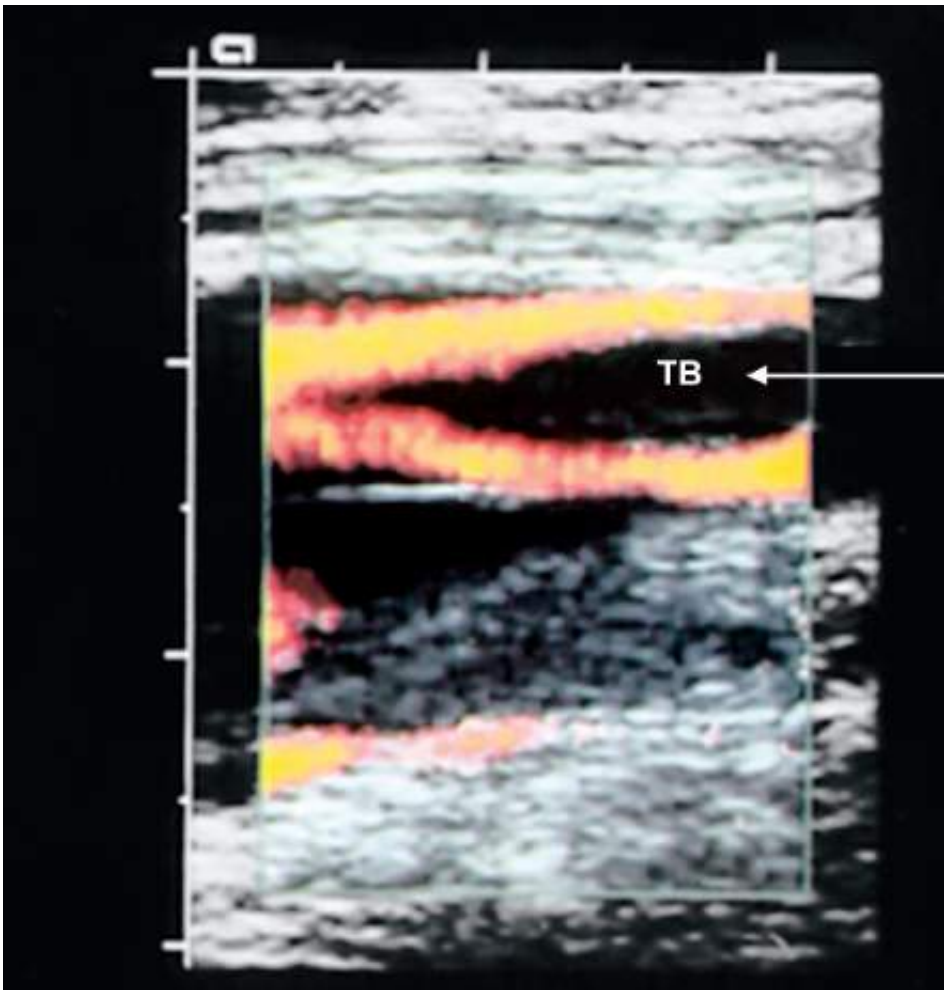

Figura 147.1 Trombose venosa profunda visualizada por ecografia vascular. A *seta* indica um trombo (TB) no lúmen vascular de veia femoral de membro inferior esquerdo. (Imagem cedida pelo Dr. Alberto Sarquis, Ecograf, Belo Horizonte, MG.)

Tabela 147.4 Modelo clínico de probabilidade pré-teste de trombose venosa profunda.*

Condição clínica	Pontuação
Câncer em atividade (em tratamento atual, tratado nos últimos 6 meses ou em tratamento paliativo)	1
Paralisia, paresia ou imobilização recente dos membros inferiores	1
Se acamado por mais de 3 dias ou se houver história de cirurgia de grande porte dentro das últimas 12 semanas, sob anestesia geral ou regional	1
Dolorimento ao longo da distribuição do sistema venoso profundo	1
Edema de toda a perna	1
Se edema de perna afetada for > 3 cm que a perna sadia (medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	1

Edema depressível da perna afetada (“sinal do cacifo” positivo)	1
Presença de veias colaterais superficiais (não varicosas)	1
TVP anteriormente documentada	1
Diagnóstico alternativo tão provável quanto o de TVP	–2

*Cálculo de probabilidade: ≥ 2 = TVP provável; ≤ 1 = TVP improvável. Alternativamente, < 1 refere-se a probabilidade baixa; 1 ou 2, a probabilidade moderada; e > 2, a probabilidade alta. TVP = trombose venosa profunda. (Adaptada de Wells.)[29]

De acordo com Bates *et al.*,[26] mediante probabilidade baixa ou moderada de TVP, recomenda-se realizar inicialmente o teste de DD ou, alternativamente, USV. Sendo estes negativos, afasta-se o diagnóstico de TVP. Se o DD for a primeira opção e for positivo, deve-se realizar USV (ou venografia no caso de probabilidade moderada). No caso de probabilidade moderada, (1) a USV é particularmente recomendada como teste inicial, caso o paciente tenha uma comorbidade que possa aumentar os níveis de DD; (2) se a USV for realizada como teste inicial e for negativa, recomenda-se repeti-la ou realizar DD ou realizar flebografia após 1 semana. Em pacientes com alta probabilidade pré-teste recomenda-se não realizar DD isoladamente para afastar o diagnóstico de TVP. Mediante a suspeita, recomenda-se USV ou flebografia. Se a USV for negativa recomenda-se realizar DD, repetir USV ou flebografia após 1 semana.[26]

Utilizando a probabilidade pré-teste juntamente com os testes de DD, a USV pode ser evitada em 23 a 40% dos pacientes. A combinação de USV com DD também reduz o número de USV seriadas, uma vez que DD e USV negativos tornariam desnecessária a repetição dos exames de USV. Entretanto, se houver discrepância entre a avaliação clínica, DD e USV, deve-se proceder a USV seriada ou flebografia.

Embolia pulmonar

Se houver suspeita clínica de EP, o médico deve realizar anamnese e exame físico detalhados e solicitar eletrocardiograma e radiografia de tórax. Na EP, a dispneia é o sintoma mais prevalente e a taquipneia o sinal mais frequente. Tosse, hemoptise e dor pleurítica sugerem ocorrência da trombose em local próximo à pleura; dispneia acompanhada de cianose e síncope sugerem EP maciça. Neste caso, pode-se encontrar disfunção de ventrículo direito, com ingurgitamento de veias jugulares, hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca e sopro sistólico na borda esternal, que aumenta durante inspiração. Anormalidades eletrocardiográficas incluem a inversão de onda T de V_1-V_4. Ao estudo radiológico de tórax, pode-se observar oligoemia focal (sinal de Westermark), proeminência da artéria pulmonar (sinal “corcunda de Hampton”) e derrame pleural. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia, bronquite, asma, acutização de doença pulmonar obstrutiva crônica, infarto miocárdico, edema pulmonar, dissecção de aorta, neoplasia de pulmão, hipertensão pulmonar primária, ansiedade, tamponamento cardíaco, pneumotórax, condrite, dor muscular, dentre outras.

A angiotomografia computadorizada de tórax (ATC) vem substituindo cada vez mais a cintigrafia de ventilação-perfusão (CVP) no diagnóstico de imagem da EP. A ATC permite a visualização direta do êmbolo, além de identificar alterações do parênquima pulmonar (Figura 147.2). Sua sensibilidade e especificidade variam entre 57 a 100% e 78 a 100%, respectivamente, de acordo com o grau de resolução do aparelho e o local do êmbolo/trombo. O teste é menos sensível/específico para localização do trombo/êmbolo em vasos pulmonares segmentares ou subsegmentares, embora a ATC de múltiplos cortes com mais de 4 detectores seja capaz de identificar trombose nesses vasos. Em função da baixa sensibilidade da ATC de detector único, se negativa, o exame precisa ser combinado com USV de membro inferior (MI) para afastar o diagnóstico de EP. Isto não será necessário, se o aparelho utilizado for de quatro detectores.[28]

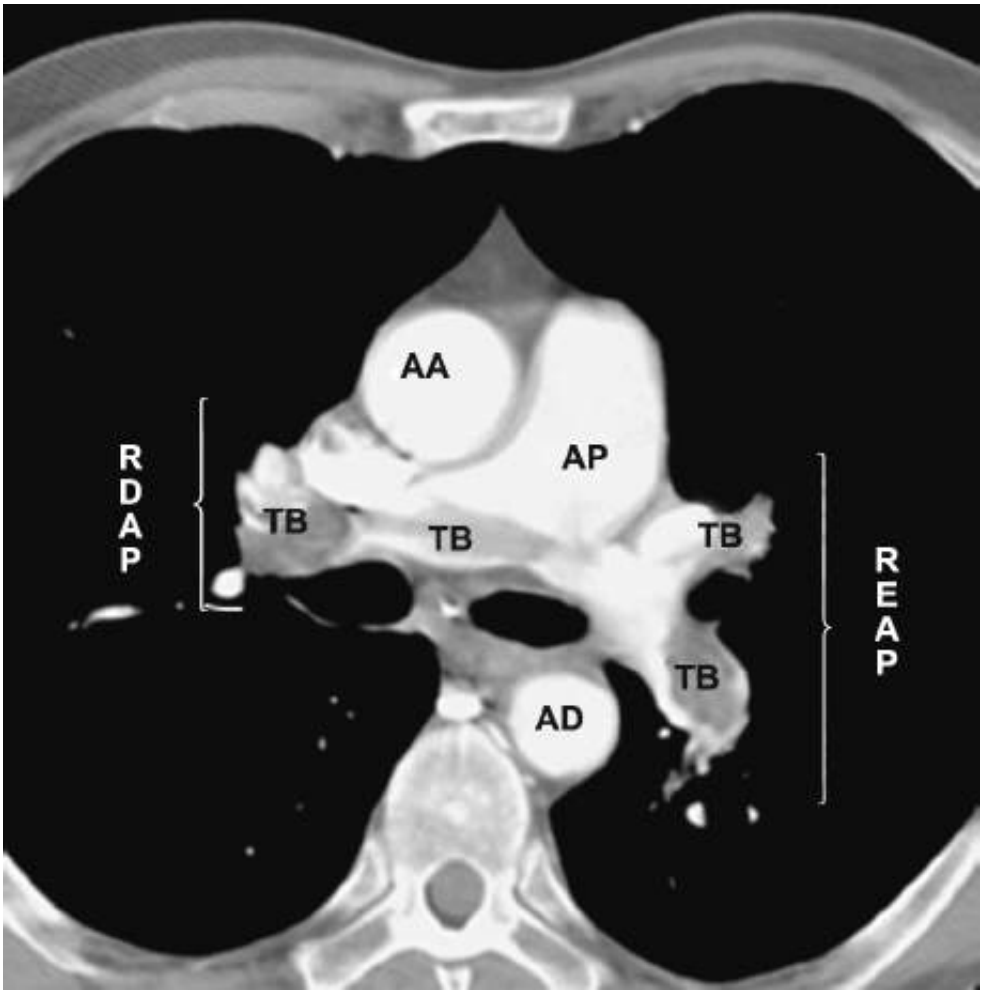

Figura 147.2 Embolia pulmonar aguda central bilateral visualizada por angiotomografia computadorizada – corte axial. Existência de grande defeito de enchimento na bifurcação da artéria pulmonar com extensão para as artérias direita e esquerda – trombo (TB) a "cavaleiro". AA = aorta ascendente; AD = aorta descendente; AP = artéria pulmonar; RDAP = ramo direito da artéria pulmonar; REAP = ramo esquerdo da artéria pulmonar. (Imagem cedida pela Dra. Cláudia Juliana de Rezende, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG.)

Outros exames de imagem utilizados para o diagnóstico da EP são a RM com contraste, cuja principal vantagem é ser livre de radiação e a angiografia pulmonar. Esta ainda é o exame padrão-ouro para o diagnóstico de EP, embora tenha limitações, por ser exame invasivo e requerer profissional treinado para sua execução e análise. É reservada para pacientes com diagnóstico de EP não estabelecido com as técnicas menos invasivas ou com indicação de embolectomia.[28]

De maneira similar à TVP, vários grupos propuseram modelos diagnósticos estruturados, baseados em probabilidade clínica pré-teste para o diagnóstico da EP. A Tabela 147.5 lista o escore de Wells, um dos mais utilizados, resultante do atendimento de pacientes com suspeita de EP em um serviço de emergência. Assim como no diagnóstico de TVP de MI, mediante a suspeita de EP, o modelo de probabilidade pré-teste deve ser inicialmente aplicado (ver Tabela 147.5). Se o paciente tiver menos de 80 anos de idade e não estiver em unidade de terapia intensiva, deve-se solicitar teste de DD.[29] Pacientes com baixa probabilidade pré-teste/EP improvável e DD negativo não requerem propedêutica posterior com exame de imagem e o diagnóstico de EP poderá ser excluído. Pacientes com alta probabilidade pré-teste/EP provável ou DD positivo (para quaisquer probabilidades pré-teste) requerem propedêutica posterior com exame de imagem (CVP ou ATC). USV de MI deve ser realizado se a CVP for utilizada e for inconclusiva (isto e, não for normal nem de alta probabilidade). Se pacientes com baixa probabilidade pré-teste apresentarem alta probabilidade de EP pela CVP, deve-se completar o estudo com USV, ATC ou angiografia.[29]

Tromboflebite superficial

A tromboflebite superficial (TFS) é uma doença relativamente comum caracterizada por edema, eritema e dor no trajeto de uma veia superficial, podendo também apresentar endurecimento no trajeto. Muitas vezes, particularmente

quando migratória e recorrente, pode estar associada a doenças autoimunes ou câncer. Nos membros inferiores, a TFS encontra-se associada a veias varicosas em aproximadamente 70% dos casos. Em membros superiores e pescoço, a TFS frequentemente resulta do uso de cateteres intravenosos, quimioterapia ou uso de heroína. Por muito tempo, ela foi considerada uma condição benigna. Entretanto, em pessoas com diagnóstico de TFS 6 a 44% têm ou desenvolvem TVP, 20 a 33% apresentam EP assintomática e 2 a 13% EP sintomática.[30]

Embora não seja consenso, alguns autores recomendam a ultrassonografia em TFS para afastar a possibilidade TVP concomitante.[30] No caso de TFS recorrente ou migratória ou na ausência de veias varicosas, causas subjacentes devem ser investigadas. Embora não exista uniformidade na conduta clínica, a maioria dos casos a TFS é tratada de forma conservadora, não requerendo anticoagulação. Entretanto, no caso de TFS de MI com extensão superior a 5 cm recomenda-se tratamento com dose profilática de fondaparinux ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) por 6 semanas.[31] No caso de veias varicosas, a varicectomia está indicada após a resolução do evento agudo.[30]

Tabela 147.5 Modelo clínico de probabilidade pré-teste de tromboembolismo pulmonar (TEP).*

Condição clínica	Pontuação
Sinais e sintomas clínicos de TVP (edema e dor a palpação de veias profundas)	3
TEP tanto quanto ou mais provável que outro diagnóstico	3
Frequência cardíaca maior que 100	1,5
Imobilização ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TVP ou TEP anterior	1,5
Hemoptise	1
Câncer (em tratamento atual, tratado nos últimos 6 meses ou em tratamento paliativo)	1

*Cálculo de probabilidade: > 4 = TEP provável; ≤ 4 = TEP improvável. Alternativamente, < 2 refere-se a probabilidade baixa; 2-6, a probabilidade moderada; e > 6, a probabilidade alta. TVP = trombose venosa profunda. (Adaptada de Wells.)[29]

Trombose de veias esplâncnicas

Sabidamente, a trombose de veias esplâncnicas (TVE) ocorre em pacientes com câncer, cirrose e pós-operatório de cirurgias abdominais. Entretanto, nos últimos anos, a TVE vem sendo associada a doenças hematológicas tais como neoplasias mieloproliferativas (NMP; particularmente policitemia vera e trombocitemia essencial) e hemoglobinúria paroxística noturna. A prevalência de NMP em pacientes com TVE é de 20 a 30%, em comparação com 1% em pacientes com trombose em outros sítios.[32]

A dor abdominal é o sintoma mais frequente, presente em 40 a 60% dos pacientes. A trombose de veia mesentérica é a causa de 10 a 15% dos infartos intestinais, correspondendo a até 50% dos casos de abdome agudo cirúrgico. Outros sinais são consequentes de hipertensão portal, tais como sangramento gastrintestinal, ascite, aranhas vasculares, dentre outros.

Recomenda-se solicitar teste para detecção da mutação no gene *Janus quinase-2* (*JAK2* V617F) mediante a ocorrência de TVE em pacientes sem fator de risco óbvio a doença.[32] Ainda, o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna deve ser considerado, em especial nos casos de trombose de Budd-Chiari.

Trombose de veia retiniana

Aproximadamente 90% das tromboses de veias retinianas ocorrem em pacientes com mais de 50 anos. Nestes, os principais fatores de risco são os cardiovasculares, tais como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. O papel das trombofilias hereditárias parece ser pouco relevante, devendo ser investigado em caso de história familiar de TEV e trombose retiniana em pacientes jovens sem outros fatores de risco.[33] O tratamento deve envolver controle da doença de base e tratamento oftalmológico especializado.

Complicações do tromboembolismo venoso

Síndrome pós-trombótica

A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma complicação comum da TVP, ocorrendo em cerca de 20 a 30% dos pacientes dos quais 5% a 10% desenvolverão a forma grave de SPT, manifesta por ulceração venosa.[34] Os principais fatores de risco são a persistência dos sintomas nas pernas 1 mês depois do episódio agudo de TVP extensa, a recorrência ipsilateral da TVP, obesidade e idade avançada. A SPT é resultante da hipertensão venosa, causada por incompetência valvular ou menos frequentemente, por obstrução venosa persistente. Os achados clínicos típicos da SPT são o edema e a dor na perna acometida pela TVP, ambos exacerbados por atividade física e/ou postura ereta e aliviados por elevação da perna. O uso diário de meias elásticas compressivas por 2 anos após uma TPV proximal parece reduzir o risco da SPT, porém é incerta a duração ideal e a força de compressão das meias. A possibilidade do desenvolvimento de SPT após uma TVP deve ser discutida com o paciente, assim como os sinais e os sintomas de SPT devem ser monitorados durante o acompanhamento clínico.[34]

Recorrência

O TEV é uma doença crônica com uma taxa de recorrência em 10 anos de 30%, sendo a recorrência maior nos primeiros 6 meses.[5] Alguns fatores de risco estão relacionados com a recorrência, tais como: neoplasia ativa, síndrome antifosfolipídio, trombofilia (principalmente deficiências de PC, PS e AT), TEV idiopática anterior e níveis persistentemente elevados de dímeros D após suspensão da anticoagulação.[35,36] Em pacientes com TEV idiopático, homens apresentam o dobro do risco de recorrência que mulheres, mesmo após ajuste para uso de AOC ou hormônios. Em pacientes com TEV provocada, as recorrências não diferem entre os sexos. Em mulheres com TEV associada a uso de AOC ou TRH e na ausência de outros fatores de risco, a recorrência foi menor do que em mulheres com TEV idiopática e sem uso prévio de AOC ou TRH.[37]

O diagnóstico de TEV recorrente através de métodos de imagem é difícil quando existe trombo residual. Este pode confundir os resultados de um novo USV ou flebografia quando o local de recorrência é o mesmo local do primeiro evento. Clinicamente, em pacientes com SPT pode ser difícil distinguir entre a exacerbação aguda de sintomas crônicos e um novo episódio de TEV. É importante mencionar, entretanto, que na vigência de um novo segmento não compressível ao USV, o diagnóstico de recorrência é provável.

O papel das trombofilias hereditárias na recorrência de TEV foi investigado em estudos observacionais.[38] O risco de recorrência e maior (risco relativo [RR] entre 2 e 5) em indivíduos com fator V de Leiden em homozigose, dupla heterozigose para fator V de Leiden e PT G20210A e nas deficiências de PC, PS e AT. O risco é mínimo nos casos de heterozigose para PT G20210A ou FV Leiden (risco relativo entre 1 e 2).[36,39]

Tratamento

O tratamento da TEV será dividido em:

- Tratamento dos eventos agudos
- Profilaxia secundária
- Profilaxia primária
- Tratamento em situações especiais
- Outros tratamentos para tromboembolismo venoso: terapia trombolítica, embolectomia e filtro de veia cava
- Novos anticoagulantes.

Tratamento dos eventos agudos

O tratamento de TEV agudo não difere conforme sua etiologia. O tratamento imediato do TEV previne a EP, sua complicação mais grave, assim como a extensão do trombo e recorrência. O tratamento farmacológico tradicional do TEV é realizado inicialmente com heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux seguido, após 5 a 7 dias, por anticoagulante oral (cumarínicos, mais usualmente a varfarina no nosso meio) por tempo variável igual ou superior a 3 meses.

A HNF age indiretamente ligando-se à AT e potencializando a ação inibitória desta sobre as proteínas da coagulação, especialmente trombina e fator Xa. As HBPM resultam da digestão parcial da HNF, ocasionando menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação antifator Xa. As HBPM vêm substituindo a HNF na maioria das indicações de tratamento de tromboembolismo venoso. De fato, as HBPM demonstram vantagens sobre a HNF, no que diz respeito a maior praticidade de uso (dose única diária, SC), possibilidade de uso domiciliar, menor risco de plaquetopenia induzida por heparina, menor indução de osteopenia, propriedade farmacocinética mais previsível e necessidade reduzida de monitoramento laboratorial. A eficácia e o risco hemorrágico são semelhantes, embora um estudo recente tenha sugerido superioridade da HBPM sobre a HNF no tratamento do TEV.[31,40]

O uso de HBPM ambulatorialmente parece ser custo-efetivo em relação à HNF usada em hospitais, uma vez que reduz ou torna desnecessária a permanência hospitalar, em função do não requerimento de monitoramento laboratorial. Em alguns países, o tratamento domiciliar de TEV com HBPM é realizado em cerca de 80% dos pacientes.[31,40] Para o tratamento de TEV com HBPM recomendam-se 100 a 200 UI anti-Xa/kg SC, 1 a 2 vezes ao dia. Na maioria dos casos, o monitoramento laboratorial é desnecessário. Contudo, nos casos de doença renal, obesidade mórbida ou gravidez, a dose deve ser ajustada conforme dosagem de atividade anti-Xa, 4 h após administração de HBPM. O nível de anti-Xa deve atingir 0,6 a 1,0 UI/mℓ nos casos de administração SC 2 vezes ao dia e 1 a 2 UI/mℓ, SC, se aplicado 1 vez ao dia.[31,40]

Em algumas situações, tais como EP maciça com ou sem instabilidade hemodinâmica, TVP iliofemoral extensa, gangrena venosa ou em pacientes com outras doenças concomitantes, alguns autores preconizam a HNF em substituição a HBPM. Nestes casos, recomenda-se aplicar HNF 5.000 U (ou 80 U/kg) em *bolus*, seguida de infusão contínua de aproximadamente 1.300 U/h (ou 18 U/kg/h) por 5 a 10 dias, duração que deve variar conforme a gravidade do quadro clínico. Durante o tratamento com HNF, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve ser avaliado diariamente, ajustando-se a dose para manter o TTPa entre 1,5 e 2 vezes o seu valor basal.[31,40] Devido ao risco de plaquetopenia induzida pela heparina, contagem de plaquetas deve ser solicitada antes do início da anticoagulação, entre o quinto e o sétimo dia após início da heparinização e depois semanalmente, enquanto durar a administração da heparina na fase aguda.

Embora não usual, a HNF SC pode ser utilizada para o tratamento agudo de TEV sem necessidade de monitoramento. A dose de ataque recomendada é de 333 U/kg seguida por 250 U/kg a cada 12 h.[41]

O efeito anticoagulante da HNF pode ser rapidamente neutralizado pelo sulfato de protamina, indicado para pacientes com sangramento de maior gravidade. A dose de sulfato de protamina depende da dose da HNF, via de administração e o tempo decorrido desde a última dose. Por exemplo, a dose máxima neutralizante (1 mg de sulfato de protamina para 100 U de heparina) deve ser administrada, caso a injeção de HNF tenha ocorrido há poucos minutos. O sulfato de protamina deve ser injetado lentamente para minimizar os efeitos de bradicardia e hipotensão. Dose superior a 50 mg raramente é necessária. É necessária a determinação seriada do TTPa para acompanhar a resposta ao tratamento.

O fondaparinux e um pentassacarídio sintético, quase idêntico ao menor componente da heparina natural capaz de se ligar à heparina para inibir especificamente o fator Xa. Sua eficácia é similar à de HNF e HBPM no tratamento de TVP e EP.[28] O fondaparinux deve ser utilizado 1 vez ao dia, SC, nas doses de 5, 7,5, ou 10 mg em pacientes com peso < 50, 50 a 100 ou > 100 kg, respectivamente.[41] Embora em geral desnecessário, o teste anti-Xa calibrado especificamente para o fondaparinux deve ser utilizado para monitoramento. O fondaparinux é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mℓ/min) e deve ser utilizado com cautela (com dose reduzida em 50%) em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina entre 30 mℓ/min e 50 mℓ/min). Não existe antídoto para o fondaparinux. Assim, no caso de hemorragia com o seu uso, recomenda-se usar concentrado de fator VII ativado recombinante.[40]

O anticoagulante oral mais utilizado em nosso meio, a varfarina, inibe o processo de carboxilação das proteínas dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), reduzindo, assim seus níveis funcionais no plasma. Deve ser iniciada nas primeiras 48 h após o início da heparinização, de forma a manter a INR (relação internacional normalizada, do inglês, *international normalized ratio*) dentro do nível terapêutico ideal (em geral entre 2 e 3) por pelo menos 2 dias, antes que a heparina seja retirada. Essa superposição de anticoagulantes geralmente dura de 2 a 5 dias. A dose inicial de varfarina deve ser reduzida em idosos, desnutridos, indivíduos de baixo peso ou sabidamente hipersensíveis à ação da medicação, a fim de evitar anticoagulação excessiva e consequente aumento do

risco hemorrágico. O uso da varfarina requer monitoramento frequente para controlar seu efeito antitrombótico e especialmente, os riscos de sangramento.

Em geral, é necessário conferir a INR pelo menos 2 vezes/semana nas duas primeiras semanas de tratamento e a seguir, de acordo com avaliação clínica. Quando a INR estiver estabilizada, o teste pode ser realizado até a cada 12 semanas enquanto durar o tratamento.[41] Monitoramento adicional pode ser necessário, caso haja inclusão ou alteração de outras medicações interferentes ou em caso de intercorrências clínicas.[31]

As hemorragias são as complicações mais comuns da anticoagulação com varfarina e apresentam maior risco se a INR for superior a 4,5. O acompanhamento de pacientes com TEV demonstra sangramentos em até 12% dos pacientes anticoagulados, e a metade ocorre nos primeiros 30 dias após o diagnóstico de TEV. Os fatores de risco para hemorragias incluem disfunção renal e trauma recente.

Para reversão dos efeitos da varfarina, as medidas variam de acordo com a gravidade do quadro. Na ausência de sangramento, recomenda-se administrar 2 mg de vitamina K VO se a INR for superior a 10; se a INR estiver entre 4,5 e 10 não se recomenda administrar vitamina K. Na vigência de sangramento, deve-se administrar concentrado de complexo protrombínico intravenoso (IV) ou na ausência deste, plasma fresco congelado, de acordo com a avaliação da gravidade da hemorragia e do risco trombótico do indivíduo. Adicionalmente, deve-se administrar 5 a 10 mg IV de vitamina K.[41] Em todas as situações, deve-se suspender a administração de varfarina por 1 a vários dias.

Pacientes em uso de cumarínicos devem evitar o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (inclusive inibidores da ciclo-oxigenase 2) e alguns antibióticos (cefalosporinas, metronidazol, cotrimoxazol, floxacinos, amoxicilina, doxiciclina, fluconazol), tramadol, inibidores seletivos de recaptação da serotonina, assim como medicamentos antiplaquetários (acido acetilsalicílico e clopidogrel). Estes somente deve ser administrados em situações nas quais o benefício do uso supera os riscos de sangramento, como no caso de pacientes com válvula mecânica, síndrome coronariana aguda, colocação recente de *stent* ou cirurgia de revascularização miocárdica.[40]

Pacientes muito idosos, com mais de 75 anos, podem receber cumarínicos, mas requerem monitoramento cuidadoso em clínicas especializadas em anticoagulação. Em idosos, a taxa de sangramento em geral é baixa. Assim, idade avançada não é uma contraindicação para a anticoagulação.[42]

A duração da terapia anticoagulante oral é variável e a decisão de suspender a anticoagulação ou mantê-la além de 3 meses depende das características do evento e condições associadas, do risco hemorrágico e do risco de recorrência (Tabela 147.6). Assim, a anticoagulação deve ser individualizada, balanceando o risco hemorrágico *versus* o efeito antitrombótico.[31]

Recomenda-se o uso de meias elásticas após TVP de membros inferiores por pelo menos 2 anos para prevenção da SPT.[31]

Profilaxia secundária

O risco de recorrência de TEV, após a interrupção da anticoagulação, pode atingir ate 40% dos pacientes após 10 anos de acompanhamento.[5] Esse risco é maior em pacientes com fatores de risco permanentes tais como neoplasia, imobilização prolongada, SAF, trombofilia hereditária (particularmente deficiências de PC, PS e AT), sexo masculino e naqueles que apresentaram TEV idiopática. Para esses pacientes, a profilaxia secundária deve ser considerada, podendo ser administrada por prazo indeterminado, mediante definição conjunta entre médico e paciente sobre riscos e benefícios (ver Tabela 147.6). Ainda, a conduta deve ser reavaliada periodicamente de acordo com dados da literatura e do acompanhamento do paciente.

Tabela 147.6 Recomendação de duração da terapia anticoagulante para tromboembolismo venoso.

Características do paciente e do evento trombótico	Duração da terapia anticoagulante*	Grau de recomendação
Primeiro evento (TVP ou EP) relacionado com fator de risco transitório (provocado)	3 meses	1A
Primeiro evento (TVP ou EP)	Pelo menos 3 meses**	1A

idiopático (não provocado)		
Evento recorrente (TVP ou EP) ou presença de trombofilia	Prolongada ou indefinidamente	1A
TVP ou EP secundária a câncer	Prolongada ou indefinidamente preferencialmente com HBPM durante 3 a 6 meses e manter enquanto câncer estiver em atividade	1A

*Em todas as indicações com cumarínicos, a não ser quando especificado ao contrário. **Ao final de 3 meses, avaliar anticoagulação prolongada, se não houver contraindicação, devendo a conduta ser revista periodicamente para avaliação do risco/beneficio. Recomendação grau 1 refere-se a situação em que os efeitos desejáveis superam os efeitos indesejáveis; nível A refere-se a evidência consistente proveniente de vários estudos randomizados e controlados. TVP = trombose venosa profunda; EP = embolia pulmonar; HBPM = heparina de baixo peso molecular. (Adaptada de Goldhaber;[28] recomendação de acordo com Kearon *et al*.)[31]

No caso de trombofilias hereditárias, não existem estudos controlados comparando anticoagulação prolongada em pacientes com e sem trombofilia. Assim, sua propedêutica não se justifica se for realizada com o objetivo de avaliar a duração da terapia anticoagulante Assim, no momento, o rastreamento rotineiro para trombofilia hereditária tem papel limitado no diagnóstico de TEV e na conduta clínica a ser adotada após o primeiro evento. Esses testes, isoladamente, não devem guiar a conduta clínica nem a duração da anticoagulação.[43]

Na maioria das vezes, a anticoagulação na profilaxia secundária para TEV é realizada com o uso de cumarínicos, visando manter a INR entre 2 e 3. Para tal, é necessário controle periódico da dose a cada 2 a 12 semanas, de acordo com avaliação médica.[31]

As HBPM podem ser usadas para profilaxia secundária em casos de recorrência de trombose em pacientes em uso de cumarínicos ou em caso específico de trombose relacionada com câncer.

Profilaxia primária

Em indivíduos ou familiares assintomáticos com trombofilia

No caso de um indivíduo ser diagnosticado com uma das deficiências dos anticoagulantes naturais (PS, PC, AT), fator V de Leiden e mutação da PT G20210A, recomenda-se que os familiares de primeiro grau sejam testados. Aos portadores assintomáticos devem ser oferecidos aconselhamento médico e orientações a respeito dos riscos, sinais e sintomas da TEV bem como medidas preventivas de eventos tromboembólicos. Embora o uso de anticoagulante não esteja indicado nos portadores assintomáticos, o tratamento profilático pode estar indicado em situações de risco, tais como gravidez, puerpério, imobilização prolongada e pré-operatório de grandes cirurgias, uma vez que essa medida reduz significativamente o risco de trombose. O uso de estrógenos, tais como AOC ou TRH, deve ser evitado em portadoras assintomáticas desses fatores de risco. Alguns autores recomendam testar mulheres para fator V de Leiden antes de iniciar AOC, caso haja história de trombose em familiares de primeiro grau.

Em pacientes internados

Apesar de inúmeras recomendações e consensos, a tromboprofilaxia primária em pacientes internados ainda é subutilizada.[44] Entre mais de 250 mil pacientes hospitalizados, 26% encontram-se em risco de TEV e sem contraindicações para tromboprofilaxia medicamentosa. Dos pacientes em risco, 36,8% não receberam tromboprofilaxia e 50,2% receberam tromboprofilaxia inadequada. As proporções de pacientes que receberam tromboprofilaxia apropriada, em relação a tipo, dose e duração, foram de respectivamente 10,5%, 9,8% e 17,9% naqueles em unidades de terapia intensiva, clínica médica e cirúrgica. Alertas eletrônicos acompanhados de educação da equipe de saúde melhoraram a aplicação de tromboprofilaxia venosa, especialmente em pacientes de alto risco.[44]

Os principais fatores de risco para TEV em pacientes internados são: idade avançada (especialmente superior a 70 anos), TEV prévio, trombofilia conhecida, comorbidades, tais como câncer, insuficiência cardíaca, insuficiência

respiratória, uso de AOC e imobilização superior a 3 dias. Para esses pacientes em alto risco de TEV, que não estejam sangrando ou em alto risco de sangramento, recomenda-se tromboprofilaxia com HNF (2 ou 3 vezes/dia), HBPM ou fondaparinux pelo tempo que durar a internação ou imobilização. Para pacientes de alto risco para TEV, que estejam sangrando ou sob alto risco de sangramento, recomenda-se meia elástica de compressão ou compressor pneumático intermitente (CPI) pelo tempo que durar a internação ou imobilização.[16]

Em pacientes cirúrgicos

A tromboprofilaxia medicamentosa com HNF ou HBPM para cirurgia está indicada em pacientes com risco moderado ou alto de TEV sem sangramento ou risco de sangramento que serão submetidos a cirurgia geral ou abdominal/pélvica.[45]

Tromboprofilaxia com HNF, HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatrana, rivaroxaban, cumarínico, ácido acetilsalicílico ou CPI está indicada em pacientes que serão submetidos a artroplastia total de quadril, artroplastia total de joelho e cirurgia para fratura de quadril por um período mínimo de 10 a 14 dias, com tempo ideal de 35 dias no total.[46] No caso de HBPM, deve-se iniciar a primeira dose em 12 ou mais horas antes da cirurgia.

Em viagens de longa distância

Indivíduos com risco trombótico aumentado (idade avançada, gravidez, TEV prévio, cirurgia ou traumas recentes, trombofilia conhecida, comorbidades tais como câncer, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, uso de AOC e mobilidade reduzida, obesidade mórbida) em viagem de longa distância (superior a 6 h) devem deambular com frequência, fazer exercícios para panturrilha, sentar no corredor e fazer uso de meia elástica de compressão. Não se recomenda tromboprofilaxia medicamentosa com anticoagulantes ou acido acetilsalicílico.[16]

Tratamento em situações especiais

Gravidez

O tratamento e a profilaxia do TEV durante a gravidez são complexos, podendo ser feito tanto com HBPM quanto com HNF, embora a maioria dos especialistas no assunto recomende o uso de HBPM.[47] Para tratamento de TEV agudo durante a gravidez, recomenda-se enoxaparina, na dose de 1 mg/kg, SC, 2 vezes/dia, ou 1,5 mg/kg 1 vez/dia ou dalteparina, na dose de 100 U/kg, a cada 12 h, ou 200 U/kg a cada 24 h. O controle da atividade antifator Xa, quando disponível, é desejável e deve situar-se entre 0,4 e 1 U/mℓ. O tratamento do evento agudo com HNF deve ser seguido por injeções SC 2 vezes/dia até próximo ao parto. Ambas as formas de heparina devem ser suspensas pelo menos 24 h antes do parto. A anestesia epidural deve ser evitada por pelo menos 12 h após a última dose de HBPM, que não deve ser reiniciada em menos de 2 h após anestesia no neuroeixo. A anestesia no neuroeixo será contraindicada se a contagem de plaquetas for inferior a 80.000/mm^3. A varfarina pode ser reiniciada entre 1 e 2 dias após o parto (5 a 10 mg), desde que não existam complicações hemorrágicas. A heparina somente deve ser suspensa após a INR atingir pelo menos 2, por 2 dias consecutivos.

Para profilaxia do TEV durante a gravidez, pode ser usada a HNF (5.000 a 10.000 U SC, 2 vezes/dia) ou a HBPM (enoxaparina 40 mg 1 vez/dia ou 30 mg 2 vezes/dia SC; ou dalteparina 5.000 UI SC, 1 vez/dia). No caso de pacientes em uso prolongado de varfarina, esta deve ser suspensa assim que houver suspeita de gravidez, preferencialmente antes de 6 semanas de gestação, uma vez que a varfarina é potencialmente teratogênica. Entretanto, os cumarínicos podem ser utilizados durante o período de amamentação.

Recomenda-se tromboprofilaxia com HBPM ou mecânica (meia elástica ou CPI, se houver contraindicação à anticoagulação) para mulheres com alto risco de TEV que tenham sido submetidas a cesariana durante a hospitalização. Mediante a persistência desses fatores de risco no pós-parto, a tromboprofilaxia deve ser estendida por até 6 a 8 semanas pós-parto. No caso de mulheres com episódio prévio de TEV, recomenda-se tromboprofilaxia nas 6 semanas do pós-parto com HBPM ou cumarínico para manter a INR entre 2 e 3.[22,47]

No caso de mulheres grávidas com história de aborto recorrente devido à SAF, sugere-se o uso, durante a gravidez, de HNF 5.000 U, SC, 2 vezes ao dia, ou HBPM SC 1 vez ao dia associada a 75 a 100 mg ao dia de ácido acetilsalicílico, via oral.[46]

No caso de mulheres grávidas homozigotas para fator V de Leiden ou mutação da protrombina, sem história

pessoal de TEV prévio, mas com história familiar de TEV recomenda-se profilaxia com HBPM (dose profilática ou intermediária) durante a gravidez e nas 6 semanas do pós-parto com HBPM (dose profilática ou intermediária) ou cumarínicos para manter a INR entre 2 e 3. Nesta mesma situação, porém sem história familiar de TEV, recomenda-se somente profilaxia nas 6 semanas pós-parto.[47]

No caso de mulheres grávidas com qualquer outra trombofilia hereditária, sem história pessoal de TEV prévio, mas com história familiar de TEV, recomenda-se vigilância durante a gravidez e uso de HBPM (dose profilática ou intermediária) nas 6 semanas do pós-parto ou, em mulheres sem deficiência de PC ou PS, cumarínicos para manter a INR entre 2 e 3. Nessa mesma situação, mas sem história familiar de TEV, recomenda-se somente vigilância durante a gravidez e no pós-parto.[47]

Recomenda-se que mulheres grávidas usem meia elástica compressiva até a cintura para reduzir a dilatação venosa.

Síndrome antifosfolipídica

Nos casos de trombose associada à SAF, o tratamento de escolha é a varfarina com INR-alvo entre 2 e 3. Em geral, recomenda-se que o uso de varfarina nesses pacientes seja prolongado (ou indefinido), uma vez que a taxa de recorrência em pacientes que não recebem anticoagulação é alta, chegando a atingir até 70% em 5 anos.[48] O papel do ácido acetilsalicílico como único agente profilático nos casos de SAF ainda aguarda estudos conclusivos. A redução ou eliminação de fatores predisponentes a TEV e trombose arterial, tais como redução dos níveis de colesterol, controle do diabetes e hipertensão, deve ser encorajada em pacientes com SAF. Em caso de recorrência da trombose na vigência de varfarina terapêutica (INR de 2 a 3), recomenda-se aumentar a dose de forma a manter a INR entre 3 e 4.[22]

Câncer

O TEV em pacientes sem câncer apresenta uma história natural diferente do TEV em pacientes com câncer. Estes têm maior risco de recorrência, sangramento e são mais resistentes à anticoagulação com cumarínicos. Assim, as recomendações de tratamento de TEV em pacientes com câncer são diferentes.

As HBPM são o medicamento de escolha para o tratamento inicial, assim como para profilaxia secundária do TEV em pacientes com câncer. O fondaparinux pode também ser utilizado para o tratamento inicial de pacientes com câncer e TEV.[49]

Não se sabe qual o tempo ideal de duração da anticoagulação em pacientes com câncer. Devido à alta taxa de recorrência, a profilaxia secundária deve ser mantida após 6 meses do tratamento do TEV em pacientes com câncer em atividade e/ou em quimioterapia.[49]

Em pacientes ambulatoriais com tumores sólidos e fatores de risco adicionais para TEV (trombose venosa prévia, imobilização, TRH, uso de inibidores de angiogênese, talidomida e lenalidomida) e baixo risco de sangramento, recomenda-se profilaxia com HBPM ou HNF em baixa dose.[16]

Outros tratamentos para tromboembolismo venoso | Terapia trombolítica, embolectomia e filtro de veia cava

A terapia trombolítica tem como vantagens a rápida lise do trombo e a potencial redução do risco de SPT e de TEV recorrente. Sua maior desvantagem relaciona-se ao alto índice de complicações hemorrágicas (3 vezes maior do que aquele relacionado com a HNF), particularmente no SNC. Seu uso é particularmente indicado na EP maciça, especialmente com comprometimento hemodinâmico (*i. e.*, com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg) sem alto risco de sangramento.[31] A infusão do trombolítico deve ser feita por um breve período, de aproximadamente 2 h, em veia periférica.[31]

A trombólise direcionada por cateter pode ser uma forma adjuvante de terapia, mas não há consenso definido sobre sua exata indicação. Seu uso é recomendado somente em pacientes selecionados com TVP proximal extensa, por exemplo, TVP iliofemoral com sintomas há menos de 14 dias, bom *status* funcional e expectativa de vida superior a 1 ano com baixo risco de sangramento.[31]

Na EP, o uso de trombólise direcionada por cateter pode ser realizado em pacientes com EP aguda com hipotensão, nos quais haja contraindicações ou tenha havido falha no uso de trombolítico ou que apresentem choque

com alto risco imediato de morte (dentro de 2 h) antes que o trombolítico possa atuar.[31]

A embolectomia cirúrgica para o tratamento da EP é indicada para pacientes com EP com hipotensão, nos quais haja contraindicação para uso de trombolítico, falha no uso de trombolítico ou na embolectomia assistida por cateter ou que apresentem choque com alto risco imediato de morte (dentro de 2 h) antes que o trombolítico possa atuar.[31]

O filtro de veia cava inferior é indicado para o tratamento da TVP ou EP em paciente que necessita de anticoagulação, mas apresenta contraindicação para a terapia, tais como cirurgia de urgência, trauma, sangramento ativo ou risco de sangramento grave (p. ex., no caso de plaquetopenia grave). O filtro é normalmente inserido abaixo dos vasos renais.

Todos esses procedimentos devem ser realizados somente em instituições com experiência técnica e recursos disponíveis.

Novos agentes antitrombóticos

O esteio do tratamento do TEV envolve o uso de anticoagulantes cumarínicos e derivados de heparina. Embora a terapia convencional com heparina e cumarínico seja eficaz, ambos apresentam problemas associados à administração, estreitas janelas terapêuticas e monitoramento, interações com medicamentos e alimentos, além de respostas imprevisíveis em relação à dose.

Os novos anticoagulantes orais em desenvolvimento devem ser de administração mais fácil, apresentar menor interação medicamentosa e não requerer monitoramento do efeito terapêutico. Espera-se que esses fármacos melhorem a adesão ao tratamento e a tromboprofilaxia. Os novos anticoagulantes orais incluem dabigatrana, apixaban e rivaroxaban.[50]

Dabigatrana é um inibidor reversível direto da trombina, que é administrado como um pró-fármaco oral (dabigatrana etexilato). O rivaroxaban, também de uso oral, é um inibidor direto do fator Xa. Ambos foram aprovados para uso em pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas.[46] No Brasil, dabigatrana e rivaroxaban foram recentemente registrados e aprovados para uso clínico.

Capítulo 148

Leucemia Mieloide Aguda

Luís Arthur Flores Pelloso, Sandra Serson Rohr e Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

Definição

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um composto de doenças neoplásicas resultante da expansão clonal de células mieloides primitivas (blastos) no sangue periférico, medula óssea ou outro tecido. O acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea que perderam a capacidade de se diferenciar leva à redução dos elementos celulares normais do sangue periférico. São doenças heterogêneas do ponto de vista clínico, morfológico e citogenético. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (*stem cell*) comprometida com a maturação mieloide. Na LMA, a eritropoese, megacariocitopoese e granulopoese normais estão diminuídas ou ausentes.

Incidência e epidemiologia

A incidência mundial é de aproximadamente 2,5 a 3 casos por 100.000 habitantes ao ano, e é sabidamente mais elevada na Austrália, Europa Ocidental e EUA.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) a estimativa de novos casos de leucemia foi de 8.510 casos em 2012 (4.570 em homens e 3.940 em mulheres). Em 2010, o número de óbitos por leucemia foi 5.935 sendo 3.202 homens e 2.733 mulheres. Em 2006, a leucemia correspondeu à sétima causa de óbito por neoplasia nos homens e à sexta em mulheres.

A idade média de diagnóstico é 65 anos, com uma ligeira predominância do sexo masculino na maioria dos países. Em crianças com menos de 15 anos de idade, a LMA compreende 15 a 20% de todos os casos de leucemia aguda, com um pico de incidência nos primeiros 3 a 4 anos de vida. Como sua incidência é bimodal, pode-se separá-la em dois grupos: aquela que acomete indivíduos jovens, com menos de 45 anos, e a que incide após essa idade. No Brasil, tanto Fagundes *et al.*[1] detectaram uma média etária de 38 anos em 99 pacientes com LMA em Minas Gerais, como Pulcheri *et al.*,[2] em avaliação de 109 indivíduos diagnosticados no Rio de Janeiro, verificaram média etária ainda menor (33 anos), porém nestes últimos não é possível saber se estudaram pacientes em qualquer faixa etária ou apenas adultos, isto é, não pediátricos (acima de 12 anos). Na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), no serviço de adultos, observamos, ao diagnóstico, média etária de 45 anos (variando de 14 a 84 anos) e a relação entre sexo masculino:feminino observada foi de 1,09:1, não expondo qualquer tendência ocupacional ou não.[3]

Etiologia e fisiopatologia

A transformação neoplásica é facilitada por anormalidades genéticas subjacentes que refletem alterações cromossômicas e afetam as regiões regulatórias e codificantes de diversos genes de fatores de transcrição de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Tais anormalidades podem ocorrer sem causa aparente ou secundariamente à exposição a substâncias tóxicas, físicas ou químicas, ou a distúrbios hematopoéticos, dentre outros (Tabela 148.1).

Tabela 148.1 Fatores etiológicos em LMA.

Síndromes de quebras	Síndrome de Down

cromossômicas e outras doenças genéticas	Síndrome de Bloom Anemia de Fanconi Ataxia-telangiectasia Xeroderma pigmentoso Síndrome da monossomia do cromossomo 7 Neurofibromatose Síndrome dismórfica congênita Disqueratose congênita Síndrome de Blackfan-Diamond Trombocitopenia amegacariocítica Agranulocitose de Kostmann Anemia aplásica familial
Exposição à radiação	Ionizante: bomba atômica; energia atômica; radioterapia Não ionizante
Tóxicos medulares	Solventes (benzeno) Cloranfenicol Fenilbutazona Quimioterápicos antineoplásicos, especialmente agentes alquilantes ou outras drogas citotóxicas, como: mostarda nitrogenada, lomustina, clorambucila, bussulfano e inibidores da topoisomerase II, dentre outras
Tabagismo	–
Distúrbios hematopoéticos antecedentes	Hemoglobinúria paroxística noturna Síndromes mielodisplásticas (pré-leucemia) Doenças mieloproliferativas (leucemia mieloide crônica, policitemia *vera* etc.)

Estudos epidemiológicos sugerem que aspectos ambientais, ocupacionais e genéticos desempenhem um papel na patogênese da LMA. Ela resulta da mutação somática tanto da célula-tronco mais primitiva como um pouco mais diferenciada. As mutações induzem translocação cromossômica em cerca de 80% dos casos. Em termos moleculares, há dois mecanismos pelos quais as translocações induzem à transformação maligna da célula. Quebras cromossômicas podem ocorrer dentro de genes (geralmente no íntron) e, se a leitura estiver mantida, geram genes de fusão quimérica com propriedades diferentes das originais. A quebra cromossômica também pode ocorrer próxima a um protoncogene celular, que é então desregulado em seu padrão de expressão. Mas, antes disso, é preciso lembrar que os fatores de transcrição exercem papel fundamental no desenvolvimento e maturação das células sanguíneas. A ação coordenada e a expressão sequencial de um grupo de fatores de transcrição são necessárias para assegurar a maturação correta, desde a célula-tronco até a célula da linhagem linfoide ou mieloide inteiramente funcional. Os mecanismos pelos quais os fatores de transcrição promovem a cadeia de processos para diferenciação hematopoética incluem: autorregulação, inibição de vias alternativas, ativação de genes linhagem-específicos, inibição de proliferação e indução de apoptose. A inativação de um fator de transcrição, alteração na sua função ou no padrão de expressão temporal por quebra cromossômica, causando interrupção e fusão com outro gene, pode bloquear a célula em determinada fase de diferenciação (p. ex., em promielócito). Essa célula, precocemente bloqueada, pode sofrer posterior alteração genética que resulta em transformação maligna e crescimento clonal descontrolado. Exemplos desse fato encontram-se em várias translocações cromossômicas, como t(8;21) e t(15;17), dentre outras, em que há interrupção de via de fatores de transcrição.[4] As translocações cromossômicas em LMA resultam frequentemente em mutações com perda de função dos fatores de transcrição.

Porém, essas mutações não são suficientes para causar LMA, havendo necessidade de outras mutações que ativem as tirosinoquinases hematopoéticas, FLT3 e cKIT, N-RAS e K-RAS, que conferem vantagem proliferativa aos progenitores hematopoéticos e cooperam para a perda de função dos fatores de transcrição, determinando o fenótipo leucêmico agudo caracterizado por proliferação e prejuízo de diferenciação.[5] É interessante salientar que há muito mais translocações cromossômicas do que fenótipos leucêmicos, fato que induz a pensar que algumas translocações que ocorrem em lócus díspares, no genoma humano, estejam associadas a fenótipos indistinguíveis. Assim, alguns genes de fusão expressos como consequência de translocação cromossômica devem ativar vias de transdução de sinais ou fatores de transcrição similares. De acordo com isso, as translocações foram agrupadas com base na estrutura e função dos genes de fusão expressos. Se, do ponto de vista prático, fosse impossível desenvolver um agente terapêutico que alvejasse molecularmente cada translocação cromossômica diferente, a congruência de estrutura e função dos genes de fusão expressos promoveria uma visão para o desenvolvimento de agentes terapêuticos de ampla aplicabilidade.

Diagnóstico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS),[6] o diagnóstico de LMA é feito quando se observam mais de 20% de blastos na medula óssea ou menos que essa porcentagem nos casos em que há alterações genéticas predefinidas ou recorrentes (p. ex., translocação (8;21) ou rearranjo gênico *RUNX1-RUNX1T1*, t(15;17) ou rearranjo gênico *PML-RARa*, inv(16) ou t(16;16) ou rearranjo gênico *CBFB-MYH11*). Um dos desafios desta última revisão da OMS, de 2008, foi incorporar importantes e/ou recém-adquirida informação genética no esquema de classificação da LMA e ainda aderir ao princípio de definir entidades homogêneas e biologicamente relevantes com base não apenas em estudos genéticos ou em seu valor prognóstico, mas também incorporando estudos clínicos, morfológicos e/ou imunofenotípicos. Portanto, para se chegar ao diagnóstico e à caracterização da LMA, há, indubitavelmente, um processo multidisciplinar e amplo que requer a integração de aspectos clínicos e laboratoriais, como morfologia, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e genética molecular. A avaliação conjunta desses dados não só permite a melhor classificação da doença, mas assegura a escolha da terapia mais adequada, além de auxiliar no seu monitoramento.

Hemograma

O hemograma de pacientes com diagnóstico de LMA é muito variável: a leucocitose está presente em mais da metade dos pacientes, entretanto em menos de 20% supera 100.000 células/mm^3. Blastos podem ser identificados no esfregaço de sangue periférico e o achado de bastonetes de Auer é considerado patognomônico de LMA. Independentemente de a leucometria ser elevada, normal ou diminuída, a neutropenia é um achado frequente. Em 90% dos casos há anemia em graus variáveis que se deve à falha na produção. Os reticulócitos habitualmente estão entre 0,5 e 2%. A plaquetopenia está presente na grande maioria dos casos.

Mielograma | Aspirado de medula óssea

A avaliação de esfregaço de aspirado de medula óssea corado por Leishman, May-Grünwald-Giemsa ou Wright-Giemsa deve ser feita, de imediato, como forma de análise preliminar da morfologia e direcionamento dos demais exames no paciente com suspeita de LMA. A biopsia da medula óssea é opcional, mas deve ser realizada em pacientes com uma punção seca (*punctio seca*).

A primeira avaliação diz respeito ao aspecto da amostra, isto é, se ela é adequada para o diagnóstico, pois aspirados hemodiluídos ou secos podem não refletir a verdadeira situação da medula óssea. A medula na LMA, em geral, é hipercelular à custa de blastos cuja morfologia deve ser analisada. Os mieloblastos variam de pouco maiores do que linfócitos maduros até o tamanho de monócitos, com moderado a abundante citoplasma basofílico. Os núcleos são redondos ou ovais com cromatina finamente granular e nucléolos que podem ser proeminentes. O citoplasma pode conter grânulos azurófilos e pode ser identificado bastão de Auer. É possível distinguir diferentes tipos de mieloblastos: tipo I – cromatina frouxa, nucléolos proeminentes, citoplasma sem grânulos; tipo II – semelhante ao tipo I, exceto por conter de 1 a 15 grânulos azurófilos; e tipo III que contém uma área correspondente ao complexo de Golgi e numerosos grânulos azurófilos. No caso da leucemia promielocítica aguda (LPMA), a análise morfológica possibilita identificação de promielócitos; na leucemia monocítica, monoblastos e

promonócitos, e megacarioblastos na leucemia megacariocítica.

Reações enzimático-citoquímicas

As reações enzimático-citoquímicas podem auxiliar na determinação da linhagem envolvida e na classificação da leucemia são: mieloperoxidase (MPO), negro de Sudão (SBB, do inglês *Sudan black B stain*), esterase inespecífica (NSE), ácido periódico de Schiff (PAS) e coloração para ferro (Perls). Entretanto, com o advento da imunofenotipagem, essas reações são, nos dias de hoje, raramente utilizadas.

Mieloperoxidase

A detecção de MPO (se presente em ≥ 3% de blastos) indica a diferenciação mieloide, mas a sua ausência não exclui uma linhagem mieloide porque ela pode estar ausente em mieloblastos jovens e monoblastos.

Negro de Sudão

A positividade em SBB, embora menos específica, corre em paralelo com a MPO. Os mieloblastos são positivos enquanto os linfoblastos são negativos.

Esterase inespecífica

A naftil-cloro-acetato esterase indica atividade citoplasmática difusa em monoblastos (geralmente > 80% positivas) e monócitos (geralmente > 20% positivas). Os megacarioblastos e linfoblastos podem ter positividade citoplasmática mutifocal, que é parcialmente resistente a fluoreto de sódio (NaF), ao passo que os monoblastos são totalmente inibidos. A alfanaftil-butirato esterase apresenta positividade difusa no citoplasma dos monoblastos e os neutrófilos são positivos fracos ou negativos.

Ácido periódico de Schiff

Na leucemia eritroide aguda, a reação com PAS pode mostrar forte positividade.

Perls

A coloração de Perls para ferro permite a detecção de depósitos de ferro, sideroblastos normais e sideroblastos em anel.

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é utilizada para determinar o envolvimento de uma linhagem na leucemia aguda pela identificação de antígenos presentes nas células doentes (células blásticas). Convém ressaltar que a determinação da porcentagem de blastos pela citometria de fluxo não deve ser utilizada como substituto da análise morfológica, uma vez que a amostra geralmente é hemodiluída e pode ser afetada por diversas variáveis pré-analíticas e, além disso, nem todos os blastos expressam CD34 (importante marcador de célula hematopoética precursora). Assim, os mieloblastos não expressam marcadores linfoides, imunoglobulina de membrana ou de citoplasma. A capacidade da citometria de fluxo em identificar a diferenciação mieloide se aproxima de 98%, mas para tanto, deve-se usar um conjunto de anticorpos que assegure a distinção entre LMA e leucemia linfoide aguda ou leucemia linfoblástica aguda (LLA), LMA minimamente diferenciada e leucemia megacarioblástica, dentre outras. Além disso, o emprego de múltiplos marcadores pode ajudar a identificar fenótipos associados a determinadas anomalias citogenéticas, fenótipos aberrantes que pode auxiliar na detecção de doença residual pós-terapia ou situações raras como as leucemias de fenótipo misto ou de duas linhagens. O painel de anticorpos monoclonais (AcMo) deve conter marcadores dos precursores hematopoéticos (CD34, HLA-DR, Tdt e CD45), linhagem B (CD19, CD20, CD22 e CD79a), linhagem T (CD2, CD3, Cd 5 e CD7), mieloide (CD13, CD33, CD15, MPO e CD117) e megacarioblástica (CD41 e CD61), dentre outros.

A LMA sem maturação demonstra expressão moderadamente intensa de CD45, pelo menos um marcador mieloide CD13 ou CD33, quase sempre HLA-DR, CD34 e CD117. Leucemias mais diferenciadas apresentam CD15, CD11b ou CD14. A expressão aberrante de CD56 ou CD7 não é infrequente. Uma pequena parte dos

blastos pode ter MPO. A LMA com diferenciação apresenta células mais maduras, como promielócitos e mielócitos. CD45 é fraca ou moderadamente positiva e raramente HLA-DR é negativa. Há expressão de CD34 e CD117, expressão mínima de CD15 e outros antígenos associados a estágios mais avançados da maturação granulocítica. Há perda da intensidade de CD33 e ganho de marcadores como CD13, CD15 e CD11b. A LMA com t(8;21) apresenta CD13, CD33 e MPO, além da coexpressão frequente de CD19. CD34 está presente bem como CD56, mas não tão frequente quanto CD19. A LMA com t(15;17) é CD13 e CD33-positiva. Habitualmente negativa para HLA-DR e CD34, porém quando positiva apenas o é em uma parte das células. Há coexpressão frequente de CD2 e CD9. A LMA com inv(16) apresenta expressão de CD13, CD33 e MPO e CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64 e/ou CD36, porém nenhum é específico de inv(16). A LMA com diferenciação eritroide é geralmente CD45 negativa, expressão brilhante de CD71 e glicoforina A. No entanto, a morfologia e contagem de blastos contribuem sobremaneira para a conclusão diagnóstica desse subtipo. A LMA com diferenciação megacariocítica apresenta a expressão de CD61 e CD41. Porém, deve-se tomar cuidado para não interpretar erroneamente as plaquetas agregadas a mieloblastos.[7]

Biopsia de medula óssea

A biopsia de medula óssea (BMO) não é, a princípio, necessária para o diagnóstico de LMA, sendo reservada para situações especiais. Com ela, é possível melhor quantificação da celularidade medular, além da demonstração de ilhotas residuais de eritropoese e megacariocitopoese, além de aspectos não evidenciáveis pelo aspirado, como o grau de fibrose, que, em geral, é intenso nas leucemias megacarioblásticas. Além disso, nos casos em que a hipocelularidade é intensa há a obrigatoriedade de se fazer a BMO para diagnóstico diferencial entre anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica hipocelular, ainda que tal diferenciação possa ser difícil.

Cariótipo

A análise citogenética convencional é um componente obrigatório na avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de leucemia aguda. Anormalidades cromossômicas são detectadas em aproximadamente 55% dos adultos com diagnóstico de LMA.[7] Sete translocações equilibradas e inversões recorrentes, e suas variantes, são reconhecidas pela OMS como categoria distinta “LMA com anormalidades genéticas recorrentes”. Para o diagnóstico de cariótipo normal, são necessárias pelo menos 20 metáfases de células de medula óssea, e essa mesma quantidade é recomendada para definição de cariótipo anormal. Cariótipos anormais também podem ser diagnosticados a partir de amostras de sangue periférico.

Desta forma, o estudo das alterações cromossômicas deve ser feito ao diagnóstico para se prover a melhor classificação da LMA, escolha terapêutica, prognóstico, eventual detecção de doença residual posteriormente, recaída ou evolução clonal. Nas LMA com alterações de cariótipo podem ser identificadas translocações, inversões ou alterações numéricas. No caso das alterações numéricas, as mais comuns são: trissomia do cromossomo 8, monossomia do 7, monossomia do 5, trissomia do 21 e perda do X ou Y.[8] Graças aos estudos citogenéticos intensivamente realizados em LMA foram observadas centenas de anomalias recorrentes que permitem dividi-las em dois subgrupos: LMA com alterações cromossômicas típicas, observadas em crianças e adultos jovens, e as demais observadas em idosos. No primeiro subgrupo, o grau de comprometimento de precursores hematopoéticos imaturos é baixo, abrangendo precursores mais tardios, fato este que explicaria o acometimento de células mieloides puramente granulocíticas na LPMA com t(15;17), granulocíticas e eosinofílicas na LMA com t(8;21) e monocíticas e eosinofílicas na LMA com inv(16).[1] Tais alterações cromossômicas resultam em inativação funcional de fatores de transcrição essenciais para a regulação normal da hematopoese. O segundo subgrupo de anomalias cromossômicas compreende aquelas associadas à síndrome mielodisplásica (SMD) e ocorre principalmente em indivíduos idosos, sendo raro em crianças. Caracterizam-se por envolvimento de várias linhagens da medula óssea, sugerindo a transformação de precursor em estágio primitivo de comprometimento (célula-mãe pluripotente). São frequentes as aberrações complexas, particularmente a perda de material genético, e associam-se a prognóstico desfavorável, raramente obtendo-se remissão após a quimioterapia. Casos de LMA secundárias a tratamento quimioterápico prévio com antracíclicos ou radioterapia apresentam -5/5q-, -7/7q-, enquanto as secundárias a derivados de epipodofilotoxinas apresentam alterações envolvendo 11q23. A relevância prognóstica das anomalias citogenéticas levou à adoção generalizada de estratificação de risco com base em tais alterações. Os pacientes são

divididos em grupos de risco definidos pela citogenética com impacto significativo na sobrevida global, a saber:

- Alterações t(8;21), t(15;17) e inv(16) são consideradas de bom prognóstico, com sobrevida estimada em 8 anos
- Alterações -5/5q-, -7/7q- e t(9;22), outras alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, Philadelphia (Ph) e cariótipos complexos são consideradas de prognóstico desfavorável[9,10]
- Trissomia do 8, outras alterações menos frequentes e cariótipo normal são alocados como prognóstico intermediário.[9–11]

Outrossim, vale ressaltar que as alterações cromossômicas possibilitam a divisão de pacientes com LMA em quatro grupos de risco: favorável, intermediário, desfavorável e desconhecidas. A Tabela 148.2 mostra as diferentes categorias de risco citogenético, conforme grandes séries estudadas nos grupos SWOG (Southwest Oncology Group) e MRC (Medical Research Council).[9]

Como é possível deduzir, pacientes com alterações genéticas de bom prognóstico (grupo de risco favorável) têm evolução melhor, com sobrevida global em 5 anos de 50%,[12] enquanto pacientes com alterações genéticas desfavoráveis apresentam evolução pior com sobrevida global em 5 anos de 15%. Esta categorização não apenas está relacionada à evolução da doença mas também tem impacto na decisão terapêutica, o que será abordado adiante. A história natural dos pacientes incluídos no grupo de risco intermediário é bem menos clara, levando à necessidade de novos estudos e ferramentas para o melhor entendimento e estratificação desses doentes. De fato, diversos estudos têm confirmado a hipótese de que alguns casos de LMA com cariótipo normal apresentam alterações ocultas, detectáveis por métodos citogenético-moleculares como cariotipagem espectral (SKY, *spectral karyotyping*), hibridização genômica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*) ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), enquanto outros não têm, de fato, alterações cromossômicas, mas mutações na região codificante de fatores de transcrição.[7] A identificação de alterações cromossômicas por SKY em LMA, ainda que parca, tem revelado dados relativamente impressionantes, pois cerca de 35% das aberrações não haviam sido detectadas pelo cariótipo convencional por banda G, outras 35% foram redefinidas ou melhor esclarecidas após SKY, enquanto as demais foram apenas confirmadas.[13] Somam-se a estas, técnicas mais recentes tais como hibridização genômica comparativa a arranjos (aCGH, do inglês, *array-comparative genomic hybridization*) e polimorfismo de um único nucleotídio (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que começam a oferecer novas classes de aberrações a exemplo da VNC (variação do número de cópias), DUP (dissomia uniparental), entre outras, que serão detalhadas adiante.

Tabela 148.2 Categorias de risco citogenético para LMA.[9]

Cariótipo grupo SWOG	Grupo MRC
Favorável: t(8;21) com ou sem del(9q) e com ou sem complexidade mais de três alterações, t(15;17 com ou sem alterações adicionais, inv(16)/t(16;16)/del(16q) com ou sem alterações adicionais	t(8;21) com ou sem anormalidade
Intermediário: normal, +6, +8, -Y, del 12(p)	Anormalidade do 11q23, del(9q), del (7q) sem outras anormalidades, cariótipos complexos (> 3 anormalidades e menor que 5), todas outras anormalidades de significado prognóstico desconhecido
Desfavorável: -5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q)/t(3;3), t(6;9), del(9q), t(9;22), 11q anormal, 20q, 21q, ou 17p ou cariótipo complexo (mais de três alterações)	Cariótipo complexo > 5 anormalidades
Desconhecido: todas as outras anormalidades	–

Hibridização in situ por fluorescência

A FISH é técnica que utiliza uma sonda (sequência de DNA) complementar à sequência-alvo que se pretende pesquisar. Existem sondas para diversos lócus gênicos e bastante úteis na prática diária. A vantagem dessa técnica reside fundamentalmente em três aspectos: rapidez, sensibilidade e especificidade. Rapidez, porque em poucas horas tem-se um resultado, visto que não há a necessidade de cultura de células para obtenção de metáfases, pois a análise pode ser feita nas interfases. Sensibilidade, porque em um único experimento podem ser analisadas 500, 1.000 ou mais células, enquanto pelo estudo citogenético convencional são avaliadas cerca de 20 a 50 células que entraram em divisão. Especificidade, porque só será detectado aquilo que está sendo investigado. Um exemplo nítido de grande valia dessa metodologia, ao diagnóstico, é nos casos suspeitos de leucemia promielocítica aguda (LPMA), nos quais em poucas horas se tem a informação da presença ou não do rearranjo PML/RARA, direcionando o tratamento. Porém, como só será encontrado aquilo que for investigado, outros rearranjos podem não ser detectados sendo, portanto, sempre recomendada a realização do cariótipo convencional por banda G, concomitantemente. Na prática, FISH é uma opção para detectar rearranjos de gene, tais como *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLL* e genes de fusão *EVI1*, perda de material cromossômico 5q e 7q, além de ser frequentemente necessário para identificar parceiros de fusão de *MLL* nas translocações que envolvem 11q23.

A par dessas vantagens, a utilização de sondas de FISH tem sido bastante útil na detecção de clones menores eventualmente invisíveis pela citogenética convencional, quando a célula alterada não entra em divisão e, consequentemente, não se observa alteração no cariótipo (clones mascarados), na confirmação de alterações citogenéticas complexas ou na determinação de quimera pós-transplante. Ademais, após o tratamento é possível avaliar a presença de doença residual por esse método, ainda que o nível de sensibilidade seja inferior a algumas técnicas moleculares (RT-PCR [reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa, *reverse transcription polymerase chain reaction*] de alta resolução).

Reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa

O diagnóstico molecular por meio da RT-PCR para os genes de fusão recorrentes, tais como *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-MLL*, *DEK-NUP2*,[14] pode ser útil em certas circunstâncias. O RT-PCR é uma opção para detectar esses rearranjos particularmente nas situações em que a morfologia do cromossomo apresenta qualidade ruim ou quando a morfologia da medula é típica, mas a suspeita de alteração citogenética não é encontrada.

Mutações somáticas adquiridas foram identificadas em muitos genes por meio de RT-PCR, por exemplo, os genes *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MLL*, *RAS*, *WT1*, *KIT*, entre outros e a frequência dessas mutações varia entre os diferentes grupos de risco citogenético. Recentemente, diversos estudos estão em andamento no sentido de melhor definir o papel prognóstico destas alterações, como descrito na Tabela 148.3.

Aliás, LMA com mutações em *NPM1* ou *CEBPA* já foram incorporadas na última classificação da OMS como entidades provisórias. O rastreamento desses dois marcadores, bem como da mutação *FLT3-ITD,* já é recomendado em ensaios clínicos. Embora os testes para *NPM1*, *CEBPA* e *FLT3* atualmente não sejam considerados obrigatórios fora dos ensaios clínicos, o painel de especialistas do European LeukemiaNet recomenda que estas três mutações sejam analisadas pelo menos nos pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda de cariótipo normal e que receberão tratamento efetivo para a LMA.[7]

A utilização de RT-PCR tem sido bastante útil, particularmente na detecção de doença residual. Com efeito, uma vez determinado, ao diagnóstico, qual a alteração genética presente, deve-se conferir seu desaparecimento por métodos mais sensíveis. Assim, casos de LPMA com t(15;17) ou rearranjo *PML/RARA* devem ser monitorados até o desaparecimento do rearranjo e subsequente manutenção dessa negatividade para assegurar a remissão completa contínua. A presença de positividade pode indicar recrudescimento da doença.[17] No entanto, há situações que merecem atenção especial, como a t(8;21) ou *RUNX1-RUNX1T1*, na qual a positividade nem sempre indica possível recaída, uma vez que há casos descritos com PCR positiva em remissão completa há anos.

Estudos genômicos

O progresso na tecnologia genômica permitiu a identificação de novas anormalidades genéticas além de tornar factível a caracterização sistemática do câncer, particularmente das leucemias. Por exemplo, o perfil de expressão

genética e de microRNA permitiu a identificação de novos subgrupos de leucemia com marcadores prognósticos distintos. Dentre as técnicas já disponíveis para rastreamento do genoma podem-se citar: CGHa e o SNP. O estudo do genoma por SNP permitiu a identificação de VNC do gene, bem como a identificação da DUP, que é novo mecanismo envolvido na patogênese da LMA. A DUP adquirida deve-se a um evento de recombinação mitótica que pode tornar uma célula homozigótica para uma mutação preexistente localizada na região do gene mutado. O poder de genotipagem, como uma ferramenta para a descoberta de genes é mostrado por vários estudos recentes. Embora a análise do número de cópias do genoma sirva de base para identificação de genes potencialmente mutados, também é esperado que a análise do sequenciamento de DNA seja possível a um custo acessível.

Tabela 148.3 Anormalidades moleculares na LMA.[15]

Gene	Características clínicas e biológicas
NPM1	Proteína com funções pleomórficas associada ao sexo feminino, número de blastos (CD33+ e 34–ou baixo) e HDL elevados 25 a 35% das LMA predominantemente com CN (45 a 62%) associado a FLT3-ITD e mutação da TKD Genótipo $NPM_{mut/fl}$T3-ITD_{neg} associado a bom prognóstico Quando presente é indicativa de bom prognóstico, independentemente do status de FLT3-ITD[16]
FLT3	Da família dos receptores de tirosinoquinase classe III, em investigação para terapia-alvo molecular *FLT3-ITD*^{pos} está associado a prognóstico desfavorável, *FLT3-TKD*^{pos} é de prognóstico incerto
ITD	De 28 a 34% das LMA-CN associadas a desfecho desfavorável; a quantificação de ITD parece importante
TKD	Mutação de ponto de 11 a 14% das LMA-CN associada a melhor sobrevida global Altos níveis desta molécula estão associados a melhor sobrevida global
CEBPA	Fator de transcrição importante na diferenciação de neutrófilos associado principalmente à LMA-CN e del9q associado a maior taxa de remissão completa, melhor sobrevida livre de recaída e sobrevida global
MLL	É uma duplicação em tandem parcial; de 5 a 11% das LMA-CN associados a menor duração da remissão completa ou a sobrevida livre de recaída ou sobrevida livre de eventos menor; TCTH autólogo parece ter um papel favorável no desfecho
RAS	Mutação NRAS encontrada em aproximadamente 9% das LMA-CN sem significado prognóstico
WT1	Mutação encontrada em aproximadamente 10% das LMA-CN. Sozinha esta mutação parece não ter impacto em desfechos, mas se associada ao genótipo $WT1^{mut}$/flT3^{pos} eleva o risco de falência na indução

TKD = mutação de domínio da tirosinoquinase; CN = cariótipo normal.

Exames gerais e achados laboratoriais

Além dos exames específicos para o diagnóstico, anteriormente descritos, é necessário fazer, no momento do diagnóstico da leucemia aguda, a tipagem sanguínea ABO, Rh, teste de Coombs direto e indireto, além de exames gerais, como função renal, enzimas hepáticas, ácido úrico, Na, K, Ca, desidrogenase láctica (DHL), gasometria venosa, ferritina, sorologias para hepatite A, B, C, vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*), vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I, do inglês, *human T lymphotropic vírus*), citomegalovírus e vírus do herpes simples (HSV), sorologia para sífilis, como o teste de imunofluorescência indireta para a determinação de anticorpos contra *Treponema pallidum* (FTA-ABS, do inglês,

fluorescent treponemal antibody-absorption) e VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e parasitológico de fezes. Exames de imagem também são necessários, como a radiografia de tórax, além de avaliação da função cardíaca por meio de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico. Ressalta-se a importância de realizar a tipagem HLA (antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*), tendo em vista a possibilidade de transplante de medula óssea (TMO) fazer parte do esquema terapêutico.

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é muito comum nos casos de LPA. Acredita-se que a CIVD decorre da liberação de substâncias procoagulantes dos grânulos azurófilos dos promielócitos. Outros mecanismos, como a fibrinólise excessiva e secreção de interleucina-1 (IL-1) pelas células doentes, podem contribuir para sangramento na LMA. Assim, na LPA devem-se dosar fibrinogênio e fatores de coagulação, como V e VIII que estarão consumidos, além do produto de degradação da fibrina que estará elevado. A elevação de ácido úrico pode ser encontrada nos pacientes com LMA e pode ser associada à lise tumoral.

O nível de DHL também pode estar elevado, particularmente nos subtipos monocíticos.

Aspectos clínicos

Os sintomas e as manifestações clínicas relacionados à LMA são ocasionados pela falha da hematopoese normal, ou seja, correlacionam-se com a queda dos elementos figurados do sangue periférico e são representados por cansaço fácil, fraqueza, indisposição, febre e manifestações hemorrágicas, além de importante comprometimento do estado geral. A fraqueza e a palidez cutaneomucosas são extremamente frequentes, ao diagnóstico, em decorrência de anemia que ocorre na maciça maioria dos casos. A febre associada à sudorese é decorrente de quadros infecciosos secundários à neutropenia. As infecções podem ser desde pústulas ou outros quadros em pele, cavidade oral, como infecções de vias respiratórias superiores, pneumonias, até quadros graves de septicemia. As manifestações hemorrágicas são caracterizadas por equimoses e petéquias, epistaxe, gengivorragia e metrorragia. A LPMA apresenta-se, ao diagnóstico, em adição às demais, manifestações decorrentes de CIVD e fibrinólise, que é ocasionada pela liberação de fatores procoagulantes a partir dos grânulos azurófilos dos promielócitos. Outros mecanismos, como a fibrinólise exacerbada e a liberação de IL também contribuem para o quadro. Pacientes com elevada quantidade de blastos circulantes (50 a 75.000/mm^3) encontram-se em risco de leucostase, pois estes tendem a se agregar nos pequenos vasos e espaços perivasculares do cérebro, o que em geral é fatal. As células leucêmicas podem infiltrar o sistema nervoso central (SNC) por invasão meníngea, que pode ser assintomática ou associar-se a sintomas típicos de meningite. Pode ainda ocorrer paralisia dos nervos cranianos, particularmente o V e VII, e envolvimento ocular que pode levar à cegueira. A meningite leucêmica é mais comum nos subtipos com componente monocítico, sendo mais frequente nos pacientes que apresentam elevado número de blastos circulantes (40 a 50.000/mm^3). As leucemias com componente monocítico tendem a infiltrar os tecidos, causando hipertrofia das gengivas, organomegalia, linfonodomegalia, além de infiltrados leucêmicos subcutâneos (leucêmides). O chamado sarcoma granulocítico ou cloroma é um tumor extramedular que ocorre em menos de 10% dos casos e em qualquer subtipo, embora seja mais frequente na LMA com t(8;21). A infiltração testicular é pouco comum na LMA, com uma incidência de 1 a 8%, e o tratamento inclui irradiação testicular bilateral e quimioterapia sistêmica.

Em cerca de 50% dos casos de leucemia mieloide aguda há hepatosplenomegalia moderada. Gânglios linfáticos superficiais aumentados de volume constituem alteração igualmente encontrada, mas rara, embora esse aumento não seja proeminente. Alterações cardíacas, além daquelas secundárias à anemia, podem ser observadas em casos com distúrbios hidreletrolíticos, particularmente hipopotassemia. Sintomas pulmonares ocorrem em pacientes com leucostase, infecções relacionadas com neutropenia ou hemorragia devido à trombocitopenia. Os sintomas gastrintestinais também incluem infecções, particularmente abscessos perirretais e tiflite que é uma colite necrosante relacionada com infiltração leucêmica da parede do intestino.

Classificação das leucemias mieloides agudas

Por muitos anos, a classificação das leucemias foi meramente descritiva, o que levou a certo criticismo, revisão e reavaliações. De fato, pode-se dizer que até a década de 1970, a classificação das leucemias agudas limitava-se a três divisões citomorfológicas: leucemias com características linfoides, aquelas com características não linfoides e as monocíticas. A par do interesse descritivo, acrescentavam-se as correlações anatomoclínicas, tais como

predomínio de formas linfocíticas nas crianças, frequência de localização cutaneomucosa nas monocíticas e complicações hemorrágicas nas promielocíticas. Durante a década de 1970, aparece claramente no estabelecimento de protocolos de tratamento a importância prática dessas subdivisões citológicas, uma vez que o prognóstico e a sensibilidade aos diversos quimioterápicos dependiam, em parte, do tipo celular da proliferação tumoral. E, mesmo resumindo os ensaios terapêuticos em dois grandes grupos de leucemias agudas, precisamente as linfoblásticas e as mieloblásticas (LLA e LMA, respectivamente), ainda havia grande confusão na literatura mundial.

Sistema de classificação Franco-Americano-Britânico

Em 1976, hematopatologistas franceses, americanos e britânicos lançaram o sistema de classificação Franco-Americano-Britânico (FAB),[18] estritamente embasado na morfologia dos blastos e nas reações enzimático-citoquímicas. Surgiu como verdadeiro instrumento organizador do estudo dessas doenças, pois pretendia unificar a nomenclatura e ordenar os dados disponíveis de tal modo a se ter, pelo menos, um padrão de linguagem comum que permitisse comparar as séries clínicas e os protocolos terapêuticos a partir de material proveniente de laboratórios diferentes. Por meio da classificação FAB foi possível classificar as LMA em M1 a M6, conforme o nível e o grau de diferenciação celular e as LLA em L1 a L3, também com base na forma celular.

Em 1982, a classificação FAB foi revista, sendo redefinidos alguns aspectos morfológicos bem como a porcentagem de blastos de importância diagnóstica, seja para LMA ou para as síndromes mielodisplásicas. Posteriormente, foi incluída a leucemia M7, megacariocítica ou megacarioblástica, seguida de acréscimo do subtipo M0 ou leucemia mieloide minimamente diferenciada (Tabela 148.4). Esta última, no entanto, não podia ser diagnosticada pelos aspectos morfológicos, pois ocasionalmente, assemelhava-se a linfoblastos da L2, agranulares, sem bastão de Auer e apresentava reações citoquímicas negativas (peroxidase inferior a 3%), mas era reconhecida pela positividade a, pelo menos, um anticorpo monoclonal associado à linhagem mieloide, como CD13, CD33 ou CD11b.

Tabela 148.4 Classificação FAB de LMA, imunofenotipagem, cariótipo e rearranjo gênico.

Tipo	Descrição	Frequência (%)	Fenotipagem (CD)	Cariótipo	Prognóstico	Rearranjo gênico
M1	Sem maturação	20	13,33 t (9;22)	inv(3)	Desfavorável BCR/ABL	*EVI1*
M2	Com maturação	30	13,33	t(8;21)	Bom	*ETO/AML1*
M3	Promielocítica e var. microgranular	8	13,33	t(15;17)	Bom	*PML/RARA*
M4	Mielomonocítica	28	13,14,11b,15	inv(16)	Bom	*CBFB/MYH11*
M5	Monocítica	10	14,11b,15	t(11)(q23)	Desfavorável	*MLL*
	a) sem maturação					
	b) com maturação					
M6	Ertitroleucemia	4	Glicoforina A		Desfavorável	
M7	Megacarioblástica	< 5	41		Desfavorável	
M0	Minimamente diferenciada	< 5	13,33,34		Desfavorável	

CD = *cluster designation*.

Com isso, destacava-se o papel que a imunofenotipagem passava a desempenhar na caracterização da linhagem e no grau de diferenciação celular. Saía-se, pois, do modelo em que se intitulava essa leucemia como não linfoide aguda e passava-se a definições mais concretas e específicas da LMA propriamente dita, bifenotípica, fenótipo misto, etc. A FAB tornou-se uma classificação amplamente aceita e usada, uma vez que, além de homogeneizar a

linguagem e uniformizar critérios, permitiu avanços com a redução da subjetividade diagnóstica. Logo se percebeu seu valor também como fator independente de significado prognóstico para a sobrevida,[19] ainda que apenas para alguns subtipos.[20] Porém, algumas críticas lhe foram imputadas, tais como a não inclusão de casos de LMA que surgiam sobre um campo mielodisplásico, evoluídos de mielodisplasia ou de mieloproliferação crônica e tinham biologia suficientemente diferente daqueles nos quais tais aspectos não apareciam. As LMA com antecedentes de quimio ou radioterapia, além da descoberta de várias lesões genéticas que prediziam o comportamento clínico e a evolução melhor do que a morfologia isoladamente, que também precisavam ser incorporadas à classificação. Ademais, essa classificação se correlacionava muito precariamente à resposta ao tratamento (à taxa de remissão completa e à sobrevida livre de doença), aos marcadores genéticos e, com exceção da leucemia promielocítica, não era usada para decisões terapêuticas. A Tabela 148.4 mostra a classificação FAB, imunofenotipagem, cariótipo e rearranjo gênico.

Classificação morfológica, imunofenotípica e citogenética

A classificação morfológica, imunofenotípica e citogenética (MIC) foi oportuna ao englobar, pela primeira vez, as alterações morfológicas, imunofenotípicas e citogenéticas em uma única proposta e foi, ao menos, uma tentativa para permitir o entendimento e contínuo aprendizado da fisiopatologia das leucemias agudas. Pretendia refletir não apenas as novas abordagens então disponíveis, mas direcioná-las de modo a fornecer ao clínico uma série de guias para a identificação de subtipos que podiam se tornar de vital importância na abordagem dessas doenças. No entanto, não ganhou repercussão, seja pela dificuldade de aplicação à época (nem todos os locais tinham citogenética disponível), seja pela amplitude de subtipos (10 em LMA e nove em LLA), ou por não ter sido considerada uma classificação objetiva, prática, abrangente e reprodutível. De qualquer forma, a FAB mantinha-se em evidente destaque, apesar de suas falhas. A MIC prestou-se, contudo, como pavimentadora do caminho para a futura classificação da OMS.

Classificação da Organização Mundial da Saúde

No final da década de 1990, foi lançada uma nova classificação subsidiada pela OMS[6] e intitulada Classificação de Tumores dos Tecidos Hematopoético e Linfoide da OMS, resultante de trabalho cooperativo entre a European Association for Haematopathology e a Society for Haematopathology.[6,19] A grande preocupação era que essa classificação fosse o mais abrangente possível, estratificando as doenças conforme se tratasse de linhagens mieloide, linfoide, histiocítico-dendrítica e mastocitária. Dentro de cada categoria, distintas doenças foram definidas de acordo com a combinação da morfologia, imunofenótipo, características genéticas e síndromes clínicas. Para as neoplasias mieloides, foram criados quatro grandes grupos, a saber: neoplasias mieloproliferativas (NMP) crônicas; neoplasias mielodisplásicas/NMP; SMD e LMA. Por fim, foram reconhecidas duas categorias distintas de LMA relacionadas à terapia (uma delas secundária a agentes alquilantes e radioterapia e outra secundária a inibidores da topoisomerase II). Assim, a OMS passou a considerar:

- LMA com alterações citogenéticas recorrentes
- LMA com características relacionadas à mielodisplasia
- LMA ou SMD relacionadas à terapia
- LMA não categorizada.

Além disso, houve redefinição da porcentagem mínima de blastos necessária para se firmar o diagnóstico de LMA, passando a ser 20% o novo valor de corte, tanto no sangue periférico quanto na medula. A definição desse limite decorre de diversos ensaios retrospectivos que demonstraram que pacientes com menos de 60 anos apresentam prognóstico semelhante, tanto na LMA quanto na anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t), razão pela qual a AREB-t foi excluída. A classificação da OMS tem o grande mérito de considerar o conhecimento molecular disponível englobando-o aos seus critérios. Dessa forma, as LMA que apresentam os correspondentes moleculares às translocações t(15;17), t(8;21) ou inv(16) podem ser classificadas da mesma forma que aquelas que demonstram as alterações cromossômicas. A seguir está listada a classificação de LMA pela OMS:

- LMA com alterações citogenéticas recorrentes

- LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- LMA com t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
- LMA com t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Entidade provisória: LMA com *NPM1* mutado
- Entidade provisória: LMA com *CEBPA* mutado

- LMA com características relacionadas com a mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas com a terapia
- Leucemia mieloide aguda, não categorizada
  - LMA com mínima diferenciação
  - LMA sem maturação
  - LMA com maturação
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Leucemia eritroide aguda: leucemia eritroide pura, eritroleucemia
  - Leucemia megarioblástica aguda
  - Leucemia basofílica aguda
  - Pan-mielose com mielofibrose aguda
- Sarcoma mieloide
- Proliferação mieloide relacionada com a síndrome de Down
  - Mielopoese transiente anormal
  - Leucemia mieloide associada à síndrome de Down
- Neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas.

Leucemia mieloide aguda com alterações citogenéticas recorrentes

O grupo de LMA, definido como portador de alterações cromossômicas recorrentes, engloba pacientes com LMA *de novo*, ou seja, não precedidos por SMD ou tratamento prévio. As alterações mais frequentes são: t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(15;17), t(11;17), t(9;11), t(6;9), t(1;22), e t(8;16). Na verdade, essa classificação incorporou evidências já retratadas por alguns investigadores, no tocante à LMA, que reconheciam quatro grandes categorias de risco citogenético: favorável, intermediário, desfavorável e desconhecido.[21] São consideradas como indicativas de prognóstico favorável as alterações: translocação t(8;21) e inv(16), que envolvem uma das subunidades do fator de ligação nuclear a ou β, ou translocações como t(15;17), que envolvem o lócus do receptor a do ácido transretinoico, a seguir detalhadas. A LMA com t(8;21)(q22;q22) ou *RUNX1-RUNX1T1* (CBF a). É detectada em 5 a 12% dos casos. O produto da translocação é o gene de fusão *RUNX1-RUNX1T1*. Essa leucemia está associada à resposta favorável a tratamento quimioterápico, particularmente quando se utiliza alta dose de citarabina na intensificação. Do ponto de vista citológico, a morfologia das células blásticas é característica: células grandes contendo bastões de Auer, citoplasma basofílico abundante, alguns blastos, podendo apresentar grânulos grandes e azurófilos, ou anomalia de pseudo-Chédiaki-Higashi, vacúolos, núcleo denteado, por vezes se assemelhando a pseudo-Pelger-Hüet, halo paranuclear e eosinófilos na medula óssea, mas não no sangue periférico. Os precursores eosinofílicos geralmente estão aumentados, mas não exibem as anomalias citológicas observadas nas leucemias monocíticas associadas a alterações do cromossomo 16. Há certo grau de maturação com representação de células mais maduras desde promielócitos até neutrófilos. O imunofenótipo desse subtipo de leucemia apresenta caracteristicamente a expressão de marcadores mieloides como CD13, CD33, CD34 e mieloperoxidase. A coexpressão do marcador linfoide CD19 e do CD56 não é rara, mas este último pode ter significado prognóstico adverso.[22,23] Schoch *et al.*,[24] ao avaliarem 50 pacientes com t(8;21), observaram alta taxa de remissão e os indivíduos de sexo feminino tiveram evolução pior que os do sexo masculino. Detectaram alterações cromossômicas adicionais em 41 pacientes e concluíram que a perda dos cromossomos sexuais não tinha influência alguma no prognóstico, mas a del9q indicava situação desfavorável. A sobrevida média total dos sete pacientes com del9q foi de apenas 12,5 meses, portanto, significativamente menor que aquela dos pacientes somente com t(8;21) ou 45,X,t(8;21). Rege *et al.*[23] encontraram

t(8;21) isoladamente em apenas 32% dos casos estudados, 34% apresentavam perdas de cromossomos sexuais concomitantes e os demais outras anomalias cromossômicas adicionais, sendo as mais frequentes as deleções ou translocações envolvendo 9q. Os subgrupos citogenéticos tiveram impacto significante na sobrevida, tendo os pacientes com perda de cromossomo sexual pior evolução, quando comparados àqueles com anomalias do 9q. Leucemia extramedular ocorreu em 5/10 casos, na maioria das vezes na recidiva da doença. Com efeito, a doença extramedular, geralmente na forma de sarcoma granulocítico, tem sido observada tanto ao diagnóstico como na recidiva de pacientes com t(8;21). O AML1 é um fator de transcrição pertencente à família *core binding factor* (CBF), que é um complexo transcricional envolvido na diferenciação da célula-tronco hematopoética. O AML1 é um regulador da hematopoese normal, pois funciona como ativador transcricional para a expressão de genes teciduais específicos para a produção sanguínea. Mutações anulando a função desse gene em camundongos *knock-out* resultam em fenótipo embrionário letal, com a morte dos embriões no meio da gestação pela completa ausência de hematopoese derivada do fígado fetal e hemorragias cerebrais. Esse defeito na formação sanguínea é intrínseco à célula-mãe pluripotente definitiva e não reflete um defeito no microambiente hepático fetal.[25] A LMA com t(15;17) (q22; q11-12) e variantes ou *PMLPML/RARA/RARA* ou (LPMA) representa de 5 a 8% das LMA, porém, em nosso meio temos observado incidência mais elevada, ao redor de 17 a 21%.[3,8,11] Ocorre em qualquer faixa etária e está associada à CIVD. A LPMA é reconhecida por sua característica morfológica peculiar, embora em alguns casos, chamados de variante hipogranular, haja diferença exuberante. Tanto o tamanho do núcleo do blasto como sua forma são irregulares e altamente variáveis, desde chanfrados a bilobados. O citoplasma é completamente ocupado por grânulos grandes, coalescentes ou compactados, de tonalidade rosa-claro ou avermelhada pela coloração May-Grünwald-Giemsa (MGG). Em algumas células, o citoplasma é preenchido por grânulos finos como areia. Células contendo feixes de bastões de Auer (células de Faggot) distribuídos ao acaso no citoplasma, embora frequentes, não estão presentes em todos os casos. Os bastões de Auer na LPMA são habitualmente maiores que nas outras LMA. A MPO é fortemente positiva em todos os blastos.

Alguns casos, no entanto, têm a mesma t(15;17), mas características morfológicas distintas que não preenchem os critérios de FAB M3 e têm sido denominados M3 variante ou microgranular. Caracterizam-se morfologicamente pela ausência ou escassez de grânulos e forma nuclear bilobada sendo, por vezes, confundidos com leucemia monocítica. Por outro lado, a classificação da OMS considera os aspectos genéticos, englobando-os independentemente da morfologia como LPMA com t(15;17) e variantes. Essa leucemia se caracteriza pela associação dos marcadores linfoides, CD2 e CD19, à negatividade para HLA-Dr e CD34. O CD33 é homogeneamente positivo pela citometria de fluxo enquanto a expressão de CD13 é heterogênea. A LPA foi a primeira leucemia humana a ser tratada com sucesso com um agente diferenciador, o ácido *all-trans*-retinoico (ATRA, do inglês, *all trans retinoic acid*), embora para a cura seja necessária a administração concomitante de quimioterapia. Além do impacto terapêutico, a sensibilidade das células da LPA ao ATRA levou à descoberta de que o gene receptor a do ácido transretinoico (RARA, *retinoic acid receptor alpha*), localizado no 17q21, funde-se ao fator de transcrição de ligação em dedo de zinco no 15q22, designado como gene *PML*, originando um produto de fusão gênica *PML/RARA*.

Raros casos em que não se observa a t(15;17) têm sido descritos, tanto com translocações complexas envolvendo ambos os cromossomos 15 e 17 com outros adicionais, mas expressando o transcrito 15/17, ou sem envolvimento aparente do 15 e 17, porém como inserção submicroscópica do *RARA* no *PML* levando à expressão do transcrito. Tais casos são considerados como t(15;17) críptica, oculta ou mascarada. O gene *RARA* (15q22) é translocado e fundido com um dos seguintes genes, além do *PML*: *PLZF*, NPM e *NuMA* ou STAT5b (11q23, 5q35 e 11q11, respectivamente). Os genes híbridos resultantes (genes *PLZF/RARA*, *NPM/RARA*, NuMA/*RARA*, genes *X-RARA*) codificam paraproteínas de fusão (X-RARA) que exercem atividade dominante negativa na via dos retinoides e na via das diferentes proteínas. Os complexos repressores formados não respondem a doses fisiológicas de ácido retinoico (ação diferenciadora) e a repressão gênica incessante leva a bloqueio da diferenciação mieloide, desregulação do ciclo celular e vantagem proliferativa, culminando na transformação leucêmica. A administração de doses farmacológicas de ATRA induz a dissociação desses complexos, recruta ativadores e causa a diferenciação da célula leucêmica, porém exceto nas LPA com t(11;17)/*PLZF-RARA* que são resistentes ao ATRA.[2] Nesses casos, há o recrutamento de um segundo complexo repressor que não é liberado pelo ATRA.[26] Dessa forma, a detecção dessas alterações é de fundamental importância para determinar qual indivíduo se beneficiará do ATRA. A administração de doses farmacológicas de ATRA leva à dissociação desse complexo, recruta ativadores e causa a diferenciação da célula leucêmica.

LMA com inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22), CBFB-MYH11 é um subtipo que representa 6 a 12% das LMA e 20% das M4[27] e inclui não só a inversão, mas a t(16;16) (p13;q22) e a del(16)(q22). A medula óssea, além da hiperplasia e presença de blastos da série monocítica, apresenta, em geral, número variável de eosinófilos em todos os estágios de maturação. A anomalia mais notada são os grânulos evidentes nos estágios de eosinófilo promielocítico e mielocítico. Esses grânulos são maiores do que aqueles normalmente vistos nos eosinófilos imaturos, de cor violeta-purpúrica, sendo em algumas células tão densos que impedem a visualização da morfologia celular. Os eosinófilos maduros podem ocasionalmente apresentar hipossegmentação. A série granulocítica na medula óssea é escassa com pequeno número de neutrófilos maduros, e alguns blastos com bastão de Auer podem ser observados raramente. A reação de cloroacetato esterase é caracteristicamente fraca nos eosinófilos anormais. Não é somente na M4 que a inv(16) pode ser observada, tendo sido ocasionalmente detectada em M2, M4 sem eosinofilia, M5 e SMD.[27] Por meio da citogenética convencional, a inv(16) é uma anomalia sutil, podendo passar despercebida em preparados cromossômicos de qualidade inferior, sendo então necessários outros métodos, como FISH ou RT-PCR, para a sua identificação. A inv(16)(p13q22) e a t(16;16)(p13;q22) resultam da fusão do fator de ligação nuclear b (CBF β, *core binding fator* β), no 16q22, ao gene de cadeia pesada da miosina do músculo liso (MYH11), no 16p13. O resultado dessa fusão é o sequestro de grande quantidade de proteína CBF b no citoplasma, excluindo-α efetivamente do núcleo e, em consequência, inativando funcionalmente a CBF a/b. O imunofenótipo demonstra positividade para marcadores, como CD14, CD15, CD4, CD11b e CD11c, além de CD13, CD33 e raramente coexpressão de CD2. Pacientes com M4 com Eo e inv(16) ou t(16;16) em geral alcançam altas taxas de remissão completa. Porém, inversamente, a del(16q) não é diferente de qualquer outra LMA M4 ou SMD[1] sem inversão ou translocação 16. A LMA com 11q23 (MLLMLL) representa 5 a 6% dos casos de LMA e ocorre em qualquer faixa etária. É comum em lactentes ou após tratamento quimioterápico, especialmente com inibidores da topoisomerase e há associação com os tipos monocítico e mielomonocítico. Está associada a prognóstico desfavorável.[3,28] Ainda dentro do grupo de LMA com alterações recorrentes da classificação da OMS, incluem-se as alterações envolvendo a região 11q23 e que são consideradas de prognóstico desfavorável.[12,25] As translocações podem dar-se com vários cromossomos, tendo-se observado mais de 40 lócus participantes desse fenômeno e sendo os mais frequentes: 6q27, 9p22, 10p12, 17q21, e 19p13.1. Tais alterações podem ser observadas em qualquer subtipo de FAB, mas predominam na M5a. Além dos casos de LMA *de novo*, dois grupos clínicos têm alta incidência de aberrações 11q23 e M5: a LMA do lactente com a translocação t(4;11) e a LMA secundária a inibidores de topoisomerase II com t(9;11).[28] Morfologicamente, nas alterações 11q23 há o predomínio de monoblastos, que são células grandes com citoplasma abundante, moderada a intensamente basofílico, ou promonócitos, que têm núcleo irregular, citoplasma menos basofílico, mais granular e com vacúolos. Geralmente apresentam positividade forte à reação de esterase inespecífica e negatividade à MPO. À imunofenotipagem não há expressão específica, mas observa-se positividade para marcadores monocíticos como CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36 e lisozima. Os genes *MLL*, *ALL1*, *HRX* ou *HTRX-1* foram identificados na banda 11q23 sendo essenciais para o desenvolvimento dos mamíferos e da hematopoese. Embora a função de várias proteínas de fusão seja desconhecida, aparentemente, a ruptura da capacidade do *MLL* selvagem de regular a expressão do gene *HOX* leva à leucemogênese. Camundongos modificados com gene de fusão *MLL/ENL* ou *MLL/AF9* desenvolvem leucemia.[25] Estudos moleculares demonstram que o MLL é mais frequentemente rearranjado do que o revelado pela citogenética convencional. De fato, a duplicação parcial em tandem do MLL também foi observada em adultos com trissomia do 11 ou com cariótipo normal.

Leucemia mieloide aguda com características relacionadas com a mielodisplasia

O segundo grupo de alterações da OMS é denominado LMA com displasia de múltiplas linhagens. Para uma LMA ser classificada nesse grupo há a necessidade de haver pelo menos 50% de células displásicas em duas linhagens na medula óssea. Essa entidade pode ocorrer tanto *de novo* como secundária à SMD e, portanto, é tipicamente observada em indivíduos idosos, ainda que não exclusivamente. Correlaciona-se a deleções ou a perdas cromossômicas, embora translocações também possam ser mais raramente observadas. São mais frequentes: -5, -7, 7q-, +8, +9, +11, 17p-, 20q-, +21, t(3;21), t(3;5), t(1;7) e t(2;11).

Leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica relacionada com a terapia

O terceiro grupo da OMS, denominado de LMA e SMD relacionadas à terapia, atende à necessidade de se separarem as manifestações resultantes de exposição à quimioterapia citotóxica e/ou radioterapia. Há duas categorias muito bem reconhecidas: as relacionadas a agentes alquilantes e radioterapia e as secundárias a inibidores da topoisomerase II. Na primeira categoria, as anormalidades cromossômicas adquiridas incluem 5q- e -7/7q- em 65 a 70% dos casos. Há um intervalo médio de 5 a 6 anos entre a exposição e o aparecimento da doença e o risco de ocorrência está relacionado ao total de dose cumulativa recebida e à idade do paciente. A morfologia dessa leucemia se caracteriza por alterações displásicas com hipolobulação nuclear, hipogranulação nos neutrófilos, diseritropoese, presença de sideroblastos em anel e dismegacariocitopoese. A segunda categoria, ou seja, as LMA relacionadas a inibidores da topoisomerase II, pode ser observada em pacientes em qualquer faixa etária, mas que receberam tratamento prévio com epipodofilotoxinas, tais como etoposida e teniposida. O período de latência é de cerca de 2 anos, portanto inferior ao da primeira categoria, e em geral sem apresentar fase mielodisplásica prévia. Há, caracteristicamente, aspecto morfológico com componente monocítico. As anomalias cromossômicas envolvem predominantemente 11q23, gene *MLL*, como t(9;11), t(11;19) e t(6;11). Porém, outras alterações como t(8;21), t(3;21), inv(16), t(8;16) e t(6;9), ou mesmo t(15;17), já foram descritas.[6]

Leucemia mieloide aguda não categorizada

No grupo de LMA não categorizada da classificação da OMS encontram-se separadas as LMA que não preenchem critérios para serem enquadradas nos grupos anteriores. As bases para discriminação nesse grupo são as características morfológicas, citoquímicas e o grau de maturação das células leucêmicas, a exemplo do que era feito na FAB, mas acrescentando-se a BMO para avaliação da celularidade medular.[2] Na verdade, nesse grupo encontram-se diversas alterações cromossômicas cuja frequência é menor, mas nem por isso, menos importantes, como trissomias do 8, 4 e 13, monossomias do 7 e 5, t(3;3), inv(3), t(1;22), i(12p) e t(9;22), dentre outras. Seguem-se comentários acerca de LMA com trissomia do 8 (+8) e com cariótipo normal. Na sequência, discorreremos sobre LMA com cromossomo Philadelfia e trissomia do 21. Pela importância e peculiaridades, a LMA do idoso também será comentada.

Trissomia do cromossomo 8

A trissomia do cromossomo 8 (+8) é a anormalidade numérica mais comum em LMA, ocorrendo em uma frequência de 10 a 15% dos casos. Pode ser observada em outras doenças mieloproliferativas crônicas, síndromes mielodisplásicas ou mesmo leucemia linfocítica aguda. Em cerca de 40% dos casos apresenta-se como alteração isolada, em 35% é associada a alterações simples e em 25% como parte de anomalias complexas.[21] Muitos autores alocavam a +8 como prognóstico intermediário,[29] mas outros relatos consideram que pacientes portadores de tal alteração têm evolução desfavorável, não respondendo à terapia baseada em citarabina.[16] Na presença de +8, juntamente com outras alterações citogenéticas clonais, o prognóstico é aparentemente dependente das anomalias associadas. Na leucemia promielocítica, por exemplo, a +8 parece ter pouco ou nenhum impacto no prognóstico. De qualquer forma, em comparação com todo o trabalho efetuado na caracterização das translocações cromossômicas, menos atenção foi concedida para a compreensão da biologia das alterações numéricas. Trissomias são comuns em diversas hemopatias, assim como em tumores sólidos, e algumas das quais são claramente não aleatórias.

Leucemia mieloide aguda com cariótipo normal

Focando sob a óptica citogenética, é necessário destacar que, além do grupo de alterações indicativas de bom prognóstico já descritas e do grupo com prognóstico desfavorável envolvendo alterações nos cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del(5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos,[9,10] há o grupo considerado como de prognóstico intermediário, que compreende: +8, +6, -Y, del(12p) e cariótipo normal. Para os pacientes incluídos no grupo de risco intermediário e, portanto, para o contingente com cariótipo normal, a história natural da doença é menos clara. A criação de entidade específica para englobar os casos de LMA com cariótipo normal na classificação citogenética justifica-se na medida em que seu perfil de expressão gênica é diferente daquele observado para as células normais CD34 positivas, bem como diverso do perfil das células de LMA com trissomia do 8.[30]

Ademais, estudos têm confirmado a hipótese de que alguns casos de LMA com cariótipo normal apresentam alterações ocultas, detectáveis por métodos citogenético-moleculares como SKY, CGH, FISH, CGHa e SNP,

enquanto outros não têm, de fato, alterações cromossômicas, mas mutações na região codificante de fatores de transcrição.[7] Diferentes trabalhos da literatura relatam taxas de cariótipos normais em LMA, variando aproximadamente entre 35 e 50%, enquanto na Unifesp a taxa de detecção variou de 19 a 38,5%.[11,14,29,31] Em até 20% dos casos de LMA com cariótipo normal foi observada a duplicação interna em tandem (ITD, do inglês, *internal tandem duplication*) do gene *FLT3*, como anomalia isolada.[15] O FLT3 é um receptor tirosinoquinase classe III, que pertence ao mesmo grupo do CSF (FMS), KIT e receptores para fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) a e β. É expresso em células-tronco hematopoéticas e medeia a proliferação e diferenciação celular. Mutação e ITD do gene receptor FLT3 são as alterações moleculares mais frequentes em LMA. Após a interação do receptor com o ligante, o receptor FLT3 dimeriza-se, levando à autofosforilação de resíduos de tirosinoquinase e desencadeia a fosforilação e ativação de alvos celulares como as proteínas-quinase ativadas por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein kinase*) e STAT5. A ITD e a mutação de ponto em *FLT3* ativam constitucionalmente o receptor levando a proliferação e sinalização antiapoptótica. A ITD tem potencial oncogênico, induz tanto a transformação como a resistência à apoptose em células 32D ou à doença mieloproliferativa em modelo murino. KIT também é um receptor tirosinoquinase classe III e seu ligante, o *stem-cell factor* (SCF) é conhecido como fator de crescimento de mastócito. KIT é encontrado em aproximadamente dois terços dos pacientes com LMA. WT1, ou gene supressor de tumor de Wilms, opera em níveis pós-transcricionais, eventualmente levando à tumorigênese. Aparentemente, reprime o gene humano telomerase transcriptase reversa (hTERT, *human telomerase reverse transcriptase*) e bloqueia a ativação do gene de resistência a múltiplos fármacos (MDR, do inglês, *multiple drugs resistance*), enquanto confere ativação basal na ausência de indução externa. Mutações no *WT1* são encontradas em 15% das LMA e estão associadas a prognóstico desfavorável. O gene *CEBPA* codifica o fator de transcrição CCAAT/*enhancer binding protein alpha* (C/EBP a), que tem função de supressor tumoral e inibidor da proliferação. Tanto o *BCR/ABL* como o *RUNX1-RUNX1T1* são repressores da expressão de *CEBPA* e as mutações alteram sua função e levam à oncogenicidade. Mutações no *CEBPA* foram encontradas em 7% das LMA com cariótipos normais. Em resumo, genes que controlam as funções celulares básicas, como sinalização intra e extracelular, balanço entre proliferação celular e morte, pontos de checagem, reparo e ciclagem, estão direta ou indiretamente envolvidos nas vias leucêmicas. É provável, portanto, que muitos pacientes com cariótipo normal sejam muito em breve reconhecidos como portadores de anomalias cromossômicas recorrentes ou moleculares que permitirão que suas doenças sejam mais bem caracterizadas.

Cromossomo Philadelphia em leucemia mieloide aguda

Resta a ser discutida a leucemia de linhagem ambígua, na qual as características morfológicas, citoquímicas e imunofenotípicas dos blastos não permitem uma classificação precisa como mieloblástica ou linfoblástica. Cerca de 30% dessas apresentam o cromossomo Philadelphia (Ph). A incidência de cromossomo Ph em LMA, na literatura, gira em torno de 5% dos casos e a frequência por nós observada variou de 3 a 7%.[11,17,31,32] É uma alteração considerada desfavorável e pode ocorrer também em qualquer subtipo FAB, porém mais frequentemente em M1 e M2 ou com a presença concomitante de marcadores imunofenotípicos para linhagens mieloide e linfoide, conforme anteriormente descrito. Hoje, à luz da classificação da OMS, as leucemias Ph-positivas com morfologia mieloide ou similar estão restritas a um subtipo melhor categorizado.[6] O rearranjo molecular pode, na metade dos casos, ter a fusão proteica de 210 kD e na outra metade de 190 kDa.[33]

Trissomia do 21 em leucemia mieloide aguda

A trissomia do 21 tem sido observada em 5% das LMA, sem subtipo FAB específico. Pacientes com síndrome de Down e, portanto, com trissomia do 21 constitucional, apresentam mais frequentemente a LMA M7 ou megacarioblástica. O risco de portadores de síndrome de Down desenvolverem leucemia é da ordem de 10 a 30 vezes maior que crianças normais, enquanto 3% de todas as crianças diagnosticadas com leucemia sofrem dessa síndrome.[34] Além disso, pacientes com síndrome de Down apresentam a chamada leucemia transitória que regride espontaneamente[35] e cuja explicação fisiopatológica ainda não está clara. Entretanto, as mutações de fatores de transcrição GATA1 são frequentemente observadas em LMA M7 em síndrome de Down, enquanto outras M7 não as apresentam.[4]

Leucemia mieloide aguda em idosos

Cerca de 50% ou mais dos pacientes com LMA estão acima de 60 anos nos países do primeiro mundo,[53] enquanto na Unifesp encontramos um contingente de 33% dos pacientes com LMA nessa faixa etária.[36] O resultado terapêutico em idosos é pior que o dos jovens tratados de forma similar. Idosos têm alta incidência de características reconhecidamente desfavoráveis, a saber: pior nível de desempenho (índice de Karnofsky baixo), citogenética desfavorável, fenótipo CD34 positivo e maior incidência de expressão do gene *MDR*, além de menor tolerância ao tratamento e maior incidência de comorbidades. Pacientes idosos com LMA geralmente apresentam cariótipos complexos semelhantes àqueles observados em LMA ou SMD relacionadas à terapia por agentes alquilantes, como -5 e/ou -7, del (5q), del(7q), anomalias 11q e inv(3), dentre outras.[36] É notório que nenhum paciente dessa série da Unifesp tinha cariótipo de bom prognóstico, mas alterações indicativas de risco intermediário ou desfavorável.[36] Da mesma forma, em relato recente, Hayashi[25] observou que apenas 5% dos pacientes idosos por ele estudados tinham cariótipo favorável, enquanto a grande maioria (63%) apresentava alterações de prognóstico intermediário e os demais (32%) desfavoráveis. Essas alterações relacionaram-se a taxas mais baixas de remissão completa.

Prognóstico

Aspectos clínicos, morfologia celular, marcadores de superfície, citogenética e mutações gênicas são fatores indicadores de prognóstico em LMA. Dentre os aspectos clínicos faz-se necessário citar: idade, comorbidades, história prévia de doença medular, a exemplo da SMD, exposição a agentes quimioterápicos e nível de desempenho (índice de Karnofsky). Indivíduos jovens têm melhor prognóstico que crianças muito pequenas ou pacientes idosos. A LMA como estágio final de doença medular tem prognóstico desfavorável. A exposição a agentes quimioterápicos também diferencia o prognóstico conforme o fármaco usado. Morfologia, marcadores de superfície celular, cariótipo e mutações gênicas, talvez mais bem resumidos como características biológicas da célula leucêmica, também influenciam o prognóstico, como já descrito na seção de cariótipo e classificação. A contagem de glóbulos brancos maior que 20.000/mm^3 ou DHL elevada, ao diagnóstico também são fatores desfavoráveis. A expressão da glicoproteína MDR1, um marcador intrínseco de resistência à quimioterapia, também está associada a pior resposta.

Diagnóstico diferencial

O primeiro diagnóstico diferencial é com a aplasia de medula, cuja manifestação clínica é semelhante, porém a medula é substituída por gordura. Situações de infiltração da medula por células neoplásicas não hematopoéticas também podem simular quadro clínico de LMA e SMD; as NMP podem também fazer parte do quadro de diagnóstico diferencial.

Tratamento

Tratamento de suporte

Suporte hemoterápico

A anemia deve ser corrigida com concentrado de glóbulos vermelhos. O parâmetro clínico é necessário para indicar a periodicidade de transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos, embora, habitualmente, a hemoglobina seja mantida ao redor de 10 g/dℓ. A transfusão de plaquetas por plaquetaférese deve ser instituída quando a contagem for menor que 10.000/mm^3 em paciente estável, ou menor que 50.000/mm^3 em paciente com sangramento, ou que necessite de procedimentos invasivos, que devem ser evitados tanto pelo risco hemorrágico, quanto pelo risco de circulação bacteriana e sepse. A indicação de regime de transfusão de plaquetas com menor intervalo ou maior frequência deve ser considerada no contexto do paciente com febre, infecção sistêmica ativa e sangramento cutaneomucoso recorrente. Os hemocomponentes devem ser irradiados, em vista do risco de doença do enxerto *versus* hospedeiro transfusional. A filtração está indicada principalmente em pacientes candidatos a TMO para redução do risco de aloimunização com antígenos HLA classe 1, mas deve ser considerada em pacientes

com reação transfusional febril não hemolítica. Com relação à transfusão de granulócitos, esta não é uma prática hemoterápica comumente adotada, uma vez que não há evidência na literatura que apoie essa prática, exceto raríssimos casos de LMA tratados com transfusão de granulócitos durante períodos prolongados de neutropenia e na vigência de infecções fúngicas invasivas sistêmicas.

Antibioticoterapia

No período de granulocitopenia, o paciente permanece em alto risco de infecção bacteriana, necessitando de vigilância constante e pronta ação a qualquer processo febril para evitar septicemia. A detecção do foco infeccioso é fundamental na orientação terapêutica, sendo preconizadas coletas de hemo e uroculturas, além de avaliação rigorosa de pele, mucosas e pulmão. Na Unifesp, o protocolo utilizado prevê a introdução de cefepima; caso o paciente já esteja internado no hospital será tratado com meropeném inicialmente e, na persistência da febre por 48 h, associa-se vancomicina. Se a febre se mantiver por 7 dias, a cobertura com anfotericina B está indicada pelo risco de infecção por fungos, mais frequentemente *Candida* e *Aspergillus*. Caso haja evidência de infecção de pele, choque séptico, suspeita de infecção relacionada a cateter, a vancomicina pode ser associada no primeiro dia de tratamento. Vale lembrar, a alta incidência de infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis cariini* e citomegalovírus que devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial. Não raro, pacientes hospitalizados com LMA apresentam infecções multirresistentes por bactérias gram-negativas ou gram-positivas, sendo necessário instituir terapia com outros antibióticos (polimixina, aminoglicosídios etc.) para que ajam de modo sinérgico e evitem resistência cruzada. Há um incremento na incidência de infecções fúngicas causadas por períodos prolongados de neutropenia e pelos regimes que utilizam altas doses de quimioterapia. Portanto, há de se considerar no arsenal antifúngico outros fármacos, como micafungina e voriconazol, cuja introdução deve ser guiada pelo isolamento do patógeno e do antifungograma.

Fatores de crescimento

Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF, *granulocyte colony stimulating fator*), 5 mg/kg/dia, ou fatores estimuladores de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating fator*), 1 a 10 mg/kg/dia, que contribuem para a recuperação dos granulócitos, podem ser usados em protocolos específicos, particularmente em idosos. De regra, pacientes submetidos à indução da remissão não costumam receber fatores estimuladores de colônia, somente aqueles que já estão em remissão completa. Ressalte-se que o uso desse tipo de medicação pode ser auxiliar e não é um modificador de sobrevida dos pacientes com LMA.

Tratamento quimioterápico

Quimioterapia antineoplásica é um termo usado para se referir aos fármacos empregados para destruir células cancerígenas. A maioria dos fármacos quimioterápicos são citotóxicos, ou seja, matam as células impedindo a formação de novo DNA, bloqueando algumas funções essenciais da célula ou induzindo-α a cometer suicídio bioquímico, processo este denominado apoptose. A quimioterapia é usada com o intuito de cura, prolongamento da sobrevida ou alívio dos sintomas da neoplasia maligna. No caso de pacientes assintomáticos, a quimioterapia deve ser usada para tratar as formas agressivas de cânceres, nas quais a sobrevida dos indivíduos não tratados é curta ou quando o tratamento diminui a taxa de recidiva e aumenta o intervalo de sobrevida livre de doença. Já em casos de neoplasias disseminadas, quando os efeitos colaterais da terapia podem superar seus potenciais efeitos benéficos, a quimioterapia pode ser usada paliativamente, para diminuir os sintomas. O tratamento quimioterápico deve ser administrado por médico afeito ao seu uso, experiente, conhecedor de suas reações adversas e com profundo conhecimento do tipo de neoplasia que está tratando e de sua extensão (estadiamento). Assim, é necessário considerar indicações e contraindicações do tratamento, melhor opção terapêutica, resposta da neoplasia aos fármacos, melhor forma de administração ou condições para suspensão, princípios para modificar a dosagem, comorbidades ou insuficiência orgânica e efeitos colaterais do próprio medicamento. O tratamento quimioterápico está contraindicado, quando não houver condições adequadas para se avaliar a resposta e monitorar as reações tóxicas e quando é pouco provável que o paciente sobreviva por mais tempo para obter benefícios da terapia (muito debilitado ou moribundo). Doses baseadas na superfície corporal são apropriadas quando o objetivo é a cura, porém, devem ser ajustadas quando houver função orgânica alterada (p. ex., antracíclicos em cardiopatas). As doses

dos medicamentos são rotineiramente modificadas em casos de citopenias e também insuficiências renal e hepática. Reduções da reserva medular e da função renal, encontradas com frequência em pacientes idosos, podem aumentar o risco de toxicidade. Pacientes com hipoalbuminemia têm maior toxicidade e devem ter a dose ajustada para o peso ideal. O escopo do tratamento da LMA é o de obter e manter a remissão completa da doença. A remissão é definida como a normalização da contagem de neutrófilos (pelo menos $1,5 \times 10^9/\ell$) e plaquetas (mais de $100 \times 10^9/\ell$); ausência de doença extramedular; além de mielograma e biopsia mostrando pelo menos 20% de celularidade, menos de 5% de blastos e ausência de bastonetes de Auer.[37] O tempo de sobrevida correlaciona-se diretamente com o período de tempo no qual os pacientes se mantêm em remissão completa. Pacientes não tratados ou que não entram em remissão com o tratamento instituído morrem dentro de 2 a 4 meses, em média, a partir do diagnóstico. A terapia de indução de remissão deve ser iniciada assim que os procedimentos diagnósticos tiverem sido executados, de preferência com mínimo atraso. Dados retrospectivos sugerem que pacientes que tiveram atraso do início da indução da remissão em 5 dias tiveram desfechos mais desfavoráveis do que os pacientes precocemente tratados. No momento, a combinação de daunorrubicina (90 mg/m^2/dia/intravenosa [IV] 3 dias) ou idarrubicina (10 mg/m^2/dia/3 dias) e citosina arabinosídeo (100 mg/m^2/dia/IV, 7 dias em infusão contínua) leva à remissão completa cera de 60 a 80% dos pacientes.[7,38] A dose de antracíclico, a saber a daunorrubicina, foi incrementada de 45 para 90 mg/m^2/dia haja vista que pacientes com menos de 60 anos tiveram sobrevida global mais longa do que os pacientes tratados com doses de 45 mg/m^2/dia.

Esse tratamento de indução ocasiona um período de pancitopenia durante 3 a 4 semanas, necessitando-se de suporte hemoterápico para corrigir de imediato a anemia com concentrado de glóbulos vermelhos e a trombocitopenia com transfusão de plaquetas, idealmente por plaquetaférese. Ambos os hemocomponentes devem ser transfundidos com uso de filtro que promove leucodepleção e reduz o risco de reações tranfusionais. É, portanto, raro um paciente vir a morrer por hemorragia. A granulocitopenia, no entanto, não é de fácil correção e o paciente permanece em alto risco de superinfecção bacteriana, necessitando de vigilância constante e pronta ação a qualquer processo febril para evitar septicemia. A associação de antibióticos de amplo espectro é ideal, utilizando-se, geralmente, aminoglicosídeos com cefalosporinas de última geração, mesmo sem identificação de foco ou agente causal. Se após 48 h não houver melhora do quadro, recomenda-se ampliação do espectro antimicrobiano. Com o passar dos dias, sob a ação dos antibióticos, aumenta o risco de infecção por fungos, mais frequentemente *Candida* e *Aspergillus*, que devem ser imediatamente combatidos com anfotericina B ou fluconazol. A avaliação de resposta ao tratamento é realizada com o exame de medula óssea entre o 21º e o 28º dia após o início da terapia. A depender do protocolo de indução o tempo pode variar e, habitualmente, o exame é colhido quando o paciente apresenta sinais de recuperação hematológica completa com contagem absoluta de neutrófilos > 1 3 $10^9/\ell$ (1.000/m ℓ); plaquetometria > $100 \times 10^9/\ell$ (100.000/m ℓ); independência de transfusão de glóbulos vermelhos. Após essa avaliação, se houver células leucêmicas residuais, denomina-se remissão parcial (porcentagem de blastos na medula óssea entre 5 e 25%; e redução da porcentagem de blastos pré-tratamento em, pelo menos, 50%), administra-se um segundo curso de quimioterapia com outros fármacos e doses mais elevadas (por exemplo, citosina arabinosídeo 1 g/m^2 de 12/12 h, por 5 dias, ou 3 g/m^2 de 12/12 h, por 3 dias, mitoxantrona 12 mg/m^2/dia/IV, por 3 dias, ou etoposida 100 mg/m^2/dia/IV, por 5 dias). Esse tratamento adicional resulta em um período de aplasia mais prolongado com seus riscos associados. Assim, o suporte adequado é imprescindível também nessa fase. Conforme citado previamente pode ser considerado o uso de GM-CSF. Há certa preocupação quanto ao fato de tais medicamentos estimularem a proliferação da própria célula leucêmica, porém, aparentemente tal risco estaria restrito a pequena porcentagem de casos. Habitualmente, a utilização de G-CSF é feita quando o paciente apresenta-se em remissão completa e tem grave infecção sistêmica.

Com a quimioterapia convencional, a única esperança de cura para o paciente consiste em se manter a remissão inicial. Cerca de 30% dos pacientes recidivam nos primeiros 6 meses e mais de 50% no primeiro ano. No sentido de retardar ou prevenir a recidiva tem-se preconizado a terapia pós-remissão, que consiste na consolidação da indução, que é a repetição do mesmo esquema de indução e, a seguir, a intensificação que emprega esquemas com citosina arabinosídeo em alta dose (3 g/m^2 IV, de 12/12 h, infusão em 3 h, por 3 dias, D1, D3 e D5) por pelo menos três ciclos com intervalo habitual de 6 semanas entre um ciclo e outro. Nessa fase, sempre é realizada a avaliação periódica da medula óssea ao término da quimioterapia e com sinais de recuperação hematológica. O tratamento de manutenção, praticado com ciclos mensais de quimioterapia, vem sendo abandonado por apresentar resultados menores à intensificação e por não apresentar benefícios para a sobrevida global dos pacientes. As LMA com cariótipo favorável apresentam uma taxa de 85% de remissão completa com os esquemas de indução e são as

que mantêm maior taxa de sobrevida ao longo de 5 anos. Assim, preconiza-se que recebam três a quatro ciclos de quimioterapia em alta dose como tratamento pós-remissão. Para as LMA com risco intermediário, ou seja, aquelas que apresentam cariótipo normal ou com +8, -Y, +6 ou del (12p), a terapia pós-indução deve incluir o TMO, se houver doador HLA-compatível. As LMA com cariótipos desfavoráveis ou seja, alterações complexas, -5/del5q, -7/del7q, inv3q, 11q23, 20q, 21q, del9p, t(6;9), t(9;22), 17p etc., têm sobrevida curta com qualquer que seja a terapia pós-remissão. Se houver doador compatível, o transplante está indicado, mas mesmo assim a taxa de recidiva é elevada.[9] Diversos protocolos têm sido usados na busca de melhores resultados no tratamento de LMA, sendo necessário destacar que as variações entre eles vão desde diferentes fármacos a doses, tanto na indução como após a remissão, diferentes modalidades de transplante de células-tronco hematopoéticas, como autotransplante, alotransplante, transplante com doador não aparentado, enfim, uma gama enorme de variações e estratificações que torna difícil a interpretação/comparação de resultados para a escolha da melhor opção. Entretanto, análises comparativas ou mesmo metnálises ainda não deixaram claro qual é a melhor alternativa de tratamento após a indução.[26]

Leucemia promielocítica aguda

A LPMA merece atenção especial, pois, além das características clínicas peculiares com CIVD e fibrinólise, tem em 90% dos casos a translocação entre os cromossomos 15 e 17, detectável pela citogenética clássica, FISH ou RT-PCR. Nos demais, o rearranjo dos genes *PML/RARA* pode ser detectado por técnicas moleculares, tais como FISH e RT-PCR.[17] É de se ressaltar que a LPMA ocorre em sua maioria em pacientes jovens (20 a 59 anos) e apresenta maior incidência em certos países, a saber, Brasil (28,2% México (20%), Venezuela (27,8%) e Peru (22%). Ainda não se conhecem as razões dessa elevada incidência e especula-se que fatores genéticos tenham alguma implicação.

Os pacientes com LPMA e t(15;17) respondem ao ATRA (45 mg/m^2/dia até a remissão) que induz a maturação das células blásticas, levando à remissão completa e melhora da CIVD. Tal fato se dá pela degradação da fusão proteica *PML/RARA*, liberando a célula do bloqueio e permitindo que ela se diferencie em granulócitos maduros. Em paralelo, é feita a quimioterapia convencional com antracíclicos, mas, geralmente, também com citosina arabinosídeo para erradicar o clone maligno.[38] Trata-se, hoje, de um dos subtipos de melhor sobrevida e prognóstico. Seguem-se vários ciclos de quimioterapia de consolidação e manutenção com ATRA.[39] Os efeitos colaterais do ATRA vão desde dores ósseas até a síndrome de diferenciação (denominada previamente síndrome do ATRA) que ocorre em cerca de 15% dos casos e surge, em média, 12 dias após a introdução da medicação, caracterizando-se por febre, derrame pleural, ascite, ganho de peso, dispneia e infiltrado pulmonar reticulonodular bilateral na presença de urocultura e hemocultura negativas. Há a necessidade da introdução imediata de dexametasona 10 mg IV, de 12/12 h, por pelo menos 3 dias, e medidas de suporte clínico. O conhecimento e tratamento precoce da síndrome de diferenciação são necessários para tratá-la rapidamente.[40] Embora cerca de 90% dos pacientes com LPMA alcancem remissão completa, 25 a 30% deles recaem ou tornam-se resistentes a tratamentos posteriores com ATRA. A terapia convencional de resgate constitui-se em quimioterapia em altas doses de citosina arabinosídeo, seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico, autólogo ou com célula-tronco periférica. Trióxido de arsênico (ATO) é altamente eficaz em pacientes com LPMA em recidiva, proporcionando índices de remissão de até 85%. O ATO é amplamente usado como agente isolado na China e na Índia com taxas de remissão completa > 70%. É usado na dose de 0,15 mg/kg/dia, IV, por até 60 dias. Os efeitos colaterais são distúrbios gastrintestinais, edema facial e toxicidade cardíaca.[38]

Tratamento do sistema nervoso central

A meningite leucêmica em LMA do adulto é rara (< 5%), quando comparada com a LLA. Por esse motivo, não há necessidade de tratamento profilático do SNC. Entretanto, pacientes portadores de leucemia monocítica e/ou aqueles com elevado número de blastos em circulação devem ser investigados no sentido de se detectar comprometimento do SNC. Se este fato se confirmar, administra-se citosina arabinosídeo ou metotrexato (40 a 50 mg de citarabina intratecal [IT]), 2 a 3 vezes por semana até desaparecimento por completo dos blastos seguido de três quimioterapias intratecais adicionais. Para prevenção de aracnoidite adesiva, sempre é recomendável que a quimioterapia intratecal seja administrada em conjunto com dexametasona 4 mg IT. Em raras situações em que o paciente tiver recorrência no SNC pode ser considerada irradiação do neuroeixo com ou sem quimioterapia

intratecal, embora o benefício a longo prazo seja desconhecido.

Sarcoma mieloide

Sarcoma mieloide (sarcoma granulocítico ou cloroma) é uma massa tumoral composta de células mieloides imaturas em outro local que não a medula óssea. Ocorre mais frequentemente na pele, linfonodos, trato gastrintestinal, osso, partes moles e testículos. O sarcoma mieloide pode se apresentar como LMA *de novo* ou transformação blástica de SMD, NMP ou SMD/NMP. Habitualmente apresenta morfologia mielomonocítica ou monoblástica e sempre todos os casos devem ser considerados como LMA e tratados devidamente.

Recidiva

Ao final, a maioria dos pacientes com LMA com subtipos de prognóstico desfavorável, desenvolve recidiva medular, tornando-se a partir daí difícil a cura pela quimioterapia convencional, embora seja possível em cerca de 50% dos casos uma segunda remissão. Esta tem sido obtida com esquemas diferentes, geralmente mais agressivos com fármacos anteriormente não usados, como VP-16, mitoxantrona, idarrubicina etc., ou alta dose de citosina arabinosídeo. O prognóstico do paciente que recai é determinado por fatores como idade, duração da primeira remissão e cariótipo. A probabilidade de sobrevida a longo prazo para os pacientes com cariótipo favorável, cuja primeira remissão durou mais de 1 ano é aproximadamente 20%. Os demais pacientes têm pior evolução. Novas modalidades terapêuticas ainda em investigação, como inibidores da angiogênese, gentuzumabe ozogamicina (anticorpo monoclonal anti-CD33), agentes hipometilantes, análogos de nucleosídeos (clofarbaina, sapacitibina, elacitarabina), inibidores de FLT3 (midostaurina, leustaurtinibe, sorafenibe, AC220), agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina), inibidores da aurora quinase/aminopeptidase, inibidores de mTOR e tosedostat/mTOR e voreloxina/amonofide/ceplene, dasatinibe (para pacientes com mutação do C-KIT) e ensaios clínicos, dentre outras, são potenciais opções para o tratamento.[38–48]

Transplante de células-tronco hematopoéticas

Apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados obtidos com o TMO alogênico são melhores que a quimioterapia convencional para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável.[7,26,38–48] O conceito no qual se fundamenta o transplante alogênico para tratamento da LMA consiste na produção do efeito enxerto *versus* leucemia (*graft versus leukemia effect*), em que as células enxertadas reconhecem as células leucêmicas residuais como *non-self* (não próprios) as destroem. Porém, quando se utiliza quimioterapia em alta dose os resultados aparentemente se igualam para os casos de prognóstico favorável e, neste sentido, o transplante alogênico é reservado somente para um paciente com prognóstico favorável que apresente recaída da LMA. Convém lembrar, entretanto, que só poderão ser submetidos a transplante os pacientes com idade inferior a 55 anos e com doador HLA-compatível. Mais recentemente, tem sido desenvolvido com algum sucesso, o transplante de medula de doador não aparentado ou de sangue de cordão umbilical, que poderão no futuro suprir a falta de doadores aparentados. Há de se ressaltar que pacientes tratados com transplante não aparentado ou com unidades de sangue de cordão umbilical tendem a apresentar "pega" da medula óssea mais tardia e maior risco de infecções invasivas. O autotransplante ou transplante autólogo de medula consiste em estocar a medula óssea do paciente em remissão, e reinfundi-la após tratamento pré-transplante, tal como se emprega nos transplantes alogênicos, ou seja, altas doses de ciclofosfamida e irradiação total. A modalidade de autotransplante mais recentemente empregada é a coleta de célula-tronco periférica após cerca de três ciclos de quimioterapia em alta dose. Os resultados do autotransplante, entretanto, são inferiores aos do alotransplante, notando-se recidiva da moléstia em cerca de 20% dos pacientes. No entanto, os dados demonstram que o autotransplante fornece melhor atividade antileucêmica que a quimioterapia intensiva. O uso de célula-tronco periférica para autotransplante tem se associado a baixa mortalidade, quando comparado ao alotransplante de medula óssea.

Tratamento do idoso

Na avaliação inicial de paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, quanto a parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Entre as variáveis a serem analisadas, destacam-se: a função motora, a função

cognitiva, o estado nutricional, a presença de comorbidades, o uso de medicamentos e os recursos pessoais e familiares. Frequentemente, pacientes nessa faixa etária, e em um país como o nosso, procuram o atendimento médico com condições clínicas adversas, tais como incontinência urinária, demência, *delirium*, depressão, desnutrição, escaras, síndrome da fragilidade e inúmeras comorbidades não tratadas ou clinicamente descompensadas. Ressalte-se que idosos apresentam reserva orgânica mais limitada do que pacientes jovens, apresentam risco de desenvolver maior toxicidade (metabolismo, eliminação e redução de taxa de filtração glomerular) do que pacientes jovens e apresentam períodos mais prolongados de aplasia medular. Sabe-se que pacientes com mais de 60 anos apresentam menor resposta à terapia de indução (remissão completa: 35 a 55%), morte precoce, menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida geral, quando comparados a portadores de LMA mais jovens.[36,41,42] Embora LMA seja uma doença associada aos pacientes mais idosos, a grande maioria dos estudos clínicos realizados em LMA em adultos não incluiu o grupo de pacientes idosos. Na maioria dos estudos, os idosos constituem apenas cerca de 30% dos pacientes analisados, embora a LMA seja uma doença com maior incidência nessa faixa etária. Pacientes idosos têm como fatores de prognóstico desfavorável para a evolução clínica, além da idade avançada ser fator prognóstico desfavorável *per se*, maior incidência de cariótipos desfavoráveis, de resistência à quimioterapia (alta expressão do gene MDR1), baixo nível de desempenho (índices de Karnofsky, ECOG e por outras escalas funcionais), imunofenótipos frequentemente aberrantes, maior incidência de LMA secundárias (doença hematológica prévia, tratamento quimio/radioterápico prévios).[36,38–48] Dessa forma, há necessidade de se estabelecer um protocolo para tratamento e seguimento desse grupo especial de pacientes com LMA, na tentativa de otimizar o tratamento e minimizar as complicações e morbidades, baseando-se em evidência de literatura com prioridade para trabalhos randomizados, controlados e multicêntricos. Estudos recentes ressaltam que pacientes tratados com terapia de indução apresentam melhor qualidade de vida e sobrevida mais longa do que quando somente tratados com cuidados paliativos. Contudo, deve ser oferecido a esse grupo de pacientes a opção de quimioterapia padrão. Sob uma perspectiva clínica, os pacientes podem ser tratados com protocolos com quimioterapia. Para pacientes entre 60 e 74 anos com nível de desempenho ECOG < 2 e sem comorbidades, a terapia de indução é uma opção razoável com taxas de remissão completa de 50% (daunorrubicina, 45 a 60 mg/m^2 ou um outro antracíclico em dose equivalente), e 7 dias de citarabina (100 mg/m^2 IV, infusão contínua). A redução da dose deve ser considerada caso a caso. A terapia pós-indução consiste em repetir o regime de indução no caso do paciente ter obtido remissão completa. Pacientes idosos não têm tolerância para receber intensificação com altas doses de citarabina e, portanto, quando se indica a intensificação os pacientes recebem 500 mg de 12/12 h, IV em 3 h, por 3 dias. Deve-se monitorar diuturnamente os sinais neurológicos (diadococinesia, marcha, reflexos, cavidades serosas, mucosas) pois este subgrupo de pacientes pode apresentar toxicidade mais precoce e pronunciada da citarabina do que pacientes mais jovens. Não há evidências na literatura que justifiquem a utilização de citosina arabinosídeo em altas doses em indivíduos idosos (intensificação), o que acarreta maior toxicidade e mortalidade. Não existe consenso na literatura em relação à necessidade da terapia de manutenção em pacientes que se mantiverem em remissão após a consolidação. Na Unifesp, pacientes com menos de 70 anos, com bom nível de desempenho, com sem citogenética desfavorável são tratados com um regime de quimioterapia adaptado do Finnish Leukemia Group (protocolo ETI),[43–45] que consiste em etoposida 80 mg/m^2 12/12 h, IV, D1-5); tioguanina (100 mg/m^2 12/12 h, VO, D1-5) e mitoxantrona (12 mg/m^2, IV, D1-3). O protocolo original ETI contém idarrubicina, que foi substituída por mitoxantrona, na nossa instituição, dadas as similaridades farmacodinâmicas. Nossa experiência demonstra que pacientes tratados com esse protocolo apresentam sobrevida mediana de 4,4 meses, ao passo que os que receberam suporte paliativo apenas tiveram sobrevida mediana de 1,6 mês. Ainda assim, pode ser considerada terapia hipometilante para pacientes idosos com escores ECOG de 0 a 2 e relativa baixa porcentagem de blastos da medula óssea. Devido à maior suscetibilidade de pacientes idosos a infecções e neutropenia febris, indica-se rotineiramente o uso de fatores de crescimento (G-CSF), 300 mg/dia, para todos os pacientes, quando os neutrófilos < 1.500. Foi bem demonstrado que essa medida reduz o período de neutropenia, a incidência e a duração de infecções e, em alguns trabalhos, aumenta a sobrevida geral. A investigação de doença residual tornou-se uma importante ferramenta para monitorar o resultado de tratamento. As técnicas mais usadas são: RT-PCR, FISH e citometria de fluxo. No entanto, essas técnicas permitem a detecção em apenas uma parte dos casos. Além disso, precisam ainda ser mais bem definidos aspectos, como o nível de significância e acurácia dos métodos, a partir dos quais uma intervenção terapêutica deveria ser efetuada.

Tratamento da leucemia mieloide aguda na gestante

O manejo da LMA durante a gravidez deve ser feito em conjunto com o hematologista, obstetra e o neonatologista. O escopo principal é a atenção e cuidado primário à mãe e às consequências imediatas e de longo prazo do feto exposto aos agentes citotóxicos. Aparentemente, a ocorrência da gravidez não interfere no curso da LMA, de modo que 75% das pacientes gestantes apresentaram remissão completa com terapia de indução padrão. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, visto que pacientes gestantes com LMA apresentam risco elevado de aborto. O risco teratogênico é maior entre a segunda e a oitava semana de gestação, período crítico de organogênese. Já a quimioterapia instituída no segundo e terceiro trimestres mostra-se segura e eficaz, embora os recém-nascidos costumem nascer com baixo peso. O parto vaginal deve ser sempre evitado, quando a paciente estiver com citopenias, para evitar sangramentos e infecções sistêmicas.[38–48]

Circunstâncias específicas do tratamento da leucemia mieloide aguda

Síndrome da lise tumoral

A síndrome da lise tumoral ocorre antes do início do tratamento como fruto de alto *turnover* celular das células malignas ou imediatamente após o início de tratamento. A gravidade é decorrente da carga tumoral, potencial de lise celular, nefropatia preexistente e leucometria.[49] Sob o aspecto laboratorial, a lise tumoral é compreendida pelo encontro de duas anormalidades laboratoriais de ácido úrico, potássio, fósforo, ou cálcio ou alteração em pelo menos 25% destes analitos pré-tratamento. A apresentação clínica é definida pelas alterações laboratoriais, além de alteração renal, convulsões, arritmias cardíacas ou morte súbita. O tratamento precoce por meio de hidratação agressiva, correção dos distúbios hidreletrolíticos e redução dos níveis de ácido úrico é bastante eficaz. Adultos jovens sem comorbidades devem receber 4.000 a 5.000 mℓ de solução isotônica 24 h antes da indução, de modo a se obter débito urinário de pelo menos 80 a 100 mℓ/m^2 por hora. Diuréticos de alça podem ser usados nos pacientes com baixo débito urinário. Se a hipercalemia estiver presente tratamento convencional deverá ser feito.

O alopurinol bloqueia a conversão da xantina e hipoxantina em ácido úrico, inibindo a xantina oxidase, e não reduz o nível de ácido úrico atual. O ácido úrico é reduzido pelo alopurinol entre 1 e 3 dias. Habitualmente, a dose prescrita é de 300 mg, via oral (VO), 1 vez ao dia, e em pacientes com alteração de função renal recebem 100 mg, VO, 1 vez ao dia. Um novo fármaco, a rasburicase, uma enzima recombinante da urato oxidase, é um dos medicamentos do arsenal terapêutico. A rasburicase reduz o ácido úrico, promovendo o seu catabolismo em alantoína, um metabólito mais hidrossolúvel e a dose utilizada é de 0,15 mg/kg. Práticas antigas, como a alcalinização da urina, não são mais recomendadas.

Hiperleucocitose

A hiperleucocitose é assunto crítico na LMA, uma vez que está intimamente relacionada à morbimortalidade devido à leucoestase, síndrome de lise tumoral e CIVD. Hiperleucocitose é definida como leucometria igual ou > 100.000/mℓ e é caracterizada pelo acúmulo de blastos no lúmen vascular como ou sem fibrina.[49] O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado na ocorrência de dispneia, estupor e na exclusão de outras condições, e o exame fundoscópico (fundo de olho) detecta papiledema, margens borradas, vasos dilatados e hemorragia retiniana. Os órgãos mais acometidos são os olhos, pulmões (para obstrução vascular) e extremidades, rins, coração e pênis podem ser atingidos. Como diagnóstico diferencial temos infecções pulmonares, lesão pulmonar relacionada à transfusão e leucoestase. A transfusão de hemocomponentes nesse paciente pode ser deletéria, uma vez que pode aumentar a viscosidade sanguínea e agravar o quadro. Caso seja necessário transfundi-lo, a transfusão deverá ser feita após a leucoaférese. Habitualmente, caso o paciente assintomático com LMA, leucometria > 100.000/m ℓ considera-se leucoaférese para prevenir ou impedir a leucoestase. Normalmente são realizadas duas leucoaféreses com intervalo de 12 a 24 h, embora em alguns casos possa ser necessário continuar com o procedimento. Outras medidas que podem auxiliar até o início da terapia de indução são hidroxiureia e dexametasona (especula-se que ela iniba a regulação de moléculas de adesão dos blastos leucêmicos às células endoteliais). A decisão do número de leucoaféreses é decidida pela idade, doença neurológica prévia e risco (Tabela 148.5).

Na presença de achados inequívocos no fundo de olho, a leucoaférese deve ser feita mesmo com leucometrias mais baixas.

Toxicidade cerebelar

A terapia com alta dose de citosina arabinosídeo está indicada para tratamento pós-remissão e as altas doses desse quimioterápico possibilitam a penetração na barreira hematencefálica. A toxicidade do SNC relacionada à citosina arabinosídeo é caracterizada por alteração de marcha, nistagmo, dismetria e disatria. Ainda são relatadas crises convulsivas e alterações do sensório, enquanto a neuropatia periférica é bastante incomum. Os sintomas de toxicidade cerebelar ocorrem de 3 a 10 dias, mas os sintomas podem persistir, serem incapacitantes ou fatais. A fisiopatologia da toxicidade pela citosina arabinosídeo é desconhecida e o manejo consiste em prevenção, haja vista que não há tratamento específico. A toxicidade pode ocorrer em qualqer idade e é preciso considerar ajuste de dose para pacientes idosos, com alterações da função renal e/ou hepática. Em pacientes com creatinina muito elevada uma alternativa à suspensão da citosina arabinosídeo é usar hemodiálise para depletar Ara-U, o maior metabólito da citosina arabinosídeo. Se houver suspeita de que o paciente apresente disfunção cerebelar, o tratamento com citosina arabinosídeo deve ser descontinuado. Habitualmente devem ser pesquisados nistagmo horizontal e exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de encéfalo, são normais. Há de se ressaltar que pacientes tratados com altas doses de citosina arabinosídeo deverão ser adequadamente hidratados, ter aplicação profilática de colírio de dexametasona 24 h pré-quimioterapia e controle clínico diário[49] (Tabela 148.6).

Tabela 148.5 Leucometria (× $10^9/\ell$) como indicação de leucoaférese na hiperleucocitose.

Leucometria	Sintomático	Assintomático
LMA	> 50.000	> 100.000
LPA	Não	Não

Meningite leucêmica

A infiltração de SNC na LMA é razoavelmente baixa (3 a 7%), mas está diretamente relacionada à sobrevida a longo prazo. A patogênese é desconhecida, mas envolve perda das barreira hematencefálica via moléculas de adesão secretadas pelos blastos leucêmicos ou aumento da permeabilidade do fator de crescimento vascular endotelial. A infiltração de SNC pela LMA está associada a leucometrias elevadas, alta porcentagem de blastos circulantes, DHL elevada, idade mais jovem, e com as seguintes alterações citogenéticas: inv(16)(p13q22), abn 11. Leucemias de linhagem monocítica têm risco de infiltrar o SNC em 5,7 vezes. Em cerca de dois terços dos pacientes com infiltração no SNC, a doença apresenta-se como espectro clínico de recaída, seja isolada ou recaída sistêmica. A apresentação clínica é variável e o paciente pode apresentar cefaleia, náuseas, vômitos, borramento visual ou alteração do nível de consciência. Outros pacientes ainda podem apresentar paralisia de pares cranianos ou déficit motor. O diagnóstico é efetuado com a combinação da análise da punção do líquido cefalorraquidiano com análise citológica, imunofenotípica e também por PCR, assim como por RM, com gadolínio, de encéfalo e medula espinal. Na prática clínica, não é preconizado o tratamento profilático de SNC somente quando o paciente apresenta infiltração. O tratamento inclui citosina arabinosídeo, metotrexato e dexametasona. A aplicação intratecal é efetuada 2 vezes por semana até desaparecimento por completo de blastos leucêmicos e depois manutenção semanal.[49]

Enterocolite neutropênica

A enterocolite neutropênica (colite necrosante, síndrome ileocecal, tiflite) é síndrome clínica caracterizada por febre, dor abdominal na vigência de neutropenia. Nos adultos, a incidência é de 6,5% e outros sintomas descritos são náuseas (75%), vômitos (67%), distensão abdominal e diarreia aquosa ou sanguinolenta. No exame clínico, são encontradas distensão abdominal, dor à palpação ou massa palpável em andar inferior de abdome. A bacteriemia é comum e normalmente polimicrobiana. Os patógenos mais frequentemente isolados são *Pseudomona*s spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, e a-estreptococos. Cerca de 15% dos pacientes apresentam fungos identificados no sangue, sendo *Candida* o gênero mais comum.

A patogênese da enterocolite está relacionada ao dano à mucosa gastrintestinal devido à quimioterapia, neutropenia que culmina em invasão microbiana, edema, inflamação, ulceração, necrose transmural e perfuração. Os achados radiológicos de ultrassonografia (US) e TC de abdome demonstram espessamento da parede intestinal, edema intramural, fluido paracólico ou pneumatose intestinal. Um espessamento intestinal superior a 10 mm está associado a 60% de mortalidade. A maioria dos autores estabelece que o limite mínimo de espessamento intestinal para diagnóstico da enterocolite necrosante é de 4 mm. O tratamento consiste em pausa intestinal, compensação e

reanimação. Estabeleceu-se o uso profilático de quinolonas nos pacientes neutropênicos com alto risco de descompensação, embora não se saiba se a incidência de enterocolite neutropênica foi reduzida. Outras medidas, como sonda nasogástrica com aspiração e nutrição parenteral, podem ser consideradas, ainda que poucos centros tenham relatado benefícios objetivos. A documentação radiológica é sempre recomendada para excluir outros diagnósticos, como apendicite, diverticulite e colite isquêmica. Está indicada a cirurgia para casos complicados com sangramento não controlado, isquemia intestinal e perfuração. A mortalidade está relacionada ao diagnóstico e manejo precoce que a reduzem de 80% para 30 a 50%.[49]

Doença do enxerto versus hospedeiro transfusional

A doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, *graft-versus-host disease*) transfusional é uma complicação rara, muitas vezes subdiagnosticada, que ocorre em pacientes com imunodeficiências. Também é observada com menos frequência em pacientes imunocompetentes, quando esses (hospedeiros) recebem transfusão de hemocomponentes contendo linfócitos imunocompetentes de um doador HLA-compatível (habitualmente com haplótipo compatível). Nesse cenário, os linfócitos T podem não ser reconhecidos como não próprios pelo hospedeiro. Os linfócitos podem reconhecer o hospedeiro como não próprio e desencadear uma resposta aguda cujo alvo são as células do hospedeiro. O espectro clínico da GVHD transfusional (febre, hepatite, *rash* e diarreia) mimetiza a GVHD habitualmente vista nos pacientes que receberam transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. A diferença entre essas duas condições é a aplasia absoluta na GVHD transfusional e isto ocorre porque as células da medula óssea do hospedeiro são identificadas como não próprias pelos linfócitos infundidos, ao passo que no transplante de células hematopoéticas, as células da medula óssea são originárias do doador. A incidência de GVHD é baixa e muitas vezes subdiagnosticada. A GVHD transfusional ocorre entre 1 e 4 semanas após transfusão de hemocomponentes e a mortalidade é superior a 95%. Habitualmente, a irradiação do hemocomponentes com pelo menos 25 Gy é eficaz para a prevenção de GVHD transfusional. Essa medida razoavelmente simples pode ser adotada para todos os pacientes imunodeprimidos, e também para evitar transfusão de hemocomponentes de parentes em primeiro grau. É preciso salientar que o uso de filtros leucodepletores também é medida eficaz e reduz o risco de GVHD transfusional.[49]

Tabela 148.6 Sugestão de ajuste de doses para terapia com altas doses de citosina arabinosídeo.

Terapia	Idade < 55 anos	Idades de 55 a 70 anos	Idade > 70 anos
Creatinina < 1,3 mg/dℓ e bilirrubina < 2 mg/dℓ	3 g/m^2, 1 h, 2 vezes/dia, seis doses (100%)	1,5 g/m^2, 1 h, 1 vez/dia, seis doses (50%)	1,5 g/m^2, 1 h, 1 vez/dia, três doses (25%)
Creatinina 1,3 a 2 mg/dℓ ou bilirrubina 2 a 3 mg/dℓ	1,5 g/m^2, 1 h, 2 vezes/dia, seis doses (50%)	1,5 g/m^2, 1 h, 1 vez/dia, três doses (25%)	–
Creatinina > 2 mg/dℓ* ou bilirrubina > 3 mg/dℓ	1,5 g/m^2, 1 h, 1 vez/dia, três doses (± 15%)	–	–

*Considerar hemodiálise.

Capítulo 149

Síndromes Mielodisplásicas

Irene Lorand-Metze

Conceito

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de desordens clonais originadas do precursor hematopoético pluripotencial caracterizadas por variados graus de insuficiência medular (citopenias no sangue periférico), com medula óssea geralmente hipercelular. Cerca de 30% dos pacientes evoluem para leucemia aguda. A hematopoese é ineficaz devido às diversas alterações da proliferação, maturação e apoptose. Além disso, há secreção inadequada de fatores de crescimento hematopoético, além de níveis aumentados de fator de necrose tumoral a (TNF-α, do inglês, *tumor necrosis factor* a).

O diagnóstico é baseado em dados do hemograma (citopenias, mais comumente anemia), da citologia e da histologia da medula óssea (atipias em pelo menos duas linhagens hematopoéticas) e na demonstração do caráter clonal (alterações fenotípicas, citogenéticas ou moleculares). O quadro clínico decorre basicamente das citopenias existentes.

No entanto, numerosas patologias não clonais podem cursar com citopenias periféricas e medula óssea celular, inclusive com atipias, principalmente na série eritroblástica. Portanto, é importante excluir etilismo, uso de medicamentos e anemias carenciais, e estudar as funções renal, hepática e tireoidiana, fazer sorologias para vírus HIV (*human immunodeficiency virus*), citomegalovírus (CMV) e pesquisar doenças autoimunes.

A maioria dos casos acomete indivíduos com mais de 50 anos, ocorrendo raramente na infância. Embora não tenham etiologia bem definida, as SMD podem ocorrer após exposição a agentes mielotóxicos, quimioterapia antineoplásica e transplante autólogo de medula (SMD secundária). Em 1982, o Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) descreveu as diversas formas de SMD na chamada Classificação FAB, que é usada até hoje.[1–3] Contudo, a recente classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) tem se firmado cada vez mais como padrão-ouro,[4] principalmente por separar melhor os grupos de risco, além de ser preditiva de resposta a vários tipos de tratamento.

Várias alterações citogenéticas e moleculares têm sido descritas nas SMD, o que prova o seu caráter clonal. Algumas destas também são encontradas nas leucemias agudas.

A fisiopatologia dessas síndromes é bem conhecida em muitos aspectos.[5–9] Porém, esse conhecimento ainda não se traduz de modo satisfatório em melhorias no tratamento. Nos pacientes mais jovens, com doador compatível, o transplante alogênico de medula é a única terapêutica curativa conhecida.[10] Grande parte dos pacientes idosos com tipos de SMD menos agressivos tem sido tratada com fatores de crescimento, vitaminas, corticosteroides etc. e agentes antiangiogênicos.[11,12] Todavia, nenhum desses tratamentos aumenta a sobrevida de modo significativo, nem previne a progressão para leucemia aguda. Recentemente tem-se padronizado melhor a indicação de cada forma de tratamento e os critérios de resposta.

Classificação

Em 1982, o Grupo Cooperativo FAB propôs uma classificação que compreende cinco tipos de mielodisplasias. Embora a classificação seja muito simples e tenha sido questionada, é facilmente reproduzível e tem valor prognóstico. Mais recentemente, um comitê normativo da OMS reviu a classificação FAB, redefiniu conceitos e sugeriu uma nova classificação baseada em aspectos citológicos e citogenéticos, que têm importância prognóstica relevante da literatura[5] (Tabela 149.1). Essa classificação tem paulatinamente substituído a anterior. Os principais

pontos modificados foram:

- A porcentagem de blastos medulares que diferenciam SMD de leucemia mieloide aguda – LMA (de 30 para 20%)
- Os pacientes com índices de blastos medulares inferiores a 5% têm sobrevida pior quando há displasia importante em pelo menos duas linhagens hematopoéticas. Criou-se assim a categoria "citopenia refratária com displasia multilinhagem"
- A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é uma entidade heterogênea. Há casos nos quais ocorrem leucocitose, esplenomegalia, linfonodomegalia e infiltração de pele, em um quadro semelhante ao da leucemia mieloide crônica juvenil. Há ainda casos em que é difícil o diagnóstico diferencial de uma síndrome mieloproliferativa. Assim, a OMS colocou a LMMC em um grupo próprio, junto com as síndromes mieloproliferativas atípicas
- A síndrome 5q- foi incluída como uma categoria individualizada.

Os dados histológicos da medula permitiram definir mais duas formas de SMD que não estão contidas na classificação FAB e nem na proposta pela OMS: a SMD hipocelular (h-SMD) e a SMD hiperfibrótica. Esses achados são mais comuns nas mielodisplasias secundárias. A SMD hipocelular é, na maioria dos casos, uma anemia refratária, e responde à imunossupressão.[13] A forma hiperfibrótica cursa com citopenias mais intensas. Independentemente do número de blastos medulares que se consiga contar, esta é uma forma mais agressiva e mais próxima da LMA.

Epidemiologia

Existem poucos dados quanto à incidência das SMD. Em algumas regiões ocorrem 3,5 a 12,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano. Sua incidência aumenta com o avanço da idade. Em grupos com idade acima de 70 anos ocorrem 15 a 50 casos novos por 100.000 habitantes por ano, na Europa e nos EUA. Portanto, sua incidência seria maior do que a da LMA nas faixas de idade mais avançadas. Apesar das dificuldades diagnósticas, não levadas em conta em trabalhos mais antigos, pode-se afirmar que seu aumento de incidência se deve à maior longevidade da população, bem como à maior exposição ambiental a agentes mutagênicos. A sobrevida mais longa de pacientes com uma série de neoplasias que respondem à quimioterapia, à radioterapia e ao transplante de medula autólogo tem resultado no desenvolvimento de SMD ou LMA entre 4 e 10 anos depois do primeiro tratamento.[14]

Tabela 149.1 Proposta da Organização Mundial da Saúde para classificação das mielodisplasias.

Tipo	Sangue periférico	Medula óssea
AR	Anemia	Atipia SE Blastos < 5% Sideroblastos em anel < 15%
ARSA	Anemia	Atipia SE Blastos < 5% Sideroblastos em anel > 15%
CRDM	Citopenias (várias) Monócitos < 1 × 109/ℓ	Atipia > 10% em duas ou mais linhagens Blastos < 5%
AREB 1	Citopenias Blastos < 5% Monócitos < 1 × 109/ℓ	Atipias (várias) Blastos 5 a 9% Sem bastonetes de Auer
AREB 2	Citopenias Blastos 5 a 19%	Atipias (várias) Blastos 10 a 19%

	Monócitos < 1 × 109/ℓ	
SMD não classificada	Citopenias Sem blastos	Atipias só série granulocítica ou megacariócitos Blastos < 5% Sem bastonetes de Auer
Síndrome 5q-	Anemia Blastos 25% Plaquetas normais ou aumentadas	Megacariócitos hipolobulados Blastos < 5% del (5q) isolada

AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel; CRDM = citopenia refratária com displasia multilinhagem; SE = série eritroblástica.

No Brasil, existem poucos dados epidemiológicos sobre a incidência de SMD.[1,9] Em um estudo, realizado em nosso serviço, com critérios de diagnóstico e protocolo de exclusão uniforme, a média de idade foi de 58 anos, muito abaixo daquela apontada em estudos semelhantes, realizados nos EUA ou na Europa. Na China, a média de idade dos pacientes também é menor. Estudos que analisam a LMA no Brasil também apontam uma idade média menor do que a encontrada na literatura. Desse modo, tanto a LMA como a SMD têm características próprias no nosso meio. Dos poucos dados disponíveis podemos supor que, em nosso meio, as características epidemiológicas encontradas se devem mais ao tipo de exposição a agentes cancerígenos do que apenas à diferente expectativa de vida da nossa população. Também foram encontradas em nosso meio características próprias da SMD infantil.[15]

Etiologia

As SMD incidem principalmente nas pessoas idosas e nas tratadas com quimioterapia. Uma grande quantidade de agentes genotóxicos tem sido implicada na sua etiologia. Os mais bem conhecidos são os quimioterápicos antineoplásicos, especialmente os agentes alquilantes e os inibidores da topoisomerase II.[14] O risco aumenta com a dose cumulativa usada e com o avanço da idade. A SMD raramente é detectada no fim da quimioterapia, quando é muito difícil o diagnóstico diferencial de alterações morfológicas reversíveis nas células hematopoéticas induzidas pelos quimioterápicos. A frequência aumenta com o tempo, ocorrendo um pico ao redor de 5 anos.[14]

Como as alterações citogenéticas e moleculares são semelhantes (mas com frequências diferentes) nas SMD primárias e secundárias, e os pacientes submetidos à quimioterapia intensiva são bem monitorados, as últimas têm sido consideradas um bom modelo para a melhor compreensão da fisiopatologia dessas entidades. O mecanismo mais provável é o de que esses agentes provoquem quebras cromossômicas com posterior recombinação anormal do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*). Ultimamente tem-se descrito o papel importante da quimioterapia de mobilização e o condicionamento no encurtamento dos telômeros, o que propicia a instabilidade gênica.

Nos pacientes tratados com agentes alquilantes, o risco sobe de 0,25 para 1% ao ano, começando 2 anos após o início do tratamento, chegando a um *plateau* entre 7 e 8 anos. Inicialmente observa-se pancitopenia, medula óssea hipocelular ou com fibrose, acentuadas atipias nas células hematopoéticas, mas poucos blastos. As anormalidades cromossômicas mais comuns envolvem os cromossomos 5 e 7, além de frequentes alterações complexas. Nos pacientes tratados com inibidores da topoisomerase II, o tempo de latência é menor (1 a 2 anos), sendo mais frequente o aparecimento de leucemia aguda, nem sempre precedida de mielodisplasia. Nesses casos, que são mais graves, a alteração cromossômica mais frequente é a 11q23 envolvendo o gene *MLL*.

Nas SMD *de novo*, a gênese causal não é tão bem definida. Influem na sua gênese fatores hereditários, ambientais e a senescência do tecido hematopoético. Entre os agentes etiológicos reconhecidos estão as exposições ambiental e ocupacional ao benzeno e seus derivados (inseticidas, solventes etc.). Vários estudos têm demonstrado um aumento da incidência de SMD e de LMA em fumantes, pois o tabaco contém agentes cancerígenos como derivados do benzeno e nitrosaminas.

Fisiopatologia

As SMD são processos clonais, originados na célula hematopoética pluripotencial. A hematopoese ineficaz é o produto de alterações na proliferação, maturação e apoptose dos precursores hematopoéticos.[5] Estudos clonogênicos têm demonstrado que os precursores pluripotenciais proliferam pouco. Há aumento da expressão de Fas e Fas-L tanto nas células $CD34^+$ como nas células mais maduras das linhagens hematopoéticas.

A relação entre a expressão de proteínas pró e antiapoptóticas está aumentada na anemia refratária. À medida que aumenta o número de células $CD34^+$ aumenta também a proliferação e diminui a apoptose.

A formação de colônias *in vitro*, especialmente as eritroides, se apresenta frequentemente alterada. Em paralelo, tem-se encontrado mutações ou deleções em genes que codificam fatores de crescimento.

Além dos defeitos intrínsecos dos precursores hematopoéticos, tem-se descrito uma série de alterações do estroma medular.[7] Ocorre um aumento de citocinas pró-apoptóticas, sobretudo de TNF-a. Em cultura, o estroma medular não consegue sustentar a hematopoese a partir de precursores normais. Além disso, há um "ambiente" que se assemelha à reação "enxerto × leucemia", o que poderia explicar o aumento de Fas/Fas-L nas células $CD34^+$. Quando essa reação se torna ineficaz, o clone neoplásico consegue se expandir.

O nível de TNF-α se encontra aumentado na medula, possivelmente produzido pelas células do estroma e pelos linfócitos T citotóxicos oligoclonais ativados. Os níveis mais altos foram observados em anemias refratárias. Há também evidências de um mecanismo autoimune semelhante ao que é encontrado na anemia aplásica, no lúpus e na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *human immunodeficiency virus*).[6,8,9] Em 10 a 18% dos pacientes, pode-se observar fenômenos autoimunes, geralmente vasculares, além de anemia hemolítica autoimune.[6] Atualmente também se tem descrito uma diminuição dos linfócitos B na medula óssea nas SMD,[8] o que é considerado um parâmetro importante de diagnóstico diferencial com citopenias não clonais.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em dados do hemograma, do mielograma e, se possível, na histologia de medula óssea. O estudo do cariótipo é importante para a demonstração da clonalidade e para o prognóstico. O quadro deve permanecer estável por pelo menos 6 meses.

O quadro clínico é consequência das citopenias no sangue periférico. A anemia é a mais comum, mas podem ocorrer infecções bacterianas devido à neutropenia e, menos frequentemente, aos sangramentos (plaquetopenia).

Manifestações autoimunes são incomuns, mas quando ocorrem é preciso descartar lúpus eritematoso disseminado e outras doenças reumatológicas que podem cursar com citopenias periféricas com medula óssea hipercelular e atipias, mas sem caráter clonal.[3,4]

Sangue periférico[3]

A anemia geralmente é normocítica normocrômica, mas pode ser macrocítica. Os reticulócitos estão diminuídos. Na anemia sideroblástica, as hemácias podem ser hipocrômicas. Podemos ainda encontrar alterações na forma das hemácias, corpúsculos de Howell-Jolly ou eritroblastos circulantes.

Leucopenia com neutropenia é encontrada na metade dos casos. Podemos encontrar blastos circulantes. Os neutrófilos podem apresentar distúrbio de segmentação nuclear (anomalia de Pelger-Hüet) ou diminuição de grânulos citoplasmáticos. Plaquetopenia ocorre em 25% dos pacientes.

Medula óssea[3,4]

A citologia (mielograma) permite avaliar melhor as atipias celulares, contar o número de blastos e verificar a distribuição do ferro em macrófagos e sideroblastos. A biopsia é melhor para avaliar celularidade, número, distribuição e morfologia dos megacariócitos (Figura 149.1), ocorrência de fibrose e nódulos linfoides. São características importantes para o diagnóstico de SMD a distribuição irregular e anômala dos eritroblastos e megacariócitos (localização paratrabecular). Estes últimos podem ser atípicos ou agrupados.

Na maioria dos casos, o tecido hematopoético é normo ou hipercelular, mas em 15 a 25% ele está hipocelular,

em geral nas anemias refratárias. Nos casos de SMD secundária essa frequência é mais alta. Seu diagnóstico diferencial de anemia aplásica pode ser difícil, mesmo porque quando esta não é tratada com transplante de medula, pode evoluir para um quadro de SMD. Estudos têm demonstrado que na anemia aplásica se observa um tecido hematopoético uniformemente substituído por tecido adiposo.[13] As células residuais são eritroblastos, linfócitos e plasmócitos. Muitos casos de SMD hipocelular apresentam uma distribuição irregular da hematopoese (áreas aplásicas alternadas com áreas hipercelulares), focos de granulopoese acentuada e megacariócitos atípicos, muitas vezes formando grupos. As fibras de reticulina estão aumentadas na metade dos casos, mas fibrose colágena ocorre em apenas 15 a 20% dos casos (SMD hiperfibrótica). Encontramos ainda, em 25% dos casos, agregados linfoides (Figura 149.2). A natureza desses nódulos linfoides não é bem conhecida, mas eles podem ser a expressão de alterações imunológicas que ocorrem nas SMD (ver Fisiopatologia, anteriormente).

Atipias celulares

Os eritroblastos, que geralmente estão aumentados em número, podem apresentar dissociação de maturação núcleo-citoplasmática, semelhantes às observadas na anemia megaloblástica. Podemos também observar núcleos bizarros, lobulados, cariorrexe e vacuolização citoplasmática ou sideroblastos em anel (Figura 149.3 A). Essa morfologia se deve à localização anormal do ferro (nas mitocôndrias) que está na forma de complexos ferruginosos, não ferritina.

Nos precursores granulocíticos pode-se observar um distúrbio de maturação com aumento de blastos (Figura 149.3 B). Pode-se encontrar alteração de segmentação nuclear (anomalia de Pelger-Hüet) ou diminuição dos grânulos citoplasmáticos.

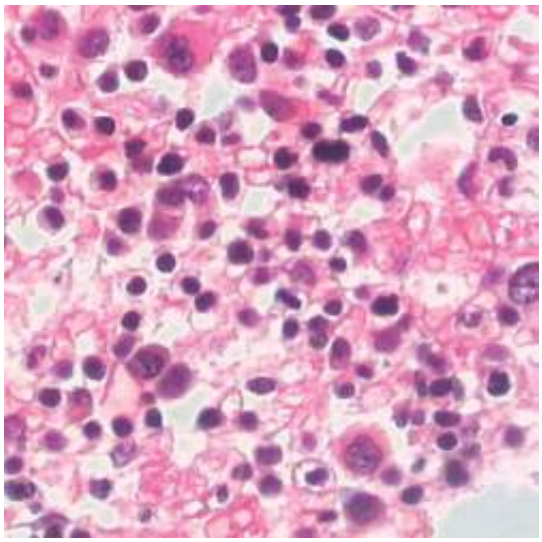

Figura 149.1 Corte histológico de medula óssea de um paciente com anemia refratária com excesso de blastos. Hematopoese hipercelular com predomínio de elementos mais imaturos e atípicos. Observar dois micromegacariócitos. Hematoxilina-eosina (H-E) 400 vezes.

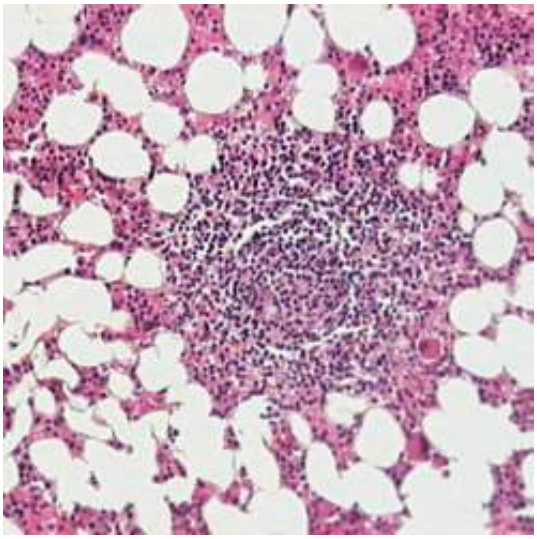

Figura 149.2 Nódulo linfoide grande, com característica benigna e localização central, apresentando um megacariócito na sua margem esquerda. H-E 100 vezes.

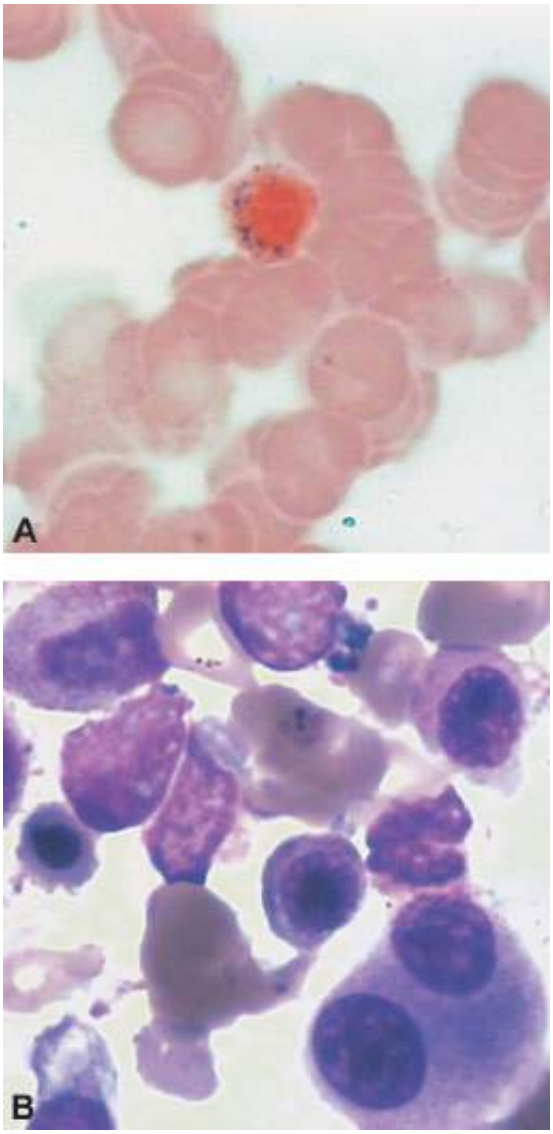

Figura 149.3 **A.** Sideroblasto em anel; coloração para ferro pelo Pearls 1.000 vezes. **B.** Mielograma mostrando precursores granulocíticos e eritroblastos atípicos. Na parte inferior esquerda há um megacariócito atípico pequeno com dois núcleos diploides. May Grünewald-Giemsa 1.000 vezes.

Os megacariócitos podem estar aumentados em número, agrupados, atípicos, com tamanho diminuído e menor poliploidia (micromegacariócitos). Isso é particularmente acentuado na síndrome 5q-, na qual pode haver aumento do número de plaquetas no sangue periférico.

Alterações fenotípicas

O desenvolvimento da citometria de fluxo multiparamétrica permitiu a análise simultânea de várias características celulares em uma suspensão de células composta de várias subpopulações. Inicialmente aplicada ao diagnóstico das leucemias agudas e síndromes linfoproliferativas, para determinar a linhagem e o grau de maturação, esta técnica tem sido usada nas SMD, nos últimos 10 anos. Esta técnica permite detectar aumento das células precursoras hematopoéticas,[3,8,16–18] o desequilíbrio entre proteínas pró e antiapoptóticas nas células das diversas linhagens medulares,[16] bem como assincronia de maturação.[17,18] Além disso, podem-se evidenciar o aumento e a ativação de linfócitos T oligoclonais na medula e a diminuição dos precursores B normalmente produzidos na medula, até mesmo em idades mais avançadas.[8] Nas fases iniciais, pode haver uma diminuição das células $CD34^+$. Com a progressão da doença há um aumento progressivo dessas. Numerosas anormalidades de maturação das linhagens mielomonocítica e eritroblástica têm sido descritas. Muitas delas são específicas das SMD e têm servido para o diagnóstico diferencial, especialmente nos casos com cariótipo normal. Portanto, essa técnica é um importante método auxiliar de diagnóstico, podendo ser realizada em todos os casos, ao contrário da

citogenética.[17,18] Vários dos parâmetros obtidos também têm relação com o prognóstico e com a progressão da doença.

Alterações genéticas e moleculares

Alterações genéticas clonais são observadas em 30 a 50% dos casos *de novo* e em mais de 80% das SMD secundárias.[3,4,19] Pode haver perda ou ganho de material genético, sendo mais comum a perda, e se postula que isto leva a uma inativação de genes supressores de tumor. A frequência das alterações, segundo os tipos FAB e OMS, está na Tabela 149.2.

O exame citogenético é uma das bases do diagnóstico de SMD, pois prova o caráter clonal das citopenias periféricas. Porém, isso nem sempre é possível, principalmente nos casos com poucos blastos e muita atividade apoptótica. Nos melhores laboratórios consegue-se a análise em 70 a 90% dos casos. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) é útil (pois não necessita que as células entrem em mitose), mas, como é esperada uma ampla variedade de alterações, o número de *probes* que se necessita é grande. Assim, prefere-se fazer a análise de todo o conteúdo cromossômico por meio de hibridização genômica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*). Por meio dessa técnica, encontra-se uma série de alterações moleculares, mesmo em casos de cariótipo normal. Contudo, essas técnicas são demoradas e caras, e por isso são usadas somente em pesquisa.

As alterações citogenéticas também são importantes fatores prognósticos, participando dos mais importantes índices, como o índice internacional de prognóstico (IPSS, do inglês, *International Prognostic Scoring System*) e o WPSS (*World Health Organization-based Prognostic Scoring System*). Recentemente, foi revisto o seu valor prognóstico em estudos multicêntricos, baseados em quase 3.000 pacientes.[19] Esses dados, bem como uma pontuação mais detalhada do grau de citopenias e da contagem de blastos medulares, deram origem ao IPSS revisto (IPSS-R).[21]

Diagnóstico diferencial

Por definição, a SMD é um distúrbio clonal. Porém, nem sempre é possível demonstrar essa clonalidade pela citogenética ou por métodos moleculares. Por outro lado, em várias patologias não clonais podem-se encontrar citopenias periféricas e medula óssea celular com algumas atipias, especialmente nos eritroblastos. Por isso, no diagnóstico de um paciente com anemia ou várias citopenias de causa desconhecida e de medula celular, é útil excluir doenças não clonais, como anemias carenciais (inclusive distúrbios alimentares), infecções virais (especialmente por HIV), doenças autoimunes ou uso de fármacos, sobretudo quimioterápicos ou imunossupressores. Além disso, pode-se iniciar o tratamento com vitamina B_{12} e folato e/ou ferro durante 1 mês, para excluir carência. As doenças ou condições a serem excluídas da hipótese inicial de síndrome mielodisplásica são:

- Anemia carencial
  - Ferropriva, megaloblástica (mista) associada ou não ao uso de álcool
  - Desnutrição grave (neoplasias, distúrbios alimentares)
  - Uso de medicamentos ou agentes mielotóxicos reversíveis (inclusive rádio- e quimioterapia)
  - Insuficiência hepática, insuficiência renal, hipotireoidismo
  - Infecção viral (especialmente HIV)
  - Doenças autoimunes (especialmente lúpus eritematoso sistêmico)
- Síndromes paraneoplásicas.

Tabela 149.2 Anormalidades citogenéticas encontradas nas síndromes mielodisplásicas.

Tipo FAB	Percentual (%)	Tipo OMS	Percentual (%)
AR	40	AR	25
ARSA	30	ARSA	10

AREB	60	CRDM	50
AREB-t	70	AREB	30 a 50
LMMC	20	Síndrome 5q-	100

AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; AREB-t = anemia refratária com excesso de blastos em transformação; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel; CRDM = citopenia refratária com displasia multilinhagem. FAB = Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Sideroblastos em anel podem ser encontrados nas anemias congênitas e também, de forma reversível, no consumo crônico de álcool, na deficiência de cobre e ingestão de diversos fármacos, como isoniazida, cloranfenicol, zinco, chumbo etc.

Há casos de citopenias periféricas em que não encontramos nenhuma causa determinada no protocolo de exclusão. Por outro lado, o cariótipo é normal e na citologia de medula não observamos atipias celulares em, no mínimo, 10% das células de pelo menos uma linhagem hematopoética (pré-requisito para SMD). Para estes casos, o grupo internacional de estudos de SMD (IWG, International Working Group) cunhou o termo citopenia idiopática de significado incerto (ICUS, *idiopathic cytopenia of uncertain significance*) por analogia com a gamopatia monoclonal de significado incerto que pode preceder o mieloma múltiplo.[3]

Além das doenças não clonais, há casos em que o diagnóstico diferencial precisa ser feito entre SMD hipocelular e anemia aplásica; em outros, entre SMD e leucemia aguda.[3,4,13]

Fatores prognósticos

Há uma grande variedade de fatores clínicos, hematológicos genéticos etc. que influem na sobrevida e na probabilidade de transformação dessa doença em leucemia aguda. Na análise multivariada, porém, apenas os parâmetros do hemograma (especialmente a hemoglobina) que medem o grau de insuficiência medular, o número de blastos na medula e os achados citogenéticos têm valor prognóstico independente.[1,3,11,19] A celularidade da medula, vista à histologia, também mostrou influenciar a sobrevida: os pacientes com medula hipocelular têm melhor evolução. Esse achado é mais comum na AR (FAB) ou na SMD não classificada (OMS).[1]

Na literatura, encontramos a descrição de vários sistemas de escores prognósticos. Todos eles, inclusive as classificações FAB e OMS, são capazes de identificar pacientes de mau prognóstico, que são candidatos a tratamentos agressivos. A dificuldade está em identificar pacientes de muito bom prognóstico. O IPSS (Tabela 149.3) tem sido a classificação mais usada e se tornou o padrão-ouro. A limitação ao seu uso está ligada ao fato de que em nenhum centro de referência se consegue obter o cariótipo em todos os pacientes. Por isso, muitos autores tentam analisar o valor prognóstico dos achados da análise fenotípica (citometria de fluxo), o que é potencialmente factível em todos os casos.[16,17] Mas esses dados ainda não estão bem padronizados.

Mais recentemente tem-se dado mais atenção aos papéis de anemia, dependência transfusional e sobrecarga de ferro na sobrevida dos pacientes.[20] Considera-se "dependência transfusional" uma anemia sintomática que necessita ser compensada com transfusão de hemácias. Esse dado refletiria também o grau de insuficiência medular. Entra aqui o conceito de qualidade de vida. É preciso medir o custo-benefício da transfusão crônica, pois após 20 a 40 transfusões ocorre sobrecarga clínica de ferro. Não se pode esquecer também que se trata de pacientes idosos, com comorbidades, como hipertensão e diabetes, que podem levar à insuficiência renal, piorando a anemia.

Embora a transformação leucêmica seja um evento desfavorável, a causa de óbito, na maioria dos pacientes, está relacionada com o grau de insuficiência medular causando infecção ou sangramento, com ou sem evolução para leucemia aguda. Como se trata de um grupo de pacientes idosos, com frequentes comorbidades, o óbito pode ocorrer por causas não relacionadas com a SMD. Isso também dificulta a avaliação de fatores prognósticos nesses pacientes.

Tratamento[11,12]

A evolução dos pacientes com SMD é muito variada. Os pacientes relativamente jovens, com formas agressivas

da doença, podem se beneficiar com quimioterapia agressiva ou transplante de medula óssea (TMO) alogênico. Os pacientes idosos, com formas indolentes de SMD, beneficiam-se mais do tratamento de suporte. As opções de tratamento estão listadas na Tabela 149.4.

Tabela 149.3 Escores prognósticos mais usados em síndromes mielodisplásicas.

Parâmetros	0	0,5	1	1,5	2	Risco	Escore
IPPS[28]/IPSS[3]							
Citopenias*	0 a 1	–	2 a 3	–	–	Baixo	0
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim	–	–	Intermediário 1	0,5 a 1
Blastos (MO) %	< 5	5 a 10	–	11 a 20	21 a 30	Intermediário 2	1,5 a 2
						Alto	2,5 a 3,5
WPSS[30]							
Tipo OMS	AR, ARSA, 5q-	–	CRDM e CRDM-SA	–	AREB -1	–	–
Cariótipo	Bom	–	Intermediário	–	Alto	–	–
Dependência transfusional	Não	–	Sim	–	–	–	–

*Citopenias: hemoglobina < 10 g/dℓ; plaquetas < 100 × 10^9/ℓ; neutrófilos < 1,5 × 10^9/ℓ. AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel; CRDM = citopenia refratária com displasia multilinhagem; CRDM-SA = citopenia refratária com displasia multilinhagem + sideroblastos em anel; MO = medula óssea.

Tabela 149.4 Tratamento das síndromes mielodisplásicas.

Quimioterapia	Tipo LMA (com ou sem transplante autólogo) Topotecana – citarabina FLAG (fludarabina, citarabina, G-CSF) Quimioterapia em baixas doses (citarabina subcutânea) Hidroxiureia e VP-16 (etoposida) oral, 5-azacitidina (LMMC) Melfalana
Suporte	Transfusões, quelantes de ferro EPO G-CSF ou GM-CSF EPO + G-CSF
Outros	Imunossupressores (ciclosporina e/ou ATG) Agentes antiangiogênicos (talidomida, lenalidomida) Agentes desmetilantes (5-azacitidina, decitabina)
Experimentais	Agentes antiapoptóticos: anti-TNF-α Trióxido de arsênio

ATG = globulina antitimocítica; EPO = eritropoetina; Ara-C = arabinosilcitosina (ara-c) citarabina; G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos; GM-CSF = fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos; LMA = leucemia mieloide aguda; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

O TMO é, até o momento, a única possibilidade curativa. Porém, está associado a alta morbimortalidade. No entanto, em pacientes com menos de 60 anos, com SMD de risco intermediário alto e alto risco (IPSS ou WPSS), o TMO aumenta a sobrevida global.[11,12] Antes, deve-se fazer quimioterapia com esquemas usados em LMA para diminuir a carga tumoral e testar a quimiossensibilidade. A quimioterapia pode induzir remissão completa em uma porcentagem significativa dos casos, mas a recaída é frequente. Por isso, o TMO funciona como manutenção da remissão. Nos pacientes com menos de 60 anos, com SMD de baixo risco, deve-se postergar o TMO até a doença progredir.

Pacientes com blastos medulares < 10%, idade inferior a 60 anos, sem doador e com bom estado geral, respondem à quimioterapia usada para tratar LMA. A remissão completa pode ocorrer em 50 a 70% dos casos. O maior fator preditivo de resposta é a citogenética.

Nos últimos anos tem sido testado o efeito de agentes demetilantes. Entre eles destacam-se a 5-azacitidina e a decitabina, que produzem boas respostas em alguns pacientes, especialmente após três ciclos de uso. Porém, a melhor dose ainda não foi padronizada. Ainda que esses fármacos possam fazer com que genes de proliferação e diferenciação voltem a ser expressos também se tem descrito seu efeito de aumentar os radicais livres, causando novos danos ao DNA.

Entre os agentes antiangiogênicos se destaca a lenalidomida que produz boa resposta em mais da metade dos casos de síndrome 5q-.

Conhecendo-se melhor o envolvimento do sistema imunológico na fisiopatologia das SMD, tem-se testado a utilidade de agentes imunossupressores. Observa-se uma boa resposta à globulina antitimocítica (ATG, do inglês, *anti-thymocyte globulin*), em doses usadas na anemia aplásica, especialmente na anemia refratária com medula hipocelular com taxa de resposta de até 48%. A melhor resposta se dá em pacientes com antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DR15 ou nos que apresentam clone de hemoglobinúria paroxística noturna.

Os pacientes idosos de baixo risco e com comorbidades são tratados com medidas de suporte. O objetivo é melhorar a qualidade de vida e diminuir o número de complicações. O uso de eritropoetina (EPO) em altas doses (acima de 450 UI/kg/semana), associado ou não ao fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês, *granulocyte colony stimulating fator*), é considerado o tratamento padrão para os pacientes dependentes de transfusão. Entre 15 e 23% dos pacientes respondem a essa terapia. Mas, se analisarmos somente os casos com anemia refratária, com anemia moderada, não dependente de transfusão ou com necessidade transfusional menor do que duas transfusões/mês, e dosagem de EPO sérica menor do que 500 U/ℓ, a taxa de resposta chega a 60%. A associação da EPO com G-CSF produz resultados melhores do que EPO usada isoladamente. No entanto, essa associação é utilizada apenas em pacientes com neutropenias graves e infecções de repetição. Alguns pacientes que usam G-CSF podem apresentar queda da contagem de plaquetas, o que contraindica a continuação do tratamento.

O uso da transfusão de hemácias visa manter o nível de hemoglobina para que o paciente permaneça assintomático. Devem ser usadas hemácias lavadas e fenotipadas. Mesmo assim, após 20 a 40 transfusões, ou níveis de ferritina acima de 1.000 ng/mℓ, os pacientes devem receber quelação de ferro. Os pacientes de baixo risco se beneficiam desse tratamento. Embora a mais usada ainda seja a deferoxamina (de uso subcutâneo contínuo), a quelação se tornou mais fácil depois que se disponibilizaram novos fármacos de uso oral (deferiprona e deferasirox). Recentemente se demonstrou que o deferasirox, além de quelar o ferro também interfere na via do fator nuclear κB (NF-κB, do inglês, *nuclear factor κB*) aumentando a apoptose dos precursores hemopoéticos anormais.

Para avaliar de forma sistemática os tratamentos, que atualmente já estão mais padronizados, foram recentemente descritos critérios de resposta hematológica: melhora de citopenias em mais de 50%, diminuição dos blastos medulares e atipias, além do conceito de remissão citogenética e de qualidade de vida.[11,12]

Nos últimos anos têm-se conhecido melhor as características clínicas e fisiopatológicas das SMD. Hoje se sabe mais sobre a sua epidemiologia e seus fatores etiológicos. O diagnóstico se tornou mais preciso. Contudo, todos esses conhecimentos apenas estão começando a se traduzir em tratamentos que alteram de modo substancial a

história natural da maioria dos pacientes. Porém, o estudo intensivo dos fatores prognósticos permitiu separar subgrupos de pacientes em que é possível ser conservador, de outros grupos em que a doença é agressiva e necessita de um tratamento intensivo. Espera-se que nos próximos anos haja avanços significativos no tratamento das SMD.

Capítulo 150

Leucemia Mieloide Crônica | Variantes

Ricardo Pasquini

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma expansão clonal da célula-tronco hematopoética, traduzindo-se por hiperplasia mieloide, leucocitose, neutrofilia, basofilia e esplenomegalia. A história natural constitui-se inicialmente de uma fase crônica mais prolongada seguida de uma fase acelerada e, finalmente, advém a crise blástica habitualmente fatal. O cromossomo Ph (cromossomo Ph ou Ph-1) é característico dessa doença, sendo produto da translocação t(9;22) (q34; p11), resultando na fusão dos genes *ABL* e *BCR*. Esta fusão gera um gene híbrido que produz uma proteína com elevada atividade de tirosinoquinase com um papel central na patogenia da LMC.

A LMC constitui 14% de todas as leucemias e sua incidência é de 1,6 caso por 100.000 habitantes/ano. A média etária do diagnóstico concentra-se entre a quinta e a sexta década. Há uma discreta predominância no sexo masculino: 1,4:1. Radiação ionizante é o único fator de risco conhecido relacionado com o desenvolvimento da LMC.

Manifestações clínicas e laboratoriais

As manifestações clínicas da LMC dependem da fase e do volume da doença. Inicia-se por uma fase crônica, de duração média de 4 a 5 anos, seguida por uma fase acelerada de duração mais curta e, finalmente, uma fase chamada de crise blástica.

Fase crônica

Na fase crônica, as manifestações clínicas comuns são sintomas constitucionais, como fadiga, perda de peso, sudorese e febrícula, bem como achados ao exame clínico de palidez, esplenomegalia e manifestações hemorrágicas discretas. A fase inicial dessa doença costuma ser assintomática, assim, com maior frequência o diagnóstico é feito ou suspeitado por hemograma realizado para outros fins. A intensidade das manifestações clínicas depende do volume da doença existente, traduzido por leucocitose e organomegalia. A esplenomegalia está presente em mais de 80% dos casos e, dependendo de seu volume, causa desconforto abdominal e determina efeitos compressivos das vísceras ocas, ocasionando distúrbios digestivos. Também pode ocorrer infarto esplênico, e quando na localização subcapsular, desperta dor devido à periesplenite. Hepatomegalia pode ser encontrada e habitualmente é discreta a moderada. O priapismo é observado raramente, em particular nos pacientes com grande leucocitose.

No *sangue periférico* é característica a leucocitose, quase sempre acima de 25.000/mℓ, raramente atingindo níveis superiores a 400.000/mℓ. Na contagem diferencial encontram-se granulócitos em todas as fases de maturação, predominando os mielócitos e as formas maduras, enquanto os mieloblastos e promielócitos representam menos de 10%. Basofilia é um achado comum e eosinofilia pode estar presente. Anemias normocrômica e normocítica discretas são habituais. As plaquetas são normais ou aumentadas; 30% dos pacientes exibem trombocitose e menos de 10% trombocitopenia. A *medula óssea* mostra intensa hiperplasia granulocítica, exibindo morfologia normal com exceção de ocasionais elementos mostrando sinais displásicos. O número de blastos é inferior a 10% e pode ser encontrada monocitose absoluta. É comum ocorrer hiperplasia dos megacariócitos, estes apresentando morfologia normal e predominando os de pequeno diâmetro. A *biopsia de medula óssea* é útil e indispensável para ratificar a hiperplasia e detectar presença de fibrose, esta podendo variar de apenas um aumento das fibras de reticulina a moderada mielofibrose. A fosfatase alcalina dos leucócitos é sempre

baixa. As concentrações séricas de desidrogenase láctica e do ácido úrico estão elevadas.[1]

Fase acelerada

O quadro clínico da fase crônica da LMC tem a duração aproximada de 3 a 5 anos, evoluindo para as fases acelerada e blástica, que caracterizam o período terminal da doença e de curta duração. A fase acelerada da LMC caracteriza-se por progressiva resistência à terapia, aumento da esplenomegalia, da basofilia e do número de células blásticas, trombocitose ou trombocitopenia, mielofibrose e evolução clonal citogenética. Nessa fase, os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar febre, sudorese noturna, perda de peso e dores ósseas. Os critérios para caracterizar esta fase foram propostos pelo International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), conforme pode ser visto a seguir:[1]

- Leucocitose superior a 100.000/mℓ não responsiva à hidroxiureia (HU)
- Trombocitopenia, com contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mℓ, não relacionada com a quimioterapia
- Baço palpável mais de 10 cm da borda costal esquerda, não responsivo à HU
- Blastos e promielócitos superiores a 10% e inferiores a 20% no sangue ou na medula óssea
- Basófilos excedendo a 20% no sangue periférico
- Anormalidade citogenética clonal adicional à presença do cromossomo Ph
- Qualquer um dos achados indicados é suficiente para caracterização da fase acelerada.

Crise blástica

A crise blástica é caracterizada quando o número de células blásticas é superior a 30% na medula óssea ou sangue periférico. Essas células imaturas são mieloblastos em 50% dos casos, linfoblastos em 25% e no restante são células indiferenciadas ou bifenotípicas. Nessa fase, é comum a presença de febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso e dores ósseas. A esplenomegalia aumenta e a infiltração extramedular pode estar presente, particularmente nos linfonodos, pele, ossos e sistema nervoso central. Excepcionalmente, a crise blástica isolada em locais extramedulares precede a infiltração da medula óssea. A crise blástica como manifestação inicial da LMC é incomum e deve-se procurar diferenciá-la das leucemias mieloides e linfoides agudas, pois as estratégias terapêuticas são diferentes para cada uma delas. O ponto de quebra na translocação bcr/abl é distinto na leucemia linfoide aguda (*de novo*) daquela encontrada na crise blástica linfoide. Alguns pacientes, quando tratados, podem reverter esse quadro para a fase crônica da doença, porém essa nova fase crônica é de curta duração. A expectativa de sobrevida é de 3 a 6 meses após o início da crise blástica.[1]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial habitualmente não oferece dificuldade, pois o achado da leucocitose neutrofílica, associada à basofilia e inexistência de doença infecciosa ou evidência de neoplasia sistêmica, praticamente definem o diagnóstico. A identificação do cromossomo Ph ou do gene híbrido *BCR-ABL* por técnicas de biologia molecular concretiza o diagnóstico. Ocasionalmente, outras doenças mieloproliferativas podem se assemelhar ao quadro clínico da LMC, mas com exceção da trombocitemia hemorrágica, a identificação da translocação t(9;22) facilita a conclusão diagnóstica. Esta translocação pode ser encontrada na trombocitemia hemorrágica em uma minoria dos casos que apresentam discreta leucocitose e esplenomegalia e apenas a evolução clínica conduzirá ao diagnóstico final. Em algumas apresentações da síndrome mielodisplásica, o diagnóstico diferencial com a LMC pode ser difícil, particularmente com a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e com a LMC atípica. A LMMC acompanha-se de expressiva monocitose, displasia das três linhagens hematopoéticas e ausência de cromossomo Ph. A LMMC juvenil é uma entidade distinta do adulto e ocorre predominantemente abaixo de 2 anos de idade, caracterizando-se clinicamente por febre, hepatosplenomegalia, linfonomegalia, erupção eczematoide, leucocitose monocítica, anemia, trombocitopenia, concentração de hemoglobina fetal (Hb F) bastante aumentada e raramente são encontradas alterações cromossômicas. A LMC atípica é uma entidade clínica ainda mal definida, que se caracteriza por quadro hematológico com alguns aspectos da LMC e também alguns sinais de displasia, associados à ausência da translocação bcr/abl por métodos moleculares. Esses casos são heterogêneos e não se inserem claramente nas síndromes mielodisplásicas ou mieloproliferativas.

Leucemia neutrofílica crônica é uma doença mieloproliferativa rara, caracterizada por evolução insidiosa e leucocitose neutrofílica, com predomínio claro de neutrófilos maduros, sendo raras ou ausentes as células mais imaturas e a basofilia é incomum. O exame clínico é habitualmente normal e pode estar presente esplenomegalia excepcionalmente discreta. A fosfatase alcalina dos leucócitos é normal ou elevada. O cromossomo Ph está presente, porém o ponto de quebra localiza-se em posição diferente daquele da LMC clássica. Em razão de seu curso indolente, habitualmente o tratamento não é necessário.[1]

Prognóstico

O prognóstico, como descrito anteriormente, varia de acordo com a fase evolutiva da doença (crônica, acelerada e blástica). Na fase crônica, existem várias classificações visando individualizar grupos de risco em baixo, médio e alto; as mais utilizadas são as proposta por Sokal e por Hasford, que levam em conta a idade, o grau de esplenomegalia, a porcentagem de blastos e o número de plaquetas. Estes subgrupos de fase crônica da LMC têm correlação com a qualidade da resposta à interferona e a inibidores da tirosinoquinase, podendo ser de utilidade para a escolha da melhor opção terapêutica.[2,3]

Genética molecular da leucemia mieloide crônica

O evento genético central na LMC consiste na translocação cromossômica recíproca t(9;22) (q34;q11) na célula-tronco hematopoética. Esta translocação resulta na criação de dois novos genes, o *BCR-ABL* no cromossomo 22q, denominado cromossomo Ph, e o recíproco *ABLBCR* no cromossomo 9q+ (Figura 150.1), e este último gene não parece ter influência na patogenia da doença. O gene híbrido *BCR-ABL* não é homogêneo, pois o ponto de quebra do gene *BCR* ocorre principalmente em três localizações. O gene híbrido predominante na LMC é derivado da cisão do *BCR* na localização denominada maior (M-bcr). A transcrição desse gene gera moléculas de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, do inglês, *messenger ribonucleic acid*) quimérico, sendo as fusões das sequências do *BCR* e *ABL* representadas pelas junções dos éxons b3a2 e/ou b2a2 (Figura 150.2). O produto final desse rearranjo genético é uma proteína de fusão citoplasmática de 210 kDa (p210), a qual é responsável pela maioria ou mesmo totalidade da expressão clínica da LMC. A natureza leucemogênica da p210 resulta de sua capacidade autônoma de ser ativada (ou seja, autoativação), diferente daquela tirosinoquinase oriunda do *ABL* normal, cuja ativação é regulada pelas condições fisiológicas. A transformação maligna induzida pela proteína p210 dá-se pela interferência na transdução de sinais nos processos celulares básicos como proliferação, aderência e apoptose, como ilustrado na Figura 150.2. A proteína híbrida exerce sua atividade acomodando uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) em uma bolsa da molécula, de onde um fosfato do ATP é transferido para uma tirosina do substrato e assim a tirosina do substrato é fosforilada e ativada. De interesse é que uma pequena molécula modelada com base nesse conhecimento, denominada STI-571, é capaz de se acomodar na bolsa da p210, ocupando o lugar da ATP, impedindo que a proteína exerça sua ação de transferência de fosfatos para a tirosina e, dessa forma, provocando remissões clínica e hematológica da doença.

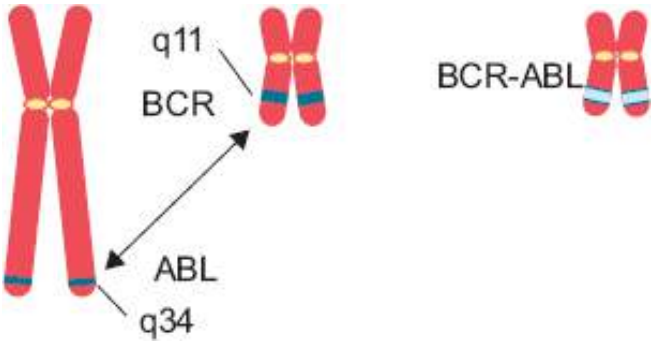

Figura 150.1 Cromossomo Ph necessitando da translocação balanceada entre os cromossomos 9 e 22, gerando o gene híbrido *BCR-ABL*.

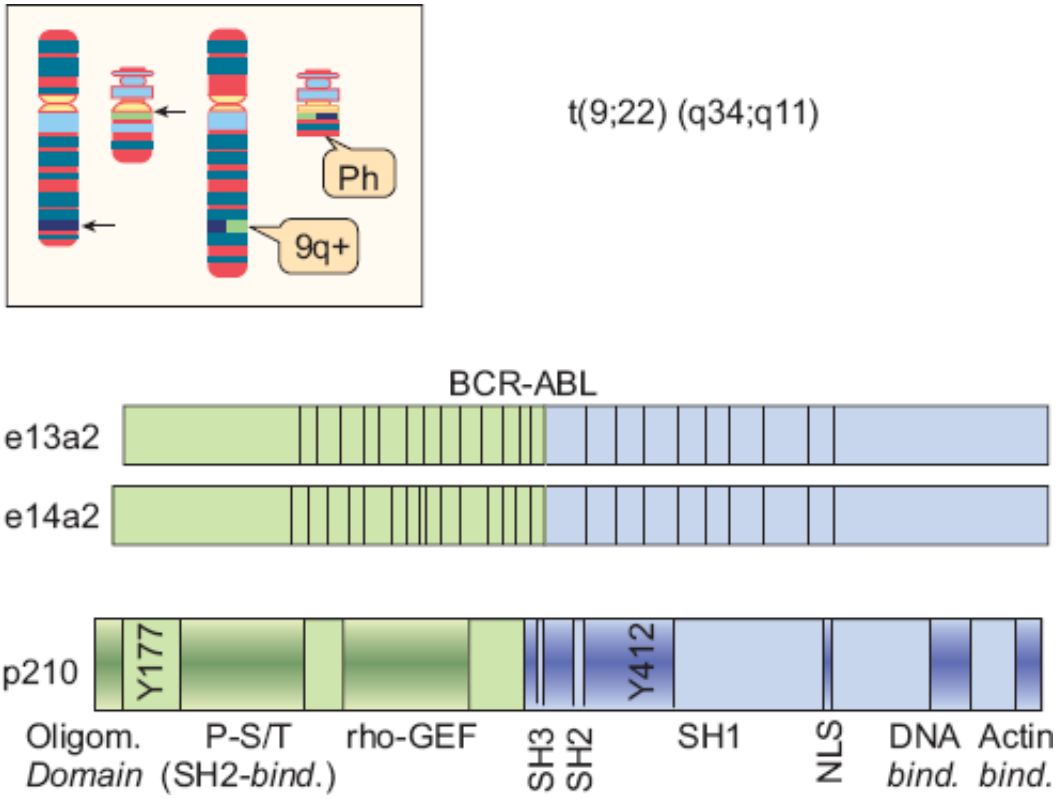

Figura 150.2 O gene *BCR-ABL*, resultado da translocação balanceada dos cromossomos 9 e 22 – t(9;22) (q34;q11), produz a proteína p210 característica da LMC.

O ponto de quebra do *BCR* ocorrendo no segmento denominado menor (m-bcr), de localização e1 e fusão com o *ABL* no nível do éxon α2 gera uma proteína com 190 kDa. Essa proteína está habitualmente associada à leucemia linfoide aguda (ou seja, aparece naqueles casos de LLA que têm cromossomo Ph), porém em raros casos de LMC pode ser predominante ou coexpressar em baixos níveis com a p210. A fusão originada da quebra no segmento micro do *BCR* (μ-bcr), correspondente ao éxon 19, com o segmento α2 do *ABL*, resulta na síntese de uma proteína com um peso de 230 kDa. Este ponto de quebra tem sido descrito em casos de leucemia neutrofílica crônica com cromossomo Ph.[4,5]

Terapêutica

O tratamento da LMC é recomendado a todos os pacientes com o diagnóstico confirmado dessa enfermidade. Os recursos terapêuticos disponíveis são agentes citostáticos, inibidores da tirosinoquinase (mesilato de imatinibe e outros mais recentes em fase de registro, como o dazatinibe e o nilotinibe), interferona-α (IFN-α) e o transplante de medula óssea (TMO). Na era dos inibidores da tirosinoquinase, a eficácia da terapêutica passou a ser balizada na qualidade das respostas hematológica, citogenética e molecular, as quais se correlacionam com duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Agentes citostáticos

Os agentes citostáticos utilizados no tratamento paliativo da LMC são hidroxiureia (HU) e bussulfano. Ao diagnóstico, reduz-se o volume da doença, usando-se inicialmente a HU, a qual é capaz de controlar facilmente a fase crônica da LMC, porém o benefício na sobrevida é mínimo ou inexistente. A HU interfere na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), sendo utilizada inicialmente na dose de 30 a 40 mg/kg, por via oral (VO), diariamente. Esta dose será ajustada de acordo com a redução da leucocitose. Raramente observam-se citopenias graves que, quando ocorrem, são de curta duração. Reações alérgicas, aftas orais e distrofia das unhas são efeitos colaterais pouco frequentes e de intensidade leve a moderada. O bussulfano tornou-se menos recomendado pelos seus efeitos colaterais e, especialmente, em razão da demonstrada influência negativa nos resultados do transplante de medula óssea. A resposta hematológica com os agentes citostáticos pode ser completa, porém a resposta citogenética é excepcional.[6]

Interferona

A interferona (IFN)-α induz remissão hematológica completa em 90% dos pacientes e resposta citogenética em aproximadamente 30%, que pode ser completa em um terço deles. A redução das células Ph-positivas para menos de 35% tem influência no prolongamento da sobrevida, e 70% dos pacientes que obtêm essa resposta mantêm-se em remissão por período superior a 10 anos. A transformação para fases acelerada e blástica é mais tardia nos pacientes que alcançaram remissão citogenética. A dose máxima diária recomendada é de 5.000.000 unidades/m^2 por via subcutânea, iniciando-se com doses menores (3.000.000 3 vezes/semana) e aumentando gradativamente até atingir a dose máxima tolerada. No início, o uso de IFN determina sintomas similares a um quadro gripal, que diminuem com o uso de paracetamol e com a redução dos leucócitos. Febre, cefaleia, perda de peso, artralgia, mialgia e impotência são efeitos colaterais comuns. As manifestações neuropsiquiátricas (perda de memória e depressão) são comuns em pacientes mais idosos. Fenômenos autoimunes, representados por trombocitopenia, anemia hemolítica, lúpus eritematoso e hipotireoidismo têm sido observados. A intolerância e a citopenia intensa impedem que um número significante de pacientes receba a dose máxima recomendada. Os efeitos colaterais do IFN podem ser suficientemente graves para impedir o seu uso, como ocorre em 15 a 20% dos pacientes. Esses efeitos adversos, aliados à necessidade de injeção subcutânea diária, tornam esse tratamento pelo menos desconfortável. A associação de IFN com citosina-arabinosídeo aumenta a resposta citogenética e a sobrevida livre de progressão, com o inconveniente do aumento da toxicidade, principalmente as relacionadas com neutropenia e trombocitopenia, que são claramente mais pronunciadas com a terapia combinada.[7–9]

Terapêutica com interferona ou citostáticos nas fases acelerada e blástica

Na fase acelerada da LMC, os resultados com o uso de agentes anteriormente citados são inferiores; apesar de se obter remissão hematológica ocasional, a remissão citogenética é improvável. O uso de agentes citostáticos, IFN isoladamente ou em combinação com outros agentes não parece alterar a sobrevida e a história natural da doença nessa fase.

Na crise blástica, os resultados são ainda piores e os tratamentos recomendados são as combinações de quimioterápicos semelhantes às utilizadas nas leucemias agudas. Na crise blástica linfoide os resultados são superiores, mas transitórios.

Mesilato de imatinibe

O mesilato de imatinibe é um inibidor específico da fosforilação da tirosinoquinase produzida pelo gene híbrido *BCR-ABL*. Ensaios clínicos de fase I se iniciaram em 1998 e rapidamente ficou patente a sua capacidade de induzir resposta hematológica rápida e completa. Nos últimos anos, inúmeros ensaios clínicos foram desenvolvidos e os resultados têm demonstrado crescente eficácia nos pacientes em fase crônica refratários ou intolerantes à interferona-α e como tratamento de primeira linha nos pacientes recém-diagnosticados. A maior eficácia desse agente é traduzida pela clara e definida superioridade das respostas hematológica, citogenética e molecular, quando comparada aos resultados às outras modalidades de tratamento, excluindo o TMO. Aliados a esses resultados, os efeitos colaterais são considerados menores e a sua administração é por via oral. Esses resultados promissores originam-se de um seguimento de aproximadamente 6 anos e podem-se identificar parâmetros de resposta que indicam precocemente a potencialidade do tratamento (Tabela 150.1). O tratamento deve ser mantido por tempo indeterminado, quando a resposta desejável for obtida. A falha de resposta, a resposta subótima e os fatores considerados como alertas foram propostos pela European LukemiaNet e constam da Tabela 150.2. Esses dados auxiliam no planejamento terapêutico, especialmente na detecção precoce de sua falha. As respostas subótimas e os fatores de alerta ainda necessitam de dados mais consistentes para avaliar sua real importância no sentido de substituir mesilato de imatinibe (MI) por outros agentes inibidores da tirosinoquinase. O desenvolvimento de mutações do gene *BCR/ABL* é relativamente comum na evolução da LMC e algumas delas são resistentes ao MI e sensíveis ao dazatinibe e ao nilotinibe. Algumas mutações são resistentes a todos os inibidores, como na mutação T315I. A falha do tratamento, quando usado o MI, também está relacionada com a adesão do paciente ao tratamento, à expressão do gene *BCR/ABL*, ao nível sérico ideal e à capacidade de atingir concentrações intracelulares suficientes para inibir o gene em questão.

Tabela 150.1 Definição de resposta e monitoramento.

Parâmetros	Resposta hematológica	Resposta citogenética	Resposta molecular (relação BCR/ABL) Controle de acordo com escala internacional
Definições	Completa: contagem de plaquetas < 450.000; leucócitos < 10.000 sem granulócitos imaturos; 5% de basófilos e baço não palpável	Completa: Ph 0% Parcial: 1 a 35% Menor: 36 a 65% Mínima: 66 a 95% Nenhuma: 95%	Completa: transcritos não detectáveis Maior: < 0,1
Monitoramento	Avaliar a cada 2 semanas até obter a resposta completa e, depois, a cada 3 meses	Avaliar a cada 6 meses até a resposta completa, confirmá-la e, depois, a cada 12 meses	Avaliar a cada 3 meses e, no caso de falha e resposta subótima, procurar mutações

Tabela 150.2 Definição operacional de falha e resposta subótima para pacientes novos em primeira fase crônica tratados com MI, 400 mg/dia.

Tempo	Falha	Resposta subótima	Alerta
Diagnóstico	NA	NA	Alto risco, del9q- ACA em Ph-positivos
3 meses em tratamento	Sem RHC ou progressão	Menos que RCP (> 35%)	NA
6 meses em tratamento	Menos que RHC e sem RC	Menos que RCP	NA
12 meses em tratamento	Menos que RCP (> 35%)	Menos que RCC	Menos que RMM
18 meses em tratamento	Menos que RCC	Menos que RMM	Nºs transcritos; ACA em Ph-positivos
Qualquer momento	Perda RHC ou RCC ou mutação	ACA em Ph-negativos; perda RMM; mutação	Quaisquer nºs transcritos; outras anormalidades cromossômicas nas Ph-

ACA = alteração citogenética adicional; MI = mesilato de imatinibe; RCC = citogenética completa; RCP = citogenética parcial; RHC = remissão hematológica completa; RMM = remissão molecular.

Na fase crônica da LMC, o tratamento como mesilato de imatinibe como primeira linha consiste na administração oral de 400 mg, durante a maior refeição, diariamente. Os resultados esperados são: resposta hematológica completa em 1 mês em 98%, resposta citogenética maior em 6 meses em 80%, resposta citogenética completa em até 18 meses em 75% e reposta molecular progressiva em 50% dos pacientes. A inexistência de resposta hematológica completa aos 3 meses de tratamento, a não obtenção de resposta citogenética maior aos 6 meses, a não resposta citogenética completa aos 18 meses e a não redução molecular dos níveis sanguíneos do produto do gene BCR-ABL inferiores a 0,035% indicam maior probabilidade de progressão da doença e nessas circunstâncias outras modalidades de tratamento deverão ser consideradas.

Levando em consideração os resultados atuais obtidos com os inibidores da tirosinoquinase, há consenso de que todos os pacientes deveriam iniciar o tratamento com MI 400 mg/dia e observar a resposta desejada dentro dos prazos estabelecidos pela LeukemiaNet; no caso de falha, considerar o transplante alogênico de medula quando o receptor for elegível para esse procedimento e houver um doador ideal aparentado ou não. Nos casos de resposta subótima associada a mutações resistentes ao MI, deve-se lançar mão de outros inibidores reconhecidamente sensíveis a essas mutações.

Na fase acelerada, recomenda-se aumentar a dose para 600 mg/dia e os resultados são inferiores àqueles obtidos na fase crônica da doença, porém resposta citogenética maior e mesmo molecular poderão ser alcançadas em uma minoria dos casos e nestes a sobrevida é prolongada. Na fase blástica, os resultados são pobres, pois consistem em uma remissão hematológica parcial ou completa de pequena duração. Nas crises blásticas linfoides todos os pacientes sofrem recidiva em 3 meses, independentemente da qualidade da remissão previamente obtida. Na transformação mieloide, 15% mantêm-se em remissão por período prolongado.[10–12]

Transplante de medula óssea alogênico

O TMO constitui o método mais eficiente para induzir a remissão citogenética e molecular completa, determinando longa sobrevida e provavelmente cura em 70% dos pacientes. No entanto, esse procedimento se aplica a pacientes que tenham menos de 55 anos e possuam doador HLA-compatível. Os resultados são superiores na presença de fatores favoráveis, como idade inferior a 35 anos, fase crônica da doença, doador aparentado compatível e do sexo masculino, sem tratamento prévio com bussulfano e quando o intervalo entre o diagnóstico e o TMO é inferior a 2 anos. Na proporção que reduzem os fatores favoráveis, a sobrevida diminui e as complicações aumentam. Entretanto, deve ser enfatizado que mesmo nas condições ideais, há um risco de 15% de mortalidade relacionada com o procedimento, que se relaciona à toxicidade do regime de condicionamento e da doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD). O TMO com doador aparentado compatível é realizado na LMC empregando-se um regime preparativo que, na atualidade, se concentra na combinação de altas doses de bussulfano (1 mg/kg a cada 6 h × 16, VO) e ciclofosfamida (60 mg/kg/dia × 2). A seguir, a medula óssea ou célula do sangue periférico do doador são infundidas por via intravenosa, e o paciente recebe tratamento de suporte, medidas preventivas de infecção, profilaxia da doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, do inglês, *graft- versus-host disease*) e suporte nutricional, dentro de uma unidade hospitalar apropriada para esse tipo de atendimento. A probabilidade de recaída em 5 anos é de 20%. A experiência brasileira não difere da de outros centros e está resumida na Figura 150.3. Resultados semelhantes são constatados com doadores que apresentem apenas um antígeno incompatível nas classes I e II. Incompatibilidade em um maior número de antígenos associa-se a um grau inaceitável de morbidade e de mortalidade. Estratégias para tornar essa alternativa viável (transplantes com doadores haploidênticos) estão em fase de estudo e os resultados preliminares são promissores.

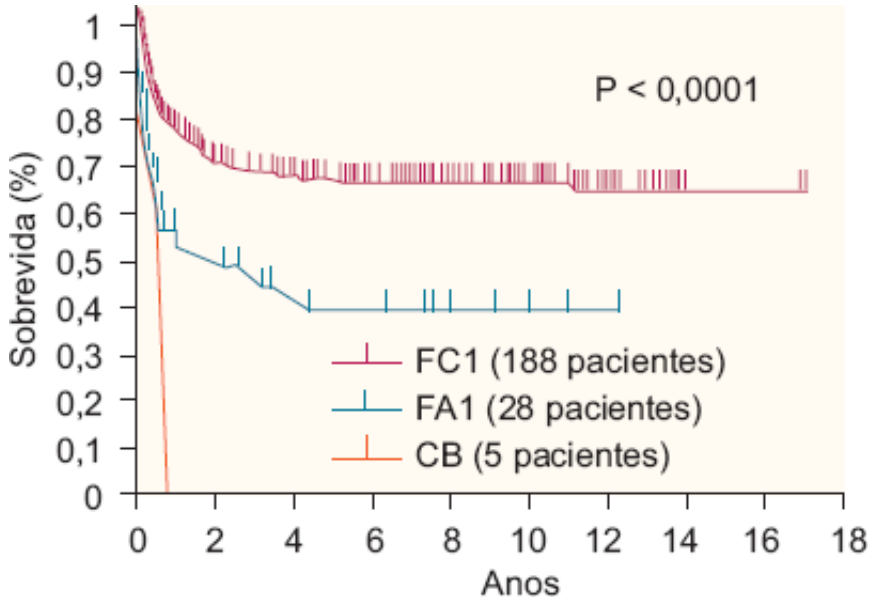

Figura 150.3 Sobrevida pós-TMO em pacientes com leucemia mieloide crônica nas fases crônica, acelerada e blástica. Experiência de Curitiba. TMO = transplante de medula óssea.

No TMO entre não aparentados, os resultados são inferiores em virtude da maior mortalidade relacionada com o procedimento. Com a disponibilidade de um doador HLA (antígenos leucocitários humanos, *human leukocyte antigen*)-compatível, utilizando as técnicas moleculares, receptor jovem, no primeiro ano da doença e em fase crônica, os resultados se aproximam aos obtidos com TMO entre aparentados. O processo de busca de um doador não aparentado é lento e de alto custo e o intervalo médio entre seu início e a realização do TMO aproxima-se de 6 meses.

Os resultados com o uso de medula óssea ou de sangue periférico como fonte de células-tronco ainda não são conclusivos, pois, apesar de ser mais rápida a "pega" com o sangue periférico e aparentemente menor o risco de recaída, as complicações a longo prazo relacionadas com GVHD crônica são mais frequentes e mais graves. A tendência atual é reservar o sangue periférico para as fases mais avançadas da LMC. O sangue de cordão umbilical, aparentado ou não, como fonte de células-tronco hematopoéticas tem sido utilizado, com sucesso, em crianças com LMC (Figura 150.4).

O uso de regimes de condicionamento menos tóxicos, chamados de não mieloablativos ou de intensidade reduzida, constitui-se em mais um potencial para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas com o TMO.

No TMO entre gêmeos idênticos (singênico), as complicações são mais amenas, porém o índice de recidiva atinge mais de 70%. Na fase acelerada e na crise blástica, os resultados são inferiores àqueles observados na fase crônica, mas a longa sobrevida e a cura ainda são possíveis com esse procedimento (ver Figura 150.3).

A recaída pós-TMO molecular, citogenética ou hematológica poderá ser controlada transitoriamente ou definitivamente com infusão única ou repetida de linfócitos do doador. Nas recidivas moleculares e citogenéticas, a remissão completa poderá ser obtida em 80% dos casos com essa abordagem. Na presença de recaída hematológica, os resultados da infusão de linfócitos são inferiores, pois a remissão é alcançada em 50% dos pacientes. A infusão de linfócitos não é isenta de risco, pois poderá ocorrer pancitopenia grave e transitória, bem como GVHD aguda e crônica.[13–19]

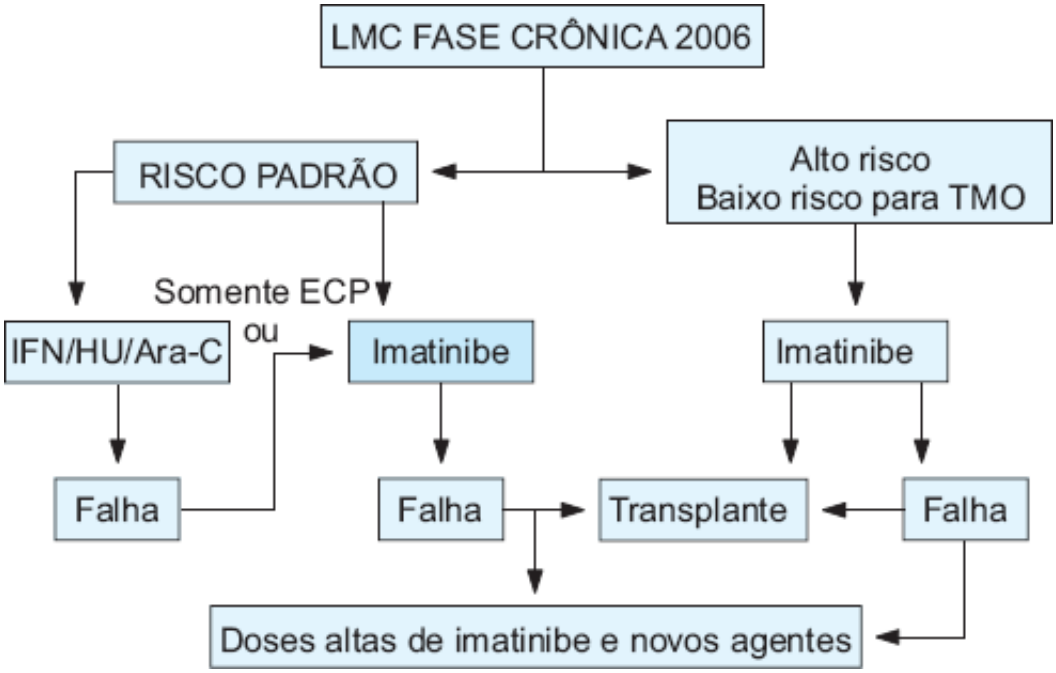

Figura 150.4 Fase crônica da leucemia mieloide. Ara-C = arabinosilcitosina citarabina; HU = hidroxiureia; IFN = interferona; LMC = leucemia mieloide crônica; TMO = transplante de medula óssea.

Capítulo 151

Policitemia Vera

Ana Clara Kneese Virgílio do Nascimento

Introdução

Desde sua primeira descrição em 1892 por Vaquéz até a primeira década do século 20, poucos avanços foram feitos no entendimento e tratamento da policitemia vera (PV).[1] Percebendo a similaridade e a falta de limites claros entre diversas patologias, cuja expressão fenotípica comum englobava a proliferação de células da medula óssea e esplenomegalia, Dameshek propôs seu agrupamento sob o título de doenças mieloproliferativas (DMP) em 1951.[2] Nesse conjunto figuravam, além da PV, a trombocitemia essencial, a mielofibrose primária (MFP), a leucemia mieloide crônica (LMC) e a síndrome de Guglielmo. Somente após a identificação do *BCR-ABL* como marcador genético específico para a LMC e do reconhecimento de eventos moleculares associados a PV, trombocitemia essencial e MF, a Organização Mundial de Saúde (OMS) revisou os critérios diagnósticos e mudou o termo DMPC para neoplasias mieloproliferativas (NMP).[3]

As modificações nos critérios anatomopatológicos e a identificação da mutação na proteína Janus quinase 2 (JAK2) foram fatores relevantes para avanços diagnósticos, melhor estratificação de risco e desenvolvimento de novas terapias.

Fisiopatologia

A PV é caracterizada por aumento da massa eritrocítica e da concentração de hemoglobina, resultante da proliferação autônoma e clonal de células progenitoras da medula óssea. A descrição da mutação JAK2*V617F* em 2005, presente em 95% dos portadores de PV, permitiu grandes avanços na compreensão de sua patogenia. Em condições fisiológicas, a JAK2 está relacionada com a transdução de sinais intracelulares originados a partir de diversos receptores de citocinas, entre eles o receptor da eritropoetina (EPOr, *erythropoietin receptor*), o receptor da trombopoetina (MPL, *thrombopoietin*), o receptor do fator de crescimento de colônia granulocítica e o receptor de interferona-g. Esta mutação, adquirida somaticamente, determina um ganho de função pela ativação dos caminhos de sinalização celular dependentes de tirosinoquinase, culminando com a ativação independente de estímulo das vias JAK-STAT, PI3K-AKT e MAP.[4]

Apesar da mutação não ser exclusiva da PV, aqui é encontrada com maior frequência em homozigose e a carga de alelos mutados, isto é, a proporção entre alelos V617F e normais, também é maior se comparada a trombocitemia essencial e a MFP.[5] Essa mutação leva a um ganho de função, culminando com o aumento de precursores eritroides, mesmo na ausência de eritropoetina (EPO). Há consequente incremento celular nas séries granulocítica e megacariocítica, o que resulta em pan-mielose. Outras mutações foram descritas, como TET2, o haplótipo 46/1 da JAK2 e no éxon 12 da JAK2, sendo a última encontrada em até 2% dos pacientes JAK2*V617F*-negativos.

A evolução natural da PV é para fibrose da medula óssea e hematopoese extramedular, sendo possível, porém baixa a incidência de progressão para mielodisplasia ou leucemia aguda.

Quadro clínico

PV é uma doença mieloproliferativa com incidência anual de 2,3 por 100.000 indivíduos,[6] sobrevida média de 10 a 15 anos[7] e mortalidade geral de 3,5/100 pessoas/ano.[8]

Os sinais e sintomas mais frequentes da PV são causados pelo aumento da viscosidade do sangue e diminuição do seu fluxo, resultantes da maior carga eritrocítica e volume sanguíneo. Na maioria dos casos, é possível identificar que algumas manifestações já estavam presentes muito tempo antes do diagnóstico, demonstrando a natureza insidiosa dessa doença.

Acomete principalmente indivíduos de meia-idade que frequentemente se apresentam com um rubor cianótico característico, mais facilmente perceptível na face, especialmente em lábios, ponta de nariz e orelhas. As porções distais das extremidades também exibem essa alteração de coloração.

A elevação da pressão arterial é um achado frequente e a PV pode ser causa de descompensação de hipertensão arterial preexistente. Cefaleia, zumbido, parestesias, gota e eritromelalgia são queixas comuns nesses pacientes e relacionadas com fenômenos vasoclusivos. Pode haver prurido aquagênico, desencadeado após banho quente ou morno. Todos esses sintomas tendem a melhorar ou desaparecer com o tratamento.

A esplenomegalia está presente na maioria dos pacientes ao diagnóstico ou durante sua evolução. Os pacientes podem se queixar de sensação de saciedade precoce, aumento do volume abdominal, dor em hipocôndrio esquerdo ou constipação intestinal.

Hemorragias e tromboses devem chamar a atenção para esse diagnóstico. Epistaxe, equimoses, hemorragia por trato gastrintestinal, assim como sangramento prolongado em locais de punções são comuns. As manifestações isquêmicas em sistema nervoso central (SNC) são complicações temidas e potencialmente debilitantes. As tromboses podem ocorrer em qualquer local, mas as que ocorrem em território esplâncnico são principalmente relacionadas com as NMP, devendo sempre ser pesquisadas.

Diagnóstico

O diagnóstico é atualmente baseado nos critérios da OMS[4] feitos em 2008 e requer a integração de manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas (Tabela 151.1). São aspectos importantes a comprovação do incremento hemático por meio da medida da massa eritrocítica ou da hemoglobina (Hb) acima de 18,5 g/dℓ para homens e de 16,5 g/dℓ para mulheres, além da demonstração da presença da *JAK2V617F* ou outra mutação de função semelhante.

Na ausência de comprovação de clonalidade pela não identificação de mutação, é de especial interesse a dosagem sérica da EPO. Quando abaixo dos limites de normalidade, indica proliferação clonal e independente de precursores eritroides.

A biopsia de medula óssea pode ser útil em algumas situações duvidosas e se mostra hipercelular em todos os setores, de forma especial nas linhagens eritro e megacariocítica. Os precursores eritroides e mieloides são morfologicamente normais, enquanto os megacariócitos podem se apresentar em agrupamentos frouxos, dispostos próximos à trabécula óssea e hiperlobulados.

A análise de cariótipo pode mostrar alterações, como $20q^{-}$ e trissomia do 8 e do 9, porém não são patognomônicas e estão presentes apenas em um número reduzido de pacientes. O número de anormalidades pode aumentar ao longo da doença, mas não é indicado seu exame periódico.

A concomitância de ferropenia é bastante comum nesses pacientes e pode mascarar os índices hematimétricos. Deve ser suspeitada, quando houver discrepância entre a taxa de hemoglobina e o número de glóbulos vermelhos, além de volume corpuscular médio (VCM) baixo.

Tabela 151.1 Critérios diagnósticos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Critérios maiores	Hb > 18,5 g/dℓ para homens e 16,5 g/dℓ para mulheres *ou* evidência de aumento da massa eritrocítica (acima de 25% do valor esperado)
	Presença da *JAK2V617F* ou outra mutação funcionalmente similar como a mutação no éxon 12 da JAK2
Critérios menores	Biopsia de medula óssea hipercelular nos setores eritro, granulocítico e megacariocíticos (pan-mielólise)
	EPO sérica abaixo do valor normal

	Formação de colônia eritroide endógena *in vitro*

É exigida a presença de ambos os critérios maiores e pelo menos um dos menores ou o primeiro critério maior associado a dois dos menores. EPO = eritropoetina.

Diagnóstico diferencial

Na ausência de dosagem sérica de EPO abaixo do normal e de *JAK2V617F* ou outro marcador clonal, é primordial excluir outras causas de poliglobulia. O aumento do hematócrito pode resultar da diminuição do volume plasmático ou de incremento verdadeiro da massa eritrocítica, cuja medida não é realizada de rotina na maioria dos centros.

A poliglobulia secundária resulta de aumento da produção de EPO, seja por resposta fisiológica ou por produção aumentada patológica. Na primeira situação, há inicialmente baixa tensão de oxigênio tecidual e elevação de EPO compensatória. Na segunda, há produção autônoma de EPO. As causas de poliglobulia são:

- Hipoxemia: grandes altitudes, obstrução crônica de vias respiratórias superiores, apneia do sono, cardiopatias cianóticas e doença pulmonar crônica,
- Tumores: renais, hepáticos, miometriais, ovariano, pulmonar, hemangioblastoma cerebelar, adrenal
- Hemoglobinopatias com alta afinidade pelo oxigênio (O_2).

A fidelidade aos parâmetros estabelecidos pela OMS permite diagnosticar PV com segurança. Nos casos duvidosos, devem-se afastar as demais causas clínicas de poliglobulia.

Estratificação de risco

A estratificação de risco é baseada na chance de desenvolvimento de evento trombo-hemorrágico, principal causa de morbimortalidade em PV, uma vez que ainda não há tratamento que comprovadamente promova aumento de sobrevida a longo prazo. Vários estudos identificaram idade acima de 60 anos e trombose prévia como determinantes de alto risco,[10,11] enquanto a ausência destes é classificada como baixo risco. Fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, obesidade e tabagismo, além de leucocitose,[12] parecem aumentar o risco e devem se encaixar como risco intermediário.

Tratamento

O objetivo da terapia é controlar do hematócrito e a diminuição do risco de morbidade. Ainda não foi possível definir claramente um nível seguro de hematócrito,[9,10] mas, segundo as diretrizes atuais,[12] busca-se a manutenção deste abaixo de 45%. A flebotomia é o tratamento inicial de escolha em qualquer grupo de risco para o rápido decréscimo do hematócrito. Em geral, é feita semanalmente até se atingirem níveis adequados; nos jovens pode ser realizada até 2 vezes por semana. Pacientes idosos ou portadores de cardiopatias graves devem ser monitorados cuidadosamente e realizar a flebotomia a intervalos maiores. Os pacientes de baixo risco serão mantidos com sangrias periódicas.

Todos os pacientes se beneficiam do uso de ácido acetilsalicílico em baixa dose, como demonstrado no estudo ECLAP. São contraindicações ao seu uso doenças hemorrágicas, contagem plaquetária elevada (acima de $1{,}5 \times 10^9/\ell$), doença péptica.

A terapia citorredutora está indicada para os pacientes de alto risco ou para aqueles pouco tolerantes às flebotomias. Indicativos de mieloproliferação progressiva como leuco ou trombocitose, esplenomegalia sintomática, prurido ou sintomas vasomotores ou constitucionais também reforçam a necessidade de citorredução.

Os fármacos de escolha de primeira linha são hidroxiureia e interferona-α.[13] A dose inicial de hidroxiureia varia de 500 a 1.000 mg/dia, com ajuste posterior para cada paciente. Geralmente bem tolerada, pode apresentar efeitos colaterais, como citopenias, sintomas gastrintestinais, úlceras mucocutâneas, alopecia e febre. A associação com flebotomia é possível, quando há limitação de aumento de dose por grânulo ou plaquetopenia.

Interferona-α demonstrou excelente resposta tanto na formulação convencional quanto na peguilada, inclusive

atingindo remissão molecular. Apesar de bons resultados no controle da doença não está demonstrando, até o momento, ganho de sobrevida global. Essa medicação também é indicada para pacientes gestantes por não apresentar risco para o feto.

Bussulfano e fósforo radioativo são terapias eficazes, mas com reconhecido aumento no risco de transformação leucêmica. Devem, portanto, restringir-se a pacientes acima de 70 anos, com baixa expectativa de vida e resistentes ou refratários a hidroxiureia e demais terapias aqui mencionadas.

Os inibidores de JAK2 estão sendo testados em PV como terapia de primeira linha com resultados promissores, porém ainda sem demonstração de mudança na evolução da doença. Há grande interesse também nos inibidores de histona deacetilase (HDAC)[13] vorinostat e givinostat, mas são necessários mais estudos para atestar sua eficácia e segurança.

Capítulo 152

Mielofibrose Primária | Metaplasia Mieloide Agnogênica

Nelson Hamerschlak

Conceito e epidemiologia

Mielofibrose primária ou metaplasia mieloide agnogênica, descrita em 1870 por Heuck, é uma doença hematológica maligna crônica caracterizada por esplenomegalia, um quadro leucoeritroblástico no sangue periférico, presença de hemácias em lágrima (dacriócitos), vários graus de fibrose medular e hematopoese extramedular.[1,2]

A incidência estimada é de 0,5 a 1,33 caso por 100.000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50 a 69 anos) e a sobrevida é de 54% em 3 anos. Homens são ligeiramente mais afetados do que mulheres.[3] Na forma infantil, essa relação se inverte. No Japão, essa doença era considerada rara. No entanto, sua incidência foi 18 vezes maior na região da explosão atômica em Hiroshima, mostrando relação com radiação ionizante. A exposição crônica a derivados de benzeno também é associada ao desenvolvimento de mielofibrose.

Etiopatogenia e fisiopatologia

Vários estudos mostram que a proliferação hematopoética neoplásica que ocorre na mielofibrose é de natureza clonal. No entanto, a fibrose medular representa uma reação secundária não neoplásica relacionada com a proliferação hematopoética. A representação da fibrose como epifenômeno nessa doença fica claramente demonstrada na reversibilidade da fibrose em pacientes submetidos a quimioterapia, interferona ou transplante de medula óssea.[4]

As fibras de reticulina estão aumentadas na medula óssea. A fibrose pode progredir para faixas grossas de colágeno. A extensão da fibrose relaciona-se ao número de megacariócitos displásicos e liberação de fatores de crescimento de fibroblastos derivados de plaquetas (PDGF, do inglês, *platelet-derived growth factor*). A hematopoese extramedular está sempre presente no fígado e baço, contribuindo para a hepatosplenomegalia descrita nesses pacientes. No entanto, a hematopoese extramedular é raramente efetiva. Focos de produção podem ser encontrados na suprarrenal, rins, gânglios, bexiga, mamas, pulmões e outros locais. Quando existe hematopoese extramedular em sistema nervoso, podem-se observar hemorragia subdural, delírios, aumento da pressão liquórica, coma, alterações motoras e sensoriais diversas. Derrames pleural e pericárdico podem ocorrer por produção extramedular em serosas. Após esplenectomia, a hematopoese hepática pode piorar levando à insuficiência desse órgão.[5] Cerca de 50% dos casos expressam mutação do gene *JAK2*.[6]

Quadro clínico

A média de idade ao diagnóstico é de 60 anos, havendo ligeiro predomínio no sexo masculino. Em alguns casos, encontra-se tendência familiar e a exposição a radiação ionizante e benzeno pode anteceder o aparecimento da doença. Em 25% dos casos, o diagnóstico é feito em pacientes totalmente assintomáticos. Outros pacientes apresentam fraqueza, fadiga, dificuldade para respirar, palpitações, perda de peso, sudorese noturna e dores ósseas. Alguns pacientes têm dores no hipocôndrio esquerdo, no quadril e membro inferior esquerdo em função do aumento ou infarto esplênico. A esplenomegalia ocorre em 100% dos casos, e hepatomegalia em 70% dos casos. Serosites com derrame e edema podem ocorrer. Alguns pacientes se apresentam com hipertensão portal, trombose

de veia hepática ou porta e varizes esofágicas. Descrevem-se alterações imunológicas com anticorpos antiglóbulos vermelhos, fator antinuclear (FAN) positivo, anticorpos antifosfolipídios. Osteosclerose e periostite podem ocorrer; esta última pode ser responsável por dores ósseas. Em razão da má função granulocítica, os pacientes desenvolvem infecções frequentes.[7,8] A média de sobrevida é de 5 a 6 anos e as causas principais de óbito são transformação para leucemia aguda, falência medular, trombose e hipertensão portal.

Exames laboratoriais

No sangue periférico, as alterações a seguir podem ser encontradas.

Setor vermelho

Anemia normocrômica e normocítica, aniso e poiquilocitose com hemácias em lágrima (dacriócitos) e eritroblastos. Sinais de hemólise com teste positivo de Coombs podem ser evidentes. Ocasionalmente, os testes de hormônio antimülleriano (HAM) e sacarose para hemoglobinúria paroxística noturna são positivos, assim como se descreve doença adquirida da hemoglobina H.

Setor branco

A contagem de leucócitos geralmente não ultrapassa 50.000/mm^3, mas apresenta-se com distribuição característica de resposta neutrofílica com granulocitose. Mielócitos e metamielócitos estão presentes no sangue periférico, assim como uma pequena quantidade de blastos (3 a 5%). Neutropenia pode ocorrer raramente. A fosfatase alcalina leucocitária não é característica. Os basófilos podem estar aumentados e os neutrófilos apresentam defeitos de função, entre elas de fagocitose.

Setor plaquetário

Os pacientes podem manifestar plaquetose ou plaquetopenia. Plaquetas gigantes são comuns assim como o encontro de megacariócitos circulantes. A função plaquetária está alterada, o que pode ser comprovado em estudos de agregação com epinefrina.

Cerca de 10% dos pacientes podem apresentar pancitopenia por hematopoese ineficaz associada a hiperesplenismo.

Do ponto de vista bioquímico, encontram-se aumentados: ácido úrico, desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina e bilirrubinas. Enquanto a albumina, o colesterol e as lipoproteínas estão geralmente com seus níveis séricos rebaixados.

O estudo da medula óssea é geralmente possível por meio de biopsia da medula, uma vez que a fibrose dificulta a coleta de material para mielograma. A biopsia é geralmente hipercelular com hiperplasia nas séries eritroide, granulocítica e megacariocítica. Colágeno e fibrose são geralmente demonstrados e fibras de reticulina são abundantes. Os megacariócitos são proeminentes, apresentando alterações estruturais importantes. Os granulócitos podem se apresentar hiper ou hipolobulados com anormalidade de Pelger-Hüet, assincronia núcleo-citoplasmática e outras alterações dismórficas. Os sinusoides medulares encontram-se dilatados, podendo mostrar células hematopoéticas imaturas em seu interior. Anormalidades citogenéticas estão presentes em mais de 50% dos casos. Aneuploidias ou pseudodiploidias são comuns. Raramente encontra-se o cromossomo Philadelphia e quando isso ocorre suspeita-se de leucemia mieloide crônica evolutiva para mielofibrose. Importante notar que as anormalidades citogenéticas não ocorrem em fibroblastos, contribuindo mais uma vez para demonstrar a natureza secundária da fibrose medular.[8–10]

Fatores prognósticos

Existem várias iniciativas para estabelecimento de fatores prognósticos. A mais comum é o Índice Internacional de Prognóstico (IPSS, do inglês, *International Prognostic Scoring System*),[11] que pode ser avaliado nas Tabelas 152.1 e 152.2.

Tratamento

Nos pacientes assintomáticos, a conduta deve ser observacional. O transplante de medula óssea é a única medida curativa, mas não está estabelecido o melhor momento para sua realização durante o curso da doença. Antigamente, limitado a pacientes mais jovens, pode ser indicado hoje para pacientes em idade mais avançada em condições não mieloablativas ou em regimes com intensidade reduzida.[12]

A anemia pode ser manipulada com o uso de eritropoetina ou andrógenos. Nestes últimos, é fundamental o acompanhamento da função hepática e de imagem do fígado para monitorar alterações importantes ou mesmo o aparecimento de tumores hepáticos. Nos casos com anemia hemolítica, os corticosteroides são úteis. Em crianças, altas doses de cortisona auxiliam também no controle da mielofibrose.[13]

Agentes alquilantes, hidroxiureia e interferona-α são empregados no controle de sintomas como febre, dor óssea, perda de peso e sudorese, diminuição do tamanho do fígado, baço e das contagens leucocitárias e plaquetárias.

Tabela 152.1 Avaliação do Índice Internacional de Prognóstico (IPSS).

Fator de risco	Percentual	HR	P
Idade > 65	45	1,95	< 0,001
Sintomas constitucionais	26	1,97	< 0,001
Hb < 10 g/dℓ	35	2,89	< 0,001
Leuco > 25.000/mm^3	10	2,40	< 0,001
Blastos SP > 1%	36	1,80	< 0,001

SP = sangue periférico.

Tabela 152.2 Avaliação 2 do Índice Internacional de Prognóstico (IPSS).

Grupo de risco	Pontos	Percentual	Sobrevida mediana	Mortes (%)
Baixo	0	22	135 meses	32
Intermediário 1	1	29	95 meses	50
Intermediário 2	2	28	48 meses	71
Alto	3 a 5	21	27 meses	73

A radioterapia pode ser útil em aumentos expressivos de baço ou para controle da dor, tumores extramedulares, serosites e áreas focais de dor óssea (periostites ou osteólises). Mas geralmente, a perda de resposta é rápida.

A esplenectomia, com altos índices de morbimortalidade (9%), deve ser reservada para condições especiais, como aumento expressivo de baço e dor local, excessiva necessidade transfusional, trombocitopenia importante ou hipertensão portal.[8,13]

O uso de talidomida em baixas doses, combinada ou não a corticosteroides, Revlimid® (lenalidomida), interferona peguilada ou mesmo mesilato de imatinibe, em casos selecionados, pode auxiliar no controle de pacientes com mielofibrose.[13–15]

Os inibidores de Jak 2[16,17] não tiveram sua resposta tão boa quanto se esperava, mas parecem ser úteis para diminuição do baço e controle de sintomas. O ruxolitinibe é o inibidor mais utilizado, pois já foi liberado para uso nos EUA. No Brasil, está disponível em acesso expandido e sob uso compassivo.

No conceito atual de classificação por risco com base nos níveis de hemoglobina ≥ 10 g/dℓ, presença ou não de blastos no sangue periférico, leucopenia ou leucocitose, o transplante de medula óssea passa a ser alternativa adequada para pacientes jovens e de alto risco.[18,19]

Capítulo 153

Trombocitemia Essencial

Nelson Hamerschlak

Conceito e epidemiologia

Trombocitemia essencial é uma doença mieloproliferativa crônica de natureza clonal caracterizada por trombocitose afastada de causas secundárias, ocasionando tromboses ou hemorragias. A clonalidade foi demonstrada em estudos com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase e com outros polimorfismos ligados ao cromossomo X.

A incidência estimada é de dois a três casos por 100.000 indivíduos por ano, sendo mais frequente em mulheres. Ocorre mais em indivíduos idosos, mas pode ser prevalente em adultos jovens.[1,2]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da trombose e sangramento na trombocitemia essencial é complexa. O papel da plaquetose no desenvolvimento da trombose é de interpretação controversa. A maioria dos estudos clínicos existentes falha em demonstrar relação entre o grau de trombocitose e os fenômenos tromboembólicos. Cortelazzo, em 1995, em estudo prospectivo, demonstrou diminuição do risco de tromboses com citorredução por hidroxiureia em pacientes de alto risco.[2,3]

Existem evidências atuais de que haja um *turnover* em pacientes com trombocitemia essencial. Estudos com Cr 51 em plaquetas autólogas e plaquetas jovens (reticulares à semelhança dos reticulócitos), avaliadas por citometria de fluxo, respaldam essa afirmação.[4]

Outras anormalidades plaquetárias foram descritas na trombocitemia essencial, como doença de von Willebrand adquirida, fragmentos de megacariócitos e agregados plaquetários circulantes, grânulos plaquetários anormais, metabolismo do ácido araquidônico plaquetário anormal e uma variedade de anormalidades nos receptores plaquetários de superfície.[5]

Quanto aos fenômenos hemorrágicos, parece que o uso mais restrito de ácido acetilsalicílico nesses pacientes tem diminuído este tipo de complicação. Por outro lado, sabe-se que grandes plaquetoses (acima de 2 milhões/mm^3) associam-se a fenômenos hemorrágicos. Cerca de 50% dos pacientes expressam mutações no gene *JAK2*.[6,7]

Quadro clínico

O diagnóstico em cerca de 30% dos casos é feito incidentalmente, identificando-se pacientes com plaquetose totalmente assintomáticos. Quando existem manifestações hemorrágicas, estas são do tipo vascular-plaquetário, isto é com formação de petéquias, equimoses ou sangramentos de mucosa. Essas manifestações podem ocorrer de forma espontânea ou traumática em nível superficial.

As complicações trombóticas predominantes são a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. No entanto, descrevem-se nesses pacientes a ocorrência de tromboses em locais não usuais, entre os quais, a veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) e veia porta. Descrevem-se também sinais de insuficiência arterial periférica, isquemia cerebrovascular e abortos de repetição por insuficiência placentária.[2]

Classificação de risco

As Tabelas 153.1 e 153.2 estabelecem o risco de pacientes com trombocitemia essencial no sentido de se indicar ou não a citorredução.[8]

Diagnóstico

Segundo a revisão da Organização Mundial da Saúde – OMS (WHO 2008), os critérios diagnósticos para trombocitemia essencial[8,9] são:

- Plaquetose persistente > 450.000/mm^3
- Biopsia de medula óssea mostrando proliferação do setor megacariocítico com o número de megacariócitos aumentado e maduros, sem aumento significante de desvios à esquerda na granulocitopoese ou eritropoese

Tabela 153.1 Classificação de risco.

Baixo	Idade < 60 anos Ausência de história de trombose Plaquetas < 1 milhão Ausência de fatores de risco cardiovasculares	O risco trombótico é comparável com o dos controles
Alto	Idade > 60 anos ou trombose prévia	O risco de trombose é significativamente superior

Tabela 153.2 Risco de pacientes com trombocitemia essencial.

Risco	Sangrias	Citorredução	Ácido acetilsalicílico
Baixo	Sim	Não	Sim
Alto	Sim	Sim	Sim

- Não preencher critério diagnóstico de policitemia vera, mielofibrose, leucemia mieloide crônica (LMC), síndrome mielodisplásica (SMD) ou outras neoplasias mieloides
- Na presença do JAK*2V617F* ou outro marcador clonal
- Na ausência do *JAK2*, sem evidência de trombocitose secundária

Tratamento

Qualquer decisão terapêutica em pacientes com trombocitemia essencial deve considerar a expectativa de vida desses pacientes, que é praticamente normal. Por esse motivo, a única abordagem decididamente curativa, que é o transplante alogênico de medula óssea, não é considerada nesses pacientes (expectativa de vida normal). As medidas de controle incluem: plaquetaférese (retirada mecânica), medicamentos que visam reduzir as contagens de células (agentes alquilantes, hidroxiureia, interferona, anagrelide) e os que interferem na função plaquetária.

A plaquetaférese é utilizada apenas em casos excepcionais agudos de tromboses, para possibilitar que haja tempo de ação de fármacos citorredutores.

A escolha do fármaco citorredutor ideal deve se basear nos riscos e benefícios de cada tratamento a um determinado paciente. Aparentemente, existe um risco maior de trombose em pacientes com antecedentes de trombose, fatores de risco cardíaco, como o fumo e idade avançada (acima de 60 anos). Por outro lado, o risco hemorrágico está associado a pacientes portadores de grandes plaquetoses. Não existe nenhum teste laboratorial preditivo de trombose ou hemorragia em pacientes portadores de trombocitemia essencial.[3] A hidroxiureia é o fármaco de primeira escolha. A interferona-α peguilada ou não pode ser usada na gravidez.

Hidroxiureia

A hidroxiureia é um dos principais tratamentos utilizados para controle do número de plaquetas na trombocitemia essencial. Ela age na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) inibindo a ribonucleotídio sintetase. Sua ação não é específica para plaquetas, podendo causar mielossupressão generalizada. Outros efeitos colaterais são desprezíveis. Dessa forma, seu uso deve ser acompanhado de monitoramento hematológico contínuo, uma vez que esse efeito é dependente da dose. Cerca de 80% dos pacientes que utilizam essa medicação reduzem significativamente a contagem de plaquetas em período aproximado de 8 semanas.

O uso de hidroxiureia para manter o controle do número de plaquetas em valores abaixo de 600.000/mm^3 em pacientes com alto risco de trombose mostrou-se efetivo em estudo randomizado com 114 pacientes nos quais um braço recebia a medicação e o outro não.[3]

Por não ser um agente alquilante, a hidroxiureia não é considerada um agente leucemogênico importante. No entanto, o Grupo de Estudo em *policitemia vera* encontrou uma tendência (não significativa) à transformação em leucemia aguda entre pacientes policitêmicos tratados com hidroxiureia.[10] Esse dado não foi confirmado por outros autores que julgaram o fármaco seguro. De qualquer forma, a decisão de se manter pacientes jovens sem maiores fatores de risco em uso desse medicamento deve considerar que foram descritas alterações citogenéticas e moleculares de deleção no cromossomo 17p associado a disgranulopoese e alterações displásicas em neutrófilos, além da mutação p53 em pacientes com trombocitemia essencial em uso de hidroxiureia. Alguns desses pacientes apresentaram transformação leucêmica.[11]

Interferona-α

A interferona-α recombinante parece exercer uma ação direta antiproliferativa em nível de megacariócitos. Em geral, não apresenta efeito mutante ou leucemogênico, no entanto tem efeitos colaterais expressivos. Os principais são febre, sintomas gripais, dores pelo corpo (mialgias), cansaço, tremores, alopecia, depressão e doenças autoimunes. A dose utilizada é de 3 milhões de unidades ao dia. O controle do número de plaquetas é dependente do fármaco. A dose pode ser diminuída na manutenção, mas a suspensão da mesma faz com que os níveis plaquetários retornem aos valores iniciais. Hoje, com as formulações peguiladas, é possível controlar um paciente com doses semanais e com uma diminuição importante dos efeitos colaterais.[12,13]

Anagrelide

Angrelide é uma medicação de uso oral, com base em uma quinazolina, não leucemogênica e sem potencial mutante que propicia uma diminuição seletiva nos níveis plaquetários por interferir na maturação dos megacariócitos.[14] A dose inicial é de 2 g ao dia, mas à medida que os níveis plaquetários diminuem pode haver uma adaptação para cada paciente. No entanto, da mesma forma descrita para as outras medidas terapêuticas, a descontinuação do uso leva ao retorno dos níveis plaquetários iniciais. Cerca de 10 a 20% dos pacientes necessitam descontinuar o medicamento em função de efeitos colaterais. Os principais são: retenção de água, insuficiência cardíaca, hipotensão postural, cefaleia, tontura, náuseas e diarreia. Os efeitos adversos cardíacos obrigam ao uso cuidadoso em pacientes idosos.[15,16]

Ácido acetilsalicílico e outros antiagregantes plaquetários

Ácido acetilsalicílico e outros antiagregantes são especialmente indicados em pacientes com trombocitemia essencial portadores de doença cerebrovascular isquêmica, insuficiência vascular periférica ou isquemia microvascular. Seu uso deve ser cuidadoso em pacientes assintomáticos e contraindicado em pacientes com episódios hemorrágicos anteriores, particularmente digestivos. Deve ser também lembrado que seu uso em pacientes com grandes plaquetoses é controverso, uma vez que esses pacientes tendem a manifestações de ordem hemorrágica.

Situações especiais no tratamento da trombocitemia essencial

Gravidez

Portadoras de trombocitemia essencial podem apresentar, durante a gravidez, trombose placentária, abortos de

repetição, retardo do crescimento fetal e prematuridade. No tratamento dessas pacientes, relatos de gestações bem-sucedidas foram feitos com o uso de ácido acetilsalicílico, dipiridamol, interferona e mesmo plaquetaféreses.[17]

Cirurgia

Pacientes com trombocitemia essencial estão mais propensos a trombose e hemorragia em caso de cirurgias. O reconhecimento desses pacientes é fundamental para a prevenção de complicações. O uso de heparina de baixo peso molecular na prevenção do tromboembolismo é fundamental, assim como o controle do número de plaquetas em pacientes que necessitem de cirurgias eletivas.

Síndrome de Budd-Chiari

A terapia citorredutora é fundamental nesses pacientes. Os casos agudos devem ser submetidos a fibrinólise seguida de heparinização e uso de anticoagulantes orais. Outros pacientes podem ser submetidos a angioplastia, *stents* ou mesmo transplante hepático.[18]

Em conclusão, o tratamento de pacientes com trombocitemia essencial deve ser administrado sempre que houver história de trombose ou doença arterial periférica ou cerebrovascular. Em pacientes assintomáticos, medicação específica deve ser utilizada preferencialmente em pacientes de alto risco com trombocitoses importantes acima de 1.500.000 plaquetas/mm^3, doenças cardiovasculares e idade acima de 60 anos. Os principais agentes citorredutores são hidroxiureia, interferona-α e anagrelide. A escolha desses agentes deve obedecer ao binômio risco-benefício. Baixas doses de ácido acetilsalicílico estão particularmente indicadas em pacientes com história de trombose, isquemia periférica ou cerebrovascular e risco cardíaco alto.

Capítulo 154

Leucemia Linfoblástica Aguda

Mair Pedro de Souza, Vergílio Antonio Rensi Colturato, Marcos Augusto Mauad, José Getulio Martins Segalla e Maura Rosane Valério Ikoma

Introdução

As leucemias linfoblásticas agudas (LLA) constituem um grupo de neoplasias hematológicas, caracterizadas pela expansão clonal de células linfoides, bloqueadas em momentos maturativos diferentes, com capacidade de acumulação e infiltração tecidual. Representam um conjunto heterogêneo de doenças, frequentemente associadas a alterações cromossômicas, que determinam ampla diversidade de aspectos biológicos e clínicos, proporcionando a ocorrência de significativa variação prognóstica. Podem ser chamadas de leucemia linfoide aguda ou leucemia linfocítica aguda.[1]

A gravidade das manifestações clínicas e a ocorrência preferencial entre as crianças sempre foram motivadoras de buscas no sentido de se obterem melhoras em diagnóstico, compreensão dos eventos e s resultados terapêuticos. Com avanços tecnológicos rapidamente incorporados e a criação de grupos cooperativos envolvendo esforços de centros de vários países, foi possível estabelecer estratégias de tratamentos (seletivas e estratificadas) que aumentaram os índices de cura e ainda permitiram a diminuição das complicações decorrentes da terapia. O diagnóstico é definido pela presença de 20% ou mais de células blásticas linfoides na medula óssea.

Epidemiologia

A LLA é a neoplasia mais frequente entre as crianças. Nos EUA, sua incidência corresponde a mais de 20% de todos os cânceres entre pacientes abaixo dos 15 anos. Nos EUA é detectado 1,6 caso/100.000 habitantes/ano entre os homens e 1,4/100.000 entre as mulheres, em todas as faixas etárias. Na infância, a LLA representa de 70 a 80% das leucemias agudas, com um pico de ocorrência entre 2 e 5 anos (Figura 154.1),[2] enquanto nos adultos corresponde a 20% das leucemias agudas, com pico de incidência por volta dos 50 anos, mantendo frequência menor, mas levemente ascendente, com o avançar da idade. Os homens são mais acometidos que as mulheres em todas as faixas etárias, exceto entre os pacientes com menos de 1 ano de idade. A doença tem sido diagnosticada mais frequentemente entre as crianças brancas, por motivos ainda não claramente esclarecidos, chegando a atingir, nas crianças de 2 a 3 anos, uma taxa 3 vezes maior entre brancos, quando comparados aos negros.

Do ponto de vista epidemiológico, um problema comum a muitos países é a formação de bancos com informações confiáveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou, no ano 2000, 144.321 mortes por leucemias, entre todos os países-membros. A informação não discrimina sequer o tipo de leucemia.

No Brasil, baseado em dados de Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e Registros Hospitalares de Câncer (RHC), o Instituto Nacional de Câncer (INCA) previu em 2012 a ocorrência, entre todos os tipos de leucemias, de 3,53 a 6,88 casos/100.000 habitantes/ano entre os homens; e de 2,84 a 5,2 entre as mulheres. Não há dados específicos para os diferentes tipos de leucemias. As variações, amplas, derivam dos dados das diferentes regiões brasileiras, com grande diversidade de recursos para diagnose e terapia em Onco-Hematologia. Dados obtidos em 01/09/2012, em http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/.

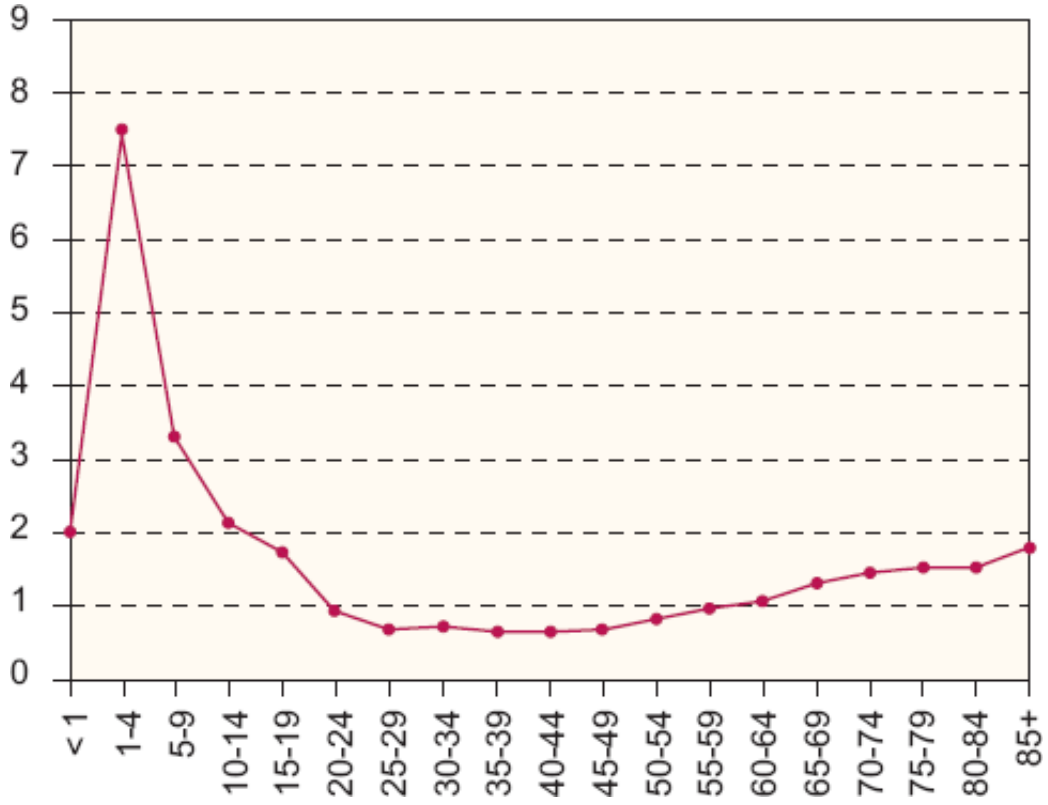

Figura 154.1 Taxas de incidência de LLA, nos EUA, de acordo com a idade (2000-2009).

O acesso aos bancos de dados dos Registros de Câncer (Hospitalar e de Base Populacional) no *site* do INCA e da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) nos possibilita verificar que a LLA corresponde a 0,4% de todas as neoplasias registradas.

Analisando os dados dos RCBP ativos no Brasil, encontramos a incidência mediana para o sexo feminino de 1,21 caso/100.000 habitantes e no sexo masculino de 1,61 caso/100.000 habitantes.

Considerando todos os casos constantes nos RCBP, segundo faixa etária, fica claro que 70% dos casos ocorrem até os 19 anos. Quando nos baseamos nos RHC, essa porcentagem sobe para 77% no banco de dados do INCA (todos os estados menos São Paulo) e para 80% no da FOSP.

Para avaliação da mortalidade, dados foram obtidos pelo Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, em que encontramos, para o estado de São Paulo, uma taxa de mortalidade ajustada para o sexo masculino de 0,68 óbito/100 mil habitantes e para o sexo feminino de 0,55 óbito/100 mil habitantes. Comparando com a incidência para o estado de São Paulo (1,31 caso/100 mil habitantes para homens e 0,96 caso/100 mil habitantes para mulheres), observamos uma relação aproximada de 2:1.

Com todas as ressalvas em relação à falta de dados e com todas as dificuldades que fizeram apenas alguns centros desenvolverem equipes empenhadas em organizar e relatar dados em registros de câncer, podemos fazer algumas análises, incluindo algumas avaliações de mortalidade. Quando, por exemplo, analisamos os dados dos RHC do estado de São Paulo, separando por duas faixas etárias, que incluem crianças e adolescentes (0 a 19 anos) e adultos (acima de 20 anos), encontramos duas realidades diferentes, com sobrevida aos 5 anos de 66% para o grupo abaixo de 19 anos contra 18% no grupo com 20 anos ou mais.

Fatores de risco e etiopatogenia

Crianças com alterações genéticas, especialmente as que cursam com instabilidade ou defeitos na reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) apresentam maior risco de desenvolverem a doença, entre as quais: síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, neurofibromatose, ataxia telangiectásica e mutações congênitas ou adquiridas do gene p53. Irmãos de crianças leucêmicas, em especial os irmãos gêmeos, apresentam risco 2 vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral. Não há etiologia definida e múltiplos fatores causais possíveis são aventados: a exposição a pesticidas, solventes e defensivos agrícolas; exposição materna (durante a gravidez), irradiação ionizante; infecções virais etc. Alguns dados sugerem que o consumo de álcool na gestação poderia, devido à indução enzimática (citocromo p450), ativar mecanismos da

carcinogênese, aumentando, assim, a incidência de LLA nos recém-nascidos. O tabaco, durante a gestação, parece não ter influência. A indicação de maior prevalência de LLA entre os recém-natos de grande peso levou à formulação da interessante hipótese que os altos níveis de fator de crescimento *insulin-like* poderiam estimular a leucemogênese. A origem intrauterina de alterações determinantes no processo da iniciação leucêmica foi apontada por estudos entre gemelares e até em crianças maiores com LLA, nas quais foi possível analisar sangue colhido ao nascimento, para triagens de erros inatos do metabolismo.[3] Nas amostras conservadas, foram detectadas as mesmas alterações cromossômicas e moleculares que caracterizavam o clone leucêmico. Alguns alimentos, incluindo chás e grãos que apresentam altos teores de cafeína e bioflavanoides, consumidos em excesso pela mãe, poderiam estar relacionados com maior incidência de leucemias após o nascimento.

O difícil estabelecimento da associação de prováveis fatores de risco ao desenvolvimento de leucemias agudas se relaciona com o tamanho da amostra, metodologias inadequadas, a diversidade biológica da doença, os custos etc. Longos estudos caso-controle tentam estabelecer relação com fatores ambientais, ocupação dos pais, doenças infecciosas na gestação e pós-natais, exposições a drogas e tabaco, condições socioeconômicas, características da família, condições de higiene e outras inúmeras possibilidades já aventadas.

Dezenas de alterações cromossômicas estão associadas à LLA e mais de 200 alterações esporádicas já foram descritas. Modelos matemáticos e estudos com animais tentam estabelecer o número de mutações necessárias para o estabelecimento das leucemias agudas e quais seriam as modificações moleculares mais relevantes.

Como consequência de alterações genéticas, teremos instaladas as condições para a transformação leucêmica, quando temos ilimitada capacidade de autorrenovação celular, alterações dos controles da proliferação normal, bloqueios maturativos e alterações nos processos de sinalização para a morte celular programada (apoptose).

Etapas do desenvolvimento são também aventadas e incluem uma fase de latência que poderia ter duração variável. Hipoteticamente, a patogenia da LLA poderia envolver fase similar à fase crônica da leucemia mieloide crônica, de curta duração, e sua fase detectável seria o equivalente à "crise blástica".

Do ponto de vista genético e molecular, alguns achados são mais frequentes entre as crianças e outros são mais vistos entre os adultos. De forma geral, o impacto das alterações genéticas na gênese da leucemia parece ser o mesmo. Estão envolvidas expressões aberrantes de proto-oncogenes, translocações cromossômicas que podem resultar em genes codificadores de proteínas com atividades que resultam em defeitos nos mecanismos de controle dos processos proliferativos normais, na perda da capacidade de diferenciação e até nos mecanismos da apoptose. Algumas alterações genéticas são, isoladamente, capazes de desencadear o processo leucemogênico, outras alterações necessitam de fenômenos combinados para que possam desencadear a doença. A translocação t(9:22), que resulta na proteína quimérica BCR-ABL, é um exemplo de alteração isolada que pode alterar os mecanismos de controle da proliferação e resultar em malignidade. Outras alterações podem dar origem a fatores de transcrição capazes de interferir em diferentes mecanismos de controle celular. Uma via importante é a que envolve os genes da família *HOX*, relacionada, diretamente, aos controles proliferativos, diferenciação e autorrenovação das células progenitoras hematopoéticas. Com sua atividade modificada, os processos de controle tornam-se ineficazes e permissivos.

Produtos de genes alterados, como aqueles oriundos da transcrição do gene *TEL-AML1*, podem ser decisivos, por estarem ligados ao *homing* das células progenitoras hematopoéticas (*TEL*) ou diretamente a hematopoese (*AML1*) e também pelo envolvimento na atividade dos fatores de transcrição chamados *core-binding-factors* (CBFa e CBFb), via família dos genes *HOX*.[4,5] Também agindo na via regulatória dos genes *HOX*, o gene *MLL* (*mixed-lineage leukemia*) pode levar à perda dos padrões normais de controle. Provavelmente, essas alterações genéticas necessitam de outras mutações que possam, igualmente, interferir nos processos normais de sobrevida e proliferação celular. Aumento da expressão de receptores do sistema tirosinoquinases, como FLT-3, tem sido demonstrado nas LLA com rearranjos MLL ou hiperdiploidia. Outras vias estão fortemente relacionadas com os eventos patogênicos da LLA, como a do gene supressor do retinoblastoma (RB) e do gene supressor de tumores p53. Interessante ressaltar que os achados de estudos de vias de sinalização envolvidas estão também sendo determinantes para busca de novas drogas.[6,7]

A maioria dos casos de LLA apresenta alterações cromossômicas numéricas (ploidia) ou estruturais (translocações, inserções e deleções). O aperfeiçoamento das técnicas de bandeamento tem proporcionado a detecção de alterações cromossômicas em até 85% de casos de LLA, resultado que chega a 98%, quando utilizada a análise direta da medula óssea com bandeamento G modificado. A detecção de alterações cromossômicas

estruturais, cada vez mais, tem sido feita através da utilização de métodos moleculares, como reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) etc. A técnica da hibridização *in situ*, utilizando "sondas" conhecidas e específicas para determinadas alterações cromossômicas, pode ser de grande utilidade na identificação das mesmas.

Alterações numéricas têm sido encontradas isoladamente ou em associação com alterações estruturais em 50% dos casos de LLA. A hiperdiploidia com mais de 50 cromossomos ocorre em até 25% das crianças e em 9% dos adultos com LLA. Em crianças, está fortemente relacionada com o imunofenótipo LLA-*comum*, geralmente associada a baixa leucometria e grande possibilidade de cura.

A hiperdiploidia com número de cromossomos entre 47 e 50 confere prognóstico intermediário aos pacientes com LLA, enquanto a hipodiploidia (menor que 44 cromossomos) constitui um grupo de pacientes de prognóstico pobre, tanto em adultos quanto em crianças.

As alterações cromossômicas estruturais são encontradas em 70% dos casos de LLA, compreendendo mais de 30 diferentes rearranjos, sendo as translocações os achados mais frequentes, com impacto prognóstico (Tabela 154.1).

Tabela 154.1 Alterações cromossômicas mais comuns nas leucemias linfoblásticas agudas.

Anormalidades citogenéticas	Características	Frequência (%)	
		Crianças	Adultos
Hipodiploidia	Associada a mau prognóstico	6	4 a 8
Hiperdiploidia (47 a 50 cromossomos)		13	7 a 15
Hiperdiploidia (> 50 cromossomos)	Associada a bom prognóstico	20 a 30	7 a 10
Diploidia		45*	15 a 34
t(9;22) ou Ph1	Associada a mau prognóstico	3 a 5	25 a 30
t(4;11)	Frequente em crianças com menos de 1 ano, com imunofenótipo pró-B. Resulta na formação do gene de fusão MLL-AF4. Associada a mau prognóstico	2	3 a 7
t(8;14) t(2;8) t(8;22)	Associadas a LLA de células B maduras, e causa a fusão do gene MYC no cromossomo 8 com genes IgH, Igk, ou Igl nos cromossomos 14, 22 e 2, respectivamente	3 a 4	5
t(12 a 21)	Presente em 20 a 25% dos casos de LLA de células B. Causa a fusão entre os genes TEL e AML1. Associa-se a bom prognóstico	20 a 25	5

*38% destes casos apresentam anormalidades estruturais.

Na infância, a t(12;21) (p21;q22) tem sido encontrada em 20 a 25% dos casos de LLA, quando pesquisada pela técnica da RT-PCR. Constitui um grupo de pacientes, predominantemente, pertencente ao imunofenótipo LLA-*comum*, não associado à hiperdiploidia, caracterizando-se como forte fator prognóstico favorável. Em adultos, a t(12;21) ocorre em 5% dos casos.

A translocação t(9;22), que está presente em 25 a 30% dos casos de adultos, é relacionada com o imunofenótipo pré-B, $CD10^+$ e associada à presença de marcadores mieloides e a fatores prognósticos negativos como grande leucometria, idade avançada, esplenomegalia volumosa. Tanto em adultos como em crianças, em que incide em 3 a 5% dos casos, sua presença exerce um fator prognóstico negativo, mas que vem sendo alvo de estudos que

acrescentaram aos tratamentos fármacos inibidores da via tirosinoquinase, com importantes melhoras nas taxas de remissão e sobrevida.

A presença da t(4;11) (q11;q23) *(MLL-AF4)* é considerada um forte fator prognóstico negativo. Com sobrevida prolongada inferior a 20%, constitui um grupo de pacientes que tem sido estratificado para realização de transplante alogênico de medula óssea. Ludwig *et al*. relatam aumento de sobrevida livre de doença prolongada, em adultos portadores de LLA com rearranjo *MLL-AF4*, submetidos a intensificação terapêutica, após remissão, com a utilização de altas doses de citarabina e mitoxantrona ou pela realização de transplante de medula óssea.[8] Como veremos adiante, a indicação dos transplantes tem sido revisada e os padrões de resposta ao tratamento ganham importância crescente nas decisões.

Considerações clínicas e diagnósticas

A apresentação clínica pode ser muito variada e decorre do grau de comprometimento medular, infiltração leucêmica dos órgãos linfoides e invasão de outros locais extramedulares. A Figura 154.2 sumariza os achados clínicos mais frequentes. As queixas podem se referir à sintomatologia cujo início pode ocorrer dias ou até semanas antes do diagnóstico. A multiplicidade e a inespecificidade dos sintomas iniciais, que podem incluir: febre, anorexia, astenia, perda de peso, entre outros, faz com que haja possibilidades importantes de atraso no diagnóstico, especialmente em suas fases mais precoces.

A concomitância de eventos também pode mascarar a história clínica. A intensidade da infiltração da medula óssea determinará o aparecimento de diferentes níveis de anemia, plaquetopenia e leucopenia.

Uma queixa importante entre as crianças, a dor osteoarticular, pode ser muito semelhante a outras dores mal definidas em membros inferiores. Vale ressaltar especificamente a queixa, em geral feita pelos pais, de que a criança "não quer andar, não quer brincar"; a investigação detalhada pode indicar exames laboratoriais para melhor definição do quadro.

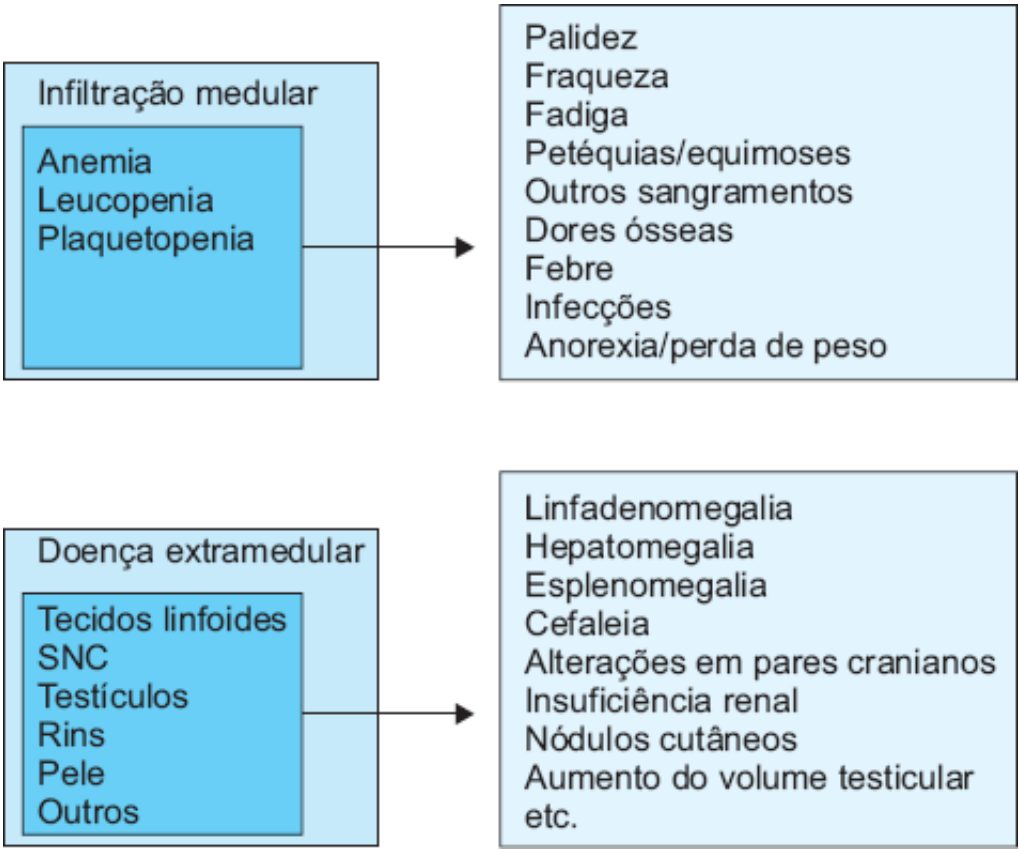

Figura 154.2 Manifestações clínicas das leucemias agudas.

Adenomegalias mediastinais poderão provocar queixas de tosse, modificações da voz e dispneia. A Figura 154.3 mostra grande massa mediastinal, radiografia do tórax, em paciente portador de LLA. O envolvimento de outros órgãos pode ocorrer, e é mais frequente nos casos de recidivas e doença avançada. Estudo pormenorizado com a intenção de verificar a infiltração oculta de outros locais mostrou que, mesmo nos pacientes em remissão clínica,

poderemos encontrar sinais histológicos da leucemia.

Sinais de infiltração dos diversos órgãos e sistemas devem ser procurados rigorosamente, devido à importância que poderão ter na definição terapêutica e também na perspectiva de definição de riscos e prognósticos.

Diagnósticos diferenciais

Com variado elenco de possibilidades de achados clínicos, a LLA deve ser diferenciada de várias doenças, Tabela 154.2, entre as quais algumas patologias febris agudas, cuja sintomatologia pode ser muito parecida, com predomínio de febre, dores generalizadas, inapetência, fadiga etc. As *leucemias mieloblásticas agudas*, em especial aquelas com blastos pequenos, poderão ser excluídas por meio de técnicas de citoquímica, imuno-histoquímica e imunofenotipagem pela citometria de fluxo. A despeito da possibilidade de que os achados isolados de plaquetopenia raramente ocorrem nas leucemias agudas, as síndromes purpúricas, especialmente a *púrpura trombocitopênica imunológica* (PTI), se impõem como diferencial e recomendamos que essa possibilidade seja sempre afastada com o exame da medula óssea. Há autores que advogam a não obrigatoriedade de se estudar a medula óssea, nas suspeitas de PTI, quando a história clínica é típica e o hemograma apresenta plaquetas pequenas e não são observadas alterações nas séries eritroide e granulocítica (American Society of Hematology/Guidelines). Também com o exame da medula óssea, podemos afastar diversas outras patologias, incluindo as doenças infectocontagiosas, a *anemia aplásica* e os processos tóxicos ou infiltrativos. As aplasias e as diversas mielopatias que possam cursar com hipoplasia ocasionam dificuldade diagnóstica adicional, relacionada com os procedimentos de coleta de amostras, para análise da medula óssea. O estabelecimento de critérios adequados para certificação da qualidade do material é muito importante e, embora traga transtornos aos pacientes, a repetição do exame pode ser necessária. Do ponto de vista morfológico, os esfregaços de medula óssea poderão dar maiores detalhes citológicos e confirmar a presença de células blásticas. A *mononucleose* com quadros de exuberante acometimento dos gânglios linfáticos, baço, fígado e amígdalas, geralmente leva ao aparecimento de atipias linfocitárias. A avaliação cuidadosa do esfregaço de um paciente com mononucleose pode afastar a possibilidade de leucemia aguda, mas há casos em que as dificuldades de diagnóstico diferencial permanecem e indicam a necessidade do mielograma. Lembramos que a infiltração medular por neoplasias de pequenas células redondas poderá trazer dificuldade no diagnóstico diferencial citomorfológico, porém as dúvidas são dirimidas com estudos imuno-histoquímicos. Em crianças pequenas, o *neuroblastoma* pode se apresentar com infiltração medular maciça, em que devemos valorizar o achado citológico da formação de pseudorrosetas celulares. A infiltração medular por *linfoma linfoblástico* deve ser associada ao conjunto de dados clínicos para definição do diagnóstico.

Figura 154.3 Radiografia do tórax com importantes adenomegalias mediastinais.

Tabela 154.2 Diagnósticos diferenciais.

Leucemia mieloblástica aguda	Artrite reumatoide
Púrpura trombocitopênica	Meningococcemia
Anemia aplásica	Tumores sólidos com infiltração medular
Mononucleose infecciosa	Doenças febris agudas

Linfomas	Doenças autoimunes
Mielodisplasia	Mielofibrose

Classificação morfológica

O diagnóstico citológico das leucemias agudas pode se iniciar com a avaliação do esfregaço do hemograma. Devemos avaliar atentamente a morfologia das células suspeitas e, sistematicamente, considerar o conjunto das informações, entendendo que a amostra analisada deve representar o momento funcional da medula óssea. Algumas vezes, o diagnóstico pode ser facilitado por achados morfológicos muito típicos, como os bastonetes de Auer, nas leucemias mieloides agudas. Entretanto, algumas populações blásticas oferecem dificuldades diagnósticas que somente poderão ser transpostas com o auxílio de várias técnicas laboratoriais, pois nessa situação não há diferença morfológica entre populações biologicamente diferentes. A primeira possibilidade de triagem para definição de linhagem pode ser feita por técnicas de citoquímica, no material obtido por punção da medula óssea. Essa metodologia, muito utilizada no passado, encontra-se em processo acelerado de substituição por outras técnicas mais eficientes.

Para sistematizar as avaliações e uniformizar a linguagem, especialistas de importantes instituições se mobilizaram, em diferentes momentos para organizar modelo de classificação das leucemias.

O Sistema de Classificação Franco-Americano-Britânico (FAB), adotado na década de 1970, baseado nos achados citológicos dos pacientes portadores de LLA, define três subtipos: L1, L2, L3, conforme Tabela 154.3.[9,10] Com exceção do subtipo LLA-L3, que representa um subgrupo restrito e específico, com comportamento clínico, biológico e prognóstico bem definidos, os subtipos L1 e L2 têm pouca importância na estratificação terapêutica.[11] A diferenciação das leucemias L1 e L2 foi objeto de adendo à classificação FAB, em que um sistema de pontuação foi criado para orientar as avaliações.

A OMS propôs classificação para as neoplasias hematológicas, desenvolvida pela Association of Hematopathologists e Society for Hematopathology, que considera aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos, como veremos a seguir. A sistemática da classificação é baseada no modelo da classificação REAL (*revised European-American lymphoma*), amplamente utilizada para classificação dos linfomas.[12,13]

Imunofenotipagem e classificação imunofenotípica

Estudos envolvendo várias metodologias (imunofenotipagem, imuno-histoquímica, microscopia de fluorescência, PCR, hibridização *in situ* e outras), permitem a identificação e quantificação das células em diferentes etapas do processo maturativo. As células linfoides progenitoras normais são definidas pela capacidade de originar todas as células das diferentes linhagens linfoides e são derivadas das células-tronco hematopoéticas. Muitos diferentes modelos são propostos para demonstrar a diferenciação para linfócitos B, T, células dendríticas e células NK – *natural killer* (Figura 154.4).[14] A caracterização das diversas etapas do desenvolvimento, ainda não bem definidas, é realizada pela identificação de marcadores de membrana ou citoplasmáticos, incluindo os sinais dos rearranjos gênicos VDJ. Tais rearranjos compõem etapa indispensável na diferenciação normal das células pró-B; sem o rearranjo funcional, essas células entram em apoptose e são fagocitadas por macrófagos na medula óssea. Os diferentes estágios maturativos são objetos de estudos, correlacionados com os resultados terapêuticos, para fins de estratificação.

Tabela 154.3 Classificação FAB, achados morfológicos.

FAB (prevalência –)	Mielograma	Biopsia da medula	Blastos
L1 (85 – 89)			

	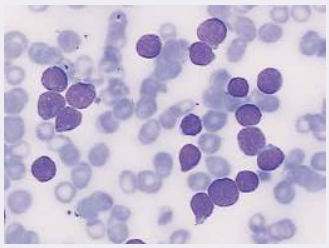	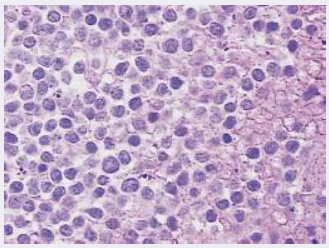	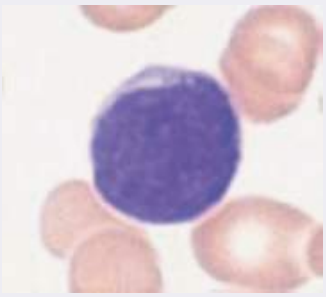 Blastos pequenos, com alta relação núcleo-citoplasmática, núcleos de formato regular e nucléolos ausentes ou de difícil visualização, fraca basofilia citoplasmática
L2 (11 – 14)	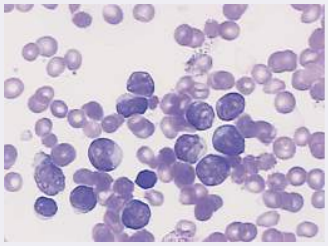	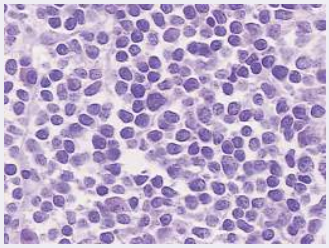	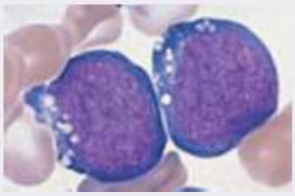 Blastos de tamanho variável, núcleos frequentemente clivados, nucléolos proeminentes, às vezes múltiplos. Basofilia citoplasmática variável
L3 (< 1)	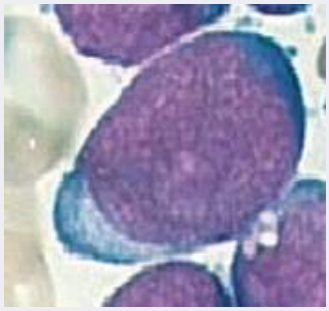	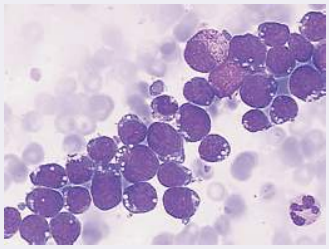	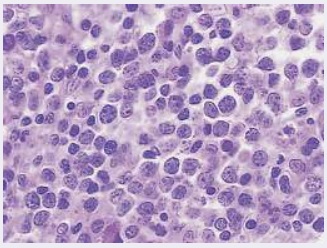 Blastos grandes, nucléolos bem visualizados que podem ser múltiplos, proeminentes, intensa basofilia e proeminentes vacuolizações citoplasmáticas

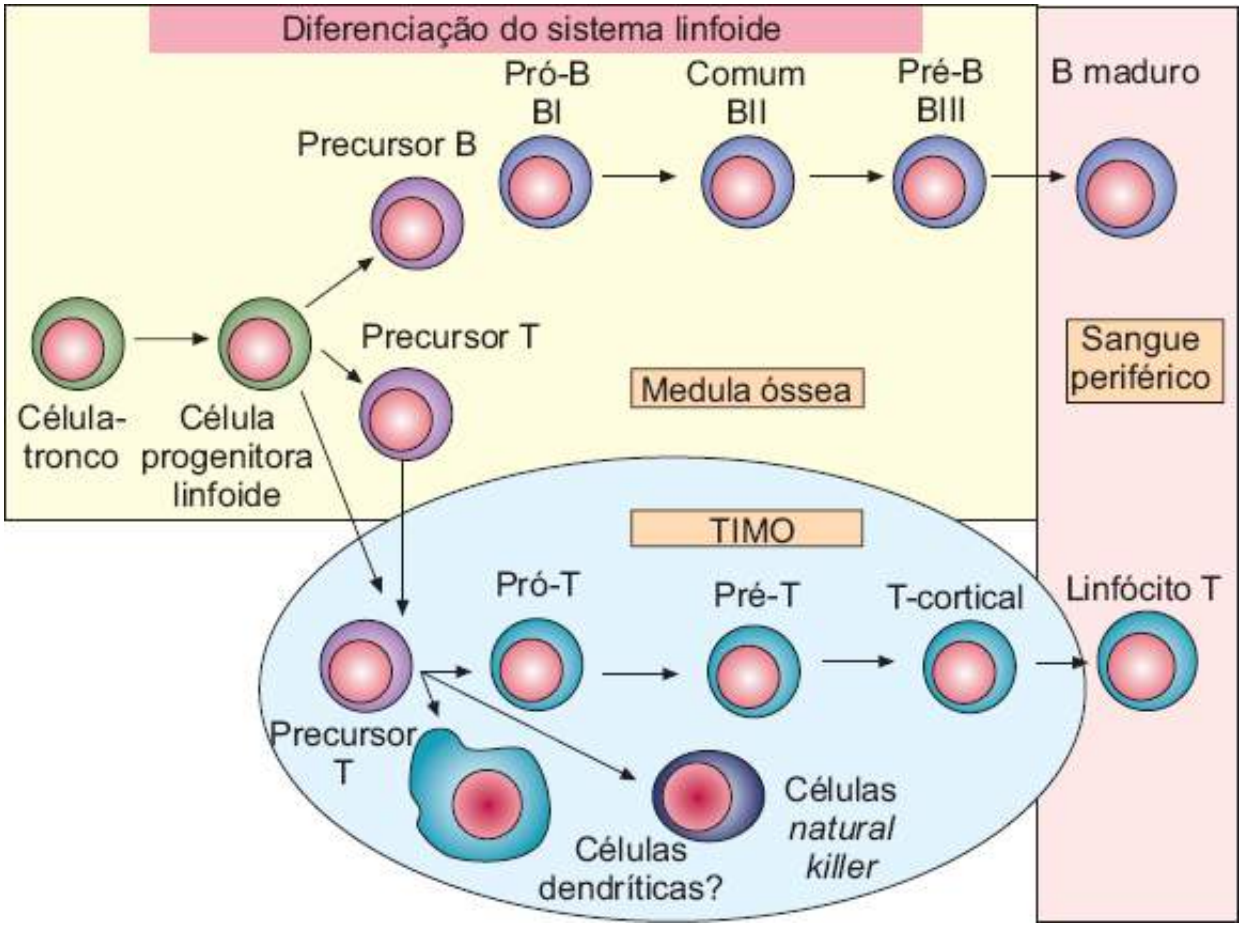

Figura 154.4 Ontogênese das células linfoides. (Adaptada de Le Bien.)[15]

A citometria de fluxo multiparamétrica possibilita a avaliação das diversas linhagens celulares em medula óssea, sangue periférico e de outros tecidos linfoides. A identificação das características celulares de tamanho e complexidade interna das células, assim como dos antígenos de superfície e intracelulares, pela utilização de anticorpos monoclonais dirigidos a esses antígenos compõe o perfil imunofenotípico das células normais e leucêmicas.

Dessa forma, a citometria de fluxo multiparamétrica identifica a linhagem celular, quantifica o número de células de cada população e o estágio de maturação em que as células se encontram, sendo um método importante para diagnóstico e monitoramento das leucemias agudas.

A classificação das LLA pela OMS 2008[16] baseia-se em achados morfológicos, imunofenotípicos e, sobretudo citogenéticos. Mas assim como a classificação do grupo EGIL (European Group for Immunologic Classification of Leukemia), utiliza o imunofenótipo para avaliação do grau de diferenciação das células leucêmicas e considera a detecção de fenótipos aberrantes para acompanhamento de doença residual mínima (DRM).[17]

A definição da linhagem celular obedece a critérios não somente de expressão dos marcadores específicos de linhagem, em células B (CD19, CD22 citoplasmático, CD79a), ou células T (CD3 citoplasmático), mas também de intensidade de expressão desses marcadores e coexpressão com outros marcadores, como o CD 10 para as LLA de linhagem B (OMS, 2008). Os demais marcadores de um painel imunofenotípico são utilizados para subclassificação e definição de prognóstico.

Seguindo a sequência maturativa do tecido linfoide normal, a LLA de linhagem B pode ser subdividida em: pró-B, precursora-B (*comum*), pré-B e B-madura; e a linhagem T em: pró-T, pré-T, T-cortical e T-madura (Tabela 154.4).

A LLA pró-B é frequente em lactentes e em 70% dos casos está associada a t(4;11) e expressão do antígenos CD 15 e 7.1 (NG2) pela citometria de fluxo multiparamétrica. Caracteriza-se por apresentar grande leucometria, tendo prognóstico mais reservado.

A LLA B comum (CD 10^+), geralmente associa-se a um bom prognóstico em crianças, estando, com frequência, relacionada, de maneira independente, com hiperdiploidia com mais de 50 cromossomos, ou a t(12;21).[18] Em adultos, em 25% dos casos está associada ao cromossomo Philadelphia ($Ph1^+$), caracterizando um

grupo de mau prognóstico.

Tabela 154.4 Classificação imunofenotípica das LLA pelo EGIL.

Linhagem B	**Tipo**	
CD19+ e/ou CD79a+ e/ou cyCD22+	B-I	Pró-B
CD10+ cyIg-	B-II	Comum
cyIg+ sIg-	B-III	Pré-B
sIg+	B-IV	B-madura
Linhagem T	**Tipo**	
cyCD3+ CD7+	T-I	Pró-T
CD2+ e/ou CD5+ e/ou CD8+	T-II	Pré-T
CD1a+	T-III	T-Cortical
CD 1a- sCD3+	T-IV	T-Madura
Anti-TCR α/β+	α/β+	T α/β+ grupo a
Anti-TCR γ/δ+	γ/δ+	T γ/δ+ grupo b

A LLA pré-B representa 10 a 15% dos casos de LLA. Quando se associa a t(1;19), apresenta fraca expressão de CD 45, ausência de expressão de CD 34 e expressão de imunoglobulina (Ig) M citoplasmática, e constitui um grupo de prognóstico limitado.

A LLA B-madura representa apenas 3% dos casos, associa-se fortemente à citologia FAB/L3 e às translocações: t(2;8), t(8;14), t(8;22), caracterizando um subgrupo de bom prognóstico, principalmente em crianças, frente à estratégia terapêutica atual.

Aproximadamente 15% das LLA da infância e 25% das de adultos pertencem à linhagem T, que está associada a grande leucometria, infiltração do sistema nervoso central (SNC) e presença de massa mediastinal. Na atualidade, comparando com os dados históricos para as LLA de linhagem T (LLA-T), temos resultados melhores, obtidos com quimioterapia intensiva, tanto em crianças como em adultos. Entretanto os pacientes portadores de LLA-T, pertencentes aos subtipos mais imaturos, pró-T e pré-T, que em adultos representam 7%, têm prognóstico significativamente inferior aos outros pacientes portadores de LLA-T.[19,20]

Recentemente foi descrita uma LLA de células precursoras T (*early T cell*), que se caracteriza por alto risco de recidiva e mau prognóstico. As células mantêm as características fenotípicas das células-tronco expressando marcadores de indiferenciação celular, além de marcadores mieloides. Apresentam maior instabilidade genômica, quando comparadas às LLA-T típicas.[21,22]

Como toda célula neoplásica, as células leucêmicas apresentam características semelhantes às das células normais, diferindo pelas intensidades de expressão de antígenos (p. ex., células da LLA de linhagem B podem ter expressão mais fraca da TdT e expressão forte de CD10, CD 19 e CD 34 que as precursoras B normais, assim como as LLA T podem expressar CD 3 e CD 7 com maior intensidade que as células T normais), pela perda de marcadores normais (p. ex., CD 19, CD 79a nas LLA de linhagem B e de CD2, CD 5, CD 4, CD 8 nas LLA de linhagem T) e ainda por assincronismos de expressão de antígenos (p. ex., CD20 e CD 34, cIgM e CD 34 nas LLA de linhagem B, sCD 3 sem expressão de CD 4 e/ou CD 8 nas LLA T). Todas essas alterações são úteis para a pesquisa de DRM, realizada nas diversas fases previstas pelos protocolos terapêuticos.

Não raro se observa a expressão de marcadores de linhagem mieloide (CD13, CD 15, CD 33, CD 65) e de marcadores não específicos, ou anômalos, de linhagem como o CD 58, que distingue células B em regeneração pós-terapêutica de linfoblastos B; o CD 66c, marcador mieloide que está expresso em 43% das LLA linhagem B e relacionado com a presença de bcr-abl[23] e o CD 99 que distingue células blásticas T de células T normais, e que são úteis para o estudo de DRM. Atualmente, a quantificação da DRM constitui uma dos parâmetros mais importantes para a estratificação terapêutica em LLA, inclusive sendo utilizada em alguns protocolos terapêuticos como

indicação para intensificação terapêutica com transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH).[24]

Outra utilização da imunofenotipagem é a pesquisa de células leucêmicas em tecidos e líquidos potencialmente doentes. Um recurso que pode documentar a presença de células malignas, por exemplo, no líquido cefalorraquidiano.

Leucemias de linhagem mista

Anteriormente chamadas leucemias bilinhagem ou bifenotípicas, atualmente a OMS as define como leucemias de linhagem ambígua. Caracterizam-se por apresentarem antígenos específicos que definem determinada linhagem linfoide (B ou T), anteriormente descritos, e que coexpressam mieloperoxidase (antígeno mieloide específico) ou outros marcadores específicos de linhagem monocitária ((NSE, CD 11c, CD 14, CD 64, lisozima), sendo classificadas como leucemia aguda linfoblástica b/mieloblástica ou linfoblástica t/mieloblástica (OMS 2008).

Essas leucemias também podem se caracterizar por alterações citogenéticas como t(9;22), t(v;11q23) com rearranjo *MLL*, que conferem mau prognóstico e risco de recidiva (OMS 2008). Na recidiva, podem apresentar apenas uma das linhagens observadas no quadro inicial.

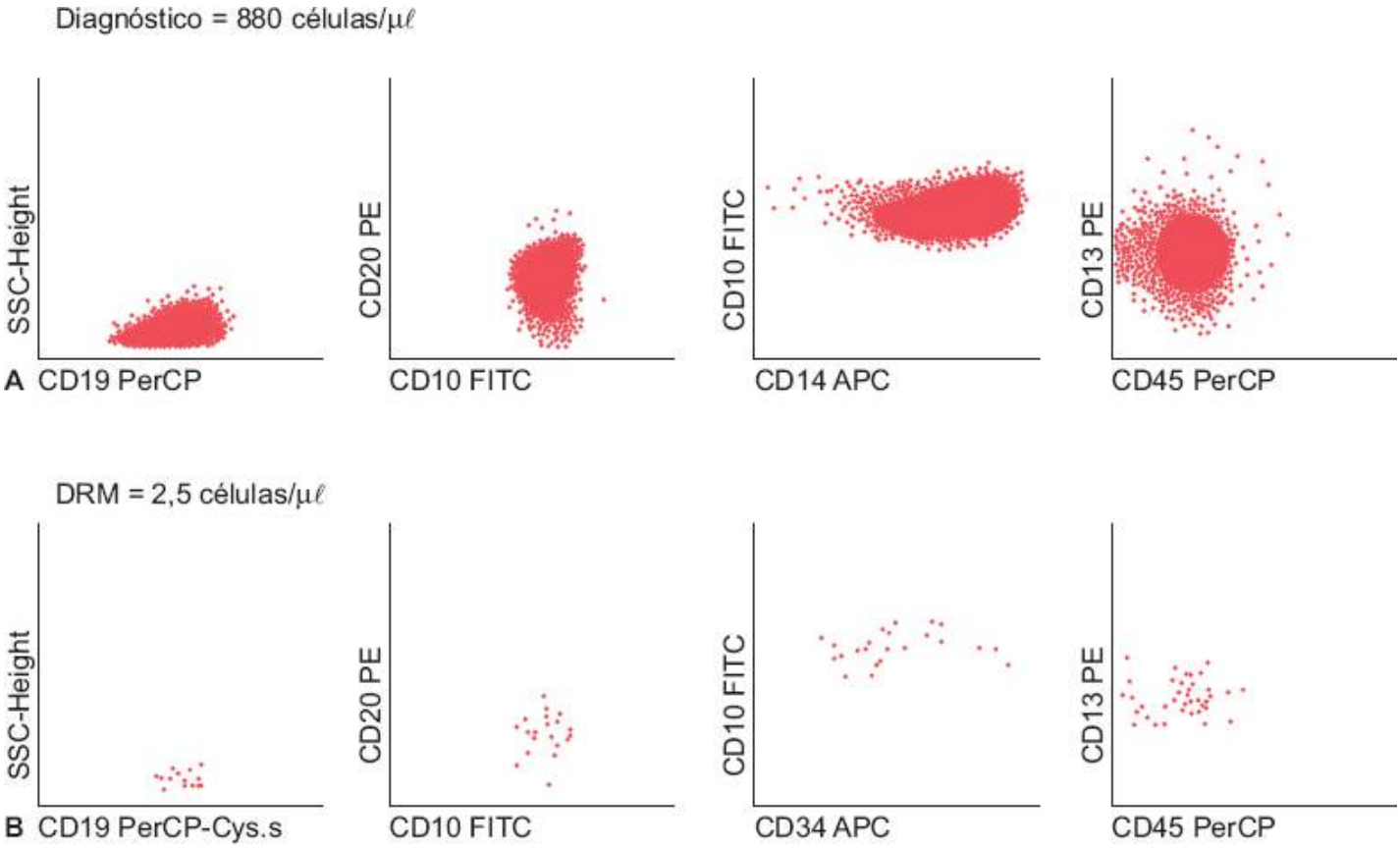

Figura 154.5 Fenotipagem do liquor. **A.** No momento do diagnóstico. **B.** Após início da terapia (DRM).

Doença residual mínima

A caracterização de remissão hematológica após a terapia de indução, em pacientes portadores de LLA, tem um poder limitado para prever a possibilidade de uma futura recaída. Por esse motivo, vários estudos foram realizados na última década, utilizando técnicas de biologia molecular e/ou imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica, para elucidar o valor preditivo da presença da DRM em determinados momentos da terapia sequencial, realizada em pacientes portadores de LLA podem facilitar as pesquisas de DRM.

Cavé *et al.*[25] realizaram a pesquisa de DRM, utilizando a técnica de PCR competitiva em 72 crianças com LLA, introduzidas no protocolo *EORTC 58.881,* e concluíram que a presença de blastos menor ou igual a 1×10^{-2} em 2×10^{5} de células mononucleares da medula óssea (MO), após a indução, e de blastos maior ou igual a 1×10^{-3} em 2×10^{5} células mononucleares da MO, após as fases de consolidação, terapêutica intermediária e intensificação tardia, caracterizou-se, em análise multivariada, como forte fator de risco independente para a recaída.

Nyvold *et al.*[26] avaliaram o nível de DRM utilizando a técnica de PCR em um grupo de 104 crianças portadoras

de LLA, tratadas com protocolo *NOPHO – All 92*, e, após o seguimento médio de 4,2 anos, relataram que as 16 recidivas observadas aconteceram nos pacientes que tinham níveis de DRM significativamente maiores no 15º dia (1% *versus* 0,1%) e 29º dia (D29) da indução (0,4% *versus* 0,01%). Na verdade, nenhum paciente que apresentou nível de DRM menor que 0,01% no D29 recidivou, incluindo aqui pacientes com outros fatores de risco negativos ao diagnóstico, tais como idade superior a 10 anos, pacientes com LLA-T com mais de 50.000 leucócitos no sangue periférico. Assim, precocemente, ou seja, no D29, foi possível definir um subgrupo de pacientes com uma perspectiva remota de recidiva.

Também no exame do líquido cefalorraquidiano, como na Figura 154.5 A, vemos a análise do diagnóstico, que mostra infiltração; na Figura 154.5 B, após início do tratamento, onde persistem células fenotipicamente idênticas DRM^+.

A avaliação de DRM por citometria de fluxo multiparamétrica de quatro fluorescências permite a detecção de 1 célula leucêmica entre 10.000 células normais. Essa sensibilidade tem aumentado com a utilização de citômetros de fluxo de 8 ou mais cores,[27] mas há dados a serem publicados utilizando outros protocolos, como o do grupo Euroflow, que promete trazer a citometria de fluxo multiparamétrica para o mesmo patamar de sensibilidade da PCR.

Novos marcadores foram estudados para pesquisa de DRM em LLA, sendo demonstrada sua associação a anormalidades genéticas, correlacionando-se fortemente com os testes moleculares. A perspectiva da utilização desses marcadores também aumenta a sensibilidade de detecção da DRM.[28]

Os momentos em que o estudo de DRM deve ser realizado são determinados pelos protocolos terapêuticos empregados, mas o consenso, em se tratando de DRM por CFM, é que a presença de mais de 0,01% de células leucêmicas em LLA, ao final da indução terapêutica, é forte indicativo de mau prognóstico.[29]

O *status* da DRM é considerado o mais sensível e específico fator preditivo de recidiva, estabelecendo o risco de recidiva e constituindo importante fator para estratificação terapêutica em LLA.[30] A introdução da pesquisa da DRM em pacientes portadores de LLA implicou:

- Redefinição da remissão completa
- Redefinição dos fatores prognósticos
- Redefinição da estratificação terapêutica
- Redefinição do monitoramento terapêutico.

Tratamento

Histórico

Antes das primeiras experiências que deram início a moderna quimioterapia, já haviam sido utilizadas algumas medicações, entre as quais derivados do *arsênico*. Também foram tentadas irradiação do baço e transfusões entre irmãos para controle da LLA. A implantação dos primeiros bancos de sangue foi muito importante no início do tratamento das leucemias, pela possibilidade de ajuda no tratamento paliativo, que era o disponível. Baseado na mielotoxicidade observada nas vítimas do uso bélico do gás mostarda nitrogenada, em 1943, foi introduzido o seu uso na tentativa de controle de neoplasias malignas (linfomas e leucemias), caracterizando o início da moderna quimioterapia. Remissões temporárias foram conseguidas, embora a toxicidade fosse muito elevada. Outros agentes passaram a ser pesquisados chegando-se à ciclofosfamida, um alquilante mais eficiente e mais bem tolerado.[31]

Quando pesquisas em nutrição revelaram o papel do ácido fólico como essencial para a hematopoese normal, abriu-se o caminho para investigação de nova classe de drogas: os antifolatos. Surgiu, então, o *metotrexato*.[32] O uso de antifolatos levou pacientes a remissões curtas e isoladamente já representava um grande avanço.

Logo após o início dos antifolatos, surgiram, em 1950 e 1953, respectivamente, os *corticosteroides* e *antipurinas* (6-mercaptopurina).

As primeiras combinações envolvendo as drogas então existentes possibilitaram a obtenção de remissões um pouco mais duradouras, com melhora importante na qualidade de vida dos pacientes. Apesar das remissões, todos os pacientes recaíam e evoluíam para a morte.

Em 1962, foram publicados os primeiros dados sobre o uso da *vincristina* no tratamento de leucemias. Logo o

fármaco passou a fazer parte de tratamentos que combinavam quatro drogas; corticosteroides, metotrexato, 6-mercaptopurina e vincristina. Com os quatro fármacos, foram obtidas melhores taxas de remissão, mas ainda não se conseguia impacto no tempo de sobrevida. A recidiva medular e em sistema nervoso central eram os limitantes.

A presença da "barreira hematencefálica", por dificultar a obtenção de nível terapêutico adequado dos medicamentos nesse local, era responsável pelas recidivas em SNC, chamado "santuário leucêmico", implicando esforços com a finalidade de minimizar o problema. Foram desenvolvidas metodologias, como irradiação craniana, irradiação craniocaudal, quimioterapia intratecal, altas doses de agentes mais efetivos para o SNC etc.

Os dados obtidos em modelos experimentais orientavam para a necessidade de erradicação do clone doente e foram sendo firmados conceitos sobre a resistência a fármacos e à orientação de que, sob o melhor suporte possível, os doentes deveriam receber as máximas doses toleradas.

Os antibióticos antracíclicos *daunorrubicina* e *doxorrubicina* foram isolados, respectivamente, em 1962 e 1969, logo foram testados nas leucemias agudas, mostrando eficácia significativa.

O protocolo Total-Therapy, sob a coordenação do Dr. Donald Pinkel, resultou na primeira modalidade curativa no tratamento das LLA. Em 1971, Dr. Pinkel publica os resultados do estudo Total-Therapy V, que mostrava 50% de remissão completa e duradoura. Esses resultados resistiram a mais de 30 anos de seguimento, mostrando a importância da nova orientação terapêutica e seu inequívoco papel histórico.[33] A Figura 154.6 mostra as curvas de sobrevida, em diferentes momentos, o que é considerado emblemático, na história da oncologia, pois demonstra a importância de estudos bem planejados e orientados pela observação dos resultados de projetos anteriores.

Entre 1960 e 1970, o arsenal terapêutico ganhou novas e importantes drogas: a *asparaginase* e *epipodofilotoxinas* (VM-26 e VP-16).[34]

No final dos anos 1970 e nos anos 1980, os dados demonstravam que estávamos lidando com uma grande variedade de situações biológicas e que fatores relativos à doença eram determinantes para que fossem estabelecidos critérios de risco. Iniciam-se os tratamentos dimensionados pelos achados biológicos. A idade, a morfologia, os achados citoquímicos e citogenéticos, somados aos elementos semiológicos referentes à infiltração leucêmica (grandes visceromegalias, leucometrias elevadas, envolvimento do SNC etc.) passaram a motivar intenções terapêuticas muito distintas.

Progressivamente, importantes questões são respondidas pelos estudos cooperativos e, nesse aspecto, é preciso salientar o valor da implementação do tratamento em fases logisticamente planejadas para erradicar o clone leucêmico e uma abordagem mais adequada do SNC. Outros avanços se somam: melhoras na assistência hemoterápica, nos cuidados intensivos, na prevenção e tratamento das complicações da síndrome da lise tumoral, novos antibióticos etc.

Contribuições também vieram dos laboratórios de citometria de fluxo, de biologia molecular e, mais recentemente, as técnicas de estudos da expressão simultânea de centenas de genes (*DNA-arrays*) que possibilitam uma avaliação que possivelmente terá implicações importantes na orientação da melhor forma de tratamento. Com a incorporação tecnológica e esforços pouco comparáveis, que foram e são desenvolvidos em todo o mundo, os protocolos atuais vêm obtendo melhores resultados, menores sequelas e garantindo a cerca de 80% dos pacientes uma esperança realística de cura. Avanços também são alcançados por meio de estratégias envolvendo novos fármacos, anticorpos monoclonais, mais segurança nos transplantes, e também pelo uso de drogas já conhecidas de maneiras diferenciadas ou em novas combinações. Mesilato de imatinibe e rituximabe são exemplos de fármacos impactantes nos resultados e que rapidamente se incorporaram aos tratamentos.[35–39]

A maioria dos protocolos estabelecidos por grandes grupos cooperativos, que cuidam de tratamento LLA da infância, confirma os avanços dos resultados terapêuticos, com elevadas taxas de sobrevida global (Tabela 154.5).

Abordagem inicial

A necessidade de procedimentos urgentes para definição diagnóstica compõe a abordagem inicial de um paciente com leucemia aguda. Uma história detalhada da doença e dos antecedentes deve preceder rigoroso exame físico. As comorbidades, as doenças e os tratamentos prévios são potenciais complicadores e a estratégia terapêutica deverá considerá-las. Doenças infecciosas poderão estar presentes ou recrudescerem, em especial doenças virais (herpes, p. ex.) e fúngicas. Patologias preexistentes em trato gastrintestinal e urinário (gastrite, úlcera péptica, divertículos, cálculos etc.), por aumentarem as possibilidades de infecções e hemorragias, precisam ser inquiridas.

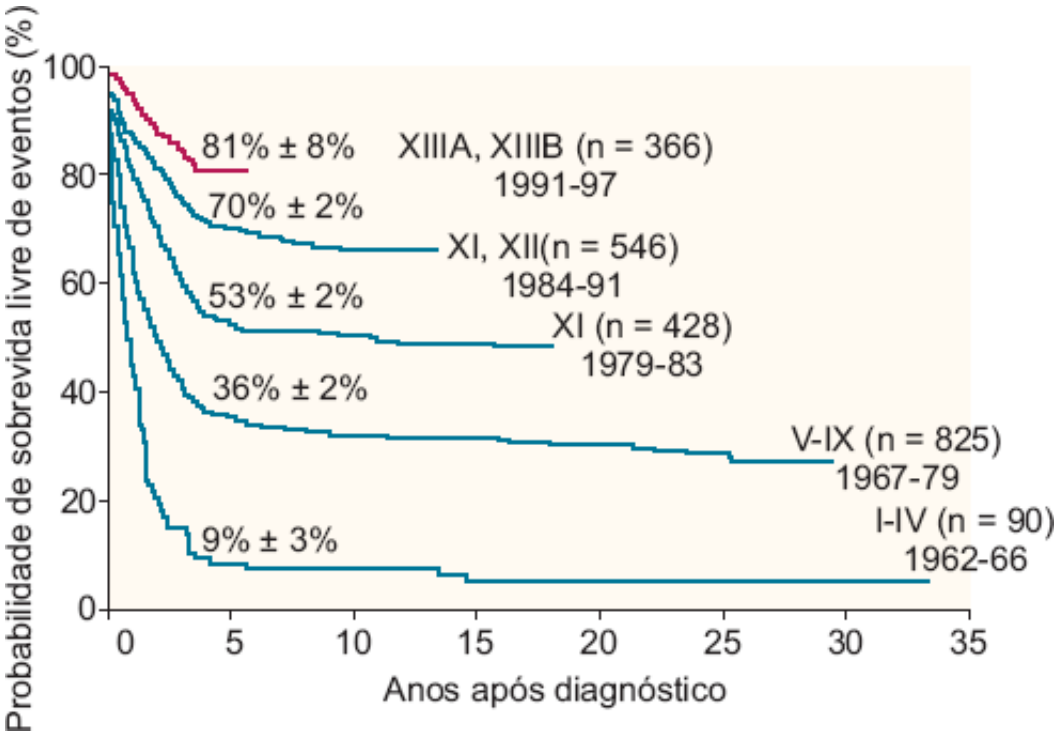

Figura 154.6 Sobrevida livre de eventos, em diferentes períodos, St. Jude Children's Hospital.

Tabela 154.5 Resultados globais de tratamentos relatados por grupos cooperativos.

Grupo	Período	Nº	Sobrevida global (%)
Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica – AIEOP-95[40]	1995 a 2000	1.743	85,5
Berlin-Frankfurt-Münster Study Group – BFM 95[41]	1995 a 1999	2.169	87
Children's Oncology Group – COG[41]	2000 a 2005	7.153	90
Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology – NOPHO-2000[43]	2002 a 2007	1.023	89
St. Jude Children's Research Hospital – SJCRHP 15[44]	2000 a 2007	498	93,5

O achado de febre é sempre muito importante. A febre pode ter várias causas, incluindo a própria atividade leucêmica, mas sempre deve estimular a investigação de processos infecciosos. Devemos buscar sinais de sangramentos na pele, mucosas e órgãos internos. Grandes quantidades de petéquias e equimoses podem ser a indicação clínica de plaquetopenia grave e sinal de alerta para riscos de sangramentos importantes. Hemorragias terão repercussões relacionadas com o local de origem e a intensidade e duração do sangramento. Queixas de cefaleia são preocupantes devido à possibilidade de estarem relacionadas com sangramento em SNC, considerado uma das condições mais temidas, por cursar com evolução muito rápida e risco imediato de morte.

A infiltração de outros órgãos pode ser evidenciada no exame físico. Os linfonodos, de tamanhos variados, quase sempre são indolores e sem sinais inflamatórios. A esplenomegalia está presente na maioria dos pacientes pediátricos, em tamanhos variados e, em geral, é assintomática. As amígdalas poderão aumentar de volume, com ou sem sinais de infecção. O aumento do fígado pode ser observado na palpação do abdome que, por vezes, é acompanhada de dor, principalmente nas hepatomegalias mais expressivas.

O exame neurológico é indispensável e deve ter como objetivo pesquisar sinais de infiltração do SNC e dos pares cranianos. Deve incluir o exame de fundo de olho, no qual poderão ser observados sinais diretos e indiretos de infiltração do SNC, como a hipertensão intracraniana e também sangramentos retinianos. O exame neurológico

normal não afasta a necessidade da coleta do líquido cefalorraquidiano.

Os pacientes do sexo masculino devem ter seus testículos examinados rigorosamente, devido à possibilidade de estarem acometidos, e necessidade de avaliação por métodos de imagens ou biopsia deve ser considerada.

A análise pormenorizada do sangue periférico pode revelar desde franca infiltração leucêmica, com grandes leucometrias, presença de células blásticas e plaquetopenia até, menos frequentemente, pequenas contagens de leucócitos com raras ou nenhuma célula blástica ao hemograma.

A confirmação do diagnóstico se faz com a avaliação da medula óssea. O esfregaço e biopsia da medula devem ser obtidos e processados com rapidez. Em crianças, a obtenção de material medular para diagnóstico pode ser feita sob sedação ou anestesia. Nesses casos, quando o sangue periférico mostrar claros sinais de infiltração leucêmica, podemos proceder à coleta do líquido cefalorraquidiano, no mesmo ato anestésico.

Com o diagnóstico confirmado, outros procedimentos são recomendados para documentar a real situação da doença e do paciente, e também para garantir que a terapia possa ser iniciada com segurança. Emergências oncológicas poderão ser causa de mortalidade nas fases precoces da terapia e devemos estar atentos para a precocidade do diagnóstico e intervenções rápidas e adequadas. Exames laboratoriais para avaliar as condições das funções hepática e renal, dosagens de eletrólitos e medidas preventivas são tomadas de imediato (Figura 154.7). O volume urinário e o pH da urina devem ser monitorados rigorosamente e são, rotineiramente, utilizados medicamentos para diminuir os níveis séricos de ácido úrico. Alterações da coagulação também precisam ser investigadas por exames específicos que devem incluir a dosagem do fibrinogênio. As medidas iniciais diminuirão a possibilidade do aparecimento das graves intercorrências metabólicas que caracterizam a síndrome da lise tumoral. Nessa situação, o paciente poderá apresentar alterações eletrolíticas e metabólicas, com danos a função renal e piora evidente das condições clínicas.[45]

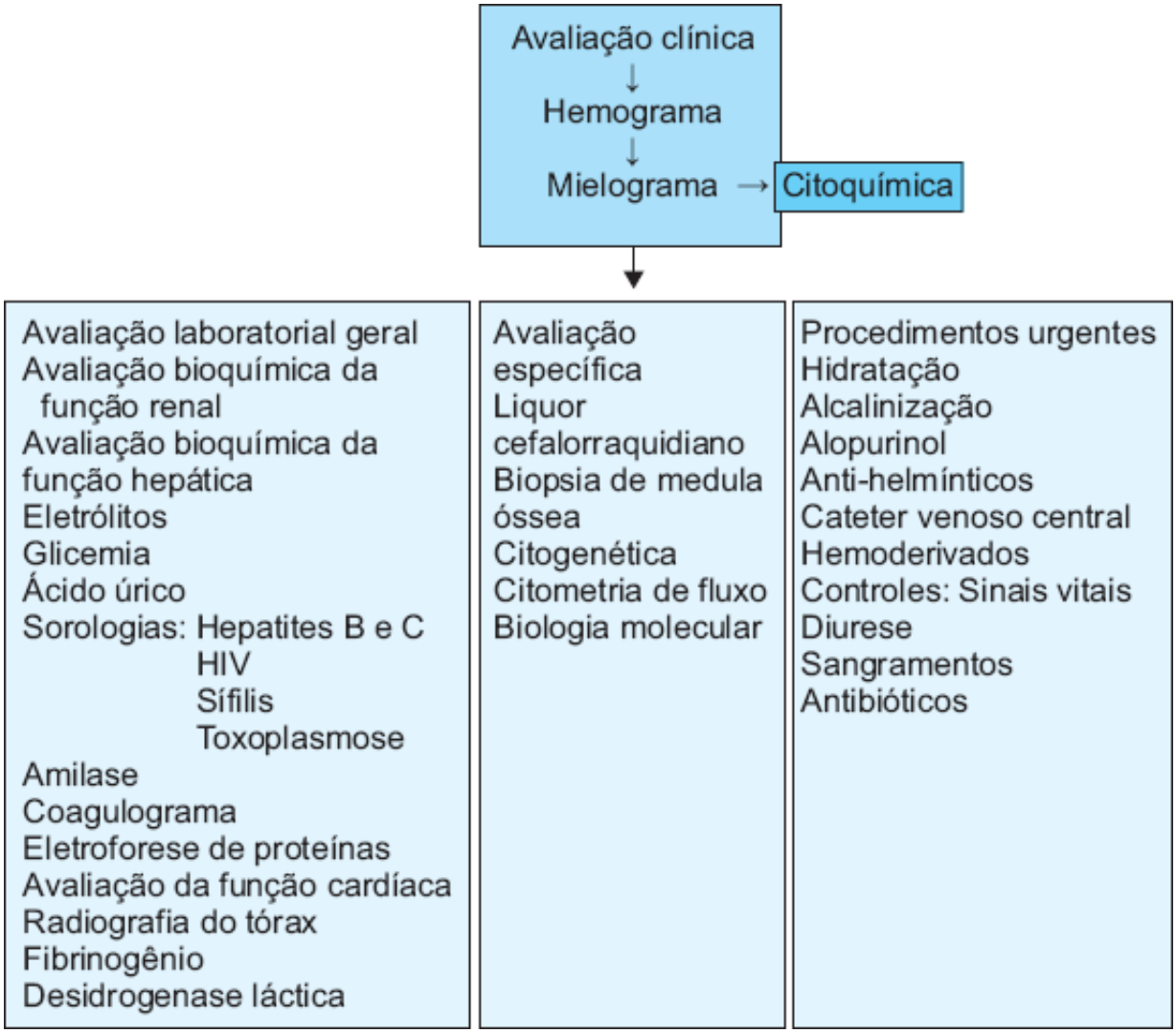

Figura 154.7 Roteiro sugerido para a abordagem dos pacientes.

Medidas preventivas

Habitualmente, temos recomendado a utilização de medicações para tratamento empírico de eventuais parasitas intestinais. A profilaxia de doenças fúngicas e virais poderá ser indicada nas fases críticas do tratamento. As internações hospitalares deverão, preferencialmente, ser realizadas em enfermarias preparadas para receber pacientes neutropênicos e com equipe treinada para enfrentar as turbulências esperadas nos neutropênicos febris. O suporte hemoterápico deve estar disponível, pois a reposição de hemácias e plaquetas se faz necessária em quase todos os pacientes, nas fases iniciais da terapia. A imunossupressão, decorrente da doença e dos tratamentos intensivos, que incluem longos períodos de corticoterapia, são fatores contributivos para aumentar a possibilidade de aparecimento de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e, por esse motivo, recomenda-se a prescrição da combinação sulfametoxazol-trimetoprima, que se mostra muito eficiente para essa finalidade.[46] O uso de bloqueadores da secreção gástrica para prevenir doenças pépticas é recomendado. O uso de fatores de crescimento hematopoético, em especial G-CSF, tem sido proposto, devido à possibilidade de redução do tempo de neutropenia e consequentemente do uso de antibióticos, da internação hospitalar e das complicações fatais, nas fases mais agressivas da terapia. Há, entretanto, estudos em que, apesar de comprovar a diminuição do período de neutropenia, não houve impacto em duração da internação, número de episódios febris e número de hemoculturas positivas. Há também o benefício de se evitar atraso nas datas previstas para a realização de fármacos estabelecidos protocolarmente.[47]

O acesso venoso deve ser definido ao início dos procedimentos terapêuticos e prioriza a abordagem de veia central, utilizando as formas disponíveis de cateteres, semi ou totalmente implantados.

Fases do tratamento

Indução à remissão

A primeira fase do tratamento tem como objetivo a destruição do maior volume tumoral possível. Pelos parâmetros atuais de monitoramento da presença da doença residual, pode ser considerada como meta a presença de menos de 0,01% de células blásticas com o fenótipo idêntico aos achados diagnósticos. Basicamente composta por combinações de corticosteroides, vincristina, asparaginase, e em alguns protocolos, antraciclinas. A duração é de 4 a 6 semanas, e os fármacos e as doses estão ajustados para os indicadores de risco apresentados pelo doente. Há, nessa fase, algumas considerações relacionadas com o uso de corticosteroides: prednisona ou dexametasona são os fármacos habituais e com perfis de utilização diferentes. A prednisona é mais utilizada em crianças abaixo de dez anos, pois os estudos demonstraram, nessa faixa etária, menor ocorrência de necrose avascular da cabeça do fêmur. A dexametasona parece ter melhor penetração no SNC. O uso de corticosteroide na primeira semana e a avaliação da resposta tem importância prognóstica. Também tem sido muito valorizada a dose total de asparaginase que o doente recebe nessa fase. Como a droga tem um grande potencial imunogênico, seu uso implica dificuldades e que poderão ser minimizadas com as novas formulações, que parecem ser menos imunogênicas e apresentam meia-vida mais prolongada. Discorreremos mais adiante sobre novos fármacos. As antraciclinas são utilizadas dentro de um contexto de avaliação dos benefícios e potencial cardiotoxicidade.

De forma geral, o que se propõe, na indução, são estratégias desenhadas em função do risco potencial de cada doente: quanto maior o risco de recaída, maior a intensidade da terapia proposta.

Pós-indução

Ao final da terapia de indução, os doentes deverão receber ciclos de quimioterapia intensiva, com a finalidade de consolidação dos resultados obtidos. Diferentes estratégias são planejadas e podem ser chamadas de intensificação ou consolidação. Para grupos específicos são oferecidos fármacos em altas doses, baseados no perfil de risco. Poderão ser planejadas manutenções "interinas" que podem se seguir de intensificações tardias, quando poderão estar presentes fármacos utilizados nas fases anteriores. De maneira geral, todos os doentes se beneficiam dessa fase que deve ser mais intensa nos doentes com maior risco.[48]

Profilaxia e tratamento da invasão do sistema nervoso central

Desde os primeiros estudos identificou-se a necessidade de ação específica para a prevenção da infiltração do SNC. Foi um marco decisivo nos avanços terapêuticos a abordagem específica, do que se considera um local de baixa penetração dos fármacos. A presença de doença em SNC pode chegar a 6%, ao diagnóstico.

Diferentes cenários poderão ocorrer, desde o paciente com infiltração detectada na avaliação inicial até o paciente livre de doença, mas que também necessita de medidas profiláticas. São também considerados os doentes em que acidentes de punção poderiam levar à contaminação local e aqueles que, com ou sem a profilaxia, desenvolvem a doença em SNC. Podemos classificar os doentes em SNC1, quando não há indicativos de infiltração; SNC2 na ocorrência de acidentes de punção ou quando possam ser detectadas menos de cinco células blásticas por microlitro e SNC3 quando o exame do liquor mostra mais de cinco células blásticas por microlitro.

Os acidentes de punção estão relacionados com resultados terapêuticos inferiores, pela possibilidade de contaminação do SNC, pelo sangue doente, nas fases iniciais do tratamento. Diante desse fato, recomenda-se que durante os procedimentos para diagnóstico e injeção de medicamento, estes sejam realizados por profissional amplamente experiente.

Historicamente, são utilizadas estratégias envolvendo radioterapia, altas doses de quimioterapia sistêmica utilizando fármacos que penetrem no SNC ou a injeção de medicamentos diretamente no espaço raquidiano (intratecal). Esses procedimentos estão relacionados com eventos imediatos e, principalmente tardios. Entre riscos conhecidos podemos citar os acidentes de punção, neurotoxicidade, cefaleia, meningites químicas, entre outros. Como eventos tardios, as alterações de crescimento, deficiências cognitivas, endocrinopatias, obesidade, por exemplo.

Face aos riscos de recidiva em SNC e, sabendo da potencial toxicidade, algumas alternativas estão sendo estudadas, por exemplo, o hiperfracionamento da radioterapia e até a não realização de quimioterapia intratecal ou radioterapia para pacientes com menor chance de recaída, baseada em fatores de risco conhecidos.

Manutenção

Após fases intensas de terapia são, habitualmente, indicados 2 a 3 anos de quimioterapia de manutenção que tem a possibilidade de erradicar doença residual e até, possivelmente, capacidade de induzir a maturação de células progenitoras leucêmicas. Quase sempre são utilizadas doses orais de mercaptopurina (diariamente) e metotrexato (semanalmente). O ajuste de doses, baseado nos controles hematológicos, está fortemente relacionado com melhores resultados em termos de sobrevida livre de eventos, assim como interrupções das medicações estão ligadas a resultados inferiores.

A manutenção parece não ser necessária nas leucemias de linhagem B madura, e a sua omissão pode interferir negativamente nos resultados das outras apresentações de LLA B ou T.

Alguns autores recomendam cursos de doses maiores de drogas, periodicamente, durante a manutenção, chamadas “mini-induções”, especialmente nos pacientes de maior risco.

Velocidade de erradicação da doença

Cada vez mais, a análise do que acontece na indução à remissão tem sido utilizada como fator prognóstico. A velocidade do desaparecimento dos blastos leucêmicos no sangue periférico e na medula óssea está associada diretamente ao prognóstico. Entre as crianças submetidas ao estudo LLA-BFM-90, a presença de mais de 1.000 blastos/mm^3, em sangue periférico, após a primeira semana de prednisona, definiu um subgrupo de alto risco para recidiva. Neste estudo, em que foram incluídos 2.178 pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos, a sobrevida livre de eventos (SLE) foi de 78%, após o período médio de observação de 4,8 anos. No entanto, no grupo de alto risco constituído pelos maus respondedores, por volta de 10% dos casos, a SLE foi de 34%%.[49]

A pesquisa de DRM, durante e após a fase de indução, mostra-se, como já foi relatado, um instrumento de grande valia na determinação segura da qualidade e velocidade da resposta ao tratamento. Para definir parâmetros de resposta a pesquisa de DRM pode ser realizada ao final da fase indutória e também na segunda semana. Nesses momentos estratégicos, muitos protocolos de estudo orientam o tratamento para que possa ter intensidade adequada ao nível de resposta. Com essas medidas, a intensidade do tratamento pode ser ajustada, evitando o tratamento excessivo aos bons respondedores e o tratamento aquém do ideal para aqueles que tiveram resposta mais lenta.

Grupos especiais

Leucemia linfoblástica aguda dos lactentes

Definidas como leucemias diagnosticadas até o primeiro ano de vida, constituem um grupo especial, devido a sua epidemiologia e resultados terapêuticos. Está geralmente associada a achados que conferem pior prognóstico: grandes leucometrias, envolvimento extramedular, importante visceromegalia e frequente envolvimento do SNC. Há tendência de aumento no número de pacientes nos últimos anos, o que pode indicar a participação de componentes ambientais na etiopatogenia da LLA entre menores de 1 ano. Contrariando os registros de incidência da LLA em outras faixas etárias, há predomínio do sexo feminino. A imunofenotipagem em geral revela marcadores precoces da linhagem B, perda da expressão do CD10 e coexpressão de marcadores mieloides. Translocações na região *MLL(ALL1/mlL/HRX)* estão presentes em 70 a 80% dos casos e há várias indicações de que ocorram antes do nascimento.[50] As translocações *MLL* são também observadas nas leucemias relacionadas com os tratamentos oncológicos, que utilizam epipodofilotoxinas. Como esses fármacos são inibidores da DNA-topoisomerase II, as informações serviram de base para estudos epidemiológicos que visam associar hábitos alimentares maternos à incidência de leucemias em lactentes.[51]

A idade constitui fator prognóstico, e as crianças abaixo dos 3 meses apresentam piores resultados, quando comparadas com as de idade entre 6 meses e 1 ano.[52] As crianças cujo diagnóstico se faz antes de 90 dias parecem ter evolução desfavorável relacionada com os diferentes perfis de expressão gênica e provavelmente diferentes mecanismos de leucemogênese.

Estudo do Children's Cancer Group (CCG) mostrou que a negatividade para CD10, idade inferior a 6 meses, e presença do rearranjo *MLL* tiveram impacto negativo no prognóstico. A toxicidade da terapia foi a causa mais frequente de morte. O tempo para recaída foi mais tardio (mediana, 295 dias) em comparação com estudos anteriores e com o controle histórico (média, 207 dias).[53] A resposta aos esteroides já havia sido relatada como fator prognóstico entre os lactentes, assim como observado em crianças maiores.

Outros fatores complicadores são as dificuldades nos tratamentos intensivos em crianças de pequeno porte e baixo peso. Problemas com o acesso venoso, a hipogamaglobulinemia fisiológica, infecções bacterianas e fúngicas são as bases das complicações e dos óbitos. As atuais estratégias de tratamento ainda levam a resultados inferiores aos obtidos entre crianças maiores. Novas alternativas deverão ser experimentadas, pois, além de resultados inferiores, as crianças podem desenvolver importantes sequelas, especialmente neurológicas.

LLA Philadelphia 1+

Os pacientes portadores de LLA Ph1+, historicamente considerados de alto risco pelos resultados desfavoráveis, obtêm remissões em 75% dos casos, mas com sobrevida livre de doença por volta de 10 a 20%. Em adultos, o prognóstico sempre foi extremamente desfavorável, com recidivas ocorrendo, na maior parte dos pacientes, com menos de 12 meses de tratamento. A sobrevida livre de doença prolongada era inferior a 10%. A utilização de mesilato de imatinibe (STI571),[54,55] medicação inibidora de atividade tirosinoquinase, do gene *bcr-abl,* e de outros inibidores da mesma via de sinalização, considerados de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe),[56-58] vem trazendo modificações significativas nos resultados quando usados isoladamente ou em combinação com outros agentes citotóxicos. Para as condições em que são encontradas mutações no gene *bcr-abl*, responsáveis pela resistência aos inibidores, estão em andamento estudos com drogas de terceira geração.[59]

Os inibidores estão sendo combinados com as estratégias quimioterápicas habituais e, com isso, um grande número de pacientes pode obter remissão completa, sem aumento substancial na toxicidade esperada. Maior número de pacientes pode chegar ao transplante em remissão completa e não há aumento na toxicidade do transplante com essa estratégia.[60] Alguns grupos estudam a utilização de imatinibe como manutenção pós-transplante, por tempo ainda incerto. Até mesmo a realização do transplante passa a ser questionada, mas ainda não há estudos que sustentem a ideia para pacientes adultos.[61] Entre as crianças, há possibilidade de tratamento com quimioterapia e inibidores tirosinoquinases, sem transplantes, de acordo com a resposta e outros fatores de risco.[62,63]

Nos idosos e portadores de comorbidades, o uso de fármaco, associado ou não a corticosteroides, promove altas taxas de remissão e evita o óbito precoce observado com os fármacos citotóxicos da fase indutória. Estudos comparando a quimioterapia convencional com quimioterapias em pequenas doses mostraram altas taxas de remissão e baixo índice de mortalidade, devido ao melhor perfil de toxicidade da quimioterapia "mínima". Outro fato relevante é a melhora na qualidade de vida com o tratamento por via oral, ambulatorial e com baixa toxicidade.[64]

Infelizmente as taxas de recidiva ainda permanecem altas e provavelmente são decorrentes de estratégias que carecem de melhorias e também das mutações no gene bcr-abl. Inibidores de segunda e terceira linha passaram a ser utilizados e até combinados para tentar melhorar as taxas de remissão prolongada.[65]

Leucemia linfoblástica aguda com morfologia FAB L3

Trata-se de um grupo distinto de LLA com achado citomorfológico muito característico, envolvimento de rearranjos do gene *c-Myc* e que habitualmente tem sido abordado com métodos de tratamento das formas avançadas linfomas tipo *Burkitt*. Sua incidência pode ser esporádica, epidêmica e também há uma forma relacionada com o vírus da imunodeficiência humana (síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*]). Em vista da possibilidade de se tratar de doença relacionada com a AIDS, os inventários epidemiológico e sorológico devem fazer parte da abordagem inicial.

Por se tratar de neoplasia com taxas de crescimento, tem sido amplamente relacionada com alta incidência da síndrome da lise tumoral. Esse evento decorre da destruição das células malignas, com liberação de produtos que interferem rápida e gravemente no equilíbrio homeostático, com alterações eletrolíticas, elevação de níveis de ácido úrico, do potássio, cálcio, entre outros. Medidas profiláticas e todos os cuidados já descritos devem ser rapidamente instituídos. A maior probabilidade de infiltração do SNC implica que seja feita a profilaxia com injeção intratecal de drogas.

Devido aos resultados decepcionantes obtidos com protocolos habitualmente utilizados para os linfomas, o tratamento da LLA L3 se faz com protocolos de poliquimioterapia em regimes intensivos. Entre os mais utilizados estão: Hyper-CVAD (ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona) ou CODOX/IVAC (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato, fosfamida, etoposida e citarabina), sempre associados a quimioterapia intratecal e fatores de crescimento granulocítico. A esses e outros programas de tratamento tem sido acrescentado o anticorpo monoclonal anti-CD20, *rituximabe,* com significativos incrementos nos resultados finais.[66]

Nos pacientes portadores de AIDS, os potentes esquemas antirretrovirais trouxeram uma possibilidade de tratamento com doses adequadas e, com isso, melhores resultados. Para os pacientes com boa *performance* clínica e contagem de CD4 acima de $200 \times 10^6/d\ell$, deve ser oferecido o tratamento com doses plenas. Permanecem com resultados inferiores os portadores de doença em SNC.[67]

Terapia estratificada por grupos de risco

Embora a estratégia terapêutica atual, utilizada em adultos portadores de LLA, tenha sido baseada nos protocolos pediátricos, não mais de 30 a 40% desses pacientes são curados.

É evidente que a frequente presença de translocações desfavoráveis, verificada em adultos com LLA, associada à limitação da realização de protocolos terapêuticos mais intensivos em pacientes com 50 anos ou mais, influencia negativamente o resultado terapêutico global em adultos com LLA. A disciplina e o rigor dos tratamentos pediátricos e maior adesão familiar são importantes na obtenção de resultados mais expressivos.

Os fatores de risco emergiram das análises de resultados de grandes grupos de estudo e evoluíram de forma a refinar as informações, e hoje são a base da organização de protocolos terapêuticos. Já em 1951 as contagens de leucócitos, ao diagnóstico, mostraram significância, quando correlacionadas com desfechos relativos à sobrevida.

Com a organização de novos estudos, foi possível, ao longo do tempo, estabelecer regimes com maior ou menor toxicidade de acordo com os fatores prognósticos observados ao diagnóstico ou verificados durante a terapia. Doses acumuladas de drogas e modificações de doses ofertadas foram decisivas para que tratamentos fossem ajustados aos elementos indicativos de risco para recaída. Entre os achados relacionados com o tratamento podem ser utilizados dados de resposta aos corticosteroides, velocidade da redução da carga tumoral e, principalmente os estudos de pesquisa de DRM, ao final do curso de indução a remissão.[68] Podemos agrupar as informações, conforme a Tabela 154.6, que mostra fatores de risco, para as crianças, que são utilizados para estratificar a terapia.

As mudanças nos tratamentos, determinadas por rigorosa análise dos dados conhecidos, foram promovendo melhorias transformadoras; por exemplo, nas LLA de linhagem B (LLA-B) maduras, os resultados foram progressivamente melhores desde a introdução, por Murphy *et al.,* do uso de altas doses fracionadas de ciclofosfamida, e de altas doses de metotrexato e de citarabina.[69]

Os pacientes portadores de LLA-T, tanto crianças como adultos, passaram a representar um grupo de pacientes que obtiveram grandes benefícios pelo uso de protocolos intensivos de quimioterapia, que habitualmente têm em sua constituição a associação ciclofosfamida e citarabina. Em publicação do Cancer and Leukemia Group B Study 8364,[70] a taxa de sobrevida livre de doença (SLD) de 3 anos para adultos com LLA-T foi de 62% contra 42% para LLA de linhagem B, de melhor risco. Neste estudo foi encontrada forte relação direta entre o número de antígenos da linhagem T expressos pelas células leucêmicas e a probabilidade de SLD em 3 anos.

Os subtipos pró-T e pré-T constituem um grupo de prognóstico mais reservado. A análise retrospectiva de 658 pacientes adultos, portadores de LLA, pertencentes à linhagem T, que se submeteram a vários protocolos realizados no período entre 01/81 a 05/93 pelo grupo GMALL, revelou a perspectiva de sobrevida livre de doença prolongada de 15% para os subtipos de linhagem mais precoce, contra 55% verificada no grupo restante.[71]

Cada vez mais, a análise do que acontece na indução à remissão tem sido utilizada como fator prognóstico. A velocidade do desaparecimento dos blastos leucêmicos no sangue periférico e na medula óssea está associada diretamente ao prognóstico. Assim, em crianças submetidas ao estudo LLA-BFM-90, a presença de mais de 1.000 blastos/mm^3 após a primeira semana de prednisona definiu um subgrupo de alto risco para recidiva. Neste estudo, em que foram incluídos 2.178 pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos, a SLE foi de 78% + 1%, [72] após o período médio de observação de 4,8 anos. No entanto, o grupo de alto risco constituído pelos maus respondedores, por volta de 10% dos casos, a SLE foi de 34% + 3%. Da mesma maneira, investigadores do Dana Faber Cancer Institute obtiveram SLE de 83% + 2% em 377 pacientes, com idades entre 0 e 18 anos e seguimento médio de 5 anos, utilizando o protocolo 91-01, que explora o uso intensificado da L-asparaginase por 30 semana.

Impacto da recaída na sobrevida

Em crianças, a taxa de recaída é de 20 a 25% e em adultos frequentemente supera 50%. Tem sido muito relevante, em termos de impacto na sobrevida, o momento da recaída. Para sistematizar as análises, muitos autores consideram as recaídas ocorridas em menos de 18 meses (após o diagnóstico) como *precoces*.

Quando se dá entre 18 e 36 meses são chamadas *intermediárias* e, após esse período, *tardias*. Se considerarmos apenas a variável de tempo, nas recidivas medulares, vamos observar que, nas recaídas precoces a sobrevida global esperada é de 0 a 15%, enquanto nas recidivas tardias essas taxas estão entre 14 e 50%. Recaídas extramedulares podem ter melhor prognóstico. Recidivas isoladas em SNC têm sobrevidas globais de 51% e as testiculares de 53 a 84%.[73] O grupo BFM estratifica as recidivas em quatro diferentes grupos e, com isso, podem estabelecer parâmetros para que a abordagem das recidivas e suas análises sejam mais uniformes, Tabela 154.7.[74]

A melhor opção terapêutica, frente à recidiva hematológica, é difícil de ser estabelecida, já que os pacientes que recidivam compreendem um grupo muito heterogêneo, não só pelas características biológicas da leucemia, mas também pela ampla variedade de protocolos terapêuticos a que esses pacientes são submetidos. O papel da intensidade do esquema terapêutico inicial não está estabelecido como fator prognóstico. Acredita-se que para os pacientes que recaem precocemente, e principalmente para os adultos acima de 30 anos, os esquemas intensivos iniciais limitem a perspectiva de obtenção de uma segunda remissão, não só pelo desenvolvimento de resistência medicamentosa, mas também pela toxicidade dos esquemas terapêuticos agressivos, necessários nessa situação.

Tabela 154.6 Fatores prognósticos.

Fator	Favorável	Intermediário	Desfavorável
Idade (anos)	1 a 9 anos	≥ 10	< 1 ano e *MLL+*
Número de leucócitos/mm^3	< 50.000	≥ 50.000	
Imunofenótipo	Precursor B	T	T precoce (*early T*) T madura (*mature T*)
Fatores genéticos	Hiperdiploidia > 50 Índice de DNA ≥ 1,16	Diploidia t(1:19)	t(9:22) t(4:11)

	Trissomias; 4,10, 17 t(19:21)		Hipodiploidia < 44
Sistema nervoso central	Ausência de blastos	< 5 blastos/μℓ ou punção traumática	≥ 5 blastos/μℓ
Doença residual mínima ao final da Indução	< 0,01%	0,01 a 0,99%	≥ 1%

Tabela 154.7 Estratificação das recidivas e impacto na sobrevida, segundo BFM.

Grupo (%)	Definição da recidiva	Probabilidade de resposta completa (%)	Sobrevida global em 5 anos (%), com quimioterapia	Sobrevida global em 5 anos (%), com transplante
S1 (5)	1. Medular tardia	99	60 a 70	Sem TCPH
S2 (55)	1. Extramedular precoce 2. Extramedular muito precoce 3. Medular, não T 4. Combinada, não T	97	40	60
S3 (15)	1. Medular precoce, não T 2. Medular muito precoce, não T	80 a 85	< 5	30
S4 (25)	1. Medular, muito precoce 2. Combinada, muito precoce 3. Medular T	70 a 75	< 5	25

Muito precoce = < 18 m após diagnóstico; precoce = > 18 m após diagnóstico, mas < 6 m após interrupção do tratamento; tardia = > 6 meses após final do tratamento.

Novas drogas

Quase todos os avanços terapêuticos na LLA ocorreram com um elenco de fármacos bem conhecidos e praticamente independentes e novos fármacos. Nos últimos anos, algumas medicações novas estão sendo utilizadas, em pacientes recidivados ou refratários. Versões modificadas de antigos medicamentos, anticorpos monoclonais e fármacos com ações específicas para alguns alvos moleculares estão sendo testados ou já incorporados aos tratamentos convencionais, por exemplo, os inibidores de tirosinoquinase.

Um análogo das purinas, de segunda geração, a *clofarabina*, está sendo utilizado em casos recidivados ou refratários com resultados significativos. Inicialmente utilizada como agente único, atualmente a clofarabaina está sendo oferecida em combinação com outros agentes. As taxas de remissão descritas são da ordem de 40%, com toxicidade aceitável. Na primeira recidiva, os resultados costumam ser mais expressivos. Alguns autores utilizam o fármaco para a obtenção de remissões para que seja possível levar os doentes ao transplante, em remissão, quando os resultados são melhores. Outro fármaco, da mesma classe, a *nelarabina*, está autorizado para uso como terceira linha e sendo testada para as recidivas. Assim como a clofarabina, os primeiros resultados indicam melhor atividade na primeira recidiva.[75]

Além do uso já consolidado do rituximabe, nas leucemias B maduras, outros anticorpos monoclonais estão sendo avaliados, entre eles *epratuzumabe* (anti-CD22) e *blinatumomab* (anti-CD19) e embora ainda precoces, os resultados indicam que as possibilidades de uso devam ser ampliadas.[76,77]

O inibidor de proteassoma, *bortezomibe,* amplamente utilizado em tratamentos para mieloma múltiplo, mostrou atividade antileucêmica que está sendo avaliada em crianças que falharam a dois ou três regimes prévios. Tem a seu favor o conhecido sinergismo com a dexametasona, com a vincristina, doxorrubicina e asparaginase.[78]

Diferentes formulações de fármacos consagrados na terapia das leucemias agudas estão sendo propostas, entre elas a *pegasparaginase*,[79] bem como formulações lipossomais da doxorrubicina. Há também uma apresentação lipossomal da citarabina, proposta para uso intratecal.[80]

Além da busca de novos fármacos, amplia-se o conhecimento dos mecanismos de ação e resistência. A complexidade dos mecanismos de resistência e seu melhor entendimento precisam ser considerados nas propostas terapêuticas. Um bom exemplo de achado que pode ser de grande utilidade são os fenômenos relativos ao microambiente da medula óssea, como a observação de que células mesenquimais poderiam "proteger" as células blásticas leucêmicas da ação da asparaginase, por meio de produção de asparaginase sintetase.[81]

Transplantes de células progenitoras hematopoéticas em leucemia linfoide aguda

Desde os primeiros transplantes, realizados no final da década de 1950, um número progressivamente maior de pacientes portadores de LLA tem sido submetido ao procedimento. Anualmente, cerca de 25.000 transplantes são realizados em todo o mundo e, desses, ao redor de 18.000 são relatados ao Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), que coleta e analisa os dados para que possam servir de base para o desenvolvimento de pesquisas e até como base para orientação de atividades de centros transplantadores. Em 2009, foram registrados dados de cerca de 1.000 transplantes para LLA, sendo 40% para menores de 20 anos. A análise desses e outros dados pode ser vista na Figura 154.8, e acessada em http://www.cibmtr.org.

Embora a taxa de recidiva seja alta na LLA após a realização do TCPH, o efeito protetor do enxerto contra a leucemia tem sido amplamente caracterizado pela menor recorrência verificada em pacientes que desenvolveram doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, *graft-versus-host disease*).[82]

A associação de radioterapia corporal total (RCT) com a ciclofosfamida (CTX) tem sido o condicionamento mais frequentemente utilizado em LLA. Nenhuma outra combinação tem se revelado superior a essa, no entanto tratamentos baseados em altas doses de etoposida e radioterapia parecem ser equivalentes.[83] Para a LLA do adulto, os regimes de condicionamento de menor intensidade podem ser indicados aos pacientes considerados de alto risco de óbito relacionado com o transplante. Com base nos estudos em outras patologias, a introdução dos transplantes utilizando regimes não mieloablativos, chamados RIC (*reduced intensity conditioning*), mostrou-se factível e, além de útil nos pacientes mais velhos, pode ser considerada para pacientes mais jovens, como parte da estratégia de diminuição de toxicidade e da potencial utilidade de eventos antileucêmicos desencadeados por células do doador, efeito *graft-versus-leukemia* (GVL).[84]

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

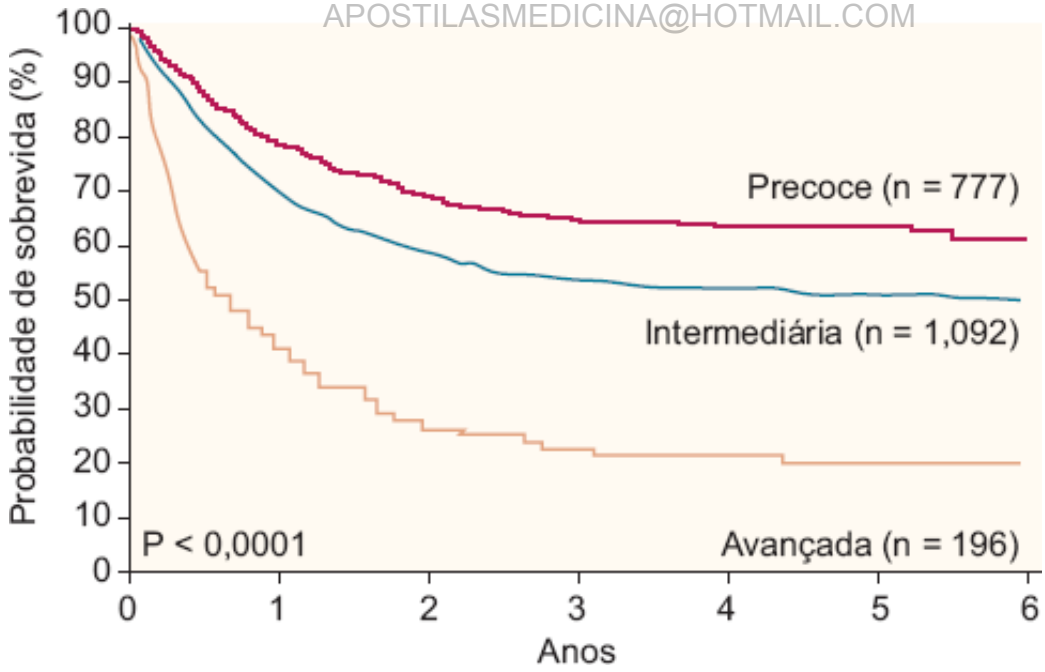

Figura 154.8 Sobrevida global, segundo condições da doença.

A obtenção de células progenitoras pode ser feita pelo método clássico de múltiplas aspirações de cristas ilíacas ou, alternativamente, por meio de coleta em equipamentos de aférese, células provenientes do sangue periférico (SP), recrutadas com fator estimulador de colônias granulócitos (G-CSF, *granulocyte colony stimulating fator*). Atualmente, a indicação da utilização de células progenitoras periféricas tem sido valorizada em pacientes com doença avançada e é a opção preferencial entre os doadores não aparentados. As células progenitoras obtidas, após o parto, no sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP) são alternativa de fonte de células, cuja utilização é crescente. A criação de bancos de sangue do cordão umbilical em diversos países e a organização e a centralização dos registros em uma grande rede já permitem que centenas de milhares de amostras de sangue de cordão estejam disponíveis.

A disponibilidade das células progenitoras congeladas e uma menor exigência na compatibilidade HLA (antígenos leucocitários humanos, *human leukocyte antigen*), devido ao menor risco de GVHD, têm sido apontadas como vantagens na utilização de SCUP. Por outro lado, considerando a imaturidade do sistema imunológico ao nascimento, espera-se menor atuação dos linfócitos do doador no controle e erradicação da leucemia.

Embora técnicas de expansão de células progenitoras estejam em desenvolvimento e sejam promissoras, a utilização do SCUP teve seu uso ampliado em adultos, pelo uso concomitante de duas unidades.[85] Outros avanços na utilização do sangue de cordão possibilitam escolha mais segura da unidade congelada a ser utilizada, como a contagem de células CD34, viabilidade celular ao descongelamento, a paridade HLA em lócus Cw etc. Um dado que também começa ganhar importância é a possibilidade de se considerar o papel de antígenos maternos não herdados (NIMA, *noninherited maternal antigens*) na análise da compatibilidade HLA entre a unidade de cordão e o receptor. Isso indicaria a importância da tipagem da mãe na seleção da unidade a ser utilizada.[86]

A crescente utilização de doadores não aparentados se acompanha de resultados progressivamente melhores e comparáveis aos obtidos entre doadores familiares. O uso de globulina antitimocítica, em doses adequadas, como parte do regime de preparação, possibilita a utilização de doadores não aparentados, mesmo com alguma incompatibilidade, sem impacto significativo nos resultados finais.[87]

Os transplantes entre doadores familiares parcialmente compatíveis, haploidênticos, passaram por dificuldades iniciais que vêm sendo, gradativamente, transpostas e os resultados já possibilitam a utilização em situações em que não haja um doador identificado para casos com indicação inquestionável. Ainda entendido como um procedimento de exceção e até experimental, esse tipo de transplante teve seu uso ampliado, após mudanças de estratégias e também nas metodologias de vigilância das infecções. Uma mudança importante foi a utilização de doses de ciclofosfamida após a infusão das células-tronco, com a finalidade de evitar a perda do enxerto e também prevenir a GVHD. Essa técnica tornou o procedimento mais seguro e facilitou sua realização, pois não prevê a utilização de manipulações do enxerto, como a depleção de células T.[88]

Dúvidas referentes ao perfil dos pacientes que devem ser encaminhados ao transplante, em que momento isso

deveria acontecer, são motivo de amplas discussões e as recomendações sofrem alterações na medida em que os dados mostram alguma direção. Até mesmo para alguns pacientes, chamados de alto risco, a indicação pode ser passível de discussão.[89] Crianças portadoras da translocação t(9:22) poderão ser tratadas sem transplante, desde que respondam prontamente aos tratamentos quimioterápicos combinados com inibidores tirosinoquinases. Da mesma forma outras situações classicamente entendidas como alto risco, como a presença da t(11:4), em crianças, podem não ser, isoladamente, indicação de transplante se a pesquisa de DRM for negativa ao final da indução.

Há autores que advogam pela não realização de TCPH em adultos abaixo dos 60 anos, com leucometria abaixo de 30.000/mm^3, Ph1-, em primeira remissão, pela equivalência dos resultados com quimioterapia intensiva convencional.[90]

Criticamente, temos que considerar os fatores que influenciam o potencial de cura do TCPH para que se possa ofertar a melhor terapia possível, para cada grupo de pacientes, nas diversas possibilidades de estratificação por riscos e padrões de resposta. Com resultados inferiores, o transplante na segunda remissão é muito superior ao realizado em pacientes com a doença em atividade, quando, habitualmente, nem é recomendado. Assim, investigar a possibilidade de DRM no momento da indicação passa a ser fundamental.

Com a finalidade de estabelecer alguns parâmetros de orientação aos centros transplantadores, a American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) tem realizado fóruns periódicos em que especialistas analisam revisão das mais significantes publicações e estabelecem algumas recomendações baseadas em evidências.

Em 2012, as recomendações foram publicadas separadamente e dizem respeito aos achados entre crianças e adultos.

Para crianças, o transplante deve ser indicado em segunda remissão nas LLA precursoras B, depois de recaída precoce e na falha primária na obtenção da remissão, mas em remissão obtida subsequentemente; nas leucemias de linhagem T em segunda remissão e para os pacientes em terceira, ou subsequente, remissão. Para as LLA Ph1+ é preciso aguardar os estudos envolvendo inibidores tirosinoquinase, segundo a ASBMT. A recomendação anterior, pelo transplante, pode ser mantida enquanto não houver dados consistentes que possam orientar a mudança. Como regra geral, não se transplanta nenhuma criança em primeira remissão, assim como portadores de LLA precursoras B, após recidiva isolada em SNC. Se o achado de leucemia envolvendo o gene *MLL* for o único fator de risco, o transplante pode não ser indicado. Os especialistas ouvidos consideraram ainda que na presença e persistência de DRM, o transplante deve ser indicado, (apesar de ainda se aguardar estudos com maior nível de evidência). Da mesma maneira, se houver hipodiploidia também poderá haver a indicação do transplante. De modo geral, a ASBMT não recomenda o transplante autólogo para as crianças portadoras de LLA.[91]

Para os adultos com menos de 35 anos, a ASBMT considera adequada a indicação de TCPH com regime mieloablativo, em primeira remissão. Para todos os pacientes de alto risco, em primeira remissão, a indicação é por transplante mieloablativo e observam que os transplantes com condicionamento RIC podem ter resultados semelhantes. Todos os adultos, em segunda remissão ou ulterior, também deverão receber transplante se as condições clínicas permitirem. A publicação também reforça a superioridade dos transplantes alogênicos sobre os autólogos e considera a possibilidade do autólogo apenas em casos bem selecionados e sem doador. Avaliza o uso de sangue de cordão e dos inibidores de tirosinoquinase e também lembra que os resultados dos transplantes entre não aparentados são similares aos obtidos entre aparentados.[92]

Efeitos tardios do tratamento

Familiares e pacientes são, rotineiramente, orientados ao início de tratamento, quanto aos riscos da doença e também da terapia a ser instituída. Frequentemente a atenção dos mesmos está voltada aos efeitos imediatos dos fármacos e da irradiação. O acúmulo de informações referentes aos efeitos tardios foi uma baliza para os atuais protocolos que levam em consideração a atividade antileucêmica dos recursos disponíveis e também seus efeitos tardios indesejáveis.

O tratamento convencional ainda pode ser responsabilizado por ocorrências tardias de eventos adversos. O transplante de medula, por lidar com situações extremas, no que se refere à mieloablação, também é relacionado com danos e dificuldades de ocorrência tardia.

Foram e são observadas, entre aqueles que realizaram terapia convencional, radioterapia e transplantes de medula, diversas alterações que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Embora já se possa afirmar

que notáveis avanços foram obtidos, efeitos tardios ainda constituem problema a ser relevado. Citamos alguns efeitos tardios observados:

- Distúrbios de aprendizado: as habilidades para cálculos e dificuldades no aprendizado escolar, dificuldades de concentração e atenção. Essas alterações poderão se iniciar de imediato e até vários anos após a terapia. Parecem estar relacionadas com a quimioterapia e também com a irradiação (profilática ou terapêutica do SNC) e com o uso de drogas pela via intratecal. Há dificuldades no dimensionamento de tais alterações, pois dependem da inter-relação de fatores familiares, culturais, sociais, econômicos etc.
- Problemas de crescimento: observados, principalmente, nas crianças que sofreram irradiação em neuroeixo e a irradiação corporal total como parte do condicionamento para o transplante de medula óssea. São relacionados com a irradiação talâmica e hipofisária
- Alterações dentárias: os dentes poderão, em alguns pacientes, apresentar dificuldades no desenvolvimento e podem se tornar frágeis e pequenos
- Alterações endócrinas e reprodutivas: alterações endocrinológicas decorrentes do tratamento, e que tenham repercussão sobre a puberdade, poderão promover desde puberdade precoce até retardos importantes no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A reprodução poderá ser prejudicada pela ação direta da irradiação ou fármacos. Não são esperadas alterações na vida sexual. Felizmente muitos sobreviventes de tratamentos oncológicos intensivos apresentam vida reprodutiva normal e prole saudável
- Doenças malignas: a leucemia mieloblástica aguda de ocorrência tardia entre sobreviventes parece estar mais frequentemente relacionada com o uso das epipodofilotoxinas, especialmente o etoposida. Em geral são de difícil tratamento, com os regimes terapêuticos conhecidos. Outras neoplasias também têm sido relatadas, entre as quais as neoplasias da tireoide e sarcomas[93,94]
- Doenças cardiovasculares: entre as alterações cardiovasculares mais importantes estão aquelas decorrentes do uso das antraciclinas, isoladamente ou associadas à radioterapia. As agressões das antraciclinas ao miocárdio parecem ser progressivas, com morte das células e substituição por fibrose, e estão fortemente relacionadas com a dosagem cumulativa recebida durante o tratamento[95]
- Doenças ósseas: além das neoplasias, perda de massa óssea e alterações do desenvolvimento poderão ocorrer entre os que receberam terapia antineoplásica. Outra sequela observada é a necrose asséptica da cabeça do fêmur[96]
- Alterações oculares: alterações oculares com graus variáveis de gravidade estão relacionadas especialmente com a irradiação corporal total, com o uso de corticosteroides, com agressões decorrentes de GVHD no transplante alogênico e também com infecções oportunistas.[97]

As dificuldades enfrentadas tardiamente estão sendo progressivamente minimizadas por estratégias que consideram as preocupações com a qualidade de vida do doente. Na avaliação dos benefícios, ante as possibilidades de riscos, as terapêuticas atuais aumentam cada vez mais as possibilidades de benefícios. Há dados suficientes para, acertadamente, dizermos aos pacientes e familiares que inquestionável maioria das crianças estará curada e sem sinais dos efeitos tardios do tratamento.

Capítulo 155

Leucemia Linfocítica Crônica

Roberto Passetto Falcão e Eduardo Magalhães Rego

As leucemias linfocíticas, ou linfoides, crônicas (LLC) constituem um grupo heterogêneo de neoplasias formado por, pelo menos, 12 diferentes doenças, que têm em comum a origem a partir de células linfoides maduras (periféricas), que além de infiltrarem órgãos linfoides, como gânglios linfáticos e baço, também estão presentes na medula óssea e sangue periférico. As LLC são classificadas como mostrado na Tabela 155.1 e os critérios diagnósticos consideram as características morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e as alterações moleculares (Tabelas 155.2 e 155.3). Neste capítulo, abordaremos apenas a LLC-B.

A LLC-B é a mais comum das doenças linfoproliferativas crônicas. A idade média dos pacientes ao diagnóstico é 65 anos, sendo rara (10%) em pessoas com menos de 50 anos. A incidência é extremamente variável, de um a cinco casos por 100.000 habitantes/ano, o que, projetado para o Brasil, indicaria o aparecimento de 1.700 a 8.500 casos ao ano. Entretanto, não existem dados para o Brasil. Nos países ocidentais representa 30% de todas as leucemias, em contraste com os países asiáticos, onde corresponde a apenas 5% delas. Na maioria das séries, ela é mais frequente em homens do que em mulheres, na proporção de 2:1. Geralmente, o diagnóstico é feito pelas características morfológicas das células neoplásicas no sangue periférico e nos esfregaços de medula óssea. Contudo, muitas vezes, a análise da histologia da medula óssea, gânglios linfáticos e baço é indispensável para o diagnóstico. Finalmente, estudos citogenéticos e de biologia molecular podem ser necessários para o estabelecimento do diagnóstico correto.

Tabela 155.1 Classificação das LLC.

Origem de células B	Origem de células T ou NK
Leucemia linfocítica crônica	• Leucemia prolinfocítica
• Leucemia prolinfocítica	○ Clássica
• Tricoleucemia	○ Variante de células pequenas
○ Clássica	• Doença linfoproliferativa de linfócitos granulares
○ Variante	○ Células T
• Linfomas não Hodgkin em fase leucêmica	○ Células NK
• Linfoma esplênico de linfócitos vilosos	○ Síndrome de Sézary
• Linfomas foliculares	• Leucemia – linfoma de células T do adulto
• Linfoma linfoplasmocitoide/imunocitoma	• Linfomas T – periféricos
• Linfoma de células do manto	
• Outros	

NK = *natural killer*.

A etiologia da LLC é desconhecida. A existência de casos familiares sugere uma predisposição genética pelo menos em alguns pacientes. A idade média ao diagnóstico nos casos familiares é 10 anos, menor que a observada nos casos esporádicos (57,9 anos *versus* 70,1 anos em um estudo). Fatores ambientais representados pela exposição

a agentes químicos e derivados do petróleo estão associados ao aumento do risco para a doença.

Características biológicas

A LLC-B deriva de uma população de células B $CD5^+$ localizada na zona do manto dos folículos linfoides e também é encontrada no sangue periférico de pessoas normais, em quantidades mínimas. Como a maioria das células encontra-se na fase G0 do ciclo celular, o aumento de linfócitos resulta do acúmulo dessas células e não da rápida proliferação das mesmas. Os linfócitos da LLC têm sobrevida longa e, em alguns casos, essa longevidade seria determinada pela inibição da apoptose.

Tabela 155.2 Características imunofenotípicas e moleculares das leucemias linfoides crônicas B.

Doença	Igm	CD5	CD43	CD22	CD23	CD25	FMC7	CD103	CD11C	CD10	CD79B	Outros achados
LLC	–/+	+	+	–/+	+	±	–/+	–	–/+	–	–	+
LP	++	–/+	+	+	–/+	–	+	–	–	–/+	+	Ciclina
LLP	++	–/+	±	+	–	–/+	+	–	–/+	–	±	IgC+
TL	++	–	+	+	–	+	+	+	+	–	–/+	HC2
LECV	++	–/+	+	+	±	–/+	+	–/+	±	–/+	+	
LI	++	+	+	±	–	–	+	–	–	–/+	+	Ciclina D1
FL	++	–/+	–	±	–/+	–	+	–	–	±	+	bcl-2

Todos expressam os marcadores pan-B (CD19, CD20) e antígenos HLA-DR classe II. FL = linfoma folicular; IgC = imunoglobulina citoplasmática; IgM = imunoglobulina de membrana; LECV = linfoma esplênico de células vilosas; LI = linfoma intermediário ou de células do manto; LLC = leucemia linfocítica crônica; LLP = linfoma linfoplasmocitoide/imunocitoma; LP = leucemia prolinfocítica; TL = tricoleucemia.

Tabela 155.3 Características imunofenotípicas e moleculares das leucemias linfoides crônicas de células T e NK.

Doença	CD2 CD3 CD5C	D4	CD8	CD56	Outros marcadores	Outras características
LP	+++	++	–/+	–	CD7++ CD25–	TCR genes rearranjados
Sézary	+++	++	–	–	CD7–/+	TCR genes rearranjados
DLLG-CD3+	CD3+ CD2+	–	++	–	CD16++ CD57+ CD25– CD3+ CD56+ (forma agressiva)	TCR gene rearranjado
NK-CD3-	CD3– CD2–	– –	– –	+ +	CD16+ CD57–	TCR genes forma germinativa

LLTA	+++	++	–/+	–	CD25++ CD7–	TCR genes rearranjados, HTLV-1+

DLLG = doença linfoproliferativa de linfócitos granulares; HTLV-1 = vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1; LLTA = leucemia linfoma T de adulto; LP = leucemia prolinfocítica T; NK = *natural killer*; TCR = receptor de células T.

A LLC tem um fenótipo de membrana diferente das demais doenças linfoproliferativas B (Ver Tabela 155.2). Os linfócitos da LLC são da linhagem B (CD19, CD20, CD21, CD23, CD24, CD37+, CD79b- e FMC7-). Caracteristicamente, expressam o antígeno CD5, um marcador de linhagem T, e imunoglobulina de superfície de membrana (IgSm) de baixa densidade, geralmente imunoglobulina (Ig) M ou IgM e IgD, monoclonal κ ou λ. O CD22 está ausente ou tem expressão fraca. Esses achados imunofenotípicos únicos são compostos em um sistema de pontuação útil para distinguir a LLC de outras leucemias crônicas B (Tabela 155.4).

Aproximadamente metade dos pacientes com LLC tem anormalidades citogenéticas detectadas com a citogenética convencional. Por outro lado, o uso da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) demonstra alterações em praticamente todos os casos. Algumas estão associadas a prognóstico desfavorável, como a deleção de 11 q22-23, que foi encontrada em 20% dos casos, e a deleção de 17p detectada em 10 a 15% dos pacientes. O significado prognóstico da trissomia do 12, encontrada em 15% dos pacientes, não está bem definido. Em contrapartida, a deleção 13q14, que é o lócus do gene supressor do retinoblastoma (Rb1), e foi encontrada em 51% dos casos, não altera o prognóstico. Algumas dessas alterações citogenéticas parecem estar associadas a achados hematológicos. Assim, a trissomia do 12 é mais comum na LLC atípica, com aumento de pró-linfócitos. A progressão da doença está associada, em até 40% dos casos, à evolução cariotípica. Nenhum gene foi consistentemente associado à LLC, apesar de descrições ocasionais sugerindo o envolvimento de bcl-1, bcl-2, bcl-3, c-myc, Rb-1 e p53 (10 a 15%).

Quadro clínico

A grande maioria dos pacientes é assintomática e diagnosticada em um exame de rotina. Nos pacientes sintomáticos, os achados mais comuns são: linfadenopatia generalizada, perda de peso e cansaço. Os gânglios geralmente são pequenos, mas podem ser muito volumosos. Nas duas situações, eles têm consistência parenquimatosa, sendo móveis e indolores. A hepatomegalia é detectada em metade dos pacientes. A esplenomegalia geralmente não é volumosa e o infarto esplênico é muito mais raro que na leucemia mieloide crônica ou leucemias agudas. Além disso, a infiltração leucêmica pode ocorrer praticamente em todas as partes do corpo, incluindo as tonsilas, meninges e pele. Sintomas e sinais de anemia podem estar presentes, mas raramente são intensos; petéquias e equimoses são raras. Infecções bacterianas, geralmente pneumonias, são frequentes.

Tabela 155.4 Critérios diagnósticos para leucemia linfocítica crônica com base em um sistema de pontuação.

Marcadores	LLC (escore)	Outras doenças B
gSml	Fraco (1)	Moderado/forte (0)
CD5	Positivo (1)	Negativo (0)
CD23	Positivo (1)	Negativo (0)
FMC7	Negativo (1)	Positivo (0)
CD79b	Negativo (1)	Moderado/forte (0)
Pontuações usuais	4 a 5	0 a 1

Em 3 a 15% dos casos durante a evolução da doença ocorre a síndrome de Richter, caracterizada pelo aparecimento de um linfoma difuso de grandes células, podendo estar associada a febre, emagrecimento, sudorese, aumento da linfadenopatia, anemia, trombocitopenia e gamopatia monoclonal. O prognóstico é muito ruim com sobrevida mediana de 6 meses. Além disso, a LLC pode evoluir lentamente, durante anos, com o aumento

progressivo de pró-linfócitos e a piora da anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, infarto ganglionar e resistência ao tratamento. Em geral, os pró-linfócitos apresentam as mesmas características imunofenotípicas dos linfócitos da LLC. Por outro lado, em < 1% das LLC ocorre o aparecimento de leucemias agudas, mieloides ou linfocíticas, que parecem estar associadas ao tratamento, embora também existam descrições do aparecimento de leucemia mieloide aguda em pacientes com LLC não tratados. Além disso, existem relatos de aparecimento de mieloma múltiplo e de carcinomas nesses doentes.

Alterações laboratoriais

O achado hematológico característico da LLC é a linfocitose B persistente de > 5 × $10^9/\ell$ com linfócitos pequenos, núcleo redondo, cromatina densa e citoplasma escasso. Os critérios diagnósticos da leucemia linfocítica crônica são:

- Linfocitose no sangue periférico (presente por mais de 3 meses)
  - > 5 3 $10^9/\ell$ (NCI/*working group*)
  - > 10 3 $10^9/\ell$ (IWCLL)
- Predominância de linfócitos pequenos e maduros
- Características imunofenotípicas
  - $CD5^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD23^+$, $IgM^\pm$
  - $CD22^\pm$, $FMC7^\pm$, $CD79b^-$
- Infiltração da medula óssea > 30% por linfócitos maduros.

Geralmente, o número de linfócitos aumenta com a progressão da doença. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam anemia ou plaquetopenia. A medula óssea está infiltrada por > 30% de linfócitos. Fenômenos de autoimunidade são bastante frequentes. Assim, anemia hemolítica autoimune ocorre em 10 a 25% dos casos e pode ser desencadeada pelo tratamento, principalmente com a fludarabina. O teste de Coombs direto é positivo em até 35% dos casos. Trombocitopenia imune é observada em < 2%, enquanto a neutropenia imune e a aplasia pura de série vermelha são ainda mais raras. A hipogamaglobulinemia é comum e agrava-se com a evolução da doença, podendo ser detectada em 60% dos pacientes. Por outro lado, hipergamaglobulinemia monoclonal pode ser encontrada em até 5% dos pacientes.

A LLC é dividida em três diferentes subgrupos, conforme a porcentagem de células linfoides atípicas no sangue:

- Típica ou clássica em que a maioria das células linfoides são pequenas e maduras e < 10% das células são linfócitos atípicos ou prolinfócitos
- LLC/pL apresenta prolinfócitos no sangue entre 11 e 54%
- Mista apresenta proporção variável de células linfoides atípicas, mas os prolinfócitos constituem < 10%.

Estadiamento

Os sistemas de estadiamento embasam-se nas características clínicas e hematológicas e levam em conta a história natural da doença, caracterizada pelo acúmulo progressivo de células leucêmicas nos gânglios, medula óssea, baço e fígado. Esses sistemas definem subgrupos de doentes que apresentam sobrevidas diferentes e são fundamentais para as decisões terapêuticas. Os dois sistemas mais empregados são o de Rai, que inclui cinco estádios (Tabela 155.5) e o de Binet com três estádios (Tabela 155.6). Em 1987, Rai *et al.* introduziram uma modificação, na qual os pacientes passaram a ser divididos em três grupos, considerados de baixo risco (estádio 0), risco intermediário (estádios I e II) e alto risco (estádios III e IV) (Tabela 155.7).[1]

Fatores prognósticos

Embora a sobrevida média dos pacientes com LLC seja de 10 anos, o prognóstico de cada paciente, individualmente, é bastante variável. Alguns permanecem assintomáticos, com ótima qualidade de vida e sem

necessidade de tratamento. Na outra extremidade do espectro da doença, no entanto, existem pacientes que necessitam de tratamento logo após o diagnóstico e alguns evoluem com curta sobrevida. Os sistemas de estadiamento de Rai *et al.*[1] e Binet *et al.*,[2] fundamentados em parâmetros clínicos e biológicos facilmente obtidos, são os mais usados e permitem a definição de quais pacientes deverão ser tratados. Além disso, permitem a comparação entre diferentes protocolos de tratamento com base no prognóstico da doença. Porém, os sistemas de estadiamento de Rai e de Binet não possibilitam a identificação, ao diagnóstico, dos pacientes que apresentarão doença de rápida evolução e poderiam, muitas vezes, beneficiar-se de protocolos de tratamento mais agressivos.

Tabela 155.5 Sistema de Rai para o estadiamento da leucemia linfocítica crônica.

Estádio Rai	Características clínicas	Sobrevida mediana (meses)
0	Linfocitose no sangue e medula óssea (> 40% das células nucleadas)	> 150
I	Linfocitose + linfadenomegalia (localizada ou generalizada, gânglios pequenos ou volumosos)	101
II	Linfocitose + esplenomegalia e/ou hepatomegalia (gânglios normais ou aumentados)	71
III	Linfocitose + anemia (hemoglobina < 11 g/dℓ)	19
IV	Linfocitose + trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm^3) (anemia e aumento de gânglios, fígado e baço podem ou não estar presentes)	19

Tabela 155.6 Sistema de Binet para o estadiamento da LLC.

Estádio	Características clínicas	Sobrevida mediana (anos)
A	Menos de três áreas de envolvimento linfoide,* sem anemia ou trombocitopenia	> 10
B	Três ou mais áreas de envolvimento linfoide, sem anemia ou trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤ 10 g/dℓ e/ou plaquetas ≤ 100.000/mm3	2

*Áreas de envolvimento linfoide: gânglios cervicais, axilares e inguinais (uni ou bilaterais); fígado e baço.

Tabela 155.7 Sistema de Rai para o estadiamento da leucemia linfocítica crônica.

Estádio rai	Sistema em três estádios	Características clínicas	Sobrevida mediana (anos)
0	Baixo risco	Linfocitose no sangue e na medula óssea	> 10
I	Risco intermediário	Linfocitose + linfadenomegalia + esplenomegalia ± hepatomegalia	7
II			1,5
III	Alto risco	Linfocitose + anemia + trombocitopenia	
IV			2

As células da LLC apresentam um padrão característico no que diz respeito aos rearranjos da porção variável do

gene da IgV. Os casos podem ser divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de um número significante (≥ 2%) de mutações somáticas na IgV. No grupo *não mutado* (< 2% de diferença, em comparação com o padrão *germline* do gene) a frequência de genes da família *VH1* (particularmente do gene *VH1-69*) é maior, e a região determinante de complementaridade da cadeia pesada da Ig (HCDR3) mais longa, com mais resíduos de tirosina e maior teor acídico. Por outro lado, no grupo *mutado* (≥ 2% de diferença em comparação com o padrão *germline* do gene) a frequência da família de genes *VH3* (particularmente dos genes *VH3-07* e *3.21*) é maior, a HCDR3 é mais curta e menos acídica. Pelo menos em metade dos casos de LLC, as células sofreram mutações da IgV, e pode-se dizer que derivam de células B imunologicamente competentes, que já passaram pelo estádio de desenvolvimento característico dos centros germinativos linfoides.

Os casos de LLC também podem ser subdivididos de acordo com a expressão do antígeno CD38 na superfície das células. Existe uma grande superposição entre a classificação segundo a presença de mutações somáticas na IgV e aquela baseada na expressão do CD38. A porcentagem de células $CD38^+$ nos casos não mutados foi de aproximadamente 65% em contraste com apenas 7% nos mutados.[1] De fato, a especificidade da detecção de mais de 30% de células $CD38^+$ para a identificação de casos não mutados é de 94% e a sensibilidade de 86%. Do ponto de vista da ontogenia B, as células $CD38^+$ são mais imaturas que as negativas, visto que as primeiras coexpressam mais frequentemente o CD69 (marcador de imaturidade), enquanto as últimas o CD71 (maduro).

Essas subclassificações têm importância clínica, uma vez que os casos não mutados na IgV apresentam curso mais agressivo comparado ao apresentado pelos casos mutados. No estudo de Damle *et al.*, a média do tempo de sobrevida de pacientes com LLC do grupo não mutado foi de 9 anos, ao passo que no grupo mutado esta média ainda não fora alcançada.[3] Mesmo quando levado em conta o estadiamento de Rai, essa diferença persistiu, por exemplo, no grupo de risco intermediário as médias das sobrevidas foram de 9 e 17 anos para pacientes sem e com mutações na IgV, respectivamente. Resultados semelhantes foram obtidos por Hamblin *et al.*[4] Conforme o esperado, resultados compatíveis foram observados na análise da sobrevida de pacientes com LLC, de acordo com a expressão do CD38. Finalmente, é interessante observar que a frequência de alterações citogenéticas desfavoráveis é maior nos pacientes com IgV *não mutados* do que nos *mutados*.

Mais recentemente, a expressão da proteína ZAP-70 demonstrou correlacionar-se não só com o estado mutacional da IgV, mas também com a progressão da doença e tempo de sobrevida, além de apresentar-se como uma variável estável durante o curso da doença. Os pacientes no estádio A de Binet e com 20% ou mais de linfócitos B, demonstrando positividade para a ZAP-70, têm sobrevida média de 8 anos, enquanto nos pacientes em que a expressão da proteína ocorre em menos de 20% dos linfócitos B, a sobrevida média eleva-se para 25 anos. A grande vantagem do uso da ZAP-70 é o fato de que sua detecção pode ser feita tanto por citometria de fluxo (proteína), quanto por reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa – RT-PCR, *reverse transcription-polymerase chain reaction* (ácido ribonucleico mensageiro, mRNA, *messenger ribonucleic acid*), ampliando as oportunidades para a sua utilização clínica.

Uma questão não resolvida, até o momento, é o peso na decisão terapêutica da presença de fatores prognósticos desfavoráveis (ZAP-70 > 20%, região variável da cadeia pesada da IgVH não mutada ou citogenética desfavorável) em um paciente com estádio inicial da doença, por exemplo Binet A. Essa resposta só poderá ser obtida após a análise dos resultados de estudos clínicos que estão sendo realizados.

Tratamento

Quando tratar

A LLC é uma doença incurável quando tratada por imunoquimioterapia e o transplante alogênico é a única alternativa de cura, mas está associada a alta mortalidade. Recomenda-se nunca começar a tratar na primeira consulta. Além disso, o médico deve explicar ao paciente o que é a doença.

As *indicações* para o tratamento dependem do estádio da doença. Para pacientes em estádios iniciais (Binet A ou baixo risco no sistema modificado de Rai), é necessário um período de observação, em intervalos de 3 a 6 meses, para definir se a doença é estável ou progressiva. Se for estável, nenhum tratamento deve ser instituído, pois existem evidências de que a introdução de terapêutica nessa fase é prejudicial. O seguimento por mais de 6 anos de mais de 1.500 pacientes com LLC pelo French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia em estudos randomizados, comparando tratamento com clorambucila ou clorambucila + prednisona com grupo sem tratamento,

demonstrou que a intervenção precoce não prolonga a sobrevida desses pacientes.

Para os pacientes com estágios intermediários (Rai I e II, Binet B ou risco intermediário no sistema modificado de Rai) existem dois tipos de evolução. Na primeira, que inclui aproximadamente um terço dos pacientes, a doença é estável e os pacientes devem ser seguidos, sem tratamento. Nos demais, a doença mostra progressão nos primeiros 1 a 2 anos após o diagnóstico (rápido aumento do volume do baço ou dos gânglios, rápido aumento do número de linfócitos no sangue) ou sintomas associados à doença. Para esses pacientes deve ser indicado o tratamento, tendo com o objetivo prolongar a sobrevida com boa qualidade de vida. Os pacientes com estádio C de Binet, III e IV de Rai ou alto risco no sistema modificado de Rai devem ser tratados.

Como tratar

A terapia de primeira linha, para os pacientes que necessitam tratamento e têm condições clínicas de serem tratados, é a quimioimunoterapia com três fármacos, a FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. Este protocolo consiste em seis ciclos e está associado a resposta global de 95% e remissão completa de 52%. Essa combinação mostrou-se superior ao uso isolado de clorambucila ou fludarabina bem como das associações de fludarabina + ciclofosfamida, fludarabina + rituximabe e clorambucila + rituximabe.

Entretanto, nem todos os pacientes têm condições clínicas de receber esse tratamento e estas condições são estabelecidas por meio de uma avaliação geriátrica e não pela idade do paciente. Assim, para pacientes completamente independentes, sem comorbidades e com expectativa de vida igual à de controles normais pareados pela idade (grupo *Go-Go*), recomenda-se a FCR com o objetivo de obtenção de remissões prolongadas e eventualmente cura. Por outro lado, para os pacientes com estado geral muito comprometido, com várias comorbidades e com expectativa de vida reduzida (*No Go*), devem ser adotados cuidados paliativos. Finalmente, para o grupo intermediário entre esses dois polos (*Slow Go*) o objetivo é controlar os sintomas através de uma terapia menos agressiva, como clorambucila isolada ou em associação ao rituximabe.

O que fazer na recaída da doença ou nos casos refratários?

Após a indução bem-sucedida, a recaída é quase sempre inevitável. Após remissões prolongadas (> 2 anos) os pacientes quase sempre respondem à repetição da terapia inicial, mas recaem após curtas remissões. Na doença refratária primária ou nas recaídas com < 2 anos, deve-se usar uma abordagem diferente da inicial e o alentuzumabe é a opção. Outros agentes são o ofutumumabe, a bendamustina e a lenalidomida, ainda não disponíveis no Brasil. Para os pacientes *Go-Go*, uma vez obtida a remissão, deve ser considerado o transplante de células-tronco não mieloablativo.

Tratamento de pacientes com del17p-

Esses pacientes, que representam 7 a 14% dos casos, devem ser tratados usando os mesmos princípios previamente descritos, isto é, o estadiamento da doença e a avaliação geriátrica. O tratamento inicial é o mesmo relatado no item anterior. Na recaída, devemos utilizar o alentuzumabe associado ou não a doses altas de metilprednisona. O transplante de medula óssea alogênico não mieloablativo deve ser usado preferentemente nos pacientes em remissão. A sobrevida global aos 4 anos varia entre 48 e 70%.

Tratamento de pacientes jovens (< 50 a 55 anos): transplantar ou não transplantar?

Apenas a idade não é indicação para o transplante. Valem as mesmas indicações de tratamento baseadas no estadiamento clínico e no estado geral do paciente. O transplante não ablativo está indicado aos pacientes resistentes à imunoquimioterapia, àqueles com recaídas precoces após a imunoquimioterapia, na síndrome de Richter e àqueles com del17p- com indicação de tratamento.

Tratamento das complicações das citopenias autoimunes

A anemia hemolítica autoimune e a plaquetopenia imune devem ser tratadas inicialmente com corticoterapia e

não com imunoquimioterapia. Como segunda linha, as opções são a esplenectomia, imunoglobulina intravenosa, ciclosporina, azatioprina ou doses baixas de ciclofosfamida. Respostas satisfatórias também foram relatadas com rituximabe ou alentuzumabe. Nos casos de citopenia autoimune refratários, está indicada a imunoquimioterapia.

A aplasia pura de série vermelha deve ser tratada com ciclosporina ou rituximabe.

Capítulo 156

Tricoleucemia

Jane de Almeida Dobbin

Conceito

A tricoleucemia, também denominada leucemia de células cabeludas e leucemia de células pilosas (*hairy cell leukemia*), é uma doença linfoproliferativa maligna de células B maduras, de evolução indolente e crônica,[1] e geralmente associada a pancitopenia e a volumosa esplenomegalia.

Essa doença foi primeiro relatada por Ewald, em 1923, como *Leukämische Reticuloendotheliose,*[2] mas descrita como uma entidade clínica distinta somente em 1958, por Bouroncle *et al*.[3]

A caracterização como célula "pilosa ou cabeluda" (*hairy cell*) foi adotada em 1970, devido às projeções citoplasmáticas irregulares observadas à microscopia óptica, que podem ser identificadas em células do sangue periférico, da medula óssea e do baço.

Estudos subsequentes demonstraram que as *hairy cells* tinham, em geral, rearranjo de genes de imunoglobulina monoclonal e expressavam antígenos de diferenciação de células pan-B. Essa neoplasia era resistente a muitos antiblásticos disponíveis antes da década de 1980 e o seu principal tratamento consistia em esplenectomia, que apenas melhorava temporariamente as citopenias.

Avanços terapêuticos foram obtidos após essa década, com a maioria dos pacientes evoluindo em remissão completa prolongada. Entretanto, um tempo de observação maior é necessário para que essas remissões prolongadas se estabeleçam como cura.

Epidemiologia

A magnitude epidemiológica das doenças é dependente das características populacionais. Por exemplo, quanto mais uma população for infectada (especialmente por vírus) ou viver em ambiente contaminado (p. ex., pelo uso de organofosforados como pesticidas), maior será sua chance de desenvolver hemopatias malignas.

Assim, em um dado país, o número total de casos novos e de óbitos observados ou estimados para uma determinada doença, em um determinado período de tempo, é expresso por meio das taxas de incidência e mortalidade, calculadas por 100 mil habitantes, e depende dos riscos a que a mesma população se expõe e do número de indivíduos que a compõem. Obviamente, a qualidade dos dados primários interfere nos cálculos finais, por vezes resultando em informações díspares – a exemplo do número maior de óbitos (6.710) do que de casos novos (5.830) de *outras leucemias* estimados para ocorrerem nos EUA,[4] em 2012, certamente devido à não especificação da causa básica em declarações de óbito.

Considerando-se as estimativas para 2012 da incidência e mortalidade por leucemias, observam-se as seguintes informações, respectivamente entre homens e mulheres, nos EUA,[4] excetuando-se o câncer de pele: 26.830 e 20.320 casos novos e 13.500 e 10.040 mortes. Estes números, respectivamente somados, representam 2,9 e 4,1% de todos os casos novos e mortes por câncer, naquele país. Já no Brasil,[5] a estimativa para esse mesmo ano é, também respectivamente entre homens e mulheres, de 4.570 e 3.940 de casos novos, significando a soma destes números 2,2% dos 384.340 casos novos estimados, também excetuando-se o câncer de pele.

Considerando-se o que as leucemias representam no universo das hemopatias malignas, estimativas feitas pela International Agency for Research on Cancer,[6] da Organização Mundial da Saúde (OMS), com base em dados primários brasileiros, mostram que elas representam 40,3% dos casos novos e 48,7% das mortes por essas hemopatias. Esses percentuais colocam as leucemias como as mais frequentes e mais letais, entre as hemopatias

malignas no Brasil, em 2008.

As figuras mostram séries temporais brasileiras das taxas brutas de mortalidade pelas hemopatias malignas, especificamente entre homens (Figura 156.1) e entre mulheres (Figura 156.2), e a constante posição que a mortalidade por leucemias ocupa, relativamente a outras neoplasias malignas selecionadas (Figura 156.3).

Estimar a ocorrência de doenças raras, como a tricoleucemia, é temerário, dado que uma mínima variação no número de casos estimados resulta em grande variação percentual ou de taxas calculados a partir desse número. Posto esta ressalva, estimativa feita com base nos dados de procedimentos quimioterápicos de adultos pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS)[7] aponta para uma prevalência anual de cerca de 222 casos dessa doença, que teriam representado 2,1% dos casos de leucemias, 0,90% dos casos de hemopatias malignas e 0,08% de todos os casos de câncer submetidos à quimioterapia de adultos, nesse Sistema, em 2011.

Nos EUA, a tricoleucemia representa 2% de todas as leucemias do adulto e estima-se que 600 a 800 novos casos sejam diagnosticados a cada ano. A idade mediana dos doentes na época do diagnóstico é 55 anos e a frequência é maior entre homens, em uma relação aproximada de 4:1. Embora haja alguns casos relatados de tricoleucemia familiar, não existe predisposição genética conhecida para o desenvolvimento dessa doença. A sua incidência é semelhante na Grã-Bretanha e nos EUA, e o tipo clássico da tricoleucemia é raro no Japão, onde ocorre uma forma variante rara.[8]

Etiopatogenia

A etiologia da tricoleucemia não está bem determinada. Apesar de alguns investigadores relacionarem essa doença com a exposição ao benzeno, a inseticidas à base de organofosforados e a outros solventes, isso não tem sido encontrado em outras publicações. A exposição à irradiação, a agrotóxicos e a pó de madeira, bem como história prévia de mononucleose infecciosa, também é sugerida como fatores etiológicos. Mesmo assim, um agente causal não tem sido firmemente estabelecido.[8]

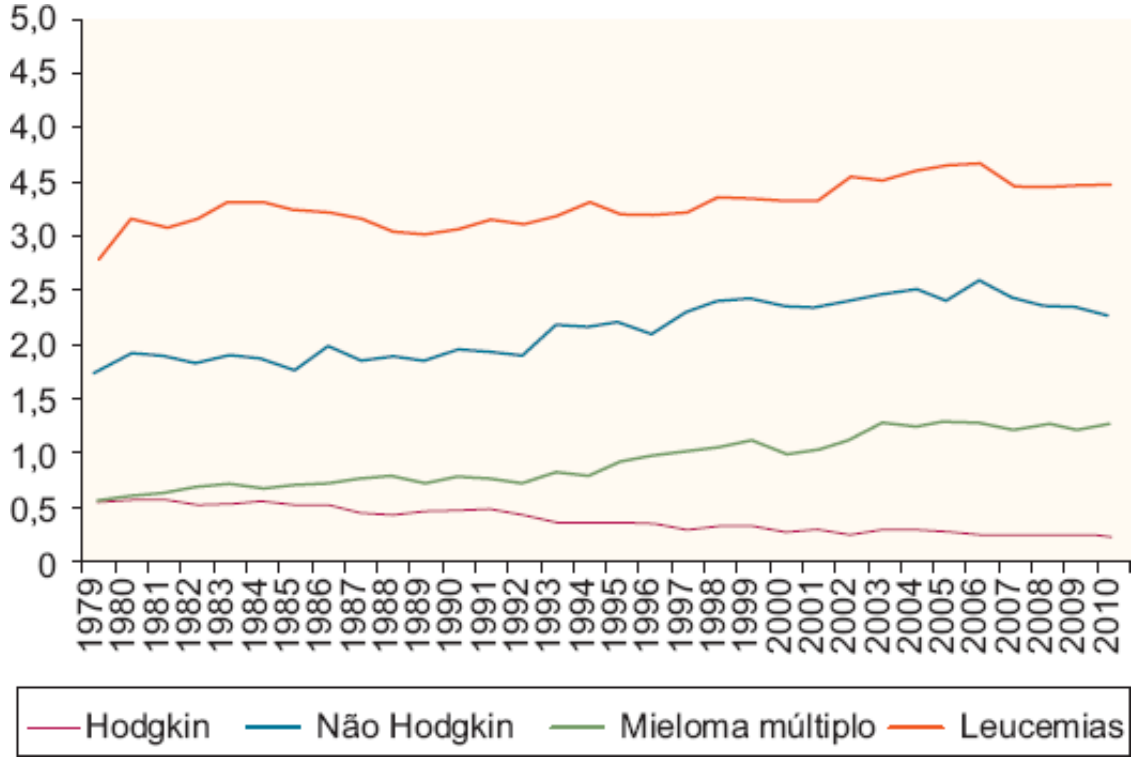

Figura 156.1 Taxas de mortalidade ajustadas por idade por doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, leucemias e mieloma múltiplo, em homens. Brasil, 1979-2010.

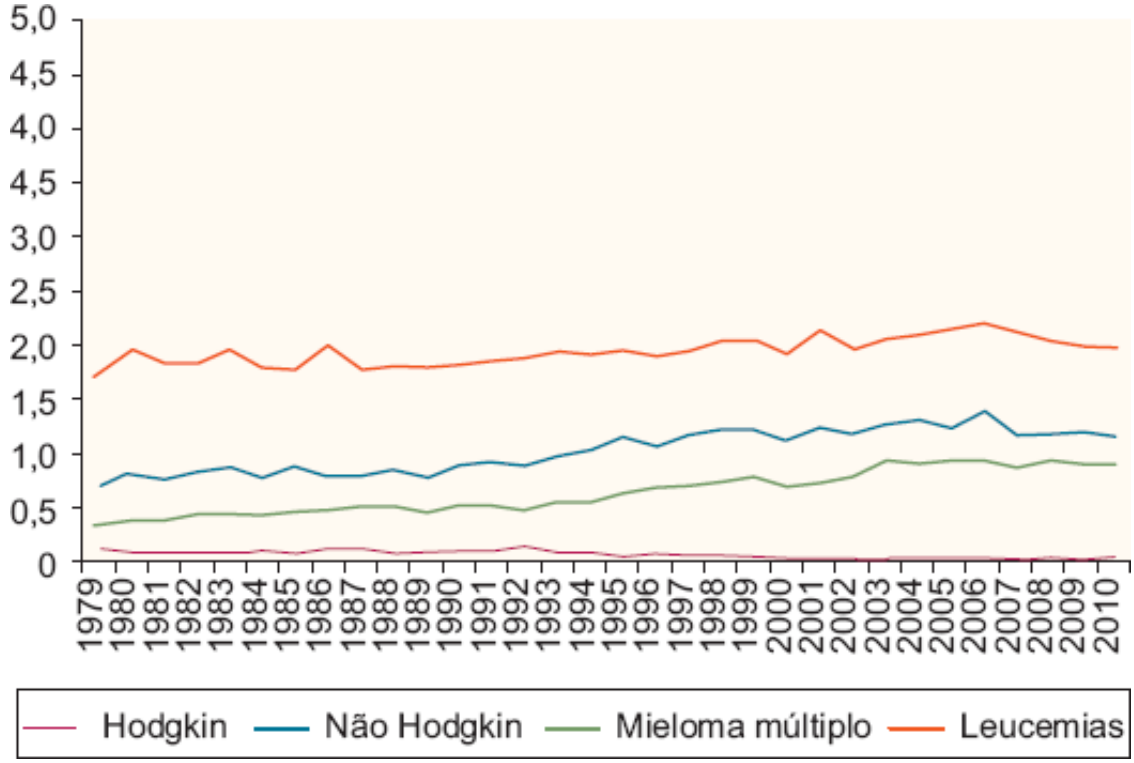

Figura 156.2 Taxas de mortalidade ajustadas por idade por doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, leucemias e mieloma múltiplo, em mulheres. Brasil, 1979-2010.

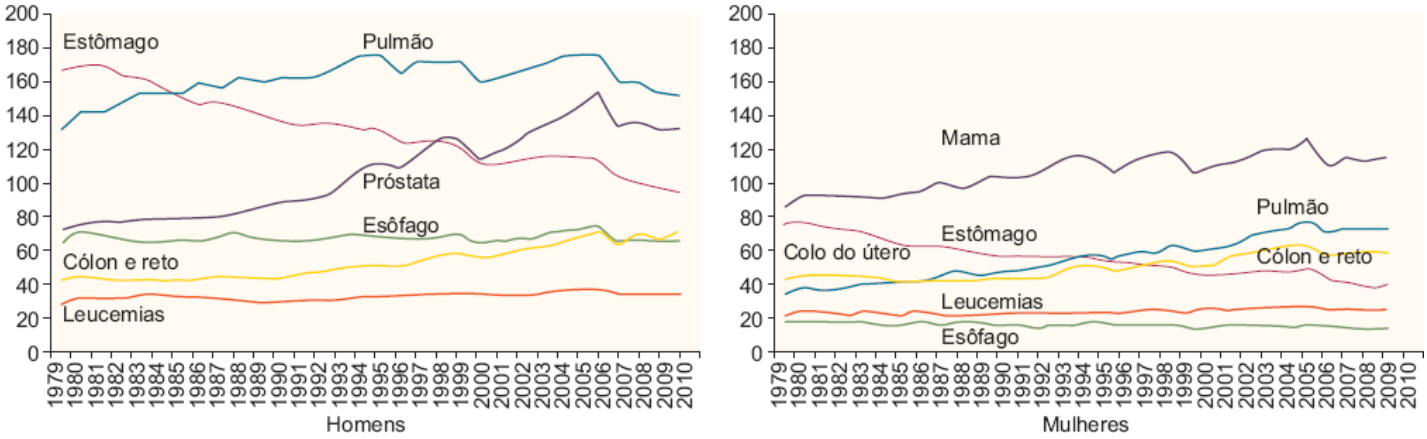

Figura 156.3 Taxas de mortalidade por tipos de câncer selecionados, ajustadas por idade, por 100.000. Brasil, 1979-2010.

Patologia

As *hairy cells* (HC), características deste tipo de leucemia e que a ela dão nome, podem ser identificadas no sangue periférico ou na medula óssea pelo método de coloração Wright-Giemsa, e seus aspectos morfológicos são característicos (Figura 156.4): verifica-se o dobro do tamanho do linfócito pequeno, o núcleo pode ser redondo, oval, denteado ou monocitoide, com condensação cromatínica, esboço de nucléolo ou nucléolo ausente. O citoplasma pode ser escasso ou abundante, de cor azul-acinzentada, com bordas irregulares semelhantes a finos fios de cabelo e pode, em alguns raros casos, conter grânulos. Pela microscopia eletrônica, método este que já não é mais rotineiramente utilizado, esses fios finos correspondem a extensas projeções citoplasmáticas.

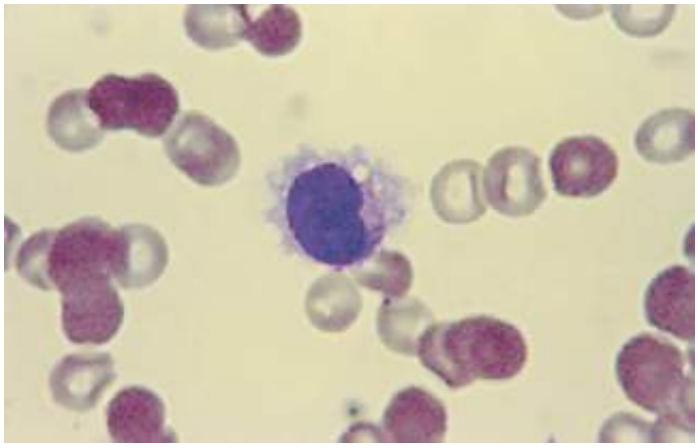

Figura 156.4 Célula característica da tricoleucemia (pilosa ou cabeluda) em meio a hemácias: Célula linfoide com projeções citoplasmáticas que se assemelham a fios de cabelo (coloração Wright-Giemsa; aumento 100 ×). Fonte: Serviço de Hematologia/Hospital do Câncer I/Instituto Nacional de Câncer.

Na maioria das vezes, não se consegue aspirar a medula óssea – *dry tap* ou punção seca, mas, quando o aspirado é realizado com sucesso, as HC são semelhantes às do sangue periférico.

O exame histopatológico do material de biopsia da medula óssea tem um papel importante no diagnóstico da tricoleucemia.[9] O infiltrado pode ser focal, difuso ou intersticial. O infiltrado focal é geralmente extenso e com grandes áreas confluentes que envolvem cerca de 50% da medula óssea. Esse infiltrado consiste em células mononucleares, com halo circundante, característico do citoplasma eosinofílico (claro). O padrão intersticial é encontrado na hipoplasia medular grave. Observa-se uma pequena quantidade de células em mitose, porém bastante visível. Em alguns casos, pode haver focos de HC com núcleo alongado e aspecto espigado semelhante ao fibroblasto. Ressalta-se, porém, que esse padrão fibroso pode ser provocado por aglomerados de fibroblastos. Plasmócitos, linfócitos e mastócitos reativos são frequentes nas áreas de infiltração leucêmica. Células de linhagem eritroide formando "lagos de sangue", também observados no baço e no fígado, estão presentes na medula óssea. Hematopoese residual pode ser encontrada mesmo nas áreas mais intensamente infiltradas. Quando a medula óssea é hipocelular, aglomerados de HC e de células hematopoéticas normais são identificados entre os adipócitos. Amostra de biopsia de medula óssea corada por reticulina quase sempre mostra aumento de moderado a intenso de fibra reticulínica, com um padrão semelhante à malha; em alguns casos, essas fibras parecem envolver as HC isoladas ou em grupos. A fibrose reticulínica pode ser totalmente resolvida quando o paciente atinge a remissão completa da tricoleucemia. A fibrose do colágeno não é comum e raros pacientes cursam com osteoesclerose.

A imuno-histoquímica pode ajudar no diagnóstico das células neoplásicas que são positivas para a atividade da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP, *tartarate-resistant acid phosphatase*). A reação é vista difusamente no citoplasma das HC e essa positividade é rara em outras doenças linfoproliferativas. Os anticorpos monoclonais associados a células B, CD20, CD79a e DBA44, reagem com as HC em tecido fixado e a reação a CD5, CD10 e CD23 é negativa.

Na classificação patológica das doenças linfoproliferativas, a tricoleucemia não está incluída na Working Formulation, enquanto nas classificações de Kiel, REAL e WHO ela é reconhecida como uma entidade específica.

A *hairy cell variant leukemia (HCL-V)*[1,10] é uma forma variante, rara, da tricoleucemia e que não responde à esplenectomia e aos vários agentes terapêuticos. Variante que cursa com elevada leucometria e sem monocitopenia, apresenta linfócitos circulantes com um abundante citoplasma viloso, núcleo redondo ou ocasionalmente bilobado, e nucléolo proeminente. Alguns casos possuem histoquímica negativa para a TRAP.

O exame histopatológico do baço[11] mostra um infiltrado padrão da polpa vermelha com formação de pseudossinusoides e alargamento dos seus cordões. O marcador de membrana confirma o diagnóstico de tricoleucemia, principalmente pela reatividade com CD25, Leu M5, HC2 e TRAP.

Diagnóstico clinicolaboratorial

A apresentação clássica[8] do paciente com tricoleucemia é a do homem de meia-idade, com esplenomegalia e pancitopenia, aspirado medular seco, células pilosas circulantes TRAP positivas e biopsia osteomedular com

células mononucleares separadas por citoplasma claro.

Imunofenotipagem

A introdução da imunofenotipagem de células do sangue periférico ou da medula óssea por citometria de fluxo tem reduzido a importância da TRAP pela imuno-histoquímica no diagnóstico das doenças linfoproliferativas crônicas.[8]

A HC exibe o fenótipo de célula B madura e expressa fortemente a imunoglobulina de superfície, além dos seguintes antígenos de diferenciação celular (CD, do inglês, *cell differentiation*) de células pan-B: CD19, CD20, CD22 e CD11c, este último um marcador associado às células mielomonocíticas; CD25, o receptor da interleucina-2 (IL-2) e o CD103, este último um antígeno também presente em alguns linfócitos B ativados. A HC é negativa para o CD5, CD10 e CD23.

É a demonstração do imunofenótipo acima descrito que permite o diagnóstico definitivo da tricoleucemia clássica.[12] A sua forma variante[13] tem células com citomorfologia característica que expressam CD22, porém com CD25 e CD103 negativos.

Citogenética

Nenhuma anormalidade citogenética é específica da tricoleucemia,[1] entretanto, anormalidades citogenéticas estão presentes em cerca de dois terços dos pacientes.[8] As mais frequentes incluem os cromossomos 1, 2, 5, 6, 11, 19 e 20. Especificamente em relação ao cromossomo 5, ele está alterado em 40% dos pacientes, sendo mais frequente a trissomia do 5, inversões pericêntricas e deleções que acometem a banda 5q13.

Quadro clínico

A suspeita diagnóstica de tricoleucemia é feita, com frequência, diante do quadro de pancitopenia com hipoplasia medular e volumosa esplenomegalia. Menos frequentemente, diante de um quadro de pancitopenia com hipoplasia medular sem esplenomegalia e, raramente, em caso de leucocitose à custa de células mononucleares.[14]

O paciente pode estar assintomático na época do diagnóstico e, por vezes, o único achado físico é a esplenomegalia, que ocorre em 80% dos pacientes. O baço é palpável a 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo em aproximadamente 60% dos pacientes. O sintoma mais comum, pela esplenomegalia, é o desconforto abdominal, que é descrito por 25% dos pacientes. Em 25% dos casos, ocorre perda de peso, fadiga pela anemia e, pela trombocitopenia, equimoses ou hematomas. A linfonodomegalia palpável é rara, porém aquelas de localização retroperitoneal e mesentérica podem ser mostradas por tomografia computadorizada, principalmente nos casos de doença avançada.

Pancitopenia com grave monocitopenia é encontrada na maioria dos pacientes. Infecção ocorre em mais de dois terços dos pacientes e consiste na principal causa de morte. A monocitopenia, a disfunção dos linfócitos T e a redução da produção de interferona-α (IFN-α) endógena, na doença avançada, podem contribuir para a suscetibilidade a infecções oportunistas, como listeriose, toxoplasmose e legionelose.

Tratamento

Indicações

Pelo fato de a tricoleucemia apresentar um curso indolente, seu tratamento pode não ser necessário durante meses e até mesmo anos após o diagnóstico ter sido estabelecido, e cerca de 10 a 20% dos pacientes podem nunca necessitar de tratamento.[15]

A terapia é indicada quando o paciente apresenta as seguintes manifestações:[8,15]

- Neutropenia absoluta significativa (abaixo de $1{,}0 \times 10^9/\ell$)
- Anemia significativa (concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dℓ)
- Trombocitopenia significativa (abaixo de $100 \times 10^9/\ell$)

- Esplenomegalia sintomática
- Sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna)
- Infecções recorrentes
- Fenômenos autoimunes.

Papel da esplenectomia e da radioterapia esplênica

Até a introdução do IFN-α, a esplenectomia era considerada o tratamento padrão da tricoleucemia. Embora não resultasse em remissão, 40 a 75% dos pacientes apresentavam alguma melhora e até mesmo normalização dos índices hematimétricos, com uma duração mediana de resposta de 5 a 20 meses, e 60 a 70% de sobrevida em 5 anos.[15] Em um estudo retrospectivo, pacientes que se submeteram à esplenectomia viveram mais tempo do que o grupo que não sofreu esse procedimento, não havendo dúvida quanto aos benefícios da esplenectomia, mas o impacto na sobrevida global permanece incerto. Com a introdução de medicações mais potentes, a esplenectomia e a radioterapia esplênica, provavelmente, não serão mais recomendadas na tricoleucemia.[15]

Essas duas opções poderão ser consideradas somente nos raros casos de refratariedade aos diversos tratamentos enfocados a seguir, quando sintomáticos e com graves citopenias provocadas pela esplenomegalia.

Interferona-α

A introdução de IFN-α[15] para o controle da tricoleucemia resultou em dramática melhora no prognóstico dessa doença. Os mecanismos da ação terapêutica não são conhecidos, porém vários estudos têm confirmado sua atividade: 65 a 90% dos pacientes de tricoleucemia tratados com IFN-α apresentam resposta hematológica, e um estudo randomizado confirmou que a IFN-α é preferível à esplenectomia, como primeira linha de tratamento.

A despeito da alta taxa de resposta global, muitos pacientes apresentam somente resposta parcial; e quanto aos que responderam, 85 a 90% permanecem vivos após 5 anos. Sem tratamento de manutenção, muitos pacientes recaem após a terapia com IFN-α. A duração mediana da sobrevida livre de doença varia de 6 a 25 meses em diferentes estudos. Na recaída hematológica, o reinício de IFN-α proporcionou uma remissão entre 77 e 90%. A duração e o tempo de tratamento com IFN-α ainda não foram estabelecidos. Para IFN-α2, a dose recomendada é 3×10^6 UI diariamente, por via subcutânea (SC) durante 6 meses, seguida por 3 vezes/semana por mais 6 meses. Para o IFN-α2b, a dose é 2×10^6 UI/m^2, por via SC, 3 vezes/semana, durante 12 meses.

Diversos estudos mostraram que, curiosamente, o tipo de resposta (parcial *versus* completa) não afetou a sobrevida global dos doentes; e ainda não há dados publicados sobre o uso da IFN-α peguilada.

Efeitos colaterais associados à IFN-α incluem sintomas de gripe, perda de memória, depressão, mialgias, anorexia e fadiga, que podem ser tão desconfortáveis que obrigam, algumas vezes, a suspender o tratamento. Outros efeitos colaterais, tais como náuseas, vômito, diarreia, pele seca e neuropatias periféricas, ocorrem mais raramente nos pacientes que recebem tratamento com baixas doses de IFN-α. Taquifilaxia geralmente ocorre durante um certo período, mas regride bem ao tratamento oral com paracetamol.

O uso da IFN-α é altamente efetiva na tricoleucemia, pois uma alta proporção de pacientes alcança remissão parcial, com resultados de hemograma próximo aos valores normais. Entretanto, os análogos da purina parecem ter modificado a história natural desse tipo de leucemia, e têm diminuído a importância da IFN-α, como medicamento de primeira escolha nos pacientes com esta doença. Porém, o tratamento de primeira linha com IFN-α pode ser apropriado nos pacientes que se apresentam com graves citopenias ao diagnóstico.[16,17]

Análogos da Purina | Pentostatina (2'-desoxicoformicina)

A pentostatina,[15-17] um produto resultante da fermentação do *Streptomyces antibioticus,* é uma purina que foi inicialmente avaliada em 1980 por um estudo de fase I. Esse antimetabólito é um inibidor irreversível da enzima adenosina desaminase, que está presente em altas concentrações nos tecidos linfoides. Essa enzima tem um papel fundamental na diferenciação de células T e células B. O mecanismo exato pelo qual a pentostatina exerce seu efeito não é bem conhecido, mas tem sido explicado pelo acúmulo de trifosfato de desoxiadenosina, que é responsável pela citotoxicidade das células leucêmicas. Em um amplo estudo prospectivo de fase III, organizado pelo National Cancer Institute – EUA, a pentostatina proporcionou uma taxa de resposta completa mais elevada do que a IFN-α

(respectivamente 76% e 11%; com $p < 0,0001$) e uma sobrevida livre de doença. Por seu lado, dois outros estudos mostraram que os pacientes que não responderam ao tratamento com IFN-α obtiveram sucesso no tratamento com a pentostatina, sugerindo que há pouca ou talvez nenhuma resistência cruzada entre esses dois medicamentos.

A dose recomendada de pentostatina para os pacientes com tricoleucemia é 4 mg/m^2 por via intravenosa (IV) a cada semana, durante 3 a 6 meses, até se alcançar a resposta máxima (total de 18 ciclos). Uma menor toxicidade foi observada com o uso do esquema de 2 a 4 mg/m^2 IV a cada 2 ou 4 semanas. Um acompanhamento desse estudo mostrou que 23 de 24 pacientes que alcançaram remissão completa estão ainda vivos passados 82 meses.

A pentostatina em geral é bem tolerada, quando utilizada nas doses recomendadas. No entanto, como costuma ocorrer com toda quimioterapia antineoplásica, pode-se verificar toxicidade grave e o paciente evoluir para o óbito por infecção associada a neutropenia e febre. Como qualquer outro análogo de nucleosídio, esta medicação tem um efeito substancial no sistema imune. As células T são mais afetadas do que as células B e as células NK (*natural killer*). A diminuição das células T é reversível após 15 a 18 meses do tratamento, e é recomendado o tratamento profilático contra a pneumonia por *Pneumocystis carinii* e contra a infecção por herpes-zóster. E todo derivado de sangue deve ser irradiado antes do uso, pois a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro por transfusão tem sido observada nos pacientes tratados com análogos de purina. Outros efeitos colaterais da pentostatina incluem náuseas, vômito e manifestações cutâneas, tais como *rash* e fotossensibilidade. O paciente, portanto, deve ser orientado a evitar expor-se à luz solar direta.

Análogos da purina | Cladribina (2-clorodesoxiadenosina)

A cladribina,[15-19] um análogo do nucleosídio purínico desoxiadenosina, é altamente efetivo no tratamento dos pacientes de tricoleucemia. Diferentemente da pentostatina, ela não inibe a adenosina desaminase, pois é resistente a essa enzima. A cladribina é fosforilada intracelularmente, produzindo o trifosfato de cladribina, e é o acúmulo desse metabólito final que induz as células leucêmicas à morte (apoptose).

Vários estudos têm confirmado o sucesso desse tratamento, com 85% dos pacientes obtendo remissão completa e 12%, resposta parcial. Embora haja relato de apenas dois pacientes com resistência primária à 2'-desoxiformicina que alcançaram remissão com a cladribina, admite-se uma possível ausência de resistência cruzada entre esses dois medicamentos. A taxa de recaída observada com a cladribina é semelhante àquela com a pentostatina. Um estudo mostra uma taxa de recaída de 26%, com tempo mediano de recaída de 29 meses após um curso de cladribina. O porcentual de pacientes que recaem após a resposta inicial foi mais alta nos que mostraram resposta parcial (64%) do que naqueles que obtiveram resposta completa (24%).

A posologia recomendada para o tratamento da tricoleucemia com cladribina é 0,09 mg/kg IV em infusão contínua por 7 dias. Resultados semelhantes são obtidos com a infusão em 2 h IV, diariamente, durante 5 a 7 dias, esquema este que não exige internação hospitalar. Outro esquema possível consiste na infusão IV de 0,15 mg/kg em 2 h, 1 vez/semana, durante 6 semanas. As taxas de resposta e de recaída dos dois esquemas de infusão curta são as mesmas do esquema de infusão contínua, mas com complicações menores. Porém, como os estudos que utilizaram esquemas de infusões curtas incluíram um pequeno número de pacientes, o esquema de infusão contínua permanece como tratamento padrão.

Geralmente, faz-se necessária a aplicação de apenas um ciclo de tratamento com cladribina. Entretanto, um segundo ciclo desse mesmo medicamento, como terapia de recaída, proporciona remissão completa em 40 a 60% dos pacientes.

A cladribina é bem tolerada, mas a mielossupressão é efeito tóxico dose-limitante. Após um curso da medicação, observa-se uma recuperação dos níveis de plaquetas em 2 a 4 semanas e dos níveis dos neutrófilos, em 3 a 5 semanas. A febre ocorre em 40 a 69% dos pacientes, embora somente 13 a 49% deles tenham infecção documentada. Sugere-se que muitos episódios febris são o resultado da liberação de citocinas pelas HC. Assim como a pentostatina, a cladribina é imunossupressora, causa diminuição das células B e T, e a recuperação dessas células não ocorre em menos de 6 meses após o tratamento. A despeito disto, infecções oportunistas são raras – exceto para ocasionais episódios de infecção por herpes-zóster, a não ser que o paciente tenha sido exposto a algum tipo de corticoterapia. Neurotoxicidade discreta a moderada ocorre em 15% dos pacientes, que é reversível com a suspensão do medicamento. Efeitos colaterais gastrintestinais de grau discreto ou grave, incluindo náuseas, vômito e diarreia, ocorrem em 15% dos pacientes, com poucos relatos de anorexia ou de mucosite grave. Assim como é preconizado para o uso da pentostatina, todos os derivados de sangue devem ser irradiados antes de hemoterapia,

quando um doente está sendo tratado com cladribina.

Em resumo, o tratamento com análogos da purina (pentostatina ou cladribina) resulta em resposta durável em 80 a 90% dos pacientes, com 60 a 75% de sobrevida livre de doença durante 8 anos. Entretanto, como o tempo de acompanhamento ainda é limitado, não está claro qual das duas medicações proporcionará um maior tempo de duração de resposta. Então, uma vez que não há estudos randomizados que comparem a pentostatina com a cladribina, e também porque ambos os tratamentos são efetivos, no período de observação transcorrido, a escolha de qual análogo da purina utilizar dependerá da disponibilidade, do custo e da melhor conveniência para cada paciente.[15,20]

Risco de segunda malignidade

O papel da terapia da tricoleucemia no desenvolvimento de um segundo câncer permanece controverso. Alguns autores relataram um significativo aumento de um segundo tumor entre pacientes tratados com IFN-α, mas outros não confirmaram essa observação.

Um estudo do Grupo Cooperativo Italiano para o Estudo da Tricoleucemia,[21] usando dados de registro da Itália, não confirmou a suspeita de que pacientes com tricoleucemia poderiam ter um risco adicional de segunda neoplasia, assim como mostrou que o IFN-α não exerceu um efeito oncogênico na população em estudo.

Alguns trabalhos concluem que, apesar dos efeitos imunossupressores dos análogos da purina, essas medicações não aumentam significativamente o risco de segunda malignidade.[17]

Um estudo de 2003,[20] com um tempo de acompanhamento de 7 anos, revelou que 47 pacientes (22%) tratados com cladribina desenvolveram 58 segundas malignidades, representando um baixo a moderado (2,03 vezes) aumento. Fatores de risco de desenvolver um segundo câncer após tricoleucemia incluíram idade avançada e malignidade prévia ao diagnóstico de tricoleucemia, sugerindo que outros fatores, além da cladribina, contribuem para o risco da segunda neoplasia.

Prognóstico

Os fatores prognósticos da tricoleucemia ainda não são bem estabelecidos. Sabe-se, entretanto, que pacientes com tempo curto de evolução de doença à época do diagnóstico, nível baixo de hemoglobina e leucometria elevada têm mais probabilidade de não responder ao tratamento com a cladribina. Isto pode representar um comportamento biológico mais agressivo neste subtipo de paciente.[20]

Futuras direções

As perspectivas quanto à tricoleucemia incluem estudos com a apresentação oral ou SC da cladribina,[15] além da investigação sobre a importância da persistência de doença residual mínima.[12,15-17]

Como já enfatizado, pacientes que recaem após tratamento com a pentostatina, geralmente respondem bem à cladribina, mas é preciso investigar se o inverso é verdadeiro.

Finalmente, pacientes resistentes aos análogos da purina podem responder à IFN-α, que, entretanto, não costuma ser curativa. Novas estratégias terapêuticas[17,22-24] se fazem necessárias para esse subtipo de pacientes, razão pela qual tem sido estudado o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-CD25 e anti-CD22; e, por ser o CD22 encontrado em todos os pacientes com tricoleucemia em uma concentração mais elevada do que o CD25, esta poderá vir ser a imunotoxina recombinante de escolha nestes pacientes.[13]

Capítulo 157

Linfoma de Hodgkin

Irene Biasoli e Nelson Spector

O linfoma de Hodgkin foi descrito em 1832 em um estudo anatomopatológico de sete casos. Carl Sternberg, em 1898, e Dorothy Reed, em 1902, apresentaram uma descrição detalhada do quadro histopatológico pleomórfico e da célula peculiar que caracteriza a doença. Nasceu aí a separação entre a doença de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin, que é usada até hoje devido a diferenças no comportamento clínico e no tratamento dessas doenças. Nos últimos anos, os resultados de uma série de estudos estabeleceram que a célula neoplásica origina-se de linfócitos B. A partir de então, a doença passou a ser denominada linfoma de Hodgkin. Alguns pilares da abordagem oncológica moderna foram inicialmente desenvolvidos no estudo do linfoma de Hodgkin, entre eles o estadiamento, a radioterapia e a poliquimioterapia.

Epidemiologia e etiologia

Estima-se que, em 2010, houve aproximadamente 8.500 casos novos e 1.300 mortes devido ao linfoma de Hodgkin nos EUA. Essa incidência representa aproximadamente 12% dos casos de linfomas não Hodgkin, e 1% do total das neoplasias malignas. Os dados de registro de câncer nos EUA indicam estabilidade na taxa de incidência entre 1975 e 2006, em contraste com o aumento na taxa de incidência de linfomas não Hodgkin no mesmo período.[1]

A curva idade-incidência do linfoma de Hodgkin apresenta, nos países desenvolvidos, um padrão bimodal, caracterizado por baixa incidência na infância, rápida elevação com um primeiro pico em torno dos 20 anos, um platô de baixa incidência ao longo da meia-idade e um aumento progressivo da incidência a partir dos 55 anos. O primeiro pico é formado, em sua ampla maioria, por casos de esclerose nodular. Já nos países pobres, com economias agrícolas, não se verifica o padrão bimodal: há uma incidência um pouco maior na primeira infância, não há o pico em jovens, e ocorre um aumento contínuo a partir dos 40 anos. Nesses países, o tipo histológico predominante é a celularidade mista. Alguns estudos recentes sugerem que a transição de uma economia agrícola para uma economia industrial se acompanha de uma mudança no perfil epidemiológico do linfoma de Hodgkin.

O fator etiológico mais estudado e mais provavelmente implicado na etiologia do linfoma de Hodgkin é o vírus Epstein-Barr (EBV). Nos EUA e na Europa ocidental, as células do linfoma de Hodgkin contêm o EBV em aproximadamente 20 a 50% dos casos. No Brasil, apesar dos poucos estudos disponíveis, a prevalência parece ser de aproximadamente 50% em adultos e 80% em crianças. A positividade é maior nos casos de celularidade mista. Nos casos positivos, o EBV é monoclonal, o que indica que a célula foi infectada antes de sua transformação neoplásica. A infecção é latente, com a expressão das proteínas EBNA-1, ENBA-2 e LMP-1. Esta última exerce uma atividade transformadora sobre as células B, e sua expressão parece conferir uma vantagem proliferativa às células infectadas.

Dados epidemiológicos e sorológicos sugerem que o EBV desempenha um papel na patogenia do linfoma de Hodgkin: o antecedente de mononucleose infecciosa, confirmado por sorologia, confere um risco 3 vezes maior de linfoma de Hodgkin, e este ocorre nos mesmos grupos socioeconômicos que apresentam um risco elevado de mononucleose.

Parece haver também um componente genético na etiologia do linfoma de Hodgkin, indicado pela ocorrência de agregação familiar e de uma incidência 2 a 3 vezes maior em judeus. A incidência em irmãos gêmeos monozigóticos é maior do que em gêmeos dizigóticos. Essas evidências apontam para uma base puramente genética da agregação familiar. Entretanto, em vista da baixa incidência do linfoma de Hodgkin, a agregação familiar observada representa um risco muito baixo de que um familiar de um paciente com linfoma de Hodgkin venha a

desenvolver a doença.

Manifestações clínicas

A apresentação mais comum do linfoma de Hodgkin é o aparecimento de uma tumoração cervical indolor, com consistência de borracha, causada pelo aumento de um gânglio ou de um grupo de gânglios linfáticos. A tumoração pode ter sido observada recentemente ou estar presente há vários meses, e seu tamanho pode flutuar. Em três quartos dos casos, o primeiro gânglio é percebido na região cervical; no quarto restante, o gânglio é axilar ou inguinal.

Ocasionalmente, o gânglio é levemente doloroso à palpação, ou torna-se dolorido com a ingestão de álcool, uma queixa incomum, mas muito sugestiva de linfoma de Hodgkin. A maioria dos pacientes que se apresentam sem linfadenomegalia periférica tem massa mediastinal revelada em uma radiografia de tórax.

O envolvimento mediastinal ocorre em dois terços dos casos. Inicialmente, o linfoma de Hodgkin envolve o mediastino anterior e os gânglios paratraqueais e traqueobrônquicos. Com a progressão, os hilos pulmonares e a parede torácica são envolvidos. Diversos sintomas podem indicar a presença de massa expansiva intratorácica: tosse seca e dispneia que pioram com a posição supina, dor torácica, rouquidão, pneumonite obstrutiva e síndrome da veia cava superior. Contudo, o envolvimento mediastinal pode ser inteiramente assintomático.

A linfadenopatia retroperitoneal ocorre em um terço dos casos, é mais comum em pacientes idosos, e pode se manifestar por dor na região lombar e paravertebral. Pode haver aumento do volume abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia e, raramente, ascite. A doença intra-abdominal avançada pode resultar em obstrução ureteral, em compressão da veia renal e, raramente, em síndrome nefrótica. Entretanto, a síndrome nefrótica também pode ocorrer como manifestação paraneoplásica do linfoma de Hodgkin.

Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta sintomas constitucionais por ocasião do diagnóstico: emagrecimento, sudorese noturna e febre estão presentes em um quarto dos pacientes, respectivamente, e prurido em um oitavo. A febre é muito característica do linfoma de Hodgkin, e se desenvolve na maioria dos pacientes que não são curados. Inicialmente é baixa, vespertina, e pode passar despercebida, mas progride para uma febre alta debilitante, quando a doença não é controlada. Seu padrão pode ser constante ou remitente. A defervescência da febre, durante a noite, é acompanhada de sudorese profusa, que pode encharcar as roupas de cama. Raramente vista hoje é a clássica febre cíclica de Pel-Ebstein, caracterizada por períodos de 1 a 2 semanas de febre alta separados por intervalos afebris de mesma duração.

O baço, envolvido em um terço dos pacientes, é a estrutura intra-abdominal mais comumente acometida pelo linfoma de Hodgkin. Entretanto, a avaliação do envolvimento esplênico por meio de exame físico é pouco confiável: apenas 60 a 65% dos baços aumentados apresentam de fato envolvimento pela doença, e 25 a 30% dos baços de tamanho normal estão infiltrados pela doença.

O envolvimento da medula óssea ocorre em 3 a 15% dos pacientes. A maioria desses pacientes apresenta sintomas constitucionais. A disseminação para os ossos também ocorre em 5 a 15% dos pacientes, mas não tem a mesma gravidade do envolvimento da medula óssea. Caracteriza-se por dor óssea e pelo aspecto radiográfico, que pode ser lítico, blástico ou misto.

As áreas extraganglionares raramente envolvidas no linfoma de Hodgkin incluem a pele, o trato gastrintestinal e o sistema nervoso central. Essas áreas são mais comumente envolvidas por linfomas não Hodgkin e em pacientes com linfoma de Hodgkin associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*). A compressão medular é a principal forma de envolvimento do sistema nervoso e, embora tenha se tornado rara, merece menção pela gravidade e necessidade de intervenção terapêutica imediata. A coluna torácica é a mais comumente acometida, e a dor é o seu primeiro sintoma. Fraqueza muscular, alterações sensoriais e disfunção esfincteriana são sinais de compressão medular grave.

Pacientes com linfoma de Hodgkin têm diminuição da resposta imune celular, o que resulta em uma incidência elevada de infecções por herpes-zóster e tuberculose. A imunidade humoral está em geral preservada, e outras infecções oportunistas não são observadas, exceto nos períodos de neutropenia associada ao tratamento.

Alterações hematológicas

A anemia de doença crônica, de moderada intensidade, pode ser encontrada em pacientes com doença avançada e sintomas constitucionais. Alguns pacientes apresentam anemia intensa, que pode decorrer de infiltração da medula óssea, fibrose medular, hiperesplenismo ou, raramente, anemia hemolítica Coombs-positiva. A velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada correlaciona-se com diversos indicadores de progressão da doença: número de áreas linfoides envolvidas, presença de sintomas sistêmicos e de grande massa. Os pacientes com doença em atividade também podem apresentar leucocitose neutrofílica, eosinofilia e trombocitose. Neutrofilia e linfopenia estão associadas a um pior prognóstico. A eosinofilia é em geral discreta, mas pode ser acentuada, sobretudo em pacientes com prurido. Outras manifestações raras incluem neutropenia autoimune, síndrome hemofagocítica e púpura trombocitopênica trombótica.

Patologia

O linfoma de Hodgkin tem uma peculiaridade que o distingue das outras neoplasias: as células tumorais, conhecidas como células de Reed-Sternberg (R-S), constituem uma minoria dentre a população tumoral, que é composta majoritariamente por células inflamatórias normais. O diagnóstico histopatológico requer a identificação da célula R-S em um microambiente celular formado por linfócitos, eosinófilos e histiócitos. A célula R-S é uma grande célula binucleada com nucléolos eosinofílicos conspícuos, o que lhe confere um aspecto de "olhos de coruja". É comum a presença, junto destas células, de variantes monucleares conhecidas como "células de Hodgkin".

A natureza da célula R-S permaneceu um mistério até recentemente, quando uma série de estudos confirmou tratar-se de uma célula B originada do centro germinativo do gânglio linfático. Por este motivo, a maioria dos patologistas passou a denominar a doença como "linfoma de Hodgkin". Níveis aumentados de fator nuclear kB (NF-kB, *nuclear factor* k*B*) foram identificados nas células R-S, e podem desempenhar um papel na patogênese da doença ao interferir na apoptose fisiológica das células B no centro germinativo.

Subtipos histológicos

A recente classificação das doenças linfoproliferativas proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) identifica cinco subtipos histológicos do linfoma de Hodgkin. Quatro estão reunidos sob o rótulo de "linfoma de Hodgkin clássico", e um novo subtipo foi designado "linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico".

Linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico

Diversas razões levaram à criação dessa categoria peculiar, que responde por apenas 5% dos casos e predomina em homens. As células R-S apresentam aqui um fenótipo diferente ($CD20^+$, $CD30^-$ e $CD15^-$), e muitas vezes verifica-se a ocorrência das chamadas células LH, variantes das células R-S que apresentam núcleo retorcido ou multilobado, o que lhes confere um aspecto semelhante a pipocas. Seu comportamento clínico também é *sui generis* e caracteriza-se pela apresentação localizada, muitas vezes controlável apenas com tratamento local, e um padrão de recaídas tardias semelhante ao do linfoma não Hodgkin folicular.

Linfoma de Hodgkin clássico

Esclerose nodular

É o subtipo mais comum, e ocorre tipicamente em jovens, com mais frequência do sexo feminino, que se apresentam com doença localizada supradiafragmática. Suas principais características são a presença de uma variante da célula R-S denominada célula lacunar, e o aparecimento de largas bandas de colágeno que dividem o tecido linfoide em grandes nódulos, responsáveis pela denominação desse subtipo.

Celularidade mista

É o segundo subtipo mais comum, e aquele que apresenta a mais forte associação com o EBV. As células R-S são facilmente identificadas em meio a uma população celular composta por eosinófilos, linfócitos, neutrófilos e histiócitos.

Depleção de linfócitos

É um subtipo raro, muitas vezes associado a doença avançada, envolvimento extranodal, curso clínico agressivo e, por vezes, infecção pelo HIV. As células R-S são numerosas, e a arquitetura ganglionar mostra-se substituída por fibrose difusa e necrose.

Forma rica em linfócitos

As características morfológicas são semelhantes ao subtipo "linfoma de Hodgkin nodular com predomínio linfocítico", mas aqui as células R-S apresentam o fenótipo habitual (CD20-, CD30+, CD15+). Não há a tendência a recaídas tardias observada naquele subtipo.

Diagnóstico

O diagnóstico do linfoma de Hodgkin é feito por meio de avaliação histopatológica de tecido acometido pela doença, obtido por biopsia.

Para um diagnóstico confiável de linfoma de Hodgkin, é essencial que o material obtido na biopsia seja adequado e entregue imediatamente a um hematopatologista qualificado.

Sempre que possível, um gânglio linfático inteiro deve ser retirado para avaliação. O tecido a ser biopsiado deve ser escolhido pelo clínico e pelo cirurgião. Em geral, o maior gânglio palpável deve ser o escolhido para a biopsia e, sempre que possível, deve ser tentada a excisão completa do gânglio. Deve-se evitar a biopsia de gânglios inguinais, se houver outras cadeias periféricas acometidas.

Se houver somente envolvimento de órgãos ou gânglios linfáticos profundos, recomenda-se abordá-los por toracoscopia ou laparoscopia, se possível. Outra opção é a *core-needle biopsy* guiada por imagem. Uma vantagem desse procedimento é que pode ser feito com anestesia local e em regime ambulatorial. Entretanto, o método tem como desvantagem principal a obtenção, por vezes, de material pouco representativo.

Estadiamento

O estadiamento do linfoma de Hodgkin cumpre quatro objetivos: 1. auxilia na seleção da abordagem terapêutica mais adequada; 2. tem valor prognóstico; 3. assegura a identificação de todas as áreas acometidas, que deverão ser reavaliadas ao final do tratamento para a comprovação da remissão completa; e 4. possibilita a comparação dos resultados entre diferentes instituições e entre diferentes tratamentos.

A história natural do linfoma de Hodgkin sugere que ele surge em uma única área linfoide e dissemina-se de forma ordenada e razoavelmente previsível para as áreas linfoides contíguas e também para estruturas não linfoides contíguas. O sistema de estadiamento de Ann Arbor foi proposto com base nessas observações em 1971, e recebeu algumas modificações em uma conferência internacional realizada em 1988 na região das colinas de Cotswolds, Inglaterra (Tabela 157.1).[2] Os procedimentos recomendados por essa conferência para o estadiamento do linfoma de Hodgkin estão descritos na Tabela 157.2.

Pacientes com estádio IIIA, IIIB, IVA e IVB eram tradicionalmente denominados como "estádios avançados", mas atualmente há forte tendência a incluir também o estádio IIB nessa categoria. O significado prognóstico da classificação dos pacientes em doença localizada ou avançada será tratado mais adiante.

Métodos de imagem no estadiamento do linfoma de Hodgkin

O avanço obtido nas últimas duas décadas nos métodos de avaliação por imagem trouxe grandes benefícios para o estadiamento dos pacientes com linfomas, e tornou desnecessária e obsoleta a realização de procedimentos cirúrgicos para estadiamento.

A tomografia computadorizada (TC) é hoje o procedimento radiológico padrão. Deve-se solicitar TC de tórax, abdome e pelve. A TC do pescoço, embora não seja imprescindível, vem sendo solicitada com mais frequência. A administração intravenosa de contraste permite a melhor distinção entre gânglios linfáticos e vasos. Ocasionalmente, a TC de abdome apresenta achados duvidosos no fígado e baço. O aumento desses órgãos não implica necessariamente em envolvimento pelo linfoma. Por vezes, é necessário complementar a avaliação com

ultrassonografia, para descartar a presença de lesões sólidas, ou com ressonância magnética (RM), que pode caracterizar melhor as anormalidades hepáticas quando há imagens ambíguas na TC.

Uma limitação da TC é não prover informação funcional, o que impede a identificação de doença quando não há aumento de volume nas estruturas acometidas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*) supera essa limitação. Utiliza como traçador moléculas de deoxiglicose marcadas com um isótopo radioativo de meia-vida curta, o flúor-18, que emite pósitrons. As células neoplásicas têm a alta atividade metabólica, e as moléculas de ^{18}F-fluorodeoxiglicose concentram-se preferencialmente no tecido neoplásico. Foram desenvolvidos, na última década, sistemas integrados PET/TC, que permitem realizar, em um mesmo exame, a avaliação anatômica e funcional.

Tabela 157.1 Sistema de estadiamento de Cotswolds.

Estádio	Descrição	Exemplo
I	Envolvimento de uma única região ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou envolvimento de uma única área não linfoide (I_E)	Gânglios cervicais à direita
II	Envolvimento de duas ou mais regiões do mesmo lado do diafragma (cada hilo pulmonar é considerado uma área), com ou sem envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfoide (II_E). O número de áreas anatômicas deve ser indicado em subscrito (p. ex., II_3)	Gânglios no pescoço e tórax
III	Envolvimento de duas ou mais regiões em ambos os lados do diafragma, com ou sem envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfoide (III_E), do baço (III_S) ou de ambos (III_{SE})	Gânglios no pescoço e no retroperitônio
III_1	Com ou sem envolvimento de gânglios esplênicos, hilares, celíacos e portais	–
III_2	Com envolvimento de gânglios para-aórticos, ilíacos e mesentéricos	–
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos não linfoides, com ou sem envolvimento ganglionar associado	Gânglios no mediastino e infiltração da medula óssea
Designações aplicáveis a qualquer estádio		
A	Ausência de sintomas	
B	Presença de febre (> 38 °C), sudorese noturna profusa ou perda de mais de 10% do peso corporal nos 6 meses precedentes	–
X	Grande massa (definida como alargamento do mediastino superior a um terço, ou qualquer massa com dimensão máxima maior do que 10 cm)	–
E	Envolvimento de uma única área extralinfoide contígua ou próxima a uma área ganglionar envolvida	–
EC	Estádio clínico	–
EP	Estádio patológico (determinado por laparotomia)	–

Tabela 157.2 Procedimentos necessários para o estadiamento da doença de Hodgkin.

Anamnese detalhada	Caracterizar a febre, emagrecimento, sudorese, prurido e outros sintomas
Exame físico detalhado	Verificar área de linfadenomegalia, tamanho do fígado e baço; dor óssea; exame neurológico
Exames laboratoriais	Hemograma completo, contagem de plaquetas e VHS Testes de função renal e hepática Fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, ácido úrico
Exames radiológicos	Radiografia de tórax Linfografia bipedal Tomografia computadorizada de tórax e de todo o abdome e pelve Cintigrafia com gálio$_{67}$ Radiografia e cintigrafia óssea em caso de sintomas ósseos
Biopsias	Biopsia de gânglio linfático Biopsia de medula óssea Biopsia de outras áreas extralinfáticas suspeitas, quando indicado

Recomenda-se, sempre que possível, a solicitação de PET/TC para o estadiamento. Com PET/TC é possível identificar mais lesões do que com outros exames de imagem, e verifica-se progressão do estádio em aproximadamente 25% dos casos. Ademais, a obtenção de um PET/TC, antes do tratamento, possibilita a melhor interpretação dos achados posteriores.

Por outro lado, a falta de correlação dos achados de imagem com os achados histopatológicos nos estudos sobre estadiamento com PET/TC é uma limitação que persiste na literatura. Também não há ainda dados que comprovem que a progressão do estádio proporcionada pelo exame se traduza em vantagem na sobrevida dos pacientes.

Fatores prognósticos no linfoma de Hodgkin

Diversos estudos têm buscado identificar fatores prognósticos no linfoma de Hodgkin. Esses fatores, se confiáveis, permitiriam a definição de estratégias terapêuticas adaptadas ao risco individual, de modo a evitar o tratamento em excesso dos pacientes com baixo risco e, ao mesmo tempo, oferecer a necessária intensidade terapêutica nos casos de alto risco.

Fatores prognósticos na doença localizada

Diversos fatores clínicos estão associados ao prognóstico nos pacientes com doença localizada, entre eles a presença de sintomas B, VHS elevada, número de áreas linfonodais acometidas, idade e grande massa de mediastino.

A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), o German Hodgkin Study Group (GHSG), o National Cancer Institute of Canada (NCIC) e o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) desenvolveram sistemas de avaliação prognóstica que incorporam diversos desses fatores, e estratificam os pacientes em doença localizada favorável e doença localizada desfavorável (Tabela 157.3). A definição da categoria prognóstica a que pertence cada paciente é essencial para o planejamento do tratamento.

Fatores prognósticos na doença avançada

Em um estudo cooperativo internacional, realizado em 1998, foram coletados dados clínicos e laboratoriais de mais de 5.000 pacientes com doença avançada, tratados em 25 instituições. Por meio de análise de múltiplas variáveis, sete fatores independentes relacionados com uma sobrevida livre de falha reduzida foram identificados:

sexo masculino, idade superior a 45 anos, estádio IV, albumina sérica inferior a 4 g/dℓ, hemoglobina inferior a 10,5 g/dℓ, contagem de leucócitos acima de 15.000/mm^3 e contagem de linfócitos inferior a 600/mm^3 ou inferior a 8% do total de leucócitos. Foi possível estabelecer um índice prognóstico com base nesses sete fatores: cada fator diminui a sobrevida livre de falha em aproximadamente 8% (Tabela 157.4).[3]

O valor prognóstico de diversos fatores biológicos foi avaliado, entre eles receptores de superfície celular, proteínas intracelulares, citocinas e anormalidades genéticas nas células R-S e nas células inflamatórias do microambiente tumoral. Contudo, muitas das técnicas empregadas não são facilmente reprodutíveis, e a grande maioria dos estudos positivos não foi validada em outras coortes. Em decorrência dessas limitações, nenhum desses fatores biológicos é atualmente usado na prática clínica para a definição da estratégia terapêutica.

Recentemente, a presença de macrófagos CD68$^+$ que infiltram o tumor foi associada a um pior prognóstico, mas esses achados não foram confirmados em um estudo com pacientes do Rio de Janeiro.[4,5]

Tabela 157.3 Sistema prognóstico da EORTC para doença de Hodgkin localizada.

Pacientes com risco favorável	Devem apresentar todas as características a seguir: Estádio clínico I ou II • Máximo de três áreas ganglionares acometidas • Idade abaixo de 50 anos • VHS < 50 mm/h sem sintomas B, ou VHS < 30 mm/h com sintomas B • Relação mediastinal/torácica < 0,35
Pacientes com risco desfavorável	Se apresentarem qualquer das características a seguir: • Estádio II com envolvimento de pelo menos quatro áreas ganglionares • Idade igual ou acima de 50 anos • VHS acima de 50 mm/h se assintomático ou VHS acima de 30 mm/h se houver sintomas B • Relação mediastinal/torácica igual ou maior do que 0,35

Tabela 157.4 Escore prognóstico internacional para a doença de Hodgkin avançada.

Número de fatores presentes	Sobrevida livre de falha em 5 anos (%)	Sobrevida global em 5 anos (%)
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
≥ 5	42	56

Papel da tomografia por emissão de pósitrons durante o tratamento como fator prognóstico

A PET emergiu como um valioso instrumento prognóstico, em virtude da ótima correlação entre os achados da PET após um a três ciclos de quimioterapia e os desfechos do tratamento.[6] Pacientes com PET negativa, após alguns ciclos de quimioterapia, raramente apresentam recaída da doença. Por outro lado, aqueles com PET positiva têm mau prognóstico, e muitos estudos avaliam atualmente a eficácia da intensificação do tratamento nesses

pacientes.

Cabe enfatizar que, até que os resultados dos estudos clínicos em curso sejam conhecidos, modificações do tratamento não devem feitas após dois ciclos de quimioterapia com base na informação da PET.

Tratamento

O linfoma de Hodgkin é muito sensível à radiação ionizante e a diversos fármacos citostáticos. Todos os pacientes, qualquer que seja sua idade ou o estádio de apresentação da doença, devem ser tratados com intenção curativa.

Tratamento da doença localizada favorável

O tratamento padrão da doença localizada favorável compreende uma combinação de quimioterapia e radioterapia do campo envolvido. Essa abordagem foi estabelecida em uma série de estudos conduzidos por grupos cooperativos internacionais. O estudo HD7 do GHSG evidenciou que a adição de dois ciclos de ABVD à radioterapia com campo estendido melhorou substancialmente a sobrevida livre de falha em 5 anos, de 75 para 91%.[7] Recentemente foram publicados os resultados finais de um fundamental ensaio clínico conduzido pelo grupo alemão em quase 1.200 pacientes com doença localizada favorável (HD10). As questões abordadas pelo estudo foram o número de ciclos de ABVD necessários (dois ou quatro) e a dose ideal de radioterapia em campo envolvido (20 Gy ou 30 Gy). Não houve superioridade em nenhum dos braços do estudo. Por sua originalidade, desenho randomizado e poder estatístico, esse estudo estabeleceu o novo padrão no tratamento da doença localizada favorável, que passou a ser dois ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy sobre o campo envolvido.[8]

Os estudos em andamento buscam verificar ainda a possibilidade de tratar a doença localizada favorável tão somente com quimioterapia, poupando os pacientes, muitos deles jovens, dos riscos a longo prazo da radioterapia, e também outros estudos que buscam avaliar a incorporação de PET, para melhor definição do papel desta modalidade de tratamento na doença localizada favorável.

Tratamento da doença localizada desfavorável

Para a maioria dos *experts*, quatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia com 30 Gy sobre os campos envolvidos constituem o padrão de tratamento do linfoma de Hodgkin localizado desfavorável. Os estudos em andamento buscam avaliar o papel do PET e a incorporação de novos esquemas de quimioterapia, por exemplo o BEACOPP, para esses pacientes.

Tratamento da doença avançada

O regime ABVD é o mais aceito atualmente como tratamento padrão de pacientes em estádio avançado. É um regime seguro, de fácil administração ambulatorial, que não requer monitoramento rigoroso das contagens de glóbulos brancos. Os resultados do tratamento com ABVD melhoraram substancialmente nos últimos 10 anos, à medida que aumentou a experiência com o seu uso.

Diversas alternativas ao ABVD têm sido avaliadas em pacientes com doença avançada. Dentre essas, a mais relevante foi o desenvolvimento, pelo GHSG, do BEACOPP. O estudo randomizado HD9, com 1.195 pacientes com linfoma de Hodgkin avançado, comparou os regimes COPP/ABVD, BEACOPP padrão e BEACOPP escalado (esc).[9] Com um tempo de acompanhamento mediano de 111 meses, esse estudo indicou uma vantagem significativa do BEACOPPesc sobre os dois braços-controle. Pacientes acima de 60 anos apresentaram toxicidade inaceitável com o BEACOPP esc.

Foi um infortúnio que o grupo alemão não tenha feito uma comparação direta do ABVD com o BEACOPP escalado, o que dificulta a interpretação dos resultados. A despeito dos possíveis ganhos, os resultados do GHSG vêm enfrentando ceticismo e preocupação, sobretudo com relação às toxicidades imediatas e tardias. A toxicidade hematológica aguda é alta com o BEACOPP escalado, com aproximadamente 20% de infecções graves (graus 3 e 4) e 30% de internações; a taxa de óbitos relacionados com o tratamento é de 3%. O potencial oncogênico também preocupa, seja em relação a leucemia aguda e mielodisplasia ou a tumores sólidos mais tardios. Ademais, o regime

provoca infertilidade e azoospermia na grande maioria dos homens, e induz menopausa precoce em 40% das mulheres abaixo de 30 anos e 70% das mulheres acima de 30 anos, o que não ocorre com o ABVD.

A mais consistente comparação direta entre o ABVD e o BEACOPP foi publicada recentemente.[10] Os pacientes tratados com BEACOPP receberam quatro ciclos de dose escalada, seguidos de quatro ciclos com dose padrão. A maioria dos pacientes nos dois braços recebeu radioterapia complementar. Todos os pacientes com doença residual ou recaída após o tratamento primário receberam um regime de resgate com doses altas de quimioterapia e suporte com células-tronco hematopoéticas. Embora a taxa de sobrevida livre de progressão tenha sido superior nos pacientes tratados com BEACOPP, a sobrevida global foi semelhante, pois o regime de resgate foi eficaz nos pacientes tratados inicialmente com ABVD. Os autores concluem que o ABVD permanece o regime padrão de tratamento da doença avançada, pois poupa a grande maioria dos pacientes da exposição e riscos causados pelo BEACOPP escalado.

Dados sobre resultados do tratamento em países em desenvolvimento são escassos. Uma estimativa representativa dos resultados atuais do tratamento do linfoma de Hodgkin avançado em instituições públicas no Brasil foi recentemente publicada. Em 216 pacientes com linfoma de Hodgkin em estádio avançado tratados com ABVD em instituições públicas no Rio de Janeiro, a probabilidade de sobrevida livre de progressão em 5 anos e a probabilidade de sobrevida global em 5 anos foram de 69 e 83%, respectivamente.[11]

Papel da radioterapia na doença avançada

Não há consenso sobre o papel da radioterapia ao final da quimioterapia em pacientes com doença avançada que tinham grande massa ao diagnóstico. A conduta tradicional é a de sempre fazer radioterapia sobre os campos envolvidos, mesmo que a massa tenha desaparecido ao final do ABVD. Nos estudos do grupo alemão com BEACOPP, todos os pacientes com massa superior a 5 cm ao diagnóstico também são irradiados. No entanto, estudos em andamento avaliam se a PET pode ser utilizada para essa decisão. Resultados ainda não publicados do British Columbia Cancer Center sugerem fortemente que, se a PET for negativa após a quimioterapia, não há necessidade de radioterapia nos pacientes com grande massa por ocasião do diagnóstico.

Outra dificuldade no manejo do paciente com doença avançada é a interpretação de imagens residuais ao fim do tratamento. Em muitos pacientes, a imagem residual não contém doença em atividade, e consiste apenas de tecido fibrótico e necrótico. O papel da PET também está sendo avaliado nesse contexto, e há evidências preliminares de que os casos com PET positiva devem ser irradiados. No entanto, caso seja cogitado o encaminhamento do paciente para transplante autólogo, é necessário confirmar a presença da doença ativa por meio de biopsia cirúrgica.

Perspectivas da incorporação de PET/TC aos protocolos de tratamento

Após a comprovação da extraordinária capacidade da PET para discriminar pacientes com linfoma de Hodgkin de alto e baixo risco após um a três ciclos de quimioterapia, diversos estudos foram planejados e estão em andamento para avaliar se a incorporação de PET durante o tratamento proporciona melhora dos resultados. Os resultados desses estudos são aguardados com grande expectativa. No entanto, até que sejam analisados e publicados, não é recomendada a modificação do tratamento após apenas dois ciclos de tratamento, com base somente nos resultados da PET.

Efeitos adversos da quimioterapia no tratamento do linfoma de Hodgkin

Os efeitos adversos da quimioterapia do linfoma de Hodgkin são muito variados, e podem ser divididos em efeitos imediatos e efeitos tardios. Entre os efeitos imediatos estão a flebite, a alopecia, as náuseas e vômitos, a diarreia, a mucosite e os efeitos hematológicos (anemia, leucopenia e trombocitopenia).

Monitoramento e diagnóstico precoce das complicações tardias do

tratamento

Com as altas taxas de cura hoje alcançadas, os sobreviventes do linfoma de Hodgkin podem viver por décadas. Esses indivíduos têm um risco aumentado de complicações tardias, que incluem segundas neoplasias, doença cardíaca, infertilidade e alterações hormonais. Um plano de monitoramento e diagnóstico precoce dessas complicações é fortemente recomendado.

Neoplasias secundárias

O regime ABVD não está associado a um risco aumentado de leucemia aguda ou mielodisplasia. Os fármacos mais associados a esse risco são o etoposida e os alquilantes, sobretudo quando associados à radioterapia.

Os tumores sólidos são a principal causa de morbidade e mortalidade a longo prazo nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin, e se desenvolvem em aproximadamente 1% dos sobreviventes ao ano. A maioria dos tumores sólidos aparece após uma latência de 5 a 10 anos, e o risco é maior nos pacientes irradiados. Os tumores mais comuns acometem mama, pulmão e tireoide, além de sarcomas de partes moles e ossos.

Doença cardiovascular

A doença cardiovascular é a segunda causa mais frequente de morbidade e mortalidade em pacientes com linfoma de Hodgkin tratados com radioterapia, associada ou não à quimioterapia. Há um risco 3 a 5 vezes aumentado de doença cardiovascular, que inclui alterações valvulares, angina de peito, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva.

Os fatores de risco cardiovascular, entre eles, o fumo, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes, devem ser monitorados e controlados.

A cardiomiopatia é uma complicação do tratamento com doxorrubicina, que se correlaciona com a dose total administrada e raramente ocorre quando esta é inferior a 400 mg/m^2. Os pacientes tratados com seis ciclos de ABVD recebem apenas 300 mg/m^2, o que torna a cardiomiopatia uma manifestação incomum, mas que pode ser potencializada pela radioterapia.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo acomete até 50% dos pacientes irradiados no pescoço, embora seja subclínico na maioria. O monitoramento anual dos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) deve ter início ao final do primeiro ano pós-tratamento. Se houver elevação do TSH, dosagens de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) devem ser obtidas.

Complicações pulmonares

Pacientes tratados com bleomicina ou radioterapia mediastinal podem apresentar infiltrados pulmonares persistentes, que podem ou não ter significado clínico. Uma avaliação da função pulmonar deve ser obtida 6 meses após o término do tratamento, e repetida caso o paciente venha a apresentar dispneia, tosse persistente ou pneumonias de repetição.

Tratamento da recaída e do linfoma refratário

Embora a maioria dos pacientes com linfoma de Hodgkin se cure com o tratamento de primeira linha, sabe-se que 10% dos pacientes com doença limitada ao diagnóstico e 25 a 30% com doença avançada vão apresentar falha ao primeiro tratamento ou recaída. A quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco (QTAD/TACT) foi estabelecida como tratamento padrão para esses pacientes, após a publicação de dois estudos randomizados que indicaram uma sobrevida livre de progressão mais longa com a quimioterapia em altas doses do que com regimes de resgate tradicionais.[12]

Pacientes com suspeita de recaída devem ser submetidos a uma nova biopsia, já que 5 a 9% dos pacientes terão de fato outra neoplasia, em geral um linfoma não Hodgkin.

Um dos objetivos mais importantes do tratamento no linfoma de Hodgkin recaído ou refratário é o controle da doença com quimioterapia de segunda linha, antes da realização de QTAD/TACT. Diversos regimes de tratamento de segunda linha estão disponíveis para serem empregados antes da quimioterapia de altas doses. Entretanto, não há estudo randomizado que compare a eficácia desses regimes. Os regimes mais usados podem ser classificados naqueles centrados em cisplatinum, em ifosfamida ou em gencitabina. O número ideal de ciclos pré-transplante também é motivo de debate, mas tipicamente recomendam-se dois a três ciclos.

Após o controle da doença com quimioterapia de segunda linha, os pacientes devem ser tratados com QTAD/TACT. Também não há comparações diretas entre os regimes de QTAD empregados antes do TACT. Os regimes mais utilizados são BEAM (BCNU, etoposida, citarabina e melfalana) e CBV (ciclofosfamida, BCNU, etoposida). Abordagens mais intensas, com a utilização de transplante alogênico mieloabalativo, permanecem controversas.

Estudos recentes com novos medicamentos, tais como anticorpos monoclonais anti-CD30, bortezomibe e talidomida, não mostraram resultados favoráveis em pacientes com linfoma de Hodgkin recaídos ou refratários. Resultados mais promissores vêm sendo observados com um novo anticorpo monoclonal anti-CD30 ligado a um agente citotóxico, a monometil-auristatina E.[13] O produto é um conjugado anticorpo-fármaco denominado brentuximabe-vendotina ou SGN-35. Resultados preliminares em pacientes com linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico $CD30^+$ já intensamente tratados mostraram regressão do tumor em 86% dos pacientes, com duração mediana de resposta de 9 meses. Diante de resultados tão expressivos, estudos de fase II e de fase III estão em desenvolvimento em caráter de urgência.

Um outro grupo de fármacos que parece promissor em pacientes refratários com linfoma de Hodgkin são os inibidores de histona-deacetilases, entre eles, o panobinostate, o entinostate e o mocetinostate.[14]

Linfoma de Hodgkin com predomínio linfocítico nodular

O linfoma de Hodgkin com predomínio linfocítico nodular (LHPLN) compreende menos de 5% de todos os tipos de linfoma de Hodgkin. A idade mediana de acometimento fica em torno dos 30 a 40 anos, com forte predomino de pacientes do sexo masculino (74 a 88%). Mais de 75% dos pacientes se apresentam com doença localizada em gânglios linfáticos e raramente há sintomas B. Em aproximadamente 70% dos casos, a apresentação é supradiafragmática, e há menos de quatro cadeias linfáticas acometidas. O prognóstico é favorável, com alta taxa de remissão completa (90 a 100%) e sobrevida longa, a despeito das recaídas frequentes. Em uma série do GELA (Groupe d'Etude des Limphomes de l'Adulte) com 164 pacientes e tempo mediano de acompanhamento de 9,5 anos, a sobrevida global em 15 anos foi de 89%. Portanto, do ponto visto biológico e clínico, essa forma de linfoma de Hodgkin guarda relação mais estreita com os linfomas não Hodgkin indolentes do que com o linfoma de Hodgkin clássico.

Devido à raridade do LHPLN, não há estudos randomizados sobre o seu tratamento. A maioria dos dados sobre tratamento advém de séries retrospectivas publicadas pelos grandes grupos cooperativos internacionais. As opções terapêuticas variam desde ressecção cirúrgica até o uso de radioterapia, quimioterapia e anticorpos monoclonais. Para pacientes com doença localizada (IA-IIA) sem fatores de mau prognóstico, a recomendação mais adotada é a radioterapia dos campos envolvidos, com doses de até 40 Gy. Os estudos que abordam o tratamento dos pacientes com doença avançada são ainda mais escassos, já que essa apresentação é rara. O ABVD é uma opção terapêutica, assim como o CVP, uma vez que as taxas de resposta são similares. O rituximabe foi testado em algumas séries de pacientes refratários, com taxas de resposta em torno de 90%. Embora seja considerado ainda investigacional, seu uso é recomendado em associação com quimioterapia no tratamento de segunda linha.

Capítulo 158

Linfomas Não Hodgkin

Carlos Sérgio Chiattone e Talita Máira Bueno da Silveira da Rocha

Introdução

Os linfomas constituem um grupo de doenças neoplásicas que se originam de células do sistema imunológico. É fácil entender a dificuldade e, por vezes, a conhecida controvérsia na classificação desses processos patológicos, pois mesmo o conhecimento da sua fisiologia ainda é incompleto. É interessante observar que, muitas vezes, o progresso no conhecimento da biologia dos linfomas contribuiu para o melhor entendimento da função do sistema imunológico.

Recentemente, sobretudo a partir da década de 1990, o melhor conhecimento do sistema imunológico e a possibilidade de identificação de anormalidades genéticas e moleculares específicas por técnicas modernas de biologia molecular têm permitido reconhecer tipos específicos de linfomas, antes não identificados. Os linfomas deixaram, assim, de ser classificados, de modo exclusivo, pelos seus aspectos histológicos. Em sua maioria, os diferentes linfomas são atualmente reconhecidos como *entidades* independentes, definidas por um conjunto de características que levam em consideração a célula que deu origem à neoplasia, o aspecto histológico, a imuno-histoquímica, as peculiaridades clínicas e epidemiológicas e os defeitos genéticos e moleculares associados.

O progressivo conhecimento dos mecanismos moleculares, que ocasionam o desenvolvimento dessas neoplasias, com certeza permitirá que, no futuro, o tratamento seja mais específico para cada diferente tipo de linfoma (Tabela 158.1).

Epidemiologia

Nos EUA, onde há dados epidemiológicos mais acessíveis, os linfomas não Hodgkin (LNH) ocupam a quinta ou sexta posição entre as mais frequentes neoplasias diagnosticadas e a mesma posição entre as causas de morte por câncer. Desde o início da década de 1970, a incidência dos LNH tem aumentado cerca de 3 a 4% ao ano; esse aumento é significativo mesmo após os ajustes populacionais quanto à idade e aos casos relacionados com a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS, do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*). Somente as taxas de câncer de pulmão em mulheres e de melanoma têm elevado mais rapidamente. Diferindo da doença de Hodgkin, que tem distribuição etária bimodal, nos LNH a taxa de incidência aumenta após os 30 anos de idade, embora o acometimento de crianças não seja raro.[1]

Os LNH têm maior prevalência entre os pacientes com imunodeficiências primárias ou que utilizam fármacos imunossupressores, como nos regimes pós-transplante de órgãos. Em todas as situações de imunodeficiência, há forte associação do linfoma com vírus Epstein-Barr.[2]

Os diversos estudos epidemiológicos têm dificuldade em identificar, além dos defeitos na imunidade, outros fatores de risco para o desenvolvimento de LNH. Vários fatores de risco têm sido apontados, como história familiar, exposição ocupacional a pesticidas e herbicidas e uso constante de tintura de cabelo, mas os resultados de estudos epidemiológicos nem sempre são consistentes.[1]

Etiologia e patogênese

Na maioria dos casos, as causas dos LNH são desconhecidas. A imunodeficiência, incluindo distúrbios hereditários raros, como imunodeficiência combinada grave e hipogamaglobulinemia, aumenta o risco de LNH.

Pacientes com diversas doenças autoimunes (como tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sjögren e doença celíaca) têm aumentado o risco de desenvolverem linfoma. Alguns agentes infecciosos são associados a LNH. O vírus Epstein-Barr tem função no desenvolvimento do linfoma de Burkitt, nos linfomas relacionados com a imunodeficiência e em determinados linfomas de células T ou *natural killer* (NK). O herpes-vírus humano tipo 8 (HHV-8, do inglês, *human herpesvirus 8*) é associado a um tipo raro de linfoma que acomete pacientes com AIDS, o linfoma de efusão primário. O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1, do inglês, *human T lymphotropic virus type 1*), que é mais prevalente no Japão, na África, no Caribe e em determinadas regiões da América do Sul, causa a leucemia/linfoma de células T do adulto. *Helicobacter pylori* está implicada na patogênese do linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT, *mucosal-associated lymphoid tissue*).

Tabela 158.1 Linfomas não Hodgkin.

- Linfomas são um grupo de diferentes neoplasias que se originam de células do sistema imunológico
- Combinação de aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genotípicos e clínicos definem cada entidade
- Embora mais de 40 entidades distintas sejam reconhecidas, a maioria dos linfomas é composta de três ou quatro doenças
- O progresso no resultado terapêutico será facilitado pelo reconhecimento de categorias mais homogêneas de pacientes

Tabela 158.2 Translocações cromossômicas e suas consequências genéticas em linfomas não Hodgkin.

Neoplasia	Translocação	Gene envolvido	Consequência
Neoplasias de célula B			
Linfoma de Burkitt	t(8;14) (q24;q32)	c-Myc e IgH	Ativação do c-Myc
MALT	t(11;18) (q21;q21)	AP12 e MLT	Redução da apoptose
	t(1;14) (p24;q32)	bcl-10	Doença mais agressiva
Linfoma folicular	t(14;18) (q32;q21)	IgH e bcl-2	Ativação do bcl-2 (inibidor da apoptose)
Linfoma do manto	t(11;14) (q13;q32)	bcl-1 e IgH	Ativação do bcl-1 (ciclina D1)
Linfoma difuso de grandes células B	t(3;14) (q27;q32)	bcl-6	Doença extranodal; melhor prognóstico
Neoplasias de célula T			
Linfoma linfoblástico	t(1;14) (p32;q11)	TAL-1/SCL e a-TCR	Ativação do TAL-1/SCL (fator de transcrição hematopoético)
Linfoma anaplásico de grandes células	t(2;5) (p23;q35)	ALK e NPM	Formação da tirosinoquinase NPM-ALK híbrida

Em 50% dos linfomas de célula B, podem ser identificadas translocações cromossômicas recorrentes (Tabela 158.2). Pelo menos em três entidades (linfoma de Burkitt, linfoma folicular e linfoma de célula do manto), translocações distintas estão presentes na maioria dos casos, parecendo constituir eventos críticos no desenvolvimento da doença. Na maioria das translocações, a justaposição de genes de imunoglobulina (Ig) ou de genes de receptores de célula T (TCR, do inglês, *T-cell receptor*) desregula oncogenes, determinando a

superprodução de oncoproteínas. A presença de genes de fusão, como ocorre nas leucemias mieloides, acarretando produção de proteínas híbridas, é evento incomum. Em geral, as translocações envolvendo os genes de Ig são mais frequentes em neoplasias de células B maduras do que em precursoras e, em contraste, as translocações envolvendo genes de TCR são mais comuns em neoplasias de células T precursoras que em maduras.[3]

Como o sistema imunológico responde aos estímulos do meio ambiente, as frequências de alguns tipos de linfomas variam intensamente em diferentes regiões do mundo. Por exemplo, o linfoma folicular, que é comum nos países ocidentais, é raro em países orientais, nos quais as neoplasias de célula T são muito habituais. Essas diversidades regionais podem ser parcialmente explicadas pela exposição a determinados vírus ou outros agentes infecciosos, como mostrado na Tabela 158.3. Em cada uma dessas situações, o agente infeccioso determina proliferação de células linfoides, mas como essa proliferação interage com outros mecanismos celulares, induzindo à transformação neoplásica, ainda não está esclarecido.

Classificação

A classificação patológica dos linfomas tem sido objeto de debate por longos anos, originando, na década de 1970, as propostas de seis novas classificações e, por um período, quatro classificações chegaram a ser utilizadas simultaneamente. Nos EUA, utilizavam-se duas classificações, a de Rappaport e a de Lukes-Collins. Na Europa, a de Kiel e, na Inglaterra, a do British National Lymphoma Investigation (BNLI).

Ainda nessa década, pela dificuldade em comparar resultados terapêuticos de diferentes estudos, o National Cancer Institute patrocinou estudo envolvendo 1.200 doentes de várias partes do mundo, procurando encontrar consenso entre os patologistas sobre a melhor forma de classificar os linfomas. Esse consenso não foi alcançado, mas resultou na Working Formulation (WF), que foi apresentada como forma de transposição entre as diversas classificações, mas que se transformou, rapidamente, em nova *classificação*, usada, em particular, nos EUA.[4]

Tabela 158.3 Agentes infecciosos e distribuição geográfica dos linfomas.

Linfoma	Agente infeccioso	Distribuição geográfica	Evidência do agente etiológico
Linfoma de Burkitt	EBV e malária	Forma endêmica essencialmente restrita às áreas endêmicas de malária	Correlação com prevalência de malária Constante presença do EBV nas células tumorais
Linfoma de células T/NK nasal	Vírus Epstein-BarrEBV	Áreas do Sudeste Asiático e da América Latina	Presença do vírus nas células tumorais (acima de 90%)
MALT gástrico	*Helicobacter pylori*	Associado a regiões socioeconômicas pobres	Linfoma associado à gastrite determinada por *H. pylori.* Pode responder ao tratamento com antibióticos
Linfoma/leucemia de célula T do adulto	HTLV-1	Sudoeste do Japão e Caribe	Neoplasia encontrada somente em portadores do vírus

Na década de 1980, a WF era amplamente utilizada nos EUA, enquanto na Europa os patologistas preferiam a classificação de Kiel, persistindo a dificuldade de comunicação entre os diferentes centros. Nos EUA, os oncologistas acreditavam, de forma pragmática, que o importante era a informação sobre o prognóstico oferecida pela WF, relutando em assimilar o valor do conhecimento biológico de cada linfoma individualmente. Somava-se a essa controvérsia a descrição de novas categorias especiais de linfomas que viriam a ser conhecidas pela denominação de *novas entidades*, como o linfoma do manto e o linfoma MALT.

Nessa época, diversos recursos tecnológicos de imunofenotipagem e de análise molecular, fornecendo novos

dados imunológicos e genéticos dessas neoplasias, começaram a se disponibilizar para se somarem à forma apenas histopatológica de enfoque diagnóstico.

No início da década de 1990, um grupo informal, composto de 19 patologistas da Europa, EUA e Ásia, chamado International Lymphoma Study Group (ILSG), após reuniões para discutir aspectos relativos às novas entidades, decidiu que deveria ser definida uma nova classificação dos anos 1990 e, surpreendentemente, observou que havia pouca dificuldade entre os seus membros de chegar a um consenso. O trabalho culminou com a publicação da Revised European and American Lymphoma (REAL) Classification (classificação REAL) em 1994.[5]

É fundamental ressaltar os princípios que nortearam a classificação REAL. Em primeiro lugar, ela incluiu linfomas não Hodgkin, linfoma de Hodgkin e leucemias linfoides. A inclusão das leucemias linfoides decorre do conceito de que linfomas e leucemias linfoides não são doenças diferentes; a mesma neoplasia pode ter fase tumoral ou fase circulante e separá-la de acordo com o seu modo inicial de apresentação é artificial. Quanto à doença de Hodgkin, na maioria dos casos se reconhece, hoje, que seja de origem linfoide e que existam casos que são limítrofes entre doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. No entanto, numerosas diferenças podem ser observadas entre ambos (Tabela 158.4).

Tabela 158.4 Principais diferenças entre doença de Hodgkin e linfomas não Hodgkin.

Parâmetros	Linfoma de Hodgkin	Linfomas não Hodgkin
Estádio/grau	Inicia como processo localizado, regredindo lentamente de uma região nodal para outra. Estádio é importante	Em geral é sistêmico desde o início. O grau, mais que o estádio, influencia o prognóstico e o tratamento
Massa tumoral	Células neoplásicas em geral correspondem a menos de 1%. A maioria é de células inflamatórias	Quase toda massa tumoral é composta de células neoplásicas
Deficiência imunológica	Quase sempre imunidade celular (infecções por micobactérias, fungos, vírus e protozoários)	Em geral, humoral (infecção bacteriana)
Trato gastrintestinal/anel de Waldeyer	Raro	Comum
Envolvimento da medula óssea	Tem significado prognóstico	Em muitos casos não é importante
Envolvimento extranodal	Cerca de 10%	Aproximadamente 40%
Tratamento	Sempre deve ser tratado. Casos localizados podem receber apenas radioterapia	Linfomas indolentes podem permanecer anos sem tratamento. Tratamento geralmente com enfoque sistêmico (quimioterapia). A radioterapia pode ser adjuvante

Os princípios da classificação baseiam-se em aspectos morfológicos, imunológicos, genéticos e clínicos. A morfologia histopatológica permanece, todavia, como critério básico. A imunofenotipagem e as características genéticas não são necessárias na maioria dos casos, mas são importantes na definição de casos difíceis e na reprodução dos diagnósticos interobservadores. Um aspecto também novo é a valorização da forma de apresentação clínica na classificação dessas neoplasias, pouco salientado até então. É fundamental a análise do modo de apresentação na definição da doença, sobretudo nos linfomas extranodais.

Outro aspecto relevante e que precisa de definição adequada é relativo aos termos grau e agressividade empregados de forma indiscriminada até então, com diferentes sentidos nas classificações WF e Kiel. Na primeira, o termo *grau* se referia ao grupo prognóstico, enquanto, na segunda, ao aspecto histológico. O ILSG definiu grau

para a análise histológica, com base nos aspectos citológicos e de proliferação celular. Os termos *grupo prognóstico* ou *agressividade clínica* passaram a ser utilizados para indicar o comportamento clínico conhecido ou previsível das diferentes entidades, que frequentemente, mas nem sempre, se correlacionam com o grau histológico.

É importante fixar o conceito de que os linfomas não representam espectro contínuo de uma mesma doença, diferindo no grau histológico e na agressividade clínica, mas representam, de fato, muitas doenças agrupadas sob denominação genérica comum. Além disso, em muitas dessas doenças individuais, como no linfoma folicular, pode-se encontrar na mesma doença um espectro de graus histológicos e de agressividade clínica.

Outro aspecto é quanto à célula normal que deu origem a cada um dos linfomas. Essa é a base conceitual fundamental para classificação de qualquer neoplasia. Como os carcinomas e os sarcomas, os linfomas não Hodgkin, de certa forma, mantêm as características do tecido normal do qual derivam. No entanto, nos LNH essa caracterização é mais difícil pela complexidade do sistema imunológico, pois os linfócitos normais desenvolvem-se por muitos estádios desde célula pequena, em repouso, sem contato prévio com antígeno até célula grande, de aparência atípica e proliferante. As neoplasias linfoides podem se originar de células em qualquer desses estádios de diferenciação. Para muitos linfomas a presumível célula de origem é conhecida, entretanto, para outros, incluindo alguns dos mais frequentes, ainda permanece por ser identificada. Apesar dessas incertezas, os linfomas podem ser separados em três principais categorias: neoplasias de célula B, neoplasias de células T e NK e doença de Hodgkin. As neoplasias de células T e NK são agrupadas, pois muitas vezes é difícil discriminar essas células, que têm origem comum e, portanto, compartilham muitos aspectos imunofenotípicos.

Nas Tabelas 158.5 e 158.6 observam-se, respectivamente, as neoplasias de células B, T e NK, conforme a classificação REAL.

A classificação REAL, embora represente inestimável progresso, certamente não será a última classificação dos linfomas. Com a evolução do conhecimento científico, novas entidades serão adicionadas e outras, quando não se mostrarem consistentes, provavelmente serão excluídas. Contudo, a classificação REAL continuará sendo o modelo para as futuras classificações, uma vez que é apenas uma lista de entidades, e permite ser atualizada.

A classificação REAL foi revisada e atualizada por um grupo de clínicos e patologistas, patrocinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 158.7 e 158.8).[6]

- Imunocitoma foi renomeado como *linfoma linfoplasmocítico* para evitar as ambiguidades existentes entre as classificações REAL e Kiel. De fato, o linfoma linfoplasmocitoide da classificação Kiel tornou-se parte do grupo da leucemia linfocítica crônica B (LLC-B) na classificação REAL, em razão da expressão de CD5 e CD23, enquanto o imunocitoma linfoplasmocítico de Kiel (CD5-) corresponde ao imunocitoma linfoplasmocitoide da REAL. O termo linfoplasmocítico significa que a maioria das células neoplásicas é composta de pequenos linfócitos e plasmócitos produtores de IgM, como observado na macroglobulinemia de Waldenström

Tabela 158.5 Classificação REAL – neoplasias de células B.

- Neoplasias de células B precursoras
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B precursor
- Neoplasias de células B periféricas
  - Leucemia linfoide crônica de célula B/leucemia prolinfocítica/linfoma de pequenos linfócitos
  - Linfoma linfoplasmocitoide/imunocitoma
  - Linfoma de célula do manto
  - Linfoma do centro folicular
  - Linfoma de célula B da zona marginal
    - Extranodal (tipo MALT)
    - Subtipo provisório: nodal
  - Linfoma de célula B da zona marginal esplênico (provisório)
  - Tricoleucemia

- ○ Plasmocitoma/mieloma múltiplo
- ○ Linfoma difuso de grandes células B
- ○ Subtipo: linfoma de célula B primário do mediastino (tímico)
- ○ Linfoma de Burkitt
- ○ Linfoma de célula B de alto grau, tipo Burkitt (provisório)

Tabela 158.6 Classificação REAL – neoplasias de células T e NK.

- Neoplasias de células T precursoras
  - ○ Leucemia/linfoma linfoblástico T precursor
- Neoplasias de células T e NK periféricas
  - ○ Leucemia linfoide crônica de células T/leucemia prolinfocítica
  - ○ Leucemia de linfócitos grandes granulosos
    - – Tipo célula T
    - – Tipo célula NK
  - ○ Micose fungoide/síndrome de Sézary
  - ○ Linfoma não especificado de célula T periférica
    - – Subtipos provisórios
    - – Linfoma de célula T γ/δ hepatosplênico
    - – Linfoma de célula T tipo paniculite subcutânea
  - ○ Linfoma angioimunoblástico de célula T
  - ○ Linfoma angiocêntrico
  - ○ Linfoma de célula T intestinal (± associado à enteropatia)
  - ○ Leucemia/linfoma de célula T do adulto
  - ○ Linfoma anaplásico de grandes células, $CD30^+$, tipos T e nulo
  - ○ Linfoma anaplásico de grandes células, tipo Hodgkin (provisório)

- As categorias *linfoma da zona marginal nodal* e *linfoma da zona marginal esplênico*, previamente tidas como provisórias, passaram a ser consideradas entidades definitivas
- A leucemia prolinfocítica de célula B foi separada da LLC-B, pois tem maior agressividade, maior número de linfócitos circulantes, diferença na fenotipagem e sobrevida mais curta. No entanto, sabe-se que a LLC-B pode ter evolução prolinfocítica com curso clínico nitidamente pior
- O linfoma de célula B tipo de Burkitt foi abolido como entidade separada e incluído entre os linfomas difusos de grandes células B, em virtude da sua resposta à terapia idêntica e da dificuldade de reprodutividade desse diagnóstico entre os patologistas
- A entidade linfoma difuso de grandes células B pode ser subclassificada nas seguintes categorias histológicas: centroblástico, imunoblástico (quando mais de 90% das células neoplásicas são imunoblastos), anaplásico, rico em linfócitos T ou histiócitos reativos (incluindo granulomatose linfomatoide) e tipo Burkitt. Clinicamente, é possível identificar os seguintes tipos: primário do mediastino, intravascular e associado a piotórax
- Os termos leucemia linfoide crônica (LLC) de célula T e leucemia prolinfocítica T foram agrupados sob a denominação *leucemia prolinfocítica de célula T* em razão da agressividade comum a ambas, embora determinadas variantes não preencham os critérios morfológicos para proliferação prolinfocítica

Tabela 158.7 Classificação da OMS – neoplasias de células B.

- Neoplasias de célula B precursora
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B precursor
- Neoplasias de células B periféricas
  - Leucemia linfoide crônica/linfoma de pequenos linfócitos
  - Leucemia prolinfocítica de célula B
  - Linfoma linfoplasmocítico
  - Linfoma de célula do manto
  - Linfoma folicular
  - Linfoma cutâneo centrofolicular
  - Linfoma de célula B da zona marginal tipo MALT
  - Linfoma de célula B da zona marginal nodal
  - Linfoma de célula B da zona marginal esplênico
  - Tricoleucemia
  - Linfoma difuso de grandes células B
  - Plasmocitoma
  - Mieloma múltiplo
  - Linfoma de Burkitt
  - Linfoma B inclassificável com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Burkitt
  - Linfoma B não classificável com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin

Tabela 158.8 Classificação da OMS – neoplasias de células T e NK.

- Neoplasias de célula T precursora
  - Leucemia/linfoma linfoblástico T precursor
- Neoplasias de células T e NK periféricas
  - Leucemia prolinfocítica de célula T
  - Leucemia de linfócitos grandes granulosos de célula T
  - Leucemia de célula NK
  - Linfoma de célula T/NK, nasal e tipo nasal
  - Micose fungoide
  - Síndrome de Sézary
  - Linfoma angioimunoblástico de célula T
  - Linfoma não especificado de célula T periférica
  - Leucemia/linfoma de célula T do adulto (HTLV-1 positivo)
  - Linfoma anaplásico de grandes células, ALK^+
  - Linfoma anaplásico de grandes células ALK^-
  - Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de célula T $CD30^+$
  - Linfoma de célula T tipo paniculite subcutânea

- Linfoma de célula T intestinal tipo enteropatia
- Linfoma de célula T γ/δ hepatosplênico

- O termo linfoma angiocêntrico de célula T foi renomeado linfoma de células T/NK nasal, pois a maior parte desses linfomas se origina na cavidade nasal e a célula de origem na maioria das vezes é NK, podendo, com menos frequência, ser T. O termo angiocêntrico foi abandonado, porque embora seja característica dessa entidade, a angiocentricidade pode ser observada em outros processos patológicos. Linfoma, com as mesmas características, que se origina em regiões distintas da cavidade nasal, foi renomeado como linfoma de células T/NK tipo nasal
- As categorias linfoma hepatosplênico de célula T γ/δ e linfoma de célula T γ/δ tipo paniculite subcutânea, anteriormente tidas como provisórias, passaram a ser consideradas entidades definitivas
- Linfomas de célula NK e os cutâneos são considerados separadamente, enquanto na classificação REAL eram considerados como subvariedades
- Posição específica foi reservada para doenças linfoproliferativas $CD30^+$ da pele, incluindo doenças com vários graus de agressividade clínica ou patológica, como: papulose linfomatoide, histiocitose atípica regressiva e linfoma anaplásico de células grandes.

Visão clínica da classificação dos linfomas não Hodgkin

Ainda que não seja possível organizar rigorosamente as entidades da classificação da REAL/OMS em grupos clínicos, pode-se, sobretudo para orientação da terapia, agrupar os pacientes em apresentações clínicas comuns e sobrevida semelhante.[7] Assim, *linfomas indolentes* são aqueles em que a sobrevida, se não tratados, pode ser medida em anos; *os agressivos*, em meses e os *altamente agressivos* em semanas. As principais características dos linfomas indolentes, agressivos e altamente agressivos encontram-se nas Tabelas 158.9 a 158.11.

Tabela 158.9 Linfomas indolentes.

- Quase sempre adultos idosos
- Crescimento tumoral lento
- Ocasionalmente podem regredir de forma espontânea
- Em geral estádio avançado (III/IV) na apresentação
- Envolvimento do sangue e medula óssea comum (não necessariamente mau prognóstico)
- Sobrevida de vários anos se não tratado
- Baixa fração de proliferação: com frequência incurável
- Embora o tratamento possa controlar a doença, são comuns recidivas de repetição
- Observação sem tratamento pode ser opção
- Linfoma MALT (exceção): qualquer idade, frequentemente localizado, pode ser curado

Tabela 158.10 Linfomas agressivos.

- Qualquer idade, em geral adultos
- Massa de rápido crescimento
- Todos os estádios podem ser encontrados
- Envolvimento do sangue e medula óssea incomum (quando ocorre: mau prognóstico)
- Sobrevida de 1 a 2 anos, se não tratado
- Alta fração de proliferação: potencialmente curável
- Estádio localizado: rádio ou quimioterapia

• Estádio avançado: quimioterapia

• Quimioterapia agressiva: 80% de remissão completa; 2/3 não recidivam

Tabela 158.11 Linfomas altamente agressivos.

• Mais frequentes em crianças e adultos jovens

• Crescimento tumoral muito rápido

• Linfoblástico: massa mediastinal; derrame pleural

• Quase sempre estádio avançado

• Envolvimento da medula óssea comum

• Pode ocorrer envolvimento do SNC

• Sobrevida de semanas ou meses, se não tratado

• Fração de proliferação muito alta: altamente responsivo ao tratamento

• Quimioterapia muito agressiva (*tipo leucemia aguda*): pode curar

• Deve ser feita profilaxia de SNC

Entre as neoplasias linfoides indolentes encontram-se três formas de apresentação: disseminada, extranodal e nodal (Tabela 158.12). A linfoide LLC representa o exemplo mais frequente das neoplasias linfoides indolentes disseminadas. As nodais são representadas principalmente pelo linfoma folicular e as extranodais, pelo linfoma da zona marginal e pela micose fungoide.

O exemplo mais fundamental dos linfomas agressivos é o linfoma difuso de grandes células B, mas praticamente todos os linfomas de célula T periférica se enquadram nessa categoria (uma importante exceção é a micose fungoide, incluída entre os linfomas indolentes extranodais).

Por fim, na categoria de linfomas altamente agressivos estão as neoplasias que, muitas vezes, se expressam clinicamente de forma similar às leucemias agudas, como o linfoma de Burkitt, as neoplasias de célula B ou T precursora e a leucemia/linfoma de célula T do adulto.

Estadiamento

O sistema de estadiamento de Ann Arbor, descrito inicialmente para a doença de Hodgkin, é o mais utilizado nos LNH. Nesse sistema, os pacientes são classificados em estádios I, II, III e IV:

- Estádio I: envolvimento de única região de linfonodos (I) ou envolvimento localizado de único órgão ou local extranodal (IE)
- Estádio II: comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos, do mesmo lado do diafragma (II) ou envolvimento localizado de único órgão ou local extranodal, associado a linfonodos regionais, com ou sem outras regiões de linfonodos do mesmo lado do diafragma (IIE)
- Estádio III: comprometimento de regiões de linfonodos nos dois lados do diafragma (III), que pode ser acompanhado pelo envolvimento localizado de único órgão ou local extranodal (IIIE), pelo envolvimento do baço (IIIS) ou ambos (IIISE)
- Estádio IV: comprometimento disseminado (multifocal) de um ou mais locais extranodais, associado ou não a envolvimento de linfonodos; ou envolvimento isolado de órgão ou local extranodal com comprometimento de linfonodos a distância (não regionais).

Cada um dos estádios pode ser ainda classificado em A ou B, de acordo com a ausência ou presença de sinais e sintomas, respectivamente. A designação B é atribuída aos pacientes que apresentam, inequivocamente, um dos seguintes:

- Perda inexplicável de mais de 10% do peso habitual

- Febre vespertina inexplicável acima de 38 °C
- Sudorese noturna profusa.

Diferindo do linfoma de Hodgkin, nos LNH é comum o acometimento, de forma imprevisível, de linfonodos não contíguos. A tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax e abdome é exame de imagem quase sempre utilizado para identificar as diferentes regiões de linfonodos acometidas. Recentemente, tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) e tomografia computadorizada (TC) têm sido utilizadas para estadiamento e avaliação de resposta à terapia. Sua utilidade e mormente a relação custo-benefício desses exames serão abordados em outro capítulo.

Tabela 158.12 Neoplasias linfoides indolentes mais frequentes.

- Disseminadas (leucemias crônicas)
  - Leucemia linfoide crônica de célula B/linfoma de pequenos linfócitos
  - Linfoma linfoplasmocítico
  - Linfoma da zona marginal esplênico
  - Tricoleucemia
  - Mieloma múltiplo
  - Leucemia linfoide crônica de célula T/leucemia prolinfocítica
  - Leucemia de linfócitos T/NK grandes granulosos
- Nodal
  - Linfoma folicular
  - Linfoma de células do manto*
- Extranodal
  - Linfoma de célula B da zona marginal (MALT)
  - Micose fungoide

*Mais agressivo do grupo linfoide.

Determinadas regiões são acometidas, com mais frequência, nos LNH que no linfoma de Hodgkin. Assim, especial atenção deve ser voltada à identificação de doença no anel de Waldeyer, em linfonodos epitrocleares e no trato gastrintestinal.

Além disso, nos LNH é comum a apresentação extranodal. Uma região extranodal isolada é muitas vezes o único local envolvido pela doença. Isso é particularmente importante nos linfomas difusos de grandes células B.

O envolvimento da medula óssea e do fígado é, em especial, comum nos linfomas indolentes.

Os linfomas altamente agressivos têm comportamento semelhante às leucemias linfoides agudas, sendo frequente o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Nesses linfomas, é obrigatório o exame do liquor. A maioria dos protocolos de tratamento dos linfomas altamente agressivos, mesmo não havendo células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano, recomenda quimioprofilaxia intratecal.

O envolvimento de linfonodos hilares ou mediastinais é menos habitual que no linfoma de Hodgkin. Entretanto, linfonodomegalia mediastinal é característica marcante dos linfomas linfoblástico e de células B primário do mediastino. Nos casos em que há exclusivamente envolvimento mediastinal, sem comprometimento de linfonodos periféricos, pode ser necessária a realização de mediastinoscopia para biopsia e consequente diagnóstico.

A maioria dos LNH se apresenta com doença avançada (estádio III ou IV), que pode ser quase sempre identificada com limitado número de procedimentos, como TAC, FDG/PET e biopsia da medula óssea ou de outro local acessível de envolvimento. Laparoscopia ou laparotomia não é geralmente requerida para o estadiamento, mas pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico ou o tipo histológico.

Determinados tipos de LNH, pela sua biologia própria, requerem outros sistemas de estadiamento diferente daquele de Ann Arbor. São os casos, por exemplo, do linfoma de SNC, do linfoma gástrico primário e da micose fungoide.

Linfomas de células B

Nos países ocidentais, a maioria dos linfomas é representada por neoplasias de linfócitos B (Tabela 158.13). A morfologia e a imuno-histoquímica desses linfomas permitem, na maioria das vezes, identificar a célula que deu origem à neoplasia. Os LNH de célula B constituem neoplasias de diferentes estádios de diferenciação dos linfócitos B, variando da célula linfoide blástica, em um extremo, ao plasmócito, em outro. Além disso, a heterogeneidade dessas neoplasias, às vezes, é refletida pela compartimentalização em diferentes populações celulares (p. ex., células B relacionadas com as mucosas, células B esplênicas etc.). Em alguns tipos de linfoma de célula B, pode ocorrer leucemização no início do quadro ou durante a evolução, tornando arbitrária a diferenciação entre LNH com fase leucêmica e leucemia primária. O fenótipo das neoplasias de célula B está resumido na Tabela 158.14.

Leucemia/linfoma de célula B precursora

Há predomínio do acometimento em crianças, embora adultos também possam ser afetados. Cerca de 80% dessas neoplasias comprometem a medula óssea e o sangue periférico, ou seja, se expressam como leucemia linfoblástica aguda; outros 20% se manifestam como tumores sólidos. Nessa forma tumoral, pouco usual, chamada de linfoma linfoblástico de célula B, os locais mais frequentemente envolvidos são os linfonodos, a pele e os ossos; a medula óssea e o sangue periférico podem não estar comprometidos na apresentação, mas, em geral, a doença acaba por acometer essas regiões durante a evolução. Tipicamente expressam marcadores como TdT e CD10, encontrados em células B precursoras. Histologicamente, são indistinguíveis do linfoma linfoblástico de célula T, impondo estudo imuno-histoquímico para a distinção entre ambos. Mesmo sendo neoplasias altamente agressivas, podem ser curadas com enfoque terapêutico semelhante aos dirigidos às leucemias linfoblásticas agudas.[8,9]

Tabela 158.13 Frequência dos linfomas não Hodgkin.

Diagnóstico	No de casos	Porcentagem (%)
Linfoma difuso de grandes células B	422	30,6
Linfoma folicular	304	22,1
Grau I	131	9,5
Grau II	85	6,2
Grau III	88	6,4
Linfoma de células B zona marginal, MALT	105	7,6
Linfoma de células T periféricas	96	7
Tamanho médio, misto, grande	51	3,7
Angiocêntrico, nasal	19	1,4
Angioimunoblástico	17	1,2
Intestinal	5	< 1
Linfoepitelioide	2	< 1
Hepatosplênico	1	< 1
Leucemia/linfoma de célula T do adulto	1	< 1
Linfoma de pequenos linfócitos B	93	6,7

Linfoma de célula do manto	83	6
Linfoma de grandes células B do mediastino	33	2,4
Linfoma anaplásico de grandes células T/nula	33	2,4
Linfoma de alto grau de célula B, tipo Burkitt	29	2,1
Linfoma de células B zona marginal, nodal	25	1,8
Linfoma linfoblástico de célula T precursora	23	1,7
Linfoma linfoplasmocitoide	16	1,2
Linfoma de células B zona marginal, esplênico	11	< 1
Micose fungoide	11	< 1
Linfoma de Burkitt	10	< 1
Outros tipos	84	6,1

Adaptada de Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.[7]

Linfoma de pequenos linfócitos B/ILC

Essas neoplasias, mais bem detalhadas no capítulo sobre leucemias linfoides crônicas, são doenças típicas de adultos idosos (Tabela 158.15). As neoplasias de pequenos linfócitos B podem se apresentar como leucemias ou linfomas. Cerca de 90%, se expressam na sua forma leucêmica; a leucemia linfocítica crônica (LLC). Em ocasiões, podem se expressar com envolvimento predominantemente nodal e não leucêmico, chamado, então, de linfoma de pequenos linfócitos B. Mesmo nesses casos é frequente que, durante a evolução, a medula óssea e o sangue periférico se tornem comprometidos. Conforme o conceito introduzido pela classificação REAL e adotado pela OMS, a distinção entre as duas formas é arbitrária, devendo ser consideradas a mesma neoplasia. O imunofenótipo típico é $CD5^+$, $CD23^+$, $CD43^+$, $CD10^-$ e ciclina $D1^-$ (Tabela 158.16). O curso clínico é indolente e a doença é considerada incurável com tratamento convencional. Durante a evolução da LLC, pode haver transformação para doença mais agressiva como a transformação prolinfocítica ou para linfoma difuso de grandes células B. Esta última, chamada de síndrome de Richter, em geral se manifesta com sintomas constitucionais e massas tumorais. Alterações estruturais e mutações do p53 são comuns nessa transformação.

A leucemia prolinfocítica B tem curso clínico mais agressivo que a leucemia linfoide crônica B e se apresenta com leucocitose mais intensa e quase sempre com esplenomegalia volumosa. Por esses motivos, é classificada como entidade independente na classificação da OMS.[6]

Tabela 158.14 Linfomas de célula B – fenótipo imuno-histoquímico.

Neoplasia		Imunofenótipo
Linfoma/leucemia linfoblástico B	TdT	+
	CD10 (cALLA)	±
	µcitoplasmático	–/+
	CD19, 79a	+
Leucemia linfocítica crônica B	IgM de superfície	+ (fraco)
Leucemia prolinfocítica B	CD5	+
Linfoma de pequenos linfócitos	CD10	–
	CD19,20,79a	+
	CD22	±

	CD23	+
Linfoma linfoplasmocítico (imunocitoma)	IgM de superfície Ig citoplasmática CD5, 10 CD19, 20, 22, 79a	+ + – +
Linfoma de células do manto	Ig de superfície (λ>κ) CD5 CD10 CD19, 20, 22, 79a CD23 Ciclina D1	+ + –/+ + – +
Linfoma folicular	Ig de superfície CD5 CD10 CD19, 20, 22, 79a BCL-2	+ – ± + +
Linfoma de célula B da zona marginal (tipo MALT, nodal ou esplênico)	Ig de superfície CD5, 10 CD19, 20, 22, 79a CD23	+ – + –
Tricoleucemia	Ig de superfície CD5, 10, 23 CD11c, 25 CD19, 20, 22, 79a CD103 (MLA)	+ – + + +
Mieloma múltiplo/plasmocitoma	Ig de superfície Ig citoplasmática EMA CD 19,20, 22 CD79a (mb-1)	– + –/+ – ±
Linfoma difuso de grandes células B	Ig de superfície Ig citoplasmática CD5,10 CD19, 20, 22, 79a	± –/+ –/+ +
Linfoma de Burkitt	IgM de superfície CD5, 23	+ –

	CD10	+
	CD19, 20, 22, 79a	+

Linfoma linfoplasmocítico

Essa neoplasia quase sempre incide na mesma faixa etária da LLC, ou seja, em adultos idosos. Em geral envolve a medula óssea, linfonodos e baço; com menos frequência pode comprometer regiões extranodais ou apresentar fase leucêmica. A célula neoplásica no linfoma linfoplasmocítico é uma célula B que mostra tendência a se diferenciar em plasmócito. Nas células com aspecto plasmocitário, IgM é detectada no citoplasma ou como inclusão intranuclear, chamada de corpúsculo de Dutcher. Essa Ig também pode ser detectada no soro, como paraproteína, em geral acarretando síndrome de hiperviscosidade, nos casos que correspondem à *macroglobulinemia de Waldenström*.[10]

A exemplo de outros linfomas de célula B, como o linfoma de pequenos linfócitos e o linfoma MALT, pode apresentar diferenciação plasmocitoide. O diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico deve ser firmado somente quando houver ausência de características desses outros linfomas. Negatividade para CD5 e forte positividade de IgM citoplasmática auxiliam no diagnóstico diferencial com outras neoplasias de pequenos linfócitos B.[11]

Tabela 158.15 Características clínicas do linfoma de pequenos linfócitos B.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	65 anos
Masculino (%)	53
Estádio I	4
Estádio IE	0
Estádio II	2
Estádio IIE	3
Estádio III	8
Estádio IV	83
Sintomas B	33
DHL elevada	41
Karnofsky < 70%	11
Massa tumoral > 10 cm	13
Qualquer local extranodal	80
Envolvimento da medula óssea	72
Envolvimento do trato gastrintestinal	3
IPI escore: 0/1	23
2/3	64
4/5	13

O curso clínico é indolente e a doença não é curável com tratamento convencional. Como na LLC, pode haver transformação para linfoma difuso de grandes células B.

Linfoma folicular

O linfoma folicular geralmente acomete adultos com idade superior a 50 anos, não havendo predominância quanto ao sexo. Nos EUA, representa cerca de 40% de todos os LNH, sendo um pouco menos frequente em países europeus.[12] O linfoma folicular é o mais representativo dos linfomas de comportamento clínico indolente. Nos estudos clínicos dirigidos aos linfomas indolentes, aproximadamente 70% dos pacientes são portadores de linfoma folicular.[13]

O linfoma folicular representa o equivalente neoplásico das células do centro germinativo normal. Histologicamente é, em geral, de fácil diagnóstico pelo padrão de crescimento folicular, sendo classificado em graus 1, 2 e 3 A e B, de acordo com o predomínio de células pequenas e grandes.

Às vezes, em especial no grau 3, há evolução para neoplasia de aspecto histológico difuso, composta de numerosas células de tamanho grande, modificando-se, então, em linfoma difuso de grandes células B. A transformação histológica se expressa clinicamente de forma heterogênea, provavelmente refletindo diferentes mecanismos genéticos. A alteração muito precoce pode representar linfoma discordante oculto ou transformação genética precoce.[14]

O linfoma folicular tem imunofenótipo característico que inclui: $CD20^{+}$, $CD10^{\pm}$, $CD23^{\pm}$, CD43, $CD5^{-}$, ciclina $D1^{-}$. Na maioria dos casos, ocorre a translocação cromossômica t(14;18), que justapõe o gene *bcl*-2 ao loócus da cadeia pesada da Ig. Esse rearranjo do gene *bcl*-2 determina sua superexpressão com a consequente produção da proteína bcl-2, que inibe a apoptose. Essa característica contrasta com as células normais do centro germinativo, que são *bcl*-2-negativas. Esse aspecto é muito útil na diferenciação entre hiperplasia linfoide reacional e linfoma folicular.

A maioria dos pacientes se apresenta com doença disseminada ao diagnóstico (estádio III ou IV) (Tabela 158.17). Os linfonodos são os locais de comprometimento preferencial, mas o baço, a medula óssea e os locais extranodais podem estar envolvidos. Apesar do estádio quase sempre avançado, a mediana de sobrevida varia de 8 a 12 anos, conferindo um curso clínico indolente. Embora tenha longa sobrevida, a doença em estádio avançado ainda é incurável, apesar das novas opções de terapia disponíveis atualmente.

Tabela 158.16 Marcadores imunofenotípicos usados no diagnóstico diferencial entre linfomas de pequenas células.

Doença	Linfoma folicular	Linfoma de célula do manto	Leucemia linfocítica crônica B (LLC-B)	Linfoma linfoplasmacítico	Linfoma MALT
Antígeno					
CD5	–	+	+	–+	–/+
CD10	+	–	–	–/+	–
CD23	–/+	–	+	–	–
CD43	–	+	+	±	±
IgH	IgM/G	IgM/D	IgM/D	IgM	IgM
Ciclina D1	–	+	–	–	–
Bcl-2	+	+	+	+	+
FMC-7	+	+	–	+	+

Tabela 158.17 Características clínicas do linfoma folicular.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	59 anos
Masculino (%)	42

Estádio I	16
Estádio IE	2
Estádio II	11
Estádio IIE	4
Estádio III	16
Estádio IV	51
Sintomas B	28
DHL elevada	30
Karnofsky < 70%	9
Massa tumoral > 10 cm	28
Qualquer local extranodal	64
Envolvimento da medula óssea	42
Envolvimento do trato gastrintestinal	4
Escore IPI: 0/1	45
2/3	48
4/5	7

DHL = desidrogenase láctica.

Diversos fatores prognósticos têm sido descritos para o linfoma folicular, mas ainda não há consenso sobre eles. O Group d'Etude des Lymphomes Foliculaires, da França, define como grande massa tumoral, conferindo-lhe mau prognóstico, a presença dos seguintes: sintomas constitucionais, desidrogenase láctica (DHL) elevada, doença volumosa (mais de 7 cm de diâmetro), derrame pleural ou ascite, três ou mais locais linfonodais comprometidos (cada um mais de 3 cm de diâmetro), células linfomatosas circulantes no sangue periférico, citopenia e esplenomegalia.[15] A aplicação do International Prognostic Index (IPI), inicialmente descrito para os linfomas agressivos, também identifica no linfoma folicular subgrupos de pacientes com diferentes prognósticos. Entretanto, apenas pequena porcentagem de pacientes se enquadra em categorias de alto risco, ocasionando pouca aplicabilidade prática desse sistema de estratificação prognóstica no linfoma folicular.[16] Recentemente, um grupo internacional, analisando dados de 467 pacientes com linfoma folicular diagnosticados entre 1985 e 1992, definiu o Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI). Cinco fatores prognósticos adversos foram identificados: idade acima de 60 anos, estádio III ou IV, valor de hemoglobina inferior a 12 g/dℓ, número de áreas nodais acima de quatro e valor de DHL maior que o limite normal superior. Três grupos de risco foram definidos: baixo risco (0 a 1 fator adverso, 36% dos pacientes), risco intermediário (dois fatores adversos, 37% dos pacientes) e alto risco (três ou mais fatores adversos, 27% dos pacientes). A probabilidade de sobrevida global aos 5 anos para os pacientes de baixo, intermediário e alto risco são, respectivamente de 90,6%, 77,6% e 52,5%. A probabilidade de sobrevida global aos 10 anos para os pacientes de baixo, intermediário e alto risco são, respectivamente de 70,7%, 50,9% e 35,5%. O FLIPI discrimina melhor os pacientes com linfoma folicular que todos os índices prognósticos propostos anteriormente, devendo, portanto, ser utilizado para a escolha do tratamento, para comparar diferentes estudos clínicos e para o projeto de estudos para testar novos tratamentos.

Enquanto na maioria das neoplasias a dificuldade está em encontrar tratamento que determine a regressão do tumor, o linfoma folicular é responsivo a diversas modalidades de terapia, que determinam a redução da massa tumoral. No entanto, ainda não está claro se o tratamento do linfoma folicular ocasiona mudança em sua história natural ou se esse linfoma segue o seu curso, predeterminado pela instabilidade genética, independentemente da terapia. Vários desenvolvimentos recentes, entretanto, sinalizam para mudança nesse quadro. Muitos estudos, já com longo seguimento, sugerem que novos tratamentos estão associados a remissões mais prolongadas, redução da taxa de transformação histológica e melhoria na sobrevida.[17]

O enfoque terapêutico no linfoma folicular depende da extensão da doença na apresentação. Como o tratamento é muito diferente entre pacientes com doença localizada ou disseminada, atenção especial deve ser dada ao estadiamento, sobretudo na identificação de comprometimento da medula óssea, que, por si só, indica estádio IV.

Os raros pacientes com doença localizada (estádio I ou II) e não volumosa são candidatos a tratamento radioterápico com intenção curativa. Cerca de 50 a 60% desses pacientes podem ser curados com radioterapia em campos estendidos.

A doença com estádio avançado (III ou IV) em geral é considerada incurável com tratamento convencional. A poliquimioterapia associada a anticorpo monoclonal com ou sem radioterapia associada são capazes de induzir remissão completa em grande número de pacientes. Uma opção, em especial para os pacientes com idade mais avançada ou com comorbidades, é postergar o início do tratamento até o aparecimento de sinais nítidos de progressão da doença (procedimento de *watch and wait*). Geralmente, nessa opção, se utilizam os seguintes critérios para iniciar o tratamento:

- Presença de sintomatologia
- Disfunção de órgão em decorrência do linfoma
- Citopenia
- Doença volumosa
- Progressão da doença
- Preferência do paciente.

O tratamento do linfoma folicular é baseado no uso de imunoquimioterapia, utilizando o anticorpo monoclonal rituximabe associado à quimioterapia e posteriormente como manutenção a cada 2 a 3 meses por 2 anos. Estudos iniciais com rituximabe, em pacientes sem tratamento prévio, sugerem taxa de resposta acima de 75%, com duração da resposta de cerca de 18 meses. Esses dados, utilizando quatro infusões de rituximabe na dose convencional de 375 mg/m^2, levaram os investigadores a propor três novos enfoques em pacientes sem tratamento anterior: o primeiro foi aumentar o número de infusões, objetivando elevar a taxa de resposta e sua duração; o segundo foi utilizar o rituximabe na forma de manutenção após citorredução inicial e o terceiro foi combinar rituximabe com quimioterapia na expectativa de se obter efeito aditivo ou mesmo sinérgico.

Estudo multicêntrico internacional, utilizando esse último enfoque, randomizou pacientes sintomáticos com estádio avançado de linfoma folicular para receber oito ciclos de CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) isolado ou CVP associado ao rituximabe (R-CVP23). O estudo incluiu 321 pacientes, sendo 159 tratados com CVP e 162 com R-CVP. A taxa de resposta foi de 57% e 81%, respectivamente. O tempo de falência de tratamento foi de 15 meses para o braço do CVP, consistente com relatos prévios desse esquema poliquimioterápico, e 27 meses para os pacientes que receberam R-CVP. As medianas de duração da resposta e do tempo para o próximo tratamento ainda não foram atingidas no R-CVP, mas foram inferiores a 18 meses nos pacientes que receberam quimioterapia convencional. Resultados semelhantes foram mostrados pelo grupo alemão de estudo de linfomas de baixo grau, comparando CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina [adriamicina], Oncovin® [vincristina] e prednisona) com CHOP associado ao rituximabe (R-CHOP), observou-se substancial aumento nas taxas de resposta e de duração da resposta com a adição do rituximabe. Estudo multicêntrico mostrou que o uso de rituximabe de manutenção (infusão a cada 2 a 3 meses por 2 anos) aumenta taxa de resposta (71,5% no grupo da rituximabe manutenção *versus* 52,2% no grupo em observação). Diversos outros agentes experimentais são promissores, encontrando-se em fase de estudo clínico, como os anticorpos monoclonais associados a radioisótopos.

Outras estratégias usando agentes desenvolvidos para interferir no sinal de transdução nas células tumorais, como inibidores da proteinoquinase C, ou na apoptose, como a terapia *antissense*, estão em fase de desenvolvimento. Em resumo, ainda que existam diversas opções, o linfoma folicular permanece incurável com a terapia convencional. Os pacientes devem ser estimulados a participar de estudos clínicos, caso contrário o médico deve individualizar o tratamento para obter o melhor resultado, considerando as características da doença, os efeitos colaterais da terapia e as peculiaridades do paciente.

Linfoma de células do manto

O linfoma de células do manto é uma entidade linfoproliferativa distinta que corresponde a aproximadamente

6% de todos os linfomas não Hodgkin. Embora tenha sido reconhecido há muitos anos, permaneceu mascarado sob diferentes nomes, até ser aceito como entidade clinicopatológica em 1992.[18] Berard e Dorfman chamaram-no de *linfoma linfocítico de diferenciação intermediária* ou *linfoma de células intermediárias*, um subtipo de linfoma com aspecto citológico situado entre o linfoma linfocítico bem diferenciado e o linfoma linfocítico pouco diferenciado da classificação de Rappaport. Ao mesmo tempo, o grupo de Lennert descreveu um subtipo de linfoma de aparência semelhante, chamado de linfoma centrocítico. Lennert acreditava que o linfoma centrocítico tivesse origem em células do centro germinativo, ao passo que Berard e Dorfman apresentavam evidências citoquímicas sugerindo sua relação com as células de folículos primários ou da zona do manto de folículos secundários. Ainda que tivesse sido objeto de grande debate, essa entidade não foi individualizada na WF e provavelmente a maioria dos casos foi classificada entre os linfomas difusos de pequenas células clivadas. Em 1982, Weisenburger *et al.* descreveram um tipo distinto de linfoma folicular, caracterizado por proliferação de pequenas células linfoides atípicas em largo manto em torno de centro germinativo de aparência normal, chamado, pelos autores, de linfoma da zona do manto.[19] Essas diferentes propostas de terminologia acabaram em uma reunião de consenso patrocinada pelo International Lymphoma Study Group, que propôs, então, o nome de *linfoma de células do manto* para esse linfoma. Essa nova terminologia teve grande aceitação e foi utilizada pela classificação REAL. A classificação da OMS continuou a adotar a mesma denominação, acrescentando apenas a variante citológica chamada de *blastoide*.

As células neoplásicas são em geral de tamanho pequeno a médio, podendo ter núcleo irregular ou clivado, ou de aspecto mais primitivo (*blástico*). O padrão de crescimento é quase sempre nodular e as células neoplásicas tendem a se localizar na zona do manto dos folículos linfoides.

O imunofenótipo mostra, com frequência, positividade para CD5, mas difere de outras neoplasias de célula B $CD5^+$, como a LLC e o linfoma de pequenos linfócitos, por ser $CD23^-$. A expressão da ciclina D1, que pode ser observada por imuno-histoquímica, é comum e muito útil no diagnóstico, pois sua expressão não é detectada em células B normais e outras neoplasias de célula B. A tricoleucemia é uma exceção, em que pode ser observada moderada expressão de ciclina D1, mas, nesses casos, não ocorre a translocação t(11;14).

O LCM é associado a anormalidade citogenética característica, a translocação recíproca t(11;14). Essa anormalidade é encontrada na maioria dos casos e determina a superexpressão do gene BCL-1 ou PRAD-1, que manifesta a ciclina D1.

Esse linfoma em geral acomete adultos do sexo masculino (Tabela 158.18). A maioria dos pacientes apresenta-se com doença disseminada e comprometimento de linfonodos, baço, fígado e medula óssea. Pode haver envolvimento do sangue periférico, com quadro leucêmico, que por vezes simula a LLC. Cerca de um terço dos pacientes apresenta doença extranodal, em especial no trato gastrintestinal. O LCM pode apresentar envolvimento extranodal primário do trato gastrintestinal, chamado de polipose linfomatosa.

A curva de sobrevida mostra queda constante, característica dos linfomas indolentes, como ocorre no linfoma folicular. No entanto, a queda é mais rápida, sem indicação de platô, como observado nos linfomas agressivos. Diversas séries de pacientes com linfoma de células do manto têm mostrado mediana de sobrevida de apenas 3 a 4 anos. Esses dados foram confirmados por estudo do International Lymphoma Study Group, no qual os pacientes com linfoma de células do manto mostraram uma das piores taxas de progressão da doença e de sobrevida.[7] O padrão de resposta ao tratamento desse linfoma é característico: a maior parte dos pacientes se manifesta sensível à quimioterapia no diagnóstico (embora em algumas séries a taxa de remissão parcial seja maior que a de remissão completa); essa sensibilidade declina rapidamente na primeira ou segunda recidiva. A não obtenção de remissão completa é decorrente principalmente da persistência de doença na medula óssea, nos casos em que esse local está comprometido na apresentação.

Tabela 158.18 Características clínicas do linfoma de célula do manto.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	63 anos
Masculino (%)	74
Estádio I	10
Estádio IE	23

Estádio II	6
Estádio IIE	1
Estádio III	9
Estádio IV	71
Sintomas B	28
DHL elevada	40
Karnofsky ≤ 70%	21
Massa tumoral ≥ 10 cm	25
Qualquer local extranodal	81
Envolvimento da medula óssea	64
Envolvimento do trato gastrintestinal	9
IPI escore: 0/1	23
2/3	54
4/5	23

DHL = desidrogenase láctica.

Até o momento, nenhum tratamento convencional mostrou evidência convincente de possibilidade de cura. Enquanto a mediana de tempo de sobrevida livre de progressão é em torno de 15 a 18 meses, cerca de 6 a 8% mantêm-se livre de recidiva aos 10 anos. Esse dado sugere haver uma forma indolente da doença, apesar de fatores prognósticos ainda não serem reconhecidos no LCM.

Em virtude de o linfoma de células do manto ter as piores características de ambos, linfomas indolentes e agressivos, e da ausência de terapia efetiva, os pacientes devem ser encorajados a se incluir em estudos clínicos. Na ausência dessa possibilidade, parece apropriado que pacientes com idade inferior a 70 anos, com bom estado clínico, devam ser tratados com poliquimioterapia com esquemas agressivos (Hyper-CVAD intercalado MTX/ARAC ou CHOP-DHAP ou CHOP);CHOP-DHAP; MAXICHOP) associados a anticorpo monoclonal anti-CD20. Os pacientes com comorbidades ou idade superior a 65 anos devem ser tratados com CHOP, associado a anticorpo monoclonal anti-CD20 e, quando possível, realização de auto-TMO em primeira linha nos pacientes que não utilizaram esquemas agressivos. O tratamento de manutenção em linfoma do manto é controverso, sendo proposto para pacientes que utilizaram esquemas menos agressivos e não sejam candidatos a auto-TMO.[20]

Linfomas da zona marginal

Os linfomas da zona marginal compreendem o linfoma da zona marginal extranodal (linfoma MALT), o linfoma da zona marginal nodal e o linfoma da zona marginal esplênico. Na classificação REAL, apenas o linfoma MALT foi identificado como entidade verdadeira, sendo os outros dois considerados entidades provisórias. Diante de evidências adicionais, na classificação da OMS, os linfomas da zona marginal nodal e esplênico são também classificados como entidades definitivas.

Os linfomas da zona marginal extranodal ou linfomas do tecido linfoide associado a mucosas (MALT) compreendem linfomas de célula B extranodais de baixo grau de malignidade, que apresentam características clínicas, histopatológicas, imunofenotípicas e moleculares semelhantes (Tabela 158.19). Apenas há pouco tempo essas neoplasias foram amplamente reconhecidas, tendo sido incluídas na classificação REAL como linfoma de célula B da zona marginal extranodal. No passado, a maioria dos linfomas MALT, principalmente os gástricos, foram interpretados como *pseudolinfomas*. Uma série de características, contudo, comprovam sua natureza neoplásica, como usual demonstração de monoclonalidade, alterações cromossômicas, capacidade de transformação em linfoma de alto grau e possibilidade de disseminação para linfonodos regionais.

Tabela 158.19 Características clínicas do linfoma do tecido linfoide associado a mucosas.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	60 anos
Masculino (%)	48
Estádio I	0
Estádio IE	39
Estádio II	0
Estádio IIE	28
Estádio III	2
Estádio IV	31
Sintomas B	19
DHL elevada	27
Karnofsky < 70%	15
Massa tumoral > 10 cm	8
Qualquer local extranodal	98
Envolvimento da medula óssea	14
Envolvimento do trato gastrintestinal	50
IPI escore: 0/1	44
2/3	48
4/5	8

DHL = desidrogenase láctica.

Paradoxalmente, o linfoma MALT quase sempre se origina no contexto de prolongada proliferação linfoide reativa em locais mucosos, nos quais linfócitos normalmente não estão presentes. Essas alterações, pré-linfomatosas, podem ser ocasionadas por agentes infecciosos como na gastrite consequente a *H. pylori* ou por processos autoimunes como a síndrome de Sjögren e a tireoidite de Hashimoto. Há uma série de evidências sugestivas de que o estímulo antigênico é crítico para o desenvolvimento e o crescimento do linfoma.[21]

O trato gastrintestinal é o local acometido com mais frequência pelos linfomas MALT, mas essas neoplasias são encontradas em muitos outros locais extranodais, como glândulas salivares, tireoide, pulmões, anexos oculares, pele, entre outros.

O linfoma MALT gástrico é o mais comum, sendo considerado o protótipo desse tipo de linfoma. Como não há tecido linfoide no estômago normal, o desenvolvimento do linfoma é precedido pela aquisição desse tecido em decorrência da infecção por *H. pylori*. Esse microrganismo pode ser encontrado praticamente em todos os casos, com diversas evidências associando a gastrite crônica dependente de *H. pylori* ao linfoma MALT gástrico. Essa alta associação entre *H. pylori* e linfoma MALT gástrico sugere fortemente que esse seja o estímulo antigênico para o desenvolvimento e crescimento tumoral. Esse conceito foi fortemente reforçado pela observação do grupo do professor Isaacson, que os pacientes acometidos por linfoma MALT gástrico *H. pylori*-positivo apresentavam regressão significativa do tumor após tratamento antibiótico.[21,22]

Ambos os sexos podem ser acometidos por esse linfoma e a mediana de idade na apresentação encontra-se na sexta década (ver Tabela 158.15). Sinais e sintomas dependem do local extranodal envolvido. Os sintomas mais frequentes do linfoma MALT gástrico são dispepsia e dor epigástrica. O aspecto endoscópico é geralmente de gastrite não específica ou de úlcera péptica, sendo incomum o achado de massa tumoral. Com mais frequência, a doença é localizada no antro ou é multifocal.

A maioria dos pacientes se manifesta com doença extranodal localizada (estádio I ou II). A evolução do linfoma é quase sempre muito indolente, permanecendo frequentemente localizado por longo período. Disseminação ocorre em cerca de 30% dos casos, em geral para outros locais extranodais; ela pode suceder mesmo após longo período de remissão no local inicialmente acometido pela doença.

No linfoma MALT gástrico não tem sido encontrada diferença estatisticamente significante quando diferentes modalidades de terapia são utilizadas no início, como: quimioterapia isolada ou radioterapia ou antibióticos contra *H. pylori*. A erradicação de *H. pylori* com antibióticos (p. ex., amoxicilina e claritromicina associados a omeprazol) pode ser utilizada efetivamente como terapia inicial do linfoma gástrico MALT. A administração de antibióticos como terapia inicial tem sido utilizada por diversos grupos, tendo como objetivo evitar ou adiar terapia mais agressiva como a quimioterapia ou radioterapia.

Imunopoliquimio, monoquimio ou radioterapia podem induzir a remissão completa na maioria dos casos, podendo também ser usada nos pacientes refratários ao tratamento com antibióticos. A cirurgia foi amplamente utilizada no passado, produzindo excelentes resultados para doença localizada. Contudo, como o linfoma é quase sempre multifocal, além da morbidade acarretada por esse procedimento, a cirurgia foi abandonada.

Quando o linfoma é disseminado, utiliza-se imunoquimioterapia, mas a doença não é curável com tratamento convencional. O linfoma MALT de baixo grau pode se transformar em linfoma de grandes células, sendo, nesse caso, tratado como linfoma agressivo.

O linfoma da zona marginal nodal é raro e a maioria ocorre em pacientes com síndrome de Sjögren ou outros linfomas tipo MALT extranodais, representando, portanto, uma disseminação nodal desse último tipo de linfomas. Entretanto, neoplasias com aspecto histológico idêntico podem ser ocasionalmente vistas na ausência de doença extranodal. A morfologia celular é com frequência, mas nem sempre, monocitoide. Essa característica determinou que no passado esse linfoma fosse chamado de linfoma de célula B monocitoide. O curso clínico é indolente e, quando disseminado, não é curável. Pode haver transformação para linfoma difuso de grandes células B.

O linfoma da zona marginal esplênico é uma entidade rara (menos de 1% de todos os LNH). Esse linfoma caracteristicamente envolve o baço e é considerado a contrapartida esplênica do linfoma MALT. Todavia, embora compartilhe diversas características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas com os linfomas MALT e da zona marginal nodal, esse linfoma também apresenta outras características morfológicas e biológicas, sugerindo que não seja um *verdadeiro* linfoma da zona marginal. A grande maioria dos pacientes encontra-se com idade superior a 50 anos. A manifestação clínica mais comum é esplenomegalia, que só raramente é acompanhada de hiperesplenismo. O diagnóstico é muitas vezes obtido após esplenectomia realizada na investigação de esplenomegalia não explicada. Linfocitose, em geral é encontrada e linfócitos vilosos são, habitualmente, achados no sangue periférico. A medula óssea é quase sempre comprometida no diagnóstico, mesmo nos casos sem envolvimento do sangue periférico. O tratamento preconizado atualmente é a imunoquimoterapia (rituximabe + quimioterapia), sendo reservada a esplenectomia aos casos refratários a esse tratamento.

Tricoleucemia

Acomete adultos que habitualmente se manifestam com pancitopenia e esplenomegalia, sem linfonodomegalia. As células características, com finas projeções na superfície, são vistas no sangue periférico e na medula óssea. Em muitos casos, a medula óssea é de difícil aspiração, sendo necessária a biopsia para o diagnóstico. Nesses casos, observa-se um infiltrado difuso pelas células neoplásicas e um padrão denso de reticulina. As células neoplásicas mostram característica reação citoquímica (fosfatase ácida resistente ao tartarato [TRAP, do inglês, *tartarate-resistant acid phosphatase*]).

Além dos típicos antígenos de célula B, as células neoplásicas expressam o receptor de interleucina-2 – IL-2 (CD25) e o CD103. Nos cortes de parafina, um padrão distinto de marcadores pode ser observado, sendo útil no diagnóstico, em especial quando a medula óssea apresenta pouca infiltração neoplásica. Além dos marcadores pan-B, como CD20 e CD79a, as células neoplásicas quase sempre expressam CD68 e se ligam ao anticorpo DBA.[23] A doença tende a ter curso indolente. A neoplasia não responde a agentes quimioterápicos em geral utilizados no tratamento dos linfomas, mas esplenectomia, interferona-α e análogos de purina podem induzir longa remissão. O fármaco de escolha para o tratamento é 2-CDA.

Raros casos de tricoleucemia ocorrem na forma de tricoleucemia variante. Em geral, se apresentam com leucocitose (> 40 3 $10^9/\ell$) e esplenomegalia. As células contêm nucléolo proeminente e são em geral CD25 e

TRAP-negativas. Esses casos têm resposta pior ao tratamento, que a tricoleucemia clássica, com interferona e análogos de purina.

Plasmocitoma e mieloma múltiplo

As neoplasias de plasmócitos com frequência se mostram como doença de adulto com envolvimento da medula óssea, o mieloma múltiplo. Alguns casos se manifestam como lesões isoladas ósseas ou extramedulares que podem evoluir para o mieloma múltiplo, sobretudo as lesões ósseas isoladas. Embora essas doenças conceitualmente se enquadrem entre os linfomas, na prática são estudadas em separado. Essas entidades são tratadas especificamente em outro capítulo desse livro.

Linfoma difuso de grandes células B

Apesar da frequência desse linfoma apresentar alguma variação geográfica, corresponde ao LNH mais prevalente.

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) pode ser reconhecido com relativa facilidade pelos patologistas, sendo neoplasia composta de células grandes com padrão de crescimento difuso (não folicular). Em geral, representa uma mistura de centroblastos e imunoblastos. Em ocasiões, pode ter aparência anaplásica, semelhante à observada no linfoma anaplásico de grandes células T, mas expressando marcadores de célula B. Às vezes, também, pode ser encontrado infiltrado de células T reacionais entre as grandes células B neoplásicas. Essa entidade, chamada de linfoma de célula B rico em células T, embora possa causar dificuldade na imunofenotipagem, apresenta o mesmo curso clínico dos demais LDGCB.

A classificação de Kiel postulava duas categorias de neoplasias de célula B difusa: linfomas centroblástico e imunoblástico. Entretanto, não há evidência convincente da distinção entre ambos. Embora o grupo de Kiel acredite que haja diferença nas curvas de sobrevida, a maioria dos estudos não confirma esses dados. Além disso, não se encontram alterações genéticas ou cromossômicas que venham distinguir as duas doenças. Ademais, há dificuldade entre os patologistas em diferenciar, com reprodutibilidade, os subtipos propostos. O termo linfoma difuso de grandes células B foi então introduzido na classificação REAL/OMS para combinar as categorias *centroblasto* e *imunoblasto*.[5]

Os LDGCB expressam uma série de marcadores pan-B, ainda que ocasionalmente possam perder um ou mais desses antígenos.

Diversas anormalidades citogenéticas e expressões de oncogenes podem ser observadas nessa categoria de linfomas, sugerindo que represente, em realidade, diversos subtipos. A anormalidade mais comum, encontrada em cerca de 30% dos casos, é a t(14;18), que é característica dos linfomas foliculares. Outra alteração citogenética comum é a t(3;14), associada à superexpressão do oncogene BCL-6. Em várias séries, a expressão do BCL-6 é associada a bom prognóstico. Com menos frequência, outras anormalidades citogenéticas podem ser observadas, como a t(8;14), que é associada à superexpressão de c-Myc. Essa anormalidade citogenética é característica do linfoma de Burkitt, mas pode ocasionalmente ser observada no LDGCB.

Esse linfoma quase sempre se apresenta *de novo*, mas também pode representar a transformação histológica da maioria dos linfomas de célula B de baixo grau. A transformação em LDGCB é uma ocorrência comum no linfoma folicular, mas também pode ser encontrado no linfoma de pequenos linfócitos e no linfoma da zona marginal, incluindo o linfoma MALT.

A mediana de idade ocorre na sétima década, mas pode incidir em qualquer faixa etária, inclusive em crianças (Tabela 158.20). O LDGCB, em geral, se origina em locais de tecido linfoide, mas pode acometer essencialmente qualquer local do organismo. Esse linfoma quase sempre se mostra com linfonodomegalia, mas pode também ter exibição extranodal. A manifestação clínica mais comum é o crescimento rápido de massa tumoral nodal ou extranodal. A apresentação clínica dos LDGCB extranodais em geral é semelhante à do carcinoma do local envolvido. Cerca de 40% desses linfomas são extranodais. O LDGCB é o tipo de linfoma que com mais frequência se encontra na forma localizada, estando confinado a apenas um local em 50% dos casos (estádio I) ou a um lado do diafragma (estádio II). Por volta de 50% dos pacientes com doença localizada têm envolvimento extranodal predominante e os outros 50% têm doença mais disseminada.

Tabela 158.20 Características clínicas do linfoma difuso de grandes células B.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	64 anos
Masculino (%)	55
Estádio I	12
Estádio IE	13
Estádio II	13
Estádio IIE	16
Estádio III	13
Estádio IV	33
Sintomas B	33
DHL elevada	53
Karnofsky < 70%	24
Massa tumoral > 10 cm	30
Qualquer local extranodal	71
Envolvimento da medula óssea	16
Envolvimento do trato gastrintestinal	18
IPI escore: 0/1	35
2/3	46
4/5	19

DHL = desidrogenase láctica.

Um grande estudo colaborativo,[24] o International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, identificou cinco fatores prognósticos independentes: idade (superior a 60 anos *versus* inferior a 60 anos), estádio (I/II *versus* III/IV), número de locais extranodais (0 ou 1 *versus* mais do que 1), *status* funcional (0 ou 1 *versus* 2 ou mais) e DHL (normal *versus* elevada). Com base nesses fatores foi criado um modelo prognóstico, chamado IPI, composto de quatro grupos de risco: baixo, baixo-intermediário, intermediário-alto e alto. Esses grupos de risco têm importante diferença na sobrevida aos 5 anos, variando de 72 a 26%. Os dois fatores que mais contribuem para essas diversas sobrevidas são as diferenças nas taxas de resposta completa e na durabilidade da remissão completa. Um dos objetivos desse estudo foi identificar pacientes de mau prognóstico com tratamento convencional, que seriam candidatos a tratamentos experimentais. Nesse sentido, esse modelo foi aplicado a pacientes com idade inferior a 60 anos, com melhor tolerância a essas modalidades de terapia experimentais. Três fatores mantiveram significância independente em pacientes com idade inferior a 60 anos: estádio, *status* funcional e DHL. Com base nesses três fatores, foi criado outro modelo prognóstico, chamado IPI, ajustado à idade (Tabela 158.21).

Após a introdução do anticorpo monoclonal rituximabe um novo índice foi proposto denominado R-IPI. Esse novo índice apenas redivide os menos fatores prognósticos já utilizados no IPI e coloca as categorias: 0 como muito bom; 1 e 2 como bom e 3,4 e 5 como ruim).[24]

Os LDGCB são linfomas de comportamento clínico agressivo, mas que podem ser curados com quimioterapia. Assim, o objetivo do tratamento do LDGCB é curativo, pois cerca de 40% dos pacientes podem ser curados com tratamento convencional. O enfoque terapêutico é diferente se a doença é localizada (estádio I/II) ou avançada (estádio III ou IV).

Aproximadamente 20% dos pacientes com LDGCB têm doença localizada. Em paciente com doença localizada,

o tratamento também difere se a doença não for volumosa (inferior a 10 cm de diâmetro) ou for volumosa (maior que 10 cm) ou se for ou não extranodal. Miller *et al.* do grupo SWOG (Southwest Oncology Group) apresentaram os resultados a longo prazo de 401 pacientes portadores de linfoma agressivo localizado.[25] Esses pacientes foram inicialmente randomizados para receber oito ciclos de CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina [doxorrubicina], Oncovin® [vincristina] e prednisona) (Tabela 158.22) ou três ciclos de CHOP seguidos de radioterapia em campo envolvido. Em publicação inicial, o braço do CHOP encurtado, associado à radioterapia, mostrou-se superior. O seguimento de mais longo prazo mostrou convergência dos resultados entre os dois braços de tratamento. Esse estudo serviu também para identificar fatores prognósticos nos linfomas agressivos localizados. São fatores de bom prognóstico: estádio I (*versus* estádio II não volumoso), idade inferior a 60 anos, DHL normal e *status* funcional 0 a 1.

Tabela 158.21 IPI (pacientes com até 60 anos).

Categoria do risco	No de fatores de risco	Casos (%)	Remissão completa (%)	Sobrevida livre de recidiva (5 anos) (%)	Sobrevida global (5 anos) (%)
Baixo	0	22	92	85	83
Baixo-Intermediário	1	32	78	66	69
Intermediário-Alto	2	32	57	52	46
Alto	3	14	46	58	32

Tabela 158.22 Regime CHOP-21 – em geral administrado a cada 3 semanas.

Droga	Dose (mg/m^2)	Dia do ciclo
Ciclofosfamida	750	1
Doxorrubicina	50	1
Vincristina	1,4 (máximo = 2 mg)	1
Prednisona	100 mg (dose total)	1 – 5

As opções de terapia para a doença avançada variam de acordo com as informações prognósticas fornecidas pelo IPI. Os pacientes que se enquadram nas categorias de risco baixo ou risco baixo-intermediário são candidatos a receber seis a oito ciclos de imunopoliquimioterapia que contenha antraciclina, como o CHOP. Estudos prospectivos e randomizados, na década de 1990, comparando CHOP com outras combinações de segunda e terceira gerações, mostraram que CHOP é tão efetivo e menos tóxico que esses outros regimes.[26] No entanto, pacientes que se enquadram nas categorias risco intermediário-alto ou alto têm menos de 50% de chance de serem curados com tratamento convencional. Por essa razão, é muito aconselhável que esses pacientes sejam tratados no contexto de estudo clínico. Nesse grupo de pacientes de mau prognóstico, grande parte dos estudos avalia a vantagem em se intensificar a quimioterapia, como terapia inicial ou na consolidação, com ou sem resgate com células-tronco hematopoéticas. Os resultados, no entanto, com esse tipo de estratégia têm sido decepcionantes.

No tratamento desses pacientes um conceito muito importante deve ser ressaltado: evitar ao máximo a redução da dose preconizada dos esquemas terapêuticos, incluindo-se aqui a aproximação grosseira da dose calculada. A intensidade relativa da dose, ou seja, a quantidade de medicação administrada ao paciente durante as 12 primeiras semanas de tratamento tem-se mostrado como fator prognóstico na sobrevida dos pacientes com linfoma agressivo.

O Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) realizou estudo em pacientes idosos (de 60 a 80 anos, com mediana de 69 anos) portadores de LDGCB sem tratamento anterior. Os pacientes foram randomizados para receber CHOP ou eR-CHOP. Os resultados mostraram taxa de resposta completa de 63 e 76% (p = 0,005), sobrevida global aos 2 anos de 57 e 70% (p = 0,007), e sobrevida global aos 3 anos de 51 e 62% (p = 0,008) entre

CHOP e R-CHOP, respectivamente. A frequência de eventos adversos importantes foi semelhante entre os dois braços. Esses resultados sugerem que a adição de rituximabe ao esquema convencional CHOP pode determinar significativa vantagem na sobrevida livre de evento e na sobrevida global em pacientes idosos.[27]

Estudo randomizado, realizado nos EUA com grande número de pacientes, pelo Intergroup, comparou CHOP com R-CHOP, mas, nesse caso, utilizando esquema diferente do estudo do GELA. Os pacientes responsivos foram randomizados para receber manutenção com rituximabe ou apenas observação. Os resultados preliminares sugerem benefício em relação à sobrevida de progressão para os pacientes que receberam rituximabe. Entretanto, não se evidenciou ainda vantagem na sobrevida global.[28]

Na província de British Columbia, no Canadá, comparou-se, em estudo populacional, o período em que os pacientes eram tratados com CHOP com a época em eles passaram a ser tratados com R-CHOP. Nesse estudo populacional, incluindo pacientes jovens e idosos, os resultados foram superiores no que se refere a taxa de resposta, sobrevida livre de eventos e sobrevida global no grupo tratado com R-CHOP. Essa modalidade de terapia, quimioimunoterapia, se tornou o tratamento convencional para os LDGCB.

Pacientes que manifestam recidiva após resposta completa inicial devem ser tratados com poliquimioterapia com medicamentos sem resistência cruzada, com o objetivo de se obter segunda resposta. Diversos regimes de salvamento têm sido descritos, porém os mais amplamente utilizados são: DHAP (dexametasona, altas doses de Ara-C [citarabina] e Platistine® [cisplatina]) e o ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposida). Os pacientes que se mostram quimiossensíveis com esquema de salvamento devem ser considerados candidatos à consolidação com quimioterapia em altas doses com suporte com células-tronco hematopoéticas.[28] Os que apresentam contraindicações para esse procedimento devem ser tratados de modo individualizado. Da mesma forma, os pacientes que recaem após quimioterapia de altas doses devem ser tratados em estudos clínicos ou de forma individualizada. Contudo, pacientes cuja doença progrida após três regimes sucessivos, provavelmente não se beneficiarão de tratamento adicional disponível hoje em dia.

Envolvimento de locais específicos pelo LDGCB pode requerer tratamento diferenciado. Por exemplo, pacientes com envolvimento de seios paranasais, epidural ou testicular necessitam de quimioprofilaxia intratecal, pelo alto risco de envolvimento do SNC. Pacientes com linfoma primário do SNC são particularmente de mau prognóstico, incluindo no tratamento o uso de metotrexato em altas doses associado ou não à radioterapia. Pacientes acometidos por LDGCB primário da pele, muitas vezes têm curso indolente, merecendo tratamento conservador apenas com excisão cirúrgica ou radioterapia local.

Os pacientes que estejam recebendo terapia de indução devem repetir os exames de imagem em torno da metade do tratamento, com o objetivo de se identificar, o mais rápido possível, os pacientes que não estejam respondendo ou mesmo progredindo. Após o término da indução, esses exames devem novamente ser repetidos para avaliação da resposta à terapia.

Linfoma de grandes células B do mediastino

Esses linfomas têm predomínio no sexo feminino, com mediana de idade na quarta década. Apresentam-se como massa tumoral originária do timo, com invasão do mediastino anterior. Com frequência, há obstrução das vias respiratórias e síndrome da veia cava superior. A recidiva tende a ser extranodal, incluindo fígado, trato gastrintestinal, rins, ovários e SNC. Resposta à quimioterapia intensiva, com ou sem radioterapia, é geralmente boa. O prognóstico tem grande correlação com a extensão da doença. O comprometimento de estruturas torácicas adjacentes e sobretudo a extensão para órgãos infradiafragmáticos implicam pior prognóstico. A doença, embora tenha comportamento clínico agressivo, pode ser curada com tratamento agressivo, como o esquema DA-REPOCH.[29]

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt foi descrito em crianças africanas que tinham tumoração nos ossos da face, em especial na mandíbula.[30] Tipicamente, é composto de células B de tamanho médio com alta taxa de proliferação, entremeadas por macrófagos que conferem aspecto histológico *em céu estrelado*. Posteriormente, neoplasias com histologia similar, mas comprometendo diferentes locais anatômicos, foram raramente observadas nos EUA e na Europa.

Na classificação de Rappaport esses linfomas eram classificados entre os *linfomas difusos indiferenciados*. A

WF adotou a terminologia de Lukes e Collins: *linfoma de células pequenas não clivadas, tipo Burkitt*. Um tipo de linfoma, que ocorre com mais frequência em adultos, com aspecto semelhante, mas com maior heterogeneidade celular que o clássico linfoma de Burkitt, foi chamado de *linfoma de células pequenas não clivadas, tipo não Burkitt*.

Na classificação REAL, a forma clássica, com aspecto celular monomorfo, recebeu a denominação *linfoma de Burkitt*, enquanto o tipo não Burkitt foi designado, como entidade provisória, *linfoma de células B de alto grau, tipo Burkitt*.[5]

Análises recentes mostram, entre os patologistas, baixa reprodutibilidade no diagnóstico do linfoma de célula B de alto grau, tipo Burkitt. Além disso, quase sempre não se observa a expressão de c-Myc, que é uma característica constante no linfoma de Burkitt. Em virtude desses fatos, na classificação da OMS, os linfomas com aspecto semelhante ao linfoma de Burkitt, mas com maior heterogeneidade celular, e que não estão associados à ativação do c-Myc, são classificados entre os linfomas difusos de grandes células B.[6]

O linfoma de Burkitt é mais comum em crianças, correspondendo a cerca de 40% dos linfomas nessa faixa etária. Quando incide em adultos está frequentemente relacionado com a imunodeficiência, por exemplo, na AIDS. Incide 2 a 3 vezes mais no sexo masculino que no feminino. Nos casos endêmicos (africanos), a manifestação mais comum é tumor mandibular ou intra-abdominal. Nos não endêmicos, a maioria se apresenta no abdome, envolvendo principalmente o íleo terminal, ceco e/ou linfonodos mesentéricos. Ovários, rins, mamas e testículos também podem estar comprometidos. É essencial observar que os linfomas primários de testículo ou mama, em geral, são linfomas de Burkitt. O envolvimento leptomeníngeo pode ocorrer sobretudo nos casos em que há comprometimento ósseo, da medula óssea ou testicular. Um importante subgrupo de pacientes se manifesta com envolvimento predominante da medula óssea, com quadro clínico leucêmico, sem massa tumoral. Na classificação FAB (Franco-Americano-Britânica), essa leucemia é chamada de L3 (LLA-L3) ou leucemia linfoblástica de célula B. A LLA-L3 representa cerca de 2% das leucemias agudas e cerca de 30% dos linfomas de Burkitt.

A maioria dos casos tem translocação do c-Myc do cromossomo 8 para a região da cadeia pesada da Ig no cromossomo 14, translocação (8;14), ou, com menos frequência, para os lócus da cadeia leve no cromossomo 2, translocação (2;8) ou 22, translocação (8;22). O genoma do vírus Epstein-Barr (EBV) pode ser demonstrado nas células neoplásicas da maior parte dos casos africanos e em cerca de 25 a 40% dos casos associados à AIDS, mas menos frequentemente nos casos não africanos e não associados à imunodeficiência.

O imunofenótipo é de linfócito B periférico, embora o CD10 esteja também presente, o que sugere origem em células do centro germinativo. Na maioria dos casos africanos endêmicos, o EBV é encontrado nas células neoplásicas. Casos idênticos do ponto de vista histológico e imunofenotípico são vistos esporadicamente nos países ocidentais. Essa neoplasia pode se originar em doentes com imunodeficiência, em que o EBV é detectado em cerca da metade deles. Casos esporádicos, não africanos, podem também ser observados em pacientes sem imunodeficiência, nos quais EBV é detectado em menos de 25% dos casos.

A doença responde a tratamento agressivo, como os regimes R-Hyper-CVAD, R- CODOX-M ou R-EPOCH.[31]

Neoplasias de células T e natural killer

Apesar de representem apenas 9 a 15% dos LNH nos países ocidentais, são muito comuns em populações asiáticas. Essa diferença não é compreendida por completo, mas, pelo menos em parte, é determinada pela frequência relativamente baixa de determinados linfomas de célula B, combinada com a frequência relativamente alta de linfomas associados ao EBV, como o linfoma de células T/NK nasal. A infecção endêmica pelo HTLV-1, em determinadas regiões, como o sudoeste do Japão, é outro fator a ser considerado.

Os linfomas de células T e NK, com mais frequência que os linfomas de célula B, se manifestam como doença restrita a determinados locais extranodais, como a micose fungoide, o linfoma de célula T/NK nasal e o linfoma de célula T hepatosplênico, embora também possam ser encontrados na forma nodal primária, como no linfoma angioimunoblástico e nos linfomas não especificados de célula T periférica.

As diferentes neoplasias de células T e NK diferem, como as de célula B, em termos do estádio de maturação da célula que deu origem à neoplasia.

Fenotipicamente, a maioria dos linfomas de célula T periférica representa neoplasias de célula T madura, $CD4^+$ e TCR a/b e em alguns casos de célula NK. Os fenótipos dessas neoplasias estão resumidos na Tabela 158.23.

Tabela 158.23 Linfomas de células T e NK – fenótipo imuno-histoquímico.

Neoplasia	Imunofenótipo	
Linfoma/leucemia linfoblástico T	TdT	+
	CD1a	±
	CD3	±
	CD7	+
	CD4 ±	8+
Leucemia linfocítica crônica T/leucemia prolinfocítica	CD2, 3, 5, 7	+
	CD4	+
	CD8	–/+
Leucemia de grandes linfócitos granulosos	CD2	+
	CD3, 8	±
	CD16	+
	CD56, 57	–/+
Micose fungoide/síndrome de Sézary	CD2, 3, 4, 5	+
	CD7, 8, 25	–
Linfoma não especificado de células T periférica	CD3	±
	Expressão variável de outros marcadores de células T	
Linfoma angioimunoblástico de células T	Fenótipo de células T; grupamentos de células dendríticas em torno de proliferação vascular	
Linfoma de células T/NK nasal	CD2, 56	+
	CD3	–/+
	CD5, 7	±
	CD4 ou 8	±
Linfoma de células T intestinal	CD3, 7	+
	CD8	±
	CD103 (MLA)	+
Linfoma/leucemia de célula T do adulto	CD2, 3, 4, 5, 25	+
	CD7	–
Linfoma anaplásico de grandes células	Fenótipo T ou nulo	
	CD30	+
	EMA	±
	ALK	±

Leucemia e linfoma linfoblásticos de célula T

A morfologia das neoplasias linfoblásticas de células T precursora é em geral indistinguível das neoplasias linfoblásticas de célula B. Expressam CD7 e CD3 citoplasmático, mas são negativas para CD3 de superfície. CD5 e CD2 são geralmente positivos. O fenótipo é quase sempre de timócito cortical. Nenhuma translocação

cromossômica ou lesão genética caracteriza essa neoplasia.

Corresponde a cerca de 40% dos linfomas que ocorrem em idade pediátrica e a 15% de todas as leucemias linfoblásticas.

Acomete adolescentes e adultos jovens, em particular do sexo masculino. Pacientes em idade mais avançada podem, menos frequentemente, ser acometidos (há um segundo pequeno pico de incidência na quinta década).

Tipicamente se mostra como leucemia aguda, mas pode ocasionalmente se exteriorizar como forma linfomatosa. Os pacientes, de forma mais habitual, se apresentam com massa mediastinal, podendo ser acompanhada de derrame pleural e/ou pericárdico. Emergências médicas como obstrução de veia cava superior ou tamponamento pericárdico podem ser as manifestações iniciais. Quase sempre há linfonodomegalia cervical, axilar e/ou supraclavicular. Órgãos abdominais, como rins, fígado e baço, podem estar comprometidos na evolução da doença, mas raramente há envolvimento isolado intra-abdominal na apresentação. Os pacientes, em geral, têm comprometimento da medula óssea. Envolvimento testicular ou ósseo pode ocorrer. Comprometimento leptomeníngeo é incomum no diagnóstico, mas é complicação frequentemente observada durante a evolução, sobretudo nos casos com comprometimento ósseo ou da medula óssea.

A análise imunofenotípica mostra a presença de antígenos de célula T, embora o CD3, pela imaturidade celular, seja em geral encontrado apenas no citoplasma.

A neoplasia é muito agressiva, mas potencialmente curável com a utilização de enfoques terapêuticos das leucemias linfoblásticas agudas.[8]

Leucemia prolinfocítica T

Os linfomas de célula T de pequenos linfócitos são similares às neoplasias de célula B de pequenos linfócitos quanto ao aspecto morfológico e ao frequente envolvimento do sangue periférico. O núcleo pode ser mais proeminente e o citoplasma mais abundante, assemelhando-se hematologicamente mais a *prolinfócitos*, sendo chamada então de leucemia prolinfocítica de célula T. Entretanto, a distinção entre leucemia linfocítica crônica e a prolinfocítica de origem em célula T é mais acadêmica, pois ambas são muito raras e têm em geral mau prognóstico. Essas neoplasias expressam antígenos pan-T e também CD7 e são quase sempre $CD4^+$. Habitualmente têm curso clínico mais agressivo que a leucemia prolinfocítica B.

Leucemia de grandes linfócitos granulares

Dois tipos de neoplasias podem ter essa morfologia. Uma de célula T ($CD3^+$ e CD8+) e outra de célula NK ($CD56^+$ e $CD3^-$). Os pacientes quase sempre se manifestam com alteração da imunidade com infecções recorrentes (40%), artrite reumatoide (30%), esplenomegalia (50%) e hepatomegalia (25%). A medula óssea é infiltrada com linfócitos grandes granulares. Os pacientes com frequência se apresentam com anemia e neutropenia. A morbidade e a mortalidade geralmente estão relacionadas com a neutropenia. A variante de célula T é mais comum e de curso clínico indolente. A variante NK acomete pacientes mais jovens, com rápida progressão e sobrevida mais curta.

Micose fungoide e síndrome de Sézary

A micose fungoide e a síndrome de Sézary são um grupo de linfomas de célula T extranodal com envolvimento cutâneo primário. No passado, a micose fungoide e a síndrome de Sézary eram consideradas como únicos representantes dos linfomas cutâneos de célula T. Hoje outros linfomas são reconhecidos nessa categoria, como o linfoma anaplásico de células grandes cutâneo primário. A micose fungoide, embora seja um linfoma incomum, é o mais comum entre os linfomas primários da pele. Seu comportamento clínico é indolente e na sua fase inicial frequentemente se confunde com lesões dermatológicas benignas, retardando o diagnóstico definitivo. Os pacientes em geral são adultos, entre 55 e 60 anos, com predomínio do sexo masculino, que se apresentam com lesões cutâneas de difícil diagnóstico no início, mas que evoluem lentamente para placas, tumores e eritrodermia. As células neoplásicas, que têm morfologia nuclear cerebriforme, se acumulam na epiderme, na qual podem formar agrupamentos chamados de microabscessos de Pautrier.

Nas fases mais avançadas, as células neoplásicas podem disseminar-se para os linfonodos locais e órgãos internos. O envolvimento do sangue periférico com células cerebriformes ocorre de forma discreta na micose

fungoide, enquanto na síndrome de Sézary é proeminente. A síndrome de Sézary é considerada uma variante eritrodérmica leucêmica da micose fungoide e exibe pior prognóstico. As células T neoplásicas são $CD4^+$, com frequente perda de CD7. Linfoma difuso de células grandes pode ocorrer como evento terminal, sendo morfológica e imunofenotipicamente similar ao linfoma anaplásico de grandes células.

O estadiamento utilizado nessas neoplasias baseia-se na apresentação clínica e difere do sistema de estadiamento utilizado nos outros LNH. Pacientes com lesões tumorais ou eritrodermia manifestam prognóstico menos favorável e os que evoluem para envolvimento extracutâneo têm prognóstico mais reservado. O tratamento para os pacientes com lesões cutâneas iniciais, sem envolvimento extracutâneo, é geralmente tópico. A quimioterapia sistêmica é reservada para os casos com doença cutânea avançada ou envolvimento extracutâneo.

Linfoma não especificado de células T periféricas

Embora uma série de entidades tenha sido definida entre os linfomas de célula T, muitas dessas neoplasias não têm características para serem enquadradas em nenhum desses subtipos. Esses linfomas eram quase sempre denominados linfomas de célula T pleomórfica, em decorrência da grande variação na morfologia celular. A classificação de Kiel definia dois subtipos de linfomas de célula T pleomórfica: um (de baixo grau) constituído de células pequenas e outro (de alto grau) constituído de células de tamanho médio e grande. Uma categoria de linfoma de célula T imunoblástico era também proposta. Entretanto, a dificuldade na reprodução diagnóstica, por diferentes patologistas, nesses subgrupos de linfomas T, determinou que na classificação OMS essas neoplasias fossem agrupadas sob a denominação *linfoma de células T NOS (sem outras especificações)*. O termo *não especificado* foi adicionado, representando essa categoria que pode compreender diferentes entidades. Essas neoplasias tipicamente são constituídas de uma mistura de células pequenas e grandes, geralmente com núcleo irregular. Pode haver marcada infiltração por células não neoplásicas, como macrófagos e eosinófilos. Uma variedade de padrões de expressão de antígenos de célula T pode ser encontrada, sendo a positividade para CD4 mais comum que para CD8.

Esses linfomas correspondem a cerca de 15% dos LNH nos países ocidentais, mas são mais usuais em países asiáticos. Os pacientes quase sempre são adultos que se apresentam com doença avançada (Tabela 158.24), ocasionalmente com eosinofilia, prurido ou síndrome hematofagocítica. Pode haver envolvimento de linfonodos, baço, fígado, pele, tecido celular subcutâneo ou outros locais extranodais. O curso clínico é em geral agressivo, mas potencialmente curável. As recaídas são mais comuns que em linfoma de célula B de agressividade semelhante. Essa categoria de linfoma inclui doenças heterogêneas que provavelmente sejam, no futuro, identificadas como entidades distintas.

Esses linfomas são, em geral, tratados como os linfomas difusos de grandes células B.

Linfoma angioimunoblástico de células T

Esse linfoma, que no início era considerado como reação imunológica anormal, é hoje classificado entre os linfomas de célula T periférica, cujas células neoplásicas são encontradas em contexto histológico composto por proliferação vascular, histiócitos, plasmócitos, eosinófilos e agrupamentos de células dendríticas. As células neoplásicas mostram marcadores de célula T e são em geral $CD4^+$.

Tabela 158.24 Características clínicas do linfoma de células T periféricas.

Característica	Resultado (%)
Idade mediana	61 anos
Masculino (%)	55
Estádio I	1
Estádio IE	7
Estádio II	6
Estádio IIE	6

Estádio III	15
Estádio IV	65
Sintomas B	50
DHL elevada	64
Karnofsky ≤ 70%	32
Massa tumoral ≥ 10 cm	12
Qualquer local extranodal	82
Envolvimento da medula óssea	36
Envolvimento do trato gastrintestinal	15
IPI escore: 0/1	17
2/3	52
4/5	31

DHL = desidrogenase láctica.

Os pacientes se mostram com manifestação sistêmica como febre, emagrecimento, *rash* cutâneo, linfonodomegalia generalizada (raramente volumosa) e hipergamaglobulinemia policlonal. O curso é moderadamente agressivo, com frequentes complicações infecciosas. Pode haver evolução para forma mais agressiva.

Linfoma de células T/natural killer nasal

É um linfoma raro nos EUA e Europa, mas comum na Ásia e em nativos do Peru. Acomete predominantemente adultos, mas pode ocorrer em crianças. Essa entidade é muito associada ao EBV e em geral se apresenta como lesão destrutiva mediofacial, comprometendo, em especial a cavidade nasal, o palato e os seios paranasais. Linfomas extranodais com iguais características podem acometer primariamente outras regiões, como pele, testículo, pulmão, SNC e trato gastrintestinal, sendo chamados de linfoma de células T/NK tipo nasal. Na maioria dos casos não se encontra rearranjo monoclonal de TCR, sugerindo origem em célula NK.[32] O prognóstico é quase sempre pobre, sobretudo quando ocorre disseminação. A síndrome hematofagocítica é complicação frequente. Ainda não há tratamento padronizado para esses pacientes, e a maioria dos centros utiliza esquemas quimioterápicos associados à radioterapia local.

Linfoma de células T intestinal tipo enteropatia

Essa doença ocorre em adultos, com frequência com antecedente de enteropatia associada ao glúten. Clinicamente, os pacientes se apresentam com dor abdominal, e com frequência ocorre perfuração jejunal. O envolvimento de estômago e cólon se dá mais raramente. O curso é agressivo e a morte em geral ocorre por múltiplas perfurações intestinais em decorrência de lesões linfomatosas ulceradas.

Leucemia/linfoma de células T do adulto

No princípio da década de 1970, uma neoplasia de células T incomum foi descrita no sudoeste do Japão, que posteriormente se observou ser restrita a pacientes infectados pelo retrovírus HTLV-1.[33] Casos idênticos foram então descritos em outras regiões endêmicas para o HTLV-1, em especial o Caribe.

As células neoplásicas são células T periféricas que expressam CD2, CD3, e CD4, mas são negativas para CD7 e CD8. Expressam também grande quantidade de CD25 (receptor de IL-2). As células neoplásicas mostram, no seu DNA, integração monoclonal do provírus HTLV-1.

A maioria dos pacientes é composta de adultos infectados por HTLV-1. As principais regiões endêmicas estão

localizadas no Japão e no Caribe. Quatro subtipos clínicos são conhecidos. A forma mais comum é a aguda, que cursa com grande linfocitose com células atípicas chamadas de *flower cells*, hepatosplenomegalia, hipercalcemia e lesões ósseas líticas. A forma linfomatosa é menos habitual, tendo em geral como manifestação linfonodomegalia sem quadro leucêmico. Essas duas formas são altamente agressivas, com sobrevida muito curta. A forma crônica com leucocitose menos intensa, em geral sem hipercalcemia ou hepatosplenomegalia, tem sobrevida mais longa e a forma *smoldering*, com células atípicas no sangue periférico, tem curso clínico indolente. As formas crônica e *smoldering* quase sempre apresentam lesões cutâneas. Infecções oportunistas são frequentes em decorrência de deficiência da imunidade celular. Nenhuma forma de tratamento é satisfatória.[34]

Linfoma anaplásico de células grandes ALK$^+$

O linfoma anaplásico de grandes células ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) é uma das entidades mais recentemente reconhecidas. No passado, era frequentemente confundido com outras neoplasias, como carcinoma anaplásico, neoplasia indiferenciada ou histiocitose maligna. A descoberta do antígeno Ki-1 (CD30) permitiu o reconhecimento dessa entidade, pois geralmente há expressão desse antígeno nesse linfoma.[33]

O reconhecimento dessa neoplasia como subtipo específico de linfoma foi confirmado pelo reconhecimento de anormalidade citogenética específica, a t(2;5) (p23;q35), que é acompanhada pela expressão do oncogene ALK. Esse gene é responsável pela superprodução da proteína ALK, que parece ser responsável pela transformação neoplásica.

Acomete todas as faixas etárias. A maioria dos casos é de linfomas *de novo*, mas podem, com menos frequência, ocorrer secundariamente durante a evolução de outros linfomas como a micose fungoide e a doença de Hodgkin. Duas formas são descritas: cutânea primária, que não apresenta envolvimento extracutâneo ao diagnóstico, e sistêmica que pode acometer linfonodos ou locais extranodais, inclusive a pele, mas sem que a doença seja exclusiva dessa região.

A forma sistêmica tem distribuição etária bimodal, acometendo crianças e adultos e evolui com curso clínico mais agressivo que a forma cutânea primária. A baixa proporção de pacientes com fatores de risco adversos é refletida pelo bom prognóstico observado. Aproximadamente 60% dos pacientes têm nenhum ou apenas um fator prognóstico adverso, conferindo a esse linfoma um dos melhores prognósticos de todos os LNH (Tabela 158.25).

Embora ainda não esteja clara a melhor forma de tratamento para esses pacientes, em geral se utiliza a mesma forma de tratamento empregada no linfoma difuso de grandes células B. A forma cutânea primária ocorre predominantemente em adultos, tem curso clínico indolente, podendo inclusive regredir de modo espontâneo.

Linfoma anaplásico de grandes células ALK-

Esse subtipo de linfoma caracteriza-se pela presença do marcador CD30 e ausência da expressão da proteína ALK. Geralmente o paciente se apresenta com doença avançada e sintomas B e o prognóstico é bem pior, com menos resposta a quimioterapia que os pacientes portadores de linfoma anaplásico ALK$^+$.

Linfoma de células T tipo paniculite subcutânea

Esse linfoma é caracterizado por nódulos subcutâneos de tamanhos variados envolvendo, em particular, os membros inferiores. Histologicamente, é composto de célula T pleomórficas de tamanho variado, entremeadas por diferentes células reacionais. Necrose tumoral e hematofagocitose são comuns. Os pacientes quase sempre se manifestam com sintomas sistêmicos como febre e fadiga. A disseminação para linfonodos ou locais extranodais é incomum. A síndrome hematofagocítica, com pancitopenia e hepatosplenomegalia, em geral é responsável pelo usual curso rapidamente fatal desse linfoma. O prognóstico é reservado mesmo com quimioterapia intensiva.

Tabela 158.25 Linfomas não Hodgkin – sobrevida global aos 5 anos.

Grupo A (> 70%)	Grupo C (30 a 49%)
Linfoma anaplásico de grandes células	Linfoma difuso de grandes células B
Linfoma MALT	Linfoma de grandes células B do mediastino

Linfoma folicular	Linfoma de Burkitt Linfoma tipo Burkitt
Grupo B (50 a 70%)	**Grupo D (30%)**
Linfoma da zona marginal nodal	Linfoma linfoblástico T
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma de células T periféricas
Leucemia linfoide crônica B/linfoma de pequenos linfócitos	Linfoma de células do manto

Linfoma de células T γ/δ hepatosplênico

Esta é uma rara forma de linfoma, com pico de incidência na adolescência e em adultos jovens, sendo mais comum no sexo masculino. Os pacientes se apresentam com marcada hepatosplenomegalia, sem linfonodomegalia periférica. A medula óssea é quase sempre infiltrada pela doença. A evolução clínica é geralmente muito agressiva, embora possa responder ao tratamento inicial; a mediana de sobrevida é inferior a 1 ano.

Critérios de resposta ao tratamento dos linfomas não Hodgkin

A utilização de critérios padronizados de resposta ao tratamento é essencial para o acompanhamento dos pacientes, em especial para os submetidos a estudos clínicos, mas também na prática médica. A resposta é avaliada por critérios clínicos, bioquímicos, radiológicos e patológicos.[35] Atualmente o padrão-ouro para avaliação de resposta dos linfomas agressivos é fluordesoxiglicose – FDG/PET. A TAC do tórax, do abdome e da pelve ou FDG/PET é recomendada mesmo que os exames iniciais tenham sido normais em decorrência do padrão de recidiva ser imprevisível nos LNH. Os estudos, para a avaliação da resposta, devem ser realizados em período não maior que 2 meses, ainda que esse intervalo possa variar de acordo com o tipo de tratamento, por exemplo, com o uso de agentes biológicos em que a previsão de resposta pode ser mais longa.

Definição de remissão completa:

- Desaparecimento de todas as evidências clínicas e radiológicas de doença e de todos os sintomas relacionados com ela, se presentes antes da terapia e normalização de todas as anormalidades bioquímicas (p. ex., DHL) definitivamente relacionadas com o linfoma
- Todos os linfonodos ou massas de linfonodos devem regredir ao tamanho normal (inferior a 1,5 cm para o maior diâmetro transverso para linfonodos acima de 1,5 cm). Os linfonodos previamente envolvidos, com tamanhos entre 1,1% e 1,5 cm no seu maior diâmetro transverso, devem regredir para menos de 1 cm no seu diâmetro transverso ou mais de 75% no somatório dos produtos dos maiores diâmetros com FDG-PET negativa
- O baço, se considerado aumentado antes do tratamento, deve regredir de tamanho e não ser palpável ao exame clínico. Entretanto, nenhum tamanho normal pode ser especificado pela dificuldade em se determinar tamanho normal para fígado e baço. É sabido que baço de tamanho normal pode conter doença, assim como baço aumentado não necessariamente representa doença. Qualquer nódulo macroscópico detectado por exame de imagem no baço ou em outro órgão deve desaparecer. Da mesma forma, o tamanho de qualquer outro órgão, como fígado ou rim, considerado aumentado, deve regredir
- Se a medula óssea estava envolvida antes do tratamento, o infiltrado deve desaparecer na repetição da biopsia que deve ser realizada no mesmo local. A biopsia para ser representativa deve ser adequada, ou seja, maior ou igual a 20 mm. A biopsia de medula óssea somente deve ser realizada para confirmar remissão completa se a medula óssea estiver comprometida no início ou clinicamente indicada por novas anormalidades no sangue periférico.

Capítulo 159

Mieloma Múltiplo

Vania Tietsche de Moraes Hungria e Edvan de Queiroz Crusoé

Introdução

É uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos, que por sua vez caracteriza-se pela produção de proteína monoclonal sérica e/ou urinária.

Etiologia

A causa do mieloma múltiplo ainda não é bem estabelecida. Numerosos vírus e outros agentes infecciosos têm sido relacionados com a sua patogênese, mas os mecanismos ainda não foram elucidados. Vários estudos associam o risco de mieloma à exposição a pesticidas, como as dioxinas. A taxa de mortalidade por mieloma múltiplo aumentou em países industrializados nas décadas de 1960 e 1970. Dados da American Cancer Society mostram um aumento de 82% da doença entre 1950 e 1980, período esse que coincide com o momento em que vários fatores de risco, como produtos químicos, foram lançados ao meio ambiente.[1]

É relatada a ocorrência de mieloma múltiplo em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

Epidemiologia

Representa 1,0% de todas as doenças malignas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais frequente, o que significa 13% das doenças malignas hematológicas. A incidência é de quatro por 100.000 aproximadamente com predomínio discreto do sexo masculino. A idade mediana ao diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, sendo assim distribuídos: 37% dos pacientes com mais de 75 anos, 26% entre 65 e 74 anos e 37% com menos de 65 anos. Raramente, é diagnosticado em pacientes abaixo dos 35 anos (0,6% de todos os casos no período).[2] Até recentemente, existiam poucos dados sobre a epidemiologia do mieloma múltiplo na América Latina e no Brasil. Em estudo epidemiológico realizado em 21 centros da America Latina, Hungria *et al*. (2011) constataram que os pacientes com mieloma múltiplo apresentavam idade mediana de 65 anos ao diagnóstico, com discreta prevalência do sexo masculino (53%).[3] Em 1.112 pacientes com mieloma múltiplo no Brasil, 50,3% eram do sexo masculino com idade mediana de 60,5 anos e a maioria apresentava doença avançada em ambos os estudos.[4]

Fisiopatologia

O desenvolvimento do mieloma é um processo com várias etapas. Inclui alterações genéticas que levam ao acúmulo de plasmócitos malignos, o desenvolvimento de mudanças no microambiente da medula óssea que induzem o crescimento tumoral e falência do sistema imune para controlar a doença.

Instabilidade genômica

Os aspectos cariotípicos do mieloma múltiplo são mais semelhantes aos dos tumores epiteliais e fase blástica da leucemia mieloide crônica do que dos cariótipos de outros tumores hematológicos. As anormalidades cromossômicas estão presentes em quase todos os mielomas, se não todos.

As células neoplásicas do mieloma múltiplo apresentam uma complexa combinação de alterações genéticas e

citogenéticas. Podem ser observadas alterações cromossômicas múltiplas, com ganho e perda de vários cromossomos e anormalidades estruturais extraordinariamente complexas, comprometendo muitos cromossomos.

Os ganhos ocorrem acima de 30% dos casos e geralmente são encontrados no 1q, 3q, 9q, 11q e 15q; e as consequências dessas alterações ainda necessitam ser determinadas. A perda mais frequente é no 13q, e essa perda pode estar relacionada com um gene supressor.

Em 2003, Fonseca e *et al.*[5] mostraram que as diferentes translocações têm implicações prognósticas diferentes, pacientes com t(4;14)(p16.3;q32) e t(14;16)(q32;23) apresentam doença muito agressiva e sobrevida curta (sobrevida global mediana de 24 meses). Já pacientes com t(11;14)(q13;q32) têm prognóstico muito melhor. Esses achados permitem o desenvolvimento de um modelo de classificação citogenética do mieloma múltiplo.

A análise do cariótipo em mieloma múltiplo é dificultada pelo fato dos plasmócitos apresentarem uma atividade proliferativa tipicamente baixa. Por análise convencional, as alterações cariotípicas são detectadas em uma frequência baixa, pois as metáfases são obtidas em torno de 20% dos casos.

A complexidade cariotípica aumenta durante a progressão do tumor, embora não seja bem documentada. É importante entender como o cariótipo se correlaciona com a agressividade da doença, pois a detecção de cariótipos anormais está associada ao aumento do índice de marcação dos plasmócitos e pior prognóstico. Hipodiploidia está mais associada a pior prognóstico do que a hiperdiploidia.

Interleucina-6 e o microambiente da medula óssea

A patogênese de muitos tumores inclui interações complexas e mútuas que envolvem as células tumorais e várias células do estroma.

Kawano *et al.* relataram que o crescimento de células do mieloma poderia ser estimulado por interleucina-6 (IL-6). As análises revelaram que as células tumorais produziram IL-6 e expressaram seus receptores. A alta produção de IL-6 e níveis elevados de IL-6 no soro foram detectados predominantemente em pacientes com doença avançada. A proliferação de células do mieloma poderia ser inibida por anticorpos monoclonais específicos para IL-6. Outras citocinas, como IL-1 ou IL-3, poderiam estar envolvidas com as células do mieloma, por estimularem a produção de IL-6. Em mieloma múltiplo, a IL-1b pode justificar maior reabsorção óssea. O fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating fator*), que é produzido pelas células do estroma da medula óssea, pode estimular a proliferação das células do mieloma. A IL-4 pode inibir o crescimento das células do mieloma *in vitro*, em 50% dos pacientes. Os altos níveis plasmáticos de IL-2 e a alta produção *in vitro* têm sido detectados em pacientes com baixo índice de proliferação celular. Experimentos *in vitro* indicam que a IL-2 pode induzir a morte das células do mieloma, por estímulo dos linfócitos T autólogos citotóxicos. Pode-se supor que esses e talvez outras citocinas possam cooperar nos efeitos de estímulo ou inibição, que são responsáveis pelo crescimento das células tumorais e pelos sintomas clínicos associados à doença.[6]

A proliferação e a sobrevida das células do mieloma são dependentes do microambiente. A IL-6 é conhecida por sua capacidade de estimular o crescimento e evitar a apoptose. A angiogênese, estimulada por fatores de crescimento do endotélio vascular, também tem um papel importante na patogênese do mieloma múltiplo. O conhecimento desses fatores tem sido importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.[7]

Manifestações clínicas

Anemia, fadiga e dores ósseas constituem a tríade que sugere o diagnóstico de mieloma múltiplo, embora outros achados sugiram também a doença, como fraturas patológicas, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperglobulinemia e proteinúria de Bence-Jones.

Dor óssea

Dor óssea é o sintoma mais frequente, ocorre em 50 a 90% dos pacientes, geralmente localizada nas costas e tórax e, com menos frequência, nos membros.[8] A dor é induzida pelo movimento. Dores persistentes podem indicar fratura ou compressão de raiz nervosa. A dor é devido à proliferação das células do mieloma que produzem fatores ativadores do osteoclastos, causando aumento da atividade osteoclástica, levando a intensa reabsorção óssea, com perda óssea difusa, lesões líticas e fraturas. O principal local de acometimento é o esqueleto axial. Pode haver

redução da altura do paciente em até vários centímetros devido ao colapso vertebral. A compressão da medula espinal ocorre em até 10% dos pacientes.

Anemia

A anemia ocorre em 60% dos pacientes ao diagnóstico, é uma característica típica do mieloma, e tem como causa, além do deslocamento físico dos precursores de eritrócitos da medula óssea, a inibição específica da eritropoese pelas citocinas do microambiente. O comprometimento renal é mais um fator que pode contribuir para a anemia.

Doença renal

O comprometimento renal em mieloma múltiplo é comum, e sua incidência relatada é de 20 a 60% ao diagnóstico. A alteração renal ocorre devido às cadeias leves monoclonais filtradas, que se precipitam e provocam disfunção tubular, formando cilindros intratubulares com consequente obstrução desses. A hipercalcemia, desidratação e infecção são os fatores mais importantes que precipitam em 50 a 95% a insuficiência renal. Outro fator que pode contribuir é o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, frequentemente utilizadas para a dor. Ocorre amiloidose em 10 a 15% dos pacientes, podendo produzir síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal.

Doença neurológica

A radiculopatia, que constitui a complicação neurológica mais frequente, compromete geralmente a coluna torácica, lombar e sacra, e resulta da compressão de raiz nervosa decorrente do colapso da vértebra ou de plasmocitoma extramedular, causando dores intensas, com possibilidade de parestesia ou até plegia. A polineuropatia periférica é rara no mieloma múltiplo e ocorre por depósito de amiloide, mas também na síndrome de POEMS (*polyneuropathy*, *organomegaly*, *endocrinopathy*, *monoclonal gammopathy*, *and skin changes* – polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal, alterações da pele).

Infecção

Infecção é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com mieloma, ao diagnóstico e durante a evolução. Cerca de 25% dos pacientes morrem de infecção nos primeiros 6 meses após o diagnóstico. A incidência de infecções em pacientes com mieloma múltiplo é 15 vezes maior do que em indivíduos normais. Os patógenos mais comuns são: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*; entretanto, na atualidade, os microrganismos gram-negativos são responsáveis por mais de 50% das infecções. A propensão à infecção resulta do comprometimento da resposta humoral, deficiência de imunoglobulinas normais e neutropenia.

Hipercalcemia

Entre 20 e 30% dos pacientes apresentam hipercalcemia ao diagnóstico. Os sintomas são polidipsia, náuseas, irritabilidade, confusão mental e pré-coma.

Hiperviscosidade

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em 6% dos pacientes. Os sinais mais frequentes são decorrentes de alterações da coagulação, principalmente sangramentos de mucosas. Alterações neurológicas como cefaleia, tonturas e coma são comuns. Sintomas de insuficiência cardíaca podem se manifestar.

Diagnóstico

Os critérios mínimos para o diagnóstico de mieloma múltiplo, revistos pelo International Myeloma Working Group, consistem em medula óssea com mais de 10% de plasmócitos ou plasmocitoma, e pelo menos um dos seguintes achados: (1) proteína M no soro (geralmente > 3 g/dℓ); (2) proteína M na urina, e (3) lesões ósseas líticas. Esses achados não podem estar associados a carcinoma metastático, doença do tecido conjuntivo, infecção

crônica ou linfoma.[9]

Exames laboratoriais

A anemia normocítica normocrômica é o achado mais frequente em pacientes com mieloma múltiplo, ocorrendo em 2/3 dos pacientes ao diagnóstico.

A maioria dos pacientes apresentam produção de imunoglobulina monoclonal, sendo a mais frequente a imunoglobulina G (IgG), em 60% dos casos, IgA em 20%, cadeia leve em 17%, IgD, IgE, biclonal e não secretores são raros.

A eletroforese de proteínas é um estudo fundamental para detecção da proteína M no soro ou na urina (Figura 159.1).[10]

A imunofixação de proteínas deve ser realizada, preferencialmente, após localização de banda ou pico monoclonal pela eletroforese de proteínas, com o propósito de confirmar a presença da proteína monoclonal e determinar as cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas envolvidas.

Para a quantificação das imunoglobulinas, o melhor método é a nefelometria. A quantificação das imunoglobulinas é mais útil do que a eletroforese de proteínas para detecção de hipogamaglobulinemia.

Há testes nefelométricos sensíveis que são específicos para cadeias leves livres k e l, mas, que não reconhecem as cadeias leves ligadas à cadeia pesada das imunoglobulinas. A detecção de cadeias leves livres no soro complementa a imunofixação e possibilita a quantificação de cadeias leves livres em pacientes com enfermidades de cadeias leves, nas quais não se detectou componente monoclonal no soro ou na urina.[11]

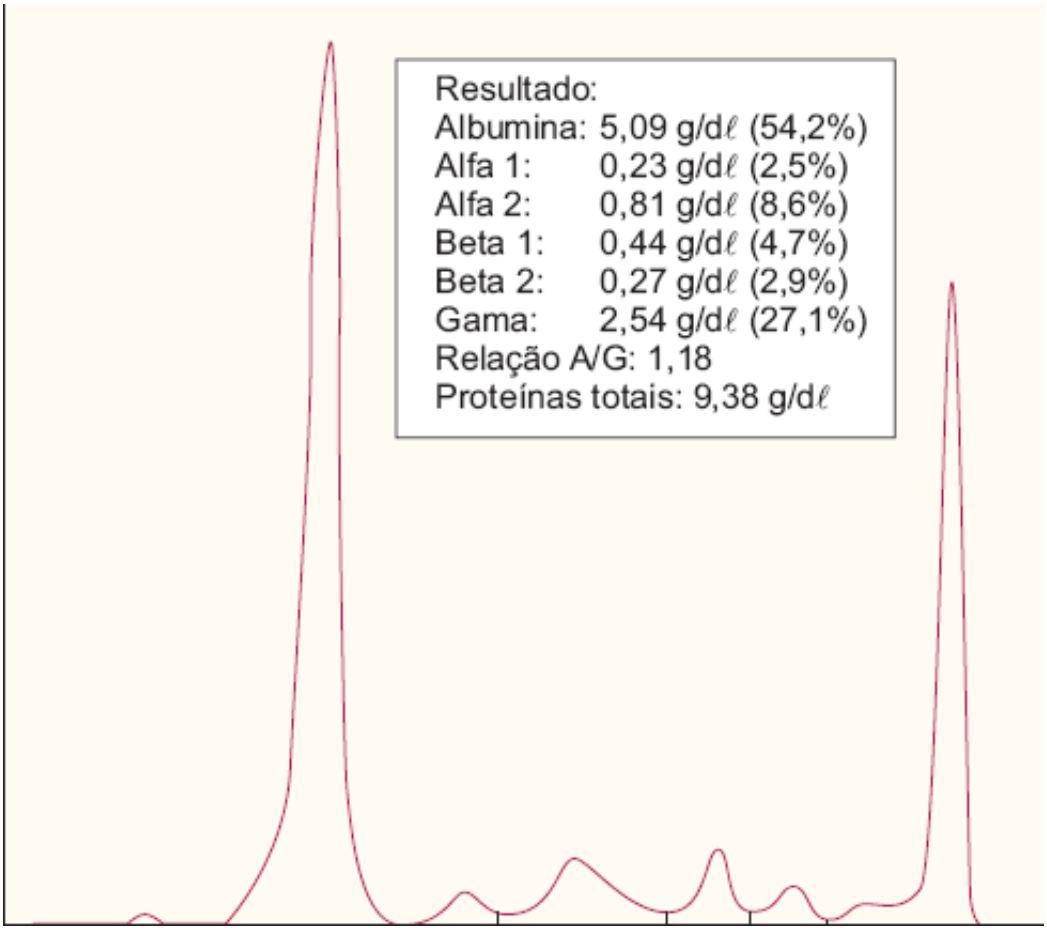

Figura 159.1 Eletroforese de proteínas séricas por técnica de zona capilar demonstrando pico monoclonal em região das gamaglobulinas.

O aspirado da medula óssea dos pacientes com mieloma múltiplo mostra um aumento dos plasmócitos, que constituem 10% ou mais das células nucleadas (Figura 159.2). O comprometimento da medula óssea pode ser mais focal do que difuso, sendo necessário muitas vezes repetir o exame com punções em diferentes locais, para estabelecer o diagnóstico.

Diagnóstico por imagem

Os estudos radiográficos convencionais continuam sendo universalmente utilizados na avaliação inicial de pacientes com mieloma múltiplo. As radiografias mostram alterações ósseas, que consistem em lesões líticas em saca-bocado, osteoporose ou fraturas em 75% dos pacientes. Os locais mais frequentes de comprometimento são as vértebras, crânio, arcos costais, pelve e porção proximal do úmero e do fêmur.

A cintilografia óssea com tecnécio-99m, geralmente altamente sensível na detecção de metástases ósseas de câncer de mama e próstata, não apresenta a mesma sensibilidade em mieloma. Estudos comparativos têm demonstrado que as radiografias convencionais detectam mais lesões líticas (sensibilidade de 74 a 82%) do que a cintilografia óssea (sensibilidade 37 a 60%). Estes dados confirmam que a cintilografia óssea com tecnécio-99m deve ser abandonada na investigação dos pacientes com mieloma múltiplo.[12]

A ressonância magnética (RM) melhorou significantemente a avaliação de pacientes com mieloma. Além de ser útil na investigação de pacientes que apresentam dores ósseas, mas não apresentam alterações à radiografia convencional, permite avaliar a extensão da infiltração da medula óssea, auxiliando na avaliação da resposta ao tratamento.[13]

A tomografia computadorizada é altamente sensível para identificar lesões líticas do esqueleto, mesmo antes de serem visíveis à radiografia. Entretanto, não é usada de rotina devido à superioridade da RM, além do fato de não alterar o estadiamento ou decisões terapêuticas, quando utilizada além da radiografia.

Tratamento

Não são todos os pacientes que preencherem os critérios mínimos para diagnóstico de mieloma múltiplo que deverão iniciar o tratamento imediatamente. É preciso considerar os sintomas do paciente, os achados físicos e laboratoriais. Não há nenhuma evidência de que pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo assintomático tratados ao diagnóstico apresentem maior sobrevida, quando comparados àqueles que receberam tratamento ao iniciarem os sintomas. A terapia deve ser instituída quando houver anemia significativa, hipercalcemia ou insuficiência renal; a ocorrência de lesões ósseas líticas e o achado de plasmocitomas extramedulares.

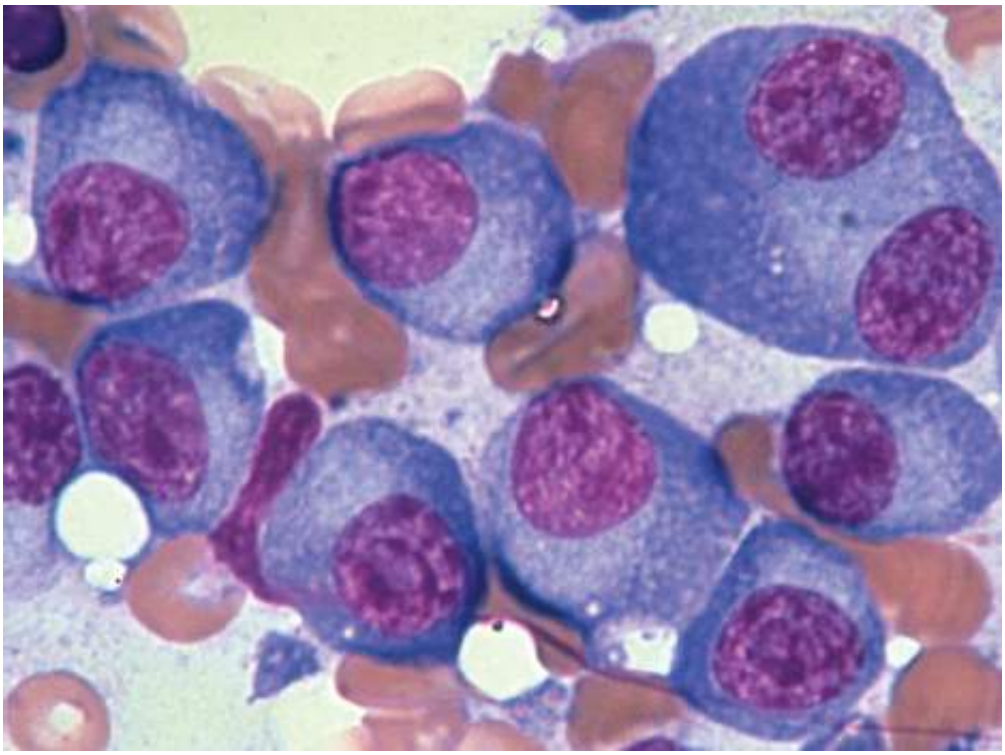

Figura 159.2 Células nucleadas com aumento dos plasmócitos.

Apesar do mieloma múltiplo ainda ser considerado uma doença incurável, o grande progresso no conhecimento da sua patogênese está auxiliando o desenvolvimento de novos agentes dirigidos ao alvo com potente atividade antimieloma. Esses novos fármacos estão alterando a história natural do mieloma múltiplo, trazendo melhores

resultados ao tratamento, inclusive aumentando a sobrevida dos pacientes acometidos. Entretanto, muitas questões ainda precisam ser respondidas, como: Qual é o melhor tratamento de primeira linha para os pacientes com mieloma múltiplo? Qual é a melhor combinação para os pacientes com doença recidivada/refratária? Qual é o papel do transplante autólogo na era dos novos agentes antimieloma?

Para estabelecer a estratégia terapêutica é importante considerar a idade, *status* funcional e presença de comorbidades. Para os pacientes com boas condições clínicas, devem ser propostas altas doses de quimioterapia.

Altas doses de quimioterapia

Na década de 1990, estudos clínicos randomizados demonstraram que o transplante autólogo aumenta a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo, comparado à quimioterapia em dose convencional, e foi incorporado dentro da estratégia de tratamento ao diagnóstico ou na recidiva da doença.

O transplante autólogo é considerado o padrão-ouro para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo abaixo de 65 anos.[14] A realização de três a quatro ciclos da terapia de combinação com dexametasona associada a talidomida, bortezomibe ou lenalidomida, tem sido extensiva como regime de indução para transplante autólogo. As combinações triplas desses fármacos entre si e com outros agentes aumentaram as taxas de resposta completa pré-transplante autólogo.[15] O uso de agentes alquilantes em altas doses é seguido de resgate com células precursoras da hematopoese. O benefício dessa estratégia terapêutica é que, com a administração de quimioterapia em altas doses (esquema mais utilizado: melfalana 200 mg/m^2), pode-se obter maior eliminação das células do mieloma e, dessa forma, atingir a remissão na maioria dos pacientes.

Com o transplante autólogo, a taxa de resposta varia de 70 a 90%, com sobrevida mediana de 4 a 5 anos. Entretanto, apesar dos resultados dos estudos mostrarem aumento da sobrevida com o transplante autólogo, a curva de sobrevida não atinge platô, demonstrando que esse procedimento não tem potencial de cura.

Pacientes não elegíveis às altas doses de quimioterapia

Os pacientes que não são candidatos às altas doses de quimioterapia seguidas de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas devem receber combinações com melfalana, que desde sua introdução em 1962 é o agente quimioterápico mais utilizado para o tratamento de mieloma múltiplo. Quando associado à prednisona, atinge respostas objetivas em 50 a 60% dos pacientes. Atualmente, com a associação de um terceiro fármaco, é possível aumentar a taxa resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Na metanálise que incluiu 1.685 pacientes com mieloma múltiplo não elegíveis às altas doses de quimioterapia, de seis estudos randomizados, observou-se que a mediana da sobrevida livre de progressão dos pacientes que receberam a combinação de melfalana, prednisona e talidomida (MPT) foi superior a dos pacientes que receberam melfalana e prednisona (20,3 *versus* 14,9 meses, $p < 0,0001$); enquanto a sobrevida global foi de 39,3 e 32,7 meses ($p = 0,005$), respectivamente. Os efeitos colaterais mais graves nos pacientes que receberam MPT foram tromboembolismo, infecções e neuropatia periférica.[16]

No estudo randomizado, fase III (VISTA) que comparou melfalana, prednisona e bortezomibe a melfalana e prednisona, mostrou que os resultados do braço que recebeu bortezomibe foram superiores quanto ao tempo de progressão, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo para o próximo tratamento e taxa de resposta completa. As respostas foram mais rápidas para os pacientes que receberam bortezomibe. Com um acompanhamento mediano de 26 meses, a análise da sobrevida global aos 3 anos foi de 72% para o braço que recebeu bortezomibe e de 45% para os que não receberam, apesar dos pacientes que receberam melfalana e progrediram terem recebido bortezomibe na progressão. A frequência de eventos adversos foi maior no braço que recebeu bortezomibe (46% *versus* 36%). Não houve diferença quanto à toxicidade hematológica e os eventos mais frequentes foram gastrintestinais (20% *versus* 6%) e neuropatia periférica (13% *versus* 0%).[17]

Em uma atualização recente do estudo VISTA, com seguimento mediano de 60 meses, a sobrevida global mediana dos pacientes que receberam melfalana, prednisona e bortezomibe foi de 56,4 meses, enquanto a dos pacientes que receberam melfalana e prednisona foi de 43,1 meses ($p = 0,0004$).

Consolidação e manutenção

Os tratamentos de consolidação e manutenção após o transplante autólogo são aceitos, entretanto, não foi determinado nenhum guia específico.

Tratamento para pacientes recidivados/refratários

O tratamento do mieloma múltiplo recidivado depende de vários fatores: do tratamento realizado como primeira linha, da resposta e sua duração, se a recidiva ocorreu com ou sem tratamento de manutenção, do *status* funcional do paciente e da reserva medular. Na maioria dos casos, o objetivo terapêutico será controlar a doença, melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Pode-se repetir o mesmo esquema de tratamento anterior, se o paciente permaneceu com resposta por período prolongado. Ao contrário, os pacientes com recorrência precoce de doença devem receber um tratamento diferente do anterior. O transplante autólogo é uma opção para os que não receberam essa terapia inicialmente ou para aqueles que a realizaram e permaneceram em remissão por tempo prolongado.

Há diversos estudos em andamento com novos fármacos, com ou sem outros quimioterápicos, com resultados promissores.

Tratamento de suporte

Os bisfosfonatos devem ser utilizados para reduzir as complicações ósseas, além de corrigir com eficácia a hipercalcemia. O ácido zoledrônico e o pamidronato são os bisfosfonatos mais utilizados no momento. Publicação recente demonstrou aumento da sobrevida nos pacientes que utilizaram zolendronato. A avaliação dentária antes de iniciar bisfosfonatos e manutenção de uma boa higiene bucal, além de não realização de procedimentos invasivos podem reduzir os riscos para desenvolvimento de osteonecrose de mandíbula.

A eritropoetina recombinante humana deve ser considerada para pacientes com manutenção da anemia, a despeito de resposta tumoral ao tratamento. O uso de antibióticos deve ser imediatamente instituído, se houver suspeita de infecção ativa, e o uso profilático é indicado nos primeiros 3 meses de tratamento.

O aciclovir deve ser tomado por todo paciente em uso de bortezomibe. A analgesia é importante para conforto e qualidade de vida, lembrando que o uso de anti-inflamatórios não esteroides deve ser abolido, devido ao potencial nefrotóxico.

A plasmaférese deve ser indicada em pacientes com síndrome de hiperviscosidade (sangramento oronasal, borramento visual ou insuficiência cardíaca).

Prognóstico

A sobrevida de paciente com mieloma múltiplo varia de poucos meses a mais de 10 anos. O incremento na sobrevida foi mais impactante na ultima década, devido aos novos tratamentos e quimioterapia em altas doses, além da melhora nos cuidados de suporte. Essa heterogeneidade está relacionada com as características do próprio mieloma e do hospedeiro. A identificação de fatores que influenciam o prognóstico é muito importante para predizer o resultado, auxiliar na escolha do tratamento e estratificar adequadamente os pacientes em estudos clínicos.

O estadiamento desenvolvido por Durie e Salmon em 1975 ainda é utilizado para a identificação do risco.[18] Na última década, um painel internacional de investigadores apresentou o International Staging System (ISS) para o mieloma múltiplo, no qual uma escala de prognóstico que leva em conta a b_2-microglobulina sérica e a albumina como fatores significativos em análise multivariada, classifica os pacientes em três grupos de risco: estádio I: $b_2M < 3{,}5$ mg/ℓ e albumina $\geq 3{,}5$ g/ℓ (sobrevida global mediana: 62 meses); estádio II: b_2 M $< 3{,}5$ mg/ℓ e albumina $< 3{,}5$ g/ℓ ou $b_2 \geq 3{,}5$ a $< 5{,}5$ mg/ℓ (sobrevida global mediana: 44 meses); estádio III: $b_2 \geq 5{,}5$ mg/ℓ (sobrevida global mediana: 29 meses).[19]

Baseando-se nas alterações citogenéticas, Fonseca *et al.* mostraram que as diferentes translocações têm implicações prognósticas diferentes: pacientes com t(4;14), t(14;16) e –17 apresentam doença muito agressiva e sobrevida curta (sobrevida global mediana de 24 meses); a deleção do cromossomo 13 caracteriza prognóstico intermediário, com sobrevida global mediana de 42 meses. Pacientes com t(11;14) têm bom prognóstico, com sobrevida de 50 meses. Apesar da importância da citogenética molecular, devido ao custo e dificuldades técnicas, ainda não é um exame realizado de rotina na maioria dos centros.[5]

Capítulo 160

Outras Doenças Associadas à Paraproteinemia

Angelo Maiolino

Gamopatias monoclonais de significado indeterminado

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é caracterizada pelo achado de uma proteína monoclonal sérica (proteína M) em quantidades inferiores a 3 g/dℓ, associada a um infiltrado de plasmócitos na medula óssea em número inferior a 10%. Geralmente, a proteína de Bence-Jones na urina é negativa ou é detectada apenas em pequena quantidade. Esses pacientes não apresentam nenhuma lesão orgânica ou tecidual relacionada com a condição. Lesões líticas, hipercalcemia, insuficiência renal e anemia estão ausentes. Existe também uma estabilidade de longos anos na dosagem da proteína M.[1]

A GMSI é encontrada em 1% dos indivíduos com 50 anos e em 3% dos indivíduos com 70 anos. A sua incidência vai aumentando com a idade. Essa condição corresponde a 62% dos diagnósticos de todas as gamopatias monoclonais.[2] Um grupo de 241 pacientes foi acompanhado na Mayo Clinic por 24 a 38 anos. Quando essa coorte de pacientes foi analisada, 10% dos pacientes estavam vivos, 50% haviam falecido de outras causas não relacionadas com GMSI e 25% haviam desenvolvido mieloma múltiplo, macroglobulinemia, amiloidose ou outra condição linfoproliferativa. O risco atuarial de pacientes com GMSI desenvolverem uma dessas condições neoplásicas foi de 16% em 10 anos, 33% em 20 anos e 40% em 25 anos.[3]

Amiloidose

Histórico

A primeira referência a amiloidose na literatura remonta ao ano de 1838, quando Matthias Schleiden, um botânico alemão, descreveu o constituinte amiláceo normal das plantas. Em 1854, o eminente patologista Rudolph Virchow aplicou o termo amiloide, devido a sua similaridade com a celulose, para descrever o material extracelular observado no tecido hepático humano em uma necropsia. Em 1922, Bennhold observou, usando a coloração vermelho congo, que a substância amiloide tinha uma característica tintorial única – aparência avermelhada ao microscópio óptico sob a luz normal e esverdeada quando observada sob luz polarizada. Mais de 100 anos após a descrição de Virchow, a natureza fibrilar da substância amiloide foi descrita, utilizando a microscopia eletrônica. Outro grande avanço foi a descoberta de que, na amiloidose sistêmica primária, as fibrilas amiloides são na verdade fragmentos de cadeia leve de imunoglobulina monoclonal. Subsequentemente, foi descrito que diferentes tipos de proteínas tinham a capacidade de originar fibrilas amiloides nas formas secundárias e familiares da doença.[4]

Classificação

A moderna classificação da doença é baseada na natureza das proteínas plasmáticas precursoras que dão origem às fibrilas, que formam o deposito amiloide. As três principais formas de amiloidose que serão descritas neste capítulo são a amiloidose sistêmica primária (forma AL), a amiloidose familiar associada à transtiretina (ATTR) e a amiloidose secundária (forma AA).[5]

Epidemiologia

A incidência da forma AL nos EUA é estimada entre 5,1 e 12,8 casos por milhão de pessoas/ano, correspondendo a aproximadamente 1.275 a 3.200 novos casos/ano. A ATTR é muito menos frequente, e o número de casos se equivale a 10 a 20% da forma AL.[6]

Patogênese

O mecanismo comum no desenvolvimento da amiloidose corresponde à produção de fibrilas amiloides insolúveis na matriz extracelular. O processo pelo qual o precursor proteico produz as fibrilas parece ser multifatorial e diferente em cada subtipo. Na forma AL, foi demonstrado que ocorre a substituição de determinados aminoácidos em posições específicas da região variável da cadeia leve das imunoglobulinas. Foi sugerido que essa instabilidade da molécula aumentaria o potencial de formação de fibrilas.[7] Na forma AL, plasmócitos clonais na medula óssea produzem imunoglobulinas amiloidogênicas. Os pacientes apresentam entre 5 e 10% de plasmócitos infiltrando a medula óssea, com uma dominância clonal de um isótopo de cadeia leve, observado por imuno-histoquímica. Também produzem cadeias leves monoclonais livres que são excretadas pela urina (Bence-Jones), predominando k ou l, em uma quantidade geralmente inferior a 1 g/dia.[8]

Na forma ATTR, ocorre um mecanismo similar. A transtiretina normal é uma proteína tetramérica com quatro subunidades idênticas. Na ATTR, ocorre a substituição de aminoácidos, levando à formação de uma variante instável, que sob determinados estímulos físicos e/ou químicos se precipitam em órgãos e tecidos.[9] Já a amiloidose secundária (AA) surge a partir da formação de fibrilas amiloides, originárias de proteínas de fase aguda da inflamação. Doenças inflamatórias crônicas, tais como tuberculose, osteomielite, bronquiectasias, artrite reumatoide, doença intestinal inflamatória e febre familiar do Mediterrâneo, que levam à produção dessas proteínas, podem induzir o aparecimento de AA.[10]

Diagnóstico

O diagnóstico da forma AL é baseado na suspeita clínica e é confirmado pela biopsia de um tecido, geralmente realizada em um órgão-alvo envolvido. O aspirado da gordura abdominal corado pelo vermelho congo é positivo em 85% dos pacientes com a forma AL, podendo ser uma alternativa diagnóstica. O passo seguinte é identificar o distúrbio clonal de células plasmáticas. A imunofixação de proteínas séricas e urinárias detecta imunoglobulina monoclonal ou cadeia leve livre em 90% dos pacientes com AL. A biopsia de medula óssea, com coloração imuno-histoquímica para cadeias leves nas células plasmáticas, é necessária para os outros 10% de pacientes. Estudos mais sofisticados, utilizando anticorpos marcados específicos para cadeia leve e estudos genéticos, eventualmente são necessários.[11]

Caso não exista a evidência de uma discrasia de células plasmáticas, as outras formas de amiloidose devem ser investigadas. Testes especiais de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*) que identifiquem a proteína mutante na ATTR[12] e colorações imuno-histoquímicas específicas para identificar o depósito amiloide na forma AA podem ser necessários.[13]

A extensão do depósito amiloide também pode ter relevância para o diagnóstico e ser de fundamental importância para avaliar a resposta ao tratamento. O tecnécio (Tc-99m) pirofosfato se liga avidamente à substância amiloide, sendo particularmente útil na identificação de doença cardíaca.[14] A cintilografia quantitativa, utilizando o iodo-123 marcado com o componente P amiloide é uma técnica bastante efetiva para avaliar o acometimento orgânico nas formas AL, ATTR e AA.[15]

Quadro clínico

Cerca de 60% dos pacientes com AL têm entre 50 e 70 anos ao diagnóstico e apenas 10% têm idade inferior a 50 anos. O depósito da substância amiloide insolúvel pode ocorrer no coração, rim, parede vascular, fígado, baço, medula óssea, nervos periféricos e autônomos. Sintomas constitucionais, como fadiga, fraqueza e perda de peso, podem abrir o quadro clínico. A massa tumoral plasmocitária costuma ser modesta e 60% dos pacientes têm menos de 10% de plasmócitos na medula óssea.

Ao diagnóstico, cerca de 20% dos pacientes apresentam insuficiência cardíaca congestiva, geralmente de desenvolvimento rápido e progressivo. Esses sintomas podem ser precedidos de alterações eletrocardiográficas em

pacientes ainda assintomáticos.[16] A amiloidose renal se manifesta por proteinúria e síndrome nefrótica com edema periférico, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Esses pacientes têm alto risco de desenvolver insuficiência renal e se tornarem dependentes de diálise. Neuropatia periférica sensorimotora está presente em um sexto dos pacientes ao diagnóstico. Disestesias, hipotensão ortostática, gastroparesia, diarreia crônica e impotência sexual são manifestações neurológicas frequentes. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam manifestações hepáticas ao diagnóstico, predominando hepatomegalia e elevação da fosfatase alcalina. Claros sinais de insuficiência hepática são manifestações mais tardias. Disfunção esplênica (hipoesplenismo), identificada pela presença de corpúsculos de Howell-Jolly, pode estar presente em 24% dos casos. Outras manifestações clínicas são: anemia, trombocitose, hipogamaglobulinemia e deficiência de fatores de coagulação.[17]

Os principais achados na forma ATTR são o aparecimento de neuropatias periférica e autonômica, que levam a distúrbios gastrintestinais e cardiomiopatia.[18] A forma AA é caracterizada pelo achado de hepatoesplenomegalia, proteinúria e insuficiência renal. Alterações cardíacas são raras na forma AA. [19]

Tratamento

A maioria dos protocolos de tratamento da forma AL é derivada da experiência com o mieloma múltiplo, e incluem quimioterapia convencional, talidomida, bortezomibe e também quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACPH).

Em relação à quimioterapia convencional, estudos controlados mostraram vantagens na utilização da associação de melfalana e prednisona, quando comparados ao uso de placebo.[20] No entanto, a taxa de resposta e o aumento de sobrevida são modestos. A mediana de sobrevida aumenta de 6 meses para os pacientes não tratados para 12 meses em pacientes submetidos à quimioterapia. Pacientes com amiloidose cardíaca sintomática podem ter uma sobrevida tão curta que nem conseguem ser submetidos a ciclos de quimioterapia em número suficiente para alcançar uma resposta clínica significativa. Combinações de talidomida, dexametasona e ciclofosfamida e também de bortezomibe e dexametasona foram testadas com sucesso em ensaios clínicos de fase 2 e estão sendo incorporados ao tratamento da amiloidose AL. Outro fármaco que pode ser utilizado no tratamento da AL é a colchicina. Ela inibe o processo de indução da amiloidose pela caseína e tem a capacidade de controlar a dor abdominal e prevenir a formação de depósito amiloide em pacientes com febre mediterrânea familiar. No entanto, seu uso isolado ou mesmo associado à quimioterapia não parece aumentar a sobrevida dos pacientes com AL.[21]

A quimioterapia em altas doses utilizando melfalana 200 mg/m^2 seguido de TACPH tem sido considerado como forma de tratamento padrão no mieloma múltiplo em pacientes com idade inferior a 65 anos. Nada mais natural que vários centros se dispusessem a utilizar essa terapia na AL. Nos diversos estudos publicados ficou demonstrado que a taxa de resposta dos pacientes com AL que receberam TACPH parece ser superior a pacientes que receberam apenas quimioterapia convencional com melfalana e prednisona. No entanto, a morbidade e a mortalidade associada ao procedimento são claramente superiores, quando comparadas às de pacientes com mieloma e outras malignidades hematológicas. Existe uma incidência elevada de hemorragia do trato gastrintestinal e os pacientes que têm doença cardíaca com repercussão clínica não devem ser transplantados fora de estudos clínicos. Os melhores resultados parecem ser alcançados em pacientes com amiloidose renal isolada. Uma melhor definição dos possíveis fatores de risco para a mortalidade relacionada com o transplante e estudos controlados, comparando TACPH e quimioterapia convencional, são altamente desejáveis.[22]

O tratamento de escolha para a ATTR é o transplante hepático, que leva a interrupção da produção da proteína transtiretina mutante.[23] A forma AA deve ser tratada de modo a se eliminar a produção da proteína inflamatória.[24] A febre familiar do Mediterrâneo responde bem ao tratamento com colchicina.[25]

Prognóstico

A mediana de sobrevida da forma AL é de 13 meses, existindo uma correlação direta entre o *status* funcional, prognóstico, o acometimento orgânico e o tempo de sobrevida. Pacientes com cardiopatia sintomática, por exemplo, raramente sobrevivem mais de 1 ano após o diagnóstico. As principais causas de óbito na AL são a insuficiência cardíaca, hemorragia gastrintestinal e infecção.[26]

O prognóstico da ATTR varia com o tipo de proteína mutante específica e o tempo de diagnóstico. Geralmente, pacientes diagnosticados em uma idade mais jovem (20 a 30 anos), desenvolvem manifestações precoces de

neuropatia e cardiopatia, tendo uma sobrevida mais curta.[27]

Macroglobulinemia de Waldenström

Histórico

Em 1943, Jan Ghosta Waldeström descreveu dois pacientes que apresentavam hemorragia oronasal, trombocitopenia, anemia, linfadenomegalia, elevação da velocidade de hemossedimentação e aumento da viscosidade sérica. O raio X de esqueleto desses pacientes era normal e o exame citológico da medula óssea revelava um infiltrado de células neoplásicas exibindo um padrão linfoplasmocitoide. Esse quadro clínico, absolutamente original, passou a ser conhecido como macroglobulinemia de Waldenström.[28]

Epidemiologia

Esta é uma condição clínica bastante infrequente. O risco é equivalente a 1,7/1 milhão de indivíduos/ano no sexo feminino e 3,4/1 milhão de indivíduos/ano no sexo masculino.[29]

Definição clinicopatológica

As mais recentes classificações concernentes às neoplasias hematológicas, as da Organização Mundial da Saúde (OMS)[30] e a Revised European and American Lymphoma (REAL) Classification,[31] reconheceram a macroglobulinemia de Waldenström como uma entidade clinicopatológica de características próprias.

Na maioria das vezes, essa patologia é reconhecida como um linfoma linfoplasmocítico. Embora as classificações da OMS e REAL geralmente identifiquem a condição, fica aberta a possibilidade de que pacientes com macroglobulinemia de Waldenström apresentem qualquer tipo de neoplasia linfoide secretora de uma imunoglobulina patológica monoclonal (proteína M) do subtipo imunoglobulina M (IgM).

Tentando corrigir esse problema, reuniu-se um grupo de especialistas que compôs um painel dentro do Second International Workshop on Macroglobulinemia de Waldeström. Esse grupo definiu novos critérios aceitos para diagnosticar essa condição como verdadeira entidade nosológica.

A macroglobulinemia de Waldenström ficou definida como uma doença linfoproliferativa B, caracterizada primariamente por infiltração da medula óssea, predominantemente intertrabecular, associada à presença de uma gamopatia monoclonal IgM. É importante ressaltar que uma gamopatia monoclonal IgM não pode ser considerada como sinônimo de macroglobulinemia de Waldenström. Outros distúrbios linfoproliferativos B e a própria gamopatia monoclonal de significado indeterminado podem secretar IgM monoclonal. Embora não possa ser considerada de forma absoluta para o diagnóstico diferencial, a concentração de proteína monoclonal IgM tende a ser mais alta na macroglobulinemia de Waldenström (acima de 3 g/dℓ) do que em quaisquer outra situações. Além do achado da proteína monoclonal IgM em concentrações bastante elevadas, é de fundamental importância para o correto diagnóstico da macroglobulinemia de Waldenström a observação de um infiltrado linfoplasmocitoide na medula óssea. A biopsia é de grande auxílio ao diagnóstico, revelando o característico aspecto de infiltrado intertrabecular. A imunofenotipagem utilizando anticorpos monoclonais específicos contra marcadores de membrana de superfície também pode ser de grande auxílio para promover o diagnóstico diferencial entre macroglobulinemia de Waldenström e as outras condições secretoras de IgM. A expressão de antígenos pan-B (CD19, CD20, CD22 e CD79) ocorre praticamente em todos os casos, enquanto CD10 e CD23 raramente são encontrados. Também a expressão de CD5 é muito incomum.[32]

Quadro clínico

Os achados clínicos da macroglobulinemia de Waldenström podem variar muito e dependem fundamentalmente do grau de infiltração da medula óssea e da massa tumoral total. Os pacientes podem estar assintomáticos, sendo o diagnóstico feito pelo achado casual da proteína monoclonal, ou estar gravemente enfermos, com manifestação de doença muito avançada. Linfadenopatia e esplenomegalia podem estar presentes em 40% dos pacientes quando lançamos mão de exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética. As células tumorais linfoplasmocitoides também podem invadir o parênquima pulmonar, o

trato gastrintestinal e a pele. A medula óssea está invadida na maioria das vezes, fato este facilmente comprovado pelo aspirado e/ou biopsia. A anemia sintomática é um achado clínico bastante frequente.

Muitos pacientes também são diagnosticados devido a manifestações clínicas relacionadas com complicações. Dentre essas, podemos destacar a síndrome de hiperviscosidade, a crioglobulinemia, a anemia hemolítica a frio, a neuropatia periférica, a amiloidose, a doença renal e a diátese hemorrágica. A maioria dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström apresenta, devido à produção da proteína monoclonal IgM, uma viscosidade sérica elevada. O aumento da pressão intracraniana leva a um quadro neurológico caracterizado principalmente por cefaleia, tonturas e confusão mental. Frequentemente, surgem alterações da acuidade visual, com queixas de visão turva. Pacientes com a síndrome da hiperviscosidade também têm tendência maior a apresentar quadros de hemorragia devido a alterações de fatores da coagulação. Um exame muito útil para o diagnóstico da hiperviscosidade é a fundoscopia, que pode revelar distensão vascular, papiledema e hemorragias. A crioglobulinemia é outra complicação da macroglobulinemia de Waldenström e pode causar o aparecimento do fenômeno de Raynaud, artralgias, lesões purpúricas, neuropatia periférica, disfunção hepática e insuficiência renal.

Cerca de 10% dos pacientes podem apresentar anemia hemolítica por anticorpo frio. O antígeno de membrana eritrocitário mais envolvido nesses casos é o antígeno I. Outros 10% de pacientes desenvolvem uma neuropatia periférica sensorimotora desminielizante. Na maior parte dos casos, o anticorpo IgM produzido se volta contra a bainha de mielina (*myelin-associated glycoprotein*).

A insuficiência renal secundária a macroglobulinemia de Waldenström é menos frequente que no mieloma múltiplo, no entanto, a IgM pode se depositar na membrana basal glomerular. Infecção secundária à própria doença e ao tratamento quimioterápico é a mais frequente causa de óbito.[33]

Tratamento

Algumas complicações da macroglobulinemia de Waldeström, como a síndrome de hiperviscosidade, a crioglobulinemia, a anemia hemolítica por anticorpo frio e a neuropatia periférica, devem ser tratadas com plasmaférese. Essa modalidade de tratamento pode reduzir de forma bastante rápida e eficaz os níveis da proteína monoclonal IgM, levando a uma sensível melhora da sintomatologia. No entanto, a grande maioria dos pacientes sintomáticos deve ser tratada com terapias sistêmicas que visem inibir a proliferação da célula tumoral e a consequente e nefasta produção da proteína monoclonal.

O tratamento quimioterápico convencional consiste na combinação de um agente alquilante, quase sempre o clorambucila, associado ou não a corticosteroides. Respostas completas a este esquema de tratamento são raras e a quase totalidade dos pacientes irá recair e/ou progredir da doença.[34]

A maioria dos especialistas na doença concorda que ao tratamento quimioterápico de primeira linha deve ser incorporado o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe). O rituximabe pode ser administrado isoladamente ou em combinação com ciclofosfamida e/ou fludarabina. Os fármacos da classe dos análogos da purina, tais como a fludarabina e o 2-CDA, já demonstraram, em diversos estudos, serem fármacos ativos na macroglobulinemia de Waldenström. As taxas de resposta variam entre 38 e 85% quando utilizados como agentes de primeira linha de tratamento e entre 30 e 50%, quando utilizados como segunda linha. A duração de resposta varia de 32 a 41 meses. A principal toxicidade da fludarabina é a mielossupressão. Esse tratamento leva também a uma marcada imunodeficiência causada pela redução do número de monócitos e da subpopulação de linfócitos $CD4^+$, aumentando em consequência o risco de infecções oportunistas. A fludarabina é ativa em pacientes previamente tratados ou que não receberam nenhum tratamento; entretanto não existe um consenso sobre o tempo de duração do tratamento e o valor da sua eventual combinação com outros agentes quimioterápicos.[35]

Assim como no mieloma múltiplo, também na macroglobulinemia de Waldeström, o processo da angiogênese parece exercer um importante papel na patogênese da doença. Assim sendo, existe um potencial terapêutico na utilização dos inibidores da angiogênese, destacando-se a talidomida. Estudos preliminares foram feitos utilizando doses variáveis de talidomida, associada ou não à dexametasona, com resultados promissores, mesmo em pacientes muito tratados previamente.[36]

Também fazendo uma analogia com o mieloma múltiplo, a utilização de quimioterapia em altas doses seguida de TACPH vem sendo utilizada na estratégia terapêutica da macroglobulinemia de Waldenström. A maioria dos pacientes que recebeu essa modalidade de terapia tinha uma doença refratária ao tratamento inicial. Mesmo nessa situação, uma fração significativa de pacientes pôde ser resgatada, apesar de respostas completas e duradouras

terem sido bastante infrequentes.[37]

Prognóstico

A macroglobulinemia de Waldeström é, na maioria das vezes, uma doença crônica e de curso indolente. A mediana de sobrevida nas maiores séries publicadas varia de 5 a 6 anos, com 20% dos pacientes sobrevivendo por 10 anos ou mais.[38] Como esta é uma condição rara, poucos estudos sobre fatores prognósticos foram conduzidos, analisando um número significativo de pacientes. Esses estudos mostraram que a idade mais avançada, albumina e hemoglobina diminuídas e a elevação da b_2-microglobulina ao diagnóstico são os principais fatores relacionados com um pior prognóstico.[39]

Doença da cadeia pesada

Esta é uma rara condição linfoproliferativa B que leva a uma secreção anormal de Ig, onde estão ausentes as cadeias leves. Os três tipos descritos referem-se à secreção de cadeias γ, α e μ.

Doença da cadeia pesada γ

Também conhecida como doença de Franklin, dentre os três subtipos de doença da cadeia pesada, foi a primeira a ser descrita. A mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico é de 60 anos, e apenas 10% dos casos são diagnosticados com menos de 20 anos. O quadro clínico pode ser bastante variável, desde pacientes totalmente assintomáticos até outros com um quadro semelhante ao de linfoma agressivo. Manifestações clínicas como astenia, fadiga e febre são comuns. Anemia, hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia são identificadas em 60% dos pacientes. Cerca de 25% dos pacientes podem ter uma doença autoimune, como artrite reumatoide, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites imunes, púrpura trombocitopênica idiopática e miastenia grave, associada à doença da cadeia pesada. Geralmente, o diagnóstico de uma dessas condições precede em até vários anos o diagnóstico da doença de cadeia pesada γ.[40]

O diagnóstico laboratorial é feito pela identificação da cadeia pesada. Na eletroforese de proteínas séricas, o achado é de uma banda larga, aparentemente policlonal, que corre na região de β. A imunoeletroforese ou a imunofixação é um exame imprescindível para detectar a natureza monoclonal da condição. A biopsia de medula óssea e dos linfonodos acometidos apresenta um grau variável de infiltração linfoplasmocitoide. Lesões osteolíticas são bastante raras.[41]

A sobrevida mediana é de 12 meses. No entanto, existe um subgrupo de pacientes com doença indolente, com uma sobrevida que pode chegar a muitos anos. O tratamento dos pacientes sintomáticos e/ou com a forma agressiva da doença deve ser feito com poliquimioterapia do tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). A grande maioria dos pacientes, no entanto, irá recair e progredir da doença.[42]

Doença da cadeia pesada α

Também conhecida como doença de Seligmann, é a mais frequente dentre as doenças da cadeia pesada. Pode ocorrer sob duas formas: uma entérica e outra respiratória. Eventualmente, a terapia com antibióticos pode ser eficaz no tratamento da forma entérica. A maioria dos pacientes é originária de regiões do Mediterrâneo e são diagnosticados na segunda e na terceira década de vida. A forma entérica da doença é a mais comum, resultando em um grave quadro disabsortivo com perda de peso e diarreia. Um infiltrado plasmocitário é observado na mucosa do jejuno e nos linfonodos mesentéricos e para-aórticos. A medula óssea raramente é infiltrada. Geralmente essa é uma condição progressiva e fatal. O tratamento de escolha das formas avançadas é a poliquimioterapia do tipo CHOP. A reposição hidreletrolítica é de fundamental importância na terapia das formas entéricas.[43]

Doença da cadeia pesada μ

É a mais rara de todas as doenças da cadeia pesada, com cerca de 30 casos descritos na literatura. Hepatoesplenomegalia é um achado frequente. A medula óssea mostra um infiltrado linfoplasmocitário. Lesões

líticas podem ocorrer em cerca de 20% dos pacientes. O curso clínico é muito variável, desde uma doença bastante indolente até uma forma muito agressiva com sobrevida de alguns meses. O tratamento deve ser feito com poliquimioterapia.[44]

Capítulo 161

Doenças Linfoproliferativas Associadas ao HIV e ao Vírus Linfotrópico para Células T Humanas Tipo 1

Sergio A. B. Brasil e Carlos Sérgio Chiattone

Linfomas associados à síndrome da imunodeficiência adquirida

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) apresentam risco aumentado, em relação à população, de desenvolverem neoplasias. Três são as neoplasias consideradas definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*): sarcoma de Kaposi, câncer invasivo cervical e linfoma não Hodgkin (LNH). O LNH, nesses pacientes, ocorre com uma frequência 60 vezes maior do que a esperada em uma população equivalente HIV-negativa; não tem predileção por qualquer comportamento de risco ou idade sendo, entretanto, mais frequente em homens.[1,2]

Os linfomas sempre foram considerados manifestações tardias da infecção por HIV, comprometendo indivíduos com CD4 < 200/mm^3.[3,4] Estudos demonstram ocorrer uma relação inversa entre o valor de CD4 e o risco de desenvolvimento de linfoma nesses pacientes e esse fato foi verificado tanto na era anterior como na posterior ao uso do esquema antirretroviral.[3,4] Todavia, ao analisar o impacto do uso dos esquemas antirretrovirais na população com HIV, não se observou a alteração esperada na incidência de LNH, ou seja, embora o uso da terapia antirretroviral tenha sido associado a redução significativa de várias infecções oportunistas e do sarcoma de Kaposi, a mesma intensidade de redução não foi verificada nos LNH.[3-5] Mais surpreendente é o fato de alguns dados mostrarem até maior incidência de linfoma de Hodgkin (LH) na era pós-terapia antirretroviral, o que pode ser explicado pela melhora imunológica e aumento de CD4.[6]

Os estudos a respeito da patogênese do linfoma em pacientes com HIV oferecem um paradigma para o entendimento da linfomagênese em outros pacientes imunossuprimidos, como os portadores de imunodeficiência congênita ou aqueles submetidos a transplante de órgãos.

Um dos fatores que colaboram para o desenvolvimento de neoplasia linfoide é o estímulo antigênico crônico causado pelo próprio vírus HIV, pelos agentes coinfectantes e por "fenômenos" autoimunes. Esses fatores podem levar à proliferação da população de linfócitos B.[5,7,8] Essa expansão, inicialmente policlonal ou oligoclonal, pode se tornar monoclonal, causando assim uma doença neoplásica. Esse quadro decorre da alteração da liberação de interleucinas (IL), como IL-6, IL-10 e IL-13.[7,8] Essa alteração parece estar relacionada com a presença do vírus Epstein-Barr (EBV), identificado em cerca de 40% dos casos de LNH[9,10] e em quase 100% dos casos de LH.[11]

Histologicamente, os linfomas associados ao HIV são heterogêneos, e quase que invariavelmente derivados de populações monoclonais de células B. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os linfomas em pacientes HIV-positivos podem ser divididos em três categorias: linfomas que ocorrem especificamente em pacientes com HIV; aqueles que ocorrem nos pacientes com HIV e em outros estados de imunodeficiência e aqueles que ocorrem tanto em indivíduos imunossuprimidos como em indivíduos imunocompetentes.[12]

Clinicamente, os linfomas em pacientes HIV-positivos podem se apresentar como linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC), uma forma rara denominada linfoma primário de efusão (LPE) ou como linfoma sistêmico.

O LPSNC em geral apresenta-se em pacientes com doença HIV muito avançada, com mediana de contagem de CD4 < 50/mm^3 e história de diagnóstico de AIDS por outro fator definidor. O vírus Epstein-Barr (EBV) está

presente na maioria dos casos. Clinicamente se manifestam com alteração do estado de consciência, convulsão ou alterações neurológicas focais.[7]

O LPE é extremamente raro e se manifesta com a presença de derrame pleural, derrame pericárdico e/ou ascite sem massa tumoral associada. A presença do vírus EBV é frequente, mas não universal. Há, porém, associação com o herpes-vírus humano tipo 8 (HHV-8). Apresenta mediana de sobrevida de 6 meses.[7]

Os linfomas sistêmicos são quase sempre disseminados, associados a sintomas sistêmicos, com frequente comprometimento extranodal. Nesses casos, merece destaque o comprometimento de tubo gastrintestinal, presente ao diagnóstico em cerca de 30% dos pacientes, da medula óssea, presente em 20% dos casos ao diagnóstico, assim como da leptomeninge que, ao diagnóstico, varia de 10 a 20%.[13-15] Por isso justifica-se, mesmo em pacientes assintomáticos, a punção liquórica na avaliação inicial desses pacientes.[16]

Esses pacientes frequentemente mostram, em exames laboratoriais, algum grau de anemia, por vezes acompanhada de leucopenia e/ou trombocitopenia, mesmo na ausência de comprometimento da medula óssea. Também se observa geralmente elevação de desidrogenase láctica (DHL) e de ácido úrico.[17] Os exames radiológicos devem ser realizados sempre e podem demonstrar grandes massas geralmente de densidade heterogênea com áreas de necrose. Especial atenção deve ser dada às áreas mesentéricas e retroperitoneais, bem como a linfonodos próximos a áreas de comprometimento extranodal. Os comprometimentos hepático e pulmonar não percebidos ao exame clinicolaboratorial podem ser detectados.[18] O uso de tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (FDG-PET, do inglês, *positron emission tomography*) mostrou aumentar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico de comprometimento por linfomas em pacientes imunocompetentes, podendo também ser empregado em pacientes com linfoma associado a HIV.[19]

Também utilizado em pacientes imunocompetentes com LNH agressivos, o International Prognostic Index (IPI) pode ser utilizado para pacientes com HIV.[20] Além do IPI, outros fatores utilizados antes da terapia antirretroviral para avaliar o prognóstico desses pacientes são: CD4 < 100/mm^3; estádio III ou IV; idade > 35 anos; antecedente de uso de fármaco intravenoso e DHL elevada.[21] Entretanto, com os esquemas de terapia antirretroviral modificou-se o prognóstico desses pacientes. Desde então, uma vez em uso regular de tratamento antirretroviral, apenas dois fatores mostraram ter relevância no prognóstico desses pacientes: o IPI e o estado de resposta completa após tratamento quimioterápico. Naqueles em tratamento paliativo, a contagem de CD4 e o IPI é que têm importância.[22,23]

Além de alterar os fatores de relevância para o prognóstico desses pacientes, o uso de antirretroviral modificou também o tratamento. Antes desses esquemas, a poliquimioterapia em dose habitual era associada a grande aumento da toxicidade sem incremento em sobrevida global ou taxa de resposta, de modo que se recomendava a redução de doses. Essa situação alterou-se desde o uso de antirretrovirais que possibilitaram o tratamento desses pacientes com doses e esquemas habitualmente empregados em imunocompetentes, inclusive o uso de rituximabe.[24,25] Todavia, o uso de rituximabe deve ser precedido de avaliação da contagem de CD4, uma vez que em pacientes com valores de CD < 50/mm^3 o fármaco pode ser associado a aumento do risco de infecções graves.[26]

Doenças linfoproliferativas associadas ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1

Os retrovírus são únicos entre os seres vivos. Ao contrário do que normalmente acontece, eles têm ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) que produz ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) graças uma enzima, a transcriptase reversa. Esse DNA sintetizado é irreversivelmente integrado ao cromossomo da célula do hospedeiro e recebe a denominação de "provírus".

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1, do inglês, *human T lymphotropic virus type 1*) é um retrovírus que se encontra associado a uma neoplasia no ser humano: a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA). Essa doença foi inicialmente reconhecida no Japão, em 1977.[1]

Os mecanismos de transmissão do HTLV-1 são semelhantes aos de outros retrovírus, ou seja, dependem do contato com células infectadas. Desse modo, as vias de transmissão mais comuns são:

- Via vertical, isto é, de mãe para filho principalmente pelo aleitamento materno
- Via horizontal, ou seja, pelo uso comum de objetos contaminados com sangue e transfusão de hemoderivados

- Via sexual, uma vez que se documentou a transmissão entre indivíduo infectado e sua parceira de longo tempo.

As doenças associadas ao HTLV-1 ocorrem mais frequentemente em locais onde a infecção por esse vírus é endêmica, embora tenham sido descritos casos esporádicos. O sudoeste japonês é a área no mundo com maior prevalência de infecção por HTLV-1 e, consequentemente, a área de maior incidência de LLTA no mundo. Outras regiões também apresentam alta prevalência dessa doença, como o Caribe, a África tropical, a América do Sul e o norte da Oceania.[2] No Brasil, a presença da infecção por HTLV-1 foi provada pela descrição de casos das doenças associadas e resultados de soroprevalência em diversos estados com estimativa variada entre 0,17 e 1,8% nos candidatos a doadores de sangue voluntários.[3]

Estima-se que em uma coorte de indivíduos infectados por HTLV-1, 5% venham a desenvolver LLTA se esses indivíduos viverem mais de 30 anos e se a infecção ocorrer em uma fase precoce da vida. A média de idade de pacientes com essa doença no Japão é de 57 anos,[3] porém, em áreas fora do Japão, essa idade é 10 anos menor, em torno de 45 anos,[4] e a causa dessa diferença ainda é desconhecida.[3,4]

As quatro décadas que separam o indivíduo do contato com o vírus e o desenvolvimento do quadro oncológico sugerem um processo longo de várias etapas para carcinogênese. Essas etapas dependem de os genes virais se introduzirem no núcleo e no DNA da célula. Dentre eles, a proteína de regulação gênica do vírus Tax parece ter um papel fundamental. Essa proteína viral, uma vez na célula, interfere em mecanismos fundamentais, como a regulação da expressão de genes celulares servindo como cofator de transcrição, estimulando a proliferação celular, induzindo ao dano de DNA e a alterações cromossômicas, levando consequentemente à leucemogênese.[5-7]

Para o diagnóstico de LLTA, é necessário que o paciente tenha anticorpos anti-HTLV-1 demonstrados por teste sorológico (ensaio imunoenzimático, ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*; *Western blot*) e integração do HTLV-1 proviral de padrão monoclonal demonstrados por reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), ou *Southern blot*. Além disso, há necessidade de avaliação citológica detalhada. Entretanto, embora a citologia da LLTA se mostre bastante diversa, alguns padrões citológicos avaliados no sangue periférico são característicos e podem sugerir esse diagnóstico. Se, no início do quadro, o comprometimento do sangue periférico pode não ser evidente, vários pacientes podem apresentar leucemização após algum momento da evolução do quadro. Essas células neoplásicas, no sangue periférico, apresentam núcleo marcantemente polilobulado, recebendo por essa razão a denominação de *flower cells*. As células neoplásicas são células T maduras que expressam CD2, CD3, e CD4, mas são negativas para CD7 e CD8.[1,2,8,9] Expressam também grande quantidade de CD25 (receptor de IL-2).[1,2,8,9]

Clinicamente, distinguem-se quatro subtipos, o que, em termos de prognóstico, se mostra mais importante do que o estadiamento Ann Arbor.[1,2,8] A forma mais comum é a aguda, que cursa com grande linfocitose com a presença das células atípicas, as chamadas *flower cells*, no sangue periférico, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia, lesões ósseas líticas e comprometimento cutâneo. Os sinais e sintomas incluem dor abdominal, diarreia e polisserosite. A forma linfomatosa, menos comum, é formada por indivíduos com manifestação de linfoma, mas sem células neoplásicas circulantes. Essas duas formas são altamente agressivas, com sobrevida bastante curta.

A forma crônica apresenta leucocitose menos intensa, porém com presença de células atípicas no sangue periférico e ocasionalmente apresenta linfonodomegalias, mas geralmente sem hipercalcemia ou hepatoesplenomegalia e tem sobrevida mais longa. A forma *smoldering* mostra pequena porcentagem de células atípicas no sangue periférico e tem curso clínico indolente. As formas crônica e *smoldering* geralmente exibem lesões cutâneas.[1,2,8,9]

Infecções oportunistas são frequentes em decorrência de deficiência da imunidade celular em todos os subtipos. Essas infecções podem ser bacterianas, fúngicas, por protozoários e virais e, quando comprometem o pulmão, devem ser diferenciadas da infiltração da doença que pode ocorrer principalmente nas formas leucêmica e linfomatosa. Essa imunodeficiência pode ser exacerbada por quimioterapia. Por isso, quadros infecciosos são causa de morte em metade desses pacientes.[1,2,8,9]

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC), geralmente em leptomeninge, ocorre em cerca de 10% dos casos.[1,2,8,9]

Sem tratamento, os pacientes com as formas leucêmica ou linfomatosa morrem em poucos meses, com mediana de sobrevida de 6,2 meses e 10,2 meses, respectivamente, e expectativa de vida em 4 anos de apenas 5%. Já os pacientes com a forma crônica ou *smoldering* podem viver bem sem quimioterapia por tempo prolongado.[1,2,8,9]

Nenhuma forma de tratamento é satisfatória. Sabe-se que para as formas que exigem tratamento, a quimioterapia convencional não oferece bons resultados. Vários estudos foram realizados, sobretudo no Japão, com esquemas de tratamento mais agressivos, porém com grande aumento de toxicidade e risco de infecção.[10,11] A associação de interferona-α com zidovudina parece ser a melhor terapêutica até o momento, principalmente para as fases crônica e *smoldering*.[11] Novas estratégias, utilizando anticorpos monoclonais, e estudos com novos agentes estão em andamento.

Capítulo 162

Transplante Alogênico de Medula Óssea

Wellington Morais de Azevedo

O transplante de medula óssea (TMO) é um recurso terapêutico que utiliza a infusão de células-tronco, autólogas, alogênicas ou singênicas, coletadas da medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão, para restabelecer a função hematopoética em pacientes que receberam previamente imunossupressores e quimioterapia ou irradiação para tratamento de doenças neoplásicas ou que apresentam medula óssea não funcionante (anemia aplásica).

Histórico

Entre os anos de 1868 e 1906, pesquisadores europeus e americanos demonstraram com clareza que a medula óssea era o local de produção das células sanguíneas e a presença, nesse tecido, de células precursoras dos elementos celulares maduros do sangue. Em 1922, um investigador dinamarquês demonstrou que a proteção de um fêmur de uma cobaia (*guinea pig*) a protegia de doses letais de irradiação, evitando queda de plaquetas, anemia e hemorragias, sugerindo que células da medula óssea, protegidas da irradiação, eram capazes de restaurar a hematopoese do animal. Esse trabalho chamou somente a atenção de pesquisadores no período compreendido entre 1949 e 1954, quando as preocupações com a possibilidade de uma guerra nuclear intensificaram as pesquisas sobre os efeitos da irradiação e de fármacos citostáticos, trazendo um grande avanço no entendimento dos efeitos desses agentes e levando ao interesse pelo uso terapêutico dos mesmos no tratamento do câncer e possibilidade de se utilizarem transplantes de medula óssea de um modo mais eficiente.

A primeira tentativa documentada de realização de TMO se deu em 1939 para tratamento de um paciente com anemia aplásica induzida por sais de ouro, utilizando como doador de medula óssea um irmão ABO-compatível e com infusão de uma pequena alíquota de células. Esse transplante não foi bem-sucedido e, após várias outras tentativas fracassadas, os pesquisadores deixaram de investir nessa área, pois as dificuldades da época pareciam insuperáveis. Somente no final da década de 1950, algumas observações pré-clínicas avançaram o conhecimento nesse campo. A observação de que roedores poderiam ser protegidos da irradiação corporal total letal pela infusão de células da medula óssea e o início do entendimento de alguns conceitos do envolvimento do sistema imunológico nos fenômenos de rejeição e tolerância de enxertos em animais fizeram renascer o interesse pelo desenvolvimento dos processos de transplante de medula óssea.

No final da década de 1960 inicia-se uma nova fase do TMO, promovida pelo desenvolvimento da tipagem dos antígenos de histocompatibilidade (HLA, *human leukocyte antigen*, antígeno leucocitário humano) e maior entendimento sobre a imunologia dos transplantes. A isso associou-se o conhecimento teórico mais avançado sobre a proliferação das células-tronco hematopoéticas, novos agentes quimioterápicos, aparecimento de novos antibióticos para o tratamento das infecções em pacientes imunossuprimidos, a possibilidade de alimentação parenteral prolongada e a melhora do suporte hemoterápico.

No começo da década de 1970, a realização de TMO deixa de se limitar às tentativas empíricas de tratamento e entra em uma fase de grande desenvolvimento, promovida pelo sucesso dos transplantes realizados até então. Nos anos seguintes, o TMO passa a ser um procedimento terapêutico médico não experimental, constituindo-se como a primeira opção de tratamento para muitas afecções.

Poucos campos da medicina ilustram melhor a tradução efetiva para a clínica de resultados de pesquisas básicas como nessa área. O reconhecimento disso pela comunidade científica culminou com o agraciamento do Prêmio Nobel de Medicina para o dr. Edward Donnald Thomas pelos seus trabalhos pioneiros na área de transplantes de

medula óssea. Estima-se que são realizados de 30.000 a 40.000 transplantes por ano em todo o mundo e este número aumenta de 10 a 20% a cada ano.

No Brasil, o primeiro transplante foi realizado em 1979, em Curitiba, pela equipe do prof. Ricardo Pasquini e, a partir de 1981, esse procedimento tem sido realizado de modo constante e crescente em muitos centros. Existe uma distribuição irregular desses centros, com a maioria situada nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, não existindo centros em atividade no Norte do país; nas regiões Centro-Oeste e Nordeste a atividade está bem aquém da necessidade da população ali residente.

O TMO atualmente está na corrente principal da terapêutica médica e é o tratamento de escolha para muitas doenças; no entanto, trouxe consigo novos problemas, muitos deles ainda hoje não totalmente eliminados, sendo causa de grande morbidade e mortalidade para os pacientes transplantados.

Tipos de transplante

A medula óssea é a fonte padrão das células hematopoéticas para a realização dos transplantes. Porém, essas células podem ser obtidas também no sangue periférico, no sangue de cordão umbilical e, eventualmente, no fígado fetal. Os tipos de transplante de medula óssea realizados hoje estão listados na Tabela 162.1 e são definidos de acordo com a origem das células transplantadas.

Inicialmente, os transplantes alogênicos foram os mais estudados e desenvolvidos, mas a dificuldade de se acharem doadores HLA-compatíveis para a maioria dos doentes estimulou as pesquisas com os transplantes autólogos, sendo estes já realizados em maior número que os transplantes alogênicos.

Os antígenos HLA são expressos, principalmente, pelos linfócitos. Os antígenos HLA classe I são expressos em todas as células e os de classe II são expressos em células B, células dendríticas e monócitos e são herdados dos pais. Cada um contribui com um haplótipo, o que determina a possibilidade teórica de 25% de se encontrar um irmão idêntico a outro. No entanto, a probabilidade real é um pouco maior em razão de ocorrência de homozigose, *linkage disequilibrium* etc. Esse padrão de herança faz com que apenas 30 a 35% dos pacientes candidatos ao TMO possam dispor de um doador aparentado.

Há, também, uma grande atividade em torno dos transplantes que utilizam doadores HLA-idênticos, não aparentados, que podem ser localizados em bancos de dados que contêm cadastros de voluntários à doação de medula óssea. A probabilidade de se encontrar um doador HLA-compatível (fenotipagem idêntica) ao acaso, na população, é da ordem de 1:100.000, em brancos caucasianos, e somente grandes bancos de dados podem tornar viável o achado de doadores não aparentados compatíveis.

No Brasil, os transplantes que utilizam doadores não aparentados têm aumentado muito, mas ainda estão aquém da nossa necessidade, pois o número de leitos disponíveis e de equipes habilitadas é insuficiente para atender à demanda. O Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) é um registro público de doadores de medula óssea que, em 2012, já contava com mais de 3 milhões doadores cadastrados no Brasil e interligados a diversas instituições que registram doadores de medula e que são de abrangência internacional. Associado ao REDOME está o BrasilCord, rede pública de bancos de sangue de cordão umbilical, que coleta e armazena células-tronco do sangue de cordão para uso em transplantes, o que aumenta muito as alternativas de transplantes para pacientes que precisam de células-tronco.

Tabela 162.1 Tipos de transplantes e fontes de células-tronco.

Tipo de TMO	Doador
Autólogo	Próprio paciente
Alogênico aparentado	Familiar
HLA idêntico	Dez dos 10 antígenos HLA-A, B, C, DRB1, iguais
Haploidêntico	Cinco ou mais dos 10 antígenos HLA-A, B, C, BRB1 DQ, iguais
Alogênico não relacionado	Cinco ou mais dos seis antígenos HLA-A, B, C, DRB1, DQ iguais
Sangue de cordão umbilical	Oito ou mais dos 10 antígenos HLA-A, B, C, DRB1, DQ iguais

HLA = antígeno leucocitário humano; TMO = transplante de medula óssea.

Considerando a intensidade do esquema de condicionamento, os transplantes podem ser classificados em três tipos distintos, mas que têm limites imprecisos entre si:

- Transplantes mieloablativos
- Transplantes com condicionamento de intensidade reduzida
- Transplantes não mieloablativos.

A possibilidade de redução da intensidade dos regimes de condicionamentos passou a ser considerada com mais interesse, pois isso permite a realização de transplantes em pessoas com idade mais avançada e que apresentem comorbidades que impossibilitariam a utilização de transplantes convencionais (mieloablativos). Essa estratégia se baseia na ocorrência do fenômeno *enxerto versus tumor* (doença do enxerto *versus* hospedeiro – GVHD, *graft-versus-host disease*) que possibilita o controle de doenças sensíveis por mecanismos imunológicos complexos promovidos pelas células do doador sem a necessidade do uso de doses supraletais de quimioterapia ou radioterapia. Esses transplantes, embora aparentemente mais simples, também têm suas limitações e sua aplicação não é possível em todos os casos, sendo a sua indicação restrita.

Indicações

Os transplantes de medula óssea são utilizados como tratamento em um grande número de doenças malignas e não malignas, como mostra a Tabela 162.2. A elevada morbidade do procedimento limita a realização de TMO alogênicos em pacientes idosos ou com grave comprometimento do estado geral.

O paciente ideal deverá ter de 2 a 65 anos e não apresentar outras patologias que possam comprometer o procedimento; são realizados rotineiramente avaliação clínica e exames complementares (funções cardíaca, renal, hepática, pulmonar, ginecológica, odontológica, sorologias das principais infecções relacionadas etc.); outro fundamental aspecto é o estágio em que se encontra a evolução da doença de base, que pode determinar o melhor momento para a realização do transplante ou até não indicá-lo.

A utilização dos transplantes de medula óssea em doenças autoimunes de natureza diversa tem sido estudada com intensidade nos últimos anos e tem se mostrado uma alternativa interessante para situações em que a imunossupressão intensa é necessária para o controle das manifestações da doença.

Escolha do doador

No TMO, os doadores geralmente são procurados entre os irmãos dos receptores, pois a probabilidade de compatibilidade HLA é maior. Em alguns raros casos, o paciente pode ter um irmão gêmeo idêntico (transplante singênico), possibilitando a realização do procedimento sem os fenômenos imunológicos habitualmente associados aos transplantes alogênicos já que o doador é genotipicamente idêntico ao receptor. Em outras situações, o transplante autólogo é a opção mais adequada, por ser mais simples, não necessitar de imunossupressão pós-transplante e não haver risco de rejeição.

Quando se considera a realização de um transplante alogênico, o exame de histocompatibilidade (HLA) é o primeiro a ser realizado entre os possíveis doadores de medula óssea. Por meio dele, estuda-se o sistema de antígenos leucocitários comuns, controlados por genes localizados no braço curto do cromossomo 6. São seis os grupos reconhecidos: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ.

Tabela 162.2 Indicações mais frequentes de transplantes alogênicos de medula óssea.

Doença maligna (hematológica)	Doença não maligna
Leucemia mieloide aguda e crônica	Anemia aplásica
Leucemia linfocítica aguda e crônica	Hemoglobinúria paroxística noturna
Linfoma de Hodgkin e linfomas não Hodgkin	Síndrome mielodisplásica, doenças autoimunes e degenerativas

Mieloma múltiplo	Hemoglobinopatias

Os antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C, detectados por anticorpos específicos (sorologia) ou por técnicas de biologia molecular, são encontrados principalmente nas células nucleadas, sendo referidos como antígenos da classe I. Os antígenos HLA-DR, HLADP, HLA-DQ são expressos somente nos linfócitos B, macrófagos, monócitos e células endoteliais, e referidos como antígenos da classe II. Os antígenos HLA-DR e HLA-DQ são identificados por anticorpos específicos, também por meio de técnica sorológica ou biologia molecular. O doador ideal é aquele que apresenta uma tipagem HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR e HLA-DQ, preferencialmente pela técnica de biologia molecular, idêntica à do paciente. Doadores com compatibilidade parcial podem, eventualmente, ser utilizados, mas os resultados ficam um pouco comprometidos.

Em se tratando de sangue de cordão, o número de células em relação ao peso do receptor é uma variável muito importante e deve ser sempre considerada, assim como a compatibilidade HLA.

A escolha de um doador não aparentado é complexa e deve ser conduzida por profissional experimentado e familiarizado com essa atividade. Após essa triagem, o doador é submetido a uma avaliação clínica extensa, sendo ideal o indivíduo hígido, sem problemas clínicos potencialmente prejudiciais ao receptor ou a ele mesmo. Além do exame clínico, o doador é submetido à avaliação laboratorial, tendo grande importância a realização de exames sorológicos para detecção de eventuais doenças transmissíveis pelo sangue.

Obtenção das células-tronco pluripotenciais

Método tradicional de coleta de medula óssea

O método clássico de coleta de medula óssea é o que consiste em múltiplas aspirações das cristas ilíacas posteriores com doador sob anestesia geral em decúbito ventral. A quantidade de células que deverão ser coletadas para um transplante alogênico é em torno de 2 a 5 × 10^8 células nucleadas/kg de peso do receptor com volume de medula óssea colhido de 10 a 20 mℓ/kg de receptor.

Outros métodos de coleta de células para transplante

O uso de fármacos estimuladores de colônias de granulócitos (rhG-CSF, *recombinant human-granulocyte colony stimulating fator*) no doador possibilita a mobilização de células-tronco pluripotenciais para o sangue periférico e estas são coletadas por meio de aférese. Esses transplantes são denominados transplantes de células-tronco periféricas. Essa alternativa de coleta de células está sendo cada vez mais utilizada por sua comodidade, mas tem problemas, principalmente uma incidência maior de GVHD, essencialmente na sua forma crônica. As células-tronco também podem ser coletadas em sangue de cordão umbilical, fonte esta que está sendo muito utilizada desde a década passada devido à disseminação de grande número de bancos de sangue de cordão umbilical pelo mundo todo; a placenta e o fígado fetal também são fontes de células-tronco hematopoéticas, mas seu uso é muito restrito devido a questões de ordens logística e ética.

Condicionamento

O condicionamento é a utilização de altas doses de quimioterapia e/ou de radioterapia com o objetivo de erradicar a doença de base do paciente e provocar imunossupressão grave. A imunossupressão tem por objetivo inibir as reações imunológicas do receptor, evitando, assim, a rejeição do enxerto. Os agentes quimioterápicos utilizados nos regimes de condicionamento variam de acordo com a doença de base.

Os esquemas de condicionamento podem variar de intensidade, conforme a doença de base, o quadro clínico, a idade do paciente, os protocolos definidos dos serviços, a necessidade e a intenção de quem está tratando o paciente. Esse espectro varia desde esquemas extremamente mielotóxicos a esquemas muito pouco intensos, não mieloablativos, consistindo basicamente em regimes imunossupressivos que viabilizam a “pega” do enxerto e se apoiam na ocorrência do efeito imunológico, “enxerto *versus* tumor”, para tratar a doença do paciente.

A associação de ciclofosfamida (CY) com a irradiação corporal total (ICT) ou ciclofosfamida com bussulfano é o esquema mais utilizado nas doenças onco-hematológicas, como leucemia mieloide crônica e leucemia mieloide

aguda. A esse esquema pode ser associada etoposida (VP-16) para o condicionamento das leucemias linfoblásticas agudas.

Os agentes imunossupressores biológicos, como a globulina antitimocítica (ATG, *anti-thymocyte globulin*) ou alguns anticorpos monoclonais antilinfócitos, têm papel fundamental no condicionamento de pacientes com doadores não aparentados ou parcialmente compatíveis, pois reduzem a incidência, a gravidade da GVHD e facilitam a "pega" da medula óssea.

Outros agentes mostram-se eficazes para o condicionamento, como a fludarabina em leucemias agudas, BCNU (carmustina), em linfomas, melfalana em linfomas e mielomas e a citarabina em leucemias agudas e linfomas.

Já em anemia aplásica, utiliza-se a ciclofosfamida associada a fármacos "antilinfócitos", fármacos imunossupressores, com o objetivo de diminuir a rejeição da medula do doador, principalmente nos receptores politransfundidos (mais de 10 unidades de hemoderivados). Nos pacientes não politransfundidos, o condicionamento pode ser realizado apenas com ciclofosfamida.

Nessa fase, também são realizadas profilaxias antiviral, antifúngica, antibacteriana e antiparasitária, utilizando-se comumente aciclovir, fluconazol ou voriconazol, cefalosporina de terceira ou quarta geração ou quinolonas, mebendazol e tiabendazol ou albendazol, respectivamente.

Infusão das células-tronco pluripotenciais

Após a coleta, a medula óssea ou o concentrado de células-tronco periféricas é transferido para uma bolsa coletora de sangue e infundido como qualquer outro hemoderivado por meio de acesso venoso central. Os efeitos colaterais causados pela infusão medular são geralmente benignos, mas ocasionalmente poderá haver desconforto respiratório, às vezes intenso, decorrente de material particulado e de produtos celulares liberados no processo de aspiração, filtragem e infusão da medula óssea.

Apesar de a incompatibilidade ABO/Rh não ser um critério de contraindicação para a realização do TMO, a infusão da medula óssea entre indivíduos incompatíveis no sistema ABO/Rh necessitará de cuidados e procedimentos especiais, a fim de se evitarem reações hemolíticas transfusionais graves.

Profilaxia para doença do enxerto versus hospedeiro

A GVHD aguda é uma síndrome sistêmica que acomete pacientes transplantados de medula óssea que recebem linfócitos imunocompetentes de seu doador. A fisiopatologia do fenômeno é complexa e envolve uma série de respostas de diversos efetores imunológicos a estímulos antigênicos naturais ou que são expressos devido ao dano tecidual provocado pela doença ou pelo condicionamento.

O padrão de profilaxia para doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda é a utilização de ciclosporina (CSA) e metotrexato (MTX) por 6 meses em transplantes alogênicos de medula óssea. Os níveis de CSA devem ser mantidos acima de 200 ng/mℓ.

A substituição de CSA pelo tacrolimo tem sido frequentemente utilizada, em especial em transplantes de doadores não aparentados, pois pode melhorar o controle da GVHD aguda, apesar de não aumentar a sobrevida. A adição de prednisona ao esquema profilático reduz também a incidência de GVHD aguda, mas não altera a sobrevida global e aumenta a incidência de complicações, principalmente infecciosas.

A ATG administrada antes do TMO, no condicionamento, reduz significativamente o risco de GVHD agudo grau III ou IV e GVHD crônica extensa, mas não altera a sobrevida, possivelmente devido ao aumento do risco de infecção. A depleção de células T também foi tentada (na década de 1980), reduzindo a incidência de GVHD aguda, mas as complicações são, em geral, graves e pioram a sobrevida dos pacientes.

Outros agentes que foram estudados para a profilaxia de GVHD agudo incluem combinações ou substituições por outros agentes, como micofenolato mofetila (MMF), sirolimo, pentostatina, alentuzumabe, fator de crescimento de queratinócitos (KGF, *keratinocyte growth factor*) etc. No entanto, destas, a utilização de MMF é a única alternativa que tem sido empregada ao MTX, mas mesmo assim sem comprovação da sua eficiência em estudos humanos.

“Pega” do enxerto

Após a infusão da medula óssea, as células hematopoéticas irão estabelecer-se no espaço vazio (físico e funcional) produzido pelo condicionamento. Após um período de adaptação, haverá um repovoamento da medula óssea, com restauração da hematopoese e desenvolvimento do novo sistema imunológico.

A “pega” da medula óssea acontece geralmente entre os dias +15 a +21 pós-TMO, e é definida pela contagem dos granulócitos acima de 500/mm^3 por 2 dias consecutivos.

Recuperação imunológica

A recuperação funcional dos linfócitos e das células imunes efetoras ocorre gradualmente, podendo demorar 1 ano ou mais para o receptor desenvolver uma imunidade celular e humoral adequada. A recuperação envolve fatores como idade do receptor, doença inicial, diferenças no HLA, depleção das células T, terapia de condicionamento, prevenção da GVHD, as complicações pós-transplante tanto na GVHD aguda como a crônica, bem como a recaída de doenças e estados infecciosos prévios ao transplante. Essa deficiência imune que pode persistir por anos em pacientes que fazem TMO alogênico é uma das principais causas de morbidade e mortalidade.

O regime de condicionamento realizado faz com que os receptores percam a memória imunológica a agentes infecciosos e vacinas realizadas previamente; consequentemente é necessário, para assegurar imunidade, um programa de reimunização após o TMO, conforme a Tabela 162.3.

Tabela 162.3 Esquema de vacinação após TMO.

Vacina	Tempo pós-TMO para iniciar vacinação
Pneumocócica conjugada	3 a 6 meses
Tétano, difteria, *pertussis* acelular (DTPa ou dT)	6 a 12 meses
Haemophilus influenzae conjugada (HbCV)	6 a 12 meses
Menigocócica conjugada (MCV)	6 a 12 meses
Poliomielite inativada	6 a 12 meses
Hepatite B recombinante	6 a 12 meses
Hepatite A inativada	12 meses
Influenza inativada	4 a 6 meses

TMO = transplante de medula óssea.

Complicações relacionadas com o transplante de medula óssea

O transplante, em razão de imunossupressão grave, aplasia medular, lesões teciduais induzidas pelos quimioterápicos ou pela radioterapia, pelos fenômenos imunológicos, além do risco de rejeição e de GVHD, possibilita que o receptor fique suscetível a uma série de complicações, como as listadas adiante.

Toxicidade dos regimes de condicionamento

É classificada em:

- Toxicidade cardíaca: acomete aproximadamente 5 a 10% dos pacientes condicionados com a ciclofosfamida. As complicações poderão variar de alterações no eletrocardiograma sem repercussão clínica até quadros de insuficiência cardíaca grau IV
- Toxicidade vesical: a ciclofosfamida é metabolizada no fígado pelo sistema microssomal P-450, produzindo metabólitos finais com efeito antitumoral, mas estes são eliminados pela urina, podendo provocar lesões no epitélio vesical, como cistite hemorrágica. A incidência é em torno de 70% nos pacientes condicionados com CY, sendo

necessária a utilização de medidas preventivas, tais como irrigação vesical contínua ou uso de medicamentos uroprotetores, além de hiperidratação venosa

- Toxicidade renal: a insuficiência renal pós-TMO resulta diretamente da nefrotoxicidade dos agentes quimioterápicos e/ou ICT. Outros fatores que contribuem para a insuficiência renal são: lise tumoral, desidratação e uso de outras medicações nefrotóxicas (ciclosporina, anfotericina B, aminoglicosídios). A insuficiência renal grave é rara, acometendo menos de 5% dos pacientes submetidos a TMO
- Toxicidade pulmonar: a toxicidade pulmonar acomete de 8 a 20% dos pacientes que realizam TMO. A fisiopatologia da lesão pulmonar não é totalmente conhecida, sabendo-se que pacientes condicionados com ICT, CY, bussulfano ou BCNU podem apresentar uma toxicidade pulmonar direta ou pela alteração do sistema antioxidante, como a causada por BCNU. As infecções pulmonares são também muito frequentes e muitas vezes potencializam a toxicidade pulmonar induzida pelo esquema de condicionamento
- Toxicidade para a cavidade oral (mucosites): a mucosite oral é a complicação mais comum pós-TMO, com uma incidência em torno de 90%. A gravidade dependerá do regime e das doses utilizadas no condicionamento. Os esquemas que utilizam ICT, bussulfano ou VP-16 são os mais comumente associados à mucosite. O acometimento da mucosa pode ser intenso e de extrema gravidade, determinando o uso de analgésicos potentes, de nutrição parenteral prolongada (NPP) e até mesmo de entubação endotraqueal para garantir a viabilidade da via respiratória superior
- Toxicidade dermatológica: a maioria das medicações e a ICT utilizadas no condicionamento do TMO podem causar alterações dermatológicas. Na grande maioria dos casos, o quadro clínico é de um eritema cutâneo leve, podendo estender-se para *rash* cutâneo maculopapular. Os quadros dermatológicos mais graves, como síndrome de Stevens-Johnson, não são frequentes em pacientes submetidos a TMO. A alopecia total acomete praticamente todos os pacientes, podendo ser irreparável
- Toxicidade do trato gastrintestinal: no período pós-TMO imediato, é muito comum os pacientes apresentarem quadro de diarreia por lesão da mucosa intestinal por ação dos quimioterápicos (mucosite). A doença venoclusiva (VOD, *veno-occlusive disease*) – síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) hepática é outra complicação que acomete entre 20 e 40% dos pacientes transplantados. O regime de condicionamento pode lesar as células endoteliais dos sinusoides hepáticos, levando a ativação local da coagulação e oclusão desses sinusoides, causando assim uma obstrução pós-sinusoidal. O diagnóstico é essencialmente clínico, com base na tríade: ganho ponderal, icterícia e hepatomegalia dolorosa, que ocorre em aproximadamente 10 dias após o TMO
- Toxicidade neurológica: a ocorrência de toxicidade neurológica direta é pouco comum, mas o uso de radioterapia no sistema nervoso central em pacientes previamente irradiados poderá provocar um quadro de leucoencefalopatia desmielinizante. O bussulfano pode provocar convulsões e distúrbios neurológicos, quando usado em doses elevadas, sendo indispensável o uso de agentes anticonvulsivantes associados, e a utilização de imunossupressão com CSA A pode estar associada a crises convulsivas e a quadro de disautonomia
- Toxicidade hematológica: ocorrerá invariavelmente no pós-TMO quadro de pancitopenia moderado a grave (aplasia medular), dependendo do regime de condicionamento, com elevado risco de infecções graves devido a neutropenia, sangramentos decorrentes de plaquetopenia e anemia grave com descompensação cardiovascular, com indicação de suporte hemoterápico – transfusão de concentrado de plaquetas e concentrado de hemácias.

Falha de “pega”

A ocorrência de uma recuperação medular incompleta ou mesmo a ausência desta é em geral um fato grave, quase sempre determinando a morte do paciente. A falha de pega pode ser decorrente de um número insuficiente de células viáveis infundidas ou de problemas no microambiente medular. Ocasionalmente, a ocorrência de infecções ou toxicidade medular pelo uso de fármacos mielotóxicos poderá contribuir para a falha de “pega”.

A utilização de fatores de crescimento hematopoéticos pode reverter o processo ou a necessidade de nova infusão de células-tronco.

Rejeição medular

A rejeição da medula óssea é definida como a perda de um enxerto após a “pega” medular adequada, sendo sempre mediada por um mecanismo imunológico. É um quadro grave que determinará a necessidade de um novo

transplante, caso o paciente apresente condições clínicas para isso. A utilização de fatores de crescimento não é suficiente para reverter o processo.

Infecções

As infecções estão diretamente ligadas às alterações imunológicas e pelas lesões provocadas nos mecanismos naturais de defesa do organismo causadas por TMO.

As primeiras manifestações infecciosas são as bacterianas que ocorrem durante o período de aplasia após o condicionamento. Entre os germes mais frequentemente encontrados estão os estafilococos coagulase-positivos e negativos e as bactérias gram-negativas (geralmente relacionadas com o cateter central e com a translocação bacteriana em trato gastrintestinal). As infecções pelo vírus do herpes simples (HSV, *herpes simplex virus*) tipo I ou II também são frequentes nesse período, ocorrendo em torno de 70% dos pacientes soropositivos para HSV.

Entre o segundo e o terceiro mês pós-TMO são frequentes as infecções por citomegalovírus (CMV), mas a profilaxia com ganciclovir tem sido eficaz no controle desses agentes. A patogênese do CMV está relacionada com a GVHD e imunossupressão associada a ela. Outros vírus poderão ter participação no período pós-TMO, como Epstein-Barr (EBV), adenovírus, vírus da *parainfluenza*, vírus da *influenza,* vírus sincicial respiratório e herpes-zóster (VHZ), com reativação frequente entre o terceiro e o quarto mês pós-TMO.

Os vírus respiratórios, citados anteriormente, são patógenos de grande impacto nos pacientes transplantados e podem ser responsáveis por infecções devastadoras, merecendo atenção contínua para sua prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado em tempo hábil.

Com o desenvolvimento de medidas eficazes de prevenção das infecções bacterianas, como antibióticos potentes e de amplo espectro, a mortalidade delas decorrente tem se retraído nos últimos anos. Associam-se a isso o uso de regimes de condicionamento e a profilaxia de GVHD cada vez mais intensivos e imunossupressores, assim como utilização frequente de corticosteroides, fazendo com que a incidência de infecções por fungos, leveduriformes ou filamentosos aumente muito. Esses patógenos são a grande preocupação da atualidade. O aparecimento de novos antifúngicos, de espectro de ação mais amplo e a melhor tolerabilidade têm sido também de grande utilidade no manejo de pacientes transplantados.

Doença do enxerto versus hospedeiro aguda

A GVHD aguda é geralmente observada durante os primeiros 100 dias pós-TMO, envolvendo pele, trato gastrintestinal, fígado e possivelmente pulmão. O quadro clínico poderá variar desde formas benignas, como um *rash* cutâneo leve e alteração da função hepática discreta, até formas graves e fatais. Nesses casos, é frequente o aparecimento de lesões bolhosas na pele decorrentes de lise da epiderme, diarreia grave, com perdas podendo chegar a 10 ℓ/dia, associada a náuseas, vômitos, dor abdominal intensa e acometimento hepático com colestase grave.

Houve redução acentuada da GVHD aguda após a utilização da profilaxia com MTX e CSA, mas esta ainda é o grande fator de morbidade e mortalidade nos TMO. A incidência das formas graves está em torno de 5 a 20%, mas, em geral, mais de 60% dos pacientes transplantados com doadores completamente compatíveis desenvolverão alguma forma de GVHD aguda. A utilização de doadores não aparentados ou com compatibilidade parcial aumenta muito a incidência e a gravidade da GVHD aguda.

Doença do enxerto versus hospedeiro crônica

A GVHD crônica, por definição, desenvolve-se 3 meses após o TMO, desconhecendo-se, até o momento, qual é o seu mecanismo imunopatogênico exato. Alguns autores especulam que seja o mesmo mecanismo que desencadeia a GVHD aguda, com a participação de linfócitos B.

A GVHD crônica pode ser dividida em três formas: progressiva, quiescente e *de novo*.

- A *forma progressiva* é uma extensão temporal da GVHD aguda para a GVHD crônica. É a de pior prognóstico e geralmente evolui para quadros graves e óbitos
- A *forma quiescente* é aquela que se segue em paciente com um quadro de GVHD aguda controlada e, após a redução ou suspensão da imunossupressão, volta a se manifestar. Tem um prognóstico intermediário

- A forma *de novo* ocorre em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes. É um quadro de GVHD crônica sem a presença de GVHD aguda prévia, sendo a de melhor prognóstico.

Os sintomas clínicos da GVHD crônica lembram quadros das doenças do tecido conjuntivo (colagenoses), como esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, líquen plano, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide e cirrose biliar primária. As manifestações clínicas mais comuns, quando acomete a pele, são a despigmentação, o eritema e a esclerodermia. As alterações da função hepática aparecerão em 90% desses pacientes, mucosite oral e síndrome *sicca* em 80%, síndrome da *sicca* ocular em 75%, esofagite em 40%, serosites em 25%, enterite em aproximadamente 25%, miosite em 10%, infecção bacteriana, principalmente por germes encapsulados, em 75%, desnutrição em 50% e contraturas musculares em 40%.

Doença pulmonar obstrutiva poderá ocorrer em cerca de 5 a 10% dos pacientes com GVHD crônica, normalmente não sendo responsiva ao tratamento (Tabela 162.4).

Tabela 162.4 Comparação entre GVHD aguda e crônica.

Parâmetros	GVHD aguda	GVHD crônica
Incidência	40 a 70% com HLA idêntico e > 75% com HLA *mismatched* e doador não relacionado	35 a 50%
Tempo pós-TMO	20 a 100 dias	> 100 dias
Células envolvidas na patogênese	Linfócitos T e células NK do doador	Células T do doador estimuladas pelo timo do receptor e células B
Células-alvo	Células epiteliais e endoteliais	Células epiteliais e mesenquimais
Órgãos acometidos	Pele, trato gastrintestinal, fígado e pulmão	Pele, trato gastrintestinal, fígado, pulmão, olho, glândula salivar e tecido musculoesquelético

GVHD = doença do enxerto *versus* hospedeiro; HLA = antígeno leucocitário humano; NK = *natural killer*; TMO = transplante de medula óssea.

Neoplasias secundárias ao regime de condicionamento

Aproximadamente 1,1% dos pacientes transplantados poderão desenvolver neoplasias secundárias ao regime de condicionamento, principalmente quando utilizados quimioterápicos associados à ICT. Poderão aparecer linfomas (44%), leucemias (9%), câncer de pele (18%) e outros tumores (29%).

Resultados do transplante

Os transplantes de medula óssea alogênicos têm sido uma excelente opção de tratamento de doenças, como as leucemias agudas e crônicas, linfomas, mielomas múltiplos, anemia aplásica, talassemia, síndromes de imunodeficiências congênitas etc.

A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos situa-se entre 30 e 65% após TMO alogênico. Na maioria dos pacientes que morrem, o óbito ocorre nos primeiros 12 meses após o TMO.

A Tabela 162.5 demonstra a probabilidade de cura pós-TMO alogênico e autólogo para doenças hematológicas malignas e anemia aplásica.

Os resultados com transplantes autólogos mostram números inferiores de sobrevida livre de doença, mas na maioria dos casos esses resultados são bons, quando comparados aos de tratamentos convencionais.

Perspectivas futuras

Os TMO são responsáveis pela cura de um grande número de pacientes que antes estariam condenados à morte.

Entretanto, apesar de todo o desenvolvimento ocorrido na área, ainda existem grandes problemas a serem resolvidos. A GVHD crônica e as recidivas constituem-se ainda hoje nos maiores problemas a serem equacionados nos transplantes alogênicos com doadores compatíveis. A falta de doadores compatíveis para a maioria dos pacientes, situação que hoje em dia é cada vez mais rara, e a dificuldade em prevenir a GVHD, sem comprometer a eficácia dos transplantes, podem levar-nos a realizar os transplantes autólogos com células de qualidade duvidosa, às vezes grosseiramente contaminadas com células malignas, já que não existem técnicas seguras e eficientes de tratamento *in vitro* da medula óssea.

Tabela 162.5 Probabilidade de cura pós-TMO alogênico.

Doença	Estádio	TMO alogênico (%)
Leucemia mielocítica aguda	Primeira remissão	40 a 60
Leucemia mielocítica aguda	Segunda remissão	20 a 40
Leucemia mielocítica aguda	Refratária	10
Leucemia linfocítica aguda	Primeira remissão	40 a 60
Leucemia linfocítica aguda	Segunda remissão	20 a 40
Leucemia mielocítica crônica	Primeira fase crônica	60 a 70
Leucemia mielocítica crônica	Fase acelerada	30
Leucemia mielocítica crônica	Crise blástica	10
Mielodisplasia	Sem tratamento	40 a 50
Linfoma não Hodgkin	Responsiva após recaída	30 a 50
Linfoma não Hodgkin	Primeira remissão com alto risco de recaída	50 a 60
Linfoma não Hodgkin	Refratário	20
Doença de Hodgkin	Responsiva após recaída	20 a 25
Doença de Hodgkin	Primeira refratariedade	–
Mieloma múltiplo	Estável/baixa carga tumoral	30 a 50
Anemia aplásica	–	63 a 93

TMO = transplante de medula óssea.

Estratégias de redução da intensidade do condicionamento estão viabilizando a realização dos transplantes alogênicos para pacientes mais velhos e portadores de comorbidades, assim como novas abordagens imunossupressoras, que aceleram a recuperação imunológica pós-transplante, têm assegurado a melhora dos resultados e ampliado o acesso a esse procedimento das pessoas portadoras de cânceres hematológicos, que anteriormente não eram consideradas candidatas a se submeter a transplantes alogênicos, que em geral são a única chance concreta de cura para esses casos.

Finalmente, o custo dos transplantes é outro problema prático de grande importância, e muito tem sido feito no sentido de tornar o procedimento mais barato e mais acessível, já que hoje estão concentrados nos grandes centros de terapia terciária. O acesso a tratamentos caros e complexos é assunto de preocupação tanto na esfera dos serviços públicos como no campo da medicina suplementar (privada), pois o impacto financeiro desses procedimentos no orçamento é grande.

Capítulo 163

Transplante Autólogo de Célula-tronco Hematopoética em Doenças Onco-hematológicas

Renata Baldissera e Cármino Antonio de Souza

Introdução

O tratamento das doenças onco-hematológicas tem avançado nos últimos anos por meio do desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e de novos protocolos quimioterápicos. A incorporação de novos fármacos, de terapias-alvo específicas e de anticorpos monoclonais, em alguns casos, tem melhorado a sobrevida nesses pacientes. Apesar do avanço nas respostas objetivas ao tratamento das neoplasias hematológicas, em muitos casos, a resposta ainda não é satisfatória e, em alguns casos, de curta duração. Desse modo, estratégias baseadas em aumento na intensidade de dose da quimioterapia e resgate com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo vêm cada vez mais sendo incorporadas, na tentativa de suplantar a resistência tumoral à quimioterapia convencional. Estudos demonstram que o escalonamento de dose pode resultar em melhor controle da neoplasia, principalmente nas leucemias agudas, mieloma múltiplo e alguns tipos de linfomas.

O princípio básico da utilização desse tipo de procedimento vem do conhecimento de que certas neoplasias apresentam uma curva dose-resposta escalonada a certos medicamentos, isto é, a fração de células mortas aumenta à medida que se aumenta a dose do quimioterápico. Desta forma, esta estratégia baseia-se em utilizar elevadas doses de quimioterápicos, capazes de eliminar as células tumorais, e posteriormente, restaurar a hematopoese com as células progenitoras hematopoéticas previamente coletadas e criopreservadas.[1]

Considerações históricas

Transplante autólogo de medula óssea como terapia

Na década de 1970, ocorreu o primeiro relato de sucesso com o uso do TCTH autólogo, para resgatar pacientes com linfoma.[2] No início da década de 1980, muitos dos detalhes técnicos relacionados com o procedimento foram resolvidos, e o uso desse tratamento tornou-se aceito para portadores de linfomas agressivos com resposta insatisfatória. Nesse momento, dois outros importantes avanços ocorreram. O reconhecimento de que o progenitor hematopoético circulava no sangue periférico e poderia ser concentrado para o transplante, após repetidas aféreses,[3] e o reconhecimento de que os fatores de crescimento hematopoéticos aumentavam a eficiência da coleta desses precursores circulantes, acelerando a recuperação hematopoética no pós-transplante. Essas observações, somadas às melhorias técnicas dos cuidados de suporte, tornaram o transplante autólogo um procedimento seguro. As taxas de mortalidade caíram de 30% na década de 1980, para 1 a 2% na década de 1990.[4] É a modalidade transplante de medula que mais cresceu a partir desse período, conforme mostrado em levantamento do CIBMTR (Center of International Blood and Marrow Transplantation Research) (Figura 163.1). A Figura 163.2 mostra que as principais indicações são mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin, conforme registro dos transplantes autólogos realizados, de 2004 a 2009, pelo EBMT (European Bone Marrow Transplantation Group).

Conceito

O TCTH autólogo é uma modalidade terapêutica que utiliza agentes quimioterápicos em altas doses (condicionamento), seguido por infusão de células-tronco hematopoéticas (CTH), coletadas da medula óssea ou no sangue periférico, do próprio paciente, para reconstituição hematopoética.

Princípios do procedimento

A coleta da medula óssea é realizada em centro cirúrgico, sob anestesia geral, através de várias aspirações feitas nas cristas ilíacas posteriores. Já a coleta de CTH, a partir do sangue periférico, é feita ambulatoriamente em veia periférica, por meio de uma máquina de aférese.

Mobilização e coleta das células progenitoras

Existem vários regimes para mobilização de CTH para o transplante autólogo, e o fármaco mais utilizado é a ciclofosfamida e/ou fator de crescimento hematopoético. Durante a fase de recuperação hematopoética após a quimioterapia, é realizada a coleta por meio de aférese em veia periférica ou cateter venoso central. Após a coleta, as células são criopreservadas utilizando-se congelamento programado com nitrogênio líquido e DMSO (dimetilsulfóxido) como crioprotetor. O transplante com CTH periféricas apresenta recuperação mais rápida da fase aplásica, após o condicionamento, e consequente redução do período de internação,[5] quando comparado à medula óssea como fonte de célula-tronco.

Indicações do transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo

Linfomas não Hodgkin e subtipos

Os linfomas não Hodgkin (LNH) representam um grupo de neoplasias linfoides heterogêneas, e seus subtipos agressivos representam 30 a 40% dos linfomas do adulto. Essas doenças variam de um curso indolente com uma longa história natural, a doenças muito agressivas e com várias recidivas. A sobrevida e a cura dos LNH estão fortemente associados a características clinicobiológicas pré-tratamento e fatores prognósticos, definidos pelo International Prognostic Index (IPI),[6] que refletem a condição geral do paciente e sua habilidade de tolerar o tratamento.

Linfoma difuso B de grandes células

Atualmente, o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) associado ao anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) é a terapia mais utilizada nos linfomas difusos de grandes células B (LDGC-B), com taxas de remissão de doença de 60 a 70%.[7] Para pacientes que falham à terapia primária ou recidivam, salvamento com quimioterapia convencional, promove taxas de remissão completa variando de 10 a 37% e taxas de sobrevida a longo prazo inferiores a 10%. Philip *et al*.[8] demonstraram que pacientes com recidiva quimiossensível poderiam se beneficiar da terapia de alta dose e resgate com TCTH autólogo. Estudo prospectivo e randomizado, desses autores, publicado em 1995, The Parma Study, demonstrou o benefício do transplante autólogo, quando comparado à terapia de salvamento convencional, nesse subgrupo de pacientes com LNH.[9] As taxas de sobrevida foram de 53 e 32% ($p = 0,038$); e a sobrevida livre de eventos foi de 46% e 12% ($p = 0,001$), em 5 anos, para TCTH autólogo e quimioterapia de salvamento (protocolo DHAP), respectivamente. A sobrevida livre de eventos, em 8 anos, foi de 36% para o braço do transplante e 11% para resgate com DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina). O tempo para recidiva e o IPI no momento do transplante influenciaram significantemente os resultados. Nesse importante estudo, a presença de doença ainda sensível à quimioterapia foi o principal fator prognóstico influenciando favoravelmente os resultados a longo prazo com o transplante.

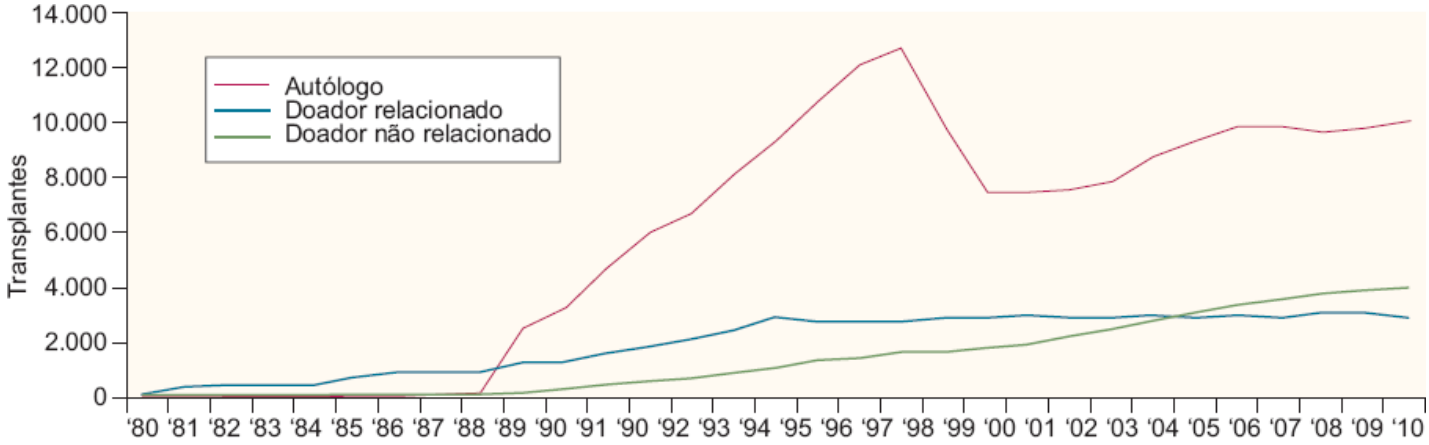

Figura 163.1 Atividade e análise e registro das modalidades de transplante (CIBMTR).

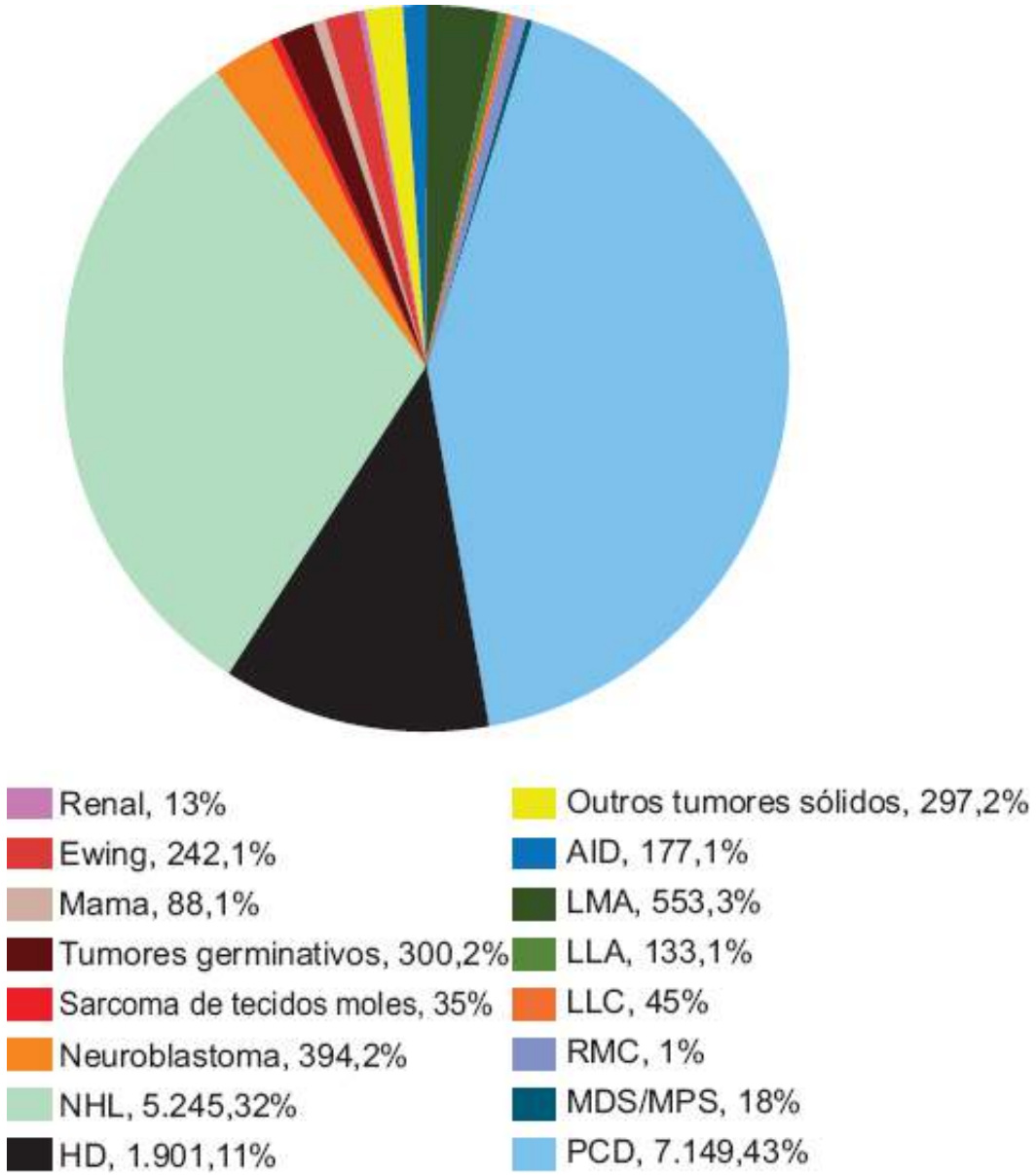

Figura 163.2 Distribuição das indicações para transplante autólogo de acordo com o Registro do EBMT/2011. HD = linfoma de Hodgkin; PCD = doenças plasmocitárias; NHL = linfoma não Hodgkin; LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfoide aguda; LLC = leucemia linfoide crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; MDS/MPS = síndrome mielodisplásica/mucopolissacaridose.

Em 2002, um estudo brasileiro[10] demonstrou que a quimiossensibilidade é o mais importante fator prognóstico pré-transplante a causar impacto nas taxas de sobrevida pré-transplante em linfomas recidivados.

Atualmente, o TCTH é a terapia de escolha para pacientes com recidiva sensível de LDGC-B. Porém não podemos esquecer que esses dados referem-se a estudos realizados em pacientes tratados com quimioterapia sem a adição de rituximabe, hoje terapia de escolha para indução de remissão. Estudos atuais não randomizados sugerem

que pacientes recaindo após imunoquimioterapia (quimioterapia + rituximabe) têm resultados inferiores quando resgatados com transplante autólogo quando comparados a pacientes que não utilizaram rituximabe.[11] Do mesmo modo, o estudo CORAL, publicado recentemente, mostrou que os resultados do transplante autólogo, em pacientes os quais recaem após imunoquimioterapia, são piores, independentemente do protocolo quimioterápico utilizado no pré-transplante.[12] Nesse subgrupo de pacientes, as taxas de resposta e de sobrevida livre de eventos foram similares nos dois protocolos quimioterápicos, incluindo o rituximabe (35%, em 3 anos, após R-DHAP e 26% após R-ICE; p = 0,6). Em pacientes com recidiva precoce após terapia de primeira linha, incluindo rituximabe, a taxa de sobrevida livre de eventos foi extremamente baixa (21%, em 2 anos). É interessante notar que estudos utilizando comparações históricas têm demonstrado haver benefício da adição de rituximabe, no salvamento com transplante autólogo, em pacientes que não o utilizaram na indução de remissão, promovendo melhores taxas de resposta global.[13,14]

Transplante de células-tronco hematopoéticas como terapia de primeira linha em LDGC-B

Após o estabelecimento do transplante autólogo como terapia de escolha para LNH recidivado, estudos passaram a investigar o papel do TCTH autólogo como consolidação de resposta à indução, em pacientes com alto risco IPI.[6] Embora vários estudos de fase I/II sugerissem benefício com esta estratégia, resultados de grandes estudos clínicos mostraram resultados conflitantes. Em alguns destes estudos da era pré-rituximabe, em análise retrospectiva, houve vantagem nas taxas de resposta submetidos a transplante autólogo, quando comparado à quimioterapia. Devemos reforçar que estas são análises retrospectivas dentro de um estudo prospectivo, isto é, os estudos não foram desenhados para responder a questão ligada ao IPI de alto risco. Estudos têm incorporado o transplante autólogo precocemente, ou como consolidação na terapêutica de primeira linha em LNH de alto risco, comparando-o, prospectivamente, com quimioterapia convencional, com o objetivo de melhorar as taxas de remissão completa e sobrevida. Mas os resultados destes estudos (Tabela 163.1) mostraram-se conflitantes; ora favoreciam o braço terapêutico do transplante, ora favoreciam a quimioterapia. Neste contexto, estudo prospectivo randomizado do GEMOH (Grupo Brasileiro de Estudos em Onco-hematologia),[15] analisando a incorporação do transplante autólogo precocemente no tratamento de LDGC de alto risco ao IPI, não demonstrou diferenças nas taxas de sobrevida global, além de demonstrar benefício nas taxas de sobrevida livre de doença para quimioterapia convencional. O primeiro Consenso Brasileiro de Indicações de Transplante de Medula Óssea, publicado em 2010 e em processo de atualização, não recomendava a incorporação do transplante autólogo, terapia de primeira linha.[16]

Na tentativa de esclarecer esses resultados, uma metanálise[17] não mostrou diferença nas taxas de sobrevida global, comparando-se quimioterapia convencional e TCTH no tratamento de primeira linha em LNH agressivos. A análise em pacientes de risco baixo apresentou melhor resultado global após a quimioterapia. Além disto, a obtenção de remissão completa precocemente durante o tratamento mostrou ser fator crucial para o resultado, em qualquer estratégia terapêutica.

Tabela 163.1 Estudos prospectivos de transplante autólogo na terapia de indução.

Estudos prospectivos	Terapia de indução	Tratamento favorecido		
		TMO	QT convencional	Sem diferença
Análise retrospectiva				
Haioum (2000)	Completa	SLD, SG*	–	–
Santini (1998)	Completa	SLD, SLP*	–	–
Análise prospectiva				
Reyes (1997)	Abreviada	–	SLE, SG	–
Kluin-Nelemans (2001)	Abreviada	–	–	SLE, SG
Kaiser (2002)	Abreviada	–	–	SLE, SG

Martelli (2003)	Abreviada	–	–	SLE, SG
Gisselbrecht (2002)	Abreviada		SLE	SG
Milpied (2004)	Abreviada	SLE, SG	–	–
Baldissera (2006)	Abreviada	SLD	–	SLE, SG

*IPI de alto risco. QT = quimioterapia; SG = sobrevida global; SLD = sobrevida livre de doença; SLP = sobrevida livre de progressão.

Vários estudos randomizados da era rituximabe, comparando R-CHOP intensificado com ou sem TCTH autólogo, em pacientes com LDGC-B e de alto risco, estão em andamento e análises preliminares têm sido publicadas, ainda na forma de *abstracts*. Até o momento, nenhum deles demonstrou diferença nas taxas de SG nesses pacientes.[18–21] A interpretação dos resultados desses estudos é difícil, devido aos diferentes protocolos de tratamento empregados, além de em dois estudos apenas os pacientes com resposta global terem sido randomizados. Resultados definitivos e mais consistentes desses estudos ainda são aguardados para a indicação de transplante autólogo na terapêutica de primeira linha, em LDGC-B, mesmo nos pacientes de alto risco no IPI.

Linfoma folicular

Linfoma folicular (LF) é o mais comum subtipo dos linfomas indolentes. A doença tem curso indolente e a mediana de sobrevida é de 8 a 10 anos. A maioria dos pacientes tem doença disseminada ao diagnóstico, e apesar de ser uma doença sensível à radioterapia e diferentes agentes quimioterápicos, é caracterizada por frequentes recidivas e grande dificuldade de se obter a cura. Houve grande avanço no tratamento do linfoma folicular, principalmente nos estádios mais avançados de doença, através da constatação do aumento das taxas de sobrevida de 47 para 60% nas últimas décadas.[22] Quando o tratamento é indicado, o novo padrão-ouro consiste em imunoquimioterapia seguida por manutenção com rituximabe, demonstrado no estudo PRIMA por Salles *et al*.[23]

Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo em primeira remissão

Parece não haver indicação de intensificação precoce em pacientes com linfoma folicular em *primeira remissão*. Três estudos prospectivos randomizados da era pré-rituximabe compararam TCTH autólogo e quimioterapia convencional. Nestes estudos, com condicionamento baseado em irradiação corporal total (ICT), não houve aumento das taxas de sobrevida global após TCTH autólogo, apesar de relato de vantagem na taxa de sobrevida livre de progressão em dois desses estudos. A ausência de vantagem na taxa de sobrevida global foi atribuída à significante mortalidade decorrente de toxicidade e do desenvolvimento de malignidades secundárias no braço terapêutico intensificado, como descrito no estudo GOELAMS (FL 2000) e confirmado em análise final deste estudo, após 9 anos de seguimento, revisados por Longo *et al*.[24]

Na era rituximabe, somente um estudo randomizado comparando quimioterapia e TCTH autólogo como primeira linha terapêutica foi publicado.[25] Nesse estudo do grupo cooperativo GITMO/IIL, seis ciclos de CHOP seguidos por 6 infusões de rituximabe foram comparados a terapia de alta dose sequencial + rituximabe e transplante autólogo, em 124 pacientes portadores de linfoma folicular de alto risco. Em uma mediana de 51 meses, a taxa de sobrevida livre de eventos, projetada em 4 anos, foi 28% com R-CHOP e 61% no braço intensificado ($p < 0,001$). Apesar desta maior resposta, não houve diferença na sobrevida global, explicada em parte pela baixa e semelhante mortalidade nos dois braços terapêuticos. Como relatado anteriormente, esse estudo também encontrou aumento nos casos de leucemia aguda/síndromes mielodisplásicas no braço terapêutico intensificado, apesar de a ICT não ter sido utilizada no condicionamento. Uma metanálise em linfoma folicular, publicada recentemente, demonstrou ausência de benefício nas taxas de sobrevida global, quando se comparou TCTH autólogo a quimioterapia convencional + rituximabe em pacientes previamente não tratados.[26]

Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo na recidiva no linfoma folicular

Antes do advento do rituximabe no tratamento desses pacientes, a mediana de sobrevida livre de doença em uma

segunda remissão era de 13 meses. A sobrevida favorável é associada a idade inferior a 60 anos, remissão completa inicial, e duração de resposta à terapia de remissão maior que 1 ano. Na era pré-rituximabe, somente um estudo randomizado (estudo CUP) demonstrou resultados superiores para o TCTH autólogo comparado com salvamento convencional em LF. O estudo foi criticado pelo baixo recrutamento e outras limitações.

Assim como na terapia convencional para LF, a incorporação de rituximabe no TCTH autólogo promoveu benefício nos resultados. Estudos têm confirmado a superioridade da terapia de alta dose/TCTH autólogo para o tratamento da recidiva em linfoma folicular.[27] Análise retrospectiva do estudo FL 2000, para pacientes retratados com transplante autólogo e rituximabe,[28] mostraram taxas superiores de sobrevida livre de eventos e global em 3 anos. Rituximabe deve ser incluído na estratégia de salvamento, mesmo quando utilizado previamente. Metanálise do grupo Cochrane,[29] já citada anteriormente, confirma o TCTH autólogo como terapia de escolha para pacientes com linfoma folicular em segunda remissão, com ou sem rituximabe na indução. Diferentemente do que foi descrito por outros estudos, não houve aumento na incidência de malignidades secundárias no seguimento desses pacientes com linfoma folicular com a terapia intensificada.

Outro subtipos de linfoma não Hodgkin

O linfoma de células do manto apresenta-se ao diagnóstico com linfadenomegalia disseminada, envolvimento de sangue periférico e medula óssea, esplenomegalia, e eventualmente envolvimento extranodal.[30] Embora, anteriormente, fosse considerado uma forma de linfoma indolente, a mediana de sobrevida de pacientes com esse tipo de linfoma é de apenas 3 anos, quando comparada à sobrevida de outros linfomas indolentes, que é de 7 a 9 anos.[31] O linfoma de células do manto representa um dos linfomas mais refratários ao tratamento. Atualmente, neste subtipo de LNH, o transplante autólogo tem sido incorporado como terapia de consolidação, após quimioterapia intensificada, na qual o protocolo mais utilizado é o hiper-CVAD (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e dexametasona). Esses estudos têm demonstrado prolongamento das taxas de sobrevida, associadas a presença de remissão pré-transplante e utilização de rituximabe.[32–35]

Os linfomas de células T periféricos (LCTP) representam 10 a 15% de todos os casos de LNH. São doenças heterogêneas, apresentam-se com estádios avançados e curso clínico agressivo. São tratados com protocolos usados para LDGC-B e, com exceção do linfoma anaplásico de grandes células ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positivo, os resultados são pobres, com períodos curtos de remissão e recidivas frequentes. Recente revisão sistemática e metanálise de regimes quimioterápicos de indução em LCTP mostrou a necessidade de incorporação de terapia intensificadas sequenciais devido às baixas taxas de sobrevida, menores que 20% em 5 anos, em alguns subtipos.[36]

A incorporação do transplante autólogo na sequência terapêutica, como consolidação da remissão, tem se tornado terapia de escolha neste subtipo de LNH. Análise final de estudo prospectivo multicêntrico (NGL-T-01) publicado recentemente por d'Amore *et al.*,[37] com 166 pacientes, demonstrou que 71% dos pacientes completaram a sequência terapêutica, incorporando transplante autólogo, e 90 pacientes alcançaram remissão completa em 3 meses após transplante. A taxa de resposta global foi de 78%; e em uma mediana de 60 meses, 83 pacientes estavam vivos.

Linfoma de Hodgkin

O uso de protocolos de quimioterapia com ou sem radioterapia tem transformado o prognóstico do linfoma de Hodgkin (LH). É descrita cura em torno de 80% dos pacientes em estádios precoces e 60% em pacientes com doença avançada. O protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazida) é o mais amplamente utilizado; e regimes como o BEACOPP, indicado em alguns casos, podem alcançar maiores taxas de remissão completa e sobrevida.[38]

Apesar desse avanço terapêutico, aproximadamente 20 a 25% dos pacientes com doença avançada não alcançarão remissão completa com quimioterapia (doença primariamente refratária) e uma proporção dos pacientes responsivos terá recidivas em diferentes intervalos após obtenção de remissão. A duração da remissão após quimioterapia é fator de impacto no resultado de tratamento de resgate (salvamento), se necessário. As recidivas são definidas como precoces, quando ocorrem em 12 meses após a remissão; e tardias quando ocorrem após 12 meses. A escolha da terapia de salvamento, se quimioterapia ou transplante autólogo, também deve levar em consideração fatores prognósticos biológicos e clínicos relacionados com o paciente.[39]

O tratamento convencional para LH recorrente consiste geralmente em combinação quimioterápica, sem resistência cruzada com o protocolo de indução inicial, e radioterapia em massas residuais. Porém, os resultados da terapia de segunda linha têm sido desapontadores; principalmente nos pacientes com recidiva precoce.[40]

Evidência de superioridade de terapia intensificada seguida de transplante autólogo sobre a quimioterapia convencional em pacientes com idade inferior a 60 anos, com doença recidivada e refratária, é demonstrada em dois estudos randomizados realizados pelos grupos Bristish National Lymphoma Investigation (BNLI) e European Blood and Marrow Transplantation (EBMT), respectivamente.[41,42] No estudo BNLI, a sobrevida livre de eventos foi significantemente melhor para os pacientes recebendo terapia de alta dose e transplante autólogo (53% *versus* 10%, em 3 anos). No estudo EBMT, em análise final, a taxa de sobrevida livre de progressão foi significantemente superior para os pacientes recebendo BEAM + transplante autólogo. Entretanto, nenhum destes dois estudos demonstrou diferenças nas taxas de sobrevida global. Outros estudos não randomizados, Stanford e French Transplant Registry, revisados por Diehl *et al.*,[43] também relatam a superioridade do transplante autólogo sobre salvamento convencional, mesmo em pacientes refratários. A redução da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) para menos de 3% em estudos recentes tem levado a ampla aceitação do transplante autólogo como terapia de escolha para pacientes com LH recidivado. Como mostrado na Figura 163.3, os resultados são inferiores em doença primariamente refratária; e a Figura 163.4 mostra o benefício do transplante autólogo, e o maior número de linhas terapêuticas, previamente ao transplante, como fator adverso de resposta. Dois estudos brasileiros também demonstraram a factibilidade de terapia sequencial de alta dose com transplante autólogo, em pacientes recidivados e/ou mesmo refratários.[44,45]

Os resultados do transplante realizado em *primeira recidiva* indicam sobrevida livre de progressão variando de 45 a 77%, e sobrevida global de 50 a 80%. Os melhores resultados são alcançados quando uma segunda remissão é alcançada.[46] Esses dados demonstram que o transplante autólogo pode curar 50% dos pacientes em primeira recidiva, devendo ser indicado precocemente nesses casos.

Mieloma múltiplo

Mieloma múltiplo é uma neoplasia de linfócitos B terminalmente diferenciados, caracterizada por proliferação clonal de plasmócitos. Tipicamente ocorre em pacientes idosos (mediana de 66 anos) e as manifestações clínicas decorrem da produção de uma proteína monoclonal (imunoglobulina – Ig) e caracterizam-se principalmente por anemia, doença lítica óssea, hipercalcemia, insuficiência renal e imunodeficiência.

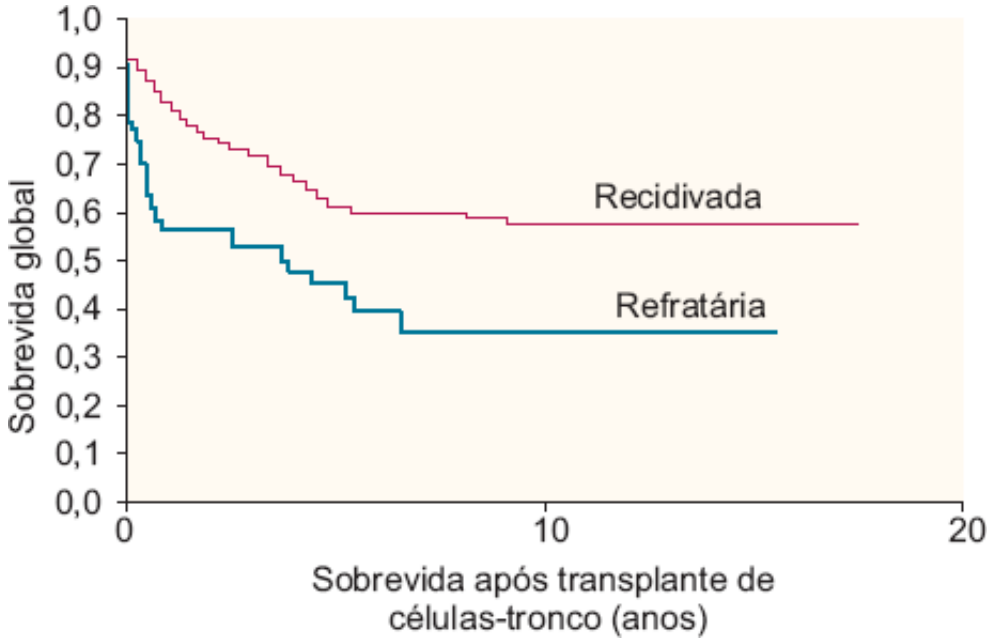

Figura 163.3 Sobrevida global após tratamento com terapia de alta dose e transplante autólogo em doença recidivada ou refratária. Resultados a longo prazo (British Columbia).

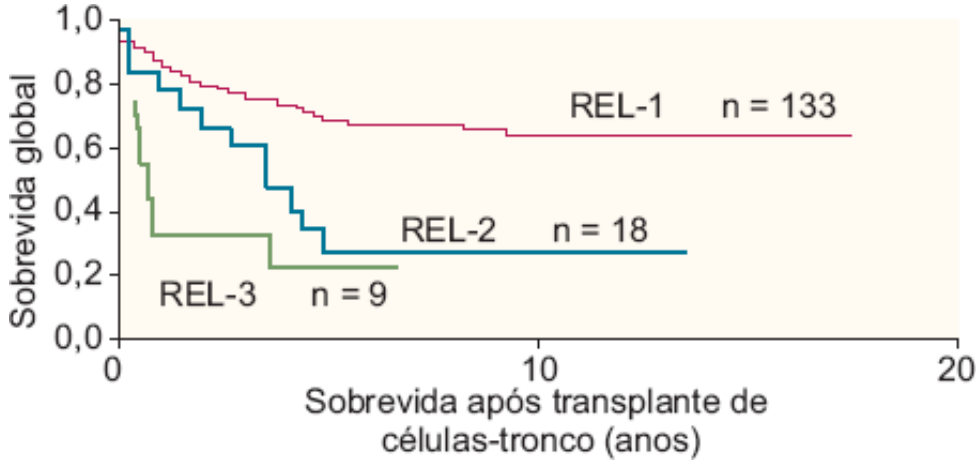

Figura 163.4 Sobrevida global após transplante autólogo por LH. Resultados a longo prazo e número de recidivas prévias ao transplante (British Columbia).

As células do mieloma têm baixa atividade proliferativa, além de desenvolverem múltiplas anormalidades cromossômicas, as quais explicam a resistência natural dos pacientes à quimioterapia, e a consequente dificuldade de erradicação completa da doença.[47] De fato, com quimioterapia convencional, somente 5% dos pacientes alcançam a remissão completa. A mediana de duração da resposta inicial permanece em aproximadamente 18 meses, com mediana de sobrevida de 36 meses.[48] Na tentativa de suplantar a resistência natural das células do mieloma, terapias mais intensificadas, como a de altas doses e transplante autólogo, foram inicialmente avaliadas em pacientes com doença recidivada e/ou primariamente resistente. Estudos pioneiros de MacElwain e Powles[49] demonstraram altas taxas de resposta a altas doses de melfalana, com ou sem transplante autólogo, em pacientes com doença avançada. Posteriormente, a abordagem com terapia de altas doses foi incorporada à terapêutica de primeira linha.

Em 1996, um estudo decisivo, em pacientes com mieloma múltiplo em estádio II e III, foi realizado pelo French Myeloma Intergroup,[50] e demonstrou conclusivamente que os pacientes que receberam terapia de altas doses e transplante autólogo obtiveram melhores taxas de remissão, de sobrevida livre de doença e global, quando comparados aos pacientes tratados convencionalmente com quimioterapia apenas. A sobrevida global projetada em 5 anos foi de 52% para o grupo do transplante e 12% para o grupo tratado com quimioterapia apenas. A MRT foi de 2,7%. Na atualização[51] desse estudo (IFM) com mediana de seguimento de 60 meses, o braço terapêutico do transplante manteve, significantemente, melhores taxas de sobrevida livre de eventos e global. Apesar desses resultados, não se conseguiu demonstrar a não progressão de doença, na maioria dos pacientes.

O mais importante fator, associado a maiores taxas de sobrevida e menor progressão com o transplante autólogo, é a obtenção de remissão de doença, previamente ao transplante. Desde que o estudo IFM e outros estudos demonstraram a importância da aquisição de remissão completa para a duração da sobrevida, este deve ser o objetivo em pacientes com mieloma múltiplo os quais serão submetidos à terapia de altas doses e ao transplante autólogo. A combinação de vincristina, doxorrubicina e dexametasona (VAD) foi o principal regime pré-transplante, com taxas de remissão parcial de 60% e < 10% de resposta completa. Atualmente, regimes triplos de fármacos e com a incorporação de novos agentes têm se mostrado significantemente superiores ao protocolo VAD.[52] Estudos randomizados têm demonstrado que regimes baseados em talidomida, dexametasona e bortezomibe (VTD) induzem 90% de resposta global,[53] com até 30% de remissão completa, deixando o paciente em situação mais favorável pré-transplante. A utilização de transplantes sequenciais (tandem) não tem promovido aumento das taxas de sobrevida global.[54] O TCTH autólogo deve ser oferecido a todos os pacientes com mieloma múltiplo e sem comorbidades restritivas, e com coleta de células adequada após resposta global (resposta parcial/resposta completa).

Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) representa um grupo de neoplasias heterogêneas com anormalidades genéticas adquiridas que resultam em bloqueio maturativo e maior proliferação de células hematopoéticas neoplásicas. LMA é uma doença rara com uma taxa de incidência nos EUA de aproximadamente 3,5/100.000 pessoas, aumentando muito com o avançar da idade. Apesar de alguns avanços no tratamento, principalmente nos

pacientes jovens, os resultados globais permanecem desapontadores.[55] Dados do SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) indicam que a taxa de sobrevida, em 5 anos, para pacientes com menos de 65 anos, diagnosticados de 2001 a 2007, é aproximadamente de 40%.

Após quimioterapia de indução, 70 a 80% de pacientes adultos jovens com LMA *de novo* alcançam a remissão completa; entretanto, sem tratamento adicional, a maioria dos pacientes apresentará recidiva de doença em poucos meses. Assim, o objetivo da terapia pós-remissão (TPR) é erradicar doença residual persistindo após indução e não detectável no exame morfológico da medula óssea.[56] Três estratégias são utilizadas para prevenir recidivas em pacientes com LMA em primeira remissão completa, incluindo quimioterapia intensificada com altas doses de citarabina e transplante alogênico ou autólogo de célula-tronco hematopoética.[57] A escolha entre essas modalidades depende de dois fatores principais: risco de recidiva definido por grupos prognósticos, de acordo com a citogenética do paciente (Tabela 163.2), e características moleculares das células leucêmicas, além da análise de morbidade e mortalidade associadas a essas opções, assim como a disponibilidade de doador compatível, aparentado ou não. A Figura 163.5 mostra as taxas de sobrevida global entre os grupos prognósticos definidos pela citogenética (favorável, intermediário e desfavorável).[58]

Parece estar se tornando cada vez mais claro que pacientes do grupo de risco favorável se beneficiam de TPR com quimioterapia (citarabina de altas doses) e àqueles do grupo de risco citogenético desfavorável, os maiores benefícios são alcançados com o transplante alogênico. As principais controvérsias, com relação à melhor TPR, ocorrem em relação aos pacientes do grupo citogenético intermediário (cariótipo normal).

Estudos publicados recentemente demonstraram resultados encorajadores para a utilização do transplante autólogo em pacientes com LMA em primeira remissão completa, principalmente nos grupos citogenéticos favorável e intermediário.[59-61] Em dois destes estudos comparou-se como TPR, quimioterapia de alta dose ou transplante autólogo com células-tronco periféricas, em pacientes sem doador disponível e em primeira remissão completa. Embora esses estudos não tenham demonstrado diferença nas taxas de sobrevida global, as taxas de sobrevida livre de leucemia e recidiva foram significantemente menores no braço terapêutico do transplante autólogo, além de estar associado a baixa MRT. A utilização de anti-CD33 não teve nenhum impacto nos resultados. Atualmente, a incorporação de análises de marcadores moleculares como FLT3, NMP1 e mutação no gene *CEBPA* individualiza cada vez mais os pacientes, além de detectar o grupo prognóstico favorável verdadeiro, no qual o transplante autólogo poderá ser indicado com maior propriedade. Hoje, transplante autólogo, principalmente com fonte de células-tronco periféricas, é uma opção bastante razoável como terapia pós-remissão em primeira remissão, nos grupos citogenéticos favorável e intermediário.

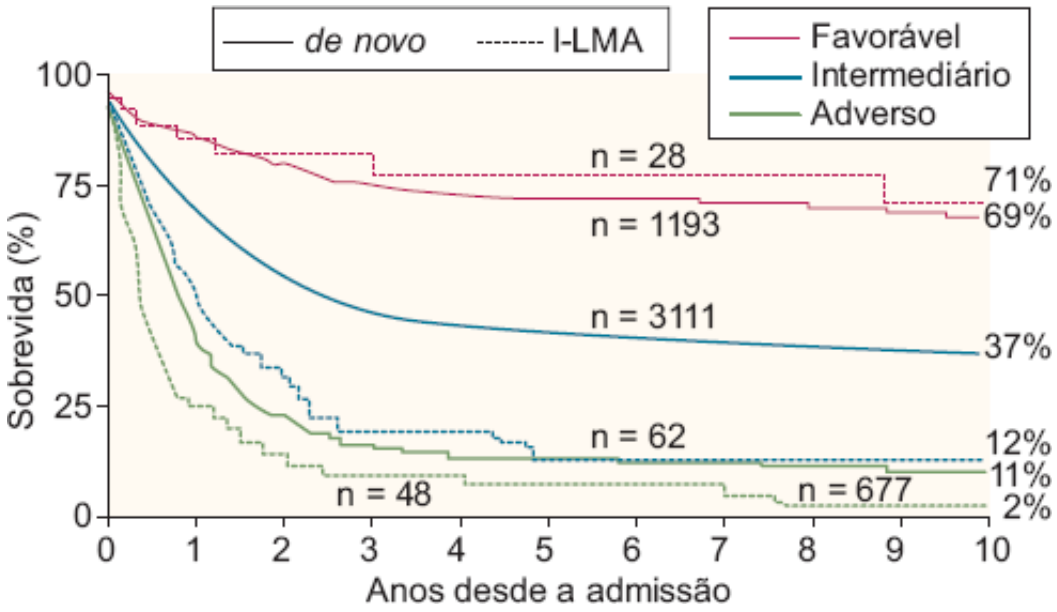

Figura 163.5 LMA em pacientes < 60 anos. Sobrevida global de acordo com o cariótipo (estudos MRC/NCRI LMA).

Tabela 163.2 Critérios de estratificação de risco para a LMA.

Classificação	Critério do SWOG[6]	Critério do MRC[7]

Favorável	t(15;17) + qualquer outra anormalidade inv (16)/t(16;16)/del(16q) + qualquer outra anormalidade t(8;21) sem del(9q) ou cariótipo complexo	t(8;21) + qualquer outra anormalidade
Intermediário	+8 –, Y, +6, (12p) cariótipo normal	Anorm. 11q23 Del(9q), del(7q) – sem outras anormalidades Cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades mas < 5 anormalidades) Todas as anormalidades de significado prognóstico reconhecido
Desfavorável	-5/del(5q). – 7/del(7q) T(8;21) com del(9q) Inv(3q), anorm. 11q23, 20q. 21q. del(9q), t(6;9) T(9:22), anorm. 17p Cariótipos complexos (≥ 3 anormalidades)	Cariótipos complexos (≥ 5 anormalidades)
Desconhecido	Todas as outras aberrações clonais com < 3 anormalidades	–

Capítulo 164

Uso de Fatores Estimuladores Hematopoéticos em Onco-hematologia

Talita Máira Bueno da Silveira da Rocha e Carlos Sérgio Chiattone

Introdução

Entre os efeitos colaterais mais comumente associados ao uso de agentes quimioterápicos para o tratamento de neoplasias está a mielotoxicidade, que resulta em neutropenia, anemia e trombocitopenia. O melhor entendimento da produção e maturação das células sanguíneas pela medula óssea tornou possível o desenvolvimento de fatores de crescimento específicos, principalmente relacionados com a produção de leucócitos e hemácias. É importante salientar que esses análogos começaram a ser desenvolvidos na década de 1990 e apenas recentemente recomendações específicas para o seu uso foram estabelecidas, principalmente motivadas pela descrição de efeito colateral clinicamente significativo do uso de análogos da eritropoetina.

Fatores estimuladores de colônia de granulócitos ou de colônias de granulócitos-macrófago

O uso de fatores estimuladores de granulócitos e/ou granulócitos-macrófagos teve impacto importante no tratamento oncológico dos pacientes, não só por reduzir sobremaneira as complicações relacionadas com os episódios de neutropenia febril, mas também por permitir o uso de fármacos quimioterápicos em maiores doses e intensidade.

Função

Os fatores de crescimento hematopoéticos atuam de forma direta no estímulo a produção das células hematopoéticas ou de forma indireta pela produção de diversas citocinas estimuladoras do crescimento celular, principalmente a interleucina-3 (IL-3).

Uso

Profilaxia primária se refere ao uso de fatores de crescimento no primeiro ciclo de quimioterapia e este só está justificado e recomendado pela ASCO 2006 (American Society of Clinical Oncology) e manual de recomendações de 2010 da Infectious Diseases Society of America (IDSA) se o risco de neutropenia febril for superior a 20%. Esse risco é calculado com base na idade do paciente (acima de 65 anos), presença de comorbidades, características da doença oncológica de base e intensidade do regime quimioterápico a ser realizado. Também é válido considerar o uso de fatores de crescimento hematopoéticos nos pacientes em uso de quimioterapia com intervalos curtos entre as aplicações, com baixo *status* funcional, em uso de terapia radioterápica associada, com envolvimento da medula óssea pela neoplasia e infecção ativa em tratamento.

Em metanálise realizada pelo grupo Cochrane, foram considerados 11 estudos randomizados relevantes que avaliaram o papel do uso dos fatores de crescimento em pacientes portadores de linfoma recebendo quimioterapia. Esta metanálise mostrou redução em 36% dos episódios de neutropenia sem febre e em 26% dos episódios de neutropenia febril. Porém, não houve diminuição da mortalidade ou sobrevida global. Neste contexto, se considera que o uso de fatores de crescimento seja efetivo mais do ponto de vista econômico (diminuem os custos de

internações por neutropenia febril) que clínico (já que o impacto na mortalidade não foi demonstrado por nenhum estudo).

Já o uso de fatores de crescimento na prevenção secundária, ou seja, nos pacientes que apresentaram episódios prévios de neutropenia febril, é recomendado para que se possa manter o paciente utilizando doses padrão preconizadas dos esquemas quimioterápicos.

O uso de fatores de crescimento em pacientes com neutropenia sem febre pós-quimioterapia não é recomendado rotineiramente; isto está baseado em estudos que não mostraram benefício clínico do uso do mesmo.

Dose

A dose recomendada de fator de crescimento de granulócitos (filgrastim) é de 5 mg/kg/dia e do fator de crescimento de granulócitos e macrófagos (sargramostim) é de 250 mg/m^2 ao dia.

Efeitos colaterais

O efeito colateral mais comumente relatado é dor óssea, seja com o uso de fatores estimuladores de granulócitos ou de fatores estimuladores de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). *Rash* cutâneo e fragilidade capilar também são relatados. Mais raramente existem relatos do uso de fatores de crescimento aumentando a toxicidade pulmonar do agente quimioterápico bleomicina, usado mais comumente no tratamento dos pacientes com linfoma de Hodgkin. Outro efeito raro, porém importante, é ruptura esplênica, relatado em pacientes que utilizaram fatores de crescimento para doação de medula óssea (doadores saudáveis) e nos que receberam transplante de medula óssea. Não há relato de ruptura esplênica em pacientes tratando tumor sólido.

Resumo das recomendações para uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos

Segue o resumo das recomendações da NCCN (National Comprehensive Cancer Network):

- Avaliar o risco de neutropenia febril na primeira quimioterapia: se < 10%, não utilizar fatores de crescimento; se entre 10 e 20%, considerar o uso e se > 20%, recomendado uso
- Uso após primeiro ciclo de tratamento quimioterápico: episódio prévio de neutropenia febril com o uso de fator de crescimento prévio, considerar diminuição da dose do quimioterápico ou mudança do esquema de tratamento; se não foi usado um fator de crescimento anteriormente, considerar seu uso
- Paciente com neutropenia febril: não considerar seu uso em pacientes que não fizeram uso prévio e não apresentem risco de complicação infecciosa.

Eritropoetina recombinante humana

Anemia é uma complicação frequente em pacientes com neoplasia, e é um dos principais fatores relacionados com a fadiga dos pacientes com câncer. Alguns autores relatam que cerca de 40% dos pacientes estão anêmicos ao diagnóstico de câncer e que essa frequência aumenta durante o curso do tratamento. A resposta quimioterápica em pacientes anêmicos parece ser menor, além de a introdução de agente recombinante oferecer uma alternativa para a redução das transfusões sanguíneas. Alguns estudos sugerem até aumento da sobrevida nos pacientes que fazem uso dessa terapia.

Função

A eritropoetina (EPO) é produzida nos rins em resposta a estados de hipoxemia tissular, circula na corrente sanguínea e se dirige ao seu órgão de ação, a medula óssea. Ali, ela induz a produção, proliferação e maturação das células vermelhas (hemácias) e previne a apoptose celular dessas células. O gene da EPO foi clonado em 1985 e, desde 1986, uma variedade de formas recombinantes do gene vem sendo utilizada em estudos e na prática clínica. Sua primeira aplicação foi em pacientes com doença renal crônica com incapacidade de produção desse hormônio, e

nas duas últimas décadas o uso em pacientes com neoplasia e anemia vem sendo largamente estudado, possibilitando a melhora da qualidade de vida com diminuição das transfusões sanguíneas realizadas pelos pacientes em tratamento quimioterápico.

Uso

Indicado nos pacientes anêmicos sintomáticos (< 11 g/dia) com neoplasia em tratamento quimioterápico, a NCCN recomenda o uso de transfusão sanguínea ou o de EPO com avaliação dos riscos do uso de ambos:

- EPO: aumenta o risco de trombose em algumas situações, diminui o tempo de progressão da doença em situações específicas
- Transfusão: todos os riscos associados a administração e transmissão infecciosa do procedimento.

É importante salientar que a American Society of Clinical Oncology (ASCO) e a ASH (American Society of Hematology) não recomendam o uso de eritropoetina em pacientes com câncer que não estão realizando tratamento quimioterápico, com exceção dos portadores de síndrome mielodisplásica de baixo risco. A recomendação da ASCO e da ASH é no sentido de se considerar o uso de eritropoetina recombinante em paciente em tratamento quimioterápico com hemoglobina (Hb) < 10 g/dia, analisando os riscos de trombose do indivíduo. Nos indivíduos com níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dℓ, a indicação é controversa.

Dose

A FDA (Food and Drug Administration) recomenda o uso de dose inicial de epoetina 150 U/kg 3 vezes/semana ou 40.000 unidades por semana ou dose de darbopoetina de 2,25 mg/kg por semana ou 500 mg a cada 3 semanas. A medicação deve ser descontinuada após 6 a 8 semanas de uso sem resposta, ou seja, sem aumento de 1 a 2 g/dia na Hb. Porém, antes da descontinuação, recomenda-se avaliar, se houve progressão da doença, se há déficit de ferro (saturação de transferrina < 20%) ou outra causa para anemia.

Efeitos colaterais

O efeito colateral mais estudado está relacionado com o aumento da incidência de trombose venosa profunda relatada em alguns trabalhos. Muitos outros trabalhos que utilizaram essa medicação em pacientes com câncer não mostraram resultado semelhante, porém esse efeito serviu de alerta para recomendações mais específicas do uso dessa medicação.

Capítulo 165

Infecções em Pacientes com Neoplasias Hematológicas

Marcio Nucci e Marcia Garnica

Introdução

Nas últimas décadas, um grande progresso foi observado no tratamento das neoplasias, particularmente as leucemias e os linfomas. Com o advento da quimioterapia, radioterapia, do transplante de células progenitoras hematopoéticas (transplante de medula óssea ([TMO]), e atualmente a incorporação de agentes biológicos específicos e terapia em alvos moleculares e genéticos, doenças fatais passaram a apresentar remissões prolongadas e até cura. Um dos principais obstáculos a este sucesso é a ocorrência de infecções. Como essas modalidades de tratamento estão associadas a graves defeitos na imunidade, estes pacientes passaram a apresentar infecções graves por germes que habitualmente não causam infecção, ou causam infecções leves. Tais infecções são chamadas oportunistas, e o seu conhecimento é de extrema importância no manejo dos pacientes com neoplasias hematológicas. Neste capítulo serão discutidos diferentes aspectos relacionados com as infecções nestes pacientes.

Imunodeficiência em neoplasias hematológicas

As neoplasias hematológicas apresentam diversos defeitos nos mecanismos de defesa. Estas alterações no sistema imune podem depender da doença de base *per se*, ou estar associadas às diferentes modalidades de tratamento oferecidas aos pacientes. Essa combinação de imunodepressão devida à doença de base ou ao tratamento ocorre na maioria das vezes. Como a maioria das neoplasias hematológicas acomete o sistema linfoide e/ou a medula óssea, é muito comum que a doença de base seja responsável por uma depressão nas defesas do hospedeiro.

Além da imunodepressão frequente pela doença de base, o tratamento intenso das neoplasias hematológicas é responsável por profunda depressão na imunidade. Os diferentes problemas de imunodepressão motivados por avanços no tratamento das neoplasias podem ser exemplificados quando analisamos o mieloma múltiplo. Essa doença acomete o sistema linfoide B na sua célula "terminal" e acarreta um bloqueio no desenvolvimento dos clones normais de linfócitos B. Assim, os pacientes com mieloma múltiplo apresentam dificuldade de produzir anticorpos e estão suscetíveis a infecções por germes encapsulados. Entretanto, dependendo do tratamento efetuado, passam a acumular outros defeitos no sistema de defesa, incluindo quebra de barreiras (como a pele e as mucosas), alterações de imunidade celular específica e da fagocitose (Tabela 165.1).

Os componentes básicos da defesa do organismo são: a pele e membranas mucosas, a imunidade específica (linfócitos B e T) e inespecífica (fagócitos) e os componentes da imunidade humoral, representados pelas imunoglobulinas e complemento. Embora extremamente simplista essa divisão possibilita que se avalie a intensidade da relação entre a doença de base e a imunossupressão. Deve-se, entretanto, reconhecer que o sistema imune age de forma interligada e outros componentes das defesas do hospedeiro exercem um importante papel no combate a agentes infecciosos. Defeitos em genes que codificam moléculas que constituem a chamada imunidade inata têm sido identificados como fatores de risco para a ocorrência de infecções em pacientes com neoplasias hematológicas. Nas Tabelas 165.2 e 165.3 estão listadas diversas neoplasias hematológicas e os seus tratamentos, com os diversos graus de comprometimento nos componentes da defesa do hospedeiro. Saber que tipo de imunodeficiência predomina em um paciente tem importância prática, pois como mostrado na Tabela 165.4, o comprometimento de cada sistema de defesa leva a aumento de risco de aquisição de infecções por diferentes patógenos. O conhecimento dessas associações orienta a abordagem inicial, seja do ponto de vista de prevenção de

infecção (profilaxias), medidas diagnósticas ou terapêuticas, ou da indicação de terapia empírica.

Infecções relacionadas com o tratamento

Quimioterapia | Neutropenia e mucosite

A quimioterapia antineoplásica tem ação nos tecidos em proliferação. Uma vez que a medula óssea e as mucosas do tubo digestivo estão em constante renovação, esses órgãos sofrem a ação da quimioterapia. A consequência é o desenvolvimento de neutropenia e de mucosite. Neutropenia é definida como a contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm^3. Entretanto, pacientes com contagens mais altas, mas que receberam quimioterapia recente com potencial de induzir neutropenia, devem ser considerados neutropênicos. A mucosite é uma inflamação nas mucosas do tubo digestivo, que vai de leve eritema até a formação de úlceras e pseudomembranas. Essa ruptura na barreira mucosa põe o paciente em risco de desenvolver infecções localizadas e sistêmicas.

Tabela 165.1 Efeito de diferentes tratamentos no risco de infecção em mieloma múltiplo e medidas preventivas ou de monitoramento.

Tipo de tratamento	Efeito no sistema imune	Patógeno e/ou tipo de infecção relacionada
Doença em atividade	Hipogamaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*
Melfalano + prednisona	Neutropenia leve	Bacteriemia, pneumonia, otite
Regimes baseados em altas doses de dexametasona	Depressão na imunidade celular e hiperglicemia	Encapsulados, vírus (CMV, VZV, HSV), fungos (candidíase, PJP), micobactérias (tuberculose)
Talidomida	Estimulação de células T, interleucina-2 e interferona-γ	Sem relação descrita
Bortezomibe	Neutropenia leve, depressão da imunidade celular	Aumento de infecção por HSV e VZV
Lenalidomida	Em combinação com dexametasona, apresenta mielotoxicidade	Aumento de infecções bacterianas na combinação com dexametasona
Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo	Neutropenia intensa, mucosite, presença de cateteres venosos, alteração imune celular e humoral	Aumento nas infecções bacterianas, virais e fúngicas

CMV = citomegalovírus; HSV = herpes-vírus simples; PJP = pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; VZV = vírus varicela-zóster.

Tabela 165.2 Imunodeficiência em diferentes neoplasias hematológicas.

Doença de base	Pele e mucosas	Imunoglobulinas e complemento	Imunidade celular	Fagocitose
Leucemias agudas				
LLA	++	+	+++	++
LMA	+++	+	+	+++
Mielodisplasias				

Mielodisplasia com neutropenia	–	–	–	+/+++
Mielodisplasia com excesso de blastos, necessitando quimioterapia	+++	+	+	+++
Doenças mieloproliferativas				
Leucemia mieloide crônica – fase crônica	–	–	–	–
Leucemia mieloide crônica – fase acelerada	+	–	+	–
Leucemia mieloide crônica – crise blástica	++	+	++	+++
Mielofibrose*	–	–	–	–
Policitemia vera*	–	–	–	–
Trombocitemia essencial*	–	–	–	–
Doenças linfoproliferativas				
Doença de Hodgkin	+	–	+++	+
LNH de baixo grau	–	+/++	+/++	–/+
LNH de alto grau	++	+	+++	++
Leucemia/linfoma T	+	+	+++	+
Leucemia linfoide crônica	–	++	++	+
Mieloma múltiplo	–	+++	+	+
Linfoma intestinal	++	++	++	+
Linfoma de linfócito grande granular	–	–	+	++
Tricoleucemia	–	++	++	++

*Imunodeficiência, somente quando tratado, e o defeito depende do tratamento recebido. LLA = leucemia linfoide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda; LNH = linfoma não Hodgkin.

Tabela 165.3 Imunodeficiência relacionada com modalidades terapêuticas de diferentes neoplasias hematológicas.

Modalidades terapêuticas	Efeito no sistema imune				Tipo de infecção relacionada e comentário
	Pele e mucosas	Imunoglobulinas e complemento	Imunidade celular	Fagocitose	
Corticosteroides					
Uso de corticosteroides	–	–	+++	+	
Dexametasona			+++		Interação com risco de infecção depende da dose e do tempo de exposição. Aumento no risco de infecções virais

					(VZV, HSV, CMV), fúngicas (PJP e candidíase)
Quimioterapia					
Esquemas utilizando citarabina em alta dose	+++	+	+++	+++	Associação com mucosite grave e bacteriemia por *Streptococcus viridans*
Esquemas utilizando idarrubicina	+++			+++	Associação com tiflite
Análogos da purina					
Cladribina			++		
Fludarabina			+++		Risco aumentado para herpes-vírus (HSV e CMV), candidíase, aspergilose e PJP Relação com micobateriose (tuberculose e atípica)
Transplante de células-tronco hematopoéticas					
Autólogo	+++	++	Recuperação ao redor de 100 dias pós-transplante	Intensa, porém de curta duração	Risco infeccioso relacionado com neutropenia da fase pré-“pega”. Alto risco para infecção bacteriana (mucosite, cateter e neutropenia) e reativação de infecção viral (HSV)
Alogênico relacionado sem GVHD	+++	++	++	+++	Risco relacionado com fonte de célula utilizada, pois define o tempo de neutropenia
Alogênico relacionado com GVHD	+++	+++	+++	+++	A presença de GVHD acarreta grave imunossupressão, assim como o seu tratamento
Alogênico com doadores alternativos	+++	+++	+++	+++	Neutropenia mais longa, necessidade de esquemas mais intensos de condicionamento, e maior risco de GVHD. Recuperação imune mais lenta (células B e T)
Anticorpos monoclonais					

Rituximabe		+ Depleção B com recuperação lenta, em geral com imunoglobulinas pouco alteradas		+	Associado a reativação de hepatite B e exacerbação de hepatite C em pacientes infectados. Aumento discreto em reativação de HSV, CMV, VZV. Em casos de terapia combinada pode ser associar a graus mais intensos de neutropenia
Alentuzumabe		+++ (recuperação lenta em cerca de 18 meses)	+++ (linfopenia grave e prolongada)	++ (neutropenia grave, porém transitória em cerca de 20% dos pacientes)	Risco aumentado para herpes-vírus (HSV e CMV), candidíase, aspergilose, PJP e micobactéria. Paciente previamente muito tratado, e em esquemas combinados está em maior risco
Gentuzumabe				+++	Significante mielossupressão. Aumento no risco de neutropenia febril e sepse bacteriana
ATG			+++		Esquemas de condicionamento para transplante ou imunossupressão com alto risco de infecção fúngica invasiva e viral (herpes e CMV)
Imunomoduladores					
Lenalidomida				++	Em combinação com dexametasona, aumenta risco para infecção bacteriana em pacientes com mieloma recaídos, devido à mielotoxicidade
Inibidores seletivos					
Bortezomibe			++	+	Risco aumentado para herpes-vírus (HSV, VZV)
Medidas de suporte					
Uso de cateteres venosos	+++	–	–	–	Alto risco para infecções bacterianas e fúngicas (principalmente candidíase)

ATG = globulina antitimocítica; CMV = citomegalovírus; GVHD = doença do enxerto *versus* hospedeiro; HSV = herpes-vírus simples; PJP = pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; VZV = vírus varicela-zóster.

Neutropenia

A maioria das infecções em pacientes com hemopatias malignas ocorre durante períodos de neutropenia, induzida pela doença de base e/ou pelo tratamento. O conhecimento da causa da neutropenia é de extrema importância, pois pode dar uma ideia da duração prevista da neutropenia e individualizar a conduta: a regra geral é quanto maior a duração da neutropenia, maiores são os riscos de complicações potencialmente fatais como infecções por fungos e por bactérias multirresistentes. Na Tabela 165.5 estão listados alguns esquemas quimioterápicos com as durações habituais de neutropenia e outros defeitos na imunidade presentes.

Tabela 165.4 Relação entre o tipo de imunodeficiência e infecção.

Infecção	Pele e mucosas	Imunoglobulinas e complemento	Imunidade celular	Fagocitose
Bactérias gram-positivas	+++	+	+	+++
Bactérias gram-negativas	+	+	+	+++
Bactérias encapsuladas	+	+++	+	+
Candidíase mucocutânea	+	-	+++	+
Candidíase sistêmica	+	-	-	+++
Aspergilose e outros fungos filamentosos	-	-	+	+++
Vírus (HSV, CMV, VZV, EBV)	+	+	+++	++
Pneumocistose	-	-	+++	-

CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HSV = herpes-vírus simples; VZV = vírus varicela-zóster.

Atualmente, os pacientes neutropênicos estão sendo classificados em relação ao risco de desenvolvimento de infecções graves. As definições mais utilizadas levam em consideração o tempo e a intensidade de neutropenia. A Infectious Diseases Society of America (IDSA) sugere em um documento de recomendação a classificação em neutropênicos de baixo risco (tempo de neutropenia previsto inferior a 7 dias) e neutropenia de alto risco (tempo de neutropenia maior que 7 dias).[1] Outra classificação utilizada e que leva em consideração esses dois parâmetros (duração e intensidade de neutropenia) em associação é o D-index, ou índice de déficit de neutrófilos.[2] Atualmente uma classificação mais amplamente validada é o escore MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer).[3] Essa classificação pontua o risco do paciente desenvolver uma infecção grave, considerando dados clínicos e relacionados com doença de base.

O paciente neutropênico tem particularidades na abordagem diagnóstica e terapêutica por dois motivos básicos: os sinais e sintomas de infecção são discretos, muitas vezes inexistentes e as infecções podem ser fatais. Assim, uma prática universal e fundamental nestes pacientes é a instituição de terapia empírica (início de antibioticoterapia de amplo espectro ao primeiro sinal de febre ou de outra manifestação clínica sugestiva de infecção, p. ex., hipotensão). Entretanto, para se instituir terapia empírica, é necessário conhecer os principais patógenos que acometem esses indivíduos e os locais mais frequentes de infecção.

As principais portas de entrada de infecções nos pacientes neutropênicos são: pele, trato respiratório superior e trato gastrintestinal. Os germes mais comumente isolados variam em cada instituição, e têm mudado nos últimos anos. O predomínio de bactérias gram-positivas já foi relatado em instituições do hemisfério norte, principalmente em centros que usam profilaxia antimicrobiana, porém atualmente uma emergência de bactérias gram-negativas está

ocorrendo em diversas instituições. As bactérias gram-positivas mais isoladas, correspondendo a mais de 80% destas são o *Staphylococcus* coagulase-negativo e o *Streptococcus* a-hemolítico.[4] Entretanto, em grande parte dos centros do Brasil, as bactérias gram-negativas ainda são muito frequentes.[5] Os patógenos responsáveis pelas infecções também variam de acordo com o momento da neutropenia. Em uma primeira febre, predominam as bactérias, enquanto nas superinfecções, que ocorrem em um período mais tardio (após 5 a 7 dias de antibioticoterapia), os fungos predominam, entre estes *Candida*, muitas vezes associada à translocação a partir de mucosite do trato gastrintestinal, e os fungos filamentosos (agentes da aspergilose, fusariose e zigomicoses) mais comumente adquiridos a partir do ambiente (ar ou água). O prognóstico dessas infecções também difere, sendo pior nas superinfecções.[6]

No paciente neutropênico febril, a história deve ser focada em aspectos epidemiológicos, como hospitalização prévia (aumenta o risco de infecção por patógenos resistentes), episódios prévios de febre e neutropenia (algumas infecções necessitam de profilaxia secundária, p. ex., aspergilose), colonização prévia por germes resistentes, quimioterapia usada (determinados esquemas de quimioterapia aumentam o risco de infecções específicas, p. ex., citarabina em doses altas predispõe à bacteriemia por *Streptococcus* hemolítico)[7] e exposição a patógenos (indivíduos com viroses respiratórias, tuberculose, varicela). No exame físico, deve-se valorizar sempre três sinais: febre, dor e eritema. Na Tabela 165.6, listamos os critérios diagnósticos de diversas infecções no paciente neutropênico.

Após o exame físico, deve-se colher hemoculturas, por vias periférica e cateter venoso central, caso este esteja implantado. Novos *sets* de hemoculturas devem ser colhidos, se surgir nova febre durante o episódio de neutropenia ou a febre persistir por vários dias. A medida imediata após a coleta da primeira hemocultura é o início de um esquema antibiótico empírico. O esquema empírico tem como objetivo evitar o óbito nas primeiras 48 a 72 h, até que os resultados das culturas estejam disponíveis. Com exceção de alguns casos de bacteriemia por *Streptococcus* a-hemolítico, as bactérias gram-negativas são aquelas que podem causar morte precoce. Assim, o esquema empírico deve ser voltado para a cobertura desses germes, incluindo atividade contra *Pseudomonas aeruginosa.* Os b-lactâmicos mais usados em monoterapia empírica de pacientes neutropênicos são: cefepima, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, imipeném ou meropeném. Embora não haja um claro benefício de um desses fármacos em relação aos outros, recomenda-se preferencialmente evitar o uso de carbapenêmicos, a não ser em casos selecionados (como documentação prévia de bactéria multirresistente), ou falha terapêutica de fármacos anteriores. O uso de carbapenêmicos empiricamente foi associado a maior risco de colite pseudomembranosa nessa população.[8]

Tabela 165.5 Esquemas de quimioterapia e duração de neutropenia.

Doença	Tratamento	Duração da neutropenia (dias)	Fatores de risco adicionais
LMA	Indução 7/3	20 a 30	Mucosite, cateter
LMA	Intensificação com citarabina em dose alta	10 a 15	Mucosite, cateter
LLA	Indução de remissão	15 a 40	Corticoide; neutropenia não muito intensa
LNH agressivo	CHOP	2 a 7	Corticoide
LNH agressivo	Esquemas de segunda linha	5 a 15	Corticoide, mucosite
LNH baixo grau	COP	0 a 5	Corticoide
LNH pediátrico	Vários esquemas	2 a 7	Corticoide, mucosite, cateter
Doença de Hodgkin	ABVD	2 a 5	

Várias	Transplante alogênico – fase precoce	20 a 30	Mucosite e cateter venoso
	Transplante alogênico – fase tardia	Geralmente ausente	Imunossupressores (como corticoide, ciclosporina, outros) e GVHD na fase pós-pega ou fase tardia
Várias	Transplante autólogo – fase precoce	5 a 15	Mucosite, cateter

7/3 – citarabina (7 dias) + daunoblastina (3 dias); CHOP = ciclofosfamida, adriblastina, vincristina e prednisona; COP = ciclofosfamida, vincristina, prednisona; ABVD = adriblastina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfoide aguda; LNH = linfoma não Hodgkin.

Após o início do esquema empírico, o paciente deve ser avaliado diariamente.

Tabela 165.6 Manifestações clínicas de infecções em pacientes neutropênicos.

Infecção	Manifestações clínicas
Periodontite	Placas dentárias, eritema na gengiva adjacente, dor à mastigação, edema facial
Amigdalite/faringite	Odinofagia, adenopatia satélite dolorosa, eritema, com ou sem exsudação esbranquiçada
Mucosite	Eritema com ou sem ulceração na mucosa oral, úlceras esbranquiçadas ou eritematosas, dor; odinofagia. Distinção de infecção concomitante por herpes simples só é possível com cultura
Gengivite necrosante	Eritema, edema, dor na gengiva, halitose, amolecimento da fixação dos dentes
Sinusite	Cefaleia, dor facial, secreção nasal mucoide, epistaxe unilateral, crosta hemática, eritema na asa do nariz, ulceração no palato. Raio X – pouco útil. TC – mandatória (edema, opacificação, destruição óssea). No período inicial da febre e neutropenia: bactérias (*P. aeruginosa*, germes encapsulados); após alguns dias de febre e neutropenia: fungos (*Aspergillus, Mucor, Fusarium*)
Otite	Dor com ou sem secreção
Celulite	Eritema, dor, edema, áreas mal delimitadas
Ectima gangrenoso	Pápula eritematosa com necrose central
Flebite	Eritema e dor em local de punção venosa
Infecção no local de saída de cateter	Eritema, dor, com ou sem secreção
Infecção no túnel do cateter	Dor com ou sem eritema no túnel (parte subcutânea) de cateteres venosos semi-implantáveis de longa permanência
Infecção em port	Dor com ou sem eritema em local de implantação de catater venoso implantável de longa permanência (*port*)
Infecção fúngica metastática na pele	Eritema, nódulo, necrose central, mialgias. Patógenos: Fusarium sp., *Candida* sp., *Trichosporon beigelii*
Pneumonia	Clínica inicial: tosse, dispneia, dor pleurítica, ou apenas febre. Ao exame:

	estertores, achados inespecíficos ou ausência de sinais. Exame radiológico mais sensível: tomografia computadorizada (TC) Etiologia provável, em caso de pneumonia em neutropenia curta: bactérias. Em situações de neutropenia longa (>7 dias): etiologia fúngica (*Aspergillus, Mucor, Fusarium*) Achados radiológicos importantes: sinal do "halo" (precoce, específico), sinal do "crescente de ar" (tardio), e infiltrados subpleurais (imagem triangular com base voltada para a pleura)
Esofagite	Odinofagia, dor retroesternal (*Candida* sp., herpes simplex, citomegalovírus, bactérias gram-positivas)
Tiflite (enterocolite do neutropênico)	Febre e dor abdominal (difusa, flanco ou fossa ilíaca direita), sinais de irritação peritoneal, diarreia (ou não). Espessamento de alças (ultrassonografia)
Abscesso perianal	Febre e dor à evacuação. Pode ou não haver enduração na região perianal. Toque retal é contraindicado

Em geral, a febre tende a desaparecer após 4 dias nos pacientes sem documentação de infecção e mais tarde se houver documentação (5 dias em bacteriemias e mais de seis em infecções clinicamente documentadas). No paciente persistentemente febril, deve-se colher novo *set* de hemoculturas após 3 a 4 dias de antibióticos, avalia-se o resultado das culturas obtidas no primeiro dia e decide-se se alguma modificação no esquema é necessária. Na Tabela 165.7, listamos as principais modificações no esquema empírico.

Pacientes com febre e neutropenia persistentes estão em risco de desenvolver infecções fúngicas especialmente se a neutropenia é prolongada (> 10 dias). Assim, o início empírico de um antifúngico sistêmico tem sido conduta universalmente aceita. Entretanto, o elemento "febre persistente" como único desencadeador do início de antifúngico faz com que um número muito grande de pacientes receba antifúngico desnecessariamente, já que febre é um sinal pouco específico. Assim, a terapia antifúngica empírica tem sido substituída pela prática de se iniciar um antifúngico quando há outros achados além da febre. Tal prática, chamada de terapia preemptiva, consiste em avaliar o risco de infecção fúngica caso a caso, examinar o paciente e buscar por sinais indiretos de infecção fúngica, solicitando alguns exames complementares. O principal exame é a tomografia computadorizada de tórax e seios da face, que é muito útil no diagnóstico precoce de infecções por fungos filamentosos. Outras ferramentas incluem a detecção de galactomanana e b-glucana no sangue. Essas substâncias são componentes da parede do *Aspergillus* (galactomanana) e de vários fungos (b-glucana), e a sua ausência tem alto valor preditivo negativo. Em um estudo prospectivo, tal prática reduziu o uso de antifúngico de 30 para 14%.[9]

Essa estratégia chamada de estratégia preemptiva ou guiada por diagnóstico já está sendo validada em diversos cenários em onco-hematologia, e já é oferecida como alternativa em guias de recomendação terapêutica.[1,10] As opções recomendadas para terapia empírica/preemptiva são: anfotericina B em preparações lipídicas, voriconazol ou equinocandinas.

Embora as principais infecções fúngicas no paciente neutropênico sejam *Candida* sp. e *Aspergillus* sp., outros fungos também podem causar infecção.[6,11,12] Na maioria das vezes, a candidíase invasiva tem origem no trato gastrintestinal e se manifesta como febre, com ou sem envolvimento de órgãos, como fígado, baço, rins e pele.[13] Já a aspergilose invasiva tem aquisição exógena, a partir da inalação de esporos presentes no ar. A forma mais comum é a pulmonar, que apresenta mortalidade alta.[14]

A suspensão do esquema antimicrobiano depende de dois fatores: se houve recuperação medular e documentação de infecção. Caso não tenha havido documentação de infecção, o esquema é suspenso quando ocorre recuperação medular (mais de dois hemogramas consecutivos com neutrófilos superiores a 500 células/mm^3). Em caso de documentação de infecção por cultura ou por dados clínicos, deve-se completar o tratamento, guiado pela infecção documentada.

Tabela 165.7 Modificações no esquema empírico inicial em pacientes neutropênicos febris.

Modificação	Situação
Trocar β-lactâmico	Infecção documentada por germe resistente (ajuste por antibiograma); choque; tiflite; piora clínica
Associar terapia antiestafilocócica (glicopeptídios ou linezolida)	Choque; infecção em cateter; infecção documentada por estafilococo resistente; gram-positivo na hemocultura ainda sem antibiograma, colonização por estafilococos resistentes à meticilina (MRSA)
Antianaeróbico	Mucosite grave; gengivite necrosante; dor perianal, suspeita de tiflite
Associação de aminoglicosídio, tigeciclina ou polimixina B ou E	Em casos de isolamento de patógenos resistentes à terapia empírica (por exemplo bactérias gram-negativas com produção de carbapenemase), baseando na susceptibilidade avaliada pelo teste de sensibilidade. Em situações de indivíduos sabidamente colonizados por patógeno com esse padrão de resistência, uso empírico inicial é recomendado. Atenção em manter a cobertura antipseudômonas no esquema
Antifúngico	Febre persistente e sem causa, após 5 a 7 dias de antibiótico (terapia empírica) ou em caso de febre e outro achado como exames micológicos (como teste de antígeno como galactomanana sérica) ou de imagem (achado sugestivo: infiltrado pulmonar localizado; sinal do halo; sinusite) ou presença de lesões cutâneas nodulares

Antibióticos ou antifúngicos profiláticos são recomendados em situações de pacientes com neutropenia de alto risco ou em condições especiais. Pacientes com expectativa de neutropenia superior a 7 dias, tratados com esquemas quimioterápicos que induzam mucosite, podem se beneficiar de profilaxia antibacteriana com quinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino).[15-17] Nesses casos, a profilaxia, iniciada antes da neutropenia, associou-se à redução de neutropenia febril e de bacteriemia. Pacientes com expectativa de neutropenia curta não são candidatos a receber profilaxia.[18,19] Nesses casos, existem esquemas empíricos com associação de medicação oral (ciprofloxacino e amoxicilina-ácido clavulânico) para o tratamento empírico da neutropenia febril.[1] Em relação à profilaxia antifúngica, os pacientes com expectativa de neutropenia prolongada (p. ex., em indução de remissão de leucemia mieloide aguda (LMA) e pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas) apresentam indicação de uso. Os fármacos mais empregados são os azólicos, entre eles o fluconazol (cobertura profilática para candidíase invasiva) e os novos azólicos (posaconazol e voriconazol – com cobertura estendida para aspergilose). As equinocandinas também estão sendo empregadas para essa indicação.[10,20-24]

Mucosite

A quimioterapia antineoplásica atua preferencialmente em tecidos com intensa proliferação. As mucosas do tubo digestivo sofrem a ação da quimioterapia em graus variados, dependendo do fármaco e da dose empregada.[25] Dentre os fármacos comumente usados no tratamento de leucemias e linfomas, os que mais causam mucosite são: metotrexato, citarabina, etoposida e os antraciclícos. A mucosite na boca se manifesta pelo surgimento de extensa descamação da mucosa oral, associada ou não a pequenas ulcerações. A presença de mucosite predispõe à reativação de herpes simples, que se manifesta sob a forma de úlceras na mucosa, como na primoinfecção (enantema). A reativação herpética por sua vez predispõe ao desenvolvimento de bacteriemias pelos estreptococos a-hemolíticos. De fato, com a introdução de esquemas quimioterápicos mais agressivos, os estreptococos a-hemolíticos se tornaram patógenos comumente isolados em hemoculturas de pacientes neutropênicos com manifestações graves de doença.[7]

A mucosite nos intestinos predispõe ao desenvolvimento de infecções mistas bacterianas e fúngicas, com ou sem infecção associada na corrente sanguínea. A mucosite é apontada como porta de entrada para bacteriemias por *Enterococcus faecalis*, bacilos gram-negativos e *Candida* sp. Os pacientes neutropênicos podem desenvolver uma infecção intra-abdominal específica denominada tiflite.[26] Trata-se de uma infecção comprometendo o ceco, principalmente em pacientes com neutropenia prolongada em uso de antibióticos de amplo espectro. A enfermidade

apresenta-se com dor abdominal, inicialmente em quadrante inferior direito, generalizando-se em poucas horas, associada a febre, diarreia, distensão abdominal e prostração. Recentemente, *Clostridium septicum* foi apontado como o principal patógeno envolvido nessa infecção.

Esquemas profiláticos para mucosite têm sido estudados, como o uso de laserterapia de baixa frequência local, bochechos e fator de estimulação de queratinócitos, porém sem utilização prática até o momento.[27-29]

Transplante de células tronco-hematopoéticas (ou transplante de medula óssea)

O transplante de células tronco-hematopoéticas (TMO) é uma modalidade terapêutica que beneficia um número grande de pacientes, seja com câncer ou com outras doenças. O transplante é feito a partir da infusão de células progenitoras hematopoéticas do próprio paciente (transplante autólogo) ou de um doador (transplante alogênico). A seleção desse doador dependerá da indicação do transplante (autólogo *vs.* alogênico) e de características como parentesco (parenteado *vs.* não aparentado), e semelhança entre a tipagem HLA (antígeno leucocitário humano, *human leukocyte antigen*) (classificados como totalmente compatíveis ou não), em casos de doador. Quanto à fonte de células progenitora hematopoéticas, existem 3 possíveis fontes: a medula óssea, a coleta via sangue periférico após mobilização com fatores de estimulação e a coleta via sangue de cordão umbilical. A escolha da fonte dependerá da indicação e do tipo de transplante escolhido e também da disponibilidade de células. Enquanto no transplante autólogo a fonte é preferencialmente células coletadas via sangue periférico, a escolha da fonte em transplante alogênico dependerá da disponibilidade da fonte, de riscos e benefícios de cada tipo de célula.

Quanto ao risco de infecção relacionado ao TMO, esse dependerá fundamentalmente do tipo de transplante, da fonte escolhida e das alterações imunes consequentes a essas escolhas nas suas diversas fases. As Figuras 165.1 e 165.2 mostram as fases do transplante e o risco de infecção em cada fase.

Transplante autólogo

No transplante autólogo, o paciente tem suas células progenitoras coletadas a partir do sangue periférico, criopreservadas, e em seguida recebe quimioterapia intensa, em doses muito maiores que na quimioterapia convencional, causando mieloablação. As suas células progenitoras são descongeladas e infundidas por via intravenosa. Segue-se um período de intensa neutropenia e ao final de 10 a 15 dias ocorre a recuperação granulocítica. Nesse período, as infecções e a conduta não são diferentes das descritas para pacientes neutropênicos não transplantados. Após a recuperação medular, ocorre uma reconstituição imunológica, que depende da doença de base e do controle da mesma após o transplante. Neste período o paciente tem profunda depressão da sua imunidade mediada por linfócitos T, e o vírus do herpes-zóster (VHZ) é uma das principais infecções nesse período, ocorrendo em 20 a 30% dos casos.[30,31] Outras infecções virais podem ocorrer ocasionalmente.

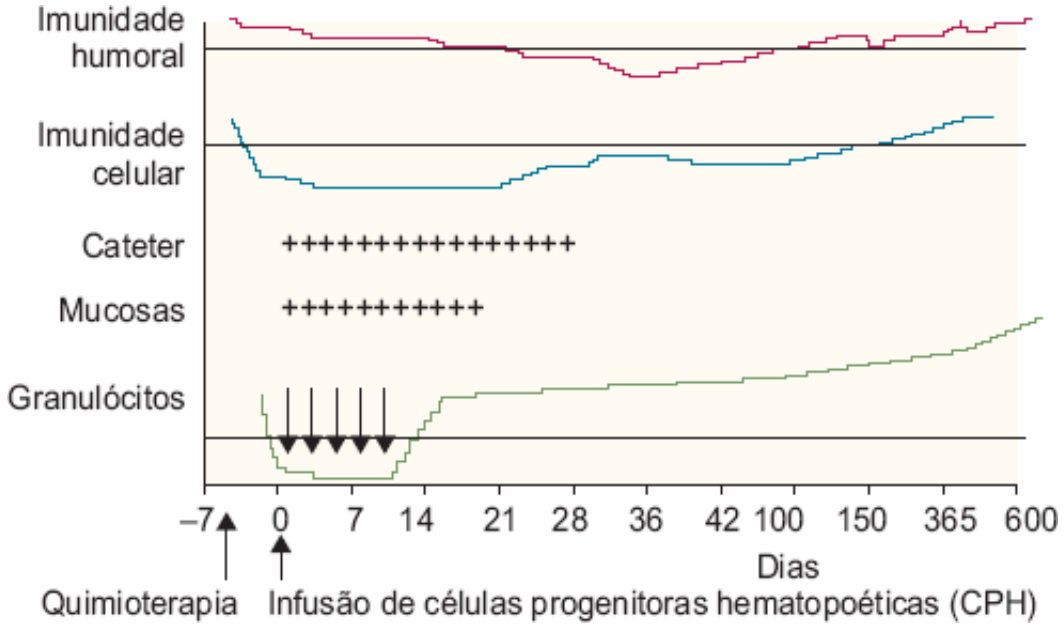

Figura 165.1 Fases do transplante autólogo e o risco de infecção.

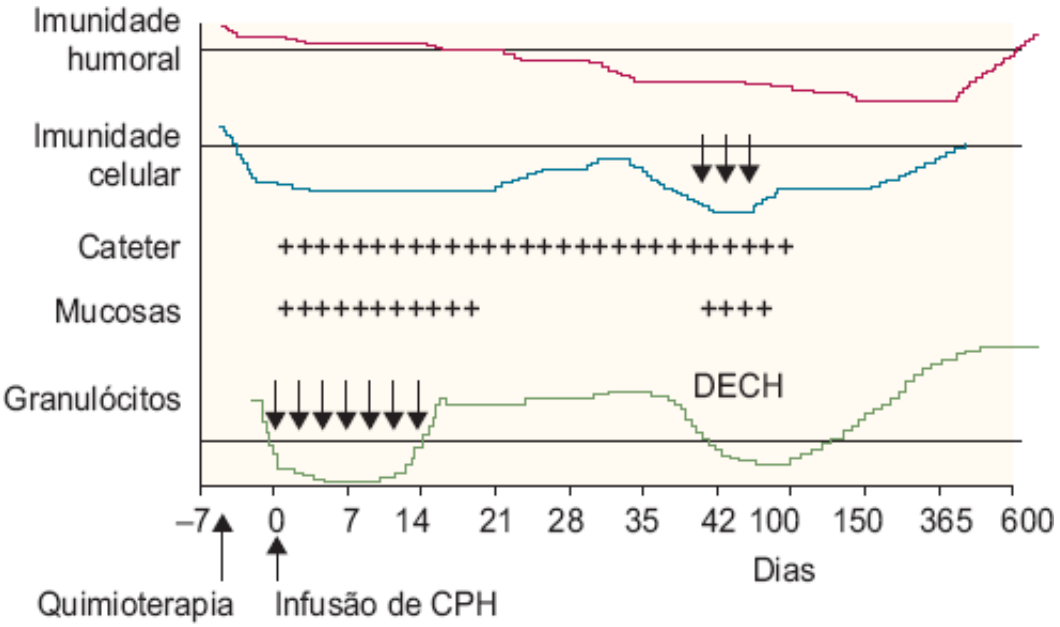

Figura 165.2 Fases do transplante alogênico e o risco de infecção. DECH = doença do enxerto *versus* hospedeiro; CPH = células progenitoras hematopoéticas.

Transplante alogênico

O transplante alogênico é mais complexo, pois a infusão de células progenitoras hematopoéticas de um doador requer a administração de imunossupressão, em geral ciclosporina ou associação de imunossupressores. O uso de imunossupressão visa não só diminuir o risco de rejeição (como ocorre nos transplantes de órgãos sólidos), mas prevenir a ocorrência e a gravidade da doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, *graft-versus-host disease*). Na verdade, exceto na anemia aplásica, a ocorrência de rejeição é rara no TMO alogênico. Por outro lado, a GVHD é bastante frequente, podendo ser extremamente grave. A GVHD é produto da reação de linfócitos T do doador contra células dos tecidos do receptor. Os principais órgãos comprometidos são a pele, o tubo digestivo e o fígado.[32]

Assim como no transplante autólogo, os pacientes submetidos ao transplante alogênico recebem quimioterapia que na maioria das vezes induz neutropenia e mucosite. O cuidado e os riscos infecciosos nesse período são semelhantes aos descritos para pacientes que recebem quimioterapia e cursam com neutropenia. Porém após a recuperação granulocítica, chamado de período pós-"pega" do enxerto, ou fase tardia, a ocorrência de GVHD é o principal fator determinante do risco de infecção. A imunodepressão decorrente da GVHD é uma combinação da imunodepressão causada pela própria GVHD, associada à imunodepressão causada pelo seu tratamento (em geral corticosteroides em doses altas). Nesse período, os pacientes estão em alto risco de desenvolver infecções por vários agentes, mas os fungos, particularmente *Aspergillus* sp. (aspergilose invasiva é a principal infecção fúngica sistêmica nesse período) e o citomegalovírus (CMV) são os principais problemas, pois são frequentes e acarretam alta mortalidade.

Nos últimos anos, houve uma série de mudanças nas práticas de transplante alogênicos, tais como o uso cada vez mais frequente de células-tronco hematopoéticas coletadas a partir do sangue periférico (em vez da medula óssea), e o emprego de doadores não aparentados ou com compatibilidade HLA parcial. Esses procedimentos aumentaram muito a frequência e a gravidade da GVHD, e são considerados os principais fatores responsáveis pelo aumento da frequência de aspergilose invasiva e de outros fungos filamentosos nessa população. Por outro lado, com o uso rotineiro de profilaxias antifúngicas, como o uso de fluconazol na profilaxia de candidíase invasiva, e dos azólicos com espectro para *Aspergillus*, como o posaconazol e o voriconazol, a frequência e a epidemiologia das infecções fúngicas sofreram modificações substanciais.[3] Candidíase invasiva é considerada rara em pacientes em profilaxia, limitando-se a casos de infecção por espécies com resistência a essas drogas. Já em relação a aspergilose, profilaxia utilizando voriconazol ou posaconazol demonstrou diminuição da incidência, porém episódios de escape ou infecções por outros fungos têm sido reportados. *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus flavus* são as espécies mais frequentemente envolvidas na aspergilose invasiva. A infecção é adquirida pela inalação de esporos de fungos, presentes no ambiente, e vários surtos de infecção nosocomial foram descritos. A forma pulmonar é a mais frequente. *Aspergillus*, como outros fungos filamentosos, tem tropismo pelos vasos sanguíneos, e causa infarto hemorrágico do órgão acometido. Assim, os sinais clínicos, especialmente no paciente neutropênico,

podem ser de pequenos infartos pulmonares. A tomografia computadorizada de alta resolução é de grande auxílio no diagnóstico precoce, e evidencia uma lesão nodular com um halo acinzentado em volta (sinal do halo), que corresponde a uma área de edema e hemorragia. Já no período tardio ou pós-enxertia, ou seja, no período em que a neutropenia não está mais presente, o sinal do halo é menos evidente, e a apresentação pode ser de uma infecção pulmonar comum, e frequentemente tem uma bactéria gram-negativa isolada concomitantemente.[34] O fármaco de escolha no tratamento da aspergilose invasiva é o voriconazol (6 mg/kg 12/12 h no primeiro dia e 4 mg/kg 12/12 h nos dias subsequentes, por via intravenosa, e quando o paciente estabiliza-se pode-se passar para a preparação oral). Atualmente, a utilização de pesquisa de antígeno de *Aspergillus* em soro desses pacientes em risco (pesquisa de galactomanana) tem possibilitado o diagnóstico mais precoce dessa infecção.

Emergência de outros fungos filamentosos nesse contexto, como *Fusarium* e os zigomicetos, tem sido reportada cada vez mais frequentemente. Na coorte brasileira, conduzida com 700 transplantados, o fungo mais frequente que causa infecção invasiva em pacientes submetidos a TMO alogênico foi o *Fusarium* e em terceiro lugar a *Candida*.[35] A infecção invasiva por *Fusarium* tem apresentação clínica muito semelhante a aspergilose invasiva, com sinais e sintomas pleuropulmonares, porém em 70% dos casos apresenta disseminação para pele e hemocultura positiva.[35,36]

Quanto às infecções virais que acometem esses pacientes, a infecção pelo CMV pode ocorrer tanto pela reativação de vírus latente (mais frequente), quanto pela transmissão através da medula óssea infundida ou de hemoderivados (primoinfecção) proveniente de doador portador. A infecção por CMV é frequente após o transplante alogênico, e apresenta como pico de incidência o período entre a terceira semana e o final do terceiro ou quarto mês pós-transplante (período entre o D+ 30 e o D+100). Essa infecção ou reativação, se não tratada tem alto risco de evoluir para doença estabelecida, com disseminação para os pulmões, causando pneumonia intersticial, para o fígado, causando hepatite, ou ainda para o trato gastrintestinal, com manifestações de diarreia e dor abdominal. A doença por CMV estabelecida é de difícil tratamento e associa-se a alta letalidade. Nos últimos anos, a incidência de doença e a letalidade atribuída ao CMV reduziram significativamente. Isso ocorreu pela introdução de técnicas de laboratório rápidas, capazes de monitorar o paciente na reativação viral, em fase assintomática antes da evolução para a doença. Essa monitorização da reativação está indicada em todos os pacientes submetidos a transplante alogênico. As técnicas mais empregadas são a antigenemia, pois é de fácil execução e apresenta valores preditivos positivo e negativo bastante altos, e a pesquisa de cópias virais por reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) quantitativa em soro. Em geral, o monitoramento de CMV é iniciado a partir da recuperação hematopoética 1 vez/semana, e mantida até o final do período de risco (retirada dos imunossupressores ou resolução do GVHD). Se o paciente apresenta replicação viral (antigenemia ou PCR), deve receber tratamento com ganciclovir (5 mg/kg/dia a cada 12 h). O teste (antigenemia ou PCR) é então repetido 2 vezes/semana, e habitualmente torna-se novamente negativo ao cabo de alguns dias. O tempo mínimo de tratamento recomendado é de 14 dias, porém pacientes com demora em negativação da replicação viral ou em situações reativações frequentes de CMV, a recomendação é de prolongar o tempo de uso do fármaco, com uma dose de manutenção de 5 mg/kg/dia 1 vez/dia.[37,38]

Outras infecções virais frequentes nesse grupo de pacientes são as causadas por vírus do tipo herpes simples e varicela-zóster (VZV), em geral decorrentes de reativação. Em pacientes gravemente imunossuprimidos, como os que receberam TMO de doador não aparentado, ou com disparidade de HLA, ou ainda transplantes haploidênticos ou com depleção de células T, pode ocorrer reativação de vírus Epstein-Barr (EBV) e se associar ao desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), com prognóstico extremamente ruim. Para casos de alto risco e sorologia prévia positiva para EBV, é recomendado o monitoramento de carga viral por PCR quantitativa no sangue, em estratégia semelhante a usada para CMV.[39]

Se o paciente desenvolve GVHD crônica, fica com sua imunidade mediada por anticorpos e por complemento bastante deprimida. Nessa fase, as infecções por bactérias encapsuladas predominam. Além dessas infecções, os pacientes submetidos a transplante de medula óssea podem desenvolver um grande número de infecções. O risco infeccioso desses pacientes dependerá muito da presença e da intensidade da GVHD, assim como da intensidade da imunossupressão empregada para o seu tratamento. Medidas profiláticas, como o uso de antifúngico (voriconazol ou posaconazol) até a resolução da imunossupressão estão sendo estudadas com resultados positivos.[24,40] A vacinação compreende uma ferramenta importante de prevenção de infecção nesses pacientes, porém a resposta vacinal dependerá da reconstituição imune do paciente. Vacinas com componente vivo atenuado são contraindicadas em pacientes ainda imunossuprimidos.[41] Na Tabela 165.8, estão listados os principais patógenos causadores de

infecções nesses pacientes.

Imunobiológicos e terapias em alvos genéticos

Atualmente, estão disponíveis no cenário do tratamento das doenças oncológicas, incluindo as onco-hematológicas, agentes imunobiológicos (p. ex., anticorpos monoclonais) e moléculas específicas para bloquear alvos genéticos e moleculares, além de imunomoduladores.[42]

Tabela 165.8 Principais patógenos causadores de infecção em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

Patógeno	Época
Bactérias	
Bacilos gram-negativos – *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* sp. etc.	Período de neutropenia
Gram-positivos – *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativa, *Streptococcus* spp.	Período de neutropenia
Nocardia, Listeria, Mycobacterium	Período pós-pega
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Após D+100
Fungos	
Candida sp. (infecção sistêmica), *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Mucor*, *Trichosporon* sp.	Período de neutropenia
Pneumocystis jirovecii, Candida sp. (infecção cutaneomucosa), *Cryptococcus neoformans*	Período pós-pega
Aspergillus sp., *Fusarium* sp., *Mucor*	Após D+100
Vírus	
HSV	Período de neutropenia
VZV	Período pós-"pega" até após D+100
Citomegalovírus	Período pós-"pega"
Vírus sincicial respiratório	Qualquer fase
EBV	Período pós-"pega" até após D+100, em pacientes gravemente imunossuprimidos
Parasitas	
Strongyloides stercoralis	Período pós-pega
Toxoplasma gondii	Período pós-"pega" até após D+100

Na primeira fase predominam a neutropenia e a mucosite. No período que segue a recuperação medular, as principais complicações infecciosas são devidas à depressão da imunidade mediada por linfócitos T (imunidade celular).
Na primeira fase predominam a neutropenia e a mucosite. Entretanto, diferente do transplante autólogo, a depressão da imunidade mediada por linfócitos T é grande, porque o paciente recebe profilaxia da GVHD (geralmente ciclosporina). Assim, o risco de infecções no período pós-enxertia é grande. O risco aumenta muito se a GVHD se desenvolve.

Alguns desses fármacos, como os anticorpos monoclonais, apresentam interação direta com aumento do risco infeccioso. Na onco-hematologia, anticorpos monoclonais, como o rituximabe (anti-CD20) e o alentuzumabe (anti-

CD56), já estão sendo usados em diversas modalidades terapêuticas de doenças como linfomas, leucemia linfocítica crônica e outras situações. O impacto imune em relação ao risco infeccioso desses medicamentos está descrito na Tabela 165.3, mas vale ressaltar que em muitas situações esses anticorpos são utilizados em associação com esquemas quimioterápicos, e o risco infeccioso será definido pela somatória de riscos dos diversos fármacos em uso.[43]

Infecções relacionadas com a doença de base

Além do tratamento, a doença de base é um importante parâmetro a ser considerado em relação ao risco de infecção. Algumas síndromes infecciosas são particularmente frequentes em determinadas doenças.

Leucemia aguda

Leucemia mieloide aguda

As infecções representam uma das principais causas de morte em pacientes com LMA. A doença contribui significativamente para o óbito porque a medula óssea fica totalmente ocupada por células blásticas, e a neutropenia ocorre rapidamente, mesmo no paciente não tratado. Em estudo conduzido entre 1954 e 1963, a infecção contribuiu para o óbito em 70% dos pacientes, sendo a principal causa de óbito em 34%, seguida de hemorragia (32%). Infecções na corrente sanguínea e pneumonia representaram 65 e 28% das infecções, respectivamente, e cinco agentes causaram 85% dessas infecções: *Pseudomonas aeruginosa* (29%), *Escherichia coli* (17%), fungos (15%), *Staphylococcus aureus* (15%) e *Klebsiella pneumoniae* (9%).[44] Nos 50 anos que se seguiram, o tratamento dessa enfermidade evoluiu de forma impressionante, mas ainda assim as infecções representam um problema. Estudo publicado na década de 1990 mostra que as infecções foram responsáveis por 66% dos óbitos, seguidas de hemorragia (12%), complicações cardiopulmonares (11%) e complicações relacionadas com a leucemia (11%).[45] Assim, embora o tratamento contribua muito para a ocorrência de infecções, a doença por si está associada a frequentes complicações infecciosas devido a dois fatores: insuficiência medular com consequente neutropenia (é o principal fator) e complicações locais, associadas à infiltração por células leucêmicas. Pacientes com formas monocíticas de leucemia frequentemente têm hipertrofia gengival, e a infecção secundária à necrose da gengiva é bastante frequente. Os germes gram-positivos e os anaeróbios da boca são os principais agentes, e o paciente em geral têm halitose intensa e dor à mastigação. A infiltração leucêmica na pele também pode ocasionar infecções secundárias.

Complicações infecciosas especialmente relacionadas com o tratamento da LMA incluem a ocorrência de bacteremia por *Streptococcus viridans* em pacientes que recebem citarabina em doses altas,[46] e tiflite em pacientes que recebem regimes de indução contendo idarrubicina.[45,46] Outro aspecto de destaque no tratamento da LMA é que a neutropenia da fase de indução de remissão pode ser longa, particularmente nos pacientes que não obtêm remissão completa após um ciclo de quimioterapia. Esses indivíduos estão em alto risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas, especialmente candidíase e aspergilose.

Finalmente, frequentemente os pacientes com LMA se apresentam febris ao diagnóstico, sem que seja identificada uma infecção. Neste caso, a febre pode ser atribuída à doença de base, embora do ponto de vista prático a conduta não mude (se o paciente está neutropênico deve ser tratado com tendo infecção). Outra causa de febre é o uso de citarabina.

Em um estudo brasileiro multicêntrico recente, esse grupo de pacientes apresentou um risco de desenvolvimento de infecção fúngica invasiva de cerca de 20% no final de 1 ano de acompanhamento, denotando ser o grupo de pacientes com maior risco de desenvolvimento desse tipo de infecção.[48] Atualmente, recomenda-se o uso de profilaxia antifúngica com posaconazol (ensaio clinico reportando redução de mortalidade em ensaio clinico multicêntrico randomizado), pois essa droga soma o espectro anti-*Aspergillus* ao espectro do fluconazol, esse específico para profilaxia da candidíase invasiva.[1,10,20] Outra questão importante é a recomendação de utilização de ambiente protegido (filtro HEPA), para diminuir o risco de inalação de conídios fúngicos de fungos filamentosos durante o período de risco, e a possibilidade de monitoramento por pesquisa seriada de antígeno de *Aspergillus* (galactomanana) por teste imunoenzimático ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) no soro dos pacientes durante a fase de maior risco (neutropenia prolongada), para diagnóstico e introdução precoce de antifúngico.

Leucemia linfoide aguda

As principais complicações infecciosas da leucemia linfoide aguda (LLA) são devidas à neutropenia causada pela própria doença (no seu início, ou quando ocorre uma recaída) ou pelo tratamento quimioterápico. O manejo do paciente neutropênico com LLA não difere substancialmente de outros pacientes neutropênicos. É depois da remissão completa que a LLA tem algumas particularidades. A principal delas é o risco alto de desenvolver infecção por *Pneumocystis jirovecii*. Assim, a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima é conduta obrigatória, tão logo o paciente apresente alguma recuperação da hematopoese normal. Como a maioria dos esquemas quimioterápicos atualmente disponíveis para o tratamento dessa condição está associado ao uso de corticosteroides, a reativação viral também acontece com frequência. Por este motivo, alguns protocolos quimioterápicos indicam profilaxia antiviral durante o tratamento.[49] A indicação de antifúngicos profiláticos merece especial atenção, principalmente pela interação medicamentosa entre azólicos e alcaloides da vinca. Outro aspecto dessa doença é que por ser mais prevalente em crianças, o espectro de infecções é um pouco diferente do adulto, com mais infecções respiratórias altas, em especial adenovírus, e viroses da infância.

Mielodisplasias

O risco de infecção em pacientes com mielodisplasias é baixo, a não ser que o paciente receba quimioterapia que induz mucosite e neutropenia ou seja submetido a um TCTH alogênico. Por outro lado, defeitos no sistema imune têm sido relatados: neutropenia, linfopenia, diminuição em linfócitos CD4, e células *natural killer* (NK). Em um estudo de 86 pacientes com mielodisplasias, a taxa de infecção foi de um episódio por paciente-ano.[50] Pacientes com neutropenia tiveram maior frequência de infecções. Pneumonias bacterianas e abscessos cutâneos foram as principais infecções documentadas. Em outro estudo, 12 casos de tuberculose foram relatados em 195 pacientes com mielodisplasia.[51] A alta prevalência foi atribuída a uma possível depressão na imunidade mediada por linfócitos T. A utilização de agentes hipometilantes do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês, *deoxyribonucleic acid*), como azacitidina e decitabina, tem sido associada a um risco maior de neutropenia e de infecção em pacientes que não serão submetidos à indução com quimioterapia.

Leucemia mieloide crônica

O risco de infecção na leucemia mieloide crônica se correlaciona com a fase da doença: o risco é desprezível na fase crônica, e aumenta na fase acelerada e na fase blástica. Nesta última fase, a doença se comporta como uma leucemia aguda, e o risco de infecção se correlaciona com a intensidade e a duração de neutropenia, e também com o tratamento empregado. O tratamento de primeira escolha para essa patologia, a partir dos inibidores da tirosina quinase, apresenta pouco impacto em infecção. Alguns casos reativação de herpes-zóster foram reportados em pacientes que receberam imatinibe, complicação raramente observada antes da introdução deste agente.[52]

Doenças linfoproliferativas

Leucemia linfoide crônica

As infecções representam um importante problema no manejo de pacientes com leucemia linfoide crônica (LLC). Aproximadamente 50% dos pacientes têm infecções recorrentes. A principal razão para isso é a profunda depressão na imunidade humoral. Entretanto, o tratamento tem forte influência no espectro de infecções, particularmente se o paciente recebe fludarabina. O uso deste medicamento aumenta o risco e o espectro de infecções nesses pacientes.[53,54]

As infecções em pacientes que recebem tratamento convencional (clorambucil e prednisona) são geralmente causadas por bactérias, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e enterobactérias. Na maioria das vezes, as infecções ocorrem em trato respiratório, trato urinário, pele e corrente sanguínea. Infecções por herpes simples (HSV, do inglês, *herpes simplex virus*) e VZV também são comuns, mas ocorrem em fases avançadas da doença, após tratamento prolongado. Quando os pacientes recebem fludarabina ou alentuzumabe, ocorre depressão na imunidade mediada por linfócitos T, e os pacientes são acometidos por outras infecções, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), e citomegalovírus.

Linfomas não Hodgkin

Na avaliação do risco de infecção em pacientes com linfomas não Hodgkin (LNH), devemos levar em consideração o fato de que esses linfomas representam um grupo heterogêneo de doenças, com manifestações clínicas, tratamentos e prognósticos diferentes. Nesse espectro estão os linfomas com pouca imunodepressão e outros, como leucemia/linfoma T associada ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1, do inglês, *human T lymphotropic virus type 1*), que se apresenta com profunda depressão na imunidade celular. A frequência de infecções, como criptococose, pneumocistose e candidíase oral, é muito mais alta nesses casos de linfoma.

A localização e a apresentação dos linfomas também interferem no risco de infecção. Os linfomas cutâneos frequentemente se acompanham de infecções secundárias. Isso ocorre especialmente em lesões cutâneas nodulares que ulceram como parte da evolução do linfoma. De fato, uma das principais causas de óbito em pacientes com linfomas cutâneos extensos é a infecção. Os principais agentes etiológicos são *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos (estes em pacientes hospitalizados). Tais infecções são de difícil tratamento, pois há quase sempre material necrótico do tumor. Os linfomas MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue*), que ocorrem no tubo digestivo ou nos brônquios, podem predispor a infecções por um componetente obstrutivo. Raro nos linfomas gástricos, mas comum nos linfomas de mucosa brônquica, predispondo a pneumonias.

Outro fator a se considerar na avaliação do risco de infecção é o tratamento. Linfomas indolentes são tratados com esquemas quimioterápicos com baixo potencial de induzir neutropenia. Todavia, como os pacientes recebem tratamento por período prolongado, a depressão na imunidade mediada por linfócitos T pode ser muito intensa depois de múltiplos cursos de tratamento e podem ocorrer infecções como a criptococose. Por outro lado, esquemas quimioterápicos intensos, frequentemente utilizados para tratar pacientes com linfomas mais agressivos, estão associados à neutropenia e as suas consequências infecciosas. Além disso, a incorporação de novos agentes, como fludarabina, alentuzumab e rituximabe, aumenta o risco de infecção.

Mieloma múltiplo

Como mostra a Tabela 165.1, o risco de infecção em pacientes com mieloma múltiplo depende muito do tratamento empregado. Os pacientes recém-diagnosticados apresentam uma intensa depressão na imunidade humoral, e estão sob risco de desenvolver infecções por bactérias encapsuladas. O tratamento padrão do mieloma múltiplo inclui pelo menos um transplante autólogo e, não raro, os pacientes recebem dois transplantes. Com isso, a imunossupressão cumulativa ao longo dos anos de tratamento acarreta um risco aumentado de infecções anteriormente pouco frequentes nessa população, como a aspergilose e a fusariose.[54-56]

A introdução de novas drogas no esquema terapêutico do mieloma também tem se associado a aumento na frequência de infecções. Esquemas utilizando bortezomibe, por exemplo, aumentam a incidência de reativação de herpes-zóster, e hoje os pacientes em uso desta medicação deverão receber profilaxia antiviral.[56]

Tricoleucemia

Pacientes com tricoleucemia estão sob risco de desenvolver infecções por dois mecanismos principais: neutropenia e monocitopenia. A monocitopenia é bastante característica nessa enfermidade e acarreta risco de desenvolvimento de infecções pouco comuns em outras doenças linfoproliferativas, tais como histoplasmose, toxoplasmose, pneumocistose, salmonelose, listeriose e infecções por micobactérias.

Doença de Hodgkin

Pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam depressão na imunidade mediada por linfócitos T, independentemente do tratamento e da atividade da doença. Infecções pelo VZV ocorrem com relativa frequência em pacientes com linfoma de Hodgkin que nunca receberam tratamento, embora sua ocorrência seja particularmente mais frequente após o tratamento. Além do VZV, podem ocorrer outras infecções relacionadas com depressão da imunidade celular.

Considerações finais

Nas últimas décadas tem-se testemunhado um enorme avanço no tratamento das neoplasias, com terapia voltada a alvos moleculares e/ou genéticos em associação com terapias quimioterápicas e radioterapia. Entretanto, tal avanço trouxe consigo um considerável leque de novos problemas infecciosos. Novas síndromes infecciosas foram descritas, patógenos considerados saprófitas passaram a causar infecções graves, e novas estratégias de tratamento e prevenção foram desenvolvidas. Este capítulo não tem por objetivo esgotar o assunto, mas estimular a reflexão e o interesse por este vasto e fascinante tema.

Capítulo 166

Medicina Nuclear em Doenças Onco-hematológicas

Marcelo Tatit Sapienza, Marília Martins Silveira Marone e Artur Martins Novaes Coutinho

Introdução

Fundamentos do uso de imagem funcional em linfomas

Os métodos de imagem estrutural, tais como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM), têm papel fundamental no estadiamento e seguimento de pacientes com linfoma. Porém, há situações em que a detecção de alterações anatômicas não permite uma conclusão diagnóstica adequada, por exemplo, na infiltração de linfonodos com dimensões normais, em pacientes com massa residual por necrose/fibrose após quimio ou radioterapia ou ainda na avaliação precoce de resposta terapêutica metabólica.

O aumento de volume dos linfonodos ou outras alterações estruturais, que consistem na base da utilização dos métodos de imagem anatômicos como a TC e RM durante a avaliação inicial, podem ser pouco específicos no seguimento dos pacientes com linfoma. Mais de 50% dos pacientes mostram algum volume de massa residual após tratamento, situação particularmente frequente no acometimento mediastinal pelo linfoma de Hodgkin (LH), apesar da recorrência ser observada em porcentagem inferior a 20%. Os métodos de medicina nuclear e imagem molecular podem ser empregados para resolver algumas dessas dificuldades clínicas, ao demonstrar atividade celular (doença presente) ou apenas tecido sem atividade metabólica compatível com fibrose.

Radiofármacos e métodos cintilográficos

Os principais radiofármacos empregados no estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento do linfoma são o gálio-67 (cintilografia com gálio-67) e a [^{18}F]-fluordesoxiglicose – (^{18}FDG) (PET, do inglês, *positron emission tomography,* tomografia por emissão de pósitrons com FDG ou simplesmente PET-FDG), cuja captação permite determinar a viabilidade/atividade das células tumorais.

A cintilografia com gálio-67 foi usada durante muitos anos como método funcional com papel principal no reestadiamento de linfomas e na detecção de doença extranodal.[1,2] Contudo, tem perdido progressivamente espaço para a metodologia PET-FDG, que tem o real potencial de substituí-la completamente nos próximos anos para esse fim. A crescente disponibilidade de tomógrafos por emissão de pósitrons acoplados à tomografia computadorizada (PET/CT) em nosso país, bem como o progressivo reembolso por planos e seguros privados de saúde, e em alguns casos mesmo do Sistema Único de Saúde (SUS), praticamente relegaram o uso da cintilografia com gálio-67 à situação de um método funcional de segunda escolha, feito apenas em locais onde o novo método não está disponível ou reembolsável.

Graças à maior resolução anatômica da metodologia PET, que garante maior sensibilidade, e à fusão com a TC, o que eleva a especificidade do método funcional, a PET-FDG mostrou-se superior à cintilografia com gálio-67 em praticamente todas as suas indicações formais. Por esses motivos, a seguir detalharemos de forma resumida os dados da literatura acerca do gálio-67, para então descrever detalhadamente o conhecimento sobre a PET-FDG.

Cintilografia com gálio-67

Princípios gerais

O radioisótopo gálio-67 apresenta alta afinidade pela maioria dos linfomas, e é como um traçador de viabilidade tumoral. A cintilografia habitualmente é feita 1 a 3 dias após a administração intravenosa. Em geral, técnicas tomográficas (SPECT, do inglês, *single photon emission computed tomography*, tomografia computadorizada por emissão de fóton único) e de imagens mais tardias (até sete após a injeção) aumentam a acurácia na detecção de doença.

A sua captação e distribuição nos diferentes tecidos decorrem basicamente de sua similaridade com o ferro. O mesmo se liga à transferrina, sendo transportado no plasma e concentrado de forma fisiológica pelo fígado, baço e medula óssea. Sua excreção é feita por via urinária, predominante nas primeiras 24 h, e pelo cólon.

A captação tumoral é explicada por diversos fatores, incluindo o aumento do aporte sanguíneo, o extravasamento e ligação do complexo gálio-transferrina a receptores na membrana celular e o seu transporte para os lisossomos. O subtipo histológico influencia a captação do isótopo, sendo maior em LH e linfoma não Hodgkin (LNH) de alto grau, e menor em LNH indolentes. A sensibilidade da cintilografia com gálio-67 é influenciada pelas dimensões das lesões, sendo menor para lesões abaixo de 2 cm (devido à resolução do método) ou acima de 5 cm (devido à necrose tumoral). A localização das lesões é outro fator importante de variação da sensibilidade, havendo maior dificuldade na detecção de lesões abdominais devido à biodistribuição e excreção fisiológica do radiofármaco.

Os fatores que modificam a biodistribuição do gálio-67 e interferem na sensibilidade do estudo são a saturação dos locais de ligação do radioisótopo – após administração de ferro ou transfusões sanguíneas – e o uso recente de contrastes paramagnéticos.

Além de tumores, o gálio-67 é captado em processos inflamatórios ativos, como a tuberculose, blastomicose e sarcoidose, podendo levar a resultados falso-positivos, o que limita a avaliação também em linfomas do sistema nervoso central, pelo diferencial com neurotoxoplasmose. A cintilografia com tálio-201 pode auxiliar neste diferencial, pois a concentração deste radiofármaco pelos linfomas é superior à observada nos processos inflamatórios.[3] A hiperplasia do timo é outra causa de estudos falso-positivos nos pacientes com idade inferior a 25 anos, observada de forma transitória até 4 a 10 meses após o término da quimioterapia.

Avaliação inicial e estadiamento

Em decorrência da variação de sensibilidade entre subtipos histológicos e pouco acréscimo em relação aos métodos estruturais, a cintilografia com gálio-67 não é considerada ideal para o estadiamento inicial de pacientes com linfoma.[4]

Acometimento extranodal

A cintilografia com gálio-67 apresenta sensibilidade e especificidade comparáveis ou superiores à TC, com papel superior no seguimento e boa correlação com a resposta terapêutica na detecção de doença extranodal.[5] Em comparação com a RM há especificidade relativamente maior da cintilografia, porém menor sensibilidade, quando comparada à RM na detecção de doença em atividade, o que sugere que os métodos sejam complementares.[6]

O gálio-67 apresenta resultados limitados na detecção de acometimento esplênico e também na detecção de linfoma gástrico, pela sua captação pelo estômago em alguns pacientes, com aumento dessa porcentagem nos estudos pós-quimioterapia.

Seguimento e prognóstico

O seguimento de pacientes e a avaliação da resposta terapêutica, imediatamente ou nos controles tardios após o tratamento, são a principal indicação da cintilografia com gálio-67. Porém, para que a captação de gálio-67 seja correlacionada de forma segura com doença em atividade, é importante conhecer a avidez do tumor pelo radioisótopo antes do tratamento, sobretudo em linfomas com baixa afinidade, evitando resultados falso-negativos.[4] Uma vez que sua captação é reduzida após quimioterápicos, o intervalo habitualmente recomendado para a realização de estudos com gálio-67 após essa modalidade de tratamento é de 3 a 4 semanas.

A avaliação histopatológica corrobora o papel do gálio-67, principalmente no LH, notando-se excelente

correlação entre a cintilografia negativa e a presença de fibrose/necrose na biopsia de massa residual mediastinal, com resultados superiores à TC na detecção de recorrência,[4,7,8] sendo ainda descritas sensibilidade e especificidade entre 97 e 100% na predição de recorrência em 1 ano[9] (Figura 166.1). Em estudo prospectivo com LH, o método mostrou alto valor preditivo positivo, com recorrência em estudos positivos de quase 90%, em comparação com recorrência entre 18 e 34% e maior sobrevida em estudos negativos.[9]

Em LNH agressivos é descrito que a variação de captação de gálio-67 durante a quimioterapia também apresenta valor prognóstico e poderia justificar uma mudança precoce no esquema terapêutico.[10] Os estudos com gálio-67 após o primeiro ciclo e após o terceiro/quarto ciclos podem ainda sugerir a mudança precoce do esquema terapêutico, sendo bom preditores de sobrevida livre de doença nesse subtipo de LNH.[11]

[^{18}F]-fluorodeoxiglicose

Princípios gerais

O flúor-18 é um isótopo emissor de pósitrons, partículas com carga positiva que se aniquilam ao encontrar um elétron. A aniquilação do pósitron gera a emissão de dois raios gama em sentidos opostos, detectados nos equipamentos PET. É produzido em aceleradores de partículas chamados cíclotrons e tem meia-vida curta, de cerca de duas horas, sendo bastante conveniente para a aplicação clínica.

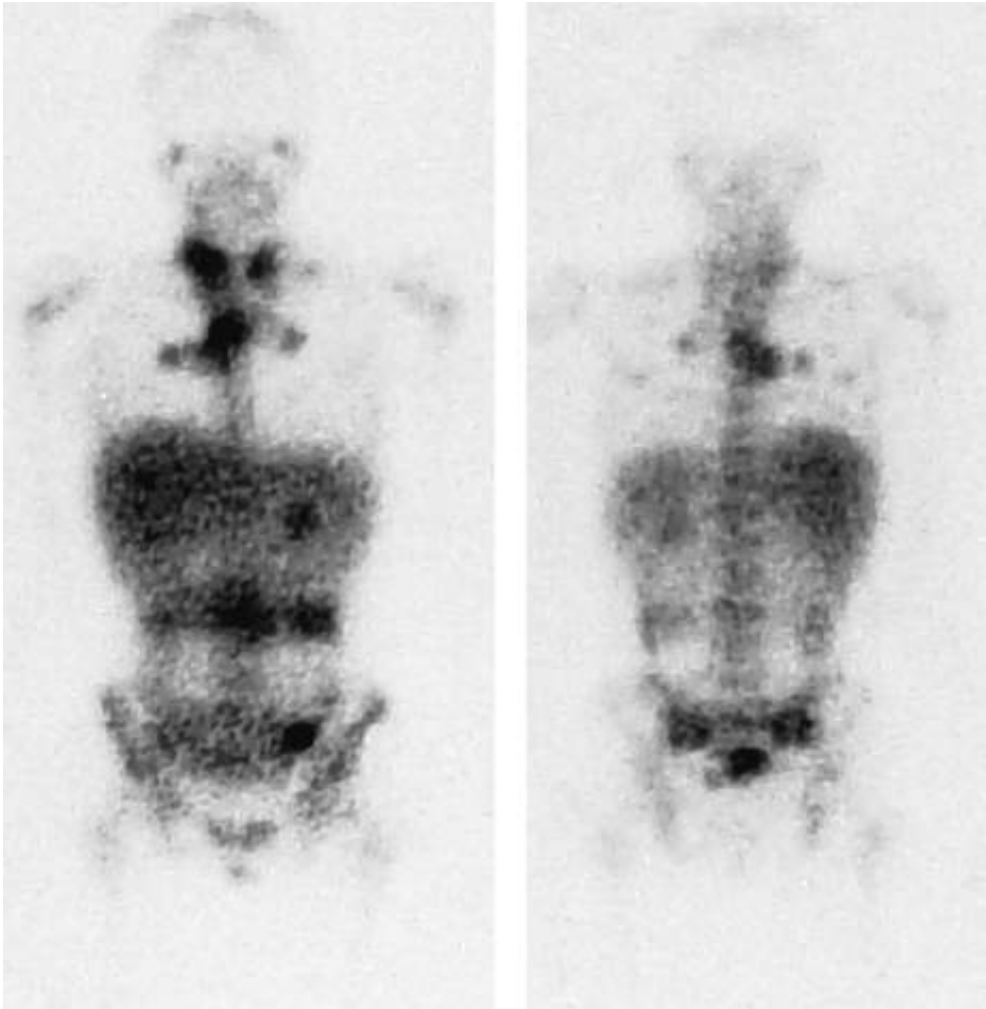

Figura 166.1 Cintilografia com gálio-67 nas projeções anterior posterior, evidenciando hipercaptação em múltiplas áreas supra e infradiafragmáticas em paciente com linfoma de Hodgkin com doença mediastinal ativa. A captação abdominal pode ser difícil de diferenciar da excreção intestinal fisiológica. (Imagem cedida pelo Centro de Medicina Nuclear/Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Inrad–HCFMUSP, São Paulo.)

A [^{18}F]-fluorodeoxiglicose (^{18}FDG) é um análogo da glicose, marcada com o flúor-18. As imagens obtidas após a administração do radiofármaco refletem a taxa metabólica regional, pois a ^{18}FDG é tranportada para o meio intracelular e fosforilada de forma idêntica à glicose, porém não segue a via glicolítica e permanece aprisionada na

célula (Figura 166.2). Alto metabolismo glicolítico e elevada captação de ^{18}FDG são observados em várias neoplasias, entre as quais os linfomas, e em processos inflamatórios. A captação em processos inflamatórios justifica as principais causas de estudos falso-positivos, também observados em outras situações, tais como a hiperplasia ou rebote tímico.

A comparação das imagens metabólicas da PET com os dados estruturais e localizatórios da TC é etapa importante da interpretação dos estudos com FDG, aumentando a especificidade dos achados. A integração das informações metabólicas e estruturais é feita a partir da fusão de imagens adquiridas em um mesmo equipamento híbrido (PET/CT).

Avaliação inicial e estadiamento

O estudo de PET/CT com ^{18}FDG é o método de primeira linha para o estadiamento inicial dos linfomas de alto grau metabólico, com acurácia superior aos métodos estruturais isolados. Isto ocorre devido à alta taxa metabólica celular desses linfomas, que se reflete na alta captação da FDG e alta acurácia na detecção de acometimento linfonodal e extranodal (Figura 166.3). O método é aplicado com sucesso no estadiamento de LH e dos LNH de alto grau (sobretudo o difuso de grandes células B – DGCB), e nos LNH de baixo grau, principalmente no subtipo folicular. O grau de captação não é considerado parâmetro adequado para estabelecer o diagnóstico diferencial entre linfomas de alto e baixo grau, justamente por que há uma importante sobreposição dos grupos. Em linfomas de baixo grau, a maior aplicação reside em um estudo de base para avaliar a resposta após a terapia, podendo também sugerir transformação para subtipos mais agressivos.[12–14]

A sensibilidade e especificidade do estudo PET com FDG para linfoma são relativamente variáveis na literatura, com variação sobretudo entre estudos feitos com PET sem acoplamento com TC (PET-FDG dedicada) e os com PET/CT. Em geral, entretanto, sensibilidade e especificidade da PET-FDG dedicada demonstram valores, respectivamente, entre 86 e 96% e de 94 a 100%, superiores aos valores médios da TC (80 e 70%), e a metanálise de 20 estudos demonstra média de 91% para ambas, ao passo que os estudos com PET/CT mostram acurácia ainda maior (aumento de 5 a 10%) principalmente pela redução de resultados falso-positivos em áreas de captação fisiológica.[12–14]

A comparação do estudo PET com FDG ao conjunto de dados obtidos no estadiamento convencional (TC, ultrassonografia, RM, cintilografia óssea, biopsia de medula, biopsia hepática, laparotomia), é favorável, havendo modificação do estádio e conduta em 15 a 20% dos casos, com frequente modificação de estádios precoces (I a IIB) para avançados (III e IV).[12–14]

Entre as situações com menor sensibilidade do estudo com FDG descrevem-se os linfomas MALT, linfomas de células do manto e linfomas linfocíticos de baixo grau.[15] Assim como o gálio-67, o FDG não é específica para linfomas, sendo observados estudos falso-positivos em processos inflamatórios ou em outros tumores. Porém, ao contrário do gálio-67, a sensibilidade da FDG não apresenta variação significativa para lesões supra ou infradiafragmáticas, podendo ser empregada em casos de linfoma gástrico.

Acometimento extranodal

Além dos excelentes resultados na detecção de acometimento nodal, os resultados dos estudos com PET-FDG também são muito bons na avaliação de acometimento extranodal, com aumento principalmente na detecção de lesões esplênicas e medulares.[12,16] Do total de 73 lesões extranodais detectadas em 81 pacientes, Moog relata que 24 foram detectadas apenas pela PET-FDG (um resultado falso-positivo entre 15 lesões confirmadas) e sete detectadas apenas pela TC (cinco falso-positivos entre seis confirmadas).[17] A captação de FDG acima da captação hepática apresenta alta sensibilidade e especificidade na identificação do acometimento esplênico de pacientes com LH.[18]

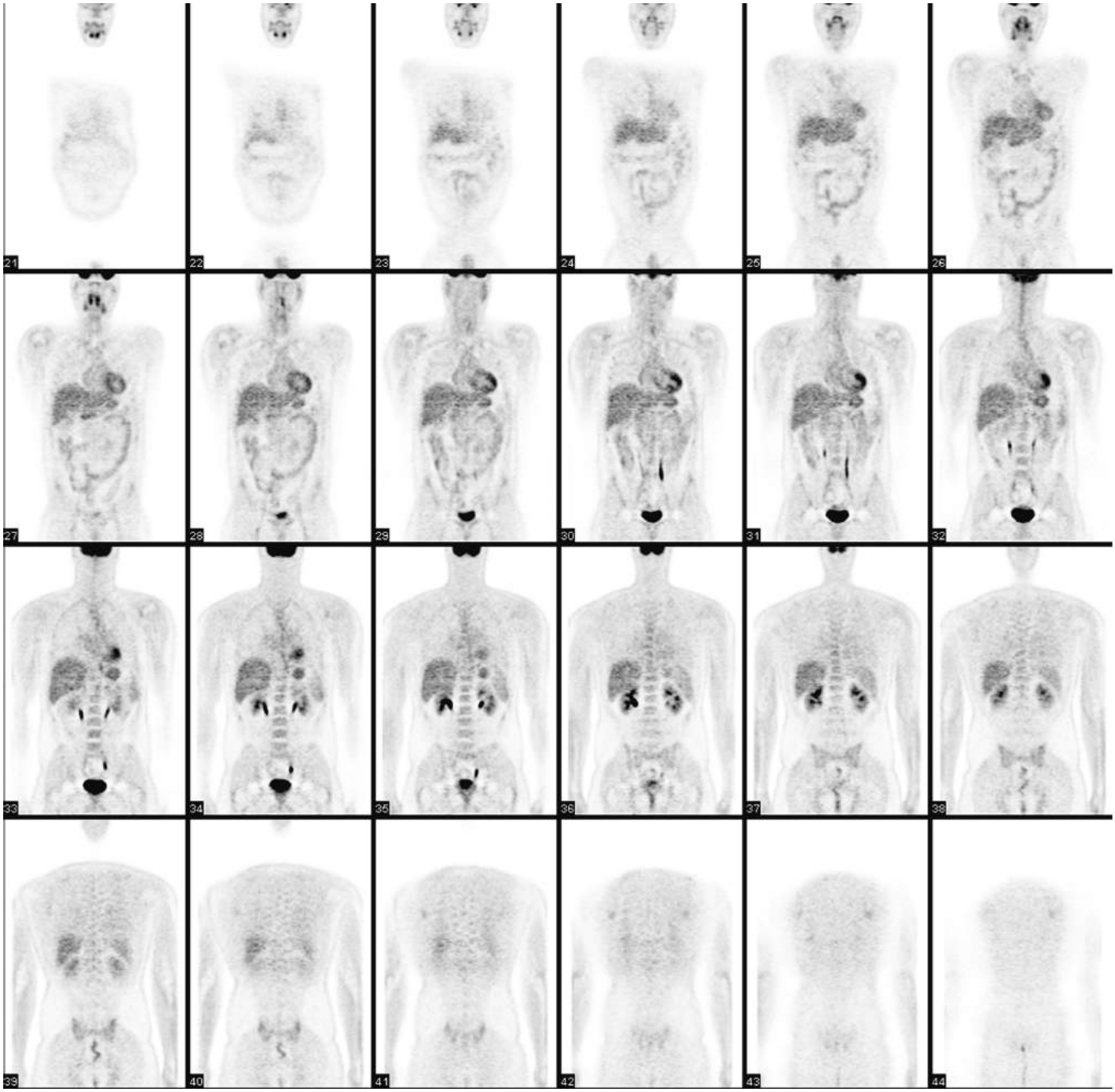

Figura 166.2 Biodistribuição normal de uma PET-FDG (imagens em planos coronais da região anterior para a posterior – esquerda para a direita), incluindo segmentos da base do crânio até a raiz das coxas. (Imagem cedida pelo Centro de Medicina Nuclear/Inrad – HCFMUSP – São Paulo.)

Os estudos com FDG têm importante papel na definição de envolvimento ósseo, que apresenta papel crucial no estadiamento e na implicação de terapia e prognóstico. O envolvimento é sugerido pela detecção de hipercaptação em áreas focais, localizadas ou multifocais, ao passo que hiperplasia reacional de medula geralmente demonstra captação difusa.

Um estudo PET com FDG negativo não exclui doença, mantendo-se o papel central da biopsia de medula óssea para determinação de infiltração medular. Por outro lado, apesar da sensibilidade limitada da PET, nota-se alta especificidade (média 91%). Estudos prospectivos confirmam a modificação de estádio em aproximadamente 15% dos casos, principalmente determinado pelo aumento do estádio, com implicação direta na estratégia terapêutica. A melhor localização da doença leva a modificações de conduta em mais de 30% dos pacientes.[16]

A captação difusa e discreta de FDG na medula óssea deve, porém, ser interpretada com cautela, pois pode ser causada por ativação medular, que é mais frequente no primeiro mês após quimioterapia ou até 2 semanas após o uso de fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSF, do inglês, *granulocyte colony stimulating fator*). Sugere-se que a biopsia de medula seja mantida como principal método diagnóstico, em alguns casos guiada pelos achados de PET/CT, com avaliação por RM indicada para casos específicos.

Envolvimento de sistema nervoso central

A avaliação de linfoma cerebral, particularmente no diferencial com neurotoxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*) pode ser realizada por meio da PET-FDG, porém a alta atividade metabólica do cérebro normal pode dificultar a análise das imagens. Essa situação não ocorre nos estudos realizados com tálio-201, que não é captado pelo parênquima cerebral normal.

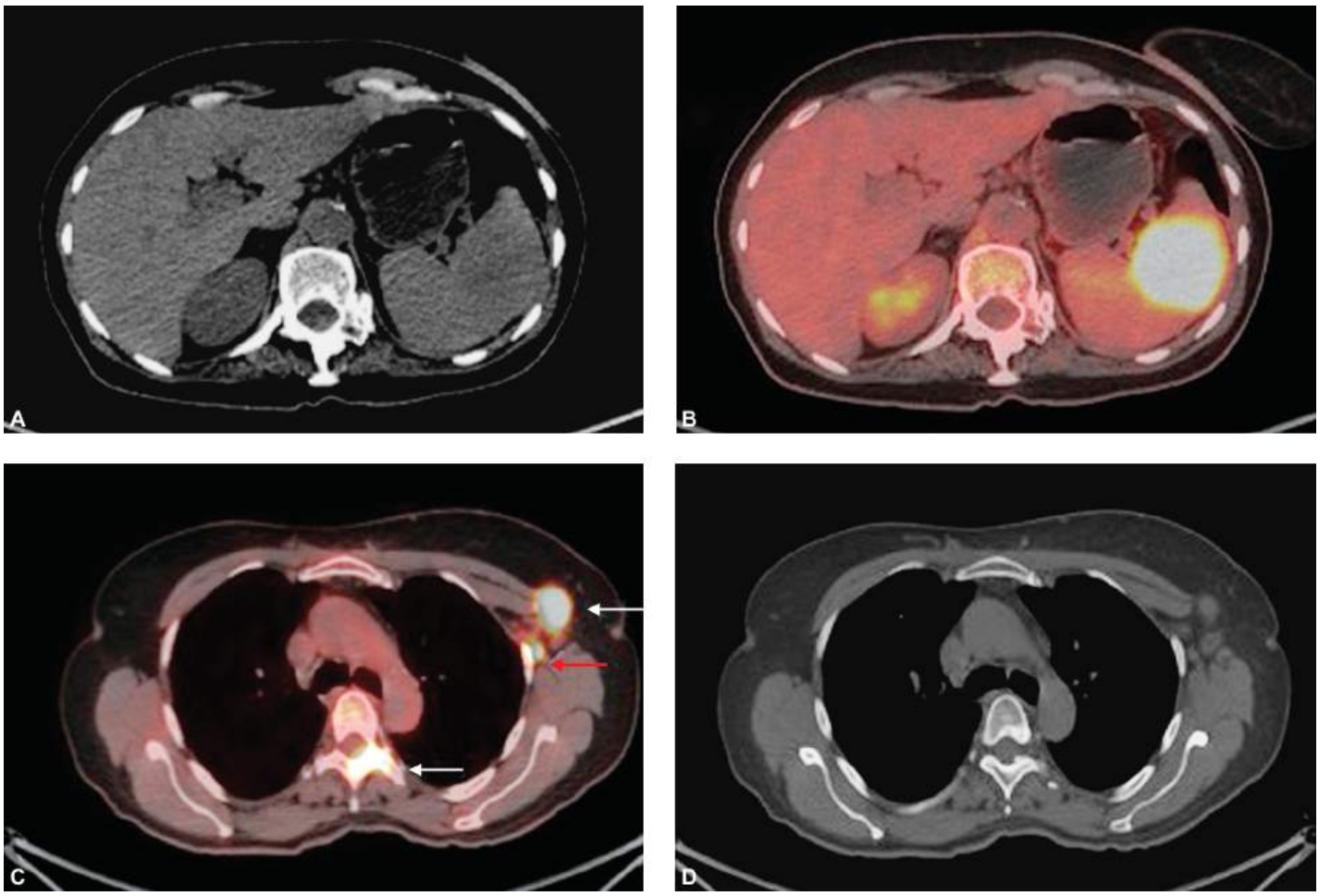

Figura 166.3 Paciente com LNH-DGCB submetido a estadiamento com PET/CT com FDG. Linha superior: captação focal do radiofármaco no baço vista à imagem de fusão, correspondendo a área hipoatenuante de difícil delimitação à TC (esquerda). Linha inferior: as imagens *à esquerda* (fusão) demonstram acometimento ósseo não visto à TC (*à direita*), e em dois linfonodos axilares, um deles de tamanho aumentado e outro de forma habitual (*seta vermelha*). (Imagem cedida pelo Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP.)

Seguimento e prognóstico

Estudo pós-tratamento

Assim como o gálio-67, vários estudos abordaram o uso da PET com FDG na caracterização metabólica da massa residual após o tratamento, para diferenciar tumor residual de fibrose/necrose, tanto em LH quanto em LNH agressivo difuso de grandes células B (LNH-DGCB). A redução da captação ocorre em grau mais acentuado na primeira semana após o início da quimioterapia, no entanto, intervalos de duas ou mais semanas após o após a conclusão da quimioterapia são mais adotados para o exame controle[19] (Figura 166.4).

Estudos comparativos e a experiência clínica acumulada confirmam que a sensibilidade e a especificidade do estudo com FDG para doença residual são superiores às da TC. Além da menor probabilidade de recorrência, um estudo PET negativo após tratamento de LNH é relacionado com a maior sobrevida. Há, entretanto, algum risco de falso-negativos, e uma recorrência tardia em pacientes sem captação de FDG possivelmente está relacionada com a doença residual microscópica ou à depressão metabólica transitória do tumor.[20,21]

Duas grandes revisões sistemáticas avaliaram o conjunto de dados da literatura sobre o papel da PET-FDG no reestadiamento após tratamento de LH e LNH-DGCB.[22,23] Ambas apontam para a heterogeneidade e limitações metodológicas dos estudos analisados, mas indicam um moderado valor preditivo positivo na detecção de doença

residual após tratamento do LH (60 a 100% no estudo de Zijlstra e média de 62% no de Terasawa) e principalmente, indicam um alto valor de predição negativo do estudo de forma mais constante (entre 71 e 100% no de Terasawa, com média de 94% nos 10 estudos revisados por esse autor). O moderado valor de predição positivo aponta para a conveniência de biopsia confirmatória, tipicamente no local da massa residual, antes da terapia de salvamento. Por outro lado, o elevado valor de predição negativo mesmo na presença de massa residual à TC explica a ampla utilização clínica de PET-FDG nos pacientes com LH, evitando a biopsia, mesmo em casos de grandes massas residuais, que pode ser postergada até que haja evidência clínica ou radiológica de recorrência.[22,23]

A aplicação dos dados de PET é demonstrada no ensaio clínico prospectivo de Kobe, que comprovou o elevado valor preditivo negativo de PET-FDG (94%) em 311 pacientes com LH e massa residual pós-tratamento, e apenas os pacientes com PET positiva foram submetidos à radioterapia complementar.[24] Nos pacientes com LNH agressivo, a indicação clínica geral é similar, apesar do valor preditivo positivo na detecção de doença residual pós-tratamento ser mais elevado (100% em dois estudos específicos de Zijlstra e média de 90% nos seis estudos revisados por Terasawa) e o valor de predição negativo pouco menor que no LH (84% no estudo de Zijlstra e 50 a 83% no de Terasawa, com média de 80% nos seis estudos revisados por esse autor).[22,23]

Neste contexto, para minimizar a heterogeneidade de resultados, sobretudo em LNH, foi proposta padronização internacional de condutas na avaliação de resposta ao tratamento de linfomas.[25] Quanto à necessidade de PET pré-tratamento, para base de comparação na determinação de resposta, foi considerada recomendada, mas não essencial, nos linfomas que tipicamente apresentem grande avidez por FDG (LH, LNH-DGCB, LNH folicular ou de células do manto) e fundamental em linfomas com maior variabilidade de captação (outros LNH agressivos não DGCB e linfomas indolentes). O grupo sugere intervalo mínimo de 3 semanas e ideal de 6 a 8 semanas após quimioterapia ou quimioimunoterapia e superior a 8 a 12 semanas de radioterapia, para evitar falso-positivos por captação de FDG em processo inflamatório.

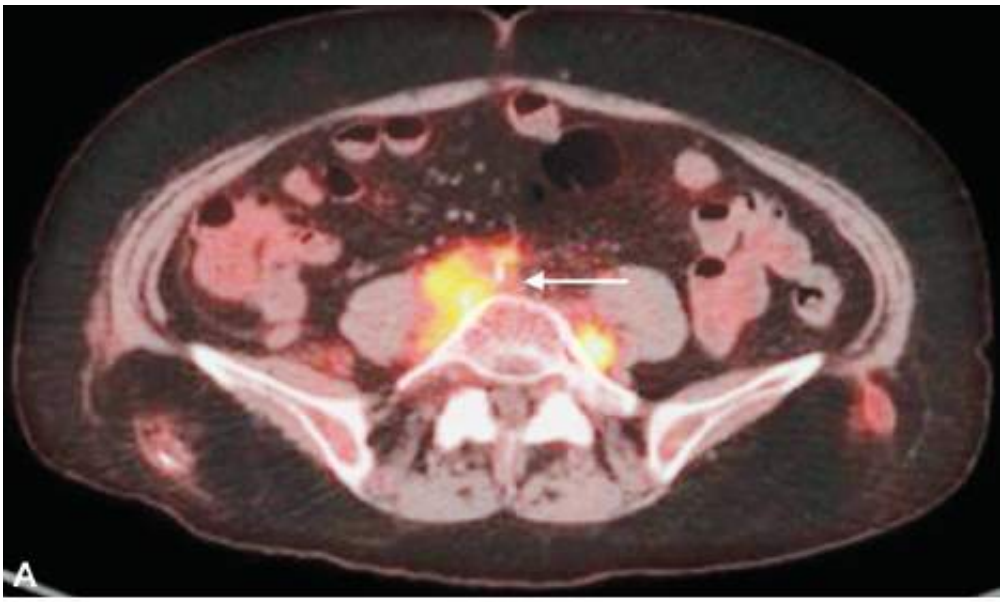

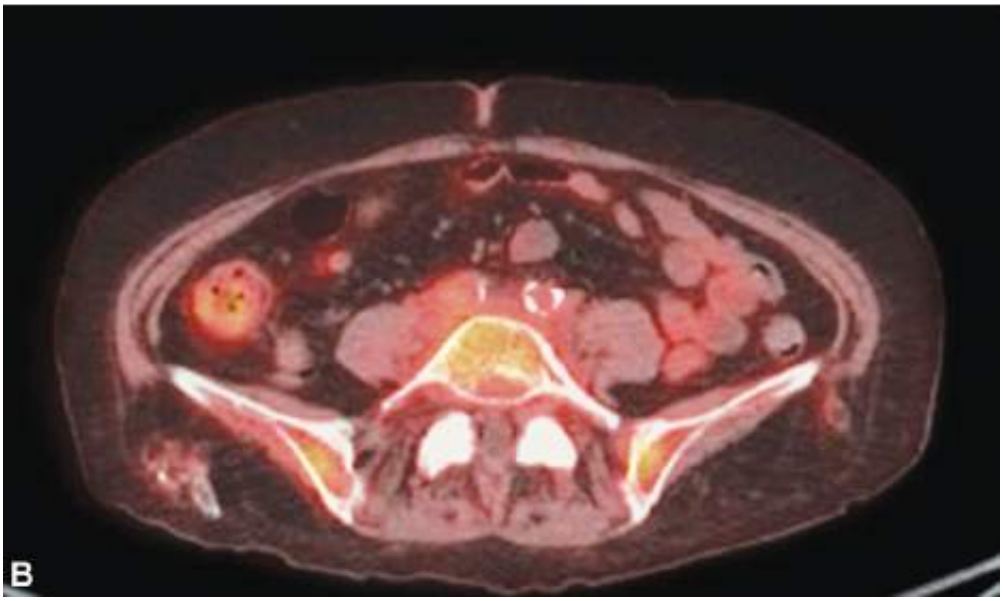

Figura 166.4 Paciente com LNH-DGCB: estudo PET/CT com FDG realizado antes e após o término da quimioterapia (imagens de fusão). **A.** nota-se hipermetabolismo em massa retroperitoneal envolvendo os vasos ilíacos. **B.** A massa persiste à TC, porém sem atividade glicolítica, indicando fibrose. A baixa atividade metabólica na massa residual evidenciada pela TC é um indicador prognóstico associado a menor taxa de recorrência. (Imagem cedida pelo Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP.)

Com base em tais estudos, considera-se a PET-FDG o método de escolha para avaliação de resposta ao término do tratamento em pacientes com LH ou LNH-DGCB, com ou sem massa residual detectada na TC. Em casos de LNH não DGCB, é recomendável que o estudo seja comparado a uma PET basal (pré-tratamento).

A PET-FDG também parece ser o exame mais adequado para o seguimento de rotina de pacientes em remissão completa da doença. O intervalo ideal entre os exames e o impacto da detecção precoce de doença sobre a estratégia terapêutica e na evolução final dos pacientes são, contudo, ainda pouco estabelecidos.

Estudo durante o tratamento | "PET ínterim"

Outro método pesquisado para aumentar o valor preditivo negativo da PET é a realização do estudo durante a quimioterapia, o chamado "PET ínterim" (em geral após término de um a três ciclos). Presume-se que a negativação do estudo já nos primeiros ciclos mostre alta sensibilidade do tumor ao esquema adotado, com a provável morte dos clones mais resistentes nos ciclos adicionais, e supõe-se que tal avaliação tenha alto valor prognóstico e capacidade de induzir mudanças no esquema terapêutico.

Os dados da literatura se restringem ao LH e LNH-DGCB. Em LH, a PET-FDG parece ser um teste confiável para identificar não respondedores, e alguns estudos começam a indicar possível mudança no prognóstico após ajustes no tratamento quimioterápico desses pacientes, embora as particularidades dessa possível mudança de paradigma ainda não estejam bem estabelecidas.[26,27] Para LNH-DGCB, a literatura ainda não forneceu resultados indubitáveis quanto ao seu valor prognóstico, muito por conta da heterogeneidade entre os estudos. Nesse caso, a recomendação atual é da utilização do estudo PET/CT em ensaios clínicos ou como parte de registros prospectivos.[26]

Outros métodos diagnósticos

Diversos radiofármacos foram estudados para o estadiamento e seguimento de pacientes com linfoma. Contudo, a falta de estudos controlados com casuística mais representativa e a atual preponderância do uso da PET-FDG limitaram a sua aplicação clínica rotineira.

Cintilografia óssea

A cintilografia óssea pode detectar as alterações pela infiltração do linfoma, porém apresenta sensibilidade e especificidade limitadas. O padrão observado na cintilografia óssea é variável, incluindo lesões focais ou difusas com margens mal delimitadas e lesões fotopênicas. No monitoramento de resposta ao tratamento pode ocorrer uma acentuação da captação óssea, por remodelação óssea, por isso não é o método mais indicado, sendo inferior à PET-FDG e ao gálio-67.

Tratamento

Radioimunoterapia

Na última década, assistimos ao uso dos anticorpos monoclonais deixar o campo de pesquisa e se tornar uma aplicação clínica no tratamento de linfomas. Os primeiros bons resultados foram demonstrados com a utilização de anticorpos não radiomarcados, como o gentuzumabe (anticorpo anti-CD33, utilizado para tratamento de leucemia mieloide aguda) e o rituximabe (anticorpo anti-CD20, utilizado para tratamento de linfoma). Demonstrou-se a seguir que em alguns grupos de pacientes os radioimunoconjugados (anticorpos monoclonais marcados com emissores de radiação) apresentam resultados melhores que os anticorpos "frios". Isso ocorre porque há sinergismo entre a resposta imune desencadeada pela ligação do anticorpo às células e o efeito da radiação. A radiação b, mais

empregada para tratamento, leva à ionização em um raio de poucos milímetros a partir do ponto de captação, porém esse alcance é suficiente para levar à morte tanto a célula-alvo como as células vizinhas (efeito de fogo-cruzado ou *cross-fire*).

Dentre os radioimunoconjugados com aplicação clínica mais bem estabelecida para tratamento de linfomas, encontramos ibritumomabe-tiuxetana e tositumomabe. Os dois anticorpos se ligam a antígenos do CD20, sendo o tositumomabe (Bexxar®) marcado com iodo-131, enquanto o ibrituzumomabe (Zevalin®) corresponde ao rituximabe marcado com ítrio-90. A radioimunoterapia é empregada principalmente para pacientes com LNH de células B refratários à quimioterapia convencional ou à imunoterapia.

Estudos randomizados com 143 pacientes portadores de LNH refratário ou recorrente demonstram que o ibritumomabe-^{90}Y apresenta maior taxa de resposta total e de resposta completa que o rituximabe (respectivamente 80% *versus* 56% e 30% *versus* 16%), apesar de não haver variação significativa na duração da resposta (14,2 × 12,1) ou no tempo para progressão da doença (11,2 × 10,1 meses). Além disto, o anticorpo marcado apresenta resposta mesmo em pacientes refratários ao tratamento com rituximabe, em até 74% dos casos (59% resposta parcial, 15% resposta completa). Protocolos de radioimunoterapia associados à quimioterapia em altas doses e transplante de medula também são descritos, com alta porcentagem de resposta.

Na avaliação retrospectiva de 349 pacientes submetidos a tratamento com ítrio-90-ibritumomabe, na dose de 0,3 a 0,4 mCi (milicuries)/kg até o máximo de 32 mCi, foram descritas diferentes reações adversas. Durante a infusão foi frequentemente observada toxicidade não hematológica leve (astenia, náuseas, calafrio e febre), relacionada com a ligação do anticorpo ao receptor CD20. Nas semanas seguintes, ocorreu toxicidade hematológica, com depressão medular máxima após 7 a 9 semanas e duração de 1 a 4 semanas. Leucopenia, plaquetopenia e anemia grau IV foram observadas em, respectivamente, 30 a 35%, 10 a 14% e 3 a 8% dos pacientes, com necessidade de internação por infecção em 7% dos casos e sangramento importante em apenas 2% dos pacientes. Tardiamente, após 8 a 34 meses, há risco próximo a 1% de mielodisplasia ou leucemia mieloide aguda secundária. Os parâmetros sugeridos para a indicação da dose são: envolvimento inferior a 25% da medula óssea, adequada reserva medular, plaquetas acima de 100.000/mℓ e neutrófilos acima de 1.500/mℓ, sendo também recomendado intervalo superior a 3 semanas do último ciclo de quimioterapia.

Dados recentes incluindo 1.075 pacientes de 14 países participantes da Radioimmunotherapy Network entre 2006 e 2009[30] reiteram a radioimunoterapia como um procedimento seguro, com efeitos colaterais toleráveis e com boa efetividade em linfomas não Hodgkin do subtipo folicular e em outros subtipos de LNH de células B, mesmo aqueles sem indicações clássicas, fornecendo dados animadores de sobrevida.

Capítulo 167

Aspectos Transfusionais das Doenças Onco-hematológicas

Dante Mário Langhi Jr. e José Orlando Bordin

Introdução

A moderna terapia transfusional, na maioria das circunstâncias, baseia-se na reposição de um tipo de hemocomponente que está presente em quantidade inadequada no paciente, por componente derivado do sangue de um doador. Para a terapia transfusional ser racional e efetiva, o componente deficiente deve ser identificado e preferentemente mensurado, para que essa terapia possa ser dirigida, em parte, pela quantificação objetiva e pela observação do efeito clínico dessa reposição.

A terapia utilizando hemocomponentes específicos tem tido importante significado sob dois aspectos principais:

- Tem proporcionado reposição mais específica do hemocomponente que o paciente necessita, tornando desnecessária a administração de hemocomponentes que o paciente não necessita, colaborando para a melhora da segurança e da qualidade da transfusão
- De quase igual importância tem sido o impacto desse tipo de terapia nos estoques e disponibilidade de hemocomponentes, estoques estes que são finitos.

Os hemocomponentes e os hemoderivados são preparados a partir de sangue coletado de doação de sangue total ou doação de aférese.

Os componentes do sangue total, ou hemocomponentes (eritrócitos, plaquetas e plasma), separados por método de centrifugação diferencial e, com exceção do citomegalovírus (CMV) e do vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1), em geral apresentam o mesmo risco de transmissão de doenças do sangue total que os originou. Atualmente, várias metodologias têm sido testadas no sentido de tratar esses hemocomponentes, objetivando a inativação de patógenos e a diminuição do risco da transmissão de algumas doenças.[1]

Em contraste, os hemoderivados (soluções de albumina, imunoglobulinas e concentrados de fatores da coagulação), são preparados a partir de processos mais complexos (industrialização), utilizando-se *pools* de plasma. Dependendo do método de processamento apresentam diminuição significante dos riscos de transmissão de doenças.

O uso de sangue e de seus produtos tem diminuído desde o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) no entanto, a prática de prescrição de sangue pelos médicos ainda tem se mostrado muitas vezes inadequada. A decisão terapêutica deve se basear na relação entre os benefícios e os riscos potenciais dessa terapia proposta.

Uma parte substancial dos produtos hemoterápicos transfundidos em centros hospitalares tem sido administrada a pacientes portadores de tumores sólidos ou doenças hematológicas malignas. Esses produtos são utilizados para combater efeitos da doença primária e controlar as complicações da quimioterapia, radioterapia, cirurgia ou de transplantes.

Os cuidados aos pacientes com câncer podem ser multifacetados e intensos, sendo a transfusão de sangue uma parte integrante desse complexo.

Eritrócitos

A anemia é uma complicação comum em pacientes oncológicos, especialmente onco-hematológicos, quando a doença envolve a medula óssea e ainda mais frequente quando o tratamento – quimioterapia, radioterapia ou transplante – afeta o crescimento das células progenitoras da medula óssea, com significado impacto no *status* funcional do paciente e em sua qualidade de vida. A etiologia da anemia nessa população de pacientes é quase sempre multifatorial e, entre os fatores que contribuem para o seu aparecimento, inclui-se a supressão da medula óssea, induzida pela quimio ou radioterapia, infiltração da medula óssea pelo tumor, hemólise, perda sanguínea e deficiência de fatores nutricionais.

O National Cancer Institute (NCI) dos EUA e a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatam que entre 20 e 60% dos pacientes, tratados com regimes de quimioterapia comumente utilizados para tratamento de tumores sólidos, apresentam valores de hemoglobina variando entre 8 g/ℓ e valores normais. Entre 5 e 40% desses pacientes apresentam valores de hemoglobina variando de ≤ 6,5 a 7,9 g/dℓ, sendo mais comum ainda (10 a 80%) em pacientes com linfomas.[2] Caso se considerem esses dados em seu contexto clínico amplo, é importante notar que valores de hemoglobina inferiores a 8 g/ℓ são relativamente graves e, na maioria das vezes, é o valor de gatilho para a transfusão de concentrado de eritrócitos.[3]

A transfusão de eritrócitos deve ser realizada para as mesmas indicações usadas na população geral de pacientes e serve para tratar ou prevenir uma iminente e inadequada liberação de oxigênio aos tecidos, com consequente hipoxia tecidual. É consenso que, para adultos, eritrócitos devem ser transfundidos para aumentar a capacidade de transportar oxigênio em pacientes agudamente anêmicos. No entanto, pontos de vista discordantes são expressos entre médicos clínicos e comitês de especialistas, quanto à definição do que constitui estado de anemia em magnitude suficiente que necessite de correção.

Historicamente, o *gatilho transfusional* adotado por muitos para indicar a transfusão de eritrócitos tem sido o valor de hemoglobina de 10 g/ℓ ou o valor de hematócrito de 30%. Essas medidas não fornecem indicação do verdadeiro *déficit* de eritrócitos, porquanto podem produzir estimativa inexata dos volumes de eritrócitos, plasmático e de sangue total.[4]

De maneira ideal, a decisão da realização da transfusão de eritrócitos deve se basear em uma constelação de fatores clínicos, tais como idade do paciente, velocidade de instalação e história natural da anemia, volume intravascular e presença de cofatores fisiológicos que afetam a função cardiopulmonar e a circulação.

A capacidade de transportar oxigênio, em seres humanos, é aproximadamente 4 vezes maior que as necessidades de oxigênio, existindo, portanto, considerável reserva fisiológica.[4] A decisão final de transfundir deve se firmar na avaliação dos riscos da anemia *versus* os riscos da transfusão.[5]

Resposta fisiológica à anemia

As principais considerações fisiológicas relevantes ao paciente anêmico são o grau adequado de liberação de oxigênio aos tecidos e se os mecanismos compensatórios para manutenção dessa liberação não se tornarão deletérios. A liberação de oxigênio (DO_2) é determinada pela fórmula:

$$DO_2 = \text{débito cardíaco} \times \text{conteúdo de oxigênio arterial}$$

Em repouso, a taxa de liberação de oxigênio normalmente excede o consumo em até 4 vezes, por conseguinte, se o volume intravascular estiver mantido durante um sangramento e se o *status* cardiovascular não estiver prejudicado, a liberação de oxigênio teoricamente será adequada até que o hematócrito caia a 10%, pois o aumento do débito cardíaco, o deslocamento para a direita da curva de dissociação da oxi-hemoglobina e o aumento da extração de oxigênio podem compensar a diminuição do conteúdo de oxigênio arterial.

As primeiras adaptações à anemia são o aumento da liberação de oxigênio pela hemoglobina e a elevação do débito cardíaco,[6] como demonstrado na Tabela 167.1.

- As respostas fisiológicas às anemias aguda e crônica são quase sempre similares, com a correção do volume intravascular. A diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio pode ser menos evidente precocemente na anemia aguda, porque é necessário tempo para essa adaptação
- A dinâmica molecular da hemoglobina resulta em liberação mais eficiente de oxigênio na anemia. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina mostra a relação entre tensão de oxigênio e saturação da hemoglobina (Figura

167.1). Pequenas reduções na tensão de oxigênio venoso resultam em dramático aumento na liberação de oxigênio (porção íngreme da curva na Figura 167.1); no entanto, as flutuações arteriais têm pequeno efeito (porção plana da curva na Figura 167.1).

Um deslocamento para a direita da curva de dissociação da oxi-hemoglobina aumentará a liberação de oxigênio sob tensões de oxigênio constantes. Na anemia, o deslocamento para a direita da curva inicia-se com níveis de hemoglobina de 9 g/ℓ e é proeminente com níveis abaixo de 6,5 g/dℓ.[6] O deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, na anemia, é primariamente resultante do aumento da síntese de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). O aumento dos níveis de 2,3-DPG, visto com o declínio da hemoglobina, necessita de 12 a 36 h para ocorrer.[7] O segundo mecanismo imediato, o efeito Bohr, também pode ter papel importante. Esse efeito é responsável pela diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio em situações de acidose sistêmica,[7] que pode acompanhar a anemia aguda. Na anemia crônica, com pH sérico estável, especula-se que a acidose intracelular do eritrócito inicia o efeito Bohr.[8]

Tabela 167.1 Adaptações fisiológicas à anemia.

Maior liberação de oxigênio	Aumento da produção de eritropoetina Maior extração de oxigênio Deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina (redução da afinidade pelo oxigênio): • Níveis elevados de 2,3-difosfoglicerato • Efeito Bohr
Maior débito cardíaco	Pós-carga reduzida: • Vasodilatação • Menor viscosidade sanguínea Maior contratilidade Taquicardia

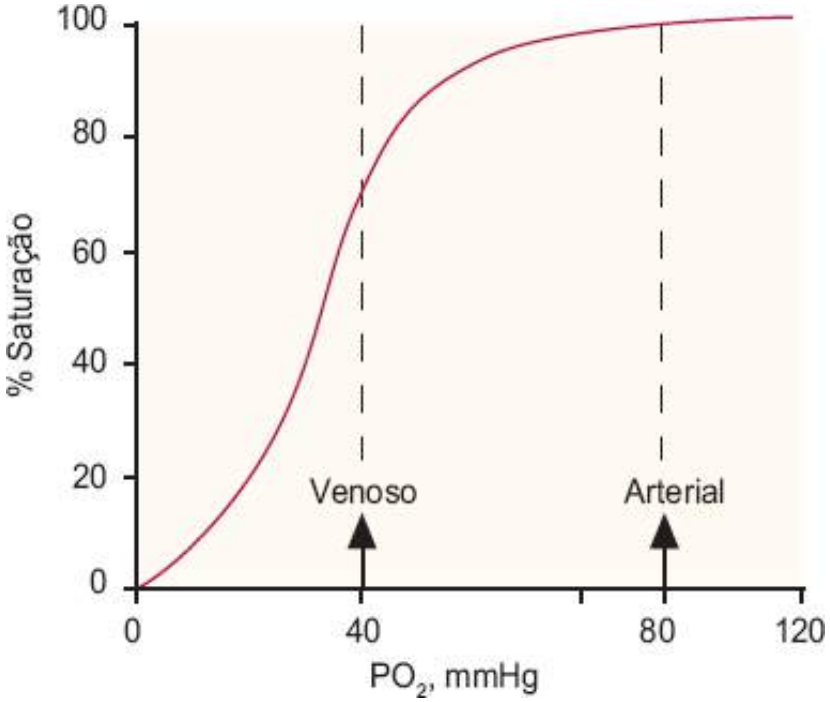

Figura 167.1 Curva de dissociação da oxi-hemoglobina. Efeito da tensão de oxigênio na saturação da hemoglobina.

- A segunda maior adaptação à anemia é o aumento do débito cardíaco, que é acompanhado por redistribuição do

fluxo sanguíneo para aumentar as circulações coronariana ecerebral.[9] A Figura 167.2 mostra o aumento do débito cardíaco quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 9 a 10 g/d ℓ .[10] Entretanto, outros autores têm demonstrado que os níveis devem cair abaixo de 7 a 8 g/dℓ.[11]

O nível de anemia, no qual os sintomas começam a aparecer, varia e depende das condições clínicas de cada paciente. Se o volume plasmático for mantido, a experiência sugere que pacientes saudáveis são geralmente assintomáticos com níveis de hemoglobina acima de 8 g/dℓ.[12]

Pacientes com anemia crônica (p. ex., síndromes de falência da medula óssea) podem ser dependentes de reposição de eritrócitos por períodos de meses a anos, podendo acarretar sobrecarga de ferro. Cada transfusão de concentrado de eritrócitos fornece cerca de 200 mg de ferro e esse ferro é liberado quando a hemoglobina dos eritrócitos transfundidos é metabolizada após a morte das células. Portanto, dada a progressiva perda de viabilidade dos eritrócitos que ocorre durante o estoque, devem-se selecionar as unidades de concentrado de eritrócitos mais novas para serem transfundidas a esses pacientes, para se maximizar a sobrevida pós-transfusional. Essa estratégia, ao longo do tempo, pode reduzir o número total de unidades que esses pacientes receberão, minimizando a oferta e o acúmulo de ferro. A hemossiderose pode produzir lesão de alguns órgãos quando o total de ferro acumulado aproxima-se de 15 a 20 g, ou seja, a quantidade de ferro acumulado com a transfusão de 75 a 100 unidades de concentrados de eritrócitos.

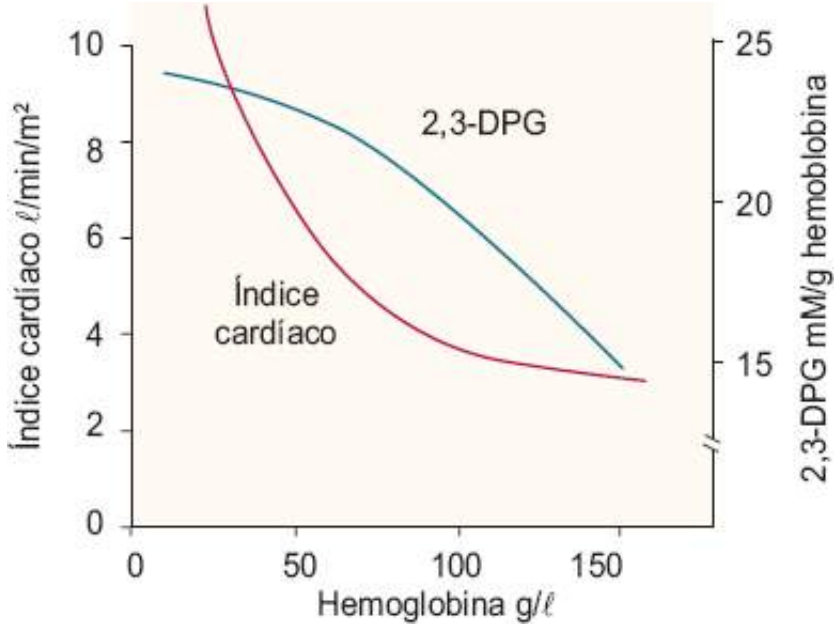

Figura 167.2 Efeito dos níveis de hemoglobina no índice cardíaco e 2,3-DPG. (Adaptada de Finch *et al.*[10])

Do ponto de vista prático, alguns aspectos devem ser levados em consideração e a transfusão deve ser considerada nas seguintes situações:

- Anemia aguda: para aliviar sintomas relacionados com a perda de sangue, quando a infusão de cristaloides falhou em corrigir a depleção do volume intravascular
- Anemia crônica: para aliviar sintomas relacionados com a diminuição do volume de eritrócitos, quando outras intervenções terapêuticas, tais como reposição de ferro ou o tratamento com eritropoetina, ou ambos, foram insuficientes.

A transfusão *não* deve ser considerada nas seguintes situações:

- Para promover aumento da sensação de bem-estar
- Para promover cicatrização de feridas
- Profilaticamente (sem sintomas)
- Para expansão de volume vascular, quando a capacidade de carregar oxigênio estiver adequada.

Essa reposição pode ainda se basear na estimativa da perda de volume de sangue ou na concentração da hemoglobina do paciente (Tabela 167.2).

A maioria dos pacientes alcança aumento de 1 g/ℓ de hemoglobina, ou 3% no hematócrito, por unidade de concentrado de eritrócitos transfundido. Na ausência de hemólise, os valores de hemoglobina e hematócrito declinam em quantidade similar por semana. Por conseguinte, a infusão de uma unidade de concentrado de eritrócitos proverá dose semanal de eritrócitos para um paciente totalmente deficiente de eritropoese.

Quando necessária, a transfusão de concentrado de eritrócitos deve ser administrada unidade por unidade e avaliada caso a caso.

O uso de concentrado de eritrócitos leucorreduzido é desejável em pacientes oncológicos, para minimizar o aparecimento de aloimunização por antígenos leucocitários (HLA, *human leukocyte antigen*) e outros antígenos. Além das implicações relacionadas com a escolha do doador de órgãos, a prevenção desse problema é essencial para o suporte transfusional de plaquetas desses pacientes. Entre outras indicações, a leucorredução previne vários problemas associados à presença de leucócitos, que podem ser particularmente graves em pacientes imunossuprimidos, tais como transmissão de citomegalovírus e reações febris não hemolíticas.

Tabela 167.2 Guia para transfusão de eritrócitos e reposição de volume em adultos.[13]

Necessidade com base na estimativa da perda de volume sanguíneo	Necessidade com base na concentração da hemoglobina
Perda acima de 40% (superior a 2.000 mℓ): reposição rápida de volume, incluindo transfusão de concentrado de eritrócitos Perda de 30 a 40% (1.500 a 2.000 mℓ): reposição rápida de volume com cristaloide ou coloide sintético; transfusão de concentrado de eritrócitos provavelmente também seja necessária Perda de 15 a 30% (800 a 1.500 mℓ): necessidade de transfusão de cristaloide ou coloide sintético; necessidade de transfusão de concentrado de eritrócitos pouco provável, a não ser que o paciente tenha anemia preexistente, perda de sangue contínua ou reserva cardiovascular reduzida Perda menor que 15% (≤ 750 mℓ): sem necessidade de transfusão, a não ser que a perda de volume seja superposta à anemia preexistente ou quando o paciente for incapaz de compensar em decorrência de doença cardíaca ou respiratória grave	Hemoglobina acima de 10 g/dℓ: transfusão de concentrado de eritrócitos não indicada Hemoglobina abaixo de 7 g dℓ: transfusão de concentrado de eritrócitos indicada. Se o paciente estiver estável, deve receber duas unidades de concentrado de eritrócitos e o status clínico e o valor da hemoglobina devem ser reavaliados Hemoglobina entre 7 e 10 g/dℓ: existe tendência a não transfundir dependendo do estado clínico do paciente Pacientes de alto risco: pacientes acima de 65 anos de idade e/ou aqueles com doença cardiovascular ou respiratória podem tolerar menos a anemia. Esses pacientes muitas vezes devem ser transfundidos com valor de hemoglobina inferior a 8 g/dℓ

Plaquetas

A transfusão de plaquetas é usada em pacientes com baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), ou distúrbio da função plaquetária, que apresentam sangramento ativo (uso terapêutico), ou naqueles que estão em sério risco de apresentar sangramento (uso profilático). A maioria das transfusões de plaquetas administradas a pacientes oncológicos é de transfusões profiláticas.

A relação entre o efeito hemostático da transfusão de plaquetas e a necessidade de se alcançar aumento sustentado na contagem plaquetária já é conhecida de longa data,[14] ou seja, o efeito hemostático é alcançado somente quando as plaquetas transfundidas são viáveis e permanecem na circulação do receptor em números suficientes para manter adequada contagem plaquetária.

Com relação à transfusão de plaquetas, críticas, em particular, são as questões sobre qual produto escolher,

quais pacientes se beneficiarão, que quantidade de plaquetas transfundir e quando, e com que frequência plaquetas estão indicadas.

Produtos plaquetários

Existem dois tipos básicos de componentes plaquetários disponíveis para transfusão:

- Concentrado plaquetário em *pool*: derivado de doações de sangue total, apropriadamente chamado de concentrado de plaquetas
- Plaquetas derivadas de doação única por citaférese: apropriadamente chamado de plaquetas por aférese.

A Tabela 167.3 demonstra as quantidades de plaquetas contidas em cada um dos componentes plaquetários.

Ainda que as plaquetas se mantenham viáveis por até 7 dias, considerações a respeito da contaminação bacteriana (introduzida no ato da coleta, tanto por flora de pele como por bacteriemia assintomática do doador),[16,17] limitaram o tempo de estoque a 5 dias. Quando se preparam *pools* de plaquetas, nos quais o sistema de armazenamento se torna aberto e a temperatura de armazenamento fique entre 20 e 24 °C, o prazo de validade não deve ser superior a 4 h.[18]

Existem evidências que demonstram o efeito benéfico de transfundir plaquetas ABO idênticas,[19,20] pois os antígenos A e B são componentes integrais da membrana plaquetária, além de serem adsorvidos à superfície das plaquetas, porém existe variação de indivíduo para indivíduo na expressão desses antígenos A e B na superfície das plaquetas.[21] Apesar dessas considerações, plaquetas podem ser transfundidas desconsiderando-se a tipagem ABO, pois os antígenos do sistema ABO, em geral, são fracamente expressos nas plaquetas. Com relação à presença de anticorpos ABO, presentes no plasma dos concentrados de plaquetas, a maioria dos indivíduos adultos tem substâncias antigênicas solúveis A e B no sangue, que são capazes de neutralizar pequenas quantidades desses anticorpos presentes em plasmas ABO incompatíveis. Para pacientes menores, ou para transfusões repetidas, plaquetas ABO compatíveis estão recomendadas para se evitar o risco de hemólise induzida por plasma ABO incompatível. Alguns serviços titulam as unidades de plaquetas por aféreses para identificar unidades com alto título de anticorpos anti-A e anti-B, com o intuito de somente transfundir plaquetas incompatíveis com título inferior a 1:200, em testes realizados em temperatura ambiente.

Ainda que antígenos do sistema Rh não sejam expressos em plaquetas,[22] eritrócitos passageiros, presentes nas plaquetas, podem acarretar aloimunização contra antígenos eritrocitários, tornando importante a compatibilidade ao sistema Rh em transfusões de mulheres em idade fértil.

Desde o início do uso da transfusão de plaquetas, tem sido demonstrado que a transfusão frequentemente pode não atender à expectativa. Além da qualidade das plaquetas transfundidas, fatores clínicos e imunológicos, presentes no paciente, têm papel no prognóstico da transfusão de plaquetas.

A crença de que a limitação da exposição a inúmeros doadores, por meio da utilização de transfusões de plaquetas por aféreses, de doadores HLA não compatíveis, em vez de *pools* de plaquetas de múltiplos doadores, previne a aloimunização primária contra antígenos HLA, não é verdadeira.[23,24] Nesses estudos, não houve relação entre o número de transfusões de *pools* de plaquetas e a aloimunização HLA. O desenvolvimento de estado refratário aloimune demonstrou ser receptor-dependente. Estudos claramente associaram a redução na aloimunização HLA primária por intermédio da leucorredução, em vez da limitação à exposição a doadores.[25] Parece que o mecanismo de imunização primária depende da transfusão de leucócitos do doador que tenham antígenos HLA classe II intactos. Os antígenos HLA classe I, encontrados nas plaquetas, são imunógenos fracos.[26] Cuidadoso estudo randomizado, controlado e multicêntrico demonstrou claramente que concentrados de plaquetas por aféreses leucorreduzidos não se mostraram melhores que *pools* de concentrados de plaquetas de doadores múltiplos leucorreduzidos, em prevenir aloimunização primária.[27]

Tabela 167.3 Conteúdo dos produtos plaquetários.

Parâmetro	Plaquetas por aférese	Plaquetas de doador único	Plaquetas de doador único (pool 5 U)
Plaquetas			

Mínimo	> 3 × 10^{11}	5,5 × 10^{10}	_
Média	Cerca de 4,2 × 10^{11}	Cerca de 7 a 9 × 10^{10}	Cerca de 4 × 10^{11}
Leucócitos	10^7 a 10^5	Cerca de 8 × 10^7	Cerca de 4 × 10^8
Eritrócitos	Raros	< 1 mℓ	< 5 mℓ
Volume (mℓ)	200 a 300	45 a 60	Cerca de 300

Outros fatores não imunológicos também estão envolvidos na refratariedade plaquetária,[28] como demonstrado na Tabela 167.4.

Indicações de transfusão de plaquetas

Profilática

A principal indicação da transfusão profilática de plaquetas é na prevenção de sangramento em pacientes com doenças hematológicas malignas (particularmente leucemias), que apresentam insuficiência medular causada pela doença ou seu tratamento.

Questão prática importante que se impõe é sobre o limiar mínimo de plaquetas que deve ser adotado para indicar a transfusão profilática nesses pacientes com insuficiência medular. Tem sido aceita como consenso a prática de transfundir plaquetas quando os níveis estão bem baixos, em torno de 10.000/mm^3. A escolha desse nível parece oferecer a mesma segurança de níveis mais altos, quando os pacientes não apresentam fatores de risco adicionais. Entre esses fatores de risco adicionais incluem-se sepse, uso concomitante de medicamentos (p. ex., antibióticos) e outras anormalidades da hemostasia, que quando presentes, são indicações para se adotar um limiar transfusional mais alto.[29]

Tabela 167.4 Fatores envolvidos na refratariedade plaquetária.

Qualidade plaquetária	Quantidade de plaquetas transfundidas Contaminação com leucócitos Tempo de estocagem Tipo de bolsa para estoque Temperatura
Fatores não aloimunes	Febre/infecção CIVD Imunocomplexos circulantes Transplante de medula óssea Esplenomegalia Anticorpos relacionados com drogas Autoanticorpos
Fatores aloimunes	Anticorpos HLA Anticorpos HPA Anticorpos ABO

CIVD = coagulação intravascular disseminada; HPA = antígeno plaquetário humano; HLA = antígeno leucocitário humano.

Para a prevenção de sangramento em procedimentos invasivos, o limiar de transfusão deve ser maior, com

alguns estudos indicando que esses procedimentos são seguros com contagens plaquetárias em torno[30] de 50.000/mm^3, porém não há consenso sobre um nível apropriado para esses pacientes.

Em neonatos, em que existe considerável perigo de hemorragia, a transfusão de plaquetas está indicada com contagens mais altas do que em adultos.[29]

Terapia

A transfusão deve ser utilizada para aqueles pacientes que apresentam sangramento desproporcional ao nível de plaquetopenia ou aqueles que apresentam sangramento difuso.

Menos comumente, plaquetas têm sido utilizadas para corrigir condições trombocitopáticas associadas à doença de von Willebrand, bem como defeitos plaquetários congênitos e adquiridos, tais como o efeito do uso de ácido acetilsalicílico, cirurgia cardiopulmonar com utilização de circulação extracorpórea, ou uremia. A principal dificuldade para muitas dessas indicações é que as plaquetas transfundidas também serão afetadas, da mesma maneira que as plaquetas autólogas.[31]

A esplenomegalia pode causar plaquetopenia por sequestro excessivo, mas raramente chegando a números inferiores a 40.000/mℓ. Nessas situações, as plaquetas transfundidas também sofrerão sequestro, portanto, a transfusão raramente terá indicação.

Distúrbios da função plaquetária

Os distúrbios da função plaquetária podem ocorrer de maneira congênita ou adquirida. Existem vários tipos de anormalidades congênitas e que variam em gravidade. Felizmente, as anormalidades mais comuns tendem a ser moderadas, resultam em sangramento clínico somente em associação com cirurgia e respondem à terapia com desmopressina.[32,33]

Anormalidades mais graves podem apresentar problemas de difícil manuseio e requerer transfusão de grandes quantidades de plaquetas para prevenir ou tratar sangramento ativo, como em pacientes refratários à transfusão de plaquetas por desenvolvimento de anticorpos contra a glicoproteína plaquetária Iib/IIIa.

Uma grande variedade de fármacos pode produzir disfunção plaquetária, de forma reversível ou irreversível, sendo o mais comum o ácido acetilsalicílico. Apesar de vários relatos publicados sobre os efeitos do ácido acetilsalicílico em sangramentos cirúrgicos, os resultados são inconsistentes. Melhores estudos são necessários para definir o papel do ácido acetilsalicílico em promover sangramento cirúrgico e o valor da transfusão de plaquetas nesses casos.

Dose

De maneira prática, a transfusão de um *pool* de cinco unidades de plaquetas deveria elevar a contagem plaquetária do receptor, de 10.000 para 40.000/mm^3 em um paciente com superfície corpórea de 2 m^2.

A Tabela 167.5 demonstra as doses padrão de plaquetas para transfusão.

O conceito de se corrigir o incremento observado na contagem plaquetária (ao contrário de se observar o aumento esperado na contagem plaquetária), como uma maneira de julgar o sucesso da transfusão, tem se tornado aceito como *padrão-ouro* em medicina transfusional. A contagem do incremento corrigido (CIC) ajusta o incremento bruto observado na contagem plaquetária para o conteúdo de plaquetas da transfusão e a superfície corporal do paciente em metros quadrados (como aproximação do volume de sangue). Esse índice é muito útil quando utilizado como nível de pico, de minutos a 1 h da transfusão, para discriminar entre destruição imunológica e consumo patológico. Um incremento insatisfatório observado nesse período precoce pós-transfusão tende a refletir destruição imunológica, ao passo que contagem plaquetária baixa, obtida em período mais tardio, reflete consumo patológico. Um aumento menor do que o esperado na contagem plaquetária ocorre em 20 a 70% dos pacientes trombocitopênicos multitransfundidos.

Tabela 167.5 Doses padrão de plaquetas.

Paciente	Dose

Criança (bebê)	10 mℓ de concentrado de plaquetas por quilo de peso
Criança	1 U de concentrado de plaquetas para cada 10 a 15 kg de peso
Adulto	5 a 8 U de concentrado de plaquetas

Com base em estudos realizados em transfusões profiláticas e em voluntários normais, o CIC esperado em transfusão bem-sucedida deve estar entre 10.000 e 20.000. Transfusões insatisfatórias são em geral definidas como aquelas em que o CIC é inferior a 7.500 em 1 h. O insucesso consistente em se alcançarem valores adequados de CIC define o estado de refratariedade plaquetária. A fórmula a seguir demonstra a maneira de se calcular o CIC.

$$\frac{\text{(Incremento plaquetário)} \times \text{(Superfície corporal em metros quadrados)}}{\text{Número de plaquetas transfundidas } (\times 10^{11})}$$

Como causas comuns de refratariedade plaquetária incluem-se sepse, aloimunização, coagulação intravascular disseminada (CIVD), esplenomegalia, febre, entre outras.

Entre as causas de refratariedade plaquetária, a aloimunização é uma das quais existe o maior potencial de prevenção e manuseio.

Paciente aloimunizado

A aloimunização resulta da produção de anticorpos contra antígenos estranhos presentes nas plaquetas transfundidas. Tais anticorpos são quase sempre contra antígenos HLA classe I, presentes na superfície plaquetária, e raramente são contra antígenos específicos de plaquetas.

A presença de antígenos HLA classe II, existentes em leucócitos, é essencial para o desenvolvimento de aloimunização contra antígenos HLA classe I, e a presença desses antígenos classe II em pacientes aloimunizados resulta de múltiplas transfusões, ou de incompatibilidade materno-fetal durante a gestação. Transfusões puras de plaquetas são muito menos imunogênicas, pois as plaquetas expressam somente antígenos HLA classe I.

Manuseio do paciente aloimunizado

Plaquetas HLA compatíveis

A administração de plaquetas HLA compatíveis melhora tanto a recuperação quanto a sobrevida das plaquetas transfundidas. Quanto mais próxima a compatibilidade HLA, maior a possibilidade de sucesso. Mesmo a compatibilidade de um único antígeno pode acarretar resposta adequada. Doadores HLA compatíveis são mais facilmente encontrados entre membros da família.

Plaquetas compatíveis por prova cruzada

Uma medida alternativa é identificar unidades de plaquetas por aféreses compatíveis, por meio de prova cruzada com o soro do paciente (p. ex., testando a especificidade dos anticorpos HLA do paciente). Essas técnicas, apesar de mais sofisticadas, podem ser realizadas em laboratórios maiores de referência.

Plaquetas ABO compatíveis

Alguns autores recomendam que a medida inicial para pacientes refratários seja a seleção de concentrados de plaquetas mais recentes e ABO idênticos. Embora essa estratégia possa melhorar a recuperação e a sobrevida da transfusão em alguns pacientes, é pouco provável que seja efetiva em pacientes que apresentam verdadeira refratariedade aloimune.

Transfusões repetidas

Em casos de não se dispor de transfusão HLA compatível ou unidades compatíveis por prova cruzada, a transfusão repetitiva de unidades incompatíveis provavelmente deve ser tentada, ainda que existam poucas evidências de que essa estratégia seja efetiva.

Prevenção da aloimunização

Dadas as dificuldades no manuseio e no risco potencial que o paciente aloimunizado apresenta, esforços têm sido feitos para prevenir a aloimunização. Esses esforços têm focado o papel dos antígenos HLA classe II, presentes nos leucócitos transfundidos, em iniciar a resposta imune primária.

Estudos demonstraram que em pacientes não aloimunizados previamente, o uso de plaquetas modificadas por leucorredução ou pela irradiação ultravioleta B (para inativar os leucócitos) apresenta os seguintes benefícios, comparados com a transfusão de plaquetas não modificadas:

- Menor taxa de refratariedade plaquetária aloimune
- Menor taxa de anticorpos linfocitotóxicos
- Não tem efeito sobre o desenvolvimento de anticorpos contra antígenos específicos de plaquetas, os quais em geral não contribuem para a refratariedade.

Em recente artigo de revisão, Strauss oferece algumas recomendações de doses apropriadas de plaquetas, para transfusões em situações de sangramentos amegacariocíticos, trombocitocitopênicos. Essas informações estão sumarizadas na Tabela 167.6. Para sangramentos em sistema nervoso central, ou quando houver risco de morte, deve-se objetivar alcançar níveis maiores nas contagens pós-transfusionais (p. ex., 75.000 a 100.000/mℓ).

Globulinas imunes

O uso de globulina imune intravenosa (GIIV) tem se tornado parte do arsenal terapêutico no tratamento de pacientes oncológicos aloimunizados graves, especialmente nos transplantados.

Após transplante de medula óssea, o risco de infecção no receptor se mantém por até 6 meses nos receptores de transplantes autólogos e até 9 meses nos receptores de transplantes alogênicos. Esse risco não é apenas decorrente de neutropenia, que habitualmente se resolve com a recuperação da medula, em questão de semanas, mas também por conta de outros efeitos do tratamento sobre o sistema imune, incluindo a piora da função dos linfócitos B. A infecção pelo citomegalovírus é uma infecção grave que ocorre nesses pacientes. É notória, particularmente pela grave morbidade, incluindo pneumonite intersticial, e pela mortalidade. Tanto a globulina hiperimune para CMV quanto a GIIV previnem a doença por CMV. Ambas apresentam o mesmo grau de eficácia, quando combinadas com agentes antivirais, como ganciclovir, no tratamento da infecção já estabelecida.

Tabela 167.6 Recomendações para transfusão de plaquetas.[20]

Transfusão profilática de plaquetas	Contagem plaquetária-alvo: > 25.000/mℓ Dose: > 4 × 10^{11} plaquetas Limiar: < 10.000/mℓ
Transfusão terapêutica de plaquetas	Contagem plaquetária-alvo: > 40.000/mℓ Dose: > 6 × 10^{11} plaquetas Limiar: individualizado

Para prevenir hemorragia espontânea em pacientes amegacariocíticos, trombocitopênicos. Para pacientes com peso acima de 55 kg. A menos que fatores de risco clínicos estejam presentes. Para hemorragias não de sistema nervoso central e sem risco de morte, em pacientes amegacariocíticos, trombocitopênicos.

A dose ótima para o uso de GIIV, como terapia profilática, ainda se encontra em estudos. Programações de 500 mg/kg, semanalmente por 13 semanas, daí em diante todo mês, até o final do primeiro ano após o transplante, ou dose total de 12 g/kg, parece ser tão efetiva quanto regimes de doses maiores (1.000 mg/kg) em quadros infecciosos.

A GIIV quase sempre é bem tolerada pelos pacientes, incluindo os pacientes oncológicos. No entanto, eventos trombóticos, abrangendo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e trombose venosa profunda, têm sido associados ao uso desse agente, possivelmente em razão de aumento de viscosidade do plasma ou ativação de

plaquetas. Aspecto particular diz respeito à possível associação de doença venoclusiva hepática e GIIV. Também de maneira relevante, em relação aos pacientes oncológicos, é a preocupação que o uso de GIIV pode causar insuficiência renal aguda, quando administrada em altas doses para pacientes, que de forma concomitante, apresentam doença renal, sepse ou presença de paraproteína. Por conseguinte, a observação adequada do paciente tratado se faz necessária.

Problemas especiais associados à transfusão em pacientes oncológicos

Doença do enxerto versus hospedeiro transfusional

A doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, *graft-versus-host disease*) transfusional é fatal em cerca de 100% dos casos. É particularmente importante para pacientes com câncer, pois tanto a doença de base, em especial doença de Hodgkin, quanto os efeitos do tratamento, pricipalmente quimioterapia em altas doses, como regime de condicionamento para transplantes autólogos ou alogênicos de medula óssea, aumentam o risco de aparecimento dessa síndrome. O uso de potentes agentes imunossupressores, como análogos sintéticos das purinas (2-clorodesoxiadenosina e fludarabina), causa marcante redução do número de linfócitos CD4 e eleva o risco de GVHD transfusional.

A transfusão de hemocomponentes de doadores com haplótipos HLA homozigotos também põe o receptor sob risco de desenvolver GVHD transfusional.

A prevenção da GVHD transfusional necessita de irradiação gama dos hemocomponentes a serem transfundidos aos pacientes de risco, com mínimo de 2.500 rad (25 Gy). A seguir estão os pacientes para os quais os hemocomponentes a serem transfundidos devem ser tratados com irradiação gama:

- Portadores de doença hematológica maligna: doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica aguda
- Receptores de transplante alogênico de medula óssea
- Receptores de transplante autólogo de medula óssea
- Pacientes tratados com análogos de purina, tais como fludarabina
- Receptores de plaquetas por aféreses HLA compatíveis, com haplótipos homozigotos.

Hemocomponentes, contendo menos de 1×10^6 leucócitos, raramente estão associados à GVHD transfusional. No entanto, por conta da variação na quantidade de leucócitos residuais, a leucorredução é medida pouco segura para a prevenção da GVHD transfusional e não deve ser utilizada como alternativa, em detrimento da irradiação gama.

Considerações finais

A transfusão de sangue é a pedra angular no tratamento do paciente com câncer. O uso da transfusão requer atenção a nuanças específicas para esses pacientes. A transfusão de plaquetas necessita de monitoramento frequente para identificação e cuidado específico dos pacientes que se tornam refratários. O uso de GII é comum no cuidado de pacientes receptores de transplante de medula óssea para proteção contra CMV e outras infecções. Problemas especiais dos pacientes oncológicos incluem a GVHD, que pode ser prevenida com o uso de irradiação gama dos hemocomponentes celulares a serem transfundidos aos pacientes sob risco.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 11 | Neurologia

Coordenadores
Elisabeth Maria Ap. B. Quagliato
Jayme Antunes Maciel Jr.
Rubens José Gagliardi

Capítulo 168 | Alteração do Estado de Consciência
Capítulo 169 | Cefaleias
Capítulo 170 | Crises Epilépticas e Epilepsias
Capítulo 171 | Acidente Vascular Cerebral
Capítulo 172 | Hemorragia Subaracnóidea Espontânea
Capítulo 173 | Demências Primárias e Doença de Alzheimer
Capítulo 174 | Parkinsonismo e Doença de Parkinson
Capítulo 175 | Distonias
Capítulo 176 | Traumatismo Craniano
Capítulo 177 | Compressões Radiculomedulares
Capítulo 178 | Tumores Primários e Metastáticos do Sistema Nervoso
Capítulo 179 | Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes
Capítulo 180 | Meningites Bacterianas Agudas
Capítulo 181 | Meningites, Encefalites Virais e Retroviroses HIV-I e HTLV-I/II
Capítulo 182 | Parasitoses e Sistema Nervoso Central
Capítulo 183 | Urgências Neurológicas
Capítulo 184 | Exames Complementares em Neurologia
Capítulo 185 | Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Periférico
Capítulo 186 | Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Central
Capítulo 187 | Disautonomias na Prática Clínica

Capítulo 168

Alteração do Estado de Consciência

Antonio Luis Eiras Falcão e Vânia Graner Silva Pinto

Introdução

Nos últimos anos a abordagem terapêutica do paciente com alteração do nível de consciência tem evoluído de maneira significativa e se refletido no desfecho mais favorável dos pacientes que se apresentam com neuroemergências.

Tivemos grandes avanços no conhecimento sobre a fisiologia e a fisiopatologia do dano cerebral, além do desenvolvimento das tecnologias de neuroimagem, o que, associado ao envolvimento da equipe multiprofissional, tem mostrado impacto positivo na evolução e no prognóstico do paciente neurológico.

Os sinais e sintomas associados às disfunções neurológicas estão entre os mais frequentes e complexos da clínica médica.

De 10 a 25% das admissões nas emergências dos grandes hospitais de referência são devidas às doenças que cursam com alterações da consciência, as quais se apresentam principalmente de maneira súbita, aguda ou crônica, como descrito a seguir:

- Início súbito (segundos a minutos): geralmente indicando lesão vascular, trauma ou doença convulsiva
- Início agudo (horas): sugerindo inflamação ou alteração metabólica
- Início crônico e/ou insidioso (dias a semanas): sugerindo neoplasia ou um processo degenerativo.

Consciência e estados alterados

Considera-se consciência o perfeito estado de conhecimento de si próprio e do ambiente. É um estado de vigília (reatividade ao meio ambiente) e cognição (habilidade cortical para interpretar o significado dos estímulos sensoriais), que, de maneira didática, deve ser avaliado sob dois aspectos:

- Nível: relacionado com o grau de alerta comportamental, que se apresentará de acordo com a integridade ou não dos hemisférios cerebrais e das vias cerebrais superiores
- Conteúdo: relacionado com as funções cognitivas e afetivas do ser humano, como atenção, memória, julgamento, linguagem, pensamentos organizados, experiências subjetivas, que possuem uma região anatômica correspondente no cérebro.

O conteúdo da consciência depende da função integrada do córtex cerebral, sendo afetado por lesões restritas a ele, enquanto o nível de consciência é consequência da interação do córtex cerebral com a formação reticular ativadora ascendente (FRRA). Esta, localizada na região pontomesencefálica do tronco encefálico, consiste em um agrupamento neuronal diferenciado, constituído por vários subnúcleos cujos neurônios recebem colaterais de vias descendentes e ascendentes, por onde trafega grande quantidade de informações neurais.

A consciência (nível e conteúdo) só estará comprometida se, direta ou indiretamente, anatômica ou funcionalmente, os hemisférios cerebrais (incluindo as vias cerebrais superiores) e/ou a FRAA forem lesados ou bloqueados.

Estados relacionados com o conteúdo da consciência:

- Lúcido: o paciente mantém orientação no tempo e no espaço e discurso com nexo
- Confusão mental ou estado confusional agudo: estado comportamental de reduzida clareza mental, compreensão

e raciocínio, que leva a uma perda do nexo no discurso por incapacidade de se manter uma sequência coerente de pensamentos. O paciente confuso é normalmente desanimado, tende a não falar, e é inativo fisicamente. Em certos casos, ilusões (percepções errôneas do ambiente – visão, som ou tato) ou alucinações (percepções endógenas espontâneas) acompanham a confusão

- Delírio: desorientação associada a irritabilidade, ansiedade e alucinações; o termo tem conotação de situação aguda e reversível
- Demência: estado de declínio global das funções cognitivas; tem conotação de evolução crônica e irreversibilidade.

Estados relacionados com o nível de consciência:

- Vigil: paciente mantém-se alerta, com os olhos abertos espontaneamente
- Sonolento: encontra-se com os olhos fechados, pode ser facilmente despertado por meio de estímulos verbais ou táteis, mas volta a fechar os olhos algum tempo depois da suspensão desses estímulos
- Obnubilado: acorda com estímulos táteis vigorosos, mas volta a fechar os olhos rapidamente após a suspensão desses estímulos. É uma situação em que coexistem sonolência e confusão mental, com amplas flutuações do nível de consciência
- Torporoso: somente se mantém alerta com estímulos dolorosos vigorosos e contínuos, voltando a fechar os olhos logo após a retirada dos estímulos
- Coma: não acorda com qualquer nível de estímulo.

O coma é o estado que traduz a falência dos mecanismos de manutenção da consciência, como resultado de um distúrbio na função do sistema reticular ativador do tronco encefálico, acima da ponte, e/ou de ambos os hemisférios cerebrais. É caracterizado pela ausência de reação de despertar frente a estímulos progressivos, incluindo os nociceptivos. A estimulação mecânica pode não produzir resposta, ou pode provocar movimentos reflexos despropositados que na verdade são mediados pelas vias medulares ou pelo tronco encefálico.

O estado de coma pode ter origem estrutural ou metabólica. No primeiro caso, existe destruição anatômica de áreas do tronco encefálico ou de hemisférios cerebrais. No segundo, a lesão funcional afeta difusamente o encéfalo, ocasionando interrupção na entrega de substrato energético (hipoxia, isquemia, hipoglicemia) ou alteração na resposta da membrana neuronal (intoxicação por drogas ou álcool, metabólitos endógenos tóxicos, anestesia ou epilepsia).

Etiologia dos estados de alteração da consciência e coma

A avaliação inicial do paciente comatoso deve revelar para o examinador se a inconsciência é resultado de uma lesão cerebral estrutural, em que uma intervenção neurocirúrgica de emergência pode ser resolutiva, ou de uma encefalopatia metabólica, em que o mandatório é o tratamento clínico.

As principais causas de coma e distúrbios da consciência estão didaticamente ordenadas na Tabela 168.1.

Abordagem inicial

A abordagem de um paciente em estado confusional agudo deve ser regida por protocolos e algoritmos atualizados, e, como nas outras emergências, deve-se garantir, inicialmente, via respiratória, circulação e respiração adequadas.

Deve-se coletar sangue para hemograma, eletrólitos, funções renal e hepática, hormônios tireoidianos e exames toxicológicos; elevar a cabeceira 30º em relação ao plano horizontal, para facilitar a drenagem venosa do encéfalo e melhorar o controle da pressão intracraniana; avaliar com frequência os sinais vitais; e fazer o eletrocardiograma.

Tabela 168.1 Principais causas de coma e distúrbios da consciência.

Apresentação clínica	Causas possíveis
Rebaixamento do nível de consciência com sinais focais	Acidentes vasculares encefálicos, tumor cerebral, hemorragia cerebral, trombose cerebral, embolia cerebral, contusão cerebral, hemorragia subdural ou epidural, abscesso cerebral, encefalopatia hipertensiva, trauma de crânio
Rebaixamento do nível de consciência com sinais de irritação meníngea	Meningite, hemorragia subaracnóidea, carcinoma leptomeníngeo ou linfoma
Rebaixamento do nível de consciência sem sinais focais ou sinais meníngeos	Intoxicação exógena, síndrome neuroléptica maligna, anoxia, hiponatremia, hipoglicemia, coma hiperosmolar, uremia, coma hepático, hipercapnia, status epilepticus não convulsivo, encefalites, hidrocefalia aguda, concussão, lesão axônica difusa, hipotermia, encefalopatia de Wernicke, sepse, acidose ou alcalose (respiratória ou metabólica)

O médico deve desconfiar se está diante de distúrbios presumivelmente fatais e/ou rapidamente reversíveis e tratar o mais rápido possível, colaborando para preservação do metabolismo cerebral e evitando danos: administrar tiamina 50 a 100 mg por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), para tratar ou prevenir uma encefalopatia de Wernicke; se hipoglicemia, administrar glicose hipertônica; considerar antídotos: se durante história ou exame físico houver suspeita de superdosagem de opiáceo, administrar naloxona e flumazenil em pacientes sabidamente intoxicados com benzodiazepínicos; tratar infecções; manter o equilíbrio acidobásico e hidreletrolítico.

Em momento oportuno, um interrogatório deverá ser feito aos familiares para acrescentar informações à história clínica. O médico deve prosseguir com avaliações periódicas de exame físico e realizar o mais cedo possível exame de neuroimagem se este se fizer necessário para o diagnóstico. O exame neurológico organizado irá auxiliar na elaboração da etiologia.

Exame físico neurológico | Neurocheck

A avaliação neurológica é de suma importância para o diagnóstico topográfico e para acompanhar posteriormente as tendências de deterioração neurológica que podem ocorrer no paciente neurológico.

Deve ser feita com periodicidade, incluindo a avaliação do nível de consciência, avaliação das pupilas e do fundo de olho, observação do ritmo respiratório, análise da movimentação ocular extrínseca e avaliação do padrão de resposta motora atentando para ocorrência de sinais focais, de valor localizatório.

Nível de consciência

A primeira parte da avaliação neurológica é feita pela escala de coma de Glasgow (ECG), que analisa e pontua três parâmetros neurológicos: abertura ocular, resposta motora e resposta verbal. A pontuação é determinada pela soma dos pontos obtidos em cada uma das três categorias com um máximo de 15 e um mínimo de três. A ideia é oferecer estímulos sensitivos cada vez mais intensos (nenhum, chamado verbal, resposta dolorosa), alimentando a FRAA com estímulos progressivamente mais potentes, e graduar qual o mínimo necessário para uma resposta clínica. Deve ser repetida periodicamente para detectar deterioração neurológica. Quando os pacientes estão intubados e não podem ser avaliados por meio de resposta verbal, é dada a pontuação referente à resposta motora e à abertura ocular, adicionando-se a essa pontuação o valor de 1 (resposta verbal) seguido do sufixo “T” (1T), que indica a existência do tubo endotraqueal ou da traqueostomia. Uma pontuação igual a 8 ou menor é geralmente aceita para definir que o paciente está em coma (Tabela 168.2).

Tabela 168.2 Escala de coma de Glasgow.

Quesito	Parâmetro	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4

	Verbal	3
	Dor	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientado e conversa	5
	Desorientado e conversa	4
	Palavras inadequadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma resposta	1
Resposta motora	Obedece	6
	Localiza	5
	Flexão retirada	4
	Decorticação	3
	Descerebração	2
	Nenhuma resposta	1

Padrão pupilar

Em pacientes que estão em ventilação mecânica, sedados e paralisados, o exame pupilar é o que pode acrescentar informações importantes para a condução do caso. Inicialmente observa-se o diâmetro das pupilas (as normais têm de 3 a 4 mm) e verifica-se sua simetria (isocoria ou anisocoria). O diâmetro pupilar é mantido pela atividade do sistema nervoso autônomo sobre o esfíncter da íris, tendo o componente simpático a função pupilodilatadora (midríase) e o parassimpático, a função pupiloconstritora (miose).

As vias simpática e parassimpática têm um longo trajeto pelo sistema nervoso central e periférico, de modo que, no coma, disfunções em diferentes pontos levam à apresentação de diversos tipos de pupilas. Por isso, essa verificação tem significado localizatório.

A motilidade da pupila é testada com uma lanterna incidindo um raio luminoso sobre a retina. A resposta normal consiste na constrição ipsilateral (reflexo fotomotor direto) e contralateral da pupila (reflexo fotomotor consensual). O reflexo fotomotor depende de uma via aferente (II nervo craniano), uma integração (mesencefálica) e uma via eferente (III nervo craniano).

Lesões do II par (neurites, traumas, tumores) acarretam perda de ambos os reflexos e lesões do III par (neurite, hérnia de úncus, aneurisma de carótida interna) acarretam perda somente do reflexo ipsilateral à lesão. Enquanto a lesão funcional produtora do coma está apenas no nível dos hemisférios e do diencéfalo, não produz alterações pupilares. Se ocorrer lesão do mesencéfalo, surgirá midríase por disfunção do núcleo do nervo oculomotor e consequente ação não balanceada do simpático. Se o quadro se agravar e a ponte for lesada, as pupilas diminuirão de tamanho em relação ao estágio anterior, mantendo-se, contudo, não reativas a luz.

As apresentações pupilares mais frequentes são:

- Pupilas mióticas com reflexo fotomotor: bilateralmente pequenas, mas não puntiformes (1 a 2,5 mm) e reativas. São vistas nas encefalopatias metabólicas ou após profundas lesões hemisféricas bilaterais (nas quais a hipofunção simpática pela interrupção das vias simpáticas descendentes leva ao predomínio parassimpático), tais como hidrocefalia ou hemorragias talâmicas, mas podem ser vistas também no idoso e durante o sono normal
- Pupilas pontinas: extremamente pequenas, puntiformes, aparentemente arreativas, mas na verdade o reflexo fotomotor existe e para ser visto exige o uso de lentes de aumento
- Pupila de Claude Bernard Horner: anisocóricas, com miose ipsilateral à lesão da via simpática (localizada em qualquer ponto, do hipotálamo até a medula cervical baixa e mesmo perifericamente) e reflexo fotomotor preservado. A observação conjunta da pálpebra faz uma diferenciação importante: ptose palpebral no lado da pupila

pequena implica síndrome de Horner, enquanto ptose no lado da pupila grande resulta em lesão parcial do terceiro nervo craniano

- Pupilas médias e fixas: observadas quando ocorre lesão da porção ventral do mesencéfalo, comprometendo tanto o simpático quanto o parassimpático. Apresentam 4 a 5 mm de diâmetro e são fixas a luz
- Pupila tectal: são discretamente dilatadas (5 a 6 mm de diâmetro), com reflexo fotomotor negativo. Apresentam flutuações em seu diâmetro (*hippus*) e dilatam-se na pesquisa do reflexo ciliospinal (dilatação das pupilas aos estímulos dolorosos). Aparece nas lesões do tecto mesencefálico. Observada nas lesões na ponte (geralmente com extensa hemorragia pontina) e também nas intoxicações por organofosforados, narcóticos ou barbitúricos, uso de mióticos ou neurossífilis
- Pupila uncal ou do III nervo craniano (oculomotor): extremamente midriática (maior que 7 mm), com reflexo fotomotor negativo. Resulta da compressão do nervo craniano oculomotor (III par) em qualquer ponto ao longo do seu curso, do mesencéfalo até a órbita. Ocorre na herniação transtentorial lateral, quando o úncus do lobo temporal, ao insinuar-se entre a tenda do cerebelo e o mesencéfalo, encontra como primeira estrutura o nervo oculomotor. Quando dilatadas bilateralmente, indicam herniação bilateral, encefalopatia anóxica, intoxicação colinérgica ou simpaticomimética. A Tabela 168.3 apresenta um resumo das principais alterações pupilares encontradas na prática clínica. Plum e Posner resumiram as alterações pupilares em um paciente em coma (Figura 168.1).

Padrão ventilatório

Constitui-se em um parâmetro de valor relativo, pois inúmeras causas podem levar a alterações do ritmo respiratório, mas pode sugerir disfunção em determinadas estruturas anatômicas e até mesmo acompanhar a evolução de uma deterioração rostrocaudal das funções encefálicas conforme o padrão respiratório apresentado pelo paciente.

Apneia após hiperventilação

Indica alteração cerebral difusa. Após respirações profundas ocorre queda da $PaCO_2$ e observa-se se que o paciente pode levar até 30 segundos para reiniciar a respiração.

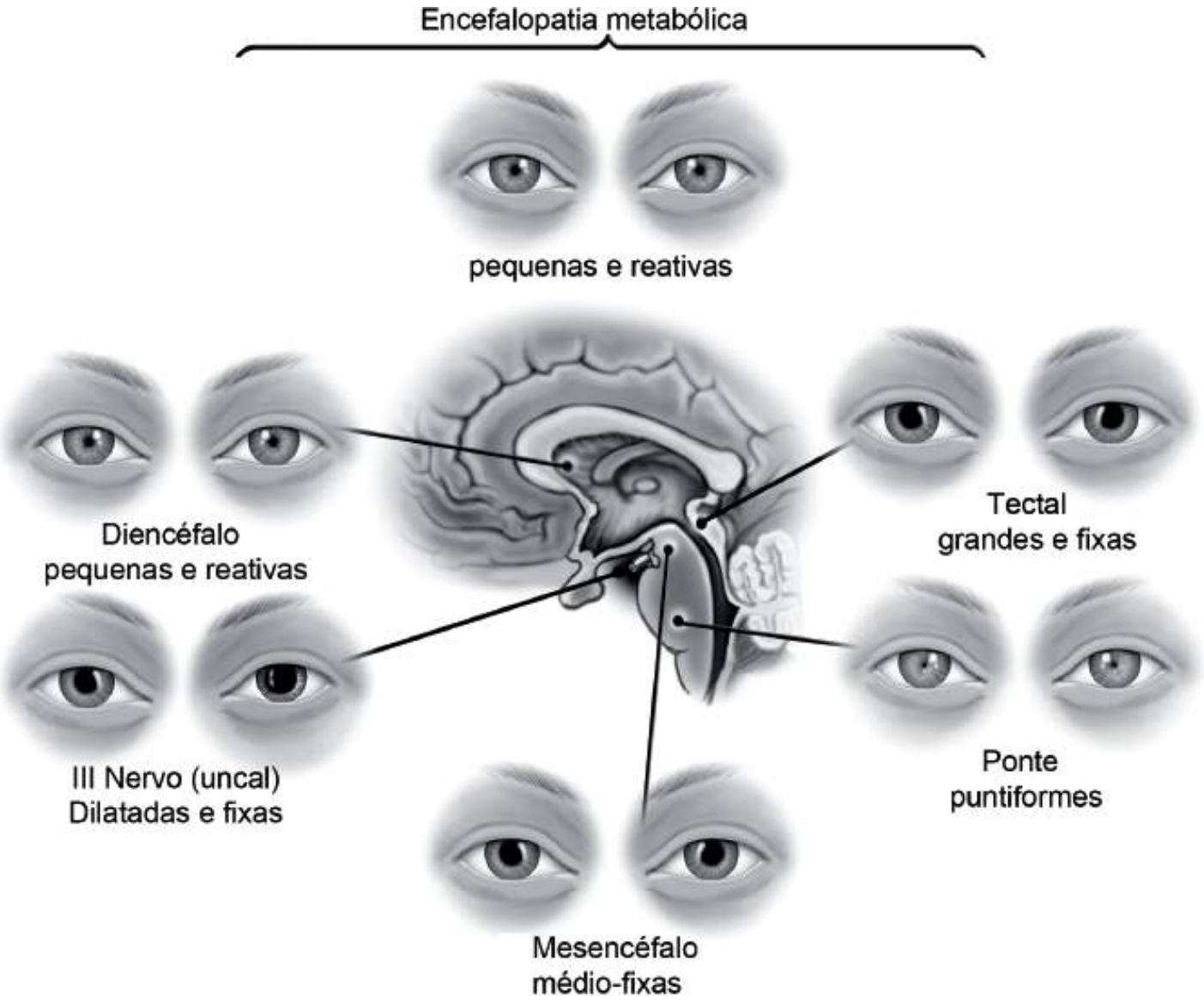

Figura 168.1 Alterações pupilares mais frequentes.

Tabela 168.3 Alterações pupilares mais frequentes.

Pupilas	Lesão estrutural	Metabólico
Dilatadas arreativas	Tecto mesencefálico	Anticolinérgicos Parada cardíaca
Médias arreativas	Mesencéfalo (vias simpáticas e parassimpáticas)	Glutetimida
Pequenas reativas	Diencéfalo Hemorragia talâmica Hidrocefalia	Encefalopatias metabólicas Idoso Sono normal
Puntiformes reativas	Ponte (lesão das vias simpáticas descendentes)	Opiáceos
Anisocoria arreativa	Lesão III NC homolateral (hérnia uncal/aneurisma da artéria comunicante posterior)	Encefalopatia anóxica, intoxicação colinérgica ou simpaticomimética
Anisocoria reativa	Via simpática homolateral	–

Ritmo de Cheyne-Stockes

Normalmente é considerado benigno por ser o padrão respiratório observado nos comas metabólicos, na

insuficiência cardíaca congestiva e durante o sono de pessoas normais. No entanto, pode sinalizar precocemente a herniação transtentorial. Quando ocorre o comprometimento do telencéfalo (hemisférios cerebrais) e diencéfalo (tálamo e hipotálamo), surge esse padrão, caracterizado por períodos de hiperventilação com diminuição progressiva da amplitude até apneia; após curto período, as respirações vão crescendo até nova hiperventilação.

Hiperventilação neurogênica central

Quando a lesão atinge o mesencéfalo, surge este padrão, caracterizado por respirações profundas, irregulares e rápidas, com fase expiratória forçada. Ocorre também em lesões pontinas. Como consequência, surge hipocapnia e alcalose respiratória, diferente, portanto, de um coma metabólico com acidose e hiperventilação compensatória.

Respiração apnêustica

Quando ocorre lesão em nível pontino baixo, surge a respiração apnêustica, que consiste em períodos de inspiração rápida com parada respiratória em inspiração profunda (fase inspiratória prolongada).

Respiração atáxica ou Biot

Quando ocorre lesão bulbar alta, sede do centro respiratório, aparece um ritmo completamente irregular (breves respirações irregulares de pequenos volumes correntes aleatórios), alternando períodos de apneia com respirações superficiais e profundas. Não mantém boa ventilação, pode progredir para apneia e, assim, é indicação de ventilação mecânica invasiva.

Apneia

Indica falência dos mecanismos de respiração do centro respiratório por lesão estrutural grave do bulbo, obviamente levando a parada respiratória. Pode ocorrer nas intoxicações por drogas sedativas, lesão de vias motoras associadas (p. ex., lesão de medula cervical alta associada a traumatismo craniano) ou abruptamente nas lesões agudas da fossa posterior.

Os principais padrões de respiração estão resumidos na Tabela 168.4 e na Figura 168.2.

Fundoscopia

O exame de fundo de olho é usado para detectar hemorragia subaracnóidea, encefalopatias hipertensivas (exsudatos, hemorragias, mudanças no cruzamento de vasos) e aumento da pressão intracraniana.

O papiledema pode aparecer de 4 a 5 h após a elevação da pressão intracraniana, e, após esta ter sido diminuída, pode levar de 6 a 8 semanas para se resolver.

Movimentação ocular extrínseca

Quando há significante alteração no nível de consciência, ocorre perda dos movimentos oculares voluntários.

Os movimentos oculares envolvem múltiplos centros cerebrais, a formação reticular pontina, o fascículo longitudinal medial e os núcleos dos III, IV e VI nervos cranianos e dependem da ação da musculatura extrínseca ocular.

A análise da movimentação ocular é feita pela observação dos movimentos oculares espontâneos (Tabela 168.5), das manobras que testam os reflexos oculocefálico (ROC) e oculovestibular (ROV), do reflexo corneopalpebral e da observação das pálpebras.

A seguir, a descrição dos movimentos oculares que podem sugerir diferentes lesões:

- Desvio conjugado dos olhos para um lado e hemiplegia do outro lado: sugere lesão supratentorial contralateral à hemiplegia (“olhos olham para a lesão”)

Tabela 168.4 Padrões respiratórios mais frequentemente vistos no exame neurológico.

Padrão	Localização	Metabólico

Apneia após hiperventilação	Bi-hemisférico	–
Cheyne-Stokes	Bi-hemisférico/diencefálico, hérnia transtentorial central, encefalopatia	ICC, uremia
Hiperventilação	Mesencéfalo, ponte anterior	Acidose metabólica, início do coma hepático
Apnêustica	Ponte inferodorsal	Hipoglicemia, anoxia, meningite grave
Atáxica ou Biot	Bulbo	–
Apneia	Bulbo	Opiáceos, sedativos, alcalose metabólica

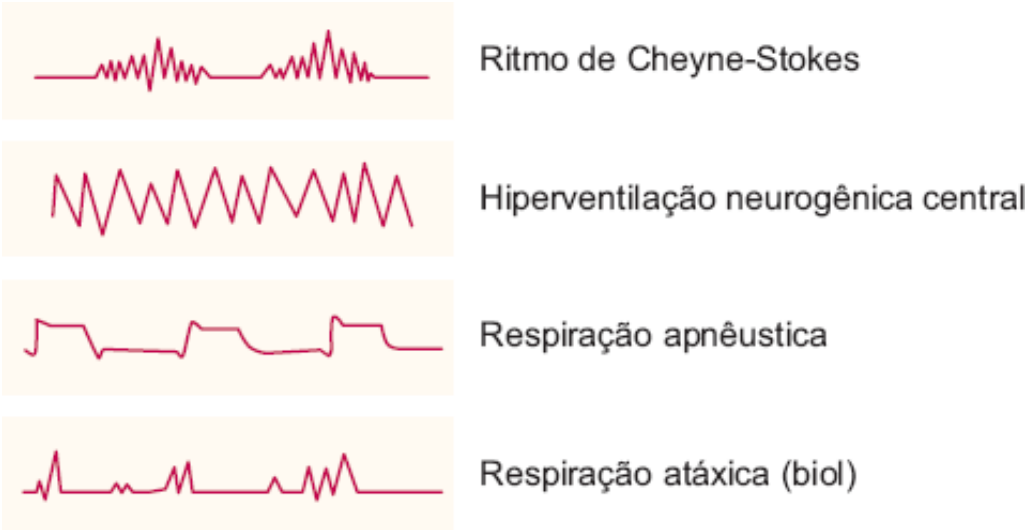

Figura 168.2 Padrões respiratórios mais frequentemente vistos no exame neurológico.

- Desvio conjugado dos olhos para um lado e hemiplegia nesse mesmo lado: sugere lesão pontina contralateral à hemiplegia ("olhos olham para a hemiplegia")
- Movimentos oculares em "pingue-pongue", em que os olhos movimentam-se de um lado para outro periodicamente (lesão de verme cerebelar ou supratentorial difusa)
- Desvio conjugado dos olhos para baixo (hemorragia talâmica ou subaracnóidea difusa, encefalopatia anóxica ou metabólica)
- Desvio conjugado dos olhos para cima (encefalopatia anóxica grave, atividade epileptiforme)
- *Bobbing* ocular (ou desvios periódicos de ambos os olhos para baixo com lento retorno à posição normal) sugerindo lesão pontina quando não há movimentos horizontais, e encefalopatia difusa quando há movimentos horizontais.

A abolição dos movimentos horizontais de um olho, associada a déficit de adução do olho contralateral, é altamente sugestiva de lesão pontina, com afecção unilateral da formação reticular paramediana e do fascículo longitudinal medial.

A manobra que testa o reflexo oculocefálico (ROC) consiste em fazer a apreensão da cabeça do paciente entre nossas mãos, mantendo os olhos do paciente abertos pelos nossos polegares e rodando passivamente a cabeça do paciente para ambos os lados (contraindicada na suspeita de lesão na coluna cervical).

A resposta normal consiste no movimento dos olhos evocado para o sentido oposto ao movimento da cabeça, como se eles estivessem fixados visualmente a um alvo à frente, similar ao movimento dos olhos de uma boneca quando sua cabeça é girada (Figura 168.3).

A resposta normal ocorre devido às conexões existentes entre receptores proprioceptivos cervicais e labirínticos e os núcleos do III e VI nervos.

Quando ocorre dano dos hemisférios cerebrais (doença hemisférica bilateral, metabólica ou por depressão por

drogas), estes se tornam suprimidos e os reflexos do tronco, desinibidos, tornando mais fácil o movimento do globo ocular de um lado para outro. Isso indica que o tronco encefálico está intacto entre os núcleos do nervo vestibular e oculomotor e sugere que a diminuição do nível de consciência não é devida a dano estrutural do tronco encefálico.

Se os olhos permanecerem fixos em uma posição ou se eles se movimentam somente em uma direção (reflexo unilateral), é sinal de lesão em tronco cerebral. Se os movimentos oculares estiverem ausentes, é porque existe lesão destrutiva do tronco encefálico ou intoxicação barbitúrica. No entanto, para confirmar se existe lesão de vias dentro do tronco para movimentos dos olhos, a manobra seguinte, oculovestibular (ROV), é mais fidedigna.

Tabela 168.5 Padrões mais frequentes de movimentos oculares.

Movimento desconjugado	III nervo craniano: para fora e para baixo **VI nervo craniano: para dentro**
Movimento conjugado horizontal	Afasta da hemiparesia: hemisfério homolateral Olha para hemiparesia: lesão da ponte
Movimento conjugado vertical	Mesencéfalo
***Bobbing* ocular**	Ponte

A manobra que testa o reflexo oculovestibular (ROV) é realizada com o paciente posicionado com a cabeça fletida a 30°, o que coloca o canal semicircular em uma posição horizontal. Deve-se fazer otoscopia para confirmar integridade da membrana timpânica e ausência de coágulos e cera. Em seguida, colocar em uma seringa 20 a 50 mℓ de água gelada, que são injetados lentamente em um dos condutos auditivos externos.

A irrigação com água fria causa corrente de convecção na endolinfa do labirinto. A diferença de tônus entre o labirinto de um lado em relação ao outro provoca os movimentos oculares conjugados.

A resposta normal consiste no aparecimento de nistagmo, em que os olhos movem-se lentamente em direção ao ouvido irrigado (resposta do tronco encefálico) e depois fazem movimento rápido corretivo em direção ao lado oposto (resposta do córtex frontal). Quando é usada água quente, o movimento rápido se dá para o lado irrigado (ver Figura 168.3).

Uma resposta normal (desvio dos olhos em direção ao lado irrigado) indica que a lesão está acima do tronco cerebral e que a formação reticular parapontina, o fascículo longitudinal medial e os núcleos dos III e VI nervos cranianos estão intactos.

À medida que o nível de consciência diminui, o componente rápido do nistagmo gradualmente é reduzido, até que, no paciente inconsciente, haja somente a fase lenta do nistagmo. Pacientes inconscientes têm somente desvio lento de ambos os olhos em direção ao ouvido estimulado (indicando que o tronco encefálico está intacto) e não apresentam sacadas rápidas de correção. Respostas unilaterais (movimentos de somente um olho ou resposta a estimulação de apenas um ouvido) indicam lesão estrutural do tronco encefálico.

O desvio dos olhos para baixo na pesquisa unilateral do reflexo oculovestibular com água gelada sugere coma por intoxicação com drogas hipnótico-sedativas.

Ausência de resposta bilateralmente indica lesão estrutural do tronco encefálico (pupilas estarão não reativas), distúrbio metabólico ou intoxicação barbitúrica (pupilas reativas). O teste calórico também é usado para diferenciar o coma orgânico do coma histérico. No indivíduo consciente que está simulando um quadro de coma, geralmente a manobra não produzirá desvio tônico, mas sim nistagmo com componente rápido para o lado contrário ao estímulo.

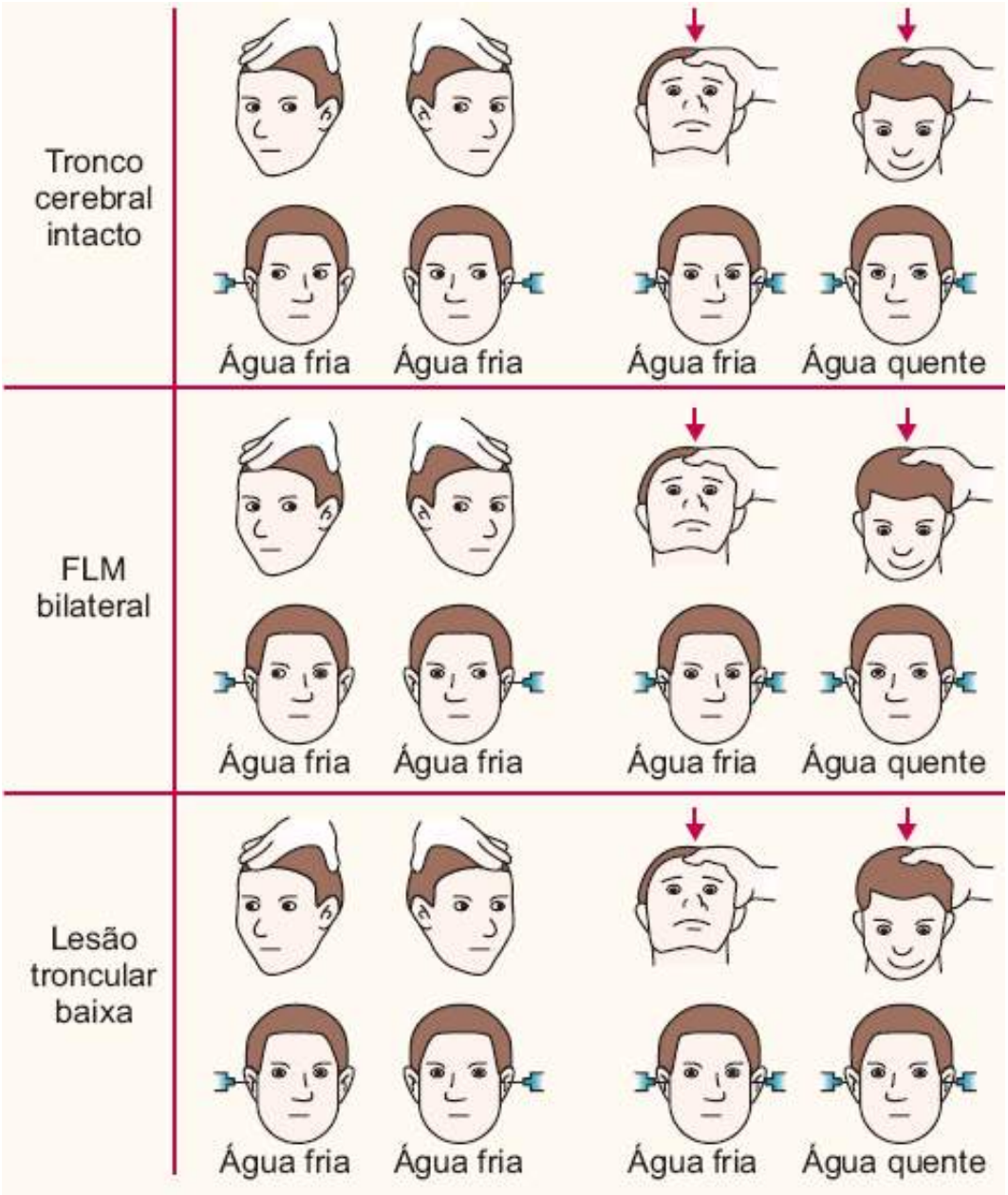

Figura 168.3 Principais padrões de movimentação ocular extrínseca (MOE) no paciente em coma. Manobras de reflexo oculocefálico (ROC) e oculovestibular (ROV). FLM = fascículo longitudinal medial.

O reflexo corneopalpebral é obtido quando se produz um estimulo na córnea tocando-a com uma ponta de algodão, e uma resposta eferente normal ocorre com um breve fechar das pálpebras e desvio dos olhos para cima. Possibilita a avaliação do V nervo craniano (trigêmeo – via aferente), do VII nervo (facial – via eferente) e da área tectal, que controla os movimentos verticais do olhar. Esse reflexo é integrado no nível da ponte, onde estão as conexões entre o V e o VII nervo craniano. A resposta corneal pode ser perdida se essas conexões forem lesadas. Se o reflexo estiver intacto, é porque a ponte está íntegra, e, se estiver ausente (desde que não haja lesão da via aferente do trigêmeo ou da via eferente do facial), é um indicativo de lesão funcional do tronco encefálico.

No coma, normalmente as pálpebras ficam fechadas. Se abertas, podem indicar lesão do VII nervo craniano ou lesão aguda da ponte, o que causa retração tônica delas.

A movimentação ocular apresentada pelo paciente com as manobras ROC e ROV auxilia na interpretação da causa do coma:

- Se os movimentos oculares estiverem preservados, pensamos em lesões estruturais supratentoriais (que não alteram a função das áreas de controle da movimentação ocular extrínseca [MOE] no tronco encefálico) ou nas causas metabólicas ou tóxicas (aquelas não capazes de deprimir as funções das áreas de controle da MOE)
- Se os movimentos oculares estiverem ausentes, pensamos em lesões estruturais infratentoriais (que destroem as áreas de controle da MOE) ou tóxicas (que deprimem as funções das áreas de

controle da MOE).

Padrão de resposta motora

As respostas motoras no paciente comatoso podem ser espontâneas, induzidas ou reflexas. Na análise das alterações motoras, deve-se seguir uma sistematização, com observação da movimentação espontânea do paciente, pesquisa de reflexo, do tônus muscular e dos movimentos apresentados após estímulo doloroso.

Os movimentos espontâneos podem ser abalos clônicos (focais ou generalizados) ou mioclônicos e tremores, sendo verificados tanto em lesões focais (no caso das convulsões focais) quanto em processos difusos (encefalopatias metabólicas). Quando as convulsões são limitadas a uma parte do corpo, sugere-se doença estrutural do hemisfério oposto. Se bilateral, indica doença difusa cerebral. Asterixe é o tremor de extremidades que pode ser provocado nos pacientes com encefalopatia metabólica, particularmente no iminente coma hepático. A mioclonia é caracterizada por súbitas contrações musculares da face (pálpebras) e extremidades superiores (antebraços) que ocorrem após lesão hipóxica por distúrbios metabólicos, mas podem ocorrer em patologias primariamente neurológicas, como pan-encefalite esclerosante subaguda e a doença de Creutzfeldt-Jacob.

Quando se pesquisam reflexos, atenção deve ser dada à sua ocorrência e simetria, analisando a existência de sinais patológicos, como sinal de Babinski, e de reflexo patológico de preensão palmar, o que indica lesão frontal contralateral.

O tônus muscular é pesquisado pela movimentação e balanço passivos, observando-se hipertonia, paratonia ou hipotonia.

Podemos observar vários padrões de comportamento motor que sugerem lesões em diferentes níveis: hemiparesia com comprometimento facial (envolvimento hemisférico contralateral); hemiparesia com comprometimento facial e paratonia (envolvimento hemisférico contralateral com herniação central incipiente ou lesão frontal predominante); decorticação, que consiste em uma postura em que ocorre adução, flexão do braço no cotovelo, flexão do punho e dos dedos do membro superior, flexão plantar e rotação interna do membro inferior (indica lesão supratentorial subcortical – tronco alto); descerebração, que é uma postura observada quando a lesão atinge o mesencéfalo, caracterizada por adução, extensão, hiperpronação do membro superior, extensão e flexão palmar do membro inferior, muitas vezes com opistótono e fechamento de mandíbula. Sugere lesão envolvendo o tronco encefálico alto caudal ao núcleo rubro do mesencéfalo e rostral ao núcleo vestibular do bulbo. Tende a desaparecer quando a lesão acomete a ponte, tornando o paciente arrefléxico (lesão entre o núcleo rubro e o núcleo vestibular); com resposta extensora de membros superiores e com flacidez no membro inferior (lesão no tegmento pontino); com flacidez e ausência de resposta (lesão pontina baixa ou bulbar).

Para exemplificar, demonstramos na Figura 168.4 as principais respostas motoras.

Exames complementares

Análises gerais de rotina sempre devem ser solicitadas na fase aguda de uma neuroemergência. Exames como hemograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, glicemia, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), coagulograma, gasometria arterial podem nos fornecer indícios da etilogia. Exames toxicológicos são de grande valor em qualquer caso de coma em que o diagnóstico não esteja claro. Contudo, a identificação de drogas, especialmente álcool, não assegura que outros fatores, particularmente trauma de crânio, não possam ser a causa do coma. Portanto, a ocorrência de consumo de álcool não assegura que ele seja a causa da alteração do estado mental. Níveis de etanol em pacientes não habituados de 200 mg/dℓ normalmente causam confusão mental e acima de 300 mg/dℓ são associados a estupor. O desenvolvimento de tolerância pode fazer com que alcoolistas crônicos permaneçam despertos com níveis maiores, acima de 400 mg/dℓ. Análises químico-toxicológicas do sangue e da urina são realizadas rotineiramente para avaliar encefalopatias tóxicas, metabólicas ou induzidas por drogas.

Neuroimagem

Os exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) são fundamentais para a conclusão da maioria dos diagnósticos. Procure descrever a história, o exame clínico e a hipótese clínica sempre

que solicitar um exame subsidiário, o que possibilita ao radiologista direcionar o exame para a sua hipótese etiológica e não perder tempo precioso imaginando diferentes etiologias que não acrescentam para o momento da emergência.

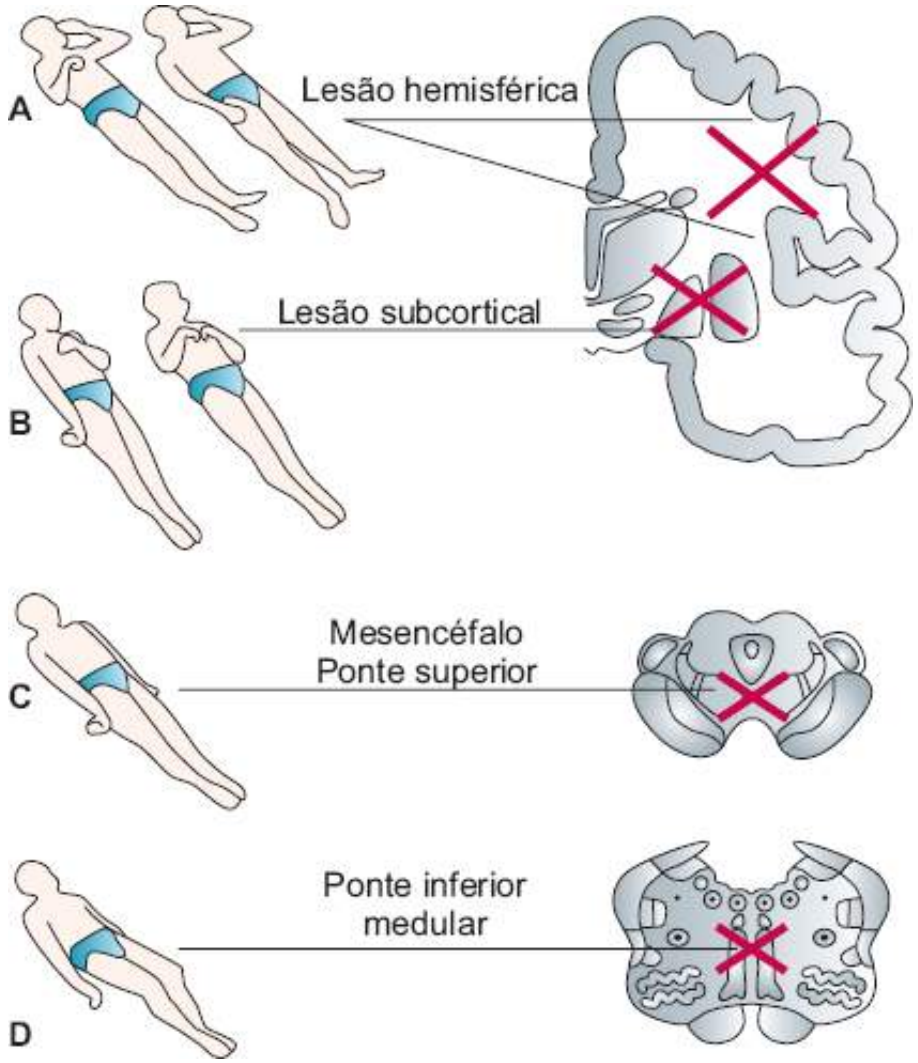

Figura 168.4 Principais padrões de comportamento motor observado em pacientes em coma.

Eletroencefalografia

É um método diagnóstico de grande valor no esclarecimento da etiologia do distúrbio do nível de consciência. As ondas lentas (teta e delta) no eletroencefalograma (EEG) mostram a gravidade da encefalopatia. O coma devido a descargas epilépticas persistentes que não se manifestam clinicamente pode ser revelado por eletroencefalografia pode ocorrer em até 19% de todos os pacientes em Unidade de Terapia Intensiva e em 56% dos pacientes comatosos no momento do monitoramento.

Atividade normal alfa no EEG também alerta para a síndrome do cativeiro ou para casos de histeria. Na morte encefálica observa-se silêncio elétrico cerebral.

Estudo do líquido cefalorraquidiano

O estudo do líquido cefalorraquidiano complementa o exame neurológico. Ele deve ser sempre precedido por um exame de neuroimagem e/ou por um exame de fundo de olho na suspeita de hipertensão intracraniana, pois a punção lombar nessa situação pode precipitar herniação do lobo temporal sobre o tentório ou tonsila cerebelar através do forame magno, levando a deterioração neurológica e morte.

Diagnóstico diferencial do coma

Coma psicogênico

Pacientes em coma psicogênico parecem estar em coma, mas têm evidências clínicas e laboratoriais próprias da vigília. No exame físico, percebemos resistência ativa ou fechamento rápido das pálpebras e constrição pupilar à ameaça visual. O paciente impede a autolesão, protegendo-se, por exemplo, quando deixamos cair o braço em direção ao rosto, ou acaba movendo a cabeça fugindo de um estímulo irritante, como uma coceira nasal. A prova calórica vai resultar normal e possivelmente causar náuseas e vômitos. Condições psiquiátricas que podem estar associadas são reações de conversão secundárias a personalidade histérica, depressão grave ou reação situacional aguda, esquizofrenia catatônica, dissociativa ou estados de fuga, depressão psicótica grave e fingimento.

Síndrome do cativeiro

Também conhecida como estado de desaferentação ou síndrome *locked in*, ocorre por lesão ventral da ponte. O paciente ainda tem formação reticular suficiente para manter-se consciente, porém está tetraplégico, anártrico, e suas únicas atividades motoras voluntárias preservadas são o movimento das pálpebras e os movimentos conjugados verticais dos olhos, que se tornam o único modo de comunicação.

Estado minimamente consciente

É o estado em que se encontram os pacientes incapazes de manter comunicação adequada, mas que não se apresentam em estado vegetativo. Eles manifestam limitada consciência de si e do meio ambiente, podem acompanhar com os olhos, responder a comandos simples, mostrar fala fragmentada e comportamento motor com resposta evidente, não reflexa, a estímulos do meio ambiente. A situação pode ser reversível, sendo seu prognóstico relativamente mais favorável que o estado vegetativo.

Mutismo acinético

O paciente se mantém alerta, é preservado o ciclo sono-vigília, mas não demonstra respostas de que exista atividade cerebral. O paciente explora o campo visual com os olhos, mas é incapaz de realizar movimentos ou ter reação a dor. Esse quadro pode aparecer em lesões mediais dos lobos frontais e lesões incompletas da FRAA diencefálica e mesencefálica.

Síndrome apálica

É clinicamente semelhante ao anterior e decorre da degeneração de lesões corticais difusas e bilaterais, secundárias a anoxia, trauma de crânio ou encefalite. Os pacientes apresentam-se espásticos, com comprometimento do conteúdo da consciência.

Estado vegetativo

Ocorre quando existe uma lesão encefálica difusa, porém com preservação da formação reticular. Caracteriza-se por um quadro de vigília sem percepção do ambiente surgindo na evolução após o estado de coma, não tendo conteúdo cognitivo. Observa-se abertura ocular espontânea, movimentos erráticos oculares e ciclo sono-vigília. Pode haver movimentos de mastigação e deglutição, assim como reflexo de preensão palmar. As respostas motoras geralmente são em flexão. É denominado persistente quando a evolução é de pelo menos 1 mês após o coma.

Morte encefálica

Após um estado de coma, o paciente pode evoluir para a cessação irreversível das funções do encéfalo. Com a certeza de que o paciente não esteja sob efeito de sedação e após serem descartadas as anormalidades metabólicas reversíveis, a ocorrência de 3 pontos na escala de coma de Glasgow, além da ausência dos reflexos do tronco cerebral, isto é, pupilas sem reação à luz, reflexos corneopalpebral, oculocefálico e vestíbulo-ocular ausentes, sem reação à dor, sem reflexos do vômito e tosse e com teste de apneia demonstrando ausência de esforço respiratório, indicam evolução para morte encefálica (ME). É importante salientar que esse diagnóstico somente pode ser feito após a solicitação e preenchimento do protocolo de ME. Aconselha-se ler na íntegra o capítulo de ME que se encontra nas referências citadas.

Capítulo 169

Cefaleias

José Geraldo Speciali e Fabíola Dach

Cefaleia é toda dor que acomete a região da cabeça, que vai desde os olhos até o final da implantação do cabelo, na região da nuca. Se a dor acomete a região abaixo dos olhos, é chamada de dor facial. Se a dor acomete a região abaixo da implantação dos cabelos, na parte posterior do pescoço, é chamada de cervical.

A prevalência mundial de cefaleia é estimada em 47% e, de um modo geral, aproximadamente 66% das pessoas terão cefaleia alguma vez na vida.[1]

Cefaleia é a principal razão de consultas em neurologia, e a procura por auxílio médico se dá não só para alívio do sintoma, mas também porque a dor interfere nas atividades diárias do indivíduo, causando restrições funcionais, sociais, familiares e emocionais.[1]

Neste capítulo abordaremos as principais e mais frequentes cefaleias primárias e algumas cefaleias secundárias.

Classificação das cefaleias

Segundo a instalação da dor (Figura 169.1), a cefaleia pode ser:

- Aguda emergente: cefaleia nova, nunca experimentada previamente pelo indivíduo. Pode se instalar em minutos (p. ex., cefaleia atribuída a hemorragia subaracnóidea) ou em horas a dias (p. ex., cefaleia atribuída a sinusite)
- Aguda recorrente: cefaleia já experimentada previamente pelo indivíduo, que ocorre em crises e que atinge sua intensidade máxima em poucas horas (p. ex., migrânea e cefaleia do tipo tensional)
- Crônica não progressiva: cefaleia em mais de 14 dias por mês, por mais de 3 meses e sem grandes variações na intensidade de dor com o passar do tempo. Em geral, é o padrão das cefaleias primárias que cronificam (p. ex., migrânea crônica e cefaleia do tipo tensional crônica)
- Crônica progressiva: cefaleia que, com o passar dos dias, semanas ou meses, piora em intensidade (p. ex., cefaleia atribuída a neoplasia intracraniana e cefaleia atribuída a meningite).

Segundo a etiologia, as cefaleias classificam-se em:

- Primárias: são as que ocorrem sem etiologia demonstrável pelos exames clínicos ou laboratoriais usuais (p. ex., migrânea [enxaqueca], cefaleia do tipo tensional e cefaleia em salvas)
- Secundárias: são as provocadas por doenças demonstráveis pelos exames clínicos ou laboratoriais. A dor é consequência de uma condição sistêmica ou neurológica (p. ex., cefaleia atribuída a infecção sistêmica, cefaleia atribuída a meningite e cefaleia atribuída a neoplasia intracraniana).

A Sociedade Internacional de Cefaleia (International Headache Society), desde 1988, desenvolve critérios e orientações para o diagnóstico das cefaleias. Na sua mais recente versão, a Classificação Internacional das Cefaleias, 2ª edição (*International Classification of Headache Disorders, 2nd edition* – ICHD-II),[2] traz as definições dos vários tipos de cefaleias, primárias e secundárias, e das neuralgias craniofaciais (Tabela 169.1). Desde sua publicação, em 2004, médicos do mundo todo comprovaram sua aplicabilidade na prática médica diária, além de os periódicos especializados em cefaleia passarem a exigir sua utilização.

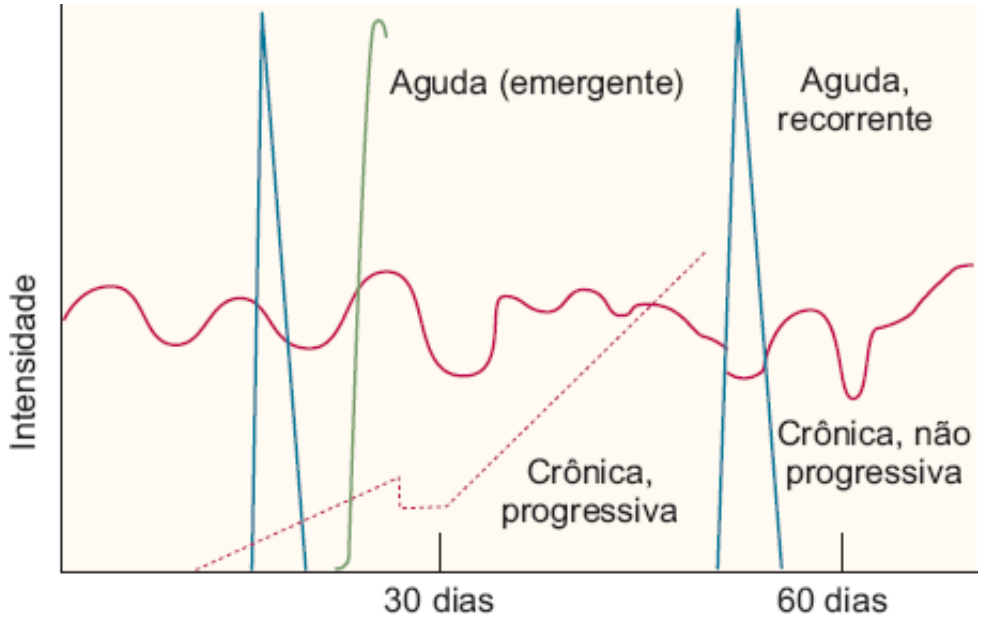

Figura 169.1 Classificação das cefaleias de acordo com sua instalação e evolução.

Tabela 169.1 Tipos de cefaleias conforme a ICHD-II.[2]

Cefaleias primárias	Migrânea
	Cefaleia do tipo tensional
	Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigêmino-autonômicas
	Outras cefaleias primárias
Cefaleias secundárias	Cefaleia atribuída a trauma encefálico e/ou cervical
	Cefaleia atribuída a doença vascular craniana ou cervical
	Cefaleia atribuída a transtorno intracraniano não vascular
	Cefaleia atribuída a uma substância ou a sua retirada
	Cefaleia atribuída a infecção
	Cefaleia atribuída a transtorno da homeostase
	Cefaleia ou dor facial atribuída a transtorno do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios da face, dentes, boca ou outras estruturas faciais ou cranianas
	Cefaleia atribuída a transtornos psiquiátricos
Neuralgias cranianas, dor facial primária e central e outras cefaleias	Neuralgias cranianas e causas centrais de dor facial
	Outras cefaleias, neuralgias cranianas e dor facial

Migrânea

A migrânea (enxaqueca) é a cefaleia mais estudada e, dentre as cefaleias primárias, é a principal responsável por atendimentos médicos. De acordo com a ICHD-II,[2] a migrânea é subdividida em subtipos (migrânea sem aura, migrânea com aura, síndromes periódicas da infância, migrânea retiniana e complicações da migrânea), que podem ser reclassificados em subformas (p. ex., migrânea com aura típica com cefaleia migranosa, migrânea com aura típica com cefaleia não migranosa, migrânea hemiplégica, migrânea do tipo basilar).

Epidemiologia

A prevalência mundial da migrânea está em torno dos 10%, enquanto a prevalência na vida é um pouco mais alta, por volta dos 14%. Antes da puberdade, não há diferença entre os sexos; no entanto, após essa fase, as mulheres passam a ser mais acometidas que os homens na razão de 2:1/3:1. A faixa etária mais comum para o início da migrânea está entre a segunda e a terceira décadas de vida. O pico de prevalência se dá na quarta década e, após essa idade, a prevalência começa a diminuir progressivamente. A incidência anual da migrânea é de 8 casos/1.000 pessoas, e dentre os fatores de risco relacionados com a migrânea estão falta de educação secundária, carga de trabalho elevada e cefaleia do tipo tensional frequente.[1]

Quadro clínico

A migrânea é caracterizada por crises recorrentes de cefaleia, sendo composta por até quatro fases diferentes. Nem sempre todas as fases ocorrem em todas as crises e/ou em todos os pacientes. As fases da migrânea estão descritas a seguir.

▸ **Pródromos ou sintomas premonitórios.** Precedem a cefaleia por até 48 h e ocorrem em 60% dos casos. Nessa fase o paciente pode apresentar irritabilidade, alentecimento do raciocínio, desânimo, avidez por doces e distúrbios do sono.[3,4]

▸ **Aura.** Ocorre em cerca de 20% dos casos. Trata-se de sinais e sintomas neurológicos reversíveis, que precedem a cefaleia em até 1 h, desenvolvem-se em 5 min e podem durar até 1 h. É possível que ocorra como sintomas visuais positivos (p. ex., escotomas cintilantes) ou negativos (p. ex., hemianopsia), sensitivos positivos (p. ex., parestesias) ou negativos (p. ex., hipoestesia), de disfasia ou paresia reversíveis (p. ex., migrânea hemiplégica familiar ou esporádica). Quando a aura da migrânea é composta por escotomas nos campos visuais de ambos os lados, disartria, vertigem, zumbido, hipoacusia, diplopia, ataxia, parestesias bilaterais e/ou diminuição do nível de consciência, é denominada de aura do tipo basilar.[2]

▸ **Cefaleia.** A cefaleia da migrânea predomina nas regiões anteriores da cabeça (órbita ou região frontotemporal), é de moderada a forte intensidade, latejante/pulsátil, piora com as atividades do dia a dia e, invariavelmente, pode estar associada a náuseas, vômitos e foto/fonofobia. A duração da fase de dor é de 4 a 72 h, sendo unilateral em 2/3 das crises e geralmente mudando de lado de uma crise para outra.[2]

Na ICHD-II,[2] a migrânea é definida do seguinte modo:

- Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D
- Cefaleia durando de 4 a 72 h (quando não tratada adequadamente)
- Cefaleia preenchendo ao menos duas das seguintes características: (1) unilateral, (2) pulsátil, (3) de moderada ou forte intensidade e (4) que piora com atividade física de rotina (p. ex., subir escadas)
- Existência de pelo menos um dos seguintes sintomas durante a cefaleia: (1) náuseas e/ou vômito, (2) fotofobia e fonofobia
- História e/ou exame físico não sugerindo nenhum outro transtorno.

▸ **Pósdromo.** A última fase é a de exaustão. Os pacientes ficam horas ou até dias com uma sensação de cansaço, fraqueza, depressão, dificuldade de concentração, necessitando de um período de repouso para seu completo reestabelecimento.[4,5]

Complicações da migrânea

A migrânea pode ter complicações como as descritas a seguir.

▸ **Migrânea crônica.** Cefaleia da migrânea ocorrendo em 15 dias ou mais por mês, em pelo menos 3 meses e quando não há uso abusivo de analgésicos (≥ 10 dias de uso por mês: analgésicos combinados, opioides, triptanos e ergotamina; ≥ 15 dias de uso por mês: analgésicos simples e combinação de analgésicos).[6]

▸ **Estado migranoso.** Quando a cefaleia dura mais de 72 h, sem remissão, e é de forte intensidade.[2]

▸ **Infarto migranoso.** Infarto isquêmico que ocorre durante uma crise de migrânea, o qual é percebido pelo não desaparecimento dos sinais/sintomas da aura.[2] O infarto migranoso é mais frequente em mulheres com migrânea com aura, que usam pílulas anticoncepcionais e têm outros fatores de risco para doenças cardiovasculares.

▸ **Crise epiléptica desencadeada por migrânea.** Crise epiléptica que ocorre durante ou até 1 hora da aura

migranosa.[2] O mecanismo fisiopatológico mais provável é que a hipoperfusão cortical, da fase da aura, desencadeie os eventos neurofisiológicos da epilepsia. Portanto, o tratamento da migrânea deverá abolir as crises epilépticas nesses casos.

Peculiaridades da migrânea em crianças

Geralmente as crises em crianças são mais curtas (minutos ou poucas horas) e melhoram com uma soneca. Além dos aspectos comuns dos adultos, uma série de síndromes associa-se ou precede o aparecimento do quadro álgico da migrânea. São elas: vertigem paroxística benigna da infância, migrânea abdominal (dores abdominais recorrentes) e vômitos cíclicos.[2,7,8]

Fatores desencadeantes e de alívio

São muitos os fatores relatados pelos pacientes que podem desencadear uma crise. Os mais frequentes são: estresse, menstruação, alguns alimentos, bebidas alcoólicas, luz forte, calor, viagens, odores, fome, alterações do ciclo vigília-sono e mudanças climáticas.[9–11]

As crises podem ser aliviadas com o repouso em local silencioso e escuro, com o sono e com compressa fria nas têmporas.

Fisiopatologia

O encéfalo do enxaquecoso é hiperexcitável. Situações comuns do dia a dia podem desencadear uma cascata de eventos que culminam com uma crise migranosa. Essa hiperexcitabilidade cortical é herdada (herança poligênica com penetrância incompleta) e, possivelmente, seja consequência da diminuição do íon magnésio encefálico, do aumento de aminoácidos excitatórios (aspartato e glutamato) e de alterações dos canais de cálcio voltagem-dependentes.[12]

Os sintomas premonitórios seriam provocados por distúrbios límbico-hipotalâmicos e a aura seria decorrente de uma depressão alastrante da atividade cortical (DAC), que se propagaria como uma onda a partir do polo occipital, com consequente hipoperfusão cerebral.[13]

A fase de dor seria devido à ativação do sistema trigêmino-vascular, resultando em reação inflamatória estéril no espaço perivascular no nível das meninges. Com o fenômeno da DAC, haveria a ativação do núcleo do nervo trigêmeo, que resultaria em estímulos que caminham para a periferia (meninges), onde seriam liberados neurotransmissores, como substância P e peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Essas substâncias, agindo nos vasos, provocariam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, com consequente extravasamento plasmático e de substâncias endovasculares (bradicinina, peptídios vasoativos, óxido nítrico [NO]), que promoveriam uma inflamação local. Sendo assim, nesse nível, haveria a estimulação das aferências trigeminais, provocando estímulos algógenos que seriam levados ao núcleo trigeminal, daí para o tálamo e, finalmente, ao córtex, onde a dor se torna consciente.[12]

Os mecanismos fisiopatológicos dos sintomas associados (náuseas, vômitos, fono e fotofobia) não estão suficientemente elucidados, mas, certamente, há ativação dos núcleos vagais e dos sistemas sensoriais nessa fase da crise migranosa.

O pósdromo também ainda não está compreendido e poderá ser explicado por mecanismos de exaustão ou de inibição ativa do processo migranoso.[4,5]

Tratamento

O tratamento da migrânea pode ser apenas da crise (abortivo) quando elas ocorrem esporadicamente. Mas, quando as crises são frequentes (três ou mais por mês), incapacitantes, muito prolongadas (2 a 3 dias de duração) ou quando os medicamentos abortivos são ineficazes ou dão efeitos colaterais, o tratamento profilático é recomendado. Além disso, deve-se evitar exposição aos fatores desencadeantes de crise.

Se o paciente tem sintomas premonitórios e/ou aura, o tratamento da crise pode ser feito nessas fases com antieméticos (p. ex., metoclopramida, domperidona, bromoprida) e anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex.,

ibuprofeno, naproxeno), com o intuito de evitar o aparecimento da cefaleia.

Nas Tabelas 169.2 e 169.3 encontram-se os medicamentos utilizados nos tratamentos abortivo e profilático da migrânea, respectivamente.

Tabela 169.2 Medicamentos utilizados no tratamento abortivo da migrânea.[14,15]

Tipo	Medicamento e dose
Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais	AAS 1.000 mg solúvel ou efervescente VO
	Naproxeno sódico 550 a 1.100 mg VO
	Ibuprofeno 600 a 800 mg VO
	Dipirona, 1.000 mg VO ou IV
	Diclofenaco sódico 50 a 100 mg VO ou 75 mg IM
	Paracetamol 1.000 mg VO
Antieméticos	Metoclopramida 10 mg VO ou IM
	Domperidona 20 a 30 mg VO
Triptanos	Rizatriptana 5 a 10 mg VO
A.	Sumatriptana 25, 50 e 100 mg VO, 10 e 20 mg IN ou 6 mg SC
A.	Zolmitriptana 2,5 mg VO
A.	Naratriptana 2,5 mg VO

VO = via oral; IV = via intravenosa; IM = via intramuscular; IN = *spray* nasal; SC = via subcutânea; AAS = ácido acetilsalicílico.

Tabela 169.3 Medicamentos utilizados no tratamento profilático da migrânea.[16,17]

Betabloqueadores	Propranolol 40 a 120 mg/dia (dividido em 2 a 3 doses)
	Nadolol 40 a 120 mg/dia (em 1 dose)
	Metoprolol 100 a 200 mg/dia (dividido em 2 doses)
Bloqueador dos canais de cálcio	Flunarizina 5 a 10 mg/dia (em 1 dose noturna)
Antisserotoninérgicos	Metisergida 1 a 6 mg/dia (dividido em 2 a 3 doses)
	Pizotifeno 0,5 a 1,5 mg à noite (em 2 doses)
Antidepressivos	Amitriptilina 10 a 75 mg/dia (em 1 dose noturna)
	Nortriptilina 10 a 75 mg/dia (em 1 dose noturna)
	Venlafaxina 75 a 300 mg/dia (em 1 dose matinal ou 2 doses)
Antiepilépticos	Valproato de sódio 500 a 1500 mg/dia (dividido em 2 a 3 doses)
	Topiramato 50 a 200 mg/dia (dividido em 2 a 3 doses)

No caso do estado migranoso, considerar internação hospitalar para hidratação, controle das náuseas, dos vômitos e da dor. Tanto a dor quanto as náuseas e os vômitos podem ser controlados com a administração de clorpromazina. Em nosso serviço iniciamos com a hidratação intravenosa (500 mℓ de solução fisiológica), seguida de clorpromazina 0,1 mg/kg de peso diluída em solução glicosada, administrada em 10 min. A clorpromazina pode ser repetida a cada 30 min até a melhora da dor, o aparecimento de sedação ou o máximo de quatro doses. Depois, a

clorpromazina pode ser mantida nos 2 a 3 dias seguidos do seguinte modo: 25 mg diluídos em 500 mℓ de soro fisiológico, em infusão contínua, a cada 12 h. Os corticosteroides (dexametasona 4 a 16 mg/dia) podem ser prescritos na alta hospitalar, em dose única, com o intuito de evitar recidivas da dor nas 48 a 72 h seguintes. Além disso, deve-se iniciar o tratamento profilático.[14]

Cefaleia do tipo tensional

De acordo com a ICHD-II,[2] a cefaleia do tipo tensional (CTT) pode ser classificada da seguinte maneira: CTT episódica infrequente (< 1 dia/mês), CTT episódica frequente (de 1 a 14 dias/mês) e CTT crônica (≥ 15 dias/mês). Ainda, cada subtipo pode ser subdividido conforme a ocorrência ou não de dolorimento pericraniano (p. ex., CTT episódica frequente associada a dolorimento pericraniano e CTT episódica frequente não associada a dolorimento pericraniano).

Epidemiologia

A CTT episódica é a mais frequente das cefaleias primárias. Estima-se que a prevalência mundial dessa cefaleia seja de 38%. É mais comum na Europa que nos países da Ásia e das Américas, e, como esperado, a prevalência é mais alta e pode chegar a 86%. Contudo, o subtipo mais comum é o episódico infrequente (< 1 dia/mês), aquele que não necessita de auxílio médico. Por outro lado, 24 a 37% dos pacientes com CTT apresentam vários dias de dor no mês, 10% têm crises semanais e 2 a 3% têm o subtipo crônico (> 14 dias/mês). Mulheres são pouco mais acometidas que homens, na razão de 5:4. No geral, a idade de início da CTT se dá entre os 25 e 30 anos de idade, e o pico da prevalência, entre os 30 e 39 anos, quando, a partir de então, passa a ter um declínio com o envelhecimento. A incidência anual de CTT episódica frequente é de 14,3 casos/1.000 pessoas e os fatores de risco para CTT são condição de saúde precária, incapacidade para relaxar após o trabalho e dormir por poucas horas por noite.[1,15]

Quadro clínico

A cefaleia é de fraca ou moderada intensidade, tipo pressão ou aperto, e é bilateral. Pode ser frontal, occipital ou holocraniana. A dor pode melhorar com atividades físicas. Surge, em geral, no final da tarde, depois de um dia extenuante de trabalho, físico ou mental. Ocorre relacionada com o estresse físico (cansaço, exagero de atividade física, posicionamento do pescoço no sono ou no trabalho) ou emocional. Por vezes, por meio da palpação muscular, observam-se dor e hipertonia da musculatura pericraniana. Diferentemente da migrânea, não está associada a náuseas, vômitos, foto e fonofobia.[2]

Conforme a ICHD-II,[2] a CTT é definida segundo os seguintes critérios diagnósticos:

- Pelo menos 10 crises preenchendo os critérios de B a D
- Cefaleia durando de 30 min a 7 dias
- Cefaleia com pelo menos duas das seguintes características: em pressão ou aperto (não pulsátil), bilateral, de leve a moderada intensidade e que não piora com as atividades físicas rotineiras (p. ex., subir escadas)
- Existência dos seguintes sintomas: ausência de náuseas e vômitos e fotofobia ou fonofobia
- História e/ou exame físico sem sugerir nenhum outro transtorno.

Fisiopatologia

A fisiopatologia é complexa e pouco compreendida, mas há fatores periféricos e centrais envolvidos. Acredita-se que, nas CTT episódicas, a dor tenha origem na musculatura pericraniana, em pontos musculares denominados pontos de gatilho (*trigger points*). Sendo assim, a CTT seria resultado de um problema muscular com dor referida para a cabeça. Por outro lado, acredita-se que, com o aumento da frequência das crises, haja a sensibilização de neurônios de segunda, localizados no tronco cerebral e porção rostral da medula espinal, que levariam a maior facilidade de desencadeamento de outras crises.[16]

Tratamento

Raramente o paciente procura o médico por causa de uma cefaleia do tipo tensional espisódica, pois, para ele, em geral é clara a relação entre o estresse físico/mental e a dor. Medidas apropriadas são conhecidas por todos: um bom banho, relaxamento, uma boa conversa e alguns momentos de atividade física. O médico é procurado, em geral, quando a cefaleia passa a ocorrer diariamente ou quase diariamente. Na Tabela 169.4 encontram-se os tratamentos para a CTT.

Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigêmino-autonômicas

As cefaleias trigêmino-autonômicas compartilham a ocorrência de cefaleia e dos sinais e sintomas autônomos cranianos. A cefaleia é unilateral e raramente muda de lado. Os sintomas autônomos ocorrem do lado da dor, sendo o lacrimejamento, a congestão conjuntival e a obstrução nasal os mais comumente encontrados.

Tabela 169.4 Tratamentos não farmacológico e farmacológico (abortivo e profilático) para cefaleia do tipo tensional.[19]

Tratamento não farmacológico	Técnicas de relaxamento
	Biofeedback
	Fisioterapia
Tratamento farmacológico abortivo	Ácido acetilsalicílico 500 a 1.000 mg VO
	Paracetamol 750 a 1.000 mg VO
	Dipirona 500 a 1.000 mg VO ou 1.000 mg IV
	Ibuprofeno 400 a 800 mg VO
	Naproxeno sódico 375 a 825 mg VO
	Diclofenaco potássico 12,5 a 50 mg VO
Tratamento farmacológico profilático	Amitriptilina 10 a 75 mg/dia (em 1 dose noturna)
	Nortriptilina 10 a 75 mg/dia (em 1 dose noturna)
	Clomipramina 75 a 150 mg/dia (em 1 dose noturna)
	Fluoxetina 20 mg/dia (em 1 dose matutina)
	Paroxetina 20 a 40 mg/dia (em 1 dose matutina)
	Venlafaxina 37,5 a 300 mg/dia (em 1 dose matinal ou 2 doses)
	Mirtazapina 15 a 45 mg/dia (em 1 dose noturna)

VO = via oral; IV = via intravenosa.

Estudos com imagem funcional em humanos e estudos experimentais sugerem que em tais síndromes haja a ativação do reflexo trigêmino-parassimpático e que a disfunção simpática craniana seja secundária.

De acordo com a ICHD-II,[2] as principais cefaleias trigêmino-autonômicas são: cefaleia em salvas (episódica e crônica), hemicrania paroxística (episódica e crônica) e SUNCT (cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme, com injeção conjuntival e lacrimejamento – episódica e crônica, do inglês, *short-lasting unilteral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*).

Cefaleia em salvas

A cefaleia em salvas (CS) é uma condição rara, cuja prevalência está entre 0,01 e 0,09%, dependendo da população estudada. Acomete mais homens que mulheres, em uma proporção de 4:1, e sua incidência anual é de 2,5

casos/100.000 pessoas. Há dois picos de incidência, um entre 20 e 30 anos de idade e outro entre 40 e 49 anos.[1,17]

A moléstia evolui em surtos de 1 a 3 meses de duração (salvas), quando o paciente experimenta de uma crise a cada 2 dias a oito crises por dia. Muitas vezes o horário das crises é bastante regular e, frequentemente, o indivíduo é despertado à noite pela crise. A dor é estritamente unilateral (> 85% dos casos), periorbital, supraorbital e/ou temporal, sempre do mesmo lado, forte ou muito forte e com duração de 15 a 180 min. Durante a cefaleia ocorre, ipsilateralmente, pelo menos um dos seguintes sinais: injeção conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese na fronte ou na face, miose, ptose, edema palpebral e sudorese frontal e facial. Além disso, durante a cefaleia os indivíduos costumam ficar agitados, agridem-se e ameaçam suicídio devido à intensidade da dor. As salvas duram de no mínimo 7 dias até 1 ano, com períodos de remissão maiores que 1 mês. Esse é o tipo episódico da moléstia. Em cerca de 10% dos casos (subforma crônica), a salva dura mais de 1 ano e o período de remissão é menor que 1 mês.

A fisiopatologia da CS ainda é discutida pelos especialistas. Considera-se a hipótese de vasculite ou inflamação no seio cavernoso ou proximidades. Estudo com ressonância magnética nuclear funcional mostra, no momento da crise, hipermetabolismo na região hipotalâmica supraquiasmática ipsilateral à dor.[18]

O tratamento da CS pode ser dividido em tratamento medicamentoso abortivo e profilático e em tratamento cirúrgico. Além disso, como as crises podem ser desencadeadas por ingestão de bebidas alcoólicas e exposição a odores fortes (p. ex., produtos de limpeza, perfumes), o paciente deve ser orientado a evitar tais estímulos no período das salvas. Na CS episódica, o tratamento profilático é mantido até 2 semanas depois de cessadas todas as crises, mesmo as mais fracas. Após esse período, as medicações podem ser retiradas lentamente em 2 a 3 semanas. Na subforma crônica, o paciente permanece continuamente sob profilaxia, bem como em uso das drogas para abortar as crises quando elas ocorrem. Para os casos refratários aos tratamentos medicamentosos, estariam indicados os tratamentos cirúrgicos. Na Tabela 169.5 encontram-se os tratamentos para a CS.

Os tratamentos cirúrgicos, principalmente a estimulação hipotalâmica, estão indicados na CS crônica nas seguintes condições: refratariedade, contraindicações ou efeitos colaterais não toleráveis dos tratamentos medicamentos.[19]

Hemicrania paroxística

Tem maior prevalência no sexo feminino (2:1) e, geralmente, inicia-se na segunda década de vida. Caracteriza-se por cefaleia unilateral, em geral nas regiões orbitária, supraorbitária ou temporal, de forte intensidade. Sua duração é de 2 a 30 min e ocorre em uma frequência acima de cinco crises/dia. Assim como a CS, é dividida em subforma episódica e crônica. Além disso, como critério diagnóstico tem-se a resposta ao uso de indometacina por via oral, com desaparecimento das crises dentro de 48 a 72 h. A fim de se evitar resposta incompleta à indometacina, ela deve ser usada em dose igual ou maior que 150 mg/dia. O tratamento com indometacina deve ser mantido por longos períodos, tentando-se redução de dose e retirada a cada 3 a 6 meses.[20]

Tabela 169.5 Tratamentos farmacológicos (abortivo, de transição e profilático) e cirúrgicos para cefaleia em salvas.[22–24]

Tratamento abortivo	Oxigênio 100% 12 ℓ/min, por máscara facial com reservatório, por 20 min, paciente sentado com o tronco inclinado para frente
	Sumatriptana 6 mg SC (máximo de 3 injeções/dia) ou 20 mg IN
	Zolmitriptana 5 mg IN
	Lidocaína 4% 1 mℓ IN, ipsilateralmente
	Ergotamina 1 a 2 mg VO (máximo de 6 mg/dia)
Tratamento de transição	Prednisona 60 a 80 mg/manhã (redução progressiva em 2 a 3 semanas)
	Dexametasona 8 mg/dia (redução progressiva em 2 a 3 semanas)

	Naratriptana 2,5 mg 2 vezes/dia durante 7 dias
	Ergotamina 1 a 2 mg até 3 vezes/dia durante 7 dias
	Bloqueio do nervo occipital maior com anestésico (lidocaína) e corticosteroide (dexametasona)
Tratamento profilático	Verapamil 240 a 720 mg/dia (em 3 doses)
	Lítio 300 a 1200 mg/dia (em 1 a 2 doses)
	Metisergida 4 a 32 mg/dia (em 2 a 4 doses)
	Topiramato 50 a 200 mg/dia (em 2 a 3 doses)
	Ácido valproico 1.000 a 2.500 mg/dia (em 2 a 3 doses)
	Melatonina 3 a 9 mg/dia (antes de dormir)
Tratamento cirúrgico	Estimulação periférica do nervo occipital maior
	Estimulação profunda do hipotálamo posteroinferior

SC = via subcutânea; IN = *spray* intranasal; VO = via oral.

SUNCT

É um tipo raro de cefaleia, que predomina no sexo masculino. Caracteriza-se por cefaleia unilateral, sem alternância de lado, de moderada a forte intensidade, localizada nas regiões orbital, periorbital e/ou temporal, em pontada ou pulsátil, de 5 a 240 segundos de duração. O número de episódios diários, que varia de 3 a 200, associa-se a dor, injeção conjuntival e lacrimejamento ipsilaterais. Além disso, é frequente a ocorrência de pontos de gatilho da dor na fronte e face. É uma condição pouco responsiva ao tratamento medicamentoso, mas sempre deve-se tentar o uso de lamotrigina (100 a 200 mg/dia), gabapentina (900 a 3.600 mg/dia) e topiramato (100 a 200 mg/dia).[20,21]

Cefaleias secundárias

Para que uma cefaleia possa ser considerada secundária a alguma moléstia, é necessário que: (1) a moléstia em questão seja capaz de causar cefaleia; (2) a cefaleia tenha surgido em estreita relação temporal com a moléstia ou que haja outra evidência de relação causal; (3) haja acentuada redução ou remissão da dor em até 3 meses após tratamento efetivo ou remissão espontânea do distúrbio causador.[2]

Por meio da anamnese e do exame físico (geral e neurológico), o médico deve pesquisar as características da dor, bem como a existência de sinais e sintomas associados, os quais podem sugerir que a cefaleia seja secundária a outra condição. Na Tabela 169.1 encontram-se os tipos de cefaleia secundária, e a seguir estão os sinais de alerta para cefaleia secundária:[22,23]

- Cefaleia nova em paciente ≤ 5 anos ou ≥ 50 anos
- Pior cefaleia experimentada
- Cefaleia que acorda o paciente à noite
- Mudança no padrão da cefaleia
- Cefaleia desencadeada por esforço físico, espirros, tosse, Valsalva, atividade sexual, evacuação
- Alteração no exame neurológico (p. ex., papiledema, rigidez de nuca, paresia)
- Cefaleia nova em paciente imunodeprimido (p. ex., AIDS, neoplasia, tratamento quimioterápico, diabetes melito)
- Cefaleia associada a alterações sistêmicas.

Assim como nas cefaleias primárias, cada tipo de cefaleia secundária é subdividido em subtipos. Além disso, cada um dos subtipos tem uma peculiaridade em relação ao quadro clínico e/ou tratamento que o distingue dos demais.

Cefaleia por uso excessivo de medicação

É resultado da interação de um agente terapêutico usado de maneira excessiva com um paciente suscetível. De um modo geral, o uso excessivo é definido em termos de dias de tratamento por mês, sendo fundamental que o tratamento ocorra frequente e regularmente, isto é, em vários dias a cada semana. O diagnóstico de cefaleia por uso excessivo de medicação (CEM) é de extrema importância clínica, uma vez que a resposta desses pacientes às medicações preventivas é ruim enquanto durar o uso excessivo de medicações para o tratamento agudo. A CEM é caracterizada por cefaleia em ≥ 15 dias por mês, associada ao uso abusivo de analgésicos há pelo menos 3 meses, cuja dor aparece ou piora notavelmente durante o uso excessivo dos analgésicos.[6] O uso abusivo de analgésicos é caracterizado por:

- Uso de analgésicos simples isolado ou combinação de analgésicos (cada dia o uso de um analgésico diferente) em ≥ 15 dias por mês
- Uso de analgésicos combinados (no mesmo comprimido há mais de um analgésico), ergotamina, triptanos e opioides em ≥ 10 dias por mês.[6]

Cefaleia cervicogênica

Dor percebida em uma ou mais regiões da cabeça e/ou face, cuja origem está em uma estrutura cervical. Deve estar associada a evidências clínicas ou radiológicas de distúrbio ou lesão na coluna cervical ou tecidos moles do pescoço (exceto pontos miofasciais). Sinais clínicos mais valorizados são: desencadeamento de dor com a digitopressão de pontos da região nucal, como as emergências dos nervos occipitais maior e/ou menor, processos transversos das demais vértebras cervicais ou limitação de movimentos da coluna cervical acompanhada por agravamento ou desencadeamento de dor parecida com a espontânea.[2,24]

Os sinais radiológicos podem ser bastante variados (tumores, fraturas, infecções e artrite reumatoide da coluna cervical alta), mas a espondilose cervical e a osteocondrite não são aceitas como causas válidas de cefaleia cervicogênica, pois têm elevada prevalência na população.

O bloqueio anestésico do ponto desencadeante da dor, seguido por abolição da cefaleia, confirma o diagnóstico.[2]

Cefaleia ou dor facial atribuída a distúrbio da articulação temporomandibular

A cefaleia ou dor facial atribuída a distúrbio da articulação temporomandibular (ATM) é uma condição comum e decorre dos diversos distúrbios da ATM (p. ex., deslocamento de disco, osteoartrite, hipermobilidade articular, artrite reumatoide). Caracteriza-se por dores recorrentes ou contínuas, relacionadas com a mastigação ou o bruxismo e que ocorrem, principalmente, nas regiões maxilares e temporais.

O distúrbio da ATM deve ser demonstrado por exame ortodôntico e/ou de radiografia, RMN e/ou cintigrafia óssea. Os achados clínicos aceitos para a confirmação da relação causal entre a cefaleia e a disfunção da ATM são: precipitação da dor por movimentos mandibulares e/ou pela mastigação de alimentos duros ou resistentes; redução da amplitude ou abertura irregular da mandíbula; ruído em uma ou ambas as ATMs durante os movimentos mandibulares; e dolorimento na(s) cápsula(s) articular(es) de uma ou ambas as ATMs.[2]

Pesquisas recentes indicam que os transtornos da musculatura mastigatória, como dor miofascial, são fatores agravantes de migrânea, cefaleia do tipo tensional e migrânea crônica.[25]

Capítulo 170

Crises Epilépticas e Epilepsias

Carlos A. M. Guerreiro e Marilisa M. Guerreiro

Conceito

Crises epilépticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa, envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). A crise epiléptica é causada por descarga elétrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, resultante de correntes elétricas que são fruto da movimentação iônica através da membrana celular. Crises epilépticas são sintomas comuns de doenças neurológicas agudas (tais como meningoencefalite, trauma cranioencefálico, doenças cerebrovasculares) ou doenças clínicas (tais como anoxia, estado hipoglicêmico, insuficiência renal e hepática). Essas circunstâncias agudas, entretanto, não constituem epilepsia.[1]

Não há uma definição completamente satisfatória de epilepsia. Epilepsia não é uma doença específica, ou mesmo uma única síndrome. Sob essa denominação compreende-se ampla categoria de sintomas complexos decorrentes de funções cerebrais alteradas que podem ser secundárias a um grande número de processos patológicos. Admite-se epilepsia como um grupo de doenças que têm em comum crises epilépticas que recorrem na ausência de uma condição toxicometabólica ou febril.

A epilepsia já foi associada à condição demoníaca, não sendo surpreendente encontrarmos crendices sobre possessão, magia negra, ciclo lunar, sexo, masturbação etc.[2] O conceito folclórico funciona em um ciclo vicioso, que gira entre ignorância e ideias fantasiosas.

Epidemiologia

Epilepsia é o distúrbio sério do cérebro mais comum em todo o mundo. Aproximadamente 5% da humanidade terá pelo menos uma crise epiléptica durante a vida (o que também não é epilepsia). Estima-se que a prevalência esteja por volta de 2% nos países em desenvolvimento, o que nos faz supor que existam mais de 3 milhões de brasileiros com epilepsia.

Nos países desenvolvidos, espera-se que 1% da população desenvolva epilepsia até os 20 anos de idade. Mais de 3% da população deverá ter epilepsia aos 80 anos. A incidência anual de epilepsia apresenta comportamento bimodal, isto é, com dois picos, sendo um deles após os 55 anos de idade, atingindo seu máximo em 75 anos (139/100.000 habitantes). Nesses países, a tendência dos últimos anos sugere que a frequência dos casos novos em crianças diminua e na população idosa aumente.

Alguns poucos estudos epidemiológicos sobre epilepsia foram feitos no Brasil e apontam para prevalência entre 1,5 e 2,0%.[3–5] Borges,[3] em um estudo populacional realizado em São José do Rio Preto, encontrou prevalência acumulada por 1.000 habitantes, respectivamente, nas faixas etárias de 0 a 4, 5 a 14, 15 a 64 e 65 ou mais anos, de 4, 9, 11,7, 20,3 e 32,8. A prevalência média foi de 18,6. A prevalência de epilepsia ativa, considerando-se intervalo menor que 2 anos sem crises, foi de 10,8 na faixa etária acima de 65 anos contra 5,0 abaixo de 4 anos. Interessante observar o incremento com a idade em uma curva semelhante aos estudos realizados em países desenvolvidos, ainda que a prevalência seja menor nesses países.

Fisiopatologia

Apesar das múltiplas causas das epilepsias, o distúrbio fundamental é decorrente de descargas anormais

síncronas de uma rede de neurônios.

As crises podem ser decorrentes de membranas neuronais anormais ou de um desequilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias.

As membranas neuronais são constituídas por camadas de lipídios e proteínas com formação dos canais iônicos. Potencial de repouso representa a diferença de voltagem entre o meio intra e o extracelular. A existência dessa diferença de potencial é devida à separação dos íons positivos e negativos através da membrana. No espaço extracelular predominam Na^+ e Cl^-, enquanto, no intracelular, K^+, proteínas e ácidos orgânicos. As membranas são permeáveis a Na^+, Cl^- e K^+. Há um excesso de íons positivos fora e negativos dentro da célula, sendo que o potencial de repouso é de aproximadamente –50 a –80 mV. Os íons direcionam-se da concentração maior para a menor. O Na^+ entra e o K^+ sai. A bomba de Na^+-K^+, que requer energia para seu funcionamento, elimina Na^+ da célula e traz o K^+ para dentro para compensar a saída. A redução da negatividade do estado polarizado é denominada despolarização, e o aumento da negatividade, hiperpolarização. Se a negatividade diminui até um nível crítico, o potencial de ação é deflagrado.

As proteínas das membranas servem também como receptores, onde agem neurotransmissores. Exemplos de receptores ionotrópicos são aqueles sensíveis ao ácido gama-aminobutírico (GABA-A), que aumenta a condutância do Cl^-, e ao N-metil-D-aspartato, que aumenta a permeabilidade ao Na^+. O GABA causa hiperpolarização e leva ao potencial inibitório pós-sináptico (PIPS), que resulta em negatividade intracelular maior. Neurotransmissores, tais como os aminoácidos excitatórios, levam à despolarização e a potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS), que resultam em um influxo de íons positivos através da membrana. O potencial de ação é o resultado do balanço relativo de PEPS e PIPS.

Quando o neurotransmissor ativa um segundo sistema mensageiro, é denominado receptor metabotrópico. Esse segundo sistema ativado pode abrir um canal iônico ou ativar uma enzima e afetar a produção de moléculas pela célula. Exemplos desses receptores, que ativam um segundo sistema mensageiro, incluem receptores GABA B, peptídios, receptores catecolaminérgicos e receptores ativados pelo glutamato.

O eletroencefalograma (EEG) é baseado no volume de condução de correntes iônicas geradas pelas células através do espaço extracelular. Em última análise, o EEG reflete a somatória dos PEPS e PIPS. O potencial de ação, pela curta duração e pela falta de somação, acrescenta pouco à atividade do EEG. A marca registrada do neurônio epiléptico nos modelos experimentais de epilepsia é a despolarização de membrana (PDS).

Embora o entendimento do que leva um estado interictal ao ictal não seja conhecido, há várias possibilidades: distúrbios da membrana neuronal, diminuição da inibição ou aumento da excitação.
Também não é sabido como ocorre a interrupção da crise. Há evidências de que agentes endógenos, como norepinefrina ou adenosina, tenham propriedades anticonvulsivantes.

Embora as crises comecem em nível celular, deve ser lembrado que epilepsia é um distúrbio de redes neuronais. Circuitos distintos estão envolvidos em crises parciais e crises generalizadas do tipo ausência, em que há participação, por exemplo, de neurônios talâmicos.[6]

Classificação das crises epilépticas e das epilepsias

A classificação das crises e das epilepsias deve ser sempre realizada considerando que ambas podem ter implicações na conduta e no prognóstico. Uma apresentação resumida da classificação das crises epilépticas está na Tabela 170.1.

Tabela 170.1 Classificação das crises epilépticas.

Crises parciais (ou focais)	
Crises parciais simples (CPS)	Com sinais motores
	Com sinais sensitivos somatossensoriais ou especiais
	Com sinais ou sintomas autônomos
	Com sintomas psíquicos

Crises parciais complexas (CPC)	Início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência Alteração de consciência no início
Secundariamente generalizadas	CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG) CPC evoluindo para CTCG CPS evoluindo para CPC e então para CTCG
Crises generalizadas (desde o início)	
CTCG	Crises de ausência Crises de ausência atípica Crises mioclônicas Crises tônicas Crises clônicas Crises atônicas
Crises não classificáveis (informações incompletas ou inadequadas)	

Adaptada de Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.[7]

Crises parciais ou focais são aquelas nas quais, em geral, as primeiras manifestações clínicas e eletroencefalográficas indicam ativação de um sistema neuronal limitado à parte de um hemisfério cerebral. Para a classificação das crises epilépticas, consciência é entendida como a capacidade de responsividade e percepção consciente. Quando esta encontra-se alterada, diz-se que há comprometimento da consciência. O que distingue a crise parcial simples da complexa é o comprometimento da consciência na última. Na crise parcial complexa admite-se, geralmente, o envolvimento hemisférico bilateral, principalmente das estruturas mesiais temporais durante o período de alteração da consciência.

A classificação das epilepsias é baseada nas semelhanças em relação ao tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados eletroencefalográficos e prognóstico. A maioria das síndromes epilépticas, entretanto, não tem necessariamente causas comuns. Para o conhecimento dessa classificação é importante a familiarização com os termos idiopático, sintomático e criptogênico. Idiopáticas são as epilepsias transmitidas geneticamente, com maior expressão em determinadas faixas etárias. Sintomáticas são as epilepsias cujas etiologias são identificadas. Criptogênicas são as epilepsias de presumível base orgânica, sem que se esclareça a etiologia (Tabela 170.2).

Em 2001, a Liga Internacional contra a Epilepsia aprovou uma nova proposta[9] para as epilepsias, a qual não substituiu as classificações anteriores. Nessa proposta há cinco vertentes (eixos):

- Descrição clínica das crises (semiologia ictal)
- Tipo(s) de crise(s) epiléptica(s)
- Diagnóstico sindrômico
- Etiologia específica, quando conhecida
- Grau de comprometimento funcional causado pela condição epiléptica.

Nessa proposta, a denominação da crise como “simples” ou “complexa” deve ser substituída por sem ou com alteração da consciência. O termo convulsão é considerado leigo e deve ser evitado. Na classificação etiológica das síndromes, sugerem-se três termos: epilepsias sintomáticas, provavelmente sintomáticas, em vez de criptogênicas, e idiopáticas.

Algumas características sugerem epilepsias generalizadas idiopáticas: início na infância ou adolescência, desencadeamento por privação de sono e álcool, ocorrência de mioclonias ou crises tônico-clônicas ao despertar, breves ausências, resposta fotoparoxística no EEG e padrões eletrográficos de complexos espícula-onda a 3 por

segundo ou poliespícula-onda lenta.

Tabela 170.2 Classificação internacional das epilepsias e síndromes epilépticas e condições relacionadas.

Síndromes e epilepsias localizadas (locais, focais, parciais)	
Idiopática (início relacionado com a idade)	Epilepsia benigna da infância com espícula centrotemporal Epilepsia da infância com paroxismos occipitais Epilepsia primária da leitura
Sintomática	Epilepsia parcial contínua progressiva crônica Síndromes com quadros específicos de manifestação: • Epilepsia lobotemporal • Epilepsia lobofrontal • Epilepsia loboparietal • Epilepsia lobo-occipital
Criptogênica	–
Síndromes e epilepsias generalizadas	
Idiopática (início relacionado com a idade)	Convulsão familiar neonatal benigna Convulsão neonatal benigna Epilepsia mioclônica benigna do lactente Epilepsia ausência da infância Epilepsia ausência juvenil Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia com crises tônico-clônicas ao despertar Outras epilepsias idiopáticas generalizadas Epilepsias desencadeadas por modos específicos de ativação
Criptogênica ou sintomática	Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclônico-astática Epilepsia com ausências mioclônicas
Sintomática	Etiologia inespecífica: • Encefalopatia mioclônica precoce • Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão • Outras epilepsias generalizadas sintomáticas Síndromes específicas: crises epilépticas complicando outras doenças
Síndromes e epilepsias indeterminadas se focais ou generalizadas	

Com crises focais e generalizadas	Crises neonatais Epilepsia mioclônica grave do lactente Epilepsia com espícula-onda lenta contínua durante sono lento Afasia epiléptica adquirida Outras epilepsias indeterminadas
Sem inequívocas características focais ou generalizadas	–
Síndromes especiais	
Crises circunstanciais	Convulsões febris Crises isoladas ou estado de mal isolado Crises ocorrendo somente em evento tóxico ou metabólico

Adaptada de Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.[8]

Algumas características sugerem epilepsias focais: antecedente etiológico claro, aura (ou crise parcial simples), atividade focal motora durante a crise e ocorrência de automatismos.

Epilepsia de lobo temporal (ELT) é o tipo mais frequente de epilepsia em adultos e um dos mais comumente refratários à medicação. Aproximadamente metade dos pacientes epilépticos adultos tem ELT, e o controle completo das crises com tratamento clínico ocorre em menos de 50% desses pacientes (Tabela 170.3).

Tabela 170.3 Epilepsia de lobo temporal mesial.

História
Maior incidência de convulsões febris complicadas do que de outros tipos de epilepsia
História familiar de epilepsia é comum
Início no final da segunda metade da primeira década de vida
Aura que ocorre isoladamente é comum
Crises secundariamente generalizadas são raras
Crises apresentam remissão por vários anos até adolescência ou início da idade adulta
Crises frequentemente tornam-se refratárias a medicamentos
Distúrbios comportamentais interictais podem surgir, principalmente depressão
Características clínicas das crises
Geralmente ocorre aura. A mais comum é a epigástrica, que acontece junto a outros sintomas autônomos ou psíquicos, incluindo emoção (p. ex., medo). Sensações olfatórias ou gustativas podem ocorrer. A aura costuma durar vários segundos
As crises parciais complexas costumam iniciar-se com parada de atividade e olhar fixo; automatismos oroalimentares e complexos são comuns. Postura anormal de um membro superior pode ocorrer contralateral à descarga ictal. A crise geralmente dura de 1 a 2 min
A fase pós-ictal inclui desorientação, déficit de memória recente, amnésia do evento, e afasia se as crises começam no hemisfério dominante. Esta fase dura vários minutos
Dados neurológicos e laboratoriais
Exame neurológico costuma ser normal, exceto pelo déficit de memória

Espículas uni ou bilaterais, independentes, na região temporal anterior com máxima amplitude nos eletrodos basais
Atividade eletroencefalográfica ictal de escalpo somente com sintomas de crises parciais complexas; comumente, há padrão inicial ou mantido de ritmo focal de 5 a 7 por segundo, com amplitude máxima em uma derivação temporal basal
Geralmente há hipometabolismo no lobo temporal na tomografia por emissão de pósitron (PET) com fluordesoxiglicose, envolvendo porção ipsilateral do tálamo e gânglios basais
Frequente hipoperfusão do lobo temporal na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) interictal e padrão característico de hiperperfusão no SPECT ictal
Pode haver distúrbio de memória específico na testagem neuropsicológica e amnésia com injeção contralateral intracarotídea de amobarbital
Atrofia hipocampal é geralmente visível na RM

Adaptada de Engel Jr.[10]

Epilepsia de lobo frontal é caracterizada, clinicamente, por crises frequentes, com manifestação motora exuberante, com automatismos complexos, como movimentos de pedalagem, perda breve da consciência com período confusional curto ou inexistente e predomínio ou existência de crises noturnas.

Epilepsia de lobo parietal se manifesta com sintomas sensitivos contralaterais e tipicamente com dor, ainda que essa manifestação seja rara. A ocorrência de sintomas visuais no início da crise aponta para a localização em lobo occipital.

As principais características da epilepsia mioclônica juvenil, exemplo de epilepsia generalizada idiopática, são:

- Início geralmente na segunda década
- Mioclonias arrítmicas, predominando nos braços, ocorrendo principalmente ao despertar
- Desencadeamento por privação de sono, álcool, período perimenstrual, cansaço extremo e doença clínica aguda
- Crises tônico-clônicas generalizadas na imensa maioria dos pacientes de EEG interictal: complexos de espícula-onda e poliespículas generalizados
- Boa resposta a anticonvulsivante (principalmente ao valproato)
- Risco de recorrência elevado à retirada da medicação.

A síndrome de West compreende a tríade: espasmos infantis (crises mioclônicas), deterioração ou retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e padrão hipsarrítmico ao EEG. Costuma iniciar-se no primeiro ano de vida e de modo geral o prognóstico é reservado.

A síndrome de Rasmussen caracteriza-se por crises focais com ou sem generalização secundária e hemiparesia progressiva. Frequentemente as crises são parciais contínuas, na face ou membro superior. Não é conhecida a etiologia, a epilepsia é geralmente refratária e um dos tratamentos propostos é a hemisferectomia, com bons resultados.

Nos últimos anos foram feitas algumas propostas de revisão das classificações, porém nenhuma alcançou unanimidade e, apesar de estimuladas, as novas propostas ainda não substituíram as classificações anteriores.[7,8]

A última proposta foi publicada em 2010[11] e recomendou que, em substituição aos termos idiopático, sintomático e criptogênico da classificação de 1989, fossem utilizados os termos epilepsia genética, estrutural/metabólica e desconhecida, respectivamente. Ainda nessa proposta, o conceito da ictogênese generalizada evoluiu, e as crises generalizadas foram definidas como crises epilépticas que se originam em algum ponto de uma rede neuronal e rapidamente envolvem e distribuem-se em redes neuronais bilaterais. Essas redes bilaterais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente todo o córtex. Embora algumas crises possam parecer localizadas quando analisadas individualmente, a lateralização não é consistente de uma crise para outra. Crises generalizadas podem ser assimétricas.

Etiologia

Nunca é demais lembrar que crises epilépticas são sintomas de uma função anormal do cérebro. Na avaliação ou no seguimento do paciente com epilepsia, é central a questão da causa das crises epilépticas.

Até alguns anos atrás, aproximadamente 70% dos pacientes eram considerados como tendo epilepsias idiopáticas ou criptogênicas. Assim, apenas em 30% dos pacientes, quando adequadamente investigados, determinávamos a etiologia (epilepsias sintomáticas). Com o advento da ressonância magnética e de suas técnicas associadas, o número de pacientes com epilepsia sintomática aumentou substancialmente. Estudos realizados em centros terciários de epilepsia mostram que ao redor de 75% dos pacientes com epilepsias refratárias à medicação apresentam anormalidade na ressonância magnética.

As causas das crises podem ser divididas em dois grupos: agudas ou remotas. Para a conduta médica é muito importante essa diferenciação. O médico deve saber se está frente a uma doença ativa ou a uma anormalidade cerebral resultante de uma agressão prévia (quadro sequelar).

As causas variam com a faixa etária. Entre as causas de epilepsia, podemos citar fatores genéticos e perinatais, distúrbios do desenvolvimento, doenças infecciosas, fatores tóxicos, trauma ou agentes físicos, distúrbios vasculares, metabólicos e nutricionais, doenças degenerativas e heredofamiliares. Em nosso meio há uma causa frequente, que é a neurocisticercose.

Um dos grandes avanços em epileptologia, nos últimos anos, tem sido a identificação dos distúrbios do desenvolvimento cortical. Estudos epidemiológicos têm mostrado que anormalidades do desenvolvimento do sistema nervoso, particularmente do córtex cerebral, podem ser responsáveis por pelo menos 5% das causas de epilepsias, considerando-se todas as faixas etárias, e por 40% em pacientes com idade menor do que 15 anos.

Recentemente, novas técnicas sofisticadas de neuroimagem, capazes de detectar anormalidades muito sutis, sugerem que essas condições são muito mais frequentes do que se imaginava anteriormente. Portanto, nos últimos anos, malformações do desenvolvimento do córtex cerebral não são mais consideradas entidades raras, exóticas e causas pouco importantes de epilepsias. Ao contrário, podem ser consideradas dentre as etiologias mais estudadas e divulgadas.

A importância prática do reconhecimento dessas entidades, assim como a diferenciação nos diversos subtipos, reside na perspectiva de melhor delineamento clínico e prognóstico, e também na possibilidade de tratamento cirúrgico para algumas dessas condições que são frequentemente associadas à refratariedade medicamentosa.

Avaliação diagnóstica

Eletroencefalografia

O eletroencefalograma (EEG) ainda é o principal armamentário diagnóstico das epilepsias.[12] O EEG é, quando adequadamente realizado, um exame complementar muito informativo. Sempre é conveniente lembrar que o diagnóstico das epilepsias é principalmente clínico. A finalidade do EEG é:

- Confirmar o diagnóstico clínico, quando anormal
- Ajudar na classificação das crises e síndromes epilépticas
- Fornecer elementos prognósticos das crises e síndromes epilépticas
- Identificar a origem da atividade epileptiforme durante o registro das crises
- Estabelecer o diagnóstico de epilepsia, diferenciando-a de outras condições
- Monitorar a evolução em alguns tipos de epilepsia.

O EEG interictal, que é o mais utilizado na prática clínica habitual, apresenta-se normal em 29 a 50% dos pacientes com provável epilepsia. Se múltiplos exames forem realizados, encontra-se anormalidade em 59 a 92% dos pacientes.[13,14]

O EEG não está indicado para “excluir um diagnóstico de epilepsia”, pois muitas vezes pode ser normal. Deve dar apoio ao diagnóstico em pacientes com história clínica sugestiva de crises epilépticas e ajudar na classificação das crises e epilepsias.

O registro ictal geralmente não é detectado durante um exame de rotina e, quando há indicação desse registro, os pacientes são submetidos ao monitoramento prolongado com vídeo-EEG (telemetria).

Estudos de neuroimagem

Nos últimos anos, a investigação dos pacientes com crises epilépticas com tomografia computadorizada e, principalmente, com ressonância magnética tornou possível a identificação da etiologia das epilepsias em um grande contingente de pacientes, possibilitando melhor adequação do tratamento e fornecendo elemento prognóstico. Pacientes com epilepsias recém-diagnosticadas e alterações focais no exame neurológico devem ser submetidos à tomografia computadorizada com relativa urgência, particularmente se os déficits neurológicos focais se associam a febre, cefaleia persistente, alterações cognitivas e história recente de trauma craniano, ou se o início das crises se der após os 40 anos de idade.

A tomografia computadorizada pode detectar grande parte dos tumores, malformações arteriovenosas, malformações cerebrais extensas, acidentes vasculares, lesões infecciosas, além de ser sensível para detecção de lesões calcificadas (neurocisticercose) e lesões ósseas.

A ressonância magnética trouxe grande impulso ao diagnóstico e à compreensão das diferentes síndromes epilépticas. Ela possibilita o diagnóstico de muitas lesões não detectadas pela tomografia computadorizada, tais como a atrofia hipocampal (esclerose mesial temporal), observada na epilepsia temporal, e as malformações do desenvolvimento cortical, como a displasia cortical focal.

Em conclusão, a ressonância magnética é a modalidade de escolha na avaliação cerebral para pacientes com epilepsia. Pode ser eventualmente dispensada quando há o diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática confiável e o controle completo das crises é obtido com a primeira medicação.

A tomografia computadorizada tem papel importante na avaliação de crises em situações de emergência ou quando a ressonância é contraindicada ou não disponível.

Tratamento

Tratamento medicamentoso das epilepsias

O tratamento medicamentoso das epilepsias é uma das terapias de maior sucesso em neurologia.

Antes de iniciar o tratamento medicamentoso das epilepsias é importante ter razoável segurança diagnóstica, uma vez que o tratamento envolve riscos e é geralmente prolongado.

É necessária a investigação etiológica por meio de detalhada anamnese, exame físico e neurológico, além de exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética encefálica).

Quando se suspeita de doença sistêmica, a investigação laboratorial se impõe.

O risco de o paciente apresentar crises no período em que faz uso da medicação é menor e, assim, há melhora da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.

Hoje está bem estabelecida a importância da classificação da síndrome epiléptica e do conhecimento da etiologia no prognóstico da epilepsia.[15,16]

O tratamento medicamentoso da epilepsia tem como normas gerais:[17]

- É geralmente prolongado (meses a anos)
- É recomendado o uso inicial de um único fármaco antiepiléptico: monoterapia
- A medicação, de modo geral, deve ser titulada (aumentada) lentamente até atingir a dose mínima eficaz ou surgirem eventos adversos; não está claramente definida a dose mínima (só há parâmetros aproximados); a dose máxima é aquela que o paciente toma sem apresentar efeitos colaterais indesejáveis
- Nunca se deve retirar abruptamente uma droga antiepiléptica (DAE), com raras exceções, tais como nas reações idiossincrásicas (alérgicas)
- Todos os fármacos antiepilépticos podem causar efeitos adversos sistêmicos ou neurotóxicos; esse fato justifica o monitoramento clínico e laboratorial do paciente pelo médico prescritor a intervalos variáveis
- Não existe medicamento de escolha para ser usado na gestação. A Tabela 170.4 mostra dados recentes do grupo cooperativo americano sobre o risco de malformações congênitas graves em filhos de mães epilépticas comparando pacientes sem o uso de DAE e em uso de medicamentos convencionais, e aqueles em uso de novos medicamentos.[18] Observe que há maior incidência de malformações em filhos de mulheres que utilizaram valproato e fenobarbital do que nos filhos das que usaram lamotrigina e levetiracetam.

As DAE de primeira linha (dados baseados em evidências científicas), isto é, consideradas no início do tratamento, são as convencionais e algumas novas:

- Epilepsia de início focal, com ou sem generalização secundária: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, valproato de sódio, lamotrigina, topiramato e fenobarbital
- Epilepsia de início generalizado: valproato de sódio, divalproato de sódio, etossuximida (apenas eficaz em crises de ausência), lamotrigina, topiramato, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (as quatro últimas DAE não atuam e podem até acentuar crises mioclônicas ou de ausência).

Quando não se consegue o controle satisfatório das crises epilépticas com as DAE apontadas, em monoterapia, utiliza-se associação de duas DAE: politerapia. Aproximadamente 20% dos pacientes podem se beneficiar com essas medidas.[19] O uso de três DAE não acrescenta eficácia na maioria dos estudos.[20,21] Nesses estudos, a combinação de DAE mais eficaz tanto para crises focais como generalizadas foi a associação de lamotrigina e valproato de sódio.

A seleção da DAE depende de múltiplos aspectos.[22] Não há medicamento de escolha definida para qualquer crise ou epilepsia. Os critérios de seleção baseiam-se em eficácia, perfil de eventos adversos, propriedades farmacocinéticas, formulações disponíveis (diferentes apresentações comerciais) e custo. O guia da ILAE sobre eficácia comparativa de DAE em pacientes com epilepsias recém-diagnosticadas mostrou evidência A para fenitoína e carbamazepina em adultos com epilepsias focais e oxcarbazepina para crianças com epilepsias focais.[23] A atualização desse guia (submetido e em vias de publicação) acrescentou na evidência A levetiracetam para os adultos com epilepsias focais e etossuximida e valproato de sódio em crises de ausência na infância.

A principal justificativa para o início do tratamento medicamentoso em um paciente com epilepsia recém-diagnosticada é a consequência psicossocial. A independência do indivíduo, o emprego, o ato de dirigir veículos, as atividades de lazer e esportivas, ou seja, a integração social do paciente e os aspectos psicológicos envolvidos são decisivos na definição pelo início do tratamento medicamentoso.[24]

Tabela 170.4 Drogas antiepilépticas e risco de malformações.

Malformações congênitas maiores*	Não expostos N = 442	VPA N = 323	PB N = 199	TPM N = 359	CBZ N = 1.033	DPH N = 416	LEV N = 450	LTG N = 1.562
N (%)	5 (1,1)	30 (9,3)	11 (5,5)	15 (4,27)	31 (3,0)	12 (2,9)	11(2,4)	31 (2,0)
95% – IC	0,37 a 2,6	6,4 a 13	2,8 a 9,7	2,4 a 6,8	2,1 a 4,2	1,5 a 5,0	1,2 a 4,3	1,4 a 2,8

*Diagnosticados durante a gestação ou até 12 semanas depois do nascimento. VPA = valproato de sódio; PB = fenobarbital; TPM = topiramato; CBZ = carbamazepina; DPH = fenitoína; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigina; IC = intervalo de confiança. Adaptada de Hernandez-Diaz *et al.*[18]

O conceito de meia-vida biológica de um fármaco está intrinsecamente ligado ao seu metabolismo hepático: a meia-vida biológica refere-se ao tempo necessário para que a concentração sérica do medicamento diminua em 50% após a absorção e a distribuição terem sido completadas. Assim, fármacos com metabolização mais rápida terão meia-vida menor, e com isso fica determinada a necessidade de administração mais frequente. O metabolismo hepático é efetuado por meio de sistemas enzimáticos. Esses sistemas são sensíveis a diferentes fatores, principalmente disfunção hepática e influência de outros fármacos, particularmente outras DAEs. Alguns fármacos são indutores enzimáticos, ativando o sistema. Quando usados em combinação, aceleram a eliminação do outro medicamento, reduzindo sua meia-vida. Outros fármacos são inibidores enzimáticos, reduzindo a velocidade de metabolização de outro medicamento usado em associação, e assim aumentando sua meia-vida. Essa característica das DAEs de interferir uma no metabolismo da outra em nível de sistemas enzimáticos hepáticos é a principal responsável pela maior incidência de efeitos colaterais tóxicos e pela pouca eficácia do controle de crises com esquemas politerápicos.[25]

O corolário inevitável dessa constatação é que o tratamento monoterápico tem marcadas vantagens farmacocinéticas. Além disso, estudos controlados mostraram que as vantagens adicionais em termos de controle de

crises epilépticas com esquemas politerápicos são pouco significativas e geralmente não compensam os efeitos indesejáveis.

A Tabela 170.5 mostra as vantagens e desvantagens das principais medicações antiepilépticas.

Brodie *et al.*[19] relataram o acompanhamento de 1.098 pacientes com idade entre 9 e 93 anos com epilepsias recém-diagnosticadas e que foram seguidos por até 26 anos. Na última visita, 913 pacientes estavam em monoterapia e 679 (61,8%) estavam livres de crises (LC). Um total de 185 (17%) estavam em politerapia. Os autores classificaram o resultado em quatro padrões distintos:

- A: pacientes que ficaram LC dentro de 6 meses do início do tratamento (37%)
- B: pacientes que conseguiram ficar LC após 6 meses do início do tratamento e mantiveram-se LC (22%)
- C: pacientes que intercalaram períodos LC e recorrência das crises (16%)
- D: pacientes que nunca conseguiram ficar LC (25%) (Figura 170.1).

O conhecimento dos guias baseados em evidências é fundamental para a prática clínica de excelência no tratamento medicamentoso das epilepsias. Uma revisão crítica dos principais guias utilizados internacionalmente no tratamento das epilepsias está disponível.[26]

Monitoramento laboratorial durante o tratamento medicamentoso

Os eventos adversos podem ser divididos naqueles de tolerabilidade e nos de segurança. Tolerabilidade é o problema mais comum no uso de DAE.

O risco de efeitos colaterais sérios geralmente leva à suspensão ou à não consideração do uso da medicação. Ocasionalmente, um fármaco cujo uso apresente risco de efeito colateral sistêmico potencialmente fatal, ou de sequelas irreversíveis, pode ser utilizado em epilepsias refratárias graves. Um exemplo dessa condição é o uso do felbamato para a síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônico-astática; ou de vigabatrina para a síndrome de West. Felbamato pode levar a aplasia medular ou insuficiência hepática, entidades potencialmente fatais, e a vigabatrina, à retinopatia gabaérgica com sequela visual.

Mesmo com as DAEs tradicionais há casos de hepatotoxicidade, como, por exemplo, o valproato. A ocorrência é de 1/7.000 lactentes em monoterapia, 1/500 em politerapia, 1/9.000 em crianças em monoterapia, e 1/6.500 em politerapia.[28] Os mesmos autores encontraram o risco de 1/22.000 em adultos em politerapia, sugerindo que seja muito raro em adultos em monoterapia.

É controversa a necessidade de monitoramento com exames laboratoriais (hematológicos, hepáticos ou outros) durante o início e a manutenção do tratamento com DAE em pacientes assintomáticos. O que fazemos, rotineiramente, é o controle hematológico-hepático 3 a 6 meses após o início do tratamento e anualmente, quando o indivíduo está assintomático. Na Tabela 170.6 estão listados os valores normais e de preocupação dos exames laboratoriais mais frequentemente alterados por DAE.[29]

Tabela 170.5 Maiores vantagens e desvantagens das drogas antiepilépticas de primeira linha para adultos com crises de início focal.

Droga	Vantagens	Desvantagens
Carbamazepina	Alto nível de evidência de eficácia, experiência extensa, custo baixo, estabilizador do humor	Indutor enzimático, potencial de interação importante, hiponatremia (particularmente em idoso)
Gabapentina	Não indutor, sem interações, titulação rápida, efetivo em dor neuropática	Baixo nível de eficácia (exceto em idoso), ganho de peso
Lamotrigina	Alto nível de eficácia no idoso, não indutora, efetiva em depressão bipolar	Titulação lenta; necessidade da dose influenciada por interações com valproato de sódio, indutores enzimáticos e contraceptivos contendo estrógenos

Levetiracetam	Alto nível de evidência de eficácia, titulação rápida, não indutor enzimático, sem interações significantes	Efeitos adversos psiquiátricos
Oxcarbazepina	Baixo potencial para indução enzimática, menor risco de rash que a carbamazepina	Maior risco de hiponatremia que a carbamazepina, reduz concentração de contraceptivos orais
Fenobarbital	Extensa experiência, custo muito baixo, dose 1 vez/dia	Indutor enzimático, alto potencial de interação, efeitos adversos cognitivos e comportamentais
Fenitoína	Alto nível de evidência de eficácia, titulação rápida, extensa experiência, baixo custo, dose possível de 1 vez/dia	Farmacocinética complicada, indutor enzimático, alto potencial de interação, efeitos adversos cosméticos
Topiramato	Efetivo para profilaxia de migrânea, baixo potencial de indução enzimática	Titulação lenta, efeitos adversos cognitivos

Adaptada de Perucca e Tomson.[27]

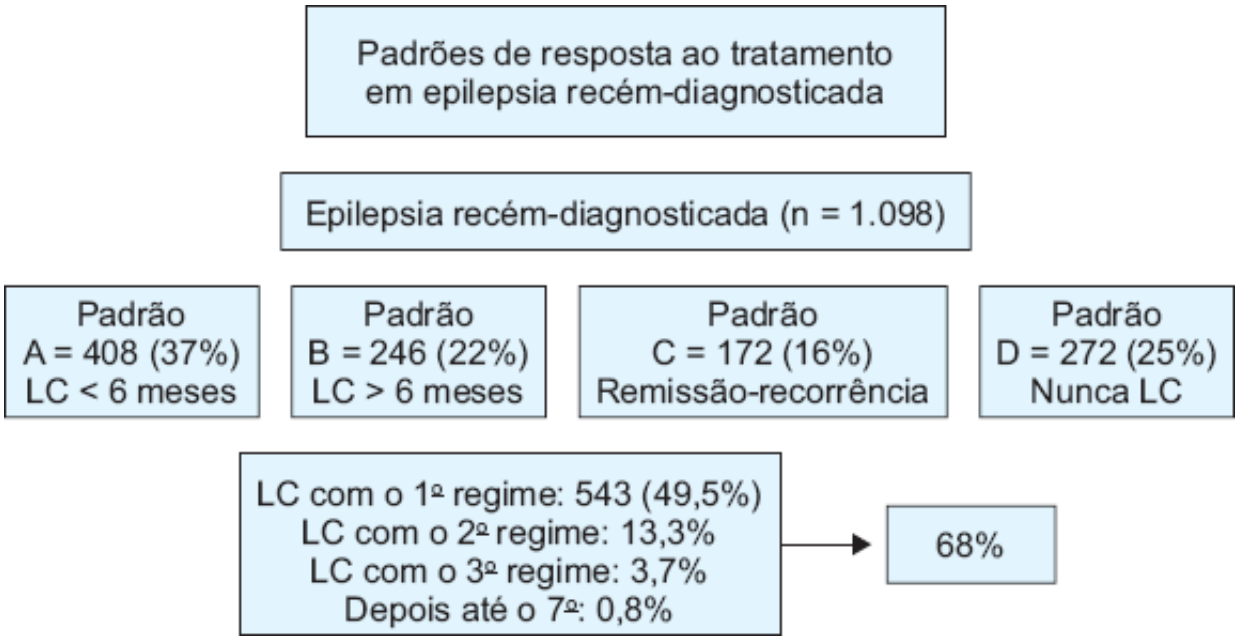

Figura 170.1 Padrões de resposta ao tratamento em epilepsia recém-diagnosticada. LC = livre de crises.

Refratariedade a fármacos antiepilépticos (intratabilidade clínica)

O conceito de epilepsias refratárias à medicação foi definido pela ILAE como o caso no qual há falha terapêutica de duas DAEs, desde que apropriadamente selecionadas e utilizadas por um tempo suficiente para a frequência de crises ser avaliada. Sucesso do tratamento é definido como livre de crises por 1 ano ou 3 períodos do intervalo intercrítico prévio.[30]

Pacientes com crises parciais complexas não controladas e, especialmente, crises tônico-clônicas generalizadas podem apresentar aumento de morte súbita inexplicada (conhecida em inglês pela sigla SUDEP = *sudden death in epilepsy*). Esse é um dos inúmeros argumentos para se tratar incessantemente as epilepsias refratárias à medicação.

Há tratamentos alternativos para esses pacientes, dependendo da síndrome epiléptica: cirurgia de epilepsia, dieta cetogência e outros.

Na tentativa de identificar fatores que tornem possível o reconhecimento precoce da refratariedade, Kwan e Brodie[31] observaram em 470 pacientes que 47,2% ficaram livres de crises por pelo menos 1 ano com a primeira DAE, 60,2% com a segunda DAE e 64% com a terceira ou com combinações de DAE. Portanto, a probabilidade de

controle completo das crises cai com falhas sucessivas do tratamento.

Tabela 170.6 Valores normais e anormais preocupantes ("pânico").

Exames	Valores normais	Valores "pânico"
Exame hematológico		
Leucócitos	4,5 a 10,0 × 1.000/mm^3	Abaixo de 2,0
Neutrófilos	1,5 a 6,7 × 1.000/mm^3	Abaixo de 1,0
Eosinófilos	0,2 a 0,5 × 1.000/mm^3 (exceto em parasitose)	10% ou mais dos leucócitos
Plaquetas	150 a 350 × 1.000/mm^3	Abaixo de 50
Hemácias	3.800 a 5.000 × 1.000/mm^3	Abaixo de 3.200
Hemoglobina	11,5 a 15,0 g/dℓ	Abaixo de 10
Hematócrito	34 a 44%	Abaixo de 28
Exame hepático		
TGO (AST)	15 a 40 unidades/ℓ	Acima de 100
TGP (ALT)	9 a 31 unidades/ℓ	Acima de 100
DHL	60 a 200 unidades/ℓ	Acima de 600
Fosfatase alcalina	30 a 115 unidades/ℓ	Acima de 300
Gama GT	0 a 65 unidades/ℓ	Acima de 800
Bilirrubina total	O,2 a 1,2 mg/dℓ	Acima de 1,5
Outros		
Sódio	135 a 145 mEq/ℓ	Abaixo de 128
Amilase	Pode variar	3 vezes o valor normal

Adaptada de Guerreiro *et al.*[29] TGO = transaminase glutâmico-oxaloacética (aspartato aminotransferase - AST); TGP = transaminase glutamicopirúvica (alanina aminotransferase - ALT); DHL = desidrogenase láctica; Gama GT = gama glutamil transferase.

Tratamento cirúrgico das epilepsias

Os 25 a 30% de pacientes refratários à medicação antiepiléptica e com repercussão importante na qualidade de vida são potenciais candidatos à cirurgia de epilepsia, desde que tenham uma síndrome remediável cirurgicamente.

Teoricamente, as metas da avaliação pré-operatória são a localização da área do cérebro onde nascem as crises e a segurança de que áreas eloquentes, tais como linguagem, memória, capacidade motora e sensitiva, estejam fora da área a ser removida. Os estudos pré-operatórios incluem EEG e vídeo-EEG, interictal e crítico (registro das crises), avaliação neuropsicológica, avaliação social e emocional e estudos de neuroimagem, como ressonância magnética e suas técnicas complementares, além de SPECT, estudo do fluxo sanguíneo cerebral com substâncias radioativas, inter e principalmente ictais.

O tipo mais comum de cirurgia e o de melhor resultado, em todo o mundo, é a ressecção das estruturas mesiais do lobo temporal (amigdaloipocampectomia) ou lobectomia temporal anterior.[32,33] Nessas cirurgias, aproximadamente 70% dos pacientes ficam livres de crises, sendo a morbidade pequena e a mortalidade, desprezível.

Remoções de lesões diversas (corticectomias), como tumores de crescimento lento e distúrbios do desenvolvimento cortical, de modo geral têm resultados que variam de razoáveis a bons.

Para lesões muito extensas e graves, como ocorre em hemimegalencefalia e encefalite de Rasmussen, em que o paciente já apresenta hemiparesia e comprometimento funcional sério do hemisfério comprometido, indica-se hemisferectomia, que costuma apresentar bons resultados no controle das crises, assegurando melhor desenvolvimento neuropsicomotor e melhor qualidade de vida.

Outra opção cirúrgica menos usada hoje na maioria dos serviços, pela limitada eficácia, é a secção dos dois terços anteriores do corpo caloso (calosotomia). Praticamente a indicação está restrita para o controle de crises de queda (*drop attack*) na síndrome de Lennox-Gastaut.

Quando a área a ser ressecada é uma área eloquente, pode-se utilizar a transecção subpial múltipla, técnica não ressectiva, na qual um instrumento tipo faca realiza um corte no sentido paralelo à superfície do córtex cerebral, interrompendo a propagação do foco primário.

Essas últimas duas técnicas são paliativas, raramente deixando o paciente completamente livre de crises.[34]

Dieta cetogênica

É um tratamento alternativo para epilepsias refratárias da infância. O paciente é submetido a uma dieta rica em gorduras e pobre em proteínas e carboidratos. A proporção de gordura para carboidrato e proteína é de 4:1. Essa dieta leva à cetose com formação de corpos cetônicos. Existem vários tipos de dieta.[35]

O consenso da literatura é de que algumas crianças respondem muito bem ao tratamento. Entre um terço e metade das crianças têm a redução das crises de modo acentuado ou completo. Observa-se também melhora no comportamento e no estado de atenção desses pacientes. Aproximadamente um terço dos pacientes têm melhora discreta e um terço não respondem ao tratamento.[36] O início e a adesão ao tratamento impõem compromisso importante da família. Problemas relacionados com o tratamento são perda de peso, apatia, cálculo renal, anemia hemolítica, hipoproteinemia, acidose tubular renal, aumento das enzimas hepáticas e colesterol.[37] Esse tipo de tratamento só deve ser realizado por equipes com experiência, havendo necessidade de internação para o início da terapia.

Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago (ENV), com a implantação de um estimulador intermitente, pode reduzir a frequência das crises em pacientes refratários que não tenham indicação cirúrgica.

A técnica é segura e bem tolerada na maioria dos pacientes. Rouquidão transitória é o evento adverso mais comum. Efeitos colaterais são geralmente transitórios e incluem dor na incisão, tosse, alteração da voz, desconforto torácico e náuseas.

Entretanto, essa técnica é cara e apenas um terço dos pacientes tem uma redução de 50% na frequência das crises, o que muitas vezes não melhora significativamente a qualidade de vida.[6] Poucos pacientes ficam livres de crises com essa terapia.

A ENV é aprovada nos EUA, no Canadá e em 16 países europeus como uma terapia de adição para adultos e adolescentes com mais de 12 anos com crises de início parcial refratárias à medicação antiepiléptica.[38] Alguns pacientes com crises generalizadas também podem responder à ENV. O mecanismo de ação é desconhecido e não há evidência do desenvolvimento de tolerância ao efeito anticonvulsivante.

Prognóstico

Questões psicossociais e qualidade de vida

O paciente e a família devem ser exaustivamente informados sobre a condição, etiologia, expectativa do tratamento, aspectos inerentes à qualidade de vida e importância da adesão ao tratamento proposto.[24]

O médico deve estar consciente das repercussões que o diagnóstico pode representar na vida da pessoa e das diferentes reações psicológicas ao adoecer e ao tratamento inicial. Além das características de personalidade, o impacto do diagnóstico depende da idade em que ocorre, sendo diferente na infância, adolescência, no adulto jovem e nos idosos.

Capítulo 171

Acidente Vascular Cerebral

Rubens José Gagliardi

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença complexa, multifatorial e das mais importantes da medicina, devido à sua alta incidência, mortalidade e morbidade. Trata-se de uma urgência neurológica que é uma das principais líderes de morte e de incapacitação em todo mundo. O conceito "*time is brain*" é uma máxima bastante difundida e seguida nos meios neurológicos nacionais e internacionais. Reflete a importância de agirmos de modo rápido e adequado, para evitarmos lesões definitivas.

Conceito

O AVC é uma manifestação clínica e/ou anatomopatológica causada por comprometimento da circulação cerebral.

Epidemiologia e impacto do acidente vascular cerebral

O impacto do AVC é bastante elevado, tanto do ponto de vista individual como familiar e social. No Brasil, é a principal causa de óbitos. Nos países desenvolvidos, acredita-se em uma incidência de 350 a 500 casos por 100.000 habitantes. A prevalência do AVC no Brasil tem taxas que variam segundo diferentes regiões. Em São Paulo, aproximadamente 172/100.000 habitantes; em Salvador, 168/100.000 adultos; em Joinville, 156/100.000 habitantes adultos; e, em Veranópolis (RS), de 32/100.000 indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos. A mortalidade varia de 44,7 a 128,9/100.000 habitantes, sendo que estatísticas do DATASUS mostram taxas médias de mortalidade de 50,9/100.000 habitantes, taxa que, em São Paulo, é de 40,5/100.000 habitantes.

Dados recentemente publicados demonstram que, nos países desenvolvidos, a incidência e a mortalidade por AVC têm apresentado tendência de queda nas últimas 3 décadas, independente de raça e sexo.

Diferenças na incidência de AVC em relação à raça e à região geográfica parecem estar relacionadas com a resposta distinta ao controle de fatores de risco, como a hipertensão arterial e a nefropatia crônica a ela associada.

Entre os sobreviventes do AVC, o risco de recorrência é de 5 a 15% no primeiro ano, sendo mais alto nas primeiras semanas após o evento. O risco é maior entre os que sofreram um infarto do miocárdio ou doença arterial periférica e os que apresentam outros fatores de risco.

Após 1 ano, aproximadamente 31% dos pacientes com AVC evoluem para óbito, 28% para déficit neurológico grave, 11% para invalidez moderada, 11% para transitória e apenas 17% evoluem sem sequelas.

O acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) corresponde a 10 a 20% de todos os acidentes vasculares cerebrais. Como qualquer tipo de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), é uma emergência neurológica. A incidência média anual do AVCH varia entre 10 e 20 casos por 100.000 habitantes, aumentando com a idade e sendo mais comum em homens. Predomina em negros (o que provavelmente está relacionado com a maior incidência de hipertensão arterial), seguidos pelos asiáticos, hispânicos e sendo menos frequente em caucasianos.

Os dados sobre essa doença no Brasil são, em geral, provenientes de formulários de autorização de internações ou de registros hospitalares, pois as doenças cerebrovasculares não são consideradas agravos de notificação compulsória. Importantes estudos populacionais realizados em nosso meio, nas cidades de Joinville (estado de Santa Catarina) e Matão (estado de São Paulo), observaram que casos de AVCH correspondem a 12 e 19% do total dos casos de acidente vascular cerebral, respectivamente, com uma incidência ajustada de aproximadamente 20 por 100.000 habitantes.

A mortalidade em 30 dias dos pacientes com ACVH é de 35 a 52%, sendo que metade dos óbitos ocorre nos dois primeiros dias. A mortalidade em 1 ano é de até 63,6%, e apenas 20 a 40% dos pacientes com AVCH ficam independentes após 6 meses. A sobrevida a longo prazo também fica reduzida nos doentes com AVCH: menos de 1/3 deles sobrevive por mais de 5 anos.

O prognóstico do doente com AVCH depende da localização da hemorragia, tipo do hematoma, nível de consciência na entrada, idade do paciente, hiperglicemia, hipertermia e condições dos cuidados específicos oferecidos. Pacientes que sofrem o AVCH em uso de anticoagulantes e, possivelmente, também de antiagregantes estão associados a pior prognóstico. A ocorrência de fadiga na fase aguda após o AVC, seja isquêmico ou hemorrágico, é fator preditivo de pior prognóstico a médio e longo prazo. Um histórico de distúrbio do sono, incluindo a apneia obstrutiva do sono, pode justificar essa evolução, de modo que também é fator preditivo de pior prognóstico.

Recorrência do AVCH acontece em aproximadamente 5% dos casos, sendo mais comum após 2 anos da hemorragia e predominando nos pacientes sem controle dos fatores de risco. Nos casos de cavernoma, o risco de recorrência é de 18,3% no primeiro ano, cai para 9,22% no segundo ano e declina significativamente nos 3 anos seguintes.

Em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca nem vascular, a ocorrência de AVC isquêmico agudo no período peroperatório é fator de risco elevado de complicações e piora significativa da evolução. Quanto mais elevada a faixa etária, maior o risco envolvido. Um intervalo superior a 9 meses entre a ocorrência do AVC e a realização da cirurgia parece ser o ideal em termos de minimização de risco.

A carga global envolvida com o AVC é mundialmente subestimada, pois, além da alta incidência, prevalência, mortalidade e potencial de sequela, temos sua contribuição para piora de outras doenças, como demência vascular, doença de Alzheimer, transtornos psiquiátricos (incluindo depressão), disfagia orofaríngea etc.

Etiologia

Os AVCs podem ter como causa fenômenos obstrutivos ou hemorrágicos. Os *obstrutivos* desencadeiam os classicamente chamados AVCIs e podem ser por trombose, embolia, dissecção da parede arterial, arterite, compressão, malformação.

A principal causa de trombose é a aterosclerose, sem dúvida o principal fator responsável pelos AVCs. As embolias são também frequentes, tendo como principais origens o coração e as artérias aorta ou carótidas. As arterites são inflamações específicas das artérias cerebrais; são eventualidades raras e, em geral, de difícil caracterização, sendo definidas por estudo histológico.

Os *hemorrágicos* podem ser parenquimatosos ou subaracnóideos. São devidos à ruptura de microaneurismas, de aneurismas ou de outras malformações, ou à discrasia sanguínea. A ruptura dos microaneurismas, em geral, provoca hemorragia intraparenquimatosa clássica de AVCH, e a ruptura de um aneurisma, em geral, é causa de hemorragia subaracnóidea. Aneurismas micóticos também podem ser lembrados como causa de AVCH.

Fatores de risco

A detecção e a correção dos fatores de risco para o AVC é um item de extrema importância no manejo dessa doença. O AVC é normalmente previsível e passível de prevenção. O controle dos fatores de risco reduz significativamente a incidência dessa doença, sendo, assim, de conhecimento e pesquisa obrigatórios. Publicações recentes, como o guia da AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association), têm endereçado a prevenção do AVC a mulheres, nas quais os fatores de risco são distintos, sendo alguns deles específicos para esse sexo. Como um dos resultados desse guia, as sociedades orientam a necessidade de se ter um escore de risco de AVC específico para mulheres.

Os principais fatores de risco são os ligados a aterotrombose, fontes embolígenas, inflamações arteriais e hemorragias. Podemos listar como:

- Hipertensão arterial (HA): sem dúvida, o principal fator de risco. Aproximadamente 70% dos AVCs estão relacionados com a hipertensão arterial. O seu controle rigoroso reduz sensivelmente as taxas de AVC
- Cardiopatias, principalmente a fibrilação atrial, importante fonte embolígena, e as válvulas substituídas. A

fibrilação atrial paroxística está fortemente envolvida com o AVC criptogênico e com o ataque isquêmico transitório. Outras cardiopatias, tanto pelo potencial de embolização como por provocarem hipofluxo, também podem ser causa de AVC

- Diabetes, sendo mais importante em mulheres
- Tabagismo
- Dislipidemias, tanto as relacionadas com o excesso de colesterol e/ou frações quanto as por excesso de ácidos graxos livres
- Discrasias sanguíneas, anemia falciforme
- Alcoolismo excessivo
- Hiper-homocisteinemia
- Alteração de proteínas C, S e aPC, resistência e síndrome do anticorpo antifosfolipídico
- Hipovitaminose D e, mais especificamente, diminuição do hormônio paratireoidiano, parecem ser fatores de risco para AVC, embora seja algo ainda em avaliação
- Obesidade
- Síndrome metabólica
- Tireoidite autoimune/hipotireoidismo
- Uso de drogas ilícitas
- Sedentarismo
- Gravidez (incluindo pré-eclâmpsia) e puerpério
- Migrânea com aura
- Demências e outras causas de alterações cognitivas
- Insônia e outros distúrbios do sono
- Iatrogenias medicamentosas (p. ex., uso incorreto de anticoagulantes, contraceptivos hormonais, terapia de reposição hormonal, anorexígenos) ou procedimentos e intervenções nas artérias.

Fisiopatologia

Isquemia cerebral

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) normal, para a adequada função tecidual, é em torno de 50 a 100 mℓ/min/100 g de cérebro. Taxas de 22 a 50 mℓ/100 g/min provocam oliguemia. Índices de 10 a 22 mℓ/100 g/min caracterizam uma área de penumbra e níveis inferiores a 10 mℓ/100 g/min levam a infarto e morte celular. A área de penumbra é uma região de particular interesse no campo dos AVC, pois é uma região com hipofluxo, em que as funções cerebrais estão deficitárias, há o correspondente aparecimento de sintomas clínicos, porém o pequeno fluxo ainda é suficiente para manter as células vivas e passíveis de recuperação. O grande desafio no tratamento desses doentes é reverter essa zona de penumbra, pois assim seria possível a recuperação dos neurônios e haveria, consequentemente, menos sequelas. O quadro todo é progressivo, com tendência de evolução para infarto em poucas horas depois do seu início.

Na instalação da isquemia cerebral, vários fatores interagem contiguamente, de modo distinto, em tempos diferentes, porém inter-relacionados. Os principais fatores são excitotoxicidade, processos inflamatórios, processos imunológicos e apoptose. As manifestações da isquemia se fazem por sequências bioquímicas que conduzem à destruição do parênquima cerebral.

Nos neurônios, o quadro se inicia devido a falha nas bombas de sódio e potássio, por comprometimento do metabolismo energético consequente à queda do trifosfato de adenosina (ATP) na isquemia, o que induz a despolarização das membranas. Nessa situação, há liberação de aminoácidos excitatórios, principalmente o glutamato e o aspartato, que agirão em receptores específicos, como o NMDA (N-metil-D-aspartato), abrindo portões de cálcio na parede celular. Haverá um aumento intracelular de cálcio iônico, aproximadamente o dobro do seu valor inicial, concentração que é capaz de iniciar uma série de reações em cadeia que podem levar à morte dos neurônios. O cálcio em excesso no espaço intracelular ativa uma série de enzimas, como sintase do óxido nítrico, lipases, proteases, endonucleases, proteinoquinase C, proteinofosfatases, e condiciona a expressão de vários genes de ação imediata. Essas enzimas são responsáveis por uma série de reações, chamadas de “cascata isquêmica”, que

têm como denominador final comum a fosfolipase das membranas neuronais, com consequente quebra da sua estrutura fosfolipídica, sua destruição, exposição das organelas e morte celular. A morte neuronal na zona de penumbra isquêmica também é, em parte, consequência do processo apoptótico. Essa sequência, apresentada de modo bastante simplificado e resumido, é classicamente chamada de excitotoxicidade, pois tem a função inicial e fisiológica de estimular a célula em sofrimento, mas, como ocorre de modo intenso, desordenado e progressivo, leva à toxicidade e à morte da célula. Estudos demonstram que não ocorre neurogênese nem rearranjos do DNA neuronal e, portanto, a integridade do DNA é essencial para a sobrevida celular.

A inflamação é um importante componente da fisiopatologia do AVC, especialmente no contexto da reperfusão. Obviamente, a restauração do fluxo sanguíneo cerebral é o alvo principal quando se inicia o tratamento da fase aguda do AVC, mas a reperfusão pode desencadear uma sequência de lesões secundárias. Radicais livres podem ser gerados e o novo fluxo pode atuar sobre vasos com a barreira hematencefálica comprometida, facilitando danos secundários. A isquemia e a reperfusão induzem uma resposta inflamatória que se inicia na microcirculação e contribuirá para a destruição tecidual. A resposta inflamatória é usual, frente ao insulto isquêmico. Ocorre liberação de citocinas inflamatórias por diferentes células, como endotélio, monócitos, leucócitos, glias e outras. As primeiras citocinas liberadas são a interleucina 1β e o fator de necrose tumoral (FNT), que atuam nas primeiras fases do processo. Em sequência, interagem outras interleucinas (IL), como a IL-6 e a IL-8. As principais ações das IL são: atrair leucócitos, estimular a síntese de moléculas de adesão e facilitar a trombogênese por aumentarem os níveis do inibidor de ativador do plasminogênio, do fator tissular e do fator ativador das plaquetas e por inibirem o ativador tecidual do plasminogênio. As citocinas provocam a infiltração de leucócitos, monócitos e macrófagos, que, em sequência, se distribuem ao redor das vênulas, aderem às células endoteliais e migram para o parênquima, tendo, consequentemente, um papel de aumentar o estado trombótico e o infarto. As principais moléculas de adesão que são estimuladas pelas citocinas são: molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), E-selectina, P-selectina. Em condições normais, são praticamente inexistentes.

Recentemente, tem-se demonstrado a participação das enzimas matriz-metaloproteases (MMP) na lesão tissular. A ação dessas enzimas pode degradar a constituição da matriz que envolve as placas ateroscleróticas e o tecido endotelial. Sabe-se que as IL-6 e o FNT-α estimulam a expressão da MMP (principalmente a MMP-9) e, assim, estas são mais um fator de agressão e agravamento do quadro.

Na isquemia, podem também ser liberadas moléculas como a endotelina, que tem ação vasoconstritora, dificultando a passagem do sangue e comprometendo a irrigação tecidual.

A micróglia tem destacado papel nesta sequência fisiopatológica e imunológica da inflamação, atuando como sensora e efetora no cérebro normal e no patológico. No cérebro adulto, contribuem para a remodelação sináptica e neurogênese; podem também interagir com axônios e estar envolvidas na formação de novos vasos e atuar na fagocitose de células mortas durante o processo de morte celular programada.

Os astrócitos também têm papel importante na definição da lesão definitiva e na reparação tissular. Os astrócitos têm função no controle de neurotransmissores, principalmente do glutamato, atuando na liberação e na sua recaptação. No interior dos astrócitos, o glutamato é transformado em glutamina, que, por sua vez, poderá ser transformada novamente em glutamato ou GABA, dependendo das necessidades ou estímulos. Os astrócitos são as principais fontes de fatores do crescimento que comprometem a tolerância isquêmica. Durante a isquemia cerebral, o edema dos astrócitos é a primeira alteração morfológica observada. A micróglia, juntamente com os astrócitos, também contribui para a isquemia, com a produção de citocinas e de radicais livres. Os oligodendrócitos são pouco sensíveis aos mecanismos da excitotoxicidade.

Hemorragia cerebral

O AVCH é causado pela ruptura espontânea (não traumática) de um vaso intracerebral, com extravasamento de sangue para o interior do cérebro (hemorragia intraparenquimatosa), para o sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnoide). A hemorragia subaracnoide por aneurisma é mais comum em mulheres.

Sabe-se que o hematoma que se forma no AVCH não é estável e tende a crescer após o início do icto. A expansão do hematoma é um achado corrente, sendo salientado que quase todos os hematomas tendem a se expandir nas primeiras horas. HA e hiperglicemia são fatores que facilitam esse processo. Os pacientes que apresentam expansão do volume do hematoma têm pior prognóstico. O mecanismo de como o hematoma cerebral se expande

não é totalmente conhecido. Há especulações de que a expansão do hematoma comprime muitos pequenos vasos, induzindo isquemia local. Estudos com *PET scan* têm demonstrado áreas de isquemia circundando o hematoma. Ao mesmo tempo e agravando o quadro, o crescimento progressivo do hematoma pode romper outros vasos, ampliando ainda mais a hemorragia.

Outro fator de piora do quadro é o edema cerebral que se forma ao lado do hematoma, aumentando a pressão intracraniana e comprometendo tecidos, levando a disfunções neurológicas relacionadas com as áreas cerebrais envolvidas.

O mecanismo exato da hemorragia tem sido difícil de se comprovar. Muitos autores citam a formação, como consequência da HA crônica, de microaneurismas de Charcot & Bouchard, sendo estes os responsáveis por desencadearem o sangramento. Por outro lado, Fisher constatou a ocorrência desses microaneurismas em apenas 10% dos casos de AVCH.

A hemorragia cerebral hipertensiva ocorre devido a alterações nas artérias perfurantes que emergem em ângulo quase reto de artérias cerebrais de maior calibre. Esses vasos se submetem a efeitos prolongados da pressão arterial. A HA crônica induz importantes complicações nas artérias, em todas as suas camadas, como a lipo-hialinose. Esta favorece o desenvolvimento de aterosclerose de vasos perfurantes maiores e arterioloesclerose nos pequenos vasos (arteríolas). A aterosclerose provoca redução do calibre dos vasos com tendência a causar infartos lacunares. Os vasos ateroscleróticos têm tendência a se tornarem hialinizados e são mais sensíveis a ruptura com consequente hemorragia.

Angiopatia amiloide é a segunda principal causa de AVCH, sendo responsável por mais de 20% dos casos; predomina em pacientes acima de 70 anos, normotensos. Acredita-se que a sua incidência esteja aumentando, associada ao envelhecimento da população. A angiopatia amiloide que ocorre no cérebro é distinta da que ocorre sistemicamente. Nela, há uma infiltração de proteína amiloide nas camadas média e adventícia de artérias corticais do cérebro.

Aproximadamente 5% dos AVCH são causados por aneurismas e angiomas, que, ao se romperem, causam a hemorragia. Os AVCH predominam em jovens e adultos jovens.

Tem sido especulado que, durante os períodos de expansão do hematoma, mediadores químicos são liberados e agravariam o processo. Entre estes, é citado o ferro como um dos elementos que facilitariam a ação de radicais livres, a peroxidação lipídica e o dano celular. Outros elementos que podem ser liberados são leucotrienos e eicosanoides, que exacerbam a “cascata isquêmica”.

Edema cerebral isquêmico

O edema cerebral é o principal fator de piora e de morte dos doentes após sofrerem um AVC, sendo então de conhecimento e abordagem obrigatória na investigação e condução desses casos. Ao se instalar o processo isquêmico, imediatamente se inicia a formação de edema cerebral. O edema que ocorre no AVC tem características fisiopatológicas próprias e deve, obrigatoriamente, ser individualizado do edema cerebral que se apresenta em outras situações, como em tumores, traumas, infecções, convulsões etc. Sua manifestação, diferentemente da dos outros tipos de edema cerebral, é bifásica, com uma primeira etapa intracelular (devido, fundamentalmente, a distúrbios eletrolíticos) e uma segunda fase intersticial (por causa, principalmente, de alterações nas macromoléculas).

A principal alteração na primeira fase é a falha na bomba de sódio das membranas celulares, causada por prejuízo na produção de energia. Essa falha acarreta grande entrada de sódio para o interior das células, elevando a osmolaridade e, consequentemente, induzindo a entrada de água e provocando o edema.

A segunda fase se instala devido à passagem de macromoléculas, como proteínas, do espaço intravascular para o intersticial, elevando a osmolaridade nesse espaço e assim acumulando água.

Essa sequência é progressiva, tendo um pico do 3º ao 5º dia após o icto, sendo significativa até aproximadamente o 10º dia e durando, em média, 30 dias. O edema cerebral pode ser agravado por febre, hipertensão arterial e hiperglicemia.

Quadro clínico

No estudo do quadro clínico, para facilitar o diagnóstico, podemos dividir a investigação em duas partes: apresentação clínica e sintomatologia.

Apresentação clínica

É o modo como o doente inicia a sua sintomatologia. Pode ser agudo, evolutivo (progressivo ou subagudo) ou intermitente (transitório). Cada um deles tem uma explicação fisiopatológica e está relacionado com o grau de comprometimento arterial, capacidade das artérias colaterais e progressão da lesão.

O modo agudo é o icto clássico, no qual o doente manifesta a sintomatologia abruptamente e se mantém com o quadro inicial, sem grandes alterações. A sintomatologia pode ser intensa ou moderada, dependendo da área afetada.

O modo evolutivo (ou progressivo ou subagudo) é caracterizado pela perda de alguma função (p. ex., a instalação de uma hemiparesia, disfasia etc.) de maneira progressiva. Pode ser rapidamente ou lentamente progressiva; o quadro em geral se completa em questão de algumas horas, podendo durar, para as lesões do território carotídeo, até 24 h, e, para o território vertebrobasilar, até 72 h.

O modo intermitente (ou transitório) se caracteriza por um quadro no qual ocorre sintomatologia deficitária, que se instala de maneira aguda, porém permanece por um período de tempo inferior a 24 h e desaparece espontaneamente. É o clássico "ataque isquêmico transitório" (AIT). O conceito de AIT está em constante modificação, tendo adeptos de que deva ser temporal (considerando-se o tempo de permanência dos sintomas), outros que preferem o caráter anatomopatológico (existência ou não de lesão diagnosticada pelos exames de imagem) e outros ainda que defendem a ideia de que o AIT seria um AVC com recuperação completa e rápida.

Sintomatologia

Está relacionada com o local da lesão e com sua extensão. A relação entre a topografia da lesão original e a sintomatologia não é obrigatoriamente rígida, pois a lesão isquêmica pode se situar em um território distante da obstrução arterial e os sintomas estão ligados a vários fatores fisiopatológicos e hemodinâmicos, além do local específico original da lesão vascular.

Com finalidade didática, costuma-se dividir a sintomatologia segundo o território arterial envolvido, porém lembrando que não é obrigatória a relação topografia/sintomatologia. Cerca de 20 a 25% dos AVC isquêmicos são da circulação posterior, ou seja, do território vertebrobasilar. É importante destacá-los, pois seu diagnóstico é, frequentemente, confundido ou retardado, o que tem forte implicação em termos de morbimortalidade.

As principais manifestações de cada território são:

- Território carotídeo, que é o responsável pela irrigação dos 2/3 anteriores do encéfalo e tem como principias sintomas e sinais: hemiparesia, disfasia, hemi-hipoestesia, disgrafia, dislexia, discalculia, hemianopsia, distúrbios de consciência, distúrbio de comportamento ou de conduta e cefaleia
- Território vertebrobasilar, que é o responsável pela irrigação do terço posterior do encéfalo, incluindo cerebelo, bulbo e tronco cerebral. Os principais sintomas e sinais dessa região são: ataxia, vertigem, disfagia, distúrbio visual, distúrbio respiratório, cefaleia e distúrbio de consciência.

Duas situações, dentro dos AVCs, merecem ser individualizadas e destacadas: a hemorragia subaracnóidea (ou meníngea) e a trombose venosa.

A hemorragia meníngea é um quadro grave, agudo, que normalmente se inicia com cefaleia de fortíssima intensidade, podendo vir acompanhada de rigidez de nuca, náuseas, vômitos e, eventualmente, sinais de localização. É um quadro bastante delicado, de grande risco, com forte tendência à recidiva e alto grau de morte e sequelas. A sua caracterização, investigação etiológica e tratamento são imprescindíveis, pois caso a hemorragia subaracnóidea não seja diagnosticada, provavelmente recidivará, com graves consequências.

A trombose venosa é uma situação mais frequente, em geral subdiagnosticada, e que não tem quadro clínico definido. Pode se manifestar de diferentes maneiras, desde uma simples cefaleia de intensidade variável, com ou sem sinais de localização neurológica, até o coma, passando por todos os níveis de comprometimento da consciência e de sinais deficitários. A sua apresentação pode ser aguda ou subaguda, com evolução em até alguns dias. Dependendo do modo com que se apresenta, pode ser de risco pequeno, moderado ou intenso. É importante que se pense nessa afecção, a qual, muitas vezes, não é diagnosticada porque seu quadro clínico é polimorfo e, às

vezes, discreto.

Diagnóstico

O diagnóstico é um item fundamental para a boa conduta. Deve ser estabelecido o mais rápido possível e visa confirmar o quadro, afastando os possíveis diagnósticos diferenciais. Como primeira medida no atendimento do doente, não é prioritário o diagnóstico etiológico, mas sim termos a certeza de se tratar de um AVC ou outra doença.

Para a confirmação diagnóstica, deve ser detalhada a história clínica, valorizando-se o início do quadro (uma das possíveis apresentações clínicas), os antecedentes (história familiar, fatores de risco) e o exame clínico. A confirmação definitiva se dará por exames complementares.

Os principais exames para a confirmação do diagnóstico na fase aguda são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) cranioencefálica.

A tomografia é um exame de relativa acessibilidade, baixo risco e que dá ótimas informações. Mostra sinais de hemorragia imediatamente ao icto e áreas de hipodensidade na isquemia. Deve-se lembrar que as alterações na isquemia podem demorar até 7 dias para definição; portanto, uma TC normal não afasta o diagnóstico de AVC.

A ressonância magnética tem ótima resolução para isquemias na fase aguda, o que possibilita o diagnóstico precoce. Métodos de aquisições pela RM, como a difusão e a perfusão, proporcionam visualização da área isquêmica e de edema cerebral isquêmico, com poucos minutos de instalação, propiciando, assim, um diagnóstico preciso e bastante precoce (Figura 171.1). Trata-se de uma excelente ferramenta para o manejo desses doentes, porém deve-se considerar que é um procedimento de custo elevado, não disponível em todos os prontos-socorros e que necessita de um tempo maior (comparativamente à TC) para a sua realização, fatores que limitam a sua indicação. A RM é também de elevada importância para a triagem de pacientes a serem submetidos à terapia intra-arterial, reduzindo os riscos de hemorragia sintomática e de algumas complicações na evolução pós-procedimento.

Com essa sequência de procedimentos, em mais de 90% dos casos se consegue estabelecer o diagnóstico com precisão.

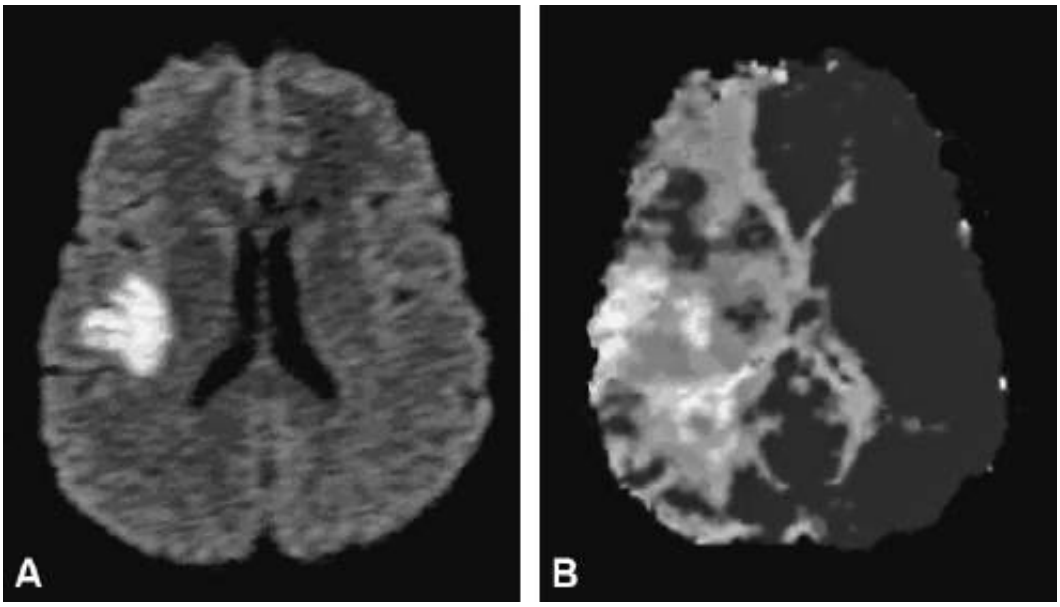

Figura 171.1 Ressonância magnética cranioencefálica. **A.** Fase de difusão (indica a região de isquemia ou infarto recente). **B.** Fase de perfusão (indica a extensão da região com fluxo sanguíneo anormal, reversível).

Diagnósticos diferenciais

Várias situações podem se apresentar de modo assemelhado ao AVC, sendo a definição do quadro imprescindível para a tomada de decisão clínica. Enquadram-se dentro dos diagnósticos diferenciais: trauma cranioencefálico, tumores, abscessos, hipo ou hiperglicemia, estado pós-convulsivo, meningite, paresia facial periférica, enxaqueca com aura.

Tratamento

O AVC é uma emergência neurológica cujo tratamento, por depender do tempo, deve ser iniciado o mais rápido possível. Dispomos de pouco tempo para reverter as alterações desencadeadas pela isquemia cerebral, e os resultados estão diretamente associados à rapidez e à qualidade do tratamento instituído.

O tratamento é normalmente complexo, envolve vários profissionais, comandados por um neurologista com treinamento em AVC, e deve ser realizado, preferencialmente, em unidades especializadas, chamadas "Unidade de AVC". Nesse local há infraestrutura apropriada que possibilita um diagnóstico correto e imediato, havendo condições de iniciar o tratamento específico com o devido monitoramento.

O tratamento pode ser didaticamente dividido em fase aguda e tardia. Ele visa a cuidados gerais e específicos. Entre os gerais, grande destaque se dá ao controle da pressão arterial (PA), que somente deverá ser manipulada farmacologicamente se estiver acima de 220 × 120 mmHg (ou 185 × 105 mmHg para os casos de AVCH ou se o doente for candidato a trombólise). Há tendência da literatura em manter a PA em níveis de 145 × 90 mmHg nos casos de AVCH. As drogas preferencialmente indicadas para reduzir a pressão arterial são: metoprolol, labetalol, enalapril, captopril, clonidina ou, se necessário, nitroprussiato de sódio. O nifedipino é normalmente contraindicado nessa situação.

Deve-se combater com rigor a hipertermia e a hiperglicemia (que agravam o dano isquêmico). Consequentemente, toda medida que possa provocar elevação da temperatura ou da glicemia deve ser rejeitada. A hipotermia é uma opção terapêutica promissora, mas necessita de mais estudos para definir a melhor técnica, já que há riscos. Controle hidreletrolítico e das pressões parciais do O_2 e do CO_2 são fundamentais. A oxigenação deve ser controlada por oxímetro, mantendo-a acima de 95%. A avaliação cardíaca é de extrema importância; arritmias são fontes de êmbolos e devem ser revertidas ou controladas; insuficiência cardíaca pode comprometer o débito cardíaco e reduzir o fluxo sanguíneo cerebral. Infecções e escaras devem ser combatidas, pois também comprometem a evolução do doente. Cuidados com possível aspiração traqueal devem ser tomados, pois essa é uma causa importante de complicação; deve-se procurar manter a cabeceira elevada a 40º.

Existem medidas específicas, as quais estão descritas a seguir.

- **Trombólise.** Esta é tida atualmente como o único procedimento específico devidamente comprovado para o tratamento da fase aguda do AVC. O tratamento com o trombolítico deve ser instituído o mais rápido possível; dispõe-se de um período ("janela terapêutica") de até 4 horas e meia do início do icto isquêmico para o início da administração da droga por via intravenosa (IV). Depois desse período, segundo os dados atuais, não está autorizada a sua prescrição IV.

Dentro do período proposto, quanto mais precoce for o início da introdução do trombolítico, melhor é o prognóstico. O ideal é iniciar-se o procedimento antes de 3 h do início dos sintomas, reservando-se a janela de 3 a 4 horas e meia para casos selecionados, evitando-se os de maior risco de sangramento. O emprego do trombolítico por via intra-arterial é também uma possibilidade, que teria as vantagens de aumentar a janela terapêutica e usar doses menores do medicamento. Ainda são necessários novos estudos para confirmar essa possibilidade.

Os critérios de inclusão e exclusão desse procedimento são muito claros e rígidos (descritos nos consensos e nas diretrizes específicas). A medicação somente poderá ser utilizada dentro desses parâmetros; fora deles é perigosa e pode causar hemorragia cerebral, agravando o quadro.

O trombolítico mais empregado e melhor conhecido é a reteplase (rt-PA), prescrita na dose de 0,9 mg/kg (até um máximo de 90 mg), sendo 10% da dose injetada intravenosamente sob a forma de *bolus* e o restante infundido em 60 min. Existe a possibilidade do emprego associado de diferentes trombolíticos ou por meio de diferentes vias, como iniciar-se por via intravenosa e concluir-se por via intra-arterial. Essas possibilidades são atraentes, têm mostrado bons resultados iniciais, mas ainda faltam estudos maiores para a sua devida comprovação. Em um estudo coorte retrospectivo recentemente publicado, com um volume muito significativo de pacientes (84.439, sendo que 10.263 [12%] foram tratados com trombolítico e 74.176 [88%] não receberam tal tratamento), a eficácia na clínica diária dessa terapia com rt-PA mostrou resultados semelhantes aos dos estudos clínicos randomizados, inclusive no quesito tempo desde o início do quadro: quanto mais precoce o início da terapia, melhor o resultado. Isso ressalta a importância do diagnóstico correto e da rápida intervenção. Vários países estão testando procedimentos e tecnologias em busca da melhor solução, tais como a trombólise iniciada já na ambulância de resgate do paciente ou o uso de *smartphones* na orientação pré-hospitalar da equipe de atendimento.

A trombólise aumenta o risco de hemorragia cerebral sintomática, sendo este o grande obstáculo, o que impõe

cuidados muito rígidos para a sua indicação. O risco de hemorragia aumenta em doentes com idade superior a 80 anos, hipertensão arterial (acima de 180 × 105 mmHg), hiperglicemia, comprometimento neurológico intenso (NIH > 22), isquemia de grande porte na tomografia e sinais precoces de isquemia por esse exame. Novos trombolíticos estão em fase de testes clínicos e existe a perspectiva de se conseguir uma janela terapêutica maior (até 9 h) com segurança, porém ainda não dispomos dessa confirmação, que está em fase de pesquisa clínica. A associação de trombólise química com Doppler transcraniano, que facilitaria a ruptura do trombo, também se apresenta como uma perspectiva interessante.

▸ **Antiagregação plaquetária.** A grande indicação da antiagregação é para a prevenção secundária do AVC. Pode ser utilizado ácido acetilsalicílico (AAS) nas doses de 75 a 500 mg/dia, clopidogrel 75 mg/dia, dipiridamol 100 mg/2 vezes/dia ou ticlopidina 100 mg/2 vezes/dia. Deve-se evitar associação de antiagregantes, pois aumentam significativamente o risco de hemorragia.

Poucos estudos têm analisado a ação dos antiagregantes na fase aguda do AVC. A maioria deles se volta para os efeitos na prevenção primária ou secundária. Dois grandes ensaios clínicos, o IST (International Stroke Trial) e o CAST (Chinese Acute Stroke Trial), mostraram benefício com o emprego do AAS, o que tem sido a recomendação atual.

▸ **Anticoagulação.** A anticoagulação imediata, na fase aguda do AVC, é um assunto ainda controverso e não definido. Em que pese a falta de dados de grandes ensaios clínicos que apoiem essa ideia, a heparinização plena pode ser empregada em situação comprovada de fonte embolígena cardíaca com risco de reembolização, coagulopatias resistentes (deficiência de proteína C ou S), trombose em progressão, dissecção arterial selecionada e trombose venosa cerebral. Não há recomendação para o emprego de heparina de baixo peso molecular com finalidade de tratamento do AVC.

Para a prevenção primária ou secundária, frente à fibrilação atrial, a anticoagulação tem forte indicação, pois reduz significativamente o risco de embolia cerebral. A medicação de escolha é a varfarina ou os novos anticoagulantes orais (inibidores da trombina ou do fator Xa). O estudo de coorte-2 de Quioto (CREDO-Kyoto) demonstrou que a anticoagulação oral é subutilizada e, desse modo, que seu efeito preventivo é aquém do previsto, inclusive em pacientes com FA que se submeteram à intervenção coronariana percutânea. Nesse mesmo estudo, a associação de terapia com antiagregantes plaquetários à anticoagulação oral, mesmo no longo termo, não ampliou a redução da incidência de AVC.

Um aspecto muito relevante para o tratamento desses pacientes, não só com anticoagulantes, mas com todos os demais fármacos e medidas não farmacológicas a longo prazo, é a necessidade da aderência pelo paciente.

▸ **Neuroproteção.** Apesar de ser um grupo de fármacos bastante grande e uma série extensa de ensaios clínicos, ainda não há suficiente definição do benefício do seu emprego no tratamento do AVC.

▸ **Antiedematoso cerebral.** O edema cerebral é a principal causa de complicações e de óbito após o AVC; assim, consequentemente, a possibilidade de um tratamento específico deve ser considerada. Aqui também faltam ensaios clínicos duplos-cegos e com grandes casuísticas para a comprovação, porém uma metanálise mostrou benefício com o emprego de glicerol. O glicerol tem sido recomendado para o tratamento na fase aguda do AVC; a dose recomendada é de 1 a 1,5 g/dia diluído em soro fisiológico, em três tomadas, por um período de 5 a 10 dias do icto. A dexametasona, que já foi bastante prescrita nessa doença, é contraindicada com finalidade antiedematosa no AVC.

▸ **Embolectomia mecânica.** Trata-se da remoção mecânica do êmbolo (p. ex., com os dispositivos *MERCI retriever*, penumbra ou *solitaire device*) na isquemia cerebral. Os resultados ainda são iniciais, devendo ser reservados para casos selecionados.

▸ **Cirurgia.** Esse procedimento pode ser indicado para a evacuação de um hematoma de grandes proporções, principalmente os de fossa posterior, ou com finalidade descompressiva, nas situações de grande hipertensão intracraniana.

▸ **Fator VII recombinante na hemorragia cerebral.** O emprego dessa terapia, que se apresentava nos ensaios clínicos iniciais como bastante promissora para o tratamento da hemorragia cerebral, não mostrou eficácia em recente estudo duplo-cego (estudo FAST), não sendo atualmente recomendada.

Terminada a fase do tratamento emergencial, é fundamental que se estabeleça um programa de tratamento preventivo (prevenção secundária), pois os AVC com grande frequência recidivam e agravam o prognóstico. Essa etapa exige cuidados clínicos e neurológicos na busca do fator desencadeante, na sua correção e no emprego de medicações e medidas preventivas. Como exemplo, o estudo controlado e randomizado Prevention demonstrou que,

em pacientes que tiveram AVC de pequena repercussão clínica, o controle adequado da pressão arterial e dos lipídios séricos levou a melhores evolução e prognóstico.

Medidas médicas e paramédicas para redução das sequelas são mandatórias. Aqui, a fisioterapia ganha especial atenção, com muitos estudos recentes demonstrando a eficácia de várias técnicas, em especial na recuperação motora, tais como o treinamento unimanual ou bimanual do membro superior parético, o teste de levantar-se e caminhar para os membros inferiores e também para a recuperação do equilíbrio, exercícios fonoaudiológicos para a recuperação da fala etc. A aplicação de toxina botulínica e a terapia extracorpórea por ondas de choque podem ser úteis no controle da espasticidade.

Cuidados para evitar quedas são também importantes. Em nosso meio, estudo de coorte recentemente publicado demonstrou que uma *performance* ruim no teste de levantar-se e caminhar, a evolução arrastada da recuperação pós-AVC e a lesão do hemisfério direito estão diretamente relacionadas com maior risco de queda.

As avaliações da evolução pós-AVC precisam ser apropriadamente ajustadas em relação aos riscos para assegurar um cuidado de qualidade para os pacientes, de modo a propiciar melhor recuperação e prognóstico. Este tem sido um aconselhamento sempre reforçado pelas associações e sociedades médicas relacionadas com o cuidado desses pacientes.

Mesmo com todas as orientações médicas e informações provenientes da mídia em relação ao risco do sedentarismo e ao benefício da atividade física, a maior parte dos pacientes que tiveram AVC não obedecem a tais disposições e, inclusive, são mais sedentários que a população em geral. Quanto maior o intervalo de tempo após o AVC, menor o volume realizado de atividade física. É prioritário ao médico e demais cuidadores reforçarem esse aspecto.

Capítulo 172

Hemorragia Subaracnóidea Espontânea

Guilherme Borges e Edmur Franco Carelli

A dilatação volumétrica da parede de um vaso sanguíneo é denominada aneurisma. Aneurisma cerebral ou intracraniano é a dilatação volumétrica da parede de uma artéria cerebral. Os aneurismas arteriais são comumente classificados de acordo com sua forma ou etiologia.[1]

Os aneurismas cerebrais mais habituais são os denominados saculares. Cerca de 80 a 90% dos aneurismas saculares ocorrem na circulação anterior, sendo a artéria comunicante anterior, a artéria carótida interna na origem da artéria comunicante posterior e a primeira divisão da artéria cerebral média os locais observados com mais frequência na literatura. Na circulação posterior, as localizações mais comuns são a terminação da artéria basilar e a origem da artéria cerebelar posteroinferior. Aneurismas de qualquer tamanho podem sofrer ruptura, mas em geral se rompem os aneurismas com diâmetro em torno de 6 a 10 mm. Aneurismas superiores a 2,5 cm, classificados como gigantes, apresentam-se quase sempre com compressão local de nervo craniano ou compressão cerebral, e não com ruptura.[2–4]

Aneurismas fusiformes são dilatações arteriais circunferenciais, resultado de arteriosclerose cerebral grave, em pacientes idosos, e de anormalidades nas paredes dos vasos, em crianças e adultos jovens, que predispõem à dilatação vascular com estresse hemodinâmico, tais como síndrome de Marfan, pseudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers-Danlos, esclerose tuberosa e neurofibromatose. As artérias mais acometidas são vertebral, basilar e carótida interna. Geralmente se manifestam com compressão de nervo craniano ou do parênquima cerebral, porém podem produzir sangramento subaracnóideo.

Os aneurismas traumáticos verdadeiros são associados à laceração na íntima – lâmina elástica interna e média – e apenas a adventícia constitui a parede do saco aneurismático. No falso aneurisma traumático, a parede do vaso é completamente rompida e tamponada por um coágulo sanguíneo. Os aneurismas traumáticos quase sempre ocorrem distalmente e produzem hemorragia cerebral e subaracnóidea grave.

Os aneurismas saculares surgem, em especial, em adultos jovens, sendo um pouco mais comuns em mulheres.[5–8] Não há nenhuma evidência de fraqueza congênita ou herdada da parede do vaso, na maioria dos aneurismas saculares; os distúrbios do tecido conjuntivo provavelmente sejam mais fatores agravantes do que causa primária da hemorragia subaracnóidea (HSA) aneurismática.[9]

A determinação da incidência de aneurismas cerebrais na população em geral é muito difícil de precisar. Baseando-se em estudos de necropsia, McCormick,[10] utilizando cálculos matemáticos de extrapolação, relatou que cerca de 10 a 15 milhões de americanos seriam portadores de aneurismas cerebrais. Kassel e Drake[11] estimaram que, anualmente, por volta de 28.000 pessoas apresentariam quadro clínico de hemorragia subaracnóidea secundária à ruptura de aneurisma intracraniano nos EUA.

A ruptura de um aneurisma sacular se dá como resultado da falência física de seus componentes estruturais causada pelo estresse dentro de suas paredes.[12] Como decorrência dessa ruptura espontânea, o paciente exibe quadro clínico de hemorragia subaracnóidea espontânea (HSA).

A incidência global de hemorragia subaracnóidea é maior entre as mulheres, variando entre 54 e 61%. Porém, essa preponderância só se torna aparente a partir da quinta década.[13] Borges *et al.*[5–7,14,15] observaram incidência maior nas mulheres, diferindo de 58 a 72%. As mulheres são mais suscetíveis aos aneurismas da artéria carótida interna, especialmente nos segmentos cavernoso e oftálmico e na origem da artéria comunicante posterior. Em homens, são mais frequentes os aneurismas da artéria comunicante anterior. A incidência de aneurismas na artéria cerebral média é igual nos dois sexos.

O tabagismo tem sido considerado em diversos estudos como fator adquirido que pode predispor à HSA, sendo esse evento mais comum em torno de 3 a 10 vezes entre os fumantes.[13]

Segundo Bonita,[16] o fumo pode afetar os fatores que predispõem à formação aneurismática, como estresse hemodinâmico no polígono de Willis, hipertensão arterial e fragilidade da parede dos vasos sanguíneos cerebrais.

A HSA decorrente da ruptura de aneurisma intracraniano é evento potencialmente fatal. HSA secundária à ruptura aneurismática representa 8 a 10% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC); nesse grupo, a taxa de mortalidade é de 4 a 5%. Entre os pacientes que sofrem esse evento, 12% morrem antes de receber atendimento médico e 40% morrem no primeiro mês após a hemorragia.[9] Muitos pacientes que sobrevivem a esse quadro continuam a experimentar dificuldades na readaptação social e ambiental, com significativa redução em qualidade de vida.

O mecanismo fisiopatológico responsável pelo desenvolvimento dos aneurismas intracranianos ainda é controverso. Pequena quantidade de tecido conjuntivo circundando os vasos cerebrais, finas túnicas médias e falhas na lâmina elástica interna das artérias intracranianas podem ser os fatores etiológicos.

Predisposição genética para aneurismas intracranianos é sustentada por consideráveis evidências, em particular nos casos de aneurismas associados a distúrbios herdados do tecido conjuntivo e nos de aneurismas familiares.[9] Acredita-se, porém, que a hemorragia subaracnóidea aneurismática deva ser o resultado de fatores ambientais e de predisposição genética.

Houve considerável progresso nas últimas décadas a respeito dos fatores biofísicos envolvidos na origem, crescimento e ruptura dos aneurismas intracranianos, sendo agora aceito que estes são lesões adquiridas, resultantes da inter-relação de fatores anatômicos, hemodinâmicos e degenerativos.[4]

O quadro clínico da hemorragia subaracnóidea espontânea, decorrente da ruptura de um aneurisma cerebral, consiste em combinação variável de cefaleia súbita e não usual, náuseas, vômito, fotofobia, tontura, sudorese, alteração do nível de consciência e rigidez de nuca. Déficits neurológicos focais estão mais comumente associados a lesão de nervo craniano ou hemorragia intraparenquimatosa associada à HSA.[17]

Em alguns pacientes, perda de consciência, coma e morte súbita ocorrem em virtude da lesão tecidual direta ou compressão do tronco cerebral; entretanto, na maioria tais ocorrências são consequência das elevações agudas da pressão intracraniana (PIC) e da redução ou cessação da pressão de perfusão cerebral.[17] Em certas situações, a hemorragia é precipitada por pequenos traumatismos ou esforços físicos, como coito e evacuação. Convulsões são frequentes na fase aguda, podendo ser o evento inicial e ocorrendo em cerca de 4 a 15% dos pacientes. Pacientes com quadro clínico grave de HSA ou com hemorragia intracerebral são os que manifestam mais riscos para convulsões.

Antecedendo o evento catastrófico da ruptura de um aneurisma, 1 h ou alguns dias antes, há pacientes que podem sofrer pequenas hemorragias, denominadas hemorragias sentinelas. Os sintomas, nesses casos, são quase sempre cefaleia de intensidade variada e, às vezes, breve alteração no nível de consciência, náuseas, vômitos, dor na nuca e fotofobia.[14]

Os nervos cranianos atravessam o espaço subaracnóideo, em íntima relação com as maiores artérias cerebrais na base do crânio, de modo que aneurismas saculares podem lesar ou comprimir esses nervos. O nervo mais comumente lesado é o oculomotor (III par craniano) por causa da expansão ou sangramento de um aneurisma da artéria comunicante posterior. Em torno de um terço dos pacientes com aneurisma roto nessa localização desenvolverá paralisia do III nervo, que é completa em cerca da metade desses pacientes. A paralisia do III nervo decorrente da expansão de aneurisma não roto pode preceder hemorragia catastrófica.[2]

Hematomas intracerebrais são vistos em cerca de 20% dos casos de aneurismas rotos, em geral na fissura de Sylvius (aneurismas da artéria cerebral média) e na fissura inter-hemisférica (aneurismas da artéria cerebral anterior e comunicante anterior), sendo a mortalidade global em torno de 38%.

Sangramento intraventricular é visto em aproximadamente 20% dos pacientes com HSA aneurismática, sendo mais comum com os aneurismas da artéria comunicante anterior. Em torno de 80% dos pacientes com hemorragia intraventricular apresentam dilatação ventricular, cuja persistência é fator de mau prognóstico, e a mortalidade pode chegar a 64%.[18,19] Entre 1 e 2% dos casos de HSA resultam em hemorragia subdural significativa, sendo os locais mais habituais as artérias carótida interna, cerebral média e comunicante anterior, bem como o sistema vertebrobasilar.

O diagnóstico da hemorragia subaracnóidea espontânea é clínico e radiológico. Existem escalas que definem o estado clínico do paciente, o que se torna importante para as condutas a serem tomadas. Os sistemas clínicos de classificação da HSA comumente utilizados são a escala de Hunt e Hess[20] (Tabela 172.1) e a da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)[21] (Tabela 172.2).

Fisher *et al.*[22] propuseram um sistema fundamentado na quantidade de sangue acumulado em cisternas da base, ventrículos e espaços subaracnóideos, visto em tomografia computadorizada, para predizer o risco do desenvolvimento de vasospasmos clínico e angiográfico (Tabela 172.3). Essas escalas têm sido utilizadas em estudos prospectivos, mostrando que pacientes com graus mais baixos têm morbidade e mortalidade menores com os tratamentos instituídos do que aqueles com graus clínicos mais altos. Angiotomografia, ressonância nuclear magnética e angiorressonância são exames auxiliares no diagnóstico de aneurisma cerebral. A angiografia digital dos quatro vasos continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico.

Tabela 172.1 Escala de Hunt e Hess.[20]

Grau	Característica
1	Assintomático ou cefaleia e rigidez nucal leves
2	Cefaleia moderada a grave, rigidez nucal, sem déficits neurológicos (exceto lesão de nervo craniano)
3	Sonolência, confusão ou déficit focal leve
4	Estupor ou hemiparesia leve a moderada, descerebração e distúrbios vegetativos
5	Coma profundo, rigidez (descerebração), paciente moribundo

Tabela 172.2 Escala da World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS).

Grau	Escala de Glasgow	Déficit motor
1	15	Ausente
2	13 a 14	Ausente
3	13 a 14	Presente
4	7 a 12	Presente ou não
5	3 a 6	Presente ou não

A HSA apresenta relevantes complicações neurológicas, como ressangramento, vasospasmo, distúrbios metabólicos, hidrocefalia, hematomas intracerebrais e crises convulsivas.[7,8,14,15,18,19]

O ressangramento contribui significativamente para a mortalidade dos pacientes com HSA. A taxa de ressangramento é máxima nas primeiras 24 h após o sangramento inicial (4,1%), quando o coágulo tamponando o aneurisma é tênue e a pressão arterial em geral está elevada. Ao final do 14º dia, a taxa de ressangramento é de 19% e a de mortalidade do ressangramento, 74,2%.[18,19,23]

Um segundo pico de incidência de ressangramento se dá em torno do final da 1ª semana e pode refletir aumento da atividade fibrinolítica. A taxa de ressangramento cai gradualmente para 2 a 4% de 6 a 12 meses após o sangramento inicial e os pacientes continuam a experimentar risco de ressangramento de 2 a 3% ao ano para aneurismas não tratados. Sinais e sintomas do ressangramento são os mesmos do sangramento primário, com deterioração do estado neurológico do paciente.[23] A medida profilática para evitar o ressangramento é cirurgia ou obliteração endovascular precoce do aneurisma.

Vasospasmo é a denominação rotineiramente utilizada para manifestação clínica, encefálica isquêmica, que ocorre precoce ou tardiamente após a hemorragia subaracnóidea secundária à ruptura de aneurisma intracraniano. É importante reconhecer que existem dois termos diferentes para vasospasmo cerebral: vasospasmo angiográfico e clínico. Este último é quase sempre mencionado como déficit neurológico isquêmico tardio. A maior complicação

da HSA vem a ser o vasospasmo.[24–26] Os déficits neurológicos tardios decorrentes do vasospasmo estão bem estabelecidos. A diminuição do calibre vascular é consequência da contração da musculatura lisa da parede arterial secundariamente associada à proliferação celular, que contribui para a redução do fluxo sanguíneo cerebral. Esse fenômeno pode ou não ser sintomático.[6,7,14,26]

O vasospasmo clínico, referido como déficit neurológico isquêmico tardio, pode exibir, entretanto, discordância clinicoangiográfica.[6,7,26–29]

Estima-se que o estudo angiográfico demonstre constrições arteriais variáveis entre 40 e 70% dos pacientes que são avaliados entre 4 e 17 dias após o sangramento inicial; contudo, apenas a metade destes apresentará tradução clínica da doença isquêmica, de intensidade também variável. Esses sintomas neurológicos do vasospasmo ocorrem em geral entre o 4º e o 14º dia após a hemorragia, com maior incidência entre o 5º e o 7º dia. A deficiência isquêmica é máxima entre 48 e 96 h após o início de sua manifestação, e qualquer região arterial pode ser acometida. O vasospasmo cerebral é a segunda causa de morbidade e óbito, após a hemorragia inicial.[6,7,23]

Tabela 172.3 Escala de Fisher, Kistler e Davis.[22]

Grau	Característica
1	Nenhum coágulo visto em tomografia computadorizada de crânio
2	Coágulo subaracnóideo difuso e fino (< 1 mm)
3	Coágulo subaracnóideo localizado e espesso (≥ 1 mm)
4	Coágulo intracerebral ou intraventricular com ou sem hemorragia subaracnóidea difusa

O vasospasmo é consequência de produtos liberados pela degradação do sangue nas cisternas e nos espaços subaracnóideos. Entre as substâncias implicadas destacam-se: tromboxano A2,[8,26] trombina, oxi-hemoglobina, serotonina, uridina trifosfato, endotelina-1, citocinas, radicais livres, ferro iônico, cálcio iônico, histamina, norepinefrina, magnésio, fator de relaxamento derivado do endotélio, fator de crescimento derivado das plaquetas, neuropeptídio Y e prostaglandina F2a.

A oxi-hemoglobina provavelmente seja o agente iniciador do vasospasmo, porém o exato mecanismo (ou mecanismos) pelo qual o vasospasmo é induzido e mantido permanece controverso.[17,26] Evidências disponíveis indicam que a liberação de oxi-hemoglobina de eritrócitos no espaço subaracnóideo é o evento-chave que inicia o vasospasmo. Embora a oxi-hemoglobina possa iniciar o vasospasmo, a patogênese deste é multifatorial e envolve efeitos diretos na musculatura vascular lisa, liberação de substâncias vasoativas da parede arterial, produção de radicais livres e peróxidos lipídicos, inibição do fator de relaxamento do endotélio e aumento da liberação de endotelina.[8] A contribuição de cada um desses mecanismos ainda precisa ser delineada, quer sejam fatores humorais ou celulares. Vários estudos demonstraram níveis de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1-beta (IL-1-b), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), elevadas no fluido cerebroespinal após HSA. Essas citocinas representam a interface da HSA com a inflamação e podem contribuir para o vasospasmo.

Com relação ao tratamento do vasospasmo, diversos agentes, que atuam diretamente na musculatura lisa ou em receptores da parede arterial, foram testados com resultados limitados. Atualmente, apenas dois tratamentos são quase sempre aceitos na redução das complicações isquêmicas associadas ao vasospasmo: uso do nimodipino e elevação da pressão de perfusão cerebral.[24,25,30–32]

O influxo do cálcio extracelular é importante componente que inicia e mantém a contração da musculatura lisa vascular, sendo elemento significante no processo de isquemia celular. As drogas que bloqueiam a entrada de cálcio podem evitar o vasospasmo e suas consequências isquêmicas. Auer *et al.*[24] relataram que o nimodipino reverteu o vasospasmo cerebral, quando aplicado em vasos espásticos durante a cirurgia ou no pós-operatório por meio de pequeno cateter deixado no espaço subaracnóideo.

A partir de então, vários estudos mostraram evidências convincentes da eficácia do nimodipino oral em reduzir maus resultados relacionados com o vasospasmo. Os possíveis mecanismos de proteção propostos pelos estudos dos bloqueadores dos canais de cálcio seriam: melhora do fluxo sanguíneo, atenuação da hipoperfusão pós-

isquêmica, impedimento do vasospasmo, melhora das propriedades reológicas do sangue, impossibilidade do aumento da proteólise, impedimento da formação dos ácidos graxos livres e radicais livres e, portanto, provável ação antioxidante. Esses mecanismos não têm ainda eficácia clínica definida. A dose preconizada seria de 60 mg a cada 4 h, por 21 dias consecutivos, por via oral. O efeito colateral mais comum é a hipotensão arterial.

Em pacientes com HSA, o volume sanguíneo sistêmico é quase sempre diminuído pelo balanço negativo de sódio, que causa hiponatremia hipovolêmica em 30% dos casos. A expansão do volume sanguíneo eleva o débito cardíaco e a pressão de pulso com melhora do fluxo sanguíneo cerebral. Normalmente são utilizadas para esse fim soluções coloides ou combinação de coloides e cristaloides, sendo estas últimas as preferidas.

A hipervolemia isolada é eficaz para a melhora dos sintomas neurológicos na maioria dos casos. Em geral são feitas combinações entre hipertensão e hipervolemia, hipertensão e hemodiluição, ou entre hipertensão, hipervolemia e hemodiluição. Quando a hipervolemia isolada é ineficaz, são administradas catecolaminas, como dopamina, dobutamina e norepinefrina, isoladas ou associadas, para se aumentar o débito cardíaco e a pressão arterial média. O aumento da pressão de perfusão cerebral tem sido o único agente realmente válido no combate aos efeitos isquêmicos do vasospasmo. Esse aumento é obtido quando se diminui a pressão intracraniana (PIC) ou se eleva a pressão arterial média (PAM).

A incidência de hidrocefalia, definida como dilatação ventricular após HSA, varia de 6 a 67%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e do intervalo da HSA. A hidrocefalia pode ser aguda, subaguda e crônica. A hidrocefalia após HSA geralmente é um fator de mau prognóstico. Numerosos fatores têm sido relatados na literatura como potenciais quando associados à ocorrência de hidrocefalia após HSA. Alguns desses fatores são hemorragia intraventricular, sexo feminino, pacientes idosos, quantidade de sangue visualizada na tomografia computadorizada de crânio, vasospasmo, localização do aneurisma, grau clínico na escala de coma de Glasgow (Tabela 172.4), escore na escala de prognóstico de Glasgow (Tabela 172.5), hipertensão, hiponatremia, isquemia focal, sangramento recorrente e uso de agentes fibrinolíticos.

Os pacientes com hidrocefalia aguda quase sempre melhoram com a ventriculostomia, uma vez que com essa medida há redução da pressão intracraniana e melhora do fluxo sanguíneo cerebral. Alguns autores, entretanto, sugerem maior risco de ressangramento por diminuição da PIC e elevação do gradiente de pressão transmural do aneurisma. No estudo cooperativo internacional, 17,65% de 3.521 pacientes foram submetidos à drenagem ventricular; 7,7%, à drenagem lombar; e 8%, à derivação permanente do liquor. A hidrocefalia foi a causa da morte em 1% dos casos.

A incidência de crises convulsivas após HSA varia de 3 a 26%. Provavelmente elas ocorrem em consequência da irritação do córtex cerebral pelo sangue. A patogênese das crises convulsivas tardias possivelmente seja multifatorial e inclua infarto cerebral, traumatismo cirúrgico e hemossiderina residual.

Várias complicações clínicas não neurológicas podem suceder após a HSA: disfunções cardíacas e respiratórias, anormalidades dos fluidos e eletrólitos, eventos tromboembólicos e alterações metabólicas, endócrinas, gastrintestinais, renais e hemato-lógicas.[18,19]

A associação entre HSA e anormalidades eletrocardiográficas é conhecida desde 1954, quando Burch *et al.*[33] descreveram intervalo Q-T prolongado e ondas T invertidas em pacientes com HSA. Essas anormalidades acometem cerca de 25 a 75% dos pacientes com HSA, tendo como causa provável excesso local de catecolaminas no miocárdio. Na maioria dos casos, essas anormalidades eletrocardiográficas refletem isquemia subendocárdica, hemorragias ou necrose miocárdica.[34] Apesar da elevada frequência dessas anormalidades eletrocardiográficas, a doença cardíaca aguda não parece contribuir significativamente para mortalidade e morbidade dos pacientes com HSA. A incidência de infarto do miocárdio em pacientes com HSA é ao redor de 0,7%.[18]

As complicações respiratórias sucedem em torno de 13% dos pacientes. Essas alterações em geral se dão em pacientes com baixo nível de consciência, ocorrendo aspiração e pneumonia.[18,19] O edema pulmonar neurogênico é secundário à perda da permeabilidade capilar pulmonar, com saída de glóbulos vermelhos e proteínas para o interior dos alvéolos, acometendo cerca de 2% dos pacientes com HSA.[17,19]

Tabela 172.4 Escala de coma de Glasgow (3 a 15).

Pontos	Abertura ocular	Resposta verbal	Resposta motora
6	–	–	Obedece

5	–	Orientada	Localiza dor
4	Espontânea	Confusa	Flexão inespecífica
3	Ao comando verbal	Imprópria	Decorticação
2	À dor	Sons incompreensíveis	Descerebração
1	Ausente	Ausente	Ausente

Fonte: Teasdale e Jennett, 1974.

Tabela 172.5 Escala de prognóstico de Glasgow.

Grau	Descrição
1	Morte
2	Estado vegetativo
3	Incapacidade grave
4	Incapacidade moderada
5	Boa recuperação

As anormalidades hidreletrolíticas são comuns após a HSA, porém a mais habitual é a hiponatremia. O quadro clínico da hiponatremia aguda se caracteriza por irritabilidade, confusão mental, coma e convulsões, podendo levar o paciente a óbito. Os quadros crônicos às vezes são assintomáticos, entretanto requerem maior cuidado no tratamento, pois naturalmente o íon sódio entrou em novo equilíbrio delicado com o íon potássio (K^+) intracelular. A hiponatremia relacionada com a doença do sistema nervoso central foi descrita por Schwartz *et al.*[35] como consequência da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH). Assim, o paciente desenvolve hiponatremia dilucional, pois o hipotálamo aumentaria a secreção de hormônio antidiurético (ADH), retendo água livre. Nesse caso, o melhor tratamento é a restrição líquida.

Recentemente, a hiponatremia, em especial em HSA, recebeu outras contribuições científicas; assim, está sendo definida uma nova visão diagnóstica diante das evidências clínicas. Alguns pacientes hiponatrêmicos comportam-se com volemia normal ou baixa, intensa perda urinária de sódio e osmolaridade plasmática baixa ou normal. Esse quadro é definido por perda de sódio, denominada síndrome perdedora de sal, primariamente descrita por Peters *et al.*[36] e Cort.[37] O tratamento seria reposição de sódio, com o cuidado de ser lenta e progressiva, visto a reposição brusca provocar mielinólise pontina, com lesões graves.

A hiponatremia atualmente é explicada por algumas proposições, que incluem resultados controversos na literatura. Alguns autores encontraram evidências de que a perda de sódio tem relação com o hormônio natriurético atrial, não tendo importância o hormônio natriurético cerebral. No entanto, há provas de que os pacientes com hiponatremia, após 15 dias do sangramento, mantêm o hormônio natriurético atrial em níveis elevados persistentemente, e a vasopressina e o hormônio natriurético cerebral diminuem na primeira quinzena. Tais autores sugerem que catecolaminas e endotelina possam ser os mediadores entre o cérebro e o coração. Por outro lado, a HSA poderia liberar vasopressina o suficiente para alterar a volemia e induzir o átrio, por distensão, a produzir hormônio natriurético atrial, que poderia inibir a vasopressina e assim quebrar o equilíbrio ao tornar-se preponderante, acarretando depleção tardia de sódio. No momento, há tendência de os autores admitirem que a síndrome perdedora de sal deva ser a etiologia mais provável para a hiponatremia em HSA do que a secreção inadequada do hormônio antidiurético.

Apesar do recente desenvolvimento das técnicas microneurocirúrgicas, das discussões do melhor momento (*timing*) para abordagem cirúrgica, do tratamento endovascular para os aneurismas cerebrais, do tratamento do vasospasmo, o prognóstico para o paciente que sofre HSA permanece insatisfatório.[5] Recomenda-se a cirurgia, o quanto antes possível, em pacientes denominados favoráveis, aqueles em estados clínicos I, II e III segundo a escala de Hunt e Hess.[20] Os pacientes classificados em graus IV e V devem experimentar melhora clínica, atingindo a avaliação do grupo dos favoráveis para serem operados.

Os resultados cirúrgicos dependem primordialmente das condições neurológicas e do nível de consciência do

paciente. Todavia, mesmo aqueles operados em boas condições, mais tardiamente, após a hemorragia, podem apresentar resultados insatisfatórios.[15,26,38]

Capítulo 173

Demências Primárias e Doença de Alzheimer

Jayme Antunes Maciel Jr.

Conceito

A demência é definida como perda progressiva e persistente de múltiplas áreas das funções intelectuais, sem relação com o *delirium* e secundária a lesão cerebral (disfuncional ou anatomicamente definida). Do ponto de vista operacional, existe um distúrbio de três ou mais das nove áreas intelectuais: memória, linguagem, percepção (especialmente visuoespacial), praxias, cálculo, conhecimento conceitual e semântico, funções executivas, personalidade ou comportamento social, e atenção ou expressão emocional. Alguns conceitos relativos às demências e suas características cognitivas e comportamentais precisam ser banidos, pois são causa frequente de retardo no diagnóstico. Dentre eles estão:

- É um distúrbio *global* das funções intelectuais ou cognitivas
- Deteriora muito a memória
- Geralmente reduz a capacidade de autojulgamento; pacientes alertas e atentos às suas dificuldades não apresentam demência
- É um distúrbio primário da *cognição*, e nunca um distúrbio primário do *comportamento*
- Constitui um aspecto inevitável do envelhecimento
- É sinônimo de senilidade
- É sinônimo de doença de Alzheimer ou de distúrbio neurodegenerativo relacionado
- É um distúrbio necessariamente progressivo
- Não pode ter início súbito
- É um distúrbio intratável.

Por causa da importância do diagnóstico de demência, este deve estar embasado na avaliação do estado mental, no uso de escalas clínicas ou na avaliação neuropsicológica.

A demência provoca importante impacto e consequências negativas nos pacientes, familiares, cuidadores e, por extensão, na sociedade. A primeira descrição da demência, configurando uma relação de nexo causal entre dano cerebral e síndrome demencial, foi feita em 1906 pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer. No entanto, somente após o término da 2ª Guerra Mundial e o consequente aumento da população de idosos é que a demência se transformou em um grande desafio epidemiológico. Isso se tornou marcante em relação aos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, nos quais houve uma verdadeira explosão da população de idosos (Tabelas 173.1 e 173.2). A despeito do aumento considerável da expectativa de vida, foi necessário esperar até a década de 1970 para que se pudesse começar a proceder ao diagnóstico clínico diferencial entre demência e "senilidade" atribuída ao envelhecimento.

As síndromes demenciais são divididas em primárias e secundárias (Tabela 173.3).

O uso de critérios internacionais[1–4] para o diagnóstico das diversas etiologias de demência tem crescido, com reflexos sobre a realidade epidemiológica das síndromes demenciais.[5] Atualmente, não é possível admitir um trabalho de investigação sobre demência sem referência ao uso de escalas de consenso internacionais.

O aparecimento precoce ou tardio dos sintomas neurológicos auxilia o diagnóstico diferencial dos tipos de demência (Tabelas 173.4 a 173.7). Outro fator que ajuda no diagnóstico diferencial entre demências é o quadro psiquiátrico. A existência precoce de sintomas psiquiátricos (Tabela 173.8) e de mudanças da personalidade, logo instalados ou ausentes na fase inicial (Tabela 173.9), constitui pista clínica fundamental ao diagnóstico diferencial

entre demências.

Tabela 173.1 Perfil demográfico esperado para o ano 2025 de países com população superior a 16 milhões de habitantes, com idade igual ou superior a 65 anos.

País	1950	2000	2025*
China	42 (1º)	134	284 (1º)
Índia	32 (2º)	65	146 (2º)
EUA	18 (3º)	40	67 (4º)
Comunidade Econômica Europeia (CEE)	16 (4º)	54	71 (3º)
Japão	6 (8º)	26	33 (5º)
Indonésia	4 (10º)	15	31 (7º)
Paquistão	3 (11º)	7	18 (8º)
Brasil**	2 (16º)	14	32 (6º)
México	1 (25º)	6	17 (9º)

*Projeção. **Dados do Brasil em destaque para facilitar a comparação com outras regiões. (Fonte: World Health Statistic: annuals 1979, 1982.)

Tabela 173.2 Perfil demográfico por sexo, esperado para o ano 2025, de regiões com população superior a 16 milhões de habitantes, com idade igual ou superior a 65 anos.

País/região	1980/1985		2000/2005		2020/2025*	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Todos os países	55,5	57,7	61,9	64,6	67,2	70,7
China	65,5	69,4	70,0	73,9	73,2	76,9
Sul da Ásia	53,5	53,8	61,9	64,6	67,2	70,7
América Latina	61,8	66,5	66,8	72,0	69,6	75,0
Brasil**	**60,9**	**66,0**	**65,7**	**71,6**	**69,1**	**75,3**
África	48,2	51,3	55,9	59,4	63,0	66,8
Norte da África	54,8	57,0	63,6	66,6	68,9	73,2

*Projeção. **Dados do Brasil em destaque para facilitar a comparação com outras regiões. (Fonte: World Health Statistic: annuals 1979, 1982.)

Os achados clínicos também são imprescindíveis para classificar os diferentes tipos de demências primárias. Isso será tratado no decorrer deste capítulo.

Epidemiologia

A demência constitui um importante problema de saúde pública de proporções epidêmicas e se insere no contexto do envelhecimento acelerado da população mundial e, em particular, dos países em desenvolvimento (ver

Tabela 173.2). A visão tradicional contextualiza o envelhecimento ligado aos países centrais. A Europa, em especial, é ligada a esse contexto. No entanto, nesse continente vivem cerca de 12% da população mundial e 28% das pessoas com idade superior a 75 anos. Por outro lado, observou-se uma verdadeira explosão demográfica de idosos nos países em desenvolvimento ao final do século 20. Na América Latina, a população de idosos cresceu 236% nas últimas duas décadas. Essas transformações implicam mudança de postura de todos os segmentos sociais, incluindo aqueles relacionados com a saúde.

A incidência da demência aumenta consideravelmente com o avanço da idade (Tabela 173.10) e sua prevalência dobra a cada 5 anos de vida a partir dos 65 anos de idade. No mundo, algum grau de demência ocorre em pelo menos 7% (4 a 12%) das pessoas acima de 65 anos de idade e em cerca da metade daqueles com idade superior a 85 anos. Nos EUA, novos casos de doença de Alzheimer são tão comuns como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) na população entre 75 e 85 anos. Por outro lado, a demência vascular é mais comum no Japão do que a doença de Alzheimer.

Tabela 173.3 Diagnóstico diferencial das demências.

Demências primárias	Demências secundárias
Doença de Alzheimer	Doenças psiquiátricas, especialmente depressão
Tipo misto da doença de Alzheimer – demência vascular	Distúrbios toxicometabólicos: • Drogas: álcool e outras drogas recreacionais, medicamentos • Tóxicos: metais pesados, organofosfatos e outros agentes industriais • Anoxia • Hipoglicemia • Distúrbios gastrintestinais e hepáticos: incluindo encefalopatia hepática • Distúrbios renais: falência renal e demência dialítica • Endocrinopatias: tireoide (incluindo a encefalopatia de Hashimoto), paratireoide, adrenal e hipofisária • Deficiência vitamínica: B12, tiamina, folato e niacina • Distúrbios bioquímicos hereditários com início na idade adulta: leucoencefalopatia metacromática, doença de Kufs (lipofuscinose ceroide neuronal do adulto)
Degeneração lobar frontotemporal, incluindo demência frontotemporal e doença de Pick	Doenças infecciosas convencionais: síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), sífilis, doença de Lyme (neuroborreliose), meningites crônicas
Distúrbios parkinsonianos com demência: demência por corpos de Lewy, doença de Parkinson	Doenças relacionadas com os príons, especialmente a de Creutzfeldt-Jakob
Distúrbios motores não parkinsonianos com demência: doença de Huntington e outras	Neoplasias: • Neoplásicas: gliomatose cerebral, linfomatose cerebral, angioendoteliose • Paraneoplásica: encefalite límbica
	Outras: hidrocefalia à pressão normal ou intermitente, demência pós-traumática ou pugilística, esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes, epilepsia progressiva, sarcoidose do sistema nervoso central

Tabela 173.4 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia dos distúrbios do movimento.

Sintoma	Ocorrência precoce	Ocorrência tardia
Distúrbios do movimento (mioclonia, coreia, tremor, asterixe, distonia)	Doença de Creutzfeldt-Jakob Doença de Wilson Doença de Parkinson Doença de Huntington Degeneração corticobasal Distúrbios bioquímicos hereditários Outras infecções do sistema nervoso central (SNC) Vasculites Encefalopatia de Hashimoto Outras alterações metabólicas Encefalopatia anóxica Pan-encefalite esclerosante subaguda Demência talâmica Atrofia dentopalidorrubroluisiana Encefalopatia mitocondrial	Doença de Alzheimer Atrofias corticais assimétricas Outras demências neurodegenerativas Demência vascular Outros distúrbios metabólicos

A transformação substancial da expectativa de vida e do perfil demográfico ocorrida no Brasil o colocará na sexta posição, no ano de 2025, na classificação mundial de países com população superior a 16 milhões de habitantes com idade igual ou superior a 60 anos (ver Tabela 173.1). Em muitas regiões do Brasil, as causas de mortalidade em idosos, por sexo, são semelhantes às dos países de melhor perfil na América Latina e se aproximam às dos países centrais (Figura 173.1 e Tabela 173.11).

Tabela 173.5 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia de distúrbios da marcha.

Sintoma	Ocorrência precoce	Ocorrência tardia
Distúrbios da marcha	Hidrocefalia de pressão normal Demência por corpos de Lewy Doença de Parkinson Paralisia supranuclear progressiva Ataxias hereditárias Doença de Hallervorden-Spatz Algumas infecções do SNC	Doença de Alzheimer Demência vascular Distúrbios metabólicos

SNC = sistema nervoso central.

Tabela 173.6 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia de sinais de acometimento do sistema nervoso central.

Sinal	Ocorrência precoce	Ocorrência tardia
Exame neurológico anormal (SNC)	Demência vascular Meningites agudas Manifestação neoplásica direta ou indireta Doenças desmielinizantes Algumas infecções do SNC Demência pós-traumática AIDS	Doença de Alzheimer

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; SNC = sistema nervoso central.

Tabela 173.7 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia de sinais de acometimento do sistema nervoso periférico.[1]

Sinal	Ocorrência precoce	Ocorrência tardia
Exame neurológico anormal (SNP)	Doença do neurônio motor Distúrbios metabólicos Encefalopatias tóxicas Encefalopatia alcoólica Deficiência vitamínica Vasculites Alguns casos de doença de Creutzfeldt-Jakob Doença de Lyme (neuroborreliose) Outras infecções Síndromes paraneoplásicas Intoxicação crônica por mercúrio Leucodistrofia metacromática Outros distúrbios bioquímicos hereditários AIDS	–

AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; SNP = sistema nervoso parassimpático.

Tabela 173.8 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia de sintomas psiquiátricos.[1]

Sintomas	Ocorrência precoce	Ausente na fase inicial
Psiquiátricos	Demência com corpos de Lewy Depressão	Doença de Alzheimer Atrofias corticais assimétricas

	Síndrome esquizofrênica Demência vascular Doença de Fahr Meningite aguda Encefalopatia anóxica Demência pós-traumática Encefalopatias tóxicas Distúrbios metabólicos Doenças desmielinizantes	Outras demências neurodegenerativas Hidrocefalia de pressão normal Distúrbios bioquímicos hereditários

Tabela 173.9 Diagnóstico diferencial das demências em função da ocorrência precoce ou tardia de mudanças de personalidade.

Sinal	Ocorrência precoce	Ausente na fase inicial
Mudanças de personalidade	Demência frontotemporal Alguns tipos de demência vascular Demência neoplásica (localização frontal ou temporal) Doença de Creutzfeldt-Jakob Outras infecções do SNC Alguns distúrbios metabólicos Doenças desmielinizantes	Doença de Alzheimer Atrofias corticais assimétricas Outras demências neurodegenerativas Hidrocefalia de pressão normal Distúrbios bioquímicos hereditários

SNC = sistema nervoso central.

Tabela 173.10 Prevalência de demência em diversos estudos populacionais.*

Grupo etário (anos)	Prevalência geral da demência (%)	Prevalência da doença de Alzheimer* (%)
65 a 69	1,3	0,3
70 a 74	3,4	2,1
75 a 79	6,7	5,6
80 a 84	17	11,5
> 85	37,8	30,6

*Inclui casos mistos (doença de Alzheimer + doença cerebrovascular).

No nosso meio, um estudo populacional realizado na cidade de Catanduva, São Paulo, indica prevalência geral de demência e de doença de Alzheimer aumentando com a idade semelhante à observada no resto do mundo.[6]

Atualmente, os custos anuais totais com pesquisa e hospitalização constituem o item mais oneroso dos sistemas de saúde dos países centrais (Figuras 173.2 e 173.3). Desse modo, e antevendo os problemas oriundos da explosão demográfica de idosos nos países em desenvolvimento, os organismos das Nações Unidas têm chamado a atenção para a necessidade imperativa do desenvolvimento de programas governamentais específicos para essa faixa etária.

Idade e sexo são os fatores epidemiológicos mais prevalentes e imutáveis no determinismo da demência, porém

outros fatores gerais, mutáveis, por acelerarem os mecanismos de envelhecimento e perda neuronal, devem ser ponderados, e seu tratamento constitui, atualmente, um grande fator de prevenção da demência (Tabela 173.12).

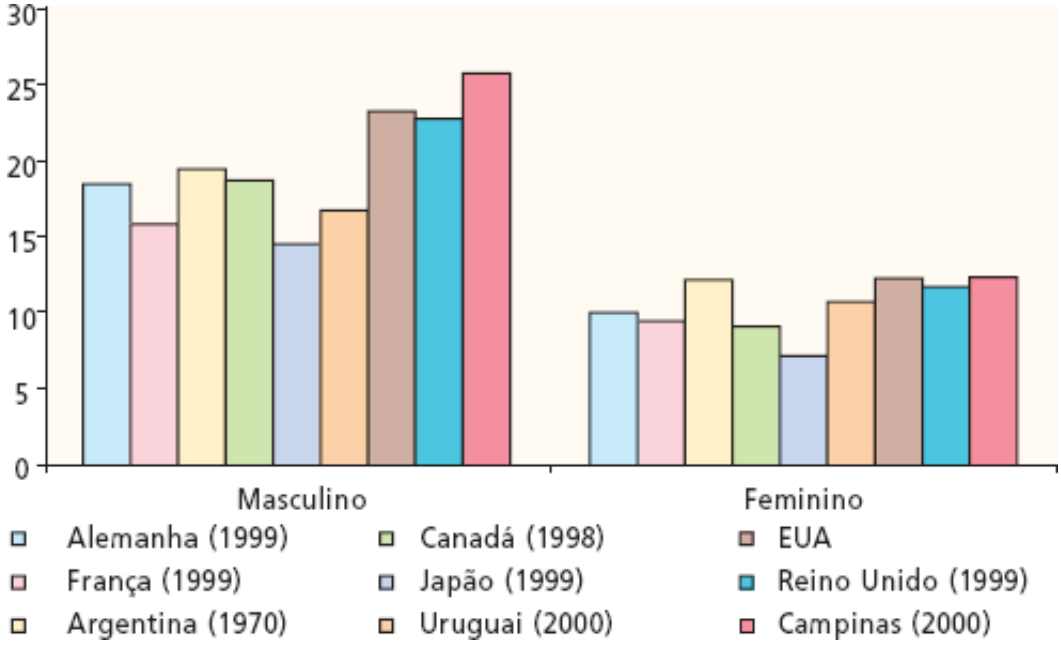

Figura 173.1 Mortalidade por todas as causas segundo sexo e grupo etário (60 a 69 anos). Comparação entre Brasil (Campinas, 2000)[7] e outros países (coeficiente – óbito: 1.000 habitantes). Construído a partir de dados primários do *site* da Organização Mundial da Saúde (OMS): www.who.int/whosis.

Tabela 173.11 Mortalidade por todas as causas em idosos segundo sexo e grupo etário (60 a 69 anos): comparação entre Brasil (Campinas, 2000) e outros países.*

Local	Masculino (%)	Feminino (%)
Alemanha (1999)	18,5	10,1
Canadá (1999)	15,9	9,5
EUA (1999)	19,5	12,2
França (1999)	18,8	9,1
Japão (1999)	14,6	7,2
Reino Unido (1999)	16,8	10,8
Argentina (1970)	23,4	12,3
Uruguai (2000)	22,8	11,7
Campinas (2000)	25,8	12,4

*Coeficiente: óbito = 1.000 habitantes. Construído a partir de dados primários do *site* da Organização Mundial da Saúde (www.who.int/whosis).

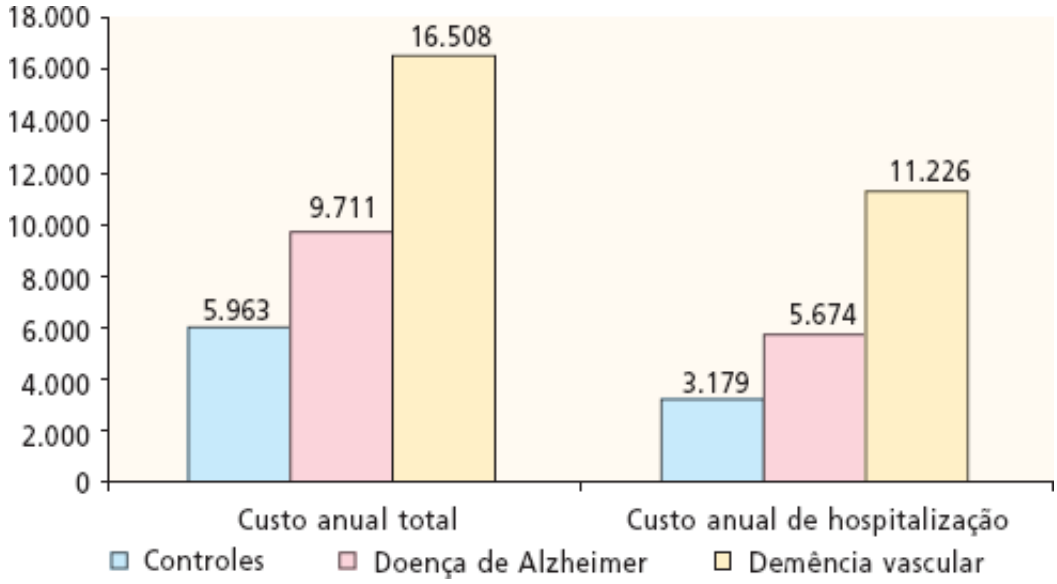

Figura 173.2 Custos anuais totais e de hospitalização por demência (EUA, 1997-1999).

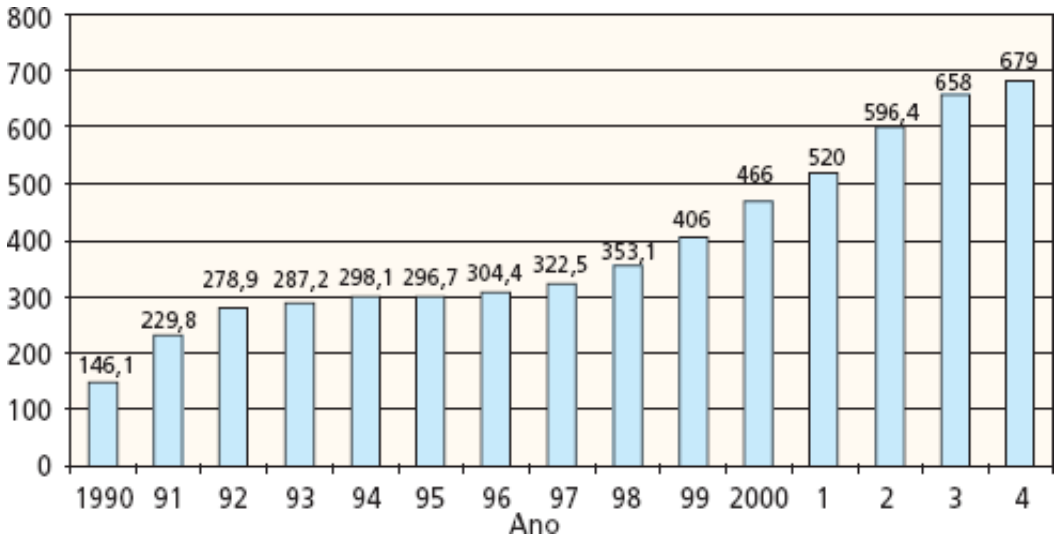

Figura 173.3 Aplicação de recursos federais na pesquisa da doença de Alzheimer (EUA, 1990-2004, em milhões de dólares). (Fonte: Alzheimer's Association – www.alz.org.)

Tabela 173.12 Fatores epidemiológicos no determinismo das demências.

Fatores imutáveis	Envelhecimento Sexo feminino
Fatores mutáveis	Baixa escolaridade Hipertensão arterial Diabetes Tabagismo Dislipidemias Sedentarismo

Etiopatogenia

A etiopatogenia das demências primárias é complexa e ainda não foi completamente elucidada. Sumariamente, pode-se estabelecer que idade avançada, sexo feminino, fatores gerais que aceleram os mecanismos de envelhecimento, fatores ligados às proteínas beta-amiloide e Tau, produção de proteínas anômalas (pressenilina 1

ligada ao cromossomo 14, pressenilina 2 ligada ao cromossomo 1, proteína precursora do amiloide ligada ao cromossomo 21), homozigose para o alelo épsilon-4 da apolipoproteína, redução de receptores de insulina cerebral, fatores ambientais (exposição ao alumínio, ao mercúrio, ao chumbo etc.) ou outras anormalidades genéticas ligadas a doenças degenerativas do sistema nervoso central desempenham papel decisivo no determinismo da síndrome demencial.

Fisiopatologia

A ausência de marcador biológico específico impede o diagnóstico precoce das demências primárias. A fisiopatologia das demências primárias é complexa. Ela implica mecanismos de natureza degenerativa, mecanismos ligados à morte celular (apoptose), depósitos de substâncias no citoplasma do neurônio (substância beta-amiloide, proteína Tau, na doença de Alzheimer), mecanismos genéticos (tipos hereditários da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson, doença de Huntington), genotipagem da apolipoproteína E na doença de Alzheimer ou mecanismos ligados aos radicais livres (doença de Alzheimer, doença de Parkinson).

Anatomia patológica

O conjunto heterogêneo das demências tem, nos distúrbios da memória, seu ponto de convergência. A anatomia da memória converge no sistema límbico, que é uma estrutura complexa localizada profundamente no cérebro (Figura 173.4 A), bilateral e simétrica, composta de tubérculos mamilares, fórnice, giro denteado e hipocampo, que mantém conexões com várias estruturas corticais e subcorticais no cérebro. Ela também está implicada nos mecanismos do humor, da motivação e da emoção (Figura 173.4 B).

Do ponto de vista sindrômico lesional e das características clínicas, as demências primárias podem ser subdivididas em: demências corticais e demências frontais-subcorticais (Tabela 173.13).

Demências corticais

Na síndrome demencial cortical, existe predomínio lesional da atrofia no nível do córtex, com predominância dos sintomas e sinais cognitivos e preservação, por longo período, do sistema motor. Os grupos nosológicos mais comuns são: doença de Alzheimer e demência frontal e frontotemporal.

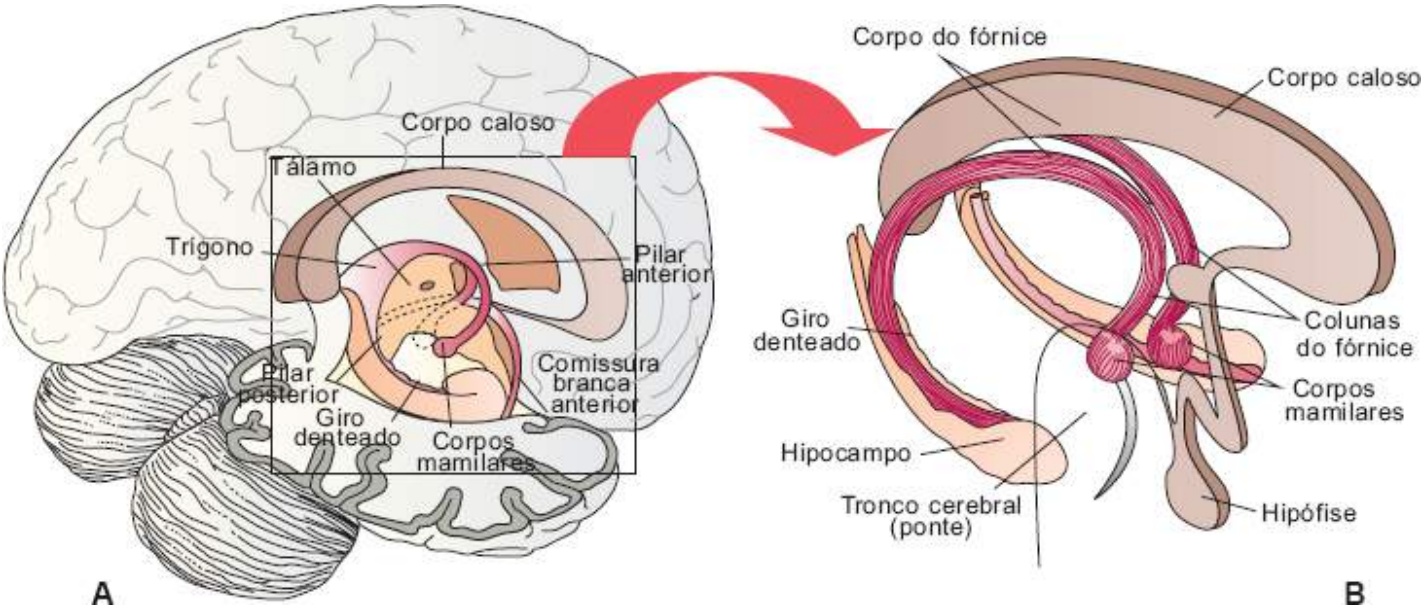

Figura 173.4 Estruturas anatômicas cerebrais relacionadas com a memória.

Tabela 173.13 Características clínicas distintas entre os tipos corticais e frontal-subcorticais das demências.

Clínica característica	Demência cortical	

		Demência frontal-subcortical
Agilidade psicomotora	Normal	Alentecida
Atenção complexa	Normal	Anormal
Manejo da informação	Anormal	Anormal nas sequências complexas
Função executiva	Normal a anormal	Anormal
Débito verbal	Normal a diminuído	Reduzido
Linguagem	Afásica	Normal
Fala	Normal	Anormal (hipofonia, disartria, mutismo)
Estado mental		
Memória	Amnésia (déficit de aprendizagem)	Recordação anormal
Cognição	Anormal (acalculia, redução da abstração e capacidade de julgamento)	Anormal (alentecida, dilapidada) Redução das funções executivas
Atividade visuoespacial	Anormal	Anormal
Afetividade	Anormal (indiferente ou desinibida)	Anormal (apática ou depressiva)
Sistema motor		
Postura	Normal*	Anormal
Tônus	Normal*	Habitualmente aumentado
Movimento	Normal*	Anormal (tremor, coreia, distonia, asterixe)
Marcha	Normal*	Anormal

*O déficit motor com aumento do tônus e tendência a assumir postura em flexão ocorre ao final da evolução das demências corticais.

Demências frontais-subcorticais

Na síndrome demencial subcortical, o predomínio lesional da atrofia ocorre nas estruturas subcorticais e os sintomas e sinais motores geralmente precedem o aparecimento do declínio cognitivo. As doenças mais implicadas são: doença de Parkinson idiopática, síndromes parkinsonianas, demência com corpos de Lewy, paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington e degeneração corticobasal.

Quadro clínico

O diagnóstico das demências primárias ainda é fundamentado no quadro clínico apresentado pelo paciente (modo de instalação e progressão dos sintomas e sinais, constatação dos sinais ao exame neurológico, exame neuropsicológico e confrontação com os exames de neuroimagem). Para estabelecer o diagnóstico diferencial das demências primárias, deve-se proceder de modo disciplinado à procura dos indicadores clínicos, o que muitas vezes se torna uma tarefa difícil pela superposição dos sintomas e sinais. A existência ou não de distúrbios comportamentais precoces (demência frontotemporal, demência com corpos de Lewy ou desmielinização) no início do quadro demencial (doença de Alzheimer e outras demências degenerativas) ajuda na distinção diagnóstica

(Tabela 173.14). Por outro lado, os sintomas e sinais neurológicos precoces no início ou precedendo o declínio cognitivo são mais frequentes nas demências subcorticais (Tabela 173.15).

Demências corticais

Demência frontal e frontotemporal

Arnold Pick foi quem descreveu pela primeira vez, em 1892, a demência associada à atrofia circunscrita ao lobo temporal esquerdo acompanhada de depósitos argentofílicos intranucleares (inclusões ou corpos de Pick). Atualmente, a demência frontal ou frontotemporal é constituída por uma plêiade de síndromes demenciais em relação à atrofia de lobos frontais, temporais anteriores ou ambos. Ainda é comum encontrar-se referência de demência ou doença de Pick como sinônimo de demência frontal ou frontotemporal.

A demência frontotemporal inclui quadros típicos de demência de Pick e outros em que não são observadas as inclusões de Pick no núcleo do neurônio (Figuras 173.5 e 173.6). Por causa dos sintomas e sinais de comprometimento piramidal, extrapiramidal e mesmo de acometimento do motoneurônio (quadro semelhante ao da esclerose lateral amiotrófica), as demências frontotemporais devem constar do diagnóstico diferencial de um paciente com quadro parkinsoniano associado à demência.

Tabela 173.14 Diagnóstico diferencial entre demências primárias em função da ocorrência precoce ou tardia de mudanças de personalidade e sintomas psiquiátricos.

Característica	Distúrbio comportamental precoce	Distúrbio comportamental ausente no início
Mudanças de personalidade	Demência frontotemporal Desmielinização	Doença de Alzheimer Atrofias corticais assimétricas Muitas demências neurodegenerativas
Sintomas psiquiátricos	Demência com corpos de Lewy Desmielinização	–

Tabela 173.15 Diagnóstico diferencial entre demências em função da ocorrência precoce ou tardia de alterações neurológicas.

Tipo de distúrbio	Distúrbio neurológico precoce	Distúrbio neurológico tardio
Distúrbios do movimento (mioclonia, coreia, tremor, distonia, asterixe)	Doença de Parkinson Doença de Huntington Degeneração corticobasal	Doença de Alzheimer Atrofias corticais assimétricas
Distúrbios da marcha	Demência com corpos de Lewy Doença de Parkinson Paralisia supranuclear progressiva	Doença de Alzheimer
Exame neurológico alterado (SNC)	Doença de Parkinson Paralisia supranuclear progressiva Desmielinização	Doença de Alzheimer

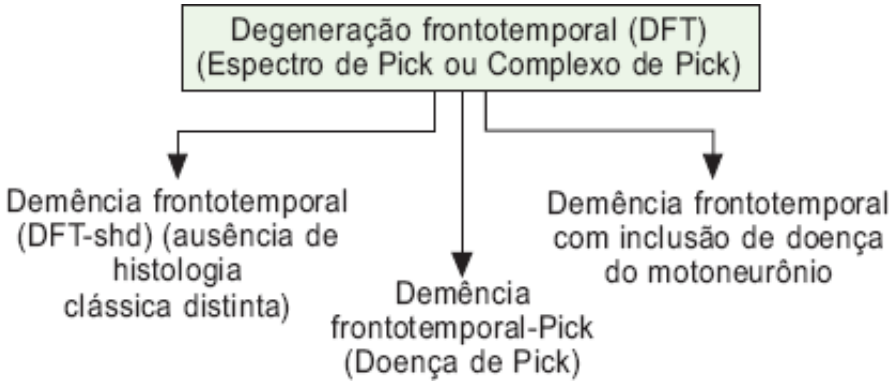

Figura 173.5 Quadro sinótico das degenerações frontotemporais evidenciando as relações entre as diferentes patologias. shd = sem histologia distinta.

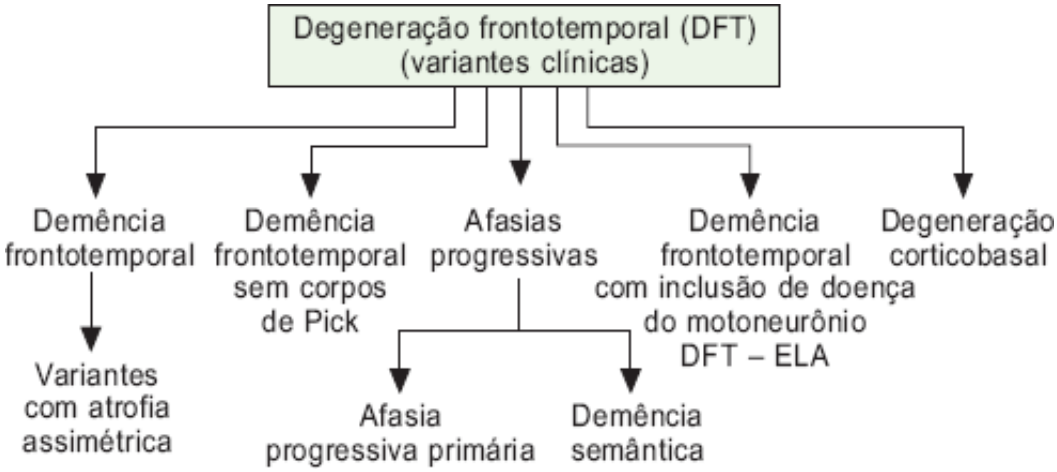

Figura 173.6 Variantes clínicas das demências frontotemporais. DFT = demência frontotemporal; ELA = esclerose lateral amiotrófica.

O quadro clínico de demência frontal e frontotemporal é caracterizado por:

- Distúrbios do comportamento
  - Instalação insidiosa e progressão lenta
  - Perda precoce do cuidado pessoal (negligência com a higiene pessoal)
  - Perda precoce das conveniências sociais (perda do tato social)
  - Sinais precoces de desinibição (p. ex., não repressão da sexualidade)
  - Rigidez mental e inflexibilidade
  - Hiperoralidade (mudanças dietéticas/orais, bulimia)
  - Comportamento perseverante e estereotipado (p. ex., compulsão, deambulação)
  - Comportamento de utilização exacerbado (p. ex., exploração não restrita)
  - Distratabilidade, impulsividade e impersistência
  - Perda precoce do *insight*
- Distúrbios afetivos
  - Não implicado emocionalmente (indiferença, perda de empatia, apatia)
  - Depressão, ansiedade, sentimentalismo, ideação fixa, ideação suicida, delusão (precoce, evanescente)
  - Hipocondria, preocupações somáticas bizarras (precoces, evanescentes)
  - Amimia (inércia, perda da espontaneidade)
- Distúrbios da fala e da linguagem
  - Redução progressiva da fala espontânea (fala econômica)
  - Estereotipias verbais (repetição das mesmas palavras, frases e temas)
  - Ecolalia e perseverança
  - Mutismo tardio
- Preservação da orientação espacial e das capacidades práxicas.

A demência frontotemporal pode ser diagnosticada pela aplicação dos critérios de Lund e Manchester (Tabela 173.16) e diferenciada da doença de Alzheimer a partir do contexto sintomatológico da fase de início, da evolução e das características neurocognitivas (Tabela 173.17).

Essa demência evolui em três estágios clínicos (Tabela 173.18). O primeiro estágio tem duração de 1 a 3 anos, o segundo, de 3 a 6 anos, e o terceiro pode durar de 6 a 12 anos. Caracteristicamente, o exame de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) revela atrofia frontal ou frontotemporal bilateral (Figura 173.7).

Tabela 173.16 Critérios clínicos consensuais para o diagnóstico da demência frontotemporal.

Ocorrência de:
• Instalação insidiosa e progressão gradual
• Declínio precoce das condutas sociais interpessoais
• Dificuldade precoce do controle da conduta pessoal
• Indiferença emocional precoce
• Perda precoce do *insight*
Sintomas e sinais que favorecem o diagnóstico:
• Distúrbios comportamentais: distúrbios do cuidado e da higiene pessoal, rigidez e inflexibilidade mental, distratabilidade e impersistência, hiperoralidade e alterações da dieta, comportamento perseverante e estereotipado, comportamento de utilização
• Fala e linguagem: alteração da linguagem espontânea (perda da espontaneidade e fala econômica, fala prensada), estereotipias de linguagem, ecolalia, perseverança, mutismo
• Sinais somáticos e neurológicos: reflexos primitivos (*snout*, reflexos dos pontos cardinais, de preensão palmomentoniano etc.), incontinência, acinesia, rigidez, tremor, pressão arterial baixa e humor lábil
• Investigação complementar: neuropsicologia: déficit nos testes da função do lobo frontal, ausência de amnésia ou de distúrbios perceptivos

Tabela 173.17 Dados comparativos entre demência frontotemporal e doença de Alzheimer.

Demência frontotemporal	Doença de Alzheimer
Síndrome amnésica tardia	Síndrome amnésica precoce
Distúrbios visuoespaciais tardios	Distúrbios visuoespaciais precoces
Capacidade de cálculo relativamente preservada na fase inicial	Alterações da personalidade tardias
Alterações da personalidade precoces	Síndrome de Klüver-Bucy tardia (oralidade)
Síndrome de Klüver-Bucy precoce (oralidade)	Anomia precoce
Linguagem espontânea reduzida	Dificuldade precoce de encontrar palavras
Estereotipias verbais	Redução da compreensão verbal precoce TC/RNM: atrofia difusa
Mutismo terminal	PET/SPECT: alterações temporoparietais
Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM): atrofia frontotemporal	
Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com emissão de fóton único (PET/SPECT):	

anormalidades frontotemporais	

Afasia progressiva e demência semântica

Na afasia progressiva, existem distúrbios de linguagem, sem repercussão sobre as outras áreas da cognição (Tabela 173.19).

A afasia progressiva se distingue da demência semântica (Tabela 173.20) por meio da adição dos distúrbios de compreensão da linguagem, bem como dos critérios seguir:

- Anomia (falta de palavra)
- Dificuldades na compreensão verbal
- Distúrbio na fluência verbal
- Distúrbio da memória semântica, com repercussões negativas sobre a denominação e a compreensão verbal, bem como sobre o conjunto de conhecimentos semânticos
- Manutenção dos aspectos fonológicos (articulação da fala), gramaticais da linguagem, assim como da compreensão de ordens complexas
- Preservação da memória autobiográfica e da memória da vida cotidiana.

Demências frontais-subcorticais

Doença de Parkinson idiopática

A doença de Parkinson idiopática (Tabela 173.21) se caracteriza por uma variação fenotípica considerável. Ela é constituída por uma síndrome extrapiramidal caracterizada por tremor, rigidez, alentecimento de movimentos (bradicinesia), dificuldade para iniciar movimento (acinesia) e dificuldade de postura, cuja etiologia é desconhecida. A doença normalmente é esporádica, predomina no sexo masculino (relação homem:mulher = 3:2) e se inicia entre 50 e 65 anos de idade.

Tabela 173.18 Características clínicas e de imagem evolutivas da demência frontotemporal.

Estágios da doença	Características
Estágio 1 (duração de 1 a 3 anos)	Personalidade: perda do tato e da implicação pessoal Capacidade de julgamento: reduzida Funções executivas: perda da capacidade de abstração e planejamento Memória: relativamente preservada Orientação visuoespacial: preservada Linguagem: normal ou anomia, circunlocuções Capacidade de cálculo: relativamente preservada Sistema motor: normal Eletroencefalograma (EEG): normal
Estágio 2 (duração de 3 a 6 anos)	Linguagem: estereotipias verbais, distúrbios da compreensão, afasia Memória: preservada ou discretamente reduzida Orientação visuoespacial: preservada ou discretamente alterada Capacidade de julgamento: reduzida

	Funções executivas: reduzidas Síndrome de Klüver-Bucy: alguns elementos podem ser observados (oralidade) Sistema motor: relativamente normal EEG: alentecimento do ritmo de fundo Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM): atrofia frontal e/ou temporal Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com emissão de fóton único (PET/SPECT): hipometabolismo ou hipoperfusão bilateral do lobo frontal
Estágio 3 (duração de 6 a 12 anos)	Linguagem: mutismo ou sons incompreensíveis Memória: reduzida Parâmetros visuoespaciais: reduzidos Capacidade de julgamento: reduzida Cognição: déficits intensos Sistema motor: síndrome extrapiramidal isolada ou associada a síndrome piramidal EEG: alentecimento difuso ou focal, frontal e temporal TC/RNM: atrofia frontal e/ou temporal PET/SPECT: hipometabolismo ou hipoperfusão bilateral do lobo frontal

Sua duração média é de 8 anos (variação entre 1 e 30 anos). Nos tipos hereditários (raros) os sintomas se iniciam na idade do adulto jovem (abaixo de 45 anos).

Graus de intensidade variável de demência podem ser encontrados em 44 a 46% (variação de 10 a 60%)[4] dos pacientes com doença de Parkinson. Deve-se ter cuidado em distinguir a demência parkinsoniana da associação entre doença de Parkinson e doença de Alzheimer, bem como da demência por corpos de Lewy. A existência de sinais extrapiramidais em paciente com demência não deve ser o único fator para firmar o diagnóstico. Embora seja comum nesses tipos de demência, o médico deve atentar para o modo de instalação dos sintomas e do quadro cognitivo para fazer o diagnóstico (ver Tabelas 173.4 a 173.9 e 173.12). Os sintomas e sinais clínicos que auxiliam o diagnóstico da doença de Parkinson idiopática são:

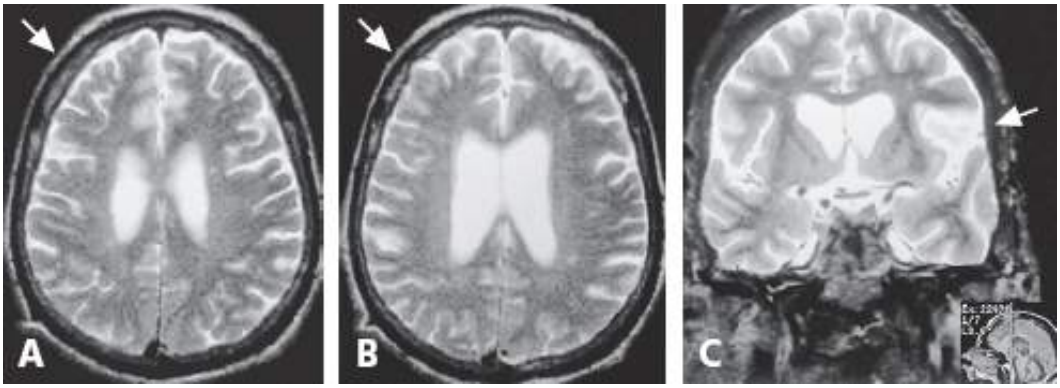

Figura 173.7 Atrofia frontotemporal em ressonância nuclear magnética de paciente com demência frontotemporal. **A** e **B.** Cortes axiais. **C.** Corte coronal evidenciando atrofia cortical frontal com extensão para o lobo temporal (*setas*).

Tabela 173.19 Critérios clínicos para diagnóstico da afasia não fluente progressiva.

Ocorrência de:

- Instalação insidiosa e progressão gradual
- Linguagem espontânea não fluente com pelo menos um dos seguintes critérios: agramatismo, parafasias fonêmicas e anomia (falta de palavra)

Sintomas e sinais que favorecem o diagnóstico:

- Fala e linguagem: apraxia oral; impossibilidade de repetição; alexia; agrafia; preservação precoce do sentido e utilidade das palavras; e mutismo tardio
- Comportamento: preservação precoce das palavras de polidez (emprego social das palavras) e distúrbios comportamentais tardios semelhantes aos da demência frontotemporal
- Sinais neurológicos: reflexos primitivos contralaterais tardios, acinesia, rigidez e tremor
- Investigação complementar
  - Neuropsicologia: afasia não fluente sem amnésia ou distúrbios perceptivos
  - Eletroencefalograma (EEG): normal ou alentecimento assimétrico
  - Neuroimagem cerebral (estrutural e/ou funcional): assimetria hemisférica cerebral, predominando à esquerda (hemisfério dominante para a linguagem)

Tabela 173.20 Critérios clínicos para diagnóstico da afasia (demência semântica).

Ocorrência de:

- Instalação insidiosa e progressão gradual
- Linguagem espontânea não fluente com pelo menos um dos seguintes critérios: linguagem progressiva fluente e espontânea vazia, perda do significado das palavras, manifestada pela diminuição na nomeação e na compreensão, parafasias semânticas
- Distúrbios perceptivos caracterizados por
  - Prosopagnosia: incapacidade de reconhecer rostos familiares
  - Agnosia para objetos: incapacidade de reconhecer a identidade dos objetos
- Percepção e reprodução de desenhos preservadas
- Repetição de palavras simples preservada
- Leitura e ditado de palavras preservados

Sintomas e sinais que favorecem o diagnóstico:

- Fala e linguagem: taquifemia, uso de palavras idiossincráticas, ausência de parafasias fonêmicas, dislexia e disgrafia de superfície, cálculo preservado
- Comportamento: perda da empatia e da simpatia, preocupações exageradas, parcimônia
- Sinais neurológicos: ausência de reflexos primitivos, acinesia, rigidez e tremor
- Investigação complementar
  - Neuropsicologia: distúrbio semântico grave, manifestado pela incapacidade de nomeação e de compreensão de palavras e de reconhecimento de objetos e/ou rostos; com preservação de fonologia, sintaxe, parâmetros perceptivos espaciais e de memorização
  - Eletroencefalograma (EEG): normal
  - Neuroimagem cerebral (estrutural e/ou funcional): anormalidade predominando na região temporal anterior, simétrica ou assimétrica

Tabela 173.21 Critérios clínicos para diagnóstico provável e definitivo da doença de Parkinson idiopática.

Doença de Parkinson idiopática clinicamente provável	Combinação de pelo menos dois sintomas/sinais cardinais; incluindo distúrbios dos reflexos posturais; alternativamente, um dos três primeiros, se assimétrico
Doença de Parkinson idiopática clinicamente definida	Qualquer combinação de três dos quatro sintomas/sinais cardinais; alternativamente, qualquer um dos três apresentando assimetria Sintomas/sinais cardinais: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e diminuição dos reflexos posturais (p. ex., propulsão ou festinação)

- Postura axial alterada, dificuldade em virar-se na cama
- Postura em flexão
- Micrografia
- Distonia do pé e do hálux
- Amimia (face em máscara, fixada)
- Fala disártrica, hesitante ou com perda da tensão articulatória
- Redução do piscamento e blefarospasmo (fechamento forçado dos olhos)
- Disfagia
- Distúrbios do sono
- Distúrbios autônomos e sexuais
- Dermatite seborreica.

Síndromes parkinsonianas

Nos pacientes com síndromes parkinsonianas, quadros demenciais são frequentes e muitas vezes subdiagnosticados (Tabela 173.22).

Depois da demência por corpos de Lewy e da doença de Parkinson idiopática, a paralisia supranuclear progressiva é a síndrome neurodegenerativa com sintomas e sinais parkinsonianos (extrapiramidais) que mais frequentemente se associa à demência.

Paralisia supranuclear ao exame neurológico pode ocorrer em outras doenças do sistema nervoso central, que devem entrar no diagnóstico diferencial do distúrbio. As doenças que podem ser acompanhadas de paralisia supranuclear são: paralisia supranuclear progressiva; doença de Parkinson idiopática; doença de Huntington; degeneração corticobasal; neuroacantocitose; doença de Wilson; doença de Creutzfeldt-Jakob; doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; doenças causadas por depósitos lipídicos (incluindo lipidose distônica do adulto); degenerações espinocerebelares; ataxia telangiectásica; doença de Whipple; leucoencefalopatia multifocal progressiva e neoplasias envolvendo a junção mesencefalodiencefálica.

As atrofias multissistêmicas são um grupo heterogêneo e raro de doença neurodegenerativa, com três possibilidades: degeneração nigroestriatal, atrofia olivopontocerebelar e síndrome de Shy-Drager.

As atrofias multissistêmicas se instalam entre 33 e 76 anos de idade (média de 53 anos), têm sobrevida de 8 a 10 anos e podem ser acompanhadas de demência.

O modo de instalação e progressão, bem como as características dos déficits cognitivos, ajuda no diagnóstico diferencial em relação à doença de Alzheimer (Tabela 173.23).

Calcificação idiopática dos gânglios da base (doença de Fahr)

A doença de Fahr se caracteriza por um quadro parkinsoniano progressivo e calcificações extensas dos gânglios

da base, iniciando-se entre 20 e 40 anos de idade e se manifestando por sintomas psiquiátricos (depressão ou mania) e demência (distúrbios da atenção, da concentração, da memória recente, do cálculo e da capacidade de abstração e disartria e palilalia). A TC evidencia calcificação de núcleos da base podendo se estender aos núcleos denteados do cerebelo (Figura 173.8).

A doença de Fahr é esporádica, mas raramente hereditária (distúrbio autossômico dominante com fenômeno de antecipação com *locus* no cromossomo 14).

Demência com corpos de Lewy

As características clínicas essenciais para o diagnóstico da demência por corpos de Lewy estão resumidas na Tabela 173.22. Esse tipo de demência primária frequentemente é subdiagnosticado.

Na ausência de marcador biológico específico, o diagnóstico clínico da demência com corpos de Lewy pode ser realizado pela aplicação de critérios sintomatológicos (ver Tabela 173.23).

Tabela 173.22 Sinais neurológicos para diagnóstico diferencial entre doenças neurodegenerativas que podem iniciar ou evoluir com demência associada.

Sinais neurológicos	AMS			PSP	DP	DCL	DCB	DA
	DSN	SSD	AOPC					
Parkinsonismo	++++	+++	++	++++	++++	++++	++++	++
Sinais cerebelares	++	+	++++	+	0	0	+	+
Falência autonômica	++	++++	++	+	++	++	+	+
Sinais piramidais	++	+	++	++	0	+	++	++++
Distúrbios cognitivos	++	+	++	+++	++	++++	++	++++
Distúrbios oculomotores	+++	+	+++	++++	++	++	++	+
Disartria	+++	+	+++	+++	++	++	+++	++
Disfagia	++	+	++	+++	++	++	+	++
Neuropatia periférica	+	+	++	+	0	0	++	+
Movimentos involuntários	+	+	++	+	+++	+++	++	+

0 = ausente; + = incomum ou discreto; ++ = comum ou de intensidade moderada; +++ = frequente ou intenso; ++++ = existente na quase totalidade dos casos ou muito acentuado.

Tabela 173.23 Diferenças clínicas entre síndromes parkinsonianas e doença de Alzheimer.

Características clínicas	Distúrbio extrapiramidal (parkinsoniano)	Doença de Alzheimer
Agilidade mental	Anormal (alentecida)	Normal ou discretamente reduzida
Atenção	Dificuldade em manter a atenção e atenção dividida	Normal ou discretamente reduzida

Fala	Anormal (hipofonia, disartria, mutismo)	Normal
Débito verbal	Reduzido	Reduzido
Linguagem	Normal	Anomia, distúrbio da compreensão
Memória	Déficit na recordação; melhor no reconhecimento	Amnésia, distúrbio de reconhecimento
Percepção visuoespacial	Anormal	Anormal
Funções executivas	Anormal	Anormal
Humor	Anormal (apático ou deprimido)	Anormal (apático ou deprimido)
Postura	Anormal	Normal*
Tônus motor	Aumentado	Normal*
Movimento	Anormal (bradicinesia, tremor, outros)	Normal*
Marcha	Anormal (bloqueio, lentidão)	Normal*

*O acometimento do sistema motor, acompanhado de sinais extrapiramidais, é encontrado no estágio final da doença de Alzheimer.

A demência com corpos de Lewy é caracterizada por distúrbios de atenção significativos associados a alterações executivas de natureza frontal e síndrome visuoespacial. Os critérios clínicos para diagnóstico da demência por corpos de Lewy são:

- Declínio cognitivo progressivo (essencial) de intensidade suficiente para interferir na vida social e ocupacional. Um distúrbio proeminente ou persistente da memória pode estar ausente no início da doença, mas geralmente fica evidente na evolução clínica. Déficits em testes de atenção e das habilidades frontais-subcorticais e visuoespaciais podem se sobressair
- Dois dos seguintes itens são necessários para o diagnóstico de "provável demência por corpos de Lewy" ou apenas um para "possível":
  - Flutuação cognitiva com variação pronunciada em atenção e alerta
  - Alucinações visuais recorrentes bem elaboradas e detalhadas
  - Síndrome parkinsoniana espontânea
- Outros sintomas/sinais clínicos que auxiliam o diagnóstico são: quedas repetidas, síncopes ou perdas transitórias da consciência, hipersensibilidade aos neurolépticos, delusões sistematizadas e alucinações de outras modalidades
- O diagnóstico dessa demência é pouco provável se houver:
  - Acidente vascular cerebral (AVC), evidenciado por sinais neurológicos focais ou por neuroimagem cerebral
  - Exame físico e investigação positiva para qualquer doença orgânica ou cerebral que possa ser responsável pelo quadro clínico.

Não foram observados fatores de risco no determinismo da demência com corpos de Lewy, fora os casos familiais.

A investigação laboratorial é negativa, salvo o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou liquor, que pode revelar aumento da dosagem da proteína Tau e redução do ácido homovanílico sem benefício claro para o diagnóstico. A RNM pode mostrar atrofia generalizada com predomínio nos lobos temporais, embora o grau de magnitude seja incomparável. Na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, *single-photon emission comput-ed tomography*) ou na tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*), é habitual a detecção de hipometabolismo temporoparietal, similar, mas de intensidade menor do que em doença de Alzheimer. Esse hipometabolismo pode ainda se estender às regiões frontais e occipitais.

Doença de Huntington

Deterioração cognitiva ou demência franca com sinais de disfunção frontal ou das vias frontonucleares é comum nesse tipo de patologia. A doença de Huntington é hereditária autossômica dominante ligada ao cromossomo 4 (expansão do tripleto CAG no braço curto do cromossomo 4 região IT15). Ela ocorre em 3 a 10:100.000 habitantes, inicia-se por volta de 30 anos de idade e tem curso evolutivo de 13 a 16 anos, em média. Os sintomas e sinais clínicos cardinais são:

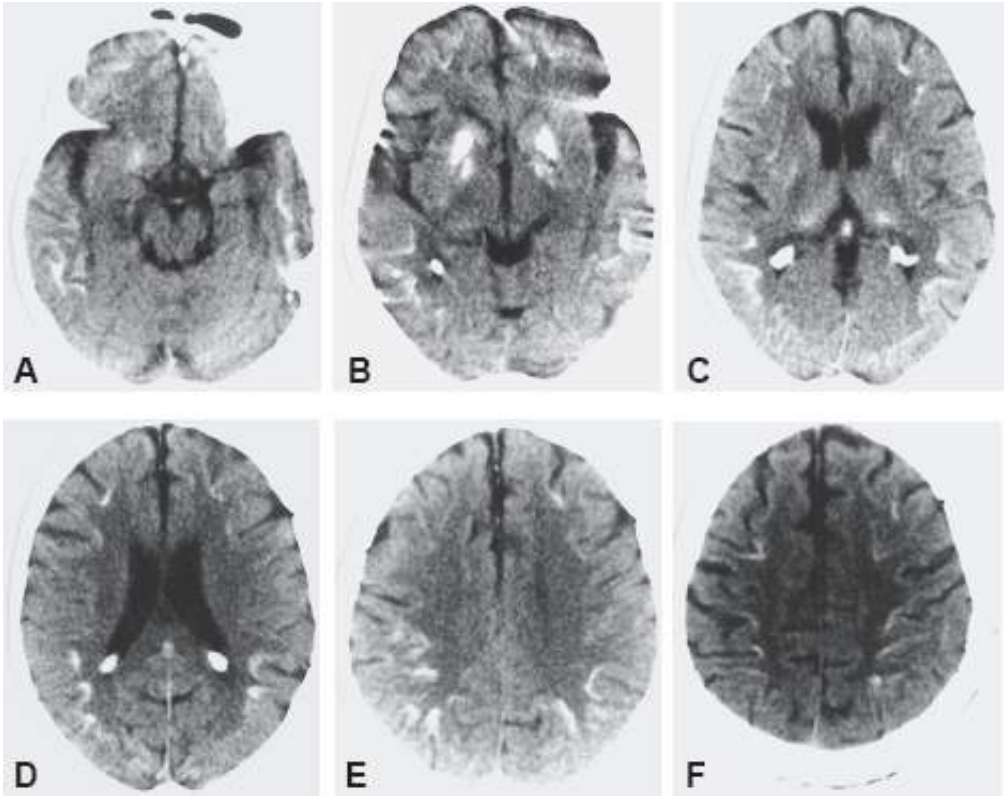

Figura 173.8 Calcificação idiopática dos gânglios da base (doença de Fahr).

- Síndrome demencial
- Síndrome extrapiramidal (coreoatetose)
- Manifestações psiquiátricas graves (depressão, quadros psicóticos, alcoolismo, suicídio)
- Atrofia do núcleo caudado na neuroimagem cerebral.

Paralisia supranuclear progressiva

Depois da demência com corpos de Lewy e da doença de Parkinson, a paralisia supranuclear progressiva é o tipo mais comum de doença neurodegenerativa associada à síndrome parkinsoniana. Trata-se de patologia de baixa incidência (em torno de 1,38:100.000 habitantes), mas isso pode estar relacionado com o seu subdiagnóstico. Ela ocorre mais frequentemente no sexo masculino, com idade média de 63 anos (variação de 43 a 73 anos), e a sobrevida média é de 6 anos (variação de 2 a 16,6 anos). A síndrome demencial, semelhante à que ocorre na doença de Parkinson, é o aspecto mais proeminente do quadro clínico. Pacientes com paralisia supranuclear progressiva podem apresentar níveis elevados da proteína Tau no liquor.[8]

A RNM revela importante atrofia do tronco cerebral e os exames funcionais (SPECT, PET) objetivam hipometabolismo global, mais acentuado em lobos frontais, região anterior do cíngulo, e de núcleos da base, núcleos ventrolateral e dorsomedial do tálamo e da região superior do tronco.[9,10]

A paralisia supranuclear progressiva é considerada uma tauopatia (patologia da proteína Tau) e os fatores de risco, afora a possibilidade de doença recessiva, não são muito bem conhecidos.

Degeneração corticobasal

A degeneração corticobasal é uma síndrome parkinsoniana rara caracterizada por sintomas motores (síndrome parkinsoniana assimétrica [rigidez ou bradicinesia unilateral de um membro não responsiva a L-dopa, distonia ou

mioclonia ou tremor unilateral ou assimétrico]) e cognitivos específicos (apraxia ideomotora assimétrica, predominando no lado não dominante e síndrome da mão alienígena ou estranha, evidenciada nas tarefas bimanuais, em que existe uma competição entre elas: o que uma mão faz a outra desfaz) (Tabela 173.24). As características clínicas da degeneração corticobasal estão relacionadas a seguir:

- Instalação e progressão: insidiosa, crônica; início assimétrico; ausência de resposta da síndrome parkinsoniana a L-dopa
- Distúrbios motores: parestesias das extremidades, bradicinesia, acinesia, rigidez; tremor postural e de ação, mioclonias focais; distonia dos membros (assimétrica); dificuldade na movimentação ocular; paralisia supranuclear; blefarospasmo; discinesias orais e linguais; movimentos anormais coreoatetósicos; distúrbio da fala (monótona, disartria, anartria ao final); distúrbios da deglutição; distúrbios da postura, instabilidade postural, quedas; síndrome do neurônio motor superior/sinais corticoespinais.

Tabela 173.24 Distúrbios psiquiátricos e neuropsicológicos na degeneração corticobasal.

Distúrbios psiquiátricos	Distúrbios neuropsicológicos
Depressão	Afasia
Apatia	Apraxia orofacial
Ansiedade	Apraxia (ideacional, ideomotora, acinética de membros)
Irritabilidade	Apraxia da abertura ocular
Agitação	Síndrome da mão alienígena
Desinibição	Síndrome do lobo frontal
Delusões	Anormalidades sensoriais corticais (extinção quando da estimulação simultânea, agrafestesia, astereognosia)
Distúrbios obsessivo-compulsivos	Demência franca

Os exames de neuroimagem revelam atrofia cerebral assimétrica com hipometabolismo em regiões frontoparietais e sulcos centrais (RNM: 87,5% apresentam atrofia assimétrica frontoparietal associada à atrofia da porção média do corpo caloso).

A degeneração corticobasal não apresenta fatores de risco detectáveis e possivelmente pode fazer parte do contexto da demência frontotemporal.

Diagnóstico

A síndrome demencial é de instalação lenta, progressiva, e o seu reconhecimento esbarra em dois fatores:

- Em nível familiar: na identificação, por parte de familiares, das manifestações clínicas sugestivas de processo demencial (perda progressiva da memória, comportamento repetitivo, dificuldades para encontrar palavras, mudanças do humor e comportamento, alterações da personalidade, dificuldades em realizar tarefas diárias, diminuição da capacidade de julgamento e desorientação em ambientes familiares) (ver Tabelas 173.13 a 173.15)
- Em nível médico:
  - Na formação médica fundamentada em currículos defasados em relação à mudança do perfil epidemiológico da população, bem como nos conhecimentos científicos sobre os mecanismos e terapias baseados nestes[1]
  - Nos mitos sobre demência (ver Tabela 173.1). Muitos conceitos difundidos sobre a demência[2] são provenientes do século 19. O século 20 foi pródigo no estabelecimento de critérios diagnósticos para doenças e para a demência, em particular. Isso foi fundamental para a utilização de linguagem comum, bem como para estudos epidemiológicos,[3,6] mas produziu um viés reducionista criticável, pois as doenças apresentadas pelos pacientes nem sempre reproduzem fielmente os critérios estabelecidos, além de, muitas vezes, estarem associadas a outras condições mórbidas (comorbidades).[5] Por outro lado, a maioria dos critérios estabelecidos para o diagnóstico da demência tem como alvo a doença de Alzheimer.[1,2,11,12] Essas ponderações devem ser

levadas em conta quando analisarmos o problema das demências

- Na dificuldade em utilizar critérios, clínicos e laboratoriais, no estabelecimento, com segurança, do diagnóstico da demência. Isso fica evidente quando se utilizam critérios morfológicos ou funcionais de neuroimagem como diagnóstico de probabilidade.[13–18]

Esses fatores em conjunto, frequentemente, retardam o diagnóstico de demência e repercutem negativamente sobre o paciente e sua família. O diagnóstico da demência primária é eminentemente clínico e, por isso, deve ser criterioso.

As demências constituem um grande complexo nosológico que implica vários domínios da medicina interna, da neurologia e da psiquiatria. Por isso, tem sido recomendado o emprego de critérios diagnósticos internacionais e de exames laboratoriais. Os exames complementares para diagnóstico das síndromes demenciais são:

- Avaliação hematológica: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), eletrólitos, testes de função renal, testes de função hepática, testes de função tireóidea, dosagem de folato e vitamina B12, sorologia para sífilis, eletroforese de proteínas séricas (opcional), perfil lipídico (opcional), sorologia do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) (opcional), pesquisa de anticorpos paraneoplásicos (opcional), genotipagem da apolipoproteína E (opcional) e triagem de drogas ilícitas (opcional)
- Punção lombar (opcional): medida da pressão liquórica; contagem de células, avaliação bioquímica, cultura, citologia oncótica; dosagem da proteína amiloide ou da Tau; dosagem da proteína 14-3-3
- Avaliação genética em casos de doença de Alzheimer familial, doença de Huntington e outras
- Dosagem de proteínas urinárias tratadas com neurópilo
- Eletrocardiograma
- Radiografia de tórax
- Eletroencefalograma (opcional)
- Ecocardiograma (opcional)
- Exames de neuroimagem: tomografia computadorizada (TC) cerebral; ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral (preferida por causa do detalhamento da substância branca); angiorressonância nuclear magnética (opcional); estudo de espectroscopia (voxel único ou múltiplo) pela RNM (opcional); estudo de volumetria do hipocampo pela RNM (opcional); tomografia por emissão de pósitrons (opcional); TC por emissão de fóton único (opcional); tomografia computadorizada espiral (opcional); cisternografia por radioisótopos (opcional).

A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais prevalente na terceira idade (Figura 173.9), por isso não é incomum que ela se associe a outras causas de demência (conceito epidemiológico de comorbidade) (Figura 173.10).

O diagnóstico da demência permanece ainda eminentemente clínico e depende do cumprimento rigoroso das etapas seguintes.

Diagnóstico clínico

Anamnese

Assim como em todas as áreas da medicina, a anamnese constitui a peça-chave para o diagnóstico das demências primárias. O médico deverá fazer um inventário da vida diária do paciente junto a familiares e/ou cuidadores, do modo de instalação e da progressão dos distúrbios e, se possível, complementá-lo com um diário de atividades (Tabela 173.25).

Após um período de relato espontâneo, pela família e/ou cuidador, é necessário questionar sobre: distúrbios da atenção e capacidade de concentração, orientação temporal, orientação espacial, distúrbios da memória (aquisição de novas memórias e capacidade de lembrar o passado), distúrbios da linguagem (comunicação simbólica, fluência, compreensão e nomeação, conceitual e semântica), percepção (em especial visuoespacial [interpretação sensorial, especialmente visual, desenho espontâneo e cópia]), praxias (bucolinguofacial e dos membros superiores), cálculo e funções executivas, e comportamento.

Exame físico

Em demências primárias, o exame físico é normal. Anormalidades cardíacas (sopro, arritmia) ou vasculares (hipertensão arterial sistêmica, sopro carotídeo e/ou vertebral) podem evocar doença associada ou demência mista.

Exame neurológico

Nos tipos tardios da doença de Alzheimer (instalação dos sintomas após os 65 anos de idade), o exame neurológico revela-se normal no estágio inicial. Anormalidades iniciais ao exame neurológico são bem mais frequentes em outras causas de demência do que em doença de Alzheimer (ver Tabelas 173.5 a 173.7).

Tabela 173.25 Questionário de atividades diárias em síndromes demenciais.

Escala geriátrica de avaliação pelos familiares						
Paciente: Nome: Idade: _____ anos Avaliador: Nome: Parentesco com o paciente:			Sexo: M/F Idade: _____ anos			
Itens a serem avaliados	**Sempre**	**A maior parte do tempo**	**Frequentemente**	**Algumas vezes**	**Raramente**	**Não se aplica**
Lembra-se onde estão os objetos (chaves, carteira, bolsa, joias etc.)	1	2	3	4	5	6
Compreende notícias de jornal, rádio ou TV	1	2	3	4	5	6
Retoma a conversa quando interrompido	1	2	3	4	5	6
Tem modificações súbitas do humor	1	2	3	4	5	6
Não se socializa com amigos	1	2	3	4	5	6
Refere otimismo em relação ao futuro	1	2	3	4	5	6
Pontuação:						

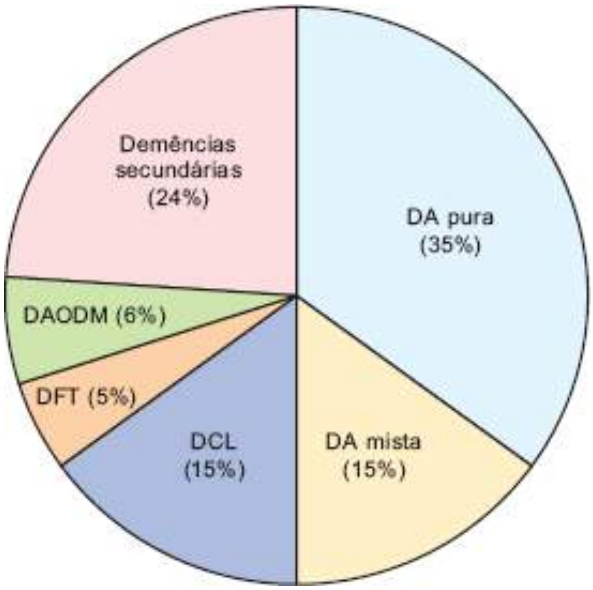

Figura 173.9 Composição aproximada dos diferentes tipos de demências primárias a partir de várias séries de casos clínicos e anatomopatológicos. DA = doença de Alzheimer; DA mista = doença de Alzheimer associada à demência vascular; DAODM = demência associada a outros distúrbios do movimento; DCL = demência com corpos de Lewy; DFT = demência frontotemporal.

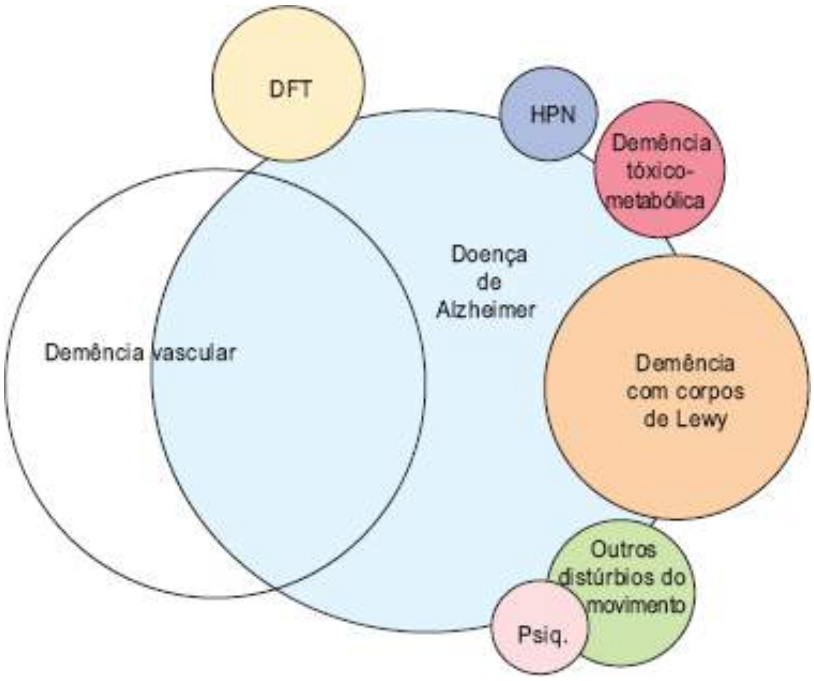

Figura 173.10 Imbricação da doença de Alzheimer com outros tipos de demência. DFT = demência frontotemporal; HPN = hidrocefalia de pressão normal.

Avaliação psiquiátrica

Na avaliação psiquiátrica devem ser pesquisadas mudanças da personalidade e sintomas psiquiátricos (ver Tabelas 173.8 e 173.9).

Exame das funções cognitivas (neuropsicológicas ou mentais)

A avaliação neuropsicológica constitui um dos pilares do diagnóstico clínico.[19] Existem boas evidências da utilização de testes de detecção de demência em atenção primária. No entanto, idade e nível educacional interferem na acurácia e na interpretação de alguns desses, produzindo sub ou superdiagnósticos de demência.[2]

A padronização de escalas de avaliação da demência[5] e da fluência verbal[13] possibilita situar o distúrbio cognitivo nos padrões de escolaridade no nosso meio.

Os testes de aplicação rápida em consultório são:

- Miniexame do estado mental (MEEM) (Tabela 173.26):[20] mais do que outras baterias de avaliação rápida,[11,12,19,21] é utilizado para detecção do estado demencial. Apesar da sua fácil e rápida aplicação (em torno de 10 min), ele se mostra ineficaz para detecção da demência em pacientes com escolaridade alta
- Teste do desenho do mostrador do relógio: solicita-se que o paciente desenhe o mostrador indicando 8 h e 20 min ou 11 h e 10 min, conforme sequência 1, 2 e 3 da Figura 173.11. É também muito difundido na prática cotidiana. A interpretação deve ser cuidadosa e levar em consideração o quadro clínico apresentado
- Teste de leitura de horas (Figura 173.12):[22] apresenta-se cada relógio isoladamente. Solicita-se que o paciente leia a hora indicada. Atribui-se um ponto para cada relógio cuja hora é lida corretamente (tolerância máxima de 3 min) ou atribui-se meio ponto quando o paciente ler a hora em até 5 min ou 1 h completa para a hora correta apresentada; esse teste tem sensibilidade para detectar distúrbios de natureza visuocognitiva em pacientes com doença de Alzheimer.[22]

Tabela 173.26 Miniexame do estado mental utilizado para diagnóstico de demência (Folstein, Folstein e McHugh, 1975).

Paciente: _____	
Data da avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____	
Orientação	
Dia da semana (1 ponto)	( )
Dia do mês (1 ponto)	( )
Mês (1 ponto)	( )
Ano (1 ponto)	( )
Hora aproximada (1 ponto)	( )
Local específico (aposento ou setor) (1 ponto)	( )
Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)	( )
Bairro ou rua próxima (1 ponto)	( )
Cidade (1 ponto)	( )
Estado (1 ponto)	( )
Memória imediata	
Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas três palavras	
Dê 1 ponto para cada resposta correta	( )
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente	
Atenção e cálculo	
(100 – 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente	
(1 ponto para cada cálculo correto)	( )
(alternativamente, soletrar *mundo* de trás para frente)	
Evocação	
Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente	
(1 ponto por palavra)	( )
Linguagem	
Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)	( )

Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto)	( )
Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão” (3 pontos)	( )
Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto)	( )
Escrever uma frase (1 ponto)	( )
Copiar um desenho (1 ponto)	( )

Pontuação: (_____/30)

Interpretação e escala de pontuação do miniexame do estado mental (MEEM)		
Pontuação	**Grau de escolaridade**	**Diagnóstico**
< 24	Alta (≥ 15 anos)	Demência possível
< 18	Média (8 a 11 anos)	Demência possível
< 14	Baixa (4 a 7 anos)	Demência possível
≤ 8	Analfabeto	Demência possível

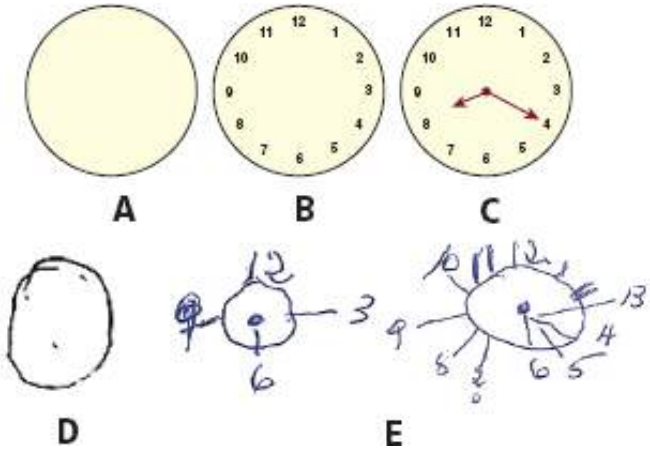

Figura 173.11 Teste do desenho utilizado para o diagnóstico de demência. **A** a **C.** Etapas das ordens dadas ao paciente. **D** e **E.** Desenhos do relógio por pacientes com doença de Alzheimer. *Escala de pontuação do teste do relógio* – desenha o círculo fechado: 1 ponto; coloca os números nas posições corretas: 1 ponto; inclui corretamente os 12 números: 1 ponto; coloca os ponteiros nas posições corretas: 1 ponto. *Interpretação do teste do desenho do relógio* – contornos grosseiramente distorcidos ou marcas não pertinentes ao desenho são raros em pessoas com cognição preservada. O desempenho do paciente deve ser correlacionado às outras manifestações clínicas sugestivas de demência.

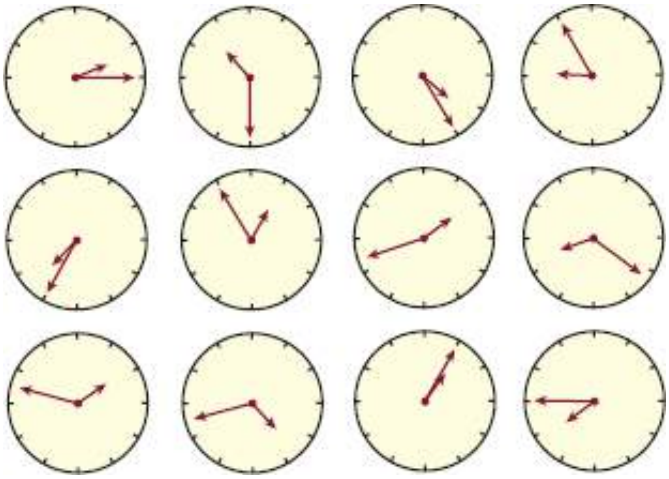

Figura 173.12 Teste de leitura das horas do relógio.[23]

Utilização de critérios clínicos para diagnóstico da demência

Apesar das limitações anteriormente levantadas sobre o diagnóstico clínico das demências,[6,19] é aconselhável a utilização de algum dos critérios atualmente reconhecidos. A não utilização de critérios rígidos para o diagnóstico das demências provoca distorções na confrontação entre o diagnóstico clínico e as evidências anatomopatológicas (Tabela 173.27). Viu-se que a utilização disciplinada desses critérios, a partir da década de 1990, propiciou melhora significativa da correlação entre o diagnóstico clínico e os achados anatomopatológicos (em doença de Alzheimer, ela cresceu de 50 a 60% para 85 a 95% no grau de confiabilidade entre ambos os diagnósticos).

A partir de critérios anatomopatológicos de subdivisão, dos achados do exame neurológico, cognitivo e psiquiátrico, as demências primárias diferem segundo o predomínio lesional. As características clínicas predominantes nos dois tipos, cortical e frontal-subcortical, estão resumidas na Tabela 173.13.

Os dois tipos de demência subdividem-se deste modo:

- Demências corticais
  - Doença de Alzheimer
  - Demência frontal e frontotemporal
  - Demência semântica
- Demências frontais-subcorticais
  - Doença de Parkinson
  - Síndromes parkinsonianas
  - Demência com corpos de Lewy
  - Doença de Huntington
  - Degeneração corticobasal.

Tabela 173.27 Erros clínicos mais frequentes no diagnóstico da doença de Alzheimer.

Diagnóstico clínico incorreto		Achados patológicos	
Demência vascular	14 (10%)	Demência vascular**	13 (28%)
Parkinsonismo	39 (27%)	Parkinsonismo***	9 (20%)
Doença de Creutzfeldt-Jakob	4 (3%)	Doença de Creutzfeldt-Jakob	1 (2%)
Demências frontotemporais	31 (21%)	Demências frontotemporais	1 (2%)
Degeneração inespecífica	25 (17%)	Depressão*,**	14 (30%)
Doença de Pick	15 (10%)	Demência alcoólica	4 (9%)
Gliose progressiva	1 (1%)	Traumatismo craniocerebral	3 (7%)
Encefalopatia anóxica	6 (4%)	Delirium	2 (4%)
Demência com corpos de Lewy	4 (3%)	“Demência epiléptica”	2 (4%)
Doença desmielinizante	3 (2%)	Hipotireoidismo	1 (2%)
Tumor cerebral	1 (1%)	Deficiência de vitamina B12	1 (2%)
Patologia não significativa	11 (8%)	Combinação de duas ou mais patologias*	22 (15%)
Total	**n =145 (22%)**	**Total**	**n = 46 (12%)**

*Inclui três pacientes com demência vascular e depressão. **Inclui dois pacientes com parkinsonismo e depressão. ***Inclui 11 pacientes com parkinsonismo e sete com doença cerebrovascular associada a outra patologia.

Diagnóstico laboratorial

Exames laboratoriais

Embora obrigatória, a fim de afastar causas secundárias de demência, a investigação laboratorial é, por definição, negativa em demências primárias.

Neuroimagem

A investigação por exames de neuroimagem é fundamental para afastar causas intracranianas que possam ser responsáveis pelo quadro demencial. Os tipos de exame estão detalhados a seguir.

- **Tomografia computadorizada (TC) cerebral.** É um exame rápido e internacionalmente indicado a situações de emergência neurológica (para afastar causas traumáticas [principalmente hematoma subdural], em dilatação ventricular sugestiva de hidrocefalia de pressão normal ou intermitente, em casos tumorais e em infartos ou hemorragias intracranianas). A atrofia cerebral frontotemporoparietal, quando ocorre, torna possível estabelecer o nexo causal entre a demência e a anatomia cerebral (Figura 173.13). No entanto, a ausência de sinais tomográficos não afasta o diagnóstico de demência primária.
- **Ressonância nuclear magnética cerebral.** É o exame mais indicado para complementar o diagnóstico de demência.[13–18] Primeiro, porque evidencia melhor as nuances entre a substância branca e a cinzenta do cérebro (Figuras 173.14 a 173.16). Segundo, porque não apresenta os artefatos que tanto dificultam o diagnóstico das patologias do tronco cerebral. E terceiro, porque se trata de uma técnica aprimorada sistematicamente por meio de técnicas funcionais, da medida da volumetria (principalmente do hipocampo),[13,14] do fluxo sanguíneo e da espectrometria[17,24] (Figuras 173.17 e 173.18).
- **Cintigrafia de perfusão cerebral (SPECT, *single-photon emission computed tomography*).** SPECT é uma técnica de grande interesse para o diagnóstico de demência, sobretudo quando confrontada com os resultados da RNM ou, mesmo, com o exame de velocidade do fluxo arterial intracraniano por Doppler transcraniano.[25]
- **Tomografia por emissão de pósitrons (PET).** Tem sua grande aplicação no diagnóstico das síndromes amnésicas. Ela se mostra importante para detecção de assintomáticos nos tipos familiais.[16]

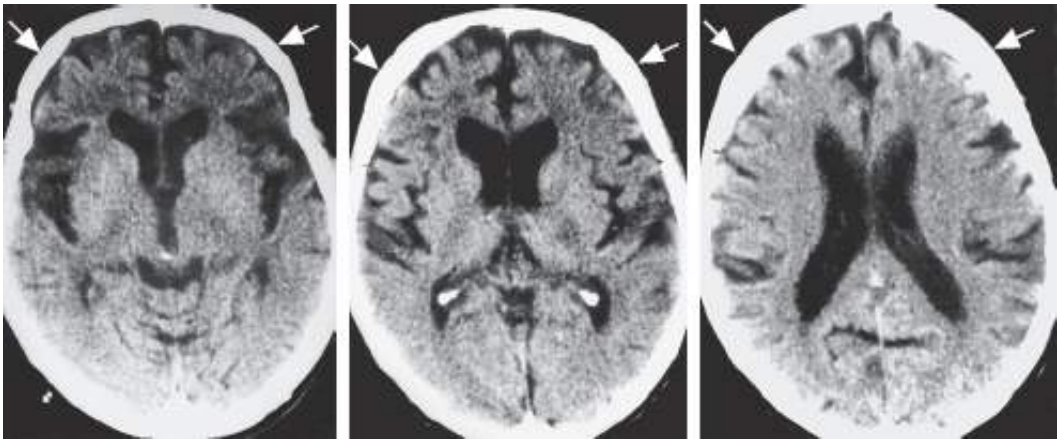

Figura 173.13 Doença de Alzheimer. Tomografia computadorizada evidenciando atrofia frontotemporoparietal bilateral.

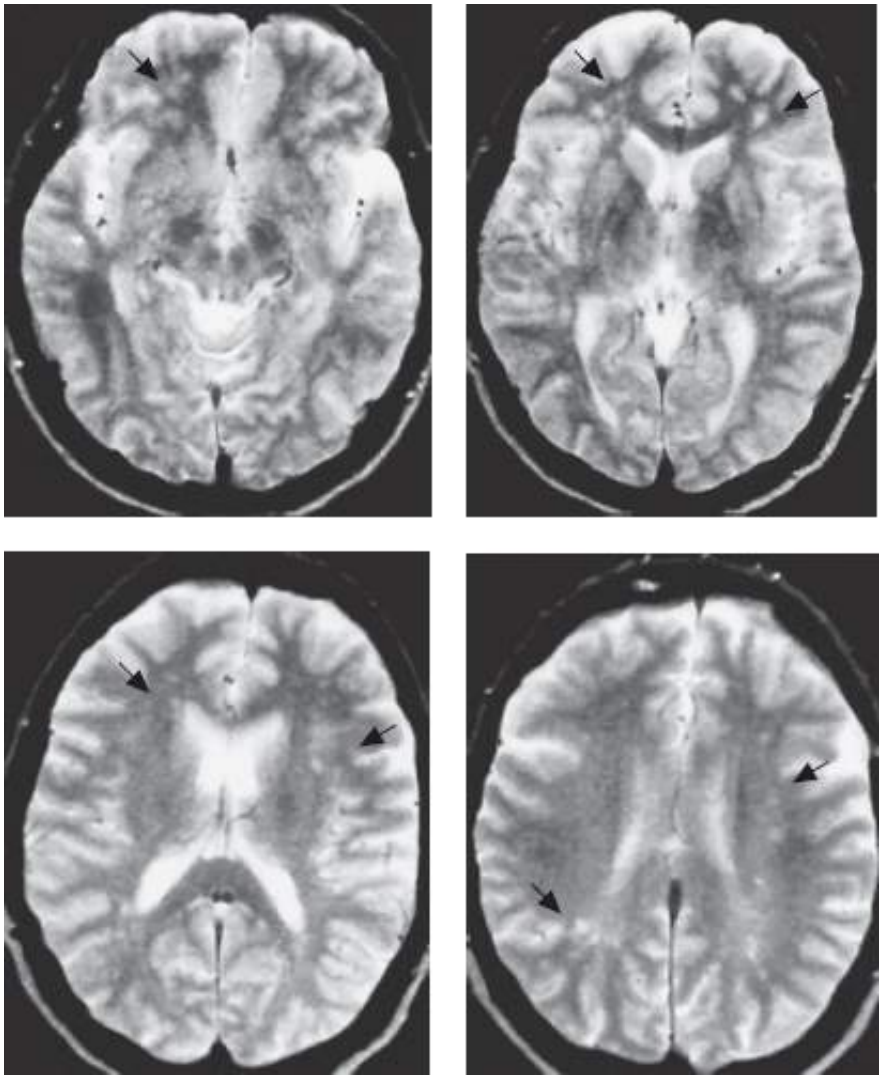

Figura 173.14 Doença de Alzheimer. Ressonância nuclear magnética com imagens ponderadas em T2 evidenciando atrofia frontotemporoparietal associada a lesões multifocais da substância branca cerebral bilateral (mesmo paciente da Figura 173.13).

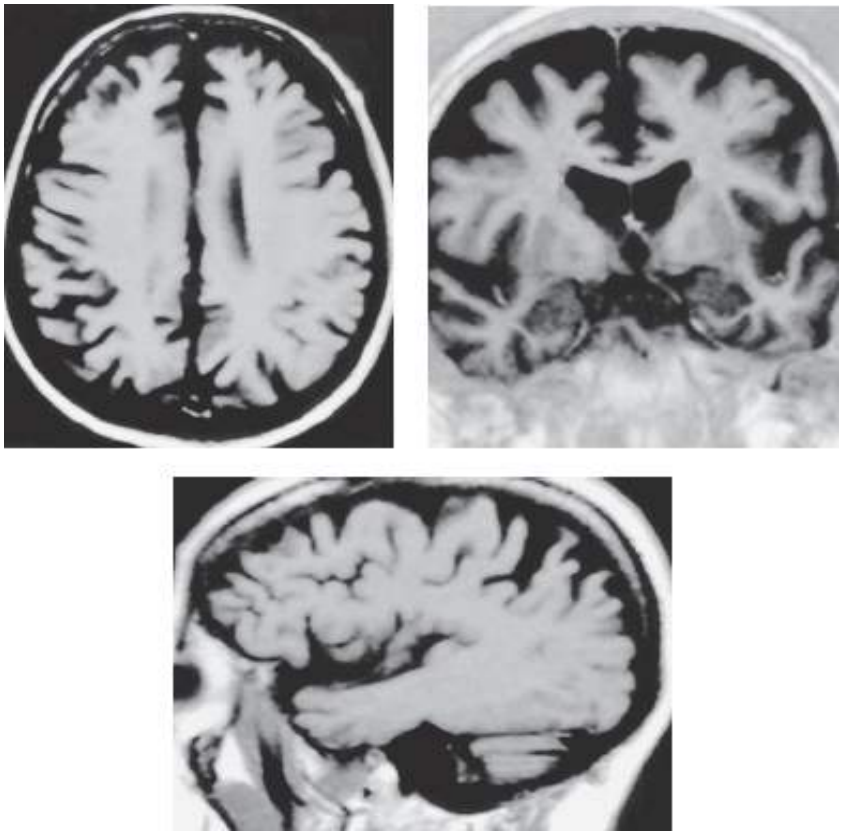

Figura 173.15 Doença de Alzheimer. Ressonância nuclear magnética com imagens ponderadas em T1 evidenciando acentuada atrofia frontotemporoparietal bilateral.

Figura 173.16 Doença de Alzheimer. Ressonância nuclear magnética com imagens ponderadas em T1. Redução encefálica volumétrica difusa acentuada predominando em lobos temporais e hipocampo. Pequenos focos de substância branca em ambos os lobos parietais.

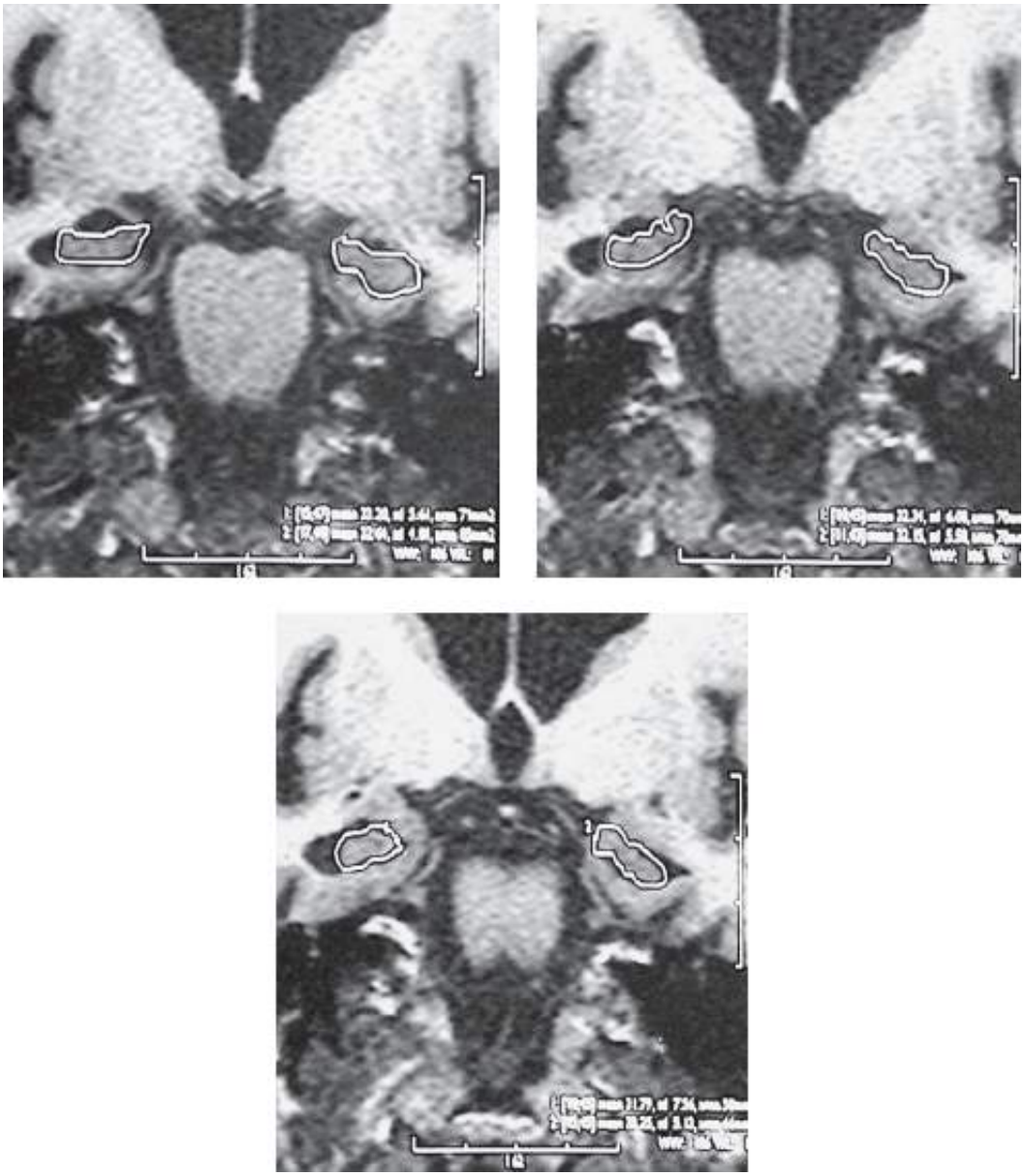

Figura 173.17 Ressonância magnética. Atrofia do hipocampo bem evidenciada pela técnica de volumetria, em doença de Alzheimer.

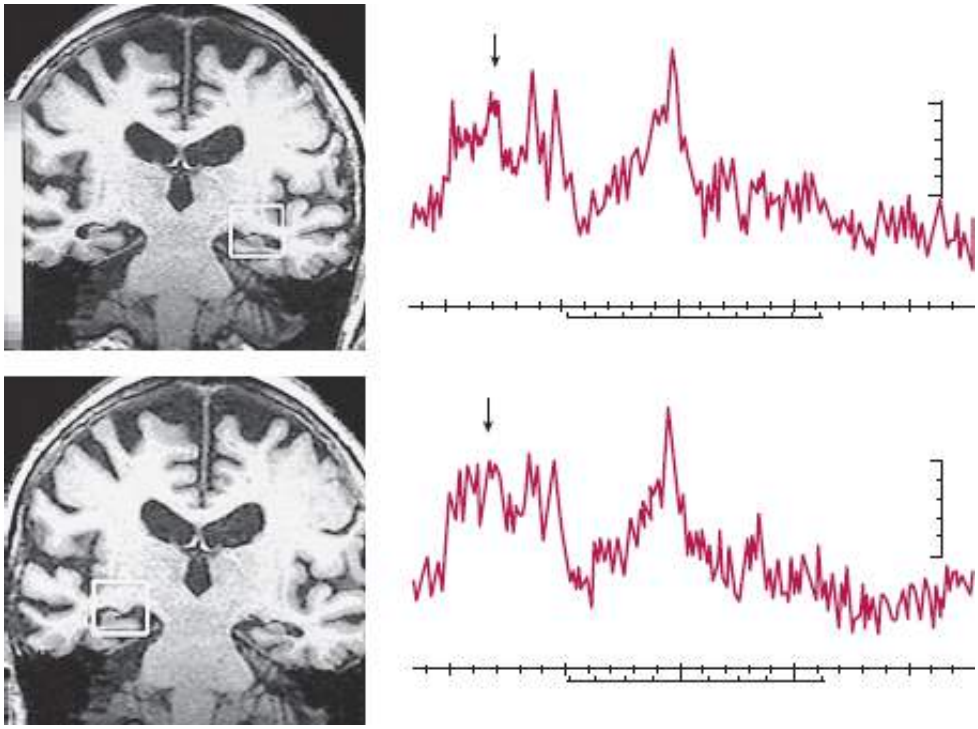

Figura 173.18 Doença de Alzheimer. Espectroscopia de prótons por ressonância nuclear magnética evidenciando sinais

e revelando aumento do pico de mioinositol (MI), sugestivo de emaranhados neurofibrilares (*seta*).

Tratamento clínico

Geral

Tradicionalmente, o diagnóstico de demência subentende doença adquirida, crônica, progressiva e irreversível das capacidades intelectuais. No entanto, o avanço dos conhecimentos sobre cognição, comportamento e mecanismos neurobiológicos das demências primárias, e o aparecimento de medicamentos mais eficazes têm transformado esse prognóstico. A detecção, a avaliação da intensidade e o monitoramento da demência, por meio de testes neuropsicológicos, têm sido pertinentes no seguimento dos pacientes dementes.

A abordagem terapêutica tem por objetivo manter o paciente o maior tempo possível bem integrado ao meio familiar e social; tratar das complicações comportamentais e do humor, que agravam o risco de afastamento social do demente e interferem na vida familiar; propiciar a manutenção das necessidades biológicas (alimentação, hidratação); e excluir medicamentos que possam agravar o déficit cognitivo do paciente.

É importante que o médico converse sobre a necessidade de proteção jurídica ao paciente.

Específico

O tratamento específico visa contornar os distúrbios comportamentais e psiquiátricos (depressão, agitação, sono), bem como a progressão do declínio cognitivo.

O uso de fármacos deve ser parcimonioso e atento às possíveis interações medicamentosas, pois pessoas dementes frequentemente são medicadas para outras patologias associadas.

Prognóstico

O prognóstico das demências primárias é reservado. Isso se deve a quatro aspectos:

- À falta de conhecimentos fisiopatológicos sólidos e definitivos
- À ausência de marcadores biológicos cujo diagnóstico precoce, antes do desenvolvimento da demência, poderia preservar a cognição
- Ao uso de terapêutica sintomática e de técnicas reeducativas empíricas
- Ao determinismo e à inexorabilidade que ainda representam as demências primárias.

O uso frequente dos agentes farmacológicos, aliado às técnicas de suporte neurocognitivo, torna possível reduzir o processo do declínio cognitivo dos pacientes, com reflexos positivos sobre sua vida familiar e social (Figuras 173.19 e 173.20).

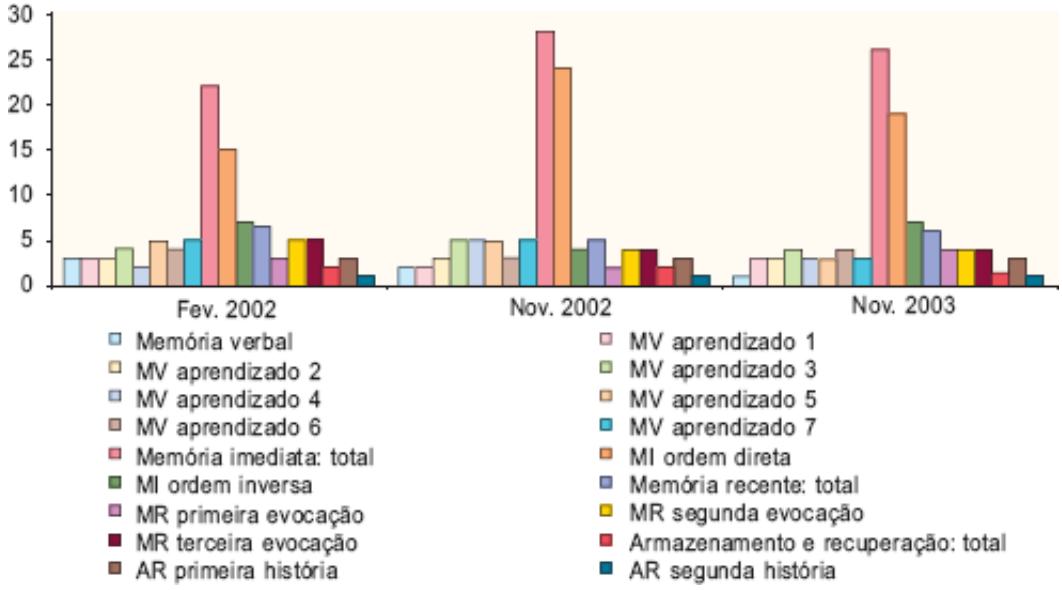

Figura 173.19 Demência com corpos de Lewy. Evolução dos parâmetros da memória em paciente do sexo feminino com 75 anos de idade e escolaridade alta (15 anos) em uso de rivastigmina. AR = armazenamento e recuperação; MV = memória verbal; MI = memória imediata; MR = memória remota.

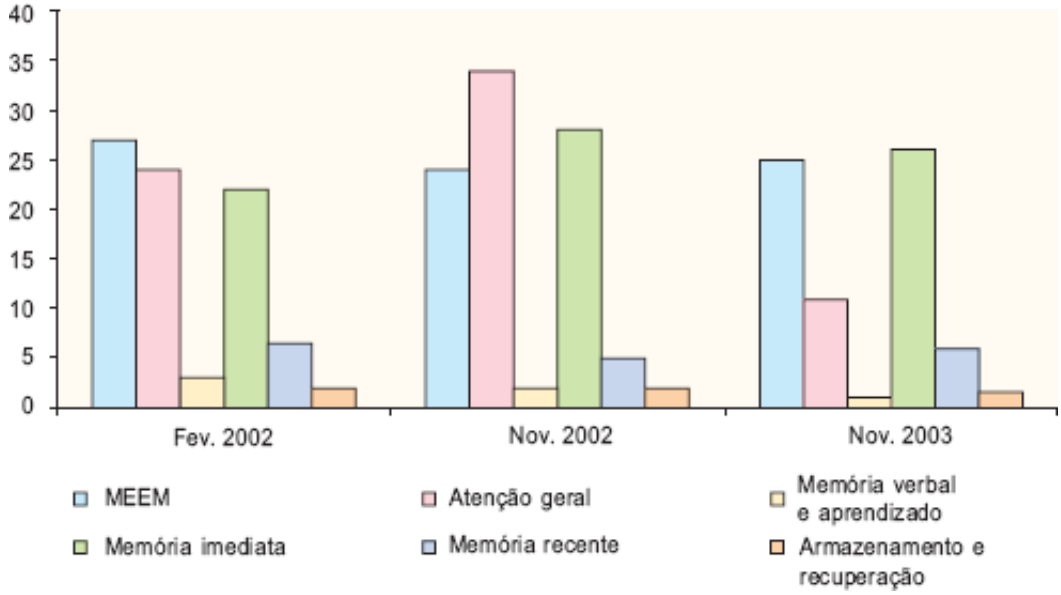

Figura 173.20 Demência com corpos de Lewy. Evolução dos parâmetros neuropsicológicos (MEEM, atenção e memória) em paciente do sexo feminino com 75 anos de idade e escolaridade alta (15 anos) em uso de rivastigmina. MEEM = miniexame do estado mental. Observação: Os escores de memória remota e visual (Rey memória) foram nulos.

Doença de Alzheimer

Em razão da grande prevalência da doença de Alzheimer na terceira idade (35%), não é incomum que ela se associe a outra causa de demência (ver Figura 173.10).

Os critérios clínicos mais empregados para o diagnóstico da doença de Alzheimer são os do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e os do grupo de trabalho da Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)[1] (Tabela 173.28). Os segundos mais usados são os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, versão IV (DSM-IV), da American Psychiatric Association. Os critérios diagnóstico do DSM-IV para a doença de Alzheimer são:[2]

- Instalação de múltiplos déficits cognitivos manifestados por:
  - Perda de memória (amnésia)
  - Um ou mais dos seguintes distúrbios cognitivos: afasia, apraxia, agnosia e distúrbios das funções executivas
- Limitação da vida social e ocupacional, causada pelos distúrbios cognitivos, com significativo declínio em relação ao nível anterior do indivíduo
- Início gradual dos sintomas e sinais e evolução progressiva do declínio cognitivo
- Distúrbios cognitivos sem relação com doença cerebral sistêmica ou droga-induzida
- Distúrbios cognitivos que não ocorrem exclusivamente durante episódio de *delirium*
- Distúrbios que não podem ser explicados por doenças psiquiátricas (p. ex., depressão maior, esquizofrenia).

Tabela 173.28 Critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA para adoença de Alzheimer.[1]

Tipo de doença	Critérios
Doença de Alzheimer provável	Demência estabelecida por exame clínico (exame de estado mental) e documentada pela aplicação de escalas de estado mental (confirmada por avaliação neuropsicológica) Déficit em dois ou mais domínios da cognição Ausência de distúrbio da consciência ou delirium (há clareza sensorial)

	Início entre 40 e 90 anos de idade (muitos acima de 65 anos de idade) Ausência de doenças sistêmicas ou cerebrais capazes de desencadear quadro semelhante (investigação laboratorial negativa para as outras causas de demência)
Doença de Alzheimer possível	Apresentação de início e progressão atípicas de demência de etiologia desconhecida Ocorrência de doença sistêmica ou cerebral capaz de desencadear demência sem relação causal com a demência atual Deterioração progressiva de apenas um domínio cognitivo sem outra causa detectável
Doença de Alzheimer definida	Preenche critérios para a provável Evidências histopatológicas (necropsia ou biopsia) dessa doença
Doença de Alzheimer improvável	Início súbito Sinais neurológicos focais Crises epilépticas e distúrbios da marcha precoces na evolução da doença

NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Apesar do cuidado no diagnóstico clínico, isso não assegura a existência de achados típicos na necropsia de pacientes com doença de Alzheimer. Porém, o emprego sistemático dos critérios clínicos do NINCDS-ADRDA e do DSM-IV produziu um índice de correlação clínica-necropsia que, nas séries de casos iniciais, era de 50 a 60% e passou a ser de 85 a 95% de confiança em estudos mais recentes[24,25] (ver Tabela 173.27).

A etiopatogenia da doença de Alzheimer ainda não foi esclarecida e existem, na atualidade, várias hipóteses etiopatogênicas e fisiopatológicas.[5]

As hipóteses fisiopatológicas da doença de Alzheimer estão relacionadas a seguir:

- Hipótese da substância amiloide
- Hipótese colinérgica
- Deficiência múltipla de neurotransmissores
- Hipótese genética: cromossomos 21, 19, 14 e homozigose do alelo épsilon-4 da apolipoproteína E (APOE épsilon-4)
- Exposição ao alumínio e a outros metais pesados
- Doenças infecciosas e inflamatórias
- Distúrbio imunológico
- Hipótese pós-traumática
- Deficiência dos mecanismos oxidativos mitocondriais
- Deficiência dos mecanismos de formação dos filamentos celulares
- Aceleração do processo de envelhecimento e diminuição da neuroplasticidade
- Anormalidades de origem vascular.

Existem duas manifetações clínicas da doença de Alzheimer: a precoce (iniciando antes dos 65 anos de idade) e a tardia (com início após os 65 anos de idade). Isso tem implicações etiopatogênicas diferentes, pois nos tipos precoces existe maior prevalência de casos familiais.

Nas formas hereditárias, já foram encontrados três grupos de genes implicados e suas respectivas proteínas anômalas. Nos tipos ligados ao gene 21, existe produção de proteína precursora de amiloide patológica, enquanto o gene 14 está relacionado com a produção de pressenilina 1 (PS1) e o gene 1 com a de pressenilina 2 (PS2).

Pacientes portadores do genótipo épsilon-4 da apolipoproteína E (homozigose para APOE épsilon-4), codificada

no cromossomo 19, correm maior risco de ter a doença de Alzheimer iniciada 3 a 7 anos antes que os tipos esporádicos tardios, quando comparados com pacientes portadores de homozigose para APOE épsilon-3 ou APOE épsilon-2. Por outro lado, a titulação da APOE épsilon-4 não foi capaz de predizer o declínio cognitivo ou a conversão em doença de Alzheimer em pacientes com déficit cognitivo leve.

O processo patológico da doença de Alzheimer inicia-se no hipocampo (Figura 173.21 A) pelo depósito de substância beta-amiloide, cujo processo engendrará as placas senis (Figura 173.21 B), e pela degeneração neurofibrilar. Progressivamente, o processo se estende ao lobo temporal e ao frontal (Figura 173.21 C) para, depois, acometer todo o córtex cerebral. A localização de início (hipocampo) e a progressão (lobo temporal e lobo frontal) testemunham o envolvimento da memória, da linguagem e de praxias, para, posteriormente, abranger as atividades executivas (Figuras 173.22 e 173.23).

A doença de Alzheimer apresenta três estágios evolutivos cujas características clínicas e de exames complementares se encontram resumidas na Tabela 173.29.

O exame neuropsicológico é fundamental para o diagnóstico ao evidenciar sinais de comprometimento da memória (sistema límbico), da linguagem (anomia e distúrbios semânticos, convexidade do lobo temporal) e apraxia (lobo parietal) (ver Figura 173.23).

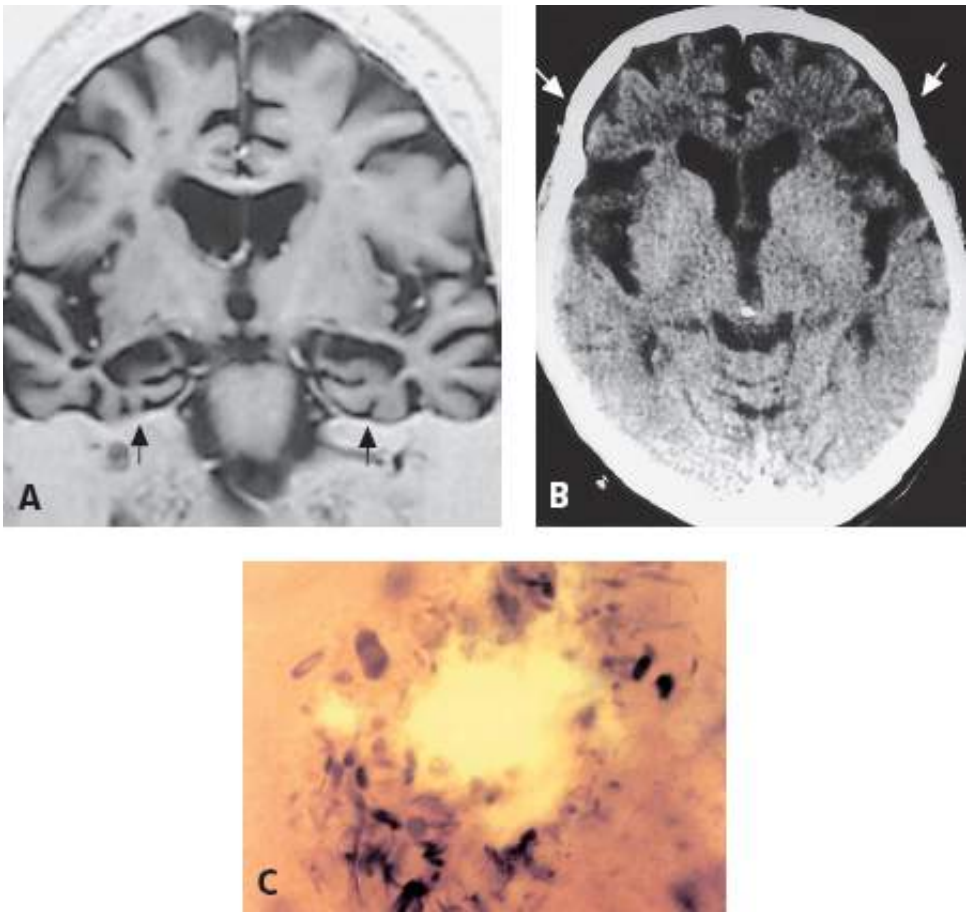

Figura 173.21 Doença de Alzheimer. **A.** Fase de início, ou estágio I, quando se evidencia atrofia hipocampal na ressonância nuclear magnética (*setas*). **B.** Fase moderada, ou estágio II, com atrofia frontotemporoparietal (*setas*). **C.** Placa neurítica clássica.

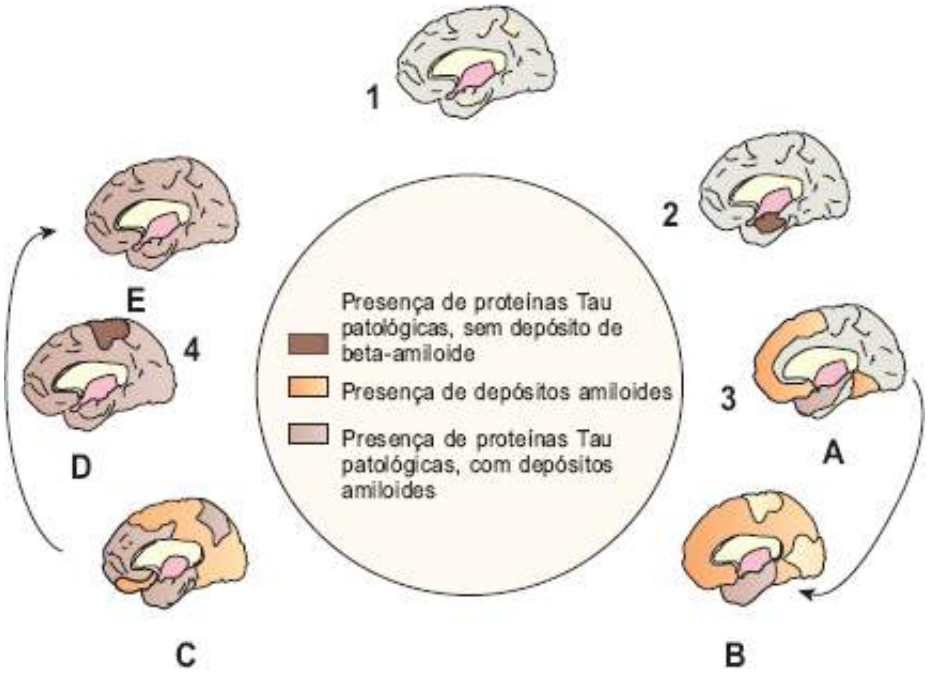

Figura 173.22 Doença de Alzheimer. Depósito e progressão da substância beta-amiloide e da proteína Tau patológica em função da extensão anatômica. *1* = envelhecimento normal; *2* = fase inicial infraclínica com depósitos amiloides nas regiões transentorrinal, córtex entorrinal e hipocampo; *3* = progressão dos depósitos patológicos de proteína para a região anterior do lobo temporal anterior, médio e mediano (*A* e *B*). *4* = extensão difusa para o lobo frontal, inclusive área de Broca e córtex motor e occipital (*C* a *E*).

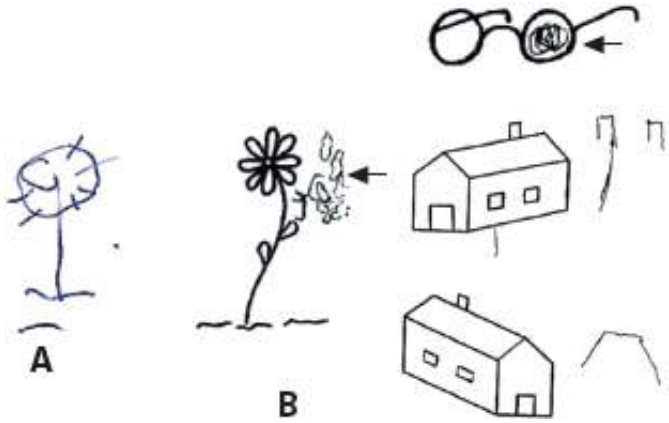

Figura 173.23 Doença de Alzheimer. Desempenho na cópia de desenhos. **A.** Distúrbio morfofuncional na cópia de uma flor. **B.** Fenômeno do *closing-in* (o desenho do paciente fica colado ou mesmo no interior do modelo) (*setas*).

O diagnóstico clínico e laboratorial da doença de Alzheimer segue os mesmos princípios gerais anteriormente relatados.

A RNM é o exame de escolha para avaliação imaginológica de pacientes com doença de Alzheimer. Ela possibilita avaliar o grau e a distribuição da atrofia cerebral (ver Figuras 173.15 e 173.16), bem como a atrofia hipocampal (ver Figuras 173.17 e 173.21 A). Em serviços com possibilidade de estudo funcional, a RNM pode, inclusive, avaliar o nível de comprometimento neurofibrilar hipocampal (ver Figura 173.18).

Tabela 173.29 Características clínicas e de exames complementares nos diferentes estágios da doença de Alzheimer.[1]

Estágio	Características
Estágio 1 ou de início (pré-clínico)	Déficit cognitivo leve (1 a 3 anos de evolução) Memória: dificuldade para novas memórias, recordação remota discretamente acometida Percepção: desorientação topográfica, construções complexas pobres

	Linguagem: distúrbios da evocação, anomia discreta, perífrases e linguagem circunvolutória vazia Comportamento: indiferença, irritabilidade ocasional, delusões Ressonância nuclear magnética (RNM): atrofia das estruturas mesotemporais e hipocampais Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com emissão de fóton único (PET/SPECT): hipoperfusão/hipometabolismo parietal posterior bilateral
Estágio 2 ou moderado (2 a 10 anos de evolução)	Memória: a capacidade da memória recente e remota está mais intensamente implicada Percepção: desorientação espacial, construções pobres, agnosia visual Linguagem: afasia fluente, anomia, parafasias, déficit de compreensão, dificuldade para iniciar conversação Outros distúrbios cognitivos: apraxia e acalculia Comportamento: indiferença ou irritabilidade, delusões Sistema motor: inquieto, calmo Eletroencefalograma (EEG): alentecimento do ritmo de base TC/RNM: normal ou dilatação ventricular com alargamento dos sulcos corticais PET/SPECT: hipoperfusão/hipometabolismo temporoparietal (pode ser unilateral)
Estágio 3 ou avançado (8 a 12 anos de evolução)	Funções cognitivas: intensamente deterioradas Fala: ecolalia, palilalia, logoclonia, disartria, mutismo terminal Sistema motor: rigidez de membros, postura em flexão, incontinência urinária e fecal EEG: difusamente alentecido Tomografia computadorizada (TC)/RNM: dilatação ventricular e alargamento dos sulcos (atrofia) PET/SPECT: hipometabolismo/hipoperfusão frontal e temporoparietal bilateral

Tratamento

Na atualidade, existem duas abordagens terapêuticas cuja associação é benéfica:

- Reeducação neurocognitiva
- Uso de fármacos[26]
  - Inibidores da acetil e da butirilcolinesterase, que possibilitam maior disponibilidade de acetilcolina nas terminações pré e pós-sináptica (rivastigmina [1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg, em duas tomadas ao dia, de preferência uma hora antes das refeições], donepezila [5 e 10 mg, uma tomada antes do almoço] e galantamina [na fase de titulação: 4, 8, 12 ou 16 mg, em duas tomadas ao dia; na fase de manutenção: na formulação ER, com 8, 16 ou 24 mg, uma tomada ao dia após o almoço]), têm se mostrado eficazes na redução da progressão do déficit cognitivo
  - O antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato (memantina) também se mostrou eficaz no controle da progressão dos déficits cognitivos.

O emprego de rivastigmina associada a memantina tem sido estimulado na tentativa de melhorar o índice dos parâmetros cognitivos nesses pacientes.

O prognóstico da doença de Alzheimer permanece reservado e todas as terapêuticas utilizadas visam prolongar a vida cognitiva útil dos pacientes e sua melhor inserção no seio familiar e na comunidade. O acompanhamento dos parâmetros neuropsicológicos nesses pacientes possibilita objetivar isso (Figura 173.24).

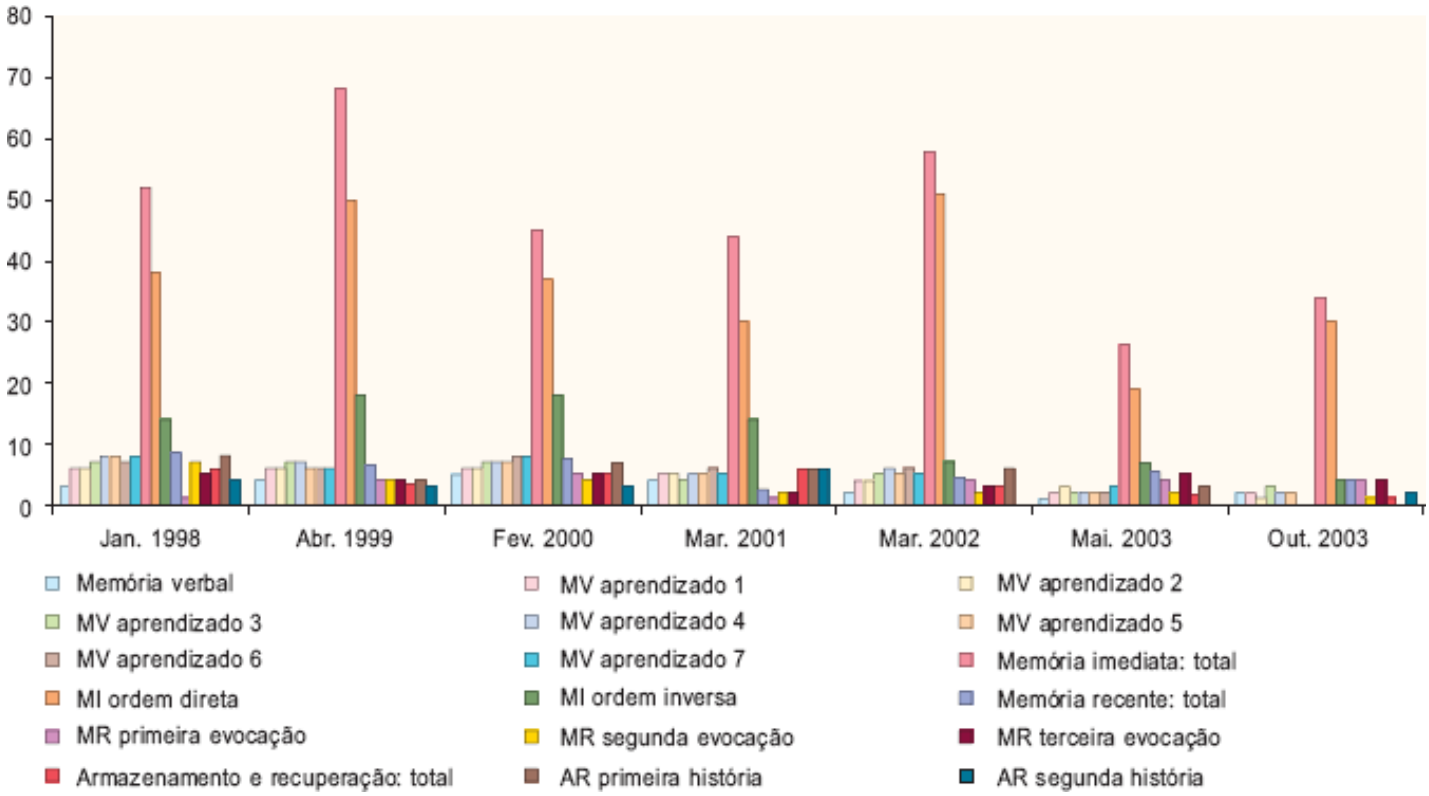

Figura 173.24 Doença de Alzheimer. Testes de memória durante a evolução com uso de rivastigmina. Os escores de memória remota e visual (teste de Rey memória) foram nulos. AR = armazenamento e recuperação; MI = memória imediata; MV = memória verbal; MR = memória remota.

Capítulo 174

Parkinsonismo e Doença de Parkinson

Elizabeth M. A. Barasnevicius Quagliato

Introdução

A síndrome parkinsoniana caracteriza-se por bradicinesia, rigidez e tremor em repouso, sintomas e sinais que se apresentam nas mais variadas combinações. A doença de Parkinson (DP) é responsável pelo diagnóstico de cerca de 80% dos casos da parkinsonismo.[1] O parkinsonismo-*plus*, caracterizado por sinais e sintomas parkinsonianos acrescidos de outros sintomas, é o diagnóstico diferencial da DP. Muitas vezes, o tempo é o maior aliado para se diagnosticar a etiologia das afecções parkinsonianas, pois alguns sinais e sintomas só aparecem após meses ou anos, durante a evolução do quadro.

Fisiopatologia e quadro clínico da doença de Parkinson

A DP acomete 1% dos indivíduos acima dos 65 anos de idade. Sua etiologia continua desconhecida, e o diagnóstico é essencialmente clínico. Os sintomas motores têm início, em média, aos 55 anos, e um período pré-sintomático incerto pode dificultar a análise dos fatores de risco.

Sua incidência anual varia de 4,5 a 19/100.000 habitantes, aumenta com a idade e apresenta discreto predomínio entre os homens (3:2). A prevalência é de 100 a 200/100.000 habitantes, e o tempo médio de sobrevida após o início dos sintomas é de 15 anos, sendo maior em pacientes que não apresentam demência.[2]

Determinados traços pré-mórbidos de personalidade, como timidez, cautela, inflexibilidade, pontualidade e depressão, podem representar manifestações precoces das alterações neuroquímicas da DP.[3]

O conhecimento crescente da genética molecular levanta a hipótese de que a etiologia da DP seja complexa, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. Em 1997, uma mutação de ponto no gene que codifica a proteína sináptica a-sinucleína (Cr4q21-23) foi descrita em pacientes com parkinsonismo autossômico dominante, em famílias de origem mediterrânea. Em 1998, foi relatada uma segunda mutação (A30P), em uma família de origem alemã, também transmitida de maneira autossômica dominante, com penetrância reduzida. A neuropatologia dos casos familiares de DP ligados à mutação da a-sinucleína evidencia degeneração dos neurônios dopaminérgicos e corpos de Lewy (filamentos proteicos eosinofílicos) nos neurônios remanescentes. O corpo de Lewy contém a-sinucleína e é o marcador biológico da DP e das sinucleinopatias. A sinucleína participa de funções sinápticas, como plasticidade, transmissão dopaminérgica e síntese da dopamina. Há indícios de que corrija as proteínas dobradas de modo anormal, facilitando sua entrada e degradação pelo proteassoma.

O parkinsonismo juvenil autossômico recessivo é uma afecção rara, sendo que 50% dos casos relacionam-se com deleções e mutações de ponto no gene 6q25.2-q27, codificador da proteína *parkin*, uma ligase da ubiquitina (proteína que se une às moléculas que deverão ser degradadas pelos proteassomas).[4] O exame neuropatológico evidencia morte neuronal na parte compacta da substância negra (SN) e no *locus ceruleus*, não sendo observados corpos de Lewy.

A DP caracteriza-se pela perda dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da SN e por corpos de Lewy nos neurônios remanescentes. Defeitos do sistema ubiquitina-proteassoma intracitoplasmático e estresse proteolítico são as possíveis causas da perda celular na DP, tanto esporádica como familiar. O processo de degradação de proteínas indesejáveis tem início com sua união com uma cadeia de ubiquitinas, moléculas que as reconhecem e as conduzem aos proteassomas. Mutações da a-sinucleína acarretam dobramento anormal dessa proteína, que se torna resistente à degradação pelos proteassomas.[5]

A deficiência da dopamina da SN acarreta uma série de alterações funcionais nos circuitos estriatais e reduz a inibição que ela normalmente exerce sobre os receptores dopaminérgicos D2, ligados aos neurônios da via indireta. Isso causa intensa inibição, pelo estriado, da atividade do globo pálido externo, que por consequência deixa de inibir o núcleo subtalâmico (NST), que assim aumenta sua atividade excitatória sobre o globo pálido interno (GPI), parte reticulada da SN e núcleos pedúnculo-pontinos.

A redução da influência dopaminérgica ativadora sobre os receptores D1, cujos neurônios constituem a via direta, diminui a influência inibitória do estriado sobre o GPI e a SN, reforçando o aumento da ativação do GPI pelo NST. O decréscimo da dopamina acarreta aumento das eferências do GPI e da SN, desencadeando excesso de inibição dos circuitos talamocorticais e causando os sintomas parkinsonianos.

Na fase que precede os sintomas motores são observados corpos de Lewy na parte inferior do tronco cerebral, no núcleo dorsal motor do vago e no bulbo olfatório. Posteriormente, são comprometidos bulbo, ponte, tegmento e prosencéfalo basal, para finalmente atingir o córtex cerebral.[6] Quando os sintomas motores da DP iniciam, já ocorreu perda de pelo menos 70% dos neurônios dopaminérgicos, chegando a 90% na fase final da doença. Com a evolução, vários componentes dos sistemas límbico, autônomo e motor são acometidos gravemente. Essas áreas vulneráveis estão interconectadas, e seu comprometimento ocorre em uma sequência que lembra a queda de uma fileira de dominós. Isso levantou a hipótese de que a DP poderia ter origem fora do sistema nervoso central (SNC), causada por um agente não identificado que, atravessando a mucosa gastrintestinal, via neurônios entéricos pós-ganglionares, entraria no SNC pelas fibras não mielinizadas pré-ganglionares.[7]

Os sintomas motores da DP resultam sobretudo da degeneração da via nigroestriatal, enquanto os déficits cognitivos e as alterações comportamentais têm sua origem na degeneração das vias dopaminérgicas mesocortical e mesolímbica. Além da deficiência de dopamina, podem estar relacionados outros neurotransmissores, como norepinefrina (degeneração do *locus ceruleus*), contribuindo para o fenômeno do "congelamento" e para a depressão.

Na DP, o tremor ocorre na posição de repouso – mãos estendidas ao longo do corpo durante ortostatismo/marcha ou relaxadas quando ao sentar. Esse tremor, tradicionalmente comparado a contar dinheiro, semear ou enrolar, ocorre por contração alternada dos músculos flexores e extensores dos dedos, mãos e antebraços, associada à adução-abdução dos polegares. Em geral, o tremor inicia-se em um membro superior, acometendo a outra extremidade, mandíbula, membros inferiores e cabeça durante a evolução do quadro. Sua frequência é lenta, de 3 a 5 Hz, e ele melhora durante a ação ou na posição de membros superiores estendidos, embora alguns pacientes também apresentem tremor nessas circunstâncias. Exacerba-se com a concentração em outras tarefas, ao se realizar atividade com a mão oposta ou ao caminhar.

A rigidez é referida pelo paciente como uma sensação de enrijecimento e perda de agilidade, muitas vezes confundida com fraqueza. Ao se moverem passivamente as articulações do paciente, pode ser percebido pela mão espalmada do examinador o sinal da roda denteada (engrenagem), pois ocorre breve interrupção da rigidez, com retorno imediato nessas circunstâncias. A flexão do tronco vai-se acentuando de maneira progressiva, sendo acompanhada por semiflexão dos membros superiores e joelhos.

A bradicinesia, caracterizada pela lentidão dos movimentos, é o sintoma mais incapacitante e dificulta as atividades da vida diária. Manifesta-se também como micrografia, sialorreia (pelo comprometimento da deglutição da saliva), perda da expressão facial, decréscimo da frequência do piscamento, perda do balanço dos braços e de outros movimentos automáticos. O paciente arrasta os pés durante a marcha, ergue-se da cadeira e vira-se na cama com dificuldade. Os movimentos alternados das mãos são realizados com lentidão, a voz torna-se baixa (hipofonia) e pouco articulada (disartria). Pode ocorrer festinação, uma aceleração dos passos, como se o paciente corresse atrás do seu centro de gravidade.

A instabilidade postural é outra característica da DP que causa incapacidade funcional, sendo geralmente observada na fase mais avançada. O "congelamento", um dos sintomas mais incapacitantes da DP, caracteriza-se pelo aparecimento súbito de uma dificuldade para sair do lugar, podendo causar quedas. Ocorre na fase mais avançada da doença, geralmente após mais de 5 anos de evolução. Os pacientes com predomínio de tremor apresentam melhor prognóstico funcional, e os com predomínio de instabilidade postural e comprometimento da marcha cursam com bradicinesia acentuada, demência e evolução mais rápida. Os fatores preditivos para o diagnóstico de DP são tremor em repouso, instalação assimétrica do quadro e resposta à levodopa. Tremor em repouso e bradicinesia são os sinais parkinsonianos mais típicos.[8]

Os déficits olfatórios são um dos sinais mais precoces na DP, sendo considerados marcador sensível dessa afecção. Todas as tarefas cognitivas relacionadas com o julgamento olfatório apresentam-se comprometidas, sugerindo que essa afecção se associe a disfunção de áreas olfatórias situadas no lobo temporal e no córtex pré-frontal. Um estudo brasileiro demonstrou que a identificação olfatória apresenta-se comprometida em 80% dos pacientes com DP.[9] Outro marcador biológico da fase que precede os sintomas motores é o distúrbio comportamental do sono REM.

O comprometimento cognitivo na DP ocorre em 40 a 80% dos casos e torna-se mais evidente com a progressão da doença. A degeneração do núcleo basal, estrutura colinérgica, relaciona-se com essa disfunção. Seus fatores predisponentes são idade avançada, predomínio axial dos sintomas motores, alucinações desencadeadas pela levodopa (L-dopa) e comorbidades. A demência tem características subcorticais, com bradifrenia, comprometimento da função executiva, da atenção e da orientação visuoespacial. Além disso, ocorrem alterações da memória de evocação, da fluência verbal, da personalidade e do comportamento (apatia, depressão), além de maior dependência nas atividades da vida diária.

A depressão pode preceder e acompanhar a DP e apresenta alta prevalência no estágio avançado, contribuindo para o declínio da capacidade funcional.[10]

Dor é um sintoma referido por 56% dos pacientes com DP, podendo ser atribuída ao déficit dopaminérgico. Não há relação da dor com a duração da doença nem com os sintomas motores, e a maioria dos pacientes refere melhora com ajuste da medicação. Dormência, queimação e formigamento ocorrem em 40% dos casos e podem preceder o início dos sintomas motores.[11]

Os distúrbios autônomos ocorrem em graus variáveis, e os mais frequentes relacionam-se com as esferas urinária e intestinal. A constipação intestinal pode tornar-se grave, ocorrendo pseudo-obstrução ou megacólon. A redução da mobilidade do cólon relaciona-se possivelmente com a existência dos corpos de Lewy no plexo mioentérico e fatores associados (dieta sem fibras, baixa ingestão de líquidos, redução da atividade física e as próprias medicações antiparkinsonianas).

Sintomas urinários ocorrem em 40% dos portadores de DP, sendo geralmente irritativos (noctúria, aumento da frequência e incontinência). Também são observados sintomas obstrutivos, como esvaziamento incompleto da bexiga.

A hipotensão postural, sintoma autônomo frequente na fase avançada da DP, pode ser agravada pelas medicações antiparkinsonianas.

Disfunções sexuais, como perda da libido e impotência, são queixas frequentes, com causas multifatoriais. Depressão, comprometimento motor e autônomo contribuem para elas.

A visão é um dos sistemas não motores comprometidos na DP, particularmente a visão foveal. Na fóvea situa-se a mais alta concentração de fotorreceptores, de elementos neurais a eles conectados e de neurônios eferentes da retina, as células ganglionares. Na DP ocorre disfunção dos circuitos dopaminérgicos intrarretinianos e das vias retinianas finais de saída para o cérebro. O diagnóstico pré-clínico da DP pode ser feito por tomografia por emissão de pósitrons (PET-*scan*) com fluorodopa, um exame funcional que demonstra redução da dopamina na região do estriado. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica geralmente não mostram alterações, sendo indicadas para o diagnóstico diferencial com as síndromes parkinsonianas.

Tratamento da doença de Parkinson

Desde o final da década de 1960, a L-dopa tem possibilitado tratamento sintomatológico eficaz para os sintomas motores da DP. Durante a evolução da doença, no entanto, são observadas complicações motoras, como flutuações, perda da eficácia, fenômeno liga-desliga (*on-off*) e discinesias. Esses eventos, muitas vezes incapacitantes, constituem um grande desafio para o tratamento na fase avançada.[12]

A conduta deve ser individualizada, visando manter a funcionalidade de cada indivíduo. A estratégia adotada para tratar um paciente jovem deve considerar vários fatores que irão influenciar seu longo período de evolução; já para um paciente idoso, deve priorizar o benefício sintomático imediato.

Até o momento, não existem evidências de terapia neuroprotetora realmente eficaz na DP. Os inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B), selegilina (doses de 5 a 10 mg/dia) e rasagilina (1 mg/dia), apresentam efeito sintomático discreto, que perdura por cerca de 1 ano e são eficazes como monoterapia na fase inicial da DP, sem

apresentar efeitos colaterais significativos nem necessitar de monitoramento especializado. Não existem evidências sobre a eficácia da selegilina como medicação coadjuvante da levodopa no tratamento das flutuações motoras, bem como em sua prevenção e controle. A rasagilina tem demonstrado discreto atraso na progressão dos sintomas motores nos pacientes que a utilizaram desde a fase inicial.[12,13]

Os agonistas dopaminérgicos agem diretamente nos receptores dopaminérgicos estriatais. São indicados para tratar a fase inicial da DP em regime de monoterapia ou associados a inibidores da MAO-B. Podem ser mantidos até que o comprometimento funcional indique necessidade da introdução da L-dopa. Diminuem a síntese, a liberação e a reciclagem da dopamina e não dependem da descarboxilação para sua conversão enzimática. Apresentam menor tolerância nos pacientes acima dos 70 anos de idade.[12]

Os agonistas não ergolínicos (piribedil [150 a 300 mg/dia], pramipexol [1,5 a 4,5 mg/dia] e ropinirol [0,75 a 8 mg/dia]) são indicados em monoterapia na fase inicial e, posteriormente, como coadjuvantes da levodopa. A apomorfina (2 a 5 mg/dia) pode ser administrada nas formas subcutânea, nasal e sublingual, oferecendo rápido início de ação. É indicada em situações de extrema acinesia, como droga de resgate. Os efeitos colaterais dos agonistas não ergolínicos são fadiga, sonolência, náuseas, vômitos, hipotensão postural e sintomas psiquiátricos (sonhos vívidos, alterações da personalidade, confusão mental e alucinações).[12,14]

Os anticolinérgicos muscarínicos, como biperideno (4 a 12 mg/dia) e triexifenidil (4 a 15 mg/dia), são indicados na fase inicial da doença, em pacientes abaixo dos 70 anos e com predomínio de tremor.[12,15] Seus efeitos colaterais são borramento visual, retenção urinária, náuseas, constipação intestinal, ressecamento das mucosas, redução da sudorese, confusão mental, alucinações, discinesias e comprometimento da memória. São contraindicados para pacientes com déficit cognitivo, hipertrofia de próstata, glaucoma de ângulo fechado e insuficiência cardíaca congestiva.[12]

A amantadina (200 a 400 mg/dia) é outra opção para a fase inicial da DP. Seu mecanismo de ação é múltiplo: aumenta a liberação e inibe a recaptação da dopamina, modifica a afinidade dos receptores dopaminérgicos, tem propriedades anticolinérgicas e bloqueia os receptores de aspartato (NMDA). Sua suspensão abrupta pode piorar drasticamente o quadro clínico. Na fase avançada, é indicada para tratamento das discinesias induzidas pela levodopa. Seus efeitos colaterais são livedo reticular, edema maleolar, acentuação da insuficiência cardíaca congestiva e efeitos colaterais anticolinérgicos discretos.[12]

A L-dopa (levo-3,4-di-hidroxifenilalanina) é a mais potente medicação antiparkinsoniana, restaurando a transmissão dopaminérgica no estriado e melhorando os sintomas motores. Em algum momento da evolução do quadro, essa droga fará parte do tratamento da DP, mas o instante de iniciá-la tem merecido grandes discussões.[16] A progressão da doença coloca a questão dos seus efeitos colaterais e das consequências da perda progressiva da qualidade e da quantidade da resposta terapêutica.

A L-dopa administrada por via oral é absorvida através da mucosa do duodeno e do jejuno e transportada pela circulação, mediante o sistema transportador de grandes aminoácidos neutros. A absorção da L-dopa compete com a dos aminoácidos neutros da dieta, que utilizam os mesmos transportadores. Esse é um fato importante, que deve ser comunicado aos pacientes para que não associem ingestão de levodopa a refeições ricas em proteínas, que podem retardar a absorção e a biodisponibilidade do medicamento.

A transformação de levodopa em dopamina ocorre dentro dos neurônios e das células gliais, locais em que se dá a atividade da descarboxilase. A administração desse medicamento acrescenta dopamina à produção lenta e contínua das células cerebrais. *In vivo*, não existem evidências de que ela seja tóxica; *in vitro*, estimula o crescimento de neuritos em culturas de neurônios mesencefálicos. Deve ser iniciada em doses baixas e fracionadas, para reduzir as complicações motoras.

As apresentações comerciais da L-dopa associam-na a inibidor da descarboxilação periférica da dopamina (carbidopa ou benserazida). Elas podem ser de liberação lenta, rápida ou dispersível. Os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) diminuem em 30 a 50% a ação dessa enzima e otimizam a farmacocinética da levodopa. As drogas desse grupo comercialmente disponíveis são tolcapona (200 a 300 mg/dia) e entacapona (dose máxima de 1.800 mg/dia). A tolcapona apresenta risco de hepatoxicidade e requer monitoramento constante.

A meia-vida da L-dopa é de 60 a 90 min. Na fase inicial da DP, quando ainda ocorre produção da dopamina endógena, bastam duas a três doses diárias para melhora dos sintomas. Após 3 a 5 anos, ocorrem flutuações motoras e a duração de cada dose diminui, podendo seu efeito desaparecer subitamente. Seu efeito torna-se imprevisível por alterações na farmacocinética (diminuição da capacidade de armazenamento da dopamina e demora

na chegada da dopamina exógena ao cérebro) e na farmacodinâmica (alterações da interação de dopamina e receptores estriatais).[17]

O tratamento prolongado com L-dopa é frequentemente complicado pelas discinesias, que podem ocorrer no início, pico ou fim da dose, como resultado da hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos às variações dos níveis cerebrais de dopamina. A distonia matinal melhora com a adição de dose extra de levodopa, agonista, baclofeno ou amantadina nesse período. As mioclonias noturnas melhoram com eliminação da dose de levodopa noturna e administração de clonazepam, metisergida ou antidepressivos tricíclicos.

A domperidona (10 a 60 mg/dia), antagonista periférico de D2, é um antiemético que não atravessa a barreira hematencefálica e age diretamente no centro do vômito, sendo indicada para os sintomas nauseosos associados à medicação na DP.

As alterações do equilíbrio e da marcha muitas vezes são resistentes à levodopa, devendo ser enfatizado o tratamento fisioterápico nessa fase.

As alucinações e quadros confusionais podem responder a doses baixas de antagonistas atípicos da dopamina: clozapina, olanzapina ou quetiapina.[12,18]

Para o tratamento da demência associada à DP, são usadas drogas inibidoras da acetilcolinesterase (rivastigmina, donepezila, galantamina).[12,18]

A hipotensão ortostática – definida por queda de 20 mmHg na pressão sistólica ou de 10 mmHg na diastólica, com sintomas de fadiga, tonturas, cafaleia, pressão no pescoço, lentidão cognitiva ou síncope – pode ser tratada com aumento da ingestão de sal, elevação da cabeceira da cama, uso de meia elástica e administração de domperidona, fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia), midodrina (agonista alfa-adrenérgico, 7,5 a 30 mg/dia) ou L-treo-di-hidroxifenilserina (droxidopa, precursor sintético da norepinefrina).[12,18]

O tratamento da disfunção sexual deve ser precedido por avaliação minuciosa, para descartar causas clínicas e efeitos colaterais de medicações. O citrato de sildenafila (50 mg) pode ser eficaz no tratamento da disfunção erétil na DP.

A incontinência urinária geralmente associa-se a hiper-reflexia do detrusor. Há dados insuficientes sobre a eficácia da estimulação cerebral profunda e da apomorfina para seu tratamento, que pode ser feito com anticolinérgicos, como oxibutinina (5 a 10 mg ao deitar) ou propantelina (15 a 30 mg). Os anticolinérgicos podem causar quadros confusionais nos pacientes com DP.[12]

A constipação intestinal pode ser tratada com polietilenoglicol e medidas gerais, como aumento da ingestão de água e dieta rica em fibras. Para o tratamento da sialorreia pode ser aplicada toxina botulínica A (TBA) nas glândulas salivares. A sonolência diurna excessiva pode ser aliviada por modafinila, e a insônia pode apresentar melhora subjetiva com a melatonina.[7,18]

O distúrbio comportamental do sono REM (movimentos oculares rápidos), parassonia caracterizada por vivenciar sonhos de modo dramático ou violento, pode melhorar com clonazepam e melatonina.

A causa da fadiga na DP é incerta e multifatorial. O metilfenidato pode ser utilizado com cautela, pois tem potencial para abuso, principalmente em pacientes com risco para desenvolver síndrome da desregulação dopaminérgica. Nessa afecção, o paciente consome quantidades de levodopa cada vez maiores e apresenta compulsões, hipersexualidade e agitação psicomotora.

O estado atual do transplante de células nigrais não evidencia superioridade desse método em relação ao placebo, embora tenha sido demonstrado que esses enxertos podem sobreviver e reinervar o estriado. Além disso, o transplante pode originar discinesias graves, não relacionadas com a levodopa, possivelmente por causa de reinervação incompleta do estriado.

Outras opções de terapia restauradora são transplantes de células-tronco, terapia genética e fatores neurotróficos, ainda em teste de segurança e eficácia.[19]

O tratamento cirúrgico da DP pode ser por ablação ou estimulação elétrica de GPI, NST e núcleo ventral intermédio do tálamo. O mecanismo pelo qual a estimulação age, removendo um padrão anormal de atividade, tem como hipóteses a ativação de axônios pré-sinápticos inibitórios, o bloqueio por despolarização, o bloqueio de canais iônicos, a exaustão sináptica e a interferência. A estimulação do NST e do GPI são as indicações atuais na cirurgia da DP, com melhora em torno de 40% dos pacientes. As técnicas variam entre os diversos centros, e os melhores resultados relacionam-se com a colocação precisa do microeletrodo. Geralmente, são estimulados ambos os NST,

enquanto a estimulação do GPI é unilateral. Essa estimulação pode ter como efeitos colaterais alterações de humor, cognição e fala.[20]

A talamotomia é eficaz em relação ao tremor e, se o alvo for estendido mais anteriormente ao núcleo ventral intermédio, pode haver melhora da rigidez e da discinesia induzida pela levodopa. A palidotomia tem como alvo a região sensorimotora do GPI, interrompendo o circuito motor e melhorando a motricidade. Não deve ser realizada bilateralmente, pois causa hipofonia, disartria e piora das funções cognitiva e neuropsiquiátrica.

As intervenções não farmacológicas na DP são extremamente importantes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Fisioterapeutas, fonoaudiólogos, musicoterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos devem compor a equipe multiprofissional que acompanha toda a evolução do quadro.

Doenças que cursam com parkinsonismo

Paralisia supranuclear progressiva

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) foi descrita em 1963 e é responsável por cerca de 8% dos diagnósticos de parkinsonismo. Os sintomas têm início na sétima década de vida, com instabilidade postural, quedas e comprometimento da marcha, seguidos por paralisia do olhar conjugado vertical (a princípio para baixo) e, posteriormente, do olhar conjugado horizontal. Observa-se rigidez axial, distonia nucal em extensão, hipomimia e apraxia da abertura palpebral. Já na fase inicial, os pacientes se queixam de lentidão física e mental, irritabilidade e se afastam das atividades sociais, evoluindo para demência leve a moderada. O tremor geralmente está ausente e os sintomas não respondem à L-dopa. No terceiro ano de evolução, os pacientes já não conseguem andar sem apoio e apresentam-se disártricos; após 4 anos, em média, ocorrem sintomas visuais e, a seguir, disfagia. Após cerca de 9 anos, o paciente fica confinado ao leito, sendo a sobrevida média de 9,7 anos.[21]

O quadro anatomopatológico da PSP caracteriza-se por perda neuronal e gliose nas regiões do tegmento e teto mesencefálico, GPI, NST, núcleos vestibular e denteado, basal de Meynert e pedúnculo-pontino. Observam-se emaranhados neurofibrilares com aspecto globoso, com filamentos de diâmetro menor do que os da doença de Alzheimer. Esses emaranhados contêm proteína Tau, fosforilada de maneira anômala.

Os sintomas da PSP respondem pouco à L-dopa e aos inibidores da acetilcolinesterase. A amitriptilina pode melhorar a marcha e a rigidez, com dose inicial de 10 mg à noite, podendo chegar a 40 mg/dia. A apraxia da abertura ocular e a distonia em extensão da cabeça podem ser tratadas com aplicações de toxina botulínica A (TBA).

Atrofia de múltiplos sistemas

A AMS designa um conjunto de afecções neurodegenerativas caracterizadas por comprometimento extrapiramidal, piramidal, autônomo e cerebelar, em combinações variáveis. Ocorre de modo esporádico e acomete igualmente ambos os sexos, com prevalência de 4,4:100.000 habitantes.[22]

O quadro tem início aos 54 anos, em média, com sobrevida de cerca de 6 anos. O predomínio dos sinais e sintomas define os tipos clínicos (nigroestriatal, olivopontocerebelar e autônomo). O quadro clínico nem sempre é claro no início, sendo uma das possibilidades diagnósticas de síndrome acinetorrígida que não responde à L-dopa.

Sintomas de disfunções vesical e erétil frequentemente precedem o quadro motor da AMS. O parkinsonismo é o sintoma mais prevalente (89%), o comprometimento autônomo ocorre em 78% dos casos, o cerebelar em 55% e a síndrome piramidal em 61% dos pacientes. A síndrome cerebelar caracteriza-se por disartria, ataxia dos membros e da marcha e distúrbios oculomotores cerebelares.

Não se observa demência, mas a atenção e a velocidade do pensamento (disfunção executiva) ficam comprometidas. São comuns alterações do humor e da personalidade, como apatia e impulsividade. Os distúrbios psicóticos associados são de difícil tratamento, podendo ser usada clozapina.

A RM mostra atrofia dos hemisférios cerebrais, do cerebelo e do tronco cerebral, além de aumento das cisternas da base e do IV ventrículo. Em mais de metade dos casos observa-se depósito de ferro e gliose na borda posterolateral do putame, apresentando-se como imagens hipointensas em T2 e hiperintensas em T1.

Estudos de condução nervosa podem revelar polineuropatia subclínica, e a eletromiografia (EMG) do esfíncter

uretral externo evidencia desnervação em quase todos os pacientes com AMS.

A avaliação anatomopatológica mostra perda neuronal e gliose em *striatum*, núcleo de Onuf, SN, *locus ceruleus*, núcleo de Edinger-Westphal, núcleo motor dorsal do vago, estruturas cerebelares, oliva inferior e coluna intermediolateral. Observam-se inclusões citoplasmáticas gliais e neuronais e inclusões nos núcleos dos neurônios e das células gliais, que contêm a-sinucleína, proteína Tau, ubiquitina, tubulina, proteína de ligação dos microtúbulos, alfa-B-cristalina, túbulos e filamentos distribuídos ao acaso.

O melhor auxiliar no diagnóstico da AMS é a evolução do quadro, durante a qual ele se mostra integralmente.

A L-dopa pode melhorar a rigidez, a bradicinesia e a instabilidade postural, sendo utilizadas doses maiores do que na DP. Os agonistas dopaminérgicos são menos eficazes que a levodopa.

A hipotensão ortostática pode ser tratada com mineralocorticoides, aumento da ingestão de sódio e água ou com midodrina.

A incontinência urinária ocorre por hiper-reflexia do detrusor e fraqueza do esfíncter uretral externo. Para tratá-la, são empregados anticolinérgicos, como oxibutinina e propantelina. A sildenafila, eficaz para tratar a disfunção erétil, aumenta a hipotensão postural.

Degeneração corticobasal

O diagnóstico da degeneração corticobasal (DCB) é subestimado e sua prevalência, incerta, por causa da heterogeneidade do quadro clínico e da sobreposição com outras afecções neurodegenerativas. Inicia-se em média aos 63 anos e predomina entre as mulheres. A expectativa de vida é de 5 a 10 anos e o quadro final é de rigidez e imobilidade globais.

Ocorre de modo esporádico e, em 50% dos casos, o sintoma inicial é o desajeitamento de um membro, com ou sem rigidez. Acinesia, rigidez, distonia e coreoatetose, apraxia, blefaroespasmo, apraxia da abertura ocular e tremor ocorrem nos três primeiros anos da evolução e não respondem à L-dopa.

Os sinais de comprometimento cortical aparecem 1 a 3 anos após o início do quadro e a demência pode ser o sintoma inicial. O membro superior assume uma posição característica, mantendo-se aduzido, com punho, cotovelo e articulação metacarpofalangiana fletidos. As articulações interfalangianas distais mantêm-se estendidas ou fletidas, em uma posição fixa. Em 50% dos casos ocorre o fenômeno do membro alienígena, que se caracteriza pela incapacidade de o paciente, na ausência de informação visual, reconhecer um membro como seu e controlá-lo, com o membro apresentando movimento próprio, assumindo posturas e levitando.

Podem ocorrer tremor de ação e postural, mioclonias, aumento de latência da sacada ocular horizontal, disartria, disfagia e distúrbios da marcha. Mais raramente, são observados lateralização dos sintomas, parestesias dolorosas, dispraxia orofacial e distúrbios do comportamento. Durante a evolução, os sintomas tornam-se bilaterais.

A RM pode mostrar sinais assimétricos de atrofia cortical frontoparietal e contralateral ao membro inicialmente comprometido. O eletroencefalograma apresenta alentecimento assimétrico do traçado.

O estudo anatomopatológico mostra atrofia frontoparietal cortical e subcortical assimétrica, atrofia do núcleo caudado e do tálamo, afilamento do corpo caloso, aumento dos ventrículos e despigmentação da SN. À microscopia, observam-se perda neuronal, gliose, espongiose e neurônios em balão acromáticos, emaranhados neurofibrilares, inclusões gliais Tau-positivas, degeneração axônica, perda de neurônios dopaminérgicos na SN, perda neuronal no *locus ceruleus*, núcleos da rafe e nas estruturas macroscopicamente atrofiadas. Na DCB, como nas outras tauopatias, formam-se depósitos anormais da proteína Tau, promotora de estabilização e polimerização dos microtúbulos, ocorrendo nas células gliais e nos axônios.

Os sintomas rígido-acinéticos apresentam pouca melhora com L-dopa. O clonazepam é indicado para tratar mioclonias e tremor de ação, baclofeno e tizanidina podem melhorar a rigidez e a TBA pode melhorar a distonia do membro e o blefaroespasmo.

Demência dos corpos de Lewy

A DCL é responsável por 15 a 25% dos diagnósticos de demência primária. Caracteriza-se por parkinsonismo, precedido ou acompanhado por demência no primeiro ano da evolução dos sintomas motores. Geralmente é esporádica e seu biomarcador é o corpo de Lewy, o que faz dela uma sinucleinopatia. Um achado concomitante é o

de placas e emaranhados neurofibrilares, semelhantes aos da doença de Alzheimer, não observados na DP, o que provavelmente seja decisivo para a ocorrência de demência. Questiona-se se DP e DCL sejam fenótipos de uma mesma entidade nosológica.

O comprometimento cognitivo na DCL caracteriza-se por declínio cognitivo progressivo e flutuante, ilusões e alucinações visuais e sonolência diurna, aliando-se aos sintomas parkinsonianos e à depressão. O comprometimento flutuante da atenção, do estado de alerta e das funções executiva e visuoespacial são comuns à DP e à DCL.

As quedas são frequentes, com episódios de síncope e perda transitória da consciência. Esses pacientes são muito sensíveis aos neurolépticos, que acentuam ou desencadeiam sintomas parkinsonianos, causam declínio cognitivo irreversível, *delirium* e síndrome maligna do neuroléptico. O neuroléptico que não se associa a esses efeitos colaterais é a quetiapina.

Os exames de neuroimagem mostram relativa preservação das estruturas do lobo temporal, o que pode diferenciá-la da doença de Alzheimer. A RM mostra mais atrofia frontotemporal que na DP. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único com marcadores do transportador pré-sináptico mostra redução da dopamina estriatal.

Capítulo 175

Distonias

Delson José da Silva

Introdução

As distonias constituem uma síndrome de contrações musculares involuntárias mantidas, frequentemente causando movimentos repetitivos, torção ou postura anormais. Podem afetar qualquer músculo estriado do organismo. No início, na maioria dos casos, aparecem concomitantemente à realização de movimentos voluntários, a exemplo da distonia ocupacional, ao escrever, ou da distonia oromandibular (DOM), ao falar. Estas são chamadas distonias de ação. Nas fases mais avançadas, tais movimentos aparecem em repouso – distonias de repouso –, podendo ocorrer posturas distônicas fixas, causando dor e deformidades. Os movimentos distônicos pioram com fadiga, estresse e ansiedade; melhoram com sono, relaxamento, música e hipnose. Frequentemente associa-se a tremor, sendo comuns a distonia cervical e o tremor postural das mãos. Determinadas manobras ou atitudes propiciam o controle total ou parcial dos movimentos distônicos, como: colocar a mão no queixo nos casos de torcicolo espasmódico ou, simplesmente, tocar o dedo na pálpebra superior nos casos de blefaroespasmo. Essas manobras sensitivas ou proprioceptivas são chamadas de "truques" sensitivos, parecendo indicar a existência de interações periférico-centrais na origem dessa síndrome. Cerca de dois terços dos pacientes com torcicolo podem referir dor recorrente ou contínua.[1]

Epidemiologia

As taxas de prevalência das distonias giram em torno de 3,4 casos por 100 mil habitantes para os tipos generalizados e de 30 para 100 mil habitantes para os focais, sendo mais comuns no sexo feminino. A distonia cervical é a mais frequente, seguida do blefaroespasmo e da distonia laríngea.[2]

Classificação

As distonias são classificadas de acordo com idade de início, distribuição corporal da distonia e etiologia (Tabela 175.1).[3]

De acordo com a idade de início

Existem dois tipos: a distonia de início precoce, que ocorre antes dos 20 a 30 anos e manifesta-se inicialmente nos pés ou braços, podendo progredir, frequentemente, para outros membros e para o tronco; e a de início tardio, que ocorre após os 20 a 30 anos, que em geral inicia-se no pescoço (incluindo a laringe), nos músculos cranianos ou em um dos braços. Esta tende a permanecer localizada, com restrita progressão para músculos adjacentes.

De acordo com a distribuição corporal

A distonia focal acomete somente uma região do corpo: blefaroespasmo (olhos), distonia cervical (músculos do pescoço), distonia oromandibular (face inferior), distonia laríngea (disfonia espasmódica), cãibra do escrivão ou outras distonias ocupacionais. A distonia segmentar ocorre quando o movimento distônico afeta duas ou mais partes contíguas do corpo (p. ex., face mais região mandibular; craniocervical; cervical mais membro superior etc.). A distonia multifocal afeta partes não contíguas do corpo (p. ex., braço mais membros inferiores; olhos mais

membros superiores etc.). Na distonia generalizada ocorre comprometimento crural associado a outra região corporal. Já a hemidistonia acomete metade do corpo.

Tabela 175.1 Classificação da distonia.

De acordo com a idade de início	Início precoce: antes dos 20 a 30 anos Início tardio: após 20 a 30 anos de idade
De acordo com distribuição corporal	Focal Segmentar Multifocal Generalizada Hemidistonia
De acordo com a etiologia	Distonia primária (idiopática): • Hereditária (familiar): distonia pura, distonia plus, distonia paroxística • Esporádica (não familiar) Distonia secundária (sintomática) Doença heredodegenerativa

De acordo com a etiologia

Conforme a etiologia, as distonias dividem-se em primárias, ou idiopáticas, secundárias e heredodegenerativas.

As distonias primárias (idiopáticas) podem ser familiares e não familiares (esporádicas). Dentre as distonias primárias familiares, algumas delas estão mapeadas geneticamente com suas respectivas mutações (Tabela 175.2). De acordo com o fenótipo, são subdivididas em:

- Distonia primária pura: caracteriza-se somente pelo fenômeno distônico, podendo estar, às vezes, associada ao tremor. Não há identificação de causa exógena ou outra doença hereditária ou degenerativa
- Distonia *plus*: ocorre quando o fenômeno distônico está associado a outros transtornos do movimento, tais como mioclonias ou parkinsonismo.[4] Compõem o quadro da distonia *plus*: a distonia dopa-responsiva (DYT5), que é associada ao parkinsonismo, tem sintomas que variam no decorrer do dia (flutuações diurnas), inicia-se na infância, acomete preferencialmente os membros inferiores e responde a baixas doses de levodopa; e a distonia mioclônica (DYT11), cujos sintomas afetam principalmente a parte superior do corpo (braço e pescoço), habitualmente poupando as pernas. Esta tem início, em geral, nas primeiras duas décadas, podendo surgir na infância, e seus sintomas podem ser aliviados com a ingesta de bebida alcoólica.[5] Dentre as distonias *plus* há ainda a distonia responsiva a agonista dopaminérgico, a distonia de início rápido com parkinsonismo e a distonia de início precoce com parkinsonismo (DYT16)

Tabela 175.2 Nomenclatura genética das distonias.

DYT1	9q34; torsina A, AD, início precoce (Oppenheim)
DYT2	AR em ciganos espanhóis, gene não confirmado
DYT3	Xq13.1, lubag, filipinos masculinos
DYT4	Família australiana com disfonia espasmódica, AD, genética desconhecida
DYT5	14q21.1, levodopa-responsiva, GCH-1, AD, mais frequente em mulheres
DYT6	8p21- q22, AD, fenótipo misto, família menonita/Amish

DYT7	18p, AD, torcicolo familiar, início adulto, famílias alemãs
DYT8	2q33-q35, AD, coreoatetose paroxística não cinesigênica
DYT9	1p, AD, coreoatetose paroxística com espasticidade
DYT10	16, distonia paroxística cinesigênica
DYT11	7q, AD, distonia mioclônica, início na infância
DYT12	19q, AD, distonia-parkinsonismo de início rápido
DYT13	1p36.13 – 1p36.32, AD, distonia focal ou segmentar, família italiana
DYT14	14q.13, AD, distonia levodopa-responsiva, família alemã não ligada ao GCH1
DYT15	18p. 11, AD, distonia mioclônica, álcool-responsiva, família canadense
DYT16	2q31.2, gene PRKRA, AR, distonia-parkinsonismo
DYT17	20q11.2-q13.12, AR, início juvenil com torcicolo, torna-se segmentar generalizada com disfonia secundária
DYT18	1p35-p31.13, gene SLC 2A1, AD, discinesia paroxística induzida por exercícios
DYT19	16q13-q22.1, AD, discinesia paroxística cinesigênica com epilepsia
DYT20	2q31, AD, discinesia paroxística não cinesigênica
DYT21	2q14.3-q21.3, AD, distonia de início adulto tipo mista

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

- Distonias paroxísticas são caracterizadas por breves episódios distônicos intermitentes. Apresentam-se principalmente de três maneiras, dependendo do fator desencadeador: discinesia paroxística cinesiogênica (DYT9), quando os ataques distônicos são induzidos por movimentos súbitos; discinesias induzidas por exercícios como andar e nadar; e distonia paroxística não cinesiogênica (DYT8), induzida por álcool, café, chá etc.

Nas doenças heredodegenerativas, a distonia é o sinal proeminente, ainda que concomitante a outros sinais neurológicos, especialmente parkinsonismo, que pode inclusive predominar no quadro clínico (Tabela 175.3).

A distonia secundária pode constituir a única manifestação clínica de uma lesão primária ou ser sintoma adicional de um processo neurodegenerativo bem determinado. As causas das distonias secundárias são diversas (Tabela 175.4). Em geral, apresentam início brusco ou rapidamente progressivo – coexistindo outros transtornos neurológicos ou antecedentes que ajudam no diagnóstico, como o uso de fármacos bloqueadores dopaminérgicos –, ou são secundárias a doença vascular aguda, traumatismos cranioencefálicos ou infecções do sistema nervoso central (SNC). Uma investigação complementar, especialmente com neuroimagem, pode evidenciar a etiologia do processo.

Tabela 175.3 Doença heredodegenerativa.

Recessivas ligadas ao X	Lubag (distonia-parkinsonismo ligada ao X) DYT3 Doença de Pelizaeus-Merzbacher Síndrome de surdez, distonia, ratardo, cegueira
Autossômicas dominantes	Parkinsonismo juvenil (*parkin*) (pode ser recessivo) Doença de Huntington (gene 4p16.3) Doença de Machado-Joseph (SCA3) Atrofia denteadorrubropalidoluisiana Outras degenerações espinocerebelares (SCA1-SCA8)

	Calcificação dos gânglios da base familiar (doença de Fahr)
Autossômicas recessivas	Doença de Wilson (gene Cu-ATPase, 13q14.3) Parkinsonismo juvenil Lipofuscinose ceroide neuronal juvenil Gangliosidose Leucodistrofia metacromática Síndrome de Lesch-Nyhan Homocistinúria Acidemia glutárica Deficiência de triose-fosfato isomerase Acidúria metilmalônica Doença de Hallervorden-Spatz (gene 20p12.3-p13) Neuroacantocitose Doença de inclusão hialina intranuclear neuronal Paraplegia espástica hereditária com distonia Doença de Hartnup Ataxia-telangiectasia
Provavelmente autossômicas recessivas	Síndrome de Rett Degeneração palidal progressiva Doença de Fahr (alguns casos)
Mitocondriais	Doença de Leigh Doença de Leber Outras encefalopatias mitocondriais (MERRF/MELAS)
Associadas a síndromes parkinsonianas	Doença de Parkinson Paralisia supranuclear progressiva Atrofia de múltiplos sistemas Degeneração ganglionar corticobasal

MERRF = epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas; MELAS = miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios similares a AVC.

Tabela 175.4 Principais distonias secundárias.

Associada a doenças neurodegenerativas	Degeneração gangliônica corticobasal Paralisia supranuclear progressiva Doença de Huntington Doença de Hallevorden-Spatz Atrofia multissistêmica Neuroacantocitose

	Degeneração espinocerebelar Doença de Machado-Joseph Distonia-parkinsonismo de início rápido
Associada a transtornos do metabolismo hereditário	Doença de Wilson Gangliosidoses GM1 e GM2 Síndrome de Lesch-Nyhan Encefalopatias mitocondriais Homocistinúria Leucodistrofia
Associada à doença de Parkinson	–
Outras causas	Traumatismo cranioencefálico Patologia vascular cerebral Tumores cerebrais Infecções intracerebrais (encefalites, infecções e pós-infecções) Lesões cerebrais perinatais Mielinólise pontina Fármacos Substâncias tóxicas
Distonia psicogênica	Movimentos e posturas inconsistentes e incongruentes (mudam ao longo do tempo e fora dos padrões reconhecidos habituais) Remissões espontâneas Movimentos desaparecem com manobras de distração ou quando o paciente não está sendo observado Respondem ao placebo, sugestão ou psicoterapia Falsa fraqueza e queixas sensitivas Somatizações múltiplas Alterações psiquiátricas de base óbvias Ganho secundário, simulação (situações de conflito – separação, aposentadoria, seguro, disputa judicial)
Pseudodistonia	–

Fisiopatologia

Na distonia primária, não se encontrou nenhuma alteração estrutural do SNC que possa explicar sua fisiopatologia. Devido à maioria das lesões responsáveis pelas distonias secundárias ocorrerem nos gânglios da base, especialmente no núcleo lenticular e tálamo, sugere-se que os casos de distonia primária devam existir por alterações do funcionamento dessas estruturas.

Por meio de estudos neurofisiológicos e de neuroimagem funcional, tem-se chegado à hipótese de que existe alteração da modulação do controle motor dos gânglios da base por meio de desregulação inibitória, que

desencadearia hiperexcitabilidade em áreas do córtex de associação pré-frontal. Esse distúrbio do impulso pode ser explicado por aumento da atividade das vias estriopalidais, que são inibitórias, sendo que o predomínio do fluxo inibitório da via indireta que ativa sobre o pálido medial provocaria hipofunção do mesmo, com consequente interrupção do impulso inibitório sobre as porções mediais e ventrais do tálamo. Esse processo ocasionaria, portanto, liberação talâmica, que produz aumento inapropriado da atividade das áreas motoras, em especial áreas pré-motoras e área motora suplementar (AMS). Estudos com estimulação magnética transcraniana (EMT) demonstraram inibição intracortical em área motora associada à cocontração de músculos antagonistas em pacientes com distonia.[6] Clinicamente, todo esse mecanismo fisiopatológico levaria a uma excessiva preparação e execução do movimento, promovendo as posturas distônicas.[7]

É provável que outras áreas estejam envolvidas nas alterações da modulação do movimento. Assim, alguns estudos aventam a possibilidade de que alterações sobre áreas sensitivas corticais possam desencadear e até mesmo manter o movimento distônico, o que explicaria a razão de esses movimentos poderem ser desencadeados ou diminuídos por vários tipos de estímulos sensitivos. Inclusive, têm-se demonstrado alterações do processo sensorial e anormalidades da plasticidade do córtex sensorimotor, vistos por meio de estímulos repetitivos por EMT.[8,9]

Quadro clínico

Fenomenologicamente, aplica-se o termo distonia a posturas anormais persistentes (postura distônica), uma contração que ocorre em alguns movimentos voluntários causando espasmos musculares prolongados (distonia de ação) ou nos movimentos involuntários, o que produz caráter repetitivo de torção (espasmos distônicos). Em um mesmo paciente, esses fenômenos podem ocorrer simultânea ou isoladamente. Para o diagnóstico clínico da distonia, consideramos os sintomas de acordo com a distribuição corporal do fenômeno (Tabela 175.5 e Figuras 175.1 e 175.2).

Diagnóstico

Na distonia primária, do ponto de vista prático, o diagnóstico é realizado de acordo com critérios clínicos. No entanto, diferenciar as distonias de outros transtornos do movimento nem sempre é uma tarefa fácil.

Tabela 175.5 Sintomatologia distônica de acordo com sinais fenomenológicos e localização.

Conforme localização	Conforme características
Focal	**Região corporal circunscrita**
Orbicular dos olhos	Blefaroespasmo*
Músculos mastigatórios	Distonia oromandibular (DOM)*
Músculos linguais	Distonia lingual
Cordas vocais	Distonia laríngea
Pescoço	Torcicolo (*antero, retro e laterocolis*)*
Mãos	Distonia da mão
Pés	Distonia do pé
Segmentar*	Duas regiões corporais contíguas
Síndrome de Meige*	Blefaroespasmo e DOM
Cranial*	Cabeça e pescoço
Axial*	Pescoço e tronco
Braquial	Um ou ambos os braços (possível o tronco)

Crural	Uma ou ambas as pernas (possível o tronco)
Multifocal	Múltiplas regiões não contíguas
Hemidistonia	Braços e pernas ipsilaterais
Generalizada	Crural + qualquer outro segmento
Conforme situação	
Repouso, posturas mantidas	Postura distônica
Repouso, posturas fixas	Distonia fixa (retrações musculares)
Durante movimento voluntário não seletivo	Distonia de ação
Movimento voluntário seletivo	Distonia de ação específica (p. ex., distonia ocupacional, cãibra do escrivão*)

*Ver exemplos nas Figuras 175.1 e 175.2.

Figura 175.1 **A.** Distonia cervical (torcicolo espasmódico). **B.** Distonia segmentar (blefaroespasmo + distonia oromandibular = síndrome de Meige + distonia cervical). **C.** Distonia segmentar (cervical + tronco = síndrome de Pisa). **D.** Distonia ocupacional (câibra do escrivão).

Figura 175.2 Distonia segmentar + axial.

Atualmente, as alterações genéticas são muito importantes para o diagnóstico da distonia primária, garantindo-lhe precisão. Porém, devido a sua baixa penetrância e sua variável expressão fenotípica, com frequência há história familiar negativa. O estudo genético de DYT1, por ser uma deleção constante, deveria ser rotina em pacientes com distonia de início precoce (antes dos 25 a 30 anos) e nos adultos em que houvesse história familiar positiva. O diagnóstico da distonia primária de torção baseia-se em dados semiológicos clínicos, e a realização de exames complementares tem por finalidade descartar uma distonia secundária.

As distonias secundárias ou sintomáticas apresentam causa conhecida, podendo manifestar-se por um sintoma isolado ou acompanhado de outros sintomas neurológicos. Dificilmente as distonias secundárias apresentam variedades puras. Elas representam cerca de 25% do total das distonias, podendo ser de causa metabólica ou estrutural e comprometendo o SNC e em menor proporção o sistema nervoso periférico (SNP) (ver Tabela 175.4). Alguns dados clínicos são sugestivos de distonia secundária, como os relacionados a seguir:

- História de possível fator etiológico: traumatismo cranioencefálico, trauma periférico, anoxia perinatal, encefalite, exposição a tóxicos ou fármacos
- Ocorrência de outros transtornos neurológicos não distônicos: demência, epilepsia, apraxia, alterações oculares ou visuais, ataxia, paresia, neuropatia, parkinsonismo, espasticidade
- Início brusco com rápida progressão, posturas fixas
- Início precoce de alteração da fala
- Localização de início de padrão não coincidente com a idade: cranial na infância, início em pernas no adulto
- Hemidistonia
- Anormalidades laboratoriais e em neuroimagem
- Sinais sugestivos de etiologia psicogênica.

Atualmente, testes genéticos são recomendados, principalmente o DYT1, em paciente com distonia primária de início abaixo dos 20 a 30 anos de idade. Indivíduos com mioclonias devem se submeter ao teste de DYT11. Exames de imagem, principalmente a ressonância magnética, são importantes nas distonias de início precoce ou quando existir suspeita de distonia secundária. A prova terapêutica com a levodopa é um método simples para

confirmar ou descartar as distonias levodopa-responsivas.[10,11]

Exames laboratoriais, como dosagem de ceruloplasmina e cobre urinário na doença de Wilson, ferro sérico e ferritina nas neuroferrinopatias, pesquisa de acantócitos na neurocantocitose e outros exames de acordo com a suspeita diagnóstica, são necessários para afastar distonias secundárias a alterações metabólico-genéticas. Para facilitar o raciocínio diagnóstico, sugerimos o fluxograma da Figura 175.3.

Tratamento

Não existe tratamento curativo nem cuidados que possam impedir a progressão de uma distonia generalizada que se inicie na infância. Na maioria dos casos, o tratamento é sintomático e tem como finalidade melhorar a postura, a função do movimento e aliviar a dor. A identificação de uma causa específica é importante no sentido de buscar causas identificáveis de distonia e, assim, orientar o tratamento de modo mais específico. Encontram-se disponíveis três categorias de medidas terapêuticas para o tratamento das distonias: fármacos orais, aplicações de toxina botulínica e tratamento cirúrgico para casos bem selecionados.[11]

O tratamento com aplicação de toxina botulínica trouxe um importante avanço para a melhora da qualidade de vida e, consequentemente, do prognóstico dos pacientes, principalmente nas distonias focal e segmentar. A cirurgia estereotáxica, particularmente a estimulação cerebral profunda e a infusão intratecal de baclofeno, é procedimento que tem se mostrado efetivo.[12]

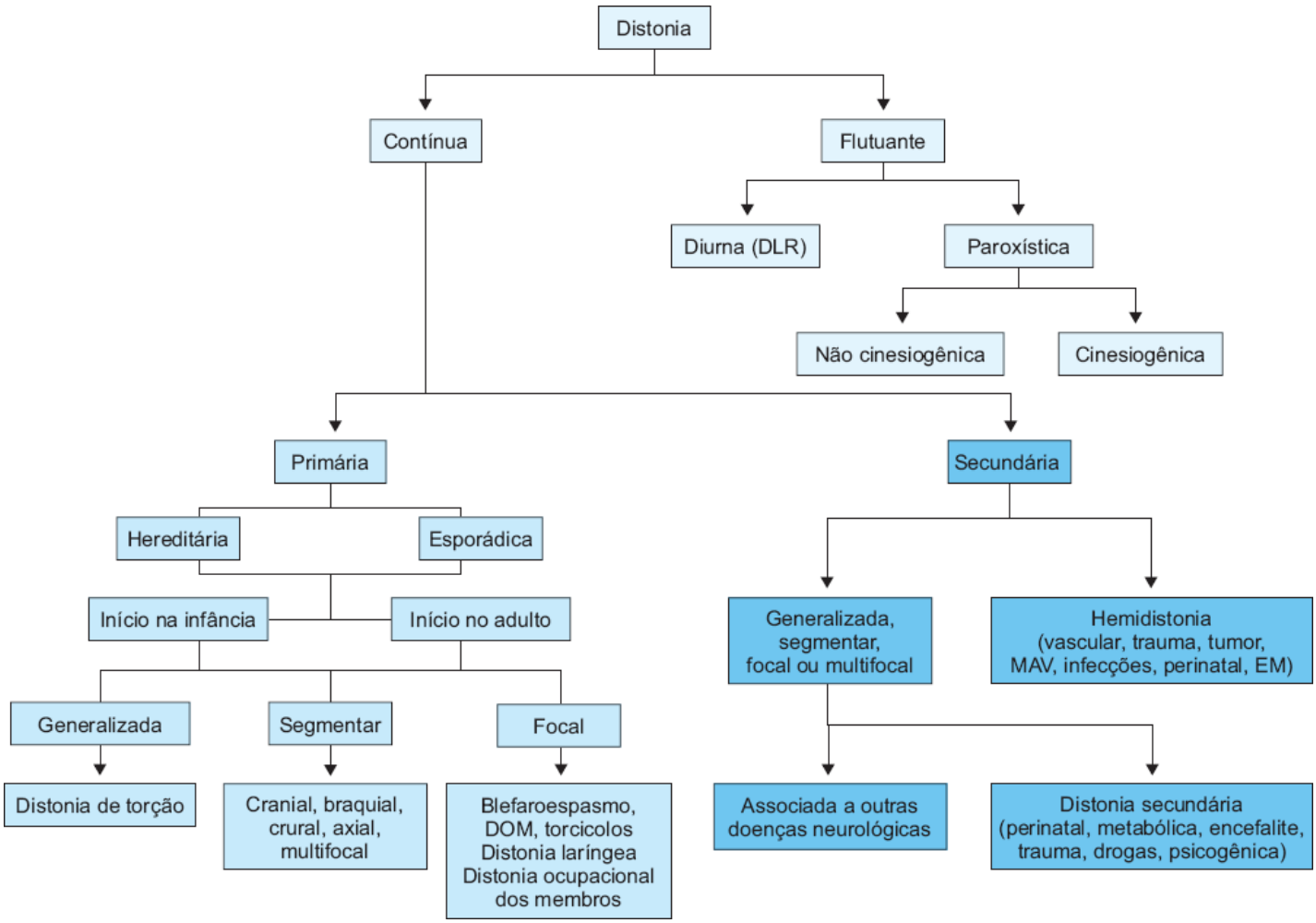

Figura 175.3 Fluxograma de classificação das distonias. DLR = distonia laríngea respiratória; DOM = distonia oromandibular; EM = esclerose múltipla; MAV = malformações arteriovenosas.

Tratamento farmacológico oral

Alguns fármacos utilizados nesse tratamento estão descritos a seguir.

- **Levodopa.** Deve-se iniciar o tratamento da distonia com levodopa, principalmente a distonia generalizada e a segmentar – que ocorrem na infância e na adolescência –, com a finalidade de descartar uma distonia levodopa-

responsiva. Pode-se iniciar com baixas doses, de 50 a 200 mg/dia, a serem aumentadas até 1.000 mg/dia, avaliando o paciente por 5 a 7 semanas. Geralmente os pacientes respondem a doses baixas.[11]

▸ **Anticolinérgicos.** Foram os primeiros fármacos usados para o tratamento das distonias. O tri-hexifenidil é o fármaco mais frequentemente usado. Inicia-se com baixas doses, de 1 mg 3 vezes/dia, aumentando gradualmente de 1 a 2 mg por semana até alcançar os resultados satisfatórios ou até o paciente apresentar efeitos colaterais indesejáveis – boca seca, confusão mental, retenção urinária etc. É útil tanto se usado isoladamente quanto em associação a outros fármacos. Esse medicamento é melhor tolerado em crianças e jovens.[11,12] Outro anticolinérgico muito usado em nosso país é o biperideno, porém com resultados menos eficazes.

▸ **Benzodiazepínicos.** O diazepam e o clonazepam são os mais usados no tratamento das distonias. Apresentam como principais efeitos secundários a sonolência, a sedação e o desenvolvimento do fenômeno da tolerância. O clonazepam parece obter melhores resultados no blefaroespasmo, na distonia oromandibular e na distonia cervical.[11,12]

▸ **Baclofeno.** É usado isoladamente ou em associação a outros medicamentos. É um potente agonista gabaérgico com eficácia antiespástica e relaxante. Apesar de seu largo uso por via oral, sobretudo nas distonias generalizadas e segmentares, o mesmo é mais eficaz quando usado por via intratecal por bomba de infusão, principalmente em distonia secundária em associação a espasticidade.[13] Os principais efeitos colaterais são: náuseas, vômitos, instabilidade da marcha, fraqueza muscular, confusão mental e síndrome de privação quando ocorre retirada rápida da medicação.

▸ **Antidopaminérgicos.** Esses fármacos têm sido empregados em função de a distonia ocorrer em situações de excesso de ação dopaminérgica. Os mais usados são: haloperidol, pimozida, tetrabenazina (não disponível no Brasil) e clozapina. Apresentam resultados bastante variáveis e frequentes efeitos colaterais (parkinsonismo, discinesias tardias e distonia aguda), os quais limitam o seu uso. De todos os medicamentos, a tetrabenazina é o que apresenta melhores resultados (estudo aberto demonstrou eficácia em cerca de 62% dos pacientes com distonia idiopática).[14] Recentemente, têm-se usado, de modo preferencial, os neurolépticos atípicos, principalmente a clozapina, com eficácia que gira em torno de 60 a 65%, com menores efeitos colaterais, especialmente usada nas distonias tardias,[15] tendo como inconveniente a necessidade de controle hematológico devido ao risco de agranulocitose. Recentemente, outros neurolépticos atípicos têm sido usados, como olanzapina e quetiapina.[11]

▸ **Anticonvulsivantes.** A carbamazepina, apesar de ocasionalmente produzir distonia como efeito colateral em pacientes com crise convulsiva, é também usada para o tratamento das distonias, especialmente algumas variantes da distonia de Segawa. Pacientes com distonia paroxística cinesiogênica respondem de modo significativo a carbamazepina, difenil-hidantoína e outros anticonvulsivantes.[11]

Aplicação de toxina botulínica

A aplicação de toxina botulínica (ToxBa) constitui tratamento eficaz e seguro para os pacientes com distonia.[16] A ToxBa é produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma potente neurotoxina que se divide em sete subtipos: A, B, C, D, E, F e G. A ToxBa é uma proteína constituída por uma cadeia dupla, sendo uma leve e outra pesada, unidas por uma ponte dissulfídica (Figura 175.4) que atua seletivamente sobre o terminal colinérgico pré-sináptico do nervo periférico, bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina na placa neuromuscular, produzindo paralisia muscular. Em primeiro lugar, a ToxBa se fixa pela sua cadeia pesada a receptores extracelulares na membrana da terminação nervosa. Em seguida, ocorre internalização de ambas as cadeias, e a cadeia leve produz inibição da cadeia pré-sináptica da acetilcolina, o que resulta em inibição da condução nervosa do terminal colinérgico da junção neuromuscular. Isso produz paralisia transitória e reversível do músculo, com duração variável de 3 a 6 meses, dependendo do tempo em que a toxina é metabolizada, bem como o tempo de deslocamento dos complexos proteicos atingidos e da regeneração de novas sinapses neurais.

Em decorrência da necessidade de aplicações repetidas de ToxBa, por vários anos, alguns pacientes que inicialmente respondem bem ao tratamento podem desenvolver, posteriormente, resistência e não responder ao tratamento. Uma das hipóteses da ocorrência desse efeito secundário é a formação de anticorpos capazes de neutralizar a ToxBa. Têm-se encontrado títulos significativos de anticorpos anti-ToxBa em alguns pacientes após injeções repetidas, os quais desenvolveram resistência ao tratamento.[17]

A ToxBa tipo A é a mais usada e conta com experiência em vários ensaios terapêuticos, sendo que suas preparações têm qualitativa e quantitativamente eficácia clínica e efeitos secundários semelhantes. Outra toxina

botulínica utilizada para casos resistentes é a do tipo B (ToxBa – B).

A seleção dos músculos a serem aplicados deve ser criteriosa, considerando os diferentes tipos de distonia e baseando-se nos exames clínicos, como observação do movimento e da postura distônica e palpação muscular. Em alguns casos, pode-se requerer ajuda eletromiográfica e de ultrassonografia.

Os efeitos adversos normalmente são leves e transitórios, secundários à paralisia dos músculos injetados, em consequência de doses altas ou difusão da ToxBa para músculos próximos ao local da aplicação. Os principais tipos de distonias em que há indicação de uso da ToxBa são as focais, tais como blefaroespasmo, distonia cervical, ocupacional e laríngea.

Tratamento cirúrgico

Constitui uma opção de tratamento reservada para os casos de distonias generalizadas ou segmentares graves e incapacitantes, que sejam pouco ou não responsivas a outros tipos de tratamento. Existem as cirurgias periféricas, as centrais e a bomba de baclofeno intratecal.

As cirurgias periféricas compreendem a desnervação periférica seletiva, como a rizotomia e a ramissectomia cervical[18] para distonias cervicais com risco de complicações e pouca eficácia. Miotomias palpebrais e desnervação seletiva de ramos faciais são utilizadas no blefaroespasmo, porém com frequentes recidivas.

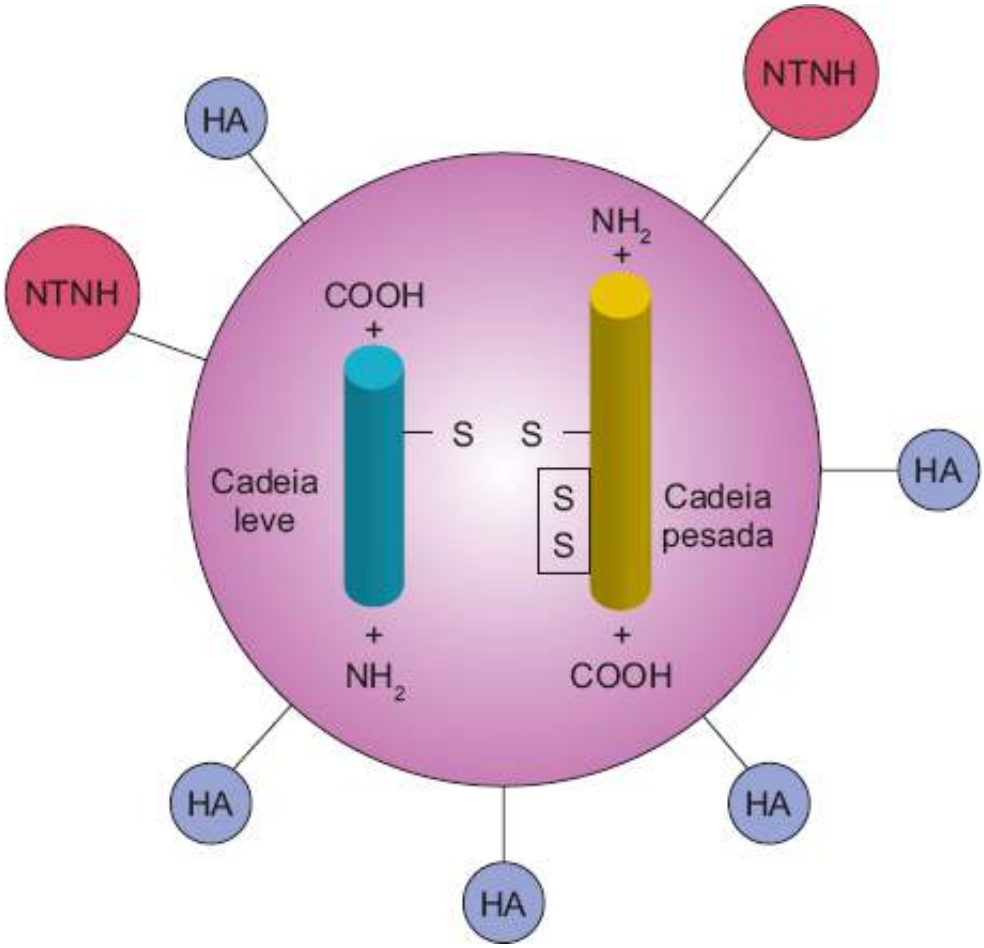

Figura 175.4 Toxina botulínica. HA = proteína hematoglutinina; NTNH = proteína não hematoglutinina.

Recentemente, a estimulação cerebral profunda uni ou bilateral tem se mostrado eficaz no tratamento das distonias primárias, generalizadas ou segmentares que não respondem a outros tipos de tratamento.[19] Baclofeno intratecal tem sido usado em casos de distonia generalizada grave, principalmente associada a espasticidade.[13]

Reabilitação

A distonia pode trazer prejuízos aos pacientes nos aspectos físicos, sociais e emocionais. A depressão e a incapacidade funcional interferem significativamente na qualidade de vida[20], e o tratamento multiprofissional, em

destaque a fisioterapia, a fonoaudiologia, a terapia ocupacional e a psicoterapia, tem se mostrado efetivo no manejo multidisciplinar das distonias, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.[21,22]

Considerações finais

Apesar da complexidade e do pouco conhecimento, houve um progresso considerável desde a conceituação até o melhor entendimento fisiopatológico da distonia, o que possibilitou o afastamento de dogmas do passado que atribuíam a essa doença uma conotação quase ou puramente de cunho emocional. Isso a direcionou concretamente para o grupo das doenças orgânicas, dando embasamento para uma terapêutica mais racional e afastando, assim, os procedimentos empíricos. Descobertas genéticas têm se intensificado, e a cada dia novos genes e novas alterações cromossômicas são identificados, podendo representar avanços tanto no diagnóstico como no tratamento das distonias.

Capítulo 176

Traumatismo Craniano

Guilherme Borges

Define-se o traumatismo craniano como a resultante clínica da interação de forças que, em determinado momento, atuam no sistema nervoso central (SNC) provocando alterações funcionais e estruturais no próprio SNC.

Essas alterações podem ser classificadas de acordo com o tipo de causa, de mecanismo e de distúrbios funcionais e estruturais. Na prática clínica, classificam-se os traumatismos cranianos em dois grandes grupos: fechado e aberto.[1,2] Os traumatismos fechados são assim denominados por não apresentarem perda de solução de continuidade. Os abertos são comumente representados pelos traumatismos penetrantes, tais como os produzidos por arma branca ou projétil de arma de fogo.

O traumatismo craniano é, em geral, um evento rápido, em que o efeito lesional se estabelece em tempo inferior a 200 ms, podendo, às vezes, ser estabelecido em menos de 20 ms.

Das forças que podem atuar no SNC, duas desempenham um papel importante na gênese do traumatismo craniano: a estática e a dinâmica.[3,4] Define-se como força estática aquela aplicada sobre a cabeça por mecanismos de "contato" quando esta se encontra parada, promovendo deformações nos tecidos, as quais são dependentes da intensidade e do tempo de atuação da força. Define-se como força dinâmica aquela aplicada quando a cabeça se encontra em movimento, e mudanças na aceleração levam a fenômenos denominados "inerciais". Esses fenômenos são responsáveis por graves deformações dos tecidos sem que, necessariamente, se estabeleçam mecanismos de contato, sendo representados, principalmente, pelas forças de aceleração angular, de translação e de rotação.[3,4] Os acidentes de trânsito representam um papel importante na epidemiologia do traumatismo craniano, verificando-se, cada vez mais, o acometimento de pacientes jovens, ainda em fase laborativa. As modalidades mais comuns de acidentes com vítimas são representadas por colisão de veículo, atropelamento, agressão, acidente de trabalho, queda e esportes.[5] Na vigência de traumatismo craniano, os pacientes são avaliados de acordo com o nível de consciência, utilizando-se a escala de coma de Glasgow[6] (Tabela 176.1). De acordo com o nível de consciência, os pacientes são classificados em três grupos: com traumatismo leve (Glasgow 13 a 15); com traumatismo moderado (Glasgow 9 a 12); e com traumatismo grave (Glasgow 3 a 8).

O diagnóstico do traumatismo craniano está fundamentado na avaliação clínica, corroborado pela utilização da escala de coma de Glasgow e confirmado pelos métodos de neuroimagem, por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM).[1,7,8]

Os valores mais baixos observados durante a aplicação da escala de coma de Glasgow, com persistência de pressão intracraniana elevada e ausência de reflexos pupilares, indicam um prognóstico infeliz representado por estado permanente vegetativo ou mesmo morte. As lesões cranianas são divididas em primárias e secundárias.

Lesões cranianas primárias

As lesões cranianas primárias decorrem da ação direta das forças que atuam no SNC. Essas forças podem envolver o couro cabeludo e a gálea aponeurótica, promovendo de lesões banais a lesões sérias, com perda de substância. Os traumatismos banais, representando o hematoma subdural crônico, ainda serão tratados neste capítulo.

As fraturas do crânio podem ser classificadas em lineares e complexas, sendo essas representadas pelos afundamentos e fraturas da base do crânio. As fraturas da base do crânio representam um papel importante na gênese de fístulas arteriovenosas (fístula carotídeocavernosa), fístulas liquóricas através do nariz e do ouvido, bem como pneumoencéfalo.[9]

As lesões focais são representadas pelos hematomas epidural, subdural e intracerebral. O hematoma epidural agudo é o acúmulo de sangue arterial entre a tábua óssea interna e a dura-máter, como resultado de traumatismo craniano. Na maior parte das vezes, o traumatismo é acompanhado de lesão óssea (fratura linear) na base lateral do crânio, na escama do osso temporal, o que ocorre em até 90% dos casos. Os hematomas epidurais se localizam, preferencialmente, na fossa temporal. O sangue armazenado é proveniente da ruptura de pequenos ramos da artéria meníngea média, a qual pode sofrer um processo de cisalhamento no momento do traumatismo. O quadro clínico clássico do hematoma epidural cursa com "intervalo lúcido", ou seja, o paciente, no momento do traumatismo, apresenta leve alteração da consciência, a qual é prontamente recuperada e, após um intervalo (intervalo lúcido), volta a ser perdida. O diagnóstico deve ser feito prontamente, já que esse quadro clínico requer máxima urgência em neurocirurgia (Figuras 176.1 e 176.2). Assim, o tratamento cirúrgico se torna imperioso.[10]

Tabela 176.1 Escala de coma de Glasgow (3 a 15).

Pontos	Abertura ocular	Resposta verbal	Resposta motora
6	–	–	Obedece
5	–	Orientada	Localiza dor
4	Espontânea	Confusa	Flexão inespecífica
3	Ao comando	Imprópria	Decorticação verbal
2	À dor	Sons incompreensíveis	Descerebração
1	Ausente	Ausente	Ausente

Fonte: Teasdale e Jennett (1974).

Os hematomas subdurais agudos ocorrem frequentemente como resultado do traumatismo cranioencefálico, sendo encontrados em cerca de 10 a 20% dos pacientes portadores desse traumatismo. Esses hematomas ocorrem em virtude dos fenômenos de aceleração e desaceleração, de modo abrupto, aos quais o cérebro é submetido no momento do traumatismo. Basicamente, as forças estática e dinâmica, entre outras, são as que apresentam maior relevância na fisiopatogenia dessas lesões. A interação dessas forças com o parênquima cerebral se concentra na superfície do cérebro, ocasionando lesões nos elementos vasculares superficiais, as veias pontes, as quais se rompem, promovendo o acúmulo de sangue no espaço subdural.

A capacidade da estrutura encefálica em resistir à ação das forças, em determinado momento, é denominada viscoelasticidade. Essa resistência obedece à razão inversa do tempo de ação das forças, ou seja, quanto maior o tempo de ação das forças, menor a resistência oferecida; quanto menor o tempo de ação, maior a resistência.

Apesar dos recursos modernos de diagnóstico e tratamento, a taxa de mortalidade por hematomas subdurais agudos ainda permanece assustadora: entre 30 e 90% dos casos.[11]

Os hematomas subdurais subagudos são aqueles que apresentam manifestações clínicas mais tardias, ou seja, entre o 4º e o 21º dia após o traumatismo.

Os hematomas subdurais crônicos merecem importância na prática clínica porque a maioria surge após traumatismos banais e, em idosos, podem se confundir com quadros clínicos compatíveis com outras entidades relacionadas com a idade. Os hematomas subdurais crônicos ocorrem mais frequentemente em idosos e crianças. A maioria dos autores os considera como manifestações clínicas que ocorrem a partir da terceira semana após o traumatismo. A compreensão dessas entidades clínicas ainda continua um desafio, causando controvérsias.

A primeira descrição do hematoma subdural crônico foi feita por J. J. Wepfer, em 1658, e, em 1761, Morgagni fez um novo relato na literatura. Virchow, citado por Guenot em 1957, descreveu o quadro clínico de coleção subdural de etiologia traumática como *pachymeningitis hemorrhagica interna*.[12]

Os hematomas subdurais crônicos são predominantemente encontrados em pacientes na faixa etária acima dos 65 anos, ou seja, na denominada terceira idade.[13–15]

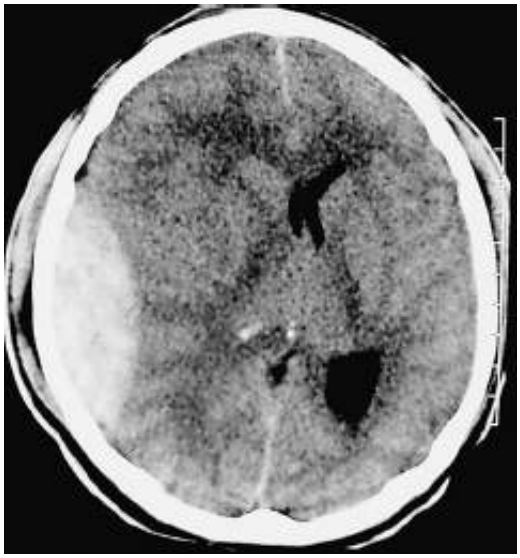

Figura 176.1 Tomografia computadorizada; corte axial evidenciando extenso hematoma epidural parietal direito com desvio das estruturas da linha média.

Figura 176.2 Tomografia computadorizada; corte axial pós-operatório evidenciando retorno do efeito de massa, 12 h após a cirurgia.

Os fatores etiológicos mais comumente observados são traumatismos cranianos banais, alcoolismo, terapêutica anticoagulante e atrofia cortical. Em estudo realizado por Asghar *et al.*,[14] constatou-se uma incidência de hematoma subdural crônico na população do Reino Unido de 8,2:100.000. Traumatismo craniano banal e terapêutica antitrombótica são os mais prevalentes etiologicamente.

As manifestações clínicas mais comuns dos hematomas subdurais crônicos, em idosos, são paresias (monoparesia ou hemiparesia), hipertensão intracraniana, confusão mental e alterações da consciência.

Esses hematomas ocorrem, preferencialmente, nas regiões frontoparietal e temporal, podendo ainda ser encontrados, raramente, na base do crânio e na fossa posterior.[16] Eles podem ser classificados de acordo com sua densidade, citoarquitetura interna e extensão. Com base na citoarquitetura interna e densidade, são divididos em: homogêneo, laminar, separado e trabeculado.[17]

Os mecanismos pelos quais os hematomas subdurais crônicos são formados são controversos. A teoria inicial da formação do hematoma se baseia em dois fatos: (1) a formação de membrana vascularizada, que envolveria o conteúdo hemorrágico; e (2) a liquefação do sangue coagulado. O processo inflamatório advindo da lise do sangue promoveria a corrida dos fibroblastos para o fortalecimento dos vasos neoformados da membrana para conter o hematoma. Essa membrana neoformada seria frágil e não suportaria diferenças menores de forças atuando no SNC, sofrendo, desse modo, ruptura; novos microssangramentos repetitivos ocorreriam, o que explicaria a trabeculação encontrada em vários hematomas. A cronicidade desses fatos e sua repetição seriada levariam à calcificação do hematoma a longo prazo.

Com a lise do sangue, haveria alta concentração proteica intracavitária, formando, assim, um gradiente de pressão osmótica e, por conseguinte, a entrada de água para o interior da coleção, o que explicaria o aumento volumétrico, bem como o aspecto recidivante.[11]

Atualmente, os fenômenos da coagulação, da fibrinólise e da cascata inflamatória, representada pelas citocinas, desempenhariam um papel importante na fisiopatogenia do hematoma subdural crônico. A diminuição da antitrombina III, no hematoma, sugere que a diminuição do nível dos fatores de coagulação seria causada pela coagulação excessiva, como resultado do consumo desses fatores. A diminuição da alfa-2 antiplasmina e o aumento da degradação da fibrina sugeririam a atividade hiperfibrinolítica do hematoma. Isso explicaria as hemorragias repetitivas da membrana externa do hematoma. A compreensão dos mecanismos da cascata inflamatória, representada aqui pelo grupo das citocinas, defrontar-se-ia com a teoria osmótica. Isso é demonstrado por Murakami *et al.*,[18] que estudaram o papel da trombomodulina, receptor da trombina, encontrada nas células endoteliais vasculares, cuja expressão se manifesta quando há lesão destas, desenvolvendo atividade anticoagulante.[18–20]

O diagnóstico de hematoma subdural crônico deve ser feito de modo preciso e o mais rapidamente possível quando houver suspeita. O diagnóstico precoce é o melhor fator preditivo da doença. Morbidade e mortalidade estão relacionadas com o paciente idoso portador desse tipo de hematoma. O diagnóstico radiológico é feito pela TC e pela RNM. A TC demonstra, com margem de segurança, 90% dos casos, enquanto a RNM evidencia 100%.[16] A maior dificuldade para diagnóstico se deve à ocorrência de hematomas isodensos, situados bilateralmente.

Higroma e empiema são os achados mais frequentes no diagnóstico diferencial desse tipo de hematoma. O higroma traumático vem a ser a coleção liquórica subdural ocasionada por traumatismo, o que ocorre em razão da dilaceração da membrana aracnóidea por ocasião do traumatismo. O reconhecimento das bordas capsulares, sendo a externa convexa e a interna com septações côncavas, é de grande valia no exame radiológico (TC e RNM).

O tratamento do hematoma subdural crônico é cirúrgico. Vários métodos são descritos, tais como craniotomias clássicas, trepanação (*burr-hole*), derivações (*shunts*) e técnicas endoscópicas. Os métodos mais utilizados são a craniotomia aberta, com membranectomia, e as craniotomias *burr-hole*. Estudos recentes demonstraram não existirem diferenças significativas quanto ao tipo da abordagem cirúrgica.[21]

As complicações podem ser fatais e não fatais. Dentre elas, as mais encontradas são incapacidade de reexpansão cerebral, hematoma intracerebral, hidrocefalia hipertensiva e infecção, que ocorrem em cerca de 10% dos casos.[22]

McKissock[23] refere um caso de óbito decorrente de hemorragia de tronco em paciente operado de hematoma subdural crônico. Modesti *et al.*[24] relatam sete casos (5% de sua casuística) de hematomas intracranianos após drenagem de coleções extracerebrais. A etiopatogenia desses sangramentos não está bem esclarecida. Diversos fatores poderiam contribuir para o seu surgimento: (1) edema focal no tecido cerebral comprimido; (2) diminuição do retorno venoso no lado afetado; (3) inchaço subcortical na área comprimida pela lesão; e (4) diminuição do fluxo sanguíneo regional no hemisfério ipsilateral, em casos de hematoma subdural crônico. Mais recentemente, Spetzler *et al.*[25] obtiveram evidências de perda da autorregulação e reatividade ao CO_2 em hemisfério isquêmico de animais. A dilatação crônica de pequenos vasos arteriais, na existência de isquemia crônica, levaria à perda de sua autorregulação e de sua resistência à pressão de perfusão normal. A descompressão cirúrgica causaria edema e hemorragias.

O prognóstico de portadores de hematoma subdural crônico é bastante reservado. O alcoolismo crônico e o pneumoencéfalo pós-cirúrgico representam mau prognóstico; cerca de 10% dos pacientes apresentam déficits permanentes; a recorrência do hematoma atinge 8% dos casos; e a taxa de mortalidade é de até 8%.[26] Em conclusão, a abordagem cirúrgica para o tratamento desse hematoma é tecnicamente simples e, aparentemente, sem grandes complicações (Figura 176.3).

O hematoma intracerebral é a coleção sanguínea encontrada no interior do parênquima cerebral, em traumatismos abertos ou fechados. Em traumatismos fechados, está relacionada com os mecanismos inerciais das forças atuantes que promovem lesões dos pequenos vasos intraparenquimatosos. A maioria dos hematomas intracerebrais encontra-se localizada na substância branca dos lobos frontal, parietal e temporal. Em traumatismos abertos, o hematoma intracerebral está associado às lesões dos espaços epidural e subdural. O quadro clínico decorrente de um hematoma intracerebral e seu volume, representado aqui pelo efeito de massa (desvio da linha média), são elementos importantes para a decisão cirúrgica emergencial.

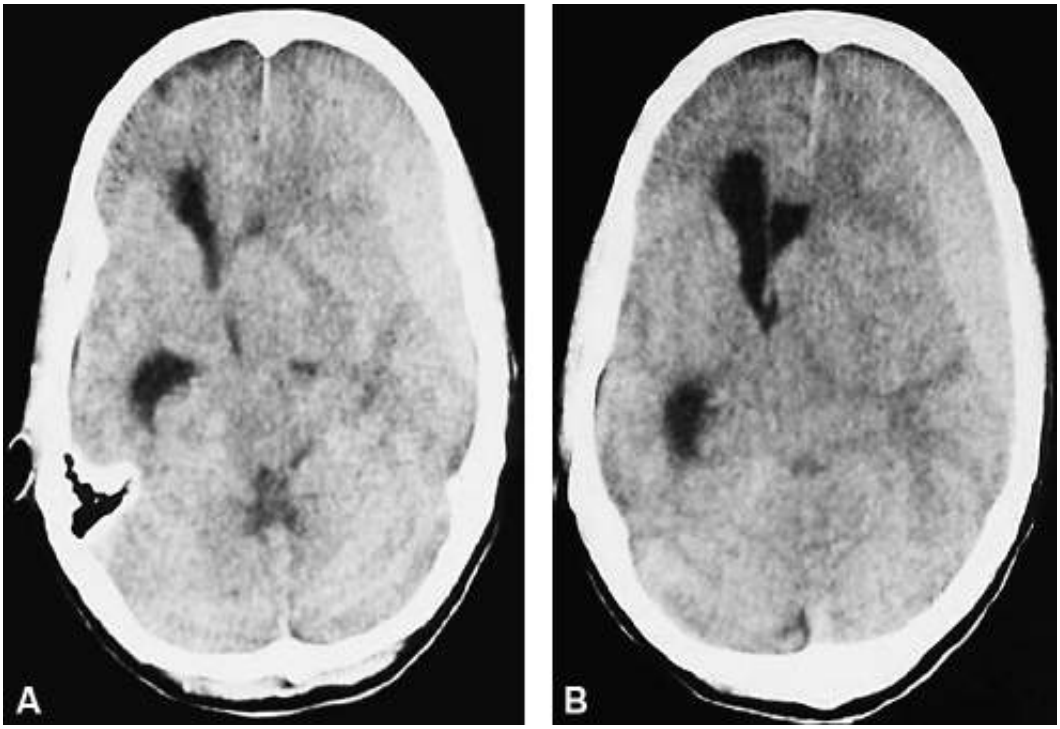

Figura 176.3 Hematoma subdural crônico frontotemporal esquerdo com desvio da linha média.

Também merece atenção em traumatismo craniano uma série de terminologias utilizadas para sua descrição. Comoção cerebral é o termo geralmente utilizado para expressar quadros clínicos de perda da consciência transitória fugaz, na vigência de traumatismo craniano, sem caracterização de lesão anatômica. Concussão cerebral seria representada por um quadro clínico mais grave, com período longo de perda da consciência e lesão do substrato anatômico, sendo, assim, identificada com os quadros denominados contusões cerebrais.[27]

A lesão axônica difusa é definida como o estado lesional da substância branca caracterizado pelo cisalhamento de axônios decorrente de mecanismos inerciais no momento do traumatismo. Essa lesão pode ser classificada como leve, moderada e grave. A lesão axônica difusa leve caracteriza-se por distúrbio da consciência por período superior a 6 h, mas que não ultrapassa 24 h. A moderada caracteriza-se por perda da consciência por mais de 24 h e pode estar associada a fenômenos de decorticação e descerebração. A grave caracteriza-se pela perda da consciência por dias ou semanas, com ocorrência de fenômenos de decorticação e descerebração.[27]

Lesões cranianas secundárias

As lesões cranianas secundárias são aquelas representadas pelas alterações tardias ou mesmo subsequentes ao evento desencadeador do mecanismo traumático; podem ser sistêmicas ou intracranianas. Distúrbios hidreletrolíticos, hipoxia, hipotensão, hipertensão, anemia, hipertermia, edema cerebral, hiperemia cerebral (congestão venosa), aumento da pressão intracraniana e diminuição da pressão de perfusão cerebral são exemplos clássicos dessas alterações. As alterações secundárias descritas anteriormente agravam de modo substancial o quadro clínico inicial, corroborando prognóstico mais reservado ou, às vezes, até fatal.

Capítulo 177

Compressões Radiculomedulares

José Carlos Esteves Veiga

A medula espinal e suas raízes estão contidas no interior do canal vertebral. Desse modo, qualquer processo que exerça efeito compressivo nos elementos anatômicos situados nessa localização potencialmente ocasionará sinais e sintomas decorrentes de comprometimento da medula e/ou das raízes nervosas.

Etiologia

As principais causas das compressões radiculomedulares são: traumáticas e não traumáticas. Estas incluem: espondilose e discopatia degenerativa; neoplasias primárias ou secundárias; com localização extradural ou intradural (as intradurais podem ser extramedulares ou intramedulares); infecções agudas e crônicas; parasitoses; hematomas espontâneos e malformações vasculares; e anomalias do desenvolvimento embrionário.

De modo geral, as manifestações clínicas em decorrência de compressão medular e/ou radicular dependem das seguintes situações:

- Localização da lesão no interior do canal vertebral: as lesões extramedulares determinam sinais e sintomas de comprometimento da raiz e do segmento medular. As lesões radiculares se manifestam por síndrome do neurônio motor inferior (paralisia/paresia flácida, arreflexia e hipo/atrofia) e perda sensitiva de acordo com a distribuição cutânea do dermátomo correspondente. As lesões medulares acarretam interrupção das vias sensitivas (ascendentes) e dos tratos motores (descendentes), produzindo síndrome clínica caracterizada por lesão do neurônio motor superior (paralisia/paresia espástica; hiper-reflexia e outros sinais de liberação piramidal; e déficit sensitivo abaixo do nível da lesão). As lesões intramedulares produzem somente sinais e sintomas de comprometimento segmentar
- Nível da lesão: as lesões acima do limite superior da vértebra lombar L2 podem lesar medula e raízes espinais. Abaixo desse nível, somente as raízes da cauda equina são comprometidas
- Comprometimento vascular: a lesão medular decorre de compressão mecânica e, secundariamente, de isquemia (comprometendo principalmente a artéria espinal anterior) ou obstrução venosa. Em determinadas situações, essa lesão se estende acima do nível de compressão mecânica, em consequência do efeito isquêmico a distância por compressão de vaso sanguíneo no local da lesão
- Velocidade de instalação da lesão: a lesão medular rapidamente progressiva geralmente produz paralisia flácida com arreflexia global. Esse estado é comparável ao choque medular das lesões traumáticas. Após alguns dias ou semanas, o tônus retorna acompanhado de sinais de liberação piramidal.

Quadro clínico

Evidentemente, os sinais e sintomas dependem do local e do nível da lesão compressiva no canal vertebral. Resumidamente, esses incluem: dor, déficit motor, déficit sensitivo e/ou distúrbio de esfíncteres (principalmente disfunção vesical).

Dor

É o sintoma inicial mais frequente de comprometimento raquimedular. A dor pode ser de três tipos:

- Radicular: intensa, aguda, tipo descarga elétrica com irradiação para o grupamento muscular e o território cutâneo de distribuição suprido pela raiz lesada. Piora com esforço e manobras de Valsalva

- Cordonal: contínua, profunda, geralmente em queimação, comprometendo um membro ou um hemicorpo e não se alterando pelo movimento. Deve-se à lesão dos tratos nociceptivos na medula
- Óssea: é contínua e localizada, com piora à palpação do processo espinhoso da vértebra afetada. Surge em decorrência da lesão óssea vertebral, que geralmente compromete o pedículo, em caso de metástases.

Déficit motor

A sensação de fraqueza e de perda de força se deve ao comprometimento de grupos musculares inervados pela raiz envolvida e/ou pela lesão de determinado segmento da medula em seu corno anterior. Caracteriza-se pela síndrome do neurônio motor periférico: paresia ou paralisia; perda de tônus (hipotonia); fasciculações; e diminuição ou ausência de reflexos.

As lesões motoras por comprometimento do trato piramidal na medula espinal determinam lesão do neurônio motor superior e em geral fazem parte de síndromes medulares.

Déficit sensitivo

Inclui todas as modalidades, desde parestesias até hiperestesias, e alodinia (dor desencadeada por estímulo habitualmente não nociceptivo) no território de distribuição da raiz.

Hipoestesia ou anestesia com demarcação de nível sensitivo denunciam lesão medular dos tratos responsáveis pelas sensibilidades superficial e profunda, respectivamente, espinotalâmico lateral e grácil e cuneiforme.

Disfunção de esfíncteres

Geralmente é o vesical com quadros de urgência miccional até a instalação de outras formas de bexiga neurogênica. Ocorre quando o dano medular é bilateral, em lesões no centro da micção no cone medular ou em lesões radiculares extensas de cauda equina. Em geral, inicia-se com dificuldade para micção e evolui para retenção vesical.

Demais sinais e sintomas

Síndrome de Horner ipsilateral

Ocorre por lesões das vias simpáticas na altura das raízes C7 e T1; no gânglio estrelado cervical; ou na medula cervical baixa. Determina anidrose facial, semiptose e miose. Todas essas alterações são homolaterais à lesão.

O exame físico da coluna vertebral é a inspeção estática e dinâmica, movimentação cuidadosa da coluna (excetuando-se causas de trauma e suspeita de instabilidade) e palpação. Suspeita-se de lesão medular ou de raiz quando se encontram:

- Escoliose, cifose ou perda das lordoses fisiológicas: cervical e lombar. Esses achados sugerem compressão radicular ou malformação
- Dor à percussão dos processos espinhosos (sugere metástase ou infecção)
- Contratura e dor em musculatura paravertebral (doenças degenerativas, infecção). O aumento do volume da musculatura (aumento de partes moles) sugere doença maligna
- Limitação da mobilidade da coluna vertebral: sugere comprometimento de raiz, do disco ou do arcabouço ósseo
- Tufo de cabelos ou orifício na forma de “haltere”: sugerem espinha bífida oculta e/ou tumor dermoide.

Síndromes medulares

A síndrome medular completa é a síndrome de seção medular transversa. Já as incompletas são: síndrome de Brown-Séquard (hemissecção medular), síndrome centromedular, síndrome da medular anterior, síndrome da medular posterior, síndrome do cone medular e síndrome de cauda equina.

A lesão dos principais tratos na medula, motor (corticoespinal lateral) e sensitivos (espinotalâmico lateral [dor e temperatura] e grácil e cuneiforme [sensibilidade profunda]), determina síndromes medulares na dependência do local comprometido e da disposição de suas fibras na medula (Figura 177.1). Saliente-se que o trato espinotalâmico

lateral cruza um a dois segmentos acima do local de penetração de suas fibras pelo corno posterior da medula. Portanto, as alterações sensitivas dolorosas e térmicas manifestam-se do lado contralateral à lesão. A seguir, descrevemos os principais tipos de lesão.

Em lesões completas, encontram-se paralisia e anestesia para todas as formas do nível da lesão para baixo. As alterações vesicais geralmente surgem com dificuldade em iniciar a micção. Segue-se retenção urinária associada a incontinência, com o esvaziamento automático da bexiga. A constipação intestinal é observada após alguns dias. Alguns doentes desenvolvem priapismo, o que traduz mau prognóstico. Nessa situação, o reflexo bulbocavernoso está abolido.

Na hemisseção medular (síndrome de Brown-Séquard), de maneira clássica, constatam-se no nível da lesão as manifestações causadas pela síndrome do neurônio motor inferior e pelo comprometimento sensitivo de distribuição radicular com territórios de hiperestesias frequentes. Abaixo da lesão surgem sinais de envolvimento de tratos longos. Na prática, as lesões medulares restritas a um lado (hemisseção anatômica da medula) são raras. Geralmente, observam-se lesões mistas com distribuição assimétrica dos sinais e sintomas.

A síndrome medular anterior também é conhecida como síndrome da oclusão da artéria espinal anterior, por comprometer o território de vascularização dessa artéria nos dois terços anteriores da medula. A lesão é mais encontrada em nível torácico e determina: paraplegia crural, dissociação da sensibilidade com perda da forma superficial e preservação da profunda (discriminação de dois pontos, vibração, senso de posição e sensação de tato ou pressão profunda). A síndrome medular posterior é situação rara observada em contusões cervicais posteriores. Produz dor e parestesias (geralmente sensação de queimação) na nuca, no dorso e em membros superiores. Pode haver discreta perda da força muscular, acentuadamente nos membros superiores. Na síndrome centromedular, a apresentação clínica mais comum ocorre em nível cervical, determinando: tetraparesia com predomínio do déficit motor em membros inferiores; vários sinais e sintomas de alteração sensitiva, com tendência à forma clássica de anestesia superficial suspensa e sensações de disestesias com irradiação para ambos os membros superiores. As lesões situadas no cone medular se apresentam com déficit motor em membros inferiores e perda total ou parcial da sensibilidade na região perineal com distribuição em sela e preservação nos demais segmentos. A disfunção vesical é tardia.

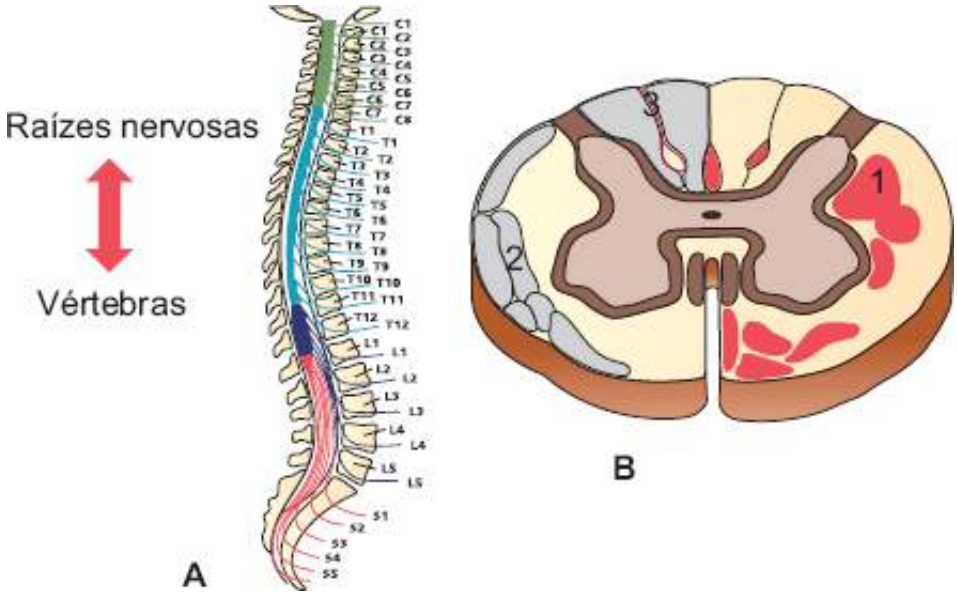

Figura 177.1 **A.** Representação esquemática da distribuição das raízes espinais em relação à vértebra e ao segmento medular correspondente. **B.** Secção transversal da medula cervical com a distribuição dos principais tratos. 1 = corticoespinal; 2 = espinotalâmico lateral; 3 = grácil e cuneiforme.

Na síndrome de cauda equina, chama a atenção o comprometimento multirradicular. A dor é o sintoma inicial, geralmente intenso e com irradiação para os membros inferiores. Provoca déficits motores e sensitivos assimétricos e perda precoce do controle vesical. Podem ser observadas impotência e incontinência fecal.

Diagnóstico

Radiografias simples da coluna vertebral

Radiografias simples da coluna vertebral nas projeções frente (anteroposterior), perfil e oblíqua. Se houver suspeita de instabilidade segmentar, solicitar radiografias com estudo dinâmico, ou seja, perfil em flexão e extensão. Nesse último estudo, a movimentação do pescoço deve ser cuidadosa e com a presença do médico.

Na projeção anteroposterior, devem-se procurar: erosão de pedículo com ou sem massa paraespinal; afilamento do contorno dos pedículos vertebrais; alargamento da distância interpedicular; altura dos espaços intervertebrais (a diminuição sugere doença discal); altura e contorno dos corpos vertebrais (achatamento do corpo vertebral é encontrado em fratura ou osteoporose); lesões líticas (que sugerem metástase).

Nas radiografias simples em perfil, devem-se observar:

- Colapso do corpo vertebral (sugere infiltração maligna ou osteoporose). Caso o espaço discal esteja destruído, indício de infecção (discite)
- Alteração das linhas de curvatura formadas pelo alinhamento anterior e posterior dos corpos vertebrais
- Escavação da superfície posterior do corpo vertebral indicando lesão crônica intradural
- Diminuição do espaço discal intervertebral (doenças degenerativas)
- Estreitamento do canal vertebral
- Hipertrofia facetária e osteófitos.

As projeções oblíquas estudam especificamente os forames intervertebrais. Eles se encontram alargados em neurofibromas e diminuídos em doenças degenerativas com compressão radicular, em que se observam osteófitos. Na coluna lombar, procure pela figura do “cachorro escocês”. Se desfigurado, sugere fratura ou descolamento.

Ressonância magnética

É o principal exame para investigação de compressão mielorradicular, considerado padrão-ouro.

Tomografia computadorizada

A janela óssea é principalmente útil quando o nível de compressão medular é conhecido. Os cortes axiais claramente demonstram erosões ósseas, osteófitos, hipertrofia de facetas e estreitamento de canal vertebral. Em casos de neoplasias, quando houver massa paravertebral, mostra a relação desta com o corpo da vértebra e os forames intervertebrais. Determina também a extensão extraespinal da lesão, como ocorre, por exemplo, em neurofibromas com aspecto em haltere, tendo componente extra e intradural no nível do forame intervertebral.

A mielotomografia (geralmente realizada 6 a 12 h após injeção de pequena quantidade de contraste hidrossolúvel intratecal) é útil para esclarecer o nível de compressão medular e/ou radicular. Reserva-se esse exame para situações em que a ressonância magnética (RM) não esteja disponível, não seja possível ou seja contraindicada.

Exame de líquido cefalorraquidiano ou liquor

Jamais deve ser feita punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) se houver suspeita de compressão medular, pois, pelo efeito de gradiente de pressão, há risco de piora e agravamento da lesão, com piora neurológica.

Após a obtenção dos exames de neuroimagem, a análise do LCR é útil em casos de infecção por abscesso ou tuberculose (pelo aumento do número de leucócitos) e em neoplasias (mostra o aumento da taxa de proteínas e a dissociação proteinocitológica; a citologia pode revelar células neoplásicas).

A seguir, serão descritos os principais aspectos das afecções que determinam compressão medular e/ou radicular, de origem não traumática.

Doenças degenerativas da coluna vertebral | Espondilose e hérnias de disco

Hérnia de disco lombar

A história natural da doença degenerativa discal mostra alterações que se iniciam com a diminuição gradual do conteúdo aquoso do núcleo pulposo. Surgem rachaduras e fendas no ânulo fibroso externo. Como resultado, ocorrem prolapso do disco e colapso dos corpos vertebrais adjacentes, produzindo tensão e sobrecarga nas facetas articulares, levando a degeneração e hipertrofia. Essas alterações causam instabilidade da unidade segmentar, provocando dor, mormente durante a movimentação.

A hérnia de disco aguda corresponde à saída do núcleo pulposo através de fendas no ânulo fibroso discal por trauma único intenso ou por incidentes traumáticos repetitivos. A herniação geralmente ocorre em situação posterolateral e comprime a raiz nervosa adjacente. Ocasionalmente, pode ocorrer herniação central. Em 1 a 2% dos casos, a extrusão completa e mediana do disco determina compressão da cauda equina.[1,2]

O fragmento de núcleo pulposo herniado pode romper o ligamento longitudinal posterior e se tornar extruso. Ele pode migrar cranial ou caudalmente em relação ao espaço intervertebral correspondente, o que explica o fato de comprometer, às vezes, mais de uma raiz ou determinar quadro clínico de comprometimento de raiz nervosa não equivalente ao disco intervertebral lesado (Figura 177.2). Se essas alterações estiverem associadas a canal vertebral congenitamente estreito, a suscetibilidade para o desenvolvimento de compressão radicular aumenta. Nessa situação, uma pequena protrusão discal ou a hipertrofia das facetas articulares pode causar considerável compressão radicular.

Quadro clínico

A história de esforço, queda ou trauma geralmente precede a instalação dos sinais e sintomas: lombalgia ou lombociatalgia, em geral com trajeto radicular bem definido; a dor piora com tosse e outras manobras de esforço; sensações parestésicas de formigamento no território de distribuição da raiz afetada; déficit motor e abolição de reflexo. Há sinais de irritação radicular, sendo o mais pesquisado o sinal de Lasègue – quando o membro inferior afetado estirado é elevado até 60°, o paciente acusa dor aguda com irradiação no território de distribuição cutâneo da raiz comprometida. Na Tabela 177.1, resumem-se os principais locais e achados de exame nas hérnias discais lombares.

Figura 177.2 Corte sagital de ressonância nuclear magnética da coluna lombar, em T2, mostrando volumosa hérnia de disco no interespaço L4-L5.

Tratamento

Inicialmente é clínico, com analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. O uso de coletes pode ser útil em algumas situações. É discutível a eficácia do repouso em leito, o qual deve ser indicado somente se a dor for desencadeada por pequenos movimentos. São tomadas também medidas fisioterápicas locais.

A cirurgia está indicada nos seguintes casos:

- Urgência, em se tratando de síndrome de cauda equina com comprometimento de esfíncteres
- Déficit motor progressivo, principalmente se houver queda do pé (hérnia L4-L5)
- Dor intratável
- Crises repetitivas de lombociatalgia intensa.

Existem várias técnicas de tratamento cirúrgico, com ou sem fixação e fusão óssea.[3] Entretanto, as cirurgias consideradas padrão-ouro continuam sendo a fenestração interlaminar e a microdiscectomia, com auxílio de microscópio cirúrgico, o que possibilita a remoção do disco por meio de uma pequena incisão, reduzindo também o período de internação.

Canal estreito lombar

A estenose de canal vertebral lombar geralmente ocorre em pacientes que já apresentam o canal congenitamente estreito e que desenvolvem alterações degenerativas adquiridas com hipertrofia das facetas articulares e dos ligamentos amarelos associadas a prolapso do disco vertebral em geral calcificado e a espondilolistese.[3] É mais frequente em nível L4-L5. Determina claudicação do tipo neurogênico e sinais e sintomas de compressão radicular. Em muitos casos, o exame neurológico é normal. Às vezes, há diminuição dos reflexos profundos. Frequentemente, o sinal de Lasègue está ausente. Caracteristicamente, a dor é aliviada em flexão e com o repouso e piora quando se provoca a extensão da coluna lombar.[4]

O tratamento é cirúrgico e consiste em laminectomia ampla com facectomia medial e foramenotomia das raízes comprometidas. Realiza-se discectomia caso haja hérnia de disco. Se houver instabilidade, haverá necessidade de fixação e fusão.[3–5]

Hérnia de disco cervical

A fisiopatologia da degeneração discal é semelhante à apresentada no item "Hérnia de disco lombar". Os seguintes pormenores anatômicos explicam as particularidades encontradas em hérnia de disco cervical:

- Na coluna vertebral cervical, a raiz nervosa emerge acima do pedículo da vértebra de número correspondente. Desse modo, no espaço intervertebral C5-C6, a raiz comprometida é a C6

Tabela 177.1 Hérnias discais lombares.

Característica	Espaços intervertebrais		
	L3-L4	L4-L5	L5-S1
Frequência (%)	5 a 10	40 a 45	45 a 50
Raiz em geral comprometida	L4	L5	S1
Reflexo (abolido/diminuído)	Patelar	–	Aquileu
Déficit motor	Quadríceps (extensão do joelho)	Tibial anterior e extensor longo do hálux (queda do pé)	Gastrocnêmio (flexão plantar)
Diminuição da sensibilidade	Maléolo medial	Hálux e dorso do pé	Lateral no pé e superfície plantar
Distribuição da dor	Face anterior da coxa	Posterior da perna	Posterior do membro inferior até o tornozelo

- A saída da raiz cervical pelo forame intervertebral está em contato com a superfície inferior do pedículo

- Diferentemente da região lombar, na coluna cervical o espaço discal intervertebral está localizado junto à faceta articular inferior
- Na coluna cervical, dispomos de sete vértebras, porém contamos com oito raízes. Entre C7-T1, passa pelo forame intervertebral a raiz C8.

Na Tabela 177.2, resumem-se as principais localizações e os achados de exames neurológicos em hérnias discais cervicais.

Diante de um paciente com cervicalgia ou cervicobraquialgia, alguns sinais são sugestivos de doença discal. A hérnia de disco cervical causa limitação à movimentação do pescoço, principalmente a sua extensão, o que determina agravamento da dor. Geralmente, obtém-se alívio com a elevação do membro superior e a sua colocação em flexão, atrás da cabeça, de modo semelhante ao do teste de abdução do ombro, com o membro superior elevado acima da cabeça. O sinal de Spurling deve ser de pesquisa obrigatória e se caracteriza pela reprodução da dor radicular quando o examinador exerce pressão para baixo no vértex da cabeça do paciente, estando esta ligeiramente inclinada para o lado sintomático. Essa manobra equivale à do sinal de Lasègue para o membro inferior, provocando estreitamento do forame intervertebral.

Embora as considerações sobre o diagnóstico já tenham sido feitas no início deste capítulo, cabe aqui relembrar que na investigação de casos de hérnia de disco cervical é fundamental o estudo por radiografias simples de coluna cervical com avaliação dinâmica da estabilidade e a avalição por RM.

A primeira crise de radiculopatia cervical, na maioria dos casos, se resolve com tratamento clínico. A cirurgia será indicada se houver falência do tratamento conservador e se ocorrer déficit neurológico progressivo. A principal abordagem cirúrgica é a via anterior com microdiscectomia e fusão do espaço intervertebral. Nas hérnias em nível C7-T1 e naquelas em situação extremo-lateral, a técnica cirúrgica por via posterior é uma alternativa a ser considerada.[6]

Espondilose cervical

Por causa da grande mobilidade da coluna cervical, esta é alvo de alterações por osteoartrose que surgem na maioria das pessoas acima dos 50 anos de idade. Dessas, aproximadamente 20% irão desenvolver sinais e sintomas. A lesão resultante na medula e nas raízes origina-se de ação mecânica, por pressão direta ou sofrimento vascular. A instalação de alteração neurológica é gradativa, podendo abreviar o trauma e propiciar o aparecimento de sinais e sintomas.

O estreitamento do canal vertebral cervical, também referido como espondilose cervical, pode determinar quadro clínico de mielopatia e/ou radiculopatia.

A mielopatia espondilótica cervical costuma evoluir de modo lento e gradual com tetraparesia espástica, havendo predomínio do déficit motor nos membros inferiores, o que dificulta a marcha. Surgem sinais de tetraliberação piramidal, constatando-se clônus e sinal de Babinski. Os sinais e sintomas sensitivos são variáveis e menos proeminentes. A alteração do esfíncter urinário é de aparecimento tardio na evolução natural da doença e, geralmente, se inicia como urgência miccional.

Tabela 177.2 Hérnias discais cervicais.

Característica	Espaços intervertebrais			
	C4-C5	C5-C6	C6-C7	C7-T1
Frequência (%)	2	40	48	10
Raiz comprometida	C5	C6	C7	C8
Reflexo (abolido/diminuído)	Peitoral	Bicipital	Tricipital	Flexor dos dedos
Déficit motor	Deltoide (abdução do ombro)	Bíceps e braquirradial (flexão do	Tríceps (extensão do cotovelo)	Flexores profundos e músculos intrínsecos

		cotovelo)		
Parestesia e hiperestesia	Ombro, deltoide	Braço, antebraço, face radial e polegar	Faixa medial do antebraço, 2º e 3º dedos	Face ulnar do antebraço, 4º e 5º dedos

A radiculopatia pode vir de maneira isolada, principalmente nos casos de uncoartrose e compressão da raiz nervosa por osteófito, ou estar associada ao quadro de mielopatia. É comum encontrar comprometimento radicular no nível da lesão e sinais de mielopatia compressiva abaixo dela.

O tratamento nos casos de déficit neurológico evolutivo é cirúrgico. Procede-se à descompressão cirúrgica por via posterior, anterior ou uma associação dos métodos, na dependência das particularidades apresentadas em cada caso quanto ao quadro clínico e aos aspectos de neuroimagem.

Hérnias de disco torácico

Por serem raras, não serão consideradas aqui. Porém, a elas cabem as mesmas considerações fisiopatológicas relatadas anteriormente no tocante às hérnias cervicais. Quanto ao tratamento cirúrgico, quando indicado, recentemente considera-se a via endoscópica como alternativa válida em casos selecionados.

Neoplasias raquimedulares

Do ponto de vista topográfico, as neoplasias raquimedulares são classificadas em tumor extradural e tumor intradural (extramedular e intramedular).

Em adultos, a distribuição da porcentagem quanto à incidência dessas neoplasias é: 75% extradurais, 20% intradurais extramedulares e 5% intramedulares. De modo geral, a neoplasia raquimedular mais frequente é a metástase.[1]

Tumores extradurais

Os principais tipos em ordem de frequência são: metástases, mieloma e linfoma. Os tumores metastáticos na coluna ocorrem em 5% dos pacientes com câncer. Eles correspondem a 50% dos casos de mielopatia aguda em adultos na faixa dos 50 aos 70 anos.

Os principais carcinomas que originam metástases para a coluna vertebral, em ordem decrescente de frequência, são: mama, pulmão, próstata, tireoide e rim.

As vértebras da coluna torácica são as mais comprometidas, embora metástases possam ocorrer em qualquer local da coluna vertebral e, muitas vezes, serem múltiplas. Nas metástases vertebrais, o quadro clínico caracteriza-se por dor vertebral localizada e à palpação, contratura muscular e, às vezes, deformidade e abaulamento no local. Em seguida, surgem déficit motor ou sensitivo e disfunção autonômica dos esfíncteres.

Na investigação diagnóstica, as radiografias simples de coluna vertebral mostram lesões osteolíticas ou colapso vertebral na maioria dos casos. A tomografia computadorizada (TC) identifica a compressão extradural, os seus limites e se há expansão da massa tumoral para as estruturas paravertebrais. A RM identifica com maior especificidade a compressão medular e a existência ou não de múltiplos níveis da lesão (Figura 177.3).

Tratamento

A maioria das lesões metastáticas promove achatamento do corpo vertebral e corrosão dos pedículos, tornando instável o segmento da coluna comprometido. Nesses casos, o tratamento cirúrgico tem como objetivos:

- Estabelecer o diagnóstico, se desconhecida a origem da neoplasia primária
- Descompressão da medula
- Estabilização da coluna, o que, em geral, promove alívio da dor.

Em pacientes com piora neurológica rapidamente progressiva, a cirurgia assume caráter emergencial na tentativa de preservação das funções neurológicas. Em pacientes com duração de paraplegia acima de 6 a 12 h, os resultados cirúrgicos não são satisfatórios.

A radioterapia muitas vezes é o procedimento inicial apropriado em casos sem sinais de instabilidade ou compressão medular. Torna-se terapêutica adjuvante após a descompressão cirúrgica, em se tratando de neoplasias radiossensíveis.

Considera-se a quimioterapia em determinados grupos de neoplasias, tais como câncer de mama, mieloma múltiplo e câncer de próstata.

A punção-biopsia por agulha da massa tumoral ou do corpo vertebral infiltrado é útil quando o paciente não apresenta déficit neurológico. Desse modo, o diagnóstico anatomopatológico é estabelecido, optando-se pela terapêutica complementar com radio e/ou quimioterapia.

O prognóstico depende da natureza da neoplasia primária. Em geral, a sobrevida média após cirurgia e radioterapia varia de 6 meses, no caso de câncer de pulmão, até 45 meses, para câncer de próstata ou tireoide. Embora saibamos que doentes com doença metastática e comprometimento da coluna vertebral terão mau prognóstico, de acordo com White e Schofferman,[2] desenvolver paraplegia e ausência de controle de esfíncteres vesical e anal é morrer sem dignidade.

Mieloma | Considerações gerais

É uma condição maligna que afeta mais a população idosa. Geralmente, o tumor é múltiplo, comprometendo corpo vertebral, pelve, costela e crânio; porém, pode ser um tumor solitário, passando a ser denominado plasmocitoma. A compressão medular ocorre em cerca de 15% dos casos. Se houver suspeita de mieloma, as imunoglobulinas plasmáticas, a proteinúria de Bence Jones (que ocorre somente em 20% dos casos) e a cintigrafia óssea devem ser investigadas. A biopsia de medula óssea mostra infiltração das células plasmáticas pela neoplasia. No tratamento, além da possibilidade de descompressão cirúrgica, adiciona-se a quimioterapia. O prognóstico é variável, podendo apresentar sobrevivência prolongada em casos de mieloma solitário.

Tumores intradurais extramedulares

Os mais frequentes em adultos são os schwannomas e os meningiomas.

Schwannomas são neoplasias histologicamente benignas, de crescimento lento, originadas das raízes nervosas posteriores e podendo ocorrer em qualquer nível da coluna vertebral. Mais comumente, situam-se no interior do canal ou adquirem a forma de haltere através do forame intravertebral. Podem formar massas volumosas no interior do tórax ou na cavidade abdominal.

Os schwannomas acometem geralmente pessoas com idade de 30 a 50 anos. Do ponto de vista clínico, apresentam-se tipicamente com quadro de dor radicular. Em sequência, surgem sinais e sintomas decorrentes da lesão de determinada raiz nervosa, tais como: perda da força muscular de determinado músculo ou grupamento muscular e alterações sensitivas no território de distribuição cutânea (dermátomo) da raiz comprometida. Há hipo ou arreflexia profunda. Ulteriormente, surgem sinais de compressão medular.

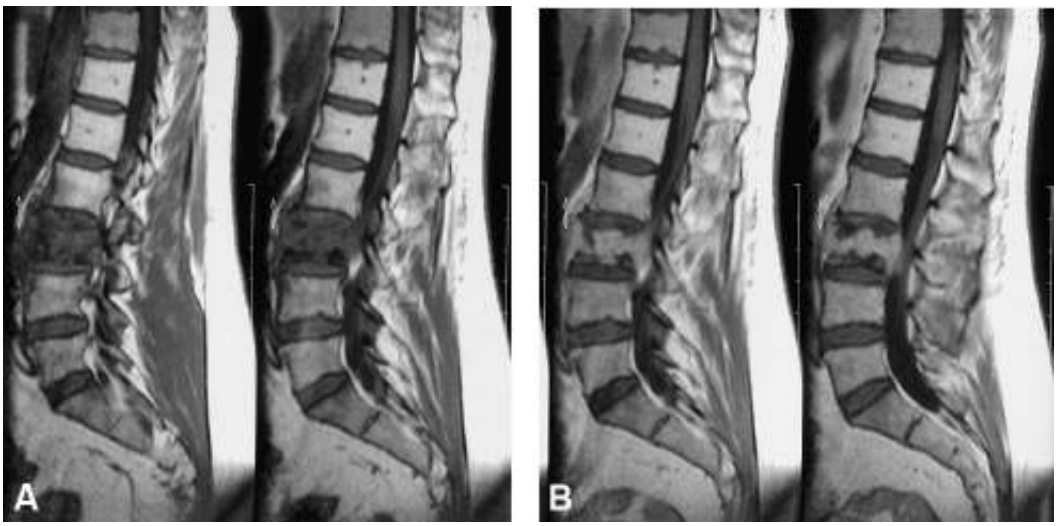

Figura 177.3 **A.** Corte sagital de ressonância magnética da coluna lombar, aquisição T1, evidenciando erosão do corpo vertebral de L3 por metástase de hipernefroma. **B.** Corte sagital de RM, com contraste de gadolínio, notando-se fragmento ósseo e tumor no interior do canal vertebral e consequente compressão da cauda equina.

Os neurofibromas geralmente são múltiplos, têm apresentação clínica semelhante à de schwannomas, exceto por seu aspecto histológico, e associação à doença de von Recklinghausen.

No diagnóstico por imagem com radiografias simples de coluna vertebral em projeção oblíqua, tanto do schwannoma quanto do neurofibroma, encontram-se, caracteristicamente, aumento e alargamento do forame intervertebral. A TC com janela óssea define melhor a extensão extravertebral da lesão, enquanto a RM delineia e identifica o comprometimento intra e extramedular. Em geral, essas neoplasias captam bastante o meio de contraste (Figura 177.4).

O tratamento é cirúrgico, com ressecção total da lesão, o que proporciona a cura.

Meningiomas raquidianos

Ocorrem preferencialmente em doentes idosos, são mais comuns no gênero feminino e em geral acometem a coluna torácica. Devido ao caráter lentamente progressivo da lesão, ocorre considerável deformidade da medula antes de sinais e sintomas serem determinados. Originam-se das granulações subaracnóideas, são benignos e de limites precisos. Diferentemente dos schwannomas, o quadro clínico se inicia com sinais de comprometimento medular. Inicialmente unilateral, determina, muitas vezes, síndrome medular semelhante à síndrome de Brown-Séquard (hemisseção medular). Desse modo, são encontradas: alteração motora e de sensibilidade profunda do lado da lesão e perda da sensibilidade superficial (térmica e dolorosa) do lado oposto, geralmente com distribuição assimétrica dos déficits e não de maneira completa. O exame complementar considerado padrão-ouro para o diagnóstico é a RM, que possibilita identificar claramente a lesão e as alterações de sinal na medula (Figura 177.5). A mielotomografia é um recurso alternativo válido. O tratamento é cirúrgico, objetivando a remoção total da lesão. Os resultados costumam ser muito bons, com taxa de recorrência abaixo de 5%. Porém, quando o tumor se origina anteriormente à medula, a retirada da dura-máter do local de implantação do meningioma é difícil, podendo facilitar a recorrência da neoplasia.

Tumores intramedulares

As neoplasias intramedulares correspondem a 5% dos tumores raquimedulares. As mais frequentes são os gliomas. Dentre esses últimos, destacam-se os astrocitomas, graus 1 e 2, e os ependimomas.

Outras lesões benignas que podem se situar na medula espinal são:

- Neoplasias: hemangioblastoma; lipoma; epidermoide
- Malformação vascular: angioma cavernoso
- Processos granulomatosos: tuberculose
- Parasitoses: neurocisticercose e granuloma esquistossomático.

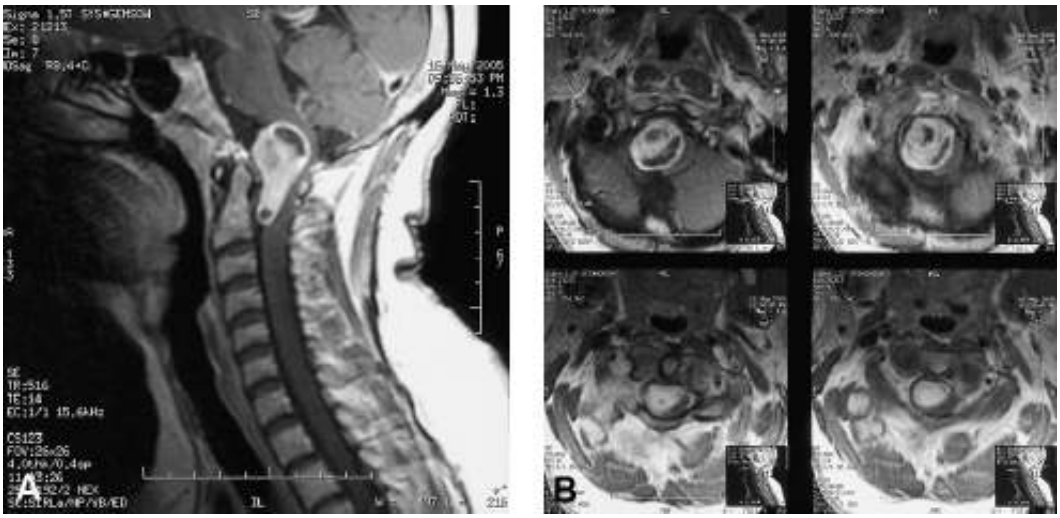

Figura 177.4 **A.** Corte sagital de ressonância magnética da coluna cervical, aquisição T1, com contraste, revelando neoplasia intradural extramedular no nível do forame magno. **B.** Corte axial de ressonância magnética mostrando lesão tumoral, correspondendo a schwannoma da raiz cervical C1 à direita, exercendo extensa compressão medular.

Figura 177.5 Corte sagital de ressonância magnética da coluna torácica. **A.** Aquisição T1 com contraste evidenciando neoplasia intradural extramedular com base de implantação e realce na dura-máter, típico de meningioma. **B.** Aquisição T2, evidenciando-se o tumor obstruindo a coluna liquórica.

Quadro clínico

A apresentação clínica é variável, mas em geral lenta e gradativa. A dor segmentar medular, cordonal, em queimação, é o sintoma mais comum. Com o progresso da lesão, a interrupção da decussação das fibras do trato espinotalâmico lateral causa perda da sensibilidade dolorosa e térmica no nível do segmento comprometido, podendo ocasionar a clássica "anestesia suspensa". A partir da expansão tumoral, o envolvimento do corno anterior da medula determinará a síndrome do neurônio motor inferior no grupamento correspondente no nível da lesão; o comprometimento do trato corticoespinal lateral produzirá a síndrome do neurônio motor superior abaixo do nível da lesão; o déficit sensitivo em geral é bilateral abaixo da lesão; e o envolvimento do cone medular determinará a disfunção dos esfíncteres vesical e anal.

As principais características das neoplasias intramedulares mais comuns estão discriminadas a seguir.

Astrocitoma

Promove verdadeira cavitação medular e faz diagnóstico diferencial com a siringomielia. No entanto, produz taxas elevadas de proteínas no LCR. Acomete preferencialmente adultos jovens. Trata-se de glioma originário dos astrócitos medulares, inicialmente com baixo grau de malignidade, porém já com aspecto infiltrativo, o que limita a sua ressecção cirúrgica (Figura 177.6).

Ependimoma de cone medular e cauda equina

A maioria dos ependimomas espinais incide nessa localização, sendo a variedade histológica mixopapilar a mais comum. Trata-se de neoplasia de crescimento lento que pode sangrar espontaneamente e ter apresentação clínica aguda. Geralmente determina síndrome de cone medular e/ou cauda equina. As células neoplásicas podem se disseminar pelo LCR e ocasionar implantes tumorais a distância. Na investigação diagnóstica, as principais características que sugerem ependimoma são radiografias simples de coluna vertebral na projeção anteroposterior com alargamento da distância interpedicular; em perfil, observam-se escavação e formação de concavidade na face interna dos corpos vertebrais; na RM, a localização e as características de intensidade de sinal e de captação de contraste (gadolínio) sugerem o diagnóstico de ependimoma.

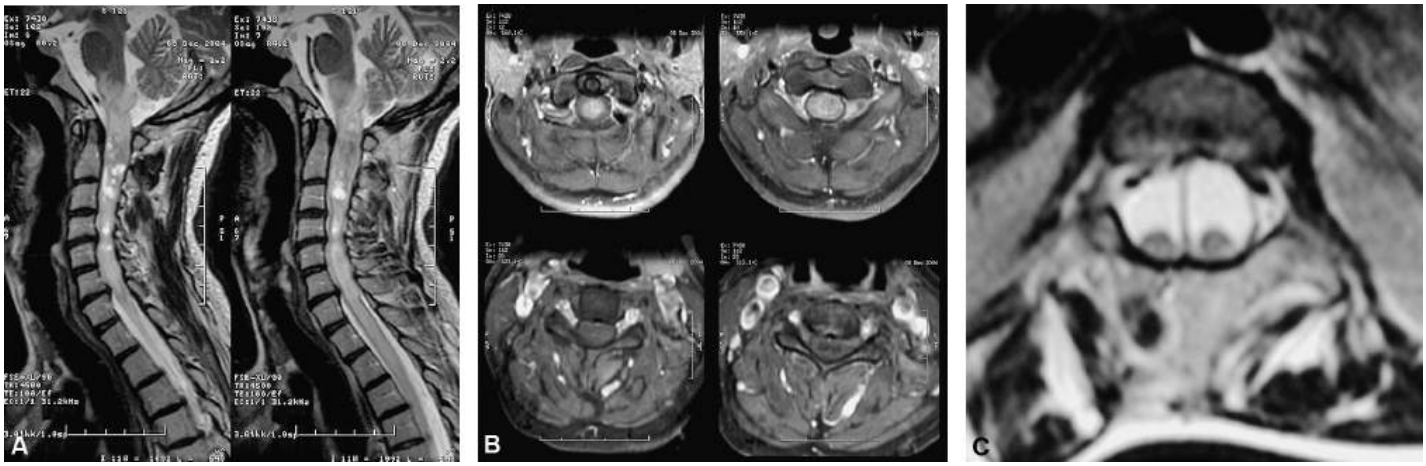

Figura 177.6 **A.** Corte sagital de ressonância magnética da coluna cervical, em T2, com contraste de gadolínio, mostrando extensa neoplasia intramedular. **B.** Corte axial constatando que o tumor ocupa e alarga todo o conteúdo da medula. **C.** Aspecto de astrocitoma intramedular.

O tratamento é a remoção cirúrgica mais completa possível. Em geral, o ependimoma apresenta plano de clivagem possibilitando sua ressecção total, valendo-se dos recursos tecnológicos, tais como aspirador ultrassônico e apurada técnica microcirúrgica.

Infecções espinais

As mais frequentes são de localização extradural (ou epidural) e correspondem aos abscessos ou empiemas epidurais, às discites e às infecções crônicas com baixo grau piogênico, tais como a tuberculose e a brucelose.

As infecções intradurais, extra ou intramedulares, que determinam efeitos compressivos são raras. As principais entidades infecciosas correspondem a: abscessos piogênicos, geralmente complicação de meningite; discites bacterianas; granulomas tuberculosos; infecção por citomegalovírus (CMV); e infecção fúngica (cândida). Serão descritas a seguir as características das principais infecções espinais.

Empiema epidural

Os abscessos epidurais ocorrem, preferencialmente, em pacientes debilitados, com antecedentes de diabetes, doença cancerígena, insuficiência renal ou hepática, alcoolismo, e em usuários de drogas.

O agende causal, na maioria dos casos (80%), é o *Staphylococcus aureus*, e a infecção ocorre por via hematogênica, a partir de foco infeccioso pulmonar, urinário ou da cavidade abdominal, ou diretamente, por contiguidade, a partir de osteomielite da vértebra. A localização preferencial é na coluna torácica. A lesão medular ocorre por compressão direta ou, secundariamente, em virtude de tromboflebite e infarto venoso.[2,7]

Os achados clínicos se caracterizam por dor intensa e contratura paravertebral no local afetado; toxemia; rigidez de nuca e da coluna vertebral à movimentação, com acentuada resistência à flexão; paraparesia crural rapidamente progressiva, podendo evoluir para tetraparesia, com sinal de perda sensitiva e retenção urinária. Esse quadro simula neoplasia extradural ou hematoma extradural.

Exames subsidiários

As radiografias simples de coluna vertebral podem ou não mostrar sinais de osteíte. A RM é o exame de escolha e confirma o local e a extensão da lesão extradural. O exame de LCR, quando realizado, mostra ligeira pleocitose, por conta de polimorfonucleares neutrófilos, porém, em geral, é normal. Encontram-se, ainda, leucocitose em hemograma e taxas elevadas de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa. As hemoculturas podem isolar o agente.

Tratamento

Trata-se de urgência neurocirúrgica. Realizam-se a laminectomia descompressiva e a drenagem do abscesso associada à antibioticoterapia por 4 semanas. A precocidade do diagnóstico e do tratamento proporciona melhores chances de recuperação das funções neurológicas.

Discite bacteriana (séptica)

A discite séptica é uma infecção primária no núcleo pulposo do disco intervertebral com envolvimento secundário dos platôs cartilaginosos e do corpo vertebral. Pode ser espontânea, ocorrer em pós-operatório de procedimentos em coluna vertebral, tais como cirurgias para hérnia de disco e laminectomias, e também após punção lombar, discografia e outros procedimentos invasivos.

Em geral, o quadro clínico da discite caracteriza-se principalmente por dor local intensa, exacerbada pela movimentação da coluna. Acomete mais a região lombar, estendendo-se para membros inferiores, abdome e região perineal. Os sintomas radiculares surgem em 50 a 70% dos casos.[8] Além disso, o paciente apresenta febre, rigidez e espasmo da musculatura paravertebral, com limitação de movimento.

O agente etiológico mais comum é o *Staphylococcus aureus*, seguido pelo *Staphylococcus epidermidis*, que é o agente mais frequente em casos de discite pós-operatória. Os microrganismos gram-negativos, incluindo-se *Escherichia coli*, e de infecção por *Proteus* sp. podem ser encontrados. A ocorrência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é mais comum em pacientes usuários de drogas.

A discite espontânea tem incidência maior de déficit neurológico e de radiculopatia do que a relacionada com pós-operatório de procedimentos em coluna vertebral. Ela apresenta duas variedades distintas:

- Juvenil: é a mais comum. Ocorre em jovens com menos de 20 anos de idade, sendo o *Haemophilus influenzae* o agente patogênico mais frequente. Surge, em geral, a distância, por via hematogênica em consequência de foco infeccioso, sendo mais comum após infecção urinária
- Adultos: em pacientes suscetíveis, principalmente em obesos, diabéticos e usuários de drogas.

A discite pós-operatória ocorre geralmente após discectomia lombar para tratamento de hérnia de disco, em uma taxa de incidência registrada na literatura[8] entre 0,2 e 3%. Pode haver ou não sinais externos de infecção pela ferida operatória. Na maioria dos casos, os sintomas se manifestam na terceira semana de pós-operatório.

A investigação diagnóstica de discite espontânea ou pós-operatória baseia-se nos achados de exames laboratoriais e de neuroimagem. A VHS apresenta-se elevada, em geral em torno de 60 mm na primeira hora. As taxas de VHS que não decrescem 3 a 4 semanas após a cirurgia representam alto indício de discite. A proteína C reativa (PCR) também costuma estar elevada e também é indicativa de infecção. Utilizam-se os controles das taxas de VHS e de PCR como indicador de resposta ao tratamento.

No hemograma costuma-se encontrar ligeira leucocitose, raramente acima de 12.000. Hemoculturas, na tentativa de isolar o agente, são positivas em até 50% dos casos.

A característica radiológica básica em discite que a difere da doença metastática é a destruição do espaço intervertebral. Nos tumores, geralmente a erosão óssea do corpo vertebral não ultrapassa os limites do disco. Na discite pós-operatória, as alterações em radiografias simples surgem, em média, a partir do terceiro mês. Portanto, não auxiliam no diagnóstico precoce da lesão. A sequência de alterações costuma ser:

- Alterações precoces: diminuição do espaço intervertebral e pequena reação óssea e desmineralização dos corpos vertebrais. Surgem 2 a 4 semanas após o início dos sintomas
- Esclerose óssea reacional das margens corticais adjacentes dos corpos vertebrais, representando neoformação óssea. Essas alterações ocorrem 4 a 12 semanas após o início da discite
- Irregularidade do platô cartilaginoso poupando os pedículos das vértebras, o que difere da tuberculose. Tardiamente, ocorre alargamento do espaço intervertebral com erosão dos corpos vertebrais
- A fusão completa espontânea dos corpos vertebrais ocorre, em média, 1 a 2 anos após o início do processo.

A RM da coluna vertebral é o principal exame diagnóstico. Além de demonstrar o comprometimento do disco e dos corpos vertebrais, possibilita visibilizar a região paravertebral e peridural quanto à possível ocorrência de abscesso. Caracteristicamente, são encontrados, nas imagens ponderadas em T1, diminuição da intensidade de sinal no disco e nos corpos vertebrais adjacentes e aumento de sinal dessas estruturas nas imagens ponderadas em T2.

Na TC com janela óssea, estabelecem-se três critérios básicos de diagnóstico: (1) fragmentação da placa cartilaginosa do disco; (2) formação de tecido exuberante paravertebral e obliteração de gordura; (3) abscesso paravertebral. Quando ocorrem as três alterações, existe diagnóstico de certeza de discite; se somente as duas primeiras, a especificidade do diagnóstico é de 87%.[1,8–10]

O exame de cintigrafia óssea apresenta positividade de 85% para discite. Os marcadores mais utilizados são tecnécio, nas fases iniciais da doença, e gálio, após 2 semanas do início dos sintomas.

Outro recurso que deve ser utilizado para diagnóstico, principalmente nas fases iniciais do processo, é a biopsia percutânea guiada por tomografia computadorizada, que resulta em até 60% de positividade em cultura e identificação do agente etiológico. Nesses casos, deve-se usar também coloração especial, para afastar a possibilidade de tuberculose vertebral. A biopsia tem como finalidade confirmar o diagnóstico pelo exame anatomopatológico e obter material para cultura e antibiograma.

O tratamento objetiva o alívio da dor e a erradicação da infecção. O tratamento clínico, com antibioticoterapia e imobilização com órteses externas, geralmente obtém bons resultados. Embora controverso, o esquema adotado por nós é o uso intravenoso de antibióticos de amplo espectro durante 4 a 6 semanas, com base nos resultados das culturas ou de maneira empírica, quando não isolamos o agente. Em seguida, continuamos com antibióticos por via oral por mais 4 a 6 semanas, monitorando a resposta mediante controles semanais das taxas de VHS e/ou PCR. Nessa fase, os medicamentos mais utilizados são ciprofloxacino e clindamicina.[8]

O tratamento cirúrgico só é indicado a casos de necessidade de descompressão dos elementos neurais, em virtude da formação concomitante de abscesso ou empiema epidural, ou de retirada de tecido de granulação exuberante exercendo efeitos compressivos no canal vertebral. A evolução natural do processo é para cura e fusão óssea espontânea.

Tuberculose vertebral (mal de Pott)

Em decorrência da resistência bacteriana e do aumento do número de pacientes imunodeprimidos ou imunossuprimidos, tem aumentado a incidência de tuberculose em geral e do tipo espinal.

A coluna vertebral é a mais acometida, e a doença começa pelo disco intervertebral, por ser a área menos vascularizada. Ela provoca discite, que se espalha e corrói o corpo da vértebra adjacente, com formação de abscesso frio paravertebral.

O quadro clínico clássico se caracteriza por emagrecimento, sudorese e febre noturna. Dor vertebral localizada e deformidade da coluna vertebral são frequentes. Os sinais e sintomas de compressão medular ocorrem em aproximadamente 20% dos casos. A instalação do processo pode ser gradual, com formação de material caseoso e acúmulo de tecido de granulação, ou surgir abruptamente em decorrência de colapso vertebral e desenvolvimento de cifose.

O diagnóstico se baseia nos achados típicos em radiografias simples da coluna vertebral, caracterizados por corrosão e colapso do espaço intervertebral, com angulação anterior das porções superior ou inferior dos corpos vertebrais comprometidos. A partir disso, o processo infeccioso se espalha para o corpo vertebral, podendo comprometer os pedículos e as facetas articulares e determinando instabilidade da coluna vertebral e deformidade. A RM, com gadolínio como meio de contraste, mostra massa epidural com abaulamento dos tecidos moles paravertebrais.

Tratamento

Nas fases iniciais, a punção-biopsia por agulha, guiada por tomografia computadorizada, com frequência é suficiente para estabelecer o diagnóstico. Em fases mais avançadas da doença, é necessária a intervenção cirúrgica. Segue-se a terapia antituberculosa clássica por período prolongado.

Se houver sinais de compressão medular, será necessária a descompressão. A abordagem cirúrgica depende do aspecto de neuroimagem: pode ser por via posterolateral; por costotransvertectomia, em que se promove a retirada da inserção da costela medialmente e do processo transverso da vértebra; e com drenagem do abscesso e retirada da porção do corpo vertebral destruída, seguida de fixação e fusão. Outra via utilizada é a anterior transtorácica, que possibilita a descompressão do canal vertebral, a retirada do material caseoso e dos debris, sem retração da medula. Após a corpectomia (retirada do corpo vertebral), é obrigatória a fusão com adaptação de enxerto ósseo autólogo e fixação com placa e parafusos em titânio.

Parasitoses

Em nosso meio, as entidades mais frequentes são neurocisticercose e neuroesquistossomose.

Neurocisticercose raquidiana

A neurocisticercose raquidiana é pouco frequente, se comparada ao tipo encefálico.[11,12] O cisticerco pode chegar ao canal vertebral pela circulação sanguínea por meio do fluxo retrógrado, pelo plexo venoso vertebral de Batson, que, por não ter válvulas, possibilita a transmissão direta da pressão venosa da cavidade abdominal para as veias do coxim gorduroso peridural do canal vertebral. Outro mecanismo é a passagem direta do cisticerco, pelo LCR dos ventrículos cerebrais, para o canal ependimário e o espaço subaracnóideo.

A via sanguínea é considerada a mais frequente fonte de infestação intramedular, enquanto a via subaracnóidea é a responsável pela maioria das infestações extramedulares.[11–13]

A localização preferencial é o espaço subaracnóideo e a região lombossacra.[14] As intradurais extramedulares são as mais frequentes, porém também podem se situar no interior da medula.[15]

As lesões ocasionadas pela neurocisticercose raquidiana ocorrem por compressão direta do próprio cisticerco, por reação inflamatória desencadeada pela degeneração do cisto, determinando aracnoidite, ou por degeneração da medula em virtude de paquimeningite e insuficiência circulatória.

As manifestações clínicas mais comuns são sinais de compressão medular e/ou radicular e síndrome de cauda equina. Além disso, com frequência se observam sinais de comprometimento encefálico concomitante.

O diagnóstico baseia-se na positividade das reações sorológicas específicas para o diagnóstico de neurocisticercose no LCR e na reação inflamatória linfocitária, com eosinorraquia. Nas imagens por RM, encontram-se sinais de aracnoidite inespecíficos. Os cistos intramedulares podem ser evidenciados por sinais que indicam processo expansivo intramedular inespecífico. Eventualmente, são detectados cistos parasitários livres no espaço subaracnóideo.

O tratamento medicamentoso com parasiticidas do tipo praziquantel ou albendazol ainda não tem eficácia estabelecida em cisticercose raquidiana. Os cistos localizados no espaço subaracnóideo medular geralmente estão na forma racemosa. Se houver sinais de compressão medular e/ou radicular, o tratamento será cirúrgico, com laminectomia e irrigação exaustiva. Os cistos livres são facilmente removíveis. Quando há reação inflamatória significativa, com formação de aracnoidite, debris e bloqueios no espaço subaracnóideo em vários níveis, opta-se pelo tratamento com corticosteroides, porém a longo prazo este se mostra não efetivo.

Esquistossomose medular

Em nosso meio, a esquistossomose mansônica é uma das principais parasitoses que afetam o homem. Pela sua prevalência e elevada morbidade, situa-se entre os mais importantes problemas de saúde pública. No Brasil, o primeiro relato de comprometimento esquistossomótico medular ocorreu em 1945, e foi feito por Carlos Gama e Marques de Sá.[16] Tratava-se de um caso de mielite transversa, em um paciente com paraplegia de início súbito, submetido a intervenção cirúrgica e retirada de um tumor identificado, no exame anatomopatológico, como granuloma contendo ovos de *Schistosoma mansoni*. Desde então, vários casos têm sido relatados na literatura.[17–19]

O comprometimento medular pode se manifestar de quatro maneiras: (1) parenquimatosa mielítica; (2) meningomielorradiculite com envolvimento de meninges e parênquima;[20] (3) radiculite comprometendo múltiplas raízes nervosas; (4) forma tumoral de situação intramedular em que a exuberante reação granulomatosa, em torno de maior quantidade localizada de ovos, forma um processo tumoral que pode determinar compressão medular.

As lesões granulomatosas localizam-se preferencialmente na região do cone medular, em decorrência do mecanismo de embolização retrógrada de ovos e da propagação da doença pelas veias do plexo Batson, conectando o sistema venoso porta e a veia cava às veias medulares. Essa migração pode estar relacionada com o esforço físico, que, em situações de aumento da pressão intra-abdominal, favoreceria a passagem de ovos e vermes para a medula espinal. A coexistência de hipertensão porta também possibilita abertura maior das anastomoses venosas. As lesões teciduais no sistema nervoso central podem ainda estar relacionadas com depósitos de imunocomplexos, o que torna possível explicar pacientes com sinais e sintomas de comprometimento medular e/ou de raízes espinais, na ausência de ovos do parasita ou de granuloma, determinando a síndrome liquórica da esquistossomose.[19] Essa síndrome é caracterizada por hipercelularidade com predomínio de mononucleares e de eosinófilos, aumento de proteínas por conta de gamaglobulinas e reação de imunofluorescência positiva para *Schistosoma mansoni*.

No quadro clínico, a meningomielorradiculite é o tipo mais frequente. O sucesso terapêutico depende, fundamentalmente, do diagnóstico precoce. Assim, todo paciente proveniente de zona endêmica que apresente

paraparesia crural dolorosa aguda, acompanhada de arreflexia, distúrbio sensitivo de distribuição assimétrica e incontinência urinária, deve ser investigado quanto à possibilidade de esquistossomose medular.

O tratamento mais utilizado é com corticosteroides, sendo mais empregada a prednisona, na posologia de 100 mg/dia, seguida de diminuição gradativa, de 10 mg a cada 3 dias, até alcançar a dose de manutenção de 20 a 30 mg/dia. A droga parasiticida mais utilizada é a oxamniquina, em única dose de 60 mg/kg. Durante o tratamento, acompanha-se a probabilidade de diminuição da resposta imunológica pela dosagem de marcadores específicos no LCR.

Doenças vasculares da medula

Malformações arteriovenosas

São anomalias congênitas dos vasos sanguíneos que nutrem a medula. Estabelece-se comunicação direta entre artéria e veia, criando um *shunt* e deixando de passar o sangue pela rede capilar, que, em consequência, apresenta-se pouco desenvolvida.

Localização

Pode localizar-se nas regiões a seguir:

- Região cervical (20%): origina-se da artéria espinal anterior e, geralmente, se situa no interior da medula (intramedular)
- Região torácica alta (15%)
- Região toracolombar: é o local mais frequente. Pode ser intra e/ou extradural. Geralmente, o suprimento arterial principal se origina de ramos durais provenientes das artérias radiculares. A localização intramedular é rara.

Quadro clínico

A instalação é súbita em cerca de 40% dos casos e pode determinar:

- Fenômenos isquêmicos na medula
- Hemorragia subaracnóidea espontânea com cefaleia, vômitos, rigidez de nuca e dor intensa vertebral e em membros inferiores
- Hematoma extradural
- Hematoma intradural
- Hematoma intramedular (hematomielia).

Os hematomas determinam lesão medular aguda, quase sempre completa. Em cerca de 60% dos casos, a instalação é gradual, provavelmente por aumento da pressão venosa, de trombose venosa, do fenômeno de roubo vascular e da aracnoidite. Nesses casos, ocorre deteriorização progressiva com sinais de compressão medular. A dor vertebral é comum. Em lesões situadas na região toracolombar, encontram-se sinais de comprometimento do neurônio motor superior e inferior em membros inferiores. Pode-se auscultar sopro na coluna vertebral na área da malformação arteriovenosa medular e, ocasionalmente, são encontradas lesões cutâneas nos dermátomos correspondentes, podendo ser hemangiomas, nevos ou angiolipomas.

Investigação diagnóstica

À RM, encontram-se sinais anormais correspondendo a lesão medular, de tipo serpiginoso, ou a drenagem venosa anômala.

A angiografia seletiva medular é obrigatória para delinear e identificar as artérias nutridoras da malformação arteriovenosa e a drenagem venosa.

Tratamento

A história natural da doença mostra que 60% dos pacientes com malformação arteriovenosa medular com instalação gradual dos sintomas são incapazes de deambular no prazo de 3 anos. Portanto, ela deve ser tratada

evitando-se a progressão da lesão e proporcionando melhora da marcha e dos distúrbios esfincterianos. A demora em instituir o tratamento pode resultar em dano medular irreversível.

O tratamento é a embolização e/ou cirurgia objetivando exérese total da lesão.[9]

Hematomas intrarraquidianos epidurais ou subdurais espontâneos

Os hematomas intrarraquidianos espontâneos ocorrem, preferencialmente, no espaço epidural. As principais causas são:

- Ruptura de malformação arteriovenosa espinal
- Plaquetopenia ou outros distúrbios da coagulação sanguínea, em pacientes que sofreram punção lombar
- Uso de anticoagulante
- Doença hepática.

O quadro clínico é de instalação aguda e rapidamente progressiva de déficit neurológico, levando à síndrome medular transversa completa.

A RM é o exame de escolha para determinação do local e da extensão da lesão. A descompressão cirúrgica em caráter de urgência é obrigatória, realizando-se laminectomia e drenagem do hematoma, associada à correção de algum distúrbio da coagulação.

Anomalias do desenvolvimento espinal

Na idade adulta, as principais lesões são:

- Siringomielia
- Cistos aracnóideos espinais
- Disrafismos espinais ocultos (espinha bífida).

Siringomielia

A siringomielia corresponde à anomalia do desenvolvimento que determina a formação de cavidade intramedular. Os segmentos cervicais inferiores são os mais afetados, porém pode haver extensão cranial até o tronco encefálico (siringobulbia) ou extensão caudal até o cone medular.

O surgimento dessa cavitação está relacionado com a obstrução da passagem de LCR no nível do forame magno, geralmente em associação à malformação de Arnold-Chiari, situação em que ocorre a descida das tonsilas cerebelares e do *vermis* pelo forame magno. A siringomielia também pode ser secundária a lesões traumáticas, após contusão medular ou hematomielia, ou decorrer de sequela de processos inflamatórios com a formação de aracnoidite.

A siringomielia, em geral, oblitera o canal central da medula, tornando possível a formação de grupamentos celulares da camada ependimária que invadem as suas paredes. Esse quadro deve ser diferenciado da hidromielia, o qual corresponde à persistência congênita e ao alargamento do canal central da medula.

Quanto à classificação, as principais variedades de siringomielia são a comunicante e a não comunicante. A primeira corresponde à dilatação do canal central da medula e está associada às anomalias do forame magno e à aracnoidite de base. O tipo não comunicante é formado por cistos intramedulares que não se comunicam com o canal central e tampouco com o espaço subaracnóideo. Esse tipo é encontrado associado a tumores intramedulares (geralmente astrocitoma) e após traumatismos.

A patogenia exata da siringomielia permanece inexata. A teoria hidrodinâmica proposta por Gardner, em 1965, resultando em ondas de pressão liquórica aumentada através do canal central, não se aplica a todos os casos. Recentemente, acredita-se que a formação da cavidade siringomiélica se deva à transmissão de alteração de pressões transmitida por veias epidurais durante os esforços. Havendo obstrução no nível do forame magno, essas alterações de pressão forçariam o LCR a penetrar na substância medular, resultando na formação de uma cavitação.

O quadro clínico se caracteriza classicamente pela dissociação tipo siringomiélica da sensibilidade, com distribuição suspensa na porção proximal do tronco e membros superiores e com preservação de outras regiões.

Há dor em queimação que se irradia para os membros superiores e hipotrofia e fraqueza da musculatura

intrínseca das mãos e da escápula, devido ao comprimento do corno anterior da medula nesse nível. Mais tardiamente, surgem sinais de comprometimento de tratos longos (corticoespinal lateral), principalmente liberação piramidal. Ocorrem sinais de lesão de nervos cranianos com origem bulbar se houver extensão da lesão com formação de siringobulbia.

A associação a hidrocefalia se dá em 25% dos casos de siringomielia, porém, na maioria, é assintomática.

A RM é o principal exame para investigação diagnóstica, demonstrando a cavidade siringomiélica e a coexistência, em muitos casos, da malformação de Arnold-Chiari (Figura 177.7).

O principal diagnóstico diferencial que se impõe é a neoplasia (astrocitoma cístico) intramedular. Nesses casos, o exame de LCR é de grande valia, encontrando-se normal em siringomielia e apresentando elevadas taxas de proteína em tumores intramedulares.

Tratamento

A siringomielia permanece uma difícil condição para tratamento. A história natural mostra que a doença é lenta e progressiva. O objetivo principal do tratamento é retardar a progressão da lesão e dos sinais e sintomas. Havendo malformação de Arnold-Chiari concomitante, a descompressão do forame magno resulta em melhora temporária dos sinais de liberação piramidal e dos sinais de comprometimento de tronco encefálico. A derivação da cavidade siringomiélica para o espaço subaracnóideo é outro recurso terapêutico. Entretanto, apesar de todos os esforços, a maioria dos pacientes apresenta deterioração progressiva.

Cistos aracnóideos espinais

Cistos intradurais

É considerado aqui apenas o de origem congênita.[21]

O cisto de Tarlov corresponde ao cisto aracnóideo espinal em que há comunicação com o espaço subaracnóideo. É um cisto perineural, geralmente múltiplo, que surge nas raízes dorsais em qualquer nível vertebral, porém é mais frequente e proeminente na região do sacro. O seu conteúdo é líquido cefalorraquidiano.

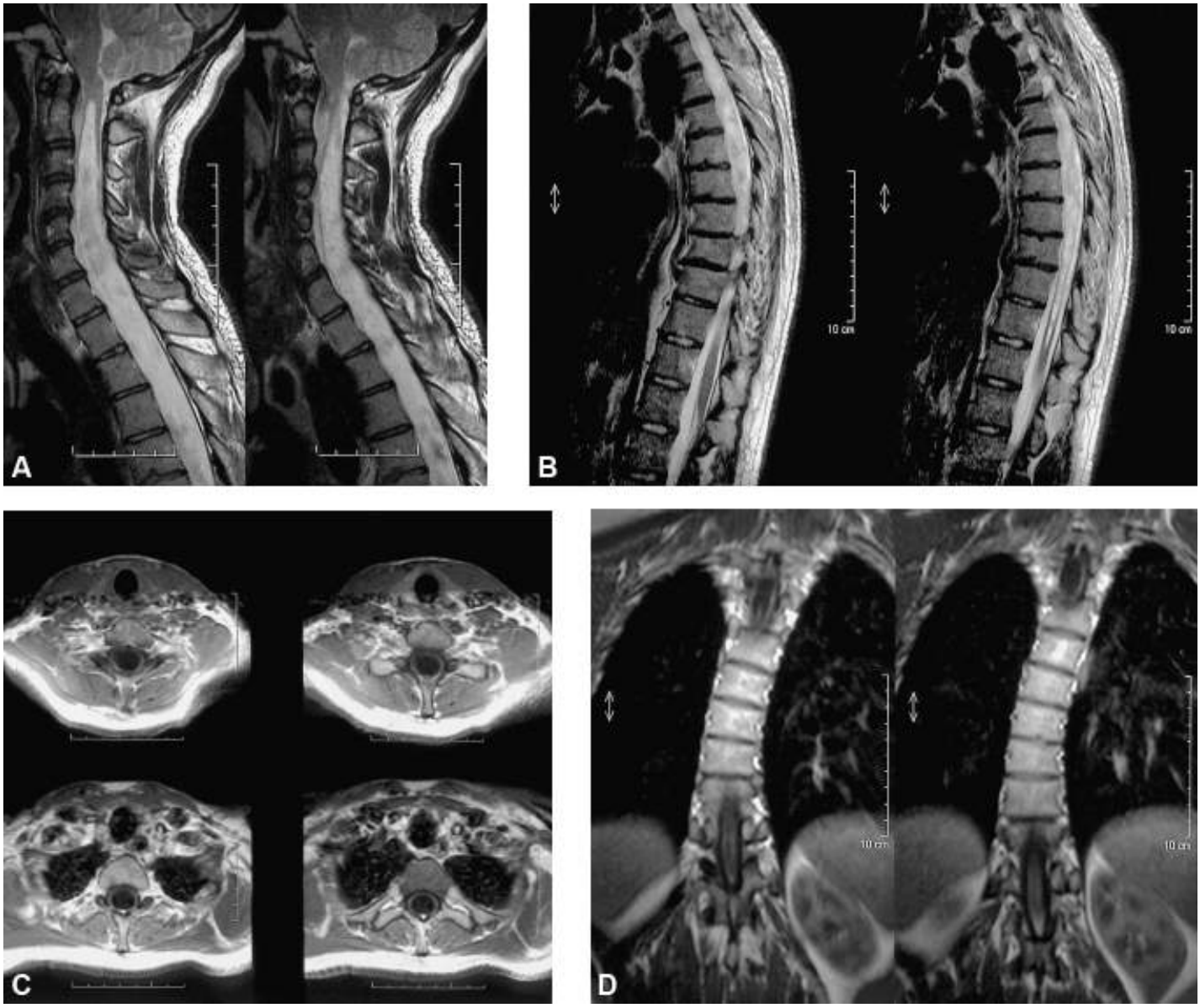

Figura 177.7 **A** e **B.** Corte sagital de ressonância magnética da coluna cervical, aquisição T2/TSE, revelando extensa cavitação intramedular em decorrência de siringomielia. **C.** Corte axial de ressonância magnética mostrando a cavidade no interior da medula. **D.** Ressonância magnética anteroposterior T1, em que se evidencia deformidade óssea e escoliose.

Quadro clínico

Pode ser assintomático (achado incidental de exame) ou determinar radiculopatia por pressão na raiz nervosa adjacente. A sintomatologia variada depende do tamanho do cisto e da proximidade da medula e das raízes. O cisto de Tarlov, quando sintomático, determina dor ciática e, às vezes, distúrbios de esfíncter.

O tratamento cirúrgico consiste na ressecção completa do cisto. Quando esta não for possível devido a aderências fibrosas, pode-se utilizar a técnica da marsupialização do cisto. De modo geral, os cistos tendem a recidivar se ressecados parcialmente.

Cistos extradurais

Os principais cistos extradurais são:

- Cistos neuroentéricos: de conteúdo mucoide, encontrados, ocasionalmente, em situação ventral em relação à medula. São, com frequência, associados à malformação vertebral (espinha bífida oculta). Admite-se serem consequentes a remanescente do ducto neuroentérico
- Cistos epidermoides ou dermoides: localizam-se preferencialmente na coluna lombar e em posição dorsal em relação ao saco dural. Seu conteúdo é constituído de material mucoide ou seroso, e não de LCR. Podem ser de origem congênita ou secundária à implantação de células das camadas da pele, após procedimento de punção lombar. O diagnóstico baseia-se nos achados de RM e o tratamento é cirúrgico.

Disrafismos espinais ocultos (espinha bífida)

A chamada espinha bífida (*spina bifida*) é uma anormalidade congênita na qual não existem processo espinhoso e parte das lâminas vertebrais. É a anormalidade de desenvolvimento mais frequente. Estima-se que ocorra em 20% da população.[1,9] Em geral, é assintomática, constituindo um achado incidental, embora possa interferir na biomecânica da coluna vertebral. Ocasionalmente, a espinha bífida está associada a outras anomalias da medula e/ou raízes nervosas, tais como diastematomielia, síndrome da medula ancorada, lipoma de cauda equina ou tumores dermoides e teratomas.

Os sinais e sintomas surgem em decorrência das condições associadas à espinha bífida anteriormente mencionadas. Com frequência, se devem à síndrome da medula ancorada (ou presa) e se caracterizam por alteração da marcha, do tipo espástico, fraqueza e atrofia dos membros inferiores, déficit sensitivo, distúrbio de esfíncter urinário e deformidades de extremidades. Nessas situações, há deformidade em coluna vertebral (escoliose ou cifose) visível e palpável, além de estigmas cutâneos de disrafismos. Esses últimos compreendem hipertricose, com formação, às vezes, de tufo de cabelo; lipoma subcutâneo que se estende à raque; formações angiomatosas; nevo; e seio dérmico.

A medula ancorada caracteriza-se pelo posicionamento anormal do cone medular, abaixo da vértebra L2, associado a espessamento e aderência do *filum terminalis*, o qual impediu a migração cranial da medula durante o desenvolvimento. Outras lesões concomitantes podem ocorrer: lipoma intradural de cauda equina; tumores embrionários; diastematomielia; e os seios dérmicos contendo cistos epidermoides ou dermoides (Figuras 177.8 e 177.9).

A diastematomielia é a malformação congênita caracterizada pela duplicação ou divisão da medula terminal. Cada hemimedula é separada da outra pela dura-máter e por um septo osteocartilaginoso. Essa anomalia deve ser tratada cirurgicamente. Faz-se a liberação da medula ancorada por secção do *filum terminalis*, remoção do septo e reconstrução da dura-máter.

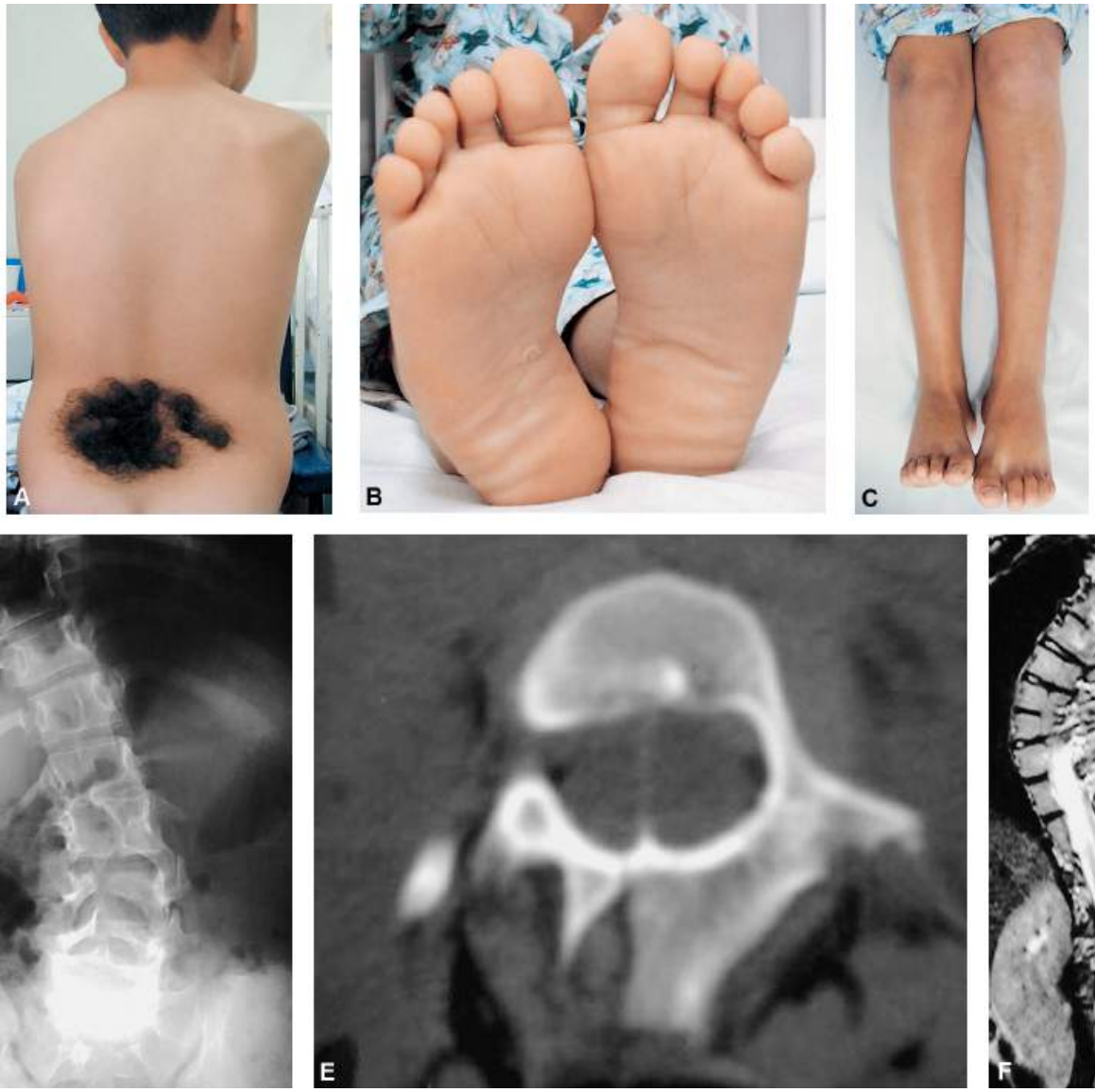

Figura 177.8 **A** a **C.** Estigmas de disrafismo espinal oculto. Hipertricose e deformidade de extremidades com encurtamento do membro inferior direito. **D.** Radiografia simples de coluna lombar em anteroposterior revelando escoliose lombar e malformação dos arcos posteriores das vértebras. **E.** Córtex axial de tomografia computadorizada mostrando septação no interior do canal medular. **F.** Imagem de ressonância magnética mostrando a medula em situação baixa e duplicada.

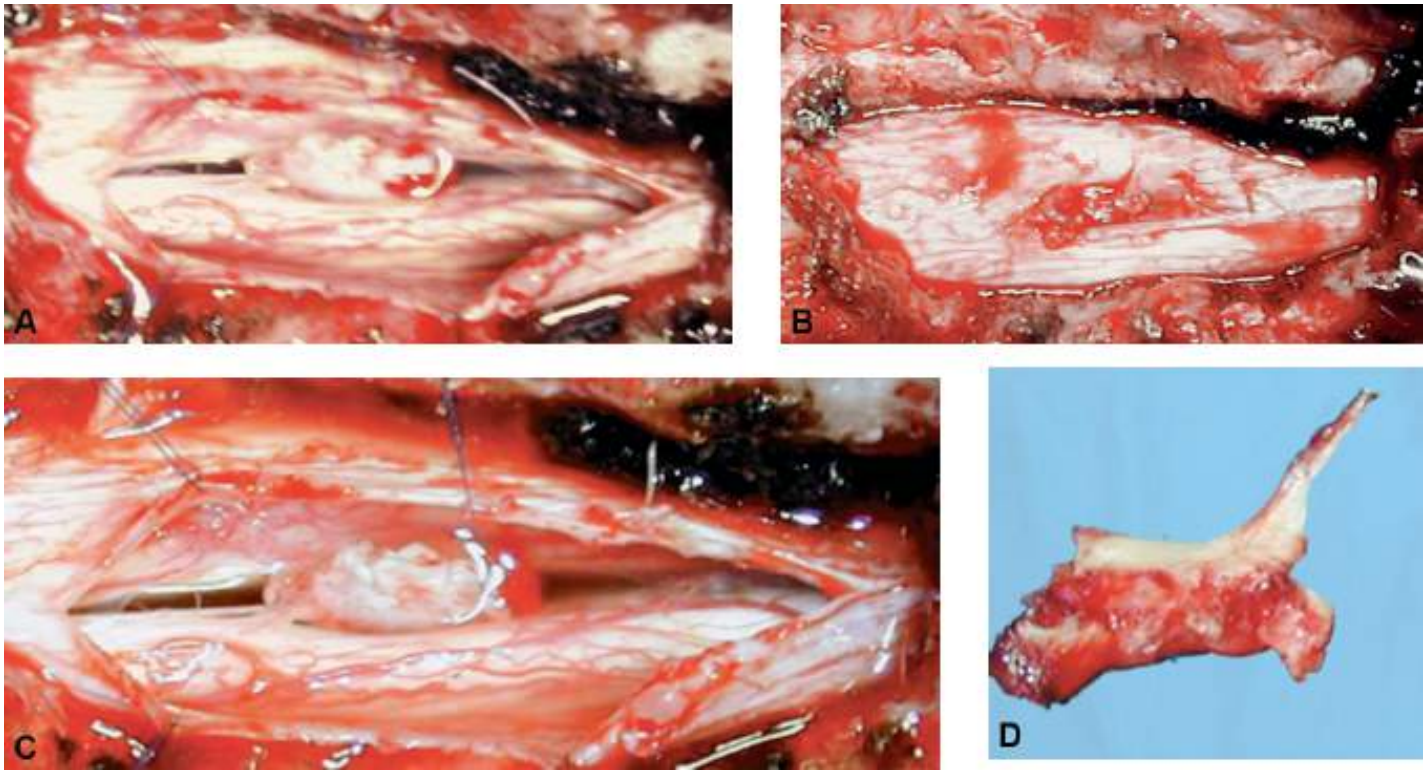

Figura 177.9 Aspecto intraoperatório de paciente com diastematomielia. Notar a existência e a retirada posterior do septo osteocartilaginoso que dividia a medula longitudinalmente.

Capítulo 178

Tumores Primários e Metastáticos do Sistema Nervoso

Edmur Franco Carelli e Guilherme Borges

Tumores com origem no tecido neuroepitelial

Gliomas

Glioma é um termo usado amplamente para definir vários tipos de tumores, com comportamentos biológicos diferentes, derivados da glia. Esses constituem 45 a 50% de todos os tumores intracranianos em séries hospitalares e 62% na população, excluindo os tumores da hipófise.

Tumores astrocíticos

Esses tumores são derivados de astrócitos. Sua classificação, aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS),[1] de acordo com a conformação histológica, é:

- Astrocitoma pilocítico grau 1
- Astrocitomas difusos (gemistocítico, protoplasmático, fibrilar) grau 2 (*low grade*)
- Astrocitoma anaplásico (maligno) grau 3
- Glioblastoma (glioblastoma de célula gigante e gliossarcoma) grau 4
- Xantoastrocitoma pleomórfico graus 2 e 3
- Astrocitoma de célula gigante subependimário grau 1.

A classificação em graus obedece à proposta de Kernohan, que favorece a percepção de agressividade, a qual é crescente de acordo com o grau.

Esses tumores ainda podem ser avaliados por seu potencial proliferativo por meio de:

- Bromodesoxiuridina (BrDU): estuda o índice de células na fase S (LI), portanto, o potencial proliferativo do tumor: 0 a 1%, grau moderado de anaplasia; 1 a 5%, anaplasia; mais que 5%, glioblastoma
- Ki-67 (anticorpo monoclonal): esse estudo identifica todas as células que não estão em repouso. Esse marcador tem correlação com a histologia e a BrDU LI dos gliomas
- MIB-1 (anticorpo que detecta o Ki-67): é outro modo de fazer a avaliação proliferativa.

Astrocitoma pilocítico

Esse tumor corresponde a 2% dos gliomas e afeta mais as crianças no início da segunda década de vida, com pico médio em torno dos 13 anos. O segundo pico de incidência é em adultos jovens, entre 25 e 40 anos. Localiza-se, preferencialmente, no cerebelo e no tronco cerebral, em torno de 61%; 28% no quiasma óptico e no hipotálamo; e 11% no hemisfério cerebral. Quando localizado no cerebelo, pode produzir aumento da pressão intracraniana por obstrução liquórica, induzindo hidrocefalia, disfunção cerebelar (ataxia com distúrbio da marcha e nistagmo) e paresia do sexto par.[2]

A localização na área do quiasma e do hipotálamo leva à diminuição da acuidade visual, a distúrbios endócrinos ou sintomas de hidrocefalia. Esse tipo pode estar associado à neurofibromatose em aproximadamente 40% dos casos.

A localização hemisférica, que é mais comum entre a segunda e a quarta década de vida, pode provocar cefaleia, convulsão ou deficiências motoras e sensitivas conforme o local anatômico hemisférico próximo do sulco central.

Durante a investigação radiológica por tomografia computadorizada (TC) de crânio ou ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo, geralmente fica evidenciado um cisto com área nucleada; as paredes do cisto e o núcleo são realçados pela administração de contraste, porém o núcleo pode se apresentar como massa heterogênea.

O tratamento é cirúrgico e, quando possível, a exérese total promove a cura. Quando houver recidiva abordável, deve ser reoperado. Radioterapia ou quimioterapia não são eficazes.[2]

Astrocitoma difuso

Essa neoplasia é diagnosticada em adultos de 35 a 45 anos e tem incidência de 5 a 23,5% em relação a todos os gliomas.

A localização privilegia os hemisférios, especialmente frontal (40%), temporal (25%) e parietal (25%); os outros 10% correspondem a tálamo, mesencéfalo e ponte.

O principal sintoma é a convulsão (65%), que pode existir anos antes do diagnóstico. A seguir, estão os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana (40%), deterioração mental (15%) e déficits focais (10%).

Histologicamente diferencia-se em fibrilar, gemistocítico e protoplasmático.

A TC demonstra área hipodensa homogênea com pouco efeito de massa e pouco realçada pelo contraste. A RNM evidencia esses tumores, principalmente; com contraste verifica-se ampla área de infiltração sem grande desvio e com aspecto homogêneo e hiperintenso em T2.

O tratamento é cirúrgico com exérese total, quando possível. A radioterapia pode aumentar a expectativa de vida de 1 a 3 anos, porém a quimioterapia não é indicada. A sobrevida geralmente é de 3,5 anos, sendo acima de 5 anos para 26 a 33% dos acometidos. A recorrência leva 86% dos casos à anaplasia; essa evidência mantém a discussão quanto ao uso da radioterapia de modo não cauteloso.

Astrocitoma anaplásico

Esse tipo de tumor astrocítico incide na fase adulta tardia (idade média de 46 anos) e corresponde a 10 a 30% dos gliomas.[3] Sua origem pode ser primária ou secundária (transformações malignas de graus menores).

A localização é semelhante à dos astrocitomas difusos. A manifestação clínica principal é a convulsão (50%), seguida dos sinais e sintomas de hipertensão intracraniana (40%), deterioração mental (15 a 20%) e déficits focais (10 a 15%).

A TC demonstra lesões hipodensas com pouco efeito de massa e pouco realçada pelo contraste. A RNM delimita o tumor com imagem hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 e com maior definição após contraste.

O tratamento consiste em exérese total, quando possível, e radioterapia, quimioterapia e braquiterapia intersticial em casos escolhidos. A sobrevida é de 40 a 50% após 2 anos, e 18% após 5 anos. Aproximadamente 45% dos tumores progridem para glioblastoma.

Glioblastoma multiforme

Esse tumor incide, principalmente, em pessoas entre 50 e 60 anos. De acordo com a última classificação da OMS, ele está relacionado com a idade e pode ser classificado em primário e secundário. O primário atinge paciente acima da quinta década de vida e tem comportamento mais agressivo. O secundário atinge, principalmente, crianças e adultos jovens até a quarta década; seria a transformação de outra histologia de baixo grau.[4]

O glioblastoma corresponde a 45 a 50% de todos os gliomas, sendo o tumor mais frequente do sistema nervoso central (SNC). Pode estar em qualquer parte do SNC e tem predomínio hemisférico, com distribuição frontal de 45%, temporal de 25% e parietal de 25%. Quando se apresenta no corpo caloso com infiltração para os hemisférios, adquire o aspecto clássico de asa de borboleta.

As principais manifestações clínicas desse tumor são: hipertensão intracraniana, mais comum que nos astrocitomas difusos; alterações mentais, as quais ocorrem em 47% dos casos; e déficits motores, em 44%. A convulsão é encontrada em 32% dos pacientes.[5]

A análise histológica dessa neoplasia caracteriza-se por hipercelularidade, pleomorfismo celular e nuclear,

proliferação do endotélio vascular e necrose.

A tumorigênese dos glioblastomas envolve os cromossomos *17 (gene p53), 13q (gene Rb) e 22. Até esse nível, os astrocitomas são de baixo grau. A anaplasia instala-se com a perda no cromossomo 9p. A passagem para glioblastoma ocorre com a deleção do 10q (gene supressor de glioma) e a amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), característica dos glioblastomas.[6]

A TC mostra área hipodensa peritumoral com efeito de massa deslocando estruturas adjacentes e área não homogênea correspondendo a necroses, que é realçada pelo contraste, caracterizando-se por bordos circinados.

A RNM apresenta as mesmas imagens, porém com maior definição, além de detectar sangramentos em resolução, pela existência de hemossiderina. A RNM possibilita o estudo por espectroscopia de prótons de N-acetilaspartato, colina, creatinina, mioinositol, lactato e lipídios. Nos gliomas, a relação entre colina e creatinina é maior em relação àquela entre N-acetilaspartato e creatinina, o que facilita sugerir o diagnóstico, embora a biopsia seja o único exame que determine o diagnóstico definitivo.

O tratamento é cirúrgico quando se verifica que a citorredução pode beneficiar o paciente. Radioterapia e quimioterapia devem seguir logo após a cicatrização da pele nos primeiros 15 dias. Em casos selecionados, a braquiterapia é uma alternativa, assim como reoperação e nova quimioterapia.

A sobrevida média, após cirurgia, radioterapia e quimioterapia, é de 10 a 15 meses.

Xantoastrocitoma pleomórfico

Essa neoplasia é rara e incide em adolescentes ou adultos jovens.[7] A clínica é uma história antiga de convulsões. Esse tumor localiza-se superficialmente ao hemisfério, formando massa ou nódulo meningocerebral circundado por um grande cisto. Apresenta pleomorfismo celular com infiltração linfocitária e pode invadir o encéfalo.

O tratamento é exérese cirúrgica, com sobrevida longa. A radioterapia é discutível.

Astrocitoma de células gigantes subependimário

Caracteriza-se por massa em área do forame de Monro com calcificações de granulação variável. Sua localização pode obstruir o fluxo liquórico, induzindo à hidrocefalia. Essa neoplasia está associada à esclerose tuberosa e é constituída de astrócitos gigantes, não tão grandes como os do glioblastoma ou do xantoastrocitoma. O prognóstico é bom após a exérese.[8]

Oligodendroglioma

Corresponde a 2 a 5% dos gliomas e atinge indivíduos entre a terceira e a quinta década de vida, com média de 43 anos. Origina-se dos oligodendrócitos e a localização de maior ocorrência é frontal (50%), seguida pela parietal e pela occipital.[9]

A principal manifestação clínica é a convulsão, seguida de sintomas e sinais de hipertensão intracraniana e déficit focal motor e, menos frequentemente, visual. Pode enviar metástases ao SNC, porém a região raquimedular é a menos frequente.

Raramente pode produzir metástases para fora do SNC.

Radiografia simples pode evidenciar calcificações de granulação variável. A TC evidencia área hipodensa, que apresenta, em 80% dos pacientes, calcificações. Ela mostra fraco realce pelo contraste, pouco edema e efeito de massa. A RNM acrescenta pouco à imagem após contraste, não expressa bem as calcificações, porém exibe melhor a definição da massa tumoral, que é hipointensa em T1 e hiperintensa em T2.

O tratamento é a ressecção total, quando possível. Resíduo pode ser tratado com radioterapia. Recidivas podem progredir para formas malignas em 50% dos casos. A sobrevida média é de 3 a 5 anos, porém pode passar de 10 anos em alguns pacientes.

Ependimoma

Esse tumor representa 3 a 4% dos gliomas, atinge mais homens que mulheres (3:1) e tem um pico de incidência aos 5 anos de idade e outro entre 25 e 35 anos. Origina-se das células ependimárias.

Em 34% dos casos, é supratentorial e acomete adultos; os casos restantes estão na fossa posterior e são predominantes em crianças (75%).[10]

Localiza-se no quarto ventrículo (assoalho e recessos laterais, podendo atingir o ângulo pontocerebelar), assim como dentro e na proximidade do terceiro ventrículo e dos laterais.

A cefaleia é o principal sintoma, seguida de náuseas e vômito, assim como disfunções cerebelares, dependendo da localização. Quando situado no quarto ventrículo, a obstrução da drenagem liquórica pode levar à hidrocefalia com hipertensão intracraniana aguda. Tumores do quarto ventrículo podem produzir metástase liquórica, principalmente para canal espinal e, excepcionalmente, após cirurgia, para áreas fora do SNC.

O ependimoma apresenta as variações celular, papilar, células claras, anaplásica (maligna), mixopapilar, subependimoma.

A TC apresenta massa não homogênea, por causa de cistos ou necrose, que realça com contraste e, em 50% dos pacientes, mostra calcificações. A RNM é melhor para estudo dos tumores em fossa posterior. Apresenta massa não homogênea hipointensa em T1 e hiperintensa em T2. O tratamento é cirúrgico, seguido de radioterapia.

Papiloma do plexo coroide

Esses tumores são originários do epitélio do plexo coroide. Constituem 1% de todos os tumores originários do neuroepitélio. Embora 50 a 70% dos tumores do plexo coroide acometam adultos, eles são 3% dos tumores do SNC das crianças, 6 vezes a frequência dos adultos, que é de 0,5%.[11]

A maioria dos tumores dos adultos está no quarto ventrículo, e das crianças nos ventrículos laterais e, ocasionalmente, no terceiro ventrículo. O tumor produz líquido cefalorraquidiano (LCR), e seu crescimento pode obstruir o fluxo deste, induzindo, muitas vezes, a hidrocefalia.[12] Pode produzir metástases no SNC pelo LCR e, muito raramente, para outras áreas fora do SNC.

Os tumores do plexo coroide são classificados em papiloma do plexo coroide e carcinoma do plexo coroide.

A TC demonstra massa hiperdensa lobulada intraventricular com calcificações granulares. O tumor é fortemente realçado por contraste. A RNM em T1 evidencia massa isointensa ou hipointensa em relação ao encéfalo, porém hiperintensa em relação ao LCR. Em T2, é hiperintensa em relação ao encéfalo.

O tratamento é a remoção cirúrgica. Conforme a clínica, pode ser necessária a derivação ventriculoperitoneal. Pode haver cura e, se recorrente, deve ser reoperado. Quando o diagnóstico for de carcinoma, este deve ser irradiado.

Gliomas mistos

Os gliomas compostos de mais de um tipo de células são denominados mistos. Entre eles estão oligoastrocitoma, oligoastrocitoma anaplásico, ependimoastrocitoma e diferenciação ependimária ou glial em papiloma de plexo coroide.[1]

Tumores neuronais e mistos glioneuronais | Gangliocitoma e ganglioglioma

Esses tumores são derivados dos neurônios e ocorrem em todo o SNC, principalmente supratentorial e em lobo temporal. Essas neoplasias são encontradas em todas as idades, porém predominam na primeira e na segunda década. A principal manifestação clínica é a convulsão. O termo ganglioglioma é usado para tumores com algum componente glial neoplásico, enquanto gangliocitoma é reservado para uma situação menos comum, na qual existem somente neurônios anormais. A exérese total pode levar à cura.[13]

Entre os tumores neuronais, além do gangliocitoma, encontra-se o gangliocitoma displásico do cerebelo (Lhermitte-Dulcos), e entre os mistos, além do ganglioglioma, estão ganglioglioma desmoplástico infantil, tumor neuroepitelial disembrioblástico, ganglioglioma anaplásico, neurocitoma central, paraganglioma do filo terminal, neuroblastoma do olfatório (aestesioneuroblastoma) e sua variável neuroepitelioma do olfatório.[1]

Tumores neuroectodérmicos primitivos | Meduloblastoma

Essa neoplasia maligna se origina nas pequenas células neuroepiteliais primitivas e constitui 4% de todos os tumores intracranianos e 7 a 8% de todos os tumores neuroepiteliais. Sua frequência é maior nos primeiros 20

anos, porém incide nas décadas seguintes, com 80% desses pacientes em idade de 20 a 40 anos e sendo muito raro após os 50 anos. A frequência é maior entre homens. Ocorre, preferencialmente, no cerebelo, porém pode ser encontrado nos hemisférios cerebrais. Em crianças, é uma neoplasia tipicamente do cerebelo, sendo frequente entre os tumores da fossa posterior nessa faixa etária (27%).

O estudo de sua tumorigênese[14] envolve formação de isocromossomo 17q, translocação e deleção de 6, 5, 16q, 11, 10q, X, Y e ganho nos cromossomos 1 e 7.

O meduloblastoma apresenta as seguintes variantes histológicas: meduloblastoma desmoplástico, medulomioblastoma e meduloblastoma melanótico.

A TC evidencia massa hiperdensa com contraste homogêneo, o que o diferencia dos ependimomas por não conter cistos e calcificações. A RNM mostra massa hipointensa em T1 em relação ao cérebro e hiperintensa em T2. Quando na fossa posterior, a RNM é a melhor escolha para estudo por imagem dessa neoplasia.

O tratamento é cirúrgico e após a cirurgia facilmente se disseminam metástases, pelo sistema liquórico, na medula espinal. A citorredução ou exérese total deve ser seguida de radioterapia local e no neuroeixo para evitar possíveis metástases.

Essa neoplasia é muito sensível à radioterapia, o que tem proporcionado sobrevida prolongada de até 20 anos e cura em 20% dos casos; os adultos respondem melhor que as crianças. A quimioterapia tem se mostrado útil, se combinada com radioterapia, porém ainda não há consenso. Em alguns pacientes, principalmente aqueles com sobrevida longa,[15] podem ser encontradas metástases fora do SNC.

Tumores da pineal | Pineocitoma e pineoblastoma

Os tumores do parênquima da pineal constituem 20 a 30% dos tumores dessa área.

Os dois tipos são diferentes tanto em histologia e grau de diferenciação como em malignidade. O pineoblastoma constitui metade dos tumores do parênquima da pineal e tem característica de tumor neuroectodérmico primitivo, lembrando o meduloblastoma e ocorrendo, principalmente, em crianças.[16] Esse tumor pode ser acompanhado por retinoblastoma bilateral, constituindo o chamado retinoblastoma trilateral. O pineocitoma é pouco diferenciado e ocorre mais na idade adulta. Embora seja bem circunscrito, apresenta fácil disseminação pelo LCR. Os principais sintomas e sinais dos tumores dessa região são hidrocefalia e síndrome de Parinaud, além de, muitas vezes, puberdade precoce.

Embora a TC demonstre, na maioria das vezes, massa tumoral, que capta contraste, a RNM é o exame de escolha pela definição e possibilidade de estudo das estruturas relacionadas, principalmente as vasculares. O tratamento cirúrgico pode ser exérese e biopsia estereotáxica ou endoscópica, dependendo do caso. Uma vez determinada a histologia, pode-se escolher radioterapia, à qual pineocitoma e pineoblastoma são sensíveis, devendo-se incluir o neuroeixo. A quimioterapia não tem eficácia demonstrada e ainda é controversa. As derivações devem ser implantadas, quando necessário, com filtros para evitar implante celular.

Tumor de células germinativas

Germinoma

Tumores de células germinativas podem ocorrer na região da pineal e constituem metade dos tumores dessa área. Os germinomas puros são 65 a 72% desses tumores. Essa neoplasia descama facilmente, podendo ser diagnosticada no LCR por citologia, assim como por marcadores tumorais, como fração beta da gonadotrofina coriônica humana (b-HCG) e a alfafetoproteína (AFP). Considerando que os tumores do parênquima são sensíveis à radioterapia, pode-se concluir que aproximadamente 70% dos tumores dessa área respondem a esse tratamento.[9]

Tumor dos nervos cranianos e espinais

Schwannoma

O schwannoma do acústico (neurinoma do acústico, neurilemoma do acústico) se origina nas células de Schwann do nervo vestibular e é a neoplasia mais comum do ângulo pontocerebelar em adultos. Sua incidência

principal está entre a quarta e a quinta década.

O principal sintoma é a alteração auditiva seguida de comprometimento dos nervos facial e trigêmeo, associado a sinais de lesão hemisférica cerebelar e, dependendo do volume, podendo deslocar o tronco cerebral com repercussões piramidais.[17] A principal ocorrência desse tumor é unilateral e, quando bilateral ou múltiplo em raízes espinais, está associado a neurofibromatose tipo 2. Esses tumores são raros em crianças.

Os schwannomas também são encontrados nos nervos da medula espinal, mais comumente na região lombossacral e na cauda equina. Quando ocorrem nas raízes da região dorsal e da cervical em espaços foraminais da coluna vertebral, podem adquirir a forma de "haltere".

O diagnóstico no oitavo par craniano pode ser auxiliado pelo potencial evocado auditivo de tronco cerebral (BERA, *brainstem evoked response audiometry*), porém o melhor exame para estudar esse tumor é a RNM, que tem resolução para todos os tamanhos que ele venha a apresentar, assim como estuda as relações das estruturas adjacentes e também contorna o fato de sua localização, tanto no ângulo pontocerebelar como no espinal, envolver relação com osso. O tratamento é cirúrgico e, quando a exérese é total, há cura.

Craniofaringioma

Corresponde a 2,5 a 4% de todos os tumores intracranianos. É um tumor com dois picos de incidência: 5 aos 10 e 55 aos 65 anos. Corresponde a 9% dos tumores de crianças e a 54% dos tumores da região selar.

Os craniofaringiomas são tumores de origem atribuída a restos celulares do ducto faringo-hipofisário na formação da bolsa de Rathke, a qual se diferencia nas partes do lobo anterior da hipófise. Discute-se também a possibilidade de terem origem em células metaplásicas descamadas da hipófise, principalmente em adultos.

A clínica desses tumores está relacionada com a idade, o seu volume e o crescimento retro (um terço dos casos) ou quiasmático, sub (um terço dos casos) ou pré-quiasmático, intraventricular, intrasselar, intraesfenoidal e nasofaríngeo. Os tumores retroquiasmáticos e subquiasmáticos são, em sua maioria, sólidos. Apenas 30% dos craniofaringiomas apresentam-se primariamente císticos. A calcificação granular nesse tumor é mais frequente em crianças.

Por sua localização, provocam distúrbios endócrinos que se refletem no crescimento das crianças (93%), enquanto 88% dos adultos homens apresentam distúrbios sexuais, e 82% das mulheres, amenorreia primária ou secundária.[18] Os adultos relatam distúrbios visuais, por percebê-los mais. Em 50% dos pacientes com cefaleia, está associada hidrocefalia. Radiografia de crânio tem importância para o diagnóstico, pois dois terços dos adultos e 95% das crianças apresentam anormalidades como erosão dos clinoides, assoalho da sela turca e calcificações em expansões suprasselares.

A TC tem grande importância para delimitações ósseas, calcificações e discriminação de cavidades císticas. A RNM é o melhor exame para determinar os limites entre o cérebro e as estruturas vasculares.

O tratamento ideal é o cirúrgico, com exérese total, podendo haver cura em alguns casos. A radioterapia pode ser útil para resíduos cirúrgicos, ou recidivas, que mesmo em exérese considerada total não são poucas (15 a 25% após 5 anos). A hidrocefalia, ao diagnóstico, ocorre em 60% das crianças, e a derivação deve ser estudada caso a caso, uma vez que a exérese do tumor pode solucionar o problema da hidrocefalia obstrutiva.

Tumores da hipófise

Esses tumores podem ser classificados em funcionantes e não funcionantes, de acordo com sua produção hormonal, efetiva ou não. Os não funcionantes respondem por 30% dos tumores hipofisários, porém, por meio de técnicas por imunoperoxidase, verifica-se que essas neoplasias podem produzir formas inativas ou pouco ativas de hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio luteinizante (LH) e subunidades alfabeta, principalmente alfa, desses hormônios.[19] Os funcionantes são responsáveis pela produção dos hormônios ativos da hipófise e se localizam na porção anterior dessa, onde produzem hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio de crescimento (GH), LH, TSH e FSH.

Os tumores produtores de prolactina correspondem a 40% de todos os adenomas da hipófise. Os adenomas hipofisários são classificados, em relação à sela turca, em graus I, II, III e IV (intrasselares) e A, B, C, D e E (extrasselares) (Figura 178.1).

O diagnóstico é composto de provas de função e detecção hormonal e por imagens.

Radiografia de crânio, em perfil, pode auxiliar no diagnóstico pela avaliação dos clinoides, que podem ter sofrido erosão, e da sela turca, que pode estar alargada e com o assoalho adelgaçado ou duplo. A TC é válida, porém a RNM é o exame de escolha por causa da demonstração com definição das relações vasculares e encefálicas da região.

O tratamento consiste em adequar os desvios hormonais e a exérese do tumor. Os prolactinomas, em especial, podem ser tratados com agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, para reduzir seu volume e até restaurar as funções endócrinas.

A cirurgia é indicada a casos com tumores extensos, mas, mesmo nessa situação, devem-se usar agonistas dopaminérgicos antes da exérese, para tentar reduzi-los. Quando os tumores são intrasselares, a via principal de acesso é a transesfenoidal. Quando extrasselares, principalmente nas grandes massas, como as assimétricas parasselares, e em razão de sua estreita relação com estruturas vasculares (carótida e seio cavernoso), pode se optar pela craniotomia. Resíduos tumorais podem ser controlados por radioterapia ou radioneurocirurgia.

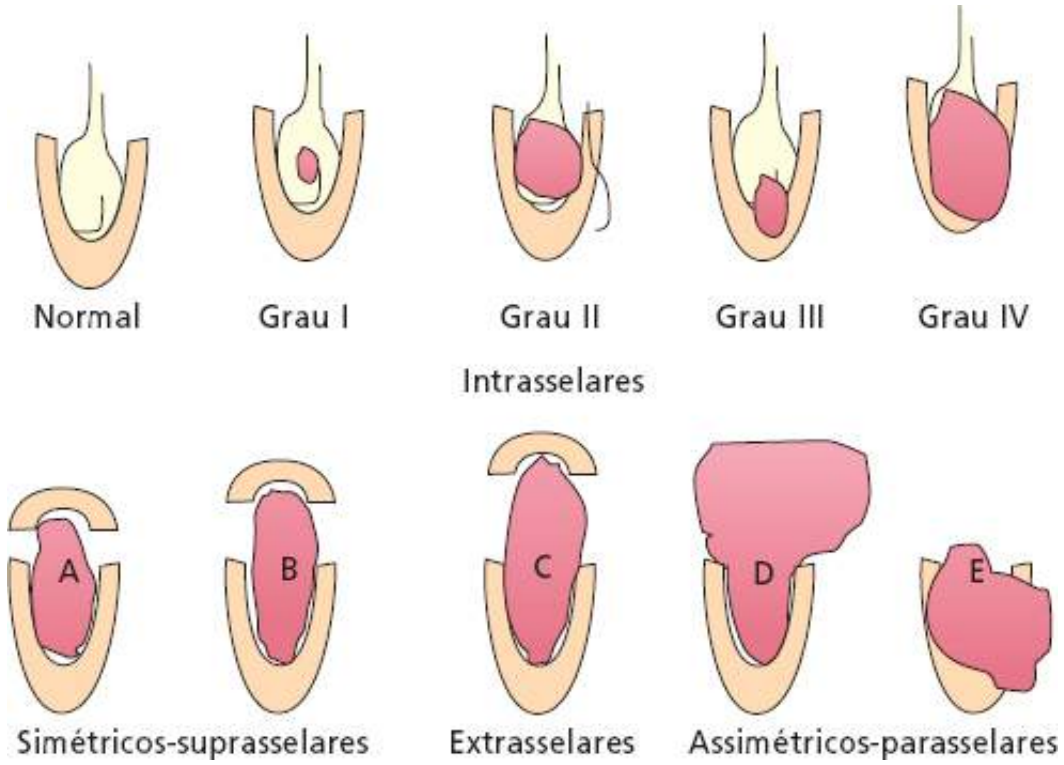

Figura 178.1 Classificação dos adenomas hipofisários.

Lesões císticas

Cisto coloide

Sua origem é discutida atualmente: ectodérmica ou endodérmica. Localiza-se no terceiro ventrículo, nas proximidades do forame de Monro, e é formado por cápsula contendo secreção gelatinosa, viscosa e, menos frequentemente, líquida.[20] As manifestações clínicas estão relacionadas com a obstrução liquórica, assim como com alterações motoras de membros inferiores, incontinência esfincteriana e alterações mentais. A TC sem contraste apresenta a lesão radiodensa e sem calcificações. A RNM possibilita o estudo das relações com estruturas adjacentes.

O tratamento é a exérese cirúrgica, com cura; atualmente pode ser feita também neuroendoscopia.

Cisto epidermoide

Esse tumor é composto de cápsula com conteúdo descamado em lâminas concêntricas, ricas em colesterol. Localiza-se preferencialmente ao longo das cisternas da base do crânio. As regiões mais frequentes são a parasselar e o ângulo pontocerebelar.[21]

As manifestações clínicas estão relacionadas com as estruturas envolvidas, sendo comum estarem associados episódios recorrentes de meningite. A TC pode ter vantagem em relação à RNM, pela facilidade em demonstrar o conteúdo gorduroso do cisto. O tratamento é cirúrgico, com cura por meio da exérese total.

Cisto dermoide

Esses cistos localizam-se preferencialmente na linha média e 50% são diagnosticados em crianças e adolescentes. Muitas vezes, compõem-se de estruturas do derma, como cabelos, glândulas sebáceas e folículos pilosos. Podem manter continuidade com a pele e apresentar meningites de repetição como manifestação clínica primária. A RNM tem maior definição para estudo do cisto e suas relações, assim como para verificação de comunicações com a pele.[22]

Tumores da meninge

Meningioma

O termo meningioma foi introduzido por Cushing, em 1922, e ficou consagrado, embora, em 1744, Louis o tenha denominado fungo da dura-máter.

Os meningiomas são tumores derivados das células meningoteliais localizadas em grande quantidade nas vilosidades aracnoides e em menor número, difusamente, nas membranas aracnoides intracraniana e intraespinais. A ocorrência de leptomeninges no estroma dos plexos coroides explica os tumores nesses locais anatômicos.

Esses tumores são mais frequentes a partir da quarta década de vida, com predomínio no sexo feminino (3:1 intracraniano e 5:1 intraespinal), e correspondem a 15% de todos os tumores intracranianos. Na infância, ocorrem com baixa frequência, sendo 1,5% dos tumores intracranianos nessa faixa etária e com maior incidência em torno dos 10 anos. A frequência é igual entre meninos e meninas.

A principal situação anatômica é intracraniana (90%); destes, 90% são supratentoriais e, nessa localização, aproximadamente 60% estão nas regiões: asa do osso esfenoide, esfenoide, convexidade, parassagital e foice. Esses tumores podem ter localização (Figura 178.2):[23]

- Dorsal: supratentorial, infratentorial, cerebelo
- Intraventricular: terceiro ventrículo, ventrículo lateral, quarto ventrículo
- Orbital: foraminal, canalicular, intraorbital
- Na base do crânio: linha média, linha paramediana, linha lateral
- Na calota craniana
- Tumores relacionados com fissuras: foice, vallsilviano, tentorial, falcotentorial.

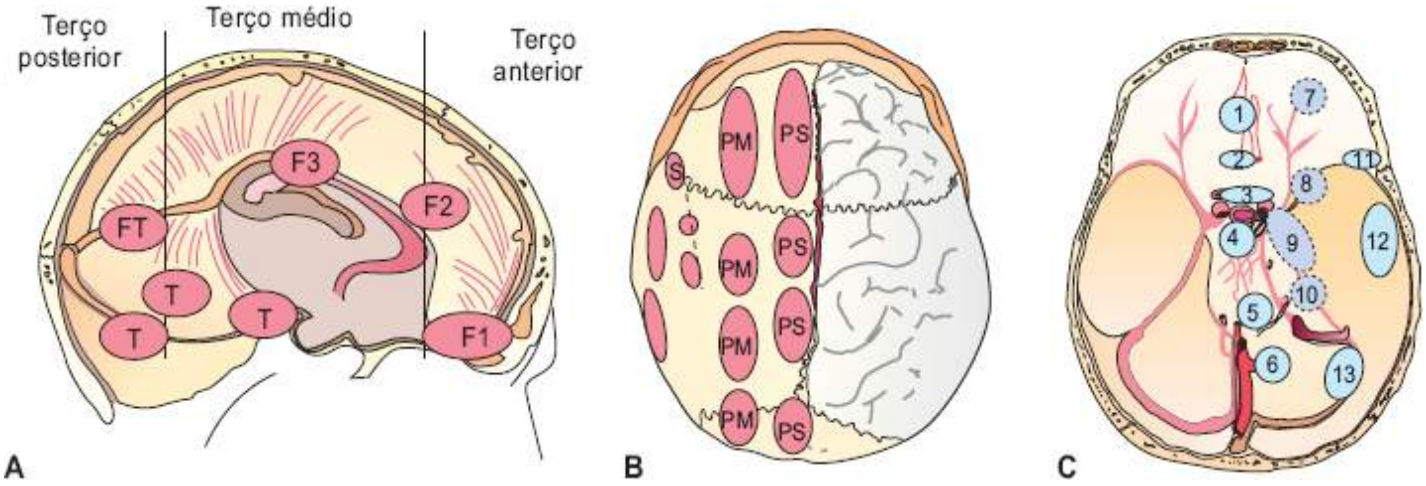

Figura 178.2 **A.** Meningiomas relacionados com fissuras: foice (*F*), tentorial (*T*) e falcotentorial (*FT*). **B.** Meningiomas dorsais parassagitais (*PS*); paramedianos (*PM*), silvianos (*S*) e laterais (*L*). **C.** Meningiomas na base do crânio. Linha média: 1 = olfatório; 2 = tubérculo da sela; 3 = dorso da sela; 4 = clivo; 5, 6 = forame magno. Linha paramediana: 7 = teto da órbita; 8 = asa medial do esfenoide; 9 = intracavernoso e cavidade de Meckel; 10 = cerebelopontino. Linha lateral: 11 = esfenorbitário; 12 = esfenoidais; 13 = dorsal infratentorial cerebelar.

Esse tipo de tumor apresenta grande variedade histológica:[2] meningoteliomatoso ou sincicial, fibroblástico, transicional ou misto, psamomatoso, linfoplasmocítico, microcítico, secretório, cordoide, metaplásico, angiomatoso, células claras, papilar, atípico e anaplásico.

Aspectos sistêmicos

Hormonais e hemostáticos

Alguns meningiomas podem apresentar recorrência, principalmente, em mulheres jovens, quando localizados em áreas parassagitais. São tumores que intensificam a trombose[24] e, menos frequentemente, a fibrinólise, induzindo a sangramentos.[25] Os meningiomas expressam receptores O para somastatina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF, *insulin-like growth factors*),[26] assim como para esteroides androgênios, progesterona e estrógeno, embora atualmente estes estejam sendo revistos por causa da sua afinidade com glicocorticoide. Quando são usados antagônicos desses hormônios em culturas de células de meningiomas, ocorre inibição de seu crescimento, porém, no momento, não está determinada a eficácia desses princípios ativos antagônicos para o uso em tratamento clínico com a finalidade de inibir o crescimento dos meningiomas.

Genéticos

Estão relacionados com alterações no cromossomo 22, *locus* 22q12.3 qtere,[27] e têm ligações com a neurofibromatose tipo 2, a qual também está relacionada geneticamente com o cromossomo 22. Há perdas de menor expressão em 11 e 18 e ganho em 6, 7, 17 e X.

Os sinais e sintomas clínicos dos meningiomas dependem de sua localização. A foice e a região parassagital constituem uma região ao longo do maior eixo dos hemisférios, contendo áreas de grande expressão clínica. O crescimento de tumores nessa área, pela proximidade dos dois hemisférios, facilita os sintomas bilaterais. Para efeito didático, tal área pode ser dividida em terços anterior, médio e posterior (Figura 178.2 A e Tabela 178.1).

Radiografia simples

Radiografia simples, que é de fácil acesso e é econômica para esse tipo de tumor, mais que para qualquer outro do SNC, tem valor especial por causa dos vários sinais que detecta em 45% dos casos clínicos. Alguns dos sinais que podem ser observados são: área de erosão da tábua interna, que também pode atingir a tábua externa do crânio, quando ocorre infiltração; hiperosteose localizada na calota, que geralmente se inicia pela tábua interna no local dos tumores e é mais frequente naqueles relacionados com a asa do esfenoide e com a foice; dilatação dos vasos meníngeos nutridores do tumor, principalmente da artéria meníngea média, com visualização dos sulcos na tábua interna; dilatação dos canais diploicos das veias que drenam o processo tumoral; e depósitos calcificados granulares irregulares no interior da massa tumoral ou contornando-a.

Angiografia

Essa investigação radiológica demonstra a vascularização do tumor com grande precisão, tornando possível identificar os vasos nutrientes e correlacionados, que podem estar desviados pela massa tumoral. Na fase final arterial do exame e no início da fase venosa, a massa tumoral fica mais bem delimitada pela formação de um *blush*. A embolização desses tumores durante a angiografia, quando possível, atualmente também tem importância como procedimento pré-operatório, facilitando o manuseio intraoperatório.

Tomografia computadorizada

Os meningiomas são tumores muito vascularizados e por essa razão captam muito contraste, sendo delimitados em praticamente 100% dos pacientes. A tomografia computadorizada sem contraste detecta o tumor hiperdenso em 80%, sendo hipodenso em menos de 20% e, raramente, muito hipodenso (predominante na forma cística). A calcificação em TC ocorre em 20% dos pacientes.[28] A captação de contraste geralmente é homogênea e há edema peritumoral em dois terços dessas lesões.

Ressonância nuclear magnética

As imagens em T1 são isointensas com o córtex adjacente em 60%, enquanto são medianamente hipointensas

em 40%. Em T2, metade dos meningiomas é isointensa e metade hiperintensa. Em relação à substância branca, quase todos se apresentam hipointensos em TR curto e hiperintensos em TR longo. Quando se emprega contraste paramagnético, a definição melhora. A RNM apresenta melhor definição em relação à TC quando são exploradas regiões passíveis de difração por osso (tumores espinais e da base do crânio e pequenas massas), assim como possibilita estudo angiográfico conjuntamente e mostra melhor área de edema peritumoral.

Tabela 178.1 Principais sinais e sintomas referentes à localização dos meningiomas.

Localização	Sinais e sintomas
Terço anterior	Distúrbios psiquiátricos, demências, convulsões
Terço médio	Convulsões, déficits unilateral e bilateral
Terço posterior	Alterações visuais, como hemianopsia, alucinações visuais
Goteira do nervo olfatório	Anosmia uni ou bilateral conforme o volume tumoral
Clinoide	Alteração visual monocular ou de campos nasal ou lateral, se envolver quiasma
Tubérculo selar	Alterações visuais e, raramente, endócrinas
Órbita	Déficit visual unilateral e exoftalmo
Cavidade de Meckel	Nevralgia do trigêmeo
Fossa posterior – convexidade cerebelar – tentorial – ângulo pontocerebelar	Síndrome cerebelar e síndrome do ângulo pontocerebelar (envolvimento dos nervos VIII,VII,V, cerebelo e trato piramidal)
Forame magno	Dores cervical e occipital relacionadas com o movimento da cabeça. Déficits de fibras longas com início em membro inferior, progredindo para o membro inferior contralateral e o membro superior oposto

A espectroscopia de prótons pode apresentar elevação da relação entre colina e creatinina e entre N-acetilaspartato, creatinina e pico de alanina.

Tratamento

O melhor tratamento, indiscutivelmente, é o cirúrgico e, quando possível, a ressecção total. Não há, no momento, indicação de que a quimioterapia seja benéfica. A radioterapia pode ser útil para as formas malignas. A irradiação parece apenas retardar por algum tempo o crescimento de tumores benignos e a radioneurocirurgia parece promissora para pequenos tumores (menos de 3 cm de diâmetro).

Mesmo com exérese total podem ocorrer recidivas em 5, 10 ou 15 anos. A frequência é muito variável, segundo cada autor, e depende da histologia, da técnica cirúrgica e do tempo de sobrevida. Tumores espinais e metástases serão apenas citados nas Tabelas 178.2 e 178.3.

Tabela 178.2 Principais tumores espinais.

Adultos	Porcentagem	Crianças	Porcentagem
Intradural-extramedular (84% dos tumores intradurais)		**Intradural-extramedular (11% dos tumores intradurais)**	
Neurofibroma	29	Schwannoma	6
Meningioma	25	Meningioma	3
Ependimoma exofítico	13	Neurofibroma	2

Sarcoma	12		
Astrocitoma exofítico	6		
Outros	15		
Intradural-intramedular (16% dos tumores intradurais)		**Intradural-intramedular (31% dos tumores intradurais)**	
Ependimoma	56	Astrocitoma	25
Astrocitoma	29	Ependimoma	5
Outros	15	Hamartoma	1
Extradural (metastáticos)			
Mama	21		
Pulmão	12		
Outros	77		

Tabela 178.3 Principais tumores com metástases para o encéfalo.

Origem primária	Frequência de metástases e sua origem (%)	Frequência em que produz metástases para o encéfalo (%)	Frequência de mortes na população pelo tumor (%)
Pulmão	55	35	27
Mama	10	21	8
Trato gastrintestinal	6	6	17
Trato urinário	4	17	4
Pele/melanoma	3	49	1

Dados de Takakura *et al.*[29]

Capítulo 179

Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes

Charles Peter Tilbery

Introdução

As doenças desmielinizantes constituem um grupo de moléstias que, do ponto de vista teórico, apresentam lesões eletivas na bainha de mielina; entretanto, na maioria das afecções neurológicas, ocorrem lesões concomitantes em outras áreas do sistema nervoso central (SNC). Diante do exposto, há evidentes dificuldades em classificar as doenças desmielinizantes, pois, na maioria, ocorrem graus variados de comprometimento, tanto da mielina como dos axônios.[1] Em encefalopatia anóxica, por exemplo, as camadas de mielina das fibras de associação, profundamente localizadas no córtex cerebral, são as mais afetadas e, em maior grau, os axônios. Em degeneração combinada de medula e na mielinólise central pontina, observam-se também lesões na bainha de mielina e em parte dos axônios.

Por outro lado, na leucoencefalopatia multifocal progressiva e em várias outras doenças neurológicas há evidente desmielinização; contudo, pelo fato de suas causas serem conhecidas, estas não costumam ser catalogadas como desmielinizantes.

A proposta aceita para classificar as doenças desmielinizantes, segundo a maioria dos autores, se baseia no conceito de que essas moléstias não devem ser consideradas como aquelas em que ocorre degeneração eletiva de fibras nervosas da substância branca e que tenham etiologia determinada. Portanto, os critérios adotados para caracterizar uma doença como desmielinizante são:[1,2]

- Destruição da bainha de mielina
- Preservação concomitante dos outros elementos do sistema nervoso (axônios e tecidos de sustentação), pelo menos na fase aguda da doença
- Infiltrado de células inflamatórias, de distribuição perivascular
- Lesões localizadas primariamente na substância branca, em pequenos focos, em uma área ou que se disseminam em mais de uma região com a evolução da doença.

Por sua importância e prevalência, optamos por selecionar entre as doenças desmielinizantes, para este capítulo, a esclerose múltipla, a neurite óptica, a encefalomielite disseminada aguda e a neuromielite óptica (doença de Devic).

Esclerose múltipla

Conceito

A esclerose múltipla é a doença neurológica mais incapacitante em adultos jovens, comprometendo aproximadamente 250.000 pacientes nos EUA e em torno de 1 milhão de indivíduos no mundo.

Os sintomas da doença resultam de ataques recorrentes de inflamação seguidos de desmielinização no cérebro (Figura 179.1) e na medula (Figura 179.2), caracterizando uma doença autoimune. O alvo do ataque imunológico é a mielina ou os oligodendrócitos que a sintetizam, de modo que interrompem a condução nervosa e, portanto, causam os sintomas da doença. A esclerose múltipla é o exemplo de uma das doenças do SNC, como visto em

tantas outras, na qual, em algum momento da evolução ou em uma das várias apresentações clínicas, de modo isolado ou associado, observam-se todos os sinais e sintomas neurológicos no mesmo paciente.

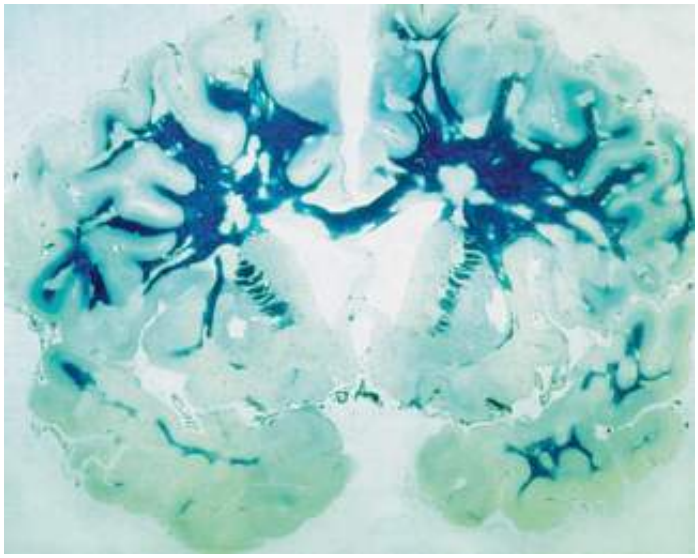

Figura 179.1 Macroscopia. Corte coronal cerebral no nível dos lobos frontais, corado para mielina (método de *Luxol fast blue-cresil violeta*). Placas de desmielinização subpiais na junção corticossubcortical e paraependimárias. (Cedida por Dra. Carmen Lúcia P. Lancellotti.)

As primeiras descrições detalhadas da esclerose múltipla foram publicadas na Europa por Charcot, em 1866; nos EUA, coube a Seguin esse registro, tendo sido também o primeiro a denominar essa doença "esclerose múltipla", em 1867. Na América Latina, o primeiro registro coube ao Brasil, por Marques, em 1923.[3]

O aumento da prevalência da doença, com seu impacto socioeconômico e psicológico, motivou a estruturação de sociedades de especialistas e pacientes que, entre outras, fundaram a National Multiple Sclerosis Society, em 1946, com sede em Nova York, hoje com mais de 500 mil membros, e a International Federation of Multiple Sclerosis Societies, em 1967, com mais de 30 países-membros.[4] A partir da década de 1990, com a introdução de imunomoduladores no tratamento da doença, outras sociedades e centros especializados no tratamento surgiram, inclusive na América Latina.[3]

Epidemiologia

Estudos de prevalência

Nas últimas décadas, inúmeras publicações demonstraram que existe um gradiente norte-sul na distribuição da esclerose múltipla. Assim, dividem-se as regiões mundiais em áreas de alta prevalência, com número de pacientes superior a 30:100.000 habitantes; média prevalência, com 5 a 30:100.000 habitantes; e baixa, com menos de 5:100.000 habitantes. As regiões de prevalência mais alta situam-se entre os paralelos 44 e 64° N, e as de média, no intervalo entre os paralelos 32 e 47° N. A maior prevalência da doença, em regiões mais distantes da linha do Equador, está relacionada também às características genéticas das respectivas populações; ou seja, os pacientes apresentam esclerose múltipla em virtude das suas características genéticas, e não somente devido ao do local onde residem, fato comprovado pelos estudos de populações migrantes.[5]

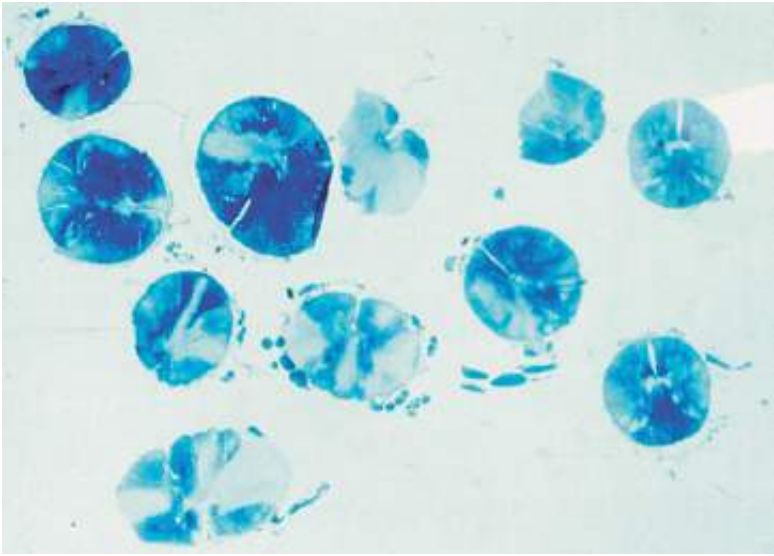

Figura 179.2 Macroscopia. Cortes transversais da medula espinal, corados para mielina (método de *Luxol fast blue-cresil violeta*). Placas de desmielinização aleatórias, especialmente na região lombar, com preservação dos cornos anteriores. (Cedida por Dra. Carmen Lúcia P. Lancellotti.)

Na região Sudeste do Brasil, a prevalência da doença foi de, aproximadamente, 15:100.000 habitantes, registrada na capital do Estado de São Paulo,[6] ao passo que em Botucatu, distante 200 km da cidade de São Paulo, um estudo revelou 17:100.000 habitantes[7] e, em Belo Horizonte, foi estimada em 18:100.000 habitantes,[8] denotando que a doença não é tão rara entre nós como se acreditava em passado recente.

Aspectos genéticos

A evidência de que a esclerose múltipla é uma doença autoimune e o reconhecimento de que essas respostas imunes são controladas por diversos genes, em modelos experimentais, motivaram estudos em seres humanos, com intuito de identificar genes polimórficos participantes desses mecanismos autoimunes.

A população brasileira apresenta grande miscigenação racial, e os estudos do perfil do antígeno de histocompatibilidade associado a características étnicas distintas contribuem para a compreensão dos mecanismos envolvidos na resposta autoimune da esclerose múltipla. Assim detectou-se, entre nós, uma associação positiva dessa esclerose ao antígeno de histocompatibilidade DQB1*0602, reforçando a participação desse alelo e do *locus* DQB1 marcado na suscetibilidade à doença.[9]

No Brasil, até há alguns anos, a esclerose múltipla em negros era considerada rara; entretanto, atualmente eles constituem um terço dos pacientes, na maioria residentes na região Sudeste do país. A maior proporção, observada nos estudos de Alvez-Leon,[9] do alelo DRB1*1503 em relação ao DRB1*1501, tanto em pacientes como em controles, deve-se provavelmente à origem étnica da população analisada.

Etiopatogenia

Inúmeros fatores ambientais podem estar envolvidos na etiopatogenia da esclerose múltipla, porém se deve lembrar que há, concomitantemente, uma suscetibilidade genética individual determinante no aparecimento da doença (Tabela 179.1).[10]

As condições climáticas, como a umidade e as baixas temperaturas, são favoráveis ao desenvolvimento de infecções respiratórias, aumentando a interação dos vírus e bactérias com pacientes suscetíveis à doença. A baixa exposição à luz solar, com consequente diminuição de vitamina D circulante, tem sido responsabilizada pela desorganização do sistema imune, aumentando o risco para esclerose múltipla.

A frequência elevada da esclerose múltipla está diretamente relacionada com as boas condições socioeconômicas e culturais na maioria dos pacientes, provavelmente pela resposta tardia às infecções comuns na infância, quando ocorrem precocemente, provocando redução da função autoimune.[2,10]

Há inúmeros relatos da associação de traumas com a esclerose múltipla, porém estudos de caso-controle e de coorte demonstraram, recentemente, que tanto o trauma encefálico como o generalizado não se associam ao

aparecimento ou à reagudização da doença.

Tabela 179.1 Principais fatores ambientais envolvidos na etiopatogenia da esclerose múltipla.

Geográficos	Latitude
	Clima
	Altitude
Socioculturais	Fatores socioeconômicos
	Condições sanitárias
	Dieta
Risco biológico	Agentes infecciosos
	Traumas
	Gestação
	Vacinações

Em gestantes, o risco de recidiva da doença nos primeiros 6 meses do puerpério é três vezes maior que durante a gestação, ao passo que não foi constatada influência da amamentação ou da anestesia peridural no curso ou na taxa de recidiva, bem como na progressão da esclerose.

As vacinações podem causar encefalomielite disseminada aguda em indivíduos suscetíveis, uma doença desmielinizante e monofásica, distinta da esclerose múltipla. Apesar de um grande número de relatos de casos da associação dessa esclerose a vacinações, os resultados dessa eventual relação ainda são contraditórios.[11]

Há muitos anos pesquisadores têm se dedicado ao estudo da relação entre fatores infecciosos, principalmente vírus, e desencadeamento da esclerose múltipla. Alguns agentes infecciosos possíveis causadores de esclerose múltipla são:

- Vírus da cinomose canina
- Varicela
- Adenovírus
- Caxumba
- Coronavírus
- Sarampo
- Herpes-vírus simples tipos 1 e 2
- Rubéola
- Vírus Epstein-Barr
- Vírus *influenza* tipos A e B
- Citomegalovírus
- *Chlamydia pneumoniae*.

As várias pesquisas e as tentativas de confirmar a ocorrência de agentes virais, por meio de técnicas histopatológicas específicas para isolá-los, foram, até agora, inconclusivas.

Fisiopatologia

O SNC foi tradicionalmente considerado um local imunologicamente privilegiado, pois nele não há tecido linfoide organizado, além de inexistir rejeição a aloenxertos. Associado a esse fato, células e outras moléculas complexas têm sua entrada restrita ao SNC pela existência da barreira hematencefálica; contudo, a homeostasia imunológica entre o SNC e o restante do organismo torna-se difícil de ser mantida em algumas condições e, por esse motivo, processos inflamatórios no SNC podem ser muito danosos.[12–14]

As características inflamatórias em esclerose múltipla são constatadas pela ocorrência de infiltrado de linfócitos

e plasmócitos no tecido cerebral de distribuição perivenular e pericapilar (Figura 179.3), causando reações secundárias à substância branca, com distribuição preferencial no início da doença (regiões periventriculares, centro oval, corpo caloso, cerebelo, tronco cerebral e regiões anterolaterais da medula), tendendo, posteriormente, a confluir com a evolução, causando posterior desmielinização na substância branca periventricular.[12,15] Provavelmente, a concentração de lesões nessas áreas está diretamente relacionada com a liberação de mediadores inflamatórios e proteínas plasmáticas,[5,14] concomitantemente à participação de linfócitos T, do tipo CD4, nas lesões recentes, e de CD8, nas lesões em fases mais avançadas da moléstia, bem como de infiltrado de macrófagos na substância branca, caracterizando a interação do sistema nervoso e do imunológico na doença.[12,14,16]

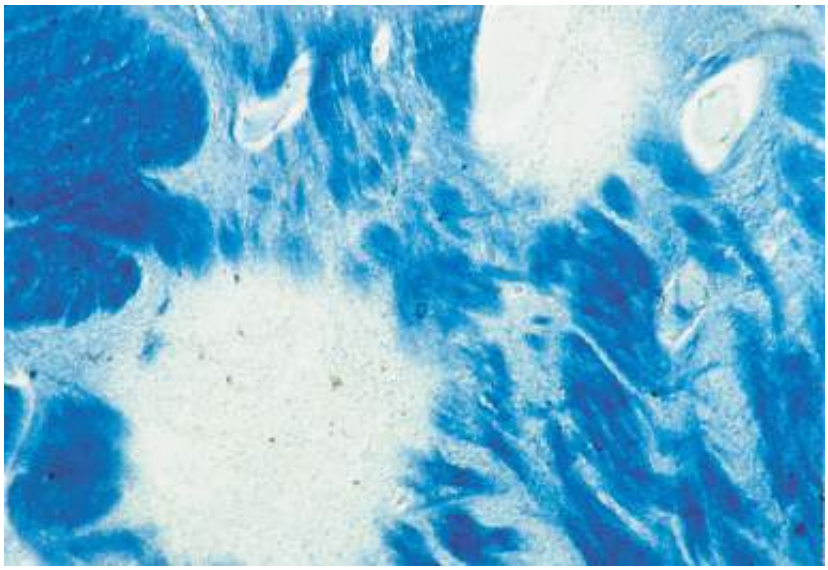

Figura 179.3 Microscopia. Corte histologico no nivel do centro oval exibindo placas perivenosas de desmielinizacao (*Luxol fast blue.cresil violeta*, × 100). (Cedida por Dra. Carmen Lucia P. Lancellotti.)

As citocinas podem ser produzidas no SNC pelas células neurais e gliais, mas podem passar da circulação periférica pela barreira hematencefálica, quando ligadas a receptores específicos na membrana dessas, induzindo a expressão de moléculas de adesão celular e causando a migração transendotelial de leucócitos e células mononucleares ativas pela barreira, evento primordial na gênese das lesões inflamatórias.[12,16] Essas moléculas são L-selectina, E-selectina, antígeno 1 associado à função dos leucócitos (LFA-1), antígeno tardio do tipo 4 (VLA-4), molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule* 1) e molécula de adesão à célula vascular do tipo 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*).

Esses diversos receptores[17] para citocinas e a produção de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) e do fator de crescimento transformador beta (TGF-β, *transforming growth factor beta*) pelos astrócitos e pela micróglia, em conjunto com as células residentes localmente, são os responsáveis pela ação mielinotóxica de interferonagama (INF-γ), TNF-α e IL-1.

Há consenso de que o principal antígeno cerebral envolvido na patogênese da esclerose múltipla seja a proteína básica de mielina, embora outros tenham sido igualmente responsabilizados (glicoproteína associada à mielina GM-1, proteína mielínica proteolipídica e outros).[10]

Assim, pacientes com anormalidades no sistema de antígenos de histocompatibilidade associadas a uma condição, denominada por Poser[13] de "traço característico", desenvolveriam a doença. Segundo essa teoria, além da predisposição genética, os indivíduos teriam um estado duradouro e permanente de hiperatividade imunológica, caracterizada clinicamente por contínua e intensa produção de anticorpos a vários antígenos virais. Concluímos que indivíduos geneticamente predispostos, com hiperatividade imunológica, apresentam alterações na barreira hematencefálica em determinada época de suas vidas e, por fatores etiológicos ainda não estabelecidos, desencadeiam um processo inflamatório caracterizado pela passagem de células T pela barreira, iniciando uma cascata imunológica que causa desmielinização.[12,17]

Quadro clínico

A esclerose múltipla se manifesta por uma variedade topográfica de sintomas e sinais neurológicos recorrentes,

de caráter evolutivo, variável de paciente para paciente, com manifestações clínicas sucessivas, causadas pela desmielinização e pelo dano axônico, caracterizando-a como doença com lesões que se disseminam no tempo e no espaço.[13]

Geralmente, a esclerose múltipla se inicia entre 30 e 40 anos de idade e é mais comum em mulheres e na raça branca, dado confirmado entre nós.[18–20]

A doença pode se manifestar, no início, com sintomas isolados, tais como sintomas sensitivos, motores ou neurite óptica isolada (início monossintomático), ou por associação desses (início polissintomático) (Tabela 179.2).

Na maioria dos casos, a doença se inicia com um surto e, frequentemente, de maneira polissintomática. O início monossintomático, que ocorreu em 31% dos pacientes do Projeto Atlântico Sul, tem diferenças quanto aos sintomas predominantes iniciais nas várias séries mundiais, sendo o mais habitual o predomínio de sintomas motores, seguidos dos sensitivos e dos visuais, de modo semelhante ao observado entre nós.[19–21]

Tabela 179.2 Sintomas iniciais comuns em esclerose múltipla.

Sintoma	Pacientes (%)
Paresia em um ou mais membros	50
Parestesia em um ou mais membros	45
Neurite óptica	20
Marcha atáxica	15

Estima-se que em aproximadamente 80% dos casos haja comprometimento motor em alguma fase evolutiva da doença, principalmente nas formas progressivas, nas quais quase a totalidade dos pacientes apresenta paraparesia.[1] O grau de intensidade da paresia é variável, podendo ser discreto e ocorrer, por exemplo, apenas após o exercício ou, ainda, com aumento da temperatura ambiente.[1,22] A claudicação medular é observada com certa frequência e se caracteriza por déficit de força muscular após alguns minutos de marcha. Com a evolução da doença, geralmente, a paresia torna-se constante e predomina em um dos membros inferiores. Em pacientes com esclerose múltipla de longa evolução, habitualmente observa-se espasticidade nos membros inferiores, comprometendo a deambulação e provocando fadiga.[22]

A maioria dos pacientes relata distúrbios sensitivos sob a forma de parestesias, disestesias ou percepções sensitivas anômalas. Ao exame neurológico, a alteração mais vista nesses casos é o comprometimento da sensibilidade vibratória e/ou proprioceptiva, principalmente nos membros inferiores.[22]

Alterações cerebelares não são habituais nas fases iniciais da esclerose múltipla, porém sua ocorrência durante a evolução da moléstia torna o prognóstico desfavorável, na maioria dos casos.[1,22]

As alterações visuais, principalmente neurite óptica, são frequentes em pacientes com essa esclerose, o que será discutido adiante, neste capítulo.

Outros sintomas, menos frequentes em esclerose múltipla, são nevralgia do trigêmeo, espasmos tônicos, disfunção de esfíncteres, fadiga e distúrbios neuropsicológicos, como depressão e distúrbios de memória.[1]

Com o intuito de uniformizar conceitos e definições às vezes contraditórios, Poser[13] agrupou-os em sinonímias aceitas por todos como adequadas para o atendimento de pacientes com suspeita dessa doença. Assim, alterações neurológicas subjetivas ou evidências comprovadas ao exame neurológico, com duração mínima de 24 h, sem febre ou aumento de temperatura corporal, caracterizam o denominado surto em esclerose múltipla. Define-se como remissão a resolução parcial ou total das alterações neurológicas causadas pelo surto, com duração mínima de 1 mês. Se ocorrerem sintomas ou sinais neurológicos novos antes de esse período estar completo, eles são considerados agregados ao surto anterior. Assim, com base nessas definições, pode-se classificar a esclerose múltipla nas seguintes formas: remitente-recorrente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva.

Remitente-recorrente

O curso da doença se caracteriza por episódios alternados de surtos e remissões, com duração e intervalos variáveis entre os eventos, de caso para caso. Esse é o modo de apresentação mais frequente nas fases iniciais da

doença, para a maioria dos pacientes. Habitualmente, observa-se, após os primeiros surtos, que os pacientes se recuperam integralmente, enquanto a ocorrência repetida desses surtos pode causar progressão da doença e recuperação menos acentuada com o tempo (sequelas).[22,23]

A análise comparativa das frequências descritas nas várias séries dessa forma clínica revela, entre nós, semelhança com a descrita por Bernardi *et al.* (53,7%) e a de Lauer *et al.* (44,6%) (*apud* Tilbery *et al.*[20]). Assim, Papais-Alverenga *et al.*[21] e Tilbery *et al.*[20] notaram, respectivamente, em 88,6% e 82% dos seus casos, essa forma clínica.

Secundariamente progressiva

Em média, após 5 a 10 anos, a maioria dos pacientes que inicia a doença com a forma remitente-recorrente apresenta sintomas e sinais de comprometimento hemisférico ou medular, caracterizando um eventual surto progressivo. Clinicamente, a caracterização das formas progressivas não é tarefa fácil, pois, na maioria dos casos, o paciente apresenta condição clínica estacionária e há dificuldade em avaliar os surtos com comprometimento funcional evidente, para a devida caracterização da progressão da doença.

Essa forma clínica foi constatada em 13,6% dos pacientes na série de Moreira *et al.*[18] e em 6,8% dos casos da de Papais-Alvarenga *et al.*,[19] de modo semelhante às demais séries mundiais.

Primariamente progressiva

É o tipo de esclerose múltipla menos frequente. Caracteriza-se pela instalação de sintomas e sinais lentamente progressivos, desde o início da doença. Não se verificam surtos ou remissões prévios ou na evolução da doença. A forma primariamente progressiva geralmente se inicia em torno dos 40 anos de idade, ao contrário das formas remitente-recorrente e secundariamente progressiva, que se iniciam mais precocemente.[13]

Diagnóstico clínico

Vários critérios para o diagnóstico clínico da esclerose múltipla foram propostos no decorrer dos últimos anos, porém, apesar da melhoria dos métodos, a falta do conhecimento preciso dos mecanismos fisiopatológicos, a ausência de achados clínicos patognomônicos, a existência de sinais e sintomas variados e o extenso diagnóstico diferencial envolvido ainda dificultam, muitas vezes, o diagnóstico de certeza da doença.[23,24]

O diagnóstico da esclerose múltipla foi baseado, durante muitos anos, apenas na história clínica e nos achados de exame físico, porém o aparecimento de novas técnicas laboratoriais e o desenvolvimento tecnológico de métodos já existentes, como a RNM, a pesquisa de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR) e alterações nos potenciais evocados, principalmente o visual, possibilitaram avanços na sensibilidade diagnóstica da doença. É importante ressaltar que nenhum desses métodos laboratoriais é específico para o diagnóstico dessa esclerose.[24]

Os critérios de diagnóstico da esclerose múltipla mais utilizados são os descritos por Poser *et al.*[25] (Tabela 179.3) e, mais recentemente, por McDonald *et al.*[26] Os critérios diagnósticos de McDonald *et al.* para esclerose múltipla são:

- Dois ou mais surtos e evidências clínicas de duas lesões
- Dois surtos, evidência clínica de uma lesão e disseminação à RNM no espaço ou banda oligoclonal em LCR ou um novo surto da doença
- Um surto, evidência clínica de duas ou mais lesões e disseminação à RNM no tempo ou um novo surto da doença
- Um surto, evidência clínica de uma lesão e disseminação à RNM no espaço ou banda oligoclonal em LCR e duas ou mais lesões à RNM compatíveis com esclerose múltipla e disseminação à RNM no tempo ou um novo surto.

De acordo com Poser *et al.*, a esclerose múltipla é uma doença que se dissemina no tempo e no espaço, motivando McDonald *et al.* a propor novos critérios com o objetivo de diagnosticá-la com maior precisão no seu primeiro surto. Para esses autores, a esclerose múltipla é clinicamente definida, utilizando exames complementares, quando necessários, que demonstram disseminação temporoespacial da moléstia, excluindo, assim, as formas

laboratorialmente definidas ou clinicamente suspeitas dos critérios propostos por Poser *et al.*

Os critérios de diagnóstico utilizando a RNM foram estabelecidos por Barkof *et al.*[27] e caracterizam a disseminação da doença no tempo pelo aparecimento de novas lesões comparativamente, em intervalo de 3 meses entre dois exames consecutivos, ao passo que a disseminação espacial se baseia na existência de, pelo menos, uma lesão infratentorial, uma justacortical, três periventriculares ou nove lesões gadolínio-positivas (Figuras 179.4 a 179.6).

Tabela 179.3 Critérios diagnósticos de Poser *et al.* para esclerose múltipla.[25]

Esclerose múltipla clinicamente definida	Dois ou mais surtos e evidência clínica de duas lesões
	Dois ou mais surtos, evidência clínica de uma lesão e outra evidência paraclínica de uma segunda lesão (RNM, banda oligoclonal em LCR ou potencial evocado)
Esclerose múltipla laboratorialmente definida	Dois surtos, evidência paraclínica de uma lesão (RNM ou potencial evocado) e banda oligoclonal em LCR
	Um surto, evidência clínica de uma lesão, evidência paraclínica de outra lesão (RNM ou potencial evocado) e banda oligoclonal em LCR

LCR = líquido cefalorraquidiano; RNM = ressonância nuclear magnética.

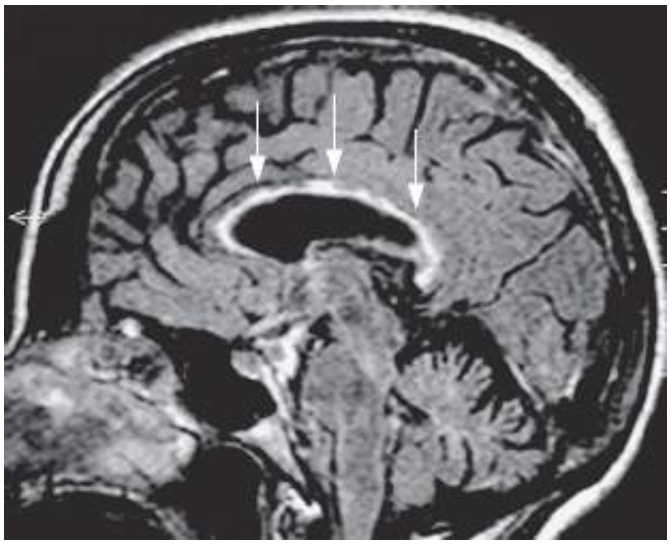

Figura 179.4 Esclerose múltipla. A sequência FLAIR (*fluid attemated inversion recovery*) no plano sagital demonstra o acometimento da interface calososseptal, que se apresenta com hipersinal (*setas*). (Cedida por Dr. Carlos Jorge da Silva.)

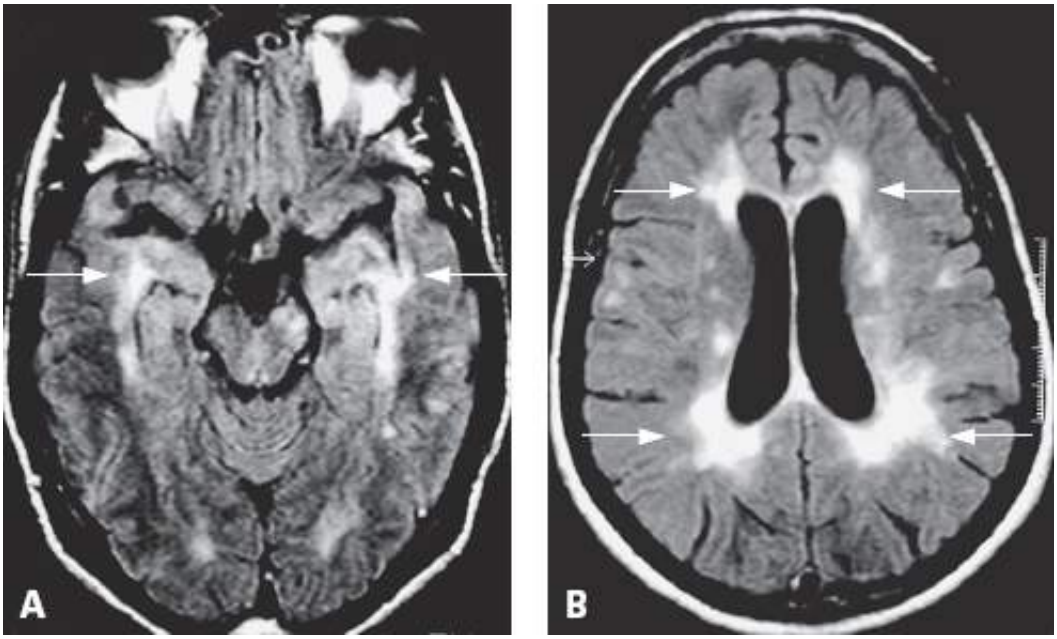

Figura 179.5 Esclerose múltipla. **A.** As sequências FLAIR no plano axial demonstram o acometimento da substância branca periventricular, que se apresenta com hipersinal ao redor dos cornos temporais (*setas*), típico da doença. **B.** Observa-se também o acometimento ao redor dos cornos frontais e nas regiões peritrigonais (*setas*). (Cedida por Dr. Carlos Jorge da Silva.)

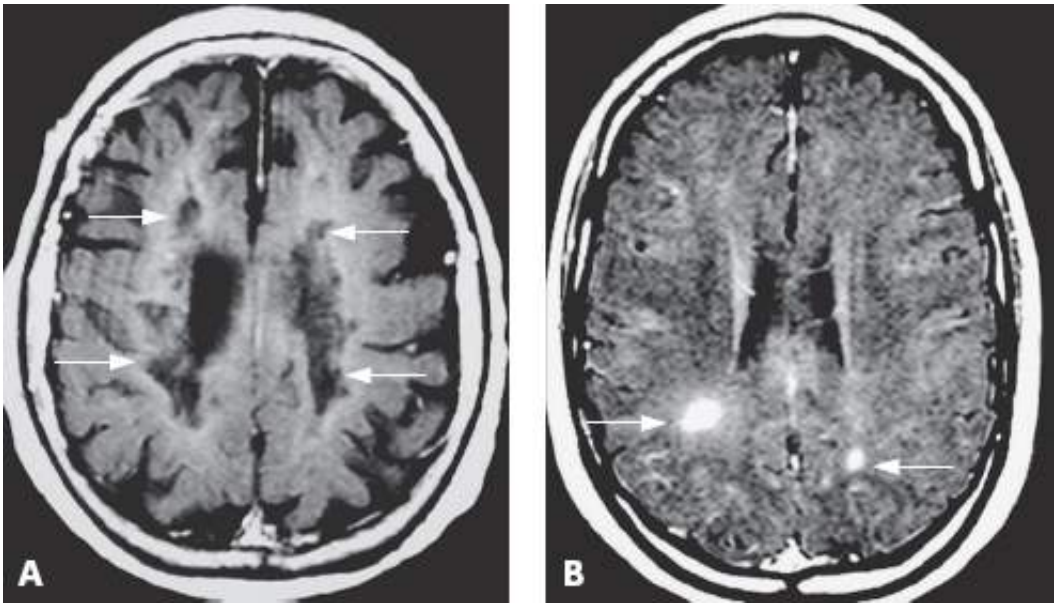

Figura 179.6 Esclerose múltipla. **A.** A sequência ponderada em T1/SE com pulso adicional de transferência de magnetização no plano axial demonstra vários focos caracterizados por hipossinal na substância branca periventricular (*setas*), compatíveis com lesões irreversíveis (buracos negros). **B.** Em outro paciente, a mesma sequência no plano axial após administração intravenosa de gadolínio demonstra dois focos de impregnação, caracterizados por hipersinal, na substância branca dos lobos parietais (*setas*), compatíveis com desmielinização em atividade. (Cedida por Dr. Carlos Jorge da Silva.)

No diagnóstico diferencial da esclerose múltipla deve-se sempre excluir um grande número de moléstias neurológicas que apresentam similaridade com a doença. A variedade de sintomas que os pacientes apresentam abrange uma série deles que são comuns a outras patologias, que também podem evoluir em surtos e de maneira progressiva.[22–24]

O diagnóstico diferencial em esclerose múltipla está exposto a seguir:

- Doenças inflamatórias: angiite primária do sistema nervoso central, lúpus eritematoso difuso, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, periarterite nodosa e miastenia *gravis*
- Doenças infecciosas: doença de Lyme, brucelose e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
- Adrenoleucodistrofia
- Porfiria aguda intermitente

- Doenças granulomatosas: sarcoidose e granulomatose de Wegener
- Síndromes medulares isoladas: mielocompressão, degeneração combinada de medula e mielopatia associada ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo I
- Encefalomielite disseminada aguda
- Tumores intracranianos.

Deve-se ressaltar que a banda oligoclonal no LCR não é de ocorrência exclusiva em esclerose múltipla, bem como as lesões descritas em ressonância nuclear magnética (RNM), que podem surgir em outras doenças.[1]

Outras doenças neurológicas que se apresentam com bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano são:

- Encefalites infecciosas: virais, neuroborreliose, neurossífilis e meningite crônica por fungos
- Acidentes vasculares cerebrais: síndrome de Guillain-Barré e tumores intracranianos.

As doenças que apresentam lesões à imagem por ressonância nuclear magnética semelhantes às da esclerose múltipla são: envelhecimento normal, metástases cerebrais, doença de Alzheimer, vasculites, enxaqueca e encefalites.

Tratamento

A esclerose múltipla é uma doença que pode evoluir de maneira desastrosa e é potencialmente grave, pois pode causar graus variáveis de incapacidades neurológicas em pacientes, geralmente jovens, com repercussões imediatas nas suas vidas e de seus familiares.

O paciente com esclerose múltipla deve ser devidamente informado sobre seu diagnóstico, modos de evolução e tratamentos disponíveis. Cabe ao médico, afeito à doença, orientar e educar seu paciente, exercendo espírito de liderança, uma vez que, habitualmente, o tratamento desses pacientes exige a participação de uma equipe multi e interdisciplinar.[2]

O tratamento dessa doença pode ser dividido em sintomático, do surto e preventivo.

No tratamento sintomático, procura-se aliviar sintomas como espasticidade, fraqueza muscular, ataxia, tremores e outros, e os medicamentos utilizados são os mesmos empregados em outras doenças neurológicas que se manifestam com os mesmos sintomas (Tabela 179.4).

A necessidade de se tratar os surtos é baseada nas evidências obtidas de grandes casuísticas, e seu objetivo é, claramente, o de reduzir o tempo e a gravidade, atuando na inflamação e no edema da bainha de mielina e, por consequência, preservando os axônios de eventual dano secundário.[28]

Tabela 179.4 Medicamentos utilizados contra alguns sintomas da esclerose múltipla.

Sintoma	Medicamento	Dose (mg/dia)
Espasticidade	Baclofeno	30 a 80
	Dantroleno sódico	25 a 100
	Benzodiazepínicos	2 a 20
Parestesias/dores	Carbamazepina	200 a 1.200
	Gabapentina	300 a 1.200
Fadiga	Amantadina	100 a 300
Tremores	Isoniazida	900 a 1.200
	Clonazepam	2 a 8

A maioria dos autores concorda com o fato de que, por hora, os corticosteroides são a única alternativa medicamentosa eficaz para tratamento dos surtos, pelos seus efeitos anti-inflamatórios e imunodepressores, já conhecidos pelo seu emprego em outras doenças na prática médica e estendidos ao tratamento da esclerose múltipla.

Ao se empregarem corticosteroides, deve-se verificar sua eficácia, considerando o medicamento a ser utilizado, sua dose, via de administração e início e duração do tratamento. Assim, até o momento, a maior experiência adquirida foi com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a prednisona e a metilprednisolona, porém esta última ganhou espaço na terapêutica dos surtos nos últimos anos, pela vantagem do uso por tempo menor e em doses mais elevadas que o ACTH (1 g de metilprednisolona equivale a 1.250 mg de prednisona e a 210 mg de beta ou dexametasona).[2]

Vários são os esquemas propostos para emprego da metilprednisolona, entretanto as doses e a duração do tratamento ainda não estão estabelecidas, variando de 0,5 a 1 g por dia, por via intravenosa (IV) e por períodos de 3 a 10 dias, de acordo com a gravidade do surto, sua progressão e o comprometimento motor mais ou menos acentuado.

Os efeitos colaterais mais frequentes da metilprednisolona relatados são sensação de gosto metálico, insônia, edema e aumento de peso, euforia leve, hiperglicemia transitória e, mais raramente, reações anafiláticas.[2,28]

Em surtos mais brandos, principalmente monossintomáticos e com manifestações predominantemente sensitivas, a metilprednisolona não é utilizada, preferindo-se a prednisona oral, na dose de 1 mg/kg/dia, em doses decrescentes, por tempo variável de 2 a 3 semanas, terapêutica também utilizada, por alguns, para pacientes que finalizaram a pulsoterapia com metilprednisolona.

Pelo fato de a maioria dos pesquisadores acreditar que a esclerose múltipla seja causada por um vírus, ainda não identificado, que compromete pacientes com estado imunológico predisposto, seu tratamento foi drasticamente alterado na última década com a introdução de medicamentos imunomoduladores (tratamento de primeira linha), que modificam o curso natural da doença em virtude de suas propriedades antivirais e imunomoduladoras (Tabela 179.5).[28]

Esses medicamentos são semelhantes em eficácia, reduzindo o número de surtos, retardando a progressão da doença e diminuindo, em aproximadamente 30 a 40% dos casos, as lesões ativas vistas à RNM em pacientes com a forma remitente-recorrente da doença.

Aproximadamente 75% dos pacientes que utilizam interferonas sofrem efeitos colaterais. Os mais frequentes são sintomas semelhantes aos observados em estados gripais (febre, mialgias, cefaleia, calafrios, fadiga etc.), reações cutâneas locais e, ainda, em alguns, dor local depois da aplicação. Esses efeitos se iniciam 3 a 6 h após a aplicação, melhoram após 24 h e tendem a desaparecer em 4 a 6 semanas do início do tratamento.[2]

O natalizumabe e o fingolimode (tratamento de segunda linha) foram medicamentos recentemente aprovados pela Anvisa no tratamento de pacientes com falha terapêutica aos interferons e/ou acetato de glatirâmer. O natalizumabe (anticorpo monoclonal) é um antagonista da integrina a[4] que se expressa na superfície dos leucócitos, tendo um papel essencial na migração dessas células através da barreira hematencefálica para o sistema nervoso central, etapa importante no desenvolvimento de lesões inflamatórias na EM. Deve-se pesquisar a existência do vírus JVC no soro antes de iniciar as infusões mensais. O risco maior no uso desse medicamento é o desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (em pacientes JVC-positivos) após 2 anos de uso. O fingolimode é o primeiro agente oral utilizado na EM, mas a ocorrência de bradiarritmia na primeira dose obriga-nos a prescrever esse fármaco com cautela (eletrocardiogramas prévios).[29,30]

Tabela 179.5 Medicamentos imunomoduladores utilizados em esclerose múltipla e distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Medicamento	Nome comercial	Dose	Via
Interferona-beta 1a	Avonex (Abbott)	30 µg, semanal	IM
	Rebif (Serono)	22 µg, 3 vezes/semana	SC
	Rebif (Serono)	44 µg, 3 vezes/semana	SC
Interferona-beta 1b	Betaferon (Schering)	250 µg, em dias alternados	SC
Acetato de glatirâmer	Copaxone (Biosintética)	20 µg diariamente	SC

IM = via intramuscular; SC = via subcutânea.

Na atualidade, é consenso haver evidente benefício no emprego de corticoides, interferonas e acetato de glatirâmer, natalizumabe e fingolimode na forma remitente-recorrente da moléstia, todavia a experiência frustrante do uso desses medicamentos nas formas progressivas motivou inúmeros pesquisadores a buscar alternativas mais eficazes. Outros medicamentos utilizados para tratamento da esclerose múltipla são:

- Imunossupressores: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, claribina e mitoxantrona
- Plasmaférese
- Gamaglobulina intravenosa
- Transplante autólogo de células-tronco.

Prognóstico

Na evolução da esclerose múltipla, deve-se lembrar que o espectro clínico da doença depende da extensão, da localização das placas de desmielinização e do seu padrão de disseminação temporal.

Pacientes com surtos mais brandos, principalmente com manifestações sensitivas e sem déficits residuais, capazes de manter a deambulação sem apoio após 10 anos do início da doença, caracterizam formas mais brandas da doença. Esses casos foram denominados esclerose múltipla benigna e, na nossa série, correspondem a 19,8% das ocorrências.[20]

Inúmeros estudos foram publicados para definir e determinar marcadores da progressão da doença, entre os quais citam-se idade de início, sexo, sintomas clínicos iniciais, frequência de surtos e outros.[5] Aparentemente, há relação entre o número de surtos e o prognóstico, que é pior quanto maior for a frequência. O índice anual de surtos é variável de caso para caso: é maior no primeiro ano e estimado em 0,85 surto por ano, na forma remitente-recorrente, e em 0,3 surto por ano, nas formas progressivas.[5] O Projeto Atlântico Sul revelou índice de 0,49 surto por ano, na forma remitente-recorrente, e de 0,3 surto por ano, nas formas secundárias.[21] Elementos clínicos associados determinam o bom ou o mau prognóstico.

Fatores que contribuem para o bom prognóstico de pacientes com esclerose múltipla são: início em adulto jovem, surto inicial monossintomático (alterações sensitivas, neurite óptica), baixo índice de surtos nos primeiros 2 anos, intervalo longo entre os surtos, poucas alterações motoras e poucas alterações residuais após os surtos.

Já os fatores que contribuem para o mau prognóstico de pacientes com esclerose múltipla são: início em adultos acima dos 45 anos, surto inicial com sintomas motores, surto prolongado, surtos frequentes nos primeiros 2 anos da doença e alterações residuais após os surtos.

Neurite óptica

Conceito e epidemiologia

A neurite óptica é um processo inflamatório de um ou ambos os nervos ópticos, de origem infecciosa, autoimune ou desmielinizante. Quando ela é secundária a distúrbios nutricionais, tóxicos, vasculares, infiltrativos, traumáticos ou tumorais, deve ser denominada neuropatia óptica.

As principais causas de neurite óptica estão relacionadas a seguir:

- Idiopática (desmielinizante)
- Associada à esclerose múltipla
- Encefalomielite disseminada aguda
- Pós-viral: exantema infantil, mononucleose, herpes-zóster, citomegalovírus
- Pós-vacinal
- Associada à sinusite esfenoetmoidal
- Outras infecções: sífilis, doença de Lyme, criptococose, toxoplasmose, tuberculose
- Vasculites: sarcoidose, lúpus eritematoso disseminado, granulomatose de Wegener
- Coriorretinopatias

- Pseudotumor orbitário
- Paraneoplasias.

A neurite óptica idiopática (desmielinizante) é diagnosticada quando não se encontra clínica ou laboratorialmente doença sistêmica, infecciosa ou autoimune associada. Observa-se, com frequência, que essa neurite ocorre sem sintomas ou sinais prévios de doença desmielinizante ou pode se manifestar no decurso da esclerose múltipla, sendo uma das manifestações iniciais mais comuns da doença, estimada em cerca de 23% dos casos.[31]

A causa mais comum de perda visual transitória em adultos jovens é atribuída à neurite óptica. Estima-se sua prevalência em 115:100.000 habitantes, com incidência anual de 2,6 homens e 7,5 mulheres para cada 100.000 habitantes.[4]

Fisiopatologia

A desmielinização que ocorre em neurite óptica causa alentecimento e bloqueio de condução do estímulo elétrico pelo nervo óptico, com baixa da acuidade visual e alentecimento na resposta visual ao potencial evocado.

Algumas fibras desmielinizadas perdem a capacidade de transmitir os estímulos pelo bloqueio intermitente da bomba de sódio, de modo que as frequências temporais mais elevadas são mal transmitidas, levando o paciente com neurite óptica a se queixar de visão menos clara à fixação e em ambientes claros.[31]

A desmielinização é um fenômeno precoce e decisivo em neurite óptica, enquanto o bloqueio neural é causado pela inflamação responsável pela perda visual. A resolução dessa inflamação contribui para a reversibilidade do problema e, quando esta não ocorre, significa que houve algum grau de lesão axônica e persiste a desmielinização.

Dor à movimentação ocular, sintoma comum em neurite óptica, deve-se, provavelmente, à estimulação de terminações nervosas na bainha de mielina.[31]

Quadro clínico

A neurite óptica, em 70% dos casos, é unilateral e se manifesta por sintomas característicos, dentre os quais: dor ocular ipsilateral, sinal de Uhthoff, perda visual, alterações do campo visual e alterações cromáticas.

A dor, caracteristicamente ocular ou retrocular e em peso, que tende a se intensificar com a movimentação do olho, geralmente precede em alguns dias a perda da função visual ou lhe é concomitante, costuma ser mais intensa no primeiro ou no segundo dia e diminui gradativamente em alguns dias.[31]

A maioria dos pacientes relata perda visual como turvação, embaçamento ou escurecimento da visão do olho afetado, que não raramente se instala em horas ou dias. A acuidade visual pode ser menor que 20/60 após 7 dias do início do quadro.

A diminuição da intensidade das cores, apesar de sempre ocorrer em neurite óptica, é queixa relatada por apenas alguns pacientes.[31]

O sinal de Uhthoff ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurite óptica desmielinizante e se caracteriza por obscurecimento da visão com aumento da temperatura corporal, induzido por banho quente, exercício físico, febre ou temperatura ambiente elevada. Há relatos ainda do aparecimento desse sintoma por estresse, ansiedade, fadiga e outros.

Os defeitos campimétricos em neurite óptica existem em cerca de 48% dos casos e se caracterizam, em geral, por escotomas no centro da visão ou por defeitos altitudinais e, raramente, periféricos.[31]

Diagnóstico

A relação entre neurite óptica desmielinizante e esclerose múltipla é reconhecida pela maioria dos autores, e a possibilidade de conversão da neurite óptica desmielinizante isolada nessa esclerose depende de fatores genéticos e ambientais ainda não bem conhecidos, bem como de fatores de risco, bem reconhecidos atualmente.[1,13]

Os principais fatores de risco de conversão da neurite óptica em esclerose múltipla são: neurite bilateral ou recorrente; sexo feminino; idade jovem; existência de antígenos de histocompatibilidade HAL-DR-DQ, haplótipo Dw2; lesões cerebrais visíveis à RNM; e existência de banda oligoclonal em LCR.

A taxa dessa conversão tem sido estimada em diferentes regiões; no Brasil foi de 13,9% para mulheres e 7,7% para homens, após um período mediano de doença de 4,9 anos.[32]

Diante do quadro clínico caracterizado pelos sintomas sugestivos de neurite óptica desmielinizante, a fundoscopia possibilita confirmar a suspeita clínica. Assim, na fase aguda, o disco óptico é normal em dois terços dos pacientes e, em outros, nota-se edema com ou sem hemorragias peripapilares.

O edema do disco geralmente é discreto e, após 6 meses do primeiro episódio, pode-se encontrar aparência normal do mesmo em 42% dos casos, palidez temporal de papila em 28% e total em 18% dos pacientes restantes.[31]

Estudos de RNM revelam, na fase aguda da neurite óptica, ruptura da barreira hematoneural com passagem de gadolínio para o parênquima do nervo em aproximadamente 84% dos pacientes. Observam-se, ainda, imagens hipertensas em T2, na região periventricular e no corpo caloso.[31]

O exame de LCR com banda oligoclonal ocorre em 70% dos pacientes com neurite óptica desmielinizante, determinando o alto risco de conversão desta para esclerose múltipla.

O potencial evocado visual pode estar alterado mesmo em pacientes sem queixa específica, entretanto, o aumento da latência da resposta caracteriza a neurite óptica desmielinizante e a diferencia das outras causas de neurite óptica, secundárias a isquemia ou compressão, em que se encontra redução dessa amplitude.[31]

A neurite óptica desmielinizante é um diagnóstico de exclusão, devendo ser descartadas as outras doenças que causam neuropatias ópticas.[4]

Algumas das principais causas de neuropatias ópticas são:

- Neuropatia óptica isquêmica anterior
- Neuromielite óptica
- Neuropatia óptica hereditária de Leber
- Anomalias congênitas do disco
- Papilopatia diabética
- Vasculites do disco óptico
- Neurites ópticas infecciosas: viroses, herpes simples e herpes-zóster, caxumba, vírus da imunodeficiência humana, mononucleose infecciosa, toxoplasmose, hepatite, sífilis, tuberculose
- Neurites ópticas autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, periarterite nodosa, tireoidite, artrite reumatoide.

Tratamento e prognóstico

O tratamento das neurites infecciosas necessita de antibióticos ou quimioterápicos específicos, enquanto as de causa autoimune devem ser tratadas com corticosteroides orais ou intravenosos (IV) em doses adequadas.

O consenso atual para tratamento da neurite óptica desmielinizante é de que a prednisona oral aparentemente é ineficaz na fase aguda da doença, além de não retardar a conversão da neurite óptica em esclerose múltipla. Recomenda-se metilprednisolona IV, sob a forma de pulsoterapia, com dose aproximada de 250 mg, a cada 6 h, durante 3 dias, seguida de prednisona oral, na dose de 1 mg/kg, por 11 dias, porque esta se mostrou eficaz, retardando a conversão pelo menos nos 2 primeiros anos após seu uso.

Quanto ao prognóstico das neurites ópticas, pode-se afirmar que é variável, dependendo da etiologia e do tratamento proposto. As de natureza infecciosa e autoimune geralmente apresentam pior prognóstico em relação ao comprometimento e à recuperação funcional. O prognóstico da neurite óptica desmielinizante em relação à visão é bom, porém a grande questão que se apresenta é a tendência à recorrência e à conversão para esclerose múltipla. O reconhecimento dos fatores de risco e o tratamento precoce e adequado se tornam indispensáveis à conduta nesses casos.

Encefalomielite aguda disseminada

Conceito

A encefalomielite aguda disseminada, denominada em língua inglesa ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*), é uma doença inflamatória desmielinizante que compromete encéfalo e medula espinal e se

apresenta aguda ou subagudamente, com curso monofásico e manifestações neurológicas multifocais.

A ADEM geralmente ocorre após doença viral exantematosa, infecções virais de vias respiratórias superiores ou vacinação.

Etiopatogenia e epidemiologia

Inúmeros estudos revelaram uma clara relação entre determinadas infecções virais ou vacinações e ADEM, descrita inicialmente após varíola e sarampo.

A incidência de ADEM é de 1:1.000 caso após o sarampo, 1:63 a 1:300.000 caso após a varíola, 1:10.000 caso após a varicela e 1:20.000 caso após a rubéola. Contudo, os programas de vacinação contra a varíola e o sarampo reduziram significativamente a incidência de ADEM. Inúmeros outros agentes infecciosos, bem como vacinas, foram descritos como causas da ADEM.

Os principais agentes infecciosos que causam encefalomielite aguda disseminada são: infecções virais exantematosas, vírus coxsackie B, caxumba, hepatite, vírus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus *influenza*, estreptococos beta e herpes.

As principais vacinas causadoras de encefalomielite aguda disseminada são: sarampo, vacina tríplice (difteria, tétano e coqueluche), rubéola, varicela, vacina BCG (vacina do bacilo de Calmette-Guérin), encefalite japonesa e *influenza*.

Devemos ressaltar que, apesar do grande número de fatores descritos como causas de ADEM, ela não deve ser considerada como uma encefalite viral. Na ADEM não foi isolado nenhum vírus, tanto no LCR como no tecido cerebral. Nesses casos, o quadro clínico é semelhante entre os pacientes, independentemente do eventual fator desencadeante, e suas características anatomopatológicas são semelhantes às descritas para encefalite autoimune experimental, distintas, portanto, das vistas em encefalite viral.

Quadro clínico

A ADEM é mais frequente em crianças e adultos jovens e, geralmente, ocorre após história prévia de infecção ou vacinação, antes dos dias até 6 semanas prévios ao quadro neurológico.

Acredita-se que, em alguns pacientes, nos quais não se estabelece uma relação causal entre eventuais fatores desencadeantes e a doença, pode-se considerar que a ADEM ocorra espontaneamente.

O período prodrômico, existente em 70 a 80% dos casos, caracteriza-se por febre, cefaleia, náuseas, vômitos e encefalopatia precedendo o quadro neurológico.

As manifestações neurológicas refletem o envolvimento difuso do encéfalo, da medula espinal e das meninges. Pacientes com ADEM podem apresentar hemiparesia ou tetraparesia em diferentes graus, anormalidades sensitivas, sintomas cerebelares, distúrbios da marcha, disfunções de nervos cranianos e sinais de irritação meníngea. Quando há comprometimento da medula espinal, podem-se observar graus variáveis de paraparesia ou tetraparesia, resposta extensora do reflexo cutaneoplantar, níveis variados de anormalidades sensitivas e disfunções esfincterianas. Em alguns pacientes, há comprometimento da substância cinzenta, com crises convulsivas focais ou generalizadas. Em virtude do comprometimento difuso do SNC, os pacientes com ADEM podem exibir graus de distúrbios da consciência desde letargia até coma, o que acarreta insuficiência respiratória aguda em alguns, necessitando de suporte ventilatório.[33]

Souza,[33] em análise retrospectiva de 18 casos entre 1995 e 2000, detectou que os sinais clínicos mais comuns foram de comprometimento piramidal em 77% e sensitivos em 64% dos pacientes. O rebaixamento do nível de consciência, as alterações cerebelares e os sinais meníngeos ocorreram em 38, 23 e 20% dos casos, respectivamente. Em 13 pacientes foi detectada a etiologia pós-infecciosa.

Diagnóstico

A variabilidade de manifestações clínicas, a ausência de antecedentes, em alguns pacientes, que justifiquem um quadro clínico pós-infeccioso ou pós-vacinal, a necessidade de excluir encefalites infecciosas em muitos casos e a inexistência de critérios clínicos que estabeleçam a distinção entre a ADEM e o primeiro surto de esclerose múltipla

tornam o diagnóstico de ADEM difícil na maioria dos pacientes com essa suspeita clínica.[33]

Diante de um quadro clínico de sintomas neurológicos não focais (sinais meníngeos, comprometimento da consciência, convulsões) e relato de evento infeccioso ou vacinal prévio, deve-se suspeitar do diagnóstico de ADEM. Outros sintomas neurológicos, tais como neurite óptica, ataxia e sinais motores, podem decorrer da primeira manifestação da esclerose múltipla e, portanto, o diagnóstico diferencial pode se transformar em um grande desafio.

Na investigação laboratorial, impõem-se as pesquisas de agentes infecciosos no LCR, por meio de culturas e técnicas adequadas, com a finalidade de identificar as encefalites. Em cerca de dois terços dos pacientes, o LCR em ADEM tem pleocitose linfomononuclear com menos de 50 células e banda oligoclonal em 60% dos casos.[33] A RNM mostra grande variabilidade de resultados, desde lesões de grande dimensão e edema intenso até exames normais.

Alguns relatos ressaltam que o maior comprometimento nos núcleos da base e no tálamo e o menor nas regiões periventriculares possibilitam diferenciar a ADEM da esclerose múltipla. Habitualmente, as lesões causadas pela ADEM tendem a regredir e até a desaparecer durante o seguimento a médio e longo prazos, à RNM (Figura 179.7).

Tratamento e prognóstico

Não há, até o momento, consenso quanto ao tratamento da ADEM, e a melhora espontânea observada em vários casos dificulta ainda mais essa questão. Há evidências de que o tratamento com corticosteroides, principalmente com a metilprednisolona IV, sob a forma de pulsoterapia, tem efeito benéfico, com melhora e diminuição das incapacidades neurológicas. Pacientes não responsivos aos corticoides têm resultados favoráveis com outras imunoterapias, como imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e agentes citostáticos.

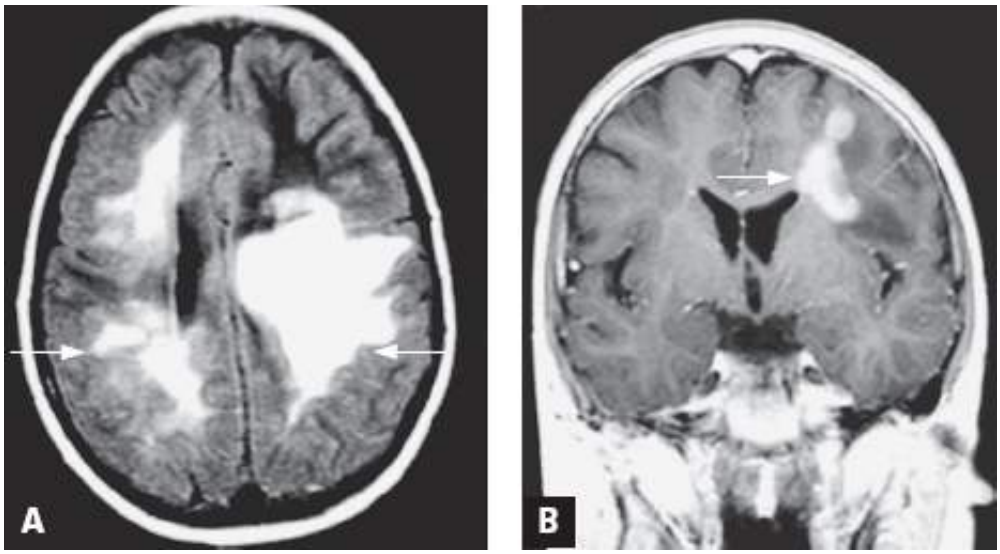

Figura 179.7 Encefalomielite aguda disseminada. **A.** A sequência FLAIR no plano axial demonstra o acometimento difuso da substância branca periventricular das regiões frontoparietais, caracterizado por hipersinal (*setas*), predominantemente à esquerda. **B.** A sequência ponderada em T1/SE no plano coronal pós-gadolínio evidencia impregnação "em ferradura" da lesão frontoparietal esquerda descrita, caracterizada por hipersinal (*seta*), sendo esse padrão de impregnação tipicamente encontrado em lesões de natureza desmielinizante. (Cedida por Dr. Carlos Jorge da Silva.)

A doença tem curso monofásico, porém, em raros casos, ocorre uma evolução remitente-recorrente e, em outros, rapidamente progressiva, descrita por alguns como encefalomielite hemorrágica; entretanto, para a maioria dos pacientes com ADEM o prognóstico é favorável, com recuperação completa ou parcial das incapacidades neurológicas, como na série de Souza,[33] na qual 72% dos doentes tiveram recuperação completa.

Neuromielite óptica

Conceito

Define-se neuromielite óptica como a associação temporal de duas manifestações neurológicas, a neurite óptica

e a mielite transversa, que se instalam de modo agudo e simultâneo ou separadas, por dias ou semanas, com remissão variável, de caso para caso.[34]

Em vários pacientes com neuromielite óptica detecta-se história prévia de infecções virais, bacterianas ou enfermidades sistêmicas, sugerindo a possibilidade de imunomediação de células B na doença, ao contrário do que se observa em esclerose múltipla, mediada por células T.[33]

Alguns fatores desencadeantes da neuromielite óptica são: lúpus eritematoso disseminado, síndrome de Vernant, sarcoidose, viroses respiratórias, síndrome de Hughes e tuberculose.

Epidemiologia

Ao contrário do que ocorre com a esclerose múltipla, a prevalência da neuromielite óptica não é devidamente estudada.

A neuromielite óptica é considerada rara em populações caucasianas, principalmente na América do Norte, que tem dados disponíveis na literatura, sendo estimada em 1% de casos das doenças desmielinizantes. Na Martinica, população com grande número de negros, sua ocorrência foi estimada em 17% dos casos de moléstias desmielinizantes. No Rio de Janeiro, estima-se que ocorra em 11% dos pacientes, enquanto em Curitiba essa moléstia foi identificada em 3,5% dos pacientes.[35]

Anatomia patológica

Os achados histopatológicos na fase inicial da neuromielite óptica são de intensa reação inflamatória, com infiltrado de células polimorfonucleares no nervo óptico e na medula, seguida por destruição tecidual e desmielinização e áreas coalescentes na substância branca, comprometimento de sustância cinzenta concomitante e, por fim, gliose reativa acompanhada de astrocitose e formação de cicatrizes. As lesões da medula espinal são caracterizadas, principalmente, por rarefação neuronal, que se estendem por vários segmentos vertebrais, ao contrário do que ocorre em esclerose múltipla, que se apresenta com lesões restritas a um segmento.[35]

Quadro clínico

A neuromielite óptica evolui sob a forma de surtos agudos ou subagudos de neurite óptica e síndrome medular transversa, que se apresentam simultânea ou isoladamente, com tempo variável entre si. A doença pode se manifestar com um único surto (formas monofásicas) ou evoluir cronicamente, sempre restrita ao nervo óptico e à medula espinal (formas recorrentes).[34]

Na maioria dos casos, a neurite óptica caracteriza-se por perda visual completa uni ou bilateral, muitas vezes irreversível já no primeiro surto. O exame de fundo de olho pode ser normal ou mostrar moderado papiledema.[34,35]

O comprometimento medular caracteriza-se por abolição dos reflexos profundos e superficiais na fase aguda e sinais de liberação piramidal (hiper-reflexia, hipertonia, espasmos em flexão ou extensão, sinal de Babinski) na fase crônica. Frequentemente, na fase aguda, os pacientes com a síndrome medular se queixam de dores em cinta, iniciando-se na coluna vertebral e irradiando-se transversalmente ao tórax ou abdome. A ocorrência de nível sensitivo, ao exame neurológico da sensibilidade dolorosa, é o parâmetro clínico mais sensível para determinar a localização topográfica do processo inflamatório. Alterações esfincterianas, quando ocorrem, mostram-se com graus variáveis, de acordo com a gravidade da inflamação, e incluem desde urgência miccional até perda completa das funções e necessidade de sondas de alívio ou demora.[35]

A forma monofásica da neuromielite óptica, mais rara, compromete igualmente ambos os sexos e qualquer idade. Na maior parte dos casos, o surto se manifesta por perda uni ou bilateral da visão e alterações motoras e sensitivas nos quatro membros (mielite cervical) ou nos membros inferiores (mielite dorsal), associadas a distúrbios esfincterianos. Em um terço dos pacientes identificam-se antecedentes recentes de vacinação ou pródromos de infecção viral (febre, mialgia, cefaleia), não detectados em 40% dos casos restantes.[35]

Nas formas recorrentes, geralmente mais graves, o sexo feminino é o mais acometido entre a terceira e a quarta década de vida, e o quadro clínico caracteriza-se por surtos e remissões alternados.[34,35]

Papais-Alvarenga *et al.*,[35] entre os anos de 1995 e 2000, analisaram 24 pacientes com neuromielite óptica e

detectaram, em dois deles, a forma monofásica da doença e antecedentes imediatos infecciosos (doença respiratória viral e tuberculose pulmonar). Nos demais, com apresentação recorrente, detectaram antecedentes de neurocistercose em um, tuberculose em dois, aumento de anticorpos anticardiolipina e outros autoanticorpos em três, periarterite nodosa em outro e endocrinopatia associada à neuromielite óptica (síndrome de Vernant) em seis pacientes. Nessas formas clínicas, o tempo médio até a instalação do segundo surto foi de 600 dias.

Diagnóstico clínico

A descrição da neuromielite óptica, em associação a fatores infecciosos ou virais, indica a necessidade de uma investigação clínica extensa, apoiada em exames laboratoriais e de imagem, para exclusão dessas doenças em pacientes com suspeita da moléstia neurológica.

Inúmeros critérios de diagnóstico da neuromielite óptica foram propostos, principalmente pela dificuldade de diferenciá-la da esclerose múltipla.[34] Classificada previamente como forma variante da EM, passou a integrar o grupo das canalopatias imunomediadas (existência de anticorpo sérico da antiaquaporina 4).[35] A introdução da RNM auxiliou nessa tarefa, uma vez que a imagem obtida em exames da medula espinal torna possível avaliar a extensão da lesão medular que caracteristicamente compromete mais de três segmentos vertebrais, ocasionando edema na fase aguda e atrofia nos casos crônicos de neuromielite óptica. Em alguns casos, são observadas cavitação e necrose central da medula, principalmente após o uso de contraste para RNM. Em pacientes com neuromielite óptica, a RNM do cérebro é normal, principalmente na fase aguda da doença, podendo-se identificar, muitas vezes, a lesão do nervo óptico[34] (Figura 179.8).

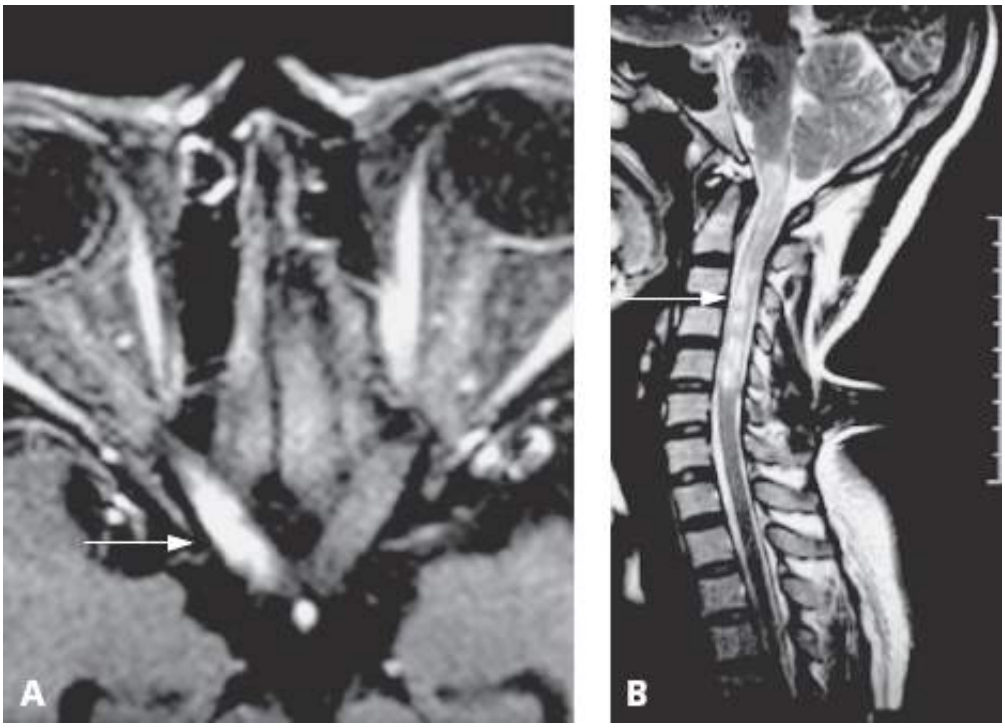

Figura 179.8 Doença de Devic. **A.** A sequência ponderada em T1 pós-gadolínio, com pulso adicional de saturação de gordura no plano axial, demonstra a impregnação do nervo óptico direito, caracterizado por hipersinal (*seta*). **B.** A sequência ponderada em T2 no plano sagital demonstra o acometimento simultâneo da medula cervical de C1 a C5, que se apresenta expandida e com hipersinal heterogêneo (*seta*). (Cedida por Dr. Rui Castello Branco.)

Coube a Wingerchuck *et al.*[34] definirem os critérios de diagnóstico para neuromielite óptica, a saber: neurite óptica, mielite transversa, ausência de evidência clínica de lesão situada fora do nervo óptico ou da medula espinal, RNM de cérebro normal, RNM de medula com lesão se estendendo a mais de três segmentos vertebrais, pleocitose no LCR maior que 50 células/mm^3 e existência de anticorpo sérico anti-AQP4.

Tratamento e prognóstico

Analogamente ao que foi descrito em outras enfermidades desmielinizantes, os corticosteroides são indicados para tratamento de neuromielite óptica, principalmente a metilprednisolona intravenosa, na dose de 1 a 1,5 g por

dia, por 5 dias. A associação entre metilprednisolona e imunoglobulina humana, na dose de 400 mg/dia, tem sido recomendada pelos benefícios observados, em especial em neuromielite óptica pós-infecciosa.[35]

Outros medicamentos, isoladamente ou em associação, como imunossupressores, imunomoduladores e a plasmaférese, têm sido utilizados, porém seus resultados ainda carecem de comprovação.[35]

Recentemente foi introduzido o uso de anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 rituzimabe no tratamento da neuromielite óptica, que pode apresentar reações infusionais.[36]

A maioria dos casos de neuromielite óptica monofásica evolui com remissão parcial ou completa de sintomas a longo prazo; quando ocorrem, as sequelas visuais e motoras são discretas.

As formas recorrentes da neuromielite óptica, ao contrário, têm prognóstico reservado, com grande morbidade, mortalidade alta e a ocorrência frequente de graves sequelas motoras e/ou visuais.[35] Papais-Alvarenga[37] relatou 10 óbitos na série de 43 casos de neuromielite óptica recorrente, e a maioria dos demais, após média de tempo de 9,4 anos de doença, apresentava amaurose bilateral e déficit motor grave em pelo menos um membro.

Capítulo 180

Meningites Bacterianas Agudas

Luís dos Ramos Machado, José Antonio Livramento e Liliana Scaff Vianna

Meningites bacterianas agudas (MBA) são quadros graves, muitas vezes com mortalidade e morbidade elevadas. O diagnóstico deve ser feito com rapidez, e o tratamento, instituído precocemente, pois o prognóstico do paciente pode depender disso.

Introdução

Meningites são processos infecciosos que acometem as meninges e o espaço delimitado por estas membranas. Este espaço, no qual está contido o líquido cefalorraquidiano (LCR; liquor) é o espaço subaracnóideo.

O liquor é produzido nos ventrículos e banha o cérebro e a medula, voltando depois ao sistema venoso. É um sistema muito dinâmico, de fluxo contínuo, a partir da corrente sanguínea. É secretado pelos plexos coroides e retorna à corrente sanguínea principalmente através das granulações de Paccioni, após banhar o sistema nervoso. É renovado em média 4 vezes/dia, de modo que as informações do sistema imunológico são continuamente atualizadas no sistema nervoso. Por outro lado, informações sobre eventuais alterações no sistema nervoso são transmitidas quase imediatamente ao sistema imunológico.[1–5]

O liquor preenche as cisternas da base do crânio, envolvendo os nervos cranianos e o quiasma óptico, de modo que o espaço subaracnóideo constitui um compartimento contínuo. Caso sejam sobrepujadas as defesas naturais, um agente infeccioso espalha-se rapidamente por todo esse espaço.[6–8]

Por contiguidade, as meningites podem se propagar ao parênquima nervoso e causar cerebrites ou meningoencefalites e comprometimento vascular, dependendo da agressividade do agente etiológico (principalmente os pneumococos) e do tipo e grau de resposta inflamatória do paciente.

O processo inflamatório das meningites não costuma acometer o espaço subdural, a não ser ocasionalmente, sobretudo em crianças, dando origem às coleções subdurais.[9–11]

Aspectos epidemiológicos

Meningites bacterianas agudas adquiridas na comunidade

Classicamente, as meningites bacterianas agudas adquiridas na comunidade são causadas por três agentes principais: pneumococos, meningococos e hemófilos; mais raramente, por estreptococos do grupo b e por *Listeria*.[13]

A prevalência das meningites por hemófilos b diminuiu acentuadamente no Brasil a partir de 1999, quando foi introduzida a vacinação em massa contra essa bactéria. Atualmente responde por 2 a 5% das meningites bacterianas, sobretudo em crianças de até 4 anos de idade. Nos últimos anos, segundo o Instituto Adolfo Lutz, no estado de São Paulo (IAL), a mortalidade de meningites por hemófilos varia de 15 a 20%.

Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde do Brasil (SINAN), a meningite por meningococos foi responsável por 37% de todas as meningites bacterianas no período de 2007 a 2012, com taxa de mortalidade de 18%. Sequelas ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

Ainda segundo o SINAN, no Brasil, a meningite por pneumococos no mesmo período foi responsável por 16% das meningites bacterianas agudas, com letalidade de 30%. Sequelas são mais frequentes, e podem acometer aproximadamente 30% dos pacientes.

Meningites por *Listeria* representam, atualmente, contingente de cerca de 8% de todas as meningites bacterianas agudas e apresentam prevalência várias vezes maior em imunodeprimidos. Os dados descritos na literatura para morbi-mortalidade em meningites por *Listeria* variam muito devido às situações clínicas de imunodepressão que condicionaram a suscetibilidade a essas meningites.[13]

É essencial lembrar que, segundo o IAL, em aproximadamente 41% das meningites bacterianas agudas notificadas no Brasil não foi possível determinar o agente etiológico.

Meningites bacterianas hospitalares

Diagnosticadas com frequência cada vez maior, muitas vezes são causadas por germes de elevada resistência aos antibióticos.[14,15] Ocorrem principalmente em:

- Pacientes internados em unidades de tratamento intensivo. Nos EUA, estima-se que cerca de 21% dos pacientes nestas condições apresentem meningites bacterianas agudas
- Pacientes imunodeprimidos, sobretudo por neoplasias, alcoolismo, doenças do tecido conjuntivo, corticoterapia prolongada ou pela síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)
- Pacientes em regime de internação por longos períodos, que apresentam risco de meningites seja por agentes oportunistas, seja por disseminação septicêmica a partir de focos infecciosos sistêmicos
- Pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos:[14,16] (1) craniotomias, nas quais se estima que ocorram meningites bacterianas agudas em pelo menos 1% dos pacientes; (2) cateteres de derivação ventrículo ou lomboperitoneais ou fístulas liquóricas. Nos pacientes neurocirúrgicos, as bactérias mais frequentes são os estafilococos e os bacilos gram-negativos facultativos ou anaeróbicos, frequentemente resistentes a ceftriaxona.

Meningites bacterianas em home-care

Este grupo de pacientes cresce nos últimos anos devido ao aumento da idade da população relacionado com a crescente expectativa de vida das pessoas; aos altos custos das internações hospitalares que tornam proibitiva a permanência de pacientes em regime de internação por longos períodos, sobretudo em doenças crônicas; e à disponibilidade crescente de pessoal e de equipamentos que possibilitem tratamento adequado em ambiente doméstico, sobretudo quando superada a fase clínica mais aguda.

Grande parte desses pacientes apresenta doenças de evolução mais longa, são idosos ou estão em recuperação de procedimentos cirúrgicos. Estas situações predispõem a infecções por bactérias gram-negativas, por estafilococos meticilino-resistentes ou por agentes infecciosos multirresistentes.[14]

Segundo Davis,[14] os principais fatores de risco para meningites neste grupo de pacientes são:

- Procedimentos neurocirúrgicos recentes
- Traumas penetrantes de crânio
- Fístulas liquóricas, como podem ocorrer nas fraturas da base do crânio
- Dispositivos neurocirúrgicos (derivações do trânsito do liquor e estimuladores profundos, cranianos, de coluna ou medulares)
- Cateteres profundos
- Infecções a distância (pneumonias, infecções do trato urinário, colecistites, sinusites agudas, infecções de feridas profundas)
- Doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardíacas e diabetes de difícil controle
- Situações de imunodepressão, por doenças ou por medicamentos.

Os agentes etiológicos encontrados nas meningites deste grupo de pacientes têm perfil e prevalência diferentes daqueles da população geral. De acordo com estatísticas americanas,[14] predominam as meningites por gram-negativos (47%), pneumococos (25%) e estafilococos (21%). Curiosamente, meningites por *Listeria* são menos frequentes.

Meningites bacterianas em idosos

Nos idosos, as meningites virais são muito menos frequentes (5%) do que nos adultos jovens (50%). As meningites adquiridas na comunidade são mais frequentes (45%) em relação aos mais jovens (30%) e as meningites em *home-care* predominam nos idosos (45%) em relação aos adultos mais jovens (10%).[10,14]

As bactérias mais frequentes são: pneumococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli* e bacilos gram-negativos não fermentadores.[13,14]

Bactérias menos frequentes na população geral, mas encontradas muitas vezes em idosos em *home-care*: *Pseudomonas* spp*., Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Acinetobacter anitratus, Enterobacter* sp.[14]

Aspectos etiopatogênicos

Na maioria das vezes, as bactérias precisam causar septicemia prévia geralmente acompanhada de modificações no endotélio vascular, antes de alcançar o sistema nervoso.[10] Costumam ocorrer:

- Migração seletiva de leucócitos para o sistema nervoso, com predomínio absoluto de neutrófilos, virtualmente sem hemácias
- Quebra da barreira hematencefálica, possibilitando a passagem de água, eletrólitos, albumina, complemento e anticorpos de amplo espectro
- Formação de exsudato inflamatório, que costuma ser seroso nas meninges da convexidade e fibroso na base do crânio. O exsudato fibroso da base do crânio pode ocasionar bloqueios do fluxo normal de liquor, causando hidrocefalia e/ou aracnoidites
- Hipertensão intracraniana de tipo comunicante, que não é acompanhada de sinais de localização. Esta hipertensão não é causada por aumento de produção e deve-se preponderantemente a dificuldades de reabsorção relacionadas com o processo inflamatório
- Edema cerebral, geralmente pouco expressivo, a não ser em fases terminais.

A lesão cerebral pode acontecer por três mecanismos principais:[14] (1) necrose cortical causada pelas bactérias e pelas toxinas inflamatórias, partindo do liquor e atravessando a barreira da pia-máter para atingir a substância cinzenta; (2) infartos cerebrais arteriais ou venosos por trombose ou espasmo dos vasos meníngeos; (3) isquemia por diminuição da perfusão sanguínea cerebral. Pressão de perfusão cerebral = pressão arterial média sistêmica – pressão intracraniana. A pressão de perfusão pode diminuir a níveis críticos nas meningites bacterianas agudas em virtude da conjunção dos dois fatores:

- Diminuição da pressão arterial média nestes pacientes, muito frequente por causa da desidratação devida a vômitos, sudorese e reposição inadequada de líquidos ou mesmo por causa do choque toxêmico
- Aumento da pressão intracraniana, uma das características clínicas habituais das meningites agudas.

Lesões cerebrais sugestivas de processos expansivos com efeito de massa devem ser suspeitadas mais frequentemente nos pacientes: em coma, com sinais de localização (hemiparesia, afasia, déficits de campo visual, paralisias de nervos cranianos), com crises convulsivas, com papiledema, com imunodeficiência (AIDS, câncer, esteroides, substâncias anticâncer, anticorpos monoclonais) e com idade avançada.

Quadro clínico

Nem sempre é possível identificar as síndromes que compõem o quadro clínico clássico das meningites bacterianas agudas. Há situações em que as manifestações clínicas apresentam características particulares.

Meningites bacterianas da comunidade

O quadro clínico das meningites é composto por três síndromes principais:[9]

- Síndrome de hipertensão intracraniana (SHIC): cefaleia intensa, náuseas, vômitos e confusão mental. O tipo de cefaleia não é característico. Os vômitos costumam ser precedidos por náuseas, sendo a ocorrência de vômitos em jato referida classicamente, observada apenas esporadicamente. Habitualmente não há papiledema nesta fase, devido ao caráter agudo de instalação da SHIC

- Síndrome toxêmica: sinais gerais de toxemia, incluindo febre alta, *delirium* e mal-estar. É frequente o achado de dissociação entre pulso (que se altera pouco) e temperatura (que alcança níveis elevados)
- Síndrome de irritação meníngea:
  - Rigidez de nuca: com o paciente em decúbito horizontal, é feita flexão anterior da cabeça. O paciente apresenta graus variáveis de dificuldade na execução da prova, sendo a espasticidade muscular de natureza reflexa
  - Sinal de Brudzinski: ao se fazer a pesquisa do sinal de rigidez de nuca, o examinador deve observar também os joelhos do paciente, que precisam ser mantidos descobertos. Ao se proceder à flexão anterior da cabeça, o paciente flete ligeiramente ambos os joelhos
  - Sinal de Kernig: o doente deve estar em decúbito dorsal. A coxa de um dos lados é fletida sobre o abdome, em ângulo de cerca de 90º, e a perna do mesmo lado fletida em relação à coxa também aproximadamente a 90º. A perna é estendida passivamente, com uma das mãos do examinador sob o calcanhar da perna fletida empurrando para cima e a outra mão sobre o joelho da mesma perna, empurrando para baixo, ocorrendo estiramento do membro inferior até cerca de 45º. Quando há inflamação meníngea, o paciente resiste à extensão da perna; o modo mediante o qual se pesquisa este sinal e sua interpretação são diferentes da descrição original. Na manobra originalmente descrita por Kernig, o médico tentava, passivamente, fazer a extensão do joelho do paciente que estava na posição sentada; em pacientes com meningite, havia resistência a esta manobra de extensão, caracterizando um estado de "contratura das extremidades"
  - Sinal de desconforto lombar: em decúbito dorsal, após fletir um dos joelhos e mantendo o calcanhar no leito, o paciente deve empurrar vigorosamente a mão do examinador contra resistência, deslizando no plano do leito até a extensão completa da perna. O sinal é positivo quando o paciente se queixar de ligeiro desconforto (leve disestesia) na região lombar, ao completar a extensão forçada da perna.

Nem sempre as três síndromes são encontradas juntas no mesmo doente. Isso ocorre em cerca de 44% dos pacientes, mais frequentemente nos casos de meningite por pneumococos (58%) do que por meningococos (27%). Duas das três síndromes são encontradas em 95% dos casos, o que sugere fortemente o diagnóstico de meningite aguda.[17]

No momento da admissão pode haver outras infecções relacionadas com a meningite, como otites, sinusites e pneumonias, que ocorrem mais em doentes com meningite pneumocócica. *Rash* cutâneo, mais frequente em doença meningocócica, pode ser encontrado também em meningites por pneumococos, por hemófilos e, mais raramente, por enterovírus. Sintomas gastrintestinais podem ocorrer em aproximadamente 25% dos casos de meningite por *Listeria*.

Meningites bacterianas em crianças

Em crianças, sobretudo nas menores, o diagnóstico das meningites bacterianas pode ser mais difícil. Não costuma haver queixa de cefaleia, e os sinais de irritação meníngea podem estar ausentes ou ser mais difíceis de reconhecer. Rigidez de nuca e sinais de Kernig e Brudzinski são observados em apenas cerca de 50% das crianças com meningite.

Os achados mais frequentes são febre, irritabilidade, prostração, vômitos, convulsões e, eventualmente, abaulamento de fontanela.[17]

É consenso que os pediatras devem suspeitar sistematicamente da doença e indicar a punção para coleta de LCR com maior liberalidade.

Meningites bacterianas do idoso

No idoso, a febre costuma aparecer com frequência menor (65%) do que nos adultos mais jovens (85%). A cefaleia também aparece menos frequentemente (50%) do que nos outros adultos (87%); o mesmo ocorre com os sinais de irritação meníngea (55% nos idosos e 85% nos adultos mais jovens). Em compensação, as alterações do estado mental acontecem com muito mais frequência no idoso (80%) do que nos adultos mais jovens (17%).

Algumas vezes, o idoso pode apresentar sinais sugestivos de meningite sem que isso aconteça realmente, porque o declínio cognitivo é frequente em idosos com demência ou com doenças crônicas, sem que haja meningite;

ou a febre pode ser devida a outra infecção sistêmica; ou a rigidez de nuca pode não ser devida a meningite.

Em relação à rigidez de nuca, é necessário salientar que é encontrada em 1/3 dos idosos saudáveis; e que só 25% daqueles que a apresentam têm realmente meningite, quando submetidos à punção lombar. Para minimizar essa ocorrência, é conveniente verificar se essa rigidez acontece apenas na flexão anteroposterior ou também na rotação lateral.[17]

Diagnóstico

A confirmação diagnóstica das meningites bacterianas é feita por exames de liquor e, se necessário, também por exames de neuroimagem.[5,17]

O exame auxiliar imprescindível é o exame de liquor. O diagnóstico pode ser de dois tipos, frequentemente associados:

- Sindrômico: aumento do número de células, como mecanismo básico de defesa do doente; predomínio de polimorfonucleares neutrófilos, relacionados com a etiologia bacteriana; hiperproteinorraquia, graças à qual ocorre a entrada no sistema nervoso de frações do complemento essenciais à opsonização das bactérias e também de anticorpos, ainda que pouco específicos, encarregados da primeira linha de defesa; hipoglicorraquia intensa relacionada com a atividade inflamatória voltada à fagocitose pelos neutrófilos; elevação do teor de lactato, em geral inversamente proporcional aos níveis da glicorraquia
- Etiológico, por meio da detecção: do agente etiológico ao exame bacteriológico, em que esfregaços do centrifugado são corados pelo método de Gram; do agente bacteriano a partir de meios de cultura para bactérias aeróbicas e anaeróbicas; de toxinas bacterianas, por meio da prova do látex, que pode possibilitar a rápida identificação dos principais agentes causais da meningite; de sequências gênicas de antígenos bacterianos, por meio das reações em cadeia por polimerase (PCR).

A caracterização da morfologia das bactérias (cocos, bacilos e coco-bacilos) e de suas características tintoriais (gram-positivas ou gram-negativas) nem sempre é tão simples quanto pode parecer, devido à ocorrência de grandes variações morfológicas para um mesmo agente e também a graus diferentes da intensidade de captação da coloração, provocando, por vezes, dificuldades na sua caracterização.

O exame microbiológico tem sensibilidade de 50 a 70%, dependendo das características microbiológicas do agente etiológico. A sensibilidade pode ser significativamente menor como, por exemplo, em meningites por *Listeria*, que também tem crescimento pobre nos meios de cultura utilizados rotineiramente.

As principais alterações do exame de LCR nas meningites bacterianas,[17,18] em comparação ao que ocorre nas meningites virais, constam da Tabela 180.1.

Tabela 180.1 Exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) em meningites agudas do sistema nervoso.

Agentes	Bacterianas	Virais
Quantidade de células	Elevado (95%) dos casos; mais frequente: de 100 a 2.000	Elevado (100%); mais frequente: de 10 a 500
Linfócitos/monócitos	Raros na fase inicial; aumentam na evolução favorável	Predomínio absoluto (>60% do perfil)
Neutrófilos	Geralmente acima de 90% do perfil; persistem assim por >48 h	Eventuais na fase aguda; enterovírus: até 95% do perfil; desaparecem em <48 h
Plasmócitos	Não costumam aparecer; existentes nas formas cronificadas	Frequentes
Macrófagos	Sem pigmento hemossiderótico	Sem pigmento hemossiderótico
Proteínas totais	Elevadas (95%); valor mais frequente:	Na fase inicial: normais; na fase de

	de 80 a 1.000 mg	recuperação: até 80 a 100 mg
Glicose	Muito baixa (99%); varia com a glicemia	Normal; eventualmente diminuída em HSV-2; varia com a glicemia
Lactato	Muito elevado (99%); não varia com a glicemia	Normal; eventualmente elevado em HSV-2; não varia com a glicemia
ADA	Normal na fase aguda; elevada: sofrimento do encéfalo	Normal
Globulinas gama	Aumento não tem significado; Não há imunoprodução local	Normal; não há imunoprodução local
Antígenos (p. ex., direto)	Antes de antibióticos: 40 a 90%; depois de antibióticos: <40%	Ausentes
Antígenos (látex)	Meningo: sensibilidade 33 a 70%; especificidade 100% Pneumo: sensibilidade 69 a 100%; especificidade 96% Hemófilos: sensibilidade 78 a 86%; especificidade 100% Estrepto b: sensibilidade 79%; especificidade 100%	Ausentes
Culturas	50 a 85% positivas em até 48 h	Negativas
Reação em cadeia por polimerase (PCR) (testes disponíveis comercialmente no Brasil)	Meningococos, pneumococos, hemófilos e *Listeria monocytogenes*: Especificidade e sensibilidade de aproximadamente 100% desde que respeitados os limites mínimos de detecção Outras bactérias: *Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, Mycobacteria*	Herpes-vírus: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV: sensibilidade variando de 85 a 95%; especificidade próxima de 100% Enterovírus: Teste de transcriptase reversa *seminested* (RT-snPCR), sensibilidade 97%; especificidade 100% Outros vírus: HIV, HTLV-1JC/BKV, poliomavírus, parvovírus
Anticorpos	Ausentes	Pesquisa obrigatória em meningites de repetição: HSV-2 (sensibilidade e especificidade > 90%) Comparar com níveis séricos

ADA = adenosina deaminase; CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSV = herpes-vírus simples; HLTV = vírus linfotrópico da célula humana; VZV = vírus varicela-zóster.

Deve ser lembrado que herniação cerebral pode ocorrer em virtude de seu quadro clínico, mesmo que o paciente não tenha sido submetido à punção lombar.

Os exames de neuroimagem devem preceder o exame de LCR nas seguintes eventualidades:

- Quando houver sinais de localização ao exame neurológico

- Quando a síndrome toxêmica estiver ausente ou for pouco expressiva
- Quando houver deterioração precoce do estado clínico
- Quando houver papiledema ao exame físico. Papiledema costuma aparecer após vigência de hipertensão intracraniana pelo período mínimo de 36 a 48 h. Por isso, seu aparecimento precoce em quadros agudos com poucas horas de evolução sugere fortemente outro tipo de etiologia associada ou concomitante (processo expansivo *sensu latu*, como granuloma, abscesso ou até mesmo neoplasia).[9,12,17]

O risco de herniação pela punção lombar é < 1% se não houver contraindicações.[14] Herniação cerebral pode ocorrer se o paciente tiver sinais de grandes massas em um dos hemisférios cerebrais, hidrocefalia obstrutiva e grandes hematomas subdurais.

Deve ser lembrado que herniação cerebral pode ocorrer em virtude do quadro clínico do paciente, mesmo que este não tenha sido submetido à punção lombar.

Excluídas essas situações de precedência absoluta, os exames de neuroimagem têm pouco valor na fase de diagnóstico das meningites bacterianas agudas.

Exames de imagem não precisam ser solicitados rotineiramente e podem interferir negativamente no tratamento das meningites bacterianas agudas se causarem atraso no início da antibioticoterapia, crucial para o sucesso do tratamento.

Durante a evolução, exames de neuroimagem são imprescindíveis quando houver sinais clínicos de complicações das meningites bacterianas agudas, principalmente ventriculites, coleções epidurais infectadas ou, mais raramente, cerebrites evoluindo para abscessos cerebrais.[10]

Exames laboratoriais gerais sistêmicos, de rotina em processos infecciosos agudos, também devem ser solicitados no caso de meningites bacterianas agudas. Deve ser dada ênfase especial às hemoculturas seriadas, uma vez que o agente etiológico chega ao sistema nervoso, na maioria das vezes, por via hematogênica. Além disso, em até 30% dos casos de meningites bacterianas agudas, podem reentrar bactérias na corrente circulatória a partir de focos infecciosos meníngeos, mesmo quando não detectadas ao exame de liquor.[6,10,18]

Tratamento

As meningites bacterianas devem ser encaradas como emergências médicas a tal ponto que, muitas vezes, é necessário iniciar o tratamento antes de conhecer o agente etiológico. Os esquemas usuais, as indicações e as doses constam das Tabelas 180.2 a 180.7.

Tabela 180.2 Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas.

Idade	Agentes mais prováveis	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Comentários
Até 1 mês	*Streptococcus agalactiae, Listeria, E. coli*	Ampicilina + cefotaxima	Ceftriaxona	Monitorar possibilidade de *kernicterus*
1 a 3 meses	Estrepto B, *Listeria, E. coli*, pneumococos, *H. influenzae*	Ampicilina + cefotaxima ou ceftriaxona	Acrescentar vancomicina	Níveis baixos podem ocorrer no LCR de RN de baixo peso. Tobramicina ou amicacina no lugar da gentamicina quando houver enterobactérias resistentes à gentamicina
3 meses a 17 anos	Meningococos, pneumococos, *H.*	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Acrescentar vancomicina	Em áreas com > 2% de pneumococos

	influenzae (não vacinados)			altamente resistentes
18 a 50 anos	Pneumococos, meningococos, *H. influenzae*	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Acrescentar vancomicina	Em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes
> 50 anos	Pneumococos, *Listeria*, bacilos gram-negativos	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina + fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino ou trovafloxacino)	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes; para tratar *Listeria* em pacientes alérgicos a penicilina, usar trimetoprima-sulfametoxazol

LCR = líquido cefalorraquidiano; RN = recém-nascido.

Tabela 180.3 Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas em situações particulares.

Situação	Agentes mais prováveis	Esquema de escolha	Esquema alternativo
Comprometimento da imunidade celular	*Listeria*, bacilos gram-negativos, *S. aureus*	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina	Sulfametoxazol-trimetoprima + meropeném
Fraturas da base do crânio ou fístulas de LCR	Pneumococos, vários estreptococos, *H. influenzae, N. meningitidis*	Cefotaxima (ou ceftazidima) + vancomicina	Vancomicina (ou meropeném)
Derivações de trânsito de LCR	*S. aureus*, estafilococos coagulase-negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias	Vancomicina + ceftazidima	Meropeném + vancomicina

LCR = líquido cefalorraquidiano.

Tabela 180.4 Tratamento específico das meningites bacterianas agudas.

Agente etiológico	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Duração do tratamento
Estrepto B	Penicilina G (ou ampicilina)	Vancomicina	14 a 21 dias
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina	7 a 10 dias
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina	Trimetoprima-sulfametoxazol; linezolida	14 a 21 dias
Neisseria meningitidis	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina	7 a 10 dias

Streptococcus pneumoniae (CIM < 0,1	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Penicilina G; meropeném	10 a 14 dias
Streptococcus pneumoniae (CIM ≥ 0,1	Vancomicina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Trocar a vancomicina por rifampicina ou acrescentar rifampicina; em pacientes alérgicos a cefalosporinas; usar a vancomicina isoladamente	10 a 14 dias

CIM = concentração inibitória mínima.

Tabela 180.5 Tratamento específico das meningites bacterianas agudas adquiridas em ambiente hospitalar.

Agente etiológico	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Injeção intratecal (atualmente em desuso)
Acinetobacter sp.	Cefotazidima + tobramicina (ou gentamicina)	Meropeném; aztreonam; piperacilina + tobramicina (ou gentamicina)	Polimixina B de acordo com o antibiograma em casos extremos
Enterobactérias	Cefotaxima ou ceftriaxona	Meropeném; aztreonam; sulfametoxazol-trimetoprima	–
Enterococcus sp.	Ampicilina (ou penicilina G) + gentamicina	Vancomicina + gentamicina; linezolida + gentamicina	Gentamicina, se necessário, 2 a 4 mg/dia (1 a 2 mg em crianças)
Pseudomonas aeruginosa	Cefotazidima + tobramicina (ou gentamicina)	Meropeném; aztreonam; piperacilina + tobramicina (ou gentamicina)	–
Staphylococcus aureus sensíveis a meticilina	Nafcilina ou oxacilina (associada ou não a rifampicina)	Vancomicina	–
Staphylococcus aureus resistentes a meticilina	Vancomicina (associada ou não a rifampicina)	Linezolida ou sulfametoxazol-trimetoprima + rifampicina	Vancomicina, 5 a 20 mg/dia, sem conservantes (0,5 mg/kg em crianças) Apenas quando não houver boa resposta com tratamento sistêmico
Staphylococcus coagulase-negativos	Vancomicina (associada ou não a rifampicina)	Linezolida	Vancomicina, se necessário, 5 a 20 mg/dia (0,5 mg/kg em crianças)
Streptococcus	Ampicilina ou penicilina	Cefotaxima ou	–

agalactiae (*Streptococcus* do grupo B)	G	ceftriaxona; vancomicina	

Tabela 180.6 Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas adquiridas na comunidade.

Antimicrobiano	Crianças	Adultos
Ampicilina	75 mg/kg cada 6 h	2,0 g cada 4 h
Cefotaxima	50 a 75 mg/kg cada 6 h	2,0 g cada 6 h
Ceftriaxona	50 a 75 mg/kg cada 12 h	2,0 g cada 12 h
Ceftazidima	75 mg/kg cada 12 h	2,0 g cada 8 h
Cloranfenicol	25 mg/kg cada 6 h	1,0 g cada 6 h
Gentamicina	2,5 mg/kg cada 8 h (monitorar nível sérico)	2,0 mg/kg (dose de ataque); a seguir: 1,7 mg/kg cada 8 h (monitorar nível sérico)
Levofloxacino	Não indicado para crianças	0,5 g cada 24 h
Meropeném	40 mg/kg cada 8 h	1,0 g cada 8 h
Penicilina G	50.000 U/kg cada 4 h	4,0 milhões U cada 4 h
Rifampicina	10 mg/kg cada 24 h (máximo: 600 mg/dia)	600 mg cada 24 h
Trimetoprima-sulfametoxazol	10 mg (trimetoprima)/kg cada 12 h	10 mg (trimetoprima)/kg cada 12 h
Vancomicina	15 mg/kg cada 6 h (máximo: 2,0 g/dia)	1,0 g cada 12 h

Tabela 180.7 Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas em ambiente hospitalar.

Antimicrobiano	Dose diária em adultos (com funções hepática e renal normais)	Observações
Amicacina	5 mg/kg cada 8 h	Monitorar nível sérico
Ampicilina	2,0 g cada 4 h	–
Aztreonam	1,5 a 2,0 mg cada 6 h	–
Cefotaxima	2,0 g cada 6 h	–
Ceftriaxona	2,0 g cada 12 h	–
Ceftazidima	2,0 g cada 8 h	–
Cefepima	2,0 g cada 8 h	Monitorar encefalopatia tóxica
Ciprofloxacino	400 mg cada 8 h	–
Gentamicina	2,0 mg/kg (dose de ataque); a seguir: 1,7 mg/kg cada 8 h	Monitorar nível sérico
Levofloxacino	0,5 g cada 24 h	–

Linezolida	600 mg cada 12 h	–
Meropeném	2,0 g cada 8 h	Pode induzir crises convulsivas e encefalopatia tóxica
Nafcilina	1,5 a 2,0 g cada 4 h	–
Oxacilina	1,5 a 2,0 g cada 4 h	–
Penicilina G	4,0 milhões U cada 4 h	–
Piperacilina	4,0 g cada 4 h	–
Rifampicina	600 mg cada 24 h	–
Tobramicina	1,0 a 1,5 mg/kg cada 8 h	Monitorar nível sérico
Sulfametoxazol-trimetoprima	10 mg (trimetoprima)/kg cada 12 h	–
Vancomicina	1,0 g cada 12 h	Monitorar nível sérico

Nos casos mais graves, quando houver petéquias, choque ou sinais de edema cerebral intenso logo à admissão, é necessário tomar medidas de emergência: (1) hidratação cuidadosa e imediata; (2) ceftriaxone em bolo, logo após o acesso venoso; (3) vancomicina em infusão venosa lenta, por 1 h; (4) manitol, se houver evidência de edema cerebral.

Uso de corticosteroides

Apesar de persistirem ainda algumas controvérsias, tem sido preconizado, na literatura especializada, o uso sistemático de corticosteroides no tratamento das meningites bacterianas agudas de qualquer etiologia, sobretudo naquelas causadas por pneumococos. A maioria dos autores sugere sua utilização entre 15 e 30 min antes da primeira dose ou, no máximo, acompanhando a primeira dose de antibióticos.[20]

O uso de corticosteroides pode "esfriar" o processo inflamatório das meningites bacterianas agudas que é exacerbado pelo início do tratamento antibacteriano. A liberação de antígenos e toxinas bacterianas nesta fase resulta em agressão ao tecido cerebral.

Utilizam-se altas doses de dexametasona: em adultos, 40 mg por via intravenosa (IV) por 4 dias; em crianças, 0,6 mg/kg IV também por 4 dias.[14]

Dentre as recomendações para o uso de dexametasona nas meningites bacterianas dos adultos, estão:[14]

- História e exame neurológico com as seguintes características: sugestivos de meningite bacteriana aguda; ausência de sangramento gastrintestinal e de diabetes clinicamente importante; não proveniência de *home-care*, em que não há estudos sobre a eficácia dos corticosteroides; ausência de choque, em que corticoides podem ser prejudiciais
- Dados do exame de liquor: pleocitose com predomínio neutrofílico; bactérias coradas pelo Gram (ideal).

Os benefícios postulados para o uso de corticosteroides são: diminuição da mortalidade, redução do número e da intensidade das lesões auditivas e diminuição das sequelas neurológicas. Entretanto, corticosteroides não devem ser utilizados quando houver forte insegurança diagnóstica quanto à etiologia bacteriana, uso anterior recente de antimicrobianos por via intravenosa, hipersensibilidade a corticosteroides, trauma cranioencefálico recente, instalação prévia de sistema de derivação do trânsito do LCR e meningite bacteriana hospitalar.

Profilaxia

A quimioprofilaxia dos contactantes é importante em meningites por hemófilos e por meningococos. Deve ser feita o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 24 h; entretanto, continua sendo necessária mesmo mais tardiamente (até o 30º dia pós-contato).[6] Deve ser feita:

- Em pessoas que morem no mesmo domicílio no qual tenha ocorrido um caso de meningite ou que compartilhem o mesmo alojamento em domicílios coletivos (quartéis, orfanatos, internatos e outros)
- Em colegas de berçários, creches ou pré-escolas (geralmente crianças menores de 7 anos), bem como adultos dessas instituições que tenham mantido contato com o caso de meningite
- Em outras pessoas que tenham mantido relação íntima e prolongada com o doente e contato com as secreções orais
- Em profissionais de saúde que tenham sido expostos às secreções do paciente sem as medidas de proteção adequadas, sobretudo antes ou no início da antibioticoterapia.

Para quimioprofilaxia em crianças, deve ser utilizado um dos seguintes esquemas terapêuticos: rifampicina 5 mg/kg/dose de 12/12 h por 2 dias em crianças com até 1 mês; em crianças com mais de 1 mês, 10 mg/kg/dose 12/12 h por 2 dias; ceftriaxona 125 mg IM ou IV, em crianças maiores, em dose única.

Para quimioprofilaxia em adultos: rifampicina 600 mg/dia VO, 12/12 h por 2 dias; ceftriaxona 250 mg IM ou IV, em dose única; ciprofloxacino 500 mg VO, em dose única; azitromicina, 500 mg VO, em dose única.

O antimicrobiano mais utilizado atualmente com esta finalidade em adultos é o ciprofloxacino.

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais mais importantes das MBA são:[6,9,10,14,17]

- Meningites virais em sua fase inicial, sobretudo aquelas provocadas por alguns enterovírus (sobretudo Coxsackie)
- Abscessos com liberação de material infectado
- Meningoencefalites por tuberculose e fungos, especialmente nos episódios agudos ou de reagudização
- Focos bacterianos parameníngeos
- Riquetsioses, em especial a febre maculosa brasileira
- Meningismo, seja por hemácias, seja por injeção de substâncias no espaço subaracnóideo com finalidade terapêutica ou diagnóstica.

Algumas vezes, embora se trate realmente de meningite bacteriana aguda, o diagnóstico é mais difícil em fases muito precoces, quando não há ainda um exame de liquor com perfil claramente definido como de etiologia bacteriana; em infecções bacterianas tratadas de modo incompleto ou inadequado; em rombencefalites por *Listeria*; quando a carga bacteriana for baixa ou a virulência da cepa for de algum modo mais atenuada; quando houver imunodeficiência específica.

Evolução

Pacientes com meningites bacterianas agudas tratados de modo adequado costumam apresentar sinais de melhora em pouco tempo. Nas primeiras 4 a 6 h deve haver melhora significativa do quadro de confusão mental. Entre 12 e 24 h costuma diminuir a febre. Os sinais de irritação meníngea melhoram mais tardiamente, de modo geral, depois de alguns dias.

Em geral, as meningites da comunidade por meningococos sem complicações têm condições de alta após 7 dias, desde que o paciente se mantenha afebril por 5 dias. O mesmo vale para os doentes com meningite bacteriana aguda por hemófilos. Pacientes com pneumococos devem permanecer internados por períodos maiores, entre 10 e 14 dias, para evitar recidivas.[13,17]

Considerando-se o conjunto das meningites bacterianas agudas, a mortalidade varia de 15 a 20%; o estado vegetativo pode ocorrer em 10 a 15%; a disfunção grave, em 3 a 5%; a disfunção moderada, em 14 a 20%; a disfunção leve ou nula, em 66%; as alterações cognitivas podem ser detectadas em cerca de 10% de todos os pacientes que tiveram meningite bacteriana aguda.

Segundo exame de líquido cefalorraquidiano

Classicamente, o segundo exame de LCR deveria ser feito cerca de 72 h após o primeiro. Nessa oportunidade, o clínico poderia avaliar a evolução do processo inflamatório do liquor em comparação com a evolução clínica e o número de células deve sofrer queda significativa; os valores percentuais de neutrófilos devem mostrar tendência de queda; as taxas de glicose, embora ainda baixas, devem exibir níveis significativamente mais elevados; não devem ser encontradas bactérias ou, ao menos, deve ter havido redução expressiva à bacterioscopia direta. Nessa oportunidade, já podem estar disponíveis os resultados das culturas e antibiograma do primeiro exame, facilitando eventuais ajustes ou modificações no esquema terapêutico.[9,17,18]

Na prática, em meningites bacterianas agudas por meningococos e hemófilos, pode ser dispensada a coleta do segundo exame de liquor e até mesmo do exame de alta quando houver melhora muito expressiva do paciente e os sinais infecciosos regredirem quase por completo em 3 ou 4 dias.

No caso das meningites virais neutrofílicas, sobretudo por enterovirus, com diagnóstico diferencial às vezes difícil com as meningites bacterianas agudas, o segundo exame pode ser feito 24 h após o primeiro. Neste segundo exame costuma haver queda drástica dos valores percentuais de neutrófilos, embora muitas vezes o número de células possa aumentar, seguindo o comportamento clássico das meningites virais. Isso possibilita a exclusão da etiologia bacteriana nesses pacientes. No entanto, com a disponibilidade cada vez maior de reações em cadeia por polimerase em períodos de até 24 h, é possível caracterizar essas meningites etiologicamente, sem a necessidade de repetir o exame de liquor. Deve ser lembrado que, em crianças, a hipotensão liquórica pós-punção é muito frequente, embora possam faltar os sinais clínicos clássicos dessa síndrome. Essa hipotensão pode dificultar ou impedir a coleta do segundo exame.

Entretanto, o exame de LCR de controle é obrigatório nos seguintes casos:

- Quando não houver melhora significativa nas primeiras 48 h de tratamento. A nova amostra de liquor pesquisa a persistência de bactérias viáveis. Esta intercorrência pode se dar em função de penetração inadequada do antimicrobiano através das barreiras ou à recuperação parcial da função dessas barreiras devido ao uso associado de dexametasona
- Ao término do tratamento de meningite bacteriana aguda por pneumococos, uma vez que pode haver reativação do foco primário ou resistência relativa aos antimicrobianos utilizados.

Em situações particulares, outros exames de liquor poderão ser programados até semanalmente, dependendo da evolução clínica e laboratorial do paciente, sobretudo em meningites hospitalares.

Complicações das meningites bacterianas agudas

As complicações precoces mais frequentes das MBA são: inchaço cerebral, sobretudo em crianças; coagulação intravascular disseminada; endocardite, miocardite ou pericardite; hiponatremia; convulsões; sinais de localização; endoftalmite; tromboses de seio ou vasculites.

Mesmo sem manifestações clínicas evidentes, algumas destas complicações podem ser suspeitadas quando a melhora clínica inicial não se confirmar nos períodos seguintes; o paciente apresentar piora do nível de consciência; o exame de liquor melhorar mais lentamente do que o esperado ou aparecerem sinais de reagudização do processo infeccioso. Nestas eventualidades, impõe-se a utilização de recursos de neuroimagem para investigação de complicações:

- Tomografia computadorizada do crânio
- Ultrassonografia, sobretudo em recém-nascidos e em crianças antes do fechamento da fontanela bregmática
- Ressonância magnética
- Angiografia cerebral.

As principais complicações tardias são: déficit auditivo; coleção subdural; empiema subdural; ventriculite; hidrocefalia; encefalite com retardo mental; quadros cerebrovasculares, como hemorragia, trombose ou infarto; e abscesso (raramente).[13,17]

Meningites recorrentes

Embora raramente, as meningites bacterianas agudas podem recorrer, mais frequentemente em meningites por pneumococos, o que pode acontecer em cerca de 1/3 dos casos. Meningites recorrentes podem acontecer quando houver deficiência imunológica; alterações anatômicas, como fraturas da base do crânio, lesões erosivas da mastoide, defeitos congênitos de estruturas dérmicas ao longo do neuroeixo, lesões perfurantes do crânio, procedimentos neurocirúrgicos; fístulas ocultas ou que aparecem de modo intermitente, por vezes meses ou anos após trauma cranioencefálico.[6,10]

O diagnóstico de alterações anatômicas deve ser feito por exames de neuroimagem. O diagnóstico de fístulas pode ser feito pelo uso de radioisótopos, em exames de medicina nuclear; por TC frontal e da mastoide com protocolos específicos; por pesquisa de glicose em níveis significativos nas secreções nasal ou auricular.

O tratamento das MBA recorrentes não difere daquele utilizado para as MBA clássicas.

Vacinações

Classicamente, as vacinações devem ser feitas contra os agentes etiológicos mais frequentes das meningites bacterianas agudas: meningococos, pneumococos e hemófilos.

A partir de 1991, com a vacinação em massa contra o hemófilo b, houve um decréscimo abrupto da meningite causada por esta bactéria, que atualmente é muito rara. Faz parte do calendário oficial de vacinações do Ministério da Saúde do Brasil.

Vacina meningocócica

No Brasil, a vacinação contra o meningococo, introduzida na década de 1970, é recomendada oficialmente para os seguintes grupos: (1) vacina meningocócica conjugada contra o sorogrupo C a partir de 2 meses de idade; (2) vacina meningocócica conjugada contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y para adultos e adolescentes a partir de 11 anos de idade.

Há indicação de vacinação também em adultos que pertençam aos seguintes grupos de risco:

- Imunocompetentes: com níveis de complemento persistentemente baixos; com asplenia; em viagens a áreas endêmicas; microbiologistas e técnicos de laboratório; militares; estudantes de medicina; médicos em contato com pacientes suspeitos
- Imunodeprimidos: infectados pelo HIV; portadores de câncer; medicados com corticosteroides ou em quimioterapia.

Vacina pneumocócica

A vacinação contra o pneumococo Pneumo 23 foi introduzida no calendário oficial das vacinações no Brasil em 2010.

É recomendada para crianças acima de 2 anos de idade e para os adultos dos seguintes grupos de risco:

- Imunocompetentes: todos acima de 65 anos; com doenças cardíacas crônicas; doenças pulmonares crônicas; diabetes; fístulas liquóricas; implantes cocleares; hepatopatias crônicas; doença renal; anemia falciforme e asplenia
- Imunodeprimidos: com imunodeficiência diagnosticada; infectados pelo HIV; com leucemia, linfoma ou doença de Hodgkin; com mieloma múltiplo; com transplantes de órgãos sólidos; recebendo corticosteroides por via sistêmica ou quimioterapia; portadores de câncer; medicados com corticosteroides ou em quimioterapia.

Capítulo 181

Meningites, Encefalites Virais e Retroviroses HIV-I e HTLV-I/II

Augusto César Penalva de Oliveira, Alessandra Cristina Guedes Pellini, Cláudio Meilman Ferreira, Jorge Casseb, Marcelo Annes, Maria Paulina Posada Vergara, José Ernesto Vidal Bermúdez e Michel Elias Jung Haziot

Introdução

Os vírus são criaturas fascinantes. Muito bem adaptados, são algo entre seres vivos e proteínas inertes, invadem passivamente hospedeiros suscetíveis e, como convidados indesejados, escravizam seus maquinários enzimáticos. Reproduzem-se quase infinitamente sem gastar uma nesga de energia própria, além de destruírem células, modificarem ambientes e corromperem a homeostase. Muitas vezes, levam o hospedeiro à morte em uma empreitada malsucedida, já que daí decorre sua própria "morte".

As neuroviroses compreendem grande número de moléstias e apresentaram enorme impulso não somente com relação a novas descrições, mas também devido ao conhecimento de seus mecanismos de ação e de novas técnicas de laboratoriais de biologia molecular para sua detecção. Tais técnicas contribuíram muito para esclarecimentos etiológicos e epidemiológicos de síndromes clínicas até então desconhecidas, como técnicas de cultivo, imunoprecipitação de proteínas virais, imunofluorescência de anticorpos e antígenos virais, radioimunoensaio e imunoenzimaensaios; acrescentaram-se, nos últimos anos, outras como *Western blot* e isolamento do DNA viral (reação em cadeia de polimerase – PCR, *polymerase chain reaction*). Estas últimas técnicas têm possibilitado diagnósticos mais precisos para a maioria dos quadros clínicos rotulados como meningite asséptica ou encefalite, a ponto de terem sido descobertas dezenas de agentes associados a tais manifestações clínicas, que ocorrem esporádica ou epidemicamente.

Falar de doenças neurológicas provocadas por infecções virais é abordar uma infinidade de vias de transmissão, sinais e sintomas, histórias naturais e tratamentos. Elas geralmente são classificadas de acordo com sua topografia (meninges, encéfalo, medula espinal, raízes, nervos periféricos e músculos) e forma de instalação (agudas, subagudas, crônicas e pós-infecciosas). Podem, no entanto, provocar simplesmente infecções subclínicas, diagnosticadas apenas pela existência de anticorpos específicos.

Neste capítulo, serão abordadas inicialmente as duas entidades nosológicas de maior importância em nosso meio, embora ainda subdiagnosticadas: meningites e encefalites virais agudas, além dos retrovírus de maior importância clínica: HIV-I e HTLV-I e II.

Meningites virais

As meningites virais são a manifestação da resposta inflamatória das células da leptomeninge à infecção viral no espaço subaracnóideo, sendo a causa mais comum de doença neurológica infecciosa. Também são chamadas de *meningite a liquor claro* ou *meningite asséptica*, termo aplicado à situação clínica na qual o paciente tem sinais e sintomas de um quadro meníngeo de início agudo ou subagudo, com alterações liquóricas sugestivas de atividade inflamatória nas meninges, sem bactérias, parasitas, fungos ou infecção parameníngea.

São mais comuns em crianças, e mais frequentes em determinadas épocas do ano, devido à sazonalidade de alguns vírus. Meningites virais são incomuns, visto que, apesar de muitos indivíduos desenvolverem infecções sistêmicas por vírus, apenas uma pequena proporção terá invasão e sinais clínicos de infecção neurológica. Suas taxas de incidência como causa de meningites assépticas passaram de 25% para cerca de 40 a 70% após o surgimento das técnicas de isolamento viral e biologia molecular.[1] Os enterovírus são a principal causa de meningite aguda (cerca de 80% dos casos) tanto no Brasil como no mundo, seguido pelo herpes-vírus simples 2 (HSV-2) e então outros herpes-vírus, em 2 a 5% dos casos.[2] O vírus da caxumba é uma importante causa entre os não imunizados. Outros vírus isolados são: arbovírus, vírus da coriomeningite linfocítica, vírus La Crosse, adenovírus, vírus da meningite multirrecorrente e parvovírus. Essa relação certamente é incompleta, mas reflete bem a multiplicidade de agentes virais que podem causar quadros de meningite asséptica.[3]

A sintomatologia clínica da meningite viral é relativamente clássica: febre, cefaleia, fotofobia, mialgia, náuseas, vômitos e sinais clínicos de irritação meníngea, sem alteração do nível de consciência, desenvolvem-se ao longo de horas a poucos dias e raramente persistem por mais de 10 dias. Assim como a meningite bacteriana aguda, os sinais de irritação meníngea muitas vezes estão ausentes ou surgem tardiamente, com quadro clínico inicial inespecífico. Cabe ressaltar que, apesar de a maioria dos casos se manifestar como doença autolimitada e benigna, necessita apenas de tratamento sintomático com analgésicos e repouso. A meningite viral pode ser clinicamente idêntica à meningite bacteriana aguda, sendo a análise laboratorial do liquor fundamental para a distinção entre elas.[4] Outro aspecto importante é a distinção clínica dos quadros de cefaleia e febre com predomínio de *síndrome meningorradicular* (rigidez de nuca, sinal de Kernig e/ou Brudzinsk) ou *síndrome neurológica focal* (alteração do nível de consciência, crises convulsivas e déficits neurológicos); já que o predomínio de síndrome neurológica focal, mesmo que acompanhada de sinais meníngeos, deve indicar meningoencefalite aguda, com abordagem semelhante à das encefalites virais agudas (ver adiante), até que se prove o contrário.[1,5]

O diagnóstico de meningite viral é feito a partir de suspeita clínica, dados epidemiológicos, achados laboratoriais ao exame do liquor e testes específicos, como pesquisa de anticorpos, cultura de células e PCR (Tabela 181.1). O líquido cefalorraquidiano (LCR; liquor) mostra pleocitose leve a moderada, com 10 a 500 células/mm^3 e predomínio de linfócitos; elevação moderada da concentração de proteínas (geralmente menor que 100 mg/dℓ), glicorraquia normal ou levemente consumida e pressão de abertura normal ou ligeiramente aumentada. A punção inicial em até 40% dos casos demonstra pleocitose à custa de polimorfonucleares no LCR. Com sua repetição, de 12 a 24 h depois, nota-se o caráter linfocítico da meningite, com predomínio de mononucleares e linfócitos.[4] No entanto, o padrão polimorfonuclear pode permanecer nas infecções por agentes, como os vírus La Crosse e da encefalite equina do Leste, alguns enterovírus e em casos de doença citomegálica, principalmente em coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A contagem de células pode exceder 500 leucócitos/mm^3 em pacientes infectados pelo vírus da caxumba, herpes simples ou encefalite japonesa. A glicorraquia pode estar reduzida em pacientes com caxumba, herpes-vírus simples do tipo 2 (HSV-2) e varicela-zóster, mas o achado de níveis de glicose inferiores a 25 mg/dℓ torna obrigatória a pesquisa de sarcoidose, fungos, meningite carcinomatosa ou bacteriana (principalmente bacteriana parcialmente tratada). A dosagem de lactato no LCR pode ser usada como marcador confiável para diferenciar as meningites virais agudas das bacterianas, e deve ser solicitado rotineiramente.[6] A coleta do liquor deve ser cuidadosa, pois a punção traumática dificulta a interpretação dos resultados. Havendo hemácias, a PCR para herpes simples pode exibir resultado falso-negativo, e a PCR para Epstein-Barr pode ser falso-positiva, por estar presente em leucócitos mononucleares do sangue periférico. Em geral, exames de neuroimagem são normais nos casos de meningite viral.

Tabela 181.1 Diagnóstico diferencial das meningites assépticas.

Tipos de infecção	Causas
Infecções virais	Enterovírus
	Caxumba
	Herpes simples de tipos 1 e 2
	Varicela-zóster
	Vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)
	Arbovírus
	Epstein-Barr
	Vírus da coriomeningite linfocítica
Infecções bacterianas	Meningite bacteriana parcialmente tratada
	Infecções parameníngeas
	Listeriose
	Mycoplasma pneumoniae
	Mycoplasma tuberculosis
	Ehrlichiose
	Borrelia burgdoferi
	Treponema pallidum
Infecções fúngicas	Criptococose
	Histoplasmose

	Coccidioidomicose Blastomicose
Doenças sistêmicas	Sarcoidose Leucemia, linfoma Adenocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de pequenas células Lúpus eritematoso sistêmico Doença de Behçet Endocardite
Fármacos	Anti-inflamatórios não esteroidais OKT3 Azatioprina Trimetoprima/sulfametoxazol Isoniazida Imunoglobulina humana intravenosa
Outros	Enxaqueca Reação à vacina tríplice-viral Vasculite Encefalomielite aguda disseminada

Adaptada de Roos.[7]

O tratamento da meningite viral aguda é essencialmente suporte clínico, e deve incluir aporte hídrico e nutricional adequados, analgésicos e antitérmicos e, em raros casos selecionados, antivirais. A maioria dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente; entretanto, nas seguintes situações deve ser considerada a hospitalização: dúvida diagnóstica, ausência de suporte domiciliar, desidratação, imunossuprimidos, neonatos ou portadores de comorbidades clínicas relevantes. Os casos com componente encefalítico associado (alteração comportamental ou do nível de consciência, déficit neurológico focal, convulsão), devem receber imediatamente aciclovir 10 mg/kg IV 8/8 h, mantido e até elucidação diagnóstica.[7]

A evolução dos pacientes com meningites virais é quase sempre favorável e, na maioria dos casos, a doença regride em alguns dias. No entanto, alguns manterão sequelas, como fatigabilidade muscular, modificação do humor e até mesmo queda do rendimento escolar na infância. Esses sinais podem surgir a qualquer tempo, e é possível que a reação celular no liquor persista por algumas semanas. Nos pacientes com evolução desfavorável, devem ser pesquisados quanto à imunodepressão sistêmica ou outras causas infecciosas ou não infecciosas de meningite asséptica. A seguir, serão comentados alguns dados referentes às infecções por enterovírus e herpes-vírus, dada sua relevância epidemiológica.

Enterovírus

Os enterovírus pertencem à família Picornaviridae; são vírus caracterizados por tamanho pequeno e genoma de RNA fita simples. Eles se multiplicam no citoplasma das células, desviando seu metabolismo proteico para a produção de novos agentes infectantes. Esse gênero inclui cerca de 70 sorotipos de patógenos intimamente relacionados e seu estudo virológico possibilitou a identificação dos subgrupos: poliovírus (3 sorotipos), coxsackie A (23 sorotipos) e B (6 sorotipos), ECHO (*enteric cytopathic human orphan viruses* – 28 a 31 sorotipos) e os novos enterovírus (4 sorotipos). Os enterovírus não pólio são responsáveis por 85% dos casos de meningite viral.[8] Santos *et al.*, em trabalho realizado no período compreendido de 1998 a 2003 em quatro estados brasileiros (Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul e Paraná), analisando 1.022 amostras de LCR, isolaram enterovírus em 162 (15,8%) casos; destes, foram identificados:

- Vírus ECHO 30 em 85,2% dos casos
- Vírus Coxsackie B5 em 3,7%
- Vírus ECHO 13 em 3,7%
- Vírus ECHO 18 em 3%
- Vírus ECHO 6 em 1,2%

- Vírus ECHO 25 em 1,2%
- Vírus ECHO 1 em 0,6%
- Vírus ECHO 4 em 0,6%.[9]

Esse agravo pode sobrevir em qualquer idade, com um máximo de frequência na infância, em menores de 10 anos, sendo raro após 40 anos de idade. São duas vezes mais frequentes em meninos que em meninas, preponderância que desaparece com a idade. Podem ocorrer sob a forma de casos esporádicos ou epidêmica, com um comportamento sazonal característico, predominando na primavera e no início do verão e recrudescendo ao final do verão e início do outono.[10] A disseminação dos vírus depende das condições socioeconômicas, da higiene e da densidade populacional. A exemplo dos poliovírus, sabe-se que nos países subdesenvolvidos o contato da criança com o vírus é precoce, o que facilita a poliomielite endêmica, principalmente onde a cobertura vacinal contra esse vírus for baixa. Por outro lado, as condições de higiene dos países desenvolvidos retardam o primeiro contato das crianças com o vírus, o que pode tornar a doença epidêmica quando presente. Os principais fatores de risco identificados foram: contato direto da pele com a água por meio de atividades como natação, banho público e trabalho; contato com caso confirmado de meningite viral e com indivíduo em desenvolvimento de sinais e sintomas meníngeos; crianças que frequentam creches e baixo nível socioeconômico.[9]

O enterovírus 71 é endêmico e tem ampla distribuição geográfica. Esse agente é conhecido por causar epidemias com alta frequência de doença de mão-pé-boca e/ou distúrbios neurológicos, como meningite asséptica, encefalite e paralisia flácida aguda poliomielite-*like*. Ocorre significativa variação no espectro das doenças neurológicas nas epidemias por enterovírus 71. Alguns surtos têm apresentado predominância de meningite asséptica (97%), alta frequência de paralisias poliomielite-*like* (21%) e, mais recentemente, encefalites fatais que acometem o tronco cerebral.[2]

As manifestações dos enterovírus variam de febre sem foco definido (mais frequente), infecções do trato respiratório, trato gastrintestinal, meningite asséptica, até enfermidades potencialmente fatais, como encefalite, poliomielite paralítica, miocardite e sepse neonatal fulminante. Ao contrário de outros vírus, contra os quais a imunidade celular é a principal defesa do hospedeiro, o combate aos enterovírus é mediado por anticorpos. Por essa razão, neonatos, lactentes, crianças jovens e pacientes com hipo ou agamaglobulinemia são mais suscetíveis à meningite crônica por esses agentes.[3] O contágio ocorre por via fecal-oral ou por partículas respiratórias em aerossóis, pessoa a pessoa. O inóculo é deglutido e chega até o intestino, onde infecta células do epitélio intestinal. A partir daí, as manifestações clínicas dependerão da disseminação viral. Se esta for restrita ao trato gastrintestinal, os sinais e sintomas serão compatíveis com uma doença diarreica aguda. Se atravessarem a lâmina basal e chegarem até as placas de Peyer, provocarão uma pequena viremia, manifestada por sintomas constitucionais inespecíficos. A disseminação hematogênica que ocorre em seguida cursa com viremia significativa e disseminação do vírus para vários órgãos, com invasão do sistema nervoso central (SNC), podendo provocar meningite ou encefalite. Daí o fato de se observar um curso bifásico na infecção por enterovírus, quando o paciente tem um quadro viral inespecífico seguido de melhora clínica, antes de mostrar sinais de irritação meníngea. Os sintomas são idênticos a qualquer meningite viral e raramente persistem por mais de 1 semana.[3] Os agentes etiológicos das meningites virais estão relacionados a seguir:[7]

- Enterovírus
- Herpes simples de tipos 1 e 2
- Caxumba
- Vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)
- Vírus da encefalite de St. Louis
- Vírus da febre do Nilo ocidental (*West Nile*)
- Vírus da encefalite californiana
- Vírus da encefalite equina oriental
- Vírus da encefalite equina venezuelana
- Febre do carrapato do Colorado
- Vírus da coriomeningite linfocítica
- Vírus Epstein-Barr
- *Influenza* tipos A e B.

É possível ter um diagnóstico certo por meio de técnicas de cultura de células (sensibilidade de 65 a 75%) ou PCR no LCR (método de escolha), com sensibilidade próxima de 100%.[10] Os enterovírus são detectados mediante isolamento viral ou PCR, a partir de amostras de *swab* faríngeo ou retal, urina, soro, plasma e LCR e podem ser eliminados durante um período prolongado pela faringe ou pelas fezes; por isso, as amostras de LCR, plasma e urina têm maior importância clínica. A sensibilidade do teste é menor em amostras coletadas muito precocemente ao início do quadro, devido a menor carga viral no LCR, e, após 1 semana do início dos sintomas neurológicos, geralmente o PCR é negativo. O teste PCR para enterovírus é cada vez mais disponível para uso clínico em nosso meio; sua solicitação rotineira nos casos suspeitos de meningite viral em crianças foi associada a menor tempo de internação e utilização de exames diagnósticos desnecessários adicionais.[1]

Essa doença geralmente é benigna e não requer qualquer terapêutica específica, nem hospitalização prolongada, exceto em neonatos e pacientes imunocomprometidos. A vasta maioria dos pacientes acometidos se recupera após um curso benigno, durante o qual é necessário apenas terapia de suporte, no entanto, mesmo que na maioria das vezes os enterovírus sejam responsáveis por enfermidades autolimitadas e sem maior gravidade, sua alta incidência, especialmente nas crianças, durante os meses quentes, se traduz em forte impacto econômico e social. Além disso, alguns casos atípicos de meningite por enterovírus podem mimetizar meningites bacterianas ou encefalites herpéticas, enfatizando a necessidade de um rápido e acurado diagnóstico para diferenciar claramente essas infecções.[3]

Herpes-vírus

Os herpes-vírus humanos compõem um grande número de vírus, formando parte da família Herpesviridae, sendo uma das principais causas de infecções virais em humanos. São vírus com genoma constituído de DNA, disposto em dupla-fita em um núcleo icosaédrico. Os principais herpes-vírus que causam manifestações neurológicas são herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2), vírus varicela-zóster (VVZ), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), herpes-vírus do tipo 6 (HHV-6), herpes-vírus do tipo 7 (HHV-7) e herpes-vírus do tipo 8 (HHV-8). Todos estes já foram descritos como causas de meningite asséptica; entretanto, somente os HSV-1 e HSV-2 têm importância epidemiológica, pela incidência clínica mais elevada, sendo responsáveis por 2 a 5% dos casos de meningite viral aguda.[1]

O HSV-1 frequentemente é associado ao herpes orolabial, sendo o principal agente etiológico de encefalites virais agudas, raramente causando meningite viral aguda. O HSV-2 dá origem às infecções genitais, sendo muito mais frequente que o HSV-1 como etiologia das meningites virais agudas e raramente encefalites. O HSV-1 pode ser isolado principalmente nas células dos gânglios de Gasser, e o HSV-2, nos gânglios espinais das raízes sacrais. A meningite pelo vírus varicela-zóster (VVZ) é considerada manifestação incomum da recrudescência pelo VVZ. No entanto, é de fácil reconhecimento quando acompanhada da lesão cutânea característica. A síndrome de Mollaret, uma entidade clínica benigna e rara, caracterizada por episódios recorrentes de meningite asséptica com intervalos livres de sintomas, teve laços estreitados com o HSV-2 após estudos que utilizaram técnicas de PCR.[11]

Herpes-vírus 1 e 2

O HSV-2 é o principal herpes-vírus causador de meningite viral. A originalidade desses vírus repousa em sua capacidade de se incorporar ao genoma das células dos gânglios raquidianos infectados de maneira latente após o primeiro contágio. Em estudos prospectivos e de prevalência, a grande porcentagem dos indivíduos soropositivos para HSV-1 ou HSV-2 não desenvolve qualquer manifestação clínica da doença ao longo da vida. Infecções por herpes-vírus são endêmicas em todo o mundo. O HSV-2 é mais prevalente em mulheres, e a meningite viral por este agente ocorre com maior frequência em adultos jovens. Ele é transmitido por contato mucocutâneo, geralmente no período neonatal ou por meio de relação sexual, mas não exclusivamente.[11,12]

O fenômeno de meningite linfocítica com infecção genital pelo HSV-2 é bem conhecido clinicamente, mas costuma ocorrer em geral sem lesões genitais concomitantes, e até mesmo sem histórico prévio dessas lesões. Quando relacionada com infecção cutânea/genital, costuma preceder o quadro neurológico em 2 a 14 dias. Muitas características clínicas do HSV-2 genital sintomático são similares às de outras doenças genitais, como uretrites não gonocócicas em homens e outras uretrites ou vaginites recorrentes em mulheres, sem sinais ou sintomas mucocutâneos; favorecem, assim, o subdiagnóstico da etiologia herpética em pacientes com meningite.[7]

Dessa maneira, em razão dos sintomas inespecíficos e transitórios, o envolvimento do SNC pode não ser percebido. No entanto, estima-se algum grau de envolvimento meníngeo em cerca de 25% das infecções herpéticas primárias, sendo a maioria subclínica. O curso clínico da meningite por herpes-vírus é, em geral, indistinguível das meningites virais de outras etiologias, a não ser por uma síndrome de meningismo, que pode ser concomitante ou ocorrer logo após a infecção genital pelo HSV-2. Um pródromo febril antes do quadro de meningismo ou alguns sintomas neurológicos sugestivos de acometimento mielorradicular e crise convulsiva são frequentemente descritos nas meningites herpéticas, em relação às demais meningites virais, sobretudo quando se trata do primeiro episódio de meningite recorrente. O diagnóstico definitivo deve ser estabelecido pela demonstração do DNA do HSV-2 no LCR em um paciente com quadro clínico de meningite aguda, por meio do método PCR, cuja sensibilidade aproximada é 90%.[10]

A meningite asséptica pelo HSV-2 é benigna e autolimitada, e dificilmente se apresenta com a gravidade de uma meningoencefalite causada por esse agente. Todavia, um quadro de meningite aguda de etiologia herpética, evidenciada por alta taxa de anticorpos ou de antígenos em leucócitos do LCR, detectados por uma reação de imunofluorescência, quando associada a algum sinal de reação encefalítica clínica ou ao eletroencefalograma (EEG), devem conduzir ao rápido início do tratamento com aciclovir intravenoso.[12]

Vírus varicela-zóster

O vírus varicela-zóster (VVZ) é um herpes-vírus exclusivamente humano, sendo responsável por um grande espectro de manifestações neurológicas, como meningite, encefalite, ataxia cerebelar aguda, mielites e eventos vasculares agudos isquêmicos ou hemorrágicos; além de quadros mais prevalentes no sistema nervoso periférico. Após a cura e a remissão total do quadro cutâneo de varicela, o VVZ pode permanecer no organismo em estado latente nos nervos cranianos e/ou gânglios das raízes dorsais, reativando-se até décadas após, produzindo herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. Essa reativação ocorre em cerca de 15% dos indivíduos infectados com o VVZ. Os mecanismos biológicos implícitos na transição da latência para a replicação viral ativa são ainda desconhecidos.[13]

Geralmente, a meningite asséptica aguda é uma complicação tardia da infecção cutânea em pacientes que apresentam falha da resposta imune celular para controlar a replicação viral na pele, o que poderia possibilitar a disseminação do vírus no SNC. Essa disseminação ocorre tanto hematogenicamente como por transporte axônico retrógrado. No entanto, evidências indiretas sugerem que o VVZ, associado a um quadro de meningite asséptica, possa ocorrer também pela disseminação direta do vírus às leptomeninges, através das células onde permanece latente. Tais evidências, que sugerem o envolvimento do VVZ na etiologia da meningite asséptica, mesmo em adultos jovens imunocompetentes, têm sido relatadas por vários autores. Alguns dos pacientes estudados não apresentavam histórico de quadro dermatológico recente característico de zóster e não demonstraram qualquer lesão cutânea ao início e nem durante seu acompanhamento, sugerindo, assim, que o VVZ seria capaz de alcançar e infectar o SNC diretamente dos gânglios espinais que abrigavam a infecção viral latente. Isso é relevante do ponto de vista clínico, pois significa que a etiologia do vírus deve ser considerada e investigada em todos os pacientes com meningite asséptica aguda, mesmo não havendo lesões cutâneas típicas à admissão. A meningite viral aguda é mais comum após o quadros cutâneos de zóster do que varicela, e sua incidência é maior e clinicamente mais grave em imunodeprimidos.[13,14]

O diagnóstico etiológico do acometimento neurológico central pelo VVZ baseava-se, até há pouco tempo, na observação de um *rash* cutâneo típico, relacionado com o início dos sintomas neurológicos ou algum tempo depois. Se o *rash* não existisse, ou fosse muito discreto de modo a não ser facilmente notado, a etiologia do VVZ poderia permanecer obscura. A PCR tem-se destacado como ferramenta importante para revelar agentes infecciosos em amostras clínicas, quando não se consegue detectá-lo pelos métodos convencionais. Esse método foi considerado muito mais sensível que o isolamento viral em culturas celulares para a detecção do VVZ em diversas amostras biológicas, inclusive o LCR. A análise isolada de anticorpos séricos não tem nenhum valor diagnóstico, uma vez que a soroconversão permanente é comum em quase todos os adultos.[7,14] Nas amostras de LCR, tanto a PCR quanto a análise de anticorpos devem ser realizadas, particularmente, pela existência de terapêutica antiviral efetiva. No cenário clínico apropriado, a presença do VVZ no LCR é uma evidência fortemente presuntiva da infecção. Mesmo a detecção de anticorpos no LCR isoladamente, sem a amplificação do DNA viral por PCR, sustenta o diagnóstico de infecção do SNC.[11]

O tratamento da meningite pelo VVZ é recomendado para todos os casos confirmados. Os quadros benignos podem ser tratados com antivirais orais como aciclovir ou valaciclovir. O aciclovir intravenoso é a substância de escolha nas seguintes situações: evolução clínica desfavorável (ocorrência de qualquer complicação), imunodeprimidos, ou déficit neurológico focal associado; a dose recomendada é 10 a 15 mg/kg 8/8 h.[7]

Meningite multirrecorrente benigna de Mollaret (síndrome de Mollaret)

A partir de quatro observações, Pierre Mollaret, em decorrência do estudo de uma centena de casos publicados na literatura, descreveu, em 1944, a meningite endotelial leucocitária multirrecorrente benigna, que caracteriza a entidade nosológica. Trata-se de uma síndrome incomum de meningite asséptica, benigna e recorrente; apesar de rara, muitas vezes é subdiagnosticada.[15]

Até recentemente, a síndrome de Mollaret era considerada doença de etiologia desconhecida. Suspeitava-se de etiologia viral, ou mesmo imunoalérgica, já que alguns quadros se aproximam das uveomeningites. Uma associação entre a meningite de Mollaret e a infecção por herpes-vírus, sobretudo o HSV-2, foi cada vez mais observada por técnicas de PCR, nas últimas décadas. Associação com outros herpesvírus como HSV-1 (primeiro vírus descrito em associação), HHV-6 e VVZ também foi demonstrada, entretanto o HSV-2 está implicado na maioria dos casos em que algum patógeno é evidenciado. Variações individuais em fatores imunogenéticos podem influenciar o risco ou os resultados da infecção por vários patógenos. Estudos prévios sugeriram relação entre gravidez e infecção pelo HSV, causando meningite de Mollaret. Nota-se, ainda, forte predominância feminina nessa síndrome.[16]

Nesse tipo de meningite recorrente manifestam-se episódios repetidos de cefaleia, febre e sinais de inflamação meníngea em pacientes sem qualquer doença predisponente. Cada um dos episódios caracteriza-se pelo início súbito de uma síndrome meníngea sem outros sinais clínicos associados, com exceção de alguns sintomas neurológicos autolimitados e algumas observações, em que houve crises epilépticas. Tais episódios em geral regridem 2 a 5 dias após o início dos sintomas. Apesar do caráter recorrente, essa meningite raramente é acompanhada de comprometimento neurológico grave. Raramente ocorrem lesões genitais, mesmo quando o HSV-2 é implicado.[16]

Tais episódios se repetem em intervalos variáveis, durando vários anos, sendo a recorrência, em geral, mensal ou bimestral no curso do segundo ano. Períodos livres de sintomas podem variar de semanas a meses. Em geral, a doença dura de 3 a 5 anos, mas já se descreveu um caso com duração de 28 anos. Sua intensidade e frequência decrescem progressivamente, até o

desaparecimento completo, sem sequelas.[17]

O LCR analisado nas primeiras 24 h denota abundante reação celular, com numerosos leucócitos polimorfonucleares e, sobretudo, grandes células (células de Mollaret), classificadas como endoteliais por simples analogia morfológica. Esta é uma característica distinta da meningite de Mollaret. Muitos autores defendem que as grandes "células endoteliais" (assim denominadas por Mollaret) são, de fato, monócitos que desaparecem rapidamente após o curso das primeiras 48 h, quando são substituídas por células mononucleares. Também é comum proteinorraquia um pouco elevada que raramente ultrapassa 100 mg/dℓ. Um dos critérios requeridos para o diagnóstico é a análise do LCR normal durante os intervalos entre as meningites.[15]

Diante do primeiro episódio de recorrência de meningite asséptica, é recomendado minimamente a pesquisa no LCR do PCR para painel dos herpes-vírus (HSV-1 e 2, VVZ, CMV e EBV). Um exame de neuroimagem, preferencialmente ressonância magnética, também deve ser solicitado; fístula liquórica, tumores dermoides e outros tumores císticos ou hipofisários podem manifestar-se com síndrome clínica indistinta da meningite de Mollaret. Outras meningites de caráter recorrente devem ser pesquisadas, tanto as de origem viral, reacionais a um foco infeccioso latente, quanto as síndromes uveomeníngeas; bem como as excepcionais meningites linfocíticas benignas crônicas, de etiologia desconhecida. Não existe tratamento específico para essa meningite. O aciclovir, assim como outros antivirais, falhou em diminuir a recorrência dos episódios, na maioria dos poucos estudos realizados. Alguns casos têm-se beneficiado com a administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), colchicina ou indometacina.[12,16]

Encefalites virais

As encefalites virais agudas são consideradas manifestações raras das infecções virais em seres humanos, com incidência menor que as meningites virais. Entretanto, são de grande importância clínica, pois são associadas a alta morbidade, e alguns agentes etiológicos têm tratamento antiviral específico e relativamente eficaz. Os vírus penetram no SNC por via hematogênica ou intraneuronal. A primeira é mais comum e resulta em transporte passivo do vírus através do endotélio do plexo coroide, ou por replicação viral ativa em células do endotélio dos capilares, provocando reação inflamatória nesses locais e alteração da barreira hematencefálica. O transporte intraneuronal, uma das formas de acesso do HSV e do vírus da raiva ao SNC, consiste na migração do vírus desde a extremidade do axônio ou de um dendrito em direção ao corpo do neurônio, onde a replicação pode continuar de modo intraneuronal ou seguir se espalhando, célula a célula ou no meio extracelular.[17] Os principais agentes virais capazes de provocar encefalites estão listados a seguir:[18]

- Herpes simples de tipos 1 e 2
- Varicela-zóster
- Citomegalovírus
- Vírus Epstein-Barr
- Herpes de tipo 6
- Adenovírus
- Influenza tipo A
- Enterovírus, pólio
- Sarampo, caxumba e rubéola
- Raiva
- Encefalite japonesa
- Vírus da encefalite de St. Louis
- Vírus da febre do Nilo ocidental (*West Nile*)
- Vírus da encefalite equina oriental
- Vírus da encefalite equina ocidental
- Vírus da encefalite equina venezuelana
- Vírus da encefalite californiana
- Febre do carrapato do Colorado
- Vírus da coriomeningite linfocítica.

Os sinais e sintomas mais comuns das encefalites virais agudas são febre, cefaleia e alteração do nível de consciência, associados a desorientação, alteração do comportamento e/ou linguagem e outros sinais neurológicos focais, como crises epilépticas ou hemiparesia. As manifestações clínicas e a progressão da doença estão intimamente relacionadas com as áreas do SNC acometidas, determinadas pelo tropismo viral. O poliovírus, por exemplo, infecta neurônios motores; o vírus da raiva infecta seletivamente neurônios do sistema límbico, enquanto o vírus da caxumba infecta células epiteliais do plexo coroide. A infecção de neurônios corticais resulta em disfunção da atividade elétrica cerebral normal e pode associar-se a crises epilépticas ou déficits focais. A infecção de oligodendrócitos causa desmielinização e a de células ependimárias, hidrocefalia. A predileção do HSV pelo lobo temporal causa afasia, anosmia e crises epilépticas típicas de lobo temporal.[5]

Semiologicamente, a tríade associada às encefalites virais (febre, cefaleia e alteração do nível de consciência), apresenta-se de modo indistinguível do observado em alguns pacientes com encefalopatias metabólicas, encefalites imunomediadas ou encefalomielites pós-infecciosas, como a encefalomielite aguda disseminada (ADEM, sigla em inglês, *acute disseminated encephalomyelitis*). A anamnese cuidadosa e a avaliação propedêutica complementar auxiliam no diagnóstico diferencial. Por exemplo, encefalopatias metabólicas, na maior parte das vezes, cursam sem febre ou cefaleia, ausência de leucocitose ou pleocitose liquórica, e os exames de neuroimagem geralmente são normais. A ADEM, por sua vez, geralmente é precedida de vacinação ou de doença infecciosa viral, que em crianças pode ser uma doença exantemática (p. ex., sarampo, rubéola ou varicela); ou outra infecção sistêmica com comprometimento do trato respiratório ou gastrintestinal. Múltiplos focos de desmielinização, confluentes ou não, são observados na substância branca cerebral, tronco encefálico e/ou medula espinal em imagens de ressonância magnética. As encefalites imunomediadas (encefalite límbica, anticorpos anti-NMDA, Hashimoto) geralmente têm curso subagudo e progressivo, achados característicos de neuroimagem e resposta clínica a imunoglobulinas ou imunossupressores.[18]

O HSV-1 é a causa mais comum de encefalite viral aguda em adultos no mundo (o HSV-2 é a principal causa em neonatos). Em regiões epidêmicas de dengue, acredita-se que o seu vírus seja tão frequente quanto o HSV-1, como etiologia de encefalite viral aguda (embora raramente seja isolado), da mesma maneira que o *West Nile virus* em outras regiões mundiais, como a América do Norte.

De modo geral, o liquor de pacientes com encefalite viral é bastante parecido com aquele descrito para as meningites virais, exceto para uma pequena parcela de pacientes (3 e 5%), que apresenta liquor normal. Os exames de neuroimagem, em especial a ressonância magnética, apresentam boa sensibilidade para o diagnóstico, e deve ser o primeiro exame a ser solicitado diante de um quadro de encefalite aguda, caso disponível prontamente.[19] A confirmação etiológica laboratorial é relevante clinicamente, embora a conduta terapêutica inicial deva ser a mesma em todos os casos suspeitos: introdução de aciclovir intravenoso mais precoce possível e suporte cliniconeurológico.[7]

Encefalite herpética

A encefalite herpética é a causa mais frequente de encefalite esporádica aguda no Brasil e no mundo. Estima-se que a incidência anual de encefalite herpética nos EUA seja de 1 a 2 casos por 500.000 habitantes. O HSV-1 é responsável por cerca de 90% das ocorrências em crianças e adultos, e a passagem pelo canal do parto garante que o HSV-2 responda pela maioria dos casos em neonatos. Sua distribuição etária ocorre de maneira bimodal, sendo um terço dos pacientes com menos de 20 anos de idade e metade deles, mais de 50 anos; o pico de incidência está entre 60 e 64 anos de idade.[20]

A encefalite é a complicação neurológica mais frequente e grave causada pelo HSV-1. Trata-se de uma emergência médica que necessita de diagnóstico e tratamento imediatos. Ela pode ocorrer tanto pela reativação do vírus latente quando durante a primoinfecção. Herpes orolabial, mesmo recorrente, raramente ocorre de maneira concomitante ou prévia.[18]

O início dos sintomas dessa encefalite é súbito. As principais manifestações são alteração do nível de consciência ou personalidade, febre alta, cefaleia e crise convulsiva. Anomia e amnésia para fatos recentes ocorrem em poucos pacientes. Sinais neurológicos focais, como hemiparesia e afasia, aparecem, em geral, quando a doença não é tratada, podendo progredir para o coma (em alguns casos hiperagudos, o coma é a síndrome clínica inicial). A apresentação clássica de encefalopatia febril aguda, associada à alteração do nível de consciência, transtorno de comportamento e/ou sinais neurológicos focais aparecem em 80% dos acometimentos. Febre é considerada o sinal clínico mais frequente, e sua ausência deve ser motivo para questionar o diagnóstico.[7]

Do ponto de vista anatomopatológico, é uma encefalite necrosante aguda que acomete principalmente o córtex frontotemporal, a ínsula e o giro do cíngulo. Cerca de 20% dos casos manifestam-se de maneira atípica, com encefalite do tronco, encefalite crônica, encefalite com disfunção diencefálica ou de localização occipital. Essas formas atípicas têm sido descritas com mais frequência em pacientes imunossuprimidos e com infecções pelo HSV-2; no primeiro caso, pela menor eficiência da resposta imune. Esse fato salienta a importância das técnicas de PCR no liquor de pacientes com suspeita clínica de encefalite herpética, mesmo não havendo sinais cardinais. Excepcionalmente, as encefalites herpéticas têm curso subagudo, possibilidade a ser considerada nas meningites assépticas, já que o prognóstico e a evolução dessa doença dependem da instalação precoce do tratamento antiviral específico com aciclovir.

São inúmeras as doenças que mimetizam a infecção por HSV, como apontado na Tabela 181.2, e devem sempre ser levadas em consideração enquanto se aguarda a confirmação etiológica.[4]

Para o diagnóstico, é necessário combinar os achados clínicos com exames complementares. A ferramenta diagnóstica complementar mais aceita atualmente é a determinação do DNA do HSV pela técnica de PCR em amostras de LCR (sensibilidade de 92% e especificidade de 95 a 100%). Resultados falso-negativos de PCR no LCR podem ocorrer nas seguintes situações:

- Quando a amostra testada é coletada muito precocemente no curso da doença (primeiras 24 a 48 h)
- Coleta muito tardia (após 10 a 14 dias)

- Após o início do tratamento (não sofre influência significativa até 48 h de uso de antiviral)
- Se a amostra não for adequadamente armazenada. Talvez o melhor momento para a realização do PCR seja entre o 2º e 10º dia do início do quadro clínico.[10]

Alteração do nível de consciência ou déficits neurológicos focais são manifestações frequentes, por isso, geralmente é necessária TC de crânio antes da punção lombar, caso disponível imediatamente, a RM de crânio deve substituir a TC como exame de neuroimagem inicial. Uma pequena parcela dos pacientes tem alterações precoces no lobo temporal na TC de crânio, mas na maioria dos casos ela é normal. As imagens de RM apresentam maior sensibilidade e denotam com mais precisão a extensão do acometimento do encéfalo (Figura 181.1). Esse exame é fundamental para investigação diagnóstica, e pode evidenciar alterações já nas primeiras horas de infecção, apesar do padrão de imagem não patognomônico que varia segundo as fases da enfermidade.[19] O eletroencefalograma é anormal na maioria dos casos, mas os achados geralmente são inespecíficos.

Tabela 181.2 Doenças que mimetizam encefalite herpética.

Infecções potencialmente tratáveis	Abscesso/empiema subdural bacteriano Listeriose Fungos Micoplasma Tuberculose Criptococose Riquetsiose Mucormicose Meningite meningocócica
Infecções sem tratamento disponível	Vírus da encefalite de St. Louis Vírus da encefalite equina ocidental Vírus da encefalite equina oriental Vírus da encefalite californiana Vírus Epstein-Barr Vírus ECHO Influenza tipo A Caxumba Adenovírus Leucoencefalopatia multifocal progressiva Vírus da coriomeningite linfocítica Encefalite esclerosante subaguda
Causas não infecciosas	Doença cerebrovascular Encefalopatia tóxica Síndrome de Reye Tumor cerebral Hematoma subdural Lúpus eritematoso sistêmico Adrenoleucodistrofia

Adaptada de Schmutzhard.

O aciclovir é o antiviral de escolha para o tratamento, na dose de 10 mg/kg/dose, a cada 8 h, por 14 a 21 dias. Deve ser iniciado tão logo se suspeite da etiologia herpética, pois quanto mais precoce o tratamento, maior é a sobrevida e menor a

incidência e gravidade das sequelas neurológicas. Apesar do tratamento, a morbidade e a mortalidade continuam altas: em estudo prospectivo, 2 anos após o tratamento, 30% dos pacientes foram avaliados como normais ou apresentavam déficits cognitivos leves, 9% estavam moderadamente incapacitados e 53% tinham sequelas graves ou haviam morrido. Na ausência total de tratamento, a mortalidade é maior do que 70%, e a vasta maioria dos pacientes não retorna às suas funções anteriores. Sabe-se ainda que, apesar do tratamento correto, uma parcela de até 5% dos pacientes pode ter recaída, necessitando de retratamento.[7]

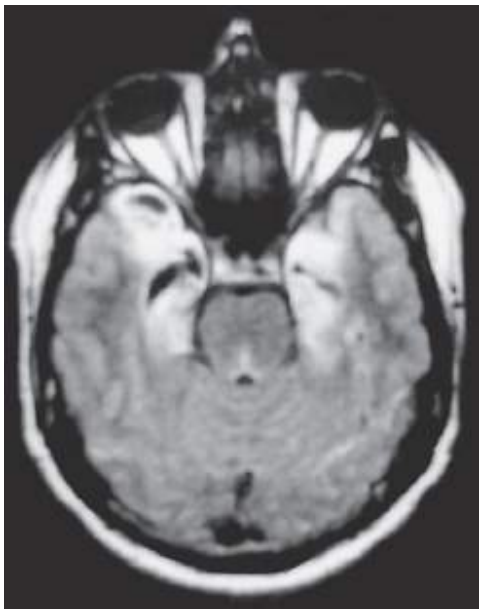

Figura 181.1 Ressonância magnética. Imagem típica de encefalite por vírus herpes simples do tipo 1 (HSV-1), com lesão temporal bilateral, já em fase de vacuolização.

Encefalite por vírus varicela-zóster

A encefalite por vírus varicela-zóster (VVZ) pode ser clinicamente idêntica à encefalite viral por outros herpes-vírus; entretanto, o VVZ ganhou importância especial atualmente, não somente pela maior incidência de casos diagnosticados, mas pelo melhor entendimento de novos aspectos de sua fisiopatologia. O VVZ é reconhecidamente o causador de uma vasculopatia que afeta tanto os grandes quanto os pequenos vasos sanguíneos encefálicos. Assim, a maior contribuição diagnóstica moderna para o entendimento da patogênese de vários distúrbios neurológicos produzidos pelo VVZ é a possibilidade de detecção deste em grandes e pequenos vasos do SNC, sendo o único vírus conhecido com capacidade para se multiplicar na parede das artérias. Dessa maneira, técnicas diagnósticas como PCR, hibridização *in situ* e análise por imuno-histoquímica demonstraram a ampla relação da infecção viral de vasos sanguíneos com as várias síndromes clínicas causadas por esse agente. Quando ocorre relação temporal clara entre manifestação neurológica e quadros de varicela cutânea ou herpes-zóster o diagnóstico é mais simples.[21]

Conforme mencionado anteriormente, o espectro clínico de manifestações neurológicas do VVZ é amplo (encefalite, ataxia aguda, mielite, mielorradiculite etc.). O acometimento encefalítico, especificamente, ocorre principalmente por meio de vasculopatia sem vasculite ou com vasculite mínima associada, vasculopatia com vasculite associada, encefalite com predomínio de ventriculite e síndrome de Reye.[22] A vasculopatia sem vasculite é uma causa cada vez mais reconhecida de acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico, principalmente AVC isquêmico. O quadro, em geral, ocorre em faixa etária mais jovem e é acompanhado de outros sinais sistêmicos discretos como febre baixa e astenia. Pode também predispor a formação de aneurismas, dissecção arterial e hemorragias em topografias diversas. A vasculopatia acompanhada de vasculite causa eventos vasculares agudos e, na ocorrência de sinais de encefalite mais exuberantes, o LCR é inflamatório. Ambos devem ser suspeitados em todos os casos de AVC criptogênico, ou quando este é acompanhado de sinais clínicos encefalíticos como febre, cefaleia ou crises convulsivas, não explicadas pelo evento vascular. Elas podem ocorrer tanto em imunocompetentes quando imunodeprimidos, e o diagnóstico é corroborado por achados típicos na RM, ângio-RM do crânio (constrição e dilatação pós-estenóticas de segmentos arteriais) ou angiografia digital.[19]

A encefalomielite é uma complicação pós-infecciosa que também ocorre após outros exantemas virais em crianças. A ventriculite também é uma apresentação de encefalite em pacientes imunocomprometidos, na qual o VVZ infecta predominantemente o epêndima. Distúrbio da marcha, hidrocefalia e lesões de realce à ressonância nuclear magnética se desenvolvem em alguns pacientes. Em geral, em adultos com encefalite por VVZ, o agente não é recuperado no SNC, a menos que haja algum grau de imunossupressão associada (em que ocorre maior carga viral).[13]

A síndrome de Reye, uma encefalopatia grave, incomum e às vezes fatal, pode desenvolver-se em associação a varicela ou herpes-zóster, mesmo em pacientes imunocompetentes, sobretudo em crianças fazendo utilização de ácido acetilsalicílico. A

maioria dos casos de encefalopatia associa encefalomielite à infiltração gordurosa hepática e renal de evolução grave. Pacientes com quadros de ventriculite, bem como encefalite, mielite ou manifestações vasculares, sobretudo no contexto de imunossupressão, podem ser beneficiados pela abordagem terapêutica antiviral específica, com preferência ao aciclovir, em semelhança com a encefalite pelo HSV-1.[21]

Outros vírus relacionados com síndromes neurológicas

Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um herpes-vírus linfotrópico implicado na patogenia de diversas doenças sistêmicas e algumas neoplasias. Ele é o agente etiológico da mononucleose infecciosa, uma doença febril de início agudo/subagudo, acompanhada de tonsilite, linfonodomegalia, alterações cutâneas e atipia linfocitária no sangue periférico. A mononucleose é uma doença altamente prevalente, e seu curso, em geral, é autolimitado e benigno, entretanto, uma pequena parcela de casos pode, entre outras síndromes neurológicas, complicar-se como meningite asséptica. Acredita-se que 2 a 5% dos pacientes com mononucleose possam apresentar alguma complicação neurológica.[23]

Síndromes neurológicas isoladas causadas pelo EBV são raras, sobretudo em imunocompetentes; as mais descritas são encefalite, cerebelite, meningite aguda e neuropatias cranianas isoladas (principalmente nervo óptico e facial), ou pós-infecciosas como a síndrome de Guillain-Barré e ADEM. A incidência do EBV como agente etiológico de encefalites é cada vez mais descrita, provavelmente pela maior disponibilidade atual de métodos diagnósticos como a PCR.[24] A ressonância magnética de crânio nos casos de encefalite pelo EBV é inespecífica, e frequentemente normal ou pode apresentar alterações de hipersinal transitórias; acometimentos dos núcleos da base e tálamo são mais frequentes nesta do que outras encefalites virais, e parecem estar associados a pior prognóstico quando ocorrem.[19]

Um diagnóstico presuntivo de meningite por EBV pode ser feito em torno do sétimo ao décimo dia após o início da doença, com base em sintomas que lembravam mononucleose infecciosa e no aumento dos títulos de anticorpos séricos contra o EBV. Existem mais de 100 antígenos envolvidos na resposta imune ao EBV, mas três deles são utilizados no diagnóstico laboratorial: o VCA (*viral capsid antigen*), o EA (*early antigen*) e o EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*), além da diferenciação entre as classes de anticorpos IgG e IgM. A análise laboratorial deve ser interpretada de modo seriado, de acordo com a cronologia das manifestações clínicas; ela possibilita o estabelecimento do diagnóstico de infecção sistêmica pelo EBV, e a diferenciação da infecção ativa ou recente de infecção crônica persistente. O DNA do vírus detectado no LCR pela PCR deve ser interpretado sempre dentro de contexto clínico apropriado, já que não é incomum a ocorrência da EBV-DNA em conjunto com outras neuroinfecções. Em geral, pode ser detectado até o décimo dia de doença, havendo relato de detecção até 3 semanas após o início dos sintomas.[23,24] O EBV assim como HSV é sensível ao aciclovir, sendo a dose preconizada a mesma (10 mg/kg IV 8/8 h).

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é um herpes-vírus amplamente distribuído. A primoinfecção ocorre em geral durante a infância, na maioria das vezes totalmente assintomática, sendo a soroprevelância alta na população adulta (60 a 90%).[7] Em imunocompetentes é rara qualquer manifestação clínica secundária a infecção pelo CMV. Quando se expressa clinicamente, apresenta-se como síndrome *monolike*, tanto em crianças como em adultos, caracterizada por síndrome febril subaguda, geralmente com mais de 10 dias de duração, acompanhada de astenia, sudorese e hepatoesplenomegalia, esta última relatada em cerca de 50% dos casos. Em adultos, geralmente não se observam linfonodomegalia cervical e exsudato purulento nas amígdalas, mais comuns em crianças. Assim como no EBV, na maioria dos pacientes o quadro de citomegalomononucleose é benigno e autolimitado; contudo, raramente observam-se quadros neurológicos, como encefalite e mielorradiculite.[25]

A maioria das neuroinfecções pelo CMV ocorre em indivíduos com imunodepressão grave, em que o vírus latente sofre recrudescência e dissemina-se hamatogenicamente, para encéfalo, medula espinal e nervos periféricos e músculos. O diagnóstico de meningoencefalite pelo CMV deve levar em conta o *status* imunológico, a análise do LCR com PCR para CMV (sensibilidade de 80%; especificidade de 98%), e os achados de neuroimagem compatíveis, sobretudo a RM de crânio, que pode demonstrar um padrão de ventriculite associado.[10,19]

Os indivíduos com maior risco de doença pelo CMV são principalmente transplantados em uso de imunossupressores, portadores de neoplasias hematológicas e aqueles com AIDS e CD4 menor que 50 células/mm^3. Nos portadores do vírus HIV a neurorretinite é a apresentação mais frequente, de diagnóstico relativamente simplificado pelo exame de fundo de olho; ressalte-se também a encefalite, por sua gravidade. Pode ter curso clínico mais lento, confundindo-se com a encefalite pelo HIV-1, ou mais rapidamente progressivo, como encefalite aguda. O estudo é feito por PCR liquórica e imagens periventriculares ou com realce da superfície ependimária pelo gadolínio na ressonância nuclear magnética. O aciclovir tem pouca atividade contra o CMV, e o antiviral de escolha para seu tratamento é o ganciclovir 5 mg/kg IV 12/12 h. Outras opções são o foscarnet e o valganciclovir.[25]

Herpes-vírus humano 6, 7 e 8

O herpes-vírus humano 6 (HHV-6) e o herpes-vírus humano 7 (HVV-7), assim como o CMV, compõem um subgrupo conhecido como herpes-vírus-beta, todos com características moleculares e clinicoepidemiológicas semelhantes (primoinfecção assintomática na infância, amplamente disseminados pelo espectro clínico variável). O HHV-6 foi descoberto em 1986, e demonstrou ser um agente altamente linfotrópico, principalmente de células T-CD4 ativadas, e seu papel na gênese de diversas doenças linfoproliferativas sistêmicas, bem como algumas doenças desmielinizantes do SNC, ainda é obscuro, mas foco de intensa pesquisa. Ele é atualmente classificado em 2 variantes (tipos A e B) da espécie original, denominadas HHV-6A e HHV-6B. O tipo A (HHV-6A) raramente causa qualquer tipo de doença em imunocompetentes de qualquer idade. O tipo B (HHV-6B) é o agente etiológico do exantema súbito, uma doença exantemática que acomete crianças de 6 a 36 meses de idade. A maior parte das complicações neurológicas ocorre em imunossuprimidos adultos infectados pelo HHV-6A, embora o exantema súbito possa raramente complicar-se com meningite asséptica e encefalite, sendo sua manifestação neurológica mais comum, em crianças, a precipitação de crises convulsivas febris.[26]

Infecção primária pelo HHV-7 ocorre principalmente durante a infância, entre 2 e 5 anos. Tipicamente, como os demais herpes-vírus, HHV-7 induz uma infecção latente. O HHV-7 pode ser isolado de células mononucleares do sangue periférico em torno de 66% dos adultos saudáveis, sugerindo que linfócitos sanguíneos são seu local primário de latência. Na saliva, o HHV-7 pode ser detectado em 55 a 81% dos adultos saudáveis, indicando que após a primoinfecção em crianças a multiplicação viral persista por meses a anos ou possa ser resultado de ativação endógena.[17]

A primeira evidência sorologicamente comprovada de que a infecção pelo HHV-7 poderia causar distúrbios neurológicos foi feita por relatos de crianças com exantema súbito, associado a convulsões e hemiplegia ou encefalopatia, além de um adulto com paralisia facial. Adicionalmente, meningite asséptica tem sido associada à ocorrência do HHV-7 no liquor de algumas crianças, e o HHV-7 é cada vez mais associado à doença inflamatória do SNC na faixa etária infantil, mesmo não havendo exantema súbito. Positividade da PCR para HHV-7 no LCR de crianças é encontrada em diversas doenças neurológicas, como meningite asséptica, encefalite viral, encefalomielite aguda disseminada (ADEM), paralisia facial, neurite vestibular e convulsões febris.[11] O HHV-8 é um vírus oncogênico associado ao sarcoma de Kaposi e algumas doenças linfoproliferativas, sendo causa muito rara de encefalite aguda em indivíduos imunocomprometidos, com poucos casos relatados na literatura.[5]

Vírus da coriomeningite linfocítica

Os arenavírus, pertencentes à família Arenaviridae, são vírus de genoma RNA e compreendem as seguintes espécies: vírus da coriomeningite linfocítica (VCML), vírus de Lassa, vírus Junin e Machupo (ambos causadores de febres hemorrágicas na Argentina), vírus Guanarito (febre hemorrágica venezuelana), vírus Sabiá (febre hemorrágica brasileira) e outros arenavírus do Novo e do Velho Mundo. Todos esses vírus são patogênicos. A distribuição geográfica de cada arenavírus é limitada pela distribuição de roedores; a coriomeningite linfocítica (CML) é considerada zoonose, cujo reservatório natural é o rato doméstico comum (*Mus musculus*). As doenças ocorrem em ambientes com superpopulação, urbanização desordenada, miséria, destruição do meio ambiente silvestre, configurando-se em uma catástrofe natural. Esse vírus é uma importante causa de meningite asséptica nos EUA e apenas raramente está associado a manifestações neurológicas em nosso meio. Os humanos podem infectar-se por inalação, ingestão ou contato direto com o vírus pela urina, fezes ou saliva de roedores. No homem, quatro síndromes clínicas já foram descritas: infecção subclínica; doença influenza-*like*, não meníngea; meningite asséptica; e meningoencefalomielite.[4]

A coriomeningite linfocítica adquirida é assintomática em aproximadamente um terço dos indivíduos e produz manifestações neurológicas em metade dos casos remanescentes. Meningites assépticas ou meningoencefalites são as síndromes predominantes, apesar de também terem sido bem relatadas mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré e hidrocefalia transitória ou permanente. Na maior parte das vezes, a infecção é subclínica e, mais comumente, manifesta-se por sintomas gripais e meníngeos, associados ou não a enantema faríngeo, acompanhados de leucopenia e trombocitopenia. Essa fase dura, em geral, de 10 a 15 dias, sendo chamada por muitos de fase prodrômica. A maioria dos pacientes recupera-se nessa fase; todavia, em algumas ocasiões, a doença tem evolução bifásica. Sendo assim, após um período livre de sintomas, que varia de dias a 3 semanas, a segunda fase se instala agudamente com febre alta, cefaleia, vômitos e sinais de irritação meníngea. A evolução é quase sempre benigna; porém a fase de convalescença pode durar de semanas a meses.[5]

Arbovírus

Os arbovírus (do inglês *arthropod-borne virus*) constituem um grupo heterogêneo, do ponto de vista de suas propriedades físico-químicas; apresentam, entretanto, determinadas características epidemiológicas em comum. Todos os arbovírus têm genoma constituído de ácido ribonucleico (RNA). De acordo com o sistema de classificação e nomenclatura dos vírus, que se fundamenta em suas propriedades físico-químicas, a maioria dos arbovírus registrados pertence às famílias Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Flaviviridae, Togaviridae e Arenaviridae. Esses vírus multiplicam-se nos insetos tão bem quanto nos vertebrados e passam, alternativamente, do inseto, carrapato ou mosquito, ao reservatório animal. A infecção é quase

sempre assintomática no homem. O ciclo epidemiológico específico de cada arbovírus é responsável pela distribuição geográfica restrita dessas afecções.[3,27]

O espectro clínico das arboviroses apresenta variações marcantes. De um lado ocorrem formas graves caracterizadas por manifestações hemorrágicas ou neurológicas e, de outro, formas benignas de natureza febril, acompanhadas, por vezes, de erupções exantematosas. As arboviroses predominam nos trópicos, onde podem ter comportamento endêmico ou epidêmico, pois são localidades que têm condições climáticas favoráveis à propagação contínua dos arbovírus. Entretanto, numerosas arboviroses já foram encontradas em regiões de clima frio, inclusive algumas de natureza grave para o homem ou animais domésticos, como é o caso da encefalite japonesa, encefalites equinas do leste e do oeste, entre outras.[28]

Arboviroses são importante causa de encefalites nos EUA (p. ex., *West Nile virus*, encefalite equina e vírus La Crosse) e Europa (encefalite do carrapato). No Brasil o principal arbovírus de importância clínica é o vírus da dengue, agente cada vez mais reconhecido como causa de encefalite em regiões epidêmicas da doença no país.[29]

Vírus da dengue

O vírus da dengue é um arbovírus pertencente à família Flaviviridae, gênero dos flavivírus. A dengue é uma doença febril aguda, de distribuição em regiões tropicais e subtropicais no mundo, sendo algumas regiões do Brasil endêmicas e quase a totalidade do território sujeita a epidemias da doença. O vírus é dividido em 4 subtipos (DENV-1 a DENV-4), sendo DENV-2 e DENV-3 os mais associados a complicações neurológicas.[30] Um ponto fundamental da abordagem às manifestações neurológicas da dengue é diferenciar o quadro neurológico como primário (ação direta do vírus sobre o SNC), secundário (complicações sistêmicas da dengue hemorrágica/choque, com manifestações neurológicas) ou pós-infecciosas (fenômenos autoimunes após a infecção, como ADEM e síndrome de Guillain-Barré).[29]

A encefalite aguda pela dengue é indistinta clinicamente de outros agentes virais como o HSV-1. Foram propostos os seguintes critérios diagnósticos:

- Febre
- Quadro agudo de alteração do nível de consciência ou da personalidade, convulsões ou déficits neurológicos focais
- Anticorpos IgM ou material genético do vírus dengue, seja no sangue e/ou liquor
- Excluídas outras causas de encefalite ou encefalopatia. O tratamento é somente de suporte; entretanto, como a apresentação clínica inicial é em geral semelhante à da encefalite herpética, recomenda-se sempre o uso do aciclovir até a elucidação diagnóstica.[30]

Vírus da febre do Nilo ocidental

O vírus da febre do Nilo ocidental, ou *West Nile virus*, é um integrante do grupo dos arbovírus de grande importância clínica em regiões da América do Norte, Oriente Médio e Europa. No Brasil, até o momento não há registros de infecção humana ou animal pelo vírus da febre do Nilo ocidental. O ciclo inclui mosquitos culicídeos e aves, e seus hospedeiros incidentais são os humanos e equinos.[28]

A maioria dos casos de infecção por esse vírus é subclínica, ou tem apresentação influenza-*like*, com duração de 3 a 6 dias. Pode se manifestar como síndrome febril, mono ou bifásica, com sintomas variados e inespecíficos: gastrintestinais, dor lombar ou em membros, cefaleia, mialgia, fadiga, linfadenopatia e até mesmo exantema róseo difuso. A maior parte dos casos evolui para total recuperação em 3 a 6 dias. Podem surgir, ainda, manifestações hemorrágicas.[8]

Ocasionalmente, em menos de 15% dos casos sintomáticos, pode sobrevir meningite asséptica aguda (40%) ou encefalite (60%), que acometem 1 em cada 100 a 150 indivíduos infectados. A encefalite é rara em indivíduos jovens, sendo notadamente mais frequente naqueles maiores de 50 anos. A idade avançada é o fator de risco mais importante para a letalidade, e pacientes com mais de 70 anos têm risco especialmente alto. Os que evoluem para encefalite apresentam alteração do nível de consciência, desorientação e fraqueza muscular generalizada, em geral com sinais de meningite associados. Movimentos anormais, como tremores, mioclonias e parkinsonismo são relativamente comuns. Uma parcela de casos evolui com paralisia flácida, com hipo ou arreflexia, que se distingue da síndrome de Guillain-Barré pela ausência de pleocitose liquórica nesta última. Mais recentemente, caminha para um consenso o entendimento desse déficit, como um comprometimento da ponta anterior da medula, mais assemelhado à poliomielite do que à síndrome de Guillain-Barré, como pensado inicialmente. O diagnóstico leva em conta a sazonalidade da infecção (final do verão e início do outono, nos EUA) e o histórico de exposição a insetos. A confirmação diagnóstica ocorre pela demonstração de anticorpos IgM no soro ou no liquor, ou por técnicas de PCR.[7] Em casos com meningoencefalite, imagens por ressonância nuclear magnética do crânio podem mostrar alterações, predominantes nos gânglios da base e medula, sobretudo no nível torácico.[19]

Outros arbovírus

O vírus La Crosse é o arbovírus mais patogênico do sorogrupo das encefalites da Califórnia, pertencente à família Bunyaviridae. O vírus é transmitido por um mosquito, *Aedes triseriatus*, que é reservatório e vetor do primeiro. Esta é a

infecção por arbovírus mais prevalente em crianças da América do Norte. Apesar de seus principais criadouros serem os troncos de árvores silvestres, os mosquitos também podem ser encontrados em reservatórios de água de chuva, particularmente em pneus. Uma vez que o vírus é introduzido na pele e no tecido subcutâneo do hospedeiro pela picada do mosquito, a replicação viral na musculatura adjacente causa viremia sistêmica. Essa doença é um dos diagnósticos diferenciais entre meningites por enterovírus, particularmente nas apresentações leves. Ambos têm maior incidência nos meses quentes. Exantemas, sintomas faríngeos e conjuntivite, sintomas comuns em meningites por enterovírus, estão ausentes em infecção pelo vírus La Crosse. Esta doença é também difícil de ser diagnosticada, pois o vírus raramente é isolado no LCR ou em outras amostras clínicas. O diagnóstico pode ser estabelecido por testes sorológicos de imunofluorescência indireta para anticorpos IgM e IgG específicos. PCR e hibridização de genoma viral também foram descritos, mas seu uso permanece limitado a laboratórios de pesquisa.[27]

A encefalite equina do leste é uma infecção por arbovírus, com alta taxa de letalidade (50 a 70%). É encontrada, principalmente, no leste e na costa do Golfo dos EUA. Nesse país ocorre a forma clínica mais grave dessa encefalite, particularmente em crianças com menos de 5 anos, que podem ter alterações de personalidade, retardo mental, convulsões e paralisias; ao passo que adultos com mais de 40 anos se recuperam totalmente ou apresentam danos leves. O diagnóstico é difícil em razão da inespecificidade dos sintomas. A confirmação requer achados sorológicos específicos ou demonstração do vírus no LCR ou tecido cerebral. Em exames de imagem, a encefalite equina do leste tem apresentação focal, com predileção por envolvimento precoce dos gânglios basais, tálamo e tronco cerebral. Tais alterações podem ser evidentes logo no início do curso da doença, e frequentemente se resolvem com a recuperação.[27]

A encefalite do carrapato é uma infecção viral com comportamento endêmico em várias regiões da Europa Central e ex-União Soviética, com predomínio na primavera e no verão. Seu agente causador é um membro do gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae.[28] O carrapato *Ixodes ricinus* é o principal vetor do subtipo viral presente na Europa. Infecções humanas costumam resultar da picada de carrapatos infectados ou, menos frequentemente, do consumo de laticínios infectados. A maioria dos indivíduos acometidos apresenta curso leve da doença. Após um período de incubação de 7 a 14 dias (1 a 40 dias), ocorre a fase inicial, que dura de 1 a 8 dias, com sintomas inespecíficos, como cefaleia, mialgias e febre moderada. Após um intervalo assintomático de aproximadamente 1 semana, a segunda fase se desenvolve, com febre, cefaleia, náuseas e vômitos, mais intensos, reflexo de meningite ou meningoencefalite de gravidade variável. Esses sintomas são acompanhados de tremores, distúrbios do sono e consciência, que predominam em pacientes com encefalite mais pronunciada. Durante essa fase, o LCR demonstra contagem celular elevada (até 1.000 células/mm^3), tipicamente com predomínio de polimorfonucleares na fase inicial, e linfocitose em uma fase mais tardia.[7] A doença pode durar várias semanas. A maioria dos pacientes se recupera completamente, mas cerca de 5 a 10% dos casos desenvolvem paresia espinal, às vezes necessitando de ventilação assistida.[3]

Manifestações neurológicas ligadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1

Desde o início da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida, no princípio da década de 1980, as manifestações neurológicas, frequentes e polimórficas já chamavam a atenção dos clínicos e pesquisadores envolvidos. Com as ideias um pouco mais organizadas, e com sua denominação definitiva – síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) –, em 1983, *Snider et al.*[31] publicaram uma edição histórica com uma série de 50 pacientes com a supradenominada síndrome e manifestações neurológicas diversas, comprometendo tanto o SNC quanto o sistema nervoso periférico (SNP). Porém, nesse momento, todas as alterações eram ainda atribuídas a agentes infecciosos oportunistas secundários ou neoplasias e o notório tropismo primário do HIV por células do SNC, ainda pouco compreendido.[32]

Posteriormente se estabeleceu uma clara divisão entre as manifestações neurológicas causadas diretamente pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) a as atribuídas a outros processos favorecidos pela imunossupressão, sendo amplo o quadro de complicações neurológicas da infecção pelo HIV/AIDS, que compromete praticamente todos os sistemas em diversas topografias. Estas aparecem desde o momento da soroconversão até as fases mais avançadas da imunossupressão e da expressão sintomática da síndrome. Didaticamente as neuroinfecções pelo HIV podem ser divididas em dois grupos: manifestações oportunistas (ou secundárias), causadas por outros patógenos em consequência da imunossupressão causada pelo vírus HIV; ou manifestações primárias, causadas pela ação direta do vírus HIV (ou imunomediada por ele) ao sistema nervoso; ambos os grupos podem ser subdivididos em infecções do sistema nervoso periférico (SNP) e do SNC.[33] Em meados da década de 1990, a introdução de novas opções terapêuticas antirretrovirais, chamada de era HAART (do inglês *highly active antiretroviral therapy*), exerceu forte influência sobre esse painel, tendo induzido a um declínio das doenças oportunistas, bem como relativo aumento das complicações primárias, como veremos no decorrer do texto.

Dessa maneira, alguns eixos essenciais organizam e orientam, durante a abordagem clínica de um quadro neurológico, o contexto da infecção pelo HIV (Tabela 181.3). Em primeira instância, o conhecimento da fase evolutiva dessa infecção retroviral, para estabelecimento dos possíveis diagnósticos do período; o segundo ponto seria a localização topográfica das lesões e dos sistemas em disfunção, uma vez que mais de uma topografia pode estar comprometida, e por uma ou mais

etiologias, o que se denomina investigação paralela; por último, a chamada flexibilidade diagnóstica, ou seja, admitir que mais de uma etiologia possa comprometer um mesmo local, o que torna a observação clínica e armada da resposta terapêutica um elemento diagnóstico de exclusão de agentes associados.[34]

Manifestações clínicas

As afecções neurológicas, no contexto da infecção pelo HIV, são frequentes e variam conforme o local e o momento clínico, chegando a 31 a 65% em adultos e 50 a 90% em crianças. São muito polimórficas, e comprometem praticamente todas as áreas do sistema nervoso, podendo ser classificadas:

- Segundo a topografia: se acometem SNC ou SNP
- Segundo o estágio clinicoimunológico evolutivo da infecção pelo HIV-1: se acontecem no momento da soroconversão, fase de latência clínica, ou na fase tardia, quando já há imunossupressão expressiva
- Segundo a etiologia da disfunção, sendo aí dividida em dois grandes grupos: as diretamente relacionadas com o HIV-1, e as secundárias, responsabilidade de várias outras etiologias, favorecidas pela imunossupressão.

Afecções do sistema nervoso periférico

O sistema nervoso periférico (SNP) é acometido com muita frequência e em todas as fases da evolução da AIDS. Estima-se que as neuropatias periféricas ocorram em cerca de 30 a 95% dos casos, nos estágios mais avançados da infecção, dependendo dos métodos diagnósticos utilizados. Mesmo com a diminuição das complicações diretas do HIV-1 ou das doenças oportunistas associadas na era HAART, a neurotoxicidade induzida pelos medicamentos tem aumentado substancialmente, causando aumento das manifestações periféricas que dela decorrem. Os mecanismos de lesão ao SNP incluem ação direta do próprio vírus, alterações imunológicas, uso de substâncias antirretrovirais e infecções oportunistas. Dessa maneira, as doenças do SNP podem ser consideradas marcadores evolutivos da AIDS.[35]

Miopatias

As miopatias podem ocorrer nas fases iniciais da infecção, mas são mais encontradas na doença completamente estabelecida. O comprometimento muscular pode ser dividido em miopatias ligadas ao HIV, miopatias relacionadas com AZT, além da síndrome consumptiva da AIDS e outras formas menos comuns de acometimento muscular no portador do vírus HIV. Os tipos mais comuns de miopatias estão descritos a seguir.

Tabela 181.3 Manifestações neurológicas dos sistemas nervosos central e periférico, nas diferentes fases de evolução da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Tipo de infecção	Sistema nervoso central			Sistema nervoso periférico		
	Soroconversão	$CD4^+ > 200$	$CD4^+ < 200$	Soroconversão	$CD4^+ > 200$	$CD4^+ < 200$
Doenças oportunistas	–	–	Neurotoxoplasmose Criptococose Encefalite herpética 1 e 2 Encefalite por VZV Histoplasmose Aspergilose Nocardiose Listeriose LMP Encefalite por CMV Neurotuberculose	–	Varicela-zóster	Polirradiculopatia (CMV)
Neoplasias	–	–	Linfoma primário Linfoma metastático Sarcoma de Kaposi	–		Linfoma Neuropatia Radiculopatia

						Nervos cranianos
Virais primárias	Meningite asséptica	–	Pleocitose persistente CCMHIV Mielopatia vacuolar	–		Neuropatia sensitiva distal
Doenças imunomediadas	–	Esclerose múltipla-*like*	–	PIDC	Guillain-Barré Plexopatia braquial Nervos cranianos Mononeurite múltipla	–
Vasculares, tóxicas ou metabólicas	AVC (englobando ataque isquêmico transitório)	–	–	Poliomiosite	Neuropatias (ddC, ddI, d4T) Miopatia por AZT	–

AVC = acidente vascular cerebral; AZT = zidovudina; CCMHIV = complexo cognitivo-motor ligado ao HIV; CMV = citomegalovírus; ddC = zalcitabina; ddI = didanosina; d4T = estavudina; LMP = leucoencefalopatia multifocal progressiva; PIDC = polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica; VZV = vírus varicela-zóster.

▸ **Miopatias relacionadas com o vírus da imunodeficiência humana.** Incluem polimiosite e miopatia a corpos nemalínicos. A polimiosite apresenta características clínicas, histológicas e imunopatológicas idênticas às da polimiosite dos indivíduos soronegativos. Normalmente a instalação é subaguda, com fraqueza muscular simétrica e proximal, com início, em geral, nos membros inferiores, posteriormente acometendo os superiores. Pode ocorrer nas fases iniciais da infecção, porém é mais facilmente encontrada nas fases tardias. O nível de creatinoquinase (CPK) pode estar elevado em até 10 ou mais vezes. A biopsia muscular evidencia fibras necróticas, múltiplos focos de células inflamatórias intrafasciculares, além de agressão focal de fibras não necróticas por células inflamatórias. Uma vez instituído o tratamento antirretroviral, deve-se administrar corticosteroide concomitantemente.[36]

▸ **Miopatias relacionadas com a zidovudina (AZT).** Costumam acontecer com uso crônico da substância e em doses mais elevadas, mas também ocorrem com baixas doses (500 mg/kg/dia). Caracterizam-se clinicamente por fraqueza proximal, mialgia e aumento da CPK. AZT induz à miopatia em decorrência da inibição da gama-DNA polimerase, enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial. Além disso, a substância parece atuar também na betapolimerase nuclear e, em decorrência da disfunção mitocondrial, altera a betaoxidação dos ácidos graxos, que causa acúmulo de lipídios dentro da fibra muscular e redução dos níveis de carnitina, além de depleção de energia. Dessa maneira, os achados histopatológicos englobam miopatia mitocondrial com *ragged-red fibers*, alterações nucleares, fibras atróficas angulares, fibras em regeneração e necróticas com fagocitose, além de agregados tubulares e deficiência da citocromo *c* oxidase. Essa última alteração pode ser ponto importante no diagnóstico diferencial da miopatia inflamatória. A rapidez e a eficácia da recuperação dependem da gravidade do acometimento, e a mialgia é o primeiro sintoma a desaparecer. A recuperação completa só ocorrerá com a retirada total de AZT. Porém, alguns pacientes podem não apresentar melhora mesmo com a descontinuação da substância.[34]

Outras alteração musculares da AIDS

A síndrome consumptiva da AIDS é definida como perda de peso involuntário de mais de 10% do peso inicial, associada a diarreia com duração superior a 30 dias, ou fraqueza e febre com duração superior a 1 mês, sem doença concomitante ou outra condição que não o HIV-1 que possa explicar a síndrome. Pode ser considerada mais como condição heterogênea do que propriamente uma miopatia verdadeira. Em razão da origem multifatorial, tem-se proposto, além da correção nutricional, o uso de esteroides anabolizantes como a oxandrolona, com efeitos positivos. Infiltrações tumorais raramente são descritas e principalmente relacionadas com linfoma não Hodgkin.[37] Também são raras as infecções oportunistas dos músculos esqueléticos. As principais são as piomiosites, caracterizadas clinicamente por dor localizada, edema, febre e leucocitose. O principal agente infeccioso é o *Staphylococcus aureus* e o tratamento é realizado com antibioticoterapia sistêmica. Outro agente descrito é *Toxoplasma gondii*, com quadro subagudo de miopatia dolorosa.[36]

Neuropatias periféricas

Os tipos mais comuns estão descritos a seguir.

- **Polineuropatias inflamatórias desmielinizantes.** A forma aguda da polirradiculoneuropatia desmielinizante, ou síndrome de Guillain-Barré, acomete pacientes assintomáticos ou pode ser a primeira manifestação da soroconversão. Porém, a forma crônica (CIDP) é mais comum, também mais frequente em fases iniciais da doença, apesar da possibilidade de ambas aparecerem em fases com contagem muito baixas de linfócitos CD4+.[38] São clinicamente indiferenciáveis das polineuropatias desmielinizantes inflamatórias dos pacientes soronegativos, ou seja, quadro de predomínio motor com fraqueza ascendente, de extensão variável e hiporreflexia ou arreflexia. Apesar de clinicamente idênticas, os indivíduos soropositivos tendem a apresentar pleocitose linfocitária ao exame do LCR. A relação $CD4^+/CD8^+$ está invertida (diminuição de $CD4^+$), podendo ocorrer hipergamaglobulinemia policlonal. O intervalo temporal até o déficit máximo alcançado (nadir) é usado para diferenciar as formas agudas (nadir do déficit em 4 semanas) das crônicas (nadir do déficit com evolução maior 8 semanas). O exame eletroneuromiográfico também é semelhante aos soronegativos, assim como o tratamento, ou seja, plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa para a síndrome de Guillain-Barré, e corticosteroides ou plasmaférese para as formas crônicas (CIDP). Variantes axônicas, formas associadas à síndrome de reconstituição imune ou em associação a *Salmonella typhimurium* e meningite criptocócica também foram descritas.[35]
- **Polineuropatia sensorimotora distal simétrica.** É a forma mais comum de neuropatia associada à AIDS, e ocorre nas fases mais tardias da infecção pelo HIV-1, que afeta cerca de 30 a 60% dos pacientes portadores de AIDS.[38] São considerados indivíduos de risco os que apresentam imunossupressão pelo HIV-1 de moderada a grave, idades progressivamente mais elevadas, alto nível de RNA viral plasmático, assim como baixas contagens de linfócitos CD4+, histórico de alcoolismo e diabetes.[32] Caracteriza-se clinicamente por disestesia dolorosa, com início na planta dos pés até a parte superior do tornozelo. Os achados mais encontrados no exame neurológico são diminuição do reflexo patelar e da sensibilidade vibratória. A fraqueza quase sempre é mínima, e as mãos são menos envolvidas. Pode ser muito difícil distinguir se a polineuropatia distal sensitiva decorre do HIV-1 ou da terapia antirretroviral. O tratamento é apenas sintomático, com anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, pregabalina), antidepressivos (principalmente os tricíclicos) e até analgésicos narcóticos. O uso tópico de capsaicina também é útil.[38]
- **Neuropatias tóxicas.** Atualmente, as neuropatias tóxicas constituem causa frequente de neuropatia em pacientes com AIDS, em países que dispõem de acesso aos tratamentos antirretrovirais. A substância que mais comumente causa neuropatia periférica é a didesoxicitidina ou zalcitabina (ddC). A toxicidade é dose-dependente, tanto em relação à gravidade dos sintomas quanto à frequência de acometimento, mas com relação temporal inversa. Didanosina e estavudina causam neuropatia em 10 a 20% dos casos, com quadro clínico semelhante em todas elas. Caracterizam-se por parestesias distais dolorosas, com curso progressivo, fraqueza muscular, hipo ou hiperestesia distal, além de hiporreflexia e problemas vegetativos. Além dessas, outras substâncias potencialmente tóxicas são utilizadas no tratamento de doenças concomitantes, como isoniazida, dapsona, vincristina e metronidazol.[39]
- **Polirradiculopatias progressivas.** Quase estritamente relacionadas com o citomegalovírus (CMV), as polirradiculopatias progressivas acontecem em fases mais tardias da infecção pelo HIV-1, quando a contagem de linfócitos CD4+ é inferior a 200 células/mm^3. Caracterizam-se clinicamente por síndrome assimétrica da cauda equina, geralmente com início na região lombar e irradiação para um dos membros. As queixas clínicas mais associadas são déficit de força em membros inferiores progressivo com alterações esfincterianas (vesical e intestinal) relativamente precoces. O exame neurológico evidencia arreflexia, hipotonia, e a eletroneuromiografia demonstra lesão axônica difusa. Auxilia ainda no diagnóstico o achado de pleocitose polimorfonuclear, com aumento de proteína e consumo de glicose no LCR. O CMV pode ser encontrado nesse fluido por cultura ou exame citológico, além de se poder detectar seu genoma por PCR. O tratamento é feito com ganciclovir ou foscarnet.[40]

Alterações do sistema nervoso central

Períodos iniciais da infecção

No momento da infecção aguda ou soroconversão, vários quadros neurológicos comprometendo o SNC já foram descritos. O mais observado é uma síndrome do tipo meningítico ou meningoencefalítico agudo. Apresenta-se quase sempre com instalação súbita de febre, cefaleia, rigidez nucal e fotofobia. O exame de liquor mostra pleocitose discreta à custa de linfócitos (inferior a 200 células/mm^3), ligeira proteinorraquia (inferior a 100 mg/dℓ%), e glicorraquia normal. Seu curso é autolimitado e benigno, mesmo sem qualquer tratamento. Pode, em minoria dos casos, evoluir insatisfatoriamente, com complicações atípicas, como tromboses de seios venosos intracranianos. Dessa maneira, a infecção aguda pelo HIV-1 constitui diagnóstico diferencial obrigatório em relação às meningites com liquor claro, de evolução aguda em adultos. Segue-se a esta uma fase de relativo jejum sintomático, chamada de fase de latência clínica, na qual as manifestações neurológicas de SNC também se alinham com a escassez de manifestações clínicas sistêmicas. Predominam nessa fase as alterações de SNP, muitas das quais também aparecem em infecção aguda, como descrito anteriormente.[41] Resta ao SNC, nesse período intermediário, uma síndrome desmielinizante denominada esclerose múltipla-*like*, em que possivelmente um mecanismo de agressão imunomediada é

invocado. Não só a apresentação clínica se compatibiliza com a forma surto-remissão da esclerose múltipla, como também o estudo anatomopatológico das lesões. É, contudo, manifestação pouco frequente, como o são também, neste momento, as complicações secundárias.[32] Porém, apesar de ter sido classicamente descrita em estágios iniciais da história natural da infecção pelo HIV, a esclerose múltipla-*like* pode apresentar-se em estágios avançados da doença, inclusive como leucoencefalopatia monofásica focal de curso reversível ou fulminante, mimetizando a leucoencefalopatia multifocal progressiva.

É importante ressaltar que, apesar da restrita expressão sintomática nesse período, pode existir atividade inflamatória no SNC, muitas vezes traduzida como pleocitose ou outra alteração liquórica persistente. Essas alterações, entretanto, não são preditivas do surgimento subsequente de doença neurológica. Alguns sintomas transitórios encontrados nessa fase, porém de fisiopatogenia pouco clara, são as crises epilépticas e a cefaleia. As primeiras, mais comuns na fase tardia, podem aparecer, merecendo investigação e, se recorrentes, tratamento com substâncias anticonvulsivantes. A segunda pode apresentar-se com padrão contínuo, ou com padrão do tipo vascular recorrente (enxaqueca). Esta última, em geral, responde aos tratamentos profiláticos e de crises convencionais, como os oferecidos aos pacientes enxaquecosos sem infecção retroviral.[42]

Período tardio da infecção

Esta é a fase em que acontecem as complicações no SNC com maior frequência. Caracteriza-se por diminuição significativa da imunidade celular e, de modo geral, é considerada um momento de risco para as afecções neurológicas, quando a contagem de linfócitos $CD4^+$ está abaixo de 200 células/mm^3. Esse risco é progressivo e mostra-se ainda maior em pacientes com número de linfócitos $CD4^+$ abaixo de 50 células/mm^3.[43] Aqui, ocorrem tanto as complicações primárias ligadas ao HIV-1 – demência, mielopatia e meningite, quanto as complicações secundárias (oportunistas) aos vários agentes infecciosos ou neoplasias.

Complicações secundárias

Após a introdução em grande escala dos regimes terapêuticos antirretrovirais de alta eficácia (HAART), tem-se experimentado mudança na proporcionalidade dessas complicações, com tendência a queda das complicações infecciosas e aumento das complicações inflamatórias e iatrogênicas. Entre as complicações secundárias, há o grupo daquelas com comportamento de doença focal do SNC (neurotoxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfoma primário do SNC) e outro grupo relacionado com doença não focal ou difusa (meningite criptocócica, neurotuberculose, neurossífilis, citomegalovírus), embora sejam frequentes os dois tipos de manifestações causados pelo mesmo agente, por exemplo, a neurotuberculose em que tanto formas focais como difusas são comuns.[43]

No Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo, no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2004, de um total de 219 pacientes com infecção pelo HIV e um único diagnóstico de complicação neurológica secundária do SNC, relatou-se a seguinte distribuição de frequências relativas: toxoplasmose cerebral (50%), meningite criptocócica (24%), neurotuberculose (15%) e leucoencefalopatia multifocal progressiva (6%) (Tabela 181.4) Em nosso meio, as principais causas de lesão expansiva focal são neurotoxoplasmose, formas focais de tuberculose e linfoma primário do SNC. A principal causa de lesão focal não expansiva é a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Finalmente, as principais causas de meningite ou meningoencefalite são criptococose, tuberculose e sífilis.[44]

Tabela 181.4 Principais afecções oportunistas do sistema nervoso central, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, na era *highly active antiretroviral therapy* (HAART), de janeiro de 2003 a janeiro de 2004.

Infecções oportunistas	Quantidade e percentual
Toxoplasmose cerebral	110 (50,2)
Neurocriptococose	53 (24,2)
Neurotuberculose	32 (14,6)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	12 (5,5)
Linfoma primário do sistema nervoso central	4 (1,8)
Neurossífilis	3 (1,4)
Encefalite por citomegalovírus	3 (1,4)
Neuchagas	1 (0,4)
Encefalite pelo vírus BK	1 (0,4)

Neurotoxoplasmose

Fundamentada na reativação de uma infestação antiga, a neurotoxoplasmose é a principal causa de lesão focal de SNC em pacientes com infecção pelo HIV-1. A incidência de 20 a 30% do início da epidemia está em queda, provavelmente em decorrência das terapias antirretrovirais de alta eficácia (HAART) e das profilaxias, especialmente o uso de trimetoprima/sulfametoxazol, para prevenção de infecção por *Pneumocystis carinii*, e que tem relativa cobertura para o *Toxoplasma gondii*, agente etiológico da neurotoxoplasmose.[44]

As manifestações clínicas predominantes, como já citado anteriormente, são os déficits neurológicos focais, como as hemiparesias, afasias, hemianopsias, ataxias, alterações do sistema extrapiramidal. Além de sintomas gerais, como febre, cefaleia, queda do estado geral e crises convulsivas, também podem pode ocorrer quadro de encefalite subaguda com algumas semanas de evolução.[45]

Os exames de imagem, como tomografia computadorizada de crânio (TC) e, sobretudo, ressonância magnética (RM), são exames complementares de escolha que possibilitam a visualização das lesões com determinadas características que por vezes já sugerem determinada etiologia. No caso da neurotoxoplasmose, costuma haver mais de uma lesão, do tipo expansivo, com efeito de massa e captação anelar ou nodular de contraste. Porém, achados radiológicos atípicos incluem lesões expansivas cerebrais sem captação do contraste, edema cerebral difuso sem lesões focais visíveis e TC de crânio normal com RM evidenciando lesões focais expansivas (Figura 181.2). As topografias prediletas são os núcleos da base e transição corticossubcortical, pela característica da irrigação desses locais e disseminação hematogênica do *Toxoplasma gondii.*[46]

O exame citológico e bioquímico de liquor traz pouco auxílio diagnóstico. Além disso, frequentemente são observadas contraindicações à punção lombar em decorrência de lesão focal, com importante efeito de massa. No tocante aos estudos de reações imunológicas laboratoriais específicas, a sorologia IgG positiva para toxoplasmose é um dado fundamental de possibilidade diagnóstica, tornando-o bastante improvável na sua ausência, sobretudo com lesão única à RM. O diagnóstico requer: (1) demonstração de taquizoítos do *T. gondii* em amostras de tecido cerebral ou (2) achados clínicos e radiológicos compatíveis, associados à resposta terapêutica com o tratamento antiparasitário ou (3) quadro clínico e reação de PCR positiva em amostra de liquor ou sangue.

A neurotoxoplasmose é a causa mais frequente de alteração neurológica focal na AIDS; o tratamento empírico é recomendado sempre diante da suspeita clínica, que é composto de sulfadiazina, 1,5 g VO 6/6 h (alternativa – clindamicina, 2.400 mg/dia), associado a pirimetamina, 50 mg/dia VO, e ácido folínico, 15 mg/dia VO. O tratamento é mantido em geral por 6 semanas; entretanto, pode ser prolongado, levando em consideração a resposta clínica e o controle radiológico periódico. Nos casos com resposta terapêutica ruim, a biopsia da lesão deve ser considerada; portanto, além do papel terapêutico, a resposta ao tratamento também é diagnóstica.[34]

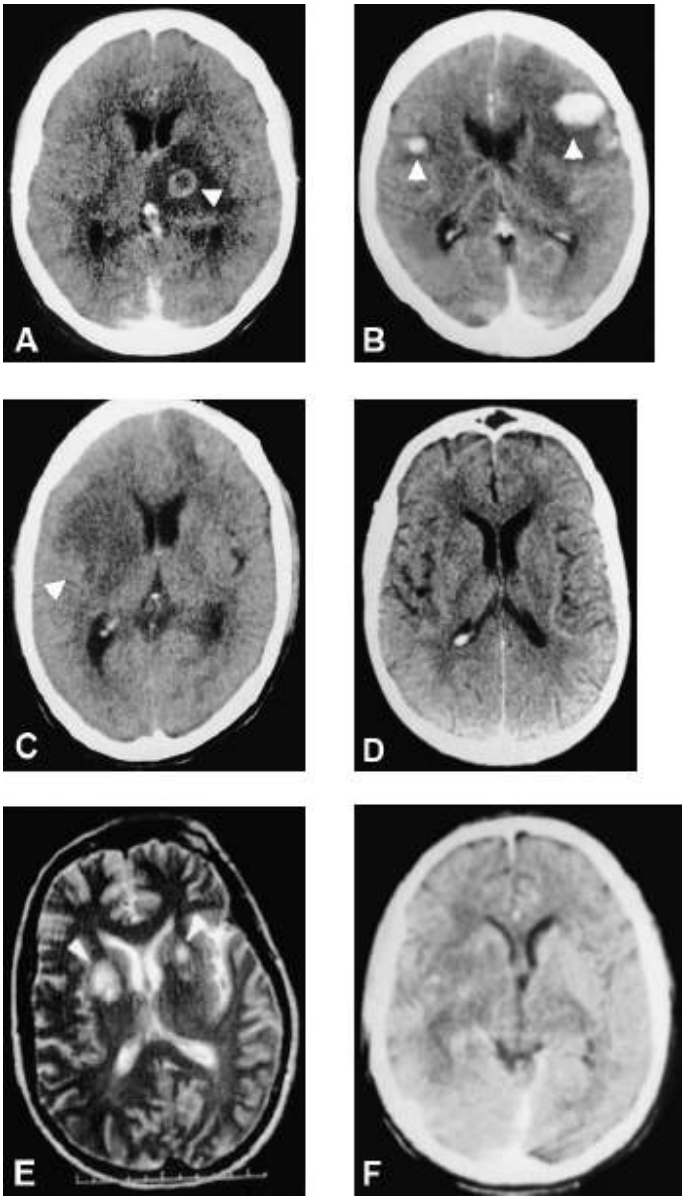

Figura 181.2 Aspectos imageológicos da neurotoxoplasmose. **A.** Lesão focal com captação anelar. **B.** Lesão focal com captação nodular (formas clássicas). **C.** Lesão focal sem captação de contraste. **D.** Dissociação na expressão das lesões em tomografia axial computadorizada de crânio. **E.** Dissociação na expressão das lesões em ressonância nuclear magnética. **F.** Edema difuso do parênquima.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é provocada pelo vírus JC (JCV), um poliomavírus, amplamente distribuído na população; é a segunda causa de doença neurológica oportunista em pacientes com AIDS em países desenvolvidos durante a era HAART. No Brasil, especialmente em São Paulo, a utilização de técnicas diagnósticas moleculares tornou possível reconhecê-la como causa importante de comprometimento neurológico, constituindo a quarta causa de doença neurológica oportunista e a terceira causa de lesão focal, depois da neurotoxoplasmose e das formas focais de neurotuberculose, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.[47]

A prevalência descrita atualmente de 4 a 7% dos pacientes portadores HIV, apesar de menor após a era HAART, não teve o mesmo impacto de queda das outras doenças oportunistas do SNC na era HAART, mesmo em países desenvolvidos.[48] Compromete indivíduos com contagem de linfócitos $CD4^+$ abaixo de 200 células/mm^3, e cada vez mais a LEMP é considerada doença polimórfica, comportando-se com síndromes clínicas distintas. O quadro pode ter início agudo ou, com maior frequência, subagudo, e suas manifestações mais comuns são: alterações comportamentais (60%), hemiparesias/monoparesias (50%), hemianopsias/quadrantanopsias (40%), déficits de linguagem (30%), ataxia (25%) e crises convulsivas (15%). Os déficits neurológicos geralmente são progressivos. Lesões no tronco encefálico são raras, e a medula espinal e o SNP são poupados. Na suspeita clínica, o diagnóstico deve basear-se em neuroimagem característica e demonstração do vírus JC no liquor, por meio de PCR. Clinicamente é útil separar a doença causada pelo JCV no SNC, em três tipos:

- LEMP clássica: a mais comum e que ocorre com maior frequência em pacientes portadores de AIDS. O quadro é subagudo, com os sintomas neurológicos já descritos. A RM de crânio demonstra imagens na substância branca de predomínio subcortical, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2. O realce após o gadolínio é incomum, e pode refletir o grau de processo inflamatório associado, que apresenta importância terapêutica e prognóstica (ver adiante). Geralmente as lesões são bilaterais e

assimétricas, de predomínio nas regiões parieto-occipitais e frontais

- LEMP/SRI: este padrão é associado à síndrome de reconstituição imune (SRI), que pode ocorrer após introdução da terapia antirretroviral (TARV) em indivíduo com AIDS, mas também em indivíduos não portadores do HIV, como transplantados, aqueles em uso de imunossupressores ou anticorpo monoclonal, como o natalizumabe utilizado no tratamento da esclerose múltipla. O quadro pode ser idêntico à forma clássica, sendo em geral mais agudo. Ele se inicia caracteristicamente até 2 meses após o início da TARV, mas pode ocorrer tardiamente, até 2 anos após. A neuroimagem é fundamental, pois pode demonstrar maior captação do gadolínio nas lesões, refletindo o aspecto mais inflamatório deste padrão e a quebra da barreira hematencefálica, lesões com efeito de massa também são mais frequentes
- JCV/NG: a neuronopatia granular (NG) é uma síndrome clínica crônica e rara, em que ocorre acometimento exclusivo da camada de células granular do cerebelo. Ocorre atrofia cerebelar isolada ou em associação à LEMP clássica. O quadro geralmente é insidioso, com apresentação clínica de síndrome cerebelar global (axial e apendicular), mais frequente em pacientes com AIDS que usam terapia antirretroviral por longo tempo.[47]

O método *PCR real time* para o DNA do JCV no LCR é o exame de escolha, com sensibilidade de 70 a 90% e especificidade de 95 a 100%.[48] A interpretação deve ser cuidadosa, já que resultado negativo não excluiu a infecção, e positivo pode significar infecção assintomática, efeito de eventuais viremias. A RM é o exame de imagem escolha, em que aparecem lesões subcorticais, comprometendo as fibras "U", como se esculpisse a região cortical ilesa, principalmente nas regiões frontais e parieto-occipitais. Ausência do efeito de massa e pouca ou nenhuma captação de contraste são outros elementos que caracterizam a neuroimagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), como demonstrado na Figura 181.3. Os casos sem definição diagnóstica, principalmente com lesões em áreas encefálicas não eloquentes, devem ser submetidos à biopsia.

Os recursos terapêuticos são limitados, já se tendo usado várias substâncias sem benefício estabelecido. Nos pacientes com LEMP sem uso de TARV, a introdução da mesma é a medida terapêutica de maior impacto. As lesões com padrão inflamatório ou efeito de massa devem ser manejadas com corticoides.

Linfoma primário do sistema nervoso central

O linfoma primário do SNC anteriormente era a segunda causa mais frequente de lesão focal no SNC, no contexto da infecção pelo HIV-1, tendo, contudo, experimentado forte redução em suas taxas de incidência na era HAART. Como diagnóstico diferencial relevante da neurotoxoplasmose, essa neoplasia oportunista é um linfoma não Hodgkin de células B, fortemente relacionada com a infecção crônica pelo vírus Epstein-Barr.[24] Evolui clinicamente de maneira mais insidiosa que a infecção por *Toxoplasma gondii* e as lesões comprometem, em geral, as regiões periventriculares, avançando pela superfície subependimária. Tais imagens podem ser visualizadas nos estudos por TC e RM, aparecendo com uma captação mais difusa e homogênea do que nos processos infecciosos, nos quais costumam ser anelares. No entanto, tais características são sugestivas, mas não diagnósticas.

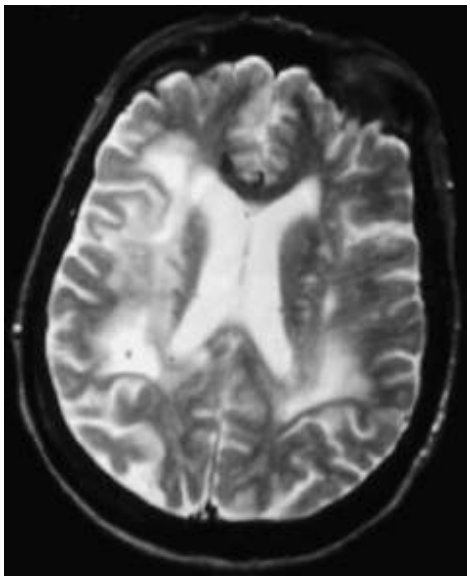

Figura 181.3 Imagem de ressonância nuclear magnética, sequência T2, mostrando lesões desmielinizantes, nos dois hemisférios cerebrais, secundárias à leucoencefalopatia multifocal progressiva.

O exame de liquor contribui de maneira relativa por encontrar células neoplásicas em menos de 5% dos casos. A maior contribuição desse fluido tem-se relacionado com a pesquisa do DNA do vírus Epstein-Barr por PCR, pelo fato de estar aparentemente envolvido na patogênese do tumor. Em nossa experiência, e em concordância com outros autores, a SPECT, usada com o marcador tálio 201, tem mostrado boa sensibilidade no estudo da captação do radiofármaco, na diferenciação de

lesões captantes (tumores) e não captantes (infecções). No entanto, até hoje o exame anatomopatológico, acessível por biopsia, ainda é insubstituível para esse diagnóstico, exceto em situações especiais.[46]

O tratamento é fundamentalmente radioterápico, de forma isolada, ou associado à quimioterapia. A sobrevida ainda é relativamente baixa, porém tem aumentado com a melhora dos tratamentos antirretrovirais e profilaxias específicas, uma vez que os pacientes com linfomas tratados, em grande parte, têm como causa do óbito outra doença associada e não a neoplasia propriamente dita.[32]

Neurocriptococose

A infecção do SNC pelo *Cryptococcus neoformans* é, ao mesmo tempo, a mais frequente infecção fúngica e complicação secundária não focal de SNC, em pacientes com AIDS. Cerca de 10% desses pacientes podem desenvolver a infecção, a qual tem alta taxa de mortalidade. Comprometendo fundamentalmente o espaço subaracnóideo, manifesta-se principalmente com sintomas gerais, como febre, mal-estar e marcante cefaleia, principal sintoma dessa infecção, reflexo da hipertensão intracraniana, com ou sem sinais meníngeos associados. Alterações do estado mental e visuais podem ocorrer, sobretudo nos quadros mais graves.

O diagnóstico é realizado com base no exame do liquor, em que as anormalidades gerais são discretas ou até ausentes; no entanto, a pesquisa do antígeno criptocócico, a coloração com nanquim (tinta da China), e a cultura são bastante reveladoras do diagnóstico, servindo também, especialmente a última, como um fiel controle da eficiência terapêutica. A manometria aferida durante o procedimento de punção lombar também deve ser sempre realizada para determinar a hipertensão intracraniana invariavelmente presente.[49]

Os exames de imagem, nesse caso, podem ser normais e, a despeito da possibilidade de lesões comprometerem o parênquima cerebral, são mais frequentes em pacientes com neurocriptococose fora do contexto da infecção pelo HIV-1. As anormalidades mais encontradas, no contexto da infecção pelo HIV-1, são realce meníngeo e hiperintensidades na fase T2 da ressonância nuclear magnética, relacionadas com a dilatação dos espaços de Virchow-Robin.[46]

A terapia tradicional baseia-se nos antifúngicos, principalmente anfotericina B. Contudo, um tópico de extrema relevância, no âmbito terapêutico da neurocriptococose, refere-se ao controle da hipertensão intracraniana que aparece com grande frequência, especialmente quando há retardo diagnóstico e terapêutico, e configura a principal causa de sequelas visuais e auditivas, quando não o óbito. As medicações usuais de controle têm pouco impacto, como os esteroides, além de efeitos colaterais limitantes, como no caso da acetazolamida. O método de alívio da hipertensão, mediante retirada de liquor, tem-se mostrado o mais eficiente, também em nossa experiência, tendo como orientação de conduta os procedimentos em sequência, na Figura 181.4. Os critérios de cura devem obedecer não apenas a duas culturas liquóricas negativas, mas também observar o tempo mínimo de tratamento e o controle seriado com neuroimagem, no caso de lesões vistas na TC e RM de crânio.[49] O tratamento medicamentoso da eurocriptococose para pacientes com infecção pelo HIV inclui:

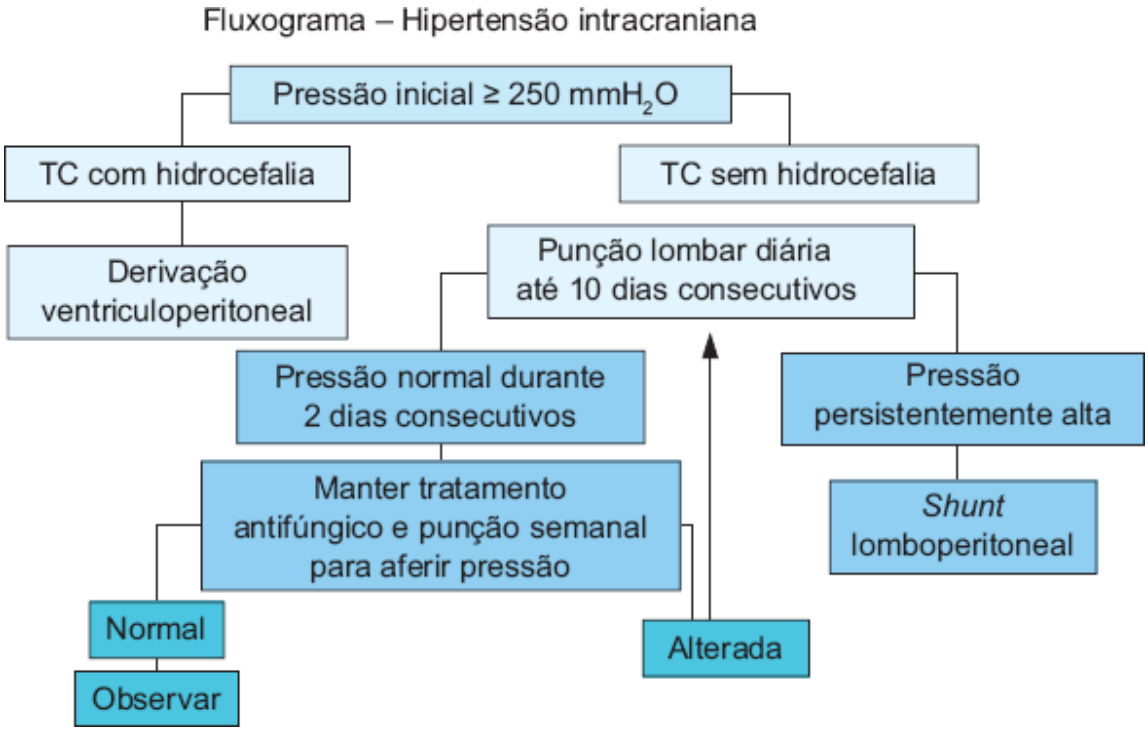

Figura 181.4 Tratamento da hipertensão intracraniana em pacientes com neurocriptococose. TC = tomografia computadorizada.

- Indução/consolidação: anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) por 2 semanas, seguida de fluconazol (400 a 800 mg/kg/dia) por, no mínimo, 10 semanas

- Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) + flucitosina (100 mg/kg/dia) por 6 a 10 semanas
- Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) por 6 a 10 semanas
- Formulações lipídicas de anfotericina B (3 a 6 mg/kg/dia) por 6 a 10 semanas
- Fluconazol (400 a 800 mg/dia) por 10 a 12 semanas
- Itraconazol (400 mg/dia) por 10 a 12 semanas
- Fluconazol (400 a 800 mg/dia) + flucitosina (100 a 150 mg/kg/dia) por 6 semanas
- Manutenção: fluconazol (200 a 400 mg, via oral [VO]); itraconazol (200 mg VO, 2 vezes/dia); anfotericina B (1 mg/kg, via intravenosa [IV], 1 a 3 vezes/semana).

Neurotuberculose

A Organização Mundial da Saúde estima que 4,4 milhões de pessoas no mundo estejam coinfectadas com *Mycobacterium tuberculosis* e HIV-1. Sendo a tuberculose uma endemia nacional e tendo um número crescente de pacientes com infecção pelo HIV-1, junto com outros países em desenvolvimento, damos uma contribuição significativa a esse contingente. A tuberculose resulta da reativação de focos latentes e o risco de reativação com a AIDS pode chegar a 50%.[50]

A meningite tuberculosa resulta da ruptura de focos subependimários da micobactéria, provocando inflamação das meninges. O quadro geralmente se instala com febre, astenia, cefaleia, confusão mental e rigidez nucal. Entre estes, somente o último parece diferenciar-se pela menor expressão em pacientes com AIDS, em relação aos soronegativos. A inflamação meníngea intensa, tornando-as espessadas e opacas, pode comprometer os pares cranianos em seu trajeto, quando eles as atravessam, fenômeno característico da neurotuberculose. Podem ainda ocorrer isquemias parenquimatosas, consequentes a vasculite secundária e formação de lesões focais da neurotuberculose, as quais podem ser tuberculomas ou abscessos tuberculosos.[42] A única maneira definitiva de diferenciar ambas as formas focais é pela histopatologia. Porém, as imagens radiológicas podem auxiliar o diagnóstico não invasivo, sobretudo a RM: os abscessos geralmente são únicos, multilobulados e maiores que 3 cm. A diferenciação dessas apresentações é importante em razão das implicações terapêuticas. O tratamento dos tuberculomas é fundamentalmente clínico, entretanto os abscessos tuberculosos precisam, além de tuberculostáticos, de abordagens neurocirúrgicas. Outro fato importante a ressaltar é que não necessariamente há imunossupressão grave nesses pacientes, que por vezes desenvolvem o quadro, com a contagem de linfócitos $CD4^+$ superior a 200 células/mm^3.

O diagnóstico fundamenta-se no exame de liquor, em que as anormalidades gerais são frequentes e mais expressivas que na neurocriptococose, seu diagnóstico diferencial principal. Raramente a tuberculose meníngea apresenta estudo quimiocitológico liquórico normal, e o que se encontra, na maioria das vezes, é um aumento do número de células à custa de linfócitos, que pode chegar até 1.000 células/mm^3. A proteína também é significativamente alta, chegando até 1.000 mg/dℓ, e a glicose em geral consumida. A pesquisa pela coloração de Ziehl-Neelsen tem baixa positividade, e a cultura é proibitivamente demorada, para que dela dependa o tratamento. A detecção do DNA do agente por PCR no LCR ainda é problemática, pois o método tem grande variação quanto a sua sensibilidade de acordo com a técnica laboratorial adotada.[50]

Os exames por imagem, TC e RM, exceto nas complicações focais anteriormente citadas, mostram apenas maior captação de contraste no nível das meninges, sobretudo na região da base do crânio, assim como hidrocefalia, complicação comum, e que pode requerer recurso terapêutico adicional ao clássico esquema tríplice, que deve ter duração prolongada de 9 a 12 meses, como, por exemplo, um dispositivo para derivação liquórica.[46] Várias outras complicações de SNC podem acontecer nessa fase da evolução, as quais estão listadas na Tabela 181.3.

Outras complicações neurológicas

Merece destaque a neurossífilis, assunto bastante polêmico na literatura, com variadas formas de apresentação, sendo a forma meningítica a principal, com sua evolução acelerada no contexto da infecção pelo HIV-1. Há dificuldade diagnóstica, pelos resultados falso-positivos e falso-negativos das reações tradicionais, e ausência de uma pesquisa genômica por PCR que a confirme, sendo aceitável abordagem terapêutica na forte suspeita clínica, mesmo com dúvida diagnóstica laboratorial.[51]

A neurocisticercose, uma das mais importantes doenças parasitárias do SNC em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, outros países da América do Sul e do continente africano, apresenta-se em situação controversa, no que se refere à sua relação com a epidemia de AIDS. Há um número baixo de casos de coinfecção dessa parasitose em pacientes com AIDS.[43]

Outro destaque deve ser dado à doença vascular. Com frequência suficiente para ser implicada como complicação da infecção pelo HIV-1, pode estar associada a vários agentes infecciosos, como a própria sífilis ou fungos, e, sobretudo, ao anticorpo antifosfolipídio. A etiologia deve ser sempre exaustivamente procurada, a fim de prevenir a reincidência ou instalação definitiva de lesões isquêmicas ou hemorrágicas, as quais têm forte impacto negativo na evolução desses pacientes. Recentemente, após a introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia, alguns relatos enfatizam encefalopatia focal de substância branca, sem efeito de massa ou captação de contraste aos exames de imagem, com pesquisa liquórica negativa para os agentes convencionais. Sua uniformidade clínica, bem como suas definições patológicas e etiológicas ainda são capítulos a serem determinados por outros estudos mais amplos e verticalizados.[42] A encefalite pelo CMV no paciente com AIDS já foi

descrita anteriormente.

Complicações diretamente relacionadas com o vírus da imunodeficiência humana 1

Alterações cognitivas

Antes da descrição do HIV-1 e do estabelecimento de sua relação causal com a AIDS, as complicações neurológicas eram todas atribuídas a agentes oportunistas (secundários). Após o conhecimento do HIV-1 e de suas propriedades, um entendimento mais profundo pôde ser alcançado, determinando um papel mais amplo ao HIV-1 em relação ao SNC. Ao que previamente se chamava encefalite ou encefalopatia subaguda do HIV, foi denominado complexo demencial da AIDS e atualmente, alterações neurocognitvas associadas ao HIV (HAND, do inglês, *HIV-associated neurocognitive disorders*), e constituem verdadeira "epidemia oculta", superando em prevalência as infecções neurológicas oportunistas.[52] A classificação das categorias de HAND é recente e depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária (p. ex., trabalho e vida social), como mostrado a seguir:

- Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*): há alterações de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, porém, sem comprometimento funcional nas atividades da vida diária
- Disfunção neurocognitiva leve/moderada (MND, *mild neurocognitive disorder*): há alterações de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, com comprometimento funcional leve a moderado, nas atividades da vida diária
- Demência associada ao HIV (HAD, *HIV-associated dementia*): há alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos, com comprometimento grave nas atividades da vida diária.

Atualmente, estimam-se prevalências de 15 a 30% para ANI, 20 a 50% para MND e 2 a 8% para HAD. O cenário imunológico também se tornou mais complexo, já que todas as categorias da HAND podem ser observadas com níveis moderados ou inclusive muito discretos de imunodepressão. O HIV-1 tem acesso precoce ao SNC, por infecção de células endoteliais, que resulta em infecção de macrófagos perivasculares, ou por ingresso de macrófagos já infectados. Este parece, no entanto, ser apenas o início de um processo de reinfecção contínua que provoca infecção persistente no SNC. Os mecanismos de lesões celular e neuronal do SNC no contexto da infecção pelo HIV-1 fundamentam-se em duas teorias predominantes: a hipótese do dano direto, causada pelo próprio vírus ou por mediação de partículas virais; e a hipótese do efeito indireto, secundária aos produtos celulares, decorrentes do processo inflamatório crônico e da presença e sequencial invasão do SNC pelo HIV. Essas hipóteses não têm caráter excludente, e vários experimentos subsidiam ambas, apesar de a forma indireta de toxicidade apresentar dados de maior sustentação.[53] É importante ressaltar os principais fatores de risco associados às HAND:

- Nadir de células CD4 < 200 células/mℓ
- Idade > 50 anos
- Coinfecção pelo vírus da hepatite C
- Diabetes ou resistência à insulina
- Doença cardiovascular.

A única maneira de confirmar e classificar o diagnóstico de HAND é por meio de avaliação neuropsicológica formal. Entretanto, devido a indisponibilidade ou demora para sua realização na maioria dos centros especializados em nosso meio, propomos uma ferramenta desenhada para a triagem, que pode ser aplicada em poucos minutos, não sofre influência da escolaridade e foi validada transculturalmente. Ela é chamada de IHDS (International HIV Dementia Scale – Figura 181.5), tem sensibilidade (80%) e especificidade (57%), com a nota de corte ≤ 10, para o diagnóstico de HAD.[54]

O tratamento da HAND é fundamentado no tratamento da infecção sistêmica, com o uso de antirretrovirais. Estes devem preferencialmente ter conhecida sensibilidade viral sistêmica e boa penetração no SNC. Um dos esquemas sugeridos com estas características é combinação de substâncias antirretrovirais com ao menos dois fármacos com boa penetração no SNC, a saber: zidovudina, estavudina, abacavir, nevirapina, efavirenz e indinavir.[55] Com o advento de novas substâncias antirretrovirais, e maior conhecimento sobre sua penetração no SNC, uma recente classificação de efetividade é útil (Tabela 181.5).

Registro de memória: Mencionar 4 palavras que o paciente deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Apresentar cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.

1. Rapidez motora: Solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente como seja possível. Pontuação:

4 = 15 em 5 segundos
3 = 11-14 em 5 segundos
2 = 7-10 em 5 segundos
1 = 3-6 em 5 segundos
0 = 0-2 em 5 segundos

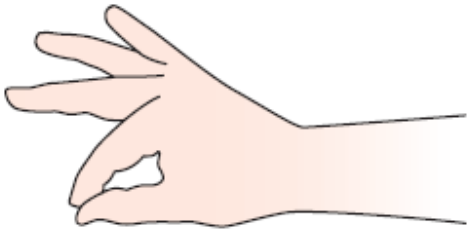

2. Rapidez psicomotora: O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido como seja possível: (1) apertar a mão em punho sobre uma superfície plana, (2) colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo, e (3) colocar a mão perpendicular à superfície plana sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.

Pontuação:
4 = 4 sequências em 10 segundos
3 = 3 sequências em 10 segundos
2 = 2 sequências em 10 segundos
1 = 1 sequência em 10 segundos
0 = incapaz de realizar

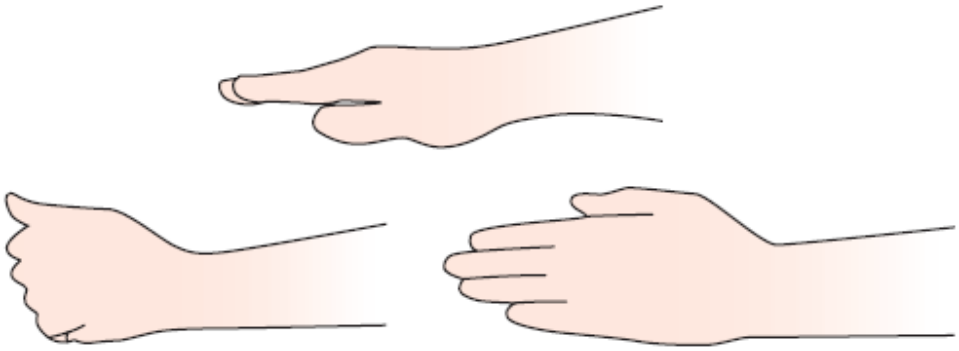

3. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma clave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho). Dar 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. Dar 0,5 ponto para cada palavra lembrada após a clave semântica. Máximo = 4 pontos / Pontuação Total: _____
Interpretação da International HIV Dementia Scale: O escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O máximo escore possível é de 12 pontos. Pacientes com pontuações menores ou iguais a 10 devem ser considerados para investigação de HAND.

Figura 181.5 International HIV Dementia Scale. (Adaptada de Sackor *et al.*)[56]

Mielopatia vacuolar

Em relação à mielopatia vacuolar, as alterações patológicas encontradas lembram a degeneração combinada subaguda de medula, causada por deficiência de vitamina B, não documentada nesses casos. A produção local de infecção pelo HIV-1 é mínima, o que sugere uma distinção patogenética em relação à disfunção encefálica, provavelmente mais fundamentada nos processos tóxicos teciduais, a despeito de não ser raro se apresentarem clinicamente em conjunto. Isso torna mais complexa a

interpretação da mielopatia na coinfecção HIV-1/HTLV-I/II, discutida em sequência. Vale ressaltar que o quadro clínico da paraparesia espástica tropical (TSP)/mielopatia associada ao HTLV-I (HAM), em indivíduos coinfectados pelo HIV-1/HTLV-I, pode ser muito semelhante ao quadro de mielopatia vacuolar, associada ao HIV-1. Entretanto, a maioria dos casos de mielopatia vascular ocorre quando há estado de imunossupressão mais avançado e geralmente é acompanhado de demência. Portanto, em pacientes coinfectados pelo HIV-1 e HTLV-I, um quadro de mielopatia com alto grau de espasticidade, com dor, ausência de sinais clínicos/laboratoriais de imunossupressão e ausência de demência, o diagnóstico mais provável seria de TSP/HAM.[37]

Manifestações neurológicas ligadas à infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas I e II

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV, *human T-cell lymphotropic virus*) dos tipos I e II (HTLV-I e HTLV-II) são de baixa virulência, e estima-se que 10 a 20 milhões pessoas estejam infectadas em todo o mundo. No Brasil, considerando a prevalência de 1 caso positivo em 200 pessoas testadas em banco de sangue nas grandes cidades, cerca de 1 milhão de pessoas pode ser portadora do HTLV-I.[57,58]

Os vírus HTLV-I e HTLV-II são, quanto à forma, classificados como retrovírus do tipo C, compartilhando aspectos estruturais e biológicos entre si. O HTLV-I constitui-se de partículas virais esféricas ou vírions, cujo tamanho é de, aproximadamente, 100 nanômetros de diâmetro. Sua organização genômica é composta de um *core* central eletrodenso, que contém duas cópias de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) de fita única, com nove quilobases de tamanho, enzima transcriptase reversa, proteínas da matriz viral e capsídio proteico, além de um envelope externo composto de glicoproteínas. As pessoas infectadas pelo HTLV-I são, em geral, assintomáticas e raramente desenvolverão alguma doença associada. Apesar dos poucos indivíduos infectados pelo HTLV-I que irão desenvolver (menos de 5%) a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM – *tropical spastic paraparesis/HTLV associated myelopathy*) ou a leucemia de célula T do adulto (ATL, *adult T-cell leukemia*), esses processos são incapacitantes ou potencialmente letais.[59]

Tabela 181.5 Escore da efetividade de penetração dos antirretrovirais no sistema nervoso central (escore CPE).

Tipo	4 (melhor)	3	2	1
ITRN	Zidovudina	Abacavir	Didanosina Lamivudina Estavudina	Tenofovir
ITRNN	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir/r Tipranavir/r	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r
Inibidores da fusão/entrada		Maraviroque		Enfuvirtida
Inibidores da integrase		Raltegravir		

Adaptada de Letendre *et al.*[55] IP = inibidores de protease; ITRN = inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN = inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos.

Diagnóstico da infecção

O Ministério da Saúde determina que as amostras de soro deveriam ser testadas para anticorpo anti-HTLV-I. Espécimes reagentes devem ser confirmados pelo *Western blot* para HTLV-I e II, que utiliza proteínas recombinantes específicas da região do envelope do HTLV-I (RGP46-I) e HTLV-II (RGP46-II) e da porção recombinante gp21 (RGD21), além de proteínas (p) comuns aos dois vírus. Assim, o critério de positividade é a existência de pelo menos uma proteína do *core* (p19 ou p24), uma região transmembrana (RGD21), e da recombinante específica do HTLV-I (RGP46-I) ou a recombinante específica do HTLV-II (RGP46-II). Qualquer outro padrão de bandas é considerado inconclusivo, ou quando não se observa reação para RG46-I ou RG46-II, mas há a RGD21, como HTLV-I/II. As amostras soro indeterminadas ou em locais onde o *Western blot* não está disponível devem ser testadas para a detecção de DNA proviral por reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase*

chain reaction), usando *primers* genéricos do HTLV-I/II. A ocorrência de sorologia indeterminada no *Western blot* deve ser considerada a infecção pelo HTLV-II, principalmente entre usuários de substâncias ilícitas intravenosas. Entretanto, em pessoas de baixo risco de contaminação, a maioria dos casos indeterminados é negativa à PCR.[57]

Epidemiologia da infecção

A partir de 1983, foram introduzidos testes sorológicos para detectar anticorpos anti-HTLV-I. A utilização desses testes possibilitou, por meio de inquéritos epidemiológicos, localizar HTLV-I em diversas partes do mundo. Como já mencionado, um dos primeiros lugares pesquisados foi o Japão. Em 1983, notaram-se altos índices de anticorpos anti-HTLV-I em ilhas do sudoeste do Japão, onde a ATL era endêmica. As taxas de prevalência de anticorpos anti-HTLV-I eram maiores que 30% nas pessoas com mais de 40 anos. A partir de 1988, EUA, Japão e Brasil, em 1993, tornaram obrigatória a triagem para detecção de anticorpos anti-HTLV-I/II em bancos de sangue.

Na América do Norte, o HTLV-I é encontrado principalmente no sudoeste dos EUA, onde 0,025% da população estudada apresentou sorologia positiva. Estudo mais amplo revelou que a prevalência de anticorpos anti-HTLV é 3,3 vezes mais frequente que a do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) em doadores de sangue voluntários (0,043% *versus* 0,013%, respectivamente). A infecção pelo HTLV-I foi associada a pessoas advindas de áreas endêmicas e indivíduos da raça negra, enquanto a infecção pelo HTLV-II foi fortemente associada ao uso de drogas ilícitas intravenosas. A Figura 181.6 mostra a prevalência de HTLV-I em algumas populações no mundo.

No Brasil, estudos recentes demonstraram taxa elevada de prevalência de anticorpos anti-HTLV-I nos doadores em bancos de sangue do Rio de Janeiro e São Paulo (0,4 a 0,5%). Esta taxa foi, pelo menos, três vezes maior que a encontrada para o HIV-1. Sul e Norte são consideradas regiões de baixa prevalência, oscilando entre 0,08 e 0,5%. A maior taxa de prevalência de infecção pelo HTLV-I no Brasil está na cidade de Salvador, com cerca de 1,5% da população. Outros indivíduos também podem estar infectados, como hemofílicos (13%), presidiários usuários de drogas ilícitas intravenosas (32%), algumas tribos indígenas da Amazônia, usuários de substâncias ilícitas intravenosas, indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e profissionais do sexo. O HTLV-II também é encontrado em aproximadamente 20 a 30% dos usuários de substâncias ilícitas intravenosas.[58]

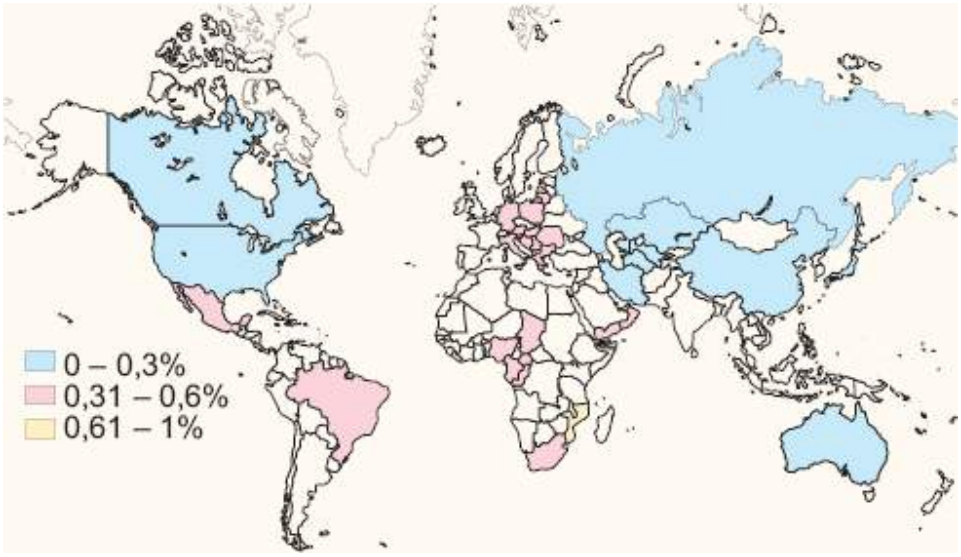

Figura 181.6 Prevalência de vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV-I) em algumas populações no mundo.

Modos de transmissão

Aparentemente, os retrovírus que infectam seres humanos disseminam-se pelos mesmos mecanismos de transmissão, porém apresentam graus variáveis de infectividade. O HTLV-I é transmitido por relações sexuais, principalmente do homem contaminado para a mulher. Em pacientes procedentes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST), observou-se maior prevalência da infecção pelo HTLV-I em mulheres, e a úlcera genital foi um fator de risco para adquirir o HTLV-I. A transmissão desses vírus também pode ocorrer em relações entre homossexuais masculinos, porém com muito menos eficiência que a transmissão do HIV-1.

Na transfusão de hemoderivados contaminados, geralmente produtos celulares (plaquetas e sangue total) com HTLV-I, a transmissão é mais eficiente quando a estocagem é de menos de 14 dias, e resulta em 35 a 60% de soroconversão dos receptores, enquanto o HIV-1 leva à soroconversão em 50 a 100% dos casos. O HTLV-I também pode ser transmitido pelo compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas utilizadas durante drogadição em grupo.

A transmissão vertical do HTLV-I da mãe infectada para o feto pode ocorrer por via transplacentária, durante o parto, ou

pelo aleitamento. Nesse último caso comprovou-se que cerca de 14 a 39% das crianças nascidas de mães portadoras do HTLV-I apresentaram soroconversão; a ocorrência de linfócitos infectados pelo HTLV-I no leite materno parece ser um dos fatores determinantes dessa infectividade, assim como o tempo de aleitamento e a idade materna. A expressão de antígenos precocemente em cultura viral de curta duração é um importante indicador de transmissibilidade, tanto vertical como horizontal. Associe-se o fato de que o risco de transmissão do HTLV-I aumenta com o avanço da idade da mãe. Uma importante característica da transmissão do HTLV-I é que ela necessita de contato célula-célula, o que não é necessário para a transmissão do HIV, já que vírions livres no plasma são altamente infectantes.

O HTLV-II também pode ser transmitido por uso comum de agulhas e seringas contaminadas, utilizadas em grupo. Esse modo de transmissão é o principal meio de disseminação nos países da Europa e nos EUA. O uso de produtos celulares contaminados pelo HTLV-II, em transfusão, é outra via importante de transmissão que varia de 25 a 69% de soroconversão entre os receptores.[59] Assim como para os outros retrovírus, pode ocorrer a transmissão sexual do HTLV-II.

Acompanhamento de indivíduos assintomáticos infectados pelo HTLV-I

A maioria dos indivíduos infectados pelos HTLV-I/II não desenvolverá doença relacionada com esse vírus, permanecendo assintomática pelo resto das suas vidas (Figura 181.7). Esse fato tem importantes implicações no aconselhamento e na avaliação prospectiva da população. Portadores do vírus, uma vez identificados, devem passar por anamnese e exame físico geral, com o objetivo de identificar manifestações precoces de doença e prováveis vias de aquisição da infecção, devendo ser avaliados periodicamente a cada 6 a 12 meses. Nos usuários de drogas ilícitas intravenosas recomenda-se a testagem para outros patógenos comuns a essa população, como vírus das hepatites B e C e HIV. Nos indivíduos com vida sexualmente ativa, recomenda-se a testagem para HTLV dos parceiros. Os filhos de mulheres infectadas por HTLV-I devem fazer testes a partir do segundo ano de vida, e gestantes infectadas devem ser orientadas a não amamentar o filho. Casais discordantes são aconselhados a usar preservativo.[57]

Os exames laboratoriais periódicos aconselhados no acompanhamento são: hemograma completo com pesquisa de atipia linfocitária e contagem de plaquetas, exame parasitológico de fezes (pesquisa de *Strongyloides*), exame de urina e sedimento (infecção urinária) a cada 6 a 12 meses. A carga proviral de HTLV-I está em avaliação para sua validação, porém existem alguns estudos que recomendam a quantificação anual.

Situações especiais

Nos casos assintomáticos, mas que apresentem algum indício de doença sistêmica, relacionada com o HTLV, como alteração dermatológica, hiper-reflexia, clônus e/ou sinal de Babinski, há necessidade do diagnóstico diferencial. O diagnóstico de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM) deve excluir outras doenças que possam cursar com alterações medulares, como mencionado a seguir.

Dosagem de cálcio sérico, imunofenotipagem de linfócitos T (CD3, CD4, CD8); desidrogenase láctica (LDH), creatinofosfoquinase (CPK), dosagem de folatos e vitamina B_{12}, T4 livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH).

Portadores saudáveis do HTLV-I devem ser aconselhados quanto aos mecanismos de transmissão da infecção e assegurados quanto à reduzida probabilidade de virem a desenvolver doença no futuro. Se necessário, devem ser encaminhados para acompanhamento psicológico especializado. No momento não há qualquer indicação – com base em evidências científicas – de que determinado tipo de intervenção farmacológica específica anti-HTLV-I desempenhe algum papel na profilaxia do desenvolvimento de doenças associadas aos HTLV. Desse modo, não há qualquer indicação para o uso de substâncias imunomoduladoras, imunossupressoras ou antirretrovirais nos portadores assintomáticos infectados pelo HTLV. Em pacientes com queixa de alterações oculares, deve-se fazer exame de fundo de olho para avaliar a existência de algum tipo de uveíte.[60]

Patogenia e manifestações neurológicas

O HTLV-I pode acometer o sistema nervoso, como um distúrbio neurodegenerativo crônico, chamado paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM). A TSP/HAM, relatada por pesquisadores japoneses, é uma doença neurológica desenvolvida em 14 de 1.464 portadores de infecção pelo HTLV-I após longo período de incubação, com idade aproximada de 43 anos. Manifestações neurológicas em crianças são raras, porém têm sido descritos casos de TSP/HAM.

A TSP/HAM foi caracterizada por paraparesia espástica que se inicia nos membros inferiores, e evolui com graus variáveis de disfunção vesical, além de distúrbios das sensações propriossensitivas. A patogênese dessa virose não é muito conhecida, envolvendo fenômenos de ativação imune contra antígenos do HTLV-I, conduzindo a um processo inflamatório de desmielinização, principalmente na medula espinal torácica. Pode-se resumir a patogênese da TSP/HAM nas seguintes hipóteses:

- Existência de antígenos HTLV-I na medula espinal, notificada pelo aumento de carga viral (ácido desoxirribonucleico [DNA, *desixyribonucleic acid*]) para HTLV-I; de fato, a carga de DNA proviral parece ter papel crucial na patogênese

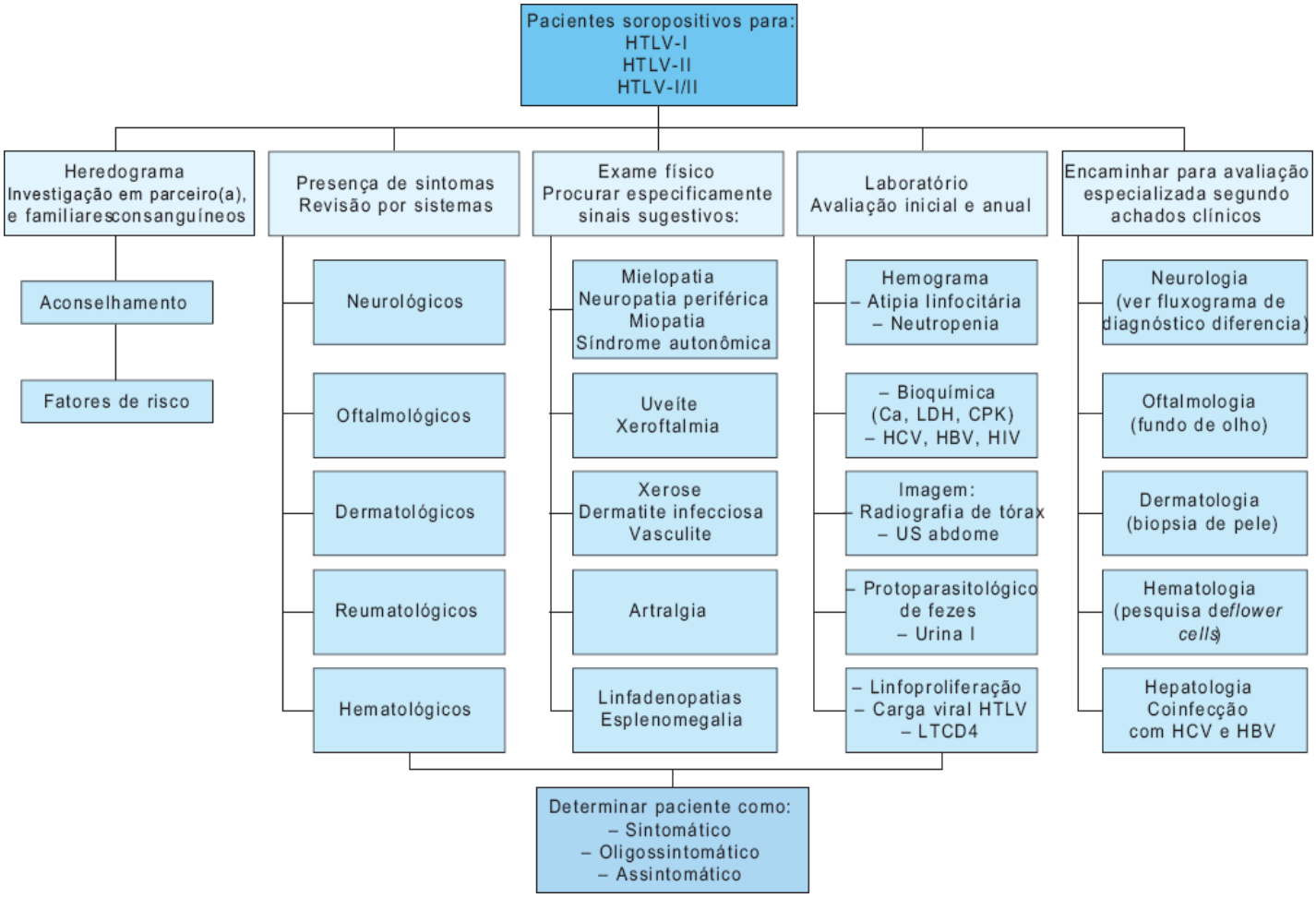

Figura 181.7 Rotina de avaliação inicial e anual para todos os portadores de infecção pelo HTLV. CPK = creatinofosfoquinase; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas; LDH = desidrogenase láctica; LTCD4 = linfócitos T $CD4^+$; US = ultrassonografia.

- Funções líticas dos linfócitos T citotóxicos ou produção de fatores solúveis, como CC-quimocinas, citocinas e moléculas de adesão
- Gene de expressão tax, ativando as células proliferativas ou induzindo a um processo inflamatório na medula espinal
- Células B, produtoras de anticorpos neutralizantes, ou ativação do sistema complemento
- Baixa produção de interleucina-2 (IL-2), aumento de interferona-gama (IFN-γ) e existência de fator genético que envolve alguns haplótipos do complexo maior de histocompatibilidade (HLA, *human leukocyte antigen*). Todos esses fatores estão implicados no curso da doença TSP/HAM, porém a hipótese mais provável constitui doença imunomediada.[59]

As alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) são representadas por pleocitose, à custa de linfócitos. A confirmação laboratorial ocorre ao se constatarem antígenos ou anticorpos para HTLV-I a partir de espécimes obtidos do sangue ou LCR.

Os seguintes exames complementares deverão ser solicitados de acordo com o quadro clínico:

- Síndrome medular: ressonância magnética ou mielografia de todo o canal medular; exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) com, no mínimo, testagem para anticorpos anti-*HTLV*, celularidade global e específica, dosagem de proteínas totais
- Síndrome neuropática periférica: eletroneuromiografia (ENMG) dos membros superiores e inferiores
- Síndrome muscular: ENMG dos membros superiores e inferiores; dosagem de creatinofosfoquinase sérica
- Síndrome autonômica: pesquisa de hipotensão postural com manobras desarmadas ou teste da mesa de inclinação (*tilt-table test*); ultrassonografia de vias urinárias; estudo urodinâmico.

Os critérios para o diagnóstico de doenças neurológicas associadas ao HTLV-I (Figura 181.8) são:

- Infecção pelo HTLV, comprovada por métodos sorológicos e/ou moleculares no sangue periférico
- Indivíduos que apresentem uma ou mais das síndromes mencionadas anteriormente (comprovadas clínica e laboratorialmente), tendo-se o cuidado de investigar outras doenças com quadro clínico similar (exclusão de outras etiologias), como mielopatias traumáticas ou compressivas, tumores medulares, esclerose múltipla, doenças do neurônio motor, deficiência de vitamina B_{12} ou folato, neurossífilis, mielopatia em pacientes coinfectados pelo HIV-1, neuroesquistossomose, colagenoses, doenças neurológicas geneticamente determinadas, etilismo crônico, uremia, diabetes melito, disfunções tireóideas, intoxicações exógenas e paraneoplasias.

Tratamento da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV

Os pacientes com manifestações neurológicas comprovadamente associadas ao HTLV deverão ser acompanhados em local que disponha de serviço médico especializado. Não existe consenso sobre a melhor estratégia de tratamento da TSP/HAM. Algumas propostas têm sido testadas, porém com resultados não muito animadores. Os corticosteroides têm sido relatados como vantajosos, sobretudo para os pacientes em fase inicial da instalação dos sintomas. Sugere-se para os casos com liquor com padrão inflamatório um pulso com metilprednisolona (1 g/dia IV, por 3 dias). Os resultados podem ser animadores nas primeiras semanas de tratamento, porém o retorno dos sintomas pode ser elevado após 6 meses. Desse modo, é possível o uso mais frequente dos pulsos com corticosteroides, principalmente nos pacientes que responderam aos primeiros pulsos, os quais geralmente têm tempo de evolução de doença menor que 5 anos. Assim, corticosteroides, fisioterapia motora e medidas que reduzam a espasticidade são os eixos no tratamento da TSP/HAM.

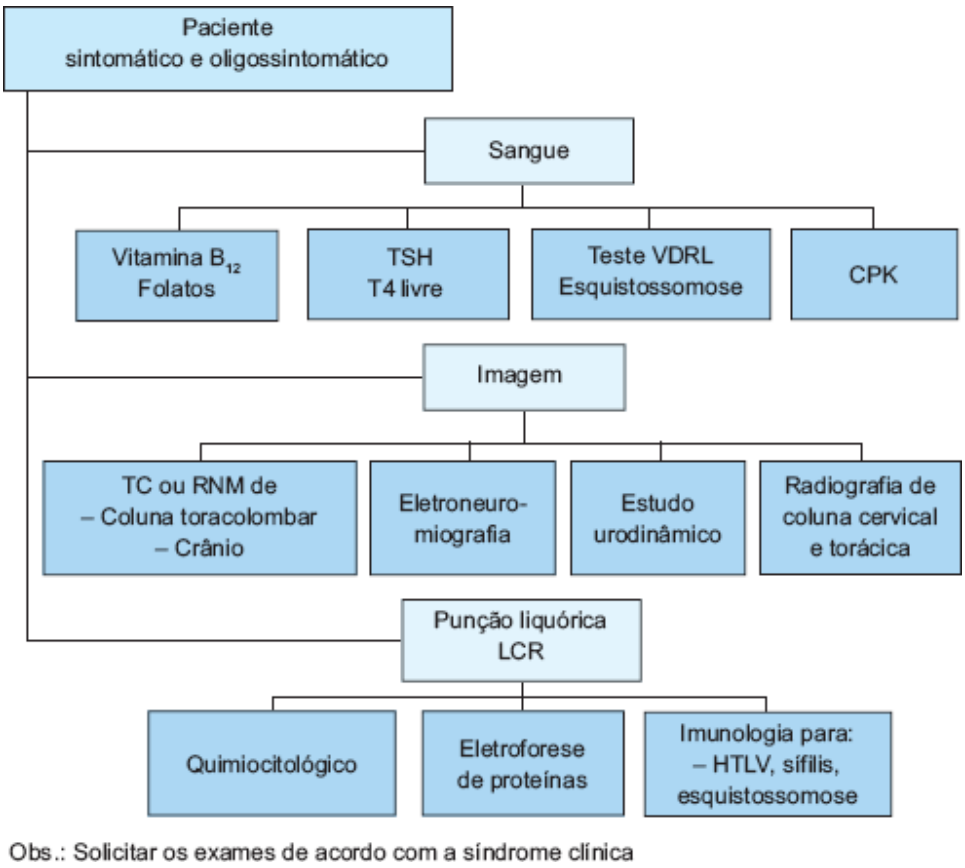

Figura 181.8 Exames complementares para o diagnóstico diferencial em paciente com sintomatologia neurológica. CPK = creatinofosfoquinase; HTLV = vírus linfotrópico de células T humanas; LCR = líquido cefalorraquidiano; RNM = ressonância nuclear magnética; TC = tomografia computadorizada; teste VDRL = *venereal disease research laboratory*; TSH = hormônio tireoestimulante.

É importante observar coinfecções que possam influir na evolução ou compartilhar opções de tratamento. Uma situação de destaque é coinfecção com o vírus da hepatite C, cujo tratamento inclui o uso de IFN-α, contemplando os dois aspectos, não excluindo abordagens específicas. Situação semelhante é observada na coinfecção com o HIV, em que a mielopatia aparece de modo mais frequente que na infecção exclusiva pelo HIV (mielopatia vacuolar), bem como na infecção exclusiva pelo HTLV-I, com taxa de ataque dez vezes maior que a última. O uso de um esquema antirretroviral combinado tem impacto terapêutico clínico significativo nesses casos. Um único ensaio clínico testou o benefício da administração ácido valproico (20 mg/kg/dia), que induziu aumento transitório, em seguida, uma queda das cargas provirais de HTLV-I em pacientes com HAM/TSP, entretanto ainda não é recomendado consensualmente.[61]

Tratamentos geral e sintomático

No que diz respeito ao tratamento da TSP/HAM, com o intuito de melhorar a força, manter a musculatura ativa, evitar atrofia e contraturas, sugerem-se fisioterapia, com fortalecimento dos membros superiores e do tronco; treinamento de equilíbrios estático e dinâmico; manobras de relaxamento muscular (como alongamento de isquiotibiais e adutores); melhora da amplitude articular; treinamento de marcha; uso de órteses, quando necessário.

O tratamento sintomático medicamentoso da espasticidade, com a finalidade de melhorar a mobilidade, pode ser feito pelo uso de baclofeno por via oral (VO), 10 a 80 mg/dia, e/ou tizanidina VO, 4 a 16 mg/dia, e/ou diazepam VO, 5 a 40 mg/dia, e/ou toxina botulínica nos membros inferiores (particularmente nos músculos adutores).

O tratamento sintomático da bexiga neurogênica inclui cateterização vesical intermitente, de 4/4 h ou de 6/6 h, com o

objetivo de tornar o volume residual inferior a 500 mℓ; oxibutinina, 5 a 15 mg/dia VO, ou imipramina, 10 a 75 mg/dia VO; idealmente os pacientes devem ser submetidos a estudo urodinâmico e avaliação urológica.

A profilaxia de infecções do trato urinário (ITU) inclui nitrofurantoína, 100 mg/dia VO. Nos casos de ITU, o tratamento deve basear-se no resultado na urocultura.

O tratamento para os sintomas decorrentes da constipação intestinal crônica ocorre com avaliação nutricional, com o objetivo de uma dieta anticonstipante, rica em fibras e com elevado teor hídrico; muciloide psílio ou óleo mineral VO, 1 a 3 vezes/dia, entre outros.

Para dores neuropáticas de origem medular, radicular ou neural periférica, administram-se amitriptilina, nortriptilina ou imipramina, 25 a 150 mg/dia VO; gabapentina, 900 a 1.800 mg/dia VO; carbamazepina VO, 400 a 1.200 mg/dia; fenitoína VO, 200 a 300 mg/dia.

Prevenção

Os doadores de sangue reativos repetidamente no ELISA HTLV-I/II e confirmados como soropositivos para HTLV-I/II pelos testes específicos adicionais discutidos anteriormente são notificados e permanentemente impedidos de doar sangue. O aconselhamento deveria ser vírus-específico, pois o HTLV-I e o HTLV-II são dois retrovírus diferentes e discrepantes na epidemiologia e nas associações de doença.

Portadores de HTLV-I ou II devem ser informados sobre seu *status* sorológico e ser informados de que HTLV-I e II não são vírus de AIDS, não causam AIDS, a qual é causada por um vírus diferente, chamado HIV. Deve-se relatar que HTLV-I ou II é um estado de portador por toda a vida e informar os modos e a eficiência da transmissão, associações de doença; alerte-se também que, em razão da baixa probabilidade de desenvolvimento de doença associada, não há indicação para o tratamento específico dos portadores assintomáticos. Em particular, pessoas infectadas com HTLV-I devem ser aconselhadas a:

- Transmitir essa informação a seu médico e dentista
- Não doar sangue, leite materno, sêmen, órgãos do corpo ou outros tecidos
- Não compartilhar agulhas ou seringas
- Não amamentar ou doar leite materno
- Considerar o uso de preservativos de látex para prevenir transmissão sexual.

Se um portador de HTLV-I referir relação sexual mutuamente monogâmica, recomenda-se que o parceiro sexual faça o teste sorológico. Se o parceiro sexual for positivo, não haverá recomendação adicional. Se for negativo, aconselhado ao parceiro positivo o uso de preservativos de látex, que ajudam a prevenir a transmissão de HTLV-I ao parceiro negativo, homem ou mulher. Recomenda-se o uso de preservativos de látex a pessoas HTLV-I-positivas, com múltiplos parceiros sexuais, ou quando em relações sexuais que não são mutuamente monogâmicas. Essas pessoas devem ser informadas sobre o risco de adquirir outras infecções sexualmente transmissíveis, inclusive o HIV.[57,60]

Capítulo 182

Parasitoses e Sistema Nervoso Central

Osvaldo Massaiti Takayanagui, Roberto Martinez, José Fernando de Castro Figueiredo (in memoriam) e Leila Chimelli

Várias moléstias parasitárias constituem importantes endemias nas regiões tropicais e subtropicais e acometem milhões de seres humanos. Embora o termo parasita possa ser aplicável a qualquer agente infeccioso, a denominação parasitose é tradicionalmente reservada para processos causados por protozoários e helmintos.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), como doença manifesta ou infecção assintomática, é frequente na cisticercose, toxoplasmose, tripanossomíase e malária pelo *Plasmodium falciparum*. Outras protozooses e helmintoses são menos comumente causadoras de neuroparasitoses: amebíase, esquistossomose, equinococose, angiostrongiloidíase, gnatostomíase, paragonimíase, esparganose e estrongiloidíase disseminada. AIDS e outras causas de imunodepressão foram responsáveis pelo grande aumento do número de casos de lesão neurológica por protozoários nas duas últimas décadas. As manifestações clínicas das neuroparasitoses são superponíveis às de outras infecções, de neoplasias e de outras moléstias não infecciosas. O raciocínio clínico e a abordagem laboratorial para o diagnóstico das doenças parasitárias do SNC devem considerar a geografia médica e os hábitos culturais e o modo como o paciente interage com o meio ambiente. Neste capítulo são abordadas as neuroparasitoses mais prevalentes na América Latina.

Neurocisticercose

Conceito

A cisticercose, infecção pela forma larvária da *Taenia solium*, é grave problema de saúde pública em várias regiões da Ásia, África e América Latina, particularmente nos países em desenvolvimento, onde a precariedade das condições sanitárias e o baixo nível socioeconômico e cultural aliam-se na persistência de sua disseminação.[1]

Epidemiologia

O complexo teníase/cisticercose acomete 50.000.000 de indivíduos no mundo e 50.000 deles morrem a cada ano. Estima-se, ainda, que aproximadamente 400.000 tenham a doença sintomática.

A maioria dos indivíduos infectados encontra-se na faixa etária entre 20 e 50 anos e os impactos social e econômico da neurocisticercose (NCC) são multifacetados, com intenso sofrimento individual e da sociedade como um todo. Em termos numéricos, a cisticercose acarreta perdas anuais superiores a US$ 3 a 4 bilhões, em atendimentos médicos e intervenções cirúrgicas, medidas de controle e prejuízos na produção animal.[2]

Há uma década, a International Task Force for Disease Eradication considerou que a cisticercose seria uma das poucas doenças infecciosas potencialmente erradicáveis com os recursos disponíveis. Infelizmente, verificamos nos dias atuais a manutenção da doença como problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, fundamentalmente pela persistência da iniquidade social e da tibieza dos programas de prevenção. A afirmação de Canelas, em 1962, de ser a cisticercose "tributo pago ao subdesenvolvimento" reveste-se de pungente atualidade, em perfeita consonância com o retrocesso sem precedentes no desenvolvimento humano mensurado na última década, segundo recente relatório do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Nesta avaliação, o país ocupa a 69ª colocação, entre os 177 países avaliados no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) das Nações Unidas.

A afirmação de Canelas é plenamente aplicável até mesmo aos países industrializados, onde populações carentes, constituídas principalmente por imigrantes, formam verdadeiros bolsões de pobreza, corroborando o vínculo entre o baixo nível socioeconômico-cultural e a doença.

A perspectiva futura da NCC não se apresenta alvissareira e leva em consideração a projeção do incremento da população mundial concentrada nos países em desenvolvimento, onde estarão residindo 84% dos 7,8 bilhões de habitantes estimados para o ano 2020.

Em franca contraposição ao que ocorre com a distribuição mundial, a NCC predomina nas regiões Sudeste e Sul do Brasil e envolve, paradoxalmente, os estados mais ricos do país. Entretanto, trabalhos mais recentes têm revelado que esta situação reflete tão somente a maior disponibilidade de recursos tecnológicos para a definição diagnóstica nessas localidades, posto que, com a introdução de exames de neuroimagem, a NCC tem sido detectada, com frequência cada vez maior, na região Nordeste do país. Apesar disso, a verdadeira prevalência populacional da doença no país permanece desconhecida pela ausência de notificação.

Etiopatogenia

O homem é habitualmente o hospedeiro definitivo da *T. solium*, albergando o parasita adulto no intestino; as proglótides repletas de ovos são eliminadas nas fezes. No interior do ovo ou embrióforo encontra-se o embrião hexacanto que, quando ingerido pelo hospedeiro intermediário (porco), é liberado sob a ação do suco gástrico. Aquele, por meio de acúleos, penetra através da mucosa intestinal e, caindo na corrente sanguínea, é levado a diferentes partes do organismo, transformando-se na forma larvária, denominada cisticerco. Quando o ser humano ingere carne de porco parasitada com cisticercos, crua ou malcozida, adquire teníase, completando, assim, o ciclo evolutivo natural. A contaminação humana com os ovos da *T. solium* processa-se por autoinfestação em indivíduos portadores de teníase, por meio de mãos contaminadas (autoinfestação externa) ou por heteroinfestação através de alimentos, particularmente verduras cruas, água e mãos contaminadas. Além da questionada autoinfestação interna, há relatos de meios alternativos de transmissão dos ovos da *T. solium* como a coprofagia nos psicopatas, pelo ar e pela mosca. Enquanto a cisticercose suína acomete principalmente a musculatura estriada, no homem o sistema nervoso revela-se a localização mais importante por sua frequência e gravidade. Vários estudos evidenciaram que em mais de 90% dos casos a cisticercose é exclusivamente cerebral, situação denominada neurocisticercose.

Morfologicamente, o cisticerco pode apresentar-se sob duas formas: cística simples, vesícula contendo escólex em seu interior; e forma racemosa, conjunto de vesículas, sem escólex, assumindo conformação semelhante a cachos de uva.

Anatomia patológica

As lesões cerebrais caracterizam-se por cistos redondos ou ovais, solitários ou múltiplos, que medem de 5 a 15 mm de diâmetro, com uma fina parede membranosa e translúcida. O número de cistos varia de um a centenas. Eles ocorrem no parênquima, especialmente na substância cinzenta, meninges ou ventrículos. Os cistos viáveis intraparenquimatosos medem em geral 1 a 2 cm de diâmetro e contêm um único escólex invaginado (Figura 182.1). São reconhecidos três estágios de desenvolvimento e regressão do cisticerco no SNC. No primeiro, conhecido como estágio cístico ou vesicular, o cisticerco é viável e composto de uma membrana bem-definida, cheia de líquido, que contém apenas um escólex. Pode apresentar infiltrado linfoplasmocitário, leve a moderado, e uns poucos eosinófilos ao seu redor. A seguir, o estágio necrótico (coloide ou granular) corresponde à necrose do parasito e ao processo inflamatório associado. O cisticerco necrótico aparece como uma estrutura eosinofílica em vários estágios de desintegração e associado a células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho, macrófagos xantomatosos, e pequeno número de neutrófilos. Pode ser observada também gliose no tecido adjacente, assim como edema e/ou necrose, particularmente em pacientes tratados com praziquantel, assim como em pacientes com forte resposta imune inflamatória. Neste estágio inicia-se a formação de tecido fibroso em torno do cisticerco necrótico, com nódulo firme, branco, fibrocalcificado, associado ou não a infiltrado linfoplasmocitário (Figura 182.2).

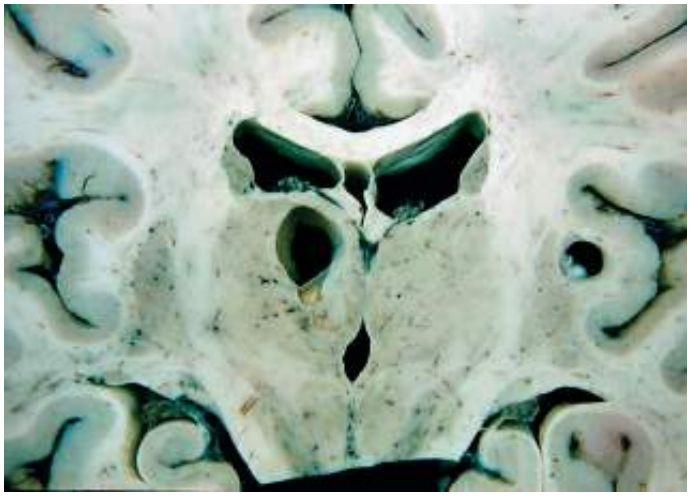

Figura 182.1 Neurocisticercose. Corte coronal do cérebro apresentando duas formações císticas contendo escólex em seu interior, uma localizada no tálamo esquerdo e outra no lóbulo da ínsula do lado direito.

Os cistos meníngeos são pequenos e sem cor (Figura 182.3). Eles aderem à pia ou flutuam livremente no espaço subaracnóideo, particularmente na fissura de Sylvius. Com o passar do tempo, os cistos basais tendem a se retrair e as meninges tornam-se espessadas e fibróticas.

Cisticercos racemosos são aglomerados de cistos grandes, multiloculados, como cachos de uva que não contêm o escólex invaginado. Geralmente são encontrados nas cisternas da base ou dentro do sistema ventricular, principalmente no quarto ventrículo.

A medula espinal é menos frequentemente acometida. É resultado da existência dos cisticercos no espaço subaracnóideo, ou mais raramente, em localizações intramedulares. Os segmentos cervical e torácico são os mais frequentemente afetados, embora possa ocorrer também na região lombossacra. A localização epidural é excepcional.

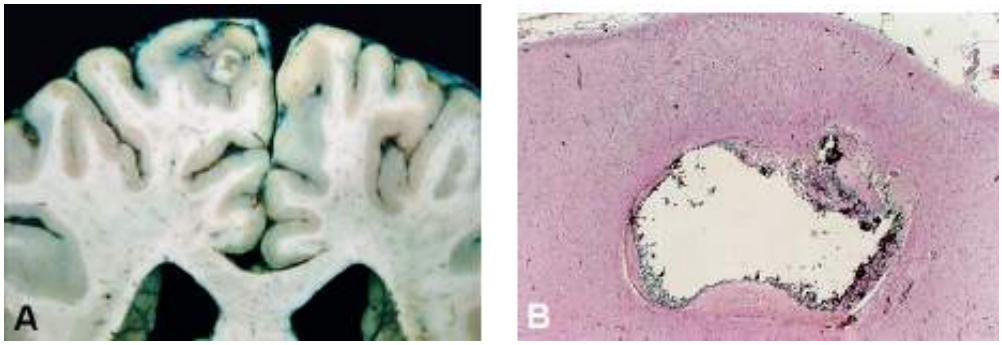

Figura 182.2 Neurocisticercose. Corte coronal do cérebro apresentando nódulo esbranquiçado em córtex frontal esquerdo (**A**), que corresponde histologicamente a cisticerco calcificado (**B**).

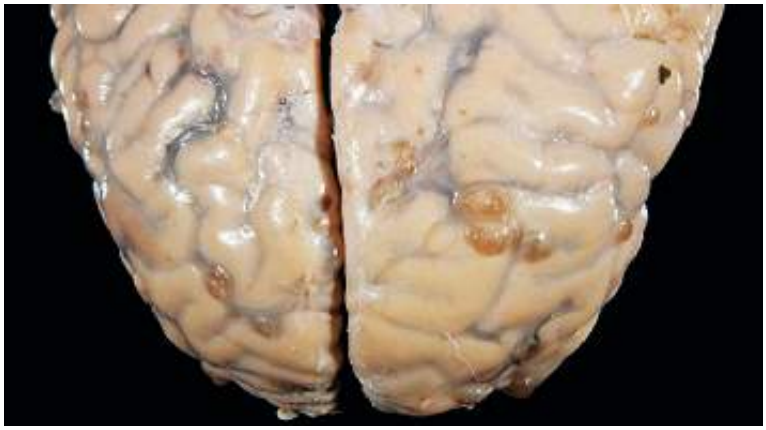

Figura 182.3 Neurocisticercose. Cistos superficiais em topografia subaracnóidea.

Aspectos microscópicos

Cada escólex tem um rostelo com quatro ventosas e uma fila dupla de 22 a 23 pequenos ganchos. A parede do cisto é pouco celular e consiste em três camadas histologicamente distintas:

- Uma camada externa ou cuticular, com cerca de 3 mm de espessura, é eosinofílica e tem protrusões finas como cabelos, chamadas microtriquias
- Uma camada celular intermediária
- Uma camada reticular ou fibrilar que pode conter finas concreções minerais.

Enquanto encistadas, as larvas são viáveis e o parênquima adjacente mostra mínima reação. Logo após sua morte, os cisticercos são circundados por neutrófilos, linfócitos, macrófagos, células gigantes do tipo corpo estranho e eosinófilos; e, em seguida, envolvidos por uma zona de tecido de granulação que eventualmente produz uma cápsula de colágeno denso. As lesões podem apresentar tecido necrótico e fendas de colesterol. Nódulos antigos são inteiramente fibróticos e alguns se tornam eventualmente mineralizados. Cisticercos ventriculares em geral causam ependimite granular. A degeneração do cisticerco racemoso nos ventrículos ou no espaço subaracnóideo pode provocar reação inflamatória granulomatosa florida.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da NCC dependem de vários fatores: tipo morfológico (formas císticas simples e racemosa), número, localização e fase de desenvolvimento do parasita, além das reações imunológicas locais e a distância do hospedeiro. Da conjunção destes vários fatores resulta um quadro pleomórfico, com multiplicidade de sinais e sintomas neurológicos,[1,3] sem a existência de quadro patognomônico.

A NCC de localização intraparenquimatosa é habitualmente associada a bom prognóstico. Pacientes com pequeno número de cistos intraparenquimatosos frequentemente são assintomáticos, embora alguns apresentem crises epilépticas. Em contraposição, pacientes com infestação maciça podem apresentar síndrome de hipertensão intracraniana (HIC), crises de difícil controle medicamentoso e déficit cognitivo.

As crises epilépticas são unanimemente descritas como a manifestação mais frequente, ocorrendo em 70 a 90% dos pacientes, e a NCC é tida como principal causa de epilepsia de início tardio nos países endêmicos.[4]

No sistema ventricular, os cisticercos podem acarretar HIC secundária à hidrocefalia. Cistos no espaço subaracnóideo podem invadir a fissura de Sylvius e aumentar de volume (cistos gigantes), causando HIC com hemiparesia, crises parciais ou outros sinais neurológicos localizatórios. A cisticercose racemosa nas cisternas basais pode causar intensa reação inflamatória e fibrose, espessamento progressivo das leptomeninges na base do crânio. Em aproximadamente 60% destes casos há obstrução do trânsito do líquido cefalorraquidiano (LCR) que resulta em hidrocefalia e HIC. Podem surgir sinais de meningite, paralisia de nervos cranianos, síndrome quiasmática, síndrome do ângulo pontocerebelar e infartos cerebrais secundários à vasculite. A hidrocefalia secundária à meningite cisticercótica apresenta coeficiente de mortalidade elevada (50%), ocorrendo o óbito, na maioria das vezes, nos 2 primeiros anos após a interposição de derivação do LCR. Por este motivo, as localizações extraparenquimatosas (intraventricular e cisternal) são consideradas formas malignas da NCC.

A HIC pode também ser consequente à encefalite cisticercótica, uma infecção maciça de cisticercos no parênquima que leva a intensa resposta inflamatória e grave edema cerebral difuso.

Alguns pacientes desenvolvem distúrbios psiquiátricos e comprometimento intelectual.[3]

A gravidade da neurocisticercose pode ser ilustrada pelo elevado coeficiente de letalidade constatado em diferentes serviços, que varia de 16,4 a 25,9%.[3]

Diagnóstico

O diagnóstico de NCC é fundamentado nos exames de LCR, de neuroimagem (Figura 182.4) e na detecção de anticorpos no sangue periférico.

O conceito de síndrome do LCR na NCC, introduzido em 1940 por Lange, compreendendo pleocitose, eosinofilorraquia e positividade da reação de fixação do complemento, persiste até o presente momento.

O desenvolvimento, nas últimas décadas, de técnicas imunológicas alternativas como as reações de imunofluorescência, hemaglutinação, imunoenzimáticas (ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*) e *blotting*

com glicoproteínas purificadas (EITB – *enzyme-linked immunotransfer blot*) propiciou maior precisão do LCR no estabelecimento do diagnóstico. Embora os testes de ELISA e EITB no LCR apresentem altos níveis de sensibilidade e de especificidade,[5] a dificuldade da adoção do EITB na rotina diagnóstica está na sua complexidade, demora na execução e custo. Recentemente, a reação em cadeia da polimerase no LCR evidenciou ser um método promissor no diagnóstico etiológico.[6]

O surgimento de pleocitose e de anticorpos específicos no LCR coincide, habitualmente, com o processo de degeneração de cisticercos e consequente exacerbação da resposta imunoinflamatória do hospedeiro.

Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) e o LCR são considerados os melhores exames para a determinação diagnóstica da NCC.

As alterações tomográficas sugestivas de neurocisticercose estão na dependência da fase de desenvolvimento do parasita. A lesão cística, hipodensa, de contornos bem delimitados e com escólex no seu interior corresponde ao cisticerco vivo ou forma ativa. Acredita-se que o cisticerco intraparenquimatoso sobreviva por um período de 3 a 6 anos, após o qual passa a se degenerar. A existência de lesão hipodensa com reforço em anel ou de lesão isodensa com reforço homogêneo na fase contrastada é indicativa desta fase de degeneração do cisticerco. Na sequência, após um período de aparente normalidade, inicia-se no local o processo de deposição progressiva de sais de cálcio. O intervalo médio entre a morte do cisticerco e a calcificação radiologicamente perceptível é de 25 meses. Os cisticercos em topografia intraventricular ou cisternal nem sempre são detectados pela TC, pois a densidade dos cisticercos é similar à do LCR.

Na encefalite cisticercótica, a TC revela múltiplas lesões com reforço anelar ou homogêneo circundadas por intenso edema cerebral difuso.

Os diferentes estágios evolutivos da NCC, isto é, cisticercos íntegros, em degeneração e mortos, anteriormente descritos, podem ser observados simultaneamente em um mesmo indivíduo, indicando múltiplos episódios de infecção ou uma progressão diferenciada das lesões após uma única contaminação.

A RM apresenta maior sensibilidade que a TC na detecção de cisticercos cisternais (Figuras 182.5 e 182.6) e intraventriculares, assim como melhor visualização do escólex e de pequenas vesículas cisticercóticas localizadas no interior do parênquima encefálico. Entretanto, seu elevado custo representa importante desvantagem em relação à TC, particularmente nos países em desenvolvimento, onde a NCC é mais frequente.

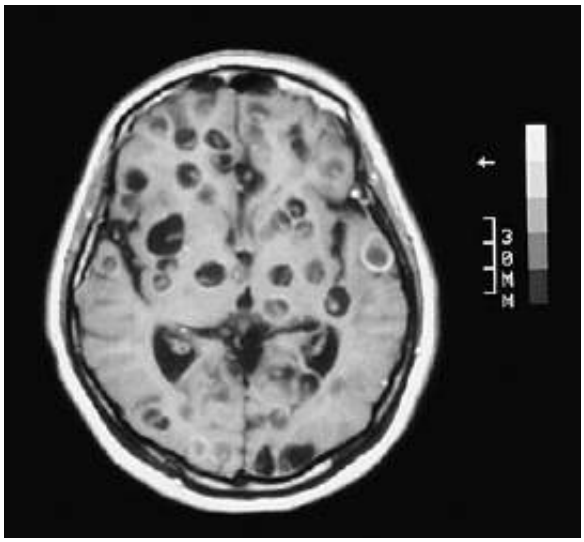

Figura 182.4 Neurocisticercose. Ressonância magnética mostrando múltiplos cisticercos intraparenquimatosos, a maioria com escólex no seu interior e sem realce na fase contrastada.

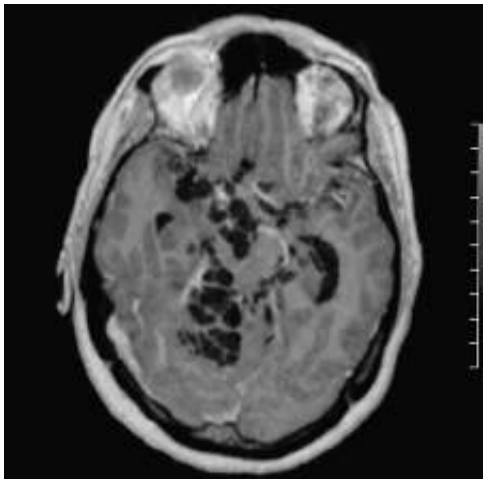

Figura 182.5 Neurocisticercose, forma racemosa. Ressonância magnética mostrando múltiplos cisticercos nas cisternas da base.

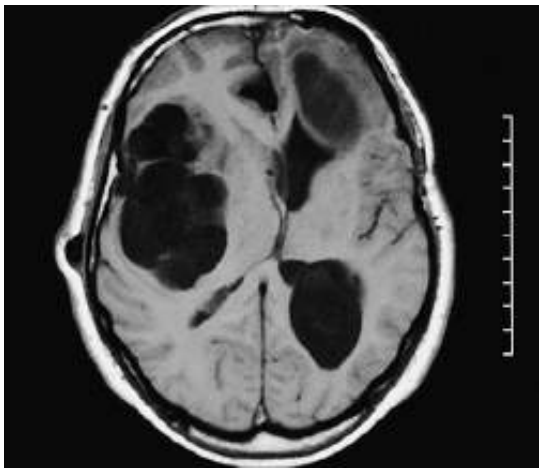

Figura 182.6 Neurocisticercose, forma racemosa. Ressonância magnética mostrando vários cistos gigantes, com efeito de massa.

Os testes imunológicos no sangue periférico têm sido amplamente utilizados no diagnóstico de casos isolados e em estudos soroepidemiológicos de NCC. A sensibilidade do EITB é próxima de 100% nos pacientes com múltiplos cisticercos ativos tanto parenquimatosos como extraparenquimatosos. Contudo, a sensibilidade é baixa nos pacientes com lesão única e naqueles com calcificações.

Em recente reunião de pesquisadores sobre cisticercose, realizada em Lima, Peru, debatemos o papel dos diferentes critérios clínicos e laboratoriais, procurando um consenso para definição diagnóstica da NCC.[4]

O aprimoramento dos métodos imunológicos no LCR, o advento da TC e da RM, a introdução de novas técnicas neurocirúrgicas e o desenvolvimento de medicamentos parasiticidas representaram importante avanço nas pesquisas sobre a NCC, possibilitando o diagnóstico em vida e melhor planejamento terapêutico.

Tratamento

Até há duas décadas, a terapêutica medicamentosa da NCC era restrita ao tratamento sintomático, com adoção de medidas apenas de cunho paliativo. Atualmente, praziquantel (PZQ) e albendazol (ALB) têm sido considerados eficazes na terapêutica etiológica da NCC; entre ambos, ALB é o medicamento de escolha. Deve-se, contudo, evitar a ideia simplista de que este medicamento possa ser benéfico a todos os pacientes com NCC.[7–9] A terapêutica com ALB, na dose de 15 mg/kg de peso/dia, via oral, por 8 dias, está indicada nos indivíduos sintomáticos, que apresentam cistos viáveis, múltiplos, em topografia encefálica intraparenquimatosa e com positividade das provas imunológicas para cisticercose no LCR.[9]

O principal objetivo do tratamento farmacológico é a destruição simultânea de múltiplos cisticercos, controlando um eventual surgimento de reação inflamatória com corticosteroides. Esta estratégia evitaria o prolongamento do processo inflamatório decorrente da degeneração dos múltiplos cistos em diferentes momentos e proporcionaria

melhor evolução clínica que a história natural da NCC.

ALB tem sido também indicado na cisticercose extraparenquimatosa, especialmente na forma racemosa localizada no espaço subaracnóideo, situação em que a extirpação cirúrgica de todos os cistos é, geralmente, inviável. Entretanto, os resultados não são tão favoráveis como na localização intraparenquimatosa das lesões.[1,8,9]

A maioria dos estudos comparativos tem mostrado que o ALB é mais eficaz que PZQ na redução do número de cisticercos com menor frequência de reações adversas e propicia melhor evolução clínica. Uma vantagem adicional do ALB é seu menor custo. Desse modo, o ALB é considerado, atualmente, medicação de escolha no tratamento da NCC.[1,7–9]

Tratamento sintomático

A maioria dos pacientes com NCC apresenta crises epilépticas e a administração de medicamentos antiepilépticos de primeira linha como fenitoína e carbamazepina resulta, habitualmente, em controle adequado das crises. A duração total deste tratamento, contudo, não está estabelecida e deve ser analisada individualmente, mas tem sido sugerido que deva ser prolongada até o desaparecimento das lesões ativas nos exames de neuroimagem. Após a resolução dos cistos, os pacientes livres de crises por pelo menos 2 anos podem ter o tratamento descontinuado.

Pelo fato de a inflamação ser manifestação conspícua nas várias formas clínicas da NCC, os corticosteroides desempenham papel fundamental no tratamento sintomático na meningite, na encefalite cisticercótica e na angiite.

Tratamento cirúrgico

Antes do advento dos medicamentos antiparasitários, a cirurgia era o principal recurso terapêutico na NCC, principalmente a excisão de cisticercos gigantes ou de cistos intraventriculares. O papel do tratamento cirúrgico tem declinado consistentemente com o passar do tempo estando, atualmente, restrito à interposição de derivação do LCR na hidrocefalia secundária à NCC e aos casos isolados de remoção de cistos em topografia intraventricular ou no espaço subaracnóideo, quando exequível.[7–9] Cistos gigantes que causam significativo efeito de massa e a cisticercose no canal medular devem ser também tratados preferencialmente por meio de remoção cirúrgica.

Em áreas endêmicas, muitos pacientes com epilepsia do lobo temporal apresentam lesões cisticercóticas calcificadas, suscitando dúvidas quanto à conveniência de eventual tratamento cirúrgico da epilepsia. Em nosso Serviço, demonstramos que, nos pacientes com crises parciais complexas intratáveis cuja origem presumível é a esclerose hipocampal, a existência de calcificações não deve interferir na indicação de lobectomia temporal.[10]

Controvérsias do tratamento antiparasitário

O tratamento antiparasitário ainda permanece envolto em inúmeros aspectos controversos.

O relato de desaparecimento espontâneo de cisticercos intraparenquimatosos com evolução benigna, o risco de complicações e questionamentos do benefício a longo prazo têm reforçado o intenso debate sobre a validade e segurança dos medicamentos antiparasitários.

A maioria dos estudos sobre a eficácia do tratamento antiparasitário é composta de ensaios retrospectivos cujos resultados envolvem grave viés de seleção. Uma revisão sistemática da Cochrane Collaboration concluiu que não há evidências suficientes para considerar o tratamento antiparasitário benéfico para os pacientes com NCC. Recentemente, em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, Garcia *et al.*[11] constataram que os pacientes que receberam albendazol apresentaram, na evolução, menor frequência de crises generalizadas.

Consenso no tratamento da neurocisticercose

Vários especialistas em NCC debateram em Lima, Peru, os diferentes recursos terapêuticos, buscando alcançar um consenso sobre a melhor conduta nas várias formas clínicas da NCC.[7] Houve consenso quanto à indicação de ALB e PZQ no tratamento de cistos viáveis intraparenquimatosos, embora com pequena discordância sobre a melhor conduta nos pacientes com poucos cistos e naqueles com infecção maciça. A maioria concluiu que não há contraindicação do uso simultâneo de corticosteroides.

A cisticercose extraparenquimatosa (cisternal, intraventricular e a forma racemosa), geralmente associada a um prognóstico mais reservado, deve ser conduzida de forma mais enfática. Pacientes com cistos localizados no

sistema ventricular devem ser tratados cirurgicamente, especialmente se a técnica de ressecção neuroendoscópica estiver disponível.

Houve consenso de que a cisticercose nas cisternas basais deva ser tratada com substâncias antiparasitárias. Esta conclusão foi baseada na limitação da ressecção cirúrgica e do prognóstico reservado da interposição apenas de derivação do LCR. A duração ideal do tratamento farmacológico é desconhecida, mas houve concordância quanto à manutenção por um período mais prolongado que aquele adotado para a forma intraparenquimatosa.

Possíveis explicações para o insucesso do tratamento antiparasitário

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento antiparasitário mostra completo desaparecimento das lesões nos exames de neuroimagem com significante melhora clínica. Entretanto, em uma parcela pequena de pacientes há persistência dos cistos e, naturalmente, nenhum benefício clínico, mesmo após esquemas repetidos de ALB ou PZQ e até mesmo após o uso sequencial de ambos.

Vários estudos têm revelado que o controle de crises com substâncias antiepilépticas é facilitado após o tratamento parasiticida em relação à evolução natural da doença.[11] Em contrapartida, outros autores concluíram não haver diferença significativa na recidiva de crises por NCC entre pacientes tratados ou não com ALB.

Estes dados discrepantes e contraditórios sobre a eficácia do tratamento antiparasitário podem ser explicados por vários fatores.

Primeiro, há uma considerável variação interindividual da concentração plasmática de PZQ e de albendazol sulfóxido (ASOX), metabólito ativo do ALB (Figura 182.7).[9] O mecanismo dessa variação na concentração das substâncias não está elucidado, mas pode incluir o sexo – maior concentração de ASOX nas mulheres que nos homens e uma expressão dominante de isoformas do citocromo P450.

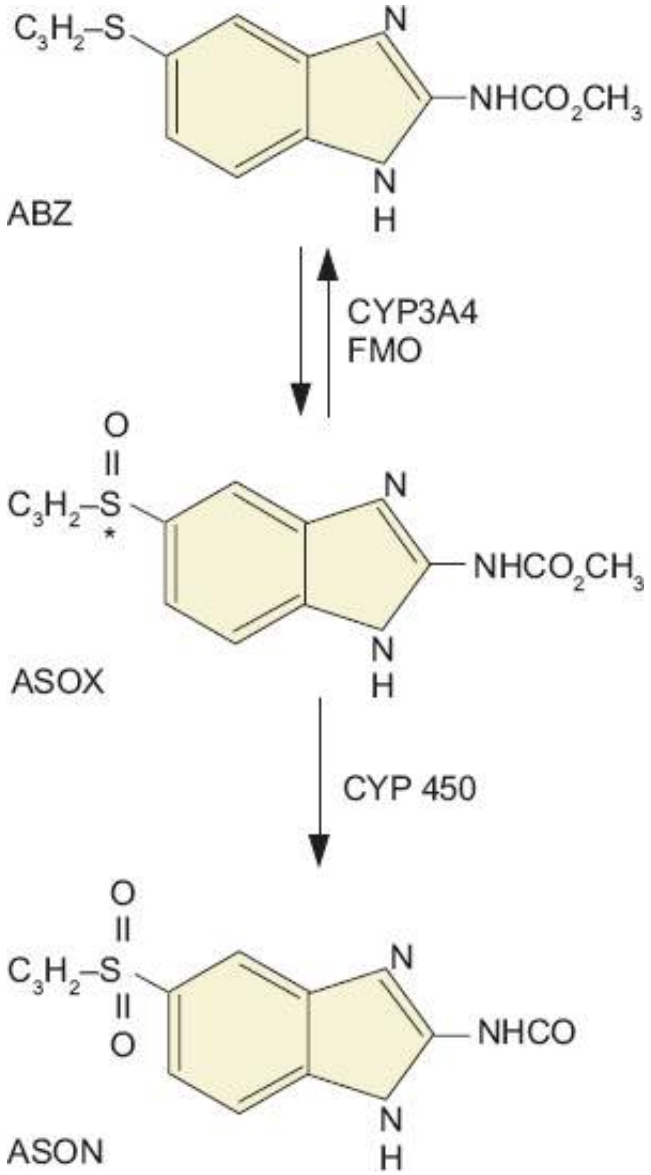

Figura 182.7 Metabolismo do albendazol. ABZ = albendazol; ASON = albendazol sulfona; ASOX = albendazol sulfóxido; CYP 450 = citocromo P 450; CYP3A4 = citocromo 3A4; FMO = flavina mono-oxigenase.

Segundo, pode ocorrer importante interação entre alimentos e medicamentos. A dexametasona diminui a concentração plasmática de PZQ, mas eleva a de ASOX.[9] Alimentos ricos em carboidratos e cimetidina elevam a concentração plasmática de PZQ. Alimentos gordurosos e cimetidina também podem facilitar a absorção de ALB. Por outro lado, substâncias antiepilépticas reduzem significativamente a concentração plasmática de PZQ e de ASOX. Estas interações podem prejudicar a eficácia dos medicamentos antiparasitários e explicar o insucesso terapêutico do ALB observado por alguns estudos pelo fato de os pacientes terem recebido carbamazepina ou fenitoína. Sugerimos em nosso trabalho[9] administração em doses maiores de ALB quando o paciente estiver recebendo substâncias antiepilépticas.

Terceiro, ASOX é um metabólito quiral. Após absorção intestinal, ALB é rapidamente convertido no metabólito ativo ASOX, uma mistura enantimérica de (+)-ASOX e (–)-ASOX. A concentração plasmática do enantiômero (+)-ASOX é cerca de nove vezes maior que a de (–)-ASOX. ASOX é também encontrado no LCR em uma proporção relativamente elevada (taxa de 2:1 soro e LCR). Recentemente, demonstramos um acúmulo do metabólito (+)-ASOX no LCR, em uma concentração três vezes superior à de (–)-ASOX.[9] A relevância clínica destes achados ainda não está muito clara. Embora ALB seja útil no tratamento da NCC subaracnóidea, na qual as concentrações liquóricas de (+)-ASOX e (–)-ASOX seriam muito importantes, o ALB é mais eficaz no tratamento da NCC intraparenquimatosa.[8] Entretanto, por causa da impossibilidade da quantificação dos enantiômeros do ASOX no parênquima cerebral, os dados obtidos no LCR servem como indicadores da penetração da substância no interior do SNC. Adicionalmente, inexistem dados a respeito de qual metabólito (+)-ASOX, (–)-ASOX, ou ambos, é, na verdade, a substância com propriedade parasiticida, assim como quanto à concentração necessária para o sucesso terapêutico do ALB. Em uma avaliação preliminar, o enantiômero (+)-ASOX pareceu ser o principal metabólito contra a cisticercose intraparenquimatosa. Novos estudos relacionando concentrações dos enantiômeros de ASOX no LCR e evolução clínica da NCC esclarecerão a função de cada um dos metabólitos do ALB no tratamento da NCC.

De forma similar, PZQ é também uma mistura racêmica de dois estereoisômeros, dos quais apenas o enantiômero (–) apresenta atividade contra o esquistossoma. Inexiste, contudo, qualquer estudo que avalie a concentração plasmática dos enantiômeros do PZQ na NCC.

Considerando que pacientes com NCC são frequentemente submetidos ao tratamento com múltiplos medicamentos, o conhecimento das interações medicamentosas é de fundamental importância no planejamento terapêutico e na avaliação da resposta às substâncias parasiticidas.

Tendo em mente a grande variação interindividual da concentração plasmática e as complexas interações farmacológicas das substâncias parasiticidas, seria altamente recomendável o monitoramento da dose de PZQ e de ASOX durante o tratamento etiológico da NCC.

Levando em consideração as incertezas quanto ao benefício, a falibilidade e os riscos da terapêutica farmacológica e a verdadeira solução da NCC está colocada primordialmente nas medidas de prevenção da infecção.

Prevenção do complexo teníase/cisticercose

A Organização Pan-Americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde propuseram duas estratégias para o controle do complexo teníase/cisticercose, como:

- Programas de intervenção a longo prazo: engloba um conjunto de medidas consideradas ideais na prevenção da teníase/cisticercose, incluindo adequada legislação, aprimoramento das condições de saneamento ambiental, educação sanitária da população, modernização da suinocultura e eficácia na inspeção da carne
- Intervenção a curto prazo: tratamento de teníase em massa da população. A intervenção a curto prazo, com administração de praziquantel em massa da população, é um programa considerado alternativo para pequenas comunidades altamente endêmicas em teníase/cisticercose.

Programa de prevenção de Ribeirão Preto-SP

O programa de prevenção adotado em Ribeirão Preto corresponde ao de intervenção a longo prazo, que

contempla as seguintes medidas: implantação da notificação compulsória da cisticercose, busca ativa de teníase, fiscalização de verduras nas hortas[12] e no comércio varejista, fiscalização de produtos de origem animal e obrigatoriedade do parasitológico de fezes na emissão e renovação da carteira de saúde dos manipuladores de alimentos.[13]

Embora a cisticercose seja uma das poucas doenças consideradas potencialmente erradicáveis, os programas de prevenção são ainda incipientes na América Latina e a proposição de medidas, quando existente, tem sido pautada pela pusilanimidade. É tarefa da comunidade científica a participação ativa junto às autoridades governamentais, órgãos públicos e comunitários na implantação de medidas preventivas mais corajosas e resolutas.

Malária cerebral

Conceito

A malária cerebral é uma encefalopatia que ocorre em 0,5 a 1% dos pacientes infectados pelo *Plasmodium falciparum*.

As definições de malária cerebral são variáveis complicando a interpretação dos relatos dos diferentes grupos nas diversas regiões do mundo. Compreensivelmente, clínicos experientes de áreas endêmicas em malária interpretariam as disfunções neurológicas agudas em pacientes apresentando parasitemia por *P. falciparum* como malária cerebral.[14] Entretanto, quadros de delírio ou de crises epilépticas não configuram, necessariamente, infecção do SNC pois a febre alta pode, por si só, causar estas manifestações.

A definição de malária cerebral compreende os seguintes critérios: (1) coma persistente com a melhor resposta motora sendo não localizatória ou então abolida (nos adultos, pontuação igual ou inferior a 9 na escala de Glasgow); (2) evidência de infecção aguda pelo *P. falciparum*; (3) exclusão de outras causas de encefalopatia. Embora seja válida na tentativa de uniformização dos critérios diagnósticos, esta definição é demasiadamente restritiva, pois, não raramente, as manifestações neurológicas da malária podem ser secundárias à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, situação de difícil caracterização.

Epidemiologia

A malária continua sendo a doença parasitária mais importante nas zonas tropicais e subtropicais do planeta, com cerca de 50% da população mundial exposta aos riscos da doença. A cada ano ocorrem de 300 a 500 milhões de novos casos e uma taxa de mortalidade superior a 1 milhão por ano, configurando a malária como a doença parasitária mais mortal do planeta.

Em 2008, o Brasil chegou a registrar cerca de 300.000 casos, quase todos na Amazônia.

Dentre as 4 espécies de *Plasmodium* que infectam o ser humano, *P. falciparum* é a que causa maior morbidade e mortalidade. A grande maioria dos casos fatais ocorre entre as crianças do continente africano, particularmente nas áreas rurais mais remotas carecendo de acesso aos serviços de saúde. A infecção acomete adultos e crianças, sendo mais grave em pessoas que não vivem, mas se expõem em áreas endêmicas. A malária cerebral é a complicação mais grave e a principal causa de óbito desta parasitose: mais de 8% dos casos fatais de malária por *P. falciparum* são associados ao envolvimento neurológico.[14]

Etiopatogenia

O ciclo de vida de *P. falciparum* guarda relação direta com a patogenia das lesões cerebrais. É transmitido por um inseto anofelino; após a inoculação tem uma passagem pelo fígado humano, onde se multiplica e são produzidos os merozoítos, formas que infectam os eritrócitos circulantes. Nestes, amadurecem para trofozoítos, dividem-se por esquizogonia e originam novos merozoítas, que continuam o ciclo eritrocitário da infecção. A infecção por *P. falciparum* pode resultar em acentuada parasitemia, que chega a atingir acima de 5% das hemácias circulantes, situação associada a quadros graves. Quando maduro, particularmente no estágio de esquizonte, de discos flexíveis, os eritrócitos são transformados em esferas rígidas, cuja passagem pela microcirculação é dificultada. Altera-se a membrana entrocitária, que passa a apresentar protrusões, conhecidas como *knobs*, que contêm uma proteína que se liga a receptores de células endoteliais viscerais – PfEMP-1(*P. falciparum erythrocyte membrane protein-1*).

Trombospondina, molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1), CD_{36} (*cluster of differentiation*) e outros receptores da superfície endotelial facilitam a citoaderência das hemácias parasitadas, com a possibilidade de que o processo de esquizogonia parasitária ocorra na microcirculação visceral, principalmente em capilares e vênulas cerebrais.[15]

Fisiopatologia

As complicações neurológicas são provavelmente decorrentes da conjunção de diferentes mecanismos fisiopatológicos culminando na síndrome denominada malária cerebral.[16] Os fatores que contribuem no processo fisiopatológico envolvem sequestro de hemácias, toxinas, citocinas, óxido nítrico, permeabilidade capilar e resposta imunológica. O sequestro ou a citoaderência de eritrócitos nos capilares e veias causa anormalidades multifocais no fluxo sanguíneo cerebral, tanto por obstrução vascular como por vasodilatação, com consequente hipoxemia, metabolismo anaeróbio e acidose láctica. Entretanto, este mecanismo parece ser insuficiente para explicar todas as consequências da malária cerebral. Por exemplo, o bloqueio do fluxo sanguíneo deveria acarretar um quadro similar a um acidente vascular cerebral compreendendo lesão neuronal por anoxia e graves sequelas neurológicas. Esta possibilidade é confrontada na prática pela recuperação funcional da maioria dos pacientes sobreviventes, mesmo após um período prolongado de coma. Adicionalmente, alguns pacientes desenvolvem intenso edema cerebral e hemorragia mesmo na ausência de hemácias parasitadas nos vasos cerebrais. Em contrapartida, o fenômeno de sequestro tem sido observado no cérebro de pacientes que não desenvolveram malária cerebral. Alguns autores defendem a ideia de que citocinas ou outros mediadores solúveis poderiam provocar diretamente o coma, independentemente do sequestro eritrocitário. Citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF-α), interferona gama (IFN-γ), interleucina (IL-1), ou mediadores neuroativos, tais como óxido nítrico, poderiam ser tóxicos ao SNC quando excessivamente. Estes mediadores de vida curta poderiam explicar o caráter transitório do coma. As crianças com quadro grave de malária cerebral apresentam níveis plasmáticos significativamente maiores de TNF-α do que aquelas com quadros benignos. TGF-β, também comumente encontrado no tecido cerebral e vasos, é considerado citocina anti-inflamatória e neuroprotetora.[16] Esta hipótese do processo imunopatológico sugere que a malária cerebral seja resultante de uma resposta imunológica hiperintensa que acarreta, adicionalmente, lesão do endotélio capilar, alteração da permeabilidade da barreira hematencefálica e produção de óxido nítrico.

Os mecanismos fisiopatológicos da malária cerebral não estão totalmente esclarecidos. É altamente provável que tanto a existência de eritrócitos parasitados na microcirculação cerebral como a reação imunopatológica participem efetivamente do processo fisiopatológico da malária cerebral. As anormalidades histopatológicas sugerem, por sua vez, que deve ocorrer uma conjunção de diferentes processos patológicos incluindo hipoxia, hipoglicemia, edema cerebral, hemorragia e inflamação. Estudos experimentais sugerem que mecanismos adicionais possam ter papel no desencadeamento da malária cerebral, como hiperprodução de linfotoxina alfa (LTa), envolvimento de plaquetas e de linfócitos TCD8+, agressão axônica, ativação da micróglia e apoptose de astrócitos.[16,17]

Anatomia patológica

Aspectos macroscópicos

O cérebro está em geral tumefeito, com leptomeninges congestas. O córtex cerebral pode ter uma cor rósea fosca anormal, devido à marcada congestão, ou uma cor cinza-esverdeada devido à ocorrência de abundante pigmento malárico. A substância branca frequentemente contém hemorragias petequiais.

Aspectos microscópicos

Os pequenos vasos estão repletos de hemácias, as quais podem ter uma aparência de fantasma com coloração fraca de hemoglobina. Muitas dessas células, particularmente na substância cinzenta, contêm parasitos e/ou grânulos com pigmento malárico escuro, o qual está relacionado com hematina. Agregados marginais de hemácias parecem estar aderidos ao endotélio vascular. Edema, necrose capilar e hemorragias perivasculares são em geral evidentes e pode haver infiltração parenquimatosa e meníngea por linfócitos e macrófagos. Hemorragias petequiais ou maiores podem ocorrer em qualquer parte do cérebro, mas são mais comuns na substância branca e podem circundar arteríolas e veias necróticas. Pacientes com sobrevida maior podem apresentar focos de amolecimento e gliose. Coleções de micróglia e astrócitos, formando os chamados granulomas de Dürck, são provavelmente

relacionadas com hemorragias concêntricas em anel. A micróglia contém pigmento de ferro e lipídio.[18]

Quadro clínico

O período de incubação varia de 7 a 12 dias. Quando o paciente primoinfectado não é diagnosticado e tratado nos 3 primeiros dias, essas manifestações tornam-se mais intensas e podem evoluir com quadro de malária grave. O quadro clássico de malária por *P. falciparum* não complicada é representado por uma síndrome febril, que muitas vezes não se faz com periodicidade regular, incluindo: febre, cefaleia, calafrios, astenia, artralgia, náuseas, vômitos, colúria, icterícia, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia.

O paciente que evolui para malária cerebral geralmente refere intensificação da cefaleia, progredindo com sonolência e diminuição do nível da consciência, crises convulsivas e coma persistente. Na evolução, pode ser observada rigidez de decorticação ou de descerebração.

As características clínicas divergem de acordo com a faixa etária, como explicado a seguir.

- **Malária cerebral nos adultos.** Os clínicos mais experientes que atuam em áreas endêmicas valorizam o surgimento de qualquer sinal neurológico em um paciente na presença de parasitemia por *P. falciparum*. O quadro mais característico é o rebaixamento do nível de consciência, que varia de letargia, torpor a coma. Podem ocorrer também distúrbios agudos do comportamento tais como delírio, confusão mental, desorientação, agitação, agressividade ou quadros psicóticos. Crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas ocorrem em mais de 50% dos casos. Conforme os critérios diagnósticos de malária cerebral, o coma deve persistir por mais de 6 h após uma crise, para diferenciação com coma pós-ictal consequente a outras causas de encefalopatia (ver diagnóstico diferencial). Os adultos que sobrevivem geralmente recuperam a consciência dentro de 72 h, mas têm sido descritos casos de recuperação completa após persistência do coma por um período maior.
- **Malária cerebral em crianças.** Estudos clínicos de pacientes africanos têm revelado diferenças na malária em crianças em relação à doença aos adultos não imunes. As crianças evoluem para o coma geralmente dentro de 48 h do início da doença (variando de 2 h a 7 dias). Pela evolução mais rápida, a maioria dos casos fatais não chega a receber atendimento médico se residir em locais mais remotos. Em compensação, a recuperação é também mais rápida que nos adultos, ocorrendo em 24 h em 50% dos casos. Nas crianças, o quadro clínico inicial é caracterizado por febre, anorexia, vômitos, tosse, diarreia e crises convulsivas. O exame neurológico das crianças com malária cerebral evidencia predominantemente hipotonia dos membros, maior frequência de comprometimento dos nervos cranianos e anormalidades do ritmo respiratório, tais como respiração de Cheyne Stokes. Hemorragia retiniana pode ocorrer em 6 a 35% dos casos. Menos frequentemente, podem ser encontrados sinais focais como hemiparesia ou distúrbios do movimento.

O quadro neurológico pode ser associado a outras complicações da malária por *P. falciparum*: insuficiência renal aguda, edema agudo do pulmão, hipoglicemia, sangramentos em diferentes órgãos, choque etc. Contudo, a linfadenopatia não é comumente encontrada e sua ocorrência exige pronta investigação de outras etiologias.

Diagnóstico

Todo paciente que apresente quadro febril e resida ou tenha viajado para uma área onde é possível a transmissão da malária, deve ser submetido a exame de sangue para confirmar ou afastar a hipótese de malária. Essa é uma recomendação que beneficia o paciente porque possibilita precocidade no diagnóstico e tratamento.

O diagnóstico de malária é fundamentado na demonstração de parasitas no sangue periférico e confirmação da espécie. A despeito do grande avanço nas técnicas imunológicas e de biologia molecular ocorrido nas últimas décadas, o diagnóstico de malária continua sendo feito, habitualmente, pela tradicional pesquisa do parasito no sangue, seja pelo método da gota espessa, seja pelo esfregaço sanguíneo. Mais recentemente, a introdução de *immunoblot* em fita para pesquisa de antígenos de *P. falciparum* e de *P. vivax* representou grande avanço no diagnóstico, pois viabiliza sua execução em campo, mesmo distante dos recursos de laboratório.

O exame do LCR, realizado apenas nos casos sem contraindicação para punção, pode revelar pleocitose de 10 a 150 células/mm^3, de predomínio linfomononuclear e hiperproteinorraquia. Contudo, sua maior importância está na exclusão de outras infecções neurológicas agudas, particularmente meningite bacteriana purulenta.

Os exames de neuroimagem podem revelar edema cerebral difuso, áreas de infarto com ou sem transformação hemorrágica, anormalidades difusas da substância branca e, raramente, trombose de seios venosos intracranianos.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de malária cerebral inclui: meningite bacteriana purulenta, meningite tuberculosa, meningencefalite fúngica, síndrome de Reye, encefalopatias metabólicas como hipoglicemia, hiperglicemia diabética e uremia, traumatismo cranioencefálico, estado de mal epiléptico, acidente vascular encefálico, hemorragia subaracnóidea, intoxicações exógenas incluindo antimaláricos como cloroquina e mefloquina e, nas mulheres, eclâmpsia.[16]

Tratamento

A malária cerebral é uma emergência médica que requer pronta intervenção. A avaliação inicial deve ser destinada à confirmação do diagnóstico de malária por meio do exame da gota espessa e estabelecer a ocorrência de outras manifestações sistêmicas de malária grave. Se a investigação da parasitemia por qualquer motivo for retardada o tratamento antiparasitário deve ser instituído imediatamente.

O tratamento da malária cerebral pode ser dividido em duas categorias: medicamento antimalárico específico e cuidados gerais.

Considerando a gravidade do quadro, a terapia deve ser feita por via parenteral. Artesunato (frasco com 60 mg, dissolvido inicialmente na solução de bicarbonato de sódio que o acompanha), na dose de 2,4 mg/kg, é diluído em 50 mℓ de solução de glicose a 5% e administrado por via intravenosa (IV) por 60 min. Aplicar doses subsequentes de 1,2 mg/kg de peso corporal depois de 12 e 24 h da dose de ataque e então 1 vez/dia até completar 7 dias de tratamento. Administrar simultaneamente clindamicina, 20 mg/kg/dia, diluída em soro glicosado a 5% (1,5 mℓ/kg de peso) e aplicada por via IV, gota a gota, durante uma hora, por 7 dias. Outro esquema terapêutico compreende o uso intramuscular de arteméter, iniciando com dose de ataque de 3,2 mg/kg e continuando depois de 24 h com 1,6 mg/kg/dia, durante mais 4 dias. A clindamicina também deve ser usada, tal como descrito anteriormente. Uma terceira alternativa, a única recomendada para gestantes no primeiro trimestre e para crianças entre um e 6 meses de vida, é o uso de dicloridrato de quinina por via IV, após diluído em soro glicosado a 5% (10 mℓ/kg de peso corporal, máximo de 500 mℓ), em infusão durante 4 h. A dose de ataque é de 20 mg/kg de peso corporal de quinina, seguida de doses de manutenção de 10 mg/kg de 8/8 h, até completar 7 dias de tratamento, que deve ser feito em associação a clindamicina, de modo semelhante ao dos esquemas anteriores. Independente da opção terapêutica, após as primeiras 24 h os medicamentos podem ser administrados na mesma dosagem por via oral se as condições do paciente permitirem. Alguns estudos experimentais sobre malária cerebral sugerem a ação neuroprotetora da eritropoetina como medicação coadjuvante.

Pacientes com malária cerebral devem ser tratados preferencialmente em unidades de terapia intensiva pela gravidade do quadro e pela necessidade de vigilância contínua quanto ao surgimento de complicações sistêmicas. As crises convulsivas generalizadas devem ser controladas com uso de substâncias antiepilépticas. Estes medicamentos podem também ser administrados de forma preventiva nos pacientes que não apresentaram previamente crises convulsivas. Esta recomendação tem como objetivo prevenir eventual agravamento do quadro neurológico após estas crises. O edema cerebral pode ser combatido com manitol. Entretanto, os corticosteroides, administrados tradicionalmente, devem ser evitados, pois um estudo prospectivo, duplo-cego, demonstrou maior frequência de complicações nos pacientes que tinham recebido dexametasona. A hipoglicemia é um fator que pode agravar ainda mais o quadro e deve ser averiguada continuamente.

Prognóstico

Sequelas neurológicas

As sequelas são mais frequentes nas crianças que nos adultos, e afetam mais de 10% dos sobreviventes compreendendo: hemiplegia, cegueira cortical, afasia, ataxia, rigidez de descerebração, tetraplegia espástica, psicose, distúrbios do comportamento, retardo mental e epilepsia.

Mortalidade

O coeficiente de letalidade da malária cerebral é de 15 a 25%, mas em unidades de terapia intensiva, a cifra pode ser reduzida para menos de 5%. Retinopatia relacionada com as alterações de microcirculação que ocorrem na

malária, altas concentrações de antígeno de *P. falciparum* (proteína rica em histidina) e de angiopoietina-2 têm sido associadas a gravidade e mortalidade dos pacientes.

Prevenção

Os sucessos obtidos nas primeiras décadas do século 20 no controle das doenças infecciosas e parasitárias por meio dos programas de imunização em massa, do controle de vetores e do saneamento básico, pareciam indicar que o conhecimento científico disponível fosse suficiente para o manejo das doenças transmissíveis. O êxito alcançado na erradicação da varíola e o expressivo declínio da mortalidade por doenças infecciosas criaram a expectativa de erradicação das doenças infecciosas em curto prazo. Entretanto, com o fracasso da meta de erradicação da febre amarela e da malária, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que os esforços e os recursos fossem destinados, prioritariamente, aos serviços de atenção primária da saúde, com descentralização da atuação.

O insucesso do programa de erradicação da malária, após um gasto estimado de US$1,4 bilhão entre 1955 e 1965, acarretou não apenas a mudança da meta, de erradicação para o controle, mas também a revisão de todo o sistema de prevenção das doenças infecciosas. As razões do fracasso foram inicialmente atribuídas a deficiências tecnológicas e logísticas dos países em desenvolvimento. Percebeu-se, no entanto, que a verdadeira razão estava na grande heterogeneidade regional da doença – diversidade de vetores, resistência de alguns destes aos inseticidas e do parasita ao tratamento – que requer adoção de medidas respeitando as características locais, socialmente acessíveis, alicerçada em um adequado atendimento primário de casos clínicos. A atual orientação internacional da OMS para o controle da malária enfoca medidas preventivas dirigidas à proteção individual e não mais à prática de saúde pública populacional.

No Brasil, a política adotada atualmente é também centrada nas medidas de proteção individual e de vigilância nas áreas não endêmicas. Como medida a curto prazo, a quimioprofilaxia pode ser recomendada apenas para viajantes internacionais e grupos especiais. Um dos esquemas tidos como eficazes na profilaxia é o uso de mefloquina, que deve ser iniciada 1 semana antes do deslocamento e interrompida após 4 semanas (250 mg/semana) do regresso. Aos indivíduos para os quais ela for recomendada, deverão ser repassadas a seguintes informações:

- Risco de contrair malária na região
- As diferentes formas para evitar contato com o mosquito vetor
- Quando e onde buscar auxílio médico e recurso diagnóstico caso venham a adoecer
- Necessidade de usar corretamente o medicamento profilático, caso este seja prescrito
- Possíveis reações colaterais e contraindicações do medicamento utilizado
- Possibilidade de ter à mão tratamento de reserva para o caso de emergência.

Não obstante a estratégia de prevenção da malária ser priorizada na proteção individual, devemos ter em mente que as demais medidas devem ser também aplicadas de forma simultânea e integrada: combate ao vetor adulto e às larvas, aprimoramento das condições de saneamento básico, educação em saúde, melhoria das condições de vida da população, fortalecimento do sistema de vigilância epidemiológica e desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura.

Neuroesquistossomose

Conceito

A esquistossomose resulta da infecção por vermes da classe Trematoda, existindo áreas endêmicas na África, Oriente Próximo, Ásia e América Latina.

O comprometimento do SNC é uma das complicações mais graves da esquistossomose e o prognóstico depende fundamentalmente da precocidade do diagnóstico e do tratamento.

Epidemiologia

A esquistossomose é uma grave doença parasitária, e afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo.

No Brasil, a esquistossomose ocorre com maior prevalência na região leste dos estados da Paraíba,

Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e Minas Gerais. A transmissão da infecção associa-se a más condições sanitárias e exposição a águas ambientais contaminadas pelo ovo do parasita e contendo as formas larvárias infectantes (cercárias).

No Brasil, a prevalência é estimada em 3 a 4 milhões de pessoas infectadas e aproximadamente 30 milhões de indivíduos residindo em áreas de transmissão do *Schistosoma mansoni* têm risco de adquirir a doença.

Observa-se predomínio do sexo masculino sobre o feminino, em uma proporção de 3:1, refletindo maior probabilidade de contágio profissional ou recreacional com rios e lagoas e mais comumente afetando adultos jovens, na terceira ou quarta décadas de vida.

Etiopatogenia

A neuroesquistossomose pode ser consequente à infecção por *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* ou *Schistosoma japonicum,* com envolvimento predominante da medula espinal por *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma haematobium* e do encéfalo por *Schistosoma japonicum*. No Brasil, pela magnitude da prevalência de *Schistosoma mansoni*, o comprometimento neurológico é mais frequentemente relacionado com o quadro medular.

Depois de aproximadamente 6 semanas da penetração pela pele humana, durante as quais se desenvolve em tecidos do hospedeiro, o verme adulto aloja-se definitivamente no interior de ramificações da veia mesentérica inferior (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou em vênulas do plexo vesical (*S. haematobium*), seguindo-se o acasalamento e oviposição, sendo os ovos eliminados, respectivamente, com as fezes ou urina.

Fisiopatologia

As lesões esquistossomóticas decorrem grandemente dos ovos do parasita que, em sua maioria, deixam de seguir o trajeto natural, sendo levados pela corrente sanguínea para o fígado e, por meio de anastomoses com a circulação sistêmica, para outras vísceras, incluindo o SNC. A embolização visceral pelos ovos é mais intensa em pacientes com maior grau de parasitismo e oviposição e, também, naqueles que desenvolvem hipertensão portal, esta última condição levando à abertura de anastomoses entre as circulações da veia porta e da veia cava. Admite-se, ainda, o estabelecimento de um fluxo venoso retrógrado no plexo venoso epidural vertebral, e facilita a chegada dos ovos ao SNC. Contudo, a lesão neurológica pode acontecer tanto na fase mais inicial da infecção, antes das alterações circulatórias e viscerais abdominais, como tardiamente, em doentes com a forma hepatoesplênica. O achado casual de vermes adultos em tecidos adjacentes ao SNC sugere adicionalmente uma eventual migração errática do parasita e oviposição na circulação local.

Um componente essencial da lesão tecidual na esquistossomose é a reação imunológica do hospedeiro, humoral e celular, a diversos antígenos solúveis secretados pelo ovo embrionado. Estabelece-se uma reação inflamatória em torno do ovo, culminando com a morte do embrião e formação de granuloma. A inflamação, o edema compressivo e a destruição celular, da fase inicial, assim como a fibrose e retração posterior, ou formação de massa tumoral, são as causas maiores da lesão tecidual na esquistossomose.[19]

Anatomia patológica

Aspectos macroscópicos

Granulomas miliares podem ser observados espalhados por todo o cérebro, mas são mais numerosos no córtex e na substância branca profunda do cérebro. Algumas vezes as lesões são solitárias e simulam tumores.

A esquistossomose espinal pode causar marcada tumefação dos segmentos espinais afetados. Granulomas podem estar salpicados sobre a superfície do cérebro ou da medula espinal ou aglomerados formando nódulos de até 3 cm de diâmetro que protuberam na superfície e ocasionalmente invadem a dura-máter. Alterações macroscópicas na medula espinal incluem congestão das leptomeninges e tumefação da medula e do cone medular (Figura 182.8). Pode haver destruição focal do tecido nervoso e os granulomas concentrados em uma área. Eles aparecem como lesões tumorais branco-amareladas, branco-acinzentadas ou levemente acastanhadas de consistência firme, geralmente bem-definidas, embora ocasionalmente tenham bordas irregulares e sejam parcialmente amolecidas. Pequenos nódulos esbranquiçados, de 1 a 2 mm, podem ser observados na pia, dentro da medula ou nas raízes nervosas. Em casos crônicos, a medula espinal pode estar macroscopicamente normal, mas atrófica e de

consistência reduzida. Pode também haver necrose maciça da medula que afeta os dois terços inferiores da medula torácica e toda a extensão do segmento lombossacro, interpretada como uma reação de hipersensibilidade do tipo humoral.

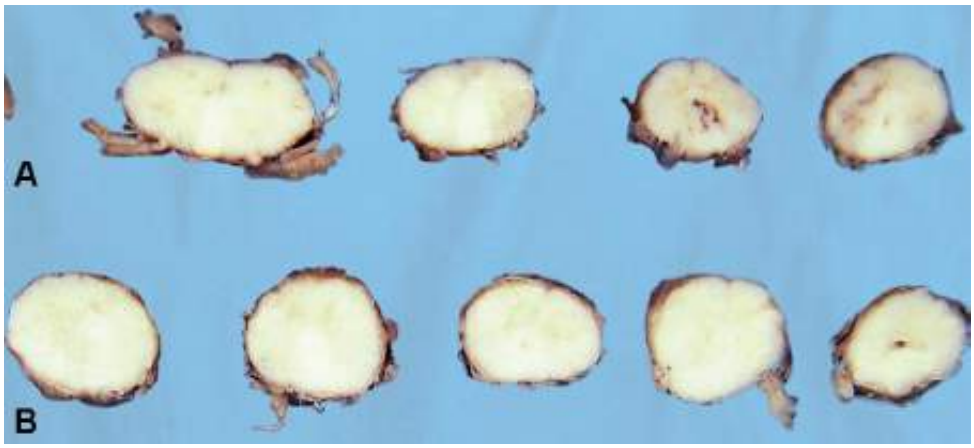

Figura 182.8 Neuroesquitossomose medular. Cortes transversais da medula espinal, segmentos cervical (**A**) e torácico (**B**), apresentando tumefação e apagamento das estruturas anatômicas, sobretudo no nível torácico.

Aspectos microscópicos

A reação ao ovo é amplamente variável e pode ocorrer inflamação granulomatosa exuberante com células gigantes multinucleadas, intensa fibrose e gliose no tecido nervoso adjacente. Eosinófilos estão frequentemente presentes e alguns pacientes desenvolvem arterite focal.

A reação granulomatosa periovular no SNC compreende três estágios: necrótico-exsudativo, produtivo e cicatricial por fibrose. No primeiro, que pode ser encontrado de 70 a 100 dias após a infecção, o granuloma é grande, com um ou mais ovos embrionados no centro e uma zona de necrose ao redor. O tecido nervoso adjacente mostra congestão, edema, proliferação vascular, tumefação endotelial, reação astrocítica, e, menos frequentemente, focos desmielinizantes. Granulomas no estágio produtivo são em geral menores, os ovos são raramente embrionados, geralmente vazios ou fragmentados e há pouca reação astrocítica ao redor. No último estágio podem ser vistos fragmentos da casca do ovo circundados por células gigantes multinucleadas isoladas.

Quadro clínico

O principal fator determinante das manifestações clínicas da neuroesquistossomose é a ocorrência ectópica de ovos de esquistossoma no SNC com resultante reação do hospedeiro e lesão tecidual. Assim, o quadro clínico depende da interação entre os fatores do parasita (carga, linhagem, localização medular ou encefálica) e do hospedeiro (idade, estado nutricional, grau de resposta imunológica). Além desses, a rota de invasão dos ovos parece representar fator determinante na expressão sintomatológica. Na grande maioria dos pacientes com neuroesquistossomose sintomática, o envolvimento neurológico ocorre ou nos estágios precoces da infecção, enquanto o indivíduo é ainda assintomático (forma aguda inaparente), ou durante a evolução gradual da doença para estágios crônicos ou, ainda, concomitantemente com as formas crônicas intestinal, hepatointestinal ou urinária.

Na forma hepatoesplênica, o cérebro é a porção do SNC mais frequentemente acometida.

Nas formas intestinal e hepatointestinal, a medula espinal baixa e seus envoltórios seriam as porções mais acometidas do SNC.[19]

Neuroesquistossomose encefálica

O encontro de ovos de *S. mansoni* no encéfalo tem sido relatado mais frequentemente como achado de necropsia, sem manifestações clínicas significativas. Este fato pode ser explicado pela deposição esparsa de ovos que leva a uma resposta inflamatória periovular de pequena magnitude.

Foram descritos casos isolados de encefalopatia aguda ou de encefalite, que reflete a reação inflamatória de pequena magnitude no parênquima encefálico. Embora haja relatos de formações tumorais de granulomas no córtex cerebral, cerebelo e plexos coroides, lesões maciças são de ocorrência excepcional.

Quando ocorrem, as manifestações da neuroesquistossomose encefálica são caracterizadas por síndrome de hipertensão intracraniana e sinais localizatórios amplamente variáveis como crises epilépticas, afasia e hemiplegia correspondentes à apresentação tumoral dos granulomas.[20]

Neuroesquistossomose medular

A neuroesquistossomose medular é mais prevalente que a forma encefálica. Acredita-se que os ovos alcancem o plexo venoso vertebral e a medula através do plexo de Batson, justificando o frequente envolvimento do cone medular.

A existência de ovos na medula espinal nem sempre acarreta o surgimento de sintomas, estimando-se em 0,3 a 2% a frequência de indivíduos que permanecem assintomáticos. As alterações mais frequentes são congestão das leptomeninges e ingurgitamento do cone medular; pode também ocorrer envolvimento de raízes nervosas da cauda equina.

As manifestações clínicas refletem os fenômenos patológicos envolvidos e podem ser divididos em 4 formas: meningomielorradiculite, mielite transversa, radiculite e a forma pseudotumoral. Destas, a mais frequente é a meningomielorradiculite que afeta os segmentos inferiores da medula, particularmente torácicos baixos e lombossacrais, com características de síndromes do cone medular e da cauda equina.[19] Menos comumente são comprometidos níveis torácicos superiores e, excepcionalmente, a medula cervical.

O quadro clínico é caracterizado por dor na região lombossacra, frequentemente acompanhada de parestesia nos membros inferiores ou na região selar, retenção urinária, disfunção erétil, paraparesia ou paraplegia crural flácida, de instalação aguda ou subaguda. Classicamente, a paresia progride em um período de dias ou semanas, de forma simétrica, com diminuição ou abolição dos reflexos tanto superficiais como profundos, sendo de instalação mais rápida na forma mielítica que na meningomielorradiculite. A hipotonia dos membros inferiores é mais frequentemente observada que a hipertonia, que reflete o envolvimento predominante do cone medular e da cauda equina. Hipoestesia tátil e dolorosa, frequentemente sob a forma de nível sensitivo, pode auxiliar na identificação topográfica da lesão, predominando na região torácica baixa ou lombossacral.[20]

Diagnóstico

Até o fim da década de 1970, o diagnóstico da maioria dos casos de neuroesquistossomose era fundamentado nos achados neurocirúrgicos ou necroscópicos. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de exames complementares tem viabilizado, de modo progressivo e consistente, o diagnóstico de neuroesquistossomose e a instituição precoce de medidas terapêuticas. Mesmo assim, o único critério de diagnóstico definitivo em vida de neuroesquistossomose repousa na confirmação anatomopatológica de material obtido por meio de biopsia, um procedimento agressivo, cuja indicação é restrita a apenas poucos casos. Dessa maneira, na ausência de técnicas alternativas de detecção de *S. mansoni* no SNC, a maioria dos casos tem o diagnóstico estabelecido em caráter presuntivo, de maior ou menor grau, fundamentado nos seguintes critérios: antecedentes epidemiológicos, características clínicas, dados laboratoriais incluindo os de neuroimagem. A confirmação da infecção por *S. mansoni*, por meio do exame parasitológico de fezes, da biopsia retal e de provas sorológicas (intradermorreação, fixação do complemento, hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta, ELISA) em indivíduos que apresentam quadro neurológico de meningomielorradiculite inegavelmente reforça a suspeita diagnóstica.[20] Embora não haja estudos que avaliem adequadamente a sensibilidade e a especificidade, os exames do LCR e de neuroimagem constituem importantes aliados na definição etiológica da neuroesquistossomose.

As anormalidades do LCR encontradas na neuroesquistossomose compreendem pleocitose discreta ou moderada com predomínio linfomononuclear, eosinofilorraquia, hiperproteinorraquia moderada, positividade nas provas imunológicas para *S. mansoni* (imunofluorescência indireta, ELISA, hemaglutinação, *Western blot*) e síntese intratecal de anticorpos específicos.

Os exames de neuroimagem representam recurso adicional que propiciam maior segurança no diagnóstico presuntivo, apesar de não apresentar alta especificidade. Dos exames de neuroimagem, a RM é o que apresentarem maior sensibilidade evidenciando: alargamento do diâmetro medular nos segmentos comprometidos, com hipossinal em T1, hipersinal em T2 e realce heterogêneo após contraste (Figura 182.9). Apesar da baixa especificidade, essas alterações são valiosas no diagnóstico presuntivo, particularmente quando avaliadas em conjunto com os dados indicativos de infecção por *S. mansoni* (parasitológico de fezes, biopsia retal, provas sorológicas) e anormalidades

do LCR.

O diagnóstico diferencial da mielorradiculopatia esquistossomótica abrange tuberculoma, cisticercose, sífilis, neoplasia, mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), mielite viral, mielite transversa idiopática, mielopatia vacuolar pelo HIV, esclerose múltipla, mielites fúngicas (criptococose, histoplasmose), síndrome de Guillain-Barré, lúpus eritematoso sistêmico, entre outros.

Tratamento clínico

Excetuando a forma tumoral da esquistossomose encefálica em que a melhor conduta é a extirpação cirúrgica do granuloma, a grande maioria dos casos de meningomielorradiculite tem indicação apenas do tratamento clínico. A maioria dos autores considera que a instituição precoce do tratamento seja fator determinante no prognóstico evolutivo.[19,20]

Assim como em várias outras doenças parasitárias do SNC em que a resposta imunológica do hospedeiro representa importante componente do mecanismo fisiopatológico, há vários aspectos polêmicos envolvidos no tratamento da neuroesquistossomose. Uma das principais razões é o desconhecimento da história natural da neuroesquistossomose e a heterogeneidade sintomatológica, podendo ocorrer casos de flutuações ou até mesmo de regressão espontânea do quadro neurológico.

O tratamento farmacológico da neuroesquistossomose compreende substâncias esquistossomicidas (praziquantel e oxamniquina) e corticosteroides não havendo, contudo, um consenso sobre o melhor esquema terapêutico. Alguns preconizam a administração apenas de substâncias parasiticidas, pois a destruição dos vermes adultos levaria à interrupção de oviposições subsequentes, minimizando o risco de reações inflamatórias adicionais, que favorecem a regressão do processo inflamatório já existente. Contudo, a grande maioria dos pacientes que apresenta evolução favorável descrita na literatura recebeu concomitantemente corticosteroides.

Figura 182.9 Neuroesquitossomose medular. Ressonância nuclear magnética mostrando processo inflamatório medular com tumefação e realce heterogêneo na fase contrastada. Corte sagital. **A.** Sequência T2. **B.** Sequência T1 sem contraste. **C.** Sequência T1 com contraste.

Inexistem estudos metodologicamente adequados na avaliação comparativa dos esquemas terapêuticos na neuroesquistossomose. Entretanto, a análise dos dados da literatura recomenda a associação de corticosteroides e substâncias esquistossomicidas.

Em um estudo controlado com placebo no tratamento da esquistossomose, o praziquantel (60 mg/kg/dia durante 3 dias consecutivos) apresentou maior eficácia que oxamniquina (duas doses de 10 mg/kg) por meio da avaliação do exame de fezes e da biopsia retal. Na falta de estudos específicos sobre a melhor dose para o tratamento da neuroesquistossomose, é recomendável a adoção das doses citadas anteriormente dos medicamentos parasiticidas.

A administração de corticosteroides no tratamento da neuroesquistossomose é essencial e insubstituível na melhora clinicolaboratorial, na prevenção de vasculite necrosante e de lesões irreversíveis,[19] e deve ser iniciada o mais precocemente possível. Embora inexistam estudos terapêuticos bem conduzidos, a administração isolada de corticosteroides pode reverter rapidamente o quadro neurológico em instalação ou em progressão. Os corticosteroides mais frequentemente utilizados são: prednisona (dose inicial de 60 mg a 120 mg/dia) e dexametasona (dose inicial de 6 a 16 mg/dia); a dose deve ser paulatinamente reduzida e a suspensão é recomendada após normalização da contagem celular do LCR, com o objetivo de evitar recidivas clínicas.[19] Alguns autores recomendam a administração de metilprednisolona intravenosa (1 g/dia durante 5 ou 6 dias) nos casos de rápida progressão da paraparesia.

Embora a maioria dos autores administre um dos medicamentos esquistossomicidas no início da corticoterapia, alguns preconizam seu uso apenas após melhora ou estabilização neurológica obtida inicialmente com corticosteroides. Nos pacientes com convulsão, as substâncias epilépticas em geral podem ser interrompidas após o tratamento específico e evidência de regressão da lesão por imagem.

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica na neuroesquistossomose é atualmente restrita a extirpação de granulomas encefálicos com efeito de massa e laminectomia de mielopatias de etiologia duvidosa em que a biopsia pode ser elucidativa.

Prognóstico

É difícil determinar o prognóstico da esquistossomose encefálica ou medular com base nos dados da literatura. Muitos autores relacionam melhor evolução com precocidade na instituição da corticoterapia e atribuem a falta de recuperação clínica à demora do tratamento.

Na neuroesquistossomose medular, o prognóstico é mais favorável com envolvimento topográfico do cone medular e cauda equina que o dos segmentos mais altos da medula. É esperado que aproximadamente 60% dos pacientes apresentem melhora clínica, principalmente após corticoterapia. A recuperação ocorre gradualmente e varia de poucos dias a várias semanas, progredindo, em geral, até a 6ª semana. Contudo, alguns pacientes apresentam total refratariedade a qualquer tipo de tratamento, permanecendo com paraparesia ou paraplegia, distúrbios esfinctéricos e disfunção erétil como sequelas neurológicas.

No Brasil, com as campanhas de quimioterapia em massa da população, tem havido declínio importante da morbidade da esquistossomose, com significativa redução das formas mais graves.

Infecções amebianas

A amebíase do SNC é incomum e manifesta-se como meningencefalite, abscesso ou granuloma cerebral, conforme o tipo de ameba, o estado imunitário do hospedeiro e as circunstâncias da infecção. As espécies relacionadas com lesão neurológica são *Entamoeba histolytica* e amebas de vida livre, abrangendo *Naegleria fowleri*, espécies do gênero *Acanthamoeba* e *Balamuthia mandrillaris*; *Sappinia diploidea* foi identificada mais recentemente. As amebas de vida livre, atualmente, têm maior importância como agentes de lesão do SNC, existindo algumas centenas de casos registrados na literatura médica. No Brasil, são poucos os casos de neuroinfecção por amebas de vida livre, sendo relatados a partir de 1977. Espécies de *Acanthamoeba* também causam lesão de córnea.

Entamoeba histolytica

Abscesso cerebral é uma rara complicação da infecção por *E. histolytica*, a despeito da alta prevalência de amebíase, sintomática ou não, em diversos países do mundo. Essa ameba sobrevive no meio ambiente na forma de

cisto, que, se ingerido, transforma-se em trofozoíto no lúmen do intestino grosso, adere na mucosa e causa lise do tecido por meio de secreção de enzimas proteolíticas e citotoxinas. Colite é a lesão primária na amebíase, porém disseminação extraintestinal, por via sanguínea, é uma possibilidade em indivíduos infectados por cepas mais virulentas ou com menor resposta imunitária. O abscesso cerebral amebiano ocorre como lesão isolada ou associada a abscesso hepático ou pulmonar, muitas vezes não havendo colite clinicamente manifestada.[21]

Os pacientes com abscesso no SNC por *E. histolytica* apresentam-se febris e com cefaleia e outros sinais de hipertensão intracraniana, alguns mostrando meningismo. Evoluem com alterações motoras e redução do nível de consciência. As lesões localizam-se em qualquer lobo cerebral ou no cerebelo, podendo chegar a alguns centímetros de diâmetro. A TC de crânio revela lesão de contornos irregulares, sem parede definida, antecedida por fase inicial de cerebrite. A concomitância de abscesso amebiano em outras vísceras ou colite prévia, assim como a informação de viagens a áreas endêmicas, possibilita a suposição de diagnóstico correto. O diagnóstico laboratorial baseia-se na detecção de anticorpos séricos anti-*E. histolytica* (por ELISA, contraimunoeletroforese ou hemaglutinação), existentes na grande maioria dos pacientes. O diagnóstico definitivo é firmado pelo achado de trofozoítos característicos no pus aspirado do abscesso ou em tecido biopsiado. Mais recentemente, foi empregada a reação em cadeia da polimerase (PCR) para diagnóstico de encefalite por *E. histolytica*.

O tratamento abrange intervenção cirúrgica, com aspiração do material purulento e descompressão do parênquima cerebral, e uso de metronidazol, por via IV, 7,5 mg/kg (aproximadamente 500 a 750 mg em infusão de uma hora) cada 8 ou 6 h durante 10 dias. Nas crianças, o esquema é de 35 a 50 mg/kg de metronidazol, a cada 8 h, via IV, durante 10 dias. Sendo necessário, o tratamento poderá ser consolidado com fosfato de cloroquina, 500 mg/dia, via oral, por mais 2 a 3 semanas. Em pacientes com cistos de *E. histolytica* detectados nas fezes, o tratamento deverá ser completado com diloxanida, 500 mg por via oral de 8 em 8 h durante 10 dias ou com iodoquinol, 650 mg por via oral, de 8 em 8 h, por 20 dias. O prognóstico dos pacientes com abscesso cerebral amebiano é grave e sua sobrevida depende da precocidade do diagnóstico e da terapia adequada.

Naegleria fowleri

N. fowleri é uma ameba termofílica, que prolifera em temperaturas de até 45°C, sendo encontrada no solo e em rios e lagos, além de esgoto. Sobrevive por meses na forma de cisto. Esta e outras amebas de vida livre são também encontradas em piscinas, sendo que apenas altas concentrações de cloro matam os trofozoítos, observando-se que os cistos são ainda mais resistentes. O trofozoíto é altamente patogênico e causa meningencefalite amebiana primária, de curso agudo e fulminante, principalmente em crianças e jovens adultos. Existem cerca de 200 casos relatados em diversas regiões do mundo, vários dos quais relacionados com natação prévia em coleções de água aquecida. Não são conhecidas as razões da ocorrência de um número relativamente pequeno de casos de meningencefalite por *N. fowleri* frente ao alto número de indivíduos que se expõem em águas contendo essa ameba. O processo infeccioso tem início 3 a 15 dias depois da aspiração de água ou inalação de aerossóis contendo o microrganismo. A lesão primária ocorre na mucosa olfatória, penetrando os trofozoítos no plexo nervoso submucoso e na placa cribriforme, que alcança o espaço subaracnóideo e o líquido cefalorraquidiano adjacente ao bulbo olfatório, daí disseminando-se por via sanguínea para o restante do SNC. *Naegleria fowleri* causa necrose tecidual mediada provavelmente por uma protease que secreta. Há afluxo de neutrófilos, resultando em meningencefalite difusa, semelhante à causada por bactérias. Os principais achados patológicos são edema cerebral, meningencefalite purulenta aguda, encefalite necrosante hemorrágica, necrose fibrinoide de alguns vasos sanguíneos e existência de trofozoítos no tecido perivascular (não são encontrados cistos).[22]

Na anatomia patológica, o cérebro fica edemaciado e apresenta exsudato hemorrágico nas meninges tanto do cérebro como do cerebelo e do tronco cerebral. Os bulbos olfatórios e tratos e partes adjacentes dos lobos frontal e temporal contêm áreas de necrose hemorrágica. Um discreto infiltrado inflamatório mononuclear com hemorragia focal é visualizado nas meninges e há, em geral, extensa necrose do parênquima cerebral. *N. fowleri* ocorre no espaço subaracnóideo e em torno dos vasos no parênquima necrótico. Seus diâmetros variam de 8 a 15 mm, lembram macrófagos, mas podem ser distinguidas deles por seus núcleos vesiculares com grandes nucléolos centrais.

As manifestações clínicas da meningencefalite por *N. fowleri* têm início abrupto com febre elevada, cefaleia intensa, vômitos, fotofobia, rigidez de nuca e outros sinais de irritação meníngea. Alguns pacientes referem ter alterações no olfato e no paladar nos dias precedentes. O processo infeccioso evolui rapidamente, surgindo

obnubilação, alterações de comportamento, diplopia, turvação visual e paralisia de nervos cranianos, seguidos de crises convulsivas e coma. Acentuada hipertensão intracraniana, edema pulmonar e complicações cardíacas contribuem para que a morte aconteça, em geral, dentro de 1 semana do início dos sintomas.

O hemograma mostra leucocitose e desvio à esquerda. O LCR apresenta pleocitose, em geral acentuada, com predomínio de neutrófilos, existência de hemácias, elevação da proteinorraquia e redução da glicorraquia. A confirmação diagnóstica laboratorial é obtida pelo encontro de trofozoítos móveis no exame a fresco do sedimento do LCR ou pela cultura deste material, ou, ainda, pela demonstração de trofozoítos em biopsia de tecido cerebral. Sondas de DNA, reação em cadeia da polimerase, imunofluorescência e anticorpos monoclonais vêm sendo usados em laboratórios de referência para caracterizar gênero e espécie de *Naegleria*.

O diagnóstico de infecção por *N. fowleri* deve ser cogitado em pacientes com quadro clínico e liquórico sugestivo de meningite bacteriana, porém, sem evidência do agente causal, e que tenham praticado natação ou mergulho, principalmente em águas ambientais. Os poucos pacientes sobreviventes à infecção por essa ameba foram tratados com anfotericina B, que deve ser instituída muito precocemente, em doses altas, por via sistêmica e aplicada também por via intratecal. Outros antimicrobianos utilizados, em associação à anfotericina B, foram rifampicina, miconazol e sulfixazol. Apesar do péssimo prognóstico, não têm sido recomendadas medidas para prevenção da meningencefalite primária amebiana, exceto a proibição de natação em locais implicados em casos consecutivos da infecção.[22]

Acanthamoeba spp.

Espécies do gênero *Acanthamoeba* – *A. castellanii*, *A. polyphaga*, *A. culbertsoni*, *A. rhysodes* e outras – são agentes da encefalite amebiana granulomatosa. São amebas que também habitam o solo e a água, em diversas localizações geográficas, assumindo as formas de trozoíta ou de cisto. Aparentemente são pouco virulentas; já foram isoladas da faringe de pessoas sadias, além de se constatar que parte da população normal tem anticorpos contra seus antígenos. Em geral, a lesão do SNC causada por *Acanthamoeba* spp. ocorre em pessoas cronicamente doentes ou com deficiência imunológica, incluindo doenças linfoproliferativas, hepatopatia, diabetes melito, AIDS, transplantes de órgãos e imunossupressão por corticosteroides e quimioterápicos. Lesões amebianas primárias, na pele, no pulmão e nos seios da face, foram observadas semanas a meses antes das manifestações neurológicas, supondo-se que o microrganismo atinja o SNC por via hematogênica.[23] Constituem achados patológicos fundamentais no SNC: áreas de necrose hemorrágica na fossa posterior, gânglios da base e córtex cerebral; processo inflamatório crônico, com ou sem formação de granuloma, e leptomeningite nas áreas de lesão cortical; pan-angiite difusa; presença de trofozoítos e de cistos.[22,23]

O cérebro mostra focos de inflamação crônica ao redor de artérias e veias. A inflamação é tipicamente granulomatosa e inclui linfócitos, macrófagos, plasmócitos e células gigantes multinucleadas, mas pode ser necrosante. Há também infiltrado inflamatório crônico nas meninges. Trofozoítos e cistos de *Acanthamoeba* podem ser encontrados dentro ou ao redor dos vasos, e também em áreas relativamente livres de inflamação. As amebas medem de 15 a 40 mm de diâmetro e têm um núcleo vesicular proeminente com um nucléolo central denso. Os cistos são circundados por uma dupla membrana. Embora as lesões sejam morfologicamente idênticas, seja por *Acanthamoeba* ou *Balamuthia mandrillaris*, os organismos podem ser distinguidos imuno-histoquimicamente.

Tipicamente, a encefalite granulomatosa por *Acanthamoeba* spp. evolui na forma de alterações neurológicas insidiosas em pacientes fragilizados por outras doenças. As manifestações clínicas correspondem às de uma lesão expansiva do SNC: cefaleia, vômitos, visão borrada, diplopia, papiledema, desorientação, alucinações, irritabilidade e redução progressiva do nível de consciência, culminando em coma. Também são achados frequentes: hemiparesia, paralisia de nervos cranianos, crises epilépticas e ataxia. Febre e meningismo não são encontrados em todos os pacientes. Lesões papulonodulares, ulceradas ou abscedadas, localizadas ou disseminadas, são observadas em pacientes com AIDS e outras condições de imunossupressão grave. A sobrevida do paciente entre o início dos sintomas e a morte, que é a evolução usual, varia entre 1 semana e 6 meses. A lesão por *Acanthamoeba* deve ser cogitada em pacientes com lesão expansiva do SNC, especialmente se imunodeprimidos, envolvendo diagnóstico diferencial particularmente com infecções por micobactérias, fungos e *Toxoplasma*. A TC de crânio, em geral, mostra múltiplas lesões hipodensas e edema, com ou sem reforço, no cérebro e cerebelo. Em certos casos, as lesões localizam-se na região cortical e subcortical e podem sugerir infartos cerebrais.[22]

O LCR de pacientes com meningencefalite por *Acanthamoeba* spp. apresenta pleocitose (inferior a 1000/mm^3),

com predomínio linfocitário, hiperproteinorraquina e hipoglicorraquia. Se não houver contraindicação para a punção liquórica, a amostra de LCR deve ser centrifugada em baixa rotação e o sedimento examinado em microscópio. Trofozoítos de *Acanthamoeba* movem-se lentamente e podem ser confundidos com macrófagos, o que é evitado observando-se preparação corada com Giemsa. A confirmação diagnóstica foi feita em alguns casos por cultivo da amostra em meios específicos para ameba, porém tem sido conseguida mais vezes com o exame histopatológico de tecido biopsiado das lesões cerebrais ou cutâneas. A lesão necrosante, granulomatosa ou não, contém trofozoítos e cistos, que são identificados pela sua micromorfologia, recorrendo-se a métodos imuno-histoquímicos para maior precisão quanto ao tipo de ameba, além de reação em cadeia de polimerase e sondas de DNA.

A maioria dos casos de infecção do SNC por *Acanthamoeba* foi diagnosticada imediatamente antes ou após a morte dos doentes, prejudicando a aquisição de experiência na terapêutica contra essa ameba. Supõe-se que pentamidina e propamidina possam ser úteis, a julgar pela sensibilidade de *Acanthamoeba in vitro* e pela eficácia do tratamento tópico com a segunda substância em casos de queratite amebiana. Relatos de casos de sobreviventes à infecção por *Acanthamoeba* sugerem a possibilidade de cura com a utilização de pentamidina, fluconazol, cetoconazol, flucitosina, amicacina, sulfadiazina e miltefosina,[22,23] isoladamente ou em associação de duas a três substâncias. Não são conhecidas medidas de prevenção das infecções por *Acanthamoeba* spp.; contudo, é recomendável que imunodeprimidos evitem exposição da pele e mucosas a solo e água não descontaminada.

Balamuthia mandrillaris

Balamuthia mandrillaris (amebas de vida livre da ordem *Leptomyxida*) foi identificada como agente de infecção oportunista, em homens e animais, em 1990. Aproximadamente 90 casos humanos foram já relatados, isolando-se essa ameba de água ambiental e do solo. *B. mandrillaris* causa meningencefalite granulomatosa subaguda ou crônica, tanto em pacientes imunocompetentes, principalmente crianças, como em adultos com doenças subjacentes, tais como AIDS, diabetes, insuficiência renal crônica e etilismo. Presume-se que a ameba alcance o SNC por via hematogênica, onde provoca processo inflamatório crônico, com ou sem formação de granulomas; trofozoítos e cistos de *B. mandrillaris* tendem a estar agrupados em torno dos vasos sanguíneos, o que implica vasculite e necrose hemorrágica do tecido cerebral.[22]

Febre, cefaleia, vômitos, nistagmo, papiledema, paralisia de nervos cranianos, hemiparesia e crises convulsivas são manifestações frequentes. Hipertensão intracraniana e outras complicações geralmente levam à morte, o que ocorre entre 1 semana a vários meses depois do início dos sintomas. Lesões, sintomáticas ou não, também foram encontradas em pulmões, rim, adrenal e pele. O exame por neuroimagem revela lesões hipodensas e com reforço após contraste, aspecto que é semelhante ao verificado em diversas outras infecções do SNC. Os achados do LCR compreendem pleocitose discreta a moderada, predomínio de linfócitos, hiperproteinorraquia e redução do nível de glicose. Tal como em infecções por outras amebas de vida livre, *B. mandrillaris* deve ser pesquisada em exame direto do sedimento do LCR. Contudo, obtenção de biopsia da lesão cerebral é o método de maior sensibilidade para o diagnóstico, possibilitando a observação de trofozoítos e cistos e identificando-os com antissoros específicos. Não existe tratamento antiamebiano definido para neuroinfecção por *B. mandrillaris*, mas os poucos pacientes que sobreviveram foram medicados com uma combinação de pentamidina, eritromicina ou claritromicina, mais sulfadiazina, 5-fluorcitosina, fluconazol e fenotiazínicos.[22]

Doenças parasitárias na imunodeficiência

A condição de imunodeficiência pode favorecer o comprometimento do SNC por inúmeros parasitas, pela maior facilidade de invasão por eles ou pela reativação de infecção previamente latente. Embora a imunodeficiência possa ser resultante de múltiplas causas (substâncias imunossupressoras, diabetes melito, deficiências imunológicas de caráter genético, desnutrição, entre outras), atualmente a infecção pelo HIV é o principal responsável. Apesar dos benefícios dos potentes esquemas combinados das substâncias antirretrovirais, a disseminação progressiva da AIDS pelo país, em um processo de interiorização da distribuição da infecção pelo HIV, sobrepôs regiões endêmicas em diferentes doenças parasitárias, acarretando aumento do número de coinfecções. Uma preocupação cada vez crescente é a possibilidade de interação e interferência mútua entre o HIV e o parasita, modificando a história natural de ambas a doenças.[24] É sabido que a imunodeficiência causada pelo HIV pode favorecer o surgimento de inúmeras infecções oportunistas, incluindo várias doenças tropicais. Pode também alterar a história natural das

doenças parasitárias, assim como dificultar o diagnóstico e reduzir a eficácia do tratamento. Por exemplo, a neurotoxoplasmose e a doenças de Chagas resultam de reativação de infecção latente e as manifestações clínicas da meningencefalite podem ser mais frequentes e graves nos indivíduos infectados pelo HIV. Em contrapartida, a parasitose pode agravar a infecção pelo HIV e acelerar a progressão clínica para AIDS. Esta situação pode ser exemplificada na coinfecção HIV-*Trypanosoma cruzi*. Nos pacientes infectados pelo HIV ocorre maior nível de parasitemia; por sua vez, a reativação da doença de Chagas promove elevação significativa da carga viral de HIV, que afeta a história natural de ambas as doenças.

Neurotoxoplasmose

Conceito

Infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, parasita coccidiano, com um ciclo de reprodução sexuada em felinos e que tem, como hospedeiros intermediários, o ser humano, outros mamíferos e aves. Muito embora a infecção ocorra amplamente em todo o mundo, a doença humana é relativamente infrequente.

Antes da era AIDS, a toxoplasmose cerebral era considerada complicação incomum da infecção pelo *T. gondii* nos indivíduos recebendo substâncias imunossupressoras. A partir da década de 1980, com a pandemia da AIDS, houve significativo incremento global de casos de encefalite por toxoplasmose, inclusive no Brasil, favorecido pela elevada frequência de exposição prévia confirmada pelos estudos soroepidemiológicos.

Epidemiologia

A prevalência de toxoplasmose nos pacientes infectados pelo HIV depende da região geográfica considerada, pois há grande variação dos índices dessa infecção parasitária, de acordo com o país e grupos socioeconômicos. Nos EUA, a soroprevalência varia de 3 a 30% e na França de 73 a 90%. No Brasil, os dados disponíveis revelam ampla variação, de 40 a 80%, de acordo com fatores geográficos, climáticos, hábitos alimentares, tipo de trabalho.

Nos pacientes com AIDS, a encefalite por *T. gondii* é a principal infecção oportunista do SNC e a principal causa de sinais neurológicos localizados.

Etiopatogenia

A infecção humana pelo *T. gondii* pode ocorrer de diversas maneiras. Oocistos são eliminados pelas fezes de gatos e outros felinos e permanecem infectantes por longos períodos no meio ambiente. A partir da sua existência no solo e sua dispersão por vetores passivos, tais como moscas, outros insetos e vermes, podem contaminar alimentos que, uma vez ingeridos, podem causar a infecção no hospedeiro. Outra forma de infecção ocorre por meio da ingestão de cistos do parasita presentes em carne crua ou malcozida de animais infectados. São descritas também a transmissão congênita e, menos frequentemente, a transmissão transfusional e por transplante de órgãos.

Fisiopatologia

A vasta maioria dos indivíduos infectados por *T. gondii* permanece assintomática. A elevada frequência de indivíduos com existência de anticorpos IgG contra *T. gondii* evidencia a capacidade do sistema imunológico no controle da infecção, o que depende principalmente da imunidade celular para evitar o surgimento da doença.

Em contraposição, nos indivíduos imunodeprimidos podem ocorrer graves complicações, frequentemente fatais, particularmente naqueles com linfoma, transplante de medula óssea ou de órgãos e AIDS.[25]

Nos pacientes com AIDS, a doença costuma ocorrer nas fases mais avançadas de imunodeficiência, em geral com contagem de CD4 inferior a 200/mm^3. Resulta quase sempre de reativação de infecção latente, sendo raramente consequente à infecção recém-adquirida. Por conseguinte, 97% destes pacientes apresentam anticorpos IgG mas não IgM. A probabilidade do desenvolvimento de neurotoxoplasmose nos indivíduos infectados pelo HIV e apresentando anticorpos anti-*T. gondii* foi estimada no Brasil em 28%.

Anatomia patológica

Aspectos macroscópicos

O cérebro contém lesões necróticas multifocais de tamanhos variados (Figura 182.10). Pode haver hemorragia associada. Lesões mais antigas são císticas devido à reabsorção de material necrótico. Os núcleos da base são frequentemente envolvidos, mas qualquer parte do cérebro pode estar afetada. Ocasionalmente o envolvimento cerebral resulta em um processo encefalítico sem lesões focais óbvias ao exame macroscópico.

Aspectos microscópicos

Abscessos necrosantes ou focos de necrose coagulativa são circundados por células inflamatórias mono e polimorfonucleares, capilares neoformados, astrócitos reativos e micróglia. Infiltrados de linfócitos e macrófagos circundam os vasos sanguíneos. Outros achados incluem proliferação intimal e trombose, necrose fibrinoide e hemorragia perivascular. Taquizoítos intra e extracelulares (também conhecidos como endozoítas ou trofozoítos) são em geral abundantes. Eles são ovais ou em forma de crescentes e medem de 2 a 4 ou 4 a 8 mm. Aqueles dentro de células podem estar aglomerados (em vacúolos ou pseudocistos maiores) ou aparecer livres no citoplasma celular. Eles podem ser visualizados quando corados pela hematoxilina e eosina, mas são mais bem evidenciados e distinguidos de outros protozoários por imuno-histoquímica. Cistos que medem até 20 a 100 mm de diâmetro e contendo grande número de bradizoítas (também contendo cistozoítos), podem ocorrer dentro ou na periferia de áreas necróticas. Lesões crônicas consistem de espaços císticos contendo macrófagos e só raros taquizoítos.

A toxoplasmose cerebral ocasionalmente causa processo inflamatório difuso (encefalite), não necrosante, com nódulos microgliais esparsos e gliose astrocitária, que envolve tanto a substância branca como a cinzenta.

Manifestações clínicas

O modo de instalação é variável, mas é predominantemente insidioso, e evolui no decorrer de semanas; menos comumente, pode surgir sob a forma de confusão mental de início agudo. O quadro clínico compreende as manifestações da síndrome de hipertensão intracraniana por efeito de massa (cefaleia, distúrbios do comportamento, sonolência confusão mental, letargia, coma) associadas a sinais neurológicos, de acordo com a topografia das lesões, evidenciados por sinais localizatórios (hemiparesia, afasia, hemi-hipoestesia, hemianopsia, ataxia, crises epilépticas parciais, síndrome parkinsoniana, hemicoreia, hemibalismo).

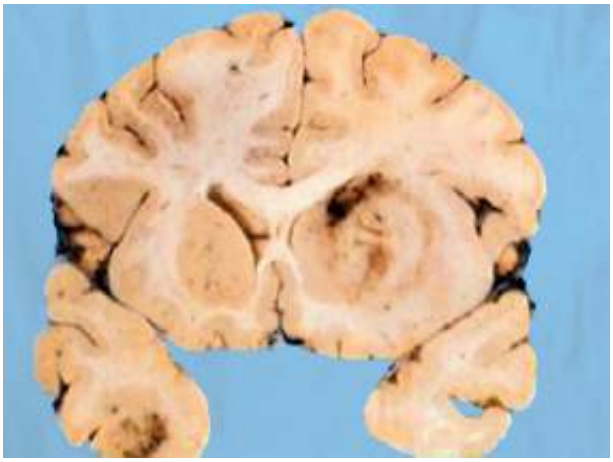

Figura 182.10 Neurotoxoplasmose. Corte coronal do cérebro mostrando duas lesões necro-hemorrágicas, uma localizada nos núcleos da base, à direita, e outra no lobo temporal esquerdo.

Nos pacientes transplantados, as manifestações clínicas da encefalite por *T. gondii* podem assumir características predominantemente de hipertensão intracraniana, com menor frequência de sinais localizatórios.

Diagnóstico

A suspeita de encefalite por *T. gondii* nos indivíduos infectados pelo HIV é justificada principalmente naqueles que apresentam contagem de CD4 inferior a 200 células/mm^3.

A maioria dos pacientes apresenta anticorpos IgG contra *T. gondii*; os testes mais comumente utilizados na

prática são as reações de imunofluorescência indireta e ELISA. Pela elevada frequência de positividade destes testes na nossa população, a simples constatação de um resultado positivo não é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico. Entretanto, um resultado negativo coloca em dúvida a etiologia, pois é observada em tão somente 3 a 6% dos casos.[26]

Os exames de neuroimagem são de fundamental importância pois podem evidenciar lesões granulomatosas, geralmente múltiplas (Figura 182.11). A TC do crânio revela lesões arredondadas, iso ou hipodensas, com reforço de contorno irregular na fase contrastada, localizadas nos gânglios da base, na profundidade da substância branca ou na junção das substâncias cinzenta e branca, circundadas por edema cerebral. A ressonância nuclear é mais sensível que a tomografia e frequentemente revela lesões em maior número que a tomografia, principalmente as de localização na fossa posterior.

O exame do LCR pode ser realizado apenas quando não houver síndrome de hipertensão intracraniana importante e os exames de neuroimagem são imprescindíveis na decisão sobre a realização ou não da punção do LCR. Assim, pacientes apresentando rebaixamento do nível de consciência ou sinais indicativos de comprometimento de estruturas da fossa posterior ou de nervos cranianos devem ser alvo de cuidadosa análise dos exames de neuroimagem. Se a TC ou a RM revelarem efeito de massa importante, mesmo na ausência de desvios da linha média, ou então a ocorrência de lesões localizadas na fossa posterior (cerebelo e tronco encefálico), a punção do LCR está contraindicada. O LCR pode ser normal ou evidenciar anormalidades inespecíficas como pleocitose (geralmente inferior a 100 células/mm^3) de predomínio linfomononuclear, hiperproteinorraquia (50 a 200 mg/100 mℓ) com elevação dos teores de gamaglobulinas e, ocasionalmente, hipoglicorraquia. A maior contribuição do LCR está na exclusão de outras infecções (ver Diagnóstico diferencial). A existência de anticorpos contra *T. gondii* no LCR é observada em 60 a 80% dos casos. A valorização da síntese intratecal de anticorpos anti-*T. gondii* é tema polêmico por apresentar baixa sensibilidade. Mais recentemente, alguns estudos têm evidenciado a utilidade da reação em cadeia da polimerase no LCR.[27]

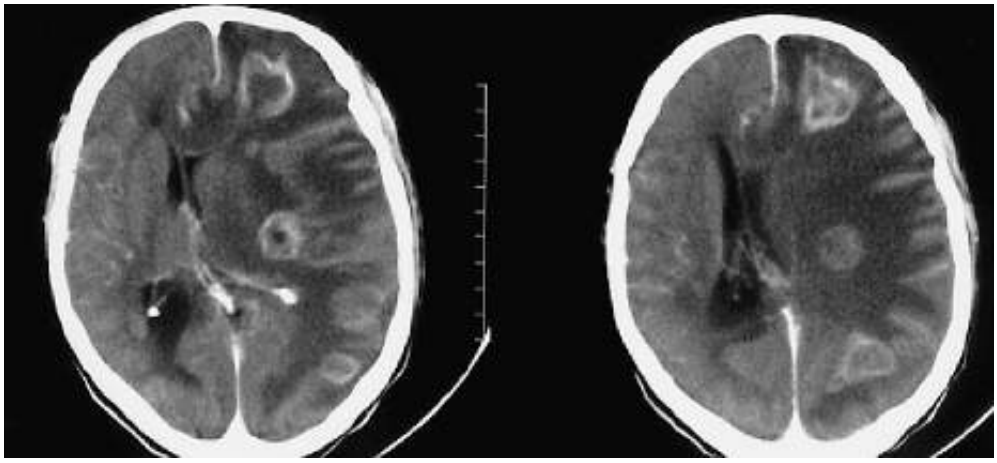

Figura 182.11 Neurotoxoplasmose. Ressonância magnética mostrando várias lesões granulomatosas de contorno irregular, com realce, circundadas por edema cerebral. O intenso efeito de massa provoca desvio da linha média.

O diagnóstico clinicolaboratorial, portanto, é apenas de caráter presuntivo, sendo sua confirmação dependente da resposta favorável ao tratamento empírico para toxoplasmose.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de lesões com efeito de massa em indivíduos infectados pelo HIV incluem: parasitas (neurocisticercose), fungos (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, histoplasmose, aspergilose, mucormicose, paracoccidioidomicose), bactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*), neoplasias (linfoma primário do SNC, glioma, sarcoma de Kaposi, metástases), doenças cerebrovasculares (isquemia, hemorragia intracerebral). A leucoencefalopatia multifocal progressiva, apesar de também evidenciar sinais neurológicos localizatórios, é distinguível clinicamente pela ausência da síndrome de hipertensão intracraniana e pela existência de lesões típicas na substância branca na RM. O exame de SPECT (*single photon emission computerized tomography*) pode auxiliar no diagnóstico de linfoma primário. No Brasil, deve ser considerada também a possibilidade de reativação da

infecção pelo *Trypanosoma cruzi*.

Tratamento

A terapêutica ideal continua sendo o uso combinado de sulfadiazina 1,0 g VO de 6 em 6 h, pirimetamina 75 a 100 mg, via oral, no 1º dia e a seguir 25 a 50 mg/dia, e ácido folínico 10 a 15 mg/dia, por via oral; esta última substância é recomendada para amenizar os efeitos supressivos das outras sobre a medula óssea. Este esquema deverá ser mantido por 4 a 6 semanas; após este período, a dose é reduzida à metade e mantida em longo prazo, para evitar recidivas. A alternativa terapêutica para os pacientes alérgicos às sulfas, muito embora de eficácia menor, consiste na associação de clindamicina 900 a 1.200 mg de 6 em 6 h, por via oral, pirimetamina 75 a 100 mg/dia, via oral, no 1º dia e a seguir 25 a 50 mg/dia, e ácido folínico 10 a 15 mg/dia, por via oral. Existem relatos de sucesso terapêutico com o uso de doses elevadas de sulfametoxazol-trimetoprima por via intravenosa.

Recentemente, surgiram evidências consistentes de que o esquema de manutenção poderia ser interrompido nos pacientes com boa resposta ao tratamento antirretroviral de alta eficácia, caracterizada por reduzida carga viral de HIV e incremento significativo da contagem de linfócitos T CD4.[28] Entretanto, são necessários novos estudos corroborando a conveniência e segurança, assim como melhor definição dos critérios clinicolaboratoriais para adoção desta medida.

A utilização de dexametasona ou de outros corticosteroides deve ser desencorajada pois sua ação contra o edema vasogênico pode propiciar aparente melhora sintomatológica sem, contudo, implicar resolução das lesões granulomatosas. A dexametasona deve ser restrita aos pacientes cujo efeito de massa seja de suficiente magnitude que envolva risco iminente de herniação cerebral; mesmo assim, esta substância deve ser administrada pelo menor prazo possível para não prejudicar o julgamento da eficácia terapêutica. A grande maioria dos pacientes com neurotoxoplasmose, por apresentar previamente atrofia cerebral consequente à encefalopatia pelo HIV, tem boa complacência da cavidade intracraniana, tolerando um regime de hipertensão intracraniana com menores riscos de herniação encefálica. Portanto, os corticosteroides devem ser utilizados de modo parcimonioso, assim como são desnecessárias intervenções mais agressivas como a craniotomia descompressiva.

Resposta terapêutica

O tratamento é eficaz em 70 a 85% dos pacientes[25] e, após 10 a 14 dias, deve ocorrer significativa melhora clínica e regressão parcial das lesões nos exames de neuroimagem. Cerca de 74% dos pacientes apresentam melhora clínica até o final da primeira semana e 91% até 14 dias. A persistência ou agravamento do quadro clínico e dos achados de imagem após este período configura insucesso terapêutico e coloca em dúvida o diagnóstico de neurotoxoplasmose.

O cuidado no julgamento de melhora clínica deve levar em consideração a condição prévia dos pacientes, como a ocorrência de atrofia cerebral e cerebelar por encefalopatia pelo HIV e eventuais sequelas neurológicas por outras infecções oportunistas do passado. Dessa maneira, é possível que mesmo com a resolução do processo atual persistam déficit cognitivo e/ou sinais localizatórios, não configurando necessariamente falha terapêutica e diagnóstico equivocado.

Nos casos refratários ao tratamento, há indicação formal da realização de biopsia estereotáxica cuja contribuição no esclarecimento etiológico pode ser decisiva na correção da conduta terapêutica. Contudo, esse procedimento nem sempre é elucidativo devido a resultados inconclusivos resultantes mormente de incorreções do ato cirúrgico na obtenção de material apropriado e de limitações das técnicas laboratoriais. Adicionalmente, a biopsia envolve alguns riscos: morbidade de 5 a 12% e mortalidade de 2 a 3%. Apesar disso, o potencial benefício da biopsia no esclarecimento diagnóstico de casos duvidosos suplanta os eventuais riscos da intervenção, particularmente quando esgotados os demais recursos de investigação.

Doença de Chagas

Conceito

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário da família Trypanosomatidae e ordem Kinetoplastida, transmitida ao homem, em condições naturais, pela picada de insetos triatomíneos.

Epidemiologia

A doença de Chagas constitui uma ameaça para milhões de pessoas na América Latina, mas o risco é consideravelmente menor do que em décadas passadas. O controle da doença de Chagas progrediu e os países do Cone Sul, Uruguai, Argentina, Chile e grande parte do Brasil, são agora considerados livres da transmissão vetorial.

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* é considerada uma antropozoonose e é transmitida ao homem, na natureza, por meio da picada de insetos hematófagos (triatomíneos de diferentes gêneros e espécies) que, por sua vez, se infectaram ao se alimentar de sangue de animais silvestres ou de seres humanos contendo as formas tripomastigotas do parasita em circulação.

É considerada uma doença endêmica no continente americano, com casos autóctones identificados desde o sul dos EUA até o sul da Argentina. Estima-se que cerca de 14 milhões de pessoas estejam infectadas por *T. cruzi* e que no Brasil existam 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos com doença de Chagas crônica. De modo geral, aceita-se que a infecção humana pelo *T. cruzi* originou-se do contato homem-triatomíneo domiciliado, dispersando-se a partir da invasão humana de nichos silvestres e da migração, esta determinada por fatores sociais, econômicos e políticos. Atualmente, com a progressiva erradicação da infestação domiciliar pelo *Triatoma infestans* por meio de medidas adequadas de controle vetorial, a transmissão natural da doença de Chagas caminha para a extinção no Brasil. Isto posto, ganham destaque, na manutenção da endemia, mecanismos alternativos de transmissão, muitos deles acidentais, como a via transfusional, a via oral (suco de açaí e caldo de cana), os transplantes de órgãos e a transmissão congênita.

Etiopatogenia

A gravidade dos sinais e sintomas que se seguem à infecção no hospedeiro humano é bastante variável e a maioria dos indivíduos é oligossintomática, ou mesmo assintomática, e a forma aguda da doença é com frequência inaparente. Alguns pacientes apresentam a forma clássica da doença aguda, com febre, mialgias, edemas de tecido subcutâneo, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sinais de acometimento miocárdico. Caso o indivíduo sobreviva, o desenvolvimento de imunidade específica contra o parasita determina a redução da parasitemia e a remissão dos sinais e sintomas da fase aguda e o paciente evolui para as formas crônicas da infecção, sintomáticas ou não. Nesta fase, apresenta parasitemia subpatente e existência de anticorpos específicos anti-*T. cruzi*. Durante a fase crônica, podem ocorrer elevações na parasitemia e reagudizações da doença em consequência da queda da condição imunológica do hospedeiro. Nos pacientes com AIDS, a doença de Chagas é considerada uma grave infecção oportunista pela possibilidade de reativação no SNC.

Doença de Chagas e AIDS

Nas últimas décadas, a expansão da epidemia de AIDS e a migração rural-urbana criaram as condições para a coinfecção HIV/*T. cruzi,* e, dessa maneira, as consequências da imunodepressão induzida pelo HIV sobre a evolução natural da doença de Chagas começaram a ser observadas.

Até o momento, cerca de 120 casos de reativação de doença de Chagas foram relatados na literatura. Com base na experiência de autores brasileiros,[29] a doença de Chagas pode ser considerada uma infecção oportunista nos pacientes com AIDS e a reativação ocorre em etapas avançadas da imunossupressão celular, uma vez que parcela considerável dos casos apresenta contagem de linfócitos CD4 abaixo de 100 cél./mm^3 no sangue periférico.

Anatomia patológica

Em pacientes imunocompetentes, com a forma aguda leve ou assintomática, provavelmente não há infecção do SNC; em alguns casos, pode ocorrer leve encefalite em focos esparsos. Nesses casos, pode haver regressão total das lesões ou persistir pequenos nódulos inflamatórios paucicelulares sem parasitos, sendo relativamente insignificantes e interpretados como de natureza residual. Lesões com parasitas latentes podem reativar posteriormente em condição de imunossupressão.

Nas formas reativadas, as lesões se apresentam como processo meningoencefalítico difuso ou como massas expansivas isoladas e hemorrágicas que consistem em inúmeras áreas de necrose e hemorragia e numerosos

parasitas em células gliais e macrófagos, mas raros nos neurônios, além de células inflamatórias.

O envolvimento do sistema nervoso em pacientes chagásicos imunossuprimidos difere do quadro neuropatológico descrito na fase aguda em três aspectos: a encefalite em múltiplos focos tende a adquirir um aspecto necrosante; alguns pacientes têm a forma tumoral, caracterizada pela presença de lesões necro-hemorrágicas únicas ou múltiplas, em geral localizadas nos hemisférios cerebrais; amastigotas são abundantes dentro dos macrófagos e células gliais, e podem ser confirmados com imuno-histoquímica.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da reativação nos pacientes com AIDS são as de meningencefalite aguda, lesões tumorais ou uma encefalite granulomatosa denominada "chagoma cerebral". Destas, a meningencefalite é a apresentação mais comum, com febre, cefaleia, crises epilépticas e sinais neurológicos localizatórios.

Diagnóstico

O LCR revela leve pleocitose, predominantemente linfomonocitária, hiperproteinorraquia e, ocasionalmente, leve hipoglicorraquia e a existência de tripanossomas móveis visíveis à microscopia direta do sedimento centrifugado.

Os exames de neuroimagem são de grande importância, pois revelam lesões hipodensas (TC) ou hipointensas (RM), frequentemente múltiplas, com ou sem reforço na fase contrastada (Figura 182.12). Esses achados são indistinguíveis daqueles observados na encefalite por *Toxoplasma gondii*. O envolvimento preferencial da substância branca subcortical, em contraposição aos gânglios da base e tálamo na toxoplasmose, pode auxiliar na diferenciação.

Figura 182.12 Doenças de Chagas. TC do crânio mostrando lesão hipodensa, de contorno irregular, com realce de contraste e circundada por edema cerebral.

Como a doença de Chagas relacionada com AIDS representa a reativação de *T. cruzi* adquirida antes da infecção pelo HIV, as provas sorológicas são virtualmente sempre positivas. Nos casos duvidosos, a biopsia cerebral estereotáxica pode ser útil na definição etiológica.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) para *T. cruzi* parece representar recurso adicional para o estabelecimento diagnóstico, por meio da pesquisa no sangue e/ou no LCR.

Tratamento

Os medicamentos utilizados no tratamento etiológico da doença de Chagas são ainda limitados. Benznidazol e nifurtimox apresentam moderada ação antitripanosoma. O esquema de administração de benznidazol é de 5 mg/kg/dia, com a dose dividida em duas ou três tomadas durante 60 dias, e o de nifurtimox de 8 a 10 mg/kg/dia,

divididos em três tomadas, durante 60 a 90 dias. Em um estudo comparativo, benznidazol (5 mg/kg/dia) apresentou maior eficácia e melhor tolerância que nifurtimox.

Não há informações a respeito da penetração destes medicamentos no SNC e nem sobre a eficácia nos indivíduos infectados pelo HIV. Apesar da existência de tratamento farmacológico, a maioria dos pacientes com reativação de *T. cruzi* no SNC apresenta evolução rápida para o óbito. Por este motivo, é recomendada a instituição precoce do tratamento quando ainda não existirem graves alterações neurológicas. Observamos um caso de meningencefalite chagásica em um paciente com AIDS, com boa resposta ao tratamento com benznidazol, de forma similar a outro paciente imunodeprimido por substâncias imunosupressoras. Há, na literatura, o relato de melhora clínica com benznidazol e subsequente administração de itraconazol e fluconazol. Embora não haja outras experiências relatadas com estas últimas substâncias no tratamento de doença de Chagas em humanos, o itraconazol é eficaz nos modelos experimentais. A profilaxia secundária deve ser mantida nos pacientes que respondem à terapêutica.

Estrongiloidíase

Conceito

É uma helmintíase, causada *pelo Strongyloides stercoralis*, parasita de ciclo evolutivo complexo, comum em regiões tropicais e subtropicais do globo.

Etiopatogenia

As fêmeas partenogenéticas parasitam as porções altas do intestino delgado do homem, onde põem ovos embrionados que eclodem e liberam as larvas rabditoides que, por sua vez, penetram através da mucosa e são eliminados com as fezes. No meio externo, em condições propícias, evoluem para larvas filarioides infectantes, que têm a capacidade de penetrar ativamente através da pele e das mucosas do hospedeiro humano. Após a penetração, as larvas atingem a corrente sanguínea e chegam até os pulmões. Aí, atravessam os capilares e atingem os alvéolos, migram em direção à traqueia e são deglutidas, chegando ao duodeno e porções altas do jejuno, onde evoluem para formas adultas, que dão origem a novas larvas rabditoides.

Outro tipo de ciclo biológico ocorre quando as larvas rabditoides evoluem, no meio externo, para formas adultas, machos e fêmeas, que aí se acasalam e dão origem a larvas filarioides infectantes.

Um terceiro ciclo pode ocorrer dentro do próprio hospedeiro, no qual as larvas rabditoides dão origem a larvas filarioides infectantes que, por sua vez, podem chegar até a circulação sanguínea a partir da penetração pela mucosa intestinal ou pela pele da região perianal. Esta última forma de infestação representa risco potencial para causar a disseminação da parasitose, caso o hospedeiro apresente condições predisponentes.

Estrongiloidíase disseminada

A estrongiloidíase disseminada é o acometimento, pelo *S. stercoralis*, de órgãos ou sistemas não habitualmente alcançados durante o ciclo biológico do parasita e está condicionada a situações que levam à imunossupressão do hospedeiro, como doenças hematológicas, transplantes de órgãos e tecidos, AIDS, uso de substâncias citostáticas e corticosteroides.[30]

Nestes casos, larvas filarioides, originadas em grande número, invadem as superfícies mucosas do intestino e chegam até a circulação, se disseminam pelo organismo, inclusive o SNC, frequentemente acompanhadas por bactérias intestinais.

Anatomia patológica

Os achados patológicos podem incluir: a ocorrência de larvas em leptomeninges, por vezes com microinfartos que resultam de obstrução capilar por parasitos, conversão dos microinfartos em abscessos cerebrais e meningite bacteriana.

Quadro clínico

As manifestações clínicas compreendem cefaleia, distúrbios da consciência, crises parciais ou generalizadas, paresias e sinais meníngeos. As manifestações maiores são resultantes de meningite bacteriana causada por enterobactérias. Na maioria dos casos esta é secundária à contaminação das meninges durante bacteriemia persistente ou recorrente associada à migração das larvas infectantes. Postula-se que estas carreiem microrganismos como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia* e enterococos. O fato de as larvas raramente serem detectadas no interior do SNC sugere que a meningite bacteriana seja resultante da contaminação ocorrida durante a bacteriemia e não pela invasão direta das larvas de *Strongyloides stercoralis*. Entretanto, embora estas possam ser ocasionalmente detectadas no LCR, o diagnóstico de estrongiloidíase do SNC é difícil e muitas vezes tardio. Pode também ser suspeitado nos pacientes imunossuprimidos que apresentam anormalidades neurológicas e existência de larvas de *S. stercoralis* nas fezes, no aspirado duodenal ou no escarro.

Os exames sorológicos pesquisando anticorpos IgG contra *S. stercoralis* por ELISA, imunofluorescência indireta ou *Western blotting* podem confirmar o diagnóstico. Entretanto, na síndrome de hiperinfecção podem ser persistentemente negativos, particularmente nos pacientes com AIDS.

Tratamento

O tratamento de escolha é o tiabendazol, na dose de 50 mg/kg/dia (dose máxima de 3 g/dia), em duas tomadas, de preferência às refeições, por pelo menos 10 dias, na dependência da evolução clínica. Nos pacientes com AIDS, aconselha-se a repetição mensal da terapêutica, por 2 ou 3 dias, devido ao fato de as recidivas serem frequentes. As substâncias alternativas são o albendazol, na dose diária de 800 mg, repartida em duas tomadas, durante 10 a 14 dias, e a ivermectina, dose oral de 150 a 200 mg/kg/dia, durante 7 dias em casos de hiperinfecção. No entanto, inexistem estudos comprovando a eficácia destas duas substâncias nas formas disseminadas da doença.

Nas formas disseminadas da doença, além do tratamento antiparasitário, é necessária a administração concomitante de antimicrobianos com cobertura para bactérias gram-negativas (cefalosporinas, aminoglicosídios, quinolonas), uma vez que septicemia bacteriana acompanha de forma sistemática a migração larvária maciça pelo organismo humano. No caso de acometimento do SNC, o uso de ceftriaxona, na dose de 2 g de 12 em 12 h, pode ser uma opção adequada.

Prognóstico

Apesar da instituição do tratamento, a maioria dos casos descritos até agora apresenta evolução fatal e, frequentemente, o diagnóstico de estrongiloidíase disseminada é estabelecido por ocasião da necropsia.

Prevenção

A estrongiloidíase disseminada pode ser prevenida. É altamente recomendável que todos os pacientes imunodeprimidos sejam submetidos à investigação de *S. stercoralis* por meio do exame coproparasitológico e tratados com tiabendazol.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, da Disciplina de Neurorradiologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, pelo fornecimento de algumas ilustrações de neuroimagem, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro a Osvaldo M. Takayanagui (Proc. N. 305553/2006-2).

Capítulo 183

Urgências Neurológicas

Leonardo de Deus Silva

Urgências cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares podem ser consideradas as mais importantes urgências neurológicas, visto que o acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de incapacidade física no mundo e a terceira principal causa de morte. O AVC se divide inicialmente em isquêmico ou hemorrágico. Os AVC isquêmicos (AVCI) são os mais comuns, perfazendo aproximadamente 70 a 75% dos casos, enquanto os AVC hemorrágicos (AVCH) correspondem a 25 a 30%.

Acidente vascular cerebral isquêmico

Os AVCI podem ser subdivididos em: estenose ou oclusão de grandes artérias; oclusão de pequenas artérias; cardioembolismo; hemodinâmicos; vasculopatias não ateroscleróticas; distúrbios de hipercoagulabilidade e infartos de causa indeterminada.

A ausência de fluxo sanguíneo, por qualquer uma dessas causas, leva a uma cascata de alterações bioquímicas, com disfunção enzimática celular e acidose láctica, influxo de cálcio e sódio e efluxo de potássio, que culmina com a morte celular. As alterações isquêmicas dependem da tolerância do tecido nervoso à ausência de oxigênio e glicose. O fluxo sanguíneo cerebral é da ordem de 50 a 55 mℓ/100 g/min e o limiar para a instalação de alterações celulares irreversíveis é 8 a 10 mℓ/100 g/min. Quando esse fluxo permanece entre 8 e 18 mℓ/100 g/min, o tecido nervoso em sofrimento apresenta alterações ainda reversíveis e essa região em isquemia, mas com potencial de recuperação, é denominada penumbra isquêmica. As terapias atualmente disponíveis para o AVCI se concentram na proteção e na recuperação da penumbra isquêmica.

Em relação aos subtipos de AVCI, o que é causado pela doença aterosclerótica de grandes vasos ocorre comumente em pacientes com fatores de risco para doença vascular como diabetes melito, hipertensão arterial e tabagismo. Um fenômeno comumente relatado por pacientes com aterosclerose das grandes artérias que irrigam o cérebro é o ataque isquêmico transitório (AIT); eles se referem a déficits neurológicos focais, presumivelmente relacionados com a isquemia do cérebro ou da retina, que duram menos de 24 h e ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com AVC de origem aterotrombótica. Os AIT referidos pelo paciente sempre apresentam correlação com o vaso acometido. Os AIT da circulação carotídea se manifestam comumente como amaurose fugaz, disfunção sensitiva ou motora relacionada com um lado do corpo, hemianopsia homônima contralateral ou qualquer combinação desses sintomas. Já os AIT com origem na circulação vertebrobasilar se manifestam como disfunção sensitiva ou motora bilateral ou alternante, perda parcial ou completa de visão em campos homônimos ou qualquer combinação desses sintomas. Diplopia, vertigem, disartria e disfagia, isoladamente, não podem ser considerados AIT, entretanto, a combinação desses sintomas entre si ou com qualquer dos já citados deve ser considerada AIT.

O local mais comum de aterosclerose é o bulbo carotídeo, com comprometimento da artéria carótida interna na sua porção mais proximal. A aterosclerose da circulação anterior perfaz cerca de 80% dos casos, enquanto a do sistema vertebrobasilar é responsável por 20%. O mecanismo pelo qual a aterosclerose causa obstrução do fluxo sanguíneo é embolização de artéria para artéria ou formação de trombo *in situ*. A embolização de artéria para artéria é o mecanismo mais comum e ocorre por formação de um trombo com embolização a distância a partir de uma placa aterosclerótica ulcerada da carótida.

Os AVCs secundários a doenças de pequenos vasos dizem respeito às complicações de doenças sistêmicas que cursam com alteração da parede do vaso e depósito de material fibrinoide na sua camada interna. A hipertensão

arterial é a causa mais comum e afeta principalmente as artérias penetrantes, provocando lesões isquêmicas que variam de 0,5 a 15 mm de diâmetro. Tais lesões são comumente chamadas de lacunas.

Cardioembolismo é a obstrução de uma artéria intracraniana por trombo oriundo do coração, da aorta ou de vasos mais proximais. Ele contribui com aproximadamente 15% dos AVCI. Em geral, aloja-se em artérias grandes, como a artéria cerebral média, levando a isquemias volumosas e graves. As principais causas de cardioembolismo são infarto agudo do miocárdio, aneurisma do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia dilatada, arritmias cardíacas como fibrilação atrial, valvopatias (febre reumática, estenose aórtica calcificada, endocardite ou próteses valvares), tumores intracardíacos e, por fim, as causas de embolia paradoxal como defeito do septo atrial, forame oval patente e aneurisma do septo atrial.

AVCs resultantes de alterações hemodinâmicas são aqueles que acometem as regiões limítrofes de irrigação de cada artéria específica. Tais regiões são chamadas de zonas de fronteira (*watershed areas*). Esses infartos costumam ser bilaterais, entretanto, podem ser unilaterais, principalmente quando há alguma condição preexistente que potencialize o fenômeno de hipoperfusão. As principais causas desse tipo infarto são falência cardíaca com síndrome de baixo débito, hipotensão e estados de choque.

Várias arteriopatias não ateroscleróticas podem causar AVCI. Dentre as mais comuns podemos citar vasculites, dissecação arterial cervicocefálica, displasia fibromuscular, *moyamoya*, entre outras. Correspondem a 5% de todas as causas de AVC, contudo são mais comuns em indivíduos jovens e crianças.

Estados de hipercoagulabilidade são responsáveis por pequena quantidade de AVCI e ocorrem principalmente em indivíduos jovens. As principais condições são as deficiências de proteínas anticoagulantes naturais como antitrombina III, proteína C, proteína S. Outras condições incluem distúrbios do sistema fibrinolítico e trombofilias hereditárias, como a mutação do gene da protrombina e hiper-homocisteinemia secundária à mutação no gene da metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR).

Qualquer quadro neurológico de instalação aguda deve ser considerado de origem vascular até prova em contrário. Pacientes que apresentam fatores de risco como diabetes e hipertensão arterial são mais suscetíveis a esses quadros. As manifestações neurológicas específicas vão depender da artéria e, consequentemente, da região acometida.

Infartos da artéria cerebral anterior causam hemiparesia e hemi-hipoestesia com predomínio crural (às vezes, o predomínio é braquifacial, quando há envolvimento de áreas mais profundas e da artéria recorrente de Heubner), reflexo de preensão palmar contralateral, incontinência fecal e/ou urinária. Quando o infarto é à direita, somam-se mutismo inicial, heminegligência motora/espacial à esquerda, abulia, apatia e estado confusional, como parte da síndrome frontal. Quando o infarto é à esquerda, pode sobrevir afasia transcortical motora ou outras variantes, apraxia unilateral, abulia e apatia. Se o infarto é bilateral, o paciente pode manifestar hemiparesia com predomínio crural bilateral, simulando paraparesia, mutismo acinético, distúrbios graves do comportamento e do humor.

As síndromes neurológicas secundárias à isquemia da região irrigada pela artéria cerebral média têm como sintoma comum a hemiparesia ou hemiplegia contralateral. Se a lesão acomete a divisão superior da artéria cerebral média, a hemiparesia poupa os membros inferiores e é acrescida de hemi-hipoestesia contralateral, além de afasia motora (Broca) se o hemisfério acometido for o dominante. Já a isquemia da divisão inferior da artéria cerebral média, a qual é incomum isoladamente, resulta em hemianopsia homônima contralateral e distúrbios importantes da função cortical como estereognosia e grafestesia. Se o lado acometido for o dominante, o paciente apresenta-se com afasia sensitiva (afasia de Wernicke). Outros sintomas são heminegligência contralateral, apraxia construtiva e para vestir-se e incapacidade de reconhecer a doença (anosognosia).

Se a lesão envolver as duas divisões da artéria cerebral média, o quadro clínico será a soma dos citados anteriormente, além de grande risco de edema cerebral grave e herniação uncal.

As lesões do sistema vertebrobasilar se manifestam por disfunção de nervos cranianos que trafegam no tronco cerebral, sendo somatotópica em relação à localização específica. Um achado comum em lesões do tronco cerebral é a paralisia *alternans*, que corresponde à lesão homolateral de nervo craniano associada a hemiparesia e/ou hemi-hipoestesia contralateral. Vários quadros clínicos específicos já foram bem estudados e descritos como síndromes vasculares do tronco cerebral.

Um infarto cerebelar apresenta-se precocemente com tontura, náuseas, vômitos, nistagmo e ataxia homolateral. Caso haja extensão da lesão, há comprometimento do tronco cerebral com manifestações do tipo paralisia do olhar conjugado, neuropatia do trigêmeo homolateral e paralisia facial homolateral. Tais manifestações podem ser

confundidas com lesões isquêmicas primárias do tronco cerebral. A deterioração neurológica decorre do efeito de massa causado pelo cerebelo infartado, levando a compressão do tronco cerebral e hidrocefalia. Nos pacientes com deterioração rápida do nível de consciência, a cirurgia descompressiva da fossa posterior, com ou sem remoção do tecido cerebelar infartado, é significativamente melhor que a ventriculostomia.

Independentemente da causa do AVCI, todos os pacientes devem ser primeiro tratados uniformemente até a estabilização do quadro clínico e posterior estratificação e conduta específica.

O tratamento inicial é fundamentado na avaliação ABCD do suporte básico de vida em que: A (*airway*) corresponde à patência das vias respiratórias; B (*breathing*) à manutenção da oferta de oxigênio ao paciente por meios passivos ou ativos; C (*circulation*) à estabilidade hemodinâmica e disponibilidade de uma via venosa para administração de fármacos e D (*disability*), que diz respeito a uma avaliação rápida dos déficits existentes. O nível de consciência pode ser descrito conforme a escala de coma de Glasgow (Tabela 183.1) que, apesar de se ter sido inicialmente desenvolvida para pacientes com trauma cranioencefálico e seu uso em outras condições ser muito controverso, é de fácil utilização e reprodutibilidade.

Atualmente, é possível um tratamento específico para AVCI não lacunar, com base em substâncias trombolíticas para dissolver o trombo que está bloqueando um determinado vaso. Esse tratamento pode ser venoso ou, com intervenção neurorradiológica, por via arterial. A trombólise intravenosa é a mais realizada, já que a intra-arterial depende de um serviço bem estruturado de neurorradiologia intervencionista.

A trombólise intravenosa deve ser realizada em pacientes com AVCI em até 180 min após a instalação do quadro e que obedeçam rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão. Dos critérios de inclusão, os mais importantes são a janela de tempo, que deve ser de 4,5 h, e uma tomografia computadorizada (TC) de crânio que não demonstre sinais de hemorragia. Dos critérios de exclusão, a pressão arterial deve ser rigorosamente monitorada, já que a sistólica não pode exceder 185 mmHg e a diastólica não pode ser maior que 105. Se houver tempo suficiente, o paciente que apresentar níveis pressores mais elevados que os permitidos pode ser tratado, de preferência, com labetalol, e submetido à trombólise, desde que haja controle fácil da pressão arterial. Dos outros critérios de exclusão, deve-se sempre investigar antecedentes recentes de cirurgias, traumas com sangramento, punções arteriais, entre outros. Pacientes que apresentem sinais de isquemia maiores que 30% da área da artéria cerebral média à tomografia não devem ser submetidos à trombólise por causa do grande risco de hemorragia secundária.

O trombolítico a ser usado por via intravenosa é o rT-PA (ativador do plasminogênio tissular recombinante), na dose de 0,9 mg/kg, até o máximo de 90 mg. Inicialmente, administram-se 10% da dose em *bolus* (1 a 2 min) e o restante em infusão contínua em 1 h.

Tabela 183.1 Escala de coma de Glasgow.

Teste	Escore
Abertura ocular	4 – Espontânea 3 – Abre olhos ao comando verbal 2 – Abre olhos ao estímulo doloroso 1 – Sem resposta
Melhor resposta verbal	5 – Consciente orientado 4 – Confuso 3 – Palavras inapropriadas 2 – Sons incompreensíveis 1 – Sem resposta
Melhor resposta motora	6 – Normal, obedece a comandos 5 – Localiza estímulo doloroso 4 – Flexão inespecífica

	3 – Postura de decorticação 2 – Postura de descerebração 1 – Sem resposta
Total	Mínimo: 3 Máximo:15

Além do tratamento específico, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a estado nutricional, hidratação, distúrbios hidreletrolíticos e piora do déficit neurológico. Crises epilépticas podem complicar o AVC e tais pacientes devem receber antiepilépticos. Preferem-se soluções salinas às glicosadas e tanto a temperatura corporal como o nível glicêmico devem ser mantidos nos limites normais, já que hipertermia e hiperglicemia estão relacionadas com pior prognóstico.

Lembre-se de que nos pacientes não submetidos à trombólise a pressão arterial deve ser sempre bem monitorada. A maioria deles vai se apresentar com hipertensão; entretanto, de início, é prudente não a diminuir rapidamente. A pressão de perfusão cerebral é dependente da pressão arterial e, às vezes, ao se reduzir a pressão arterial pode-se causar hipoperfusão cerebral e piorar a lesão isquêmica. A pressão deve ser baixada em casos nos quais há doenças concomitantes com infarto agudo do miocárdio, aneurisma dissecante da aorta ou encefalopatia hipertensiva ou se a pressão arterial média (PAM) exceder 120 mmHg.

Acidente vascular cerebral hemorrágico

A hemorragia intracraniana, também conhecida como AVCH, pode ser secundária a várias patologias. A mais comum é a hipertensão arterial, que causa alterações na parede dos vasos, principalmente das pequenas artérias penetrantes, o que culmina com a formação de dilatações no vaso com afilamento da parede. Tal alteração é chamada de aneurisma de Charcot-Bouchard, que apresenta grande probabilidade de romper-se e causar hemorragia intracerebral. Os principais locais de sangramento secundário à hipertensão são os núcleos da base, principalmente putame, tálamo, ponte e cerebelo. Outra patologia recentemente reconhecida como causa de AVCH, em especial em idosos, é a angiopatia amiloide, que consiste na deposição de substância amiloide na parede do vaso, que se torna predisposto à ruptura, causando principalmente hemorragias lobares.

Dentre outras causas de AVCH estão o uso de anticoagulantes como cumarínicos, distúrbios da coagulação, doença hepática, arterites, tumor intracraniano. À admissão, o paciente ou os familiares devem ser questionados quanto ao uso de substâncias lícitas ou ilícitas, já que anfetaminas e cocaína estão relacionadas com AVCH, principalmente entre jovens.

O quadro clínico depende da localização do hematoma, entretanto, alguns sinais e sintomas são comuns e independentes da localização. Na maioria das vezes, esses pacientes se apresentam com hipertensão arterial importante e com instalação súbita do déficit, sem o comportamento gradual que, às vezes, se evidencia nos AVCI. Podem ocorrer hipertensão intracraniana e coma precoces.

As hemorragias putaminais se manifestam com quadro clínico semelhante ao da isquemia em território da artéria cerebral média, com hemiplegia e hemianestesia contralateral, hemianopsia homônima, afasia, se o lado dominante for acometido, e heminegligência com anosognosia se o hemisfério não dominante for o acometido. Alterações do nível de consciência podem ocorrer precocemente.

Hemorragias talâmicas produzem hemiplegia ou hemiparesia contralateral, associadas à hemianestesia. O déficit sensitivo é desproporcionalmente maior que o déficit motor. É comum o aparecimento de alterações dos movimentos oculares, como oftalmoplegia para o olhar vertical para cima e desvio conjugado do olhar para o lado do déficit, um sinal localizatório chamado do *wrong-going-eyes*. Pode também haver hipertensão intracraniana e herniação precoce em sangramentos mais volumosos.

Hemorragias pontinas comumente causam coma precoce, pupilas mióticas que reagem ao estímulo luminoso e postura de descerebração precoce. As pupilas se mantêm na posição média, com alteração da resposta ocular à prova calórica.

Em hemorragias cerebelares, os pacientes desenvolvem precocemente tontura e vômitos, associados a significativa ataxia de tronco. A incapacidade de se manter em pé ou andar é quase invariavelmente presente. Com a

evolução, pode advir compressão da ponte com manifestação de sinais de disfunção do tronco cerebral, como oftalmoplegia e paralisia dos nervos trigêmeo e/ou facial ipsilateral. Caso não haja tratamento rápido, os pacientes evoluem para coma e morte.

O tratamento inicial desses pacientes assemelha-se ao do AVCI, com o suporte básico e estabilização do paciente sempre fundamentados na avaliação ABCD. A manutenção da homeostase é fundamental, corrigindo-se distúrbios hidreletrolíticos, mantendo-se um estado adequado de hidratação e evitando-se hipertermia e hiperglicemia. A pressão arterial não deve ser reduzida agressivamente para não comprometer a pressão de perfusão cerebral, e só deve ser tratada se a PAM ultrapassar 130 mmHg ou a diastólica se mantiver acima de 120 mmHg. Várias alternativas terapêuticas foram testadas, como o fator VII ativado, mas até o momento não há uma terapia específica mais eficaz que a redução e o controle dos níveis pressóricos. Um sinal demonstrado à TC, denominado *spot sign*, é o melhor preditor de expansão do hematoma e, nesse subgrupo, talvez o fator VII tenha algum benefício.

Alguns pacientes vão evoluir com extensão do sangramento para o espaço intraventricular, o que causa processo inflamatório ependimário com comprometimento da reabsorção liquórica e, consequentemente, hidrocefalia. Nesses casos, deve-se lançar mão de tratamento cirúrgico, realizando-se ventriculostomia para controle da hidrocefalia.

Quando o sangramento for muito extenso, ultrapassando 3 cm^2, ou causar efeito de massa importante com risco de herniação, poderá ser realizada drenagem cirúrgica do hematoma. A drenagem cirúrgica em outras situações supratentoriais ainda é controversa. Em hematomas da fossa posterior, o procedimento cirúrgico pode ser realizado mais cedo, com o intuito de se evitar compressão do tronco cerebral.

Hemorragia subaracnóidea

A hemorragia subaracnóidea (HSA) resulta com maior frequência da ruptura de aneurismas saculares, os quais são um defeito da lâmina elástica interna da parede do vaso, que o torna suscetível à ruptura. Esses defeitos costumam estar em locais de bifurcação ou ramificação dos vasos. Algumas condições clínicas estão mais associadas a aneurismas, tais como síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, doença renal policística e coarctação da aorta.

Outras formações aneurismáticas são descritas de acordo com a sua morfologia e podem ser fusiformes, globulares e difusas. Os aneurismas que se localizam nas porções mais distais e profundas dos vasos são chamados micóticos e são complicações de infecções e embolização séptica. Os aneurismas são, na maioria das vezes, assintomáticos até se romperem.

Outra causa importante de HSA são as malformações arteriovenosas, as quais consistem em leito vascular anormal, com artérias, veias arterializadas e veias. O tamanho dos vasos varia muito, sendo que os maiores comumente são venosos. Tais angiomas, como podem ser chamados, resultam de comprometimento do desenvolvimento embriológico vascular, mas também podem ser adquiridos, como as fístulas arteriovenosas durais.

A circulação anterior é o local mais comum de aneurismas, localizados principalmente nas artérias comunicante anterior, carótida interna e comunicante posterior. Os aneurismas da circulação posterior correspondem a 20 a 30% de todos os aneurismas e se localizam preferencialmente no topo da artéria basilar e na artéria vertebral, principalmente na saída da artéria cerebelar posteroinferior. As manifestações clínicas dos aneurismas são relacionadas com a localização e o vaso acometido. Aneurismas gigantes da artéria cerebral média podem causar hemiparesia, distúrbios da linguagem e crises epilépticas. Aneurismas da carótida interna, da comunicante posterior ou da cerebral posterior podem causar paralisia homolateral do terceiro nervo. E é provável que os da artéria basilar mimetizem tumores hipofisários e causem defeitos do campo visual e hipopituitarismo.

A HSA é um quadro alarmante e que, na maioria das vezes, requer tratamento intensivo. O quadro clínico é comum à maioria dos pacientes e consiste em cefaleia de instalação súbita, às vezes referida pelo paciente como a pior da sua vida, e evolução relativamente rápida, com comprometimento do nível e do conteúdo da consciência. A maioria dos pacientes apresenta sinais de irritação meníngea, vômitos e febre baixa. Se o volume de sangue no espaço subaracnóideo for considerável, aparecem hemorragias sub-hialoides evidenciadas ao exame do fundo de olho. Existem várias escalas usadas para classificar pacientes com HSA, sendo a de Hunt-Hess a mais conhecida e utilizada (Tabela 183.2).

Todos os pacientes com quadro clínico sugestivo de HSA devem ser submetidos à TC de crânio, a qual pode ser suficiente para concluir o diagnóstico. Além disso, ela pode evidenciar complicações precoces como hidrocefalia

e isquemia. A TC de crânio tem sensibilidade em torno de 92% nas primeiras 24 h do icto. Sempre se deve descrever a TC e classificar os achados de acordo com a escala de Fisher (Tabela 183.3). Caso a TC seja negativa e a suspeita de HSA continue, deve-se proceder a uma punção lombar (PL). O que se espera no líquido cefalorraquidiano (LCR) de um paciente com HSA é a xantocromia. É interessante fazer a coleta do LCR em quatro tubos diferentes, já que se houver sangramento traumático à punção lombar, o LCR do último tubo estará mais claro que o primeiro. Se o sangramento for secundário à HSA, o aspecto dos quatro tubos será semelhante. A xantocromia tem sensibilidade duradoura e ocorre em até 70% dos pacientes com 4 semanas após o icto.

O exame mais sensível para o diagnóstico da causa de HSA é a angiografia digital, que demonstra a localização do aneurisma ou da malformação arteriovenosa. Esta também é importante para confirmação diagnóstica de uma complicação muito comum de HSA, o vasospasmo. Em 20 a 25% dos casos, a angiografia pode ser negativa, sendo necessário repetir o exame 2 semanas depois. O paciente com HSA deve ser abordado inicialmente como qualquer paciente crítico, o que implica dar ênfase durante o primeiro atendimento na avaliação de vias respiratórias, ventilação e hemodinâmica.

Pacientes com quadro inicial mais grave e com comprometimento dos mecanismos de proteção de vias respiratórias devem ser intubados, apesar de essa medida comprometer a avaliação neurológica seriada. Muitos destes pacientes podem apresentar edema pulmonar agudo, seja ele por disfunção miocárdica aguda secundária à descarga adrenérgica ou por mecanismo neurogênico (mais raro). O eletrocardiograma inicial em pacientes graves pode demonstrar depressão/inversão do segmento ST, onda T apiculada, arritmias ventriculares ou elevação do segmento ST em pacientes com doença coronariana prévia. Em alguns casos, pode ocorrer depressão difusa da contratilidade miocárdica, com padrão de *Takotsubo* na avaliação por ecocardiograma e elevação de marcadores de necrose miocárdica. Após estabilização do paciente, deve ser realizada a TC de crânio, conforme já exposto. Além da definição diagnóstica, a TC pode também auxiliar no prognóstico, principalmente na identificação dos pacientes em maior risco de desenvolver vasospasmo cerebral através da escala de *Fisher*.

Nas primeiras 24 h após o sangramento, a preocupação maior é na prevenção do ressangramento, seja por meio de abordagem cirúrgica com clipagem ou tratamento endovascular. Apesar de a terapia definitiva do aneurisma ser a de maior impacto na prevenção do ressangramento, existe alguma evidência na literatura de que o controle dos níveis pressóricos (PAS < 150) pode ser útil, embora ao mesmo tempo qualquer episódio de hipotensão possa conferir pior prognóstico a médio e longo prazo. As substâncias mais utilizadas para o controle da pressão arterial são o nitroprussiato de sódio, esmolol, nicardipino, labetalol ou hidralazina. Medidas simples como controle de tosse e uso de laxativos para minimizar manobra de *Valsalva*, além de controle da ansiedade são importantes em pacientes que ainda não tiveram seu aneurisma tratado. É importante evitar drenagem rápida e excessiva de liquor durante PL ou colocação de ventriculostomia neste período inicial.

Tabela 183.2 Escala de Hunt-Hess.

Grau	Critérios
1	Assintomático ou com cefaleia ou rigidez de nuca, de leve intensidade
2	Cefaleia ou rigidez de nuca moderada a grave, sem sinais neurológicos focais, exceto paralisia de nervos cranianos
3	Letargia, confusão mental ou sinais focais leves
4	Torpor intenso, hemiparesia moderada a grave, possíveis sinais de descerebração
5	Coma profundo

Tabela 183.3 Escala de Fisher.

Grau	Achados tomográficos
1	Sem evidências de hemorragia
2	Camada de sangue fina e difusa, com espessura inferior a 1 mm
3	Coágulo localizado ou hemorragia difusa com espessura superior a 1 mm

Hidrocefalia precoce, geralmente de padrão não comunicante, pode ocorrer em até 20 a 30% dos pacientes, principalmente naqueles com grande quantidade de sangue intraventricular e pior estado clínico. Normalmente se manifesta com sonolência e letargia excessiva, mas, em alguns casos, pode evoluir para herniação. O tratamento consiste na colocação de drenagem ventricular externa, normalmente com monitoramento da pressão intraventricular. A maioria destes pacientes terá apenas hidrocefalia temporária, não requerendo cirurgia para instalação de drenagem definitiva. A hidrocefalia tardia ocorre geralmente semanas após o sangramento inicial e acredita-se estar relacionada com a inflamação e fibrose das granulações aracnoides pelo sangue. Ocorre em 25% dos pacientes sobreviventes ao insulto inicial, mais frequentemente nos mais idosos, com hidrocefalia precoce, pior estado clínico e sexo feminino, mas sem diferença significativa entre os que se submeteram a tratamento cirúrgico ou endovascular. O tratamento requer colocação de drenagem liquórica definitiva. A hiponatremia pode ocorrer em um terço destes pacientes e ser fator de risco para o déficit neurológico isquêmico tardio (DNIT) segundo alguns estudos recentes. Apesar de ser classicamente atribuída à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH), a fisiopatologia geralmente é mais complexa, e envolve também distúrbios humorais e neuronais da regulação do sódio associados a hipovolemia e excreção urinaria de sódio (síndrome cerebral perdedora de sal). Geralmente, a hipovolemia deve ser corrigida primeiro com solução salina isotônica, o que leva a correção da hiponatremia na maioria dos casos. Em casos refratários, solução salina hipertônica pode ser usada com cautela. Deve-se evitar medida como a restrição de água livre, pois esta pode desencadear hipovolemia, devendo apenas ser utilizada em casos selecionados de pacientes hipervolêmicos.

O uso de anticonvulsivantes deve ser restrito a pacientes que ainda não receberam medida definitiva de proteção do aneurisma, para evitar crise convulsiva que leve a ressangramento. Existe evidência de que o uso prolongado de fenitoína pode levar a distúrbio cognitivo futuro. Após o aneurisma ser abordado, o anticonvulsivante pode ser descontinuado naqueles pacientes que não apresentaram crise convulsiva. Crises precoces durante a primeira semana raramente são fator de risco para desenvolvimento de epilepsia. Outro fato importante é o monitoramento seriado com EEG em pacientes com déficits neurológicos graves e/ou naqueles intubados, nos quais a avaliação neurológica é prejudicada, na tentativa de se identificar status *epilepticus* não convulsivo (SENC). O SENC pode ocorrer em até 15 a 20% dos pacientes com quadro clínico mais grave e denota pior prognóstico. Ainda não há evidência na literatura se o SENC deve ser tratado de maneira agressiva ou se apenas reflete um paciente com lesão cerebral grave. Algumas substâncias são bastante efetivas, como o valproato, o topiramato e o levetiracetam, e a sedação com midazolam ou propofol não é indicada, como seria em caso de *status epilepticus* convulsivo. Os esteroides não apresentam benefício na diminuição de morbidade e mortalidade em pacientes com hemorragia subaracnóidea, devendo apenas ser utilizado como terapia adjuvante na cefaleia decorrente da irritação meníngea.

Dentre as complicações tardias, a mais discutida e estudada é o vasospasmo/DNIT. Apesar de classicamente chamado de vasospasmo, o termo que melhor descreve esta complicação é DNIT, pois apesar de ser sabido que ocorre inflamação, com espessamento da parede arterial, estreitamento luminal e diminuição do fluxo sanguíneo local com comprometimento da reatividade vascular, a fisiopatologia não se restringe apenas a esta fenomenologia, incluindo possivelmente microtrombose com microembolismo, falência da autorregulação vascular cerebral, despolarização/depressão cortical alastrante e apoptose tardia causada por lesão cerebral primária.

O vasospasmo angiográfico é encontrado em 30 a 70% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea, embora apenas uma fração destes desenvolverá sintomas clínicos. Tipicamente, é esperado que ocorra a partir do terceiro dia após o sangramento inicial, mas casos hiperagudos ou mais tardios (após 2 semanas) já foram descritos, e normalmente diminui consideravelmente o risco após o vigésimo primeiro dia. A ocorrência de vasospasmo clínico, inicialmente com sonolência excessiva/letargia, mas também com déficits mais específicos da área atingida aumenta consideravelmente a mortalidade destes pacientes. A existência e a quantidade de oxi-hemoglobina nas cisternas subaracnoides estão intimamente relacionadas com a ocorrência do vasospasmo, como foi identificado inicialmente por Fisher em seu estudo de quantificação do sangramento por TC.

O monitoramento da ocorrência de vasospasmo/DNIT é feito com exame neurológico seriado, medição seriada das velocidades de fluxo sanguíneo com o Doppler transcraniano e, se necessário, com angiografia digital cerebral. Alguns estudos recentes demonstraram que a angiografia por TC ou ressonância magnética (RM), com análise de perfusão, podem tem uma sensibilidade e especificidade grandes, mas sem a possibilidade de intervenção de angiografia digital cerebral por cateter. O Doppler transcraniano é a ferramenta mais utilizada para monitoramento à

beira do leito. A grande utilidade está na possibilidade de análise da tendência das velocidades de fluxo, que possibilita uma avaliação dinâmica da velocidade de fluxo. É um método tão sensível quanto a angiografia cerebral na detecção do vasospasmo, mas muito menos específico, servindo primariamente como uma ferramenta de *screening* e acompanhamento. Além da baixa especificidade, a dificuldade de encontrar janela de insonação em pacientes idosos (principalmente mulheres) e o aumento natural das velocidades de fluxo quando do início de terapias que aumentem o fluxo sanguíneo cerebral são obstáculos que podem comprometer a avaliação pelo método.

Quando da avaliação clínica de possível vasospasmo/DNIT, alguns outros diagnósticos diferenciais devem ser lembrados, como sedação excessiva, ressangramento, hidrocefalia, edema cerebral, desarranjos metabólicos e infecções.

O manejo do vasospasmo/DNIT envolve tanto medidas profiláticas quanto mais agressivas, quando da sua detecção.

Uma das medidas mais antigas e mais custo-efetivas é o uso de nimodipino por via entérica. Apesar de ser um bloqueador de canal de cálcio com possibilidade teórica de vasodilatação, seu efeito em diminuir a morbidade e mortalidade muitas vezes não é acompanhado de resolução do vasospasmo radiológico. Devido a isso, alguns estudos com animais sugerem que seu efeito poderia ser devido à inibição de apoptose neuronal e/ou da depressão/despolarização cortical alastrante. Um dos paraefeitos observados é hipotensão arterial, embora seja raro em pacientes normovolêmicos.

Enquanto há certeza de que a hipovolemia deve ser evitada a todo custo, o uso de hipervolemia induzida profilática é bastante controverso. Diversos estudos demonstram que a indução de hipervolemia (com albumina ou solução salina) não diminui a chance de desenvolvimento de vasospasmo e nem a mortalidade, além de aumentar a chance de congestão pulmonar e SARA. A indução de hipertensão com solução salina ou aminas vasoativas, embora não seja recomendada como medida profilática, pode ser uma medida interessante, como ponte para terapia endovascular, em que geralmente os pacientes que respondem clinicamente com o aumento induzido do fluxo sanguíneo cerebral se beneficiam da terapia invasiva mais agressiva. Portanto, da tão difundida terapia tripla (hipertensão, hipervolemia, hemodiluição) em décadas anteriores, atualmente temos apenas evidência de que devemos evitar a hipovolemia a todo custo e utilizar a hipertensão induzida em casos selecionados.

O limiar para se decidir por uma terapia invasiva mais agressiva para reversão do vasospasmo varia muito nos diversos centros especializados. Alguns realizam angiografia cerebral por cateter em pacientes com aumento progressivo nas velocidades de fluxo no Doppler transcraniano, enquanto outros preferem aguardar por sintomas clínicos, o que pode ser especialmente difícil de ser avaliado em pacientes com quadro neurológico grave e intubados.

A reversão do vasospasmo angiográfico pode ser feita através de infusão de medicações como papaverina, nicardipino, verapamil ou nimodipino durante o próprio procedimento diagnóstico ou através de angioplastia cerebral por balão. Geralmente, a terapia de infusão de medicações vasodilatadoras é temporária e muitas vezes ineficaz, além de poder desencadear hipotensão arterial sistêmica. A angioplastia por balão tem efeito mais duradouro e muitas vezes definitivo, mas pode complicar-se com ruptura, trombose ou dissecção arterial, além de tratar apenas vasospasmo localizado de forma mais proximal ao polígono de Willis. Não existe até o momento literatura que demonstre superioridade de um método sobre o outro.

Tratamento endovascular no vasospasmo cerebral

Devido ao avanço das técnicas endovasculares e mais fácil acesso à vasculatura intracraniana graças a novos dispositivos, muitas estratégias vêm sendo utilizadas para melhoria do tratamento do vasospasmo. Inicialmente a angioplastia transluminal por balão demonstrou ser eficaz em pacientes com vasospasmo grave apresentando excelentes resultados. Desde então, um grande desenvolvimento tecnológico de cateteres e balões de angioplastia facilita a realização dos procedimentos intervencionistas e propicia melhores resultados no tratamento. Os balões inicialmente usados eram mais rígidos e juntamente a isso o risco de ruptura de vasos era elevado. Balões de angioplastia mais recentes são mais maleáveis e podem acessar vasos de menores calibres com menor risco de desfechos ominosos. Tecnicamente, apenas áreas que apresentam vasospasmo com correlação clínica devem ser tratadas, no entanto, com o advento da avaliação da perfusão cerebral realizado por RNM e TC podemos ampliar o tratamento para regiões de vasospasmo subclínico.

Há um número significativo de trabalhos que mostram bons resultados no tratamento de vasospasmo após

hemorragia subaracnóidea que mostram eficácia angiográfica de 98 a 100% na maioria das séries e melhora clínica entre 65 e 70% dos casos. Bons resultados estão estritamente correlacionados com terapia endovascular precoce após falha terapêutica agressiva com terapia de triplo H.

As complicações mais comuns dessa terapêutica endovascular são: perfuração vascular, ruptura de saco aneurismático, oclusão arterial e infartos hemorrágicos. Tais complicações são subestimadas na literatura médica.

Além do tratamento mecânico do vasospasmo cerebral, devemos explicitar o tratamento químico que pode ser realizado com nimodipino e alguns estudos relatam outros fármacos para utilização intra-arterial, tais como a milrinona, que apresenta resultados muito favoráveis em pequenas séries.[13]

O tratamento de angioplastia mecânica, embora apresente riscos de ruptura de vasos, se mostra mais duradouro temporalmente, muitas vezes não sendo necessária uma segunda abordagem terapêutica. Devemos ressaltar que a maior finalidade deste procedimento terapêutico é o restabelecimento de bom fluxo sanguíneo regional, mais que um bom resultado angiográfico ou imaginológico.[14]

Tratamento definitivo da lesão causadora da hemorragia subaracnóidea

Conforme discutido em seções anteriores deste capítulo, são fundamentais o reconhecimento e o diagnóstico precoce da HSA. Além disso, a investigação etiológica que leve ao diagnóstico preciso da causa é também fundamental na tentativa de se prevenir a recorrência do sangramento. Uma vez diagnosticada, a doença de base deve ser tratada imediatamente. Caso se trate de HSA aneurismática, o aneurisma deve ser abordado o mais precocemente possível, com o objetivo de minimizar o risco de ressangramento e consequentemente de desfecho desfavorável. Historicamente, o tratamento definitivo dos aneurismas era a cirurgia convencional com clipagem, entretanto, vários estudos recentes têm demonstrado que, além de ser igualmente eficaz, o tratamento endovascular dos aneurismas confere melhor resultado em relação a morbimortalidade, sendo hoje o método eleito em vários centros do mundo.

Urgências epilépticas

Estado de mal epiléptico

Define-se como estado de mal epiléptico uma crise epiléptica contínua, com duração igual a 5 min ou maior, ou duas ou mais crises seguidas, sem recuperação da consciência entre elas. Outras situações que não preencham esses critérios devem ser tratadas com igual urgência: crises de curta duração, porém frequentes (mais de três em um período de 30 a 60 min).

O estado de mal epiléptico apresenta complicações importantes, sendo as mais frequentes acidose láctica e respiratória, rabdomiólise com mioglobinúria, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, encefalopatia anóxica, pneumonia aspirativa, edema pulmonar, luxação do ombro e fratura de costela.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente após diagnóstico e consiste em:

- Oferecer conforto físico ao paciente, evitando complicações traumáticas decorrentes de quedas e/ou espasmos musculares; evitar aspiração
- Manutenção das vias respiratórias:
  - Manter vias respiratórias pérvias; usar cânula de Guedel quando a musculatura orofacial relaxar
  - Considerar intubação orotraqueal quando houver evidência de aspiração, hipoxemia ou edema pulmonar. Caso haja necessidade de substâncias com alto poder sedativo, proceder à intubação eletiva
- Monitoramento do paciente (cardioscópio, oxímetro e eletroencefalograma, se possível)
- Administração de fluidos (às vezes, concomitante com o tratamento anticonvulsivante):
  - Acesso venoso periférico (de preferência, dois acessos – por exemplo, Abocath® e Gelco®)
  - Infusão rápida de glicose a 50% e tiamina
  - Dois a 3 ℓ de soro fisiológico a 0,9%. Aumentar a dose se houver febre e/ou rabdomiólise
- Tratamento anticonvulsivante conforme esquema mostrado na Figura 183.1
- Exames laboratoriais gerais e específicos de acordo com a provável etiologia do estado de mal epiléptico (Tabela 183.4). Sempre realizar mensuração dos níveis séricos de alguma substância antiepiléptica (DAE) em uso e

pesquisa toxicológica ampla. Realizar punção lombar e exame de LCR quando houver suspeita de quadro infeccioso. Lembrar-se de realizar fundoscopia antes da punção lombar, já que edema de papila é sinal de hipertensão intracraniana, o que aumenta risco de herniação, sendo indicada a TC de crânio.

Urgências neuroftalmológicas

A perda súbita da visão é um sintoma grave e sempre leva o paciente ao médico. Essa é a condição mais importante em urgências neuroftalmológicas. Diplopia e borramento da visão também são causas frequentes de procura por serviços de urgência.

Alterações visuais podem decorrer de lesões no nervo óptico ou em estruturas vasculares relacionadas, quiasma óptico, radiações ópticas, corpo geniculado lateral, núcleos e projeções de terceiro, quarto e sexto nervos cranianos.

A abordagem inicial do paciente com alterações visuais deve ser baseada em informações importantes como padrão de instalação (súbita ou gradual), acometimento uni ou bilateral e se a perda visual é total ou parcial. Cada patologia específica se manifesta com sinais e/ou sintomas que as diferencia de outra.

Neurite óptica isquêmica anterior

É a causa mais comum de perda aguda de visão monocular, indolor, e que acomete principalmente indivíduos acima de 50 anos. Diabetes, hipertensão arterial e uma anormalidade congênita, conhecida como papila do nervo óptico pequena, são fatores predisponentes comuns. Se houver cefaleia associada ao quadro, a hipótese de arterite temporal deve ser valorizada. Por causa dessa associação com arterite temporal, as neurites ópticas podem ser classificadas com arteríticas ou não arteríticas. O quadro clínico é comum a ambas e caracteriza-se clinicamente por instalação súbita e indolor de perda visual monocular. A campimetria visual revela um padrão peculiar, denominado altitudinal, que se caracteriza por perda visual da metade superior ou inferior do campo visual. Caso a neurite óptica isquêmica anterior seja secundária à arterite temporal, o tratamento com corticosteroides deve ser iniciado imediatamente. Outras condições como diabetes e hipertensão arterial sistêmica devem ser rigorosamente controladas. O quadro é, inicialmente, unilateral, entretanto o outro olho pode ser acometido durante sua evolução.

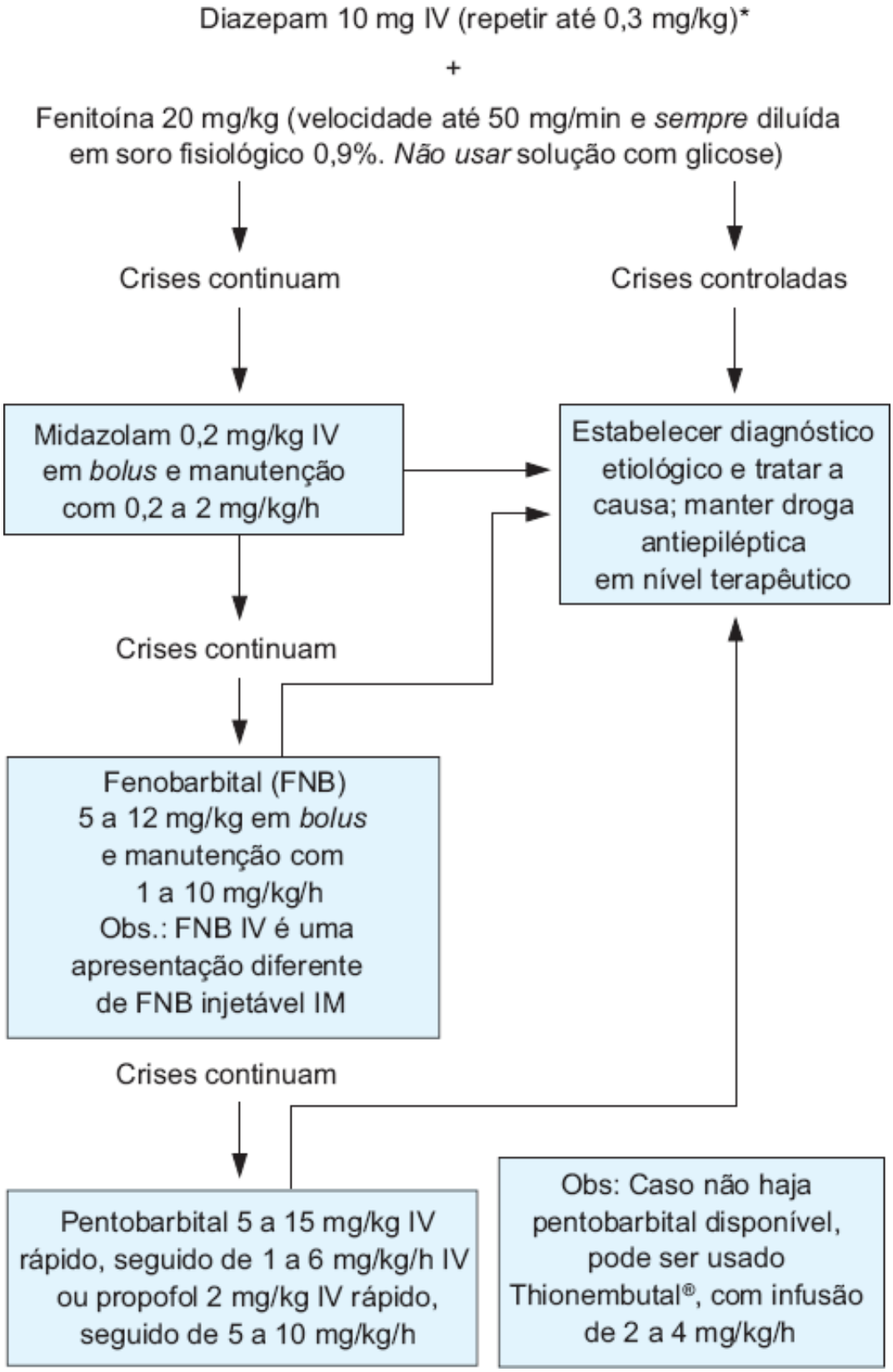

Figura 183.1 Sugestão de esquema de tratamento do estado de mal epiléptico. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Tabela 183.4 Etiologia e mortalidade referentes ao estado de mal epiléptico em adultos.

Etiologia	Casos em adultos (%)	Letalidade (%)
Baixos níveis de DAE	34	4
Doença cerebrovascular	22	33
Causas metabólicas	15	30
Superdosagem de substâncias ilícitas	3	25

Hipoxia	13	53
Anoxia	5	71
Tumor	7	30
Infecção (inclusive SNC)	10	10
Relacionada com o álcool	13	20
Trauma	3	25

DAE = droga antiepiléptica; SNC = sistema nervoso central.

Neurite óptica desmielinizante

É manifestação comum da esclerose múltipla. Aproximadamente três quartos dos pacientes com esclerose múltipla vão apresentar neurite óptica em algum período da doença. A neurite óptica desmielinizante também pode ser a manifestação inicial dessa esclerose, e cerca de um terço dos homens e dois terços das mulheres que apresentam essa neurite vão desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida. O quadro clínico caracteriza-se por deterioração visual progressiva, associada à dor retrobulbar, principalmente à movimentação ocular. O quadro costuma ser unilateral, mas pode ser bilateral, principalmente quando associado a doenças menos comuns, como neuromielite óptica (doença de Devic). Os sintomas podem evoluir por até 5 a 7 dias e apresentam melhora progressiva subsequente. A acuidade visual central e a discriminação para cores são precocemente comprometidas. O exame fundoscópico pode evidenciar edema do disco, mas até 70% dos pacientes podem apresentar o fundo do olho normal. Tal fenômeno decorre do comprometimento predominantemente retrobulbar. O exame fundoscópico do olho contralateral pode evidenciar atrofia de papila, o que sugere doença desmielinizante, até então subclínica. O tratamento baseia-se em corticoterapia. O esquema mais utilizado é a pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias, seguida por prednisona oral até completar 14 dias.

Outras causas de perda de visão

Outras causas de perda de visão incluem oclusão da artéria ou da veia central da retina e comprometimento do nervo óptico por hipertensão intracraniana.

Amaurose fugaz é um termo que define a perda súbita de visão monocular transitória. Representa o principal sintoma de doença da carótida homolateral, mas pode ser secundária à embolização de origem cardíaca. É sintoma da oclusão da artéria central da retina, porém esta última pode não apresentar comportamento transitório ou fugaz, pois a retina é muito sensível à isquemia. O quadro inicial é perda súbita unilateral e indolor da visão. O aspecto da retina, à fundoscopia, é de palidez, com pobreza vascular e mancha macular vermelho-cereja. Havendo suspeita de oclusão da artéria central da retina, é necessária avaliação oftalmológica de urgência. Devem-se tomar medidas conservadoras como massagem ocular e tentativas de dilatação dos vasos retinianos com inalação de dióxido de carbono (CO_2), acetazolamida intravenosa ou nitratos. Se as medidas conservadoras falharem, a paracentese da câmara anterior deve ser realizada até 24 h após a instalação do quadro. A infusão intra-arterial seletiva de uroquinase também pode ser eficaz. A oclusão da veia central causa perda aguda de visão, que poupa a visão periférica, e hemorragias retinianas são comumente visualizadas à fundoscopia.

Outra condição que pode levar o paciente ao pronto-socorro com queixa de diminuição da acuidade visual ou "borramento" da visão é a síndrome conhecida como pseudotumor cerebral ou hipertensão intracraniana benigna. Tal patologia é mais comum em mulheres jovens, principalmente as obesas, e se manifesta frequentemente durante a primeira metade da gestação, mas pode ocorrer em qualquer época e em mulheres não gestantes. A definição de pseudotumor cerebral é a ocorrência de hipertensão intracraniana sem déficits neurológicos focais ou patologia intracraniana, com LCR normal. O quadro, na maioria das vezes, tem evolução crônica e se manifesta com cefaleia, alterações visuais como diminuição da acuidade visual ou borramento visual, diplopia e papiledema. A investigação com neuroimagem é fundamental para o diagnóstico, a fim de se excluir patologia intracraniana. O tratamento consiste no uso de analgésicos, associados a substâncias que reduzem a produção de LCR, como a acetazolamida. Se essas medidas não forem eficazes ou a paciente estiver gestante, a punção lombar com drenagem de LCR deve

ser usada para aliviar a hipertensão intracraniana. Pode-se também utilizar prednisona por um período limitado de 2 a 4 semanas. Não havendo resposta a qualquer dessas medidas, o paciente pode ser submetido a uma derivação liquórica lomboperitoneal e fenestração do nervo óptico, no intuito de reduzir o risco de déficit visual permanente.

Alterações da motilidade ocular extrínseca

A diplopia binocular é definida como visão dupla de um objeto, com ambos os olhos abertos. É um sintoma inicialmente perturbador e comumente descrito como embaçamento ou diminuição da acuidade visual. Se tal condição desaparecer com a oclusão de qualquer um dos olhos, provavelmente o paciente esteja sofrendo de diplopia. Esse sintoma sinaliza desalinhamento da musculatura ocular extrínseca. Deve-se perguntar ao paciente se as imagens estão separadas no plano vertical, horizontal ou em ambos. Em geral, a diplopia horizontal implica paralisia do abducente ou oftalmoplegia internuclear. O comprometimento do troclear e do oculomotor causam a vertical. A diplopia transitória pode indicar insuficiência arterial vertebrobasilar e a permanente decorre de lesões da órbita, das vias neurais ou do tronco cerebral.

Pode haver diplopia em casos de hipertensão intracraniana e é observada em 38% dos pacientes com pseudotumor cerebral, e em casos de esclerose múltipla, quando pode ser a queixa inicial dos pacientes, sendo o VI nervo o mais acometido. A instalação inequívoca de uma paralisia pode ser precedida de muitas crises de diplopia transitória.

Em portadores da doença de Basedow-Graves, que é a denominação de um conjunto de sintomas e sinais oculares e orbitários associados ao bócio difuso tóxico, à tireoidite de Hashimoto ou, mesmo, a situações sem expressão clínica óbvia de afecção tireoidiana, a diplopia ocorre com frequência. Em oftalmopatia de Graves, existe comprometimento dos músculos oculomotores e da gordura orbitária.

A diplopia acomete cerca de 60 a 70% dos pacientes com fístula carotideocavernosa, como consequência de disfunção de um ou mais nervos oculomotores, músculos extraoculares ou ambos. Dos três nervos oculomotores, o abducente é o mais afetado em fístulas carotideocavernosas. Outras lesões do seio cavernoso também causam diplopia.

A diplopia também decorre de miopatias oftalmoplégicas como distrofia muscular crônica progressiva, miosite aguda e crônica, miotonia ocular e miopatia ocular em doenças musculares congênitas.

Duas causas importantes de diplopia que requerem tratamento imediato são miastenia *gravis* e encefalopatia de Wernicke. A miastenia *gravis*, principalmente a crise miastênica, será discutida adiante.

A encefalopatia de Wernicke é uma urgência neurológica cujo tratamento pode evitar progressão dos sintomas e déficits permanentes. Tal condição pode surgir em qualquer indivíduo malnutrido, sendo o alcoolismo a causa mais comum. Outras condições, como doenças crônicas, anorexia associada, quimioterapia e síndromes de má absorção, além de nutrição parenteral, podem causar encefalopatia de Wernicke. A tríade clássica é um estado confusional agudo, ataxia e oftalmoplegia com nistagmo. Entretanto, a maioria dos pacientes não apresenta essa tríade. O quadro é bilateral, contudo um lado pode estar mais acometido que o outro. O nistagmo horizontal é o achado mais comum, seguido de paralisia do sexto nervo craniano. O tratamento é a administração de tiamina, já que a causa da patologia é a deficiência dessa vitamina. A resposta ao tratamento é muito significativa, evitando inclusive a progressão do quadro para a síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Distúrbios do equilíbrio

A vertigem é um sintoma comum em unidade de urgência e, portanto, trataremos sucintamente desse tópico, valorizando a diferenciação entre um quadro de origem central e um de origem periférica. A ataxia, que será discutida em outro capítulo, é uma causa importante de alteração do equilíbrio e é referida pelo paciente como incoordenação motora e dificuldade de se manter em pé.

Entende-se como vertigem uma sensação ou ilusão de movimento do corpo ou do ambiente, estando o indivíduo parado. Na maioria das vezes, acompanha-se de outros sintomas como náuseas, vômitos e diaforese. A vertigem sempre deve ser diferenciada de outras formas de tontura, como hipotensão postural, síncope por arritmia, hipoglicemia ou reflexo vasovagal.

Lesões em qualquer via do sistema vestibular podem causar vertigem. As de origem periférica são aquelas

localizadas no labirinto do ouvido interno ou na divisão vestibular do oitavo nervo craniano. Já a vertigem de origem central é secundária a lesões dos núcleos vestibulares do tronco cerebral ou suas conexões.

Do ponto de vista clínico, a vertigem periférica tende a ocorrer de forma intermitente e dura pouco, todavia tende a ser muito sintomática. O nistagmo está sempre associado a essa vertigem, é unidirecional e nunca vertical. Nesses casos, também é comum a associação de sintomas relacionados com problemas do ouvido, como zumbido e hipoacusia. A vertigem de origem central geralmente é constante, mas de intensidade menor. Pode ou não haver nistagmo, e, quando houver, este poderá ser vertical, unidirecional ou multidirecional e ter características diferentes nos dois olhos. Sinais de disfunção do tronco cerebral estão fortemente associados à vertigem de origem central.

As causas de vertigem periférica são neurite vestibular, vertigem paroxística posicional benigna, otomastoidite, doença de Ménière, paresia vestibular, fístula perilinfática e tumores comprimindo o oitavo nervo craniano. As causas de vertigem de origem central são AVCI ou AIT, com envolvimento do tronco cerebral e/ou cerebelo, hemicrania vertebrobasilar, epilepsia, esclerose múltipla e malformação de Arnold-Chiari. O tratamento deve ser fundamentado na doença de base, porém tratamentos sintomáticos são sempre usados, independentemente da causa. Das medicações mais utilizadas estão o dimenidrinato, a prometazina e benzodiazepínicos como diazepam e lorazepam. O tratamento da vertigem paroxística posicional benigna consiste em exercícios de reposição dos canalitos.

Urgências neuromusculares

Das urgências neuromusculares, as duas mais importantes são a polirradiculoneuropatia aguda, também conhecida como síndrome de Guillain-Barré, e a crise aguda ou descompensação de miastenia *gravis*. Outra patologia que tem sintomas muito alarmantes é a paralisia periódica.

Polirradiculoneuropatia aguda (síndrome de Guillain-Barré)

A síndrome de Guillain-Barré é um quadro agudo de inflamação das raízes nervosas e dos nervos periféricos. O substrato anatômico dessa inflamação é a bainha de mielina do sistema nervoso periférico, sendo ela considerada polineuropatia desmielinizante aguda.

Essa síndrome caracteriza-se clinicamente por quadro agudo-subagudo de fraqueza muscular que, normalmente, se inicia nas partes distais, com progressão ascendente. Os sintomas sensitivos são mínimos, embora, na maioria das vezes, os pacientes se queixem de dor radicular e/ou parestesias. O quadro motor inicia-se frequentemente nos membros inferiores e ascende de modo progressivo, chegando a acometer a musculatura bulbar, causando disartria, disfagia e desconforto respiratório. A musculatura ocular também pode ser acometida, levando à limitação do movimento ocular. Em 40% dos casos, o nervo facial é afetado. Aproximadamente 65% dos pacientes apresentam disautonomias em algum momento da evolução, manifestada por paroxismos de hipotensão, hipertensão, taquicardia, bradicardia e sudorese extrema. Comprometimento esfincteriano e hipomotilidade gastrintestinal também são encontrados. O tempo e a intensidade da evolução variam. Em alguns, a evolução pode ser rápida, com tetraplegia e necessidade de intubação em 24 a 48 h, enquanto em outros é lentamente progressiva, chegando ao pior déficit em 3 a 4 semanas após o início do quadro.

Em dois terços dos pacientes é possível confirmar infecção viral ou *viral-like* do trato respiratório ou gastrintestinal. Alguns microrganismos estão envolvidos na patogênese da síndrome de Guillain-Barré por meio da estimulação da produção de anticorpos que reagem de maneira cruzada com alguns componentes da mielina, culminando com o processo inflamatório. Os mais comuns são *Mycoplasma*, *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, herpes-vírus simples e vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

O exame neurológico evidencia um quadro de fraqueza muscular flácida, simétrica, acompanhada de arreflexia. Inicialmente, o trofismo muscular permanece intacto e, se houver atrofia, esta será secundária ao desuso muscular. As sensibilidades tátil, térmica e dolorosa estão preservadas ou minimamente afetadas.

O diagnóstico diferencial abrange porfiria intermitente aguda, intoxicação por chumbo, botulismo e paralisias periódicas (hipo ou hiperpotassêmicas).

Os exames hematológicos são normais ou apresentam alterações secundárias à infecção. A dosagem de eletrólitos é fundamental para excluir distúrbios eletrolíticos que causam fraqueza muscular.

O principal exame laboratorial é o estudo do LCR, o qual classicamente apresenta um padrão de dissociação proteinocitológica, ou seja, proteína em níveis elevados e celularidade normal ou levemente elevada. Se a contagem de leucócitos no LCR for maior que 50 células/mm^3, devem ser investigadas causas infecciosas. É importante lembrar que o LCR pode estar completamente normal na primeira semana da doença, sendo as alterações mais encontradas a partir do décimo dia.

Outro exame que pode auxiliar no diagnóstico é a eletroneuromiografia (ENMG), a qual evidencia um processo polineuropático desmielinizante e predominantemente motor. Vale ressaltar que, assim como o LCR, a ENMG pode estar normal no início da doença. O prolongamento da latência da onda F é a alteração mais precoce em ENMG, e pode ser a única evidência nas fases iniciais da doença.

O tratamento consiste na estabilização clínica do paciente e no tratamento específico. A admissão em UTI é necessária a praticamente todos os pacientes com síndrome de Guillain-Barré, sendo as causas mais comuns: insuficiência respiratória neuromuscular (mais ou menos 33% dos pacientes), disfunção autonômica, distúrbios hidreletrolíticos e outras complicações secundárias (trombose venosa profunda e embolia pulmonar, sepse, hemorragia gastrintestinal). Complicações do tratamento específico também podem requerer cuidados intensivos.

Tratamento e cuidados intensivos

Para o tratamento, devem ser tomadas as medidas a seguir.

▸ **Disfunção respiratória.** A intubação deve seguir critérios clínicos e o padrão de piora da fraqueza muscular do paciente. Sinais e sintomas de insuficiência respiratória incipiente (Tabela 183.5) devem ser constantemente monitorados a fim de se proceder a intubação e ventilação mecânica oportunamente. A proteção das vias respiratórias é fundamental para evitar complicações infecciosas por aspiração, sendo também critério de intubação mesmo que o paciente mantenha parâmetros normais da dinâmica respiratória.

▸ **Posicionamento adequado do paciente.** Pacientes com síndrome de Guillain-Barré são mais suscetíveis à paralisia neuropática por compressão, principalmente do nervo fibular, levando a "pés caídos". É importante mantê-los em posições que os protejam das compressões, de escara e de aspiração. O melhor posicionamento é a alternância de decúbito lateral, com os joelhos separados por almofadas, a perna repousada sobre um rolo de tecido (toalha, lençol) com semiflexão dos braços e semiextensão dos ombros ("posição em perna de sapo").

▸ **Estado catabólico.** Na síndrome de Guillain-Barré grave é comum encontrar um estado catabólico semelhante ao de trauma ou sepse. É fundamental que o paciente logo receba suporte nutricional, a fim de se evitar desnutrição, hipoalbuminemia e aumento da suscetibilidade a escaras e infecções. Deve-se iniciar dieta hipercalórica (40 a 45 calorias não proteicas/dia) e hiperproteica (2 a 2,5 g proteína/kg) por sonda enteral. A motilidade gastrintestinal deve ser monitorada constantemente e é fundamental o uso de protetores da mucosa gástrica. Laxantes podem ser utilizados para evitar impactação fecal.

Tabela 183.5 Determinantes da necessidade de ventilação mecânica.

Sinais e sintomas	Elementos paraclínicos
"Fome de ar"	Capacidade vital ≤ 15 mℓ/kg
Alteração do estado mental	Esforço de inspiração negativo ≤ 25 cmH_2O
Sudorese (principalmente na testa)	Esforço de expiração positivo ≤ 40 cmH_2O
Uso de musculatura acessória	Queda da capacidade vital ≥ 5% com alteração postural
Respiração paradoxal	Alteração postural
Incapacidade de contar até 20 com uma inspiração	Hipoxemia
Fala entrecortada	Atelectasia

▸ **Síndromes álgicas.** O principal tipo de dor referida pelos pacientes com síndrome de Guillain-Barré é o muscular, semelhante àquela dor por um esforço muscular extremo. Localiza-se principalmente na região lombar e

responde a anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), opioides ou até massagem. A dor do tipo neuropático é mais distal, principalmente na planta dos pés e caracteriza-se por queimação ou formigamento. Esse tipo de dor responde a amitriptilina (25 a 50 mg/dia) ou nortriptilina (10 a 50 mg/dia). Também podem ser usados carbamazepina, gabapentina ou valproato.

▸ **Tratamento epecífico (imunoterapia).** O tratamento específico da síndrome de Guillain-Barré pode ser feito com plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa. Deve ser indicada imunoterapia para aqueles pacientes com comprometimento da deambulação ou que estejam apresentando piora progressiva. O tratamento deve ser iniciado até a segunda semana da instalação do quadro. Tanto a plasmaférese como a imunoglobulina intravenosa apresentam eficácia semelhante, sendo a indicação de cada uma delas dependente da disponibilidade e das possíveis complicações. A Tabela 183.6 resume o tratamento e as principais complicações.

Miastenia gravis

Miastenia *gravis* é uma doença autoimune causada por anticorpos que se ligam aos receptores de acetilcolina na região pós-sináptica da junção neuromuscular. Isso acarreta redução da disponibilidade desses receptores, que culmina com fraqueza e fadiga muscular precoce. É uma doença que pode surgir em qualquer idade, mais comum em mulheres quando ocorre em idades menores. Os homens, quando afetados, tendem a apresentar a doença por volta dos 50 a 70 anos.

Tabela 183.6 Alternativas terapêuticas para síndrome de Guillain-Barré e miastenia *gravis*.

Alternativas	Plasmaférese	Imunoglobulina intravenosa
Limitações	Acesso venoso inadequado Paciente hemodinamicamente instável Disponibilidade (hemoterapia)	Contraindicado a casos com deficiência de IgA Insuficiência renal Insuficiência cardíaca congestiva grave
Complicações	Hipotensão Relacionadas com o cateter (sepse, trombo, pneumotórax) Distúrbio transitório da coagulação	Cefaleia, calafrios e febre Sobrecarga de volume
Tratamento padrão	Troca de ± 250 mℓ/kg de plasma total em 4 a 6 sessões (50 mℓ/kg/sessão)	400 mg/kg/dia durante 5 dias

Clinicamente, a miastenia *gravis* manifesta-se por fraqueza muscular e fadiga precoce. A fraqueza tem predileção pelos músculos oculares, com aproximadamente 70% dos pacientes apresentando ptose ou algum grau de oftalmoplegia, e pode ficar confinada à musculatura extraocular ou afetar outros músculos do corpo. Aqueles em que a fraqueza fica limitada a essa musculatura têm melhor prognóstico. O desenvolvimento de fraqueza da musculatura orofaríngea causa dificuldade para falar e engolir, o que piora muito a qualidade de vida desses pacientes. De maior importância é o risco de os pacientes com miastenia *gravis* desenvolverem insuficiência respiratória aguda por fraqueza da musculatura intercostal e diafragmática. Nas fases iniciais da doença, o paciente refere cansaço fácil, fraqueza que fica pior no final do dia e visão dupla, sendo este o sintoma o mais comum.

O diagnóstico é clínico, com confirmação por teste farmacológico e exames eletrofisiológicos e imunológicos. O teste farmacológico é realizado com substâncias anticolinesterásicas que, ao inibirem a acetilcolinesterase, aumentam a quantidade de acetilcolina livre na fenda sináptica, a qual compete com os anticorpos pela ligação com o receptor. Usam-se anticolinesterásicos de ação rápida para fins diagnósticos, como o edrofônio (Tensilon®) ou a prostigmina. Em pacientes com miastenia *gravis* o resultado esperado é a melhora temporária dos sintomas, os quais voltam a piorar tão logo diminua o efeito da substância. Os efeitos colaterais mais importantes são bradicardia, náuseas e salivação excessiva. A bradicardia pode ser evitada com o uso concomitante de atropina em doses baixas (0,25 mg).

A ENMG é um exame que ajuda no suporte do diagnóstico de miastenia *gravis*. Realiza-se a estimulação

repetitiva com 2 a 3 Hz, quando se observa decremento do potencial de ação maior que 10% do obtido em repouso.

O exame imunológico é a detecção dos anticorpos antirreceptores de acetilcolina no sangue, encontrados em até 86% dos pacientes com miastenia *gravis* generalizada e em até 70% dos pacientes com a forma ocular isolada.

Crise miastênica é a exacerbação de sintomas já existentes em um paciente com miastenia *gravis*, os quais levam à fraqueza muscular respiratória e faríngea muito grave, a ponto de ser necessário suporte ventilatório. Aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com essa doença vão apresentar crise miastênica em algum momento da doença. Algumas condições clínicas, como infecções ou o uso de alguma substância, podem ser fatores desencadeantes da descompensação clínica. Das substâncias com potencial de exacerbação de miastenia *gravis* podem-se citar antibióticos como tetraciclinas e gentamicina, fármacos de ação cardiovascular como betabloqueadores e verapamil e aqueles com ação no sistema nervoso central, como lítio.

Deve-se ter em mente que, eventualmente, pacientes com miastenia *gravis* procuram o pronto-socorro com sintomas de fraqueza não devida à descompensação clínica e, sim, por intoxicação por substâncias anticolinesterásicas. A mais utilizada no tratamento em longo prazo é a piridostigmina. Nesses casos, o paciente apresenta sintomas como diarreia, miose, salivação intensa, dor abdominal e bradicardia.

O tratamento da crise miastênica baseia-se na estabilização clínica do paciente e no tratamento específico. A estabilização clínica fundamenta-se no suporte básico de vida, no tratamento das condições associadas e no uso racional de substâncias a fim de se evitar complicação maior. As indicações para intubação orotraqueal e ventilação mecânica são as mesmas citadas em relação à polirradiculoneuropatia aguda. O tratamento específico também é semelhante ao dessa doença e consiste na realização de plasmaférese ou no uso de imunoglobulina intravenosa. A plasmaférese é a mais utilizada e com melhores resultados. Nesses casos, também se pode empregar anticolinesterásicos parenterais.

Paralisia periódica

As paralisias periódicas são condições que causam fraqueza muscular episódica e estão associadas a distúrbios do potássio. Elas são classificadas como patologias dos canais de cálcio e podem ser primárias ou secundárias. As primárias são hereditárias, transmitidas por um padrão de herança autossômico dominante e podem ser hipo ou hipercalêmicas. As secundárias também podem ser hipo ou hipercalêmicas e estão relacionadas com distúrbios da tireoide ou da adrenal. Outras condições que causem alterações no metabolismo do potássio, como diarreia ou desidratação, e o uso de sais de bário podem desencadear crises de paralisia periódica.

O quadro clínico é de fraqueza muscular de início súbito, a qual tende a poupar a musculatura respiratória e da mastigação. Os ataques tendem a ocorrer pela manhã, principalmente na hipocalêmica, e podem durar de 1 a 36 h. Na paralisia periódica hipercalêmica, os ataques são mais curtos e menos graves. O exame físico revela fraqueza flácida com arreflexia, o que pode ser confundido com polirradiculoneuropatia aguda.

O tratamento deve ter base no perfil eletrolítico do paciente no momento da crise. Aqueles com potássio baixo devem receber reposição desse íon e dieta pobre em carboidratos e sódio. O tratamento pode ser continuado com espironolactona, tiamina e/ou acetazolamida. Pacientes hipercalêmicos devem ser tratados com gliconato de cálcio, acetazolamida e hidroclorotiazida.

Urgências infecciosas

As infecções do sistema nervoso são causas comuns de procura por serviços de emergência e, se tratadas precoce e adequadamente, não causam déficits neurológicos persistentes. Trataremos aqui das infecções mais observadas em prontos-socorros: meningites, bacterianas e virais; abscesso cerebral e encefalites virais.

Meningites bacterianas

A meningite bacteriana é definida como um processo infeccioso purulento que acomete principalmente as leptomeninges. Pode surgir como complicação de um processo infeccioso já existente (p. ex., sinusite), após procedimentos cirúrgicos do sistema nervoso central (SNC) ou trauma, ou pode se instalar como um processo infeccioso primário.

Os germes geralmente responsáveis pelas meningites bacterianas agudas em adultos imunocompetentes são

Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus (pós-punção lombar ou cirurgia), bacilos gram-negativos e *Listeria monocytogenes*, em indivíduos idosos. *Haemophilus influenzae* é um patógeno comum em crianças e idosos. Em indivíduos imunocomprometidos, além dos germes já citados, os fungos e as micobactérias têm participação frequente.

A tríade clássica de manifestação da meningite bacteriana consiste em febre, rigidez de nuca e sinais de hipertensão intracraniana como cefaleia e vômitos. Alteração do estado mental também é achado comum. Crises epilépticas ocorrem em até 25% dos casos e são, na maioria das vezes, do tipo generalizado. Sinais focais aparecem em até um terço dos casos e sugerem processo inflamatório mais intenso, com complicações associadas como trombose de veia cortical, espasmo arterial, empiema subdural ou abscesso.

A investigação diagnóstica baseia-se principalmente no estudo do LCR, em que se evidenciam células polimorfonucleares, na maioria das vezes acima de 1.000 células/mm^3 associadas a níveis elevados de proteína, comumente de 100 a 500 mg/dℓ. O nível de glicose no LCR é constantemente baixo ou até indetectável. A hipoglicorraquia é um fenômeno secundário à alteração nos mecanismos de transporte da glicose através da barreira hematoliquórica. Lembre-se de que, nas fases iniciais da meningite bacteriana, o LCR pode conter celularidade predominantemente linfocítica, o que pode confundir o médico. Nos casos em que é alta a suspeita clínica de meningite bacteriana e o LCR é predominantemente linfocítico, é prudente repetir a punção lombar 24 a 48 h depois. Além dos estudos citológico e bioquímico, todo LCR deve ser encaminhado para bacterioscopia e cultura, a fim de se isolar adequadamente o germe.

Deve-se sempre realizar exame neurológico e de fundo de olho antes de se proceder à punção lombar, pois sinais focais e edema de papila são condições que justificam TC de crânio antes da punção. Isso se deve ao risco de herniação, se houver lesão expansiva intracraniana.

O tratamento deve ser iniciado em todo caso suspeito de meningite. O ideal é coletar o LCR antes e iniciar a antibioticoterapia imediatamente depois, antes dos resultados. O tratamento empírico baseia-se principalmente na epidemiologia do paciente. Se o paciente tiver adquirido a meningite na comunidade ou como complicação de uma infecção de vias respiratórias, a antibioticoterapia de escolha é uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., ceftriaxona) pelo seu amplo espectro de ação. Havendo suspeita de infecção por gram-negativos, pode ser associado aminoglicosídio ou, suspeitando-se de infecção por *Listeria*, deve-se associar ampicilina. O tratamento específico deve se basear no isolamento do germe. Se a infecção se dever à complicação de procedimento cirúrgico ou pós-punção lombar, é prudente usar uma substância com ação antiestafilocócica, como oxacilina, ou até mesmo vancomicina. Se o exame bacteriológico revelar pneumococo ou meningococo, o tratamento poderá ser com penicilina G, pois a maioria das cepas desses microrganismos ainda é sensível a essa substância.

Além da antibioticoterapia, é fundamental o tratamento da hipertensão intracraniana, se presente, e das complicações clínicas que porventura surjam. O uso de corticoide, como a dexametasona, é controverso, mas com papel bem-definido em meningites por *Haemophilus*, principalmente em crianças, nas quais diminui a incidência de sequelas. O uso de corticoide também é recomendado quando o LCR mostra um processo inflamatório muito importante, com proteína acima de 500 mg/dℓ. O corticoide de escolha é a dexametasona, sendo a dose inicial de 10 mg, seguida de doses de 4 mg, a cada 6 h, por 4 dias (em adultos). Deve-se sempre administrar a dexametasona antes do antibiótico.

Meningites virais

As meningites virais são a causa mais comum do que antes se chamava de meningite asséptica. Atualmente, as novas técnicas de biologia molecular possibilitam melhor precisão no diagnóstico das meningites virais, sendo assépticas apenas aquelas em que não há participação de microrganismo ou quando não se consegue identificá-lo.

Os agentes comumente responsáveis por meningites virais são enterovírus (coxsackie, vírus ECHO [*enteric cytopathic human orphan viruses*]), herpes-vírus e, ultimamente, o HIV. Contudo, qualquer espécie viral pode entrar no sistema nervoso central e causar quadro infeccioso.

O quadro clínico é caracterizado por cefaleia, febre e sinais de irritação meníngea. Irritabilidade e alteração do nível de consciência podem ocorrer, entretanto, esses sinais são mais comuns em encefalites. Os pacientes também apresentam sinais de comprometimento sistêmico como mal-estar generalizado, dores musculares e sinais respiratórios ou abdominais. Lesões cutâneas podem ser uma chave para o diagnóstico específico, já que uma erupção maculopapular sugere enterovírus e erupções vesiculares estão associadas a herpes-vírus.

O diagnóstico também é fundamentado no estudo do LCR, o qual demonstra pleocitose predominantemente linfomonocitária, com leve aumento de proteínas e glicose normal. O exame bacteriológico não evidencia bactérias e o diagnóstico específico recai sobre técnicas imunológicas (imunoensaios enzimáticos) ou de biologia molecular (reação em cadeia de polimerase [PCR, *polymerase chain reaction*]).

O tratamento das meningites virais é, de maneira geral, inespecífico e se baseia em repouso no leito, hidratação e tratamento das complicações clínicas. Caso haja diagnóstico específico de infecção pelo herpes-vírus simples tipo 1 ou 2, pode ser usada a substância antiviral aciclovir. Esse tratamento é fundamental nos casos em que há encefalite, sendo a dose diária de 30 mg/kg dividida em três administrações. O tratamento deve ser continuado por 14 dias.

Vale ressaltar que a infecção aguda pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) pode se manifestar como meningite viral. Nesses casos, o exame imunológico para HIV pode ainda não estar reagente, sendo necessários exames mais específicos, como PCR ou carga viral. Confirmando-se essa hipótese, o tratamento deve ser voltado para a infecção pelo HIV e suas complicações oportunistas.

Encefalite por herpes

A encefalite é uma infecção do parênquima cerebral, sendo complicação incomum de meningite viral. Outros vírus como o La Crosse, o da encefalite de St. Louis, os da encefalite equina ocidental e do leste, o varicela-zóster, o citomegalovírus e o da raiva podem causar encefalite. Trataremos aqui da encefalite por herpes, sendo essa a mais comum das encefalites virais.

A encefalite por herpes é um quadro grave e deve ser tratado rapidamente. Se não tratada, ela tem mortalidade de 70% e morbidade muito significativa. Outras encefalites virais são mais benignas.

O quadro clínico inicial pode ser indistinguível daquele de uma meningite viral, com febre, mal-estar e irritação meníngea. Entretanto, a instalação precoce de alteração do estado mental é um fator-chave. Desorientação temporoespacial, alteração comportamental, sinais de disfunção cortical como afasia e crises epilépticas são frequentes. A perda de memória, quase sempre relatada como sinal clássico, ocorre somente em 25% das ocorrências. Em casos não tratados, a evolução para coma geralmente ocorre em 3 dias, com risco iminente de morte. Outras manifestações de infecção por herpes como herpes labial ou gengivoestomatite não se associam à encefalite por herpes e, quando ocorrem, são consideradas coincidências.

O diagnóstico baseia-se na história clínica de um quadro agudo de confusão mental associado a sintomas infecciosos. Os achados do LCR são semelhantes aos encontrados em meningites virais, com pleocitose linfomonocitária, proteína levemente elevada e glicose normal ou levemente reduzida. O importante no estudo do LCR é a execução de exames de biologia molecular, como a PCR, para o herpes-vírus simples. Outro exame significativo para o diagnóstico da encefalite por herpes é a ressonância nuclear magnética. Os achados são de hipersinal em T2 e impregnação de contraste nas imagens em T1, localizadas nos lobos temporais. É comum também a evidência de edema importante nessa região e, às vezes, com sinais de hemorragia secundária. O EEG também pode ser muito útil ao demonstrar atividade epileptiforme, principalmente nos lobos temporais, às vezes, com padrão periódico, e atividade de base mais lenta. A biopsia de cérebro já foi muito utilizada na investigação desses casos; entretanto, o advento da biologia molecular tornou esse procedimento inicialmente desnecessário.

O tratamento da encefalite por herpes é com aciclovir, na dose de 10 mg/kg, 3 vezes/dia. O tratamento deve se estender por 14 dias. Paralelamente ao tratamento específico, a maioria desse pacientes deve receber substâncias antiepilépticas e suporte geral. Corticoides, apesar de controversos, podem ser indicados, principalmente quando há processo inflamatório muito ativo com hiperproteinorraquia importante.

Abscesso cerebral

O abscesso cerebral é uma coleção purulenta que ocorre dentro do parênquima cerebral, a qual se comporta como lesão expansiva, podendo ter consequências dramáticas para o paciente. Pode ser secundário a infecções dos seios da face e ouvidos, quando os germes têm acesso ao SNC por contiguidade; a infecções de outros órgãos, quando a disseminação é hematogênica, ou ser causado por trauma penetrante do SNC.

Várias bactérias, parasitas ou fungos podem causar abscesso cerebral, mas aqui serão tratados os abscessos bacterianos. Aproximadamente 40% dos abscessos cerebrais contêm *Streptococcus* e 30% contêm *Bacteroides*. Isso

demonstra que a flora desses abscessos é polimicrobiana, composta basicamente de germes aeróbicos e anaeróbicos. É importante levar em consideração a epidemiologia do paciente. Abscessos resultantes de infecção do ouvido contêm bactérias gram-negativas, enquanto aqueles secundários à infecção dos seios da face vão ter pneumococos. Abscessos que se formam após trauma penetrante do crânio sempre contêm espécies de *Staphylococcus*.

A tríade clássica de febre, cefaleia e sinais neurológicos focais só ocorre na minoria dos pacientes. Com frequência, os abscessos cerebrais se manifestam como lesão expansiva, com desenvolvimento rápido, sendo a febre e outros sinais de infecção geralmente ausentes. Aproximadamente 75% dos pacientes vão referir sintomas com menos de 2 semanas de duração, entretanto podem piorar com rapidez. Cefaleia pode acometer 75% dos pacientes; náuseas e vômitos, 50%; e febre, menos de 50%. Cerca de um terço apresenta crises epilépticas, as quais são comumente generalizadas e, com frequência, relacionadas com abscessos do lobo frontal.

O diagnóstico dos abscessos cerebrais é fundamentado em exames de imagem, especialmente TC e ressonância nuclear magnética (RNM). Na TC com contraste, a imagem é de uma lesão hipodensa, às vezes com conteúdo heterogêneo, circundada por realce anelar do contraste. Essa impregnação anelar, quase sempre, com 1 a 3 mm de espessura, é um achado importante e que diferencia essa lesão de tumores e granulomas e corresponde à cápsula do abscesso. A RNM é melhor do que a TC e deve ser realizada, se disponível. Apresenta também impregnação anelar do gadolínio, o que representa quebra da barreira hematencefálica. Tanto a TC como a RNM são eficazes em demonstrar o edema que frequentemente circunda o abscesso.

O tratamento ideal é a retirada do material purulento de dentro do compartimento intracraniano mais antibioticoterapia sistêmica. Alguns autores defendem que o tratamento cirúrgico só deve ser realizado se houver falha do tratamento conservador, enquanto outros indicam a evacuação cirúrgica precoce. O tratamento cirúrgico pode ser por aspiração ou drenagem por craniotomia aberta. Para abscessos profundos, a aspiração estereotáxica é o tratamento de escolha. O início da antibioticoterapia deve ser imediato e, posteriormente, modificado com base nos achados do exame bacteriológico do espécime drenado.

O tratamento com antibióticos deve se fundamentar na localização dos abscessos e na epidemiologia do paciente. Se a fonte da infecção for sinusite ou doença cardíaca congênita, deve-se iniciar o tratamento empírico com penicilina G ou ampicilina associada a metronidazol. Se houver otite média, mastoidite, abscesso pulmonar ou se a origem for desconhecida, o tratamento inicial deve ser com ceftriaxona e metronidazol. Se o abscesso for pós-traumático ou pós-operatório, deve-se usar oxacilina e ceftriaxona. Quanto à localização dos abscessos, aqueles na região temporal devem ser tratados como complicação de infecção do ouvido ou mastoide, enquanto os frontais devem ser tratados como oriundos de infecção dos seios da face.

Capítulo 184

Exames Complementares em Neurologia

Líquido Cefalorraquidiano

Hélio Rodrigues Gomes

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou liquor vem sendo utilizado como arma diagnóstica desde o final do século 19, contribuindo, significativamente, para o diagnóstico de patologias que envolvem o sistema nervoso.[1] As indicações do exame do LCR, segundo a American Academy of Neurology (AAN), são:[2]

- Processos infecciosos do sistema nervoso e seus envoltórios
- Processos granulomatosos com imagem inespecífica
- Processos desmielinizantes
- Leucemias e linfomas (estadiamento e tratamento)
- Imunodeficiências
- Processos infecciosos com foco não identificado
- Hemorragia subaracnóidea.

Além do diagnóstico de processos infecciosos, inflamatórios, neoplásicos e vasculares do sistema nervoso, a análise do LCR possibilita o estadiamento e o acompanhamento dessas afecções e, por meio da punção liquórica, também é possível a administração intratecal de quimioterápicos, tanto para tratamento de tumores primários como de metastáticos do sistema nervoso central (SNC), como para a profilaxia do envolvimento neurológico de tumores sistêmicos.[2]

A punção liquórica está formalmente contraindicada nos indivíduos com hipertensão intracraniana ou quando houver processo infeccioso no trajeto da agulha. Nos indivíduos sob tratamento anticoagulante, o médico deve estar atento ao risco de sangramento decorrente da punção e à sua real necessidade. Em pacientes agitados, a punção liquórica merece avaliação de risco/benefício.[2,3]

Cerca de 75% do LCR circulante é secretado no plexo coroide dos ventrículos cerebrais, por meio de um processo ativo que envolve sistemas enzimáticos, como o da anidrase carbônica, difusão facilitada e difusão passiva.[16] Fármacos que bloqueiam o sistema enzimático, como a acetazolamida, diminuem a formação de LCR e são utilizados no tratamento da hidrocefalia. Após passar pelo IV ventrículo, esse chega à cisterna magna, na fossa posterior do crânio, de onde segue, em sentido cranial, para o espaço subaracnóideo periencefálico e, no sentido caudal, para o espaço subaracnóideo raquidiano. A reabsorção do LCR é feita nas vilosidades aracnoides encontradas nos nervos raquidianos, cranianos e nos seios venosos intracranianos. O volume médio de LCR de um indivíduo adulto é de 150 mℓ, e a taxa de secreção[1] de 0,33 mℓ/min.[1,16]

A coleta do LCR pode ser feita por meio de punção lombar, cisternal ou suboccipital deitado (SOD) ou ventricular. O nível preferencial é o lombar e a punção deve ser realizada, com o paciente sentado ou em decúbito lateral, entre os espaços intervertebrais L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. A punção cisternal possibilita o acesso ao LCR contido na cisterna magna. A ventricular restringe-se a casos especiais, por exemplo, ventriculites purulentas do recém-nascido, quando se deseja o isolamento do agente infeccioso.[1,2]

Com relação à punção lombar, observa-se cefaleia pós-punção em cerca de 30% dos pacientes, independentemente do repouso ou da reposição hídrica, sendo recomendada a utilização de agulha atraumática e a recolocação do mandril na agulha antes da sua retirada do espaço subaracnóideo após a coleta da amostra.[2] No tratamento da cefaleia pós-punção lombar está indicado o repouso em decúbito horizontal e o uso de medicamentos

à base de cafeína (300 a 400 mg/dia de cafeína).[17]

A complicação mais frequente da punção liquórica é o sangramento discreto causado pela lesão de vasos aracnóideos. Lesões arteriais são mais raras, porém mais graves, e podem originar hemorragias subaracnóideas, hematomas subaracnóideos de fossa posterior (no caso de punção SOD) ou no fundo de saco lombar, que podem levar à paraparesia crural. O posicionamento inadequado da agulha pode atingir raízes raquidianas e desencadear parestesias (choques) nos territórios correspondentes às raízes atingidas.

Mesmo especialistas experientes podem não ter sucesso na realização da punção liquórica. A causa mais comum da dificuldade em coletar LCR é a ocorrência de osteófitos, mas também podem ser listadas, entre outras, malformações da coluna vertebral, escolioses ou lordoses extremas, malformações occipitovertebrais e agitação psicomotora. O espaço subaracnóideo também pode ser atingido e não haver a saída de LCR (punção branca). Essa situação pode ocorrer nas aracnoidites, nas hipotensões liquóricas e no preenchimento do fundo de saco lombar ou da cisterna magna por um processo expansivo, tipo neoplasia, cisto ou granuloma.

O exame do LCR inicia-se no momento da coleta com a verificação das pressões inicial e final, possibilitando o diagnóstico de estados hipertensivos e de hipotensão do SNC, bem como o estudo da permeabilidade do canal raquimedular e dos sistemas intracranianos de drenagem venosa, como as tromboses de seio cavernoso. Posteriormente, analisa-se o aspecto, que pode variar de límpido (cristalino, água de rocha) a purulento ou hemorrágico (de acordo com a quantidade e o tipo de células encontradas) e a cor, que pode ser incolor, xantocrômica (predomínio de bilirrubina) ou eritrocrômica (predomínio de hemoglobina).

Sistematicamente, após a análise visual da amostra, efetua-se a contagem global do número de células existentes, a determinação das diferentes populações celulares encontradas e as análises bioquímicas, sobretudo de proteínas, glicose e lactato. Na Tabela 184.1 encontram-se os valores de referência dos principais componentes analisados no exame do LCR.

Nos processos infecciosos que envolvem o sistema nervoso, a identificação do patógeno pode ser feita por meio de visualização direta, ou seja, de exames bacteriológico, micológico e micobacteriológico diretos ou por meio de crescimento em meios de cultura apropriados. Podem, ainda, ser determinados anticorpos específicos e identificados antígenos ou suas partículas por meio de exames que utilizam técnicas de biologia molecular.[2]

A análise dos resultados obtidos no exame do LCR sempre deve ser feita em conjunto e tendo como base os sintomas apresentados pelo paciente.

Análise citológica

O aumento do número de leucócitos é denominado pleocitose e está relacionado com a vigência de um processo inflamatório liquórico. A quantidade de células ou o tipo celular encontrado e/ou predominante pode determinar o tempo de evolução da patologia e o agente ou grupo de agentes causais.

O achado de determinados tipos celulares caracteriza certos grupos de patologias. O predomínio de polimorfonucleares neutrófilos está, habitualmente, relacionado com as meningites bacterianas, enquanto o achado de eosinófilos no LCR pode indicar a vigência de processos infecciosos parasitários, como a neurocisticercose ou a neuroesquistossomose. O aparecimento de células atípicas no LCR indica comprometimento meníngeo da neoplasia, levando à implantação de estratégia terapêutica específica.

A ocorrência de hemácias no LCR indica sinal de hemorragia, que pode ter ocorrido no momento da punção ou ser causada por um processo hemorrágico que atingiu o sistema LCR. Após um episódio hemorrágico, as hemácias podem ser encontradas no LCR por até 3 semanas e esse pode ficar xantocrômico por até 6 semanas.[1]

Tabela 184.1 Líquido cefalorraquidiano – valores de referência.

Pressão inicial	5 a 20 cmH_2O (decúbito lateral)
Aspecto e cor	Límpido e incolor
Número de células	Até $4/mm^3$
Perfil celular	Linfócitos (50 a 70%) e monócitos (30 a 50%)

Proteínas	*Ventricular* até 25 mg/dℓ *SOD* até 30 mg/dℓ *Lombar* até 40 mg/dℓ	
	Pré-albumina	3 a 7
	Albumina	45 a 70
	α1-globulina	3 a 7
Frações proteicas (% de proteína total)	α2-globulina	5 a 11
	β-globulina	6 a 13
	τ-globulina	4 a 10
	γ-globulina	5 a 12
IgA	0,03 a 0,3 mg/dℓ	
IgG	0,3 a 3 mg/dℓ	
IgM	0,01 a 0,1 mg/dℓ	
Glicose	2/3 da glicemia	
Cloretos	680 a 750 mEq/ℓ	
Lactato	9 a 19 mg/dℓ	
Ureia	Até 40 mg/dℓ	
LDH	Até 35 UI/ℓ	
TGO	Até 10 UI/ℓ	
ADA	Até 4,5 UI/ℓ	

ADA = adenosina desaminase; LDH = desidrogenase láctica; Ig = imunoglobulina; SOD = punção suboccipital deitado ou cisternal; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética.

Estudo bioquímico

Proteínas totais e frações

No LCR normal, 80% do teor proteico (proteinorraquia) é transudato do plasma, e os 20% restantes sintetizados no SNC. O aumento da proteinorraquia ocorre por passagem proporcional através da barreira hematencefálica em um paciente que apresenta hiperproteinemia; por transudação anormal de proteínas séricas causada pela ruptura da barreira hematencefálica, como nas meningites bacterianas agudas, ou pela imaturidade da barreira hematencefálica, como nos recém-nascidos; na produção intratecal de imunoglobulinas; ou pela combinação de ambos os fatores. Portanto, as alterações do perfil proteico estão relacionadas com o comprometimento da barreira hematencefálica ou com a síntese intratecal de imunoglobulinas.

Cerca de 50% da proteína da concentração proteica no LCR é albumina e o maior contingente de imunoglobulina é formado por IgG. As frações pré-albumina ou transtirretina e tau (t) globulina são características do LCR. O achado dessa fração proteica em secreção nasal indica a ocorrência de fístula liquórica. O fracionamento das proteínas é feito por meio de eletroforese.[1,3,4]

A pesquisa de bandas oligoclonais no LCR tem grande importância no diagnóstico e no acompanhamento de processos inflamatórios do SNC. Essas bandas são imunoglobulinas sintetizadas por um ou poucos clones de plasmócitos, derivados de linfócitos B, em resposta à ocorrência contínua de um antígeno único e altamente específico. Podem ser encontradas em mais de 90% dos pacientes com esclerose múltipla, mas não constituem indícios exclusivos dessa doença. Processos infecciosos subagudos ou crônicos do SNC, tais como a pan-encefalite

esclerosante subaguda pós-sarampo, a neurossífilis e as encefalopatias virais – por exemplo, a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) –, costumam provocar o aparecimento de tais bandas, cuja ocorrência isolada no LCR, e não no soro, está relacionada com a síntese intratecal de anticorpos. Diversos métodos foram desenvolvidos para a detecção de bandas oligoclonais e, atualmente, a preferência recai sobre a isoeletrofocalização das proteínas, que apresenta ótima sensibilidade, além de ser rápida e de fácil execução. A quantidade e a localização das bandas têm pouco significado para o diagnóstico. O mais importante é determinar as bandas, concomitantemente, no soro e no LCR para caracterizar se o eventual aparecimento dessas é exclusivo do sistema nervoso ou se existe comportamento semelhante no soro.[1,3,5]

Glicose e lactato

A concentração da glicose no LCR depende da glicemia e do seu metabolismo no cérebro. Classicamente, a glicorraquia é cerca de dois terços da glicemia. Por causa dos mecanismos de passagem da glicose do plasma para o LCR, a glicorraquia, em determinado momento, relaciona-se com a glicemia de 4 h antes. O aumento da concentração de glicose no LCR está relacionado com a hiperglicemia. Já a hipoglicorraquia ocorre em estados de hipoglicemia ou em situações em que há aumento de consumo (glicólise) pelo SNC. Nas meningites agudas, por exemplo, a hipoglicorraquia observada é causada pela glicólise que ocorre pela intensa atividade das células polimorfonucleares. Por outro lado, na hemorragia subaracnóidea existe um transtorno na entrada de glicose do plasma para o sistema LCR.[1,6,7]

Os níveis de lactato no LCR não dependem de sua concentração sanguínea. O aumento da sua concentração liquórica está relacionado com o aumento do metabolismo anaeróbico da glicose e à acidose tecidual e, atualmente, é utilizado no diagnóstico diferencial entre os processos infecciosos bacterianos e virais.[1,2,6,7]

Cloretos

Cada vez menos valorizada, a dosagem de cloretos pode ser útil em meningites e meningoencefalites, em que há hipoclorraquia.

Atividade enzimática

A determinação da atividade de algumas enzimas é útil, sobretudo na avaliação do comprometimento do parênquima cerebral. As atividades enzimáticas da desidrogenase láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*), mais precocemente, e da transaminase glutâmico-oxaloacética estão aumentadas em períodos pós-convulsivos, nas necroses de parênquima cerebral e no envolvimento neurológico pelo HIV. A atividade da adenosina desaminase está relacionada com a ocorrência de processos inflamatórios, pois sinaliza o aumento da atividade celular. A determinação da atividade de ADA é particularmente útil no diagnóstico da meningoencefalite tuberculosa. Quanto maior for a atividade, mais específico é o resultado.[1,18]

Estudo da barreira hematencefálica

A barreira hematencefálica apresenta características especiais que possibilitam a passagem de substâncias de acordo com o tamanho e a carga elétrica de suas moléculas. Deve-se a essa barreira a diferença existente entre a concentração proteica do soro e do LCR.

A avaliação da integridade da barreira hematencefálica é fundamental para se determinar a origem das proteínas no sistema LCR, ou seja, se elas atravessaram passivamente a barreira lesada ou se foram sintetizadas no sistema nervoso. O marcador mais utilizado para avaliar a integridade da barreira é a albumina e, de maneira prática, determina-se o quociente de albumina que é a relação entre a concentração dessa no LCR e no soro.[1,5,8]

Em estado normal, o sistema nervoso não produz imunoglobulinas; essas chegam ao LCR por passagem passiva, através da barreira hematencefálica. O aumento do teor liquórico de imunoglobulinas ocorre quando existe síntese intratecal de imunoglobulina A (IgA), IgG e IgM nos processos infecciosos ou inflamatórios do sistema nervoso ou quando a barreira está lesada, possibilitando a passagem de maiores quantidades dessas substâncias.

A determinação da síntese intratecal de anticorpos pode ser feita qualitativa ou quantitativamente, utilizando-se

fórmulas e sempre considerando os níveis de albumina do soro e no LCR.[1,5,8]

Tanto nas patologias infecciosas quanto nas inflamatórias, é muito importante a determinação da síntese intratecal de anticorpos. Essa determinação é feita a partir do conhecimento dos teores de imunoglobulinas e albumina obtidos, concomitantemente, no soro e no LCR. De acordo com essa análise, pode-se saber se os anticorpos encontrados no LCR foram produzidos pelo SNC ou apenas atravessaram a barreira hematencefálica vindos do soro, não refletindo processo próprio do SNC ou, ainda, se existe um padrão misto. Por exemplo, a ocorrência de anticorpos anti-*Treponema pallidum* ou anti-herpes-vírus no LCR nem sempre indica o diagnóstico de neurossífilis ou de infecção herpética. Esses anticorpos podem ter chegado ao sistema LCR apenas pela passagem através da barreira hematencefálica.[1,2,4,5,8]

Principais alterações do exame do líquido cefalorraquidiano

Processos infecciosos

O diagnóstico de processos infecciosos do SNC é, sem dúvida alguma, a principal indicação de exame do LCR.

O padrão liquórico nas infecções do SNC depende de algumas variáveis, como tempo de evolução, agente etiológico, atividade imunológica do sistema nervoso central (SNC) e integridade da barreira hematencefálica. Em linhas gerais, existe, em maior ou menor grau, aumento da pressão liquórica e do número de células e alterações de ordem bioquímica.

Classicamente, os processos infecciosos podem ser divididos, de acordo com o período de evolução, em agudos, subagudos e crônicos. Na fase aguda, o LCR mostra resposta celular com pleocitose, ocorrência de neutrófilos e eosinófilos e resposta humoral caracterizada pela quebra da barreira hematencefálica e consequente aumento dos teores de albumina. Na fase crônica, a resposta celular é pouco intensa, a barreira já se refez e existe produção intratecal de anticorpos específicos, com aumento dos teores de gamaglobulinas.[2,3]

Além das características gerais e inespecíficas, o diagnóstico de vários agentes infecciosos no LCR pode ser feito diretamente, por meio da detecção de antígenos ou de partículas genômicas (por biologia molecular, aglutinação em látex e cultura), ou indiretamente, por meio da determinação de anticorpos, por imunofluorescência indireta, hemaglutinação passiva ou ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). A Tabela 184.2 mostra as alterações clássicas encontradas no LCR em processos infecciosos do SNC.

Meningites agudas bacterianas

As três síndromes clássicas de hipertensão intracraniana, toxêmica e de irritação meníngea são acompanhadas por LCR de aspecto turvo, apresentando pleocitose com predomínio ou exclusivamente por conta de neutrófilos, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia.

O diagnóstico etiológico pode ser realizado pelo achado do agente etiológico no exame bacterioscópico direto (coloração de Gram) ou pelo seu crescimento em meio de cultura próprio. A dificuldade reside na sensibilidade de ambos os métodos, que pode variar de 60 a 85% no exame direto e de 70 a 85% na cultura. Além da visualização direta da bactéria, pode-se pesquisar a ocorrência de antígenos bacterianos mais comuns por meio da prova de aglutinação do látex. Esse método, que alia rapidez e grande sensibilidade, utiliza partículas de látex marcadas com anticorpos bacterianos específicos que, em contato com uma amostra de LCR contendo antígeno bacteriano, reage com aglutinação visível a olho nu.

Tabela 184.2 Características liquóricas dos processos infecciosos do sistema nervoso central.

Características	Meningite bacteriana	Meningite viral	Meningite por fungos	Meningite tuberculosa
Pressão	Normal ou ↑	Normal	Normal ou ↑(cripto ↑↑↑)	Normal ou ↑
Número de células	↑↑↑	↑	↑	↑↑↑

Perfil citológico	Predomínio de neutrófilos	Linfócitos e monócitos	Linfócitos e monócitos	Perfil misto
Proteínas	↑↑↑	Normal ou ↑	↑↑	↑↑
Glicose	↓↓	Normal	↓↓	↓↓↓
Exame direto (percentual de positividade)	60 a 90	–	80 (criptococos)	35 a 85
Cultura (percentual de positividade)	70 a 85	50	25 a 50	50 a 80

Recentemente, Kleine *et al.*[6] publicaram um estudo com 180 pares de amostras de LCR e soro de pacientes com meningite bacteriana (40), meningite tratada com antibioticoterapia prévia por 1 a 4 dias (25), meningite asséptica (46) e esclerose múltipla (22) e concluíram que:

- Nas meningites bacterianas, as isoleucinas, como o fator de necrose tumoral, podem ser detectadas no LCR com 94 a 100% de especificidade, mas 34 a 84% de sensibilidade, não sendo esse um bom teste discriminatório. Das monoaminas, a interleucina 6 (IL-6) e a 1β parecem ser tão boas quanto o lactato na diferenciação entre meningites bacterianas e virais, mas são mais caras, consomem mais tempo e não diferenciam as meningites virais e as previamente tratadas
- A proteinorraquia é mais sensível e específica para os quadros bacterianos quanto maior for o seu teor
- A glicorraquia apresenta especificidade de 97% no diagnóstico de meningite bacteriana, mas sensibilidade de 70%, por causa da sua dependência da glicemia
- A determinação do lactato mostrou ser a mais sensível (89 a 100%) e específica (96 a 100%) na distinção entre as meningites bacteriana e viral.

Deve-se ter em mente que processos parameníngeos, tais como amigdalites, mastoidites, otites e sinusites, podem, por contiguidade, cursar com quadro liquórico menos intenso ao encontrado nas meningites bacterianas, mas ainda assim com neutrorraquia e aumento da concentração proteica. Nesses casos, a pesquisa do agente etiológico terá resultado negativo.

Meningites e meningoencefalites virais

Classicamente, o LCR nas meningites virais apresenta pleocitose menos intensa que nas meningites bacterianas agudas, a concentração de proteínas está discretamente elevada e os teores de glicose e lactato tendem à normalidade. O vírus ECHO (*enteric cytopathic human orphan viruses*) é responsável por cerca de 60% das meningites virais. Algumas meningites causadas por enterovírus podem cursar, nas primeiras 24 h, com pleocitose por conta de neutrófilos, hiperproteinorraquia pouco mais acentuada e glicorraquia normal ou discretamente diminuída. Nesses casos, cabe ao médico assistente levar em conta a evolução do paciente, que tende a ser benigna e, em caso de dúvida, proceder a uma nova análise do LCR, em 24 h, para observar a "virada" para o perfil linfomonocitário. Algumas meningites por enterovírus podem ser mais precisamente diagnosticadas por meio da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*).[2,4,9]

Para determinar características citológicas e bioquímicas do LCR, a influência do tempo de evolução da doença e o valor da ocorrência dos polimorfonucleares (PMN) no diagnóstico diferencial entre meningites bacterianas e virais, Negrini *et al.*[7] estudaram 158 crianças com meningites, sendo 138 assépticas e 20 bacterianas. Eles observaram que 57% dos pacientes com meningite asséptica tinham predomínio de PMN neutrófilos no LCR, em uma taxa média de 59%. Com relação ao tempo entre o início dos sintomas e a quantidade de PMN, não houve significância estatística entre o percentual de neutrófilos nas amostras coletadas nas primeiras 24 h e nas demais, ou seja, 57% tinham predomínio de PMN nas primeiras 24 h, enquanto 51% tinham após 24 h do início dos sintomas, além disso, mesmo após 48 h do início dos sintomas, muitos pacientes tinham predomínio de PMN. Eles observaram que o valor preditivo positivo (VPP) do predomínio de PMN na meningite asséptica foi de 81% e o valor preditivo negativo (VPN) de 3%. Nas bacterianas, o VPP é de 19% e o VPN de 97%. Esses valores não variam significativamente com diferentes percentuais de PMN e sugerem que durante um período de maior incidência de meningite asséptica o predomínio de PMN no LCR é mais sugestivo de meningite asséptica que de bacteriana. Esses dados sugerem que o predomínio de PMN não é marcador satisfatório para determinar o tipo de

agente causal. A conclusão foi que PMN ocorrem na maioria dos casos de meningite asséptica e não se limitam às primeiras 24 h; como único elemento, a ocorrência de PMN não é indicativa de meningite asséptica ou bacteriana.[7]

Em virtude da alta frequência e das possibilidades terapêuticas, os vírus da família Herpesviridae – herpes-vírus simples tipos 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2), citomegalovírus (CMV) e vírus varicela-zóster (VZV) – são bastante estudados.

A meningoencefalite herpética, causada pelo HSV-1, é uma entidade frequente na prática médica e o diagnóstico precoce é fundamental em virtude das altas morbidade e mortalidade.

A análise do LCR possibilita, além das alterações gerais que ocorrem nos processos encefalíticos virais (pleocitose e hiperproteinorraquia discretas), detectar a ocorrência de anticorpos e/ou partículas virais. Nos primeiros 7 a 10 dias da infecção, o diagnóstico pode ser realizado por meio da detecção de partículas virais por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR), com altas sensibilidade e especificidade. À medida que anticorpos anti-HSV-1 são sintetizados, a sensibilidade desse método tende a diminuir e, com isso, diminuem as chances de serem detectadas partículas virais. A partir desse período, são utilizados métodos para a determinação de anticorpos específicos anti-HSV-1. O HSV-2 é responsável por uma encefalite devastadora no recém-nascido e por quadros meningíticos de repetição no adulto. A determinação de anticorpos específicos pode ser facilmente realizada.[2,9]

O comprometimento neurológico pelo VZV pode ser responsável por vasculites, mielites, meningoencefalites e ventriculites. Admite-se, atualmente, que o diagnóstico da infecção pelo VZV pode ser feito por PCR ou pela determinação de anticorpos anti-VZV no LCR.[2,9]

O envolvimento do SNC pelo CMV geralmente ocorre em indivíduos imunocomprometidos e pode cursar com radiculite e/ou mielite, encefalite ou polineuropatia periférica. O exame do LCR revela, frequentemente, pleocitose linfocitária ou neutrofílica, sobretudo nas formas mielíticas, e aumento dos níveis proteicos com a glicorraquia normal ou discretamente diminuída. A PCR apresenta boa sensibilidade; o quantitativo possibilita a detecção de partículas virais não replicantes, e o qualitativo, a diferenciação entre a infecção latente e a ativa. Desde que haja um aumento considerável no número de células, é possível determinar a antigenorraquia. A determinação de anticorpos é útil, mas pode refletir apenas a passagem de anticorpos séricos. Diante da ocorrência de anticorpos anti-CMV no LCR, o ideal é determinar o funcionamento da barreira hematencefálica.[2,4,8,9]

Neuromicoses

O envolvimento neurológico por fungos é uma condição grave, de evolução subaguda ou crônica, cujo diagnóstico nem sempre é evidente. Os achados liquóricos não são específicos, mas, habitualmente, são encontrados pleocitose com predomínio linfomonocitário, aumento do teor de proteínas, que é maior quanto mais evoluído estiver o processo, e diminuição dos teores de glicose. Umas das características evidenciadas no início da evolução é a dissociação entre os achados clínicos e os achados liquóricos, ou seja, um padrão liquórico já bastante alterado que não corresponde ao, ainda, bom estado geral do paciente. De maneira geral, a identificação de fungos por meio do exame micológico direto, assim como o crescimento em cultura, tem baixa sensibilidade e dificulta o diagnóstico. As reações de fixação de complemento para *Candida albicans*, *Paracoccidioides braziliensis*, *Aspergillus fumigatus* e *Histoplasma capsulatum* possibilitam um diagnóstico mais preciso, mas também carecem de sensibilidade no LCR. O diagnóstico da meningite causada por *Cryptococcus neoformans*, além do quadro clínico com evolução um pouco mais aguda, é facilitado pela maior sensibilidade do exame micológico direto e pela existência da prova de aglutinação do látex altamente sensível e específica. Esse teste utiliza partículas de látex marcadas com anticorpos anticriptococos que, em contato com amostra de LCR contendo antígeno polissacarídico capsular, reage causando uma floculação visível a olho nu. A sensibilidade e a especificidade ultrapassam os 90%, e possibilita, além do diagnóstico rápido e preciso, a avaliação da eficácia terapêutica.[2,4,9,10]

Neurotuberculose

O diagnóstico do envolvimento neurológico por *Mycobacterium tuberculosis* é difícil, em virtude da baixa sensibilidade dos métodos ditos *padrão-ouro*, como a micobacteriologia direta, por meio da técnica de Ziehl-Neelsen e a cultura em meio de Löwenstein. Geralmente, o diagnóstico e, consequentemente, o tratamento são feitos com base nos achados clínicos associados à pleocitose liquórica e às alterações bioquímicas, sobretudo hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e aumento da atividade enzimática da adenosina deaminase no LCR. Métodos que utilizam biologia molecular têm sido testados no diagnóstico ou no acompanhamento terapêutico dos

pacientes. Apesar de a especificidade ultrapassar 90%, a sensibilidade ainda é um pouco decepcionante, algo em torno de 50%, não muito maior que a sensibilidade do exame direto. Obviamente, todos os métodos se complementam. O clínico deve ter sempre em mente que o diagnóstico de envolvimento neurológico pelo *M. tuberculosis* não deve ser afastado apenas porque o exame direto ou a PCR resultaram negativos.[2,4,9,10,18,19]

Neuroesquistossomose

A frequência do envolvimento neurológico por *Schistosoma mansoni* é baixa se comparada à alta prevalência da esquistossomose no país, mas a morbidade e as sequelas dependem da precocidade do diagnóstico e da consequente instituição da terapêutica adequada. As formas mielítica e mielorradiculítica são as mais frequentes e as alterações do LCR, associadas aos quadros clínico e epidemiológico, possibilitam o diagnóstico. Os achados liquóricos mais frequentes são: pleocitose (90% dos casos) com eosinofilorraquia (40 a 70%), aumento da concentração de proteínas e positividade das reações imunológicas específicas. A sensibilidade das reações imunológicas varia de 85% (imunofluorescência e hemaglutinação passiva) a 95% (ELISA), sendo conveniente associá-las para aumentar a possibilidade diagnóstica.[9,10]

Neurocisticercose

A neurocisticercose é um grave problema de saúde pública no Brasil, razão pela qual a reação de fixação de complemento para cisticercose (reação de Weinberg) é um dos itens que compõem a rotina liquórica básica. O exame do LCR possibilita o diagnóstico e o estabelecimento da existência ou não de um processo inflamatório relacionado com a neurocisticercose. A fase inflamatória caracteriza-se por discreta pleocitose, com ocorrência de neutrófilos e/ou eosinófilos; aumento dos teores de gamaglobulinas, que reflete a presença de imunoglobulinas; e positividade das reações de fixação de complemento, imunofluorescência, hemaglutinação passiva e ELISA. O uso em conjunto dessas reações possibilita elevar a sensibilidade e a especificidade a mais de 95%. A ocorrência de baixos teores de anticorpos específicos no LCR, com consequente falso-negatividade dos testes, pode estar relacionada com a fase da evolução da doença (fase aguda com anticorpos insuficientes, por exemplo, ou reagudização com quebra da barreira hematencefálica e entrada de água, íons e albumina, levando a um efeito de *diluição*), com as características imunológicas próprias do indivíduo ou a localização de lesões distantes do sistema LCR.[9,10]

Neurossífilis

O exame do LCR é de fundamental importância no diagnóstico e no acompanhamento da neurossífilis. Assim, na fase ativa, os achados liquóricos são compatíveis com processo inflamatório que revela pleocitose e maior concentração proteica com hipergamaglobulinorraquia, sendo frequente e característica a ocorrência de bandas oligoclonais. Os testes imunológicos específicos são utilizados para detectar anticorpos contra *T. pallidum,* sendo pesquisados dois grupos de anticorpos, os não treponêmicos ou reaginas e os treponêmicos. O teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) faz parte do primeiro grupo e a prova FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody-absorption test*) (imunofluorescência indireta), a hemaglutinação passiva e ELISA fazem parte do segundo grupo. A ocorrência de uma reação do teste VDRL em qualquer título é considerada como diagnóstico de neurossífilis, sendo esse exame usado, habitualmente, como prova de rastreamento (*screening test*). Embora de grande especificidade, a sensibilidade do teste VDRL é baixa, em torno de 30 a 70%. Os demais testes são considerados confirmatórios quando esse é positivo. Resultados de ELISA inconclusivos ou indeterminados não podem indicar nível muito baixo de anticorpos antitreponêmicos ou podem ser causados por fatores não específicos. Pacientes com neurossífilis, após tratamento específico, podem apresentar persistência de reações de teste VDRL e de ELISA por meses e anos, sem significado clínico, o que é reconhecido como cicatriz imunológica.[1,2,4,8,9]

Doenças priônicas

A doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) é o maior exemplo de doença neurológica causada por príons. Em 95% dos casos a forma esporádica da DCJ, os níveis de proteína 14.3.3 no LCR estão elevados. Além da proteína 14.3.3, a DCJ cursa também com aumentos expressivos dos níveis de proteína Tau no LCR. Diferentemente da doença de Alzheimer, em que os níveis estão aumentados mas raramente ultrapassam 50% do valor absoluto dos valores de referência, na DCJ, esse valores chegam a ser maiores que 4 ou 5 vezes os valores de referência[20] Nas

formas variante, iatrogênica e genética, a sensibilidade é menor.[11,21,22] Outras proteínas têm sido dosadas no LCR de pacientes com DCJ, tais como a enolase neurônio-específica (NSE, *neuron-specific enolase*), a proteína Tau em sua forma fosforilada (fosfotau), mas com especificidade reduzida. A determinação dessas proteínas não tem valor como *screening*, mas como adjuvante do diagnóstico clínico. Falso-positivos podem ocorrer em meningoencefalites virais e acidente vascular cerebral (AVC).[2,8,11,12,20,21,22]

Neurossarcoidose

Sempre presente como diagnóstico diferencial dos quadros meningíticos de evolução crônica, a neurossarcoidose pode cursar com meningite, comprometimento de nervos cranianos, tronco cerebral, cerebelo e hipotálamo. O LCR apresenta, em 80% dos casos, pleocitose e aumento dos teores proteicos. Uma característica importante na neurossarcoidose é o aumento dos níveis liquóricos da enzima conversora da angiotensina. Apesar da baixa sensibilidade (30%), o aumento dos níveis dessa enzima é bastante sugestivo de neurossarcoidose, sobretudo se esses níveis forem normais no soro e o LCR não apresentar pleocitose ou hiperproteinorraquia importantes.

Doenças desmielinizantes | Esclerose múltipla

Doença de evolução polifásica e com sintomatologia diversa, a esclerose múltipla tem no exame de LCR um excelente método diagnóstico e de acompanhamento. A análise do LCR é capaz de definir a natureza imunológica e inflamatória das lesões, por meio da determinação qualitativa e quantitativa da resposta imunológica intratecal. Além disso, possibilita o acompanhamento clínico e terapêutico das lesões, possibilita a detecção dos sinais de mau prognóstico, além de fazer o diagnóstico diferencial.[13] Frequentemente são encontradas pleocitose linfomonocitária e hiperproteinorraquia discretas, até 30 células/mm^3, e até 100 mg/dℓ, respectivamente.[1,5,8] O dado liquórico mais importante e útil no diagnóstico é a ocorrência de bandas oligoclonais, existentes em mais de 90% dos casos. Também é de grande importância a determinação da produção intratecal de IgG, que está elevada em 70 a 90% dos casos. A dosagem da proteína básica de mielina, antigamente utilizada, não apresenta valor diagnóstico, por níveis variáveis e por ser altamente inespecífica. A Tabela 184.3 mostra os testes utilizados no diagnóstico liquórico da esclerose múltipla e suas frequências de aparecimento.[5]

Síndromes demenciais

Estima-se que em torno de 10% dos indivíduos acima de 65 anos tenham a doença de Alzheimer (DA) e essa frequência aumenta à medida que a pessoa envelhece. O exame do LCR mostra aumento dos teores de proteína Tau e sua forma hiperfosforilada, a fosfotau. Essas alterações podem ocorrer precocemente, alguns anos após a instalação dos sintomas clínicos.[14, 21,22] A proteína Tau, que ocorre no interior dos neurônios, também pode estar elevada em outros processos neurodegenerativos, AVC e quadros encefalíticos infecciosos, sendo a forma fosfotau mais específica dos emaranhados neurofibrilares e das placas senis, características anatomopatológicas da doença de Alzheimer, em que também se observa diminuição dos teores de Ab-42. Estudo prospectivo recente mostra que o aumento da proteína Tau associado à diminuição de Ab-42 tem um alto valor preditivo para a doença de Alzheimer. A combinação da análise dos níveis de Ab-42 e fosfotau é extremamente útil no diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e outros tipos de demências. A sensibilidade para doença de Alzheimer é alta, mas a especificidade para outros tipos de demência é moderada. Estes achados são corroborados por meio de exames neuropatológicos: o encontro de biomarcadores para DA no LCR tem um paralelismo importante com a ocorrência de achados neuropatológicos característicos da doença, independentemente do quadro clínico apresentado pelo paciente.[23,24]

Pode-se também observar o aumento dos níveis de marcadores do estresse oxidativo, como a 8-hidroxiguanina (8HG) e da proteína AD7C.[2] Além disso, tem sido observada correlação positiva entre os níveis de proteína Tau e fosfotau e as citocinas inflamatórias IL-6 no LCR de pacientes com doença de Alzheimer.[15] A Tabela 184.4 apresenta o perfil dos biomarcadores em alguns casos de doenças demenciais.

Neoplasias

O estudo citológico do LCR é muito importante no diagnóstico de processos neoplásicos próprios ou metastáticos do sistema nervoso. O achado de células neoplásicas é padrão-ouro no diagnóstico de carcinomatose

meníngea, contudo, por causa da pouca quantidade de células no LCR, a sensibilidade da citologia oncótica é baixa. Algumas técnicas são utilizadas para melhorar a sensibilidade, como o recurso de punções repetidas, que aumenta a sensibilidade em 80%, e a análise do sedimento obtido por meio de citocentrifugação da amostra.

Tabela 184.3 Diagnóstico liquórico da esclerose múltipla, segundo Andersson.[5]

Testes	Diagnóstico	Frequência (%)
Testes essenciais	Presença de banda oligoclonal exclusivamente no LCR por isoeletrofocalização	95
Testes complementares	Índice de IgG elevado	70 a 80
	Pleocitose	50
	Aumento do quociente de albumina (Qalb)	12 a 20
Testes opcionais	Anticorpos poliespecíficos antirrubéola, sarampo e varicela-zóster	95

Ig = imunoglobulina; LCR = líquido cefalorraquidiano.

Tabela 184.4 Perfil dos biomarcadores liquóricos nas síndromes demenciais.

Síndromes	Tau total	Fosfotau	Aβ-42
Doença de Alzheimer	Aumento moderado/intenso	Aumento moderado/intenso	Aumento moderado/intenso
Envelhecimento	Normal	Normal	Normal
Depressão	Normal	Normal	Normal
Doença de Parkinson	Normal	Normal	Normal
DFT	Normal/aumento discreto	Normal/aumento discreto	Normal/aumento discreto
DCLewy	Normal/aumento discreto	Normal/aumento discreto	Normal/aumento discreto
DCJ	Aumento intenso	Normal/aumento discreto	Aumento moderado/intenso
AVC	Aumento relac. A do infarto	Ndn	Ndn
Demência vascular	Normal/aumento discreto	Normal	Normal/aumento discreto

DFT = demência frontotemporal; DCLewy = demência com corpos de Lewy; DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob; AVC = acidente vascular cerebral.

A imunofenotipagem é extremamente útil para detecção de populações de células com imunofenótipo anômalo, assim como possibilita detectar populações de células com imunofenótipos que normalmente podem ser encontrados em outros órgãos ou tecidos, mas que se encontrados no LCR são sempre patogênicos. Por exemplo, a leucemia linfoide aguda do tipo comum (neoplasia mais comum em crianças), frequentemente, pode ter envolvimento do SNC ao diagnóstico ou ser um local de recidiva da doença durante o tratamento de manutenção. Nos casos em que o LCR é paucicelular e a análise morfológica dificultada, o estudo imunofenotípico é útil para identificação de células linfoides B CD10+ CD19+, que, apesar de serem encontradas na medula óssea normal, quando ocorrem no LCR, mesmo em pequenas quantidades, significam a presença de células leucêmicas infiltrando o SNC.

Além da análise celular, a determinação de marcadores tumorais pode ser de grande utilidade e valia em pacientes que apresentam neoplasia associada à sintomatologia neurológica. Além disso, deve-se sempre considerar alterações liquóricas em indivíduos com neoplasias sistêmicas.

Investigação por Imagem de Doenças Neurológicas

Augusto Celso Scarparo Amato Filho, Li Li Min e Antonio Carlos dos Santos

Introdução

A neurologia é uma especialidade de clínica médica que depende acentuadamente da compreensão da anatomia humana normal e das suas variações associadas a doenças. O pensamento do neurologista se volta com frequência à localização e à natureza das lesões que podem ser causadoras dos fenômenos narrados pelo paciente ou observados ao exame físico.

Atualmente, grandes avanços no campo denominado neuroimagem tornaram a investigação de doenças neurológicas cada vez mais rica. O uso difundido da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) possibilita precisão espacial milimétrica no diagnóstico topográfico de doenças neurológicas. Estes métodos trazem grande benefício à prática neurológica, além de motivar médicos e pesquisadores de todo o mundo a fazer amplo uso da neuroimagem e pesquisar novas formas de aprimorar e expandir a utilidade dessas ferramentas.

Neste capítulo serão apresentados os princípios físicos das formas mais relevantes de investigação por imagem e serão enumeradas as contribuições da neuroimagem no manejo clínico de doenças que acometem o sistema nervoso.

Tipos de investigação por imagens em neurologia

Radiologia convencional

A radiografia é um tipo de onda eletromagnética que possui grande quantidade de energia e grau de penetração nos tecidos proporcional à densidade do tecido que atravessa. Assim, quando incide sobre um corpo, a radiografia sofre graus diferentes de atenuação conforme a estrutura é mais ou menos densa. Uma maneira de detectar o grau de atenuação decorrente da quantidade de raios absorvidos pelo tecido é fazer incidir os raios X residuais sobre um detector. O detector mais usado é um filme radiológico. Quanto maior for a quantidade de radiação que chega ao filme, isto é, quanto menos foi absorvida pelo tecido, mais escura fica a imagem no filme radiológico. Quanto mais densa a estrutura, menos radiação chega ao detector e mais clara é a imagem. A imagem da anatomia é formada pelo contraste entre os diferentes graus de atenuação dos tecidos, determinado pela densidade do tecido atravessado pelo feixe de raios X (Figura 184.1).

Tomografia computadorizada

A TC também é um exame realizado por meio de ondas de raios X. Nesse caso, esses raios não são interceptados por filmes, mas por pequenos detectores dispostos circularmente em oposição à ampola geradora de raios X (os detectores quantificam a radiação que atravessou o paciente e informam por impulsos elétricos a um computador que monta a imagem). Assim, por usar esses raios, a TC também constrói uma imagem baseada no contraste produzido pela diferença de densidade das estruturas corporais. A imagem da TC montada pelo computador é formada por pontos bidimensionais denominados *pixels*. Cada *pixel* possui um tom de cinza relativo ao coeficiente de atenuação do tecido que representa, definido como valor da escala de Hounsfield. A calibração da escala de Hounsfield é realizada pelo coeficiente de atenuação (densidade) da água (ao qual é atribuído o valor zero), *versus* o do osso denso (com valor 1.000) e do ar (–1.000) (Figura 184.2). Na análise da imagem de TC utilizam-se os termos hipo, iso ou hiperdenso, de acordo com a atenuação da região em comparação com a das estruturas vizinhas. A TC helicoidal ou espiral é uma evolução do exame tomográfico convencional em que o tubo de raios X desenvolve um movimento espiral ao redor do paciente e a detecção do feixe é feita concomitantemente ao movimento da mesa do paciente. A imagem obtida toma a forma de um volume tridimensional, sendo superior à

imagem convencional, pois possibilita detecção precoce de injeção de contraste, tem menos artefatos, e é passível de reconstrução após a aquisição. A TC helicoidal torna possível a reconstrução de imagens adquiridas quando da injeção de contraste, possibilitando a avaliação tridimensional de estruturas vasculares e criando a angiotomografia. Os tomógrafos atuais também têm múltiplas fileiras de detectores (*multislice*) o que torna o exame mais rápido e com imagens mais definidas, possibilitando reconstruções multiplanares e 3D de alta definição (Figura 184.2 C).

Figura 184.1 Exemplos de projeções mais usadas para a radiografia simples de crânio. **A.** Perfil. **B.** Anteroposterior ou face alta. **C.** Frontonasal ou de Caldwell. **D.** Mentonasal ou de Waters. **E.** Hemiaxial ou de Towne. A projeção em perfil e a anteroposterior são básicas. A projeção de Caldwell, a de Waters e a em perfil são usadas para pesquisa de sinusite, por mostrarem bem os seios paranasais. A projeção em perfil, a anteroposterior e a de Towne são usadas para o trauma cranioencefálico. Note que, na anteroposterior, o osso frontal é bem visível, mas o occipital fica superposto com a face, ao passo que, na projeção de Towne, o occipital fica bem visível, mas o frontal fica superposto com a face. Nesta figura, fica evidente a dificuldade de se estudar uma estrutura tridimensional sobre um plano, sendo necessária a composição de múltiplas projeções, conforme exemplificado, para o estudo de seios paranasais e para pacientes com traumatismo.

Ressonância magnética

A RM é um método de imagem com base na detecção da energia absorvida e emitida pelos átomos. Para uso clínico, o sinal avaliado provém dos prótons dos núcleos de hidrogênio contido nas moléculas de água. A imagem é formada por meio da aplicação de um forte campo magnético ao paciente, possibilitando que os prótons alinhem-se juntos e girem na mesma direção do campo magnético, como minúsculos piões. Um pulso de radiofrequência, com a mesma frequência de precessão (que significa a mudança gradual na direção do eixo de giro) que a dos prótons de hidrogênio é aplicado, causando movimento ordenado em ângulo e velocidade de prótons de hidrogênio, produzindo o chamado fenômeno da ressonância. Após o término do pulso, os prótons voltam à sua posição original de alinhamento e liberam energia que também é captada na forma de um sinal. Como a água possui concentração e mobilidade distintas em diferentes tecidos, essa diferença se traduz em diversos tempos de relaxamento de prótons à sua posição original de alinhamento, o que confere contraste e resolução anatômica à imagem. Comparativamente à TC, a RM produz imagem com variadas técnicas que possibilitam melhor caracterização tecidual (Figura 184.3 A a D). Além da avaliação estrutural da anatomia, a RNM ainda pode ser utilizada para: (1) avaliação indireta da função cerebral pela análise da concentração de hemoglobina oxigenada e desoxigenada relacionada com a mudança no fluxo sanguíneo motivada pela execução de uma determinada tarefa, como a movimentação da mão ou geração de palavras, por exemplo (RM funcional = RMf); (2) avaliação dos vasos por imagens baseadas no fluxo sanguíneo (angiografia por RM = ângio-RM) (Figura 184.3 E); (3) avaliação bioquímica dos diferentes tecidos por meio da RM por espectroscopia de prótons (espectroscopia por RM = ERM), que possibilita a quantificação de metabólitos que apresentam distintas frequências de ressonância no campo magnético. Na ERM são quantificadas as concentrações de grupos que contêm N-acetil (principalmente o N-acetil aspartato – pico visível em 2,02 ppm –, um marcador exclusivamente neuronal), compostos que contêm creatina e fosfocreatina (3,02 ppm), encontrados em neurônios e células gliais, e compostos que contêm colina (3,24 ppm), envolvida em processo de síntese e degradação de membranas, e lactato (1,33 ppm), que não é encontrado no cérebro normal (Figura 184.3 F). Na última década, duas novas sequências da RM ganharam destaque: a difusão das moléculas de água e a perfusão cerebral.

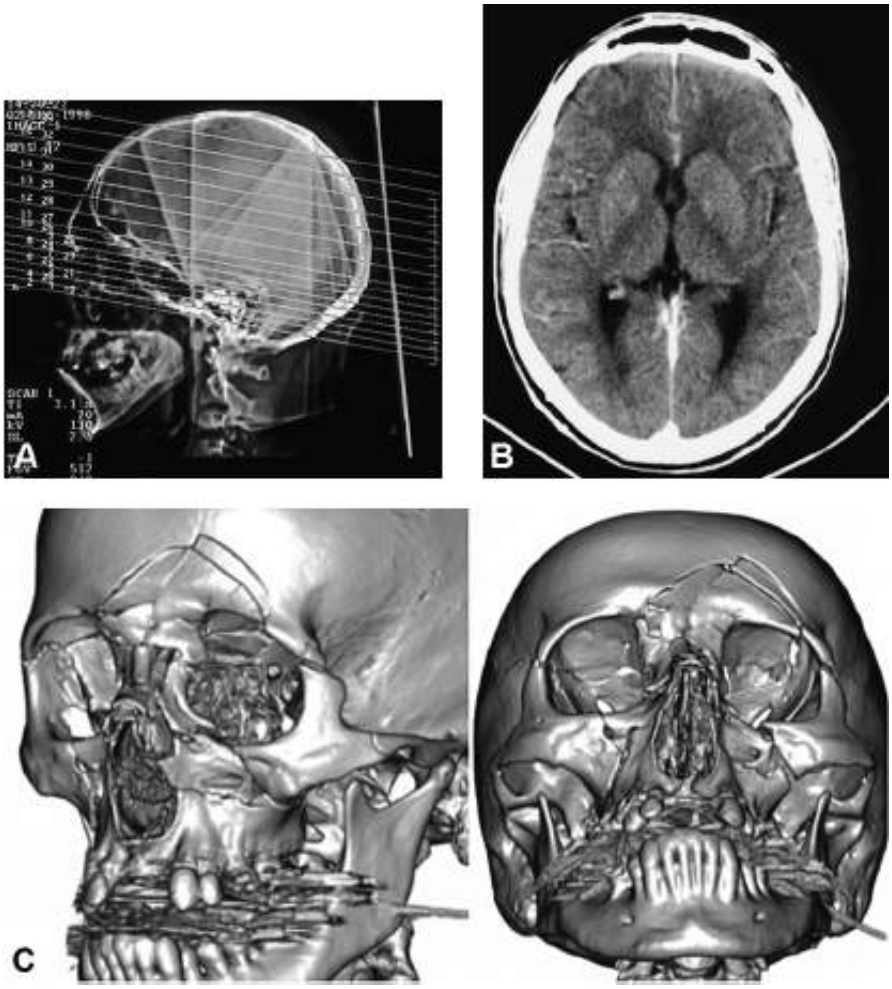

Figura 184.2 **A.** A radiografia digital é usada na tomografia computadorizada (TC) para localizar os cortes, denominada localizador, *scout* ou topograma. **B.** Um corte de TC de crânio no nível dos núcleos da base. Note como o localizador pode ser usado como uma radiografia digital em perfil, podendo também ser feita em anteroposterior. Em casos de urgência, esses localizadores podem ser usados para substituir as radiografias simples. Note a incomparável capacidade de discriminar densidades que a TC têm, mostrando com clareza o líquido cefalorraquidiano dos ventrículos, a substância cinzenta do córtex e dos núcleos da base e a substância branca dos lobos frontal, occipital e da cápsula interna. **C.** Exame de TC *multislice* com reconstrução 3D da face, demonstrando múltiplas fraturas com afundamento.

Angiografia

A angiografia é o método de investigação da vascularização cerebral por radiografia simples de vasos contidos no interior de um segmento corporal por meio da infusão endovascular de contraste radiopaco. Em geral realiza-se a associação de computador ao aparelho de angiografia para a subtração digital das estruturas ósseas e melhor resolução da imagem e nitidez da anatomia vascular (Figura 184.4).

Aplicação do uso de neuroimagem

As doenças que acometem o sistema nervoso causam algum tipo de alteração do ponto de vista funcional ou estrutural. Neste capítulo, a discussão restringe-se às condições neurológicas mais prevalentes.

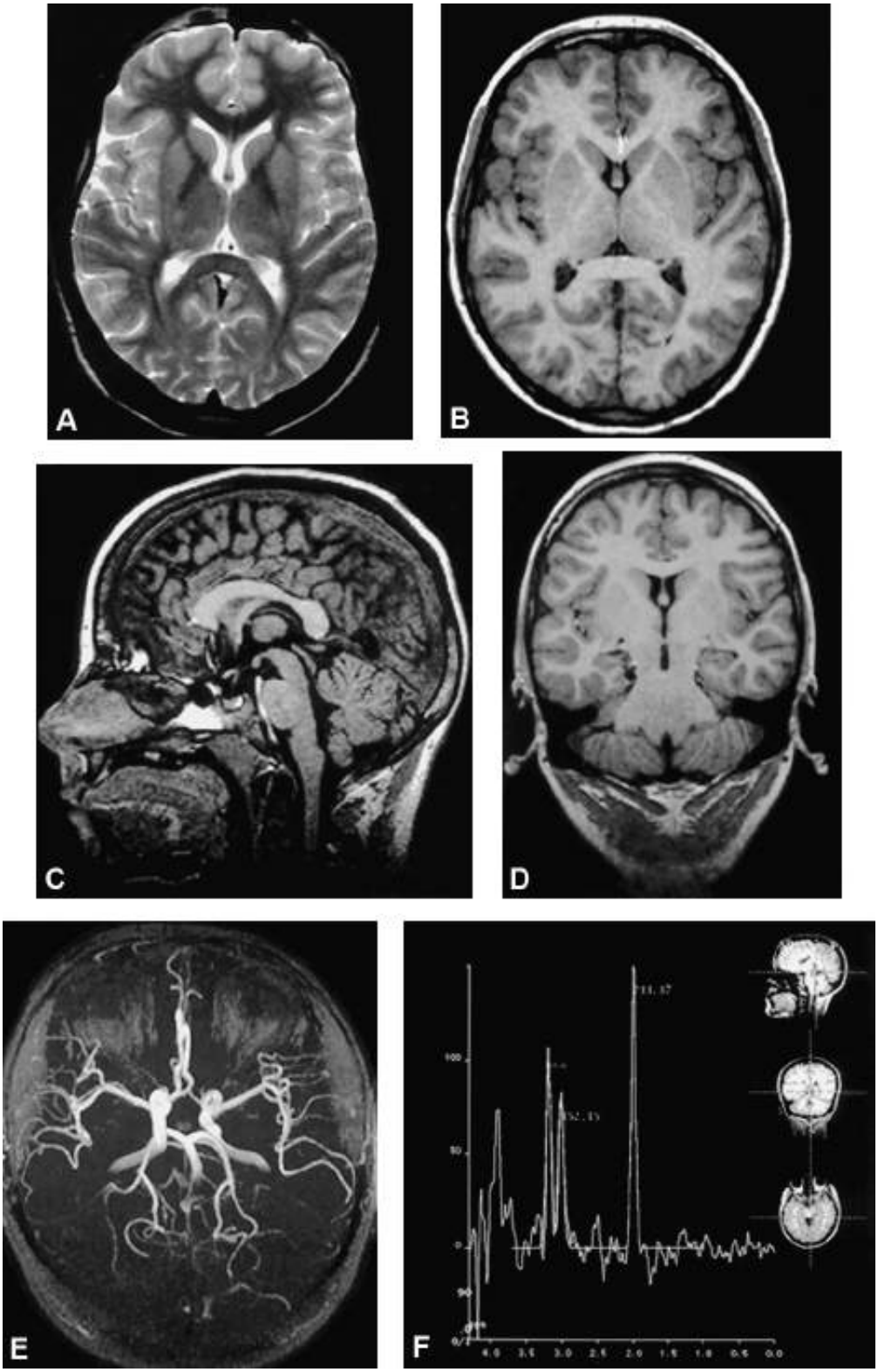

Figura 184.3 Imagens de ressonância nuclear magnética (RM). **A.** Corte axial ponderado em T2. **B** a **D.** Cortes ponderados em T1 nos planos axial (**B**), sagital (**C**) e coronal (**D**). **E.** Imagem de angiografia por RM, em uma visão axial. **F.** Espectroscopia de prótons por RM, com o gráfico mostrando os picos dos metabólitos mais comuns e sua quantificação a partir da área sob o gráfico. Note que na imagem em T2 (**A**) o líquido é brilhante, o que faz dela uma sequência muito sensível para a detecção de processos patológicos e que, em geral, cursam com aumento focal de água. As imagens em T1 (**B** a **D**) com o líquido escuro são menos sensíveis, mas delimitam melhor a anatomia e possibilitam estudos com contraste, sendo mais específicas. A angiografia por RM (**E**) é uma imagem construída pelo fluxo e dá uma excelente visão da circulação, mesmo sem uso de contraste. **F.** A espectroscopia possibilita análises químicas e funcionais com boa capacidade de localização, que é realizada nas pequenas imagens ao lado do espectro.

Epilepsia

Crises epilépticas são sintomas de doença subjacente de diferentes naturezas (traumática, metabólica, infecciosa, genética, neoplásica ou farmacológica). Na maior parte das vezes, a neuroimagem auxilia na identificação correta da doença responsável pelas crises, quer seja no ambiente de atendimento de emergência, quer no ambulatorial.

Investigação no setor de emergência

A investigação no setor de emergência é indicada a pacientes com crise epiléptica de início recente ou quando há instalação de um novo padrão de crises em pacientes com epilepsia. A TC é indicada como primeiro exame por ser mais rápida e mais disponível que a RM. Além disso, possibilita melhor observação e assistência na eventual necessidade de auxílio de urgência durante a realização do exame. As lesões estruturais, que conferem risco de morte aos pacientes, podem ser descobertas de maneira confiável pela realização da TC, sendo mais frequentemente encontradas: doenças cerebrovasculares, neoplasias, lesões traumáticas e infecciosas (abordadas separadamente ao longo deste capítulo). A RM é o exame de escolha utilizado para o refinamento diagnóstico, quando há necessidade de investigação complementar. A indicação de neuroimagem é restrita a casos suspeitos de ocorrência de lesão expansiva.

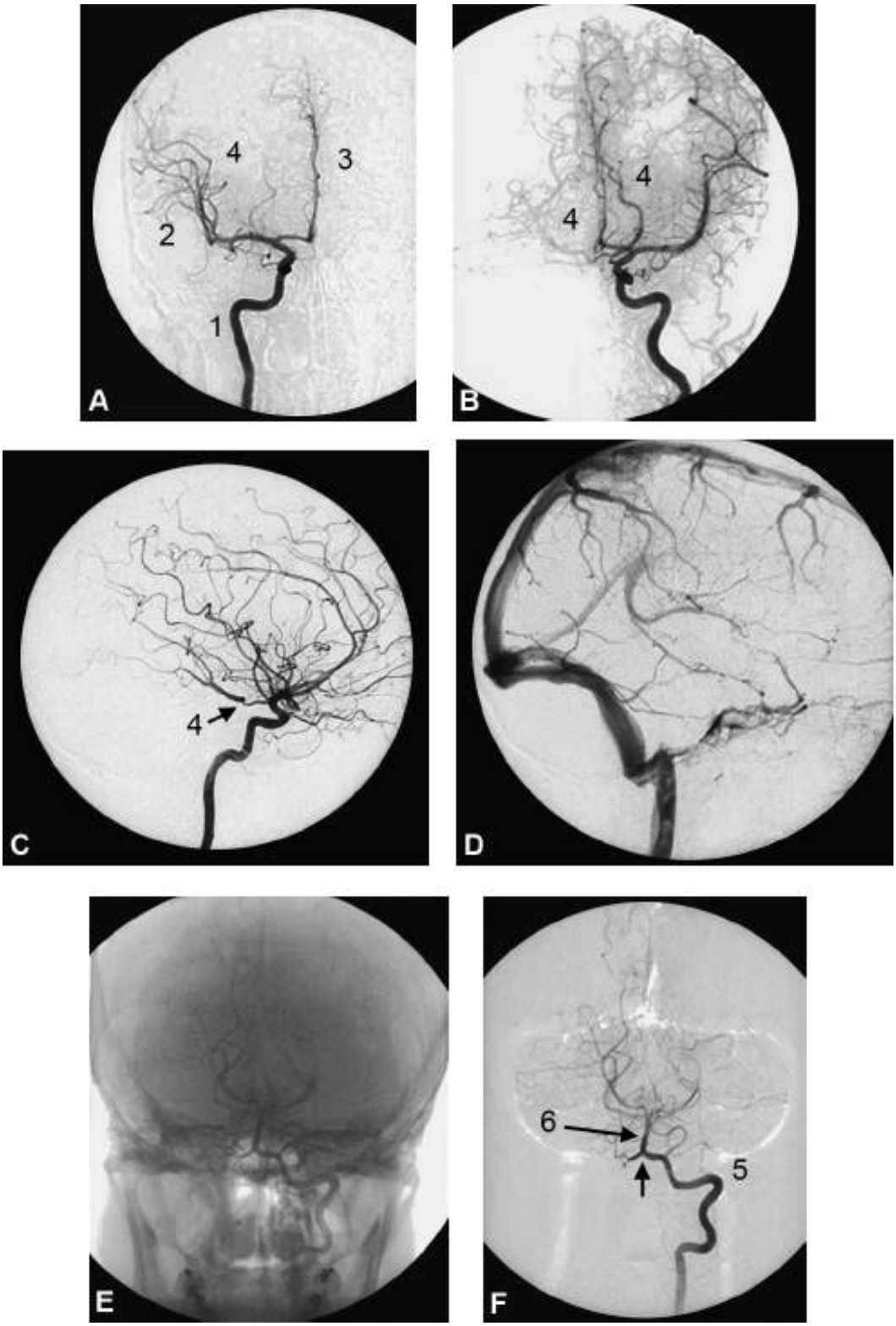

Figura 184.4 Angiografia digital normal por cateterismo via artéria femoral direita. Esse é um exame invasivo, com pequeno potencial de complicações quando realizado por uma equipe treinada. O contraste iodado é injetado pelo cateter, direcionado até a artéria a ser estudada. **A.** Tomada em anteroposterior da carótida interna direita (*1*), que se

bifurca em artérias cerebrais média (*2*) e anterior (*3*). A artéria cerebral posterior está identificada como *4*. **B** e **C.** Imagem obtida pela cateterização da carótida esquerda, respectivamente em anteroposterior e perfil. Note que a artéria cerebral posterior (*4*) é opacificada pela artéria comunicante posterior (*seta*) e é mais bem visualizada em (**B**) do que em (**A**), em razão da variação do polígono de Willis. **D.** Fase venosa do estudo da carótida esquerda. Note que o exame inclui várias imagens sequenciais documentando a passagem do contraste por artérias, capilares, veias e seios durais. **E** e **F.** Estudo do território vertebrobasilar. Em **E**, no intuito de dar um exemplo, não foi feita a subtração do osso, para mostrar a menor definição das artérias, visualizadas em **F**. A artéria cateterizada foi a vertebral esquerda (*5*) que, juntando-se com a direita (*seta*), forma a artéria basilar (*6*), que se bifurca em artéria cerebral posterior, bilateralmente, compondo o polígono de Willis com as duas carótidas internas. Note que a angiografia por cateter, apesar de ser um exame invasivo, possibilita a melhor visão possível dos vasos, sem superposição e com altíssima resolução.

Investigação ambulatorial

Atualmente, o método mais preciso para a investigação de epilepsia é a RM, que é a ferramenta mais poderosa para a avaliação de anormalidades cerebrais estruturais epileptogênicas. O exame de RM possibilita a definição da extensão e das características da lesão cerebral, dando informações importantes a respeito de sua possível natureza. O protocolo de RM para a investigação de pacientes com epilepsia deve contemplar sequências, planos e espessuras de cortes adequados para a identificação de lesões epileptogênicas mais prevalentes. São elas: esclerose hipocampal (Figura 184.5), malformação do desenvolvimento cortical (Figura 184.6), tumores (Figura 184.7), malformações vasculares (Figura 184.8), contusão (Figura 184.9) e infarto. A utilização de campos magnéticos mais potentes (atualmente, para uso clínico, o campo mais potente no Brasil é de 3 Tesla) possibilita imagens mais finas (volumétricas), o que é muito útil na análise da epilepsia, particularmente nos casos de esclerose hipocampal e das malformações corticais (Figura 184.6 C).

Trauma cranioencefálico

Atualmente, a disponibilidade da TC possibilita que pacientes portadores de lesões intracranianas traumáticas potencialmente letais sejam diagnosticados e tratados com rapidez e com precisão. A Associação Médica Brasileira, por meio do Projeto Diretrizes de 2001, estabeleceu critérios para a indicação de TC no trauma cranioencefálico (TCE). Todos os pacientes com TCE, exceto aqueles considerados como TCE leve de baixo risco (definido pelos critérios a seguir) devem ser submetidos à TC:

APOSTILAMEDICINA@HOTMAIL.COM

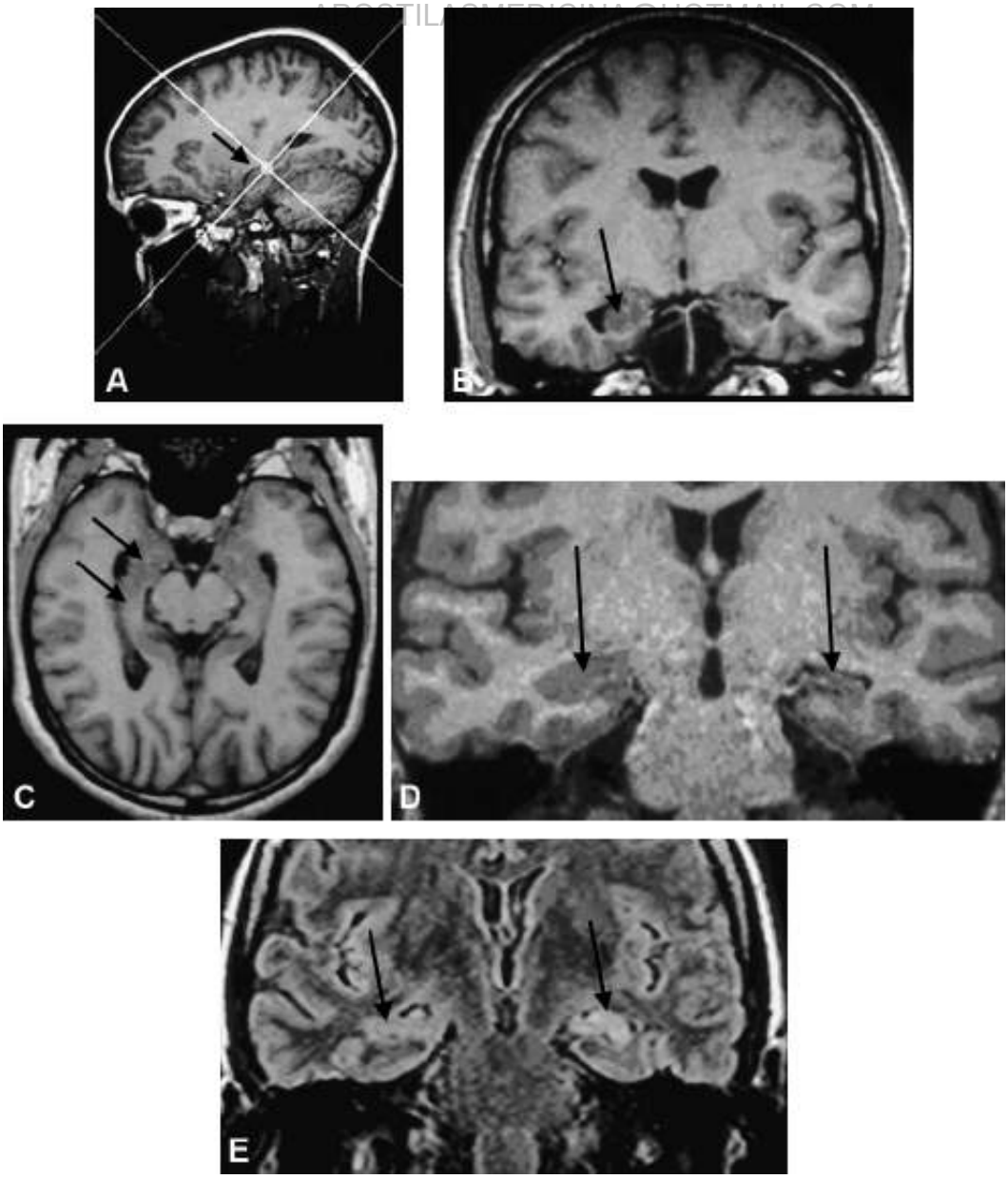

Figura 184.5 Exame de ressonância nuclear magnética (RM) com imagem detalhada dos hipocampos. **A.** Imagem volumétrica que possibilita cortes de 1 em 1 mm de todo o encéfalo e reconstruções em qualquer plano. As linhas mostram os planos reconstruídos do hipocampo (*seta*), apresentados em **B** (plano coronal) e **C** (plano axial). Em **B**, a *seta* aponta o hipocampo. Em **C**, a *seta superior* mostra a amígdala e, a *seta inferior*, o hipocampo. As imagens **A** a **C** são de um mesmo voluntário, sendo imagens normais. **D.** Imagem obtida da mesma maneira, mostrando esclerose hipocampal apontada pela *seta direita* e hipocampo normal apontado pela *seta esquerda*. Nessas sequências, ponderadas em T1, a esclerose é detectada pela perda de volume (compare com a imagem normal em **B**). **E.** Imagem ponderada em T2, com subtração do líquido cefalorraquidiano (sequência FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*), na qual o hipocampo com esclerose (*seta direita*) é visto com sinal brilhante em razão do aumento focal da concentração de água causada pela gliose. Compare com a imagem do hipocampo normal (apontado pela *seta esquerda*).

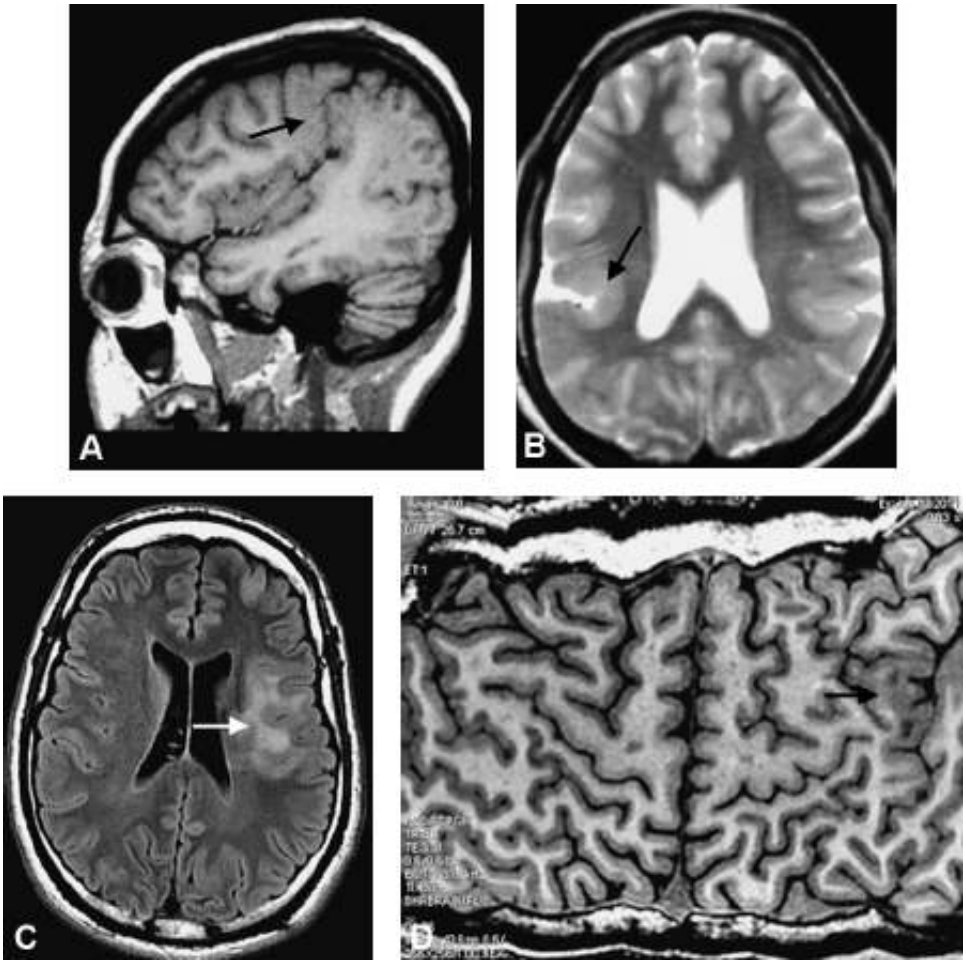

Figura 184.6 Imagem de ressonância nuclear magnética (RM) de paciente com epilepsia causada por polimicrogiria adjacente à cisterna lateral (*seta*). **A.** Imagem ponderada em T1 no plano sagital. **B.** Imagem ponderada em T2 no plano axial. Note o aspecto de "papel rasgado" devido ao borramento da transição entre a substância branca e a cinzenta, visto melhor em **A** (*seta*), e o aparente espessamento do córtex (*seta* em **A** e **B**) decorrentes dos microgiros aglomerados nessa malformação do desenvolvimento cortical. Em **C** notamos uma displasia cortical perissilviana à esquerda (*seta*) na sequência FLAIR, também demonstrada através do mapeamento cortical (**D**).

- Escala de Glasgow de 15
- Mecanismo de trauma de pequena intensidade
- Pacientes totalmente assintomáticos ou com sinais/sintomas mínimos – cefaleia discreta e não progressiva tontura ou vertigem temporárias, hematoma subgaleal ou laceração pequenos
- Exame físico geral normal, sem alteração neurológica
- Rx de crânio normal (a realização de radiografia do crânio é opcional a critério médico).

As principais lesões secundárias ao trauma são: edema ou hematomas superficiais, fraturas da calota e da base do crânio, hematomas extra-axiais, hemorragia subaracnóidea, contusão parenquimatosa e lesão axônica difusa (detalhadas e exemplificadas nas Figuras 184.10 a 184.16).

Para pacientes vítimas de TCE não se recomenda a realização de RM durante a avaliação inicial. A investigação por RM, nesses pacientes, restringe-se a coma persistente sem lesões significativas na TC, quando há suspeita de lesão axônica difusa que não foi identificada pela TC ou quando se pretende melhor avaliação da extensão da lesão (Figura 184.17). Já a realização de angiografia convencional deve ser limitada quando há suspeita de lesões vasculares relacionadas com o trauma (Figura 184.18). Atualmente, com a maior disponibilidade da angiotomografia e da angiorressonância, a necessidade da angiografia convencional como método diagnóstico diminuiu bastante neste contexto, sendo realizada principalmente para fins terapêuticos.

Acidente vascular cerebral

Com o advento da terapia trombolítica, dos tomógrafos multidetectores (*multislice*) e de sequências rápidas na RM, aumentou a responsabilidade do radiologista diante de um quadro clínico de acidente vascular cerebral (AVC).

A interpretação dos diversos métodos de imagem possibilita, além da diferenciação entre AVC isquêmico (AVCI) e hemorrágico (AVCH), estudar a circulação intra e extracraniana e analisar o padrão perfusional cerebral. Devido ao aumento da complexidade dos exames radiológicos, sugerimos cinco etapas para avaliar um quadro de AVC agudo: afastar hemorragia, identificar sinais precoces de isquemia, analisar a extensão do infarto, avaliar a circulação intra e extracraniana e identificar área de penumbra. Esta análise deve ser feita em um tempo hábil o suficiente para não prejudicar a estreita janela terapêutica. A seguir, discutimos resumidamente e de maneira simplificada, a função da neuroimagem nesta situação.

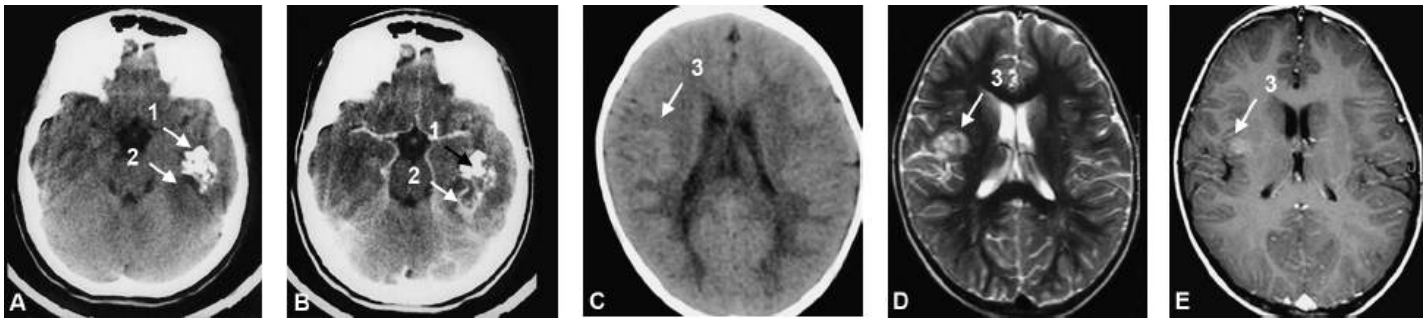

Figura 184.7 Dois pacientes diferentes apresentando epilepsia. **A** e **B.** Imagens por tomografia computadorizada (TC), sem contraste em (**A**) e com contraste em (**B**), do primeiro paciente. (*1*) Imagem espontaneamente hiperdensa, compatível com calcificação e, a (*2*) Imagem hipodensa, que se reforça discretamente na fase com contraste. A cirurgia mostrou ser essa lesão um oligodendroglioma. **C** a **E.** Um segundo paciente com oligodendroglioma confirmado por cirurgia, mas que não era visível na TC (**C**), porém, bem demonstrado na ressonância nuclear magnética (RM) em cortes axiais ponderados em T2 (**D**) e em T1 pós-contraste (**E**). (*3*) Mesma localização anatômica em que estava a neoplasia. Note que a TC pode diagnosticar algumas neoplasias, mas outras não são visíveis. Por essa maior capacidade de detectar lesões, a RM é o exame indicado à pesquisa da etiologia da epilepsia.

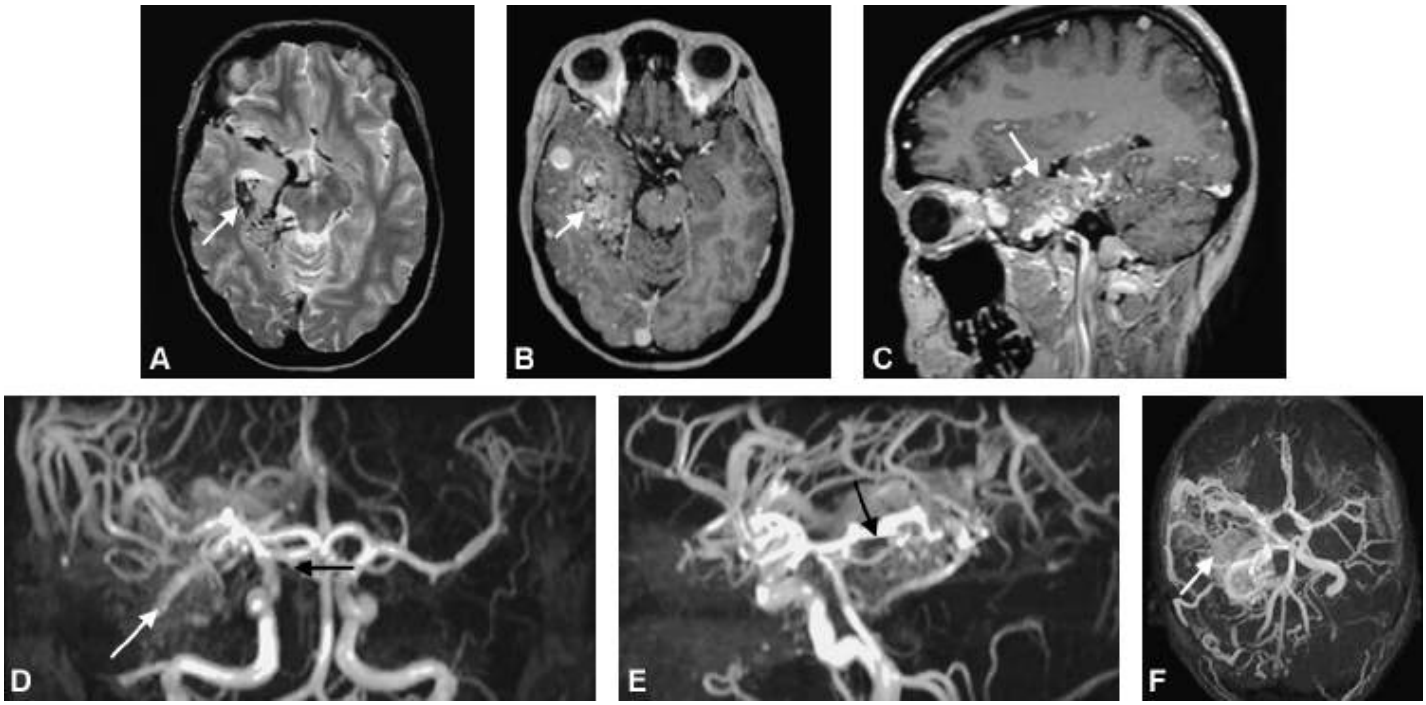

Figura 184.8 Paciente com epilepsia causada por malformação arteriovenosa de alto fluxo, localizada no lobo temporal direito (*seta*). Todas as imagens são por ressonância nuclear magnética (RM). **A.** Corte axial ponderado em T2 com áreas sem sinal (escuras) mostrando o alto fluxo nos vasos patológicos da malformação arteriovenosa. **B.** Corte axial ponderado em T1, com contraste intravenoso (gadolínio), mostrando os vasos patológicos com grande realce (*seta*). **C.** Corte sagital, também ponderado em T1, com contraste, mostrando a mesma imagem. **D** a **F.** Imagens de angiografia por RM nos planos frontal, lateral e axial, respectivamente. Note que a angiografia por RM mostra o manchado vascular da malformação, possibilitando o diagnóstico, mas não tem definição para planejar o tratamento, o que exige angiografia por cateter. Compare com a imagem dos vasos vistos na Figura 184.4.

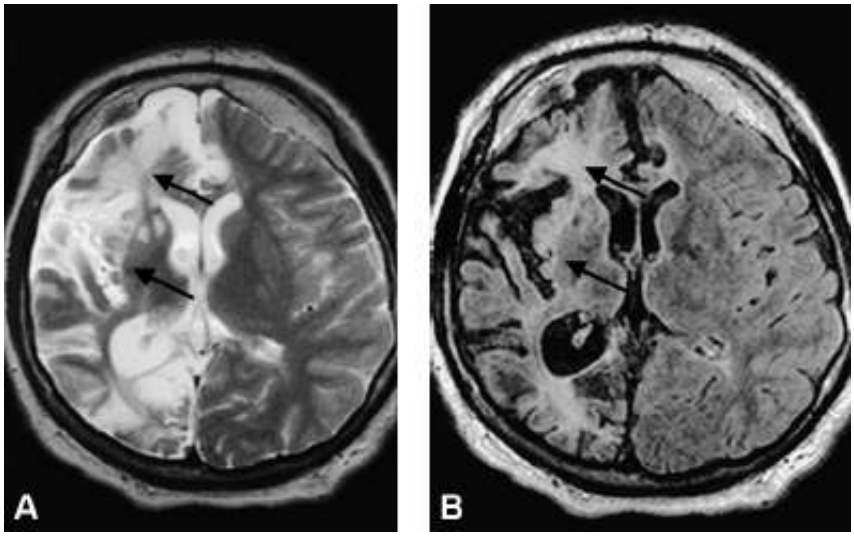

Figura 184.9 Paciente com epilepsia por traumatismo cranioencefálico (TCE) e contusão grave. **A.** Imagem de ressonância nuclear magnética (RM) axial ponderada em T2. **B.** Imagem no mesmo plano, ponderada em T2, com atenuação do líquido cefalorraquidiano (imagem FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*). As *setas* mostram áreas com hipersinal decorrente do acúmulo focal de água causado pela gliose. Note a perda de volume com diminuição do tamanho do hemisfério cerebral direito e o aumento do espaço de sulcos e da cisterna lateral.

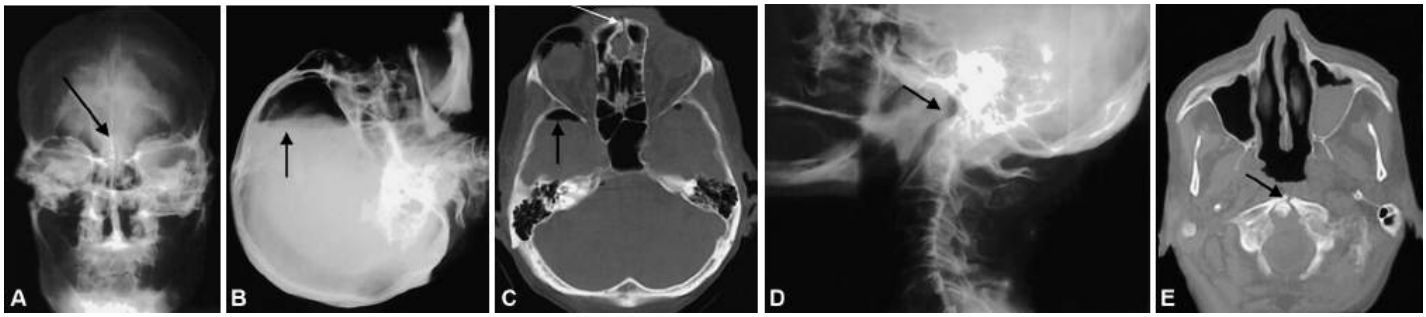

Figura 184.10 Paciente vítima de acidente automobilístico. **A.** Radiografia em anteroposterior mostrando fratura linear no osso etmoide (*seta*). **B.** Projeção em perfil, com o paciente em decúbito dorsal, mostrando um grande pneumoencéfalo (*seta*), causado pela entrada de ar através da fratura do etmoide e comunicação entre as células etmoidais e a cavidade craniana. **C.** Imagem de tomografia computadorizada (TC) identificando a fratura (*seta branca*) e presença de ar também na fossa temporal (*seta preta*). **D.** Radiografia em perfil do mesmo paciente, com deformação da articulação atlantodontoide (C1-C2), sugerindo fratura (*seta*), que foi confirmada com a TC, exemplificada em (**E**). Esse caso ilustra a importância da inclusão do estudo da coluna cervical em pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave, bem como a melhor definição proporcionada pela TC em relação à radiografia simples. Em relação às fraturas, é importante lembrar que o acometimento dos seios paranasais favorece a infecção (meningite) e fístula liquórica.

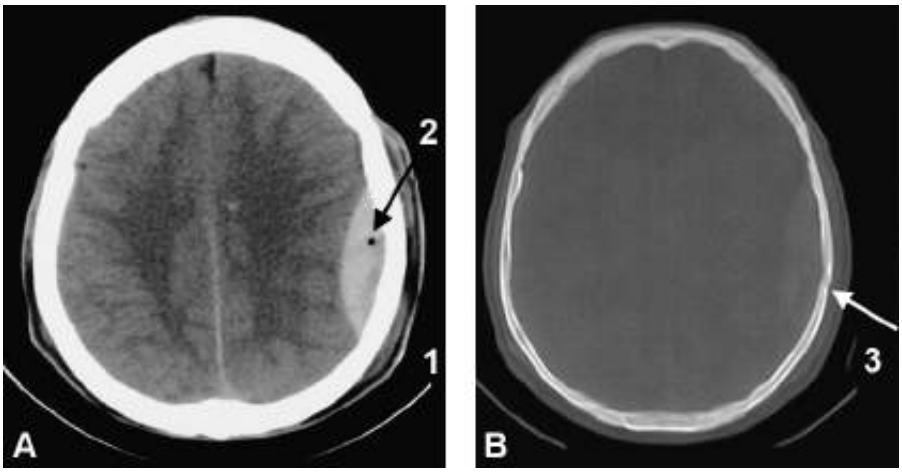

Figura 184.11 Paciente com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave por atropelamento, que perdeu a consciência naquele momento (trauma) mas chegou lúcido ao hospital. Apresentava aumento de partes moles na região parietal esquerda (*1*), indicando o local do trauma (as lesões geralmente se localizam subjacente a este local ou contralateralmente – lesão por golpe e contragolpe). A tomografia computadorizada (TC) mostrou, no corte com detalhe para partes moles (**A**), um hematoma extradural que se apresentou como lesão hiperdensa biconvexa, com efeito expansivo e pequena quantidade de ar de permeio (*2*). A imagem com detalhe para o osso (**B**) mostrou a fratura (*3*) que

causou o hematoma e a entrada do ar. Note que o hematoma extra-axial é heterogêneo, um sinal de hemorragia ativa.

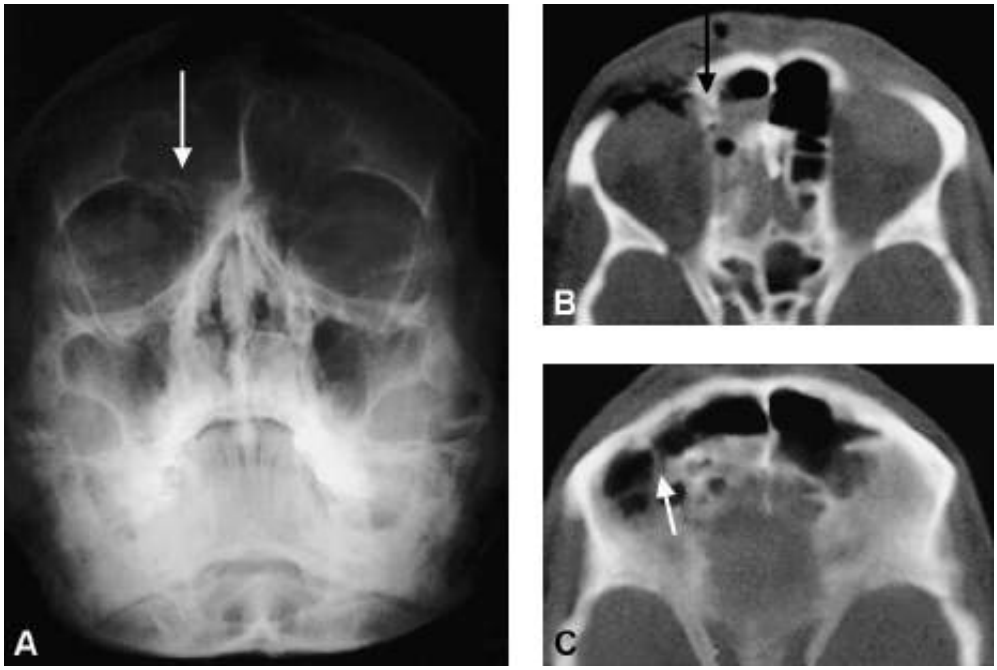

Figura 184.12 Paciente vítima de atropelamento apresentando rinorreia (extravasamento de líquido cefalorraquidiano [LCR] pelo nariz) e grande aumento de partes moles na fronte e na órbita direita. A radiografia simples (**A**) mostrou fratura do teto da órbita (*seta*). **B** e **C.** Tomografia computadorizada (TC) comprovou a fratura (*setas*) e mostrou melhor o envolvimento da órbita com ar permeando a gordura retrorbitária, bem como o nível líquido nos seios frontal e etmoidal causado pela rinorreia.

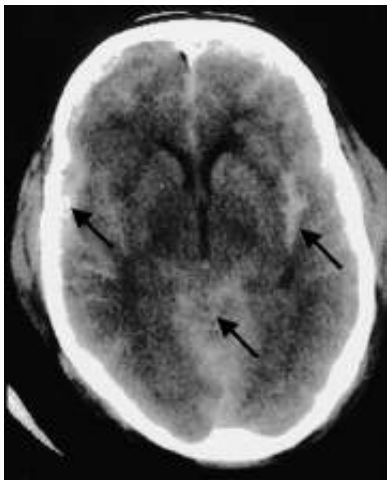

Figura 184.13 Paciente com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave, sonolento, confuso, com cefaleia importante. Tomografia computadorizada (TC) mostra imagem hiperdensa (*setas*) em sulcos, cisternas e junto à tenda do cerebelo, compatíveis com hemorragia subaracnóidea pós-trauma. Nota-se ainda redução de sulcos e cisternas por edema cerebral.

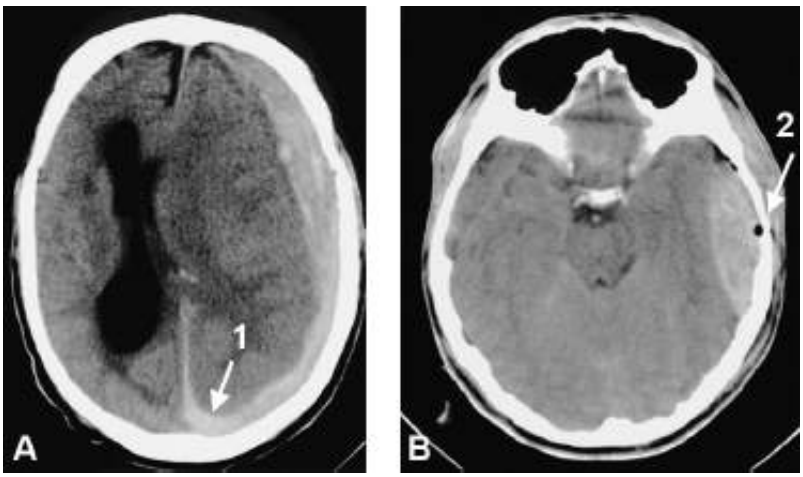

Figura 184.14 Dois pacientes diferentes, vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE). **A.** Imagem hiperdensa, côncava junto ao parênquima cerebral, que não ultrapassa os limites da dura-máter e acompanha a foice na região occipital. Essa imagem é típica de hematoma subdural, que, geralmente, é acompanhado de perda da consciência desde o momento do trauma. Note o desvio da linha média pelo efeito de massa causado pela lesão e pelo edema do hemisfério cerebral, indicando herniação subfalcina (**B**). Outro paciente com imagem hiperdensa, convexa, junto ao parênquima, provocando discreta compressão do tronco cerebral. Essa lesão é compatível com hematoma extradural, que costuma ser acompanhado de recuperação da consciência pós-trauma, com posterior evolução para o coma (intervalo lúcido). Note a presença de ar junto ao osso (*seta*), causada pela fratura que, geralmente, está ligada a esses hematomas.

Figura 184.15 Paciente com paralisia periférica do nervo facial à esquerda, pós-TCE. A TC mostra fratura transversa do osso petroso em imagem com janela óssea simples (**A**) e com cortes finos e reconstrução de alta resolução (**B**). A *seta 1* mostra as extremidades da fratura e, a *seta 2*, a fratura acometendo o conduto auditivo interno no local em que se localiza a segunda porção do nervo facial.

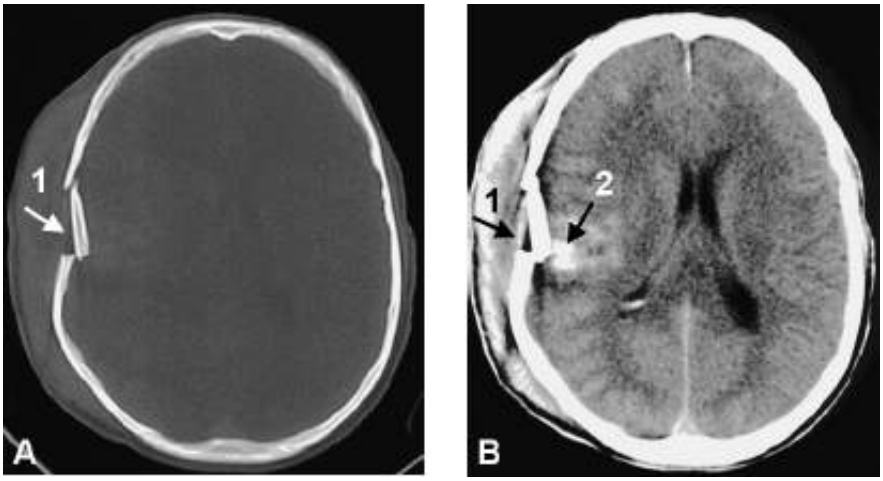

Figura 184.16 Fratura com afundamento acompanhada de grande aumento de partes moles extracranianas. **A.** Imagem de tomografia computadorizada (TC), com detalhe ósseo, mostrando o fragmento ósseo deprimido (*1*). **B.** Imagem de TC, com detalhe para partes moles, mostrando hemorragia e contusão do parênquima cerebral (*2*), adjacente ao fragmento ósseo deprimido (*1*). As contusões cerebrais geralmente localizam-se na base dos lobos frontais e temporais devido ao atrito com as estruturas ósseas ásperas destas regiões ou então quando há fragmentação da calota com afundamento ósseo.

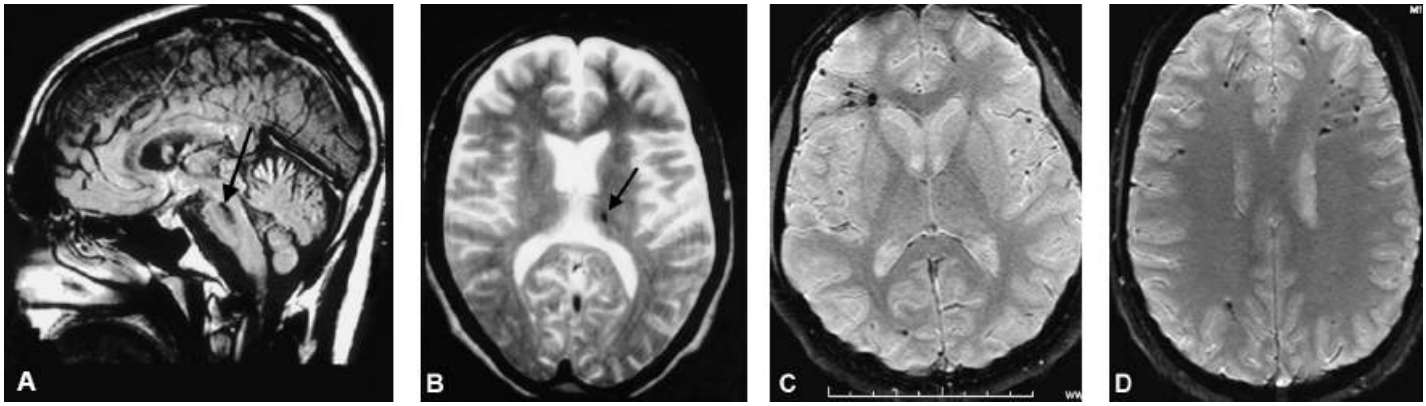

Figura 184.17 Ressonância nuclear magnética (RM) realizada 2 meses após traumatismo cranioencefálico (TCE) grave, tendo o paciente permanecido em coma prolongado. **A.** Imagem FLAIR no plano sagital. **B.** Imagem T2 axial. Note as lesões com hipossinal (*setas*) no tronco cerebral e no tálamo, respectivamente, compatíveis com hemossiderina. A identificação dessas lesões sugere lesão axônica difusa, sendo muito mais fácil na ressonância nuclear magnética (RM) do que na tomografia computadorizada (TC), possibilitando avaliação mais fidedigna do prognóstico do paciente. **C** e **D.** Imagens da sequência de suscetibilidade (SWI) – que é particularmente sensível a hemossiderina e calcificações – demonstram, em outro paciente, inúmeros focos puntiformes e lineares de hipossinal, compatíveis com lesão axônica difusa.

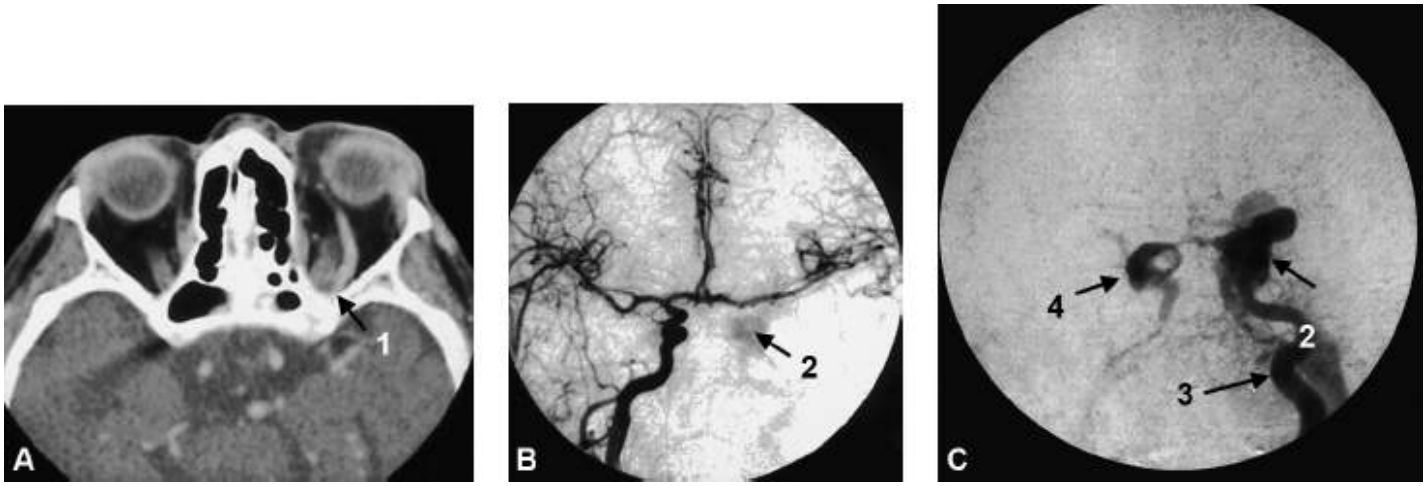

Figura 184.18 Paciente com história de trauma há vários meses, queixando-se de abaulamento do globo ocular esquerdo (proptose), pulsátil. **A.** Tomografia computadorizada (TC), com contraste, mostrando aumento da veia oftálmica superior (*1*) associada à proptose. A angiografia por cateterismo mostrou, no estudo seletivo da carótida comum direita (**B**), a opacificação dos dois hemisférios e o roubo de fluxo para o seio cavernoso esquerdo (*2*). **C.** O estudo seletivo da carótida interna esquerda mostrou que o fluxo da carótida (*3*) não chega ao encéfalo, opacificando o seio cavernoso esquerdo, que apresenta-se dilatado (*2*) e o seio cavernoso direito (*4*), que apresenta tamanho normal. Esses exames são típicos de fístula carotideocavernosa pós-TCE (traumatismo cranioencefálico), em que uma fratura causa comunicação anormal entre a carótida e o seio cavernoso. O sangue arterial, chegando ao seio, promove aumento de volume deste e das suas veias de drenagem, levando à proptose pulsátil. Esse é um exemplo da utilidade da angiografia por cateterismo no estudo das complicações vasculares do TCE. Note que a angiografia foi feita após a TC, que sugeriu o diagnóstico. Por ser um exame invasivo, a angiografia é feita para o planejamento terapêutico, não para o *screening* diagnóstico.

Acidente vascular cerebral agudo

Isquêmico ou hemorrágico?

Diante de um quadro clínico de AVC agudo, a diferenciação entre AVCI e AVCH é a primeira informação radiológica, sendo a TC o método mais eficiente para fornecê-la, devido a sua maior rapidez e disponibilidade que a RM. Tomograficamente a hemorragia intracraniana aguda caracteriza-se por ser hiperatenuante em relação ao parênquima encefálico, o que torna sua detecção relativamente fácil. Esta diferença de densidade é consequência do alto teor de ferro existente na hemoglobina. Importante lembrar que este quadro é modificado por vários fatores, como por exemplo, o hematócrito e o tempo de hemorragia. Existem numerosas causas de hemorragia intracraniana, sendo que sua localização e dados clínicos podem indicar a etiologia (Figura 184.19).

Quando a hemorragia localiza-se no espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnóidea – HSA), a principal causa é a ruptura de um aneurisma sacular da base do crânio. Portanto, diante de uma HSA, sugerimos angiotomografia

(ângio-TC) arterial intracraniana no mesmo momento da TC ou, caso haja contraindicação ao contraste iodado, angiorressonância (ângio-RM) arterial intracraniana. A realização destes exames precocemente torna possível a caracterização da lesão na grande maioria das vezes, possibilitando o planejamento terapêutico endovascular ou cirúrgico e poupando o paciente da realização de uma angiografia diagnóstica.

A hemorragia intraparenquimatosa (HIP) tem causas mais variadas, sendo a hipertensão arterial crônica a mais frequente – hemorragia hipertensiva. Nesta situação, a lesão localiza-se nos núcleos da base, tálamo, ponte ou cerebelo, sendo o putame o local mais comum. Em pacientes idosos, geralmente normotensos, uma causa frequente é a angiopatia amiloide e, geralmente, a hemorragia é corticossubcortical, lobar e volumosa. Quando a história clínica e o quadro radiológico são típicos de hematoma de origem hipertensiva ou angiopatia amiloide, não são realizados estudos radiológicos adicionais na fase aguda. Quando há dúvida na etiologia do hematoma ou o quadro clinicorradiológico é atípico, sugerimos prosseguir a investigação com ângio-TC arterial e venosa para pesquisar malformações arteriovenosas e trombose venosa, respectivamente. A RM também é muito útil, particularmente a sequência de suscetibilidade magnética (GRE ou SWI), pois pode detectar múltiplas micro-hemorragias prévias (*microbleeds*) comuns na angiopatia amiloide e hipertensiva, além de investigar outras etiologias. Assim, a TC é útil para identificar a hemorragia intracraniana, porém métodos adicionais como RM, ângio-TC e ângio-RM são fundamentais para a investigação etiológica.

Há sinais de isquemia?

Não é infrequente a TC estar normal logo após o desenvolvimento do AVCI. Isso ocorre porque os sinais de isquemia estão ausentes nas primeiras horas após o início dos sintomas. Os sinais mais precoces podem ser visíveis a partir de 2 h em alguns casos e a TC deve ser analisada minuciosamente em busca destes sinais (Figura 184.20). No parênquima encefálico, o primeiro achado radiológico de isquemia é a perda da diferenciação corticossubcortical e a definição dos núcleos da base, com discreta hipodensidade do parênquima, representando o edema citotóxico em desenvolvimento. A identificação de artéria hiperdensa ocorre quando há trombo ou êmbolo intra-arterial, denominado “sinal da corda” ou “sinal da artéria hiperdensa”. Este sinal, quando localizado no segmento M1 da artéria cerebral média (ACM), mesmo que isolado, está associado a mau prognóstico devido à extensão da isquemia. Enquanto a detecção da isquemia precoce é difícil na TC, a RM tem a capacidade de demonstrá-la com clareza. Para isso, a sequência chave é a difusão (DWI). Ela utiliza um princípio muito interessante que é o movimento browniano. De maneira simplificada, este fenômeno termodinâmico é caracterizado pelo movimento randômico das moléculas de água em um meio qualquer. O edema citotóxico secundário à isquemia leva ao aumento do volume celular, reduzindo o espaço intersticial, o que dificulta a livre movimentação das moléculas de água. Esta restrição ao movimento natural da água é traduzida na forma de imagem e representa, geralmente, tecido infartado de maneira irreversível. Apesar de a DWI ser mais sensível que a TC para detecção de isquemia aguda, ela não é utilizada de rotina diante de uma paciente com janela terapêutica para trombólise venosa.

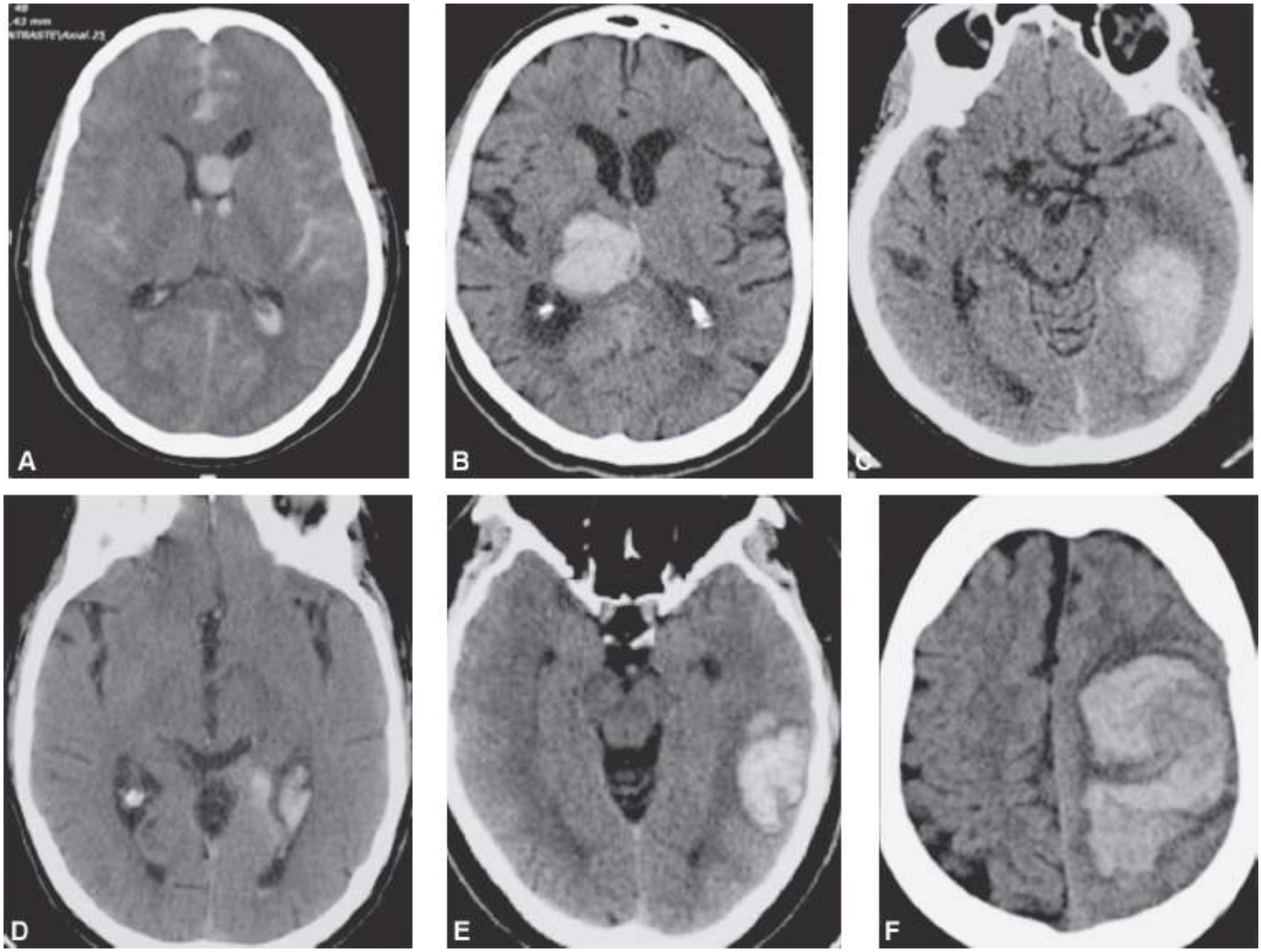

Figura 184.19 Hemorragia intracraniana. Hemorragia subaracnóidea em (**A**). Observe a hiperdensidade típica da hemorragia aguda preenchendo os sulcos corticais e ocupando o sistema ventricular. As imagens (**B**) a (**F**) são exemplos de hemorragias intraparenquimatosas de diferentes causas: hemorragia hipertensiva em (**B**) com envolvimento talâmico e hemorragia por angiopatia amiloide em (**C**). As causas nas demais imagens são malformação arteriovenosa, infarto venoso secundário à trombose venosa e neoplasia metastática, respectivamente.

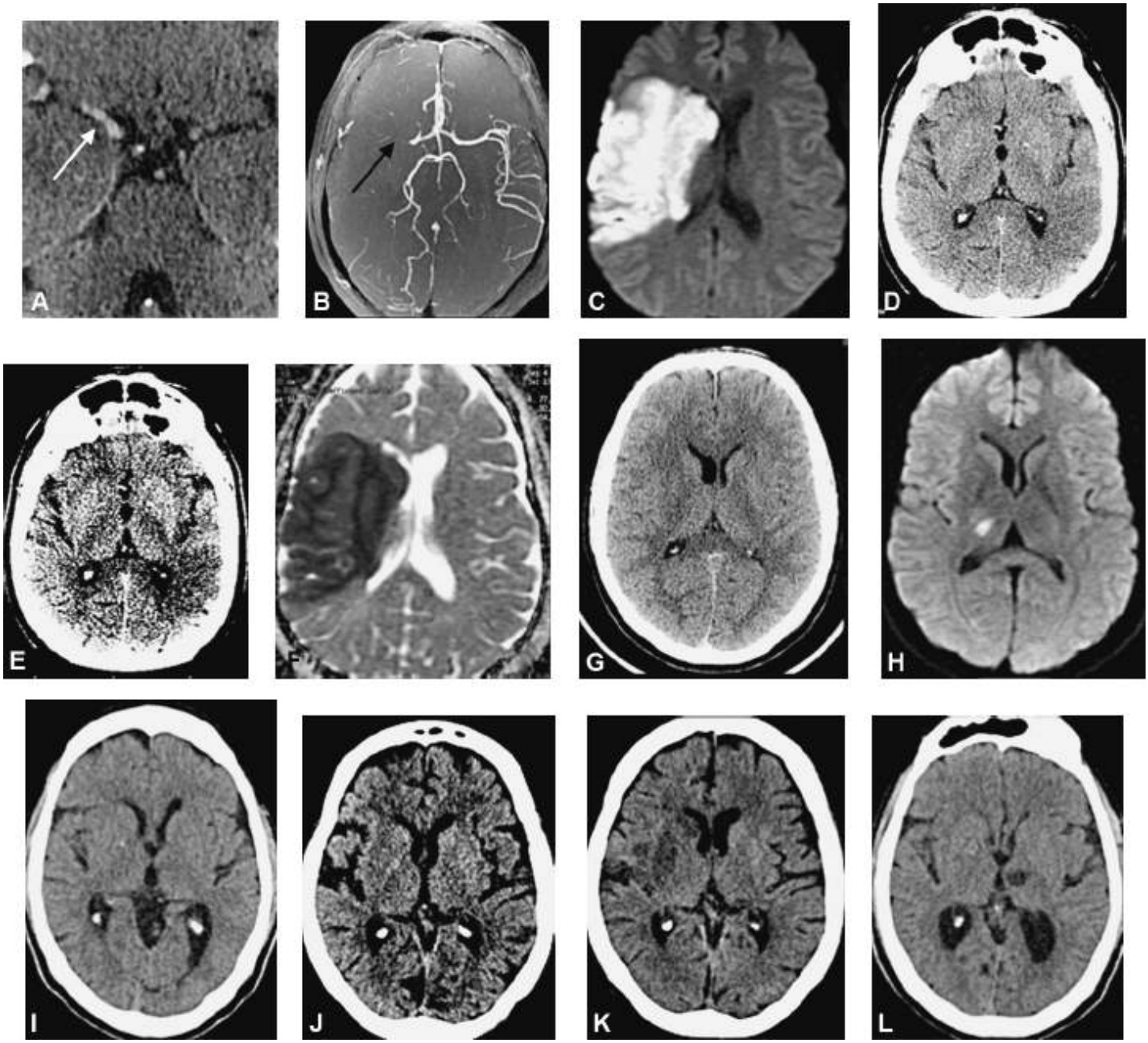

Figura 184.20 Sinais precoces de isquemia. Sinal da artéria cerebral média (ACM) hiperdensa na TC sem contraste inferindo trombo no seu interior (**A**) e a sua representação por meio da ângio-RM (**B**), identificando a ausência de sinal de fluxo no segmento M1 da ACM direita (*setas*). Nas imagens (**C**) e (**F**) temos a sequência de difusão e o mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente) respectivamente, representando edema citotóxico na fase agudo do AVC. As imagens (**D**) e (**E**) representam a hipoatenuação corticossubcortical identificada na TC, mais evidente quando a imagem está com maior contraste (**E**). A imagem (**G**) demonstra uma TC normal em um caso de AVC agudo lacunar talâmico direito, bem representado na RM – sequência difusão (**H**). Na imagem (**I**) novamente temos uma TC normal em um AVC lacunar talâmico agudo, à esquerda, como bem evidenciado na TC de controle (**L**). Na imagem (**J**) notamos discreta hipoatenuação no núcleo lentiforme direito na fase aguda do AVC e o controle tomográfico em (**K**).

Qual a extensão?

Após a detecção da isquemia na fase aguda, é necessário analisar sua extensão. Estudos correlacionam pior prognóstico e maior risco de sangramento quanto mais extenso for o acometimento parenquimatoso. Existem alguns sistemas de pontuação para estimar a área de isquemia aguda, sendo muito utilizado o do Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS). Neste método, o território da artéria cerebral média (ACM) é dividido em 10 regiões, analisados em duas imagens axiais de TC. A primeira é no nível do tálamo e dos núcleos da base e a outra dois centímetros cranialmente (Figura 184.21). Para cada território acometido é subtraído um ponto de um total de 10. Pacientes com pontuação menor que 7 pontos (cerca de um terço do território da ACM) apresentam pior prognóstico e maior risco de sangramento com o tratamento trombolítico.

Análise arterial intra e extracraniana

Atualmente, tanto por TC quanto RM, é possível um estudo arterial desde a aorta até ramos intracerebrais proximais e médios, utilizando contraste intravenoso. Anteriormente, estes dados poderiam ser obtidos apenas por angiografia digital e/ou ultrassom Doppler. O estudo da condição arterial extra e intracraniana no AVC agudo pode ser decisivo para o planejamento terapêutico, pois pode identificar oclusões, obstruções críticas e lesões sincrônicas. A vantagem da ângio-TC é a sua maior resolução tanto na região cervical quanto intracraniana, melhor caracterização de placas e sua maior disponibilidade e facilidade no manejo de pacientes graves, quando comparada à ângio-RM. Em 2008, Torrez-Mozqueda *et al*. propuseram uma nova classificação do AVCI agudo, The Boston Acute Stroke Imaging Scale (BASIS), na qual utilizam a ângio-TC ou ângio-RM para identificar oclusões arteriais proximais: carótida interna, segmentos M1 e M2 da ACM ou artéria basilar. Quando há oclusão destes locais, o AVCI é classificado como "*major stroke*". Se não for detectada oclusão destas artérias, o parênquima encefálico é analisado, sendo considerado "*major stroke*" quando há mais de 1/3 de envolvimento do território da cerebral média de acordo com o ASPECTS ou envolvimento bilateral do tálamo ou da ponte. O BASIS se mostrou mais efetivo em identificar os pacientes com evolução desfavorável (considerado morte ou encaminhamento para centro de reabilitação) do que o ASPECTS. De acordo com BASIS, 88,3% dos pacientes com "*major stroke*" possuem evolução desfavorável. Além disso, a identificação de oclusão arterial proximal utilizando a ângio-TC ou ângio-RM na fase aguda do AVCI indica aqueles pacientes que podem se beneficiar do tratamento trombolítico intra-arterial ou remoção mecânica por meio da intervenção endovascular (Figura 184.22).

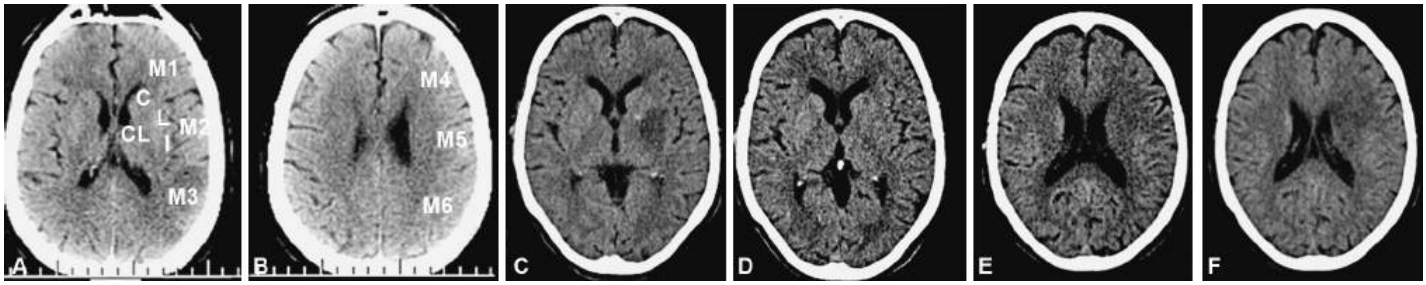

Figura 184.21 O método ASPECT divide o território da ACM em 10 regiões: M1, M2, M3, cabeça do núcleo caudado (C), núcleo lentiforme (L) ínsula (I) e cápsula interna (CI) na primeira imagem (**A**); M4, M5 e M6 na segunda (**B**). No exemplo utilizado, há isquemia em M3 e o paciente teria pontuação de 9. Já nas imagens (**C**) e (**D**), notam-se sinais de isquemia precoce no núcleo lentiforme e no segmento M4, respectivamente. As imagens (**E**) e (**F**) demonstram a evolução após a trombólise, uma isquemia de pequenas proporções considerando que havia oclusão do segmento M1 esquerdo (não mostrado).

Existe área de penumbra?

O estudo da perfusão cerebral através da TC ou RM possibilita aproximar a radiologia da fisiopatologia do AVCI. A TC-perfusão não é mais utilizada de rotina devido à preocupação com a superexposição à radiação que este método pode provocar, particularmente quando combinado a ângio-TC. Para compreender o benefício que a RM-perfusão pode trazer, vamos revisar alguns conceitos fisiopatológicos e de imagem: O "*core*" do AVCI é definido como a área central da isquemia – ou seja – aquele tecido onde o fluxo sanguíneo é praticamente nulo e que evolui para infarto (dano celular irreversível) em poucos minutos. O "*core*" é identificado por meio da restrição à difusão das moléculas de água na DWI ou pela redução do volume sanguíneo cerebral relativo (CBVr). A área de penumbra isquêmica é aquele tecido ao redor do "*core*" que está com hipofluxo sanguíneo, porém ainda não evoluiu para infarto. Caso o fluxo não seja restabelecido, a região de penumbra também sofrerá lesão irreversível. A penumbra é identificada como redução do fluxo sanguíneo cerebral relativo (CBFr) e aumento do tempo do pico de contraste (TTP) sem redução significativa CBVr ou restrição à DWI. Portanto, a detecção da chamada "área de penumbra" (tecido em risco) representa um tecido viável em sofrimento vascular, que pode ser "salvo" caso o tratamento trombolítico seja realizado em tempo. Atualmente, estudam-se as condições necessárias para aumentar a janela terapêutica trombolítica caso haja área de penumbra. Na nossa rotina não incluímos estudo perfusional naqueles pacientes com AVCI agudo em janela terapêutica para trombólise. Recorremos a RM-perfusão nos casos em que a janela terapêutica padrão já se esgotou, na tentativa de encontrar tecido viável em risco (penumbra) (Figura 184.23).

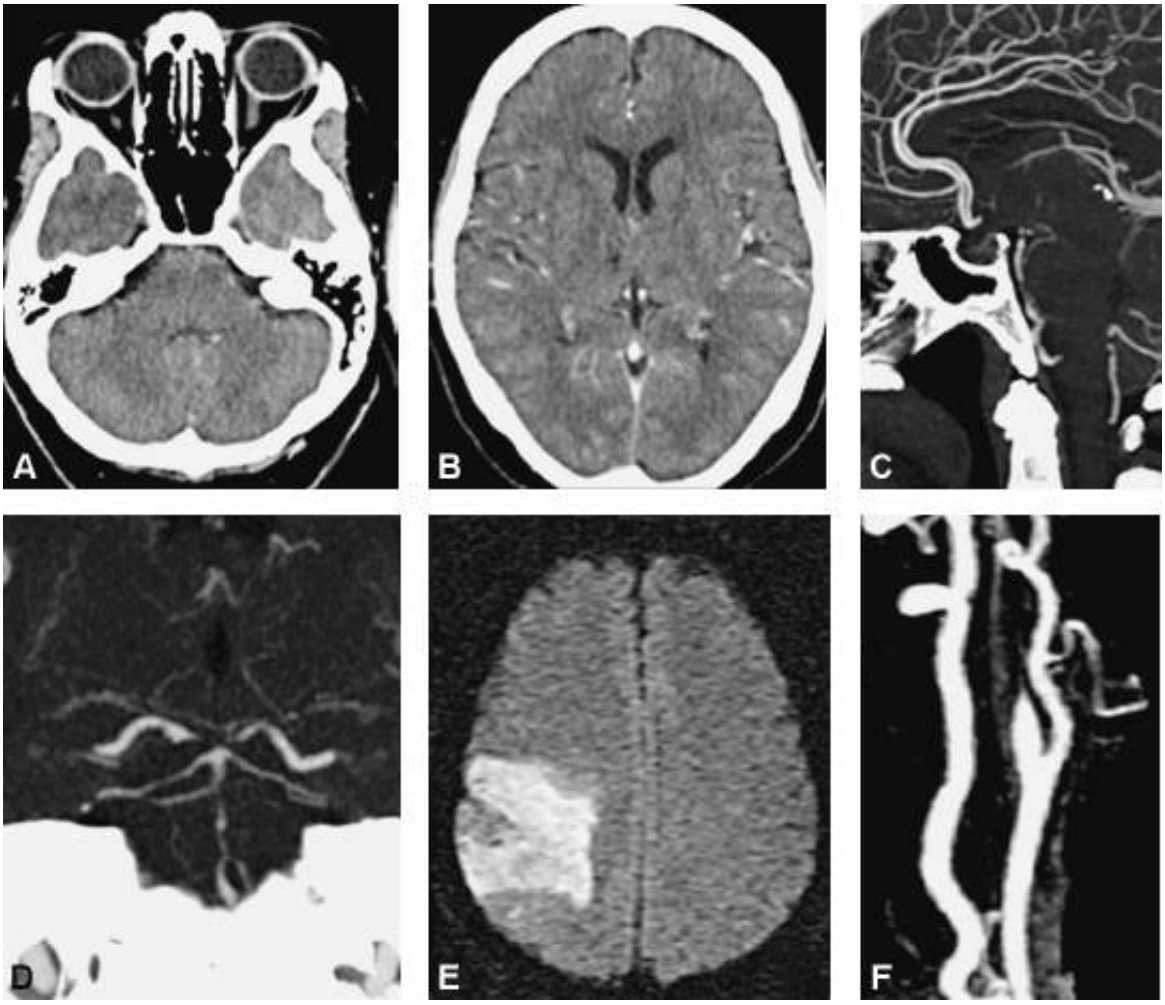

Figura 184.22 A importância da realização do estudo angiográfico por TC ou RM na fase aguda do AVC. **A** e **B.** Imagens de TC demonstrando discretas áreas hipodensas focais na ponte e no tálamo, bilateralmente. Apesar de o ASPECTS deste paciente ser 10 pontos, a classificação BASIS demonstra um *major stroke* devido a oclusão da artéria basilar evidenciada nas imagens de ângio-TC (**C** e **D**). Na imagem (**E**), notamos um AVC agudo na sequência difusão. O estudo por ângio-RM da região cervical evidencia oclusão da carótida interna sugestiva de dissecção arterial (**F**).

Fases evolutivas

A fase aguda do AVCI foi abordada anteriormente, mas o que acontece nos primeiros dias após o *ictus*? O edema citotóxico regride e, progressivamente, dá lugar ao edema vasogênico. Com ele, há aumento do efeito de massa da área infartada, podendo determinar complicações como hérnias ou hidrocefalia. Nesta mesma fase (chamada de subaguda), há quebra da barreira hematencefálica (demonstrada pela impregnação pelo contraste – geralmente giriforme) e pode haver hemorragias petequiais (Figura 184.24). Na fase subaguda, a lesão isquêmica pode se assemelhar a uma lesão expansiva, na lesão. Nas semanas seguintes, o efeito de massa regride, a impregnação pelo contraste desaparece e surge o efeito retrátil, configurando a fase tardia (Figura 184.25).

Doenças da substância branca | Leucoencefalopatias

A mielina do SNC é produzida pelo oligodendrócitos, sendo composta de lipídios e proteínas. A mielinização inicia-se por volta da 16ª semana de gestação e continua após o nascimento (cerca de 90% do processo está concluído aos 2 anos de vida). A RM é o método de escolha para avaliação da mielinização e das leucoencefalopatias, sendo mais sensível que a TC, pois o sinal da imagem depende do balanço entre o conteúdo de água e o conteúdo lipídico do parênquima. As doenças que acometem a substância branca são conhecidas como leucoencefalopatias e podem ser geneticamente determinadas (leucodistrofias) ou adquiridas. As doenças também podem ser classificadas em desmielinizante (quando há comprometimento na formação da mielina) ou desmielinizantes (quando afeta a mielina após a sua formação).

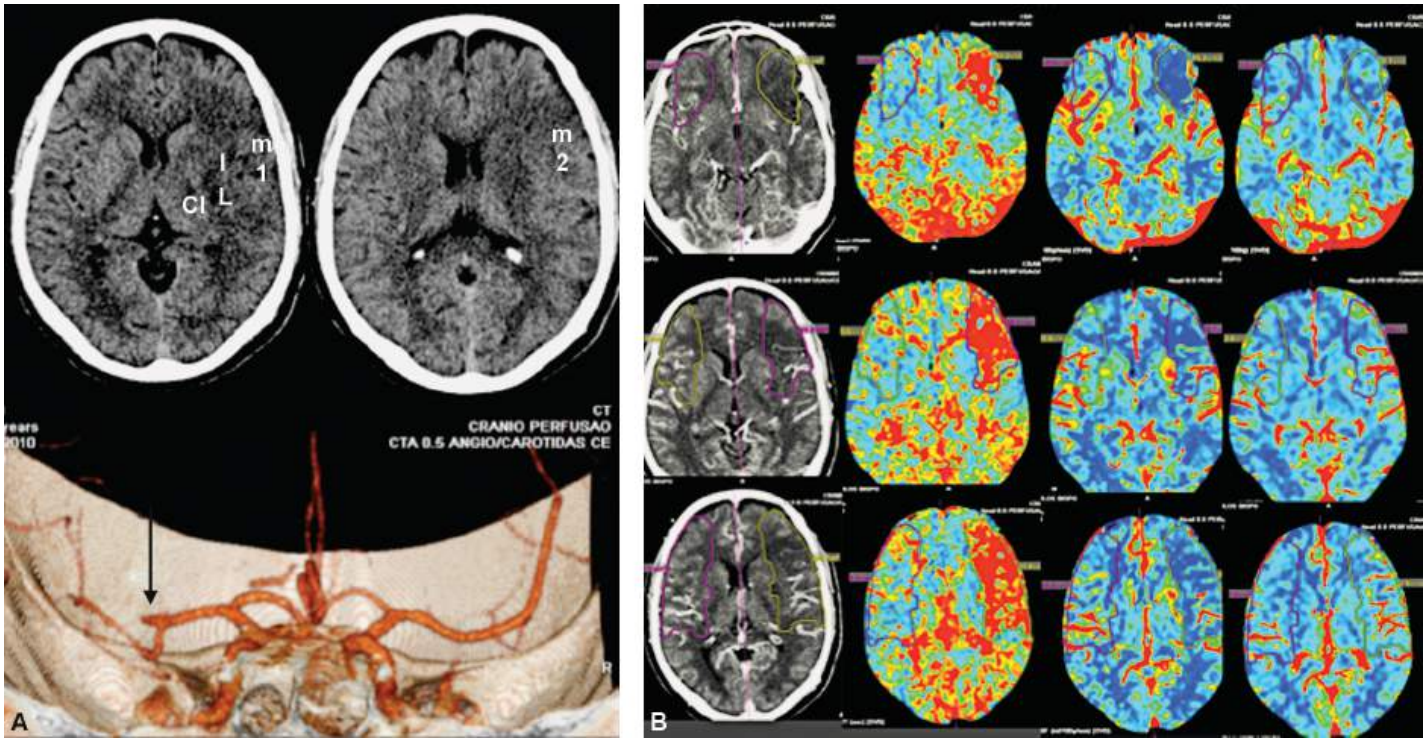

Figura 184.23 Este caso ilustra a importância do estudo perfusional no AVC agudo. As imagens de TC demonstram hipoatenuação acometendo mais de 1/3 do território da artéria cerebral média esquerda (ASPECTS=5). O estudo por ângio-TC evidencia oclusão do segmento M1 da ACM esquerda. Com estes achados, este paciente não teria uma indicação clássica de medicação trombolítica. Porém, foi realizado estudo perfusional por TC que evidenciou extensa áreas de *mismatch* entre o tempo de trânsito médio (MTT – segunda coluna mostrada) e o volume sanguíneo cerebral (CBV – quarta coluna), inferindo penumbra vascular. Com este achado, o paciente foi trombolisado com bom resultado final.

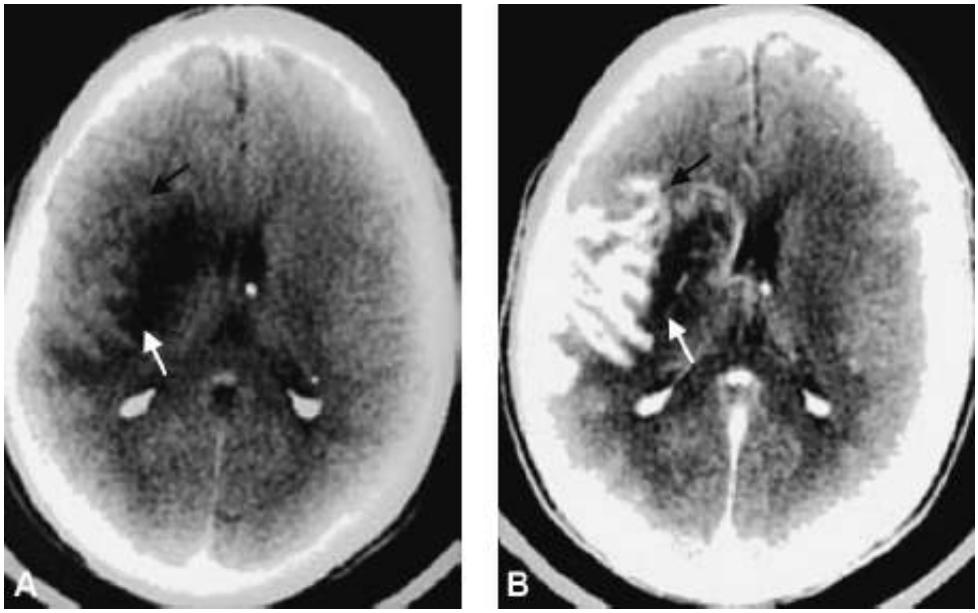

Figura 184.24 Tomografia computadorizada (TC) de paciente com acidente vascular cerebral (AVC), no décimo dia de evolução. **A.** Fase sem contraste mostrando o infarto com hiperdensidade da substância cinzenta na periferia (*seta preta*). **B.** Fase com contraste mostrando intenso reforço de giros na periferia do infarto (*seta preta*). A *seta branca* mostra em (**A**) e (**B**) a área do infarto acometendo a substância branca, sem reforço. Essa hiperdensidade do córtex que se reforça ocorre na segunda semana de infarto e corresponde à proliferação de capilares e infiltração de macrófagos para reabsorver a área necrosada. Esse fenômeno é chamado de *fog effect* porque pode obscurecer o infarto. O reforço ocorre por ausência da barreira hematencefálica nesses capilares malformados. Em torno de 4 a 6 semanas, os capilares e o reforço tendem a desaparecer.

Esclerose múltipla

Doença inflamatória desmielinizante tem seu diagnóstico clínico desafiante para o neurologista, frente à sua diversidade de apresentações. A RM tem sensibilidade maior que a TC na demonstração das lesões

desmielinizantes que, em sua classificação, têm formato ovalado, limites bem definidos, com distribuição periventricular e perpendicular à superfície ependimária (dedos de Dawson). O comprometimento do corpo caloso (particularmente a interface calososseptal) pode ocorrer em até 93% dos casos e é relativamente específico para a doença. As lesões também podem ocorrer nas vias ópticas, no compartimento infratentorial e na medula (em especial o segmento cervical), achados que favorecem este diagnóstico frente outras possibilidades diagnósticas não desmielinizantes (Figura 184.26).

Na fase aguda, as lesões têm iso ou leve hipossinal na sequência T1, enquanto na fase crônica, apresentam hipossinal em T1 com leve hipersinal periférico (lesões chamadas *black holes* – associados a progressão da doença e sequelas neurológicas). As imagens ponderadas em T2 e FLAIR são mais sensíveis às lesões desmielinizantes e caracterizam-se por hipersinal, tanto na fase aguda quanto crônica. O uso do contraste é essencial, pois as lesões ativas impregnam-se devido à quebra da barreira hematencefálica e este achado é um marcador de processo inflamatório (Figura 184.27).

Figura 184.25 Tomografia computadorizada (TC) de paciente com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico há mais de 1 ano. Note a cavitação da região do infarto (*seta superior*), com lesão bem delimitada, hipodensa, acometendo as substâncias branca e cinzenta, promovendo dilatação do ventrículo lateral adjacente. A *seta inferior* aponta nódulo hiperdenso de calcificação distrófica, que ocorre em alguns casos.

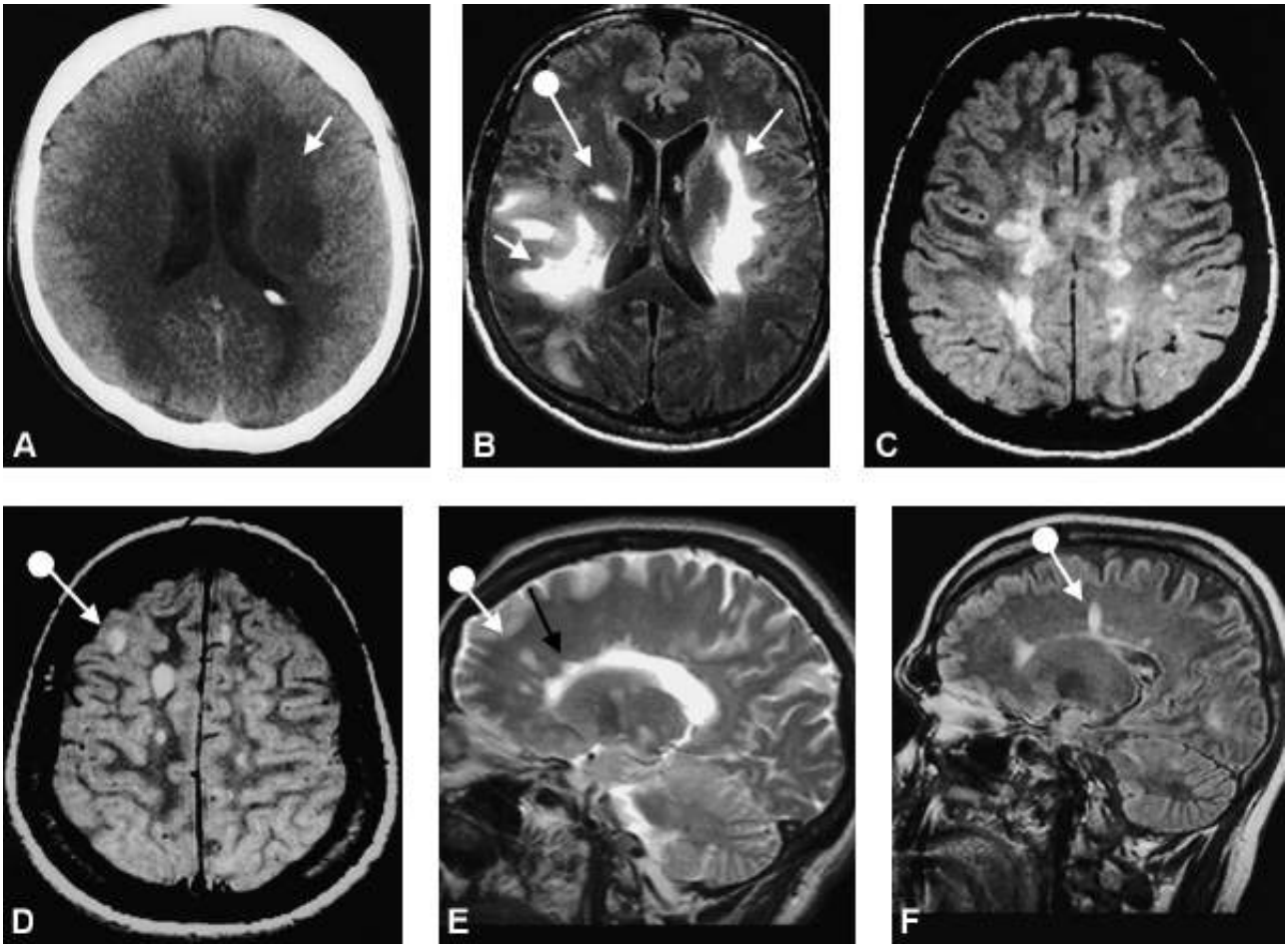

Figura 184.26 Imagens de pacientes com esclerose múltipla comprovada. **A.** Imagem de tomografia computadorizada que possibilita a identificação de uma placa grande (*seta*). **B.** Imagem de ressonância nuclear magnética (RM) ponderada em T2 com atenuação de líquido livre (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*). Note que a placa apontada pela *seta pequena à esquerda* é vista na tomografia computadorizada (TC), porém, a lesão menor, apontada por *seta com bola*, não é visível. Este é um exemplo da baixa sensibilidade da TC para placas pequenas de esclerose múltipla, que são as mais comuns. **C** e **D.** Cortes axiais. **E** e **F.** Cortes sagitais. As placas aparecem hiperintensas (brilhantes) nessas sequências, com formato oval, medindo mais que 5 mm. Nas imagens sagitais, fica evidente a disposição radiada a partir do corpo caloso. A *seta preta* em (**E**) mostra uma placa que atinge a superfície ependimária do corpo caloso, considerada mais específica para esclerose múltipla, pelo fato de essa ser uma localização não encontrada em doença cerebrovascular.

Cronicamente, a esclerose múltipla (EM) evolui com redução volumétrica encefálica e medular, caracterizada principalmente por dilatação compensatória do sistema ventricular e afilamento do corpo caloso, marcadores importantes no controle evolutivo e prognóstico dos pacientes.

O diagnóstico de EM depende de critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. A RM é considerada positiva quando preenche 3 dos 4 critérios a seguir: uma lesão com realce ou 9 lesões com hipersinal em T2; uma ou mais lesões infratentoriais ou medulares; uma ou mais lesões justacorticais; ou uma ou mais lesões periventriculares.

Além disso, exames seriados de RM são fundamentais para demonstrar o aparecimento de novas lesões com atividade inflamatória (impregnação pelo contraste), contribuindo para caracterizar a evolução surto-remissão típica da EM, indicando disseminação no tempo.

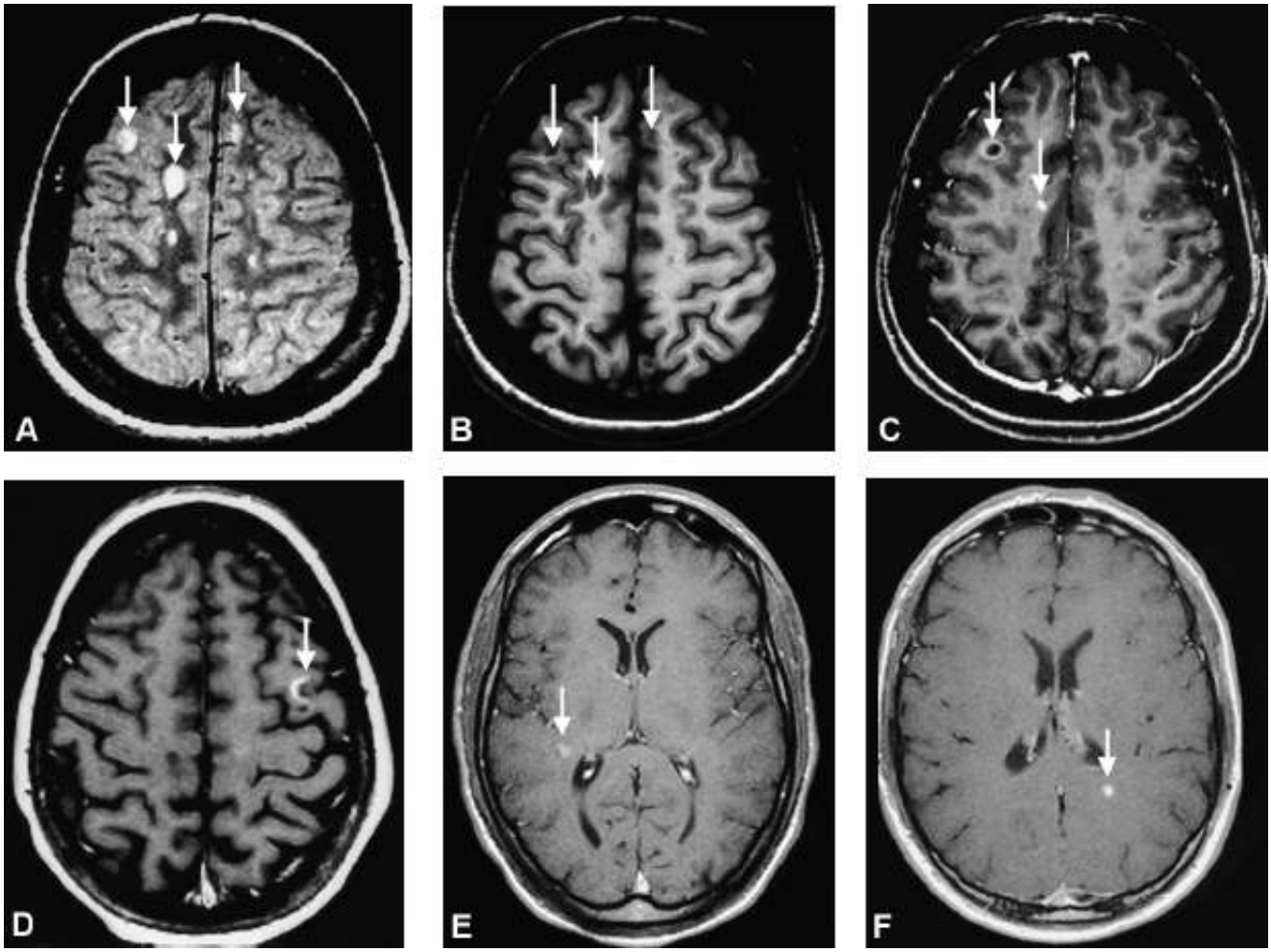

Figura 184.27 Imagens de ressonância nuclear magnética (RM) de paciente com esclerose múltipla, em cortes axiais. **A.** Imagem em densidade de prótons, com as placas (*setas*) aparecendo hiperintensas (brilhantes). **B.** Imagem ponderada em T1 sem contraste, com as placas hipointensas (escuras). **C** a **F.** Imagens ponderadas em T1, com contraste. Note que a placa vista em T1 sem contraste (**B**) é menor que aquela na imagem vista em T2 ou em densidade de prótons (**A**), sendo uma sequência menos sensível e mais específica. O reforço após injeção de contraste identifica processo inflamatório com quebra de barreira hematencefálica. O reforço nodular (**C** a **F**) mostra uma placa menos destrutiva. O reforço em anel (**C** e **D**) identifica placas mais destrutivas, com centro gliótico.

Eventualmente as lesões desmielinizantes apresentam-se volumosas e com efeito de massa (forma pseudotumoral da EM), sendo um desafio diagnóstico ao radiologista pelo quadro semelhante a uma lesão neoplásica. Os contornos bem definidos e a impregnação fina e regular pelo contraste são características que ajudam nesta diferenciação (Figura 184.28).

Doenças infecciosas e parasitárias

Essas continuam sendo uma causa de doença neurológica extremamente frequente em nosso meio, tendo recrudescido com o advento da AIDS. A seguir, destacamos casos demonstrando as principais situações clínicas e suas características radiológicas.

As infecções piogênicas se beneficiam muito do estudo radiológico, pois demonstram com clareza as complicações, sobretudo através da RM. As principais complicações identificadas pela neuroimagem são: encefalite, abscessos (Figura 184.29), coleções extracerebrais (empiemas e higromas) (Figura 184.30) e ventriculite (Figura 184.31). Os abscessos são bem demonstrados pela TC, o que possibilita o controle de tratamento e o planejamento cirúrgico, quando necessário. O principal diagnóstico diferencial é com lesões neoplásicas necróticas, pois podem apresentar-se de forma muito semelhante na TC. A RM traz informações adicionais que podem ajudar nesta diferenciação, principalmente as sequências difusão (que costuma apresentar padrão típico nos abscessos), espectroscopia e perfusão. Em meningites, o processo inflamatório pode ser identificado pelo realce leptomeníngeo após a administração do contraste intravenoso, o qual é mais bem evidenciado pela RM (Figura 184.32). No caso de tuberculose e infecções fúngicas ou parasitárias, podem ser identificados granulomas em associação ou não a reforço leptomeníngeo (Figura 184.33).

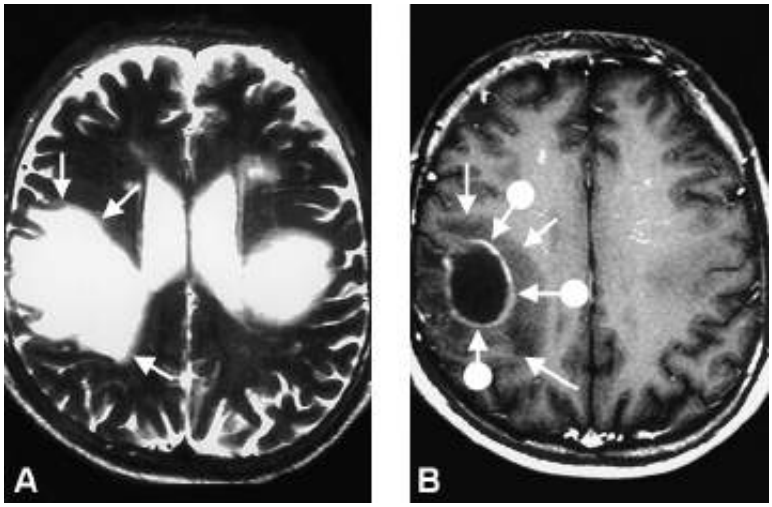

Figura 184.28 Exemplo de paciente com esclerose múltipla apresentando lesões volumosas. **A.** Imagem de ressonância nuclear magnética (RM) ponderada em T2. **B.** Imagem ponderada em T1, após injeção de gadolínio intravenoso. Note que a lesão em (**A**) é mais sensível, mas pouco específica, misturando edema, que é visto em (**B**) como hipointensidade (*seta pequena mais periférica*) ao redor do reforço (*seta com bola*) que circunda o centro necrótico. A área de necrose, central, circundada por inflamação e edema, é vista como uma imagem homogênea na imagem ponderada em T2 (**A**).

A ocorrência de calcificações é mais bem identificada com a TC, porém a RM é muito superior para distinguir cistos, em especial, intraventriculares (Figura 184.34), como no caso da neurocisticercose, para a qual possui maior especificidade na identificação do processo de degeneração do parasita e da reação tecidual do hospedeiro.

Dentre as infecções virais, a que apresenta evolução clínica bastante dramática é a encefalite herpética. Os exames radiológicos podem ser normais na fase inicial da doença, e por isso o tratamento, quando há suspeita desta condição, não deve aguardar os resultados da neuroimagem, com o risco de evolução desfavorável desta grave doença. Os achados típicos da encefalite herpética são mais bem identificados por meio da RM que evidencia encefalite (frequentemente bilateral e assimétrica) do lobo temporal, superfície orbital do frontal e, eventualmente, a ínsula e o giro do cíngulo. As sequências FLAIR e difusão são as mais sensíveis ao edema parenquimatoso causado pela encefalite. Também podemos observar, ao longo da evolução, impregnação pelo contraste e hemorragia discreta (Figura 184.35).

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

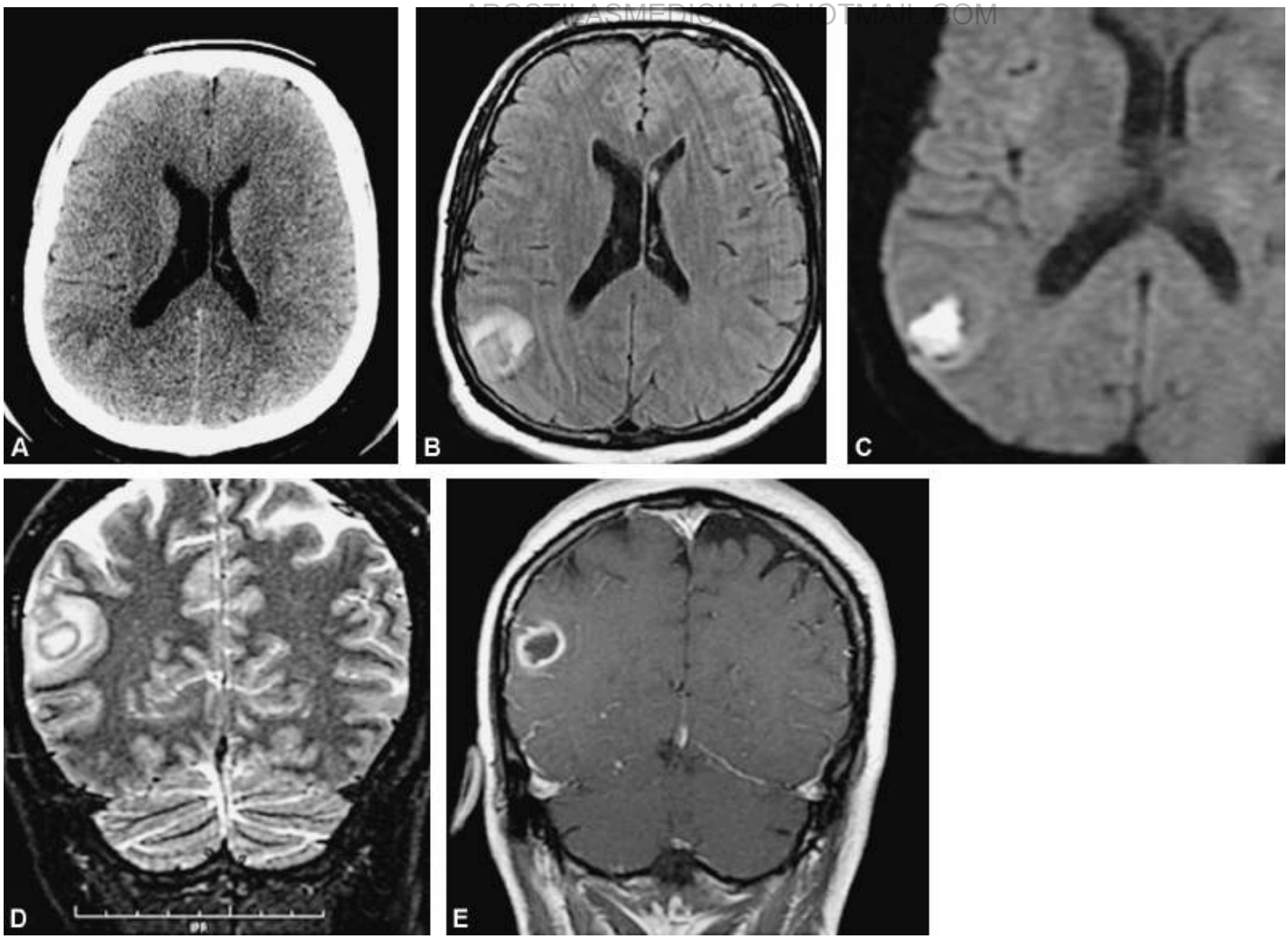

Figura 184.29 Abscesso piogênico. **A.** TC com tênue hipodensidade focal mal definida na região subcortical do lobo parietal direito, de aspecto inespecífico. A lesão foi mais bem caracterizada por meio da RM (**B** a **E**), que demonstrou a típica impregnação periférica, regular e bem definida do abscesso. Destaca-se a sequência difusão (**C**) que evidencia hipersinal no interior da lesão, indicando conteúdo espesso, compatível com abscesso piogênico.

Diagnóstico das demências | Doença de Alzheimer

Os distúrbios cognitivos são um grupo de doenças que, por predominar em idosos, vêm apresentando incidência crescente com a maior expectativa de vida. Dentre as demências, a doença de Alzheimer (DA) é muito mais frequente, respondendo por 80% dos casos em pacientes acima dos 75 anos. Tanto a TC quanto a RM são utilizadas na avaliação dos distúrbios cognitivos, porém ambos métodos têm baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DA, sendo então utilizados primeiramente para a exclusão de outras causas de demência, como hidrocefalia de pressão normal, demência vascular e lesões expansivas. A RM é o método de escolha para esta avaliação, pois possibilita melhor análise anatômica, além de estudos volumétricos e por ERM (Figura 184.36). Os estudos volumétricos demonstram redução cerebral global na DA, mais acentuada (e precoce) nos hipocampos; enquanto a ERM pode mostrar alterações bioquímicas características: aumento do mioinositol e diminuição do N-acetil-aspartato.

Neoplasias

Lesões tumorais encefálicas podem ser encontradas em várias patologias, como neoplasias primárias ou secundárias (metástases), processos infecciosos (abscesso e granulomas), lesões desmielinizantes (EM pseudotumoral) e AVCI fase subaguda. Assim, diante de uma lesão expansiva encefálica, todos estes diagnósticos são possíveis e é função da neuroimagem a diferenciação entre eles, para auxiliar na melhor conduta para cada condição – na maioria das vezes esta tarefa é possível com os métodos convencionais e com técnicas avançadas. Como exposto anteriormente, a TC é, na maioria das vezes, suficiente para identificar e caracterizar a lesão no ambiente de pronto-atendimento, sendo muitas vezes o único exame para o diagnóstico final, particularmente quando o quadro é de neoplasia secundária diante de um paciente já sabidamente oncológico (Figura 184.37). A RM

é o exame de escolha para avaliação das neoplasias primárias, tanto na fase de diagnóstico quanto no controle durante o tratamento. Particularmente, no acompanhamento de neoplasias primárias de alto grau histológico (glioblastoma multiforme e astrocitoma anaplásico, por exemplo) submetidas a tratamento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia, quando a diferenciação entre radionecrose e recidiva neoplásica é complexa e difícil, as técnicas ERM e perfusão por RM são muito úteis no refinamento diagnóstico (Figura 184.38).

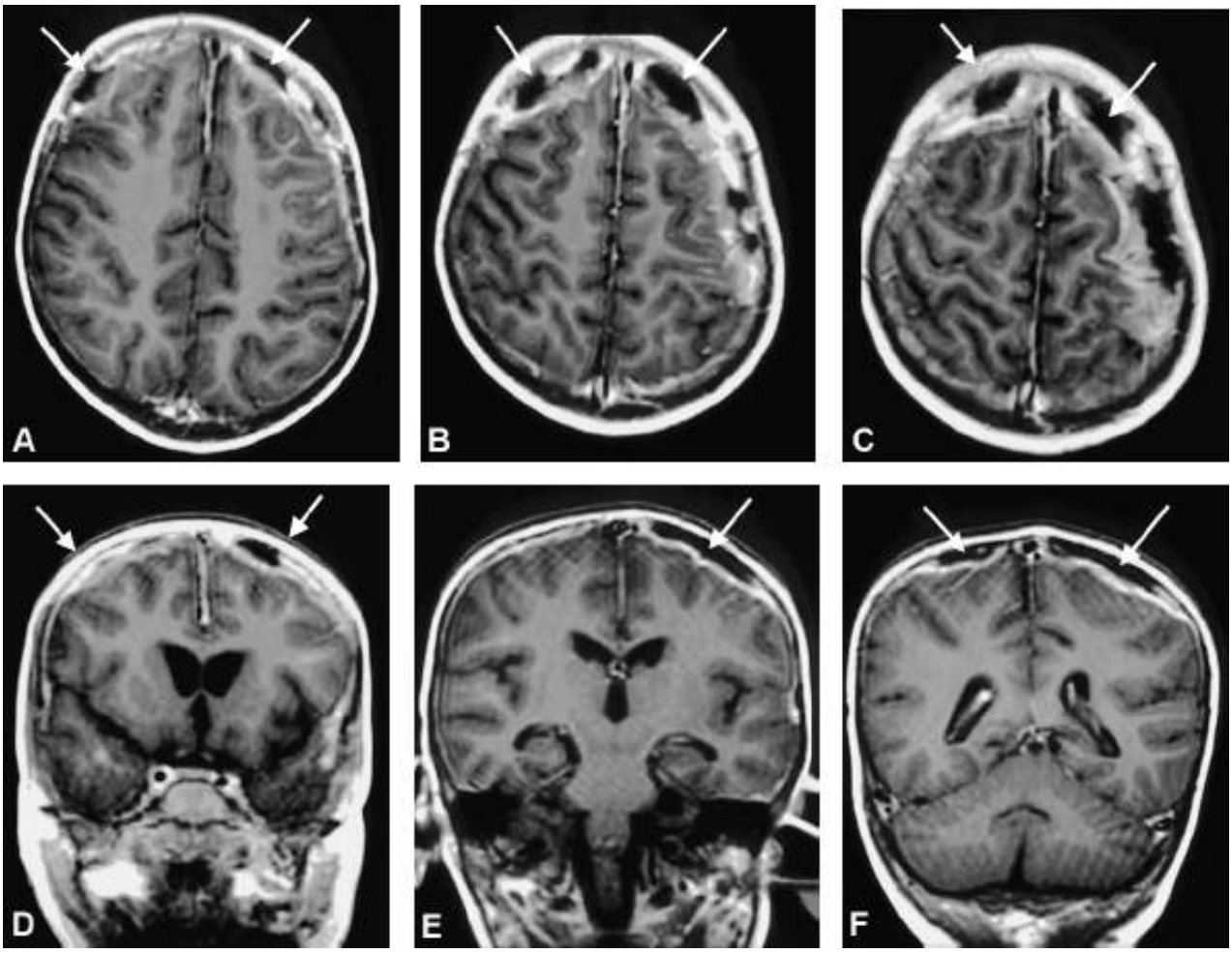

Figura 184.30 Paciente com meningite bacteriana evoluindo com hemiparesia direita. As seis imagens de ressonância nuclear magnética (RM) são ponderadas em T1 após administração de contraste (gadolínio) intravenoso. **A** a **C.** Plano axial. **D** a **F.** Plano coronal. Nota-se hipointensa, extracerebral, com localização subdural circundada por reforço de cápsula. O reforço faz o diagnóstico de empiema, sendo o conteúdo hipointenso constituído de pus. As *setas* mostram as coleções que acometem os dois lados na região frontal. No *lado esquerdo*, o empiema se estende para o lobo parietal, comprimindo a área motora primária e originando a hemiparesia.

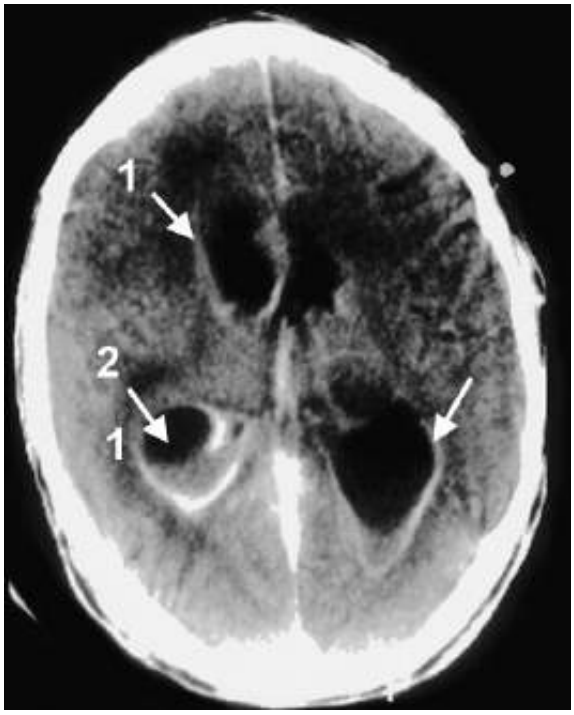

Figura 184.31 Tomografia computadorizada (TC) de paciente com ventriculite, fase com contraste. A *seta 1* mostra reforço do epêndima ventricular, evidenciando processo inflamatório que caracteriza a ventriculite. A *seta 2 m*ostra um nível líquido-líquido no interior dos ventrículos laterais, entre o pus e o líquido cefalorraquidiano.

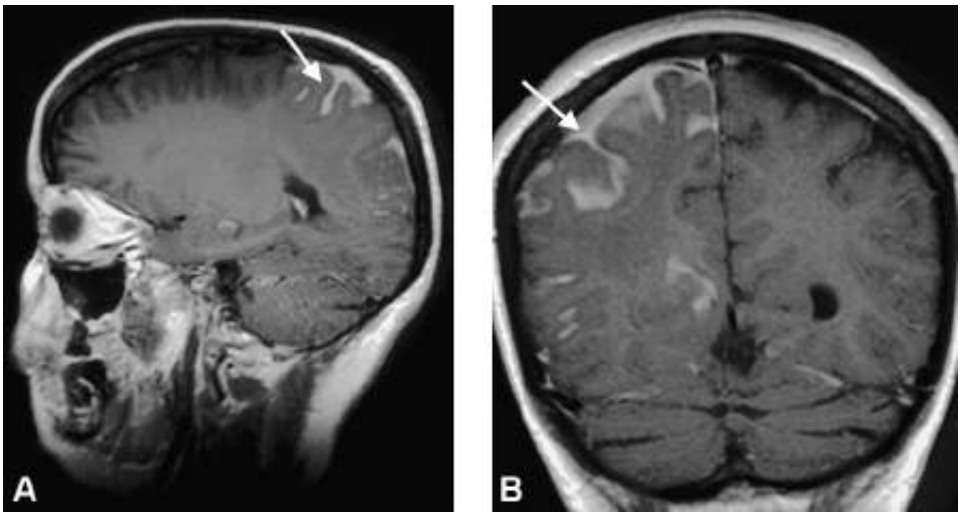

Figura 184.32 **A** e **B.** Paciente com meningite e imagens de RM ponderadas em T1, com administração de contraste (gadolínio) intravenoso. Note o reforço da leptomeninge acompanhando a superfície do encéfalo e os sulcos corticais (*seta*) e caracterizando o processo inflamatório com quebra de barreira hematencefálica.

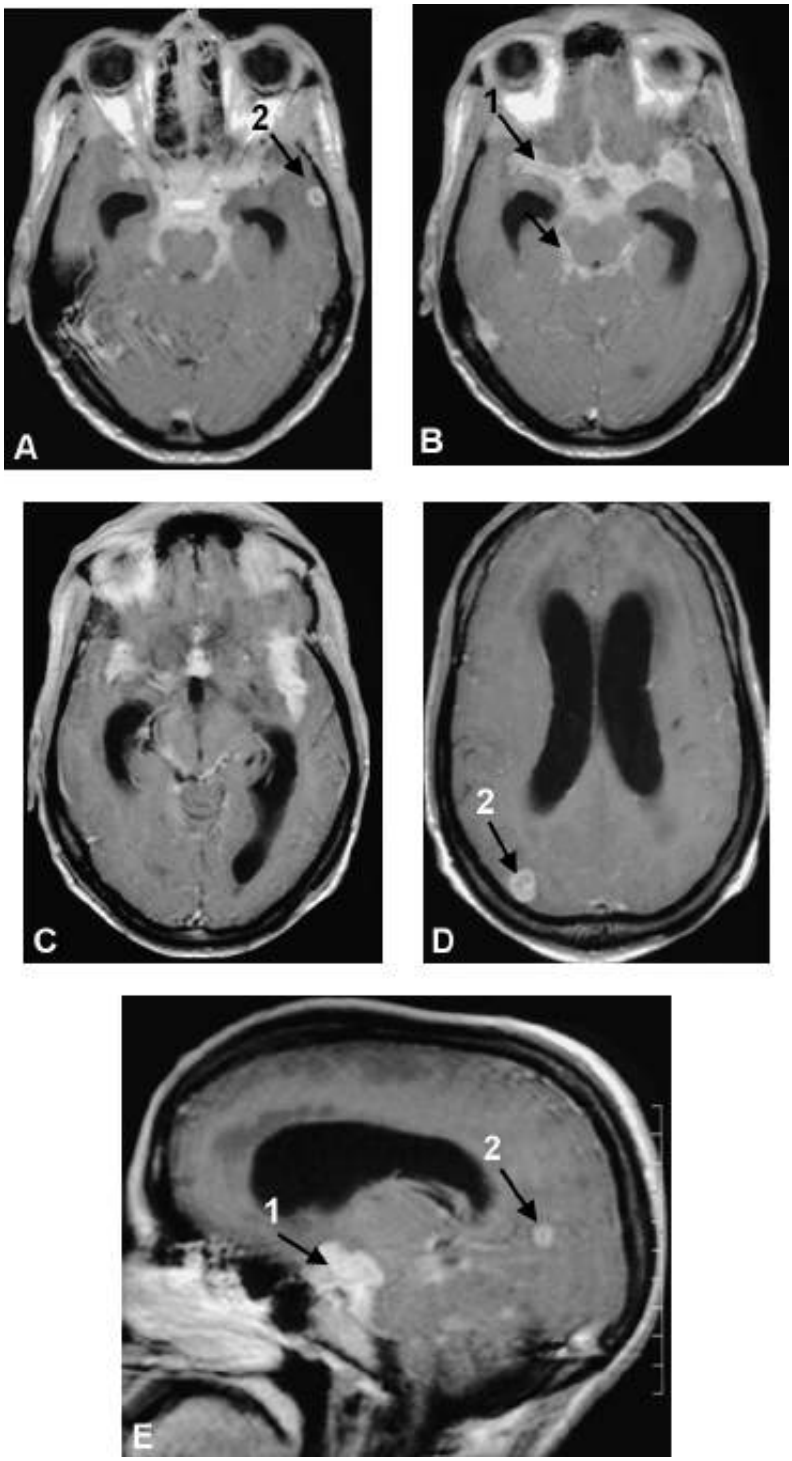

Figura 184.33 Paciente com meningite tuberculosa e granulomas cerebrais, com imagens por ressonância nuclear magnética (RM) ponderadas em T1 após administração do contraste. A *seta 1* mostram o reforço leptomeníngeo das cisternas basais ao redor do tronco (**A**, **B** e **E**) e na cisterna lateral (**A**, **B** e **C**). A *seta 2* mostram lesões nodulares no parênquima (**A**, **D** e **E**), causadas por granulomas caseosos. A ocorrência conjunta de granulomas e de um denso infiltrado inflamatório nas cisternas da base é fortemente sugestiva de tuberculose.

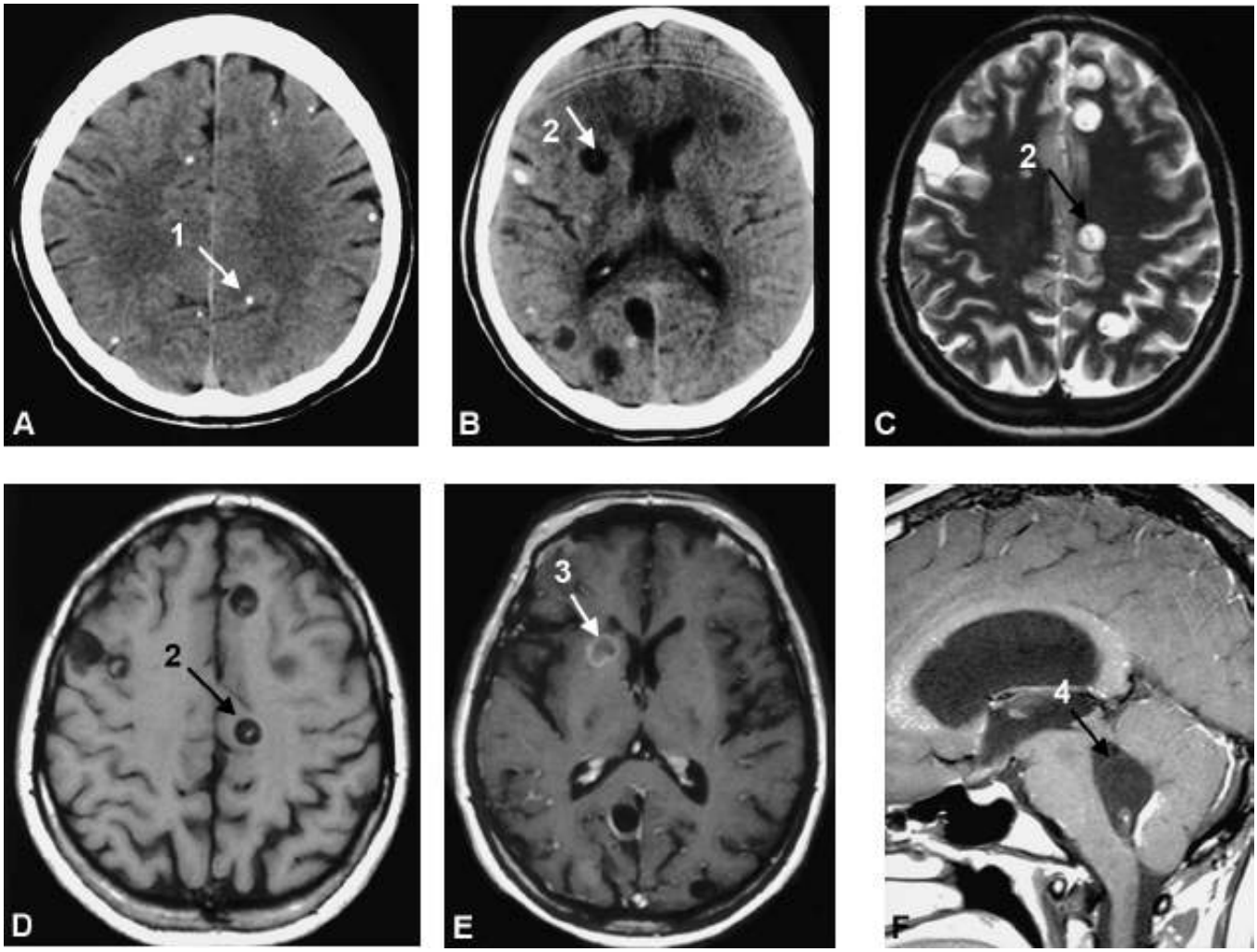

Figura 184.34 Pacientes com neurocisticercose. **A** e **B.** Imagens de tomografia computadorizada (TC) com contraste. **C.** Imagem de ressonância nuclear magnética (RM) ponderada em T2. **D.** Imagem de RM ponderada em T1 sem contraste. **E.** Imagem ponderada em T1 com contraste. **F.** Imagem sagital ponderada em T1, com contraste, de um segundo paciente. Note diversas calcificações nas imagens de TC, hiperdensas, e apenas uma é apontada (*seta 1* em **A**). A TC mostra bem a calcificação, que não é bem visualizada na RM. As formas císticas parenquimatosas são bem observadas na TC e na RM (*setas 2* e *3* em **B** a **E**). Note que o escólex é visível como um pequeno nódulo hiperdenso, na TC e com intensidade intermediária, na RM. O reforço ao redor do cisto (*seta 3* em **E**), após administração do contraste, é indicativo de processo inflamatório por degeneração do parasita. A *seta 4* em (**F**) mostra um cisto intraventricular, com seu escólex inferiormente. A detecção de cistos intraventriculares é muito difícil pela TC, sendo indicação de RM.

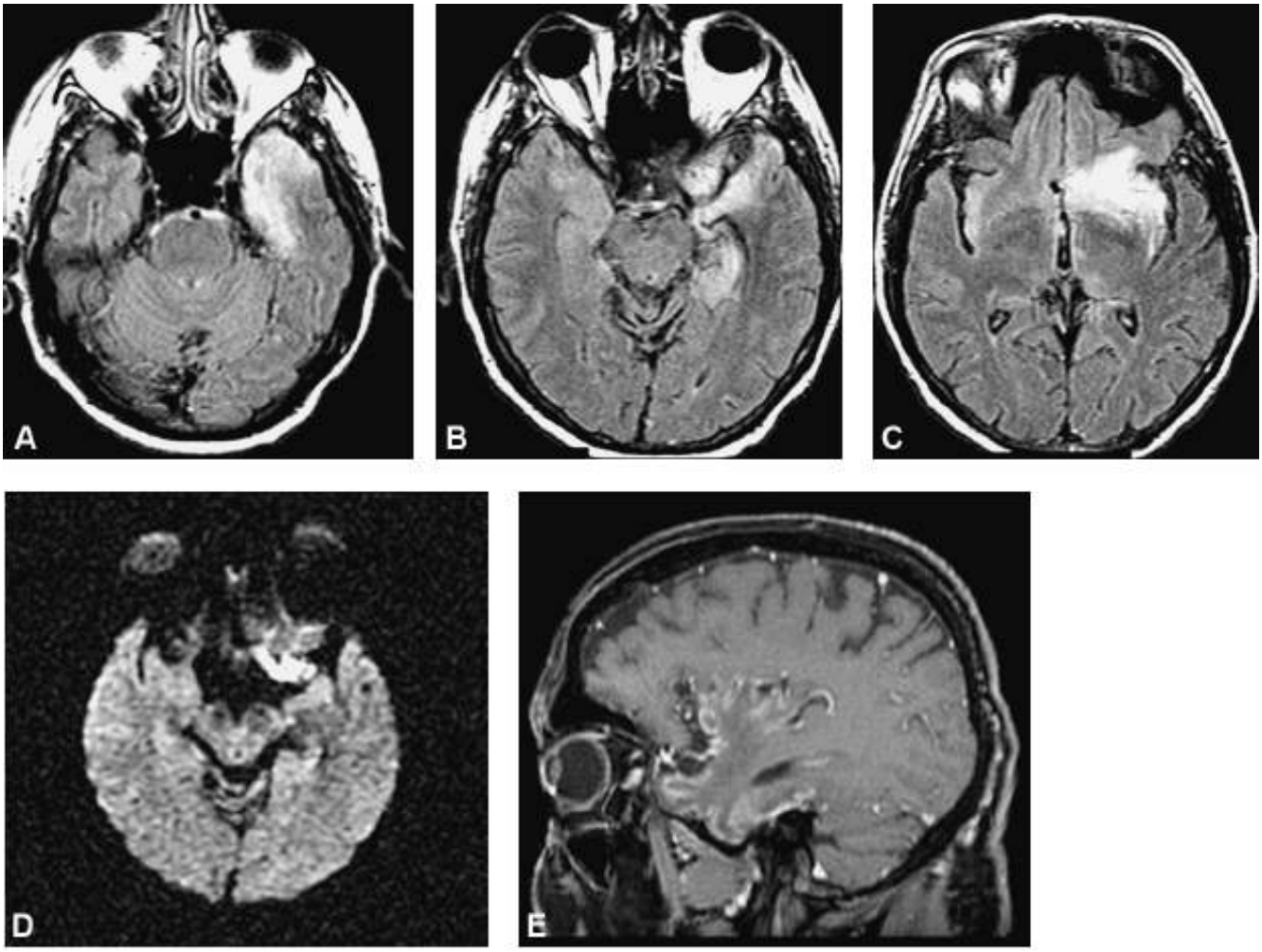

Figura 184.35 Encefalite herpética. **A** a **C.** Imagens de RM ponderadas em FLAIR demonstram o hipersinal típico de edema indicando encefalite nos lobos temporais e na ínsula, predominando à esquerda. **D.** Sequência difusão revela alteração de sinal no polo temporal esquerdo e em (**E**) notamos a extensa impregnação pelo contraste de padrão cortical.

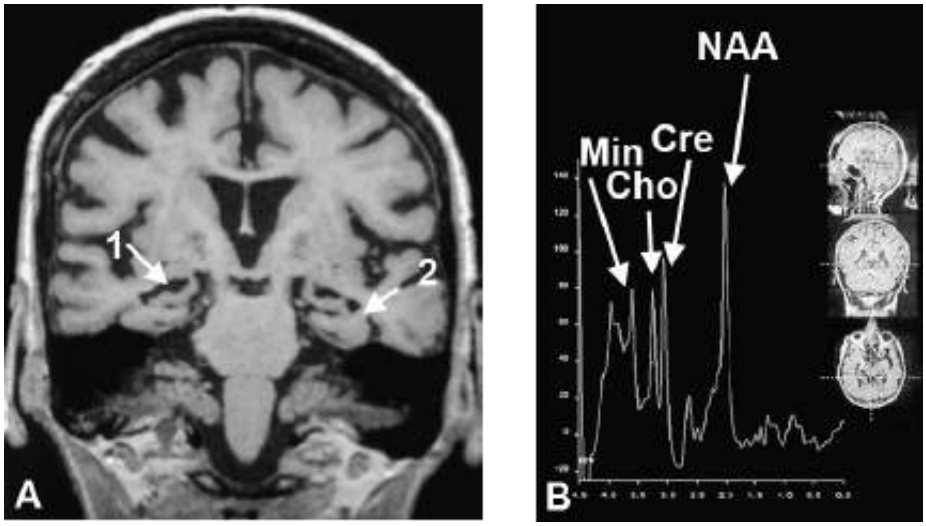

Figura 184.36 Paciente com 64 anos, sexo feminino, apresentando apatia, déficit progressivo de memória e alteração do humor. **A.** Imagem estrutural de ressonância nuclear magnética (RM), com corte coronal ponderado em T1. **B.** Espectroscopia de prótons, por RM. O diagnóstico clínico foi de doença de Alzheimer. RM mostrou atrofia dos hipocampos (*seta 1*) e do giro para-hipocampal (*seta 2*). Para complementação, foi realizada espectroscopia por RM, mostrando que o pico de mioinositol está aumentado (Min) (**B**). Note que este possui a mesma altura do pico de colina (Cho), sendo esperado ser menor. Existe também redução da altura do pico de N-acetil aspartato (NAA), que sugere disfunção metabólica dos neurônios. A atrofia das porções mediais do lobo temporal vista em (*A*) e o padrão de espectroscopia mostrado em (**B**) são sugestivos de doença de Alzheimer, dando suporte ao diagnóstico clínico.

Considerações finais

A neuroimagem é uma ferramenta indispensável no estudo de grande parte das doenças do SNC. Dentre as formas modernas de neuroimagem, a TC é um exame ágil e atualmente disponível em vários hospitais do país. Seu uso é particularmente importante na investigação menos sensível, porém rápida, de lesões estruturais que acometem o encéfalo. Sua utilização é mais frequente nas circunstâncias de pronto-atendimento e sua realização detecta lesões grosseiras de maneira confiável, tais como sangramentos, infartos amplos e antigos, abscessos e alguns tipos de tumores. A TC ainda é um dos exames de escolha para a investigação de lesões ósseas. A RM é um exame que requer certo tempo para ser adquirido. Sua excelente resolução anatômica a torna o exame de escolha para a investigação de praticamente quase todas as lesões estruturais no ambiente ambulatorial. Suas novas utilizações, como a espectroscopia, a difusão, a perfusão e a RM funcional, são maneiras promissoras de pesquisa e diagnóstico e já estão em utilização na prática clínica.

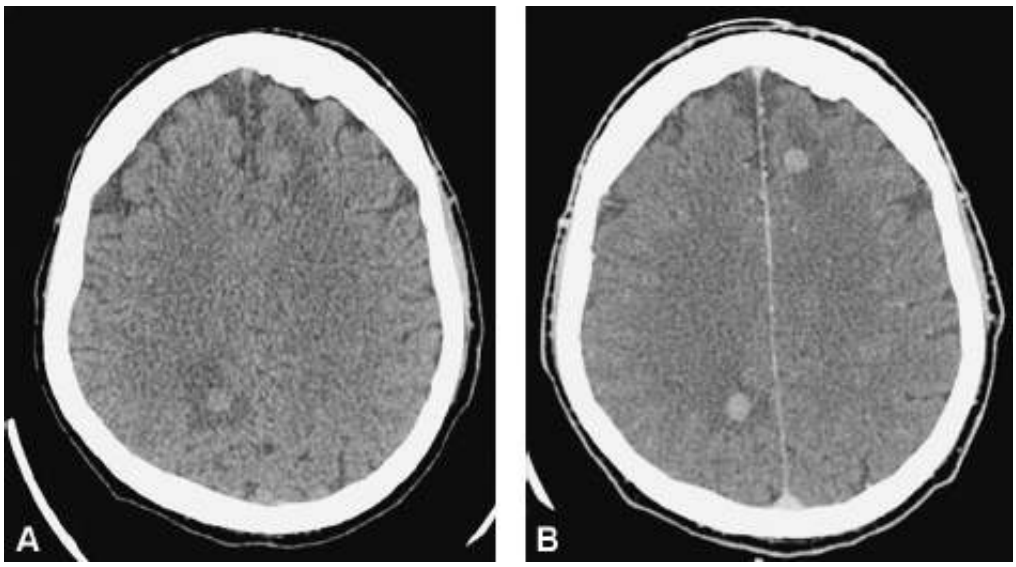

Figura 184.37 TC realizada em caráter de urgência por crise convulsiva em paciente oncológico (antecedente de neoplasia urotelial). O exame mostra duas lesões nodulares sólidas, (com impregnação pelo contraste), bem definidas, com edema adjacente, localizadas na região subcortical cerebral. Os achados são compatíveis com metástases.

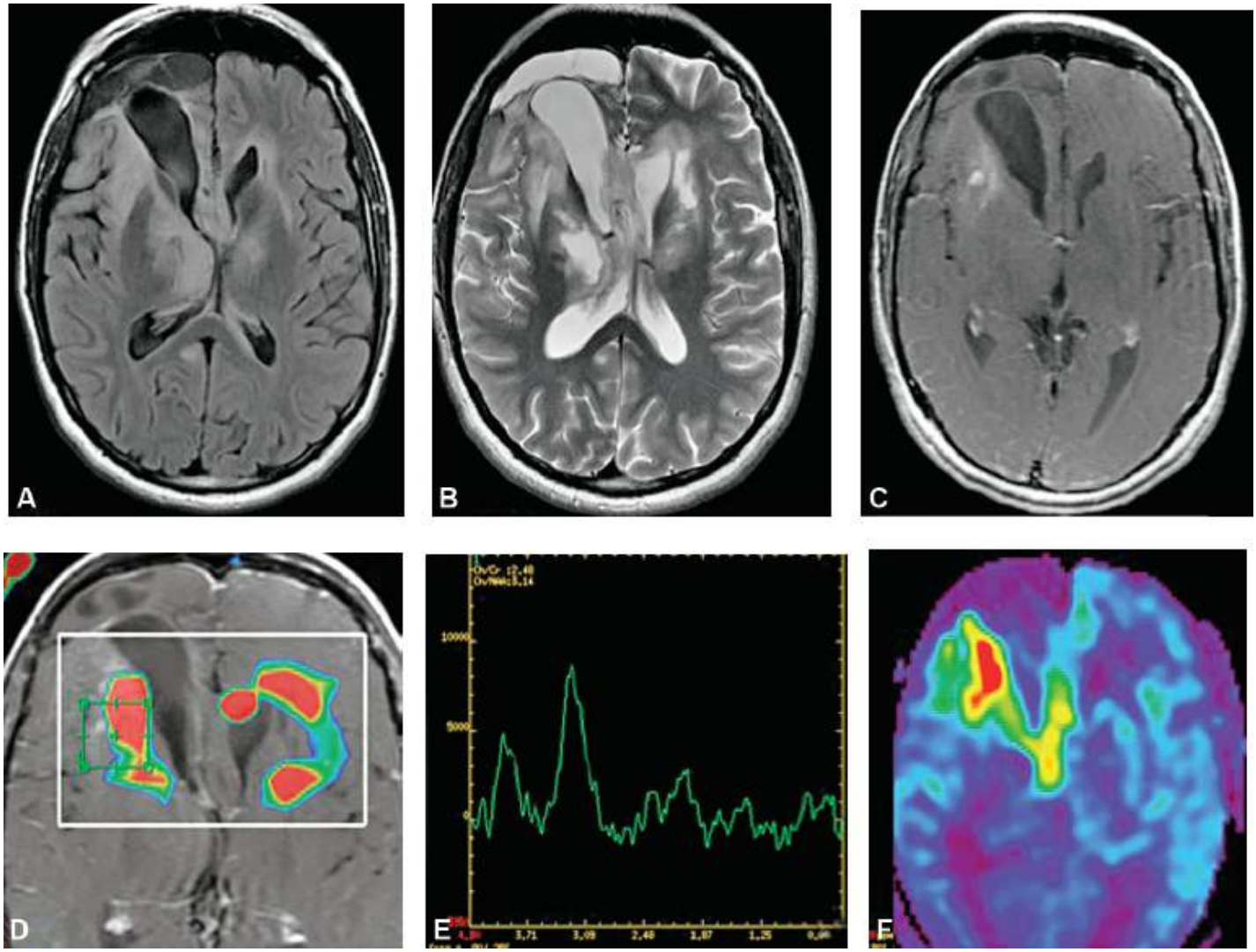

Figura 184.38 Controle pós-tratamento cirúrgico, quimio e radioterápico de glioblastoma multiforme no lobo frontal direito. As imagens (**A** a **C**) são sequências convencionais de RM (FLAIR, T2 e T1 pós-contraste respectivamente) e evidenciam a extensa alteração pós-cirúrgica no lobo frontal direito, com alargamento compensatório do sistema ventricular e hipersinal em FLAIR e T2 adjacente associado a focos discretos de impregnação pelo contraste (**C**). Estes focos podem indicar neoplasia recidivada ou radionecrose, e a diferenciação por estas sequências convencionais é muito difícil em um único exame (seria necessário controle evolutivo). Os métodos avançados de ERM (**D** e **E**) e perfusão cerebral por RM (**F**) demonstram aumento da relação colina/creatina e aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral relativo na região da impregnação pelo contraste, o que é compatível com recidiva neoplásica.

Potenciais Evocados

Elizabeth M. A. Barasnevicius Quagliato

Introdução

Em 1875, Caton demonstrou correntes elétricas cerebrais por meio da colocação de eletrodos em experimentos com animais. Registrou também ondas elétricas relacionadas com estímulos sensitivos periféricos. E, em 1929, Berger realizou o primeiro eletroencefalograma (EEG) em seres humanos.[1,2]

As técnicas de captação, registro e processamento dos sinais elétricos cerebrais foram se aperfeiçoando, culminando com a promediação, técnica que possibilita somar eventos elétricos sucessivos relacionados com um estímulo, obtendo-se uma curva resultante. A somatória das correntes elétricas de um agrupamento celular constitui gerador de corrente.

A atividade elétrica do SNC pode ser observada por meio de duas técnicas neurofisiológicas não invasivas – o EEG, que avalia a atividade cerebral espontânea e os potenciais evocados. Estes são constituídos pela descarga sincronizada de um grupo de neurônios, desencadeada por estímulos visuais, auditivos ou sensitivos.

A atividade elétrica cerebral é constituída pelas diferenças de potencial de membrana das células gliais, pelos potenciais pós-sinápticos e pelos potenciais de ação dos neurônios. Os pós-sinápticos têm duração maior (10 a 250 ms) e são o constituinte principal do EEG e dos potenciais evocados.

Os potenciais evocados avaliam disfunções e lesões do SNC, sendo principalmente indicados para diagnosticar afecções desmielinizantes, como a esclerose múltipla. Seus resultados são reprodutíveis, e possibilitam avaliar objetivamente a função de sistemas e vias sensoriais, demonstrando anormalidade quando persistirem dúvidas na história ou no exame neurológico. Eles detectam a ocorrência de uma lesão clinicamente inaparente, determinam a localização e a extensão de um processo patológico e monitoram a sua evolução.[3]

Os potenciais evocados podem ser desencadeados por estímulos externos (visuais, auditivos, sensitivos e relacionados com eventos) ou internos (potenciais pré-motores, que antecedem o movimento). Eles apresentam baixa amplitude (0,1 a 20 microvolts), misturam-se à atividade elétrica cerebral e geralmente não são identificados no EEG, com exceção do potencial evocado visual, que pode ser observado na região occipital durante a fotoestimulação.[3]

Em relação à latência – tempo decorrido entre o estímulo e o aparecimento do potencial evocado – os potenciais podem ser de curta (até 50 ms), média (de 50 a 100 ms) e longa latência (acima de 100 ms).

Estudos que correlacionam lesões na ressonância nuclear magnética (RNM) e na tomografia computadorizada (TC) cerebral com as ondas dos potenciais evocados possibilitam uma visão que integra anatomia e fisiologia.

Os potenciais evocados utilizados na prática clínica são o visual (PEV), o auditivo (PEA) e o somatossensorial (PESS) de curta latência. Seu estudo em grupos de indivíduos normais possibilitou o estabelecimento de padrões normativos e, desse modo, a aplicação desses valores na detecção de disfunções das vias testadas.

Potencial evocado visual

Constitui uma extensão do exame clínico e dos testes complementares que avaliam a função visual – acuidade, campimetria, respostas pupilares, fundo de olho e dessaturação da cor vermelha. Ele está particularmente indicado na propedêutica complementar das doenças desmielinizantes, fazendo parte dos critérios diagnósticos da esclerose múltipla.

O PEV obtido por meio do estímulo com padrões alternantes (quadrados pretos e brancos de tamanhos variáveis que se alternam em um monitor de TV colocado diante do paciente) é uma onda positiva que ocorre, em média, 100 ms após cada estímulo. Pela soma de 100 a 200 ondas, obtém-se a resultante, denominada P100. Cada olho é testado isoladamente e as respostas são consideradas anormais quando a latência de P100 ultrapassar 117 ms (valor médio das normatizações), quando essa resposta estiver ausente ou com morfologia alterada.

A onda P100 é produzida no córtex occipital estriado e periestriado, resultando da ativação dessas áreas e da chegada posterior de aferências talamocorticais. A fonte exata que gera essa onda e a sequência temporal da sua ativação não são bem definidas. A tomografia por emissão de pósitrons mostra que tanto a área visual primária como a do córtex visual de associação são metabolicamente ativadas pelos padrões alternantes.[4]

O aumento de latência de P100 pode refletir uma disfunção do nervo óptico, que vai alterar a sequência do processamento do sinal por meio da via visual – corpos geniculados, córtex e tálamo.[4]

Nos lactentes, nos pacientes comatosos ou não cooperantes, pode ser usado o estímulo com *flashes*, método que demonstra se a luz percorre a via óptica até chegar na região occipital. O PEV obtido com *flashes* fornece avaliação qualitativa da via visual. A colocação de um eletrodo sob a pálpebra inferior possibilita a captação das respostas retinianas – a eletrorretinografia (ERG) –, complementando as informações geradas pelo exame (Figura 184.39).

A latência e a morfologia do PEV obtido com estímulos de *flashes* são proporcionais à idade gestacional do recém-nascido, refletindo o grau de mielinização, sinaptogênese e a maturação da via visual. Com a mielinização ocorre um aumento da velocidade de condução, resultando em um decréscimo nas latências do PEV.[5]

A amplitude da onda P100 é duas vezes maior na primeira década de vida se comparada à de um adulto.[6]

A partir da observação de que a acuidade visual correlaciona-se com a amplitude e a latência do PEV obtido com padrões alternantes, foi sugerido seu uso para testar a acuidade visual em crianças não cooperantes.[2]

O PEV foi extensivamente analisado em recém-nascidos a termo e mostra um amadurecimento progressivo, caracterizado por decréscimo da latência e aumento da definição das suas ondas, podendo ser usado para

acompanhar o desenvolvimento da via visual.[7]

O PEV obtido com estímulo de *flashes* é um método com grande sensibilidade no prognóstico da evolução neurológica na asfixia neonatal.[8,9]

Em um estudo visando prognosticar a evolução neurológica de quarenta recém-nascidos com 36 semanas ou mais de idade gestacional que haviam sofrido asfixia, foram registrados os PEV, PEA e PESS durante a primeira semana de vida. Todos os que tinham PEV de baixa amplitude e ondas pouco reprodutíveis apresentaram alterações neurológicas graves.[10]

O atraso de crescimento fetal é um fator de risco para problemas neurológicos futuros, relacionando-se com múltiplos fatores etiológicos. O PEV da primeira semana de vida dos recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional mostra, se comparado ao de recém-nascidos com peso adequado, latências maiores e diminuição da voltagem ou mesmo ausência de resposta, constituindo sinais de imaturidade das vias visuais.[11]

A função visual de 29 lactentes que foram recém-nascidos a termo com lesões cerebrais hipóxico-isquêmicas mostrou que um resultado normal do PEV aos 5 meses de vida tende a se associar a neurodesenvolvimento normal avaliado aos 2 anos.[12,13]

A amplitude da ERG atinge a do adulto com 1 ano de idade, paralelamente à mielinização do nervo e da via óptica. Ao nascimento, os bastonetes já são semelhantes aos do adulto, os cones da fóvea estão imaturos e as células ganglionares ainda não se deslocaram lateralmente para formar a depressão foveal. Essa imaturidade é refletida na ERG do lactente. Tanto cones quanto bastonetes estão presentes, mas suas respostas têm menor amplitude e latência maior que no adulto.[13]

Pelo acoplamento da ERG ao PEV pode ser mais bem definido o comprometimento retiniano, como a etiologia da perda visual na amaurose congênita de Leber, em que não se observam respostas retinianas.

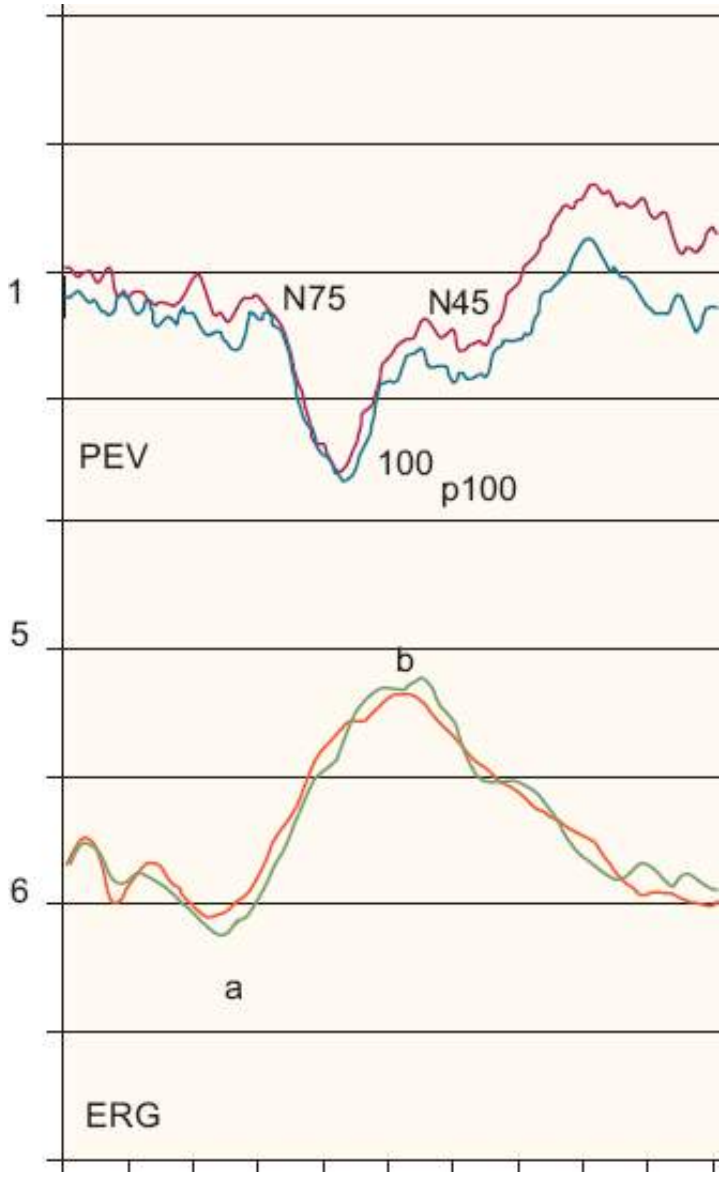

Figura 184.39 Potenciais evocados visuais e eletrorretinografia. Estímulo com padrões alternantes. ERG = eletrorretinografia; PEV = potencial evocado visual.

Na cegueira noturna congênita, a resposta dos bastonetes é anormal, preservando-se a dos cones. No monocromatismo dos bastonetes, a resposta dos cones está ausente e a dos bastonetes normal. Se a ERG for normal e o PEV alterado, a lesão estará localizada no nervo óptico, na via visual ou no córtex cerebral.[13]

Potencial evocado auditivo

O estímulo que mais bem avalia o nervo coclear e a via auditiva no tronco cerebral é o clique, uma onda elétrica quadrada com 100 a 200 microssegundos de duração. Sua intensidade é medida em decibéis (unidades de pressão sonora), sendo 110 dB a máxima utilizada para evitar trauma acústico. As frequências dos estímulos podem variar de 0,5 a 100 por segundo. As mais usadas para avaliações clínicas são 10 e 20 estímulos por segundo.[14]

Os estímulos para a obtenção dos PEA são fornecidos por um fone de ouvido, colocado sem exercer pressão para evitar o colapso do conduto auditivo esterno. O diafragma do fone se movimenta na direção da membrana timpânica, para onde desloca o ar – produzindo cliques em condensação – ou para fora dela – nesse caso, os cliques são em rarefação. A polaridade dos cliques (condensação ou rarefação) afeta a latência e a forma das ondas que constituem os PEA. Durante a realização do exame, testa-se um ouvido de cada vez, mascarando-se o ouvido não testado com um ruído, geralmente com intensidade 40 dB menor que a do ouvido testado.[14]

Durante o registro dos PEA, o paciente deve estar dormindo na posição supina. As intensidades dos estímulos deverão ser adequadas à finalidade do exame – para avaliar o tronco cerebral, a intensidade inicial deverá ser 65 dB ou mais, enquanto uma avaliação da acuidade auditiva deve se iniciar com 30 dB.[14]

Os PEA podem ser de curta, média e longa latência, sendo os de curta latência aqueles que mais se aplicam à finalidade de diagnosticar a perda auditiva, pois detectam a chegada do estímulo auditivo ao tronco cerebral.

O registro do PEA é feito por meio de um eletrodo ativo colocado no vértex, estando os eletrodos referenciais nas mastoides ou no lóbulo das orelhas. O traçado completo dos potenciais auditivos de curta latência é caracterizado por sete ondas com polaridade positiva, sendo descritos a seguir os seus possíveis geradores[14,15] (Figura 184.40).

A detecção e a quantificação das disfunções auditivas durante os estágios iniciais da aquisição da linguagem é uma necessidade nos recém-nascidos que apresentam risco para deficiência auditiva, tendo o advento dos PEA possibilitado a realização desse importante diagnóstico.

As latências absolutas e interpicos das ondas do PEA tendem a diminuir progressivamente com a mielinização. As ondas do lactente são de maior amplitude que as do adulto, possivelmente pela maior proximidade das estruturas que as geram. Observa-se correlação entre idade gestacional e latências centrais (tronco cerebral) e periférica (nervo auditivo) do PEA, podendo esse método avaliar a maturação neurológica.[14]

Yasuhara *et al.*[16] utilizaram o PEA para avaliar lesões de tronco cerebral em 76 recém-nascidos com asfixia e hemorragia intracraniana, tendo sido observado aumento do limiar da onda V naqueles com asfixia. Nos recém-nascidos com hemorragia intracraniana, a alteração mais frequentemente encontrada foi um aumento do intervalo I-V e da latência da onda V.

Cerca de 20 a 30% dos recém-nascidos normais e um percentual maior dos de pré-termo retêm fluidos nas cavidades da orelha média nos primeiros dias de vida, podendo a onda I apresentar aumento de latência por esse motivo.[17]

Em 1978, Kemp[17] descreveu um novo fenômeno auditivo no ouvido humano como resposta ao estímulo sonoro – as emissões otoacústicas (EOA). A cóclea produz energia como parte do processo normal da audição – parte dessa energia se propaga para a base da cóclea, os ossículos do ouvido e o conduto auditivo externo, onde pode ser detectada com um microfone sensível. Acredita-se que esses sons cocleares sejam produzidos pelas células ciliadas externas do órgão de Corti.[18]

As EOA podem ser espontâneas ou evocadas, e as últimas ocorrem como resposta à apresentação de estímulos acústicos ao ouvido. Esses estímulos podem ser transitórios (cliques ou estímulos tonais) ou dois tons puros contínuos com diferentes frequências, sendo chamados de produto de distorção de emissões otoacústicas.[19]

A triagem universal da audição dos recém-nascidos tem sido feita por meio da avaliação sistemática com PEA e

do estudo das emissões otoacústicas em algumas comunidades. Em um estudo realizado em Stanford, foi avaliada a audição de 5.771 recém-nascidos, tendo sido diagnosticada deficiência auditiva em nove, e sete desses não apresentavam fatores de risco.[20]

Ochi *et al.*[19] compararam os resultados das EOA com as respostas de tronco cerebral na avaliação do comprometimento auditivo em uma unidade de cuidados intensivos neonatais. Foram analisadas as respostas de 36 recém-nascidos, sendo os resultados comparáveis nos dois métodos. O tempo de realização das EOA foi 36 min menor que o do PEA, demonstrando que o estudo das EOA é um procedimento simples e que seus resultados são confiáveis.

Figura 184.40 Potenciais evocados auditivos. *I* = onda I: passagem dos potenciais de ação no segmento do VIII nervo junto à cóclea; *II* = onda II: núcleos cocleares; *III* = onda III: complexo olivar superior; *IV* = ondas IV e V: porção superior da ponte lemnisco lateral ou colículo inferior; *V* = ondas VI e VII: corpo geniculado medial e radiações auditivas.

Agrawal *et al.*[3] registraram os PEA em 30 recém-nascidos de termo com hiperbilirrubinemia, antes e depois do tratamento e entre os 2 e 4 meses de idade. Os PEA iniciais mostraram alterações em 17 deles (56,7%), sendo a mais comum (40%) o aumento do limiar da onda V. Houve correlação entre as anormalidades dos PEA e o nível de bilirrubina, observando-se reversão das alterações em 10 pacientes. A avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor com 1 ano de idade mostrou alterações em três dos pacientes que apresentavam alterações persistentes dos PEA.

A avaliação audiológica é a indicação mais comum do PEA no recém-nascido e no lactente, possibilitando a realização do diagnóstico diferencial entre hipoacusia/surdez neurossensorial e de condução.

No RN com risco de perda auditiva, como no caso da hiperbilirrubinemia, pode-se detectar perda auditiva e predizer o desenvolvimento neuromotor.

No diagnóstico de afecções neurológicas, os PEA podem detectar neurinomas do nervo acústico ou lesões desmielinizantes de tronco, sendo também usados no monitoramento das funções do tronco cerebral em pacientes comatosos. Isso possibilita avaliar o prognóstico em pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico e a extensão do comprometimento sensorial nas afecções congênitas.[17]

Cerca de 50% dos recém-nascidos com perda auditiva neurossensorial moderada ou grave não apresentam fatores de risco identificáveis, tendo o seu diagnóstico retardado. Os programas que avaliam apenas os com risco de perda auditiva deixam, portanto, de fazer diagnóstico de um número considerável de pacientes. A avaliação da audição em todos os recém-nascidos por meio das EOA possibilita o diagnóstico precoce da perda auditiva, fator importante para melhor desenvolvimento psicossocial, da fala e linguagem.[4]

Potenciais evocados somatossensoriais

Os PESS propiciam avaliação objetiva e não invasiva do SNC e do sistema nervoso periférico. Eles produzem informações sobre a maturação das vias sensitivas aferentes, sendo indicados quando a avaliação clínica dessas vias

– particularmente difícil em recém-nascidos, lactentes e crianças pequenas – for necessária.

Têm sido descritas anormalidades dos PESS em pacientes com afecções neurológicas focais e difusas. Deve-se ter em mente as mudanças que ocorrem com a maturação neurológica na infância para que essas não sejam confundidas com anormalidades.[21]

As crianças toleram bem a realização do exame, apresentando menos artefatos secundários à contração muscular que os adultos. Os PESS são obtidos pela estimulação elétrica dos nervos medianos, tibiais posteriores e peroneiros – nervos mistos e de grande calibre, obtendo-se a despolarização sincrônica de um número elevado de fibras. O registro das respostas é feito com eletrodos de superfície situados no ponto de Erb (plexo braquial – onda N9), na coluna cervical (C5 e C7 – ondas N11, N13, N14) e na região correspondente ao córtex sensitivo contralateral (C3 ou C4 – ondas N19 e P21). Os critérios para diagnosticar anormalidades nos PESS são ausência de respostas nesses pontos e velocidades de condução e latências interpicos 2,5 a 3 desvios padrão acima do grupo normativo.[21]

A evolução maturacional dos PESS ocorre por causa da expansão das sinapses, da mielinização central e periférica e do aumento da extensão dessas vias com o crescimento. Tanto a morfologia como a latência das ondas se modificam com o desenvolvimento, sendo a maturação periférica mais acelerada que a central. A latência do ponto de Erb permanece constante, enquanto as latências dos potenciais cervicais e corticais decrescem nos lactentes normais desde o nascimento até o final do primeiro ano de vida.[21]

O conhecimento da anatomia das fontes produtoras das ondas dos PESS possibilita o diagnóstico de localização das lesões. O gerador da onda cervical N13 situa-se no corno dorsal da medula cervical, junto ao ponto de entrada do nervo mediano e, segundo alguns autores, também no núcleo cuneiforme. A onda N20 é um potencial de amplitude elevada, negativo e de origem cortical.[22,23]

Nas doenças neurodegenerativas que comprometem a substância branca e cinzenta, os PESS apresentam alterações morfológicas, aumento de latência ou ausência de componentes. Na leucodistrofia metacromática, as alterações podem ser periféricas – como ausência de potenciais no ponto de Erb –, enquanto na adrenoleucodistrofia e na doença de Pelizaeus-Merzbacher, são observadas alterações dos componentes centrais dos PESS.[21]

Rossini *et al.*[24] estudaram os PESS na ataxia de Friedreich, tendo observado alterações da condução central, estando a periférica normal ou levemente prolongada. Nas doenças degenerativas, os PESS estão mais acometidos que os PEA e podem ser usados para controle evolutivo.

Estudos dos PESS nos comatosos contribuem para o seu prognóstico. Pacientes com respostas normais ou aumento das latências interpicos apresentam boa evolução, enquanto a ausência dos potenciais corticais em um dos lados prediz hemiparesia. Crianças com respostas corticais ausentes bilateralmente morrem ou têm sequelas neurológicas graves.[21] Esses dados obtidos em crianças são os mesmos observados em adultos comatosos por causa da anoxia-isquemia (parada cardíaca), em que a ausência dos componentes corticais dos PESS se correlaciona com morte ou estado vegetativo persistente.[25]

Lesões compressivas no tronco cerebral e da medula espinal podem alterar os PESS, como ocorre na acondroplasia, em que mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar estenose do forame magno, sendo essa detecção feita por meio dos PESS.[21]

Eletroneuromiografia

Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker

A eletroneuromiografia (ENMG) é indicada na avaliação das doenças neuromusculares. Consiste no estudo da velocidade de condução nervosa (VCN) e na eletromiografia (EMG). Os estudos da VCN medem potenciais evocados a partir de estimulação do nervo periférico. A EMG registra potenciais espontâneos e voluntários com eletrodo de agulha colocado no músculo. Estas técnicas, quando utilizadas em uma situação clínica apropriada, têm contribuição valiosa para a avaliação da integridade e função do sistema nervoso periférico (neurônios motores, células sensitivas do gânglio dorsal, nervos cranianos, raízes espinais, plexos e nervos), da junção neuromuscular e dos músculos.

Descargas sincrônicas podem ser obtidas por meio da estimulação elétrica supramáxima de um nervo, produzindo o potencial de ação composto do nervo, equivalente à ativação somada de todos os axônios no nervo, ou

o potencial de ação muscular composto, igual à atividade somada de todas as fibras musculares ativadas no músculo inervado pelo nervo em estudo. Em 1925, Liddell e Sherrington criaram o termo unidade motora, que consiste em um único neurônio motor, seu axônio e as fibras musculares por ele inervadas. A ativação sincrônica de fibras musculares pode ser obtida pela ativação voluntária das unidades motoras para produzir potenciais de unidade motora, registrados na eletromiografia. Afecções do nervo ou do músculo irão alterar estes potenciais.

A qualidade do estudo depende do equipamento e do seu uso correto e da escolha certa das técnicas a serem utilizadas na avaliação da doença sob suspeita.

As principais utilidades clínicas da eletroneuromiografia são:

- Evidenciar objetivamente uma doença da unidade motora e/ou da unidade sensitiva
- Determinar quais os nervos envolvidos (mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, polineuropatia, plexopatia, radiculopatia, poliradiculopatia, neuronopatia)
- Caracterizar o mecanismo fisiopatológico da doença, definindo o tipo de fibra nervosa acometida (motora e/ou sensitiva) e se a neuropatia periférica é primariamente axônica ou desmielinizante
- Identificar e localizar lesões focais
- Identificar ocorrência de neuropatia periférica antes que apareçam os sintomas (exemplos: neuropatias hereditárias e associadas a doenças sistêmicas)
- Diferenciar neuropatia periférica de miopatias e de doença do neurônio motor
- Detectar defeitos da transmissão neuromuscular
- Determinar o curso temporal e gravidade da doença.

Velocidade de condução nervosa | Princípios básicos

O estudo da condução nervosa inclui estudo da condução nervosa motora (VCM, respostas a partir dos músculos), estudo da condução nervosa sensitiva (VCS, respostas a partir dos axônios sensitivos), ondas F, reflexo H e reflexo do piscamento.

A maioria dos estudos da condução nervosa é realizada com eletrodos de estimulação e registro de superfície. No estudo da condução nervosa motora, o PMAC, também chamado de onda M, é a atividade elétrica registrada a partir das fibras musculares ativadas pela estimulação dos axônios. O potencial propaga-se pela fibra motora, por meio da junção neuromuscular e pelas fibras musculares. O registro é feito com eletrodos colocados sobre um músculo inervado pelo nervo em estudo. Os atributos medidos no estudo da condução nervosa são: amplitude (motora, em milivolts [mV], e sensitiva, em microvolts [mV]). Reflete o número de fibras despolarizadas; latência: o tempo entre o estímulo e a resposta, em milésimos de segundos (ms); duração (ms): velocidade de condução, em metros por segundo (m/s) (Figuras 184.41 a 184.43).

Há grande variação no diâmetro das fibras que formam o nervo, entre 1 e 20 mm. As fibras maiores são mielinizadas, conduzem os potenciais de ação de forma rápida em razão da condução saltatória. As velocidades de condução nervosa (VCS, VCM) refletem a velocidade das fibras mais rápidas. Por isso, nas neuropatias que comprometem exclusivamente as fibras finas, o exame pode ser normal, tornando necessário para o diagnóstico o uso de outras técnicas (testes quantitativos de sensitibilidade – QST, testes de reflexos autônomos ou biopsia cutânea).

As anormalidades da condução nervosa estão estreitamente relacionadas com alterações estruturais dos nervos. A VCN é, entretanto, influenciada por múltiplas variáveis tais como idade, temperatura, altura e sexo. A redução da temperatura reduz a VCN e prolonga as latências distais sensitivas e motoras, simulando patologias. É fundamental, portanto, que o estudo seja realizado estando o segmento com temperatura adequada (acima de 32°). Além disso, a VCN apresenta grande variação interindividual, provavelmente por fatores anatômicos, técnicos e instrumentais. São usados valores de referência estabelecidos na literatura médica e, idealmente, os valores definidos em particular pelos laboratórios de neurofisiologia.

A onda F é um pequeno potencial muscular tardio, resultante do disparo de células do corno anterior, ativadas de forma antidrômica. Ela apresenta, caracteristicamente, latência e configuração variáveis. Podem ser determinadas as latências mínimas, médias e máximas, a persistência e a dispersão temporal desta onda. A avaliação da onda F é particularmente útil quando é anormal, estando os estudos da condução nervosa nos segmentos distais do nervo normais, situação que indica lesão nervosa proximal.

Figura 184.41 VCM normal. Nervo mediano.

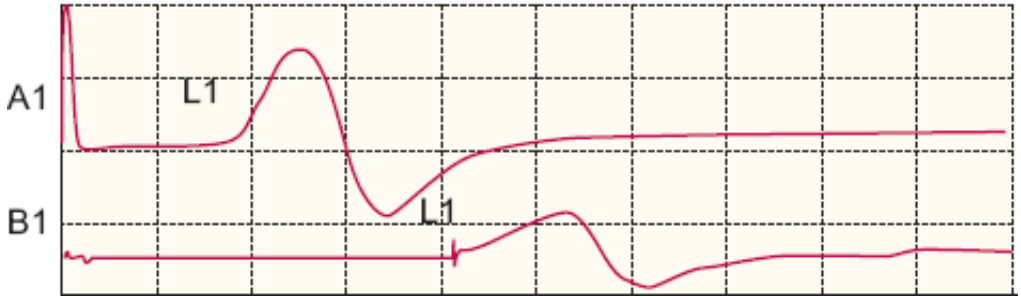

Figura 184.42 Síndrome de Guillain-Barré. Notar latências prolongadas e bloqueio da condução nervosa. Nervo mediano.

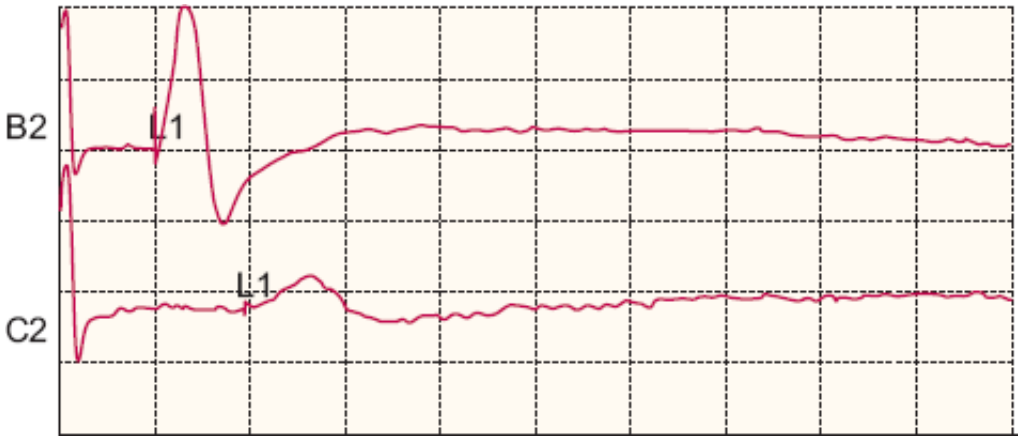

Figura 184.43 VCS no nervo mediano. B = normal; C = síndrome do túnel do carpo. Notar latência prolongada e redução da amplitude do potencial.

O reflexo monossináptico espinal desencadeado por estímulo elétrico, reflexo H, foi originalmente descrito por Hoffmann. Fibras sensitivas de nervos mistos propagam um potencial em direção à medula espinal, fazem conexão com neurônios motores que despolarizam e geram o potencial que é registrado no músculo. Na prática clínica é normalmente registrado com estímulo elétrico aplicado sobre os nervos tibiais posteriores, nas fossas poplíteas. São medidas as latências das respostas M (direta) e H (reflexa) (Figura 184.44). A resposta H pode ser anormal nas polineuropatias e nas patologias que comprometem o nervo tibial, o nervo ciático, o plexo sacral ou a raiz S1. As amplitudes das respostas H dependem da intensidade do estímulo elétrico e da excitabilidade dos neurônios motores no corno anterior da medula.

No reflexo do piscamento ("*blink reflex*") estimula-se o nervo trigêmeo (via aferente) e capta-se a resposta no músculo *orbicularis oculi*, inervado pelo facial (via eferente). São registradas duas respostas, a primeira, R1,

precoce, ipsilateral ao estímulo e a segunda, R2, tardia, bilateral. Auxilia no diagnóstico topográfico nas doenças que afetam estes nervos ou suas conexões no tronco cerebral (ponte).

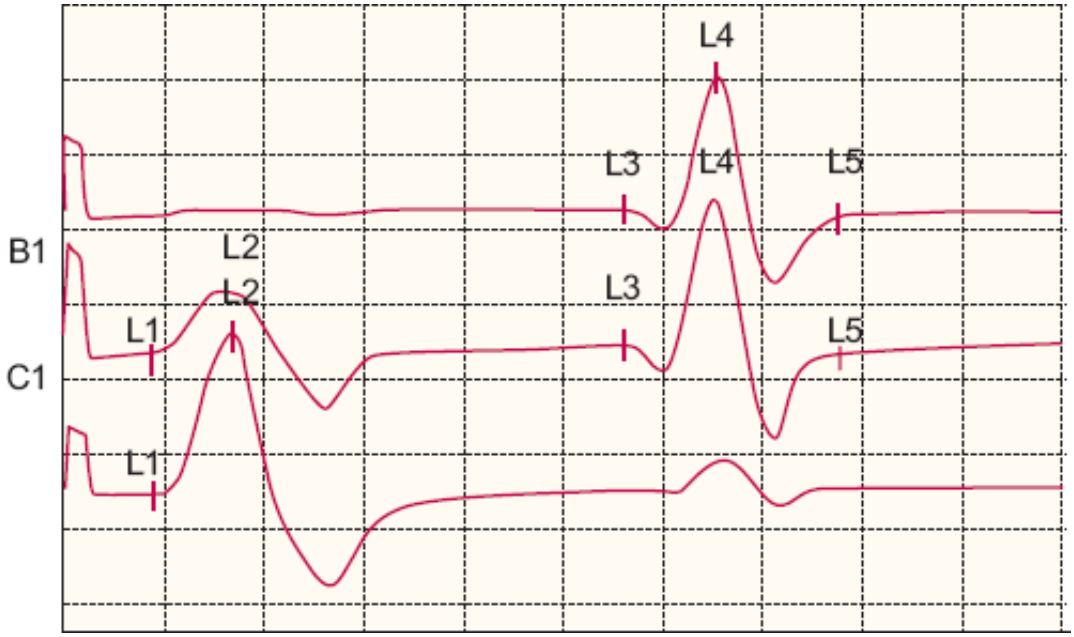

Figura 184.44 Reflexo H normal.

Eletromiografia | Princípios básicos

A EMG é realizada por meio da introdução de um eletrodo de agulha no interior do músculo, para o registro dos potenciais de unidades motoras e pesquisa de atividades anormais, como fibrilações, ondas positivas, descargas miotônicas e descargas repetitivas complexas. A atividade elétrica registrada na EMG é produzida a partir de fibras musculares como potenciais de ação de uma única fibra ou de um grupo de fibras em uma unidade motora.

A EMG possibilita a avaliação da distribuição anatômica, a duração, atividade e mecanismo patológico da doença. Sua função consiste em estabelecer o grau e a extensão da perda de axônios motores, determinar se há ou não continuidade do nervo e verificar se houve reinervação. São analisados a atividade de inserção da agulha-eletrodo, o músculo no repouso e os potenciais de unidade motora, na contração muscular leve e máxima. A atividade de inserção pode estar aumentada (p. ex., nas miopatias inflamatórias), reduzida (quando há atrofia e fibrose muscular) ou evidenciar potenciais específicos, tais como descargas de alta frequência, entre as quais as do tipo miotônico, que podem aparecer também no repouso. O músculo normal não produz potencial elétrico no repouso muscular, por isso é obtido “silêncio elétrico”. Ocasionalmente são observadas atividades espontâneas não patológicas como potenciais de placa motora ou outras, que sugerem ocorrência de fibras musculares desnervadas e instabilidade da membrana muscular, como fibrilações, ondas positivas e descargas complexas repetitivas. Há também exemplos de atividade espontânea neural, como as fasciculações e miocimias, que nem sempre são patológicas, devendo ser correlacionadas com o quadro clínico.

Fibrilações e ondas positivas são potenciais de ação de fibra muscular breves que acontecem pela interrrupção da inervação motora da fibra muscular, e podem ocorrer nos processos neuropáticos ou nas miopatias, nestas pela necrose segmentar das fibras musculares e consequente separação entre parte da fibra muscular e o axônio motor.

Fasciculações são potenciais gerados por um grupo de fibras musculares pertencentes a uma mesma unidade motora e cujo padrão de disparo é irregular. São observadas em diversas afecções neuropáticas, como a esclerose lateral amiotrófica, poliomielite, radiculopatias e polineuropatias.

As descargas complexas repetitivas constituem atividade típica de patologias (neuropáticas ou miopáticas) que afetam o músculo de maneira crônica.

As miocimias ocorrem em neuropatias desmielinizantes agudas, como a síndrome de Guillain-Barré, em afecções neuropáticas crônicas, nos comprometimentos do sistema nervoso periférico resultantes de radioterapia e em algumas doenças do SNC, especialmente na esclerose múltipla.

Na contração voluntária leve são observados os potenciais de unidade motora. Um potencial de unidade motora é produzido pela soma da atividade elétrica das fibras musculares que são inervadas por um mesmo axônio

existente na área de registro do eletrodo de agulha. As características do potencial dependem do número de fibras musculares na área de registro, da sincronia maior ou menor de disparo entre elas, do tamanho das fibras próximas à ponta da agulha, da posição da placa motora em relação à agulha, e da velocidade de condução da fibra muscular.

Nas neuropatias, os potenciais de unidade motora têm amplitude e duração aumentadas pelo aumento do número de fibras musculares na unidade motora e são chamados neuropáticos ou neurogênicos. Por meio da reinervação colateral, fibras musculares desnervadas são reinervadas por ramificações originadas a partir de axônios vizinhos normais e o músculo passa a ter unidades motoras maiores. Nas miopatias, a diminuição de fibras musculares na unidade motora reduz a amplitude e duração dos potenciais e estes são chamados de miopáticos (Figura 184.45).

Na contração máxima, são ativados múltiplos potenciais de unidade motora que não podem mais ser individualizados. Este padrão é chamado padrão de interferência. Para atingi-lo, o aumento da frequência de descarga dos potenciais de unidade motora e o recrutamento de novos motoneurônios são fatores contribuintes. Nas neuropatias há rarefação do padrão de interferência e nas miopatias, enchimento precoce da tela do equipamento de exame. Nos comprometimentos neuropáticos intensos, a perda acentuada de unidades motoras torna possível identificar potenciais de unidade motora individuais disparando com frequências aumentadas, pelo aumento do recrutamento temporal para compensar as limitações do recrutamento de novas unidades motoras. Nas miopatias, o número total de unidades motoras é normal, porém cada unidade motora tem um tamanho menor, que resulta, já na contração muscular leve, em um padrão de interferência denso porque é recrutado um número maior de unidades motoras (Figuras 184.46 e 184.47).

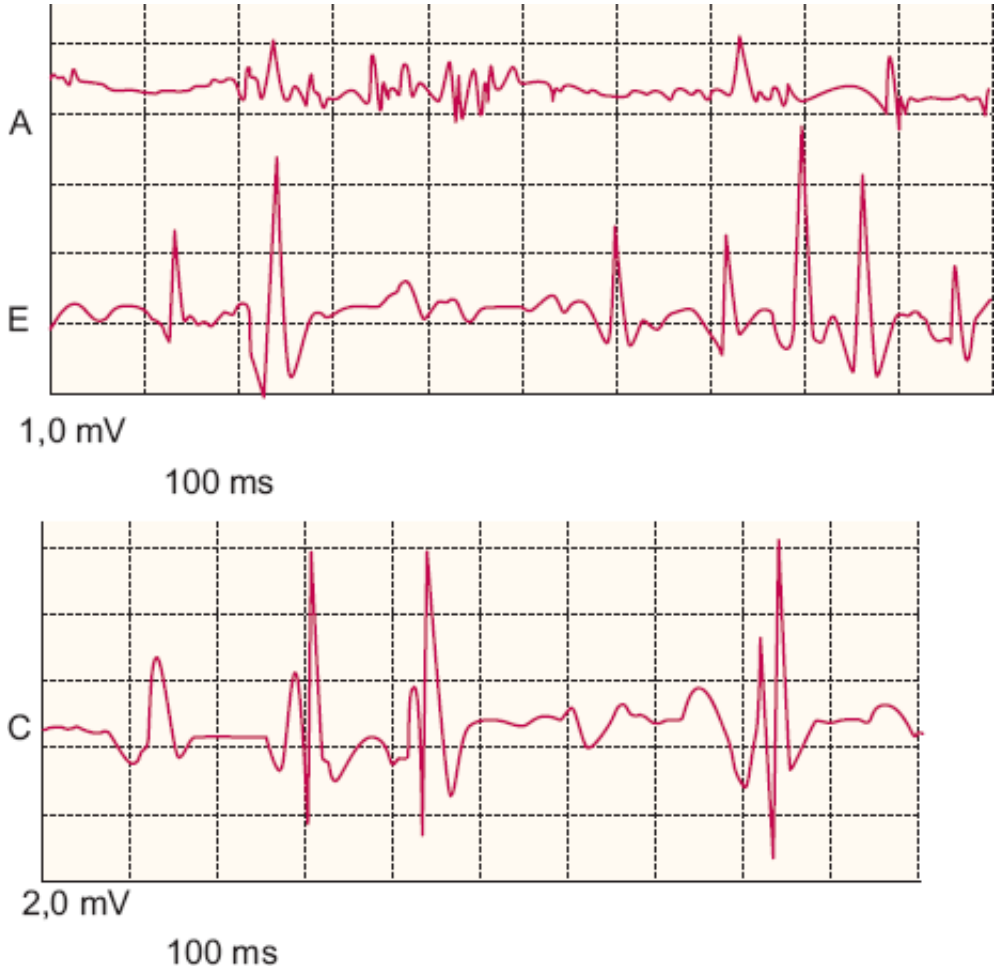

Figura 184.45 A = potenciais de unidade motora miopáticos; E = potenciais de unidade motora normais; C = potenciais de unidade motora neurogênicos.

Observações gerais na eletroneuromiografia nas patologias neuromusculares

Doenças do neurônio motor

A principal doença a ser considerada, pela sua frequência e mau prognóstico, é a esclerose lateral amiotrófica

(ELA). A EMG mostra desnervação (fibrilações e ondas positivas e redução do número dos potenciais de unidade motora), que deve estar presente em pelo menos dois músculos inervados por diferentes raízes e nervos, em três ou mais segmentos (cranial, cervical, torácico ou lombar), para confirmação diagnóstica e exclusão de radiculopatias múltiplas. Este diagnóstico é definido pela observação clínica de acometimento associado do neurônio motor superior. Na medida em que ocorre reinervação, são observados potenciais de unidade motora neuropáticos. As fasciculações são habitualmente frequentes, reforçam a impressão diagnóstica, mas não são patognomônicas desta doença, podendo ocorrer nas radiculopatias, neuropatias periféricas e no hipertireoidismo. A VCS é normal, a condução motora é normal ou evidencia redução das amplitudes da onda M, discreta redução da velocidade de condução e latência distal levemente prolongada. Deve ser pesquisado, sobretudo na ausência de acometimento bulbar, e quando a disfunção do neurônio motor superior é discreta, bloqueio da condução motora nos segmentos proximais dos nervos, para diagnóstico diferencial com neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução. Nesta moléstia, o prognóstico é melhor e pode haver resposta favorável a tratamento imunomodulador. Bloqueios da condução definidos ou prováveis podem ser identificados na ausência de dispersão temporal significativa (aumento da duração do potencial menor ou igual a 30% no segmento em estudo) e quando não há perda axônica grave. Um critério aceito para definir bloqueio da condução é a redução da área do potencial obtido nas estimulações distal e proximal maior que 40% nos nervos mediano e ulnar e maior que 50% nos nervos fibular e tibial posterior. É utilizada também a redução da amplitude do potencial registrado nas estimulações distal e proximal maior que 50% nos nervos mediano e ulnar e maior que 60% nos nervos fibular e tibial posterior.

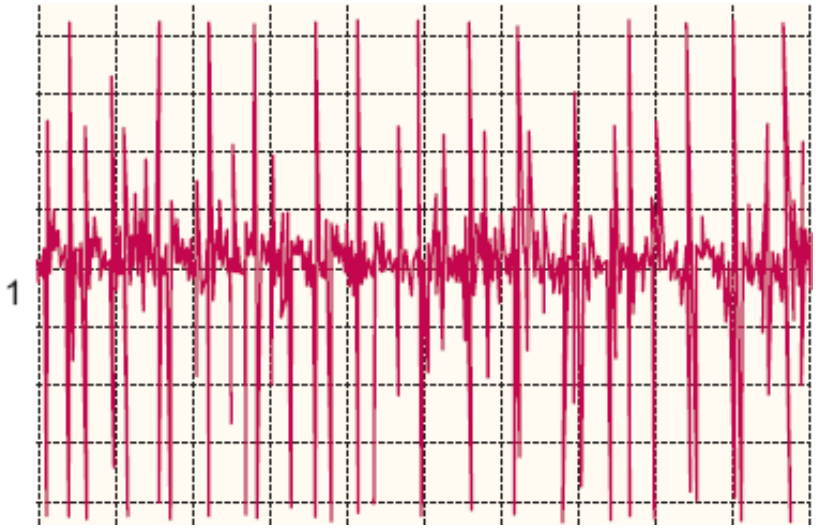

Figura 184.46 Padrão de interferência neurogênico.

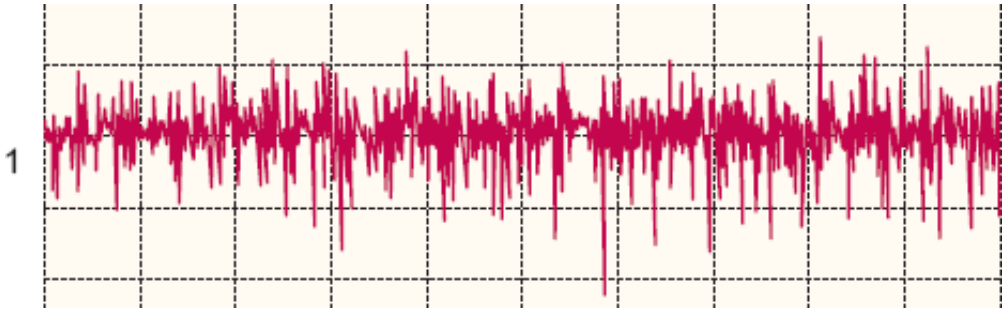

Figura 184.47 Padrão de interferência miopático.

Radiculopatias

A EMG constitui a parte mais importante do exame e evidencia sinais de desnervação nos músculos inervados pela raiz nervosa lesada. Auxilia a definir, nos casos de múltiplas compressões, qual a raiz mais acometida. O tempo entre o início do quadro clínico e a EMG é importantíssimo. Quando há degeneração da raiz, fibrilações e/ou ondas positivas aparecem na musculatura paravertebral em 7 a 10 dias, na musculatura proximal do membro em torno de 2 a 5 semanas, e na musculatura distal em até 6 semanas. A condução motora é normal ou pode haver leve redução da amplitude da onda M e as latências mínimas das ondas F podem estar prolongadas, sobretudo quando há

acometimento de múltiplas raízes. Nas radiculopatias S1, a resposta H pode estar prolongada ou abolida. A condução sensitiva é normal, uma vez que a lesão da raiz não afeta o neurônio sensitivo, localizado no gânglio da raiz dorsal (lesão pré-ganglionar). Nas radiculopatias exclusivamente sensitivas a ENMG pode ser normal.

Plexopatias

Nas plexopatias (braquial e lombossacral), o padrão de distribuição das anormalidades na eletromiografia e no estudo da condução sensitiva e motora (sobretudo redução da amplitude dos potenciais) possibilita o estabelecimento do diagnóstico topográfico e da gravidade da lesão.

Mononeuropatias

São observadas anormalidades da condução sensitiva e motora e, na EMG, evidências de desnervação e reinervação dos músculos inervados pela porção do nervo situada abaixo do local da lesão. Serão discutidas brevemente algumas situações frequentes, como explicado a seguir.

Lesões traumáticas dos nervos periféricos

Estas podem ser classificadas de acordo com Seddon em: neuropraxia (bloqueio da condução, sem degeneração walleriana [DW]); axonotmese (lesão axônica e de sua bainha de mielina, porém com preservação do tecido conjuntivo e da lâmina basal, sem perda de solução de continuidade, com possibilidade de reinervação funcionalmente eficaz); neurotmese (DW com desorganização completa do tecido conjuntivo e da lâmina basal, com pouca possibilidade de reinervação eficaz). A avaliação do grau da lesão pela ENMG é fundamental porque as fibras musculares desnervadas degeneram-se, e podem resultar, após cerca de nove a doze meses, em fibrose e, portanto, lesão gravíssima e irreversível. As lesões graves (neurotmese) devem ser reparadas precocemente para possibilitar a ocorrência de reinervação. Quando há secção completa do nervo, o segmento distal à lesão torna-se inexcitável depois de alguns dias; quando há axonotmese, nota-se redução da amplitude que é proporcional ao grau de perda axônica. Na neuropraxia, pela ocorrência do bloqueio da condução, há alentecimento da condução através do segmento lesado, mas as amplitudes dos potenciais são normais com estimulação distal à lesão. Na EMG, a quantidade de fibrilações e ondas positivas se correlaciona com o grau de desnervação que aparecem cerca de 2 a 3 semanas após o dano axônico. No recrutamento, a rarefação varia de acordo com o grau da lesão. Os potenciais de unidade motora inicialmente são polifásicos de pequena amplitude e curta duração (de “reinervação nascente”). Posteriormente são registrados potenciais de unidade motora polifásicos, com amplitude e duração aumentadas (reinervação crônica).

Nervo mediano | Síndrome do túnel do carpo

Nas neuropatias compressivas pode haver padrão eletrofisiológico de desmielinização focal (mais frequente), perda axônica ou os dois fatores associados. A síndrome do túnel do carpo (STC), que é a compressão do nervo mediano abaixo do ligamento transverso do carpo, é a forma mais comum deste tipo de neuropatia. Inicialmente são acometidas as fibras sensitivas, posteriormente as fibras motoras, com desnervação dos músculos da eminência tenar na EMG. No estudo da condução nervosa sensitiva e motora, notam-se latências prolongadas nos segmentos através do punho, estando estas latências normais no nervo ulnar. A ENMG confirma o diagnóstico, quantifica a lesão, auxiliando a determinar a conduta. Estabelece também o diagnóstico diferencial, sobretudo com radiculopatia cervical (C6, C7), polineuropatia e lesões do mediano no antebraço.

Nervo ulnar

Lesado mais frequentemente no cotovelo, sobretudo por traumas repetidos, mas pode sofrer compressão no punho, na passagem pelo canal de Guyon. A ENMG possibilita o estabelecimento da topografia da lesão, verificando os músculos afetados e avaliando a VCS dos ramos cutâneo dorsal do ulnar e do segmento punho – V dedo e a condução motora nos segmentos abaixo, acima e através do cotovelo.

Nervo radial

O local de lesão mais frequente é no terço distal do braço por compressão devido a posturas anormais que

resulta em comprometimento do tipo neuropraxia, com prognóstico favorável. Clinicamente se manifesta como fraqueza da musculatura extensora do punho e dos dedos. Condução anormal do ramo sensitivo distal auxilia a distinguir esta situação de acometimento isolado do ramo interósseo posterior. Na EMG, o comprometimento do músculo tríceps, habitualmente poupado nas lesões no terço distal do braço, aponta para comprometimento do nervo na axila ou do plexo braquial.

Nervo facial

A avaliação deve ser realizada após 7 dias da instalação da paralisia, comparando-se a amplitude do potencial motor obtido com estimulação do nervo facial no forame estilomastóideo com o lado são, que é o parâmetro mais confiável para estabelecer prognóstico. Quando há lesão axônica, a amplitude da onda M estará reduzida ou ausente. Amplitude no lado afetado inferior a 10% à do lado normal indica provável sequela moderada à grave e recuperação arrastada por muitos meses. A partir de 15 dias da instalação do déficit motor poderão ser detectados sinais de desnervação muscular na EMG.

Nervo fibular

Por ser superficial na passagem através da cabeça da fíbula, o nervo fibular comum é passível de ser lesado, mais frequentemente, pela manutenção de posturas viciosas e nos traumatismos do joelho. A manifestação clínica principal é a de "pé caído". A ocorrência de bloqueio da condução na cabeça da fíbula, parcial ou completo, com graus variáveis de degeneração axônica associada, redução da amplitude do potencial sensitivo do ramo fibular superficial e a exclusão, na EMG, de acometimento de miótomos L5 inervados por outros nervos confirmam a lesão deste nervo. Os diagnósticos diferenciais principais são: radiculopatia L5 e lesões do ciático.

Polineuropatias

A ENMG possibilita da detecção da anormalidade fisiopatológica principal (degeneração axônica ou desmielinização), as fibras comprometidas (polineuropatia sensitiva, motora ou sensorimotora) e a evolução temporal das anormalidades (aguda, subaguda, crônica). Nas polineuropatias (PN) desmielinizantes ocorre acentuada redução da velocidade de condução e nas axônicas há, principalmente, redução das amplitudes dos potenciais. O diagnóstico de polineuropatia desmielinizante crônica inclui a observação, em dois ou mais nervos, de latências distais prolongadas e redução da velocidade de condução nervosa, ondas F prolongadas e bloqueio da condução nervosa/dispersão temporal. Estes dados são fundamentais para o diagnóstico etiológico, porém quando há diminuição grave das amplitudes dos potenciais, a redução da VCM pode ocorrer devido à redução do número de fibras que conduzem mais rapidamente. Seguem-se alguns exemplos: PN predominantemente motora axônica (porfiria aguda intermitente, neuropatia por chumbo); PN sensitiva axônica (neuronopatia paraneoplásica, Sjögren, ataxia de Friedreich); PN sensorimotora axônica (tóxica, p. ex., alcoolismo); PN sensorimotora mista, axônica e desmielinizante (diabetes melito); PN desmielinizante (neuropatias hereditárias, p. ex., doença de Charcot-Marie-Tooth tipo I; neuropatias adquiridas, polineuropatia inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré) e crônica).

Nas polineuropatias as anormalidades são habitualmente simétricas e predominam nos membros inferiores.

Doenças da junção neuromuscular

A *estimulação repetitiva* é um método útil na avaliação das doenças na junção neuromuscular (miastenia *gravis* [MG], síndrome miastênica [Lambert-Eaton], botulismo). Um nervo é estimulado repetidamente e é registrada a onda M a cada estímulo. Verifica-se a ocorrência de decrementos ou incrementos da amplitude e área desta onda. São avaliados nervos distais e proximais. Inicialmente estimula-se o nervo com frequências baixas (2 ou 3 Hz). No indivíduo normal, há decremento inferior a 10% entre a primeira e a quinta resposta. Na MG ocorre redução na amplitude da onda M acima deste percentual, que pode desaparecer após exercício voluntário máximo breve (10 segundos) do músculo inervado pelo nervo em estudo. Nesta doença procura-se também demonstrar exaustão após exercício, nos registros feitos até cinco minutos após exercício máximo durante 1 min. Na síndrome miastênica e no botulismo, a amplitude do potencial no início do teste é habitualmente reduzida. Neste caso, o exercício máximo por 10 segundos ou a estimulação repetitiva com frequências de 25 a 30 Hz resulta em incrementos maiores que 140% em relação ao basal.

Na miastenia *gravis*, a ER é positiva em torno de 77% dos pacientes, sendo mais sensível na forma generalizada. A inclusão do estudo em nervos proximais torna o teste mais sensível, de acordo com Oh *et al*., 1992. A normalidade da ER, portanto, não exclui o diagnóstico de MG. A eletromiografia de fibra única (SFEMG) tem sensibilidade superior para o diagnóstico (no trabalho de Oh *et al*., 1992, em 92% dos casos). Com esta técnica é medido o *jitter*, que é a variação, em descargas consecutivas, do intervalo de tempo entre potenciais que pertencem à mesma unidade motora. Na MG o *jitter* está aumentado.

Miopatias

O estudo da condução nervosa sensitiva e motora é normal. A EMG pode mostrar potenciais de unidade motora miopáticos e padrão interferencial precoce. Nos casos crônicos e mais graves, entretanto, pode haver redução do número das unidades motoras e reorganização destas, que resulta em recrutamento diminuído e ocorrência de potenciais neuropáticos crônicos.

No repouso, atividade espontânea (fibrilações e/ou ondas positivas) é mais frequente em algumas distrofias musculares, nas miopatias inflamatórias, na deficiência de maltase ácida e em miopatias tóxicas (exemplo, por álcool).

Em algumas miopatias congênitas, p. ex., nemalínica ou centronuclear, a EMG pode ser normal ou mostrar potenciais de unidade motora miopáticos com pouca atividade espontânea. Em outras, p. ex., miopatia central *core*, podem ser registrados potenciais neuropáticos crônicos.

No hipertireoidismo podem ser registrados potenciais de unidade motora miopáticos e, ocasionalmente, fasciculações e miocimias.

As descargas miotônicas constituem uma forma de atividade espontânea produzida pela fibra muscular. São encontradas na distrofia miotônica, nas miotonias congênitas e na paramiotonia congênita. Podem, entretanto, ser registradas na polimiosite, na deficiência de maltase ácida, na miopatia miotubular, na paralisia periódica hiperpotassêmica, e em algumas miopatias tóxicas (p. ex., clofibrato, colchicina, penicilamina e ciclosporina).

As afecções musculares causadas por mutações nos genes que codificam os canais iônicos podem manifestar-se como síndromes miotônicas ou paralisias periódicas. Entre estas afecções estão a miotonia congênita (causada por alterações no gene do canal do cloro *CLCN1*) e a paramiotonia congênita (resultante de alteração no canal do sódio *SCN4A*). As paralisias periódicas mais frequentes são a hiperpotassêmica (mutações no gene do canal do sódio *SCN4A*) e hipopotassêmica (mutações no gene do canal do cálcio *CACNA1S* na maioria dos casos). Nestas doenças os sintomas podem ser desencadeados, agravados ou melhorados por exercícios e são também influenciados pelo frio. Na eletroneuromiografia podem ser feitos testes de exercício, por meio do registro do potencial de ação muscular composto em um nervo no repouso, e em intervalos após contração voluntária por 5 a 10 segundos (exercício breve) ou 3 a 5 min (exercício longo). Avalia-se a ocorrência ou não de decrementos após o exercício e se há recuperação e habituação da resposta com a repetição do exercício. A utilização de um protocolo adequado combinando testes de exercício e exposição ao frio possibilita a diferenciação das diversas síndromes miotônicas e orientação do diagnóstico molecular.

Capítulo 185

Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Periférico

Ylmar Correa Neto

Neuropatias periféricas são frequentes. Estudos populacionais estimam sua prevalência entre 2,4% em Bombai e 6,8% em pequenas cidades da Sicília. Em ambos os estudos a neuropatia diabética é a causa mais comum entre as neuropatias não compressivas, com 0,4% na Índia e 0,2% na Itália, aqui elevando-se para 0,4% na população com 40 anos ou mais.[1–3] Quanto às neuropatias simétricas em idosos com 65 anos ou mais, a incidência é de 7,9/1.000 pessoas/ano, reduzindo para 5,8/1.000 pessoas/ano entre os não diabéticos.[4]

Em centros universitários norte-americanos de atendimento médico terciário, cerca de um quarto dos pacientes terminam a investigação sem diagnóstico etiológico, em metade o diagnóstico é de neuropatias primárias e em um quarto é identificado o envolvimento do sistema nervoso periférico em doenças sistêmicas ou intoxicações. Em centros sul-americanos as proporções se invertem, com cerca da metade dos casos se relacionando com doenças sistêmicas e um quarto configurando neuropatias primárias. De 1.034 casos consecutivos avaliados em Niterói, 23% foram considerados neuropatias criptogênicas, 23% neuropatias diabéticas, 18% neuropatias inflamatórias, 14% neuropatias infecciosas, 12% neuropatias relacionadas com outras doenças sistêmicas ou intoxicações, e 10% neuropatias hereditárias.[5] Parte desta diferença é justificada pela eficácia do atendimento das neuropatias diabéticas pelos serviços de atenção primária em países desenvolvidos.

Como em qualquer neuropatia periférica, as manifestações clínicas do envolvimento do sistema nervoso periférico nas doenças sistêmicas se classificam em sensitivas, motoras ou autonômicas, positivas (parestesia, hiperestesia, fasciculação e sudorese) ou negativas (hipoestesia, fraqueza, atrofia, hiporreflexia e hipotensão postural), simétricas ou focais, distais ou proximais, lesando principalmente o axônio, a bainha de mielina, o neurônio motor inferior, o neurônio do gânglio sensitivo dorsal, ou uma combinação destes.

Os exames neurofisiológicos da condução nervosa evidenciam a redução das amplitudes dos potenciais sensitivos ou motores nas lesões axônicas ou a redução das velocidades de condução nervosa nas lesões da bainha de mielina. Comprometimento assimétrico sugere vasculites. A eletromiografia diferencia o envolvimento muscular primário, com potenciais de unidade motora de duração e amplitude reduzidos, da denervação crônica e reinervação compensatória, com potenciais de unidade motora de duração e amplitude aumentados ou gigantes. A ocorrência de fibrilações ou ondas positivas indica denervação recente e ativa.

Uma vez localizado no sistema nervoso periférico, lugar de origem das manifestações clínicas, o diagnóstico diferencial envolve neuropatias primárias, hereditárias ou inflamatórias; neuropatias associadas a doenças sistêmicas, sejam endócrinas, gastroenterológicas, renais, reumatológicas, hematológicas, metabólicas, nutricionais, infecciosas ou neoplásicas; e neuropatias secundárias a medicamentos ou substâncias tóxicas.

A seguir serão descritas as manifestações no sistema nervoso periférico das doenças sistêmicas mais significativas.

Diabetes melito

A neuropatia diabética é a mais comum das neuropatias, com prevalência de 7,5% no diagnóstico da diabetes e 50% após 20 anos.[6,7] O envolvimento do sistema nervoso periférico se correlaciona com o tempo de doença, com o controle precário da glicemia e com a ocorrência concomitante de retinopatia e nefropatia diabéticas. Cerca de metade dos casos de neuropatia diabética apresentam padrão sensitivo motor distal crônico, 30% apresentam

síndrome do túnel do carpo, 5% neuropatia autonômica e 1% formas assimétricas proximais motoras e/ou sensitivas classificáveis entre as vasculites. A neuropatia pode ser a primeira manifestação da diabetes e seu diagnóstico deve ser investigado não apenas com a dosagem da glicemia de jejum e da hemoglobina A1C, como também pelo teste de tolerância à glicose.

Parestesias (em queimação, formigamento ou dor profunda), hiperestesias e hipoestesias (táteis, dolorosas e palestésicas) distais e simétricas, predominantemente noturnas e em membros inferiores; ausência de reflexos aquileus, e manifestações autonômicas como pés quentes ou frios com pele seca são as manifestações da polineuropatia diabética sensitivo-motora crônica. Todavia, cerca de metade dos casos são assintomáticos e agregam risco de lesão nos pés, indicando a procura ativa com exame cuidadoso das sensibilidades dolorosa, térmica, vibratória (com diapasão de 128 Hz) e tátil (com monofilamento de 10 g), além de pesquisa do reflexo aquileu.

A neuropatia diabética autonômica é causa de morbidade significativa, com manifestações cardiovasculares (taquicardia de repouso e hipotensão postural), gastrintestinais, miccionais e eréteis, com aumento da mortalidade.

O paciente diabético pode apresentar neuropatias não diabéticas como a polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica e as neuropatias urêmica, por deficiência de vitamina B_{12} e associada ao hipertireoidismo, que devem ser especialmente avaliadas. A base do tratamento é o controle glicêmico, e são medicamentos de primeira escolha no tratamento dos sintomas sensitivos positivos a pregabalina, a gabapentina, a venlafaxina, a duloxetina e os antidepressivos tricíclicos.

Sensibilidade ao glúten

Ataxia e neuropatia são as manifestações neurológicas mais frequentes da sensibilidade ao glúten.[8,9] Neuropatia aparentemente sem causa alternativa com evidências sorológicas de sensibilidade ao glúten é uma definição proposta para esta entidade, fazendo sua pesquisa mandatória nas neuropatias sem etiologia definida. Anticorpos antitransglutaminase IgA (anti-TTG) e antiendomísio (EMA) apresentam maior sensibilidade e especificidade que o anticorpo antigliadina, especialmente quando ocorre a enteropatia (doença celíaca). Cerca de um quarto dos pacientes com doença celíaca apresentam alterações na eletroneuromiografia, embora nos casos comprovados com biopsia de intestino delgado estes achados sejam discretos (padrão axônico) ou mesmo ausentes em 90% dos pacientes. A relação com a enteropatia celíaca ainda é controversa, com cerca de 30% dos pacientes com neuropatia não apresentando alteração na biopsia de intestino delgado. Outrossim, em um estudo de pacientes com neuropatia e biopsia de intestino delgado conclusiva, 30% dos pacientes não apresentaram manifestações gastrintestinais, e em outros 15% os sintomas neuropáticos antecederam outras manifestações clínicas. Em um centro médico terciário, a neuropatia celíaca foi observada em 5% de todos os casos de neuropatia e em 8% dos casos de neuropatia com eletroneuromiografia normal. A forma mais comum é a polineuropatia sensitivo-motora axônica, com franco predomínio de sintomas sensitivos, embora mononeurite múltipla, neuronopatia sensitiva e neuropatia motora tenham sido descritas. A observação de infiltrado linfocitário perivascular em biopsias de nervos e a ausência de déficits nutricionais na maioria dos pacientes indicam que inflamação seja o mecanismo fisiopatológico principal. Dieta sem glúten está indicada mesmo nos casos sem manifestação gastrintestinal.

Hepatites virais

Várias neuropatias periféricas estão associadas tanto com a hepatite B quanto com a hepatite C.[10-14] Cerca de 5% dos pacientes com hepatite B apresentam uma combinação de mononeuropatia múltipla associada ou não a periarterite nodosa, polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica e um quadro agudo similar à síndrome de Guillain-Barré. A incidência de neuropatia na hepatite C é maior, em que 10,6% dos pacientes apresentam neuropatia sintomática e 15,3% dos pacientes apresentam anormalidades neurofisiológicas. Um estudo realizado no Acre, área de alta prevalência de hepatite C, onde 5,9% da população tem sorologia positiva, evidenciou acometimento do sistema nervoso periférico em 14,1% dos pacientes, aumentando para 19,2% se incluídos casos com síndrome do túnel do carpo. Estudos epidemiológicos prospectivos não têm demonstrado aumento significativo de incidência de neuropatias nos casos associados a crioaglutininas circulantes ou sorologia positiva para o HIV, descritos em séries clínicas retrospectivas. Geralmente as manifestações são sensitivas, dolorosas, inicialmente algo assimétricas, tendendo para a simetria evolutivamente.

Vasculites

A inflamação dos vasos sanguíneos que irrigam os nervos e a subsequente lesão isquêmica provocando défices motores e sensitivos (dor) de início agudo ou subagudo caracteriza as neuropatias associadas às vasculites.[15,16] Uma classificação clinicamente útil, embora nem sempre precisa, divide as neuropatias associadas às vasculites em grandes arteríolas e microvasculite. A primeira, em geral associada a quadros sistêmicos e mais graves, a segunda relacionada com quadros menos graves e às vezes monofásicos e localizados. Entre as causas de vasculite de grandes arteríolas dos nervos, estão poliangiite microscópica, poliarterite nodosa, granulomatose com poliangiite (nova nomenclatura da granulomatose de Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangiite (nova nomenclatura da síndrome de Churg-Strauss) e vasculites sistêmicas secundárias, como a vasculite reumatoide, a vasculite associada a hepatite C e crioglobulinemia, a neuropatia vasculítica associada ao HIV e a neuropatia vasculítica paraneoplásica. Entre as causas de neuropatia por microvasculite estão a síndrome de Sjögren, a neuropatia vasculítica não sistêmica clássica e as neuropatias proximais associadas a diabetes. Embora inicialmente assimétricas, as manifestações clínicas podem se encaminhar para a simetria à medida que mais nervos são acometidos, assim como a eletroneurografia que pode evidenciar polineuropatia simétrica ou não, mononeuropatia múltipla ou mononeuropatia axônica. O boxe *Investigação laboratorial na suspeita de neuropatia vasculítica* contém parte da recomendação da Peripheral Nerve Society de investigação laboratorial na suspeita de neuropatia vasculítica.

Investigação laboratorial na suspeita de neuropatia vasculítica

Hemograma, contagem de eosinófilos, eletrólitos, função renal e hepática, parcial de urina, hemoglobina A1C e/ou teste de tolerância à glicose, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, fator antinuclear (FAN), fator reumatoide, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), imunoeletroforese de proteínas séricas, complemento (C3, C4 e total), crioglubulinas, HBsAg, anti-HCV, radiografia de tórax.

Deficiência de Vitamina B_{12}

A vitamina B_{12} é necessária para a mielinização do sistema nervoso central e periférico e sua manutenção.[17] Déficit cognitivo por envolvimento cerebral, hipopalestesia e espasticidade com hiper-reflexia por degeneração espongiforme combinada dos cordões posteriores e laterais da medula, e parestesias, hipoestesia, fraqueza e hiporreflexia distal e simétrica por acometimento do sistema nervoso periférico são as manifestações neurológicas da deficiência da vitamina B_{12}. A causa mais comum no adulto é o prejuízo da absorção por falta de fator intrínseco na "anemia perniciosa", uma gastrite autoimune. Ao contrário do que se pensava, as manifestações neurológicas frequentemente ocorrem na ausência de alterações hematológicas. O diagnóstico pode ser dificultado por valores séricos de vitamina B_{12} dentro dos parâmetros, em geral normais, mas a dosagem concomitante do ácido metilmalônico e da homocisteína aumenta a especificidade do diagnóstico. Tanto o acido metilmalônico quanto a homocisteína estão elevados na deficiência clínica de vitamina B_{12}, mesmo nos casos de manifestação neurológica isolada e, quando normais, predizem menor chance de resposta positiva à reposição da vitamina.

Neoplasias

Embora o envolvimento do sistema nervoso periférico possa ocorrer em até 16% dos pacientes com neoplasias, as neuropatias paraneoplásicas são raras e ocorrem em menos de 1% dos pacientes com câncer, muitas antecedendo a descoberta do tumor em meses ou anos.[18] Além das neuropatias paraneoplásicas, o envolvimento do sistema nervoso periférico inclui compressões e infiltrações por metástases, doenças da junção neuromuscular e lesão tóxica medicamentosa. A neuropatia sensitiva subaguda da síndrome anti-Hu envolve a destruição dos neurônios sensitivos dos gânglios dorsais e o tumor de pequenas células do pulmão responde por 70 a 80% dos casos, além do linfoma de Hodgkin. A neuropatia periférica com anti-CV2 cursa com ataxia cerebelar, encefalite límbica e envolvimento ocular, sendo associada principalmente ao tumor de pequenas células do pulmão e ao timoma.

Neuropatias associadas à gamopatia monoclonais se relacionam com linfoma linfoplasmocítico (doença de Waldenström), leucemia linfocítica, linfoma, mieloma múltiplo e mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS). O risco de uma gamopatia monoclonal de significado incerto evoluir para neoplasia maligna é de 1% ao ano.

Neuropatias medicamentosas

Uma série de medicamentos rotineiramente utilizados na prática clínica podem provocar neuropatias (Tabela 185.1), e o inventário cuidadoso dos medicamentos utilizados pelo paciente, além da consulta à bibliografia atualizada, faz parte da investigação de casos novos de neuropatia de etiologia não conhecida.[19]

A American Academy of Neurology[20] incluiu, além da eletroneuromiografia, hemograma, VHS, glicemia, função hepática e renal, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre, vitamina B_{12}, acido metilmalônico, homocisteína e imunoeletroforese de proteínas séricas, na bateria padrão de investigação das neuropatias periféricas, os quais podem ser associados ao anti-HIV, à creatinoquinase (CK), aos exames indicados no boxe apresentado e a outros exames citados no texto, dependendo das particularidades clínicas. Alto grau de suspeição, caracterização cuidadosa do padrão de apresentação e procura, às vezes repetidamente, de doenças sistêmicas são essenciais no diagnóstico diferencial das neuropatias periféricas.

Tabela 185.1 Medicamentos causadores de neuropatia periférica.[19]

Lesão	Medicamentos
Lesão axônica	Almitrina, amiodarona, amitriptilina, ara-c, bortezomibe, carbimida, cloranfenicol, cloroquina, cimetidina, clioquinol, estatinas, estavudina, lamivudina, lansoprazol, leflunomida, linezolida, lítio, mefloquina, mercúrio, metaqualona, metronidazol, mizonidazol, clofibrato, colchicina, cianato, ciclosporina, dicloroacetato, disopiramida, dissulfiram, docetaxel, efosfamida, enalapril, etambutol, etionamida, etretinato, fialuridina, fluoroquinolonas, hidralazina, ouro, glutetimida, nitrofurantoína, óxido nítrico, paclitaxel, fenelzina, fenitoína, podofilina, propafenona, sulfapiridina, sulfassalazina, suramina, tacrolimo, talidomida, antagonistas de necrose tumoral alfa, vancomicina, vincristina, vinorelbina, zalcitabina
Lesão do gânglio sensitivo dorsal	Cisplatina, carboplatina, efosfamida, etoposido, oxaliplatina, piridoxina
Lesão da bainha de mielina	Alopurinol, amiodarona, ara-C, gentamicina, griseofulvina, indometacina, perexilina, penicilamina, estreptoquinase, suramina, tacrolimo, antagonistas de necrose tumoral alfa, contaminantes do L-triptofano, zimeldina

Capítulo 186

Manifestações das Doenças Sistêmicas no Sistema Nervoso Central

Jayme Antunes Maciel Jr.

Considerações gerais

As manifestações no SNC das doenças sistêmicas são muito frequentes[1–3] e estão relacionadas com três fatores: diagnóstico tardio, percepção inadequada das repercussões neurológicas e negligência no tratamento. Na prática, quase todas as doenças sistêmicas podem manifestar complicações no SNC, mas serão descritas resumidamente as doenças sistêmicas cuja repercussão populacional é mais relevante. Além disso, as relações negativas das dislipidemias, do diabetes tipo II e da hipertensão arterial sistêmica na cognição e no determinismo da demência são fatores que nunca devem ser negligenciáveis.

Elementos essenciais para o diagnóstico

As manifestações no sistema nervoso central (SNC) das doenças sistêmicas podem ser conceituadas pela relação de nexo causal estabelecido nestas associações.[1]

Hipertensão arterial e sistema nervoso central

A pressão arterial (PA) tem sido o parâmetro fisiológico mais estudado em medicina, mas os valores estabelecidos para definir hipertensão arterial (HTA) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) correspondem a um risco populacional considerado elevado. Não é por acaso que níveis elevados da PA estão implicados no determinismo das doenças vasculares cerebrais (isquêmicas e hemorrágicas), mas também nos distúrbios cognitivos progressivos e de demência vascular (DVa) ou mista (DVa+Alzheimer).[4,5]

A autorregulação da circulação cerebral é o mecanismo fisiológico responsável pela manutenção do débito sanguíneo, limitada às variações da pressão arterial sistêmica (PA) entre 60 e 160 mmHg.[2,3] Acima ou abaixo desses valores o cérebro está sujeito à isquemia ou ao edema.

A HTA crônica provoca alteração na resposta da autorregulação da circulação cerebral ocasionando uma adaptação reflexa aos níveis elevados da PA. A cronificação da doença, aliada ao controle insuficiente, acaba refletindo-se na macro e na microvascularização cerebral, com repercussões agudas ou mesmo insidiosas.

Hipertensão arterial e manifestações vasculares cerebrais

Complicações agudas

Encefalopatia hipertensiva aguda

Considera-se dentro deste grupo: leucoencefalopatia posterior reversível, síndrome de leucoencefalopatia posterior regressiva ou síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Essa complicação grave corresponde a 16% das urgências hipertensivas.[3] Esse valor baixo de intercorrência tem sido atribuído ao melhor controle da HTA, ao desenvolvimento de novos fármacos e à melhor compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos. As doenças mais frequentemente implicadas no desencadeamento da encefalopatia

hipertensiva são: interrupção abrupta da medicação anti-hipertensiva (minoxidil na infância); traumatismo craniano; glomerulonefrites (agudas ou crônicas), vascularites, feocromocitoma, estenose ou trombose da artéria renal (na criança), coarctação da aorta, distensão vesical ou intestinal aguda secundária à lesão medular, choque térmico, e intoxicação por agentes vasopressores (picada de escorpião, cocaína, anfetaminas, simpaticomiméticos), imunossupressores (ciclofosfamida, L-asparaginase), transfusão de hemácias em deficiência grave de ferro, crises de hipercalcemia refratária em pacientes submetidos à hemodiálise, reninoma e pacientes pós-transplantados utilizando quimioterapia supressiva.

Etiopatogenia e fisiopatologia

A encefalopatia hipertensiva expõe os limites da capacidade de autorregulação da vascularização cerebral. Exposta a níveis elevados de PA (> 160/100 mmHg) rompe-se o equilíbrio e a microvasculatura cerebral fica sob hiperfluxo. O rompimento da barreira hematencefálica (BHE) provoca a passagem de proteínas para o interstício, provocando o edema cerebral vasogênico e o depósito de fibrina na parede nas artérias de pequeno calibre provoca a necrose fibrilar da musculatura lisa com risco de oclusão de vasos perfurantes. Quando a lesão endotelial é importante, pode haver extravasamento de hemácias e hemorragia cerebral.

Quadro clínico

A encefalopatia hipertensiva manifesta-se clinicamente por cefaleia (difusa, pulsátil, agravada pela atividade física) em relação temporal estreita com a elevação da PA (desaparece cerca de 3 meses após tratamento eficaz e controle da HTA).[4] Associa-se a confusão mental, redução do nível de consciência e distúrbios visuais (baixa acuidade visual, amaurose, cegueira cortical, agnosia de cores). Outros sintomas e sinais podem ocorrer: náuseas e/ou vômitos, agitação, desorientação temporal e espacial, ou crises epilépticas (parciais ou generalizadas).[3]

Diagnóstico clínico

O exame neurológico pode revelar a ocorrência de sinais focais sensitivos e/ou motores. O exame de fundoscopia revela retinopatia grau 3 ou 4 (edema papilar, hemorragias estriadas ou em chama de vela e exsudatos cotonosos). Sintomas e sinais extraneurológicos podem estar associados: insuficiência cardíaca aguda, infarto agudo do miocárdio (IAM), dissecção aórtica ou hematúria.

Neuroimagem

O exame de tomografia computadorizada cerebral pode revelar imagens hipodensas bilaterais, não confluentes em regiões posteriores (parietais e occipitais). Mais raramente pequenas imagens hiperdensas, corticais ou subcorticais (petéquias), ou mesmo hemorragias em núcleos da base.

A ressonância magnética (RM) é o exame de predileção, sobretudo nas sequências T2 e FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) com o objetivo de visualizar hipersinais em regiões parieto-occipitais do córtex e substância branca, que algumas vezes podem se estender aos núcleos cinzentos, tronco cerebral ou mesmo ao cerebelo (edema vasogênico).[6] Outras anormalidades tais como hematomas lobares ou dos núcleos da base ou mesmo microssangramentos podem ser registradas. Esses achados de imagem configuram a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES – *posterior reversible encephalopathy syndrome*), que pode ser observada em outras patologias (encefalopatia urêmica, eclâmpsia, choque séptico, algumas doenças autoimunes ou como complicação de tratamentos por imunossupressores ou imunoglobulinas).

Vasoconstrição cerebral reversível tipo estreitamentos e dilatações (em colar de pérolas ou tipo salsicha) podem ser observadas na angiografia por ressonância magnética (ARM) ou na arteriografia cerebral.

Tratamento e prognóstico

O reconhecimento e o diagnóstico rápido, clínico e imaginológico, da encefalopatia hipertensiva são fundamentais para o tratamento e o prognóstico. Em ambiente de terapia intensiva o paciente deve receber tratamento anti-hipertensivo adequado e das complicações cerebrais. Doenças ou complicações associadas requerem tratamento específico, pois, se deixado sem tratamento, o paciente com encefalopatia hipertensiva evolui para coma e morte.

Acidentes vasculares cerebrais

As complicações vasculares cerebrais, isquêmicas (infartos cerebrais e acidentes isquêmicos transitórios) são tratadas no capítulo *Acidente vascular cerebral*, nesta seção. A relação entre HTA e acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (hemorragia subaracnóidea e hemorragias intracerebrais), embora estabelecida, tem papel diferente em função da localização cerebral da hemorragia. Nas hemorragias cerebrais profundas (80%) a HTA desempenha função muito mais importante do que nas hemorragias lobares (31 a 55%).[7] Dentre as hemorragias intracerebrais profundas predomina a localização nos núcleos da base (lentiforme e tálamo), no centro semioval, no cerebelo e no tronco (ponte). Em apenas 20% das hemorragias lobares a HTA está implicada.

Nas hemorragias subaracnóideas os estudos epidemiológicos sugerem que a HTA dobra o risco e é determinante em 17% dos casos.[8] Além disso, longevidade,[9] tabagismo e uso de álcool são outros fatores de risco não negligenciáveis, sobretudo quando associados.[10]

O tratamento adequado da HTA na prevenção primária do AVC repercute positivamente na epidemiologia. Independente do nível inicial da PA, a diminuição em 10 mmHg da PA sistólica corresponde a 30% na redução do risco de AVC (isquêmico ou hemorrágico).[11]

Etiopatogenia e fisiopatologia

Os infartos cerebrais são secundários a aterosclerose com fenômeno de trombose na circulação intracraniana e extracraniana. Os mecanismos de embolia têm origem cardíaca e na artéria carótida interna extracraniana. Tumores cardíacos (mixoma de átrio), forame oval patente, fibrilação atrial e estados de hipercoagulabilidade são outras etiologias não negligenciáveis dos AVC isquêmicos.

Classicamente, as hemorragias intraparenquimatosas são o resultado da ruptura de microaneurismas (microaneurismas de Charcot e Bouchard), o que tem sido questionado pela observação anatomopatológica de sua ausência desde 1992. Alterações do segmento arteriolar graves com necrose fibrinoide, lipo-hialinose e degeneração da camada média, semelhante às observadas nas lacunas cerebrais, são a base do mecanismo. Isso é a base da explicação para a associação frequente entre lacunas cerebrais e hemorragias intraparenquimatosas profundas. O uso da neuroimagem (tomografia cerebral [TC] ressonância magnética [IRM ou RM]) frequentemente possibilita a detecção de imagens de microssangramentos (5% na população em geral e até 60% nos casos de antecedente de AVC),[12] que na presença de HTA prévia multiplica por 4 o risco em relação à população normotensa. Os outros fatores associados aos microssangramentos cerebrais são idade, magreza acentuada[13] e diabetes. Nas hemorragias subaracnóideas o que prevalece é a ruptura de aneurisma.

Quadro clínico

Os AVC isquêmicos se caracterizam pela instalação aguda de sinais neurológicos e a síndrome clínica pode ser dividida na componente temporal e na componente espacial (território das artérias implicadas) (Figura 186.1 e Tabela 186.1).

As hemorragias intraparenquimatosas (Figura 186.2) são caracterizadas pelo início abrupto dos sintomas: cefaleia explosiva, intensa, com fotofobia, náuseas e vômitos. Segue-se rapidamente redução do nível de consciência que pode evoluir para o coma em curto espaço de tempo. Não raro o paciente chega à emergência em coma grave com sintomas e sinais disautonômicos (pupilas mióticas, palidez cutânea, sudorese fria, irregularidade do ritmo respiratório, HTA grave e taquicardia). O exame neurológico revela habitualmente uma hemiplegia completa, proporcionada. A hipotonia inicial rapidamente é seguida pela espasticidade, liberação de reflexos e sinais de liberação piramidal com Babinski. As hemorragias intraparenquimatosas podem expressar o quadro clínico em função da topografia cerebral implicada (Tabela 186.2).

O quadro de hemorragia subaracnóidea (ver Figura 186.2) geralmente se inicia após esforço físico com cefaleia explosiva com intensa fotofobia, náuseas e vômitos. Nas primeiras 4 h a síndrome de irritação meníngea (rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski) pode estar ausente.

Neuroimagem

A TC ou RM cerebral nos quadros vasculares cerebrais agudos tem como grande apelo a detecção de hemorragias. Deve-se privilegiar a RM, pois é capaz de detectar pequenas hemorragias.

Tratamento e prognóstico

O tratamento dos acidentes vasculares cerebrais, cuja intervenção é precoce e em função do estado clínico, encontra-se explicitado nos capítulos dedicados às doenças vasculares cerebrais, isquêmicas e hemorrágicas.

Complicações crônicas

As relações entre a HTA, distúrbios cognitivos e demência são bem estabelecidas na literatura médica.[17–19] Na fisiopatogenia estão implicadas a via da sintetase do óxido nítrico, receptores de angiotensina e da enzima de conversão da angiotensina (estas duas fortemente implicadas no distúrbio da beta-amiloide e possível Taupatia).[18] As complicações crônicas da HTA em nível central irão manifestar-se por meio da encefalopatia de pequenos vasos (sistema de artérias perfurantes medulares da substância branca, ramos perfurantes profundos da artéria cerebral anterior, territórios juncionais profundos e das artérias lenticuloestriadas laterais e mediais). Inicialmente estas diferentes complicações podem se manifestar com infartos lacunares que com o passar do tempo podem coalescer e criar extensas áreas isquêmicas subcorticais (Figura 186.3). Muito frequentemente esses pacientes evoluem para déficit cognitivo ou mesmo demência vascular. Os sintomas e sinais clínicos são: apatia, depressão, distúrbio da marcha, rigidez muscular e distúrbios esfincterianos vesicais.

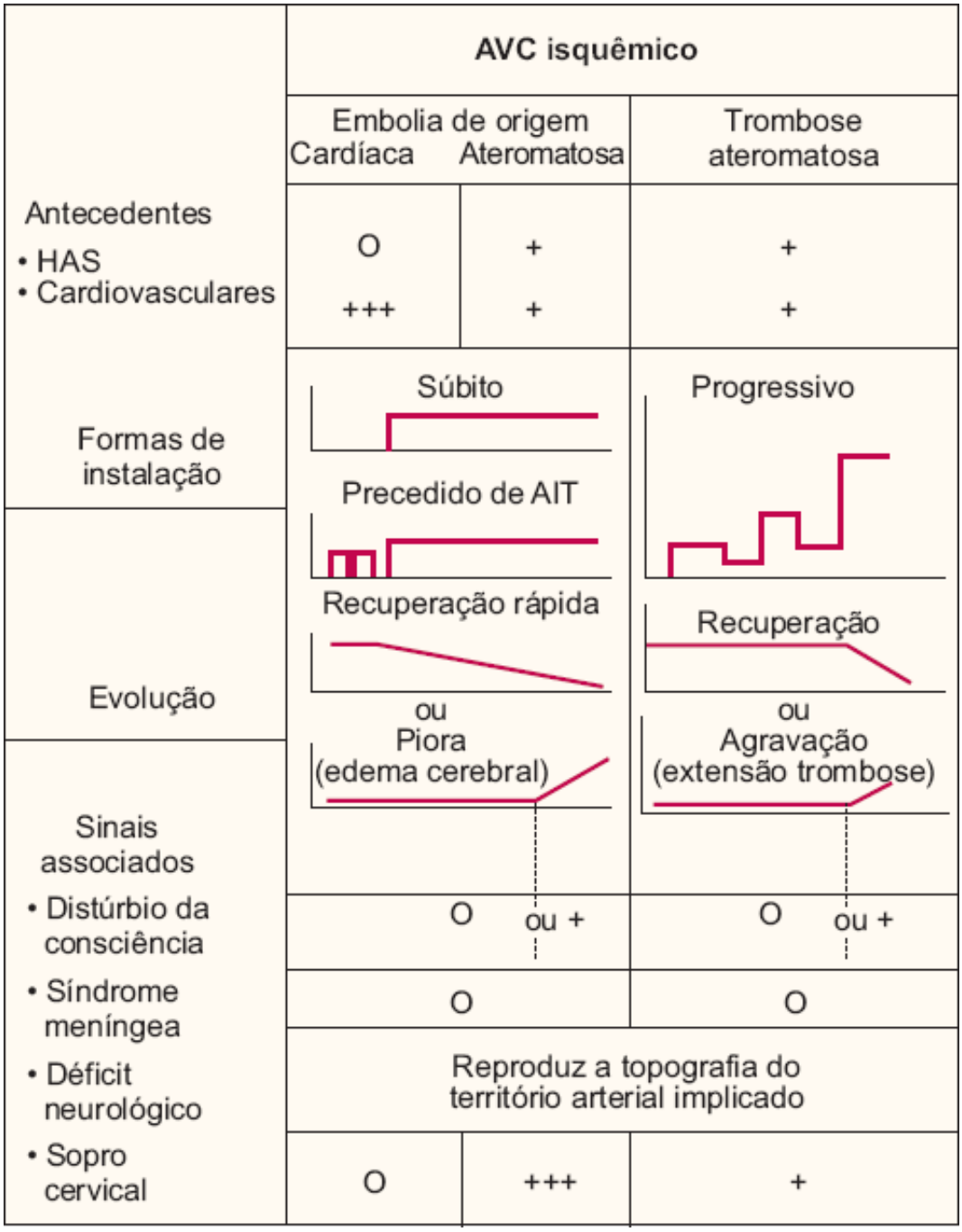

Figura 186.1 Perfil temporal dos acidentes vasculares isquêmicos (forma de instalação, evolução e sinais associados). AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 186.1 Quadro clínico (sintomas e sinais) em função do território arterial comprometido nos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos.

Artéria pré-frontal	Artéria pré-central	Artéria do sulco central	Artéria parietal anterior	Artérias do giro angular e parietais posterior e superior	Artérias parietal posterior inferior e temporal
Síndrome frontal	Hemiparesia de predomínio proximal (abdução-elevação) Síndrome pré-motora de Luria	Hemiparesia faciobraquial de predomínio distal, monoparesia distal do membro superior Perda da sensibilidade cheiro-oral	Perda hemissensitiva pseudotalâmica (síndrome de Foix-Chavany-Lévy)	Hemianopsia lateral ou quadrantopsia inferior Distúrbio sensorial cortical	Hemianopsia lateral ou quadrantopsia superior
Esquerda: afasia motora transcortical	Esquerda: variante da afasia de Broca, agrafia	Esquerda: disartria cortical (síndrome de desintegração fonética de Ombredane e Durand)	Esquerda: afasia de condução, alexia/agrafia fonológica, apraxia ideomotora	Esquerda: variantes da afasia de Wernicke (afasia anômica, transcortical sensorial), alexia lexical com agrafia apráxica, síndrome de Gerstmann, autotopognosia (ataxia óptica), limitação do movimento ocular para a esquerda	Esquerda: afasia de Wernicke, assimbolia para a dor
Direita: heminegligência motora	–	–	Direita: heminegligência motora pós-rolândica	Direita: heminegligência e outros distúrbios visuoespaciais, assomatognosia, apraxia construtiva, apraxia unilateral esquerda, ataxia óptica, limitação bilateral do movimento ocular	–
		Bilateral: diplegia faciolinguofaríngea	–	Bilateral: síndrome de	Bilateral: surdez verbal

		mastigatória (síndrome de Foix-Chavany-Marie)		Ballint (desorientação visual, simultagnosia, ataxia óptica, redução da fixação visual), negligência altitudinal	pura, surdez cortical, comportamento de rejeição (síndrome de Denny Brown-Chamber)

	AVC hemorrágico	
	Hemorragia intraparenquimatosa	Hemorragia subaracnóidea
Antecedentes • HAS • Cardiovasculares	+++ O	O O
Formas de instalação	Rapidamente progressivo	Muito rápido
Evolução	Piora (hidro-hemocefalia) (herniação temporal)	Melhora ou Piora (ressangramento)
Sinais associados • Distúrbio da consciência	+++	+
• Síndrome meníngea	Moderada ou ausente	Intensa
• Déficit neurológico	Reproduz a topografia do território arterial implicado Intensa	Moderada ou ausente
• Sopro cervical	O	O

Figura 186.2 Perfil temporal dos acidentes vasculares hemorrágicos (forma de instalação, evolução e sinais associados). AVC = acidente vascular cerebral; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

A síndrome cognitiva se caracteriza por: alentecimento do processamento cognitivo, distúrbio da atenção/concentração, síndrome amnésica (curto prazo e do trabalho), distúrbio visuoespacial grave e síndrome executiva.

A base do tratamento clínico é o controle acurado da HTA (bloqueadores do canal de cálcio-di-hidroperidina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e o uso de diuréticos poupadores de potássio exercem proteção ao declínio cognitivo).[18]

Doenças endócrinas e metabólicas e sistema nervoso central

Pela relevância da sua epidemiologia e das frequentes complicações do SNC nos ateremos a dislipidemias, diabetes, doenças tireoidianas e da paratireoide. Essas doenças têm como ponto em comum o processo de aterosclerose que pode redundar em manifestações predominantemente vasculares cerebrais. As principais estão descritas a seguir.

- **Dislipidemias.** As dislipidemias constituem fator importante no processo de aterosclerose e no determinismo do AVC isquêmico.
- **Diabetes tipo 2.** As alterações centrais do sistema nervoso no diabetes tipo 2 são comuns e talvez resultem de alterações metabólicas que podem ocorrer durante o tratamento (cetoacidose metabólica, hipoglicemia, picos de hiperglicemia) ou devido a doença cerebrovascular (doença de pequenos vasos com síndrome lacunar, AVCs isquêmicos múltiplos), pois o diabetes provoca aterosclerose predominantemente em pequenos vasos subcorticais. A manutenção da hiperglicemia na fase inicial do AVC isquêmico também é um fator de risco para o aumento da mortalidade.
- **Doenças da tireoide.** As complicações neurológicas advindas das doenças tireoidianas são resultado de alterações hormonais ou secundárias a mecanismos imunomediados. Modificações séricas dos hormônios tireoidianos podem provocar distúrbio neurológico ou exacerbar uma patologia neurológica subjacente, ou então piorar um distúrbio neurológico subclínico. No SNC, as complicações das tireoidopatias incluem aumento hipofisário secundário à falência da tireoide, metástases cerebrais de um carcinoma tireóideo ou uma síndrome de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor) no hipotireoidismo.

Tabela 186.2 Diagnóstico topográfico e diferencial dos sintomas e sinais nos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos.

Sintomas e sinais		Hemorragia lenticular	Hemorragia talâmica e subtalâmica	Hemorragia cerebelar	Hemorragia pontina	Hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma sem hematoma cerebral
Coma súbito		Não	Não	Não	Sim	Geralmente
Hemiplegia		Sim	Geralmente	Não	Tetraplegia	Não
Paralisia facial		Central contralateral	Central contralateral	Periférica moderada ipsilateral	Periférica	Não
Déficit sensitivo		Às vezes	Moderado	Não	Sim	Não
Vômitos		Às vezes	Às vezes	Frequentes e intensos	Sim	Sim
Crise epiléptica		Às vezes	Não	Não	Não	Às vezes
Sinais oculares	Diâmetro pupilar	Geralmente normal	Miose geralmente assimétrica	Miose geralmente assimétrica	Miose em cabeça de alfinete	Variável
	Reflexo fotomotor	+	0	+	Variável	+
	Paralisia da lateralidade	Sim	Rara	Às vezes	Sim	Não
	Paralisia do	Não	Não	Sim	Sim	Sim

	VI					
	Desvio dos olhos para baixo	Não	Sim	Não	Não	Não
	Movimentos verticais intermitentes	Não	Não	Sim	Sim	Não
	Hemianopsia	Sim	Transitória	Não	Não	Não
	Hemorragias pré-retinianas	Raramente	Não	Não	Não	Sim
Evolução muito rápida		Não	Não	Não	Sim	Sim

- **Hipotireoidismo.** No hipotireoidismo não tratado é comum o paciente apresentar distúrbios psiquiátricos graves (5% do tipo psicótico, 29% distúrbios da memória). Hipotireoidismo é uma importante causa de demência habitualmente manifestada por alentecimento ideomotor, déficit de memória recente, distúrbios visuoperceptivos e de natureza visuoconstrutiva. Nesses casos, a tomografia cerebral por emissão de fóton único (SPECT ECD Tc99m) pode evidenciar hipoperfusão do radiofármaco em regiões temporoparietais hemisféricas. Pacientes com hipotireoidismo apresentam pontuação reduzida no miniexame de estado mental (MEEM) e nas baterias de teste neuropsicológico. Nestas condições, o tratamento com normalização hormonal geralmente se revela incapaz de reverter completamente os distúrbios cognitivos.
- **Distúrbios do sono.** Apneia obstrutiva e apneia central (em até 25% dos pacientes) podem ocorrer em pacientes com hipotireoidismo devido à depressão de centros respiratórios e à redução do fluxo respiratório devido ao aumento das partes moles da orofaringe e língua.
- **Ataxia cerebelar.** Cinco a 10% dos pacientes com hipotireoidismo podem desenvolver ataxia cerebelar com importante reflexo sobre a marcha.

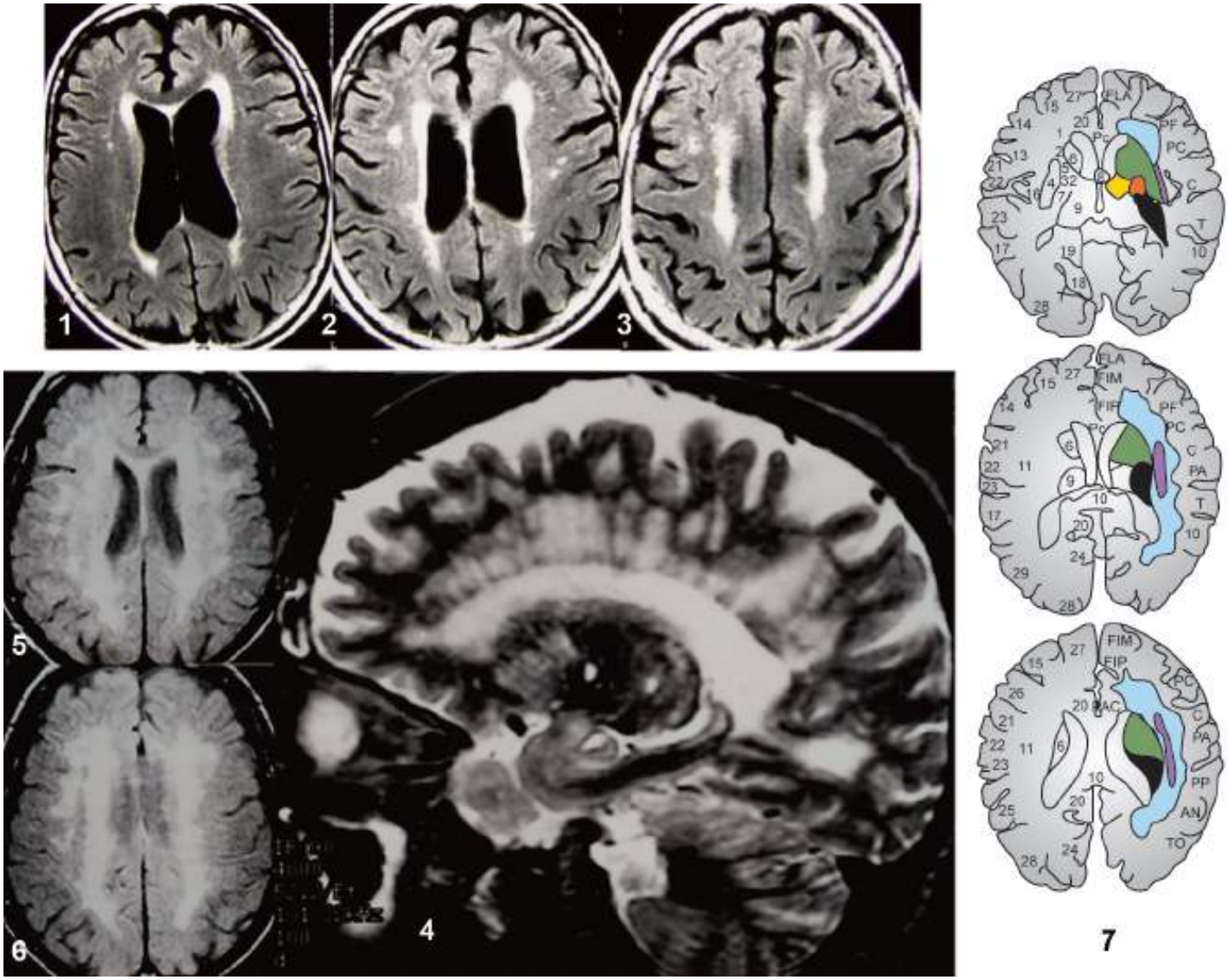

Figura 186.3 Complicações cerebrais da hipertensão arterial crônica. 1 a 3 = leucoaraiose periventricular e pequenas lesões subcorticais isquêmicas próximas ao córtex cerebral. 4 a 6 = coalescência das lesões em paciente com demência vascular. 7 = anatomia dos territórios vasculares subcorticais.

▸ **Tireotoxicose.** Alterações do trato corticoespinal (hipertonia, espasticidade, sinal de Babinski), distúrbios do controle vesical e da consciência podem ser encontrados em pacientes com hipertireoidismo não tratado. Distúrbios do movimento (frequentemente tremor postural rápido – 8 a 12 Hz e mais raramente coreia) não são incomuns. A oftalmopatia associada ao hipertireoidismo (doença de Graves) ocorre em 2 a 50% dos casos e a tomografia computadorizada das órbitas revela aumento do volume das estruturas intraorbitárias. O hipertireoidismo não tratado também pode desencadear quadro demencial.

▸ **Hiperparatireoidismo.** O hiperparatireoidismo primário ocorre pelo aumento da secreção do hormônio da paratireoide (PTH), mas pode estar relacionado com o adenoma solitário da paratireoide ou mais raramente a adenomas múltiplos geralmente no contexto da síndrome endócrina neoplásica múltipla tipo 1. Os sintomas neurológicos mais frequentes são: fadiga, perda de memória, mudanças na personalidade, distúrbios afetivos, delírio e psicose. É uma causa não negligenciável de demência. Hipercalcemia com hipofosfatemia concomitante e elevação dos níveis do PTH sugerem o diagnóstico.

▸ **Hipoparatireodismo.** A hipocalcemia e a hipofosfatemia podem ocorrer depois de tireoidectomia ou de hiperparatireoidectomia. Outras causas incluem a destruição glandular por processo infiltrativo ou por radiação. Demência, psicose, crises epilépticas generalizadas e distúrbios extrapiramidais (com ou na ausência de calcificação dos núcleos da base – doença de Fahr) podem ser manifestações do hipoparatireoidismo. Mais raramente pode-se diagnosticar surdez neurossensorial e hipertensão intracraniana idiopática (síndrome de pseudotumor cerebral).

Complicações neurológicas na fase eutireóidea da tireoidite de Hashimoto

A encefalopatia de Hashimoto ou encefalopatia respondedora aos corticoides associada à tireoidite autoimune (*steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis* – SREAT), é uma síndrome rara (prevalência estimada: 2.1/100.000 com nítido predomínio do sexo feminino de 1 homem:4 mulheres). Ocorre em sintonia com a persistência do aumento das taxas de anticorpos antiperoxidase tiroidiana (anti-TPO), mesmo quando da normalização das taxas dos hormônios circulantes (eutireoidismo laboratorial). Apenas 20% dos pacientes não apresentam história sugestiva de hipertireoidismo.[20] As manifestações clínicas mais frequentes são do tipo AVC isquêmicos ou venulopatia [tireoidite de Hashimoto com manifestação venular em SNC – encefalite de Hashimoto (*multiple stroke like events*)]. A forma de início pode se caracterizar por sintomas fásicos tipo crises epilépticas (52%), mioclonias ou coreoatetose (37%) e alterações da consciência (36 a 44%). Sintomas neuropsiquiátricos e declínio cognitivo também podem ocorrer. Na experiência chinesa[20] os sintomas mais frequentes são: déficit cognitivo (84,6%) e distúrbios neuropsiquiátricos (38,5%). Menos frequentes são: crises epilépticas (30,8%) e mioclonias (7,7%). Tudo isso ocorre na vigência de função tireoidiana clínica e bioquímica normal. Os exames de neuroimagem frequentemente pouco ajudam no diagnóstico, devido ao achado de lesões vasculares pouco específicas[21,22] (Figura 186.4). A encefalite de Hashimoto é evocada diante de encefalite sem diagnóstico e responsiva à pulsoterapia com solumedrol. O diagnóstico diferencial dessas encefalopatias que progridem com demência rápida é a doença de Creutzfeldt-Jakob (doença provocada por príons), as encefalopatias paraneoplásicas e a encefalite límbica não paraneoplásica.[22] A etiologia é desconhecida; embora na encefalite de Hashimoto observe-se processo inflamatório, a vasculite cerebral nunca é intensa. O nexo causal entre o quadro clínico, a doença tireoidiana, o aumento dos anticorpos circulantes e a patologia cerebral coloca a encefalite de Hashimoto no grupo das meningencefalopatias autoimunes inflamatórias não vasculíticas.[21,22] A hipótese fisiopatológica atual[23] sugere que a doença é devida ao depósito de autoanticorpos séricos nos terminais alfaenolase (enzima glicolítica).[23]

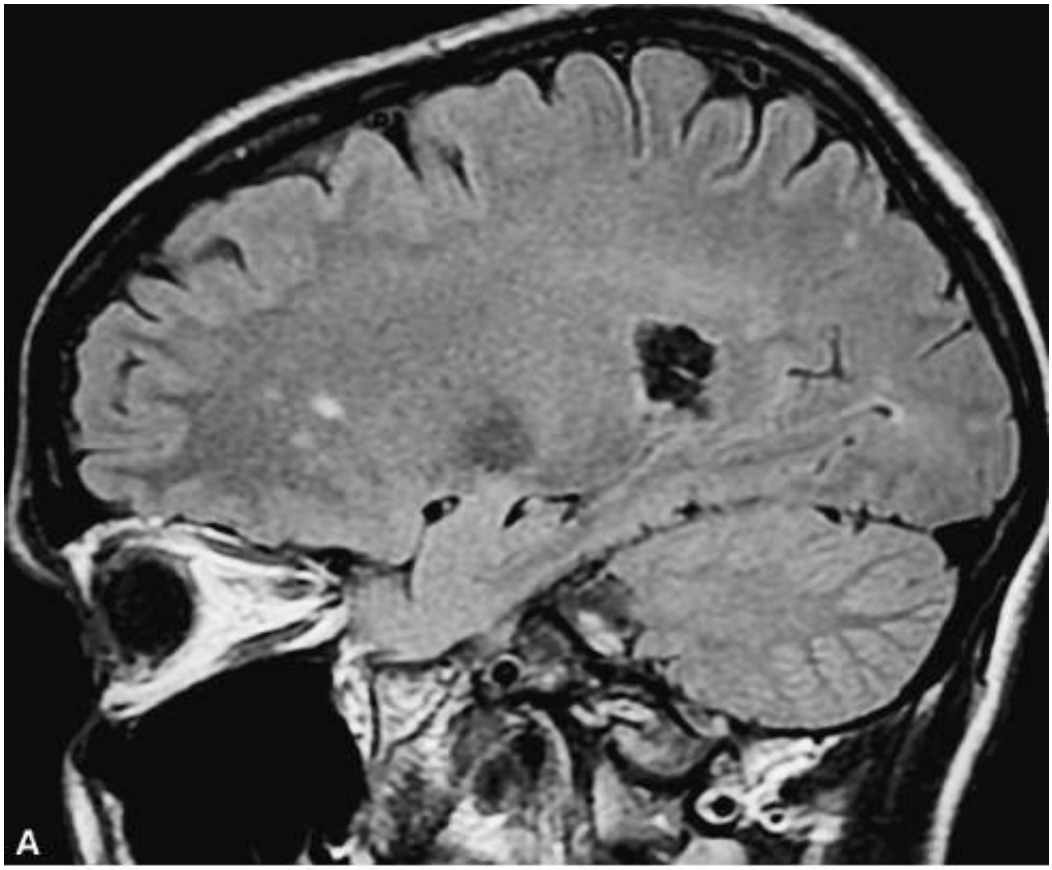

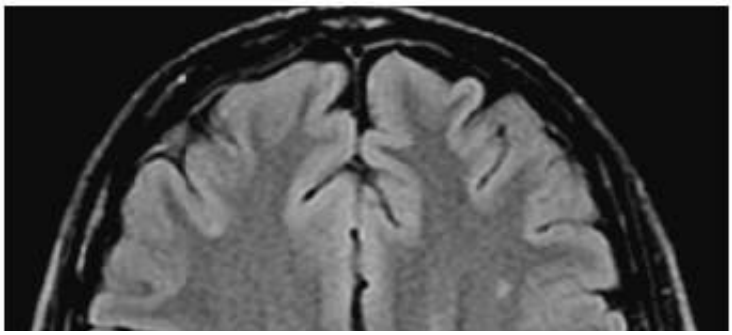

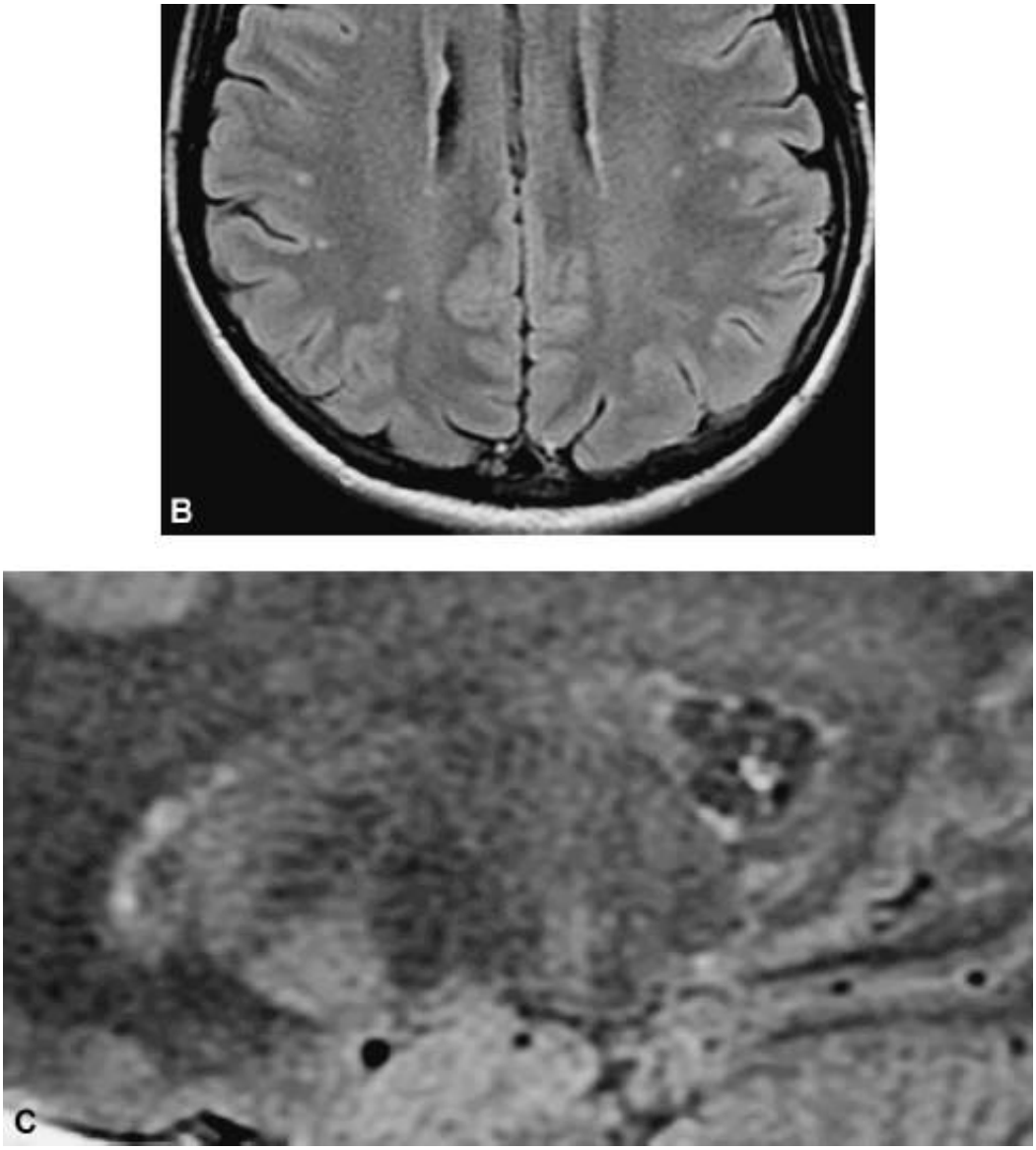

Figura 186.4 Lesões vasculares (tipo venular) em paciente feminina de 47 anos com quadro de tireoidite de Hashimoto com manifestação venular em SNC – encefalite de Hashimoto (*multiple stroke like events*).

Capítulo 187

Disautonomias na Prática Clínica

Jayme Antunes Maciel Jr.

Considerações gerais[1–4]

O termo "disautonomia" é de espectro amplo e concerne ao conjunto de manifestações clínicas autonômicas (ou vegetativas na denominação anterior) advindas de doenças primárias ou secundárias. As doenças primárias afetam predominantemente a componente central (medular, tronco cerebral ou encéfalo), enquanto as doenças secundárias incidem na porção periférica do sistema nervoso autônomo (SNA).

A fisiologia mostra que o sistema nervoso autônomo funciona em sintonia estreita com o meio ambiente, dependente da gravidade, com adaptação postural e metabólica ligada ao ciclo sono-vigília.

A complexidade da vida moderna com deslocamentos rápidos, mudanças de fuso horário, de altitude (mergulhos em profundidade, escalada de montanhas) constituem um desafio aos limites da homeostasia do SNA. Isto é mais evidente na medicina espacial, quando astronautas são obrigados a ficarem por longos períodos em baixas gravidades.

A homeostasia do SNA pode se mostrar insuficiente em idosos, em indivíduos magros e altos, em astênicos e naqueles com esgotamento físico. O repouso no leito por tempo prolongado (apenas 24 h são suficientes) vai exigir cuidados ao levantar, o mesmo acontece em grávidas e gastrectomizados, que podem apresentar sintomas autonômicos quando das mudanças posturais rápidas.

Sintomas e sinais autonômicos posturais também podem se manifestar em pacientes hipovolêmicos, naqueles com anemia hipocrômica, com distúrbios hidreletrolíticos, em hemodiálise crônica, nos casos de anorexia nervosa ou hiperbradicinismo. Isso também pode ser encontrado nos pacientes submetidos à simpatectomia extensa.

O estudo do SNA, pela relevância que têm na homeostasia e no funcionamento harmonioso dos órgãos internos, ainda se mantém desconhecido na prática médica. Isso tem a ver com o recente conhecimento da anatomia e da fisiologia autonômica e de suas complexas interações dependentes de vários hormônios e neuro-hormônios; com os desafios das avaliações funcionais, muitas delas com a utilização de testes farmacológicos, não rotineiros na prática clínica; e com a ausência de ênfase no estudo do SNA no currículo das escolas médicas.

De fato, sintomas e sinais autonômicos são comuns na prática clínica e se revestem de um amplo espectro, tais como:

- Disautonomias secundárias às doenças sistêmicas
- Disautonomias agudas: disautonomias agudas parciais (disautonomia colinérgica pura, hipotensão ortostática simpaticotônica e síndrome de disautonomia primária com corpos de Lewy, lesão do trato intermediolateral e núcleo dorsal do vago); pandisautonomia aguda pura (neuropatia autonômica autoimune aguda ou síndrome de Young e Adams); neuropatia autonômica paraneoplásica (geralmente secundária a carcinoma brônquico de células pequenas); disautonomia na síndrome de Guillain-Barré; disautonomia nas porfirias agudas; botulismo e outras complicações autonômicas infecciosas ou devidas a toxinas
- Disautonomias na infância
- Disautonomias no traumatismo cranioencefálico
- Disautonomias no traumatismo medular
- Disautonomias crônicas de origem neurológica: hipotensão ortostática idiopática (síndrome de Bradbury-Eggleston ou falência autonômica pura – PAF); atrofia multissistêmica ou síndrome de Shy-Drager; síndrome de taquicardia ortostática ou postural; e neuropatia de pequenas fibras

- Distúrbios autonômicos em outras doenças
- Disautonomias familiais e genéticas: neuropatias hereditárias sensitivas e autonômicas (disautonomia familial ou síndrome de Riley-Day; e doença de Thevenard ou tipo I das neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas [HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathy*], neuropatias amiloides com alterações do SNA)
- Síncope.

O SNA está organizado em duas vertentes: o sistema simpático ou torácico e o sistema parassimpático ou craniocaudal. Ambas estão sujeitas à modulação do SNC por meio de estruturas localizadas no tronco cerebral, sistema hipotalâmico e córtex cerebral e de suas interações neuroquímicas múltiplas (Figura 187.1).

A organização anatômica simpática tem origem no trato intermediolateral (corno lateral da medula entre C8 e L2). A partir daí se distribui a vísceras e órgãos do segmento cefálico, aos membros superiores (através do gânglio estelar), ao plexo cardíaco, torácico e abdominal, depois pelo plexo hipogástrico e esplâncnico, por fim se espraiando para as extremidades. A via pré-ganglionar nasce na região centromedular, passa pelas raízes anteriores (ramo comunicante branco mielinizado) e termina no gânglio simpático. A via pós-ganglionar tem início no gânglio simpático e depois de curto trajeto se prolonga através do axônio pós-ganglionar amielínico (ramo comunicante cinzento), terminando nas vísceras, órgãos e extremidades.

O sistema simpático é constituído de duas vias distintas: via aferente do arco reflexo (nervos aferentes somáticos e viscerais que carreiam informações ao hipotálamo); e via eferente do arco reflexo. Ela tem origem no hipotálamo (sob modulação do córtex cerebral) desce pela coluna intermediolateral da medula espinal entre os metâmeros T1 e L2, onde nasce a via periférica pré-ganglionar.

A anatomia do sistema parassimpático tem origem nos núcleos do tronco cerebral (porção cranial: núcleos do III, IV, VII e X pares cranianos, núcleo salivar superior [glândula lacrimal, mucosa nasal, glândulas submandibulares e sublinguais], núcleo intersticial ou de Edinger-Westphal [músculo ciliar e esfíncter pupilar]). Esse sistema é formado de nervos longos, transmetaméricos (que atravessa vários segmentos ou metâmeros da medula raquidiana). O segmento caudal ou sacro (S2-S4) é constituído por neurônio pós-ganglionar curto que termina na parede de vísceras (cólon inferior, bexiga e para a ereção).

O SNA é o responsável pela homeostasia interna e exerce sua função fisiológica por meio do arco reflexo cardiovascular e do regulador central (Tabela 187.1). Inicialmente, pela ação fásica ou rápida provocada pela ativação de barorreceptores em câmaras cardíacas e no seio carotídeo. A partir de vias eferentes periféricas (noradrenérgicas e acetilcolinérgica) restabelece a homeostasia cardiocirculatória por meio da liberação noradrenérgica no segmento venular e arteriolar, bem como cardíaco. Essa dicotomia norepinefrina-acetilcolina ainda é válida, mas longe de expressar a complexidade do SNA cuja modulação fina possibilita a independência dos órgãos internos e seu funcionamento harmonioso.

A primeira fase rápida é seguida por outra, lenta ou retardada, constituída por vias de sistemas humorais (sistema renina-angiotensina-aldosterona, e vasopressina) com o objetivo de manter estável a pressão arterial sistêmica até que nova alteração postural ou epifenômeno ambiental venha a desequilibrar o sistema novamente.

O regulador autonômico central é formado por estruturas anatômicas do tronco cerebral (substância reticular, trato solitário), do hipotálamo (em áreas com falhas da barreira hematencefálica capazes de detectar variações do conteúdo circulante), do sistema límbico e do córtex cerebral (áreas olfatórias, do hipocampo, da amígdala, e do córtex do cíngulo), cuja função é modular a resposta oriunda da ativação do meio interno.

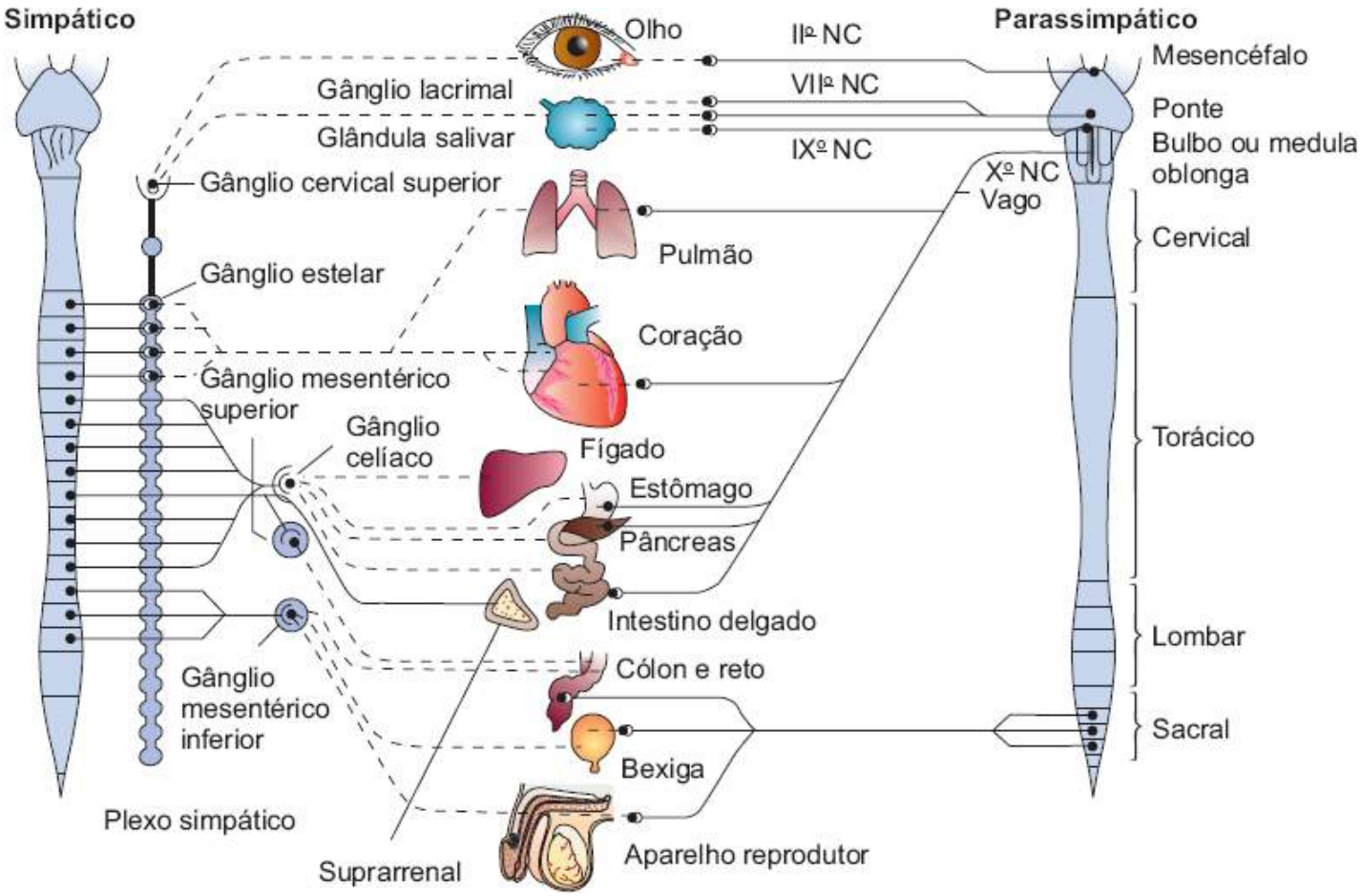

Figura 187.1 Organização anatômica do sistema nervoso autônomo. NC = nervo craniano.

A dicotomia de efeitos antagônicos entre simpático e parassimpático é considerada muito esquemática, pois ambos os sistemas se harmonizam entre si no sentido de produzir a modulação fina da atividade autonômica visceral.

Elementos essenciais para o diagnóstico

É preciso mudar paradigmas e pensar nos distúrbios autonômicos na prática clínica. O tema disautonomias é extenso e complexo devido ao aspecto ubiquitário do sistema nervoso autônomo (SNA). Doenças sistêmicas, metabólicas, traumatismo cranioencefálico (TCE) e medular, endocrinopatias e doenças genéticas podem se manifestar por sintomas e sinais disautonômicos.

A anamnese ativa buscando sintomas e sinais autonômicos, aliada a um exame clínico detalhado e da medida da variação postural da pressão arterial e da frequência cardíaca (FC) em consultório, é fundamental para o diagnóstico de disautonomia.

Tabela 187.1 Funções das áreas do sistema nervoso autônomo.

Área anatômica	Função geral	Manifestação clínica
Córtex medial pré-frontal e insular	Controle dos impulsos provenientes de mecanorreceptores gástricos, quimiorreceptores e barorreceptores arteriais	Arritmia cardíaca
Amígdala	Expressão autonômica das emoções integrando as respostas autonômica e motora	Fenômeno viscerossensorial (p. ex., hiperidrose unilateral) Vômito (foco no lobo temporal esquerdo)

		Despertar da sexualidade
Hipotálamo	Homeostase e coordenação dos ritmos biológicos das respostas autonômica, neuroendócrina e comportamental	Hipotermia e hipertermia Resposta reduzida ao estresse (tempestade autonômica) Insônia
Mesencéfalo	Coordenação autonômica, controlando a dor e os mecanismos de respostas motoras relacionadas com o estresse, agressividade e comportamento reprodutivo	Hipertensão ou hipotensão Arritmias Vômito e dismotilidade intratável Hipoventilação Retenção urinária
Ponte	Conexões das informações viscerossensoriais para o prosencéfalo	–
Núcleo do trato solitário	Conexões das informações viscerossensoriais do vago e glossofaríngeo para outras regiões autonômicas centrais	–
Bulbo (medula oblonga)	Controle cardiovascular e ventilatório através de neurônios pré-motores que regulam os estímulos provenientes dos motoneurônios medulares e pré-ganglionares	Distúrbios ventilatórios do sono (p. ex., apneia e hipoventilação alveolar)

Dados clínicos

A história clínica e o exame físico detalhado, ambos ativos na detecção de sintomas e sinais disautonômicos, deve ser completado pela medida das variações posturais da pressão arterial e da frequência cardíaca no primeiro, segundo e terceiro minutos, se possível com eletrocardiograma ou aparelhos digitais de medida, com o objetivo de detectar pacientes com alto risco de disautonomia.

Avaliação inicial

No consultório o exame deve observar:

- Área(s) de hipossudação ou de anidrose; modificações pupilares (pupila de Adie), modificações de fâneros, da temperatura e coloração da pele
- Medida da pressão arterial (PA) após 5 min de repouso deitado (clinostatismo) seguida da verticalização do paciente que deve ser acompanhada de novas medidas em 1, 2 e 3 min (ortostatismo) para diagnosticar a hipotensão ortostática ou postural. É recomendável o uso de aparelho digital com o objetivo de facilitar a medida da pressão arterial e da frequência cardíaca. Deve-se observar a ocorrência de sintomas autonômicos posturais (tonturas, lipotimia ou síncope). A hipotensão ortostática ou postural é definida pela queda da PA sistólica > 20 mmHg, sem taquicardia compensatória, quando da mudança para a posição de pé. Esta definição inclui ainda a queda da PA diastólica de pelo menos 10 mmHg nos primeiros três minutos que se seguem ao ortostatismo (Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome).[1] Não é incomum observar pico hipertensivo quando do retorno ao leito, indicando falha na homeostasia vagal e/ou ligada ao sistema renina-angiotensina-vasopressina

- ECG de repouso com derivação D2 longa e repetir quando verticalizar o paciente para a medida da variação R-R, cuja presença sugere disautonomia cardíaca (muito comum na disautonomia cardíaca ligada ao diabetes tipo 2)[2]
- Pupilometria e/ou teste de colírios.

Sintomas e sinais

Os sintomas e sinais disautonômicos são divididos em:

- Sintomas gerais: intolerância ao calor, rubor facial ao mudar de postura (deitado para de pé), palidez facial quando de mudanças posturais, relato de diminuição da transpiração, sudorese pós-prandial
- Sintomas de alteração da homeostasia cardiocirculatória: tonturas, lipotimia ou síncope, intolerância ao exercício físico, hipossudação
- Manifestações posturais reversíveis quando do retorno ao leito, tais como sensação de fraqueza, de desfalecimento, tontura ou escurecimento visual. A hipotensão ortostática ou postural pode levar à invalidez, mas frequentemente pode ser assintomática e confundida com hipoglicemia; pode ser piorada por medicamentos, tais como vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, trazodona e insulina
- Sintomas de natureza vesical (urgência ou incontinência urinária, polaciúria noturna e diurna), anal (constipação intestinal, urgência, incontinência) e sexual (impotência, ausência de ereção durante o sono)
- Taquicardia de repouso (100 ou 130 bpm, um dos sinais habituais da neuropatia autonômica diabética)[3,4]
- Sinais de má regulação autonômica (a neuropatia diabética autonômica é acompanhada de aumento do tônus simpático durante o sono com hipertensão arterial e alta frequência de hipertrofia ventricular, ambas com complicações fatais ou não fatais, inclusive acidente vascular cerebral).[3,4]

Exame físico

O exame físico detalhado deve atentar para modificações pupilares (pupila de Adie, verificação do *hippus* pupilar, responsividade à luz, se possível fazer teste dos colírios), da sudorese (se possível utilizar talco iodado), modificações dos fâneros e da textura da pele. Mas, o sinal mais evidente é a hipotensão ortostática com pelo menos 3 min em pé (redução de pelo menos 30 mmHg da pressão sistólica ou de 10 mmHg da pressão diastólica).[1]

O exame neurológico deve procurar sinais de parkinsonismo (bradicinesia com rigidez (hipertonia plástica, sinal da roda denteada com predomínio proximal, tremor de repouso ou instabilidade postural); sinais cerebelares (ataxia da marcha com disartria cerebelar – fala escandida, ataxia de membros (dismetria, disdiadococinesia, hipotonia sem hiperelasticidade, reflexos pendulares, distúrbios oculomotores cerebelares); sinais piramidais (hipertonia elástica com predomínio distal, exaltação de reflexos, sinal de Babinski).

Exames laboratoriais

Nas disautonomias, os exames laboratoriais podem ser divididos em grupos:

- Provas ou testes funcionais para avaliação do reflexo cardiovascular (Figura 187.2 e Tabela 187.2).

A realização e a interpretação das provas funcionais autonômicas são difíceis. Dependem de treinamento específico e de infraestrutura de laboratório funcional.

Por meio de testes farmacológicos, elas visam detectar a integridade do arco reflexo cardiocirculatório (são usadas provas de infusão com epinefrina [Epi], norepinefrina [NE], isoprenalina ou tiramina). Na falência autonômica pura (PAF) e na atrofia multissistêmica observa-se hipersensibilidade do receptor simpático com elevação exagerada da pressão arterial. O teste da clonidina (estimulador do hormônio do crescimento – GH) possibilita distinguir PAF de atrofia multissistêmica pela liberação exagerada de GH

- Testes laboratoriais: o estudo laboratorial das variações posturais da dosagem de epinefrina, de norepinefrina, da aldosterona e da renina plasmática é importante na compreensão da topografia do nível lesional do arco reflexo nas disautonomias. A NE é o neurotransmissor simpático por excelência. Nas lesões do sistema simpático não é observado aumento da NE depois de 10 min de ortostatismo quando comparado ao repouso. Na hipotensão ortostática idiopática ou falência autonômica pura (PAF, *pure autonomic failure*) registra-se uma redução dos níveis plasmáticos já no período de repouso, enquanto na atrofia multissistêmica, a taxa em repouso encontra-se normal.

Na deficiência de dopamina b-hidroxilase, os níveis plasmáticos de NE e Epi geralmente são muito baixos ou mesmo indetectáveis, enquanto a dosagem da dopamina encontra-se muito alta, e o diagnóstico confirmatório é feito através da ausência da dopamina b-hidroxilase no plasma.

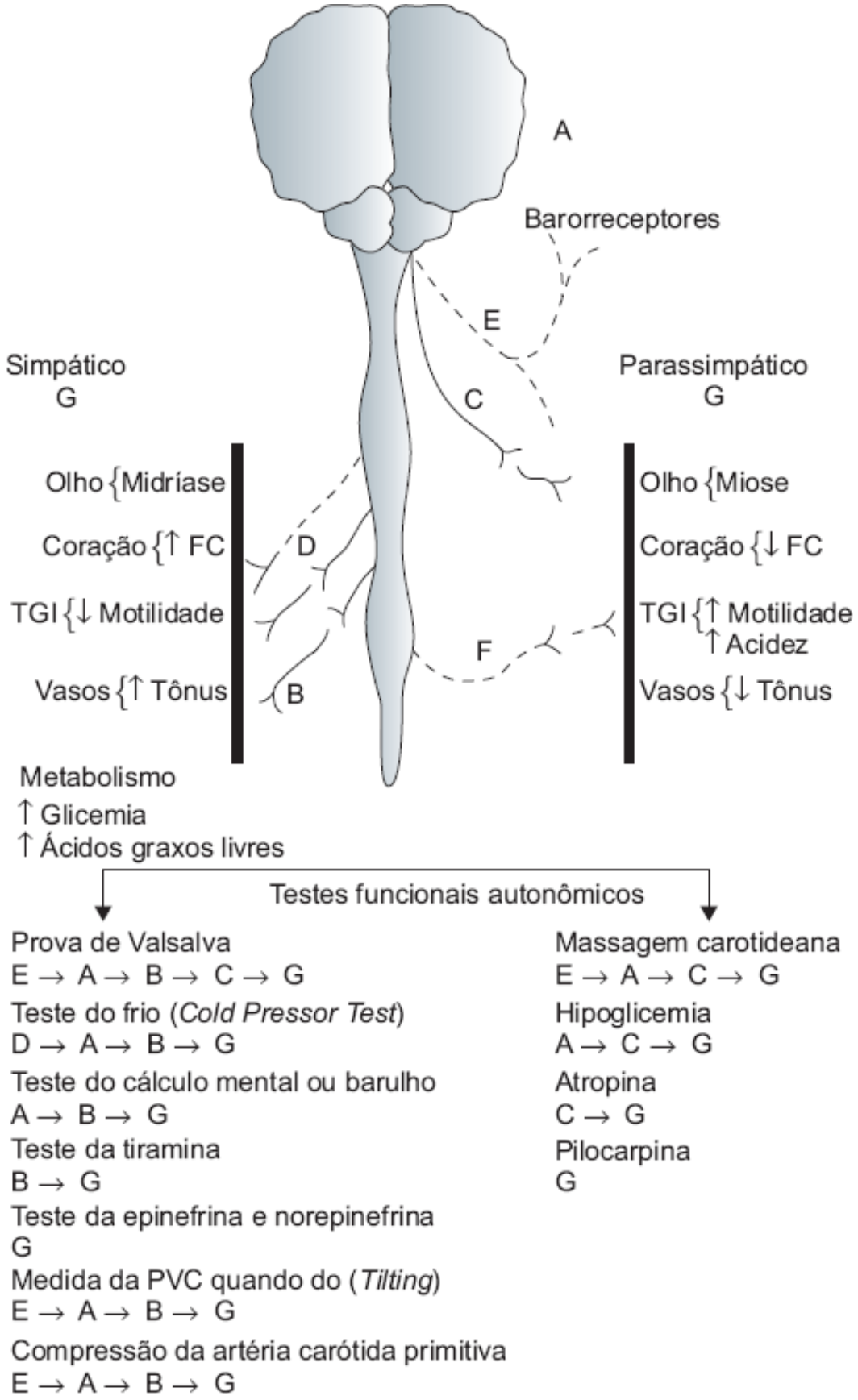

Figura 187.2 Provas e testes funcionais para avaliação do reflexo cardiovascular. FC = frequência cardíaca; PVC = pressão venosa central; TGI = trato gastrintestinal.

Tabela 187.2 Balanço simpático/parassimpático (VLFP/HFP).

Parassimpático	Simpático

Frequência cardíaca de repouso	Frequência cardíaca de repouso
Variação batimento por batimento durante a respiração profunda (relação E:I)	Análise espectral da variação da frequência cardíaca revela frequências muito baixas (VLFP; 0,003 a 0,04 Hz)
Taxa de variação da frequência cardíaca em relação ao repouso 30/15	Pressão arterial ortostática: PA sistólica e diastólica
Teste de Valsalva	Teste da contração isométrica mantida (*Handgrip Test*)
Análise espectral da variação da frequência cardíaca	Teste ao frio (*Cold Pressor Test*)
Altas frequências (HFP; 0,15 a 0,40 Hz)	Teste do cálculo mental ou barulho intenso
Miose na pupilometria	Midríase na pupilometria
	Resposta galvânica simpática da pele (colinérgica)
	Sudorometria (colinérgica)
	Fluxo vascular cutâneo (peptidérgica)

No indivíduo normal a passagem ao ortostatismo provoca incremento do sistema renina-angiotensina com aumento da atividade da renina plasmática. Na PAF observa-se elevação exagerada da atividade da renina, e mesmo da aldosterona, após 10 min em posição de pé

- Cintigrafia ao I-123 meta-iodobenzilguanidina (MIBG): bom método de avaliação da inervação simpática periférica (o MIBG é um análogo da NE que ao ser captado pelas terminações simpáticas periféricas pode ser medido por cintigrafia), sobretudo na avaliação da inervação simpática cardíaca na doença de Parkinson e nas neuropatias autonômicas diabéticas.

Diagnóstico por imagem

Nas degenerações primárias do SNC acompanhadas de disautonomia (doença de Parkinson; no diagnóstico diferencial da atrofia multissistêmica (atrofia olivopontocerebelar [AOPC]; degeneração estriatonígrica [DSN] e algumas formas de demência, como a demência por corpos de Lewy e demência frontotemporal) o exame de ressonância magnética cerebral e a tomografia computadorizada de fóton único (SPECT ECD Tc99m) são úteis na detecção da atrofia de núcleos da base, tronco cerebral, pedúnculo cerebelar ou então pela evidência de hipodistribuição do radiofármaco no córtex frontal ou temporoparietal no caso das demências.

Diagnóstico diferencial

Disautonomias secundárias às doenças sistêmicas

As disautonomias secundárias às doenças sistêmicas serão explicadas a seguir.

- **Disautonomia diabética ou neuropatia autonômica diabética (NAD).** É frequentemente observada durante o curso clínico do diabetes e em geral se associa às diferentes formas de neuropatia periférica diabética que muitas vezes podem não ser diagnosticadas. Hiperidrose de membros superiores e da face, com anidrose de membros inferiores ocorrendo no período pós-prandial, é sugestiva de NAD. Alterações pupilares são observadas em 25% dos pacientes com NAD. Diminuição do reflexo à luz e do *hippus* pupilar bem como resposta midriática aumentada ao colírio de fenilefrina também são comuns. Ptose palpebral pode ser encontrada. A ocorrência da NAD é um fator prognóstico negativo[5] com sobrevida em 5 anos de 45% (contra 80% nos casos de diabetes sem disautonomia).

Os sintomas e sinais mais frequentemente observados na NAD são: taquicardia de repouso (90 a 100 bpm, frequentemente 130 bpm);[3–5] hipotensão ortostática, sobretudo pós-prandial; intolerância ao exercício; edema de membros inferiores devido à falência do tônus simpático vasoconstritor; síndrome de morte súbita secundária a infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmia cardíaca ou falência respiratória; labilidade cardiovascular

intraoperatória e infarto silencioso do miocárdio (57 vezes mais frequente em diabéticos com NAD). Seu conhecimento é fundamental, pois aumenta o risco de mortalidade nesses pacientes.

O diagnóstico da NAD é importante porque implica cuidados no uso de medicamentos que interferem na atividade do SNA, e quando de anestesia geral (aumento das complicações secundárias à hipoxia ligada à desinervação de quimiorreceptores).[3–5]

A disautonomia digestiva geralmente é silenciosa ou paucissintomática: diminuição do peristaltismo, gastroparesia, disfagia, náuseas, queimação epigástrica, constipação intestinal ou, mais raramente, diarreia.

Os distúrbios urinários (bexiga neurogênica) caracterizam-se pela perda da sensação e da capacidade de esvaziamento vesical (aumento do volume residual). A impotência sexual ocorre em 50% dos homens com NAD. Distúrbios ejaculatórios com ejaculação retrógrada também são frequentes.

A desinervação simpática é seguida pela desinervação parassimpática na NAD. Três testes funcionais parassimpáticos são recomendados: modificação da frequência cardíaca pela respiração profunda, teste de Valsalva, e relação 30/15 (registro da FC até 60 batimentos cardíacos após o paciente assumir a posição ortostática, observando no ECG a relação do intervalo RR do 30º batimento em relação ao 15º a partir do início da manobra (relação 30/15), sendo considerado normal > 1,04 e anormal < 1,00). A detecção da hipotensão postural entre 1 e 3 min, e a resposta da PA e da FC ao teste do exercício isométrico com dinamômetro (*handgrip*) constituem os testes funcionais da vertente simpática do arco reflexo. Pelo menos um destes testes encontra-se anormal em aproximadamente 75% dos pacientes com NAD.

Disautonomias agudas

As disautonomias agudas estão descritas a seguir.

▸ **Disautonomias agudas parciais.** As manifestações clínicas são polimórficas na dependência da distribuição ubiquitária do SNA, incluindo hipotensão ortostática, anidrose, pupilas não reativas, diminuição do lacrimejamento e da salivação, paresia gastrintestinal e distúrbios geniturinários.

A *disautonomia colinérgica pura* é uma condição rara caracterizada pela ocorrência de hemácias anormais na corrente circulatória e na medula óssea – anemia levando ao desenvolvimento de leucemia mielogênica aguda. Os sintomas são mais intensos na forma aguda que na crônica. Sintomas de fraqueza, fadiga respiratória ao exercício, dor óssea, dor abdominal, sangramento nasal e gengival, palidez, pequenas manchas róseas, contusões, linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, necrose focal do baço, aumento dos níveis de gamaglobulinas no sangue, teste de Coombs positivo, trombocitopenia e leucopenia são a regra. O efeito terapêutico dos corticoides é limitado. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com o botulismo, a intoxicação por beladona, com a síndrome de Gougerot-Sjögren, e em certos casos de obstrução intestinal.

A *hipotensão ortostática simpaticotônica* é outra forma de disautonomia parcial adquirida lembrando a síndrome de taquicardia postural. Diferente do habitual, a hipotensão postural vem acompanhada de taquicardia testemunhando a normalidade da inervação simpática do coração. O quadro clínico é oriundo da lesão dos neurônios simpáticos torácicos e lombares (os reflexos vasomotores da palma da mão e os níveis plasmáticos de NE estão normais). Essa disautonomia sobrevém após episódio viral, perda acentuada de peso em alcoólatras e desnutridos, ou depois de radioterapia.

▸ **Pandisautonomia aguda pura ou neuropatia autonômica autoimune aguda ou síndrome de Young e Adams.** Ocorre geralmente após um episódio febril, geralmente viral, acompanhado de distúrbio visual e de curso monofásico. A disautonomia simpática se expressa por hipotensão ortostática, anidrose e ausência de dilatação pupilar, de ejaculação e de piloereção. As manifestações parassimpáticas são: diminuição da secreção lacrimal, salivar, nasal e orofaríngea, associada a perda da constrição pupilar, atonia vesical e ausência de ereção. A origem autoimune é semelhante à que ocorre nas disautonomias da síndrome de Guillain-Barré ou das disautonomias paraneoplásicas com anticorpos anti-Hu (anti-ANNA-1). Em 50% dos casos de pandisautonomia aguda pura são encontrados níveis elevados de anticorpos antirreceptor nicotínico ganglionar da acetilcolina em estreita relação com a gravidade do quadro clínico. Esses anticorpos não são específicos da pandisautonomia aguda pura e podem ser titulados em valores mais baixos nos casos de cronificação da pandisautonomia, bem como podem também ser encontrados nas disautonomias paraneoplásicas e na síndrome de taquicardia postural.

▸ **Neuropatia autonômica paraneoplásica.** Manifesta-se por sintomas agudos e subagudos de neuropatia autonômica, associada à gastroparalisia grave ou uma pseudo-obstrução intestinal. Os exames radiológicos mostram

uma estase digestiva completa e a pesquisa de anticorpos anti-Hu geralmente é positiva (câncer brônquico de pequenas células). Outros anticorpos podem estar positivos: CRMP-5 (anticorpo mediador da proteína-5 da resposta à colapsina), PCA-2 (anticorpos anticélulas de Purkinje), ANNA-2 (anticorpo nuclear antineural 2) e anticorpos antirreceptor da acetilcolina ganglionar. A ocorrência de anticorpos anti-Hu (anti-ANNA-1) está presente em 80% dos carcinomas brônquicos de pequenas células.

- **Disautonomia na síndrome de Guillain-Barré.** Pode ser muito grave e se manifesta por distúrbios cardiovasculares (hipotensão, taquicardia, às vezes bradicardia, parada cardíaca, e flutuações importantes da pressão arterial) e da motilidade gastrintestinal. Nos casos mais graves, sob ventilação mecânica, a disautonomia pode ser uma das causas de óbito. Os sintomas e sinais autonômicos geralmente regridem com a melhora da polirradiculoneurite.
- **Disautonomia nas porfirias agudas.** Intermitentes e na porfiria variegata os sintomas autonômicos são frequentes (náuseas, vômitos, constipação intestinal ou diarreia, taquicardia, hipotensão ou hipertensão arterial e distúrbios da sudorese). Na fase sintomática, a relação 30/15 e o teste *handgrip* são os mais usados e frequentemente apresentam resultados anormais. Na fase de remissão os distúrbios autonômicos são mais raros e as anomalias do teste de relação 30/15 e do Valsalva são mais frequentemente patológicas.
- **Botulismo e outras complicações autonômicas infecciosas ou devidas a toxinas.** O botulismo ocorre pela ingestão de alimentos contaminados pelo *Clostridium botulinum* e os sintomas cardinais são os distúrbios visuais e a fraqueza muscular. O acometimento do SNA no botulismo é unicamente parassimpático: anidrose, ressecamento ocular e bucal, constipação intestinal com íleo paralítico e retenção vesical. A hipotensão postural e os distúrbios cardiovagais são habituais.

Outras doenças infecciosas ou relacionadas com a liberação de toxinas, tais como doença de Chagas, difteria (síndrome sistêmica), AIDS, hanseníase e raiva podem vir acompanhadas de sintomas e sinais disautonômicos.

Disautonomia na infância

Queixas ortostáticas de síncope, sintomas gastrintestinais, distúrbios do sono, cefaleias, sintomas urinários, dor crônica e sintomas tipo Raynaud podem ser encontradas em crianças com síndrome de taquicardia postural ortostática.

Os principais tipos de disautonomia na infância estão relacionados a seguir.

- **Deficiência de dopamina b-hidroxilase.** É uma disautonomia relacionada com uma anomalia do cromossomo 9 (gene da DBH) que tem início na infância e se manifesta por episódios de hipotensão ortostática e de hipoglicemia recidivante, ptose e hipotonia muscular. Esta disautonomia é secundária à insuficiência da suprarrenal e consequente defeito na síntese noradrenérgica. O tratamento com L-DOPS (L-treo-3,4-di-hidroxifenilserina) melhora a hipotensão postural.
- **Neuropatias hereditárias sensitivas e autônomas.** Este é um grupo heterogêneo de doenças ligadas ao desenvolvimento, cuja disautonomia está mesclada com a neuropatia sensitiva. Como a maioria dessas afecções tem o gene estudado serão analisadas no grupo das disautonomias familiais e genéticas.
- **Síndrome de taquicardia postural (POTS em inglês).**

Disautonomia no traumatismo cranioencefálico[6–9]

O manejo clínico da disautonomia no TCE grave (escala de coma de Glasgow ≤ 8 na admissão) constitui um desafio pelo pouco conhecimento de seus mecanismos. A frequência deste tipo de complicação do TCE é baixa, mas o diagnóstico tardio da disautonomia paroxística no TCE grave aumenta a morbidade.

A disautonomia do TCE grave é caracterizada por paroxismos de taquicardia, taquipneia, febre de origem central, sudorese profusa, hipertensão arterial, hipertonia muscular acompanhada de postura em decorticação ou descerebração. Os sintomas e sinais disautonômicos paroxísticos podem ser desencadeados por estímulos ambientais. Ela pode ser minimizada pela ação de vários neurotransmissores.

O diagnóstico da disautonomia em pacientes com TCE grave pode ser realizado pela variação da FC após estímulo nociceptivo (pinçamento do mamilo ou dos músculos adutores das coxas, digitopressão no ângulo da mandíbula) que vem acompanhado de hiper-resposta simpática (16% de aumento da FC contra 8% nos normoautonômicos).

A disautonomia paroxística do TCE grave pode ser subdividida em hiperatividade autonômica paroxística caracterizada pela hiperatividade simpática relativamente pura, condição mais frequente e distúrbios de natureza mista com sintomas e sinais de participação parassimpática e simpática.

Existem várias evidências fisiopatogênicas a favor da teoria da síndrome de desconexão com liberação de um ou mais mecanismos excitatórios provenientes dos centros de controle central localizados na porção superior do tronco cerebral (mesencéfalo) e diencéfalo. Por outro lado, a ação inibitória destes centros pode ser modificada pela desconexão com os centros inferiores, produzindo sua liberação paroxística. A disautonomia do TCE grave secundária à lesão estrutural ou funcional (p. ex., hipertensão intracraniana ou bloqueio de neurotransmissores) é a origem da disautonomia paroxística do TCE grave. A progressão lesional do TCE para o mesencéfalo ou diencéfalo tem relação direta com a hiperatividade simpática paroxística nesses casos.

Disautonomia no traumatismo medular[10]

As complicações cardiovasculares na fase aguda do traumatismo medular exigem atenção médica imediata visando reduzir a morbidade e a mortalidade. Hipotensão arterial (supina e postural), disreflexia autonômica e arritmias cardíacas (bradicardia persistente) são atribuídas à perda do controle simpático supraespinal em pacientes com secção medular em T6 ou superior.

As recomendações (*guidelines*) das sociedades de especialistas são:

- Monitoramento cardíaco e hemodinâmico
- Pressão arterial média deve ser estabilizada em 85 mmHg na fase hiperaguda (primeira semana)
- Diagnóstico precoce e tratamento adequado do choque neurogênico e das arritmias cardíacas
- Diagnóstico e tratamento precoce da disautonomia autonômica paroxística.

Por outro lado, esses pacientes apresentam risco maior de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Essas complicações são devidas à perda da mobilidade, mas também pela possibilidade de alteração da atividade fibrinolítica, da função plaquetária anormal e/ou pela redução dos mecanismos circadianos da hemostasia e fibrinólise. Recomenda-se trombofilaxia por meio de métodos mecânicos e da utilização de anticoagulantes (heparina de baixo peso molecular) no período agudo do traumatismo medular grave que deve se estender pelo prazo de 3 meses em função da gravidade e do nível lesional. Portanto, é de fundamental importância o diagnóstico das complicações autonômicas na fase aguda do trauma medular grave, pois repercute no acompanhamento, otimiza a reabilitação e a recuperação desses pacientes.

Disautonomias crônicas de origem neurológica

As disautonomias crônicas de origem neurológica podem ser divididas da seguinte maneira:

▸ **Hipotensão ortostática idiopática (síndrome de Bradbury-Eggleston ou falência autonômica pura – PAF).** É devida a degeneração dos neurônios pré-ganglionares simpático do trato intermediolateral toracolombar ocasionando a desinervação da musculatura lisa e das glândulas. Ocorre no adulto jovem e se manifesta por hipotensão postural acompanhada de vários sintomas (distúrbios visuais, tonturas ou sensações vertiginosas, ou síncope).

▸ **Atrofia multissistêmica.** Também conhecida por síndrome ou doença de Shy-Drager, é uma doença esporádica do adulto (> 30 anos de idade) que se inicia por sintomas autonômicos (intolerância ao calor, diminuição da sudorese, impotência e distúrbios vesicoesfincterianos e sintomas lipotímicos quando das mudanças de postura clino-ortostática) que precedem em 3,5 anos o aparecimento da síndrome neurológica (extrapiramidal do tipo parkinsoniano [bradicinesia com tremor de repouso, hipertonia elástica e instabilidade postural], cerebelar [disartria, ataxia de membros ou distúrbio oculomotor cerebelar], e piramidal [hiper-reflexia e sinal de Babinski] ou mais raramente estridor laríngeo).[11] A resposta dos sintomas e sinais parkinsonianos a L-DOPA é muito limitada. A RNM cerebral pode evidenciar atrofia putaminal, do pedúnculo cerebelar médio e da ponte. Na PET com [18F] fluorodeoxiglicose (FDG-PET) é comum encontrar hipometabolismo putaminal, cerebelar e no tronco cerebral.[15]

▸ **Síndrome de taquicardia ortostática ou postural.**[11] Tem seu início entre 15 e 50 anos de idade, predominando no sexo feminino, e pode ser aguda ou subaguda, ocorrendo, geralmente, após uma infecção viral. O curso evolutivo é crônico e a semiologia autonômica é composta de xeroftalmia, boca seca, náuseas e vômitos e

cianose periférica. Os testes ortostáticos mostram taquicardia acentuada. O teste de Valsalva é sugestivo de lesão da componente vasoconstritora barorreflexa e o teste de sudorese é compatível com lesão simpática pós-ganglionar. Os níveis plasmáticos da NE estão normais em repouso e se elevam quando do ortostatismo.

▸ **Neuropatia de fibras pequenas.** As neuropatias distais do tipo pequenas fibras geralmente estão associadas a disautonomia com distúrbios vasomotores do tipo Raynaud, cianose e distúrbios da sudação. A etiologia tem relação com a diminuição da densidade das pequenas fibras epidérmicas.

Distúrbios autonômicos em outras doenças

Na *doença de Parkinson* os distúrbios autonômicos foram descritos desde os primeiros relatos (hipersalivação, sudorese mais frequente que anidrose e distúrbios esfincterianos). Geralmente a disautonomia parkinsoniana ocorre desde o início, mas parece mais frequente nas formas acineto-hipertônicas. A disautonomia do sistema cardiovascular é mais frequentemente diagnosticada pela medida sistemática da variação postural da PA e da FC do que referida por meio de sintomas autonômicos. A hipotensão postural está relacionada com a perda celular e ocorrência de corpos de Lewy nos gânglios simpáticos. Não raro são detectados anticorpos circulantes antigânglios simpáticos, sem correlação entre o nível plasmático e a intensidade da hipotensão ortostática. A hipertensão arterial é mais rara na doença de Parkinson em relação à população em geral. Quando existe, tem relação com a fase "Off".

A resposta pressiva ao estresse e o cálculo mental estão anormais, acontecendo o mesmo com a prova de Valsalva.

Doença de Alzheimer e *demência por corpos de Lewy* (DCL): a doença de Alzheimer é a etiologia mais frequente dentre as demências degenerativas primárias. Na doença de Alzheimer os testes cardiovasculares revelam hiperatividade simpática acompanhada de hipoatividade parassimpática. Os níveis plasmáticos da acetilcolinesterase estão elevados, mas as taxas de acetilcolina estão reduzidas nas hemácias.

A demência por corpos de Lewy é a segunda causa mais comum de demência primária. É caracterizada por quadro demencial em que prevalece o distúrbio inicial da atenção e da percepção visual associado a distúrbios neuropsiquiátricos (delírio, alucinações e delusões). Depois de 1 ano da instalação aparecem os primeiros sinais de comprometimento extrapiramidal (síndrome parkinsoniana atípica com rigidez e acinesia) e autonômico (quedas frequentes, síncope, perda transitória da consciência, hipersensibilidade aos neurolépticos, delusões sistematizadas e outras modalidades sensoriais de alucinação, e distúrbio comportamental do sono REM) e hipotensão postural. O diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e doença de Parkinson tem como base o quadro neurológico e o exame físico.

O tratamento dos sintomas e sinais da DCL está resumido na Tabela 187.3.

A disautonomia secundária a infartos múltiplos (hipotensão ortostática, distúrbios térmicos de origem hipotalâmica, síndrome de Claude-Bernard-Horner [especialmente na síndrome de Wallenberg ou nas síndromes talâmicas]) pode ser observada em pacientes com infartos cerebrais múltiplos.

Disautonomias familiais e genéticas

As disautonomias genéticas são condições raras. Manifestam-se por sintomas sensitivos, autonômicos, miopáticos, bem como pela deficiência de neurotransmissores, por alterações cromossômicas e por depósito metabólico ou alterações endocrinológicas.

A *síndrome de Stüve-Wiedemann* é uma disautonomia que se manifesta por instabilidade da temperatura que leva à morte neonatal ou nos primeiros anos de vida (apenas 16 casos com até 16 anos de vida foram relatados). É acompanhada de alterações esqueléticas (estatura baixa, ossos longos deformados e abaulados, deformações graves da coluna vertebral, contraturas e fraturas espontâneas), insuficiência respiratória neonatal e dificuldade de sucção e deglutição. É uma condição recessiva autonômica provocada por mutações no gene do receptor inibidor leucêmico (LIFR).

Tabela 187.3 Tratamento dos sintomas e sinais da demência por corpos de Lewy.

Sintoma	Medicação indicada	Não usar	Objetivos da terapêutica	Efeitos adversos

Delirium	Inibidores da colinesterase	Antipsicóticos (neurolépticos com alta afinidade por D2, como haloperidol)	Diminuir flutuações da cognição	Gastrintestinais, raramente aumento do parkinsonismo
Demência	Inibidores da colinesterase	Antipsicóticos (neurolépticos com alta afinidade por D2, como haloperidol)	Melhora da cognição	Gastrintestinais, raramente aumento do parkinsonismo
Parkinsonismo	Levodopa + carbidopa	Anticolinérgicos, antimuscarínicos	Melhora da mobilidade	Alucinações visuais, delusões, hipotensão postural, gastrintestinais
Distúrbios comportamentais do sono REM	Clonazepam	–	Melhora do sono	Ataxia, sedação matinal
Alucinações visuais	Inibidores da colinesterase	Antipsicóticos (neurolépticos com alta afinidade por D2, como haloperidol)	Reduzir o número de alucinações	Gastrintestinais, raramente aumento do parkinsonismo

Adaptada de Franc C. Dementia with Lewy bodies. Review of diagnosis and pharmacologic management. Can Fam Physician 2003;49:1305; e Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: An emerging disease. AFP 2006;73(7):1223-1229.

A *síndrome de Riley-Day* é uma disautonomia familial de transmissão autossômica recessiva, ligada ao cromossomo 9q31, frequentemente observada em judeus asquenazes. Os primeiros sintomas se iniciam no nascimento com dificuldade de sucção e deglutição, retardamento do crescimento e episódios febris. A secreção lacrimal está ausente e vem acompanhada de ulcerações da córnea. A semiologia disautonômica é constituída de eritemas ao exercício, hipersudorese, síncopes, hipotensão ortostática, anasalamento da voz e distúrbios gastrintestinais que vêm acompanhados de anomalias renais e esqueléticas e de neuropatia periférica.

Síncope[13,14]

A anamnese e o exame físico cuidadoso acompanhado de investigação laboratorial adequada podem determinar a etiologia da síncope em 50% quiçá 80% dos pacientes.

Pacientes com doenças cardíacas ou neurológicas (p. ex., malformações craniocervicais, doença de Chiari tipo II, tumor cerebral, sobretudo em fossa posterior, infartos cerebrais múltiplos, atrofia de múltiplos sistemas) são mais suscetíveis às complicações advindas da síncope e devem ser hospitalizados.

A síncope é um sintoma/sinal complexo caracterizado por perda breve da consciência associada à impossibilidade de manutenção do tônus postural com recuperação completa sem intervenção médica. Distingue-se da vertigem, das crises epilépticas, do coma e de outros estados de consciência alterado pela ocorrência de outros sintomas e sinais nestas doenças. A síncope é sintoma/sinal que frequentemente leva o paciente ao serviço de emergência médica (1 a 1,5% dos atendimentos anuais e mais de 6% das internações hospitalares; American College of Emergency Physician [ACEP] guidelines). Nos EUA os gastos anuais de hospitalização por síncope são estimados em mais de US$ 2 bilhões.

As causas de síncope incluem todos os processos etiopatológicos que diminuem transitoriamente a perfusão vascular cerebral.

A ocorrência de sintomas associados à síncope (p. ex., cardíacos, neurológicos, abdominais ou respiratórios) pode facilitar o diagnóstico etiológico de doenças tais como evento coronário agudo, dissecção aórtica, embolia pulmonar, epilepsia, gravidez ectópica ou hemorragia gastrintestinal.

Diante de paciente com síncope, o médico assistente deve seguir as normas propostas pelo Colégio Americano de Medicina de Emergência (American College of Emergency Physician [ACEP] guidelines).

Tratamento

O tratamento das disautonomias deve ter como objetivo a doença de base e o tratamento da hipotensão ortostática. O tratamento da hipotensão ortostática, por meios mecânicos (uso de meia elástica ou de roupas como as usadas por astronautas) ou farmacológicos ainda deixa muito a desejar.

Tratamento farmacológico da hipotensão ortostática

Midodrina

A midodrina é o único agonista periférico seletivo do adrenorreceptor a_1 aprovado pela FDA americana para o tratamento da hipotensão ortostática em doses de 2,5 a 10 mg 3 vezes/dia. Ela não atravessa a barreira hematencefálica e os efeitos adversos mais frequentes são: piloereção, prurido, parestesias, retenção urinária e hipertensão arterial em posição supina.

Acetato de fludrocortisona

O acetato de fludrocortisona (mineralocorticoide sintético de longa duração) provoca a expansão plasmática e aumenta a sensibilidade vascular às catecolaminas circulantes. O efeito benéfico sobre a hipotensão ortostática se inicia ao final de 1 a 2 semanas. Os efeitos adversos mais comumente encontrados são: hipertensão arterial de decúbito, hipocalemia e hipomagnesemia. Em pacientes com sinais de cardiopatia congestiva o acetato de fludrocortisona deve ser usado com precaução ou então não ser utilizado devido ao risco de falência congestiva. O tratamento com fludrocortisona deve ser iniciado com a dose de 0,05 mg ao deitar e sua posologia ser aumentada progressivamente, cuja dose diária de 0,2 mg não deve ser ultrapassada (doses diárias de 0,3 a 0,4 mg/dia usadas em casos refratários estão associadas a alto risco de hipocalemia, retenção hídrica excessiva, hipertensão arterial e falência cardíaca congestiva).

Eritropoetina

A eritropoetina pode ser usada no controle da hipotensão postural, apesar do desconhecimento dos mecanismos de sua ação pressórica (possivelmente pelo aumento da massa celular e do volume sanguíneo central, da correção da anemia normocrômica e normocítica que frequentemente está associada aos casos graves de neuropatia autonômica diabética, e direta ou indiretamente pela interação da hemoglobina sob o leito vascular e sob o óxido nítrico). A eritropoetina pode ser usada pela via subcutânea ou intravenosa na posologia de 25 a 75 unidades/kg três vezes durante a semana até que o hematócrito se normalize e então manter posologia menor (± 25 unidades/kg 3 vezes/semana).

Betabloqueadores não seletivos

O uso de betabloqueadores não seletivos (principalmente aqueles com efeito simpaticomimético) tem função limitada no tratamento da hipotensão ortostática. O mecanismo farmacológico parece ter relação com o bloqueio da vasodilatação dos receptores b-2 em oposição à vasoconstrição mediada pelos adrenorreceptores a. Não existem evidências claras sobre sua eficácia na neuropatia autonômica diabética.

Clonidina

A clonidina é um antagonista dos receptores a-2 e induz redução da pressão arterial através de efeito parassimpaticolítico central. Pacientes com neuropatia autonômica diabética intensa apresentam discreta atividade simpática eferente central e podem se beneficiar do uso da clonidina (0,1 a 0,6 mg/dia) devido ao aumento do retorno venoso sem interferência significativa sobre a resistência vascular periférica. Seu uso é limitado (efeito

hipertensivo inconsistente e outros efeitos colaterais mais graves).

Análogos da somatostatina

O uso terapêutico dos análogos da somatostatina (25 a 200 mg/dia) pode atenuar os efeitos da hipotensão postural em pacientes com neuropatia autonômica diabética (inibição da liberação dos peptídios gastrintestinais vasoativos, aumento do débito cardíaco e da resistência vascular esplâncnica e somática). Seu uso tem sido limitado devido ao relato de casos de hipertensão arterial.

Brometo de piridostigmina

O brometo de piridostigmina é um inibidor da colinesterase que recentemente mostrou ter efeito benéfico no controle da hipotensão ortostática por meio do aumento da transmissão ganglionar sem aumentar a hipertensão de decúbito.

Prognóstico

O prognóstico das disautonomias é reservado e limitado à doença de base e às opções terapêuticas disponíveis. Dentre as doenças estudadas, o diabetes seria, em tese, a doença de melhor prognóstico, mas sabemos que seu tratamento a longo prazo é complexo e dependente de múltiplos fatores (ambientais e pessoais). O prognóstico (morbidade e mortalidade) está relacionado com o diagnóstico da disautonomia. Não raro o diagnóstico de disautonomia é negligenciado apesar de implicar negativamente prognóstico de morbidade e mortalidade.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 12 | Psiquiatria

Coordenador
Quirino Cordeiro Jr.

Capítulo 188 | Introdução
Capítulo 189 | Transtornos Depressivos
Capítulo 190 | Transtornos de Ansiedade
Capítulo 191 | Transtornos Relacionados com o Consumo de Álcool e Outras Substâncias
Capítulo 192 | Tratamento do Tabagismo
Capítulo 193 | Sintomas Físicos sem Explicação Médica, Transtornos Somatoformes e Síndromes Funcionais
Capítulo 194 | Transtornos Psicóticos
Capítulo 195 | Transtornos do Sono
Capítulo 196 | Transtornos de Personalidade
Capítulo 197 | Transtornos da Sexualidade
Capítulo 198 | Suicídio
Capítulo 199 | Psicoses e Consumo de Álcool e Outras Drogas

Capítulo 188

Introdução

Guilherme Peres Messas e Leon de Souza Lobo Garcia

A psiquiatria é o ramo da medicina que trata dos transtornos mentais. A prevalência anual dos transtornos mentais na população com mais de dezoito anos foi estimada em 18,5% no Brasil, em consonância com resultados da literatura internacional.[1,2]

Quanto ao impacto dos transtornos mentais sobre a saúde da população, o estudo *Carga Global de Doença* avaliou que o conjunto das afecções mentais e neurológicas responde por 43% de toda a incapacitação produzida pelo conjunto das doenças e agravos à saúde nas Américas.[3] Do ponto de vista da saúde coletiva, a perda de anos de vida saudáveis por morte precoce ou incapacitação (DALY, do inglês, *disability adjusted life years*) provocada pela depressão é maior do que das doenças isquêmicas cardíacas ou cerebrovasculares.

Entre as mulheres brasileiras, é a principal causa de perda de DALY (6,3% do total) dentre todos os agravos à saúde.[4]

Transtornos mentais comuns, como depressão e ansiedade generalizada, aumentam a incidência e pioram o prognóstico de alguns dos mais relevantes agravos à saúde da atualidade, como o diabetes e a doença coronariana isquêmica. Há evidências de que esses efeitos decorrem da combinação de três mecanismos: efeito fisiopatológico direto (via regulação neuroendócrina do estresse), reforço de hábitos de vida não saudáveis (tabagismo, uso abusivo de álcool) e pouca adesão a tratamentos médicos. A Tabela 188.1 sintetiza as evidências atualmente disponíveis sobre a associação entre transtornos mentais e outros agravos à saúde.

Transtornos mentais são alterações da vivência subjetiva consciente que podem ser detectadas por meio de uma constelação variada de manifestações. Essa variedade na apresentação fenomenológica decorre do fato de que tais alterações podem acometer o psiquismo em diversos pontos de sua constituição. Assim, alterações no controle dos impulsos, no humor ou nos afetos, problemas na vivência corporal subjetiva, transtornos de pensamento, vontade ou inteligência, são alguns dos possíveis componentes das síndromes psiquiátricas. A face mais visível dessas alterações é o comportamento, ou seja, a expressão externa e objetiva das vivências internas e subjetivas. Por sua maior visibilidade, as alterações comportamentais são as que mais chamam a atenção da população e do médico para a existência de algum transtorno psiquiátrico, sendo, por vezes, o principal meio de acesso para a realização do diagnóstico.

A nosografia psiquiátrica, na realidade, consiste em síndromes, no sentido de agregados de alterações ora funcionais, como o pensamento ou a memória, ora da totalidade do psiquismo, como as alterações de humor e ansiedade ou os quadros psicóticos. São conjuntos heterogêneos de condições mentais alteradas e, portanto, diferem, na maioria das vezes, da noção de doença, conforme definida pela medicina geral. A associação linear entre quadro clínico e etiofisiopatologia biológica, presente no raciocínio médico geral, não pode ser estendida à maior parte dos transtornos psiquiátricos, com exceção dos transtornos mentais secundários a afecções orgânicas, pouco significativos do ponto vista da epidemiologia psiquiátrica. Consequentemente, as síndromes psiquiátricas diferem daquelas da medicina geral pelo caráter pouco rigoroso da diferenciação das fronteiras entre as categorias diagnósticas. Estas nem sempre podem ser claramente delimitadas, havendo importantes variações de indivíduo para indivíduo. Tal peculiaridade faz com que os transtornos mentais devam ser mais bem entendidos como um espectro de condições patológicas projetadas sobre um *continuum* de variações individuais, com importante sobreposição das síndromes ditas puras. Na psiquiatria, é bastante frequente, por exemplo, a coexistência de depressão com dependência de álcool, transtorno de ansiedade com uso abusivo de qualquer substância, psicose e depressão etc. Esse fenômeno, conhecido pelo nome de comorbidade, é marcante na compreensão diagnóstica dos casos clínicos e deve ser sempre considerado pelo clínico que esteja abordando seu paciente psiquicamente.

Contudo, o fato de o diagnóstico em psiquiatria apresentar contrastes em relação ao diagnóstico no ambiente geral da medicina não faz dele algo arbitrário e incomunicável. Pelo contrário, tendo em mente essas singularidades, o clínico pode e deve investigar o patrimônio mental de seu paciente, tendo meios para a realização de um bom diagnóstico psiquiátrico.

A importância da abordagem psiquiátrica realizada pelo clínico geral sustenta-se por relevantes dados epidemiológicos. Apesar disso, tanto no nível das políticas públicas de saúde quanto na atuação individual dos médicos, a importância reservada aos transtornos mentais é inferior ao que a epidemiologia, e mesmo a experiência clínica, nos fariam acreditar. Assim, os orçamentos públicos destinados à saúde mental dificilmente ultrapassam 3% do total de recursos para a Saúde, e cerca de metade dos portadores de transtornos mentais não são diagnosticados pelos seus médicos generalistas.[6,7] Paradoxalmente, os médicos generalistas são os responsáveis pela maioria das prescrições de benzodiazepínicos. Isso denota que os generalistas de alguma maneira respondem à grande procura de pacientes com queixas psíquicas, mas ainda não utilizam sistematicamente os melhores instrumentos clínicos disponíveis.[8]

Tabela 188.1 Associação entre transtornos mentais e outros agravos à saúde.

Agravos	TM é fator de risco	TM piora aderência ao tratamento	TM piora o prognóstico
Doenças não infecciosas			
Depressão/ansiedade e doença coronariana	4	2	3
Depressão e AVC	3	0	3
Depressão/ansiedade e diabetes	1	3	3
Doenças infecciosas			
Dependência química e HIV/AIDS	2	3	3
Alcoolismo e tuberculose	2	3	3
Depressão/ansiedade e tuberculose	0	3	0
Saúde materno-infantil			
Depressão puerperal e déficit no desenvolvimento do bebê	3	0	0
Psicose puerperal e mortalidade infantil	4	ND	ND

AVC = acidente vascular cerebral; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV = vírus da imunodeficiência humana; ND = dados inexistentes; TM = transtorno mental. 0 = nenhuma associação confirmada; 1 = associação inconsistente; 2 = associação confirmada por um estudo; 3 = associação consistente confirmada por diversos estudos; 4 = associação forte confirmada por metanálise ou revisão sistemática. (Adaptada de Prince *et al.*[5])

Com efeito, o número de portadores de transtornos mentais que procuram um médico generalista é muito grande, cerca de um terço dos pacientes que passam em serviços de atenção primária.[9] Os quadros mais comuns são: depressão, ansiedade, somatização e uso nocivo de álcool.[6] Os sintomas de cada um desses quadros frequentemente se sobrepõem, exigindo o diagnóstico de transtornos mistos (depressivo-ansioso, por exemplo) ou de comorbidades. A maior ocorrência das queixas somáticas é comum a todos esses quadros na atenção primária.[10]

Isso exige avaliação criteriosa dos sintomas e sinais correspondentes. O desvelamento de um transtorno mental pode evitar a realização precipitada de exames complementares e redirecionar a condução terapêutica de muitos casos.

Estudos já demonstraram a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis para quadros como a depressão e o alcoolismo. Antidepressivos promovem a remissão de cerca de 70% dos quadros depressivos leves. Além de ter

eficácia direta contra a depressão, as psicoterapias aumentam a satisfação dos pacientes com o tratamento, melhorando sua adesão.[11] O próprio desenvolvimento da relação médico-paciente tem efeito positivo, menos sobre sintomas isoladamente e mais sobre o sofrimento da pessoa pela sua própria condição de doente.

Quanto ao alcoolismo, intervenções breves têm demonstrado eficácia nos casos menos graves.[12,13]

Diversas experiências estabeleceram a viabilidade de médicos generalistas identificarem quadros psiquiátricos mais graves, diagnosticarem os transtornos menos graves e mais comuns e oferecerem tratamento eficaz para os últimos. Dentre os resultados medidos estão não só a diminuição de sintomas e remissão clínica de pacientes, como também a redução no número de suicídios na população.[14] Entretanto, médicos em geral sentem-se despreparados para atuar no campo da saúde mental. Tal fato traz interrogações tanto sobre a formação do médico quanto sobre o estado atual da própria atividade clínica, submetida às pressões da superespecialização, do primado da tecnologia e da proletarização da profissão médica.[15]

O intercâmbio e a divisão de responsabilidades entre generalistas e especialistas são uma realidade nova e cada vez mais necessária no campo da saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) coloca a incorporação da atenção à saúde mental no repertório clínico dos médicos generalistas como fundamental para a redução da carga dos transtornos mentais sobre a saúde da população. No âmbito da clínica, pode-se dizer que a atenção à dimensão psíquica do sofrimento é um dos elementos que mobilizam o paciente a procurar um médico, ainda que muitas vezes essa demanda não seja explícita. Ignorá-la empobrece o contato com o paciente e compromete sua eficácia clínica.

Não resta dúvida quanto à necessidade e à viabilidade de se prevenirem e tratarem os transtornos mentais. A iniciativa de profissionais e organizações de saúde (governos, escolas médicas, organizações não governamentais) para realmente incorporar a saúde mental nos cuidados de saúde global depende de um imperativo ético.[16] O mesmo que transformou a prevenção e tratamento do vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS, *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome*) em prioridade no Brasil e no mundo.

Capítulo 189

Transtornos Depressivos

Leandro Michelon e Homero Pinto Vallada Filho

Conceitos e definições

O limite entre a normalidade e a doença é uma grande questão em psiquiatria, sujeita a conceitos controversos. Em vista disso, prefere-se o termo "transtorno" para designar um quadro clinicamente reconhecível como alteração de comportamento com sintomas associados a sofrimento e interferência nas atividades habituais. Na tentativa de melhorar a realização e a confiabilidade do diagnóstico, foram estabelecidas diretrizes que norteiam o raciocínio clínico em psiquiatria.

Particularmente, os transtornos depressivos abrangem um conjunto de sintomas e alterações comportamentais que necessitam ser bem conhecidos pelos médicos de todas as especialidades, tendo em vista sua alta prevalência e repercussão negativa sobre outras condições médicas. Apesar de critérios bem estabelecidos, os quadros depressivos ainda são subdiagnosticados e, consequentemente, não são tratados adequadamente. Isso contribui para aumentar a demanda dos portadores de qualquer forma desse transtorno por serviços de saúde, o que eleva os custos econômicos e sociais relacionados com a depressão.

O estado depressivo é caracterizado por alteração do humor do indivíduo em direção ao polo depressivo, que afeta outras funções mentais com intensidade e amplitude diversas. O quadro clínico, portanto, pode se apresentar de diversos modos. As características apresentadas pelos pacientes são também influenciadas pela faixa etária em que o problema ocorre e por outras condições clínicas associadas.

Quadro clínico

No caso típico, a síndrome depressiva se manifesta por humor deprimido na maior parte do tempo, o que é identificado, na maioria das vezes, pela sensação de tristeza e tendência ao choro. O interesse por atividades antes prazerosas se reduz ou se perde; há diminuição do tempo destinado ao trabalho ou a atividades rotineiras por desinteresse ou sensação de fraqueza, cansaço e falta de energia. O pensamento se alentece e a capacidade de concentração e atenção fica prejudicada. O apetite pode ficar reduzido ou aumentado. A qualidade do sono é prejudicada, ocasionando insônia ou hipersonia. Pode haver diminuição da atividade motora, com prostração, ou momentos de inquietação. O conteúdo do pensamento se modifica, com ideias de menos-valia, inutilidade, culpa e pessimismo. Ideias de suicídio ou planejamento suicida podem surgir em episódios de maior gravidade, inclusive com tentativas frustradas de suicídio ou mesmo êxito da intenção suicida. Em casos graves, podem ocorrer sintomas psicóticos, com fenômenos alucinatórios e delírios geralmente de conteúdo niilista.

Para o diagnóstico de transtorno depressivo são propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10),[1] critérios identificadores de um episódio depressivo (Tabela 189.1). A duração, a intensidade ao longo do tempo, a recorrência e a qualidade dos sintomas possibilitam caracterizar seus subtipos clínicos.

Em virtude da alta prevalência dos transtornos depressivos, recomenda-se que a existência de sintomas seja investigada ativamente em todos os pacientes hospitalizados ou atendidos em consultórios. Questões simples a respeito de como a pessoa percebe o seu humor, como está o desempenho da atividade que exerce ou sobre o interesse por coisas que habitualmente lhe dariam prazer podem servir como triagem para uma investigação mais aprofundada. Sempre que a depressão for diagnosticada ou haja sua suspeita, é necessário investigar a presença de ideação suicida. Cerca de 70% dos indivíduos que cometem suicídio passam em consulta médica no mês que antecede o ato.[2] Se houver planejamento ou tentativas de suicídio, a condução do caso deve ser deixada a cargo do psiquiatra, que avaliará a necessidade de hospitalização para tratamento.

Tabela 189.1 Critérios diagnósticos propostos pela CID-10 para os quadros depressivos.

Episódio depressivo	
F32.0 (leve)	O humor depressivo deve durar pelo menos 2 semanas
F32.1 (moderado)	Não deve ter havido sintomas hipomaníacos ou maníacos que satisfaçam critérios para episódio hipomaníaco ou maníaco
F32.2 (grave)	O episódio depressivo não se deve a uso de substâncias psicoativas ou a transtorno mental orgânico Pelo menos dois dos três sintomas devem estar presentes: • Humor deprimido em grau anormal para o indivíduo e presente pela maior parte do dia quase todos os dias, não influenciado pelas circunstâncias e mantido por pelo menos 2 semanas

	• Perda de interesse ou prazer em atividades que normalmente são agradáveis • Energia diminuída ou aumento da fatigabilidade Um ou mais sintomas adicionais seguintes devem estar presentes, perfazendo um total de, pelo menos, quatro sintomas: • Perda da confiança ou autoestima • Sentimentos irracionais de autorreprovação ou culpa excessiva e inapropriada • Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio ou qualquer comportamento suicida • Queixas ou evidências de diminuição da capacidade de pensar ou concentrar-se, como indecisão ou vacilação • Alteração da atividade psicomotora com agitação ou alentecimento • Perturbação do sono • Alteração do apetite com correspondente alteração do peso
F32.11	Sintomas somáticos podem estar presentes. Para qualificar a ocorrência de sintomas somáticos, quatro dos seguintes sintomas devem estar presentes: • Perda de interesse e prazer em atividades que são normalmente agradáveis • Falta de reações emocionais a eventos ou atividades que normalmente produzem uma resposta emocional • Levantar-se, pela manhã, 2 h ou mais antes do horário habitual • Depressão pior pela manhã • Evidência objetiva de retardo ou agitação psicomotora marcante • Perda de apetite • Perda de 5% ou mais do peso corporal no último mês • Perda de libido
F32.3	Quando sintomas psicóticos estiverem presentes, podem ser: • Congruentes com o humor: delírios de culpa, menos-valia, doença física, desastre iminente ou alucinações auditivas de conteúdo humilhante ou condenatório • Incongruentes com o humor: delírios persecutórios ou autorreferentes e alucinações sem conteúdo afetivo
Transtorno depressivo recorrente	
F33	Quando um novo episódio depressivo ocorre após 2 meses livres de quaisquer sintomas afetivos significativos, sem que tenha havido episódios de polaridade maníaca, caracteriza-se um transtorno depressivo recorrente
Distimia	
F34.1	Quando o humor permanece depressivo ou com altas frequências de recorrência do polo depressivo por mais de 2 anos, com períodos de humor normal raramente durando mais que poucas semanas, sem a presença de sintomas do polo maníaco, caracteriza-se um transtorno persistente do humor
	Nenhum ou pouquíssimos episódios devem ser suficientemente graves ou duradouros para caracterizar transtorno depressivo recorrente
	Pelo menos três dos seguintes sintomas devem estar presentes durante pelo menos alguns dos períodos de humor deprimido: • Diminuição de energia ou atividade • Insônia • Perda de autoconfiança ou sentimentos de inadequação • Dificuldade de concentração • Choro frequente • Perda de interesse ou prazer no sexo e em outras atividades agradáveis • Sentimentos de desesperança ou desespero

	• Incapacidade de lidar com as responsabilidades rotineiras • Pessimismo a respeito do futuro ou ruminações sobre o passado • Retraimento social • Diminuição da loquacidade habitual

O diagnóstico de um transtorno depressivo requer a exclusão de transtorno bipolar, outro tipo de alteração de humor com curso, tratamento e prognóstico distintos. Nesse caso, além da ocorrência de episódios depressivos característicos, também há episódios maníacos e/ou hipomaníacos em momentos diferentes ao longo do curso da doença. Ainda existe a possibilidade de que os sintomas maníacos e/ou hipomaníacos ocorram em alternância rápida com os sintomas depressivos, com duração de dias ou horas, ou de que esses sintomas ocorram simultaneamente. Isso dificulta a realização do diagnóstico, que, se não for correto, compromete a evolução do caso.

Em episódios relacionados com o polo maníaco do humor, o indivíduo apresenta-se com o humor exaltado, eufórico ou irritável. Percebem-se, objetivamente, alegria desmedida, reações exageradas, intolerância a limites, regras ou frustrações, agressividade verbal ou física. A autoestima se eleva e surgem pensamentos grandiosos e otimistas, além de comportamentos audaciosos, que envolvem riscos para a saúde do indivíduo e perdas financeiras, profissionais e sociais. O envolvimento com atividades prazerosas é facilitado. A necessidade de sono é menor, muitas vezes ocasionando dificuldade para adormecer por vários dias seguidos. Há uma sensação de bem-estar e de energia maior que a habitual. A atividade motora fica acelerada; ocorre envolvimento em diversas atividades ao mesmo tempo e o indivíduo também pode apresentar maior agilidade de raciocínio, o que traduz uma aceleração do processo de pensamento, observada pela pressão da fala e loquacidade do discurso. Apesar disso, a capacidade de focalizar a atenção está prejudicada, sujeitando o doente a se distrair facilmente com estímulos ambientais. Em episódios de maior gravidade, as ideias se apresentam de modo desorganizado e sua expressão verbal fica prejudicada, perdendo-se entre assuntos diversos, deixando o discurso incoerente. A desinibição do comportamento facilita o contato social, aumenta a atividade sexual e prejudica a capacidade de julgamento sobre a adequação de seus atos, levando o indivíduo a emitir opiniões inoportunas ou desagradáveis sobre assuntos e pessoas ou revelar segredos confiados a ele, com discurso mais jocoso e irônico. Sintomas psicóticos também podem ocorrer nesses episódios.

Em suas formas mais brandas – episódios hipomaníacos – e atípicas, os indivíduos portadores e seus familiares podem não perceber a alteração do comportamento como algo anormal. Cabe ao clínico investigar ativamente, em todo paciente com queixa ou sintomatologia depressiva, a ocorrência de episódios hipomaníacos e/ou maníacos prévios ou concomitantes ao quadro percebido como depressão. Importante ressaltar que, em muitos quadros maniformes, a queixa referida pelo paciente é de depressão. Dos pacientes que buscam tratamento com queixas relacionadas com o humor, diagnosticados como portadores de transtorno depressivo, 40 a 60% apresentam, na verdade, transtorno bipolar.[3]

Epidemiologia

Os transtornos depressivos são frequentes, ocorrem em todas as culturas e níveis socioeconômicos e surgem em qualquer período da vida. Na população geral, a prevalência anual dos transtornos depressivos situa-se em torno de 3%.[4]

Em adultos, o transtorno depressivo maior alcança prevalência ao longo da vida de 10 a 25% para mulheres e de 5 a 12% para homens. A prevalência ponto varia de 5 a 9% para mulheres e de 2 a 3% para homens.[4] A idade média do início do transtorno depressivo maior situa-se por volta dos 40 anos. Metade dos pacientes apresenta início dos sintomas entre 20 e 50 anos,[5] embora, com menos frequência, eles possam se iniciar na infância e adolescência. Em crianças pré-púberes, a prevalência se iguala entre os sexos e aumenta a partir da puberdade entre as mulheres em uma proporção superior que para os homens.[5] Independentemente de outros fatores demográficos, as mulheres são universalmente mais acometidas por depressão que os homens, em uma proporção de 2:1.[4]

Quadros subsindrômicos que não satisfazem os critérios propostos para o diagnóstico de transtornos depressivos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou pela CID-10, têm prevalência de 3 a 9% entre aqueles que procuram os serviços de saúde.[6] É claro na literatura que a maioria dos portadores de quadros depressivos procuram, inicialmente, um clínico geral. Estima-se que 80% dos indivíduos portadores de transtorno depressivo maior sejam tratados por não psiquiatras ou não sejam tratados.[6] Pacientes que procuram atendimento em serviços gerais de saúde somam 10%; entre os portadores de doenças físicas crônicas, a prevalência de transtornos depressivos aumenta para 20%,[7] com importantes repercussões negativas sobre a eficácia do tratamento clínico.

A prevalência de transtornos mentais parece ser maior em grandes centros urbanos. Na cidade de São Paulo, estudo recente observou prevalência de 11% para transtornos de humor e de 20% para transtornos de ansiedade no período de 12 meses.[8]

A OMS estima que, em 2020, os transtornos depressivos serão a segunda maior causa de comprometimento funcional, perdendo apenas para as doenças coronarianas.[9] Essa projeção, associada à alta prevalência de sintomas depressivos na população em acompanhamento por qualquer problema clínico, reforça a necessidade de familiarização dos médicos de todas as especialidades com o diagnóstico e tratamento desse problema.

Fisiopatologia

As primeiras hipóteses bioquímicas a respeito da etiologia e fisiopatologia dos transtornos depressivos apareceram na década de 1950. Evidências indiretas do envolvimento do sistema de neurotransmissão monoaminérgica surgiram a partir de observações dos efeitos depressogênicos de fármacos e do aumento da concentração de metabólitos de monoaminas, particularmente serotonina, na urina e no líquido cefalorraquidiano.

Os achados provenientes desses estudos possibilitaram a elaboração da *hipótese monoaminérgica da depressão*, segundo a qual os quadros depressivos resultariam da depleção dos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central (SNC). Essa

hipótese foi reforçada pela eficácia de vários psicofármacos no tratamento da depressão, cujos mecanismos de ação promovem aumento dos níveis de monoaminas na fenda sináptica. Contudo, aspectos como a demora para o início do efeito antidepressivo e a ocorrência de múltiplos mecanismos de ação dos antidepressivos sugerem a existência de uma fisiopatologia mais complexa envolvida na depressão.

Com o desenvolvimento da biologia molecular, os efeitos dos antidepressivos nas vias de sinalização intracelular têm sido desvendados. Novas evidências advindas desses estudos possibilitam implicar elementos intracelulares e genéticos na fisiopatologia da depressão. A administração crônica de antidepressivos, por exemplo, determina alterações na função de sistemas de fosforilação intracelulares, que repercutem na mudança do padrão de expressão gênica em regiões cerebrais específicas, por meio da ativação ou inibição de determinados fatores de transcrição.[10]

Vários estudos anatômicos mostram redução volumétrica de estruturas cerebrais relacionadas com a modulação do humor e a cognição, como regiões límbicas, gânglios da base, córtices pré-frontal e órbito-frontal.[11] Um subgrupo de pacientes deprimidos apresenta hipersecreção de glicocorticoides ou exibe hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.[12] Paralelamente, encontra-se redução do volume hipocampal em indivíduos com hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Associam-se a isso achados de que estresse e alta concentração de glicocorticoides resultam em excitotoxicidade pelo glutamato, ruptura da homeostase das vias ligadas ao cálcio, inibição do transporte de glicose e aumento da liberação de radicais hidroxila. O resultado seria a morte celular em regiões cerebrais mais sensíveis, como o hipocampo, ou mais ativas, como o córtex.

Em contrapartida, há aumento da neurogênese no hipocampo de adultos submetidos a tratamento crônico com antidepressivos.[13] Isso ocorreria porque os antidepressivos estimulam vias de sinalização intracelulares mediadoras da plasticidade e sobrevivência neuronal pela modulação de adenosina monofosfatase cíclica (cAMP), da atividade do fator de transcrição CREB dependente de cAMP (*cAMP response element-binding protein*) e do fator neurotrófico BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).

Todos esses achados sugerem que os quadros depressivos estejam associados à disfunção de mecanismos envolvidos na manutenção e plasticidade neuronal,[14] que podem decorrer de alterações neuroendócrinas e de eventos de vida estressantes. Sabe-se que a experiência de eventos estressantes não é vivenciada da mesma maneira pelos indivíduos. A predisposição para desenvolver quadros depressivos como resposta ao estresse pode estar associada à constituição genética. Variantes de genes envolvidos com a neurotransmissão monoaminérgica e sinalização intracelular podem contribuir para o surgimento e a gravidade de sintomas depressivos ou mediar a relação entre fatores ambientais e características bioquímicas que predispõem ou se relacionam a doenças afetivas.[15]

De qualquer modo, a interação de múltiplos fatores parece ser necessária para a manifestação dos quadros depressivos. A concentração de transtornos de humor em famílias aponta predisposição genética cujo modo de herança não segue leis mendelianas. Essa predisposição, quando sob influências ambientais – bioquímicas e psicológicas –, pode se expressar em um fenótipo relacionado com a síndrome depressiva. Isso faz da depressão uma doença complexa cujos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos não estão satisfatoriamente desvendados, embora inúmeros achados apontem um modelo que envolve interação de múltiplos fatores em nível molecular.

Especificidades

Transtorno depressivo maior

Determina-se o diagnóstico de transtorno depressivo maior na ocorrência de sintomas que satisfaçam os critérios estabelecidos para um episódio depressivo maior (CID). O episódio pode ser único ou recorrente durante a vida do indivíduo. Em virtude das diferentes combinações de sintomas, pode-se especificar o episódio de acordo com a presença de aspectos melancólicos ou atípicos.

Quadros melancólicos são caracterizados por anedonia ou humor não reativo a atividades anteriormente prazerosas, piora dos sintomas no início do dia, insônia terminal, agitação ou retardo psicomotor acentuados, anorexia e ideação de culpa excessiva. Nos quadros atípicos, encontram-se sonolência excessiva, aumento exagerado do apetite e sintomas ansiosos proeminentes. Nesse caso, quando a ansiedade se mostra importante, o clínico corre o risco de diagnosticar um transtorno ansioso e tratá-lo apenas com ansiolíticos, em vez de antidepressivos. Quanto ao tratamento, quando ocorrem características melancólicas, a resposta clínica aos antidepressivos tricíclicos tende a ser melhor; na presença de aspectos atípicos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) tendem a apresentar melhores resultados.

Transtorno depressivo menor

O transtorno depressivo menor é caracterizado pela ocorrência de episódios depressivos cujos sintomas são menos intensos do que acontece na depressão maior. Embora se coloque a depressão menor como um subdiagnóstico dentro dos quadros de humor, sua etiopatologia, curso e tratamento seguem os mesmos padrões do transtorno depressivo maior.

Transtorno depressivo recorrente breve

Breves períodos recorrentes, de menos de 2 semanas, em que ocorrem sintomas característicos de um episódio depressivo são a característica desse subtipo de transtorno depressivo. Os aspectos clínicos relacionados com etiopatologia, sintomatologia, curso e tratamento também seguem as orientações para o transtorno depressivo maior.

Transtorno distímico

O transtorno distímico caracteriza-se por humor depressivo por, pelo menos, 2 anos. Durante os 2 anos iniciais, não deve haver um episódio depressivo maior. Em geral, esse transtorno tem início na infância e adolescência e apresenta curso insidioso e crônico, o que faz com que o indivíduo se adapte aos sintomas e os reconheça como parte do seu jeito de ser. A prevalência desse transtorno ao longo da vida

é de 6%.[4] A procura por auxílio médico ocorre, na maioria das vezes, pela superposição de episódios depressivos maiores, que é frequente. Portadores de distimia referem tristeza constante ou, principalmente em crianças e adolescentes, irritabilidade. Pelo menos dois dos seguintes sintomas devem ocorrer simultaneamente: apetite diminuído ou hiperfagia, insônia ou hipersonia, falta de energia ou fadiga constante, baixa autoestima, dificuldade de se concentrar ou de tomar decisões, desesperança. Quando se inicia precocemente, o desenvolvimento psicossocial pode ser afetado, com prejuízo importante das habilidades sociais e da autoestima dos portadores.

O tratamento segue as orientações para os demais quadros depressivos. Cerca de 20% dos pacientes com transtorno distímico de início precoce desenvolvem transtorno bipolar ao longo do curso da doença.[5] A remissão do quadro sintomático ocorre em 15% dos casos ao final do primeiro ano de tratamento e 25% dos pacientes não apresentarão remissão dos sintomas.[3] De qualquer modo, o tratamento farmacológico traz alívio significativo dos sintomas, com melhora da qualidade de vida dos portadores. A associação de terapia de orientação cognitivo-comportamental tem se mostrado de grande benefício no tratamento.

Transtorno de ajustamento com humor depressivo

Sintomas característicos de um episódio depressivo podem surgir em reação a eventos estressores significativos na vida dos indivíduos. A reação apresentada reflete sofrimento intenso, que excede o esperado ou causa prejuízos significativos no funcionamento social ou profissional. Os sintomas devem aparecer nos 3 primeiros meses após a ocorrência do estressor e devem ser resolvidos em menos de 6 meses após o término do estressor. No entanto, podem se prolongar para além de 6 meses principalmente em resposta a estressores crônicos, como doenças crônicas, ou a consequências prolongadas, como dificuldades financeiras. A abordagem terapêutica deve considerar o uso de antidepressivos quando os sintomas se tornam graves, persistentes e incapacitantes.

Luto

Alguns indivíduos respondem à perda de entes queridos com uma reação com características de episódio depressivo. Espera-se que os sintomas apresentados remitam em 2 meses após a perda. Entretanto, o luto pode ser desencadeador de um episódio depressivo em portadores de transtorno de humor. A diferenciação entre luto e transtorno depressivo deve ser feita nesses casos e naqueles em que os sintomas típicos do luto se prolonguem além do esperado. Ideação de culpa e inutilidade, pensamentos recorrentes de morte, retardo psicomotor e prejuízo funcional apontam a presença de um transtorno depressivo.

Transtorno depressivo com padrão sazonal

Pacientes com padrão sazonal apresentam episódios depressivos em uma determinada época do ano, habitualmente no inverno. Estudos indicam disfunções cerebrais distintas dos demais quadros depressivos, com redução do metabolismo no córtex órbito-frontal e no lobo parietal inferior esquerdo.[16] É interessante notar que os sintomas podem ser tratados eficazmente com fototerapia específica para isso.

Depressão na infância e na adolescência

As características específicas de depressão em crianças e adolescentes podem dificultar o diagnóstico. Sabe-se que o humor tende a ser mais irritável que deprimido; queixas somáticas são frequentes; uso abusivo de substâncias ilícitas e condutas antissociais também são mais comuns. Dificuldades escolares e de sociabilização sugerem alterações de humor nessa faixa etária. Psicoeducação familiar é essencial para o sucesso do tratamento. Medicamentos devem ser utilizados, sempre que necessário, em doses adequadas para essa população. A associação de psicoterapia é recomendada na maioria dos casos. Idealmente, o tratamento deve ser conduzido pelo psiquiatra especializado em infância e adolescência.

Depressão no ciclo de vida da mulher

As mulheres após a puberdade apresentam maior risco de desenvolver transtornos depressivos em comparação com os homens, atingindo prevalência 2 vezes maior que homens na idade adulta. Essa diferença sugere fatores psicossociais e biológicos associados ao sexo feminino. As alterações hormonais que ocorrem durante os ciclos reprodutivos da mulher – ovulação, gestação, puerpério e climatério – têm repercussão sobre a ação dos neurotransmissores e podem responder, em parte, pelas alterações de humor associadas a esses ciclos.

De 20 a 40% das mulheres em idade reprodutiva apresentam alterações significativas no período pré-menstrual, como sintomas depressivos e ansiosos.[17] A irritabilidade e a labilidade afetiva são frequentes alterações de humor relatadas por essas pacientes. Entre 2 e 10% das mulheres apresentam alterações de humor graves o bastante para repercutir em sua vida social e profissional durante a fase lútea do ciclo menstrual.[17] Nesse caso, o transtorno disfórico pré-menstrual pode ser diagnosticado.

Durante a gestação, cerca de 20% das mulheres apresentam sintomas depressivos e em torno de 10% desenvolvem transtorno depressivo.[18] Alguns fatores se associam a um maior risco: conflitos conjugais, idade jovem, suporte social inadequado e histórico de quadros depressivos. A depressão pós-parto acomete cerca de 10% das puérperas, embora um número bem maior sofra com sintomas depressivos leves, denominados *blues*, que remitem espontaneamente na primeira semana após o parto. Em um terço das mulheres que desenvolvem depressão pós-parto, sintomas de ansiedade se manifestam com intensidade significativa, podendo ocorrer crises de pânico e pensamentos intrusivos associados ao medo de machucar o filho recém-nascido. Em alguns casos, sintomas psicóticos são associados ao risco de graves repercussões sobre o desenvolvimento da criança.[19,20]

A decisão pelo tratamento farmacológico nesses casos deve ser tomada considerando-se os riscos e benefícios associados ao transtorno e aos antidepressivos juntamente com a paciente e seu cônjuge. O cuidado no uso de antidepressivos durante a gestação e lactação se deve à falta de estudos controlados para múltiplos fatores que influenciam o adequado desenvolvimento da criança.[18]

Mulheres com história de quadros depressivos durante a vida correm maior risco de apresentar transtornos depressivos na perimenopausa, embora não existam evidências que mostrem a relação direta entre menopausa e depressão. A terapia de reposição hormonal parece facilitar a resposta aos antidepressivos, mas não os substitui no tratamento dos transtornos depressivos nessa faixa etária.[21]

Depressão em idosos

Com o crescimento da expectativa de vida, a OMS estima que, em 25 anos, pessoas com idade superior a 65 anos corresponderão a 10% da população mundial. Atualmente, estudos epidemiológicos apontam uma prevalência de sintomas depressivos em torno de 15% nessa faixa etária.[22] Estima-se que mais de 30% dos idosos brasileiros que vivem em comunidade apresentem quadro depressivo sindrômico ou subsindrômico.[23]

A depressão em idosos é vista, muitas vezes, como algo normal. Tende-se a justificar os sintomas como próprios da idade, decorrentes dos problemas sofridos durante a vida, associados às limitações físicas ligadas ao envelhecimento ou a outras doenças clínicas concomitantes. Falta de prazer, ideações de culpa, inutilidade, desesperança e desejo de morte são características mais específicas associadas à depressão e cuja investigação deve ser sempre realizada como modo de distinguir a tristeza do transtorno depressivo nesses pacientes. O diagnóstico correto e o tratamento dos transtornos mentais nessa população são necessários, uma vez que comprometem intensamente a qualidade de vida dos indivíduos e aumentam a morbimortalidade.[22]

O início de transtorno depressivo tardiamente na vida está mais associado à ocorrência de afecções cerebrais, principalmente degenerativas, e doenças cerebrovasculares. Dessa maneira, a investigação clínica e neurológica torna-se essencial em pacientes idosos com sintomas depressivos. Medicamentos utilizados no tratamento de outras doenças também podem precipitar o surgimento de sintomas depressivos (Tabela 189.2).

O tratamento farmacológico é eficaz e seguro. A escolha do medicamento apropriado deverá considerar condições clínicas associadas, perfil de efeitos colaterais e potencial de interações medicamentosas. De modo geral, as doses iniciais são menores que o habitual e seu incremento deve ser feito mais lentamente, observando-se a tolerabilidade.[22]

Tabela 189.2 Fármacos usados em clínica médica que podem precipitar transtornos depressivos.

Área médica	Fármacos
Endocrinologia	Contraceptivos orais, corticoides, ACTH
Infectologia	Isoniazida, metronidazol, ácido nalidíxico
Reumatologia	AINH
Cardiologia	Clonidina, digitálicos, guanetidina, hidralazina, metildopa, prazosina, procainamida, propranolol, reserpina, nifedipino
Neurologia	Amantadina, barbituratos, benzodiazepínicos, carbamazepina, levodopa, valproato
Oncologia	Vimblastina, vincristina, tamoxifeno, interferona
Outros	Cimetidina, ranitidina, metoclopramida, álcool, cocaína, maconha, dissulfiram, pesticidas orgânicos, antipsicóticos

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; AINH = anti-inflamatórios não hormonais.

Depressão em doenças crônicas

Em portadores de doenças clínicas crônicas podem ocorrer quadros depressivos, os quais causam ou exacerbam sintomas físicos (fadiga, mal-estar, dor, anergia). Assim, todo paciente deve ser investigado quanto a possíveis transtornos depressivos que, quando presentes, devem ser tratados.

A alta prevalência da associação entre transtornos depressivos e doenças crônicas chama a atenção e exige do clínico uma preocupação permanente com a investigação desses quadros (Tabela 189.3). De modo contrário, sintomas físicos relatados por pacientes deprimidos devem ser investigados de modo apropriado antes de ser tomados como sintomas unicamente decorrentes do transtorno mental.

O tratamento farmacológico desses casos segue as recomendações e os cuidados dispensados aos idosos. A escolha dos medicamentos deverá se basear no perfil de efeitos colaterais e nas possíveis interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antidepressivos com as outras substâncias utilizadas.

Tratamento clínico

Informação é fundamental. Os pacientes devem ser orientados sobre a natureza médica da doença, as possibilidades de tratamento e os aspectos envolvidos, como tempo de latência para início da resposta, possíveis efeitos colaterais e sua remissão após as primeiras semanas de uso, além dos riscos associados à ausência de tratamento. A informação melhora a adesão e ajuda a suportar o período inicial até que os benefícios surjam.

Recomenda-se que, ao estabelecer o diagnóstico de um episódio depressivo, o clínico investigue sintomas relacionados com o polo maníaco do humor e a ocorrência de dependência a substâncias, bastante frequente nos quadros de alteração de humor. Alguns pacientes com transtorno depressivo em comorbidade com dependência química podem ser difíceis de tratar sem o auxílio de um especialista,

principalmente se apresentarem problemas de personalidade. A condução do tratamento de portadores de transtorno bipolar deve ser realizada por psiquiatras, uma vez que esses indivíduos necessitam de abordagens farmacológicas e psicoterápicas específicas.

Várias substâncias utilizadas em diferentes áreas da medicina podem ter como efeito colateral sintomas depressivos (ver Tabela 189.2). Nesses casos, quando possível, recomenda-se a substituição do medicamento responsável pelos efeitos depressivos. Na impossibilidade de troca, o uso de antidepressivos pode ser necessário, dependendo da gravidade e do tempo de permanência dos sintomas.

Tabela 189.3 Doenças clínicas associadas a quadros depressivos.

Área médica	Doenças
Endocrinologia	Doença de Addison, doença de Cushing, diabetes melito, hiper/hipoparatireoidismo, hiper/hipotireoidismo, feocromocitoma, disfunção hipofisária
Deficiências nutricionais	Anemia, deficiências vitamínicas
Infectologia	Meningoencefalites, tuberculose, AIDS, mononucleose
Reumatologia	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, fibromialgia
Distúrbios metabólicos	Hipopotassemia, hiponatremia, encefalopatia hepática, doença de Pick, uremia, doença de Wilson
Cardiologia	Arteriosclerose cerebral, insuficiência cardíaca, coronariopatia e infarto do miocárdio
Pneumologia	Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica
Neurologia	Doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, esclerose múltipla, miastenia grave, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, trauma cranioencefálico
Oncologia	Tumores cerebrais, de mama, de pulmão, de pâncreas, de próstata, gastrintestinais
Gastroenterologia	Síndrome do intestino irritável

Embora o modelo hipotético para a fisiopatologia da depressão não seja satisfatório para a compreensão dos mecanismos bioquímicos envolvidos nesses quadros clínicos, tem se mostrado útil no desenvolvimento de novos antidepressivos, bem como no raciocínio clínico para a escolha do tratamento. O objetivo da utilização dos medicamentos é aumentar os níveis de neurotransmissores na fenda sináptica, o que restauraria o fluxo de sinalização entre os neurônios de regiões cerebrais associadas à regulação do humor. O principal neurotransmissor envolvido na depressão é a serotonina, embora a noradrenalina e a dopamina pareçam exercer papel igualmente importante na regulação das funções psíquicas associadas à depressão. Com a compreensão dos mecanismos intracelulares e genéticos envolvidos nas alterações de humor, novas substâncias vêm sendo desenvolvidas, com ação diretamente sobre os segundos mensageiros e outras moléculas de sinalização.

Atualmente dispõe-se de antidepressivos pertencentes a diversas classes farmacológicas, com mecanismos de ação distintos, mas todos com eficácia semelhante, conforme mostram os ensaios clínicos comparativos. O maior fator limitante de adaptação individual a um antidepressivo continua sendo o perfil de efeitos colaterais (Tabela 189.4), seguido pela ineficácia. Outro aspecto que interfere na escolha do medicamento é o seu potencial de interação com outras substâncias já utilizadas pelos pacientes (Tabela 189.5). A maior preocupação deve se concentrar na competição pelos locais de metabolização no sistema de citocromos P450.[24]

Diferente do que se desejaria, o tempo para início do efeito benéfico dos antidepressivos é de, em média, 15 dias. No entanto, surgem efeitos adversos após as primeiras tomadas, tornando-se grandes complicadores para a adaptação à substância escolhida. A adaptação aos antidepressivos pode ser facilitada ao se iniciar com doses baixas e aumento gradual. Em sua maioria, esses efeitos desaparecem após as primeiras semanas de uso. Os medicamentos mais recentes trazem menor potencial de efeitos colaterais, o que possibilita aumento de dose mais rápido.

A dose necessária de medicamento varia entre os indivíduos; portanto, deve ser titulada para cada paciente. Para cada substância há doses máximas recomendadas.

Após a remissão dos sintomas depressivos com o tratamento agudo, o acompanhamento divide-se em duas fases. Inicialmente deve-se manter o tratamento na dose eficaz por pelo menos 6 meses. Esse período é necessário porque o uso de antidepressivos por tempo inferior é associado a maior incidência de recaídas precoces. Na sequência, pode-se reduzir gradualmente a dose eficaz do medicamento até total suspensão. No caso de risco elevado de recorrência, quando o paciente apresentou dois ou mais episódios depressivos nos últimos 5 anos, deve-se considerar uma fase de tratamento de manutenção preventiva.[3] O acompanhamento psicoterápico pode auxiliar na prevenção de recorrência e recaídas (Figura 189.1).

Alguns estudos apontam aumento do índice de suicídio em pacientes tratados com antidepressivos. Embora isso seja controverso, a prática clínica mostra que, em alguns casos com ideação suicida associada a apatia ou alentecimento motor, a melhora inicial proporcionada pelo uso do medicamento pode ser responsável por despertar a iniciativa que anteriormente estava embotada; assim, corre-se o risco de o paciente tentar, efetivamente, o suicídio. Reavaliação dos estudos sobre a questão demonstram que as tentativas de suicídio ocorrem, basicamente, pela ocorrência de sintomas graves, independentemente do uso de antidepressivos.[24]

Tabela 189.4 Perfil farmacológico dos antidepressivos comercializados no Brasil.

Perfil de ação		Efeitos adversos

	SE	NA	DA	Dose terapêutica (mg/dia)	Anticolinérgicos	Cardíacos	Náuseas	Sedação	Convulsão	Sexuais	Ganho de peso
Tricíclicos											
Imipramina	++	+++	+	150 a 300	++	++	++	+	++	+++	+++
Amitriptilina	+++	++++	+	150 a 300	+++	+++	++	+++	++	++	+++
Nortriptilina	+	+++	0	50 a 150	++	+	++	+	+	++	+
Clomipramina	++++	++	0	150 a 300	+++	++	++	++	++	+++	+++
Maprotilina	+	+++	0	100 a 225	++	++	++	+	+++	++	++
ISRS											
Fluoxetina	+++	0	+	20 a 80	0	0	++	0	0	+++	0
Sertralina	+++	0	+	50 a 200	0	0	++	0	0	++	0
Paroxetina	++++	0	+	20 a 60	+	0	++	0	0	+++	+
Citalopram	++++	0	0	20 a 40	0	0	++	0	0	++	0
Escitalopram	++++	0	0	10 a 20	0	0	++	0	0	++	0
Fluvoxamina	+++	0	0	100 a 300	+	0	+++	0	0	+++	0
Dupla ação											
Venlafaxina	+++	++	+	75 a 300	0	++	+++	0	+	++	0
Desvenlafaxina	+++	++	+	50 a 100	0	++	+++	0	+	++	0
Duloxetina	+++	+++	0	60 a 120	+	+	+++	0	+	+	0
Mirtazapina	++	++	0	30 a 60	+	0	0	+++	0	0	+++
IMAO											
Moclobemida	↑	↑	↑	300 a 600	+	0	+	0	0	0	0
Tranilcipromina	↑	↑	↑	10 a 60	+	+	++	+	0	+	0
Outros											
Bupropiona	0	+	++	150 a 450	0	+	+	0	+++	0	0
Reboxetina	0	+++	0	4 a 10	+	+	+	0	0	+	0
Trazodona	++	0	0	150 a 300	0	++	+	+++	0	0	++
Mianserina	0	0	+	30 a 90	+	0	0	++	0	0	+
Tianeptina	++	0	0	25 a 37,5	0	0	0	0	0	0	0
Agomelatina	0	0	0	25 a 50	0	0	+	++	0	0	0

Ação e risco: 0 = ausente; + = leve; ++ = moderado; +++ = alto; ++++ = muito alto; NA = noradrenalina; DA = dopamina; SE = serotonina; ISRS = inibidores seletivos de recaptação de serotonina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase.

Tabela 189.5 Principais interações farmacológicas entre antidepressivos e fármacos utilizados em clínica médica.

Fármacos	Anti-hipertensivos e antiarrítmicos	Anticoagulantes	Anticonvulsivantes	Hipoglicemiantes	Antibióticos e antimicrobianos	Outros
Tricíclicos	Associação com simpaticomiméticos pode desencadear crise hipertensiva e arritmias Betabloqueadores aumentam níveis plasmáticos de antidepressivos cíclicos	Monitorar cuidadosamente o INR Amitriptilina e nortriptilina aumentam meia-vida do dicumarol	Barbitúricos e carbamazepina reduzem níveis plasmáticos de ADT em até 60% ADT aumentam os níveis de carbamazepina Imipramina aumenta os níveis de	Pode ocorrer hipoglicemia principalmente em associação com sulfonilureias	Antifúngicos aumentam os níveis de ADT	Anti-histamínicos potancializam o efeito sedativo e anticolinérgico dos ADT Cimetidina aumenta o nível de ADT

	Antagonismo do efeito da clonidina, exceto com a maprotilina Diltiazem e verapamil aumentam os níveis de amitriptilina		fenitoína Valproato pode aumentar os níveis de ADT			em até 100% Dissulfiram aumenta os níveis de ADT Quinidina aumenta o nível de imipramina Terfenadina e astemizol aumentam o risco de arritmias
ISRS	Fluoxetina e fluvoxamina aumentam os níveis de bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores	Fluoxetina e fluvoxamina aumentam os níveis séricos de varfarina	Risco de intoxicação por fenitoína, carbamazepina e valproato Barbituratos diminuem os níveis de paroxetina Doses altas de sertralina diminuem os níveis de carbamazepina	–	Antifúngicos aumentam os níveis de ISRS	Fluvoxamina aumenta os níveis de teofilina Cimetidina aumenta os níveis de paroxetina e citalopram Fluvoxamina associada a astemizol, cisaprida e terfenadina aumenta o risco de arritmias
IMAO	Associação com simpaticomiméticos pode desencadear crise hipertensiva e arritmias Tranilcipromina aumenta os níveis de betabloqueadores	–	Tranilcipromina aumenta a sedação de fenobarbital	Tranilcipromina potencializa os hipoglicemiantes	Tranilcipromina aumenta os níveis de sulfonamidas	Alimentos com alto teor de tiramina podem causar crises hipertensivas Associação de tranilcipromina com agentes dopaminérgicos pode causar crise hipertensiva Moclobemida tem menor risco de interação, exceto com selegilina A associação com outros antidepressivos não deve ser feita por risco de síndrome serotoninérgica e crise hipertensiva, podendo ser fatal

						Deve-se fazer *wash-out* de outros antidepressivos 14 dias antes do início de IMAO irreversíveis e 14 dias de *wash-out* do IMAO após sua interrupção
Ação dupla	Associação com simpaticomiméticos pode desencadear crise hipertensiva e arritmias Milnaciprana inibe efeito da clonidina	–	–	–	–	Potencializam efeito de digitálicos Cimetidina aumenta o nível sérico de venlafaxina em até 60%
Bupropiona	Cautela no aumento de dose dos betabloqueadores	–	Carbamazepina e barbituratos reduzem o nível sérico de bupropiona	–	–	Potencial de interação farmacocinética com orfenadrina, ciclofosfamida e isofosfamida Redução no limiar convulsígeno e risco de aumento de *delirium* na associação com agentes dopaminérgicos
Nefazodona	–	–	–	–	–	Astemizol, cisaprida e terfenadina aumentam o risco de arritmias Eleva o nível de alprazolam

Todos os fármacos que aumentam a concentração de serotonina (ISRS, ADTs, IMAO, tramadol, sibutramina, meperidina, sumatriptana, *ginkgo biloba*, erva-de-são-joão, lítio, antipsicóticos atípicos), principalmente quando associados, podem precipitar síndrome serotoninérgica, que se caracteriza por alterações no nível de consciência, agitação, mioclonia, hiper-reflexia, diaforese, tremor, diarreia, incoordenação e febre, podendo ser fatal. ADT = antidepressivos tricíclicos; ISRS = inibidores seletivos de recaptação de serotonina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase.

As substâncias antidepressivas mais utilizadas atualmente são as pertencentes à classe farmacológica dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS).[25] Sua eficácia é comparável aos demais antidepressivos disponíveis, com a vantagem de apresentar menor risco de efeitos colaterais e, em alguns casos, ter um perfil de interação farmacológica favorável para pacientes idosos que usam vários medicamentos. Portanto, os ISRS são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento dos transtornos depressivos.[25] Antidepressivos com duplos mecanismos de ação e os tricíclicos são alternativas aos ISRS. Os primeiros apresentam perfil de efeitos colaterais mais favorável.

A eficácia de qualquer substância escolhida para o tratamento dos quadros depressivos só poderá ser questionada após sua utilização por, pelo menos, 4 semanas em dose terapêutica máxima tolerada pelo paciente. Observados esses aspectos, em caso de resposta parcial ou ausente ou intolerância persistente, pode-se proceder à substituição do antidepressivo.[26] Em geral, ao decidir pela troca, opta-se por uma classe farmacológica com mecanismo de ação diferente. Cerca de 45% dos pacientes não respondedores ao tratamento inicial tornam-se responsivos com a troca. A substituição de um ISRS por outro pode se mostrar útil, uma vez que as substâncias dessa classe têm características farmacodinâmicas distintas. Em caso de resposta significativa, porém parcial, pode-se optar por associar uma segunda

substância com mecanismo de ação diferente, complementar à primeira (ver Figura 189.1).

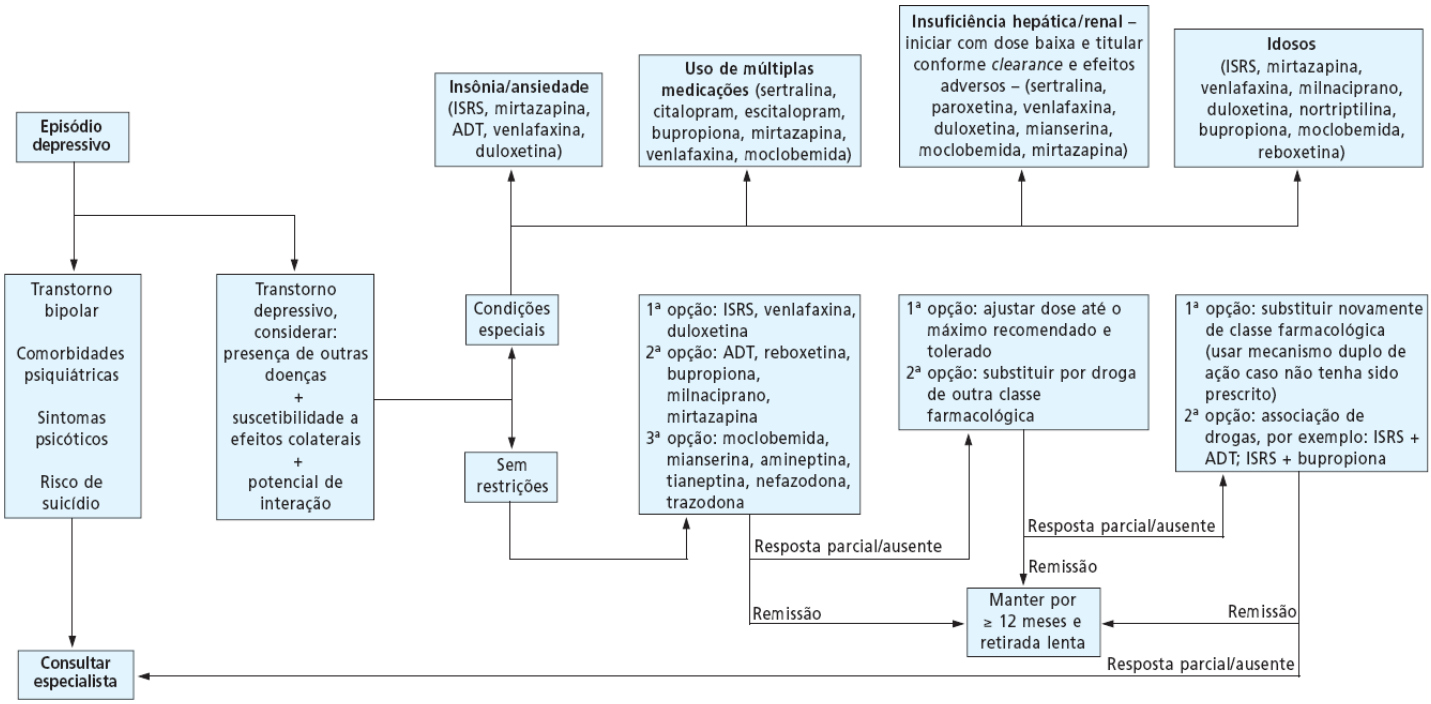

Figura 189.1 Algoritmo para o tratamento de episódio depressivo. ADT = antidepressivos tricíclicos; ISRS = inibidores seletivos de recaptação de serotonina.

Os antidepressivos têm efeito ansiolítico significativo. Como o início de ação não é imediato, em alguns casos torna-se necessário o uso de benzodiazepínicos no início do tratamento para o controle da ansiedade e a recuperação do sono. Devido ao potencial de desenvolver dependência, essas substâncias devem ser utilizadas pelo menor tempo possível.

Ganho de peso e disfunção sexual são efeitos colaterais frequentes e os principais responsáveis pela má adesão ao tratamento.[27] O controle do peso deve ser uma preocupação desde o início do uso dessas substâncias. O potencial de ganho de peso difere entre os medicamentos e a prevenção pode ocorrer por meio de controle dietético e mobilização para atividade física constante. O uso de medicamentos anorexígenos é contraindicado para portadores de transtornos psiquiátricos, com exceção ponderada para sibutramina e topiramato. A disfunção sexual afeta homens e mulheres e caracteriza-se, principalmente, por redução da libido ou retardo ejaculatório e anorgasmia. Os antidepressivos mais frequentemente associados a esse efeito colateral são os ISRS e a venlafaxina. Para contornar esse problema, pode-se tentar reduzir a dose do medicamento, substituí-lo por outro antidepressivo ou associar medicamentos que possam reverter esse efeito, como cipro-heptadina ou outros antidepressivos como nefazodona, bupropiona ou mirtazapina. A estratégia de associar antidepressivos, principalmente bupropiona, mostra-se bastante eficiente. Em homens, medicamentos para o tratamento de disfunção erétil podem ser usados, desde que não haja contraindicação.

A indicação de psicoterapia dependerá de cada caso. Na literatura, descreve-se que a associação de tratamento farmacológico e psicoterápico apresenta melhores efeitos sobre o tratamento dos transtornos depressivos que cada intervenção isolada.[28] Contudo, deve-se avaliar junto com o paciente possíveis conflitos pessoais e interpessoais que possam prejudicar a recuperação ou representar fatores de suscetibilidade para recorrência dos sintomas. A orientação cognitivo-comportamental é a mais estudada e recomendada no tratamento dos transtornos depressivos. Contudo, as demandas individuais e a adaptação da orientação psicoterápica às expectativas do paciente devem ser consideradas.

Síndrome de descontinuação de antidepressivos

Sintomas de descontinuação são frequentes em todas as classes de antidepressivos, principalmente quando ocorre interrupção abrupta de doses altas. Os sintomas mais comuns são náuseas, tontura, cefaleia e letargia. Pode ocorrer também insônia, inquietação, parestesias, ansiedade com crises semelhantes a pânico. Dentre os antidepressivos, a paroxetina e a venlafaxina, em suas formulações de liberação rápida, respondem pela maior frequência desses sintomas, em virtude de a meia-vida ser relativamente mais curta. Nesses casos, a retirada do medicamento deve ser mais lenta que as demais. A resolução dos sintomas ocorre em tempo variável, não excedendo 3 semanas. Em caso de reintrodução do medicamento, os sintomas desaparecem nas primeiras 24 h.

Prognóstico

O tratamento é bem-sucedido na maioria dos casos; no entanto, o sucesso depende do diagnóstico correto e do uso adequado dos medicamentos disponíveis, em doses terapêuticas e pelo tempo mínimo necessário. O objetivo do tratamento deve ser a remissão completa dos sintomas com recuperação funcional plena, sob pena de agravamento e cronificação do quadro,[29] bem como a prevenção de ocorrência de novos episódios.

Não é incomum, entretanto, resposta parcial ou ausência de resposta com um primeiro antidepressivo. Comorbidades psiquiátricas ou de transtornos de personalidade podem contribuir para a refratariedade de alguns casos. Ausência completa de resposta ou resposta parcial a

vários antidepressivos é esperada em 10 a 30% dos casos.[30] Nessas situações, é aconselhável o encaminhamento a um psiquiatra.

Os transtornos depressivos podem ocorrer como episódio único na vida, ser crônicos ou recorrentes. Quanto maior a frequência de episódios, maior o risco de um novo episódio futuro. Nos casos recorrentes, indica-se a manutenção do uso de antidepressivos como estratégia profilática. A importância da prevenção, nesses casos, se deve aos elevados custos associados aos sintomas, não apenas econômicos, mas principalmente os relacionados com a qualidade de vida dos portadores.

Capítulo 190

Transtornos de Ansiedade

Renato Teodoro Ramos

Conceito

A ansiedade é um estado afetivo essencialmente normal no ser humano, que exerce papel fundamental na detecção e antecipação de ameaças, além de atuar como fator modulador do funcionamento cognitivo. A ansiedade passa a ser considerada patológica quando sua intensidade ou duração deixa de ser proporcional aos estímulos recebidos, provocando grave prejuízo na vida do paciente. Como outros estados emocionais, pode ser descrita por suas manifestações somáticas (p. ex., taquicardia, tremores, sudorese, boca seca, hiperventilação, entre outros), comportamentais (p. ex., agitação, insônia e medos) e cognitivas (p. ex., apreensão, nervosismo, preocupação, irritabilidade e desatenção).

Todos esses sintomas podem ser encontrados nos diferentes transtornos ansiosos, mas o diagnóstico de transtorno, em particular, é feito a partir do tipo de manifestação ansiosa que predomina no quadro clínico. Por exemplo, o comportamento de esquiva de situações de exposição pública predomina nos casos de fobia social, embora outros sintomas ansiosos e depressivos, além de ataques de pânico, possam também ser observados nesses pacientes.

Atualmente, a ansiedade patológica não é considerada um fenômeno único, e diversos mecanismos fisiopatológicos são postulados para os diferentes transtornos. Essa variedade conceitual reflete-se naturalmente nas classificações diagnósticas recentes. A maneira pela qual os diferentes transtornos de ansiedade são classificados e apresentados neste capítulo tornou-se consensual a partir da terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III) da Associação Americana de Psiquiatria, publicado em 1980.[1] Mudanças e aperfeiçoamentos têm sido frequentes desde então; no entanto, as entidades nosológicas adotadas têm se mostrado conceitualmente robustas.

Epidemiologia

A qualidade dos dados populacionais em psiquiatria depende diretamente dos critérios adotados para definir os diferentes transtornos, bem como dos métodos utilizados para a obtenção das informações. Embora a estrutura geral das classificações diagnósticas tenha se mantido estável nas últimas décadas, algumas modificações foram adotadas após o DSM-III, e os diferentes estudos epidemiológicos refletem esse fato.

Um dos primeiros estudos epidemiológicos a utilizar os critérios do DSM-III foi o *Epidemiologic Catchment Area Study*,[2] que avaliou a prevalência de transtornos mentais em cinco cidades norte-americanas com amostragem de 18.571 indivíduos. Dentro das diferentes categorias de transtornos mentais, os transtornos ansiosos foram os mais prevalentes (12,6% em 1 ano), seguidos pelos afetivos (9,5%), pelo alcoolismo (7,4%) e pela esquizofrenia (1,1%). A alta prevalência dos transtornos ansiosos e seu impacto na saúde da população em geral também foram corroborados pelo *National Comorbidity Study*,[3] que utilizou os critérios do DSM-III revisado (DSM-III-R).

Mais recentemente, um estudo multicêntrico que envolveu 21.425 indivíduos de seis países europeus (Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha) encontrou prevalência dos transtornos ansiosos ao longo da vida de 13,6%, um valor próximo aos 14% observados para os transtornos afetivos. Nesse estudo, as fobias específicas foram as mais prevalentes ao longo da vida (7,7%), seguidas de transtorno de ansiedade generalizada (2,8%), fobia social (2,4%), transtorno de pânico (2,1%), transtorno de estresse pós-traumático (1,9%) e agorafobia (0,9%), sempre com ocorrência maior entre mulheres.[4]

Os poucos estudos disponíveis realizados com a população brasileira reforçam a ideia de que os transtornos ansiosos estão entre os mais prevalentes e potencialmente mais incapacitantes do ponto de vista da saúde pública. Em um estudo envolvendo as cidades de Porto Alegre, São Paulo e Brasília, Almeida Filho *et al.*[5] avaliaram 6.470 indivíduos e encontraram os transtornos ansiosos como os mais prevalentes (17,6%), seguidos pelos transtornos fóbicos (16,7%).

Mais especificamente em relação ao transtorno de pânico, um estudo abrangente, envolvendo mais de 40.000 indivíduos em 10 países e utilizando os critérios do DSM-III, revelou índices anuais de prevalência próximos a 1% em 5 cidades norte-americanas, bem como em Edmonton, Porto Rico, Savigny, Florença, Taiwan, Coreia e Nova Zelândia. Os primeiros sintomas apareceram por volta dos 20 anos de idade, com algumas evidências de segundo pico de incidência dos 45 aos 55 anos.[6]

Outro achado compatível entre os diferentes estudos tem sido a maior prevalência entre mulheres em todas as faixas etárias, além de grande comorbidade com depressão maior e agorafobia.

Em relação à agorafobia, foram encontradas taxas anuais de prevalência que variam de 2,9% em Edmonton a 6,7% no *National Comorbidity Study*, com a mesma tendência a maior incidência entre mulheres observada para o transtorno de pânico.

Embora o transtorno de pânico e a agorafobia sejam quase sempre abordados separadamente nos estudos populacionais, vale ressaltar que as duas condições têm mecanismos fisiopatológicos em comum e, na prática clínica, a ocorrência simultânea de ambas deve ser considerada a regra e não a exceção.

Quanto à fobia social, estudos com base nos critérios do DSM-III encontraram prevalência em 1 ano variando de 0,8 a 2,1%,[7] com início dos sintomas na adolescência e começo da idade adulta, bem como alta taxa de comorbidade com outros transtornos ansiosos e afetivos.

A prevalência do transtorno obsessivo-compulsivo tem sido estimada em 0,7 a 2,5% em diferentes centros,[8] com os sintomas iniciando-se entre os 20 e os 30 anos, com pequeno predomínio de pacientes do sexo feminino.

Estudos sobre o transtorno de estresse pós-traumático têm revelado prevalência ao longo da vida em torno de 10% para as mulheres e 5% para os homens.[3] Além de possível maior suscetibilidade individual, essa diferença pode também estar relacionada com maior vulnerabilidade a eventos traumáticos nessas pacientes.

Finalmente, a prevalência do transtorno de ansiedade generalizada tem sido estimada em torno de 6,5% ao longo da vida, com leve tendência a ocorrer entre mulheres e com início após os 25 anos.[2,9]

Fisiopatologia

A experiência emocional humana mostra grande homogeneidade entre povos racial e geograficamente isolados, e as situações que normalmente evocam o medo e a ansiedade não são aleatórias. Faz sentido pensar que certas reações de medo que aumentassem as chances de sobrevivência no passado, como o medo de certos animais, ou de situações perigosas, como altura, ainda estejam presentes, de maneira "primitiva", mesmo em seres humanos.

O que parece ocorrer em todas as espécies animais é que determinados tipos de aprendizado são mais fáceis que outros. Marks[10] resume essas características em dois conceitos.

O conceito de *prepotency* indica que certos estímulos são especialmente notáveis para certa espécie, que os percebe e reconhece seletivamente entre outros estímulos, mesmo quando os encontra pela primeira vez. *Preparedness* é a ideia de que certos estímulos se associam com mais facilidade a outros, evocando respostas específicas; por exemplo, diante de um sinal de perigo específico, cada espécie aprende certas respostas defensivas mais facilmente que outras, e o aprendizado é mais rápido na medida em que essas respostas façam parte do repertório inato de reações de defesa.

O ser humano tem muito mais flexibilidade de reações que qualquer outra espécie animal, mas suas possibilidades não são infinitas. A questão central não é determinar se o medo e a ansiedade são comportamentos totalmente inatos ou totalmente aprendidos, mas ter em mente que certos tipos de aprendizado ocorrem com maior facilidade.

Esses aspectos do aprendizado foram esquecidos por longo tempo e muitos teóricos consideravam que as leis do aprendizado seriam universais para todas as espécies, que todos os tipos de estímulos e de respostas seriam equipotenciais e que fobias seriam simples respostas condicionadas de medo.

Entre os pioneiros na demonstração experimental dessas características de aprendizado em seres humanos estão Öhman *et al.*[10] Em seus experimentos, um grupo de voluntários era apresentado a grupos de diapositivos com estímulos em geral ameaçadores (como cobras ou aranhas) e com estímulos neutros (como flores, cogumelos ou caixas). Os indivíduos eram apresentados aos estímulos isoladamente para que se obtivesse um padrão basal. Em seguida, na fase de "aquisição", alguns estímulos eram rapidamente seguidos de um estímulo desconfortável, como choque leve ou ruído. A seguir, na fase de extinção, os estímulos eram novamente apresentados, mas sem o acompanhamento de qualquer estímulo doloroso. Alterações na condutância da pele e frequência cardíaca foram medidas.

Os resultados mostraram que os estímulos ameaçadores (cobras, aranhas) apresentavam resposta diferente, sem qualquer associação com estímulos desagradáveis (*prepotency*), com reação de alerta mais intensa já na primeira fase do experimento. O condicionamento de respostas autonômicas ocorreu mais rapidamente quando o estímulo doloroso era associado a esses diapositivos do que com aqueles com estímulos neutros (*preparedness*). Por fim, o condicionamento de reações autonômicas ante os estímulos ameaçadores requereu tempo muito maior para sua extinção.

Além dessas evidências de que as reações de medo e ansiedade não são aleatórias em seres humanos normais, certas características do desenvolvimento de distúrbios fóbicos e ansiosos sugerem padrão estereotipado de reações compatível com o exposto até agora. Podemos citar como exemplo a síndrome do pânico e sua relação com a agorafobia.

Embora vários pacientes relacionem o início de seus sintomas com certas situações de estresse, muitos deles não conseguem ver razões objetivas para começarem a apresentar ataques de pânico. Esses ataques aparecem repentinamente, tomam o paciente de surpresa e podem ocorrer em qualquer situação. Na maioria dos casos, esses ataques deixam de ser aleatórios e passam a ocorrer preferencialmente em situações ditas agorafóbicas (situações das quais sair seja impossível ou embaraçoso, ou nas quais seja impossível obter ajuda).

Em alguns casos, um padrão de extensa esquiva de situações (p. ex., locais cheios, filas, transporte coletivo) é rapidamente desenvolvido, mesmo que um ataque de pânico nunca tenha ocorrido em cada um desses lugares especificamente.

Esses dados sugerem que o aparecimento de ataques de pânico, por motivos ainda desconhecidos, leve ao desencadeamento de um padrão predeterminado de comportamentos complexos, em grande parte incompreensíveis para o paciente.

Tais mecanismos gerais relacionados com a modulação da ansiedade provavelmente atuam em todos os transtornos ansiosos, mas os diferentes padrões clínicos observados em cada patologia têm motivado a busca de modelos biológicos mais específicos para cada uma das síndromes clínicas. Será feita, a seguir, breve revisão das principais informações disponíveis a respeito da fisiopatologia de cada transtorno.

Transtorno de pânico

Dentre os quadros ansiosos, o transtorno de pânico destaca-se pela possibilidade de manipulação experimental de seus sintomas. Já na década de 1960 observava-se que a infusão de lactato de sódio era capaz de provocar ataques agudos de pânico em cerca de dois terços dos pacientes, da mesma maneira que a inalação de mistura de dióxido de carbono a 5%. Essas observações levaram à hipótese de que os ataques de pânico pudessem estar relacionados com anormalidades em quimiorreceptores que, no caso de ataques espontâneos, estariam sendo ativados inadequadamente.[11]

Dados mais recentes sugerem que o lactato possa ultrapassar a barreira hematoliquórica, que atua em estruturas envolvidas na modulação de sintomas ansiosos pelo ácido gama-aminobutírico (GABA).[12] Chama a atenção nesses experimentos o fato de os pacientes apresentarem hiperventilação durante a infusão de lactato, sugerindo que a resposta respiratória da ansiedade não possa ser inibida pela alcalose metabólica. Klein[11] sugere a existência de um sistema de alarme para sufocação como um monitor fisiológico para situações de asfixia e cuja resposta comportamental final seria a indução de premência de fuga do local em que o indivíduo estaria.

Dentre os diferentes sistemas de neurotransmissores, a serotonina parece desempenhar um importante papel. Substâncias de ação serotoninérgica têm mostrado ação bloqueadora dos ataques de pânico em doses inferiores às das substâncias menos seletivas.[13] A possibilidade de se induzirem ataques pela administração de m-

clorofenilpiperazina (mCPP), além do fato de pacientes com transtorno de pânico apresentarem hipersensibilidade a substâncias serotoninérgicas durante o início do tratamento, a chamada piora inicial, têm sustentado a hipótese de que maior sensibilidade dos receptores pós ou pré-sinápticos poderia também estar envolvida em sua fisiopatologia.[14]

A hipótese de envolvimento do sistema noradrenérgico na modulação dos ataques de pânico vem da observação de que a ioimbina, antagonista de autorreceptores alfa-2, é capaz de induzir sintomas de crise, ao passo que a clonidina, com ação agonista sobre esses mesmos receptores, reduz a ansiedade em pacientes com pânico.

Mais recentemente, diversos agentes mostraram-se também capazes de desencadear ataques de pânico, como as betacarbolinas e os agonistas da colecistoquinina (CCK).

Transtorno de ansiedade generalizada

A mesma metodologia usada no transtorno de pânico tem sido aplicada na investigação dos mecanismos fisiopatológicos da ansiedade generalizada. De maneira geral, pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) respondem muito menos que os pacientes com transtorno de pânico à infusão de lactato, porém apresentam ansiedade subjetiva e sintomas autonômicos bem mais acentuados que controles normais.[12]

Em relação a indivíduos normais, esses pacientes não apresentam diferenças em medidas basais de frequência cardíaca, pressão arterial, medidas de ventilação e níveis basais de cortisol, hormônio de crescimento e prolactina.

O teste com administração de clonidina mostrou resposta atenuada da secreção de hormônio de crescimento, porém sem alterações de frequência cardíaca ou de pressão arterial. Os efeitos da ioimbina não parecem ser diferentes em pacientes quando comparados com indivíduos normais.[15]

A eficácia clínica de agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_1A, como a buspirona, sugere envolvimento da serotonina na modulação dos sintomas de ansiedade generalizada. Antidepressivos como clomipramina e venlafaxina, com ações mistas sobre sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos, mostram efeitos terapêuticos consistentes em pacientes com ansiedade generalizada e reforçam a hipótese de envolvimento dessas monoaminas na fisiopatologia desse transtorno.

O envolvimento do GABA na fisiopatologia do TAG é sugerido pela ação rápida e eficaz dos benzodiazepínicos no controle dos sintomas. Tal efeito pode ser observado também em indivíduos normais sob condições de ansiedade reativa de caráter não patológico, denotando que manifestações ansiosas de maneira geral possam ser mediadas por esse neuromodulador.[15]

Fobia social

Não existem relatos consistentes de diferenças entre pacientes com fobia social e controles normais em relação a medidas de frequência cardíaca, pressão arterial ou níveis de catecolaminas em situação basal, mas ocorre taquicardia mais intensa nesses pacientes quando expostos a situação do tipo falar em público.

Testes com hormônio liberador de tireotrofina mostram maior elevação de pressão arterial em pacientes com fobia social quando comparados com pacientes com pânico e com controles; no entanto, a infusão de lactato ou a inalação de CO_2 não mostra diferenças entre pacientes normais. De modo semelhante, medidas de cortisol livre urinário e resultados do teste de supressão de dexametasona não mostraram diferenças entre pacientes e controles.[16]

Essa ausência de características fisiológicas peculiares capazes de distinguir pacientes com fobia social de indivíduos normais sugere maior importância de componentes cognitivos na gênese dos sintomas.

Transtorno obsessivo-compulsivo

Vários estudos têm explorado a fisiopatologia do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ao longo dos últimos anos. Em contraste com os demais transtornos de ansiedade, observa-se, no TOC, predomínio de sintomas cognitivos e de sintomas comportamentais complexos, com relativamente poucas manifestações autonômicas.

Substâncias com potente ação serotoninérgica, como clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina e sertralina, têm efeito terapêutico marcante nesses pacientes. Esse fato, aliado à observação de altos níveis de ácido 5-hidróxi-indol-acético (5-HIAA) no líquido cefalorraquidiano antes do tratamento e à correlação de seu decréscimo com a resposta

terapêutica, reforça o papel da serotonina na fisiopatologia do TOC. Manipulações mais diretas, como a resposta de prolactina à administração de l-triptofano (precursor da serotonina) e fenfluramina (agonista não específico de serotonina), não mostraram, todavia, diferenças significativas entre pacientes e indivíduos normais.[17]

Mais recentemente, uma possível ligação entre a ocorrência de febre reumática na infância e o desenvolvimento de sintomas de TOC tem sido explorada. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com febre reumática apresentam coreia de Sydenham, e sintomas obsessivo-compulsivos são observados em cerca de 70% destes, durante o episódio agudo. Segundo esse modelo, alguns indivíduos poderiam vir a desenvolver TOC por um mecanismo autoimune envolvendo anticorpos antineuronais; porém, investigações mais detalhadas são ainda necessárias para aceitação dessa hipótese.

Transtorno de estresse pós-traumático

No transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), o paciente quase sempre já está fisicamente distante do trauma, mas sua memória e a hiperatividade autonômica a ela associada não parecem simplesmente ligadas ao estresse sentido na ocasião. Assim, os modelos fisiopatológicos propostos para o TEPT devem lidar com as consequências a médio e longo prazos, relacionadas com a falha do organismo em se recuperar de certos acontecimentos marcantes.

Pela semelhança entre diferentes grupos de sintomas, os modelos biológicos existentes para depressão e ansiedade costumam estar entre os mais adotados para tentar explicar as diferentes manifestações do TEPT. Aspectos dos mecanismos de neurotransmissão, em particular aqueles envolvendo as catecolaminas e o papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na gênese de diferentes sintomas, têm sido amplamente estudados.

Em situações de estresse agudo observa-se elevação dos níveis circulantes de cortisol de modo relativamente proporcional à intensidade do estímulo. Enquanto as catecolaminas, em geral, têm a função de facilitar a disponibilidade de energia para órgãos vitais pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e glicemia, a função do cortisol parece ser o de ajudar a conter ou "desligar" tal ativação simpática.[18] Em outras palavras, o cortisol funcionaria como mediador do término da resposta de estresse por meio de um *feedback* negativo sobre hipocampo, amígdala, hipófise e hipotálamo.

Indivíduos com TEPT exibem muitas reações semelhantes às do estresse normal, como respostas exaltadas mesmo a estímulos neutros, sugestivas de padrão de hiperatividade autonômica.[19] Evidência experimental nesse sentido é o fato de a administração de ioimbina levar a aumento dos sintomas, além de provocar elevação dos níveis de 3-hidróxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), metabólito da norepinefrina, em pacientes com TEPT.[20]

Essas alterações são similares àquelas observadas em indivíduos sob estresse, mas no TEPT elas assumem caráter crônico, levando à ideia de que esse transtorno estaria associado a estado de alerta e medo sustentado que se seguiria ao evento traumático.

Nessa situação, seria esperado que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal seguisse o mesmo padrão de ativação que se refletiria, entre outras alterações, em níveis elevados de cortisol. No entanto, existem fortes evidências de que os níveis de cortisol estão diminuídos em pacientes com TEPT.[21] Inicialmente, essa observação foi considerada indicação de que haveria adaptação ao estresse ao longo do desenvolvimento dos sintomas, como se estivesse ocorrendo uma "exaustão adrenal".[21] Em apoio a essa hipótese, existe a observação de redução volumétrica de regiões hipocampais nesses pacientes, compatível com lesões cerebrais secundárias à ação tóxica do cortisol.[22]

No entanto, os problemas com essa hipótese surgem com a observação de que os níveis de fator liberador de corticotrofina (CRF) encontram-se elevados nessa população, o que não deveria ocorrer no caso de adaptação crônica ao estresse.[22]

Yehuda *et al.*,[23] porém, avaliaram os níveis de cortisol em indivíduos que haviam sido vítimas de acidente automobilístico em amostras de sangue coletadas 1 a 2 h após o acidente e repetidas 6 meses depois. Os autores encontraram resposta reduzida da secreção de cortisol em indivíduos que desenvolveram TEPT em relação aos que apresentaram sintomas apenas depressivos, mesmo nas primeiras horas após o evento traumático. Observação semelhante foi feita em mulheres vítimas de violência sexual.[24] Essa redução dos níveis de cortisol no TEPT tem se mostrado consistente e parece ser um dos marcadores biológicos de tal condição, o que poderia, eventualmente, ser usado para prever o desenvolvimento de TEPT já no período logo após o estresse.

Além dos níveis reduzidos de cortisol, níveis mais elevados de frequência cardíaca foram observados durante o

atendimento de emergência de vítimas de acidentes que desenvolveram TEPT nos 4 meses subsequentes.[25] Yehuda[21] argumenta que tais observações sugerem a ocorrência de respostas dissociadas do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Tais sistemas atuam de maneira integrada nas respostas habituais de ansiedade e estresse por meio de mecanismos que poderiam falhar no caso do TEPT.

Outro foco de atenção nos estudos sobre a neurobiologia do TEPT tem sido a observação de que indivíduos com esse diagnóstico apresentam número aumentado de receptores periféricos de glicocorticoides, o que se traduz em uma resposta exaltada dos níveis de cortisol em resposta à dexametasona, padrão oposto ao observado na depressão.[21]

Levando em consideração todos esses achados, Yehuda[21] argumenta que a atrofia em regiões hipocampais observada em indivíduos com TEPT não deve ser secundária à pura ação tóxica do cortisol, visto que ele se encontra em níveis reduzidos mesmo na fase aguda do trauma. Em contrapartida, sugere que a mesma hipersensibilidade observada em receptores periféricos de glicocorticoides poderia ocorrer em regiões do hipocampo, o que facilitaria qualquer ação tóxica sobre essas regiões, mesmo na vigência de níveis reduzidos de cortisol. Assim, as principais alterações fisiopatológicas do TEPT talvez possam estar associadas a anormalidades de receptores de glicocorticoides, mais do que a níveis alterados de secreção de cortisol.

Uma das vantagens desse tipo de hipótese é o fato de tais receptores exibirem grande variação entre indivíduos, o que poderia explicar, ao menos em parte, a ocorrência de respostas tão diversificadas ao estresse.

Quadro clínico

Será discutido, a seguir, o quadro clínico dos transtornos de ansiedade como classificados atualmente pela quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria.[26] Os critérios diagnósticos são apresentados nos boxes a seguir.

Critérios diagnósticos para ataque de pânico

Um período distinto de intenso temor ou desconforto, no qual quatro (ou mais) dos seguintes sintomas se desenvolveram abruptamente e alcançaram pico em 10 min:

- Palpitações ou ritmo cardíaco acelerado
- Sudorese
- Tremores ou abalos
- Sensações de falta de ar ou sufocamento
- Sensações de asfixia
- Dor ou desconforto torácico
- Náuseas ou desconforto abdominal
- Sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio
- Desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)
- Medo de perder o controle ou enlouquecer
- Medo de morrer
- Parestesias (anestesia ou sensações de formigamento)
- Calafrios ou ondas de calor

Critérios diagnósticos para agorafobia

- Ansiedade acerca de estar em locais ou situações de que possa ser difícil (ou embaraçoso) escapar ou em que o auxílio possa não estar disponível, na eventualidade de ter um ataque de pânico inesperado ou predisposto pela situação ou sintomas de pânico. Os temores agorafóbicos tipicamente envolvem agrupamentos característicos de situações, que incluem estar fora de casa desacompanhado, estar em meio a uma multidão ou permanecer em uma fila, estar em uma

ponte, viajar de ônibus, trem ou automóvel. Considerar o diagnóstico de fobia específica se a esquiva se limitar a uma ou algumas situações específicas, ou de fobia social, se a esquiva se limitar a situações sociais

- As situações são evitadas (p. ex., viagens são restringidas) ou suportadas com acentuado sofrimento ou ansiedade acerca de um ataque de pânico ou sintomas de pânico, ou exigem companhia
- A ansiedade ou esquiva agorafóbica não é bem explicada por outro transtorno mental, como fobia social (p. ex., a esquiva se limita a situações sociais pelo medo do embaraço):
  - Fobia específica (p. ex., a esquiva se limita a uma única situação, como elevadores)
  - Transtorno obsessivo-compulsivo (p. ex., esquiva à sujeira, em alguém com obsessão de contaminação)
  - Transtorno de estresse pós-traumático (p. ex., esquiva de estímulos associados a um estressor grave)
  - Transtorno de ansiedade de separação (p. ex., esquiva a se afastar do lar ou de parentes)

Critérios diagnósticos para transtorno de pânico sem agorafobia

Os critérios são:

- Ataques de pânico recorrentes e inesperados
- Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características:
  - Preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais
  - Preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (p. ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, “ficar louco”)
  - Uma alteração comportamental significativa relacionada com os ataques
- Ausência de agorafobia
- Os ataques de pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uso abusivo de substâncias, medicamentos) ou de uma condição médica geral (p. ex., hipertireoidismo)
- Os ataques de pânico não são bem explicados por outro transtorno mental, como:
  - Fobia social (p. ex., quando da exposição a situações sociais temidas)
  - Fobia específica (p. ex., quando da exposição a uma situação fóbica específica)
  - Transtorno obsessivo-compulsivo (p. ex., quando da exposição à sujeira, em alguém com obsessão de contaminação)
  - Transtorno de estresse pós-traumático (p. ex., em resposta a estímulos associados a um estressor grave)
  - Transtorno de ansiedade de separação (p. ex., em resposta a estar afastado do lar ou de parentes queridos)

Critérios diagnósticos para transtorno de pânico com agorafobia

- Ataques de pânico recorrentes e inesperados
- Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características:
  - Preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais
  - Preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (p. ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, “ficar louco”)
  - Uma alteração comportamental significativa relacionada com os ataques
- Presença de agorafobia

- Os ataques de pânico não ocorrem devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uso abusivo de substâncias, medicamentos) ou de uma condição médica geral (p. ex., hipertireoidismo)
- Os ataques de pânico não são bem explicados por outro transtorno mental, como:
  - Fobia social (p. ex., quando da exposição a situações sociais temidas)
  - Fobia específica (p. ex., quando da exposição a uma situação fóbica específica)
  - Transtorno obsessivo-compulsivo (quando da exposição à sujeira, em alguém com obsessão de contaminação)
  - Transtorno de estresse pós-traumático (p. ex., em resposta a estímulos associados a um estressor grave)
  - Transtorno de ansiedade de separação (p. ex., em resposta a estar afastado do lar ou de parentes queridos)

Critérios diagnósticos para fobia específica

- Medo acentuado e persistente, excessivo ou irracional, revelado pela presença ou antecipação de um objeto ou situação fóbica (p. ex., voar, alturas, animais, tomar injeção, ver sangue)
- A exposição ao estímulo fóbico provoca, quase invariavelmente, resposta imediata de ansiedade, que pode assumir a forma de um ataque de pânico ligado à situação ou predisposto por ela. Em crianças, a ansiedade pode ser expressa por choro, ataques de raiva, imobilidade ou comportamento aderente
- O indivíduo reconhece que o medo é excessivo ou irracional. Em crianças, essa característica pode estar ausente
- A situação fóbica é evitada ou suportada com intensa ansiedade ou sofrimento
- A esquiva, antecipação ansiosa ou sofrimento na situação temida interfere significativamente na rotina normal do indivíduo, em seu funcionamento ocupacional (ou acadêmico) ou em atividades ou relacionamentos sociais, ou existe acentuado sofrimento acerca de ter a fobia
- Em indivíduos com menos de 18 anos, a duração mínima é de 6 meses
- A ansiedade, os ataques de pânico ou a esquiva fóbica associados a objeto ou situação específica não são bem explicados por outro transtorno mental, como:
  - Transtorno obsessivo-compulsivo (p. ex., medo de sujeira em alguém com obsessão por contaminação)
  - Transtorno de estresse pós-traumático (p. ex., esquiva de estímulos associados a um estressor grave)
  - Transtorno de ansiedade de separação (p. ex., esquiva da escola)
  - Fobia social (p. ex., esquiva de situações sociais em vista do medo do embaraço)
  - Transtorno de pânico com agorafobia ou agorafobia sem história de transtorno de pânico
  - Especificar tipo: animal; ambiente natural (p. ex., alturas, tempestades, água); sangue-injeção-ferimentos; situacional (p. ex., aviões, elevadores, locais fechados); outros (p. ex., esquiva fóbica de situações que podem levar a asfixia, vômitos ou a contrair uma doença; em crianças, esquiva de sons altos ou personagens vestidos com trajes de fantasia)

Critérios diagnósticos para fobia social

- Medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, em que o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou ao possível escrutínio por outras pessoas. O indivíduo teme agir de modo que lhe seja humilhante e embaraçoso ou mostrar sintomas de ansiedade. Em crianças, deve haver evidências de capacidade para relacionamentos sociais adequados à idade com pessoas que lhes são familiares e a ansiedade deve ocorrer em contextos que envolvam seus pares, não apenas em interações com adultos

- A exposição à situação social temida quase invariavelmente provoca ansiedade, que pode assumir a forma de um ataque de pânico ligado à situação ou predisposto pela situação. Em crianças, a ansiedade pode ser expressa por choro, ataques de raiva, imobilidade ou afastamento de situações sociais com pessoas estranhas
- A pessoa reconhece que o medo é excessivo ou irracional. Em crianças, essa característica pode estar ausente
- As situações sociais e de desempenho temidas são evitadas ou suportadas com intensa ansiedade ou sofrimento
- Esquiva, antecipação ansiosa ou sofrimento na situação social ou de desempenho temida interferem significativamente na rotina, no funcionamento ocupacional (acadêmico), nas atividades sociais ou nos relacionamentos do indivíduo, ou existe sofrimento acentuado por ter a fobia
- Em indivíduos com menos de 18 anos, a duração é, no mínimo, de 6 meses
- O temor ou esquiva não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uso abusivo de substâncias, medicamentos) ou de uma condição médica geral, nem é bem explicado por outro transtorno mental (p. ex., transtorno de pânico com ou sem agorafobia, transtorno de ansiedade de separação, transtorno dismórfico corporal, transtorno invasivo do desenvolvimento ou transtorno da personalidade esquizoide)
- Se ocorrer condição médica geral ou outro transtorno mental, o medo no primeiro critério não tem relação com estes; por exemplo, o medo não diz respeito a tartamudez, tremor na doença de Parkinson ou apresentação de comportamento alimentar anormal na anorexia ou bulimia nervosa
- Especificar se generalizada: os temores incluem a maioria das situações sociais (considerar também o diagnóstico adicional de transtorno da personalidade esquiva)

Critérios diagnósticos para transtorno obsessivo-compulsivo

As obsessões são definidas por:

- Pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são vivenciados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento
- Os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real
- A pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação
- A pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente (não impostos de fora, como na inserção de pensamentos)

As compulsões são definidas por:

- Comportamentos repetitivos (p. ex., lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (p. ex., orar, contar ou repetir palavras em silêncio) que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas
- Os comportamentos ou atos mentais visam prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm conexão realista com o que visam neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos

Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais. Isso não se aplica a crianças.

As obsessões ou compulsões causam sofrimento acentuado, consomem tempo (tomam mais de 1 h por dia) ou interferem significativamente na rotina, no funcionamento ocupacional (ou acadêmico), em atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

Se outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele (p. ex., preocupação com alimentos na ocorrência de transtorno alimentar, puxar os

cabelos na presença de tricotilomania, preocupação com a aparência na presença de transtorno dismórfico corporal, preocupação com substâncias na presença de transtorno por uso de substância, preocupação com ter uma doença grave na presença de hipocondria, preocupação com anseios ou fantasias sexuais na presença de parafilia, ruminações de culpa na presença de transtorno depressivo maior).

A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uso abusivo de substâncias, medicamentos) ou de uma condição médica geral.

Especificar se com *insight* pobre: caso, na maior parte do tempo do episódio atual, o indivíduo não reconheça que as obsessões e compulsões são excessivas ou irracionais

Critérios diagnósticos para transtorno de estresse pós-traumático

1. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:

- A pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros
- A resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror. Em crianças, isto pode ser expresso por um comportamento desorganizado ou agitado

2. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras:

- Recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções. Em crianças pequenas podem ocorrer jogos repetitivos, com expressão de temas ou aspectos do trauma
- Sonhos aflitivos e recorrentes com o evento. Em crianças podem ocorrer sonhos amedrontadores sem um conteúdo identificável
- Agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de *flashbacks* dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado). Em crianças pequenas pode ocorrer reencenação específica do trauma
- Sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático
- Reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático

3. Esquiva persistente de estímulos associados ao trauma e entorpecimento da responsividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos:

- Esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas ao trauma
- Esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma
- Incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma
- Redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas
- Sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas
- Faixa de afeto restrita (p. ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho)
- Sentimento de futuro abreviado (p. ex., não espera ter carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida)

4. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos:

- Dificuldade de conciliar ou manter o sono
- Irritabilidade ou surtos de raiva
- Dificuldade de concentrar-se
- Hipervigilância

- Resposta de sobressalto exagerada

5. A duração da perturbação (sintomas dos Critérios 2, 3 e 4) é superior a 1 mês.

6. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Especificar se:

- Agudo: caso a duração dos sintomas seja inferior a 3 meses
- Crônico: caso a duração dos sintomas seja de 3 meses ou mais
- Com início tardio: caso o início dos sintomas ocorra pelo menos 6 meses após o estressor.

Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada

- Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional)
- O indivíduo considera difícil controlar a preocupação
- A ansiedade e a preocupação estão associadas a três (ou mais) dos seguintes sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos 6 meses. Apenas um item é exigido para crianças):
  - Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele
  - Fatigabilidade
  - Dificuldade de concentrar-se ou sensações de “branco” na mente
  - Irritabilidade
  - Tensão muscular
  - Perturbação do sono (dificuldades de conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto)
- O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de um transtorno do Eixo I; por exemplo, a ansiedade ou preocupação não se refere a ter um ataque de pânico (como no transtorno de pânico), ser embaraçado em público (como na fobia social), ser contaminado (como no transtorno obsessivo-compulsivo), ficar afastado de casa ou de parentes próximos (como no transtorno de ansiedade de separação), ganhar peso (como na anorexia nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no transtorno de somatização) ou ter doença grave (como na hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o transtorno de estresse pós-traumático
- A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo
- A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (uso abusivo de substâncias, medicamentos) ou de uma condição médica geral (p. ex., hipertireoidismo), nem ocorre exclusivamente durante um transtorno do humor, psicótico ou invasivo do desenvolvimento.

Transtorno de pânico e agorafobia

O transtorno de pânico caracteriza-se pela ocorrência repetida de ataques de pânico que podem ser definidos como episódios agudos, autolimitados, de extrema apreensão ou medo e sensação de perigo iminente para a integridade física ou mental, acompanhados de sintomas vegetativos, sugestivos de hiperatividade central e autonômica.

O transtorno de pânico aparece oficialmente como entidade diagnóstica no DSM-III, mas descrições de seus

sintomas são encontradas em diferentes disciplinas médicas, ao longo dos anos, de acordo com a importância dada aos diversos sintomas físicos que acompanhavam as crises, como nos diagnósticos de "síndrome do coração irritável", "síndrome de DaCosta", "síndrome do esforço", "síndrome da hiperventilação" e "astenia neurocirculatória", entre outros. A partir do relato de Klein e Fink, em 1962, sobre o efeito terapêutico da imipramina em pacientes com agorafobia e ataques de pânico, uma estreita relação fisiopatológica entre essas duas síndromes clínicas tem sido descrita consistentemente. A agorafobia é definida como medo de estar em locais dos quais possa ser difícil ou embaraçoso sair ou onde não seja possível obter ajuda no caso de ocorrer um ataque de pânico. Atualmente, admite-se que, na maioria dos casos, os ataques de pânico sejam o evento primário e que a esquiva fóbica seja secundária ao receio de novos ataques em determinadas situações.

Na edição seguinte da classificação da Associação Americana de Psiquiatria, o DSM-III-R apresenta as categorias de transtorno de pânico com e sem agorafobia e agorafobia sem ataques de pânico, realçando a precedência dos ataques sobre as manifestações agorafóbicas. O DSM-IV mantém a mesma orientação, fundamentando o diagnóstico de transtorno de pânico na espontaneidade e frequência dos ataques dentro de um período de tempo e na presença de medo persistente de vir a ter outros ataques.

Como dito inicialmente, o ataque de pânico é o sintoma central do transtorno de pânico, e pode ser descrito como crise de início súbito que, segundo o DSM-IV, deve atingir seu pico de intensidade em até 10 min, com duração total de cerca de 15 a 30 min. Há sensação de morte, descontrole ou enlouquecimento iminente, acompanhado de sintomas físicos como falta de ar, tontura, balanço, flutuação, mãos úmidas, formigamentos, boca seca, náuseas, diarreia, urgência para urinar, ondas de calor e frio e palpitações. O medo e a ansiedade são crescentes, acompanhados da certeza de que algo estranho e muito grave está acontecendo. Pode ocorrer também sensação de despersonalização ou desrealização.

A *esquiva fóbica* acompanha os ataques de pânico na grande maioria dos casos e se caracteriza pelo comportamento de esquiva de diversas situações públicas, pelo receio de afastar-se de casa ou de pessoas que lhe passem segurança. A preocupação que prevalece nesses pacientes é a da ocorrência de algum mal-estar ou descontrole em locais de onde sair seja difícil ou embaraçoso.

Entre as situações agorafóbicas mais comumente relatadas, destacam-se sair de casa, enfrentar ruas, multidões, lugares fechados como cinemas, teatros, restaurantes, *shopping-centers*, elevadores, meios de transporte (p. ex., ônibus, metrô, aviões), túneis e congestionamentos.

Os pacientes agorafóbicos desenvolvem uma série de estratégias para lidar com seu medo, como sair apenas acompanhados, fazer trajetos que os façam passar perto de hospitais e prontos-socorros ou carregar sempre um comprimido de calmante no bolso.

A *ansiedade antecipatória* consiste na sensação de medo e apreensão que ocorre na iminência de entrar em contato com uma situação fóbica ou apenas ao pensar na possibilidade de fazê-lo. São comuns sintomas autonômicos, como taquicardia, sudorese e tremores, que não chegam a caracterizar um ataque de pânico.

Muitos pacientes podem apresentar melhora dos ataques de pânico com tratamento farmacológico, mas persistir durante algum tempo com sintomas de ansiedade antecipatória. Esses sintomas costumam responder bem a técnicas de terapia comportamental, como a exposição sistemática, conforme será visto adiante.

Sintomas depressivos coexistindo com os sintomas ansiosos ou se sucedendo no mesmo indivíduo também não são raros. Em algumas situações, pode-se hierarquizá-los, dando caráter de evento primário ou secundário a cada um deles, com base em sua ocorrência temporal, na sua gravidade relativa ou em conceitos teóricos *a priori*. Embora essa hierarquização muitas vezes pareça artificial, é possível que haja certo consenso de que a coexistência de ansiedade e depressão signifique maior gravidade do caso.

Em relação ao transtorno de pânico, a coexistência de sintomas depressivos é particularmente importante, havendo evidências de taxa de comorbidade entre 15 e 30% dos casos.

Uma das grandes dificuldades diante de um paciente com pânico é diferenciar quadro depressivo propriamente dito dos sintomas de desmoralização e incapacitação que tão frequentemente acompanham as crises.

Transtorno de ansiedade generalizada

O TAG caracteriza-se por sintomas ansiosos persistentes que afetam ampla variedade de comportamentos do paciente nas mais diversas situações. Essas manifestações podem variar ao longo da vida e incluem sintomas de

tensão motora com tremores, incapacidade para relaxar, fadiga e cefaleia; sintomas de hiperatividade autonômica, como palpitações, sudorese, tontura, ondas de frio ou calor, falta de ar e urgência miccional; e sintomas de hipervigilância, como insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração.

Além desses sintomas somáticos, o TAG caracteriza-se também pela presença de humor ansioso com preocupações na forma de expectativa apreensiva sobre possíveis eventos negativos. Esses conteúdos mentais ocorrem na maior parte do tempo e, em geral, referem-se a possíveis consequências "catastróficas" de situações comuns ligadas ao trabalho ou estudo.

Nas primeiras classificações, o TAG aparecia como categoria diagnóstica residual criada para receber aqueles casos com manifestações polimorfas que não poderiam ser alocados nas demais patologias. Atualmente, a ansiedade generalizada é vista como condição clínica autônoma, de evolução crônica, com um componente importante de desenvolvimento na forma de temperamento ansioso.

O caráter multifacetado dos sintomas faz com que a maioria dos pacientes com TAG procure clínico geral, cardiologista ou gastroenterologista, em vez do psiquiatra, para seu tratamento. Avaliação clínica inicial das diferentes funções orgânicas é essencial nesses casos, mas a hipótese de transtorno ansioso deve ser levantada desde o início.

Os diagnósticos diferenciais a serem considerados aqui se referem a outras possíveis causas físicas para cada um dos sintomas apresentados. Por exemplo, um paciente com queixas predominantemente cardíacas deverá ser submetido a cuidadosa avaliação nessa área antes que seus sintomas possam ser atribuídos apenas à ansiedade. Do ponto vista estritamente psiquiátrico, vale a pena lembrar que esses pacientes podem apresentar sintomas fóbicos, depressivos ou mesmo ataques de pânico isolados, que também demandarão terapêutica específica.

Transtorno de estresse pós-traumático

O TEPT surge como categoria diagnóstica a partir de 1980, com o DSM-III, embora relatos de reações exageradas a situações de extrema ameaça, principalmente situações de combate, já fossem relativamente antigos. Esse diagnóstico refere-se à situação em que o paciente tenha sido exposto, como vítima ou testemunha, a ameaça real de morte ou de sérios ferimentos que desencadearam medo intenso, sensação de desamparo ou horror. Convém reforçar que tais situações são diferentes daquelas mais cotidianas, como problemas no trabalho, no casamento ou doenças graves. Estas últimas podem provocar sofrimento com sintomas ansiosos secundários; no entanto, não geram os sintomas que definem o TEPT.

No estresse pós-traumático, o evento desencadeador de sintomas é revivido de maneira persistente por meio de:

- Memórias desagradáveis, recorrentes e intrusivas na forma de imagens, pensamentos ou sensações
- Sonhos desagradáveis e recorrentes sobre o evento
- Agir ou se sentir como se o evento traumático estivesse acontecendo novamente
- Desconforto psicológico intenso quando exposto a estímulos que simbolizem o ocorrido (p. ex., aniversário do evento, ver pessoas parecidas com o agressor, ver armas)
- Reatividade fisiológica com sintomas autonômicos ao ter contato com esses estímulos.

Tais sintomas levam, quase sempre, a um comportamento de esquiva de situações ou objetos relacionados com o ocorrido, com esforço para evitar pensamentos, sensações ou conversas referentes ao evento, bem como para evitar atividades, lugares ou pessoas também associadas ao fato. Além disso, sintomas como incapacidade de lembrar aspectos significativos do trauma, bem como desinteresse por atividades importantes, sensação de desligamento do meio ao redor ou de estranhamento em relação a outras pessoas, dificuldades para expressar afetos, irritabilidade, dificuldade de concentração, reações de sobressalto e sentimentos de desesperança quanto ao futuro completam as possíveis manifestações psicológicas que acompanham o quadro.

Embora as descrições iniciais desse quadro tenham sido feitas a partir de pessoas que enfrentaram situações de combate, sintomas de TEPT são percebidos em casos de assaltos, sequestros, acidentes, atentados e violência sexual que podem ocorrer fora das situações de guerra. Os sintomas podem se iniciar pouco tempo após o evento traumático, porém existem casos em que eles surgem até 6 meses depois.

Há uma tendência geral de pessoas expostas a eventos traumáticos se isolarem e não comentarem o ocorrido, o que deve ser evitado. Muitos pacientes apresentam sintomas depressivos importantes e tentam o alívio pelo uso

abusivo de álcool ou drogas ilícitas, o que pode provocar outros problemas. Ademais, atenção especial deve ser dedicada à avaliação clínica, no sentido de se determinar possível traumatismo craniano, cujas sequelas poderiam lembrar alguns dos sintomas do TEPT.

Fobia social

De maneira semelhante ao ocorrido com o transtorno de pânico, o conceito de fobia social como entidade distinta surge com o DSM-III, embora descrições de pacientes com esses sintomas possam ser atribuídas a Hipócrates. A característica central da fobia social é o temor de ser observado por outras pessoas que estariam avaliando negativamente o paciente, que sentiria, ainda, medo de um desempenho inadequado nessas situações. Algum grau de insegurança em situações de exposição social não deve ser considerado patológico. O diagnóstico de fobia social deve ser reservado para os casos em que tal medo se torna excepcionalmente intenso ou incapacitante, a ponto de prejudicar a vida do paciente.

Sintomas autonômicos, como palpitações, dispneia, tremores e sudorese ocorrem diante da exposição a situações sociais, podendo haver, inclusive, ataques de pânico. A lista de situações temidas por esses pacientes inclui falar, comer ou beber em público; escrever ou assinar na frente de estranhos; usar banheiros públicos; conversar com estranhos (p. ex., pedir informações); falar com pessoas do sexo oposto; ser o último a chegar a uma reunião e chamar a atenção de todos, ou mesmo ser olhado fixamente por alguém.

Os próprios pacientes reconhecem o caráter excessivo e irracional de seus medos, mas não são capazes de inibir a própria reação ansiosa diante dessas situações, nem a ansiedade antecipatória apenas ao saber que virão a enfrentar uma situação difícil.

Os sintomas de fobia social tendem a começar na adolescência e podem assumir curso crônico, sem remissões. A fobia social pode ser descrita conforme a extensão dos sintomas, como restrita, na qual o medo se restringe a poucas situações (falar em público costuma ser a mais frequente), ou generalizada, na qual se encontram medo e esquiva de diversas situações sociais, início mais precoce dos sintomas e maior ocorrência familiar.

Casos mais graves podem provocar sequelas importantes, como menor grau de instrução, menor capacidade de estabelecer relacionamentos afetivos estáveis e menor progressão profissional.

A comorbidade com outros transtornos psiquiátricos é muito comum na fobia social. Sintomas depressivos, muitas vezes graves, não são raros, bem como o uso abusivo de álcool, principalmente como ansiolítico, em situações de exposição social. Apesar da possibilidade de ocorrerem ataques de pânico nesses pacientes, o diagnóstico de transtorno de pânico não deve ser dado a casos em que as crises ocorram apenas em situações de exposição social.

Fobias específicas

Fobias específicas são definidas como medos irracionais e excessivos com esquiva de estímulos bem determinados a ponto de interferirem na vida e nas atividades do indivíduo. O contato com o estímulo fóbico causa grande ansiedade, com sintomas como palpitações, falta de ar, tontura, tremores, podendo chegar também a ataques de pânico.

Embora os sintomas evocados possam ser semelhantes, as diferentes fobias específicas não devem ser consideradas como da mesma natureza. O DSM-IV apresenta uma classificação dessas fobias, que inclui os tipos: (1) animais; (2) situacionais (locais fechados, elevadores etc.); (3) sangue e ferimentos; (4) estímulos ambientais (tempestades, água etc.).

Dentre os diferentes subgrupos, a fobia de sangue e ferimentos apresenta como característica a resposta autonômica com aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, seguida por intensa queda desses parâmetros, juntamente com sudorese, palidez e até perda de consciência. Esses pacientes não temem propriamente a visão do sangue, mas sim sua própria reação diante de tal estímulo.

Muitos pacientes com fobia específica de tipo situacional apresentam características em comum com portadores de transtorno de pânico em termos de sintomas físicos, tipos de comportamento de esquiva e impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, levando alguns autores a sugerir reclassificação desses casos como forma atenuada de agorafobia.

Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC é caracterizado por pensamentos obsessivos e comportamentos compulsivos. Pensamentos obsessivos são ideias, imagens ou impulsos que surgem na consciência de forma repetitiva e estereotipada, causando sofrimento ou repugnância por se referirem a temas violentos ou obscenos, ou por serem percebidos como irracionais e contrários à vontade do indivíduo. O paciente luta sem sucesso contra esses conteúdos, embora os reconheça como seus. As obsessões ocorrem espontaneamente e interferem no fluxo normal do pensamento ou nas atividades do momento.

Os pensamentos obsessivos podem se referir a dúvidas quanto à realização de alguma atividade (p. ex., se deixou a casa trancada ou se preencheu corretamente um documento), impulsos contrários à vontade para realizar ações inadequadas socialmente (p. ex., agredir o filho recém-nascido) ou mesmo ruminações sem fim sobre temas como, por exemplo, o sentido da vida. Os conteúdos das obsessões, em geral, se referem a temas como sujeira e contaminações, agressividade, saúde de familiares ou segurança.

Compulsões são comportamentos repetitivos e intencionais executados sempre da mesma maneira. Tais comportamentos não têm um fim em si mesmos e procuram prevenir a ocorrência de eventos negativos, quase sempre ligados aos conteúdos das obsessões. O ato compulsivo é precedido por sensação de urgência e intensa resistência a realizá-lo. Quando essa resistência é vencida e o ato realizado, segue-se um alívio temporário da ansiedade. O próprio paciente reconhece o caráter irracional de tais comportamentos e sofre com sua incapacidade de evitá-los.

Os principais tipos de compulsões incluem os rituais de limpeza e descontaminação (lavar repetidamente mãos, roupas e objetos, banhos prolongados), rituais de verificação (testar ou examinar repetidamente se as portas estão trancadas, se o gás está desligado, telefonar repetidamente ao banco etc.), repetir atos ou tocar objetos, preocupação com simetria ou ordem ou colecionismo.

A maioria dos pacientes apresenta mais de um tipo de sintoma, que costuma aparecer na adolescência e no início da idade adulta; porém, sua ocorrência em crianças parece ser mais comum que o esperado.

Sintomas depressivos secundários e outros sintomas ansiosos com ataques de pânico são comuns nesses pacientes. O uso abusivo de álcool também pode ser encontrado como tentativa de aliviar os sintomas.

Tratamento

O tratamento dos transtornos ansiosos é fundamentado na hipótese de que mecanismos orgânicos atuem como fatores de predisposição a reações exageradas a estímulos ou mesmo como responsáveis por eclosão espontânea dos sintomas. Além desse tipo de mecanismo, é bastante claro, atualmente, que mecanismos psicológicos ligados ao aprendizado e condicionamento são importantes na gênese dos sintomas. Assim, o uso combinado de medicamentos e psicoterapia é considerado a melhor conduta.

Como a comorbidade é comum nesses pacientes, é necessária uma avaliação clínica cuidadosa. Depressão, uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas e transtornos de personalidade são, do ponto de vista psiquiátrico, as condições que mais frequentemente acompanham os transtornos ansiosos. Do ponto de vista clínico, qualquer condição que possa explicar ao menos parte dos sintomas relatados deve ser investigada. Por exemplo, avaliação cardiológica completa em uma paciente com queixas de palpitações e falta de ar ou teste otoneurológico em um paciente no qual predominam queixas de tontura são fundamentais. Hipertireoidismo, hipertensão arterial, arritmias cardíacas e diabetes melito talvez sejam as afecções mais relevantes a investigar, dada sua alta prevalência na população geral.

A seguir, serão discutidos alguns aspectos mais específicos do tratamento de cada transtorno ansioso.

Transtorno de pânico

De modo geral, o tratamento de transtorno de pânico e agorafobia envolve o uso de medicamentos para bloquear os ataques de pânico e o uso de técnicas de psicoterapia para ajudar o paciente a superar os sintomas agorafóbicos e a ansiedade antecipatória. O tratamento farmacológico para o transtorno de pânico surgiu com as observações de Donald Klein, no início da década de 1960, de que a imipramina era capaz de suprimir as crises de ansiedade desses pacientes. Uma série de estudos posteriores demonstrou que esse efeito antipânico ocorria independentemente do efeito antidepressivo da droga.

Pouco tempo depois, a clomipramina, antidepressivo tricíclico com ação mais potente sobre a serotonina, passou a ser usada nesses casos, mostrando-se tão eficaz quanto a imipramina, porém em doses consideravelmente inferiores.[13]

Apesar de sua grande eficácia terapêutica, os antidepressivos tricíclicos apresentavam vários efeitos colaterais, como tremores, sudorese, constipação intestinal, ganho de peso, hipotensão postural, entre outros. Além desses efeitos próprios da droga, os pacientes com transtorno de pânico e agorafobia frequentemente apresentam reação de piora inicial que surge logo nas primeiras tomadas do medicamento. Essa piora ocorre em cerca de 30% dos casos, dura de 2 a 5 dias e pode se caracterizar por piora da frequência ou intensidade das crises, no caso da clomipramina, ou pelo surgimento de sintomas excitatórios como insônia, irritabilidade e agitação, quando o tratamento é feito com drogas de maior ação noradrenérgica.[14]

Em parte por essas dificuldades, benzodiazepínicos potentes, como o alprazolam e o clonazepam, passaram a ser usados com maior frequência. Em contraste com os antidepressivos, que demandam 15 dias ou mais para apresentar seus efeitos terapêuticos, os benzodiazepínicos mostram rápida resposta sem os riscos da piora inicial. No entanto, doses relativamente altas de benzodiazepínicos são necessárias, em 2 a 4 tomadas ao dia, o que aumenta a ocorrência de efeitos colaterais como sedação, sonolência, prejuízos de memória, concentração e desempenho motor, além dos riscos de dependência.

O desenvolvimento de outros antidepressivos com menos efeitos colaterais, como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e citalopram, facilitou o tratamento desses pacientes com antidepressivos, com maior conforto durante o tratamento de manutenção. Como a possibilidade de piora inicial permanece, recomenda-se que doses baixas sejam utilizadas no início do tratamento, com ajuste rápido até a obtenção dos efeitos terapêuticos.

Existem evidências de que o transtorno de pânico seja um distúrbio crônico, com raras remissões espontâneas, reforçando a importância de tratamento de manutenção a longo prazo para minimizar os riscos de recaída.

Após a primeira fase do tratamento, em que se busca ajustar a dose do medicamento até se obter a remissão completa das crises, segue-se período de estabilização dos ganhos obtidos com manutenção do medicamento por, pelo menos, 1 ano, podendo-se chegar até 2 anos. A maior gravidade das crises e a persistência de sintomas residuais, mesmo durante a medicação, podem ser considerados fatores de pior prognóstico e influir na decisão sobre o tempo de manutenção da droga.

Psicoterapia

As técnicas de terapia comportamental e cognitiva são as mais utilizadas no tratamento dos transtornos ansiosos em geral, e do transtorno de pânico e agorafobia em particular. Aplicada sinergicamente ao tratamento farmacológico, a psicoterapia acelera a melhora dos comportamentos fóbicos, alivia a ansiedade antecipatória, reduz a chance de eventuais recaídas ou diminui seu impacto.[27]

O relacionamento com o terapeuta tem importância especial. Este deve manter atitude firme e compreensiva com seu paciente, para evitar abandono do tratamento. O medo de tomar remédios é muito frequente nesses pacientes e muitos só procuram auxílio médico após longa peregrinação por outras formas de tratamento. A confiança no médico e a disponibilidade deste para contatos, mesmo que apenas por telefone, é ainda mais importante em razão de possível ocorrência de piora inicial.

A avaliação inicial para planejamento do tratamento deve envolver: (1) descrição de ataque de pânico, detalhando a situação em que ocorre, particularizando as reações corporais, as cognições e o comportamento adotado; (2) listagem das situações em que seja mais provável ocorrerem ataques de pânico e que por isso são evitadas, construindo uma hierarquia de acordo com o grau de dificuldade de enfrentá-las; (3) identificação de atitudes e comportamentos das pessoas próximas, condições de apoio pessoal, crenças sobre as causas do problema e condições de personalidade que dificultam ou facilitam o tratamento; (4) caracterização do início e evolução do problema e os tratamentos realizados anteriormente.

O princípio básico da terapia comportamental do transtorno de pânico é a exposição sistemática e gradual às situações fóbicas. Após mapeamento inicial das situações fóbicas a serem enfrentadas, programam-se os exercícios de exposição, partindo-se das situações mais fáceis para as mais difíceis. A exposição deve incluir tanto as situações fóbicas quanto os estímulos desencadeantes internos, sensações corporais que são percebidas de maneira catastrófica pelo sujeito, de modo a dessensibilizá-lo. O paciente participa ativamente da elaboração dos exercícios, o que reforça sua sensação de controle sobre a doença e seu tratamento.

O tratamento pode ser monitorado por um diário onde são anotados data, breve descrição da situação enfrentada, tempo de exposição e nota para os níveis de ansiedade antes e depois do exercício. Dessa maneira, o paciente recebe um retorno objetivo sobre o seu progresso no tratamento, desenvolvendo autoconfiança, voltando às suas atividades normais. O exercício de exposição à situação temida deve ter duração suficiente para que o paciente possa sentir a ansiedade e o medo diminuírem ou desaparecerem sem fugir do local.

Algumas vezes, pacientes já sem os ataques de pânico continuam a interpretar como ameaçadoras sensações normais de fome, cansaço, raiva, dor ou ansiedade normal. Palpitações ou respiração rápida após exercício físico podem levar esses pacientes a pensarem que desmaiarão ou terão um infarto e não que apenas estão fora de forma. É, portanto, necessário que eles sejam educados a aceitar as emoções normais e aprendam a corrigir suas cognições negativas. Outros problemas, como dependência de amigos próximos e familiares, diminuição da autoestima e autoconfiança, dificuldade no relacionamento interpessoal e ganhos secundários, ou seja, vantagens obtidas em permanecer doente, também devem ser abordados, em geral por técnicas cognitivas como treino de autoafirmação e de habilidades sociais.[27]

Transtorno de ansiedade generalizada

O TAG é caracterizado pela ocorrência contínua de sintomas cognitivos e autonômicos, muitos dos quais profundamente enraizados nos hábitos e na maneira de pensar do paciente. Assim, o tratamento farmacológico do TAG não costuma trazer resultados tão marcantes quanto os vistos em outros transtornos de ansiedade.

Os benzodiazepínicos têm sido a indicação clássica para esse tipo de paciente, sendo utilizados em doses equivalentes de até 10 a 15 mg/dia de diazepam. Esse grupo de medicamentos pode induzir a efeitos sedativos importantes, especialmente no início do tratamento, e está, muitas vezes, relacionado com a recidiva precoce dos sintomas quando é interrompido. Prejuízos da memória, coordenação motora e concentração também limitam o uso dos benzodiazepínicos em diversos pacientes.[28]

Outro tipo de medicamento disponível para esses casos é a buspirona, cujo percentual de resposta tem sido relatado como de 60 a 70% dos casos, em doses variando de 30 a 50 mg/dia. Em relação aos benzodiazepínicos, a buspirona tem a vantagem de ser menos sedativa, ter menor potencial para o desenvolvimento de uso abusivo ou dependência, além de menos efeitos colaterais e menor possibilidade de desenvolvimento de síndrome de abstinência.[28]

Vários antidepressivos podem ser eficazes no controle dos sintomas do TAG e são basicamente os mesmos utilizados no tratamento do transtorno de pânico (ver tópico anterior). Existe tendência atual a se tentar, inicialmente, drogas mais toleradas, como venlafaxina e sertralina, mas a clomirapramina em doses baixas parece ser particularmente eficaz em alguns casos.

Quando palpitações, sudorese e tremores isolados, porém intensos, dominam o quadro clínico, betabloqueadores em doses baixas também podem ser considerados.

Psicoterapia

Uma das principais características desse transtorno é a preocupação excessiva do paciente acerca da possível ocorrência do evento com o qual não teria capacidade de lidar. Abordagem mais simples dessa condição pode envolver a identificação dos sintomas de ansiedade associados à preocupação excessiva e à prática de técnicas para lidar com eles. Técnicas de controle da respiração e de relaxamento físico são indicadas a esses casos.

Os procedimentos de psicoterapia cognitiva básica para esses pacientes são:[27]

- Informação sobre a doença e o tratamento: ensinar ao paciente o que é a ansiedade, como se manifesta e como será realizado o tratamento
- Análise dos aspectos situacionais: rever as situações que provocam ansiedade
- Identificação de pensamentos automáticos: orientar o paciente para prestar atenção aos seus pensamentos, a fim de identificar conteúdo e consequências e buscar alternativas para eles. Pode-se pedir que ele os anote para que possam ser analisados pelo terapeuta
- Análise da lógica: mostrar ao paciente os erros e distorções lógicas de seu pensamento e corrigi-los. Por exemplo, pensar em termos de tudo ou nada, superestimar responsabilidade ou possibilidade de controle das situações, “catastrofizar” as consequências de suas emoções e subestimar sua capacidade de resposta

- Identificação e modificação dos pressupostos disfuncionais: auxiliar o paciente a identificar suas crenças em relação a temas como saúde, realizações e necessidade de perfeição e ajudá-lo a tornar-se mais flexível e menos exigente.

Fobia social

Antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) têm sido muito utilizados no tratamento da fobia social generalizada. No entanto, as dificuldades técnicas de se manter o paciente em controle de dieta durante o tratamento com IMAO têm acarretado maior ênfase em outros antidepressivos, como fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina.

Sintomas mais específicos, como tremores e sudorese, podem ser tratados com doses baixas de betabloqueadores (p. ex., 20 a 40 mg de propranolol), administradas antes das atividades que provocam ansiedade.

Benzodiazepínicos também podem ser utilizados cerca de 1 h antes de se enfrentar situações difíceis.

Psicoterapia

As técnicas comportamentais são as mais utilizadas no tratamento da fobia social. A dessensibilização sistemática destaca-se entre elas e consiste em orientar o paciente a imaginar as situações difíceis e gravar uma descrição destas em fita para que a possa ouvir diversas vezes.

A exposição ao vivo a essas situações segue os mesmos princípios descritos para o tratamento da agorafobia. Planeja-se, juntamente com o paciente, o enfrentamento de situações das mais fáceis às mais difíceis, solicitando-se que ele as enfrente repetidas vezes, sem se esquivar. Comer frequentemente em restaurantes sem ficar de costas para as pessoas e fazer pagamentos sempre em cheque, para levar o paciente a assinar na frente de estranhos, são exemplos de técnicas empregadas.

As mesmas técnicas cognitivas descritas para o TAG também podem ajudar o paciente com fobia social a reavaliar seus pensamentos catastróficos e exigências de perfeccionismo acerca do desempenho em público.

A psicoterapia em grupo deve ser indicada sempre que possível, pois possibilita interação positiva entre os integrantes do grupo e facilita a exposição a situações fóbicas.

Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC talvez seja o transtorno ansioso mais difícil de ser tratado e com maior índice de não resposta clínica ou de respostas apenas parciais.[28] As drogas de ação predominantemente serotoninérgica são particularmente eficazes no TOC e constituem a peça central de seu tratamento.

A clomipramina destaca-se como a mais eficaz dessas drogas, em doses de até 300 mg/dia. Outros medicamentos, como fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina, também podem ser usados, habitualmente requerendo doses altas.

A resposta terapêutica a qualquer desses medicamentos costuma ser lenta. Recomenda-se manter doses elevadas por, pelo menos, 10 semanas antes de se decidir pela ausência de resposta ao medicamento.

Uma proporção significativa de pacientes não responde à monoterapia, sugerindo que não apenas a serotonina possa estar envolvida na fisiopatologia da doença. Pacientes com comorbidade com síndrome de Tourette, por exemplo, respondem à associação de neurolépticos à terapia com antidepressivos.

Pode-se tentar a associação de lítio como potencializador dos antidepressivos, embora os resultados não pareçam tão expressivos. Outras estratégias para potencializar os antidepressivos podem associar buspirona, triptofano, pindolol e fenfluramina.

De maneira geral, a medicação deve ser mantida por longos períodos, embora se possa tentar reduzir as doses após alguns meses de controle dos sintomas, visando reduzir os efeitos colaterais e melhorar o conforto e a adesão do paciente ao tratamento.

Psicoterapia

O tratamento psicoterapêutico do TOC baseia-se em técnicas comportamentais, especialmente a exposição ao

vivo e a prevenção de resposta. O tratamento começa com análise comportamental rigorosa que visa identificar todos os rituais do paciente, sua frequência diária e possíveis variações ao longo do tempo.[27]

O tratamento deve ser cuidadosamente explicado ao paciente, que deve aceitar se expor propositadamente aos estímulos que provocam desconforto. Os estímulos ou situações são hierarquizados, começando por aqueles que o paciente julgar mais fáceis. A partir daí são formulados objetivos diários com exposição direta aos estímulos por, pelo menos, 90 min e a prevenção dos rituais provocados por eles.

O paciente deve saber que a técnica comportamental levará à redução gradual da ansiedade, e é possível que ocorram recaídas que não devem ser temidas ou consideradas sinais de fracasso. À medida que o paciente melhora, deve-se estimular o retorno gradual às atividades sociais habituais.

Um exemplo de exercício de exposição é pedir ao paciente que passe a mão em algo que julgue contaminado (p. ex., o chão) e evitar que ele realize os rituais habitualmente desencadeados (lavar e desinfetar as mãos repetidas vezes), levando, assim, à extinção gradual do comportamento.

Transtorno de estresse pós-traumático

As informações disponíveis sobre tratamento farmacológico do TEPT provêm, principalmente, de relatos de casos, devido à dificuldade de se realizarem estudos controlados com esses pacientes. Antidepressivos são eficazes para alívio dos sintomas ansiosos (p. ex., hipervigilância e sintomas autonômicos) e depressivos que podem ocorrer, mas parecem ter pouco efeito sobre os pensamentos intrusivos característicos do TEPT.

Benzodiazepínicos não são comumente usados em decorrência de seus efeitos sedativos e do risco de dependência. A potencialização dos antidepressivos, como clonidina, buspirona e propranolol, também tem sido tentada, porém com resultados limitados.

A questão de por quanto tempo se deve manter o tratamento farmacológico do TEPT ainda não tem resposta definitiva. Devido à falta de informações consistentes sobre os princípios gerais que deveriam nortear o tratamento, o médico se vê ante a necessidade de avaliar cada caso individualmente.

Psicoterapia

O tratamento psicológico é fundamental no TEPT, parecendo, em alguns casos, mais importante que o tratamento farmacológico.[28]

O procedimento de exposição ao vivo é semelhante ao usado na agorafobia e envolve a exposição do paciente, de maneira gradual e sistemática, aos estímulos desencadeadores de ansiedade. Em relação às memórias traumáticas, utiliza-se a imaginação, sendo o paciente orientado a relembrar o evento em todos os seus detalhes e emoções associadas. Pode-se pedir a ele que grave uma fita de áudio narrando detalhadamente o evento e que passe a ouvi-la com a maior frequência possível, até o desaparecimento dos sintomas.

Existem evidências de que a terapia de exposição possa aliviar os sintomas de sobressalto, irritabilidade, apatia e insônia, mas outras técnicas, como relaxamento e controle respiratório, podem também ser usadas para complementar o tratamento.

Capítulo 191

Transtornos Relacionados com o Consumo de Álcool e Outras Substâncias

Marcelo Ribeiro, Ronaldo Laranjeira, Lucas Cese Marchetti e Guilherme Peres Messas

Introdução

O consumo de substâncias psicoativas é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que, em 2012, 3,5 a 7,0% da população mundial com idade entre 15 e 64 anos usaram substâncias psicoativas ilícitas no último ano.[1,2] Tal preocupação fez com que novos conceitos acerca do tema fossem desenvolvidos nas últimas décadas, com o objetivo de melhorar a compreensão e o tratamento do problema.[3] Anteriormente, o consumo de substâncias psicoativas era visto de modo dicotômico, de modo que apenas o usuário pesado e dependente da substância chegasse à atenção do médico. Atualmente, o consumo de substâncias psicoativas é considerado não apenas a partir da sua intensidade, mas também das complicações físicas e psicossociais que suscita, variando ao longo de um *continuum* de gravidade.[4] Desse modo, não apenas os dependentes, mas também aqueles que apresentam problemas relacionados diretamente com o episódio de uso, passaram a receber atenção da saúde pública. Portanto, não basta olhar para o consumo em si sem considerar os danos que ele acarreta aos indivíduos e seus grupos de convívio.

Antigamente acreditava-se que apenas o especialista estaria apto para tratar esses transtornos. No entanto, a disseminação do consumo nas últimas duas décadas (principalmente entre adolescentes e adultos jovens), as complicações psicossociais envolvidas e a necessidade de se diagnosticar precocemente o problema tornaram os danos causados pelo consumo de substâncias psicoativas não apenas uma questão de saúde pública, mas também um desafio ao resgate da cidadania desses indivíduos. Desse modo, os modelos de tratamento vigentes consideram que o médico generalista desempenha papel fundamental no diagnóstico precoce e no encaminhamento, além de ser apto para realizar intervenções breves, com base em técnicas motivacionais.[5]

Os médicos têm facilidade para detectar e abordar as complicações clínicas decorrentes do consumo de substâncias psicoativas. No entanto, o uso nocivo e a dependência são pouco diagnosticados. Tais categorias nosológicas são pouco estudadas durante a formação médica e os tabus acerca do tema impedem uma avaliação sistemática e cotidiana do problema.[6,7] O objetivo deste capítulo é apresentar ao clínico geral os novos conceitos de dependência aplicáveis ao consumo de qualquer tipo de substância e como utilizá-los em sua prática diária, uma vez que todos os profissionais da saúde tornaram-se fundamentais para o tratamento dos indivíduos portadores de tal condição.

Modelos etiológicos vigentes

Sistema de recompensa

Dois modelos neurobiológicos procuram explicar a fisiopatologia da dependência: o sistema de recompensa e as neuroadaptações. O sistema de recompensa, também denominado sistema mesolímbico-mesocortical, projeta-se desde a área tegmental ventral (ATV) em direção ao *nucleus accumbens*, córtex pré-frontal (funções psíquicas superiores) e sistema límbico (emoção). Parece ser a via dopaminérgica relacionada com a recompensa.[8] Assim, as situações que contribuem para a manutenção da vida ou da espécie (alimentação, relacionamento sexual etc.) são capazes de estimular o sistema de recompensa, produzindo reações de prazer e bem-estar que aumentam a propensão individual pela busca repetida da experiência.[9]

A maioria das substâncias psicoativas é capaz de estimular o sistema de recompensa. A cocaína e as anfetaminas agem como agonistas indiretos dentro do próprio sistema de recompensa, por meio do aumento da liberação e do bloqueio da recaptação das monoaminas. O álcool, a maconha e os derivados do ópio parecem agir a partir do sistema opioide endógeno que, por sua vez, tem capacidade de aumentar a liberação de dopamina no sistema de recompensa.[10] As situações cotidianas que normalmente estimulam o sistema de recompensa chegam a aumentar sua atividade em até 100%. Por sua vez, a ação de substâncias psicoativas, como a cocaína, chega a elevá-la em até 1.000%.[9] Tal magnitude deixa alguns indivíduos extremamente propensos a repetir o consumo, ainda que em detrimento de outras situações de prazer ou compromissos que antes eram considerados importantes em sua vida.

Neuroadaptações

O uso continuado de qualquer substância provoca modificações centrais (neuroadaptações) que serão responsáveis pelo surgimento dos comportamentos mal-adaptados de busca, bem como dos sintomas de abstinência.[10] As neuroadaptações visam ao equilíbrio, ou seja, procuram devolver ao sistema nervoso seu padrão de funcionamento original, por mecanismos que o tornem mais refratário à presença constante da substância.[11] Como resultado das neuroadaptações, o indivíduo desenvolve tolerância e síndrome de abstinência à substância que utiliza regularmente. Isso ocorre a partir de um único processo de modificação neuroadaptativa, que pode ser didaticamente dividido em neuroadaptação de prejuízo e de oposição.[12]

Adaptação de prejuízo

A *adaptação de prejuízo* consiste no desenvolvimento de mecanismos que dificultam a ação da substância sobre as células, reduzindo seus efeitos. Isso pode acontecer com a redução do número ou da sensibilidade dos receptores (*down regulation*) ou do aumento da eficiência do corpo na metabolização e eliminação da substância. Com essas modificações, a quantidade habitual de substância consumida não provocará, no usuário, os efeitos positivos que buscava; por isso, para obtê-los, necessitará de doses maiores, capazes de "romper" as novas barreiras neurobiológicas criadas pelo organismo. Esse aumento causará nova neuroadaptação, que implicará outro aumento de dose, e assim por diante.[9,12]

Adaptação de oposição

Apesar de também causar tolerância, a *adaptação de oposição* está relacionada com o aparecimento da síndrome de abstinência nos dependentes de substâncias psicoativas. Segundo Littletton e Harper,[12] "a adaptação de oposição consiste em um mecanismo para derrotar os efeitos da substância psicoativa pela instituição de uma força oponente dentro da célula. Esse tipo de alteração apresenta claramente um potencial, quando exposto à remoção da substância, de produzir transtornos funcionais na direção oposta àquela causada originalmente pela substância psicoativa". Desse modo, nota-se entre os usuários de sedativos uma síndrome de abstinência marcada por inquietação, insônia, aceleração do pensamento e confusão mental. Entre os usuários de estimulantes, o quadro geralmente é depressivo, com alentecimento psicomotor e aumento do sono. É essencial afirmar que as adaptações de oposição causam desequilíbrio no sistema nervoso central (SNC) quando a substância é retirada.[12] Esse desequilíbrio aparece na forma de sintomas de desconforto de intensidade variável, quase sempre de natureza oposta à substância utilizada. Tais sintomas permanecerão até que o organismo recupere seu equilíbrio anterior, no qual não havia a presença constante da substância. Esse quadro é denominado *síndrome de abstinência*.[9,12]

Genética da dependência

A genética tem demonstrado que fatores hereditários podem contribuir para o desenvolvimento de padrões de consumo indevido de álcool e substâncias psicoativas. Os fatores genéticos não só aumentam diretamente o risco para desenvolvimento de dependência de drogas, como também aumentam a vulnerabilidade para dependência naqueles que sofreram eventos traumáticos familiares durante a vida.[13]

No entanto, se os fatores genéticos podem ser causa importante para o desenvolvimento da dependência de álcool e outras substâncias, pouco se sabe sobre os mecanismos de transmissão genética. As evidências encontradas

até o momento afastam hipótese de transmissão mendeliana, ou seja, a partir de um único gene. Pelo contrário, a hipótese atual considera necessária a atuação conjunta de vários genes, levando a uma condição de vulnerabilidade que, em conjunto com a ação ambiental, produziria o fenótipo final.[14]

Dessa maneira, a genética considera a dependência química um produto final de processos geneticamente interligados que afetam o desenvolvimento do cérebro e resultam em comportamentos específicos, como hiperatividade, ansiedade e tensão. Em alguns casos, o consumo de substâncias psicoativas traria alívio para essas disfunções, deixando seus portadores mais propensos a utilizá-las constantemente, visando ao saneamento de tais disfunções.[13,14]

A substância

As substâncias psicoativas têm propriedades farmacológicas de natureza ansiolítica e/ou euforizante que contribuem diretamente para o aparecimento da dependência. Elas possibilitam que o usuário alcance um quadro de relaxamento e bem-estar.[10] A via de administração, o início, a duração e a intensidade do efeito produzido também interferem no surgimento da dependência. O *crack* provoca dependência com muito mais facilidade que a forma refinada (inalada). Apesar de não passarem de apresentações diferentes da cocaína, o *crack* tem absorção pulmonar e, por isso, início de ação imediato, com efeitos estimulantes e eufóricos intensos e de curta duração. Isso faz com que o usuário repita o consumo com mais frequência, muitas vezes visando à antecipação da fissura, que aparece minutos após a última fumada. A forma refinada, absorvida pela circulação da mucosa nasal, é lentamente captada e leva até 15 min para atingir seu pico máximo de ação, que, ainda assim, é bem menos intenso que o produzido pelo *crack* ou pela administração por via intravenosa (IV). A duração dos efeitos é maior, fazendo com que o indivíduo a utilize em intervalos maiores, o contrário do observado com o *crack*.[15]

Multifatorialidade

A etiologia da dependência química não pode ser reduzida a alguns fatores. Como regra, continua a ser vista como doença multifatorial, que envolve cultura, hereditariedade e fatores socioeconômicos e ambientais.[4] A proibição religiosa para o consumo de álcool no mundo árabe impediu que esse hábito se espalhasse por esses países ou comunidades.[16] Famílias em que o pai ou a mãe é dependente de álcool, mas consegue manter um convívio minimamente harmonioso e estruturado (almoçam juntos, estão reunidos durante as festas tradicionais do ano, relacionam-se socialmente com outras famílias e pessoas etc.) têm incidência significativamente menor de dependência química entre seus filhos que aquelas visivelmente desestruturadas.[4] Portanto, há vulnerabilidade da dependência em maior ou menor grau entre os indivíduos. São necessários, porém, estímulos (fatores de risco) capazes de converter uma condição potencial de dependência em uma entidade nosológica presente.

Manutenção da doença

Em conjunto com os fatores de risco e proteção, cuja interação é capaz de levar ao uso indevido e à dependência, os fatores de manutenção formam uma complexa rede cujo objetivo é garantir a regularidade do consumo, mesmo que em detrimento de outras atividades outrora consideradas importantes pelo usuário.[17] Do ponto de vista biológico, os sintomas de abstinência fazem com que o dependente organize seu cotidiano a fim de garantir o consumo da substância antes do aparecimento da fissura e do desconforto físico e mental. Além dos aspectos biológicos, estímulos ambientais (gatilhos) são importantes mantenedores do consumo de álcool e substâncias psicoativas.[10] Desse modo, é essencial detectá-los precocemente, mapeá-los e procurar um distanciamento deles nas fases iniciais. Outro fator de manutenção é a imagem que o paciente e seu grupo de convívio têm do problema. Geralmente, há ressentimento e desconfiança decorrentes do período de consumo que, se não identificados e abordados corretamente, acabam se tornando foco de estresse e recaída.

Diagnóstico

O conceito "uso indevido de substâncias psicoativas" parte de alguns pressupostos básicos. Primeiro, a dependência é considerada uma *síndrome nosológica*, um agrupamento de sinais e sintomas que se repete com certa

frequência em alguns usuários dessas substâncias.[4] Segundo, tal síndrome se organiza em níveis de gravidade e não como um absoluto categórico.[17] Essa noção é extremamente importante, pois se deve buscar não um sintoma característico e patognomônico, mas uma série deles, considerando sua intensidade ao longo de um *continuum* de gravidade. Terceiro, a síndrome de dependência é moldada por outras influências, capazes de predispor, potencializar ou bloquear sua manifestação.[4,17] Por isso são denominadas fatores de risco e proteção. Por conseguinte, não basta diagnosticar apenas a síndrome: a habilidade está em reconhecer as sutilezas da sintomatologia e como tais manifestações foram moldadas pela personalidade e pelas influências ambientais do indivíduo.

A síndrome de dependência tem critérios diagnósticos objetivos e específicos. O conceito de síndrome de dependência e seus critérios diagnósticos (Tabela 191.1), elaborados pela escola britânica de Griffith Edwards, serviram de base para a elaboração dos dois principais códigos psiquiátricos da atualidade: a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)[18] e a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V)[19] (Boxes a seguir). O conceito atual de dependência é descritivo, o que lhe confere objetividade e facilita o trabalho diagnóstico do profissional da saúde.

Tabela 191.1 Critérios diagnósticos da dependência de substâncias psicoativas.

Critérios	Características
Compulsão para o consumo	Desejo incontrolável de consumir uma substância. O indivíduo imagina-se incapaz de colocar barreiras a tal desejo e sempre acaba consumindo
Aumento da tolerância	Necessidade de doses crescentes de determinada substância psicoativa para alcançar efeitos originalmente obtidos com doses mais baixas
Síndrome de abstinência	Surgimento de sinais e sintomas de intensidade variável quando o consumo de substância psicoativa cessa ou é reduzido
Alívio ou evitação da abstinência	Consumo de substâncias psicoativas visando ao alívio dos sintomas de abstinência. Com o aumento do consumo, o indivíduo aprende a detectar os intervalos que separam a manifestação de tais sintomas e passa a consumir a substância preventivamente, a fim de evitá-los
Relevância do consumo	O consumo de uma substância torna-se prioridade, mais importante que coisas que outrora eram valorizadas pelo indivíduo
Estreitamento ou empobrecimento	Perda das referências internas e externas que norteiam o consumo. À medida que a dependência avança, as referências voltam-se exclusivamente para o alívio dos sintomas de abstinência, em detrimento do consumo ligado a eventos sociais. Além disso, o consumo passa a ocorrer em locais em que sua presença é incompatível, como o local de trabalho
Reinstalação da síndrome	Ressurgimento dos comportamentos relacionados com o consumo e dos sintomas de dependência após um período de abstinência. Uma síndrome que levou anos para se desenvolver pode se reinstalar em poucos dias, mesmo o indivíduo tendo atravessado um longo período de abstinência

Adaptada de Edwards.[4]

Critérios da CID-10 e do DSM-V para dependência de substâncias

CID-10:

Um diagnóstico definitivo de dependência deve ser feito apenas se três ou mais dos seguintes requisitos tenham sido experienciados ou exibidos em algum momento do ano anterior:

- Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância

- Dificuldade de controlar o comportamento de consumir a substância em termos de início, término e níveis de consumo
- Estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por síndrome de abstinência, ou uso da mesma substância (ou de substância intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência
- Evidência de tolerância, de tal maneira que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas
- Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessária para se recuperar de seus efeitos
- Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas (deve-se fazer esforços claros para determinar se o usuário estava realmente consciente da natureza e extensão do dano)

DSM-V:

Um padrão problemático de uso de substância, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:

- A substância e frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido
- Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância
- Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização da substância ou na recuperação de seus efeitos
- Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar a substância
- Uso recorrente da substância, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa
- Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.
- Importantes atividades sociais, profissionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância
- Uso recorrente de substância em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física
- O uso da substância é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico
- Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
  - Necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para alcançar a intoxicação ou o efeito desejado
  - Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade da substância
- Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
  - Síndrome de abstinência característica para a substância
  - A mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.

Critérios da CID-10 para uso nocivo (uso abusivo) de substância

- O diagnóstico requer que um dano real tenha sido causado à saúde física e mental do usuário
- Padrões nocivos de uso são frequentemente criticados por outras pessoas e estão associados a consequências sociais de vários tipos. O fato de um padrão de uso ou uma substância em particular não ser aprovado por outra pessoa, pela cultura ou ter levado a consequências socialmente negativas, como prisão ou brigas conjugais, não é, por si só, evidência de uso nocivo
- A intoxicação aguda ou a “ressaca” não é, por si mesma, evidência suficiente do dano à saúde requerido para codificar uso nocivo

- O uso nocivo não deve ser diagnosticado se a síndrome de dependência, um transtorno psicótico ou outro modo específico de transtorno relacionado com o uso de substâncias ou álcool estiver presente.

Gravidade da dependência

Todas as substâncias psicoativas podem conduzir ao uso nocivo ou à dependência.[4,10,17] Os critérios diagnósticos são claros e objetivos. Entretanto, não basta detectá-los; é preciso também investigar sua gravidade, pois cada um possui fatores de risco e padrões de consumo distintos. Além disso, o uso problemático pode estar acompanhado de transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade, sintomas psicóticos e transtornos de personalidade.

Por isso, quando sintomas de dependência são detectados, é aconselhável o encaminhamento a profissionais especializados. Atualmente, o tratamento instituído baseia-se, em grande parte, na avaliação da gravidade do quadro. No entanto, muitos dependentes recusam qualquer tipo de ajuda. Neste momento, buscar sensibilizá-los, conversando e interessando-se por outras áreas de sua vida (Figura 191.1), pode ser uma boa oportunidade para "quebrar o gelo", fluir a resistência e sensibilizar os usuários quanto à necessidade da busca por tratamento.

Outro critério significativo de gravidade é o suporte social. Muitos indivíduos não têm uma família estruturada e participante do seu cotidiano, tampouco grupos de convívio capazes de lhe oferecer ajuda. Outros, devido ao consumo, perderam emprego, estão mal na escola ou foram despejados. Desse modo, considerar o suporte social é importante tanto para o tratamento quanto para a prevenção.

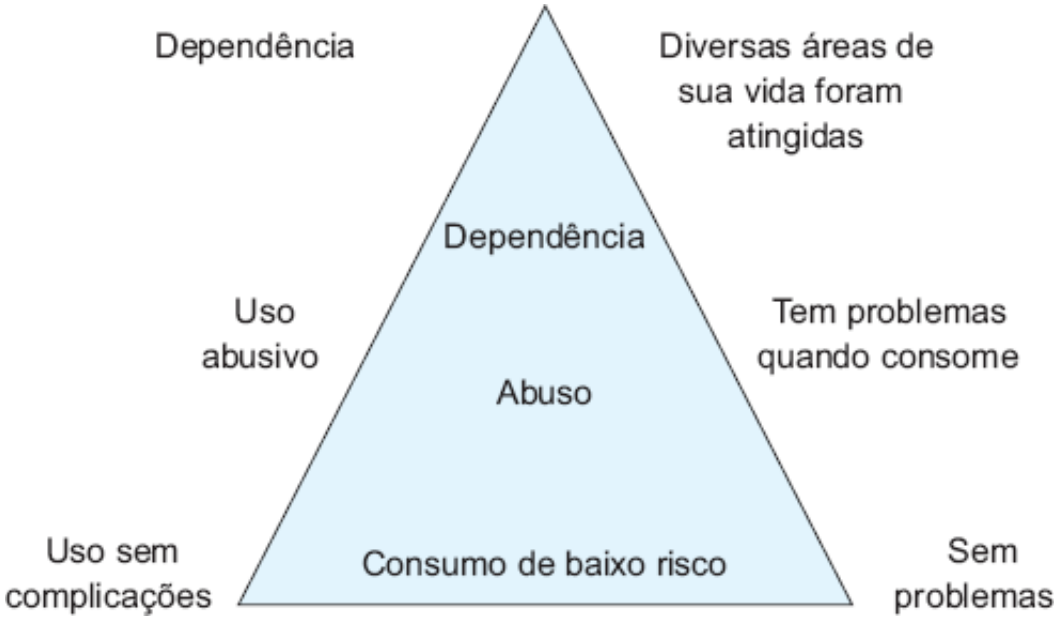

Figura 191.1 Relação entre dependência e consumo. Não é necessário ser dependente para apresentar problemas relacionados com o consumo.

Nenhum padrão de consumo está isento de riscos

Nenhum padrão de consumo de substâncias psicoativas está isento de riscos (ver Figura 191.1).[4] O consumo de álcool em baixas doses, cercado das precauções necessárias para a prevenção de acidentes, é considerado um *consumo de baixo risco*. O consumo quase sempre acompanhado de complicações (acidentes, brigas, perda de compromissos) é denominado *uso nocivo* ou *uso abusivo*. Por fim, quando o consumo é frequente, compulsivo, destinado à evitação de sintomas de abstinência e acompanhado de problemas físicos, psicológicos e sociais, fala-se em *dependência*.

O padrão de consumo é influenciado por fatores de proteção e risco

A partir dos pressupostos anteriores, nota-se que, entre o bebedor social e o dependente, há um número

incontável de padrões de consumo. Cada indivíduo desenvolve um padrão particular ao longo da vida que é constantemente influenciado por uma série de fatores de proteção e risco, de natureza biológica, psicológica e social (Figura 191.2).[17] Outro fator de risco pode comprometer vários campos da vida, ser potencializado por outros fatores desfavoráveis ou neutralizado por fatores de proteção. A ação e a interação entre eles determinam a idiossincrasia dos padrões de consumo de substâncias psicoativas. Nunca um fator isolado responderá por um padrão problemático de uso: é necessário que um conjunto de fatores propicie o seu aparecimento.

Dependência

A dependência de substâncias psicoativas (ver boxe *Critérios da CID-10 e do DSM-V para dependência de substâncias*) caracteriza-se por um padrão de consumo compulsivo, em geral voltado para alívio ou evitação de sintomas de abstinência.[18,19] Ele se mostra mais importante que parte ou a totalidade das atividades e compromissos sociais realizados pelo indivíduo, que passa a tratá-los com negligência ou abandono a fim de privilegiar o uso. Tal padrão quase sempre resulta em tolerância e síndrome de abstinência. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),[18] "o diagnóstico de dependência pode ser aplicado a qualquer classe de substância, exceto cafeína". No entanto, sintomas de abstinência desse estimulante têm sido descritos em usuários constantes.

Uso nocivo ou abusivo de substância

A característica essencial do uso nocivo é um padrão mal adaptativo de uso de substância que acarreta complicações clínicas e/ou psicossociais ao indivíduo, de modo recorrente (ver boxe *Critérios da CID-10 para uso nocivo [uso abusivo] de substância*).[18,19] Fazem parte desse grupo aqueles que, na vigência ou logo após o consumo de substâncias psicoativas, não conseguem cumprir suas obrigações e compromissos sociais, tornam-se mais vulneráveis a acidentes (automobilísticos ou com máquinas) e mais propensos a problemas legais e interpessoais. O diagnóstico diferencial entre uso nocivo e dependência acontece pela ausência de tolerância e de síndrome de abstinência na primeira categoria, resumindo-se apenas às consequências prejudiciais do uso repetido. O mesmo diagnóstico não pode ser estabelecido naqueles que já preencheram critérios para dependência alguma vez na vida.

Figura 191.2 Padrão de consumo moldado por fatores de proteção e risco.

Habitualmente, o uso nocivo é detectado apenas em indivíduos com início recente de consumo de alguma substância psicoativa. Contudo, alguns apresentam complicações relacionadas com o uso de substâncias por longo período, sem nunca preencherem critérios para dependência.[19] A categoria uso abusivo de substância não se aplica à nicotina e à cafeína.

Motivação para o tratamento

Além do diagnóstico diferencial entre uso nocivo e dependência, o entrevistador deve se preocupar em fazer o diagnóstico motivacional do paciente para o tratamento. Para isso, a *entrevista motivacional* é um recurso de grande importância: facilita a obtenção de informações, reforça o vínculo e o engajamento do paciente e já é, por si só, uma abordagem terapêutica. A entrevista motivacional parte de alguns pressupostos, comentados a seguir.

Existe um movimento natural para a mudança

A maioria dos dependentes de tabaco abandona a dependência sem o auxílio de profissionais da saúde.[20] Perante as primeiras consequências do uso nocivo do álcool, a maioria dos indivíduos adota padrões sociais ou abandona espontaneamente o consumo. Portanto, se há tendência natural para a mudança, cabe aos terapeutas potencializá-la.

Intervenções breves funcionam

Estudos demonstram que o aconselhamento breve é capaz de diminuir (ainda que temporariamente) a intensidade do consumo e aumentar a busca por tratamento especializado.[21] Intervenções breves motivacionais podem ser realizadas por qualquer profissional da área da saúde.[22] Uma boa intervenção possui elementos fundamentais (Tabela 191.2), que possibilitam ao profissional oferecer ajuda ao paciente sem privá-lo de suas responsabilidades para o sucesso do tratamento.[20]

Tabela 191.2 Elementos fundamentais para as intervenções breves (FRAMES).

FRAMES	Elementos
Feedback (devolução)	Devolver ao paciente o conteúdo do seu discurso, com o intuito de organizá-lo e buscar seu posicionamento diante do que diz. Deve-se sempre evitar o confronto ou emitir opiniões pessoais sobre o problema do paciente
Responsibility (responsabilidade)	Enfatizar a responsabilidade do paciente por sua mudança, mas também sua liberdade de escolha
Advice (aconselhamento)	Recomendações claras ou conselhos sobre a necessidade de mudança, feitos de maneira apoiadora, em vez de autoritária
Menu (opções)	Diversas estratégias devem ser oferecidas ao paciente, provendo-lhe opções dentre as quais escolherá a que lhe pareça mais adequada
Empathy (empatia)	A empatia, a reflexão, a cordialidade e o apoio suscitam melhor desfecho que o confronto
Self-efficacy (autoeficácia)	O reforço positivo das capacidades de mudança presentes no paciente aumenta suas expectativas de sucesso

Adaptada de Miller.[20]

A motivação para a mudança é flutuante

Antigamente acreditava-se que a negação fosse um traço da personalidade do dependente, a motivação deveria estar presente desde o início do tratamento e o *não engajamento* seria uma questão de caráter. Tais ideias caíram em desuso. A *motivação* é maleável, desencadeada, desenvolvida e mantida dentro do inter-relacionamento entre paciente e terapeuta. A *resistência* é fomentada e/ou potencializada por abordagens inadequadas, geralmente marcadas por confronto ou posturas autoritárias por parte do terapeuta. Por fim, o *não engajamento* é sinal de *ambivalência*, que faz parte do processo natural de mudança.[20]

Existem estágios de mudança

O modelo teórico desenvolvido por Prochaska e DiClemente[23] é muito importante, uma vez que a escolha da intervenção deve respeitar o estágio de motivação do paciente (Tabela 191.3).

Tratamento

A estratégia de tratamento deve ser construída de acordo e a partir das necessidades de cada paciente. Para isso, é preciso que os critérios diagnósticos e sua gravidade, o estágio motivacional e os fatores de risco, proteção e manutenção estejam bem claros para o profissional que conduzirá o caso. Não é possível propor alguma estratégia de tratamento ao paciente sem que esse perfil esteja muito bem estabelecido. Não se pode sugerir a um paciente que fique em casa e evite situações de risco se ele acha que não há problema algum em consumir cocaína. O tratamento indicado seria motivá-lo e procurar mantê-lo em tratamento, para que entenda melhor a sua condição. Deve ser encaminhado para outras especialidades, caso haja problemas clínicos associados. Comorbidades devem ser tratadas. Tudo isso deve ocorrer em ambiente de empatia, livre de confrontos e discussões desnecessárias, no qual o cotidiano do paciente poderá ser entendido e organizado e seus progressos monitorados e elogiados realisticamente.

Tabela 191.3 Estágios motivacionais.

Estágios	Características
Pré-contemplação	O indivíduo não cogita a mudança. Essa fase é marcada pela resistência a qualquer orientação
Contemplação	O indivíduo reconhece o problema (atual ou futuro) relacionado com o consumo, até cogita a necessidade de mudar, mas também valoriza os

	efeitos positivos da substância e o quanto gosta e precisa dela. Uma fase marcada pela ambivalência
Preparação	O indivíduo reconhece o problema, sente-se incapaz de resolvê-lo sozinho e pede ajuda. Essa fase pode ser passageira; por isso, são indispensáveis pronta abordagem e encaminhamento
Ação	O indivíduo interrompe o consumo e começa o tratamento. A ambivalência, porém, o acompanhará durante todo o trajeto, o que justifica que seja acompanhado periodicamente por um longo período
Manutenção	A manutenção da abstinência será sempre colocada em xeque pela ambivalência e pelos fatores de risco que a acompanham. É um período dedicado à prevenção da recaída
Recaída	Fala-se em lapso quando o retorno ao consumo dentro de uma situação de abstinência é pontual. O termo recaída refere-se ao retorno ao consumo após um período considerável de abstinência. Recair não é voltar à estaca zero. Ao contrário, trata-se de uma fase em que o profissional e o usuário têm a oportunidade de aprender com os erros, para evitar recaídas futuras

Adaptada de Miller.[20]

Princípios gerais

Quanto mais tempo o paciente permanecer em tratamento, maiores as chances de mudança.[4] A existência de tratamentos prévios não é, necessariamente, um sinal de mau prognóstico. Pelo contrário, boa parte dos pacientes traz consigo os benefícios dos tratamentos pregressos e os utiliza, melhorando o prognóstico no tratamento vigente.[20]

A estratégia de tratamento deve ser construída conjuntamente, conciliando o conhecimento técnico do médico com as necessidades do paciente. Ela deve ter um sentido voltado para objetivos e metas específicos. A cada sessão, os progressos devem ser apontados e comentados de maneira otimista, sem perder o senso de realidade. No mesmo encontro, as metas para a sessão seguinte precisam ser estabelecidas em conjunto. É fundamental que o paciente entenda e acredite que o mais importante no momento é o tratamento da sua dependência. Sem ele, seus sonhos futuros estão seriamente ameaçados. Nos primeiros dias de abstinência, porém, um turbilhão de planos e desejos o toma de assalto. Quer fazer cursos, viagens, comprar coisas e assumir responsabilidades em casa. Parece que o problema da dependência é coisa do passado. É essencial pontuar e elogiar essa iniciativa, mas também ponderar que a dependência é uma doença crônica, cuja recuperação é marcada por armadilhas inusitadas que o fazem recair e abandonar tudo que conquistou. Aguardar mais algumas semanas ou escolher apenas uma atividade ajuda o paciente a se situar em seu problema e lhe traz alívio, visto que, muitas vezes, nem faz ideia do tamanho e da responsabilidade que tais escolhas lhe acarretariam.

Estratégias condicionadas ao estágio motivacional vigente

De acordo com o estágio de motivação em que está o paciente e a gravidade de seus sintomas, a estratégia terá significados e objetivos diferentes.[20] Pacientes nas fases iniciais de motivação (pré-contemplação e contemplação), nas quais a ambivalência ainda é pronunciada, estão propensos a comportamentos de negação e resistência; eles não cooperam e negligenciam as metas propostas. A utilização da entrevista motivacional é útil nesses estágios. Avaliar os prós e contras do consumo e da abstinência também é importante para elucidar o paciente sobre seu grau de motivação e o motivo da necessidade de mudança.

Pacientes prontos para a mudança (preparação, ação e manutenção) beneficiam-se mais de abordagens orientadas para a ação, focalizadas no conhecimento de sua doença e nos hábitos ligados ao consumo e recaídas, bem como no desenvolvimento de novas habilidades e estratégias de mudança. É sempre bom lembrar que a entrevista motivacional deve ser retomada mesmo em estágios avançados de manutenção da abstinência, quando sinais de ambivalência se manifestarem.[4,20]

Mapeamento do cotidiano

O cotidiano do paciente deve ser mapeado durante as consultas. Isso inclui a identificação de fatores de risco e manutenção do consumo e as situações em que ocorrem com mais frequência e intensidade. Muitos pacientes sentem-se altamente influenciados por tais estímulos e recaem facilmente. Desse modo, a investigação dos mecanismos pessoais de manejo de cada paciente torna possível a instituição de estratégias adequadas à gravidade da dependência.

Farmacoterapia

O alívio dos sinais e sintomas de abstinência e fissura, o tratamento de comorbidades associadas, além da melhora na adesão ao tratamento, são metas da farmacoterapia, importantes no processo geral de desintoxicação e manutenção da abstinência.[11] Caso o desconforto físico e psíquico estejam ausentes, aumenta a disponibilidade para o indivíduo focalizar os fatores de risco pessoais e ambientais que o deixam vulnerável e predisposto à recaída.

Abordagens medicamentosas podem ser utilizadas, mas infelizmente não há tratamento consensual. Vale a experiência do profissional no manejo e na combinação dos fármacos que mostram alguma utilidade para esses pacientes.[4] O alcance da farmacoterapia esperado nessa fase é o alívio de sintomas de ansiedade, da impulsividade, da irritabilidade, da insônia e da depressão. Há abordagens de substituição, como a utilização de metadona no tratamento da dependência de opiáceos, ou ainda medicamentos capazes de melhorar o desejo de consumir a substância, tais como naltrexona (álcool), bupropiona e nortriptilina (tabaco). Quando há comorbidade, a segunda patologia deve ser tratada normalmente, como entidade nosológica independente.[17]

Família

A família é o suporte social mais importante que o paciente tem. Na maioria das situações, as estratégias traçadas por profissional e paciente, como internação domiciliar ou introdução de medicamentos específicos, só se tornam viáveis com a presença da família. No entanto, muitas vezes o convívio está seriamente desestruturado, fazendo com que se tratem de maneira hostil. Em outras situações, a família está visivelmente abalada, reagindo com desespero ante a possibilidade de o paciente utilizar substâncias psicoativas. Desse modo, a família o vigia a ponto de irritá-lo e causar brigas ou entra em pânico, como se a recaída significasse o fracasso derradeiro do tratamento. Por outro lado, há aqueles que entendem que a chegada do paciente aos cuidados médicos e de outros profissionais significa o fim de suas obrigações.

O profissional da saúde tem papel fundamental nesse momento, orientando os familiares acerca de suas responsabilidades e funções na melhora do paciente.[4] O início do tratamento também é um momento propício para ambas as partes se reaproximarem. Pequenos conflitos podem ser mediados pelo profissional envolvido, que, com cuidado, deve transmitir ao paciente e seus familiares que o sucesso do tratamento depende da ação conjunta de todos, e que isso deve ficar acima de qualquer discórdia ou ressentimento.

Prevenção da recaída

A prevenção da recaída é um método desenvolvido com a finalidade de manter a mudança alcançada no curso do tratamento. Tem duas finalidades precípuas: desenvolver habilidades que dificultem o retorno ao consumo e manejar com habilidade as recaídas (se houver), com o objetivo de evitar o reinício do consumo. O modelo adotado pela prevenção da recaída entende a dependência química como hábito adquirido e aprendido.[24] Como a substância é utilizada para lidar com situações, emoções e experiências de desprazer, a dependência também é vista pela prevenção da recaída como estratégia de enfrentamento aprendida disfuncional. A etiologia é multifatorial, genética, ambiental, familiar, por pressão de grupo, experiência precoce de uso, crenças individuais nos benefícios do consumo.[17,24] A manutenção ocorre pelos efeitos de curta duração da substância, capazes de aliviar os desconfortos do indivíduo, que assim se mantém no consumo. A incapacidade de lidar com situações dolorosas (frustração) combinada com baixa autoestima e autoeficácia para a resolução de problemas perpetua o padrão de consumo. Além disso, o consumo de algumas substâncias, como o álcool e a nicotina, é estimulado socialmente e incorporado ao estilo de vida de muitos indivíduos, dificultando a motivação para abandoná-lo.

Dependência é uma doença, mas o paciente tem responsabilidade pelo processo de

cura

Para a prevenção da recaída, no entanto, *a etiologia não é importante, mas sim a manutenção dos comportamentos mal adaptativos*.[24] Nesse caso, cabe ao paciente assumir a responsabilidade pelo processo de mudança, comparecendo às consultas, identificando os fatores de risco e manutenção do consumo, bem como desenvolvendo estratégias de modificação em conjunto com o profissional que o acompanha. *O indivíduo, assim, é o agente responsável por sua mudança*.

Situações de alto risco

O modelo da prevenção da recaída valoriza, acima de tudo, as *situações de alto risco*, por considerá-las predisponentes à recaída. Elas são classificadas em situações de risco facilitadoras das recaídas intrapessoais e interpessoais.[24] As intrapessoais são os estados negativos do humor, como raiva, tédio, ansiedade, frustração e depressão. Parte dos indivíduos afirma ter recaído por estar muito bem (estados positivos) ou por estar testando seu autocontrole. As interpessoais incluem conflitos de relacionamento (problemas familiares, discussão com um amigo) e pressões sociais (convite de amigos para o consumo, permanência do convívio direto com pessoas que usam). *Entender e evitar as situações de risco são a razão de ser da prevenção da recaída*.

Modelo da recaída

Sempre que o indivíduo em tratamento se expõe a um fator de risco, evoca uma *estratégia de enfrentamento*. Quando bem-sucedido, não sente necessidade de recorrer ao consumo de substâncias e aumenta a *autoeficácia*, ou seja, a capacidade de enfrentar com êxito as situações de risco. Por outro lado, o indivíduo pode ser incapaz ou não desejar enfrentar uma situação de risco.

A *recaída* é um acidente de percurso esperado. Menos de 5% dos que iniciam um programa de tratamento não recaem até o final. Mais de 70% dos pacientes recaem nos primeiros 3 meses de tratamento.[20] O paciente não deve ter essa informação logo que inicia o programa para não usá-la disfuncionalmente, como justificativa natural da ação de sua doença sobre seu comportamento. Neste caso, é importante lembrá-lo de que ele tem uma responsabilidade: entender e modificar os comportamentos que o expõem a situações de risco. Caso não assuma a sincera posição de mudança, cometerá, o tempo todo, *atitudes aparentemente irrelevantes* que o conduzirão ao consumo. O indivíduo que recai uma única vez deve ser encorajado a permanecer calmo e desestimulado a ter ideias de culpa e autopunição. Os objetivos iniciais devem ser rememorados, planos de recuperação da recaída devem ser instituídos e as atitudes que levaram à recaída devem ser estudadas para que estratégias de prevenção possam ser criadas.

Internação como opção de tratamento

O aprimoramento do atendimento ambulatorial e suas técnicas de abordagem, assim como o surgimento, nos países desenvolvidos, de opções intermediárias entre este e a internação, tem levado a internação a ser, cada vez mais, a última opção dentro do tratamento da dependência química. Estudos demonstram que o acompanhamento ambulatorial é capaz de produzir resultados semelhantes ou melhores que a internação.[25] Além disso, a criação de opções que interferem pouco na autonomia do paciente, como moradias assistidas, hospitais-dia, centros de convivência e equipes comunitárias de tratamento, propicia acompanhamento diário e próximo, possibilitando que o paciente continue a trabalhar e estudar, estar em contato com parentes e amigos, ao mesmo tempo em que está sob supervisão profissional direta. Esse contato mais íntimo ajuda a equipe a conviver com o jeito de ser dos pacientes e detectar, com mais sensibilidade, momentos de maior dificuldade e de provável recaída. A abordagem ambulatorial é menos onerosa e, por isso, capaz de proliferar com mais rapidez e eficácia nos diversos locais em que seja necessária.

Ao contrário, a internação, por mais breve que seja, compromete o cotidiano de pacientes que ainda têm laços sociais (emprego, estudo, família etc.). As prolongadas, muitas vezes, além de não manterem os indivíduos abstinentes após a alta, eliminam os ganhos que haviam obtido ambulatorialmente ou os laços que mantinham com a sociedade (por mais tênues que fossem). Tornam-se também motivo de estigma para o paciente, já que, nesses casos, maior gama de pessoas toma ciência de seu problema, em particular no ambiente de trabalho. Ambulatorialmente, tais problemas poderiam passar despercebidos.

Indicações de internação

A cultura de tratamento da dependência no Brasil vê a internação como a melhor opção. Muitos entendem que o paciente sairá curado e nada mais precisará ser feito. Por conseguinte, a recomendação do tratamento ambulatorial é vista, às vezes, com desconfiança pelos familiares, que pensam estar sendo "enrolados" pelo médico, que não tem ou se recusa a lhes ceder uma vaga na rede pública. De qualquer maneira, há algumas situações em que a internação é mais indicada (Tabela 191.4).[26,27]

Obstáculos comuns e sinais de alerta

Boa parte dos pacientes com transtorno relacionado com o consumo de álcool e substâncias psicoativas tem problemas sérios em suas vidas, tanto anteriores quanto decorrentes dele. Além disso, quanto maior o tempo de uso, maior a tendência de os indivíduos terem déficits na formação pessoal, como baixa escolaridade e falta de habilidade para a resolução de conflitos sociais e afetivos. Desse modo, a abstinência torna-se apenas o início de um longo processo no qual a ocorrência de crises é extremamente comum.

O equilíbrio proporcionado pelo tratamento é bastante instável, principalmente nos períodos iniciais, nos quais as chances de recaída são quase uma regra. Ainda que haja um período prolongado de grandes progressos, um simples lapso pode recrudescer gravemente conflitos familiares ou profissionais, fazendo com que avanços importantes sejam colocados em xeque ou mesmo perdidos. Pacientes nessa situação não costumam pedir ajuda ao profissional, só retornando quando boa parte do trabalho já está perdida.[28] Além disso, detectam mal os problemas estressantes em suas vidas, que cronicamente os reconduzem ao consumo. Dessa maneira, o terapeuta deve adotar uma postura ativa, antecipando tais situações ou resolvendo-as prontamente, a fim de evitar a reinstalação do consumo (Tabela 191.5).

Situações de crise

Além das situações sugestivas de retorno ao consumo, o profissional deve estar atento a situações de crise concretas, que ameacem diretamente o curso e o sucesso do tratamento (Tabela 191.6).[28] Ele deve agir imediatamente, pois qualquer adiamento pode significar o fracasso do esforço terapêutico empreendido até então.

Prognóstico e alta médica

O prognóstico dos pacientes usuários de álcool e outras substâncias depende de múltiplos fatores, relacionados com a substância, o indivíduo e o ambiente que o cerca. Todos eles contribuem para a gravidade da dependência e favorecem a manutenção do comportamento de busca e consumo.[4,17] Desse modo, há casos que respondem bem a poucas sessões de terapia breve e outros que serão acompanhados durante muitos anos.

Tabela 191.4 Indicações de internação para o tratamento da dependência química.

Presença de comorbidades psiquiátricas graves	Quando o uso de substâncias provoca quadros psiquiátricos graves ou desequilibra os preexistentes, como crises psicóticas, de mania, depressões graves, tentativas de suicídio e episódios de agitação psicomotora e agressividade durante a intoxicação, a internação é a primeira indicação de tratamento. A comorbidade deve ser tratada como patologia independente e, muitas vezes, a abordagem da dependência química só será possível após resolução ou melhora da primeira
Presença de complicações clínicas	Pacientes que chegam para primeira avaliação com sinais evidentes de abstinência do álcool ou opiáceos, com histórico de síndromes de abstinência pregressas complicadas, com convulsões e/ou *delirium*, devem ser internados até a resolução do quadro. O acometimento de órgãos vitais (superdosagem) durante a intoxicação aguda também é indicativo de internação. O hospital geral é o local mais adequado

Investigação diagnóstica	Muitas vezes o paciente chega excessivamente medicado, com sinais e sintomas cuja origem pode ser atribuída ao consumo de substâncias, a uma patologia prévia (clínica e/ou psiquiátrica) ou ao uso de medicamentos psiquiátricos. Nesses casos, a internação breve do paciente pode ser indicada, a fim de repensar a estratégia medicamentosa e atingir abstinência em ambiente seguro
Perda do suporte social e/ou familiar	O paciente que perde o apoio da família e acaba na rua, ou simplesmente vive só na cidade e não está conseguindo um suporte para manter-se abstinente, tem na internação a oportunidade de reforçar sua motivação e planejar seu retorno ao ambulatório com mais assertividade. Também pode ser um "álibi" para a reaproximação entre o paciente, sua família e grupos de convívio
Fracasso do tratamento ambulatorial associado ou não a complicações sociais	Pacientes que não conseguem a abstinência ambulatorial podem ser estimulados a permanecer internados por curto período, a fim de melhorar sua motivação, examinar e planejar as estratégias de tratamento que seguirão após a alta

Tabela 191.5 Sinais de alerta quanto à iminência ou à presença de recaídas.

Sessões em atraso ou perdidas	Atrasos habituais que tomam boa parte da consulta ou faltas sem justificativa podem significar sinal de recaída ou processo em curso. O terapeuta deve agir rapidamente nesses casos, entrando em contato com o paciente por telefone no espaço da sessão, enviando-lhe cartas ou contando a seus familiares. Tal atitude é capaz de aumentar a adesão à próxima consulta em até 50%, melhorando, assim, as chances de engajamento do paciente
Mudanças no humor e no comportamento	Pacientes que evoluíam bem começam a apresentar mudanças repentinas, tais como irritabilidade, aumento do questionamento sobre a atuação do profissional, atitudes acusatórias, piora da articulação cognitiva, labilidade afetiva, além de sinais de intoxicação aguda. Nesse momento, o terapeuta não deve partir para a argumentação, muito menos para o confronto. Ao interpretar tais manifestações como parte do processo de recaída, o profissional abre ao paciente a possibilidade de tocar no assunto, para juntos pensarem na melhor forma de superar a crise iminente ou vigente
Relatos de "quase recaída"	Os pacientes têm dificuldade de relatar suas recaídas, mas estão mais propensos a discutir situações próximas. Desse modo, quando o paciente relata uma situação de alto risco durante uma sessão, é bastante provável que esta volte a acontecer na semana seguinte. Mais que isso, é provável que a recaída já tenha ocorrido e volte a se repetir nos dias seguintes. Assim, quando esse assunto aparece, deve se tornar o alvo maior da consulta. Muitos não relatam espontaneamente e, por isso, cabe sempre ao profissional perguntar se entre uma sessão e outra tais situações aconteceram

Adaptada de Newman.[28]

Tabela 191.6 Situações de crise.

Superdosagem	A superdosagem, com ou sem intenção de suicídio, é a causa mortis mais encontrada entre usuários de opiáceos e, com alguma frequência, entre os usuários de cocaína. Geralmente, o profissional é notificado por terceiros após a ocorrência. Às vezes, porém, o próprio paciente entra em contato,

	assustado com a sensação de morte iminente ou para lhe comunicar o planejamento suicida em curso. Desse modo, é importante que o médico tenha sempre o telefone de pacientes, parentes mais próximos e responsáveis, a relação de medicamentos prescritos, bem como o telefone do resgate
Perda ou desaparecimento domiciliar	Usuários de álcool e drogas com alguma frequência se veem sem moradia, por motivo de despejo ou expulsão por parte da família. Nesse momento, cabe ao profissional ajudá-lo na busca de abrigo (albergues, internação) e na resolução do conflito que originou a perda da moradia (conflito familiar). Quando o paciente desaparece de casa, o profissional deve investigar com a família todos os locais em que possa ser encontrado. Sempre é mais seguro deixar essa empreitada nas mãos das autoridades competentes (resgate médico, polícia). Após o reaparecimento, o profissional deve agir prontamente, atendendo o paciente naquele momento ou nas horas seguintes
Perda do emprego	A perda do emprego requer ação imediata e prioritária por parte do terapeuta. Deve-se discutir a possibilidade de adquirir novas fontes legais de renda (empréstimo familiar, seguro-desemprego, reverter a demissão para afastamento por motivo de saúde) e maneiras de procurar uma nova ocupação
Ruptura ou perda de relacionamentos	A perda de relacionamentos, por morte ou separação, é sempre uma fonte potencial de estresse e recaída. O profissional deve agir buscando fontes de apoio adicionais para o paciente (p. ex., um amigo ou parente próximo, que possa lhe fazer companhia por alguns dias). O risco da recaída e a responsabilidade do paciente na sua evitação devem ser sempre lembrados, empaticamente, pelo profissional
Crises legais	A obtenção de dinheiro para o consumo de drogas ou as brigas durante a intoxicação fazem com que esses indivíduos passem frequentemente por crises legais. Na ausência de suporte social, o terapeuta deve pesquisar alternativas para resolver a situação ilegal (encaminhá-lo para departamentos de auxílio jurídico, estimulá-lo a buscar entendimento com a parte lesada etc.). Sem tomar qualquer atitude moralista, o terapeuta pode ajudar o paciente a avaliar os prós e os contras dos comportamentos ilegais, assim como as vantagens e desvantagens dos métodos legais para atingir o objetivo

Adaptada de Newman.[28]

Muitas vezes os estudos indicam que o êxito das intervenções terapêuticas alcança cerca de um terço dos pacientes ao final de 1 ano. Vaillant acompanhou um grupo de usuários de álcool por mais de 50 anos e observou que padrões de abstinência estáveis só eram alcançados a partir do sexto ano.[29] O National Institute on Drug Abuse (NIDA) considera a dependência química uma doença crônica, que requer longo período de tratamento, podendo passar por diversas fases e tipos de abordagem.[30]

Desse modo, nunca é conveniente "dar alta" espontaneamente.[4] Tudo dependerá de metas e progressos alcançados, bem como das novas necessidades do paciente. Pode ser que em determinada fase do tratamento seja mais importante para ele dedicar o tempo a cursos de capacitação profissional do que comparecer 3 vezes/semana às consultas. Do contrário, é ilusório pensar que arrumar um emprego resolverá todos os problemas de alguém que ainda consome grandes quantidades de álcool diariamente. A intensidade e a duração do tratamento estão diretamente relacionadas com a capacidade de o paciente assumir suas responsabilidades e consolidar sua autonomia.

Capítulo 192

Tratamento do Tabagismo

Hamer Nastasy Palhares Alves

Introdução

O tabagismo é a causa global mais importante de morte e doença evitáveis nos países desenvolvidos e uma das mais importantes nos países em desenvolvimento.[1] Historicamente, fumar já esteve associado à boa aceitação social, como ilustrado pelo *glamour* de que desfrutava até o final do século passado, proporcionado pela indústria cinematográfica e pela impactante propaganda. No entanto, nas últimas duas décadas, o combate ao tabagismo ganhou maior importância e a percepção do fumar como algo desejável retrocedeu. O tabagismo é responsável por 20% de todas as mortes nos EUA (mais de 400 mil mortes anualmente) e 45% dos fumantes morrerão de uma causa induzida pelo tabaco.

Estima-se que, no Brasil, existam por volta de 30 milhões de fumantes. Deve-se notar que o Brasil é considerado um país cuja prevalência do tabagismo é uma das menores, o que se atribui a políticas eficazes (lei antifumo, proibição das propagandas, proibição de fumar em lugares públicos). Entretanto, o custo para o sistema de saúde brasileiro é em torno de 200 milhões de dólares por ano, em uma estimativa conservadora.[2]

Vários órgãos e sistemas sofrem os efeitos deletérios do tabagismo. Em 1964, o *Surgeon General's Report* relatou que fumar era causa de cânceres de pulmão e de laringe em homens, bem como de bronquite crônica em ambos os sexos.[3] Com o passar do tempo, outros estudos concluíram que o cigarro causava várias outras doenças, como neoplasia de bexiga, boca, esôfago, além de diversas doenças cardiovasculares. Aumento do risco de leucemia mieloide aguda, aneurisma de aorta abdominal, câncer de estômago, cólon, rins e pâncreas, catarata, pneumonia, periodontite e complicações maternofetais, entre outras, relacionam-se com o tabaco. Tabagistas também têm maiores dificuldades de cicatrização, maior risco de fraturas, complicações relacionadas com o diabetes e maiores índices de infecção pós-cirúrgica. Fumo passivo causa adoecimento e morte de milhares de não fumantes e maior morbidade de filhos e cônjuges de fumantes.[4]

Parar de fumar, por outro lado, reduz significativamente o risco de doenças causadas pelo tabaco e a saúde, paulatinamente, tende a melhorar.

A redução da expectativa de vida dos tabagistas é dramática: estudo que acompanhou mais de 34 mil médicos britânicos por 50 anos revelou que o tabagismo acarreta, em média, perda de 10 anos de vida e que deixar de fumar entre 30, 40, 50 e 60 anos reduz a perda de anos de vida em 10, 9, 6 ou 3 anos, respectivamente. O tabaco dobrou as chances de morrer na meia-idade (antes dos 60 anos). A avaliação desses dados sugere que deixar o tabagismo é sempre bem-vindo e que quanto mais cedo cessar, melhor.[5]

O tabaco é responsável, globalmente, por 5 milhões de mortes anuais, número que deve atingir 10 milhões em 2030. Acredita-se que o aumento da taxação possa poupar 3 milhões de mortes anuais em 2030.[6] Nos EUA, estima-se um número atual de 480.000 mortes anuais e 42.000 decorrentes do tabagismo passivo.

Um terço das pessoas que experimentam nicotina fica dependente, e apenas 3% destes conseguem, espontaneamente, ter sucesso em deixar o cigarro a cada ano.[6]

A maioria dos fumantes pensa em parar[7] e aproximadamente 40% dos fumantes tentam parar a cada ano; no entanto, a minoria é bem-sucedida.[8] A preocupação com a saúde é o principal motivo que os leva a tentar cessar o tabaco (91%), acompanhada por gastos (60%), preocupação por expor os outros à fumaça do cigarro (56%) e desejo de ser um bom exemplo para outros fumantes (55%).[9] Em média, os fumantes fazem sete tentativas antes de conseguirem abandonar o cigarro.

A despeito das possibilidades terapêuticas atuais, poucos fumantes procuram e recebem tratamento adequado e a maioria prefere parar de fumar sem auxílio especializado. Daí a importância do treinamento dos clínicos gerais em questionar, reconhecer, orientar sobre a possibilidade (é possível e desejável parar de fumar) e os métodos disponíveis (existem ferramentas farmacológicas e motivacionais eficazes). Ainda que seja escopo deste capítulo, a abordagem do tabagista sob o prisma individual, cabe lembrar a importância da adoção de estratégias populacionais como prevenção e controle social (taxação e aplicação pertinente das leis já existentes) para a diminuição do número total de tabagistas.

Dependência da nicotina

A maioria dos fumantes inicia a dependência durante a segunda década de vida e, em poucos meses, é possível observar sintomas de abstinência e dependência. Alguns fatores desencadeantes são: o fato de os pais e o círculo de amigos fumarem, a liberdade de propaganda e o preço extremamente acessível dos cigarros.

A dependência de nicotina foi reconhecida em 1988, por meio do relatório do cirurgião geral Dr. Koop, e é responsável pelo uso continuado do tabaco. O tabagismo expõe o fumante a uma ampla gama de produtos tóxicos, especialmente monóxido de carbono e alcatrão.

Após ser inalada, a nicotina atravessa a barreira hematencefálica em apenas 8 segundos, produzindo efeito quase instantâneo.[10] Liga-se a receptores pré-sinápticos, neurônios periféricos e sinapses neuromusculares. É captada por receptores específicos, chamados nicotínicos, levando a um aumento indireto da função dopaminérgica mesolímbica. Há interação de efeitos hormonais, substâncias psicoativas e neuropeptídios (dopamina, epinefrina, acetilcolina, catecolaminas, vasopressina, serotonina, prolactina e hormônios hipofisários), elevando os níveis de ACTH e aumentando a liberação de hormônios hipofisários. Os efeitos desagradáveis relacionados com a intoxicação pela nicotina (náuseas, ansiedade, cefaleia) são rapidamente superados com o desenvolvimento de tolerância. Existem diversos fatores envolvidos no estabelecimento da dependência: a nicotina produz efeitos que reforçam o seu uso (p. ex., melhora do desempenho cognitivo e do humor), diminui a ansiedade e ajuda a controlar o peso. A dose de nicotina pode ser controlada pela maneira como se fuma: com um maço, o fumante administra nicotina aproximadamente 200 vezes/dia. Estudos de neuroimagem sugerem envolvimento de respostas neuronais alteradas da amígdala na manutenção do tabagismo.[11]

A síndrome de abstinência, importante fator mantenedor da dependência, começa poucas horas após o último cigarro, com pico em 24 a 48 h, tendo duração média de 4 semanas. A gravidade dos sintomas varia conforme o tempo de uso e a intensidade da dependência. Os principais sintomas da síndrome de abstinência são fissura, humor disfórico ou depressivo, insônia ou hipersonia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, inquietação, bradicardia, cefaleia, obstipação intestinal e aumento de apetite. A fissura e a irritabilidade podem perdurar por 6 meses ou mais, mas diminuem com o passar do tempo. Alguns tabagistas passam a experimentar uma espécie de aversão ao tabaco ou ao cheiro da fumaça do cigarro, outros continuam com fissura mesmo por longos períodos após conseguirem ficar abstinentes.

A dependência e abstinência de nicotina podem ocorrer com todas as apresentações de tabaco (cigarros, cachimbos, charutos e fumo mascado). A capacidade de indução da dependência e abstinência aumenta com a rapidez de absorção, a dose e a disponibilidade da nicotina. Apenas 33% das pessoas que deixam de fumar sozinhas permanecem abstinentes por período superior a 2 dias, e menos de 5% se mantêm abstinentes por mais de 1 ano. Na verdade, muitos fumantes parecem usar o tabaco de acordo com um modelo cíclico clássico de dependência de substâncias psicoativas, em que inicialmente se buscam os efeitos benéficos da nicotina, mas o que mantém o indivíduo fumando é o alívio dos sintomas de abstinência.

Segundo a Classificação Internacional de Doenças, em sua 10ª revisão, os critérios para dependência de substâncias psicoativas, aplicáveis à nicotina, são:

- Somente se três ou mais requisitos estão presentes durante o último ano:
  - Um forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância
  - Dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término ou níveis de consumo
  - Um estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência característica para a substância ou o uso da mesma substância (ou de uma

substância intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência

- Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas (exemplos claros disto são encontrados em indivíduos dependentes de álcool e opiáceos, que podem tomar doses diárias suficientes para matar ou incapacitar usuários não tolerantes)
- Abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos em favor de uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou tomar a substância ou para se recuperar de seus efeitos
- Persistência do uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas. Deve-se fazer esforços para determinar se o usuário estava realmente (ou se poderia esperar que estivesse) consciente da natureza e extensão do dano.

Não é apenas a dependência de nicotina que determina a persistência do uso. Fatores socioculturais, ambientais, comportamentais e psicológicos também estão associados ao ato de fumar. O desejo de fumar pode surgir independentemente do estado de necessidade fisiológica. Por isso, o indivíduo pode ter uma "fissura" mesmo muitos anos após parar de fumar. Logo, deve-se também prever as "situações-gatilho", estados emocionais negativos como irritabilidade, depressão, ansiedade, ver alguém fumando etc. Segundo relato de vários fumantes, o uso de café, por ser um estímulo pareado, pode desencadear o desejo de fumar. O uso de bebidas alcoólicas é ainda mais problemático, uma vez que pode aumentar o desejo pelo cigarro e reduzir a crítica de quem esteja tentando parar de fumar, devendo ser proscrito na fase inicial do tratamento.

A síndrome de abstinência de nicotina é particularmente poderosa em gerar recaídas e marcada por uma grande queda da concentração de dopamina no *nucleus accumbens*.[12] Clinicamente, manifesta-se por sintomas que costumam aparecer entre 12 e 24 h, caracterizados por humor disfórico ou deprimido, inquietação, aumento do apetite ou ganho de peso, bradicardia (queda de 5 a 12 bpm), dificuldade de concentração e atenção, desejo intenso de fumar, irritabilidade, insônia e dores de cabeça. Os sintomas são particularmente mais intensos nas primeiras 2 semanas, mas muitos pacientes relatam continuidade do desejo de fumar por meses ou mesmo anos.

Tipos de tratamento

O enfrentamento do tabagismo pode utilizar medidas *populacionais* (medidas de prevenção, aumento da taxação, restrição dos locais de venda, proibição da venda do cigarro para menores, campanhas educacionais) e *individuais* (tratamento propriamente dito, envolvendo aconselhamento, tratamento psicoterápico ou farmacológico dos fumantes).

Os ambientes livres de tabaco relacionam-se com menor prevalência de fumo entre os trabalhadores, não apenas protegendo os trabalhadores que não fumam como também estimulando os fumantes a cessarem.[13] Estratégias de redução da concentração de nicotina no cigarro não parecem surtir benefício, pois produzem um padrão de fumar compensatório, com maior número de tragadas e redução do intervalo entre elas.[14]

Alguns fatores associados ao sucesso do tratamento têm sido identificados (p. ex., morar com um tabagista é um fator que dificulta deixar o cigarro). Fatores que melhoraram o prognóstico foram menor número de cigarros fumados por dia, maior tempo decorrido entre acordar e fumar, indivíduos de sexo masculino, maior idade e menor índice de consumo de álcool.

A dificuldade de abandonar espontaneamente o cigarro pode ser um indicativo da necessidade de tratamento farmacológico ou via entrevista motivacional.

Redução gradual

A tentativa de reduzir gradualmente o tabaco pode ser útil para alguns fumantes, especialmente em casos de tabagistas pesados e para aqueles que buscam parar sem auxílio profissional.[15] Usar gomas de nicotina parece melhorar a chance de sucesso em seis meses de duas a quatro vezes – provavelmente, melhor para a goma de maior dosagem (4mg).[16]

Aconselhamento

A relação médico-paciente oferece um contexto "único e poderoso" para o tratamento da dependência de nicotina. As preocupações do paciente com sua saúde fazem de sua consulta o momento mais adequado para orientação. Técnicas simples e eficazes estão ao alcance de todos os clínicos gerais: (1) arguir se o paciente fuma sempre que possível; (2) aconselhar todos os fumantes a parar; (3) averiguar se o paciente deseja parar; (4) ajudar o paciente a parar, usando material de autoajuda e medicamentos quando necessário; (5) acompanhar o paciente, marcando visitas de seguimento.[17]

Caso o fumante não queira deixar de fumar, o clínico deve apenas ouvi-lo, entregar folhetos informativos e marcar outra consulta em 6 meses.

Entrevista motivacional

Esse modo de abordagem tem como objetivo catalisar a motivação do paciente com o objetivo de alcançar mudança comportamental. A motivação e a prontidão para a mudança são fatores preditores do sucesso.

Quando o fumante deseja parar, é possível explorar alguns pontos-chave em apenas 5 a 10 minutos: marcar uma data para deixar de fumar; rever experiências passadas e determinar o que ajudou e o que falhou nas tentativas anteriores; identificar problemas futuros e fazer um plano para lidar com eles; solicitar o apoio de amigos e familiares; planejar o que fazer a respeito do consumo de álcool; e prescrever medicamentos.

Vários fumantes são incapazes de deixar de fumar sem um auxílio mais intensivo, especialmente aqueles que fumam mais de dois maços ao dia e que, por esse motivo, estão sob maior risco de doenças. Estes devem receber tratamento mais intensivo, tanto do prisma do aconselhamento quanto do tratamento farmacológico, e devem ser bem orientados quanto à prevenção de recaídas.

Parar de fumar é um processo e não um momento estanque em que o indivíduo subitamente toma uma decisão. Até motivar-se a parar de fumar, o fumante passa por "estágios de mudança", assim designados por Prochaska e Di Clemente:[18]

- Estágio pré-contemplativo: o indivíduo não pretende parar de fumar nos próximos 6 meses. Ele vê mais prós do que contras em fumar e nega os malefícios do tabaco à saúde
- Estágio contemplativo: o indivíduo começa a vislumbrar os problemas e malefícios do tabaco, desejando parar de fumar nos próximos 6 meses, mas ainda está ambivalente. Ele encontra mais contras do que prós em fumar, mas não muda, efetivamente, de comportamento
- Preparação: o indivíduo pretende seriamente parar de fumar no próximo mês. Começa, intuitivamente, a usar técnicas comportamentais para livrar-se do fumo: adia o primeiro cigarro do dia, diminui o número de cigarros fumados
- Ação: o indivíduo para de fumar
- Manutenção: período subsequente à cessação do tabagismo; é quando ocorre a adaptação a um novo estilo de vida sem o tabaco. O sucesso dessa fase é o alicerce para evitar futuras recaídas.

As diretrizes a serem empregadas no manejo de cada caso devem levar em consideração o estágio motivacional em que o cliente está. É importante lembrar que parar de fumar não é um ato linear no sentido da mudança comportamental, pois há tendência a delinear-se uma espiral com idas e vindas até a manutenção da abstinência por um longo período. O profissional deve evitar o conflito e fluir com a resistência que frequentemente aparece no decorrer do tratamento. O paciente deve ser chamado a optar e assumir a responsabilidade por suas escolhas; o profissional deve contribuir ouvindo de forma empática e aconselhando de maneira clara e ponderada, ajudando a remover as barreiras que se impõem contra a parada do tabagismo.

Redução de danos e tabagismo

Cigarros de baixo teor não protegem nem diminuem o risco relacionado com o tabagismo, como já observado. Isso porque os produtos não fumados do tabaco também levam à dependência.[18] Por outro lado, parar de fumar reduz significativamente o risco de doenças causadas pelo tabaco, e a saúde, de maneira geral, tende a melhorar. Logo, nenhum desses produtos reduz o risco de fumar nem ajuda na cessação do tabagismo. [19] Além disso, reduzir

o número de cigarros não é uma maneira eficaz de reduzir os danos causados pela exposição ao tabaco, uma vez que o nível de carcinógenos que o fumante inala não sofre uma queda proporcional à redução quantitativa realizada. Para exemplificar, a redução do nível de carcinógenos circulantes foi de 29% nas pessoas que reduziram o tabaco pela metade e de 37% para os que reduziram o consumo em 75%.[20] Assim, não parece existir benefícios relevantes em estratégias de redução de danos para o tabagismo ou, se os há, não são proporcionais ao declínio do consumo. Ademais, a manutenção do hábito de fumar, ainda que em menor quantidade, pode resultar em risco de intensificação em um momento posterior.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico pelo menos dobra as chances de sucesso terapêutico, se somado a uma abordagem cognitivo-comportamental. Sugere-se o uso combinado de orientação médica e estratégias farmacológicas, bem como orientações telefônicas (*quitlines*),[21] sendo fundamental orientar o paciente quanto aos desconfortos e desafios da cessação do tabagismo, no sentido de não provocar um otimismo farmacológico.

As modalidades de intervenção farmacológica incluem terapias de reposição de nicotina e medicamentos sem nicotina.

Terapias de reposição de nicotina

As terapias de reposição de nicotina têm como objetivo reduzir a intensidade da síndrome de abstinência enquanto o indivíduo se adapta a uma vida livre de cigarros. Elas devem ser introduzidas tão logo o indivíduo pare de fumar. Têm como princípio o fato de que a nicotina é a substância responsável pela dependência, sendo, no entanto, pouco nociva à saúde, se administrada na forma de adesivos ou gomas de mascar. A nicotina não é um fator de risco significativo para problemas cardiovasculares e os riscos globais são insignificantes comparados aos de permanecer fumando, por isso seu uso é considerado seguro e eficaz e as contraindicações são relativas.[22,23] Seus efeitos colaterais são pouco significativos e raramente justificam a suspensão do uso. A terapia de reposição nicotínica, contudo, não se mostrou efetiva em adolescentes.[24]

Alguns produtos de reposição de nicotina podem representar um risco para o desenvolvimento de dependência. É provável que essa vulnerabilidade seja maior com produtos de liberação rápida, especialmente vaporizadores e o chamado “cigarro eletrônico”, cujo uso ainda desperta polêmica como estratégia eficaz, uma vez que alguns sugerem que possa ser uma porta de entrada e não de saída da dependência de nicotina.[25] A prevalência de uso abusivo é praticamente nula para o adesivo de nicotina, ou muito baixa (menos de 10% dos usuários do chiclete de nicotina e do *spray* nasal).

No Brasil, só há no mercado os adesivos e as gomas de nicotina. Ambos podem ser comprados sem prescrição médica.

O uso da nicotina por um período de 2 semanas anterior à data de cessação do tabagismo, como maneira de estimular a adaptação do fumante, tem resultados controversos na literatura internacional, contudo pode ser uma ferramenta adicional para lidar com pacientes pouco motivados, no sentido de “experimentar” alguma redução inicial e motivá-los para mudanças mais profundas a seguir.[26] A terapia de reposição de nicotina associada a aconselhamento foi eficaz em auxiliar fumantes que não desejavam parar de fumar e que não conseguiram fazê-lo espontaneamente.[27]

Adesivos de nicotina

Os adesivos de nicotina devem ser colocados na pele 1 vez/dia (preferencialmente pela manhã) e trocados no dia seguinte, respeitando-se o princípio de não repetir o local de aplicação por 2 dias seguidos, o que minimiza o risco de irritação cutânea. Eles devem ser aplicados em regiões sem pelos, como a região anterior do tórax, o abdome e a região interescapular.

Encontram-se adesivos nas doses de 7, 14 e 21 mg. O tempo médio de tratamento é de 8 semanas, procedendo-se a uma redução progressiva das doses. Alguns pacientes, entretanto, podem precisar usá-los por mais tempo. A descontinuação precoce, o que infelizmente é algo frequente, pode aumentar os riscos de recaídas, sendo necessário orientar os pacientes a respeito.

Fumantes de mais de 20 cigarros/dia podem apresentar maior dificuldade de parar e necessidades diferentes de fumantes mais leves. É preferível, nesses casos, utilizar um reforço de dose (p. ex., no caso de fumantes de 40 cigarros/dia, pode ser necessário utilizar dois adesivos de 21 mg/dia). Nesses casos, também é possível associar o uso de adesivos e chicletes. Dessa maneira, obtém-se maior alívio dos sintomas de abstinência, particularmente nos momentos de maior fissura.

Pacientes que apresentam problemas para conciliar o sono podem se beneficiar de retirar o adesivo ao deitar-se. Em caso de inquietação, náuseas, cefaleia, a dose de nicotina pode ser reconsiderada e, eventualmente, ajustada para baixo.

Gomas de nicotina

A goma pode ser encontrada nas doses de 2 e 4 mg. Deve ser mascada lentamente até que se sinta um sabor picante (o sabor da nicotina sendo liberada). Depois disso, deve-se mantê-la entre a bochecha e os dentes até que o sabor desapareça. Repete-se o processo de mascar intermitentemente por 30 minutos. Caso este processo não seja respeitado, a nicotina poderá entrar em contato com a mucosa gástrica, causando náuseas e desconforto.

As taxas de abstinência alcançadas parecem ser maiores quando as gomas são utilizadas em regime fixo de administração (p. ex., a cada 2 h enquanto acordado), em vez de *ad libitum*. O uso de bebidas ácidas 15 min antes ou após sua utilização prejudica sua absorção, e a ingestão de líquidos enquanto estiver sendo mascada pode "lavar" a nicotina bucal, tornando o produto ineficaz.

A maioria dos pacientes costuma ter de mascar 10 a 15 gomas/dia para alcançar a abstinência.

A nicotina é potencialmente teratogênica para o feto e pode contribuir para complicações em mulheres grávidas e para a morte repentina do feto. É provável, contudo, que a reposição de nicotina seja menos perigosa que fumar, já que o hábito de fumar expõe tanto a mãe quanto o feto não só à nicotina, mas a uma série de outras substâncias tóxicas.

Farmacoterapia não nicotínica

Bupropiona

Originalmente um antidepressivo atípico, foi o primeiro medicamento sem nicotina aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do tabagismo. É um bloqueador de recaptura de noradrenalina e dopamina e, em consequência, aumenta a concentração de dopamina no *nucleus accumbens* e afeta os neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*.

Está disponível em comprimidos de 150 mg (há versões de liberação lenta) e de 300 mg (liberação programada). A dose mais eficaz é de 300 mg; porém, alguns fumantes podem se beneficiar com a dose de 150 mg, reduzindo, assim, custos e efeitos colaterais. A dose diária inicial é de 150 mg pela manhã, por 3 a 4 dias; conforme a tolerabilidade, aumenta-se para 300 mg, em duas tomadas de 150 mg, espaçadas por um intervalo de 8 h. Por volta de 12 a 14 dias após o início do tratamento, o indivíduo deve deixar de fumar; logo, a bupropiona é iniciada 2 semanas antes da data estabelecida para deixar o cigarro. A dose total não deve exceder 300 mg, uma vez que doses maiores aumentam o risco de convulsões e, para evitar tais eventos, os intervalos entre as tomadas devem ser respeitados – à exceção do comprimido de liberação programada de 300 mg. Os efeitos colaterais mais comuns são insônia, ansiedade nos primeiros dias, boca seca e tonturas. São contraindicações o uso de IMAO e condições que reduzam o limiar convulsivante, como história pregressa de convulsão, epilepsia, acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo cranioencefálico, transtornos alimentares, uso concomitante de substâncias psicoativas, abstinência de álcool ou sedativos.

Metanálise recente apoia o uso de bupropiona em pacientes esquizofrênicos, aumentando a possibilidade de parar de fumar (*odds ratio* 2,7). A bupropiona mostrou-se segura nesses pacientes.[28,29]

A bupropiona parece ser eficaz na diminuição do ganho de peso associado à abstinência ao tabaco, diminuindo o ganho médio de 3 kg para 1,5 kg. É uma boa opção para pacientes que apresentam sintomas depressivos (bem como a nortriptilina).

Pode ser utilizada em combinação com a terapia de reposição de nicotina em pacientes que já tentaram inúmeras vezes ou que não conseguiram abandonar o tabagismo com nenhuma das terapias isoladamente. O aumento da taxa

de abstinência com a terapia combinada não está evidenciado na literatura, sendo, nesses casos, fundamental incrementar o tratamento com medidas de estilo de vida e terapia não farmacológica.

Nortriptilina

Parece ser eficaz e segura no tratamento do tabagismo. Estudos mais recentes sugerem doses entre 75 e 100 mg/dia, sendo segura para pacientes sem condições cardiovasculares subjacentes.[30] Não se observou ganho na associação com terapia de reposição de nicotina.[31] Seus efeitos colaterais mais comuns são boca seca, constipação intestinal e sonolência. A nortriptilina tem mais efeitos colaterais que a bupropiona e, por isso, é um medicamento de segunda escolha. O custo do tratamento, no entanto, é significativamente inferior. O início do uso do medicamento dá-se de 3 a 4 semanas antes da data estabelecida para parar de fumar.

Vareniclina

O tartarato de vareniclina está disponível em doses de 0,5 ou 1 mg (inicialmente a dose deve ser de 0,5 mg/dia, a qual será incrementada para 0,5 mg 2 vezes por dia e, finalmente, para 1 mg, 2 vezes ao dia). É um agonista parcial dos receptores nicotínicos a_4-b_2, que deve ser usado em aumento gradual durante os primeiros 7 dias. Depois, mantém-se a dose de 1 mg, administrada em duas tomadas diárias, por um período de 12 semanas. Esse medicamento deve ser iniciado 1 a 2 semanas antes da data estabelecida para parar de fumar. Alguns fumantes pesados podem se beneficiar de um período maior de terapia farmacológica, ainda que estudos de mais longa duração sejam raros.

A vareniclina é eficaz para aumentar as taxas de abstinência a curto e longo prazos. Os efeitos colaterais mais relatados foram náuseas (43,7%), insônia (15,1%), aumento de apetite (7,9%), constipação intestinal (7,1%), ansiedade (5,6%) e sonhos bizarros (5,6%). Os efeitos colaterais foram responsáveis pela descontinuidade do tratamento em menos de 10% dos casos. A vareniclina parece ser mais eficaz que a bupropiona[32] e apresenta também melhor custo-eficácia que esta.[33]

Aparentemente, a vareniclina diminui os déficits cognitivos relacionados com a abstinência, especialmente no domínio atenção.[34] Estudos de custo-eficácia evidenciaram que qualquer das estratégias previamente citadas (terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina) é superior ao placebo em termos de ganho de anos de vida e anos de vida ajustados por qualidade (QALY). A vareniclina foi a estratégia terapêutica com melhor benefício,[35] mostrando-se segura em pacientes com doença cardiovascular estável em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 741 indivíduos.[36] É provável que auxilie fumantes que também são alcoólatras a reduzir o consumo de álcool.[37] Mais atenção tem sido dada recentemente ao uso de vareniclina para o tratamento de alcoolistas. É importante advertir os pacientes que esse medicamento pode mudar sua tolerância ao uso.[37-40] Há relatos de desencadeamento de ideação de suicídio em pacientes psiquiátricos; logo, deve ser utilizada com cautela nessa população.[41]

Clonidina

A clonidina pode ser eficaz, mas sua utilidade é limitada pela alta incidência de efeitos colaterais.

Prevenção de recaídas

Como o risco de recaídas pode perdurar por anos, deve-se prever as “situações-gatilho”, tais como estados emocionais negativos, ver alguém fumando e mesmo estados emocionais de elevação do humor – como festas, comemorações regadas a álcool. O uso de bebidas alcoólicas é ainda mais problemático, uma vez que pode aumentar o desejo pelo cigarro e reduzir a crítica de quem esteja tentando parar de fumar, devendo ser proscrito na fase inicial do tratamento independentemente do fato de o sujeito ter ou não uma relação problemática com a bebida. O consumo de café, por ser um estímulo pareado, pode desencadear o desejo de fumar, segundo relato de vários fumantes.

Após atingir a abstinência completa, o fumante deve ser orientado sobre o risco de recaídas, como preveni-las e o que fazer se ocorrerem (o mais recomendável é procurar prontamente o médico assistente e retomar o processo de mudança).

É necessária e desejável uma reformulação do estilo de vida que proporcione melhores alicerces para uma

abstinência sustentada a longo prazo. Atividades relaxantes, exercícios físicos regulares sob supervisão, psicoterapia e treinamento de habilidades sociais, podem aumentar o arsenal de defesas disponíveis para lidar com o risco de recaída e melhorar a qualidade de vida do cliente.

Materiais de autoajuda parecem ser efetivos para auxiliar na prevenção de recaídas.[42]

Quanto ao uso prolongado de intervenções farmacológicas para auxiliar na prevenção de recaídas, uma revisão sistemática evidenciou alguma vantagem da vareniclina, sem benefício com a extensão temporal do uso de bupropiona ou terapia de reposição de nicotina, em que pese a baixa adesão ao tratamento em longo termo.[43]

Considerações finais

Terapias complementares

A acupuntura não teve efeito comprovadamente superior ao atribuído ao efeito placebo no auxílio da cessação de fumar. A hipnose não contribui mais que o aconselhamento comportamental para o abandono do tabagismo. O uso de tais terapias, portanto, não é recomendável até que sua eficácia seja comprovada.

Manejo do peso pós-cessação

Uma preocupação frequente, especialmente entre mulheres, é o ganho de peso pós-cessação do tabagismo. Revisão sistemática mostrou que as estratégias farmacológicas (terapia de reposição de nicotina, bupropiona, vareniclina e fluoxetina) reduziram o ganho de peso a curto prazo, ao passo que atividades físicas o fizeram a longo prazo (12 meses). Aconselhamento dietético e terapia cognitivo-comportamental não mostraram benefício nessa revisão.[44,45]

Como o risco de adoecimento (especialmente doenças cardiovasculares e pulmonares) pode permanecer elevado por 10 a 20 anos, é necessário orientar o ex-tabagista quanto à importância do seguimento médico com avaliações periódicas clínicas e laboratoriais por longo prazo.

Aparentemente, técnicas de meditação e *mindfulness* podem ser auxiliares na manutenção da motivação e no enfrentamento da ansiedade e situações de risco e têm sido avaliadas positivamente em estudos-piloto.[45]

Tabagismo e gestação

Não há abordagem farmacológica aprovada para o tratamento da gestante fumante. Sugere-se aconselhamento e abordagem psicossocial, uma vez que o índice de recaídas no puerpério é estimado em 50% das mulheres que param de fumar durante a gestação, especialmente as que apresentaram índices mais intensos de dependência.[46] É provável que mais de metade das fumantes continue a fumar durante a gravidez, e as que conseguem parar têm maiores probabilidades de amamentar por tempo adequado.[47] Estudos apontam a segurança de antidepressivos e terapias de reposição de nicotina, mas estes não parecem ser superiores à cessação espontânea durante a gravidez.[48]

Capítulo 193

Sintomas Físicos sem Explicação Médica, Transtornos Somatoformes e Síndromes Funcionais

Luís Fernando Tófoli

Conceito

Frequentemente, o clínico é confrontado, em sua prática cotidiana, com queixas físicas para as quais a fisiopatologia conhecida dos sistemas orgânicos não oferece explicação plausível. De modo geral, essas queixas podem ser chamadas de sintomas ou síndromes sem explicação médica (SEM) ou englobadas mais recentemente pelo termo sofrimento somático (*somatic distress*). Ao contrário do que correntemente se pensa, as apresentações de tais sintomas podem ser reconhecidas e abordadas de maneira específica, e não somente por meio do diagnóstico de exclusão. Embora definidos pela ausência de explicação, os quadros SEM costumam ser caracterizados por padrões que o olho clínico treinado é capaz de reconhecer – e que mãos e palavras cuidadosas estão aptas a tratar.

A raiz conceitual de síndromes e sintomas SEM remonta à ideia, proposta por René Descartes no século 17, de que corpo e mente teriam naturezas diversas. Uma das consequências desse postulado, corroborado pela existência de disciplinas que versam especificamente sobre a mente (psiquiatria, psicologia, psicanálise etc.), é a concepção de que existam, separadamente, doenças físicas e doenças psicológicas.

Ao que se sabe, mente e corpo, se não são uma só coisa, são instâncias do funcionamento humano tão inter-relacionadas e influentes entre si que é difícil separá-las na experiência humana cotidiana. Aspectos ditos *psicológicos* afetam sobremaneira o desfecho de algumas doenças *físicas*. Por outro lado, sensações físicas desagradáveis (sintomas físicos) estão comumente associadas a situações de sofrimento psíquico. Não se pode esquecer que mesmo os sintomas ditos *psicogênicos* também são processados no cérebro por meio de mecanismos fisiológicos, ainda que de maneira pouco esclarecida. Sabe-se, ainda, que mesmo um paciente com queixas de origens estritamente *biológicas* as traz moduladas por sua história de vida. Enfim, a experiência real da clínica médica é uma avaliação constante de vivências humanas de queixas *orgânicas* e *psicológicas* que se entremeiam e influenciam, sujeitas à influência de fatores biológicos, pessoais e culturais.

Um conceito fundamental que dialoga com os três principais tópicos deste capítulo (transtornos somatoformes, síndromes funcionais e os sintomas físicos SEM) é o de *somatização*, definido como a tendência a apresentar sintomas físicos sem explicação clínica orgânica e buscar auxílio médico devido a esses sintomas, que seriam decorrentes de fatores psicossociais. No entanto, essa definição é criticada pela referência explícita a causas psicossociais. Embora na maioria das apresentações SEM existam evidentes componentes psicossociais, há uma minoria de tais quadros em que eles não são identificáveis.

Os sintomas SEM são frequentes na prática médica e na vivência cotidiana. Na esmagadora maioria dos casos, trata-se de sintomas isolados ou em pequenos grupos, frequentemente benignos e autolimitados, porém eventualmente persistentes e geradores de incapacidade. É importante notar que a ocorrência de doenças físicas não impossibilita a presença de sofrimento somático e, portanto, de sintomas SEM. Quando se reconhecem nesses sintomas relativa cronicidade, natureza sindrômica e busca de auxílio médico, formam-se quadros que podem receber definições diferentes, conforme a especialidade médica que os identifica, como veremos adiante.

Os *transtornos somatoformes* representam parte da abordagem psiquiátrica dos quadros de somatização.[1] O termo, que significa *o que tem a forma do corpo*, apareceu definitivamente em 1980, na primeira classificação

estruturada dos transtornos mentais, a terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III).[2] A versão mais recente desse manual, o DSM-5, adotou para essas categorias o nome coletivo de *transtornos* para transtornos do sintoma somático. Tudo indica que esse nome desaparecerá, pois a 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), em sua versão preliminar, adota o termo transtornos do sofrimento somático. A categoria dos transtornos somatoformes, conforme descrita na CID-10,[1] inclui diversos transtornos mentais, listados na Tabela 193.1. Em geral, são casos com gravidade suficiente para receberem a atenção especializada de um psiquiatra e, além da busca de auxílio médico, costumam envolver a dificuldade de aceitação, por parte do paciente, de que seus sintomas não têm causa *orgânica*.

A outra categoria psiquiátrica de somatização, especificamente ligada a pseudossintomas neurológicos, é a dos *transtornos conversivos e/ou dissociativos*. Estes quadros são reconhecidos também como *histeria de conversão* ou *de dissociação* (nomes não mais utilizados oficialmente pela psiquiatria). Conversão é a ocorrência de um ou mais sintomas neurológicos SEM, de apresentação sensorial e/ou motora (paralisia, cegueira, surdez, anestesia etc.). Quando os sintomas imitam acometimentos das funções cerebrais superiores, recebem o nome de dissociação (amnésia, obnubilação, desmaios etc.).

Tabela 193.1 Transtornos somatoformes segundo a CID-10.[1]

Transtornos somatoformes	Código CID-10
Transtorno de somatização: queixas sem explicação médica de sintomas físicos múltiplos, recorrentes e variáveis no tempo, persistindo ao menos por 2 anos. A maioria dos pacientes tem uma longa e complicada história de contato com a assistência médica	F45.0
Transtorno somatoforme indiferenciado: queixas sem explicação médica de sintomas físicos múltiplos, recorrentes e variáveis no tempo, com razoável comprometimento da vida diária, porém sem preencher critérios para transtornos de somatização	F45.1
Transtorno hipocondríaco: preocupação somática excessiva, não delirante, com perturbação da vida diária, que não cede diante de tranquilização por parte do médico. Inclui quadro de dismorfofobia	F45.2
Transtorno neurovegetativo somatoforme: sintomas de excitação autonômica em determinado órgão ou sintoma, sem evidência de lesão estrutural	F45.3
Transtorno doloroso somatoforme persistente: dor persistente, grave e angustiante que não pode ser explicada por processos fisiológicos ou transtorno físico, sendo o foco da atenção do paciente	F45.4
Outros transtornos somatoformes: transtorno ligado às sensações físicas que não preenche critérios para nenhum dos diagnósticos anteriores. Representa alguns quadros específicos não abarcados pelos diagnósticos anteriores, como bolo histérico, dismenorreia psicogênica, prurido psicogênico e ranger de dentes	F45.8
Transtorno somatoforme sem outra especificação: a CID-10 não explica diferença clara entre F45.9 e F45.8	F45.9

As *síndromes funcionais* correspondem a um grupamento heterogêneo, cuja etiologia é por vezes disputada entre *orgânica* e *psicossocial*. Incluem entidades reconhecidas pelas diversas especialidades médicas em sua prática. Parte substancial dessas síndromes se encontra listada a seguir:[3,4]

- Alergias alimentares
- Cefaleia tensional
- Síndrome do chicoteamento crônico
- Dispepsia não ulcerosa

- Doença de Lyme crônica
- Dor facial atípica
- Dor lombar
- Dor torácica não cardíaca
- Efeitos colaterais de implante de mama de silicone
- Envenenamento crônico por monóxido de carbono
- Exposição a campos eletromagnéticos fracos
- Exposição a papel de cópia não carbonado
- Exposição a terminais de vídeo
- Fibromialgia (dor musculoarticular)
- Hipersensibilidade à candidíase
- Hipoglicemia
- Lesão por esforços repetitivos
- Mononucleose crônica
- Palpitação
- Prolapso da valva mitral
- Sensibilidade química crônica
- Síndrome da fadiga crônica (ou encefalomielite miálgica)
- Síndrome da Guerra do Golfo
- Síndrome do intestino irritável
- Síndrome do edifício doente
- Tontura.

De modo geral, são conjuntos de sintomas (e eventualmente sinais, como na fibromialgia) sem explicação *orgânica* plausível. O termo *funcional* traduz a ideia de uma doença sem lesão estrutural ou marcador biológico, porém com alterações na função do(s) sistema(s) afetado(s), e etiologia desconhecida.

É possível fazer uma formulação didática sobre todos esses quadros SEM por meio de conhecimentos básicos da antropologia da saúde: os fenômenos de sofrimento somático podem ser considerados como *adoecimento* (*illness*; visão do adoecer pela perspectiva do paciente) sem a ocorrência de *doença orgânica* (*disease*; visão do adoecer como categoria biomédica). Ou seja, embora o instrumental teórico-metodológico das ciências da saúde não tenha uma resposta satisfatória para esses tipos de adoecimento, os pacientes procuram auxílio médico, pois se sentem doentes. São múltiplos os fatores que determinam essa demanda envolvendo esferas individuais, familiares e socioculturais. O clínico, mais do que simplesmente rotular o sistema de sintomas SEM de seu cliente com esta ou aquela categoria médico-psiquiátrica, deve conhecer mais sobre seu paciente, lembrando que para um manejo adequado é necessária uma visão global.

Epidemiologia

De modo geral, todas as queixas SEM, em seus variados graus de complexidade e gravidade, são mais frequentes no sexo feminino. Nos casos mais graves, como o transtorno de somatização e o transtorno conversivo, as mulheres constituem quase a totalidade dos pacientes. A preponderância feminina em quadros de somatização também se mantém em todos os níveis de atenção (primária, secundária ou terciária) e nos estudos da população geral. Mulheres também apresentam médias maiores quando se analisam as próprias queixas físicas SEM, independentemente da aglomeração desses sintomas em síndromes. Há duas subpopulações masculinas que são exceções importantes particularmente suscetíveis a quadros de somatização: prisioneiros e militares. No caso dos ambientes militares, quadros SEM têm sido descritos desde a *neurose de guerra* (*shellshock*). Aparentemente, eles continuam a acontecer, pois as evidências apontam que a *síndrome da Guerra do Golfo* – identificada em veteranos dessa guerra, e cuja origem foi inicialmente especulada como proveniente de intoxicações exógenas – é uma síndrome funcional.

Estudos norte-americanos indicam associação entre sintomas SEM, pouca escolaridade e baixa renda. Entretanto, essas diferenças são menos pronunciadas em populações latinas e a brasileira, aparentemente, segue

essa regra.[5] O *traço somatizador* latino parece ter origem cultural e torna o fenômeno muito menos polarizado entre os dois sexos, nessas populações.[6] Outras populações que, na América do Norte, somatizam mais que os americanos de origem caucasiana são os de ascendências afro-americana e asiática.

Sintomas SEM não patológicos são um fenômeno absolutamente ubíquo, já que é impossível ser submetido a uma emoção mais intensa sem vivências físicas. Assim, a prevalência desses fenômenos varia de modo inversamente proporcional à sua gravidade. Sintomas de sofrimento somático isolados são extremamente frequentes: os mais comuns têm prevalências vitais, cujas estimativas (provavelmente subestimadas) giram em torno de 30 a 40%.[7,8] As síndromes funcionais mais comuns apresentam prevalências variadas na população geral, dependendo do método diagnóstico e do país: síndrome do intestino irritável, 6 a 16%; fibromialgia, 0,5 a 5%; síndrome da fadiga crônica, 0,2 a 1,5%.[9-18] O transtorno somatoforme, cuja prevalência na população geral foi mais estudada, é o raro e grave transtorno de somatização: sua estimativa transversal gira em torno de 0,1 a 0,4%.[19] Entretanto, é importante lembrar que formas subsindrômicas de diversos quadros somatoformes são mais comuns que os diagnósticos plenos e estão também associadas a problemas na vida cotidiana. Dois exemplos são a fadiga crônica inexplicável e o índice de sintomas somáticos (versões abreviadas da síndrome da fadiga crônica e do transtorno de somatização), cujas prevalências podem chegar a números em torno de, respectivamente, 10 e 5%.[20,21]

Nos serviços de saúde, a presença de pacientes somatizadores é cotidiana. Quadros somatoformes acometem de um quinto a um terço dos pacientes da atenção primária.[5] Quanto aos serviços hospitalares, os dados parecem sugerir que exista uma proporção menor de transtornos mentais comuns do que na atenção primária (sendo provável que os sintomas SEM acompanhem essas cifras), acontecendo o inverso quanto ao grave transtorno de somatização, que é mais comum no ambiente hospitalar do que no ambulatorial.[5,22,23]

Etiopatogenia e fisiopatologia

A etiopatogenia e a fisiopatologia dos transtornos e sintomas SEM são especulativas. Atualmente, o que se pode falar é sobre modelos explicativos hipotéticos.[3,24-28] De modo geral, é importante compreender que um fenômeno tão vasto como esse deve ter determinantes psicológicos, sociais e biológicos em uma interação complexa. Da mesma maneira, é possível que a interação entre esses determinantes aconteça com pesos diferentes, dependendo do paciente em questão. Portanto, a opção mais salutar para o clínico é conhecer um pouco de cada uma dessas hipóteses expostas na Tabela 193.2.

Independentemente das relações causais envolvidas, costumam existir, na maior parte dos casos de sofrimento somático em ambiente médico, variáveis psicossociais associadas. Classicamente, o paciente que sofre somaticamente – em especial o somatizador crônico – vem acompanhado de problemas familiares, pessoais e profissionais. E, mais rotineiramente do que o desejado, aspectos gerais da vida não são informados pelo paciente nem perguntados pelo médico – com isso, dados preciosos são perdidos. Esse é um luxo a que nenhum clínico – psiquiatra ou não – pode se furtar, se quiser atender ao seu cliente da maneira mais completa e integral possível.

Dessa maneira, as pesquisas sobre a influência do papel do médico na cronificação de sintomas SEM merecem destaque. Estudos britânicos indicam que, em grande parte das vezes, é o médico, pela sua falta de habilidade de lidar com conteúdos psicossociais, que sugere a causação *orgânica* para o paciente.[29]

Quadro clínico e diagnóstico

No caso dos fenômenos SEM, conhecer os quadros clínicos é saber realizar o seu diagnóstico. Apesar do hábito de só se classificarem os sintomas como *funcionais* ou *psicogênicos* após o esgotamento das causas orgânicas dos fluxogramas diagnósticos, existem padrões de apresentação que podem sugerir ou indicar ao clínico, já de início, que ele esteja diante de um quadro de sofrimento somático. Este fato, embora muitas vezes evidente para o clínico experiente, raramente é abordado nos livros-texto. É importante lembrar que quadros SEM estão quase sempre associados a estresse psicossocial, traços de ansiedade e depressão, e, em certo número de casos crônicos, à recusa em se falar sobre qualquer assunto que não sejam sintomas, tratamentos e exames. Outro ponto que precisa ser notado é a irregularidade das queixas e a dificuldade de seguir padrões sintomáticos que seriam esperados de uma doença física.

Tabela 193.2 Diversas hipóteses etiológicas individuais para a somatização.[3,24–28]

Amplificação somatossensorial	Pressupõe que pessoas que somatizam apresentam sofrimento psicossocial e, nessas circunstâncias, internalizam o foco de atenção, levando à percepção ou valorização de um sintoma físico normal que antes não era percebido ou valorizado como patológico
Linguagem de sofrimento	A expressão de queixas corporais e a busca por seu tratamento serviriam como tradução de um pedido de auxílio devido a sofrimento psicossocial. Seria modulado por fatores culturais e o paciente não perceberia a natureza de seu problema não orgânico subjacente
Fixação somática	Semelhante ao conceito anterior, só que engloba também a participação do médico. Pressupõe que médicos e clientes realizem um pacto não declarado de evitar assuntos não médicos ao lidar com sintomas físicos, ignorando (obviamente de forma não deliberada) os aspectos psicossociais potencialmente envolvidos. Na ausência de causas biológicas, isso levaria a uma ênfase nos aspectos físicos, o que predisporia a quadros somatoformes
Repressão	Explicação psicanalítica e psicossomática clássica. Emoções e/ou pensamentos negativos e intoleráveis por parte do indivíduo seriam ocultados por mecanismos inconscientes ou pré-conscientes de repressão para não atingirem a consciência. A energia psíquica retida causaria a percepção de um sintoma inexistente ou a excitação autonômica de algum órgão
Integração cerebral	Enuncia que o processamento da informação corporal responsável pelos sintomas físicos estaria funcionalmente comprometida no cérebro, especialmente no tocante à integração (em especial, a inter-hemisférica)
Sensibilização	Parte do princípio, demonstrado em experimentos *in vivo*, de que determinados estímulos neurais, desde que aplicados de forma constante e regular, causam facilitação do mecanismo de transmissão desses mesmos estímulos. Esse princípio poderia ser aplicado a estímulos que sinalizassem sintomas físicos e comportassem mecanismos multicausais genéticos e ambientais (inclusive psicossociais, como vivências de maus-tratos na infância)

Uma problemática adicional, no que se refere aos transtornos somatoformes, está na própria nomenclatura, que é díspar entre as diversas especialidades médicas, em especial entre a psiquiatria e a medicina não psiquiátrica. Podem surgir inúmeras dúvidas. Por que a psiquiatria abandonou termos como *neurose* e *histeria*, de uso corrente na neurologia? É possível distinguir as síndromes de fadiga física e mental como a *psiquiátrica* neurastenia e a *clínica* síndrome da fadiga crônica? Qual a diferença entre uma determinada síndrome funcional e um transtorno somatoforme indiferenciado? Deve-se considerar a cefaleia tensional um sintoma de sofrimento somático isolado ou uma entidade clínica em si? Nos parágrafos a seguir, será feita uma descrição bastante resumida desta e de outras entidades nosológicas em sua perspectiva diagnóstica. Entretanto, nosso objetivo, neste capítulo, não é esgotar essas dúvidas. Para tal, seria necessário um trabalho extenso e certamente especializado em demasia.

Do ponto de vista prático, porém, há como avançar. Uma vez que o médico tenha um contato geral com os quadros clínicos dessas síndromes, ele poderá usá-las como grandes tendências a serem utilizadas para guiar seu pensamento clínico.

Sintomas isolados de sintomas físicos sem explicação médica

No caso de sintomas isolados, não se pode falar exatamente de um *quadro clínico*, pois se referem a sintomas que, em geral, não chegaram a ser reconhecidos como síndromes. Entretanto, como são comuns e associados a maiores gastos com saúde e inaptidão social, os sintomas SEM isolados ou em pequenos agrupamentos não

sindrômicos também merecem comentários.

Embora causem estorvos na vida daqueles que os apresentam e, por isso, precisam ser identificados e acolhidos, os sintomas SEM isolados ou em agrupamentos pequenos raramente estão associados a transtornos mentais, somatoformes ou não. Embora esses casos sejam relativamente pouco graves, o volume de sua apresentação os torna relevantes, em especial na atenção primária.

Transtornos mentais comuns

Outra parcela significativa da demanda em somatização que chega ao médico não psiquiatra não se enquadra nos *transtornos mentais comuns* (TMC). Estes representam os quadros menos graves e mais frequentes de transtorno mental, constituídos principalmente por quadros de *fobia*, *ansiedade* e *depressão menor*. Esses quadros, assim como o sofrimento psíquico, costumam também estar vinculados a condições psicossociais, porém já representam maior gravidade e necessidade de tratamento.

Os quadros clínicos desses transtornos estão descritos em outra parte desta obra. Resta apenas lembrar que, nos casos de somatização ligada a TMC, muitas vezes os clientes não fazem qualquer referência a sintomas de natureza *psicológica* na consulta, movidos, por motivos pessoais ou culturais, a comunicar seus sintomas físicos. Diversos sintomas que fazem parte das definições operacionais de TMC envolvem sintomas físicos, como taquicardia e dispneia (nos transtornos ansiosos) ou fadiga, e alterações de sono e apetite (nos transtornos de humor). Outros sintomas não fazem parte do diagnóstico, mas uma história de relato importante de qualquer um deles – independentemente da origem orgânica ou não – aumentou o risco para a ocorrência de TMC em uma amostra brasileira da população geral.[8] Alguns desses sintomas são: desmaios, dispneia, dores no peito, dores nos membros, formigamento, metrorragia, miastenia/fraqueza muscular, nó na garganta, poliúria, taquicardia e tonturas.

É, portanto, de grande importância que o clínico saiba suspeitar da presença, diagnosticar e estabelecer a conduta diante de quadros de depressão e ansiedade com apresentação somática.

Transtornos mentais específicos de somatização

Como mencionado anteriormente, existem categorias psiquiátricas especificamente voltadas à classificação de fenômenos de somatização e correlatos. Eles remetem a quadros nos quais o sofrimento somático é tão grave que os leva a entrar em contato com um especialista em saúde mental. Em geral, esses clientes são mais firmes em rejeitar a possibilidade de explicação psicossocial para suas aflições.

As duas principais classificações psiquiátricas apresentam divergências referentes a quais são esses transtornos e seus critérios operacionais. Neste capítulo, entre a 5ª edição do DSM (DSM-5), proposta pela Associação Americana de Psiquiatria, e a seção de transtornos mentais e de comportamento da CID-10, elaborada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), opta-se por apresentar os transtornos mentais como são vistos pela CID-10, já que esse é o sistema classificatório oficial no Brasil.[1,30] Não deixaremos, porém, de fazer alguns comentários sobre as diferenças entre ambas as classificações.

Na CID-10, fenômenos conversivos e dissociativos são agrupados em uma única categoria conjunta – *transtornos dissociativos* (*conversivos*). Em neurologia, eles são muitas vezes chamados, respectivamente, de *histerias dissociativas* e *conversivas*. A característica comum a ambos é a ocorrência de sintomas pseudoneurológicos. Classicamente, considera-se que são sintomas únicos, e a CID-10 – que habitualmente não se pronuncia quanto à etiologia – menciona explicitamente a presença de causas psicológicas para esses quadros. Ainda assim, a presença de um sintoma pseudoneurológico aumenta o risco para outros transtornos somatoformes.

Os sintomas conversivos simulam déficits neurológicos sensório-motores (Tabela 193.3). Entre eles, estão incluídas a paralisia, a hemiplegia, a ataxia, a anestesia, a surdez, a cegueira e a afonia conversivas (ou histéricas). No caso das dissociações, estão envolvidas funções superiores ou cognitivas. Assim, exemplos de quadros dissociativos compreendem desmaios, síncopes, convulsões, obnubilações, amnésias e afasias.

Em outra macrocategoria, a dos *transtornos somatoformes*, estão incluídas quase todas as outras categorias psiquiátricas de somatização, dispostas na Tabela 193.1. Na Figura 193.1 estão resumidas, na forma de fluxograma, orientações para diferenciar os diagnósticos somatoformes, conversivos e dissociativos, segundo a perspectiva psiquiátrica.

Tabela 193.3 Transtornos dissociativos (conversivos) segundo a CID-10 ou dissociativos segundo o

DSM-IV-TR que envolvam sintomas SEM.[1]

Transtornos dissociativos (ou dissociativo-conversivos) com sintomas físicos sem explicação médica	Código CID-10
Amnésia dissociativa: perda de memória não decorrente de transtorno mental orgânico, em geral de eventos estressantes	F44.0
Fuga dissociativa: jornada aparentemente propositada para longe de casa, com amnésia parcial ou total, não decorrente de transtorno orgânico (p. ex., epilepsia temporal)	F44.1
Estupor dissociativo: estupor sem transtorno físico ou psiquiátrico que possa explicá-lo, com evidência de eventos estressantes	F44.2
Transtornos motores dissociativos: qualquer tipo de ataxia, apraxia, acinesia, afonia, disartria, discinesia ou paralisia sem explicação médica com provável etiologia psicossocial	F44.4
Convulsões dissociativas: pseudoconvulsões com provável etiologia psicossocial	F44.5
Anestesia e perda sensorial dissociativas: anestesia, parestesia, cegueira, anosmia, surdez ou outra perda sensorial sem explicação médica com provável etiologia psicossocial	F44.6
Transtornos dissociativos (ou conversivos) mistos	F44.7
Transtorno dissociativo (ou conversivo) não especificado: sintomas dissociativos (ou conversivos) que causem comprometimento na vida diária sem preencher critérios para nenhum dos outros diagnósticos	F44.9

Não foram incluídos outros transtornos dissociativos – CID-10 – F44.8.

Por motivos históricos, o transtorno somatoforme mais estudado pela psiquiatria tem sido, pelo menos até o final do século 20, o menos frequente na população geral: o *transtorno de somatização*. Lamentavelmente, seu nome também é inadequado, pois traz a impressão de que simboliza todo o fenômeno, e, no entanto, representa verdadeiramente apenas a vertente mais grave da somatização. Primeiramente, o conceito e depois o nome foram criados para substituir a noção de *histeria*, que caiu em desgraça devido à sua formulação etiológica, considerada um tanto vaga e que abrange o normal e o patológico. A ideia foi agrupar de forma médica e operacional quadros graves de múltiplos sintomas de sofrimento somático que levavam à busca constante de auxílio médico, primeiro pelo nome de histeria, depois como *síndrome de Briquet* e, por fim, no DSM-III, transtorno de somatização. A favor do conceito existem diversos estudos que demonstram sua estabilidade no tempo, agregação familiar, presença de fatores de risco psicossociais e alterações em funções cerebrais. Pacientes com transtorno de somatização têm chances cinco ou mais vezes superiores de serem mulheres do que homens. Frequentemente apresentam comorbidades psiquiátricas, inclusive transtornos de personalidade. Costumam ser teatrais, querelantes, e negam com veemência possibilidades não médicas para seus sofrimentos. São intensos usuários de serviços médicos e, por vezes, psiquiátricos. Têm risco aumentado de serem submetidos a intervenções cirúrgicas, em especial pélvicas e abdominais. A prevalência do transtorno de somatização no ambiente ambulatorial é várias vezes maior que na população geral, exatamente em virtude de seu comportamento sistemático de atenção médica, chamado em inglês de *doctor shopping*. É importante acrescentar que, pela sua baixíssima prevalência, o transtorno de somatização desapareceu no DSM-5, sendo englobado, junto com a hipocondria e o transtorno somatoforme indiferenciado, que veremos adiante, no diagnóstico de transtorno do sintoma somático. É provável que a CID-11 siga um caminho semelhante.

A *hipocondria* ou *transtorno hipocondríaco* também se inclui entre os transtornos somatoformes. Apesar disso, sua característica principal não é o relato de sintomas SEM, que nela podem ocorrer, mas não são particularmente gritantes. Atualmente – pois o termo sofreu algumas alterações ao longo da história – hipocondria se traduz por um medo mórbido de adoecer ou estar doente. Comparações de dimensões psicológicas diferenciam claramente os hipocondríacos dos somatizadores. Enquanto o que caracteriza os últimos são os sintomas SEM, os primeiros

apresentam maior medo de adoecer e morrer. Não é absurdo aproximar o transtorno hipocondríaco do transtorno obsessivo-compulsivo, embora haja polêmica na inclusão total dele nessa categoria. Se utilizada essa metáfora, porém, pode-se entender o indivíduo hipocondríaco como uma pessoa atormentada por obsessões de estar doente e/ou adoecer, assolada por compulsões a procurar auxílio médico para tentar aliviar essas obsessões. O transtorno tem prevalência praticamente igual entre os sexos, o que o torna ímpar entre os transtornos somatoformes, classicamente associados a mais frequência ao sexo feminino. Na CID-10, agrupa-se à hipocondria o conceito de *dismorfofobia*, que é a ansiedade somática e o correspondente prejuízo social perante a ideia de uma deformidade física, que pode ser imaginária ou mínima.

Os outros dois transtornos somatoformes específicos estão relacionados com um ou poucos sintomas. O *transtorno doloroso somatoforme persistente*, ou *transtorno da dor somatoforme*, caracteriza-se pela presença de quadros álgicos, quase sempre monossintomáticos, sem lesão orgânica justificável e provável associação com fatores psicogênicos. Como a maioria dos transtornos somatoformes, é mais comum em mulheres. É um diagnóstico sutil, especialmente porque, na clínica da dor, mesmo quando considerada organicamente justificável, não são poucas as vezes em que simplesmente não se encontram marcadores biológicos em vários quadros dolorosos considerados *orgânicos*. Alie-se isso ao fato de que componentes subjetivos, cultural ou pessoalmente determinados, estão presentes em qualquer tipo de dor – mesmo quando há lesões demonstráveis – e se pode ter uma ideia de quão difícil é adentrar com confiança nesse campo. Na CID-10, por exemplo, a cefaleia tensional e a dor lombar crônica idiopática não estão classificadas como transtorno doloroso somatoforme, embora o critério para essa exclusão não seja claro, e sim, mais uma vez, determinado por história e tradição das diversas disciplinas.

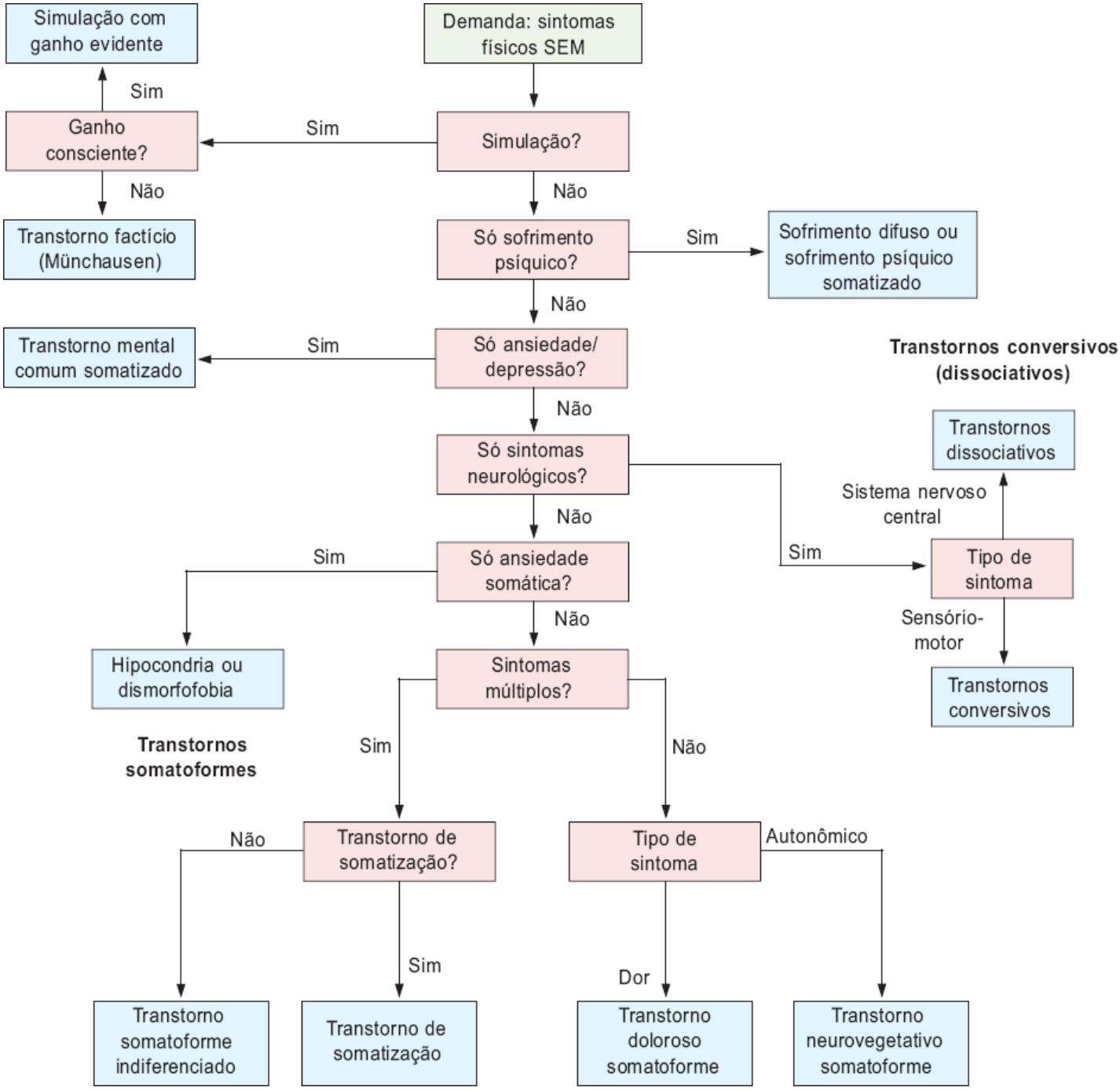

Figura 193.1 Fluxograma diagnóstico para demandas de sintomas físicos sem explicação médica (SEM) sob a perspectiva da psiquiatria. À parte dos quadros de simulação, qualquer uma das categorias pode estar associada a síndromes funcionais, já que seu sistema classificatório é independente (Tabela 193.4). Este fluxograma tem objetivo didático e não substitui o conhecimento dos critérios diagnósticos de cada categoria diagnóstica.

O *transtorno neurovegetativo somatoforme* foi criado para dar conta de antigos diagnósticos psicossomáticos que, algumas vezes, eram agrupados sob o nome de *neuroses neurovegetativas*, agora já em desuso. Entre esses diagnósticos está uma extensa lista de quadros funcionais: aerofagia, cólon irritável, diarreia, dispepsia, disúria, flatulência, hiperventilação, piloroespasmo, polaciúria, soluço, tosse, neurose cardíaca e gástrica, síndrome de Da Costa. Em geral, são quadros pouco ou monossintomáticos, ligados a um ou dois órgãos ou sistemas, traduzindo-se sintomaticamente por queixas neurovegetativas (p. ex., taquicardia, sudorese e tremores) ou queixas vagas associadas pelo doente a um determinado órgão ou sistema (p. ex., mal-estar abdominal, inchaço e dispepsia). Não pode haver evidências de lesão orgânica, mas não é exigida – embora na prática seja comum – associação com fatores psicossociais. Quadros com lesões evidenciáveis (p. ex., um processo inflamatório determinando um quadro de gastrite percebida em endoscopia) não podem ser classificados como transtornos neurovegetativos somatoformes. É notável a sobreposição de alguns exemplos desse diagnóstico com os de algumas síndromes funcionais. Os transtornos doloroso e neurovegetativo somatoformes desapareceram do DSM-5, incluídos no transtorno do sintoma somático, o deverá acontecer de maneira semelhante na CID-11.

Restam ainda as categorias somatoformes residuais. Na CID-10, elas são três. O *transtorno somatoforme*

indiferenciado, apesar do nome, representa especificamente um quadro somatoforme não descrito pelas outras categorias, polissintomático e causador de sofrimento e busca de auxílio médico, porém sem preencher os critérios extremamente restritos para transtorno de somatização. O transtorno somatoforme indiferenciado seria um transtorno de somatização mais brando, porém sem compartilhar da homogeneidade que a amostra de pacientes com transtorno de somatização costuma apresentar. Além do transtorno somatoforme sem outra especificação (SOE), a CID-10 ainda abre espaço para mais alguns quadros monossintomáticos não pertencentes a nenhuma das categorias mais específicas, na categoria *outros transtornos somatoformes*. Esses outros transtornos incluem, a saber, disfagia psicogênica (incluindo "bolo histérico"), dismenorreia psicogênica, prurido psicogênico, ranger de dentes e torcicolo psicogênico. A CID-10 não é clara sobre a razão pela qual esses transtornos somatoformes não são simplesmente incluídos na categoria *transtornos somatoformes SOE*.

Síndromes funcionais

As síndromes funcionais compreendem um grande número de quadros, alguns dos quais já vistos anteriormente. Foge ao alcance deste capítulo descrevê-los exaustivamente, inclusive pelo quadro clínico de algumas delas estar exposto em outros capítulos. Iremos nos ater às três principais: a *síndrome da fadiga crônica*, a *fibromialgia* e a *síndrome do intestino* – ou *cólon* – *irritável*. Existe polêmica na literatura médica se essas síndromes são, de fato, expressões de quadros SEM. No caso da síndrome da fadiga crônica há defesas radicais no sentido de uma etiologia pós-viral contestada por outros tantos autores. A fibromialgia, por outro lado, tem diversas entidades representativas dos pacientes e familiares, principalmente no mundo anglo-saxão, que defendem que ela seja um quadro orgânico.

Os critérios operacionais para essas síndromes, dispostos na Tabela 193.4, não foram elaborados por psiquiatras.[31-33] Um exame mais detalhado constata que não há qualquer sintoma explicitamente psiquiátrico entre eles. No entanto, a ocorrência de tais queixas identifica indivíduos que apresentam alta prevalência de transtornos mentais ou quadros mentais subsindrômicos. De fato, alguns estudos classificatórios não conseguem evidenciar claramente as três síndromes como independentes no perfil de seus sintomas. Por outro lado, parece haver quadros *puros*, típicos, de síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e síndrome do intestino irritável, embora excepcionais.

Tabela 193.4 Critérios diagnósticos atuais de três síndromes funcionais de relevâncias clínica e teórica: síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e síndrome do intestino irritável.[31-33]

Síndrome da fadiga crônica (Centers for Disease Control and Prevention [CDC])	Critérios diagnósticos maiores (ambos necessários): • Fadiga persistente ou recorrente por 6 meses, sem melhora com repouso no leito e com redução significante da atividade diária • Outras condições clínicas excluídas
	Critérios diagnósticos menores (quatro presentes por 6 meses): • Garganta inflamada • Linfonodos cervicais ou axilares dolorosos • Esquecimento ou dificuldade de memória • Mialgias ou desconforto muscular • Artralgia migratória não inflamatória (sem edema ou eritema) • Cefaleias novas e generalizadas • Sono insatisfatório (não revigorante) • Cansaço generalizado após exercício persistindo por 24 h
Fibromialgia (American College of Rheumatology)	Dor generalizada nos quatro quadrantes do corpo por, no mínimo, 3 meses
	Maciez ao exame físico de pelo menos 11 de 18 pontos dolorosos (*tender points*) à digitopressão em músculo, junção tendão-músculo, coxim gorduroso ou bursa,

	distribuídos em todo o corpo (testar cada ponto bilateralmente): • Dois em cada braço (um no tendão supraespinado; outro a 2 cm distalmente do epicôndilo lateral do cotovelo) • Um em cada lado do tórax (na junção costocondral da segunda costela) • Dois em cada perna (um posteriormente à bursa trocantérica do fêmur; outro no coxim gorduroso medial do joelho) • Dois em cada lado da cabeça e do pescoço (um na inserção do músculo suboccipital; outro na coluna cervical baixa, no espaço intertransverso anterior C5-C7) • Um em cada ombro (no ponto medial da borda superior do músculo trapézio) • Um em cada nádega (na região lateral superior, no músculo)
Síndrome do intestino irritável (critérios de Roma II)	Dor ou desconforto abdominal recorrente por pelo menos 3 dias/mês nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico, associado a duas ou mais das seguintes opções: • Melhora com evacuação • Início associado a uma mudança na frequência de fezes • Início associado a uma alteração na forma (aparência) de fezes

É diante da alta comorbidade psiquiátrica e da falta de qualquer evidência consistente de alterações orgânicas – além das que costumam estar presentes em transtornos mentais – que se têm aproximado, nos últimos anos, as síndromes funcionais mais comuns dos fenômenos SEM. No entanto, não existe ainda um retrato geral confiável sobre a real validade de tais quadros dentro dessa perspectiva.

Simulação não é sintoma físico sem explicação médica

Um ponto fundamental na discussão sobre sintomas sem explicação médica é a distinção entre sintoma SEM e simulação. No sofrimento somático, a pessoa não tem consciência sobre a natureza da geração de suas queixas, ou, se tem, não deixa de senti-las. Muitas vezes existem ganhos inconscientes que promovem a manutenção do quadro, mas é importante ter em mente que o indivíduo sente, de fato, os sintomas SEM que relata.

Por outro lado, o simulador tem consciência de que as queixas que apresenta não são reais – mais do que isso: são inexistentes. Não há, simplesmente, queixas, apenas o relato delas. As motivações para isso são variadas. Certamente, no caso das simulações, a principal causa é a busca consciente de vantagens trabalhistas, familiares ou financeiras. Sinais de nervosismo, recusa em dar mais informações e relatos contraditórios são alguns dos sinais que indicam a possibilidade de simulação. Em alguns casos, entretanto, a distinção é difícil e exige grande capacidade de observação e certa experiência por parte do clínico.

Outro quadro de simulação bastante raro é chamado de *transtorno factício* (ou *síndrome de Münchausen*). Pessoas com esse diagnóstico apresentam uma tendência peculiar a simular quadros de doenças físicas e mentais conscientemente com o objetivo mórbido de receber intervenções médicas, em especial internação – mas, por vezes, chegando à mesa de cirurgia. Tal obsessão chega a ponto de levar o paciente a ter danos físicos, o que não o impede de seguir simulando, muitas vezes estudando livros médicos para atuar com maior perfeição. Tais quadros são considerados transtornos mentais pelo fato de o indivíduo não ter liberdade quanto à sua decisão de simular e por se levar, frequentemente, a danos físicos e sociais.[34]

Desordem diagnóstica no campo da somatização

Como se pode perceber, há poucas coisas totalmente claras na área do sofrimento somático. Há extensas comorbidades, dúvidas diagnósticas e evidentes inconsistências. No entanto, embora esse fato já venha sendo indicado pelos estudiosos do assunto há mais de 20 anos, mudanças efetivas só começaram a surgir no diagnóstico psiquiátrico a partir de 2013, com o DSM-5, e deverão se estender à CID-11. Por um lado isso parece estar associado à própria natureza do fenômeno de somatização, subproduto inevitável da divisão mantida entre sintomas

físicos e mentais na contemporaneidade. Por outro, é inegável a falta de diálogo entre a psiquiatria e as diversas especialidades médicas, e entre as especialidades entre si, sobre esses fenômenos. Há evidências de que os padrões dos relatos de sintomas SEM são frequentemente inespecíficos e corroborariam diversos diagnósticos dependendo do enfoque de quem entrevista o indivíduo. Isso, é claro, sem falar na sobreposição entre diagnósticos *psiquiátricos* e *não psiquiátricos*.

Do ponto de vista diagnóstico e, mais que isso, terapêutico, como sobreviver a toda essa confusão? A melhor solução é, por alguns instantes, esquecer as síndromes e os sintomas e olhar para o paciente. É importante entender quais os determinantes sociais, mentais e clínicos associados; para isso, é necessário perguntar de maneira clara e hábil a respeito. Vejam-se, a seguir, quais medidas terapêuticas podem ser alcançadas.

Medidas terapêuticas

O manejo terapêutico de um paciente somatizador deve centrar-se em dois eixos principais: a identificação de um possível quadro subjacente e a atenção à relação médico-paciente.[35,36]

Quanto ao primeiro caso, é importante a capacidade de identificar o que subjaz a uma queixa de sofrimento somático. Pode ser um problema com o patrão ou com o cônjuge. Pode ser um quadro depressivo de moderada gravidade e longa evolução. Pode ser um quadro grave de transtorno somatoforme. Pode ser uma ansiedade hipocondríaca intensa. Como há muitas opções, fica difícil nomear todas com propostas correspondentes de tratamento.

No entanto, além da leitura cuidadosa do *decálogo terapêutico* que resume condutas importantes ao contato com pacientes somatizadores (Tabela 193.5), vale a pena frisar alguns pontos.[36] Em primeiro lugar, um clínico deve saber fazer uso de recursos não medicamentosos em prol de seus clientes com sofrimento psíquico. Isso dependerá muito das condições pessoais e socioeconômicas do paciente, mas pode incluir, por exemplo, exercício físico, medidas dietéticas, atividades comunitárias, participação de organizações sociais (igrejas, associações, voluntariado). Serviços de saúde de atenção básica ou ambulatórios podem organizar grupos temáticos que incluam pessoas que necessitem de autoexpressão e tenham características em comum (grupos de terceira idade, gestantes, adolescentes, mulheres dependentes de benzodiazepínicos etc.). É importante frisar que tais grupos focam-se em convivência e não necessariamente em psicoterapia. Para eles, se a presença de um psicólogo ou outro profissional habilitado em saúde mental não é indesejável, tampouco é imprescindível.

Tabela 193.5 Decálogo do manejo terapêutico de pacientes com quadros de somatização.[36]

1	Vigiar-se para evitar pensamentos do tipo “esse paciente não tem nada” ou “esse paciente está aqui só para me aborrecer”. Lembrar-se: somatizadores não são simuladores – eles não sabem que não têm doenças físicas
2	Não se referir ao paciente que somatiza como “poliqueixoso”, “piti”, “distúrbio neurovegetativo” ou outros rótulos dessa natureza, que evitam a aproximação do clínico com a experiência de vida de seu cliente
3	Ao explicar para um paciente que ele está apresentando uma somatização, usar com cuidado expressões psicológicas e psiquiátricas, pois pode haver rejeição. Tentar acolher o paciente, adaptando a visão que ele apresenta do problema para explicar o que está ocorrendo, sem ocultar o fato de que não há evidências de doença orgânica
4	Não mentir para o paciente. Se for identificado um quadro de somatização, evitar induzir a ideia de que o cliente esteja acometido de condição puramente orgânica, pois isso pode piorar o prognóstico futuro e reduzir as chances de um tratamento eficaz
5	Evitar pedir exames desnecessários. Se já houver certeza de que não há doença física, exames não devem ser usados como “provas” de sanidade física. Casos leves de somatização tenderão a se assegurar apenas com uma palavra cuidadosa. Casos difíceis não acreditarão na eficiência dos exames

6	Manter-se alerta para os casos de sofrimento psíquico sem transtorno mental. Na maior parte das vezes, esses pacientes necessitarão apenas de um ambiente acolhedor, um ou dois retornos e medidas psicossociais. Controlar-se para não medicalizar o sofrimento humano normal
7	Estar atento para apresentações somáticas de depressão e ansiedade (TMC), encaminhando ou tratando os casos suspeitos. Lembrar que casos leves de TMC também podem ser tratados sem medicamentos, por meio de medidas psicossociais
8	Olhar o paciente de maneira abrangente, tentando entender com clareza quais são suas demandas explícitas e implícitas. Quanto mais se compreender o universo do cliente, melhor será a atenção dispensada e menor será o sofrimento do clínico
9	Ter conhecimento de técnicas de comunicação e empatia na relação médico-paciente
10	Procurar agendar consultas mais prolongadas com pacientes que somatizam, porém com tempo rigorosamente delimitado, em vez de encontros fortuitos, rápidos e repetitivos, que não possibilitam abordagens psicossociais, cansam o clínico e não são eficazes para o cliente

No caso da identificação de transtornos mentais comuns, como a depressão e os transtornos de ansiedade, é conveniente notar que os casos mais leves também podem e devem ser tratados com medidas psicossociais. No caso da indicação de tratamento psicofarmacológico, há a possibilidade de tratamento pelo próprio generalista ou médico não psiquiatra, desde que tenha conhecimento adequado. Se o caso for mais preocupante, o que inclui os casos graves de ansiedade e depressão, e algumas apresentações dos transtornos dissociativos (conversivos) e dos transtornos somatoformes, um profissional ou equipe de saúde mental deve ser acionado. Idealmente, isso deverá ser feito por meio de interconsulta e no próprio ambiente onde o clínico está atendendo o cliente.

Quanto ao eixo da relação médico-paciente, é fundamental que um paciente com quadro de somatização continue a ser atendido pelo seu médico não psiquiatra tanto quanto possível, mesmo após encaminhamento para tratamento específico na saúde mental. Isso lhe assegurará que suas necessidades *orgânicas* não ficarão descobertas e reforçará o vínculo terapêutico, o que pode ser extremamente importante no cenário da atenção primária, após alta do serviço secundário de saúde mental. Se o cliente não deixar de ser visto pelo clínico, sua alta da saúde mental não terá como consequência uma *contrarreferência pós-alta*, e sim o fim de um tratamento especializado, com manutenção do acompanhamento anterior, sem solução de continuidade: uma evidente vitória terapêutica.

Em alguns casos graves de somatização há recusa quase absoluta de se aceitar um quadro psicossocial, e um encaminhamento ao psiquiatra ou ao psicólogo pode pôr tudo a perder, fazendo o cliente procurar um novo clínico e começar a trajetória de consultas e exames desnecessários outra vez. Também nesses casos o foco do tratamento deve ser no consultório ou enfermaria do médico não psiquiatra, idealmente com a intervenção da saúde mental no mesmo cenário. Nos casos em que isso não for possível, há a necessidade de se construir um vínculo de confiança com esses pacientes – o que nem sempre é fácil – para um posterior encaminhamento.

Uma recomendação final para o tratamento de pacientes com quadros de somatização, qualquer que seja a gravidade, é evitar o atendimento fortuito e não marcado causado por ansiedade somática. Tais pacientes devem, nos limites do bom senso, ser instados a utilizar horários marcados; de preferência, especialmente nos casos mais graves, marcar consultas regulares (semanais, quinzenais) em horários que possibilitem maior tempo de expressão para o cliente, dentro de um tempo a ser comunicado ao paciente pelo clínico no início da consulta e que deve ser rigorosamente respeitado. Com isso, o paciente para de ter ganhos secundários ao chegar em horários não marcados e é recompensado se chegar na hora certa. Embora essa estratégia, em um primeiro momento, possa trazer aparente prejuízo de tempo ao médico, ela é mais eficiente e provavelmente ocupa menos tempo que os atendimentos breves não programados. Com o tempo, o horário das consultas poderá ser reduzido e a sua duração diminuída, sem prejuízo para o tratamento do paciente.

Prognóstico

O prognóstico de grande parte dos quadros SEM – que são os que se apresentam na atenção primária – é

benigno, pois se trata de casos autolimitados. Os outros casos de sofrimento somático frequentes, porém de natureza mais duradoura, e que revelam um estilo *somatizador* de personalidade e/ou síndromes funcionais, podem ter cursos mais duradouros e algo incapacitantes, embora de comprometimento social em geral moderado. Já nos casos dos transtornos somatoformes e de síndromes funcionais mais graves e que se tornaram crônicas, o prognóstico é mais reservado e frequentemente há dificuldades de se levar uma vida normal, em especial no transtorno de somatização, que costuma estar associado a grande impedimento no desempenho social. Vale mencionar ainda que existe a possibilidade de intensos sintomas SEM com remissão espontânea, inclusive quadros conversivos/dissociativos em momentos de vida com grande carga emocional.

É lícito acrescentar, por fim, que, em todos os tipos de sintomas físicos sem explicação médica, a função do médico, aliado ou não ao especialista em saúde mental, é fundamental para a recuperação e/ou minoração sintomatológica dos seus pacientes. É sua obrigação, como clínico, estar atento a eles e tentar compreendê-los da maneira mais abrangente possível.

Capítulo 194

Transtornos Psicóticos

Débora Pastore Bassitt e Salma Rose Imanari Ribeiz

Introdução

Segundo a 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10),[1] os transtornos psicóticos são aqueles nos quais alucinações, delírios, pensamento e discurso desorganizado e/ou alterações grosseiras do comportamento, como agitação, hiperatividade ou retardo psicomotor e catatonia, são característicos. Transtornos psicóticos podem ser primários ou secundários a medicações e substâncias psicoativas e a doenças clínicas e cerebrais. Neste capítulo serão abordados os transtornos psicóticos primários; os secundários serão descritos em outros capítulos.

A esquizofrenia é o transtorno psicótico clássico e mais prevalente. É descrita como uma das piores doenças que afetam a humanidade, em termos de custos pessoais e econômicos. Seu início é precoce, a evolução é crônica e ocasiona incapacidades funcionais. Os outros transtornos incluídos neste capítulo são o esquizoafetivo, o delirante persistente e os transtornos psicóticos agudos e transitórios.

Esquizofrenia

Apesar de existirem relatos de alterações mentais que atualmente seriam consideradas esquizofrenia desde a Antiguidade, descrições claras só começaram a ser feitas no final do século 18, cem anos antes de sua conceituação. Vários autores contribuíram para a construção do seu conceito, sendo os principais Kraepelin, Bleuler e Schneider. Enquanto Kraepelin considerava a piora progressiva das habilidades cognitivas e pragmáticas a característica principal da *dementia praecox*, Bleuler, que criou o termo esquizofrenia, enfatizava a perda da associação entre as funções psíquicas. Por outro lado, Schneider descreveu sintomas psicóticos que seriam característicos da esquizofrenia.

A ambiguidade e a confusão causadas pelas diferenças não resolvidas entre esses conceitos levaram à criação de critérios diagnósticos, que são importantes tanto para a pesquisa como para a clínica. Uma vez que a esquizofrenia é reconhecida por suas manifestações clínicas, já que sua etiologia não é completamente estabelecida, ela é definida pela combinação de sintomas, pelo seu curso ou por uma associação destes. Os critérios diagnósticos mais usados atualmente são a CID-10 da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1] e o texto revisto da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) da Associação Americana de Psiquiatria,[2] que combinam conceitos dos vários autores para definir esquizofrenia e são bastante semelhantes.

Epidemiologia

O risco de desenvolver esquizofrenia durante a vida é de cerca de 1% e a incidência é de 10 a 70 casos novos por 100 mil pessoas por ano. A prevalência é bem maior que a incidência porque a esquizofrenia é crônica. Esses números variam pouco ao redor do mundo, com exceção de alguns lugares isolados onde há maior ocorrência de casos. Sua prevalência é maior que várias outras doenças crônicas, como diabetes e esclerose múltipla. Por ser crônica e incapacitante, o custo global de seu tratamento para a sociedade é alto. A apresentação clínica também é similar, apesar de diferenças de linguagem, cultura, religião e grau de urbanização. A doença geralmente tem início entre 18 e 40 anos, mas pode ocorrer na infância ou em idosos. Homens e mulheres apresentam a mesma frequência, porém as mulheres costumam ter melhor prognóstico nas fases iniciais da doença, com maior taxa de remissão, melhor desempenho social e menos sintomas negativos, além de apresentarem melhor resposta ao

tratamento com antipsicóticos. Há maior prevalência entre pessoas mais pobres nas áreas urbanas, que parece decorrer das perdas funcionais da esquizofrenia, produzindo desemprego e pobreza. Similarmente, maior prevalência em solteiros pode refletir os efeitos da doença ou dos sintomas prodrômicos no funcionamento social, dificultando a construção de um relacionamento. Outros fatores de risco incluem complicações obstétricas e presença de familiar com esquizofrenia; o uso abusivo de substâncias precipita os surtos.

Etiologia

Existem evidências de que a esquizofrenia é uma doença cerebral na qual aspectos determinados geneticamente e lesões causadas por traumas e infecções levam a uma vulnerabilidade neurológica. Em virtude desta, os pacientes ficam sujeitos às manifestações da doença na vigência de fatores de estresse ambiental (uso de substâncias psicoativas e estressores psicossociais). Nesse modelo, chamado de estresse-vulnerabilidade, a remissão e a recorrência dos sintomas são vistas como produtos da interação entre a vulnerabilidade neurológica e os estressores ambientais.[3]

Vulnerabilidade neurológica

A vulnerabilidade neurológica é determinada por vários fatores que podem estar presentes ou não em cada paciente, isoladamente ou em associação. Há evidências do papel de predisposição genética, complicações obstétricas e infecções virais do sistema nervoso central (SNC).

Os marcadores dessa vulnerabilidade são vários e nenhum é ubíquo nem patognomônico. Incluem alterações estruturais, de neurotransmissão, neurofisiológicas, psicológicas e comportamentais.

Genética

A influência da transmissão genética na esquizofrenia foi estabelecida a partir de dados epidemiológicos de estudos com famílias de esquizofrênicos e com gêmeos, e mais recentemente com estudos de ligação (*linkage*). O modo de transmissão provavelmente é poligênico.

De acordo com dados epidemiológicos, o risco de desenvolver esquizofrenia durante a vida aumenta de acordo com a maior proximidade genética com o indivíduo afetado.[4] A influência da transmissão genética na esquizofrenia também foi confirmada com estudos de gêmeos e adoção, nos quais é possível distinguir a influência dos genes e do ambiente. Esses estudos mostram risco de 13% de desenvolvimento de esquizofrenia se um pai biológico tem esquizofrenia, ao passo que os filhos adotados por esquizofrênicos têm risco igual ao da população em geral.[4] Estudos comparando gêmeos mono e dizigóticos com um dos pares afetados mostram que a porcentagem de concordância (*i. e.*, o outro gêmeo também afetado) é de cerca de 48% para monozigóticos e 9% para dizigóticos. Esses estudos mostram que a esquizofrenia é determinada geneticamente, mas não totalmente, pois se o fosse, a concordância em monozigóticos seria de 100%, ficando evidente a importância de outros fatores na gênese da doença.

Vários genes associados à esquizofrenia foram identificados recentemente, com evidências mais consistentes de plausibilidade biológica, ligação ao *locus* do gene e expressão alterada na esquizofrenia em relação a:

- *Neuregulin*: gene crítico no desenvolvimento neuronal
- *Dysbindin*: gene que produz proteína que controla receptores e proteínas transdutoras de sinais
- *Catechol-O-methyl transferase*: gene responsável pela catalisação da metilação de catecolaminas
- *Regulator of G-protein signaling 4*: gene que produz proteína que modula sinalização de receptores de dopamina, acetilcolina e glutamato.[5]

Fatores ambientais

Fatores ambientais parecem influir no aparecimento ou desencadeamento da esquizofrenia a partir da vulnerabilidade determinada geneticamente.

Complicações obstétricas e infecções virais durante a gestação

Complicações obstétricas em geral, causadoras de anoxia cerebral, tanto no parto como durante a gestação, são

mais frequentes nos esquizofrênicos. Infecções virais no segundo trimestre da gestação também aumentam o risco para esquizofrenia. Esses dois fatores, infecção viral e complicações obstétricas, podem influir no desenvolvimento cerebral por impedirem o desenvolvimento normal do sistema límbico, especialmente hipocampo, e também da rede pré-frontal.[6] As alterações do neurodesenvolvimento ficam quiescentes até a adolescência, quando as áreas cerebrais comprometidas passam a ser mais solicitadas; nesse momento, os sintomas da doença despontam.

Marcadores biológicos

Nos estudos com ressonância magnética são encontradas alterações estruturais no cérebro de pacientes com esquizofrenia. Há aumento de ventrículos laterais (44 a 36%) e redução do volume total do cérebro (3%). Outras alterações encontradas, especialmente em exames de ressonância magnética (RM), são anomalias sutis nas estruturas límbicas, como redução de tamanho dessas estruturas, particularmente de lobo temporal e hipocampos (9 e 6%, respectivamente). Estudos de segmentação sugerem que a substância cinzenta está reduzida, mas que a substância branca pode estar até aumentada.

Estudos anatomopatológicos confirmam esses achados e também mostram alterações na citoarquitetura dessas áreas. As regiões límbica e temporal são responsáveis pelo processamento de estímulos externos e internos, alterado na esquizofrenia. Outras áreas cerebrais alteradas na esquizofrenia são os lobos frontais, particularmente as estruturas do córtex pré-frontal dorsolateral, área responsável pela iniciativa e planejamento. Estudos de fluxo sanguíneo cerebral mostram redução do metabolismo do córtex pré-frontal.[7]

Quanto a alterações na neurotransmissão, a partir do mecanismo de ação dos antipsicóticos, que têm em comum o bloqueio de receptores dopaminérgicos cerebrais, foi elaborada a hipótese de disfunção dopaminérgica da esquizofrenia. Observa-se correlação entre afinidade das medicações ao receptor D_2 *in vitro* e a dose utilizada na prática clínica habitual. Outros receptores dopaminérgicos (D_1, D_3, D_4 e D_5) estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e são alvos da ação de antipsicóticos de nova geração. Sabe-se também que outros sistemas de neurotransmissão, principalmente o serotoninérgico, estão implicados na esquizofrenia. Muitos dos novos antipsicóticos são bloqueadores do sistema serotoninérgico (principalmente receptores 5 HT_{2A}) e, em menor intensidade, dos receptores D_2.[8]

Outras evidências de alterações biológicas na esquizofrenia são as alterações cognitivas, como o prejuízo da memória verbal global, da atenção, da fluência verbal e do quociente de inteligência global em 61 a 78% dos pacientes. Essas deficiências se refletem psicológica e comportamentalmente como competência social prejudicada, prejuízo cognitivo ou distorção sensorial. Prejudicam os funcionamentos sociais, acadêmicos e vocacionais antes do início dos sintomas e limitam a recuperação funcional uma vez que a doença se estabelece.[9] Esses déficits podem afetar parentes de esquizofrênicos, indicando vulnerabilidade à doença.

Estressores ambientais

Os eventos de vida estressantes podem desencadear o início ou a recorrência dos sintomas em pessoas vulneráveis. Esses eventos, que podem ser agradáveis ou desagradáveis, são mais frequentes antes do início da doença do que em população controle na mesma época. São exemplos eventos de vida estressantes como final de relação, deixar a casa para o alistamento militar, trabalho ou faculdade e estressores biológicos, como uso abusivo de substâncias. Relações familiares estressantes podem causar ou resultar de exacerbação frequente da doença.[10] Fatores protetores que podem diminuir o efeito do estresse na formação dos sintomas são a reabilitação e o serviço de apoio na comunidade e a psicoterapia individual e familiar.[11]

Quadro clínico

História natural

Pacientes que desenvolvem esquizofrenia podem ter personalidade e funcionamento pré-mórbidos normais ou, com alguma frequência, ser isolados, com poucos amigos, com preferência por ocupações solitárias e comportamento excêntrico. O início da doença ocorre geralmente na adolescência ou no adulto jovem, e costuma ser insidioso. O paciente pode tornar-se mais introvertido e isolado, com déficits cognitivos (atenção), e deixa de lado suas atividades e contatos. Meses ou anos depois, aparecem as alucinações e os delírios. O início pode ser também abrupto, em geral após evento estressante ou uso de substâncias psicoativas, com aparecimento súbito de delírios e

alucinações.

A história natural da esquizofrenia segue por fases. Na fase pré-mórbida, o funcionamento é normal e os fatores de risco e vulnerabilidade podem ser detectados. Na fase prodrômica, que geralmente dura 2 a 5 anos, há comprometimento do funcionamento e sinais e sintomas inespecíficos, como alterações do sono, ansiedade, irritabilidade, desorganização, desconfiança e isolamento. Deficiências comportamentais como falta de atenção e deterioração do funcionamento social aparecem antes da doença, sinalizando a descompensação.

No início da doença aparecem os sintomas característicos, divididos em sintomas positivos (delírios e alucinações), desorganização (do pensamento e comportamento) e sintomas de déficit ou negativos (anedonia, isolamento, apragmatismo, pobreza de discurso e embotamento afetivo).

Na fase intermediária, os períodos sintomáticos podem ser contínuos ou episódicos. Nesse caso, há piora dos sintomas de déficit e cognitivos depois de cada episódio, com declínio progressivo. Dos pacientes com um episódio, 80% têm outro em 5 anos.[12]

Na fase final, o padrão da doença se estabelece com níveis de incapacidade estáveis ou até melhoras tardias. Durante os primeiros 5 anos o funcionamento pode piorar e as habilidades sociais e de trabalho podem decair, com progressiva negligência do autocuidado. Podem se desenvolver alterações de movimento do tipo discinesia em pacientes com sintomas de déficit e alterações cognitivas, mesmo sem medicação.

A mortalidade de pacientes com esquizofrenia é quatro vezes maior que na população em geral. Ela é alta em virtude da maior prevalência de suicídio, acidentes e morte por doenças clínicas. Cerca de 30% dos pacientes tentam suicídio, e cerca de 4 a 10% morrem. Pacientes com tipo paranoide e melhor funcionamento têm maior risco de suicídio, por terem melhor crítica sobre as perdas. A mortalidade por doenças clínicas é elevada; as principais causas são doenças cardiovasculares, infecções e doenças respiratórias, pois os pacientes têm alta prevalência de fatores de risco para essas doenças (obesidade, tabagismo, sedentarismo), não se queixam ou comunicam mal os sintomas, além de não aderirem ao tratamento clínico.

A esquizofrenia é um fator de risco moderado para comportamento violento, e este é muito menor que o ligado ao uso abusivo de substâncias. Ameaças de violência e explosões mais brandas de agressividade são muito mais comuns que comportamento perigoso quando um paciente “obedece” a vozes alucinatórias ou ataca um perseguidor imaginário. Pacientes com esquizofrenia podem aparecer em prontos-socorros com ameaças de violência para obter comida, abrigo ou cuidado médico. Observou-se que atos violentos são mais comuns no início do tratamento e consistem em agressões verbais, agressões contra objetos, agressões leves contra outras pessoas e autoagressões.[13] Uma avaliação completa e contínua do risco de agressividade e suicídio deve ser incluída no tratamento desses pacientes.

Sinais e sintomas

Sintomas positivos (alucinações e delírios) e desorganização são característicos da fase inicial e das exacerbações. As alucinações consistem em uma percepção sem objeto. Vêm de dentro, apesar de o sujeito reagir como se fossem percepções verdadeiras, vindas de fora. As formas mais comuns de alucinações na esquizofrenia são as alucinações auditivas, que podem ser elementares, em forma de ruídos, fazendo parte da base de alguns tipos de delírio (p. ex., o paciente é vítima de alguma máquina que o espiona, tortura ou controla seus pensamentos). Alucinações em forma de vozes são características de esquizofrenia e, na maioria dos casos, ocorrem em algum estágio da doença. As vozes podem dar ordens (alucinações imperativas), falar do paciente na terceira pessoa e comentar seus atos. Com frequência são maldosas e críticas (p. ex., pacientes são xingados ou ridicularizados pelas vozes). Raramente são amigáveis e confortantes e não perturbam o paciente. Os pacientes explicam as vozes de diferentes modos: como resultado de telepatia, rádio, televisão, ondas atômicas; como vindas de partes de seu corpo (do peito ou da garganta); ou atribuídas a pessoas reais no meio. Na esquizofrenia, alucinações visuais são raras, mas olfatórias e gustativas ocorrem com certa frequência. Alguns pacientes dizem que cheiram gás e que seus inimigos os envenenam injetando gás onde eles estão ou sentem gosto de veneno na comida. Também existem alucinações sensoriais: sensações de calor, eletricidade, sexuais (homens reclamam de ereções e orgasmos forçados; mulheres, de estupro e abuso sexual) e de dor profunda (em pacientes crônicos).[3]

Outra alteração que aparece na fase aguda são os delírios, crenças falsas inabaláveis de origem mórbida que estão fora do contexto cultural e social do paciente. No início da esquizofrenia ocorrem as experiências delirantes primárias. Entre elas está o humor delirante: o paciente sabe que algo que tem relação com ele está acontecendo à

sua volta, mas não sabe o que é; sente-se ansioso, inseguro e inquieto. É comum o significado do humor delirante tornar-se óbvio quando ocorre uma ideia delirante súbita ou uma percepção delirante. Uma segunda forma de experiência delirante é a percepção delirante: trata-se da atribuição de novo significado, em geral autorreferente, para um objeto normalmente percebido (p. ex., uma pessoa pega um biscoito e isso significa que ela acha que o paciente é homossexual). Uma vez que as experiências delirantes primárias ocorrem, elas são integradas em um sistema. A sistematização dos delírios é variável, isto é, vai da presença de um delírio básico primário com o restante do sistema construído sobre ele, sem inconsistências, até um conjunto de ideias delirantes sem ligação entre si. Pacientes com início precoce têm maior devastação da personalidade e delírios mais incoerentes e desintegrados.[3]

O conteúdo dos delírios depende do contexto social e cultural. Pode ser de autorreferência, quando o paciente sabe que as pessoas falam dele, o caluniam e o espionam. Quando ocorre, pode ser difícil determinar a presença concomitante de alucinações. No delírio de perseguição, os perseguidores podem ser pessoas definidas no meio, como membros da família, vizinhos e amigos; ou ser organizados em grupos, como comunistas, judeus, maçons e macumbeiros. Alguns pacientes acreditam que eles ou sua família correm perigo (por alucinações que avisam ou por estranheza vista nos parentes) ou estão sendo torturados. Outros dizem que estão sendo roubados ou privados de sua herança. Ocorrem também delírios de influência, resultados das experiências de passividade que ocorrem na esquizofrenia. O paciente sente que suas atividades estão sob o controle de algum poder externo. Essas experiências são explicadas como resultado de hipnotismo, bruxaria, possessão demoníaca, ondas de rádio e TV, celular e internet. Outros delírios que podem ocorrer são os de ciúmes, erotomania, e os mais raros de grandeza, hipocondríaco, envenenamento e culpa.[3] Apesar da convicção nos delírios, os pacientes nem sempre agem de acordo com eles. Durante o quadro agudo, o paciente pode atacar seus perseguidores alegados, mas em geral isso não acontece. Atos violentos de pacientes esquizofrênicos crônicos internados costumam ser leves e sem consequências sérias; envolvem partes do corpo, principalmente as mãos (socos e tapas), e são direcionados a pessoas próximas.

Além de delírios e alucinações, podem ocorrer fenômenos de passividade na fase aguda. O paciente sente que seus pensamentos estão sob o controle de um agente externo ou de que outros leem ou roubam suas ideias ou inserem ideias novas. Por vezes acham que algo controla seus atos. Em todas essas experiências a interpretação geral é de que há quebra do limite entre o eu e o mundo externo (alteração na consciência do eu).[3]

Além desses sintomas, ocorrem alterações de humor e afeto. O tônus afetivo pode estar diminuído, com uma inabilidade de sentir ou, pelo menos, expressar emoções mais profundas, bem como inabilidade de sintonia com o entrevistador. Nesse caso, a face é inexpressiva, imóvel e quase não há contato visual. O afeto também pode estar incongruente, com risos imotivados ou outras manifestações afetivas inapropriadas.[3]

O comportamento como um todo também fica comprometido, com apatia, isolamento e atitudes bizarras. O paciente pode apresentar estereotipias, que são movimentos sem sentido repetidos (como movimentar o tronco para frente e para trás), e maneirismos, que são movimentos usuais realizados de maneira particular (como dar voltas com as mãos antes de beber água). Pode chegar a um extremo de alteração de comportamento na catatonia, com mutismo, estupor (ficar paralisado) e posturas bizarras acompanhadas de obediência automática (o paciente obedece a qualquer pedido) e flexibilidade cérea (manutenção de posturas bizarras induzidas pelo examinador). A anedonia (falta de capacidade de sentir prazer) pode se refletir como falta de interesse pelas atividades, com grande parte do tempo gasta em atividades sem sentido.[3]

Também ocorrem alterações no pensamento, como perda da associação lógica entre as frases e entre perguntas e respostas. Em um estágio extremo pode haver total falta de conexão entre as palavras. Os pacientes também usam palavras com outros sentidos ou criam palavras novas, os neologismos. O discurso pode ficar empobrecido, com respostas simples às perguntas, dando impressão de vazio interior.[13]

Na fase crônica, os delírios e as alucinações desaparecem ou diminuem de intensidade e geralmente se instala um quadro residual, com predomínio de sintomas como apatia, isolamento e falta de iniciativa. Ocorre falta de vivacidade e de resposta afetiva, e o paciente fala pouco. Também há declínio cognitivo, com prejuízo da atenção, do pensamento abstrato e da capacidade de resolução de problemas. Pode haver recaídas com a volta dos sintomas da fase aguda. Episódios depressivos, com risco elevado de suicídio, podem ocorrer em qualquer fase da doença.[3]

Os sintomas interferem no funcionamento e, em geral, são graves o suficiente para prejudicar trabalho, relações sociais e autocuidados. Desemprego, isolamento social, relações familiares deterioradas e diminuição da qualidade de vida são evoluções comuns.

Subtipos

Alguns investigadores acreditam que a esquizofrenia é uma doença única; outros acreditam que é uma síndrome que compreende numerosas doenças subjacentes. A divisão em subtipos, feita de acordo com a evolução e os sintomas predominantes, classifica os pacientes em grupos mais uniformes. De acordo com a CID-10, os subtipos são os seguintes:

- Paranoide: predominância de delírios e alucinações, com pouca desorganização conceitual e comprometimento afetivo e volitivo. Tem melhor prognóstico
- Hebefrênico (ou desorganizado): de início mais precoce, com predominância de desorganização de discurso, alterações de afeto e comportamento. A evolução costuma ser pior
- Catatônico: quadro clínico com predomínio de negativismo e alterações motoras, como agitação, estupor e posturas bizarras
- Indiferenciado: não satisfaz nenhum dos tipos anteriores
- Residual: o paciente já apresentou fase ativa, que remitiu, mas permanece com apatia, pragmatismo prejudicado e afeto embotado. Pode ter delírios e alucinações, mas pouco evidentes.

Os pacientes podem mudar ao longo do tempo, geralmente de paranoide para desorganizado ou indiferenciado.

Prognóstico

No período de 1 ano, o prognóstico é intimamente ligado à adesão aos medicamentos antipsicóticos prescritos. Em longos períodos, o prognóstico varia. De maneira geral, um terço dos pacientes apresenta melhora significativa e duradoura; um terço melhora, mas tem recaídas intermitentes e incapacidades residuais; e um terço fica grave e permanentemente incapacitado.

Algumas características no início da doença são indicadoras de mau prognóstico, como ausência de fator desencadeante, ausência de sintomas afetivos, início insidioso e precoce, personalidade pré-mórbida alterada, isolamento social prévio, baixo desempenho educacional, pior ajustamento social, baixa classe social e sintomas negativos. Em geral, quanto mais desses fatores estão presentes, mais provavelmente será o curso com deterioração progressiva. O subtipo paranoide apresenta melhor evolução que o subtipo desorganizado.[13] Em mulheres, o curso geralmente é mais benigno, com melhor resposta ao tratamento, menos hospitalizações e melhor prognóstico. Um possível fator para explicar essas características da esquizofrenia no sexo feminino seriam os estrógenos, que atuariam como “protetores” naturais.

Uso abusivo e dependência de substâncias é um problema significativo e ocorre em até 50% dos pacientes, predizendo pior prognóstico. Pode ocasionar não adesão às medicações, recaídas e hospitalizações frequentes, piora do funcionamento e perda do suporte social, incluindo viver nas ruas.

Diagnóstico

O diagnóstico é eminentemente clínico. A história clínica é a base do diagnóstico psiquiátrico, feita com o paciente e o acompanhante, juntamente com o exame psíquico. O exame físico, que inclui exame neurológico, pode auxiliar no diagnóstico das doenças clínicas e neurológicas que causam transtornos mentais orgânicos. O exame psíquico consiste na exploração das funções mentais, constituídas pelas funções básicas (nível de consciência, orientação, atenção e memória), pensamento, senso-percepção, inteligência, juízo e crítica da realidade, afetividade e humor, volição e psicomotricidade. Por fim, exames subsidiários são úteis para confirmar ou excluir a ocorrência de doenças clínicas ou neurológicas sugeridas pela história ou pelo exame físico e psíquico. Incluem exames de neuroimagem cerebral, eletroencefalograma, dosagens hormonais, exames bioquímicos e testes para excluir doenças infecciosas, como sífilis. É importante realizar também avaliação de fatores relacionados com possíveis efeitos colaterais do tratamento medicamentoso.[14]

Alterações estruturais (atrofia temporal e frontal, alargamento ventricular) podem ser encontradas na ressonância magnética, mas não são suficientemente específicas para terem valor diagnóstico. Nos exames funcionais, pode-se encontrar uso diminuído de oxigênio e glicose nos córtices pré-frontal e mesolímbico.

Para efetuar o diagnóstico, deve-se apresentar um sintoma psicótico claro ou dois, se menos claros, por 1 mês,

e deve-se excluir transtorno de humor e transtornos psicóticos secundários ao uso de substâncias ou doenças clínicas.

Diagnóstico diferencial

Um princípio geral da psiquiatria é, diante de um transtorno mental, a investigação de causas orgânicas conhecidas. Assim, o primeiro passo diante de um paciente psicótico é a avaliação clínica e laboratorial detalhada visando diagnosticar ou excluir possíveis condições médicas que possam explicar o quadro. Numerosas doenças médicas podem provocar quadros agudos com sintomas psicóticos (quadros confusionais ou *delirium*) ou crônicos (síndromes demenciais, amnésticas, esquizofreniformes, entre outras). É importante lembrar que substâncias psicoativas (álcool, maconha, cocaína e outras substâncias ilícitas) podem provocar também quadros psicóticos.[13]

Excluído o quadro de base orgânica conhecida, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outros transtornos psicóticos, transtornos de humor e de personalidade. Os outros transtornos psicóticos são descritos neste capítulo. Os transtornos do humor (mania ou depressão) podem cursar com sintomas psicóticos; nesse caso, tais sintomas geralmente mostram alguma relação de conteúdo com o humor do paciente (p. ex., o paciente maníaco apresenta delírios de grandeza; o paciente deprimido, delírios de culpa e ruína). Pacientes com transtornos de personalidade têm histórico de desadaptação crônica de longa duração em relação às demandas sociais e ocupacionais de seu meio. Em geral, iniciam-se no final da infância e adolescência, continuando pela fase adulta, quando há desarmonia de condutas e atitudes em diversas situações cotidianas. Alguns desses pacientes podem apresentar quadros psicóticos agudos e breves.[3]

Tratamento

Pacientes com esquizofrenia tendem a desenvolver sintomas psicóticos, em média, 12 a 24 meses antes de se apresentarem para cuidado médico; porém, esse período, chamado de duração da psicose não tratada, pode chegar a vários anos. Há correlação entre esse tempo e a rapidez de resposta ao tratamento inicial, a qualidade da resposta ao tratamento e a gravidade de sintomas negativos. Quando tratados mais precocemente, os pacientes respondem mais rápida e completamente.[40] Sem tratamento profilático com antipsicóticos, 70 a 80% dos pacientes que tiveram um episódio de esquizofrenia desenvolvem outro episódio em 12 meses, enquanto o tratamento contínuo com antipsicóticos pode reduzir as taxas de recaída em 1 ano para 30%.[16] Os objetivos gerais do tratamento incluem reduzir a gravidade dos sintomas psicóticos, prevenir recorrências de episódios sintomáticos e a deterioração de funcionamento associada a eles e ajudar o paciente a funcionar do melhor modo possível. Antipsicóticos, reabilitação com serviços de apoio na comunidade e psicoterapia são os componentes do tratamento. Os antipsicóticos disponíveis no Brasil estão citados na Tabela 194.1.[14]

Tratamento medicamentoso

A base do tratamento é o uso de antipsicóticos. Depois da clorpromazina, foram sintetizados vários medicamentos com propriedades antipsicóticas, conhecidos como antipsicóticos de primeira geração, que têm alto potencial de indução de efeitos extrapiramidais. A clozapina, antipsicótico que praticamente não produz sintomas extrapiramidais, sintetizada em 1959, foi retirada do mercado em 1975 por conta do risco de causar agranulocitose, e voltou a ser usada em pacientes refratários na década de 1980. Outros antipsicóticos com pouca propensão a causar sintomas extrapiramidais, chamados de antipsicóticos de segunda geração, foram sintetizados a partir da década de 1990. Entre eles estão risperidona, olanzapina, quetipina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona e asenapina.[17]

Com a administração dos medicamentos, os pacientes psicóticos ficam menos agitados, pacientes isolados e autistas ficam mais responsivos e comunicativos, e o comportamento agressivo e impulsivo diminui. Gradualmente, em 2 a 4 semanas, diminuem os sintomas psicóticos, como delírios, alucinações e pensamento desorganizado.[18] Nesse período podem aparecer os sintomas extrapiramidais (bradicinesia, rigidez, tremor, acatisia). Quase todos os antipsicóticos produzem, em maior ou menor grau, sintomas extrapiramidais; os antipsicóticos de nova geração causam menor incidência de sintomas extrapiramidais nas doses terapêuticas habituais.

Efeitos colaterais

Os antipsicóticos podem produzir vários efeitos colaterais; porém, em geral, os pacientes apresentam sintomas leves e transitórios. A ocorrência de efeitos sérios e irreversíveis é rara. A propensão de cada medicamento levar a efeitos colaterais é descrita na Tabela 194.1.[14]

Sistema nervoso central

As síndromes extrapiramidais ocorrem com o uso de antipsicóticos de primeira geração e risperidona acima de 6 mg/dia. São os efeitos colaterais mais comuns e problemáticos desses medicamentos, afetando 60% dos pacientes. Podem ser divididos em agudos (parkinsonismo, distonia e acatisia) e crônicos (discinesia e distonia tardias).

O parkinsonismo é idêntico à doença de Parkinson idiopática, com a tríade clássica de tremor, rigidez e bradicinesia ou acinesia. Quando há a ocorrência de parkinsonismo, deve-se reduzir a dose do antipsicótico. Se essa medida não for possível ou suficiente, iniciar o uso de anticolinérgicos. Outra opção é a mudança para outro tipo de antipsicótico que cause menos esse sintoma.

A distonia aguda caracteriza-se por espasmos involuntários de músculos que produzem posturas anormais brevemente sustentadas ou fixas. Inclui posições bizarras de tronco e membros, crise oculógira, blefaroespasmo, protrusão de língua, trismo, torcicolite e constrição laringo-faringeal. Muitas vezes é dolorosa, e pode causar deslocamento de mandíbula e até morte súbita por espasmo laríngeo. Os sintomas ocorrem nos 5 dias iniciais do tratamento ou do aumento da dose. Agudamente, prescrever anticolinérgico injetável (biperideno 5 mg) até três doses administradas a cada 45 min. Depois, manter o mesmo agente VO por várias semanas, em dose eficaz (p. ex., biperideno 2 mg 3 vezes/dia), para evitar recorrência.

Tabela 194.1 Principais antipsicóticos disponíveis no Brasil.

Nome químico	Dosagem (mg/dia)	Efeitos colaterais					
		Sedação	SEP	Hipotensão	ACH	Aumento de peso	Elevação de prolactina
Primeira geração							
Amisulprida	100 a 800	+	++	+	++	++	+++
Clorpromazina	300 a 1.000	+++	++	+++	+++	+++	++
Flufenazina	2 a 20	+	++++	+	+	++	++
Haloperidol***	5 a 20	+	++++	+	+	+	+++
Levomepromazina	100 a 400	++++	++	+++	+++	+++	++
Penfluridol	20 a 40*	+	+++	+	+	+	++
Pimozida	2 a 6	+	+++	+	+	+	++
Pipotiazina	10 a 20	++	+++	+	++	+	++
Sulpirida	400 a 1000	++	++	++	++	++	++++
Tioridazina	150 a 600	+++	++	+++	+++	++	++
Trifluoperazina	2 a 30	+	+++	+	+	+	++
Zuclopentixol	10 a 75	+	++	++	+	++	++
Segunda geração							
Aripiprazol**	10 a 30	+	0	+	0	0	0
Asenapina	5 a 20	++	+	+	+	+	+

Clozapina**	150 a 600	+++	0	++	+++	+++	0
Olanzapina	10 a 30	++	+	++	++	+++	0
Paliperidona	3 a 12	+	+	+	+	+	++
Quetiapina	300 a 800	++	0**	++	0	++	0
Risperidona***	2 a 6	+	++	+	+	++	+++
Ziprasidona	80 a 160	+	0**	0	0	0	0

*Dose semanal; **Com possível exceção de acatisia; ***Disponíveis na forma de depósito. 0 = sem risco ou causa raramente em doses terapêuticas; + = efeitos colaterais leves ou ocasionais em doses terapêuticas; ++ = algumas vezes causa efeitos colaterais em doses terapêuticas; +++ = sempre causa efeitos colaterais em doses terapêuticas; ++++ = efeitos colaterais intensos em doses terapêuticas. ACH = efeitos anticolinérgicos; SEP = sintomas extrapiramidais.

A acatisia é uma síndrome caracterizada por sentimentos subjetivos que os pacientes podem descrever como ansiedade, acompanhada de sinais objetivos de inquietação, como ficar andando ou se movimentando sem parar. A primeira medida a ser tomada é a redução da dose do antipsicótico. Se essa medida não for possível ou suficiente, iniciar o uso de betabloqueadores (propranolol, 20 a 80 mg/dia). Se não houver melhora, pode-se mudar para antipsicótico de outra classe ou até mesmo para clozapina.[20]

Discinesia tardia caracteriza-se por movimentos hipercinéticos repetitivos involuntários (mascar, movimento de protrusão de língua, movimentos vermiculares de língua e movimentos de beijo). Podem ocorrer também movimentos coreoatetoicos nos membros e no tronco, assim como nas mãos e nos dedos. Eles pioram com a retirada do antipsicótico e melhoram com o aumento da dose. Há relatos com antipsicóticos de primeira e segunda geração, mas o risco é dez vezes menor com estes. Melhoram com sono e pioram com nervosismo. Sua intensidade varia no decorrer do dia, e pode até desaparecer em certos períodos. Existem quadros considerados variantes da discinesia tardia, como a distonia tardia, que se caracteriza por posturas ou posições anormais sustentadas, e a acatisia tardia. Para evitar discinesia tardia e manejar sua ocorrência, deve-se indicar o tratamento antipsicótico adequadamente, com dose eficaz mínima de antipsicótico, minimizando o risco de discinesia tardia. Uma vez estabelecida, diminuir a dose do antipsicótico ou mudar para um de segunda geração.[16] O tratamento com outros medicamentos deve ser realizado para discinesia moderada a grave, que ocorre em 10% dos pacientes. Inclui antagonistas dopaminérgicos, reserpina, benzodiazepínicos e vitamina E.[20] Clozapina pode ser usada em quadros graves e incapacitantes, quando é necessário o uso de antipsicótico.

Outro efeito colateral por bloqueio de receptores de dopamina é a síndrome neuroléptica maligna, caracterizada por rigidez muscular intensa, que geralmente precede o aumento de temperatura (esta varia de 38,3 a 42°C), e instabilidade autonômica, com respostas alternadas simpáticas (diaforese, taquicardia, hipertensão) e parassimpáticas (bradicardia, incontinência fecal e urinária). A taquicardia e as arritmias podem levar a colapso cardíaco. A síndrome neuroléptica maligna ocorre, em geral, até 2 semanas após o início ou aumento da dose de antipsicótico e progride rapidamente, levando a uma taxa de mortalidade de 21% quando não tratada. O diagnóstico é confirmado com dosagem da enzima creatinofosfoquinase (CPK), que se eleva até 2.000 a 15.000 U/ℓ, refletindo necrose muscular decorrente de contrações musculares contínuas e intensas. Essa alteração, porém, é inespecífica, e pode ocorrer com outros traumas musculares. Também ocorrem alterações de enzimas hepáticas e leucocitose (15.000 a 30.000/mm^3), com desvio à esquerda em 40% dos casos. O diagnóstico diferencial mais importante é o de parkinsonismo grave associado a infecção. A incidência varia de 0,02 a 2,4% e é maior quando ocorre distúrbio mental orgânico, agitação psicomotora ou desidratação. O uso concomitante de grande número de injeções intramusculares de antipsicóticos aumenta o risco. O tratamento consiste na retirada do antipsicótico, seguida de medidas de suporte, como resfriamento, hidratação, oxigenação e ventilação mecânica. Inicialmente, pode-se usar anticolinérgicos se a febre não for muito alta (até 38°C). Se não houver resposta, fazer tratamento com medicamentos dopaminérgicos: bromocriptina (2,5 a 10 mg, 3 vezes/dia, até 60 mg/dia). Se não for rapidamente eficaz, pode-se associar dantroleno, um bloqueador da contração muscular (2 a 3 mg/kg a cada 15 min até um total de 10 mg/kg/dia), ou benzodiazepínicos.[14]

Podem ocorrer convulsões, que, em geral, consistem em episódio único e não trazem complicações. São causadas, principalmente, por clorpromazina, e também por clozapina. Costumam acontecer logo após aumento da dose e o risco é maior com doses mais elevadas. O risco de aparecimento de convulsões com clorpromazina é de

9% com 1.000 mg/dia e de 0,3% com doses menores que 500 mg/dia. Com clozapina, doses abaixo de 300 mg/dia trazem risco de 1 a 2%; doses acima de 600 mg/dia elevam o risco para 5%. O tratamento inicial consiste na diminuição da dose de antipsicótico, com posterior aumento lento e gradual se necessário, ou mudança de antipsicótico. Se essas medidas não forem possíveis ou suficientes, pode-se adicionar medicamento antiepiléptico.[21]

A sedação é um efeito comum que geralmente ocorre nos dias iniciais de uso de antipsicóticos, com desenvolvimento, em geral, rápido de tolerância. Quando o paciente tem sonolência diurna excessiva, pode-se administrar a dose inteira à noite ou reduzir a dose do medicamento.[14]

Efeitos colaterais anticolinérgicos centrais incluem dificuldade de aprendizado e memória. Sintomas de toxicidade incluem confusão, sonolência e alucinações.

Efeitos cardiovasculares

O efeito cardiovascular mais comum é a hipotensão ortostática. Ocorre, em geral, com a primeira dose, piora no segundo ou terceiro dia e depois diminui por desenvolvimento de tolerância. A maior complicação são as quedas, pela possibilidade de ferimentos e fraturas. Em geral, ocorrem em idosos e em pacientes que recebem altas doses de medicamento por via parenteral. Cabe orientar o paciente para levantar-se gradualmente, para evitar a hipotensão. O uso de expansores de volume ou vasopressores raramente é necessário.[14]

Com o uso de tioridazina e, em menor grau, ziprasidona, pode haver prolongamento do intervalo QTc. Com ziprasidona não há relatos de alterações clínicas,[22] enquanto com tioridazina há risco de arritimias.[23]

Efeitos gastrintestinais

A xerostomia é um efeito muito comum no início do tratamento; depois, pode ocorrer tolerância. Os sintomas são boca seca, amargor, aftas, quelites e dificuldade de mastigar, em virtude da diminuição da secreção de saliva. Há maior risco de cáries.

Outro efeito gastrintestinal é a sensação de peso no epigástrio, acompanhada de náuseas e vômitos, mais intensa com antipsicóticos, com efeito anticolinérgico importante. Para evitar esse efeito, pode-se fracionar a dieta ou trocar o antipsicótico por um medicamento menos anticolinérgico.

A esofagite de refluxo caracteriza-se por pirose epigástrica. O refluxo é causado por gastroparese e relaxamento do piloro, e é agravado pela diminuição da motilidade esofágica e da secreção de saliva. Como todos os efeitos anticolinérgicos, é agravado pelo uso concomitante de anticolinérgicos.

A constipação intestinal é um efeito muito comum com antipsicóticos mais anticolinérgicos. Deve-se prescrever laxantes e dieta rica em fibras.[14]

Sistema geniturinário

A retenção ou hesitação urinária é mais comum em pacientes idosos e mais intensa em pacientes com hipertrofia de próstata. Ocorre com maior frequência com antipsicóticos mais anticolinérgicos.[14]

Impotência e ejaculação retardada ou ausente são efeitos relativamente comuns e problemáticos, pois levam ao abandono do tratamento. São mais frequentes com fenotiazinas. Podem melhorar com a redução da dose ou a substituição do antipsicótico.[14]

Efeitos dermatológicos

Ocorrem vários tipos de reações dermatológicas em aproximadamente 5% dos pacientes que recebem clorpromazina e, com menor frequência, com outras fenotiazinas. Estas incluem reações de hipersensibilidade, dermatoses de contato e fotossensibilidade, com queimaduras graves quando há exposição ao sol. Deve-se interromper o uso do medicamento e pode-se usar anti-histamínicos, como prometazina para aliviar os sintomas.[14]

Efeitos oculares

Antipsicóticos com efeito colateral anticolinérgico alteram a visão de objetos próximos, que ficam borrados em decorrência do bloqueio da acomodação do cristalino (cicloplegia). Isso pode ser acompanhado de fotofobia decorrente de midríase. O uso de antipsicóticos associados a anticolinérgicos deve ser evitado em pacientes com

glaucoma de ângulo estreito, pois pode precipitar glaucoma agudo. A retinite pigmentar leva a prejuízo da visão e até cegueira. As lesões podem permanecer mesmo após retirada do antipsicótico. Os efeitos ocorrem com o uso de doses de tioridazina maiores que 600 mg/dia.[3]

Efeitos endócrinos

Aumento de volume das mamas, galactorreia e amenorreia podem ocorrer nas mulheres. Amenorreia prolongada pode aumentar o risco de osteoporose. O aumento do volume das mamas também pode acontecer em homens, porém é raro. Decorre da hiperprolactinemia provocada, principalmente, pelos antipsicóticos clássicos. Os medicamentos de nova geração causam, em geral, pouco ou nenhum aumento da prolactina sérica, com exceção da risperidona. Deve-se diminuir a dose ou substituir o antipsicótico.[24]

Efeitos hematológicos

A agranulocitose (neutrófilos < 500/mm^3) é uma complicação que ocorre em 1/10.000 pacientes que recebem clorpromazina ou outro antipsicótico de baixa potência. Incide com maior frequência em idosos, no início do tratamento (8ª a 12ª semana), com alta taxa de mortalidade (cerca de 30% se não tratada). O uso de clozapina traz risco de agranulocitose de 1%, independentemente da dose, maior entre a 5ª e a 20ª semana de tratamento. Com o controle hematológico semanal nas 18 semanas iniciais de uso de clozapina e mensal em seguida, o risco de agranulocitose diminui, mas não é eliminado. Como o início pode ser súbito, o aparecimento de febre, mal-estar ou infecção das vias respiratórias superiores deve ser acompanhado imediatamente por hemograma completo. O tratamento consiste em suspensão da clozapina, isolamento reverso, uso de estimulantes de medula óssea e tratamento agressivo de infecções.[21]

Aumento de peso

Esse efeito frequente e persistente costuma ocasionar o incremento de mais de 20% do peso ideal. Isso gera maiores riscos metabólicos e cardiovasculares, por causar intolerância à glicose e aumento de triglicerídios e colesterol. Também é estressante, principalmente em mulheres, e leva ao abandono do tratamento. O aumento de peso é causado por todos os antipsicóticos, mas é mais intenso com clozapina e olanzapina. A etiopatogenia envolve diminuição do metabolismo, aumento da ingestão e mudança no ponto ideal de peso.[14]

Abordagem clínica

A medicação deve ser iniciada logo após o diagnóstico. A resposta a cada medicação é individual e a escolha do antipsicótico pode ser feita de acordo com a gravidade dos sintomas, o perfil de efeitos colaterais e o risco do paciente (p. ex., pacientes idosos têm maior risco de complicações com os efeitos colaterais anticolinérgicos e com a hipotensão postural, sendo mais indicado o uso de um antipsicótico que não cause hipotensão ou sedação). É importante ressaltar que a associação de dois ou mais medicamentos antipsicóticos não potencializa efeito antipsicótico, sendo tão eficaz quanto o uso de um medicamento isolado, enquanto os efeitos colaterais se somam. Deste modo, as associações devem ser evitadas.

Atualmente, os antipsicóticos de nova geração são indicados para o início do tratamento, tanto quando há predomínio de sintomas positivos como de sintomas negativos, porque causam menos sintomas extrapiramidais. Os medicamentos eleitos em um consenso de especialistas[25] para primeiro episódio de sintomas positivos ou negativos foram risperidona, aripiprazol, olanzapina e ziprasidona. Para episódios subsequentes, foram incluídos outros medicamentos, como injetáveis de depósito (Tabela 194.1) e quetiapina. Como segunda escolha, foram mencionados os injetáveis de depósito no primeiro surto e, nos posteriores, a clozapina e os medicamentos de primeira geração. A preferência pelos novos medicamentos ocorre pelo menor risco de efeitos colaterais, especialmente extrapiramidais, o que os torna mais tolerados pelos pacientes, aumentando a adesão ao tratamento. Em relação à eficácia, não há diferença significativa, com exceção da clozapina, como constatado em metanálise.[26] No entanto, em nosso meio, o uso desses medicamentos é limitado pelo custo alto. Desse modo, pode-se iniciar o tratamento com antipsicótico de primeira geração em dose baixa, para evitar sintomas extrapiramidais.

Deve-se iniciar o tratamento com dose baixa, aumentando-a gradualmente, conforme a adaptação do paciente, até chegar à dose antipsicótica. A instalação do efeito antipsicótico desses medicamentos pode demorar semanas, de modo que é preciso esperar pelo menos 8 semanas antes de considerar que o paciente não respondeu ao

tratamento.[27] Existem preparações na forma injetável de alguns antipsicóticos que podem ser usadas para conter agitação ou agressividade. Esses medicamentos, no entanto, têm meia-vida curta, o que exige várias aplicações até o controle do quadro agudo. Para o controle de insônia ou ansiedade, é possível usar também benzodiazepínicos ou outros sedativos. Para controlar agressividade ou violência, além de benzodiazepínicos pode-se administrar valproato ou lítio. Quando o paciente apresenta depressão ou ideação suicida, deve ser tratado com antidepressivos ou até eletroconvulsoterapia.[28]

Se a resposta é parcial após 4 a 6 semanas e há indícios de que o nível sérico do antipsicótico é baixo, pode-se tentar aumento da dose, pois o paciente pode ter deficiência de absorção do medicamento ou metabolismo aumentado. Se não há resposta, deve-se mudar para um antipsicótico de outra classe. Os efeitos colaterais devem ser manejados conforme descrito anteriormente. Cerca de 25% dos pacientes esquizofrênicos respondem de forma insatisfatória ao tratamento medicamentoso habitual.[14] Se não há melhora com o uso de três antipsicóticos, utilizados em dose adequada por tempo suficiente, caracteriza-se refratariedade ao medicamento e o uso de clozapina é indicado. Se não há resposta, pode-se usar eletroconvulsoterapia, especialmente em pacientes com psicose grave persistente, catatatonia ou ideação suicida.[14]

O uso contínuo de antipsicóticos também é indicado como tratamento de manutenção para reduzir o risco de recaídas. A dose usada no controle do quadro agudo pode ser reduzida ou não. O tempo de manutenção do medicamento deve ser de, pelo menos, 5 anos. Após esse período, se não houver recaída, é possível estudar a possibilidade de redução e, eventualmente, suspensão do antipsicótico. É importante o tratamento de comorbidades, tanto psiquiátricas, que pioram a qualidade de vida, como de doenças clínicas, que aumentam a mortalidade. Deve-se pesquisar ativamente doenças clínicas, especialmente as cardiovasculares, ligadas a aumento de peso e tabagismo.[29]

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com esquizofrenia não têm crítica ou noção da doença ou de seus sintomas, o que faz com que deixem de aderir ao tratamento medicamentoso. Uma vez que a ingestão diária do medicamento é necessária para sua eficácia, uma alternativa para esses pacientes é o uso de medicamento injetável de depósito (*depot*). Os medicamentos disponíveis são apresentados na Tabela 194.1. A mudança de medicamento oral para *depot* não pode ser abrupta; o medicamento oral deve ser mantido por, pelo menos 3 meses, até que o nível sérico do antipsicótico injetável se estabilize.

Tratamento psicossocial

A esquizofrenia é uma doença crônica que evolui em surtos e demanda tratamento a longo prazo. Como não havia tratamentos eficazes duradouros antes do uso de antipsicóticos, o paciente permanecia internado por longos períodos e até pela vida toda. Com a introdução desses medicamentos, as internações se tornaram curtas, necessárias nas fases agudas, para proporcionar remissão dos sintomas positivos. As internações podem ser involuntárias quando o paciente põe em risco a ele mesmo ou a outros. Quando o surto agudo remite, dá-se continuidade ao tratamento em regime de hospital-dia ou ambulatório. Alguns pacientes com déficits mais pronunciados ou que não respondem ao tratamento medicamentoso precisam de internações mais prolongadas.

A base do tratamento, tanto na fase aguda como na manutenção, é o tratamento medicamentoso; porém, os antipsicóticos, por si sós, não são capazes de promover a reabilitação dos pacientes. Dificuldade para reinserção social e realização de atividades da vida diária são frequentes. Desse modo, são importantes outras abordagens, além da medicamentosa, para que o paciente com esquizofrenia consiga desenvolver ou readquirir habilidades para a vida em sociedade.

Essas abordagens incluem terapia ocupacional, com treinamento de habilidades de trabalho, psicoterapia de apoio e treinamento de habilidades sociais. A psicoterapia visa desenvolver uma relação colaborativa com o médico, a fim de que o paciente possa entender e abordar sua doença, tomar os medicamentos de forma correta e lidar com o estresse de maneira mais eficiente. A psicoterapia mais eficaz é aquela na qual se fornece apoio e orientação sobre a doença, promovem-se atividades adaptativas e a relação é baseada na empatia.[13]

Esses tratamentos podem ser administrados ambulatorialmente ou em regime de hospital-dia. Durante o tratamento em regime de hospital-dia, os pacientes permanecem no local de tratamento durante o dia e, à noite, vão para casa. É um regime intermediário entre a internação e o tratamento ambulatorial. Pode ser implementado quando o surto não é muito intenso ou após a alta de uma internação, quando o paciente ainda não está apto a ficar em seu ambiente. No hospital-dia, o acompanhamento medicamentoso é realizado, e várias abordagens

psicossociais são efetuadas, como grupos psicoterápicos e atividades ocupacionais, artísticas e ligadas à profissionalização (p. ex., oficinas abrigadas, indicadas para pacientes mais comprometidos).

Os pacientes também podem viver de maneira relativamente independente em lares abrigados, nos quais há desde supervisão pontual em relação à adesão ao tratamento até suporte 24 h. Esses programas visam promover a autonomia dos pacientes enquanto fornecem cuidado suficiente para prevenir a possibilidade de recaída e consequente necessidade de internação.

Considerando-se que o tratamento é cada vez menos realizado em regime de internação, aumenta a responsabilidade das famílias quanto ao cuidado de seus integrantes com problemas mentais. Essas famílias, muitas vezes, são pouco informadas a respeito da doença e de seu tratamento. Além disso, os familiares frequentemente têm atitudes inadequadas para com o paciente, tornando-se muito críticos ou superprotetores (ou seja, têm alto índice de emoção expressa). Observou-se que a taxa de recaída, em 1 ano, em pacientes cujas famílias têm alto índice de emoção expressa é, em média, de 48%, enquanto nas famílias de baixa emoção expressa é de cerca de 20%. Assim, intervenções familiares são importantes para redução da emoção expressa e para que ocorra um tratamento medicamentoso adequado.[10] As abordagens familiares psicoeducacionais em grupo promovem, com a informação, maior adesão ao tratamento medicamentoso. Por meio de grupos de solução de problemas, podem ser desenvolvidas técnicas para lidar com diversas situações, evitando excesso de críticas e superenvolvimento.

Os tratamentos psicossociais ajudam o paciente a se reinserir na sociedade, ou seja, voltar a fazer compras, cuidar de si mesmo, cuidar de casa, conviver com outras pessoas e até trabalhar. Empregos com menor sobrecarga, em meio período, são mais indicados para esses pacientes.

Transtorno esquizoafetivo

O transtorno esquizoafetivo é um transtorno psicótico caracterizado por significativos sintomas de humor (depressão ou mania) e da esquizofrenia.

Epidemiologia

A prevalência durante a vida varia de 0,5 a 0,8%, por conta de diferentes critérios diagnósticos. Pode ser um diagnóstico provisório. O tipo depressivo é mais comum em pessoas mais velhas. Mulheres têm maior prevalência e início mais tardio.

Etiologia

Pacientes com transtorno esquizoafetivo formam um grupo heterogêneo: alguns têm esquizofrenia com sintomas afetivos proeminentes; outros, transtorno de humor com sintomas psicóticos proeminentes; outros, ainda, com doença distinta. Alguns autores consideram que transtornos de humor e esquizofrenia são geneticamente relacionados; assim, o transtorno esquizoafetivo seria uma expressão intermediária de ambos. Em alguns pacientes, é relacionado com a esquizofrenia, pois pode haver maior risco de esquizofrenia em parentes.

Quadro clínico

Sinais e sintomas

Os pacientes apresentam alterações de humor e sintomas psicóticos simultâneos e/ou alternados. Os sintomas psicóticos incluem alterações da consciência do eu (ver sintomas da esquizofrenia, anteriormente), delírios, alucinações, desorganização ou catatonia.

Prognóstico

Considerando-se a falta de clareza do diagnóstico, determinar o curso e o prognóstico é difícil: pode ser episódico, como os transtornos de humor; crônico, como a esquizofrenia; ou intermediário. Se houver predominância de sintomas de humor, o prognóstico será melhor em 1 ano. A longo prazo, o curso se aproxima mais da esquizofrenia.[3]

Diagnóstico

O diagnóstico requer o preenchimento de critérios para doença do humor moderada a grave. Além disso, os sintomas psicóticos devem estar claramente presentes a maior parte do tempo em um período de, pelo menos, 2 semanas. Os sintomas psicóticos e de humor devem estar no mesmo episódio, concomitantes pelo menos em parte deste e ser, ambos, proeminentes. Deve-se excluir a possibilidade de os sintomas serem causados por intoxicação, retirada ou dependência de substâncias ou doença clínica.[1]

Diagnóstico diferencial

Inclui todas as possibilidades listadas para esquizofrenia e transtornos de humor. Deve-se, primeiramente, investigar a presença de doenças clínicas e dependência de substâncias psicoativas. Outra doença a ser descartada é a epilepsia temporal, que pode cursar com sintomas psicóticos. A distinção do transtorno esquizoafetivo de esquizofrenia ou transtornos de humor requer o acompanhamento longitudinal de sintomas e da progressão destes.[3]

Tratamento

Uma vez que o transtorno esquizoafetivo é associado a incapacidades, é necessário tratamento completo, incluindo medicação, orientação familiar, psicoterapia e apoio da comunidade. Na fase aguda com características maníacas, recomenda-se o uso de carbolítio ou carbamazepina, em dose média a máxima. Na fase de manutenção, usar doses mais próximas do mínimo. Monitorar o nível sérico e verificar função hematológica, tireóidea e renal. Nas fases depressivas, é recomendado o uso de antidepressivos, tomando-se cuidado com as viradas para mania. Os antipsicóticos devem ser usados para tratar sintomas psicóticos e também na fase de mania.[3]

Transtorno delirante persistente

A característica central do transtorno delirante persistente é a presença de uma ou mais crenças falsas (delírios) por mais de 1 mês. Os delírios não são bizarros; envolvem situações possíveis, como ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distância ou traído por cônjuge ou amante.[3]

Epidemiologia

Ao contrário da esquizofrenia, o transtorno delirante persistente é relativamente raro. A prevalência varia de 0,025 a 0,03%. Sua prevalência pode ser menor que a real porque, em geral, os doentes não procuram tratamento. O início costuma ocorrer na meia-idade ou em idosos.[3]

Etiologia

A causa é desconhecida. Há maior risco em pessoas com prejuízo sensorial, histórico familiar, isolamento social, personalidade sensível e em imigrantes recentes. O transtorno delirante pode ocorrer no contexto de uma personalidade paranoide preexistente. Nestas pessoas, uma desconfiança e suspeita invasiva em relação aos outros e suas motivações começam no início da vida adulta e se estendem por toda a vida. Os sintomas precoces incluem sentimento de ser explorado, preocupação com a lealdade ou sinceridade dos amigos e tendência a ver sentidos ameaçadores em comentários ou eventos benignos.[3]

Quadro clínico

Sinais e sintomas

Os pacientes se vestem bem, sem evidências de alterações grosseiras da personalidade ou pragmatismo, mas podem parecer estranhos, hostis ou desconfiados. O exame psíquico é normal, com exceção do sistema delirante. O humor é congruente com o delírio. Pacientes com delírio persecutório são desconfiados; aqueles com delírios grandiosos são eufóricos. Alucinações são raras. Em geral, o funcionamento psicossocial não está prejudicado como na esquizofrenia e o eventual prejuízo decorre diretamente da crença delirante.[3]

Subtipos

O transtorno delirante persistente subdivide-se em:

- Erotomaníaco: acredita que outra pessoa está apaixonada por ele. Faz esforços para contatar a outra pessoa por meio de telefonemas, cartas, internet ou seguindo a pessoa. Pode ter conflitos com a lei por esse comportamento
- Grandioso: acredita ter um grande talento ou ter feito uma descoberta importante
- Ciúmes: acredita que o parceiro é infiel. Essa crença decorre de inferências incorretas baseadas em evidências dúbias. Agressividade física pode ser um perigo significativo
- Persecutório: acredita que há um complô contra ele; que está sendo espionado, prejudicado ou embaraçado. Pode tentar repetidamente obter justiça por meio de boletins de ocorrência ou processos e apelar para a violência em retaliação à perseguição imaginada
- Somático: o delírio se relaciona com a função corporal. O paciente acredita ter deformidade, doença, cheiro ou parasita.

Prognóstico

O transtorno delirante persistente pode aparecer após estressor psicossocial, como imigração ou conflito familiar. A suspeita vai sendo gradualmente elaborada até que se construa o delírio e pode levar o paciente a agir de acordo com ele. O delírio geralmente fica estável e a maioria dos pacientes permanece trabalhando, ajustada.

Diagnóstico

É feito a partir do histórico: o paciente deve ter delírio não bizarro por, pelo menos, 1 mês. O funcionamento deve ser normal, com exceção das alterações decorrentes do delírio. Não deve haver sintomas de humor proeminentes nem doenças clínicas ou uso de substâncias que possam causar o quadro. Sintomas característicos de esquizofrenia, como alterações da consciência do eu, desorganização, catatonia e sintomas negativos, não devem estar presentes. Verificação da periculosidade, especialmente do quanto o paciente pretende atuar em função do seu delírio, é muito importante.

Tratamento

Visa estabelecer uma relação médico-paciente eficaz e abordar as complicações. Se o paciente é perigoso, a internação pode ser necessária. São insuficientes dados disponíveis para apoiar o uso de qualquer medicamento em particular, mas os antipsicóticos podem suprimir os sintomas. Um objetivo de tratamento a longo prazo é, por meio de psicoterapia, mudar a área principal de preocupação do delírio para uma área mais construtiva e gratificante. Esse objetivo é difícil, mas pode ser alcançado.[3]

Transtornos psicóticos agudos e transitórios

Nesses transtornos, os sintomas psicóticos duram de 1 dia a 1 mês, com volta ao funcionamento pré-mórbido normal.

Epidemiologia

São transtornos raros cuja incidência é desconhecida. Podem aparecer após estresse psicossocial grave, como desastres, perda de parentes próximos e imigração. Afetam mais adultos jovens que pacientes mais velhos.[5]

Etiologia

A causa é desconhecida. Transtornos de personalidade prévios, como paranoide, histriônico, narcisista, *borderline* e esquizotípico, predispõem ao seu desenvolvimento.[3]

Quadro clínico

Sinais e sintomas

Há aparecimento súbito de, pelo menos, um sintoma psicótico: delírio, alucinação, discurso desorganizado, comportamento desorganizado grosseiramente ou catatônico. O humor costuma ser lábil e o comportamento, bizarro; o paciente pode gritar ou ficar mudo. Pode haver déficit de memória para episódios recentes.[5,62]

Prognóstico

Por definição, o curso é de menos de 1 mês; pode, porém, significar vulnerabilidade mental. De fato, metade dos pacientes desenvolve transtornos psiquiátricos crônicos, como transtornos de humor e esquizofrenia. Pode haver depressão logo após o quadro. Pacientes que tiveram precipitante mais grave demonstraram melhor funcionamento prévio e mais alterações de humor durante o quadro que geralmente apresenta boa evolução.[3]

Diagnóstico

Início súbito de delírios, alucinações e discurso desorganizado. Excluir alterações de humor, uso de substâncias psicoativas ou doenças clínicas.

Diagnóstico diferencial

Esse transtorno não é diagnosticado na vigência de transtorno de humor, esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno físico ou efeito fisiológico de substância prescrita ou ilícita.

Tratamento clínico

Pode ser necessária internação breve para avaliação e proteção. O tratamento é similar ao da exacerbação aguda da esquizofrenia. Antipsicóticos e benzodiazepínicos são os medicamentos de escolha. Havendo melhora dos sintomas, o medicamento deve ser retirado.

Após o controle do surto, indica-se psicoterapia para integração da experiência na vida do paciente, discussão dos estressores e desenvolvimento de habilidades para lidar com estes.[3]

Capítulo 195

Transtornos do Sono

Rosa Hasan, Stella Marcia Azevedo Tavares e Flávio Alóe (in memoriam)

Introdução

A inclusão de um capítulo sobre a medicina do sono em um tratado de clínica médica é um passo importante para a conscientização da comunidade médica acerca das alterações relacionadas com o ciclo sono-vigília. Os autores descrevem, nos tópicos a seguir, as bases propedêuticas da medicina do sono e as diversas entidades nosológicas de interesse ao generalista, incluindo diagnósticos de alta prevalência, como insônia, e os principais transtornos de interesse no diagnóstico diferencial em psiquiatria.

Sono normal

O sono é um estado comportamental único representado por uma alteração temporária do nível de mobilidade, motricidade e, principalmente, consciência. O sono se diferencia do estado de coma e da anestesia profunda pela sua pronta e total reversibilidade. Outra característica fisiológica fundamental do sono é a homeostase, com mecanismos de compensação e recuperação do tempo de sono perdido, demonstrando que o sono não é apenas um estado de redução passiva da atividade do sistema nervoso e do nível de consciência.[1]

Dormimos cerca de 30% da nossa existência e, apesar disso, pouco ainda se sabe sobre o motivo de o sono ser tão importante. O estado de vigília é conceitualmente concebido com uma dinâmica de utilização dos recursos do organismo, catabolismo e ganho de informações. O sono seria um estado de consolidação das informações recebidas durante a vigília, síntese de proteínas e reparação do desgaste da vigília. Uma boa noite de sono é uma das experiências mais gratificantes, ao passo que sintomas de insônia e sonolência diurna causam considerável nível de estresse.

Existem variações individuais e por faixa etária do tempo ideal de sono. Um recém-nascido passa a maior parte do dia dormindo (em torno de 16 h, com vários episódios de sono durante o dia); já crianças em idade pré-escolar dormem em média 12 h, com um período de sono noturno e outro à tarde. Crianças em idade escolar necessitam, em média, de 9 h de sono (com período de sono principal noturno). Adolescentes necessitam de 9 a 10 h, porém em dias letivos costumam dormir bem menos. Adultos dormem 7 a 8 h, existindo variações individuais. Há indivíduos que são dormidores curtos e necessitam de menos de 6 h de sono por dia para que se sintam bem. Há outros que são dormidores longos, com necessidade de 9 h de sono ou mais. Idosos mantêm a mesma necessidade de sono do que quando adultos, mas por alguns problemas têm maior dificuldade de mantê-lo (p. ex., necessidade de urinar). Nos idosos saudáveis, ocorre uma tendência à superficialização do sono, com aumento dos despertares, que, muitas vezes, são compensados com cochilos diurnos.[2,3]

Estágios do sono

São descritos dois estados distintos de sono, com base em características eletrofisiológicas: o sono sincronizado, ou sono não REM (NREM), e o sono dessincronizado, ou sono REM.[3]

O sono sincronizado, ou sono NREM, caracteriza-se por atividade elétrica cerebral síncrona com elementos gráficos ao eletroencefalograma, como fusos do sono, complexos K e ondas lentas. O sono NREM é dividido em três estágios (N1 a N3), que representam, progressivamente, a profundidade do sono. O sono normal inicia-se pelo estágio N1, no qual se observam movimentos rotatórios oculares lentos, redução do tônus muscular e atividade elétrica cerebral mista, de baixa amplitude, bem como menor frequência com ritmos beta, alfa e teta. O estágio N1 é

uma fase transitória e curta, passando em seguida para o estágio N2 (Figura 195.1), quando o eletroencefalograma começa a apresentar ondas de maior amplitude e menor frequência, com elementos gráficos descritos como fusos de sono e complexos K. Esse estágio é o mais duradouro para a maioria dos adultos. O estágio N3 (Figura 195.2) caracteriza-se pela presença de ondas lentas de grande amplitude (ondas delta) no traçado de eletroencefalograma. Esse estágio é chamado de sono de ondas lentas, também conhecido como sono delta ou profundo.[3]

Durante o sono NREM, há redução importante da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e aumento do tônus parassimpático; funções como frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial permanecem estáveis. Há redução do tônus neuromuscular, a atividade mental atinge o seu mínimo e não há sonhos nítidos. Uma definição do sono NREM seria "um estado de relativa inatividade do cérebro em um sistema neuromuscular parcialmente inativo".[3]

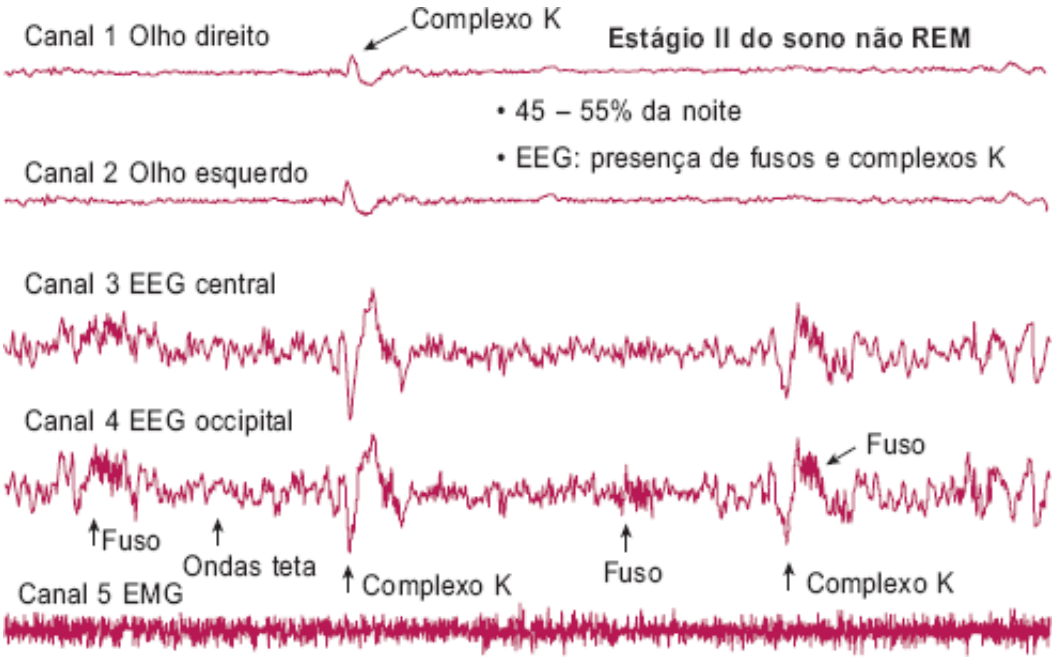

Figura 195.1 Estágio N2. Episódio de 30 s de estágio N2 com fusos de sono e complexos K.

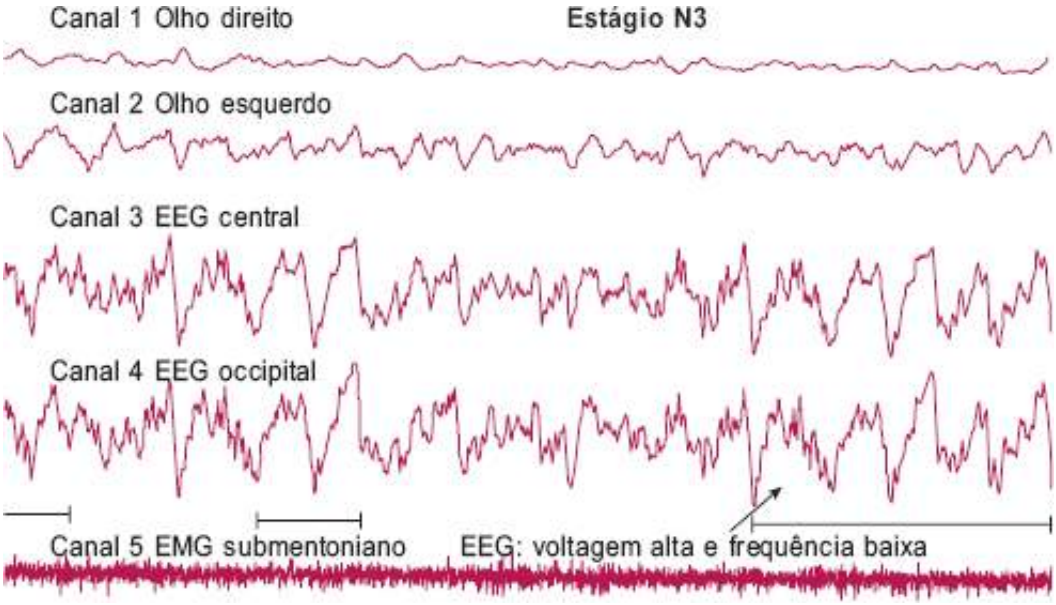

Figura 195.2 Estágio N3. Episódio de 30 s de estágio N3 com ondas lentas de alta amplitude e baixa frequência no eletroencefalograma.

O sono dessincronizado, ou sono REM, não é dividido em estágios e caracteriza-se pela dessincronização eletroencefalográfica com atividade de baixa amplitude (Figura 195.3). A ocorrência de episódios de movimentos oculares rápidos, ou *rapid-eye movement*, e a atonia muscular caracterizam essa fase do sono. Há ativação do SNA simpático, produzindo variações de frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco, fluxo cerebral, além de ereções penianas em homens. Relatos de sonhos indicam atividade mental. Uma definição desse

estado seria “um cérebro ativado em um corpo paralisado”.[3]

Os estágios de sono se alternam durante a noite, formando os ciclos NREM-REM. A distribuição desses estágios, descrita como arquitetura do sono, em uma noite normal de 8 horas de sono mostra maior quantidade de sono de ondas lentas na primeira metade da noite, com predomínio de sono REM na segunda metade (Figura 195.4). A latência normal para o início do sono é de menos de 30 minutos; a latência normal para o início do sono REM é de 70 a 120 minuto após o início do sono.[2] Fatores que podem modificar a arqitetura de sono incluem: idade, quantidade précia de sono, ritmos circadianos, temperatura, uso de drogas diversas, doenças do sono (p. ex., narcolepsia, síndrome da apneia do sono).[2]

Semiologia do portador de queixas de transtorno do sono

Relatos de “sono ruim”, insônia, insatisfação com a qualidade de sono, sonolência excessiva diurna ou fenômenos indesejáveis durante o sono são queixas comuns. Podem caracterizar um distúrbio primário de sono, doenças clínicas ou psiquiátricas, sinais relacionados com o envelhecimento ou mesmo variações do sono normal.[4] Portanto, uma anamnese detalhada é indispensável para realizar o diagnóstico clínico acurado.

Vários hábitos e queixas de sono devem ser interrogados, sendo necessário investigar a sua ocorrência em dias úteis, fins de semana e férias:

- Horários do período de sono principal
- Latência de sono
- Quantidade e duração dos despertares durante a noite
- Ocorrência de despertar precoce
- Sensação de bem-estar ou cansaço ao acordar
- Horário e duração de cochilos
- Duração dos sintomas (agudo, crônico, intermitente)
- Intensidade dos sintomas neurocognitivos diurnos (fadiga, sonolência, irritabilidade, dificuldades de memória e atenção, concentração, motivação etc.)
- Sintomas que afetam o sono (tosse, dispepsia, dispneia, dor, prurido, parestesias etc.)
- Uso de drogas ilícitas, álcool, cafeína, tabaco, hipnóticos, antiepilépticos e anti-hipertensivos
- Ambiente de dormir (barulho, luz, calor, frio)
- Fatores precipitantes, como estresse e ansiedade
- Histórico familiar ou pessoal de estresse, ansiedade e depressão

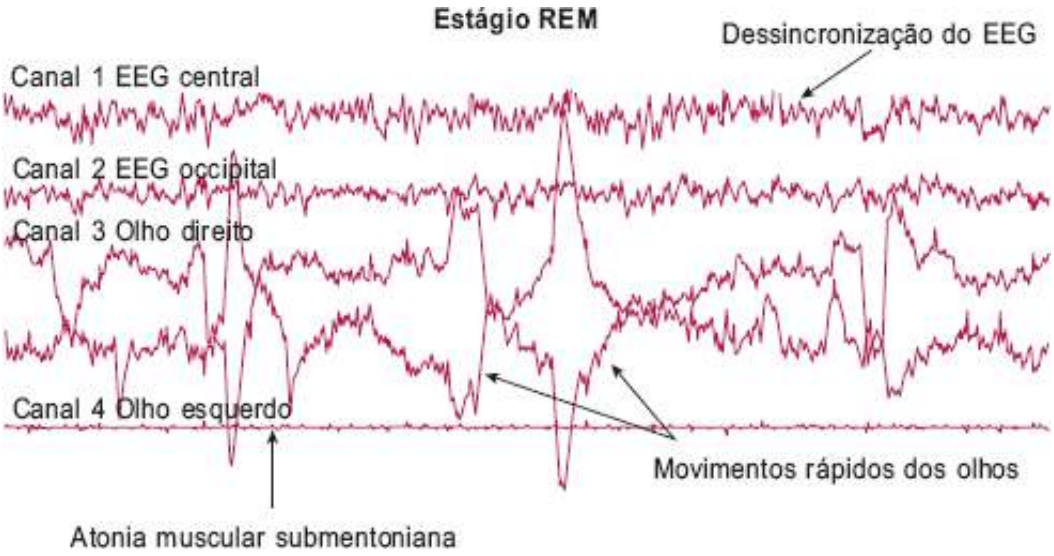

Figura 195.3 Estágio REM. Episódio de 30 s de estágio REM com dessincronização do eletroencefalograma, movimentos oculares rápidos e atonia muscular.

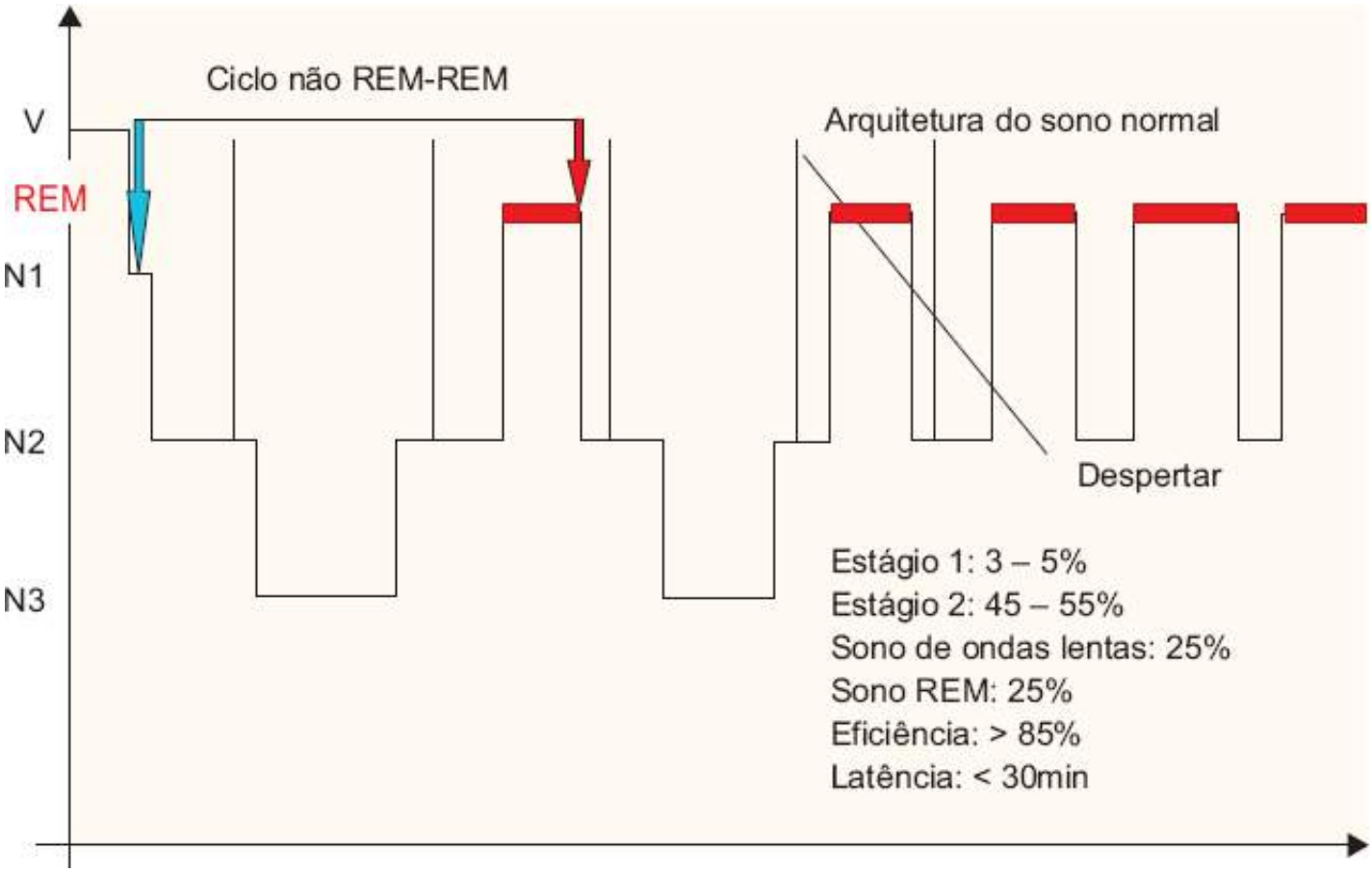

Figura 195.4 Hipnograma mostrando quatro ciclos de sono NREM-REM. Predomínio de sono de ondas lentas (estágio N3) na primeira metade da noite e de sono REM na segunda metade da noite.

- Fatores condicionadores: antecipação de sono ruim, preocupação com o sono durante o dia
- Vulnerabilidade para apresentar queixas de ansiedade e queixas de sono perante um fator estressor social
- Histórico de tratamentos prévios e medicamentos usados.

O preenchimento de um diário de sono por 2 a 3 semanas pode ser um instrumento útil na avaliação, principalmente, de transtornos do sono relacionados com o ciclo circadiano, em quadros de insônia e hipersonia. O paciente anota os horários de dormir, o tempo que demora para adormecer, o número de despertares durante a noite, o horário de acordar e os cochilos diurnos. Esses parâmetros são então tabulados para avaliar-se o padrão usual de sono.

O encaminhamento do paciente para avaliação polissonográfica é indicado quando há dúvidas diagnósticas; também é o exame necessário para documentar a gravidade de transtornos como a síndrome de apneia no sono. Alternativamente, o preenchimento de diários de sono e questionários padronizados e validados pode ser um instrumento adicional para investigação de sintomas de sono, como nas insônias.[4]

Privação de sono

A privação de sono representa uma condição comum e preocupante na sociedade moderna. Aproximadamente 63% das pessoas relatam dormir menos de 7 h durante os dias de semana, compensando com mais horas de sono durante o final de semana. Além disso, cerca de 14% dos americanos economicamente ativos são trabalhadores que atuam em turnos e com privação de sono.[5]

As consequências da privação crônica de sono e os diversos aspectos relacionados com segurança ocupacional, transportes de massa ou fatores relacionados com erros humanos e acidentes são bem conhecidos. A privação de sono, mesmo que de apenas 45 a 60 min por período de sono, causa significativas alterações neurocognitivas. Estudos populacionais demonstram que há aumento da mortalidade em populações que dormem menos de 6 h por noite.[6]

A privação de sono altera o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Há elevação de cortisol noturno, que, por sua vez, pode facilitar o desenvolvimento de alterações neurais degenerativas associadas a

excesso de glicocorticoides, como transtornos de memória. Além disso, há elevação da atividade autonômica simpática e de marcadores de atividade inflamatória, como proteína C reativa e fator de necrose tumoral alfa. Podem ocorrer intolerância à glicose e resistência à insulina, redução da leptina, obesidade, riscos de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares.[7]

Monitoramento do sono

Polissonografia

A polissonografia refere-se ao registro simultâneo de determinadas variáveis fisiológicas durante o período principal de sono. Essas variáveis são eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, fluxo aéreo (nasal e oral), esforço respiratório (torácico e abdominal), saturação arterial de oxigênio, entre outras. Elas são monitoradas durante toda a noite de acordo com a elaboração de um programa de registro definido previamente, com base nos dados clínicos do paciente e nos métodos de registro disponíveis no laboratório. Diversos parâmetros objetivos podem ser analisados, como latência de sono NREM e REM, eficiência de sono, porcentagem e distribuição das fases de sono, número e duração de despertares, índice de eventos respiratórios e motores, arritmias cardíacas, alteração de gases sanguíneos etc. Esses dados polissonográficos devem ser correlacionados com os dados clínicos. Se o paciente estiver fazendo uso de medicamentos que alterem a arquitetura do sono, eles devem ser suspensos somente antes do exame, quando não houver contraindicação clínica, por, pelo menos, um período equivalente a 5 vezes a duração da meia-vida do fármaco.[8]

Teste de latências múltiplas do sono

O teste de latências múltiplas do sono (TLMS) é o exame mais utilizado para a quantificação objetiva de sonolência diurna. Consiste em 4 a 5 registros poligráficos durante o dia, realizados em intervalos de 2 h, com duração de 20 min para cada registro. Em cada registro mede-se o tempo que o paciente demora para dormir, calculando-se depois a latência média de sono. Um valor inferior a 5 min é considerado anormal. Esse teste, além de quantificar o grau de sonolência excessiva, também tem a finalidade de detectar a ocorrência de sono REM nos registros diurnos, um dos critérios para o diagnóstico de narcolepsia.[4] O TLMS é indicado quando há suspeita de narcolepsia e quando é necessário avaliar objetivamente uma queixa de sonolência excessiva,[8] devendo ser realizado após uma polissonografia noturna. Alguns cuidados são fundamentais:

- O paciente não deve estar fazendo uso de medicamentos como antidepressivos, hipnóticos, estimulantes e ansiolíticos, pois estes podem causar falso-negativos ou falso-positivos. Os medicamentos devem ser suspensos, quando possível, por um período equivalente a 5 vezes a duração da meia-vida do fármaco (no caso de fluoxetina, 6 semanas)
- O paciente deve manter um horário regular para dormir e acordar nas 2 semanas anteriores ao exame, evitando privação de sono e higiene de sono irregular
- Substâncias estimulantes, como cafeína e nicotina, devem ser reduzidas na semana do exame.

Principais transtornos do sono

Transtorno de insônia

A insônia se caracteriza por incapacidade de iniciar ou manter o sono, sono de má qualidade, sintomas diurnos de fadiga ou baixo rendimento e insatisfação com a qualidade de sono obtida. Pode significar sono de curta duração, insuficiente para manter-se alerta e conservar o bem-estar físico e mental durante o dia.[9]

A prevalência da insônia aguda é de 30 a 50%; da crônica, de 9 a 15%. A prevalência é maior em mulheres, idosos e indivíduos de segmentos socioeconômicos inferiores. A insônia é a queixa de sono mais comum em adultos, e pode estar associada a doenças clínicas, psiquiátricas, transtornos do ritmo circadiano, uso de medicamentos e substâncias, além de transtornos primários do sono.[9]

Independentemente de sua etiologia, a insônia está associada a uma gama de sintomas adversos, como distúrbios de humor, dificuldade de concentração e memorização, além de associação com doenças clínicas e

psiquiátricas.[10]

Historicamente, a insônia tem sido definida como queixas de sono conturbado, havendo oportunidades e condições adequadas para que o sono se realizasse. A insônia pode ser inicial, intermediária ou terminal. Na insônia inicial, o paciente apresenta dificuldade de iniciar o sono com duração superior a 30 min. A insônia intermediária é caracterizada por despertares durante a noite que podem ser de curta ou de longa duração. A insônia terminal tem como principal sintoma o despertar precoce, ou seja, o paciente passa a acordar mais cedo que o habitual.

Outra característica importante é que o transtorno do sono resulta em perdas diurnas, prejudicando o alerta e o humor, com impacto no desempenho profissional e intelectual e na qualidade de vida.[9,11]

Classificação da insônia

De acordo com Classificação Internacional dos Transtornos do Sono,[12] a insônia pode ser classificada, conforme a duração, em aguda ou crônica. A insônia aguda dura menos de 3 meses e, em geral, surge como resposta a fatores estressores de natureza psicogênica, médica ou ambiental em uma pessoa com sono previamente normal, causando, sobretudo, dificuldade para iniciar o sono. A insônia é considerada crônica a partir de 3 meses de duração.

Segundo a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5),[13] os sintomas de insônia devem ocorrer pelo menos 3 vezes por semana, há pelo menos 3 meses, para que possam ser considerados transtorno de insônia crônica.

Boa parte dos casos de insônia são comórbidos a outras doenças, como depressão; esse tipo de insônia era, anteriormente, denominado insônia secundária, mas o limitado conhecimento dos mecanismos responsáveis por essas associações, bem como a sua inter-relação temporal, tornou o termo *secundário* inadequado, pressupondo-se que implicava um tratamento inadequado da condição primária. O termo *insônia comórbida* é, portanto, mais apropriado e recomenda-se que seja utilizado.[11,13]

A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2014[12] contempla os critérios A-F para o diagnóstico de transtorno de insônia, independentemente das suas causas:

A – O paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes:

1 – Dificuldade em iniciar o sono.
2 – Dificuldade em manter o sono.
3 – Despertar antes do desejado.
4 – Resistência a ir para a cama no horário apropriado.
5 – Dificuldade para dormir sem a intervenção dos pais ou cuidadores.

B – O paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas relacionados com dificuldade para dormir no período noturno:

1 – Fadiga/mal-estar.
2 – Comprometimento da atenção, concentração ou memória.
3 – Prejuízo no desempenho social, familiar, ocupacional ou acadêmico.
4 – Distúrbio do humor/irritabilidade.
5 – Sonolência diurna.
6 – Problemas comportamentais (p. ex., hiperatividade, impulsividade, agressividade).
7 – Redução da motivação/energia/iniciativa.
8 – Propensão para erros/acidentes.
9 – Insatisfação ou preocupação com o sono

C – As queixas relacionadas ao ciclo vigília-sono não podem ser explicadas somente por oportunidades inadequadas para o sono (ou seja, tempo suficiente é alocado para o sono) ou circunstâncias inadequadas para o sono (ou seja, o ambiente é seguro, escuro, silencioso e confortável).

D – O distúrbio do sono e sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos três vezes na semana.

E – O distúrbio do sono e sintomas diurnos associados estão presentes por pelo menos três meses.

F – A dificuldade para dormir não é melhor explicada por outro transtorno do sono.

Na versão anterior da classificação, a insônia foi dividida em subtipos de acordo com a etiologia: psicofisiológica, idiopática, paradoxal, causada por higiene do sono inadequada, secundária a transtorno mental, decorrente de condição médica e insônia devido a uso de substância ou medicamento. Por razões didáticas e auxílio no raciocínio diagnóstico, manteremos esta divisão, sendo importante salientar que na prática clínica muitos insones apresentam características de mais de um subtipo.

Insônia psicofisiológica

Também denominada *insônia aprendida*, *insônia condicionada* ou *insônia primária*, é o subtipo mais comum de insônia crônica primária, com taxas de prevalência de 1 a 2% na população geral, e representa 12 a 15% dos quadros de insônia. Os critérios diagnósticos incluem duração mínima de 3 meses e os sintomas de sono não serem causados por nenhum outro transtorno mental, neurológico ou clínico, nem por outros transtornos do sono, pelo uso de medicamentos ou abuso de substâncias.[12]

O portador de insônia psicofisiológica apresenta, principalmente, sintomas de dificuldade de adormecer (insônia inicial), podendo apresentar também insônia de manutenção com despertares noturnos de longa duração, sono de má qualidade e sintomas neurocognitivos com fadiga e irritabilidade. Há também má higiene do sono. Alguns pacientes apresentam, paradoxalmente, facilidade para adormecer em locais distintos do ambiente habitual de sono, como em hotéis ou em situações monótonas não intencionais (p. ex., assistindo à televisão na sala ou no laboratório de sono).[12]

Uma das características principais é a existência de um estado de hiperalerta associado a comportamentos disfuncionais e aprendidos, causando sintomas noturnos e diurnos de insônia. O estado de hiperalerta é representado pela hiperativação fisiológica do SNC e do SNA. A comprovação da hiperatividade do SNC é documentada em estudos do metabolismo cerebral mediante tomografia com emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose marcada. Há aumento do metabolismo cerebral em regiões específicas do tronco cerebral relacionadas com o estado de alerta, bem como aumento do metabolismo de glicose no córtex pré-frontal e no sistema límbico.[10] A diferença entre pacientes com insônia psicofisiológica e voluntários normais em relação ao metabolismo cerebral está na esperada e marcada ausência de redução do metabolismo cerebral dessas regiões anatômicas, que deveria existir na transição entre a vigília e o início do sono, o que não ocorre nos pacientes com insônia psicofisiológica.[10]

A elevação da atividade do SNA simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é representada pelo aumento da temperatura corporal, da frequência cardíaca, da atividade eletrodérmica, do consumo de oxigênio corporal e cerebral, da secreção de corticoides e da atividade eletroencefalográfica com aumento de ritmos rápidos durante o sono.[9,10]

Esse estado de hiperatividade do SNC, do SNA e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal produz um estado de hiperalerta fisiológico e cognitivo durante a vigília e o sono, interferindo na neurofisiologia e na percepção do sono normal. Apesar do sono de má qualidade, relatado subjetivamente pelo paciente ou documentado na polissonografia, o paciente com insônia psicofisiológica não apresenta sonolência diurna, mesmo após privação de sono, o que confirma o estado de hiperalerta.

Incomum em crianças e adolescentes, o transtorno de insônia é mais frequente em mulheres idosas e adultos jovens do sexo feminino e, se não tratado adequadamente, pode persistir por décadas. O transtorno de insônia é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade, abuso de álcool e hipnóticos) e aumento da mortalidade.[9,10]

Insônia idiopática

A insônia idiopática se inicia antes da puberdade e persiste durante a vida adulta. Há, em geral, histórico familiar de insônia. Além das queixas de sono, costumam ocorrer sintomas de hiperatividade e desatenção, prejudicando o rendimento escolar e socioprofissional. A prevalência da insônia idiopática é de 0,5 a 0,7% da população de adolescentes e adultos jovens. O diagnóstico é confirmado pela idade de início dos sintomas e pela ausência de outros transtornos médicos ou psiquiátricos que possam explicar o início precoce da insônia.[12]

Insônia paradoxal

O ponto essencial desse subtipo de insônia é a existência de queixas subjetivas de sono de má qualidade e de sintomas diurnos de leve intensidade na ausência de alterações objetivas de sono no exame de polissonografia. Esse subtipo de insônia está relacionado com má percepção do sono.[12]

Insônia associada a transtorno mental

O fator essencial dessa modalidade de insônia é a relação causal e temporal com um transtorno mental subjacente. A evolução da insônia é paralela ao transtorno mental. Transtornos de humor (p. ex., depressão, distimia, ciclotimia, transtorno bipolar, ansiedade, esquizofrenia e transtornos somatoformes) são exemplos de transtornos mentais associados a esse tipo de insônia.[12]

A intensidade dos sintomas de má qualidade do sono e dos sintomas diurnos são as queixas principais, mais que os sintomas do transtorno mental subjacente. Os sintomas de insônia se tornam o foco principal, levando o portador a buscar tratamento médico. Tratando-se a doença de base, em geral há remissão da insônia.[12]

Insônia aguda, transitória ou de ajustamento

O elemento essencial desse diagnóstico é a ocorrência de sintomas de insônia aguda secundária, causada por um fator precipitante causal claramente identificável, em uma pessoa com sono previamente normal sem queixas de insônia. O quadro clínico deve durar alguns dias ou, no máximo, 1 mês. A prevalência é de 15 a 20%, mais comum em mulheres e em adultos mais velhos.

O fator estressor precipitante pode ser psicológico ou físico (p. ex., demissão de trabalho, prova, viagem, diagnóstico de uma condição médica, hospitalização, ambiente de sono desconfortável).

A insônia aguda caracteristicamente se resolve com a suspensão do fator estressor precipitante ou com a adaptação ao estresse.[12]

Insônia causada por higiene do sono inadequada

Higiene do sono inadequada abrange a prática de hábitos que não são adequados para uma boa qualidade do sono, causando sintomas de insônia e prejuízo do bem-estar diurno. Essas práticas estão sob o controle do portador. Os sintomas de insônia não são causados por nenhum outro transtorno mental, neurológico ou clínico, nem por outros transtornos do sono, nem pelo uso de medicamentos ou abuso de substâncias.

A descontinuação dessas práticas leva ao desaparecimento dos sintomas de insônia, com normalização do padrão de sono.

Entre as práticas de má higiene do sono estão consumo de cafeína, nicotina e álcool no mínimo 6 h antes de dormir, refeições pesadas à noite, atividade física vigorosa até 4 h antes de dormir, atividade psicologicamente estressante à noite, horários inconstantes para dormir e acordar, cochilos longos ou próximos do horário do sono principal.[12]

Insônia associada a transtorno mental

É causada ou decorrente de uma condição psiquiátrica coexistente, sendo uma queixa comum em transtornos depressivos e ansiosos. O fator essencial dessa modalidade de insônia é a relação causal e temporal com um transtorno mental subjacente. A evolução da insônia é paralela ao transtorno mental. Transtornos de humor (p. ex., depressão, distimia, ciclotimia, transtorno bipolar, ansiedade, esquizofrenia e transtornos somatoformes) são exemplos de transtornos mentais associados a esse tipo de insônia.[12]

A intensidade dos sintomas de má qualidade do sono e dos sintomas diurnos são as queixas principais, mais que os sintomas do transtorno mental subjacente. Os sintomas de insônia se tornam o foco principal, levando o portador a buscar tratamento médico. Tratando-se a doença de base, em geral há remissão da insônia.[12]

Insônia decorrente de condição médica

É causada ou decorrente de uma doença clínica, como por exemplo, desconforto por dor, noctúria e problemas respiratórios do sono.

Insônia devido ao uso de substância ou medicamento

Esse tipo de insônia está associado ao uso ou retirada de algum medicamento ou substância, sendo que os sintomas da insônia aparecem quando a substância/medicamento é utilizado e desaparecem com a retirada do mesmo.

Tratamento da insônia

O tratamento mais eficaz para a insônia é a combinação entre a abordagem farmacológica e não farmacológica. Com fins didáticos as modalidades de tratamento serão discutidas separadamente.

Tratamento cognitivo-comportamental

A abordagem terapêutica do transtorno de insônia é feita por meio de tratamento farmacológico e não farmacológico. A associação dessas duas modalidades produz resultados melhores e mais duradouros do que cada modalidade separadamente. O tratamento não farmacológico é o conjunto de medidas denominado tratamento cognitivo-comportamental: medidas de higiene de sono, restrição de sono, controle de estímulo, técnicas de relaxamento, intenção paradoxal e psicoterapia cognitivo-comportamental.[9]

O tratamento cognitivo-comportamental é universalmente indicado para transtorno de insônia aguda, crônica ou episódica, podendo ser realizado individualmente ou em grupo. Traz resultados positivos em 4 a 8 semanas, promovendo melhora da qualidade do sono, redução da latência do sono, redução do número e duração dos despertares e do tempo de vigília após o início do sono. Cerca de 70 a 80% dos pacientes com transtorno de insônia se beneficiam desse tratamento e 20 a 30% remitem dos sintomas. A ausência de efeitos adversos e a melhora duradoura são fatores positivos do tratamento cognitivo-comportamental. Contudo, os fatores limitantes são os custos, os recursos necessários, com profissionais especializados, e a taxa de adesão ao tratamento.

As diretrizes brasileiras sobre o diagnóstico e tratamento de insônia publicadas em 2010[9] classificam o tratamento cognitivo-comportamental como uma modalidade de tratamento recomendado.

As modalidades desse tratamento são:

- Medidas de higiene do sono: cerca de 30% dos pacientes com transtorno de insônia apresentam má higiene do sono. Isoladamente, as medidas de higiene do sono não são clinicamente eficientes. Elas se dividem em dois subtipos: medidas positivas e medidas contranegativas (Tabela 195.1)

Tabela 195.1 Medidas positivas e contranegativas.

Positivas	Contranegativas
Manter horário regular para ir para a cama e para se levantar	Evitar excesso de líquidos no período da noite
Fazer do quarto um ambiente limpo, organizado, silencioso, escuro e propício para relaxar e dormir	Evitar refeições pesadas à noite e próximas do horário de dormir
Banho quente 2 h antes do horário de ir para a cama	Evitar cafeína (café, chá, refrigerante à base de cola, chocolate) à noite
Manter os pés aquecidos antes e durante o sono (meias)	Evitar bebidas alcoólicas 4 h antes de ir dormir
Ingerir um lanche leve com leite e/ou derivados e carboidrato antes de dormir	Evitar fumar no mínimo 6 h antes de dormir
Exercícios físicos, de preferência no período da manhã	Evitar cochilos longos (> 40 min) durante o dia
Procurar exposição à luz solar logo após levantar e no final da tarde	Não se alimentar, não ler, não trabalhar e não assistir à televisão na cama

- Medidas de controle de estímulo: o princípio de controle do estímulo, uma das mais eficazes medidas do

tratamento cognitivo-comportamental, baseia-se no fato de que o ato de dormir não está positivamente associado ao ambiente e ao horário de se deitar. O objetivo é associar o quarto e a cama ao rápido início do sono, eliminando associações negativas, como preocupar-se com eventos do dia que passou ou planejar as tarefas do dia seguinte. Setenta por cento dos pacientes que apresentam insônia inicial se beneficiam dessa técnica após um ciclo de 5 a 10 noites. As medidas de controle do estímulo são:

- Ir para a cama quando estiver cansado ou com sono
- Se não conseguir dormir em até meia hora, sair da cama, sair do quarto e iniciar alguma tarefa relaxante, como leitura amena, ver televisão em outro ambiente com pouca luminosidade
- Ficar fora da cama e só voltar para dormir quando sentir-se sonolento; isso irá favorecer a associação da cama com o adormecer rápido
- Repetir o item anterior quantas vezes forem necessárias durante toda a noite
- Retirar televisão, relógio e som do quarto de dormir para não controlar o passar do tempo
- Tranquilizar os pensamentos (se necessário, manter um diário de anotações, registrar seus pensamentos repetitivos, descarregá-los no papel)
- Fazer uma lista de lembretes para o dia seguinte quando for necessário e deixar em lugar de boa visibilidade
- Não insistir em tentar dormir ou não fazer força para dormir

- Restrição de sono: o objetivo é consolidar o sono por meio da restrição do tempo que o paciente passa na cama. O paciente deve permanecer na cama o número de horas estimado de sono por noite registrado pelo diário de sono em 1 semana de sua rotina habitual pré-tratamento. Deve-se permanecer na cama por, no máximo, 6 h e, no mínimo, 5 h por noite. A restrição de sono produz privação de sono, aumentando o fator homeostático, que faz o paciente dormir mais rápido, consolida o sono e, com isso, diminui a tensão, diminui a variabilidade entre as noites e a expectativa antes de dormir. Depois de cerca de 7 a 10 dias de restrição de sono, o paciente deve aumentar a quantidade de sono em 15 min por noite, desde que durma pelo menos 85% do tempo que passa na cama
- Intenção paradoxal: consiste em instruir o paciente a permanecer passivamente acordado na cama, paradoxalmente tentando não dormir, reduzindo assim a ansiedade antecipatória associada ao medo de não conseguir dormir. Esse método é útil para casos de insônia inicial
- Técnicas de relaxamento: existem diversas técnicas de relaxamento cognitivo e relaxamento somático. O relaxamento cognitivo inclui meditação (zen, ioga, meditação transcendental), relaxamento visual com manipulação de imagens, e até hipnose. O relaxamento visual consiste em imaginar uma situação visual agradável associada ao estado de relaxamento, substituindo assim os pensamentos ruminativos e a ansiedade. O relaxamento somático inclui técnicas de relaxamento físico, como relaxamento muscular progressivo, exercícios respiratórios e a técnica *biofeedback*. O relaxamento muscular progressivo consiste em tensionar e relaxar os grandes grupos musculares de modo sequencial, podendo também ser realizado associadamente ao relaxamento visual. O *biofeedback* é a técnica de relaxamento do tipo somático com uso de equipamento apropriado que monitora a tensão muscular, a temperatura cutânea, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a resposta eletrodérmica da pele. O paciente tem a informação desses dados e, a partir da observação desses sinais, é treinado a controlar suas respostas. O relaxamento visual é mais indicado para pacientes com níveis elevados de ruminação. As técnicas de relaxamento muscular progressivo e de imagens devem ser feitas, idealmente, ao final da tarde, progredindo para o horário noturno antes de dormir
- Psicoterapia cognitivo-comportamental: modalidade psicoterapêutica que foca em pensamentos, emoções e comportamentos disfuncionais com o objetivo direto de alterar e corrigir essas distorções em um período limitado. O objetivo da psicoterapia cognitivo-comportamental é ensinar aos pacientes técnicas de autocontrole dos níveis de tensão e ativação emocional e cognitiva, baseando-se no fato de que o comportamento humano é fruto de aprendizado e pode ser controlado e modificado. A psicoterapia cognitivo-comportamental lida especificamente com os fatores cognitivos psicológicos disfuncionais do paciente em relação ao ato de dormir e ao bem-estar diurno, principalmente a cognição disfuncional de se fazer força para dormir. Idealmente, são necessárias 6 a 8 sessões de psicoterapia distribuídas em 6 semanas.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico de insônia descrito neste capítulo baseia-se nas recomendações das diretrizes brasileiras, com citação dos medicamentos recomendados e opcionais. Consiste no uso de substâncias hipnóticas que atuam, principalmente, no sistema GABA, o principal sistema inibitório do SNC. Outras substâncias com

efeito sedativo, como os antidepressivos sedativos, ou que atuem nos receptores melatoninérgicos, são fármacos promissores para o tratamento da insônia. Hipnóticos não benzodiazepínicos são considerados tratamento padrão para insônia, sendo o zolpidem o medicamento de primeira escolha.[9]

Hipnóticos não benzodiazepínicos

Essa classe inclui agentes conhecidos como moduladores alostéricos positivos (MAP) do receptor GABA, que se ligam a este de maneira que o canal de cloro se abre mais vezes e de maneira mais fisiológica que com os benzodiazepínicos, os barbitúricos e o álcool, causando menores riscos de tolerância e dependência. Existem dois hipnóticos não benzodiazepínicos no Brasil: zolpidem e zopiclona.

O zolpidem é um agonista seletivo do receptor GABA-A pós-sináptico na subunidade alfa 1, com potência intermediária nas subunidades alfa 2 e alfa 3. Seu perfil farmacocinético é de rápida absorção, com concentração máxima de 1 h, biodisponibilidade oral de 70%, meia-vida de eliminação de 2,5 h, metabolismo hepático e eliminação renal. O zolpidem é considerado um agente padrão em virtude de sua segurança, com riscos limitados, e de primeira escolha para o tratamento do transtorno de insônia (aguda e crônica).

Preconiza-se o uso do zolpidem imediatamente antes de se deitar, evitando outras atividades antecedendo o sono, para minimizar os riscos de amnésia ou confusão mental. O zolpidem pode ser usado de modo intermitente, de acordo com critérios estabelecidos pelas necessidades do paciente. Estudos demonstram persistência do efeito em uso prolongado, com redução da latência do sono e do número de despertares. Esse tipo de regime terapêutico é eficaz e seguro, com menor risco de desenvolver tolerância e dependência, incorrendo em menores custos financeiros para o paciente.[14]

Os efeitos indesejáveis do zolpidem relacionados com o SNC são cefaleia, sonolência, vertigem, confusão mental, amnésia, alucinações, irritabilidade, tremor, ansiedade e fadiga. Outros efeitos não relacionados com o SNC são náuseas, dispepsia, gosto metálico ou amargo na boca, diarreia, mialgia e artralgia. Raramente o zolpidem pode causar parassonias, como sonambulismo, episódios de comportamentos alimentares noturnos com amnésia e condução de veículos sob o estado de sono. Os usuários devem ser avisados sobre esses efeitos e evitar situações de risco. O medicamento não deve ser utilizado em gestantes e em pacientes com insuficiência hepática, mas é seguro para uso em insuficiência renal. A dose indicada para idosos é de 5 mg.[9,14] As apresentações disponíveis no mercado brasileiro são de 10 mg por via oral (VO), 5 mg sublingual e 6,25 e 12,5 mg de liberação controlada.

A zopiclona promove efeitos semelhantes aos benzodiazepínicos. A molécula da zopiclona se liga ao complexo receptor GABA próximo ao local de ligação dos benzodiazepínicos. A zopiclona tem afinidade pelas subunidades alfa 1 e alfa 2, tal como os benzodiazepínicos. É rapidamente absorvida (concentração máxima de 1 a 1,3 h) e tem meia-vida relativamente longa, de 5 a 6 h em adultos jovens e de 9 h em idosos, o que sugere a possibilidade de melhores resultados na manutenção de sono que o zolpidem. O metabolismo é hepático e a eliminação é renal. Os principais efeitos colaterais relatados são gosto amargo e boca seca, dores de cabeça e enxaquecas. Raramente pode ocorrer edema periférico, náuseas, sonolência e pesadelos ao despertar. Há potencial de produzir dependência, abuso e alterações cognitivas. A zopiclona é recomendada para o tratamento do transtorno de insônia. Sua dose em idosos varia de 3,7 a 7,5 mg. A apresentação no mercado brasileiro é de comprimidos de 7,5 mg.[9]

Benzodiazepínicos

Segundo as diretrizes brasileiras,[9] os benzodiazepínicos são classificados como agentes opcionais para o tratamento do transtorno de insônia. Sua utilização deve ser muito criteriosa, tendo sempre em mente as complicações dessas substâncias e seus efeitos sobre o organismo, principalmente em idosos. Os benzodiazepínicos podem ser indicados com propriedade para o transtorno de insônia comórbida com transtornos psiquiátricos ansiosos. São medicamentos psicoativos com variadas ações: hipnótica, sedativa, ansiolítica, anticonvulsivante, relaxante muscular e com propriedades amnésticas. Podem causar dependência, tolerância e, frequentemente, abuso, e sua retirada deve ser gradual devido à possibilidade de abstinência. Há estudos que demonstram aumento do risco de morte para indivíduos que fazem uso crônico de benzodiazepínicos. As contraindicações dos benzodiazepínicos são síndrome de apneia no sono, histórico de dependência química, uso lesivo de álcool, situações de operação de máquinas ou veículos, riscos de quedas. Dentre as diversas substâncias que compõem essa classe de medicamentos, as que podem ser utilizadas são clonazepam, midazolam e estazolam. As demais não são recomendadas para o uso em insônia.

Antidepressivos com efeito sedativo

Esses medicamentos são recomendados para uso alternativo aos hipnóticos não benzodiazepínicos.[9] É importante lembrar que não há estudos randomizados duplos-cegos que comprovem sua eficácia. Como primeira escolha, são recomendadas a trazodona e a doxepina; para uso opcional, mirtazapina, mianserina, amitriptilina e agomelatina (Tabela 195.2).

Sonolência excessiva é manifestação subjetiva, definida como dificuldade de permanecer alerta ou facilidade para iniciar o sono durante o período de vigília principal. Pode variar de intensidade e ser mais perceptível em situações sedentárias que exigem menor nível de atenção.

Tabela 195.2 Antidepressivos e níveis de recomendação com base nas diretrizes brasileiras para o tratamento do transtorno de insônia.[5]

Agente	Grupo farmacológico	Dose (mg)	Recomendação
Doxepina	Antidepressivo tricíclico	1 a 6	Recomendada
Trazodona	Inibidor da recaptação e antagonista da serotonina	50	Recomendada
Agomelatina	Agonista melatoninérgico e antagonista serotoninérgico	25 a 50	Opcional
Amitriptilina	Antidepressivo tricíclico	12,5 a 50	Opcional
Mianserina	Antidepressivo tetracíclico	15 a 30	Opcional
Mirtazapina	Antidepressivo tetracíclico	7,5 a 30	Opcional

Acometendo cerca de 3 a 5% da população geral, a sonolência excessiva deve ser investigada por ser um sinal de alerta para a presença de transtornos respiratórios sono dependentes (p. ex., síndrome de apneia no sono), privação voluntária de sono e hipersonias de origem central (p. ex., narcolepsia). A sonolência excessiva está associada a riscos de acidentes, déficits neurocognitivos, baixa produtividade social e profissional e baixos índices de qualidade de vida.[8] Queixas de cansaço, falta de energia, dificuldade de concentração, atenção, memória e criatividade são comuns. O sintoma pode até ser ativamente negado pelo paciente, pois pode passar uma imagem de "preguiça" ou "indolência". Deve-se pesquisar se o paciente apresenta cochilos inadvertidos em situações sedentárias, como assistindo à televisão ou lendo.

Para avaliação subjetiva da sonolência diurna, é possível usar diferentes escalas ou questionários. Um questionário muito utilizado é a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (Tabela 195.3). Ela contém 8 itens com graduação de 0 a 3 pontos para cada item, sendo o escore máximo 24 pontos e o normal para adultos até 10 pontos.[15]

A sonolência excessiva pode ser estimada, de acordo com suas manifestações subjetivas, pela seguinte graduação:[8]

- Leve: aparece em situações sedentárias de pouca atenção: assistindo à televisão, no cinema, lendo, em veículos. Não ocorre todos os dias e não há prejuízo importante. Número de pontos na ESE: 11 a 16
- Moderada: ocorre diariamente durante atividades físicas, situações de atenção, ao dirigir, em reuniões, cinema. Moderada incapacidade. Número de pontos na ESE: 17 a 20
- Acentuada: diariamente, o tempo todo, durante atividade física ou situações de atenção, como em refeições, conversas, telefonemas, relações sexuais. Incapacitante. Número de pontos na ESE: 21 a 24.

A avaliação objetiva do grau de sonolência excessiva é realizada com o teste das latências múltiplas do sono (descrito adiante), que é o procedimento laboratorial padrão-ouro para determinação objetiva do grau de sonolência excessiva.

Neste capítulo, abordaremos as hipersonias de origem central, mas não relacionadas com transtorno do ritmo circadiano, transtornos respiratórios relacionados com o sono ou outras causas relacionadas com sono fragmentado.

Narcolepsia

A narcolepsia humana é definida como um distúrbio neurológico crônico de causa genética e ambiental, possivelmente autoimune, com disfunção da neurotransmissão das hipocretinas e com forte associação com o antígeno HLA DQB1*602.[1,6] Clinicamente, caracteriza-se por sonolência excessiva crônica e fenômenos de sono REM (cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono) e sono noturno fragmentado. Esses sintomas constituem a pêntade da narcolepsia. A prevalência de narcolepsia é de 0,018 a 0,02% da população geral, igualmente distribuída em todos os grupos étnicos.[8,12]

Tabela 195.3 Escala de Sonolência de Epworth.[8]

Qual é a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, em contraste com estar sentindo-se simplesmente cansado? Isso diz respeito ao seu modo de vida comum, nos tempos atuais. Ainda que você não tenha feito ou passado por nenhuma dessas situações, tente calcular como poderiam tê-lo afetado.

Situação	Chance de cochilar
Sentado e lendo	
Vendo TV	
Sentado em um lugar público (p. ex., sala de espera, igreja)	
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar	
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	
Sentado e conversando com alguém	
Sentado calmamente após almoço sem álcool	
Se você tiver carro, enquanto para por alguns minutos quando pega trânsito intenso	

0 = nenhuma chance de cochilar; 1 = pequena chance de cochilar; 2 = moderada chance de cochilar; 3 = alta chance de cochilar.

A principal queixa, sonolência excessiva, inicia-se caracteristicamente na segunda década, sendo incapacitante, crônica e não progressiva. Pode ser persistente ao longo do dia, mas também pode se manifestar por ataques súbitos e incontroláveis de sono. Os cochilos, mesmo de curta duração, são reparadores, levando à redução da sonolência por períodos variáveis de até algumas horas de duração. É comum o relato de sonhos nesses cochilos diurnos. Casos com sonolência excessiva diurna mais intensa podem cursar com comportamentos automáticos e amnésia.[8]

A cataplexia aparece, em geral, 4 anos após a sonolência. Consiste na perda súbita total ou parcial do tônus da musculatura voluntária (há preservação da musculatura ocular e respiratória), desencadeada principalmente por emoções positivas (sobretudo riso, alegria e surpresa) e, com menos frequência, raiva.[8] A consciência está preservada durante o episódio de cataplexia e há recuperação imediata do controle motor ao final do ataque. Os ataques de cataplexia apresentam grande variabilidade em frequência, padrão e intensidade. Diferentes pacientes podem apresentar inúmeros episódios por dia ou apenas alguns por ano. Pode ocorrer acometimento de apenas alguns músculos da face até perda total do tônus muscular do tronco, da cabeça e dos membros, com queda ao solo. Ataques de cataplexia podem durar de segundos a minutos. A retirada súbita de agentes farmacológicos anticatapléticos pode desencadear uma sequência reentrante de ataques denominada *status catapleticus*, que dura minutos. A cataplexia é específica e, portanto, patognomônica de narcolepsia, podendo ser o sintoma inicial em 6 a 10% dos casos.[8,12]

Outros sintomas de sono na narcolepsia são alucinações hipnagógicas, paralisia do sono, sono noturno

fragmentado e episódios de comportamento automático. Esses sintomas não são específicos de narcolepsia.

Alucinações hipnagógicas são experiências de percepção onírica vívida que ocorrem na transição vigília-sono, acompanhadas por medo e terror, às vezes com fenômenos táteis, visuais e auditivos.[8,12]

A paralisia do sono caracteriza-se pela incapacidade total de se mover ou falar, no início do sono ou ao despertar. É apavorante, podendo ser acompanhada por sensação de incapacidade de respirar e alucinações variadas. Os episódios podem durar de 1 a 10 min, terminando subitamente após esforço mental ou por alguma estimulação sensorial externa. Alucinações hipnagógicas e paralisia do sono ocorrem em 40 a 80% dos narcolépticos, podendo diminuir ou desaparecer com a idade.[8,12]

Paralisia do sono isolada ou familiar ocorre em 5 a 10% da população normal. A apresentação isolada de paralisia do sono não constitui diagnóstico de narcolepsia. Episódios isolados de paralisia do sono iniciam-se na adolescência e ocorrem em associação com sono irregular, privação de sono, estresse e uso de álcool e drogas ilícitas.[8,12]

Alucinações hipnagógicas aterrorizantes ocorrem em cerca de 4 a 8% dos narcolépticos. Caracterizam-se pela combinação de despertar súbito do sono REM com forte sentido de ansiedade, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono, ocorrendo no início do sono principal ou de sonecas.[8,12]

Outros sinais e sintomas que podem ocorrer na narcolepsia-cataplexia são humor deprimido, desajuste socioprofissional, disfunções neurocognitivas, transtorno comportamental do sono REM, sobrepeso e diabetes tipo II.[8,12]

Estudos imunogenéticos do complexo HLA em narcolepsia demonstram forte associação com antígeno HLA DQB1*0602 em 90 a 100% dos casos de narcolepsia com cataplexia e apenas 40% dos casos sem cataplexia. Por outro lado, 25% dos caucasianos, 38% dos afro-americanos e apenas 12% de japoneses são positivos para o antígeno HLA DQB1*0602. A existência desse antígeno confere uma suscetibilidade autoimune para narcolepsia.[8,12]

Diagnóstico de narcolepsia

O diagnóstico definitivo de narcolepsia é muito importante em razão do tratamento crônico com agentes estimulantes do SNC.

A terceira edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono [12] subdivide a narcolepsia em dois subtipos: narcolepsia tipo 1 quando há deficiência de hipocretina no líquido cefalorraquidiano e narcolepsia tipo 2 quando os níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano são normais.

A avaliação laboratorial do paciente narcoléptico requer uma polissonografia seguida, no dia seguinte, de TLMS. A polissonografia mostra latência curta de sono NREM e REM, aumento do número de transições entre os estágios de sono e vigília, múltiplos despertares com aumento de tempo acordado após o início do sono, redução da eficiência do sono, aumento do estágio N1 e movimentos involuntários de membros inferiores. O TLMS mostra latências curtas inferiores a 8 min, com a ocorrência de dois ou mais episódios de sono REM precoce. O registro de sono REM precoce na polissonografia da noite anterior ao TLMS pode ser contabilizado para o diagnóstico neurofisiológico da narcolepsia.[8,12]

A polissonografia e o TLMS confirmam o diagnóstico de narcolepsia e complementam o diagnóstico diferencial com a eventual existência de outros transtornos do sono (transtorno dos movimentos periódicos de membros, síndrome de apneia no sono, transtorno comportamental de sono REM), sendo excepcionalmente úteis em casos de narcolepsia sem cataplexia ou em casos complexos.

A dosagem de hipocretina I no líquido cefalorraquidiano (LCR) com níveis menores de 110 pg/mℓ é altamente específica por ter sensibilidade de 97% e especificidade de 99% para casos de narcolepsia com cataplexia e com HLA DQB1*0602 positivo, e 67% de sensibilidade em casos suspeitos sem cataplexia e HLA DQB1*0602 positivo.[8,12] Na prática a dosagem de hipocretina I no LCR deve ficar reservada a casos complexos, em uso de múltiplos medicamentos, para crianças ainda sem cataplexia ou outros casos duvidosos da ocorrência de cataplexia. Um resultado com hipocretina acima de 110 pg/mℓ não afasta o diagnóstico de narcolepsia.[8,12]

O diagnóstico diferencial de narcolepsia é feito com outros transtornos com sonolência excessiva diurna. Sintomas auxiliares, idade de início e características dos cochilos são importantes para o diagnóstico. Cataplexia isolada é rara e deve ser diferenciada de crises convulsivas atônicas, simulação, transtornos psiquiátricos, lipotimia,

episódios isquêmicos transitórios e transtornos vestibulares.[8,12]

A narcolepsia sintomática é incomum, podendo estar associada a esclerose múltipla, trauma de crânio, pós-encefalite, síndrome de Guillain-Barré, tumores do SNC e síndromes paraneoplásicas.[12]

Estudos em cérebros humanos com narcolepsia idiopática demonstram perda populacional exclusivamente dos neurônios produtores de hipocretinas, com sinais de gliose na região de hipotálamo lateral, poupando outros neurônios locais. A associação do HLA DQB1*0602 com a degeneração neuronal sugere um processo autoimune.[8,12]

Tratamento da narcolepsia

Os objetivos do tratamento são o controle dos sintomas e a promoção da qualidade de vida do paciente. Assim, o tratamento é focado na multifatorialidade, por meio do uso de agentes estimulantes do SNC, antidepressivos e hipnóticos, além de técnicas comportamentais, apoio psicossocial e psicoterapias.[16]

Tratamento comportamental

Inclui observação de horários constantes para dormir e acordar e evitação de álcool, sedativos, privação de sono, abuso e abstinência de cafeína. Há relatos de melhora sintomática com a manutenção de horário regular de sono entre 7,5 e 8 h/dia. A programação de cochilos durante o dia melhora significativamente o nível de alerta e de rendimento psicomotor; um cochilo pela manhã e outro à tarde, após o almoço, produzem os melhores resultados e possibilitam a redução da dose de estimulantes. A redução da sonolência é um fator importante para o bem-estar dos pacientes, proporcionando melhora dos índices de qualidade de vida e redução de riscos relacionados com condução de veículos e máquinas. Evitar refeições ricas em carboidratos auxilia, sobretudo, na redução da sonolência pós-prandial. O uso não abusivo de cafeína ou pó de guaraná, intercalado com os cochilos, pode ser útil no controle da sonolência excessiva diurna. Medidas de higiene do sono representam um importante papel no manejo da doença, mas a maioria dos pacientes requer tratamento farmacológico para alívio da sonolência.[16]

Tratamento farmacológico

Os estimulantes reduzem a intensidade dos sintomas de sonolência excessiva em aproximadamente 65 a 90% do nível basal. Os estimulantes do SNC (Tabela 195.4) aumentam a neurotransmissão monoaminérgica por bloqueio da recaptação e/ou aumento da liberação na fenda sináptica de dopamina e, em menor grau, de norepinefrina. Essas ações ocorrem, na formação reticular, no circuito mesocorticolímbico e no circuito *locus ceruleus*-córtex pré-frontal, produzindo estimulação psicomotora e aumento da atividade autonômica simpática.[16,17]

O agente de primeira escolha no tratamento da sonolência da narcolepsia e das hipersonias centrais é a modafinila, nas doses de 100 a 600 mg, pelo seu perfil de segurança. A modafinila é classificada como um estimulante atípico porque atua de maneira distinta dos estimulantes tradicionais. A modafinila não causa efeitos autonômicos periféricos indesejados, agitação locomotora, insônia, ansiedade, tolerância e/ou dependência. Apresenta meia-vida mais longa (12 a 14 h) que os estimulantes tradicionais.

O metilfenidato apresenta início de ação 2 h após a ingesta e sua meia-vida é mais curta que da D-anfetamina, o que leva à necessidade de mais de uma dose ao dia. Existem, contudo, apresentações de liberação lenta, com dose de 18 a 60 mg, possibilitando a ingestão 1 vez/dia. Os efeitos colaterais simpaticomiméticos do metilfenidato são taquiarritmias, hipertensão arterial, tremor fino, sudorese e cefaleia. As complicações psiquiátricas são ansiedade, agitação, irritabilidade, anorexia, psicose, alucinações e tiques. Medicamentos estimulantes devem ser suspensos na lactação e na gravidez (alto risco teratogênico).[16,17]

O tratamento de cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas envolve o uso de agentes que aumentem a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica: antidepressivos tricíclicos, como imipramina (20 a 25 mg/dia), clomipramina (25 a 200 mg/dia) e nortriptilina (25 a 75 mg/dia), e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, dentre os quais venlafaxina (75 a 225 mg/dia), reboxetina (2 a 6 mg/dia), paroxetina (20 a 40 mg/dia) e fluoxetina (20 a 60 mg/dia). A melhora da sonolência induzida pelo medicamento estimulante reduz a frequência dos ataques de cataplexia diurna. Os melhores agentes para tratamento da cataplexia são reboxetina, venlafaxina, clomipramina e combinações destes.[16]

Hipersonias recorrentes

O diagnóstico mais comum entre as hipersonias recorrentes é a síndrome de Kleine-Levin (SKL).[12] Na sua forma típica, apresenta períodos de hipersonia e outros sintomas associados ocorrendo em ciclos. Cada período crítico dura desde alguns dias até semanas, podendo haver até dez episódios por ano; os intervalos intercríticos podem durar meses. Os episódios se desenvolvem em horas, sempre precedidos por um pródromo de fadiga ou cefaleia. Durante o surto, o paciente dorme por períodos prolongados (16 a 18 h), acordando geralmente para comer e para necessidades fisiológicas, mas nunca há incontinência urinária. Anormalidades mentais, como sensações de desrealização, confusão mental e alucinações, podem ocorrer durante o episódio. Manifestações comportamentais como compulsão alimentar durante a vigília com ganho de peso, hipersexualidade, irritabilidade e agressividade podem ocorrer. Na maioria dos casos, não há todos esses sintomas, mas a existência de hipersonia é regra. Os episódios podem terminar subitamente.[12] Nos intervalos intercríticos, os pacientes são absolutamente normais e, em geral, relatam amnésia em relação ao período crítico. A SKL é uma doença rara e mais comum no sexo masculino (4:1), com início na adolescência. É autolimitada, desaparecendo geralmente antes dos 25 a 30 anos. A etiopatogenia é desconhecida, mas há indícios experimentais de uma desregulação dopaminérgica hipotalâmica.[12,18]

Tabela 195.4 Agentes estimulantes para tratamento de sonolência excessiva.

Agente	Dose terapêutica (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Meia-vida (h)
Dextroanfetamina/anfetamina	5 a 60	100	16 a 30
Metilfenidato	10 a 60	100	2 a 5
Mazindol	2 a 8	12	10
Selegilina	10 a 40	50	1
Modafinila	200 a 600	400 a 800	12 a 14
Cafeína	100 a 200	500 a 600	3 a 6

O diagnóstico diferencial da SKL deve ser feito com transtornos que cursam com sonolência intermitente (p. ex., tumores do terceiro ventrículo, encefalites e trauma cranioencefálico) e transtornos psiquiátricos como quadros depressivos, transtorno bipolar ou esquizofrenia.

O tratamento é empírico. Para evitar as crises, utiliza-se carbonato de lítio, valproato de sódio, cabamazepina ou risperidona em doses baixas; durante as crises, empregam-se estimulantes do SNC. O agente mais eficaz é o lítio, nas doses de 600 a 900 mg.[18]

Hipersonia idiopática

Essa hipersonia é caracterizada por sonolência excessiva crônica e intensa, com cochilos prolongados durando 3 a 4 h e sono noturno não restaurador sem despertares. Há grande dificuldade para acordar após o período principal de sono ou cochilos, podendo ocorrer confusão mental ao despertar.[12]

Transtorno de etiologia desconhecida, a hipersonia idiopática é provavelmente causada por uma disfunção com redução da neurotransmissão histaminérgica hipotalâmica do núcleo tuberomamilar localizado no hipotálamo posterior. A sonolência excessiva, além de causar vários prejuízos neurocognitivos, pode acarretar comportamentos automáticos e risco de acidentes graves. Tipicamente inicia-se na segunda década de vida e raramente ocorre na infância. A polissonografia demonstra sono noturno normal ou prolongado, sem despertares e com aumento de sono de ondas lentas. O TLMS revela latências curtas de sono sem a ocorrência de sono REM. A dosagem de hipocretina I no LCR é normal.[12] O tratamento da hipersonia idiopática se faz com os mesmos medicamentos estimulantes do tratamento da narcolepsia, contudo sem a mesma eficácia.[17]

O diagnóstico diferencial entre o dormidor longo e a hipersonia se faz na medida em que o portador de hipersonia persiste com sintomas de sonolência excessiva independentemente de ter mais de 10 h de sono contínuo por noite por mais de 1 semana seguida.[12]

Transtornos do movimento relacionados com o sono

Consistem em movimentos simples, estereotipados e repetitivos que perturbam o início ou a continuidade do sono, causando insônia ou sonolência diurna.[12]

Movimentos periódicos dos membros

Também conhecido como "mioclonias noturnas", o transtorno dos movimentos periódicos dos membros relacionado com o sono (TMPM) é um diagnóstico clínico-polissonográfico caracterizado por movimentos repetitivos e altamente estereotipados dos membros inferiores, predominando durante o sono, causando necessariamente sintomas de sono de má qualidade e/ou fadiga.[12]

Os movimentos periódicos dos membros durante o sono são mais frequentes nos membros inferiores, envolvendo a flexão do grande artelho, do tornozelo, do joelho e, em alguns casos, do quadril. Cada movimento pode estar associado a breve despertar registrado ao eletroencefalograma de sono ou apenas ativação autonômica representada por elevação da frequência cardíaca. Existe uma grande variabilidade, noite a noite, quanto à frequência dos movimentos e aos sintomas.

A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono estabelece como pré-requisito a ocorrência de sintomas noturnos como sono fragmentado, despertares e sintomas de sonolência e/ou fadiga para firmar o diagnóstico definitivo de transtornos do movimento relacionados com o sono. Na ausência de sintomas, o diagnóstico de transtorno dos movimentos periódicos dos membros durante o sono não deve ser firmado, cabendo apenas ser denominado movimentos periódicos dos membros durante o sono (MPM), ou seja, um achado de polissonografia sem sintomas de sono.[12,19]

Prevalência

O TMPM é incomum e sua prevalência ainda é desconhecida. A prevalência de MPM é alta, surge desde a infância e aumenta com a idade. Cerca de 34% dos pacientes acima de 60 anos apresentam MPM.[12]

Os MPM estão associados a três transtornos primários do sono: síndrome das pernas inquietas, narcolepsia e transtorno comportamental de sono REM.[12] Cerca de 80 a 90% dos pacientes com síndrome das pernas inquietas apresentam MPM,[19]

Diversos medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina, lítio e antagonistas dopaminérgicos, causam TMPM durante o sono ou apenas MPM.[12]

Diagnóstico polissonográfico

O índice de 15 movimentos por hora de sono com sintomas (sono de má qualidade e sintomas neurocognitivos não explicáveis por nenhuma outra causa) confirma o diagnóstico de TMPM. Além disso, a polissonografia fornece dados qualitativos, como fragmentação do sono por despertares associados aos movimentos e alterações da arquitetura do sono.[12]

Tratamento

Em geral, os casos sem sintomas diurnos ou noturnos e sem impacto significante na arquitetura do sono não precisam de tratamento. Contudo, doses baixas de agonistas dopaminérgicos antes do período principal de sono são a primeira opção de tratamento para casos sintomáticos.[19]

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma síndrome sensóriomotora caracterizada por quatro elementos, os quais constituem seus critérios diagnósticos:[12,19,20]

- Intensa necessidade compulsiva e irresistível de movimentar os membros afetados, acompanhada ou não de sensações sensoriais parestésicas desagradáveis nas pernas entre o tornozelo e o joelho
- Necessidade compulsiva e irresistível de movimentar os membros começa ou piora em períodos de repouso, com o paciente sentado ou deitado
- Necessidade compulsiva e irresistível de movimentar os membros é aliviada temporária e parcialmente por exercícios e massagens que diminuem apenas os sintomas de desconforto nos membros, mas não os sintomas de

fadiga

- Necessidade compulsiva e irresistível de movimentar os membros apresenta uma característica circadiana rítmica, ocorrendo no horário noturno antes de dormir, geralmente depois da meia-noite.

Histórico familiar, ocorrência de MPM e resposta terapêutica a agentes dopaminérgicos são dados que podem contribuir para o diagnóstico em casos especiais, como em idosos com demência ou em crianças.

Quadro clínico

O desconforto nos membros inferiores causa intensa dificuldade de adormecer e há despertares noturnos prolongados. A idade média de início é aos 40 anos. Cerca de 40% dos casos iniciam-se antes dos 20 anos, mas a síndrome das pernas inquietas pode se iniciar em qualquer idade.[12,20] Os sintomas costumam ser leves e menos frequentes no começo, apresentando um curso progressivo e crônico. A maioria dos pacientes só procura auxílio médico em idades mais avançadas (em geral após os 50 anos). Cerca de 15% dos casos podem ter remissão completa por meses, independentemente de medicações.

As alterações sensoriais podem ser descritas de diversas maneiras (queimação, formigamento, cãibras, comichão, pontadas etc.). Há relatos de sensações de desconforto (ou dor, menos comum) nas pernas, localizadas profundamente nas panturrilhas, em cerca de 90% dos casos; 50% desenvolvem desconforto nos membros superiores. No sentido de aliviar o desconforto, os pacientes caminham, massageiam as pernas e tomam banhos quentes ou frios como contraestímulos para essas sensações desagradáveis. O alívio dos sintomas com atividade física costuma ser imediato, durando horas em casos de sintomas de leve intensidade ou cerca de 30 a 60 min em casos de moderada intensidade; em casos graves, pode não haver alívio nenhum.[12,20]

Os sintomas pioram ou ocorrem exclusivamente em repouso (deitado ou sentado), com clara variação circadiana na apresentação dos sintomas, piorando ao entardecer e à noite com o repouso antes do período principal de sono.[12,20]

A privação de sono pode agravar os sintomas. O desconforto físico nos membros causa insônia inicial, insônia de manutenção e numerosos despertares durante a noite, deteriorando a qualidade do sono. Os sintomas da síndrome das pernas inquietas geralmente melhoram ou desaparecem durante a madrugada, quando o portador consegue obter algumas horas de sono.[12,20]

O desenvolvimento de sintomas depressivos e desajustes sociofamiliares são comuns.

Epidemiologia

A prevalência é de 5 a 15% em adultos caucasianos e aumenta na terceira idade. A proporção é de 1,5 mulher/homem. No entanto, o distúrbio é pouco diagnosticado. Cerca de 63% dos pacientes com síndrome das pernas inquietas têm um parente afetado e, destes, 39% são parentes em primeiro grau. Algumas famílias apresentam padrão de herança autossômica dominante.

Existem duas formas de SPI: a primária e a secundária a outras doenças. A forma primária apresenta-se sob a forma de dois fenótipos: de início precoce (antes dos 35 anos), com evolução progressiva, sintomas mais intensos, incidência familiar e sem relação com níveis baixos de ferritina (ver a seguir), e de início mais tardio (depois dos 45 anos), sem distribuição familiar, com evolução mais lenta que se estabiliza na terceira idade.[20]

Fisiopatologia

Fatores genéticos, deficiência de ferro e alterações na neurotransmissão dopaminérgica estão relacionados com a fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas primária e secundária. A síndrome secundária associa-se à deficiência de ferro em situações como gravidez, insuficiência renal terminal em diálise, cirurgias gástricas, anemia ferropriva ou doações repetidas de sangue. Cerca de 20 a 25% das gestantes no terceiro trimestre apresentam síndrome das pernas inquietas. Insuficiência vascular periférica, abuso de cafeína, diabetes melito, artrite reumatoide, fibromialgia, neuropatia periférica por depósito de amiloide, mielite, radiculopatia, além de doenças do neurônio motor inferior, podem estar associados à síndrome. Cerca de 30% dos pacientes em diálise desenvolvem síndrome das pernas inquietas. A diálise não melhora os sintomas, embora pacientes que recebem transplante renal possam ter uma melhora dramática dias a semanas após a cirurgia.[12,20]

Deficiência leve de ferro (ferritina sérica < 40 mg/m ℓ) está associada à síndrome secundária, com sintomatologia mais grave e refratária ao tratamento. O ferro age como um cofator para a enzima tirosina hidroxilase, importante para a produção de dopamina na substância negra. Nos casos sem redução de ferro ou ferritina sérica, pode haver redução de ferro no LCR, refletindo carência de ferro no SNC.[12,20]

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome das pernas inquietas é essencialmente clínico. A ocorrência dos quatro itens descritos é o requisito para o preenchimento dos critérios diagnósticos.[12,20]

Tratamento

O tratamento da síndrome das pernas inquietas deve ser individualizado de acordo com a frequência e intensidade dos sintomas de cada paciente. O objetivo é aliviar o desconforto que surge durante as atividades sedentárias e melhorar a qualidade do sono. Inicialmente, as condições associadas devem ser avaliadas e, se possível, tratadas. O tratamento deve incluir medidas não farmacológicas que ajudam a aliviar os sintomas e o uso de agentes farmacológicos.[19,20]

Abordagens não farmacológicas que otimizam o estilo de vida do paciente e são benéficas para todos os casos incluem:

- Medidas de higiene do sono (ver Tabela 195.1)
- Evitar privação de sono (a fadiga exacerba a síndrome das pernas inquietas)
- Evitar cafeína, tabaco, álcool e estimulantes do SNC
- Retirar, se possível, antidepressivos (tricíclicos e bloqueadores da recaptação de serotonina) e bloqueadores da neurotransmissão dopaminérgica do sistema límbico
- Exercícios físicos moderados e regulares
- Massagens, banhos quentes, breves períodos de atividades físicas leves e moderadas antes de dormir podem ser benéficos.

Pacientes com a síndrome intermitente podem responder ao tratamento não farmacológico, não necessitando de medicamentos.

As principais classes de medicamentos usados na síndrome das pernas inquietas são agentes dopaminérgicos, benzodiazepínicos, opioides, anticonvulsivantes, reposição de ferro sérico para casos específicos com redução do férrico sérico ou liquórico. Deve-se tentar a monoterapia com a menor dose possível e, quando TMPM estiver associado, é importante escolher um fármaco que atue em ambas as manifestações.[19,20]

Agentes dopaminérgicos

Têm sido os agentes mais estudados e mostram melhores resultados no tratamento da síndrome das pernas inquietas e TMPM. São, atualmente, os medicamentos de primeira escolha no tratamento. Os agonistas dopaminérgicos levam 90 a 120 min para início de ação e não são eficazes se os sintomas já tiverem iniciado.[19,20]

A carbidopa e a levodopa são substâncias precursoras da dopamina bastante eficazes no tratamento. As doses utilizadas são de 12,5/50 mg, 25/100 mg e 75/300 mg na apresentação em formulação regular e 25/100 a 100/400 em formulação de liberação prolongada. Cerca de 25% dos pacientes podem apresentar um "rebote" dos sintomas no meio da noite ou pela manhã, necessitando de uma dose adicional ou de fórmulas de liberação prolongada.

Uma intercorrência clínica significativa relacionada com o tratamento com agentes dopaminérgicos é o fenômeno denominado "aumentação" (*augmentation*), que ocorre em cerca de 40 a 70% dos casos tratados com carbidopa/levodopa. A aumentação é definida como a piora dos sintomas da síndrome das pernas inquietas algumas horas mais cedo, ao longo do dia, em pacientes que usem uma dose de agonista dopaminérgico à noite. Além do aparecimento dos sintomas mais cedo, a aumentação pode consistir na piora da intensidade dos sintomas ou no envolvimento de outras partes do corpo além das pernas (geralmente os membros superiores).

A aumentação decorre da evolução natural da síndrome e pode coincidir com o aumento da dose diária de carbidopa/levodopa (em geral acima de 200 mg), ou estar associada à perda crônica de ferro. A solução é reduzir a dose de carbidopa/levodopa e/ou substituí-la por outros medicamentos (p. ex., pramipexol).

Os agonistas dopaminérgicos dos receptores D3 da classe não ergotamínicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) e os ergotamínicos agonistas dopaminérgicos D2, como bromocriptina (2,5 a 5 mg/dia), pergolida (0,25 a 1 mg/dia) e carbegolina (1 a 4 mg/dia), são usados no tratamento da síndrome das pernas inquietas.[19,20] Constipação intestinal, naúseas, vômitos, fadiga, sonolência, hipotensão postural e edema de membros inferiores são efeitos colaterais limitantes dos agonistas ergotamínicos no início do tratamento; a longo prazo, podem ocorrer fibrose retroperitoneal e valvopatia cardíaca. O tratamento com agonistas dopaminérgicos em geral produz melhora da qualidade subjetiva e objetiva do sono, com redução dos movimentos dos membros inferiores.[19,20]

O pramipexol (0,25 a 2,5 mg/dia), um derivado benzotiazólico (agonista dopaminérgico sintético), é o agente terapêutico mais estudado na síndrome das pernas inquietas e no TMPM. É rapidamente absorvido, alcançando picos plasmáticos em 1 a 2 h. Deve ser ingerido 2 h antes do sono. A meia-vida é de aproximadamente 9 a 12 h. Não sofre metabolização hepática e seus efeitos colaterais são mais leves quando comparados aos derivados do ergot. A aumentação é mais limitada que com levodopa/carpidopa, aparecendo em cerca de 30% dos casos.

O ropirinol é igualmente eficiente nas doses de 1 a 3 mg e aparentemente causa pouca aumentação, porém não está disponível no Brasil, assim como a rotigotina.

Benzodiazepínicos e antagonistas dos receptores benzodiazepínicos

Esses agentes melhoram os sintomas da síndrome das pernas inquietas de maneira subterapêutica e reduzem os despertares associados aos movimentos periódicos, aumentando a eficiência e continuidade do sono. Devem ser usados em casos leves ou em pacientes que apresentam outra comorbidade responsável pela má qualidade do sono. O clonazepam (0,5 a 4 mg/dia ao deitar) é o agente mais utilizado e estudado.[19,20]

Opioides

Os opioides atuam em todos os sintomas da síndrome das pernas inquietas, porém são menos eficazes no MPM. Opioides menos potentes (codeína, 15 a 120 mg; propoxifeno, 130 a 520 mg; tramadol, 50 a 150 mg/dia) podem ser utilizados. Os opioides mais potentes (oxicodona, 10 a 40 mg; hidroxicodona, 5 a 15 mg; metadona, 5 a 30 mg) devem ser reservados para casos graves e refratários, com aumentação, que não respondam aos agonistas dopaminérgicos e associações com benzodiazepínicos e gabapentina. Os opioides podem ser usados quando há necessidade de retirada dos agentes dopaminérgicos. Os principais efeitos colaterais são náuseas, constipação intestinal, tolerância, dependência e síndrome de abstinência.[19,20]

Anticonvulsivantes

A carbamazepina apresentou melhora apenas subjetiva em casos leves de síndrome das pernas inquietas. A gabapentina, nas doses de 400 a 2.400 mg/dia, mostrou-se eficaz em casos leves a moderados da síndrome associada a neuropatias sensório-motoras dolorosas, como demência ou doença de Parkinson, além de melhorar o sono de modo subjetivo e objetivo (com aumento da quantidade de sono de ondas lentas) de portadores de síndrome das pernas inquietas e TMPMS.

A pregabalina é outro agente eficaz, apesar do baixo nível de evidência; assim como a gabapentina, é uma opção, nas doses de 50 a 450 mg/dia.[19,20]

Ferro

Quando o nível de ferritina for menor que 20 mg/ℓ, deve-se administrar sulfato ferroso (325 mg, 1 a 3 vezes/dia) junto com as refeições, em associação com 100 a 200 mg de vitamina C, até que os seus níveis sejam superiores a 50 mg/ℓ. Níveis de ferritina entre 20 e 50 mg/ℓ coincidem com sintomas mais intensos da síndrome das pernas inquietas, e a reposição de ferro deve ser individualizada para cada paciente. Dosagens de seguimento de ferritina devem ser realizadas a cada 3 a 4 meses e a reposição de ferro pode ser interrompida quando o nível de ferritina atingir mais de 50 mg/ℓ.[20]

Bruxismo do sono

O bruxismo é uma manifestação oral caracterizada pela atividade involuntária estereotipada e repetitiva da musculatura mastigatória precedida por um despertar breve do sono, resultando em contato dentário anormal, causando sinais e sintomas locais e sistêmicos. Sua prevalência é igual em ambos os sexos. É mais alta em crianças

(14 a 17%), reduzindo-se para 12% nos adolescentes, 8% nos adultos e 3% nos idosos.

O bruxismo pode ser primário (sem causas) ou secundário.[12,21] O secundário está associado a transtornos neurológicos (demências, doença de Parkinson, discinesia tardia, síndrome de Tourette, hemorragia cerebelar, retardo mental, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade), doenças médicas (refluxo gastresofágico, hérnia gastresofágica, fibromialgia), transtornos mentais (anorexia, bulimia nervosa), medicamentos (antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dopaminérgicos, flunarizina, metilfenidato, lítio, agentes antiarrítmicos), substâncias psicoativas (nicotina, álcool, cocaína, *ecstasy*) ou a transtornos primários do sono (síndrome de apneia no sono, roncos primários, síndrome das pernas inquietas, sonambulismo, transtorno comportamental de sono REM).[12,21]

A má oclusão dentária não é causa primária ou fator predisponente do bruxismo durante o sono, mas achados de má oclusão dentária podem se desenvolver secundariamente e contribuir para a perpetuação do bruxismo.[21]

O ruído característico de ranger dos dentes é o principal fator que desencadeia a busca por tratamento. Outros sintomas são cefaleias matinais, disfunção dolorosa da articulação temporomandibular, sono de má qualidade e sintomas neurocognitivos diurnos. Os sintomas do bruxismo são desgaste dentário, dor local, hipersensibilidade térmica dentária, desajuste oclusal, ruptura de restaurações, doença gengival, hipertrofia dos músculos masseteres e temporais. O ranger de dentes e os sinais e sintomas de bruxismo são extremamente variáveis ao longo do tempo, podendo haver intervalos de semanas até meses sem sintomas em pacientes com bruxismo mais grave.[12,21]

O diagnóstico clínico de bruxismo é feito com base no histórico do paciente e cônjuge e, principalmente, no exame odontológico. Os critérios de diagnóstico são:[12,21]

- Ruídos de ranger de dentes durante o sono
- Desgaste dentário
- Sintomas locais (dor local, dor na articulação temporomandibular, sensibilidade térmica etc.)
- Hipertrofia da musculatura mastigatória.

O tratamento odontológico com órteses intraorais removíveis tem como objetivos evitar danos das estruturas orofaciais e aliviar a dor craniofacial.

O tratamento comportamental do bruxismo primário abrange técnicas de relaxamento para desabituação de cerrar as mandíbulas durante vigília e estresse, hipnose, medidas de higiene do sono e psicoterapia. O tratamento farmacológico do bruxismo primário e secundário não é baseado em evidências e medicamentos de diferentes naturezas podem utilizados, como clonidina, gabapentina, clonazepam, com resultados nem sempre satisfatorios.[21]

Aplicações locais de toxina botulínica nos músculos masseteres e temporais podem ser utilizadas em casos de bruxismo secundário ou primário intenso.[21]

Transtorno dos movimentos rítmicos

O transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono (TMRS) caracteriza-se por comportamentos motores repetitivos, estereotipados e rítmicos (diferentes do tremor) acometendo grandes grupos musculares, predominantemente na fase de sonolência ou início do sono. A ocorrência de sintomas é pré-requisito para a classificação como transtorno, de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, o que diferencia o TMRS dos movimentos normais relacionados com o sono.[12]

O TMRS é mais comum na infância; em geral, inicia-se antes do primeiro ano de vida. Pode ser descrito como bater a cabeça contra a cabeceira do berço, rolar apenas a cabeça de um lado para outro, rolar o corpo de um lado para outro ou formas mistas. Pode haver vocalizações ou grunhidos expiratórios durante os movimentos. Os episódios ocorrem tipicamente ao início do sono, mas também podem ocorrer durante a vigília. Movimentos rítmicos relacionados com o sono são comuns em crianças normais e, na ausência de consequências clínicas significativas, não devem ser considerados um transtorno. Contudo, as consequências clínicas que tipificam esses movimentos como TMRS são interferência na qualidade de sono, sintomas diurnos ou lesões de partes moles da cabeça. Catarata, hematoma subdural e dissecção de carótida foram relatados em casos isolados.

O TMRS pode ocorrer em crianças e adultos com retardo mental e crianças com transtornos do desenvolvimento (autismo e síndrome de Asperger). A prevalência geral é de 5% das crianças com mais de 1 ano.[12,21]

O tratamento farmacológico não é bem estabelecido. Medidas de segurança no ambiente de sono são usadas para evitar lesões corporais.

Transtornos do ritmo circadiano

Atraso e avanço da fase de sono

O aspecto essencial dos transtornos circadianos do sono é o desalinhamento do horário de sono com o horário desejado ou imposto socialmente. O sono não ocorre naturalmente em horário desejado ou esperado. Como consequência, os períodos de sono e vigília ocorrem em horários indesejados e há sintomas de sonolência, insônia e prejuízos profissionais e sociais.[12]

No atraso da fase de sono, o sintoma essencial é um atraso de mais de 2 h dos horários de adormecer e acordar em relação ao horário convencional ou socialmente aceitável.[12] O período principal de sono ocorre, por exemplo, das 5 às 14 h. Tentativas de adormecer mais cedo são infrutíferas, ocorrendo insônia inicial. O sono, uma vez iniciado, é normal; esse dado é importante para o diagnóstico diferencial com outros tipos de insônia. Outros sintomas são sonolência até cerca de 6 a 8 h após o despertar, dificuldade para acordar pela manhã antes do término do período de sono desejado, sintomas de embriaguez do sono e prejuízos escolares e socioprofissionais. A incapacidade crônica de estabilizar o sono em horários mais desejáveis é um sintoma característico e pode levar o portador a fazer uso indevido de hipnóticos, álcool, tabaco e medicamentos controlados, o que contribui para o agravamento de sintomas e morbidades secundárias.

O atraso da fase do sono acomete adolescentes, que geralmente apresentam um período de sono mais longo (mais de 8 h). A prevalência é de 7 a 16% da população geral e 40% dos pacientes apresentam histórico familiar positivo. O distúrbio tende a desaparecer após a idade adulta.[12,22]

O diagnóstico é clínico. A polissonografia mostra arquitetura de sono normal para a idade quando o registro é realizado nos horários de preferência de sono.[12]

No avanço da fase de sono há um adiantamento estável do horário de sono, caracterizado pelo início e término do período principal de sono algumas horas antes do horário convencional ou socialmente desejado.[4] O portador queixa-se de sonolência no final da tarde, dorme antes das 21 h e acorda entre 2 e 5 h da madrugada, o que pode ser erroneamente interpretado como insônia ou como o despertar precoce habitualmente visto no transtorno depressivo maior.[12]

A incapacidade crônica de estabilizar o sono em horários mais desejáveis pode levar o paciente a fazer uso indevido de hipnóticos e/ou álcool, contribuindo com o agravamento dos sintomas e o aparecimento de outras complicações.

A prevalência exata desse distúrbio é desconhecida, mas ele acomete aproximadamente 1% da população de meia-idade e idosos, acentuando-se com a idade. Existem casos familiares com herança autossômica dominante.[12,22]

O diagnóstico é clínico. A polissonografia mostra arquitetura do sono normal para a idade quando o registro é realizado nos horários de preferência.

O tratamento do atraso e avanço da fase de sono pode ser realizado com medidas comportamentais denominadas cronoterapia, associadas a fototerapia e doses baixas de melatonina (0,1 a 0,3 mg). A cronoterapia consiste em atrasar ou adiantar os horários de início e término do sono, das refeições e das atividades físicas até alcançar os horários desejados.[22]

Para pacientes com atraso da fase do sono, recomendam-se atrasos de 3 h dos horários de sono e vigília por 5 a 6 ciclos de 24 h, complementados por fototerapia no período das 7 às 9 h. Uma vez alcançados, os horários devem ser mantidos rigidamente. Utiliza-se melatonina 1 h antes do período principal do sono.[22]

Para o avanço da fase de sono, aconselha-se efetuar atrasos de 30 min por 4 a 6 noites com fototerapia por 2 h antes do período principal entre as 19 e as 21 h.

Outras intervenções farmacológicas menos eficientes incluem o uso de vitamina B12 e agentes bloqueadores dos canais de cálcio antes do período principal de sono no tratamento do atraso da fase de sono.[22]

Transtorno do sono do trabalhador em turnos

Esse transtorno do sono é caracterizado por insônia e/ou sonolência excessiva diurna causada pelo regime artificial de jornada de trabalho que ocorre durante o período natural de sono noturno.[4] O tempo total de sono fora do horário natural noturno é reduzido em até 4 h, causando sintomas de privação de sono. Os sintomas de dificuldade para iniciar o sono, privação de sono e redução do nível de alerta com sonolência excessiva no horário de trabalho devem desaparecer uma vez que o trabalhador adote horários naturais de sono e vigília. Além dos sintomas relacionados com o ciclo sono-vigília, há desajustes sociofamiliares, sintomas de depressão e ansiedade nessa população de trabalhadores.[12,22]

Cerca de 20% da população economicamente ativa é composta de trabalhadores em turnos e a prevalência do transtorno do sono do trabalhador em turnos é de 5 a 10%, ou seja, 1 a 2% da população economicamente ativa.[12]

Fatores predisponentes para o aparecimento de sintomas clinicamente significativos são ocorrência de outras comorbidades médicas e psiquiátricas, idade acima de 45 anos e tendência à matutinidade. Complicações mais comuns são agravamento de doenças cardiovasculares e gastrintestinais preexistentes, obesidade, abuso de cafeína e álcool; há estudos demonstrando risco aumentado de câncer no sexo feminino.[12,22]

O diagnóstico é clínico. Indica-se polissonografia para diagnosticar outros transtornos do sono subjacentes, como síndrome de apneia no sono.

Medidas no ambiente para proporcionar melhor adaptação ao regime de turnos incluem local de trabalho bem iluminado e intervalos para repouso ou cochilos.

Medidas físicas, como fototerapia 2 a 3 h antes do turno de trabalho, uso de óculos escuros para evitar luminosidade antes do período de sono, cochilos profiláticos e local de sono silencioso e escuro surtem efeitos positivos.[22]

Podem ser usados hipnóticos de meia-vida curta ou doses de 1 a 5 mg de melatonina para consolidar e prolongar o período diurno de sono principal. O uso de 200 mg de modafinila 1 h antes da jornada de trabalho pode ajudar na promoção da vigília.[22]

Parassonias

O termo parassonia refere-se a manifestações físicas e/ou comportamentais resultantes da ativação do sistema nervoso central (SNC) durante o sono ou a partir de despertares do sono. Essas manifestações envolvem a musculatura esquelética, a cognição e/ou o SNA.[12] Combinações de manifestações automáticas, inconscientes e complexas com comportamentos sexuais, alimentares e agressivos podem estar presentes.

As parassonias são convencionalmente classificadas como primárias (transtornos dos estados de sono *per se*) e secundárias (transtornos de outros sistemas de órgãos que se manifestam durante o sono).[12]

As parassonias são definidas como “transtornos clínicos”, não sendo apenas um achado de menor importância, pois causam sintomas para os portadores, riscos de lesões para os portadores e familiares, danos materiais e desajustes sociais.

A investigação clínica de queixas compatíveis com uma parassonia exige, para uma caracterização adequada, o relato de familiares ou cônjuges. Parassonias estão associadas a outros transtornos do sono. Histórico familiar de outras parassonias, histórico de transtornos respiratórios relacionados com o sono e relação com sonhos são dados importantes. Idade de início, histórico de transtornos neurológicos (p. ex., epilepsia, migrânea), história de depressão, trauma ou ansiedade são dados importantes para diagnóstico. A polissonografia pode ser indicada para o diagnóstico correto do quadro e também para diferenciá-lo de crises epilépticas durante o sono

As parassonias primárias são classificadas de acordo com o estágio de sono em que ocorrem (REM, NREM ou transições); as secundárias podem ser classificadas de acordo com o órgão ou os sistemas envolvidos.

Parassonias associadas ao sono REM

Transtorno comportamental do sono REM

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) é caracterizado por comportamentos anormais e complexos que emergem durante o sono REM, causando ferimentos ou danos materiais. O achado polissonográfico característico do TCSREM é a persistência de tônus neuromuscular durante o sono REM.[12]

Os achados característicos do TCSREM são:[12,23]

- Predomínio no sexo masculino (9:1)
- Pródromo clínico com anos de duração e histórico de sono agitado
- Desaparecimento de sonhos neutros e normais da fase pré-clínica
- Mudança nítida do conteúdo dos sonhos, que passam a ser repletos de atividade locomotora complexa, como fuga, luta e situações de combate. Cerca de 80% do conteúdo dos sonhos anormais relaciona-se com comportamentos de defesa ou contra-ataque a um animal ou agressor humano.

A encenação dos sonhos, também denominada onirismo, é característica, mas não é patognomônica do TCSREM. O onirismo pode ocorrer no sonambulismo e em despertares confusionais.[23]

Os episódios de onirismo caracterizam-se por vocalizações como falar, rir alto, gritar palavras de ordem ou obscenidades. Há atividade locomotora complexa, com atos agressivos, violentos, bruscos, exploratórios, fuga, gesticulações, chutes, socos, corridas, pulos da cama (p. ex., o paciente levanta-se bruscamente, corre e esconde-se debaixo da cama). O paciente permanece o tempo todo de olhos fechados, encenando o que está sonhando, o que explica a alta frequência de lesões. O paciente não sai do seu ambiente de sono, como pode ocorrer no sonambulismo.

Lesões como fraturas, hematomas, lacerações e luxações são comuns. O paciente geralmente não acorda, apesar das lesões. Esse achado demonstra um alto limiar para despertar durante o sono REM no TCSREM. O episódio de onirismo geralmente termina com a intervenção vigorosa do cônjuge e, quando o paciente acorda, está plenamente consciente, sem confusão mental, recordando-se claramente dos sonhos. Contudo, cerca de 10% dos pacientes não se lembram dos sonhos.[12,23]

O comportamento em vigília é normal, exceto nos casos de demência de Lewy.

Existem duas formas de TCSREM: aguda e crônica. A forma aguda é autolimitada e secundária à retirada de álcool e de medicamentos como antidepressivos tricíclicos e inibidores de recaptação de serotonina, bem como à intoxicação com inibidores da monoaminoxidase ou agentes anticolinérgicos usados no tratamento da doença de Alzheimer. A forma aguda do TCSREM também pode ocorrer no período pós-operatório em pacientes submetidos à circulação extracorpórea.[23]

A forma crônica pode estar associada ao uso terapêutico de antidepressivos seletivos da recaptação de serotonina (principalmente venlafaxina), antidepressivos tricíclicos, antidepressivos inibidores da monoaminoxidase, selegilina, mirtazapina, biperideno, agentes anticolinérgicos para doença de Alzheimer e cafeína. Os sintomas de TCSREM devem desaparecer ao final da retirada do fármaco.[23]

A prevalência da forma crônica de TCSREM é de cerca de 0,5%, com predomínio em pacientes do sexo masculino com mais de 50 anos, mas qualquer idade pode ser afetada. A forma crônica do TCSREM pode ser a manifestação inicial de doenças degenerativas do tipo alfassinucleopatias, como doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas, demência dos corpúsculos de Lewy e síndrome de Down. Outras doenças neurológicas, como doença de Joseph-Machado, paralisia supranuclear progressiva, lesões vasculares pontomesencefálicas, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatias mitocondriais, hidrocefalia de pressão normal e síndrome de Tourette, foram descritas como associadas ao TCSREM. As manifestações de sono podem anteceder o início dos sintomas neurológicos dessas condições, em média, 13 anos. Cerca de 65% dos portadores da forma crônica de TCSREM evoluem para doença de Parkinson ou demência dos corpúsculos de Lewy. Portanto, o diagnóstico de TCSREM deve sinalizar a possibilidade de desenvolvimento de uma moléstia neurodegenerativa, requerendo o devido aconselhamento da família e seguimento do paciente. Narcolepsia, bruxismo e TMPM podem estar associados a TCSREM.[12,23]

Diagnóstico clínico e polissonográfico

Histórico característico de onirismo em homens idosos é altamente sugestivo do diagnóstico de TCSREM. O achado polissonográfico mais característico e diagnóstico é a ausência de atonia muscular (característica do sono REM normal) ou a existência de excesso de atividade fásica muscular durante o sono REM. Além da ausência de tônus em sono REM, há aumento da quantidade de sono de ondas lentas para idade. Os episódios de onirismo emergem exclusivamente a partir do sono REM.[12,23]

O TCSREM é uma das causas de atos violentos durante o sono. O diagnóstico diferencial é feito com epilepsia, transtornos psiquiátricos somatoformes e parassonias do sono NREM. O exame de polissonografia é indispensável

para o diagnóstico de TCSREM, mesmo porque o onirismo não é exclusivo do TCSREM, podendo ocorrer na síndrome de apneia no sono, no terror noturno e no sonambulismo.[12]

Tratamento

A primeira escolha para o tratamento do TCSREM primário é o clonazepam, que é extraordinariamente eficaz, suprimindo, a longo prazo, os episódios de onirismo e os sonhos agitados em cerca de 90 a 95% dos casos, sem desenvolvimento de tolerância ou dependência. Curiosamente, a atividade eletromiográfica do mento não é suprimida totalmente, o que ocorre apenas com os episódios de onirismo. A eficácia é imediata nas doses de 0,5 a 1 mg (média de 0,25 a 4 mg), 1 h antes de se deitar.

Outros benzodiazepínicos, como alprazolam, midazolam, temazepam e diazepam, são menos eficazes e menos testados.[23]

A segunda opção quando o clonazepam ou outros benzodiazepínicos são contraindicados (p. ex., doenças neurodegenerativas ou síndrome de apneia no sono) é a melatonina (3 a 12 mg antes de se deitar). Combinações de doses baixas de clonazepam e melatonina são eficazes e seguras.[23]

A farmacoterapia deve ser complementada com medidas de segurança do ambiente de sono.

Transtorno do pesadelo

O pesadelo é um sonho com sequência temporal coerente semelhante à realidade que se torna progressivamente perturbador, terminando geralmente com despertar consciente com manifestações emocionais desagradáveis negativas, como medo, terror, ansiedade, raiva, vergonha ou nojo. Manifestações autonômicas em graus variados, como taquicardia e taquipneia, ocorrem obrigatoriamente. Os conteúdos desagradáveis dos pesadelos são os sintomas principais do transtorno do pesadelo, e os despertares podem, secundariamente, causar condicionamento negativo, provocando insônia, dificuldade para retornar ao sono, queixas relacionadas com a interrupção do sono, privação de sono, irritabilidade e sonolência diurna. O transtorno do pesadelo caracteriza-se por pesadelos recorrentes com os sintomas aqui descritos.[12]

Pesadelos são mais comuns em crianças e mulheres. Sua frequência diminui com a idade. A prevalência de pesadelos ao longo da vida é de 100%. Em adultos, a prevalência de pesadelos ocorrendo cerca de 1 vez/semana é de cerca de 6 a 8%. Fatores predisponentes incluem histórico de trauma ou transtorno de estresse pós-traumático. Anti-hipertensivos (propranolol, metaprolol, alfametildopa), anti-histamínicos, agonistas dopaminérgicos (levodopa/carbidopa), uso ou retirada de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina (paroxetina, venlafaxina), bupropiona, uso ou retirada de hipnóticos e abuso ou retirada de álcool estão relacionados com pesadelos.[12]

O tratamento inclui medidas gerais de higiene do sono, hipnose, psicoterapias e agentes farmacológicos. Os agentes mais usados são hipnóticos benzodiazepínicos em doses baixas (clonazepam, 0,5 a 2 mg; alprazolam, 0,25 a 0,5 mg) ou não benzodiazepínicos (zolpidem, 5 a 10 mg; zopiclona, 7,5 a 15 mg).[16]

Paralisia do sono recorrente

A principal manifestação da paralisia do sono é a incapacidade de executar movimentos voluntários no início do sono (hipnagógica) ou no momento da transição do sono para a vigília (hipnopômpica).[8,12] Os episódios caracterizam-se pela impossibilidade de falar e de movimentar os membros, o tronco ou a cabeça, sem alterações da respiração e do nível de consciência. A maioria dos casos e episódios associa-se a alucinações visuais, auditivas ou táteis. Não há amnésia e o episódio termina espontaneamente em segundos a minutos ou após estimulação tátil, conversa ou esforço mental para se movimentar. A frequência de episódios é muito variável; em alguns casos, pode haver múltiplos episódios recorrentes. Ansiedade pode ocorrer em 25 a 75% dos pacientes. A idade de início é em torno dos 14 a 17 anos e a prevalência é de 7 a 8% da população com episódios ocasionais, sem diferenças entre os sexos. Uma variedade familiar de paralisia do sono recorrente encontrada no Japão, denominada *kanishibari*, pode atingir índices de prevalência de 30%.[12]

Privação de sono, horários irregulares de sono, estresse e decúbito dorsal horizontal são fatores causais associados aos episódios.

A paralisia do sono é um modo de dissociação entre o sono REM e a vigília com a atonia do sono REM

persistindo na vigília. A polissonografia durante um episódio mostra atonia de sono REM no eletromiograma e a ocorrência de atividade alfa no eletroencefalograma denotando vigília.[8,12]

Episódios isolados de paralisia do sono não requerem tratamento. Medidas gerais de higiene do sono e agentes farmacológicos como hipnóticos benzodiazepínicos (clonazepam, 5 a 1 mg; alprazolam, 0,25 a 0,5 mg) ou não benzodiazepínicos (zolpidem, 5 a 10 mg) e agentes supressores de sono REM, como os antidepressivos tricíclicos, são usados.[16]

Parassonias do sono NREM | Transtornos do despertar

Transtornos do despertar são parassonias que se apresentam como um despertar parcial do sono NREM com confusão mental isoladamente ou com manifestações motoras complexas, como deambulação, vocalização e/ou manifestações autonômicas.

Os transtornos do despertar apresentam algumas características em comum:[12,24]

- O histórico familiar é positivo
- Surgem do sono de ondas lentas (estágios 3 e 4 do sono NREM), e nunca de sono REM
- Ocorrem no primeiro terço do ciclo do sono ou a partir do despertar
- Há amnésia parcial ou total para o evento
- São comuns na infância e diminuem ou desaparecem com a idade.

É comum a associação de dois tipos de transtornos do despertar no mesmo portador.

Alguns fatores são desencadeantes, como despertar forçado, febre, privação de sono, uso ou retirada de álcool, retirada de benzodiazepínicos, de hipnóticos não benzodiazepínicos, uso ou retirada de antidepressivos, ansiedade e síndrome de apneia no sono.

A prevalência dos transtornos do despertar dos 3 aos 17 anos é de cerca de 17%; em adultos, é de 3 a 4%.[12,24]

Despertar com confusão mental

Caracteriza-se por um despertar com confusão mental a partir do sono NREM. O paciente apresenta-se desorientado, com fala arrastada, não reage a estímulos e não há ativação autonômica, exceto, eventualmente, sudorese. Amnésia para o evento é a regra. Mais comum em crianças de até 5 anos. Choro inconsolável e agressividade são frequentes (sobretudo se houver manipulação). Os episódios duram de minutos a 1 h. Em crianças, o quadro costuma ser benigno e autolimitado. Cerca de 20% desenvolvem sonambulismo na adolescência.[12,24]

Uma das variantes clínicas de despertar com confusão mental em adultos é denominada inércia do sono matinal grave, que ocorre em adultos jovens com menos de 35 anos e caracteriza-se por confusão mental com amnésia na transição do sono NREM para a vigília, no momento do despertar matinal. Constantes atrasos no horário para o trabalho ou situações constrangedoras decorrentes de comportamentos inadequados de natureza sexual ou comportamentos agressivos durante o período de confusão mental são possíveis.[12,24]

O comportamento sexual atípico durante o sono é outra variante clínica de apresentação de despertar com confusão mental em adultos.[12] É descrito originalmente em adultos jovens do sexo masculino com comportamento sexual normal durante a vigília, mas com histórico pessoal ou familiar de transtornos do despertar do sono NREM. As manifestações sexuais ocorrem durante um despertar confusional, associado a sonambulismo ou comportamento alimentar emergindo na primeira metade da noite ou a partir do despertar matinal. Amnésia total para o episódio é a regra. Não há descrições de comportamento sexual durante o sono a partir de sono REM ou associado ao TCSREM.[25]

Os episódios sexuais se apresentam como comportamentos sexuais dirigidos a outras pessoas, independentemente de quem sejam, como assediar o parceiro, filho, despir-se e masturbar-se violentamente com vocalizações ininteligíveis. O comportamento sexual durante o sono pode causar implicações médico-legais.[25]

Sonambulismo

Caracteriza-se por comportamentos motores confusionais iniciando-se abruptamente a partir do sono NREM.

Podem ocorrer comportamentos semiestruturados, automáticos, como sentar-se na cama, levantar e até deambular vagarosamente, de olhos abertos e vidrados, com uma expressão facial vaga e distante, eventualmente evoluindo (mais comumente em adultos) com manifestações vigorosas, como correr, gritar, ou com atos agressivos, lesivos e inadequados, como urinar ou defecar fora do banheiro ou até conduzir um veículo. Os episódios terminam espontaneamente e o paciente pode permanecer em um local inadequado (p. ex., fora de casa). A duração dos episódios pode ser de alguns minutos até horas; há relatos de assassinato durante um episódio de sonambulismo. A atividade autonômica é mínima. Há geralmente amnésia parcial para o evento e, se o paciente é acordado, há confusão mental. Em adultos, pode haver relatos de sonhos pouco estruturados.[24]

O sonambulismo pode estar associado a comportamento sexual inadequado durante o sono, terror noturno ou transtorno comportamental de sono REM.[24,25]

É mais comum em crianças entre 4 e 12 anos (prevalência de 10 a 17%) sem predominância entre os sexos, desaparecendo ao redor dos 14 anos. Muitas das crianças que desenvolvem sonambulismo apresentavam despertares confusionais até os 5 anos. A prevalência em adultos é de cerca de 4%. A persistência de sonambulismo após os 10 anos ou seu aparecimento após os 16 anos estão fortemente associados a histórico familiar de parassonias e comportamentos lesivos, ao passo que o quadro clínico na criança é mais benigno sem violência. Sonambulismo lesivo é mais comum no sexo masculino.[12,24]

Privação de sono e outros diagnósticos, como síndrome de apneia no sono, hipertireoidismo, trauma de crânio, uso de álcool e de medicamentos de ação no SNC, estão entre os fatores desencadeantes mais comuns.[24]

O principal diagnóstico diferencial do sonambulismo lesivo é com o TCSREM em adultos.

Terror noturno

O terror noturno caracteriza-se por um despertar confusional súbito de sono de ondas lentas acompanhado de sentar-se na cama. Há um grito estridente e agudo, intensa ativação do SNA (taquicardia, taquipneia, vermelhidão de pele, sudorese, midríase, aumento do tônus muscular) e fácies de extremo terror.[12] Adultos podem deambular ou até correr. Há relatos de sonhos fragmentados e comportamentos lesivos violentos. Os episódios duram de 5 a 20 min.[12]

O terror noturno tem prevalência de 1 a 6% na infância e de cerca de 2% em adultos. A persistência ou o aparecimento na idade adulta tem as mesmas implicações fisiopatológicas que o sonambulismo.[12]

Transtorno alimentar relacionado com o sono

O transtorno alimentar relacionado com o sono caracteriza-se por episódios recorrentes de ingesta alimentar durante o sono noturno associados a despertares confusionais.[12,26] A ingesta alimentar causa sintomas sistêmicos e outros, como insônia, sono não reparador e sonolência excessiva. Os episódios alimentares são caracteristicamente sem controle e compulsivos, ocorrendo após certo intervalo de sono noturno. O nível de consciência durante o episódio alimentar pode variar, com lembrança parcial ou amnésia total. Episódios de compulsão alimentar noturna podem ocorrer várias vezes em uma mesma noite; 50% dos casos de transtorno alimentar relacionado com o sono apresentam episódios todas as noites. Em geral, os alimentos ingeridos não fazem parte da dieta normal. Doces e massas são os alimentos preferidos. Não há relatos de ingestão de frutas, verduras, bebidas alcoólicas e cafeína. Alguns pacientes podem ingerir comidas quentes demais, congeladas, cruas ou materiais não alimentares, como cinzas de cigarro ou detergentes, causando intoxicações. A despeito de uma ampla variação no nível de consciência, há uma sequência comportamental típica do episódio, consistindo em levantar-se da cama e seguir até a cozinha e imediatamente iniciar a ingesta. A maioria dos pacientes não tem consciência e cuidado adequado no preparo de alimentos.[12,26]

Queimaduras de pele (mãos, rosto) e mucosa oral, cortes ou danos materiais, como incêndios, podem ocorrer.[12] Sintomas sistêmicos, como ganho de peso, anorexia matinal, desconforto abdominal, hipercolesterolemia, hiperglicemia e gota, são comuns. Comportamentos purgativos clássicos durante a vigília são incomuns, mas pode haver restrição calórica para compensar o ganho de peso.[12,26]

A prevalência é de 2 a 4%; 65% dos casos incidem no sexo feminino, com início entre 22 e 30 anos de idade. O transtorno alimentar relacionado com o sono não tem ligação com transtornos alimentares diurnos. Por outro lado, 50% dos pacientes apresentam histórico de outros transtornos do sono, como síndrome das pernas inquietas,

sonambulismo, comportamento sexual durante o sono e síndrome de apneia no sono. Abuso de substâncias, abstinência de álcool, nicotina e cocaína, hepatite viral, encefalite herpética, depressão e ansiedade são possíveis no transtorno alimentar relacionado com o sono, o qual pode ser induzido por zolpidem, triazolam, lítio e agentes anticolinérgicos. Não existe tratamento padrão com base em estudos randomizados duplos-cegos para esse transtorno. Tratamentos nutricionais, como ingesta calórica no período antes do sono, não são eficazes e podem comprometer o resultado do tratamento farmacológico. Há relatos de pacientes com resposta clínica a clonazepam (0,5 a 4 mg), agonistas dopaminérgicos carbidopa/levodopa de liberação lenta (12,5/50 a 75/300 mg), codeína (15 a 120 mg) ou combinações em pacientes com síndrome das pernas inquietas e transtorno alimentar relacionado com o sono.[26]

Diagnóstico dos transtornos do despertar

O diagnóstico dos transtornos do despertar é clínico, mas indica-se polissonografia em casos de dúvida diagnóstica, necessidade de diagnóstico diferencial com epilepsia e resistência ao tratamento, devendo-se realizá-la com derivações adicionais para eletroencefalografia.[12,24]

Tratamento

Medidas gerais, medidas de segurança no ambiente de sono, práticas de higiene do sono, hipnose, técnicas de relaxamento e psicoterapia antiestresse são úteis.[24] Os agentes farmacológicos mais usados são:

- Benzodiazepínicos: clonazepam (0,5 a 2 mg/dia), diazepam (5 a 10 mg/dia), midazolam (10 a 20 mg), oxazepam (10 a 20 mg). O clonazepam é o agente mais consagrado, com melhores resultados terapêuticos e excelente margem de segurança
- Antidepressivos tricíclicos: imipramina, clomipramina, doxepina, amitriptilina, nortriptilina nas doses de 10 a 50 mg ou trazodona na dose de 50 mg
- Fármacos antiepilépticos: carbamazepina (100 a 300 mg/dia).

A medicação antidepressiva causa menos dependência, tolerância e sedação. Em muitos pacientes, os ataques ocorrem em surtos que duram dias ou semanas, obrigando ao tratamento apenas nesses períodos.

A embriaguez grave do sono responde a doses de 200 a 400 mg de modafinila ou 20 a 40 mg de metilfenidato ou bupropiona antes de dormir.

Outras parassonias

Enurese durante o sono

A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono descreve a enurese como episódios recorrentes de emissão urinária durante o sono REM e NREM pelo menos 2 vezes/semana após os 5 anos.[12]

O controle vesical noturno se completa até o quinto ano de vida e a ausência de controle miccional depois dessa idade é considerada anormal. Portanto, a enurese é considerada primária se não houver existido controle vesical por 6 meses após os 5 anos de idade e a enurese é considerada secundária se tiver havido controle por mais de 3 meses, quer em adultos, quer em crianças com mais de 5 anos. Histórico positivo de enurese na família é comum nos casos de enurese primária. A enurese primária é mais comum no sexo masculino que no feminino (3:2). Ocorre em 30% das crianças de 4 anos, decrescendo progressivamente com a idade (aos 6 anos, 10%; aos 10 anos, 5%; aos 12 anos, 3%; em adultos, 1 a 2%). A forma primária é mais comum em crianças de famílias disfuncionais e em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; a secundária é mais comum em crianças sob estresse psicossocial.[12]

A enurese primária engloba cerca de 90% dos casos. Vários fatores são sugeridos como causa: fatores genéticos, comportamentais e retardo no amadurecimento do controle vesical.[27]

Enurese secundária pode estar associada ou ser causada por: (1) incapacidade de concentrar urina, como no diabetes insípido, diabetes melito, nefropatia, anemia falciforme e uso de lítio; (2) aumento de produção de urina, como no uso de diuréticos ou abuso de cafeína; (3) infecções urinárias, malformações geniturinárias, bexiga neurogênica; (4) constipação intestinal crônica e encoprese; (5) doenças neurológicas, como convulsões noturnas e disfunção medular; (6) doenças do sono, como síndrome de apneia no sono e transtornos do despertar; (7) fatores

psicossociais, como divórcio e abuso sexual.

Os episódios miccionais ocorrem em todos os estágios do sono e transições, sendo mais comuns no sono N2 e menos frequentes no sono REM.[27]

Estudo polissonográfico é indicado nos casos de histórico atípico, de enurese secundária em adultos ou naqueles que não respondem às terapias convencionais.

O tratamento é realizado com medidas comportamentais, uso de hormônio antidiurético e/ou antidepressivos tricíclicos, como imipramina, clomipramina, doxepina, amitriptilina, nortriptilina (nas doses de 10 a 50 mg) ou desmopressina intranasal.[27]

Capítulo 196

Transtornos de Personalidade

Susan Meire Mandoni, Daniela Ceron-Litvoc e Melissa Garcia Tamelini

Definições

Personalidade

A personalidade consiste em um modo de funcionamento psíquico intrínseco, difuso, arraigado, resistente e habitual que caracteriza o estilo de um indivíduo. O texto da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) define traços de personalidade como padrões duradouros de perceber, relacionar-se e pensar no que concerne ao ambiente e a si próprio.[1]

A personalidade é mais que uma coleção de traços e predisposições; envolve o modo pelo qual o psiquismo processa as informações. Inclui todos os fatores biológicos, físicos, psíquicos e socioculturais da formação do indivíduo, conjugando tendências inatas e experiências adquiridas no curso da vida. Trata-se de uma intrincada organização de atitudes, hábitos, percepções, emoções, comportamentos que definem o modo como o indivíduo se relaciona com os mundos interno e externo.

Caráter e temperamento são duas categorias intrinsecamente relacionadas com o conceito de personalidade.

O caráter é a soma de traços de personalidade expressa no modo básico de o indivíduo reagir; denota e marca a natureza característica de uma pessoa. É frequentemente usado para definir os traços de personalidade que são moldados pelo processo evolutivo e pelas experiências de vida. É resultante das experiências ao longo da história do indivíduo. O caráter reflete o temperamento moldado, modificado e inserido no meio familiar.[2]

Temperamento são as disposições com base biológica da personalidade. São características existentes na base da constituição individual, mais relacionada com a carga genética do que com fatores ambientais. Assim, uma pessoa é constitucionalmente mais ou menos passiva ou ativa, mansa ou empreendedora. A percepção dessas características inatas é muito difícil, pois a personalidade é moldada por meio desses caracteres predeterminados e os adquiridos no decorrer da vida individual.

Transtorno de personalidade

Traços de personalidade em um padrão fixo e duradouro, inflexíveis e mal adaptativos, que causam prejuízo funcional significativo e angústia subjetiva, definem os transtornos de personalidade segundo o DSM-V.

Indivíduos com transtorno de personalidade têm considerável incapacidade de desempenhar papéis sociais e pessoais, com comprometimento das relações familiares, profissionais e de outros papéis funcionais de interação com o ambiente.

São critérios diagnósticos para transtorno de personalidade, segundo o DSM-V:

- Padrão persistente de vivência íntima ou comportamento que se desvia acentuadamente das expectativas da cultura do indivíduo. Esse padrão manifesta-se em duas (ou mais) das seguintes áreas:
  - Cognição: modo de perceber e interpretar a si mesmo, outras pessoas e eventos
  - Afetividade: variação, intensidade, labilidade e adequação da resposta emocional
  - Funcionamento interpessoal
  - Controle dos impulsos
- O padrão persistente é inflexível e abrange uma ampla faixa de situações pessoais e sociais
- O padrão persistente provoca sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social,

ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

- O padrão é estável e de longa duração, podendo seu início remontar à adolescência ou ao começo da idade adulta
- O padrão persistente não é bem explicado como manifestação ou consequência de outro transtorno mental
- O padrão persistente não é decorrente dos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uso ou abuso de substância psicoativa, medicamento) ou de uma condição médica geral (p. ex., traumatismo craniano).

Neste capítulo, será utilizado como principal base para a classificação dos quadros clínicos o modelo categorial do DSM, que considera a existência ou não de critérios clínicos predeterminados. É interessante, porém, comentar que, na literatura atual, existe grande discussão entre o modelo categorial e o modelo dimensional, uma perspectiva em que os transtornos de personalidade representam variações mal-adaptativas de traços de personalidade que imperceptivelmente se fundem entre o normal e o anormal.[1] Os modelos citados não são excludentes e é possível que as próximas versões do DSM incluam conceitos do modelo dimensional.[3]

Mesmo com um padrão altamente disfuncional, o indivíduo pode não reconhecer os traços patológicos de sua personalidade como tal. Esse padrão duradouro é reconhecido pelo indivíduo como seu constituinte, muitas vezes aceito como normal ou não questionável. Por exemplo, a procura de atendimento clínico pode ser motivada por um quadro depressivo secundário aos sucessivos prejuízos decorrentes das características mal-adaptativas da personalidade, mas não pelo transtorno de personalidade em si.

Os traços de personalidade que caracterizam um transtorno são duradouros, provocando um padrão fixo de comportamento ao longo do tempo. Devem ser diferenciados de características que emergem de situações novas na biografia do indivíduo (p. ex., um fator estressor, transtorno de humor, de ansiedade ou intoxicação por substâncias psicoativas).

Transtorno de personalidade na infância

Os critérios diagnósticos em uso determinam que os diagnósticos de transtorno de personalidade na infância e adolescência devem ser vistos com cautela, uma vez que as personalidades ainda não estão plenamente desenvolvidas; ou seja, traços mal-adaptativos podem não permanecer até a idade adulta. O diagnóstico na infância deveria ser restrito a casos particularmente raros em que esses traços mal-adaptativos ocorressem há, no mínimo, um ano, não relacionados com um estágio de desenvolvimento ou outra condição (p. ex., transtorno de humor). Porém, os dados com essa faixa etária, apesar de escassos, sugerem que, apesar das intensas mudanças no desenvolvimento às quais o indivíduo é submetido na infância e adolescência, características mal-adaptativas da personalidade são persistentes e podem ser observadas nessa fase, não estando relacionadas com o estágio de desenvolvimento ou com outra condição.[4]

Epidemiologia

De maneira geral, a incidência global de transtornos de personalidade na população varia entre 10 e 15%; cada tipo de transtorno contribui com 0,5 a 3%.[5]

Com relação a cada transtorno em específico (Tabela 196.1), tem-se que 75% desses pacientes cometem ao menos uma tentativa não letal de suicídio, e a taxa de morte por suicídio nesses pacientes chega a 8 a 10%.[1,6-12] Fatores de risco para suicídio nessa população são tentativa prévia de suicídio, história de abuso sexual, sensação de desesperança, comorbidade com alterações de humor ou abuso de substância, altos níveis de impulsividade ou traços antissociais.[11]

Fatores etiológicos

Os traços disfuncionais de personalidade começam a aparecer na infância e adolescência, mas, em geral, consolidam-se ao longo da vida adulta. Não há compreensão plena dos fatores envolvidos na etiologia dos transtornos de personalidade. Postula-se que ocorra a participação de elementos biológicos (genéticos e constitucionais) e ambientais; a complexa interação entre eles seria o mais importante na gênese desses transtornos.[9,13]

Diversas evidências apontam para um substrato de origem genética que influenciaria o desenvolvimento de

determinados traços de personalidade e, consequentemente, os padrões de comportamento maladaptados, constituintes dos transtornos de personalidade. A maior parte da contribuição dos fatores genéticos é embasada por estudos envolvendo gêmeos. Os resultados desses estudos mostram que há uma concordância significativamente maior entre gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos para as dimensões básicas dos transtornos de personalidade. Outros estudos mostram que gêmeos monozigóticos criados no mesmo ambiente e aqueles separados ao nascimento diferem pouco para certos traços de personalidade, reforçando a implicação genética.[13,14]

A agregação familiar tem sido demonstrada especialmente para os transtornos de personalidade *borderline* e esquizotípica. Estes também estão ligados a outros transtornos psiquiátricos: o transtorno de personalidade esquizotípica à esquizofrenia e o transtorno de personalidade *borderline* a quadros depressivos.[9]

A vulnerabilidade genética parece contribuir de duas maneiras para a ocorrência de alterações de personalidade: influenciando o padrão de resposta do indivíduo a situações ambientais desfavoráveis (o que ajudaria a explicar por que, em ambientes adversos muito semelhantes, nem todos os indivíduos desenvolvem transtorno de personalidade) e impondo determinados limites, além dos quais as modificações comportamentais seriam difíceis.[13]

Tabela 196.1 Prevalências e particularidades dos transtornos de personalidade (TP) segundo os DSM-IV e V.

Transtornos	Prevalência na população geral (%)	Prevalência em contextos de ambulatório de saúde mental/internações psiquiátricas (%)	Particularidades
TP paranoide	0,5 a 2,5%	4 a 30%	Mais comum em homens de classes sociais mais baixas
TP esquizoide	3 a 5%	Raro	Incomum em settings terapêuticos; mais comum em homens
TP esquizotípica	0,6 a 4,6%	0 a 1,9%	Ligeiramente mais comum em homens
TP antissocial	0,2 a 3,3% 3 para homens e 1 para mulheres	Até 70% nas amostras mais graves: homens internados ou presos com transtornos por uso de álcool/drogas	Taxas maiores em contextos de tratamento para abuso de substâncias e contextos forenses e penitenciários
TP *borderline**	1,6 a 5,9%	6 a 20%	Predominante em mulheres (cerca de 75% dos casos)
TP histriônica	1,84%	10 a 15%	Mais comum em mulheres
TP narcisista	0 a 6,2%	2 a 16	50 a 75% dos casos são homens
TP evitativa	2,4%	10%	Igual entre homens e mulheres
TP dependente	0,4 a 0,6%	Não há dados nos DSM-IV ou V	Mais diagnosticado em mulheres

TP obsessivo-compulsiva	2,1 a 7,9%	3 a 10%	Duas vezes mais comum em homens

*O transtorno de personalidade (TP) *borderline* é o quadro de personalidade mais comum em contextos clínicos: cerca de 6% da população atendida na assistência primária, cerca de 10 a 20% dos pacientes psiquiátricos ambulatoriais e 15 a 20% dos pacientes psiquiátricos internados; é aproximadamente cinco vezes mais comum nos parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de transtorno de personalidade *borderline*.[1,8,9]

Os fatores constitucionais são as propriedades biológicas (não exclusivamente genéticas, mas também bioquímicas, hormonais, morfológicas etc.) que serão importantes para a formação do patrimônio de experiências psicológicas de um indivíduo. A ocorrência de determinados fatores constitucionais parece ser fator predisponente para alguns transtornos de personalidade. Como exemplo, o medo como componente marcante de determinado temperamento pode facilitar o surgimento posterior de um transtorno de personalidade ansiosa ou esquiva.[9]

Os fatores ambientais exercem papel de destaque na gênese dos transtornos de personalidade e são objeto de vários estudos. A interação entre os aspectos inatos e o ambiente (condições familiares, socioeconômicas, culturais etc.) pode resultar em certa constelação disfuncional de traços de personalidade. Experiências marcantes de vida, eventos catastróficos e famílias comprometidas podem amplificar uma suposta predisposição biológica do indivíduo. São frequentes os relatos de infâncias bastante perturbadas (p. ex., abusos físico e sexual) nos portadores de transtornos de personalidade, mas em certos casos o relato pode ser apenas parte da percepção e/ou fantasia do paciente.

Os transtornos de personalidade também podem ocorrer secundariamente a afecções clínicas ou neurológicas, como tumores cerebrais, trauma cranioencefálico, epilepsia, alterações vasculares cerebrais, doenças infecciosas, alterações endocrinológicas, entre outras. Nesses casos, o surgimento das alterações de personalidade guarda estreita relação temporal com a causa implicada.[15]

Quadro clínico

Segundo o DSM-V, os transtornos de personalidade são reunidos em três grupos, de acordo com suas características clínicas.[1] O grupo A engloba os transtornos de personalidade paranoide, esquizoide e esquizotípica; os indivíduos são esquisitos ou excêntricos. O grupo B inclui os transtornos de personalidade antissocial, *borderline*, histriônica e narcisista, criando um grupo que caracteristicamente é dramático, emotivo ou imprevisível. O grupo C engloba os transtornos de personalidade esquiva, dependente e obsessivo-compulsiva, identificados como indivíduos medrosos ou ansiosos.

Grupo A

Transtorno de personalidade paranoide

O traço característico dos indivíduos com transtorno de personalidade paranoide são as constantes desconfianças. Tais indivíduos apresentam suspeitas generalizadas de todo o seu círculo de relacionamento. Podem desconfiar da fidelidade do cônjuge, questionar a probidade dos amigos ou se sentir prejudicados e explorados nas relações de trabalho, entre outras inúmeras possibilidades. Distorcem o objetivo das ações alheias e interpretam que seu escopo seja sua depreciação, prejuízo ou humilhação. É importante ressaltar que tais desconfianças são permanentes e podem ocorrer mesmo em situações neutras ou amistosas, não dependendo necessariamente de uma motivação clara.[9]

São pessoas com obstinado senso de seus direitos (sempre julgam estar sendo lesadas), muitas vezes litigiosas e reivindicadoras. Tendem a ser rancorosas e arrogantes.

Os pacientes com transtorno de personalidade paranoide inclinam-se a não constituir relações de grande intimidade, já que, em geral, não confiam nas outras pessoas. Apresentam dificuldades de reconhecer e assumir seus sentimentos, culpando os parceiros. Além disso, são considerados frios, já que as expressões afetivas e sentimentais podem ser limitadas, causando, por vezes, medo e desconforto nos outros. Desse modo, estão frequentemente envolvidos em atritos conjugais, no trabalho e em outras situações de convívio social.[9,15]

Apresentam grande resistência a aceitar críticas ou qualquer tipo de contestação de suas ideias. Hipervigilantes

quanto a ameaças, podem se comportar de maneira hostil e explosiva em situações nas quais se sintam prejudicados. Podem ser moralistas, fanáticos, formais e céticos.

Podem apresentar ideias autorreferentes e fantasias (como conspirações tramadas contra si), mas geralmente há ausência de ideias delirantes fixas e alucinações auditivas.[9]

Os critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade paranoide (segundo o DSM-V) são:[1]

- Um padrão global de desconfiança, sem suficiente evidência, de que pode ser explorado, prejudicado ou enganado
- Preocupa-se com dúvidas infundadas acerca da lealdade ou confiabilidade de amigos e colegas
- Reluta em confiar nos outros por um medo infundado de que essas informações possam ser maldosamente usadas contra si
- Interpreta significados ocultos, de caráter humilhante ou ameaçador, em observações ou acontecimentos benignos
- Guarda rancores persistentes, ou seja, não perdoa quaisquer insultos, lesões ou deslizes
- Percebe ataques a seu caráter ou reputação que não são visíveis aos outros e reage rapidamente com raiva ou contra-ataque
- Tem suspeitas recorrentes e infundadas quanto à fidelidade do cônjuge ou parceiro sexual.

Esse quadro não ocorre exclusivamente durante o curso de esquizofrenia, transtorno de humor com características psicóticas ou outro transtorno psicótico, nem é decorrente dos efeitos fisiológicos de uma condição médica geral.

Transtorno de personalidade esquizoide

O transtorno de personalidade esquizoide caracteriza-se por indivíduos que apresentam incapacidade de se envolver em relações sociais normais e de perceber as sutilezas das interações interpessoais. Exibem um exterior insosso, sem reatividade emocional visível, raramente retribuem gestos e expressões faciais como sorrisos ou acenos. São desatentos à vida emocional própria e dos outros, e não procuram ou notam importância em elogios ou críticas. Demonstram comportamento social inepto; parecem frios, insensíveis, distantes, indiferentes. As poucas emoções que expressam são monótonas, brandas e contraídas. Têm dificuldade de experimentar e expressar qualquer emoção. Reagem passivamente a situações adversas e mostram-se indecisos ou incapazes de responder a estímulos importantes. Descrevem poucas atividades como prazerosas. A fantasia criada em seu mundo isolado é, em geral, mais gratificante que o contato com a realidade. Suas fantasias podem conter conteúdos que são ineptos para desenvolver no contato com o externo, como relacionamentos, posicionamentos e sensações.

Podem funcionar adequadamente em ambientes que solicitem pouca interação social; em geral, procuram e podem se adaptar bem a profissões com esse perfil.

Raramente procuram tratamento. Não encaram seu isolamento social como um problema, mas sim como uma necessidade, um alívio ou algo absolutamente natural. Quando procuram ajuda profissional, está relacionada com algum estressor agudo, como um novo episódio depressivo com prejuízos das funções preservadas, ou ocorre por insistência de familiares:

> Pessoas que não têm uma tendência natural (...) a entrar em contato com o ambiente, que são reticentes, retraídas, que não conseguem adaptar-se às situações (...) Eles são envergonhados e têm uma tendência a viver em um mundo de fantasias (August Hoch, 1910).

Os critérios diagnósticos para esse transtorno, segundo o DSM-V, são:

- Um padrão global de distanciamento das relações sociais e uma faixa restrita de expressão emocional em contextos interpessoais, que começa no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, como indicado por, pelo menos, quatro dos seguintes critérios:
  - Não deseja nem gosta de relacionamentos íntimos, incluindo fazer parte de uma família
  - Quase sempre opta por atividades solitárias
  - Manifesta pouco, se algum, interesse em ter experiências sexuais com outra pessoa
  - Tem prazer em poucas atividades, se houver

- Não tem amigos íntimos ou confidentes, que não parentes de primeiro grau
- Mostra-se indiferente a elogios ou críticas de outros
- Demonstra frieza emocional, distanciamento ou afetividade embotada

• Não ocorre exclusivamente durante o curso de esquizofrenia, transtorno de humor com aspectos psicóticos, outro transtorno psicótico ou um transtorno invasivo do desenvolvimento, nem é decorrente dos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral.

Transtorno de personalidade esquizotípica

Esses indivíduos são geralmente esquisitos. Apresentam distúrbio nos processos de pensamento e comunicação. Muitas vezes têm ideias de referência ou são muito supersticiosos, preocupados com fenômenos paranormais além do normalmente aceito para a sua subcultura. Podem pensar que têm poderes especiais ou um controle mágico sobre os outros. Em geral, vivências fantasiosas misturam-se à realidade.

Por apresentarem pouca capacidade de estabelecimento de relacionamentos interpessoais e agirem de maneira estranha, esses indivíduos costumam ser isolados socialmente.[9]

Os critérios diagnósticos, segundo o DSM-V, são:

• Um padrão invasivo de déficits sociais e interpessoais, marcado por desconforto agudo e reduzida capacidade para relacionamentos íntimos, além de distorções cognitivas ou perceptivas e comportamento excêntrico, que começa no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, como indicado por pelo menos cinco dos seguintes critérios:

- Ideias de referência (excluindo delírios de referência)
- Crenças bizarras ou pensamento mágico que influenciam o pensamento e são inconsistentes com as normas da subcultura do indivíduo (p. ex., superstições, crença em clarividência, telepatia ou sexto sentido); em crianças e adolescentes, fantasias e preocupações bizarras
- Experiências perceptivas incomuns, incluindo ilusões somáticas
- Pensamento e discurso bizarro (p. ex., vago, circunstancial, metafórico, superelaborado ou estereotipado)
- Desconfiança ou ideação paranoide
- Afeto inadequado ou constrito
- Aparência ou comportamento esquisito, peculiar ou excêntrico
- Não tem amigos íntimos ou confidentes, exceto parentes em primeiro grau
- Ansiedade social excessiva que não diminui com a familiaridade e tende a estar associada a temores paranoides, em vez de julgamentos negativos acerca de si próprio

• Não ocorre exclusivamente durante o curso de esquizofrenia, transtorno de humor com aspectos psicóticos, outro transtorno psicótico ou transtorno invasivo do desenvolvimento.

Vale ressaltar que características esquizotípicas durante a adolescência podem refletir um distúrbio emocional transitório, em vez de um transtorno de personalidade persistente.

Grupo B

Transtorno de personalidade antissocial

Também conhecido como psicopatia, sociopatia ou personalidade dissocial. O engodo e a manipulação são aspectos centrais desses indivíduos, além de sua incapacidade de se sensibilizar com o sofrimento alheio. São desprovidos de compaixão, vergonha, pudor, arrependimento ou consciência moral, sentimentos e conceitos considerados superiores na formação do psiquismo humano.[16]

O *anestesiado moral*, assim definido por Kurt Schneider, conhece perfeitamente as leis morais, mas não subordina a elas a sua conduta. Assim, apresenta um comportamento recorrente de comportamentos antissociais e criminais.

Ao contato, esses pacientes muitas vezes aparentam normalidade, sendo inclusive bastante agradáveis. Entretanto, seu histórico de vida revela inúmeras atitudes antissociais, como mentiras, vadiagens, fugas de casa, furtos, lutas, uso e abuso de substâncias, que comumente se iniciaram já na infância. Também comportamentos

promíscuos, abuso sexual de crianças, dirigir embriagado, entre outros, são comuns ao longo da vida desses indivíduos.[9]

Eles dificilmente demonstram ansiedade ou depressão, embora tentativas de suicídio e preocupações somáticas possam ser comuns.

Seu comportamento manipulador é capaz de influenciar pessoas idôneas a exercerem atividades ilícitas, com a ilusão de ganharem dinheiro fácil, fama ou notoriedade.

São critérios diagnósticos (DSM-V):[1]

- Um padrão invasivo de desrespeito e violação dos direitos dos outros, que ocorre desde os 15 anos, como indicado por pelo menos três dos seguintes critérios:
  - Fracasso em conformar-se às normas sociais com relação a comportamentos legais, indicado pela execução repetida de atos que constituem motivo de detenção
  - Propensão a enganar, indicada por mentir repetidamente, usar nomes falsos ou ludibriar os outros para obter vantagens pessoais ou prazer
  - Impulsividade ou fracasso em fazer planos para o futuro
  - Irritabilidade e agressividade, indicadas por repetidas lutas corporais ou agressões físicas
  - Desrespeito irresponsável pela segurança própria ou alheia
  - Irresponsabilidade consistente, indicada por um repetido fracasso em manter um comportamento laboral consistente ou honrar obrigações financeiras
  - Ausência de remorso, indicada por indiferença ou racionalização por ter ferido, maltratado ou roubado outra pessoa
- O indivíduo tem, no mínimo, 18 anos de idade
- Existem evidências de transtorno de conduta,* com início antes dos 15 anos de idade
- A ocorrência do comportamento antissocial não se dá exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou episódio maníaco.

Transtorno de personalidade borderline

Indivíduos com diagnóstico de transtorno de personalidade *borderline* são disfuncionais, com uma sensibilidade exacerbada e patológica nas relações interpessoais. Os relacionamentos tendem a ser intensos, instáveis e tempestuosos. As opiniões em relação ao outro são lábeis, ocorrendo bruscas mudanças entre dois polos: a idealização e a desvalorização. Essas mudanças geralmente refletem decepções e frustrações que são sentidas como intoleráveis, destruindo a relação. Dentro do padrão idealizador em que as relações são construídas, qualquer decepção causada pelo outro é percebida como catastrófica. Os pacientes têm visões polarizadas a respeito do outro e de si; o mundo é cindido entre o apego irrestrito e o abandono, o prazer e o intolerável. Por exemplo, eles oscilam entre sentir-se massacrados e incapacitados de reagir e serem os justiceiros do mundo.

O tema de abandono é frequente; ocorre a qualquer perspectiva de separação, mesmo que esta seja transitória ou irrelevante. Sugere, de modo geral, além da intolerância ao desprazer, uma incapacidade de sentir-se sozinho. A iminência da separação, rejeição ou perda da estrutura externa pode acarretar profundas alterações na autoimagem, no afeto, na cognição e no comportamento.

São muito sensíveis às circunstâncias ambientais. Fatores estressores externos ou internos podem criar uma variedade de distorções cognitivas com formação de quadros psicóticos persecutórios autolimitados.

Geralmente, estão rodeados de pessoas, mesmo que não nutram qualquer apego a elas. Os esforços para evitar a solidão e o abandono são exagerados e frenéticos e não são incomuns reações inadequadas de raiva, autodestruição, automutilação e tentativas ou ameaças de suicídio. Eventualmente, os indivíduos conseguem criar objetos transicionais, como animais de estimação, que conseguem atenuar a sensação de solidão.

São impulsivos, e essa característica fica em evidência pelos contornos de prejuízos que trazem. Por exemplo, após uma frustração, são comuns atos impulsivos, como tentativas de suicídio, automutilação (cortes, queimaduras e contusões), abuso de substância e colocar-se em risco, como dirigir sob ação de álcool.

As sensações subjetivas mais descritas por esses pacientes são uma miríade entre raiva, desespero, solidão e vazio crônico. O humor é intensamente reativo, provocando uma instabilidade afetiva importante. O padrão é a manifestação de humor disfórico (irritável). Outras manifestações, como fúria, amargura, sarcasmo, depreciação e

atitudes de manipulação, são frequentes. A identidade está prejudicada por uma autoimagem persistentemente instável. Mudanças súbitas e dramáticas são frequentes em todos os níveis, como profissão, orientação sexual, valores e posicionamentos. Podem relatar a experiência de não existirem em absoluto, o que ocorre em circunstâncias de falta de contato próximo social ou afetivo.

Há tentativas de suicídio recorrentes, e o risco de um suicídio de fato não deve ser menosprezado.

O curso do quadro é crônico e, diferentemente dos quadros de humor, não está restrito aos períodos de desestabilização. Os pacientes relatam, desde antes da adolescência, dificuldades de interação social e de aprendizado. Um número significativo de pacientes (40 a 60%) consegue alcançar alguma estabilidade na terceira e quarta décadas de vida.[9] De qualquer modo, sua história de vida é recheada de atos impulsivos, como abandono de empregos, interrupção de seus projetos de educação, fracasso nos relacionamentos e casamentos.

São critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade *borderline*, segundo o DSM-V, um padrão global de instabilidade dos relacionamentos interpessoais, autoimagem e afetos e acentuada impulsividade que começa no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, como indicado por cinco (ou mais) dos seguintes critérios:

- Esforços frenéticos para evitar um abandono real ou imaginado. Observação: não considerar comportamento suicida ou automutilante (coberto no critério 5)
- Um padrão de relacionamentos interpessoais instáveis e intensos, caracterizado pela alternância entre extremos de idealização e desvalorização
- Perturbação da identidade: instabilidade acentuada e resistente da autoimagem ou do sentimento de *self*
- Impulsividade em pelo menos duas áreas potencialmente prejudiciais à própria pessoa (p. ex., gastos financeiros, sexo, abuso de substâncias, direção imprudente, comer compulsivo). Observação: não inclui comportamento suicida ou automutilante (coberto no critério 5)
- Recorrência de comportamento, gestos ou ameaças suicidas ou de comportamento automutilante
- Instabilidade afetiva em virtude de acentuada reatividade do humor (p. ex., episódios de intensa disforia, irritabilidade ou ansiedade geralmente durando algumas horas e apenas raramente mais de alguns dias)
- Sentimentos crônicos de vazio
- Raiva inadequada e intensa ou dificuldade em controlá-la (p. ex., demonstrações frequentes de irritação, raiva constante, lutas corporais recentes)
- Ideação paranoide transitória e relacionada com o estresse ou graves sintomas dissociativos.

Transtorno de personalidade histriônica

Os traços principais do transtorno de personalidade histriônica são a dramaticidade, o uso de uma apresentação emocional exagerada e superficial e a busca contínua por ser o foco das atenções. O comportamento é frequentemente sedutor, teatral e manipulador. Esses indivíduos anseiam pela aprovação alheia e, quando não conseguem ser o centro das atenções, sentem-se desconfortáveis, desapontados ou tornam-se petulantes.[9,15]

Apresentam baixa tolerância a frustrações, esquivando-se das responsabilidades e atribuindo-as sempre ao outro. Podem ficar exaltados ou explosivos, com crises de choro e acusações dramáticas, na tentativa de controlar o outro. Assumem papéis de coitados e de frágeis, queixando-se da falta de compreensão da qual padecem, muitas vezes causando sentimentos de culpa nos outros.

A expressão emocional é exuberante, porém lábil. Em certas ocasiões, configura-se a inadequação. A afetividade pode ser pueril e superficial, assim como o comportamento.

Tendem a buscar satisfação imediata e necessitam de elogios incessantemente. São indivíduos instáveis e exibicionistas, além de bastante sugestionáveis, comportando-se de acordo com a leitura que realizam das expectativas externas.[9]

Conseguem estabelecer vínculos afetivos, mas são incapazes de torná-los profundos e duradouros. Apesar de geralmente priorizarem essa esfera, colecionam fracassos em seus relacionamentos. São pessoas de comportamento intenso, vaidosas e que exageram na importância que atribuem a si e aos eventos.

Os indivíduos com transtorno de personalidade histriônica podem se preocupar bastante com a estética e a atratividade, com valorização excessiva da aparência. A postura sedutora e provocante muitas vezes torna o comportamento global desses indivíduos socialmente inadequado, já que podem erotizar situações de caráter não

sexual.

O comportamento teatral pode ser tão importante que, muitas vezes, os próprios pacientes passam a confundir realidade e fantasia. Fantasias sexuais, inclusive de abusos, são encontradas de modo frequente no relato desses pacientes.[9]

Esses pacientes tendem a apresentar sintomas dissociativos e conversivos, já que a expressão de conflitos psicológicos pode ser realizada no âmbito corporal. Há, inclusive, certa valorização das queixas somáticas e das doenças, que podem servir como explicação para eventuais dificuldades ou fracassos. É frequente a associação do transtorno de somatização com o transtorno de personalidade histriônica. Também é bastante comum o abuso de álcool e outras substâncias e comportamentos considerados promíscuos.[9]

O transtorno de personalidade histriônica é um dos únicos transtornos de personalidade que é mais diagnosticado em mulheres.[9] Tais pacientes são designadas, muitas vezes, sob a alcunha de *histéricas*.

A exibição dramática, a teatralidade e as manipulações exageradas tendem a ser um pouco menos exuberantes com o passar do tempo.

São critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade histriônica, segundo o DSM-V, um padrão global de excessiva emotividade e busca de atenção, que se manifesta no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, indicado por, no mínimo, cinco dos seguintes critérios:

- Desconforto em situações nas quais não é o centro das atenções
- A interação com os outros muitas vezes se caracteriza por um comportamento inadequado, sexualmente provocante ou sedutor
- Mudanças rápidas e superficialidade na expressão das emoções
- Constante utilização da aparência física para chamar a atenção sobre si próprio
- Estilo de discurso excessivamente impressionista e carente de detalhes
- Dramaticidade, teatralidade e expressão emocional exagerada
- Sugestionabilidade, ou seja, é facilmente influenciado pelos outros ou pelas circunstâncias
- Os relacionamentos são considerados mais íntimos do que são.

Transtorno de personalidade narcisista

O transtorno de personalidade narcisista é caracterizado por indivíduos que manifestam um sentimento de grandiosidade em relação à sua autoimagem, comportam-se de maneira vaidosa, em geral superestimando suas qualidades e exagerando o peso de suas realizações. Mostram-se orgulhosos e pretensiosos e, em geral, atribuem aos outros a mesma percepção que têm de si mesmos, o que gera intensa angústia e sensação de injustiça quando não recebem a admiração que esperam.

Acreditam que são e serão reconhecidos como superiores, especiais ou únicos. Podem atribuir-se indevidamente qualidades especiais, feitos grandiosos ou talentos inusitados. Percebem as suas necessidades como únicas, colocam-se além do alcance das pessoas e instituições comuns. Idealizam o valor das pessoas a quem se associam, atribuindo-lhes qualidades especiais, singulares, de perfeição. Espelham sua autoestima nesse valor exacerbado que atribuem a quem se associam. Estão geralmente envoltos em pensamentos fantasiosos que confirmem sua grandiosidade ou sentimento de serem superiores, especiais ou únicos.

Essa grandiosidade na autopercepção é a base da estrutura do diagnóstico e pode facilmente passar despercebida na entrevista clínica, caso o médico não esteja atento a essa experiência subjetiva. Além disso, a grandiosidade é sintoma central de outras patologias mais frequentes, como mania e transtorno delirante. Por isso, a despeito do caráter central da grandiosidade no transtorno de personalidade narcisista, ela por si só não é suficiente para o diagnóstico.

Nas relações sociais, apresentam uma expectativa não compatível com a realidade de tratamento especial, favorecimentos em relação aos outros e satisfação imediata de suas vontades. Podem supor que suas necessidades são tão especiais e imperiosas que seria muito natural que os outros se submetessem a elas. Esse sentimento de supervalorização das suas necessidades, associado à incapacidade de perceber as necessidades dos outros (falta de empatia), pode gerar exploração consciente ou inconsciente dos outros nas relações.

Os indivíduos com esse transtorno exigem admiração excessiva, com necessidade constante de atenção. Denotam a necessidade de serem considerados pelos outros e preocupam-se com a impressão que causam.

Apresentam-se particularmente vulneráveis a críticas, frustrações e rejeições.

Nas relações, causam boa impressão inicial, com uma característica de sedução; porém, a falta de empatia, que aparece no desinteresse ou incapacidade de reconhecer os desejos, experiências subjetivas e sentimentos dos outros, inviabiliza que as relações se mantenham de modo saudável. Geralmente são taxados de arrogantes, frios, indiferentes e autocentrados. Comportam-se de modo arrogante e insolente, com atitudes esnobes e desdenhosas. Por exemplo, podem não compreender uma reação de luto se não estiverem envolvidos diretamente com a perda. Não retribuem o interesse que recebem dos outros nas relações; o interesse está sempre mais relacionado com a satisfação individual do que com a intenção de perceber a satisfação no outro.

Frequentemente relatam inveja dos outros, principalmente quando percebem nestes qualidades ou realizações dignas de nota e que eles próprios não conseguiram alcançar. Sua apreciação em relação aos sucessos dos outros é de depreciação, com tendência a colocar-se como o merecedor real do fato em questão. Reagem com raiva e desconfiança, mas têm dificuldade de reconhecer a sensação de inveja (seria necessário admitir que eles desejam algo que é do outro).

As dificuldades relacionais, associadas às dificuldades de encarar a realidade de maneira crítica o suficiente para que consiga construir os méritos de que já se acha merecedor, provocam intensa má adaptação e, muitas vezes, prejuízos que são dificilmente assimilados pelo indivíduo. Esse quadro pode associar-se a retraimento social, sentimentos contidos de vergonha, humilhação, abuso de substâncias e depressão. Podem reagir com retraimento ou desdém, com contra-ataques enraivecidos.

Além dos prejuízos interpessoais provocados pelos sentimentos de intitulação, necessidade de admiração e desconsideração pelas necessidades alheias, essas características podem gerar um contexto em que é possível desobedecer regras, ignorar contratos legais ou até cometer crimes.

Os aspectos narcisistas tornam-se muito prejudiciais, diminuindo a possibilidade de realizações emocionais, profissionais e sociais. As respostas a fracassos e frustrações também estão prejudicadas, pelo próprio contexto do quadro. Quando limitações causadas por esses prejuízos na adaptação ao meio tornam-se evidentes, quadros como transtornos depressivos, psicose reativa breve e suicídio podem ocorrer. Episódios depressivos são particularmente comuns na meia-idade. A longo prazo, a tendência é que os pacientes consigam adquirir ferramentas que possibilitem seu ajustamento social, ocupacional e nos relacionamentos.

São critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade narcisista, segundo o DSM-V, um padrão global de grandiosidade (em fantasia ou comportamento), necessidade de admiração e falta de empatia, que se manifesta no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, indicado por, no mínimo, cinco dos seguintes critérios:

- Sentimento grandioso acerca da própria importância (p. ex., exagera realizações e talentos, espera ser reconhecido como superior sem realizações à altura)
- Preocupações com fantasias de ilimitado sucesso, poder, inteligência, beleza ou amor ideal
- Crença de ser especial e único e de que só pode ser compreendido ou deve associar-se a outras pessoas (ou instituições) especiais ou de conduta elevada
- Exigência de admiração excessiva
- Presunção, ou seja, tem expectativas irracionais de receber um tratamento especialmente favorável ou obediência automática às suas expectativas
- É explorador em relacionamentos interpessoais, isto é, tira vantagem de outros para atingir seus próprios objetivos
- Ausência de empatia: reluta em reconhecer ou identificar-se com os sentimentos e necessidades alheias
- Frequentemente sente inveja de outras pessoas ou acredita ser alvo de inveja alheia
- Comportamentos e atitudes arrogantes e insolentes. Indivíduos com alto desempenho em suas funções podem apresentar algumas características narcisistas, porém é importante ressaltar que o diagnóstico de transtorno de personalidade só é realizado se houver prejuízos importantes causados pelos traços rígidos e mal-adaptativos.

Grupo C

Transtorno de personalidade esquiva

A característica principal do transtorno de personalidade esquiva (denominada personalidade ansiosa na CID-10) é a existência de forte ansiedade no convívio social. São indivíduos de comportamento retraído, tímidos e com baixa autoestima.[9,18]

Esses indivíduos ficam apreensivos e desconfortáveis em ambientes sociais. Receiam não se portar de maneira adequada perante os outros e acabam se esquivando das situações desconhecidas ou de exposição pública, evitando, desse modo, sentimentos desagradáveis. Apavoram-se com a possibilidade de que seus supostos defeitos sejam revelados e temem a rejeição. De modo geral, a tensão e a ansiedade são constantes e generalizadas no contato social, mas podem ser menos intensas em ambientes favoráveis, como no convívio familiar. Experimentam grande dificuldade em se descontrair.[9,15]

Os pacientes com transtorno de personalidade ansiosa são vulneráveis aos comentários alheios e tendem a interpretar questões banais como se fossem críticas ou ridicularizações à sua pessoa. Buscam incessantemente garantias de aceitação no meio, sendo ávidos por agradar aos demais. Podem se autodepreciar, já que se consideram desinteressantes e inferiores aos outros.[9]

Apesar de desejarem o contato social, esquivam-se, já que são retraídos e hipersensíveis à rejeição. Restringem ou abreviam ao máximo situações sociais ou profissionais que imponham maior proximidade no contato interpessoal, mesmo que deixem de se beneficiar. Costumam mostrar dificuldade em desempenhar papéis de liderança.

Esses indivíduos são inseguros e relutam em estabelecer relacionamentos. Quando o fazem, sujeitam-se com frequência a papéis de submissão e passividade. São pessoas de poucos amigos e, muitas vezes, sozinhas.

São critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade esquiva (segundo o DSM-V),[1] um padrão global de inibição social, sentimentos de inadequação e hipersensibilidade à avaliação negativa, que se manifesta no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, indicado por, no mínimo, quatro dos seguintes critérios:

- Evita atividades ocupacionais que envolvam contato interpessoal significativo por medo de críticas, desaprovação ou rejeição
- Reluta a envolver-se, a menos que tenha certeza da estima da pessoa
- Mostra-se reservado em relacionamentos íntimos, em razão do medo de passar vergonha ou ser ridicularizado
- Preocupa-se com críticas ou rejeição em situações sociais
- Inibe-se em novas situações interpessoais, em virtude de sentimentos de inadequação
- Vê a si mesmo como socialmente inepto, sem atrativos pessoais, ou inferior
- É extraordinariamente reticente em assumir riscos pessoais ou envolver-se em quaisquer novas atividades, pois estas poderiam provocar vergonha.

Transtorno de personalidade dependente

Pessoas com transtorno de personalidade dependente subordinam seus próprios desejos e necessidades aos de outros. Caracterizam-se por uma necessidade invasiva e excessiva de ser cuidado, que leva a um comportamento submisso e aderente e a temores de separação, que começam no início da idade adulta ocorrem em uma variedade de contextos.

Na *folie à deux* (transtorno psicótico compartilhado por uma dupla, em que um deles é de fato psicótico, mas acaba "induzindo" a psicose no outro), geralmente um dos pares tem transtorno de personalidade dependente (o "induzido").[9]

Esse transtorno é indicado por, pelo menos, cinco dos seguintes critérios (DSM-V):

- Dificuldade de tomar decisões do dia a dia sem uma quantidade excessiva de conselhos e reasseguramento da parte de outras pessoas
- Necessidade de que os outros assumam a responsabilidade pelas principais áreas de sua vida
- Dificuldade de expressar discordância de outros, pelo medo de perder apoio ou aprovação. Observação: não incluir temores realistas de retaliação
- Dificuldade de iniciar projetos ou fazer coisas por conta própria (em vista de uma falta de autoconfiança em seu julgamento ou capacidades, não por falta de motivação ou energia)
- Vai a extremos para obter carinho e apoio de outros, a ponto de voluntariar-se para fazer coisas desagradáveis

- Sente desconforto quando só, em razão de temores exagerados de ser incapaz de cuidar de si próprio
- Busca urgentemente um novo relacionamento como fonte de carinho e amparo, quando um relacionamento íntimo é rompido
- Preocupa-se de modo irrealista com temores de ser abandonado à sua própria sorte.

Uma doença física ou um transtorno de ansiedade de separação na infância ou adolescência podem predispor o indivíduo ao desenvolvimento desse transtorno.

Transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva

A principal característica desse quadro (denominado transtorno de personalidade anancástica na CID-10) é a preocupação excessiva com organização, perfeccionismo e controle, mantida por uma atenção extenuante a regras, detalhes triviais, procedimentos, listas, horários ou formalidades.[18] A preocupação com a minúcia é tamanha que os indivíduos têm dificuldade de observar as tarefas como um todo, perdendo o foco principal da atividade. São excessivamente cuidadosos, propensos à repetição e detalhistas, com inúmeras verificações em busca de erros. Não conseguem perceber a inutilidade desse comportamento e a reação de aborrecimento dos outros com os incômodos que esses comportamentos geram. Apresentam dificuldades para organizar seu tempo, muita energia despendida às minúcias e poucas tarefas finalizadas.

Apresentam excessiva dedicação ao trabalho e aos deveres, são rígidos e tendem a negligenciar atividades de lazer, contatos sociais e vida afetiva. Esse comportamento não é explicado por necessidades financeiras. São indivíduos que podem ter melhor adaptação em atividades que exijam perseverança, atenção metódica a detalhes e foco em fatos e números. Quando estão em alguma atividade lúdica, de prazer, podem relatar extremo desconforto e a sensação de "desperdício de tempo". Os contatos sociais tendem a acontecer em atividades previamente organizadas, como um evento esportivo.

Quando se envolvem em atividades recreativas ou passatempos, tendem a encarar essas atividades como sérias, propondo-se a organizá-las meticulosamente. Transformam brincadeiras em tarefas estruturadas. Qualquer atividade, por mais despretensiosa que seja, adquire a necessidade de desempenho perfeito.

Podem ser extremamente conscienciosos, escrupulosos e inflexíveis acerca de questões relativas a moralidade, ética ou valores. Forçam-se a seguir critérios morais muito rígidos e padrões de desempenho muito elevados e acham natural que as pessoas à sua volta sigam os mesmos padrões. Assumem uma postura de submissão rígida e não flexível às regras e leis, com respeito ilimitado e sem questionamento às autoridades.

São implacáveis na autocrítica. São inseguros, indecisos, invadidos por dúvidas e desconfiados. Evitam decisões a ponto de perderem prazos. Procuram sempre evidências concretas e pesam minuciosamente cada possibilidade na tentativa de certificar-se de uma decisão. As compensações pelas tarefas bem realizadas são recebidas de modo artificial, sem nunca corresponder à sensação de trabalho realizado.

Apresentam um pensamento em relação ao futuro de que devem se precaver de possíveis fatalidades. Adotam comportamento mesquinho e avarento, procurando economizar o máximo possível, de modo que estejam salvaguardados por uma reserva financeira, por exemplo. Essa preocupação excessiva com o futuro ocorre em detrimento da qualidade do presente; as necessidades de economia geralmente promovem perdas desnecessárias no seu padrão de vida e impossibilidade de confortos mínimos.

Apesar de serem capazes de intimidade e lealdade, tendem a expressar suas emoções de modo formal, controlado, não se sentindo confortáveis em expressar suas emoções. Ficam constantemente irritados com os outros à sua volta, por considerar que não seguem o mesmo padrão que seria o necessário, mas preferem calar-se ou isolar-se. Às vezes, entretanto, podem apresentar momentos de descontrole e explosões de raiva.

Os relacionamentos são prejudicados por todas essas características, de modo que os indivíduos com esse quadro podem apresentar vidas estéreis, com poucos amigos e pouca intimidade.

Os critérios diagnósticos para o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva, segundo o DSM-V, são um padrão global de preocupação com organização, perfeccionismo e controle mental e interpessoal, à custa de flexibilidade, abertura e eficiência, que se manifesta no início da idade adulta e ocorre em uma variedade de contextos, indicado por, no mínimo, quatro dos seguintes critérios:

- Preocupação tão extensa com detalhes, regras, listas, ordem, organização ou horários que o alvo principal da atividade é perdido

- Perfeccionismo que interfere na conclusão das tarefas (p. ex., é incapaz de concluir um projeto porque não consegue atingir seus próprios padrões demasiadamente rígidos)
- Devoção excessiva ao trabalho e à produtividade, em detrimento de atividades de lazer e amizades (não explicado por uma óbvia necessidade econômica)
- Excessiva conscienciosidade, escrúpulos e inflexibilidade em questões de moralidade, ética ou valores (não explicados por identificação cultural ou religiosa)
- Incapacidade de desfazer-se de objetos usados ou inúteis, mesmo quando não têm valor sentimental
- Relutância em delegar tarefas ou trabalhar em conjunto com outras pessoas, a menos que elas se submetam ao seu modo de fazer as coisas
- Adoção de um estilo miserável quanto a gastos pessoais e com outras pessoas. O dinheiro é visto como algo que deve ser reservado para catástrofes futuras
- Rigidez e teimosia.

Comorbidades e fatores associados

A existência de um transtorno de personalidade pode ter um impacto dramático no curso de outros transtornos mentais (Eixo I). Essa associação é responsável pelo aumento do número de pacientes que se utilizam de serviços ambulatoriais de saúde mental, internações psiquiátricas e medicamentos psicotrópicos.[19]

A coocorrência de transtorno de personalidade está associada a maiores disfunções sociais e emocionais, além de maiores índices de suicídio e tentativas de suicídio, em populações de pacientes deprimidos, por exemplo. Esses pacientes tendem a apresentar um curso mais insidioso da doença, quanto maior for o número de sintomas do transtorno de personalidade. Também apresentam pior resposta terapêutica quando comparados com os pacientes depressivos sem transtorno de personalidade.[19]

Com relação à psicopatologia, cada tipo terá uma associação comórbida mais comum, como mostrado a seguir.

- **Paranoide.** O transtorno de personalidade paranoide está frequentemente associado a quadros psicóticos, que podem ser breves e reativos a situações de estresse (minutos a horas), ou mais prolongados. A maior prevalência dessa alteração de personalidade em famílias com diagnóstico de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos faz pensar que esses quadros possam apresentar raízes em comum. O próprio transtorno de personalidade pode preceder o surgimento de um quadro esquizofrênico. Pode compartilhar a ideação paranoide com o transtorno de personalidade esquizotípica.[1,9]
- **Esquizoide.** Também pode apresentar surtos psicóticos breves, como reação ao estresse. Muitas vezes, pode ser confundido com o transtorno autista ou transtorno de Asperger, em suas formas mais brandas. De modo geral, contudo, nesses quadros o comprometimento social é mais grave, com mais estereotipias de comportamento e interesses reduzidos.[1]
- **Esquizotípica.** Geralmente procuram tratamento em decorrência dos sintomas associados, como ansiedade, depressão, disforia e episódios psicóticos transitórios. Mais da metade dos indivíduos podem ter, pelo menos, um episódio depressivo maior ao longo da vida.[1]
- **Antissocial.** Nos homens, a principal associação é relacionada com o uso de substâncias; em mulheres, com quadros de somatização.[1]
- **Borderline.** Episódios dissociativos, abuso de substâncias e comportamentos impulsivos são frequentes. Nos quadros dissociativos, as mutilações podem ser descritas como uma tentativa de sentirem-se reais, a dor recuperando a sensação corporal. Muitas vezes, o transtorno de personalidade *borderline* coocorre com transtorno de humor. Deve-se, porém, ter em mente que um quadro de transtorno de humor pode mimetizar o quadro de transtorno de personalidade *borderline*, e este só deve ser feito com base no curso duradouro, e não episódico, dos quadros de transtorno de humor.[1,9]
- **Histriônica.** Apresenta risco aumentado para ameaças suicidas, um modo de chamar a atenção e coagir as pessoas. Além disso, apresenta taxas mais elevadas de transtorno de somatização, transtorno conversivo e depressão maior.[1]
- **Narcisista.** É comum a comorbidade com transtorno depressivo maior, distimia, abuso de substâncias e anorexia nervosa. É comum o diagnóstico de outros transtornos de personalidade comórbidos, como histriônico, *borderline* e antissocial.[9]

- **Esquiva.** Pode haver comorbidade com transtorno de fobia social ou fobias específicas, já que a evitação fóbica é comum. Além disso, observam-se maiores incidências de transtorno de humor e ansiedade.[1]
- **Dependente.** Alguns estudos sugerem maiores associações com transtornos de humor, de ansiedade e de ajustamento.[1]
- **Obsessivo-compulsiva.** O transtorno de personalidade encontra-se, com frequência, associado ao transtorno obsessivo-compulsivo, embora seja facilmente distinguível deste pela ausência de sintomas obsessivos (p. ex., pensamentos intrusivos) ou compulsivos (ações que diminuem a ansiedade causada pelos pensamentos). O curso de ambos é crônico, mas no quadro de personalidade é mais pervasivo e os comportamentos (como colecionar, armazenar objetos sem utilidade) são vistos como naturais e necessários.[1,9]

Tratamento

O tratamento dos transtornos de personalidade é um dos grandes desafios terapêuticos contemporâneos da psiquiatria. Em geral, são pacientes de manejo bastante difícil. O tratamento é prolongado, eminentemente ambulatorial e psicoterápico.[15]

Os pacientes com transtorno de personalidade podem procurar serviços de emergência por crises de angústia, ansiedade, agitação psicomotora ou ideação suicida. Atenção deve ser dada à possibilidade de abusos dos atendimentos em prontos-socorros e de busca de psicotrópicos. A internação deve ser indicada em casos de ideação suicida/homicida, quadros de agitação psicomotora de difícil controle e também quadros psicóticos. Deve ser feita, preferencialmente, em serviços especializados no tratamento desses pacientes.[15]

É importante que, no atendimento desses pacientes, os limites fiquem claros, evitando comportamentos manipuladores. Deve-se tentar empatizar com o sofrimento deles e identificar que podem surgir sentimentos incômodos, de culpa ou de impotência.

A equipe médica deve ter cuidado especial para com os pacientes antissociais, que podem buscar atendimento visando à prescrição de determinados medicamentos ou à concessão de benefícios (como evitar sanções judiciais). Tais pacientes podem oferecer risco à integridade física da equipe; a segurança dos profissionais envolvidos no atendimento deve ser prioridade.[15]

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso visa, primordialmente, ao controle de sintomas, e não deve ser usado como opção terapêutica única.

Nas situações de emergência, com agitação psicomotora importante, pode-se fazer uso de antipsicóticos por via intramuscular (IM) em doses baixas, como o haloperidol. O controle de uma crise menos intensa também pode ser obtido por meio de prescrição de benzodiazepínicos por via oral (VO).[9,15]

O controle das crises de impulsividade pode ser necessário, principalmente em pacientes com transtorno de personalidade *borderline*. Os estabilizadores de humor podem ser bastante úteis no controle da impulsividade, da agressividade e das oscilações de humor. Pode-se utilizar carbamazepina, oxcarbamazepina, ácido valproico e carbonato de lítio.[9,15]

Os antipsicóticos atípicos, como olanzapina, quetiapina e risperidona, podem auxiliar na contenção da impulsividade e na eventual ocorrência de sintomas psicóticos leves e transitórios (p. ex., pacientes com transtorno de personalidade paranoide que podem exibir formações paranoides de proporção delirante).

Os antidepressivos podem ser usados para o controle dos sintomas depressivos e para as crises de ansiedade. Deve-se dar preferência aos inibidores da recaptação de serotonina, como fluoxetina e sertralina.[9]

Qualquer medicamento prescrito para esses pacientes deve ser cuidadosamente monitorado. Há risco de abuso (sobretudo de benzodiazepínicos), de não adesão e de planejamento suicida.

Tratamento psicoterápico

A abordagem psicoterapêutica é fundamental para o tratamento desses pacientes e constitui a estratégia mais benéfica. Em geral, são processos prolongados, porém mais consistentes a médio e longo prazos.[9]

Há diversas linhas de psicoterapia, como as de orientação psicanalítica e a terapia cognitivo-comportamental. Em relação a esta última, publicações recentes detalham a abordagem dos pacientes com transtorno de personalidade.

A terapia cognitiva prioriza a identificação de pensamentos e crenças disfuncionais e sua modificação, melhorando nos sintomas depressivos e ansiosos. Parte-se do pressuposto de que as distorções cognitivas produzem os sintomas afetivos.[20]

Há também uma modalidade de terapia cognitiva estruturada para o tratamento dos pacientes com transtorno de personalidade. Essa terapia é focada em esquemas, que são crenças e sentimentos importantes sobre si mesmo e o ambiente. Por meio do questionamento e da modificação desses esquemas, pode haver melhora dos sintomas depressivos e ansiosos.[20]

*O transtorno de conduta envolve um padrão de comportamento repetitivo e persistente, no qual ocorre violação dos direitos básicos dos outros ou de normas ou regras sociais importantes e adequadas à idade. Sua incidência na infância e adolescência é um forte preditor de transtorno de personalidade e criminalidade na vida adulta. Simonoff *et al.*, em um estudo longitudinal realizado em Londres, observaram que quase 70% de sua amostra de crianças com diagnóstico de transtorno de conduta evoluiu para a vida adulta com diagnóstico de transtorno de personalidade antissocial.[17]

Capítulo 197

Transtornos da Sexualidade

Gustavo Bonini Castellana, Mariana Saadeh de Albuquerque, Gustavo Gil Alarcão e Alexandre Saadeh

Introdução

A sexualidade acompanha o homem desde o início de sua vida, sendo essencial para a conquista de qualidade de vida adequada. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é garantido ao ser humano o direito à saúde sexual, definida como um estado de bem-estar físico, emocional, social e mental relacionado com a sexualidade. A saúde sexual envolve a relação de complexos fatores que moldam o comportamento sexual humano e é legitimada pela vivência sexual saudável.[1]

A história e a evolução da sociedade guardam um importante papel para os comportamentos sexuais. Muitos autores consideram a sexualidade um comportamento biológico que deve ser normatizado para o estabelecimento de uma cultura ou civilização. Um conceito indispensável na compreensão da sexualidade é a rica multiplicidade de influências sobre ela. Todo comportamento sexual, solitário e em parceria, normal e anormal, é moldado e influenciado ao mesmo tempo por fatores biológicos, pessoais, interpessoais e culturais.[2]

A sexualidade, como tópico, é profunda e abrangente. Para uma formação médica completa, é necessário conhecer seus aspectos normais e patológicos. Quase todas as especialidades na medicina, de pediatria a geriatria, e mais particularmente a psiquiatria, se deparam com temas relacionados com esse tópico; seguem alguns exemplos de uma vasta lista: efeitos colaterais de medicamentos, desenvolvimento da identidade e orientação sexual durante a infância e adolescência, abuso sexual de crianças, doenças sexualmente transmissíveis, gravidez, aborto, entre outros.[3]

O desenvolvimento global do indivíduo está ligado à sexualidade. O desenvolvimento da sexualidade engloba mudanças físicas e psicológicas. A parte física envolve fatores genéticos, neurológicos e hormonais no estabelecimento do sexo anatômico do indivíduo. Após o estabelecimento da base anatômica, tem início o desenvolvimento sexual psicológico, que envolve aspectos afetivos, morais e socioculturais influenciando elementos da identidade sexual do indivíduo.

A sexualidade humana considerada "normal" é aquela que conduz a um relacionamento consensual entre dois ou mais seres humanos adultos e vivos, com satisfação de prazeres físicos e/ou satisfação psicofisiológica, sem produzir constrangimento ou envolver atos de infligir dor e/ou humilhação, contemplando as fases do ciclo de resposta sexual.

As fases do ciclo de resposta sexual são divididas em: fase I, ou apetitiva; fase II, ou excitação; fase III, ou orgasmo; e fase IV, ou resolução.

A primeira fase corresponde a uma preparação ou busca da atividade sexual pela existência de uma necessidade interna. A fase de excitação corresponde ao início da interação sexual entre dois ou mais indivíduos; é a fase das preliminares, dos jogos sexuais. A fase de orgasmo corresponde à descarga da energia sexual e ao momento de prazer intenso. A fase de resolução refere-se ao relaxamento e desligamento seguidos à fase de orgasmo.

É importante ressaltar a tênue delineação entre comportamentos sexuais normais e patológicos. Na maioria das vezes, não há uma diferenciação exata ou óbvia; os comportamentos devem ser avaliados individualmente. O clínico deve ter uma postura cautelosa, receptiva e desprovida de preconceitos ou julgamentos morais. A correta aproximação do médico e a escuta atenta às queixas do paciente são essenciais. É necessário ainda que o médico supere suas ansiedades naturais em falar de sexo com o paciente, reconhecendo as fontes dessas ansiedades.[3] Desconforto, dúvida e vergonha do médico ou do paciente podem distanciá-los, contribuindo para a cronificação de

sintomas ou instituição de tratamentos e atitudes inadequadas por parte da equipe de saúde.

A prevalência de queixas da esfera sexual na prática clínica pôde ser estimada a partir de estudo de Abdo,[4] o qual concluiu que 28,5% das mulheres e 18,2% dos homens apresentavam queixa de alguma disfunção sexual, mostrando a importância de conhecimentos específicos sobre o tema na prática clínica.

Resumidamente, os transtornos psiquiátricos da sexualidade podem ser agrupados em três grandes grupos: transtornos da identidade sexual ou de gênero, transtornos da preferência sexual (parafilias) e transtornos do desempenho sexual (disfunções sexuais) (Tabela 197.1).

Há, ainda, nos tempos atuais, alguns comportamentos sexuais que causam confusões e interpretações errôneas. Questões relativas à orientação sexual (heterossexual, homossexual ou bissexual) são inerentes ao ser humano e não determinam patologias ou características específicas de personalidade. Não devem, desse modo, ser entendidas como doenças, e sim como variações esperadas e aceitas da sexualidade. A Associação Americana de Psiquiatria (APA), desde 1973, não inclui a homossexualidade ou a bissexualidade como alterações sexuais; sua catalogação como transtornos só se dá na vigência de sofrimento intenso e significativo. Nessas condições, são chamadas de orientação sexual egodistônica, ou seja, o indivíduo sofre por ter uma determinada orientação. Muitos homossexuais se queixam de uma fase egodistônica em seu percurso de aceitação da orientação sexual.

Outro comportamento que causa confusão é a masturbação, que deve ser entendida como uma importante atividade sexual no desenvolvimento sexual adolescente de ambos os sexos e que pode permanecer ao longo de toda a vida. Só será considerada patológica quando desmedida, chamada nesse caso de *impulso sexual excessivo*.

Transtornos da sexualidade podem também decorrer de condições orgânicas, como diabetes, hipertensão, tumores endocrinológicos, malformações físicas, sequelas cirúrgicas (prostatectomia, orquiectomia, histerectomia etc.), uso de medicamentos (anti-hipertensivos, antidepressivos, hormônios, quimioterápicos etc.) ou substâncias ilícitas, mas tais apresentações e condutas terapêuticas não serão alvos de nosso interesse específico.

Transtornos de identidade sexual ou de gênero

Nesta categoria estão incluídos os casos nos quais um indivíduo nasce com um sexo anatômico determinado, sem nenhuma malformação, mas em seu desenvolvimento, desde a infância, passa a se sentir como pertencente ao gênero diferente do seu. Dizemos que o indivíduo tem uma *identidade de gênero* masculina quando se reconhece como homem e feminina quando se reconhece como mulher, independentemente do sexo anatômico. O *papel de gênero* diz respeito à expressão social da identidade de gênero do indivíduo, por meio de roupas, acessórios, corte de cabelo etc. É importante ressaltar que nem todo comportamento transvéstico indica um transtorno de identidade de gênero. Muitos *cross-dressers*, *drag queens* e transformistas são heterossexuais que, em situações específicas, se transvestem e adotam o gênero diferente do seu.

Classificação e quadro clínico

Transexualismo

O transtorno mais conhecido é o transexualismo, antigamente chamado de disforia de gênero e atualmente renomeado assim pela APA, popularmente chamado de transgênero. Os transexuais masculinos (masculino para feminino) ocorrem na proporção de 1:30.000 indivíduos, e os transexuais femininos (feminino para masculino), na proporção de 1:100.000 indivíduos. A etiologia não é clara, mas existem hipóteses psicológicas levando em conta as relações com os pais e as mais modernas, biológicas, relacionando a influência de andrógenos no desenvolvimento cerebral de fetos, com posterior repercussão na identidade sexual ou de gênero.[5]

Tabela 197.1 Classificação dos transtornos da sexualidade segundo CID-10 e DSM-5.

DSM-5	CID-10
302. Disfunções sexuais, Disforia de gênero e Transtornos parafílicos	**F52. Disfunção sexual, não causada por transtorno ou doença orgânica**
Disfunções sexuais	F52.0. Ausência ou perda de desejo sexual

302.71. Transtorno do desejo sexual masculino hipoativo	Frigidez
302.72. Transtorno do interesse/excitação sexual feminino	Transtorno do desejo sexual hipoativo
302.72. Transtorno erétil	F52.1. Aversão sexual e falta de prazer sexual
302.73. Transtorno do orgasmo feminino	Anedonia (sexual)
302.74. Transtorno do orgasmo masculino	F52.2. Falha de resposta genital
302.75. Ejaculação prematura/precoce	Transtorno da excitação sexual feminina
Disfunção sexual induzida por substância/medicamento	Transtorno da ereção masculina
302.76. Transtorno da dor gênito-pélvica/penetração	Impotência sexual
302.70. Disfunção sexual não especificada	F52.3. Disfunção orgásmica
302.79 Outra disfunção sexual especificada	Anorgasmia psicogênica
Disforia de gênero	Orgasmo inibido (na mulher, no homem)
302.6. Em crianças	F52.4. Ejaculação precoce
302.85. Em adolescentes ou adultos	F52.5. Vaginismo não orgânico
302.6. Outra disforia de gênero especificada	Vaginismo psicogênico
302.6. Disforia de gênero não especificada	F52.6. Dispareunia não orgânica
Transtornos parafílicos	Dispareunia psicogênica
302.82. Transtorno voyeurista	F52.7. Impulso sexual excessivo
302.4. Transtorno exibicionista	Ninfomania
302.81. Transtorno fetichista	Satiríase
302.89. Transtorno frotteurista	F52.8. Outras disfunções sexuais não decorrentes de transtorno ou doença orgânica
302.2. Transtorno pedofílico	F52.9. Disfunção sexual, não causada por transtorno ou doença orgânica, não especificada
302.83. Transtorno do masoquismo sexual	F64. Transtornos de identidade sexual
302.84. Transtorno do sadismo sexual	F64.0. Transexualismo
302.3. Transtorno transvéstico	F64.1. Transvestismo de duplo papel
302.89. Outro transtorno parafílico especificado	F64.2. Transtorno de identidade sexual na infância
302.9. Outro transtorno parafílico não especificado	F64.8. Outros transtornos da identidade sexual
	F64.9. Transtorno não especificado da identidade sexual
	F65. Transtornos da preferência sexual
	F65.0. Fetichismo
	F65.1. Transvestismo fetichista
	F65.2. Exibicionismo
	F65.3. Voyeurismo
	F65.4. Pedofilia
	F65.5. Sadomasoquismo
	F65.6. Transtornos múltiplos de preferência sexual
	F65.8. Outros transtornos de preferência sexual

	F65.9. Transtorno de preferência sexual não especificado F66. Transtornos psicológicos e comportamentais associados ao desenvolvimento e à orientação sexuais Observação: a orientação sexual, por si só, não deve ser considerada transtorno. F.66.0. Transtorno da maturação sexual F66.1. Orientação sexual egodistônica F66.2. Transtorno de relacionamento sexual F66.8. Outros transtornos do desenvolvimento psicossexual F66.9. Transtornos de desenvolvimento sexual, não especificado

CID-10 = Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição; DSM-5 = Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição.

O início do transexualismo se dá na infância. Em adultos, geralmente, há intenso desejo e busca por viver socialmente como membro do sexo oposto e em adotar atitudes típicas e atributos físicos do gênero desejado (p. ex., por meio de hormônios e cirurgias). A inadequação com o gênero anatômico provoca intenso sofrimento e busca, muitas vezes desesperada, de resolução. Esses indivíduos costumam ser vítimas de discriminação e preconceito, o que, associado à angústia específica pela situação, pode levar a comportamentos inadequados e até mesmo limites, como tentativas de suicídio.

Vale a pena ressaltar que é possível observar comportamentos do sexo oposto em muitas crianças, como fase de seu desenvolvimento, como uso de roupas, brincadeiras, adoção de nome, gestos e fantasias. A grande maioria desses comportamentos é transitória e sem maiores repercussões em termos de identidade de gênero ou no estabelecimento de anormalidades, cabendo, em alguns casos, quando o comportamento perdura, avaliação por especialista.[6]

O diagnóstico é clínico. Não existem exames laboratoriais que auxiliem. O diagnóstico diferencial deve ser feito com intersexos, transformistas em estresse, travestis, homossexuais homofóbicos e sintomas de transtorno de identidade de gênero que podem acontecer nos quadros psicóticos de esquizofrenia, depressão, mania e outros.

Tratamento

O tratamento do transexualismo no Brasil está regulamentado desde 1997 pelo Conselho Federal de Medicina, tendo sido atualizado em 2010 para todos os casos de transexualismo masculino ou feminino, acima de 21 anos de idade e sem ocorrência de outros transtornos mentais, como transtorno afetivo bipolar ou esquizofrenia. Consiste em acompanhamento psicoterápico e diagnóstico por, no mínimo, 2 anos, introdução de hormônios, acompanhamento e orientação familiar, tratamentos cirúrgicos específicos (orquiectomia, construção de neovagina utilizando pele peniana, plástica de períneo, colocação de próteses mamárias, correção de cartilagem tireoide, mastectomia, histerectomia, ooforectomia, vaginectomia etc.) e outras intervenções que se fizerem necessárias. Os laudos médicos e psicológicos são de fundamental importância para a mudança de nome e sexo civil. O tratamento cirúrgico dos transexuais femininos visando à neofaloplastia ainda é considerado experimental no Brasil.[7] Além disso, desde 2008 o Ministério da Saúde, por meio do Sistema Único de Saúde, reembolsa esse tipo de intervenção em centros referenciados.[8,9]

Transtornos de preferência sexual | Parafilias

Desde o início dos estudos sobre sexualidade, em pleno século 19, os comportamentos sexuais ditos aberrantes chamam a atenção. Von Krafft-Ebing publicou em 1886 o livro *Psychopathia sexualis*, no qual catalogou uma série de comportamentos sexuais considerados aberrantes para a época. Muitos desses comportamentos foram revistos e alguns considerados uma variação da normalidade, e não uma anormalidade, como a homossexualidade, assim

considerada pela Associação Americana de Psiquiatria desde 1973 e, portanto, excluída na 3ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III), em 1980.

Estão incluídos nessa categoria os indivíduos que apresentam desejos sexuais importantes, predominantes e incontroláveis por cadáveres (necrofilia), crianças (pedofilia), objetos inanimados (fetichismo), partes do corpo humano (parcialismo fetichista), atos sexuais específicos que causem constrangimento alheio e sem seu consentimento (exibicionismo, voyeurismo e frotteurismo), atos que inflijam dor ou humilhação (sadismo) ou o contrário, a busca pela dor e humilhação na atividade sexual (masoquismo). A existência de fantasias impositivas, constantes e invasivas com essas características também preenche critérios para esse diagnóstico.

Esses transtornos iniciam-se na adolescência e são predominantes em homens (cerca de 20 homens para cada mulher), mas é difícil determinar a prevalência e incidência devido à baixa procura por tratamento. A maioria o faz por questões policiais ou jurídicas, mas uma pequena parcela procura ajuda por iniciativa própria em virtude de sofrimento emocional intenso. Em geral, a fixação e exclusividade de determinado comportamento sexual podem orientar a investigação. Deve-se pormenorizar a experiência subjetiva do indivíduo, suas fantasias sexuais e suas atividades direcionadas à excitação ou ao orgasmo.

Em geral, um tempo mínimo de 6 meses é requerido para o diagnóstico. São situações recorrentes que causam sofrimento clinicamente significativo e, além de prejudicar o envolvimento social e sexual com outras pessoas, ocasionam diversos sintomas psicológicos, como culpa, vergonha e asco.

É importante considerar a ocorrência desses sintomas em outros transtornos psiquiátricos, como síndromes demenciais, esquizofrenia, transtornos de humor, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos de personalidade.

O DSM-5 (2014)[10] diferencia Parafilia de Transtorno Parafílico. O primeiro diz respeito à questão do desejo parafílico e o transtorno é uma parafilia que causa sofrimento ou prejuízo ao indivíduo ou uma parafilia cuja satisfação implica dano ou risco de dano pessoal a outros.

Classificação e quadro clínico

Pedofilia

A pedofilia é a parafilia mais prevalente e de maior impacto social. Caracteriza-se pela ocorrência de fantasias, desejos ou práticas sexuais com crianças, em geral menores de 13 anos.[10] Para o diagnóstico, é necessário que o indivíduo tenha no mínimo 16 anos e seja pelo menos 5 anos mais velho que a criança. Deve-se considerar que um ato isolado praticado por adolescente não é necessariamente suficiente para o diagnóstico. A maioria dos pedófilos são homens adultos jovens. Carícias genitais e sexo oral são as práticas mais frequentes. Observou-se que, em geral, os homens pedófilos são tímidos, impulsivos, com pouca capacidade de socialização e dificuldade de atrair parceiros da mesma idade. Existem pedófilos heterossexuais, homossexuais e bissexuais.[11]

Fetichismo

Nesses casos, existe um desejo voltado para objetos inanimados como estímulo para excitação e satisfação sexual. Objetos comuns são peças do vestuário, calçados, objetos de couro ou plástico. Deve-se diagnosticar se é fonte essencial para resposta sexual satisfatória. Limita-se quase exclusivamente a homens. Em geral, o indivíduo masturba-se na presença do objeto. Mais raros são os casos chamados de parcialismo, nos quais o indivíduo tem fantasias recorrentes ou desejo a ser realizado com partes específicas do corpo humano. Existe a proposta de inclusão, nos critérios diagnósticos de fetichismo do DSM-5, de item referente ao parcialismo: impulsos sexuais e comportamentos que envolvam objetos inanimados *e/ou foco altamente específico em parte do corpo não genital*.[12]

Transvestismo fetichista

Uso de roupas do sexo oposto para obter excitação sexual. Geralmente ocorre em homens heterossexuais que se transvestem para manter relações sexuais ou se masturbar.

Voyeurismo

Tendência recorrente a observar pessoas envolvidas em atividades sexuais ou em comportamentos íntimos, como se despir. A pessoa observada desconhece o fato. O indivíduo desenvolve fantasias e obtém excitação sexual.

Raramente recorre à atividade sexual com a pessoa observada.[13]

Sadomasoquismo

A excitação sexual ocorre em resposta à inflição de servidão, dor ou humilhação psicológica, domínio ou submissão ritualizadas. O indivíduo que prefere ser objeto ou vítima de tal prática é masoquista; se a executa, é sádico. A atividade costuma envolver flagelação, atos violentos, espancamentos, cortes, beliscões, chicotes, queimaduras, choques elétricos e estrangulamentos.

Exibicionismo

O prazer e a gratificação sexual advêm da exposição da genitália a pessoas do sexo oposto. O indivíduo geralmente é solteiro e heterossexual. É uma das parafilias mais comuns e, sob o ponto de vista da vítima, a menos perigosa. Há exposição dos genitais seguida de masturbação com intenção de surpreender, chocar ou insultar o observador. Há uma tendência à repetição do comportamento. Grant observou que 92% dos indivíduos apresentam comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, principalmente depressão, compulsão sexual e uso de substâncias.[14]

Tratamento

O tratamento consiste em psicoterapia psicodinâmica ou comportamental, indicada para todos os pacientes. Medicamentos que diminuam o desejo sexual, como antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina, são utilizados em casos leves, nos quais geralmente coexistem outros sintomas psiquiátricos, como ansiedade, fobia social, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo.[15] Em alguns países europeus, utiliza-se acetato de ciproterona ou medoxiprogesterona, que inibem diretamente o efeito da testosterona, agindo nos receptores hormonais periféricos. Esses medicamentos estão associados a diversos efeitos colaterais, como ginecomastia, ganho de peso, tromboembolia, depressão e hepatopatia.[16] Agonistas do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio regulador da liberação do LH que regulam o mecanismo central de produção e liberação de testosterona são utilizados com o objetivo de promover uma castração química, levando à diminuição acentuada dos níveis de testosterona. É um tratamento não convencional, utilizado em casos graves e de difícil abordagem. Esses fármacos provocam vários efeitos colaterais importantes, como infertilidade, osteoporose, disfunções renais e cardiovasculares.[17] A castração cirúrgica não é reconhecida como tratamento no Brasil, mas é empregada em alguns países da Europa para pacientes condenados por delitos sexuais.[18]

O cuidado a ser tomado pelos médicos é reconhecer que se trata de uma doença, não de uma questão moral ou de "tara" que só a polícia e a Justiça podem resolver. Muitos se beneficiam dos tratamentos instituídos e vivem sem problemas na sociedade, apesar das dificuldades de adesão e manutenção do tratamento.[19]

Disfunções sexuais

Em recente estudo nacional realizado com 7.103 entrevistados, Abdo identificou alta prevalência de disfunções sexuais entre os brasileiros (Tabela 197.2).[4]

As disfunções sexuais são transtornos relacionados com uma ou mais fases do ciclo de resposta sexual (apetitiva, excitação, orgasmo e resolução). O diagnóstico de disfunção sexual só é aplicado quando constitui a parte mais importante do quadro clínico (não ocorre apenas durante a evolução de transtornos do eixo I) e quando a disfunção não é secundária a distúrbio orgânico. Desse modo, a exclusão de causas orgânicas é necessária para o diagnóstico, principalmente em idosos portadores de doenças crônicas ou em uso de medicamentos que possam interferir no desempenho sexual.

Avaliação diagnóstica

Considerar os seguintes aspectos, a fim de delimitar a disfunção sexual e determinar a necessidade de avaliação pormenorizada de etiologia orgânica concomitante ou exclusiva:

Tabela 197.2 Prevalências das disfunções sexuais no Brasil.

Disfunção sexual	Homens (%)	Mulheres (%)
Aversão ao sexo	5,1	7,9
Inibição do desejo	2,1	8,2
Falha de resposta genital	45,1	26,6
Disfunção orgásmica	4,9	26,2
Ejaculação rápida	25,8	–
Dispareunia	4,5	17,8
Total	**48,1**	**50,9**

- Se o distúrbio sexual é primário ou secundário a outro transtorno psiquiátrico (fobia, ansiedade, depressão, esquizofrenia) ou a condição médica geral (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, traumatismo raquimedular, insuficiência renal e hepática, distúrbios hormonais, tabagismo, alcoolismo, doença de Peyronie)
- Se há ou não relação com fases do ciclo sexual (existência de desejo/libido, ejaculação, orgasmo, ereções noturnas e matutinas involuntárias)
- Se há algum medicamento em uso (anti-hipertensivos, diuréticos, antidepressivos e/ou tranquilizantes)
- Qual o tempo de evolução do transtorno (progressivo, ocasional, situacional)
- Se há ou não variação dos sintomas com diferentes parceiros ou horários
- Se há antecedentes relevantes: desenvolvimento infantil, primeiro relacionamento sexual, abusos etc.
- Histórico sexual: das primeiras experiências às práticas atuais
- Natureza do relacionamento com parceiro: conflitos conjugais, nível de afeto e compromisso etc.

Classificação e quadro clínico

Disfunções da fase apetitiva ou de desejo sexual

Na *falta ou perda de desejo sexual*, esse é o problema principal, não sendo secundário a outras dificuldades sexuais, como falha da ereção ou dispareunia. Fantasias e desejos sexuais estão ausentes ou deficientes. Na *aversão sexual e falta de prazer*, a perspectiva de relação sexual produz medo ou ansiedade suficiente para que a atividade sexual seja evitada (aversão sexual) ou as respostas sexuais ocorrem normalmente e o orgasmo é sentido, mas existe falta de prazer apropriado (ausência de prazer sexual). Ocorre aversão extrema e evitação do contato sexual genital. Havendo contato, falta o prazer correspondente.

É também considerada transtorno do desejo a variante oposta, isto é, o *impulso sexual excessivo*. É mais comum em jovens e costuma ser temporário. A procura por sexo é intensa e pode se manifestar por masturbação compulsiva. Pode ser secundário a quadros demenciais e maníacos. A etiologia é variada: hostilidade com o parceiro, deterioração do relacionamento, abstinência sexual prolongada, estresse, proteção contra temores inconscientes, depressão e uso de substâncias psicoativas ou medicamentos.

Dados epidemiológicos e clínicos sugerem que os comportamentos hipersexuais podem ser clinicamente acompanhados de significativo sofrimento pessoal, além de morbidade social e médica. Com base em uma extensa revisão da literatura, o transtorno hipersexual é conceitualizado, primariamente, como um transtorno de desejo sexual não parafílico com um componente de impulsividade.[20]

Disfunções da fase de excitação

Na *falha de resposta genital*, o principal problema nos homens é a disfunção de ereção, isto é, o fracasso em obter ou manter uma ereção adequada para um intercurso sexual satisfatório.[7] O transtorno da excitação sexual feminina consiste no fracasso em conseguir ou manter a lubrificação e a tumefação genital até a consumação do ato. O diagnóstico só deve ser dado caso a dificuldade excitatória exista apesar da estimulação adequada. Os fatores emocionais predisponentes são inabilidade de desempenho eficiente, medo do fracasso, tendência a racionalizar o prazer erótico, problemas conjugais e conflitos inconscientes. Se a ereção ocorre normalmente em determinadas

situações, como masturbação, sono ou com uma parceira diferente, a etiologia é provavelmente psicogênica. Caso contrário, o diagnóstico correto de disfunção de ereção não orgânica pode depender de exames complementares ou da resposta ao tratamento psicológico (Tabela 197.3).

Disfunções da fase de orgasmo

Na *disfunção orgásmica*, o orgasmo não ocorre ou é marcadamente retardado. A disfunção ocorre na fase do orgasmo, após a fase de excitação ter se dado adequadamente. Pode ser situacional, quando ocorre apenas em certas situações (nesses casos, a etiologia provavelmente é psicogênica), ou invariável, quando fatores orgânicos não podem ser excluídos.

Tabela 197.3 Principais causas orgânicas de disfunção sexual e exames a serem realizados.

Fatores predisponentes para disfunção erétil	Exames complementares
Diabetes	Hemograma
Hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares	Glicemia
Traumatismo pélvico e raquimedular	Ureia e creatinina
Cirurgias e radioterapias pélvicas	Enzimas hepáticas
Insuficiência renal e hepática	Colesterol e triglicerídeos
Distúrbios hormonais	Testosterona total e livre
Medicamentos: anti-hipertensivos, antidepressivos, ansiolíticos	Hormônios tireoidianos
Tabagismo	Prolactina
Alcoolismo e outras drogas	FSH/LH
Doença de Peyronie	

FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante.

Já na *ejaculação rápida ou precoce* ocorre incapacidade de controlar a ejaculação pelo tempo suficiente para ambos os parceiros gozarem a interação sexual. Em casos graves, pode ocorrer antes da penetração vaginal ou na ausência de ereção. Inexperiência, parceiro recente, estresse e frequência sexual baixa são fatores que provocam naturalmente esse descontrole, sem significar disfunção. As causas mais comuns estão ligadas à sensação de fracasso ou mau desempenho, dificuldades com a figura feminina e, principalmente, ansiedade. Pode ainda ocorrer como uma reação emocional a comprometimento orgânico, como falha de ereção ou dor.

Transtornos sexuais dolorosos

O *vaginismo não orgânico* caracteriza-se pelo espasmo da musculatura do assoalho pélvico que circunda a vagina, causando oclusão do introito vaginal. A entrada do pênis é impossível ou dolorosa. Pode ser uma reação secundária a alguma causa local de dor, caso no qual essa categoria não deve ser usada. Muitas vezes está associada a abusos sexuais prévios ou medo intenso da relação com homens.

A *dispareunia não orgânica* (dor durante as relações sexuais) ocorre tanto na mulher quanto no homem. Pode, frequentemente, ser atribuída a uma condição patológica local e deve ser apropriadamente categorizada. Em alguns casos, no entanto, nenhuma causa óbvia é aparente e fatores emocionais podem ser importantes. Ressalta-se ainda que essa categoria deve ser utilizada unicamente quando não há outra disfunção sexual primária (p. ex., vaginismo ou ressecamento vaginal).

Tratamento

A exclusão de etiologia orgânica será o primeiro passo para a indicação de tratamento psiquiátrico e psicoterapêutico. Embora a associação de tratamento medicamentoso e psicoterapia seja mandatória para as

disfunções sexuais de causa não orgânica, os pacientes com disfunção sexual de etiologia orgânica também poderão se beneficiar desse acompanhamento, dado o impacto emocional do problema.

Nas disfunções da fase apetitiva, além da exclusão de doenças orgânicas, deve-se investigar a ocorrência de outros transtornos psiquiátricos que justifiquem os sintomas, como quadros depressivos ou ansiosos, para melhor avaliação e instituição da terapêutica apropriada. No caso de decisão por instituição de tratamento medicamentoso, vale lembrar que a disfunção sexual é um efeito comum dos antidepressivos, em especial daqueles com predominância de ação serotoninérgica (fluoxetina, citalopram, sertralina, venlafaxina), pois são responsáveis por uma ampla gama de efeitos sexuais, como ejaculação retardada, ejaculação retrógrada, perda de libido e anorgasmia. Menores taxas são relatadas com uso de bupropiona e reboxetina.[21] Alguns estudos sugerem a troca por bupropiona ou nefazodona; no entanto, a substituição não mostra eficácia clara em estudos controlados.[22–25] Deve-se ponderar, sempre individualmente, o ganho com o uso da medicação e seus possíveis efeitos colaterais antagônicos.

Na disfunção erétil não orgânica ou quando induzida por uso de antidepressivos, pode ser uma estratégia eficaz o uso de medicamentos pró-eréteis, como sildenafila (Viagra), tadalafina (Cialis) e valdenafila (Levitra).[26–28] Esse tipo de medicamento só é útil quando existe desejo, ou seja, quando a disfunção erétil decorre de alteração da fase de excitação ou orgasmo. Deve-se ter em mente o cuidado com o uso concomitante de medicamentos cardiológicos à base de nitratos.

Nos casos de ejaculação rápida, deve-se primeiramente investigar se esta é secundária a disfunção erétil ou outra disfunção sexual; nesses casos, deve-se manejar a causa primária. Caso a ejaculação rápida seja de fato a causa primária, deve-se estabelecer se foi adquirida ao longo da vida sexual ou se o paciente apresenta tal quadro desde a primeira relação sexual. No primeiro caso, pode-se tentar terapia comportamental antes da introdução do tratamento medicamentoso. No caso de ejaculação rápida que ocorra ao longo de toda a vida sexual, o tratamento medicamentoso será provavelmente necessário. Ressaltamos que o uso de antidepressivos não é a cura do problema, mas apenas um tratamento paliativo coadjuvante ao processo de psicoterapia.[29] Os antidepressivos com eficácia comprovada são clomipramina (25 a 50 mg/dia ou 25 mg/4 a 24 h pré-coito), fluoxetina (5 a 20 mg/dia ou 20 mg pré-coito) e sertralina (50 a 100 mg/dia ou 50 mg/4 a 8 h pré-coito). Terapias locais, como lidocaína 2,5% gel 20 a 30 min pré-coito, também são sugeridas na literatura, com eficácia limitada quando em uso de preservativo.[30]

As mulheres podem se beneficiar de técnicas específicas de terapia comportamental: para disfunção orgásmica, exercícios sexuais progressivos com um parceiro, visando ao relaxamento e à integração das sensações sexuais até culminar no orgasmo; para dispareunia, exercícios de relaxamento e sexuais com parceiro ou utilizando vibrador; para vaginismo, proporcionar relaxamento suficiente para explorar sua genitália e possibilitar que seu companheiro faça o mesmo. O uso de dilatadores vaginais também pode ser indicado.

Psicoterapia

Concomitantemente a tratamento medicamentoso e/ou terapia comportamental, indica-se psicoterapia de orientação psicodinâmica. No Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, esse acompanhamento é feito em grupo de orientação psicodramática em 16 a 20 sessões semanais. Em alguns casos, quando a disfunção sexual é claramente a "ponta do *iceberg*" de questões mais profundas (como conflitos no relacionamento conjugal, na sexualidade ou transtornos de personalidade), há indicação de processo individualizado e de longa duração. A indicação da terapia mais adequada, tanto quanto à duração quanto ao formato grupal ou individual, é personalizada e compete ao profissional capacitado, psiquiatra ou psicólogo com experiência nessa área. É notório que uma composição das diferentes possibilidades (terapia de apoio, de esclarecimento, de casal, psicoterapia individual), utilizadas de acordo com a origem da dificuldade, pode ser muito proveitosa para o paciente.

Considerações finais

Espera-se, com esta explanação, amparar o médico para que seja capaz de abordar, identificar e orientar o paciente que sofre de transtornos da sexualidade, encaminhando-o ao profissional capacitado sempre que julgar necessário. A sexualidade humana é um campo bastante complexo e delicado na área de saúde mental, e exige que o profissional generalista esteja disposto a manter uma postura empática em relação ao paciente. Estar atento às

constantes transformações culturais que acabam influenciando as manifestações de tais fenômenos é também imprescindível a todos que pretendem compreender e aprofundar-se nesse tema.

Capítulo 198

Suicídio

Eduardo Sauerbronn Gouvêa, Danilo Totarelli Borelli e Fernando Sauerbronn Gouvêa

Introdução

Suicídio é a morte autoprovocada com evidência de que a pessoa pretendia morrer. É considerado um fenômeno humano universal e vem sendo discutido desde a antiguidade grega. É tema de discussões morais, religiosas, antropológicas e sociológicas. Do ponto de vista médico, é considerado um crescente problema de saúde pública mundial, atrelado a outros problemas de saúde, como os transtornos psiquiátricos, principalmente.

Na abordagem desses casos, as reações causadas pelo suicídio de um paciente são vivenciadas emocionalmente com raiva, vergonha, angústia e perda de confiança profissional. Essas sensações surgem em virtude da necessidade de se encontrar uma causa ou, principalmente, um culpado pelo ato suicida. O suicídio é um problema complexo para o qual não existe uma única causa ou razão. Ele resulta de uma complexa interação de fatores biológicos, genéticos, psicológicos, sociais, culturais e ambientais. Apesar disso, a maioria dos suicídios pode ser evitada.

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o suicídio e as tentativas de suicídio sérios problemas de saúde pública, visto que demandam muita atenção médica e consomem grande quantidade de recursos de saúde, sobretudo quando acompanhados de outras condições médicas graves, como intoxicação exógena, traumatismos, queimaduras, ferimentos por arma de fogo ou arma branca e acidentes automobilísticos.[1]

Todos os anos, cerca de 1 milhão de pessoas morrem por suicídio no mundo, perfazendo uma taxa de mortalidade global de 16/100.000, o que significa uma morte a cada 40 s.

Nos últimos 45 anos, as taxas de suicídio aumentaram 60% no mundo, levando-o a ser a terceira causa de morte entre 15 e 44 anos em alguns países.[2]

Os impactos psicológicos e sociais do suicídio em uma família e na sociedade são imensuráveis. Em termos numéricos, porém, estima-se que a carga de doença (*burden of disease*) do suicídio será de 2,4% em 2020.[2]

No Brasil, de 1980 a 2006, a taxa de suicídio cresceu 29,5%, de 4,4 para 5,7. Ainda assim, o Brasil figura entre os países com baixas taxas de suicídio (média de 4,9/100.000 habitantes), se comparado, por exemplo, à Lituânia (51,6/100.000 habitantes), à Argentina (8,7/100.000) ou ao Canadá (15/100.000).[3]

Fatores de risco

O suicídio é determinado por múltiplos fatores, de modo que qualquer abordagem singular é insuficiente para um correto tratamento do paciente em risco suicida. No último século, a estratégia de saúde pública para compreender esse fenômeno foi o conhecimento dos fatores associados ao ato suicida e seus fatores de risco. Apesar de não haver hipóteses etiológicas consistentes, o conhecimento dos fatores de risco pode guiar condutas clínicas na abordagem do comportamento suicida.

Sexo

Na maioria dos países, mais indivíduos do sexo masculino cometem suicídio. A China é o único país no qual os suicídios de mulheres ultrapassam os suicídios dos homens nas áreas rurais, sendo aproximadamente iguais nas

áreas urbanas.[4]

Idade

Pessoas mais idosas, adolescentes e adultos jovens são os grupos etários de risco aumentado para suicídio. Nos idosos, a letalidade é maior quando comparada aos adultos jovens.[5] Em crianças, a tentativa de suicídio é rara, porém ideação suicida é relativamente frequente.[6]

Estado civil

Pessoas solteiras, viúvas ou divorciadas apresentam maior risco para suicídio. O casamento é considerado fator de proteção, no sexo masculino, para o risco de suicídio, mas não se mostra significante entre as mulheres, segundo dados da OMS.[1] Separação e viver sozinho aumentam o risco de suicídio. No entanto, essas situações podem refletir alguma alteração psicopatológica ou traços disfuncionais de personalidade que dificultem a vida conjugal.

Ocupação

Segundo a OMS, alguns grupos ocupacionais, como médicos, veterinários, farmacêuticos, dentistas, policiais e fazendeiros, apresentam taxas mais altas de suicídio.[1]

Existe forte associação entre as taxas de desemprego e as taxas de suicídio, mas a natureza dessa associação é complexa. Os efeitos do desemprego provavelmente são mediados por fatores como pobreza, diminuição da condição social, dificuldades financeiras e desesperança. Por outro lado, pessoas com transtornos mentais têm risco maior de perder o emprego que pessoas mentalmente saudáveis.[7] De qualquer modo, deve-se considerar a diferença dos riscos da perda recente do emprego e do desemprego crônico, sendo o risco maior no primeiro.

Imigração e migração

Segundo a OMS, as migrações, independentemente de seus problemas associados, como pobreza, habitações precárias, perda de suporte social, aspirações não realizadas, aumentam o risco de suicídio.[1] Há, no entanto, que se considerar que a população de migrantes ou imigrantes apresenta risco maior de apresentar transtornos mentais.

No Brasil, Lovosi *et al.* identificaram como predominantes as seguintes características sociodemográficas: sexo masculino, idade entre 20 e 29 anos, ser solteiro e baixa escolaridade. Durante o período estudado, a Região Sul apresentou as maiores taxas de suicídio (média de 9,3/100.000 habitantes), e a Região Nordeste, a menor (média de 2,7/100.000 habitantes).[3]

Transtornos mentais

Todos os transtornos mentais estão associados a risco aumentado de suicídio.[8] Sabe-se que mais de 90% dos casos de suicídio ocorrem quando existe transtorno mental (Figura 198.1).[9] A análise de uma grande coorte (n = 176.347) na Dinamarca, seguida prospectivamente durante 36 anos, resultou em um risco absoluto de suicídio entre 2 e 8% em pacientes com transtornos mentais, com taxa acentuadamente maior durante os primeiros anos de tratamento.[10]

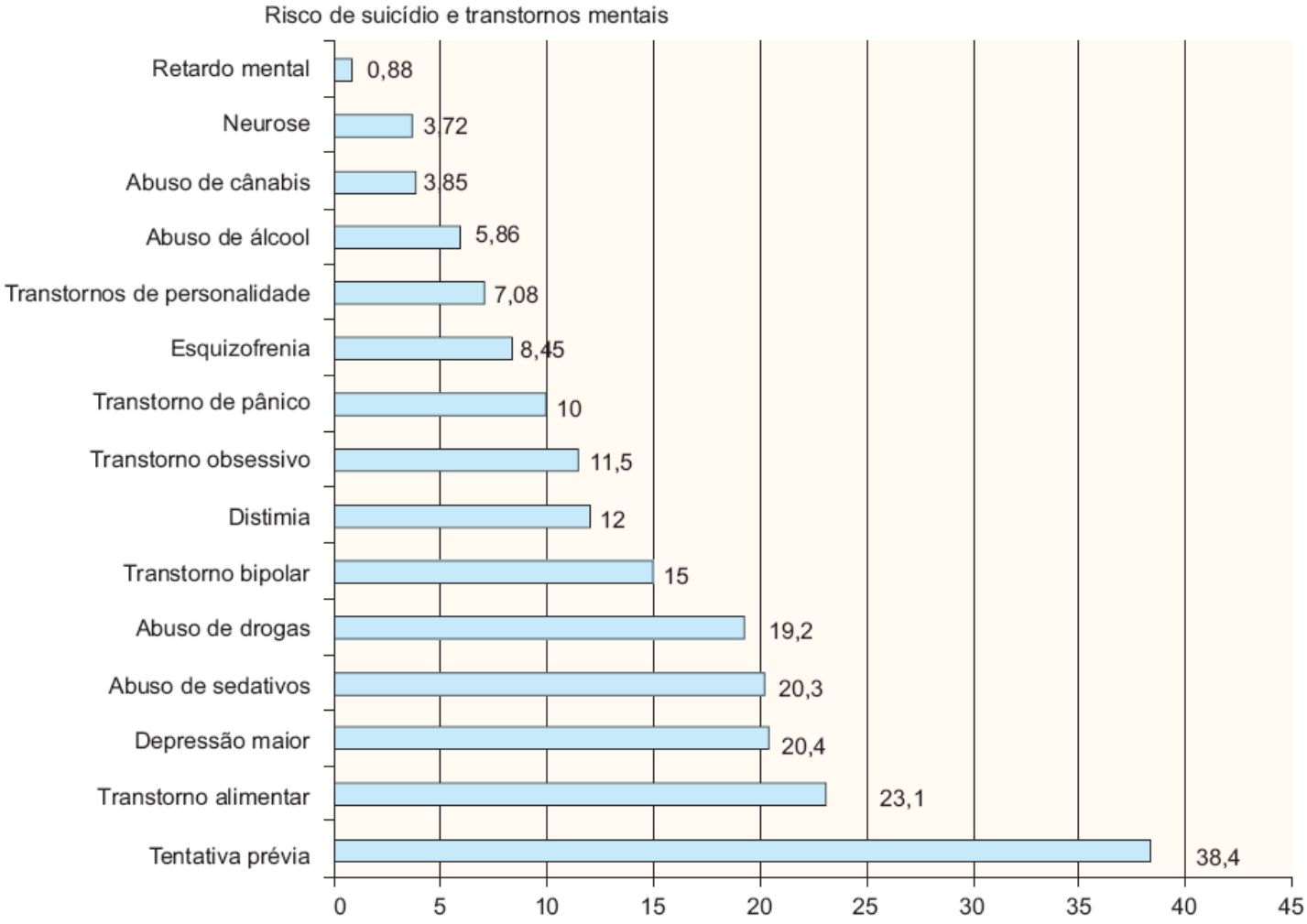

Figura 198.1 Associação entre transtornos mentais e suicídio.[9]

Transtorno de humor

O risco estimado de suicídio ao longo da vida em pessoas com transtornos de humor é de 6 a 15%, sendo a depressão o mais comum, o que corresponde a cerca de 20 vezes o risco da população geral no estudo de Guze e Robins; com alcoolismo, o risco estimado é de 7 a 15%; com esquizofrenia, de 4 a 10%. Como comorbidade frequente, alcoolismo, transtornos afetivos e transtornos de personalidade são os mais comuns.[11]

Os transtornos de humor (depressão, transtorno afetivo bipolar, ciclotimia e distimia) têm forte associação com o suicídio, principalmente quando não reconhecidos ou não tratados. A depressão é o transtorno de humor de mais alta prevalência na população geral, sendo frequentemente desconsiderada como doença ou como algo digno de tratamento, além de haver dificuldade no diagnóstico quando a ocorrência de sintomas somáticos é evidente.

Os principais sintomas depressivos associados a maior risco para suicídio são insônia persistente, autonegligência, inquietação, déficits cognitivos, abuso de álcool, fases iniciais da doença, mania psicótica e estados mistos (maníaco-depressivos).[12]

Alcoolismo e uso de drogas

O consumo de bebidas alcoólicas (abuso e dependência) costuma estar associado ao ato suicida, principalmente em indivíduos jovens. Em cerca de 50% dos suicídios constata-se intoxicação aguda, a qual pode ser considerada um grande fator de precipitação para o comportamento suicida. A notificação de casos de suicídio, no contexto do consumo de outras substâncias psicoativas, é prejudicada pela pequena confiabilidade dos relatos sobre o consumo de drogas ilícitas e pela dificuldade diagnóstica entre o ato suicida e a morte causada pelo uso excessivo acidental da substância, de acordo com dados da Associação Americana de Psiquiatria.[13] Na grande maioria dos estudos, há aumento de 5 a 20 vezes do risco para comportamento suicida com consumo de álcool e drogas, sendo maior quando há associação dessas drogas.

Nos pacientes etilistas que cometem suicídio, frequentemente verificam-se como comorbidade os transtornos

depressivos, o que seria um fator de risco adicional nos quadros de alcoolismo, conferindo a esses pacientes características impulsivas, com risco 59% maior que os deprimidos não alcoólatras.

Carlini-Coutrim, Gallina e Chasin relatam que 36,2% das vítimas de suicídio apresentam álcool etílico no sangue.[14] Suokas e Lonnqvist mostram que 62% dos pacientes que tentaram suicídio consumiram álcool até 1 dia antes do evento.[15]

Esquizofrenia

Em pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos crônicos, o risco para suicídio está aumentado entre 8 e 14 vezes em relação à população geral, constituindo a principal causa de morte prematura nesses pacientes. Os principais riscos são delírios e alucinações, percepção da deterioração, sexo masculino, ser jovem, estar desempregado e apresentar comorbidade depressiva.[13] Nos estágios iniciais, quando as funções cognitivas do indivíduo estão melhores, ou na reagudização, há maior risco, o qual diminui com a cronificação.

Transtornos de personalidade

Os transtornos de personalidade estão associados a risco aumentado para suicídio em até 12 vezes para homens e em até 20 vezes para mulheres,[16] em especial nos transtornos de personalidade *borderline* e antissocial, sobretudo quando associados a outros transtornos psiquiátricos, como transtornos de humor e abuso de outras substâncias.[17]

Os fatores desencadeantes mais importantes são os estressores psicossociais (p. ex., problemas de relacionamento, dificuldades financeiras, discórdia familiar). Nesses pacientes, o comportamento suicida pode não estar associado à ideação suicida, porém pode ser letal ou deixar graves sequelas devido à existência de forte componente impulsivo e de agressividade.

Transtornos de ansiedade

Entre os transtornos de ansiedade, o transtorno do pânico é o mais frequentemente associado a suicídio, seguido do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Pacientes com esse tipo de transtorno têm alto risco de apresentar comorbidade, o que eleva o risco e reforça a necessidade de anamnese dirigida para o suicídio.[18]

Transtornos alimentares

Nesse grupo de pacientes, o risco de morte por suicídio é até 58 vezes maior para mortalidade específica,[19] sendo a anorexia o principal diagnóstico associado à mortalidade. Já a bulimia é mais associada ao comportamento suicida.[13]

Primeiro episódio psicótico

As taxas de suicídio são sabidamente maiores durante os primeiros anos de diagnóstico dos transtornos mentais.[20] Entre os pacientes em primeiro episódio psicótico, estimou-se uma taxa variando de 1 a 3% durante um período de 4 a 5 anos.[21] Robinson *et al.* identificaram que os maiores preditores de tentativa de suicídio nessa população foram antecedente de autoagressividade, desesperança e estar deprimido durante a maior parte do período estudado.[22]

Durante seguimento de um ano, o estudo OPUS avaliou 341 pacientes em primeiro episódio psicótico (PEP) e identificou o sexo feminino, sentimento de desesperança e presença de alucinações como preditores de tentativa de suicídio.[23]

Alinhados à noção geral de intervenção precoce nesses casos, alguns estudos identificam que quanto maior o tempo de psicose não tratada, maiores são as taxas de tentativa de suicídio. Episódio depressivo, menor idade de início e uso de substâncias nos últimos seis meses são fatores associados a tentativas de suicídio prévias ao tratamento.[24]

Doenças clínicas

Doenças como AIDS, epilepsia, doença de Huntington, neoplasias, doenças neurológicas e lúpus estão relacionadas com maior risco para suicídio, mas também estão associadas a comorbidade psiquiátrica, principalmente transtorno de humor. Há também os efeitos colaterais de medicamentos que podem cursar com alterações psiquiátricas, o que aumentaria o risco suicida (ver Figura 198.1).[25]

Tentativas prévias

A primeira tentativa de suicídio costuma ser mais letal entre os homens. Cerca de 12% dos sobreviventes de uma tentativa têm êxito em tentativas próximas, o que representa um risco 38 vezes maior que a população em geral. Nesse contexto, a tentativa prévia é o principal fator de risco para o suicídio (Figura 198.2).[26]

Outros

Alguns fatores sociais, como ter porte ou acesso a arma de fogo, problemas legais ou estar preso, estão correlacionados a taxas mais elevadas de suicídio. O luto decorrente de perda de familiar ou amigo próximo também aumenta o risco de suicídio nos primeiros 5 anos após o evento.

Histórico de abuso físico ou sexual na infância (principalmente quando associados) tem sido relacionado com o comportamento suicida, principalmente com a ideação suicida.[13] Pessoas que tentaram suicídio e tinham histórico de abuso sexual têm risco maior de tentar novamente.[27]

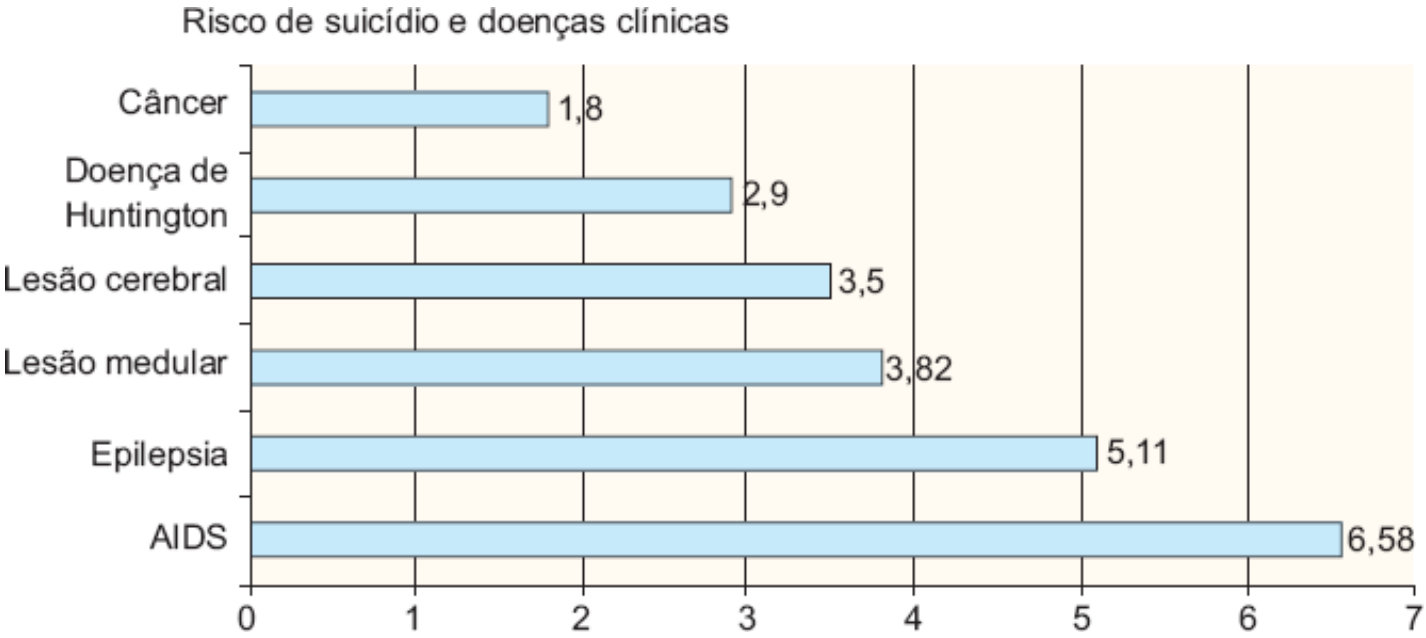

Figura 198.2 Associação entre doenças clínicas e suicídio.[25]

Fatores de proteção

A religiosidade costuma ser um fator de proteção para o suicídio, pois as religiões em geral condenam a interrupção voluntária da vida. Ter filhos em casa é uma circunstância protetora para a tentativa de suicídio dos pais. A existência de habilidades cognitivas e sociais desenvolvidas está relacionada com menor aceitação do suicídio como saída pertinente. Assim, essa é uma possibilidade para a prevenção, pois é possível desenvolver essas habilidades em indivíduos em risco.[6]

Abordagem do paciente

Lidar com pacientes potencialmente suicidas é uma dificuldade enfrentada não apenas por psiquiatras, mas por todos aqueles que trabalham em serviços de pronto-atendimento. O primeiro passo é saber que se trata de uma condição prevenível, ou seja, em muitos casos evitável. Em uma pesquisa nos EUA, menos da metade dos médicos e enfermeiros de serviços de emergência consideraram o suicídio prevenível, compartilhando a ideia de que o

suicídio é um desfecho "aceitável" em doenças crônicas.[28] Assim, a avaliação minuciosa e cuidadosa do paciente pode evitar omissões no atendimento médico e reduzir os riscos de suicídio.

Conhecer os fatores de risco é imprescindível para que a avaliação médica seja feita adequadamente, pois estes, sabidamente, precedem a ocorrência de condições particulares relacionadas ou não com a doença.

Além dos fatores associados ao suicídio, devem-se conhecer determinadas circunstâncias que sugerem maior intenção suicida, como:

- Comunicação prévia de intenção suicida
- Mensagem ou carta de despedida com planejamento detalhado
- Precauções para que o ato não possa ser descoberto
- Ausência de pessoas por perto que possam socorrer
- Não procurar ajuda logo após a tentativa de suicídio
- Método violento ou potencialmente letal
- Crenças de que o ato seja irreversível
- Providenciar medidas finais (p. ex., preparar conta bancária, providenciar a escritura de imóveis, seguro de vida) antes do ato
- Declaração explícita do desejo de morrer
- Arrependimento por ter sobrevivido.

Outros fatores, por sua vez, são tidos como preditores de repetição de tentativa de suicídio:

- Histórico de hospitalização por atos autolesivos
- Internação ou tratamento psiquiátrico prévio
- Transtorno de personalidade antissocial
- Alcoolismo/drogadição
- Não estar vivendo com a família.

Suicídio, homicídio e agressividade costumam ser mais praticados por pessoas alcoólatras que por aquelas que não têm contato com álcool. O uso do álcool aumenta a expressão da agressividade, diminui o medo e o controle dos próprios impulsos, podendo conduzir à tentativa de suicídio.[14]

Pessoas com comportamento suicida apresentam algumas características em comum: impulsividade da tentativa, aumento do consumo de álcool na véspera e intoxicação alcoólica precedendo a tentativa.

Entre os jovens, deve-se ter alerta especial em relação ao abuso ou dependência de substâncias psicoativas associadas à depressão. Alguns fatores de risco nessa população são:

- Histórico familiar de depressão e/ou suicídio
- Desempenho escolar ruim
- Episódio depressivo prévio
- Conflito familiar
- Incerteza quanto à orientação sexual.

Os indicativos de intenção suicida entre os jovens com depressão incluem:[29] tentativa suicida prévia, ideias suicidas, sentimentos de desesperança, problemas comórbidos de abuso de substâncias, luto, acesso fácil a métodos letais e falta de apoio social e familiar.

Entre as adolescentes, a notícia de uma gravidez não planejada é um fator de risco considerável. Situações estressantes habituais na adolescência são: mudanças físicas e psíquicas, busca de identidade e autonomia, relacionamentos com grupos que favoreçam comportamentos destrutivos, atividade sexual precoce e sem proteção, porte de armas, delinquência, lutas corporais, tabagismo excessivo, intoxicação por álcool e baixo cuidado na rotina dos filhos.

Abordagem inicial

Todas as tentativas de suicídio devem ser abordadas visando assegurar cuidados clínicos e cirúrgicos ao

paciente. Deve-se prover bem-estar físico, evitando as complicações decorrentes do ato. A avaliação minuciosa ditará os tipos de cuidados necessários ao correto tratamento, cabendo à equipe de atendimento decidir se a vítima deve receber cuidados em unidade de terapia intensiva, intervenção cirúrgica ou tratamento no pronto-socorro.

Infelizmente, não existem protocolos de condutas ideais para avaliação do risco de suicídio, apesar das inúmeras tentativas nesse sentido. Na suspeita de que um paciente apresenta risco de suicídio, torna-se obrigatória a realização de algumas investigações (Tabela 198.1).

A OMS recomenda alguns passos na avaliação do paciente suicida, levando em consideração a gravidade dos sintomas e sugerindo um plano de ação (Tabela 198.2).[1]

A estimativa do risco de suicídio do paciente é um importante fator para a determinação da conduta a ser tomada. A internação hospitalar é indicada de acordo com risco potencial de suicídio, principalmente se o paciente é pouco colaborativo, apresenta um transtorno psiquiátrico grave que prejudica sua autocrítica e se sua rede de apoio familiar é comprometida. Interrupção das atividades profissionais ou acadêmicas, prejuízo financeiro, estresse psicossocial e estigma social subsequente são malefícios evitáveis de uma internação, justificando minuciosa avaliação do risco suicida. Desse modo, uma hospitalização precipitada pode ser prejudicial ao paciente mediante uma avaliação errônea do risco de suicídio.

Tabela 198.1 Perguntas para avaliação do risco suicida.[2]

Perguntar sobre a existência da ideação suicida	Tem obtido prazer nas coisas que tem realizado? Sente-se útil na vida que está levando? Sente que a vida perdeu o sentido? Tem esperança de que as coisas vão melhorar? Pensou que seria melhor morrer? Tem pensamentos de pôr fim à própria vida? São ideias passageiras ou persistentes? Pensou em como se mataria? Já tentou ou chegou a fazer algum preparativo? Tem conseguido resistir a esses pensamentos? É capaz de se proteger e retornar para a próxima consulta? Tem esperança de ser ajudado?
Avaliar se a pessoa apresenta um plano definido para cometer suicídio	Você fez algum plano para acabar com a sua vida? Você tem uma ideia de como você vai fazê-lo?
Investigar se a pessoa possui meios para o suicídio	Você tem pílulas, uma arma, inseticida ou outros meios? Os meios são facilmente disponíveis para você?
Descobrir se a pessoa fixou alguma data para cometer o suicídio	Você decidiu quando planeja acabar com a sua vida? Quando você está planejando fazê-lo?

Tabela 198.2 Passos na prevenção do suicídio.[1]

Risco de suicídio	Sintoma	Avaliação	Plano de ação
0	Nenhum	–	–
1	Com problemas emocionais	Perguntar sobre	Escuta empática

		pensamentos suicidas	
2	Ideias vagas de morte	Perguntar sobre pensamentos suicidas	Escuta empática
3	Ideação suicida vaga	Avaliar a intencionalidade (plano e método)	Explorar as possibilidades Identificar apoio
4	Ideias suicidas sem transtornos psiquiátricos	Avaliar a intencionalidade (plano e método)	Explorar as possibilidades Identificar apoio
5	Ideias suicidas e transtornos psiquiátricos *ou* fatores estressores graves	Avaliar a intencionalidade (plano e método)	Encaminhar para psiquiatra Estabelecer um contrato
6	Ideias suicidas e transtornos psiquiátricos *ou* fatores estressores graves *ou* agitação e tentativas prévias	Ficar com o paciente, para prevenir o acesso aos meios letais	Hospitalização

Outros aspectos importantes para a definição do tratamento são a capacidade de autocuidado, de entender as diferentes modalidades de tratamento propostas e de procurar ajuda em uma situação de crise. O tipo de conduta a ser tomada deve levar em conta os fatores de risco do paciente e o envolvimento familiar no caso.

A internação hospitalar corresponde a um ambiente em que se estabelece uma relação terapêutica para facilitar um melhor cuidado do paciente suicida, garantindo a administração de tratamento farmacológico, além de vigilância intensiva para proteção do paciente. Embora a internação não reduza a incidência de suicídio a longo prazo, ela visa impedir o ato impulsivo do suicídio em determinados momentos considerados mais críticos. Um dos objetivos do tratamento do paciente suicida é o desenvolvimento de habilidades e recursos para que possa haver reintegração à sociedade com autonomia e segurança.

A internação domiciliar pode ser uma alternativa quando há baixo risco de suicídio. Pode-se contar com supervisão constante disponível e suporte familiar adequado. A vigilância deve ser providenciada com o intuito de garantir a segurança; a família e o paciente devem ser orientados a:

- Retirar da casa medicamentos potencialmente letais, armas brancas e armas de fogo
- Manter abstinência de álcool e substâncias que contenham excitatórios do sistema nervoso central
- Evitar locais elevados e sem proteção, em razão do risco de se jogar
- Evitar que o paciente fique sozinho ou trancado em um recinto.

Seja qual for a opção de tratamento proposto, no momento da alta, o paciente deve estar sempre acompanhado e reavaliações periódicas devem ser realizadas.

Pode-se realizar um contrato de *não suicídio* (verbal ou escrito), que consiste em o paciente concordar em não realizar atos autoagressivos e relatar a um familiar se tiver desejos suicidas. No entanto, o contrato tem algumas desvantagens: pode diminuir o relato de estresse ou disforia, diminuir o potencial de uma aliança terapêutica, prejudicar a avaliação e abordagem do risco. Deve ser visto como um adjunto em pacientes com baixa intenção. A família deve ser alertada para não reduzir vigilância, ou seja, não confiar totalmente no contrato.

Abordagem específica

Os transtornos do humor, em especial os quadros depressivos, são os transtornos psiquiátricos mais frequentemente associados ao suicídio. O tratamento farmacológico adequado deve ser indicado e administrado com cuidado, observando-se efeitos colaterais e interações medicamentosas, além de condições clínicas associadas, idade e peso. A dose de antidepressivos deve ser suficiente para remitir os sintomas (avaliando cuidadosamente a ocorrência de sintomas residuais) e deve ser mantida por tempo prolongado, sobretudo nos idosos.[30] Bowden,

Calabrese e McElroy relatam que o carbonato de lítio mostrou-se eficaz para a redução das mortes por suicídio em pacientes bipolares.[31] O uso de dose subterapêutica limita a eficácia do medicamento e retarda a resolução do episódio depressivo, por proporcionar resposta parcial.

O tratamento com eletroconvulsoterapia deve ser considerado em casos graves de depressão, com forte intenção suicida. Trata-se de terapia eficaz e segura para diversos quadros psiquiátricos com risco de suicídio, inclusive depressão.[32]

Destaque especial deve ser dado às tentativas de suicídio por envenenamento, já que configuram a maior parte das tentativas de suicídio em nosso meio. Acredita-se que cerca de 80% das tentativas de suicídio ocorram por esse método, assim como 31% dos casos de suicídio.[33] O fato de os envenenamentos geralmente serem pouco letais contribui para que componham a maior parte das tentativas de suicídio em emergências médicas.

Nos envenenamentos, como em outras condições médicas, realizam-se anamnese e exame físico, dando-se especial atenção a exame dos sinais vitais, exame neurológico, exame do estado mental e tônus muscular. Avaliação laboratorial complementar[34] e exames toxicológicos[25] devem ser realizados, visando ao tratamento de distúrbios acidobásicos e hidreletrolíticos.

Os primeiros cuidados seguem as medidas de suporte básico da vida, com proteção de vias respiratórias, cuidados com a ventilação e a circulação sanguínea. Como condutas adicionais nesses casos, deve-se proceder a:

- Administração de tiamina e glicose
- Administração de naloxona ou flumazenil na suspeita de intoxicação por opiáceos ou benzodiazepínicos, respectivamente
- Prevenção de absorção da toxina pelo trato gastrintestinal por meio de esvaziamento gástrico e administração de carvão ativado
- Estimulação da eliminação da toxina pela manipulação de acidez urinária
- Remoção extracorpórea de toxinas por hemodiálise
- Administração de antídotos
- Cuidados de terapia intensiva.

Depois de recebido o tratamento para as condições clínicas e cirúrgicas associadas à tentativa de suicídio, faz-se necessário proceder à avaliação psiquiátrica, devendo-se decidir se esse seguimento será efetuado em ambiente de internação hospitalar, internação domiciliar, ou ainda por acompanhamento ambulatorial especializado.

A tentativa de suicídio pode ser classificada, *quanto ao método*, como: *violento* (enforcamento, salto de grandes alturas, mutilações, disparos de armas de fogo, arma branca) e *não violento* (superdosagem de substâncias, inalação de gases tóxicos).

Quanto à gravidade ou *letalidade*, a tentativa de suicídio pode ser classificada de acordo com: grau de impulsividade, planejamento, danos médicos e possibilidades de escape da tentativa.

O termo "parassuicídio" surgiu para as tentativas impulsivas, com pouco planejamento, com pequenos danos físicos e alta chance de sobrevivência.

Quando o ato suicida resulta em necessidade de internação hospitalar, ou suporte clínico ou cirúrgico, considera-se o evento como grave e, por isso, um forte fator de risco para repetição. Entretanto, a avaliação da gravidade da lesão deve ser cuidadosa, pois uma lesão pouco grave pode, simplesmente, traduzir o desconhecimento da letalidade do método utilizado pelo paciente com intenção suicida real.

Após exame clínico inicial, devem ser investigadas algumas condições, como a capacidade de elaboração, de resolução de problemas, os recursos materiais (moradia e alimentação), o suporte familiar, social, profissional e de instituições, e os eventos precipitantes.[35] Devem-se levantar todas as circunstâncias e motivações que deflagraram a autoagressão. É frequente a ocorrência de vários fatores; muitos dos pacientes apresentam-se em um contexto repleto de problemas psicossociais crônicos. Outros fatores potencialmente desencadeantes de novas autoagressões são problemas policiais ou pendências judiciais, perda de ente querido, luto, doença física crônica, desemprego, eventos de vida adversos junto com depressão.

O princípio clínico no tratamento de pacientes suicidas visa garantir a segurança do enfermo, realizando intervenções que levem em consideração as condições clínicas, psiquiátricas, psicológicas e socioeconômicas do paciente.

Como estratégias de prevenção ao suicídio, são propostas ações para o aperfeiçoamento dos serviços de atenção à saúde, com treinamento específico dos profissionais na abordagem das pessoas que tentaram o suicídio e melhoria das condições físicas hospitalares, de modo que se possam empregar os cuidados necessários.

Capítulo 199

Psicoses e Consumo de Álcool e Outras Drogas

Eduardo Sauerbronn Gouvêa e Guilherme Peres Messas

Introdução

O conhecimento da associação entre o uso de drogas psicotrópicas e transtornos psicóticos é bem estabelecido; há séculos postula-se essa relação. A mais antiga farmacopeia, tradicionalmente atribuída ao imperador chinês Shen Nung (2737 a.C.), contém a respeito do uso da maconha: "se utilizada em excesso produz visões demoníacas por um longo período. Ilumina o corpo e permite comunicar com espíritos." Em 1845, Moreau de Tours escreveu que a maconha poderia precipitar "reações psicóticas agudas".

Na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), o diagnóstico *transtorno psicótico induzido por substâncias* incluiu o desenvolvimento de um quadro psicótico cujos sintomas (alucinações ou delírios) desenvolvem-se dentro de 1 mês após o uso da substância. No mesmo manual, quadros cujos sintomas persistem por um período maior de cerca de 1 mês após a cessação do uso não devem ser considerados induzidos pelo uso da substância.

Outro conceito bem estabelecido é o do uso de drogas psicotrópicas como fator de risco para os transtornos psicóticos e a exacerbação de sintomas psicóticos em decorrência do uso da substância. Em 1934, Lindeman e Malamud ministraram doses baixas de haxixe a um grupo de pacientes com esquizofrenia, identificando uma exacerbação dos sintomas psicóticos.

Diversos estudos sugerem altos índices de comorbidade entre os transtornos psicóticos e o uso de substâncias. Aproximadamente metade dos pacientes portadores de esquizofrenia faz uso abusivo de alguma substância ao longo da vida. Nesses pacientes esquizofrênicos, a comorbidade está associada a maiores taxas de recaída, maior quantidade de sintomas positivos e humor depressivo, piores prognósticos e pior resposta ao tratamento.

Estudos populacionais a respeito do primeiro episódio psicótico apontam a alta prevalência do uso de drogas ilícitas ou álcool, de 6 a 44% para uso abusivo de drogas (não álcool) e de 3 a 35% para abuso de álcool.[1]

As hipóteses consideradas para a comorbidade dos transtornos psicóticos e o uso de substâncias são: (1) considerar que o uso da substância aumenta o risco para psicose, pelo menos em indivíduos vulneráveis; (2) considerar que o uso da substância minimize os sintomas psicóticos e os efeitos colaterais do uso dos antipsicóticos, a hipótese da automedicação; e (3) considerar que exista apenas uma coincidência entre as duas manifestações com relação a faixa etária e prevalência, sem considerar nenhuma relação causal.

Elevadas taxas de incidência são identificadas durante o primeiro surto psicótico. Em 2001, Sevy *et al.*[2] encontraram que 23% de uma amostra de 118 pacientes em primeiro episódio esquizofrênico ou esquizoafetivo fechavam critério para uso nocivo ou dependência de substâncias. Silver e Abboud[3] identificaram que 60% dos pacientes esquizofrênicos em suas primeiras internações haviam iniciado uso de substância com padrão de uso nocivo antes de sua primeira hospitalização. Corroborando a hipótese de o uso de substância levar ao aparecimento dos transtornos psicóticos, em estreita relação causal, Allebeck *et al.*,[4] em grande estudo epidemiológico retrospectivo, observaram que o uso da maconha precedeu em mais de 1 ano o aparecimento dos sintomas psicóticos em 69% dos pacientes.

Objetivando avaliar os potenciais efeitos do uso de substâncias em pacientes hospitalizados pela primeira vez durante o primeiro episódio psicótico, Wade *et al.*,[5] em estudo publicado em 2006, acompanharam prospectivamente 103 pacientes durante 15 meses. Apesar de não haver concordância absoluta quanto ao uso de

substâncias implicar piores parâmetros em pacientes em primeiro surto, os autores desse estudo, alinhando-se com a maioria das publicações sobre o tema, identificaram maior número de recaídas e em menor tempo entre os usuários de substâncias, principalmente entre os usuários ditos pesados. Nesse estudo, não foi relacionado maior tempo de remissão dos sintomas positivos e o uso de substâncias.

Também os estudos de farmacologia desde a metade do século passado estabeleceram essa relação postulando a hipótese serotoninérgica por meio de modelos utilizando o LSD; a hipótese dopaminérgica por meio de modelos utilizando compostos anfetamínicos e os efeitos das drogas antipsicóticas; e a hipótese glutamatérgica utilizando modelos com quetamina e fenciclidina. Mais recentemente, postulou-se a teoria dos endocanabinoides por meio de modelos utilizando-se da maconha (tetra-hidrocanabinol). Todos esses explicam apenas parcialmente as manifestações psicóticas, levando os pesquisadores a buscarem determinar se as diferenças neuroquímicas entre as diferentes drogas ilícitas e se seus efeitos podem ou não mimetizar sintomas psicóticos, em estudos mais recentes. Para isso, são considerados modelos viáveis apenas aqueles cuja substância testada acarrete sintomas psicóticos e o efeito diametralmente oposto ao da substância acarrete a diminuição dos sintomas psicóticos induzidos.[6]

Maconha e transtornos psicóticos

Apenas em 2005 publicou-se o primeiro estudo de uma grande coorte que tornou possível estabelecer melhores relações entre o uso da maconha e o desenvolvimento de transtornos psicóticos.[7] Foram seguidos, durante 3 anos, 535 pacientes admitidos em sua primeira hospitalização com o diagnóstico de transtorno psicótico induzido por maconha. Para a maioria dos pacientes, os sintomas psicóticos induzidos pela maconha foram o primeiro estágio de um transtorno psicótico crônico. Nesse período, 53,5% desenvolveram um transtorno psicótico crônico. Os indivíduos de menor idade e de sexo masculino tiveram pior prognóstico, principalmente relacionado com o número de recaídas.

Mais recentemente, a fim de minimizar vieses metodológicos implicados nos diversos estudos epidemiológicos observacionais, pesquisadores passaram a estudar a ligação entre a maconha e a psicose em indivíduos da mesma família.[8,9] McGrath *et al.*[8] avaliaram 3.801 indivíduos aos 21 anos de idade, oriundos de uma coorte australiana do estudo *The Mater-University Study of Pregnancy*, buscando explorar as consequências do uso da maconha. Fortalecendo a hipótese do uso precoce da maconha como fator de risco modificável, os autores identificaram a existência de uma relação diretamente proporcional entre a quantidade de uso expressa em anos e a ocorrência de sintomas psicóticos. Mesmo entre irmãos nos quais variáveis ambientais – como contexto sociocultural e financeiro – estão mais controladas, tal achado se manteve. Comparados aos indivíduos que nunca fizeram uso de maconha, indivíduos com histórico de uso de mais de 6 anos apresentaram chance 2 vezes maior para desenvolver um transtorno psicótico não afetivo.

Ainda assim, diante da complexidade do tema e das limitações metodológicas dos estudos, achados com mais força de evidência devem ser perseguidos. Por exemplo, se fosse verdade que o uso da maconha causasse esquizofrenia, seria esperado que o número de pacientes esquizofrênicos aumentasse com o incremento das taxas de consumo de maconha pelo mundo. Degenhardt *et al.*[10] concluíram que, apesar do rápido aumento do consumo de maconha entre 1980 e 2000, acompanhado de um início cada vez mais precoce do uso, não existiam evidências de um incremento do diagnóstico de transtornos psicóticos na população geral australiana no mesmo período.

Álcool e transtornos psicóticos

Seguindo as mesmas considerações introdutórias, também a respeito do álcool postula-se se seu uso poderia apenas antecipar, causar ou coincidir com o desenvolvimento das psicoses.

As manifestações psicóticas manifestadas nos usuários crônicos de álcool, principalmente do tipo alucinatórias, são muitas vezes confundidas com sintomas de alucinose alcoólica ou com o quadro confusional da síndrome de abstinência de álcool. No entanto, o principal diagnóstico diferencial a ser feito é com a esquizofrenia, especialmente o subtipo paranoide.

Comparativo a um grupo de pacientes esquizofrênicos, Soyka[11] identificou que a principal diferença psicopatológica entre os pacientes psicóticos foram os chamados sintomas de primeira ordem scheiderianos, muito mais comuns em pacientes esquizofrênicos que em pacientes usuários de álcool. Outro achado substancial foi o de

que o quadro psicótico em pacientes usuários de álcool costuma ser tardio, relativamente à esquizofrenia, na qual é mais precoce.

Perala *et al.*[12] avaliaram, em uma amostra populacional de 8.028 indivíduos, a ocorrência de transtornos psicóticos induzidos pelo álcool, encontrando uma prevalência ao longo da vida de 0,41%. Entre os indivíduos dependentes de álcool, exclusivamente, a prevalência ao longo da vida foi de 4,83%. Dois terços dos indivíduos com transtorno psicótico induzido por álcool apresentavam comorbidades psiquiátricas, dentre as quais transtornos ansiosos, transtornos afetivos e dependência de outras substâncias.

Cocaína, estimulantes e transtornos psicóticos

Os usuários de cocaína também costumam apresentar sintomas psicóticos paranoicos em vigência da intoxicação. Entre os usuários crônicos, a ocorrência dos sintomas pode se dar em até 60 a 80%. A análise da outra parcela dessa população de usuários crônicos que não relata a ocorrência de sintomas psicóticos a despeito das grandes quantidades utilizadas, por outro lado, possibilita identificar que o aparecimento de tais sintomas não está relacionado com via de administração, quantidade total de uso, quantidade de uso no último mês nem com o uso concomitante de outras substâncias psicoativas. Mesmo assim, a ocorrência de sintomas psicóticos está relacionada com maior propensão ao desenvolvimento de um quadro psicótico crônico.[13]

Alguns autores apontam certas diferenças psicopatológicas na apresentação dos sintomas psicóticos entre os usuários de cocaína e estimulantes quando comparados com grupos de pacientes esquizofrênicos.[14-17] Entre os usuários, aproxima-se de um quadro de vivências oníricas, com alucinações visuais mais coloridas, alucinações auditivas mais intensas e agradáveis e vivência de tempo mais rápida. Pacientes esquizofrênicos descrevem as vivências mais genericamente como estranhas.

A hipótese de que o uso crônico de estimulantes, como a anfetamina, levaria a um fenômeno de sensibilização do sistema nervoso central responsável por um quadro psicótico similar ao da esquizofrenia, demonstrado em modelos animais, não encontra a mesma evidência em humanos.

Uso de substâncias psicoativas no primeiro episódio psicótico

Também dentro dos estudos de primeiro episódio psicótico, a questão se o uso de substâncias precipitaria um transtorno psicótico crônico recebe atenção.

Caton *et al.*[18] avaliaram 319 pacientes admitidos em estágios iniciais de psicose que foram seguidos por 1 ano, dividindo-os em três grupos: (1) pacientes com diagnóstico estável de transtorno psicótico primário desde a admissão; (2) pacientes com diagnóstico estável de transtorno psicótico induzido por substâncias; e (3) pacientes que mudaram de diagnóstico nesse período, de um transtorno psicótico induzido por substâncias para um transtorno psicótico primário. Os critérios considerados para a diferenciação dos grupos foram os estabelecidos pelo DSM-IV: sintomas psicóticos precedendo o uso de substâncias, persistência de sintomas após a interrupção do uso ou persistência excessiva de sintomas considerando tipo, duração e quantidade da substância usada.

Dentre os pacientes, 34 (11%) tiveram o diagnóstico alterado para um transtorno psicótico primário (esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico do humor e transtorno psicótico não especificado) após 1 ano. Em relação ao grupo com diagnóstico estável de um transtorno psicótico primário, os pacientes do grupo que mudaram de diagnóstico apresentaram menos sintomas psicóticos na admissão e maior taxa de ideação suicida. Em relação ao grupo com diagnóstico estável de transtorno psicótico induzido por substâncias, tais pacientes apresentavam maior taxa de familiares com transtorno mental, pior funcionamento pré-mórbido e menor *insight* da doença.

Uso de substâncias psicoativas e estudos genéticos

Diante da complexidade etiológica das doenças mentais, especialmente dos transtornos psicóticos, envolvendo fatores de múltiplos domínios com mínimo *effect size*, estudos com gêmeos mostram a importância tanto de fatores hereditários como de fatores não hereditários. A clara ausência de um marcador genético para doenças como esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar consolida a importância de se estudarem fatores de risco como fenômenos

epigenéticos na manifestação das doenças, em vez de apenas considerá-las mediadas pela sequência gênica.[19]

Tratamento

O tratamento deve ser individualizado a partir de cada caso, de acordo com a gravidade dos sintomas psicóticos. O tratamento de um transtorno psicótico associado ao uso de substâncias segue as mesmas diretrizes de tratamento de um transtorno psicótico primário, como a esquizofrenia. Pequenas diferenciações devem ser feitas caso a caso (p. ex., em relação ao uso de benzodiazepínicos e um maior risco de abuso nessa população).

Considerações finais

O duplo diagnóstico, dos transtornos psiquiátricos graves comórbidos ao uso de substâncias, permanece como grande desafio aos serviços de psiquiatria em todo o mundo. Nos EUA, por exemplo, estima-se que o fenômeno acometa entre 7 e 10 milhões de pessoas. Para além da alta prevalência, altas taxas de tratamentos irregulares são identificadas, sendo frequente que uma ou outra condição seja tratada em detrimento de ambas. Nos EUA, um estudo revelou que menos de um terço dos pacientes com provável duplo diagnóstico recebeu tratamento para a condição comórbida.[20]

Comparados aos pacientes com problemas relacionados apenas ao uso de substâncias, pacientes com o duplo diagnóstico apresentam menor motivação para mudança, com menores taxas de adesão ao tratamento continuado. Piores déficits cognitivos e de habilidades sociais implicam maiores taxas de desemprego e desabrigo.

De outro lado, comparados aos pacientes com apenas transtornos psiquiátricos, pacientes com o duplo diagnóstico apresentam maiores taxas de recaída, sendo internados com maior frequência.

Reduzir o tempo de psicose não tratada e evitar recaídas estão entre as principais metas para garantir o melhor nível de funcionamento e qualidade de vida possíveis.

A fim de compreender melhor a interação entre o uso de substâncias psicoativas e as psicoses, foram propostos estudos que forneçam informações de “marcadores” clínicos precoces de diferenciação entre os transtornos psicóticos primários e os transtornos psicóticos induzidos e a duração dos sintomas psicóticos para cada substância.[21]

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 13 | Pneumologia

Coordenadores
Mauro Gomes
Reynaldo Quagliato Júnior

Capítulo 200 | Função e Estrutura do Sistema Respiratório
Capítulo 201 | Procedimentos Diagnósticos
Capítulo 202 | Testes de Função Pulmonar
Capítulo 203 | Asma Brônquica
Capítulo 204 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Capítulo 205 | Bronquiectasias
Capítulo 206 | Fibrose Cística
Capítulo 207 | Reabilitação Pulmonar
Capítulo 208 | Nutrição nas Pneumopatias
Capítulo 209 | Pneumonia Comunitária
Capítulo 210 | Pneumonia Adquirida no Hospital
Capítulo 211 | Abscesso Pulmonar
Capítulo 212 | Tuberculose
Capítulo 213 | Pneumonias Fúngicas
Capítulo 214 | Paracoccidioidomicose
Capítulo 215 | Doenças Pulmonares Intersticiais Difusas
Capítulo 216 | Pneumonite de Hipersensibilidade
Capítulo 217 | Sarcoidose
Capítulo 218 | Danos Físicos, Químicos e Aspirativos nos Pulmões
Capítulo 219 | Tromboembolia Pulmonar Aguda
Capítulo 220 | Hipertensão Pulmonar
Capítulo 221 | Doenças do Mediastino, do Diafragma e da Pleura
Capítulo 222 | Distúrbios Respiratórios Relacionados com o Sono
Capítulo 223 | Transplante Pulmonar

Capítulo 200

Função e Estrutura do Sistema Respiratório

Marco Antonio Naletto

Introdução

O fornecimento contínuo de oxigênio (O_2) às células é essencial para o processo de respiração. A principal função do sistema respiratório é promover a troca gasosa, ofertando O_2 às estruturas terminais de troca e removendo os produtos residuais do metabolismo oxidativo, as moléculas de dióxido de carbono (CO_2). As unidades de troca gasosa constituem-se nas estruturas terminais do sistema respiratório, os alvéolos.

O ser humano tem aproximadamente 480 milhões de alvéolos, que compõem uma extensa e fina barreira entre o ar inspirado e o sangue proveniente de rica rede de capilares. Para colocar ar e sangue em íntimo contato, o sistema respiratório é composto de um sistema tubular, que se ramifica de modo dicotômico e irregular, com redução progressiva dos diâmetros subsequentes. Essa progressiva diminuição da área de seção transversal de cada ramo é compensada pela multiplicação de tais ramos, resultando em aumento da área de seção transversal final. As sucessivas ramificações da árvore brônquica produzem redução da resistência ao fluxo aéreo, da velocidade e do turbilhonamento do ar inspirado.

Estrutura do sistema respiratório

Durante o trajeto que o ar inspirado percorre das narinas até os alvéolos, as estruturas do sistema respiratório vão sofrendo modificações cujo objetivo é garantir o melhor desempenho de suas funções nos processos de ventilação e troca gasosa.

Essas modificações, que têm implicações funcionais, caracterizam zonas com funções específicas, que didaticamente podem ser divididas em três: *zona de condução*, *zona de transição* e *zona respiratória* (Figura 200.1).

Zona de condução

A zona de condução inicia-se nas vias respiratórias superiores, que são compostas pela nasofaringe, orofaringe e seios paranasais. As vias aéreas superiores têm como principais funções o aquecimento, a umidificação e a filtragem do ar inspirado. Os pelos nasais e o turbilhonamento do fluxo aéreo formam a primeira barreira de defesa do sistema respiratório, retendo partículas com dimensões superiores a 10 mm.

Depois de aquecido, umidificado e filtrado, o ar inspirado é conduzido através da laringe, traqueia, brônquios e suas ramificações até os bronquíolos terminais.

A traqueia é um tubo flexível de aproximadamente 10 cm de comprimento, formado por anéis cartilaginosos em formato de ferradura, incompletos posteriormente, onde se dispõe o músculo traqueal. Ao seu término, na carina, a traqueia divide-se em dois brônquios principais: direito e esquerdo. O brônquio fonte direito divide-se em três ramos que formarão os lobos do pulmão direito: brônquio do lobo superior, brônquio do lobo médio e brônquio do lobo inferior. À esquerda, o brônquio fonte se ramifica em dois, os brônquios dos lobos superior e inferior. Sucedem-se, então, ramificações que darão origem aos segmentos pulmonares. O conhecimento da divisão segmentar possibilita a descrição mais precisa da localização de uma lesão pulmonar. Em determinadas doenças pulmonares essa localização apresenta-se como manifestação clínica e radiológica característica. Como exemplo, podem-se citar os segmentos apical e posterior do lobo superior direito e o apical posterior do lobo superior esquerdo como localizações mais frequentes das cavidades tuberculosas.

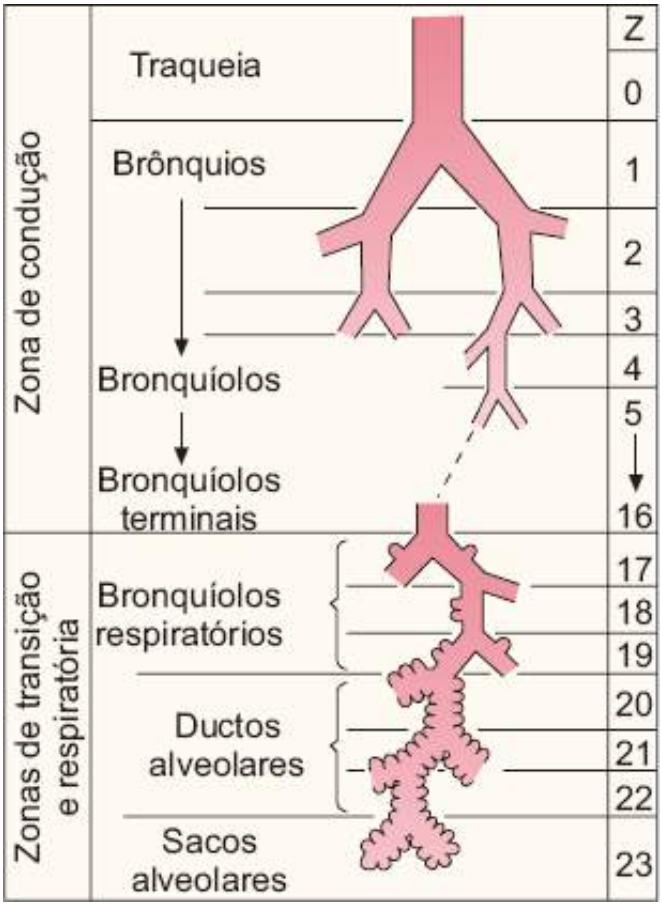

Figura 200.1 Ramificação das vias respiratórias e composição das zonas de condução, transição e respiratória. Z = gerações de ramos. (Adaptada de Weibel.)[1]

Na zona de condução, a estrutura cartilaginosa das vias respiratórias diminui à medida que se reduz o diâmetro dos brônquios. A perda de cartilagem, associada à falta de glândulas submucosas, define a passagem de brônquio para bronquíolos. Os *bronquíolos terminais* são estruturas com diâmetro menor que 2 mm.

Distais aos bronquíolos terminais surgem os *ácinos pulmonares*, que são compostos pelos bronquíolos respiratórios, ductos e sacos alveolares e os alvéolos. Um grupo de três a cinco bronquíolos terminais com seus respectivos ácinos constitui um *lóbulo pulmonar*, cuja estrutura está implicada na definição de algumas formas de enfisema pulmonar.

Tendo a traqueia como ponto de partida, a zona de condução finda-se por volta da 16ª geração de ramos da árvore respiratória, nos bronquíolos terminais.

Ultraestrutura da zona de condução

Até o nível dos bronquíolos, as vias respiratórias são compostas de um epitélio colunar pseudoestratificado, constituído predominantemente por células colunares ciliadas entremeadas por células caliciformes. Esses dois tipos de células atuam em conjunto e promovem o *clearance* de partículas que adentram a árvore respiratória. As células caliciformes produzem um muco espesso que se espalha sobre os cílios formando uma fina camada. Os movimentos ciliares rítmicos e unidirecionais conduzem o muco rumo à laringe, em seguida à faringe, na qual é eliminado pela deglutição.

Completam a estrutura da parede das vias respiratórias, na zona de condução, as *células neuroendócrinas*, capazes de secretar serotonina e calcitonina, as *células ricas em microvilos* em sua porção apical, e as *células basais*, que têm a capacidade de se diferenciar em outras células do epitélio respiratório e são responsáveis pela renovação desse tecido.

À medida que ocorre redução do diâmetro dos brônquios, ocorrem também alterações do epitélio, que passa a cilíndrico simples ainda com células ciliadas e caliciformes. Nos bronquíolos, o epitélio passa a ser cúbico, com redução do número das células ciliadas e caliciformes.

Zona de transição

Essa zona praticamente se funde com a zona respiratória, ou de troca. É composta pelos *bronquíolos respiratórios*, que têm alguns alvéolos em sua parede. Nesse segmento de transição, o epitélio de células cúbicas diferencia-se nas células alveolares tipo I, que formarão a maior parte da superfície alveolar. As células caliciformes já não mais existem e surge um novo tipo de célula secretora, as células de Clara.

Zona respiratória

A área de troca gasosa compreende os ductos alveolares, os alvéolos e a rede de capilares, que, em conjunto, formam uma delgada camada, opondo, de um lado, o ar inspirado e, de outro, o sangue proveniente das ramificações das artérias pulmonares. Há poucos tipos de células nessa região, constituindo o que se denomina *parênquima pulmonar*. O parênquima pulmonar compreende a porção respiratória do tecido pulmonar e é formado pelas células alveolares – ou *pneumócitos* – tipos I e II, as células endoteliais, os macrófagos alveolares e as células intersticiais.

Os ductos alveolares se ramificam, terminando em sacos alveolares. A fina estrutura alveolocapilar resulta em uma superfície de troca de aproximadamente 130 m^2. O fluxo sanguíneo pelos capilares é praticamente constante durante todo o ciclo respiratório (Figuras 200.2 e 200.3).

O lado alveolar da interface alveolocapilar é formado pelas *células alveolares tipo I*, que têm citoplasma adelgaçado. Este se projeta e se justapõe ao citoplasma de outras células tipo I, formando o revestimento dos alvéolos e conferindo aspecto de placas não nucleadas. Ocupando área menor da superfície alveolar estão as *células alveolares tipo II*. Essas células são cuboides, e sua porção apical salienta-se na luz do alvéolo. Elas são responsáveis pela síntese, armazenamento e secreção de surfactante por toda a superfície alveolar. O surfactante, um complexo formado por fosfolipídios e proteínas, promove grande redução da tensão superficial na interface ar-tecidual, impedindo que os alvéolos colabem. Outra função destacada das células alveolares tipo II é a de serem capazes de se diferenciar em células tipo I, assumindo a responsabilidade pela renovação e reparação do tecido alveolar.

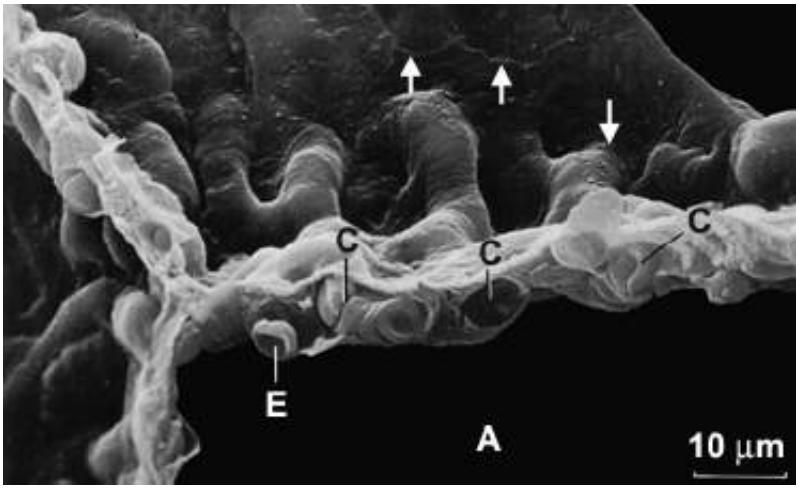

Figura 200.2 Ultraestrutura da parede alveolar mostrada em micrografia eletrônica de varredura. Eritrócitos (*E*) nos capilares (*C*) separados do ar (*A*) por delgada barreira (membrana alveolocapilar). As *setas brancas* indicam linhas de junção entre as células epiteliais. (Adaptada de Weibel.)[2]

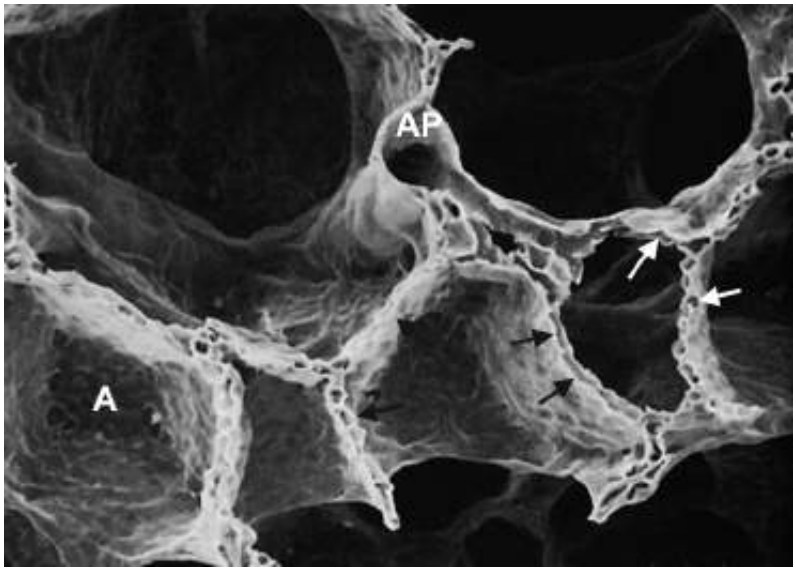

Figura 200.3 Micrografia eletrônica de varredura de pulmão de coelho mostrando alvéolos (*A*) delimitados por paredes alveolares, em que se observam capilares pulmonares vazios (*setas escuras*). Nota-se também pequena arteríola pulmonar (*AP*). (Adaptada de Weibel.)[2]

Em íntimo contato com as células alveolares tipos I e II estão as *células endoteliais*. De fato, as membranas basais das células endoteliais e das células epiteliais – células tipo I – parecem fundir-se, o que confere o aspecto de estrutura alveolocapilar única composta por três camadas: o citoplasma das células epiteliais, a membrana basal das duas células e o citoplasma das células endoteliais. Essa fusão das membranas basais é notada nas porções mais finas do septo alveolar, ao passo que, em outras porções mais densas, elas são separadas por um espaço que abriga fibras elásticas, fibras de colágeno (Figura 200.4), fibroblastos, mastócitos e, ocasionalmente, linfócitos e monócitos. Esse espaço constitui o *interstício pulmonar*, sede de um grupo de doenças difusas do parênquima pulmonar, as doenças intersticiais pulmonares.

Sobre a superfície dos alvéolos, o *macrófago alveolar* é outro tipo de célula que habita o espaço alveolar. Esses macrófagos provavelmente são originários dos monócitos e têm capacidade de se movimentar livremente e fagocitar bactérias e micropartículas que superaram as barreiras de defesa anteriores e conseguiram afetar os alvéolos.

Estrutura e função da pleura

Embora não participe diretamente no processo de troca gasosa, a pleura desempenha importante papel na redução do atrito entre o pulmão e a caixa torácica, durante a expansão pulmonar, na inspiração, e retorno à posição de repouso ao final da expiração.

A pleura é composta por duas membranas: a pleura visceral, que reveste o pulmão e estende-se pelas fissuras interlobares, e a pleura parietal, que cobre internamente a parede torácica e o diafragma.

A pleura é formada por uma camada unicelular de células mesoteliais, cujos formatos variam de cuboidais a colunares. O tecido conjuntivo frouxo, que abriga vasos sanguíneos e linfáticos, é disposto subjacente a essa camada de células e se une com o tecido conjuntivo do pulmão.

Mais do que tomar parte na composição dos folhetos de revestimento da cavidade pleural, as células mesoteliais são células ativas no desempenho de funções metabólicas e de defesa, participando também do processo de resposta inflamatória. Algumas das funções das células mesoteliais são: síntese de macromoléculas do tecido conjuntivo sobre o qual estão; produção e liberação de fatores quimiotácticos para neutrófilos e monócitos; e produção de fibrinolíticos e fatores pró-coagulantes. Microvilosidades na superfície dessas células parecem ter a função de aumentar a área de contato com o espaço pleural para melhor desempenho das funções metabólicas.

As pleuras visceral e parietal delimitam o espaço pleural que abriga exíguo volume de líquido. No ser humano, esse volume é estimado em 0,26 mℓ/kg, e sua composição está representada a seguir:[3]

- Volume: 0,26 mℓ/kg
- Leucócitos: 1.716/mℓ

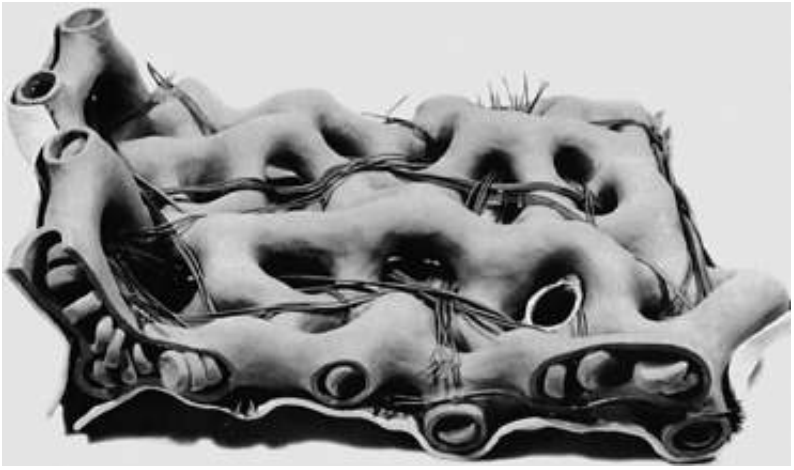

Figura 200.4 Estrutura de sustentação da rede capilar por entrelaçamento de fibras no tecido conjuntivo. (Adaptada de Weibel.)[2]

- Contagem diferencial (%)
  - Macrófagos: 75
  - Linfócitos: 23
  - Mesoteliais: 1
  - Neutrófilos e eosinófilos: 0 a 1.

Esse líquido cumpre a função de proporcionar o deslizamento entre os dois folhetos, possibilitando a adequada expansão do pulmão sobre a caixa torácica e o diafragma. O volume final do líquido pleural resulta de um processo contínuo de transudação e absorção de fluidos a partir da interação entre as pressões hidrostática, coloidosmótica, pleural e tecidual (equação de Starling). O acúmulo de líquido no espaço pleural – derrame pleural (Figura 200.5) – é consequência do desequilíbrio nesse processo. O líquido formado pode apresentar características inflamatórias (exsudato) ou não inflamatórias (transudato).

A irrigação sanguínea da pleura é realizada distintamente para os dois folhetos. A pleura parietal é nutrida pela circulação sistêmica, sendo em grande parte por meio das artérias intercostais. A pleura visceral recebe seu suprimento sanguíneo da circulação brônquica através de uma rede de capilares subpleurais. A drenagem venosa é realizada somente por tributárias das veias pulmonares, e a drenagem linfática do espaço pleural é feita por extensa rede de linfáticos existente na pleura parietal.

Funções do sistema respiratório

O sistema respiratório desempenha grande número de funções na fisiologia humana. Algumas funções, ditas respiratórias, são assim chamadas por estarem ligadas diretamente aos processos de troca gasosa e ventilação alveolar. Outras funções não diretamente relacionadas com a respiração também são desempenhadas pelo sistema respiratório (funções não respiratórias).

Funções respiratórias do pulmão

Como mencionado no início deste capítulo, o sistema respiratório conduz o ar inspirado por meio de tubulações que se ramificam e têm seus diâmetros progressivamente reduzidos (zona de condução) até estruturas terminais, que, equipadas para expor ar e sangue em contato próximo, promovem o fornecimento de O_2 e retirada de CO_2 do organismo (zona respiratória).

Esse processo de mobilização de volumes de gases através das ramificações brônquicas envolve o relacionamento adequado entre as estruturas do sistema respiratório: os pulmões, a parede torácica, o diafragma e a parede abdominal. Tal inter-relacionamento é governado por conceitos de mecânica respiratória, como elasticidade do tecido pulmonar, resistência à passagem do ar pelas vias respiratórias, complacência pulmonar e da caixa torácica e capacidade de difusão de gases pela barreira alveolocapilar.

Figura 200.5 Radiografia de tórax em posição posteroanterior mostrando derrame pleural à esquerda de grande volume. (Imagem cedida pelo Dr. Mauro Gomes.)

Volumes e capacidades pulmonares

O estudo dos volumes e capacidades pulmonares (Figura 200.6) fornece importantes informações sobre o funcionamento do sistema respiratório. Essa avaliação pode ser feita, em grande parte, mediante espirometria, que também possibilita a medida dos fluxos respiratórios.

São quatro os volumes pulmonares:

- Volume corrente: volume inspirado e expirado em cada ciclo respiratório
- Volume de reserva expiratório (VRE): volume máximo que pode ser expirado a partir do final da expiração
- Volume de reserva inspiratório (VRI): volume máximo que pode ser inspirado a partir do final da inspiração
- Volume residual (VR): volume de ar que permanece nos pulmões mesmo após uma expiração máxima. Esse volume não pode ser mobilizado por meio dos movimentos respiratórios, e por isso não pode ser aferido pela espirometria.

A soma de dois ou mais desses volumes determina mais quatro volumes, também chamados capacidades pulmonares:

- Capacidade vital (CV): é o volume máximo de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima. Obtém-se pela soma do volume corrente mais VRI mais VRE
- Capacidade inspiratória (CI): é o volume máximo de ar que pode ser inspirado após uma expiração espontânea. Determina-se pela soma do volume corrente mais VRI
- Capacidade residual funcional: é o volume que permanece nos pulmões ao final de uma expiração espontânea. É obtido pela soma do VR mais VRE
- Capacidade pulmonar total (CPT): volume total de ar existente nos pulmões após uma inspiração máxima. Compreende a soma de todos os volumes pulmonares.

As capacidades pulmonares que têm o VR residual na sua composição, capacidade residual funcional e CPT, também não podem ser medidas pela espirometria.

A medida do volume residual e, consequentemente, da capacidade residual funcional e da CPT pode ser feita por meio de outros métodos, como a *diluição de gases inertes* e a *pletismografia*.

A avaliação dos volumes e das capacidades pulmonares, bem como dos fluxos respiratórios e sua comparação com valores de referência adequados às populações estudadas, possibilita o diagnóstico de doenças, o acompanhamento da sua evolução e a realização das avaliações funcionais com objetivos pré-operatórios.

Complementando o estudo funcional pulmonar, a avaliação de como está processando-se a troca gasosa pode ser inferida a partir da análise da difusão de gases através da membrana alveolocapilar.

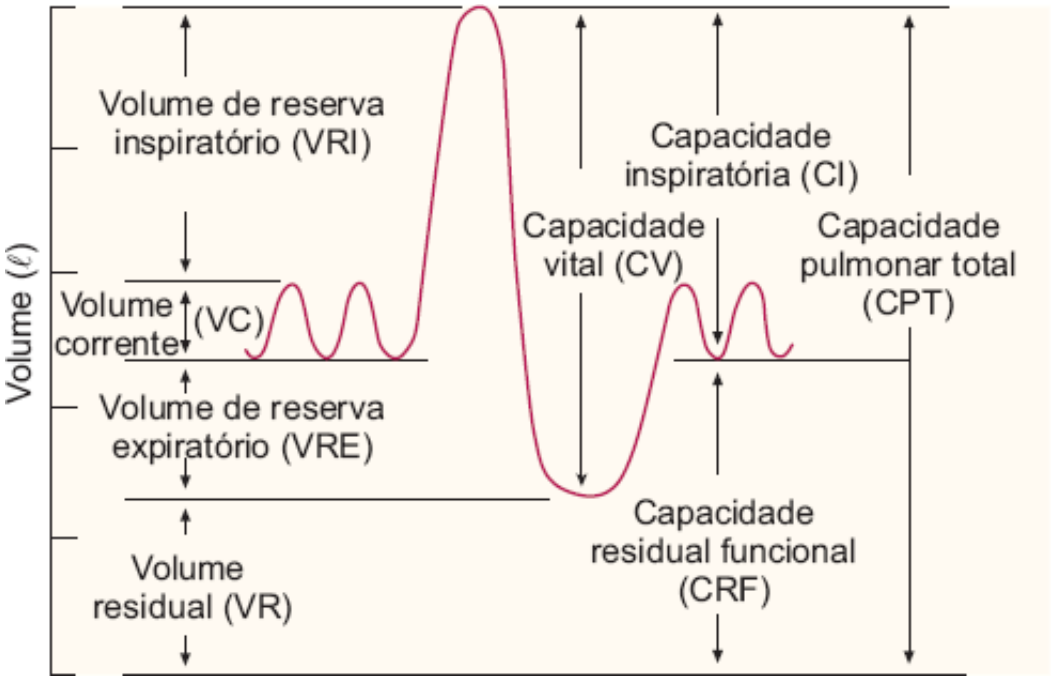

Figura 200.6 Registro espirométrico dos volumes e das capacidades pulmonares.

Capacidade de difusão

Por difusão de um gás entende-se o trânsito de moléculas através de um gradiente de pressão, seguindo o sentido da região de maior pressão para a de menor pressão parcial do gás, até que ocorra o equilíbrio.

O gás que melhor espelha a difusão através da membrana alveolocapilar é o monóxido de carbono (CO), pelo fato de a afinidade pela hemoglobina ser 250 vezes maior que a do oxigênio.

Algumas doenças pulmonares podem comprometer a difusão dos gases respiratórios, e a análise da capacidade de difusão destes é significativa no diagnóstico funcional das pneumopatias.

Distúrbios detectados na medição da capacidade de difusão de CO retratam distúrbios na adequação entre a ventilação e a perfusão pulmonares, problemas na membrana alveolocapilar ou no volume de sangue circulante no capilar pulmonar.

Equilíbrio acidobásico

Outra função respiratória de suma importância desempenhada pelo pulmão é a contribuição para a manutenção do equilíbrio acidobásico do organismo. Como resultado do metabolismo diário, são produzidos cerca de 20.000 mEq/ℓ de íons hidrogênio. Grande parte da produção desses íons origina-se do ácido carbônico. Regulado por quimiorreceptores que atuam no centro respiratório, o controle da ventilação tem papel fundamental na homeostase acidobásica pela eliminação do CO_2 no ar expirado. As relações entre os mecanismos tampões para manutenção do pH em estreita faixa de normalidade são complexas e apresentadas detalhadamente em outra seção deste livro.

Funções não respiratórias do sistema respiratório

Além de suas funções relacionadas com a troca gasosa, o sistema respiratório desempenha outras funções importantes na fisiologia humana.

Defesa

Mobilizando a cada hora mais de 400 ℓ de ar ambiente que são colocados em contato com uma área de 130 m^2, o sistema respiratório necessita de um sistema de defesa complexo e eficiente para fazer frente à grande quantidade de partículas orgânicas e inorgânicas inaladas. O sistema de defesa das vias respiratórias estrutura-se em mecanismos de barreira, como os pelos nasais e o turbilhonamento do fluxo de ar nas vias respiratórias superiores. O sistema mucociliar também tem função importante como barreira à invasão pulmonar por antígenos. O filme de muco, em conjunto com a movimentação ciliar, contribui para retenção, mobilização e eliminação das partículas inaladas.

Respostas imunológicas a antígenos específicos ocorrem mediadas pela produção de imunoglobulina A (IgA), na sua forma secretora, a partir de linfócitos B existentes no epitélio respiratório.

Partículas estranhas que chegam até os alvéolos são fagocitadas pelos macrófagos alveolares.

Filtro

Por ser o único órgão que recebe todo o débito cardíaco distribuído através da densa rede capilar, o pulmão atua como filtro de partículas com diâmetros maiores que 75 µm. Êmbolos de várias origens, como aglomerados de células sanguíneas, gordurosas, tumorais e coágulos de fibrina, são aprisionados nas artérias de pequeno calibre e, em graus variáveis, são eliminados do pulmão pela ação de enzimas proteolíticas e fagocitose.

Reservatório de células do sangue

O pulmão também desempenha papel no controle do número de leucócitos e plaquetas circulantes, por meio da retenção e liberação dessas células em função da demanda.

Eliminação de substâncias voláteis

Os pulmões podem eliminar substâncias voláteis no ar expirado, e a eliminação de acetona pelo paciente com cetoacidose diabética é um dos exemplos mais comuns na prática clínica. No paciente que apresenta insuficiência hepática, a exalação do metilmercaptano caracteriza um achado semiológico, o *fetor hepaticus*. Outras substâncias voláteis eliminadas pelo pulmão são etanol e metanol.

Síntese e ativação/inativação de substâncias

O pulmão participa ativamente nos processos metabólicos, seja pela produção de compostos, seja por meio da ativação ou inativação de substâncias que desempenham suas funções de forma local ou sistêmica.

Como exemplo, pode-se citar a produção, por parte das células tipo II, dos fosfolipídios, que são essenciais na composição do surfactante nos alvéolos.

Interagindo com substâncias endógenas transportadas pelo sangue, o endotélio dos capilares pulmonares, mediante ação da enzima de conversão, inativa a bradicinina (vasodilatador) e converte a angiotensina I em angiotensina II (potente vasoconstritor). Dessa maneira, o pulmão participa do controle pressórico e contribui para a regulagem do equilíbrio hidrossalino.

Os pulmões são importante fonte de produção de histamina e prostaglandinas, dois mediadores de respostas alérgica e inflamatória.

Considerações finais

Por trás de uma estrutura anatômica aparentemente simples, que responde por menos de 10% de todo o volume pulmonar, o pulmão encobre uma capacidade notável para desempenhar simultaneamente diversas e importantes funções na economia do organismo. A interação com outros órgãos e sistemas, bem como com o meio ambiente, leva-o a ser sede de variados insultos, muitos dos quais conseguem superar os mecanismos de defesa e reparação tecidual, redundando em disfunções de graus variados. A perda da homeostase pulmonar será abordada nos demais capítulos desta seção e em outros capítulos deste livro.

Capítulo 201

Procedimentos Diagnósticos

Exames de Imagem

Elza Maria F. P. de Cerqueira

Introdução

Os exames de imagem são fundamentais na investigação diagnóstica e no acompanhamento de doenças torácicas. A investigação por imagem deve ser iniciada com a radiografia simples de tórax, método de menor custo e maior disponibilidade. Os demais métodos de investigação por imagem são indicados quando os achados radiográficos iniciais forem insuficientes para caracterizar ou determinar a extensão do processo patológico.[1]

Radiografia do tórax

Incidências básicas

As duas incidências básicas, posteroanterior e perfil em posição ortostática e inspiração, devem ser realizadas sempre que houver suspeita clínica de doença (Figura 201.1). A radiografia simples apenas em incidência posteroanterior deve ser restrita à avaliação de indivíduos assintomáticos, como no caso, por exemplo, de exames periódicos ou admissionais. A radiografia em incidência anteroposterior, com o paciente sentado ou em decúbito dorsal, é mais limitada que aquela em incidência posteroanterior, e deve ser utilizada apenas em pacientes incapacitados para posicionamento ortostático.[1]

Incidência lordótica

Trata-se de incidência complementar, que projeta as clavículas acima do tórax e possibilita melhor avaliação dos ápices pulmonares, mediastino superior, introito torácico e identificação da pequena fissura na suspeita de atelectasia do lobo médio[2] (Figura 201.2).

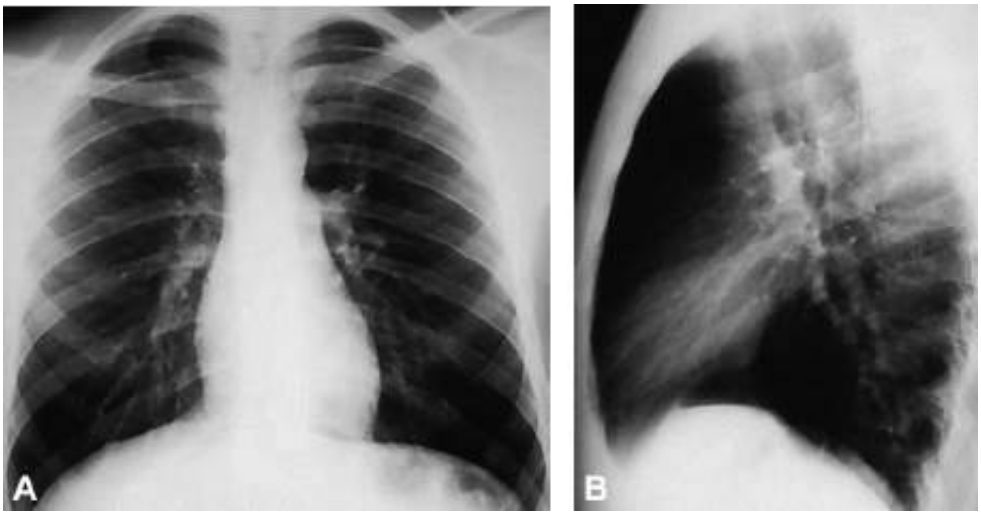

Figura 201.1 Radiografia de tórax, incidências básicas. **A.** Posteroanterior. **B.** Perfil.

Figura 201.2 Radiografia do tórax em incidência lordótica demonstrando o deslocamento superior das clavículas, possibilitando melhor identificação dos ápices pulmonares. Notar a presença de um nódulo pulmonar no ápice pulmonar direito.

Incidência em decúbito lateral com raios horizontais

É indicada na identificação de derrame pleural livre. Tem maior sensibilidade que a radiografia em posição ortostática, uma vez que menos de 100 mℓ de líquido pode ser demonstrado por essa incidência (200 mℓ, no mínimo, são necessários em ortostática). O paciente é mantido em decúbito lateral com hemitórax suspeito para baixo, e o derrame, quando presente, se distribuirá ao longo da parede lateral do espaço pleural.[2]

Está indicada também na avaliação de pneumotórax em pacientes impossibilitados para o posicionamento ortostático e, nesse caso, o hemitórax suspeito deve ficar para cima, procurando-se identificar a linha pleural, sob as costelas e o ar, na face lateral do hemitórax.[3]

Radiografia em expiração

É uma radiografia em incidência posteroanterior (ou anteroposterior), realizada em expiração máxima, que está indicada na suspeita de pneumotórax, quando não evidenciado na radiografia inspiratória. Com a expiração, o volume de ar nos pulmões fica reduzido e há aumento relativo do volume de ar no espaço pleural, o que facilita a identificação da linha pleural.

Está indicada também na investigação de aprisionamento de ar, que pode ser difuso, como na asma e enfisema, ou localizado como nos casos de obstrução brônquica (p. ex., por tumor ou corpo estranho).[2]

Ultrassonografia

Trata-se de método de exame de custo relativamente baixo e ampla disponibilidade (Figura 201.3). É inócuo, já que utiliza ondas sonoras para produzir imagens e tem as vantagens de poder ser realizado à beira do leito, possibilitar aquisição de imagens em diversos planos e não haver interferência do ciclo respiratório sobre a qualidade da imagem. Pode ser utilizado em pacientes inconscientes e com dificuldades respiratórias.

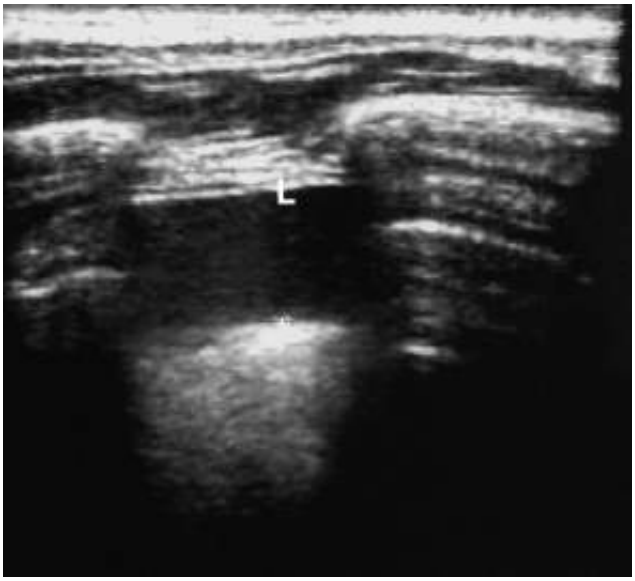

Figura 201.3 Ultrassonografia do tórax mostrando líquido (*L*) no espaço pleural.

A principal limitação do método está na barreira que o ar e estruturas ósseas constituem à penetração das ondas sonoras, não sendo possível avaliar os pulmões (exceto no caso de lesões pulmonares junto à superfície pleural).

São indicações de ultrassonografia torácica:

- Avaliar opacidades pleurais ? diferenciando derrame de espessamento ou tumor pleural
- Avaliar a existência e localização de lojas pleurais (derrame pleural loculado)
- Guiar toracocentese em derrame pleural de pequeno volume
- Guiar punção ou biopsia de lesões de parede torácica, pleurais ou pulmonares, desde que localizadas junto à superfície pleural.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é um método de imagem importante na investigação de doenças torácicas, com maiores sensibilidade e especificidade que a radiografia simples, porém de alto custo e, portanto, com acesso mais restrito. Assim como a radiografia simples, não é um método diagnóstico inócuo, pois também utiliza raios X para produzir imagens.

As imagens na TC correspondem a secções transversais do corpo, com espessura determinada de acordo com o tipo de estrutura ou lesão que se pretende estudar.

A TC tem as vantagens de eliminar a sobreposição de imagens que ocorre na radiografia simples, de produzir imagens com melhor resolução, de definir densidades teciduais caracterizando líquidos, sólidos, gordura e calcificação, além de possibilitar mensuração de dimensões com maior precisão.

Existem basicamente duas modalidades de TC:

- Convencional: a cada apneia é feita aquisição de uma imagem, sem movimentação da mesa tomográfica em relação ao *gantry* ou pórtico (é o aparato que permite a passagem do paciente posicionado sobre a mesa de exame).
- Helicoidal: a aquisição de imagens é feita com movimentação simultânea da mesa de tomografia, o que possibilita aquisição de dados volumétricos.
- Durante uma apneia ela é capaz de obter diversas imagens, é mais rápida e permite a aquisição de cortes de menor espessura. Executa estudos vasculares, reconstruções multiplanares e tridimensionais que não podem ser obtidos com o tomógrafo convencional.

Em 1998 foi introduzida a tecnologia da tomografia helicoidal multidetectores ou *multislice* que reduziu o tempo dos exames e melhorou a resolução das imagens.

Diferente dos primeiros tomógrafos helicoidais de hélice simples (ou com uma única fileira de detectores) que conseguem obter apenas um corte a cada rotação do *gantry*, os tomógrafos multidetectores possibilitam a realização de 4, 8, 16 e 64 cortes em uma rotação, e por isso são denominados tomógrafos de 4, 8, 16 e 64 canais,

respectivamente. O tempo para a rotação do *gantry* também foi reduzido para menos de 1 segundo. A partir dos tomógrafos multidetectores de 16 canais foi possível obter o voxel* isotrópico, o que possibilita reconstruções multiplanares (nos planos sagital, coronal e oblíquo) sem perda de resolução. Esses avanços tecnológicos otimizaram os protocolos de exame e ampliaram a capacidade de investigação diagnóstica da tomografia, mas também trouxeram um aumento da preocupação com a elevação na dose de radiação ministrada aos pacientes a cada exame, maior nos multidetectores que nos helicoidais de hélice simples.[5]

A dose de radiação deve ser suficiente para a obtenção de imagens de qualidade diagnóstica, mas deve ser sempre a menor possível. O controle automático de dose, recurso existente em alguns tomógrafos, possibilita a realização do exame com a dose mínima adequada à espessura corporal em estudo. A indicação do exame, quando clara e bem-definida, auxilia o radiologista no ajuste do protocolo mais adequado àquela investigação, e isso também contribui sobremaneira na redução de dose de radiação.

Técnicas tomográficas para estudo do tórax

Há diferentes técnicas de TC para estudo do tórax. De acordo com o tipo de doença que se deseja investigar, determinada técnica deverá ser aplicada. A utilização de técnica inadequada pode dificultar ou mesmo impossibilitar o diagnóstico.

Os dados clínicos, juntamente com os achados da radiografia simples do tórax, servem de base para seleção da técnica tomográfica e é fundamental informá-los ao radiologista.

Técnica de alta resolução

Essa técnica é indicada para avaliação mais detalhada do parênquima pulmonar. Utilizada na investigação de doenças intersticiais, bronquiectasias e pneumopatias difusas.

É caracterizada por cortes finos (1 a 2 mm de espessura) e algoritmo de reconstrução de alta resolução espacial. Podemos obtê-la tanto na técnica tomográfica convencional, como na helicoidal de multidetectores, desde que o tomógrafo tenha 16 canais ou mais. Na técnica convencional, o número de imagens é menor, e temos na verdade uma avaliação parcial do pulmão. Com a aquisição helicoidal de multidetectores é possível obter uma tomografia de alta resolução volumétrica. Apesar de produzir maior dose de radiação, adquirimos informação de todo o volume pulmonar, auxiliando na caracterização de todas as lesões e no seu controle evolutivo (Figura 201.4).

Técnica de avaliação mediastinal

Indicada para avaliação de processos expansivos intratorácicos e estadiamento de neoplasias (Figura 201.5). Utiliza-se contraste intravenoso para caraterização das estruturas vasculares, desde que não haja contraindicações à sua administração.

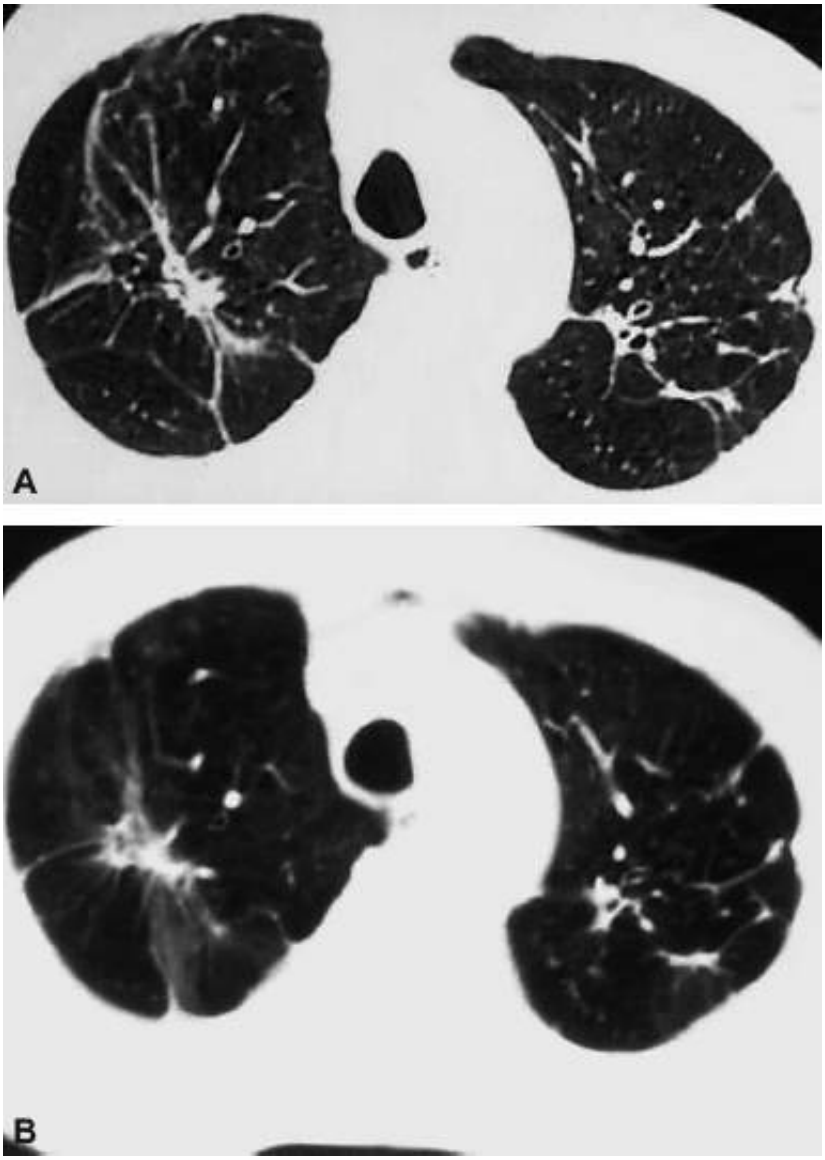

Figura 201.4 Tomografia computadorizada do tórax. **A.** Técnica de alta resolução. **B.** Técnica convencional. Observar melhor definição das estruturas e lesões parenquimatosas com a técnica de alta resolução.

Figura 201.5 Tomografia computadorizada do tórax com contraste para estadiamento de neoplasia pulmonar. Observar a importância do contraste intravascular, definindo os limites entre a lesão tumoral e as estruturas vasculares mediastinais.

Técnica de avaliação pleural

Indicada na avaliação dos diversos processos pleurais. O contraste intravenoso é útil na maioria dos casos,

possibilitando, por vezes, a definição de tumores pleurais, diferenciação entre lesões sólidas e císticas, e diferenciação entre empiema e abscesso pulmonar.[6]

Técnica de avaliação de nódulos pulmonares

Por meio desta técnica verifica-se a existência, a quantidade e a localização de nódulos pulmonares. É indicada na pesquisa de metástases pulmonares e avaliação de nódulos detectados pela radiografia simples. Os cortes devem ser contíguos dos ápices às bases pulmonares a fim de que todo o volume pulmonar seja estudado. Para a caracterização específica de um determinado nódulo, avaliar seu conteúdo interno, a existência de gordura ou calcificação, é necessário obtermos cortes finos (espessura menor que metade do diâmetro no nódulo).

Na técnica tomográfica com multidetectores que já fazem cortes finos (0,5 mm ou 1 mm) em todo o pulmão, todos os nódulos são passíveis de detalhada caracterização. Essa técnica de exame também facilita a avaliação evolutiva dos nódulos, uma vez que todos os nódulos são estudados em sua totalidade, tornando possível a análise de modificações ao longo do tempo.

Angiotomografia

Técnica de exame dirigida a estudos vasculares. É indicada na avaliação de anomalias congênitas, tromboembolismo pulmonar e doenças da aorta. É realizada apenas em tomógrafos helicoidais, e os multidetectores são os mais indicados para esses estudos.

Biopsia ou punção orientada por tomografia computadorizada

A TC é utilizada para orientar punção e biopsia percutâneas. Não há necessidade de proximidade da lesão à parede torácica, como ocorre quando se utiliza a ultrassonografia, podendo orientar a coleta de material de lesões mediastinais e pulmonares localizadas mais profundamente.

Ressonância nuclear magnética

Trata-se de método de exame que utiliza basicamente um campo magnético e sinais de radiofrequência para produzir imagens, não havendo documentação de efeitos deletérios sobre o paciente. É contraindicada em portadores de marca-passos, com alguns tipos de clipes de aneurismas e de próteses valvares cardíacas, com objetos metálicos intraoculares ou próximos à medula espinal, implantes cocleares e com neuroestimuladores conectados.[4]

Tem as vantagens de demonstrar fluxo vascular sem necessidade de contraste venoso, de obter imagens corporais em diferentes planos corporais sem necessidade de reconstrução tal como na TC, além de ter alta capacidade de diferenciação de tecidos.

É utilizada principalmente na investigação de anormalidades cardíacas e vasculares (congênitas ou adquiridas), avaliação de lesões de parede torácica ou próximas aos vasos mediastinais e regiões peridiafragmáticas. No estadiamento de neoplasia primária de pulmão, é superior à TC na avaliação do pericárdio, coração, vasos mediastinais e da parede torácica nos casos de tumores apicais. É capaz de caracterizar lesões císticas que pareçam sólidas à tomografia (p. ex., cistos broncogênicos), e de auxiliar na diferenciação entre fibrose e tumor.[4]

Não está indicada para avaliação do parênquima pulmonar pela baixa resolução das imagens pulmonares.

A utilização da ressonância nuclear magnética é limitada pelo alto custo e baixa disponibilidade.

Angiografia

A angiografia é um método de imagem invasivo que utiliza radiografia e meio de contraste iodado administrado por cateteres intravasculares (Figura 201.6).

A angiografia pulmonar no adulto está indicada na avaliação de tromboembolismo pulmonar (quando a angiotomografia e a cintilografia pulmonar não estiverem disponíveis ou forem insuficientes para o diagnóstico) na avaliação e no tratamento de malformações arteriovenosas e aneurismas.

Além de reações alérgicas e nefrotoxicidade ao meio de contraste, a angiografia pode levar a complicações fatais

em pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave (por insuficiência cardíaca secundária a elevação da pressão arterial pulmonar e sobrecarga de volume resultantes da injeção do contraste). A manipulação intracardíaca do cateter pode também induzir arritmias, por vezes graves, e com parada cardíaca em cerca de 1% dos casos.[7]

Figura 201.6 Arteriografia pulmonar normal. **A.** Direita. **B.** Esquerda.

Métodos Invasivos

Ricardo Kalaf Mussi e Karina Cuziol

Introdução

Os primeiros procedimentos diagnósticos invasivos em cirurgia torácica foram descritos ainda no século 19, quando começavam a ser desenvolvidas medicações com capacidade anestésica, os conceitos de antissepsia e assepsia e ainda não se dominava completamente a dinâmica e a fisiologia respiratória. Alguns avanços tecnológicos que tanto contribuíram para o progresso da medicina no século 20 também tiveram grande repercussão na investigação das patologias torácicas cardíacas e não cardíacas, tais como a melhora da qualidade das técnicas anestésicas, ventilação mecânica, antibioticoterapia e o surgimento da tomografia computadorizada (TC).

A modificação de antigas técnicas com a aplicação de novas tecnologias, refinamento da análise do material utilizado, aprimoramento dos dispositivos invasivos e a possibilidade de fusão dos sistemas ópticos com microcâmeras de vídeo possibilitou aumento na sensibilidade e na especificidade dos métodos, bem como a prática

de procedimentos minimamente invasivos.

Pode-se dividir didaticamente os procedimentos diagnósticos torácicos não cardíacos de acordo com a região anatômica a ser investigada: parede torácica, pleura, vias respiratórias, parênquima pulmonar e mediastino.

Parede torácica

Qualquer que seja a natureza da lesão da parede torácica, é necessária uma amostra tecidual representativa para completo exame cito-histológico. Disso dependem o diagnóstico e, sobretudo, o tratamento adequados. Pode-se dispor das biopsias por agulha (fina, *core biopsy*, *true cut*), incisional e excisional.

A *biopsia por agulha* geralmente é indicada em processos tumorais ou infecciosos da parede torácica e possibilita o diagnóstico citológico do tumor em 50 a 65% dos casos. Trata-se de um procedimento rápido e pouco invasivo. A acurácia diagnóstica pode ser aprimorada com a utilização de agulhas mais grossas (*core biopsy*, *true cut*), que tornam possível a obtenção de fragmentos maiores, elevando a taxa diagnóstica para até 95% em algumas séries.[1] As áreas-alvo desses procedimentos podem ser identificadas por meio de exames auxiliares como ultrassonografia, radioscopia ou TC. Quando a lesão é muito extensa, pode ser feita sem o auxílio de métodos diagnósticos e utilizando apenas o exame físico do paciente.

A *biopsia incisional* pode ser aplicada na falência diagnóstica daquelas realizadas por agulha e em tumores com mais de 5 cm. Por se tratar de procedimento mais invasivo, este deve ser adequadamente planejado para que não haja comprometimento no planejamento terapêutico final. A incisão cirúrgica deve ser feita considerando a mesma linha de um eventual procedimento definitivo, obtendo amostra representativa de material desde a superfície até a região central da lesão. Atenção especial é recomendada para evitar o risco de contaminação tumoral da região manipulada.

A *biopsia excisional* deve ser considerada quando a área tumoral é localizada (de 3 a 5 cm) e as características clínicas e os métodos de imagem sugerirem benignidade com a obtenção de margens cirúrgicas livres, maiores que 1 cm. Entretanto, se a malignidade é confirmada e a excisão radical torna-se necessária, o doente deve retornar para uma ampliação da ressecção da parede torácica com margem de 4 cm.[2]

Espaço pleural

As pleuras e o espaço pleural constituem um local de inúmeras manifestações patológicas benignas e malignas. A manifestação mais comum, independente do fator causal, é o acúmulo de líquido no espaço pleural (derrame pleural) e para a investigação de sua causa pode-se utilizar a punção por agulha, punção-biopsia de pleura ou toracoscopia/pleuroscopia.

Punção por agulha

Uma amostra do líquido pleural pode ser obtida por punção com agulha e aspiração de material, conforme mostrado na Figura 201.7. Deve ser analisada no doente que não tenha etiologia conhecida e naquele sem presunção diagnóstica. A contraindicação absoluta para esse procedimento é a coagulopatia.

Essa amostra deve ser inspecionada e enviada para contagem diferencial celular, estudo bacteriológico e análise bioquímica, que inclui: pH, desidrogenase láctica, glicose e proteínas totais. Quando o quadro sugere, devem-se incluir adenosina deaminase e amilase, na suspeita de tuberculose e pancreatite, respectivamente.

Os principais diagnósticos que podem ser estabelecidos pela toracocentese são mostrados na Tabela 201.1, classificados em transudato e exsudato, mediante análise do fluido coletado. Cerca de 80% dos casos podem ser esclarecidos após essa análise.[3]

As complicações que podem ocorrer com a toracocentese são numericamente inversas à experiência do operador. Entre as principais podem-se citar: pneumotórax (3 a 20% dos casos), reação vagovagal, tosse, edema pulmonar de reexpansão (quando há saída de um volume elevado de derrame em um curto período, geralmente > 1.500 mℓ), hemotórax e dor costal, entre outros.

Punção-biopsia pleural fechada

É um procedimento complementar à toracocentese. Deve ser realizado principalmente quando existe suspeita diagnóstica de pleurite tuberculosa ou neoplásica (investigação de exsudatos linfocíticos). No entanto, outras patologias podem ser identificadas por esse procedimento, entre elas: sarcoidose, artrite reumatoide, doença fúngica ou parasitária.[4]

O fluido na cavidade pleural deve estar livre e facilmente localizado no exame físico e a principal contraindicação é distúrbio de coagulação.

A combinação da histologia da biopsia pleural e a cultura do derrame pleural pode variar de 49 a 95% de positividade na pleurite tuberculosa.[5,6] A biopsia pleural pode diagnosticar de 36 a 80% nos casos de doença maligna.[7,8] A morfologia da biopsia deve sempre ser correlacionada com a bioquímica e a citologia do líquido para a confirmação diagnóstica.[9]

Toracoscopia

A toracocospia ou pleuroscopia é um método de diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças intratorácicas. Com o advento das técnicas videoassistidas, a videotoracoscopia tem ampliado suas aplicações diagnósticas e terapêuticas progressivamente.

Figura 201.7 Toracocentese diagnóstica em hemitórax direito.

Tabela 201.1 Principais causas de derrame pleural.

Exsudato	Transudato
Infecção bacteriana	Insuficiência cardíaca
Infeccção micobacteriana	Síndrome nefrótica
Infecção parasitária	Cirrose hepática
Embolia e infarto pulmonar	Ascite (depende da causa)
Pancreatite	Pós-parto
Ascite (depende da causa)	
Peritonite	
Sarcoidose	

Doenças autoimunes	
Pós-pericardiectomia	
Mixedema	
Viroses	
Uremia	
Neoplasia (primária ou secundária)	

Desde a primeira pleuroscopia realizada por Jacobeus, em 1910, utilizando um citoscópio para o diagnóstico de doenças pleurais, este procedimento foi empregado na lise de aderências pleurais para colapso pulmonar,[10] no tratamento da tuberculose.[11–13]

A toracoscopia diagnóstica pode abranger as doenças: pleurais, do parênquima pulmonar, do mediastino e do pericárdio.[14] Em relação às doenças pleurais, a toracoscopia é aplicada nas situações em que as propedêuticas clínica e laboratorial obtidas a partir da punção pleural, associada ou não à biopsia prévia, não tenham sido elucidativas, ou quando algum procedimento terapêutico venha a ser necessário, como no caso de pleurodese nos derrames neoplásicos ou lise de aderências no empiema.

O procedimento torna possível ampla visualização da cavidade pleural; caso seja necessário, é possível sua aplicação bilateralmente e orienta biopsias sob visualização direta e controle hemostático.

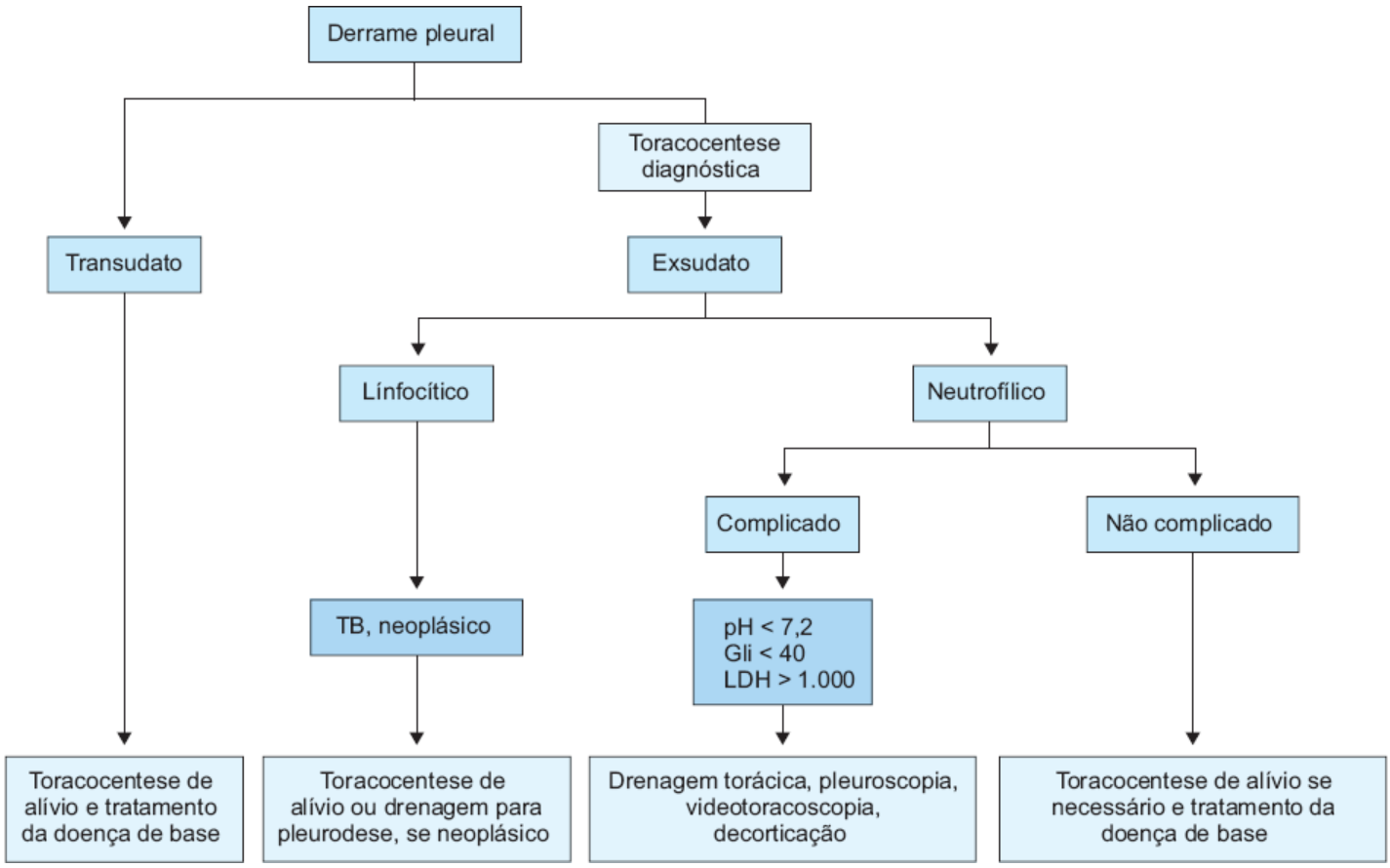

Figura 201.8 Fluxograma para classificação e condução dos derrames pleurais mais prevalentes. TB = tuberculose; Gli = glicose; LDH = lactato desidrogenase

Uma aplicação muito interessante da toracoscopia diagnóstica é a possibilidade do estadiamento pleural das neoplasias esofágicas, pulmonares e do mesotelioma.

A Figura 201.8 mostra, resumidamente, como devem ser investigados e conduzidos alguns dos subtipos de derrame pleural mais comuns, fundamentando-se, basicamente em sua classificação bioquímica (exsudatos ou transudatos) e citológica (predomínio de linfócitos ou neutrófilos).

Vias respiratórias e parênquima pulmonar

São as estruturas que isoladamente mais exigem propedêutica diagnóstica, pois estão em contato com o meio externo, em exposição direta aos fatores ambientais e ao tabagismo, podendo manifestar inúmeras doenças primárias ou sistêmicas. Não podemos esquecer também que os pulmões são grandes filtros da circulação sanguínea e suas manifestações. Sua abordagem pode exigir várias etapas na investigação, de acordo com as suspeitas diagnósticas. A sequência de exames será avaliada pela tríade: custo, riscos e rendimento de cada método.

Os procedimentos diagnósticos invasivos são: broncoscopia rígida e flexível, punção transtorácica percutânea, biopsias abertas ou por videotoracoscopia.

Broncoscopia

O advento da broncoscopia flexível na década de 1970 revolucionou a abordagem diagnóstica e terapêutica das doenças das vias respiratórias e dos pulmões,[15] podendo ser realizada sob sedação ou anestesia.

Divide-se a broncoscopia em diagnóstica e terapêutica, sendo a primeira o motivo deste capítulo. Os boxes *Indicações de broncoscopia diagnóstica* e *Alterações radiográficas que podem indicar broncoscopia diagnóstica* listam as principais indicações da broncoscopia diagnóstica.

A broncoscopia flexível tem-se firmado como importante método na avaliação diagnóstica das doenças intersticiais por meio das biopsias transbrônquicas e do lavado broncoalveolar. Este último apresenta nas suas análises qualitativa e quantitativa um importante progresso diagnóstico, considerando, além dos aspectos citológico e microbiológico nas doenças infecciosas e inflamatórias, partículas e substâncias existentes no parênquima pulmonar.

A biopsia endobrônquica obtém material visível endoscopicamente (até brônquios de quinta geração), ao passo que a transbrônquica pode ser aleatória ou orientada por radioscopia (fluoroscopia). Ambas apresentam grande importância no diagnóstico do câncer de pulmão e nos infiltrados pulmonares difusos, conforme a Figura 201.9.

A positividade nas lesões endoscopicamente visíveis pode variar de 70 a 100%,[16–18] enquanto nas lesões periféricas a variação é proporcional ao tamanho: lesões com menos de 2 cm apresentam positividade de 11% e lesões com mais de 2 cm podem variar de 34 a 89%, conforme orientação da biopsia por meio da radioscopia ou da ultrassonografia endobrônquica.[16,17,19] A localização, as características da borda da lesão e a relação da lesão com os brônquios marginalmente envolvidos provavelmente interferem na positividade das lesões periféricas.[20] Outros métodos complementares podem ser utilizados para obtenção de material, além dos anteriormente mencionados, tais como: aspiração transbrônquica por agulha fina,[21] escovado,[22] curetagem transbrônquica e escarro pós-broncoscopia. A associação de diferentes métodos aumenta a sensibilidade do procedimento.[23]

Indicações de broncoscopia diagnóstica

- Doença metastática
- Citologia suspeita no escarro
- Pneumonia não resolvida
- Hemoptise
- Tosse crônica ou grave
- Estridor
- Anormalidade no raios X de tórax
- Estenoses traqueais e laringotraqueais
- Pneumotórax persistente
- Rouquidão e paralisia de corda vocal
- Queimaduras térmica e química da via respiratória
- Inalação tóxica
- Compressão extrínseca traqueobrônquica
- Suspeita de corpo estranho
- Abscesso pulmonar

- Fístula broncopleural
- Auxílio na intubação orotraqueal
- Trauma torácico com fuga respiratória volumosa
- Coleta de lavado broncoalveolar
- Suspeita de fístula traqueoesofágica
- Seguimento de carcinoma de pulmão
- Estadiamento de carcinoma esofágico

Alterações radiográficas que podem indicar broncoscopia diagnóstica

- Lesões e massas sólidas ou cavitadas
- Infiltrado pulmonar recorrente
- Infiltrado pulmonar não resolvido
- Atelectasia ou colapso persistente
- Hiperinsuflação unilateral
- Anormalidades hilares ou mediastinais
- Linfadenopatia paratraqueal
- Derrame pleural
- Doença parenquimatosa difusa

Figura 201.9 Paciente em preparo para broncoscopia flexível diagnóstica com auxílio do sistema de vídeo à esquerda e do arco para radioscopia à direita.

O rendimento da broncoscopia na doença metastática depende diretamente da apresentação do tumor. Nas lesões endoscopicamente visíveis, a taxa de positividade é comparável à dos tumores broncogênicos. Nos casos de linfangite carcinomatosa, alguns autores sugerem taxas de positividade de até 82%.[24]

As contraindicações da broncoscopia diagnóstica fundamentam-se nas condições clínicas do paciente. São contraindicações relativas: hipoxemia, hipercapnia, infarto miocárdico recente e arritmia incontrolável. Não se pode esquecer que muitos doentes que necessitam de um exame broncofibroscópico podem estar no limite da sua capacidade funcional pulmonar e, portanto, a avaliação custo/benefício sempre é recomendada.

Entre as complicações da broncoscopia flexível incluem-se: hipoxia, hipercapnia, febre, sangramento, infiltrado

pulmonar, reflexo vagal e broncospasmo, podendo variar de 0,2 a 10% dos casos. Essas complicações podem ser de maiores proporções (pneumotórax, hemoptise, pneumonia) quando a biopsia transbrônquica é realizada (0,08 a 5% dos procedimentos). A mortalidade varia de 0,01 a 0,04%.[15]

Atualmente o sistema de broncoscopia rígida diagnóstica é aplicado predominantemente até os 14 anos de idade para avaliação anatômica, funcional e coleta de material, pois depende de anestesia geral ou de uma profunda sedação para essa faixa etária, exigindo treinamento específico. Sobretudo, destina-se a procedimentos terapêuticos, tais como controle de hemoptise maciça, implantação de moldes endoluminais, aplicação de *laser*, dilatação laringotraqueal e retirada de corpos estranhos.

Punção transtorácica

A punção transtorácica ou transcutânea com agulha fina no parênquima pulmonar foi um método primeiramente descrito em 1883 em um paciente com pneumonia. Atualmente é utilizada para o diagnóstico de nódulos ou massas pulmonares periféricas, podendo ser orientada por meio do radiograma de tórax, ecografia transtorácica, radioscopia e, mais comumente, pela TC de tórax, com diferentes taxas de positividade e de complicações.[25] Por apresentar baixíssimo falso-positivo e elevado falso-negativo (40%), todo diagnóstico positivo para neoplasia deve ser considerado. No entanto, a ausência de confirmação de malignidade não afasta essa hipótese. A sensibilidade na avaliação de malignidade nesse método pode variar de 64 a 97%, e para doenças benignas de 11,7 a 68%.[26] A biopsia aspirativa por agulha guiada por TC pode ser utilizada em lesões pulmonares com menos de 2 cm de diâmetro; no entanto, apresenta maior sensibilidade em lesões com mais de 1 cm,[27] conforme ilustrado na Figura 201.10.

É contraindicada nos pacientes pouco colaborativos, naqueles que apresentam distúrbios de coagulação, hipertensão pulmonar e quando há suspeita de lesão vascular.

Entre as complicações que podem ocorrer estão: pneumotórax (34%),[28] hemotórax e semeadura de células malignas no trajeto da agulha fina (raros casos relatados); e, mais raramente, embolia pulmonar. Tais complicações e suas repercussões clínicas dependem diretamente das condições pulmonares subjacentes (doença pulmonar obstrutiva crônica) e da localização da lesão.

Biopsia pulmonar a céu aberto

É indicada quando a biopsia transbrônquica combinada com todos os métodos citológicos e bacteriológicos não esclareceu o diagnóstico, os infiltrados pulmonares intersticiais e também nas lesões pulmonares localizadas, como exemplo, o nódulo pulmonar indeterminado. A biopsia pulmonar a céu aberto constitui o padrão-ouro para diagnóstico do processo patológico vigente. Alguns aspectos importantes a serem analisados são: amostra satisfatória de tecido pulmonar e adequado estudo do material (bacteriológico e anatomopatológico).

O princípio de um procedimento bem-sucedido é o planejamento com a determinação das áreas-alvo identificadas pela TC de tórax. Em alguns casos pode-se associar a coleta de amostras do líquido pleural, linfonodos e pleura para avaliar adequadamente a extensão da doença e aumentar o índice de positividade.

O procedimento é realizado com maior frequência no centro cirúrgico, no entanto, dependendo das condições respiratórias e hemodinâmicas, pode ser realizado no leito da UTI.

A videotoracoscopia (Figura 201.11) possibilitou ao cirurgião torácico a realização das biopsias pulmonares evitando a abertura da cavidade torácica e reduzindo a morbidade pós-operatória.

Mediastino

O compartimento mediastinal pode ser abordado diagnosticamente por punção transtorácica (uso da agulha de *true cut,* Vim-Silverman), biopsia com agulha por aspiração transbrônquica, mediastinoscopia, mediastinostomia anterior e toracoscopia.

A abordagem por agulha do mediastino é um método simples e associado a baixo índice de complicações. Geralmente esse método é orientado por radioscopia, ecografia ou TC e aplicado mais frequentemente nos tumores do mediastino anterior. No entanto, mais recentemente, a associação da punção por intermédio da endoscopia

digestiva e/ou respiratória guiada por ecografia (*endoscopic ultrasound* – EUS e *endobronchial ultrasound* – EBUS) tem apresentado elevada sensibilidade e especificidade para as lesões próximas ao esôfago (mediastino médio) ou brônquios,[29] incluindo o estadiamento do câncer de pulmão.[35] Com isso, vários níveis da cadeia linfática mediastinal podem ser acessados e também linfonodos menores de 1,0 cm.[32] Na investigação do linfoma houve grande avanço nas técnicas citológicas, mas pode-se exigir uma amostra maior pela associação de outros métodos diagnósticos.

Figura 201.10 Punção transtorácica guiada por tomografia computadorizada.

Figura 201.11 **A.** Videotoracoscopia em hemitórax esquerdo. **B.** Biopsia pulmonar por videocirurgia com endograpeador.

A mediastinostomia anterior é um procedimento que necessita de anestesia geral, realizada através de uma pequena incisão longitudinal e paraesternal, geralmente no 2º espaço intercostal. Após a remoção da cartilagem, é possível abordar as lesões mediastinais localizadas no mediastino anterior subjacentes ao esterno. Atualmente é indicada para os casos em que a biopsia por agulha não foi completamente elucidativa na análise dos tumores do mediastino anterior.

A mediastinoscopia é realizada através de uma pequena incisão transversa, de 2 a 3 cm, acima da fúrcula esternal (Figura 201.12). Após exposição da parede anterior da traqueia, procede-se à dissecção digital ao longo da traqueia em direção ao mediastino. Com a introdução do mediastinoscópio de Carlens, pode ser realizada uma extensa dissecção, sendo possível a identificação de linfonodos paratraqueais, retrocavais, intertraqueobrônquicos e infracarinais. Esse método pode ser utilizado para o diagnóstico de lesões do mediastino médio e também é considerado padrão-ouro para o estadiamento linfonodal da neoplasia de pulmão. Além das complicações inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, deve ser dada atenção aos riscos de lesões vasculares mediastinais (cava, aorta e artéria pulmonar). Como em todos os procedimentos, as complicações são diretamente inversas à habilidade e à experiência do examinador e a mortalidade é baixa[30] (complicações graves menores que 1%).[33,34]

Figura 201.12 Introdução do mediastinoscópio através da incisão cervical.

A toracoscopia é uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva que oferece acesso a todos os compartimentos mediastinais e reduz a morbidade. A combinação da mediastinoscopia com a videotoracoscopia propicia uma exploração adequada da extensão das neoplasias pulmonares e de sua extensão intratorácica.[31] A associação da toracoscopia com o vídeo pode fornecer uma biopsia exclusiva ou mesmo a possibilidade do diagnóstico por meio da remoção total da lesão (biopsia excisional). Recomenda-se a utilização de biopsia de congelação naqueles casos em que há dúvida da origem do material e também da qualidade da amostra.

Considerações finais

Os procedimentos diagnósticos invasivos em cirurgia torácica evoluíram de maneira marcante nos últimos anos e ocuparam definitivamente o seu espaço propedêutico. Isso possibilitou ao profissional fazer uso de inúmeros métodos minimamente invasivos, que, ao serem utilizados racionalmente e até mesmo de modo complementar, podem oferecer ao doente um diagnóstico rápido, eficiente e seguro. Provavelmente a melhor indicação de cada procedimento envolva uma discussão multidisciplinar entre o médico assistente (clínico-cirurgião), o imagenologista (radiologista) e o anatomopatologista, o que levará a maior resolubilidade em procedimentos cada vez menos invasivos.

*Voxel é uma unidade de imagem que representa um volume corporal. É isotrópico quando apresenta a mesma dimensão nos três eixos (longitudinal, anteroposterior e transversal).

Capítulo 202

Testes de Função Pulmonar

Roberto Rodrigues Junior e José Alberto Neder

Introdução

Os testes de função pulmonar constituem importantes componentes do arsenal propedêutico atual, possibilitando, além do próprio diagnóstico, a abordagem da história natural de determinada patologia respiratória ou sistêmica, a classificação da sua gravidade e a resposta ao tratamento instituído.

O estudo da função pulmonar é antigo; o primeiro trabalho notório sobre o assunto foi publicado em Londres, em 1846, por John Hutchinson, um cirurgião inglês.[1] A título de curiosidade, os princípios da função pulmonar foram descritos cerca de meio século antes dos princípios da radiologia e eletrocardiografia. Hutchinson criou uma campânula calibrada, imersa em água, com a finalidade de coletar e medir o volume de ar exalado dos pulmões após plenamente insuflados. Ele estabeleceu o termo capacidade vital (CV), ou seja, a capacidade para viver, porque observou que essa medida era inversamente relacionada com a mortalidade. Naquela época, a tuberculose era frequente na Europa, e Hutchinson reconheceu que as complicações fibróticas da doença reduziam a CV e levavam à morte precoce, com conclusões semelhantes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e mineradores.

Tiffeneau, farmacologista francês, e Gaensler, médico americano, um século após Hutchinson, adicionaram um segundo parâmetro funcional, posteriormente denominado *volume expiratório forçado no primeiro segundo* (VEF1), que representa o fluxo aéreo no início da manobra expiratória forçada, muito útil na detecção e avaliação da gravidade das doenças ventilatórias obstrutivas. Desde então, a análise das curvas volume-tempo e fluxo-volume, obtidas por manobras expiratórias forçadas a partir de uma inspiração máxima, tornou-se o exame mais utilizado para a abordagem da mecânica respiratória.

Existem diversos testes de função pulmonar, sendo os mais úteis, do ponto de vista clínico:

- Espirometria com estudo dos fluxos e prova broncodilatadora (o exame clássico, realizado com mais frequência)
- Testes de provocação brônquica
- Determinação dos volumes pulmonares estáticos
- Prova de difusão do monóxido de carbono
- Teste de exercício cardiopulmonar (ou ergoespirometria).

Cabe aqui a definição da simbologia e nomenclatura em pneumologia. As grandezas funcionais são expressas em litros nas condições de temperatura corporal (37°C), pressão ambiente e saturação com vapor de água (Figura 202.1):[2]

- Capacidade pulmonar total (CPT): representa o volume de gás nos pulmões após inspiração máxima (ℓ)
- Volume residual (VR): é o volume de ar que permanece nos pulmões após expiração máxima (ℓ)
- Capacidade residual funcional: é o volume de ar que permanece nos pulmões ao final de uma expiração usual, em volume corrente (ℓ)
- Capacidade vital (CV): representa o maior volume de ar mobilizado, e pode ser medido tanto na inspiração quanto na expiração (ℓ)
- Capacidade vital forçada (CVF): representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (ℓ)
- Volume expiratório forçado no tempo (VEFt): representa o volume de ar exalado em um tempo especificado durante a manobra de CVF; por exemplo, o VEF1 é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra da

CVF (ℓ)

- Fluxo (FEFx ou FIFx): representa o fluxo expiratório ou inspiratório forçado instantâneo (EF ou IF, respectivamente) relacionado com um determinado volume na manobra forçada (ℓ/s)

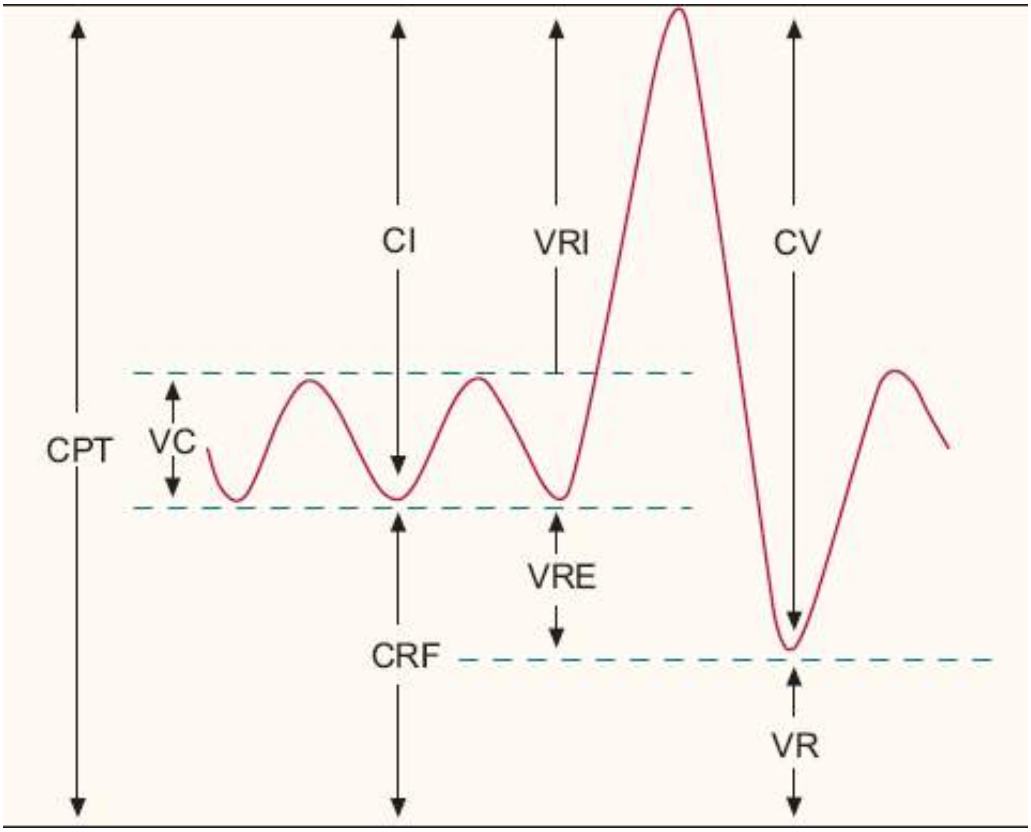

Figura 202.1 Volumes e capacidades pulmonares. CI = capacidade inspiratória; CPT = capacidade pulmonar total; CRF = capacidade residual funcional; CV = capacidade vital; VC = volume corrente; VR = volume residual; VRE = volume de reserva; VRI = volume de reserva inspiratório.

- Fluxo expiratório forçado máximo (FEFmáx): representa o fluxo máximo de ar durante a manobra de CVF (ℓ/s). É também denominado *pico de fluxo expiratório* (PFE)
- Fluxo expiratório forçado médio (FEFx-y%): representa o fluxo expiratório forçado médio de um segmento obtido da manobra da CVF (ℓ /s). Por exemplo, FEF25-75% é o fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva da CVF
- Ventilação voluntária máxima (VVM): é o volume máximo de ar ventilado em um período de tempo a partir de manobras respiratórias forçadas (ℓ).

Espirometria

A espirometria (do latim *spirare* = respirar; *metrum* = medida) é a medida do ar que entra e sai dos pulmões. Pode ser realizada durante respiração lenta (CV) ou durante manobras expiratórias forçadas (CVF). A espirometria deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida. É um exame peculiar em medicina, pois exige compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e técnicas padronizadas aplicadas por pessoal especialmente treinado. Os valores obtidos no exame devem ser comparados a valores de referência adequados para a população avaliada, e existem valores de referência brasileiros.[3,4] Sua interpretação deve ser feita à luz dos dados clínicos e epidemiológicos.

A espirometria possibilita medir os volumes de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada. É o teste de função pulmonar mais importante, porque, em determinado indivíduo, durante a expiração forçada, existe um limite para o fluxo máximo de ar que pode ser alcançado em qualquer volume pulmonar. No entanto, infelizmente, a CPT não pode ser medida pela espirometria, já que após a expiração máxima um volume de ar permanece nos pulmões (VR), evitando que haja colapso alveolar.

Os resultados espirométricos devem ser expressos em gráficos volume-tempo e fluxo-volume (Figura 202.2).

Um esforço inicial submáximo será claramente demonstrado na curva fluxo-volume (redução do FEFmáx, por exemplo), mas será bem menos evidente na curva volume-tempo. Já a detecção de um fluxo constante próximo ou igual a zero no final da curva expiratória forçada será facilmente perceptível na curva volume-tempo e menos evidente na curva fluxo-volume. É essencial, portanto, que um registro gráfico acompanhe os valores numéricos obtidos no teste.

Além da qualidade do espirômetro, vários fatores influenciam a acurácia e a reprodutibilidade dos testes espirométricos no mundo real. Esses fatores incluem treinamento do técnico, experiência, número de testes realizados por mês, motivação, habilidade e paciência. Do lado do paciente, coordenação, cooperação, força e motivação. Cabe salientar que a responsabilidade para a realização, acurácia e interpretação da espirometria é prerrogativa dos pneumologistas. Cada laboratório de função pulmonar deve ter um diretor médico ao qual caberá supervisionar os exames na rotina diária e ser responsável por treinamento do pessoal, qualidade e estado funcional do equipamento, estabelecimento de rotinas, bem como acurácia e interpretação dos resultados, que devem ser fornecidos de maneira simples e clara aos médicos que solicitam os testes.[5]

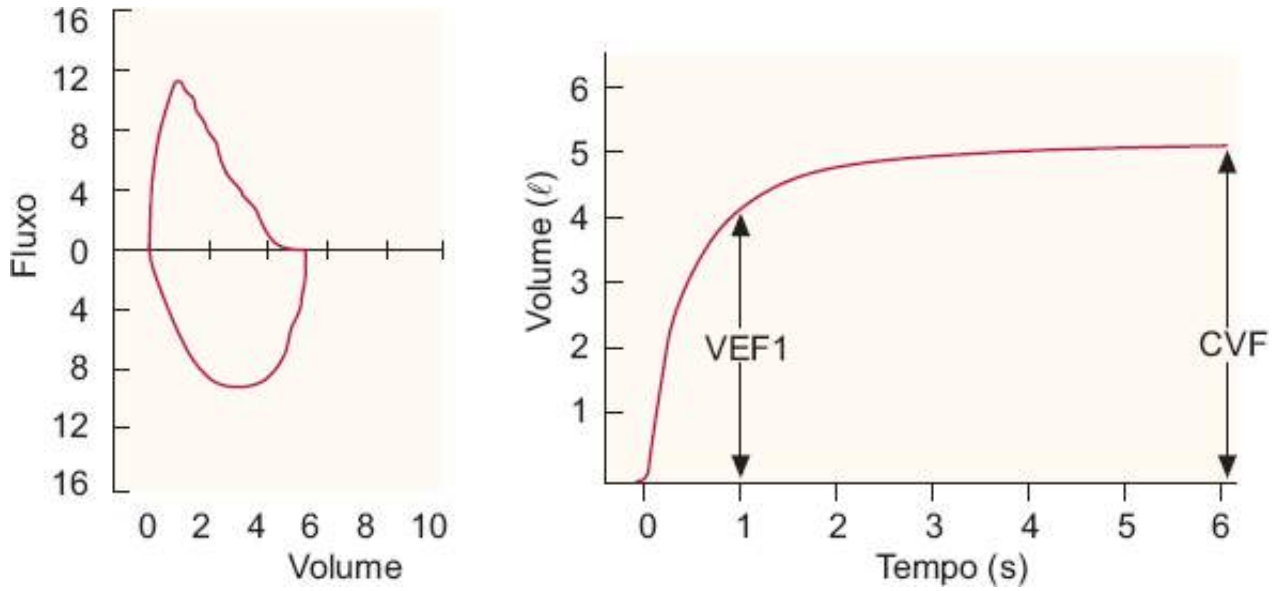

Figura 202.2 Curvas fluxo-volume e volume-tempo obtidas durante manobra forçada.[2] CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Definição dos distúrbios ventilatórios

Segundo a última Diretriz Brasileira sobre Testes de Função Pulmonar, seis padrões de espirometria podem ser encontrados: normal, distúrbio ventilatório (DV) restritivo, inespecífico, obstrutivo, obstrutivo com CV(F) reduzida, e misto ou combinado.[6] Um algoritmo sumarizando os principais aspectos da interpretação espirométrica está representado na Figura 202.3.

Distúrbio ventilatório restritivo

De modo semelhante à obstrução das vias respiratórias, a doença pulmonar restritiva ocorre em grande variedade de doenças pulmonares não relacionadas. Qualquer processo que interfira na ação de fole dos pulmões ou da parede torácica pode ser considerado uma afecção restritiva. Diferentemente da obstrução, na qual a limitação ao fluxo é o problema primário, a restrição resulta em volumes pulmonares reduzidos ("pulmões pequenos").

A perda de volume pulmonar pode ocorrer quando o parênquima pulmonar é deslocado (tumores, derrames pleurais) ou removido (ressecção). Talvez a causa mais comum seja a alteração do próprio tecido pulmonar que ocorre em doenças causadoras de fibrose ou que infiltram os tecidos. Asbestose, silicose e numerosas outras doenças fibrosantes são caracterizadas por redução dos volumes pulmonares, o que também acontece em doenças inflamatórias difusas. Afecções que acometem a parede torácica ou os músculos respiratórios também comumente resultam em restrição.[7] Exemplos incluem doenças neuromusculares, como *miastenia gravis* ou anormalidades de desenvolvimento, como cifoescoliose. Restrição também é um achado em condições não pulmonares, como obesidade ou gravidez, porém muitos obesos, mesmo mórbidos, têm volumes pulmonares na faixa prevista.

Um distúrbio ventilatório restritivo (DVR) é caracterizado fisiologicamente por *redução na CPT*, uma medida que, como visto, não pode ser obtida pela espirometria.[8] Entretanto, equipamentos que possibilitam a aferição da CPT (como um pletismógrafo de corpo inteiro) têm custo muito elevado quando comparados aos espirômetros.

Dessa maneira, quando não se dispõe da medida da CPT, um distúrbio restritivo é inferido por:

- CV e CVF reduzidas (abaixo do limite inferior previsto)
- Relações VEF1/CVF% e FEF25-75%/CVF normais ou elevadas, ou seja, há expiração rápida de um volume reduzido de ar (Figura 202.4).

A ocorrência de probabilidade pré-teste elevada para DVR (p. ex., paciente com infiltrado intersticial difuso) deve ser valorizada. Na falta de informações sobre o diagnóstico, o laudo poderá registrar *possível* distúrbio ventilatório restritivo.

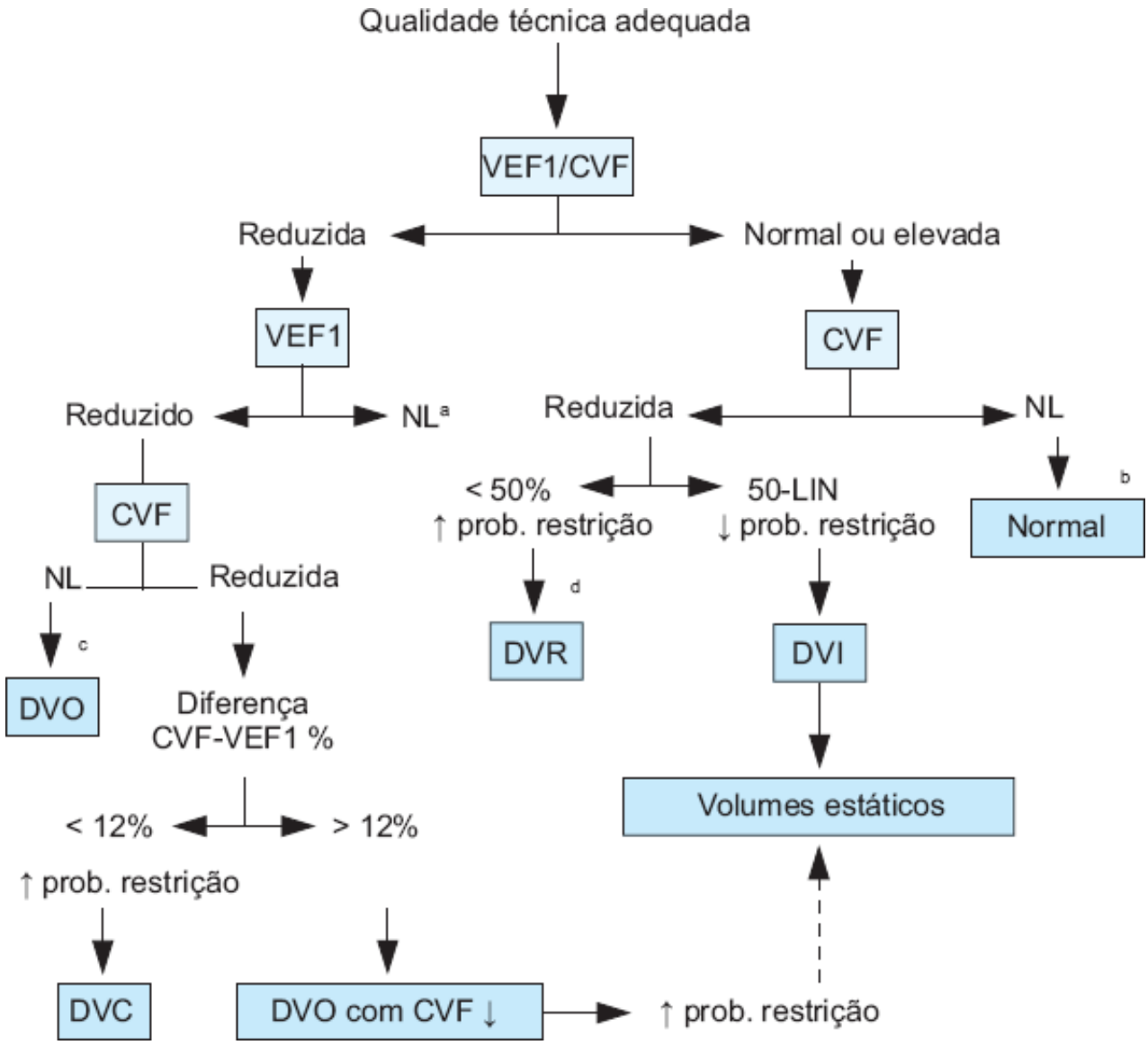

Figura 202.3 Algoritmo sumarizando os principais aspectos da interpretação espirométrica. [a]VEF1/CVF reduzido, VEF1 normal com CVF 120% maior que o previsto, pode ser classificado como "variante fisiológica"; [b]Espirometria basal normal, com ampla resposta ao broncodilatador (↑VEF1 > 10% prev.), sugere "aumento do tônus broncomotor". [c]DVO também pode ser sugerido se a diferença CV – CVF for maior que 200 mℓ, pela morfologia da alça fluxo-volume ou FEF25-75%/CVF↓. [d]Volumes estáticos podem confirmar DVR. FEF25-75%/CVF↑ também é sugestivo de DVR. CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; DVC = distúrbio ventilatório combinado; DVI = distúrbio ventilatório inespecífico; DVO = distúrbio obstrutivo; DVR = distúrbio ventilatório restritivo; FEF = fluxo expiratório forçado; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

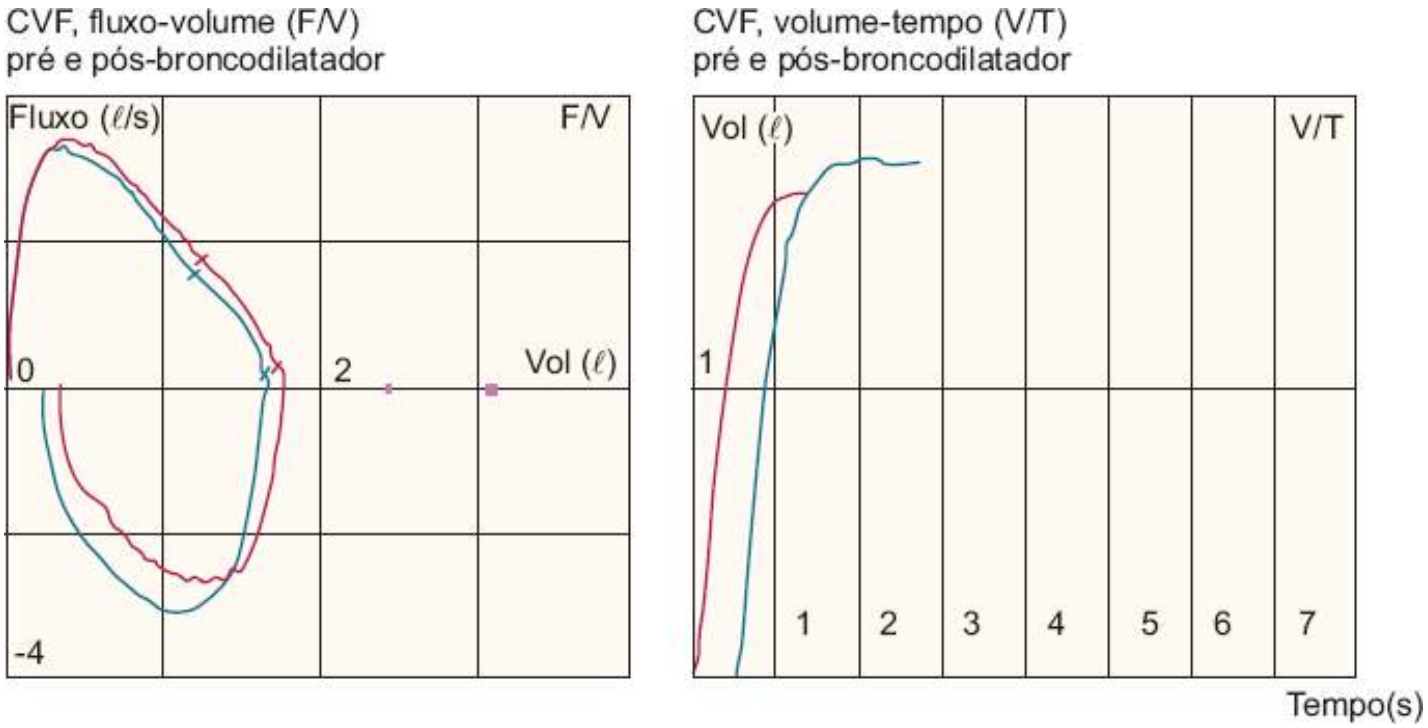

Figura 202.4 Distúrbio ventilatório restritivo. Paciente de 13 anos com doença neuromuscular. Notam-se CV e CVF reduzidas, enquanto VEF1/CVF e FEF25-75%/CVF encontram-se elevados. CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; FEF = fluxo expiratório forçado; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Distúrbio ventilatório obstrutivo

Obstrução das vias respiratórias é comum em muitas afecções pulmonares. Por definição, obstrução é qualquer processo que interfira na taxa de esvaziamento ou enchimento dos pulmões. Entretanto, a obstrução é mais facilmente identificada na expiração, já que: (1) ao assoprar-se, a positivação da pressão pleural tende a comprimir as vias respiratórias; (2) os músculos inspiratórios podem vencer, com certa facilidade, a obstrução.

Obstrução de grandes vias respiratórias é o termo usado para descrever o fluxo respiratório reduzido que ocorre por redução de calibre nas vias respiratórias superiores (acima das cordas vocais), traqueia e brônquios principais. Disfunção de corda vocal, lesões traqueais, como estenose ou malacia, tumores, ou aspiração de corpo estranho são exemplos de processos que podem apresentar-se com obstrução de grandes vias respiratórias.

Obstrução de pequenas vias respiratórias refere-se à limitação ao fluxo que ocorre nas vias respiratórias com menos de 2 mm de diâmetro. As paredes das pequenas vias respiratórias contêm músculo liso e o tônus deste músculo exerce papel importante em sua permeabilidade. Em razão da grande área de secção transversal das pequenas vias respiratórias, é possível que mudanças patológicas significativas ocorram antes que a limitação ao fluxo cause sintomas. A obstrução de pequenas vias respiratórias é característica de asma, enfisema, bronquite crônica, bronquiolite e bronquiectasias em geral. Algumas doenças podem afetar tanto as grandes como as pequenas vias respiratórias (a asma é um exemplo).

O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) pode ser identificado na presença de (Figura 202.5):

- VEF1/CVF% e VEF1% reduzidos: o VEF1 e a razão VEF1/CVF% são os índices mais usados e mais bem padronizados para caracterizar a existência de distúrbio obstrutivo. Tais achados refletem o processo de lentidão do fluxo respiratório, ou seja, relativamente pouco ar é expirado após 1s (VEF1) em relação ao total de ar a ser eliminado na manobra (CVF)
- Redução da razão VEF1/CVF% em sintomáticos respiratórios, mesmo com VEF1% normal.

Outras medidas de fluxo expiratório como FEF25-75% devem ser consideradas apenas depois que a existência e a gravidade de obstrução forem determinadas a partir dessas variáveis primárias. Se a razão VEF1/CVF% é limítrofe, uma redução do FEF25-75% ou outros fluxos terminais, corrigidos para a CVF, indicam obstrução ao fluxo respiratório em indivíduos sintomáticos respiratórios. Quando a obstrução é difusa e incipiente, os fluxos terminais são mais afetados. Quando estes são isoladamente anormais, a obstrução deve ser caracterizada como leve. Esses pacientes devem ser seguidos funcionalmente para verificação de piora funcional.

Distúrbio ventilatório misto ou combinado e distúrbio obstrutivo com capacidade vital (forçada) reduzida

Como citado, a espirometria é frequentemente realizada sem a medida de todos os volumes pulmonares. O diagnóstico de DVO na existência de CV normal e razão VEF1/CVF% é simples. A confusão ocorre na presença de DVO, quando a CV(F) é reduzida antes e após broncodilatador (se qualquer medida, tanto da CV como da CVF, pré ou pós-broncodilatador for normal, DVR pode ser *excluído* mesmo sem medida da CPT).[9] CV(F) reduzida pode dever-se apenas ao processo obstrutivo (porque as vias respiratórias fecham-se precocemente e não possibilitam a saída de todo o ar) ou à restrição associada (porque há pouco ar a ser expirado). Em tais casos, a medida da CPT deve ser realizada sempre que possível, porque a CPT, ao contrário da CV(F), varia em direções opostas no DVR (CPT reduzida – "pulmões pequenos") e DVO (CPT aumentada – "pulmões hiperinsuflados").

Idade: 56 Altura (cm): 160 Peso (kg): 65 Tabagismo (anos-maço): 0

Parâmetros	Previstos	Limite inferior	Pré	% Prev.	Pós-Bd	% Prev.	% Pós/pré
CVF (L)	3,04	2,49	2,23	73	2,72	89	22
VEF1 (L)	2,45	2,02	1,32	54	1,91	78	45
VEF1/CVF	0,8	0,72	0,59	74	0,70	88	19
FEF25-75% (L%)	2,37	1,42	0,63	27	0,70	49	84
FEF25-75%/CVF	0,81	0,49	0,28	35	0,43	53	51
CV (L)	3,04	2,49	2,24	74	2,85	94	27
CI (L)	–	–	1,65	–	2,14		30
VEF1/CV			0,59				

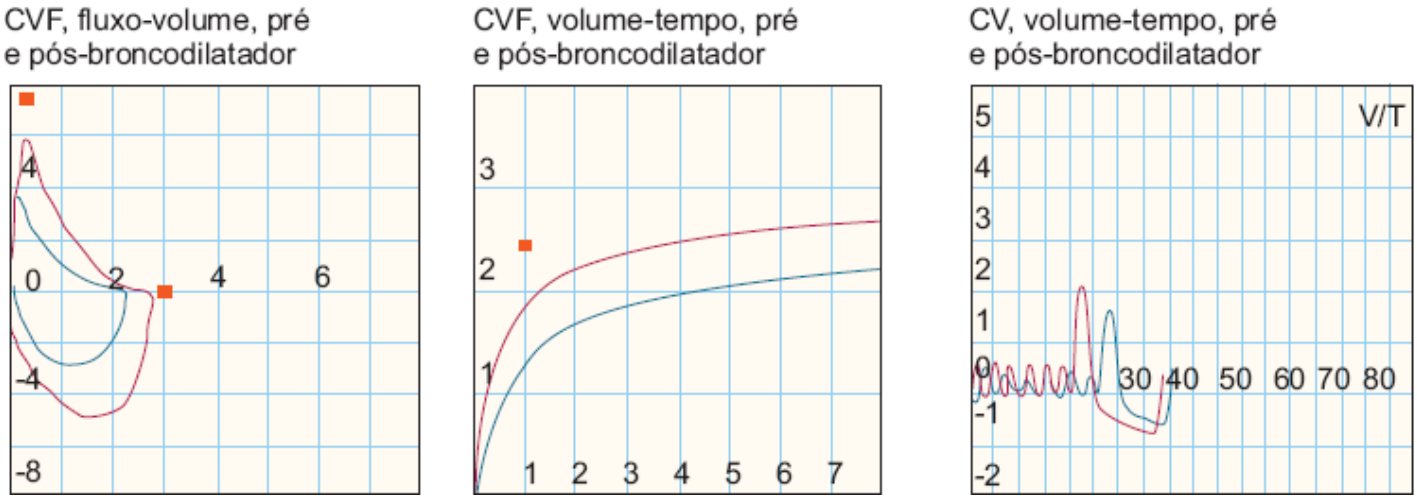

Figura 202.5 Distúrbio ventilatório obstrutivo. Ocorrência de VEF1/CV e VEF1/CVF reduzidos, com acentuada queda dos fluxos expiratórios, como VEF1 e FEF25-75% (*curva azul*). Notar significativo aumento dos fluxos após broncodilatador (*curva vermelha*). Paciente com diagnóstico de asma brônquica. Neste caso, CV e CVF basais também se encontram reduzidas (por fechamento de vias respiratórias), com normalização por uso de broncodilatador. CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; FEF = fluxo expiratório forçado; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Na ocorrência de achados de obstrução (razão VEF1/CVF% reduzida), na impossibilidade de medir a CPT, o distúrbio não deve ser chamado de misto ou combinado (*i. e.*, obstrução e restrição concomitantes) apenas porque a CV e a CVF estão reduzidas.[10] Esse distúrbio pode ser mais bem caracterizado como "*obstrutivo com CV(F) reduzida*". Uma interpretação alternativa considera que a extensão da queda da CV(F) pode auxiliar na caracterização do distúrbio. A CV(F) cai nos distúrbios restritivos proporcionalmente à queda do VEF1, mas cai menos nos distúrbios obstrutivos, e, nos distúrbios mistos, a queda é intermediária (ver Figura 202.3).

O distúrbio ventilatório combinado (DVC) pode ser decorrente de doença única ou de uma combinação de doenças. No primeiro caso, estão doenças granulomatosas, como sarcoidose, tuberculose, paracoccidioidomicose e outras como bronquiectasias, insuficiência cardíaca crônica e linfangioliomiomatose. Na combinação de doenças destaca-se em nosso meio a associação de tuberculose residual com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outras combinações comuns envolvem afecções pleurais com asma e/ou DPOC. O achado de DVC pode levar à reconsideração do diagnóstico clínico ou ajudar a explicar dispneia. Em uma pessoa que tosse cronicamente, por exemplo, deve-se considerar o diagnóstico de bronquiectasias. Em DPOC, pode indicar o desenvolvimento de

congestão pulmonar por insuficiência cardíaca crônica associada.

Distúrbio ventilatório inespecífico

Tradicionalmente, os distúrbios ventilatórios têm sido classificados em obstrutivos, restritivos, ou uma combinação de ambos. A redução da CV(F) na ausência de obstrução ao fluxo respiratório (relação VEF1/CVF preservada) é utilizada para inferir a existência de distúrbio ventilatório restritivo, mas o diagnóstico de um processo restritivo não pode ser feito com confiança, a menos que haja evidência de uma CPT reduzida.

Em um estudo recente, demonstrou-se que em 42% dos casos tidos como restritivos pela espirometria, a CPT não estava reduzida.[11] Esses distúrbios devem ser chamados de "inespecíficos".[12] Por outro lado, a CPT raramente é reduzida em casos com CV na faixa prevista. Distúrbio ventilatório inespecífico (DVI) foi comumente associado a diagnóstico clínico de doença obstrutiva e obesidade. A obesidade é um fator que pode causar confusão nesses casos por impedir o aumento da CPT na existência de obstrução (pelo peso da caixa torácica), reduzir potencialmente a CV(F) e, por outro lado, se associar a maior frequência à limitação ao fluxo aéreo.[13,14] Na asma, o padrão pseudorrestritivo é comum por broncoconstrição com fechamento completo de vias respiratórias e aprisionamento de ar.

Portanto, se houver aparente distúrbio restritivo, pela espirometria, e na falta de medida da CPT, o laudo de DVI será preferível se todos os itens seguintes estiverem presentes:

- Ausência de dados indicativos de doença restritiva (especialmente intersticiais), ou se a suspeita clínica for de asma ou DPOC
- CV maior que 50% do previsto (abaixo disto, sugere DVR)
- CV(F) após broncodilatador ainda reduzida (a normalização após broncodilatador exclui DVR)
- Relação FEF25-75%/CVF não elevada (menor que 150% do previsto)
- Capacidade de difusão normal (ver adiante). Neste contexto, se a medida da difusão estiver reduzida, provavelmente se tratará de doença intersticial.

Classificação de gravidade dos distúrbios ventilatórios

Em recente publicação, uma análise considerou desfechos relevantes como qualidade de vida, admissões hospitalares e mortalidade para propor a classificação de gravidade dos distúrbios ventilatórios[15] (Tabela 202.1).

Prova broncodilatadora

Embora seja etapa opcional do exame espirométrico, quando um paciente é submetido pela primeira vez ao teste, a realização da prova broncodilatadora é altamente recomendável, sendo praticamente obrigatória na suspeita ou existência de DVO.[16] As utilidades da prova broncodilatadora estão dispostas a seguir:

- Na existência de resposta considerada significativa justifica-se um tratamento mais eficiente com broncodilatadores e possivelmente com corticoides
- A melhora pode ser mostrada ao paciente, aumentando-se a adesão deste ao tratamento
- A reversão completa de um distúrbio obstrutivo confirma o diagnóstico de asma brônquica
- A variação significativa nos casos em que a espirometria basal apresenta valores dentro dos padrões da normalidade é indicativa de distúrbio obstrutivo (asma brônquica)
- Avaliação da tolerância do paciente à medicação, inclusive "desmistificando" os preconceitos relativos ao broncodilatador perante o paciente
- Ainda nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o estadiamento da doença é feito com base no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador (o qual se correlaciona com o prognóstico)
- Avaliação da eficácia comparativa e duração do efeito de diversos broncodilatadores
- Possibilidade de reclassificação potencial de um distúrbio ventilatório inicialmente considerado como restritivo ou inespecífico em um distúrbio obstrutivo.

A prova broncodilatadora habitualmente é realizada com 400 mg de salbutamol ou fenoterol (substâncias beta-2-

adrenérgicas), aplicados por via inalatória, preferivelmente por câmara de expansão. O teste é realizado 15 min após a administração da substância. Essa dose resulta em melhora máxima ou próxima desta, sendo aplicada tanto em adultos como em crianças.[17,18] Os testes devem preencher os critérios de aceitação e reprodutibilidade preconizados.[2]

Tabela 202.1 Classificação de gravidade dos distúrbios obstrutivos (VEF1%) e restritivos (CVF%).

Tipo	Obstrução (VEF1%)	Restrição (CVF%)
Leve	≥ 60 a 80	> 65
Moderado	41 a 59	51 a 65
Acentuado	≤ 40	≤ 50

*A resposta absoluta na ausência de obstrução varia com o tamanho do indivíduo. O critério percentual neste caso deve ser usado isoladamente. Bd = broncodilatador; CI = capacidade inspiratória; CV = capacidade vital.

Vários testes e parâmetros são utilizados para avaliar a resposta ao broncodilatador. Os parâmetros clássicos utilizados mundialmente continuam sendo o VEF1 e a CVF, nos quais a variação é considerada significativa por meios estatísticos, com correlação clínica discutível. Estudos recentes demonstraram que outros parâmetros, obtidos da manobra lenta (CV e capacidade inspiratória – CI), apresentam melhor correlação com a capacidade de exercício após broncodilatador em pacientes com DPOC. Isto provavelmente porque refletem um esvaziamento pulmonar mais completo.[19,20] A resposta ao broncodilatador deve ser aferida com base nos parâmetros: VEF1 (variações de fluxo), CVF, CV e CI (variações de volume) (Tabela 202.2).

Testes de provocação brônquica

Esses testes medem a resposta das vias respiratórias quando expostas a agentes farmacológicos inalatórios que causam broncospasmo, como metacolina, carbacol e histamina. Uma resposta broncoconstritora limitada é esperada em qualquer pessoa hígida, mas em um paciente asmático essa resposta é exagerada, sendo indicativa de hiper-responsividade das vias respiratórias. A hiper-responsividade também pode ocorrer em pacientes com quadro de infecção respiratória, rinite alérgica e em tabagistas assintomáticos.

O exame consiste na inalação de concentrações crescentes do fármaco broncoconstritor e é considerado positivo quando a queda do VEF1 alcança 20% do valor inicial – a variável principal é a dose cumulativa da substância que levou a esse decréscimo funcional (PD20). Uma alternativa é o teste de provocação brônquica por esforço, para o diagnóstico de asma por exercício. Cabe salientar que, caso no exame inicial já seja detectada obstrução das vias respiratórias, não é realizada provocação brônquica, e sim administração de broncodilatador.

O teste de provocação brônquica é útil para o diagnóstico de asma, principalmente nos pacientes com história clínica compatível, mas com exame e espirometria normais no momento da avaliação médica. O teste tem alto valor preditivo negativo, ou seja, a ausência de queda significativa do VEF1 praticamente exclui a hipótese de asma.[21] A broncoprovocação também pode ser valiosa para o esclarecimento dos casos de tosse crônica de etiologia inaparente, em que a hiper-reatividade brônquica é causa frequente.

Tabela 202.2 Critérios de resposta a broncodilatador para capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), com base nos dados obtidos em pacientes normais e portadores de distúrbios obstrutivos.

Distúrbio obstrutivo					
	Ausente			*Presente*	
Tipo de variação	*VEF1 (%)*	*VEF1 (%)*	*CVF*	*CV*	*CI*
Variação absoluta (L, pós – pré-Bd)	*	≥ 0,2	≥ 0,2	≥ 0,25	≥ 0,3

Variação percentual em relação ao previsto (pós – pré-Bd/previsto)	≥ 10	> 7	> 6	> 7	> 12

Medida dos volumes pulmonares estáticos

Os volumes pulmonares são estabelecidos por manobras que prescindem das condições vigentes do fluxo respiratório – embora muitos determinantes dos volumes pulmonares tenham origens dinâmicas, isto é, sejam influenciados pela habilidade pulmonar em se esvaziar adequadamente. Como visto, alguns volumes e capacidades podem ser obtidos pela espirometria, principalmente a partir das manobras lentas: volume corrente, volume de reserva inspiratório (VRI), volume de reserva expiratório (VRE), CV e CI (ver Figura 202.1). Entretanto, o VR não pode, por definição, ser determinado diretamente. As diferentes técnicas de medida dos volumes pulmonares possibilitam que os volumes que incorporam o VR sejam estimados (capacidade residual funcional e CPT).

Essas medidas podem acrescentar importantes informações à espirometria:

- Podem possibilitar a identificação correta de componente ventilatório restritivo. Por exemplo, no DVO pela espirometria, a CVF pode estar reduzida devido ao aumento do VR perante uma CPT inalterada; por outro lado, a existência de DVO e CPT inalterada, ou diminuída, caracteriza o DVC (ver Figura 202.3)
- Caracterização da hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento respiratório
- Correção volumétrica da mensuração da capacidade de difusão pulmonar
- Determinação da resposta a intervenções terapêuticas clínicas (broncodilatadores, por exemplo) ou cirúrgicas (cirurgia redutora de volume pulmonar)
- Avaliação da disfunção e incapacidade.

Existem, basicamente, três tipos de testes:

- Testes que exploram as relações inversas entre volume e pressão (pletismografia corporal)
- Testes que estimam o volume de ar intratorácico a partir da diluição de gases inertes (*i. e.*, aqueles que não são absorvidos nem produzidos pelo organismo)
- Técnicas radiográficas.

A maior vantagem da pletismografia corporal é de que todo ar intratorácico é realmente medido – embora se considere como "volume pulmonar" qualquer coleção respiratória intratorácica, isto é, essa técnica pode superestimar a CPT na existência de pneumotórax ou grandes hérnias diafragmáticas. Em contraste, as medidas por diluição assumem que todas as vias respiratórias comunicam-se entre si. Algumas condições obstrutivas com baixa CVF estão associadas a extensas áreas mal ventiladas ou não ventiladas; nessas circunstâncias, as técnicas de diluição tendem a subestimar os volumes pulmonares. Tal diferença pode ser útil clinicamente nos pacientes com doença bolhosa sem enfisema difuso: uma diferença de capacidade residual funcional entre as técnicas maior do que 1 ℓ (maior na pletismografia) sugere que as bolhas ocupam grande espaço e a conduta cirúrgica seria provavelmente bem indicada.[22]

Interpretação das modificações nos volumes pulmonares estáticos (Figura 202.6)

Hiperinsuflação

É caracterizada por CPT maior que 120% do previsto, geralmente com aumento concomitante da capacidade residual funcional (maior que 130%), do VR (maior que 140%) e das relações capacidade residual funcional/CPT (maior que 0,55) e VR/CPT (maior que 0,4).

Alçaponamento respiratório

Caracteriza-se por VR maior que 140% do previsto e relação VR/CPT maior que 0,4, na existência de DVO.

Restrição

É caracterizada por CPT menor que 80% do previsto, geralmente com capacidade residual funcional e VR menos reduzidos ou mesmo próximos da normalidade (70 a 130% e 60 a 140%, respectivamente), ou seja, as relações capacidade residual funcional/CPT e VR/CPT podem até aumentar.

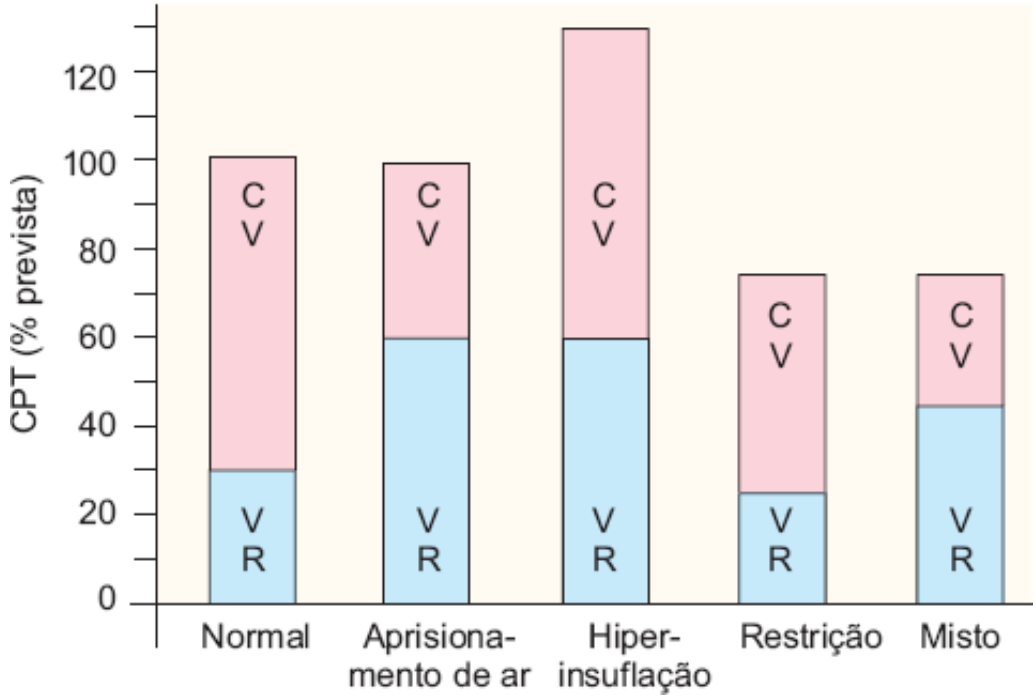

Figura 202.6 Interpretação das modificações nos volumes pulmonares estáticos.[2] CPT = capacidade pulmonar total; CV = capacidade vital; VR = volume residual.

Interpretação na capacidade vital forçada reduzida

- Na ocorrência de DVO pela espirometria, CPT menor que 90%, com VR maior que 140% do previsto e relação VR/CPT maior que 0,4 sugere DVC
- Na ausência de sinais de DVO pela espirometria, CPT menor que 80% sugere DVR. Se a CPT for maior ou igual a 80% e a VR for maior que 130%, é possível o diagnóstico de DVO; caso contrário, as alterações seriam mais bem classificadas como DVI.

Medida da capacidade de difusão pulmonar

A troca difusiva dos gases respiratórios depende das pressões alveolares e capilares de O_2 e CO_2, da existência de ampla interface de contato alveolocapilar, do volume e fluxo sanguíneos e da afinidade da hemoglobina pelo O_2. Logo, variações ventilatórias, hemodinâmicas, da relação ventilação/perfusão e hematológicas poderão afetar as medidas de capacidade de difusão pulmonar. Portanto, a denominação "fator de transferência" parece bem mais adequada do que "capacidade de difusão" (DL_{CO}).[23]

Todas as técnicas de medidas da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}) utilizam um gás cuja taxa de transferência pulmonar é limitada fundamentalmente pela difusão, o monóxido de carbono (CO). O procedimento mais utilizado é o de respiração única com analisadores de resposta rápida: após a expiração até o VR, o paciente inala profundamente um volume de gás teste (0,3% CO), sustentando a respiração com a glote aberta por 10 s. Os sistemas modernos medem a diferença entre a curva padrão de calibração e aquela obtida pela amostragem do gás alveolar expirado: a diferença entre ambas reflete a DL_{CO}.

Trata-se de teste funcional respiratório de ampla aplicabilidade, provavelmente inferior apenas à espirometria e à gasometria arterial:

- Como diversos fatores podem afetar a DL_{CO}, esta, embora bastante inespecífica, é particularmente sensível ao acometimento, mesmo incipiente, da área funcional de troca gasosa pulmonar. Quando combinada à espirometria, pode ser particularmente útil
- A DL_{CO} tem papel central na avaliação de gravidade, prognóstico e resposta terapêutica nas doenças intersticiais

pulmonares. Na avaliação pré-operatória, a DL_{CO}, junto com a espirometria, é o teste de repouso com maior poder preditivo para complicações

- Em determinadas circunstâncias clínicas, a redução da DL_{CO} pode ser de valia para a separação entre enfisema pulmonar (DL_{CO} baixa) e asma brônquica persistente com obstrução fixa (DL_{CO} normal ou aumentada)
- Avaliação da disfunção e incapacidade, no contexto ocupacional.

Teste de exercício cardiopulmonar (ergoespirometria)

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP ou ergoespirometria) adiciona ao eletrocardiograma o registro da frequência cardíaca, a mensuração direta do volume de ar ventilado (habitualmente o expirado) e as respectivas frações expiradas de oxigênio e dióxido de carbono (FeO_2 e $FeCO_2$). Essas medidas primárias são integradas em tempo real por tecnologia digital, possibilitando a obtenção de diversas outras variáveis de interesse clínico.[24]

A aparelhagem mínima necessária para a realização do TECP apresenta-se comercialmente disponível na forma de sistemas metabólicos integrados ou "carros metabólicos". Esses sistemas caracterizam-se por apresentar um pacote de *hardware* e *software* dedicados ao teste, os quais medem e integram continuamente os diversos sinais por tecnologia microprocessada.

Principais indicações do teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar é indicado nos casos a seguir:

- O TECP deve ser entendido como um direcionador precoce da linha de investigação da dispneia crônica de origem indeterminada. O teste deve ser a alternativa imediatamente posterior à avaliação clínica, radiográfica, espirométrica e eletrocardiográfica de repouso. É útil para: (1) diferenciar dispneia de origem cardiovascular de dispneia de etiologia pulmonar; (2) identificar componente circulatório insuspeito; (3) apontar componente psicogênico ou comportamental. O TECP parece não possibilitar uma diferenciação segura entre a limitação circulatória e a periférica (descondicionamento)
- Diversos estudos demonstraram que o TECP pode ser útil para determinar a necessidade e os efeitos de diversos medicamentos com atividade nos sistemas cardiovascular e/ou respiratório
- A tolerância ao exercício dinâmico é um fator prognóstico bem estabelecido na insuficiência cardíaca crônica. O consumo de oxigênio no exercício máximo (VO_2 máx) tem sido largamente utilizado como parâmetro central para a indicação de transplante cardíaco (Tx)
- Diversos estudos demonstraram que parâmetros derivados do TECP, particularmente o VO_2 máx, constituem-se em previsores importantes de morbidade e mortalidade pós-operatórios na toracotomia com ressecção. O TECP não deve ser rotineiramente realizado em pacientes com risco funcional baixo (p. ex., VEF1 e/ou DL_{CO} maior que 60% ou, principalmente, maior que 80% do previsto); nesses pacientes, não existem evidências de que o TECP traga informações adicionais de suma importância. Vários pontos de corte do VO_2 máx foram sugeridos como indicadores de risco cirúrgico aumentado e/ou baixa capacidade funcional pós-operatória: menor que 10 mℓ/min/kg, menor que 15 mℓ/min/kg, menor que 50% do previsto ou menor que 60% do previsto
- O teste de exercício incremental pré-reabilitação cardíaca ou pulmonar pode ser especialmente adequado para guiar a intensidade de treinamento, a qual se baseia na frequência cardíaca, carga ou intensidade de sintomas
- Na avaliação ocupacional de disfunção e incapacidade, a indicação precípua do TECP envolve as situações nas quais a avaliação de repouso é inconclusiva ou há discordância entre as queixas clínicas e os testes de repouso, incluindo as alterações radiológicas.

Capítulo 203

Asma Brônquica

Thulio Marquez Cunha

Introdução

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, associada à hiper-responsividade brônquica. Clinicamente é caracterizada por episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, geralmente mais comuns pela manhã e à noite. Esses sintomas são causados pela obstrução ao fluxo aéreo, que é variável e reversível, espontaneamente ou com tratamento.[1,2]

A asma afeta tanto crianças quanto adultos, independente da faixa etária. Acomete atualmente cerca de 300 milhões de pacientes no mundo, e cerca de 20 milhões no Brasil.[1,2] As taxas de internações reduziram cerca de 50% nos últimos 10 anos, devido, principalmente, ao uso correto dos corticoides inalatórios. A mortalidade atual no Brasil está em torno de 0,85 a 1,72/100.000 habitantes. Os custos com o tratamento são elevados, sendo significativamente maiores em pacientes não controlados.[1,2]

Fisiopatologia

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, mediada principalmente pelos mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Fatores desencadeantes e irritantes, como ácaros, mofo, odores fortes, mudança de temperatura e exercício físico, atuam principalmente nas células do epitélio respiratório e nos mastócitos. Essas células, além da inflamação crônica, desencadeiam a principal manifestação clinicofuncional da doença – hiper-responsividade brônquica com consequente obstrução das vias aéreas. Os principais fatores responsáveis pelo estreitamento das vias aéreas são a contração do músculo liso brônquico, o edema da mucosa do epitélio respiratório e a hipersecreção de muco.[1,2]

Inicialmente, a obstrução das vias aéreas é totalmente reversível. Com o passar do tempo, se o adequado controle da doença não é alcançado, inicia-se um processo de remodelamento das vias aéreas, processo que acontece por três mecanismos principais: hiperplasia e hipertrofia da camada muscular do epitélio respiratório e das glândulas mucosas; deposição de colágeno e destruição de fibras elásticas. Suas consequências são a redução do calibre e da distensibilidade das vias aéreas e aumento da resistência ao fluxo aéreo, que contribuem em última instância para perda acelerada da função pulmonar.[1,2]

Diagnóstico

O diagnóstico da asma é realizado pela identificação de um quadro clínico compatível associado à demonstração de obstrução e/ou hiper-responsividade brônquica (HRB).

Quadro clínico

O quadro clínico típico da asma é composto por crises repetidas de broncospasmo caracterizadas por dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico, principalmente à noite ou pela manhã. Esses sintomas são variáveis e geralmente desencadeados por alergênios ou irritantes. Outra característica marcante é a melhora sintomática espontânea ou com uso de medicamentos. O achado de sibilos no exame físico indica obstrução ao fluxo aéreo, embora esses achados possam não ser encontrados em todos os pacientes. Geralmente, a asma tem picos de incidência nos extremos etários, mas pode se iniciar em qualquer idade.[3]

Importante ressaltar que, como a asma é uma doença atópica, é comum a associação com rinossinusite crônica, principalmente a alérgica, dermatite atópica e mesmo conjuntivite alérgica. Além disso, frequentemente se observa a ocorrência de refluxo gastresofágico, que também contribui para desencadear os sintomas da doença.

Exames complementares

Espirometria[4]

A espirometria auxilia o diagnóstico, documenta a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e serve para monitorar a evolução da doença e suas alterações decorrentes do tratamento.

O diagnóstico de asma pode ser realizado pela demonstração de obstrução das vias aéreas e/ou resposta significativa ao broncodilatador, podendo ser observada reversão completa ou parcial da obstrução. A obstrução ao fluxo aéreo é determinada pela redução da relação VEF_1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada), e a gravidade da obstrução é quantificada pela redução VEF_1 em relação ao seu previsto. A resposta ao broncodilatador é observada quando há aumento de 200 mℓ e 12% do VEF_1 em relação ao valor pré-broncodilatador, ou um aumento de 200 mℓ de seu valor pré-broncodilatador e 7% do valor previsto.

É interessante notar que uma espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma. Nesse caso, se houver suspeita diagnóstica, outros exames poderão demonstrar HRB.

Testes de broncoprovocação[4]

Teste utilizado para demonstração de HRB. É útil especialmente quando o paciente apresenta espirometria normal ou sem resposta broncodilatadora significativa. Nesse exame, é realizada espirometria basal e exames seriados após inalação de concentrações progressivas de substâncias broncoconstritoras (metacolina, carbacol e histamina). Caso observe-se queda de pelo menos 20% do VEF_1 em relação aos valores basais, demonstra-se a HRB.

Tosse crônica e dispneia, espirometria normal e teste de broncoprovocação negativo praticamente excluem diagnóstico de asma. Além disso, é importante ressaltar que a HRB não é exclusiva da asma e pode ser encontrada em outras doenças obstrutivas e na rinite alérgica.

Broncospasmo induzido por exercício[4]

Outra maneira de detectar o HRB é por meio da demonstração de broncospasmo induzido por exercício (BIE). Semelhante ao teste de broncoprovocação, mede-se o VEF_1 basal; em seguida, o paciente é submetido a um exercício de alta intensidade em ambiente frio e seco. Mede-se, então, o VEF_1 5, 10, 15, 20 e 30 min após o término do exercício. Caso se observe queda no VEF_1 de 20% em relação ao valor basal, em qualquer momento demonstra-se existência de BIE e, consequentemente, HRB.

Tabela 203.1 Avaliação do controle da asma e dos riscos futuros.

	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	
Parâmetros	**Todos os parâmetros abaixo**	**1 ou 2 dos parâmetros abaixo**	**Asma não controlada**
Sintomas diurnos	≤ 2/semana	≥ 3/semana	≥ 3 dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	≤ 2/semana	≥ 3/semana	
Função pulmonar (PFE e	Normal	≤ 80% do predito ou do	

VEF_1)		melhor prévio	
Avaliação de riscos futuros			
Mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, admissão prévia em UTI, baixo VEF1, exposição à fumaça do tabaco e necessidade de usar altas doses de medicação			

PFE = pico de fluxo expiratório; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo. (Adaptada de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.)[2]

Variabilidade do pico de fluxo expiratório[4]

Consiste na realização de medidas matinais e vespertinas do pico de fluxo expiratório (PFE) por 2 semanas. A diferença entre os valores matinais e vespertinos é dividida pelo maior valor obtido, e expressa em percentual. Variações maiores que 20% são consideradas positivas para HRB. É uma maneira mais simples, porém menos acurada de diagnosticar limitação ao fluxo aéreo na asma.

Resposta ao corticoide oral

Em pacientes com suspeita diagnóstica, com espirometria normal ou que não tenham resposta significativa ao broncodilatador, pode-se demonstrar reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo após teste terapêutico com corticoide oral. É prescrita para o paciente prednisona de 30 a 40 mg/dia e repete-se a espirometria após 2 a 3 semanas. Após este período, se houver aumento significativo principalmente do VEF_1 em relação ao exame basal, demonstra-se HRB.[1,2]

Classificação

Até recentemente a asma era classificada em intermitente e persistente, leve, moderada ou grave.[5] Esta antiga classificação levava em consideração, além da alteração da prova de função pulmonar, a intensidade dos sintomas diários e noturnos apresentados pelos pacientes, o número de exacerbações, a quantidade de medicações de resgate utilizadas e as limitações para atividades da vida diária. A grande limitação era o fato de, com o início do tratamento, haver melhora dos sintomas, provocando confusão na reavaliação destes pacientes.

Atualmente, preconiza-se a avaliação da asma quanto ao controle da doença (Tabela 203.1).[1,2] São considerados para esta avaliação os sintomas e as limitações em relação às últimas 4 semanas. São avaliados os sintomas, a necessidade de medicação de alívio, a limitação de atividades físicas e a limitação ao fluxo aéreo.

Atualmente, há três instrumentos validados para língua portuguesa para auxílio do clínico no monitoramento do controle da doença:

- *Asthma control questionnaire* (ACQ):[6] é composto por sete perguntas, cinco envolvendo sinais e sintomas, uma referindo-se ao uso de medicação de resgate, e uma avaliando o VEF_1 predito pré-broncodilatador. As seis primeiras são objetivas, autoaplicáveis e autoexplicativas e respondidas pelo paciente e a última completada pelo médico. A pontuação varia de zero (asma bem controlada) a 6 (asma extremamente mal controlada)
- *Asthma control test* (ACT):[7] é composto por cinco perguntas, avaliando sinais, sintomas e uso de medicação de resgate nas últimas 4 semanas, preenchidas pelos pacientes. Cada questão apresenta escala de resposta que varia de 1 a 5, e que resulta em um escore total entre 5 e 25 pontos. Uma pontuação menor que 20 significa asma não controlada; entre 20 e 24 indica um controle adequado; e 25 significa o controle total ou a remissão clínica dos sintomas da asma
- *Asthma control scoring system* (ACSS):[8] é composto por três domínios preenchidos inteiramente pelo profissional: clínico, fisiológico e inflamatório. Esses itens são pontuados em porcentagem, produzindo um escore total de 0 a 100%. 100% indica controle total da asma; 80 a 99% controle adequado; 60 a 79% controle pobre; 40 a 59% controle muito pobre; e < 40% indica ausência de controle da asma.

Quanto à gravidade, atualmente leva-se em consideração a quantidade necessária de medicamento para alcançar seu controle:[1,2]

- Asma leve: necessário apenas etapa 2 de tratamento para seu controle completo

- Asma moderada: necessário intensidade intermediária de medicamentos (etapa 3) para seu controle
- Asma grave: necessita de alta intensidade de tratamento (etapas 4 e 5).

Asma de difícil controle

Asma de difícil controle é definida como a falta de controle da doença, quando são usadas as doses máximas recomendadas dos fármacos inalatórios prescritos, o que acomete cerca de 5% dos asmáticos.[9]

Para sua definição, é necessário identificar pelo menos um critério maior e dois menores (Tabela 203.2), com rigoroso acompanhamento e avaliação clinicofuncional por um período mínimo de 6 meses, a exclusão de outros diagnósticos, a avaliação e o tratamento de fatores agravantes e garantir que haja boa adesão ao tratamento.[10]

Pacientes com asma de difícil controle têm grande número de internações, piora significativa da qualidade de vida e maiores custos relacionados com o tratamento da doença.[11]

Tratamento

Atualmente existem duas metas principais em relação ao manejo da asma:[1,2] o controle atual e a redução de riscos futuros. Por controle atual entendem-se ações para: reduzir os sintomas e a necessidade de uso de medicações de resgate; manter as atividades da vida diária normais, incluindo exercícios físicos; e manter a função pulmonar normal ou próximo do normal. Em relação à prevenção de riscos futuros, deve-se prevenir exacerbações, otimizar o tratamento a fim de impedir instabilidade ou piora do controle da doença, evitar perda de função pulmonar e minimizar os efeitos colaterais das medicações.

Educação em saúde

O paciente deve entender sua doença e os sintomas relacionados com ela, além de saber reconhecer situações de risco e o que fazer nelas, como é feito o tratamento, as consequências de tratar ou não tratar corretamente, como utilizar os dispositivos inalatórios, os possíveis efeitos colaterais das medicações e como minimizá-los.

Tabela 203.2 Critérios para asma de difícil controle.

Critérios maiores	Altas doses de corticoide inalatório (mcg/dia): • Adultos: beclometasona > 2.000, budesonida > 1.600 e fluticasona > 1.000 • Crianças: beclometasona ou budesonida > 800 e fluticasona > 400
	Corticoides orais ≥ 50% dos dias do ano
Critérios menores	Necessidade de outro medicamento diário além dos corticoides inalatórios: LABA, antagonistas dos leucotrienos ou teofilina
	Necessidade diária ou quase diária de beta-2 agonistas de curta duração
	Obstrução persistente do fluxo aéreo: VEF1 < 80% previsto ou variação diurna do PFE > 20%
	Uma ou mais exacerbações com necessidade de visita ao pronto-socorro por ano
	Três ou mais cursos de corticosteroide oral por ano
	Piora rápida após redução de pelo menos 25% da dose de corticosteroides orais ou inalatórios
	História anterior de exacerbação de asma quase fatal

LABA = broncodilatador beta-2 agonista de longa duração; PFE = pico de fluxo expiratório; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo. (Adaptada de IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma.)[5]

Para isso, uma estreita relação médico-paciente é fundamental. Outra estratégia eficiente é o estabelecimento de

plano de ação escrito e personalizado, que auxilia no automanejo da asma, que sabidamente reduz a morbidade tanto em adultos quanto em crianças.[1,2] O plano de ação[12] deve incluir a especificação do tratamento de manutenção, como monitorar o controle da asma, orientações de como alterar o esquema terapêutico e em quais situações, como reconhecer precocemente uma exacerbação, como tratar no domicílio crises leves, e quando procurar o médico ou um serviço de emergência.

Higiene ambiental e controle dos fatores de risco

A identificação dos fatores desencadeantes da doença e a redução dessa exposição são fundamentais para o adequado controle da asma.[13,14]

Algumas medidas simples são importantes para facilitar o controle da doença:

- Evitar carpetes, tapetes e cortinas na casa, ou se não for possível, fazer sua higienização adequada e frequente
- Evitar limpar a casa com vassouras, sendo preferível o uso de panos úmidos
- Encapar colchões e travesseiros com capas de silicone
- Evitar animais domésticos, especialmente gatos e cachorros
- Evitar uso de medicamentos sabidamente causadores de sintomas, especialmente betabloqueadores e anti-inflamatórios não esteroidais (principalmente AAS)
- Evitar exposição a fumaças (em especial do cigarro) e ambientes poluídos
- Combater mofo no ambiente
- Tratar adequadamente rinossinusite crônica e doença do refluxo gastresofágico.

Tratamento farmacológico

A principal substância responsável pelo controle da asma é o corticoide inalatório. A associação de outros fármacos, porém, é frequentemente necessária para o adequado controle da doença. Atualmente o tratamento é dividido em cinco etapas de acordo com o controle momentâneo da doença (Tabela 203.3).[2] As etapas devem ser aumentadas ou reduzidas de acordo com o nível de controle obtido (Tabela 203.4).[2] Reduções nas etapas de tratamento devem ser realizadas idealmente após pelo menos 3 meses de controle da doença.

A etapa 1 consiste no uso apenas de broncodilatadores de curta duração (beta-2 agonistas e/ou anticolinérgicos) de resgate[1,2,15] e é indicada para aqueles pacientes que têm sintomas esporádicos, estando entre os episódios, assintomáticos e com função pulmonar normal.

A partir da etapa 2, o uso dos corticoides inalatórios passa a ser regra para obtenção do controle da doença.[1,2,16] Na etapa 3, preferencialmente deve-se associar um beta-2 agonista de longa duração ao corticoide inalatório.[1,2,17] Caso não se consiga controle adequado, a próxima etapa é o aumento da dose do corticoide inalatório ou associação de antileucotrienos ou metilxantinas ao esquema anterior.[1,2] A etapa 5 é especialmente direcionada para os pacientes com asma de difícil controle (ver Tabela 203.2). Consiste na associação de corticoides orais e terapia anti-IgE (omalizumabe) para aqueles pacientes que tenham IgE aumentada.[1,2,18,19]

Prevenção de riscos futuros

A prevenção de riscos futuros consiste em evitar situações que ocasionem mudanças irreversíveis na história natural da doença. Quatro são as principais ações relacionadas:

- Prevenção da instabilidade funcional: o controle adequado e persistente reduz a chance de descontrole futuro, o número de idas à emergência e o risco de exacerbações[20]

Tabela 203.3 Etapas do tratamento da asma.

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Educação ambiental				
BD curta ação, se	BD curta ação, se necessário			

necessário				
–	**Selecione uma**	**Selecione uma**	**Selecione uma**	**Adicionar em relação à etapa 4**
Escolha	Dose baixa CI	Dose baixa CI + LABA	Dose média/alta CI + LABA	Corticoide oral (menor dose possível)
Outras opções	Antileucotrieno	Dose média/alta CI	Dose média/alta CI + LABA + antileucotrieno	
	–	Dose baixa CI + metilxantina	Dose média/alta CI + LABA + metilxantina	Anti-IgE (omalizumabe)

BD = broncodilatador; CI = corticoide inalatório; LABA = beta-2 agonista de longa duração. (Adaptada de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.)[2]

Tabela 203.4 Manejo da asma com base no nível de controle.

Nível de controle		Conduta
Controlada		Manter o tratamento e encontrar a menor dose suficiente para o controle
Parcialmente controlada		Considerar o aumento de uma etapa para obter o controle
Não controlada		Aumentar etapas até atingir o controle
Exacerbada		Tratar como exacerbação

Adaptada de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.[2]

- Prevenção de exacerbações: exacerbações aumentam a necessidade de idas à emergência, o risco de desfechos fatais, estão relacionadas com a perda mais acelerada de função pulmonar, além de serem importante causa de ansiedade para os pacientes e seus familiares[1,2]
- Evitar perda de função pulmonar: alterações, sobretudo do VEF_1, estão relacionadas com risco de exacerbações. Além disso, a obstrução de vias aéreas sem resposta ao broncodilatador está relacionada com a perda de função pulmonar mais acelerada[1,2]
- Reduzir os efeitos colaterais do tratamento: uma vez estabelecido o controle da doença, a principal preocupação passa a ser direcionada aos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados, principalmente corticoides inalatórios e broncodilatadores de longa duração. O uso correto das medicações, bem como o uso da menor dose necessária auxiliam na prevenção dos efeitos adversos.[1,2]

Crise de asma

Crises ou exacerbações da asma são caracterizadas pela piora dos sintomas (tosse, dispneia, broncospasmo, dor torácica), que não melhoram significativamente com doses de medicações de resgate habituais. Estão relacionadas com grande morbidade e risco aumentado de óbito.[1,2] As principais causas são infecções de vias aéreas superiores e exposição a alergênios ambientais ou substâncias, em especial betabloqueadores e anti-inflamatórios não esteroidais.[1,2]

Tabela 203.5 Classificação da gravidade da crise de asma.

Achados	Gravidade das exacerbações		
	Leve/moderada	Grave	Muito grave

Ectoscopia	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese, exaustão
Estado mental	Normal	Normal/agitação	Agitação, confusão, torpor
Dispneia	Ausente/leve	Moderada	Intensa
Fala	Frases completas	Frases incompletas	Frases curtas/monossilábicas
Musculatura acessória	Retrações leves/ausentes	Retrações acentuadas	Retrações acentuadas
Sibilância	Ausentes, localizadas ou difusas	Ausentes, localizadas ou difusas	Ausentes, localizadas ou difusas
FR, ciclos/min	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
FC, bpm	< 110	> 110	> 140 ou < 70
PFE, % previsto	> 50	30 a 50	< 30
SpO2, %	> 95	91 a 95	< 90
PaO2, mmHg	Normal	> 60	< 60
PaCO2, mmHg	< 40	< 45	> 45

FR = frequência respiratória; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; PFE = pico de fluxo expiratório; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; $PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico. (Adaptada de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma.)[2]

Avaliação inicial e classificação da gravidade

Como em todo atendimento emergencial, inicialmente deve ser realizada uma avaliação rápida e objetiva com o intuito de avaliar a gravidade da crise (Tabela 203.5). Devem ser realizadas neste momento a medida do PFE e a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) por oxímetro.[1,2]

Tratamento inicial

Inicialmente devem ser realizados três ciclos de inalações com beta-2 agonista de curta duração (salbutamol, fenoterol, terbutalina) associado ou não ao anticolinérgico de curta duração (ipratrópio), com 10 a 30 min de intervalo entre os ciclos.[1,2,21] Além disso, deve ser oferecida suplementação de oxigênio de modo a manter uma SpO_2 > 90 a 92%. Pacientes com crises classificadas como muito graves devem ser encaminhados para unidades de tratamento intensivo para suporte ventilatório adequado.[1,2]

As doses de broncodilatadores de curta duração em geral utilizadas são:

- Salbutamol *spray*: 2 a 8 jatos de 100 mcg a cada 10 a 30 min
- Salbutamol gotas: 10 a 20 gotas a cada 10 a 30 min (3 a 4 mℓ de solução com soro fisiológico com fluxo aéreo de 6 a 8 ℓ/min)
- Fenoterol *spray*: 2 a 8 jatos de 100 mcg a cada 10 a 30 min
- Fenoterol gotas: 10 a 20 gotas a cada 10 a 30 min (3 a 4 mℓ de solução com soro fisiológico com fluxo aéreo de 6 a 8 ℓ/min)
- Terbutalina gotas: 5 a 10 gotas a cada 10 a 30 min (3 a 4 mℓ de solução com soro fisiológico com fluxo aéreo de 6 a 8 ℓ/min)
- Ipratrópio *spray*: 2 a 8 jatos de 20 mcg a cada 10 a 30 min
- Ipratrópio gotas: 20 a 40 gotas a cada 10 a 30 min (3 a 4 mℓ de solução com soro fisiológico com fluxo aéreo de 6 a 8 ℓ/min).

Avaliação da resposta ao tratamento inicial

Após 30 min e os três ciclos de broncodilatadores de curta duração, os pacientes devem ser reavaliados quanto à resposta inicial. São considerados nesta avaliação os sinais e sintomas e o PFE.[1,2]

Em qualquer momento se o paciente apresentar piora do quadro, evoluindo para uma crise muito grave, deve imediatamente ser encaminhado para cuidados intensivos e um suporte ventilatório adequado deve ser garantido.

Pacientes que apresentarem boa resposta, com melhora significativa dos sintomas e PFE acima de 70% do predito, podem receber alta hospitalar e continuar seu tratamento no domicílio com orientações adequadas.

Os pacientes com melhora parcial (PFE entre 50 e 70%) ou pequena (PFE entre 35 e 50%) devem ser mantidos em observação e seu tratamento otimizado.

Segunda etapa do tratamento

Os pacientes que não apresentaram melhora significativa devem receber tratamento adicional e permanecerem por um período mínimo de 4 h em observação no pronto-socorro.[1,2]

Nesse momento deve ser realizado o corticoide sistêmico, preferencialmente a prednisona ou prednisolona (40 a 60 mg) por via oral. Naqueles pacientes em franca insuficiência respiratória ou sem condições de receber medicações por via oral devem ser tratados com hidrocortisona (2 a 3 mg/kg – 4/4 h) ou metilprednisolona (60 a 125 mg – 6/6 h) por via intravenosa.[22] Mantém-se ainda o uso dos broncodilatadores de curta duração a cada 30 a 60 min.

Em casos graves e refratários, o sulfato de magnésio pode ser utilizado na dose de 2 g diluído em 50 mℓ de soro fisiológico, administrado em pelo menos 30 min.[23] Não há evidências que justifiquem o uso rotineiro de beta-2 agonistas por via parenteral, estando estas medicações reservadas apenas para tentativas heroicas de evitar a necessidade de ventilação mecânica.[24] Da mesma maneira, as metilxantinas deverão ser evitadas pelos potenciais efeitos adversos e pouco efeito broncodilatador adicional.[25]

Internação

Os pacientes que não alcançaram um PFE > 70% do predito (em alguns casos PFE > 50% com paciente com melhora clínica importante é aceitável), os que mantêm desconforto respiratório significativo ou aqueles que por motivos sociais não tenham condições de realizar um tratamento domiciliar adequado, deverão permanecer internados para investigação e tratamento da crise de asma, até que tenham condições de alta com segurança.[1,2]

Orientações para alta

Os pacientes devem ser orientados sobre sua doença, os riscos da não adesão ao tratamento e informações sobre o tratamento correto tanto da crise como o tratamento de manutenção.

O paciente deve receber alta apenas quando em condições adequadas, procedendo da seguinte maneira:[1,2]

- Prednisona 40 a 60 mg/dia pela manhã por 5 a 10 dias
- Manter broncodilatadores de curta duração se necessário para melhora sintomática
- Caso o paciente não utilize tratamento de manutenção, iniciar, por exemplo, a etapa 3 (associação de broncodilatador de longa duração com corticoide inalatório), enfatizando sempre o modo correto de uso dos dispositivos inalatórios
- Orientar os sinais de risco, quando deve imediatamente buscar atendimento médico de emergência
- Encaminhar casos graves e refratários para um especialista.

Capítulo 204

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Mauro Gomes e Kelma Karin Rosatto

Definição

Atualmente, define-se doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como uma doença prevenível e tratável caracterizada por limitação persistente do fluxo respiratório, em geral progressiva e associada a aumento da inflamação crônica das vias respiratórias e do pulmão em decorrência da exposição a partículas e gases nocivos. Exacerbações e doenças concomitantes contribuem para sua gravidade.[1]

Epidemiologia

A DPOC é importante causa de morbimortalidade por doenças crônicas. A maioria dos dados disponíveis é imprecisa e subestimada, pois sua coleta é difícil e dispendiosa. Geralmente a doença não é diagnosticada até ser clinicamente aparente e moderadamente grave. Segundo a OMS, a DPOC é a quarta principal causa de morte. Afeta 210 milhões de pessoas no mundo e causa 3 milhões de mortes anualmente (5% de todas as mortes). É previsto que se torne a terceira causa de mortalidade global em 2030.[3,4]

No Brasil, a DPOC é a quarta causa mais importante de internações segundo o Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Dados recentes apontam que 24% de nossa população é de tabagistas. O estudo Projeto Latino-Americano para Investigação de Doença Obstrutiva Pulmonar (Platino), na Grande São Paulo, apontou a prevalência de DPOC de 15,8%, sendo 18% nos homens e 14% nas mulheres. A partir disso, estima-se que haja aproximadamente 8 milhões de portadores de DPOC no Brasil.[2]

Fisiopatologia

Isoladamente, o tabagismo representa a principal causa de DPOC devido à ação direta de gases sobre a estrutura pulmonar, interferindo nos mecanismos de defesa da árvore traqueobrônquica, alterando a relação proteases *versus* antiproteases e causando estresse oxidativo. Outras causas dessa doença são exposição a gases e poeiras ocupacionais, irritantes químicos, fumaça de lenha e infecções respiratórias graves na infância.

A DPOC é caracterizada por inflamação crônica nas vias respiratórias, no parênquima e na vasculatura pulmonares. A cascata inflamatória desencadeada a partir dos estímulos nocivos é composta predominantemente de macrófagos, linfócitos T (predominantemente CD8) e neutrófilos. Uma variedade de mediadores liberados, entre eles leucotrieno (LTB-4), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), sustenta a inflamação neutrofílica e danifica as estruturas pulmonares.

A agressão externa propicia a ativação de diferentes mecanismos inflamatórios, dos quais participam proteases e oxidantes, que provocam inflamação crônica com consequente alteração da arquitetura pulmonar, obstrução das vias respiratórias, declínio da função pulmonar e destruição tecidual. Evidências recentes apontam para a possibilidade de que o estresse oxidativo e a inflamação também estejam envolvidos no desenvolvimento das alterações sistêmicas da doença. Clinicamente, a repercussão dessas alterações nas grandes vias respiratórias acarreta bronquite crônica, representada por hipersecreção mucosa e tosse produtiva.

A destruição no parênquima pulmonar causa tipicamente o enfisema centrolobular. Isso também envolve as alterações das pequenas vias respiratórias, tais como dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios. As consequências são aprisionamento respiratório e hiperinsuflação pulmonar, responsáveis pela dispneia.

O conjunto de alterações das vias respiratórias e do parênquima pulmonar contribui para a instalação da limitação ao fluxo respiratório, caracterizada pelos valores do VEF_1 aferidos à espirometria forçada, índice que tem se mostrado útil na caracterização funcional da doença. Entretanto, as alterações do VEF_1 não representam por si sós as complexas manifestações clínicas da DPOC.

O fator de risco individual mais bem documentado para o desenvolvimento da DPOC é a deficiência de alfa-1-antitripsina. De ocorrência rara, inicialmente pode ser observada a partir de alterações eletroforéticas de proteínas séricas, relacionada com enfisema panlobular e decréscimo de função respiratória, tanto em fumantes como em não fumantes. A deficiência do sistema enzimático representado pela alfa-1-antitripsina é herança genética autossômica recessiva e causa desequilíbrio entre proteases e antiproteases, com consequente dano pulmonar. As variantes mais frequentes da deficiência de alfa-1-antitripsina são: PiZZ, PiSS e PiMM. As doenças associadas aos fenótipos não MM e aos níveis deficientes de alfa-1-antitripsina são enfisema panlobular predominante nas bases pulmonares, hepatopatia, paniculite necrosante e vasculite anticorpo anticitoplasma de neutrófilos C (ANCA-C) positivo.

Diagnóstico

O diagnóstico da DPOC é realizado com base na história clínica, no exame físico e nos exames complementares.[1,5] A exposição a fatores de risco, como o tabagismo, e o desenvolvimento de sintomas, como dispneia, tosse crônica e produção de expectoração, são os principais dados da anamnese que sugerem diagnóstico clínico de DPOC.[1] A dispneia é progressiva, persistente e piora com o esforço. A tosse crônica pode ser intermitente e não produtiva. Muitas vezes esses sintomas são pouco valorizados pelo doente ou confundidos como "próprios de fumante" ou como parte integrante do processo de envelhecimento, o que pode atrasar a procura ao médico e o diagnóstico da doença.

Achados de exame físico raramente diagnosticam a doença, a não ser que ela já esteja em graus mais avançados de gravidade: tórax hiperinsuflado, tempo expiratório prolongado, respiração com lábios semicerrados, utilização de musculatura acessória cervical, diminuição dos sons respiratórios, sibilos e raramente estertores crepitantes.

A espirometria é necessária para fazer o diagnóstico. A ocorrência de VEF_1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo)/CVF (capacidade vital forçada) pós-broncodilatador $< 0,70$ confirma a limitação ao fluxo respiratório.[1]

A radiografia torácica na DPOC deve ser solicitada como parte complementar do diagnóstico e ajuda no diagnóstico diferencial com neoplasias, bronquiectasias, infecções, pneumotórax etc. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) traz as mesmas contribuições, além de ser mais útil quando há suspeita de bronquiectasias. Auxilia também no estudo do enfisema para indicação de bulectomia ou cirurgia redutora de volume pulmonar.[6,7]

A gasometria arterial deve ser realizada em pacientes com $VEF_1 < 40\%$, naqueles que apresentam saturação de O_2 menor que 90% à oximetria digital ou nos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de falência respiratória ou cardíaca direita.[1]

A dosagem de alfa-1-antitripsina é indicada para os pacientes que desenvolvem enfisema antes dos 45 anos de idade.

Avaliações eletro e ecocardiográficas são indicadas nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, geralmente existentes em fases avançadas da doença, e para o diagnóstico diferencial com cardiopatias primárias.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial a ser realizado é com a asma. O início precoce da asma, quase sempre na infância, a variabilidade dos sintomas, a associação com atopia, história familiar e a reversibilidade do padrão obstrutivo à espirometria possibilitam a diferenciação entre as doenças. Nas bronquiectasias há hipersecreção pulmonar e infecções de repetição, embora estas podem também estar associadas a pacientes com DPOC. Na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) há estertores crepitantes nas bases à ausculta e a radiografia de tórax apresenta aumento de área cardíaca. A bronquiolite se inicia em idade mais jovem e em não fumantes.

Estadiamento

De acordo com a GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), documento internacional para DPOC, a avaliação inicial do paciente tem por objetivo determinar a gravidade da doença, seu impacto sobre o estado de saúde e o risco de episódios futuros (exacerbações, internações e morte). Na avaliação da gravidade da DPOC devemos considerar individualmente o nível de sintomas, o grau de limitação ao fluxo respiratório (espirometria), a frequência das exacerbações e a ocorrência de doenças associadas.

A avaliação dos sintomas deve ser feita por meio de questionários validados como a escala de dispneia (mMRC – Modified British Medical Research Council) ou COPD Assessment Test (CAT score). O Medical Research Council (MRC) classifica a dispneia em cinco estágios:

- Estágio 0: dispneia ao realizar exercícios intensos
- Estágio 1: dispneia ao apressar o passo ou subir escadas ou ladeiras
- Estágio 2: necessidade de parar algumas vezes quando se anda no próprio passo ou mais devagar quando se caminha ao lado de pessoas da mesma idade
- Estágio 3: necessidade de parar muitas vezes em razão da dispneia ao se caminhar cerca de 100 m ou parar poucos minutos depois de iniciar uma caminhada em terreno plano
- Estágio 4: dispneia limitante, necessidade de ajuda para atividades como banhar-se ou vestir-se.

A determinação do grau de limitação ao fluxo respiratório é feita por meio da espirometria.[1] Em pacientes com VEF_1/CVF pós-broncodilatador < 0,70:

- GOLD 1: VEF_1 > 80%
- GOLD 2: VEF_1 > 50% e < 80%
- GOLD 3: VEF_1 < 50% e > 30%
- GOLD 4: VEF_1 < 30%.

A exacerbação é definida como um episódio agudo caracterizado por agravamento dos sintomas respiratórios do paciente que está além das variações diárias normais e requer mudança na medicação.

Pacientes com DPOC apresentam risco aumentado para doenças associadas, tais como doenças cardiovasculares, osteoporose, infecções respiratórias, ansiedade, depressão, diabetes e câncer de pulmão. Essas doenças podem influenciar a mortalidade e internações hospitalares e devem ser procuradas com frequência e tratadas adequadamente.

Para o estadiamento da doença a partir dos critérios vistos anteriormente, é utilizada uma avaliação combinada, ilustrada na Tabela 204.1.

Tabela 204.1 Avaliação combinada da DPOC.

Paciente	Característica	Classificação funcional	Exacerbações por ano	mMRC	CAT
A	Baixo risco Poucos sintomas	GOLD 1 a 2	≤ 1	0 a 1	< 10
B	Baixo risco Mais sintomas	GOLD 1 a 2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Alto risco Poucos sintomas	GOLD 3 a 4	≥ 2	0 a 1	< 10
D	Alto risco Mais sintomas	GOLD 3 a 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Tratamento da doença estável

A abordagem do tratamento inclui medidas não medicamentosas e medicamentosas. O tratamento não medicamentoso é realizado de acordo com avaliação individualizada dos sintomas e das agudizações, conforme a Tabela 204.2.

O tratamento medicamentoso tem por objetivo reduzir os sintomas, diminuir a frequência e gravidade das exacerbações, melhorar o estado de saúde e a tolerância aos exercícios. O esquema de tratamento deve ser individualizado para cada paciente. Na Tabela 204.3 encontram-se as diversas classes de medicamentos usados para o tratamento do DPOC.

Broncodilatadores

Os broncodilatadores (BD) são fundamentais no tratamento da DPOC, pois diminuem os sintomas causados pela obstrução crônica do fluxo respiratório. O tratamento por via inalatória é escolhido, pois é mais efetivo e apresenta menos efeitos colaterais por sua ação direta na via respiratória.[1] Eles podem ser beta-2 agonistas ou anticolinérgicos.

Os principais grupos de BD constituem-se de beta-2 agonistas, classificados como: de curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) e de longa duração (salmeterol e formoterol, indacaterol). Os broncodilatadores inalatórios de ação prolongada são preferíveis aos de curta ação. Eles reduzem as exacerbações e hospitalizações, e melhoram a qualidade de vida e a tolerância ao exercício, sem necessariamente aumentar o valor de VEF_1.

Tabela 204.2 Tratamento não medicamentoso da DPOC.

Paciente	Essencial	Recomendado	Depende das diretrizes locais
A	Cessação do tabagismo (pode incluir tratamento farmacológico)	Atividade física	Vacinação anti-*influenza* e antipneumocócica
B, C, D	Cessação do tabagismo (pode incluir tratamento farmacológico) e reabilitação pulmonar	Atividade física	Vacinação anti-*influenza* e antipneumocócica

Tabela 204.3 Classes de medicamentos utilizados no tratamento da DPOC.

Beta-2 agonistas Beta-agonistas de curta ação – SABA Beta-agonistas de longa ação – LABA
Anticolinérgicos Anticolinérgico de curta ação – SAMA Anticolinérgico de longa ação – LAMA
Combinação de beta-agonistas de curta ação + anticolinérgico de curta ação
Metilxantinas
Corticoides inalatórios
Combinação de beta-agonistas de curta ação + corticoides
Corticoides sistêmicos
Inibidor de fosfodiesterase 4

Os anticolinérgicos são broncodilatadores eficazes por diminuírem o tônus colinérgico, importante fator de

obstrução na DPOC. Representam esse grupo o brometo de ipratrópio (curta ação) e o brometo de tiotrópio (longa ação). O último apresenta muita afinidade com os receptores muscarínicos M1 e M3, possibilitando dose única diária e reduzindo o aprisionamento respiratório e a hiperinsuflação pulmonar. Glaucoma e prostatismo são contraindicados para os anticolinérgicos.[8]

O uso combinado de broncodilatadores de diferentes mecanismos de ação aumenta o grau de broncodilatação sem aumento correspondente dos efeitos adversos[1] (Tabela 204.4).

A escolha entre beta-2 agonistas, anticolinérgicos, metilxantinas ou tratamento combinado depende da disponibilidade da medicação e da resposta individual de cada paciente ao alívio dos sintomas e efeitos adversos. O tratamento combinado é mais efetivo na melhora da função pulmonar e na redução de exacerbações em pacientes com DPOC moderada a muito grave.

Corticoides

Os corticoides inalatórios (CI) estão indicados aos portadores de DPOC com VEF_1 inferior a 60% do normal previsto após broncodilatador, associado a duas ou mais exacerbações com necessidade de antibiótico ou corticoide sistêmico no último ano. Promovem redução do número de exacerbações. Estudos recentes apontam para possível risco aumentado para o desenvolvimento de pneumonia. O CI, ao contrário da asma, não é recomendado como monoterapia em DPOC.[1]

Não se recomenda o tratamento a longo prazo com corticoides orais devido aos efeitos colaterais e risco aumentado para pneumonia.

Tabela 204.4 Tratamento da DPOC estável.

Estadiamento da doença	1ª opção	2ª opção	Alternativas
A	SAMA ou SABA	LAMA ou LABA ou SABA e SAMA	Teofilina
B	LAMA ou LABA	LAMA e LABA	SABA e/ou SAMA Teofilina
C	LAMA ou ICS + LABA	LAMA e LABA	PDE4-inh. SABA e ou SAMA Teofilina
D	LAMA ou ICS + LABA	ICS e LAMA ou ICS + LABA e LAMA ou ICS + LABA e PDE4-inh. ou LAMA e LABA ou LAMA e PDE4-inh.	N-acetilcisteína SABA e/ou SAMA Teofilina

SAMA = antagonista muscarínico de curta ação; SABA = beta-agonista de curta ação; LABA = beta-agonista de longa ação; ICS = corticoide inalatório; PDE4-inh. = inibidor de fosfodiesterase 4.

Inibidores da fosfodiesterase 4

Em pacientes com estádios GOLD C e GOLD D e com antecedentes de exacerbações frequentes, com predomínio de bronquite crônica ou enfisema, o roflumilaste reduz as exacerbações tratadas com corticosteroides orais. Podem ser adicionados aos broncodilatadores de longa ação e corticoides inalatórios.

Metilxantinas

As metilxantinas (aminofilina, teofilina, bamifilina) são menos efetivas e toleradas que os broncodilatadores de

ação prolongada. Apresentam baixo efeito broncodilatador e pouco benefício sintomático. Atualmente estão em desuso com a chegada das terapias medicamentosas mais recentes.

Outros tratamentos farmacológicos

A vacina da gripe – anti-*influenza* – pode reduzir a gravidade e a mortalidade em pacientes com DPOC. São recomendadas vacinas que contenham vírus inativados e administradas uma vez por ano. A vacina pneumocócica polissacarídea está indicada para pacientes portadores de DPOC com mais de 65 anos. Atualmente se reconhece uma superioridade da vacina conjugada antipneumocóccica 13-valente sobre a antiga vacina polissacarídea e pode ser recomendada para os doentes com DPOC.

A reposição da enzima alfa-1 antitripsina é indicada para pacientes com DPOC com deficiência de alfa-1 antitripsina.

Antibióticos não são recomendados como rotina, exceto para exacerbações de origem infecciosa. O uso contínuo de macrolídio como imunodulador tem sido estudado para reduzir o número de exacerbações, mas seu uso rotineiro ainda é polêmico.

O uso rotineiro de mucolíticos não tem sido estabelecido pela falta de evidências de que possa trazer benefícios, mesmo para aqueles pacientes com predomínio de bronquite crônica, e os antitussígenos não são recomendados.

Oxigenoterapia

O uso de oxigênio na DPOC aumenta a sobrevida e tem grande impacto no estado hemodinâmico, hematológico e tolerância ao exercício dos pacientes. É a medida mais eficaz no tratamento e na prevenção de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, pois diminui a vasoconstrição hipóxica.[9,10]

A oxigenoterapia domiciliar prolongada é formalmente indicada a todo paciente com $PaO_2 < 55$ mmHg, ou saturação de oxigênio ($SatO_2$) < 88% ou naqueles com pressão arterial de oxigênio (PaO_2) entre 56 e 59 mmHg (ou $SatO_2 < 89\%$) e que, ao realizarem exercícios ou durante o sono, apresentem sinais de *cor pulmonale*, hipertensão pulmonar, policitemia ou queda de saturação. A administração do oxigênio deve ser prolongada e durar, no mínimo, 15 h/dia.[9,10]

Reabilitação pulmonar

Os objetivos da reabilitação pulmonar são reduzir os sintomas de dispneia e aumentar a tolerância às atividades físicas. Os pacientes de todos os grupos de gravidade se beneficiam com esse tipo de tratamento.[1]

Suporte ventilatório

A ventilação não invasiva com pressão positiva pode melhorar a dispneia e evitar internações hospitalares.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da DPOC por meio de cirurgia redutora de volume pulmonar está indicado para pacientes portadores de enfisema concentrado nos lobos superiores e com baixa capacidade de exercício após programa de reabilitação. Para os demais indivíduos, esse tratamento não demonstrou benefícios e não deve ser indicado.[6,7]

Os candidatos a transplante pulmonar devem ser cuidadosamente selecionados. Pode-se indicar esse tratamento a portadores de doença avançada com menos de 65 anos e que apresentem $VEF_1 < 35\%$ do previsto e sem alternativas terapêuticas clínicas ou cirúrgicas, $PaO_2 < 55$ mmHg, $PaCO_2 > 50$ mmHg, hipertensão pulmonar, boa condição psicossocial e boa motivação para viver.[11]

Tratamento da exacerbação

A exacerbação dos sintomas em DPOC pode ser definida como evento agudo caracterizado por agravamento dos sintomas respiratórios do paciente que está além das variações diárias normais e requer mudança na medicação.

Sintomas não específicos, como dor torácica, sibilância, febre, insônia ou confusão mental, também podem ocorrer.

As causas mais frequentes de exacerbação são infecções da árvore traqueobrônquica (viral ou bacteriana) e poluição ambiental. Tromboembolismo pulmonar, pneumotórax e deterioração da própria doença de base também são comuns. Os fatores extrapulmonares relacionados com as exacerbações são arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio, uso de sedativos e efeitos colaterais de substâncias. No entanto, em um terço das exacerbações a causa não é identificada. Em geral, $VEF_1 < 1\ \ell$, $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SatO_2 < 90\%$ indica exacerbação grave e requer hospitalização.

É fundamental usar broncodilatadores inalatórios beta-2 de curta ação com anticolinérgicos de curta ação durante a exacerbação. A $SatO_2$ deve ser mantida acima de 90%. Os corticoides sistêmicos encurtam a duração da exacerbação e restauram a função respiratória mais rapidamente e devem ser utilizados por curto prazo. Recomenda-se prednisona na dose de 40 mg/dia, por 10 a 14 dias.

Para o tratamento das agudizações da DPOC deve-se indicar a antibioticoterapia para cobertura dos principais patógenos bacterianos envolvidos. O tratamento com antibiótico é indicado quando há aumento da dispneia e da secreção. Entre os agentes infecciosos mais comuns destacam-se *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e os vírus respiratórios. Os pacientes classificados com DPOC grave ($VEF_1 <$ 50% do previsto) têm seis vezes mais chances de infecção por *H. influenzae* ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Para pacientes com $VEF_1 > 50\%$ e sem fatores de risco consideramos o uso de betalactâmico com inibidor de betalactamase, cefuroxima ou macrolídio (azitromicina ou claritromicina). Quando $VEF_1 > 50\%$, com fatores de risco (idade maior que 65 anos, doenças associadas e dispneia importante), considera-se o uso de quinolonas respiratórias (levofloxacino ou moxifloxacino), além dos antibióticos citados anteriormente. Nos grupos com VEF_1 $< 30\%$ do previsto, a *P. aeruginosa* é um patógeno importante e a terapia mais indicada são as quinolonas, com destaque para o ciprofloxacino.

O uso de ventilação não invasiva com pressão positiva nas exacerbações agudas melhora a troca de gases e o pH, reduzindo mortalidade e permanência hospitalares e necessidade de intubação e de ventilação mecânica.

Os critérios para internação hospitalar[1] durante uma exacerbação da DPOC incluem:

- Aumento dos sintomas
- Novos sintomas físicos
- DPOC grave
- Ausência de resposta terapêutica
- Ocorrência de comorbidades graves
- Exacerbações frequentes
- Idade avançada
- Suporte domiciliar insuficiente.

Capítulo 205

Bronquiectasias

Mauro Gomes

Introdução

Reneé Laennec foi o primeiro a descrever clinicamente as bronquiectasias, em 1819, depois do caso de um professor de piano que morreu aos 82 anos de idade e apresentava tosse produtiva desde os 16, e cuja necropsia revelou dilatações brônquicas graves em quatro de seus lobos pulmonares. No entanto, o termo "bronquiectasia" somente foi introduzido na literatura médica por Hasse, em 1846. A doença é caracterizada por hipersecreção de muco e inflamação recorrente das vias respiratórias, causando destruição do epitélio ciliar e da submucosa, com consequente dilatação e destruição permanentes de brônquios e bronquíolos.[1-3] O ciclo de infecção e inflamação periódico predispõe às exacerbações, caracterizadas pelo aumento e/ou alteração da coloração da expectoração e piora da dispneia, às vezes com dor torácica e hemoptise. A tríade clássica compreende infecção respiratória recorrente, tosse crônica produtiva e hemoptise.

Definição

O termo "bronquiectasias" refere-se à dilatação anormal e distorções irreversíveis dos brônquios. Estas alterações estruturais, uma vez estabelecidas, favorecem repetidos episódios de infecções respiratórias durante a vida.

Pseudobronquiectasias são dilatações brônquicas que surgem em decorrência de processos inflamatórios agudos, mas são reversíveis entre 3 meses e 1 ano.

Patogenia

A anormalidade fundamental na patogenia do processo é a destruição inflamatória dos componentes elástico e muscular da parede brônquica. Para tanto, há necessidade de dois elementos: agressão infecciosa e deficiência na depuração das secreções brônquicas.

As causas mais comuns dessas infecções ocorrem na infância e podem ser virais (sarampo, influenza e adenoviroses complicadas com pneumonia), coqueluche ou tuberculose. Infecções por bactérias provocadoras de processos necrosantes, entre elas o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa* e os anaeróbios também são causas de bronquiectasias. Fibrose cística e imunodeficiências – condições que favorecem a ocorrência de infecções graves na infância –, também são acompanhadas de bronquiectasias. O declínio de incidência da doença observado na era pós-antibiótica e pós-vacinal, principalmente nos países desenvolvidos, ratificou a importância das infecções na patogênese do processo.

Fatores aspirativos ou inalatórios, anatômicos (obstrutivos) e congênitos também predispõem às bronquiectasias, embora a ocorrência de infecção seja fundamental na gênese. Bronquiectasias congênitas, que se acreditava serem comuns no passado, são raras e envolvem anormalidades na cartilagem traqueobrônquica, defeitos ciliares e anormalidades na composição do muco (Tabelas 205.1 e 205.2).

Teoria do círculo vicioso

Uma vez danificado o epitélio brônquico e reduzida a depuração mucociliar, patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* colonizam o muco estagnado e causam infecção. A

colonização bacteriana ocorre mesmo em indivíduos estáveis, e os patógenos mais frequentes são *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, S*treptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*.[2] A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* varia de 24 a 33% dos doentes.[22] A colonização bacteriana predispõe à migração de neutrófilos para a área afetada, liberando enzimas proteolíticas, por exemplo, elastase neutrofílica, que acometem as células brônquicas e os cílios epiteliais. A interleucina-8 parece exercer importante papel nesta quimiotaxia neutrofílica. Cole e Wilson propuseram teoria que o processo inflamatório crônico reduz a depuração brônquica e facilita a recorrência das infecções e o surgimento das bronquiectasias, que por sua vez facilitariam novas infecções e assim sucessivamente (teoria do círculo vicioso).

Tabela 205.1 Causas de bronquiectasias.

Fator predisponente	Etiologia	
Adquiridas		
Infecções	Virais	Adenovírus Influenza Sarampo
	Bacterianas	Anaeróbios Coqueluche *H. influenzae* *Klebsiella* *P. aeruginosa* *S. aureus*
	Micobacterianas	Tuberculose
Obstrução brônquica	Tumores	Carcinomas broncogênicos Papilomatose Tumor carcinoide
	Aspiração de corpo estranho	–
	Linfonodopatia hilar	Tuberculose Micoses
	Impacção mucoide	Aspergilose broncopulmonar alérgica
Inflamatória	Aspiração de conteúdo gástrico ou substâncias cáusticas	Doença do refluxo gastresofágico
	Inalação de Gases Tóxicos	
Congênitas		
Defeitos anatômicos congênitos	Sequestro pulmonar	–
	Síndrome da unha amarela	
	Síndrome de Mounier-Kuhn	
	Síndrome de Williams-Campbell	
Anormalidades hereditárias	Deficiência de alfa-1 antitripsina	–

	Fibrose cística	
	Síndrome de Kartagener	
	Síndrome dos cílios imóveis	
Imunodeficiências	Hipogamaglobulinemia	–
	Deficiência de subclasse de IgG	

Classificação

As bronquiectasias podem ser classificadas quanto à morfologia, à localização e à etiologia, embora nenhuma dessas classificações seja definitiva ou traga algum impacto quanto ao tratamento.

Classificação morfológica

A classificação proposta por Reid é baseada em padrões anatômicos e morfológicos das dilatações, sendo que as três apresentações da doença podem existir em um paciente ao mesmo tempo. Clinicamente essa classificação tem menor importância do que a determinação da extensão da doença nas vias respiratórias. Morfologicamente, as bronquiectasias classificam-se em:

Tabela 205.2 Principais doenças e síndromes associadas a bronquiectasias.

Aspergilose broncopulmonar alérgica	Reação de hipersensibilidade ao *Aspergillus*, associada a eosinofilia, elevação de IgE e sibilância
Fibrose cística	Defeito genético autossômico recessivo que leva a transporte anormal do cloreto através das membranas epiteliais das glândulas exócrinas. Há consequente produção de muco espesso e infecções respiratórias repetidas
Sequestro pulmonar	Segmento de tecido pulmonar, recoberto por pleura visceral, que recebe irrigação de artéria anômala que se origina da aorta ou de seus ramos, associado a bronquiectasias
Síndrome da discinesia ciliar	Defeito genético associado a doença em vias respiratórias superiores, esterilidade, malformação corneana e bronquiectasias
Síndrome de Kartagener	Subquadro da síndrome de discinesia ciliar, caracterizado por bronquiectasias, sinusite e *situs inversus*
Síndrome de Mounier-Kuhn	Traqueobroncomegalia de etiologia desconhecida, possivelmente congênita, frequentemente associada a diverticulose traqueal, infecção recorrente e bronquiectasias
Síndrome de Swyer-James Mcleod	Lucência unilateral do pulmão ou lobo associada a hipoplasia de artéria pulmonar e bronquiectasias
Síndrome de Williams-Campbell	Bronquiectasias císticas que ocorrem devido à cartilagem deficiente nos brônquios de 4ª à 6ª ordem, de distribuição uniforme e bilateral
Imunodeficiência comum variável	Redução de IgG (geralmente < 400 mg/dℓ) e IgA ou IgM séricas associada a infecções bacterianas recorrentes, ausência de iso-hemaglutininas e/ou má resposta a vacinas e exclusão de causas definidas de hipogamaglobulinemia
Deficiência de alfa-1 antitripsina	Enfisema associado a bronquiectasias e redução sérica de alfa-1 antitripsina

- Cilíndrica (ou tubular, ou fusiforme): os brônquios encontram-se dilatados uniformemente, com os ramos apresentando o mesmo diâmetro daquele que lhe deu origem. Ao estudo broncográfico, o número de ramificações é artificialmente menor devido à obstrução brônquica causada pela estagnação das secreções
- Varicosa: os brônquios apresentam contornos irregulares à broncografia, alternando áreas constritas e dilatadas, assemelhando-se a veias varicosas. O número de ramificações brônquicas pode ser reduzido até à metade
- Cística (ou sacular): forma mais grave, em que os brônquios perdem seu tônus muscular e elasticidade normais e assemelham-se a um saco flácido. As ramificações podem estar reduzidas a até 75% do normal, e as estruturas distais podem se apresentar com diâmetro maior que as proximais.

Classificação quanto à localização

As bronquiectasias podem ser localizadas ou difusas (bilaterais em 30% dos doentes). Os lobos inferiores são os mais comumente acometidos. No serviço de Pneumologia da Santa Casa de São Paulo, entre 56 doentes estudados, 78,6% tinham distribuição difusa e em apenas 21,4% a doença acometia apenas um lobo.[4] Quanto à localização, as bronquiectasias classificam-se em:

- Localizadas: em geral, as bronquiectasias localizadas são consequentes à aspiração de corpo estranho (principalmente em crianças), linfonodopatia, tumores benignos ou impacção mucoide
- Difusas: as bronquiectasias difusas geralmente têm causa infecciosa, mas também podem seguir-se à aspiração de conteúdo gastresofágico ou dano por inalação, ambos causando inflamação traqueobrônquica difusa.

Classificação quanto à etiologia

Podem ser adquiridas ou congênitas:

- Adquiridas: constituem a forma mais comum e são decorrentes de infecções, especialmente na infância, e obstrução por corpo estranho, tumor, linfonodopatia hilar ou impacção mucoide
- Congênitas: raras, podem ser consequentes a defeitos anatômicos congênitos, imunodeficiências e anormalidades hereditárias (Figura 205.1).

Quadro clínico

Os pacientes portadores de bronquiectasias geralmente apresentam-se com infecções respiratórias repetidas, tosse produtiva com expectoração de grandes quantidades de secreção purulenta, geralmente fétida. Hemoptoicos podem estar presentes, especialmente nos períodos de exacerbação infecciosa. Hemoptise está mais relacionada com "bronquiectasias secas", situação que não se associa com a produção de expectoração e mais frequentemente localiza-se nos lobos superiores, em consequência à tuberculose (Figura 205.2). Ao exame físico destaca-se a ocorrência de estertoração pulmonar nas áreas comprometidas.

No Serviço de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, em acompanhamento de 56 pacientes entre 2000 e 2001, observou-se que os principais sintomas encontrados foram tosse (79,7%), expectoração diária (67,8%), dispneia (44,0%), sibilos (33,9%), dor torácica (13,6%) e hemoptise (11,9%). Apenas dois (3,4%) pacientes apresentaram-se assintomáticos ao longo de 1 ano de observação[4] (Figura 205.3).

Diagnóstico

Existem limitações para o diagnóstico das bronquiectasias por meio da radiografia de tórax, dependendo do estágio e da extensão da doença. Não existem alterações específicas à radiografia torácica, podendo ser normal ou revelar opacidades lineares na área comprometida. Em casos avançados, é possível observar imagens císticas, principalmente nas bases, conferindo ao pulmão o aspecto em "favo de mel" (Figura 205.4).

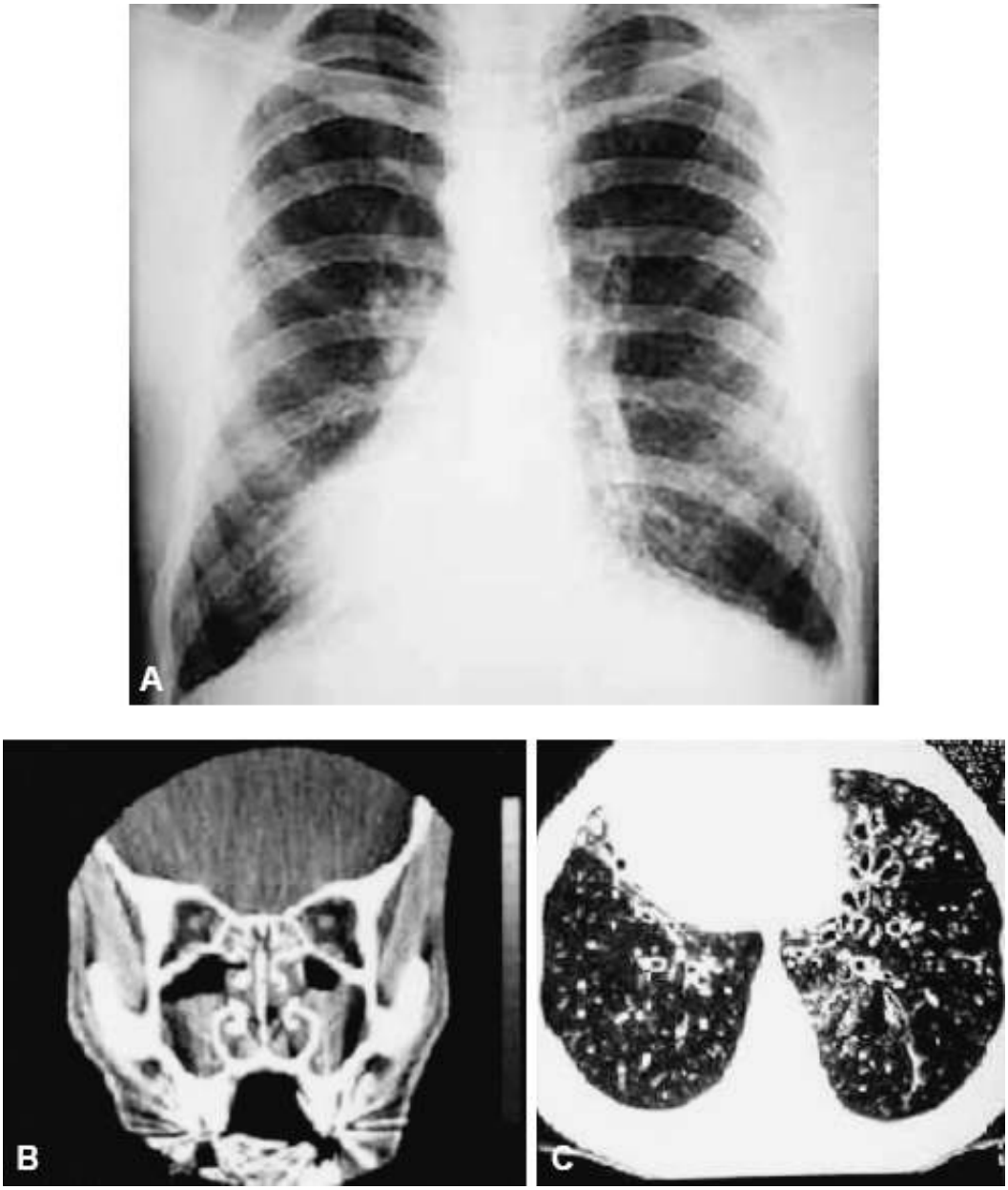

Figura 205.1 Síndrome de Kartagener. **A.** Radiografia de tórax em posição posteroanterior demonstrando a dextrocardia e imagens císticas nos lobos inferiores. **B.** Corte tomográfico dos seios da face com pansinusite. **C.** Corte de TCAR demonstrando bronquiectasias císticas bilaterais.

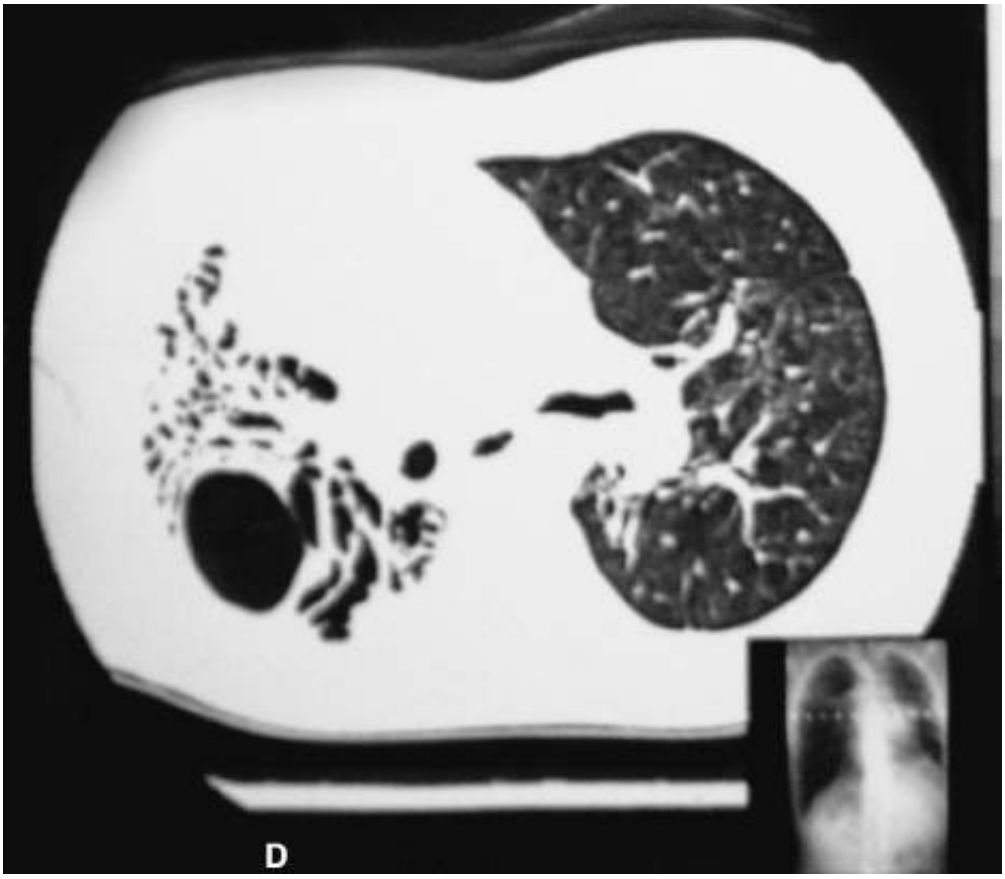

Figura 205.2 Corte de TCAR demonstrando bronquiectasias "secas", localizadas em lobo superior direito, como consequência à tuberculose.

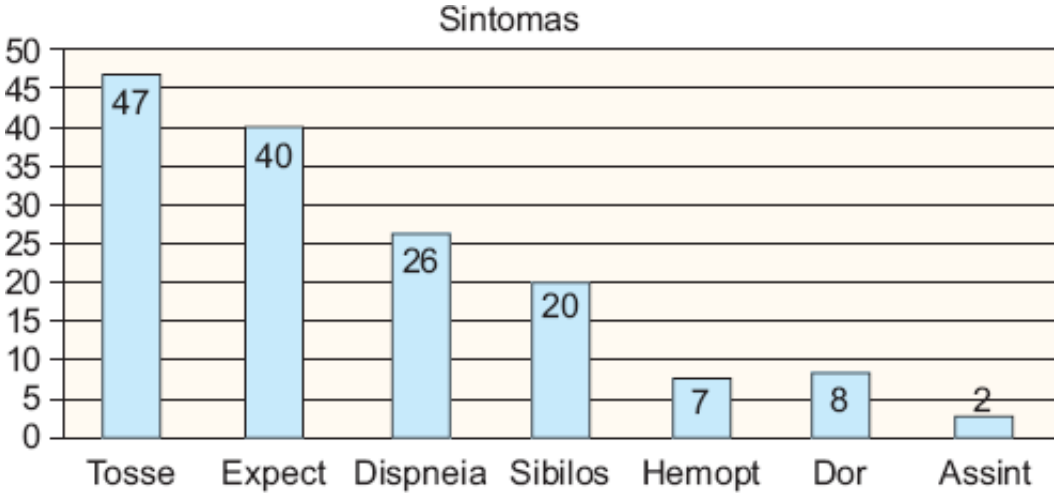

Figura 205.3 Distribuição dos sintomas entre 56 pacientes com bronquiectasias acompanhados entre 2000 e 2001. (Fonte: Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Ambulatório de Bronquiectasias.)

Até o surgimento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), a broncografia era o procedimento diagnóstico mais preciso e classificado como *gold standard* até então (Figura 205.5). Atualmente, prefere-se a TCAR para o diagnóstico, pois esta não é invasiva, evitam-se reações alérgicas ao contraste, e também é mais sensível e específica. A técnica de alta resolução com colimação de 1 a 3 mm e algoritmo de reconstrução de alta frequência é superior e tornou-se técnica padronizada para imagem de bronquiectasias. À TCAR é possível observar imagens clássicas de bronquiectasias como os sinais do "trilho de trem" (imagens lineares paralelas, correspondendo à dilatação brônquica seccionada horizontalmente) e do "anel de sinete" (diâmetro interno do brônquio maior que 1,5 vez o ramo da artéria pulmonar adjacente) (Figuras 205.6 e 205.7). Em casos avançados, com grande ocorrência de bronquiectasias císticas, é possível visualizar o pulmão em "favo de mel" (Figura 205.8). Ainda é possível de serem observados à TCAR os sinais de "cacho de uvas" (em bronquiectasias císticas), "dedo de luva" (preenchimento de muco em brônquios dilatados), "árvore em brotamento" (opacidades nodulares centrolobulares que indicam preenchimento de muco em bronquíolos) e perfusão em mosaico e aprisionamento

respiratório (áreas hipoatenuantes que indicam alteração da relação ventilação/perfusão). A broncografia está reservada para casos cirúrgicos selecionados para estudo da anatomia brônquica pré-operatória.

Figura 205.4 Radiografia de tórax em posição posteroanterior demostrando imagens císticas projetando-se nas bases conferindo ao pulmão o aspecto em “favo de mel”.

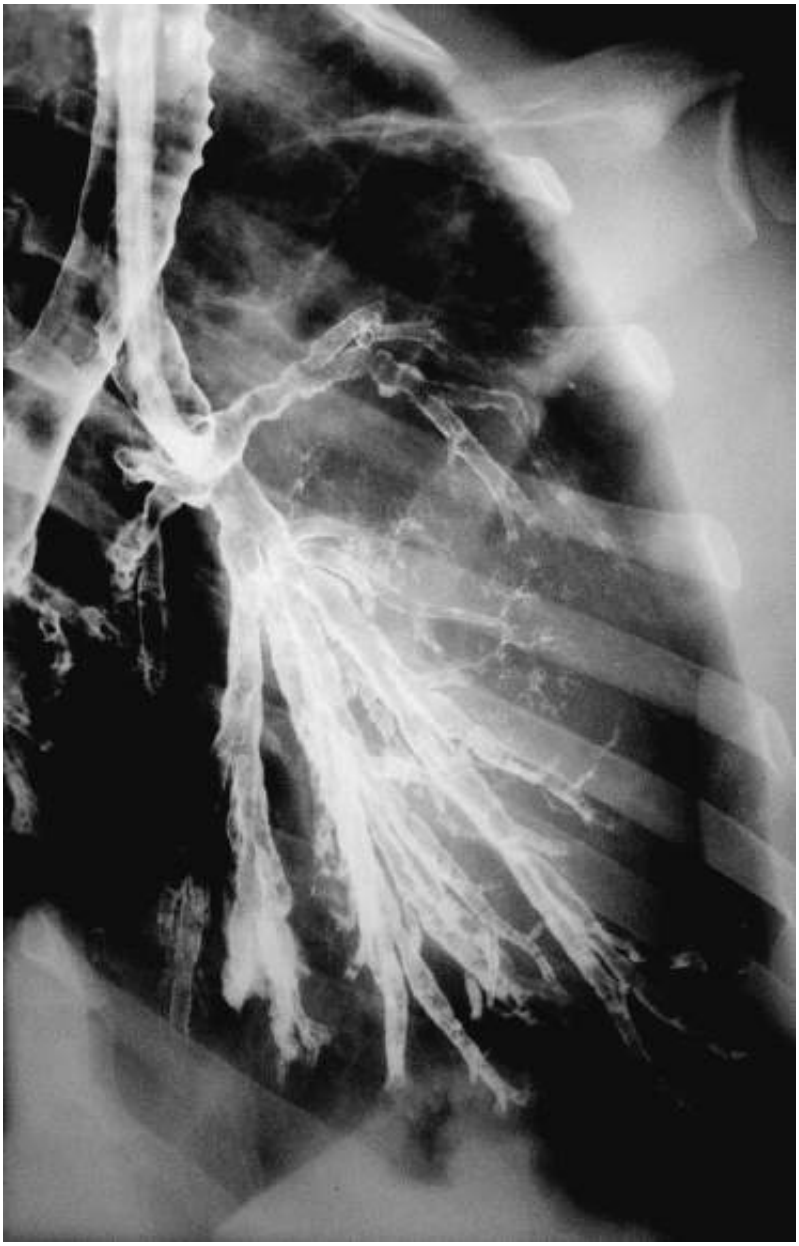

Figura 205.5 Broncografia demonstrando parada da progressão do contraste e dilatações brônquicas cilíndricas difusas.

A broncoscopia está indicada nos casos de doença localizada para identificar as situações de obstrução brônquica tais como corpos estranhos ou tumores. Também pode ser útil nos casos de hemoptise para identificar a origem do sangramento.

Os portadores de bronquiectasias apresentam distúrbio ventilatório obstrutivo à espirometria. A gravidade deste distúrbio relaciona-se não só com a extensão das anormalidades morfológicas, mas também com a ocorrência ou não de doenças associadas, tais como DPOC ou asma. A gasometria arterial costuma ser normal, a não ser nas fases avançadas quando é provável que ocorra hipoxemia e, mais rara e tardiamente, hipercapnia.

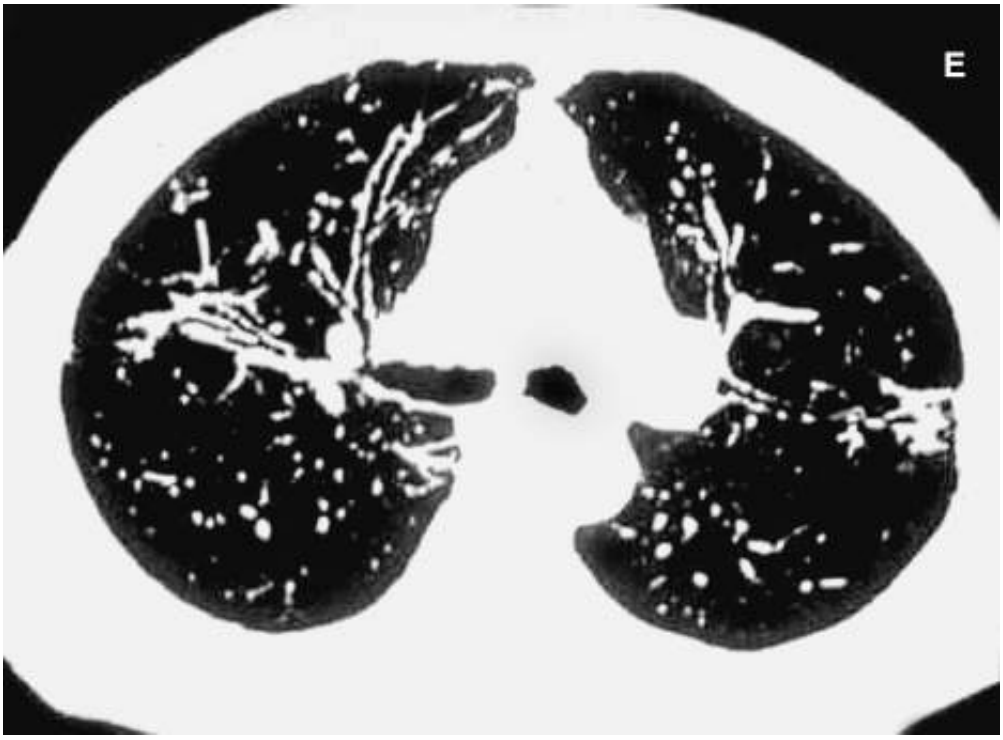

Figura 205.6 Corte de TCAR demonstrando dilatações brônquicas cilíndricas seccionadas horizontalmente, conferindo a aparência em “trilho de trem”.

Figura 205.7 Corte de TCAR demonstrando bronquiectasias cilíndricas bilaterais seccionadas verticalmente, conferindo a aparência em “anel de sinete” (diâmetro do brônquio maior que 1,5 vez em relação ao vaso adjacente).

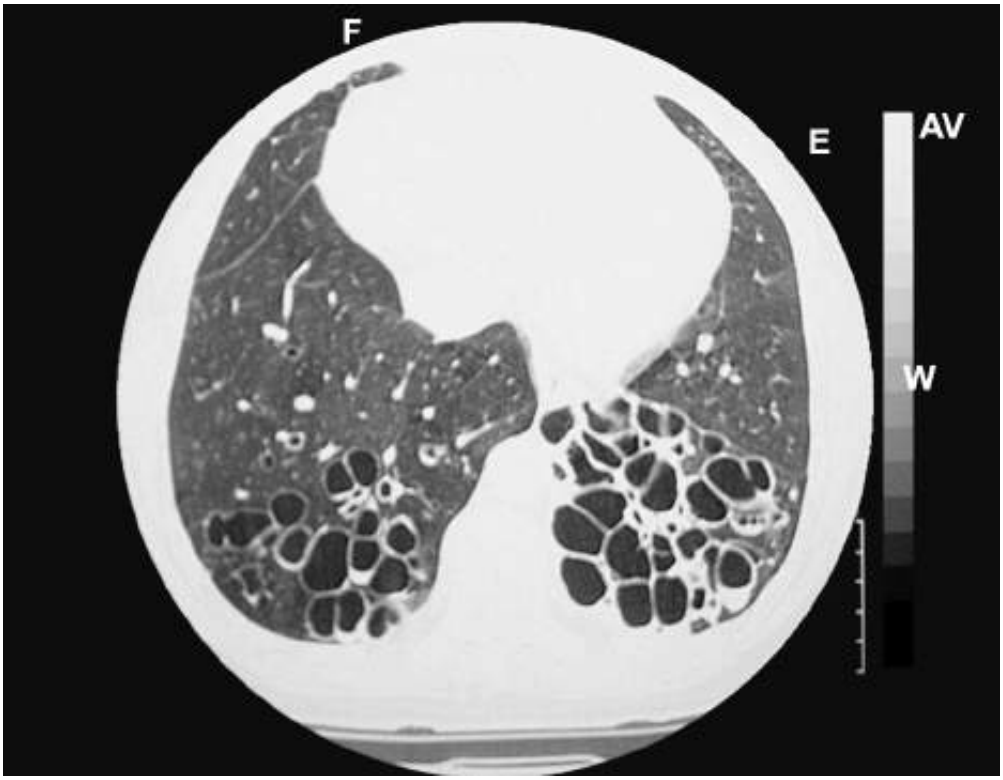

Figura 205.8 Corte de TCAR demonstrando bronquiectasias císticas bilaterais em lobos inferiores, algumas com nível hidraéreo (mesma paciente da ver Figura 205.2).

Exames laboratoriais convencionais geralmente são de pouca utilidade. Testes específicos são úteis para determinar a etiologia, como nas situações de imunodeficiências (dosagem de imunoglobulinas e subclasses), aspergilose broncopulmonar alérgica (sorologia para *Aspergillus,* eosinofilia e avaliação de IgE total e específica), discinesia ciliar (espermograma), associação de bronquiectasias com enfisema (dosagem de alfa-1 antitripsina), fibrose cística (dosagem de sódio e cloro no suor), e doença do refluxo gastresofágico (endoscopia digestiva alta, pH-metria do esôfago de 24 h e manometria esofágica).

Tratamento

Os princípios do tratamento dos portadores de bronquiectasias envolvem o controle das infecções, a higienização da árvore brônquica e cirurgia. Existem poucos estudos controlados que avaliem as diversas terapias nas bronquiectasias, sendo que nem sempre o que é válido em outras doenças obstrutivas ou na fibrose cística serve para as bronquiectasias.

Exacerbação infecciosa

Não são bem estabelecidos na literatura critérios que definam exacerbação infecciosa nas bronquiectasias. A piora da dispneia, o aumento do volume ou a alteração da coloração da expectoração são fatores importantes a serem considerados para tal. Essa caracterização clínica não é consensual e O'Donnell *et al.*,[14] de modo diverso, definiram existir exacerbação quando pelo menos quatro dos nove eventos a seguir estiverem presentes:

- Alteração na produção do escarro
- Piora da dispneia
- Piora da tosse
- Febre (temperatura maior ou igual a 38º C)
- Aumento dos sibilos
- Adinamia, fadiga, letargia ou diminuição da tolerância aos exercícios
- Diminuição da função pulmonar
- Alterações radiográficas consistentes com novo processo infeccioso pulmonar
- Alterações na ausculta pulmonar.

Os agentes relacionados como responsáveis pelas exacerbações são o *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que têm maior destaque na fase inicial da doença. Nas fases mais avançadas, a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* exercem papel significativo nas agudizações, tornando-se multirresistentes.[5,6] No Serviço de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, dos 56 pacientes acompanhados entre 2000 e 2001, foram constatadas 74 exacerbações infecciosas em 1 ano, com maior número delas ocorrendo no inverno em relação às demais estações do ano, em especial no mês de julho[4] (Figura 205.9).

Antibioticoterapia empírica inicial envolve o uso de agente betalactâmico associado a um inibidor de betalactamase, macrolídios ou quinolona respiratória (levofloxacino, gemifloxacino ou moxifloxacino). Para os pacientes com infecções repetidas ou suspeitos de colonização bacteriana o tratamento pode ser direcionado pela análise da cultura do escarro. Na doença avançada, quando a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* é a regra, ciprofloxacino, cefalosporinas antipseudômonas, imipeném, carbapeném, aztreonam, ticarcilina (associada ou não ao clavulanato) e piperacilina (associada ou não ao tazobactam) são as opções.

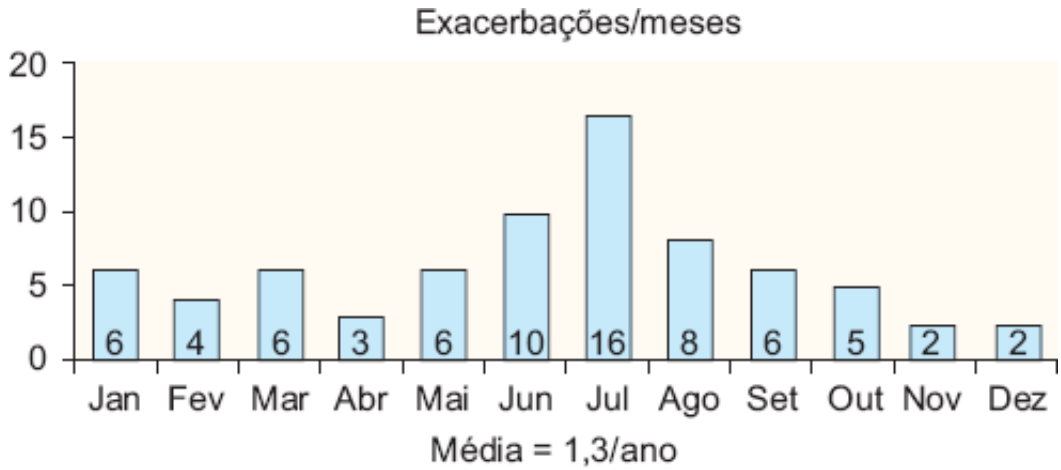

Figura 205.9 Distribuição das exacerbações infecciosas entre 56 pacientes com bronquiectasias acompanhados entre 2000 e 2001. (Fonte: Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Ambulatório de Bronquiectasias.)

A utilização de antibióticos inalados, assim como o uso de antibioticoterapia preventiva é controverso e não sustentado por ensaios clínicos controlados. Foram observadas algumas desvantagens com relação aos ensaios clínicos controlados, como seleção de cepas resistentes, irritação brônquica com tosse e broncospasmo e o custo elevado.[7–9] Em estudo atualmente e com resultados promissores é a utilização de macrolídios em baixas doses por tempo prolongado, devido aos seus efeitos imunomoduladores. A partir de resultados positivos em pacientes com pambronquiolite difusa e fibrose cística, alguns autores demonstraram a melhora no VEF_1, queda no número de exacerbações e de internações com a azitromicina (250 mg – 3×/sem).[23–25]

Corticoide inalatório

Os corticoides inalatórios têm amplo espectro de propriedades anti-inflamatórias no contexto da inflamação crônica dos brônquios. A ocorrência de obstrução ao fluxo respiratório observada nas bronquiectasias, além do papel desempenhado pelos polimorfonucelares na patogênese da doença, poderia justificar seu uso no tratamento, embora poucos tenham estudado a questão. Por ora, não há evidência de benefício do uso de corticoide inalatório nas bronquiectasias, podendo ser recomendado devido à baixa morbidade do seu uso, para aqueles pacientes muito sintomáticos, com uso frequente de antibióticos e grave perda funcional.[10]

Não existem estudos sobre a utilização de corticoide oral que justifiquem sua recomendação tanto nas fases de estabilidade ou exacerbação da doença.[11]

Mucolíticos

Há pouca evidência para a recomendação do uso rotineiro de agentes mucolíticos em bronquiectasias. A utilização de rhDNase (DNase recombinante humana), empregada no tratamento da fibrose cística, não está indicada nas bronquiectasias pois não foi observado benefício com sua utilização, além de causar piora da dispneia, maior

taxa de exacerbações por paciente, queda do VEF_1 e maior número de hospitalizações.[12–14]

Agentes hiperosmolares

Essa abordagem terapêutica difere conceitualmente da utilização de agentes mucolíticos. O objetivo dos tratamentos inalatórios hiperosmolares é corrigir o *clearance* mucoso prejudicado, melhorando a higiene brônquica. O objetivo é o de induzir fluxo de líquido para a via respiratória e aumentar a motilidade ciliar e o *clearance* pela tosse.

A solução salina hipertônica a 7% é uma solução iônica rapidamente absorvida a partir da mucosa e com meia-vida curta na via respiratória. Seu uso mostrou melhorar o *clearance* traqueobrônquico em bronquite crônica, fibrose cística, asma e em indivíduos normais. Os poucos estudos em bronquiectasias demonstraram melhora na função pulmonar, melhora na qualidade de vida, redução das idas à emergência/ano, redução do uso de antibióticos/ano, melhora na viscosidade e facilidade na expectoração.[15,26,27]

O manitol é um agente osmótico não iônico com baixa permeabilidade e, por isso, fica retido na via respiratória por mais tempo. Menos irritante do que o sal, tem peso molecular baixo e bom perfil de segurança quando administrado por via inalatória. O manitol, quando utilizado por via inalatória por meio de dispositivos em pó, parece ter o mesmo efeito, melhorando o *clearance* traqueobrônquico em fibrose cística, asmáticos e indivíduos normais. Encontra-se em fase de investigação clínica um dispositivo que possibilita a inalação de manitol em pó seco, cuja utilização em indivíduos bronquiectásicos aumentou o *clearance* mucociliar em todas as regiões pulmonares, melhorou a qualidade de vida e o tempo livre de uso de antibiótico.[15,16,28–30] O benefício do uso desta substância por longo tempo e em larga escala ainda necessita de mais investigações.

Broncodilatadores

Pela obstrução ao fluxo respiratório ser achado comum nas bronquiectasias, os broncodilatadores são largamente utilizados. Apesar de os beta-2 agonistas de longa duração desempenharem função bem estabelecida na asma, não existem estudos randomizados e controlados investigando sua efetividade no manejo das bronquiectasias. Recomenda-se o uso nas condições em que a asma ou a DPOC associam-se às bronquiectasias,[17] embora faltem evidências que sustentem esta afirmação além daquelas existentes exclusivamente para as primeiras.

Também não há evidências que indiquem que o uso de anticolinérgicos possa ser benéfico ou não no tratamento da doença estável ou nas exacerbações.[18] Os agentes anticolinérgicos antigos tendem a ressecar as secreções brônquicas e diminuir o transporte mucociliar.

Apesar de serem utilizadas, a função das xantinas nesta doença também não está bem estabelecida. Revisão recente não encontrou estudos sobre esta indicação da substância.

Vacinação

Não há estudos específicos sobre o impacto da vacinação anti-*influenza* ou antipneumocócica nas bronquiectasias.[20] Considerando o efeito pernicioso das infecções e a resposta humoral preservada na maioria dos pacientes, vacinação antipneumocócica e anti-*influenza* e deveria ser recomendada.

Fisioterapia respiratória

Técnicas para higienização brônquica incluem percussão torácica e drenagem postural para remover secreções broncopulmonares. Estas técnicas são comumente utilizadas em pacientes com bronquiectasias apesar das controvérsias relativas à sua eficácia devido ao pequeno número de estudos existentes.

Os benefícios demonstrados por meio das técnicas de higienização são confinados apenas à diminuição da produção de escarro e melhora do *clearance* mucociliar. Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso de terapias mecânicas de higiene brônquica em pacientes com DPOC e bronquiectasias, não sendo possível identificar, por meio destes trabalhos, subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar das técnicas.[21]

A utilização de dispositivos vibratórios, tais como *flutter*, *acapella* ou *quake*, ou aparelhos de oscilação de alta frequência, pode ser útil, embora ainda não exista respaldo em estudos científicos. O mais comum em nosso meio é

o *flutter*, que produz uma pressão positiva expiratória de até 20 cm H_2O, o que ajuda a soltar as secreções, movidas para as vias respiratórias centrais e expectoradas com o auxílio de tosse e/ou expirações forçadas subsequentes. Como nenhuma técnica demonstrou ser superior a outra, as diretrizes britânicas orientam que se deve dar a opção de escolha ao paciente entre essas diversas técnicas mecânicas e dispositivos, pois isso aumenta a adesão ao tratamento.[31]

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é reservado para pacientes em que a doença é localizada e não há melhora dos sintomas com as medidas clínicas, ou no tratamento emergencial da hemoptise de grande volume. Nos casos em que a doença é difusa, o tratamento geralmente é conservador e pode constituir exceção a situação em que o tratamento clínico não apresenta boa resposta e o indivíduo apresenta determinado segmento pulmonar com maior comprometimento. Nesta circunstância especial discute-se se a ressecção dessa região não reduziria os sintomas.

Apesar de os pacientes com bronquiectasias difusas e grave comprometimento funcional serem candidatos em potencial ao transplante pulmonar, não há dados disponíveis sobre a sobrevida nesta situação especial.

Capítulo 206

Fibrose Cística

Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro e Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro

Introdução

A fibrose cística é uma doença hereditária cuja maior prevalência ocorre em indivíduos de etnia caucasoide. Embora seja uma doença genética, em que o defeito básico acomete células de vários órgãos, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas na mesma intensidade. As principais manifestações clínicas são pulmonares e digestivas e podem ocorrer durante a vida dos pacientes fibrocísticos. Apesar de até o momento não existir cura para essa doença, conhecimentos novos sobre a etiologia e a fisiopatologia adquiridos nas duas últimas décadas propiciaram nova abordagem para o tratamento da fibrose cística, constituíram-se na chave para o aumento da sobrevida e certamente serão importantes para a cura da fibrose cística.

Nas últimas duas décadas do século 20, muitos estudos com biologia molecular, principalmente nos campos da genética, do transporte iônico e da imunologia, culminaram com identificação, clonagem e sequenciamento do gene da fibrose cística, além do conhecimento dos mecanismos bioquímicos básicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, o que vem abrindo novos horizontes para o melhor acompanhamento clínico dos pacientes, aconselhamento genético e tratamento de suas complicações.[1]

Quando os primeiros fibrocísticos foram reconhecidos, quase todos os pacientes faleciam ainda no primeiro ano de vida. Atualmente, com o diagnóstico precoce, o manejo multiprofissional em centros especializados e o acesso a terapêutica adequada, cerca da metade dos pacientes sobrevivem até a terceira década de vida, e perspectivas promissoras apontam para um futuro ainda melhor[2] (Figuras 206.1 e 206.2).

Nos últimos 30 anos, nenhuma outra doença mobilizou os familiares de maneira tão organizada, a ponto de constituírem numerosas associações de pais, em toda a Europa, Américas e inclusive no Brasil, desempenhando papel importante na melhoria do tratamento dos pacientes.[2,4]

Momentos históricos da fibrose cística

As primeiras referências a prováveis fibrocísticos aparecem na literatura desde o século 16 como relatos de necropsias. Consta no folclore europeu dos séculos 18 e 19 referências a crianças que, se apresentassem gosto salgado quando fossem beijadas, estariam *encantadas* ou enfeitiçadas e morreriam precocemente. Em 1905, Landsteiner descreveu o íleo meconial, relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina. Duas décadas depois, Fanconi descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina *associada* e doença pulmonar. Somente em 1938, Dorothy Andersen descreveu minuciosamente uma nova entidade com características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas, que foi denominada *fibrose cística do pâncreas*. Em 1950, fundamentado pela existência de muco muito espesso nas secreções dos pacientes, Farber criou o termo *mucoviscidose*. Em 1953, a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor foi sugerida por Di Sant'Agnese *et al.* Em 1955, foi criada nos EUA a Cystic Fibrosis Foundation. Em 1958, o teste do suor por Gibson e Cooke foi considerado o padrão-ouro para diagnóstico da fibrose cística até hoje. Nesse mesmo ano foi publicado o escore clínico de Shwachman, que ainda hoje é muito utilizado como indicador do estado clínico dos pacientes. Em 1964 foi fundada a International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association ICF(M)A, instituição que desde então vem desempenhando papel importante na promoção de eventos, evolução e divulgação dos conhecimentos sobre a fibrose cística, ajuda para criação de novas associações, fomento para pesquisa e formação de profissionais especializados. Em 1968, Shwachman e Holsclaw descreveram a obstrução do deferente e dos tubos seminíferos, justificando a infertilidade existente na maioria dos pacientes fibrocísticos. Em 1979, Crossley

demonstrou o aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa (IRT, *immuno-reactive trypsin*), disponibilizando um método muito prático que ainda é utilizado para triagem neonatal da fibrose cística em alguns estados. Em 1983, Paul Quinton e sua equipe começaram a desvendar o defeito básico da secreção do íon cloro. Em 1985, grupos de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Collins localizaram o gene da fibrose cística no braço longo do cromossomo 7, que foi clonado e sequenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989.[2,5]

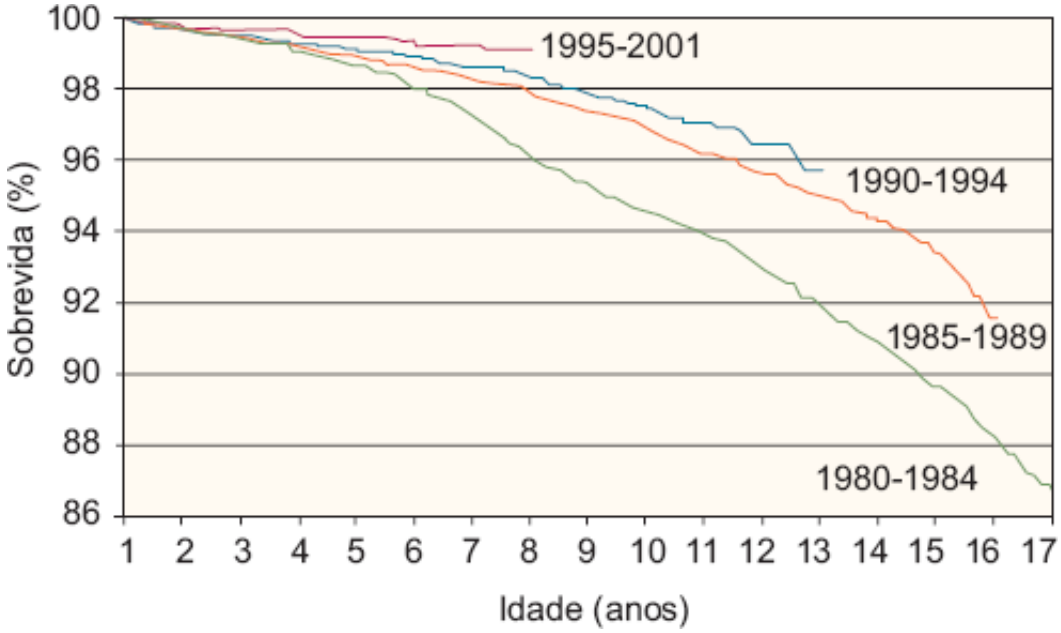

Figura 206.1 Sobrevida dos pacientes americanos com fibrose cística a partir do nascimento.[3]

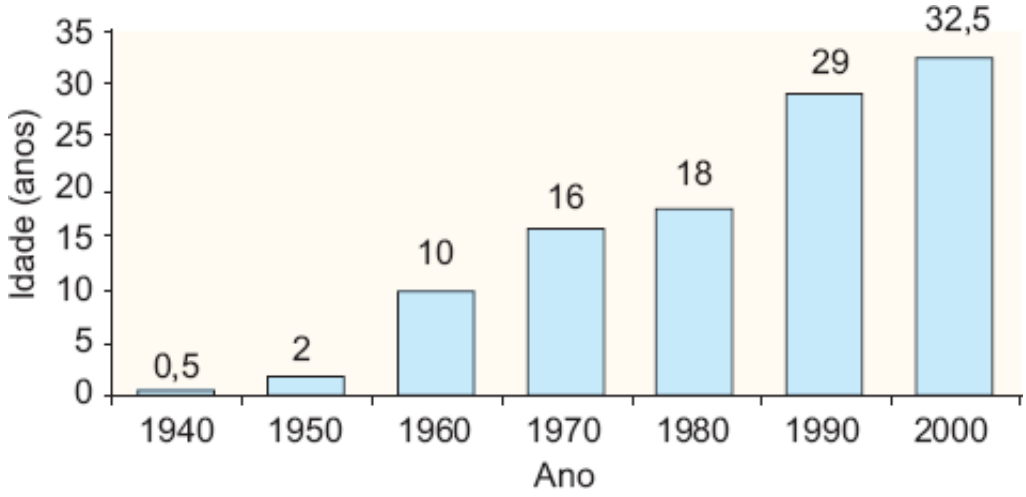

Figura 206.2 Sobrevida de pacientes com fibrose cística.[3]

Na última década do século 20, o desenvolvimento de animais transgênicos e os avanços da engenharia genética reforçaram a necessidade do diagnóstico precoce e tratamento agressivo, com objetivo de promover boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis, até que novos métodos terapêuticos tragam controle efetivo sobre a evolução da fibrose cística.[1,6]

A Cystic Fibrosis Foundation completou 50 anos em 2005. No Brasil, algumas datas importantes estão resumidas a seguir:

- 1900-1970: o estudo de fibrose cística era restrito a Universidades e Centros de pesquisa
- 1979: foi criada a Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose (ABRAM) e associações estaduais do país
- 1980: criada a Associação Campineira (SP) de Assistência à Mucoviscidose (http://www.fibrocis.com.br)
- 1980: Sociedade Brasileira de Pediatria. Iniciaram-se Congressos e Jornadas Médicas Multidisciplinares pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)
- 1990: houve um início e aumento crescente da produção científica nacional sobre fibrose cística

- 2003: criou-se o Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC) (http://www.gbefc.org)
- 2005: Ministério da Saúde. O Ministério da Saúde cria a Portaria nº 338 de 29 de julho para acoplar o atendimento ao paciente fibrocístico no Sistema Único de Saúde (SUS)
- 2006: primeiro Congresso Brasileiro sobre fibrose cística em São Paulo.

Incidência

A incidência da fibrose cística é variável de acordo com as etnias, oscilando de 1 fibrocístico para cada 2.000 a 5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos EUA e no Canadá; 1 para cada 15.000 negros americanos e 1 para 40.000 na Finlândia.[7–11]

No Brasil, a incidência[12] estimada para a região Sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia, ao passo que para outras as regiões diminui para 1 em cada 10.000.

Genética

A fibrose cística é uma doença hereditária autossômica recessiva. O gene da fibrose cística localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no *locus* q31, formado por 250 kb de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), com 27 éxons e tem a propriedade de codificar um ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de 6,5 kb, que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta de 1.480 aminoácidos, conhecida como proteína transmembrana reguladora de transporte iônico (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Também chamada de canal de cloro, é sintetizada no núcleo, sofre maturação em organelas citoplasmáticas (fosforização e glicosilação), localizando-se na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons pela membrana celular e está envolvida na regulação do fluxo de cloro, sódio e água (Figuras 206.3 e 206.4).

Mais de mil mutações já foram descritas no gene da fibrose cística; porém, a mais frequente delas ocorre por uma deleção de três pares de bases, acarretando a perda de um aminoácido (fenilalanina), na posição 508 (DF508) da proteína CFTR, o que impedirá seu funcionamento adequado. Aproximadamente 70% dos cromossomos dos fibrocísticos no norte da Europa têm a mutação DF508, cuja incidência diminui para o centro e sul da Europa. No Brasil, Martins *et al.*[13] encontraram 33% em São Paulo e Raskin *et al.*[12] encontraram 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina e 52% em São Paulo.[13–17]

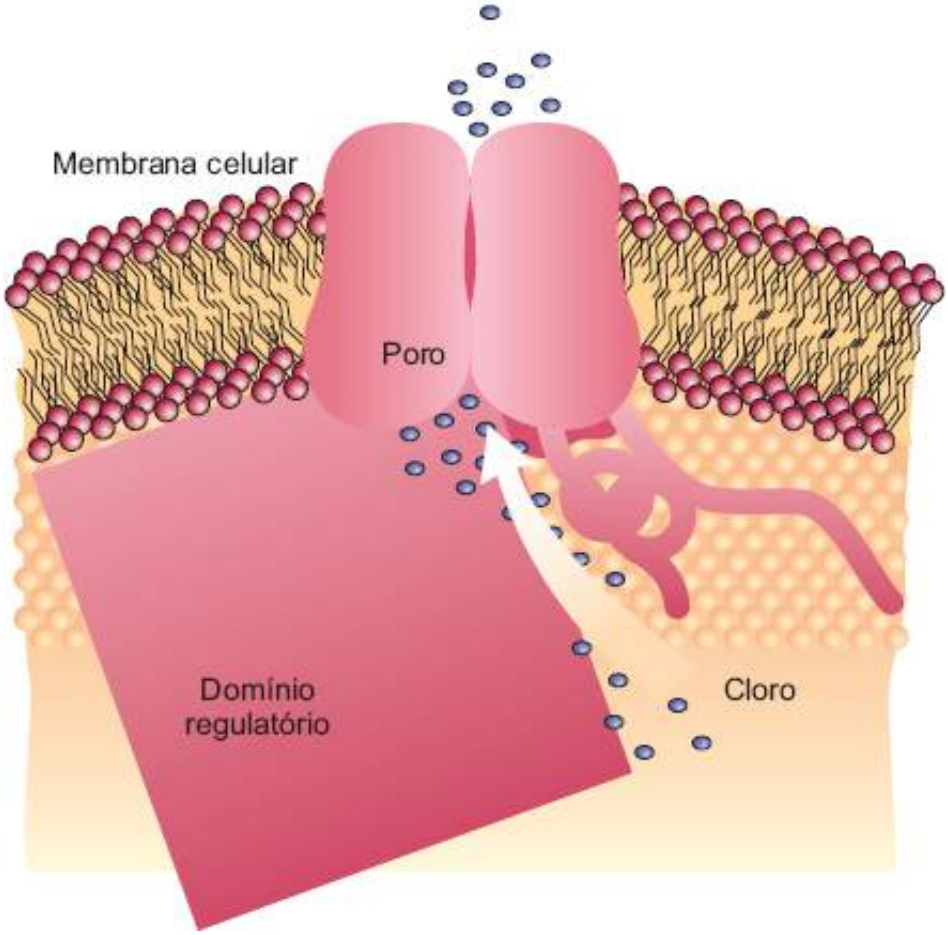

Figura 206.3 Estrutura da CFTR (canal de cloro) que pode estar ausente, deficiente ou em menor quantidade nas células de vários órgãos do corpo humano. CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* = proteína transmembrana reguladora de transporte iônico.

Fisiopatogenia

As mutações no gene da fibrose cística causadas pela existência de dois alelos provocam ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, provocando redução na excreção do cloro, com aumento da eletronegatividade intracelular, que resulta em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e secundariamente de água para a célula por ação osmótica.

As mutações I, II e III conferem formas clínicas mais graves; e as mutações IV e V, manifestações clínicas mais leves.

Nas vias respiratórias ocorrem alterações no líquido de superfície com desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, o que favorece a obstrução ductular, que se acompanha de reação inflamatória e posterior processo de fibrose[18] (Figura 206.5).

Quadro clínico

Embora haja ocorrência do defeito básico em células de vários órgãos, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas nas mesmas intensidades e formas. Elas podem ser muito variadas, multissistêmicas e ocorrer desde o período intrauterino. A falência respiratória é a causa de morte em mais de 90% dos pacientes.

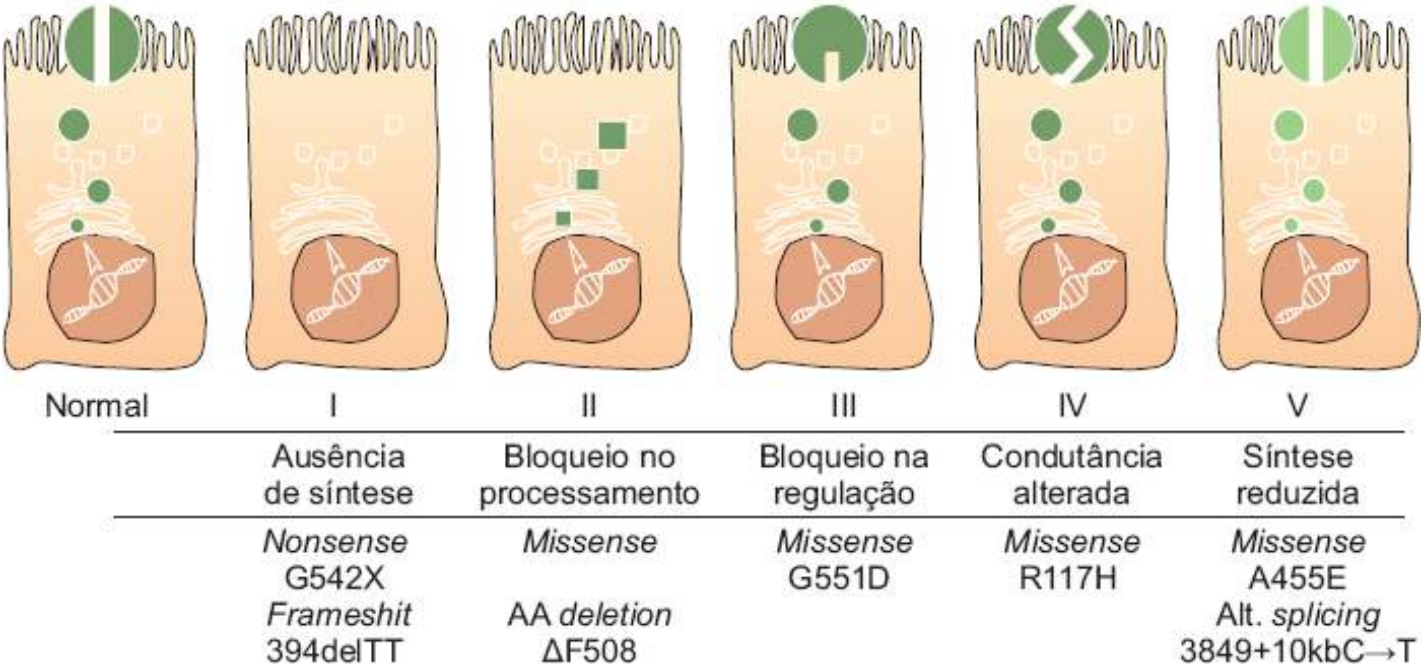

Figura 206.4 Apresentação das mutações envolvendo o canal de cloro (CFTR) na superfície das células epiteliais das vias respiratórias. CFTR = proteína transmembrana reguladora de transporte iônico.

Figura 206.5 Fisiopatogenia da fibrose cística.

Manifestações respiratórias

Os métodos e as técnicas desenvolvidos aplicados para coleta de lavado broncoalveolar (LBA) nas últimas décadas têm possibilitado o entendimento do processo inflamatório e infeccioso nas vias respiratórias dos pacientes com fibrose cística.

As alterações no líquido de superfície das vias respiratórias e no *clearance* mucociliar fazem com que substâncias quimioatraentes oriundas do hospedeiro interleucina-8 (IL-8) e de bactérias (produtos bacterianos solúveis) nas vias respiratórias provoquem migração intensa de neutrófilos aos pulmões. A migração e a existência de neutrófilos em número elevado nas vias respiratórias causam liberação de elastase neutrofílica e grande quantidade de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) no muco, bem como o aparecimento de substâncias pró-inflamatórias, incluindo citocinas, IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral, que têm sido identificados no escarro dos pacientes com fibrose cística.

As representações da interação entre a atividade inflamatória de neutrófilos e bactérias nas vias respiratórias dos fibrocísticos podem ser visualizadas na Tabela 206.1 e na Figura 206.6.

A Tabela 206.1 mostra os dados comparativos de LBA em grupos de indivíduos com e sem infecção respiratória: saudáveis sem infecção, saudáveis com infecção, fibrocísticos sem infecção e fibrocísticos com infecção. Pode-se notar a grande diferença entre os achados nos quatro grupos estudados e evidenciar a inflamação neutrofílica acentuada nos fibrocísticos.

Na fibrose cística, a inflamação ocorre precocemente e precede à infecção, mesmo em condições clínicas estáveis, e predispõe à colonização e à infecção das vias respiratórias, criando um círculo vicioso e causando dano pulmonar irreversível. A Figura 206.6 mostra um resumo dos principais eventos que ocorrem nos pulmões decorrentes da fibrose cística.

Subsequentemente à colonização bacteriana, ocorre metaplasia do epitélio brônquico, impactação mucoide das vias respiratórias periféricas e desorganização da estrutura ciliar.

Mecanismos e marcadores da inflamação na fibrose cística

A colonização das vias respiratórias dos pacientes fibrocísticos por bactérias oportunistas causa dano tissular irreversível. Inicialmente, os pulmões estão estéreis e os microrganismos que colonizam e infectam os pacientes com fibrose cística, na maioria das vezes, aparecem nas vias respiratórias na seguinte ordem: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa* mucosa e *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia cepacia*. Quase sempre o *S. aureus* e o *H. influenzae* acometem precocemente as vias respiratórias dos fibrocísticos, mesmo antes do aparecimento de sintomas. Confirmada a colonização por pseudômonas é muito difícil erradicá-la pelo uso de antibióticos. Estudos *in vitro* mostram que as pseudômonas aderem com muito mais intensidade e facilidade nas células do epitélio das vias respiratórias de pacientes com fibrose cística do que nas células de indivíduos saudáveis (Figura 206.7).

Tabela 206.1 Número total de células, porcentagem de polimorfonucleares (PMN), número total de polimorfonucleares e nível médio de interleucina-8 (IL-8) em lavado broncoalveolar de indivíduos saudáveis e fibrocísticos com e sem infecção pulmonar segundo dados de Mulhebach *et al.*[19]

	Saudáveis		Fibrocísticos	
Parâmetro	Não infectados (n = 23)	Saudáveis infectados (n = 27)	Não infectados (n = 23)	Fibrocísticos infectados (n = 28)
Células/mℓ	263 ± 53	842 ± 210	893 ± 94	4.619 ± 792
Percentual de PMN	12 ± 3	34 ± 6	38 ± 6	72 ± 4
Total de PMN	50 ± 32	427 ± 16	388 ± 76	3.457 ± 598
IL-8 pg/mℓ	471 ± 107	2.114 ± 421	2.786 ± 513	19.290 ± 4.234

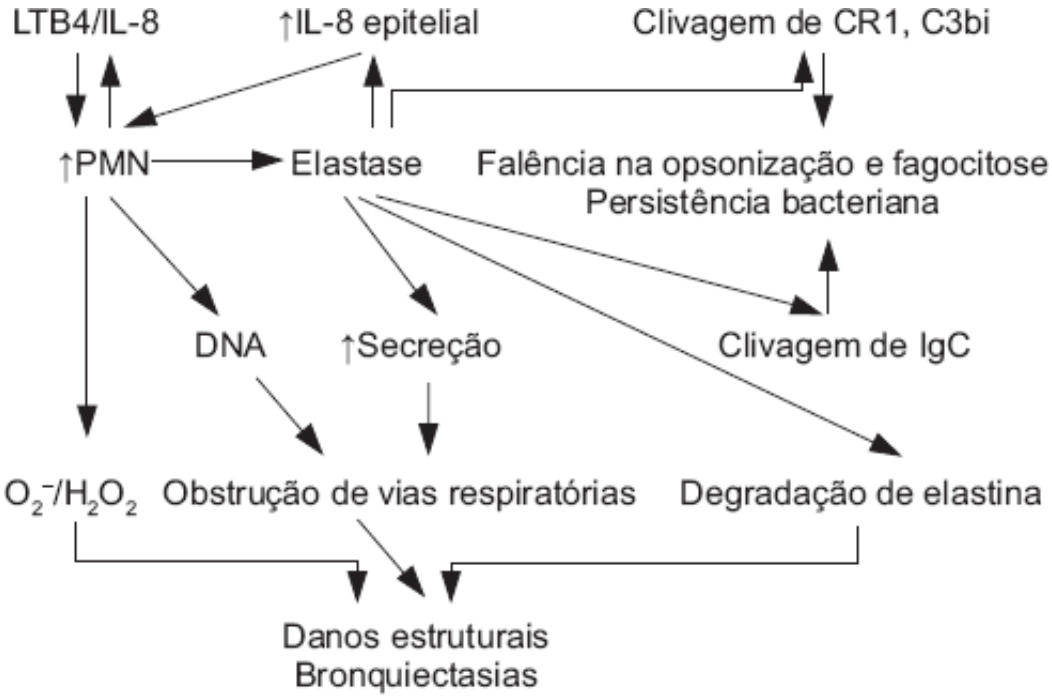

Figura 206.6 Mecanismos inflamatórios que acometem vias respiratórias nos pacientes com fibrose cística. CR1 = *complement receptor-1*; DNA = ácido desoxirribonucleico; IgC = imunoglobulina C; IL-8 = interleucina-8; LTB4 = leucotrieno 4; PMN = porcentagem de polimorfonucleares.

Os pacientes com fibrose cística não apresentam defeitos imunes nem infecções de repetição em outros órgãos que não os das vias respiratórias e dos pulmões.

Embora se conheça desde 1989, a alteração genética básica da fibrose cística, ainda não se sabe a real razão da doença das vias respiratórias.

Existem algumas hipóteses para explicar o fato de que o defeito, a deficiência ou a ausência do canal de cloro (CFTR) causem o aparecimento da doença pulmonar na fibrose cística:

- Hipótese composicional do líquido superficial das vias respiratórias (LSVR)
- Hipótese do "baixo volume" do LSVR
- Alterações no *clearance* mucociliar
- Receptor específico à *P. aeruginosa*
- CFTR como receptor da *P. aeruginosa*
- Diminuição do óxido nítrico do epitélio das vias respiratórias.

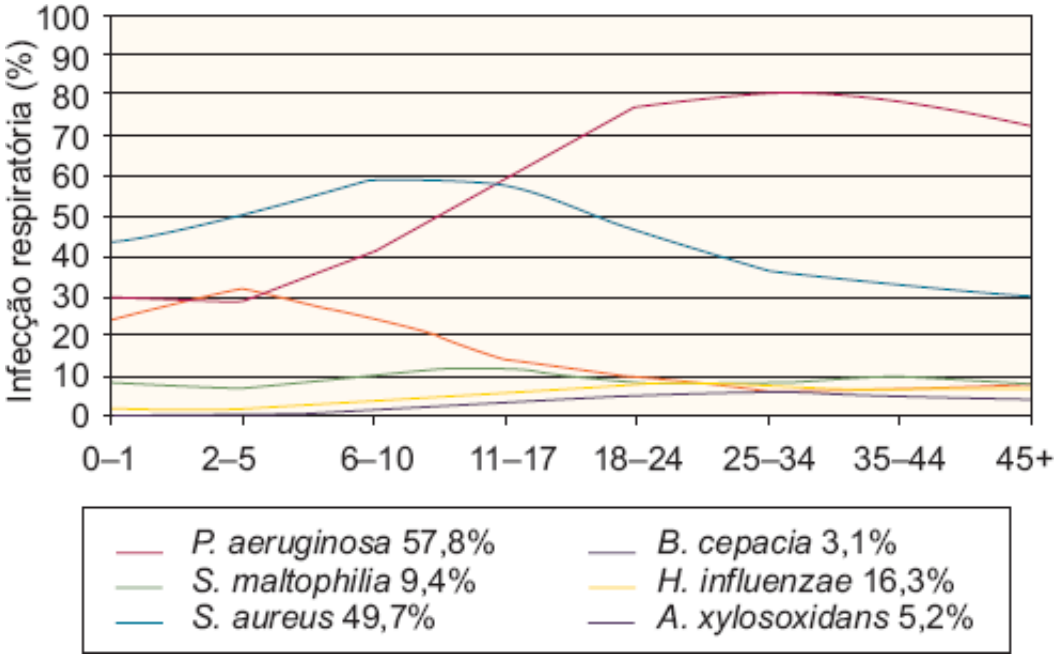

Figura 206.7 Infecção respiratória *versus* idade.[3]

Essas hipóteses se baseiam no fato de que a ausência ou defeito da CFTR causaria desidratação do muco e diminuição da atividade mucociliar, favorecendo a infecção. Contra essa teoria existe o fato observado na discinesia ciliar, que apresenta alteração mucociliar muito mais grave que na fibrose cística, mas a infecção por *P. aeruginosa* é muito menos frequente e só ocorre tardiamente. A segunda hipótese sugere que a falta ou defeito da CFTR resulta em elevada concentração de sais nas vias respiratórias, inibindo a ação de defensinas (incluindo peptídios antibacterianos e as defensinas humanas beta 1 e 2) que destroem as pseudômonas. Esse é o mecanismo justificado para não se usarem soluções hipertônicas pela via inalatória na fibrose cística por longos períodos.[20]

Outra hipótese é que a CFTR atuaria como próprio receptor para a ligação da *P. aeruginosa:* a célula normalmente utiliza o *receptor CFTR* para fagocitar e internalizar a bactéria. Posteriormente a célula sofre apoptose e é eliminada pelo *clearance* mucociliar. O defeito na CFTR impede que a bactéria seja destruída, favorecendo a instalação da infecção.

Outra suposição diz exatamente o contrário: que as células epiteliais dos fibrocísticos expressariam asialoglicolipídios (asialo GM1) que seriam receptores para *S. aureus* e *P. aeruginosa*, possibilitando a colonização e a infecção por essas bactérias nas vias respiratórias.

A hipótese das alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias respiratórias na fibrose cística está muito bem esquematizada no artigo de Worlitzsch *et al.*[21] e pode ser visualizada na Figura 206.8.

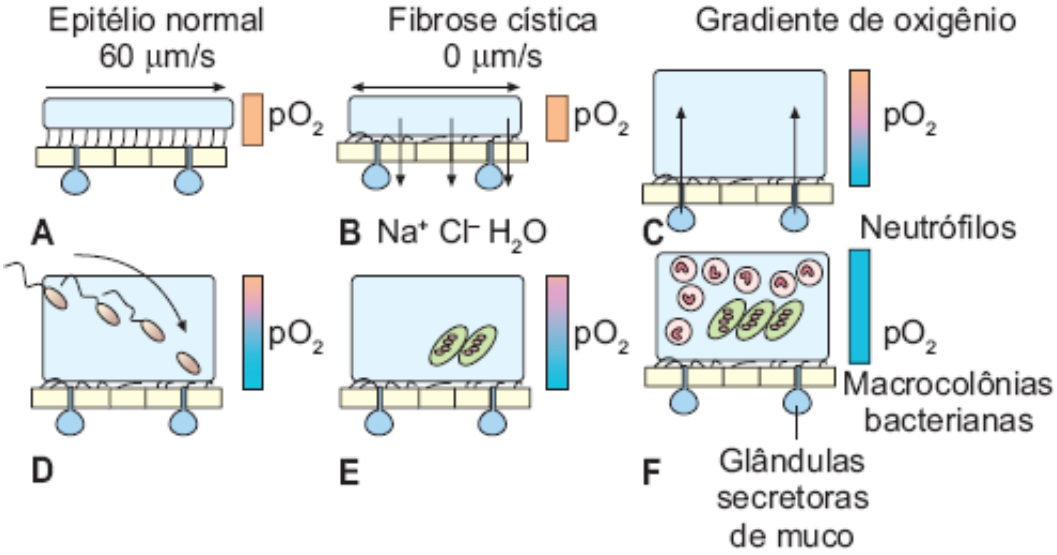

Figura 206.8 Alterações fisiopatológicas que ocorrem nas vias respiratórias na fibrose cística. **A.** Epitélio com *clearance* normal. Batimento ciliar e muco logo acima dos cílios. **B.** Epitélio de paciente com fibrose cística. A falta de CFTR reduz o líquido de superfície das vias respiratórias e causa "empacotamento" dos cílios sobre as células ciliadas. O batimento ciliar é nulo ou muito pouco eficiente. O *clearance* de muco é prejudicado. **C.** Como a produção de muco continua, há excesso deste, ausência de batimento ciliar e diminuição do gradiente de oxigênio. **D.** Muco intenso, diminuição da atividade ciliar e aparecimento de *Pseudomonas aeruginosa*. **E.** As bactérias formam macrocolônias. **F.** Aparecimento de neutrófilos em grande quantidade. CFTR = proteína transmembrana reguladora de transporte iônico; pO_2 = gradiente de oxigênio.

A sequência de eventos que acontece nas vias respiratórias dos pacientes com fibrose cística pode ser entendida com os esquemas da Figura 206.9.

O óxido nítrico (NO) é uma molécula com atividade antibacteriana (defesas inespecíficas das vias respiratórias). Existe diminuição da atividade da enzima óxido nítrico-sintetase (NOS-2) na fibrose cística. A diminuição do NO compromete a habilidade de eliminar pequenos inóculos de bactérias, o que favorece o início das infecções.

Inicialmente, os pulmões são quase normais na vida intrauterina e nos primeiros meses de vida, exceto por pequenas dilatações e hipertrofia das glândulas submucosas da traqueia secretoras de muco e as alterações se iniciam nas pequenas vias respiratórias. O tempo entre a produção excessiva de muco e o aparecimento de bronquiectasia e falência respiratória varia de paciente a paciente e depende do tipo de mutação acometida.[22]

O curso clínico do acometimento pulmonar é determinado pela combinação de muco viscoso, *clearance* mucociliar diminuído e infecção das secreções retidas. As doenças pulmonares e sinusal são crônicas, com períodos de reagudizações ou exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquiectasias.

Nas formas mais graves de fibrose cística são formadas rolhas mucopurulentas nos brônquios e bronquíolos e

há infiltração linfocitária aguda e crônica.[23] O envolvimento parenquimatoso é menos comum, ocorre nos estágios finais da doença, mas é possível que apareçam pneumonias de repetição, principalmente em pacientes mais jovens.[24] Com a evolução formam-se as bronquiectasias, em geral após o segundo ano de vida, de preferência nos lobos superiores, decorrentes da incapacidade do paciente fibrocístico esterilizar o trato respiratório e suprimir o processo inflamatório endobrônquico.[25] As bronquiectasias resultam em colapsos das vias respiratórias, aprisionamento de ar e áreas focais de pneumonia hemorrágica. A hipoxia resultante provoca alterações da vasculatura pulmonar, ocorrendo dilatação das artérias brônquicas e neoformação vascular próximo às áreas de bronquiectasias[26] que representam um local para a ocorrência de *shunt* pulmonar e a ruptura desses vasos pode acarretar hemorragia importante.

A tosse crônica é a manifestação respiratória mais comum e pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, perturbando o sono e a alimentação do lactente. O excesso de produção de catarro mucoso, espesso e, às vezes, francamente purulento também é comum. Bronquiolite viral aguda grave com sibilância persistente e de repetição, síndrome do lactente chiador, infecções recorrentes do trato respiratório ou pneumonias recidivantes devem fazer parte da investigação de fibrose cística. Intolerância a exercícios, emagrecimento e dependência de oxigênio ocorrem com evolução da doença.

Alguns pacientes ficam oligossintomáticos por vários anos, o que não impede a progressão silenciosa para bronquiectasias. Outros evoluem com frequentes reagudizações de bronquite purulenta crônica, broncopneumonias, bronquiectasias, abscesso, enfisema, supuração e fibrose. Os 10 sinais de exacerbação da doença pulmonar são:

- Aumento da tosse
- Aumento da produção de catarro

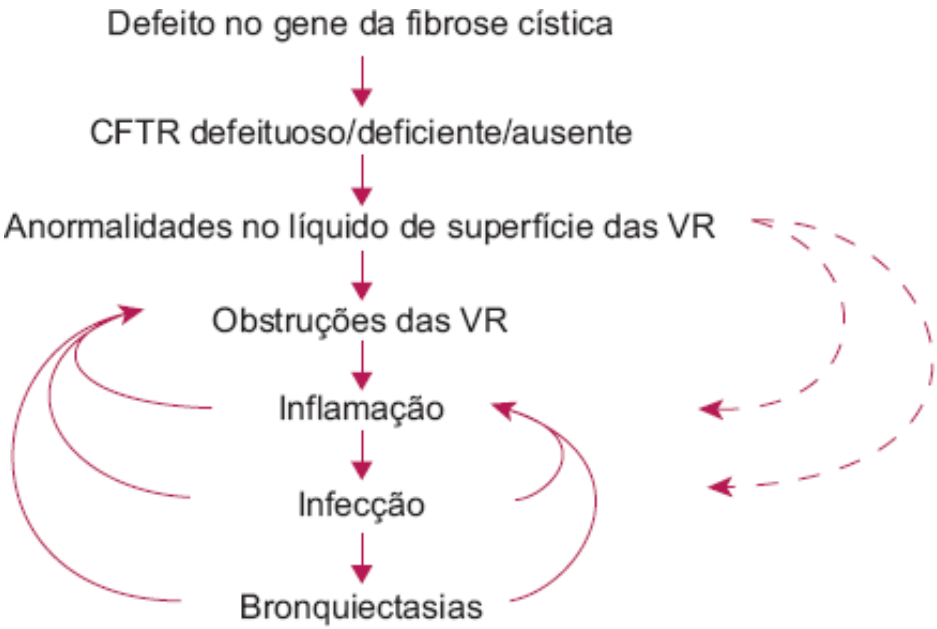

Figura 206.9 Mecanismo fisiopatológico da doença pulmonar na fibrose cística. VR = vias respiratórias.

- Febre
- Anorexia e perda de peso
- Absenteísmo escolar ou do trabalho
- Novos achados na ausculta pulmonar
- Novos achados nos raios X de tórax
- Diminuição na tolerância aos exercícios
- Diminuição na SaO_2
- Modificação em mais de 10% no VEF_1.

A maioria dos fibrocísticos com doença pulmonar grave evolui para *cor pulmonale*. Nas fases terminais e avançadas da doença, os pacientes apresentam-se com tórax enfisematoso, broncorreia purulenta, principalmente matinal, frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baqueteamento digital acentuado. Nessa fase, queixam-se de dispneia durante exercícios e fisioterapia e, posteriormente, em repouso.

As complicações incluem hemoptises recorrentes, impactações mucoides brônquicas, atelectasias, empiema, enfisema progressivo, pneumotórax, fibrose pulmonar, osteopatia hipertrófica e *cor pulmonale*.

As Figuras 206.10 a 206.12 mostram alterações tomográficas e anatomopatológicas de pacientes que faleceram com insuficiência respiratória crônica agudizada por fibrose cística, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

As vias respiratórias superiores são comprometidas na totalidade dos pacientes na forma de pansinusite crônica com reagudizações, otite média crônica ou recorrente, anosmia, defeitos de audição e rouquidão transitória. A polipose nasal recidivante ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes e possivelmente seja a primeira manifestação da doença.

A colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* ocorre, em média, entre o 5º e o 6º ano de vida. O curso é variável e alguns pacientes toleram esse patógeno por 15 a 20 anos, com pequeno declínio da função pulmonar; em outros fibrocísticos a função pulmonar piora rapidamente. Colonização e infecção pulmonar precoce por *P. aeruginosa* indica pior prognóstico. Hoiby comparou grupos colonizados antes e após os 5 anos de idade. A sobrevida aos 16 anos foi de 20 e 95%, respectivamente. Infelizmente, até o momento, o diagnóstico precoce não diminui as chances de colonização. O uso da vacinação antipseudômonas poderá mudar essa informação (ver Figura 206.7).

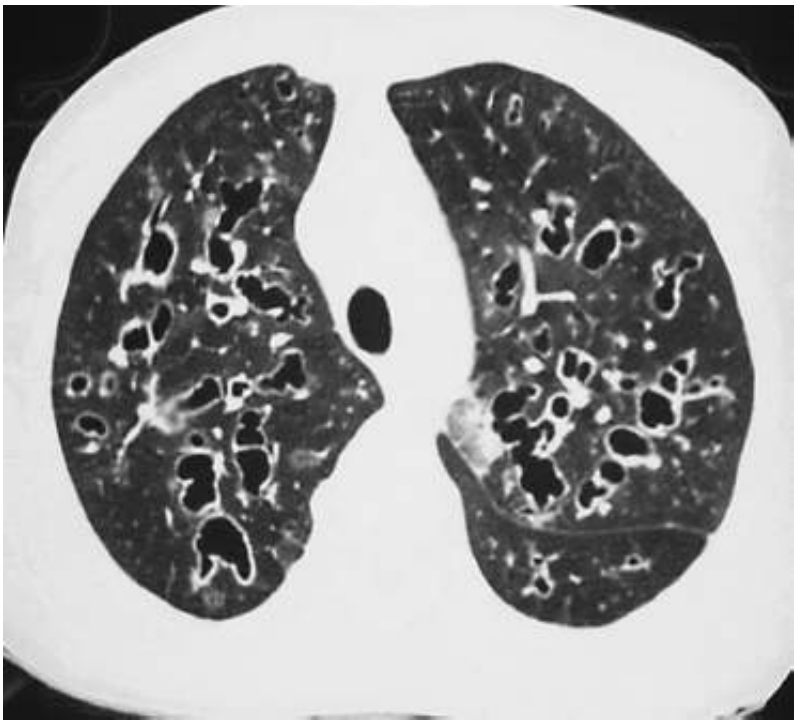

Figura 206.10 Corte tomográfico de pulmão paciente com fibrose cística com extensas áreas de bronquiectasias.

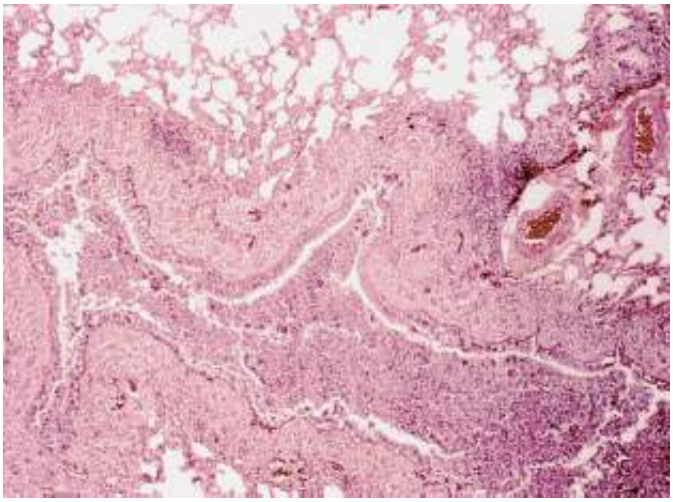

Figura 206.11 Corte histológico de pulmão de paciente falecido por complicações da fibrose cística. Verifica-se brônquio repleto de material mucopurulento e inflamação intra e extrabrônquica.

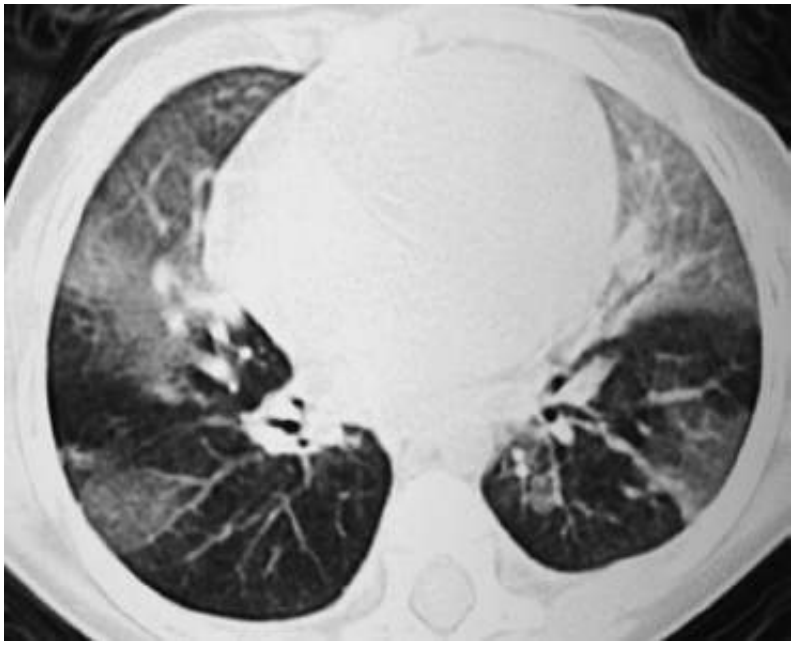

Figura 206.12 Comprometimento de pequenas vias respiratórias com tomografia computadorizada evidenciando sinais clássicos de atenuação em mosaico.

Manifestações digestivas

As manifestações digestivas são, na maioria das vezes, as primeiras manifestações clínicas da fibrose cística, e podem ocorrer ainda na vida intrauterina e com mais frequência são secundárias a insuficiência pancreática ou a distúrbios da motilidade gastroentérica. A obstrução dos canalículos pancreáticos, por tampões mucosos secundários ao defeito básico da fibrose cística, impede a liberação das enzimas para o duodeno, determinando má digestão e má absorção de macro e micronutrientes. Fezes volumosas, gordurosas, pálidas, de odor característico também são consequentes da má digestão e, por fim, desnutrição calórico-proteica mais ou menos acentuada por perdas de nutrientes pelas fezes, além de outros fatores inerentes à fibrose cística.[27]

A insuficiência pancreática se manifesta em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80 a 85% até o final do primeiro ano e em torno de 90% na idade adulta. Os pacientes que não desenvolvem insuficiência pancreática têm melhor prognóstico, pois conseguem manter melhor seu estado nutricional.[28]

O íleo meconial (obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso constituído de muco anormal, secretado pelas células caliciformes e glândulas de Brünner) aparece em 15 a 20% dos pacientes com fibrose cística. A maioria dos diagnósticos de íleo meconial (90%), entretanto, é relativa à fibrose cística e reforça a importância da orientação de tratar todo paciente com íleo meconial como fibrose cística até prova em contrário. Outra manifestação importante que pode ocorrer ainda no período neonatal, em cerca de 5% dos fibrocísticos, é edema hipoproteinêmico secundário à insuficiência pancreática.

As Figuras 206.13 a 206.15 mostram alterações e situações intestinais apresentadas por pacientes com íleo meconial por fibrose cística, do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

As Figuras 206.16 e 206.17 mostram alterações pancreáticas apresentadas por pacientes com fibrose cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Manifestações hepatobiliares

As manifestações hepatobiliares da fibrose cística são reconhecidas desde sua primeira descrição por Dorothy Andersen, em 1938; estão presentes em mais de 50% das necropsias, em estudos prospectivos 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais, cerca de 5% são sintomáticos e 2% dos fibrocísticos morrem por doença hepatobiliar. A secreção anormal de íons pelo epitélio das vias biliares secundária ao defeito básico provoca aumento da viscosidade e diminuição do fluxo biliar, o que predispõe a obstrução dos canaliculares biliar e reação inflamatória, culminando com fibrose biliar característica[29,30] (Figura 206.18). As complicações digestivas podem ser observadas a seguir:

Figura 206.13 Mecônio espesso em paciente com fibrose cística. (Fonte: Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.)

Figura 206.14 Íleo meconial em paciente com fibrose cística. (Fonte: Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.)

Figura 206.15 Equivalente meconial na fibrose cística.

- Intrauterinas: polidrâmnio, peritonite meconial

- Neonatais: íleo meconial, colestase, distúrbios metabólicos
- Precoces (primeiro ano de vida): edema, baixo ganho de peso, distúrbios metabólicos
- Tardias: reflexo gastresofágico (RGE), equivalente meconial/obstrução intestinal distal (DIOS), colonopatia fibrosante, "massa no quadrante inferior direito", dor abdominal, pancreatites, prolapso retal, cálculos.

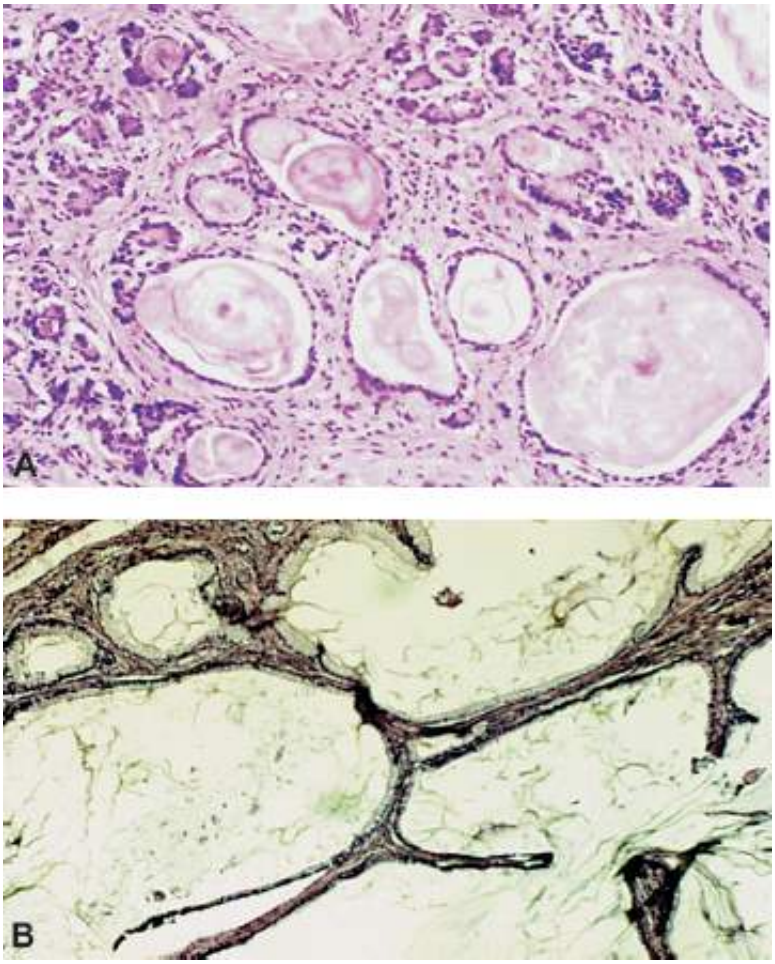

Figura 206.16 Alterações pancreáticas em fibrose cística. (Fonte: Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.)

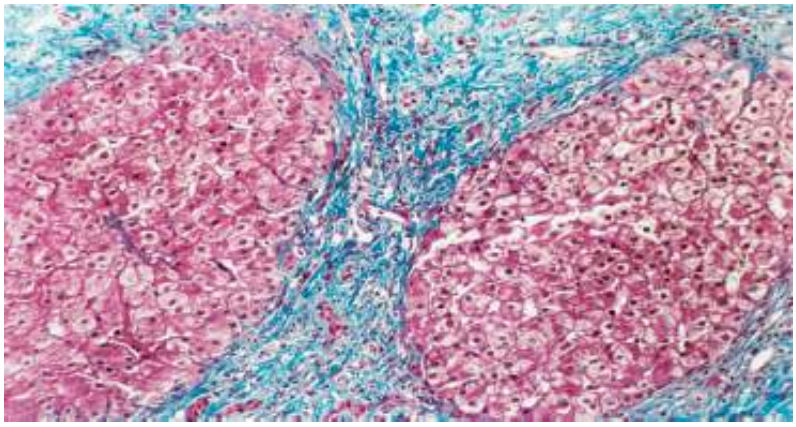

Figura 206.17 Histologia hepática mostrando quadro de cirrose.

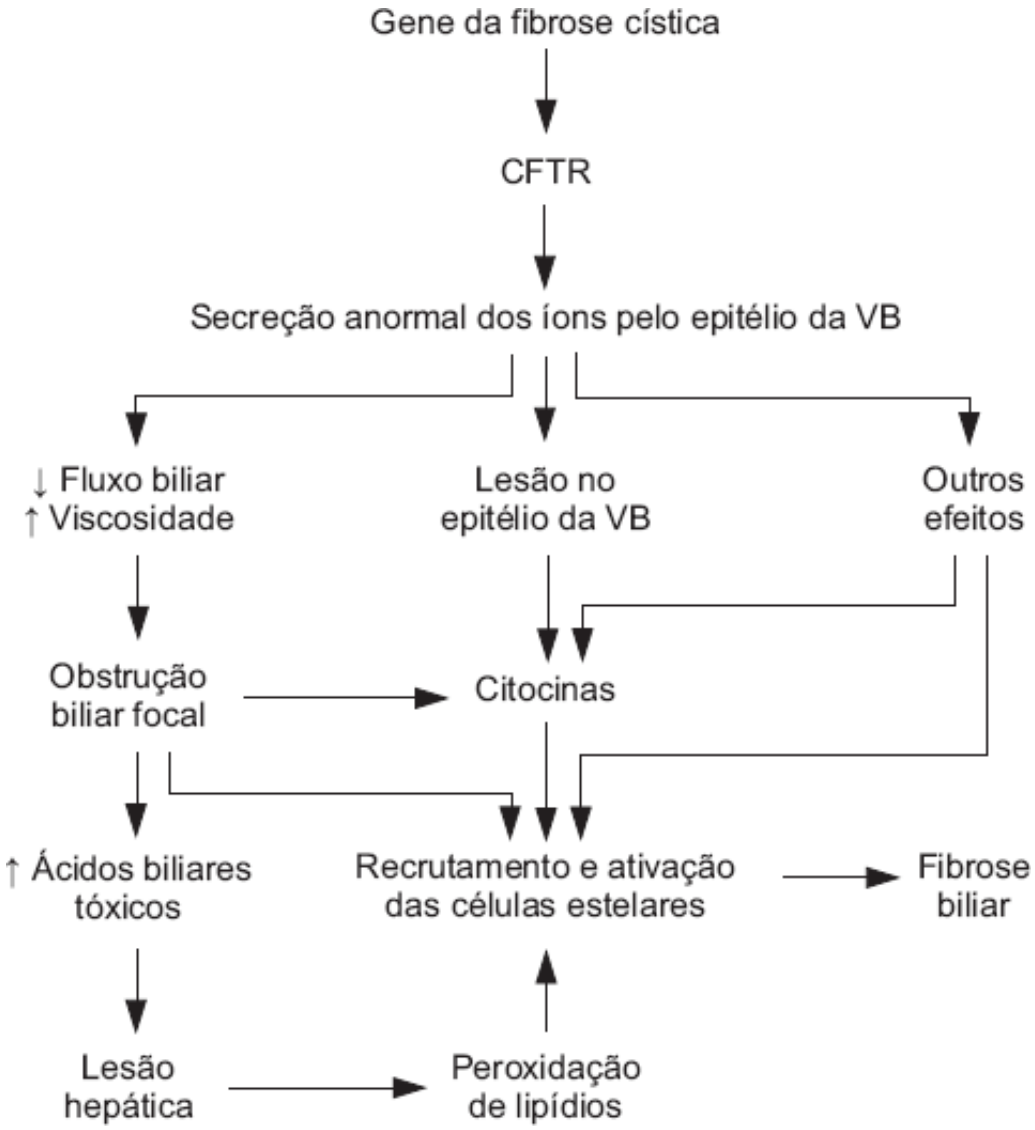

Figura 206.18 Patogênese da disfunção hepatobiliar na fibrose cística. CFTR = proteína transmembrana reguladora de transporte iônico; VB = via biliar.

A frequência das manifestações hepatobiliares (19.064 casos) está listada a seguir:[31]

- 1%: cirrose hepática
- 0,35%: doença hepatobiliar
- 2,4%: aumento de enzimas hepáticas
- 1,6%: causa primária de morte
- 14 pacientes em transplante hepático.

Manifestações nutricionais/metabólicas

As manifestações nutricionais e metabólicas também são importantes e frequentes na fibrose cística, e estão representadas a seguir:

- Manifestações digestivas
- Complicações: insuficiência pancreática, pancreatite, refluxo gastresofágico, diarreia crônica, esteatorreia, ascite, fibrose, cirrose, colecistite, colelitíase, colestase, íleo meconial, prolapso retal.

Má digestão, catabolismo aumentado secundário à inflamação crônica e às infecções repetidas, hipoxemia e inapetência são determinantes da desnutrição e possivelmente outros fatores, como o próprio defeito básico da fibrose cística, ainda não cientificamente estabelecidos.

Atraso puberal, azoospermia, diabetes e alterações de densitometria óssea são manifestações clínicas relacionadas com alterações metabólicas e nutricionais, que com o aumento da sobrevida dos fibrocísticos passaram

a ter grande importância.

Como realizar o diagnóstico de fibrose cística

O diagnóstico de fibrose cística pode ser realizado a partir de um exame de triagem neonatal sugestivo, dosagem da imunotripsina reativa (ITR) positiva ou existência de sinais e sintomas sugestivos da doença. O exame *padrão-ouro* para o diagnóstico é o teste do suor com dosagem de sódio e cloro (Figura 206.19).

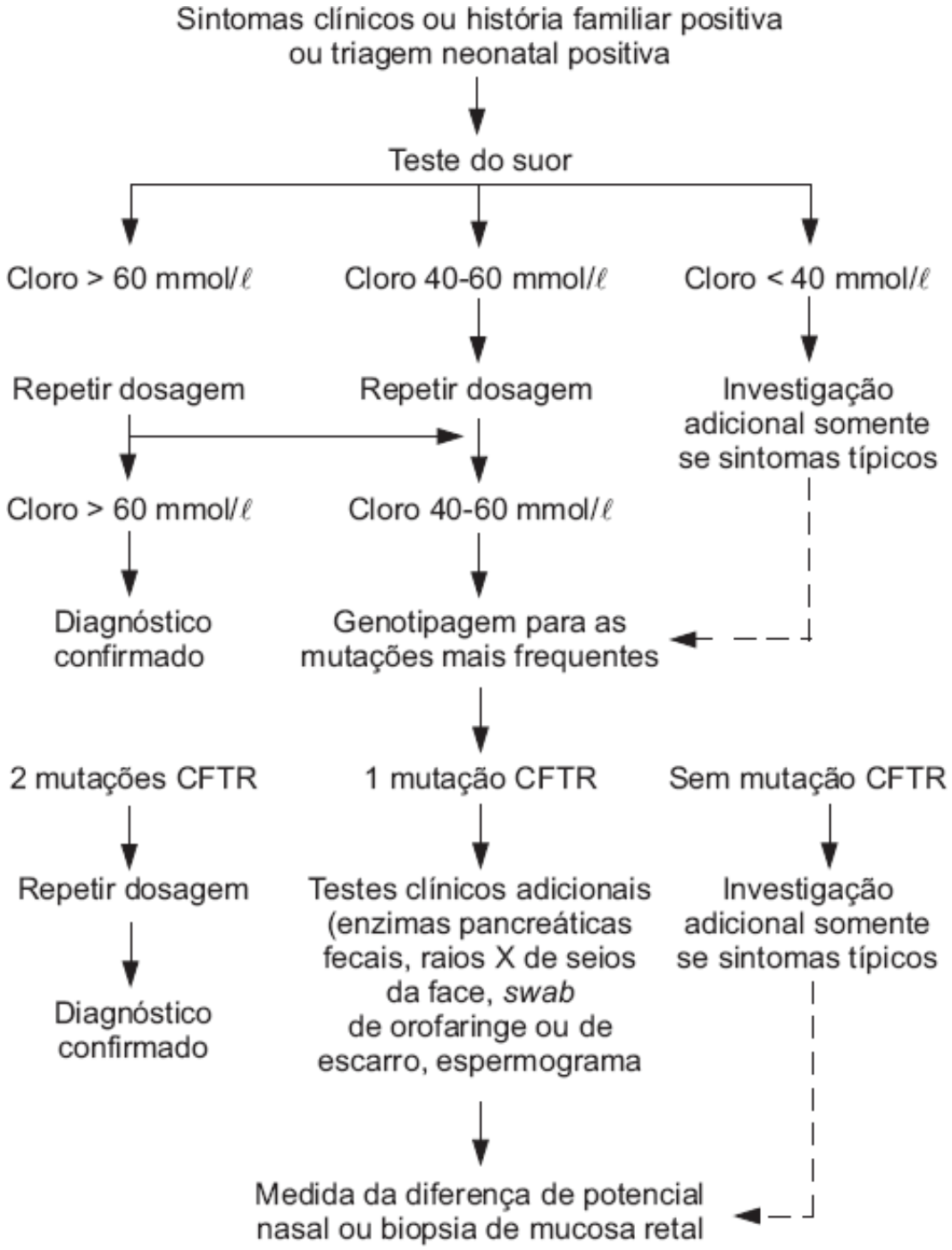

Figura 206.19 Roteiro diagnóstico para a fibrose cística.

Sinais, sintomas e alterações que podem estar presentes na fibrose cística:

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- Tosse produtiva crônica
- Colonização e infecção das respiratórias (*S. aureus*, *P. aeruginosa*)
- Anormalidades persistentes à radiografia de tórax
- Obstrução das vias respiratórias
- Baqueteamento digital

- Pansinusite
- Pólipos nasais
- Doença gastrintestinal
- Íleo meconial
- Prolapso retal
- Insuficiência pancreática
- Cirrose biliar
- Alterações de crescimento e ganhos ponderal e estatural
- Infertilidade
- Azoospermia
- Deficiência de vitaminas lipossolúveis
- Edema
- Síndrome de pseudo-Bartter (alcalose metabólica).

Tratamento da fibrose cística

Atualmente ainda não existe tratamento específico para a alteração genética que causa a fibrose cística ou mucoviscidose. Apesar dos avanços no conhecimento da doença, o tratamento definitivo ainda é uma perspectiva para o futuro. Por enquanto tenta-se minimizar as consequências da ausência ou defeito da proteína CFTR (canal de cloro).

Como a fibrose cística acomete vários órgãos e apresenta curso crônico, o tratamento deve ser realizado em centros de referência que possibilitem abordagem multidisciplinar. Os objetivos gerais do tratamento são:[2,5]

- Educação continuada do paciente e familiares em relação à doença
- Profilaxia das infecções com um programa vacinal completo
- Detecção precoce e controle da infecção pulmonar
- Fisioterapia respiratória e melhora da obstrução brônquica
- Correção da insuficiência pancreática
- Apoio nutricional, com orientações em relação à dieta e suplementação de vitaminas
- Monitoramento da progressão da doença
- Monitoramento de complicações
- Aconselhamento genético familiar
- Apoio psicológico para o paciente e os familiares
- Acesso irrestrito às medicações
- Informação aos pacientes e familiares sobre os avanços nos conhecimentos sobre a fibrose cística, mantendo atitude otimista em relação à doença.

Os objetivos básicos do tratamento consistem em:

- Prevenir a infecção pulmonar por mais tempo possível
- Minimizar o declínio da função pulmonar
- Manter bom estado nutricional.

Nesses centros, pacientes que mantenham boa aderência ao tratamento apresentam sobrevida média que vem aumentando ano a ano, passando de 2 anos em 1950 para 30 a 40 anos atualmente. Deve-se estabelecer um programa de tratamento vigoroso e contínuo, visando à profilaxia das infecções e das complicações. Deve ser iniciado o mais rápido possível e ser individualizado levando-se em conta a gravidade e os órgãos acometidos. O tratamento precoce retarda a progressão das lesões pulmonares, melhora o prognóstico e aumenta a sobrevida.[32]

No tratamento da fibrose cística, um ou mais dentre 11 grupos de medicamentos e procedimentos podem ser necessários e estão listados a seguir:

- Antibioticoterapia

- Anti-inflamatórios
- Broncodilatadores
- Mucolíticos
- Fisioterapia respiratória
- Oxigenoterapia
- Transplante de pulmão
- Reposição de enzimas digestivas
- Suporte nutricional
- Suportes psicológico e social
- Terapia gênica.

Antibióticos

Os antibióticos fazem parte da rotina do tratamento dos pacientes com fibrose cística. Podem ser administrados por via oral, intravenosa ou inalatória. Seu uso é direcionado sob a forma de demanda, profilaxia ou de manutenção. Baseia-se nas definições de colonização e infecção (Tabela 206.2) ou quando existirem exacerbações das manifestações pulmonares.

- Antibioticoterapia de demanda: uso de antibiótico somente quando houver sinais de exacerbações agudas da doença pulmonar
- Antibioticoterapia profilática: emprego de antibióticos antes que *P. aeruginosa* seja detectada para prevenir colonização e infecção
- Antibioticoterapia de manutenção: utilização de antibióticos por tempo prolongado, contínuo ou intermitente, administrados mesmo se os sintomas forem discretos e se os sinais de exacerbação pulmonar aguda não estiverem ausentes.[33] A maioria dos estudos avalia tratamentos entre 6 e 12 meses. Atualmente, apenas Colistin® e tobramicina inalatória (TOBI®) são licenciados para uso na Inglaterra. As características do TOBI® são:
- Dose de 80 a 600 mg, 2 a 3 vezes/dia
- 300 mg/kg, 2 vezes/dia com ciclos de 28 dias *sim*, 28 dias *não*
- Melhora da função pulmonar
- Diminui o número de UFC/mℓ de *Pseudomonas* no escarro
- Sem ototoxicidade e nefrotoxicidade
- Maiores de 2 anos
- Risco de resistência a longo prazo.

Cuidados com paciente em uso de antibióticos inalatórios

Orientações sobre o uso

Verificar a aderência, orientar a limpeza dos aparelhos e não permitir o uso do aparelho para outros pacientes.

Tabela 206.2 Colonização e infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* nos pulmões dos pacientes com fibrose cística segundo Doring *et al.*[33]

Colonização pulmonar aguda	Existência de *P. aeruginosa* na árvore brônquica sem evidência direta (inflamação, febre etc.) ou indireta (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular
Colonização pulmonar crônica	Existência de *P. aeruginosa* na árvore brônquica por, pelo menos, 6 meses, com base em pelo menos três culturas positivas, com pelo menos 1 mês de diferença entre elas, *sem* sinais diretos (inflamação, febre etc.) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular
Infecção pulmonar aguda	Existência de *P. aeruginosa* na árvore brônquica, com sinais diretos (inflamação, febre) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular. A infecção crônica também pode ser diagnosticada com base na resposta

	positiva de anticorpos nos últimos dois exames para pacientes que não expectoram e que apresentam culturas negativas
Infecção pulmonar crônica	Existência de *P. aeruginosa* na árvore brônquica por, pelo menos, 6 meses, com base em pelo menos 3 culturas positivas, com pelo menos 1 mês de diferença entre elas, com sinais diretos (inflamação, febre) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular. A infecção crônica também pode ser diagnosticada fundamentando-se na resposta positiva de anticorpos nos últimos dois exames para pacientes que não expectoram e que apresentam culturas negativas

Como o trato respiratório em pacientes com fibrose cística é frequentemente colonizado por *S. aureus* desde o início, o uso de antibióticos para erradicar essa bactéria tem sido motivo de debates, embora uma metanálise recente[34] concluiu que a terapia antiestafilocócica traz muitos benefícios aos pacientes fibrocísticos.

Pseudomonas têm sido encontradas em mais de 80% dos adolescentes com fibrose cística e sua ocorrência nas vias respiratórias dos fibrocísticos foi definida por um consenso europeu que pode ser visualizado na Tabela 206.2.[33]

Uma vez estabelecida nas vias respiratórias, a infecção por *Pseudomonas* não pode ser erradicada pelo uso de antibióticos que apenas reduzem o numero de colônias dessas bactérias.

A utilização oral de quinolonas e inalatória de aminoglicosídios tem sido amplamente empregada. Os principais antibióticos, utilizados para combater os microrganismos que colonizam e infectam as vias respiratórias dos fibrocísticos, com suas doses e vias de administração, podem ser vistos na Tabela 206.3.

Nos pacientes com colonização ou infecção crônicas por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, o nosso serviço tem seguido a orientação de realizar descolonização ou desinfecção dos pacientes com a internação programada,[35] durante 15 dias, a cada 4 ou 6 meses, utilizando 3 substâncias por via intravenosa (IV): amicacina e ceftazidima nas dosagens da Tabela 206.3 e oxacilina (200 mg/kg/4×/dia). Em contrapartida, um trabalho da British Thoracic Society não mostrou benefícios, a longo prazo, quando foram comparados os usos de antibioticoterapia para os pacientes com internação programada com aqueles com internações quando sintomáticos.[36]

Apesar dessa controvérsia, na maioria dos centros que tratam fibrose cística é consenso que aqueles pacientes que apresentam colonização ou infecção crônica por *Pseudomonas* e deterioração da função pulmonar ou sinais e sintomas vistos no quadro devem ser internados para antibioticoterapia intravenosa.

Para *P. aeruginosa* e *S. aureus* resistentes têm-se utilizado o imipeném e a vancomicina, respectivamente.

A administração de antibióticos inalatórios tem sido muito utilizada na colonização e na infecção por *Pseudomonas* e, atualmente, dois grandes estudos[37,38] evidenciaram que a utilização de antibióticos inalatórios melhora a função pulmonar e sobrevida dos pacientes com fibrose cística.

Uma opção de tratamento é a utilização de ciprofloxacino por via oral juntamente com tobramicina inalatória (TOBI®) em ciclos de 28 dias sim, 28 dias não. Quando os pacientes apresentarem função pulmonar estável e não exibirem sinais e sintomas de exacerbações pulmonares esses medicamentos são suspensos.

Tabela 206.3 Doses recomendadas para antibióticos no manejo da infecção pulmonar por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.[33]

Antibiótico	Via de administração	Dose (mg/kg/dia)	Doses por dia (nº)	Dose máxima por dia (g)
Amicacina	IV	30	2	–
Aztreonam	IV	150	4	8
Aztreonam	IV	100	Contínuo	8
Cefepima	IV	100 a 150	2 a 3	6
Ceftazidima	IV	100 a 250	3 a 4	12

Ceftazidima	IV	100 a 150	Contínuo	12
Ciprofloxacino	Oral	30	2 a 3	1,5 a 2,25
Colistim	Inalatória	80 a 160	1 a 2	0,32
Sulfometate	IV	160	3	0,48
Imipeném/Cilastatina	IV	50 a 100	3 a 4	4
Meropeném	IV	60 a 120	3	6
Meropeném	IV	60	Contínuo	3
Netilmicina	IV	10	2	–
Ticarcilina	IV	500 a 750	4	30
Tobramicina	IV	10	2	–
Tobramicina	Inalatória	150 a 300	1 a 2	0,6

"A pior coisa que pode acontecer com um médico que trabalha em um centro de fibrose cística é se confrontar com a notícia do microbiologista identificando *Burkholderia cepacia* pela primeira vez no escarro de um paciente fibrocístico",[39] evidenciando que a presença dessa bactéria está, na maioria das vezes, relacionada com a rápida deterioração da função pulmonar e com a gravidade da doença. Existe alguma evidência de que a combinação de tobramicina inalatória e amilorida, ambos por via inalatória, pode ter ação sinérgica contra 50% das *Burkholderia* cepacia.[40]

As recomendações para o uso de antibióticos pela via inalatória para pacientes cronicamente infectados com *Pseudomonas aeruginosa* estão listadas a seguir:

- Todos devem receber antibióticos inalatórios
- Colistin® é a substância de primeira escolha para iniciar
- Se não tolerar, usar TOBI®
- Evitar, se possível, aminoglicosídios utilizados para administração intravenosa como medicação inalatória (amicacina, gentamicina)
- No início do uso não suspender o uso do antibiótico inalatório se necessitar de internação hospitalar
- Não existem evidências para o uso de antibiótico inalatório em fibrose cística com *B. cepacia*
- *B. cepacia* é resistente ao Colistin®
- Antibióticos inalatórios mais estudados:
  - Gentamicina
    - 80 mg, 2 vezes/dia no primeiro ano de vida
    - 120 mg, 2 vezes/dia para maiores de 1 ano
  - Colistin®
    - 1 megaunidade para menores de 2 anos
    - 2 megaunidades para maiores de 2 anos
  - TOBI®: 300 mg, 2 vezes/dia com ciclos de 28 dias.

A melhor maneira de administrar o antibiótico inalatório é a seguinte:

- Com máscara em menores de 5 anos
- Com peça bucal em maiores de 5 anos (maximiza a deposição pulmonar do antibiótico inalatório)
- Respirar com o volume corrente
- Realizar fisioterapia antes do antibiótico inalatório
- Espirometria no início do uso para maiores de 7 anos (antes e após)
- Em crianças maiores, realizar ausculta pulmonar (antes e após)
- Usar beta-2 agonista antes do antibiótico inalatório

- Checar a aderência.

Os efeitos colaterais dos antibióticos inalatórios são:

- Broncoconstrição
- *Rash* cutâneo (raro)
- Disfagia (raro)
- Candidíase (raro)
- Aminoglicosídios intravenosos atravessam a placenta, mas os inalatórios não
- Os antibióticos inalatórios não são contraindicados na gravidez.

Patógenos respiratórios emergentes

Nos últimos anos têm sido descritas a colonização e a infecção pulmonar pelos seguintes agentes: *Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas maltophilia); Burkholderia cepacia; Aspergillus fumigatus* e micobactérias não tuberculosas.[41]

Infecção cruzada

Existe muita preocupação nos centros de fibrose cística sobre a possibilidade da transmissão pessoa-pessoa, de microrganismos como *P. aeruginosa* mucosa*, B. cepacia* e *S. malthophilia.*

Enquanto não existe consenso sobre o assunto, é aconselhável que as sessões de fisioterapia e de treinamento físico devam ser realizadas em salas separadas. No hospital, pacientes com fibrose cística não devem dividir o mesmo quarto, o mesmo nebulizador e os mesmos utensílios de mesa. Em contrapartida, não é correto proibir o contato social fora do hospital.

Recomenda-se, com veemência, que todos os médicos lavem as mãos e limpem as macas e os estetoscópios com água corrente, sabão e depois com álcool a 70%.

Anti-inflamatórios

Como pode ser observado na Figura 206.20 os medicamentos anti-inflamatórios na fibrose cística têm sofrido modificações nas suas indicações com o passar do tempo.

Corticosteroides orais e inalatórios

A resposta inflamatória, que ocorre nas vias respiratórias na fibrose cística, envolve a elastase neutrofílica e muitos mediadores. O uso dos corticosteroides orais (CEO) foi incentivado para tentar modular o processo inflamatório, mas os numerosos efeitos colaterais não têm estimulado o seu uso rotineiro.

Em revisão recente, da Cochrane Database Syst Rev,[42] os autores encontraram 266 trabalhos sobre o uso de corticosteroides inalatórios (CEI) na fibrose cística, porém apenas 9 puderam ser incluídos em metanálise, pois os outros eram muito heterogêneos quanto aos critérios de inclusão, à idade dos pacientes, à gravidade do comprometimento pulmonar, ao diagnóstico de asma associado e à existência de colonização ou infecção por *Pseudomonas*. Os autores concluíram que os dados obtidos com essa revisão são insuficientes para afirmar sobre a utilidade dos CEI no tratamento da fibrose cística.

Apesar da controvérsia, tem-se procurado identificar, sistematicamente, a ocorrência de atopia associada à fibrose cística e indicado CEI nas seguintes situações: fibrose cística com asma associada e na fibrose cística com sibilância recorrente.

Anti-inflamatórios não esteroides de uso oral

Embora existam evidências preliminares sugerindo que o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) possa prevenir a deterioração da função pulmonar em pacientes fibrocísticos, com doença pulmonar leve e moderada, uma extensa revisão atualizada (metanálise) concluiu que o uso rotineiro de AINEs de uso oral em

fibrose cística não deve ser recomendado.[42]

Por outro lado, se os anti-inflamatórios utilizados no período pré-sintomático, previnem o dano tissular pulmonar em pacientes fibrocísticos, ainda não se tem resposta. É provável que macrolídios como a azitromicina utilizada antes mesmo da colonização ou da infecção crônica por *P. aeruginosa* sejam benéficos.

Outras substâncias com propriedades anti-inflamatórias que estão sendo testados na fibrose cística incluem pentoxifilina, tiloxapol, gelsolina, surfactante, amilorida e solução salina hipertônica em concentrações variadas. Infelizmente, nenhuma dessas substâncias ainda deve ser usada de rotina no tratamento das manifestações pulmonares na fibrose cística até que se tenham mais evidências científicas do seu benefício.

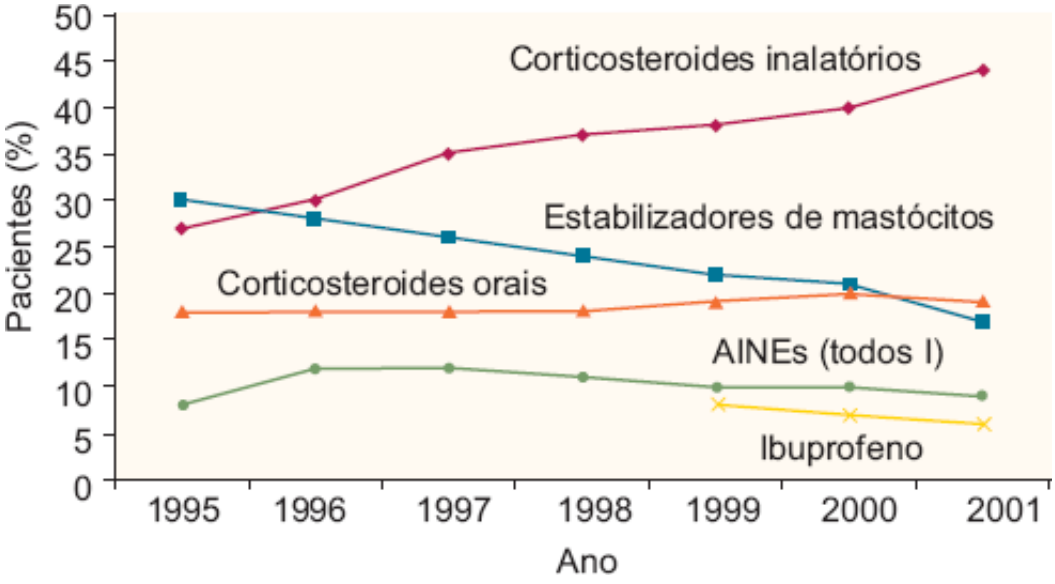

Figura 206.20 Evolução e tendência no uso de medicamentos anti-inflamatórios na fibrose cística.[3] AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

Macrolídios utilizados como anti-inflamatórios

Os antibióticos macrolídios apresentam atividade anti-inflamatória e são bem tolerados quando administrados por via oral. Reduzem o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos aos pulmões, causam supressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor-alpha*), redução dos níveis da IL-8 no LBA e aumentam a apoptose de neutrófilos reduzindo o número dessas células no LBA. Também inibem a aderência e a formação de biofilme das *Pseudomonas*, reduzem a viscosidade do escarro e algumas evidências têm sugerido que esse grupo de medicamentos pode fazer *up regulation* do canal de cloro.

Essas propriedades anti-inflamatórias estimularam o uso na pambronquiolite difusa (PBD), que é uma doença muito semelhante à fibrose cística. Alguns autores têm encontrado mutações raras de fibrose cística nesses pacientes. A PBD acomete principalmente idosos e responde bem aos macrolídios. Recentemente, alguns trabalhos prospectivos, randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo começaram também a mostrar bons efeitos anti-inflamatórios desse grupo de fármacos na fibrose cística.[43,44]

Broncodilatadores

Os broncodilatadores podem melhorar o *clearance* mucociliar e a resistência das vias respiratórias. Atualmente eles devem ser utilizados tendo-se em conta as mesmas indicações dos CEI. Broncoconstrição paradoxal tem sido descrita e, dessa maneira, a espirometria deve ser rotineiramente utilizada para checar se os resultados obtidos com o broncodilatador são eficazes ou não. Com ou sem o uso de medicamentos, a relação custo/benefício da espirometria é muito favorável e deve ser indicada em todas as consultas médicas após o sexto ano de vida.[45]

Mucolíticos

Desoxirribonuclease humana recombinante | Dornase alfa

É uma proteína glicosilada recombinante humana de desoxirribonuclease. Embora os benefícios do seu uso a

longo prazo permaneçam controversos, ensaios clínicos randomizados e controlados têm mostrado melhora da função pulmonar e redução nas exacerbações pulmonares da fibrose cística com o uso na dose de 2,5 mg, 1 ou 2 vezes/dia.[46] Apesar desses estudos, a resposta ao uso da rhDNase tem sido muito diversa entre pacientes com fibrose cística, com boa resposta em alguns, ausência de resposta em outros e ainda aqueles que apresentam efeitos colaterais que justificam a sua suspensão.[47,48] A dornase alfa deve ser armazenada entre 2 e 8°C; uma ampola tem 2.500 unidades equivalentes a 2,5 mg. Tem sido indicado a rhDNase nas seguintes situações: pacientes com fibrose cística, acima de 5 anos, com obstrução fixa das vias respiratórias, comprovada por espirometria e com produção crônica de escarro. Algumas considerações sobre a dornase alfa (proteína glicosilada recombinante humana de desoxirribonuclease):

- Armazenar entre 2° e 8°
- Uma ampola = 2.500 U ou 2,5 mg, 1 vez/dia
- Não misturar com outros medicamentos
- Não existem registros de interação medicamentosa
- Mucolítico seguro e ativo em crianças com mais de 5 anos de idade
- Custo elevado.

Salina hipertônica

O uso de salina hipertônica a curto prazo tem mostrado ser eficaz na melhora da função pulmonar de pacientes com fibrose cística.[49]

Em contrapartida, o uso a longo prazo pode ser perigoso, pois o aumento da concentração de sal provavelmente reduza a eficácia das defensinas do fluido das vias respiratórias e propicie o crescimento de colônias de *Pseudomonas*. Sem dúvida, é um assunto que merece mais estudos.[50] No uso a curto prazo, a comparação entre salina hipertônica e rhDNase na melhora da obstrução brônquica, provocada pela inflamação na fibrose cística, tem sido estudada por alguns autores. As duas substâncias têm-se mostrado equivalentes na melhora da obstrução brônquica e sinergismo quando utilizadas conjuntamente.[51]

Apesar desses estudos, uma revisão sistematizada e recente mostrou que atualmente não existem evidências suficientes que suportem o uso rotineiro e a longo prazo, na fibrose cística, da salina hipertônica.[52]

Outros mucolíticos

Manitol, sob a forma de pó seco, tem mostrado melhorar o *clearance* mucociliar na asma, nas bronquiectasias e na fibrose cística, mas ainda não está disponível para uso clínico.[53]

Fisioterapia

As técnicas de fisioterapia respiratória, individualizadas e ajustadas, constituem recursos para retardar a progressão doença pulmonar em pacientes com fibrose cística.

A indicação de fisioterapia pulmonar na fibrose cística está bem estabelecida nas literaturas médicas nacional e internacional. O início deve ser imediatamente após o diagnóstico.

Apesar de uma metanálise da Cochrane,[54] em 2000, sinalizar que não existem evidências de eficácia da fisioterapia na fibrose cística, estudos mais recentes têm contestado essa afirmação e comprovado a eficácia e a eficiência das técnicas de fisioterapia respiratória na fibrose cística.

Desmond *et al*.[55] demonstraram que quando a fisioterapia respiratória é descontinuada por 3 semanas o volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) declinou significativamente, retornando a valores basais após a retomada da fisioterapia.

Em outro estudo retrospectivo de 3 anos de acompanhamento de crianças e adolescentes, os autores observaram que a associação de duas técnicas (drenagem postural e *huffing*) foi mais efetiva na manutenção da função pulmonar do que o grupo que utilizou o *huffing* como único recurso de desobstrução brônquica.

Esses dois estudos mostram que a fisioterapia ajuda a retardar a progressão da doença respiratória dos pacientes com fibrose cística e é o suporte principal do bem-estar clínico do paciente.

Recentemente, Lannefors *et al.*[56] abordam a evolução da fisioterapia respiratória na fibrose cística, comparando o antigo conceito da fisioterapia ser somente empregada no clareamento das secreções e redução dos sintomas, ao amplo termo de *fisioterapia moderna na fibrose cística*, de modo mais abrangente composta pela adequada combinação de:

- Terapia inalatória
- Técnicas desobstrutivas brônquicas
- Educação física/exercícios
- Educação continuada a respeito da doença e seus tratamentos.

Novas técnicas de fisioterapia respiratória têm sido desenvolvidas e estudos comparando-as mostram apenas pequenas diferenças em seus efeitos.

O roteiro fisioterapêutico, que tem sido sugerido para as crianças e os adolescentes com fibrose cística, pode ser verificado na Tabela 206.4.[2,5]

O sucesso e a adesão do paciente à fisioterapia dependem da capacidade do fisioterapeuta de ajustar as técnicas à necessidade dos pacientes. É necessário considerar as condições clínicas, o crescimento e desenvolvimento, bem como as condições sociais da criança e do adolescente. Não se deve eleger uma técnica fisioterapêutica como sendo a melhor de todas, pois o sucesso do tratamento está na associação de técnicas e no monitoramento frequente.

Uso de oxigênio em pacientes com fibrose cística

Sempre que existirem alterações respiratórias hipoxêmicas caracterizadas pelos valores indicados a seguir, deve-se indicar oxigenoterapia na fibrose cística:

- Durante o dia: respiração em ar ambiente
  - $PaO_2 < 55$ mmHg
  - $PaO_2 < 59$ mmHg mais um dos seguintes

Tabela 206.4 Técnicas de fisioterapia aplicadas em diferentes idades na fibrose cística.

Idade	Tapotagem	Drenagem postural, decúbito elevado	Técnica de expiração forçada	*Flutter*	Ciclo ativo da respiração	Drenagem autogênica
Lactentes	++	+++	––	––	––	––
> 2 – 7 anos (pré-escolares)	++	+++	+++	+++	––	––
> 7 anos (escolares e adolescentes)	++	+++	+++	+++	+++	+++

++ = indicação ocasional; +++ = indicação frequente; –– = sem indicação.

    - Edema
    - Hematócrito > 55
    - Onda p no ECG
- Durante a noite: $SaO_2 < 90\%$ mais 10% do tempo de sono
- Durante exercícios: $SaO_2 < 88\%$.

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é uma opção terapêutica extrema para os pacientes com fibrose cística cuja função pulmonar está se deteriorando. Os principais obstáculos ao transplante pulmonar são disponibilidade de órgãos,

equipes especializadas e, ainda, complicações decorrentes do transplante. Resultados de um estudo longitudinal da função pulmonar e do estado nutricional em 673 pacientes sugerem que pacientes com fibrose cística e que apresentam VEF_1 superior a 30% do predito têm probabilidade de morte acima de 50% em 2 anos.[57] Em estudo recente, a sobrevida de pacientes transplantados foi de 85% no primeiro ano e de 67% no segundo ano.[58]

Indicações para transplante pulmonar na fibrose cística:

- VEF_1 inferior a 30% do predito
- Queda rápida ou progressiva com VEF_1 superior a 30% do predito
- Deterioração rápida e progressiva com aumento das hospitalizações, hemoptises repetidas e graves, caquexia
- PCO_2 acima de 50 mmHg (6,7 kPa), PO_2 abaixo de 55 mmHg (7,3 kPa).

Contraindicações absolutas para transplante pulmonar em fibrose cística:

- Neoplasia
- Disfunção grave de outros órgãos
- Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), hepatite viral ativa
- *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Burkholderia cepacia* multirresistente: contraindicação relativa em alguns centros (EUA e Europa) (Genomovar III)
- Tabagismo ativo, alcoolismo ou drogadição
- Doenças psiquiátricas.

Contraindicações relativas para transplante pulmonar em fibrose cística:

- Osteoporose, doença muscular ou esquelética
- Terapia prolongada com corticoide
- Infecção por *Mycobacteria*
- Doença coronariana ou arterial periférica
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou insuficiência cardíaca esquerda
- Insuficiência renal
- Obesidade ou caquexia
- Deformidade torácica grave
- Instabilidade psicológica
- Idade limite: por volta de 65 anos.

Tratamentos em pesquisa e ainda não rotineiros em fibrose cística

Imunoterapia passiva

Imunoterapia passiva com gamaglobulina G hiperimune, que promove opsonização contra antígenos de superfície da *P. aeruginosa*, pode auxiliar a fagocitose e reduzir a densidade de bactérias nas vias respiratórias. Outro benefício seria a neutralização de exoprodutos das *Pseudomonas*, neutralização e diminuição da deposição de complexos imunes que resultam em dano tissular. Existem apenas dois estudos que relatam poucos efeitos colaterais, mas também poucos benefícios.[59]

Terapia de reposição enzimática

Com a obstrução dos ductos pancreáticos há o impedimento da chegada das enzimas pancreáticas até o duodeno.

Tão logo fique caracterizada a insuficiência pancreática, deve-se iniciar terapia de reposição enzimática, evitando instalação ou agravamento da desnutrição. A quantidade inicial de enzima pode ser calculada em unidades de lipase, por grama de gordura ingerida, por refeição, por dia (dose inicial de 500 a 1.000 U de lipase/g de gordura/refeição/dia). Esse método é prático para lactentes no primeiro ano de vida. A quantidade inicial de enzima também pode ser calculada em unidades de lipase por quilo de peso, por refeição, por dia (dose inicial de 500 a 1.500 U de lipase/kg/refeição/dia). O resultado da reposição enzimática deve ser controlado com a melhora clínica

(ganho de peso, mudança no aspecto das fezes), ou com exames laboratoriais para o ajuste individualizado da terapia de reposição enzimática. As preparações comerciais contendo enzimas pancreáticas evoluíram desde o uso de preparações de liberação rápida, sem proteção, até preparações de microesferas com proteção acidorresistentes e concentrações variadas de enzimas por cápsulas. Algumas das apresentações comercializadas no nosso meio estão listadas na Tabela 206.5.

Ainda que atualmente a evolução tecnológica disponibilize preparações enzimáticas de boa qualidade, são recomendados para que os pacientes obtenham melhor aproveitamento da terapia de reposição enzimática: (1) dar as refeições em "blocos" a cada 3 ou 4 h; (2) evitar "beliscar" alimentos; (3) administrar enzimas em todas as refeições, imediatamente antes de iniciá-las; (4) ajustar a dose em função da quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos; (5) observar mudança no padrão das evacuações e (6) observar ganho de peso.

Alguns fatores podem contribuir para resposta inadequada à terapia de reposição enzimática: (1) medicamentos vencidos; (2) armazenamento inadequado; (3) não utilização de enzimas nos lanches; (4) pH intestinal baixo e (5) doenças intestinais concomitantes.

Para que a terapia de reposição enzimática evolua bem é preciso ser periodicamente reavaliada.[60–62]

Tabela 206.5 Algumas preparações enzimáticas disponíveis para terapia de reposição enzimática.

Preparações	Lipase	Protease	Amilase
Cotazim	8.000	30.000	30.000
Creon 10.000	10.000	37.500	33.200
Creon 25.000	25.000	62.500	74.700
Pancrease	4.000	25.000	20.000
Pancrease MT10	10.000	30.000	30.000
Ultrase	4.500	25.000	20.000
Ultrase MT12	12.000	390.000	39.000

Concentrações enzimáticas em USP, unidades por cápsula/comprimido. USP = unidade definida e adotada pela Farmacopeia dos EUA (*United States Pharmacopeia*).

Suporte nutricional

A importância da nutrição no bem-estar e na sobrevida dos fibrocísticos está bem estabelecida, assim como a associação entre desnutrição e deterioração da função pulmonar. Existem múltiplos fatores inter-relacionados que afetam a nutrição, alguns ainda não plenamente entendidos: genética, insuficiência pancreática, ressecção intestinal, perda de sais e ácidos biliares, refluxo gastresofágico, inflamação e infecções, diabetes e condições emocionais. É essencial monitorar a nutrição de todos os pacientes em cada visita clínica para garantir a detecção precoce de qualquer deterioração e prontamente promover intervenção nutricional adequada. Os pacientes devem ser vistos em acompanhamento de rotina a cada 3 a 4 meses.

A meta da intervenção nutricional é antecipar e tratar os déficits nutricionais e as complicações otimizando o crescimento e a nutrição dos pacientes. O manejo nutricional do fibrocístico requer trabalho colaborativo de equipe, bem como efetiva participação do paciente e seus pais para:

- Fazer um recordatório alimentar no mínimo anual (mais frequente na condição de perda de peso ou ganho inadequado)
- Fazer uma terapia dietética individualizada de acordo com a idade, o estado clínico do paciente e outros fatores
- Integrar o manejo nutricional com outros aspectos do cuidado geral do paciente
- Fornecer informações ao paciente sobre suas necessidades nutricionais
- Prestar assessoria econômica para eventual suporte nutricional.

A avaliação nutricional deve constar das medidas antropométricas (peso, altura, perímetro cefálico, pregas

cutâneas e circunferência do braço), testes de laboratório, exame físico e avaliação da consistência das fezes, sinais e sintomas abdominais associados e terapia de reposição enzimática.

A intervenção nutricional deve se iniciar no momento do diagnóstico e inclui: (1) educação nutricional; (2) orientação dietética; (3) suplementação de vitaminas e (4) terapia de reposição enzimática. Explicar ao paciente que o alimento é tão importante quanto um remédio. A orientação deve ser continuada porque os ajustes na terapia enzimática são frequentes em razão das alterações da dieta, dos requerimentos nutricionais com o crescimento e idade ou com o aparecimento de complicações tais como diabetes.

Os pacientes devem ser incentivados a terem uma dieta normal com ênfase na ingestão de gorduras, suplementarem os sais, principalmente no verão e as vitaminas A, D, E e K em apresentação hidrossolúvel. Se os problemas nutricionais se tornam mais graves (exacerbações infecciosas, períodos de crescimento rápido), os cuidados devem ser tomados na seguinte ordem: aumentar a oferta de calorias na dieta, suplementações oral e enteral, gastrostomia e nutrição parenteral.[32,61]

Segundo a Cystic Fibrosis Foundation, "não há razão para aceitar a desnutrição e o atraso no crescimento em qualquer fibrocístico. A meta de cada centro de fibrose cística deve ser propiciar nutrição e crescimento adequados para os pacientes de todas as idades".

Enfoques psicológico e social

Pesquisas sobre aspectos psicossociais têm mostrado que, em geral, os pacientes com fibrose cística e seus familiares, quando bem orientados e esclarecidos sobre a doença, reagem bem e conseguem lidar de maneira satisfatória semelhante a outros pacientes com doenças crônicas. Entretanto, pacientes e seus familiares podem desenvolver mecanismos psicopatológicos de comportamento, como dependência, depressão, isolamento social, rejeição e não aderência ao tratamento. A atuação da equipe profissional com atitudes positivas ajuda no autocontrole e na visão otimista em relação à doença. As intervenções psicossociais são parte importante do plano de tratamento integral para o paciente com fibrose cística.[64]

Terapia gênica

Consiste no conjunto de métodos e técnicas com objetivo de modificar a informação genética anômala. O método da transferência de DNA normal para o interior de células fibrocísticas já foi testado com duas técnicas: uma utilizando vetores virais (adenovírus), outra fazendo uso de partículas inertes de gordura (lipossomos). A correção foi transitória e ocorreram efeitos indesejáveis. Apesar de resultados iniciais não terem sido os desejados, a terapia gênica para a fibrose cística e outras doenças hereditárias ainda é uma grande esperança.[65]

Fibrose cística em países em desenvolvimento

Segundo a Organização Mundial da Saúde e a Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association ICF(M)A, os problemas mais comuns da fibrose cística, em países em desenvolvimento, são subdiagnóstico; expectativa de vida reduzida em comparação com os países desenvolvidos; pouca disponibilidade de substâncias necessárias; falta de centros multidisciplinares e centros de pesquisa básica em fibrose cística.[66,67]

Prognóstico

O prognóstico da fibrose cística relaciona-se com herança genética, ocorrência de insuficiência pancreática, sexo, idade de início e gravidade das manifestações clínicas respiratórias.

A existência da mutação DF508 na forma homozigótica relaciona-se com insuficiência pancreática, doença pulmonar mais grave e colonização precoce com *Pseudomonas aeruginosa*.[68]

Um fator que tem contribuído para melhor prognóstico é o atendimento dos pacientes em centros especializados.[69]

Com conhecimento maior sobre a doença e o avanço nos recursos terapêuticos, o prognóstico tem melhorado continuamente, apesar de 15 a 20% dos pacientes com fibrose cística falecerem antes dos 10 anos nos EUA e no

Canadá.[70]

Na década de 1980 havia grande diferença entre a sobrevida média de fibrose cística nos EUA e no Canadá, que era de 27 e 30 anos, respectivamente e América Latina, em que a sobrevida média era de 6 anos.[71] Na década de 1990, a sobrevida média dos fibrocísticos, segundo Camargos *et al.*,[72] era de 12,6 anos, sugerindo que é necessário melhorar as condições diagnósticas e terapêuticas em nosso meio.

Este capítulo foi escrito pelos autores com base na experiência pessoal e do Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Os trabalhos de Ribeiro *et al.*[2] e Alvarez *et al.*,[5] dos quais se colocaram muitos parágrafos *ipsis litteris*, foram realizados no Centro de Atendimento ao Fibrocístico da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Capítulo 207

Reabilitação Pulmonar

Cláudia Tozato, Renata Elena Bernasconi Mantelo e Mauro Gomes

Definição

Reabilitação pulmonar (RP) pode ser conceituada como uma intervenção interprofissional, baseada em evidências e desenvolvida para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida (QV) de indivíduos portadores de doenças pulmonares. É formulada individualmente e constituída por tratamento medicamentoso, treinamento muscular, suporte nutricional e psicológico, educação e orientação; um dos seus objetivos é otimizar o desempenho físico, social e a autonomia funcional dos pacientes.[1–3]

Inicialmente indicada para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), atualmente é aplicada com êxito em portadores de outras doenças pulmonares crônicas: fibrose cística; bronquiectasias e asma. Tem papel de destaque no pré e pós-operatório de cirurgias torácicas e no transplante pulmonar. A principal queixa dos pacientes com DPOC é a dispneia, que varia de acordo com a gravidade da obstrução e evolução da doença. Em algum momento, os pacientes tornam-se limitados na realização de suas atividades cotidianas. A incapacidade física associada à incapacidade respiratória leva o paciente a isolamento social. Sendo assim, nota-se a necessidade de intervenção educacional, psicossocial e na disfunção muscular esquelética.[4,5] As evidências apontam o treinamento físico como o componente essencial para o sucesso do programa de reabilitação pulmonar (PRP).

Equipe interprofissional

A equipe interprofissional ideal é composta por médico, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo, enfermeiro, terapeuta ocupacional e assistente social; mas, muitas vezes, resume-se em uma equipe mínima composta por médico e fisioterapeuta, em razão da manutenção financeiramente alta de todos os profissionais da equipe.

Para a seleção e inclusão do paciente em um PRP é necessária uma avaliação interprofissional, conforme descrita a seguir:[6]

- O médico pneumologista estabelece o diagnóstico da doença e é o responsável pelo planejamento terapêutico e farmacológico, por meio de exames clínicos e laboratoriais, como gasometria, radiografia de tórax, teste de exercício e exames bioquímicos
- O fisioterapeuta mensura a capacidade respiratória e física, por meio de testes funcionais e submáximos como: medida das pressões inspiratória e expiratória, teste de caminhada de 6 min, teste do degrau, testes para incremento de carga para membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), e oximetria de pulso na realização das atividades de vida diária (AVDs). É o responsável pelo treinamento e seleção dos exercícios físicos, além de promover o *clearance* mucociliar com técnicas de higiene brônquica e exercícios respiratórios, como respiração de lábios semicerrados
- Ao nutricionista cabe o inquérito alimentar seguido da avaliação das medidas antropométricas do índice de massa corporal (IMC) e suporte na indicação de suplementos alimentares
- O enfermeiro é responsável pelo exame físico e orientação adequada sobre o uso da educação e equipamentos, sobretudo da medicação de uso inalatório, sobre higiene pessoal, ambiental e dos equipamentos de nebulização
- As atribuições do psicólogo estão na mensuração do grau de ansiedade e depressão, bem como sua intervenção nas relações paciente-família e paciente-comunidade
- O terapeuta ocupacional realiza a avaliação cognitiva e das AVDs, intervindo nas adaptações funcionais e domiciliares baseadas no princípio de técnicas de conservação de energia

- O assistente social promove o acesso do paciente ao centro de reabilitação e intervém em questões referentes ao abastecimento de oxigenoterapia domiciliar, transporte e medicamentos.

A Figura 207.1 ilustra um exemplo de organograma de um programa de reabilitação pulmonar.

Avaliação e prescrição do treinamento

Segundo *Guidelines* de RP do ACCP/AACPR,[7] o treinamento físico é o elemento-chave em PRP e deve ser composto de treinamento de MMSS e MMII. Para tanto, a avaliação e o monitoramento dos pacientes durante o programa são de suma importância.

A avaliação do paciente deriva de testes de capacidade física e requer avaliação médica. Baseia-se em protocolos incrementais e é útil para: definir a tolerância máxima do paciente ao exercício e seus possíveis fatores limitantes; estimar o limiar de lactato; selecionar pacientes para PRP e avaliar respostas pós-intervenção. Embora as mensurações metabólica e ventilatória não sejam essenciais, o teste de exercício cardiorrespiratório (TECR) pode estabelecer, com maior exatidão, os mecanismos de limitação de aptidão cardiorrespiratória, tornando possível uma abordagem de treinamento individualizada.[8]

Testes clínicos são descritos com o propósito de mensurar a capacidade funcional dos pacientes, relacionando-os com o cotidiano dos pacientes. O teste de caminhada de 6 min é amplamente descrito e aplicado por ter um princípio básico e simples: trata-se de medir a maior distância que o indivíduo é capaz de percorrer em um intervalo de tempo fixo, sendo mensuradas algumas medidas básicas de estresse físico (frequência cardíaca, oximetria, pressão arterial, frequência respiratória e escala de percepção de esforço). Outros ergômetros e protocolos são descritos, como testes de marcha controlada (*shuttle walk tests*), protocolos de cicloergômetros de MMSS, teste do degrau, entre outros.[8]

Questionários detalhados para a avaliação da condição de saúde dos pacientes encontram-se disponíveis na literatura com uma crescente evidência de que podem ser úteis em ambientes clínicos e servem de instrumento para avaliar a QV dos pacientes ou quantificar os ganhos de saúde após programas de intervenção. É possível citar questionários genéricos, como o Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF36), e questionários específicos para pacientes com doença respiratória, como o Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) e o Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ).[9,10]

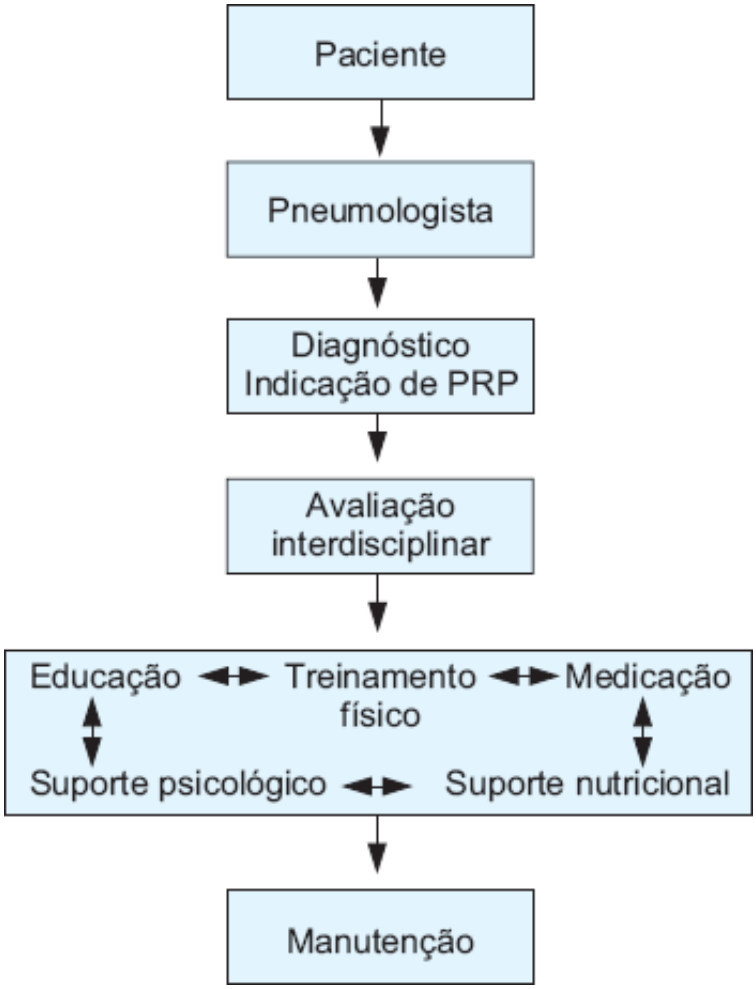

Figura 207.1 Exemplo de organograma de um programa de reabilitação pulmonar (PRP).

A prescrição do treinamento deve ser individualizada e influenciada pela gravidade da doença e algumas variáveis: especificidade, intensidade, duração e frequência do treinamento. A especificidade refere-se ao tipo de treinamento realizado; recomenda-se o treinamento de *endurance* (exercícios dinâmicos associados ao fortalecimento muscular). O treinamento de MMII é classificado com nível de evidência A e pode ser realizado em esteiras ou cicloergômetro. A intensidade do treinamento é baseada na porcentagem da frequência cardíaca, no consumo máximo de oxigênio ou por meio de escalas de percepção de esforço (escala de Borg); sua frequência ideal é de 3 vezes/semana e duração do treinamento de 30 min. Os exercícios resistidos podem ser realizados com pesos; faixas elásticas com resistência ou aparelhos de musculação. A prescrição da carga e número de repetições pode ser realizada com uma a três séries de 8 a 10 repetições, de maneira intervalada entre as séries. O treinamento específico de MMSS é recomendado para a melhora das AVDs e da dispneia.[7]

Estudos realizados com DPOC submetidos a PRP, incluindo exercícios de MMII, MMSS e respiratórios, com diversos protocolos, variam em relação a frequência, duração da sessão e tempo total do PRP. Essa variação se deve, principalmente, ao grau de incapacidade funcional do paciente. Recomenda-se uma frequência de três a cinco vezes na semana com 1 a 1h30 de duração e tempo total do programa de 6 a 20 semanas.[1,11–14]

Etapas do treinamento físico

Cada sessão de treinamento físico tem duração de 1 a 1h30, sendo composta por três etapas:[15]

- Aquecimento: finalidade de trabalhar a amplitude articular e flexibilidade muscular. São realizados exercícios ativos de MMSS e de MMII em postura ortostática e caminhadas (Figura 207.2)
- Condicionamento: é a fase de treinamento físico combinado com exercícios dinâmicos e de força de MMII e MMSS (Figura 207.3)
- Resfriamento/relaxamento: redução gradativa do esforço até o retorno dos parâmetros fisiológicos iniciais (frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial) do paciente, sendo realizadas caminhadas, alongamentos globais e técnicas de relaxamento que visam à conscientização corporal e ao controle da respiração, na tentativa de

diminuir a sensação de dispneia, tornando possível que o paciente concentre-se na sua respiração e adquira confiança e controle desta em situações de exacerbação ou estresse físico (Figura 207.4).

Recursos adjuntos

Embora o treinamento físico desempenhe papel central na RP, outros recursos adjuntos da reabilitação podem ser citados, como estratégias no recondicionamento dos pacientes.

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) consiste na aplicação transcutânea de estímulos elétricos, na musculatura esquelética, com o objetivo de obter contrações musculares involuntárias em consequência da estimulação nervosa periférica.[5]

Neder *et al.*[16] realizaram um estudo controlado e randomizado, que mostrou aumento significativo na tolerância ao exercício e na força dos músculos periféricos após 6 semanas de programa domiciliar de EENM no músculo quadríceps. A EENM parece ter papel potencial na reabilitação muscular esquelética de pacientes com DPOC avançada, pacientes que receberam corticoides sistêmicos e agentes bloqueadores musculares por tempo prolongado, pacientes intensamente dispneicos e com depleção de massa magra que não tolerem mínimas atividades voluntárias. Zanotti *et al.*[17] realizaram estudo com EENM em pacientes com DPOC acamados e em ventilação mecânica e concluíram que a EENM associada à mobilização ativa de membros melhora a força dos músculos periféricos. Deve-se atentar ao fato de que, ao eleger a técnica de EENM, sejam avaliadas suas contraindicações e que se tenham todos os cuidados de segurança com a aplicação de aparelho de corrente elétrica.

Figura 207.2 Caminhada na fase de aquecimento.

Figura 207.3 Treinamento de MMII e em esteira.

Figura 207.4 Relaxamento em colchonete.

- **gen.tit.3** — Myriad Pro Semibold Cond Italic; c. 12,5/13; CAb; QL; (gen.cor1)

A oxigenoterapia domiciliar é indicada por melhorar a eficiência do sono, tolerância aos esforços e estabilização da pressão da artéria pulmonar, entre outros. Necessita de avaliação e prescrição médica e pode ter as seguintes indicações: oxigenoterapia contínua, durante os esforços ou noturna. O oxigênio utilizado durante os esforços aumenta a resistência muscular e a distância percorrida, otimizando a liberação de oxigênio e facilitando sua utilização para os tecidos. Havendo hipoxemia no exercício, deve-se ofertar oxigênio durante o treinamento para evitar complicações clínicas dela decorrentes e propiciar melhor desempenho físico do paciente.[18]

A ventilação mecânica não invasiva (VMNI) é utilizada para reduzir o trabalho respiratório, melhorar troca gasosa e aliviar a sensação de dispneia em pacientes com DPOC grave. Estudos mostram que a VMNI aplicada durante o treinamento muscular aumenta a tolerância ao exercício e diminui a dispneia.

Plano educacional

O plano educacional é parte integrante do PRP e tem como objetivo promover mudanças de padrões preestabelecidos de comportamentos, em decorrência das limitações que a doença impõe, e estabelecer as estratégias que podem ser operadas junto ao paciente e sua família. Smith *et al.*[19] e Gallefoss *et al.*[20] consideram que os

cuidados do plano de educação não reduzem a hospitalização, mas são capazes de melhorar e manter a QV dos pacientes e reduzir os custos. É composto de sessões que incluem aulas educativas com vídeos, cartazes, cartilhas ilustrativas, leituras dirigidas, discussões em grupo e questionários para mensuração dos conhecimentos antes e após orientações. As aulas educativas e expositivas ministradas pela equipe interprofissional são direcionadas a pacientes e seus familiares sobre definição e fisiopatologia da doença; utilização correta do uso da medicação inalatória, com suas vantagens e desvantagens e a diferença entre medicações de alívio e medicações de manutenção e tratamento na exacerbação; higiene pessoal e ambiental; importância da atividade física; técnicas de conservação de energia e de relaxamento; respiração com lábios semicerrados e autoavaliação.

Benefícios do programa de reabilitação pulmonar

Neder *et al.*[21] demonstraram que uma melhora aeróbica efetiva, após treinamento físico na DPOC, tem mais probabilidade de ocorrer em pacientes jovens sem perda de peso e com adequada função muscular respiratória – que, presumivelmente, também apresentem a musculatura esquelética menos comprometida. Modificações na capacidade oxidativa muscular, alterações circulatórias centrais, dessensibilização ao desconforto respiratório e melhora na eficiência mecânica são, provavelmente, envolvidos no aumento da capacidade de exercício pós-RP. Os benefícios de um PRP são descritos a seguir:[16,22]

- Minimiza a dispneia
- Aumenta a tolerância aos esforços
- Melhora a capacidade física
- Reduz o número de exacerbações e internações
- Reduz os dias e custos hospitalares
- Melhora a independência funcional e nas atividades básicas da vida diária
- Melhora a força e massa da musculatura periférica
- Melhora a ansiedade e a depressão
- Melhora a qualidade de vida.

Considerações finais

O treinamento físico combinado com exercícios dinâmicos e de força de MMII e MMSS pode ser a estratégia mais adequada para o sucesso do PRP, pois os exercícios dinâmicos aumentam a capacidade aeróbia e os resistidos aumentam a força muscular. A orientação e a educação são dois pontos-chave para a manutenção dos pacientes submetidos a PRP, maximizando as possibilidades de mudanças comportamentais a longo prazo. Os profissionais devem utilizar-se de recursos simples, em relação a materiais e equipamentos para o treino aeróbio (escalas de percepção de esforço e caminhadas) e locais de fácil acesso (domiciliar, parques) para que o paciente se conscientize e dê continuidade de maneira independente ao seu treinamento, mantendo assim os benefícios da RP a longo prazo.[23,24]

Capítulo 208

Nutrição nas Pneumopatias

Mariana Oliveira de Assis Exel e Renata Franze Serrano Borloni

Introdução

Pacientes portadores de doenças respiratórias estão mais sujeitos à desnutrição, pois, apesar de as necessidades energéticas estarem aumentadas, a inapetência decorre de complicações da doença e do tratamento clínico e medicamentoso.[1]

A via de administração da alimentação deve ser preferencialmente oral, adequando-se aos hábitos alimentares, e, para complementar o aporte calórico, podem ser utilizados suplementos nutricionais. Na impossibilidade da alimentação por via oral, recomenda-se introduzir dieta por via enteral ou parenteral para prevenir a desnutrição.

Segundo Mostert *et al.*,[2] a qualidade de vida está definitivamente mais afetada nos indivíduos desnutridos, que também apresentam taxa de mortalidade maior do que aqueles com estado nutricional adequado.[3] Baixo índice de massa corporal e uso de oxigênio foram preditores independentes de redução de sobrevida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) hipoxêmicos.[4]

As causas da desnutrição envolvem múltiplos fatores, como: anorexia, dificuldades mecânicas, transtornos metabólicos, má absorção, hospitalização e fatores socioeconômicos (Tabela 208.1).

Tabela 208.1 Fatores que podem influenciar na ingestão adequada de alimentos.

Gasto energético aumentado	Trabalho aumentado da respiração Infecção crônica Tratamento médico (broncodilatadores e fisioterapia torácica)
Ingestão reduzida	Restrição hídrica Dispneia Redução da saturação de oxigênio enquanto se alimenta Anorexia Desconforto gastrintestinal e vômitos
Limitações adicionais	Dificuldade na preparação de alimentos em decorrência de fadiga Falta de recursos financeiros Capacidade de alimentação limitada (crianças e lactentes) Metabolismo alterado

Enfraquecimento, redução da recuperação e piora do quadro clínico com aumento do risco de mortalidade são algumas consequências da desnutrição. As funções muscular, respiratória e termorreguladora também ficam prejudicadas, e pode ocorrer diminuição da resposta imunológica e da resistência à infecção e retardo da cicatrização de feridas.

Para detecção precoce da desnutrição, medidas antropométricas podem ser empregadas para avaliar o estado nutricional e, quando associada ao histórico clínico do paciente, a avaliação torna-se mais fidedigna. Os exames bioquímicos e a avaliação nutricional subjetiva global também são indicadores que auxiliam no diagnóstico da desnutrição.

Avaliação nutricional

Possibilita a classificação dos indivíduos de acordo com o estado nutricional e auxilia na terapêutica clínica ou dietética a ser empregada. Tem como objetivo identificar os pacientes que necessitam de assistência dietoterápica para recuperar ou manter o estado nutricional.

Os pacientes em risco nutricional ou com suspeita de estar em risco devido a doença ou tratamento médico são identificados por meio da análise da anamnese alimentar, medidas antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal, circunferência do braço, prega cutânea do tríceps, prega subescapular), avaliação laboratorial, avaliação nutricional subjetiva global e interação fármaco-alimento.[1]

Anamnese alimentar

A anamnese alimentar aborda: perda ou ganho de peso recente, doença gastrintestinal, náuseas, vômitos, diarreia; uso de medicamentos que interfiram na absorção e utilização de nutrientes, como laxantes, antibióticos, anticoncepcionais; e ocorrência de fatores limitantes da ingesta adequada, como anorexia, lesões bucais e dificuldades de mastigação. Deve-se investigar também histórico de cirurgias ou traumatismos recentes; doença crônica (insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, diabetes etc.); consumo de drogas, etilismo, tabagismo, baixo nível socioeconômico, fatores psíquicos e outros que possam interferir na ingesta alimentar.[5]

Medidas antropométricas

A antropometria é utilizada na avaliação nutricional por ser um método não invasivo, de fácil aplicabilidade e baixo custo. Por meio da antropometria é possível obter valores das reservas de massa gorda, massa magra ou muscular.[6]

A altura e o peso são medidas importantes na determinação do estado nutricional em adultos, pois a perda de peso reflete a incapacidade de atingir as necessidades nutricionais.

A relação entre circunferência da cintura e quadril é importante para identificar o tipo de distribuição de gordura, diferenciando a obesidade androide (obesidade superior) e ginoide (obesidade inferior). Deve-se ressaltar que a obesidade androide está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas.[6]

A circunferência do braço (CB) representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso do braço.

A circunferência muscular do braço (CMB) avalia a reserva de tecido muscular (sem considerar a área óssea), obtida por meio dos valores da CB e da prega cutânea tricipital.

A área muscular do braço (AMB) avalia a reserva de tecido muscular considerando a área óssea.

As pregas cutâneas tricipital (PCT) e subescapular (PCSE) determinam a reserva de gordura do organismo.

Índice de massa corporal

O índice de massa corporal é calculado a partir da relação peso (kg)/altura^2 (m).

É considerado um bom indicador para avaliar o estado nutricional em razão de sua praticidade, porém não diferencia a composição corporal individual (Tabela 208.2).

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial possibilita a análise da massa proteica, a integridade das proteínas viscerais e plasmáticas e a resposta imunológica do indivíduo.[5] Mas alguns fatores e condições podem prejudicar o uso dos

indicadores laboratoriais na avaliação do estado nutricional, como uso de substâncias ilícitas, condições ambientais, estado fisiológico, estresse, e inflamação. A avaliação laboratorial não deve ser analisada individualmente para estabelecer um diagnóstico nutricional, e sim associada aos demais parâmetros para um diagnóstico mais fidedigno.

Avaliação nutricional subjetiva global

É um método de triagem inicial, de baixo custo e fácil aplicabilidade, podendo ser realizado por um profissional qualificado.

Tabela 208.2 Quadro comparativo do índice de massa corporal.

Parâmetro de classificação	Peso	Classificação
Para pacientes sem DPOC*	< 16 kg/m^2	Baixo peso grave
	16 – 16,99 kg/m^2	Baixo peso moderado
	17 – 18,49 kg/m^2	Baixo peso leve
	18,5 – 24,99 kg/m^2	Eutrófico
	25 – 29,99 kg/m^2	Pré-obeso
	30 – 34,99 kg/m^2	Obesidade grau I
	35 – 39,99 kg/m^2	Obesidade grau II
	40 kg/m^2	Obesidade grau III
Para pacientes com DPOC7	< 22	Desnutrição
	22 – 27	Eutrofia
	27	Obesidade

*Fonte: Organização Mundial da Saúde, 1998. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

A avaliação nutricional subjetiva global consiste em um questionário no qual são abordados:

- Alteração de peso
- Alteração dietética: mudanças na alimentação, como jejum prolongado e alteração na consistência da dieta
- Ocorrência de sintomas gastrintestinais: disfagia, náuseas, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal e distensão abdominal
- Alteração da capacidade funcional: abaixo do normal ou acamado
- Estresse de acordo com o diagnóstico: diminuído, moderado, alto
- Exame físico: perda de gordura subcutânea, músculo, edema sacral, ascite, edema de tornozelo.

O diagnóstico nutricional é realizado pelo somatório dos pontos do questionário aplicado e pode ser classificado como: bem nutrido, desnutrido leve/moderado e desnutrido grave.[7]

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Os pacientes com DPOC podem apresentar alterações na composição corporal, como perda de peso, perda de massa muscular e, consequentemente, desnutrição energética e proteica desenvolvida na progressão da doença. De acordo com Pascual *et al.*,[8] alguns estudos com portadores de DPOC grave mostram nítido predomínio de pacientes obesos ou com sobrepeso. Lazarus *et al.*[9] relatam que, mesmo na população saudável, existe correlação negativa entre a função ventilatória e a porcentagem total de gordura corporal. Portanto, alterações nutricionais de qualquer natureza podem prejudicar a função pulmonar de pacientes com DPOC.

Número significativo de pacientes com DPOC apresenta perda de peso involuntária no decorrer da doença.

Estudos têm demonstrado associação entre desnutrição e prejuízo funcional em pacientes com DPOC.[3,4,10–12]

Deve-se levar em consideração que alguns fatores podem influenciar na alimentação e causar perda de peso, tais como: tosse, secreção, fadiga, anorexia, flatulência e saciedade precoce.

O consumo alimentar também pode ser influenciado pelo uso de medicamentos em decorrência dos efeitos colaterais, causando náuseas, vômitos, diarreia, boca seca e irritação gástrica.

A recomendação clássica para pacientes com DPOC é dieta hiperlipídica, hipoglicídica e normoproteica. Porém, deve-se ressaltar que uma alimentação pobre em carboidrato pode ocasionar cetose, catabolismo excessivo das proteínas e perda de eletrólitos. De acordo com Al-Saady *et al.*,[13] o alto teor de gordura e o baixo teor de carboidrato têm por objetivo minimizar a produção de dióxido de carbono (CO_2). Os altos níveis de CO_2 podem representar complicações aos pacientes em ventilação mecânica. O baixo nível de carboidrato também pode ser útil aos pacientes que tenham desenvolvido hiperglicemia induzida pelo estresse. Uma dieta rica em carboidrato resulta em aumento do quociente respiratório e de CO_2 e, consequentemente, em redução da capacidade de exercício. O requerimento respiratório aumenta quando a ingestão de carboidrato é maior que a de gordura.

Vermeeren *et al.*,[14] em estudo publicado recentemente, não encontraram diferença na capacidade de exercício ao se utilizar alto conteúdo de carboidrato na dieta. Embora isso tenha determinado aumento do quociente respiratório, a dispneia foi significativamente maior quando os pacientes receberam alto conteúdo de gordura.

Atualmente a recomendação sugerida por Cuppari[6] é de 15 a 20% de proteína, 50 a 60% de carboidrato e de 25 a 30% de lipídios para pacientes eutróficos com DPOC.

Segundo Cuppari,[6] estudos recentes não mais preconizam dietas com elevado teor de gordura comparativamente ao de carboidratos, mas recomendam uma oferta energética adequada para atingir ou manter o estado nutricional mais próximo possível do condizente com menor morbidade.

Estimam-se 25 a 30 kcal/kg/dia para homens e 20 a 25 kcal/kg/dia para mulheres.[15]

No caso de pacientes desnutridos, deve-se aumentar a densidade energética de 500 a 1.000 kcal/dia para auxiliar no ganho de peso. Em pacientes obesos deve-se auxiliar a perda de peso, diminuindo o valor energético em 500 kcal/dia em relação ao gasto energético total.

De acordo com Askanazi,[16] a ingestão de altas quantidades de proteína é um problema para os pacientes com insuficiência respiratória. Embora as proteínas tenham pouco efeito pela produção de CO_2, uma dieta rica em proteínas aumenta a força ventilatória.

Recomenda-se consumir grande variedade de alimentos de todos os grupos, como frutas e hortaliças, laticínios, cereais, leguminosas, óleos vegetais e açúcares. A ingestão de cloreto de sódio deve ser limitada, pois o excesso desse mineral pode contribuir para a retenção hídrica e interferir na respiração.[6]

Deve-se ressaltar a importância de se promover um programa de exercício, pois o suporte nutricional isolado não é eficiente para auxiliar no ganho de peso e massa muscular em oposição ao ganho de gordura. A atividade física melhora a composição corporal e o estado de saúde em geral.[17]

Suporte nutricional

Os princípios básicos de suporte nutricional incluem individualização das necessidades calóricas e proteicas. Atualmente, têm sido incluídos no suporte nutricional de pacientes com DPOC ácidos graxos do tipo ômega-3 (semente de uva, linho, canola, nozes, gérmen de trigo e soja), ômega-6 (carnes e produtos animais derivados do leite, óleo de milho, girassol, soja e açafrão), glutamina, arginina, L-carnitina e outros ingredientes para melhorar a função imunológica.[18]

Alguns nutrientes como ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*), ácido gamalinolênico (GLA, *gamma-linolenic acid*) e antioxidantes têm demonstrado modular os processos inflamatórios. Como exemplo, a arginina pode estimular o sistema imunológico e os processos inflamatórios.

Estudos atuais questionam a adequação de imunoestimulantes em pacientes com doença grave. Foi observado que a inflamação sistêmica pode ocorrer por meio de nutrientes que estimulam o sistema imunológico, como é o caso da arginina. Uma recente metanálise sugere maior mortalidade de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que usam fórmulas imunoestimulantes contendo altas doses de arginina.

Alguns estudos demonstraram que a ingestão de lipídios com predominância de ácidos graxos de cadeia longa

poderia causar hipertrigliceridemia e deficiência na resposta imunológica. Esses fenômenos podem ser minimizados ou evitados por:[19–22] uso de L-carnitina, necessária para transporte de ácidos graxos longos para o interior da mitocôndria, onde ocorre sua metabolização; e substituição de parte desses ácidos graxos por triglicerídios de cadeia média, que não necessitam de L-carnitina para sua metabolização. Deve-se atentar ao balanceamento entre ômega-6 e ômega-3.

Estudos demonstraram que pacientes com suplementação dietética apresentaram melhora nos parâmetros antropométricos, porém não houve influência na função pulmonar ou nos gases sanguíneos.[23]

O condicionamento físico associado a outras terapias é parte obrigatória no tratamento de pacientes portadores de DPOC. A suplementação de creatina nesses pacientes pode aumentar a capacidade física, a qualidade de vida, a massa magra, o tempo necessário para a fadiga muscular e a força muscular, além de melhorar o desempenho em atividades. Porém, deve-se ressaltar que não há estudos publicados que avaliem os efeitos da suplementação de creatina como parte da reabilitação pulmonar.[24]

A L-carnitina tem sido utilizada com o objetivo de melhorar a capacidade aeróbia de pacientes com doenças crônicas. Ela pode retardar a fadiga muscular e as dores causadas pelo esforço físico excessivo. Entretanto, a suplementação nutricional tem sido investigada quanto à eficácia na melhora das medidas antropométricas e da capacidade funcional ao exercício em pacientes com DPOC estáveis.[25]

Fibrose cística

O paciente com fibrose cística pode apresentar desnutrição em decorrência da pancreatite, pois a esteatorreia é comum, ocasionando má absorção de gorduras e grande perda de peso. A manutenção do estado nutricional é importante, pois há redução de tecido adiposo, subcutâneo, ocasionando menor resistência a infecções pulmonares e diminuição da função pulmonar.[26]

As necessidades nutricionais estão aumentadas, sendo determinadas individualmente de acordo com a idade, o sexo e as situações psicossociais, mas complicações como má digestão e má absorção dificultam a satisfação dessas necessidades.[1]

Segundo Woolridge,[27] o objetivo do cuidado nutricional é controlar má absorção, fornecer energia, proteína e outros nutrientes para promover crescimento e manutenção do peso para a altura ideal e prevenir as deficiências nutricionais.

Recomenda-se uma dieta hiperlipídica (de 30 a 40% do total de calorias) e adequada em energia, proteínas, carboidratos, vitaminas e minerais. Deve-se fornecer suplemento com vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).[6]

A ingestão de energia e proteínas pode ser aumentada acrescentando-se porções de alimentos nas refeições, adicionando-se lanches extras e selecionando-se alimentos de alta densidade calórica.

No caso de pacientes incapazes de atingir as necessidades nutricionais por via oral, pode ser utilizada alimentação por sonda. As fórmulas podem ser fornecidas por meio de sonda nasogástrica, gastrostomia ou jejunostomia.[1]

Capítulo 209

Pneumonia Comunitária

Mônica Silveira Lapa, William Salibe Filho e Elie Fiss

Definição

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou surge nas primeiras 48 h da admissão. A doença é caracterizada por inflamação aguda que afeta os espaços aéreos e pode ser causada por vírus, bactérias e fungos.[1]

Epidemiologia

Segundo um estudo realizado na Finlândia,[2] a incidência anual de PAC é em torno de 12:1.000 habitantes, e é maior nos extremos de idade (35:100.000 habitantes abaixo de 5 anos e acima de 75 anos). Em 2007, no Brasil, houve 733.209 internações por pneumonia no sistema único de saúde, o que corresponde à primeira causa de internações (com exceção de partos).[1] A maioria das internações ocorreu entre os meses de março a julho. Em 2011, este número permaneceu semelhante, 722.000 internações, sendo que 27% corresponderam a internações de indivíduos acima de 65 anos. Setenta por cento dos óbitos ocorreram nesta faixa etária.[3]

A PAC é a sexta causa de morte nos EUA e a principal causa infecciosa de óbito[4]. No Brasil, a PAC é a segunda causa de internação e a população que mais sofre internações tem idade inferior a 5 anos e superior a 70 anos. A taxa de internações por pneumonia vem diminuindo nos últimos 10 anos, porém a taxa de mortalidade vem aumentando nestes últimos 5 anos, principalmente em indivíduos acima de 70 anos.[1]

Tendo como base estudos clínicos universitários europeus e americanos, a PAC é tratada ambulatorialmente em cerca de 80% dos casos, com taxa de mortalidade de 5%. Nos pacientes que requerem internação, esse índice aumenta para 15%, principalmente nos idosos, e para 50% nas PAC graves que necessitam de terapia intensiva.[4–7]

Um estudo evidenciou que a taxa de mortalidade de idosos que tiveram pneumonia intra-hospitalar e receberam alta é de 40% no primeiro ano após a alta hospitalar, ou seja, quatro vezes maior que a taxa de mortalidade intra-hospitalar. Isso significa que um em cada três pacientes que recebem alta morre no ano seguinte.[6]

Etiopatogenia

Até a década de 1930, persistiu o conceito de que o tema "pneumonia" deveria ser reservado para um quadro clínico clássico, que se apresentava com síndrome de condensação ao exame físico, evolução clínica e radiológica característica. O prognóstico era grave em razão da idade do paciente e, principalmente, pela inexistência de terapêutica específica. O principal agente desses casos era o *Streptococcus pneumoniae*.

Com os avanços obtidos pelos métodos diagnósticos e terapêuticos, vários agentes etiológicos foram identificados como capazes de originar alterações clínicas e radiológicas compatíveis com o diagnóstico de pneumonia. No seu conceito amplo, bactérias, vírus, fungos, protozoários, helmintos, alterações imunoalérgicas, processos químicos e físicos são causas possíveis das pneumonias.[7,8]

Além da diversificação dos agentes causais, houve a introdução de vários termos que procuravam associar sua nomenclatura às respectivas causas. Assim, surgiram a broncopneumonia, a pneumonite, a pneumonia intersticial etc.[9]

Segundo Frazer e Paré,[10] três grupos maiores de pneumonias teriam bases patogênicas, morfológicas e

radiológicas diferentes, que possibilitariam a seguinte diferenciação:

- Alguns microrganismos, principalmente o *Streptococcus pneumoniae*, chegam aos espaços aéreos periféricos do pulmão. Nestes, desencadeiam edema inflamatório, que se estende centrifugamente, de unidade em unidade, por meio dos canais de comunicação (poros de Kohn e condutos de Lambert). Esta é a chamada *pneumonia de espaço aéreo* ou *pneumonia alveolar*, que vem substituir o termo *pneumonia lobar*. Este último, apesar de ser frequentemente utilizado, não dá ideia da patologia de consolidação parenquimatosa, além de raramente atingir um lobo em toda a sua extensão
- No segundo grupo estariam os agentes como o *Staphylococcus aureus*, que induzem à resposta inflamatória nos condutos respiratórios pulmonares e no parênquima circunvizinho. Esse tipo é designado *broncopneumonia* ou *pneumonia lobular*
- No terceiro grupo estariam os agentes virais e as bactérias, como o *Mycoplasma*. Tendem a afetar predominantemente os tecidos intersticiais de maneira distinta, chamada *pneumonia* ou *pneumonite intersticial*.

De maneira geral, pode-se dizer que, para o diagnóstico de pneumonia, deve-se levar em consideração as características clínicas, radiológicas e laboratoriais apresentadas pelos pacientes.

Os patógenos mais frequentemente relacionados com a PAC são: *S. pneumoniae* (patógeno predominante), *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella*, bactérias gram-negativas, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, anaeróbios e vírus respiratórios (influenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, coronavírus) (Tabela 209.1).[1]

Estudos realizados em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade não internados mostraram a prevalência dos agentes etiológicos: *S. pneumoniae* (22%), *M. pneumoniae* (18%), *C. pneumoniae* (16%), vírus (10%), *H. influenzae* (4%) e *Legionella* sp. (rara). Já em estudos em pacientes internados realizados nos últimos 5 anos, a média encontrada foi: *S. pneumoniae* (17%), *M. pneumoniae* (6%), *C. pneumoniae* (6%), vírus (7%) e *Legionella* sp. (4%). Outros estudos mostraram ser o *S. pneumoniae* responsável por 40% das PAC.[1] É importante ressaltar que, dos casos de PAC em que são realizadas pesquisas para identificação etiológica, apenas 30 a 40% têm um resultado positivo. Na maioria dos casos de PAC o agente não é identificado.

A prevalência de agentes atípicos está em torno de um terço das PAC. Porém, esse número pode ser subestimado por não haver um teste específico e rápido para sua detecção.[11]

Fisiopatologia

Os microrganismos podem atingir os pulmões de maneiras diversificadas: por inalação direta de partículas infectadas do ar ambiente ou por aspiração de material infectado; por depósito na vasculatura pulmonar, levando à disseminação hematogênica; por penetração exógena no tecido pulmonar (após cirurgias e broncoscopia); e por continuidade (passagem de microrganismos do abdome para a cavidade torácica, como em casos de abscessos hepáticos). As vias inalatória e aspirativa são as vias de transmissão mais frequentes.

Tabela 209.1 Patógenos mais comuns em pneumonias adquiridas na comunidade, em ordem decrescente.[1]

PAC ambulatorial (leve)	Internados não em UTI	Internados em UTI
S. pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
M. pneumoniae	*M. pneumoniae*	Bacilos gram-negativos
C. pneumoniae	*C. pneumoniae*	*H. influenzae*
Vírus respiratórios	Vírus respiratórios	*Legionella sp.*
H. influenzae	*H. influenzae Legionella* spp.	*S. aureus*

PAC = pneumonia adquirida na comunidade; UTI = unidade de terapia intensiva.

O epitélio das vias respiratórias superiores é denominado pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Recobrindo as

células do epitélio existe uma camada de secreções composta por duas porções: uma aquosa, que mistura água e eletrólitos, em contato direto com as células (fluido periciliar), e um gel, que permanece em contato com a via respiratória. A camada gelatinosa das secreções tem a função de aderir partículas e ocorre apenas nas vias respiratórias superiores. As partículas são aderidas à fase gel das secreções que são transportadas em direção à orofaringe pelo batimento ciliar[12] e pelo mecanismo de tosse. Portanto, estes são os fatores mecânicos de defesa das vias respiratórias que impedem a entrada de agentes nocivos para o sistema respiratório inferior. Quando estes mecanismos estão prejudicados, como por exemplo, por uma infecção viral, há a predisposição para as infecções bacterianas, uma vez que o excesso de muco e de secreções favorece a multiplicação desses patógenos. Persistindo tais eventos, segue-se a pneumonia.[10]

No sistema respiratório inferior (bronquíolos e alvéolos), os mecanismos de defesa são biológicos específicos (produção de anticorpos) e inespecíficos (produção de substâncias antibactericidas diluídas nas secreções respiratórias).[12] As bactérias depositadas nos alvéolos sofrem ação do surfactante liberado pelos pneumócitos II (que tem características antibacterianas) e das imunoglobulinas e do complemento, que facilitam a ação dos macrófagos alveolares.

Caso um número considerável de germes atinja os alvéolos e se multiplique, o sistema macrofágico será superado, dando início a uma grande resposta inflamatória.[9]

Quadro clínico

A apresentação clínica habitual de pneumonia (antigamente chamada de pneumonia típica) se faz de maneira abrupta, com febre, calafrios, tosse, expectoração inicialmente e dor do tipo pleural, de intensidade variável. Em um interrogatório minucioso, verifica-se que a maioria dos pacientes relata infecção de vias respiratórias superiores ("gripes") precedendo os sintomas mais evidentes. A febre pode chegar a mais de 40° e a tosse, que de início pode ser seca, evolui para expectoração de um escarro agregado amarelo, ferruginoso ou esverdeado.[9]

Os achados clínicos mais encontrados são tosse (82%), febre (78%), dispneia (40 a 90%) e estertores (80%).[13] Taquipneia e taquicardia estão presentes em dois terços dos idosos. Nesses pacientes, tosse, febre e dispneia são menos prevalentes, e as apresentações clínicas mais usuais são confusão mental e descompensação de uma doença de base.[1]

Na exploração propedêutica, encontram-se diminuição do murmúrio vesicular, estertores crepitantes e macicez ou submacicez à percussão da região condensada. Sopro brônquico, broncofonia aumentada e pterilóquia fônica ou afônica também podem ser identificadas à ausculta. Na fase de resolução, os estertores aumentam significativamente, diminuindo aos poucos, à medida que o murmúrio vesicular normal vai reaparecendo.

Pacientes com pneumonia por *S. pneumoniae* raramente apresentam complicações como empiema pleural, meningite, endocardite e pericardite e são normalmente idosos ou portadores de doenças associadas.[9]

A pneumonia por *S. aureus* é comum em diabéticos que usam insulina subcutânea, usuários de drogas injetáveis e pacientes com abscessos de pele.[1] Em lactentes o início é agudo, com dispneia, cianose e febre alta. O prognóstico é grave, devendo-se iniciar a terapêutica o mais rápido possível. Os sinais físicos são variáveis e compreendem aqueles típicos de uma condensação, geralmente acompanhada de sinais de derrame pleural. Pode-se notar, em alguns casos, uma hipersonoridade à percussão, que corresponderia à existência de pneumatoceles. Entre as complicações da pneumonia estafilocócica estão a meningite, os abscessos metastáticos e a endocardite aguda, que pode aparecer em pacientes sem lesão valvar prévia. O pneumotórax e o empiema são encontrados com maior frequência do que complicações da evolução natural da enfermidade.

Pneumonias por *K. pneumoniae* acometem mais pacientes adultos, frequentemente alcoólatras ou com doença pulmonar obstrutiva crônica.[9]

Infecções por *Legionella* sp. são associadas a alta mortalidade e morbidade, ao passo que infecções por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* podem ter curso variado, às vezes grave. *Mycoplasma* sp. é mais frequentemente identificado em pacientes com menos de 50 anos e sem comorbidades.[1]

Infecções por bacilos gram-negativos raramente causam PAC em indivíduos hígidos. Pacientes com suspeita de aspiração, admissão prévia ao hospital, uso de antibióticos ou corticoides prévios e com comorbidades apresentam maior suscetibilidade de infecções por esses bacilos, como *P. aeruginosa*. Em uma análise de subgrupo de pneumonias causadas por *P. aeruginosa*, pacientes com comorbidade pulmonar ou internação prévias apresentaram

maior risco de infecções.[14]

Pneumonia adquirida na comunidade grave

É definida como o estado clínico que necessita de tratamento em terapia intensiva. Vários fatores prognósticos indicam maior mortalidade em PAC, sendo indicativos de PAC grave.[1] Os preditores independentes de morte são: sexo masculino, diabetes melito, doenças neoplásica e neurológica, taquipneia, hipotensão, hipotermia, leucopenia, bacteriemia e infiltrado multilobar.[15]

O quadro clínico é caracterizado pela existência de insuficiência respiratória, sepse grave ou choque séptico.[16] Corresponde a 10% das pneumonias tratadas em hospital. Os agentes etiológicos mais frequentes são: *S. pneumoniae* (20%); bacilos gram-negativos (10%); *Legionella pneumophila* (7%); *H. influenzae* (6%); *S. aureus* (5%) e *P. aeruginosa* (3%).[1]

Pneumonia adquirida na comunidade atípica

O termo "pneumonia atípica" representa uma síndrome clínica que inclui diversas entidades e tem valor clínico limitado.[17] A resposta do hospedeiro influencia a expressão clínica da pneumonia, independentemente do agente etiológico. Por isso, atualmente, o tratamento de pneumonias tem como base a gravidade do quadro clínico e a necessidade ou não de internação.

Em um estudo, o tratamento de pneumonia realizado de acordo com a apresentação clínica (dividindo os pacientes em dois grupos: um com pneumonia "típica" e outro com pneumonia "atípica") apresentou maior falha do que o tratamento independente da apresentação clínica (este com cobertura para ambos os grupos etiológicos). Dessa maneira, atualmente utiliza-se o termo "agentes atípicos" para designar em conjunto *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (antes *Chlamydia pneumoniae*) *e Legionella* sp.; os termos "pneumonia típica" e "atípica" não são mais utilizados, já que vários estudos demonstraram não haver diferenças entre as apresentações clínicas entre as duas.[17]

Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia é fundamentado no quadro clinicorradiológico: tosse, dispneia ou dor torácica; achados focais no exame físico do tórax; pelo menos um achado sistêmico (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, febre); infiltrado radiológico não existente previamente. A exclusão de outras doenças deve sempre ser feita.[18]

Diagnóstico radiológico

A radiografia de tórax deve ser feita em posições posteroanterior (PA) e de perfil e é essencial para o diagnóstico e a avaliação da gravidade. O achado de infiltrado novo ou progressivo associado a achados clínicos faz o diagnóstico, como pode ser visto nas Figuras 209.1 e 209.2. A radiografia de tórax é útil para identificar um comprometimento multilobular, sugerir um abscesso pulmonar ou tuberculose, identificar obstruções brônquicas ou derrame pleural e avaliar a evolução da doença.

Figura 209.1 Radiografia de tórax em posteroanterior que evidencia opacidade heterogênea em terço inferior de hemitórax direito.

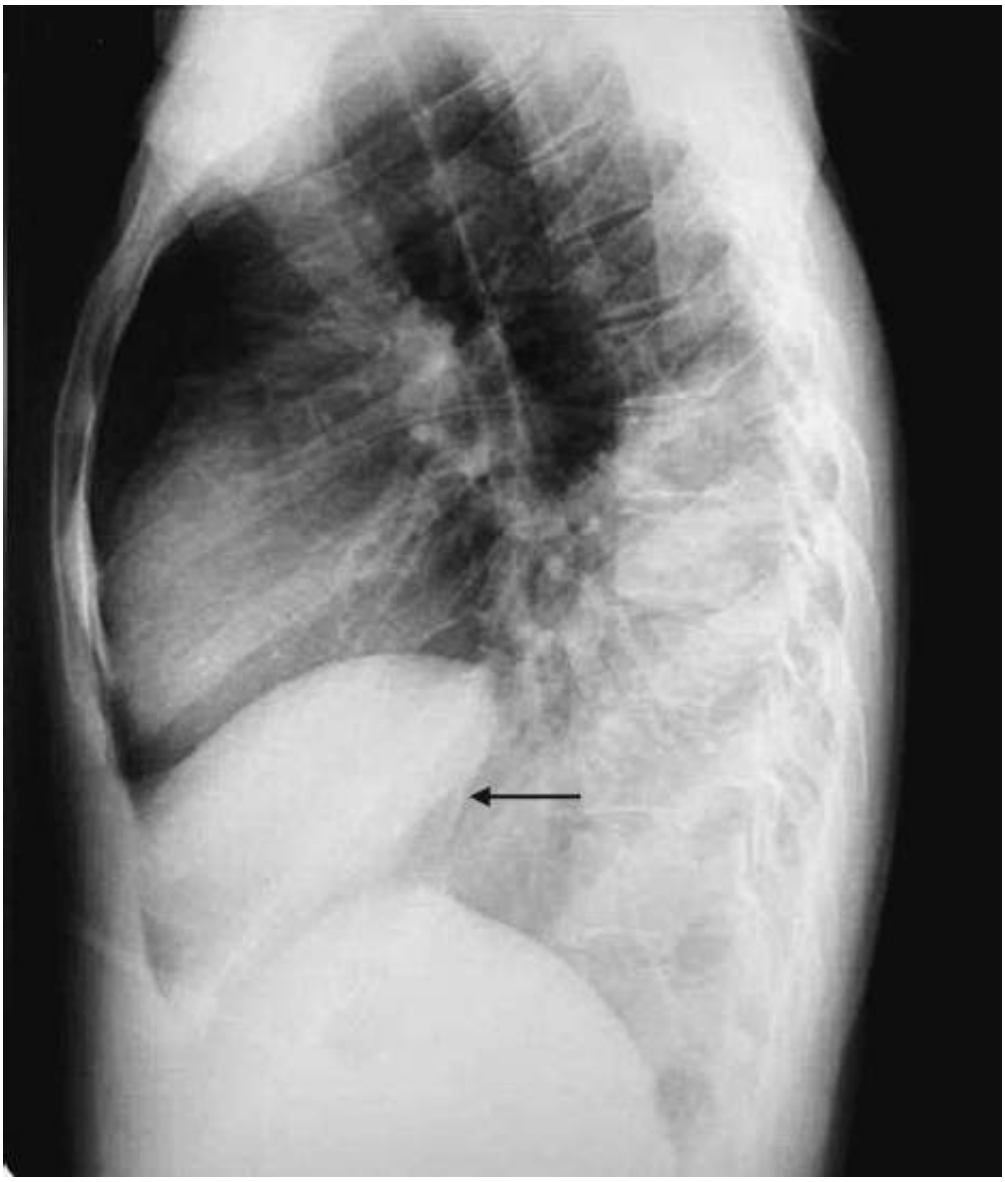

Figura 209.2 Radiografia em perfil que melhor evidencia opacidade em região anterior de terço inferior de hemitórax direito (*seta*).

A ocorrência de cavidade sugere etiologia por anaeróbios, *S. aureus* e, eventualmente, bacilos gram-negativos. Tuberculose deve ser sempre pesquisada. O abaulamento da cisura é um achado inespecífico, embora classicamente seja descrito na etiologia por *Klebsiella pneumoniae*.

A tomografia computadorizada é utilizada quando há dúvidas quanto à presença de infiltrado radiológico, e o quadro clínico é exuberante com radiografia de tórax normal, quando há suspeita de derrame pleural e para diferenciar infiltrado de massas pulmonares[1] (Figuras 209.3 e 209.4).

É preciso lembrar que derrames pleurais maiores que 5 cm em decúbito dorsal ou loculados precisam ser puncionados para afastar a ocorrência de empiema ou derrame pleural parapneumônico complicado. Nesse caso, a ultrassonografia de tórax pode ser útil para localizar o derrame.

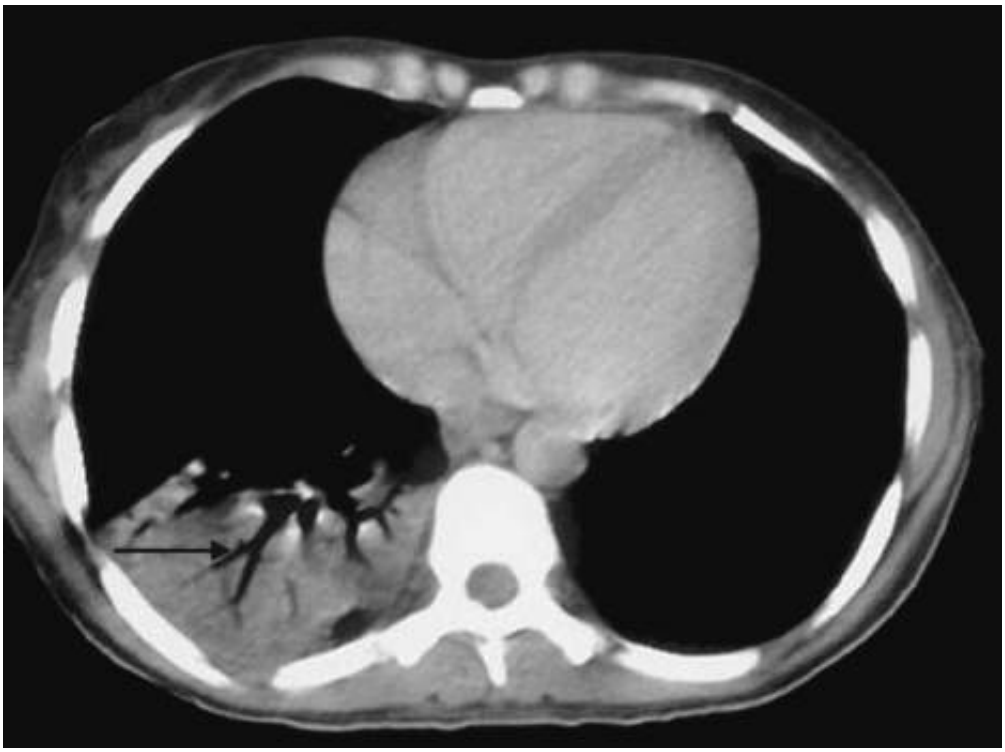

Figura 209.3 Tomografia de tórax (janela de mediastino) que evidencia opacidade homogênea em lobo inferior de pulmão direito com a presença de broncogramas aéreos (*seta*).

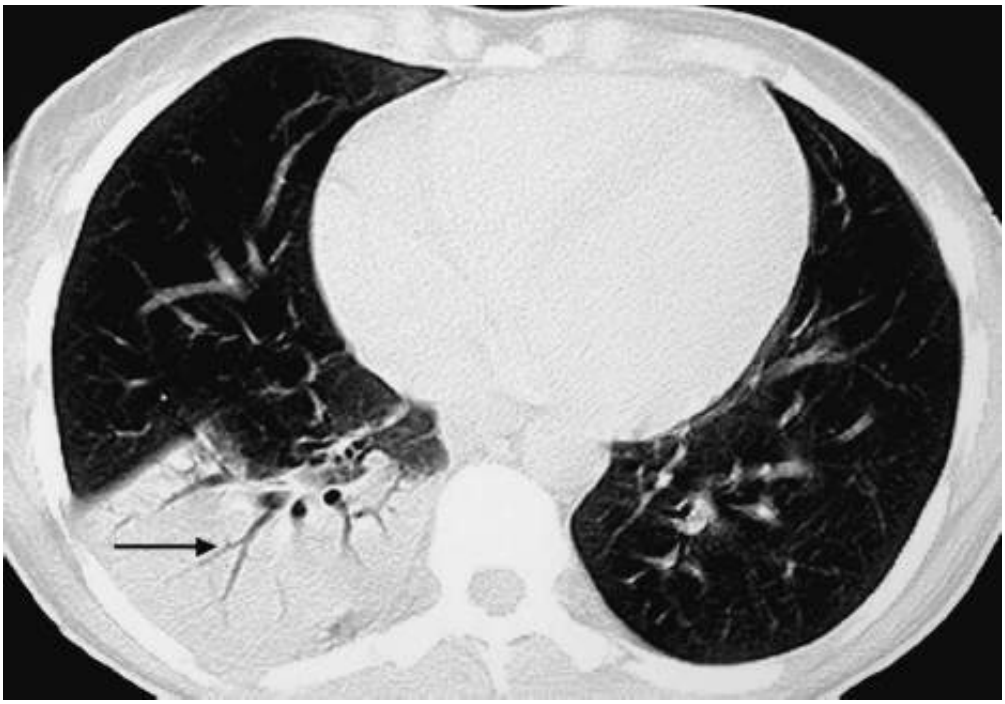

Figura 209.4 Tomografia de tórax (janela pulmonar) que evidencia opacidade homogênea tipo consolidação em lobo inferior de pulmão direito com a existência de broncogramas respiratórios (*seta*).

A resolução radiológica é lenta, após a recuperação clínica, em cerca de 2 semanas, mas pode estender-se até 6 semanas.

Em pacientes de baixo risco, não há necessidade de qualquer outro exame além da radiografia de tórax.[1]

Exames complementares

A Tabela 209.2 apresenta os testes indicados para pacientes com PAC.[1]

- Saturação periférica de O_2: deve ser obtida de rotina. Saturação menor ou igual a 90% com altos fluxos de O_2 sugere remoção para a unidade de terapia intensiva (UTI)
- Ureia: maior que 65 mg/dℓ é um indicador de gravidade
- Hemograma: tem baixa sensibilidade e especificidade. É útil como critério de gravidade e de resposta terapêutica. Leucopenia é sinal de mau prognóstico
- O diagnóstico etiológico tem valor limitado em pacientes internados, mas deve ser buscado em pacientes com PAC grave[19]
- Escarro: deve ser coletado em pacientes internados com PAC que não tenham recebido antibiótico prévio. Porém a sensibilidade para pneumococo é baixa e tem baixo impacto clínico
- Hemoculturas: duas amostras. São normalmente falso-positivas e raramente alteram a conduta.[20] Devem ser coletadas apenas em pacientes em estado grave que não respondem ao tratamento

Tabela 209.2 Testes indicados para pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade.[1]

Pneumonia	Citologia	Avaliação
PAC domiciliar	Em geral desnecessários	Apenas radiografia de tórax
PAC enfermaria/PS	Bacterioscopia pelo método de Gram e cultura do escarro*	Hemograma, ureia transaminases, glicemia
	Duas hemoculturas**	Ionograma
	Primeira amostra para sorologia***	SpO_2
		Gasometria arterial se SpO_2 < 90%
	Testes para detecção de antígenos de *Pneumococcus* e *Legionella* na urina**	Sorologia para HIV (se fatores de risco)
	Toracocentese se derrame pleural significativo	
PAC em UTI	Todos os anteriores e broncoscopia ou aspirado traqueal na intubação, com culturas quantitativas§	Todos os anteriores e monitoramento ventilatório hemodinâmico e de trocas gasosas

*Com escarro purulento, na ausência de antibioticoterapia prévia ou falha desta.**Doentes mais graves ou sem resposta a tratamento.***Na suspeita específica, em surtos ou para estudos epidemiológicos. Amostras para *M. pneumoniae*, *Chlamydophila* e vírus respiratórios (gripes A e B, *parainfluenzae* 1, 2, 3, vírus sincicial respiratório e adenovírus). §Solicitar cultura para *Legionella* em adição às culturas usuais. HIV = vírus da imunodeficiência humana; PAC = pneumonia adquirida na comunidade; PS = pronto-socorro; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio; UTI = unidade de terapia intensiva.

- Broncoscopia: possibilita a detecção de anormalidades das vias respiratórias, coleta de material para culturas quantitativas (têm boa especificidade e sensibilidade) e a realização de biopsias transbrônquicas em pacientes que não respondem ao tratamento ou em PAC grave

- Testes sorológicos: não são úteis na avaliação inicial e não devem ser solicitados. Devem ser pedidos em casos de PAC grave e de pacientes que não respondem ao tratamento. Sorologias para *Legionella* e *Mycoplasma* para confirmação retrospectiva de suspeita diagnóstica podem ser úteis. O diagnóstico de infecção por *C. pneumoniae* é variável por não ter um teste padrão para diagnóstico. Títulos de IgG elevados quatro vezes ou títulos de IgM maiores ou iguais a 1:16 fazem o diagnóstico
- Antígenos urinários: quando há suspeita de *Legionella* (portadores de PAC grave ou internados com falha na resposta a betalactâmicos), a pesquisa do antígeno é positiva em 80% dos pacientes com *Legionella pneumophila*, mas o teste pode permanecer positivo por muitos meses após infecção aguda. Deve ser solicitada em casos de PAC grave ou com suspeitas em bases epidemiológicas
- Toracocentese: pacientes com mais de 50 mm de derrame pleural
- Proteína C reativa (PCR): quando coletada constantemente (no soro sanguíneo) está correlacionada aos resultados e à duração do tratamento. Níveis de PCR costumam ser aumentados em pacientes com pneumonias causadas por pneumococo e por *Legionella*, o que não acontece em pneumonias causadas por vírus e patógenos atípicos
- Pró-calcitonina (PCT): seus valores estão aumentados em pacientes com menor risco de morte quando há infecção bacteriana grave, porém não em infecções virais. Em um estudo em que 183 pacientes tiveram PCT medida nas primeiras 24 h de admissão hospitalar, os valores de PCT correlacionaram-se com o grau de gravidade do doente e com o desenvolvimento de complicações, como morte.

Avaliação da gravidade

A avaliação da gravidade da doença serve para determinar o local onde o paciente será tratado. O estudo mais conhecido é o de Fine *et al.*,[21] que desenvolveram o *Pneumonia Severity Index* (PSI), sistema de escores para predizer o risco de morte para pacientes com PAC. Essa regra preditiva clínica é baseada em idade, doenças associadas, achados clínicos e laboratoriais, como pode ser visto na Tabela 209.3 e na Figura 209.5.

Tabela 209.3 Escore para classificação da pneumonia adquirida na comunidade (*Pneumonia Severity Index* – PSI).[1]

Parâmetro	Pontos
Sexo masculino	Idade
Sexo feminino	Idade – 10
Reside em abrigo	+10
Doença neoplásica	+30
Doença hepática	+20
Insuficiência cardíaca	+10
Doença cerebrovascular	+10
Doença renal	+10
Confusão mental	+20
FR ≥ 30 cpm	+20
PAS < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35º ou ≥ 40º	+15
FC ≥ 125 bpm	+10
pH < 7,35	+30
Ureia ≥ 70 mg%	+20

Sódio < 130 mEq/ℓ	+20
Glicose > 250 mg%	+10
Hematócrito < 30%	+10
PaO_2 < 60 mmHg ou SaO_2 < 90%	+10
Derrame pleural	+10

bpm = batimentos por minuto; cpm = ciclos por minuto; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; PAS = pressão arterial sistólica; SaO_2 = saturação arterial de oxigênio.

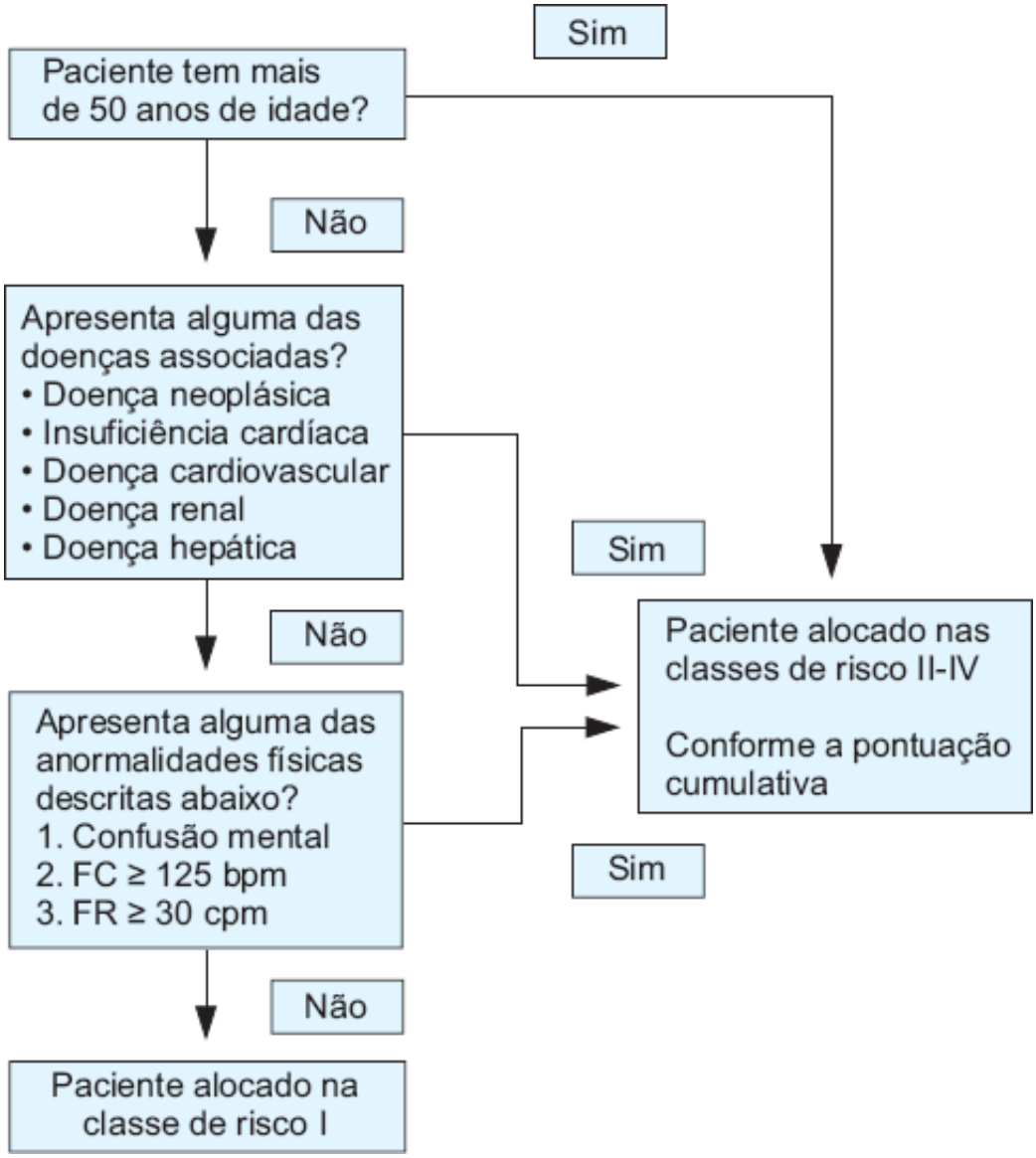

Figura 209.5 Algoritmo de definição. (*Pneumonia Severity Index* – PSI).[1] bpm = batimentos por minuto; cpm = ciclos por minuto; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória.

A estratificação de gravidade proposta por Lim *et al.* em 2001 é a adotada pelo Consenso Britânico sobre PAC e pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia, por ser mais simples.[1,22]

Essa regra preditiva é composta por cinco fatores: CURB-65 (C = confusão mental; U = ureia elevada; R = frequência respiratória; B = pressão arterial [*blood pressure*]; 65 = idade superior a 65 anos). Isso resultou em um escore de seis pontos fundamentado na informação disponível na avaliação inicial no pronto-socorro. Estudos evidenciaram que a taxa de mortalidade em 30 dias em pacientes com 0, 1 e 2 fatores foram 0,7, 2,1 e 9,2%, respectivamente. A mortalidade foi maior com 3 fatores (14,5%), 4 fatores (40%) ou 5 fatores (57%).[23] No entanto, observou-se um padrão semelhante de gravidade crescente, usando apenas os parâmetros clínicos (CRB-65 ou, em português, CRP-65), o que resultou em um escore de cinco pontos. Pacientes com escore de zero a um, se apenas a idade pontuar, podem ser tratados em domicílio. Pacientes com escores mais altos devem ser internados

(Figura 209.6). Após a avaliação dos fatores prognósticos, torna-se necessária a avaliação de comorbidades descompensadas que podem indicar internação como, por exemplo, DPOC, diabetes, alcoolismo, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Por fim, os fatores psicossociais devem ser ressaltados. Todos esses fatores devem ser avaliados inicialmente em casos de PAC para definir o local de tratamento, mas a clínica é soberana.

São considerados casos de PAC grave quando estes têm o potencial de evoluir com deterioração do quadro clínico ou com alto risco de mortalidade. Os pacientes devem ser encaminhados para a UTI quando apresentarem dois critérios menores ou um critério maior, segundo a Tabela 209.4.[1,24]

Tratamento

O tratamento baseia-se na Diretriz para Pneumonias Adquiridas na Comunidade em Adultos Imunocompetentes publicada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em 2004[1] e no consenso de pneumonia adquirida na comunidade publicado pela American Thoracic Society.[23]

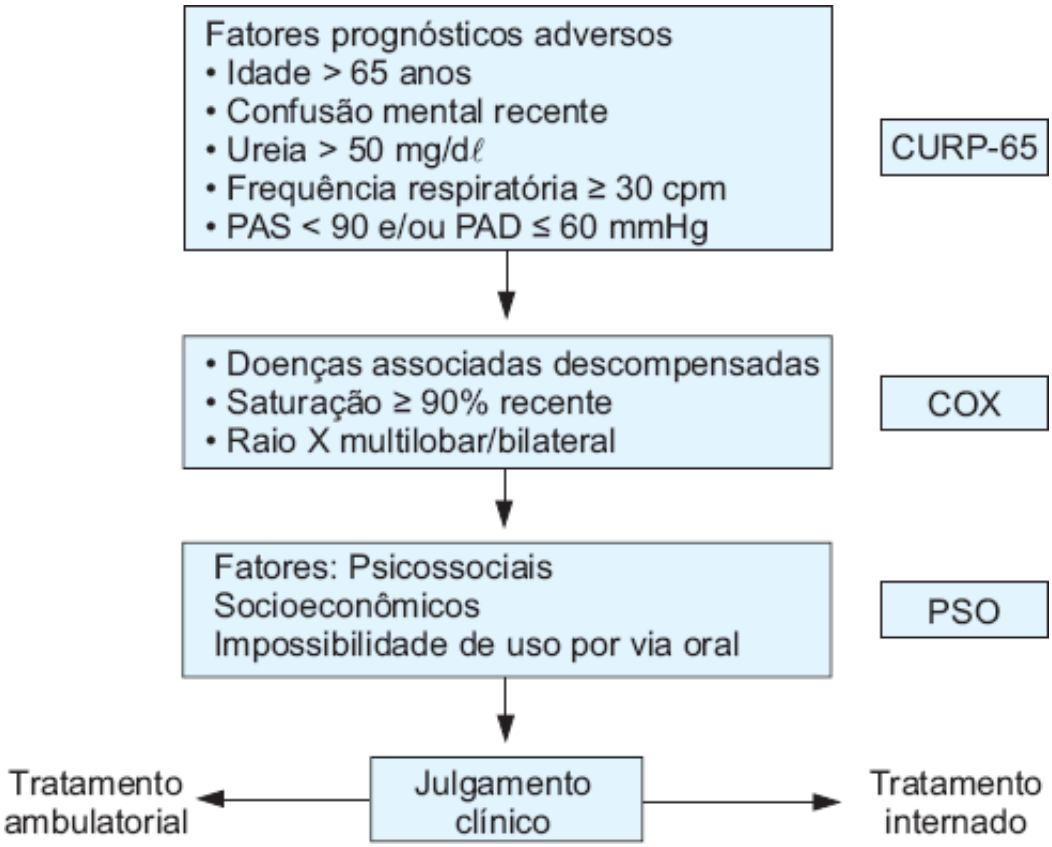

Figura 209.6 Critérios de gravidade e internação na pneumonia adquirida na comunidade.[1] cpm = ciclos por minuto; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

Tabela 209.4 Critérios para definição de pneumonia adquirida na comunidade grave,[1] segundo Ewig *et al.*[40]

Critérios maiores	Critérios menores
Necessidade de ventilação mecânica	PaO_2/FiO_2 < 250
Choque séptico	Envolvimento de mais de um lobo
	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg
	Pressão arterial diastólica < 60 mmHg

FiO_2 = fracção inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão alveolar de oxigênio.

Esquemas para tratamento estão descritos nas Tabelas 209.5 e 209.6. Os pacientes são classificados como portadores de riscos baixo (ambulatoriais), intermediário (enfermaria) e alto (unidade de terapia intensiva). O

tratamento não deve ultrapassar 8 dias nos pacientes respondedores.

Pacientes não internados

Os pacientes que não necessitam de internação são tratados empiricamente, e a escolha do antibiótico é baseada no patógeno mais provável. Os agentes mais comuns são *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *H. influenzae*. Os antibióticos mais efetivos são os macrolídios e as fluoroquinolonas respiratórias. A terapia combinada não é mais eficaz do que a monoterapia em pacientes de baixo risco.[7]

Os macrolídios são utilizados para tratamento ambulatorial de pacientes previamente sadios. A azitromicina e a claritromicina são eficazes contra a maioria dos patógenos, inclusive os atípicos.[1,7]

O uso de macrolídios associados a um betalactâmico ou uma fluoroquinolona sozinha é reservado para o tratamento inicial empírico de pacientes com doenças associadas, como DPOC, diabetes, nefropatia crônica e insuficiência cardíaca, que não necessitem de internação. As fluoroquinolonas disponíveis são levofloxacino e moxifloxacino.

O uso de betalactâmico com inibidor de betalactamase também é indicado em pacientes de baixo risco e em pacientes com suspeita de aspiração e infecção por anaeróbios.[1,7] Em caso de alergia ao betalactâmico, este pode ser substituído por clindamicina.

Pacientes internados

A terapia empírica de pacientes internados com PAC é feita de acordo com o patógeno mais provável após a classificação da gravidade pela doença e pela existência de comorbidades. Quando o patógeno é isolado, a terapia deve ser direcionada.

Estudos retrospectivos mostraram que o tratamento com a terapia combinada reduz a mortalidade e o tempo de internação se comparado com a monoterapia.

Outros estudos evidenciaram que a associação de dois antibióticos eficazes para tratamento diminui mais a mortalidade em vez da monoterapia,[1,25] principalmente em pacientes em ventilação mecânica.

Tabela 209.5 Tratamento específico para agentes de pneumonia adquirida na comunidade.[1]

Agente	Antimicrobiano
S. pneumoniae sensível	Amoxicilina, cefalosporinas ou macrolídio
Resistente	Amoxicilina 500 mg, 3 vezes/dia ou
Intermediário	Cefuroxima 500 mg, 2 vezes/dia
Altamente resistente	Cefotaxima 1 g IV, 8/8 h, ceftriaxona 2 g IV/dia, penicilina G 2 milhões, 4/4 h ou fluoroquinolona respiratória
H. influenzae	Cefalosporinas de 3ª, 4ª geração ou betalactâmico/inibidor betalactamase
M. pneumoniae	Macrolídio
C. pneumoniae	
Legionella sp.	Macrolídeo ± rifampicina ou fluoroquinolona
S. aureus – sensível à oxacilina	Oxacilina
Resistentes à oxacilina	Vancomicina
Bacilos entéricos gram-negativos	Cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração ± aminoglicosídio ou fluoroquinolona*

P. aeruginosa	Betalactâmico antipseudômonas** + ciprofloxacino ou aminoglicosídio
Anaeróbios	Betalactâmico/inibidor de betalactamase ou clindamicina

*Gatifloxacino, levofloxacino ou moxifloxacino. **Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipeném ou meropeném. IV = via intravenosa.

Tabela 209.6 Tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes.[1]

Local de tratamento	Recomendação terapêutica
Paciente ambulatorial	
Macrolídio: azitromicina 500 mg VO, 1×/dia, por 5 dias,* ou claritromicina 500 mg, VO, 12/12 h, 7 a 10 dias, ou telitromicina 800 mg, VO, 1×, 5 dias*	
Previamente sadio	–
Sem terapia prévia	–
Uso recente de antibióticos ou doenças associadas (DPOC, DM, ICC, neoplasia)	Fluoroquinolona respiratória: levofloxacino 500 mg, VO, 1×/dia, por 7 dias, ou gatifloxacino 400 mg, VO, 1×/dia, por 7 dias, moxifloxacino 400 mg, VO, 1×/dia, por 7dias
Contraindicação para fluoroquinolona	Betalactâmico + macrolídio: cefuroxima 500 mg, VO, 2×/dia + macrolídio ou amoxicilina 500 mg, VO, 8/8 h + macrolídio
Suspeita de aspiração	Betalactâmico + inibidor de batalactamase (p. ex., amoxicilina-clavulanato 1 g, VO, 12/12 h) ou clindamicina 600 mg, VO, 6/6 h
Influenza + superinfecção bacteriana	Betalactâmico ou fluoroquinolona respiratória
Paciente internado: fluoroquinolona respiratória	
Enfermaria	Levofloxacino 500 mg, IV, 1×/dia, ou gatifloxacino 400 mg, IV 1×/dia ou betalactâmico + macrolídio
Sem terapia prévia	Ceftriaxona 2 g, IV/dia + claritromicina 500 mg, IV, 12/12 h ou + azitromicina 500 mg, IV, 1×/dia
Terapia com antibiótico recente	Semelhante, a depender da terapia prévia
UTI – sem risco de P. aeruginosa	Betalactâmico + macrolídio ou fluoroquinolona: ceftriaxona 2 g, IV/dia + claritromicina 500 mg 2×/dia ou + levofloxacino 500 mg/dia, ou moxifloxacino 400 mg, IV, 1×/dia
UTI – com risco de *P. aeruginosa*	Agente antipseudômonas + ciprofloxacino ou agente antipseudômonas + aminoglicosídio + fluoroquinolona ou macrolídio: ceftazidima 1 – 2 g, IV, 8/8 h, ou cefepima 2 g, IV, 12/12 h ou piperacilina-tazobactam 4,5 g, IV, 8/8 h, ou imipeném 500 mg, IV, 6/6 h + ciprofloxacino 400 mg, IV, 12/12 h + claritromicina 500 mg, IV, 12/12 h ou ceftazidima, 1 – 2 g, IV, 8/8 h, ou cefepima, 2 g, IV, 12/12 h ou piperacilina-tazobactam 4,5 g, IV, 8/8 h, ou imipeném 500 mg, IV, 6/6 h, ou meropeném, 1 g, IV, 6/6 h + **amicacina 500 mg, IV, 2× + levofloxacino 500 mg, 1×/dia

*Se houver resposta evidente após 48 a 72 h. **Evitar em idosos e portadores de insuficiência renal. DM = diabetes melito; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IV = via intravenosa; UTI =

unidade de terapia intensiva; VO = via oral.

Em casos de PAC grave, a melhora da sobrevida ocorre se a terapia inicial for acurada e apresentar resposta clínica rápida. A primeira dose do antibiótico deve ser em, no máximo, 4 h[1] (apesar de estudos mostrarem que o tempo para iniciar o tratamento com antibióticos só afeta a mortalidade em pacientes acima de 65 anos.[1,7]

Pacientes em enfermarias

A administração da antibioticoterapia em pacientes internados deve ser intravenosa. O esquema de antibióticos mais recomendado para pacientes sem uso prévio de antibióticos é a associação de um macrolídio (azitro ou claritromicina) com um betalactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina com sulbactam) ou fluoroquinolona isolada. Para pacientes com uso recente de antibióticos, a escolha da medicação vai depender do tratamento utilizado previamente.[7]

Pacientes em unidade de terapia intensiva

O tratamento para pacientes com PAC sem fatores de risco para PAC grave, sem risco para *Pseudomonas*, é semelhante ao de pacientes internados em enfermarias (macrolídio com um betalactâmico ou uma fluoroquinolona isolada).

P. aeruginosa raramente causa PAC (3%), porém, quando há fatores de risco, o tratamento antipseudômonas deve ser instituído (piperacilina-tazobactam, imipeném, meropeném ou cefepima associados a ciprofloxacino; ou aminoglicosídio com ação antipseudômonas associado a macrolídio ou quinolona respiratória). O risco de lesão renal por aminoglicosídios é de 10 a 20%. Para aqueles com fatores de risco para pseudômonas e com alergia a betalactâmicos, devem ser introduzidos aztreonam com quinolonas, com ou sem aminoglicosídio. O tratamento pode ser mais bem visualizado na Tabela 209.6[1] e na Figura 209.7.

Alguns estudos têm mostrado que o uso de proteína C ativada (drotrecogina alfa ativada) pode ser benéfico para pacientes graves (APACHE II > 25, pacientes com infecção pneumocócica, PSI de IV ou V ou CURB-65 de 3), os quais tiveram maior sobrevida. No entanto, ainda faltam estudos que comprovem a sua eficácia.

O uso de corticoides sistêmicos não está recomendado no tratamento de pneumonias.[1,7]

Em relação à ventilação não invasiva, ela é útil nos pacientes com PAC grave que apresentam hipoxemia e insuficiência respiratória.[1,7]

Critérios de mudança do tratamento oral

Normalmente, a melhora clínica acontece após o terceiro dia de antibiótico.[1,26] O tempo necessário para melhora clínica ou troca de antibióticos intravenosos para orais vai depender do tratamento empírico, da imunidade do paciente e da virulência do agente. Pacientes clinicamente deteriorados não são candidatos à mudança do regime intravenoso para o oral. Os achados sugeridos por Fine *et al.*[21] para a conversão de antibióticos estão expostos na Tabela 209.7.

Falha terapêutica

Considera-se falha terapêutica precoce quando o paciente não tem resposta em 48 a 72 h de uso de antibióticos; a falha é considerada tardia após 72 h.

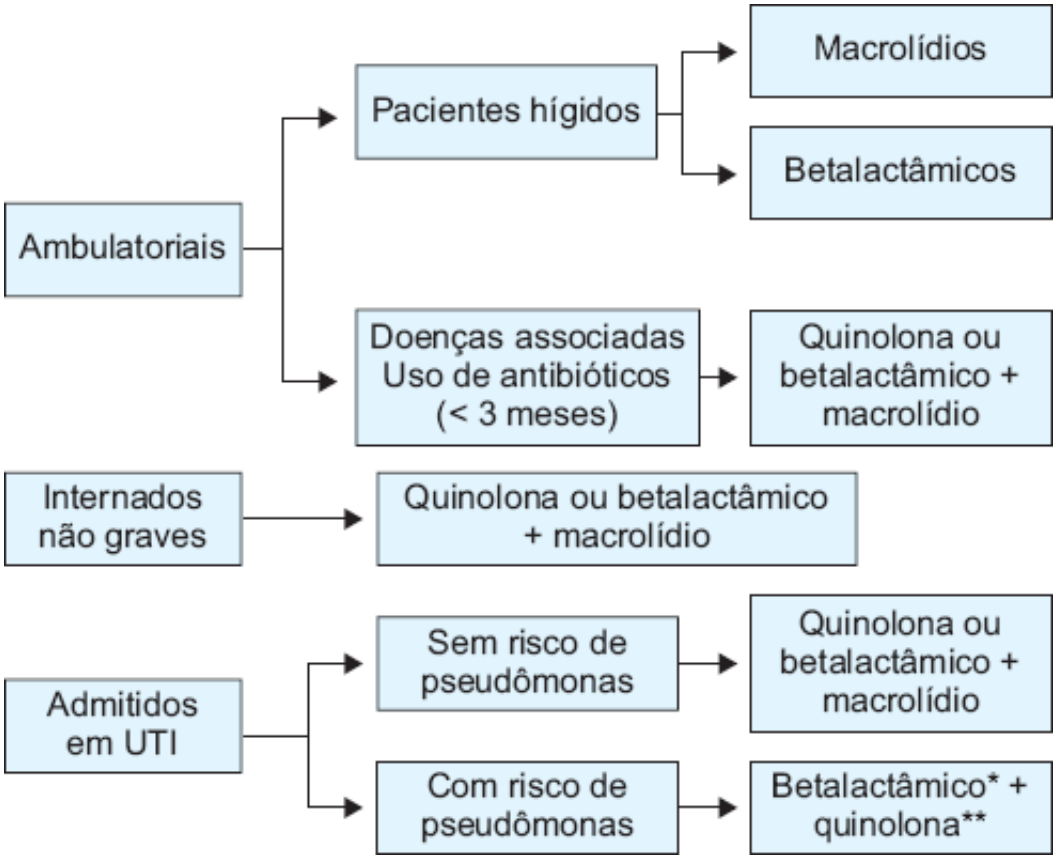

Figura 209.7 Antibioticoterapia empírica inicial conforme estratificação por nível de gravidade. *Com o uso de betalactâmico isolado, considerar a possibilidade de uma falha a cada 14 pacientes tratados. Amoxilicina: 500 mg, 1 comprimido por via oral (VO) de 8/8 h por 7 dias; azitromicina: 500 mg VO, dose única diária por 3 dias ou 500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg/dia durante 4 dias; claritromicina de liberação rápida: 500 mg VO, de 12/12 h por até 7 dias; claritromicina UD 500 mg (liberação prolongada): 1 comprimido por VO por dia, por até 7 dias. **Quinolonas: levofloxacino 500 mg/dia; moxifloxacino: 400 mg/dia.

Tabela 209.7 Orientação para conversão de terapia antibiótica de intravenosa para via oral e alta hospitalar.[1]

Abordagem da estabilidade para conversão do antibiótico de intravenoso para via oral*	Abordagem da estabilidade para alta hospitalar*
Deglutição adequada para comprimidos	Critério para conversão do antibiótico para cápsulas ou líquidos por via oral
Sinais vitais estáveis por mais de 24 h	Estado mental basal
Temperatura < 38°C Frequência cardíaca < 100 bpm	Nenhuma evidência de anormalidade aguda na doença de base ou laboratorial que exija continuar internado**
Frequência respiratória < 24 cpm	Oxigenação adequada em ar ambiente ou menos de 2 ℓ/min de oxigênio
Pressão arterial sistólica > 90 mmHg	PaO_2 > 60 mmHg ou saturação de oxigênio > 92% e a basal para pacientes com hipoxemia crônica

*Recomendação para alta quando o paciente apresentar os critérios relacionados. **Razões para continuar internado: transferência para unidade coronariana ou de terapia intensiva; insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, arritmia com hipotensão arterial, parada cardiorrespiratória, hemorragia gastrintestinal, convulsões, exacerbação da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica com necessidade de corticosteroide intravenoso, hemoptise, insuficiência renal aguda, retenção urinária exigindo intervenção cirúrgica e procedimento cirúrgico. bpm = batimentos por minuto; cpm = ciclos por minuto; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio.

Em vigência de deterioração clínica, as possíveis causas são listadas a seguir:

- Seleção antimicrobiana inadequada
- Infecção por patógenos não usuais (quando há persistência de sinais clínicos e radiológicos é preciso descartar outras doenças, como tuberculose, micobactérias atípicas, fungos e pneumocistose)[1]
- Ocorrência de complicações (meningite, artrite, endocardite, pericardite e empiema). Em suspeita de complicações, é necessário repetir exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada e ultrassonografia de tórax) para melhor avaliação do caso
- Relatos de doenças não infecciosas, como embolia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, carcinoma bronquioloalveolar, linfoma, hemorragia intrapulmonar, granulomatose de Wegener, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial aguda, pneumonias eosinofílicas e doença pulmonar induzida por fármacos.[27]

Pacientes com falhas terapêuticas devem ser investigados com testes não invasivos (escarro, antígenos urinários para pesquisa de *S. pneumoniae* e *Legionella*, hemoculturas e sorologias) e invasivos (aspirado endotraqueal, broncoscopia e biopsia a céu aberto).[1]

Uso de ertapeném em pacientes internados

O ertapeném é um betalactâmico, estruturalmente semelhante ao meropeném, indicado para pacientes com infecções moderadas a graves por patógenos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios. É usado para o tratamento de infecções (em tecidos moles, infecções abdominais, pélvicas agudas e do trato urinário complicadas), PAC e sepse. No entanto, não está indicado em infecções por *S. aureus* resistente à meticilina, *S. pneumoniae* resistente à penicilina, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. Pode ser usado em pacientes com PAC que utilizaram antibióticos recentemente.[1]

Capítulo 210

Pneumonia Adquirida no Hospital

Paulo José Zimermann Teixeira e Renato Seligman

Introdução

A pneumonia hospitalar é a segunda causa mais frequente de infecção hospitalar; corresponde a aproximadamente 15% do total de infecções e afeta de 0,5 a 2% dos pacientes hospitalizados. As taxas de mortalidade podem chegar até 70%; porém, quando se considera a mortalidade diretamente relacionada com a pneumonia, as taxas variam entre 30 e 50%. Portanto, é a principal causa de óbito secundária a infeções hospitalares.

Devido à gravidade da pneumonia hospitalar e ao manejo terapêutico necessário, outro aspecto negativo da sua ocorrência é o grande aumento no custo do tratamento, seja pelas medidas de suporte necessárias, seja pelo uso de antibióticos de amplo espectro, ou pelo aumento significativo no tempo de permanência no hospital.

Conceitos

Pneumonia adquirida no hospital

A pneumonia adquirida no hospital (PAH) ocorre após 48 h da admissão hospitalar, geralmente tratada na unidade de internação (enfermaria/apartamento), não se relacionando com intubação endotraqueal e ventilação mecânica, podendo ser encaminhada para tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI), quando se apresenta ou evolui de maneira grave. Dentro deste conceito, deve ser considerado o tempo de incubação médio característico de cada germe.

Devido a implicações etiológicas, terapêuticas e prognósticas, a PAH tem sido classificada quanto ao tempo decorrido desde a admissão até o seu aparecimento. A PAH precoce é a que ocorre até o quarto dia de internação, sendo considerada tardia a que se inicia após 5 dias da hospitalização.

Pneumonia associada à ventilação mecânica

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é aquela que surge 48 h a 72 h após intubação endotraqueal e instituição da ventilação mecânica invasiva. De modo similar, a PAV também é classificada em precoce e tardia. A PAV precoce é a que ocorre até o quarto dia de intubação e início da ventilação mecânica, a PAV tardia se inicia após o quinto dia da intubação e ventilação mecânica.

Apesar da validade desta classificação para muitos centros hospitalares e UTI, a ocorrência de PAH causada por germes resistentes, comumente associados à de início tardio, tem sido relatada com certa frequência em pacientes portadores de PAH de início precoce. Este fato reforça a necessidade do conhecimento da flora local e o respectivo perfil de sensibilidade, essencial para a adoção de protocolos institucionais mais adaptados à realidade de cada unidade, tornando possível o uso racional dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

Traqueobronquite hospitalar

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) caracteriza-se pela existência dos sinais de pneumonia, sem a identificação de opacidade radiológica nova ou progressiva, descartadas outras possibilidades diagnósticas que possam justificar tais sintomas, sobretudo febre. O isolamento de germes em culturas, dissociado dos sinais,

não possibilita o diagnóstico de traqueobronquite hospitalar (TH) e não deve servir de estímulo à introdução de antibióticos ou eventual modificação da terapêutica vigente.

Etiologia

Os agentes etiológicos mais frequentes são os bacilos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas*, enterobactérias e *Acinetobacter*, sendo implicados em 55 a 85% dos casos. Os cocos gram-positivos, principalmente o *S. aureus*, respondem por 20 a 30% dos casos, mas estão presentes em 40 a 60% das situações em que a infecção é polimicrobiana.

As pneumonias hospitalares de início recente, isto é, aquelas que ocorrem até o quinto dia de internação, são muitas vezes causadas por patógenos comunitários, como *S. pneumoniae*, *Haemophyllus* e *S. aureus* oxacilino-sensível (*S. aureus Oxa-S*). Isso sugere que a ocorrência de germes resistentes seja muito pequena. Por outro lado, quando o diagnóstico de pneumonia é estabelecido a partir do quinto dia de internação, os germes mais comuns passam a ser os hospitalares. Os bacilos gram-negativos aeróbios (*Pseudomonas*, enterobactérias, *Acinetobacter*) ou *S. aureus* oxacilino-resistente (SA Oxa-R) são responsáveis por 30 a 70% dos casos. É importante ressaltar que em muitos locais já existem *Pseudomonas* e *Acinetobacter* panresistentes como agentes etiológicos fazendo com que polimixina B faça parte dos esquemas empíricos de tratamento.

O momento do diagnóstico da infecção e a existência de fatores de risco específicos para determinados microrganismos podem auxiliar na tomada da decisão terapêutica. Os fatores de risco que podem indicar a maior probabilidade de um determinado agente são:

- Aspiração ou cirurgia abdominal recente: anaeróbios
- Coma, trauma cranioencefálico, episódio gripal prévio, uso de substâncias intravenosas, diabetes melito, insuficiência renal: *S. aureus*
- Corticosteroides em altas doses: *Legionella*
- Internação prolongada em UTI, uso de corticosteroides, doença pulmonar estrutural, uso prévio de antibióticos, ventilação mecânica, desnutrição: *P. aeruginosa*
- Antibioticoterapia prévia, ventilação mecânica: *Acinetobacter*
- Antibioticoterapia prévia, ventilação mecânica: *S. aureus* oxacilino-resistente
- Cateteres por período prolongado: *S. aureus* coagulase-negativo

A frequência de patógenos resistentes a múltiplos antibióticos causadores de PAH, PAVM e TH pode variar de acordo com o hospital, a população doente, a exposição aos antibióticos, tipo de paciente na UTI ou nas enfermarias, e sofre mudanças ao longo do tempo, enfatizando a necessidade de obter dados de vigilância locais.

Patogenia

As bactérias invadem o trato respiratório inferior por meio da aspiração de material da orofaringe, da inalação de aerossóis contendo bactérias e, menos frequentemente, da disseminação hematogênica a partir de outro local do corpo. A translocação bacteriana do trato gastrintestinal tem sido considerada como possível mecanismo de infecção. Dessas rotas, a aspiração é a mais importante.

Pacientes com maior probabilidade de aspirar são os que apresentam anormalidade de deglutição, a exemplo dos que têm depressão do nível de consciência, instrumentação das vias respiratórias inferiores e/ou ventilação mecânica, instrumentação do trato gastrintestinal e pós-operatório de cirurgia abdominal.

Os fatores que promovem a colonização da faringe por bactérias gram-negativas são responsáveis pela alta incidência das pneumonias hospitalares por estas bactérias e são os seguintes: coma, hipotensão, acidose, uremia, alcoolismo, diabetes melito, leucocitose, leucopenia, doença pulmonar, uso de antibióticos e tubo nasogástrico e endotraqueal. A colonização por bacilos gram-negativos começa com a aderência destas bactérias nas células epiteliais da orofaringe ou da mucosa traqueobrônquica. A aderência pode ser afetada pelas bactérias, pelas células do hospedeiro e pelo ambiente. A fibronectina pode inibir a aderência de bacilos gram-negativos e certas condições como desnutrição, enfermidade grave e estado pós-operatório podem aumentar a aderência.

Por outro lado, o estômago é considerado um reservatório de microrganismos que causam a pneumonia

hospitalar, e sua função varia dependendo da condição subjacente do paciente e de intervenções terapêuticas ou profiláticas. Poucas bactérias podem sobreviver no estômago na ocorrência de um pH menor do que 2. Já com um pH maior do que 4, os microrganismos se multiplicam, atingindo altas concentrações bacterianas.

A inalação de aerossóis contaminados, usados para terapia respiratória ou anestesia, são portas de entrada de bactérias para as vias respiratórias inferiores. Os fluidos usados para aerossol, quando se tornam contaminados, podem conter altas concentrações de bactérias e são depositados nas pequenas vias respiratórias. Isto se torna mais grave nos pacientes com traqueostomia ou tubo endotraqueal, pelo acesso direto do aerossol para as vias respiratórias inferiores.

Fatores de risco

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de pneumonia hospitalar são a necessidade de ventilação mecânica por período superior a 48 h, o uso prévio de antibioticoterapia de amplo espectro, o tempo de permanência no hospital ou na unidade de tratamento intensivo (UTI), a gravidade da doença de base e a ocorrência da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Pacientes em ventilação mecânica apresentam risco de 6 a 21 vezes maior de adquirir pneumonia, com risco cumulativo de 1 a 3% por dia de ventilação. A ventilação mecânica prolongada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia hospitalar e ocorre em 9 a 40% dos pacientes que permanecem em ventilação por mais de 48 h.

A SARA é complicada por pneumonia hospitalar em 34 a 60% dos casos e ocorre mais frequentemente após o sétimo dia de ventilação mecânica. Um estudo envolvendo 243 pacientes demonstrou que a ocorrência de pneumonia era maior nos pacientes com SARA (55%) do que naqueles sem SARA (28%). Determinadas situações relacionadas com a condição do paciente predispõem à colonização e o desenvolvimento de pneumonia, como doenças agudas e crônicas, coma, desnutrição, hospitalizações e pré-operatórios prolongados, hipotensão, acidose metabólica, tabagismo, doenças do sistema nervoso central (SNC), DPOC, diabetes melito, alcoolismo, uremia, insuficiência respiratória e idade avançada. A utilização de substância como corticosteroides e citotóxicos debilita a imunidade e depressores do SNC aumentam o risco de aspiração. A Tabela 210.1 resume os principais fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia.

Diagnóstico

O diagnóstico da pneumonia hospitalar quando o paciente não se encontra em ventilação mecânica é fundamentado na existência de síndrome infecciosa e da observação de infiltração no radiograma de tórax. No entanto, o diagnóstico da pneumonia associada à ventilação mecânica é um desafio, visto que a utilização dos critérios clínicos habituais como febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, ocorrência de secreção purulenta nas vias respiratórias e piora ou surgimento de infiltrado pulmonar novo, podem ser decorrentes de outras doenças, de causa não infecciosa. Pacientes com infecções extrapulmonares ou processos pulmonares não infecciosos podem receber tratamento inadequado devido à alta sensibilidade e à baixa especificidade do diagnóstico clínico.

Tabela 210.1 Fatores de risco independentes para pneumonia associada à ventilação mecânica.

Fatores maiores	Trauma
(razão de chance > 3,0)	Queimadura
	Doença neurológica*
	Tempo de ventilação mecânica (> 10 dias)*
	Broncoaspiração presenciada*
	Colonização do trato respiratório por bacilos gram-negativos
	Ausência de antibioticoterapia*
	Uso de PEEP (≥ 7,5 cmH_2O)

Fatores menores **(razão de chance 1,5 a 3,0)**	Doença cardiovascular* Doença respiratória Doença gastrintestinal Cirurgia torácica ou abdominal Administração de bloqueadores neuromusculares* Tabagismo (≥ 20 maços/anos) Hipoalbuminemia na admissão (Alb ≤ 2,2 g/dℓ)
Outros fatores **(análise univariada, não confirmados na regressão logística)**	Idade (> 60) Sexo masculino Paciente proveniente da emergência Piora do SOFA Nutrição nasoenteral Nutrição enteral por qualquer via Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) Insuficiência renal Bacteriemia Dreno de tórax Diagnóstico principal

*Variáveis tempo-dependentes. PEEP = pressão positiva no final da expiração; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment. Adaptada da Diretriz Brasileira para Tratamento das Pneumonias Adquiridas no Hospital e Associadas à Ventilação Mecânica.

Pugin *et al.* criaram o Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), em que os achados clínicos, o Gram e culturas do aspirado endotraqueal, existentes no momento da suspeita diagnóstica, são pontuados, produzindo um escore total de, no máximo, 12 pontos (0 a 12). O CPIS superior a seis associou-se a alta probabilidade de PAVM, com sensibilidade e especificidade de 93 e 100%, respectivamente. Entretanto, em outros estudos o CPIS obteve sensibilidade de 72 a 77% e especificidade de 42 a 85%, comparativamente a outros métodos, obtendo acurácia semelhante aos critérios.

Embora pouco frequentes, hemoculturas positivas são úteis no diagnóstico etiológico, assim como exames bacteriológicos do líquido pleural, quando existente.

Em virtude da dificuldade diagnóstica apenas com critérios clínicos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte-americano definiu como pneumonia hospitalar aquela que ocorre após 72 h de hospitalização, a existência de estertores, macicez à percussão ou surgimento de infiltrado pulmonar novo e um ou mais dos seguintes: (1) escarro purulento; (2) agente infeccioso isolado no sangue, aspirado traqueal, biopsia pulmonar ou escovado brônquico; (3) isolamento de vírus nas secreções respiratórias; (4) títulos de anticorpos para determinados patógenos; (5) evidência histológica de pneumonia. Como em qualquer outra doença infecciosa, a identificação do agente causador da infecção é importante para a conduta terapêutica adequada. Por isso, várias técnicas de coleta de material têm sido propostas, todas com suas vantagens e desvantagens.

A maneira menos invasiva de coleta de material para exame microbiológico quando o paciente não está entubado é por meio da coleta do escarro. A coleta adequada de material e seu rápido processamento podem melhorar o rendimento diagnóstico, e o Gram do escarro pode apresentar sensibilidade e especificidade ao redor de 85%. A cultura do escarro, por outro lado, pode apresentar um grande número de falso-positivos, principalmente quando há crescimento de bactérias gram-negativas. No entanto, confrontando o achado do Gram do escarro com a cultura e com as características clínicas do paciente, é bem provável que o agente isolado seja o causador da pneumonia.

O aspirado endotraqueal pode ter rendimento comparável a outras técnicas, tanto não invasivas, quanto invasivas, apresentando sensibilidade que varia entre 57 e 88%, mas uma especificidade muito baixa (0 a 33%) quando utilizadas culturas qualitativas. Um aspecto importante a ser considerado é que a cultura qualitativa negativa do aspirado endotraqueal apresenta alto valor preditivo negativo para o diagnóstico da pneumonia associada à ventilação mecânica. O uso de culturas quantitativas pode auxiliar na valorização do exame, sendo geralmente utilizada como ponto de corte a presença de 10^6 unidades formadoras de colônias bacterianas (UFC)/mℓ. A utilização do lavado broncoalveolar (LBA) por meio da fibrobroncoscopia é considerada boa alternativa para o diagnóstico das pneumonias hospitalares, uma vez que uma grande quantidade de material pode ser coletada por este método. A sensibilidade e a especificidade são altas e variam entre 72 e 100% e 69 e 100%, respectivamente. Um grande empecilho a sua realização é a necessidade de uma equipe médica treinada em endoscopia respiratória e o aumento do custo. O minilavado broncoalveolar protegido às cegas apresenta rendimento semelhante ao LBA convencional e elimina a necessidade da fibrobroncoscopia, não sendo utilizada rotineiramente devido ao elevado custo do cateter de aspiração. O escovado pulmonar protegido (EPP) tem a seu favor a melhora na especificidade (89%), mas com perda na sensibilidade (82%), decorrente do alto ponto de corte para diagnóstico (10^3 bactérias/mℓ) quando se utilizam culturas quantitativas e da pequena quantidade de material recuperado.

Uma meta-análise sugere que os critérios clínicos representam a melhor referência para a prática clínica diária. Esses mesmos autores afirmam que estudos avaliando a acurácia de testes diagnósticos não deveriam incluir os testes como parte da definição do que é PAVM. Mais recentemente uma revisão publicada na Cochrane demonstrou que a investigação utilizando métodos invasivos ou não invasivos não influenciou na mortalidade, no tempo de internação, nos dias de ventilação mecânica nem na troca de antibióticos. Esses mesmos achados ocorreram quando o aspecto analisado era o processamento das amostras por cultura qualitativa ou quantitativa.

Os biomarcadores têm sido utilizados para auxiliar no diagnóstico e avaliar o prognóstico dos pacientes com pneumonia. A proteína C reativa, a procalcitonina, a copeptina e o peptídio atrial natriurético têm sido estudados; e a redução dos valores, quando dosados no terceiro ou quarto dia após o início do tratamento, associada ao melhor prognóstico.

Tratamento

A terapia precoce e adequada da pneumonia hospitalar está diretamente relacionada com a sobrevida do paciente, observando que naqueles em que a antibioticoterapia foi adequada a sobrevida foi, no mínimo, duas vezes maior. Além disso, quando o tratamento foi modificado em concordância com os resultados microbiológicos, houve maior mortalidade em comparação com os pacientes em que esta troca não se fez necessária. Estes dados apontam para a necessidade de um esquema antibiótico empírico que forneça cobertura adequada para os germes mais provavelmente envolvidos, não possibilitando aguardar até que resultados de estudos microbiológicos estejam disponíveis.

Dessa maneira, a decisão de se iniciarem prontamente os antibióticos após o diagnóstico clínico da pneumonia é de fundamental importância e a escolha adequada passa pelo conhecimento da prevalência dos agentes e os respectivos perfis de sensibilidade da unidade na qual o paciente está internado. Este aspecto é bastante importante, uma vez que dentro do mesmo hospital, os esquemas empíricos para tratamento da PAH/PAVM podem diferir.

A exposição aos antimicrobianos e, consequentemente, seu uso inadequado são os principais fatores relacionados com risco de desenvolvimento de resistência. Dentro desse cenário, os principais patógenos associados a infecção nosocomial foram agrupados em um acrônimo e são conhecidos como patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium* – VRE; *Staphylococcus aureus* – MRSA; *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* produtoras de betalactamase de espectro ampliado; *Acinetobacter* sp.; *Pseudomonas aeruginosa*; Enterobacteriaceae). Apesar de não compartilharem os mesmos mecanismos de indução de resistência, todos têm em comum uma prevalência que vem crescendo progressivamente em virtude da pressão seletiva exercida pelas políticas (ou ausência delas) de uso de antimicrobianos, principalmente nas UTIs. Por outro lado, o desenvolvimento de novos fármacos ampliando o arsenal terapêutico é extremamente restrito, não havendo neste momento fármacos em desenvolvimento para a maioria dos patógenos incluídos no conceito ESKAPE, especialmente gram-negativos.

Nos últimos anos, após a constatação de que os tratamentos inadequados, na sua grande maioria, são devidos a bactérias gram-negativas resistentes ou à existência de *S. aureus* resistentes à oxacilina (*S. aureus* Oxa-R) não

contemplados no esquema empírico inicial, a elaboração da proposta terapêutica não tem se fundamentado exclusivamente no tempo de início da pneumonia e no uso prévio de antibióticos. Embora a pneumonia de início precoce ou recente costume ter germes da comunidade ou enterobactérias sensíveis, na existência de comorbidade, uso recente de antibiótico ou em pacientes institucionalizados, a possibilidade de etiologia por germes multirresistentes passa a ser maior. Por isso, atualmente, fatores de risco para germes multirresistentes servem como base decisória para a elaboração de um esquema de tratamento adequado. Para a elaboração de um esquema empírico, o trabalho conjunto entre médicos assistentes, médicos intensivistas e médicos controladores de infecção será fundamental. Portanto, para melhor adequação do tratamento torna-se imprescindível o conhecimento da prevalência dos agentes bacterianos mais frequentes na unidade e seus perfis de sensibilidade. O grande desafio está em apresentar políticas de uso racional de antimicrobianos, não só em relação à indicação de uso, mas principalmente, do uso otimizado, maximizando os efeitos com objetivo de obter efetividade clínica e considerando minimizar exposição com o objetivo de diminuir o impacto ecológico. Com relação aos patógenos ESKAPE, estratégias que evitem a homogeneidade de prescrição parecem ter efeito na emergência de resistência, especialmente de gram-negativos ESKAPE, em pacientes com PAV.

A escolha do agente deve estar fundamentalmente baseada na situação clínica do paciente, nos fatores de risco deste paciente para patógenos potencialmente resistentes, o que determinará um espectro de cobertura mais ou menos amplo, e na flora microbiológica local, em infecções nosocomiais ou associadas a cuidados de saúde. Entretanto, é dispensada pouca atenção à maneira como se utiliza o antimicrobiano de escolha na situação clínica específica, que dose, de que maneira será administrado e qual a importância disso na evolução clínica e na indução de resistência. Sabe-se que alterações relacionadas com fisiopatologia das doenças infecciosas em pacientes graves como padrão hemodinâmico de hiperdinamismo, aumento da permeabilidade vascular, com consequente aumento de volume de distribuição, alterações de vascularização renal e *clearance* renal eventualmente aumentado nas primeiras 48 h de evolução podem resultar em concentrações séricas insuficientes, quando administradas doses usuais de alguns antibióticos. Esses aspectos, com frequência, são pouco valorizados, mas podem ter dois impactos fundamentais: primeiro, as concentrações reduzidas levarão a penetração tecidual limitada, baixa concentração no pulmão, pouca confiabilidade na capacidade bactericida estimada a partir das concentrações inibitórias mínimas dos patógenos isolados e, consequentemente, uma resposta clínica insatisfatória ou subótima; e segundo, a exposição de um patógeno a concentrações subletais de um antimicrobiano condicionam a expressão e emergência de resistência. Para isso, deve-se considerar propriedades de farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos. No tratamento dos pacientes com pneumonia, é fundamental conhecer dados do perfil farmacocinético do antimicrobiano prescrito, como penetração no tecido pulmonar, concentração no fluido epitelial pulmonar (ELF) e se há antagonismo/inativação associados ao surfactante. Por exemplo, no caso dos betalactâmicos, a capacidade bactericida deste grupo de fármacos se relaciona com o tempo de exposição do patógeno a concentrações no local da infecção acima da concentração inibitória mínima (T>MIC) justificando a escolha por estratégias de infusão prolongada ou contínua. Estudos clínicos utilizando estas abordagens demonstram benefício no desfecho de pacientes criticamente doentes parecendo ser maior em paciente mais graves. Estudos clínicos sugerem que em pacientes mais graves, com um escore APACHE II acima de 17, o uso de um esquema de infusão de piperacilina-tazobactam contínua se relacionou com melhores desfechos. Outro estudo utilizando uma estratégia otimizada de prescrição de betalactâmicos para o tratamento de PAV mostrou melhores desfechos associados a esquemas de infusão prolongada e doses máximas de cefepima (2 g a cada 8 h em infusão de 3 h).

Quando o tratamento inicial da pneumonia hospitalar é correto, a melhora clínica se dá, habitualmente, com menos de 7 dias. O uso excessivamente prolongado de antibióticos, além de aumentar o custo do tratamento, expõe o paciente aos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos e pode aumentar a emergência de cepas resistentes. Especificamente em relação à PAH/PAVM por *P. aeruginosa*, o tratamento por 8 dias foi associado a maior taxa de recorrência da pneumonia. Deve-se ressaltar que esses resultados foram obtidos em pacientes com pneumonia comprovada por cultura de material obtido por broncoscopia e cujo tratamento empírico inicial estava correto. Embora a tendência atual seja estreitar o tempo e o espectro do antibiótico, a resposta clínica deverá ser o definidor desta estratégia. Envolvimento multilobar, desnutrição, debilitação grave, cavitação ou pneumonia necrosante causada por bacilos gram-negativos estão associadas à resolução lenta e frequentemente incompleta. Nesses casos, a duração do tratamento pode ser prolongada em até 14 a 21 dias. Uma abordagem mais racional inclui o uso de parâmetros de resposta clínica, como resolução da febre, leucocitose, ou uso de biomarcadores, como proteína C reativa e procalcitonina, que possibilitem a avaliação e evolução clínica do paciente grave. No mínimo 48 a 72 h são necessárias para que os parâmetros de melhora clínica sejam avaliados. A diminuição da febre, a redução na

quantidade e purulência da secreção brônquica e a redução na contagem de leucócitos são critérios importantes de resposta. Quando o paciente encontra-se em ventilação mecânica, a melhora da oxigenação possibilitando a redução da fração inspirada de oxigênio (FIO_2), a redução das pressões e a estabilidade hemodinâmica são fortes indícios de resposta terapêutica. A melhora radiológica é mais lenta. O surgimento de cavitações, derrame pleural e a progressão da consolidação são sinais radiológicos que podem significar piora, principalmente quando a resposta clínica não está evidente.

A modificação do esquema de antibióticos antes de 72 h está indicada nas seguintes situações:

- Identificação do agente com redirecionamento específico do tratamento
- Crescimento de um germe, seja na secreção brônquica ou hemocultura, que não estava sendo coberto pelo esquema empírico
- Deterioração clínica importante nas primeiras horas após início do tratamento.

Várias razões devem ser consideradas quando não ocorreu resposta ao tratamento e o paciente apresenta piora progressiva:

- A doença pulmonar pode não ser pneumonia
- Fatores do hospedeiro podem não estar sendo considerados ou adequadamente manejados (idade > 60 anos, uso prévio de antibióticos, existência de DPOC, infiltrado pulmonar bilateral, diminuição na imunidade)
- Fatores do agente podem não ter sido contemplados (bactéria resistente, multirresistente, infecção polimicrobiana ou agente não bacteriano)
- Ausência de determinado antibiótico no esquema ou utilização de maneira inadequada (prevalência de germes e perfil de sensibilidade local desconhecidos, posologia e associações inadequadas, níveis subterapêuticos.

Prevenção

A prevenção da PAVM pode ser dividida em estratégias físicas, posicionais e farmacológicas, conforme explicado a seguir:

- Estratégias físicas: quando necessário, preferir a intubação orotraqueal. Os circuitos dos respiradores deverão ser novos para cada paciente e trocados quando necessário, mas sem troca sistemática. A troca de umidificadores deve ser feita em cada paciente e a cada 5 a 7 dias quando indicado. Também são recomendados tubos com drenagem subglótica nos pacientes que necessitarão de ventilação mecânica por mais de 72 h
- Estratégias posicionais: a elevação da cabeceira a 45º está recomendada
- Estratégias farmacológicas: o uso de clorexedina para higiene oral deve ser considerado. Outra medida utilizada e eficaz foi o uso de higiene oral com iodo-povidine em pacientes com lesão cerebral grave.

A Diretriz Brasileira para manejo da pneumonia adquirida no hospital elencou alguns pontos fundamentais com nível de evidência A, conforme destacado a seguir (Figura 210.1):

- A vigilância efetiva de pacientes de alto risco, formação e educação permanente dos profissionais de saúde, técnicas de isolamento adequadas e práticas efetivas de controle como a lavagem das mãos, formam a pedra fundamental para a prevenção da pneumonia hospitalar
- A vigilância microbiológica com pronta disponibilidade de dados sobre os germes da unidade hospitalar em questão, monitoramento e retirada o mais precocemente possível de dispositivos invasivos, programas para prescrição racional de antimicrobianos, também se constituem em estratégias universalmente recomendadas
- A preferência por via orotraqueal em lugar de nasotraqueal pode ser benéfica, reduzindo a incidência de sinusite adquirida no hospital e possivelmente PAV
- A troca dos circuitos dos respiradores com frequência não reduz a incidência de PAV
- Todos os dispositivos que favoreçam os episódios aspirativos devem ser removidos o mais precocemente possível, assim que as condições clínicas do paciente forem favoráveis
- Nos pacientes em pós-operatório, os exercícios resistivos inspiratórios são considerados medidas efetivas na prevenção das pneumonias adquiridas no hospital
- Se a profilaxia do sangramento gástrico por estresse for necessária, tanto o uso de sucralfato quanto de

antagonista H_2 são aceitáveis

- Os pacientes devem ser mantidos em posição semissentada (30 a 45º) em preferência à posição supina, para prevenir aspiração, especialmente se estiverem recebendo alimentação enteral
- A nutrição enteral deve ser preferida em lugar da parenteral. Evitar o uso de sedação profunda e constante.

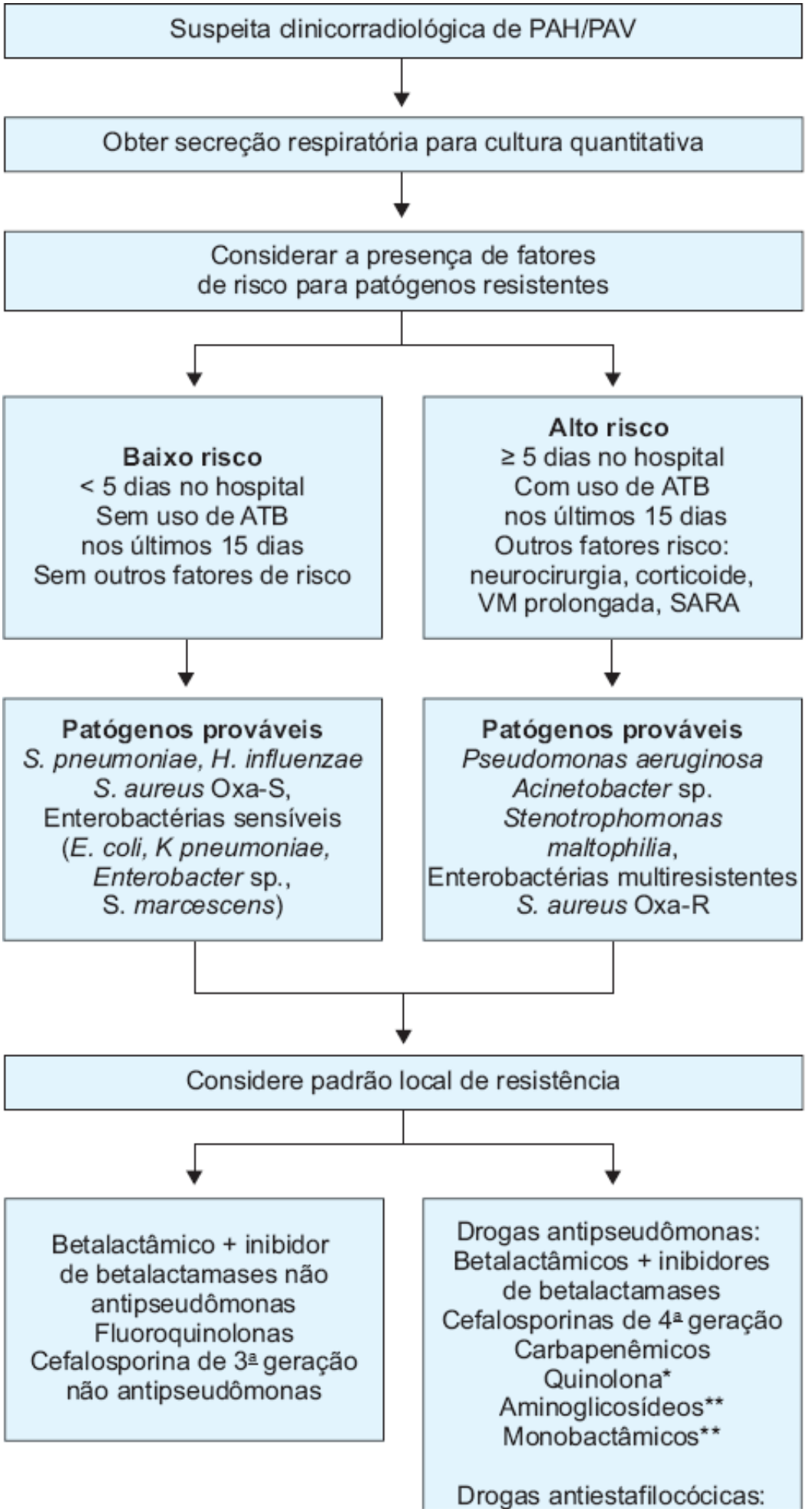

Glicopeptídios, oxazolidinonas
ou estreptograminas

ATENÇÃO:
* Quinolona antipseudômonas: ciprofloxacino
** Aminoglicosídeos e monobactâmicos
não devem ser usados isoladamente.
Aminoglicosídeos devem ser evitados em idosos e disfunção renal.
ATB = antibióticos; UTI = unidade de terapia intensiva;
SARA = síndrome da angústia respiratória aguda

Figura 210.1 Abordagem da pneumonia sugerida pela Diretriz Brasileira. PAH = pneumonia adquirida no hospital; PAV = pneumonia associada à ventilação.

Capítulo 211

Abscesso Pulmonar

Talita Jacon Cezare, Caroline Araújo Torres e Hugo Hyung Bok Yoo

Conceito

Abscesso pulmonar é definido como coleção piogênica circunscrita do parênquima pulmonar, resultado de infecção microbiana, que leva à formação de cavidade, frequentemente com nível hidroaéreo à radiografia simples de tórax.[1]

É uma patologia de evolução insidiosa, que compromete o estado geral do paciente, e apresenta-se com sintomas constitucionais e respiratórios ao longo de dias ou semanas.

Os abscessos pulmonares podem ser classificados em relação ao agente etiológico, ao tempo de evolução ou condições associadas. Pela evolução, são subdivididos em agudos ou crônicos, sendo os primeiros quando os sintomas iniciaram-se há menos de 1 mês.

Podem ser primários ou secundários em relação às condições associadas. Abscessos primários são diagnosticados em pacientes propensos à aspiração ou previamente saudáveis. Os secundários se desenvolvem a partir de condições predisponentes, como anormalidades pulmonares preexistentes, neoplasia broncogênica, corpo estranho, bronquiectasias ou doença sistêmica que comprometa as defesas imunológicas, como a infecção pelo HIV, transplante de órgãos, diabetes melito e uso de crônico de corticosteroides.[2]

Epidemiologia

Uma revisão de 2.114 casos de abscesso pulmonar na era pré-antibiótica mostrou mortalidade de 30 a 40%.[1,3] Homens são acometidos em uma proporção de 5:1[4] e embora a incidência de abscessos tenha declinado desde a introdução dos antibióticos, ainda apresenta mortalidade entre 10 e 20%.[1]

Em países industrializados como os EUA e Inglaterra, há relatos de diagnóstico de 8 e 6 casos ao ano, respectivamente,[5] sendo primários em até 80% dos casos.[6]

Fisiopatologia

Abscessos pulmonares surgem como complicação de pneumonia aspirativa secundária ao inóculo de patógenos no parênquima pulmonar, desencadeando necrose tissular e, consequentemente, cavitação local. Bactérias anaeróbias presentes nas fendas gengivais são os maiores responsáveis pelo quadro clínico.[4]

Tipicamente, o paciente apresenta predisposição à aspiração de secreções devido ao comprometimento do nível de consciência (uso abusivo de álcool e drogas, pós-anestesia geral, crise convulsiva, doenças neurodegenerativas) ou alterações da motilidade esofágica. Doença periodontal associada a gengivite ou piodontite também é frequente.

Geralmente, a secreção aspirada afeta as vias aéreas inferiores em geral quando o paciente se encontra em posição deitada. A infecção se desenvolve pela propagação e pelo clareamento inadequado das bactérias e é agravada pela alteração do nível de consciência e disfunção do epitélio mucociliar das vias aéreas, comumente existentes nas neoplasias broncogênicas e nas bronquiectasias. Inicialmente se desenvolve pneumonite, porém, com o acometimento polimicrobiano habitual, há progressão para necrose do tecido após 7 a 14 dias e por fim abscesso pulmonar e/ou empiema.[2,4]

Outros mecanismos fisiopatológicos são a propagação transdiafragmática de bactérias anaeróbias de coleções

subfrênicas e a via hematogênica, decorrente de uso inadequado de substâncias intravenosas, de cateteres venosos e dispositivos infectados que predispõem à endocardite da valva tricúspide, geralmente por *Staphylococcus aureus*, que afetam a circulação pulmonar, causando múltiplas lesões necróticas pulmonares.[7]

A associação de abscesso pulmonar e pneumonia aspirativa faz de segmentos pulmonares dependentes os mais vulneráveis. Assim, abscessos pulmonares são mais frequentes no pulmão direito, possivelmente pela posição mais verticalizada do brônquio principal direito.[7] Segmentos superiores dos lobos inferiores e os posteriores dos lobos superiores são os mais acometidos pelo fluxo gravitacional ao decúbito dorsal.[8]

Se o abscesso se desenvolver próximo à via aérea, pode ser parcialmente drenado e criar uma cavidade com conteúdo. Quando localizado perifericamente no parênquima pulmonar, pode romper para o espaço pleural, formando empiema ou pneumotórax. Na ausência de comunicação com uma passagem de ar, a cavidade será preenchida por debris celulares e secreção purulenta.

Nos casos de doença pulmonar cavitada preexistente, a infecção da cavidade pode prosseguir sem necrose evidente. Pode ocorrer regeneração do epitélio da cavidade, e em casos de abscesso crônico, a proliferação de fibroblastos forma uma camada de fibrina que envolve a sua parede.

Quadro clínico

Classicamente, pacientes com abscessos pulmonares, e quase todos com abscessos causados por bactérias anaeróbias, apresentam sintomas indolentes que evoluem ao longo de semanas ou meses.[9,10]

Sintomas comuns incluem febre, tosse, sudorese noturna, perda de peso, astenia e anemia. Outros sintomas são expectoração pútrida, vômica, dor torácica/pleurítica e hemoptise. Em situações de acometimento da vascularização pulmonar pela necrose tecidual, é possível que os abscessos pulmonares se manifestem como hemoptise maciça, e essa condição seja fatal.[5] Evolução fulminante é observada em abscesso causado por *Staphylococcus aureus*.

Microbiologia

É variável e com características de distribuição geográfica. É causado mais frequentemente por bactérias, geralmente anaeróbios. As bactérias do abscesso pulmonar refletem predominantemente a flora anaeróbia das fendas gengivais. Mas em geral são infecções polimicrobianas.

Na Tabela 211.1 estão descritos os patógenos mais comuns e aqueles já descritos associados a abscessos pulmonares.

Mansharamani *et al.* sugerem que o espectro de agentes etiológicos esteja evoluindo, em resposta ao uso de antimicrobianos de largo espectro, desenvolvimento de resistência bacteriana e pelo crescimento da população de pacientes imunossuprimidos.[20]

Diagnóstico

O diagnóstico de abscesso pulmonar é fundamentado na história clinicoepidemiológica, no exame físico e nos exames complementares de imagem e laboratoriais. O componente mais importante da avaliação de um abscesso pulmonar é definir o provável agente etiológico e detectar condições associadas.

Achados típicos no exame físico são doença periodontal, febre e ausculta pulmonar anormal, sugerindo derrame pleural ou doença parenquimatosa. É possível serem observados estigmas de condições associadas a comprometimento da consciência ou que causam disfagia.

A radiografia do tórax revela infiltrados pulmonares, com lesão cavitada, em geral com nível hidroaéreo, frequentemente dos segmentos dependentes do pulmão[21] (Figuras 211.1 e 211.2).

Tabela 211.1 Patógenos mais comuns associados a abscessos pulmonares.

Imunocompetentes	
Bactérias anaeróbias mais comuns	*Peptostreptococcus, Prevotella*, bacteroides (geralmente não

	B. fragilis) e Fusobacterium spp.[9,11]
Bactérias não anaeróbias mais comuns – infecções mistas ou monomicrobianas[2]	*Streptococcus milleri* e outros estreptococos microaerófilos
Outras bactérias descritas em abscessos monomicrobianos	*S. aureus*,[12] *K. pneumoniae*,[13] outros bacilos gram-negativos,[14] *Streptococcus pyogenes*,[15] *Burkholderia pseudomallei*,[16] *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae*,[17] *Legionella*,[18] *Nocardia* e *Actinomyces*
Patógenos não bacterianos – incomuns	Parasitas (p. ex., *Paragonimus westermani* e *Entamoeba histolytica*), fungos (p. ex., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*) e *Mycobacterium* spp.[19]
Imunocomprometidos	
Patógenos mais comuns	*Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos aeróbios, *Nocardia* spp. e fungos (*Aspergillus* e *Cryptococcus* spp.)
Organismos oportunistas	*Rhodococcus* equi, *Mycobacterium* spp. e *Aspergillus* spp.[19]

Figura 211.1 Radiografia simples de tórax em PA mostrando abscesso pulmonar por *Staphylococcus aureus* com lesão cavitada e pequeno nível hidroaéreo em lobo inferior direito.

Tomografia computadorizada do tórax é mais sensível em relação à radiografia e tem utilidade na detecção de cavidades menores, na distinção de lesão parenquimatosa e coleção pleural, bem como no diagnóstico diferencial (Figura 211.3).

A abordagem deve incluir a avaliação da expectoração para evidência do odor pútrido. As culturas de rotina de escarro para aeróbios podem ser realizadas, porém há que se ter cuidado na interpretação já que a maior parte da positividade é composta por contaminantes[22] de vias aéreas superiores e cavidade oral. Nesses casos, a interpretação das culturas de escarro deve considerar as características clínicas do paciente, as concentrações dos

diferentes organismos encontrados na cultura e os antibióticos utilizados.

Os métodos disponíveis para obtenção de amostras não contaminadas são aspirado transtraqueal (ATT), aspirado por agulha transtorácica (AATT), toracocentese ou hemoculturas.[22] ATT e AATT raramente são realizados atualmente. É possível obter amostras de líquido pleural e hemoculturas mais facilmente, mas as culturas de sangue raramente são positivas para bactérias anaeróbias.

Figura 211.2 Radiografia simples de tórax em perfil com lesão cavitada e pequeno nível hidroaéreo em segmento posterior do lobo inferior direito.

Figura 211.3 TC de tórax mostrando lesão cavitada com nível hidroaéreo em segmento posterior do lobo inferior direito.

Uma alternativa controversa para ATT é o aspirado broncoscópico utilizando escovado quantitativo ou quantificação de organismos obtidos a partir de lavado broncoalveolar (LBA).[23] Embora a broncoscopia com culturas quantitativas pareça ter benefícios documentados na determinação de patógenos na maioria das pneumonias causadas por bactérias aeróbias, a experiência com infecções pulmonares anaeróbias é limitada pela escassez de casos relatados e de laboratórios capazes de isolar germes anaeróbios.[2]

Na apresentação menos clássica, deve-se incluir pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis*, e de condições subjacentes como neoplasias pulmonares, estenose brônquica e existência de corpo estranho. A broncoscopia é um método diagnóstico indicado em apresentações atípicas e se houver falha ao tratamento padrão.

Tratamento

Atualmente o tratamento mais recomendado é a clindamicina (600 mg por via intravenosa [IV] a cada 8 h, seguidos por 150 a 300 mg por via oral, 4 vezes/dia), com base em dois ensaios publicados que demonstraram a superioridade deste agente em comparação com penicilina parenteral no número de doentes que responderam e na melhora mais rápida após o início do tratamento.[24] Por muito tempo, a penicilina parenteral foi a substância de escolha pela sua ação *in vitro* contra anaeróbios e sua eficácia clínica. Os abscessos pulmonares geralmente são infecções polimicrobianas, entretanto, ainda não está bem elucidado se todos os componentes dessas infecções mistas precisam ser especificamente tratados.[2]

O tratamento monoterápico com metronidazol não é recomendado pela alta taxa de falha (aproximadamente 50%).[25] Possivelmente, a existência simultânea de estreptococos aeróbios e microaerófilos contribua para a patogênese dessas infecções em um número significativo de casos. Se o metronidazol for administrado, deve ser combinado com a penicilina.[2]

A combinação de um betalactâmico e inibidor de betalactamase (p. ex., ampicilina-sulbactam 2 g/1 g IV a cada 8 h ou amoxicilina-clavulanato 2 g/200 mg IV a cada 8 h) ou um carbapenêmico.[26,27] Bacilos aeróbios gram-negativos devem ser tratados com antibióticos selecionados com base nos resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro*.

Nos abscessos causados por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), pode-se utilizar a linezolida (600 mg IV a cada 12 h), com transição para via oral na mesma dose quando o paciente está estável e afebril ou a vancomicina (15 mg/kg IV, a cada 12 h, ajustada para uma concentração mínima de 15 a 20 mcg/mℓ e para a função renal).[28] Lembrando que a vancomicina é mais acessível e mais barata no Brasil.

Na Tabela 211.2 estão listados antibióticos que podem ser usados.

O tempo de tratamento ainda é controverso. Alguns autores recomendam a manutenção por um tempo médio de 3 semanas[29] e outros sugerem que o tratamento seja mantido enquanto houver manifestação clinicorradiológica, podendo se estender por mais de 4 semanas. Bartlett sugere manter o tratamento com antibióticos até a lesão radiográfica involuir ou desaparecer.[30] Isso pode requerer vários meses de tratamento, por via oral na maioria dos casos, ambulatorialmente.

Técnicas fisioterápicas podem ser utilizadas na abordagem dos abscessos. Dentre elas a drenagem postural é uma das principais e consiste no posicionamento do paciente a fim de favorecer a remoção de secreções de áreas pulmonares específicas em direção a regiões mais centrais do pulmão, sendo eliminadas pela tosse ou técnica de aspiração. É fundamentada basicamente na ação da gravidade. Está indicada em pacientes que apresentem expectoração de 25 a 30 mℓ de secreção diária, como processos pneumônicos. Pode ser útil no abscesso pulmonar, ao possibilitar que a secreção drene para vias aéreas mais calibrosas e facilite sua eliminação e, eventualmente, análise laboratorial.[31]

Resposta à terapia

Pacientes geralmente respondem ao tratamento dentro de dias com diminuição da febre e melhora do quadro clínico. Se a febre persistir além de 7 a 10 dias, indica atraso na resposta.[32] A cultura de escarro nessa situação é pouco útil, exceto para a detecção de agentes patogênicos não bacterianos. As radiografias seriadas têm utilidade limitada, porque muitas vezes há piora radiológica inicial mesmo em pacientes com boa resposta clínica.[21]

Tabela 211. 2 Seleção de antibióticos nos abscessos pulmonares anaeróbios.[2]

Primeira escolha	Clindamicina ou betalactâmico/inibidor de betalactamase
Substâncias com mérito demonstrado em ensaios clínicos	Penicilina, tetraciclina (dados de 1950-1970)
	Metronidazol associado à penicilina (dados de 1980-1990)
Substâncias com boa atividade *in vitro* contra anaeróbios mas com poucos dados clínicos	Cloranfenicol, cefoxitina, moxifloxacino, piperaciclina, imipeném, meropeném
Substâncias com atividade variável contra anaeróbios	Cefalosporinas, tetraciclina, macrolídios, levofloxacino, penicilina
Substâncias sem atividade contra anaeróbios	Aztreonam, sulfametoxazol+trimetoprima, aminoglicosídios, ciprofloxacino

Alguns aspectos importantes devem ser considerados quando há resposta tardia ao tratamento:[2]

- Obstrução com corpo estranho ou neoplasia
- Diagnóstico microbiano errado com infecção por bactérias, micobactérias ou fungos que não foram suspeitados e não estão sendo tratados
- Cavidade grande (geralmente > 6 cm de diâmetro) que pode necessitar de terapia prolongada ou empiema, que exige drenagem. O empiema pode ter um nível hidroaéreo que pode ser confundido com abscesso parenquimatoso; a distinção pode ser realizada pela tomografia computadorizada
- Um diagnóstico alternativo, de causa não bacteriana da doença pulmonar cavitária, como neoplasia cavitada, vasculite ou sequestro pulmonar
- Outras causas de febre persistente, como febre pelas medicações ou colite associada ao *Clostridium difficile*.

Tratamento cirúrgico

Deve ser realizado em caso de resposta inadequada ao manejo clínico, suspeita de neoplasia e hemorragias refratárias. Algumas situações são consideradas de risco para falha no tratamento clínico e incluem abscessos associados a obstrução brônquica, abscessos de grandes dimensões (> 6 cm) e abscessos envolvendo organismos resistentes.

Dependendo da situação, pode-se realizar drenagem percutânea (guiada por TC, por exemplo) ou broncoscópica e, eventualmente, lobectomia ou pneumectomia.[2]

Considerações finais

Abscessos pulmonares são enfermidades insidiosas, que evoluem ao longo de semanas ou meses, definidas por coleção circunscrita de pus no parênquima pulmonar, resultante da pneumonia aspirativa.

A incidência de abscessos pulmonares sofreu queda após o desenvolvimento de antimicrobianos, porém os agentes etiológicos estão evoluindo e desenvolvendo resistência a estes fármacos. A microbiologia é composta basicamente por bactérias anaeróbias, mas não são raras aquelas isoladas de outras bactérias não anaeróbias e patógenos como fungos, micobactérias e parasitas.

Um dos pontos cruciais no tratamento é definir o agente etiológico e identificar condições associadas que possam retardar a resposta clínica do paciente. A obtenção de material não contaminado pode ser um obstáculo, bem como a possibilidade de isolamento do agente, por serem, em grande parte, infecções polimicrobianas.

Ainda que existam infecções por *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, o tratamento deve ser direcionado a anaeróbios, dada sua frequência. No entanto, em respostas clínicas insatisfatórias, são necessários procedimentos invasivos como a broncoscopia, na tentativa de isolamento do agente e identificação de complicações ou doenças associadas.

A duração do tratamento ainda permanece em discussão, dada a escassez de estudos relatados, em que encontramos relatos de pelo menos 3 semanas. É baseada em evidências clínicas como a melhora dos sintomas sistêmicos e involução da imagem radiológica. O fármaco de escolha é a clindamicina, tendo como segunda opção a combinação de betalactâmico + inibidor de betalactamase, carbapenêmicos ou metronidazol + penicilina.

A redução da incidência, a dificuldade em estabelecer agente etiológico, o tempo de tratamento e os desfechos desfavoráveis tornam os abscessos pulmonares patologias desafiadoras.

Capítulo 212

Tuberculose

Fernando Augusto Fiúza de Melo (in memoriam), Márcia Telma Guimarães Savioli, Denise da Silva Rodrigues, Mirian Henry Katz, Elisabete Aparecida de Almeida e Hildete Duarte

História e situação atual da tuberculose no mundo e no Brasil

A tuberculose (TB), provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, é uma das doenças mais antigas conhecidas pela humanidade. É quase certo que, inicialmente, o homem tenha sido afetado por uma forma de tuberculose bovina ou semelhante a esta, ao ingerir carne contaminada de animais. A forma humana da doença teve origem quando a humanidade domesticou o gado e outros animais e um mutante do bacilo, de transmissão aerógena, evoluiu e se adaptou ao homem.[1]

Os primeiros aglomerados humanos e as péssimas condições de vida do escravagismo na Antiguidade possibilitaram o aparecimento e o desenvolvimento dessa doença, relacionando a transmissão com a aglomeração e o adoecimento à queda das defesas orgânicas devido à subnutrição. Possivelmente, nessa época ocorreram as primeiras epidemias observadas em diversos povos antigos. Múmias egípcias, com idade superior a 5.000 a.C, apresentam lesões típicas da doença; citações do Antigo Testamento narram que os hebreus conviveram com a tuberculose, bem como diversos outros povos mediterrâneos, mesopotâmicos e árabes, que documentaram sua clínica em velhos textos médicos de Avicena.[1–3]

Do ponto de vista da História Ocidental, a tuberculose mantém-se endêmica na Idade Média. Sua ocorrência nos centros comerciais expande-se com o desenvolvimento do mercantilismo, com os navegantes e os caravaneiros. Na Europa, tem sua expansão com o surgimento da produção industrial capitalista e condicionada pela miséria dos contingentes humanos urbanizados, provocando uma grande e duradoura epidemia conhecida como a "grande peste branca". Essa epidemia se prolonga por 300 anos, dos meados do século 17 até o início do século passado, declinando sem nenhuma interferência humana, vencida pela seleção natural de parasitas com menor virulência, de hospedeiros mais resistentes e favorecidos pelos desenvolvimentos social e econômico.[1–3]

No continente americano, embora haja formas endêmicas de tuberculose de variedades humanas ou bovinas entre os povos pré-colombianos, foram os navegantes espanhóis e portugueses no século 15, ingleses, franceses e holandeses nos séculos 16 e 17, que introduziram e expandiram a doença. As migrações provocadas pelas perseguições religiosas e a busca de oportunidades, no século 18, transferiram a "peste branca" para o norte do continente. Somente mais tarde, em meados do século 20, com a urbanização provocada pelo incentivo industrial de substituição dos importados durante as guerras mundiais, é que as nações latino-americanas, entre elas o Brasil, assistiram ao ápice da epidemia tuberculosa. Em certas regiões da Ásia e nas novas nações africanas, certamente a epidemia não termina com o fim deste século.[34]

Tuberculose no mundo

A redução da prevalência da tuberculose nos países avançados, a descoberta de substâncias eficazes para tratar a doença, as medidas profiláticas de vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e a organização dos programas de controles nacionais diminuíram drasticamente a mortalidade nos países em desenvolvimento, criando a ilusão de que a tuberculose poderia ser controlada. A máxima nos anos 1970 era, segundo a União Internacional de Luta contra a Tuberculose, "acabar com a tuberculose agora e para sempre". Havia, entretanto, uma nítida dicotomia entre o descenso nos países industrializados com o mal controlado, ou no limiar de controle, e sua manutenção como um grave problema de saúde pública nos países pobres e em desenvolvimento.[4–6]

Nas décadas seguintes, a euforia foi substituída pela decepção ao se notar que a tuberculose recrudescia nos países avançados e agravava-se nas nações do terceiro mundo. Contribuíam para isso, principalmente, as interações entre a endemia tuberculosa e a pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) o aumento da pobreza e a progressiva diminuição do investimento no setor de saúde com deterioração da rede pública de atenção básica. Paradoxalmente, a longevidade nos países adiantados facilitava o surgimento de novas fontes de transmissão da tuberculose nos idosos, reservatórios de bacilos dos tempos de alta incidência da infecção, agora reativados pela queda da imunidade própria da senescência.[3,4,6]

Atualmente, a tuberculose permanece como a maior causa de morbidade e mortalidade entre as doenças infectocontagiosas no mundo. A identificação da gravidade da situação no cenário internacional levou a Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 1993, a declarar a tuberculose como emergência global. A mensagem foi clara: "a tuberculose é um desastre da saúde pública." Estimativas da própria OMS declaram que cerca de 100 milhões de pessoas são infectadas a cada ano, com prevalência de quase 2 milhões de doentes e com um terço da humanidade infectada pelo bacilo. Desse universo, oito milhões desenvolverão a doença durante a vida e quase a metade apresentará formas contagiantes, com três milhões de óbitos anuais.[4,6,7]

As diferenças entre as diversas regiões do mundo são aberrantes. Enquanto 21% dos infectados (382.000.000) encontram-se contabilizados nos países avançados, 79% (1.328.000.000) nos países em desenvolvimento e pobres. Outra diferença é que os primeiros 80% da infecção são encontrados em pacientes acima dos 50 anos, e 75%, abaixo deste limite; 80% entre 15 e 59 anos, portanto na faixa de maior produtividade. Do total de 8 milhões de novos casos, apenas 5% ocorrem nos países avançados e 95% naqueles em desenvolvimento. Os coeficientes de incidência e de mortalidade nestes atingem 171 e 60:100.000 contra 23 e 2:100.000, respectivamente. O que é mais grave e sério são os números de óbitos anuais, com 2.960.000 (98,7%) nos países pobres e 40.000 (1,3%) nos ricos, o que aprofunda ainda mais a desigualdade do desenvolvimento dessa doença[4,6,7] (Figura 212.1).

Diferentemente do que apontam vários textos, a tuberculose não reemerge no mundo. Corrigindo isso, pode-se afirmar que a doença é reemergente nos países ricos e "permanecente" nos países pobres e, na maioria destes, vem se agravando. A estratégia de terapia diretamente observada (DOT, *directly observed therapy*) de tratamento diretamente supervisionado com esquemas terapêuticos de curta duração alcança sucesso parcial e é substituída pela estratégia Stop TB, que aprofunda a anterior e recebe grande investimento de recursos públicos e principalmente privados, cuja meta para 2015 é reduzir pela metade as taxas de prevalência e de mortalidade, tendo como base o ano de 1990[8,9] (Tabela 212.1).

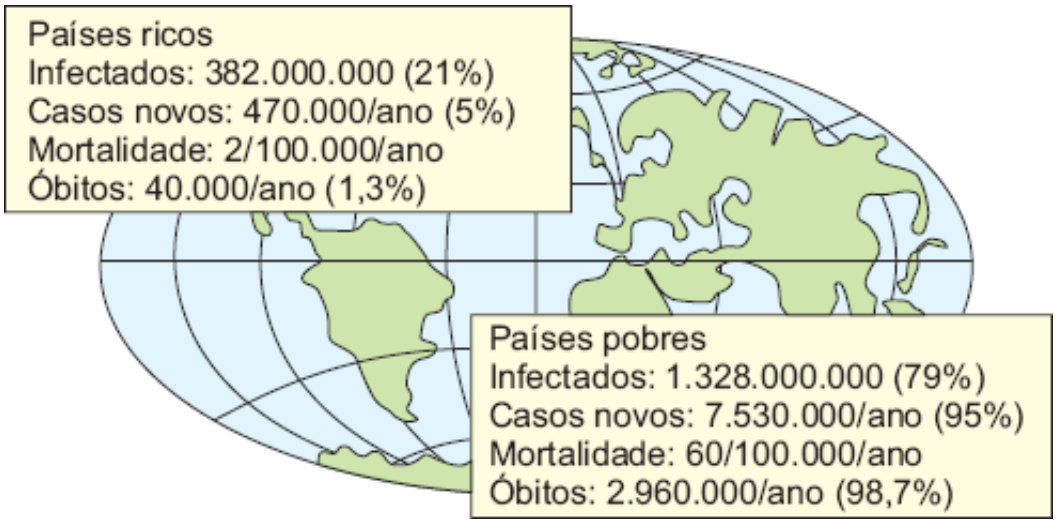

Figura 212.1 Distribuição da tuberculose no mundo.[4]

Tabela 212.1 Estratégias de terapia.

DOT – Organização Mundial da Saúde 1999	Stop TB – Organização Mundial da Saúde 2006
Compromisso governamental para o programa básico	Ampliar e aperfeiçoar o DOT de alta qualidade
	Lidar com TB/HIV, TB-MR e outros desafios
Detecção de casos com base na baciloscopia para	Engajar provedores de assistência global

os sintomáticos respiratórios Esquema de tratamento padronizado de 6 a 9 meses, com a ingestão dos medicamentos supervisionada Garantia de suprimento dos medicamentos propostos Sistema de registro, notificação e controle do programa	Contribuir para o fortalecimento dos sistemas de saúde Contar com apoio dos portadores de TB e das comunidades Permitir e promover a pesquisa

DOT = terapia diretamente observada; HIV = vírus da imunodeficiência humana; TB-MR = tuberculose multidrogarresistente.

Tuberculose no Brasil

No Brasil, a tuberculose também não pode ser considerada "doença reemergente, pois nunca chegou a desaparecer" e "também não é doença emergente, pois o elevado nível da incidência é mantido". Pode-se considerar que o país vive uma situação intermediária entre os países desenvolvidos e a grave situação de alguns países do terceiro mundo, como, por exemplo, os países africanos e alguns asiáticos. A expectativa brasileira na década de 1980 era de uma persistente e progressiva diminuição da sua incidência, algo em torno de 4 a 6% ao ano. No início dos anos 1990 observou-se a desaceleração no decréscimo da tuberculose com discreta piora da morbimortalidade, especialmente nos estados em que a coinfecção tuberculose/vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) foi maior. Estima-se para o país uma prevalência de 111.000 casos novos anuais com coeficiente de incidência de 48/100.000, sendo maior nas regiões Nordeste e Sudeste, em torno de 53/100.000 habitantes. Oito estados apresentam incidências acima da média nacional, sendo os maiores valores no Amazonas e no Rio de Janeiro, e os menores, em Goiás e Distrito Federal. Revendo a notificação nos anos 1990 até 2002,[5] pode-se observar declínio na taxa de incidência geral da tuberculose no país de 53 para 48/100.000 habitantes, e de 28 para 25/100.000 habitantes da taxa de casos pulmonares escarro-positivos, com picos mais elevados nos anos 1995 e 1996, uma clara repercussão da coinfecção tuberculose/HIV/AIDS. Esses números colocam o Brasil na décima quinta posição entre os 23 países de maiores cargas de casos de tuberculose do mundo. Se considerada, entretanto, a taxa de incidência por 100.000 habitantes, o Brasil fica muito aquém desses 23 países, sendo o único entre os 23 com dois dígitos: 46/100.000 casos/ano, ocupando, nesse tipo de *ranking*, a 119ª posição[11,12] (Tabela 212.2).

Em 2009 foram notificados 72 mil casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes.[5,7]

Apesar dos conhecimentos atuais, com os recursos de detecção e tratamento disponíveis e com custo acessível, há de se reconhecer que a tuberculose ainda representa um grave problema de saúde no Brasil.

Etiologia e transmissão

Etiologia

A tuberculose é uma doença infecciosa de evolução crônica, que compromete principalmente os pulmões, sendo o agente etiológico *M. tuberculosis*, descoberto por Robert Koch, em 1882, que isolou e descreveu o bacilo, conseguiu seu cultivo e reproduziu a doença em animais de laboratório.

O gênero *Mycobacterium*, único da família Mycobacteriaceae, uma forma de transição entre as eubactérias e actinomicetos, é constituído por bacilos retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam entre 0,2 e 0,6 µ, por 1 e 10 µ, imóveis e não formadores de esporos ou cápsulas. As bactérias desse gênero são caracterizadas principalmente por apresentarem um tempo de geração longo, 3 h para as espécies de crescimento rápido e 18 h, em média, para as espécies de crescimento lento, e por serem resistentes à descoloração por solução contendo álcool e ácido. Essa característica, evidenciada pelo método de Ziehl-Neelsen, deve-se ao alto teor de lipídios existentes na sua cápsula, aproximadamente 60% do peso seco de grande importância para o reconhecimento do gênero. Com seu metabolismo voltado especialmente para a construção da cápsula que o protege dos agentes químicos, *M.*

tuberculosis cresce lentamente. Aeróbio, duplica sua população de 18 a 48 h, dependendo de maior ou menor oferta de oxigênio, do pH do meio e acesso a nutrientes. Entretanto, é facilmente destruído por agentes físicos, como calor, raios ultravioleta da luz solar e radiações ionizantes.[13,16]

Tabela 212.2 Países com maior índice de tuberculose no mundo.[11]

País	População*	Número de casos	Taxa/100.000
Índia	998	1.847.000	185
China	1.266,8	1.300.000	103
Indonésia	209,2	590.000	282
Nigéria	108,9	327.000	301
Bangladesh	126,9	306.000	241
Paquistão	152,3	269.000	177
Filipinas	74,4	234.000	314
Etiópia	61	228.000	373
África do Sul	39,9	197.000	495
Rússia	147,1	181.000	123
República Democrática do Congo	50,3	151.000	401
Vietnã	78,7	149.000	189
Quénia	29,5	123.000	417
Tanzânia	32,7	112.000	340
Brasil	176,9	111.000	48
Tailândia	60,8	86.000	141
Moçambique	19,2	79.000	407
Birmânia	45	76.000	169
Uganda	21,1	72.000	343
Afeganistão	21,9	71.000	425
Zimbábue	11,5	65.000	562
Camboja	10,9	61.000	560
Peru	25,2	58.000	228
Total dos 23 países	3.760	6.700.000	178
Total mundial	5.975	8.417.000	141

*População expressa em milhões de habitantes.

Atualmente, considera-se *M. tuberculosis* constituinte do protótipo do *M. tuberculosis complex*, composto ainda de *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canetti*, fenotípicos e geneticamente similares, marcados pela ocorrência nos genomas do fragmento *IS6110*. Estima-se que o bacilo tenha se constituído como espécie entre 15.300 e 20.400 anos, evoluindo por mutação de *M. bovis* primitivo ou bacilo semelhante, teoria aceita por muitos autores pela coincidência de seu aparecimento com a domesticação de animais pelo homem.[11,15]

M. tuberculosis não se apresenta livre na natureza, dependendo do parasitismo; transmite-se principalmente por via respiratória, facilitada pela aglomeração humana. Tem baixa morbidade que, associada ao crescimento lento,

provoca principalmente doença de curso lento e crônico em indivíduos com baixa imunidade, com destaque para a subnutrição. Por ser um aeróbio estrito para a maior parte das suas populações, infecta os pulmões e aí se localiza preferencialmente – o oxigênio favorece sua multiplicação e a ligação do órgão com o meio externo facilita sua transmissão. Discute-se atualmente a possibilidade de um ciclo bacilar anaeróbico correspondente à população latente, conforme indicam algumas experiências *in vitro*. Nenhuma toxina (exo ou endo) foi isolada do bacilo de Koch, razão pela qual não consegue romper a barreira epitelial íntegra, infectando o interior do hospedeiro à sua própria custa.[15,18]

Transmissão

Embora suspeitada na Antiguidade, quando os egípcios a conheciam e isolavam os doentes, a natureza infecciosa da tuberculose só foi elucidada no século 16, com Gerolamo Fracastoro de Verona, expressão médica da Renascença italiana e precursor dos estudos das doenças infectoparasitárias. Fracastoro reconhecia que a doença era transmitida por via respiratória, e o responsável por ela provavelmente era um agente vivo eliminado pelos doentes, separando esse modo de disseminação daqueles observados em outras doenças transmitidas por contágio direto, materiais contaminados ou vetores animais. Em 1865, Villemin demonstrou experimentalmente a transmissão da tuberculose, provocando doença em animais de laboratório com material obtido de lesões pulmonares ativas. Como Fracastoro, Villemin também responsabilizava um microrganismo que infectava, provocava a doença e se propagava para outros indivíduos.[16,19] Com a descoberta do bacilo por Koch, em 1882, a introdução do diagnóstico bacteriológico, da aplicação da radiologia nas formas pulmonares e com os estudos epidemiológicos facilitados pela explosão da "peste branca tuberculosa" na Europa e norte do continente americano, realizaram-se diversos estudos sobre a transmissão humana. Estudos experimentais mais bem delineados sobre a comunicabilidade do bacilo e a infecção na tuberculose são relatados na literatura, entre 1949 e 1954. Modelos humanos foram realizados, avaliando a transmissão para animais de pacientes eliminadores de bacilos no escarro, confinados a enfermaria especialmente construída com ventilação controlada, onde o ar ambiente era descarregado por ductos no teto da sala. Gaiolas com cobaias foram alocadas nos ductos de ventilação, justamente onde se observava a infecção, demonstrando que os bacilos eliminados pela tosse sobreviviam por algum tempo fora do organismo e eram contagiantes para os animais. Modelos concomitantes *in vitro* e *in vivo*, de atomização artificial de escarro, revelam que partículas maiores tendem a se depositar no chão, misturando-se com a poeira, enquanto as menores levitam no ar. Daquelas que levitam, nem todas são contagiantes, apenas as que se ressecam, alcançando um tamanho entre 2 e 10 μ, e apresentam características aerodinâmicas semelhantes à dos gases, *partícula núcleo* ou *gotícula núcleo de Wells*. Tais partículas, com um ou dois bacilos viáveis, alcançam os alvéolos, nos quais os germes se implantam. Outras não ressecadas, com grumos de bacilos, depositam-se no trajeto da árvore brônquica e são eliminadas pelo sistema mucociliar, digeridas e eliminadas pelo sistema digestivo.[16,17,20,22]

Também foram estabelecidas as relações da comunicabilidade do bacilo entre o foco transmissor e seus contatos. A maior transmissibilidade do foco relaciona-se à doença pulmonar (ou laríngea); à existência de cavidades, comuns nas formas de reativação e à maior carga de bacilos no escarro, expresso pelo número de cruzes no exame baciloscópico. A quantidade, o vigor e as características da tosse interferem na comunicabilidade. Pacientes em melhor estado geral e nutricional tendem a apresentar tosse vigorosa, atomizando partículas com maior capacidade de transmissão, do que aqueles em pior estado. A atomização das secreções para formar partículas contagiantes correlaciona-se também às características físico-químicas da secreção. Escarros espessos e aderentes produzem menor quantidade de partículas infectantes, ao contrário dos mais fluidos. Nas gotículas suspensas, apenas 1% dos bacilos existentes conseguem sobreviver por algumas horas, desde que estejam em locais sem ventilação e não expostos à luz solar, fatal para o bacilo. O tempo de exposição necessário para uma infecção bem-sucedida foi calculado por probabilidade, entre 100 e 200 h, dependendo das características do foco e da intensidade do contato; quanto mais demorada a convivência, maior a possibilidade de transmissão, concluindo-se pela necessidade de investigar os contatos mais próximos no rastreamento da doença. Dessa maneira, o contágio depende de como se estabelece a relação entre o foco e o contato, sendo os intradomiciliares e os íntimos mais infectados que os extradomiciliares. A proximidade (mesma cama, mesmo quarto, mesma casa) e o parentesco (mãe, pai, irmãos e outros parentes) guardam uma relação direta e estatisticamente significante com a infecção. Aglomerados urbanos, especialmente condições precárias de moradia, favorecem maior prevalência da tuberculose. Infecção e doença são mais frequentes entre os contatos de baixa idade, os idosos, os portadores de doenças ou condições imunossupressoras e os tuberculino-negativos. A hipersensibilidade protege o indivíduo contra a

reinfecção exógena, quando exposto a pequeno número de partículas infectantes, justificando a afirmação de que um foco contagiante contamina mais pessoas em um país de menor prevalência da doença e de infectados do que em outro com menor controle da doença e maior prevalência de focos bacilíferos. Compreende-se, ainda, a interferência da epidemia do HIV sobre a tuberculose, em que os portadores do vírus e doentes se infectam com muito mais facilidade que os não infectados.[16,17,23]

Também são importantes as condições de aeração do ambiente no qual se estabelece o contágio. Um estudo em submarino da marinha norte-americana mostrou que um doente contaminou 139 dos 308 tripulantes. Ambientes mais ventilados, com troca de ar constante, proporcionam maior segurança na prevenção da transmissão. Hospitais que internam tuberculosos ou serviços ambulatoriais que os atendem constituem ambientes de risco para outros doentes, especialmente os imunodeprimidos, bem como para os profissionais que ali trabalham, sendo necessário estabelecer medidas especiais de proteção e controle.[24,25]

Com o advento da quimioterapia, observou-se que o tratamento interfere no contágio. A transmissão de pacientes para cobaias em estudos experimentais reduzia-se acentuadamente nas duas primeiras semanas de tratamento. Essa redução da transmissibilidade ocorreria pelo fato de serem eliminados pelo escarro tanto os bacilos como os medicamentos e, nas gotículas ressecadas, os últimos interferem na sobrevida e multiplicação dos bacilos aí localizados, impedindo o contágio. Outra explicação tenta justificar a redução pela diminuição rápida e acentuada da carga bacilífera, que cai para 5% já no segundo dia e para cerca de 0,5% após o décimo segundo dia de terapia. Um trabalho experimental de Clancy *et al.* demonstrou que escarros coletados durante o tratamento, quando positivos na baciloscopia e na cultura, são capazes de provocar doença em animais de laboratório.[26] Para os autores desse estudo, é necessário repensar a possibilidade de transmissão durante o tratamento no caso de pacientes com reduzida imunidade, como a encontrada em portadores de HIV/AIDS.[16,17,26,27]

Quanto ao tratamento, pode-se concluir que a descoberta precoce dos doentes bacilíferos entre os sintomáticos respiratórios e outros grupos de risco, e a introdução de um tratamento eficaz, além de curar o doente, reduzem o tempo de transmissão e quebram a cadeia epidemiológica da doença. Essas medidas constituem as bases de um efetivo programa de controle da tuberculose.

Sobre a transmissão de bacilos resistentes, Snider *et al.* observaram que pacientes portadores desses bacilos conseguem infectar um número de contatos semelhante àquele dos portadores de bacilos sensíveis relacionando-se à resistência primária e não à adquirida ou pós-primária.[28] No Instituto Clemente Ferreira, em São Paulo, observações iniciais tendem a indicar que, na resistência pós-primária, diferentemente da primária, a probabilidade de infecção ocorre tanto por bacilos sensíveis como por resistentes, dependendo de fatores ainda não esclarecidos. Para Caminero, germes resistentes à isoniazida por alterações do gene *katG*, também responsável pela atividade enzimática da catalase e peroxidase, básicas para a sobrevivência e virulência do bacilo, são mais difíceis de serem transmitidos em contatos não imunodeprimidos; o autor acredita que o maior risco de epidemia por cepas multirresistentes esteja relacionado com a coinfecção tuberculose/HIV/AIDS.[11] Um estudo no Brasil indica que quase 86% da resistência à isoniazida relaciona-se ao gene *katG*. No Ceará, um trabalho sugere que, tal como a tuberculose em geral, a transmissão da multirresistência entre nós relacione-se ao contato intradomiciliar e ao tempo de convívio, reduzindo-se mais drasticamente nos pacientes não multirresistentes tratados do que as características da sensibilidade.[11,28,29]

Imunopatogenia

As vias respiratórias são a principal porta de entrada de *M. tuberculosis*. Vencendo a barreira de defesa do sistema de defesa mucociliar, os bacilos poderão se localizar no trato respiratório inferior. A capacidade do agente infeccioso de sobreviver no pulmão dependerá de fatores relacionados com a sua virulência e à capacidade de sua eliminação pelas células do hospedeiro. Considerando que o bacilo de Koch não produz endo ou exotoxinas, ele não consegue atravessar as barreiras epiteliais e das mucosas. Desse modo, para ocorrer infecção, ele tem de penetrar no interior do organismo e ser carreado por alguma célula ou invadi-lo por solução de continuidade das barreiras orgânicas. Na transmissão aerógena, somente as partículas-núcleo com um ou dois bacilos, que se comportam como gases, alcança os alvéolos onde o bacilo, em geral, invade um novo hospedeiro. Assim, as primeiras defesas contra os bacilos são mecânicas, compreendendo pelos nasais, angulação das vias respiratórias, secreções e *clear-ance* mucociliar, exatamente por impedir a nidação dos germes no interior dos alvéolos.[16,17,30]

Imunidades natural e adaptativa

Nosso sistema imunológico tem dois mecanismos de defesa distintos, embora interativos, a imunidade inata e a adaptativa. A resposta imunológica inata refere-se àquela desencadeada pelo hospedeiro tão logo o antígeno estranho seja detectado. Os macrófagos são as principais células de defesa na imunidade inata contra a infecção por *M. tuberculosis*. Uma vez inalados, o bacilo permanece no interior dos macrófagos e são por eles fagocitados. A existência de *M. tuberculosis* desencadeia uma complexa resposta por parte do sistema imunológico do hospedeiro. Essa resposta, embora eficaz, é insuficiente para eliminar totalmente o bacilo, que pode permanecer no interior dos macrófagos durante toda a vida do hospedeiro. O processo envolvido na fagocitose inclui a ligação da bactéria ao macrófago, a internalização dentro do fagossomo, e a morte ou inibição do crescimento do bacilo. Todo mecanismo de defesa desencadeado pelos macrófagos leva a um processo inflamatório crucial para o controle da infecção. A inflamação é mediada por moléculas solúveis, chamadas citocinas, secretadas pelos macrófagos para recrutar outras células do sistema imunológico inato para o local inflamatório. Uma vez no interior dos macrófagos, o bacilo lança mão de estratégias de evasão para coibir a ação lítica dos macrófagos. Um desses mecanismos é impedir a fusão do fagolisossomo, mas, além disso, o bacilo modula a apresentação de antígenos para impedir que linfócitos T reconheçam macrófagos infectados. O controle sobre o crescimento bacteriano, e consequentemente a morte de *M. tuberculosis*, poderá ser alcançada pela fusão lisossomo-fagossomo do macrófago, no qual a bactéria sofre a ação dos grânulos liberados pelos lisossomos, e de uma série de outros produtos tóxicos produzidos pelos macrófagos. Os mais importantes são peróxido de hidrogênio, ânion superóxido e óxido nítrico. A atividade fagocitária do macrófago pode ser ampliada pela ação de citocinas, como interferona-gama (IFN-γ) que estimula a capacidade lítica dos lisossomos e favorece sua fusão ao fagossomo, com destruição dos bacilos, impedindo a ligação do macrófago à bactéria. Porém, a função exata desse mecanismo ainda não está totalmente esclarecida. Se for completamente efetiva, a resposta imunológica inicial contra *M. tuberculosis* causará a eliminação do bacilo por meio dessa ação fagocítica de macrófagos alveolares.

Se o macrófago alveolar não for capaz de deter o microrganismo, haverá multiplicação bacilar e, consequentemente, morte celular. Macrófagos mortos podem ser fagocitados por outros macrófagos ou por outras células do sistema imunológico inato, como as células dendríticas, que são as células da imunidade inata mais eficientes para induzir a imunidade adaptativa. Elas podem fagocitar células mortas ou, diretamente, *M. tuberculosis*. O processo de ativação das células dendríticas é crucial para a sua migração do pulmão para linfonodos regionais, e para iniciar a resposta imunológica adaptativa. Uma vez nos linfonodos, as células dendríticas ativadas apresentam aos linfócitos T antígenos bacterianos expressos em associação com as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal. Moléculas de classes I e II são reconhecidas por linfócitos T $CD8^+$ e T $CD4^+$, respectivamente. Linfócitos T ativados migram para o local da infecção, o pulmão, via corrente sanguínea. No pulmão, linfócitos T vão modular a função dos macrófagos. Em indivíduos com integridade do sistema imunológico preservada, um acúmulo de células, formado por macrófagos, células dendríticas e linfócitos T ativados, posiciona-se na região do parênquima pulmonar em que os bacilos se instalaram, formando o granuloma, responsável por conter a disseminação da bactéria. O granuloma é caracterizado pelo acúmulo de macrófagos que se alojam no seu centro, rodeados por linfócitos T; e que se fundem para formar células multinucleadas chamadas células de Langhans. A secreção local de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) é importante para a formação da arquitetura do granuloma, cuja função provavelmente resulte na morte de *M. tuberculosis*, mas também impeça a replicação do bacilo.

Existem dois subtipos principais de linfócitos T: T $CD4^+$ e T $CD8^+$. A principal função dos linfócitos T $CD4^+$ é produzir citocinas e modular a ação das outras células do sistema imunológico. Linfócitos T $CD8^+$ também secretam citocinas; porém, além dessa função, têm a habilidade de matar, diretamente, macrófagos infectados, pela produção de grânulos citolíticos, como perforinas e granzimas.

A discussão a respeito da relação dos linfócitos T no desenvolvimento de doenças infecciosas levou ao paradigma, inicialmente desenvolvido em modelo murino, que caracteriza os linfócitos T $CD4^+$ em duas subpopulações, Th1 e Th2, ambas derivando da classe Th0. A diferenciação desse precursor estaria sob o controle de citocinas. Fenotipicamente, células Th1 são caracterizadas principalmente pela produção de IFN-γ e interleucina-2 (IL-2), e sua função seria a ativação de outras células inflamatórias e fagocíticas, responsáveis pela inibição do crescimento bacteriano. Células Th2 produziriam citocinas como IL-4, IL-5 e IL-10. Apesar de uma divisão clara dentro de dois distintos padrões de citocinas não ser observada em humanos, ao contrário do que ocorre com o modelo murino, diferentes tipos de citocinas, produzidas em resposta à infecção por *M. tuberculosis*, foram

documentadas, e sua função em conter a infecção por *M. tuberculosis* é objeto de controvérsias entre a comunidade científica.

Com o surgimento da hipersensibilidade do tipo retardado, macrófagos infectados no interior do granulomas morrem. Os bacilos tendem a se localizar no centro do granuloma e a periferia torna-se fibrótica e caseosa. A necrose tecidual, que ocorre na tuberculose, apresenta alto teor de gorduras liberadas pelo metabolismo bacilar, exibindo aspecto denso e espesso, conhecido como necrose de caseificação. À microscopia, observa-se que o granuloma apresenta alto teor de células epitelioides e células gigantes multinucleadas. Embora o bacilo seja incapaz de multiplicar-se dentro do cáseo, devido à escassez de oxigênio, poderá permanecer viável por décadas. A natureza da resposta imunológica determinará se a infecção será contida ou progredirá.

O conteúdo necrótico no interior do grauloma amolece e se liquefaz. Os bacilos, até então inibidos no seu desenvolvimento pela formação do granuloma, encontram condições favoráveis à sua multiplicação após liquefação do cáseo e aparecimento da cavidade com rápido crescimento das populações.

É quase certo que o cáseo formado se liquefaça por mecanismos relacionados com a hipersensibilidade, facilitando sua eliminação e formação de cavidade, em cuja parede se encontram as condições ideais para a proliferação bacilar.[17,30]

Quando esse processo de defesa é bem-sucedido, constitui-se um equilíbrio parasita/hospedeiro, com bloqueio de proliferação bacilar e expansão da lesão, impedindo o aparecimento da doença.

Segundo essa concepção, a doença acontece quando:

- Na infecção inicial, devido a um número excessivo de bacilos e/ou fatores que diminuem a capacidade de resposta imune do hospedeiro. Nesse caso, o equilíbrio não chega a se estabelecer
- Posterior à infecção inicial por quebra do equilíbrio parasita *versus* hospedeiro
- Por *reativação endógena*, com rebaixamento da resposta imune local ou sistêmica e/ou provável aparecimento de cepas mutantes de bacilos mais virulentas com maior capacidade de multiplicação
- Por *reinfecção exógena*, com um número excessivo de bacilos associada, ou não, à imunodeficiência.

Até que surja a imunidade específica, os bacilos se multiplicam sem maiores barreiras nos alvéolos e interior dos macrófagos pulmonares. Estimulados pelo fator quimiotáxico, migram para o foco inflamatório inicial, entre outras células, os monócitos sanguíneos que se transformam em macrófagos e fagocitam bacilos. Alguns deles, albergando bacilos, podem retornar à corrente sanguínea e serem veículos de disseminação. Do cancro de inoculação podem se desenvolver lesões secundárias por contiguidade ou pode haver disseminação do bacilo para corrente linfática até os linfonodos dos hilos, que se enfartam, constituindo o complexo primário tuberculoso composto pelo cancro de inoculação, a linfangite e a adenomegalia hilar. Dos linfonodos, ainda por via linfática, os bacilos alcançam a corrente sanguínea, podendo se reimplantar em diversas regiões do organismo. No pulmão, esse reimplante acontece principalmente nas zonas superiores nas quais ocorre a oferta de oxigênio necessária ao bacilo, e a baixa perfusão dificulta o aporte de células de defesa, sendo, portanto, maiores as chances de desenvolvimento das lesões nesses locais. Da mesma maneira, linfonodos, rins, extremidades de ossos longos, entre outros, são locais extrapulmonares de eleição para o aparecimento da doença.[13,15,17,30,36]

Como a quantidade de bacilos é pequena, não há condições de se desenvolver a doença, desde que se instalem, em tempo hábil, as defesas imunitárias específicas, o que ocorre na grande maioria dos casos. Nestes, os bacilos permanecem em estado de latência durante muito tempo (anos ou décadas), o que explica o aparecimento da tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, quase sempre, como a reativação de um foco primário contido em seu início. O teste tuberculínico positivo, de alta especificidade, é o exame que identifica a infecção.[13,30,37]

Cerca de 5% dos infectados irão adoecer. As razões para isso não são absolutamente claras, embora alguns fatores estejam estabelecidos. Destes, os mais importantes são os que interferem diretamente na imunidade do hospedeiro. Doenças e condições que debilitam a imunidade, como desnutrição, etilismo, idade avançada, estresse, AIDS, diabetes, gastrectomias, insuficiência renal crônica, silicose, paracoccidioidomicose, leucoses, tumores, uso de medicação imunodepressora etc., constituem fatores que facilitam o adoecimento. Outros fatores que também interferem no aparecimento da doença a carga bacilífera são sua virulência e o estado de hipersensibilidade do organismo.[13,15,32,37,38]

Se na ocasião da primoinfecção não ocorrer equilíbrio imunológico, os bacilos recém-implantados no parênquima pulmonar ou nos linfonodos continuarão a se multiplicar, dando origem a lesões sintomáticas – a

tuberculose primária. Essa forma primária geralmente acontece antes do estabelecimento da maturidade das defesas imunológicas. Sendo assim, esses pacientes podem ainda não ter concluído sua resposta de hipersensibilidade, e sua resposta ser negativa ao teste tuberculínico (fase pré-tuberculínica), podendo apresentar viragem em um novo teste posterior, o que caracteriza claramente a tuberculose primária.[13,31,32,37,39,40]

Após a primoinfecção, 95% dos indivíduos conseguem bloquear a propagação das lesões, e os bacilos permanecem em estado de latência. Esse equilíbrio pode ser rompido tanto por *reativação endógena* como por *reinfecção exógena*. A doença que se desenvolve nessas condições é a *tuberculose pós-primária*, na qual a forma pulmonar é a mais comum.

A resposta à multiplicação dos bacilos provoca necrose caseosa, que amolece e se liquefaz. Os mecanismos da liquefação, como já referido, estão provavelmente relacionados com as enzimas produzidas por estímulo da hipersensibilidade. Desse modo, quanto maior a hipersensibilidade, maior a capacidade de liquefação das lesões e maior a destruição tecidual. Os bacilos, até então inibidos no seu desenvolvimento pela formação do granuloma, encontram condições favoráveis à sua multiplicação após liquefação do cáseo e o aparecimento da cavidade, com rápido crescimento das populações bacilíferas. Esse desenvolvimento para a formação de lesões cavitárias pulmonares (*caverna tuberculosa*) caracteriza a tuberculose pós-primária. Evoluindo naturalmente, as lesões pós-primárias podem se disseminar e levar ao óbito mais de 50% dos pacientes ou se tornar crônica em cerca de 25 a 30% deles. Se a imunidade estiver íntegra, pode haver cura natural do processo, em 20 a 25% dos doentes.[3,13,16,30,35,37,38]

Manifestações da doença | Clínica e diagnóstico

O pulmão é a principal porta de entrada do bacilo da tuberculose, que causa infecção focal no local em que foi depositado após sua inalação. As defesas inatas do organismo de certo modo atuam sobre o bacilo, a imunidade humoral tem pouco ou nenhum efeito, e a imunidade celular que aparece é relacionada com a sensibilidade à tuberculina (4 a 6 semanas). A evolução do processo é bloqueada tanto pelos mecanismos de defesa locais quanto sistêmicos. A disseminação dos bacilos acontece inicialmente por via hematogênica no interior dos polimorfos nucleares e depois por monócito/macrófagos para diversos locais orgânicos e, eventualmente, por contiguidade, para pleura. Alcança, por via linfática, os linfonodos hilares, dos quais, por disseminação linfo-hematogênica, pode ocorrer nova distribuição sistêmica dos bacilos, desenvolvendo focos nos pulmões por meio de ducto torácico e veia cava superior ou extrapulmonares. As manifestações clínicas da tuberculose dependem de onde e como irão se desenvolver as lesões provocadas pela multiplicação dos bacilos que vencem as defesas orgânicas.[16,17,36,37]

Infecção

A infecção inicial ou primoinfecção pode apresentar diversas manifestações nas radiografias convencionais: nódulo periférico calcificado (nódulo de Gohn), estrias que se dirigem para o hilo (linfangite) e alargamento dos linfonodos dessa região, constituindo o complexo bipolar de Ranke. Em geral, a primoinfecção tuberculosa é clinicamente irrelevante e de difícil reconhecimento. Entre nós, é de ocorrência mais comum na infância; neste período raramente podem se desenvolver mal-estar e febre baixa. Na grande maioria dos indivíduos não se observam sintomas ou qualquer outra evidência adicional de tuberculose e a infecção permanece latente indefinidamente ou até ocorrer reativação.[16,17,40]

Doença primária

Em pacientes com baixa resistência ou desconhecimento imunológico do bacilo, a infecção inicial evolui para doença: a tuberculose primária. Essa tuberculose é paucibacilífera, praticamente não contagiante, de gravidade variável e de difícil diagnóstico.

É mais frequente em crianças com manifestações clínicas variadas. Geralmente é oligossintomática, sendo descrita como uma doença em que a criança tem febre e perde, ou não ganha, peso com facilidade. A febre é moderada e vespertina, acompanhada de sudorese noturna. Muitas vezes há suspeita de tuberculose em casos de pneumonias, tratadas com antimicrobianos para germes comuns, que não apresentam melhora. A história de contato com adulto tuberculoso deve ser muito valorizada.

Em imunodeprimidos graves pode evoluir como formas disseminadas, graves e fatais. Alta morbidade da forma primária também pode ocorrer em pacientes com desconhecimento imunológico do bacilo, como foi observado entre os índios ianomâmis, na Amazônia.[15,17,41,42]

Nos países desenvolvidos, que vivenciaram recrudescimento da tuberculose, formas primárias em adultos são mais frequentes, provavelmente por perda da capacidade de resposta imunológica das novas gerações.

Doença pós-primária

A tuberculose pós-primária, também chamada de tuberculose secundária ou de reativação, ocorre quase exclusivamente no adulto.

Somente cerca de 5% dos indivíduos infectados adoecem. Uma parte, durante os cinco primeiros anos após o primeiro contato (adoecimento primário) e a outra parte ao longo de sua vida, especialmente se houver outras doenças ou condições debilitantes, por exemplo, desnutrição, infecção por HIV, diabetes, tratamento prolongado com corticoides, terapia imunossupressora, doenças renais crônicas, gastrectomia e outras causas (adoecimento secundário).

No Brasil, estudos iniciais de mapeamento das cepas bacilares pela metodologia gênica do polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) parecem indicar que o adoecimento pós-primário é bem mais frequente que o primário, com taxas em torno de 70 e 30%, respectivamente, diferentemente do que se observa em países desenvolvidos, nos quais essas taxas se invertem.

Embora a tuberculose pós-primária seja um acontecimento raro entre os infectados, é sobejamente predominante em relação à primária. Na apresentação pós-primária, a doença apresenta grande espectro de manifestações que se relacionam com o órgão afetado. O pulmão é o órgão mais comumente atingido pela doença, mas também pode afetar gânglios, pleura, rins, sistema nervoso central (SNC) e ossos, e com menos frequência, outros órgãos.[15,40,43,46]

Algumas vezes ocorrem manifestações radiológicas evolutivas, porém assintomáticas, denominadas tuberculose inaparente; acompanhadas antes da quimioterapia a maioria evoluía para doença sintomática precoce ou tardiamente, justificando abordagem terapêutica com associação de fármacos. Outras vezes é possível ocorrer adoecimento com cura espontânea, lesões estáveis ou como chamadas, no passado, de potencial evolutivo incerto, e quando observadas, especialmente em reatores tuberculínicos, estes devem ser protegidos com o uso de quimioprofilaxia com isoniazida.

Na tuberculose pulmonar, a forma mais frequente da doença, os pacientes apresentam quadro clínico demorado, às vezes com queixas não valorizadas e com um período de sintomas, antes do diagnóstico, de 1 a 3 meses na maioria dos casos. O menor ou maior tempo de descoberta do caso relaciona-se com a qualidade do sistema de controle: quanto mais precoce, maior a redução da transmissão da doença. Inicialmente as queixas podem ser mínimas ou inexistentes. Com o evoluir do processo, os sintomas se tornam mais exuberantes e podem ser subdivididos em constitucionais e respiratórios. Os constitucionais mais frequentes são inapetência, febre baixa vespertina e sudorese noturna. Também há ocorrência de adinamia, astenia, irritabilidade e cefaleia. Quanto à sintomatologia respiratória, o paciente queixa-se de tosse, inicialmente seca e posteriormente produtiva, de evolução arrastada, sem preferência de horário, com expectoração purulenta ou mucoide. Hemoptises e escarros hemoptoicos ocorrem em menos de um quarto dos pacientes. A dor torácica pode ser localizada e ventilatório-dependente[15,46,48] (Tabelas 212.3 e 212.4).

No início da doença, a ausculta pulmonar é de pouca ajuda. Podem ser encontrados poucos estertores à inspiração profunda e eventualmente roncos e sopros tubários.

Tuberculose extrapulmonar

Depois de penetrar no organismo pela via respiratória, *M. tuberculosis* pode disseminar-se, instalando-se em qualquer órgão, seja durante a primoinfecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida, seja depois desta, a qualquer tempo, se houver queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus locais de implantação. A sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido, sendo determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Os sintomas constitucionais são bem menos frequentes que os da tuberculose pulmonar, exceto nas formas disseminadas da doença.[15,17]

Tabela 212.3 Tempo dos sintomas antes do diagnóstico em pacientes com tuberculose pulmonar sem tratamento anterior – Instituto Clemente Ferreira/São Paulo.[47]

Tempo de sintomas (meses)	Nº	Percentual (%)
Até 1	52	35,6
1 a 3	45	30,8
3 a 6	24	16,6
Mais de 6	25	17,1
Total	146	100

Tabela 212.4 Frequência dos sintomas em pacientes com tuberculose pulmonar sem tratamento anterior – Instituto Clemente Ferreira/São Paulo.[47]

Sintomas referidos	Número	Percentual (%)
Respiratórios	115	72,8
Tosse produtiva	43	27,2
Tosse seca	37	23,4
Dor torácica	26	16,4
Escarros hemoptoicos	17	10,7
Hemoptises	17	15,8
Dispneia	2	–
Gerais	–	–
Emagrecimento	109	69
Febre	83	52,5
Sudorese noturna	82	51,9
Total	146	100

Nos pacientes imunocompetentes, o teste tuberculínico (PPD) quase sempre é forte reator. A grande maioria das formas extrapulmonares acontece em órgãos sem condições ótimas de crescimento bacilar e quase sempre de instalação insidiosa, evolução lenta e com lesões pobres em bacilos. Nem sempre é possível o acesso às lesões por meio de secreções e fluidos corporais, razão pela qual podem ser necessárias técnicas invasivas para obtenção de material, que deve ser submetido a exames bacteriológicos, sendo obrigatórios a cultura e o anatomopatológico.[5,11,31]

O estudo da imagem traz informações importantes para o estabelecimento do diagnóstico, embora em nenhuma de suas localizações haja padrões radiológicos específicos. Apenas em algumas poucas formas há concomitância com a tuberculose pulmonar ativa e raramente é possível observar evidência da passagem do bacilo pelo pulmão. Ainda assim, as radiografias de tórax são obrigatórias, visto que a evidência de lesões de primoinfecção constitui bom indicativo para o diagnóstico.[15,46,49]

Tuberculose miliar

Resulta da disseminação hematogênica maciça do bacilo de Koch durante a primoinfecção tuberculosa ou mais tardiamente, quando o sistema imune não consegue conter essa descarga bacilar. Constitui o padrão de disseminação e seu início pode ser lento ou agudo, dependendo da carga bacilar e/ou da depressão imunitária dos hospedeiros, sendo estes os mais acometidos (crianças pequenas e não vacinadas, idosos e pacientes com

imunodeficiências). A sintomatologia costuma ser variável e inclui febre, anorexia, emagrecimento e astenia. Outros sintomas dependem do órgão acometido. O envolvimento do SNC acontece em 30% dos casos. O exame físico é inespecífico e o paciente pode apresentar-se emagrecido, febril, taquicárdico e toxêmico. A intensidade em que esses sinais aparecem é variável. A recuperação do bacilo é mais difícil no escarro e mais frequente em culturas. Em pacientes portadores do vírus HIV, o bacilo encontra-se na circulação, e o seu isolamento é possível em meios de cultura adequados. As radiografias de tórax mostram o característico infiltrado difuso bilateral e simétrico. Podem ser encontradas simultaneamente outras lesões características de tuberculose, como cavidades, condensações parenquimatosas focais e derrame pleural, que, se bilateral, indica disseminação miliar. Linfadenopatias mediastinal e hilar comumente aparecem em pacientes com infecção pulmonar recente ou coinfecção pelo HIV. O diagnóstico também pode ser obtido quando se encontra granuloma no material de biopsia.[41,48,50,51]

Tuberculose pleural

É a forma extrapulmonar mais comum da tuberculose. Pode resultar da ruptura de um foco subpleural primário, evidente ou não nas radiografias convencionais, ou ser secundária a disseminação linfo-hematogênica. Há quem relacione o derrame pleural tuberculoso com a hipersensibilidade.

A maioria dos casos ocorre meses após a primoinfecção, e frequentemente o paciente relata história de contato com tuberculosos nos 2 anos que antecederam o quadro atual. Manifestação simultânea com a forma pulmonar parece se relacionar ao momento epidemiológico da tuberculose; isso é mais raro nos países de alta incidência e mais frequente nos de baixa, acometendo mais jovens ou idosos, respectivamente. O início da doença pode ser insidioso ou abrupto, com febre, queixas constitucionais, dispneia, tosse seca e dor torácica tipo pleurítica. A propedêutica é de derrame pleural.

Quanto ao diagnóstico, o PPD pode ser negativo no início do tratamento, mas ficar positivo durante o mesmo. Nas radiografias convencionais, observa-se derrame pleural, geralmente unilateral e moderado. Em um terço dos casos pode-se identificar infiltrado pulmonar subjacente. Toracocentese e punção-biopsia pleural devem ser sempre indicadas. O líquido pleural caracteriza-se por ser amarelo-citrino, podendo ser sero-hemorrágico, geralmente é um exsudato com predomínio de células linfomononucleares, com baixa positividade à baciloscopia. Um método auxiliar importante no diagnóstico de tuberculose pleural é a determinação da adenosina deaminase. Trata-se de uma enzima liberada por linfócitos ativados. Em nosso meio, esse exame tem sensibilidade e especificidade que se situam acima de 90%. Assim, atividade de adenosina deaminase é igual ou superior a 40 UI no líquido pleural, sugerindo fortemente o diagnóstico. Se esse achado for associado a idade inferior a 45 anos e líquido exsudativo com predomínio linfomonocitário, a especificidade da adenosina deaminase pode alcançar 99,5%. O achado de lesão granulomatosa na biopsia de fragmento pleural também fecha o diagnóstico, especialmente em países de alta prevalência de tuberculose, apresentando um rendimento em torno de 85% dos casos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com derrames pleurais parapneumônicos, micoses, neoplasias e colagenoses, predominantemente em mulheres jovens.

Na maioria das vezes há resolução do derrame, mesmo que este não seja tratado, deixando mínima ou nenhuma sequela radiológica, porém há alto risco de reativação de tuberculose pulmonar nos anos subsequentes, se a tuberculose pleural não for tratada.[15,49,52,55]

Tuberculose ganglionar

É a segunda forma mais comum de tuberculose extrapulmonar em pacientes HIV-negativos e a mais frequente em soropositivos. Localização preferencial na cadeia ganglionar cervical anterior, com leve predomínio à direita. No início, os gânglios têm crescimento lento, são indolores e móveis; posteriormente, aumentam de volume e tendem a coalescência e fistulização (escrofulose). O paciente queixa-se principalmente de febre e aumento ganglionar. Os sintomas constitucionais podem estar ausentes. Em geral, o PPD é fortemente positivo.

O diagnóstico pode ser realizado por meio de punção aspirativa, sendo a baciloscopia do material positiva em 10 a 25% dos casos e a cultura entre 50 e 85%. A biopsia do linfonodo costuma ser conclusiva, demonstrando granuloma com necrose de caseificação em 91 a 96% dos casos. A citopatologia também pode sugerir a doença. O teste tuberculínico é forte reator, exceto em imunossuprimidos.[48,49,56,57]

Tuberculose renal

Ocorre mais em adultos com média de 45 anos, sendo rara em crianças. Os sintomas e sinais variam tanto em gravidade quanto em duração dos sintomas. O paciente geralmente se queixa de disúria, polaciúria e lombalgia. Os sintomas constitucionais ocorrem com menor frequência. É comum que se trate de infecção urinária que não responde à terapia antibacteriana inespecífica. Ocorre após longo período de latência; quase sempre é secundária à disseminação hematogênica bilateral e pode ser assimétrica. Acomete primeiramente o córtex renal e se dissemina posteriormente para a bexiga, podendo alcançar o sistema genital. Frequentemente ocorre piúria, com uroculturas negativas para germes habituais (piúria ascética) e pH ácido. É possível ocorrer hematúria em 10 a 15% dos casos.

A urografia excretora pode ser normal ou apresentar alterações que incluem cavidades parenquimatosas, dilatação do sistema pielocalicial, calcificações renais de contornos irregulares, diminuição da capacidade vesical e estenoses múltiplas dos ureteres. Devido à alta associação entre tuberculoses renal e vesical, indica-se a cistoscopia. O diagnóstico é definitivo quando a urocultura é positiva para *M. tuberculosis*. Devem ser coletadas de três a seis amostras da primeira urina da manhã, que são tão confiáveis quanto a coleta de urina de 24 h. Geralmente, o PPD é positivo, exceto em pacientes portadores de AIDS.[48,49,58,59]

Tuberculose do sistema nervoso central

O comprometimento, nesse caso, pode ocorrer de duas maneiras básicas: pela meningoencefalite ou formação de tuberculoma intracraniano. Com a introdução da quimioterapia atual e, principalmente, da vacinação BCG, correspondem a pequena porcentagem de casos de tuberculose extrapulmonar, exceto em pacientes portadores de AIDS, nos quais se observou aumento do número de casos.

As manifestações clínicas são decorrentes de processo inflamatório que a infecção micobacteriana causa nesse local. Os focos de granuloma podem se localizar no córtex cerebral ou nas meninges. A sintomatologia depende do local e da intensidade da inflamação. A meningoencefalite geralmente tem início insidioso. Os sintomas incluem apatia, letargia, febre, mal-estar, alterações mentais como dificuldade de compreensão e alteração de personalidade. Confusão e embotamento mental progressivo podem ocorrer, assim como vertigem, cefaleia e vômitos. O curso quase sempre é progressivo.

No exame físico encontram-se alterações conforme o estágio da doença e região acometida. Pode haver sinais de envolvimento de pares cranianos (os mais afetados são os II, III, IV e VIII pares); déficits neurológicos focais e sinais de irritações meníngea e cerebelar.

O liquor geralmente é límpido; tem celularidade com predomínio de linfócitos, e pode haver mais polimorfonucleares na fase inicial; há um aumento de proteínas e baixa na taxa de glicose. A baciloscopia geralmente é negativa, e a cultura, positiva em até 15% dos casos.

Quanto ao diagnóstico diferencial, é preciso considerar meningites infecciosas, as patologias vasculares, colagenoses e outras doenças meníngeas (sarcoidose, carcinoma metastático, leucoencefalopatia aguda hemorrágica e linfoma).

No caso de tuberculoma, as manifestações clínicas dependem da localização da lesão, que geralmente tem crescimento lento. Quando não há comprometimento do espaço subaracnoide, o liquor é normal e a tomografia computadorizada (TC) mostra massa de difícil diferenciação com neoplasia.[15,48,52,60,62]

Tuberculose osteoarticular

É encontrada com mais frequência em crianças e idosos. O acometimento osteoarticular geralmente é secundário à disseminação hematogênica, mas também pode ocorrer por disseminação linfática ou contiguidade de acometimento ósseo local. O comprometimento ósseo caracteriza-se por osteomielite em resposta a processo inflamatório causado por bacilo, e a artrite ocorre por extensão dessa resposta à articulação ou contaminação direta por via hematogênica.

Os ossos mais afetados são as vértebras e as extremidades proximais dos ossos longos. Geralmente acomete mais de uma vértebra. Sintomas neurológicos podem estar associados a parestesia e paraplegia. As articulações preferencialmente afetadas são as do quadril e do joelho.

Costuma haver retardo no estabelecimento do diagnóstico de tuberculose óssea por não se considerar a

possibilidade da doença no diagnóstico diferencial. Dor, com ou sem limitação do movimento, febre e sintomas constitucionais são frequentes. O acometimento monoarticular é bem mais frequente que o multifocal. Na maioria dos casos, o PPD é positivo e aproximadamente 50% dos casos também apresentam alterações à radiografia de tórax, sugerindo tuberculose prévia. Abscesso frio ocorre na fase mais tardia e pode ser seguido de fístula cutânea, frequente nessa forma da doença. O diagnóstico é estabelecido por punção e biopsia.[52,63,65]

Outras localizações extrapulmonares

Outras localizações menos frequentes de tuberculose incluem a ocular, de pele, genital e do sistema digestivo. De qualquer modo, pode ocorrer tuberculose em qualquer parte do organismo, por isso é preciso ter sempre em mente o seu diagnóstico diferencial com outras patologias.

Exames complementares para diagnóstico da tuberculose

Além da suspeita clínica e os antecedentes epidemiológicos, existem vários recursos para se chegar ao diagnóstico da tuberculose, podendo ser enumerados os seguintes procedimentos:

- Bacteriologia
- Teste tuberculínico
- Diagnóstico por imagem
- Exame anatomopatológico
- Marcadores biológicos, exames sorológicos e métodos biológicos.

Bacteriologia

A baciloscopia de escarro é o principal método recomendado para rastrear a tuberculose no país e a base da proposta programática do controle da doença.

Por ser mais frequente, a forma pulmonar e o escarro espontâneo ou induzido constituem o material mais acessível para recuperar o bacilo. O escarro é difícil de ser obtido em crianças com menos de 5 anos e em pessoas que não conseguem escarrar corretamente, em especial as mulheres. Nesses casos, e na ausência de secreção pulmonar, pode-se indicar a pesquisa de bacilos em lavado gástrico, lavado broncoalveolar ou aspirado transparietal, que deve ser realizada em ambiente adequado, de preferência hospitalar. A recuperação do bacilo ainda deve ser tentada em outros materiais biológicos como líquidos assépticos (coleta por punção de cavidade fechada), pus, urina, liquor, material de biopsia, sangue e outros. O método mais comum da baciloscopia é de esfregaço corado pelo método de Ziehl-Neelsen. O resultado da baciloscopia é expresso por cruzes de acordo com a quantidade de bacilos encontrados por campo microscópico, sendo negativo quando não se encontram bacilos em cem campos observados sequencialmente.[15,46,66]

O diagnóstico definitivo da doença é obtido por meio de cultura de escarro e identificação de *M. tuberculosis*. A cultura apresenta maior sensibilidade e especificidade, pois detecta a partir de 10 a 100 bacilos/mℓ, enquanto a baciloscopia exige de 4.000 a 5.000 bacilos/mℓ. Diferentes meios de cultura, tanto na forma sólida como na líquida, podem ser utilizados para cultivar as micobactérias. Os mais comuns são meios sólidos, como o de Lowenstein-Jensen e de Ogawa-Kudoh, nos quais os bacilos, cultivados em estufas a 37°C, formam colônias em um tempo médio de 4 semanas, sendo esta sua maior desvantagem. Tal como na baciloscopia, a cultura em meio sólido tem seus resultados expressos por cruzes, de acordo com o número de colônias formadas. Ainda que não possibilite a identificação definitiva de *M. tuberculosis*, a análise do tempo de crescimento e do aspecto das colônias torna possível uma indicação presuntiva.[15,52,66]

Existem meios líquidos como o de Middlebrook 7H9 e Dubos. Modernamente têm sido usados meios automatizados já usados no país, como BACTEC-MGIT 960 e MB/BacT, que detectam o consumo ou a liberação do dióxido de carbono (CO_2), respectivamente. Esses sistemas de cultivo, com base em meios líquidos, são mais sensíveis e, dependendo da carga bacilar, dão resultados positivos entre dez e quarenta dias. Os sistemas automatizados devem ser restritos a serviços de referências.

O cultivo de bacilos possibilita a realização de testes para identificação da espécie e para avaliar o perfil de sensibilidade.

A identificação da espécie pode ser feita por métodos fenotípicos, moleculares ou pela combinação de ambos e visa distinguir as micobactérias do complexo Myco*bacterium tuberculosis* (CMTB) das outras denominadas micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT).

No Brasil o método das proporções é o teste mais utilizado para definir a sensibilidade do *M. tuberculosis* aos fármacos. Os testes de sensibilidade realizados em sistemas automatizados são utilizados em laboratórios de referência e reduzem o tempo do resultado (10 dias).

Teste tuberculínico

Outro exame auxiliar utilizado no diagnóstico de tuberculose é o teste (ou prova) tuberculínico (PT). Um teste positivo indica contato prévio com *M. tuberculosis*, porém não distingue os indivíduos infectados dos doentes. Seu valor é maior em pessoas não vacinadas pelo BCG ou naquelas vacinadas há longa data.

No Brasil, é utilizada a tuberculina PPD RT23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mℓ (duas unidades de tuberculina). A técnica de aplicação e o material utilizado são padronizados pela OMS. A leitura é feita de 48 a 72 h após a realização do teste, com régua milimetrada e no sentido transverso da área de enduração palpável.

O resultado da PT deve ser registrado em milímetros. A classificação isolada da PT em não reator, reator fraco e reator forte não é mais recomendada, pois a interpretação do teste e seus valores de corte podem variar de acordo com a população e o risco de adoecimento.[159]

Indivíduos imunossuprimidos (portadores de sarcoidose, AIDS, doenças linfoproliferativas e neoplasias) ou com supressão transitória da imunidade (vacinação com vírus vivos, gravidez, uso de corticoides ou substâncias imunossupressoras) e idade acima de 65 anos, embora infectados, podem apresentar teste tuberculínico negativo. Em soropositivos para o HIV considera-se reator forte aquele em que o valor do PPD é de 5 mm ou mais e não reator aquele com resultado de 0 a 4 mm.

Quando realizados em série, os testes tuberculínicos podem apresentar resultados falso-negativos por perda temporária da memória imunológica. Um novo teste após 4 semanas se apresenta positivo devido à estimulação da memória pelo teste anterior, constituindo um fenômeno conhecido como efeito *booster*.[15,52,66]

Reações falso-positivas podem ocorrer em indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados com a BCG.

A correta interpretação da PT é importante para tomada de decisões a respeito das indicações do tratamento da infecção latente por tuberculose.

Diagnóstico por imagem

As radiografias convencionais variam de acordo com a forma de apresentação da infecção ou da doença.

Na primoinfecção tuberculosa podem aparecer imagens que vão desde nódulos calcificados isolados até o complexo primário bipolar, chamado “sinal do halteres”. Sequelas pleurais, nódulos, estrias infraclaviculares, uni ou bilaterais, também podem expressar imagens da primoinfecção, visíveis em menos de 5% dos indivíduos infectados, podendo ser bem mais frequentes na TC de alta resolução.

Na forma primária, as lesões podem envolver qualquer segmento do parênquima pulmonar. A cavitação é rara e pode apresentar padrão miliar. O achado mais característico é a linfadenopatia paratraqueal ou hilar, sendo mais frequente o acometimento unilateral.

As radiografias convencionais de tuberculose pós-primária, em 95% dos casos, mostram lesões nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores ou no segmento superior do lobo inferior. Geralmente ocorre consolidação heterogênea ou de natureza confluente. Cavitações, únicas ou múltiplas, podem surgir na evolução do processo. A existência de cavidade, sem nível hidroaéreo, associada a lesões exsudativas, de localização superior e posterior, compõe uma característica radiológica altamente sugestiva de tuberculose pulmonar.

A TC torácica, especialmente a de alta resolução, apresenta maior sensibilidade geral e menor especificidade no diagnóstico de imagens da tuberculose pulmonar por não distinguir lesões antigas sequelares daquelas em atividade. É mais sensível nas formas miliares. Os principais achados são nódulos no espaço respiratório, cavitações, espessamento de paredes brônquicas e consolidações centrolobulares com aspecto de brotamento.[15,52,66,68,69]

Nas Figuras 212.2 a 212.4 são apresentadas, de forma esquemática, as lesões nas radiografias convencionais de

tuberculose.

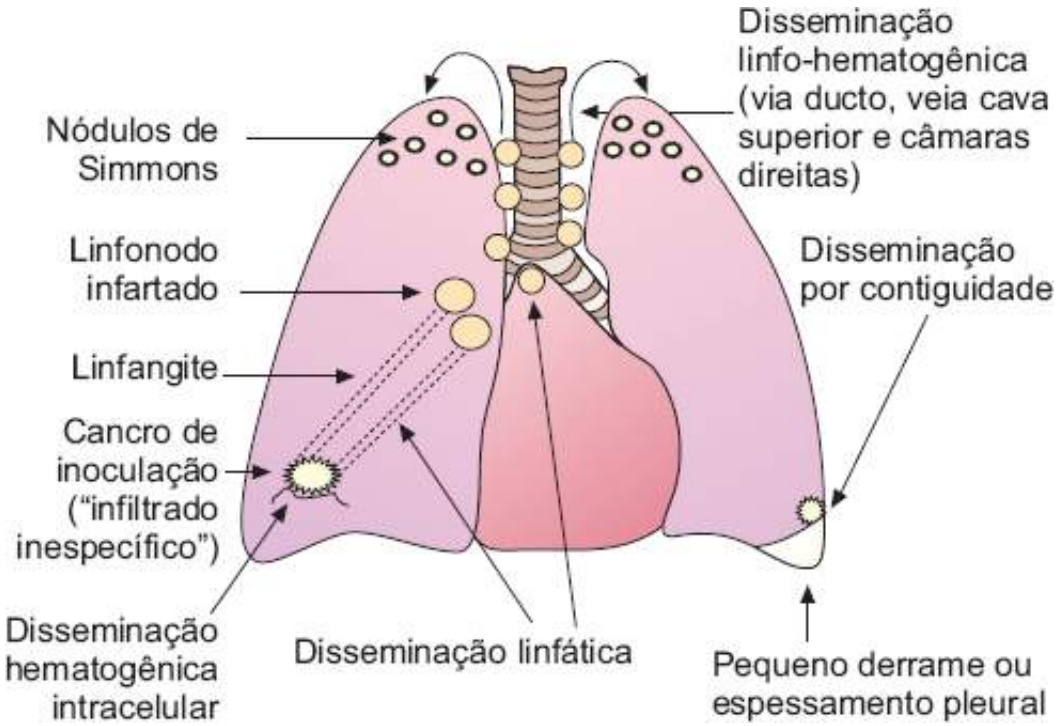

Figura 212.2 Primoinfecção tuberculosa.

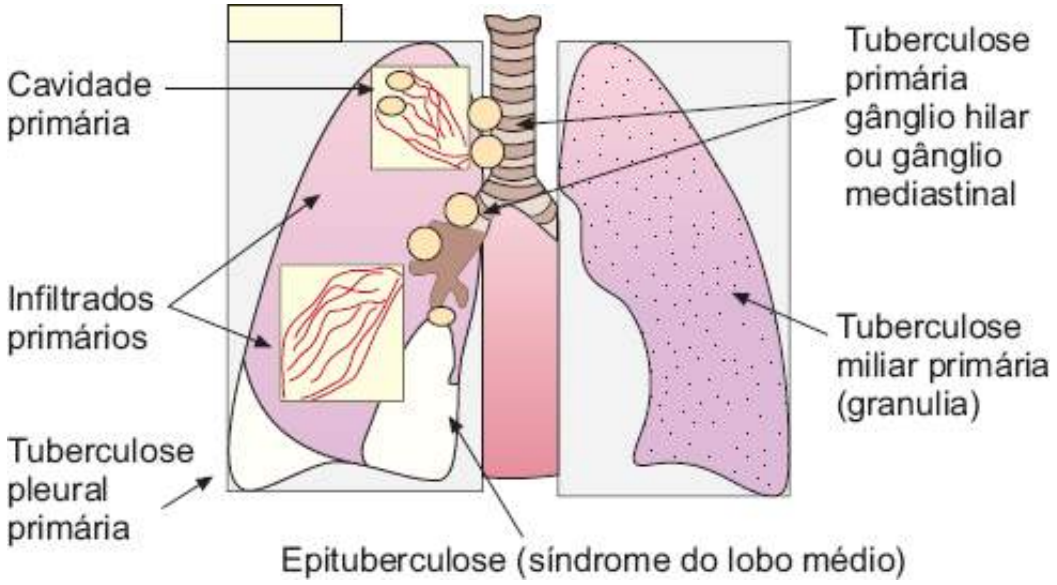

Figura 212.3 Tuberculose primária.

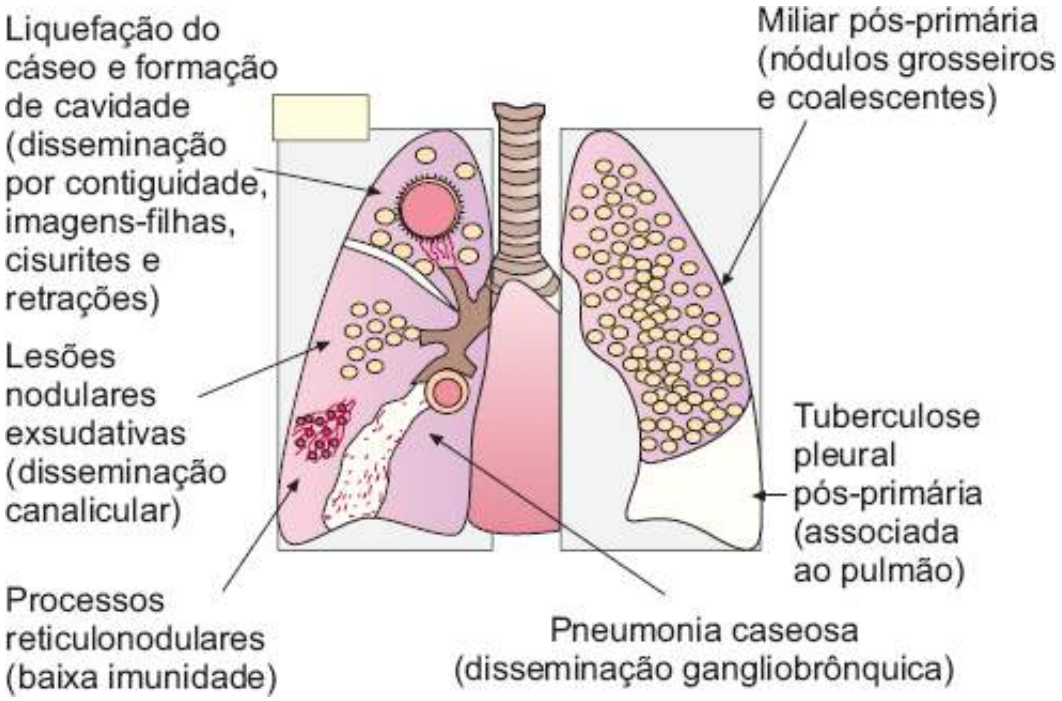

Figura 212.4 Tuberculose pós-primária.

Exame anatomopatológico

O exame anatomopatológico é um recurso empregado para avaliar materiais sólidos. A lesão característica é granuloma com necrose caseosa, existência de infiltrado histiocitário e células multinucleadas de Langhans.[15,46,52]

Marcadores biológicos, exames sorológicos e métodos biológicos

Existem outros métodos auxiliares no diagnóstico de tuberculose que têm sido aplicados em pacientes nos quais a baciloscopia apresenta-se negativa e nas formas extrapulmonares.

Entre os marcadores biológicos, o mais comumente usado e de maior valia tem sido a pesquisa da enzima adenosina deaminase, de alta contribuição como visto na tuberculose pleural. Foi usada no liquor, em líquidos articular, ascítico e pericárdico, porém com rendimento bem inferior ao encontrado no líquido pleural.

Detecção de antígenos bacilares por sorologia apresentam, até o momento, baixas sensibilidade e especificidade, que não justificam sua aplicação na rotina diagnóstica da tuberculose.

Diversas técnicas com base em reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) vêm sendo usadas para identificação rápida da resistência bacilar pela identificação de alterações do gene relacionado com a resistência das substâncias antituberculosas.

O teste Xpert® MTB/RIF detecta simultaneamente o *M. tuberculosis*, e a resistência a rifampicina apresenta como principal benefício a integração e automatização das etapas de preparação de amostras, amplificação e detecção em um único cartucho, diminuindo o risco de contaminação. Não necessita de laboratórios específicos (com biocontenção) para testes de biologia molecular. A OMS recomenda para uso na rotina a fita GenoType, que identifica o complexo Mtb e sua resistência à H e R.

A viabilidade dos bacilos capazes de distinguir infecção de doença tem sido a preocupação com a introdução de métodos fenotípicos baseada na replicação de fagos, sendo o mais usado o ensaio de replicação de fagos em microplaca ou testes genotípicos com identificação do ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) mensageiro.[15,46,52]

Tratamento da tuberculose

Bases do tratamento da tuberculose

A tuberculose é uma doença que existe há milênios e, até os dias atuais, é importante causa de mortalidade e morbidade.

Antes da época de substâncias efetivas para o seu tratamento, aproximadamente 50% dos pacientes com tuberculose pulmonar morriam em 2 anos, 25% recuperavam-se e 25% sobreviviam com doença crônica ativa.

Em 1944, com o aparecimento da estreptomicina e, logo a seguir, do ácido paraminossalicílico (PAS), ou ácido periódico de Schiff, e isoniazida (INH), a história natural da doença sofreu mudança radical, com grande diminuição da mortalidade. Observou-se que a quimioterapia tinha de ser prolongada, com substâncias associadas para evitar recaídas e resistência, podendo até ser usada profilaticamente para evitar o adoecimento.

Os sanatórios mostraram-se desnecessários porque a quimioterapia tornava os pacientes precocemente não infectantes. O repouso excessivo e a colapsoterapia caíram em desuso.

Outras dificuldades começaram a surgir: resistência bacteriológica, dificuldades na manutenção de tratamentos prolongados, efeitos colaterais, interação medicamentosa, falta de motivação e compreensão da doença.

Diante dessas dificuldades que persistem até hoje, é necessário melhorar os conhecimentos sobre as características do bacilo, a ação dos fármacos sobre ele, a farmacocinética e a farmacodinâmica das substâncias antituberculosas e estratégias mais eficazes para melhor adesão, como programas multidisciplinares com melhores educação e motivação.

Inúmeros esquemas já foram usados mostrando boa efetividade; porém, para cada país, um pode ser mais efetivo que outro, dependendo de particularidades do local.[70]

O grande objetivo do tratamento é alcançar a cura e minimizar a transmissão de *Mycobacterium tuberculosis*. Deve-se ainda ressaltar a necessidade de conhecer os problemas socioeconômicos de cada paciente, a eficiência das unidades de saúde e a interação entre medicinas pública e privada.

Atualmente, dispõe-se de inúmeros consensos para tratamento da tuberculose.[71,74]

Pequenas diferenças nesses consensos são devido à prevalência de tuberculose nos diferentes países, perfil de resistência das populações, condições socioeconômicas, viabilidade de ter ou não acesso fácil à cultura e testes de sensibilidade e condições de realizar DOT.

Todos os esquemas propostos são fundamentados em conhecimentos evidenciados por ensaios clínicos.

Para compreensão e eventual necessidade de efetuar mudanças nos esquemas, tornam-se necessários alguns conhecimentos fundamentais.

Características do bacilo

Aeróbios estritos e multiplicação lenta

Os bacilos da tuberculose podem estar em diferentes fases do metabolismo. Para que as substâncias atuem sobre o bacilo, ele precisa estar em multiplicação, a qual é tão mais exuberante quanto maior for a oferta de oxigênio.

Com a liquefação do cáseo, formam-se cavidades ricas em oxigênio, o que facilita a multiplicação e forma grandes populações responsáveis pelos *bacilos resistentes* e pela existência de bacilos no escarro. Uma cavidade de 2,5 cm de diâmetro contém em média 10^6 milhões de bacilos (Figura 212.5). Essa população é destruída principalmente por INH, rifampicina (RMP) e estreptomicina (SM) que têm ação bactericida e pela ação esterilizante da RMP e pirazinamida (PZA).[75,80]

Com pouca oferta de oxigênio, o bacilo se multiplica de forma lenta e intermitente. Isso acontece em lesões fechadas, caseosas, com pH neutro ou ácido, intracelular e extracelular, sendo essa população responsável pelos *bacilos persistentes* que provocam *recaídas* e *recidivas*. Nas populações extracelulares, o número de bacilos é mais reduzido, ao redor de 10^4-10^5 e, nas populações intracelulares, a população é de 10^3-10^5. A substância mais eficaz sobre as populações extracelulares é a RMP seguida por INH e sobre as intracelulares PZA e RMP seguidas por etambutol (EMB). Nessas populações, também atuam etionamida (ETH), ciclosserina e tiacetazona (TSCZ), porém são bacteriostáticas. As características do bacilo importantes para a quimioterapia são: aerobiose estrita, multiplicação lenta e alta proporção de mutantes resistentes.

Muitos bacilos se tornam dormentes e não são alcançados por substâncias nem pelo mecanismo de imunidade celular do indivíduo, sendo denominados *bacilos latentes*. Alguns bacilos podem ser contidos pela imunidade celular com fibrose e cura.[81]

Essas diferentes populações justificam as duas fases dos esquemas adotados (Figuras 212.6 e 212.7):

- Fase de ataque: devem ser usadas substâncias com intensa atividade bactericida, para rápida diminuição do número de bacilos e da transmissão, reduzindo a proporção de mutantes resistentes, além de assegurar a eliminação de germes com resistência primária[81]
- Fase de manutenção ou esterilização: justificada pela necessidade de tratamento prolongado. As substâncias vão atuar sobre os bacilos persistentes com multiplicação lenta e intermitente, evitando recaídas e recidivas.[75,81,82]

Resistência bacilar

O conceito básico é usar uma associação de substâncias que supra uma resistência inicial desconhecida, evite falência bacteriológica durante o tratamento e recidiva após o término do esquema. Os tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* estão explicados a seguir (ver Boxe *Tipos de resistência do Mycobacterium tuberculosis*):

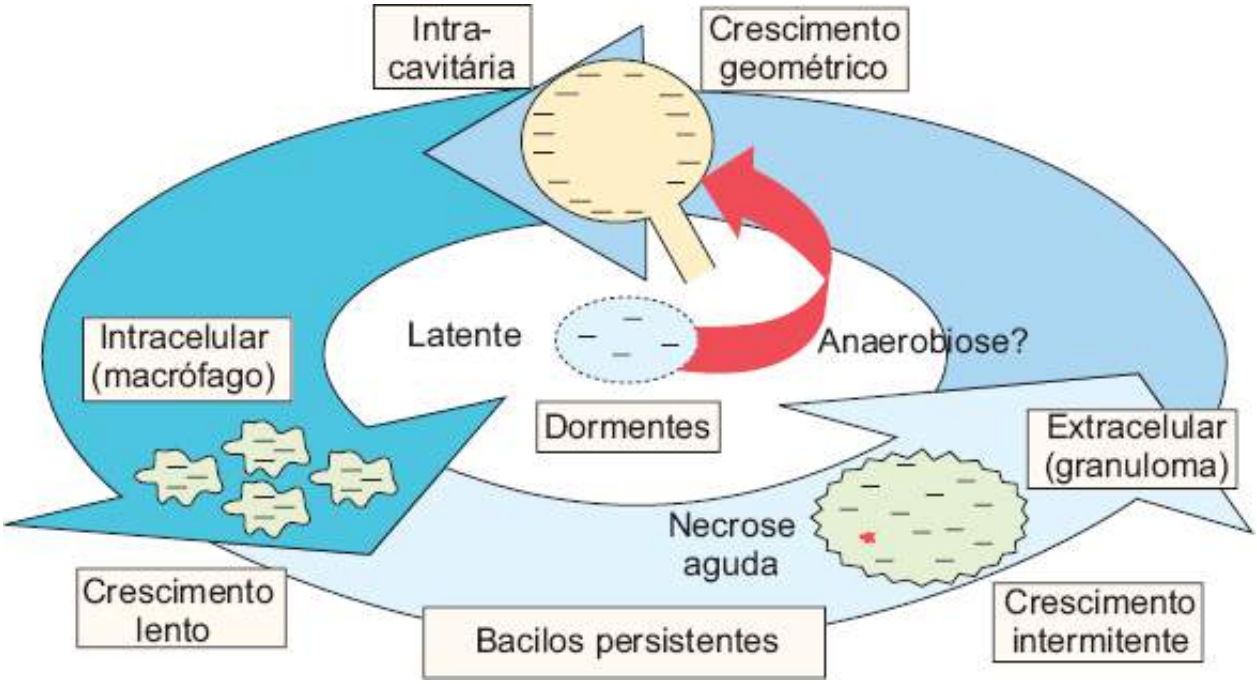

Figura 212.5 Populações bacilares e aerobiose.

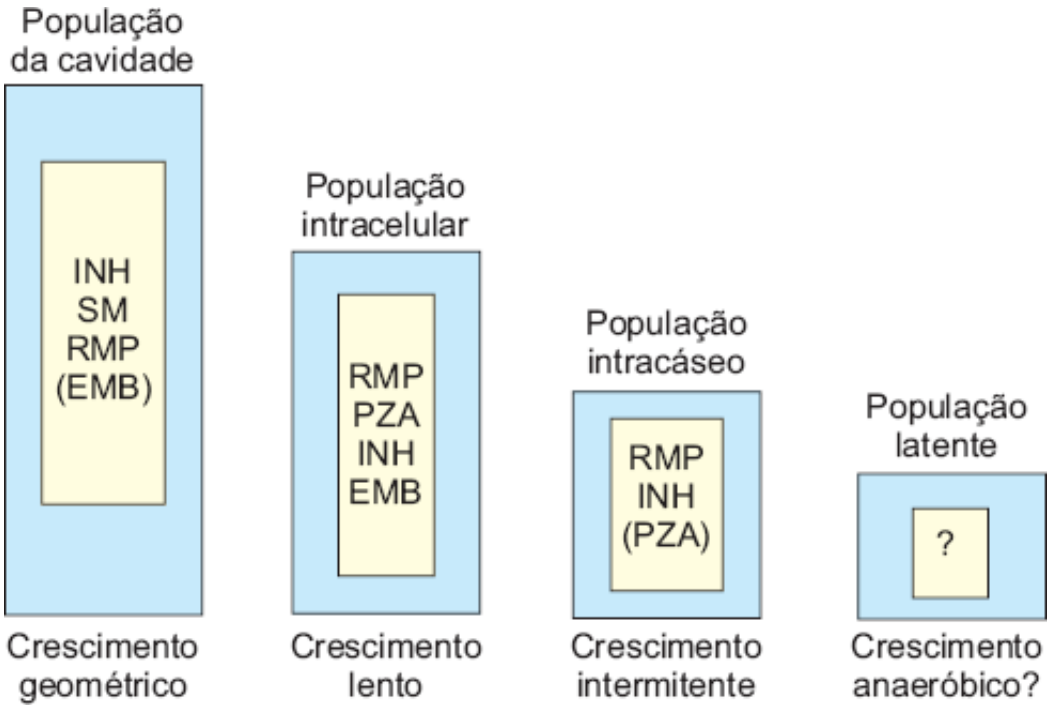

Figura 212.6 Populações bacilares e atividade das substâncias antituberculosas. EMB = etambutol; INH = isoniazida; PZA = pirazinamida; RMP = rifampicina; SM = estreptomicina.

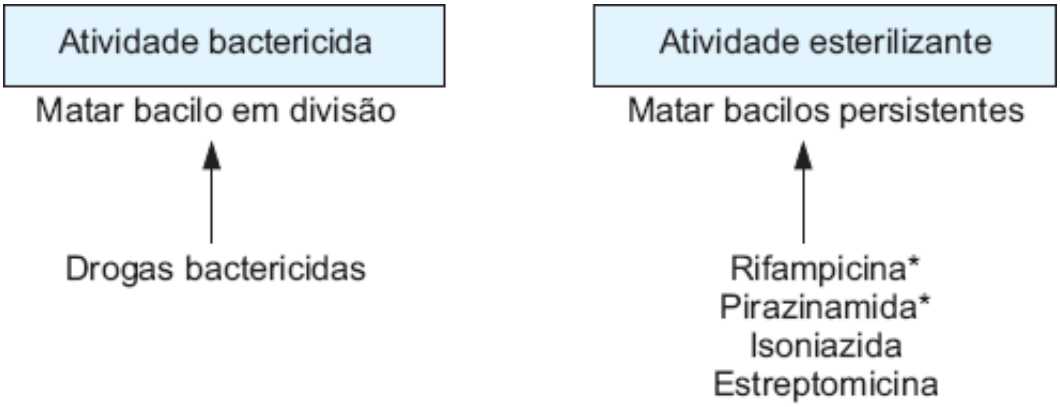

Figura 212.7 Ação das substâncias em terapia de curta duração.[70] *Atividade mais intensa.

- Resistência natural: ocorre por mutação genética. Populações de bacilos nunca expostas a tratamento podem apresentar mutantes resistentes a uma substância na taxa de 10^5-10^8 microrganismos. Quanto maior a população de bacilos, maior será a possibilidade de bacilos com resistência natural
- Resistência adquirida ou pós-primária: decorre de tratamentos irregulares, abandonos, doses ou esquemas inadequados
- Resistência primária: decorre de infecção por um bacilo previamente resistente.

Multirresistência

No Brasil, os estudos mostram uma resistência primária baixa a rifampicina, ao etambutol e à dupla rifampicina associada a isoniazida, sendo maiores para estreptomicina e isoniazida. Para uma substância, a resistência é bem maior que para duas, sendo insignificante para três substâncias. Isso é importante para definição dos esquemas.

Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*

- Resistência natural: mutação genética
- Resistência pós-primária (adquirida): seleção de germes resistentes por quimioterapia de baixa potência, irregularidade ou abandono
- Resistência primária: transmissão de bacilos selecionados por resistência pós-primária para pacientes sem tratamento anterior
- Multirresistência: resistência a mais de uma substância, especialmente rifampicina (RMP) e isoniazida (INH), e, no Brasil, mais uma substância além das usuais.

Quanto mais potentes os fármacos associados, maior a proteção que um exerce sobre o outro, no sentido de prevenir o aparecimento e a transmissão de resistência bacilar. A baixa resistência primária, apresentada pela associação RMP + INH, dois fármacos potentes e a inexpressiva resistência a três fármacos, demonstram bem esse tipo de proteção cruzada.[85,89]

A maior multirresistência às substâncias antituberculosas surge quando se administra incorretamente o tratamento.

Substâncias antituberculosas

É necessário conhecer a farmacodinâmica e a farmacocinética das substâncias, isto é, como elas atuam contra o bacilo, como interagem entre si e com outros fármacos, vias de administração, absorção, metabolização, biodisponibilidade e eliminação. Basicamente, elas agem por meio de dois mecanismos:[90,91]

- Interferência no sistema enzimático da parede celular, às vezes inibindo a síntese (isoniazida, etambutol, etionamida, ácido paraminossalicílico)
- Por bloqueio da síntese proteica, alvos intracelulares. São elas: RMP, SM (rifampicina, estreptomicina), fluoroquinolonas, clofazimina e metronidazol.

Podem ainda ser:

- Bactericidas: H, R, Z, S, A (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina, amicacina)
- Bacteriostáticas: E, ETH, TSCZ, PAS (etambutol, etionamida, terizidona, ácido paraminossalicílico)
- Esterilizantes: R, Z (rifampicina, pirazinamida), fluoroquinolonas.

Com exceção da S (estreptomicina) praticamente todas as substâncias são de metabolização hepática, e variam quanto à excreção. R, H e Z têm maior excreção hepática e menor renal. Esse conhecimento tem maior importância diante de pacientes com doença hepática ou renal e na possibilidade de surgimento de efeitos colaterais.[75,92,95]

Foram observados diversos casos de pacientes que, devido ao uso de corticoide, evoluíram com surgimento da doença tuberculosa, pois essa substância afeta os processos inflamatório e imunológico do indivíduo. Acredita-se, por essa razão, que na evolução natural o bacilo sofra influência do cortisol plasmático, isto é, atinge seu metabolismo máximo quando há maior nível de cortisol (Figura 212.8).

Sabe-se também que as substâncias antituberculosas atuam por pico sérico ou nível sérico constante e a maioria das substâncias usuais têm seu pico sérico entre 2 e 4 h, portanto, a recomendação é que sejam ministradas nas primeiras horas da manhã.[75,83,96,98]

Conforme descrito anteriormente, os principais pontos para um esquema adequado são:

- Esquemas polimicrobianos
- Substâncias bactericidas e esterilizantes
- Substâncias que atuem nas diferentes populações bacilíferas
- Substâncias com diferentes mecanismos de ação
- Administrações únicas diárias
- Uso prolongado do esquema escolhido
- Substâncias que possibilitem esquemas de curta duração.

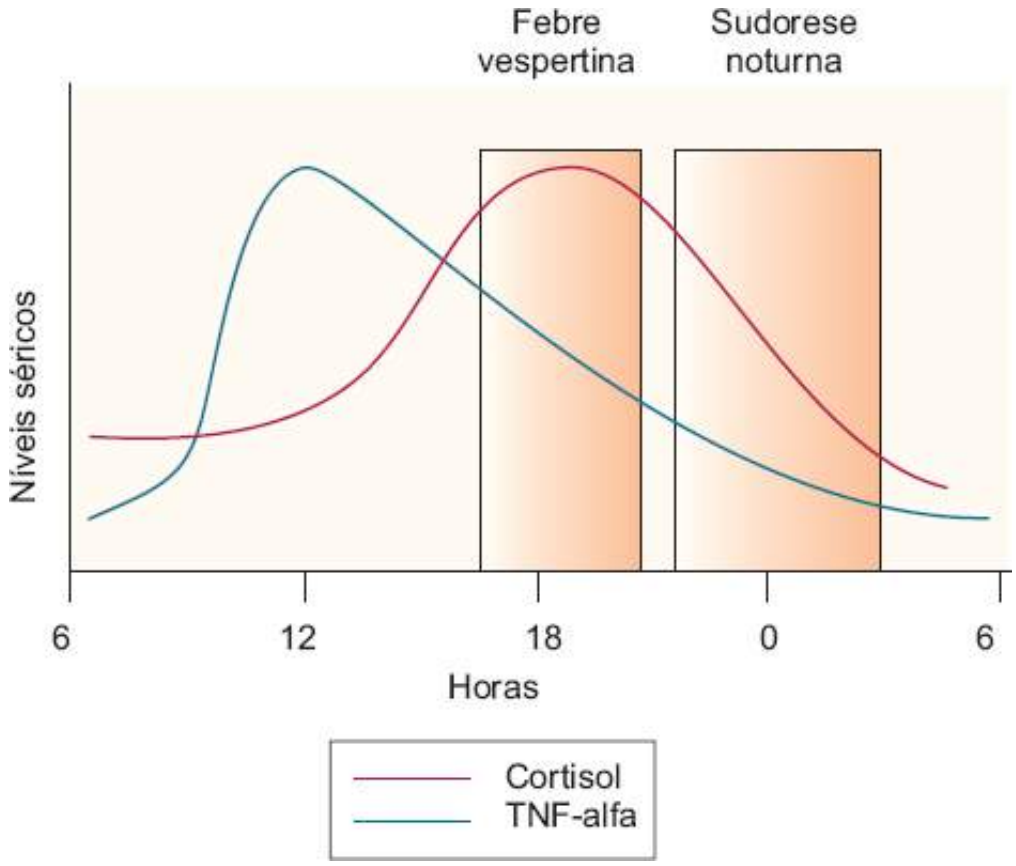

Figura 212.8 Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação das substâncias antituberculosas. TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha* = fator de necrose tumoral alfa.

É importante ressaltar que para o sucesso de qualquer esquema o acolhimento ao paciente é imprescindível.

Os esquemas de tratamento normatizados no Brasil contemplam todos esses itens. Esses esquemas usados no

país podem ser conferidos no Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil.[75]

Ainda seria possível usar os esquemas propostos em regime intermitente autoadministrado ou supervisionado com o mesmo rendimento, porém com prévia avaliação da competência operacional.[78,99] A intermitência só deve ser feita na fase de manutenção do tratamento.

Bases experimentais e ensaios terapêuticos

Por meio de estudos experimentais e ensaios terapêuticos foram esclarecidas situações que conduziram aos esquemas atuais.

É possível que o melhor conhecimento das substâncias de segunda linha e substâncias novas conduzam a alternativas mais eficazes para os casos de multirresistência.

Os resultados dos mais importantes estudos terapêuticos podem ser assim resumidos:[75,77,80,82,99,101]

- O tratamento ambulatorial tem o mesmo rendimento do hospitalar, com menor custo e mais comodidades
- Os esquemas mais eficazes são aqueles que associam isoniazida e rifampicina
- Regimes intermitentes regulares têm rendimento igual aos diários, porém as irregularidades comprometem mais os esquemas intermitentes
- Com DOT, caem o abandono e a irregularidade, com maior efetividade dos esquemas
- RMP é a substância que possibilita esquema de curta duração, ou seja, 6 meses.

Em 1979, a Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS/MS) normatizou pela primeira vez um Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e são feitas revisões periódicas com adequação aos novos conhecimentos técnicos e epidemiológicos.

Em 2009, o PNCT reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos anti-TB, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%), introduz o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico. Deixam de existir os esquemas I, reforçado e esquema III.

A apresentação farmacológica desse esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg, apresentação recomendada pela OMS para adultos e adolescentes na maioria dos países.

Para as crianças (abaixo de 10 anos) permanece a recomendação do esquema com associação de RHZ.

Para todos os casos de retratamento deve ser solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, iniciando-se o tratamento com o esquema básico até o resultado desses exames (Tabelas 212.5 e 212.6 e Figura 212.9).

Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto a histórico terapêutico, adesão aos tratamentos anteriores e comprovação de resistência aos medicamentos. Tais casos receberão o esquema padronizado para multirresistência ou esquemas especiais individualizados, segundo a combinação de resistências apresentadas pelo teste de sensibilidade.[75]

Em todos os esquemas a medicação é de uso diário e deverá ser administrada em uma única tomada.

Para a apresentação meningoencefálica, considerar a adequada penetração dos medicamentos no SNC:

- Medicamentos com boa penetração: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etionamida, protionamida, terizidona e ciclosserina
- Medicamentos com penetração durante a fase inflamatória das meninges:
  - Aminoglicosídeos
- Baixa penetração: etambutol e PAS
- Penetração variável: fluoroquinolonas. As gerações mais novas apresentam melhor penetração
- Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança, utilizar o esquema básico para crianças, prolongando-se para 7 meses a fase de manutenção.

O Brasil tem um excelente programa, porém compete às políticas de saúde viabilizar sua execução, assumir a responsabilidade de aumentar o diagnóstico e a cura, controle de contatos, viabilizar condições mais humanitárias preocupando-se com alimentação, transporte, e otimizar a estratégia DOT.[25]

Tabela 212.5 Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes.

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimidos ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 ou 4 comprimidos de 150/75*	

O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devido à isoniazida) no recém-nascido. As apresentações em comprimidos de rifampicina/isonazida de 170/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser solicitadas tão logo estejam disponíveis.

Tabela 212.6 Esquema para o tratamento da tuberculose meningoencefálica em adultos e adolescentes.

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
7 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/175*	20 a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	7
		36 a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meningoencefálica. Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticoesteroide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1 a 2/mg/kg/dia) por 4 semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por 4 a 8 semanas, com redução gradual da dose nas 4 semanas subsequentes. A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível. As apresentações em comprimidos de rifampicina/isonizada de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

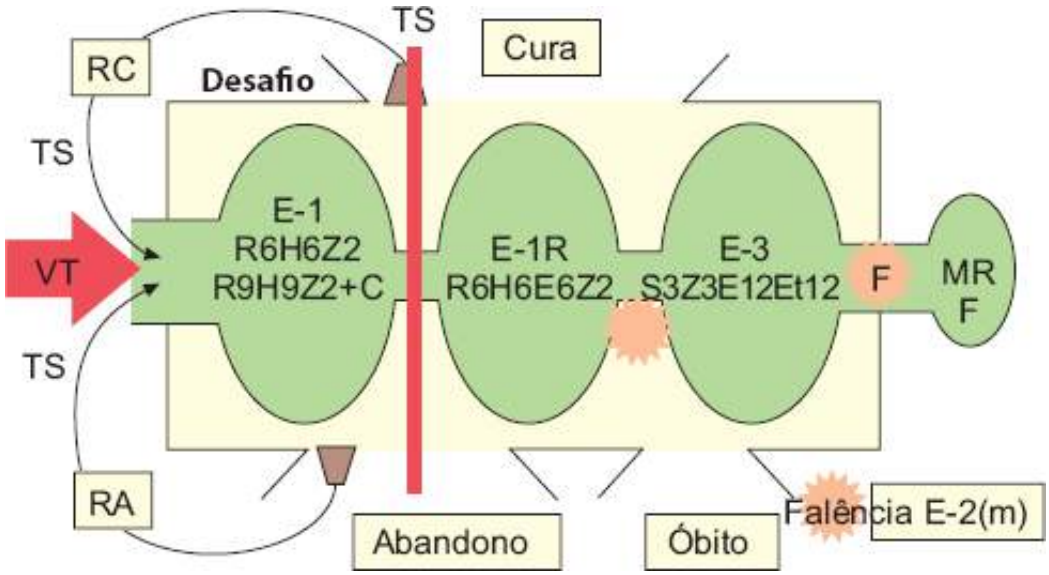

Figura 212.9 O sistema de tratamento da tuberculose no Brasil. VT = virgem de tratamento; TS = teste de sensibilidade; RC = retorno pós-cura; RA = retorno pós-abandono; MR = multirresistente.

Conceitos importantes

Algumas considerações necessárias estão relacionadas a seguir:

- Falência de um esquema é a persistência da positividade do escarro no final de tratamento, ou no início do tratamento, são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação ate o quarto mês ou apresentam negativação inicial seguida de positividade por 2 ou mais meses consecutivos a partir do quarto mês de tratamento
- Aparecimento de poucos bacilos no final do tratamento após ter negativado, principalmente se a evolução clinicorradiológica é satisfatória, não significa falência. Recomenda-se prolongar o esquema por mais 3 meses
- Nunca se adiciona uma simples substância em um regime falido
- Apenas em poucas situações a maioria dos autores concorda com a indicação de corticoide associado a um esquema eficaz para evitar as consequências do intenso processo inflamatório. São elas: tuberculose do SNC, tuberculose pericárdica, tuberculose laríngea, tuberculose ganglionar com quadro de compressão, hipoadrenalismo, reações graves de hipersensibilidade (reação paradoxal) e nas formas disseminadas da doença.[26,38]

Casos individualizados podem exigir avaliação de uma referência.

Tratamento em situações especiais

Vírus da imunodeficiência humana

Indica-se a realização de sorologia para HIV em todos os pacientes com tuberculose.

O tratamento da tuberculose e seu rendimento são essencialmente iguais em pacientes infectados ou não pelo HIV, porém deve-se estar alerta para o potencial de interação medicamentosa principalmente das rifamicinas com algumas substâncias antirretrovirais.[103]

Este tema é periodicamente revisado pelas coordenações de DST/AIDS e da Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde[29] de maneira que hoje é dada prioridade à introdução do tratamento da tuberculose com RMP e a ele adapta-se o esquema antirretroviral.[72] Se possível, pode-se até postergar o início do tratamento com antirretrovirais visando à adesão ao tratamento da tuberculose, exceto em situações de gravidade como meningite tuberculosa e formas disseminadas da doença e sempre atento a possível interação medicamentosa.[71,72]

Estudos clinicofarmacocinéticos evidenciaram a possibilidade do uso de efavirenz (ITRNN) ou ritonavir associado a saquinavir (dois IP) com RMP sem ocasionar importantes alterações nas concentrações desses antirretrovirais. Por sua vez, o uso de IP e ITRNN interage farmacologicamente com o sistema microssomal hepático, podendo elevar o risco de hepatotoxicidade pela RMP.[29]

A rifapentina e a rifabutina têm características próprias com vantagens e desvantagens quando associados aos

antirretrovirais. Atualmente, no Brasil, há possibilidade do uso de rifabutina com vantagens sobre a rifampicina.[75]

Nesse processo de recuperação pode surgir a chamada *reação paradoxal*, assim denominada em razão da ocorrência de exacerbação local ou a distância de sinais e sintomas da tuberculose, no curso de um tratamento com boa evolução sem que isso signifique falência.

Possivelmente, a reação paradoxal está relacionada com emergência, retorno ou incremento da hipersensibilidade, antes ausente ou deprimida, provocada por liberação de proteínas decorrente de lise dos bacilos. As manifestações paradoxais mais frequentes são de SNC e gânglios.

Esse quadro pode surgir em qualquer indivíduo, porém é mais frequente em portadores de HIV.

O tratamento indicado é prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, até controle clínico do quadro.[72,104,105]

Nefropata

A existência de insuficiência renal dificulta o manuseio do tratamento da tuberculose, pois a maioria das substâncias é de total ou parcial eliminação renal.

É necessário conhecer o *clearance* de creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja efetuado o ajuste de doses (Tabela 212.7).

Os medicamentos devem ser administrados após hemodiálise, na maioria dos casos, 3 vezes/semana.

Hepatopata

O tratamento da tuberculose no hepatopata é complicado por diversas razões:

- Primeiro, as substâncias mais importantes do esquema de curta duração INH, RMP e PZA são hepatotóxicas e, quando associadas, esse efeito pode ser potencializado
- Segundo, a hepatite induzida por substâncias pode ser grave
- Terceiro, a hepatite induzida por substâncias sobre um fígado previamente comprometido pode ser muito mais grave. Ching Wu *et al.* relatam que portadores de hepatite B, assintomáticos quando iniciado o tratamento de tuberculose com rifampicina e isoniazida (RI), podem descompensar a doença hepática, inclusive com exacerbação aguda da replicação viral[106]
- Finalmente, alterações bioquímicas em pacientes previamente hepatopatas podem nos confundir na avaliação das flutuações durante o tratamento.

Outra situação a ser evidenciada é a elevação das enzimas hepáticas pela própria tuberculose; nesses casos, é adequado usar os esquemas padronizados.[71]

É importante também referir que um alcoolista nem sempre é um hepatopata, portanto, não está contraindicado o uso dos esquemas padronizados, mas deve-se proibir a ingestão de bebida alcoólica para evitar a interação do álcool com INH.[107]

Ocorrendo hepatite grave, isto é, graves manifestações clínicas e laboratoriais, está contraindicado o uso associado de rifampicina e isoniazida (RI), pois aumenta o risco de hepatite fulminante.[106] Mesmo o uso isolado de RMP deve ser cuidadoso, pois o metabolismo dessa substância pode estar diminuído, elevando seu nível sérico; nos casos em que seu uso seja indispensável, a dose pode ser reduzida em 30 a 40%.

A Tabela 212.8 apresenta as condutas praticadas diante das hepatopatias.

Gravidez e amamentação

O tratamento está indicado quando há suspeita de tuberculose moderada a alta na gestante, pois os danos para o feto podem ser muito graves.[71]

O tratamento indicado durante a gravidez e amamentação é o esquema básico, normatizado pelo Ministério da Saúde.

Está contraindicado na gravidez o uso de estreptomicina, etionamida e amicacina.[108]

Desconhecem-se os efeitos teratogênicos das fluorquinolonas e terizidona; portanto, em situações especiais podem ser usados.

Quanto à amamentação, todas as substâncias antituberculosas são compatíveis (WHO/HTM/TB/2004.329).[109] Em caso de mãe bacilífera, deve ser utilizada máscara.

Criança

É frequente a criança desenvolver tuberculose na infecção inicial por *Mycobacterium tuberculosis* com manifestação radiológica de adenopatia hilar, infiltrado pulmonar em campos médio e inferior e raramente com cavitações.

As lesões primárias geralmente são paucibacilíferas; portanto, nestes casos o esquema básico é realizado com três substâncias – RHZ – com dose corrigida apresentando resultado excelente, desde que o germe seja sensível às substâncias (Tabela 212.9).

Tabela 212.7 Ajuste das doses dos medicamentos em nefropatas.

Medicamento	Método	*Clearance* de creatina		
		> 50 a 90	10 a 50	< 10
Rifampicina	Nenhum	100%	100%	100%
Izoniazida	Dosagem	100%	75 a 100%	50%
Pirazinamida	Tempo	24 h	24 h	48 a 72 h
Etambutol	Dosagem	100%	50 a 100%	25 a 50%
Estreptomicina	Tempo	25 h	24 a 72 h	72 a 96 h

Tabela 212.8 Conduta frente às heptopatias.

Com doença hepática prévia: • **Hepatite viral aguda** • **Hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênica** • **Hepatopatia alcoólica: esteatose hepática, hepatite alcoólica**	Sem cirrose	TGO/TGP > 3 × LSN	2 SER/7 RE 2 SHE/10 HE 3 SEO/9EO
		TGO/TGP > 3 × LSN	Esquema básico
	Com cirrose	3 SEO/9EO	
Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)	TGO/TGP 5 × LSN (ou 3 × LSN com sintomas)	Reintrodução RE → H → Z	Reintrodução do esquema básico ou substituto
	Icterícia		
	Persistência de TGO/TGP 5 × LSN por 4 semanas ou casos graves de TB		3 SEO/9 EO

LSN = limite superior da normalidade; TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutamicopitúvica.

Tabela 212.9 Esquema básico para o tratamento da tuberculose em crianças (< 10 anos).

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do paciente			
		Até 20 kg (mg/kg/dia)	> 21 a 35 kg (mg/dia)	> 36 a 45 kg (mg/dia)	> 45 kg (mg/dia)

2 RHZ Fase de ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
4 RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

É difícil recuperar o bacilo na criança e, quando isso é necessário, deve-se pesquisar em suco gástrico de maneira adequada, no lavado broncoalveolar ou por biopsia de qualquer tecido.

A forma disseminada é potencialmente tão grave que o tratamento deve ser iniciado logo que exista a suspeita. Etambutol é uma substância que pode ser usada na criança, porém com muita cautela, pois pode provocar alteração visual que seria muito difícil de ser percebida, acarretando danos irreversíveis.[71]

Possível resistência à substância pode ser suspeitada, orientando-se pelo foco ou pelo conhecimento de resistência na comunidade.

Tuberculose e tabagismo

Nesses casos, o controle do tabaco deve ser integrado ao controle da TB para que se alcancem as metas epidemiológicas globais a longo prazo para o controle da doença, pois a inalação da fumaça do tabaco, de forma passiva ou ativa, é um fator de risco para a TB (WHO, 2007).[78]

Tuberculose pulmonar com cultura negativa

Diante da possibilidade de tuberculose, três amostras de escarro com pesquisa direta e cultura devem ser realizadas e, se negativas, outros recursos diagnósticos podem ser utilizados, como broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biopsia. Mesmo diante da não confirmação, pode-se realizar o diagnóstico com base em dados clínicos, PT, radiológicos e epidemiológicos, fazer um diagnóstico presuntivo e iniciar o tratamento.[71,110]

Tuberculose extrapulmonar

Tuberculose pode envolver qualquer órgão ou tecido do corpo e o tratamento medicamentoso é o mesmo, diferindo apenas em casos de tuberculose do SNC e em situações em que deve ser acrescentado corticoide.

A cirurgia só está indicada para eventuais correções de sequelas após término do esquema medicamentoso.[71,72]

Tuberculose multidrogarresistente e monorresistência, polirresistência

De acordo com o padrão de resistência do bacilo da tuberculose identificado pelo teste de sensibilidade, classificam-se as resistências em:

- Monorresistência: resistência a um fármaco anti-TB
- Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto a associação rifampicina e isoniazida
- Multirresistência: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida – MDR
- Resistência extensiva (XDR – do inglês, *extensively drug resistant*): resistência a rifampicina e isoniazida acrescida a resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

A incidência crescente de tuberculose multirresistente tem sido verificada em todo o mundo.

Apesar de, no cenário mundial, o Brasil se encontrar em situação confortável com relação às suas taxas de resistência e multirresistência, esforços devem ser constantemente implementados com o objetivo de prevenir a emergência e a propagação dessas cepas no país.

A maioria dos casos de multirresistência no mundo é adquirida por tratamentos irregulares e abandono. A associação com uso de substâncias ilícitas e alcoolismo muitas vezes está presente.[75]

No Brasil, 96% dos casos de resistência notificados são adquiridos dessa maneira, sendo que mais da metade tem um histórico de três ou mais tratamentos prévios para TB, com lesões cavitárias bilaterais em 65% dos casos, e coinfecção pelo HIV em 7%.[76]

Devem ser adotadas estratégias diferenciadas, uma vez que os pacientes colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, que poderão causar uma doença praticamente incurável, até que novos medicamentos sejam disponibilizados.

Monorresistência e polirresistência

Tratamentos com esquema básico em pacientes infectados por bacilos que apresentem mono ou polirresistência têm sido associados ao aumento do risco de recidiva, falência e ampliação do padrão de resistência, incluindo o desenvolvimento de multirresistência.

Quando houver indicação de mudança de esquema pode-se recorrer às unidades de referência para submeter o caso a avaliação de profissionais mais experientes neste manejo.[75]

Bacteriologicamente, uma população de *M. tuberculosis* é considerada resistente se 1% ou mais microrganismos da amostra forem resistentes a determinada concentração de uma substância.[81]

Novas substâncias

Após a introdução da rifampicina, há 30 anos, nada mais foi introduzido, porém o conhecimento do genoma do bacilo poderá levar a alvos para novas substâncias.

Atualmente, novas quinolonas são estudadas, derivados rifamicinos, oxazolidinonas (linezolida, PNU-100480), nitroimidazólicos (nitroimidazopiram PA-824, metronidazol), 2-piridona, rimino-fenazinas e diarilquinolonas.[113]

Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar

Do final do século 19 ao início do século 20 o tratamento da tuberculose era uma combinação de banhos de sol, dieta e exercícios leves. Em meados de 1930, medidas cirúrgicas foram introduzidas, como toracoplastia com retirada de costelas e pneumotórax artificial, com a intenção de promover a obliteração das cavidades. Essas medidas foram mantidas até que, em 1950, as primeiras substâncias surgiram, esquemas progressivamente mais eficazes foram introduzidos e as indicações cirúrgicas ficaram reservadas apenas a sequelas de tuberculose.

Devido ao aparecimento de bacilos multirresistentes, possivelmente facilitado por programas mal supervisionados, tornou-se necessário recorrer ao tratamento cirúrgico como terapia coadjuvante ao esquema medicamentoso; é importante que a doença seja localizada e unilateral, o que restringe sua indicação a 20% dos casos.

A cirurgia pode estar indicada ainda a dois grupos: os que completaram o tratamento para TB-MR com sucesso, porém com grande probabilidade de recaída, e para aqueles que não conseguiram negativar o escarro e, então, a cirurgia seria um complemento ao esquema de substâncias.[114,115] Entretanto, a taxa de complicação é elevada principalmente com fístulas brônquicas e empiema (Figuras 212.10 e 212.11).

Estratégia de terapia diretamente observada

Estratégia DOT (*directly observed therapy*), terapia diretamente observada, tornou-se imperiosa diante de situação mundial da tuberculose.

A tuberculose é uma doença social, pois dissemina-se pelo ar, sem o seu consentimento e conhecimento.

Sabe-se o quanto existe de não adesão aos tratamentos propostos. Portanto, é dever da saúde pública e privada atuar de forma responsável e definitiva, objetivando a cura, encurtando o período de transmissão e evitando resistência.

Figura 212.10 Tuberculose multirresistente: apresentação radiológica. Paciente com lesão bilateral, persistência de cultura positiva sem indicação cirúrgica.

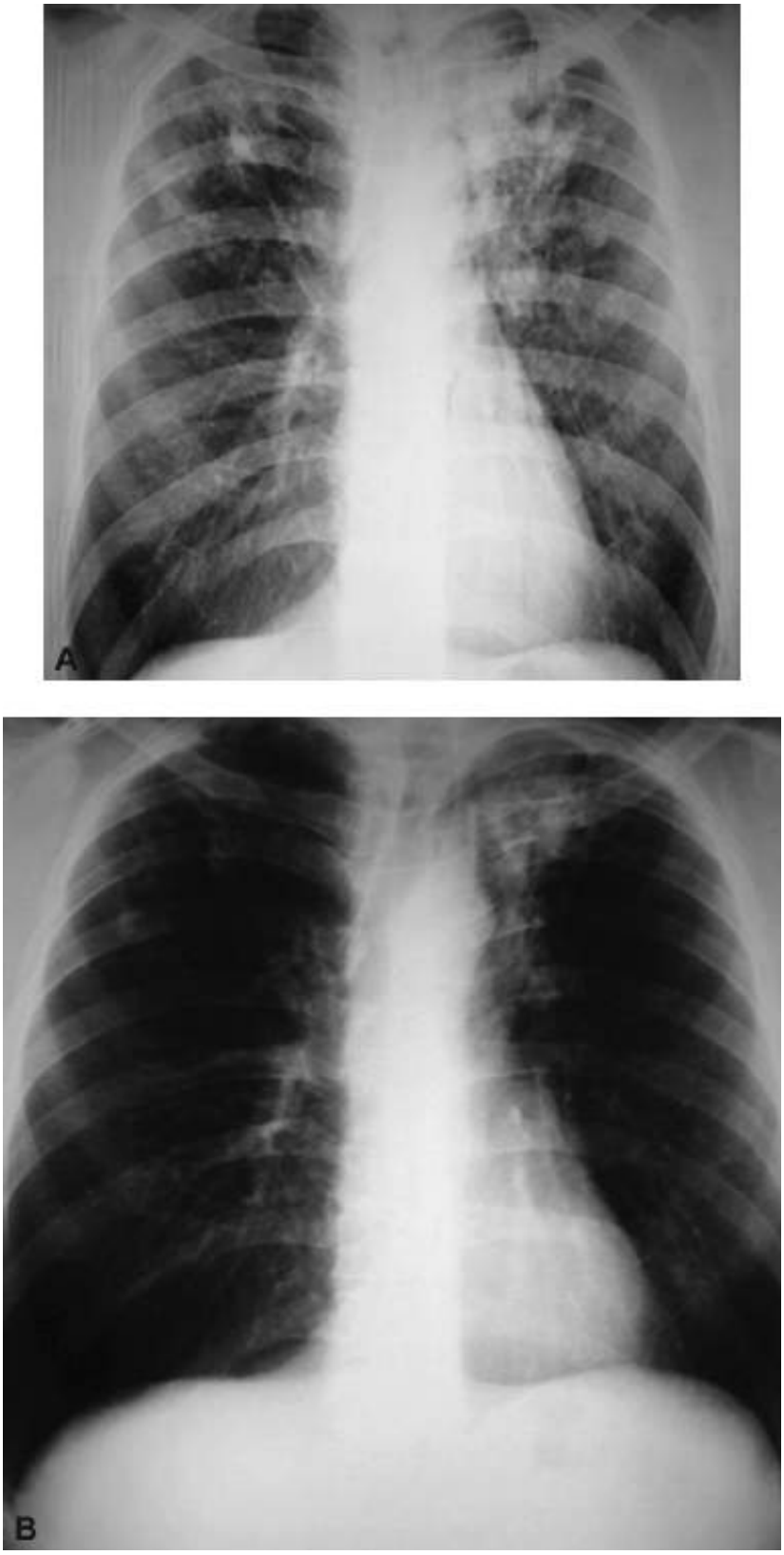

Figura 212.11 Paciente inicialmente com lesão bilateral que após tratamento persistiu com cultura positiva e lesão unilateral. Realizada lobectomia LSE (lobo superior esquerdo) evoluindo para cura.

A estratégia DOT é composta por cinco elementos essenciais:[116]

- Compromisso político
- Detecção de casos com maior qualidade de diagnóstico laboratorial
- Observar a ingestão do medicamento e intensificar medidas para melhorar a adesão
- Garantir o suprimento da medicação
- Método eficaz de supervisão e avaliação dos programas.

Isso pode ser alcançado com mais eficiência com o uso de DOT, isto é, o tratamento oferecido ao paciente, com ingestão da medicação, observado por um terceiro indivíduo.[117]

Atualmente, no Brasil, reconhece-se a necessidade do uso de DOT, porém não há possibilidade de esta terapia ser viabilizada para todos, sendo obrigatoriamente aplicada aos pacientes em tratamento de TBMR.

Efeitos adversos e interação medicamentosa

Efeitos adversos provocados pelas substâncias antituberculosas são de frequência variável. As reações graves com o uso do esquema básico, que indiquem a mudança de substâncias, são raras, acontecendo entre 0,4 e 2,4%.

As reações leves a moderadas com o uso de esquema básico ocorrem entre 5 e 26% e raramente indicam necessidade de troca de substâncias. Nos pacientes portadores do vírus HIV, a incidência é ainda maior em razão de interação com outras medicações em uso.

Qualquer mudança de substância no esquema básico acarretará o uso de esquemas menos eficazes, mais prolongados, mais tóxicos e de custo mais elevado, podendo provocar maior dificuldade para manter a adesão, dificultando, portanto, a cura e facilitando o surgimento de resistência bacteriana.

Os efeitos colaterais mais frequentes são: gastrintestinais (44%), manifestações cutâneas (21%), hepáticas (17%) e articulares (4,5%).

A maioria dos efeitos colaterais é controlada com acerto de dose-peso, controle das doenças associadas, ajuste de dose-idade, associação de sintomáticos, mudança provisória do horário das administrações e suspensão temporária das substâncias.

Deve-se ter atenção a grupos com maior probabilidade de apresentar efeitos adversos, como idosos, desnutridos, infectados pelo HIV, diabéticos, insuficiência renal, baixo peso e em uso de outras medicações devido a interação medicamentosa.

Se houver necessidade de substituir uma das substâncias, isso pode ser feito de acordo com a Tabela 212.10.[72]

Gastrintestinais

As queixas mais comuns são náuseas, vômitos, diminuição do apetite e dor abdominal.

A maioria das substâncias utilizadas pode provocar intolerância gastrintestinal.

O mais importante nessa situação é o diagnóstico diferencial com hepatotoxicidade, portanto é necessário solicitar as enzimas hepáticas, diagnosticar ou não hepatite medicamentosa ou agravamento de uma doença hepática preexistente.

Descartada a hepatite, a primeira medida é a mudança de horário na administração das substâncias, isto é, ingerir junto com alimento ou logo após o desjejum. Pode-se também associar substâncias protetoras gástricas. O hidróxido de alumínio interfere na absorção da isoniazida e, portanto, não deve ser usado continuamente.[71,118] Progressivamente, as medicações devem retornar ao seu horário habitual.

Se não houver melhora, as substâncias devem ser suspensas e reintroduzidas, uma por vez. Identificando-se a substância provocadora, esta deve ser substituída. Raramente necessitamos fazer uso dos esquemas habituais por via retal ou enteral.

Hepáticos

Existem duas situações, uma anteriormente referida, sobre quando se deve determinar o tratamento para um paciente previamente hepatopata. Outra quando, após o início do tratamento, surge hepatotoxicidade.

Nessa segunda situação, primeiramente deve-se evitar que isso aconteça, com observação rigorosa da relação peso-droga e da existência de comorbidade, além de proibir ingestão de bebida alcoólica.

No caso de hepatite grave, não se deve reintroduzir pirazinamida, podendo ser substituída por etambutol. Na hepatite grave, está contraindicada a reintrodução de isoniazida e rifampicina associadas.

Um esquema possível é estreptomicina, quinolona, etambutol, com reintrodução cuidadosa da isoniazida ou rifampicina.

Tabela 212.10 Esquema de substituição de fármacos.

Substituição da PZA	Fase 1: INH + RMP + EMB 2 primeiros meses

	Fase 2: INH + RMP 4 meses Total: 6 meses Se intolerância à PZA após o 40o dia pode-se suspendê-la sem substituição
Substituição de RMP*	Fase 1: SM + EMB + INH + PZA 2 primeiros meses Fase 2: EMB + INH 4 meses Fase 3: INH 6 meses Total: 12 meses
Substituição de INH	Fase 1: SM + EMB + RMP + PZA 2 primeiros meses Fase 2: RMP + EMB 4 meses Total: 6 meses

*Esquema sem RMP deve ser prolongado por 12 meses. EMB = etambutol; INH = isoniazida; PZA = pirazinamida; RMP = rifampicina; SM = estreptomicina.

Dermatológicos

Os efeitos adversos dermatológicos mais frequentes são: prurido, acne e *rash*. Várias substâncias podem ser responsáveis.

Geralmente não há necessidade de alterar o esquema de tratamento, bastando associar uma medicação sintomática, como um anti-histamínico.

Quando o *rash* vem associado a petéquias, com ou sem plaquetopenia, a substância provocadora deve ser identificada e substituída. Na existência de plaquetopenia, a rifampicina não deve mais ser introduzida.

Se houver um *rash* eritematoso disseminado, com febre, com ou sem envolvimento de mucosa, todas as substâncias devem ser imediatamente suspensas e, com a melhora, uma a uma deve ser reintroduzida, com intervalo de 2 a 3 dias e, se necessário, substituir a substância provocadora.

Articulares

O aparecimento de artralgia geralmente é provocado por pirazinamida e raramente por isoniazida e ciclosserina.

Se necessário, associar anti-inflamatório não esteroide. Se não houver resolução, substituir por etambutol.

O etambutol pode provocar neurite óptica, exigindo suspensão imediata da substância e sem sua reintrodução.

A estreptomicina pode comprometer o VIII par craniano de forma reversível, exigindo suspensão da substância; mas em caso de formigamento circum-oral não há necessidade de suspensão.[118]

Hematológicos

São raros. Podem ocorrer agranulocitose, pancitopenia, mielodisplasia, anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica trombótica. Na maioria das vezes, exigem a substituição da substância provocadora.

Endocrinológicos

Podem surgir alterações do metabolismo glicídico, doença de Cushing e ginecomastia. Importante é a interação medicamentosa de rifampicina com hipoglicemiantes orais, havendo na maioria das vezes necessidade de substituir por insulina.

Outras alterações, como amenorreia, diminuição da libido e impotência, são alterações reversíveis, geralmente sem necessidade de suspensão da substância.

Respiratórios

A rifampicina pode provocar síndrome *influenza-símile* e broncospasmo que geralmente podem ser resolvidos

com medicação sintomática.

Imunológicos

A isoniazida pode desencadear uma síndrome lúpus-símile e derrame pleural, ambos exigindo a substituição da substância.

A rifampicina também pode levar a alterações imunológicas, principalmente quando usada de modo intermitente.[91,118]

Renais

A perda de função renal, provocada pela substância antituberculosa, tem a indicação formal de substituição. Aminoglicosídios, estreptomicina e amicacina podem provocar lesões renais irreversíveis. A rifampicina pode provocar nefrite tubulointersticial e proteinúria, que devem ser monitoradas para não evoluir com alteração da função renal. A pirazinamida pode provocar rabdomiólise com insuficiência renal. O etambutol raramente provoca lesão renal.

Neurológicos

A neurite periférica é a mais frequente reação adversa neurológica e responde por 20% de todos os quadros neurológicos, geralmente provocada por isoniazida.

Ocorre com maior frequência em grávidas, alcoólatras, diabéticos, desnutridos e portadores de HIV.

Diante da queixa, associa-se piridoxina (vitamina B6) na dose de 40 a 60 mg/dia por via oral e, em portadores de HIV, a dose pode chegar a 100 mg/dia.

Outras alterações neurológicas podem surgir com frequência bem menor, como torpor, confusão mental, delírios, sudorese excessiva, astenia, catatonia, ansiedade, convulsões, psicose, taquicardia e outros, havendo ou não necessidade de substituição da substância. É importante estar alerta à interação de isoniazida com hidantoinatos, carbamazepina.[71,118]

A tuberculose pode ser prevenida. As ações básicas de prevenção são:[50,66]

- Vacinação BCG
- Busca ativa de casos
- Quimioprofilaxia
- Medidas de biossegurança.

Vacinação com bacilo de Calmette-Guérin

O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) utilizado na vacinação é uma variante do bacilo tuberculoso bovino, resultado de mutação genética após mais de duzentos repiques em culturas em meio de batata glicerinada com bile de boi, realizadas por esses dois pesquisadores. Nesse processo, obteve-se uma cepa avirulenta, que mantinha as propriedades de estimulação imunológica, capaz de proteção contra a tuberculose.[15,52,121]

A vacinação BCG vem provocando, desde o seu aparecimento, no início da década de 1920, várias discussões e controvérsias. Um dos primeiros problemas surgiu em 1930, com o desastre de Lubeck, na Alemanha. Nessa cidade, a vacina aplicada em 251 crianças, por via oral, apresentou um terço de óbitos, no primeiro ano, pela tuberculose, enquanto outras desenvolveram formas crônicas da doença. Essa ocorrência suscitou dúvidas sobre a virulência do BCG, quase determinando sua inutilidade como prevenção da tuberculose. Somente após exaustivas investigações descobriu-se que, na elaboração da vacina empregada, bacilos vacinais foram misturados, por negligência, com germes virulentos colocados em uma mesma estufa no laboratório de origem da vacina. Desde então, normas internacionais proíbem os laboratórios que preparam as vacinas de se ocuparem com outras micobactérias.

Nos anos de 1950 e 1960, diversos estudos controlados e prospectivos foram realizados, com variação da eficácia indo desde a elevada proteção (entre 75 e 80%), à baixa proteção (entre 14 e 31%) ou nenhuma proteção. Essas diferenças não foram relacionadas com a desnutrição ou diversidades genotípicas e fenotípicas dos grupos estudados, mas com as diferenças de potência da cepa vacinal, técnicas de administração, prevalência de infecção

por micobactérias atípicas, que produzem resistência cruzada e, principalmente, metodologia de avaliação dos estudos.[15,121,123]

Na tentativa de avaliar o real papel do BCG, realizou-se um estudo controlado, no final da década de 1960, em Chingleput, no sul da Índia. O primeiro relatório, após 2 anos com resultados nulos, foi decepcionante. Quinze anos depois, entretanto, os resultados foram surpreendentes. A proteção vacinal, com o passar dos anos, passou para uma média de 17%, sendo mais elevada, de 45%, após um período de 5 anos, caindo para 16%, após 10 anos. Não se obteve proteção para indivíduos com mais de quinze anos, porém a vacina concedia proteção de 24% para a hanseníase. Revisões realizadas desse estudo mostraram que *M. tuberculosis* naquela região tem características peculiares, com baixa virulência, longa quiescência e reativação endógena tardia; por essas razões, houve uma tendência a classificá-lo como variedade sul-indiana do complexo *M. tuberculosis*. Outros fatores revistos, que interferiram nos achados, foram: avaliação precoce de adoecimento em uma região de adoecimento tardio, presença de micobactérias atípicas na região e metodologia de não avaliar a proteção para formas meningoencefálicas e hematogênicas.

A concepção, com base em estudos antigos e diversos controles atuais, tanto retrospectivos como de casos-controle, indica proteção vacinal variável, com resultados entre 40 e 100%.

Além de sua eficácia, dentre todas as vacinas, a BCG é a que provoca menos efeitos adversos. Os mais frequentes são reações locais e regionais, em torno de 0,4/1.000 nos lactentes e 0,025/1.000 nos mais velhos; entre estes, ulcerações persistentes, linfadenites supuradas e queloides inespecíficos. As reações sistêmicas de disseminações miliares e osteomielite são muito raras. A ocorrência de linfadenites axilar ou paraclavicular é considerada uma evolução natural da vacina BCG e pode ocorrer em até 10% dos vacinados; mantêm-se por aproximadamente 4 semanas e desaparecem espontaneamente sem necessidade de intervenção, a não ser que atinjam mais de uma cadeia ganglionar, quando escrofulizada, associada a sintomas gerais ou prolongada por mais tempo que o previsto.[11,12,15,23,126]

Não há contraindicações para a vacina BCG; a exceção são as crianças imunodeprimidas por doença ou tratamento. São contraindicações relativas que podem retardar a sua aplicação até que a situação seja superada: prematuridade e recém-nascidos com peso inferior a 2 kg; afecções dermatológicas extensas ou no local de sua aplicação e enfermidade grave que exija hospitalização.[15,52,121]

No Brasil, a estratégia utilizada até 1994 era vacinar com BCG-intradérmico prioritariamente crianças com menos de 4 anos de idade, sendo obrigatória a vacinação dos menores de 1 ano. Em 1993, atingiu-se a cobertura de 98,5% em menores de 1 ano, o que correspondeu a 3.821.331 crianças vacinadas nessa faixa etária.

Em 1995, as recomendações foram ampliadas, sendo recomendado seu uso em recém-nascidos, sempre que possível nas maternidades, desde que tenham peso igual ou superior a 2 kg e sem intercorrências clínicas; recém-nascidos e crianças soropositivas para o HIV, ou filhos de mães portadoras do vírus HIV, desde que não apresentem sintomas da síndrome a serem vacinados nessas condições, devem ser acompanhados pela vigilância epidemiológica nas unidades de referência para AIDS e por profissionais de saúde não reatores à prova tuberculínica, que atendem habitualmente tuberculosos e doentes de AIDS. Essa última condição foi contestada nas Diretrizes Nacionais de Tuberculose em 2004.[15,66,121]

A vacinação com BCG deve ser administrada sem prova tuberculínica prévia, na dose de 0,1 mℓ, por via intradérmica, no braço direito, na altura da inserção do músculo deltoide, em caso de primovacinação, e 1 a 2 cm acima, na revacinação.[15,121]

Embora seja controversa a eficácia da vacinação BCG, é amplamente aceito que essa vacina proteja contra as formas graves na infância, principalmente a meningoencefálica e miliares. A comparação das incidências de meningoencefalite tuberculosa, em crianças com menos de 5 anos, em São Paulo e no restante do Brasil, que apresentam taxas similares, e as altas taxas no estado do Rio Grande do Sul são evidências do impacto da vacinação BCG. O Rio Grande do Sul, mesmo tendo situação epidemiológica da tuberculose semelhante à de São Paulo, diferenciava-se, até 1989, por não vacinar os recém-nascidos, mas apenas as crianças ao entrarem na escola. A partir desse ano, quando adotou as recomendações nacionais, a incidência de meningoencefalite tuberculosa apresentou acentuada queda no estado.[15,66,121,127]

Até meados dos anos 1990, a OMS recomendava para países de alta prevalência de infecção e adoecimento, especialmente se em baixas faixas etárias, uma revacinação entre 12 e 14 anos. Posição adotada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Mato Grosso do Sul, em 1995, com base em observações da resposta

tuberculínica em conscritos no Rio de Janeiro, e na proteção de casos de hanseníase, que recomendou a revacinação com BCG-ID entre seis e catorze anos. Essa postura não recebeu a aprovação unânime das coordenações estaduais, destacando-se entre elas a do Rio Grande do Sul e a de São Paulo.

Os estudos internacionais sobre a revacinação são controversos, uns adotam e reconhecem resultados, como os casos da Rússia, Portugal e Hungria, enquanto outros não demonstram eficácia ou eficiência, como Chile, Japão, Malawi e Finlândia. No Brasil, um estudo cooperativo promovido pelo Ministério da Saúde, realizado em Salvador e Manaus, acabou por revelar que a revacinação não apresentava qualquer acréscimo de proteção observada com a vacina inicial. Esse estudo, ainda incompleto, mostrou que a proteção do BCG-ID, diferentemente do que se pensava, oferece proteção não de dez a doze anos, mas em torno de vinte anos. Não se chegou ainda à conclusão se a revacinação previne casos de hanseníase. As primeiras observações produzidas por esse estudo influenciaram a recomendação para descontinuar a revacinação nas Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose em 2004, posição ainda não assumida oficialmente pelo Ministério da Saúde.[15,52,66,121,128]

Busca ativa de doentes

A busca ativa de doentes como ação preventiva na tuberculose tem por referência a transmissão em cadeia, de um indivíduo bacilífero (foco) para seus contatos mais próximos (contatos), e o conhecimento de que a introdução de um tratamento eficaz reduz o período de transmissibilidade logo nas primeiras semanas de uso. Desse modo, quanto mais precoce for a descoberta do foco infeccioso e iniciado o tratamento, mais se reduz a transmissão da doença.[17,50]

Essa busca ativa deve ser realizada nos grupos de maior probabilidade de adoecimento. Então, tem-se:

- Busca na comunidade: procurar os sintomáticos respiratórios, identificados como aqueles que apresentam tosse e expectoração por três ou mais semanas. Essa procura deve abranger as pessoas que frequentam os serviços de saúde, os clientes visitados pelos agentes de saúde e a comunidade em campanhas organizadas periodicamente
- Busca de demanda: orientar os profissionais de saúde para questionar sobre os sintomas respiratórios dos clientes consultados e atendidos, e investigar criteriosamente pacientes com tuberculose pulmonar para saber de seu contato com doentes, ou pessoas com tosse persistente, entre seus familiares, a fim de identificar se esses já foram diagnosticados, notificados, estão em tratamento etc.
- Busca entre contatos: realizar isso de modo ativo, convocando as pessoas que convivem no domicílio de focos pulmonares, especialmente, mas não exclusivamente, os bacilíferos (baciloscopia de escarro positiva). Também devem ser consideradas pessoas que mantenham contato íntimo com os pacientes, mesmo que não vivam no mesmo domicílio. Outra maneira de busca deve ser a procura do foco a partir do doente, quando diagnosticado como portador de tuberculose primária, portanto, de foco recente, principalmente crianças
- Busca nos grupos de riscos: considerar os portadores de doença ou condição imunossupressora; pacientes internados em hospitais, em sanatórios psiquiátricos, casas de repouso, abrigos, prisões e presídios; profissionais de saúde e outros. Nesse caso, podem ser criados grupos especiais de profissionais responsáveis por essa busca.

Nesses grupos deve ser investigada a baciloscopia direta entre os sintomáticos respiratórios e, sempre que possível, realizar testes tuberculínicos e radiografia de tórax. O teste tuberculínico aplicado nesses casos constitui importante método auxiliar no rastreamento dos infectados e doentes, principalmente nos que não apresentam cicatriz vacinal e em imunodeprimidos. Quando existente a cicatriz, pode ser valorizado o tamanho da sua enduração, pois ela tende a diminuir com o passar dos anos após a vacinação.[15,52]

Quimioprofilaxia

Comprovada por estudos experimentais e clínicos clássicos, na Itália e nos EUA, no final dos anos 1950, a quimioprofilaxia com INH era indicada para infectados com alto risco de adoecimento. Sua proteção varia de acordo com a faixa etária e grupos estudados, de 60 a 80%, por um período de 2 a 5 anos.[15,52,129,130]

A indicação para o uso de isoniazida para tratamento de infecção latente de tuberculose (ILTB) depende de três fatores: a idade, a probabilidade de ILTB e o risco de adoecimento.

A escolha da INH se deve ao fato de em 3 h alcançar concentração sérica com níveis superiores a cinquenta vezes o necessário para matar os bacilos. Além disso, há o alto poder bactericida e esterilizante, a baixa toxicidade e

o baixo custo.

A quimioprofilaxia com INH é recomendada no país por um período de 6 meses, em infectados pelo bacilo (quimioprofilaxia secundária), ou não (quimioprofilaxia primária), na dose de 10 mg por quilo de peso por dia, até o máximo de 300 mg.

São fundamentais para a indicação da quimioprofilaxia e realização de teste tuberculínico e a radiologia torácica. Em casos selecionados por contágio recente, no caso de crianças não vacinadas, ou achados de sequelas radiológicas com teste negativo, este deve ser repetido para afastar falso-negativos pelo efeito *booster*. Recém-nascidos de mães tuberculosas devem realizar quimioprofilaxia primária por 3 meses para prevenir a infecção latente; se PT negativa, vacinar, se positiva, prolongar a quimioprofilaxia até completar 6 meses. A PT em recém-nascidos, filhos de mães tuberculosas ou infectadas, nas primeiras 4 semanas de vida, costuma apresentar resultados falso-positivos porque linfócitos maternos alcançam o feto por via umbilical.[15,52,129,31]

As normas de 1995 ampliaram os grupos de eleição para uso de quimioprofilaxia, limitado "por motivos operacionais", em normas anteriores, a crianças com menos de 5 anos, não vacinadas, comunicantes de bacilíferos, reatores fortes no teste tuberculínico, assintomáticas e com radiografias de tórax normais. Admite-se quimioprofilaxia em adultos, contemplando os casos de infectados pelo HIV, outros imunodeprimidos e comunicantes intradomiciliares de bacilíferos, sob criteriosa decisão médica. Essa amplitude maior para a indicação da quimioprofilaxia secundária ou tratamento da infecção latente (ILTB) respondeu parcialmente ao desejo de diversos grupos, que propunham maior flexibilidade da quimioprofilaxia, tanto para crianças vacinadas como para adultos, particularmente para comunicantes intradomiciliares. O questionamento da quimioprofilaxia ampla, para seus opositores, estaria na baixa adesão ao tratamento profilático por 6 meses e ao tipo de seleção daqueles a serem protegidos, com eventual inclusão de indivíduos já doentes, com riscos de desenvolvimento de INH-resistência.[15,52]

O uso de outros esquemas profiláticos, associando duas substâncias (RMP + INH ou RMP + PZA), com redução do tempo de tratamento de seis para 3 ou 2 meses, vem sendo experimentado em outros países, principalmente em infectados pelo HIV, mas ainda sem resultados definitivos para justificar sua aplicação.[15,52,129,131]

As indicações normativas para a aplicação da quimioprofilaxia podem ser encontradas nas normas técnicas publicadas pelo Ministério da Saúde.[159]

Medidas de biossegurança

Desde os anos 1930 e até a atualidade, são encontrados relatos na literatura internacional sobre a infecção intra-hospitalar da tuberculose e o risco ocupacional para as equipes de saúde.[132,135] No país, essa questão foi relegada a um segundo plano. A estratégia adotada pelo PNCT, no final dos anos 1970, de descentralizar o controle da tuberculose, valorizando a descoberta de casos e o tratamento ambulatorial, redundou em uma redução gradativa dos leitos sanatoriais e de internações, respectivamente, em cerca de 78 a 79%. Apesar de não haver dados oficiais, a internação do paciente tuberculoso em hospitais gerais tem sido evitada e, quando internado um caso de tuberculose, principalmente bacilífero, o paciente é, quase sempre, transferido para um hospital de referência, geralmente um antigo sanatório transformado em hospital geral ou especializado em pneumologia. Nos hospitais que internam pacientes infectados pelo HIV, entretanto, verifica-se que cerca de 20 a 40% apresentam tuberculose ativa, frequentemente de apresentação atípica.[15,52,136,137]

Somente após a emergência da coinfecção tuberculose/HIV/AIDS e relatos da eclosão dos surtos institucionais de tuberculose, inclusive multirresistente, em países do primeiro mundo, é que também surgiu a necessidade de se valorizar e estudar o problema da transmissão nosocomial e nos serviços ambulatoriais de saúde no país.[138]

No final dos anos 1970, dois trabalhos no Hospital do Servidor Público Estadual, em São Paulo, um hospital geral com internação de pacientes tuberculosos, abordaram o problema. O primeiro propunha medidas de controle da doença entre os funcionários. O segundo mostrava uma prevalência de tuberculose-infecção entre os funcionários do hospital de quase 70% de reatores tuberculínicos (56% reatores fortes e 14 fracos), bem acima da média nacional (estimada em torno de 35% de reatores). A incidência de tuberculose-doença encontrada foi quatro vezes maior que a referida para a população geral do estado, com cerca de 40% dos casos, ocorrendo nos primeiros 2 anos após a admissão e maior adoecimento entre aqueles diretamente envolvidos no atendimento de pacientes.[139,140]

Em 1981, uma avaliação da prevalência de infecção tuberculosa em detentos de uma penitenciária na cidade de

São Paulo apontou 82,1% de reatores tuberculínicos (72,5% fortes), sendo 72,7% (60,6% fortes) em detentos primários e 93% (86,1% fortes) em reincidentes. A repetição do teste após 180 dias entre detentos não reatores mostrou uma taxa de conversão tuberculínica de 77,1% (considerando como conversão os aumentos de endurações superiores a 5 mm no reteste).

Em 1984, ao estudar o resultado da implantação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose em uma instituição psiquiátrica, em São Paulo, entre os profissionais de saúde, encontraram-se 87% de reatores na prova tuberculínica, sendo 74% reatores fortes.

Em 1989, inquérito realizado no Hospital Universitário da Universidade de Londrina, Paraná, evidenciou incidência de tuberculose-doença de 113,1/100.000 habitantes por ano, uma taxa 3,6 vezes mais elevada que a observada no município.

Outra pesquisa, divulgada em 1992, em um ambulatório de referência para doenças pulmonares e tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, demonstrou uma alta prevalência de infecção tuberculosa especialmente entre os funcionários não vacinados com BCG, 84,6% positivos (78,8% reatores fortes) e os de maior tempo de trabalho na instituição, todos reatores após 5 anos. Mesmo entre os vacinados, o achado de 70% de reatores fortes sugeriu a possibilidade de reinfecção exógena pós-vacinal.

No período de 1988 a 1990, em quatro hospitais do Rio de Janeiro, observou-se que a tuberculose ocorreu 11 a 14 vezes com mais frequência que na população geral. As taxas foram mais elevadas entre profissionais oriundos de um hospital, com centro de referência para AIDS e de outro, referência para retratamento de tuberculose. A doença ocorreu em auxiliares de enfermagem (27%), auxiliares de serviços diversos (18,7%) e em enfermeiras (12%). No hospital de referência para tuberculose, houve o caso de um profissional com bacilo resistente a duas substâncias (RMP e INH), refletindo, provavelmente, o aumento nas internações de pacientes portadores de tuberculose multirresistente.[141,145]

Ainda que esses estudos possam sugerir, de certa forma, risco elevado de infecção e adoecimento, por tuberculose, entre os profissionais dessas instituições, ainda não foram estabelecidas normas programáticas específicas e detalhadas, por parte do Ministério da Saúde, visando à proteção desses profissionais.

Pressionado pela extensão da pandemia de AIDS e sua interação com a tuberculose, o Ministério da Saúde reconhece a necessidade de regulamentar a questão.

Uma oficina para elaboração de normas para redução do risco de transmissão intra-hospitalar de micobactérias reuniu no Rio de Janeiro, em 1989, especialistas de diversas áreas. Essa oficina reconheceu que a maior prevalência de tuberculose em pacientes internados sugeria riscos maiores para as equipes de saúde e que a doença, nesses profissionais, poderia ser caracterizada como doença ocupacional quando inquéritos tuberculínicos fossem realizados sistematicamente e a viragem fosse documentada, o que não aconteceu no Brasil. De prático, porém, não se chegou a se estabelecer algo, como normas e outras medidas concretas.

Em 1993, o Ministério da Saúde publicou um Manual de Coinfecção Tuberculose/HIV/AIDS com as linhas e diretrizes para diagnóstico, quimioprofilaxia e tratamento de casos de tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV, mas não mencionou condutas a serem adotadas em relação aos profissionais de saúde que atendem pacientes tuberculosos infectados pelo HIV.

Somente na última revisão, em 1995, do Manual de Normas para o Controle da Tuberculose aparece uma pequena referência de vacinação BCG para os trabalhadores da saúde não reatores ao teste tuberculínico, que atendem, habitualmente, pacientes de tuberculose e AIDS, porém eles não foram incluídos nos grupos especiais com indicação de quimioprofilaxia.

Atualmente, com a interação entre tuberculose e AIDS, um grande desafio se estabelece, representado pela prevenção da tuberculose em hospitais, abrigos, penitenciárias, particularmente em função da transmissão de bacilos com resistência múltipla aos antimicrobianos. Ainda que a contagiosidade da tuberculose seja considerada inferior à de outras doenças infecciosas transmitidas por via aerógena, como é o caso da meningite meningocócica, o risco ocupacional em países de elevada prevalência de tuberculose não é desprezível.

Nos anos iniciais do século 21, normas mais bem elaboradas aparecem em documentos ministeriais, manuais estaduais e hospitalares e nas Diretrizes Brasileiras para Tuberculose de 2004.[15,56,150]

Embora sejam necessários estudos prospectivos e longitudinais mais amplos e definitivos sobre o risco ocupacional da tuberculose no país, parece evidente que a doença se torne muito mais contagiosa em determinados ambientes, quando se concentram fontes de infecção (pulmonares bacilíferos). Justifica-se, portanto, o

estabelecimento de medidas de vigilância e defesa especiais no controle da tuberculose entre os profissionais de saúde, com particular rigor em serviços de referência que atendem pacientes portadores de tuberculose multirresistente e do vírus HIV.[15,52]

Nos países desenvolvidos, os procedimentos adotados por American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Joint Tuberculosis Committee British Thoracic Society (JTS/BTS) são meticulosos e preconizam uma tecnologia avançada, com alto custo, de difícil operacionalização para os padrões nacionais.[151,153]

Medidas especiais de biossegurança e vigilância no controle da tuberculose entre os profissionais de saúde, entretanto, podem ser imediatamente estabelecidas, sendo mais simples para as unidades de atenção primária no atendimento a tuberculose e AIDS, reservando maior rigor para os serviços referenciais.

Essas medidas podem ser assim enumeradas e discriminadas:

- Medidas administrativas:
  - Estabelecer normas específicas junto a Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, em diversos níveis, para: mapear as áreas risco, estabelecer protocolos de investigação e isolamento dos pacientes, treinamento dos profissionais de saúde, avaliação constante do programa de controle
  - Rapidez na identificação dos sintomáticos respiratórios
  - Diagnóstico precoce para agilizar os resultados de exames, especialmente a baciloscopia de escarro
  - Otimização do fluxo de pacientes na instituição, diminuindo o tempo de espera ambulatorial e da internação hospitalar, atentando, nesse caso, para isolamento e compartilhamento de quarto
  - Educação dos pacientes
- Medidas de controle ambiental:
  - Estudar a ventilação ambiental e definir o posicionamento dos pacientes em salas de espera e dos profissionais e pacientes nos consultórios e outros ambientes
  - Estabelecer, se necessário, mecanismos de pressão negativa nos ambientes que usam ventiladores e/ou exaustores
  - Medidas especiais, como alocação de filtros de ar e lâmpadas ultravioleta, devem ser reservadas, pelo seu alto custo, para locais de alto risco
- Medidas de proteção respiratória para o profissional de saúde:
  - Uso de máscaras protetoras para partículas infectantes (tipo N95)
  - Uso de máscaras cirúrgicas para os pacientes, para evitar dispersão de partículas contagiantes no ambiente
  - Quanto à proteção dos profissionais de saúde, tem sido recomendada a realização de teste tuberculínico na admissão ao serviço, havendo quem proponha a repetição da prova após 3 semanas para afastar falso-negativos pelo *booster*. O controle clinicorradiológico deve ser realizado para os reatores tuberculínicos em período semestral ou anual, dependendo de maior ou menor risco, com cuidadosa investigação para os sintomáticos respiratórios e com alterações radiológicas.[15,54,521]

Quanto às medidas de proteção para os negativos, divergem as propostas, tendo quem indique a vacinação com BCG tal como proposto nas normas ministeriais, como quem sugira realização anual do teste, instituindo quimioprofilaxia, se ocorrer conversão do teste e as radiografias forem normais. Essa questão tem apresentado controvérsias também na literatura internacional. Desde o início dos anos 1980, autores ingleses e americanos concordam na indicação da quimioprofilaxia para os profissionais recém-conversores tuberculínicos. A proteção obtida com a vacinação pelo BCG varia de 0 a 80% e, em razão disso, o seu uso, até o momento, não obteve consenso. Autores ingleses e canadenses a recomendam para os não reatores expostos ao risco de infecção, enquanto americanos não preconizam a vacinação desses indivíduos em nenhuma circunstância, pois, nas reavaliações anuais, pode impedir a detecção de viragem tuberculínica e o uso posterior de quimioprofilaxia. Recentemente, nos EUA, a ATS propôs estudos que avaliem o uso de BCG em pessoas continuamente expostas a tuberculosos portadores de cepas resistentes a rifampicina e isoniazida.[52,154,156]

Por fim, é preciso definir de maneira clara o risco ocupacional da tuberculose. Essa condição é assegurada pela Constituição de 1988, regulada pela Lei nº 6.514 de 1977 e pela Portaria nº 3.124 de 1978, da Secretaria de Segurança e Medicina do Trabalho do Ministério do Trabalho. Essa condição justifica benefícios, como acréscimos salariais por insalubridade, para os profissionais de saúde que lidam direta ou indiretamente com pacientes

portadores da doença e outros direitos trabalhistas. Mesmo para aqueles com história de contágio anterior ou tuberculino-positivos, a ocorrência da tuberculose pode ser relacionada com a reinfecção exógena em ambiente de maior risco de contágio.[144,157,158]

Capítulo 213

Pneumonias Fúngicas

Cecília Bittencourt Severo, Gisela Unis e Luiz Carlos Severo

Introdução

Os fungos são onipresentes na natureza e, com a atividade humana, os propágulos fúngicos ficam dispersos no ar, proporcionando contato de grande número de espécies fúngicas com o sistema respiratório. Por isso, não é surpreendente que manifestações iniciais das infecções fúngicas sejam frequentemente relacionadas com os pulmões. Contudo, fungos raramente ocasionam doença em indivíduos imunologicamente normais, exceto patógenos primários dimórficos térmicos, endêmicos, como *Blastomyces dermatitidis* (blastomicose), *Cryptococcus gattii* (criptococose *gattii*), *Coccidioides* (coccidioidomicose), *Histoplasma capsulatum* (histoplasmose) e *Paracoccidioides* (paracoccidioidomicose). Esses fungos têm maior probabilidade de disseminação em pacientes imunocomprometidos. Por outro lado, os fungos oportunistas necessitam de condições especiais para causarem doença. As mais comuns são condições imunossupressoras, como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), doenças hematológicas malignas, transplantes, uso de medicação imunossupressora. Os oportunistas envolvidos com mais frequência em doença pulmonar são *Aspergillus*, *C. neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* e zigomicetos.

Micoses endêmicas

Micoses endêmicas são características porquê: (1) são adquiridas por inalação de fungos patógenos dimórficos térmicos; (2) consequentemente a lesão primária é pulmonar e tem tendência à regressão espontânea; (3) as lesões extrapulmonares resultam da disseminação hematogênica do fungo; (4) nos tecidos, o agente etiológico se apresenta como esférula ou elementos leveduriformes uni ou multibrotantes. Raramente, os agentes de micoses endêmicas são implantados na pele; quando isso ocorre, determinam lesão granulomatosa local, com ou sem linfangite regional, que regride espontaneamente, em geral como micose ocupacional em profissionais da área de saúde.

História natural

Os fungos dimórficos térmicos e o *C. gattii* existem como sapróbios na natureza e têm uma distribuição geográfica própria que define a área endêmica da infecção. A história natural das micoses endêmicas inicia-se quando os propágulos são inalados. A interação das defesas do hospedeiro e vários fatores do fungo determinam a evolução da infecção. Em geral, os fungos são contidos pelos macrófagos alveolares modulados pelos linfócitos T, produzindo uma resposta inflamatória granulomatosa, combinada aguda (piogênica) ou crônica (mononuclear/macrofágica). O período de incubação está caracterizado para a histoplasmose, coccidioidomicose e criptococose *gattii*, como 3 a 17 dias,[1] 1 a 4 semanas[2] e 2 a 11 meses,[3] respectivamente.

Na criptococose *gattii* a maior parte dos pacientes (77%) apresenta sintomas quando ocorre infecção primária.[4] Entretanto, mais de 95% dos casos de histoplasmose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose são autolimitados com sintomas mínimos. Na maioria destes casos, a única evidência de infecção é a resposta imunológica do hospedeiro, que pode ser evidenciada por provas intradérmicas (hipersensibilidade tardia) ou por provas sorológicas (imunidade humoral). As provas intradérmicas positivas indicam indiretamente que o indivíduo foi infectado e é usada com finalidade epidemiológica; as provas sorológicas têm valor diagnóstico presuntivo e prestam-se para avaliação prognóstica. A pequena porcentagem de casos que avançam para doença disseminada é frequentemente associada a fatores de risco predisponentes, em particular defeitos subjacentes na imunidade celular.[5–8]

Cinco micoses sistêmicas são as mais frequentes: blastomicose, coccidioidomicose, criptococose *gattii*, histoplasmose e paracoccidioidomicose.

Manifestações clínicas das micoses endêmicas

As micoses endêmicas podem se apresentar sob quatro formas clínicas: (1) pulmonar primária sintomática ou assintomática; (2) pulmonar aguda; (3) pulmonar crônica e (4) disseminada uni ou multifocal.

A forma pulmonar primária em geral transcorre sem sintomas e raramente pode ser sintomática. A forma pulmonar aguda resulta da inalação de grande quantidade de propágulos fúngicos em paciente imunocompetente. A sintomatologia varia de estado gripal até grave infecção respiratória, com sintomas inespecíficos. Pequeno ou grande número de casos pode surgir simultaneamente, originário de uma mesma fonte de infecção – microepidemia. Na coccidioidomicose, esta é a apresentação mais comum.[5] Da mesma maneira, o *C. gattii* manifestou-se por grupos de casos em Vancouver, Canadá.[4]

A forma pulmonar crônica manifesta-se com sintomas de pneumonia crônica, tosse produtiva, emagrecimento, febre e sudorese noturna. É a manifestação clínica dominante na blastomicose.[7,9]

A forma disseminada ocorre em pacientes imunodeprimidos (uso de substâncias imunossupressoras, transplantados e, em especial, na AIDS) e em crianças com menos de 1 ano de idade. É a forma de histoplasmose mais diagnosticada e a micose mais comum desde o advento da AIDS, especialmente em pacientes sem terapia antirretroviral (HAART).[9]

Blastomicose

- Agente: *Blastomyces dermatitidis*
- Área endêmica: América do Norte e África
- Ecologia: matéria orgânica em decomposição (vales dos rios)
- Forma parasitária: elemento globoso (8 a 15 mm) com brotamento unipolar de base larga
- Tropismo tecidual: pulmão, pele, tecido subcutâneo, ossos e articulações, próstata e sistema nervoso central (SNC).

A infecção inicial resulta da inalação dos conídios. Infecção assintomática ocorre em pelo menos 50% dos pacientes infectados. A doença sintomática se desenvolve após um período de incubação de 30 a 45 dias e mimetiza *influenza* ou pneumonia bacteriana. Os principais sintomas são febre alta, calafrios e tosse produtiva. A maioria dos pacientes apresenta pneumonia crônica com manifestações indistinguíveis da tuberculose, outras infecções fúngicas ou câncer. Radiologicamente, a blastomicose pulmonar crônica frequentemente apresenta consolidação parenquimatosa focal ou difusa.[10] Em geral acomete lobos superiores. Nódulos pulmonares com ou sem cavitação e lesões em massa são comuns. Doença extrapulmonar acomete 25 a 40% dos pacientes, os locais mais comuns são pele, osso e trato geniturinário.[7] As lesões de pele têm aparência variada, nódulos subcutâneos, abscessos, pápulas e úlceras com bordas elevadas, únicas ou múltiplas. As lesões ósseas são mais frequentes nos corpos vertebrais e arcos costais. Envolvimento do trato geniturinário ocorre em 10 a 30% dos casos, frequentemente como epididimite ou prostatite. O acometimento do SNC é raro, exceto em pacientes imunocomprometidos, nos quais aparece como massa ou meningite. Em menos de 10% dos casos, nos pacientes imunocomprometidos por AIDS, doenças malignas e transplantados, a blastomicose pulmonar pode apresentar manifestações graves, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e insuficiência respiratória.[7]

Coccidioidomicose

- Agentes: *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*
- Área endêmica: continente americano
- Ecologia: solo árido e semiárido
- Forma parasitária: *Coccidioides* apresenta-se nos tecidos como esférula peculiar (10 a 60 mm)
- Tropismo tecidual: pulmão, pele, linfonodos, ossos e articulações e SNC.

A apresentação clínica mais comum é a de uma pneumonia aguda ou subaguda autolimitada que se torna evidente 1 a 3 semanas após a infecção com ocorrência de febre, *rash*, dor de garganta, mal-estar e cefaleia. Em 5 a 10% determina sequela pulmonar residual, em geral nódulos ou cavidades periféricas de paredes finas. Quando a resposta local à infecção não é efetiva, pode haver disseminação hemática a muitos órgãos, principalmente pele, ossos, articulações e meninges. As lesões cutâneas mais comuns são placas verrucosas e nódulos, únicas ou múltiplas com predileção pela face. Envolvimento ósseo é mais comum em corpos vertebrais. O padrão radiológico da espondilite coccidioide consiste em múltiplas lesões erosivas nos corpos vertebrais com envolvimento de tecido mole paravertebral. O joelho é a articulação mais comumente envolvida na artrite com edema e dor crônica. A meningite se manifesta logo após infecção primária e cursa com cefaleia, confusão, rigidez de nuca, náuseas e vômitos. Eosinofilia no liquor é achado sugestivo. Sexo masculino, crianças com menos de 1 ano e idosos, gravidez, uso de substâncias imunossupressoras e AIDS são fatores de risco para disseminação. Entretanto, após a terapia antirretroviral, a infecção é menos sintomática e a doença é mais leve.[11] Foram relatadas microepidemias em regiões semiáridas do Nordeste brasileiro relacionada com a caça de tatu (*Dasypus novemcinctus*) com isolamento do solo.[2]

Criptococose gattii

- Agente: *C. gattii* (sorotipos B e C). Genótipos: VGI, VGIIa e VGIIb. O VGIIa foi descrito como o genótipo mais associado a doença clínica
- Área endêmica: região tropical e subtropical, e, mais recentemente, registrado surto de doença humana e animal em zona temperada, em Vancouver, Canadá[4]
- Ecologia: eucalipto, madeira em decomposição
- Forma parasitária: levedura encapsulada 4 a 6 mm de diâmetro
- Tropismo tecidual: SNC, pulmão.

C. gattii apresenta maior propensão a causar doença no imunocompetente, por esse motivo é considerado patógeno primário, em contraste com o *C. neoformans*, patógeno oportunista.[12] As manifestações clínicas mais características são lesões focais no pulmão e SNC, como nódulos, massas. Pneumonia é achado comum. A inibição da função dos neutrófilos promove o aumento da sobrevida do *C. gattii* extracelular, provocando multiplicação focal, causando criptococomas.[13] No Norte do país a criptococose por *C. gattii* é problema de saúde pública em crianças imunocompetentes. A doença do SNC cursa com hidrocefalia, nódulos e massas que têm como principal sequela a cegueira (Figura 213.1). Por outro lado, no Sul do país, a doença cursa principalmente no adulto, mimetizando câncer pulmonar com metástase cerebral (Figura 213.2).[14]

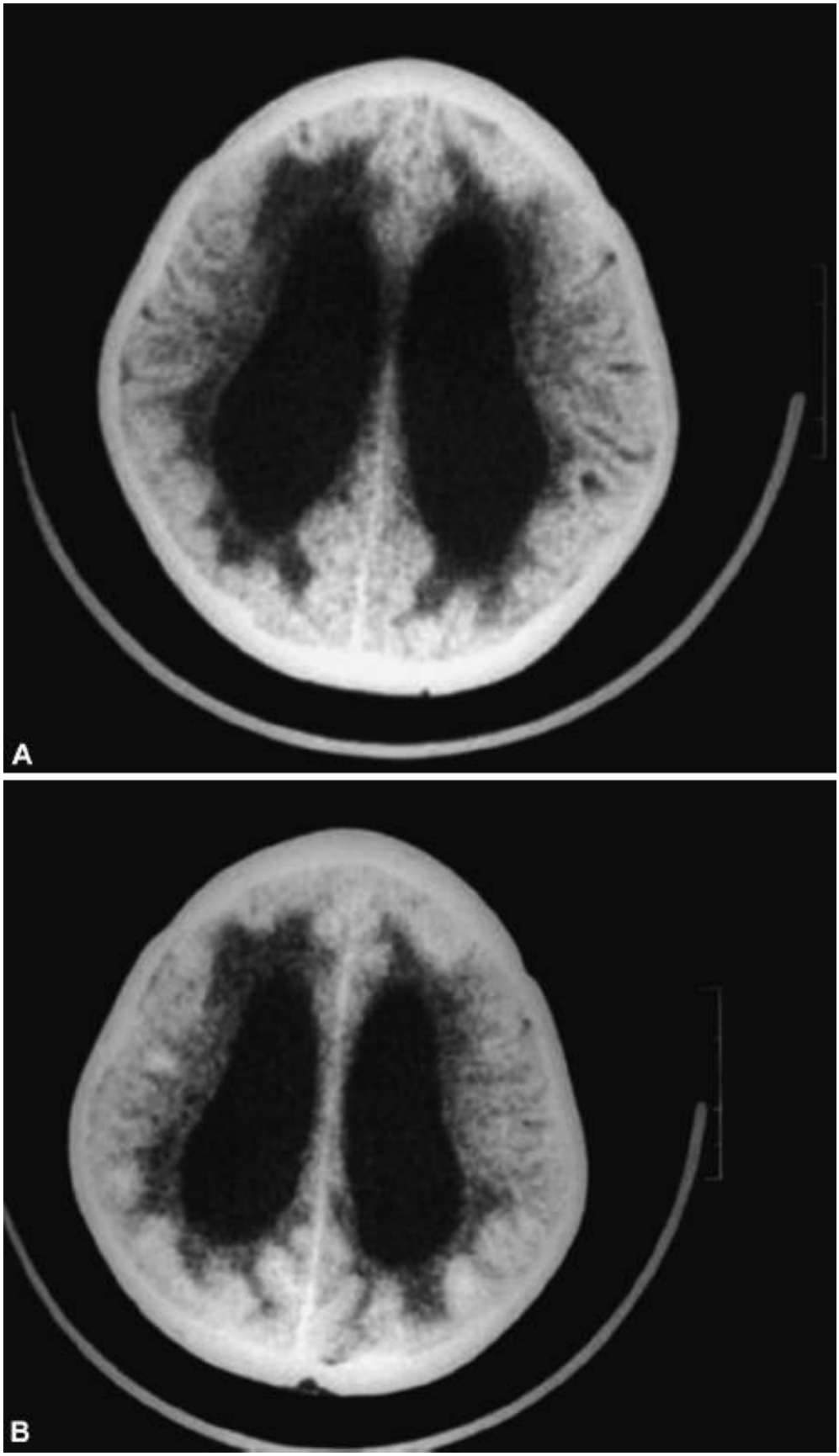

Figura 213.1 **A.** *Criptococose gattii* em criança imunocompetente. A TC de crânio sem contraste mostra hidrocefalia e lesões hipodensas cerebrais. **B.** TC após contraste mostrando múltiplos nódulos hipodensos.

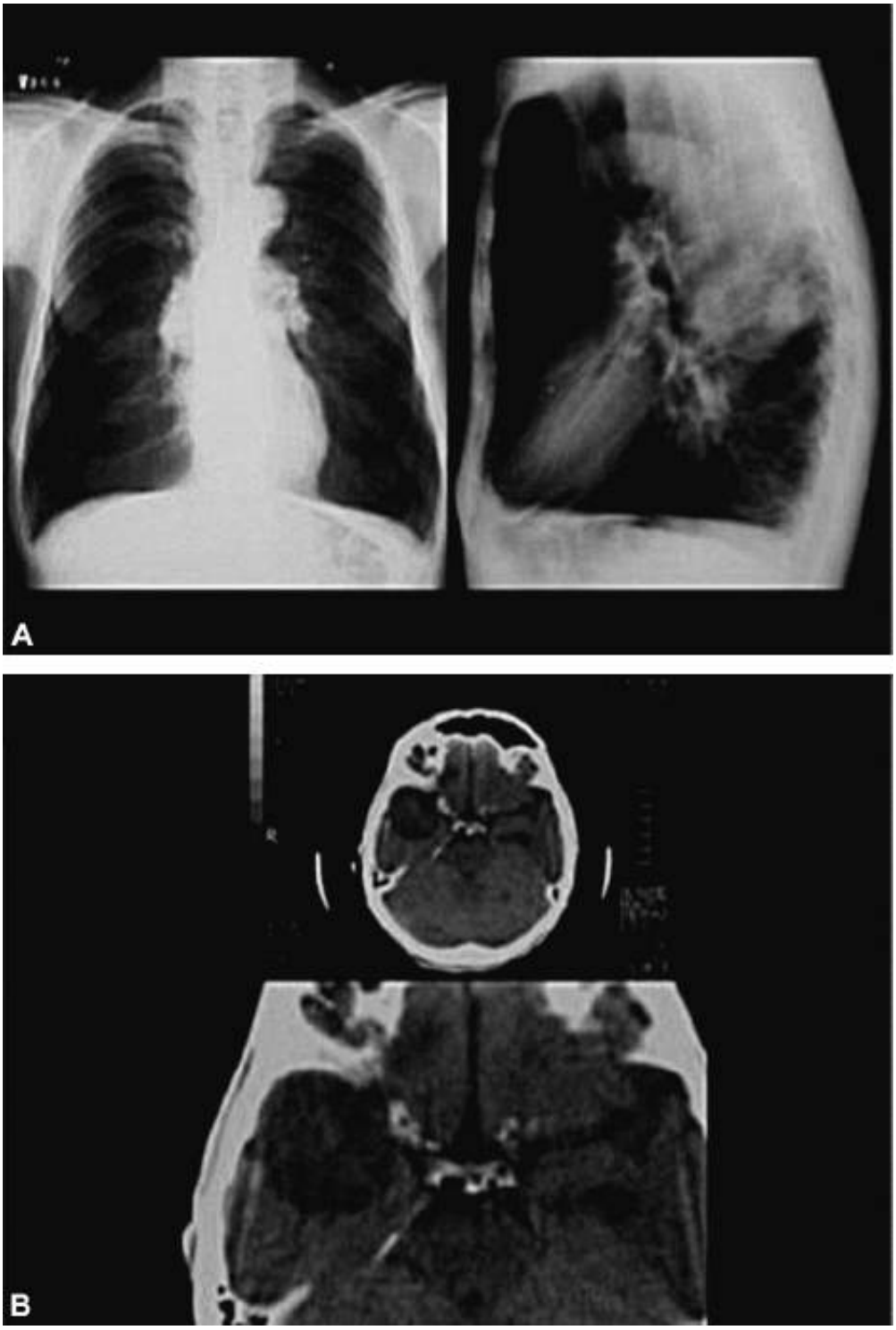

Figura 213.2 *Criptococose gattii* em adulto imunocompetente. Radiografia de tórax (**A**) e TC de crânio (**B**) mostrando lesões esféricas pulmonares e do SNC, respectivamente.

Histoplasmose

- Agente: *H. capsulatum* var. *capsulatum*
- Área endêmica: predomínio no continente americano
- Ecologia: matéria orgânica com alta concentração de nitrogênio (vales dos rios)
- Forma parasitária: elemento leveduriforme pequeno (2 a 5 mm), unibrotante
- Tropismo tecidual: pulmão, linfonodos, fígado, baço, medula óssea e pele.

A infecção pelo *H. capsulatum* em áreas endêmicas é bastante comum. A vasta maioria dos pacientes infectados é assintomática ou apresenta sintomas leves que não são diagnosticados. A histoplasmose pulmonar aguda, autolimitada, manifesta-se com febre, mal-estar, cefaleia, astenia e tosse seca.[6,9] O achado radiológico mais comum é de infiltrado intersticial com predomínio nos campos inferiores dos pulmões. A apresentação clínica relaciona-se com a quantidade de propágulos inalados e as condições predisponentes do paciente. Aqueles com defeito estrutural

no pulmão, principalmente enfisema, desenvolvem doença pulmonar crônica cavitária com manifestações clínicas e radiológicas semelhantes à tuberculose (Figura 213.3). A doença cursa com tosse produtiva crônica, hemoptise, dispneia, fadiga, febre, sudorese noturna e perda de peso.[6,9] A disseminação hematogênica por meio do sistema reticuloendotelial pelos macrófagos parasitados ocorre em pacientes transplantados, com malignidades hematológicas, com AIDS, em corticoterapia prolongada e crianças com menos de 1 ano de idade. Pacientes com AIDS, CD4 abaixo de 150 céls./mℓ implica maior risco. Os sintomas incluem febre, mal-estar, anorexia e perda de peso. Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pneumonia intersticial são achados frequentes. Úlceras orais e cutâneas, lesões gastrintestinais e insuficiência adrenal podem estar presentes. Envolvimento do SNC ocorre em 5 a 20% dos casos, como meningite crônica ou lesões focais.[6,9] Na América do Sul a cepa do *H. capsulatum* desenvolve doença mais grave, com predomínio de lesões mucocutâneas, simulando molusco contagioso (Figura 213.4).[9]

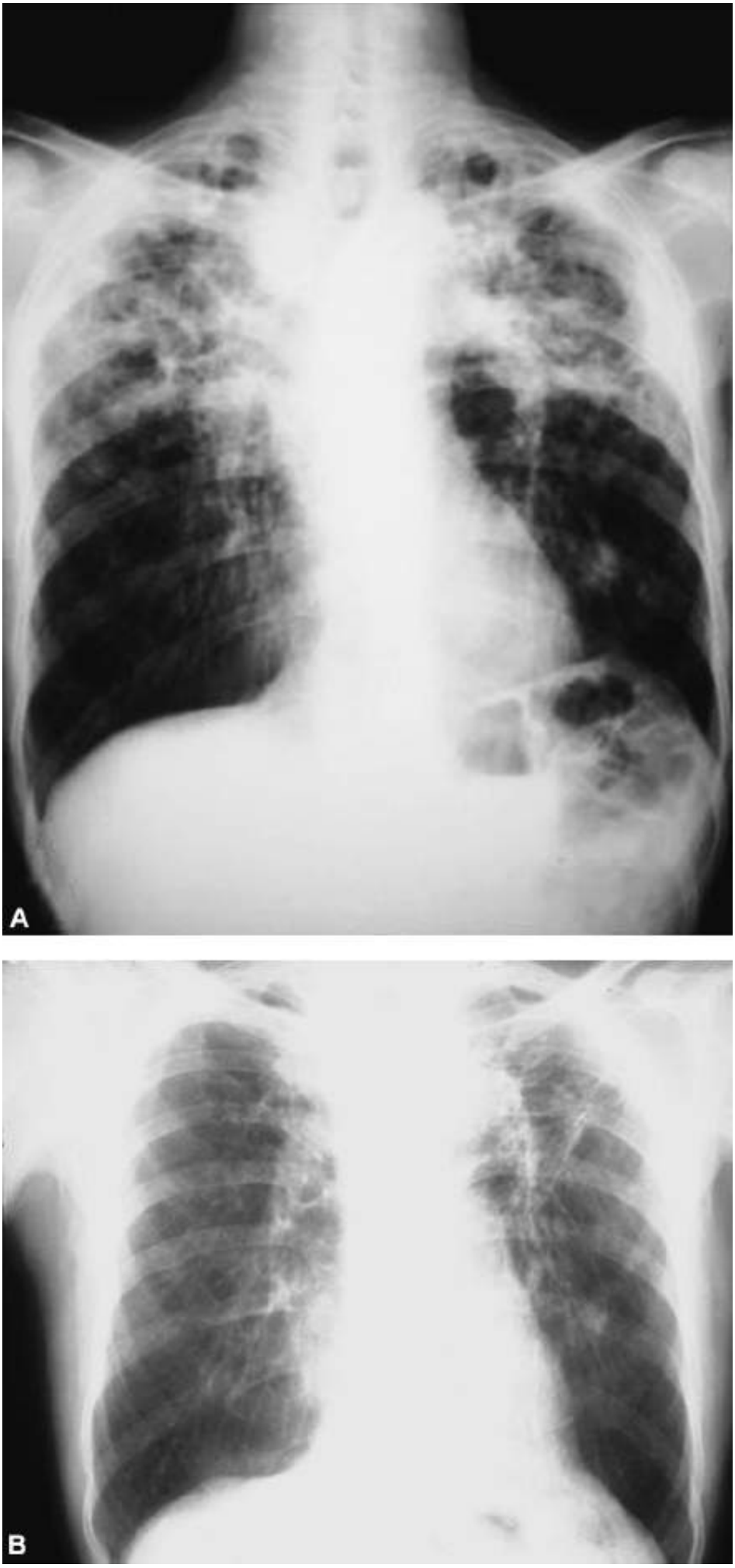

Figura 213.3 **A.** Histoplasmose pulmonar cavitária crônica. Radiografias mostrando enfisema, lesões cavitárias em ambos lobos superiores e disseminação brônquica nos lobos inferiores. **B.** Paciente assintomático após tratamento com itraconazol. Radiografias mostrando cicatriz fibrótica. (Com permissão do editor, Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. v. 39, p.

293, 1997.)

Paracoccidioidomicose

- Agente: *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzi*
- Área endêmica: América Latina
- Ecologia: solo da mata nativa, encostas de morro
- Forma parasitária: elemento leveduriforme esférico (15 a 30 mm), multibrotante
- Tropismo tecidual: pulmão, suprarrenal, transição mucocutânea, músculo estriado, tecido linfoide e zonas mais frias do corpo.

Figura 213.4 Histoplasmose disseminada em paciente com AIDS. Lesões eritematopapulares da face, com pontos hemorrágicos. Inicialmente confundidas com molusco contagioso. (Com permissão do editor, Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. v. 36, p. 167, 1994.)

Na paracoccidioidomicose a infecção primária geralmente é assintomática ou subclínica autolimitada, detectada pela reação cutânea com paracoccidioidina.[8] O quadro clínico é insidioso e progressivo, e é possível observar quatro formas clínicas: a pulmonar aguda raramente foi documentada e é inespecífica; a pulmonar crônica, forma predominante do adulto, é confundida com tuberculose; a disseminada aguda/subaguda predomina em crianças e adolescentes e tem evolução mais rápida, linfadenomegalia periférica, hepatoesplenomegalia e lesões ósseas; a disseminada crônica manifesta-se principalmente no paciente imunodeprimido (imunidade celular).[15] Recentemente foi descrito episódio de SARA em paracoccidioidomicose.[16] A reação tecidual mais comum é a granulomatosa, com inflamação purulenta ou necrose central. O achado radiológico predominante é o infiltrado misto intersticial nos terços médios pulmonares grosseiramente simétricos.[8]

Diagnóstico das micoses endêmicas

Deve ser fundamentado na visualização dos agentes nos espécimes clínicos e seu isolamento em cultivo e posterior identificação. O cultivo deve ser realizado em duas temperaturas (25 e 37°C) para visualização do dimorfismo térmico. A soromicologia serve como teste de triagem, principalmente na histoplasmose, na coccidioidomicose e na paracoccidioidomicose. Na ocorrência de sintomas neurológicos, uma punção lombar deve ser realizada para prover tratamento adequado. Recomenda-se testagem para vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), uma vez que altera a abordagem terapêutica.

O diagnóstico de criptococose *gattii* é feito pela demonstração no material clínico dos elementos fúngicos

leveduriformes encapsulados. Como rotina, o fungo deve ser isolado em cultivo, para caracterização da espécie.[12]

Tratamento e prognóstico das micoses endêmicas

Nas formas leves a moderadas, quando necessário, a substância de escolha é o itraconazol, 200 a 400 mg/dia. Na coccidiodomicose, o fluconazol também pode ser utilizado, especialmente nos casos de meningite.[5] A anfotericina B é a substância de escolha quando houver risco à vida, falência do tratamento com azólicos e durante a gravidez.[8,12]

Na coccidiodomicose a resposta clínica é imprevisível. Cada tratamento deve ser encarado como supressivo e não curativo, uma vez que são frequentes as recidivas (mais de 30% dos casos) e a mortalidade permanece alta.[5]

Nas formas pulmonares aguda e cavitária crônica da histoplasmose o prognóstico é bom e a primeira tem regressão espontânea. Na forma disseminada a resposta terapêutica dependerá da precocidade do diagnóstico e do grau de imunodepressão.[6,9]

Na blastomicose o prognóstico é bastante favorável com terapia antifúngica apropriada e diagnóstico precoce.[7,10]

Infecções fúngicas oportunísticas

Infecções fúngicas do sistema respiratório são importantes causas de morbidade e mortalidade nos pacientes imunocomprometidos. AIDS, transplante de medula óssea, transplante de órgão sólido e quimioterapia citotóxica para doenças neoplásicas estão entre as causas predisponentes mais frequentes. As infecções fúngicas oportunísticas mais comuns são: aspergilose, criptococose, pneumocistose e mucormicose. *Aspergillus* e zigomicetos são oportunistas de fagócitos, *Cryptoccocus* e *Pneumocystis jirovecii* são oportunistas de célula T.

Para confirmação da doença por infecção fúngica oportunística invasiva podem-se usar os termos comprovada, provável e possível. Três elementos constituem a base para definições dos termos: fatores do hospedeiro, manifestações clínicas e resultados micológicos.

Aspergilose

- Agente: os principais agentes são *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*
- Área endêmica: onipresente
- Ecologia: prédios em construção ou demolição, solo, água, plantas, ambientes fechados, incluindo hospitais
- Forma parasitária: hifas hialinas septadas com ramificação a 45º
- Tropismo tecidual: pulmões, seios paranasais, vasos sanguíneos.

Manifestações clínicas

As principais formas clínicas de aspergilose são doença invasiva (aguda ou crônica), colonização de cavidades e a hipersensibilidade aspergilar. Na primeira, o fungo é um agente infectante; na segunda, um colonizador e na última, comporta-se como alergênio.[17,18]

Aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais comum no paciente gravemente imunodeprimido. Manifestações clínicas não são específicas. A maioria dos pacientes apresenta febre persistente em vigência de antibioticoterapia de largo espectro. A tomografia computadorizada (TC) de tórax é o exame radiológico mais útil e pode demonstrar nódulos com ou sem o sinal do halo ou sinal do ar crescente. Nos pacientes em que a imunodepressão é leve (corticoterapia, diabetes), a invasão fúngica é localizada e o curso da infecção é crônico, caracterizando a aspergilose pulmonar necrosante crônica ou semi-invasiva. As principais manifestações são tosse produtiva crônica, febre baixa, hemoptise ocasional e emagrecimento. Radiologicamente observa-se cavitação de uma área de pulmão consolidado.[17]

A colonização fúngica intracavitária (bola fúngica) cursa de forma crônica, manifestando-se com hemoptise de repetição, em um paciente com história de tuberculose curada. Radiologicamente observa-se cavidade de paredes espessas, produto patológico intracavitário com densidade de partes moles (bola fúngica) e espessamento pleural.[17] Como regra, a lesão está situada nos lobos superiores dos pulmões, devido ao tropismo da tuberculose.

Recentemente, foram descritos casos de colonização aspergilar pulmonar em lesões cicatriciais de paracoccidioidomicose e histoplasmose (Figura 213.5).

A aspergilose broncopulmonar alérgica ocorre no paciente asmático (atópico), o qual tem crises de dispneia que só respondem à corticoterapia. Além da obstrução brônquica, esses pacientes apresentam expectoração espessa e, às vezes, formação de moldes brônquicos. Radiologicamente são visualizados infiltrado pulmonar migratório e bronquiectasias cilíndricas proximais.[17,18]

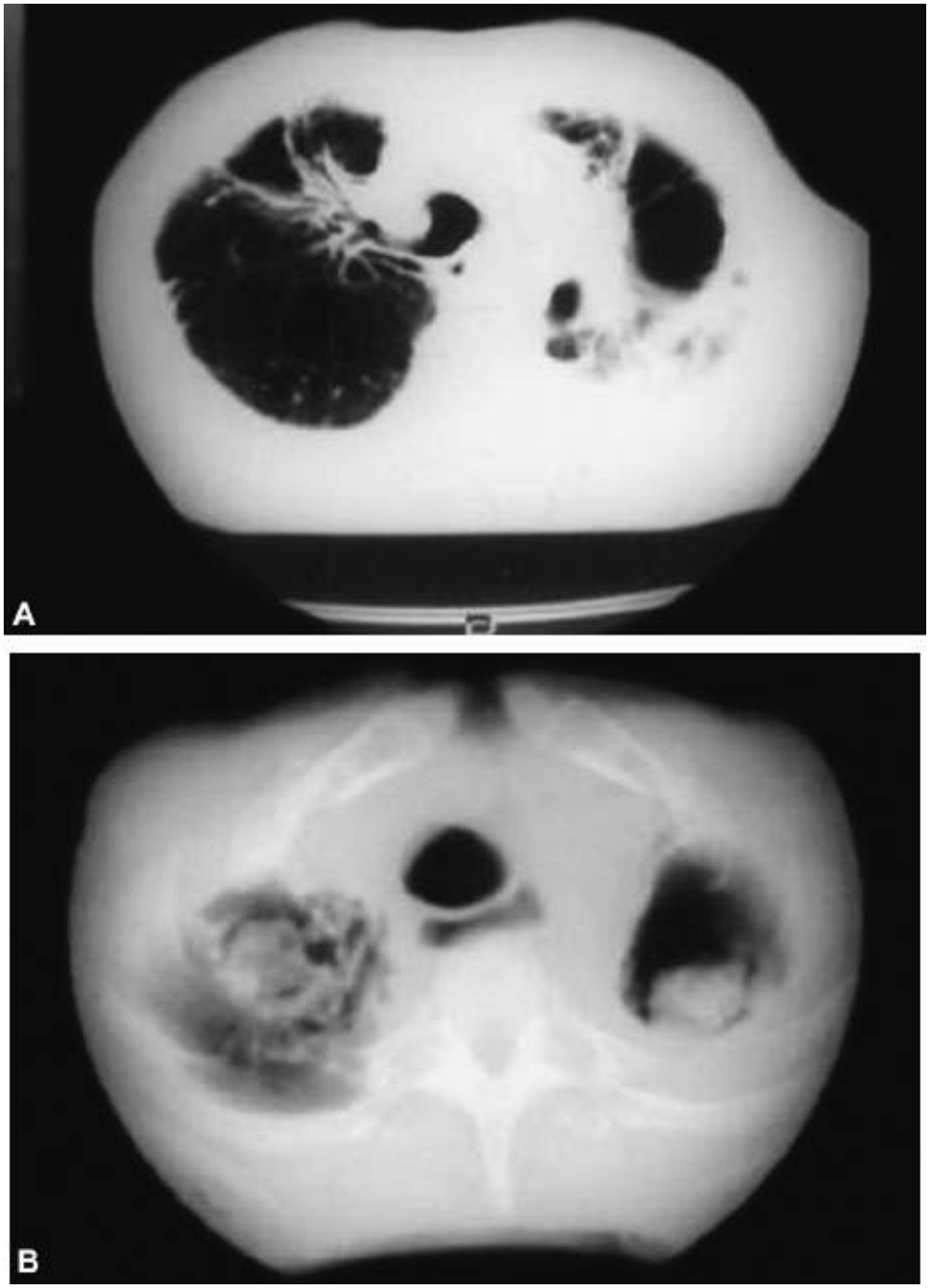

Figura 213.5 **A.** Histoplasmose pulmonar cavitária crônica tratada, mesmo paciente da Figura 213.1. Tomografia computadorizada (TC) de tórax mostra cavidades saneadas em ambos os lobos superiores. **B.** Desenvolvimento de bolas fúngicas bilaterais por *Aspergillus fumigatus*. (Com permissão do editor, Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. v. 43, p. 183, 2001.)

Diagnóstico

A comprovação diagnóstica da forma invasiva da micose depende da demonstração das hifas no tecido, do isolamento em cultivo e da identificação da espécie fúngica. Recentemente, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana a utilização do método imunoenzimático (ELISA) para detecção de galactomanana do *Aspergillus*.[19] O ELISA apresenta excelente valor preditivo negativo na detecção da aspergilose invasiva em pacientes de alto risco; além disso é mais sensível que o cultivo; possibilitando o diagnóstico da

aspergilose invasiva antes mesmo de as manifestações clínicas aparecerem.[19] Imunodifusão com extratos de *A. fumigatus*, *A. niger* e *A. flavus* é o teste mais difundido, por ser de baixo custo e fácil execução. Na colonização detecta 97% dos casos, devido à grande oferta de antígenos provenientes da massa fúngica intracavitária e pelo fato de o paciente ser imunocompetente. Anticorpos tipo IgE, imunodifusão e ELISA são importantes na aspergilose alérgica, tanto para o diagnóstico, como acompanhamento clínico, avaliando resposta terapêutica.[19]

Testes de reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) não são considerados ferramentas diagnósticas devido a resultados divergentes apresentados em diferentes estudos; entretanto, podem ser utilizados com sucesso no monitoramento terapêutico, visto que o número de amostras positivas diminui naqueles que respondem ao tratamento.[19] O isolamento em cultivo de *Aspergillus* a partir de secreções respiratórias tem pouca especificidade diagnóstica. A colonização das vias aéreas pode ocorrer em até 46% dos pacientes. A diferenciação entre colonização e infecção pode ser difícil; no entanto, colonização é um fator de risco para subsequente infecção, em especial nos pacientes que receberam transplante de medula óssea e pulmão.[17,18]

Tratamento

Estratégias de tratamento incluem prevenção da contaminação em pacientes de alto risco, início precoce de terapia antifúngica, cirurgia em casos determinados e tratamento da causa subjacente. Para a aspergilose invasiva o voriconazol demonstrou melhor eficácia que a anfotericina B. Em situações menos graves tem sido utilizado itraconazol com boa resposta clínica. Na aspergilose pulmonar necrosante crônica, que apresenta cavitação e elementos fúngicos na parede da cavidade e no tecido necrótico intracavitário, é aconselhável a associação de fármacos (anfotericina B ou itraconazol) e ressecção cirúrgica do tecido necrótico. Na bola fúngica o tratamento de escolha é a cirurgia. Para os casos em que a cirurgia está contraindicada, a hemoptise pode ser tratada com embolização de artérias brônquicas, como tratamento temporário. Instilação intracavitária de anfotericina guiada por TC de tórax tem sido usada com êxito, assim como terapia oral com itraconazol.[17,18] O tratamento de escolha da aspergilose alérgica é corticoterapia oral com prednisona, podendo-se acrescentar itraconazol para os casos em que *Aspergillus* é persistentemente isolado do escarro. Esta combinação terapêutica visa diminuir o tempo de tratamento e a dose de corticoide.[17,18]

Prognóstico

A forma invasiva tem mau prognóstico, quando diagnóstico e tratamento são tardios e não há resolução da granulocitopenia. A bola fúngica tem bom prognóstico quando o tratamento cirúrgico é lobectomia, praticada em lesão isolada no paciente jovem em boas condições. Em 10% dos casos há regressão espontânea da colonização. A aspergilose alérgica tem bom prognóstico, mas a doença é recorrente.[17,18]

Criptococose

- Agente: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D), *C. n.* var. *grubii* (sorotipo A)
- Área endêmica: onipresente
- Ecologia: *C. n.* var. *grubii* (sorotipo A), *C. n.* var. *neoformans* (sorotipo D): fezes ou ninhos de pombos
- Forma parasitária: levedura encapsulada 4 a 6 mm de diâmetro
- Tropismo tecidual: SNC, pulmão.

Quadro clínico

A principal manifestação clínica da criptococose é a meningoencefalite; criptococose pulmonar é a segunda localização mais frequente da doença. Há 3 apresentações da doença: a forma aguda, associada à exposição maciça a fezes de pombo, em indivíduos normais é quase sempre autolimitada. Alguns casos podem apresentar tosse, febre baixa e dor pleurítica. Insuficiência respiratória aguda é infrequente e está associada a disseminação da doença e mortalidade elevada.[12] As formas mais comuns, subaguda e crônica, em geral reativação de lesão quiescente, estão frequentemente associadas a meningite ou outras localizações. Em pacientes infectados pelo HIV, a criptococose pulmonar é frequentemente diagnosticada em concomitância com a disseminação extrapulmonar. Por isso todos os

pacientes devem realizar punção lombar, mesmo na ausência de sintomas neurológicos. Lesões cutâneas não são raras, especialmente simulando molusco contagioso. Radiologicamente no paciente imunocompetente predominam massas e nódulos pulmonares; no paciente imunocomprometido há predomínio de infiltrado intersticial e opacidade difusa.[12]

Aproximadamente 80% dos casos de criptococose nos países ocidentais ocorrem nos pacientes com AIDS. Casos disseminados desenvolvem-se em pacientes com CD4 inferior a 50 células/mm.[3,12]

Diagnóstico

O diagnóstico de criptococose é feito pela demonstração no material clínico dos elementos fúngicos leveduriformes encapsulados. Como rotina, o fungo deve ser isolado em cultivo, para caracterização da espécie, variedade e sorotipo, uma vez que estas informações têm importância epidemiológica e prognóstica.[12]

Quanto à sorologia, a aglutinação de partículas de látex é método de extrema utilidade na triagem diagnóstica com a detecção de antígenos capsulares, tanto no liquor como no soro, em particular por ter alta sensibilidade e especificidade diagnóstica. O fato de ser titulável tem implicações prognósticas.[12]

No tecido, macroscopicamente, a lesão tem aparência gelatinosa devido à cápsula de polissacarídio. Por ser esta pouco imunogênica, não desencadeia reação inflamatória por parte do hospedeiro. A cápsula pode ser demonstrada pela coloração de mucicarmim de Mayer. Raras vezes o fungo não apresenta cápsula, casos em que a lesão é granulomatosa, tanto macro como microscopicamente.

Tratamento

Como regra, a infecção pulmonar primária em indivíduos normais tem regressão espontânea. Nos pacientes imunodeprimidos e/ou com lesões disseminadas o esquema antifúngico de escolha inicial é a associação anfotericina B com 5-fluocitosina (embora esta não esteja disponível comercialmente no Brasil) por 2 semanas, seguida por fluconazol por 6 a 10 semanas e, após, tratamento de manutenção com fluconazol.[12] Na AIDS, em pacientes em uso da HAART, há possibilidade de interromper a terapia de manutenção quando CD4 se mantém elevado por mais de 6 meses com constante acompanhamento.[12] Pacientes não infectados pelo HIV podem ser tratados com fluconazol ou itraconazol por 6 a 12 meses.[12] Como o itraconazol tem baixa penetração no SNC, recomenda-se realização de exame micológico e látex no liquor, e que estes sejam negativos. A ressecção de nódulo pulmonar pode ser o tratamento de escolha em paciente imunocompetente sem necessidade de terapia antifúngica complementar.[12]

Prognóstico

No paciente imunocompetente o prognóstico é bom, especialmente se não houver meningite.[12] A hipertensão liquórica acarreta mau prognóstico, e é recomendada punção lombar periódica para alívio, a fim de diminuir a hipertensão endocraniana.

Pneumocistose

- Agente: *Pneumocystis jirovecii*
- Área endêmica: onipresente
- Ecologia: nicho ecológico desconhecido, transmissão pessoa a pessoa questionável
- Forma parasitária: os elementos fúngicos apresentam-se como ascos contendo ascosporos
- Tropismo tecidual: pulmões, espaço alveolar.

O estudo da pneumocistose despertou grande interesse com o surgimento da pandemia de AIDS, tendo-se tornado a infecção oportunística mais prevalente deste grupo de pacientes.

Manifestações clínicas

P. jirovecii tem porta de entrada pulmonar, com infecção primária assintomática, a julgar pelo elevado número de pessoas hígidas com anticorpos contra o fungo. Pneumocistose manifesta-se nos pacientes imunodeprimidos, em especial com baixa contagem de células T auxiliares (CD4 inferior a 200 células/mm^3), como doença fundamentalmente pulmonar. Dispneia progressiva de surgimento insidioso é o principal sintoma, acompanhada de tosse não produtiva e febre. É raro o curso da doença com lesões extrapulmonares.[20]

Diagnóstico

Escarro induzido com salina hipertônica apresenta positividade de 50 a 90%, com microscopia de imunofluorescência direta com anticorpo monoclonal, e deve ser o procedimento inicial principalmente em pacientes com AIDS, em razão do número aumentado de organismos existentes nos pulmões. Se for negativo, a fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser realizada até 2 semanas após o início do tratamento. Até o momento não se descobriu a técnica para isolamento em cultivo. O diagnóstico é fundamentado na identificação microscópica do fungo, em especial pela coloração da prata.[20]

A PCR promete ser teste útil no diagnóstico rápido da pneumocistose, e pode ser realizada até mesmo com o escarro do paciente.[21] Técnicas histopatológicas (H&E, hematoxilina e eosina) e citopatológicas (Giemsa e Papanicolaou) podem fornecer diagnóstico indireto da micose, pela demonstração da reação tecidual (H&E) e material floculento intra-alveolar pelo citopatológico, especialmente na doença avançada.[21]

A elevação da desidrogenase láctica sérica (LDH, *lactate dehydrogenase*) é reflexo da reação inflamatória e dano ao parênquima pulmonar. LDH normal exclui a doença.

Profilaxia, tratamento e prognóstico

A quimioprofilaxia primária em pacientes infectados pelo HIV, incluindo grávidas e pacientes em uso de terapia antirretroviral, deverá iniciar-se quando a contagem de CD4 for menor que 200/mm^3 ou quando houver história de candidíase orofaríngea. Pacientes que já tiveram episódios prévios deverão realizar quimioprofilaxia secundária. Em ambos os grupos, deve ser descontinuada com a reconstituição do sistema imune como resultado da terapia antirretroviral com CD4 maior que 200 mm^3. Pacientes imunodeprimidos não infectados pelo HIV também devem receber quimioprofilaxia primária, especialmente transplantados.[20]

Pela ausência de ergosterol na parede, o *P. jirovecii* não responde à anfotericina B como os outros fungos. O tratamento de escolha é a associação sulfametoxazol-trimetoprima, especialmente pela eficácia (75%), reduzidos efeitos colaterais, apresentação oral e parenteral e ser facilmente disponível em nosso meio. Para pessoas alérgicas à sulfa recomenda-se clindamicina associada à primaquina.[20] A taxa de mortalidade nos pacientes com AIDS é de 10 a 20%; sem tratamento, é fatal. Nos pacientes gravemente doentes, que necessitam de ventilação mecânica, a mortalidade é elevada (58%), especialmente se tiver citomegalia associada. Nestes pacientes, a corticoterapia associada diminui a insuficiência respiratória.[20]

Mucormicose

- Agente: os principais agentes são *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* e *Absidia*
- Área endêmica: onipresente
- Ecologia: solo, matéria orgânica em decomposição
- Forma parasitária: hifas hialinas raramente septadas, de 5 a 20 mm de diâmetro, com ramificação em 90º
- Tropismo tecidual: pulmões, seios paranasais, vasos sanguíneos, tecido subcutâneo, trato gastrintestinal.

Formas clínicas

A micose tem apresentação clínica que se correlaciona com as condições predisponentes do hospedeiro: rinocerebral, no paciente com cetoacidose diabética; pulmonar, no granulocitopênico; disseminada, no paciente que está em uso de deferoxamina; gastrintestinal, no desnutrido.[22]

A sobrevida aumentada dos pacientes imunodeprimidos contribui para o aumento na incidência da mucormicose.

A apresentação pulmonar da micose, relativamente incomum, é observada no paciente neutropênico que apresenta leucemia ou linfoma e está sob corticoterapia e menos comum em diabéticos, nos quais predomina a forma rinocerebral.[23] A micose lembra aspergilose invasiva: paciente neutropênico febril com infiltrado pulmonar que não responde à antibioticoterapia convencional. Os achados tomográficos demonstram infiltrados ou consolidações predominantemente nos lobos superiores. Cavitações são observadas em aproximadamente 40% dos casos. O sinal do halo com opacidade em vidro polido ao redor de nódulo pulmonar representa hemorragia e edema. A maioria dos pacientes apresenta febre e tosse seca. Os zigomicetos têm marcado tropismo vascular, ocasionando trombose e necrose isquêmica. Consequentemente surge hemoptise como achado tardio, que pode ser fatal se a escavação for na região central dos pulmões, por acometer vasos de grande calibre.[22,23]

Diagnóstico

É necessário alto índice de suspeição para o diagnóstico de micoses invasivas. As apresentações clínicas e radiológicas da mucormicose e aspergilose invasiva são semelhantes. Os cultivos são frequentemente negativos em ambas. O radiologista deve adotar técnicas invasivas com o objetivo de obter diagnóstico precoce. A TC revela a extensão da lesão e indica o local preferencial para a biopsia, além de determinar limites cirúrgicos para desbridamento da lesão.[23]

A histomicologia faz o diagnóstico diferencial com outros fungos filamentosos *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium* e agentes de hialo e feo-hifomicose. O H&E é uma boa coloração para os cortes histológicos. Na zigomicose o cultivo é imprescindível para a acurada caracterização etiológica, uma vez que a microscopia só identifica a classe fúngica. Os agentes de zigomicose têm crescimento rápido e são identificados pelo aspecto de esporangióforos, rizoides e termotolerância.[22,23]

Tratamento e prognóstico

O tratamento de escolha é a associação anfotericina B (1 a 1,5 mg/kg/dia) com remoção cirúrgica do tecido necrótico. Antifúngicos azólicos não têm atividade comprovada na mucormicose.[24] Diagnóstico precoce, pronto início do tratamento e correção de distúrbio metabólico ou reversão da neutropenia são fundamentais para o êxito terapêutico. É importante para a recuperação do paciente que a corticoterapia seja reduzida ou suspensa. Para o sucesso terapêutico (verificado especialmente quando o acometimento do SNC é mínimo), são necessários diagnóstico precoce, terapia antifúngica e cirúrgica agressivas, em associação ao reparo da causa predisponente.[23,24]

Capítulo 214

Paracoccidioidomicose

Reynaldo Quagliato Júnior

Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica cujo agente causal é o *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi descrita pela primeira vez em 1908 por Adolfo Lutz. Depois foi estudada por Alfonso Splendore e, em 1930, Floriano Paulo de Almeida atribuiu ao fungo o nome *Paracoccidioides brasiliensis*.

Durante anos a doença ficou conhecida como "doença de Lutz-Splendore-Almeida", depois "blastomicose brasileira", "blastomicose sul-americana" e, finalmente, paracoccidioidomicose.

A PCM tem duas formas: aguda ou linfática juvenil e crônica do adulto ou pulmonar. É a micose mais comum na América do Sul, e, no Brasil, predomina nas regiões Sul e Sudeste.

O fungo vive no solo na forma filamentosa e sobrevive em temperaturas de 15 a 35°C, justificando sua maior incidência em climas temperados. Seu isolamento no solo é difícil. Nos últimos anos verificou-se que seu reservatório animal é o *Dasypus novemcinctus* (tatu).

Etiopatogenia

A via de penetração do fungo no organismo era considerada a cutaneomucosa em razão dos traumas locais com gravetos ou folhas, depois ocorrendo a disseminação linfoematogênica.

Após estudos de Aguiar Pupo em 1965 e Gonzales Ochoa em 1972, a via inalatória foi considerada preferencial. Ao serem aspirados, os conídios atingem os alvéolos, onde se transformam em leveduras que são formas infectantes. Os estrógenos podem inibir essa transformação, demonstrando que existe um mecanismo de defesa do sexo feminino pelos hormônios, o que justifica maior incidência no sexo masculino.

Os macrófagos fagocitam as formas leveduriformes e, caso as destruam, haverá infecção por PCM. Se a resistência ao fungo for menor, a doença poderá manifestar-se após infecção e ocorrerá a forma aguda ou juvenil, caracterizada por alterações linfoproliferativas. Para que isso aconteça, ocorrem vários fatores. O fungo secreta um antígeno, GP43, que inibe a ação fungicida dos macrófagos; além disso, a resposta imunocelular está alterada. Nessa forma ocorre ativação da resposta imune do tipo Th2, caracterizada pela participação das citocinas interleucina-4 (IL), IL-5 e IL-10 ao lado de anticorpos específicos das classes imunoglobulina G-4 (IgG-4) e IgE, tendo como resposta uma doença mais grave.

Se a resistência ao fungo for maior, a doença poderá ser controlada durante décadas e constitui a forma crônica do adulto, cujo acometimento pulmonar aparece em 90% dos casos. Nessa forma, os níveis séricos de interferona-gama e IL-10 não diferem da forma juvenil, mas outras interleucinas, como IL-4 e IL-5, apresentam níveis mais baixos.

A resistência à infecção é determinada pela capacidade do hospedeiro para restringir a disseminação fúngica, sendo a resposta imunocelular o principal mecanismo de defesa.

Quadro clínico

O acometimento pulmonar ocorre principalmente na forma crônica do adulto, que pode ser pulmonar localizada ou generalizada.

A grande maioria dos pacientes é do sexo masculino (13:1), raça branca (a não branca apresenta mais casos da

forma juvenil) e com antecedentes de trabalho no campo. Não há relato de contágio da doença. A média etária é de 45 anos e os sintomas são crônicos (acima de 4 meses) na época do diagnóstico. O tabagismo é comum (cerca de 90% dos casos) e o etilismo pode chegar a 50% dos casos.

Além dos pulmões, outros órgãos podem ser acometidos: tecido cutaneomucoso, ossos (lesões mais nas costelas e clavículas), linfonodos, laringe (rouquidão), cérebro (cefaleia, convulsões), sistemas digestivo, urogenital e suprarrenal, acarretando síndrome de Addison.

As queixas pulmonares mais comuns são: dispneia (acima de 60%), tosse produtiva (50%), tosse seca (20%), expectoração hemoptoica (18%) e dor torácica (menos de 10%). Outras queixas comuns são perda de peso, anorexia, astenia, febre e, raramente, sudorese.

Alguns pacientes são oligossintomáticos e até assintomáticos. Como o exame físico apresenta discretas alterações, a dissociação clinicorradiológica é clássica, contrastando os poucos achados físicos com exuberância radiológica.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com tuberculose, sarcoidose, outras micoses, neoplasias e sequelas de pneumonias. Entre as doenças associadas, calcula-se que há ocorrência de tuberculose em 15 a 30% dos casos, porém o diagnóstico errôneo é comum: o paciente faz prova terapêutica para tuberculose, sem o achado do bacilo e sem melhora, e depois é confirmado o diagnóstico de PCM.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelo achado do fungo *P. brasiliensis*, seja no escarro, lavado broncoalveolar, raspado de lesão cutaneomucosa ou biopsias traqueobrônquicas, de linfonodos ou pulmonares.

O fungo tem aparência característica, com contorno duplo e múltiplos brotamentos, medindo cerca de 10 a 30 micras. Pode ser encontrado no exame microscópico direto do material coletado com solução de KOH a 10%. Os cortes histológicos podem ser corados pela hematoxilina e eosina ou ácido periódico de Schiff e, para melhor visualização, pela prata de Gomori-Grocott.

O cultivo deve ser feito em meio Mycosel® (BBC) ou Mycobiotic® ágar (Difco) e ágar Sabouraud e demora cerca de 20 dias. Em pacientes imunocomprometidos, o fungo apresenta-se em menor tamanho, dificultando seu diagnóstico diferencial com *Histoplasma capsulatum*.

Os exames sorológicos utilizados são: precipitação, fixação de complemento, imunodifusão dupla, contraimunoeletroforese, imunofluorescência indireta e métodos imunoenzimáticos. A reação de imunodifusão dupla tem especificidade e sensibilidade em torno de 95%. O resultado ocorre em 48 a 72 h e, além do diagnóstico, o método qualitativo indica também a gravidade e a evolução do tratamento.

Os demais exames são inespecíficos, como hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteínas e eletroforese de proteínas. Os leucócitos apresentam número normal ou pouco elevado. Em casos crônicos a hemoglobina pode estar diminuída, enquanto VHS, mucoproteínas e gamaglobulinas estão elevadas.

A broncoscopia pode revelar alterações brônquicas, como hiperemia, processo inflamatório, lesões granulomatosas e até destruição da glote. O lavado broncoalveolar de 18 pacientes indicou linfocitose em 95%, com média de 21,4%, ao contrário de processos bacterianos e semelhantemente a tuberculose e sarcoidose.

Também estavam elevadas as citocinas que denotam processo inflamatório, como IL-6 e TNF-alfa.

A prova de função respiratória revela defeito ventilatório obstrutivo (na fase inicial, pela associação com tabagismo ou na fase tardia bronquiectasias de tração), restritivo (acometimento intersticial) ou misto. Ocasionalmente ela pode ser normal.

Diagnóstico por imagem

Em uma revisão radiográfica de tórax de 170 pacientes com PCM, as seguintes alterações foram observadas: acometimentos reticulares e nodulares na maioria dos casos e ocasionalmente linfonodular, pseudopneumônico e formas mistas.

De modo geral as alterações radiográficas pulmonares são bilaterais, difusas, mais nos campos médios formando, às vezes, uma imagem que sugere “asas de borboleta”. Podem ocupar o interstício e/ou alvéolos com imagens como nódulos, estrias, consolidações e cavitações.

A hiperinsuflação ocorre em cerca de 10% dos casos e também pode estar correlacionada com o tabagismo.

Calcificações são raras. A reação pleural é ocasional e o derrame pleural, raro. Quando este ocorre, pode ter outras causas, como infecções ou hipoproteinemia. A ocorrência do fungo no líquido pleural leva ao diagnóstico, que é incomum.

O acometimento pulmonar difuso e bilateral pode ser típico em algumas ocasiões, mas, outras vezes, é difícil o diagnóstico diferencial com outras micoses, tuberculose, pneumoconiose, sarcoidose, fibrose pulmonar ou carcinomatose (Figura 214.1).

Figura 214.1 Radiografia em posteroanterior com opacidades bilaterais, difusas, predominando em campos médios com padrão em "asa de borboleta".

Em cerca de 15% dos casos de PCM, na radiografia de perfil, as alterações poupam discretamente as regiões retroesternal e retrocardíaca, de modo que as áreas lesadas formam uma imagem em Y invertido que não aparece nas outras doenças (Figura 214.2).

Na fase inflamatória da doença predominam as lesões exsudativas, e, com o passar dos meses, pode haver involução ou exacerbação, com áreas de destruição, retração e fibrose.

Com a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), o acometimento pulmonar pode ser mais bem avaliado, assim como sua evolução. Em uma fase precoce após inalação do fungo com processo bronquioloalveolar, as imagens mostram "vidro fosco", sinal do halo invertido, consolidações, nódulos e cavidades em até 30% dos casos (Figura 214.3).

Em fase posterior, o fungo passa para o interstício com disseminação linfática e, na TCAR, surgem espessamentos axial e interlobular, distorção com bronquiectasias de tração, enfisema parasseptal, ocasionalmente centrolobular ou panlobular, fibrose retrátil e destruição do parênquima, causando insuficiência respiratória crônica grave e *cor pulmonale* (Figura 214.4).

Tratamento

A medicação recomendada é itraconazol, um derivado triazólico. A dose é de 100 a 200 mg/dia, com duração do tratamento de 6 a 12 meses. Seus efeitos colaterais afetam mais o sistema digestivo: náuseas, dispepsia, dor abdominal e obstipação. Menos potente é o cetoconazol, utilizado na dose de 400 mg/dia durante 6 meses e, depois, 200 mg/dia até completar 12 meses. Os principais efeitos colaterais são intolerância gástrica, diminuição dos níveis plasmáticos de cortisol e testoterona e hepatotoxicidade.

Figura 214.2 Radiografia em perfil demonstrando que as lesões poupam as regiões retroesternal e retrocardíaca.

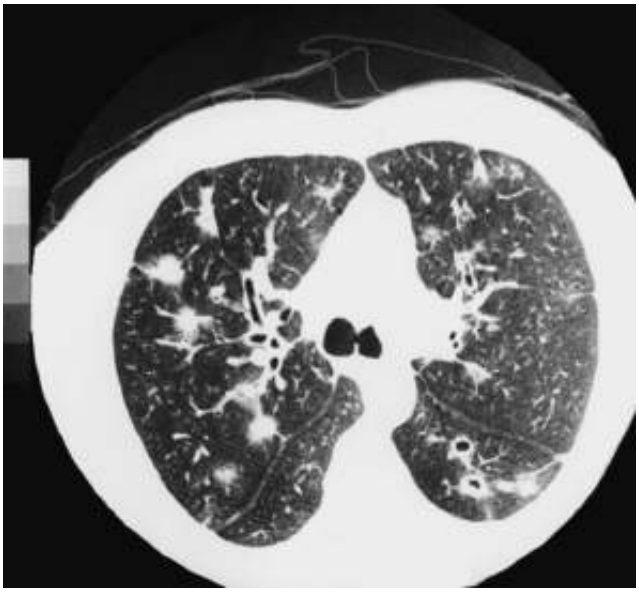

Figura 214.3 Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Observam-se nódulos de variados tamanhos, consolidações esparsas e cavidades.

Figura 214.4 Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. Observam-se espessamento de interstício axial e interlobular, bem como bronquiectasias de tração.

Em casos graves ou resistentes a outros medicamentos, a anfotericina B continua sendo utilizada, apesar dos graves efeitos colaterais. A dose total é de 2 g, e a diária não deve ultrapassar 50 mg. Seu tratamento é longo, com seguidas suspensões, em decorrência de febre, náuseas, vômitos, flebite, alterações do potássio e lesões renais.

As sulfas são utilizadas de longa data, desde a sulfadiazina (de ação rápida) até a sulfametoxipiridazina ou sulfadoxina (de ação lenta), sendo depois substituídas pelos azóis. Por sua eficácia e baixo preço, a associação sulfametoxazol-trimetoprima é a medicação recomendada em muitos locais. Nesse caso o tratamento é de 2 anos.

Os critérios de cura são clínico, radiológico e sorológico. O critério clínico não é seguro porque as queixas podem ceder em poucas semanas sem que a cura ocorra. O mesmo acontece com as imagens: pode haver involução importante, manutenção ou piora devido à progressão para fibrose. A TCAR detalha melhor a evolução, mas também não é possível diagnosticar atividade ou não. A cintigrafia com gálio 67 pode auxiliar demonstrando ou não a ocorrência de processo inflamatório sugerindo atividade da doença.

Se após o tratamento houver aparente cura clínica e radiológica e a sorologia for negativa, o paciente será considerado curado. Caso a sorologia revele níveis baixos persistentes, sem outros fatores, pode-se também considerar cura. Mas, se a sorologia persistir positiva com níveis que se alteram, o tratamento deverá continuar.

Prognóstico

O risco de recidiva deverá ser considerado, uma vez que, há algum tempo, o tratamento com sulfa era indicado para o resto da vida.

Quando o diagnóstico é relativamente precoce e o tratamento correto (sem abandono) o prognóstico é bom. Isto não acontece quando as lesões pulmonares evoluem para fibrose com retração e insuficiência respiratória crônica, havendo a cura da doença, mas com sequelas irreversíveis.

O prognóstico também é ruim nos pacientes que abandonam o tratamento ou apresentam resistência à medicação, evoluindo para cronificação e disseminação da doença. O óbito pode ocorrer em consequência das lesões de vias aéreas, pulmões e insuficiência suprarrenal.

A PCM apresenta maior taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas no nosso meio e representa a oitava causa mais comum de morte entre as doenças infecciosas e parasitárias crônicas ou recorrentes. De 1985 a 2005 no estado de São Paulo foram anotadas 1950 mortes relacionadas com a PCM, sendo 1164 (59,7%) como causa básica e 786 (40,3%) como associada a outras causas como fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)e pneumonias.

Capítulo 215

Doenças Pulmonares Intersticiais Difusas

Classificação e Avaliação

Carlos Alberto de Castro Pereira e Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Introdução

As doenças intersticiais pulmonares constituem um grupo variado de doenças, agrupadas por apresentarem características clínicas, fisiológicas e radiográficas em comum. O termo "doença pulmonar parenquimatosa difusa" (DPPD) é mais adequado, pois, em muitas doenças, além do comprometimento intersticial, há preenchimento alveolar, envolvimento das vias respiratórias distais e do compartimento vascular pulmonar. Porém, o termo "doenças pulmonares intersticiais difusas" (DPID) é consagrado pelo uso e será utilizado neste capítulo.

Embora mais de 150 doenças intersticiais pulmonares sejam descritas, a análise de um banco de dados com mais de 2.700 pacientes de três centros de referência em São Paulo mostrou que fibrose pulmonar idiopática (FPI), sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade e pneumonias intersticiais associadas a doenças do tecido conjuntivo somam 60% de todos os casos, e cada grupo é responsável por aproximadamente 15%.

Classificação

Diversas classificações foram propostas para as DPIDs que podem comprometer hospedeiros imunocomprometidos, sendo as infecções oportunistas uma causa comum; apenas as doenças em hospedeiros não imunocomprometidos serão consideradas neste capítulo. As DPIDs podem ser agudas, crônicas ou recorrentes.[1] A American Thoracic Society (ATS) e a European Respiratory Society (ERS) propuseram uma classificação para as DPIDs em 2002 que se tornou popular.[2] Elas foram classificadas em quatro categorias: DPID de causas ou associações conhecidas, pneumonias intersticiais idiopáticas, doenças granulomatosas e outras. A vantagem desse esquema é colocar em uma categoria à parte as pneumonias intersticiais idiopáticas.

As causas conhecidas são exposições ambientais e ocupacionais; fármacos; doenças do tecido conectivo (DTC); doenças infecciosas e neoplasias. As causas desconhecidas são divididas em: doenças granulomatosas, como a sarcoidose; pneumonias intersticiais idiopáticas, dentre as quais a FPI; entidades específicas, definidas por achados anatomopatológicos, como a proteinose alveolar, histiocitose de células de Langerhans, lingangioliomiomatose; e outras.

O objetivo de qualquer sistema de classificação deveria ser fornecer informações sobre a etiologia, a fisiopatologia e o prognóstico da doença em questão. Nas DPIDs esta é uma tarefa complicada, pois a etiologia é desconhecida em muitas situações; além disso, algumas entidades podem ser agudas ou crônicas, outras podem apresentar diferentes aspectos anatomopatológicos, com ou sem granulomas (p. ex., pneumonia de hipersensibilidade), e outras dentro da mesma subcategoria podem ter progressão e prognóstico variáveis.

A classificação proposta recentemente pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia[3] é mostrada na Figura 215.1.

As pneumonias intersticiais idiopáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças pulmonares de causa desconhecida, decorrentes de lesão do parênquima pulmonar, que resulta em graus variáveis de inflamação e fibrose. A ATS propôs em 2002 a inclusão de sete entidades nesta categoria: pneumonia intersticial aguda, usual, inespecífica, descamativa, bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização criptogênica e pneumonia intersticial linfoide (PIL).[2] Diversos autores acreditam que esta classificação deve ser

revista.[4] Na atual diretriz, propomos que três entidades sejam retiradas e uma nova incluída, permanecendo a classificação com cinco categorias:

- A pneumonia intersticial usual (PIU), caracterizada por áreas de fibrose intercaladas com áreas de parênquima normal, focos de fibrose ativa (denominados focos fibroblásticos), faveolamento e distribuição da fibrose nas regiões subpleurais[5,6]
- A pneumonia intersticial não específica (PINE), caracterizada por inflamação e/ou fibrose de distribuição homogênea[7,8] e com melhor prognóstico em comparação à PIU
- A pneumonia intersticial aguda (síndrome de Hamman-Rich) caracteriza-se por achados anatomopatológicos de dano alveolar difuso na biopsia pulmonar, em geral em fase proliferativa, sem causa aparente, como sepse, trauma, aspiração, infecção, DTC ou uso de fármacos[9,10]
- A pneumonia em organização (antes chamada bronquiolite obliterante com pneumonia em organização – BOOP) caracteriza-se por fibrose intraluminal em organização nos espaços aéreos distais, embora haja algum grau de inflamação intersticial[11,12]
- Pneumonia intersticial bronquiolocêntrica (PIB): nos últimos anos foram descritos casos de pneumonia intersticial, inflamatória ou com achados de fibrose, claramente centrados em vias respiratórias.[13,14] Esta condição tem como causas comuns a pneumonia de hipersensibilidade, doenças do tecido conjuntivo e aspiração crônica de conteúdo gástrico, mas pode ser idiopática. O prognóstico é melhor em comparação à FPI.
- Todas as pneumonias intersticiais descritas anteriormente podem ser idiopáticas ou se associar a outras condições, especialmente às doenças do tecido conjuntivo e ao uso de diversos fármacos. Foram retiradas da classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas as seguintes entidades: lesões de padrão descamativo (pneumonia intersticial descamativa e bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar), caracterizadas por acúmulo de macrófagos nos alvéolos (na descrição inicial equivocadamente atribuído à descamação de células da parede alveolar, daí o nome), e bronquíolos respiratórios. Foram excluídas porque são lesões tipicamente decorrentes do tabagismo.[15] A PIL deve ser classificada no grupo das doenças linfoides benignas do pulmão. Pode não ter causa ou associação aparente, ou ocorrer associada a DTCs, HIV, imunodeficiência comum variável e outras.[16] Muito raramente a PIL evolui para linfoma.

Diversas doenças pulmonares difusas podem exibir granulomas nos espécimes de biopsia, transbrônquica ou cirúrgica. Algumas são comuns, como doenças infecciosas (tuberculose, fungos), pneumonia de hipersensibilidade e sarcoidose; e outras são incomuns. Estão disponíveis excelentes revisões a respeito da patologia das doenças pulmonares granulomatosas difusas.[17,18]

Quadro clínico

Geralmente o curso clínico das DPIDs é crônico, e a dispneia e a tosse seca são as principais queixas. Porém pode ter também apresentação aguda (dias a semanas), subaguda (semanas a meses) ou recorrente (Figura 215.2), como no caso da pneumonia em organização criptogênica. Revisão de todos os exames de imagem prévios é essencial para caracterizar melhor a evolução da doença.

Há situações em que se pode encontrar dissociação clinicorradiográfica, como na pneumonite de hipersensibilidade (PH), que pode apresentar tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) normal com dispneia (Figura 215.3), ou o oposto, como na sarcoidose, em que muitas vezes o comprometimento ao radiograma de tórax é importante, porém o paciente encontra-se pouco sintomático.

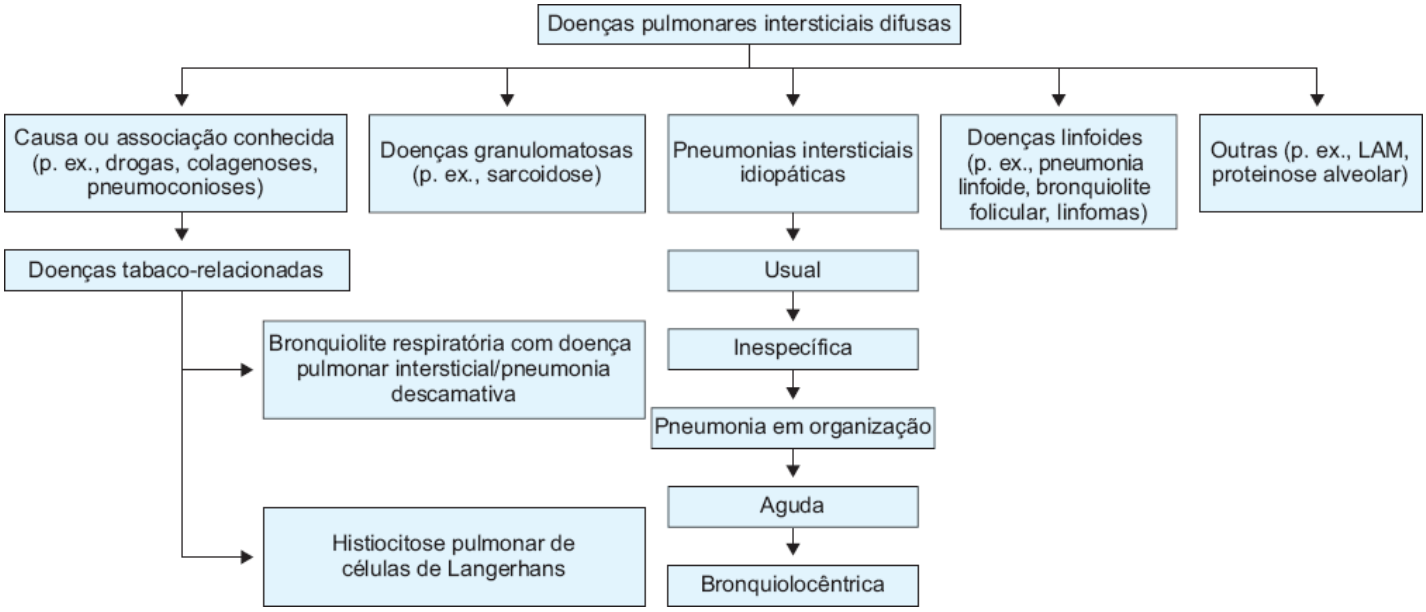

Figura 215.1 Classificação das doenças pulmonares intersticiais difusas. LAM = linfangioliomiomatose.

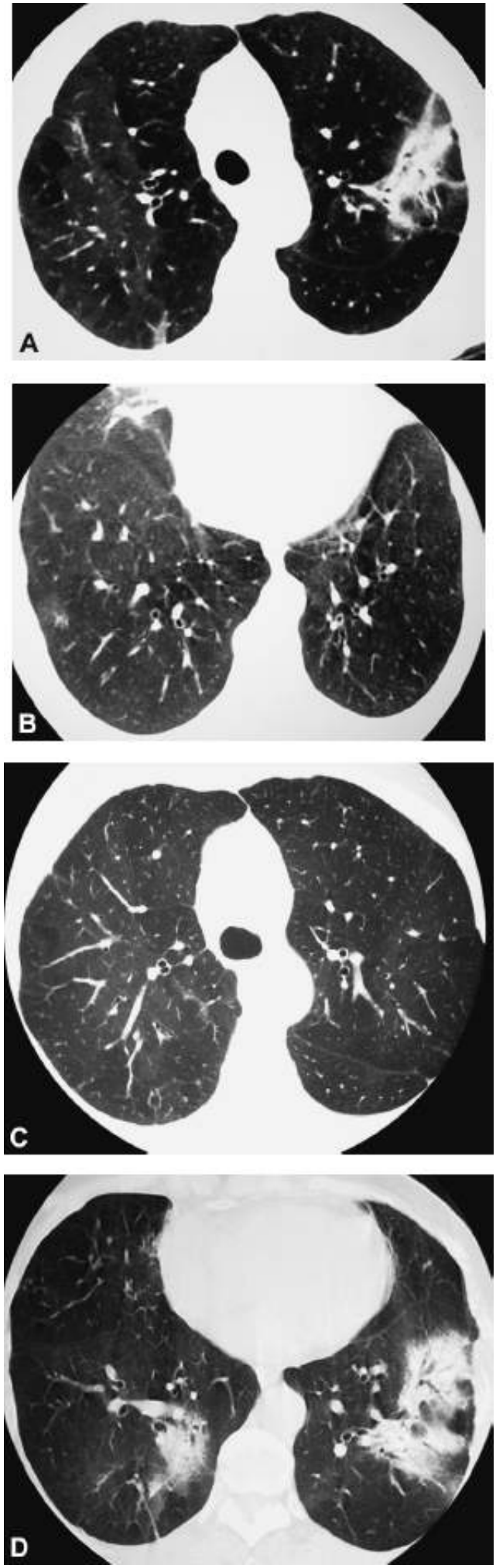

Figura 215.2 Tomografia computadorizada do tórax. Infiltrado pulmonar migratório e recorrente em paciente com pneumonia organizante criptogênica. **A.** Consolidação em lobo superior esquerdo (LSE) na apresentação da doença. **B.** Consolidação periférica em lobo médio na apresentação da doença. **C.** Resolução da consolidação em LSE na evolução

da doença. **D.** Novas áreas de consolidação em lobos inferiores na evolução da doença.

Nas doenças císticas, como a linfangioliomiomatose (LAM) e a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPLC), a primeira manifestação pode ser dispneia súbita secundária a pneumotórax.

Tosse seca é queixa importante e, às vezes, constitui sintoma inicial da FPI, podendo tornar-se produtiva na fase mais avançada da doença, quando há formação de bronquiectasias de tração. A hemoptise, como manifestação das DPIDs, é incomum, porém pode ocorrer na hemorragia alveolar, na LAM, nas doenças que cursam com hemorragia alveolar difusa (vasculites, colagenoses, síndrome de Goodpasture), na doença venooclusiva, ou mesmo na FPI, quando evolui com neoplasia pulmonar, complicação que pode ser observada em 5 a 10% dos casos.[19] Em 1/3 dos casos de hemorragia alveolar difusa não ocorre hemoptise. Sibilos são ocasionalmente observados nas doenças que incidem predominantemente em asmáticos (pneumonia eosinofílica crônica, vasculite de Churg-Strauss), naquelas que envolvem o feixe broncovascular (sarcoidose) ou que se associam com bronquiolite (pneumonia de hipersensibilidade).

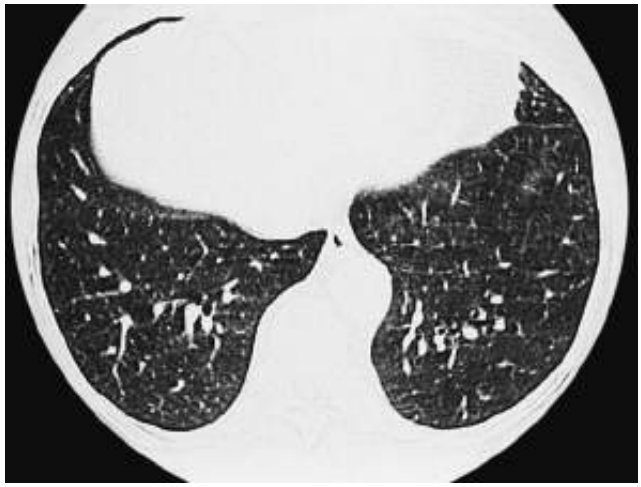

Figura 215.3 Tomografia computadorizada de tórax normal de alta resolução em paciente com diagnóstico anatomopatológico de pneumonia de hipersensibilidade confirmada por biopsia cirúrgica (exposição a mofo).

O paciente com DPID pode apresentar queixas de comprometimento sistêmico antes dos sintomas respiratórios, como nas doenças do colágeno ou na sarcoidose. Inversamente, em diversas doenças do colágeno, o quadro pulmonar pode preceder em semanas a meses a manifestação da doença reumática ou ser a manifestação dominante.[20–22] Achados clínicos compatíveis com doenças do tecido conjuntivo devem ser sistematicamente pesquisados: dor, edema e rigidez articular, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, *rash* facial, olhos secos e boca seca persistentes, úlceras orogenitais, edema de mãos e braços, mãos de mecânico, ulcerações nos dedos, lesões de pele diversas, dificuldade para deglutir e engasgos com alimentos, pirose, refluxo, ou gosto amargo na boca após alimentação e dificuldade para levantar da cadeira, subir escadas ou pentear cabelos. Um caso de pneumonia organizante que precedeu por várias semanas uma ocorrência de síndrome antissintetase é mostrado na Figura 215.4.

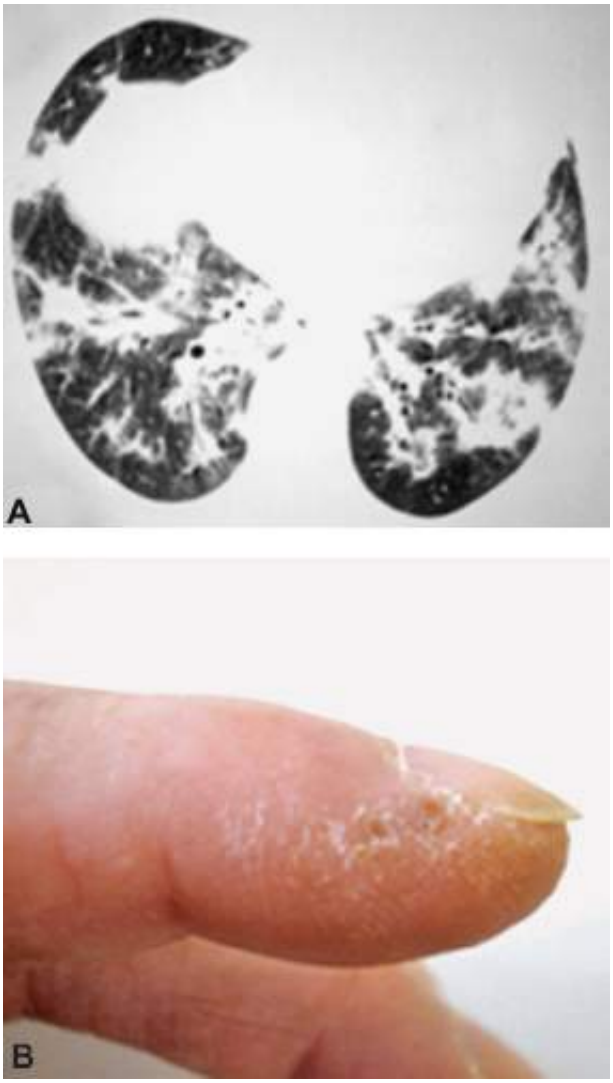

Figura 215.4 Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. **A.** Consolidações em lobos inferiores refletindo pneumonia organizante, confirmada por biopsia cirúrgica, precedendo o surgimento de mãos de mecânico, indicativas do diagnóstico final de síndrome antissintetase (**B**).

Sintomas de doenças do refluxo gastresofágico (pirose, regurgitação) podem indicar que a doença pulmonar resulta de micro ou macroaspiração (fibrose bronquiolocêntrica, bronquiolite aspirativa) e associa-se frequentemente com refluxo (p. ex., FPI), ou indicar comprometimento esofágico concomitante, como na esclerose sistêmica.[23]

Diagnóstico

O diagnóstico da DPID baseia-se em uma história clínica detalhada, dados de exame físico, exames de imagem, avaliação funcional e exames laboratoriais. A biopsia pulmonar não é necessária em todos os casos para definição diagnóstica, mas, quando indicada, é fundamental que seja analisada por patologista especializado em pulmão e correlacionada com dados clínicos, de imagem e laboratoriais para chegar ao diagnóstico definitivo.

História e exame físico

A apresentação usual é de dispneia progressiva associada a infiltrado pulmonar difuso. Em casos de evolução aguda/subaguda, sorologia para HIV deve ser obtida rapidamente. O diagnóstico diferencial amplia-se quando se trata de hospedeiro imunocomprometido, incluindo diversas condições infecciosas e não infecciosas.

Em hospedeiros imunocompetentes, nas *doenças agudas*, com até 3 semanas de evolução, causas infecciosas comuns (pneumonias habituais de comunidade, pneumonia por influenza) e incomuns devem ser consideradas e tratamento empírico é frequentemente iniciado. Entretanto, causas não infecciosas devem sempre ser consideradas.[24] Dano alveolar difuso pode decorrer de colagenoses, uso de fármacos ou ser idiopático (pneumonia intersticial aguda). Pneumonia eosinofílica pode ser aguda (frequentemente sem eosinofilia periférica). A PH pode

se apresentar com insuficiência respiratória aguda, e exposição relevante deve ser pesquisada. Doenças que cursam com hemorragia alveolar difusa devem ser consideradas, especialmente na existência de anemia. A broncofibroscopia com biopsia pulmonar transbrônquica (BPT) e lavado broncoalveolar (LBA) pode fornecer informações relevantes tanto em relação às doenças infecciosas, quanto às não infecciosas.[24] Caso a resposta a tratamento empírico não seja adequada e os dados obtidos pela broncoscopia sejam inconclusivos, a indicação da biopsia pulmonar cirúrgica deve ser rapidamente considerada para possibilitar o diagnóstico e o tratamento de diversas entidades, como a pneumonia intersticial aguda idiopática (síndrome de Hamman-Rich), pneumonia em organização criptogênica, pneumonia eosinofílica aguda, PH, toxicidade pulmonar a fármacos e vasculites.[25]

Nas doenças de apresentação *subaguda e crônica*, as possibilidades diagnósticas são diversas, e dados da história clínica são essenciais para o direcionamento diagnóstico:

- Idade: algumas doenças como a sarcoidose, a histiocitose pulmonar de células de Langerhans e a LAM acometem pacientes mais jovens, entre 20 e 40 anos de idade; já a FPI predomina em pacientes com mais de 55 anos. Embora a sarcoidose fosse considerada doença de adultos jovens, nossos dados e de diversos autores têm mostrado mais recentemente que a doença acomete diversas faixas etárias, e a média de idade atualmente é de 50 anos[26]
- Sexo: a LAM acomete quase sempre mulheres no período pré-menopausa; já as doenças ocupacionais são mais comuns em homens em razão dos tipos de atividades profissionais
- Antecedente familiar: associações familiares têm sido identificadas em doenças comuns, como na FPI e sarcoidose, e em doenças intersticiais raras.[27] Colagenoses também podem acometer outros membros familiares.[28] A PH também pode afetar indivíduos de uma mesma família em decorrência de exposição a um antígeno em comum no ambiente doméstico[29]
- Tabagismo: várias DPID estão diretamente relacionadas com o tabagismo, como bronquiolite respiratória, pneumonia descamativa, histiocitose pulmonar de células de Langerhans[30] e a combinação de fibrose pulmonar em bases e enfisema, em geral em lobos superiores.[31] O tabagismo também é fator de risco para FPI, asbestose e desenvolvimento de hemorragia alveolar na síndrome de Goodpasture. Por outro lado, a PH é incomum em fumantes, mas quando ocorre, em geral tem evolução progressiva e mais grave
- Exposições ambientais e ocupacionais: diversas exposições ambientais e ocupacionais se associam com DPID; por isso a história pormenorizada de todas as ocupações e possíveis exposições no ambiente de trabalho e doméstico é fundamental. Algumas exposições, como a jatos de areia, possibilitam inferência imediata da probabilidade de silicose, porém em muitos casos a análise detalhada do ambiente de trabalho se faz necessária. No nosso meio é comum a PH crônica por exposição à carga antigênica baixa, porém crônica, em ambientes domésticos, principalmente a mofo e pássaros[32]
- Fármacos: um grande número de fármacos pode produzir doença pulmonar difusa.[33] As doenças difusas por uso de fármacos podem ser agudas, subagudas ou crônicas. Os achados histológicos são geralmente inespecíficos, e um mesmo fármaco pode causar diferentes padrões histopatológicos, como a amiodarona. Outros geralmente produzem padrão único, como pneumonia eosinofílica pelas sulfas. Os fármacos mais implicados em lesão pulmonar são: amiodarona, minociclina, nitrofurantoína, bleomicina e metotrexato. Agentes antineoplásicos e biológicos constituem um grupo crescente de fármacos com potencial lesivo para os pulmões.[34,35] Alguns fármacos, como diversos quimioterápicos e a amiodarona, podem causar toxicidade pulmonar semanas a anos após a sua cessação, como podem ter a sua toxicidade aumentada quando os pacientes são expostos a frações inspiradas de O_2 elevadas. Para consultar as DPID induzidas por fármacos, acesse o *site*: http://www.pneumotox.com.

O *exame físico* geral detalhado deve buscar achados sistêmicos de várias doenças, como eritema nodoso e adenomegalia, comumente associados à sarcoidose. Achados relacionados com doenças reumáticas merecem destaque.

O hipocratismo digital (Figura 215.5) e estertores em "velcro", à ausculta sugerem doenças intersticiais fibrosantes, sendo achados comuns na FPI (40 e 90% dos casos, respectivamente). Essas alterações geralmente não são encontradas nas doenças granulomatosas; porém, quando ocorrem, indicam doença avançada. Grasnidos ("sibilos curtos", semelhantes ao piado de pássaros) são frequentemente audíveis no exame físico de pacientes com bronquiolites diversas. Quando associados à exposição relevante, sugerem imediatamente a possibilidade de pneumonia de hipersensibilidade (bronquiolite é usual nesta condição).[36]

Diagnóstico por imagem

Radiografia de tórax

O radiograma de tórax pode ser normal em 10 a 15% dos pacientes sintomáticos com DPID. Mathieson *et al.*[37] compararam a acurácia do diagnóstico específico em 118 pacientes consecutivos com DPID por meio da radiografia de tórax e da TCAR. O diagnóstico de certeza foi possível pela radiografia em 23%, e pela TCAR em 49%. Na radiografia de tórax devem ser observados:

- Volumes pulmonares: a redução dos volumes pulmonares reflete a redução na capacidade pulmonar total. A redução do volume pulmonar indica restrição, mas não é específica para fibrose. DPIs associadas a volumes preservados ou aumentados incluem histiocitose pulmonar de células de Langerhans, LAM e doenças que cursam com bronquiolite constritiva.[38] Contudo, a causa mais comum de DPI com volumes pulmonares aumentados é a combinação de fibrose e enfisema

Figura 215.5 Hipocratismo digital. Paciente com diagnóstico de FPI.

- Padrões: a identificação de um padrão bem definido em radiografias de tórax nem sempre é fácil. Na radiografia de tórax, diversos padrões podem ser reconhecidos, mas são mais bem caracterizados na TCAR
- Distribuição: algumas doenças predominam em lobos superiores, tais como silicose, sarcoidose, tuberculose, PH crônica, HPCL e aspergilose broncopulmonar alérgica. Outras doenças predominam em lobos inferiores, tais como FPI, asbestose e DTCs.[39] A BOOP e a pneumonia eosinofílica crônica frequentemente exibem consolidações periféricas, subpleurais. A FPI caracteristicamente envolve as regiões periféricas, subpleurais, nas bases, com infiltrado reticular e faveolamento. A sarcoidose em geral estende-se ao longo do feixe broncovascular. A carcinomatose linfática e o edema pulmonar podem ser suspeitados pela ocorrência de padrão reticular com linhas B de Kerley proeminentes nas bases pulmonares
- Achados radiológicos associados devem ser observados tais como adenomegalias mediastinais e hilares (sarcoidose, metástases e silicose), derrame pleural (colagenoses, LAM, ICC, carcinomatose), placas pleurais (asbestose) e outros.

Tomografia computadorizada de alta resolução

A TC de alta resolução revolucionou o conhecimento das DPID. É indicada na detecção, caracterização, como guia de tipo e local de biopsia, e eventualmente pode acrescentar informações quanto à atividade da doença e prognóstico. Diversas doenças comuns têm aspecto tomográfico altamente sugestivo.[40] Correlações entre os achados clínicos, patológicos e os padrões tomográficos nas DPID devem ser conhecidas.[41]

O reconhecimento dos principais padrões tomográficos (Figura 215.6) e suas distribuições (central ou periférica; unilateral; terço superior, médio ou inferior; anterior ou posterior) ajudam a elaborar os diagnósticos diferenciais das DPID (Tabela 215.1).

Exames laboratoriais

Os exames básicos em um paciente com DPI são hemograma, VHS, proteína C reativa, ureia, creatinina, glicemia, cálcio iônico, fósforo, DHL, TGO (AST), TGP (ALT), bilirrubinas, fosfatase alcalina, CPK, aldolase, FAN, fator reumatoide, anti-CCP, ANCA e urina I. Pode ocorrer eosinofilia na pneumonia eosinofílica, sarcoidose, toxicidade a fármacos e vasculites. Hipercalcemia pode ser encontrada na sarcoidose e na carcinomatose linfática, nesta última como síndrome paraneoplásica. A enzima conversora de angiotensina está elevada, mas não é específica para sarcoidose e não deve ser usada isoladamente para decisões terapêuticas. A pesquisa de autoanticorpos deve ser rotineiramente realizada. Valores de FAN > 1:320 ou com padrões relevantes (p. ex., antinucleolar, observado na esclerose sistêmica) e enzimas musculares são os mais úteis na detecção de colagenoses "ocultas" ou com DPI dominante.[21] Títulos elevados de anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) apontam para as vasculites, que podem se apresentar também com doença intersticial fibrosante.[42] Pesquisa de precipitinas para antígenos de mofos e pássaros não está disponível no Brasil.

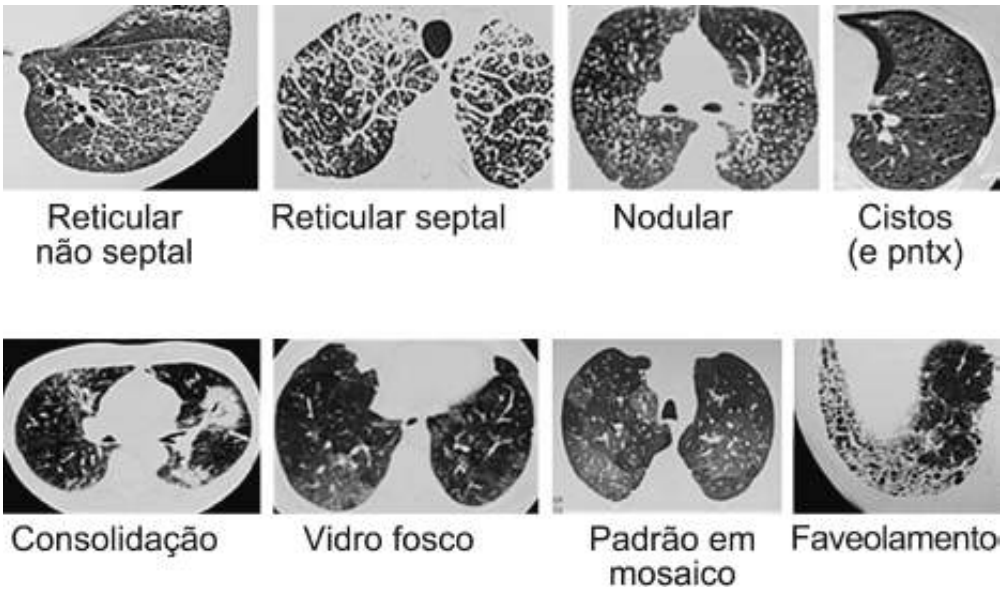

Figura 215.6 Padrões tomográficos comuns nas DPID.

Tabela 215.1 Padrões tomográficos e causas mais comuns nas doenças pulmonares intersticiais difusas.

Padrões tomográficos		Comentários
Espessamento septal interlobular		Pode ser secundário a fibrose, edema ou infiltração celular
Liso		Edema intersticial, carcinomatose linfática, fármacos
Nodular		Carcinomatose linfática, sarcoidose, silicose
Irregular		Doenças intersticiais fibrosantes
Reticular irregular (intralobular)		Doenças intersticiais fibrosantes (FPI, DTCs, sarcoidose, PH, microaspiração crônica, asbestose)
Faveolamento		FPI, asbestose, DTC, PH crônica, raramente sarcoidose
Nodular (< 5 mm)		–
Definição	Bem-definidos	Geralmente intersticiais
	Mal definidos	Geralmente do trato respiratório
Distribuição	Aleatória	Sugere disseminação hematogênica. Causas comuns: tuberculose miliar, metástases
	Perilinfática	Geralmente subpleurais, peribroncovasculares. Exemplo:

		sarcoidose, silicose, carcinomatose linfática
	Centrolobular	Em geral doenças bronquiolares. Nódulos em árvore em brotamento (*tree in bud*) geralmente representam doença bronquiolar inflamatória/infecciosa
Cistos		Granulomatose de células de Langerhans, linfangioliomiomatose, pneumonia intersticial linfocítica
Consolidação		Diversas causas, agudas e crônicas. Neoplasias (linfomas, adenocarcinoma difuso, antigo carcinoma bronquioloalveolar) podem ter curso prolongado
Opacidades migratórias		Pneumonia em organização, pneumonias eosinofílicas, PH
Vidro fosco		Diversas causas, agudas (edema, hemorragia) e crônicas: PH, PINE e outras
Padrão em mosaico		Doenças de via respiratória (bronquiolites com aprisionamento de ar) ou vascular
Aprisionamento aéreo expiratório		Pode detectar doença de via respiratória quando a TCAR em inspiração é normal. Exemplo: bronquiolite constritiva, sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade
Pneumotórax		HPCL, LAM, esclerose tuberosa, neurofibromatose
Derrame pleural		DTCs, asbestose, carcinomatose
Adenopatia mediastinal		Sarcoidose, carcinomatose, silicose
Normal		PH, PINE, DTCs, bronquiolites, sarcoidose

DTC = doença do tecido conjuntivo; FPI = fibrose pulmonar idiopática; HPCL = histiocitose pulmonar de células de Langerhans; LAM = linfangioliomiomatose; PH = pneumonia de hipersensibilidade; PINE = pneumonia intersticial não específica; TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução.

Avaliação da função pulmonar

Pacientes com DPI têm caracteristicamente distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade pulmonar total (CPT). Redução da CVF e do VEF_1, com relação VEF_1/CVF normal ou elevada sugere distúrbio restritivo, mas pode ser encontrado nas doenças que cursam com aprisionamento de ar (bronquiolites). A capacidade de difusão (DCO) é tipicamente reduzida, sendo o teste mais sensível de função respiratória nas DPIs.[43] PaO_2 e saturação O_2 reduzidas são observadas em muitos casos de DPI em repouso e, especialmente no exercício. Os testes de função têm diversas aplicações nas DPIs:[44]

- Detecção precoce: os testes de função pulmonar podem ser anormais em pacientes com doença pulmonar intersticial e radiografia[43] ou mesmo tomografia de tórax de alta resolução normal. Por outro lado, a função pulmonar pode ser normal na ocorrência de extensas anormalidades radiológicas. Dessaturação no exercício (queda de 4% ou mais na SpO_2 ou $SpO_2 < 90\%$) pode detectar doença intersticial com radiografia normal ou duvidosa, ou mesmo TCAR normal
- Diagnóstico diferencial: o papel dos testes de função pulmonar no diagnóstico diferencial das DPIs é limitado. Sendo o padrão funcional usual o restritivo, a ocorrência de obstrução ao fluxo respiratório chama a atenção. Obstrução ao fluxo respiratório em não fumantes com DPI é mais observada em portadores de sarcoidose, doenças císticas (LAM e HPCL), bronquiolites, silicose e paracoccidioidomicose.[45] Redução da DCO associada a volumes pulmonares normais e queda da saturação do O_2 no esforço pode ser o achado funcional de algumas doenças intersticiais, como LAM, HPCL e especialmente na combinação de enfisema de lobos superiores e fibrose intersticial nas bases[46]
- Gravidade e prognóstico: os testes de função pulmonar têm papel essencial na determinação de gravidade e

resposta ao tratamento nas diversas DPIs. Em pacientes com FPI, valores de CVF < 65%, DCO < 40%[47] e SaO_2 em exercício < 90% indicam mediana de sobrevida abaixo de 2 anos. Na sarcoidose, pacientes com CVF < 80% e aqueles com obstrução ao fluxo respiratório, definida por relação VEF_1/CVF reduzida, têm doença mais persistente. Igualmente, DCO reduzida na sarcoidose é indicativa de pior evolução em comparação aos pacientes com DCO normal. Nas doenças sistêmicas com envolvimento pulmonar, os testes de função podem auxiliar na prevenção da evolução. Nas colagenoses, pacientes com DPI crônica, CVF < 70% do previsto ou DCO < 50 a 60% do previsto devem ser tratados, por indicarem provável doença evolutiva[48]

- Resposta ao tratamento: espirometria, DCO e SaO_2 em exercício (que pode ser obtida em teste de degrau, por três minutos, no consultório) devem ser feitos de rotina no acompanhamento das DPIs. Mudanças clinicamente significativas para a CVF, em pacientes com doenças restritivas, são classicamente aquelas acima de 10% ou mais para a CVF e 15% ou mais para a DCO.[44] Diversos estudos têm mostrado que pacientes com declínio funcional acima destes níveis após 6 a 12 meses de acompanhamento têm prognóstico pior na FPI.[44]

Lavado broncoalveolar

Recentemente, a função do lavado broncoalveolar (LBA) nas DPID foi objeto de uma diretriz da ATS.[49] O LBA deve ser coletado e analisado com técnicas padronizadas. No Brasil, infelizmente são poucos os centros capazes de realização adequada. Os valores normais da citologia do LBA são demonstrados na Tabela 215.2.

O padrão celular do LBA é classificado em: neutrofílico, linfocítico, eosinofílico e misto. Nos casos com linfocitose, as subpopulações de linfócitos podem ser avaliadas por citometria de fluxo, mas esta não deve ser feita de rotina.[49] Outros achados úteis na análise do LBA incluem: aspecto do líquido; existência ou ausência de células neoplásicas e corpos de inclusão; e pesquisa de agentes infecciosos por análise direta e cultura, além da observação de efeitos citopáticos. Não há indicação de realização sistemática de LBA em pacientes com DPI. Achados do LBA devem levar em conta a integração dos diversos achados para conclusão diagnóstica, exceto em algumas condições incomuns, em que o LBA pode, *per se*, ter grande especificidade. Quando a probabilidade diagnóstica é alta pelos dados clínicos e tomográficos (p. ex., FPI típica, histiocitose pulmonar de células de Langerhans com cistos e nódulos), o valor adicional do resultado do LBA é irrelevante para o diagnóstico. Em diversos casos o LBA pode dar informações compatíveis e elevar a probabilidade diagnóstica (p. ex., pneumonia de hipersensibilidade, bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial). Em certas doenças, geralmente incomuns, os achados do LBA podem ser diagnósticos (p. ex., proteinose alveolar, pneumonia lipídica e outros).[50]

Tabela 215.2 Valores normais da citologia do lavado broncoalveolar (LBA).

Citologia do LBA	Pencentual
Macrófagos	> 80
Linfócitos	≤ 15
Neutrófilos	≤ 3
Eosinófilos	≤ 1,0
Mastócitos	≤ 0,5

O LBA tem especial papel nas doenças difusas agudas, tanto em hospedeiros comprometidos, quanto não comprometidos.[24] Lavado hemorrágico, que persiste ou aumenta em alíquotas sequenciais, ou obtido de amostras de diferentes segmentos pulmonares, ou demonstrando > 20% de siderófagos, estabelece o diagnóstico de hemorragia alveolar. Eosinófilos ≥ 25% estabelecem o diagnóstico de pneumonia eosinofílica. Lesão alveolar difusa de diversas causas, incluindo pneumonia intersticial aguda, e lesão causada por substâncias, pode ser sugerida pelo achado de pneumócitos do tipo II reativos no LBA. A biopsia pulmonar transbrônquica pode mostrar deposição alveolar de membranas hialinas nestes casos. Macrófagos xantomizados são observados em expostos a amiodarona ou em portadores de BOOP (bronquiolite obliterante com pneumonia em organização).

Nas DPID subagudas e crônicas o LBA pouco tem valor na suspeita de algumas condições. Na metade dos casos de sarcoidose existe linfocitose no LBA com relação CD4/CD8 maior que 3,5. Na pneumonia de

hipersensibilidade, marcada linfocitose (> 30%) com relação CD4/CD8 < 1,0 e existência de macrófagos xantomizados são achados típicos. O valor clínico do LBA para estadiar ou monitorar as DPID é limitado (Figura 215.7).

Biopsia pulmonar

A biopsia pulmonar geralmente é necessária para definir o diagnóstico específico da DPID quando os dados anteriores não forem suficientes para fazê-lo, ou quando a suspeita diagnóstica implicar tratamento com efeitos colaterais graves, havendo a necessidade do diagnóstico de certeza. Informações essenciais tais como suspeita clínica e padrão tomográfico devem ser fornecidas ao patologista. Uma reunião multidisciplinar é necessária em muitos casos de DPID, desde que diversos casos sejam definidos por correlação dos achados. Biopsias de locais extratorácicos, como de gânglios e de lesões de pele, podem fornecer rapidamente o diagnóstico de sarcoidose em muitos casos.

As DPID de evolução aguda que não respondem após poucos dias de uso de antibióticos ou com forte suspeita de condição não infecciosa, sem diagnóstico por LBA, geralmente requerem biopsia pulmonar cirúrgica para definição diagnóstica. Nas DPID associadas a doenças do colágeno, geralmente a biopsia pulmonar não é indicada, exceto quando houver suspeita de infecção, toxicidade pulmonar por fármacos ou outro diagnóstico diferencial.

O tecido pulmonar pode ser obtido por meio de broncofibroscopia com biopsia pulmonar transbrônquica, minitoracotomia, por cirurgia videoassistida ou por biopsia transparietal. Broncofibroscopia com biopsia transbrônquica pode ser realizada como procedimento externo.

A decisão de tentar o diagnóstico por broncoscopia ou biopsia cirúrgica inclui o padrão tomográfico, a idade do paciente e o estado funcional. Em pacientes com padrão nodular ou padrão de consolidações/vidro fosco o rendimento da biopsia transbrônquica é elevado.[51] Por outro lado, em portadores de padrão reticular com faveolamento, padrão em mosaico, e na suspeita de vasculites, o rendimento é baixo. A biopsia transparietal guiada por TC ou ultrassom pode ser realizada em pacientes com nódulos grandes ou áreas periféricas de consolidação.

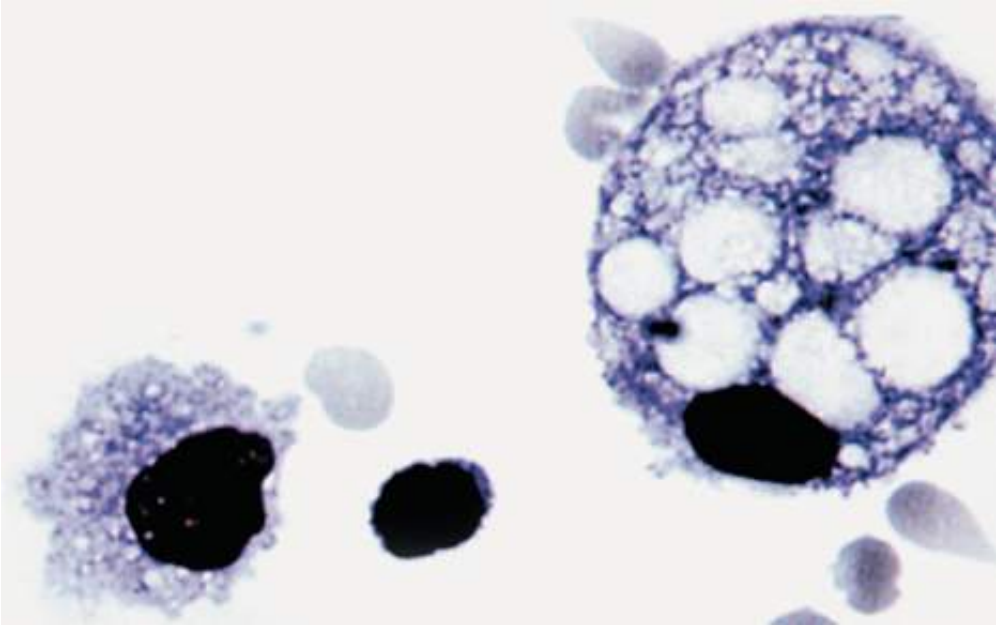

Figura 215.7 Macrófagos xantomizados no lavado broncoalveolar de paciente com toxicidade pulmonar por amiodarona.

Biopsia pulmonar transbrônquica

A biopsia transbrônquica (BTB) é realizada impactando-se o broncofibroscópio em um brônquio segmentar com extensão da pinça distalmente até que resistência seja percebida. Na expiração a pinça irá capturar fragmentos de paredes de vias respiratórias, em geral bronquiolares, com parênquima circundante. Pelo menos quatro fragmentos devem ser obtidos. Coagulograma deve ser obtido previamente. Complicações, tais como hemorragia relevante e pneumotórax, ocorrem em menos de 5% dos casos cada.[1] Radiografia de tórax deve ser solicitada uma hora após o procedimento, antes de dispensar o paciente. A BTB tem elevado rendimento nas doenças que envolvem o compartimento linfático, que se distribui no feixe broncovascular, tais como na sarcoidose e na

carcinomatose linfática. Nas doenças que cursam com padrão nodular e padrões de vidro fosco ou consolidações, a BTB tem rendimento em torno de 50% dos casos.

Os resultados das biopsias transbrônquicas podem ser classificados em seis grupos:[52]

- Específicos para uma doença, como na pneumocistose
- Padrão compatível com uma doença no diferencial, como granulomas na suspeita de sarcoidose
- Padrão inconsistente com uma doença no diferencial, como ausência de macrófagos xantomatosos na suspeita de pneumonite por amiodarona
- Alterações inespecíficas. Nesta categoria se incluem alterações inflamatórias e fibrose
- Pulmão normal
- Não representativa (fragmentos de mucosa, parede brônquica etc.).
- Todos os pacientes submetidos à BTB também devem ser submetidos a LBA. Deve-se ter cuidado com certos achados na BTB, tais como área de pneumonia em organização, que pode representar apenas uma lesão focal de diversas condições. Correlação clínica é essencial para o diagnóstico.

Biopsia pulmonar cirúrgica

A prática de tratamento empírico de qualquer DPID com corticosteroides é condenável porque retarda o diagnóstico, reduz a probabilidade de identificação correta da doença e, não infrequentemente, resulta em tratamento desnecessário ou inadequado. Antes da realização de qualquer biopsia, é essencial que haja consulta entre um radiologista e/ou pneumologista, e o cirurgião torácico é essencial para assegurar amostragem adequada e a localização ideal da retirada do(s) fragmento(s). A TCAR desempenha papel fundamental nesta seleção[53] e áreas de faveolamento devem ser evitadas. As biopsias cirúrgicas podem ser obtidas por meio de toracotomia limitada convencional (biopsia pulmonar aberta, BPA) ou mediante toracoscopia videoassistida (TVA). O rendimento da BPA e TVA é semelhante. A vantagem da cirurgia videoassistida é a melhor visualização do parênquima pulmonar e a possibilidade de retirada de amostras de locais distintos e distantes. Em um estudo randomizado o tempo cirúrgico foi menor, houve menos necessidade de analgesia e a alta foi dada aos pacientes submetidos à TVA com mais rapidez.[54] Toracotomia padrão é recomendada em casos de aderências pleurais densas, hipoxemia grave, insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar ou quando problemas de sangramento são antecipados. É recomendada a retirada de amostras de, no mínimo, dois locais diferentes, de gravidades distintas, evitando-se áreas de faveolamento. O conhecimento das DPIDs é limitado por patologistas gerais e, em muitos casos, aconselha-se consulta a patologistas especializados.

A taxa de mortalidade geral encontrada em uma revisão de literatura dos últimos 10 anos foi de 2 a 4,5%.[55] Em pacientes estáveis não ventilados e sem uso de imunossupressores, a mortalidade em duas séries foi de 1,1 e 1,5%.[56,57] Após biopsia cirúrgica, a duração média da drenagem é de 2 dias, e a de permanência hospitalar de 5 dias. As complicações incluem escape respiratório prolongado (> 5 dias), readmissão por pneumotórax, hemorragia e dor prolongada.[1] As taxas de infecção são baixas, e não há perda de função pulmonar após TVA. Pacientes com idade acima de 75 anos apresentam maior taxa de complicações. Com base em diversas séries publicadas e revisões da literatura,[3] os fatores de risco associados à maior mortalidade nas DPIs, e portanto, considerados contraindicações à biopsia, são: pulmão "terminal" com extenso faveolamento; disfunção pulmonar acentuada – CVF < 50% previsto, $VEF_1 < 1\ \ell$, DCO ≤ 30% previsto, PaO_2 < 50 a 55 mmHg, $PaCO_2$ elevada, uso de O_2 crônico; ocorrência de hipertensão pulmonar, elevado risco cardiovascular, uso de imunossupressores e suspeita de exacerbação da FPI.

Biopsia pulmonar cirúrgica deve ser indicada em pacientes sem diagnóstico por achados extrapulmonares ou por BTB e LBA e com achados não diagnósticos na TCAR de tórax, especialmente em: (1) DPID agudas e subagudas; (2) existência de sintomas gerais sistêmicos, como febre e emagrecimento ou hemoptise; (3) suspeita de doença ocupacional; (4) ocorrência de doença com rápida progressão funcional ou tomográfica; (5) todos os casos com padrão nodular, de consolidação/vidro fosco, padrão em mosaico ou padrão cístico; (6) pacientes com doença intersticial fibrosante sem faveolamento. Biopsia deve ser desconsiderada se a probabilidade diagnóstica não influir na escolha do tratamento ou quando se antecipa que o tratamento será mal tolerado como em idosos com comorbidades.

A Figura 215.8 mostra algoritmo de abordagem das DPIDs. Após avaliação da história clínica e dados do exame

físico, é possível suspeitar se a doença é idiopática ou não. A TCAR de tórax tem papel fundamental em diferenciar o padrão de PIU (infiltrado reticular, irregular periférico, predominante nas bases, regiões posteriores, associado a áreas de faveolamento e bronquiectasias de tração com poucas áreas de vidro fosco e ausência de nódulos). Caso não seja possível definir o diagnóstico com os dados clínicos e de imagem, realiza-se biopsia pulmonar que define o diagnóstico histopatológico, o qual, associado aos dados anteriores, define a entidade clínica. Por exemplo, em paciente com quadro de infiltrado pulmonar recorrente e biopsia pulmonar com padrão histológico de BOOP, sem causa definida (exposição, fármacos, doenças do colágeno etc.), se aceita o diagnóstico definitivo de pneumonia organizante criptogênica (POC).

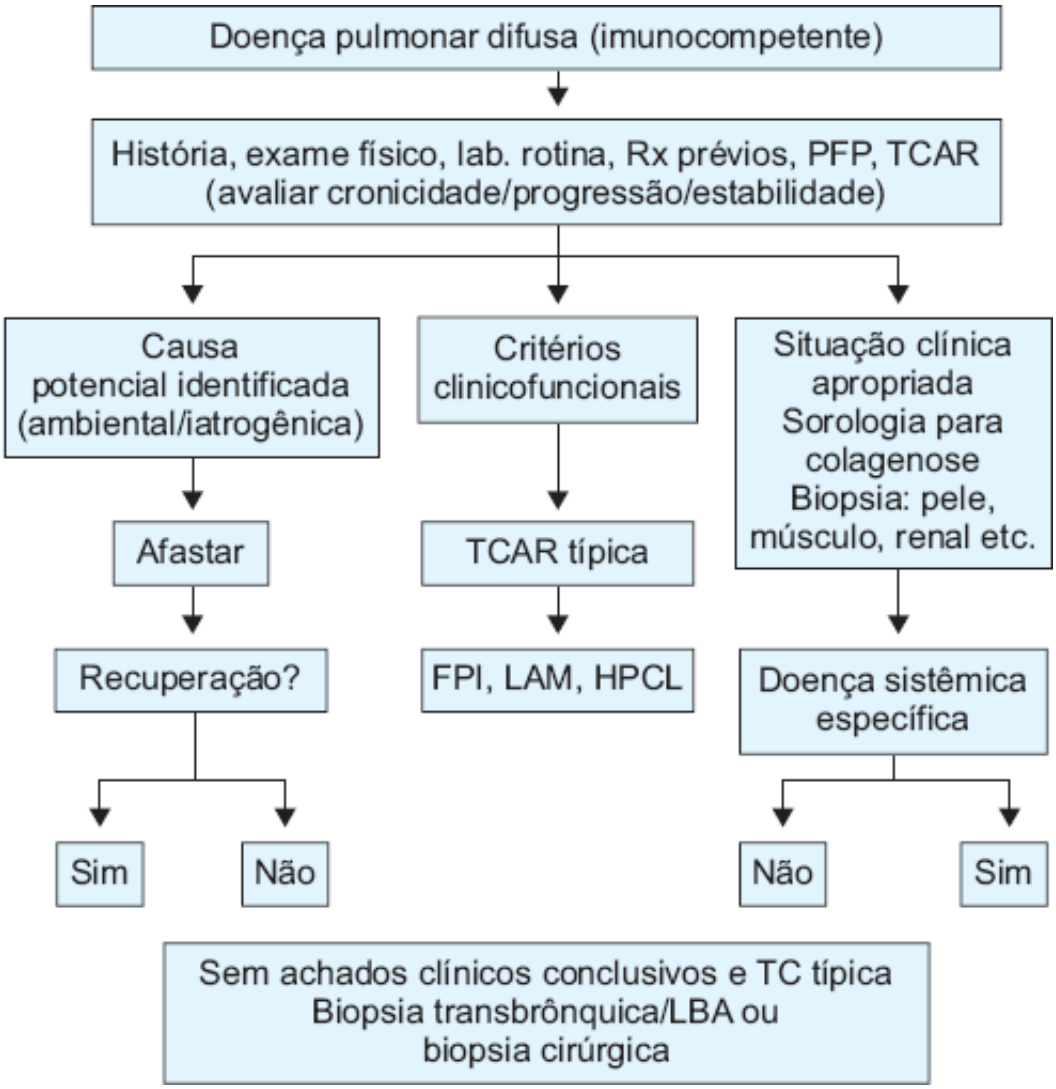

Figura 215.8 Algoritmo de abordagem das DPIDs.

Fibrose Pulmonar Idiopática

Carlos Alberto de Castro Pereira

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) situa-se entre as doenças intersticiais mais frequentes e é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Em muitos casos, este padrão pode ser fortemente inferido pelos achados tomográficos.

O diagnóstico de FPI requer a exclusão de outras formas de pneumonia intersticial, incluindo as outras pneumonias intersticiais idiopáticas, e doenças intersticiais associadas a exposições ambientais (especialmente a pneumonia de hipersensibilidade), uso de medicações ou doenças sistêmicas.[1] A mediana de sobrevida varia de 2 a 5 anos desde o diagnóstico. A FPI afeta principalmente indivíduos com mais de 55 anos, sendo a média de idade de 67 ou 68 anos. A doença é mais comum em homens (75%) e pessoas com história de tabagismo.

Diversos fatores de risco têm sido associados à FPI: aspiração crônica decorrente de refluxo gastresofágico; diabetes melito; alguns agentes infecciosos como o vírus da hepatite C, CMV e vírus Epstein-Barr.[1] Estudos de casos-controle sugerem que, além do tabagismo, diversas exposições podem estar envolvidas na etiologia da doença, como exposição a gado, pó de madeira, poeiras de metais e exposição a sílica.[2] Existem também evidências de uma participação genética na FPI. A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e reparo mesenquimal anormal ("hipótese epitélio-mesenquimal").[3]

Achados clínicos

Os sintomas habituais da FPI são dispneia progressiva e tosse, ambas podendo ser incapacitantes. A intensidade da dispneia na apresentação inicial se correlaciona inversamente com a sobrevida. O tempo de história varia em geral de 6 a 24 meses até o diagnóstico. Ocasionalmente a doença é detectada em fase assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em 90% dos casos. Hipocratismo digital é observado em 30 a 40% dos casos, e achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença.

Exames complementares

A VHS pode estar elevada. FAN e FR em baixos títulos podem ser observados em até 1/4 dos casos, mas não têm implicação prognóstica ou terapêutica. Recomenda-se a dosagem dos anticorpos anticitrulina para eventual confirmação de artrite reumatoide.[1] Títulos de FAN ≥ 1:640 devem levar à pesquisa mais profunda de doenças do tecido conectivo, especialmente esclerose sistêmica, que pode se apresentar sem achados cutâneos característicos. Redução dos volumes pulmonares e infiltrado reticular periférico, que envolvem as bases pulmonares, são os achados radiológicos comuns na FPI. A TCAR mostra muito melhor os achados da FPI. Um observador experiente pode realizar o diagnóstico de PIU a partir dos achados tomográficos com grau de acerto de > 90%. A FPI é caracterizada pela existência de opacidades reticulares, frequentemente associadas a bronquiectasias de tração. Faveolamento é comum e essencial para o diagnóstico tomográfico definitivo, mas está ausente na doença em fases iniciais. A distribuição é caracteristicamente basal e periférica.[4] Os achados são mostrados na Figura 215.9.

A coexistência de anormalidades pleurais (placas e calcificações pleurais na asbestose; derrame pleural em colagenoses), nódulos pequenos e aprisionamento de ar, áreas extensas de vidro fosco, e distribuição peribroncovascular, sugere diagnósticos alternativos. Se o faveolamento está ausente na TCAR, mas há ocorrência de outros achados, o diagnóstico é de possível FPI, e outras condições, especialmente pneumonia intersticial não específica e pneumonia de hipersensibilidade (PH) devem ser consideradas. Na ausência de associação evidente, como colagenose, biopsia pulmonar cirúrgica demonstrando achados de pneumonia intersticial usual é necessária para o diagnóstico.

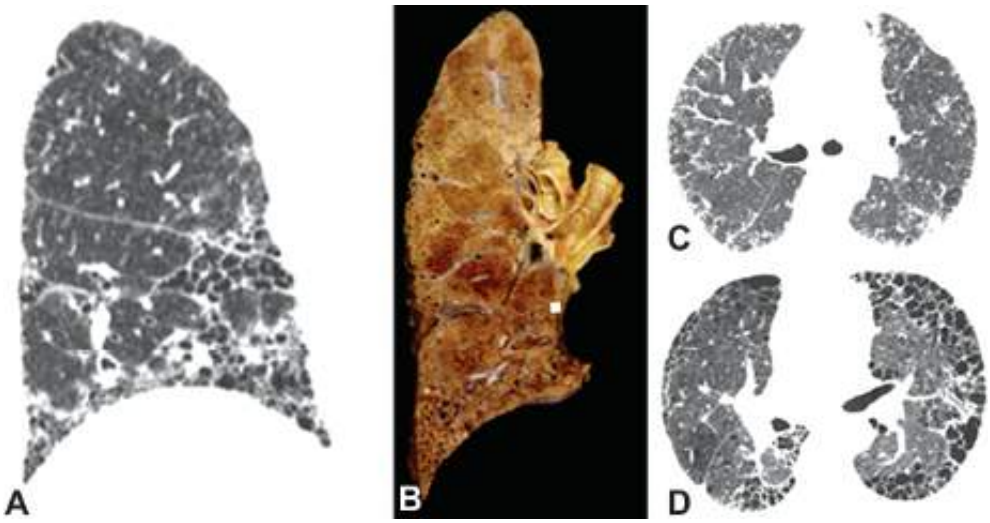

Figura 215.9 Achados na TC de tórax em reconstrução sagital (**A**), macroscopia pulmonar (**B**) e cortes tomográficos sem faveolamento (**C**) e com faveolamento na doença mais avançada (**D**).

A espirometria pode ser normal ou mostrar reduções da CVF e do VEF_1, com relação VEF_1/CVF normal ou

elevada. Em um grande estudo[5] a CVF < 65 % teve valor preditivo significativo para a mortalidade após 1 ano de observação. A difusão do CO é reduzida precocemente. Durante o esforço, ocorre habitualmente queda da SpO_2, o que pode ser observado no teste de caminhada de 6 min ou em teste de degrau realizado em consultório. Valores de SpO_2 abaixo de 90% são associados com menor sobrevida.[6] Embora a DCO% e a SpO_2 se correlacionem bem, a associação não é suficiente para prescindir da realização de ambos os testes. Pacientes fumantes, que apresentam enfisema concomitante, têm volumes pulmonares preservados, com espirometria frequentemente na faixa de valores previstos, porém com redução acentuada da DCO e quedas importantes da SpO_2 no esforço.

Reduções da CVF ≥ 10% e da DCO ≥ 15% após 6 a 12 meses de acompanhamento têm forte valor prognóstico.[7]

A broncoscopia com biopsia transbrônquica e lavado broncoalveolar tem um papel limitado na FPI.

A biopsia pulmonar cirúrgica deve ser indicada nos casos a seguir:

- Quando os achados tomográficos não são característicos, o que ocorre em 20 a 30% dos casos ("FPI com TCAR atípica")
- Quando outra condição é possível pelos dados clínicos (exposição para PH)
- Em pacientes com menos de 50 a 55 anos, independente dos achados tomográficos.
- Por outro lado, a biopsia deve ser evitada em indivíduos muito idosos e com comorbidades significativas.

Achados histológicos da pneumonia intersticial usual e seu diferencial foram revistos.[8] Os achados diagnósticos incluem: (1) distribuição heterogênea, com áreas de pulmão fibrótico entremeadas de áreas de pulmão normal; (2) distorção arquitetural; (3) focos fibroblásticos; e (4) áreas de faveolamento. Achados histológicos são mostrados na Figura 215.10.

História natural e prognóstico

A mediana de sobrevida da FPI é de 2 a 5 anos, mas estimativas individuais são difíceis de realizar, embora diversos achados indiquem menor sobrevida. A forma evolutiva mais comum é de declínio funcional lento e progressivo, porém períodos mais ou menos longos de estabilidade podem ser observados. Alguns casos exibem curso acelerado, com morte em menos de 1 ano da apresentação. O curso da doença pode ser pontuado ainda por exacerbações agudas, nas quais há piora em períodos curtos, com achados histológicos de dano alveolar difuso.

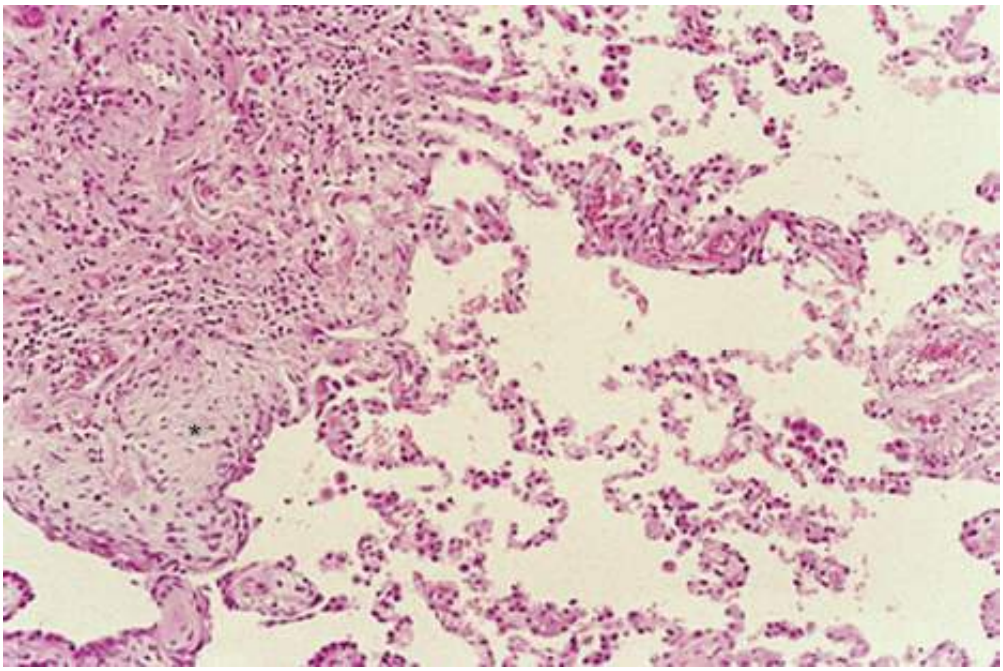

Figura 215.10 Achados histológicos da pneumonia intersticial usual. Envolvimento heterogêneo, com áreas de pulmão normal e áreas de fibrose e existência de focos de fibrose "jovem", focos fibroblásticos.

A prevalência de PH na FPI relatada varia de 20 a 40% nos pacientes com FPI listados para transplante pulmonar.[9] A PH se associa com menor capacidade funcional e pior prognóstico. A prevalência do carcinoma

brônquico em pacientes com FPI é aumentada. O risco é aumentado mesmo em não fumantes, mas é ainda maior nos fumantes. A decisão de ressecção cirúrgica nestes casos é complexa.

Tratamento

O recente consenso internacional sobre FPI não recomendou qualquer tratamento para a FPI, com base na ausência de evidências conclusivas.[1] Recentemente, o braço do estudo PANTHER, que incluía pacientes tratados com azatioprina, N-acetilcisteína e corticosteroide foi interrompido após constatação de que neste grupo, comparativamente ao placebo, houve maior mortalidade (11% *vs.* 1%), mais hospitalizações (29% *vs.* 8%), eventos adversos mais graves (31% *vs.* 9%) e nenhuma diferença na função pulmonar.[10] Este estudo assinalou o fim da combinação de corticosteroides com imunossupressores no tratamento da FPI.

Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI. O estresse oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogenia da FPI. Nos pulmões normais o estresse oxidativo é contrabalançado por diversos antioxidantes, a glutationa tendo um papel central. Na FPI os níveis de glutationa estão reduzidos. A N-acetilcisteína (NAC) é um tripeptídio com potente ação antioxidante e é um precursor da glutationa. Um estudo em que a NAC foi adicionada ao esquema de corticoide e azatioprina mostrou menor declínio funcional em comparação ao grupo tratado sem a NAC.[11] No estudo PANTHER, os braços tratados apenas com NAC e placebo foram mantidos. Os resultados são esperados para breve.

A ênfase no papel da fibroproliferação na FPI levou a ensaios bem controlados na doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Até o momento, os resultados são animadores para pirfenidona e negativos para diversos outros agentes, incluindo gamainterferona, bosentana, outros inibidores de endotelina (que é pró-fibrótica), imatinibe e etanercepte.[1] A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória e não está disponível no mercado brasileiro. Dois estudos randomizados mostraram menor perda funcional, porém um terceiro estudo não observou diferença com placebo.[12,13] Um estudo multicêntrico mundial está em andamento. Outro inibidor múltiplo da tirosinoquinase (BIBF 1120) foi avaliado em um estudo fase II em pacientes com FPI.[14] BIBF na dose de 150 mg 2 vezes/dia, comparado ao placebo, resultou em menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada. Os resultados deste estudo levaram ao início de dois estudos paralelos de fase III.

Apesar da alta prevalência de refluxo gastresofágico (RGE) em pacientes com FPI, a importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não é conhecida.[1] Estudo retrospectivo com sérias limitações sugeriu maior sobrevida e menor escore tomográfico de fibrose no grupo de pacientes que utilizavam medicações anti-RGE.[15] Mesmo na ausência de evidências baseadas em estudos adequados, a recente diretriz sobre FPI recomenda que tratamento do RGE deva ser prescrito mesmo para os assintomáticos,[1] o que é discutível.[16] Pacientes com FPI devem ser encaminhados para programas de reabilitação e treinamento físico, embora os resultados sejam inconsistentes.[17] Na FPI a tosse pode se tornar sintoma incapacitante e pode ser controlada com o uso de talidomida.[18] Outros medicamentos para controle da tosse são ineficazes. Em pacientes com dispneia incapacitante, além do tratamento da hipoxemia com O_2 domiciliar, opioides podem ser prescritos.[19] Inibidores de recaptação da serotonina devem ser prescritos para tratamento da depressão. A recente Diretriz recomenda fortemente o uso de O_2 em pacientes com hipoxemia em repouso, embora não existam estudos controlados.[1] O uso de O_2 pode melhorar o desempenho em exercício[1] e uso de O_2 por meio de dispositivo portátil deve ser considerado em pacientes com capacidade de deambulação. Não existem evidências para indicação de tratamento da hipertensão pulmonar na FPI.

Cuidados terminais devem ser tomados nas fases avançadas da FPI e deve-se discutir com os familiares a inutilidade de colocar pacientes com FPI terminal, sem outras complicações, em suporte ventilatório invasivo. O prognóstico é uniformemente ruim.[20]

Transplante pulmonar confere maior sobrevida e representa melhor opção de tratamento disponível atualmente.[21] As diretrizes atuais para a seleção de candidatos para o transplante pulmonar recomendam encaminhar todos os pacientes com diagnóstico de FPI, independente do grau de disfunção, para avaliação de transplante, observadas as contraindicações. O transplante está indicado quando existe evidência histológica ou radiológica de PIU e qualquer dos seguintes: DCO < 40% do previsto; CVF < 65 a 70% na avaliação inicial; SpO_2 < 88% no exercício; declínio na CVF de 10% ou mais no período de 6 meses de acompanhamento; declínio na DCO de 15%

ou mais no período de 6 meses de acompanhamento; hipertensão pulmonar secundária; hipercapnia. Uma série recente de sobrevida englobando 3.327 pacientes com FPI transplantados em 88 centros nos EUA mostrou mediana de sobrevida de 4 anos (IC de 95% = 3,8 – 4,3 anos).[22]

Outros Tipos Comuns de Pneumonias Intersticiais

Carlos Alberto de Castro Pereira

Pneumonia organizante criptogênica

Pneumonia em organização é padrão histológico de resposta pulmonar inespecífico, encontrado em diversas condições.[1] A doença foi denominada inicialmente como BOOP (bronquiolite obliterante com pneumonia organizante), mas o termo preferido deve ser de pneumonia em organização ou organizante criptogênica (POC).[1] Achados histológicos de PO podem ser encontrados em diferentes contextos, o que deve ser especialmente considerado na análise de biopsias transbrônquicas: (1) PO como doença pode ter diversas causas ou ser idiopática; (2) como uma reação associada focal no curso de neoplasias, doenças infecciosas, doenças granulomatosas e vasculites; e (3) como um achado histológico menor acompanhando pneumonia de hipersensibilidade e pneumonia intersticial não específica. Pneumonia em organização é comumente encontrada em pneumonias infecciosas em fase de resolução, em doenças do tecido conjuntivo, secundária ao uso de certas substâncias (amiodarona, bleomicina, carbamazepina, metotrexato [MTX], nitrofurantoína) e como parte do espectro das lesões de macroaspiração.[4] PO também pode ocorrer em associação com doenças e neoplasias hematológicas e ser secundária à radioterapia (neoplasia de mama). Para o diagnóstico de POC todas as demais causas devem ser excluídas.

Diagnóstico

A POC geralmente se desenvolve após um quadro semelhante à gripe, acompanhado de fadiga, tosse não produtiva, dispneia, sudorese noturna e perda de peso, sintomas que duram várias semanas, lembrando tuberculose.[5] A radiografia mostra consolidações muitas vezes bilaterais, com ou sem febre, o que resulta muitas vezes em tratamento empírico com antibióticos, sem sucesso. Provas funcionais comumente são normais ou pouco alteradas. Consolidações bilaterais são as mais comuns, associadas ou não a vidro fosco, e de distribuição subpleural e/ou peribroncovascular. O diagnóstico tomográfico é reforçado na ocorrência de opacidades perilobulares,[6] sinal do atol ou halo invertido[7] ou quando o padrão se revela migratório.[8] Ocasionalmente a doença se apresenta como massas isoladas ou múltiplas ou com infiltrado reticular associado a consolidações ou vidro fosco.[9] O LBA é útil na exclusão de pneumonias infecciosas e neoplasias, além de auxiliar no diagnóstico. O perfil do LBA é em geral de alveolite mista com predomínio de linfócitos e ocorrência de macrófagos xantomatosos.[10] O LBA complementa os achados da BTB, que, associada a achados clínicos compatíveis, pode ser considerada suficiente para o diagnóstico de PO.[11] A biopsia a céu aberto é o padrão-ouro para o diagnóstico, em conjunto com a biopsia transparietal em lesões periféricas. Biopsia cirúrgica deve ser indicada nos casos: (1) quando o quadro clinicorradiológico, associado aos resultados de LBA e BTB, não for suficiente para o diagnóstico; (2) quando ocorrer exposição relevante para PH – a biopsia cirúrgica possibilita o encontro dos outros achados patológicos da doença; (3) na ocorrência de sinais de fibrose na TCAR. Pneumonia em organização pode ser um achado focal; (4) em pacientes com achados de PO na BTB, mas sem resposta a curso de corticosteroides. Em pacientes idosos e debilitados ou com contraindicação aos testes diagnósticos, com achados tomográficos sugestivos, um teste terapêutico é aceitável. Os achados histológicos são mostrados na Figura 215.11.

Tratamento

Geralmente inicia-se a terapia com prednisona em 1,0 a 1,5 mg/kg/dia, por 4 a 8 semanas. Se o paciente estiver estável ou apresentar melhora, a dose de prednisona é gradualmente reduzida para 0,5 a 1,0 mg/kg/dia durante 4 a 6 semanas. A dose também é gradualmente reduzida se o paciente permanecer estável ou apresentar melhora após 3 a 6 meses. O paciente deve ser seguido rotineiramente com radiografia simples de tórax e testes de função pulmonar. Recaídas são frequentes com a redução da prednisona, porém respondem à reintrodução do tratamento. Mesmo

assim, em torno de 1/3 dos casos necessitam de tratamento contínuo para evitar recaídas. Nos casos em que a resposta ao corticoide é pequena, ou na impossibilidade de uso em doses elevadas, na existência de achados associados de fibrose, ou em casos com muitas recaídas, imunossupressores (azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida) devem ser prescritos.[13] Geralmente a resposta é excelente.

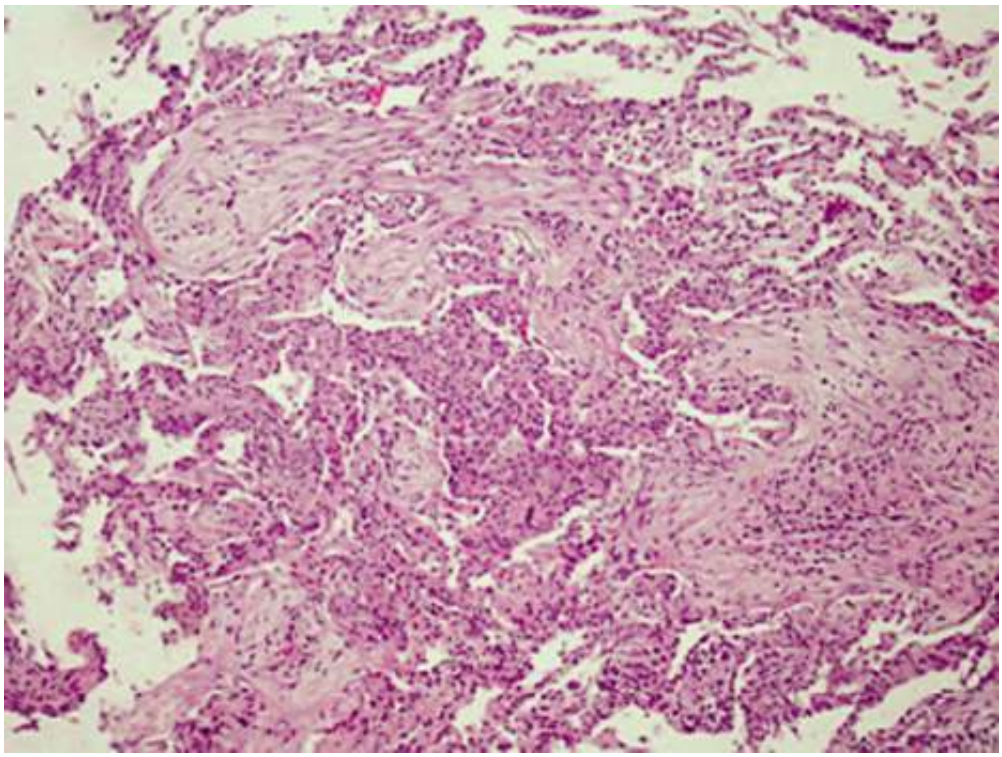

Figura 215.11 Achados histológicos da pneumonia em organização. Preenchimento das vias respiratórias distais e alvéolos por tecido fibromixoide.

Pneumonia intersticial não específica

A pneumonia intersticial não específica (PINE) representa um subgrupo dentro das pneumonias intersticiais idiopáticas, que apresenta características histológicas e clínicas distintas, com prognóstico mais favorável que a PIU.[14,15] O quadro histológico é caracterizado pela homogeneidade do comprometimento intersticial.[1] A PINE pode apresentar diferentes graus de inflamação e fibrose, sendo subcategorizada em PINE "celular", em que predominam as alterações inflamatórias ou PINE "fibrótica", em que predominam as anormalidades fibróticas (Figura 215.12).

A forma celular tem melhor prognóstico quando comparada com a forma fibrótica.[16] O padrão histológico de PINE pode ser observado em diversas situações clínicas:[17]

- Infecção pelo HIV
- Doenças do tecido conjuntivo (DTCs): excetuando-se a artrite reumatoide (em que predomina a PIU), a PINE é a pneumonia intersticial mais comum nas DTCs.[18,19] Em todo paciente com PINE, achados de DTC devem ser exaustivamente procurados. Muitos pacientes com PINE têm títulos elevados de FAN (≥ 1:640) e outros achados de DTC sem que os critérios para uma DTC definida sejam preenchidos[20]
- Pneumonia de hipersensibilidade (PH): um padrão histológico de PINE isolado, celular ou fibrótico, sem granulomas, é uma expressão eventual da PH.[21] Uma história ambiental detalhada deve ser obtida em todos os pacientes com PINE
- Fármacos: diversos fármacos podem resultar em PINE, incluindo amiodarona, metotrexato, nitrofurantoína, quimioterápicos (BCNU, bussulfano, ciclofosfamida) e fenitoina
- Tabagismo: a PINE pode fazer parte do espectro de DPIs fibrosantes associadas ao tabagismo[22]
- Familiar: casos de PINE familiar têm sido observados em portadores de mutações das proteínas da surfactante e em familiares de portadores de FPI[17]
- Idiopática: a forma idiopática da PINE é infrequente em comparação às demais etiologias e deve ser um diagnóstico de exclusão.

Diagnóstico

A apresentação clínica costuma ser similar à da fibrose idiopática, embora com maior frequência de sintomas sistêmicos e faixa etária mais jovem quando comparada aos pacientes com PIU.[14,15] Na TCAR a doença tem distribuição simétrica em lobos inferiores na maioria dos casos. Opacidades em vidro fosco são encontradas em quase todos os casos, isoladas ou associadas a opacidades reticulares[23] e correspondem a graus variados de inflamação e fibrose intersticial. Bronquiectasias de tração associadas ao vidro fosco são frequentes e sugerem a forma fibrótica da doença. Faveolamento é raro. Um caso é mostrado na Figura 215.13.

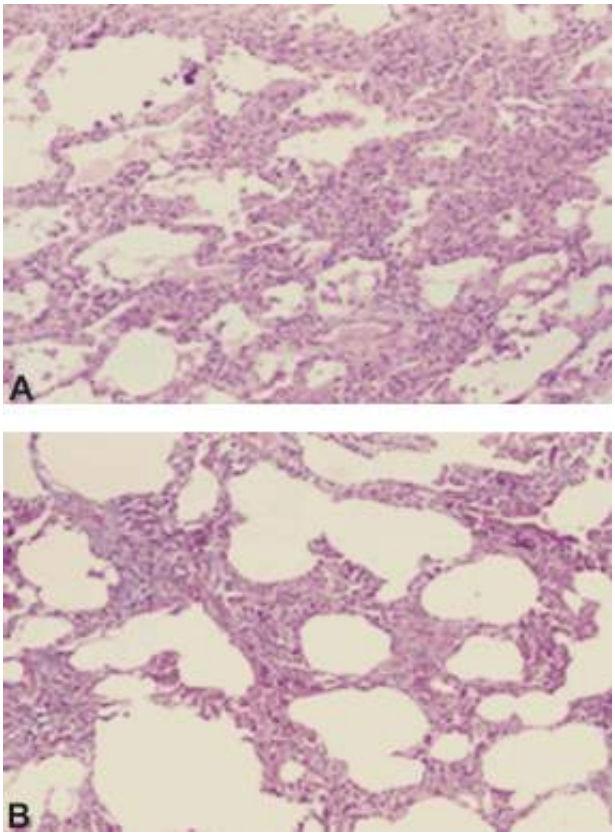

Figura 215.12 Achados histológicos na pneumonia intersticial não específica, formas celular (**A**) e fibrótica (**B**).

O LBA pode revelar predominância de linfócitos ou neutrófilos. Os achados clínicos, de imagem e do LBA não são específicos, de modo que um diagnóstico definitivo requer biopsia pulmonar cirúrgica. Amostras devem ser obtidas de mais de um lobo. Na existência de DTC ou de uso de substância sabidamente associada a PINE, biopsia é desnecessária. Como a PINE pode representar manifestação de DTC oculta em muitos casos, cuidadosa avaliação para esta possibilidade deve ser feita antes de indicação da biopsia.

Tratamento

A primeira etapa no tratamento da PINE é remover uma possível causa, como fármaco ou exposição inalatória. De forma geral, a PINE apresenta resposta favorável ao tratamento com esteroides e imunossupressores. Em DPI associada à esclerose sistêmica, em que a PINE é o padrão histológico mais frequente, foram realizados estudos controlados.[24,25] A resposta da PINE ao tratamento é claramente superior à observada em pacientes com FPI. A PINE celular tem melhor prognóstico e melhor resposta a tratamento em comparação à PINE fibrótica e poder ser tratada com corticosteroides isoladamente. Nas DTCs a PINE celular é rara de modo que, ao se prescrever tratamento, deve-se considerar que a doença é provavelmente fibrótica e agentes imunossupressores devem ser associados. Diversas séries têm mostrado que há melhora em 20 a 40% dos pacientes tratados, com muitos permanecendo estáveis após o tratamento. Na doença fibrótica não grave e não rapidamente progressiva pode-se usar azatioprina associada à prednisona, esta na dose inicial de 0,5 mg/kg peso ideal ao dia, com redução para 10 mg em 6 meses. Para pacientes com doença inicial grave, ou com progressão apesar do esquema citado anteriormente, o tratamento é feito com ciclofosfamida em forma de pulsos mensais. A resposta ao tratamento deve ser avaliada após 3 a 6 meses. Após 6 a 12 meses, a ciclofosfamida é trocada por um agente menos tóxico, em geral

azatioprina. Ciclosporina e micofenolato podem ser alternativas nos casos de insucesso com os esquemas anteriores.[26] O transplante pulmonar tem sido realizado em pacientes com PINE progressiva. Os critérios para indicação são semelhantes aos citados para a FPI.

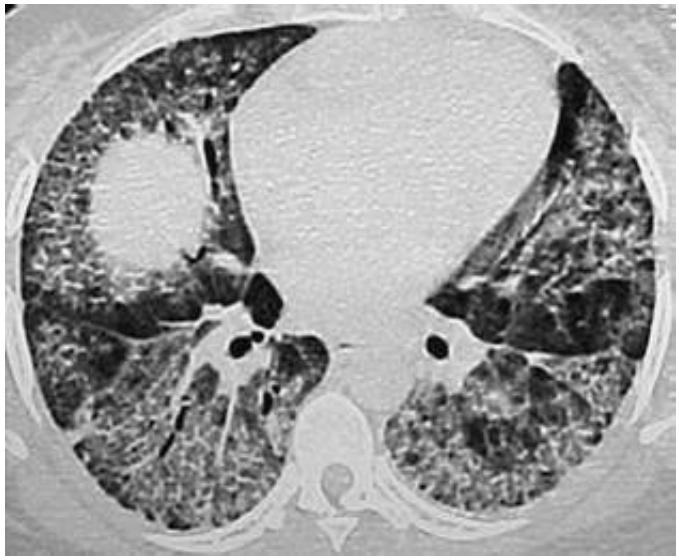

Figura 215.13 Tomografia de tórax de alta resolução. Infiltrado reticular nas bases associado a áreas de vidro fosco e bronquiectasias de tração. Biopsia confirmou pneumonia intersticial não específica.

Capítulo 216

Pneumonite de Hipersensibilidade

Flávia Alvares e José Antônio Baddini Martinez

Conceito

Pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca é a denominação dada a um grupo de doenças pulmonares difusas que têm como causa a exposição a uma grande variedade de antígenos inalados, geralmente orgânicos, por indivíduos imunologicamente suscetíveis. Do ponto de vista histológico, caracteriza-se por infiltrado linfocitário em vias respiratórias distais e interstício adjacente, com a formação de granulomas inflamatórios, que, quando não reconhecida precocemente, pode ou não evoluir para fibrose intersticial pulmonar e insuficiência respiratória.[1] O desenvolvimento da doença depende do tipo, da intensidade e da duração da exposição, bem como da suscetibilidade da resposta imunológica individual.

Epidemiologia

A real prevalência da PH é pouco conhecida devido a diferentes fatores, tais como variações climáticas e sazonais, diferenças regionais de costumes e práticas de trabalho. Estudos que se baseiam em questionários de sintomas e análise dos títulos de anticorpos plasmáticos precipitantes podem superestimar a real prevalência da doença; por outro lado, estudos fundamentados unicamente em pacientes com diagnóstico definitivo de PH certamente subestimam sua prevalência.[2] Dados referentes à epidemiologia da doença no Brasil são escassos, mas há evidências de que a PH secundária à exposição a antígenos aviários e a áreas de bolor em ambiente doméstico sejam as formas mais comuns da doença em nosso meio.

Duas características epidemiológicas importantes da PH são:

- Sua relação com o tabagismo, em que, diferentemente de outras doenças pulmonares, a maioria dos indivíduos com PH não é tabagista (80 a 95%). É descrita, ainda, uma proporção significativamente maior de fumantes entre indivíduos com a mesma exposição que não desenvolvem a doença.[3] Esse fato pode ser decorrente de a nicotina afetar a ativação dos macrófagos, diminuir a proliferação de linfócitos e prejudicar a função dos linfócitos T, ocasionando menor produção de anticorpos a antígenos inalados.[4,5] Entretanto, quando ocorre PH em indivíduos tabagistas, eles podem desenvolver a forma crônica com episódios de exacerbação aguda mais frequentes e com sobrevida menor quando comparados a indivíduos não tabagistas[6]
- A grande variação da suscetibilidade individual. A explicação para a suscetibilidade diversa entre indivíduos com exposição antigênica semelhante ainda não está bem esclarecida, mas a sensibilização prévia e polimorfismos genéticos podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença.[7]

Etiologia

Os antígenos causadores de PH são provenientes de microrganismos (fungos, bactérias, amebas e possivelmente micobactérias), proteínas vegetais e animais, além de alguns poucos produtos químicos (Tabela 216.1). Há algumas evidências que sugerem que o desenvolvimento de PH em indivíduos sensibilizados seja precedido por um processo inflamatório pulmonar inespecífico, como, por exemplo, infecções virais ou por *Mycoplasma pneumoniae*.[8] A PH pode ser causada por um agente isoladamente, bem como por mais de um antígeno existente no ambiente (celeiros com várias espécies de actinomicetos, *Aspergillus fumigatus* e ácaros; umidificadores com *Klebsiella* sp., vários tipos de fungos, amebas).[9] Novos fatores causais têm sido continuamente descritos, enquanto outros tendem a

diminuir significantemente sua incidência, pelo reconhecimento da doença, e consequente mudança de hábitos e práticas ocupacionais e domiciliares. O pulmão do fazendeiro, o pulmão do criador de pombos, o pulmão do criador de aves e a PH do verão japonês correspondem à grande maioria dos casos em nível mundial. Outras formas são menos frequentes e alguns casos são descritos na literatura apenas como casos isolados. Apesar de o termo pneumonite de hipersensibilidade ser ocasionalmente usado para certas reações a fármacos (p. ex., metotrexato), muitos autores não as consideram como verdadeiras PH, pelo fato de a administração não ser inalatória e os mecanismos fisiopatológicos serem diversos.

Patogênese

Mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da PH são complexos, interligados e ainda não totalmente compreendidos.

Ainda é incerto o mecanismo pelo qual a doença se desenvolve apenas na minoria dos indivíduos expostos. Atribui-se isso a fatores promotores intrínsecos (predisposição genética relacionada com o complexo de histocompatibilidade maior) e com fatores promotores extrínsecos (inalação de inseticidas, agrotóxicos e sobreposição com infecções virais).[10]

Tabela 216.1 Tipos mais comuns de pneumonite por hipersensibilidade.

Doença	Antígeno provável	Fonte
Pulmão do fazendeiro	*Micropolyspora faeni* *Thermoactinomyces vulgaris* *Aspergillus* spp.	Feno com mofo
Pulmão do criador de pombos	Proteínas séricas (provavelmente IgA), fecais (mucinas) e de penas	Pombos
Pulmão do criador de aves	Proteínas de aves	Aves domésticas e silvestres
PH do verão japonês	*Trichosporon cutaneum* *Cryptococcus albidus*	Poeira doméstica
Bagaçose	*Thermoactinomyces sacchari* *Thermoactinomyces vulgaris*	Bagaço de cana-de-açúcar com mofo
Pulmão do trabalhador com cogumelo	*Micropolyspora faeni* *Thermoactinomyces vulgaris* *Aspergillus* spp. Esporos de cogumelos	Produtos de decomposição de cogumelos
Suberose	*Penicillium* spp.	Cortiça com mofo
Pulmão do ar-condicionado (ou umidificador, ou ventilador)	*Thermoactinomyces candidus* *Thermoactinomyces vulgaris* *Aspergillus* spp. *Cephalosporium* spp. *Klebsiella* spp. *Candida* spp. Ameba	Umidificadores, aparelhos de ar-condicionado e sistemas de aquecimento contaminados

Pulmão do trabalhador com agentes químicos	Isocianatos (IDT, IMD), cloreto de vinil, anidrido trimetálico	Manufatura de poliuretano, tintas, materiais isolantes, borracha sintética etc.
Doença do trabalhador da indústria do tabaco	*Aspergillus* spp.	Tabaco com mofo
PH do trabalhador de laboratório	Proteína da urina de rato	Pelos de ratos
Pulmão do operador de máquinas	*Pseudomonas* spp.	Fluido metálico contaminado
Alveolite alérgica doméstica	*Serpula lacrymans* *Leucogyrophana pinastri* *Paecilomyces variottii* *Aspergillus fumigatus*	Madeira em decomposição
Doença da casca do bordo	*Cryptostroma corticale*	Casca de bordo contaminada
Pulmão do trabalhador de malte	*Aspergillus clavatus*	Malte e cevada com mofo
PH do pó de madeira	*Bacillus subtilis* *Alternaria* spp.	Pó de madeira contaminado
Pulmão dos lavadores de queijo	*Penicillium* spp.	Queijo ou soro com mofo
Pulmão do criador de galinhas	Proteínas de penas de galinhas	Penas de galinhas
Doença dos trabalhadores com detergentes	*Bacillus subtilis*	Enzimas detergentes
Pulmão da banheira aquecida	*Cladosporium* spp. (*Mycobacterium avium intracellulare* [MAI]?)	Mofo no forro do teto (água contaminada com MAI)
Pulmão do paciente tratado com extrato de pituitária	Proteínas bovinas e suínas e antígenos hipofisários	Extrato hipofisário heterólogo
Pulmão do fertilizador	*Streptomyces albus*	Fertilizante contaminado
Pulmão do saxofonista	*Candida albicans*	Bocal do saxofone
Pulmão do sericulturista	Proteínas de larvas de bicho-da-seda	Larvas de bicho-da-seda

Após a exposição antigênica, agudamente, há produção de anticorpos IgG por plasmócitos sensibilizados, que formam imunocomplexos e desencadeiam a resposta imunológica.[11] Inicialmente surge um infiltrado alveolar neutrofílico transitório, que pode estar potencialmente relacionado com contaminação ambiental por endotoxinas de bactérias gram-negativas. A seguir ocorre a substituição por linfócitos-T ativados com predomínio de células $CD8^+$. Posteriormente há um aumento do número de células $CD4^+$. Na sequência há ativação de macrófagos alveolares e produção de diversas citocinas (TNF-α, IL-1, IL-8).[1,12] Os macrófagos, então, se diferenciam em células epitelioides e em células gigantes multinucleadas, que originam granulomas frouxos, ou malformados, característicos da doença.[13] A instalação de fibrose parece estar relacionada com o grau de lesão das células epiteliais e da membrana basal, com a ocorrência de agentes antioxidantes, e com outros fatores que regulam a ativação de fibroblastos e a deposição de colágeno.[14] Porém, ainda é desconhecido por que alguns pacientes apresentam resolução da doença, enquanto outros evoluem para fibrose apesar de não estarem mais expostos ao antígeno.

Quadro clínico

A apresentação clínica da PH pode ser dividida em aguda, subaguda e crônica.

Pneumonite de hipersensibilidade aguda

É a apresentação mais característica e específica da doença. Está associada à exposição a altos níveis do antígeno desencadeante.

Os sintomas aparecem aproximadamente de 4 a 12 h após a exposição, tendo início abrupto com quadro clínico que é semelhante ao quadro gripal (febre, calafrios, mialgia, cefaleia e mal-estar) associado a sintomas respiratórios (tosse seca, falta de ar, taquipneia e sensação de opressão torácica). Ao exame físico evidenciam-se estertores crepitantes bibasais, taquipneia, ocasionalmente cianose e raramente sibilos.[15,16]

Retirado o agente causal, os sintomas começam a melhorar em torno de seis horas e desaparecem em poucos dias. A resolução clínica e radiológica completa ocorre em algumas semanas. Pode haver reaparecimento dos sintomas em uma nova reexposição ao antígeno.

Os testes laboratoriais têm utilidade limitada. Comumente há linfocitose no lavado broncoalveolar (LBA). Testes de função pulmonar apresentam-se com distúrbio restritivo e, em alguns casos, pode haver componente obstrutivo associado.

Os achados radiológicos apresentam pobre correlação com a intensidade dos sintomas e com as alterações funcionais e gasométricas, sendo frequentemente observada dissociação clinicorradiológica.[17] A radiografia de tórax é frequentemente normal, e a tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) pode apresentar infiltrado em vidro despolido. Nódulos centrolobulares mal definidos, difusos e simetricamente distribuídos são característicos da doença. Há maior comprometimento dos campos pulmonares inferiores e médios. É importante lembrar que a TCAR ainda pode ser normal.[18]

A avaliação anatomopatológica caracteriza-se por infiltrado mononuclear e granulomas não caseosos, malformados, e com distribuição peribrônquica.

Pneumonite de hipersensibilidade subaguda

Essa forma é resultante de exposição menos intensa, porém contínua a antígenos inalados, que geralmente são encontrados no ambiente doméstico. O quadro clínico se apresenta por meio do desenvolvimento gradual de tosse, dispneia, fadiga, anorexia e perda de peso. Achados físicos, testes laboratoriais e de função pulmonar são semelhantes aos da forma aguda; no entanto, redução da capacidade de difusão pulmonar e hipoxemia arterial leve geralmente estão presentes.

A radiografia de tórax ainda pode ser normal ou apresentar opacidades micronodulares ou reticulares que são mais proeminentes nos campos pulmonares médios e superiores. A TCAR evidencia micronódulos difusos, atenuação em vidro despolido, áreas focais de aprisionamento aéreo ou de enfisema. Pode aparecer leve fibrose.[19]

A análise anatomopatológica revela bronquiolite, com ou sem pneumonia em organização e fibrose intersticial. Também são encontrados, distribuídos pelo interstício, granulomas não caseosos que, quando comparados com os vistos na PH aguda, são melhor formados porém menos frequentemente observados.[20,21]

Pneumonite de hipersensibilidade crônica

O paciente com essa apresentação normalmente tem história de episódios agudos e, em geral, refere quadro clínico insidioso de febre, dispneia, fadiga e perda de peso. Baqueteamento digital pode ocorrer na doença mais avançada e ser um marcador clínico de deterioração.[22] Sinal bastante típico de PH crônica é a existência de grasnidos à ausculta pulmonar, que são sons musicais breves, teleinspiratórios, indicativos de bronquiolite.[10] Nessa situação, a remoção do fator desencadeante resulta em pouca melhora do quadro.

O LBA ainda apresenta linfocitose, porém neutrofilia e eosinofilia também podem ser encontrados.

Distúrbio restritivo moderado a grave é um achado comum e, frequentemente, há distúrbio obstrutivo associado. Também pode haver a ocorrência isolada de distúrbio obstrutivo grave. A capacidade de difusão está invariavelmente reduzida e a hipoxemia de repouso e de exercício é comum.

A radiografia de tórax tipicamente apresenta alterações fibróticas progressivas associadas à perda de volume pulmonar, comprometendo principalmente os lobos superiores. A TCAR mostra micronódulos parenquimatosos e com atenuação em vidro despolido acompanhada por faveolamento e/ou enfisema, cujo comprometimento periférico é menos frequente que na fibrose pulmonar idiopática (FPI).[19,23]

A classificação da PH em aguda, subaguda e crônica tem sido questionada por alguns autores devido à dificuldade de caracterizar e separar as três categorias e, também, pelo fato de não serem tempo-específicas como a denominação sugere.[24] Alguns autores têm sugerido uma nova classificação da PH de acordo com a atividade da doença.[25,26]

Recentemente tem sido descrita nova forma da doença, denominada exacerbação aguda da PH, em que alguns pacientes com PH crônica apresentam piora acelerada da função pulmonar, associada à existência de novas opacidades em vidro despolido visualizadas pela TCAR.[27,28]

Diagnóstico

O elemento mais importante no diagnóstico de PH é uma história clínica compatível, identificando-se um agente etiológico, em um paciente com sintomas respiratórios. Assim, os antecedentes ocupacionais e ambientais devem ser cuidadosamente pesquisados. É comum não se conseguir identificar um agente. O exame físico pode estar alterado, mas é inespecífico, com estertores finos ou mesmo sibilância à ausculta pulmonar. Laboratorialmente é possível encontrar leucocitose, principalmente na PH aguda, além de níveis aumentados de VHS e IgG total e fator reumatoide positivo.[29] Anticorpos circulantes precipitantes específicos contra o antígeno (precipitinas) podem ser encontrados, porém sua especificidade é baixa, pois 40 a 50% de indivíduos assintomáticos expostos também apresentam positividade.[30]

Os testes de função pulmonar geralmente mostram distúrbio restritivo com diminuição da difusão do monóxido de carbono, que pode ou não apresentar componente obstrutivo associado.[31] Pode-se observar ainda aumento do gradiente alveoloarterial, diminuição da pressão arterial de oxigênio que se acentua com exercício e, nos casos mais graves, hipoxemia significativa mesmo em repouso.

A provocação inalatória pela reexposição do paciente ao suposto agente é comumente recomendada e a demonstração da relação entre desenvolvimento dos sintomas/sinais a um ambiente específico sustenta o diagnóstico. Habitualmente é realizada com a reexposição do paciente ao ambiente suspeito.[32–34]

Os achados radiológicos e tomográficos são relativamente distintos para as diferentes formas clínicas de PH (Figura 216.1). A TCAR é mais sensível para identificar as alterações do que radiografias simples de tórax.

Um exame que pode auxiliar no diagnóstico é a broncoscopia com obtenção de LBA e biopsias transbrônquicas. O LBA pode colaborar na avaliação do estágio da doença, no grau de exposição ao agente desencadeante, além de auxiliar na exclusão de diagnósticos diferenciais.[19,35] É importante salientar que as alterações vistas no LBA podem estar presentes também em indivíduos assintomáticos expostos ao agente desencadeante. A linfocitose (acima de 20% e frequentemente maior que 50%) é não específica, porém constitui um achado diagnóstico bastante útil, visto que é incomum esse achado nas doenças que entram como diagnóstico diferencial de PH.[36] A relação CD4/CD8 é variável. A maior presença de linfócitos CD8 é observada em indivíduos não fumantes com formas agudas e subagudas de PH, enquanto, em fumantes ou em indivíduos portadores de PH com ocorrência de fibrose, há predomínio de células CD4.[17,37,38] Neutrofilia no LBA (acima de 5%) está associada a exposição recente ou a doença avançada.[39] A eosinofilia no LBA (maior que 5%) pode ser vista em indivíduos com doença avançada e normalmente está associada ao aumento de neutrófilos no LBA.[39] A existência de mastócitos no LBA acima de 1%, principalmente quando associada a linfocitose, é bastante específica de PH. Além disso, a presença de mastócitos auxilia no acompanhamento da exposição, visto que essa célula aumenta logo após o contato com o agente causal e diminui para valores normais dentro de 1 a 3 meses após ter cessado.[40]

A biopsia pulmonar é indicada quando a TCAR não for sugestiva de PH e/ou não for observada linfocitose no LBA.[17] Deve-se iniciar essa investigação com a biopsia transbrônquica, na qual é recomendada a obtenção de 5 a 7 bons fragmentos de regiões radiologicamente comprometidas. Além disso, a análise de vários cortes desses fragmentos aumenta a positividade do método. A biopsia pulmonar a céu aberto fica, então, indicada para aqueles casos em que a TCAR apresenta sinais de fibrose.[41] A tríade de achados histológicos que pode ser considerada diagnóstica de PH inclui:

- Pneumonia intersticial crônica, temporalmente uniforme, com predomínio peribronquiolar
- Granulomas não necróticos e/ou acúmulo de histiócitos epitelioides
- Focos de bronquiolite obliterante.[42]

Figura 216.1 Tomografia computadorizada de tórax de paciente com pneumonite de hipersensibilidade de evolução subaguda.

Outros padrões histológicos que ainda podem ser encontrados e em que, na correlação clínica, laboratorial e radiológica sugestivas de PH, o diagnóstico deve ser considerado provável, são: pneumomia intersticial usual (PIU), pneumonia obliterante (PO), dano alveolar difuso (DAD), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia intersticial bronquiolocêntrica ou mesmo bronquiolite constritiva.[43]

Alguns critérios têm sido propostos como auxiliares no diagnóstico da PH, porém apresentam utilidade clínica limitada.

Tratamento

O diagnóstico precoce e as medidas para evitar o contato com o antígeno causador são fundamentais para o tratamento da PH.

A substância preconizada para tratamento é corticosteroide. Um dos esquemas terapêuticos propostos atualmente, para todas as apresentações clínicas de PH, é com prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg de peso ideal (não devendo ultrapassar 60 mg/dia), mantida por 1 a 2 semanas, com redução gradual durante 2 a 4 semanas até a completa retirada. Entretanto, se as anormalidades pulmonares recorrerem ou piorarem durante a fase de redução da dose do corticosteroide, o tratamento deverá ser mantido indefinidamente, com o cuidado de checar constantemente sobre a exposição ao agente causal.[17] A interrupção do tratamento está indicada na ausência de resposta clínica e/ou funcional.[24]

Não existem dados concretos que suportem o tratamento de PH, em adultos, com substâncias imunossupressoras tipo ciclosporina e azatioprina.

Pacientes que apresentem quadro clínico ou funcional de obstrução de vias respiratórias podem fazer uso de broncodilatador associado a corticosteroide inalado.[17] Corticosteroide inalado também pode ser usado, ocasionalmente, com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais da terapia prolongada com corticosteroide sistêmico; entretanto, a eficácia desse tratamento ainda não está comprovada.

Em pacientes com doença muito avançada e fibrose pulmonar instituída, essa abordagem terapêutica pode ser ineficaz. Nessas condições o tratamento de suporte da insuficiência respiratória e do *cor pulmonale* ganham importância e o transplante pulmonar passa a ser considerado.

Prognóstico

Aproximadamente 20% dos pacientes com PH crônica apresentam hipertensão pulmonar e a sua ocorrência está

associada a maior mortalidade.[44] Pacientes com PH crônica também apresentam prevalência maior de câncer de pulmão, assim como ocorre nos pacientes com FPI.[45] Fibrose pulmonar estabelecida, assim como pacientes com episódios de exacerbação aguda também apresentam menor sobrevida.[27,46]

Em um trabalho recente foram listados vários fatores relacionados com a mortalidade da PH subaguda e crônica: idade avançada, sexo masculino, aumento na relação VEF_1/CVF, ocorrência de estertores subcrepitantes, fibrose e ausência do padrão de mosaico visto pela TCAR, além da baixa saturação de oxigênio durante o exercício. Independente de outros dados, o melhor marcador de mortalidade parece ser a queda da saturação de oxigênio durante o exercício para 88% ou menos.[43]

Capítulo 217

Sarcoidose

Eduardo Pamplona Bethlem

Sarcoidose é enfermidade granulomatosa sistêmica de origem desconhecida, que pode ocasionar lesões em praticamente todos os órgãos. Assim, lesões dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas, gastroenterológicas, osteoarticulares, do sistema nervoso central, cardiológicas, glandulares e linfonodais, entre outras, podem ser encontradas. Entretanto, o acometimento é mais frequente nas estruturas torácicas pulmonares e linfonodais mediastínicas, que ocorrem em mais de 90% dos casos.

Inicialmente descrita por Hutchinson, em 1877, como uma curiosidade dermatológica, é cada vez mais relatada e estudada em todo o mundo.

Epidemiologia

A sarcoidose é uma doença com distribuição mundial heterogênea, e parece ter maior prevalência nos países desenvolvidos, sendo pouco encontrada nos trópicos. Entretanto, discute-se se essas áreas seriam realmente de menor prevalência ou se simplesmente albergariam maior dificuldade diagnóstica.[1] A faixa etária preferencial de acometimento são adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade; porém, em certos países, pode ser encontrado um novo pico de incidência após os 50 anos. Não é comum em crianças, apesar de relatos na literatura. Alguns estudos demonstram um deslocamento para idades um pouco mais avançadas.[2,3] Há relatos de maior prevalência em grupos familiares e predileção pelos não brancos.[4] Nos EUA estima-se que o risco de desenvolvimento de sarcoidose durante a vida seja menor em brancos que em negros[5] e que estes também apresentam pior prognóstico.[6] Por outro lado, há grande incidência e prevalência da enfermidade nos países nórdicos, onde quase toda a população é branca.[7]

Há maior incidência da doença em algumas atividades profissionais como bombeiros, trabalhadores da indústria naval e especialmente entre profissionais da área de saúde.[2,8]

Etiologia

A sarcoidose tem etiologia desconhecida. Diversos agentes têm sido propostos como possíveis causadores; entretanto, até o momento, nenhum foi comprovado.

Agentes infecciosos como *M. tuberculosis* e *Propionibacterium acnes*, dentre outros, têm sido "incriminados" como agentes causais,[9–17] da mesma maneira que exposições (ambientais e/ou ocupacionais) a partículas inorgânicas, inseticidas, mofos e outras.[18–23] Acredita-se que a interação entre fatores genéticos e ambientais seria responsável por uma cascata de resposta inflamatória envolvida na patogênese da doença.

Apesar de, há muito tempo, diversos estudiosos acreditarem na possibilidade de a sarcoidose ser enfermidade provocada por um antígeno, apenas recentemente, com estudos dos receptores de células T, tem-se demonstrado evidências mais positivas a este respeito.[24,25] Diferentes estímulos, quer de natureza infecciosa, ambiental e/ou ocupacional, são considerados como prováveis antígenos, porém, argumentações e evidências importantes apontam que a sarcoidose provavelmente seja desencadeada por microrganismo(s),[26] associado(s) a fatores de natureza genética que facilitariam o desenvolvimento da enfermidade.[27] Apesar de estes relatos condizerem com uma exposição comum a determinado agente, de provável natureza infecciosa, ainda não existe evidência suficiente que possibilite conclusão definitiva a este respeito.

A diferente exteriorização da sarcoidose em determinados grupos étnicos, a existência de aglomerados

familiares e do maior risco de desenvolvimento da enfermidade entre parentes, assim como diversas e diferentes associações com antígenos leucocitários humanos (HLA), apontam uma possível alteração genética. Existem indícios de essa alteração ser ligada a complexos de histocompatibilidade maior da classe II (MHC-II), no pequeno braço do cromossomo 6;[2,28] porém, mais estudos são necessários.

Os atuais conhecimentos na sarcoidose apontam para uma possível interação agressão × defesa que talvez tenha como expressão de campo de batalha o granuloma e, como palco de formação deste, uma provável predisposição genética com distúrbio imunológico mediado por célula, com liberação e interação exageradamente prolongada de citosinas, possivelmente provocado por algum antígeno de difícil digestão. Alguns estudiosos desta enfermidade, como o Prof. D. Geraint James, acreditam existir um "terreno sarcoidótico", em que diferentes estímulos em determinada constituição genético/imunológica desenvolveria a enfermidade.[7]

Patologia

O substrato histopatológico mais característico da sarcoidose é a lesão granulomatosa. Estes granulomas são geralmente compactos sem necrose. São estruturas compostas por células epitelioides, algumas células gigantes do tipo Langhans e envoltas por halo de linfócitos. É importante ressaltar que a lesão granulomatosa não é privilégio da sarcoidose e pode ser encontrada em diferentes enfermidades que devem ter sua etiologia afastada. A evolução destes granulomas depende da interação entre células como linfócitos ativados, macrófagos com ação de célula apresentadora de antígenos e outras células.[29] Apesar de essa evolução não ser totalmente conhecida, esses granulomas podem desaparecer sem deixar lesão tecidual, permanecer por longos períodos, adquirir diferentes graus de hialinização ou evoluir para importante fibrose. Destarte, não é raro encontrarmos em determinado setor histológico granulomas imaturos (frouxos), granulomas compactos e granulomas com diferentes graus de hialinização. Os granulomas são mais encontrados no interstício peribronquiolar, subpleural e intercissural, demonstrando uma distribuição predominantemente perilinfática.

Patogenia

A interação macrofágico-linfocítica parece ser essencial na patogenia da sarcoidose. O "estímulo sarcoidótico" seria trabalhado pelo macrófago alveolar que, através dos MHC-II, apresentaria este antígeno, isoladamente ou em conjunto com células dendríticas, aos linfócitos T, predominantemente do tipo CD4, que interagiriam por um ramo preferencial de receptores de antígeno (TCR), produzindo a liberação de diferentes citosinas e quimocinas, com fenótipo de reação predominantemente Th1. Estas substâncias promoveriam o recrutamento, a ativação e proliferação de monócitos, ocasionando alveolite e criando as condições ideais para composição do granuloma. Além disso, orquestrariam, na dependência de diferentes inter-relações, o curso clínico da enfermidade e sua evolução, quer para a cura espontânea ou evolução para fibrose, que infelizmente não são totalmente conhecidos.

Estudos no líquido de lavado broncoalveolar demonstram a existência de um acúmulo de macrófagos que apresentam altas densidades de moléculas da MHC-II na superfície celular, sugerindo maior capacidade de apresentação de antígenos aos linfócitos T, que são predominantemente do tipo CD4+ com alta relação CD4+/CD8+, caracterizando, assim, a alveolite da enfermidade. Esse acúmulo macrofágico-linfocítico ocorre por sequestro periférico ou por proliferação local. Interleucinas de padrão Th2 não têm sido evidenciadas apesar de estas células manterem a capacidade de sua produção.[30,31]

Com a manutenção desta corrente imunocitológica, outras células são envolvidas e ativadas, como polimorfonucleares, eosinófilos e mastócitos, assim como outros tantos fatores como mieloperoxidase, elastases, proteinases e radicais livres também podem ser encontrados em pacientes com sarcoidose. Macrófagos alveolares que liberam radicais livres, TNF-α e elastase tipo IV[32] seguramente contribuem para desarranjo tecidual, com interrupções da membrana basal do epitélio, ocasionando colapsos alveolares, com atração fibroblástica[33] e posterior fibrose. Entretanto, o fato e a sequência exata dos mecanismos que provocam lesões fibróticas, ou regressão das lesões granulomatosas iniciais, ainda não estão esclarecidos.

Diagnóstico

O diagnóstico da sarcoidose pode variar de completamente simples a extremamente complicado. A sarcoidose

tem sido rotulada como "uma enfermidade misteriosa que ataca qualquer órgão".[34] Seu diagnóstico deve ser fundamentado e equilibrado na evidenciação de três pilares:

- Quadro clinicorradiológico-laboratorial compatível
- Existência de granuloma sarcoide ao estudo histológico (de preferência com caráter multissistêmico) e/ou um teste de Kveim-Siltzbach positivo
- Afastamento de outras causas conhecidas de doença granulomatosa.

Clínico

A análise de casos diagnosticados de sarcoidose demonstra que em torno de um quarto dos pacientes apresenta combinação de tosse, artralgias, febre e dispneia de esforço, caracterizando manifestação bem sugestiva dessa enfermidade. Entretanto, grande parte dos casos diagnosticados de sarcoidose é por achado radiológico. A sarcoidose é enfermidade predominantemente gânglio-pulmonar; os sintomas respiratórios são mais frequentes, mas não são característicos. Em torno de 20 a 50% dos pacientes apresentam sintomas pulmonares como dispneia, tosse e dor torácica. Escarros sanguíneos ou hemoptises são infrequentes.[6,7] Os sinais e sintomas constitucionais como febre, perda ponderal, anorexia e astenia podem sugerir acometimento sistêmico da enfermidade.[35,36] Quando se exterioriza de maneira aguda, normalmente com menos de 2 anos, a sarcoidose tende a ter curso limitado com resolução espontânea e o acometimento pulmonar-mediastínico tende a ser, preferencialmente, dos graus I e II, enquanto, quando o curso é insidioso, com sintomas que perduram por mais de 2 anos, anunciam possível progressão para fibrose com anormalidades estruturais dos órgãos acometidos. Nesses casos, o acometimento parenquimatoso pulmonar, quando presente, é predominantemente dos tipos III e IV.[6] Algumas apresentações são bem sugestivas da enfermidade. Assim, o surgimento de eritema nodoso, poliartralgias, febre e linfonodomegalias hilares bilaterais, com ou sem acometimento parenquimatoso (síndrome de Löfgren), ou mesmo a associação de aumento das parótidas, sintomas oculares e paralisia facial (síndrome de Heerfordt) podem fortemente sugerir o diagnóstico. Sinais e sintomas dependem do órgão acometido, extensão e tempo de existência da enfermidade. Por ser enfermidade que pode acometer qualquer órgão da economia, pode se exteriorizar com as mais distintas manifestações primárias, algumas vezes, mimetizando outras enfermidades como um verdadeiro "camaleão".

Dentre as manifestações cutâneas da sarcoidose talvez seja a evidenciação de lúpus pérnio a mais sugestiva e característica da enfermidade. O eritema nodoso, que geralmente anuncia exteriorização aguda e de bom prognóstico ao contrário do lúpus pérnio, é outro exemplo clássico. Placas cutâneas, erupções maculopapulares e nódulos subcutâneos são outros exemplos de comprometimento da pele na sarcoidose.

Uveíte, anterior ou posterior, aguda ou crônica é o acometimento oftalmológico mais comum, entretanto, qualquer estrutura ocular pode ser envolvida. O acometimento oftalmológico varia de 5 a 20% e esta variação pode ser dependente da realização ou não de exame de rotina com lâmpada de fenda, uma vez que o acometimento ocular pode ser assintomático. Todo paciente com sarcoidose deve ser avaliado por oftalmologista experiente.

O acometimento linfonodal é frequente na sarcoidose e não só os linfonodos mediastínicos como também, em menor escala, os periféricos. As cadeias mais envolvidas são as cervicais posteriores, axilares e as inguinais. Ao contrário das linfonodomegalias tuberculosas, aquelas que ocorrem na sarcoidose raramente fistulam e formam escrófulas.

O envolvimento esplênico varia de 1 a 42%.[37] O fígado pode ser palpável em torno de 20% dos pacientes e biopsias hepáticas rendem granulomas sarcoides em 60 a 80% dos pacientes,[6] independente da ocorrência de hepatomegalia. A evidenciação de granulomas hepáticos na sarcoidose parece ser mais frequente nas fases ativas e iniciais da doença, com maior positividade no grau I (87%) do que no grau II (67%) e grau III (59%).[6] Esses granulomas podem ser assintomáticos ou até mesmo, mais raramente, responsáveis por diferentes síndromes hepáticas como colestase intra-hepática, hipertensão portal e síndrome de Budd-Chiari.[38]

O envolvimento articular ocorre em 25 a 39% dos casos.[6] As articulações mais frequentemente afetadas são as dos tornozelos, joelhos, punhos, cotovelos e interfalangeanas. Sintomas musculares como fadiga fácil e crônica também são encontrados. O acometimento ósseo varia de 4 a 34%,[6] sendo os cistos ósseos nas falanges das mãos e pés as lesões mais comuns.

A sarcoidose cardíaca inicialmente considerada rara e com manifestação clínica em torno de 5%, tem sido cada vez mais evidenciada e estudada.[39] Geralmente exige alta suspeição, pois não existe um teste diagnóstico único e a

biopsia endomiocárdica tem baixo rendimento. As porções mais atingidas são a parede do ventrículo esquerdo, septo ventricular, o ventrículo direito e finalmente a aurícula.[6] Destarte, distúrbios de condução, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, quadro semelhante ao infarto do miocárdio e até morte súbita podem ocorrer.[6] ECG, holtercardiograma e ecocardiograma devem ser feitos de rotina e, quando normais em pacientes assintomáticos, não exigem mais exames.[40] Cintigrafias com tálio ou tecnécio podem demonstrar melhora de perfusão no exercício, sendo sugestivas da enfermidade.[41] O gálio, a ressonância magnética (RM) e o PET Scan têm contribuído no diagnóstico e acompanhamento da sarcoidose cardíaca.[40]

O acometimento dos pares cranianos, especialmente ocasionando paralisia facial, meningite e lesões expansivas são frequentes exteriorizações do comprometimento do sistema nervoso central (SNC). Entretanto, qualquer parte do sistema nervoso pode ser acometida pela sarcoidose, provocando a possibilidade de um leque muito variado de exteriorização clínica. O SNC pode estar envolvido em torno de 5 a 10%, porém, em algumas séries de necropsia, há relatos de 15 a 27%.[42,43] Essa diferença pode ser explicada pela dificuldade diagnóstica de algumas lesões neurológicas, mas, à medida que novas técnicas diagnósticas, como a RM e o PET Scan, se fazem presentes, esta distância tende a diminuir. O acometimento do SNC, assim como o cardiológico, apresenta mortalidade bem maior do que a sarcoidose em geral.

Outros locais de acometimento como o renal, o endócrino, o trato gastrintestinal, o sistema reprodutor e as vias respiratórias superiores também podem ser encontrados.

Dessa maneira, é enfermidade que interessa ao internista e deve ser lembrada como hipótese diagnóstica diferencial em muitas situações, especialmente diante daquele paciente com sinais e sintomas distintos, porém sugestivos, e que frequenta diversos ambulatórios.

Radiológico

O radiograma de tórax tem papel importante na composição diagnóstica desta enfermidade.[6,44–46] Há muito tempo utiliza-se uma classificação com base no radiograma simples de tórax que é extremamente útil, especialmente na avaliação prognóstica, dividida da seguinte maneira:

- Grau 0 (zero): radiograma de tórax normal e evidência de lesão extratorácica, com grau de remissão espontânea na dependência do acometimento extrapulmonar
- Grau I: existência de linfonodomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonodomegalia paratraqueal, sem acometimento parenquimatoso pulmonar, com remissão espontânea que varia de 60 a 80%
- Grau II: acometimento parenquimatoso pulmonar acompanhado de linfonodomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonodomegalia paratraqueal, com remissão espontânea que varia de 40 a 60%
- Grau III: acometimento parenquimatoso pulmonar isolado, com remissão espontânea que varia de 15 a 30%
- Grau IV: acometimento parenquimatoso pulmonar com sinais radiológicos evidentes de fibrose, como atração de estruturas mediastínicas e formações bolhosas, que tem pouca ou nenhuma melhora.

A não evidenciação de lesão parenquimatosa no grau 0 possibilita apenas o diagnóstico da enfermidade com base na existência de lesões extrapulmonares comprovadamente de natureza sarcoide, de preferência em mais de um órgão.

O grau I parece ser apresentação inicial da enfermidade. É a forma mais encontrada nos achados radiológicos. O acometimento linfonodal hilar bilateral tende a ser simétrico, bem evidente, algumas vezes com aumentos hilares expressivos (hilos em batata). É comum a manutenção do espaço claro entre as linfonodomegalias e a imagem cardíaca ao radiograma simples do tórax. Em torno de 25% das vezes associa-se também acometimento paratraqueal, sendo este acometimento mais evidenciado à direita do que à esquerda ou mesmo bilateral.[47] Quando há regressão espontânea destas linfonodomegalias raramente há recrudescimento. O acometimento linfonodal paratraqueal isolado, isto é, sem evidência de acometimento hilar bilateral, da mesma maneira que a existência de linfonodomegalia hilar unilateral, é raro na sarcoidose e deve levantar suspeita de outro diagnóstico.

O grau II também é forma relativamente frequente da enfermidade.[6,7] Apesar de também poder ser achado radiológico, costuma se apresentar com sintomatologia como dispneia acompanhada de febre, perda ponderal, tosse seca ou desconforto retroesternal. As características linfonodais mediastínicas encontradas neste grau são semelhantes àquelas descritas no grau I e o acometimento parenquimatoso tende a ser, preferencialmente, bilateral.

O padrão reticulonodular é o mais frequente, mas padrões reticulares, micronodulares, algodonosos e mesmo padrão predominantemente alveolar podem ser encontrados. O acometimento unilateral pode ocorrer, mas não é frequente.

O grau III é apresentação menos frequente.[6,7] O acometimento parenquimatoso é semelhante ao descrito no grau II. É apresentação que anuncia maior taxa de evolução da enfermidade para a cronificação e fibrose. O aspecto radiológico pode não ser tão sugestivo da enfermidade e o diagnóstico diferencial se faz necessário com praticamente a maioria das enfermidades estudadas no grupo das pneumopatias intersticiais difusas. Aqui são de grande importância as características de imagem encontradas na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) com cortes finos.

Quando o radiograma de tórax evidencia alterações radiológicas compatíveis com fibrose pulmonar como distorções da arquitetura pulmonar, deslocamento hilar ou traqueal, a ocorrência de formações bolhosas, pinçamento diafragmático e bronquiectasias caracteriza o grau IV. Quando estas alterações fibróticas são importantes pode haver insuficiência respiratória e *cor pulmonale*.[48] Normalmente reflete um quadro avançado da enfermidade em que a resolução é improvável. A existência de fibrose pulmonar grave pode ser a evolução final de um quarto a um quinto dos pacientes com sarcoidose.

O padrão clássico dito como muito sugestivo de sarcoidose à TCAR é a ocorrência de lesões predominantemente nodulares, geralmente menores que 5 mm, que tendem a ser confluentes ao longo dos linfáticos, nos feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais.[7,49–52] Entretanto, imagens lineares periféricas, padrão em "vidro fosco", em "favo de mel" e bronquioloectasias também podem ser encontrados. O acometimento pleural na sarcoidose é infrequente, porém Solomon *et al.*,[52] utilizando a TCAR, encontraram taxas de até 35% deste acometimento. O padrão de nodulação peribroncovascular ocorre predominantemente nas fases iniciais, enquanto bronquioloectasias e pulmão em "favo de mel" refletem acometimento crônico e fibrótico.[49] A TCAR pode, em alguns casos, monitorar a resposta terapêutica.[53,54] O diagnóstico diferencial à luz dos achados à TCAR entre linfangite carcinomatosa e sarcoidose pode ser difícil em algumas situações, pois ambas se exteriorizam de modo semelhante. Entretanto, a linfangite carcinomatosa tende a apresentar espessamento septal maior e mais evidente que a sarcoidose. Algumas pneumoconioses, como a silicose e a dos mineradores de carvão, também apresentam padrão nodular semelhante à sarcoidose, mas estes tendem a ser mais difusos.[55]

A RM adquire certa importância na avaliação da sarcoidose extrapulmonar, especialmente a cardíaca e neurológica.

Outro método de imagem citado na avaliação de pacientes com sarcoidose é a cintigrafia com gálio 67, que se acumula em áreas de inflamação ativa na sarcoidose. Testes positivos podem indicar inflamação ativa e resposta ao tratamento.[41] Mapeamento com gálio mostrando os *padrões panda* (captação anormal em glândulas lacrimais e parótidas) e *lambda (l)* (captação anormal em gânglios mediastinais) é diagnóstico da doença.[56] A ausência de captação pode ter valor preditivo de exclusão de atividade da enfermidade.[57]

O PET Scan pode contribuir na identificação de acometimentos extrapulmonares não identificados inicialmente, no diagnóstico e acompanhamento da sarcoidose cardíaca, neurológica e, talvez, até mesmo a pulmonar.[58–61]

Laboratorial

Um padrão laboratorial característico da sarcoidose praticamente não existe. Entretanto, é de fundamental importância a avaliação laboratorial com o objetivo de afastar outras enfermidades granulomatosas. Assim, estudos bacteriológicos, micológicos, micobacteriológicos e cito-histológicos devem ser apropriadamente realizados.

Anemia discreta, às vezes hemolítica, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, monocitose e trombocitopenia podem ser encontradas.[7] A hemossedimentação costuma estar elevada nas fases agudas da enfermidade sem ter, entretanto, qualquer valor prognóstico.[6,7] Hipergamaglobulinemia é outro achado que pode ser verificado. Geralmente há anergia ao PPD e a outros estímulos.[6,7] As provas de função hepática podem estar alteradas, porém o acometimento hepático nesta enfermidade pode cursar sem evidenciação de alteração no hepatograma.

Hipercalcemia e hipercalciúria podem ser encontradas na sarcoidose. É secundária à maior absorção intestinal, tendo relação com altas taxas séricas de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D3),[62,63] que é produzido no processo de formação granulomatosa por macrófagos ativados,[64] não tendo, portanto, origem renal.[65] Hipercalcemia e

hipercalciúria persistentes podem levar a nefrocalcinose e insuficiência renal.

Níveis séricos elevados da enzima conversora da angiotensina (ECA) I em II têm sido relatados na sarcoidose desde o clássico trabalho de Lieberman,[66] com frequência que varia em torno de 40 a 90%.[67-69] Estudo internacional,[70] envolvendo 12 centros e 1.941 pacientes com sarcoidose, demonstrou sensibilidade de 57%. Entretanto, a dosagem desta enzima deve ser avaliada com critérios na composição diagnóstica da sarcoidose, pois apresenta taxa de falso-negatividade em torno de 40% e falso-positividade em torno de 10%, podendo ser encontrada em outras enfermidades.[70] No acometimento pulmonar, a ECA costuma estar mais elevada nos graus II e III e menos nos graus I e 0,[70] traduzindo maior acometimento granulomatoso. Seu uso como marcador de atividade da enfermidade reflete mais a existência sistêmica de granulomas do que a menor ou maior existência de alveolite.[71–73] Tem pouco ou nenhum valor como avaliador prognóstico, não sendo a constatação de sua dosagem elevada, por si só, indicação terapêutica.[74–79] Deve sempre ser avaliada dentro do contexto clínico e, dessa maneira, parece ser útil no monitoramento do tratamento, pois tende a normalizar-se quando a enfermidade está inativa espontaneamente ou sob a ação do corticosteroide.[67,68,80,81]

Diversas outras substâncias têm sido relatadas na sarcoidose, mas seus reais valores diagnósticos e prognósticos ainda precisam de estudos. Assim, a dosagem de beta-2-microglobulina (b2m), receptores solúveis de interleucina-2, histamina, transcobalamina II, dosagem de componentes da matriz extracelular como peptídios pró-colágenos, ácido hialurônico, fibronectina e vitronectina têm sido relatados. Além desses, diferentes marcadores bioquímicos de ativação celular, quer macrofágicos como a neopterina e a carboxipeptidase-N, quer linfocíticos como a adenosina deaminase (ADA), ou mesmo neutrofílicos como colagenase e elastase, também têm sido estudados no diagnóstico e, principalmente, na avaliação de atividade da doença, porém ainda sem papel definido.

Funcional

O acometimento pulmonar granulomatoso na sarcoidose geralmente acarreta distúrbio ventilatório restritivo. O distúrbio de difusão é também muito encontrado e ocorre até mesmo nos graus 0 e I, podendo ocasionar hipoxemia, principalmente ao exercício. Distúrbios da relação ventilação/perfusão também são descritos. A localização peribronquiolar dos granulomas, a existência destes na mucosa brônquica e também a constatação da hiper-reatividade brônquica na sarcoidose são os motivos encontrados para justificar a existência de padrão predominantemente obstrutivo em alguns pacientes. Esta obstrução pode ser tanto de grandes como de pequenas vias respiratórias. Pacientes com obstrução brônquica tendem a apresentar sibilância, dispneia, tosse seca e a enfermidade tende a ser persistente.[6] Acometimentos fibróticos extensos podem levar a quadros de hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, insuficiência respiratória, hipoxemia grave e morte.[6] Por outro lado, não é regra a correlação radiológico-funcional e, muitas vezes, grandes exteriorizações radiológicas têm pouco ou nenhum distúrbio funcional.

Lavado broncoalveolar

O estudo do lavado broncoalveolar (LBA) na sarcoidose tem contribuído de maneira extremamente importante para o maior conhecimento desta enfermidade. Entretanto, seu real papel na prática clínica ainda carece de definição, especialmente quando se propõe a ser utilizado como um avaliador de prognóstico. Sua aplicação diagnóstica, prognóstica e para indicação terapêutica depende de fatores como o achado de situações específicas da enfermidade dentro de um contexto clinicorradiológico-laboratorial, capaz de diferenciá-la de outras enfermidades, fato este nem sempre encontrado.[82] Linfocitose é encontrada no LBA de sarcoidóticos. A análise da subpopulação linfocitária demonstra predomínio de linfócitos CD4+ em relação aos CD8+. Quando esta relação é igual ou maior que 4:1, este dado tem valor diagnóstico semelhante ao achado de granuloma sarcoide à biopsia pulmonar transbroncoscópica[83] e pode contribuir na composição diagnóstica desta enfermidade. São inúmeras as diferentes substâncias e marcadores que são estudados no líquido do LBA com o intuito de avaliação prognóstica e de indicação terapêutica, porém, até o momento, não há nada que, de maneira isolada, responda a este anseio clínico.

Biopsias teciduais | Teste de Kveim-Siltzbach

A evidenciação de estrutura granulomatosa sarcoide é um dos pilares diagnósticos da sarcoidose. Praticamente

qualquer órgão acometido pela enfermidade pode ser biopsiado. Dessa maneira, biopsias cutâneas, linfonodais (periférica e mediastínica), conjuntival, glândulas salivares, muscular, mucosa nasal, hepáticas, esplênica, uterina, do SNC, miocárdica, brônquica e pulmonar podem ser realizadas. Caso o paciente apresente lesão periférica biopsiável, estes lugares devem ser abordados, sob anestesia local e ambulatorialmente. Quando não evidenciamos lesões periféricas biopsiáveis e, neste caso, sendo a sarcoidose enfermidade que acomete o pulmão em mais de 80% dos casos é para aí que devemos direcionar a biopsia. O método de biopsia pulmonar mais utilizado na sarcoidose é a biopsia pulmonar transbroncoscópica (BPT). A rentabilidade diagnóstica deste método é alta sendo, de maneira geral, superior a 80%, com baixa morbidade e mortalidade praticamente inexistente.[6,84–86] Raramente é necessária a realização de biopsia pulmonar a céu aberto ou por toracoscopia nesta enfermidade. A BPT evidencia estrutura granulomatosa mesmo no grau I em que, ao radiograma simples do tórax, não há acometimento pulmonar visível.[6,84,85] A abordagem dos linfonodos mediastínicos também pode ser realizada pela aspiração transbrônquica com a agulha de Wang,[87] especialmente no grau I. Recentemente, a utilização de ultrassom endobrônquico (EBUS) associado à punção aspirativa transbrônquica tem demonstrado uma sensibilidade de 85 a 90% para o diagnóstico da enfermidade.[88–90] Esses fatos diminuem a indicação de mediastinoscopia na sarcoidose. Biopsia hepática é alternativa válida, especialmente nas fases iniciais da enfermidade, porém o diagnóstico diferencial de lesões granulomatosas hepáticas pode ser complexo.

O teste de Kveim-Siltzbach (KS) é método útil no diagnóstico desta enfermidade quando o material é validado clinicamente, como sempre preconizou e demonstrou Siltzbach.[91–93] Entretanto, é cada vez menos usado em todo o mundo, devido às suas dificuldades técnicas.

Tratamento

O tratamento de uma enfermidade que tem sua etiologia desconhecida é sempre controverso. Além disso, a sarcoidose dispõe de grande diversidade de apresentação clínica, assim como evolução variada e de certo modo imprevisível, mas que apresenta alta taxa de resolução espontânea. Estes fatos fazem com que exista grande dificuldade de análise dos diversos estudos existentes quanto ao tratamento, produzindo opiniões distintas.[6] É evidente que, quando a situação possibilitar, a melhor atitude terapêutica na sarcoidose, para pacientes e médicos, é a não instituição de qualquer tratamento.

Corticoides são as substâncias mais empregadas no tratamento desta enfermidade. As lesões granulomatosas da sarcoidose são, na maioria das vezes, extremamente sensíveis aos corticoides que devem sempre ser usados quando indicados, em qualquer das suas maneiras de administração. Os corticoides indiscutivelmente aliviam os sintomas produzidos pela enfermidade, melhoram os infiltrados radiológicos e a função pulmonar, sendo, portanto, excelente opção terapêutica a longa data.[94–102] Apesar de existir certa dúvida quanto à influência que os corticoides podem ter na história natural da sarcoidose, seguramente essas substâncias previnem fibrose ocular e cegueira e fibrose e hipertensão pulmonares, além de normalizarem o metabolismo cálcico, evitando possível nefrocalcinose e insuficiência renal, e aliviarem de maneira eficaz a sintomatologia produzida pela enfermidade.[46,103] Estudos recentes demonstram, embora de maneira tímida, um real benefício dos corticoides a longo prazo,[99,104,105] mesmo utilizando-se a via inalatória.[106] O problema consiste em quando utilizar os corticoides, por quanto tempo utilizar e o que fazer quando estes não demonstram uma resposta eficaz (sarcoidose persistente ou refratária aos corticoides). Além disso, recaídas são frequentes, em torno de um terço, quando se retira o medicamento, especialmente nos tratamentos curtos, nos casos de idade mais avançada, nos negros e naqueles com maior duração da enfermidade.[7] Esses fatos, associados ao possível desenvolvimento de efeitos colaterais importantes com o uso de corticoides, criam a expectativa válida de serem encontradas novas e mais eficazes substâncias no tratamento da sarcoidose.

Exteriorizações discretas e assintomáticas da enfermidade podem ser acompanhadas inicialmente sem tratamento por determinado período. Outras vezes pode ser necessário o uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticoides tópicos (pomadas, cremes, colírios e inalatórios) ou mesmo corticoides por via oral (VO) por pequenos períodos (3 a 6 meses). A indicação terapêutica na sarcoidose extrapulmonar parece ter maior consenso. Assim, doentes com acometimento de órgãos vitais tais como cardíaco, neurológico, oftálmico, lesões hepáticas e renais graves, esplenomegalia importante (especialmente com anemia, leucopenia, trombocitopenia e hemorragia), com acometimento de vias respiratórias superiores (pois, frequentemente, indicam cronicidade da enfermidade), a presença de enfermidade disseminada, de hipercalcemia e/ou hipercalciúria persistente e a existência de sintomatologia intensa merecem curso terapêutico.

Entretanto, é na sarcoidose pulmonar que existe maior controvérsia. Pacientes com grau I, especialmente com eritema nodoso, devem ser observados sem tratamento,[6,7] ou quando muito com uso de anti-inflamatório não hormonal.

Quando assintomático e com função pulmonar normal ou pouco alterada (CVF > 60%), o grau II pode merecer certo período de observação (3 a 6 meses). Caso piore ou mesmo não melhore, deve ser tratado.[1,6,7] Posição contrária a esta se baseia no fato que os corticosteroides são capazes de abortar o processo inflamatório granulomatoso existente, evitando a possível geração de fibrose, devendo-se, assim, tratar todo grau II.[103]

O grau III é o grupo que apresenta a menor taxa de resolução espontânea e no qual se encontra maior incidência de doença crônica e progressiva, devendo, portanto, ser tratado. Algumas vezes, porém, a enfermidade estaciona neste grau radiológico de acometimento, não sendo necessário outro tratamento que não o sintomático.

O grau IV geralmente reflete enfermidade fibrótica avançada com pouca resposta terapêutica.

Não existe unanimidade na dose, esquema e tempo de tratamento da sarcoidose. A maioria dos especialistas tratam com 20 a 60 mg (geralmente 30 a 40 mg) de prednisona (ou equivalentes) diários, VO, por pelo menos 3 meses e reavalia-se o paciente. Em caso de piora ou não resposta, deve-se procurar outras possíveis causas como lesões fibróticas, refratariedade aos corticoides, não tomada da medicação ou mesmo outro diagnóstico. Assegurado o diagnóstico de sarcoidose, a tentativa de aumento da dose inicial do corticoide pode ser tentada apesar de pouco produtiva. A indicação de outras substâncias associadas aos corticoides também se faz presente nesta situação. Diante de melhora clinicorradiológica inicia-se redução da dose de prednisona, paulatinamente, até uma dose em torno de 15 a 20 mg/dia ou em dias alternados, até completar pelo menos 12 a 24 meses de tratamento. Doses maiores, isto é 60 a 80 mg, podem ser necessárias na ocorrência de uveíte aguda, cardiopatia sarcoidótica, hipercalcemia persistente e acometimento pulmonar extenso,[6,7] mas são pouco utilizadas.

As diversas maneiras de aplicação de corticoides podem ser usadas. Assim, pulsoterapia tem lugar especial na neurossarcoidose, que tem morbidade importante e aumento da mortalidade. A dose usada deve ser de 500 mg de metilprednisolona IV em dias alternados ou 1 g a cada semana em um total de 4 a 6 injeções, dependendo da resposta terapêutica. Colírios e pomadas oftálmicas com corticoides podem ser tentados no acometimento ocular; porém, se houver uveíte posterior, corticoide sistêmico deve ser administrado. Corticoides tópicos inalatórios podem ser usados no tratamento de manutenção da sarcoidose pulmonar crônica e, especialmente, das vias respiratórias superiores. Lesões cutâneas podem ser tratadas com cremes/pomadas ou até mesmo injeções locais de corticoides.[6,103]

Praticamente não há substituto para os corticoides no tratamento da sarcoidose; entretanto, outras substâncias podem ser usadas, geralmente quando há algum impedimento no uso daqueles, em determinadas situações especiais ou como uma alternativa para diminuir e/ou espaçar as doses de corticoide. A hidroxicloroquina é útil no tratamento de lesões fibróticas crônicas pulmonares e cutâneas. A dose utilizada é de 200 a 400 mg em dias alternados por 9 meses. De modo geral, esse esquema evita a toxicidade ocular, mas é necessário acompanhamento oftalmológico. O metotrexato pode ser usado no tratamento do lúpus pérnio e de outras lesões cutâneas crônicas, mas também em certas lesões pulmonares crônicas, com o intuito de diminuir e espaçar as doses de corticoide. Geralmente é usado na dose de 10 mg, 1 vez/semana. Quando ocorrem, seus resultados benéficos são geralmente tardios, após 6 meses de uso, o que também dificulta sua avaliação terapêutica. Outras substâncias imunossupressoras como azatioprina (50 mg 3 vezes/dia), ciclofosfamida (50 mg 1 vez/dia) e clorambucila (5 mg 1 vez/dia) também podem ser usadas com o intuito principal de espaçar e diminuir a dose de corticoide.[103] Outras substâncias como a ciclosporina, pentoxifilina, talidomida, potássio para-aminobenzoato (Potaba) também têm sido testadas com situação ainda não definida no tratamento da enfermidade. Estratégia recente de utilização de substâncias anti-TNF-α, como por exemplo, o infliximabe, tem se mostrado promissora.[107]

Diante de sarcoidótico com indicação de substâncias alternativas, o esquema terapêutico pode constituir-se na utilização de mais de uma daquelas substâncias em rodízio ou mesmo associadas, a exemplo do que aprendemos em outras enfermidades como, por exemplo, a tuberculose.

Capítulo 218

Danos Físicos, Químicos e Aspirativos nos Pulmões

Eduardo Mello De Capitani

Os pulmões, assim como a pele, são órgãos muito suscetíveis a lesões químicas e físicas, tendo em vista suas extensas superfícies de interface com o meio externo. As vias respiratórias, apesar de realizarem as funções de umedecimento e impactação de grande parte do material particulado inalado diariamente, não são capazes de proteger o parênquima pulmonar de agentes altamente hidrossolúveis, irritantes, cáusticos e em altas concentrações. A mesma deficiência ocorrerá frente a agentes pouco hidrossolúveis que, não reagindo com água nas vias respiratórias superiores, alcançam as vias inferiores e os alvéolos, produzindo danos. Por outro lado, esses mesmos mecanismos de defesa podem desencadear processos reparatórios que definirão lesões crônicas e sequelares, por agir contra o próprio pulmão em diversas situações.

Abordaremos a seguir as principais situações nas quais os pulmões têm que responder à agressão a agentes físicos, químicos inalatórios e eventuais aspirações de conteúdos gástricos. O termo "irritação", muito específico quanto ao mecanismo de ação, será substituído neste capítulo pelo termo "alteração" quando envolvendo as vias respiratórias superiores:

- Alterações das vias respiratórias superiores
  - Broncospasmo reativo
  - Doença reativa das vias respiratórias
  - Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bonquiectasias
  - Lesões de septo nasal
- Lesões bronquiolares e parenquimatosas
  - Lesões bronquiolares
  - Dano alveolar difuso
- Aspiração de conteúdo gástrico
- Lesão térmica de vias respiratórias
- Lesões por radiação ionizante.

Os gases e as substâncias asfixiantes, apesar de serem agentes químicos inalatórios, não serão tratados neste capítulo, pois não produzem lesões teciduais parenquimatosas, agindo por mecanismos bioquímicos independentes de alterações estruturais do tecido pulmonar e das vias respiratórias.

Alterações das vias respiratórias superiores

Diversos gases, fumos, vapores, fumaças e material particulado podem produzir efeitos irritantes nas vias respiratórias, tanto superiores quanto inferiores. A Tabela 218.1 traz a definição dos termos utilizados neste capítulo visando à homogeneização de terminologia quanto à caracterização do material que foi inalado em determinada circunstância.

Tabela 218.1 Definição dos vários termos utilizados na caracterização de material inalado.

Material	Definição

Aerossol	Todo material em suspensão, tanto líquido quanto sólido, que se mantém relativamente estável em um meio gasoso, como o ar atmosférico
Gases	Substância sem forma na qual as moléculas movem-se livremente, ocupando o espaço que as envolve
Vapores	Forma gasosa de uma substância que normalmente existe como líquido ou sólido, e que pode voltar ao estado líquido ou sólido caso se reestabeleçam as condições de temperatura e pressão que as fizeram transformar-se em vapor
Neblina	Aerossolização de substância na forma líquida pelos meios mecânicos
Fumos	Aerossol de partículas sólidas (menores que 0,1 μm) produzidas por reações químicas ou condensação de vapores formados a partir de fusão de metais
Fumaça	Produto de combustão de materiais líquidos ou sólidos produzindo aerossóis compostos de gases, vapores, neblinas e material particulado menor que 0,5 μm

Etiopatogenia

O potencial de produzir irritação nas vias respiratórias está determinado por diversas propriedades físico-químicas como solubilidade relativa em água, pH da solução, concentração, duração da exposição, e existência ou ausência de ventilação local. São exemplos de substâncias com alta hidrossolubilidade a amônia, o dióxido de enxofre (SO_2), o formaldeído, o cloro livre (Cl_2), as cloraminas, e os ácidos fortes, como o sulfúrico, nítrico, fluorídrico, clorídrico.[1]

A exposição a estas substâncias tende a ocorrer de modo agudo em situações acidentais como vazamentos industriais, acidentes de tráfego com transporte de substâncias e situações de manutenção industrial, por exemplo. Em geral são situações com duração de exposição limitadas pela ocorrência de sintomas como irritação de mucosas conjuntivais, orais e respiratórias, tosse seca com eventual broncospasmo que acusam vazamento e propiciam afastamento voluntário da área contaminada. Exposições crônicas a essas substâncias são pouco estudadas. Outro grupo de substâncias apresenta baixa hidrossolubilidade, mas mesmo assim tem potencial de lesão de vias respiratórias baixas e da membrana alveolocapilar, como o fosgênio ($COCl_2$), ozona e os óxidos de nitrogênio (NO_x). Esses gases produzem irritação de vias respiratórias altas quando em condições de grandes concentrações. Na maioria dos casos a exposição é inadvertida e os gases alcançam as vias baixas e o parênquima pulmonar, podendo causar quadros de bronquiolite obliterante e dano alveolar difuso.[2] A Tabela 218.2 apresenta algumas substâncias de ocorrência relativamente comum no meio industrial e seus respectivos percentuais de solubilidade relativa em água.

Note que o tolueno consta do quadro como representante dos solventes aromáticos derivados de petróleo, mostrando baixa solubilidade em água, o que explica ausência de irritação e preocupação maior quanto aos efeitos sistêmicos no sistema nervoso central (SNC) e no fígado, devido à alta taxa de absorção pela mucosa do trato respiratório.

A amônia é a substância com alta hidrossolubilidade que causa o maior número de ocorrências pela difusão de seu uso em sistemas de refrigeração, fabricação de fertilizantes, plásticos, explosivos, medicamentos, e sua presença em indústrias químicas em geral.[3]

Fisiopatogenia

O mecanismo de lesão pelas substâncias inalantes hidrossolúveis envolve dano celular mediado por coagulação tecidual por ácidos e liquefação da superfície das mucosas por álcalis, além de produção de espécies reativas de oxigênio que lesam os tecidos por meio da peroxidação lipídica. As lesões decorrentes desses mecanismos incluem perda do epitélio mucoso, afluxo aumentado de células inflamatórias, liberação de citocinas e edema intersticial por lesão da integridade das membranas endoteliais e alveolares.[2]

Tabela 218.2 Solubilidade em água em percentual à temperatura ambiental de 20°C de algumas

substâncias inalatórias.

Substância	Hidrossolubilidade relativa (%)
HCl	62
NH_3	51
Acroleína	22
SO_2	10
MDI (metil di-isocianato)	6,7
H_2S	2,9
Cl_2	0,7
Brometo de metila	< 0,1
Tolueno	0,05
NO_x	Baixa solubilidade
$COCl_2$ (fosgênio)	Baixa solubilidade

Fonte: NIOSH, 1985.[1]

A desestruturação do epitélio normal das vias respiratórias (tanto altas quanto baixas) expõe vasos sanguíneos, músculos e nervos, por inflamação, estimulação aferente neuronal, e de pele, como conjuntivite com lacrimejamento, irritação ou queimaduras de córnea, rinite, traqueobronquite com tosse seca ou produção de escarro às vezes profuso, irritação bucal, labial e queimaduras ou irritação de pele. Exposições maciças podem produzir obstrução das vias respiratórias superiores devido a edema e grandes quantidades de secreção e de descamação celular epitelial, além de laringospasmo.

O local primário de lesão das vias respiratórias altas parece ser a junção entre células epiteliais, como ocorre no tabagismo crônico. O aumento da permeabilidade resultante dessa alteração produz a passagem de substâncias que anteriormente não teriam contato com a submucosa, que resulta em estímulo direto da musculatura brônquica ou das terminações aferentes parassimpáticas, provocando broncoconstrição extensa. Inalação aguda a irritante também pode causar hiper-reatividade brônquica por recrutamento local de neutrófilos e eosinófilos. Reatividade brônquica persistente após episódio único de inalação de irritantes é atualmente chamada de disfunção reativa das vias respiratórias (DRVA).[2,4] Grande variedade de substâncias têm sido incriminadas no desenvolvimento dessa síndrome, como amônia, cloro, ácidos fortes, fumaça de incêndios, e produtos de limpeza domésticos como a mistura de alvejantes (hipoclorito de sódio) com produtos à base de amoníaco (hidróxido de amônia), que, por meio de uma reação química, produzem cloro livre e várias espécies de cloraminas (NH_2Cl).[5,6]

Pessoas previamente assintomáticas podem desenvolver graus variados de reatividade brônquica depois de um episódio agudo de inalação de substâncias irritantes. Esse sintoma pode persistir por anos, ou reverter após alguns meses do episódio.[2,7] Agentes químicos comumente causadores desse tipo de evolução são o cloro e o dióxido de enxofre, porém outras substâncias igualmente irritantes como amônia e ácidos fortes e aminas irritantes podem provocar sequelas brônquicas, produzindo quadros recorrentes de hiper-reatividade brônquica, bronquiolite e bronquiectasias (Figuras 218.1 e 218.2).[8]

Lesões bronquiolares e parenquimatosas

Apesar de funcionalmente os bronquíolos terminais e respiratórios fazerem parte das estruturas que conduzem o ar aos locais de troca gasosa (alvéolos e sacos alveolares), sua proximidade com o interstício de troca e a jusante dos mecanismos traqueobrônquicos de proteção faz com que sofram alterações e lesões diferenciadas por substâncias e gases insolúveis em água (ver Tabela 218.2).

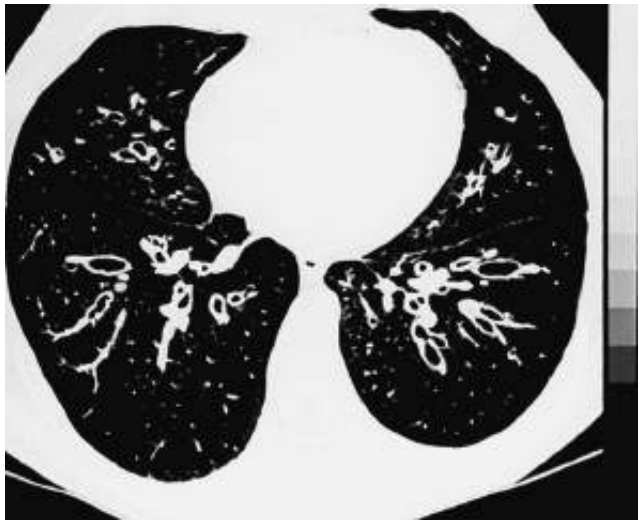

Figura 218.1 Bronquiectasias bilaterais em paciente inicialmente assintomático e sem antecedentes que sofreu acidente inalatório agudo de etilenodiamina em altas concentrações em indústria química, 20 anos atrás, e desenvolveu em seguida quadro de tosse com expectoração e broncospasmos crônicos recorrentes, evoluindo para hipersecreção e quadro tomográfico de bronquiectasias. (Cedida pelo Prof. Dr. Reynaldo Quagliato Jr.)

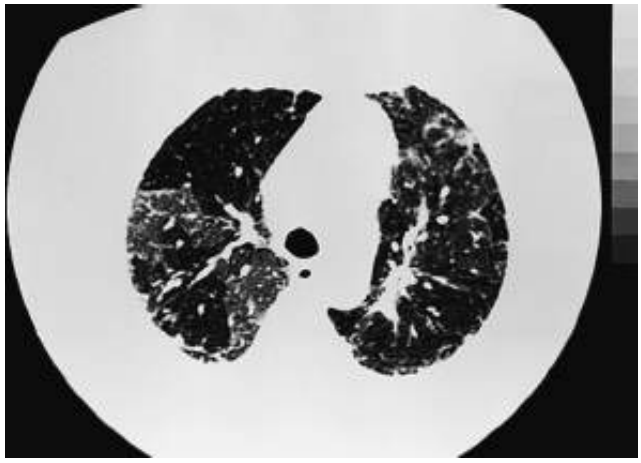

Figura 218.2 Alterações de tipo "perfusão em mosaico" em paciente de 71 anos, após inalação aguda de mistura de amoníaco com hipoclorito de sódio, com perda de consciência. (Cedida por Prof. Dr, Ericson Bagatin.) A apresentação clínica aguda após inalação de substâncias irritativas inclui conjuntivite, lacrimejamento, rinite, epistaxe, faringite, laringotraqueíte, com afonia eventual, bronquite e broncospasmo, com tosse seca inicialmente que se torna produtiva no curso da doença.[9] Altas concentrações de amônia também podem causar a morte por edema de laringe.[10]

Etiopatogenia

Substâncias tóxicas inaladas e que apresentam baixa solubilidade relativa em água têm a capacidade de chegar às vias respiratórias distais, como bronquíolos terminais e respiratórios, alcançando eventualmente a superfície alveolar, onde agem como irritantes. Óxidos de nitrogênio (principalmente o NO_2 e o NO), ozônio (O_3) e fosgênio ($COCl_2$) são exemplos desses agentes químicos; este último é um composto que geralmente é formado no ponto de solda (contato com a fonte intensa de calor e de luz ultravioleta, o eletrodo e a base metálica), no qual a conjunção de altas temperaturas, a ocorrência dos gases atmosféricos e a existência de cloro proveniente do tratamento prévio das peças metálicas com solventes organoclorados (p. ex., tricloetileno, percloroetileno) propiciam o aparecimento de fosgênio que é então inalado inadvertidamente pelo soldador.[3,11]

Em função da baixa hidrossolubilidade dessas substâncias, não ocorre irritação de vias respiratórias superiores, predispondo a continuidade da exposição por falta de sintomas alarmantes como tosse ou ardor de mucosas.

Em situações de exposição a altas concentrações de substâncias com hidrossolubilidade intermediária como o cloro (ver Tabela 218.2) e alta hidrossolubilidade, como a amônia, a capacidade de reação com a umidade das vias respiratórias superiores é suplantada, tornando possível o acesso dessas substâncias às vias respiratórias distais e aos alvéolos, produzindo quadros de bronquiolites inflamatórias e dano alveolar difuso. A associação dessas substâncias com material particulado menor que 0,5 mm pode induzir dano maior que o que ocorreria na ausência

do particulado.[2,12]

Bronquiolite obliterante

Bronquiolite obliterante já foi relatada em diversos tipos de inalações tóxicas, como amônia, mercúrio, óxidos de nitrogênio, dióxido de enxofre, fosgênio e cloraminas.[2,11] A inalação ocupacional crônica de flavorizante de manteiga na fabricação de pipoca para micro-ondas é a mais recente causa dessa alteração descrita na literatura.[13]

Ocorre, em geral, após 1 a 3 semanas de episódios inalatórios agudos que se manifestaram com broncospasmos ou dano alveolar difuso, mesmo que tenham cedido ao tratamento. A previsão de ocorrência tardia de bronquiolite nesses casos ajuda muito no diagnóstico precoce do processo e no pronto tratamento, evitando sequelas posteriores. A sintomatologia inicial refere-se à dispneia progressiva, que surge após o período de melhora dos sintomas agudos referidos anteriormente. A manifestação mais evidente nesse momento são estertores crepitantes inspiratórios acompanhados, ou não, de sibilos esparsos.

Histopatologicamente a bronquiolite obliterante é caracterizada por fibrose concêntrica que envolve submucosa e tecidos peribronquiolares dos bronquíolos terminais e respiratórios, com estreitamento e obliteração do lúmen por plugues de células inflamatórias.[14]

O radiograma de tórax pode estar normal nos casos mais leves e iniciais, mas pode apresentar sinais de hiperinsuflação com eventuais sinais de dilatação brônquica localizada. A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) exibe sinais de diminuição focal da atenuação pulmonar, associada à diminuição do calibre dos vasos. Essas alterações são mais facilmente visualizadas durante manobra expiratória e representam uma combinação de aprisionamento de ar pelas pequenas vias respiratórias, e oligoemia, alteração denominada "perfusão em mosaico" (Figura 218.3). Raramente observam-se opacidades micronodulares centrolobulares ao nível da dicotomização milimétrica da árvore bronquiolar, que representem plugues celulares no lúmen bronquiolar (ver Figura 218.2).[13] A terapia com corticosteroides não tem eficácia estabelecida, porém é preconizada por até 6 meses como modo de se evitarem sequelas respiratórias obstrutivas.

Dano alveolar difuso

Dano alveolar difuso pode ocorrer a partir da evolução de um quadro irritativo de vias respiratórias superiores secundário a altas concentrações de irritantes hidrossolúveis ou pela inalação de substâncias com baixa hidrossolubilidade como os óxidos de nitrogênio, o fosgênio e as cloraminas. Edema agudo por lesão alveolocapilar pode ser a primeira manifestação de dano difuso e necessita ser cuidado como tal inicialmente.

A estrutura da parede alveolar é altamente especializada, visando facilitar as trocas gasosas. As células epiteliais alveolares, chamadas de pneumócitos de tipo I, e as células endoteliais capilares, são extremamente finas, tornando-as muito vulneráveis a danos inespecíficos. Na verdade, lesão desses dois tipos de células secundárias a uma grande variedade de agentes e condições patológicas é o substrato do desenvolvimento de dano alveolar difuso, sendo este último a base patológica para a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA).[14] O dano alveolar pode produzir áreas focais ou confluentes de edema produzido por líquido rico em proteínas dentro dos espaços alveolares, com formação de membrana hialina e descamação do epitélio alveolar.

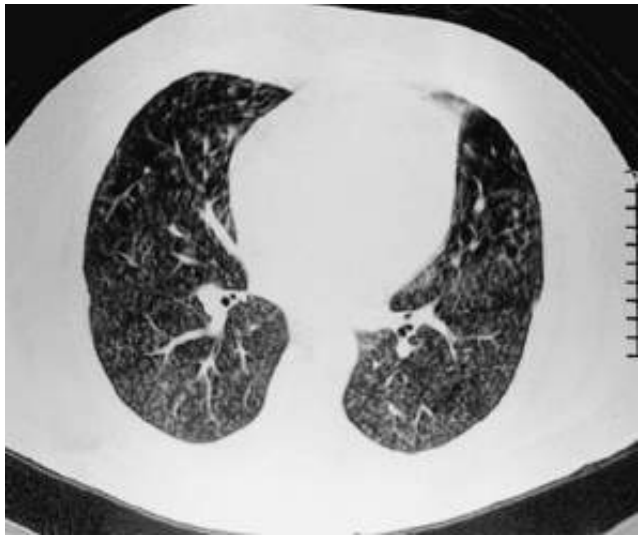

Figura 218.3 Opacidades nodulares difusas centrolobulares em paciente de 30 anos, uma semana após inalação aguda de neblina de óxidos de nitrogênio, provenientes de acidente com ácido nítrico concentrado. (Arquivo Disciplina de Pneumologia FCM-Unicamp.)

Dentre as diversas causas de dano alveolar difuso (DAD) incluem-se a inalação de fumos metálicos, fumaças, gases tóxicos, como amônia, cloro, fosgênio ($COCl_2$) e cloraminas (formadas na reação entre produtos domésticos à base de hipoclorito de sódio e amoníaco), e O_2 em altas concentrações, além de aspiração de conteúdo gástrico (alimentos ou apenas suco gástrico). Das cloraminas, a mais importante é a monocloramina (NH_2Cl) que é liberada na forma de gás e apresenta baixa hidrossolubilidade, alcançando os espaços alveolares, onde são hidrolisadas novamente em amônia e ácido hipocloroso (HOCl), altamente irritantes.[5] São também importantes as misturas de hipoclorito de sódio com ácidos fortes como o fosfórico ou o clorídrico pela liberação de cloro gasoso (Cl_2). O fosgênio produz lesão parenquimatosa por ser hidrolisado a HCl nos bronquíolos terminais e no espaço alveolar.[5]

O espectro do dano alveolar inclui a pneumonite química, o edema pulmonar não hemodinâmico e a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). A pneumonite química é a lesão parenquimatosa mais frequente e se apresenta com dispneia, tosse seca ou produtiva, diminuição da difusão gasosa, restrição moderada na espirometria e alterações radiológicas com opacidades difusas de tipo preenchimento alveolar bilaterais. O tratamento requer suprimento de O_2 com eventual ventilação mecânica na expectativa de resolução espontânea do quadro, sendo o uso de corticosteroides ainda não definido como tratamento básico, apesar de ser amplamente empregado nos casos graves em que se prediz curso desfavorável para SARA.[2]

Fosgênio

O fosgênio ($COCl_2$) é um gás incolor, com cheiro de feno ou de grama, ou capim recém-cortados, que foi utilizado como arma química na Primeira Guerra Mundial, provocando cerca de 80% de todas as mortes causadas por gases tóxicos nesse conflito.[12,15] Atualmente é um gás industrial utilizado como catalisador de reações na produção de resina poliuretana, di-isocianato de tolueno, pesticidas, produtos farmacêuticos e corantes. Pode ser produzido como subproduto indesejável a partir da decomposição, sob alta temperatura, de solventes clorados, fluidos de lavagem a seco e cloreto de metileno.[15] O fosgênio alcança as vias respiratórias baixas e o parênquima pulmonar devido à sua baixa hidrossolubilidade. Nos locais de ação tóxica sofre hidrólise, liberando HCl e causando dano alveolar difuso devido à citotoxicidade, produzindo necrose epitelial de vias respiratórias terminais e alvéolos, podendo levar ao desenvolvimento de SARA. O tempo de latência entre a exposição e o advento do quadro clínico é inversamente proporcional à concentração, podendo variar de 20 min a várias horas. Sobrevivência às lesões pode levar a bronquite crônica e enfisema.

Ozônio

O ozônio (O_3) é um gás incolor que ocorre naturalmente na estratosfera, funcionando como proteção contra a entrada de raios ultravioleta a partir do sol. É um dos componentes mais importantes da poluição atmosférica, junto com o SO_2, o CO_2, e os óxidos de nitrogênio. É um gás sem cheiro, com baixa solubilidade em água, e pode alcançar as vias respiratórias baixas e os alvéolos, semelhante ao fosgênio. Em concentrações abaixo de 1 ppm pode

produzir efeitos respiratórios crônicos como bronquite crônica, estando incriminados mecanismos pouco elucidados ainda, mas que envolveriam liberação de citocinas inflamatórias a partir de lesão e estímulo de pneumócitos tipos I e II, com consequente produção de formas reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios citotóxicos.[14,16]

Mercúrio

O mercúrio é metal que se encontra na forma elementar como líquido nas condições normais de temperatura e pressão, volatizando-se facilmente em temperaturas acima de 26°C. É utilizado nessa forma metálica em processos de fabricação de lâmpadas fluorescentes, fabricação de soda cáustica e cloro, extração de ouro e prata em operações que envolvem altas temperaturas e propiciam exposições inalatórias a altas concentrações. A manipulação de mercúrio em consultórios odontológicos pode causar distúrbios neurotóxicos, porém as quantidades manipuladas não causam risco ao sistema respiratório.[17] Os acidentes inalatórios com Hg metálico causando sintomas respiratórios foram descritos, em sua maior parte, em situações de confinamento e pouca ventilação.[18]

Toxicidade pelo O_2

Toxicidade devida ao oxigênio é causada pela produção excessiva de espécies ativas de oxigênio e de radicais livres. Sob condições de concentração normal (21% do ar inalado), ou pouco elevada, de oxigênio, este é reduzido a H_2O por intermédio da citocromo C oxidase. A quantidade de radicais livres produzidos nesse processo é eliminada pela superóxido dismutase, pelas catalases e por outras enzimas antioxidantes. Em altas concentrações de O_2 esses mecanismos são inadequados para proteção.[14]

A alteração ultraestrutural mais precoce evidenciada nesse processo patológico é o edema das células endoteliais que apresentam citoplasma inchado e vacuolisado.[14] Em seguida ocorrem edema e fragmentação dos pneumócitos tipo I, que se destacam da membrana basal. A diminuição da concentração de O_2 para níveis ambientais normais tende a reverter o processo, apesar de não se ter uma dose definida como segura para a inalação de O_2, devido às diferenças entre espécies animais e existência de aparente efeito de tolerância e suscetibilidades bem marcadas em determinadas espécies, o que dificulta extrapolar dados de dose-resposta. Estudos clínicos têm sugerido que concentrações de O_2 até 50% em pressão barométrica de uma atmosfera seriam toleradas por longos períodos sem efeitos adversos pulmonares. Esses mesmos estudos mostram que oxigênio a 100% inalado por até 48 h poderia ser seguro, com risco mínimo de efeitos adversos.[14]

Aspiração de conteúdo gástrico

Pneumonite aspirativa

A lesão pulmonar aguda causada por aspiração de material com potencial tóxico, como suco gástrico, óleo mineral, hidrocarbonetos voláteis (gasolina, querosene, solventes orgânicos em geral), leite e carvão ativado, é denominada pneumonite aspirativa. Aspiração pulmonar dessas substâncias, incluindo conteúdo gástrico, pode ocorrer em condições de inconsciência ou depressão do SNC, secundárias a anestesia terapêutica ou ingestão de álcool etílico, ou medicamentos psicotrópicos depressores, bem como durante quadros convulsivos e estados neurológicos crônicos que comprometem as funções gastresofágicas normais. Convém ressaltar a frequência de aspirações pulmonares devidas a lavagens gástricas terapêuticas, com ou sem infusão de carvão ativado, em casos de ingestões tóxicas agudas. A lavagem gástrica nessas situações é cada vez mais contraindicada, com base em evidências que mostram maior risco que benefício.[19]

A aspiração de conteúdo alimentar, ou secreções contaminadas da orofaringe, pode levar ao desenvolvimento de pneumonias e/ou abscessos pulmonares. Por outro lado, aspiração de suco gástrico estéril pode levar a consequências mais graves, como dano alveolar difuso, devido ao pH ácido dessa secreção.[14] Essa última condição é conhecida como síndrome de Mendelson, apesar de esse autor ter originalmente descrito os efeitos de aspiração de diversos conteúdos gástricos em 66 pacientes obstétricas submetidas à anestesia.[20] Além das observações clínicas, Mendelson confirmou a hipótese de a lesão alveolar ser causada pela acidez da secreção experimentalmente em coelhos.[20,21]

Estudos experimentais sobre alterações ultraestruturais devido à aspiração de fluidos com diversos pH e osmolaridade demonstraram maior índice de lesão quanto menor pH. No entanto, mesmo após instilação de água

destilada ou solução salina, algum grau de lesão alveolar ocorria, sugerindo que parte do processo fisiopatológico seja devido a distúrbios no gradiente osmótico através da membrana alveolocapilar. Nesses casos ocorre dano tanto das células epiteliais quanto das endoteliais que se separam das membranas basais respectivas. Nas lesões mais graves ocorrem necrose e exsudação neutrofílica além de hemorragia. Lesões alveolares são acompanhadas de bronquite e bronquiolite agudas.[14]

Sinais e sintomas que ocorrem após aspiração de suco gástrico incluem dispneia, cianose, chiadeira e hipotensão. Hipoxemia pode se instalar em poucos minutos. O diagnóstico clínico correto depende do grau de suspeita em pacientes sob risco de aspiração (epiléticos, alcoolistas crônicos, trauma cranioencefálico, anestesia, intoxicações agudas por depressores de SNC, incompetência laringoesofágica secundária a doenças neurológicas ou degenerativas, alimentação por sonda nasogástrica e ventilação mecânica).

O prognóstico depende muito do pH (< 2,5) e da quantidade do material aspirado (maior que 25 mℓ), sendo pior com material com pH muito ácido. O grau de hipoxemia não revela o tipo de aspiração ocorrido. Opacidades ao radiograma de tórax ocorrem em cerca de 85 a 90% dos casos. No entanto, o radiograma sem alterações não descarta o diagnóstico, devendo-se esperar por 12 a 24 h pelo aparecimento de opacidades, que geralmente são difusas, mas podem ser bilaterais, simulando mesmo edema agudo de pulmão. Quando localizadas, as lesões são visualizadas preferencialmente nos segmentos apicais dos lobos inferiores, seguidos do lobo médio.[22]

Aspiração de hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos pode ocorrer após ingestão acidental ou intencional de gasolina, querosene, tíner, aguarrás e outros produtos solventes similares derivados de petróleo. Nesses casos, a lesão pulmonar ocorre apenas quando o conteúdo gástrico é aspirado durante o vômito ou manobras de lavagem gástrica, contraindicada definitivamente nesse tipo de situação, mesmo com o paciente consciente e alerta. A sintomatologia é tosse seca, sensação de queimação de orofaringe, sinais de depressão ou agitação psicomotora. Os sintomas respiratórios podem piorar nos casos mais graves, levando à insuficiência respiratória aguda ou, nos casos mais leves, durar cerca de 3 a 5 dias, com melhora progressiva. Infecções secundárias à lesão mucosa são esperadas no período inicial de 24 a 48 h. As imagens radiológicas são similares às de outro tipo de aspiração, podendo ocorrer mais precocemente.[22]

Lesão térmica de vias respiratórias

Inalação de fumaças

A causa mais comum de lesão térmica das vias respiratórias é a inalação de fumaça de incêndios, ou inalação de vapor de água sob alta pressão. Combustão, ou pirólise, é definida como a decomposição ou quebra de uma substância (combustível) pelo calor. Durante esse processo, ocorre oxidação do combustível pelo oxigênio atmosférico com produção de chama luminosa, calor e fumaça, que é definida como um aerossol complexo formado por vapores, gases, fumos e material particulado (ver Tabela 218.1). O calor produzido nesse processo é variável quanto à duração e à intensidade, dependendo do poder calórico do combustível e da quantidade. Da mesma maneira, a composição da fumaça depende do tipo do combustível, provocando diversos riscos para o acidentado. Em outras palavras, as síndromes respiratórias previstas após inalação de fumaças, além da provável lesão térmica de vias respiratórias, podem variar de broncospasmo reativo a dano alveolar difuso, associados ou não a síndromes de asfixia química por cianeto ou monóxido de carbono, ou por ambos. A Tabela 218.3 mostra alguns produtos de combustão secundários à queima de materiais diversos, como plásticos, existentes em domicílios, escritórios, prédios públicos, aviões, trens etc.[23]

A lesão térmica de vias respiratórias produz lesão celular da mucosa com liberação de mediadores inflamatórios e produção de radicais livres, aumentando a permeabilidade vascular e a passagem de fluido dos tecidos para o lúmen traqueobrônquico. O edema da mucosa pode ser muito grave, evoluindo para oclusão da via respiratória em poucos minutos. Esse quadro de lesão térmica pode estar frequentemente associado à ação de substâncias cáusticas, irritantes primárias, produtoras de broncospasmo que piorarão o grau de hipoxemia.

Tabela 218.3 Produtos de combustão de diversos materiais comumente encontrados em incêndios.[14]

Materiais	Produtos de combustão
Náilon	Amônia e cianeto

Seda	Amônia, cianeto, H_2S, SO_2
Lã	CO, HCl, $COCl_2$ (fosgênio), cianeto, Cl_2
Plásticos em geral	Cianeto, HCl, amônia, aldeídos, NOx, $COCl_2$
Poliuretano (espumas, tintas)	Cianeto, isocianatos
Borracha	SO_2, H_2S
Acrílicos	Acroleína, HCl, CO
Madeira, papel	CO, formaldeído, ácido fórmico, metano
Resinas fluoretadas	Ácido fluorídrico
Retardantes de incêndio	HCl, brometo de hidrogênio

Cl_2 = cloro gasoso; CO = monóxido de carbono; $COCl_2$ = fosgênio; HCl = ácido hipocloroso; H_2S = gás sulfídrico; NOx = substâncias metemoglobinizantes; SO_2 = dióxido de enxofre.

A avaliação da possível ocorrência de substância asfixiantes na fumaça inalada através do conhecimento do tipo de material que foi queimado pode facilitar a previsão de hipoxemia adicional por mecanismos de lesão química no transporte ou uso do oxigênio no nível celular. Dessa maneira, como regra básica, deve-se sempre ter em conta a possibilidade de inalação de asfixiantes químicos como o cianeto e de substâncias metemoglobinizantes (NO_x), em casos de vítimas de inalação de fumaças de incêndio, além da ocorrência das lesões térmicas, cáusticas e por irritantes primários, e da hipoxemia devida ao monóxido de carbono.[23]

Lesões por radiação

Na avaliação de efeitos biológicos deletérios secundários à radiação, a variável dose, e diversos aspectos a ela relacionados, são sempre os fatores determinantes. Sendo assim, com relação à radioterapia como fonte de radiação, são variáveis importantes, além da dose, a taxa de fracionamento desta, e o tipo de arranjo do feixe.[24]

O ser humano está exposto à radiação natural proveniente basicamente de duas fontes: radiação cósmica e radiação a partir de radionuclídeos naturais existentes na crosta terrestre. Cada uma dessas fontes de radiação contribui praticamente com 50% cada para o total de radiação natural que nos atinge. No entanto, quando falamos desses tipos de radiação natural, lidamos com doses extremamente baixas, com as quais convivemos, como espécie animal, já há poucos milhões de anos. O cuidado que devemos ter quanto a efeitos deletérios refere-se à radiação artificial, por nós produzida e emitida a partir de várias fontes, desde vazamentos de usinas nucleares, passando por processos mais próximos relacionados com o diagnóstico e tratamento de doenças.

Dois tipos de raios emitem radiação de alta energia eletromagnética que podem produzir efeitos adversos: raios gama e raios X. A diferença entre eles está na maneira como são produzidos. Os raios gama são produzidos a partir do núcleo dos átomos no processo de decaimento radioativo e os raios X são produzidos a partir do choque de elétrons altamente energizados com átomos de um material-alvo que a partir do choque emitem fótons com raios X. Após emitidos, esses dois tipos de raios são indistinguíveis fisicamente e eletromagneticamente. A distinção mais importante será feita quanto à dose e/ou intensidade da radiação produzida por essas fontes. Fontes de raios X tendem a produzir radiação de intensidade mais baixa, sendo utilizadas nos processos diagnósticos de imagem. Raios gama, com alta energia e muito penetrantes nos tecidos, são normalmente utilizados nos processos de radioterapia.

A fisiopatogenia da radiação nos tecidos é mediada pela interação dos raios emitidos com átomos dos tecidos, em um processo de absorção de energia e ejeção de elétrons, que no trajeto de dispersão produzem energia ionizante secundária, levando à formação de radicais livres, e de espécies reativas do oxigênio derivados da água existente nos tecidos (partes moles são compostas de ao menos 70% de água). A partir disso ocorre o desencadear de uma cadeia de liberação de citocinas inflamatórias e danos ao DNA, que experimentalmente, parecem ser os principais fenômenos patológicos que levarão eventualmente ao desenvolvimento de processos fibróticos cicatriciais e neoplásicos. Em outras palavras, o efeito citotóxico da radiação, mediado pela formação de radicais livres, é a base

tanto para os efeitos antineoplásicos, como para os efeitos tóxicos (que eventualmente incluem desencadeamento de neoplasia, como leucemias e outros tumores).

Com relação ao pulmão, as células endoteliais parecem ser o local de ação tóxica da radiação. O dano endotelial inicial se manifesta pelo destacamento das células da membrana basal, obstrução do lúmen capilar por trombos, e interrupção da continuidade do capilar. Exsudato fibrinoso é produzido e passa ao interstício e para dentro do espaço alveolar, promovendo espessamento septal e formação de membrana hialina, com consequente comprometimento da difusão gasosa. Também ocorre dano direto aos pneumócitos tipo II levando à maior liberação de surfactante no alvéolo, já observada em lavado broncoalveolar em alguns pacientes, e produção aumentada de citocinas do tipo TGF beta e IL-1.[25] Esse processo é bastante inespecífico e parece ser similar a diversos outros processos de agressão relacionados com a inalação de agentes irritantes, com a ação de fármacos por via sistêmica e mesmo com a toxicidade pelo oxigênio.

Apesar da precocidade dos processos relativos à lesão celular pela radiação, os achados clínicos da pneumonite por radiação, também chamada de pneumonite actínica, são diagnosticados tardiamente, consistindo em pelo menos três fases distintas: fase aguda, ou de pneumonite aguda, que ocorre entre 4 e 8 semanas da radioterapia, caracterizada pelo dano vascular com alterações de permeabilidade, edema intra-alveolar e migração de células inflamatórias e descamação epitelial; fase subaguda (que pode aparecer entre 2 e 9 meses), na qual ocorre edema do interstício de troca com espessamento de septos alveolares, com alterações muito semelhantes às da doença da membrana hialina. Macrófagos alveolares são visualizados em abundância nessa fase; e fase crônica (sendo diagnosticada a partir de 9 meses a 1 ano), na qual o processo cicatricial de fibrose alveolar e endotelial são vistos em imagens radiológicas que mostram estriações fibróticas com redução de volume de lobos ou segmentos pulmonares, em geral próximos à área irradiada.

As alterações radiológicas são detectadas com mais sensibilidade pela tomografia computadorizada, e são bastante típicas quando relacionadas temporalmente com o período de exposição à radiação. Aparecem, em geral, entre 4 e 12 semanas da exposição, e a extensão delas depende da área próxima irradiada. O padrão inicial é de "vidro despolido" com margens pouco definidas, evoluindo para consolidações, limitadas à área de irradiação.[26] As alterações tardias representam processo fibrótico cicatricial, com áreas segmentares atelectasiadas, distorção parenquimatosa, espessamento pleural localizado, com eventual retração de estruturas mediastinais e hilares dependendo da extensão (Figura 218.4 A). Algumas complicações, como derrame pleural e pneumotórax, podem ocorrer mais raramente no quadro agudo da pneumonite.[24,26] A convivência da lesão actínica sequelar com quadro aspirativo crônico devido à dificuldade de deglutição, também secundária à radioterapia, pode ser observada em alguns casos (Figura 218.4 B).

Formas incomuns de apresentação clinicorradiológica incluem pneumonia organizante, em geral se manifestando em locais distantes da área irradiada, e pneumonia eosinofílica, especialmente em pacientes com história de asma ou atopia.[26,27]

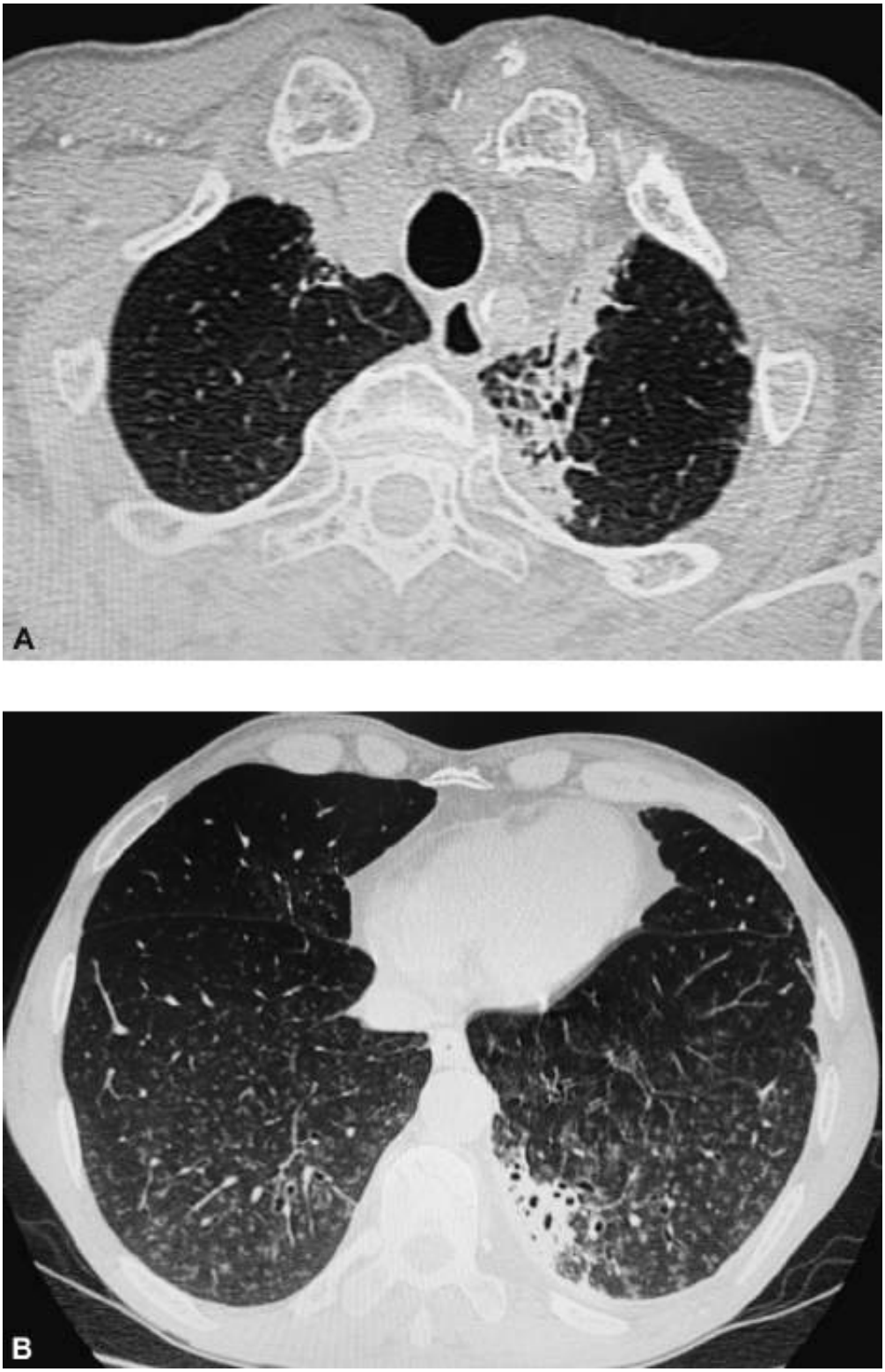

Figura 218.4 **A.** Pneumonite actínica em paciente submetido a radioterapia por carcinoma epidermoide de língua. **B.** Opacidades bronquiolares em árvore em brotamento em bases pulmonares e lesão peribrônquica em lobo inferior esquerdo (LIE) secundárias a microaspirações por dificuldade crônica de deglutição. (Arquivo Disciplina de Pneumologia, FCM-Unicamp.)

Capítulo 219

Tromboembolia Pulmonar Aguda

Sérgio Saldanha Menna Barreto e Galton de C. Albuquerque

Conceitos

O tromboembolismo venoso (TEV) é constituído de duas condições inter-relacionadas: trombose venosa profunda (TVP), que é a condição básica, e tromboembolia pulmonar (TEP), que é a sua complicação aguda.

A TEP (também referida como embolia pulmonar [EP]) é a obstrução aguda da circulação arterial pulmonar por um trombo (coágulo sanguíneo), com súbita redução ou cessação do fluxo arterial sanguíneo à zona pulmonar distal. O tromboêmbolo vem de uma veia sistêmica, passa pelas cavidades cardíacas e chega a um vaso arterial pulmonar.

Cerca de 90 a 95% das tromboembolias pulmonares são produzidas por êmbolos provenientes de TVP dos membros inferiores, principalmente das veias proximais. O segmento venoso ileofemoral é o principal local emboligênico. Outras fontes de êmbolos são as veias pélvicas, renais e os trombos intracavitários do átrio e ventrículo direitos. Menos frequentemente, pode haver embolia a partir de trombose de veias superficiais e de veias dos membros superiores.[1,2]

Epidemiologia

O TEV ocupa o terceiro lugar dentre as doenças cardiovasculares mais comuns, ficando atrás somente das isquemias miocárdicas agudas e dos acidentes vasculares cerebrais. Trata-se de uma das principais causas de mortalidade hospitalar e a principal complicação pulmonar aguda em pacientes hospitalizados.[1,2]

A TVP e, por extensão, a TEP são condições passíveis de prevenção; pelo menos metade dos óbitos hospitalares poderia ser evitada com o emprego correto de medidas profiláticas. A morbimortalidade e a incidência conferem ao TEV uma grande importância como problema de saúde.[1,2]

São inúmeras as dificuldades para que seja possível conhecer as reais taxas de incidência do TEV. Dentre elas, estão: o subdiagnóstico, a falta de confiança nos registros de casos, a irregularidade dos serviços de necropsias e a inexatidão dos atestados de óbito. Além disso, há fatores de idade, gênero, etnias, geografia e sazonalidade; situações fisiológicas (p. ex., na gravidez e puerpério); quadros clínicos que reconhecidamente impõem risco alto, como nas cirurgias de grande porte, nos casos de neoplasias, doenças paralisantes, uso de anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal e estados trombofílicos; recorrências, mortalidade, letalidade, existência ou não de fatores provocadores; TVP de membros superiores e trombose venosa superficial de membros inferiores, dentre outros.

No entanto, alguns estudos de base populacional têm dado visão geral e situacional da epidemiologia.

Dalen e Alpert,[1] a partir de dados que consideravam a TEP como causa única ou principal de morte em 15% dos pacientes adultos internados em hospitais gerais, construíram uma elaborada estimativa. Nesta, a incidência anual da TEP nos EUA seria de aproximadamente 630.000 casos, correspondendo à metade da incidência do infarto agudo do miocárdio e a três vezes a do acidente vascular cerebral. Os óbitos foram calculados em cerca 200.000 ao ano (32%), sendo 100.000 considerados como única causa e 100.000 como principal causa contributiva. Como tal, a TEP seria a terceira causa de óbitos nos EUA. Dentre os pacientes que morreram, 11% foram na primeira hora, 8% apesar do diagnóstico e do tratamento e 30% sem diagnóstico e sem tratamento – tais dados passaram a ser extensamente referidos na literatura. Estudos populacionais e séries hospitalares mais recentes a respeito da incidência e da mortalidade da TEP aguda têm revelado números um pouco menores que os estimados por Dalen e Alpert.[1]

Gillum,[3] com base em uma estimativa de 120.000 altas hospitalares com diagnóstico de TEP e 187.000 diagnósticos de TVP em 1985, nos EUA, estimou a prevalência da TEP em 51 casos por 100.000 habitantes e de TVP em 79 casos por 100.000.

Anderson *et al.*[4] realizaram um estudo em 16 hospitais de casos agudos, incluindo seis hospitais de ensino, abrangendo uma população de aproximadamente 380.000 pessoas, em Worcester, Massachusetts (EUA). Foram analisados prontuários médicos de todos os pacientes com o diagnóstico de TVP e TEP que tiveram alta durante 18 meses – julho de 1985 a dezembro de 1986. A incidência anual de primeiro episódio de TEV foi de 71 casos por 100.000 (IC 95%, 65 a 78). Para episódio inicial de TVP isolada, a incidência foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 43 a 54); para episódio inicial de TEP (com ou sem evidência de TVP), a incidência foi de 23 por 100.000 (IC 95%, 19 a 27). A extrapolação dos locais de realização do estudo para os EUA (1986) como um todo resultou em uma estimativa de cerca de 170.000 pacientes com TEV inicial por ano, em hospitais de casos agudos, e 260.000 no total de casos incluindo recorrências. Dos casos novos, houve 55.000 diagnósticos iniciais únicos de TEP e 116.000 casos apenas de TVP. Os autores consideraram que os registros de hospitais de curta permanência corresponderiam a uma fração de casos de TEV. Pacientes institucionalizados em casas geriátricas, internados em hospitais de casos crônicos e de reabilitação, acometidos por acidentes e casos de mortes em casa, poderiam aumentar a incidência de TEV e se aproximar da cifra estimada de 600.000 casos anuais.

Silverstein *et al.*[5] realizaram um estudo retrospectivo de prontuários médicos em uma coorte populacional de 2.218 pacientes residentes em Olmsted (106.470 habitantes em 1990), Minnesota (EUA), com diagnóstico de TVP ou TEP, entre janeiro de 1966 e dezembro de 1990. A média de idade de aparecimento de caso inicial de TEV foi de 61,7 (± 20,4) anos. Durante os 25 anos do estudo (ajustada por sexo e idade para a população branca dos EUA em 1980), a incidência anual foi de 117 por 100.000 (IC 95%, 112 a 122) habitantes. A incidência de TVP foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 45 a 51) e TEP com ou sem TVP foi de 69 por 100.000 (IC 95%, 65 a 73).

As taxas de incidência foram um pouco maiores em mulheres em idade fértil e em homens acima de 45 anos de idade. A incidência anual global ajustada para a idade em homens foi de 130 por 100.000 (IC 95%, 121 a 138) e, em mulheres, foi de 110 por 100.000 (IC 95%, 104 a 116), com uma relação homem:mulher de 1,21:1.[5,6]

Considerando-se a população com idade igual ou maior que 15 anos, a incidência global anual de TEV foi de 149 por 100.000 (IC 95%, 143 a 155). A taxa ajustada por idade para homens foi de 165 por 100.000 (IC 95%, 154 a 175) e, para mulheres, foi de 140 por 100.000 (IC 95%, 132 a 148). A incidência anual de TVP foi de 61 por 100.000 (IC 95%, 57 a 65) e de TEP foi de 88 por 100.000 (IC 95%, 83 a 92). Aceitando-se apenas diagnósticos de TEV em nível de certeza (excluindo-se diagnósticos prováveis e possíveis), a incidência anual de TVP foi de 28 por 100.000 (IC 95%, 26 a 31) e de TEP de 42 por 100.000 (IC 95%, 39 a 46).[5,6]

Em resumo:

- As expressões de TEV são condições comuns no adulto, com média de casos agudos de 1 a 2:1.000 pessoas-ano; a incidência geral ajustada para idades é de 114/100.000 para homens e de 105/100.000 para mulheres
- Todas as faixas etárias são suscetíveis de eventos tromboembólicos, que aumentam exponencialmente com a idade; no entanto, TEV é muito menos comum em crianças
- A incidência de TEV tem se mantido estável nos últimos 20 a 30 anos
- O TEV é uma condição prevalente em pacientes hospitalizados: a prevalência em pacientes em hospitais gerais tem sido estimada em 1%. Admite-se que TEV seja responsável por cerca de 250.000 hospitalizações por ano nos EUA.

Etiopatogenia

A TVP é o resultado do desequilíbrio na relação da trombogênese com a trombólise endógena. Os fatores que favorecem a trombogênese são classicamente conhecidos como a tríade de Virchow, patologista alemão que os descreveu há mais de um século. Tais fatores são a estase ou hipofluxo venoso, a lesão da parede vascular e a hipercoagulabilidade.[7,8]

A estase ou hipofluxo venoso favorece a trombogênese, por possibilitar a concentração de fatores pró-coagulantes e por diminuir sua diluição pelo fluxo sanguíneo normal. Todas as condições que favorecem a lentidão venosa são consideradas fatores de risco; dentre elas, o repouso prolongado no leito, a imobilização dos membros inferiores, a hipertensão venosa e a insuficiência cardíaca.[7,8] O fluxo de sangue depende de valvas venosas

distribuídas em veias profundas. Estas têm um pulso venoso que consiste em ciclo valvar e ciclo de fluxo, atuando integradamente, sendo essenciais para a funcionalidade normal da circulação venosa periférica. Além de impedir o fluxo retrógado, as valvas atuariam como modulador do fluxo venoso; na redução deste fluxo, a disfunção valvar é fator preponderante.

A lesão da parede vascular, especialmente da camada endotelial, é um importante fator de risco, proporcionando o desenvolvimento da trombose venosa a partir da lesão. Tanto as plaquetas quanto as células endoteliais íntegras apresentam cargas elétricas negativas em sua superfície, e esta é a principal explicação do fato de as plaquetas quase nunca aderirem à superfície endotelial. A lesão endotelial expõe o tecido conjuntivo subendotelial, propiciando a adesão plaquetária e o início do processo de trombose. As plaquetas aderidas sofrem a ação de ativadores como o colágeno subendotelial, passando a expressar vários receptores e liberar vários mediadores. Os mediadores promovem mais ativação plaquetária, crescimento do trombo, vasoconstrição local, e aceleram marcadamente a formação de trombina – molécula com papel central no processo de coagulação.[7,8]

A trombina é o resultado final de reações em cadeia que transformam em sequência vários fatores de coagulação presentes no plasma na forma de precursores ou, ainda, enzimas inativas (zimógenos) em enzimas ativadas (serina proteases), com auxílio de um cofator não enzimático acelerador. A trombina é responsável por sua própria geração causada ao ativar uma retroalimentação positiva, em que a trombina aumenta a formação de mais trombina. Além disso, esta é a molécula-chave de inúmeras outras ações no processo de coagulação, inclusive da inibição de sua própria geração por um mecanismo de retroalimentação negativa por meio do sistema modulador das proteínas C e S. Um grande número de proteínas circula no sangue e inibe o processo de coagulação em vários estágios das etapas da coagulação, chamada tradicionalmente de cascata de coagulação, constituída de fases bem-definidas: iniciação, amplificação e finalização. O equilíbrio entre os inibidores e a ativação dos fatores de coagulação garante a hemostasia normal; enquanto os desequilíbrios podem provocar trombose ou hemorragia.[7,8]

A hipercoagulabilidade, favorecida pelo estado trombofílico – predisponente ao tromboembolismo – pode ser hereditária ou adquirida. As principais condições associadas à trombofilia hereditária podem ser classificadas em dois grupos: (1) estados associados à diminuição de inibidores da coagulação, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e deficiência de antitrombina – antes chamada antitrombina III; (2) situações relacionadas com o aumento dos níveis ou da função de fatores de coagulação, resistência à proteína C ativada, fator V Leiden, mutação da sequência reguladora da protrombina, níveis elevados de fatores VIII, IX e XI, aumento da lipoproteína e disfibrinogenemia.[7-9]

O risco de trombose é similar para as condições dentro de cada um dos grupos; contudo, no primeiro, o risco é muito maior em comparação com o segundo. Em pacientes com suspeita de trombofilia, a prevalência do segundo grupo é pelo menos cinco vezes maior que o primeiro.[8,9]

Fatores de risco

Os fatores de risco para desenvolvimento de processo trombogênico ou trombofilia secundária são decorrentes de alterações indiretas no mecanismo hemostático, as quais favorecem a trombose e são provocadas por condições adquiridas, permanentes ou transitórias. Alguns exemplos são: existência de anticoagulante lúpico ou de anticorpos antifosfolipídios, hiper-homocisteinemia, síndromes mieloproliferativas, câncer, hemoglobinúria paroxística noturna, gravidez, hipercoagulabilidade iatrogênica (uso de anticoncepcionais orais ou de estrogênios), doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, dentre muitas outras situações clínicas, cirúrgicas e traumáticas. Algumas delas, como a hiper-homocisteinemia, podem também ocorrer por alterações genéticas ou pela associação de fatores adquiridos e hereditários.[7-9]

Os eventos de tromboembolia venosa são chamados de provocados quando associados a fatores de risco identificados com a patogenia da trombose venosa; e de não provocados quando de natureza idiopática, isto é, sem identificação de fator ou fatores que possam ser determinantes do processo trombótico.

A Tabela 219.1 apresenta uma relação de fatores conforme seu potencial de risco.[10]

Fisiopatologia

A tromboembolia pulmonar provoca uma série de consequências hemodinâmicas imediatas proporcionais à

magnitude da obstrução do leito arterial pulmonar:

- Ocorre diminuição da secção transversal do leito arterial pulmonar, o que resulta em aumento da resistência vascular pulmonar (RVP)
- Quando existe reserva funcional do ventrículo direito (VD), ocorre aumento da pressão arterial pulmonar (PAP)
- Aumentam a pós-carga e o trabalho do VD
- O VD dilata
- Há redução do fluxo de saída e insuficiência do VD
- Ocorre redução da pré-carga do ventrículo esquerdo (VE)
- O débito cardíaco (DC) diminui e, eventualmente, o resultado é hipotensão e hipoperfusão sistêmica.[9] O aumento da pós-carga e do trabalho provoca incremento no consumo de oxigênio pelo VD, enquanto o fluxo arterial miocárdico não acompanha esse aumento da demanda. A consequência é a isquemia do VD com resultante disfunção mecânica e insuficiência, paralelamente ao risco de infarto.[11]

Tabela 219.1 Fatores de risco para tromboembolia venosa.[10]

Fatores de risco fortes (OR > 10)	Fratura de quadril ou de pernas Artroplastia de quadril ou de joelho Cirurgia geral grande Traumatismo grave Lesão da medula espinal
Fatores de risco moderados (OR 2 a 9)	Cirurgia artroscópica de joelho Vias venosas centrais Quimioterapia Insuficiência cardíaca ou respiratória crônicas Terapia de reposição hormonal Câncer Uso de contraceptivos orais Acidente vascular cerebral paralisante Gravidez: pós-parto Tromboembolia venosa prévia Trombofilia
Fatores predisponentes fracos (OR < 2)	Repouso no leito > 72 h Imobilidade prolongada (p. ex., viagens) Idade avançada Cirurgia laparoscópica Obesidade Gravidez: pré-parto Veias varicosas

OR = *odds ratio* (razões de chance).

Em pacientes previamente hígidos, a PAP somente aumenta com obstruções acima de 50% do leito arterial pulmonar. Quando a obstrução aproxima-se de 75% do leito vascular, o VD precisa produzir uma pressão sistólica

acima de 50 mmHg e uma pressão média superior a 40 mmHg, a fim de manter a perfusão pulmonar. Pelo fato de o VD normal não ser capaz de manter tais pressões em resposta a um evento agudo, o resultado é a sua falência.[12]

Quando ocorrem oclusões de aproximadamente 25 a 30% do leito vascular pulmonar, em pacientes sem doenças cardiovasculares e pulmonares prévias, o aumento da PAP é maior que o esperado para a magnitude da obstrução mecânica. Essa desproporção é ocasionada pela liberação de mediadores neuro-humorais que ocorre nos eventos tromboembólicos significativos. Pelo menos nos estágios iniciais da TEP, a vasoconstrição pulmonar é a principal responsável pelo comprometimento hemodinâmico devido ao aumento da RVP provocada pelo incremento na redução do leito vascular.[13]

A serotonina e o tromboxano A_2 (Tx-A_2) são provavelmente os dois vasoconstritores mais importantes nos eventos tromboembólicos agudos. A elevação dos níveis séricos desses vasoconstritores acompanha a queda do número de plaquetas circulantes, sugerindo que sua origem seja a agregação plaquetária resultante do fenômeno tromboembólico. O bloqueio experimental do Tx-A_2, por meio da inibição da ciclo-oxigenase pela indometacina e ibuprofeno, provoca uma redução da PAP e diminui a hipoxemia associada à embolia pulmonar.[13]

A hipoxemia acentuada, principalmente na ausência de doença pulmonar prévia, é um marcador da TEP grave e um fator importante na causa da vasoconstrição arterial pulmonar. Os mecanismos que provocam a hipoxemia são: diminuição do DC, com consequente aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio, que acentua o efeito de *shunt* em zonas de baixa relação ventilação/perfusão (V/Q); aumento de áreas de baixo V/Q, pelo aumento da perfusão em segmentos que não podem aumentar a ventilação e, finalmente, pela diminuição do fluxo nos capilares pulmonares.[14,15]

O DC pode aumentar em casos de TEP submaciça em pacientes sem doença cardiovascular prévia. O crescimento do volume sistólico é consequência do aumento do tônus simpático, da vasoconstrição sistêmica e do aumento do retorno venoso, os quais acompanham a hipoxemia.[11,14,15]

As consequências respiratórias da TEP aguda são:

- Aumento do espaço morto alveolar
- Redução do volume pulmonar
- Hipoxemia arterial
- Hipocapnia (em pacientes sem limitação ventilatória) ou hipercapnia (em pacientes sem reserva ventilatória)
- Aumento da resistência das vias respiratórias
- Redução da complacência pulmonar
- Redução da produção da substância tensoativa com tendência ao colapso alveolar e edema pulmonar, precipitando o desenvolvimento de atelectasias
- Possibilidade pouco frequente de infarto pulmonar, o que é mais comum em pacientes com pneumopatias prévias.[14,15]

Anatomia patológica

As consequências histopatológicas da TEP, assim como as fisiopatológicas, variam conforme o tamanho da obstrução, as circunstâncias gerais do paciente e as condições prévias da circulação e da arquitetura pulmonar, acompanhando o espectro clínico que vai desde nenhuma manifestação até morte súbita.

A classificação da TEP, em maciça e submaciça, depende da extensão anatômica da obstrução ou de suas repercussões hemodinâmicas. O envolvimento da área de duas ou mais artérias lobares é considerado maciço, enquanto o comprometimento entre uma artéria segmentar e até duas artérias lobares é considerado submaciço.[14,15] Atualmente, considera-se que pacientes em choque ou hipotensão sustentada sofram de TEP maciça, para fins de conduta terapêutica.[15]

Estudos angiográficos e de necropsias têm mostrado a seguinte ordem de localizações preferenciais: artérias segmentares e subsegmentares, artérias lobares, tronco e artérias pulmonares e somente artéria subsegmentares. A região predominante das embolias pulmonares submaciças é a do lobo inferior do pulmão direito.[16-18]

As alterações histopatológicas da TEP, em ordem crescente de gravidade, são as seguintes: (1) a oligoemia, que ocorre distalmente à obstrução como sua consequência natural. Não há tradução radiológica e não há hemorragias parenquimatosas; frequentemente, o parênquima distal à obstrução torna-se congesto e hemorrágico, provocando

atelectasia congestiva. A aparência radiológica é de infiltração alveolar, semelhante ao do edema e da pneumonia. Acredita-se ser consequência de circulação colateral pelas artérias brônquicas ou por fluxo retrógrado pelas veias pulmonares, resultando na inundação do parênquima afetado. Essas alterações provocam sintomas, mas não deixam sequelas após a recuperação do fluxo arterial e da reabsorção do sangue extravasado; (2) o infarto pulmonar – a necrose isquêmica do parênquima pulmonar – é pouco frequente e ocorre em menos de 15% dos casos de TEP devido à abundante oxigenação pulmonar. Há três origens para a oxigenação do tecido pulmonar: circulação arterial pulmonar, circulação arterial brônquica e via respiratória, sendo possível considerar uma quarta fonte, que eventualmente provém do sangue venoso retrógado. Em virtude de tal abundância, a interrupção de uma única fonte, como ocorre nos casos de TEP, não é suficiente para provocar a necrose isquêmica quando as outras duas fontes estão normais. Assim, os casos de infarto pulmonar ocorrem mais frequentemente em indivíduos com pneumopatias ou cardiopatias crônicas, por apresentarem menor capacidade de compensar a interrupção aguda do fluxo arterial pulmonar que ocorre na TEP. Nas áreas infartadas, ocorre redução do volume pulmonar e, frequentemente, hemorragias que resultam em alterações da distribuição segmentar/lobular do processo embólico inicial, provocando opacificações radiográficas de disposição assegmentar. As áreas infartadas não são uniformes, podendo dispor de zonas aeradas decorrentes de lóbulos secundários poupados, e que se mantêm perfundidos e ventilados, e zonas de cavitação necrótica. Assim, muitas vezes, atelectasias, hemorragias e áreas indenes complicam a interpretação das opacificações radiológicas. Os infartos pulmonares não costumam ser extensos, têm localização preferentemente periférica, junto das superfícies pleurais, e provocam dor pelo envolvimento da inervação pleural. Em geral, a área de obstrução vascular e de hemorragia é bem maior que o núcleo infartado. A evolução normal leva à formação de cicatriz fibrótica em um tempo variável, que pode se estender a várias semanas, de acordo com as condições cardiopulmonares do paciente.[17-19]

Quadro clínico

A apresentação clínica da tromboembolia pulmonar tem amplo espectro de variação. Vai do evento silencioso, virtualmente assintomático, ao quadro de morte súbita, refletindo a extensão da carga embólica e a reserva cardiocirculatória do paciente.

As várias séries documentadas de TEP mostraram que as principais manifestações clínicas são taquipneia, dispneia, dor torácica pleurítica, taquicardia, apreensão, tosse e hemoptise. Além disso, pode haver clínica de TVP, assim como identificação de fatores de risco.[12]

Mais que sintomas isolados, as associações deles têm sido mais expressivas para o desenvolvimento da suspeita clínica. No estudo PIOPED,[20] houve registro de dispneia ou taquipneia em 90% dos casos; dispneia ou taquipneia ou clínica de TVP em 91%; dispneia ou hemoptise ou dor pleurítica em 91 a 94%; dispneia ou taquipneia ou dor torácica em 97%; dispneia ou taquipneia, ou dor pleurítica ou anormalidade na radiografia de tórax, em 98% dos casos. Assim, sinais e sintomas compatíveis associados a algum tipo de anormalidade no radiograma simples do tórax e hipoxemia (ou aumento do gradiente alveoloarterial de oxigênio) ocorrem virtualmente em todos os casos com TEP significativa.

Esse estudo possibilitou que fosse criada uma classificação clínica muito prática da TEP aguda:

- Quadro de dor torácica pleurítica ou hemoptise e (taqui)dispneia associado a defeito perfusional menor que 30% da área pulmonar: representa 65% dos casos de TEP; a dor torácica e a hemoptise expressam hemorragia pulmonar e/ou infarto pulmonar, geralmente por embolia segmentar ou subsegmentar, comprometendo a inervação da pleura parietal; a tosse pode estar presente; no exame clínico e no radiograma do tórax, podem existir sinais de localização; há ausência de repercussão hemodinâmica; tanto o ECG quanto a gasometria arterial podem ser normais; fatores de risco nem sempre são identificados
- Dispneia isolada associada a um defeito perfusional entre 30 e 50% da área pulmonar: representa em torno de 22% dos casos de TEP; extensão moderada; exame clínico e radiografia sem sinais de localização; ECG com alterações inespecíficas; gasometria demonstrando aumento do gradiente alveoloarterial de oxigênio com ou sem hipoxemia definida e geralmente com fatores de risco evidentes
- Colapso circulatório associado a um defeito perfusional maior que 50% da área pulmonar: corresponde a aproximadamente 8% dos casos de TEP; são pacientes com embolias maciças que sobreviveram para serem investigados; apresentam síncope, colapso circulatório, dispneia e, às vezes, cianose central; observa-se extensão

maciça da obstrução, frequentemente envolvendo artéria central; ecocardiografia demonstra repercussão sobre o VD; radiograma do tórax geralmente demonstrando dilatação da AP; ECG costuma estar alterado; estão presentes hipoxemia e hipocapnia arterial; frequentemente com evidência de TVP proximal e, em geral, fatores de risco são identificados

- Assintomáticos: correspondem a 5% dos pacientes com TEP. São achados incidentais em investigação cardiopulmonar, ou em pacientes com TVP que foram investigados para TEP.

Em pacientes com doença cardiopulmonar crônica, a TEP aguda pode mimetizar descompensação por pneumonia ou insuficiência cardíaca.

Processo diagnóstico

A certeza diagnóstica é fundamental e não meramente acadêmica, visto que definirá não apenas a continuidade imediata da anticoagulação, como também o tratamento a longo prazo e o de suas complicações e a relação custo/benefício.

Estudos de necropsias mostraram que aproximadamente 2/3 dos casos de tromboembolia pulmonar não foram suspeitados antes da morte, e que a mesma fração de casos diagnosticados e tratados como TEP e que acabaram morrendo não teve confirmação na necropsia.[1,12]

Apenas 25% do total de casos suspeitados tem confirmação objetiva de TEP (*i. e.*, apresenta realmente este quadro), o que sobe para 70 ou 75% no grupo de suspeita clínica alta.

O processo diagnóstico inicia-se com a suspeita clínica. Diante do cenário clínico que leva à suspeita de TEP, deve-se avaliar a chance da ocorrência deste diagnóstico. A probabilidade de TEP a partir da suspeita pode ser alta, se tivermos um ou mais fatores de risco conhecidos acompanhados de sintomas agudos, alterações radiográficas e hipoxemia compatíveis e não explicadas por outra causa. Esta probabilidade pode ser baixa, quando não são identificados fatores de risco e as anormalidades clínicas são explicáveis por outros diagnósticos; dentre uma e outra situação, há uma probabilidade intermediária.

É necessário pensar sempre em TEP frente aos cenários clínicos com fatores de risco para TVP. Alguns exemplos:

- Sintomas torácicos agudos na ocorrência de TVP aguda, antecedentes de TEV, fatores de risco, síncope, pós-operatórios, periparto ou puerpério
- Pacientes criticamente enfermos ou com trauma
- Pacientes com taquiarritmias súbitas e sem causa aparente, principalmente se apresentarem fatores de risco
- Pacientes com arritmia crônica e que se apresentam com dor pleurítica e hemoptise súbitas
- Descompensação inexplicável de insuficiência cardíaca ou de pneumopatia crônica
- Parada cardiorrespiratória.

É possível classificar melhor a probabilidade clínica da TEP (em baixa, intermediária ou alta) de acordo com escores clínicos com base em informações simples, que são facilmente obtidas de pacientes ambulatoriais ou que se apresentam nas emergências.[21–24] O mais usado é o escore canadense de Wells (Tabela 219.2).[21,22]

Tabela 219.2 Radiação estimada absorvida em procedimentos diagnósticos com radiação ionizante em mGy ou mSv.[42]

Exames de imagem	Dose materna total efetiva	Radiação para mamas	Exposição/absorção fetal
Rx tórax PA e lateral	0,02 a 0,07		< 0,01
Cintigrama Q ^{99m}Tc 1 a 2 mCi	0,6 a 0,8	0,28	0,21 a 0,30 0,12
Cintigrama V/Q 0 mês	1,2 a 2,0		0,25 a 0,36 0,31a 0,32

3 meses			
ATCH DM 0 mês 3 meses	1,4 a 8,3	10- 50	0,01 0,2 4 a 0,47 0,61 a 0,66
Angiografia subtração digital AP acesso femoral AP acesso braquial	3,2 a 30,1		2,2 a 3,7 < 0,5
Mamografia, triagem 1,2 vista		≤ 3,0	

Alguns quadros clínicos podem simular TEP; outros cenários a desfavorecem, sem, no entanto, excluí-la. É o caso dos pacientes sem fatores de risco reconhecidos, em que a probabilidade de TEP é baixa. Dor torácica localizada e recorrente sugere outro diagnóstico; dor pleurítica progressiva diminui a probabilidade de TEP, na qual o incômodo é máximo no evento agudo e depois diminui. Casos de hemoptise com radiograma de tórax normal, uma vez que a hemoptise na TEP é causada por hemorragia parenquimatosa e/ou infarto pulmonar, ambas as situações com tradução radiográfica. Casos de atrito pericárdico ou escarro purulento ou picos de febre de mais de 39°C por mais de 1 semana, em princípio, afastam TEP. Curtos períodos de hipertermia não excluem a ocorrência de TEV. Seu diagnóstico diferencial está listado a seguir:

- Asma aguda
- Pneumotórax
- Edema agudo pulmonar
- Pneumonia alveolar
- Derrame pleural
- Aneurisma dissecante de aorta
- Ruptura de esôfago
- Herpes-zóster
- Processos agudos no abdome superior
- Infarto agudo do miocárdio
- Hipertensão pulmonar primária
- Pleurites
- Câncer de pulmão
- Ansiedade
- Dores osteomusculares no tórax.

É importante lembrar-se de que estar em uma unidade de terapia intensiva é um fator aditivo de risco para TEP. Muitas vezes, os pacientes de UTI não podem expressar seus sintomas por estarem intubados ou sedados; podem apresentar edema de membros inferiores ou superiores de outras etiologias, o que dificulta ainda mais o diagnóstico de TEP. Além disso, podem apresentar alterações radiológicas ou nos gases arteriais, devido às doenças primárias, e haver retardo na suspeita clínica de TEP. A profilaxia não isenta o clínico da suspeita deste diagnóstico tão fulminante. Para diagnóstico e tratamento, é fundamental manter a mais alta suspeição clínica; diante desta, submete-se o paciente a exames que confirmam ou excluem o diagnóstico de TEP (Figura 219.1).

A exclusão de TEP em paciente de risco, pela identificação de outro diagnóstico, é sempre relativa, visto que o mesmo pode ter comorbidades.

Os exames de rotina são: radiograma do tórax, ECG, gasometria arterial, determinação de dímeros-D (DD) e outros exames conforme a suspeita clínica. Enzimas marcadoras de sobrecarga e lesão miocárdica, como peptídio natriurético do tipo B e troponinas I e T, têm sido empregadas na rotina para avaliação de risco cardíaco, e, sem serem diagnósticas, contribuem para a suspeita pré-teste confirmatório.[25,26]

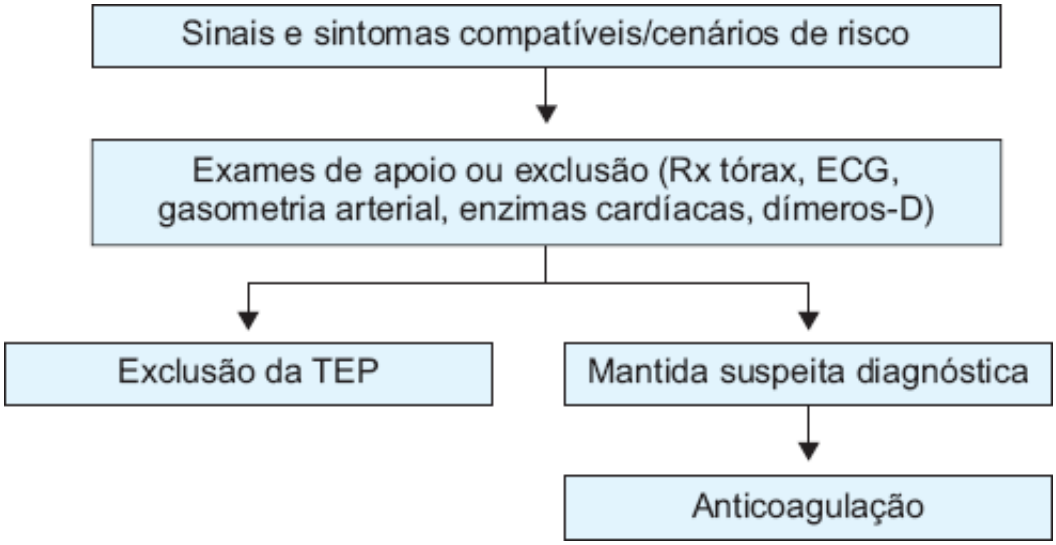

Figura 219.1 Algoritmo I para o diagnóstico de TEP. Suspeita clínica.

O radiograma simples do tórax é essencial para a identificação de doenças que podem explicar o quadro clínico agudo. No entanto, nenhum achado radiológico de tórax possibilita a confirmação de TEP. Ao contrário, a normalidade do mesmo, em paciente com dispneia aguda e fatores de risco para TVP, sugere ou reforça a suspeita clínica de tromboembolia pulmonar.

A gasometria arterial ajuda na avaliação do quadro respiratório agudo. No entanto, a avaliação da PaO_2 tem se mostrado de pouco valor para o diagnóstico de TEP, por apresentar inespecificidade e inconsistência. Nem o valor absoluto da PaO_2 nem a determinação do gradiente alveoloarterial de oxigênio ($P(A\text{-}a)O_2$) afastam ou reforçam, com segurança, a suspeita clínica, visto que a TEP está frequentemente associada a outras doenças cardíacas e pulmonares.[12,14,15]

No entanto, uma PaO_2 baixa e um gradiente elevado são alterações frequentemente encontradas em pacientes com TEP. Estudos mostram que 87% dos pacientes com TEP tem hipoxemia definida (PaO_2 inferior a 80 mmHg). A $PaCO_2$ costuma estar reduzida pela taquipneia e hiperventilação alveolar, mas sem força dignóstica. Pneumopatas crônicos com exacerbação de sintomas por suspeita de TEP, se apresentarem $PaCO_2$ normal, têm a probabilidade de embolia diminuída.[12,14,15]

O ECG mostra alterações geralmente inespecíficas e transitórias, mas é importante na avaliação de TEP pelo valor no diagnóstico diferencial. As alterações passíveis de serem encontradas reforçam a suspeita ou sugerem a repercussão da embolia. O ECG pode ter resultado normal ou, mais frequentemente, com taquicardia sinusal, ou apresentar distúrbios de ritmo como fibrilação atrial de início recente, e anormalidades consistentes com sobrecarga de cavidades direitas, tais como aumento da onda P, anormalidades do QRS, anormalidades no segmento ST e na onda T. O padrão $S_1Q_3T_3$ é o mais típico, com ou sem bloqueio de ramo direito.

A determinação quantitativa de dímeros-D, produto do desdobramento da fibrina pela plasmina, é importante para o reforço da suspeita ou para a exclusão da TEP. Dímeros-D acima do ponto de corte para o método utilizado (p. ex., de 500 ng/mℓ por ELISA rápido/VIDAS) favorecem o diagnóstico de TEV aguda, apesar de sua baixa especificidade em pacientes hospitalizados. A elevação dos DD ocorre também em casos de coagulação intravascular disseminada, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, neoplasias malignas, pneumonias e em pós-operatórios. A grande vantagem dos DD é a sua alta sensibilidade, o que possibilita a exclusão de TEV quando os valores estão normais. Contudo, diante de uma suspeita clínica de alta probabilidade, pode-se prescindir deste teste. O aumento do valor de corte torna maior a especificidade para TEP, mas diminui muito sua sensibilidade.[27,28]

Mantida a suspeita clínica de TEP após a realização dos exames iniciais e não havendo contraindicações, é necessário anticoagular plenamente o paciente antes de se prosseguir na investigação.

Exames de confirmação

A angiotomografia computadorizada helicoidal (em espiral) do tórax (ATCH) evoluiu para ser o instrumento por excelência de confirmação diagnóstica de TEP. A ATCH proporciona reconstrução multiplanar e projeção

tridimensional das estruturas intratorácicas. A sensibilidade e a especificidade são mais altas para a obstrução embólica das artérias centrais (Figura 219.2), e vão diminuindo distalmente. Ou seja, diante da suspeita clínica alta, uma tomografia normal não afasta completamente o diagnóstico de TEP subsegmentar. A angiotomografia, isoladamente, apresenta sensibilidade para TEP de 83% e especificidade de 96%. Quando associada à avaliação clínica (Escore de Wells), o valor preditivo positivo é de 96% quando o escore é de alta ou baixa probabilidade; 92% quando o escore é de probabilidade intermediária e não diagnóstica quando a probabilidade clínica é discordante. Quando a angiotomografia é complementada com imagens da fase venosa, a sensibilidade do método aumenta para 90%. No entanto, mesmo com a complementação com imagens da fase venosa, quando a probabilidade clínica é discordante, a avaliação diagnóstica precisa ser complementada com testes adicionais.[29,30]

O exame de cintigrafia pulmonar (que já foi o centro do diagnóstico da TEP) é, atualmente, reservado para pacientes que não podem receber meios de contraste para exames angiográficos. Este método é extremamente sensível para a detecção de anormalidades perfusionais, que estão presentes em várias doenças pulmonares. Estudos cintigráficos ventilatórios, com gases radioativos ou radioaerossóis, aumentam a especificidade diagnóstica do exame perfusional para TEP, o que torna possível um diagnóstico de probabilidades. Um estudo perfusional normal exclui TEP para fins clínicos, mas a probabilidade de TEP depende da desuniformidade V/Q: perfusão anormal e ventilação normal. O estudo PIOPED estabeleceu graus de probabilidade dos estudos VQ para diagnóstico de TEP.[20,31]

Atualmente, a cintigrafia perfusional tende a ser classificada como diagnóstica ou não diagnóstica. Cintigramas diagnósticos são considerados normais ou de alta probabilidade, enquanto os não diagnósticos são os de probabilidade intermediária ou baixa. No estudo PIOPED, que analisou a acurácia dos estudos V/Q no diagnóstico de TEP (931 pacientes submetidos a cintigrafias V/Q e 735 desses submetidos à angiografia seletiva), 27% dos exames foram diagnósticos (13% de alta probabilidade e 14% normais); 73% foram não diagnósticos, exigindo prosseguimento da investigação (Figuras 219.3 e 219.4).

Mesmo já havendo diagnóstico de TEP pela ATCH, o mapeamento perfusional, como uma janela da perfusão pulmonar, oferece informações seguras sobre a extensão da carga embólica e pode ser usado para acompanhamento da recuperação.

A medicina nuclear e a cintigrafia pulmonar avançaram muito com a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*). Além de imagens planas (bidimensionais) produzidas pelas gamacâmeras convencionais, é possível obter imagens tomográficas (tridimensionais), com apresentações nos eixos coronal, sagital e axial, possibilitando visualização mais clara de todos os segmentos pulmonares. Este aperfeiçoamento paralelizou a angiotomografia computadorizada de tórax para o diagnóstico de TEP no campo da medicina nuclear. A maior disponibilidade do SPECT poderá restaurar a posição uma vez desfrutada pela medicina nuclear no diagnóstico da TEP.[32]

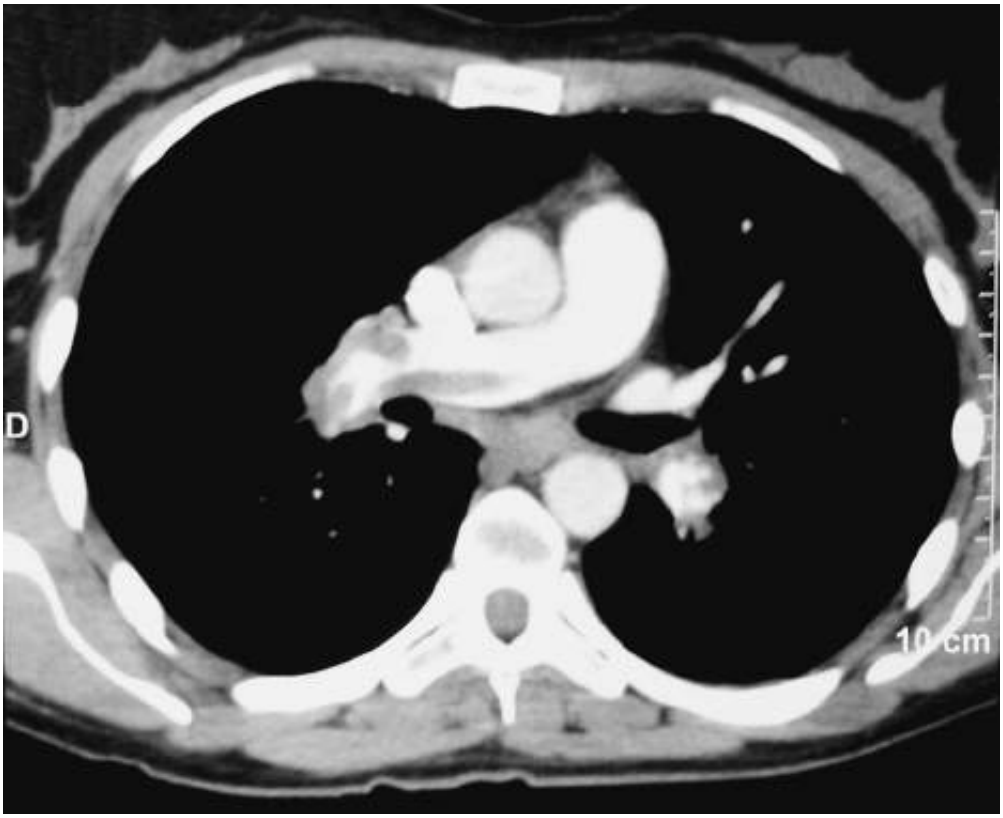

Figura 219.2 Angiotomografia computadorizada helicoidal mostrando trombos centrais em mulher de 32 anos de idade com quadro de dispneia aguda e hipotensão arterial. Paciente em uso de contraceptivos orais e portadora de anticorpos antifosfolípidios.

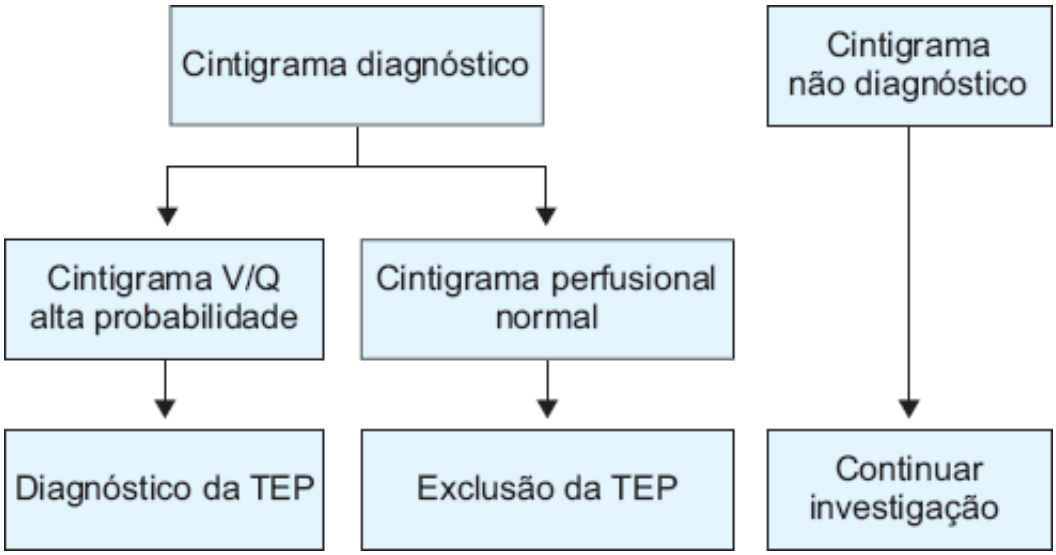

Figura 219.3 Valorização da cintigrafia pulmonar no diagnóstico da TEP.

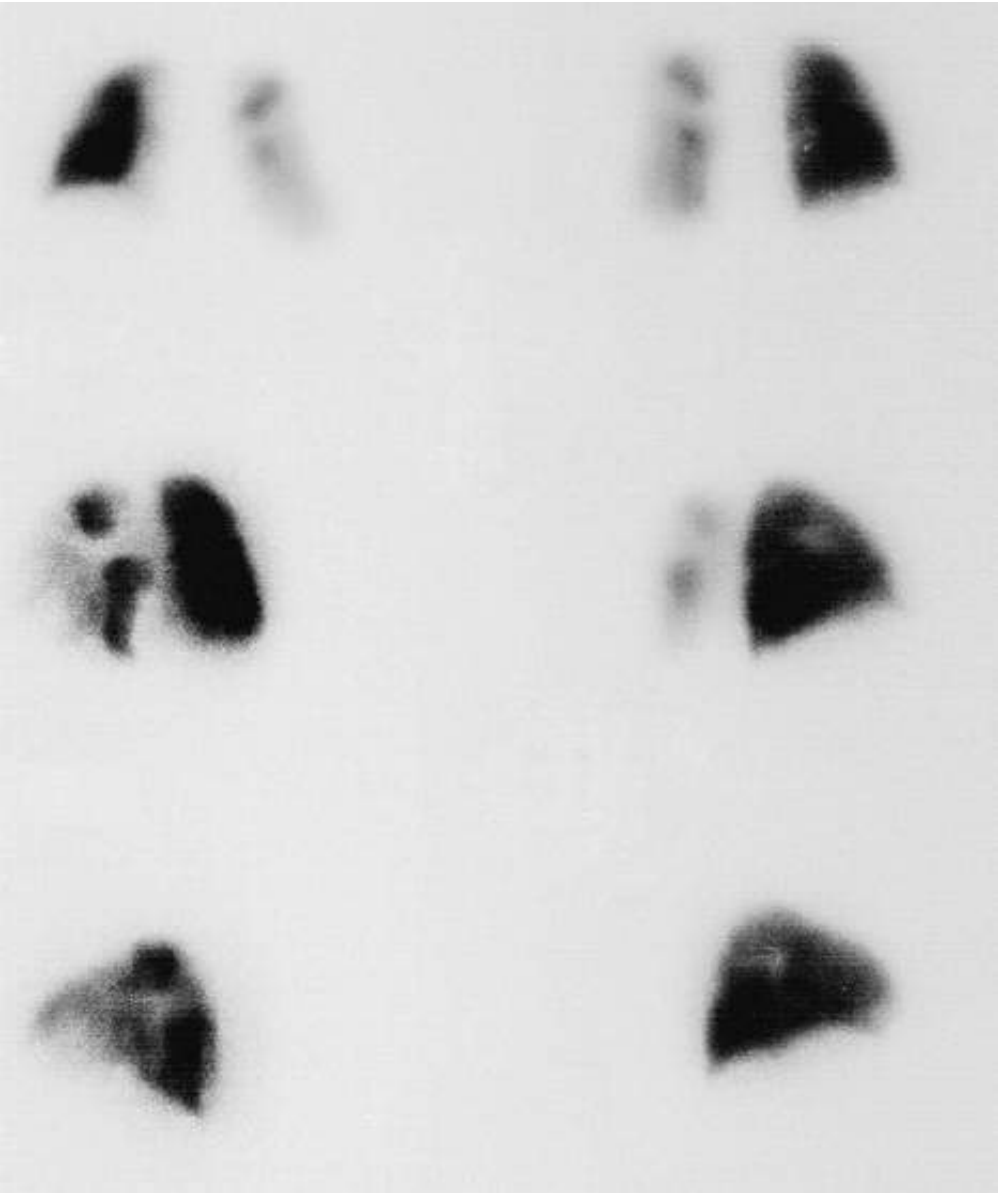

Figura 219.4 Cintigrafia com múltiplos defeitos perfusionais no pulmão esquerdo em homem de 78 anos de idade com câncer de esôfago. Quadro de dispneia aguda.

Imagens de ressonância nuclear magnética (IRM) dispõem atualmente de várias técnicas para estudar a circulação pulmonar. Dentre elas, destacam-se: IRM em tempo real; RM com imagens de perfusão pulmonar; angiografia por RM intensificada por contrastes (ARM). Estudos vasculares pulmonares com intensificação por gadolínio podem ser potencialmente usados para as veias da pelve e extremidades inferiores durante a ARM (venorressonância magnética – VRM). A comparação da ARM com a angiografia mostrou sensibilidade, que varia de 75 a 100%, e especificidade de 95 a 100%, de acordo com a localização. Índices melhores para ramos lobares e menores para ramos segmentares, com o que um exame negativo não afasta o diagnóstico de TEP. Os fatores limitantes desta técnica são o seu custo, algumas dificuldades técnicas impostas pela difícil mobilização dos pacientes mais graves e a impossibilidade de se manterem os cuidados durante a execução do exame. Vale lembrar que a IRM não produz radiação ionizante.[33]

Exame de ultrassonografia Doppler (USD) de compressão dos membros inferiores positivo para TVP, em associação à clínica compatível com TEP, também possibilita a definição diagnóstica de tromboembolismo pulmonar. Como o tratamento da TEP e da TVP é o mesmo, o diagnóstico de qualquer uma das duas entidades é suficiente para a indicação terapêutica. Assim, a USD pode ser feita em pacientes cuja mobilização é difícil, podendo, também, ser realizada à beira do leito. O ecoDoppler dos vasos tem acurácia de mais de 90% para TVP proximal, tanto para os membros inferiores como para os superiores, em comparação com a flebografia. No entanto, o exame é operador-dependente e tem menor potencial de detecção de trombos abaixo dos joelhos.[34]

A ecocardiografia Doppler (ECD) é atualmente recomendada no tratamento da TEP. Ela pode objetivar o diagnóstico em casos de trombos intracavitários ou em artérias centrais, estratificar a repercussão do evento sobre o coração, sugerir a conduta terapêutica e o diagnóstico diferencial (possibilita que outras situações clínicas agudas e

graves como o infarto agudo do miocárdio, derrame pericárdico e dissecção da aorta, sejam rapidamente diagnosticadas e tratadas).[35]

A ecocardiografia Doppler, com suas técnicas transtorácica e transesofágica, em pacientes clinicamente instáveis e em sofrimento circulatório, pode mostrar sinais sugestivos de TEP, como sobrecarga aguda com dilatação de VD, hipocinesia de VD com ápice preservado, movimento septal interventricular anormal, aumento de regurgitação tricúspide, redução do diâmetro do VE, dilatação da artéria pulmonar e ausência de colapso inspiratório da veia cava inferior. O ECD transesofágico possibilita a visualização de trombos em cavidades direitas e artérias pulmonares centrais. A existência de pelo menos um destes sinais ecográficos em pacientes com suspeita de TEP tem sensibilidade em torno de 94%.[35]

É possível utilizar a elevação do espaço morto alveolar em pacientes intubados, calculado indiretamente com valores da gasometria arterial e da capnometria ([$PaCO_2$ – CO_2 exalado medido no final do volume de ar corrente]/$PaCO_2$), e a relação exalada CO_2/O_2 para o diagnóstico de TEP, sendo um procedimento prático, rápido e não invasivo para pacientes já intubados em UTI.[36,37]

O padrão-ouro para o diagnóstico de TEP continua sendo a arteriografia pulmonar seletiva com contraste iodado.[38,39] Deve ser solicitada no caso de exames inconclusivos frente à persistência de suspeita clínica. O percentual de fatalidades ou de complicações deste exame varia de 0,5 a 1,3%, principalmente em pacientes graves. Os riscos são maiores em pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave, insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio recente ou hipersensibilidade ao contraste. Imagens de subtração digital constituem um avanço para a especificidade diagnóstica de TEP.[29,33,39]

As Figuras 219.5 e 219.6 apresentam dois modelos de algoritmo diagnóstico em pacientes com suspeita de TEP e conforme o grau de risco.[40]

Diagnóstico por imagens durante a gravidez

A incidência de TEP durante a gravidez está entre 0,3 e 1 por 1.000 partos.[39] A quantidade de radiação proporcionada pelos métodos de imagens empregados para o diagnóstico objetivo de embolia pulmonar (ATCH e cintigrafia perfusional ou V/Q) é muito inferior aos limites superiores de doses cumulativas durante a gravidez que poderiam potencialmente resultar em lesões fetais, que é de 50 mGy (5 rad).[41,42]

Assim, a gravidez não é uma contraindicação para a investigação do tórax por meio de técnicas de imagem com contrastes, quando indicadas. Contudo, durante o período gestacional, deve-se preferir métodos não invasivos indiretos de avaliação do sistema venoso profundo, como USD dos membros inferiores.[43]

O estudo cintigráfico perfusional pode prescindir da fase ventilatória, que acrescenta pouco para o diagnóstico em pacientes com pulmões normais, conforme documentado no estudo PISA-PED, e pode ser realizado com dose reduzida sem perder sua acurácia.[44]

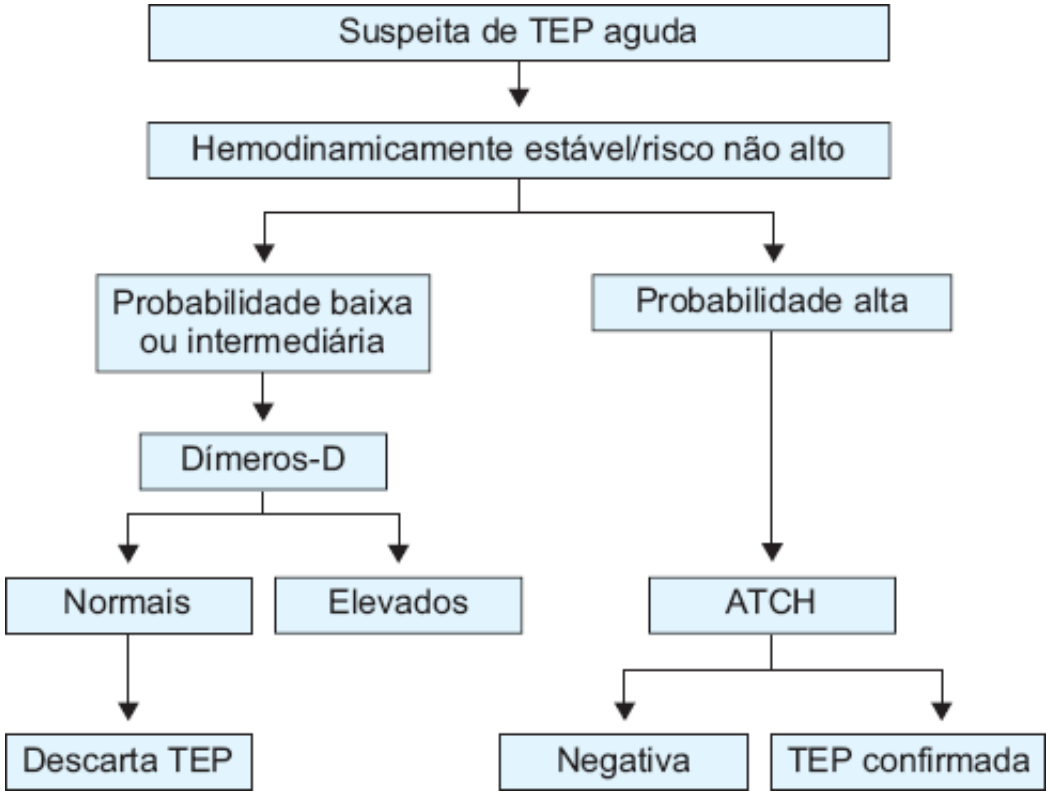

Figura 219.5 Modelo de algoritmo de pacientes com TEP de risco não alto. Adaptado de Sasahara, Stein, Simon e Littmann.[38]

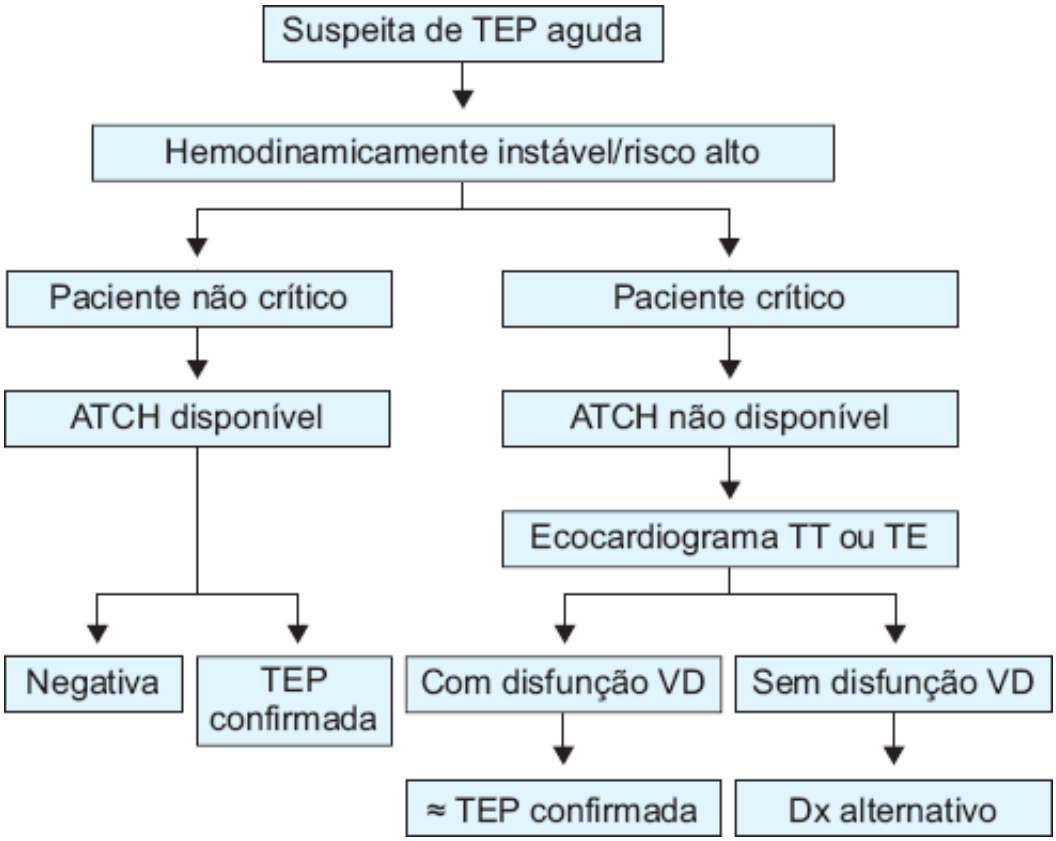

Figura 219.6 Modelo de algoritmo de pacientes com TEP de risco alto. Adaptada de Sasahara *et al*.[38]

Os níveis de DD aumentam durante a gravidez, principalmente após a vigésima semana), assim que valores normais (abaixo do ponto de corte em não grávidas ou < 500 ng/mℓ ELISA) teriam o mesmo poder de exclusão em associação à baixa probabilidade pré-teste; enquanto valores muito elevados justificam continuidade da investigação, mesmo que possam ser falso-positivos para TEV aguda. Alguns artigos, no entanto, têm advertido que um DD negativo não exclui TEV durante a gravidez.[41,45]

Tratamento

O tratamento de um evento tromboembólico pulmonar deve ser iniciado imediatamente após a suspeita clínica moderada a alta, mesmo antes da confirmação objetiva ou definitiva do mesmo. Assim, é possível evitar a repetição e diminuir a mortalidade associada.

Sabe-se que o diagnóstico objetivo pode demorar ou até mesmo não ser alcançado, e a mortalidade é máxima nas primeiras horas da TEP. Os pacientes que sobrevivem ao evento inicial podem não resistir a uma possível recorrência embólica, sendo mandatória a sua prevenção terapêutica.

O tratamento imediato da tromboembolia pulmonar aguda é feito por anticoagulação e trombólise. A trombólise exógena está indicada em casos de risco à vida, com objetivos de resolução direta da obstrução embólica. A anticoagulação, que é tratamento universal para TEV, é uma terapia secundária, visto que não atua diretamente na dissolução do trombo estabelecido, mas proporciona a interrupção do processo trombótico e torna possível que a ação trombolítica natural endógena ocorra sem oposição.

A TEP é uma condição potencialmente fatal que, quando corretamente diagnosticada e tratada, é uma causa pouco frequente de morte. O médico deve estar seguro frente à probabilidade diagnóstica e às opções terapêuticas.

Fármacos anticoagulantes

Pentassacarídios

Heparina

A heparina é um glicosaminoglicano anticoagulante que atua ativando a antitrombina em aproximadamente mil vezes. A heparina não fracionada (HNF – molécula plena) tem atividade equivalente contra o fator Xa e o fator IIa. As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) têm atividade maior contra o fator Xa. As heparinas impedem a formação de novos trombos, enquanto a fibrinólise natural endógena dissolve os coágulos já formados. A HNF tem ação anticoagulante imediata e meia-vida curta (média de 60 min) quando usada em doses terapêuticas. A relação dose-resposta não é linear, havendo um incremento da anticoagulação desproporcional em intensidade e duração ao aumento das doses. Por essa variabilidade de resposta, é necessário um controle laboratorial frequente. A resistência às doses preconizadas de HNF pode ser uma limitação ao seu uso.

Em geral, o controle laboratorial é feito pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), que avalia as vias intrínseca e comum da coagulação. Os valores normais ficam entre 20 e 30 s (média de 25 s). O objetivo terapêutico é entre 1,5 e 2,5 vezes o controle, o que corresponde a um TTPA de 37,5 a 62,5 s. Os níveis de heparina pela titulação com protamina (níveis terapêuticos entre 0,2 e 0,4 U/mℓ), ou níveis de atividade antifator Xa (níveis terapêuticos entre 0,3 e 0,7 U/mℓ), também podem medir a anticoagulação. Os níveis terapêuticos de TTPA devem ser preferentemente estabelecidos em cada hospital (em geral, para corresponder a 0,2 a 0,4 U/mℓ de protamina). Níveis terapêuticos devem ser alcançados no primeiro dia de tratamento, visto que valores menores que 1,5 vez o controle estão relacionados com maior chance de recorrência de trombose.

A HNF pode ser administrada por via intravenosa contínua ou subcutânea intermitente. A melhor forma de administração em pacientes hospitalizados é a intravenosa contínua por meio de bombas de infusão, controlando-se o TTPA inicialmente a cada 6 h (Tabela 219.3).[46,47]

A complicação mais frequente e mais importante da heparinização é a hemorragia, cujos principais fatores de risco são: TTPA excessivamente prolongado, doença hepática, trombocitopenia grave, cirurgia recente e terapia antiplaquetária concomitante. Os sangramentos significativos, como o intracraniano e o retroperitoneal, ou os mais volumosos, podem requerer transfusão de glóbulos e ser tratados com protamina e/ou plasma fresco, dependendo da gravidade e da urgência de cada caso.

Tabela 219.3 Ajuste de doses da anticoagulação com HNF.[46,47]

Dose de ataque: 80 UI/kg IV em *bolus*	
Dose inicial em infusão intravenosa contínua:* 18 UI/kg/h IV	
Ajuste da infusão pelo TTPA**	

Valor medido do TTPA	Ajuste
< 1,2 × controle	80 UI/kg IV em *bolus* + aumentar infusão em 4 UI/kg/h
1,2 – 1,5 × controle	40 UI/kg IV em *bolus* + aumentar infusão em 2 UI/kg/h
> 1,5 – 2,3 × controle →	Não modificar
> 2,3 – 3,0 × controle →	Diminuir a infusão em 2 UI/kg/h
> 3,0 × controle	Parar a infusão por 1 h + diminuir infusão em 3 UI/kg/h

*Sugestão de preparo da solução de heparina: soro glicosado 5% ou soro fisiológico 0,9% 99 mℓ e heparina não fracionada 5.000 UI (1 mℓ). Concentração final: 50 UI/mℓ.**Após cada ajuste na dose da heparina, deve-se solicitar nova dosagem de TTPA em 6 h. Ficando o nível estável, repete-se TTPA 1 vez/dia durante uso da heparina.

Ao usar HNF, deve-se monitorar a contagem de plaquetas, visto que outra complicação comum é a trombocitopenia leve, precoce, assintomática e que não requer a interrupção do tratamento. Já a trombocitopenia imunológica mediada por IgG, denominada trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e que ocorre em até 3% dos pacientes em uso de HNF, produz agregação plaquetária, promove a progressão da trombose venosa, novas tromboses arteriais e hemorragias. Deve-se pensar neste diagnóstico quando a contagem das plaquetas fica abaixo de 100.000/mℓ ou a menos de 50% do valor pré-tratamento. No primeiro tratamento com HNF, esse efeito adverso ocorre após 5 a 10 dias do início. No retratamento, pode surgir a partir do primeiro dia. Ensaios laboratoriais podem diagnosticar TIH: ensaios de antígenos que medem anticorpos reativos contra o complexo fator 4 plaquetário com heparina ou outros poliânions, pela técnica ELISA; e ensaios de ativação de plaquetas, que detectam anticorpos TIH com base em propriedades características de plaquetas ativadas, como liberação de serotonina (14C-serotonina liberada). O tratamento desta condição requer a interrupção da heparina e o uso de inibidores diretos da trombina, como análogos recombinantes da hirudina: lepirudina e desirudina, bivalirudina e argatrobana (fármacos não disponíveis no Brasil).[48] As heparinas de baixo peso têm reação cruzada frequente com HNF e seu uso não é uma alternativa.

O uso de HNF por mais de 30 dias com doses moderadas (> 20.000 U/dia) pode interferir nos osteoblastos e causar osteoporose, com risco variável de fraturas. O mesmo pode ocorrer pelo uso prolongado durante a gravidez.[46,47]

A resistência à heparina é caracterizada pela necessidade de doses > 40.000 U/24 h para se obter TTPA terapêutico. Isso ocorre pela ação de proteínas plasmáticas de fase aguda em altas concentrações, que se ligam à heparina e a neutralizam. Resistência aparente (dissociação entre níveis terapêuticos de heparina e valores baixos de TTPA) pode ocorrer pela interferência de concentrações elevadas de proteínas da coagulação, como o fator VIII, que encurta o TTPa. Nesses casos, é mais seguro avaliar a ação anticoagulante por meio de níveis diretos de heparina (anti-fator Xa), quando disponível. Nessas circunstâncias, o uso de HBPM pode ser mais adequado.[46,47]

Heparinas de baixo peso molecular[49–52]

Vantagens em relação à heparina não fracionada

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) têm menos ligação com as proteínas plasmáticas, menor ligação com as proteínas liberadas pelas plaquetas e pelas células endoteliais ativadas, menor ligação com as células endoteliais e com os macrófagos. Tais características conferem maior biodisponibilidade e um efeito anticoagulante mais previsível, dispensando controle laboratorial nas doses preconizadas e proporcionando maior custo-efetividade naqueles pacientes com TVP eleitos para tratamento domiciliar precoce. Estão disponíveis várias HBPM no mercado.

Desvantagens das heparinas de baixo peso molecular

Apresentam meias-vidas longas e sua ação não é completamente revertida pelo uso de protamina, havendo necessidade de se usar plasma fresco quando se deseja reverter o efeito anticoagulante. Essas características limitariam muito o uso em pacientes de UTI que passam por vários procedimentos invasivos. Tais pacientes também apresentam com frequência edema periférico, o que pode alterar a farmacocinética da administração

subcutânea desses fármacos. As doses para pacientes muito obesos e com insuficiência renal ainda não estão bem determinadas. Além disso, vários estudos não confirmaram que as HBPM em doses terapêuticas provoquem menos hemorragias que a HNF.

Contraindicações para o uso de heparinas

Sangramento ativo significativo; hipersensibilidade documentada; antecedentes de plaquetopenia ou trombose por heparina; outras condições, como anestesia condutiva lombar, procedimentos invasivos recentes, pericardites, endocardite infecciosa, hipertensão grave e toque retal positivo para sangramento, que aumentam o risco de hemorragias, sendo necessário avaliar de acordo com o contexto clínico.

No tratamento ambulatorial da TEV, o uso de HNF SC em dose inicial de 333 U/kg seguida por doses fixas de 250 U/kg de 12/12 h foi demonstrado ser tão efetivo e seguro quanto HBPM em doses fixas subcutâneas (dalteparina ou enoxaparina, 100 UI/kg de 12/12 h).

Pentassacarídios sintéticos[51–52]

Fondaparinux

Trata-se de um pentassacarídio sintético, altamente ativo sobre a AT que caracteriza as heparinas. Diferentemente das heparinas, o fondaparinux é seletivo sobre o fator Xa, não inibindo a protrombina. A AT ativada forma um complexo covalente com o fator Xa; o fondaparinux é então liberado e disponibilizado para ativar outras moléculas de AT. Sua meia-vida em dose subcutânea é de 17 h em indivíduos jovens e de 21 h em idosos; a excreção é essencialmente renal. O fondaparinux tem sido extensamente estudado para prevenção e tratamento da TEV: a administração de doses fixas SC de 2,5 mg 1 vez/dia mostrou-se eficaz na prevenção de TEV e tratamento de síndrome coronariana aguda. Dose de 7,5 mg SC 1 vez ao vez ao dia tem se mostrado igualmente eficaz no tratamento da TVP e da TEP. Em pacientes abaixo de 50 kg, recomenda-se dose de 5 mg e, acima de 100 kg, dose de 10 mg. Hemorragia é uma complicação possível, à semelhança de outros anticoagulantes; fondaparinux não responde à protamina; assim, em sangramentos incontroláveis, devem ser usados outros recursos disponíveis para hemorragias.

Fondaparinux apresenta baixa afinidade com o fator plaquetário 4 (FP4) e não tem reação cruzada com anticorpos de TIH; no entanto, tem havido relatos de existência de anticorpos associados ao uso de fondaparinux, sem trombocitopenia. Na literatura, há sugestão de que fondaparinux possa ser usado para o tratamento de pacientes com TIH. As últimas diretrizes do ACCP aguardam novas evidências sobre o papel do fondaparinux em casos de TIH. Também há dados insuficientes para definir o emprego de fondaparinux na gravidez. Este fármaco não tem efeito sobre a atividade osteoblástica, não estando associado à osteopenia, como as heparinas. Fondaparinux sódico foi aprovado pela Anvisa – Arixtra® – Sanofi-Aventis – 2,5 mg/0,5 mℓ para injeção SC, para prevenção de TEV em casos de alto risco.

Idraparinux e idrabiotaparinux

Idraparinux é um derivado do fondaparinux com meia-vida plasmática de 80 h, o que possibilita uma administração de 2,5 mg por via subcutânea (SC), em intervalos semanais. Alguns ensaios mostraram que o idraparinux é um anticoagulante efetivo, mas que causa maior sangramento em comparação com outros que foram utilizados. Como o idraparinux não tem antídoto direto, o idrabiotaparinux, que pode ser neutralizado imediatamente pela administração por via intravenosa (IV) de avidina, passou a ser testado como seu substituto. Não há diferença em ação anticoagulante. Administração semanal de 3 mg de idrabiotaparinux está sendo testada para prevenção secundária de TEV.

Antagonistas da vitamina K

Cumarínicos[53–55]

Os anticoagulantes AVK, fármacos de uso oral, são assim denominados por reduzirem a produção de trombina, antagonizando a vitamina K, então interferindo na síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X.

São utilizados na anticoagulação estendida e prolongada crônica após o período inicial de anticoagulação parenteral. A duração do tratamento é determinada pela situação clínica, podendo ser de poucos meses até a vida

toda.

Os níveis terapêuticos desses medicamentos são controlados pelo tempo de protrombina (TP) e pela relação internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*), que é uma maneira padronizada de se expressarem os resultados do TP. A INR é a relação do TP que está sendo medido, com a média da faixa de referência do laboratório, elevada à potência do índice de sensibilidade internacional (ISI – *international sensitivity index* – ISI) da tromboplastina que está sendo utilizada. Este modo de expressar o resultado do TP torna possível a comparação de testes realizados com tromboplastinas diferentes em diversos laboratórios, e somente tem validade para controle de pacientes anticoagulados. O resultado ordinário do TP é expresso em segundos e em porcentagem de atividade.

Os níveis terapêuticos de anticoagulação devem ficar com INR entre 2,0 e 3,0. Em condições clínicas, como o TEV recorrente ou a síndrome antifosfolipídios, é necessária uma INR entre 3,0 e 4,0; ou seja, maior anticoagulação. Tais controles devem ser diários no início do tratamento, até alcançar o nível ideal. Então, solicita-se 3 vezes/semana na primeira semana, 2 vezes/semana nas 2 ou 3 semanas seguintes, de 15 em 15 dias por mais 1 mês e, depois, 1 vez/mês até o final do tratamento. Alguns pacientes que mantêm boa estabilidade podem ter o controle a cada 2 ou 3 meses na fase crônica do tratamento.

A anticoagulação crônica deve ter como objetivo a menor taxa de recorrência possível, com o mínimo de complicações hemorrágicas. Estudos recentemente publicados demonstraram que, na fase crônica de anticoagulação (*i. é.*, após pelo menos 3 meses de tratamento com INR entre 2,0 e 3,0), a redução do objetivo terapêutico para um INR entre 1,5 e 2,0 manteve a alta eficácia na prevenção de recorrência de TEV quando comparada ao tratamento com placebo. No entanto, a recorrência de TEV com INR entre 1,5 e 2,0 foi maior que a ocorrida com o objetivo de INR entre 2,0 e 3,0. Por outro lado, as complicações hemorrágicas ocorrem aproximadamente com a mesma frequência, com o objetivo convencional e com a INR mais baixa. O tempo de manutenção em níveis terapêuticos (*time in therapeutic range/TTR)* dos AVK apresenta limites inferiores de 58 a 65% para serem efetivos como anticoagulantes, conforme estudo multicêntrico em fibrilação atrial.[56]

Fármacos disponíveis

Femprocumona (Marcoumar® – Roche – comprimidos de 3 mg), varfarina (Marevan® – Farmoquímica® – comprimidos de 2,5, 5 mg e 7,5 mg), coumadin (Bristol® – Myers-Squibb – comprimidos de 1,0 mg, 2,5 mg e 5 mg), acenocumarol (Sintrom® – Novartis – comprimidos de 4 mg) e fluindiona. A varfarina tem meia-vida de cerca de 40 h, enquanto a de femprocumona é de aproximadamente 6 dias. A dose inicial é de 1 ou 2 comprimidos por dia, administrados em dose única, seguidas de doses ajustadas para manter a INR dentro do objetivo terapêutico (Tabela 219.4). A varfarina em dose inicial de 10 mg pode alcançar os níveis terapêuticos de INR mais rapidamente.

Tabela 219.4 Ajuste de doses de varfarina para manter anticoagulação com INR entre 2 e 3.[53–55]

INR	Ajuste
1,1 a 1,4	Dia 1: adicionar 10 a 20% na DST Dose semanal: aumento de 10 a 20% na DST Repetição do exame/nova consulta: 1 semana
1,5 a 1,9	Dia 1: adicionar 5 a 10% na DST Dose semanal: aumento de 5 a 10% na DST Repetição do exame/nova consulta: 2 semanas
2,0 a 3,0	Não altera Repetição do exame/nova consulta: 4 semanas
3,1 a 3,9	Dia 1: subtrair 5 a 10% na DST Dose semanal: reduzir 5 a 10% na DST Repetição do exame/nova consulta: 2 semanas

4,0 a 5,0	Dia 1: não recebe varfarina Dose semanal: reduzir 10 a 20% na DST Repetição do exame/nova consulta: 1 semana
> 5	Parar varfarina. Monitorar INR até 3,0. Reiniciar com redução 20 a 50% na DST Repetição do exame/nova consulta: diariamente

DST = dose semanal total.

Os cumarínicos promovem um estado de hipercoagulabilidade transitória inicial antes da sua anticoagulação plena, por interferência na síntese de anticoagulantes naturais (proteínas C e S). O efeito anticoagulante desta forma leva de 4 a 5 dias para começar, mesmo frente a INR adequada. Assim, indica-se a sobreposição de heparina com cumarínicos por 5 dias, até a suspensão da primeira, e pelo menos 2 dias consecutivos de INR desejada. Quando o cumarínico é iniciado com doses altas e isoladamente, sem heparina, este estado de hipercoagulabilidade pode provocar extensão do processo trombótico e/ou necrose cutânea.

O conteúdo de vitamina K da dieta e um grande número de fármacos interferem na ação anticoagulante dos cumarínicos. Dessa maneira, deve-se aconselhar os pacientes a consultarem seus médicos antes de usarem qualquer outro medicamento, com a finalidade de verificar as possíveis interações. Além das interações que interferem diretamente na ação dos cumarínicos, existem fármacos que inibem a ação das plaquetas e aumentam o risco de hemorragias durante a anticoagulação e, por isso, devem ser evitados. Os principais exemplos são: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico, carbenicilina, ticlopidina e penicilina cristalina em altas doses.

Os cumarínicos estão contraindicados nas hepatopatias graves, na endocardite bacteriana e durante a gravidez. Em inúmeras outras situações clínicas deve-se avaliar o risco de hemorragias e os benefícios potenciais; dentre elas: a capacidade do paciente em aderir ao tratamento e aos controles frequentes e necessários, a história de doença acidopéptica e de hemorragias digestivas prévias.

A complicação mais frequente é a hemorragia. Os principais fatores de risco são anticoagulação muito intensa com INR muito elevada, duração do tratamento, idade maior que 65 anos, história prévia de acidente vascular cerebral, uso simultâneo de antiplaquetários, sangramento digestivo prévio, fibrilação atrial, insuficiência renal crônica e doenças hepáticas.

A reversão do efeito anticoagulante pode ser obtida com a administração de vitamina K; no entanto, essa modalidade de tratamento pode tornar os pacientes resistentes aos cumarínicos por até 2 semanas. Assim, diante da necessidade de manutenção da anticoagulação, prefere-se a suspensão do fármaco e o uso de plasma fresco, ou vitamina K em pequenas doses por via oral.

Novos anticoagulantes já liberados ou submetidos[57]

Os novos fármacos anticoagulantes já em uso para estratégias de prevenção e ou tratamento da TEV têm com alvo a substituição dos AVK; são fármacos de uso oral, em doses fixas e que prescindem de controle laboratorial e condições usuais.

Dabigatrana

Dabigatrana etexilato é um profármaco da dabigatrana, um fármaco inibidor direto, seletivo e reversível da trombina (fator IIa), tanto do plasma como da trombina ligada ao trombo. A meia-vida de uma dose oral de dabigatrana etexilato é de 14 a 17 h, e sua eliminação é principalmente por via renal. Foram aprovadas pela FDA doses de 150 mg e de 220 mg, 1 vez/dia (tomadas como duas cápsulas de 110 mg), na prevenção da TEV (metade da dose logo após a cirurgia). Doses de 150 mg, 2 vezes/dia, têm sido empregadas nos ensaios de tratamento da TEV e avaliadas para tratamento prolongado (prevenção secundária da TEV), até agora consideradas tão efetivas como varfarina, e com o mesmo perfil de segurança. A Anvisa aprovou o Pradaxa® em comprimidos de 110 mg para prevenção de TEV em pós-operatório de cirurgia de risco muito alto (próteses de quadril e de joelho) e em pacientes com fibrilação atrial.

Rivaroxabana

Rivaroxabana oral é um inibidor direto do fator Xa, testado em muitos centros para prevenção da TEV e, atualmente, submetido a testes em ensaios clínicos para regimes de tratamento, em comparações com pentassacarídios e AVK. Inibe fator X livre no plasma, no complexo protrombinase e nos trombos ativos; sua meia-vida é de 7 a 11 h. Rivaroxabana é eliminado em 1/3 não modificado pelos rins, 1/3 é metabolizado pelo fígado e excretado pelo intestino e 1/3 é metabolizado e eliminado inativo pelos rins. Depende altamente de sua concentração; quando alta, é capaz de impedir a geração de trombina quase completamente, devido à inibição do fator Xa ligado ao complexo protrombinase. As doses clínicas avaliadas foram 10 mg 1 vez/dia, para prevenção primária de TEV em cirurgia ortopédica, e 20 mg 1 vez/dia, para prevenção secundária de TEV (tratamento prolongado, contra varfarina). O perfil farmacológico de rivaroxabana torna possível a administração de doses fixas do fármaco, sem monitoramento e reajustes. Rivaroxabana deve ser reduzida para 15 mg 1 vez/dia diante de DCE entre 30 e 49 mℓ/min; e não é aprovada para pacientes com DCE < 15 mℓ/min. Também não está aprovada para menores de 18 anos (falta de estudos) e para pacientes grávidas (há evidências de que o medicamento atravesse a placenta). Complicações hemorrágicas são estatisticamente comparáveis com outros fármacos testados. Não há antídoto específico – se necessário, administrar concentrado complexo de protrombina, utilizado em sangramento grande como em outros fármacos. A Anvisa liberou rivaroxabana oral – Xarelto® – Bayer – comprimidos de 10 mg.

Apixabana

Apixabana oral é um inibidor direto do fator Xa, com ações inibitórias sobre o fator Xa livre e o combinado com trombo. Apixabana tem meia-vida de 8 a 14 h e sua eliminação é por múltiplas vias, incluindo metabolismo oxidativo, vias renal e intestinal. Vários ensaios clínicos têm abordado o potencial do apixabana na prevenção e tratamento da TEV, com doses de 2,5 mg, 2 vezes/dia, iniciadas 12 a 24 h após a cirurgia de risco alto para trombose venosa, tendo se mostrado tão ou mais eficiente e seguro como os anticoagulantes de comparação. Estão em andamento mensais clínicos que avaliam apixabana no tratamento de TEV, em doses de 2,5 ou 5 mg, 2 vezes/dia, com ou sem dose inicial de 10 mg na primeira semana. Este fármaco ainda não foi liberado.

Trombolíticos[58,59]

Os fármacos trombolíticos ou fibrinolíticos dissolvem os trombos ativando o plasminogênio e aumentando a produção do agente ativo, a plasmina. Esta, por sua vez, atua diretamente sobre os trombos e tampões hemostáticos, degradando a fibrina em peptídios solúveis. O resultado é uma fibrinólise mais rápida à custa de maior risco de hemorragias. A ação desses fármacos trombolíticos acelera a reperfusão pulmonar e tende a reverter mais rapidamente a sobrecarga ventricular direita por desobstrução vascular e redução da liberação de substâncias neuro-humorais vasoconstritoras, contribuindo para a dissolução dos trombos originais no sistema venoso profundo.

Os trombolíticos são indicados prioritariamente para TEP maciça com síncope e hipotensão sistêmica; isto é, em pacientes em risco de morte. Esta situação se sobrepõe aos riscos hemorrágicos. Ainda se discute o emprego em pacientes normotensos com repercussão hemodinâmica pulmonar (hipertensão e sobrecarga de VD). Outras indicações têm sido propostas, tais como trombose iliofemoral extensa devido ao grande risco para síndrome pós-flebítica, trombos intracavitários e TEP central extensa, mesmo com normalidade hemodinâmica, pelo risco de recuperação incompleta e desenvolvimento de HPTEC.

A hipocinesia do VD está associada ao dobro de mortalidade nos primeiros 14 dias, e a uma taxa 1,5 vez maior em 3 meses, comparativamente aos casos sem hipocinesia. A melhor evolução clínica dos pacientes tratados com trombolíticos seguidos de heparina na existência de disfunção do VD, sem repercussão sistêmica, foi demonstrada no estudo MAPPET, comparando-se com os pacientes tratados somente com anticoagulação. O uso de trombolíticos é ainda controverso diante de uma pressão arterial normal (pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg). Mais estudos são necessários para definir se a disfunção do VD ou uma carga grande de coágulos é, por si só, indicação de trombolíticos.

Fármacos disponíveis:

- Estreptoquinase: proteína de cadeia polipeptídica simples, derivada do estreptococo beta-hemolítico, que ativa a forma circulante do plasminogênio e a ligada à fibrina; meia-vida de 40 a 80 min, usada em dose de infusão inicial

rápida e manutenção média entre 24 e 72 h; apresenta capacidade antigênica

- Ativador de plasminogênio-tipo uroquinase ut-PA (uroquinase): enzima fibrinolítica isolada originalmente na urina humana, presente em menor quantidade em várias localizações fisiológicas – ativa diretamente o plasminogênio; meia-vida de 15 a 20 min, administrada em dose inicial de infusão rápida e dose de manutenção média de 12 a 24 h; metabolizada pelo fígado sem antigenicidade
- Fator ativador do plasminogênio tecidual (t-PA – alteplase/recombinante rt-PA): sintetizado naturalmente pelas células endoteliais, é pouco ativo em ausência de fibrina que, quando presente, aumenta em 1.000 vezes sua capacidade de ativação do plasminogênio (sendo então altamente fibrino-específica); meia-vida de 5 a 10 min, usada em infusão em duas dose com intervalo de 2 h; metabolismo hepático, sem antigenicidade
- Desmoteplase é um novo ativador do plasminogênio com alta seletividade por plasminogênio ligado à fibrina. A desmoteplase parece ter tempo de lise mais curto e menor taxa de oclusão, e está sendo testada clinicamente *versus* alteplase
- Reteplase (r-PA) e tenecteplase (TNK-tPA) são fármacos trombolíticos derivados de t-PA, recomendados para pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), por serem mais coágulo-específicos, não causando um estado fibrinolítico generalizado.

Regimes de administração de fármacos trombolíticos em TEP aguda maciça/risco à vida:

- Ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA/alteplase) IV contínua 100 mg, em 2 h; ou 0,6 mg/kg, em 15 min (dose máxima 50 mg), sendo possível heparina
- Estreptoquinase 250.000 UI ataque + 100.000 UI/h 24 – 72 h IV ou preferentemente 1.500.000 UI 2 h IV.

A eficácia e a segurança parecem ser similares entre elas. A alteplase infundida em 2 h possibilita lise mais rápida do trombo quando comparada com a infusão de uroquinase em 12 h ou estreptoquinase em 24 h, mas sem diferença de morbimortalidade. Seu principal fator limitante é o custo muito elevado.

O uso sistêmico é o de escolha, visto que não há dados comparativos que mostrem o benefício do uso intrapulmonar. O efeito é maior quanto mais precoce for a administração em relação ao evento da TEP. Contudo, há uma janela terapêutica de 14 dias após a TEP.

São contraindicações relativas: acidentes vasculares cerebrais recentes (dentro de 2 meses); doença intracraniana ativa, tais como neoplasias, aneurismas ou malformações; sangramento interno maior nos últimos 6 meses; hipertensão arterial não controlada (PAS > 200 mmHg ou PAD > 110 mmHg); diáteses hemorrágicas (incluindo nefro e hepatopatias avançadas); grande cirurgia recente (menos de 10 dias); punção de vasos não compressíveis ou biopsia recente de algum órgão (menos de 10 dias); trauma recente incluindo manobras de reanimação; endocardite infecciosa; gestação; retinopatia hemorrágica; pericardites e aneurismas.

Não há contraindicação absoluta frente ao paciente com TEP maciça e choque. A decisão do uso de trombolíticos deve ser individualizada.

O maior risco com trombolíticos é a ocorrência de hemorragias graves. Os locais mais frequentes de sangramentos são os pontos de punções e acessos venosos centrais. A hemorragia intracraniana ocorre em aproximadamente 1% dos casos e é a complicação mais temida. O risco de hemorragia grave é reduzido pela seleção criteriosa dos pacientes, pela redução do tempo de infusão por acessos venosos periféricos e pela manipulação cuidadosa desses pacientes durante a infusão. Cuidados desta ordem fazem com que a frequência de hemorragias maiores seja de 6 a 12%.

Pelo elevado risco de hemorragias, principalmente intracraniana, é essencial a confirmação diagnóstica. Em alguns casos de risco iminente à vida, com quadro clinicolaboratorial altamente sugestivo de TEP maciça/alto risco, justifica-se a administração de trombolítico antes da confirmação.

É importante evitar o uso concomitante de trombolíticos e heparina pelo maior risco de sangramentos. Após a suspensão do trombolítico, mede-se o TTPA. Se estiver menor que 2,5 vezes o controle, pode-se iniciar a heparina; se estiver maior, deve-se medir o TTPA repetidamente a cada 2 ou 4 h, até que o tempo fique abaixo deste limite e a anticoagulação possa ser iniciada com maior segurança.

Estratégias terapêuticas[60-64]

A conduta terapêutica deve variar de acordo com a situação hemodinâmica do paciente.

- TEP de alto risco, prevalência ≤ 10%: emergência ameaçadora à vida, exigindo estratégias específicas de diagnóstico e tratamento/mortalidade a curto prazo em aproximadamente 15%. A instabilidade hemodinâmica é caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg. Alguns autores utilizam o conceito de instabilidade clínica para decidir a conduta frente a uma suspeita de TEP; eles consideram que, apesar de normotensos (PAS > 90 mmHg), os pacientes são instáveis clinicamente quando apresentam um ou mais dos seguintes fatores: PaO_2 < 60 mmHg; frequência cardíaca > 120 bpm; relação entre a frequência cardíaca/pressão sistólica sistêmica > 1 (índice de choque); frequência respiratória > 28 movimentos respiratórios por minuto; eletrocardiograma com QRS desviado acima de 90°; ecocardiografia com evidências de sobrecarga ventricular direita. Nesses pacientes, esses seriam os critérios para a indicação de tratamento inicial com trombolíticos, seguidos de HNF e AVK. Trombólise por cateter é uma possibilidade alternativa; embolectomia cirúrgica é um último recurso, em centros com experiência. Devem ser tomadas medidas de sustentação hemodinâmica.

A Tabela 219.5 resume os parâmetros de disfunção cardíaca em TEP aguda.[61]

- TEP de risco não alto: prevalência de 90 a 95%, compreende:
  - TEP de risco intermediário (prevalência ≤ 30%): sem choque, mas com marcadores de risco de disfunção de VD ou lesão miocárdica, mortalidade a curto prazo ≤ 30%. Indica-se anticoagulação parenteral, de preferência com HBPM seguida de AVK. Não se exclui a possibilidade de HNF em infusão IV ou em regime SC. Em centros com liberação da fondaparinux, esta é uma indicação para tratamento parenteral inicial. Se a preferência do paciente for por medicação oral, rivaroxabana ou dabigatrana são possibilidades para substituição de anticoagulantes parenterais, pendentes de liberação
  - TEP risco baixo (60 a 65%): mortalidade < 1%. Indica-se o mesmo regime anterior. A 9ª edição das diretrizes do ACCP (AT9-ACCP) recomenda para pacientes de não alto risco terapia anticoagulante inicial parenteral (1B) ou anticoagulação oral com rivaroxabana, e sugere-se HBPM ou fondaparinux sobre HNF IV (2C) ou HNF SC (2B) (Tabela 219.6).

Heparina não fracionada (HNF), via intravenosa, em bolo de 5.000 a 10.000 UI ou 80 UI/kg, seguida de infusão intravenosa contínua de HNF, 30.000 UI/24 h com gotejamento ajustado para manter o TTPA entre 1,5 e 2,5 vezes o valor de controle; iniciar anticoagulante oral nas primeiras 24 a 48 h, após confirmação objetiva. Preferentemente varfarina em uma dose inicial de 5 mg/dia; manter heparina e varfarina concomitantemente, por 5 a 7 dias, e suspender a primeira quando a INR estiver no nível desejado (em geral, entre 2,0 e 3,0) por 2 dias; continua-se o tratamento com anticoagulante oral pelo tempo necessário, conforme as circunstâncias e a existência de fatores de risco.

Tabela 219.5 Marcadores de repercussão cardiovascular na TEP.[63]

Marcadores clínicos	Choque Hipotensão: PAS < 90 mmHg ou queda ≥ 40 mmHg por > 15 min (não causada por arritmia, hipovolemia ou sepse recentes)
Marcadores de disfunção de VD	Dilatação VD, hipocinesia ou sobrecarga de pressão no ECD Dilatação VD em ATC Elevação de BNP ou NT-pró-BNP Pressões do coração direito elevadas no cateterismo cardíaco direito
Marcadores de lesão miocárdica	Troponinas cardíacas | I e T positivas

Tabela 219.6 Estratégias terapêuticas.

HBPM	Doses SC

Enoxaparina	1 mg/kg q 12 h ou 1,5 mg/kg q 24 h
Dalteparina	130 a 200 UI/kg q 24 h
Tinzaparina*	175 mg/kg 24 h
Fondaparinux	7,5 mg q 24 h – < 50 kg 5 mg q 24 h > 100 kg 10 mg q24 h
Rivaroxabana	15 mg q12 h ≥ 3 semanas
Dabigatrana	150 mg q12 h ≥ 3 semanas

*Não disponível no Brasil, novo anticoagulantes oral, aguardando liberação para tratamento. SC = via subcutânea.

A Figura 219.7 apresenta um algoritmo de tratamento.

A duração ótima da anticoagulação oral após TVP ou TEP ainda não está totalmente definida. O tempo mínimo indicado é de 3 meses; no entanto, importantes centros europeus e norte-americanos indicam 6 meses ou mais. Comparação randomizada de 3 com 6 meses de anticoagulação com varfarina depois de anticoagulação inicial com heparinas tem mostrado que, em pacientes sem riscos reconhecidos para recorrência, não há vantagens em aumentar a anticoagulação de 3 para 6 meses.[65] A orientação geral para tratamento em TEV está relacionada a seguir:[59]

- Para TVP ou TEP agudas, recomenda-se terapia anticoagulante inicial parenteral (1B) ou anticoagulação com rivaroxabana. Sugere-se HBPM ou fondaparinux sobre HNF IV (2C) ou HNF subcutânea (2B)
- Sugere-se terapia trombolítica para TEP com hipotensão (2C)
- Para TVP proximal ou TEP recomenda-se tratamento por 3 meses sobre períodos mais curtos (1B)
- Para 1º evento de TVP proximal ou TEP que é provocado por cirurgia ou fator de risco transitório não cirúrgico, recomendam-se 3 meses de terapia (1B; 2B se provocado por fator de risco não cirúrgico e risco de sangramento baixo ou moderado); se não provocado, sugere-se estender a terapia se o risco de sangramento é baixo ou moderado (2B), e recomendam-se 3 meses de terapia se risco de sangramento é alto (1B); se é associado a câncer ativo recomenda-se terapia estendida (1B; 2B se risco de sangramento é alto) e sugere-se HBPM sobre AVK (2B)

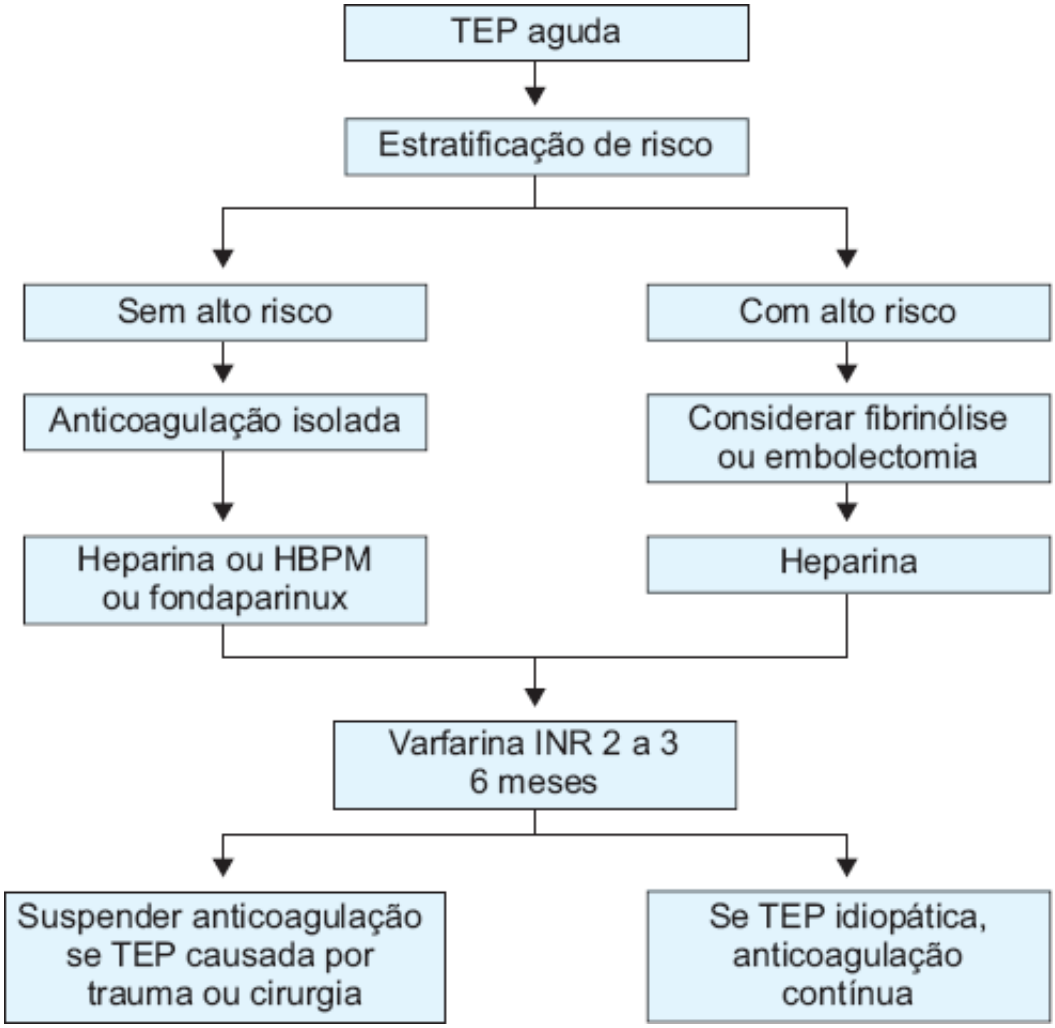

Figura 219.7 Modelo de algoritmo de tratamento conforme níveis de risco.[58]

- Sugere-se AVK ou HBPM sobre dabigatrana ou rivaroxabana (2B)
- Sugere-se MECG para prevenir síndrome pós-trombótica (2B)
- Para trombose venosa superficial extensa sugerem-se doses profiláticas de fondaparinux ou HBPM sobre nenhuma anticoagulação (2B) e sugere-se fondaparinux sobre HBPM (2C).

A dosagem de DD 1 mês após a interrupção da anticoagulação oral pode identificar os pacientes com maior risco de recorrência e sugerir que o início da anticoagulação. Quando a dosagem dos DD está aumentada, a recorrência de TVP ou TEP é de aproximadamente 15% nos pacientes que interrompem definitivamente a anticoagulação e de 2,9% nos casos em que a anticoagulação é reiniciada.[66,67]

Medidas gerais e medidas especiais

As medidas gerais para TVP concomitante são analgesia (evitando os anti-inflamatórios não esteroides junto com antitrombóticos); repouso no leito por pelo menos 24 h e até ser conseguida a anticoagulação plena; elevação do membro afetado, mantendo aquecimento com algodão laminado e usando meias elásticas de compressão graduada (10 a 18 mmHg no leito e 20 a 40 mmHg durante a deambulação).

O suporte ventilatório deve manter a saturação arterial de oxigênio acima de 90%. A administração de oxigênio, por cânulas nasais ou máscaras de Venturi, e a ventilação mecânica, conforme a gravidade do caso e as indicações clássicas em terapia intensiva, corrigem a oxigenação e diminuem as demandas metabólicas.

O suporte hemodinâmico é fundamental, visto que a maior causa de morte por TEP é o colapso circulatório. Não há protocolos estabelecidos, devendo ser individualizado o tratamento. A infusão de fluidos deve ser cautelosa, pois pode determinar maior distensão do VD, com redução da circulação coronariana e deterioração do estado hemodinâmico. Em casos de repercussão circulatória leve a moderada, a infusão de volume pode melhorar o débito cardíaco.

Os fármacos vasopressores e inotrópicos são efetivos e seguros em situações de choque secundário a TEP, pois

ajudam a manter a função ventricular direita e a perfusão tecidual. A norepinefrina está associada aos resultados mais consistentes em modelos experimentais de TEP maciça, produzindo elevação da pressão arterial sistêmica e do débito cardíaco, com redução da resistência vascular pulmonar e da pressão do VD. A norepinefrina é superior em comparação com dopamina e isoproterenol.

Os vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprussiato, hidralazina, bloqueadores dos canais do cálcio e o epoprostenol intravenoso – prostaglandina) foram testados, mas têm seu uso limitado pela hipotensão que produzem, apesar de diminuírem a resistência vascular pulmonar. O epoprostenol e o óxido nítrico inalatórios são promessas para o futuro e deverão ser testados, visto que apresentam ação seletiva sobre a circulação pulmonar.

A embolectomia pulmonar é outra modalidade terapêutica para os casos de TEP maciça em pacientes hemodinamicamente instáveis que não respondem às medidas de suporte, em que há contraindicação para o uso de trombolíticos ou em que estes se mostram ineficazes. Trata-se de um procedimento invasivo, que exige pessoal treinado e que apresenta morbimortalidade elevada. A embolectomia pode ser cirúrgica, por meio de esternotomia, com mortalidade de 30 a 60%, ou ser realizada por técnica com cateter – trombectomia pulmonar percutânea – sob fluoroscopia e monitoramento adequado, que pode fragmentar ou succionar efetivamente os trombos. A mortalidade desta técnica é da ordem de 24%. Nesses pacientes, talvez seja necessário *bypass* cardiopulmonar para estabilização hemodinâmica. A colocação de filtro de veia cava após este procedimento é uma conduta bem estabelecida para evitar a recorrência.

Alguns autores sugerem a colocação de filtro de veia cava em casos determinados de TEP grave como medida complementar de segurança, como prevenção secundária de novos episódios embólicos potencialmente fatais. Esses filtros impedem a passagem de trombos do sistema venoso para a circulação pulmonar. Podem ser colocados em veia cava inferior ou superior, por abordagem femoral ou jugular interna. As indicações clássicas deste procedimento são a ineficácia do tratamento anticoagulante, suas contraindicações ou as complicações hemorrágicas desta modalidade de tratamento. São indicações mais relativas nos casos de pacientes com alto risco de TEV e baixa reserva cardiovascular ou para aqueles com grandes trombos iliofemorais livres, em que o risco de embolia é maior que 80%. Ainda, é possível pensar no uso desses filtros para pacientes que não recuperam totalmente a perfusão pulmonar, para quem mantém uma persistente elevação da pressão arterial pulmonar (hipertensão pulmonar tromboembólica crônica) e com fatores de risco persistentes. Esta última indicação não está muito definida por estudos controlados.

- TEV na gestação: o tratamento é feito com heparinas por via subcutânea, dando-se preferência a HBPM. Durante o trabalho de parto, o tratamento é interrompido por 24 h. Reinicia-se após o parto em esquema normal de heparina e cumarínico, logo que a hemostasia tornar possível. A duração do tratamento após o parto depende do momento em que o evento tromboembólico ocorreu. Para TEV durante os dois primeiros trimestres da gravidez, são indicadas 6 semanas e, para o TEV ocorrido durante o terceiro trimestre ou puerpério, 3 meses de duração. As diretrizes AT9-ACCP recomendam a conduta geral vista na Tabela 219.7[68]
- TEV e cirurgia: é prudente evitar cirurgias eletivas durante o primeiro mês de tratamento anticoagulante, devido ao alto índice de recorrência. Nos casos inevitáveis, a conduta varia com o tempo em que ocorreu o evento tromboembólico, ou seja: no primeiro mês, deve-se interromper a anticoagulação oral por quatro doses e iniciar heparina quando a INR estiver < 2,0. Suspender a heparina 6 h antes do procedimento e reiniciá-la, não antes de 6 h no pós-operatório; com o uso de anticoagulantes por 1 a 3 meses, somente indica-se heparina plena quando existem doenças concomitantes que aumentam o risco, como nos casos de insuficiência cardíaca congestiva; após pelo menos 3 meses de anticoagulação, a anticoagulação oral é interrompida e são indicadas medidas profiláticas somente para casos de alto risco.[69,70] Quando há risco trombótico muito alto ou hipersensibilidade à heparina, o filtro de veia cava inferior tem sido indicado. A existência de filtros de aplicação temporária atualmente disponíveis facilita a decisão. Os inibidores diretos da trombina (hirudina e derivados) são uma alternativa
- TVP de membros superiores: a sua ocorrência está bem associada ao uso de cateteres venosos centrais, sendo incomum a resolução espontânea da TVP. Recomenda-se a retirada do cateter, apesar do risco de deslocamento do trombo. Há relatos do uso local de trombolíticos (esquema clássico para TEP). A anticoagulação deve ser mantida por 3 meses. Em alguns casos, há necessidade de tratamento cirúrgico após o tratamento antitrombótico
- TVP da panturrilha: é frequente a TVP nas panturrilhas, principalmente nos pacientes com risco não tão alto. A TVP geralmente é proximal, e o risco de TEP é baixo. No entanto, pode ocorrer extensão proximal da trombose em 10 a 20% dos casos e, nestes pacientes, o risco de TEP é de 40 a 50%.[71] Esta extensão da trombose ocorre

geralmente nos primeiros 14 dias do processo. A conduta indicada é a anticoagulação, principalmente nos pacientes sintomáticos. Nos casos assintomáticos ou com contraindicações para a anticoagulação, pode-se monitorar o trombo com USC seriado por 7 a 14 dias e decidir o tratamento conforme os achados.

Tabela 219.7 Duração da tromboprofilaxia secundária em regime com AVK.[65]

TEP com FR transitório (reversível)	AVK 3 meses (1A)
Pacientes com TEP não provocada	AVK ≥ 3 (- 6) meses (1A)
Pacientes com 1ª TEP não provocada, baixo risco de sangramento e anticoagulação estável	Considerar AVK longa duração (2b B)
Pacientes com 2º episódio de TEP não provocada	AVK longa duração (1A)
Em pacientes com tratamento de longa duração	Avaliar regularmente o risco/benefício de continuar tratamento (1C)
Pacientes com TEP e câncer considerar	HBPM para os primeiros 3 a 6 meses (2a B) Após, continuar com AVK ou HBPM indefinidamente ou até a cura do câncer (1C)
Em pacientes com TEP	A dose de AVK deve ser ajustada para INR de 2,5 (2,0 a 3,0) independente da duração do tratamento (1A)

FR = fator de risco.

Prevenção

Todo paciente hospitalizado deve ser avaliado e classificado quanto ao risco de tromboembolia venosa, uma vez que a letalidade de um evento de TEP nas suas primeiras horas é alta e muito se sabe a respeito das dificuldades de um diagnóstico objetivo, da inespecificidade da apresentação clínica, dos riscos do tratamento e da efetividade das medidas profiláticas disponíveis. Os pacientes internados em UTI constituem um grupo de alto ou médio risco e são os principais candidatos a episódios de TEP grave. Apesar da eficácia das medidas profiláticas, constata-se uma subutilização das mesmas.

As meias elásticas de compressão graduada podem aumentar a velocidade do fluxo venoso em 35% ao nível da veia femoral (informação do fabricante). Deve-se dar preferência às meias que chegam até as coxas, embora as de panturrilhas também sejam eficazes.

Os dispositivos de compressão pneumática externa intermitente dos membros inferiores são manguitos de insuflação sequencial intermitente dos tornozelos até as coxas. Eles podem aumentar a velocidade do fluxo venoso femoral em mais de 200% (informação do fabricante); além disso, aumentam a fibrinólise endógena ao estimular o endotélio vascular. Na impossibilidade de acesso às pernas, existem bombas de compressão dos pés que estimulam o plexo plantar e também podem ajudar. Estes dispositivos deveriam fazer parte dos equipamentos das UTI e ser uma regra para seus pacientes.

As medidas preventivas em uso estão na Tabela 219.8.

As medidas de prevenção devem corresponder ao nível de risco de cada paciente; no entanto, não há caráter absoluto. O escore individual de risco de Caprini é mostrado nas Tabelas 219.9 e 219.10.[72–74]

As diretrizes AT9-ACCP[65] oferecem orientações de medidas preventivas nos seguintes grupos diferenciado de pacientes: não cirúrgicos, cirúrgicos não ortopédicos (cirurgia geral e abdominopélvica) e cirúrgicos ortopédicos, além da conduta na gravidez.

Em linhas gerais, as condutas, com base nas práticas diretrizes AT8-ACCP, são:[75]

- Baixo risco: pacientes com menos de 40 anos, sem fatores de risco, com doença clínica aguda ou submetidos a

procedimentos cirúrgicos menores (duração inferior a 30 min) não complicados e para tratamento de doença benigna. Nestes casos, o risco de TEV proximal é de 0,4%; de TEP clínica, 0,2%; de TEP fatal, 0,002%

- Prevenção: medidas gerais, como a deambulação precoce

• Risco moderado: pacientes entre 40 e 60 anos, sem fatores de risco, submetidos a procedimentos de risco de qualquer porte; com menos de 40 anos, sem fatores de risco, submetidos a grandes cirurgias; existência de fator de risco e pequena cirurgia; pacientes com doenças clínicas graves, tais como câncer, insuficiência cardíaca descompensada ou exacerbações de DPOC; pacientes acamados ou internados em UTI. O risco de TEV proximal é de 2 a 4%; de TEP clínica, 1 a 2%; de TEP fatal, 0,1 a 0,4%

Tabela 219.8 Medidas preventivas da TEP.

Medidas físicas	Não invasivas	Deambulação precoce Elevação dos membros inferiores (MsIs) Meias elásticas de compressão graduada Compressão pneumática intermitente externa dos MsIs Movimentação ativa dos MsIs e fisioterapia
	Invasivas	Filtros de veia cava inferior
Medidas farmacológicas	Anticoagulantes	HNF em minidoses HBPM em baixas doses HNF dose ajustada Fondaparinux profilático Cumarínicos em doses baixas
	Antiadesivos plaquetários	Dextrana Ácido acetilsalicílico Ticlopidina

Tabela 219.9 Escore individual de risco de Caprini para TEV[72–74]

A1: cada fator de risco representa 1 ponto	Idade 41 a 59 anos Planejada pequena cirurgia História prévia de cirurgia de grande porte Veias varicosas História de doença inflamatória dos cólons Pernas inchadas (atual) Obesidade (IMC 30) Infarto agudo de miocárdio (<1 mês) Insuficiência cardíaca congestiva (<1 mês) Sepse (< 1 mês) Pneumopatia importante, incluindo pneumonia (< 1 mês) Função pulmonar anormal (DPOC) Paciente clínico acamado no momento

	Paciente imobilizado – gesso/ataduras elásticas
	Acesso venoso central
	Transfusão de sangue (<1 mês)
	Outros fatores de risco
A2: para mulheres apenas (cada fator representa 1 ponto)	Contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal
	Gravidez ou pós-parto (<1 mês)
	História de nascidos mortos, abortos espontâneos inexplicados recorrentes (≥ 3), partos prematuros com toxemia, lactentes com crescimento retardado
B: cada fator de risco representa 2 pontos	Idade 60 a 74 anos
	Cirurgia de grande porte (<60 min)*
	Cirurgia artroscópica (> 60 min)*
	Cirurgia laparoscópica (> 60 min)*
	Câncer prévio
	Obesidade mórbida (IMC > 40)
C: cada fator de risco representa 3 pontos	Idade >75 anos
	Cirurgia grande durando 2 a 3 h
	IMC >50 (síndrome de estase venosa)
	História de TVP ou TEP
	História familiar de TVP/TEP
	Existência de câncer ou quimioterapia
	Ocorrência de fator V Leiden
	Protrombina 20210 A positiva
	Homocisteinemia sérica elevada
	Anticoagulante lúpico positivo
	Anticorpos anticardiolipina elevados
	Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
	Outras trombofilias congênitas ou adquiridas
D: cada fator de risco representa 5 pontos	Artroplastia eletiva grande de extremidade inferior
	Fratura de quadril, pélvis ou perna (<1 mês)
	AVE (<1 mês)
	Politrauma (<1 mês)
	Lesão paralítica na coluna espinal (1 mês)
	Cirurgia de grande porte durando mais de 3 h*

*Selecionar apenas um fator cirúrgico da lista.

Tabela 219.10 Escore de Caprini de risco de TEV pós-operatória em 30 dias.[72]

N = 8.216

Escore total fatores de risco	Níveis de risco	Distribuição	Incidência de TVP em 30 dias
0 a 1	Baixo	0,9%	0%
2	Moderado	10,4%	0,70%
3 a 4	Alto	36,5%	0,97%
≥ 5	O mais alto	52,1%	1,94%

  - Prevenção: uso de HNF 5.000 UI SC de 12/12 h ou HBPM em dose baixa e/ou meias elásticas de compressão graduada média (MECG) ou compressão pneumática externa intermitente (CPI) dos membros inferiores

- Risco alto: pacientes com mais de 60 anos, sem fatores adicionais de risco, submetidos a cirurgias de grande porte; pacientes entre 40 e 60 anos com fator de risco e submetidos a grandes cirurgias; pacientes com infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico ou com riscos por problemas clínicos e limitados na sua mobilidade. O risco de TEV proximal é de 4 a 8%; de TEP clínica, 2 a 4%; de TEP fatal, 0,4 a 1%
  - Prevenção: uso de HNF 5.000 UI SC de 8/8 h ou HBPM em dose intermediária ou alta ou varfarina ajustada para INR entre 1,5 e 2,0, em associação a MECG ou CPI ou CPI dos membros inferiores
- Risco muito alto: pacientes com mais de 40 anos com antecedentes de TEV ou portadores de trombofilia ou portadores de câncer submetidos a cirurgias de grande porte; pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas (cirurgias eletivas de membros inferiores ou de fraturas do quadril); pacientes adultos de qualquer idade com doenças clínicas crônicas e fatores de risco adicionais ou antecedentes específicos de TEV (acidentes vasculares cerebrais, politraumatizados ou com lesão da medula espinal). O risco de TEV proximal é de 10 a 20%; de TEP clínica, 4 a 10%; de TEP fatal, 1 a 5%
  - Prevenção: uso de HNF ou HBPM em doses terapêuticas ou varfarina ajustada para INR entre 2,0 e 3,0, associada a MECG ou CPI dos membros inferiores. Considerar com prudência o uso de filtros de veia cava em pacientes cirúrgicos.

A prevenção da TEP peroperatória pode começar antes ou depois da cirurgia, dependendo do tipo de procedimento e da previsão de sangramento. É mais eficiente se iniciada 1 ou 2 h antes da cirurgia. Em casos de uso de HBPM em doses mais altas, a administração pode ser iniciada 10 a 12 horas após a cirurgia, para se evitar o aumento do sangramento intraoperatório. As medidas físicas devem ser iniciadas no pós-operatório imediato.

A anestesia condutiva não é contraindicação para profilaxia com heparinas. Indica-se a punção 12 h após a primeira dose e, no pós-operatório, deve-se administrar a heparina pelo menos 2 h após a retirada do cateter.

A profilaxia durante a gravidez deve ser com HNF 7.500 a 10.000 UI subcutânea, de 12 em 12 h, ou HBPM a cada 24 h. O manejo de TEV na gravidez está listado a seguir:[68]

- Para prevenção e tratamento da TEV recomenda-se HBPM sobre HNF (1B)
- Para grávidas com TEV sugere-se que a anticoagulação seja continuada ≥ 6 semanas após o parto com duração ≥ 3 meses (2C)
- Para mulheres com APLA recomenda-se administração *antepartum* de doses profiláticas de HBPM ou de HNF, combinado com dose baixa de ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg) sobre não tratamento (1B)
- Para mulheres com trombofilia hereditária e história de gravidezes complicadas sugere-se nenhuma profilaxia antitrombótica (2C)
- Para mulheres com ≥ 2 abortos espontâneos, mas sem APLA ou trombofilia, recomenda-se contra profilaxia antitrombótica.

Para cirurgias neurológicas, oftalmológicas e urológicas, em que os sangramentos podem ser um problema maior, aconselha-se o uso de meias elásticas de compressão graduada, compressão pneumática externa dos membros inferiores e, se necessário, HNF ou HBPM quando o risco for pelo menos moderado.

O ácido acetilsalicílico não é recomendada como prevenção primária isolada, mas tem sido eficiente na prevenção secundária de TEV não provocada na sequência de tratamento a longo prazo com anticoagulantes.[76]

Os filtros de veia cava inferior evitam a TEP, mas não impedem ou até aumentam o risco de a TVP. As técnicas de colocação percutânea de filtros temporários poderão tornar mais frequentes as indicações destes dispositivos em casos de alto risco de TEP.[77]

A duração da profilaxia é a do tempo de internação e enquanto persistirem os fatores de risco. Nos pacientes com alto risco, deve-se manter a profilaxia após a alta hospitalar até a volta às atividades normais.

Prognóstico

Nos casos de TVP, a recorrência em pacientes tratados é da ordem de 5 a 10% no primeiro ano, podendo chegar a aproximadamente 30% após 8 anos de seguimento. A síndrome pós-flebítica é uma complicação muitas vezes grave e incapacitante, e ocorre em até 25% dos casos tratados apenas com heparina, podendo ser um fator de risco para TEV recorrente.[78]

Nos casos de TEP, a morte ocorre nas primeiras horas do evento inicial. Nos casos não tratados, a mortalidade é da ordem de 30% e a recorrência é tão alta quanto 50%.[76] Existem modelos de avaliação de risco de episódio agudo de TEP, como o índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI – *pulmonary embolism severity index*),[79] que servem de orientação útil.

Quando a TEP é suspeitada e adequadamente avaliada e tratada, a mortalidade e as recorrências são incomuns; nesses casos, o prognóstico está relacionado com as condições de base. A TEP é um fator de risco independente em pacientes com TEV e aumenta a mortalidade quando comparada com casos de TEV sem ocorrência de TEP.

A revisão dos casos de TEP aguda tem mostrado que remissão completa dos defeitos perfusionais não é a regra. Permanência de defeitos perfusionais em seguimentos de 3 e 6 meses mostra que mais de 50% dos pacientes tiveram recuperação subtotal.[80,81]

Capítulo 220

Hipertensão Pulmonar

Sérgio Saldanha Menna Barreto, Marcelo Basso Gazzana e Ângela Beatriz John

Conceitos

Hipertensão pulmonar (HP) é uma elevação persistente da pressão vascular pulmonar que pode ser causada por aumento isolado do segmento arterial, ou por aumento nas pressões vasculares a partir de segmentos venosos. A circulação pulmonar é, em condições fisiológicas, um circuito de baixa pressão e de alta complacência. As variáveis que controlam a pressão da artéria pulmonar são o débito cardíaco (fluxo sanguíneo pulmonar) e a resistência vascular pulmonar (RVP) que recebe a influência predominantemente do raio do leito vascular pulmonar.[1] Os limites normais dos parâmetros hemodinâmicos da circulação pulmonar em repouso, atualmente aceitos, estão na Tabela 220.1.[2]

Em termos hemodinâmicos, a HP é identificada como pressão média da artéria pulmonar (PMAP ou mPAP) ≥ 25 mmHg em repouso. O intervalo entre o limite superior fisiológico, em repouso de 20 mmHg e o ponto de corte de 25 mmHg fica incerto, dependendo de exames adicionais, e eventualmente de valorização do quadro clínico (sintomas).[3]

A HP não é uma doença específica, mas uma anormalidade fisiopatológica, relativamente frequente, que acompanha doenças de alta prevalência epidemiológica, e faz parte da história natural da moléstia.[4]

A HP é distribuída em cinco grupos que constituem a classificação nosológica ou clínica deste estado. O primeiro simpósio mundial sobre hipertensão pulmonar (*World Symposium on Pulmonary Hypertension*) realizado em 1973 em Genebra (Suíça), patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), deu origem a uma classificação constituída de categorias de HP que compartilhassem características clínicas e patológicas, bem como proporcionasse opções terapêuticas. Encontros formais subsequentes, como o segundo simpósio, em 1998, em Evian (França), o terceiro em 2003, em Veneza, Itália, o quarto em 2008, em Dana Point (Califórnia, EUA) foram modificando e aprimorando a classificação face aos avanços do conhecimento. Em março de 2013 houve o quinto simpósio mundial em Nice (França).[5,6] A classificação clínica da HP está relacionada a seguir:[6]

Tabela 220.1 Dados hemodinâmicos em repouso em 1.187 pacientes adultos normais independente de gênero e etnias, em 47 estudos originais realizados em 13 países.[2]

Parâmetros	Média e desvio padrão	Limites superiores
PMAP mmHg	14,0 ± 3,3	20,60
PSAP mmHg	20,8 ± 4,4	29,6
PDAP mmHg	8,0 ± 3,0	14,8
PCPC mmHg	8,0 ± 2,9	13,8
FC min^{-1}	76 ± 14	104
DC $\ell \cdot min^{-1}$	7,7 ± 2,3	11,9
IC $\ell \cdot min–1 \cdot m^2$	3,1 ± 1,3	6,7
RVP $dinas \cdot s \cdot cm^{-5}$	74 ± 20	134

PMAP = pressão média da artéria pulmonar; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; PDAP = pressão diastólica da

artéria pulmonar; PCAP = pressão em cunha da artéria pulmonar; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; RVP = resistência vascular pulmonar.

- Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP): ≤ 30 mmHg
- Pressão média da artéria pulmonar (PMAP): < 20 mmHg
- Pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP): ≤ 12 mmHg
- Pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC): ≤ 12 (15) mmHg
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar ocluída (POAP): ≤ 12 mmHg
- Resistência vascular pulmonar (RVP):
  - < 240 dinas/s·cm^{-5}
  - 3 mmHg/min·ℓ^{-1}
- Gradiente transpulmonar (GTP): ≤ 10 mmHg
- Pressão média do átrio direito (PAD): ≤ 6 mmHg
- Pressão diastólica final de ventrículo direito (PD2VP): ≤ 8 mmHg
- RVP: (PMAP – PCPC)/DC
- Gradiente transpulmonar: PMAP – PCPC.

O grupo 1 é caracterizado por hipertensão arterial pulmonar (HAP), isto é, HP decorrente de vasculopatia pulmonar difusa, predominantemente de artérias e arteríolas, de caráter progressivo e grave. A HAP é subdividida em HAP idiopática (HAPI), HAP hereditária (também chamada de HAP familial – HAPF) e HAP induzida pelo uso de substâncias ou toxinas, bem como por casos associados a várias doenças (HAPA) que têm em comum vasculopatia arterial progressiva e grave. As doenças até agora reconhecidas como HAPA são as seguintes: doenças difusas do tecido conectivo (principalmente esclerose sistêmica), hipertensão portal, infecção por HIV, cardiopatia congênita com comunicação intracardíaca esquerda-direita, doenças hemolíticas, e esquistossomose e a HP persistente do neonato.

Um subgrupo da HAP (1') é constituído pela doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e pela hemangiomatose capilar pulmonar (ACP), que a par de suas anormalidades próprias nos segmentos venular e capilar compartem câmbios nas pequenas artérias e arteríolas pulmonares, e apresentam similitudes clínicas com HAP.

O grupo 2 refere-se à HP devido ao aumento da pressão venosa por doença do coração esquerdo. É também chamada de hipertensão venosa pulmonar (HVP). Por ser uma hipertensão vascular pulmonar, a HP é caracterizada pela normalidade (ou pouca elevação) da RVP e do gradiente transpulmonar (GTP). Modernamente atribui-se à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo uma parcela significativa de HP por HVP. Este grupo é o mais prevalente no total de casos de HP.

O grupo 3 reúne HP associadas a pneumopatias crônicas com alterações estruturais no pulmão (DPOC, doenças intersticiais etc.) ou hipoxemia por hipoventilação pulmonar de qualquer natureza (distúrbios do sono, altitudes, doenças neurológicas e musculares). O nível de HP em geral (leve a moderado) reflete a gravidade da doença subjacente, fazendo parte de suas manifestações fisiopatológicas sem serem necessariamente comorbidades. Entretanto, em alguns pacientes os valores de HP alcançam níveis altos de HAP provavelmente por associação de mecanismos patogênicos. Este grupo corresponde ao chamado *cor pulmonale,* e é, provavelmente, o segundo grupo em prevalência de HP.

O grupo 4 é constituído pela hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) que é uma causa de frequência crescente de HP. Admite-se que cerca de 4% de pacientes com tromboembolia pulmonar aguda (TEP) evolua para cronicidade com HP. Em um número significativo de casos de HPTEC não é identificado um episódio índice de TEP. A patogenia é complexa: obstrução tromboembólica da circulação arterial e arteriopatia reacional são mecanismos admitidos com cauda do aumento da RVP e da HP, que podem alcançar valores elevados. Antes de atingir níveis intoleráveis de risco cirúrgico, a HPTEC de localização central pode ser uma causa curável de HP.

O grupo 5 é composto por doenças cuja etiologia manifesta na HP é obscura ou multifatorial. Doenças hemolíticas crônicas e esquistossomose já pertenceram a este grupo ("miscelânea") e foram reclassificadas para HAP, o que poderá ocorrer com entidades atualmente neste grupo (ver classificação).

Em relação à natureza da HP, é essencial que ao lado da classificação clínica seja mantida uma classificação hemodinâmica, apresentada na Tabela 220.2.[7]

Tabela 220.2 Classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar.[7]

Definição	Hemodinâmica	Grupos HP
Hipertensão pulmonar – HP	PMAP ≥ 25 mmHg	Todos
HP pré-capilar	PMAP ≥ 25 mmHg PCAP ≤ 15 mmHg DC ≤ normal	HAP Cardiopatia esquerda – HVP Pneumopatias HPTEC Multifatorial
HP pós-capilar Passiva Reativa ou desproporcional	PMAP ≥ 25 mmHg PCAP > 15 mmHg DC ≤ normal GTP ≤ 12 mmHg GTP > 12 mmHg	

A classificação hemodinâmica está baseada nos valores dos segmentos pré-capilar (arterial) e pós-capilar (venoso), bem como no cálculo do gradiente transpulmonar (GTP = PMAP – PCAP). Na HP pré-capilar, o GTP encontra-se elevado (> 12 mmHg), pois o aumento da RVP e da pressão relaciona-se ao segmento arterial. Na HP pós-capilar o GTP está normal (≤ 12 mmHg), pois a elevação da PMAP é passiva e proporcional à elevação do segmento venocapilar avaliado pela PCAP. Em alguns casos, pode haver ativação de mecanismos reacionais e resultar em remodelamento arterial/arteriolar, com elevação desproporcional da RVP e da PMAP, com aumento do GTP, acima do crescimento decorrente da pressão venocapilar com adição dos componentes pré-capilar e pós-capilar (ver Tabela 220.2). Geralmente o gradiente entre a PDAP e a PCAP também está aumentado, sendo > 5 mmHg.

Por analogia, HP tem sido considerada desproporcional em pacientes com pneumopatias, quando PMAP apresenta-se acima do esperado pelas alterações funcionais pulmonares ou nível de hipoxemia, consistindo em quadros fisiopatológicos complexos.

Como HP é manifestação fisiopatológica de grande espectro, o presente estudo centrará seu desenvolvimento na abordagem da HAP, uma vez que se constitui em doença/síndrome com identidade própria, progressiva, grave e quase invariavelmente fatal, todavia com avanços que possibilitam o aumento do tempo e da qualidade de sobrevida dos pacientes acometidos.

Definição

A definição atual da HAP é o de uma PMAP ≥ 25 mmHg, com pressão em cunha (≡ capilar) da artéria pulmonar (PCAP) ≤ 15 mmHg e RVP > 3 uW (mmHg·min·ℓ^{-1}) ou 240 dinas·s·cm^{-5}) (Tabela 220.3).[1,2]

No registro NIH (1987) para HPP (hoje HAPI), os critérios de inclusão foram PMPA > 25 mmHg em repouso, PMAP > 30 mmHg em exercício, PCAP < 15 mmHg e RVP > 3 uW. A partir dos dados no registro, a definição hemodinâmica da HPP correspondeu a PMAP > 42 mmHg com índice cardíaco normal ou reduzido. Pacientes com PMAP > 25 e < 42 mmHg pertenceriam a outro grupo de HP.[8]

Mais recentemente, a PMAP > 30 mmHg, em exercício sob cateterismo direito, deixou de ser considerada na definição diagnóstica, a partir de estudos que identificaram estes níveis em indivíduos normais.[2,3] Considerando-se a fisiopatologia da HP, com a interdependência entre os ventrículos e suas consequências hemodinâmicas, uma PCAP > 15 e ≤ 18 mmHg tem sido proposta como não excludente de HAP, preenchidos os demais critérios.[9] O gradiente transpulmonar (PMAP menos PCAP) deve ser maior que 12 mmHg.

Epidemiologia

Em 1891, Ernst Romberg publicou o que seria a primeira descrição de HAP com dados da necropsia de um paciente com cardiomegalia, hipertrofia de ventrículo direito, tendo classificado como esclerose da circulação pulmonar. Relatos esparsos sucederam-se como resultados de necropsias, considerados como de esclerose vascular pulmonar.[10]

Tabela 220.3 Valores hemodinâmicos de definição de HAP em cateterismo do coração direito.[1,2]

PMAP em repouso	≥ 25 mmHg
PCAP	≤ 15 mmHg
RVP	≥ 3 unidades Wood (mmHg·min·ℓ–1) ≤ 240 dinas·s·cm^{-5}
DC	Normal ou reduzido

Em 1901, Abel Ayerza descreveu o caso de um homem jovem com tosse produtiva crônica, dispneia, cianose grave, sonolência diurna e manifestações de insuficiência cardíaca direita, com óbito. A necropsia mostrou cardiomegalia, com hipertrofia do ventrículo direito e dilatação do átrio direito, com estruturas esquerdas e valvas normais. O exame das artérias mostrou hiperplasia das camadas média e íntima, com trombos e neoformação vascular. O quadro clínico foi diferente das entidades conhecidas, e, para diferenciá-lo, Ayerza o chamou de "cardíaco negro". Estudos subsequentes consideraram a chamada "Doença de Ayerza" como arterioesclerose sifilítica da artéria pulmonar.[11]

Em 1950, Wood,[12] em uma série de 233 casos suspeitados de cardiopatia congênita, 152 dos quais submetidos a cateterismo cardíaco, encontrou seis pacientes compatíveis com o que seria definido como hipertensão pulmonar primária/idiopática. Logo a seguir, Dresdale *et al*.[13] relataram a casuística de três mulheres jovens com dispneia grave aos esforços, eletrocardiograma compatível com hipertrofia de ventrículo direito, radiograma de tórax com dilatação do tronco da artéria pulmonar e acentuada elevação das pressões da artéria pulmonar por cateterismo do coração direito, de etiologia inexplicada. Estes autores consideraram tais pacientes como portadoras de uma forma primária de hipertensão pulmonar (HPP), na qual o aumento da resistência vascular pré-capilar produziria hipertrofia do coração direito, à semelhança da hipertrofia ventricular esquerda causada pela hipertensão arterial sistêmica.

Houve um avanço significativo na história da HP com o registro do *NIH* dos EUA, em 32 centros, entre 1º/7/1981 e 30/9/1985, ao identificar 187 pacientes com HPP, com 36 ± 15 (1 a 81) anos de idade, o que possibilitou uma incidência estimada de 1 a 2 casos por milhão de indivíduos.[3] A relação mulher:homem foi de 1,7:1. Em 6% de casos houve elo familiar, depois encontrado em até 10% de casos.

O estudo mostrou que a prevalência da idade para o aparecimento da sintomatologia era no meio da década dos trinta anos, com sobrevida média de 2 a 3 anos. Sabe-se que, geralmente, quando é realizado o diagnóstico, o paciente já apresenta cerca de 2 anos de sintomas.[8]

A incidência encontrada em necropsias em hospital geral foi de 0,13% em séries não selecionadas de 17.901 necropsias em indivíduos maiores de 1 ano de idade.[14] A partir de 2003, no simpósio mundial em Veneza, a HPP passou a ser denominada hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).[6]

O Registro Nacional Francês (N = 674 pacientes) mostrou incidência da HAP entre os anos de 2002 e 2003, de 2,4 casos por milhão de habitantes adultos por ano, com prevalência anual de 15 casos por milhão da habitantes adultos, incluindo casos idiopáticos e de etiologia ou associação reconhecidas. A relação mulher-homem foi de 1,9:1, e a média de idade foi de 50 ± 15 anos (18 a 85 anos de idade).[15]

O registro escocês de morbidades encontrou, entre 1986 e 2001, 374 adultos de ambos os sexos entre 16 – 65 anos de idade hospitalizados com HAP, com 165 sobreviventes ao final do período estudado. Estes dados possibilitaram uma estimativa de incidência anual de 7,1 casos por milhão, com prevalência de 52 casos por milhão de indivíduos. Ainda na Escócia, a Scottish Pulmonary Vascular Unit de Glasgow ao estudar HAP estimou, entre 1997 e 2005, a incidência anual de HAP em 7,6 casos por milhão de indivíduos, com prevalência de 26 casos por milhão de indivíduos.[16]

Um novo registro norte-americano conduzido nacionalmente em 54 centros dos EUA entre março de 2006 e

setembro de 2007, o *REVEAL Registry* (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH disease management*), incluiu 2.967 pacientes com HAP compreendendo 200 crianças e incluindo 239 pacientes com PCAP ≤ 18 mmHg. Em 2.525 pacientes adultos com critérios hemodinâmicos tradicionais (85% do total registrado), a metade dos pacientes apresentou HAPI e a outra metade, HAPA. As condições associadas mais comuns foram doenças difusas do tecido conectivo, e cardiopatia congênita. As Tabelas 220.4 e 220.5 mostram a prevalência dos casos de HAP.[9]

Conforme alguns exemplos de levantamento, a prevalência de HAP nas doenças associadas tem sido a seguinte:[6,17]

- Doenças difusas do tecido conectivo: levantamento ecocardiográfico nos EUA em pacientes com esclerose sistêmica e doença mista do tecido conectivo encontrou 26,7% com PSAP ≥ 40 mmHg. Em até 50% de pacientes com síndrome CREST tem havido identificação de HAP que tem sido encontrada em até 14% de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. No registro francês, em 599 pacientes com esclerodermia/esclerose sistêmica, sem disfunção pulmonar grave, 8% confirmaram HAP
- Cardiopatia congênita (CC): na Europa e nos EUA, a taxa de CC com comunicação sistêmico-pulmonar varia de 1,6 e 12,5 casos por milhão de adultos; 25 a 50% com síndrome de Eisenmenger (arteriopatia obstrutiva com crescente aumento da resistência vascular pulmonar e reversão do fluxo para *shunt* direita-esquerda, e constituindo-se na forma mais avançada da HAP associada a cardiopatia congênita). Cerca de 10% de pacientes com defeito do septo ventricular ≥ 2 anos de idade desenvolvem HAP e síndrome de Eisenmenger, cotejando com 4 a 6% de pacientes com defeito do septo atrial (DSA). Em pacientes com DSA, a incidência de HAP é de 16% no tipo *sinus venosus*, comparado com 4% no tipo *ostium secundum.* Em 2.525 pacientes adultos com HAP (registro REVEAL), 9,9% apresentavam cardiopatia congênita, correspondendo a 19,5% do grupo HAPA. Comparada com a HAPI, a sobrevida de pacientes com HAP associada a cardiopatia congênita em geral é bem melhor. A sobrevida de pacientes com síndrome de Eisenmenger apresenta pior prognóstico dentro do grupo, mas melhor do que pacientes com HAPI em classe funcional comparável; após o diagnóstico, 80% chegam aos 10 anos, 77% aos 15 anos e 42% aos 25 anos de evolução[9,18,19]
- Hipertensão portopulmonar: cerca de 1 a 6% de pacientes com hipertensão portal apresentam HAP concomitante. Em lista de espera de transplante hepático ortotópico, rastreamento ecocardiográfico tem encontrado 8,2% de pacientes com PSAP > 50 mmHg
- HIV: estimativas de 0,5% com HAP

Tabela 220.4 Prevalência de formas de HAP no *REVEAL* (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH disease management*). N = 2.525 pacientes adultos em 54 centros dos EUA 03/2006 – 09/2007.[9]

Grupo 1. HAP	Prevalência (%)
Hipertensão arterial pulmonar associada (HAPA)	50,7
Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI)	46,2
Hipertensão arterial pulmonar familial (HAPF)	2,7
Doença veno-oclusiva pulmonar	0,4
Hemangiomatose capilar pulmonar	< 0,1
Hipertensão pulmonar do recém-nascido	0,0

Tabela 220.5 Prevalência de formas de HAPA no *REVEAL* (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH disease management*). N= 2.525 pacientes adultos em 54 centros dos EUA 03/2006 – 09/2007.[9]

Hipertensão arterial pulmonar associada	Prevalência (%)
Doenças difusas do tecido conectivo/doença do colágeno vascular	49,9
Cardiopatia congênita	19,5
Hipertensão portal	10,6

HAP associadas a fármacos ou toxinas	10,5
Outras	5,5
HIV	4,0

Adaptada de Badesch *et al*. Chest 2010; 137: 376.

- Doença falciforme (DF): 27 a 40% de pacientes com DF têm sido identificados com velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) no ecocardiograma ≥ 2,5 m/s e 9% tiveram VRT ≥ 3 m/s. De 6 a 10% têm confirmado HAP por cateterismo cardíaco direito[20,21]
- Esquistossomose: incomum em países desenvolvidos, a esquistossomose é a principal causa de HAP no mundo, pela alta prevalência desta endemia (200 milhões de pessoas infectadas, 650 milhões em risco). Em 34 pacientes com *S. mansoni*, 32% apresentaram PMAP > 20 mmHg e 11,8% > 25 mmHg. Em dois centros brasileiros (São Paulo), 30% de 123 casos foram associados a esquistossomose[20–22]
- Pós-esplenectomia: 11,5% pacientes com HAPI tinham sido esplenectomizados; 8,6% de pacientes com HPTEC tinham tido esplenectomia. Extração do baço está associada a razões de chance (OR) de 13,0 para desenvolvimento de HPTEC após embolia pulmonar aguda
- Doenças da tireoide: HP (> 20 mmHg) tem sido diagnosticada em até 41% de pacientes com hipertireoidismo e em até 49% de pacientes com hipotireoidismo, sendo positiva a resposta ao tratamento da tireopatia.

Uso de anorexígenos

Pode desencadear quadros de HAP similares a de HAPI. Tanto no surto com aminorex na Europa, em meados da década de 1960, como no surto da década de 1980, com fenfluramina-derivados, apenas uma minoria de pacientes que usou estes supressores do apetite desenvolveu HP (1:1.000 com aminorex). Em um estudo (1996) caso-controle de 95 pacientes com HPP e 355 controles, o uso de substâncias anoréticas apresentou risco de HAP, com OR de 6,3 (IC 95%; 3,0 a 13,2). Para uso de substâncias no ano precedente a OR foi de 10,9 (3,4 a 29,9). Quando usadas por mais de 3 meses, a OR foi de 23,1 (6,9 a 77,7). A estimativa epidemiológica constatou uma taxa de 25 a 50 casos por milhão por ano, bem superior aos da HAPI. Em estudo mais recente (2008), a revisão de 109 casos de HAP associados ao uso de fenfluramina-derivados entre os anos de 1986-2004, constatou que a mediana de exposição às substâncias era de 6 meses, a mediana de intervalo entre exposição e instalação dos sintomas de HAP era de 4,5 anos e a mediana da sobrevida havia sido de 6,4 anos.[23,24]

Relação mulher:homem

Encontrada em toda a coorte do registro REVEAL[9] foi de 4,07:1, com 4,1:1 entre pacientes com HAPI e 3,8:1 entre pacientes com HAPA. Entre afro-americanos a relação foi de 5,4:1. Estes dados foram superiores aos do registro original do NIH (1,7:1)[8] e aos do estudo europeu (1,9:1),[15] tendo confirmado os dados obtidos de 4,3:1 no registro *Surveillance of Pulmonary Hypertension in America* (SOPHIA), conduzido entre 1998 e 2001.[25] Os autores ainda não conseguiram explicar estas variabilidades geográficas e temporais.

Registro REVEAL[9]

Mostrou que a média de idade esteve entre 53 ± 14 anos. O intervalo médio entre a instalação dos sintomas e a cateterização diagnóstica foi de 2,8 anos. O grupo com PCAP ≤ 18 mmHg apresentou mais comorbidades: foi mais obeso, com maior incidência de hipertensão sistêmica, apneia do sono, insuficiência renal e diabetes, assim como menor distância caminhada em 6 min.

Forma hereditária/familial da HAPI (6 a 10%)

É de uma doença hereditária autossômica dominante com penetrância incompleta e antecipação genética, relacionada, em mais de 50% dos casos, com uma mutação do receptor 2 da proteína morfogênica do osso (BMPR-2).[8,26,27]

A prevalência da HAP corresponde ao que se chama de *doenças raras*, já que afeta menos de um indivíduo por 2.000 indivíduos na população geral.[27] Há algumas décadas, devido à infrequência dos diagnósticos da doença e ao pouco conhecimento a respeito da enfermidade, os pacientes portadores se encontravam desassistidos ("doença órfã"). Atualmente, existem recursos de diagnósticos e de tratamento, pois desde o primeiro simpósio organizado pela OMS em 1973, em Genebra,[3] na esteira do surto de HP associado ao uso do anorexígeno aminorex, busca-se cada vez mais desenvolver a atenção à HAP. A partir do início da década de 1990, tem havido lançamentos de fármacos e condutas de tratamento beneficiando os pacientes, com aumento da sobrevida e da qualidade de vida. Não obstante, HAP permanece uma doença progressiva e fatal.

Em termos de sobrevida média de pacientes com HAP, o prognóstico é influenciado pela etiologia/associação subjacente. Maior sobrevida é obtida em pacientes com cardiopatia congênita: cerca de 80% destes pacientes chegam aos 5 anos, e, em pacientes com HAPI, esse valor é alcançado em menos da metade. Cerca de 64% de pacientes com hipertensão portopulmonar atingem 3 anos, o que acontece com menos de 40% de pacientes com doenças do tecido conectivo e com cerca de 20% de pacientes com infecção HIV.[28] Os dados disponíveis de evolução de sobrevida com o tratamento mais específico da HAP em várias séries estão apresentados na Tabelas 220.6 e 220.7.[29–34]

Patogenia[36–40]

A HAP é uma vasculopatia arterial proliferativa. Reconhecem-se como base desta arteriopatia pulmonar o remodelamento da parede vascular e preponderância vasoconstritiva, decorrentes de uma combinação de elementos predisponentes e facilitadores. Múltiplas vias patogênicas têm sido implicadas no desenvolvimento da HAP, incluindo aquelas em níveis molecular e genético, bem como nas células musculares lisas, células endoteliais e camada adventícia.

Entende-se por remodelamento da parede vascular, um conjunto de alterações que modificam sua histologia normal, e produz definida redução de sua complacência, decorrentes de transformações no endotélio, nas células musculares e na matriz extracelular. Estão presentes: espessamento e fibrose da íntima, por proliferação endotelial e deposição na matriz extracelular; hipertrofia da camada média, por acentuada hipertrofia e proliferação de células musculares lisas em vasos musculares e muscularização de artérias normalmente não musculares; proliferação da camada adventícia; anormalidades da matriz extracelular e deposição de colágeno; lesões trombóticas, com trombose *in situ* e trombos murais organizados; graus variados de inflamação e surgimento de lesões plexiformes.

Lesões plexiformes são achados clássicos na HAPI, embora não patognomônicos. Morfologicamente representam massa de vasos desorganizados com proliferação de células endoteliais, células musculares lisas, miofibroblastos e macrófagos, originando-se próximo a uma pequena artéria pulmonar.

Os mecanismos fisiopatogênicos íntimos que levam à HAPI não são plenamente conhecidos. Entretanto, admite-se que os mecanismos patogênicos da HAP – tendo como padrão a HAPI – provêm de disfunção endotelial que seria decorrente de uma suscetibilidade individual a algum fator ou fatores desencadeadores. Haveria um genótipo permissivo, um fenótipo suscetível e um disparo exógeno. A disfunção endotelial seguiria múltiplas vias moleculares, algumas já reconhecidas – prostaciclinas, óxido nítrico, endotelina-1, serotonina –, produzindo desequilíbrio entre ações vasoconstritoras e vasodilatadoras e entre apoptose e proliferação. Isto determinaria vasoconstrição arterial e remodelamento da parede vascular.

Tabela 220.6 HAP Estimativa de sobrevivência de pacientes.[29–34]

	NIH HPP 1981-1985 N = 194 Tratamento	Epoprostenol	Epoprostenol N = 162 EUA 1991 a	Epoprostenol N = 178 1992 a 2001	NIH 1991 a 2007 N = 576/ HAPI- HAPF- HAPA N =	Tratamento moderno HAPI- HAPF-HAPA N = 354 2002 a 2003 Casos incidentes (N = 56) /+

Sobrevida %	convencional[29]	N = 69 EUA[30]	2001[31]	França[32]	282[33]	prevalentes (N = 190)[34]
1 ano	68 (61 a 75)	80	87,8	85	86/92	85,7/82,9 (76,5 a 94,9/72,4 a 95,0)
2 anos	–	76	76,3	70	–	69,6/67,1 (57,6 a 81,6/57,1 a 78,8)
3 anos	48 (41 a 55)	49	62,8	63	69/75	54,9/58,2 (41,8 a 68,0/49,0 a 69,3)
5 anos	34 (24 a 44)	–	47	55	61/66	

HAPA = HAP associada a uso de anorexígenos. Demais abreviaturas no texto.

Tabela 220.7 Sobrevida de 1 ano em 504 pacientes com diagnóstico recente em estratos de risco, Registro Reveal.[35]

Risco	Preditos (%)	Encontrados (%)
Baixo	> 95	95,1
Médio	90 a 95	91,5%
Moderado	85 a 90	84,6
Alto	70 a 85	76,3
Muito alto	< 70%	58,2

Sobrevida geral em 1 ano em 2.716 pacientes inscritos: 91% (89,9 a 92,0).

Em outras palavras, um desequilíbrio entre mediadores vasodilatadores e vasoconstritores parece desempenhar um papel-chave no desenvolvimento da HAP. Desse modo, o estabelecimento de um estado vasoconstritivo e hipertensivo poderia ser o mecanismo primário do processo. Assim, o remodelamento representaria a reação vascular ao aumento sustentado de pressão arterial (pressão de cisalhamento hemodinâmico) em um círculo vicioso. Alterações primárias ou secundárias na função endotelial seriam essenciais em quaisquer dos processos. Redução da produção de mediadores vasodilatadores endotélio-dependentes, tais como óxido nítrico e prostaciclinas, e o incremento da produção de mediadores vasoconstritores, como endotelina-1 e tromboxano-A, seriam constituídos em mecanismo predominante na manutenção de elevado tônus broncomotor e de estímulo mitogênico para o processo de remodelação vascular.

A serotonina (5-hidroxitriptamina/5-HT) tem sido implicada na vasoconstrição e no remodelamento vascular pulmonar como um potente mitogênico da musculatura lisa. Tem sido sugerida uma ligação da 5-HT na etiologia da HAP associada a anorexígenos. A ampliação da transferência de serotonina para o músculo liso seria um importante estímulo para a vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas que é mecanismo reconhecido como responsável pela HAP associada ao uso de anorexígenos. A serotonina é transportada para dentro das células via transportador da serotonina (SERT), e, em menor extensão, via receptor. Níveis plasmáticos normais de serotonina são extremamente baixos por causa de 5-HT estocados nas plaquetas. Foi identificado aumento da disponibilidade de 5-HT, em HAP associada a uso de anorexígenos, pela indução às plaquetas a liberarem serotonina, enquanto inibem sua recaptação e aumentam a expressão do SERT.

Defeitos na condutância dos canais de potássio, semelhante ao que acontece na vasoconstrição hipóxica, poderiam também participar dos mecanismos vasoconstritores. Aumento da produção de angiotensina II (aumento

da expressão da enzima conversora da angiotensina) contribuiria para o remodelamento vascular em artérias distais.

A trombose vista em HAP resultaria da lesão epitelial, do aumento de atividade plaquetária e da anormalidades da fibrinólise. O desenvolvimento de lesões plexogênicas parece ser expressão de uma angiogêneses incompleta, fruto de processo dinâmico a partir de proliferação não controlada de células endoteliais, que demonstram um fenótipo proliferativo, apoptótico-resistente.

Células endoteliais exibem heterogeneidade estrutural e funcional ao longo de todo o *continuum* arterial-capilar. Estudos recentes revelaram que as populações de células endoteliais são enriquecidas com células endoteliais progenitoras (CEP), responsáveis pelo crescimento celular e têm potencial angiogênico/vasculogênico. As CEP compreendem entre 5 e 10% das células endoteliais das artérias, e quase 50% de células endoteliais da microvasculatura. A biologia das CEP necessita ser melhor desvendada, assim como seu potencial patogênico.

A descoberta recente de mutações genéticas, com um *locus* de HAP familiar no cromossomo 2q33 (gene PPH1), foi um avanço no entendimento da patogenia fundamental da HAPI. O fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), ampla família de receptores, pode estar envolvido na patogenia da HAP. Cerca de metade dos pacientes estudados com HAP familiar apresentam mutação no receptor II da proteína de morfogênese do osso (BMPR-2), que é um membro da família TGF-beta, sendo que a maioria dos outros têm ligações genéticas em áreas do cromossomo 2, perto do BMPR-2. Cerca de 25 a 30% dos casos de HAP esporádica têm sido encontrados com mutações no BMPR-2. A mutação do BMPR-2 resulta em proliferação e apoptose de células endoteliais das arteríolas pulmonares, contribuindo para o remodelamento vascular observado em pacientes com HAP. Têm sido identificadas mutações BMPR-2 também em doença pulmonar veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar (microvaculopatia pulmonar), sugerindo uma continuidade potencial entre HP pré-capilar e doença venosa associada a HP.

Agrupamentos de células endoteliais carregando mutações na família TGF-beta têm sido encontrados em lesões plexiformes nas arteríolas de pacientes com HAPI esporádica. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pode estar igualmente envolvido no desequilíbrio entre nascimento e apoptose de células endoteliais pulmonares identificado em casos de HAP, causando ou atenuando estes fenômenos.

Em resumo, mutações genéticas seriam responsáveis pela proliferação endotelial na HAPI e desempenhariam função mais relevante do que alterações na vasorreatividade das células musculares lisas na HAP.

Três linhas patogênicas têm sido abordadas no tratamento da HAP:

- Linha do óxido nítrico (NO): NO derivado do endotélio arterial pulmonar, difunde-se para dentro das células musculares lisas das artérias pulmonares, onde estimula a guanilciclase (GC) a produzir monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que é um segundo mensageiro que induz vasodilatação por meio do relaxamento das células musculares arteriais. O cGMP é metabolizado pelas enzimas fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5). Os inibidores da PDE-5 prolongam o efeito vasodilatador do NO, especialmente dentro do leito arterial pulmonar (e nos corpos cavernosos penianos), onde são encontradas altas concentrações de cGMP
- Via da prostaciclina (PGI_2): A hidrólise da membrana fosfolípidica da parede celular pela ação da fosfolipase A_2 resulta na liberação do ácido araquidônico que recebe ação de duas linhas enzimáticas, a linha da lipo-oxigenase e da ciclo-oxigenase, cujos compostos resultantes são chamados genericamente de eicosanoides. Os compostos eicosanoides resultantes da ação enzimática da ciclo-oxigenase são as prostaglandinas e os tromboxanos. As células endoteliais da circulação pulmonar contêm a prostaciclina sintetase (PGI_2-S) como a principal enzima que metaboliza a protaglandina H (PGH), enquanto as plaquetas têm a tromboxano-sintetase (TXA_2-S) como principal enzima que metaboliza a PGH.[22,23,25] A PGI_2 medeia a vasodilatação por meio de via dependente do monofosfato de adenosina cíclico. A PGI_2 também tem efeitos proliferativos sobre músculos lisos da vasculatura e inibição da agregação plaquetária, sendo fisiologicamente produzida sob demanda. O TXA_2 aumenta a vasoconstrição e ativa plaquetas. Níveis proteicos de PGI_2 estão diminuídos nas artérias pulmonares de pacientes com HAP, mas há aumento dos metabólitos do TXA_2. Um desequilíbrio entre dois metabólitos do ácido araquidônico favorecendo o TXA_2 é admitido como exercendo um importante papel na patogenia da HAP. A administração exógena de prostanoides, análogos da PGI_2, pretende um reequilíbrio de mediadores, como terapia avançada da HAP
- Via da endotelina-1 (ET-1): a ET-1 é um peptídio endógeno, potente vasoconstritor e mitogênico do músculo liso vascular. A ET-1 liga-se a dois diferentes receptores de superfície: ET_A e ET_B. Os receptores ET_A intermedeiam o efeito vasoconstritor da ET-1 sobre músculo liso. Os receptores ET_B são encontrados

predominantemente em células endoteliais, onde induzem à síntese de NO e atuam para remoção de ET-1. Níveis elevados de ET-1 são bem reconhecidos em pacientes com HAP e há uma correlação positiva entre RVP e PMAP.

Fisiopatologia[1,2,41,42]

Os determinantes da pressão pulmonar (HP) são a RVP, o débito cardíaco e a pressão do átrio esquerdo (ou pressão a jusante do território arterial pulmonar). Assim, HP pode ocorrer por elevação da RVP, do débito cardíaco ou da pressão venocapilar por doença própria do segmento venoso ou transmissão retrógrada da elevação da pressão no átrio esquerdo. Desse modo, a HP pode ser (1) pré-capilar, quando decorrente de aumento da RVP ou do fluxo sanguíneo pulmonar (então é a HAP) ou (2) pós-capilar, quando devida ao aumento da pressão venocapilar. A HAP pré-capilar apresenta aumento do gradiente de pressão transvascular pulmonar ou gradiente transpulmonar – GTP (> 10 mmHg) e pressão venosa avaliada pela pressão em cunha da artéria pulmonar (PCAP) normal (≤ 15 mmHg). A HP pós-capilar é a hipertensão venosa pulmonar, com GTP inalterado e PCAP elevada (> 15 mmHg). É uma HP passiva. Em alguns casos, decorrentes de mecanismos reacionais pré-capilares, pode haver elevação desproporcional da RVP e da PMAP, com aumento do GTP, acima do aumento decorrente da pressão venocapilar com adição dos componentes pré-capilar e pós-capilar (ver Tabela 220.2).

Conforme a equação de Hagen-Poiseuille, a RVP é diretamente proporcional à extensão do circuito vascular, à viscosidade do sangue e inversamente proporcional ao quadrado do diâmetro dos vasos (quarta potência do raio). Como a extensão vascular é constante e o aumento de viscosidade do sangue é pouco significativo, é a redução do leito vascular pulmonar que tem maior influência no aumento da RVP. Esta redução pode ocorrer por ressecção de parênquima, por obstrução (central) ou obliteração (periférica) vascular. Em condições fisiológicas, a RVP é essencialmente pré-capilar na circulação pulmonar e situa-se nos segmentos das pequenas artérias musculares pré-acinares. Em HAP os valores considerados para a RVP são > 3 unidades Wood ($mmHg \cdot min \cdot \ell^{-1}$) ou > 240 $dinas \cdot s \cdot cm^{-5}$.

A HP por aumento da RVP de natureza obstrutiva central é devida à redução do leito vascular ao nível dos vasos de capacitância, e geralmente é secundária à tromboembolia pulmonar crônica. A HP por aumento de RVP decorrente de redução do leito vascular no segmento de vasos de resistência (redução da complacência vascular), pode estar associada a processos de patogenia conhecida ou ser de natureza idiopática.

A alteração hemodinâmica básica da HAP é o aumento progressivo da RVP decorrente da arteriopatia e arteriolopatia proliferativas, o que produz evolutivamente aumento da pressão arterial pulmonar e sobrecarga para o ventrículo direito (VD). Esta sobrecarga, que leva à hipertrofia do VD para compensar o aumento de sua pós-carga, pode prejudicar seu relaxamento e enchimento, com consequente redução da complacência ventricular e disfunção diastólica, assim como interferir na circulação coronariana. Com sobrecarga de pressão à direita, o septo interventricular desvia-se para esquerda e contribui para a limitação de enchimento (redução da pré-carga) e do débito do ventrículo esquerdo (VE), pela interdependência ventricular. A redução do débito cardíaco diminui a pressão aórtica e a circulação pelas artérias coronárias, com isquemia relativa. A pressão venocapilar pulmonar permanece normal até o desenvolvimento de disfunção diastólica do VE e principalmente de insuficiência ventricular esquerda. Dessa maneira, o mecanismo hemodinâmico inicial da HAP é o aumento da RVP e o final é a insuficiência ventricular direita e falência circulatória sistêmica.

Um avanço na definição de normalidade hemodinâmica da circulação pulmonar foi oferecido por Kovacs *et al.* (2009),[2] que estudaram os valores hemodinâmicos por cateterismo em 1.187 indivíduos adultos saudáveis em 47 centros de 13 países. Os valores normais em repouso e supino, para a pressão média da artéria pulmonar (PMAP), foram 14,0 ± 3,3 mmHg, com limite superior normal em 20,60 mmHg. Houve uma ligeira variação na PMAP em grupos de idade: < 30 anos com 12,8 ± 3,1 mmHg; 30-50 anos com 12,9 ± 3,0 e > 50 anos com 14,7 ± 4,0 mmHg ($p < 0,001$) e limite superior: 22,7 mmHg. A média para a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) em repouso e posição supina para todo o grupo foi de 20,8 ± 4,4, com limite superior em 29,6 mmHg. A idade influi mais em valores obtidos pelo exercício, podendo exceder 30 mmHg em grupos ≥ 50 anos. O limite superior da normalidade para exercício máximo em indivíduos com < 50 anos de idade seria 29,0 mmHg e para indivíduos ≥ 50 anos seria 46,2 mmHg. Acima dos 50 anos de idade cerca de 50% dos indivíduos apresentam PMAP > 30 mmHg o que era, até então, considerado valor de corte para o diagnóstico de HAP.

Quadro clínico[43–46]

Como já referido, mulheres são mais afetadas do que homens em uma relação atualmente identificada de até 3,8 a 5,4:1 (Registro REVEAL).[9] Os sintomas de HAP são inespecíficos e podem ser confundidos com diversas doenças. Dispneia progressiva aos esforços é manifestação predominante. Inicialmente, a dispneia pode ser confundida com fadiga ou falta de condicionamento físico. Esforços podem levar à síncope ou pré-síncope. Ainda podem ocorrer tosse e rouquidão (por compressão do nervo recorrente laríngeo esquerdo/síndrome de Ortner) e dor torácica anginosa (por isquemia do ventrículo direito).

Achados no exame físico indicativo de HAP: hiperfonese do componente pulmonar de B_2, clique sistólico precoce, sopro de ejeção mesossistólico, impulsão paraesternal esquerda, onda "a" jugular aumentada. São indicativos de HAP moderada a grave: sopro diastólico de regurgitação da válvula pulmonar (sopro de Graham Steell), sopro holossistólico que aumenta com a inspiração, onda "v" jugular aumentada, refluxo hepatojugular e fígado pulsátil. Expressam HAP avançada com insuficiência ventricular direita: presença de B_3 e/ou B_4, distensão acentuada das veias jugulares, hepatomegalia, edema periférico, ascite, hipotensão, pulsos periféricos diminuídos e extremidades frias. A Tabela 220.8 mostra um resumo de achados do exame físico cardiovascular na HP. A Tabela 220.9 apresenta os sinais e sintomas mais frequentes quando da época do diagnóstico.

A classificação funcional da OMS (a partir da classificação da New York Heart Association para insuficiência cardíaca) é bastante útil na avaliação clínica de apresentação, bem como nas modificações durante o tratamento, sendo considerada desfecho significativo nos estudos clínicos (Tabela 220.10).[43] A maioria dos pacientes, quando recebe o diagnóstico, está nas classes funcionais II e III. No registro REVEAL,[9] em 1.831 pacientes com diagnóstico por cateterismo cardíaco e dados suficientes para classificação funcional, 1.123 (61,3%) estavam na CF III, e 2.245 (12,3%) na CF IV.

Tabela 220.8 Dados do exame físico em pacientes com HP.

Presença de HP	Presença de IVD
Hiperfonese de P_2	JVD com onda v
Impulsão de VD	B3 VD
Sopro sistólico (RT)	Hepatomegalia
Sopro diastólico (RP)	Edema
B_4 VD	Ascite

Tabela 220.9 Sinais e sintomas mais frequentes na apresentação.[46]

Sintomas e sinais	Frequência (%)
Dispneia	60 a 80
Fadiga	20
Dor torácica ou desconforto	17
Vertigem e tonturas; possível história de síncope ou pré-síncope	13
Fenômeno de Raynaud	10
Palpitações	5
Rouquidão (síndrome de Ortner)	< 1%

Os sintomas são inespecíficos. Na progressão surgem manifestações clínicas de descompensação cardíaca, cianose periférica, hemoptise e evolução da classe funcional.

Tabela 220.10 Classificação diagnóstica da hipertensão pulmonar.[2]

Hipertensão arterial pulmonar	Idiopática Familial Associada a: doenças difusas do tecido conjuntivo, *shunts* congênitos sistêmico-pulmonares, hipertensão portal, infecção pelo HIV-1, fármacos/toxinas Outras: doenças da tireoide, telangiectasia hemorrágica hereditária, doença de Gaucher, hemoglobinopatias, esplenectomia, doenças mieloproliferativas, associada a significante envolvimento capilar ou venoso, doença pulmonar veno-oclusiva, hemangiomatose capilar pulmonar, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Hipertensão venosa pulmonar	Cardiopatia de câmaras esquerdas Valvulopatias esquerdas
Hipertensão pulmonar associada a pneumopatia e/ou hipoxemia	Doença pulmonar obstrutiva crônica Pneumopatia intersticial Distúrbios respiratórios do sono Hipoventilação alveolar Exposição crônica a grandes altitudes Anormalidades do desenvolvimento
Hipertensão pulmonar em decorrência de doença embólica ou trombótica crônica	Obstrução tromboembólica de artérias pulmonares Obstruções das artérias pulmonares distais Embolia pulmonar não trombótica
Outros	Sarcoidose Granulomatose de células de Langerhans Linfangioliomiomatose Compressão de vasos pulmonares Adenopatia Tumor Mediastinite fibrosante

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

A Tabela 220.11 relaciona as manifestações e os achados clínicos relevantes com anormalidades fisiopatológicas.[47]

Diagnóstico[1,7,17,47–49]

O processo diagnóstico, a partir das queixas básicas de apresentação que levem à suspeita de HP (essencialmente dispneia), implica uma investigação que contemple, inicialmente, exame clínico, radiograma simples de tórax e eletrocardiograma de repouso. Caso os dados sugiram HP, solicita-se ecocardiografia Doppler transtorácica (ECDTT). A partir da ECDTT desenha-se a probabilidade de HP e o desafio é confirmar e localizar o paciente na classificação clínica e hemodinâmica. O diagnóstico de HAPI é de exclusão. Como tem sido enfatizado nas diretrizes, a estratégia diagnóstica depende do contexto. Uma estratégia geral encontra-se na Tabela 220.12.

Tabela 220.11 Classificação funcional da New York Heart Association/Organização Mundial da Saúde.[2]

Classe I	Assintomático nas atividades usuais
Classe II	Sintomas com atividades usuais Leve limitação da atividade física Pré-síncope e síncope
Classe III	Sintomas com atividades leves Acentuada limitação de atividades físicas Pré-síncope e síncope
Classe IV	Impossibilidade de qualquer atividade física Podem ocorrer sintomas em repouso Sinais de insuficiência cardíaca direita

Tabela 220.12 Exames para diagnóstico de HAP.[7,17,47–49]

Exames essenciais	Exames dependentes dos resultados anteriores	Contribuição
Exame clínico, Rx de tórax e ECG	–	Suspeita de HP
Ecocardiograma, Doppler transtorácico	ECD transesofágico, ecocardiogramas de esforço	Rx de cardiopatias; morfologia e função
Cintigrama pulmonar VQ	AngioTC do tórax, angiografia seletiva, imagens de ressonância magnética, perfil de coagulação	HPTEC
Provas de função pulmonar	Oximetria de pulso Gasometria arterial	Função ventilatória Intercâmbio de gases
Oximetria noturna	Polissonografia	Distúrbios do sono
Fator antinuclear	Outras sorologias	Doenças difusas do tecido conectivo
Provas de função hepática	–	Hipertensão portopulmonar
Sorologia HIV	–	Infecção HIV
DC6M – TECP	–	Linha de base Prognóstico
Cateterismo cardíaco direito	Teste vasodilatador – teste de esforço – teste de volume Cateterismo coração esquerdo	Confirmação de HP Perfil hemodinâmico Resposta vasodilatadora

A ecocardiografia Doppler é o principal instrumento de triagem diagnóstica. A ECDTT estima a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), pela estimativa do gradiente transtricúspide (GT) determinado pela velocidade máxima de regurgitação tricúspide na sístole ventricular direita ($4 \cdot VRT^2$). A adição da pressão estimada do átrio direito (PAD) ao GT possibilita a determinação da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD), virtualmente igual à pressão sistólica da artéria pulmonar, em ausência de estenose pulmonar. A velocidade de regurgitação tricúspide normal é de 2,0 a 2,5 $m \cdot s^{-1}$, ocorrendo em mais de 75% dos adultos hígidos. Valores > 2,7 $m \cdot s^{-1}$ ou ≤ 2,8 $m \cdot s^{-1}$ são improváveis, mas possíveis; entre 2,9 a 3,4 $m \cdot s^{-1}$ são possíveis e > 3,4 $m \cdot s^{-1}$ são prováveis. PSAP entre 35 (40) e 50 mmHg, com velocidade de regurgitação da válvula tricúspide entre 2,9 e 3,4 $m \cdot s^{-1}$ e um tempo de aceleração do jato sistólico direito entre 80 e 100 milissegundos (ms) (normal ≥ 120 ms) corresponde à HP leve.

A determinação do diâmetro diastólico final do ventrículo direito (normal entre 0,8 e 2,6 cm) é um fator de avaliação indireta da pressão arterial pulmonar.

As hipertensões pulmonares secundárias (ou não HAP) apresentam elevações menos acentuadas da pressão pulmonar média (raramente > 40 mmHg), enquanto as hipertensões arteriais pulmonares idiopáticas – HAPI e HAP associada – têm perfil hemodinâmico com valores bem mais elevados de PAP (pressões média > 40 ou 60 mmHg e sistólica > 100 mmHg), e consequências hemodinâmicas correspondentes.

Cateterização cardíaca direita e medidas hemodinâmicas da circulação pulmonar são os procedimentos para diagnóstico definitivo de HAP e de base para o manejo terapêutico na avaliação da responsividade vascular. O ecocardiograma com elevação da PSAP em paciente com dispneia aos esforços poderia parecer suficiente para o diagnóstico de HAPI. No entanto, o estudo hemodinâmico é essencial, na medida em que avalia com segurança e diretamente, disfunções do coração esquerdo que estariam na origem das mais frequentes formas de hipertensão pulmonar, além da determinação de outros importantes parâmetros hemodinâmicos. Dada a importância da pressão a jusante, isto é, do território pós-arterial, e também se houver dúvidas técnicas sobre a fidedignidade da pressão em cunha da artéria pulmonar (com pressões arteriais pulmonares muito altas pode haver dificuldade em posicionar o cateter), a pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO) pode registrar valores mais precisos da pressão do átrio esquerdo. Uma alternativa é a cateterização esquerda, que possibilitará a determinação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (funcionalmente o final da circulação pulmonar).

As Figuras 220.1 a 220.4 ilustram casos de HAP atendidos pelos autores no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Avaliação prognóstica

Além da estratégia diagnóstica, deve-se proceder à avaliação da classificação funcional (conforme Tabela 220.10) e procurar definir um quadro prognóstico de risco, para fins de decisões de tratamento e base para acompanhamento. São determinantes de prognóstico: evidências funcionais do VD, taxa de progressão de sintomas, ocorrência ou não de episódios de síncope, classe funcional (OMS), distância caminhada em seis minutos, comportamento no teste de exercício cardiopulmonar, níveis de BNP/NT-proBNP, achados ecocardiográficos (incluindo desempenho ventricular direito), e variáveis hemodinâmicas. Níveis de prognóstico estão na Tabela 220.13.

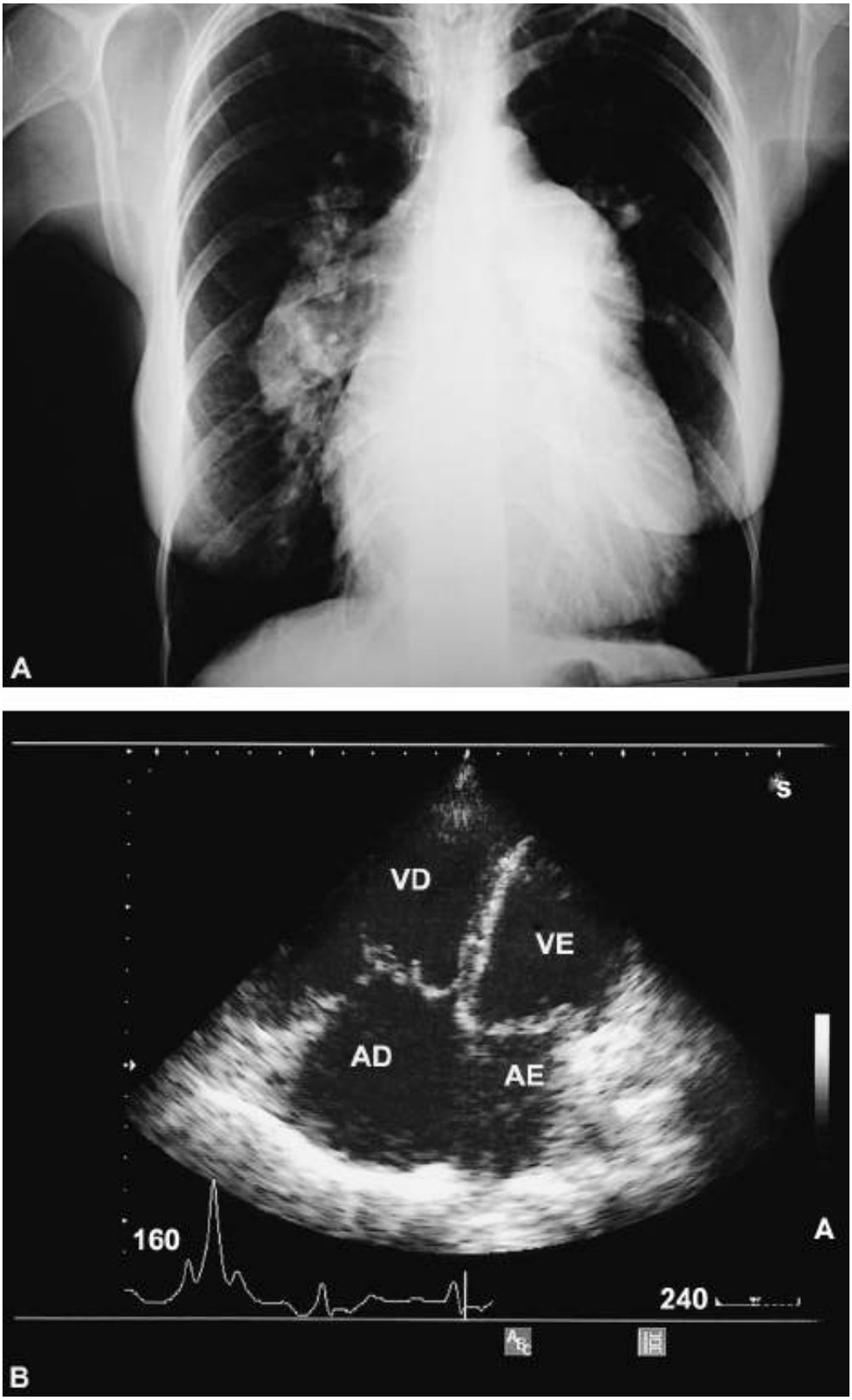

Figura 220.1 Mulher de 52 anos de idade, há 3 anos com dispneia aos pequenos esforços. Defeito do septo atrial (tipo *ostium secundum*) de 2 cm. ED: VRT, 4,93 m/s; GT, 97,3 mmHg; PSAP, 102 a 107 mmHg.

Figura 220.2 HAPI. Sexo feminino – 12 anos idade – dispneia aos médios esforços há 2 anos e episódios de síncope. ED: VRT, 3,7 m/s; GT, 55 mmHg; PSAP, 60 a 65 mmHg.

Figura 220.3 Sexo masculino, 14 anos de idade, negro, com doença falciforme. Dispneia aos médios esforços. ED: VRG, 3,5 m/s; GT, 49 mmHg; PSAP, 54 a 88 mmHg.

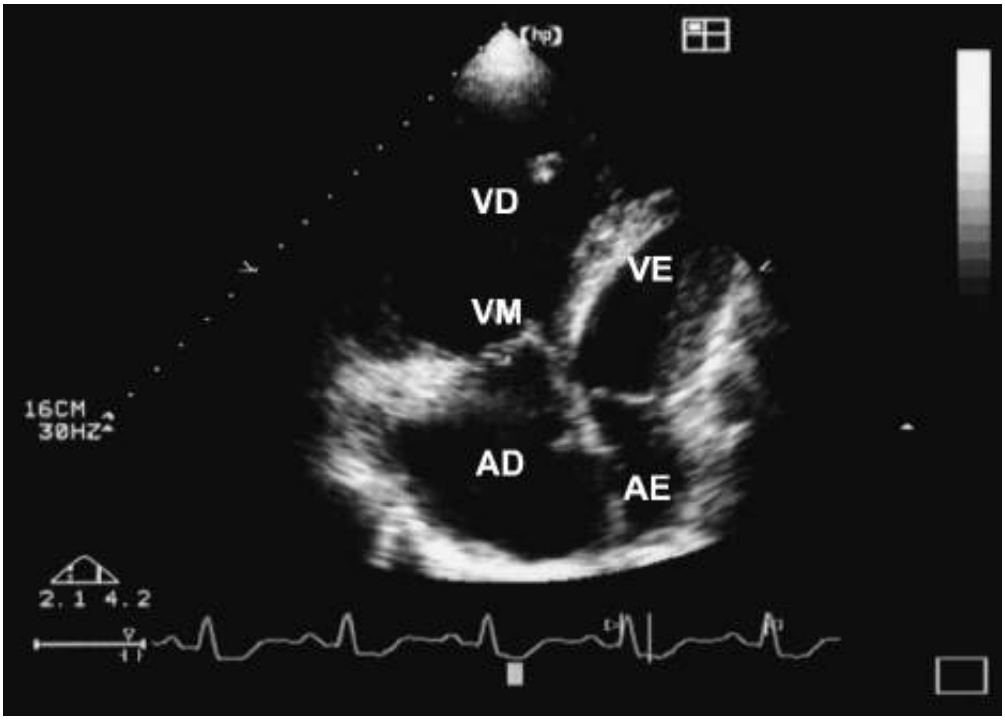

Figura 220.4 HAPI. Mulher, 52 anos de idade, dispneia aos pequenos esforços. ED: VRT, 4,4 m/s; GT, 79 mmHg; PSAP, 94 a 99 mmHg (dilatação e ausência de colapso inspiratório da VCI). Cateterismo direito: PMAP, 52 mmHg; POAP, 15 mmHg.

Tratamento[4,7,49–51]

Nos últimos vinte anos o tratamento farmacológico da HAP tem apresentado significativos avanços. As principais conquistas são: a eficácia de vasodilatadores – bloqueadores dos canais de cálcio – em doses altas por via oral –, quando há resposta ao teste imediato, a utilização da prostaciclina intravenosa e de seus análogos; o surgimento de novas linhas de fármacos com ações antivasoconstritiva e antiproliferativa, nas linhas patogênicas do óxido nítrico e da endotelina-1; a constatação de que anticoagulação pode aumentar a sobrevida em algumas indicações; a potencialidade de associação de fármacos. As técnicas cirúrgicas, como a septoplastia atrial com balão, as várias modalidades de transplante de pulmão e o aperfeiçoamento da tromboendarterectomia pulmonar demonstram a abrangência de recursos em relação ao tratamento da HP, especialmente da HAP.

Em número substancial de pacientes com HAP tem havido melhora clínica, com também sustentada melhora da qualidade e prolongamento da vida (ver Tabela 220.6). Não obstante, HAP continua sendo doença grave, progressiva e incurável.

Em resumo, as estratégias atuais de tratamento clínico da HAP contemplam fármacos com ação vasodilatadora e antiproliferativa, e anticoagulantes, além de medidas gerais. Os fármacos atualmente liberados para uso nas estratégias de tratamento clínico da HAP estão sumarizados na Tabela 220.14. A seguir, há uma lista sucinta de novas substâncias em expectativa de aplicação em futuro próximo:

- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Anticoagulantes
- Prostaciclinas: epoprostenol (PGI_2)
- Análogos do epoprostenol:
  - Iloprost
  - Treprostinila
  - Beraprosta
- Bloqueadores dos receptores de endotelina-1
  - Duplos: bosentana
  - Seletivos dos receptores ETA: sitaxsentan
- Inibidores da fosfodiesterase (PDE)
  - PDE-5: sildenafila

- Óxido nítrico
- Precursores do óxido nítrico: L-arginina
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros.

Tabela 220.13 Avaliação prognóstica em HAP.[7,17,47–49]

Determinantes de risco/prognóstico	Risco baixo/melhor prognóstico	Risco alto/pior prognóstico
Evidência clínica de insuficiência ventricular direita	Não	Sim
Taxa de progressão de sintomas	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Sim
Classificação funcional NYHA/OMS	II, III	IV
DC6M	> 500 m	< 300 m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO_2 >15 mℓ· m^{-1} · kg^{-1}	< 12 mℓ· m^{-1} · kg^{-1}
Níveis plasmáticos de BNP/NT-proBNP	Normal ou quase normal	Muito elevado ou em elevação
Achados ecocardiográficos	Sem derrame pericardico Disfunção mínima VD (*TAPSE* > 2,0 cm)	Derrame pericárdico; dilatação/disfunção do VD significativa (*TAPSE* < 1,5 cm); dilatação AD
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 ℓ · min^{-1} · m^{-2}	PDA > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 ℓ · min^{-1} · m^{-2}

Adaptada de McLaughlin e McGoon. Circulation 2006; 114: 1417.

Tabela 220.14 Fármacos para tratamento da HAP.

Grupo/Fármaco	Via	Dose
Antagonistas dos receptores da endotelina (ERA)		
Bosentana (Tracleer®)	Oral	62,6 mg VO 2 × dia por 4 semanas 125 mg VO 2 × dia a seguir
Ambrisentana (Letairis®)	Oral	Iniciar com 5 mg/dia VO; se bem tolerado considerar 10 mg
Inibidores da fosfodiesterase-5		
Sildenafila (Revatio®)	Oral	Iniciar com 20 mg 3 × dia Até 80 mg 3 × dia
Tadalafila (Adcirca®)	Oral	40 mg dia
Prostanoides		
Epoprostenol (Flolan®)	IV	Iniciar com 2 ng/kg/min IV e aumentar cada 15 min até efeitos adversos limitantes
Iloprosta (Ventavis®)	Inalatória	2,5 mcg inalados 6 a 9 vezes/dia; se tolerado

		aumentar para 5 mcg
Treprostinila (Remodulin®)	SC – IV	Iniciar com 1,25 ng/kg/min e aumentar por não mais de 1,25 ng/kg/min semanalmente por 4 semanas e após aumentar não mais de 2,5 ng/kg/min semanalmente
Beraprosta*	Oral	Começar com 20 mcg VO 4 × dia; se bem tolerado testar incrementos de 20 mcg

* Não aprovado na FDA dos EUA.

Teste de vasorreatividade arterial pulmonar pré-tratamento[50,52,53]

As estratégias de tratamento dependem do diagnóstico. Para casos de HAPI, HAP hereditária e HAP associada a anorexígenos, indica-se o teste de vasorreatividade com vasodilatadores de ação curta (Tabela 220.15) com objetivo de utilização de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Este teste hemodinâmico, por cateterismo direito, não está indicado em outros grupos de pacientes com HP. Resposta positiva ao teste de vasorreatividade é definida como redução da PMAP ≥ 10 mmHg para alcançar uma PMAP ≤ 40 mmHg, com débito cardíaco aumentado ou inalterado. Resposta positiva possibilitará início de tratamento a longo prazo com BCC. Este subgrupo representa menos de 10% de pacientes do grupo 1 da HAP. Apenas cerca de 50% de pacientes mantêm a resposta favorável no acompanhamento. Quanto ao comportamento de pacientes no teste de vasorreatividade, levanta-se a hipótese de ser um subtipo de pacientes com predomínio de vasoconstrição sobre remodelamento.

Caso o teste de vasorreatividade seja negativo ou a resposta terapêutica aos BCC for insatisfatória, tratar com os fármacos mais específicos, alvo-direcionados, conforme classe funcional ou parâmetros de prognósticos.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os BCC se constituíram no primeiro grande avanço do tratamento da HAPI, no início da década de 1990, quando foi constatado que este grupo de fármacos pode produzir vasodilatação sustentada em pacientes que respondem ao teste agudo de vasodilatação com adenosina intravenosa (IV), epoprostenol IV ou óxido nítrico inalado. Os BCC causam vasodilatação não seletiva por bloquear o influxo de cálcio dentro das células musculares lisas dos vasos, através dos canais de voltagem; atuam de maneira mais efetiva em situações de tônus elevado ou vasoconstrição.

Tabela 220.15 Vasodilatadores de curta duração para teste de vasorreatividade arterial pulmonar.[50,52,53]

Fármaco	Óxido nítrico	Adenosina	Epoprostenol
Via	Inalatória	Infusão IV	Infusão IV
Dose titulada	Nenhuma	50 µg/kg/min cada 2 min	2 ng/kg/min/cada 10 a 15 min
Doses, limites	10 a 80 ppm	50 a 250 µg/kg/min	2 a 10 ng/kg/min
Paraefeitos	Aumento de pressão de enchimento do coração esquerdo em suscetíveis	Dispneia, dor torácica bloqueio AV	Cefaleia, náuseas, tonturas

As doses eficientes foram bem maiores dos que as usadas para controle da hipertensão arterial sistêmica: nifedipino – 120 a 240 mg/dia e diltiazem – 540 a 900 mg/dia. O efeito inotrópico negativo é a principal limitação ao uso dos BCC, o que é mais acentuado com o verapamil. Hipotensão sistêmica, hipoxemia e arritmias são outras complicações possíveis, a serem monitoradas. Nos estudos originais, a sobrevida aos 5 anos foi de 94%, para os respondedores, comparados com 55%, em não respondedores.[50]

Prostanoides

O lançamento do epoprostenol, a forma sintética da prostaciclina natural PGI_2, significou grande avanço no tratamento da HAP. Utilizado inicialmente para testar a responsividade da circulação pulmonar em curta duração, mostrou-se também benéfico para vasodilatação de longa duração desde meados da década de 1980. O ensaio multicêntrico, randomizado e controlado publicado em 1996 foi um marco para o tratamento da HAP.[54] Além de potente vasodilatador, o epoprostenol reduz a adesividade e migração plaquetárias. Mesmo em pacientes com resposta imediata pequena ou ausente, o epoprostenol pode desempenhar ação relevante na remodelação vascular pulmonar, desde que melhore a resposta hemodinâmica e reverta a hipertrofia do ventrículo direito. Aceitam-se, então, efeitos antiproliferativos e citoprotetores. Não seria um fármaco de ação seletiva sobre a circulação pulmonar, não fosse pela sua curta meia-vida que concentra sua ação nesta circulação.

Todos os estudos controlados na HAPI têm mostrado as vantagens subjetivas, como redução da dispneia e melhora na classificação da *NYHA*; e objetivas, com redução da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da RVP, aumento do índice cardíaco (IC) e nos testes de caminhada. Tem havido, igualmente, melhora significativa da sobrevida em relação aos pacientes tratados convencionalmente. Alguns pacientes têm recebido epoprostenol por quase 10 anos, com respostas hemodinâmica e clínica sustentadas.

Alguns pacientes apresentam determinado grau de tolerância, requerendo aumento de doses. Uma importante desvantagem do epoprostenol é a sua curta meia-vida, já que ele é instável em solução aquosa e tem meia-vida de menos de três minutos, o que implica a necessidade de administração contínua através de bomba de infusão em vaso central. Efeitos colaterais sistêmicos são pouco frequentes e bem tolerados: rubor, cefaleia, dor na região maxilar, diarreia e náuseas. Seu efeito adverso mais significativo é o risco de infecção, inerente à infusão contínua por cateter central.

Além da HAPI, o epoprostenol tem sido testado em HAP associada à esclerose sistêmica com bons resultados hemodinâmicos, mas sem alterações na sobrevida.[53,745]

A eficácia do epoprostenol associada à dificuldade de sua utilização tem conduzido e justificado esforços para o desenvolvimento de análogos mais estáveis.

Iloprosta

O iloprosta é um análogo estável do epoprostenol, com meia-vida de 20 a 30 min. Por via intravenosa necessita de infusão contínua, não oferecendo vantagens significativas sobre o epoprostenol. Porém, pela sua estabilidade e maior meia-vida, pode ser administrado por via inalatória, constituindo-se em um avanço operacional sobre o epoprostenol. O iloprosta inalatório tem efeitos hemodinâmicos sobre a circulação pulmonar e o débito cardíaco superiores ao do óxido nítrico inalado. Os efeitos imediatos e a curto prazo do iloprosta são similares aos do epoprostenol.

Treprostinila

O treprostinila é um análogo estável do epoprostenol, adequado para infusão contínua subcutânea (sistema semelhante ao da insulina), alcançando meia-vida de 3 a 4 h. O treprostinila foi aprovado (FDA) para uso IV, com efeitos comparáveis aos do epoprostenol, e foi testado favoravelmente na forma inalada em ensaio clinico randomizado em pacientes recebendo bosentana ou sildenafila. A apresentação oral está sendo avaliada.

Beraprosta

Beraprosta é análogo estável do epoprostenol ativo por via oral, para utilização em HAP moderada e grave, é de absorção rápida, alcança concentração plasmática máxima entre 30 min e duas horas e tem meia-vida de cerca de 40 a 60 min. Ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego em 130 pacientes com HAP por 12 semanas mostrou melhora na capacidade de exercício e sintomas em pacientes de classes funcionais II e III, que persistiram apenas por 3 a 6 meses. Esta substância não está liberada pela FDA dos EUA e não foi apresentada à Anvisa.

Antagonistas dos receptores de endotelina

Bosentana

A bosentana é um antagonista não peptídio dos receptores da endotelina. É um antagonista dual da ET-1, que bloqueia indistintamente os receptores ET_A e ET_B da ET-1. A bosentana é ativa oralmente, metabolizada primariamente pelo sistema hepático da enzima citocromo P450, tendo excreção biliar. Sua meia-vida é de 5 a 7 h, obtendo-se concentrações plasmáticas estáveis entre 3 e 5 dias. Há risco de toxicidade hepática e defeitos congênitos.

Vários estudos posteriores têm ampliado a indicação de bosentana na HP com resultados favoráveis: como tratamento de primeira linha seguido por prostanoides; em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperáveis ou com HAP residual; em crianças com HAPI ou HAP associada a cardiopatia congênita; em pacientes adultos com HAP e fisiologia de Eisenmenger; em pacientes com doenças difusas do tecido conectivo; e mesmo em pacientes com hipertensão portopulmonar em úlceras de membros inferiores.

Bosentana foi aprovada pela FDA para tratamento da HAP em pacientes de classe funcional III–IV. A Anvisa aprovou o uso de bosentana no Brasil, sob essa mesma denominação, nas doses preconizadas (62,5 mg, 2 vezes/dia, nas primeiras 4 semanas e 125 mg, 2 vezes/dia, posteriormente).

Ambrisentana

A ambrisentana é um antagonista seletivo dos receptores ET_A da ET-1, teoricamente sem reduzir a produção de óxido nítrico e a remoção da ET-1, funções atribuídas aos receptores ET_B. Na série ARIES (*Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Muilticenter, Efficacy Studies*), os estudos ARIES-1 (N = 202) e ARIES-2 (N = 192) testaram doses orais de ambrisentana de 5 a 10 mg e de 2,5 a 5 mg 1 vez/dia durante 12 semanas em pacientes com HAP, a maioria entre as classes funcionais II (38%) e III (55%) respectivamente, contra placebo ou dose diversa do fármaco. A ambrisentana aumentou a capacidade de exercício (DC6M: 31 a 59 metros) de forma dose-dependente ($P < 0,001$). Condições satisfatórias foram observadas em outros desfechos usuais em cada estudo, sem significação estatística. Nenhum paciente tratado desenvolveu aumento de transaminases > 3 vezes o limite superior do normal. A segurança e a eficácia da ambrisentana foram avaliadas pelo período de 2 anos, em um protocolo estendido denominado ARIES-E (N = 383). Os pacientes receberam ambrisentana nas mesmas doses de 2,5, 5 ou 10 mg, incluindo randomizadamente os pacientes anteriormente com placebo. Houve melhora sustentada da capacidade de exercício e risco baixo de piora e morte. Ambrisentana foi geralmente bem tolerada e foi observado risco baixo de anormalidade nos níveis de aminotransferases (aproximadamente 2% por ano > 3 vezes o limite superior), que não conduziram à descontinuação do tratamento. O estudo ARIES-3 (N = 224) avaliou 6 meses de ambrisentana em dose oral diária de 5 mg, em pacientes com HAP e HP não HAP, com resultados mais satisfatórios em pacientes do grupo HAP.[55–57]

Sitaxsentan

É um antagonista seletivo dos receptores ET_A da ET-1, de uso oral, que foi testado em ensaios clínicos randomizados, com melhora da capacidade de exercício e de parâmetros hemodinâmicos em pacientes de classes funcionais II e III, tanto em estudos de curta como de longa duração. Doses diárias de 100 mg foram eficazes mas apresentaram hepatotoxicidade, o que justificou a não liberação deste fármaco, que se mostrava promissor.

Inibidores das fosfodiesterases

Sildenafila

A sildenafila, um inibidor das isoenzimas fosfodiesterases (PDE) 5 (e 6), desenvolvido originalmente para o tratamento da disfunção erétil, mostrou-se bastante eficaz como vasodilatador pulmonar. A sildenafila inibe a hidrólise e aumenta a concentração da guanosina monofosfato cíclico (cGMP) na célula muscular lisa da parede vascular (CML), o segundo mensageiro para a ação intracelular do óxido nítrico (NO).

O acúmulo do cGMP inibe a ação da PDE-3, que resulta em redução da hidrólise e consequente aumento da concentração da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), o segundo mensageiro dentro das CML para as prostaciclinas. Desse modo, a sildenafila exerce ação abrangente dentro da CML, o que foi verificado em alguns trabalhos experimentais. Ou seja, não é apenas um vasodilatador, mas exerceria ações antirremodelantes.

A base para a aplicação clínica da sildenafila na HAP foi um estudo randomizado placebo-controlado e duplo-

cego com 278 pacientes com HAPI e HAP associada à doença difusa do tecido conjuntivo, que demonstrou a eficácia da sildenafila no controle da HAP (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension – SUPER*, 2005).[58] Entre 222 pacientes em classes funcionais II ou III, tratados por 1 ano com sildenafila como monoterapia em doses de 20, 40 e 80 mg 3 vezes/dia durante 12 semanas, houve melhora significativa na distância caminhada, no teste de caminhada dos seis minutos, na PMAP e na classe funcional com as três doses utilizadas. A aprovação pela FDA foi de 20 mg 3 vezes/dia como dose padrão, enquanto vários estudos menores não controlados e a experiência pessoal dos clínicos, que empregam sildenafila, apontavam para a necessidade de doses maiores.[25]

O estudo SUPER-2[59] testou segurança e tolerabilidade do tratamento a longo prazo com sildenafila. Foram seguidos 259 pacientes que completaram o estudo SUPER (-1), e que continuaram a sildenafila até o último paciente chegar a 3 anos de uso continuado. Após 3 anos, 87% de 183 pacientes em tratamento estavam recebendo sildenafila 80 mg 3 vezes/dia. Dos outros pacientes remanescentes sob acompanhamento, 3, 10 e 18% estavam recebendo um segundo fármaco aprovado em 1, 2 e 3 anos, respectivamente. O tratamento a longo prazo iniciado com sildenafila como monoterapia foi geralmente bem tolerado. Após 3 anos, a maioria (60%) que entrou no estudo SUPER (-1) melhorou ou manteve seu estado funcional e 46% mantiveram ou aumentaram a DC6M.

Efeitos favoráveis de sildenafila têm sido relatados em pacientes com HPTEC inoperável ou residual, bem como em pacientes com hipertensão portopulmonar e em HAP associada a doença falciforme e ainda em associação (tratamento combinado) com outros fármacos como os prostanoides e os antagonistas dos receptores de endotelina.

Tadalafila

A tadalafila é um inibidor seletivo da PDE-5 aprovado inicialmente para tratamento da disfunção erétil, que mostrou resultados favoráveis no tratamento da HAP. No ensaio clínico randomizado (*Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil-PHIRSTY*)[60] 405 pacientes com HAP idiopática ou associada foram randomizados para doses orais diárias de 2, 5, 10, 20 e 40 mg, em estudo de 16 semanas. A dose de 40 mg atingiu os níveis estatísticos de significância dos desfechos esperados nesse tipo de investigação, principalmente na capacidade de exercício, melhora da qualidade de vida e redução da piora clínica. A tadalafila foi liberada pela Anvisa para tratamento da HAP em doses de 40 mg/dia.

Outros vasodilatadores

Outros vasodilatadores orais têm sido usados com resposta variável, a saber: inibidores da enzima conversora da angiotensina, hidralazina, diazóxido, nitratos, agonistas alfa-adrenérgicos periféricos.

Terapia combinada[61,62]

Terapia combinada tem sido comum em doenças graves e de prognóstico reservado. As bases racionais para a terapia combinada da HAP contemplam alvos terapêuticos sobre múltiplas vias patogênicas que têm sido consideradas com potencial de ação aditiva ou sinérgica. Terapia combinada pode compensar o limite terapêutico de fármacos e reduzir doses que obviem efeitos adversos. Seus resultados podem atrasar a evolução das alterações fisiopatológicas e sintomas, afastar terapia invasiva e procedimentos cirúrgicos.

Estudos experimentais e alguns ensaios clínicos sugerem a terapia combinada como uma etapa seguinte nas estratégias de tratamento da HAP. Algumas associações já foram ou estão sendo testadas: bosentana e epoprostenol, bosentana e outros prostanoides, bosentana e sildenafila, sildenafila e epoprostenol, sildenafila e iloprosta e sildenafila e outros prostanoides. Como exemplos, o estudo multicêntrico PACES63 (*The Efficacy and Safety of Sildnafil Citrate Used in Combination With Intravenous Epoprostenol in PAH*) investigou 267 pacientes com HAP (HAPI, HAP associada a anorexígenos, DDTC e cardiopatia congênita corrigida) que recebiam epoprostenol, aos quais foi associada sildenafila em dose inicial de 20 mg, titulada para 40 e 80 mg 3 vezes/dia, conforme tolerado, em incrementos a cada 4 semanas, além de um grupo placebo, com duração de 16 semanas. Completaram o estudo 256 (97%) pacientes, 133 no grupo sildenafila e 123 no grupo placebo. No grupo sildenafila houve aumento placebo-ajustado de 28,8 m (IC 95%; 13,9 a 43,8 m; $p < 0,05$) na DC6M, melhora em parâmetros hemodinâmicos, no tempo de piora clínica e qualidade de vida, mas não no escore de dispneia de Borg. Houve aumento de taxas de cefaleia e dispepsia no grupo sildenafila.

A série *COMPASS*[64] (*The Combination of Pulmonary Arterial Hypertension Sildenafil Study*) focaliza, em

vários ensaios, a combinação de bosentana com sildenafila. Esta combinação é particularmente atraente, porque são fármacos de uso oral e atuam em diferentes vias patogênicas, ademais serem disponíveis no mercado brasileiro e potencialmente dispensáveis no sistema público de saúde. Entretanto sildenafila (que é metabolizada por isoenzimas do citocromo P450) inibe a atividade enzimática de CYP3A4, conduzindo ao aumento da concentração plasmática de bosentana, com exacerbação do risco de hepatotoxicidade deste antagonista dos receptores de endotelina. Por outro lado, bosentana (que induz isoenzimas do citocromo P450) também provoca o sistema CYP3A4, o que pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos de sildenafila, diminuindo potencialmente sua eficácia. Com doses terapêuticas, níveis de sildenafila são reduzidos em 50% e de bosentana são elevados em 50%. Com bosentana, níveis de tadalafila são reduzidos em 42%. A importância clínica destas interações ainda está sendo esclarecida.

Vários outros questionamentos, além da interação de fármacos, têm de ser respondidos antes de a terapia combinada ser considerada padrão definido de tratamento.

Medicação e condutas concomitantes[50,65]

Anticoagulantes

A utilização de anticoagulantes nas estratégias de tratamento da HAPI e na HAP associada a anorexígenos (então HPP) foi definida a partir do momento em que se constatou a ocorrência da trombose arterial periférica como parte integrante do substrato histopatológico destas condições. No estudo inicial de Rich *et al*. (1992)[50] com BCC, o uso de varfarina foi associado ao aumento da sobrevida (controle por até 5 anos), particularmente em pacientes que não responderam ao tratamento vasodilatador.

Além dos mecanismos patogênicos da arteriopatia básica, outros mecanismos contribuem para a tendência trombótica dos pacientes com HAP, como a trombose venosa secundária, a insuficiência ventricular direita e a imobilidade prolongada. A anticoagulação a longo prazo visa impedir ou reduzir o processo trombótico local da HAP. Preconiza-se o uso de antagonistas da vitamina K (AVK), preferentemente varfarina, em doses ajustadas para manutenção de INR entre 1,5 e 2,0.[25]

Os efeitos favoráveis da terapia anticoagulante em pacientes com HAPI e HAP associada a anorexígenos foram fundamentados em séries retrospectivas de casos e em estudos não randomizados e/ou não controlados. Revisão sistemática[65] encontrou sete estudos observacionais que avaliaram a efetividade de AVK em 488 pacientes com HAP, sendo que cinco destes estudos deram suporte à utilização de varfarina em doses convencionais. Sente-se a necessidade de estudos com melhor delineamento, para definição mais segura de tratamento da HAP, não obstante o reconhecimento da contribuição dos estudos não controlados iniciais.[65]

Anticoncepção[66,67]

Gravidez, como qualquer condição que solicite maior demanda cardiorrespiratória, é mal tolerada em pacientes com HAP e aumenta muito o risco de mortalidade periparto. Está associada a 30 a 50% de mortalidade em pacientes com HAP. Assim, está formalmente indicada a adoção de medida contraceptiva eficaz. Os ensaios clínicos exigem dois métodos de barreira. Os anticoncepcionais hormonais, principalmente os estrogênicos, são conhecidos fatores de risco para tromboembolia venosa (TEV). Como a trombose faz parte do quadro vascular nas HAP idiopáticas, seria prudente não ser propiciada a ocorrência de fatores de risco de TEV. Ademais, tromboembolia pulmonar agravaria o quadro de HAP, mesmo quando não participando de sua patogenia. Comparando os riscos, a gravidez confere risco maior, por isso tem sido preconizado o uso de anticoncepcionais orais de baixo teor hormonal, e preparações contendo apenas progesterona. O risco de TEV intercorrente diminui, desde que as pacientes estejam utilizando anticoagulantes. A possibilidade de anticoncepcionais hormonais serem fatores diretos de risco para HAP foi aventada em relatos de casos, sem referências adicionais consistentes. Não há evidências claras de que terapia de reposição hormonal possa ou não ser usada em pacientes com HAP. Se for, é recomendável que seja acompanhada por anticoagulação.

Paradoxo do estrogênio na HAP[67,68]

A incidência de HAP é bem maior em mulheres, sendo que a faixa etária de apresentação predominante corresponde ao período de plena atividade dos hormônios sexuais. Entretanto, estudos experimentais têm demonstrado melhor prognóstico em fêmeas, exacerbação da doença após ooforectomia e um efeito protetor do

estrogênio sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica e hipertensão pulmonar hipóxica, o que passou a ser chamado de "o paradoxo do estrogênio". Alguns estudos clínicos têm associado estrogênio com risco aumentado de hipertensão portopulmonar, e outros mostraram que em HAP hereditária (familiar) há aumento do metabolismo de estrogênio e níveis altos de metabólitos de estrogênio na promoção do remodelamento vascular pulmonar. A definição do papel do estrogênio e de terapias baseadas em receptores de estrogênio ainda precisa ser estabelecida.

Diuréticos

Indicados em casos de sintomas congestivos. Os diuréticos devem ser utilizados com cautela, para evitar redução acentuada da pré-carga do ventrículo direito. O objetivo é impedir hipervolemia que agrave a dilatação do ventrículo direito, sem reduzir o retorno venoso e a pressão venosa central, essenciais para o enchimento do ventrículo direito e adequado débito cardíaco. Há indicação de furosemida, inicialmente 20 a 40 mg/dia, sob periódico controle clínico, laboratorial e, se possível, ecocardiográfico. A espironolactona, um antagonista da aldosterona, em doses preconizadas, 25 a 50 mg, 3 a 4 vezes/dia, pode ser usada se houver ascite.

Agentes inotrópicos positivos

A insuficiência ventricular direita na HAP é devida ao aumento da pós-carga, em geral com manutenção da contratilidade. Assim, os agentes inotrópicos positivos, como os glicosídios cardíacos, não teriam indicação automática, no entanto nem sempre são contraindicados. Em casos de insuficiência ventricular direita podem ser testados, tendo havido evidência de que possam melhorar o débito cardíaco e produzir redução de aminas simpaticomiméticas. Os digitálicos podem ser utilizados em casos de insuficiência ventricular esquerda e para compensar os efeitos inotrópicos negativos, quando do uso de antagonistas dos receptores dos canais de cálcio, mesmo em ausência de descompensação ventricular franca. Há riscos de toxicidade digitálica, principalmente havendo desequilíbrio hidreletrolítico e hipoxemia, como sabidamente acontece no *cor pulmonale*. Em resumo, os digitálicos não estão formalmente indicados nem contraindicados. Descompensações agudas podem ser tratadas com dobutamibna, dopamina ou norepinefrina, nas doses recomendadas, assim como vasodilatadores de ação imediata, como nitroprussiato e adenosina.

Oxigenoterapia

O emprego de oxigênio, em casos de HAPI e HAP associada, segue duas indicações básicas: suplementar à hipoxemia eventualmente presente e como vasodilatador. Hipoxemia decorrente de HAP pode ser leve, devido à dessaturação do sangue venoso misto pelo aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio, pela redução do débito cardíaco sistêmico; redução da capacidade de difusão pulmonar, pelo remodelamento e obstrução do vascular pulmonar, com redução da superfície de trocas gasosas; possível dispersão da relação V/Q pelo remodelamento vascular, mais acentuada ou grave pelo *shunt* direita-esquerda, decorrente de abertura do forame oval, e de intensidade variável pela dessaturação durante o sono. Assim, a oxigenoterapia suplementar está indicada em casos de hipoxemia objetiva, conforme o caso, na movimentação durante o dia, atividade doméstica, caminhadas necessárias, durante o sono ou em condições de baixa pressão parcial de oxigênio, como em viagens aéreas comerciais em grandes altitudes. A meta será obter e manter uma $SpO_2 \geq 90\%$.

A hipoxemia por *shunt* costuma ser refratária. Não obstante, a oxigenoterapia na HAP não tem aceitação unânime para melhorar a qualidade de vida ou a sobrevida, como acontece em casos de insuficiência respiratória crônica.

Paralelamente, o oxigênio é um vasodilatador pulmonar seletivo. Administração em uma concentração de 100% produz vasodilatação arterial pulmonar, independente do diagnóstico, da oxigenação de base ou da função ventricular direita. A utilização de oxigenoterapia prolongada, dentro do plano terapêutico, com o objetivo de exercer ação vasodilatadora merece consideração, mesmo sem ter indicação ainda padronizada para tal fim.

Controle da função endócrina

Revisão e regularização da função endócrina, principalmente da tireoide. Como citado anteriormente, estados de hipotireoidismo e, principalmente, de hipertireoidismo têm sido relacionados com HAP.

Outros

Evitar, sempre que possível, o uso de medicações que possam aumentar a pressão arterial pulmonar, tais como descongestionantes nasais vasoativos e betabloqueadores, ou que possam estar associadas a mecanismos desencadeadores, como aqueles que contenham anfetaminas e outros agonistas alfa-adrenérgicos. Anti-inflamatórios inibidores da ciclo-oxigenase – que interferem na produção de prostaciclinas – têm sido associados a HAP neonatal e aumentam a vasoconstrição hipóxica.

Medidas gerais e complementares no tratamento da hipertensão arterial pulmonar

Evitar excessos e procedimentos não essenciais, que costumam ser mal tolerados por pacientes com HAP tais como situações de tensão emocional. Para a realização de procedimentos odontológicos e pequenas cirurgias há obrigatoriedade de consulta prévia. Cirurgias maiores, eletivas, constituem problema a ser analisado individualmente.

Atividades físicas

Restrição de atividade física vigorosa, pelo risco de dispneia intensa, dor anginosa (isquemia de ventrículo direito) e síncope (impossibilidade de aumentar o débito cardíaco). Permitir exercícios leves, de lazer, nos limites da tolerância.

Peso

É aconselhável a manutenção do peso o mais próximo ao ideal. Substâncias anorexígenas estão, obviamente, contraindicadas. Embora os anorexígenos relacionados com HAP tenham sido os derivados anfetamínicos, aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina e a associação fentermina-fenfluramina, é prudente que se evite toda a inibição do apetite por substâncias, até uma definição mais clara sobre os mecanismos de atuação deste tipo de substâncias na HAP.

Viagens aéreas e altitudes

Viagens aéreas transportam os passageiros a pressões atmosféricas e pressões parciais de oxigênio correspondentes a altitudes de cerca de 2.500 metros. Isto pode ser prejudicial a pacientes com HAP que estejam com ou próximos a valores hipoxêmicos: $SpO_2 \leq 90\%$ ou $PaO_2 \leq 60$ mmHg (pacientes de CF III ou IV estão neste risco). O mesmo se aplica à permanência em altitudes elevadas acima de 1.500 a 2.000 metros, fato que deve ser desaconselhado. Suplementação de oxigênio em viagens aéreas necessárias deve ser considerada: fluxos de 2 a 3 ℓ/min costumam elevar a oxigenação do sangue para níveis satisfatórios.

Tratamento cirúrgico

Septostomia atrial com balão[69]

A septostomia atrial com balão (SAB) é um procedimento cirúrgico utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca direita refratária, visando descomprimir o átrio direito, melhorar o enchimento ventricular esquerdo e, consequentemente, o transporte de oxigênio sistêmico. A septoplastia produz curto-circuito direita-esquerda, com consequente dessaturação sanguínea, que geralmente é compensada pelo aumento do débito cardíaco. No acompanhamento clínico de pacientes, a septoplastia deve ser considerada em casos de síncopes.[27] Este procedimento necessita de cuidadosa avaliação das condições funcionais dos pacientes e experiência da equipe cirúrgica em sua realização.

Transplantes

Outra técnica cirúrgica empregada na HAPI é o transplante pulmonar ou coração-pulmão (em casos com envolvimento do coração esquerdo ou a associação a cardiopatias congênitas), reservado para pacientes com classe funcional III ou IV, que não responderam ao tratamento clínico. O crescente sucesso da nova era de tratamento farmacológico tem reduzido o encaminhamento de pacientes para transplante de pulmão.

Como o tempo de espera em lista de receptores é o dobro para os casos combinados coração-pulmão, e tendo em vista que a função ventricular direita gravemente reduzida melhora substancialmente, mesmo sem o transplante cardíaco associado, tem-se optado, atualmente, pelo transplante pulmonar simples ou duplo ou mesmo transplante lobar cadavérico ou principalmente de doadores vivos. Atualmente a maioria dos centros mundiais tem optado por transplantes pulmonares duplos. Tem sido registrada sobrevida geral de 5 anos em 45 a 50% de pacientes transplantados, com indicadores de boa qualidade de vida.[70]

Com dados da *International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2007*,[70] pacientes com HPP (hoje HAPI) têm a taxa mais baixa de sobrevida em 1 ano após transplante, recuperando-se para uma posição intermediária entre as doenças alvo de transplantes pulmonares aos 10 anos. Receptores com HAP, fibrose cística e enfisema por deficiência de a_1-antitripsina têm significativamente melhor sobrevida em 10 anos após transplante do que aqueles com DPOC e FPI. Mesmo que o número de transplantes coração-pulmão para HPP tenha diminuído de um pico de 40, em 1997, para 12 em 2005, HPP permanece a segunda indicação mais frequente para transplantes coração-pulmão a cada ano. Hipertensão pulmonar associada a cardiopatia congênita é a principal indicação para transplante coração-pulmão. Receptores com síndrome de Eisenmenger têm tido significativamente maior sobrevida geral do que aqueles com outras anomalias congênitas. Para receptores com HPP, a sobrevida tem sido semelhante entre transplantes coração-pulmão e pulmonar (predominantemente duplo).

Transplante lobar de doadores vivos (TLDV) tem sido alternativa de sucesso para pacientes críticos, incapazes de sobreviver à longa lista de espera. Isto tem acontecido mais na Ásia, especialmente no Japão. Segundo Date,[71] até 2011 tinham sido registrados aproximadamente 400 casos de TLDV em todo o mundo. Em dados oficiais da Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation em 2008, a sobrevida para TLDV foi de 74,6%. Date[71] em 67 TLDV, incluindo 16 (23,88%) pacientes com HAP, registrou uma sobrevida em 5 anos de 88,8% e em 10 anos de 83,1%. Este mesmo autor realizou TLDV em 11 pacientes com HAP com deterioração sob terapia com epoprostenol, não tendo havido mortalidade operatória, e a sobrevida em 5 anos foi de 100%.[72]

Tromboendarterectomia[73,74]

A tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é uma cirurgia utilizada para tratamento da hipertensão pulmonar por tromboembolia pulmonar crônica (HPTEC) de localização preferentemente central, com bastante sucesso em centros com experiência. A TEAP está indicada em pacientes sintomáticos com limitação hemodinâmica ou ventilatória em repouso ou com exercício. Esta cirurgia consiste na remoção de trombos residuais e organizados ao longo das artérias pulmonares centrais e intermediárias, com restabelecimento da perfusão pulmonar, melhora substancial dos parâmetros hemodinâmicos e aumento da sobrevida. A cirurgia não é praticável em casos de obstrução difusa periférica, cujo comportamento clínico é semelhante ao da HAPI. Por meio da cirurgia, a HPTEC é considerada a única forma potencialmente curável de HAP, o que acontece de forma completa em alguns casos. Pode haver necessidade de manutenção de tratamento clínico pós-operatório.

Estratégias de tratamento para HAP

As estratégias de tratamento aplicam-se aos pacientes com síndrome de HAP, pelo que têm de comum. Os pacientes dos outros grupos de HP têm caraterísticas vinculadas às suas doenças de base e a aplicação das sugestões de tratamento deve ser adaptada a cada situação.

As classes funcionais da classificação da OMS, que anteriormente determinavam o nível de tratamento, foram acrescidas de outros parâmetros para estabelecimento de risco, de tal maneira que risco baixo e risco alto passaram a orientar as indicações (ver Tabela 220.13).

As recomendações para tratamento estão apresentadas a seguir:

- Medidas gerais: evitar gravidez (C), imunização contra gripe e infecção pneumocócica (C), controle de peso e de atividades física (C), apoio psicológico e social (C), cessação do tabagismo e controle no consumo de álcool
- Medicação de suporte, quando indicada:
  - Diuréticos (C)
  - Anticoagulação oral: considerar em HAPI (B), HAP hereditária (B) e HAP com anorexígenos (C)
  - HAPA (C)

    - Digoxina (C)
    - Oxigênio (C)
- Com vasorreatividade positiva em pacientes de risco baixo (originalmente CF I–III)
- BCC: diltizem ou nifedipino ou anlodipino (HAPI [B] e outras HAP [C])
- Se resposta favorável, continuar. Se resposta não favorável, passar para conduta de não reatividade.

Uma sugestão de avaliação de pacientes ao longo do tratamento está na Tabela 220.16.

Tabela 220.16 Acompanhamento dos pacientes com HAP em tratamento.[47,49]

Curso clínico	Estável	Instável
Exame físico	Sem sinais de ICD	Com sinais de ICD
Classificação funcional NYHA/OMS	I/II (III)	IV
DC6M	> 400 m	< 300 m
Ecocardiografia	VD: tamanho/função normal	VD: dilatação/disfunção
Hemodinâmica	PAD e IC normais	PAD elevada ou IC reduzido
BNP	Quase normal, estável ou reduzindo	Elevado ou aumentando
Tratamento	Terapia oral	Epoprostenol IV ou combinada
Frequência de avaliações	Cada 3 a 6 meses	Cada 1 a 3 meses
Classe funcional na avaliação	Em cada visita	Em cada visita
DC6M	Em cada visita	Em cada visita
Ecocardiografia	Cada 12 meses ou centro	Cada 6 a 12 meses ou centro
BNP	Cada 12 meses	Cada 6 a 12 meses
Cateterização direita	Deterioração clínica/ou centro	Cada 6 a 12 meses ou deterioração clínica

Capítulo 221

Doenças do Mediastino, do Diafragma e da Pleura

Domenico Capone, Agnaldo José Lopes, Giovanni Antonio Marsico, Kennedy Martins Kirk, Mara Negreiros Carvalho, Ursula Jansen, Rafael Capone e José Manoel Jansen

Doenças do mediastino

Introdução

Mediastino é um termo derivado do latim, que significa "o que está no meio". Localiza-se na região central do tórax e o seu significado ultrapassa a única função anatômica que anteriormente lhe era atribuída: a de tão somente dividir o conteúdo torácico. Nele, estão contidas todas as vísceras torácicas, com exceção dos pulmões. O mediastino não se resume a um mero corredor inerte e, dentre suas funções, as principais são: manter o equilíbrio anatomofuncional entre as cavidades pleurais por meio de isolamento e amortecimento (função essencial à harmonia cinética dos órgãos vizinhos); propiciar condições para que os movimentos respiratórios possam contribuir ativa e decisivamente no aporte e na saída de sangue nas cavidades cardíacas, facilitando o afluxo sanguíneo na inspiração e aumentando o débito cardíaco na expiração; imunológica, exercida pelos órgãos contidos nos seus limites.

O mediastino tem como limite superior o opérculo torácico, ao nível da sétima vértebra cervical; e o inferior, o diafragma. O limite anterior é a face interna do esterno e o posterior, a coluna dorsal e parte da goteira costovertebral. Os limites laterais correspondem aos hilos pulmonares e folhetos pleurais.

Divisão

A fim de facilitar o agrupamento de tumores e doenças, de acordo com a área e o seu local de origem, o mediastino é dividido em compartimentos. Os limites são arbitrários e desprovidos de bases anatômicas concordantes; no entanto, podem ser relacionados com a expressão radiológica dos tumores mediastinais (Figura 221.1).

O mediastino anterior compreende a região delimitada pela face interna do esterno, anterior ao coração e vasos braquiocefálicos; estende-se do opérculo torácico ao diafragma. As principais estruturas desse compartimento são representadas por timo, tecido fibroadiposo, linfonodos, extensão subesternal da tireoide e paratireoide. O mediastino médio compreende a região que contém o coração e o pericárdio. As principais estruturas desse compartimento são vasculares, representadas por porções ascendente e transversal da aorta, vasos braquiocefálicos, veia cava, ramos principais das artérias e veias pulmonares, traqueia, brônquios principais, linfonodos, bem como nervos frênico e vago. O mediastino posterior é limitado anteriormente pelo coração e traqueia e, posteriormente, pela coluna dorsal, incluindo a goteira vertebral. As principais estruturas contidas nessa região são representadas pela porção descendente da aorta, esôfago, veias ázigos e hemiázigos, ducto torácico, cadeia simpática, porção inferior do nervo vago, linfonodos e tecido adiposo.

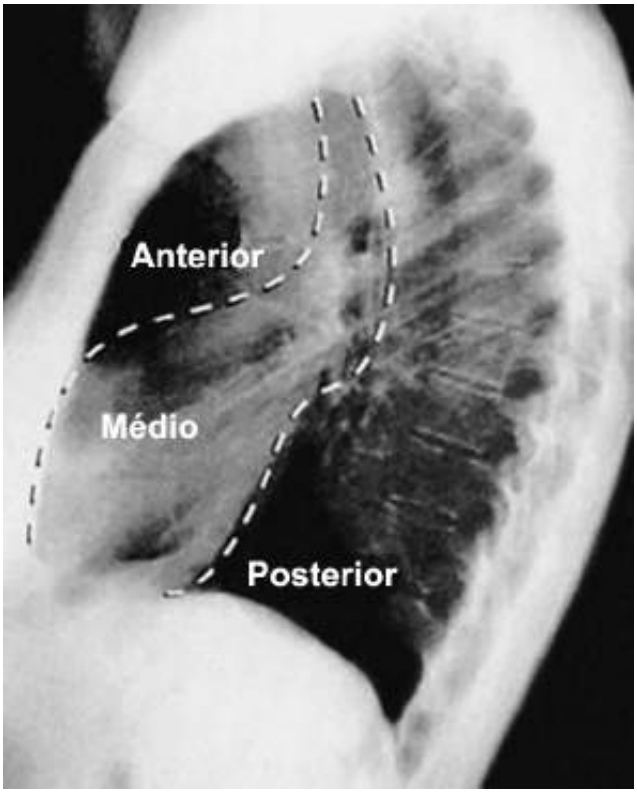

Figura 221.1 Divisão do mediastino de acordo com Fraser e Paré.[1] A primeira linha margeia a face anterior do coração e se estende para cima, passando ao nível dos vasos braquiocefálicos. A segunda linha passa junto à parede posterior do coração e da traqueia. Assim, o mediastino é dividido em três compartimentos: anterior, médio e posterior.

Manifestações sindrômicas

As manifestações clínicas que evidenciam processos expansivos mediastinais quase sempre surgem tardiamente, pois estão relacionadas com síndromes compressivas. Anteriormente, era possível demonstrar o valor da técnica semiótica antes mesmo dos exames radiográficos. Dessa maneira, a voz bitonal que evolui para afonia indica comprometimento do nervo recorrente esquerdo, por provável tumor. Atualmente, graças aos novos métodos de diagnóstico por imagem, representados em especial pela tomografia computadorizada (TC), é possível diagnosticar na fase inicial, quando a sintomatologia, na maioria das vezes, é pobre ou nula. Nas lesões malignas ou granulomatosas, sintomas gerais, tais como, febre, emagrecimento e anorexia, são frequentes. No início, a história e o exame físico dificilmente fornecem subsídios para o diagnóstico; contudo, é importante realizar: inspeção, palpação, percussão e ausculta. É possível encontrar: deformidades torácicas; circulação colateral; tumores pulsáteis, no caso dos aneurismas; herpes-zóster (sugere linfoma); manchas café com leite (neurofibromatose); ginecomastia e atrofia testicular (coriocarcinoma).

Os principais sinais e sintomas, divididos em manifestações neurológicas, vasculares, respiratórias e digestivas, estão agrupados de modo resumido na Tabela 221.1.

Diagnóstico por imagem

A partir do surgimento da TC, a rotina diagnóstica nas doenças do mediastino foi completamente modificada. Exames contrastados como cavografia, linfografia, aortografia e broncografia foram devidamente abandonados e dificilmente se justificam nos dias atuais. Outros métodos, também invasivos e intensamente desconfortáveis para os pacientes, tais como pneumotórax diagnóstico, pneumomediastino e pneumoperitônio, fazem parte apenas de um contexto histórico.

No diagnóstico radiológico das doenças mediastinais, a radiografia simples de tórax (complementada por algumas incidências como o perfil com esôfago contrastado, ápico-lordótica ou incidência de Fleischner e decúbito lateral com raios horizontais ou incidência de Hjelm-Laurell) ainda ocupa papel de destaque e continua sendo o primeiro método da abordagem dessas doenças. A radioscopia pode, eventualmente, ser útil, fornecendo elementos essenciais ao diagnóstico, como a pulsatilidade ou não de massa, além de avaliar, como nenhum outro método, a dinâmica diafragmática.

Tabela 221.1 Principais manifestações sindrômicas relacionadas com doenças mediastinais.

Manifestações	Envolvimento	Consequência
Neurológicas	Inibição do simpático-cervicotorácico	Síndrome de Claude Bernard-Hörner
	Irritação do simpático-cervicotorácico	Síndrome Porfour de Petit
	Parassimpático (recorrente)	Voz bitonal ou em falsete
	Frênico	Fenômeno de Kienböck (movimento paradoxal das raízes nervosas entre C8 e T1 diafragma observado à radioscopia)
		Síndrome de Dejerene-Klumpke
Vasculares	Compressão da veia cava superior	Síndrome da veia cava superior
Respiratórias	Teratomas	Eliminação de fâneros, restos pilosos
	Compressão de vias respiratórias de grosso calibre	Dispneia
Digestivas	Comprometimento do vago	Sialorreia
	Compressão do esôfago	Disfagia
Outras	Feocromocitoma	Hipertensão arterial paroxística
	Timoma	Miastenia gravis
	Bócio endotorácico	Hipertireoidismo
	Adenoma da paratireoide	Hiperparatireoidismo
	Carcinoma da paratireoide	Síndrome de Cushing

Uma das dificuldades iniciais que surgem na análise radiológica é determinar se a imagem observada na região central do tórax está localizada no parênquima ou no mediastino. A existência de aerobroncograma sempre deve ser pesquisada, pois atesta a origem parenquimatosa da lesão. Outros critérios utilizados são: (1) lei de Lenk, que diz respeito à localização do maior diâmetro da lesão e define a sua origem; (2) ângulo de Bernou, que demonstra a topografia mediastinal da lesão quando pelo menos um dos ângulos justapostos entre a massa e a pleura mediastinal é obtuso. Caso os ângulos sejam agudos, a lesão estará situada no parênquima. Esses sinais servem também para dirimir dúvidas entre lesão parietal e parenquimatosa. A sensibilidade desses critérios é inversamente proporcional ao tamanho da lesão, sendo necessário ter atenção, pois não são infalíveis – quanto maior a massa, menos precisão.

Quanto à localização mediastinal da lesão, outros critérios utilizados são representados por bilateralidade, deslocamento de estruturas mediastinais e borda nítida da lesão com a interface pulmonar. Uma vez ultrapassada a primeira dificuldade e definido o local da lesão, realiza-se sua análise criteriosa, a fim de observar seus contornos, a ocorrência ou não de calcificação, de nível líquido (presente nas hérnias diafragmáticas), o sinal cervicotorácico indicando que a lesão inicia-se no pescoço e avança pelo mediastino, o deslocamento das linhas mediastinais e, por fim, a associação a alterações parenquimatosas ou pleurais. De maneira didática, a análise radiográfica possibilita agrupar as principais doenças mediastinais de acordo com a Tabela 221.2.

Atualmente, a TC é exame obrigatório no estudo das doenças torácicas, o que torna possível avaliar tanto o parênquima quanto o mediastino. A disposição axial dos cortes elimina a principal limitação da radiografia simples, representada pela superposição de estruturas. Além disso, a medida da densidade possibilita, de maneira inquestionável, determinar se a lesão é líquida ou sólida, orientando o diagnóstico de modo mais seguro. Pequenas alterações parenquimatosas podem ser demonstradas na TC e calcificações são mais bem avaliadas por essa técnica. A TC helicoidal analisa as imagens nos planos sagital, coronal e axial e obtém imagens em três dimensões. Embora a angiografia seja considerada o padrão-ouro, trata-se de um método invasivo. A angiotomografia tem morbidade e custo menores, com sensibilidade e especificidade altas, o que torna possível diferenciar as estruturas vasculares de

massas, definindo a extensão, os limites, a densidade e a composição das estruturas. A ressonância magnética (RM) auxilia na identificação de lesões vasculares sem o uso de contrastes.

Tabela 221.2 Principais alterações mediastinais de acordo com seus compartimentos.

Compartimento	Alterações mediastinais
Mediastino anterior	Timoma, teratoma, linfoma, aneurisma da porção ascendente da aorta, bócio, adenoma de paratireoide, higroma cístico, hérnia de Morgagni
Mediastino médio	Cistos broncogênico e pericárdico, aneurisma da croça da aorta, linfonodopatias
Mediastino posterior	Tumores neurogênicos, meningocele, hérnia de Bochdalek, hérnia de hiato, megaesôfago, cisto gastroentérico, doença de Pott

Principais doenças mediastinais

Tumores timicos

O timo é um órgão linfoide, no qual predominam linfócitos, células epiteliais, macrófagos e plasmócitos; contém agregados epiteliais em queratinização, denominados corpúsculos de Hassal. É a fonte de células T, responsáveis pela imunidade celular. À radiologia, geralmente é observado em crianças até 2 anos de idade; contudo, alcança tamanho máximo entre 12 e 20 anos, quando então inicia o processo de involução.

Os timomas, derivados de células timicas e epiteliais, são os tumores mais frequentes do mediastino anterior e representam cerca de 20% de todos os tumores mediastinais. Incidem igualmente em ambos os sexos, predominando na quarta década de vida. Mais da metade dos pacientes com timoma apresenta doenças associadas, tais como miastenia *gravis*, colagenoses e anormalidades laboratoriais, representadas por hipogamaglobulinemia e aplasia de células vermelhas. Cerca de 1/3 dos portadores de timoma tem miastenia *gravis*, enquanto o contrário é observado em quase 15% dos casos. A síndrome miastênica ocorre em virtude do déficit de acetilcolina na junção neuromuscular, provocado por excesso de colinesterase. Do ponto de vista anatomopatológico, caracterizam-se pela proliferação de células epiteliais e linfocíticas, originando formações sólidas de tamanho variado, exibindo necrose e alterações císticas de permeio. A maioria dos tumores exibe cápsula fibrosa que delimita o tumor; no entanto, alguns tipos podem invadir a gordura mediastinal, a pleura, o pericárdio e os vasos, conferindo-lhe pior prognóstico. No estudo radiológico, apresentam-se como massa de limites bem-definidos, eventualmente lobulada, localizada no mediastino anterior, de preferência projetando-se à direita da linha média. O comprometimento bilateral é raro (Figuras 221.2 e 221.3); calcificações quase nunca são observadas. A TC identifica tumor bem delimitado, com densidade homogênea ou heterogênea, devido às alterações císticas ou necróticas associadas (Figuras 221.4 e 221.5). A forma invasiva tem as mesmas características densitométricas; contudo, a ausência de interface com estruturas vizinhas caracteriza a invasão, capaz de se estender a vasos mediastinais, pleura e andar superior do abdome.

O carcinoma do timo é um tumor maligno – invade estruturas locais e envia metástases a distância; embora as características radiológicas e tomográficas assemelhem-se ao timoma, diferentemente deste, pode estar acompanhado de derrame pleural e linfonodomegalias regionais.

O timolipoma é um tumor benigno que predomina em pacientes com idade entre 20 e 30 anos. A TC demonstra massa com densidade heterogênea, alternando áreas com densidade de partes moles e outras com densidade negativa, em virtude da proliferação de tecido timico e adiposo, respectivamente. Sempre que possível, o tratamento ideal dos tumores timicos é cirúrgico.

Figura 221.2 Timoma. Radiografia em posteroanterior revela massa de borda nítida, localizada no terço médio do pulmão direito. Notar ângulos obtusos com a pleura mediastinal indicando sua origem.

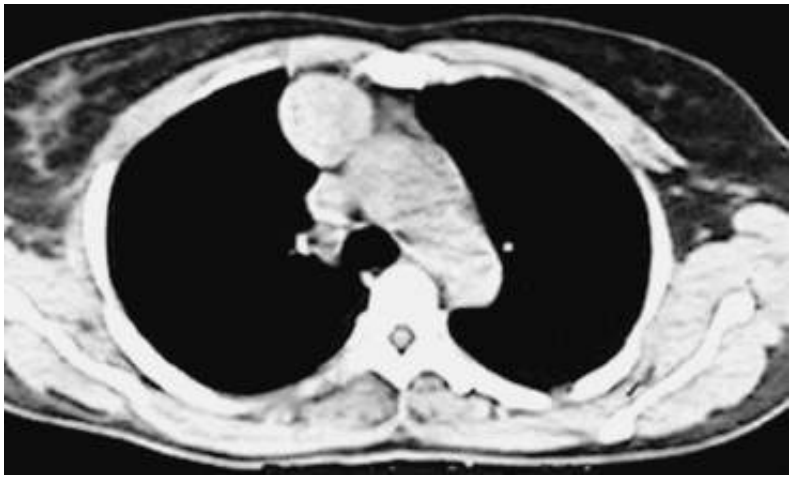

Figura 221.3 Timoma. Na TC, a janela mediastinal demonstra massa bem delimitada isodensa, contornos regulares e limites precisos, localizada no mediastino anterior.

Figura 221.4 Timoma. Radiografia em posteroanterior mostra grande massa mediastinal comprimindo o pulmão esquerdo.

Tumores de células germinativas (embrionários)

Os tumores originam-se de células germinativas primitivas que permanecem no mediastino durante a embriogênese. Encontram-se preferencialmente no mediastino anterior e respondem por cerca de 10 a 15% das massas localizadas no mediastino anterior.[2]

Os teratomas representam o principal grupo de tumores germinativos; a maioria é de natureza benigna. Conforme seu tamanho, podem causar sintomas devido à compressão de estruturas vizinhas ou em decorrência da ruptura no espaço pleural ou no interior da árvore traqueobrônquica. Apesar de ser raro, é possível que ocorra a expectoração de pelos ou material sebáceo, que define o diagnóstico. A radiografia do tórax demonstra volumosa massa no mediastino anterior, bem delimitada, lobulada ou não. Aproximadamente 1/3 dos casos exibe calcificações esparsas; mais raramente, podem ser observados dentes parcial ou totalmente formados. A TC revela massa de densidade diferente, de acordo com o tecido existente no tumor, variando entre partes moles, tecido adiposo, formação cística e osso. Quando presente, a combinação das diferentes densidades é considerada um achado tomográfico altamente sugestivo de teratoma. A degeneração maligna do teratoma é possível, e a principal diferença tomográfica está no comportamento invasivo que esses tumores, chamados teratocarcinomas, apresentam em relação aos teratomas. Os sintomas estão relacionados com sua natureza – maligna ou benigna.

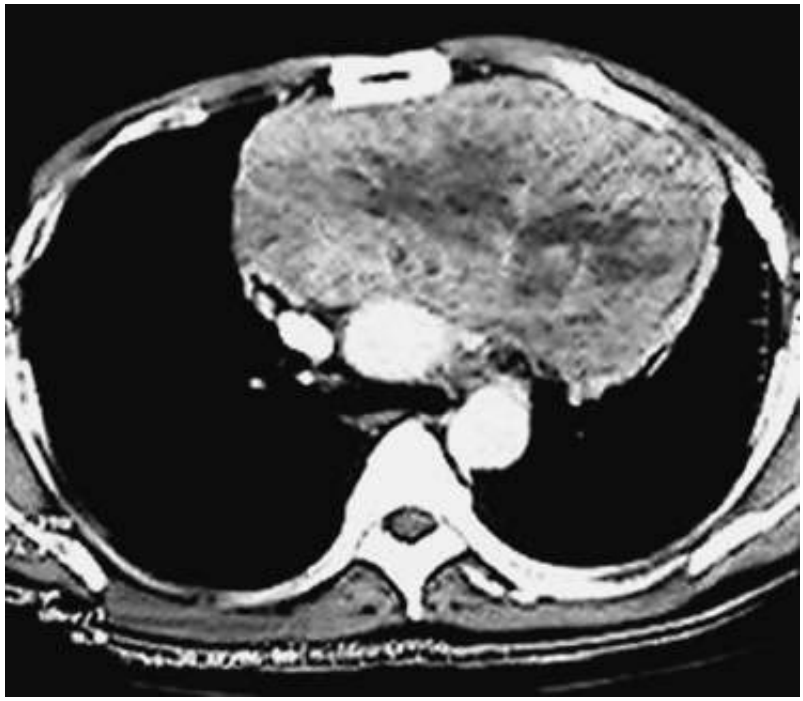

Figura 221.5 Timoma. Na TC, em virtude de alterações císticas de permeio a janela mediastinal mostra grande massa com densidade heterogênea.

O seminoma é um tumor maligno que incide em homens, predominando entre 30 e 40 anos de idade, cuja representação radiográfica corresponde à de massa em mediastino anterior sem caráter invasivo local, enviando, no entanto, metástases para linfonodos regionais.

O carcinoma de células embrionárias e o coriocarcinoma representam o grupo de tumores não seminomatosos, que também se localizam no mediastino anterior e podem invadir a parede torácica, a pleura ou o pericárdio.

O higroma cístico, também denominado linfangioma cístico, é malformação do sistema linfático, em especial do ducto torácico. Incide preferencialmente em crianças, sendo detectado, na maioria das vezes, em torno de 2 anos de idade. A localização predominante é a porção superior do mediastino anterior, sendo radiograficamente representado por opacidade arredondada ou alongada, de borda nítida, cuja natureza cística é revelada pela TC. Em virtude de seu crescimento irregular e da sua textura, o linfangioma cístico não exerce compressão sobre as estruturas vizinhas; no entanto, insinua-se entre eles.

Cistos broncogênicos, o de duplicação do esôfago e o neuroentérico representam, aproximadamente, 1/5 das massas mediastinais. Resultam de transformações aberrantes do tubo digestivo primitivo. Os cistos broncogênicos

são os mais frequentes e originam-se do segmento ventral do tubo digestivo primitivo. Em torno de 85% estão localizados no mediastino, e os demais são intraparenquimatosos. Predominantemente, são encontrados no mediastino médio, nas regiões paratraqueal e subcarinal, apresentam estreita relação com a traqueia e os brônquios principais, embora não se comuniquem. Os cistos de duplicação do esôfago e neuroentéricos localizam-se no mediastino posterior, os quais quase sempre estão associados a anormalidades vertebrais. Radiologicamente, todos esses cistos aparecem como massa esférica, às vezes alongada, de paredes lisas e bem-definidas. A TC ressalta a natureza cística da lesão, determina o exato compartimento em que está localizado, e os cortes obtidos após administração venosa do meio de contraste possibilitam distinguir nitidamente a fina cápsula que a maioria deles apresenta.

Cisto pericárdico é malformação benigna, resultante da provável fusão aberrante do recesso pericárdico anterior. Apresenta conteúdo líquido cristalino e, raramente, comunica-se com o pericárdio. À radiografia, manifesta-se como massa bem delimitada de aspecto arredondado, em cerca de 70% dos casos localizados no ângulo cardiofrênico direito e de 25% no ângulo cardiofrênico esquerdo. Os achados em outras topografias são raros. A imagem tomográfica é típica, representada por cisto de conteúdo líquido de baixa densidade, com paredes muito finas e bem-definidas, junto ao coração, repousando sobre o diafragma.

Tumores da tireoide e paratireoide

O bócio endotorácico é o tumor mais comum da porção superior do mediastino. Na maior parte das vezes, constitui-se em um achado radiológico, pois costuma ser assintomático. Cerca de 20% dos bócios mergulham no tórax, causando alterações radiográficas representadas por mediastino superior alargado, associado ao deslocamento da traqueia para o lado oposto. Calcificações agrupadas, grosseiras ou puntiformes estão presentes em grande número de casos (Figuras 221.6 e 221.7). A TC demonstra aumento da glândula, exibindo intensa captação do meio de contraste e áreas císticas de permeio. Nos casos de bócios funcionantes, a cintigrafia com iodo radioativo (I^{131}) mostra captação e identifica as áreas funcionantes. Em alguns casos, o bócio intratorácico não capta o iodo radioativo; contudo, na eventualidade de tireoide ectópica, este poderá ser o único tecido glandular funcionante.

O adenoma é o tumor mais comum da paratireoide.[3] Localiza-se predominantemente na base do pescoço ou então pode ser ectópico e ocupar o mediastino anterior. Os adenomas da paratireoide dessa região são responsáveis por aproximadamente 10% dos casos de hiperparatireoidismo. Em decorrência de seu tamanho reduzido, não é observado nas radiografias, sendo quase sempre surpreendido por TC ou ressonância nuclear magnética.

Figura 221.6 Bócio intratorácico. Na radiografia em posteroanterior, observa-se alargamento mediastinal superior, com desvio da traqueia para a direita.

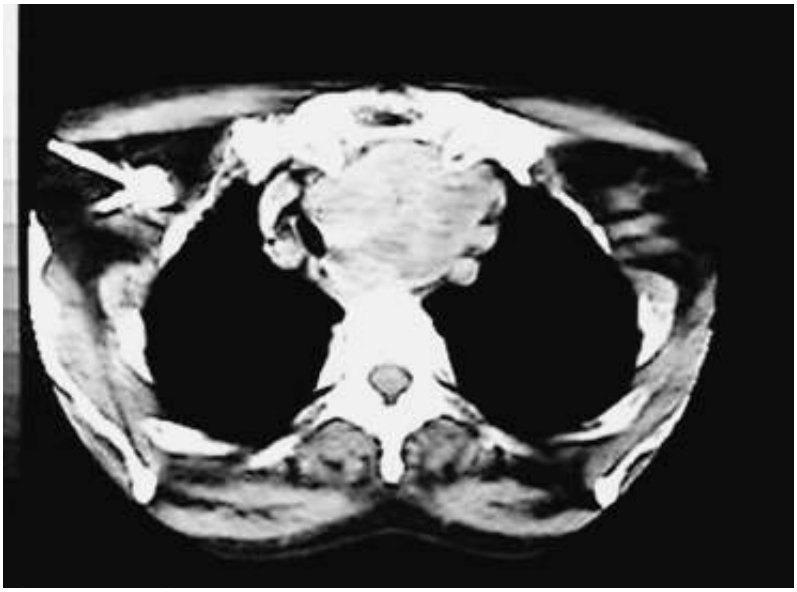

Figura 221.7 Bócio intratorácico. Na TC, a janela mediastinal revela massa heterogênea localizada no mediastino superior, deslocando lateralmente a traqueia para a direita.

Linfonodomegalias

As causas mais comuns de linfonodomegalias mediastinais são de origem granulomatosa, representadas por tuberculose, sarcoidose, paracoccidioidomicose e histoplasmose, seguidas das doenças tumorais, incluindo linfomas e metástases. As doenças granulomatosas mediastinais frequentemente se acompanham de lesões parenquimatosas e apresentam características de comprometimento linfonodal próprio, como a unilateralidade na tuberculose e o envolvimento concomitante da cadeia paratraqueal e hilar bilateral na maioria dos casos de sarcoidose.

Os linfomas são os tumores mediastinais mais frequentes e são classificados em doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. Caracterizam-se pela observação nas radiografias de massas linfonodais de aspecto quase sempre bocelado na topografia do mediastino anterior, sendo detectados com facilidade pela TC. Dos pacientes com doença de Hodgkin, 50% deles apresentam comprometimento dos linfonodos mediastinais no momento do diagnóstico; no entanto, apenas 5% estão confinados no mediastino.

Aneurismas

Podem estar localizados na porção ascendente da aorta, na croça ou na descendente. Quando grandes, costumam apresentar sinais e sintomas em decorrência de compressão de estruturas vizinhas, como as vias respiratórias e os feixes nervosos. A característica radiográfica dessas alterações é representada por opacidades arredondadas ou ovaladas muito bem definidas, localizadas no mediastino médio ou posterior, de acordo com o segmento arterial comprometido. O estudo com TC, realizado obrigatoriamente durante administração intravenosa de contraste, define o diagnóstico, além de avaliar a ocorrência de dissecção e a sua extensão.

Tumores neurogênicos

Representam as principais alterações do mediastino posterior. Essas lesões na região paravertebral não são propriamente tumores mediastinais (embora, na literatura, tenham esse registro), visto que não se originam nas estruturas do mediastino. Os tumores neurogênicos são observados em todas as faixas etárias; contudo, são raros nos idosos. Constituem 20% dos tumores mediastinais em adultos e cerca do dobro em crianças; têm origem nos nervos periféricos, bem como nos sistemas simpáticos e parassimpático. Classificam-se em schwannoma ou neurilenoma e neurofibroma (tumores dos nervos periféricos), neuroblastoma, ganglioneuroma e ganglioneuroblastoma (tumores dos gânglios simpáticos) e paraganglioma e feocromocitoma (tumores dos gânglios parassimpáticos). A degeneração maligna é rara. Nas radiografias, caracterizam-se pela sua localização no mediastino posterior na região paraespinal; são opacidades periféricas bem delimitadas, com aspecto arredondado ou fusiforme (Figuras 221.8 e 221.9). Em consequência da isquemia causada pela compressão do tumor, podem causar alterações erosivas de arcos costais e corpos vertebrais. A excisão sem avaliar a extensão pode causar sérias complicações medulares; assim, é importante pesquisar se o tumor penetra pelo forame de conjugação, denominado tumor em ampulheta. O tumor de Askin é derivado da camada neuroectodérmica, constituído de pequenas células da

região toracoabdominal.

A meningocele é uma formação cística rara, localizada no mediastino posterior. Ocorre em virtude da herniação pelo forame espinal de tecido neural, preenchido por liquor; frequentemente está associada à neurofibromatose. Nas radiografias, surge como massa arredondada na região paraespinal, também associada à erosão de corpo vertebral adjacente.

Megaesôfago

Resulta de distúrbio motor do esôfago, causado pelo não relaxamento do esfíncter inferior durante a deglutição, dificultando ou impedindo a passagem do bolo alimentar. A acalasia é a causa mais comum de megaesôfago. Na radiografia, é observa-se uma imagem que acompanha o mediastino de cima para baixo em toda a sua extensão, com aspecto moteado devido aos restos alimentares no seu lúmen. O exame contrastado do esôfago estabelece prontamente o diagnóstico. Na eventual aspiração de material regurgitado, existe a possibilidade de pneumonia.

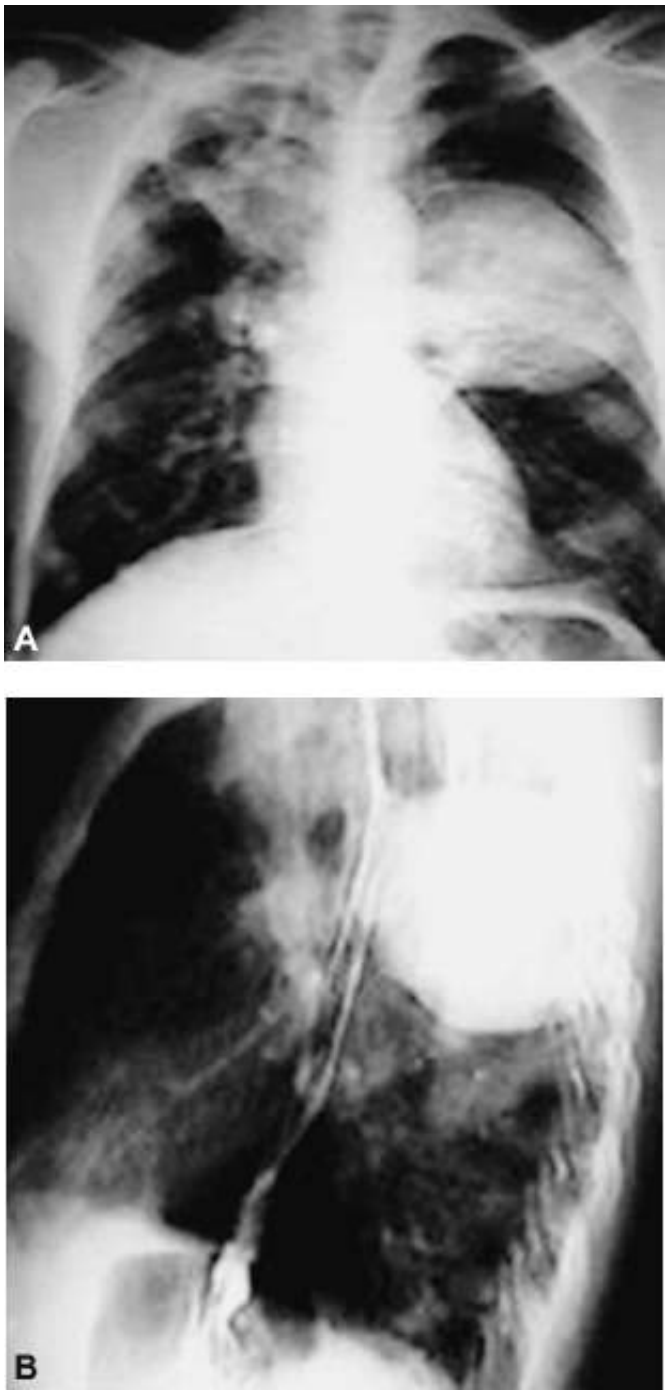

Figura 221.8 Neurinoma. **A.** Radiografia frontal revela massa arredondada, de limites bem-definidos, localizada no mediastino posterior, conforme demonstra a radiografia lateral. **B.** Sequela de tuberculose à direita.

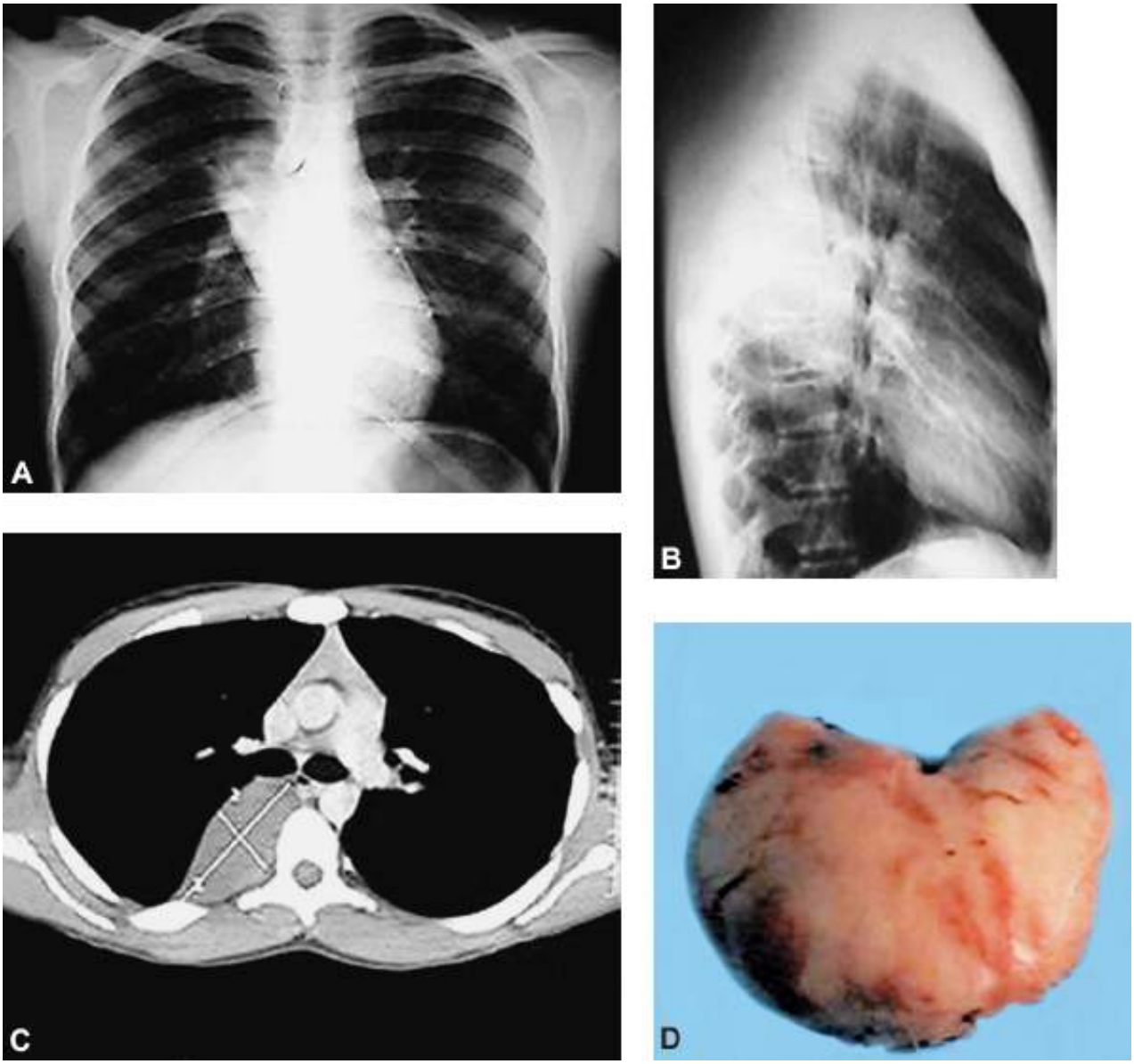

Figura 221.9 **A** e **B.** Observa-se massa fusiforme de limites precisos, localizada no mediastino posterior, definido pela radiografia em perfil. **C.** Na TC, a janela mediastinal revela massa homogênea localizada no mediastino posterior. **D.** Peça cirúrgica – neurinoma.

Mal de Pott

Trata-se de uma espondilite de origem tuberculosa, que determina lesão discal associada à destruição do corpo vertebral adjacente. Assume aspecto de tumoração mediastinal, localizada no compartimento posterior. Radiologicamente, caracteriza-se por alargamento mediastinal com deslocamento das linhas paravertebrais, configurando uma imagem fusiforme. A TC revela o caráter heterogêneo da lesão e define com precisão as lesões discal e óssea. Durante o tratamento, as lesões regridem, assumindo o aspecto normal ou com lesão residual calcificada.

Doenças do diafragma

Embriologia, anatomia e fisiologia

Embriologia

O desenvolvimento embrionário do diafragma é bastante complexo, visto que seus diversos segmentos apresentam origens independentes. Enquanto a porção anteromedial é formada do septo transverso, a posterior deriva do mesogástrio lombar. Já as porções posterolaterais formam-se da membrana pleuroperitoneal, que divide as cavidades pleurais da peritoneal.

No decurso do seu desenvolvimento, o diafragma sofre grande transposição em direção caudal. Com a evolução

embrionária do pulmão, a musculatura diafragmática desce ainda mais em suas porções dorsais e, por volta da oitava semana, determina uma configuração em cúpula a essa estrutura. Essa formação embrionária complexa torna possível a persistência frequente de aberturas congênitas. Tais defeitos são mais comuns nas regiões posterolaterais do diafragma, os chamados forames de Bochdalek. Embora mais raramente, podem persistir orifícios nas porções mesoanteriores; são os forames de Morgagni (Figura 221.10).

Considerações anatômicas

O diafragma é uma estrutura septotendinosa que se estende transversalmente, separando a cavidade torácica da abdominal. É constituído de fibras musculares que se inserem em pontos opostos da abertura inferior do tórax (parte periférica) e de um tendão central não contrátil (centro frênico). Em torno do centro tendinoso, dispõem-se fibras musculares esternais, costais e vertebrais.

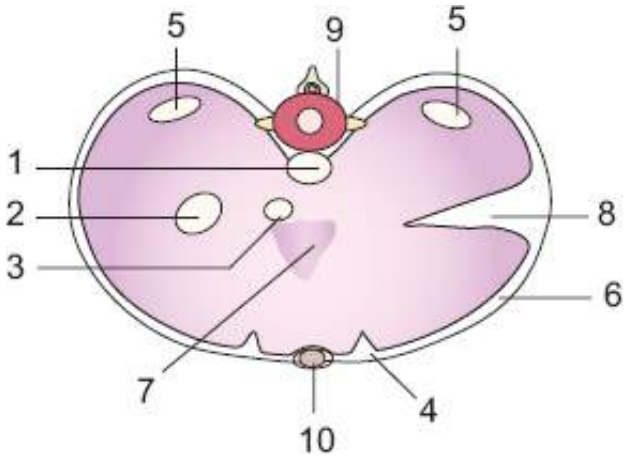

Figura 221.10 Esquema anatômico do diafragma. 1 = hiato aórtico; 2 = hiato esofágico; 3 = hiato da veia cava inferior; 4 = forame de Morgagni; 5 = forame de Bochdalek; 6 = inserção do diafragma; 7 = inserção pericárdica; 8 = anomalia congênita; 9 = coluna vertebral; 10 = esterno.

A vascularização do diafragma ocorre pelos ramos arteriais provenientes das aortas torácica e abdominal. Um especial arranjo da vasculatura em relação às fibras musculares possibilita o bom suprimento de nutrientes e oxigênio, facilitando a contração intermitente e continuada do músculo. Sua inervação é feita pelos nervos frênicos.

Três orifícios maiores, pelos quais passam a veia cava inferior, o esôfago e a aorta, podem ser observados na musculatura diafragmática (ver Figura 221.10). O hiato da veia cava inferior é o orifício anatômico localizado mais anteriormente e fica à direita da coluna vertebral. É o ponto de penetração, no tórax, da principal via de drenagem venosa dos membros inferiores e vísceras abdominais. O esôfago e os nervos vagos passam pelo hiato esofágico. Esse conduto anatômico, ligeiramente à esquerda da coluna vertebral, é a única passagem normal pela qual podem herniar órgãos do abdome para o tórax. Já o hiato aórtico apresenta topografia mais posterior e central; a aorta é a principal estrutura que o atravessa, mas também serve de passagem para o canal torácico – a via primordial de drenagem linfática procedente do abdome.

O diafragma tem disposição oblíqua, com a porção anterior mais alta e a posterior, mais baixa. Apresenta-se em duas cúpulas com convexidades voltadas para o tórax, recobertas na face superior pela pleura parietal e, na face inferior, pelo peritônio. Em quase 90% dos indivíduos, o hemidiafragma esquerdo está aproximadamente 2 cm abaixo do direito. Essa diferença se deve ao peso do coração sobre a cúpula correspondente e não à pressão do fígado sob a cúpula direita. Essa afirmativa baseia-se no fato de que, nas transposições cardíacas, o hemidiafragma, que está em contato com o coração, é sempre o mais baixo.

Os deslocamentos para cima ocorrem em função de condições abdominais (ascite, gravidez, grandes tumores) ou torácicas (fibrose, ressecção, atelectasia pulmonar). Já os deslocamentos para baixo podem ser observados em diversas situações clínicas, como enfisema pulmonar, derrames pleurais volumosos e pneumotórax hipertensivo.

Considerações fisiológicas

O diafragma é o grande músculo da respiração, constituindo-se em verdadeira “bomba respiratória”, responsável pela força motora que provoca a ventilação. É ele o responsável por quase toda a força inspiratória na respiração em

repouso e por grande parte dela durante o exercício e a hiperventilação.[4] Estudar a respiração, sem fazer referência especial ao diafragma, é o mesmo que pesquisar a circulação sem mencionar o coração.

O diafragma deve manter-se arciforme, de modo que sua contração possibilite aumento do volume da caixa torácica. Durante a inspiração, as fibras musculares, dispostas no tendão central, tracionam a parte central do diafragma no sentido descendente, aumentando o diâmetro vertical do tórax. A pressão abdominal contrapõe-se à descida do diafragma a partir de um determinado ponto de sua descida. A partir daí, a continuação da contração das fibras musculares promove a elevação das costelas. Em vista da conformação das costelas e das articulações costovertebrais, a elevação das pontas causa o movimento em "alça de balde", com aumento dos diâmetros anteroposterior e laterolateral do tórax. Já na expiração forçada, com o relaxamento do diafragma e a contração dos músculos abdominais, ocorre aumento da pressão abdominal, o que eleva o diafragma, diminuindo os diâmetros vertical, lateral e anteroposterior do tórax (Figura 221.11).

A *relação força-comprimento* do diafragma difere um pouco da relação dos outros músculos estriados, em que o máximo de força produzida por determinado músculo estriado é alcançado quando este se encontra no seu maior comprimento de repouso. No diafragma, a maior tensão (força) promovida é obtida com o comprimento de cerca de 30% acima da posição de repouso e, no nível de 40% de seu comprimento máximo, ainda se observa certa tensão.

A *relação força-geometria* é importante quando se estuda a contração diafragmática. De acordo com a lei de Laplace, a pressão produzida por um músculo é diretamente proporcional à tensão que desenvolve e inversamente ao seu raio de curvatura. Se o diafragma estiver rebaixado e achatado (como na doença pulmonar obstrutiva crônica), o seu raio de curvatura será maior que quando se encontra em posição normal e, logo, a pressão que consegue desenvolver será menor.

Estudo do diafragma por imagem

O diagnóstico por imagem das doenças do diafragma é dificultado pela sua estrutura delgada e seu formato curvilíneo, sendo pouco acessível ao exame clínico desarmado. Na radiografia em posteroanterior, as hemicúpulas formam, com a porção lateral do gradil costal, um ângulo agudo e profundo, denominado seio costofrênico; e com as estruturas do mediastino anterior, um ângulo mais aberto e raso, que constitui o seio cardiofrênico. O ângulo formado pelo diafragma e a coluna vertebral, visível apenas na radiografia em perfil, é chamado seio costovertebral.

Em geral, radiografia é o primeiro exame a ser solicitado; no entanto, apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade para as afecções diafragmáticas. Algumas alterações não devem ser interpretadas como patológicas.

O fato de as cúpulas frênicas estarem em um mesmo plano, ou de a esquerda ser um pouco mais alta que a direita, é frequentemente causado pela distensão gasosa do estômago ou do ângulo esplênico do cólon, podendo ser mais comum em crianças e pessoas idosas.

A cúpula frênica, em alguns casos, pode ser lobulada. Essa alteração, mais comum à direita, decorre da hipertrofia de feixes musculares.

Nos adultos obesos, sobretudo em mulheres, é habitual a obstrução do seio cardiofrênico direito por imagem triangular, com densidade de partes moles e que, na radiografia de perfil, se projeta sobre a porção mais anterior do coração, ocasionando sombra densa. Tal aspecto resulta do acúmulo de tecido adiposo na reflexão pleuropericárdica.

Outra alteração que não deve ser considerada anormal é a existência de imagens triangulares localizadas nos terços externos das cúpulas frênicas correspondentes a feixes musculares que se inserem no diafragma. Costumam ser mais frequentes em adultos jovens, longilíneos, nos quais a mobilidade diafragmática durante a inspiração é maior. Contudo, podem surgir durante os estados agudos de hiperinsuflação ou pelo rebaixamento acentuado do diafragma.

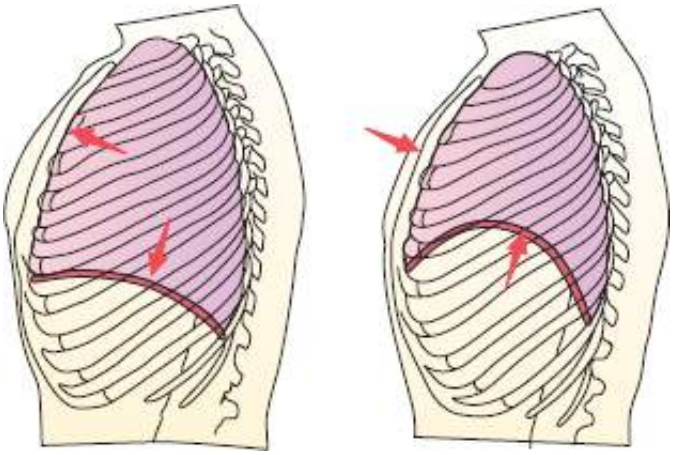

Figura 221.11 Inspiração: contração do diafragma (*movimentação para baixo*), expansão da caixa torácica e aumento do volume pulmonar. Expiração: relaxamento do diafragma (*movimentação para cima*), retração da caixa torácica e diminuição do volume pulmonar.

A utilização da fluoroscopia torna possível identificar alterações funcionais do diafragma, tais como sua paralisia, auxiliando o diagnóstico das doenças que causam elevação da hemicúpula diafragmática.[5] A tomografia computadorizada tem acurácia diagnóstica maior; no entanto, as áreas do diafragma em contato com o fígado e o baço são obscuras, tornando as alterações nesses locais de difícil visualização. A tomografia helicoidal e a ressonância nuclear magnética apresentam a vantagem de fazer as reconstruções coronal e sagital, com a possibilidade de visualizar as cúpulas frênicas.[6]

Principais doenças diafragmáticas

Fadiga diafragmática

Do ponto de vista clínico, um dos mais importantes conceitos introduzidos pelos modernos estudos dos músculos respiratórios é o de que eles podem se fatigar. Em linhas gerais, a fadiga pode se desenvolver sempre que o músculo consumir mais que a soma da energia estocada com a quantidade que consegue extrair do sangue, sendo necessário levar em consideração também a eficiência muscular e a sua potência, que é o trabalho desenvolvido em uma fração de tempo.

Aproximadamente 2/3 das fibras musculares do diafragma são resistentes à fadiga, justificando sua alta resistência a ela em condições normais. No entanto, em determinadas situações, a fadiga diafragmática pode ocorrer, assumindo importância clínica, pois está relacionada com a diminuição da capacidade de exercício e o aparecimento de dispneia e insuficiência respiratória.[7] As condições em que ocorre fadiga diafragmática incluem:

- Maior demanda energética: aumento da carga respiratória, por maior resistência de vias respiratórias ou desenvolvimento da elasticidade pulmonar, por exemplo
- Diminuição do aporte energético: menor suprimento sanguíneo, menor conteúdo de oxigênio no sangue arterial, deficiência de nutrientes, dificuldade na extração e no uso da energia do sangue
- Diminuição da eficiência muscular: doenças musculares e neurológicas
- Diminuição do estoque de energia: desnutrição, estados catabólicos, exercícios prolongados

Distúrbios da motilidade

Os distúrbios da motilidade podem ocorrer com hiper ou hipomotilidade. Dentre as lesões que causam *hipomotilidade diafragmática*, citam-se o soluço e o *flutter*. O soluço é resultado da contração clônica do diafragma, em associação ao fechamento espasmódico da glote. Sua etiologia não está completamente elucidada. Alguns fatores causais aí implicados incluem: irritação dos centros respiratórios, afecções inflamatórias torácicas, dilatação gástrica aguda, alcoolismo e distúrbios hidreletrolíticos. O *flutter*, por sua vez, é caracterizado por contrações rítmicas ineficientes em uma frequência de 100 a 300 por minuto, quase sempre provocadas por distúrbios emocionais, apesar de, muitas vezes, descritas como manifestação de encefalite. As crises de hipermotilidade, quando duradouras, são tratadas com tranquilizantes e, eventualmente, com anestésicos.

A *hipomotilidade diafragmática* pode ser observada tanto nas afecções torácicas (hiperinsuflação pulmonar)

quanto abdominais (abscesso subfrênico, peritonite). Acarreta restrição de movimento e elevação da hemicúpula comprometida.

Eventração diafragmática

A eventração diafragmática caracteriza-se por elevação da hemicúpula, geralmente em decorrência de anomalia congênita do desenvolvimento muscular do diafragma. É quase sempre unilateral. Enquanto as eventrações completas tendem a se localizar à esquerda, as parciais são mais comuns à direita.

Na maioria das vezes, a eventração é apenas achado radiológico, sem nenhuma exteriorização clínica. Todavia, se localizada à esquerda, pode provocar manifestações dispépticas em virtude da maior distensão gasosa do estômago. Além da elevação da cúpula diafragmática, o exame radiológico pode demonstrar movimento paradoxal e desvio do mediastino para o lado sadio (Figuras 221.12 e 221.13).

O tratamento cirúrgico da eventração no adulto é, na maioria das vezes, dispensável; quando indicado, é possível corrigir a lesão por plicatura, colocação de prótese ou ressecção localizada.

Paralisia diafragmática

A paralisia diafragmática, pelo comprometimento de sua inervação, caracteriza-se por elevação da hemicúpula diafragmática com movimento paradoxal à respiração. As causas mais frequentes por lesão do nervo frênico são: invasão tumoral por neoplasia pulmonar ou mediastínica; traumatismo da região cervical; doenças neurológicas e afecções neuromusculares. Nesses casos, é possível observar o fenômeno de Kienböck, que consiste em movimento em gangorra, executado pelas duas metades do diafragma, elevando-se uma e abaixando-se outra em cada movimento respiratório.

Na paralisia total do diafragma, toda a cinemática respiratória se modifica, produzindo um tipo respiratório com assincronismo entre a expansão do tórax e a do abdome, denominado tipo respiratório inverso abdominal de Duchenne.

Hérnias diafragmáticas

A passagem do conteúdo abdominal ou retroperitoneal para o interior do tórax pode ocorrer por meio de soluções de continuidade do diafragma por anomalia de formação ou, ainda, pela sua ruptura traumática.

Podem ser congênitas ou adquiridas. Das congênitas, a mais frequente é representada pela hérnia de Bochdalek, localizada na região posterolateral do tórax, e também a hérnia de Morgagni, observada junto ao ângulo cardiofrênico direito.

Figura 221.12 Eventração diafragmática. Radiografia em posteroanterior mostra elevação da hemicúpula direita.

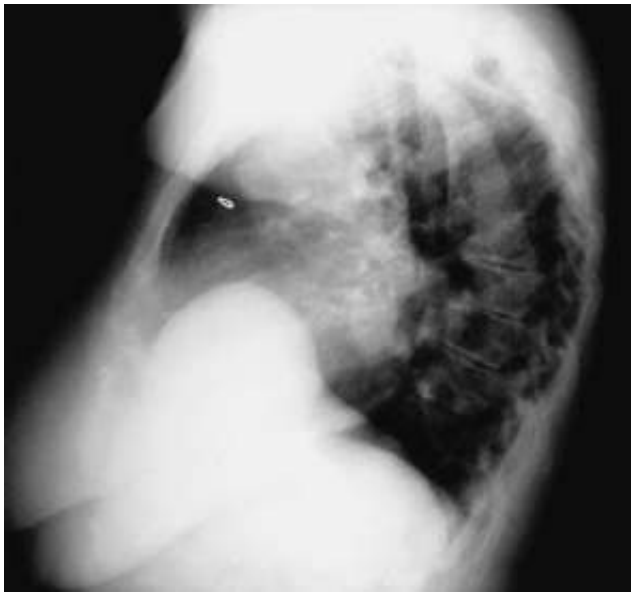

Figura 221.13 Eventração diafragmática. Radiografia em perfil demonstra a elevação do hemidiafragma direito.

As *hérnias diafragmáticas congênitas* resultam do afastamento das fibras do diafragma por defeito no seu desenvolvimento, ou da passagem por um hiato esofágico complacente.

A hérnia de Bochdalek é o tipo mais comum de hérnia diafragmática e corresponde a 80% das hérnias diafragmáticas congênitas.[8] É de localização posterior, ao nível da goteira costovertebral. Em 85% dos casos, fica à esquerda, provavelmente pela proteção que o fígado confere à hemicúpula direita (Figuras 221.14 e 221.15). Em geral, os órgãos herniados são os intestinos delgado e grosso e o estômago.

A hérnia de Morgagni é localizada anteriormente, na parte de trás do esterno, pelo qual se insinuam formações abdominais. Localiza-se em especial à direita, provavelmente pela posição do coração que, à esquerda, protege o forame desse lado. As vísceras mais encontradas nesse tipo de hérnia são o cólon transverso, o fígado e o epíplo. Outras anomalias congênitas (mongolismo, lábio leporino, dextrocardia) podem ser encontradas em pacientes portadores de hérnia de Morgagni.

A hérnia do hiato esofágico é menos frequentemente encontrada em crianças, podendo estar associada a esôfago curto congênito. Em indivíduos adultos, esse tipo de hérnia é mais comum, devendo-se não apenas à malformação diafragmática, como também ao aumento da pressão abdominal decorrente de obesidade ou gestação. A hérnia de hiato localiza-se quase sempre no mediastino posterior, junto à borda cardíaca; às vezes, é confundida com abscesso de pulmão, em decorrência da imagem com nível hidroaéreo que a acompanha. O diagnóstico pode ser prontamente definido pela radiografia do tórax e contraste baritado administrado por via oral.

As manifestações clínicas dependem do tamanho da hérnia. A dispneia é muito característica, pois se exacerba após as refeições e é acompanhada de sensação de plenitude gástrica. A ausculta do tórax, nesses casos, evidencia ruídos digestivos chamados de borborigmos; outras manifestações respiratórias incluem tosse, taquipneia e tiragem. O diagnóstico é radiológico, com ou sem contraste; e o tratamento é cirúrgico.

Figura 221.14 Hérnia de Bochdalek. Radiografia em posteroanterior mostra a sua projeção à esquerda.

Figura 221.15 Hérnia de Bochdalek. Radiografia em perfil demonstra a sua localização posterior.

Apesar do desenvolvimento da neonatologia, a mortalidade dos pacientes com hérnia diafragmática congênita continua elevada. O uso de oxigenação por circulação extracorporal no tratamento da doença é discutível, embora alguns relatos mostrem sobrevida de até 86%.[9]

As *hérnias diafragmáticas traumáticas* são reconhecidas como sinais de trauma grave, ocorrendo com frequência cada vez maior em virtude do aumento dos acidentes automobilísticos, de trabalho e dos índices de criminalidade. O envolvimento do hemidiafragma esquerdo aparece em 75% dos casos publicados, provavelmente em virtude da maior proteção dada pelo fígado ao hemidiafragma direito.[10] Os órgãos que herniam com maior frequência são: cólon, intestino delgado, estômago, rim esquerdo, baço e pâncreas. Os sintomas incluem dor no quadrante superior do abdome com irradiação para o ombro, além de episódios de obstrução e sangramento, que ocorrerão de acordo com a víscera acometida. Por vezes, os achados clínicos podem simular infarto agudo do miocárdio ou úlcera péptica. O tratamento é cirúrgico.

Tumores do diafragma

Os tumores primitivos do diafragma, extremamente raros, podem ser de origem mesotelial ou neurogênica. Não apresentam localização preferencial e acometem, em especial, a quarta e a quinta décadas de vida; as lesões são

malignas em 50% dos casos.

Os sintomas não são característicos, sendo cerca de 20% dos pacientes assintomáticos à época do diagnóstico. Pode haver sensação de peso em região inferior do tórax ou dor frênica; esta última ocorre principalmente na base do tórax, ao longo das inserções diafragmáticas, no pescoço e nos ombros, e é despertada ou exacerbada pelos esforços respiratórios. A associação de osteoartropatia hipertrófica pode ocorrer, assim como de derrame pleural hemorrágico.

No exame radiológico do tórax, apresentam-se como formação arredondada no diafragma; as lesões benignas podem apresentar calcificação em seu interior. O diagnóstico da natureza da lesão geralmente exige toracotomia ou laparoscopia; o tratamento é cirúrgico e a radioterapia é discutível.

Doenças da pleura

Anatomia, embriologia e fisiologia

A pleura pode ser definida como uma membrana serosa que recobre o parênquima pulmonar, formada por dois componentes – denominados visceral e parietal – que formam um espaço virtual, a cavidade pleural. Desenvolve-se a partir do mesoderma (cavidade celômica), assim como outras membranas serosas – pericárdio e peritônio. Constitui-se, basicamente, de uma camada de células mesoteliais e tecido conjuntivo. A pleura parietal é irrigada por vasos procedentes da circulação sistêmica, enquanto a visceral recebe sangue da circulação pulmonar e, ocasionalmente, das artérias brônquicas. A circulação linfática merece destaque em particular, uma vez que contribui de modo consistente para a absorção do líquido acumulado no espaço pleural. Em condições normais, o volume de líquido no espaço pleural é muito pequeno (1 a 20 mℓ), contribuindo para o bom deslizamento dos folhetos durante os movimentos respiratórios. Tal fluido contém número de células bem variado, em torno de 1 a 2 g de proteínas, assim como baixos valores de algumas proteínas de alto peso molecular, como a desidrogenase láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*) (valor esperado menor que a metade dos níveis séricos dessa enzima).

A dinâmica de formação e absorção do líquido pleural obedece a regras definidas (leis de Starling), que regem a transferência de líquidos entre os tecidos, de maneira geral. Consideram as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas dos capilares de ambos os folhetos pleurais, assim como um coeficiente de filtração. É fácil concluir que, quando a capacidade de absorção (inclusive a dos linfáticos) for suplantada, o desequilíbrio entre tais forças promoverá o acúmulo de líquido pleural.

Principais doenças pleurais

Derrames pleurais

Definição, sintomas e exame físico

Denomina-se derrame pleural o acúmulo de líquido no espaço pleural. O sintoma mais precoce é a dor pleurítica; dispneia pode ocorrer mais tardiamente. Tal dor surge ou aumenta na fase inspiratória, costuma ser bem localizada e é percebida como uma pontada ou facada; ocorre em consequência da inflamação do folheto parietal, que, na sua maior parte, é inervado pelos nervos intercostais. A dor pleurítica costuma coincidir com a área pleural acometida, sendo bem localizada; em alguns casos, no entanto, pode estar referida no abdome, pois os nervos intercostais também são distribuídos para ele. Outra situação especial ocorre quando a pleura diafragmática está inflamada em sua porção central e essa região recebe inervação do nervo frênico; assim, pode haver dor referida no ombro homolateral ou na parte inferior do tórax no mesmo lado. A sensação de falta de ar pode resultar de um ou mais fatores, tais como: derrames pequenos, que cursam com dor pleurítica; derrame pleural volumoso; derrames associados à doença do parênquima pulmonar ou à obstrução brônquica; insuficiência do ventrículo esquerdo. Ao exame físico no hemitórax acometido, pode haver sinais de esforço respiratório à inspeção e abaulamento dos espaços intercostais quando o derrame pleural é volumoso; este último achado indica a necessidade de toracocentese de alívio. A expansibilidade pode estar diminuída e o frêmito toracovocal, ausente ou diminuído. É possível notar macicez no local em que a lâmina de líquido é mais espessa; assim, nos derrames pequenos, este aspecto não está presente à percussão. Na ausculta pulmonar, o murmúrio vesicular está ausente ou diminuído. Alguns ruídos adventícios são produzidos pelo derrame pleural: o atrito pleural pode estar presente no início da formação do derrame pleural ou após sua reabsorção, e surge em consequência de irregularidades da superfície da pleura;

estertores bolhosos no limite superior do derrame são promovidos pelas áreas de atelectasias provocadas por compressão do líquido pleural.

Outros sintomas e achados no exame clínico estão relacionados com a etiologia do derrame pleural, tais como: trombose venosa profunda e derrame por embolia e infarto pulmonar; artrite e eritema malar na pleurite pelo lúpus eritematoso sistêmico; edema vespertino dos membros inferiores e dispneia paroxística noturna na insuficiência do ventrículo esquerdo. Assim, é necessário que haja anamnese detalhada e exame físico cuidadoso.

Exames diagnósticos

Radiologicamente, o derrame pleural caracteriza-se por opacificação homogênea homolateral, obliterando o seio costofrênico e constituindo, no seu limite superior, a forma de um menisco côncavo ou parábola, denominada parábola de Damoiseau. O derrame de pequeno volume pode não ser visível na radiografia do tórax ou ser notado apenas no perfil, obliterando o seio costofrênico posterior, no qual o ângulo é mais profundo. O derrame volumoso desvia as estruturas do mediastino, exceto quando há atelectasia total associada. O derrame infrapulmonar ocorre entre o diafragma e a superfície pulmonar. A radiografia em posteroanterior sugere derrame infrapulmonar quando a hemicúpula diafragmática está elevada (Figura 221.16); nesse caso, quando o paciente é radiografado em decúbito lateral (incidência de Hjelm-Laurell), o líquido pleural mobiliza-se, escorrendo para a face lateral do tórax. Essa incidência também é útil para mostrar que o líquido encontra-se livre no espaço pleural. Quando o derrame está loculado (Figura 221.17), o líquido não escorre; é útil também para se diferenciar o derrame pleural do espessamento da pleura. O exame do tórax por ultrassonografia também orienta quanto à existência de líquido no espaço pleural, sendo fundamental nos derrames septados, possibilitando demarcar os locais dessas lojas para serem puncionadas na toracocentese. Além disso, a TC do tórax visualiza bem o derrame pleural e os espessamentos da pleura. Os exames radiológicos fornecem informações importantes para a investigação diagnóstica, tais como existência de massa pulmonar, linfangite carcinomatosa, linfonodomegalias no mediastino e lesões ósseas osteolíticas.

Figura 221.16 Derrame infrapulmonar. A radiografia do tórax em posteroanterior evidencia elevação da hemicúpula diafragmática direita com deslocamento lateral de seu ponto mais elevado, mostrando declive lateral íngreme.

Figura 221.17 Empiema loculado. A radiografia do tórax em posteroanterior evidencia imagem hipotransparente em terço inferior do pulmão esquerdo.

A investigação etiológica do derrame pleural requer a toracocentese (eventualmente, a biopsia da pleura); além disso, também pode ser necessária nos derrames volumosos para o alívio da dispneia. O aspecto do líquido pleural deve ser relatado – amarelo-citrino, amarelo-âmbar, sero-hemorrágico ou hemorrágico; e pode ser translúcido ou opalescente. A análise bioquímica do líquido pleural esclarece se o caso se refere a exsudato ou transudato; os critérios descritos por Light[11] são os mais utilizados para essa definição. Caracteriza-se um exsudato quando: (1) a relação entre a proteína do líquido pleural e a proteína do sangue é superior a 0,5; (2) a relação entre a LDH do líquido pleural e a LDH do sangue é acima de 0,6; (3) a LDH do líquido pleural é maior que 2/3 do limite superior normal da LDH sérica. O nível de LDH é o indicador mais seguro para avaliar o grau de inflamação. Nível de glicose inferior a 60 mg/dℓ pode ser encontrado no derrame pleural em decorrência de tuberculose, neoplasia maligna, artrite reumatoide e nos derrames parapneumônicos. A amilase pode estar elevada (acima de 160 U) na doença pancreática, no tumor maligno e na ruptura do esôfago. A dosagem de colesterol e de triglicerídios auxilia na diferenciação do quilotórax e pseudoquilotórax. A contagem de leucócitos e seu diferencial, bem como a determinação do hematócrito, são úteis ao diagnóstico. A avaliação citológica por um patologista experiente é de fundamental importância no diagnóstico do derrame neoplásico. A biopsia de pleura está indicada nos exsudatos e fornece dados relevantes, principalmente no diagnóstico de derrame pleural causado por tuberculose e neoplasia maligna da pleura.

Exsudatos

Derrame pleural por tuberculose

No Brasil, a tuberculose pleural é a causa mais comum de derrame pleural em indivíduos jovens. A pleura pode ser infectada pelo bacilo por disseminação hematogênica ou por contiguidade de um foco pulmonar subpleural. Alguns sintomas sugerem o diagnóstico, tais como febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. O derrame pleural, quase sempre unilateral, é de volume variado. A análise do líquido pleural evidencia um exsudato linfocítico, em geral 70 a 100%; a contagem de células mesoteliais não costuma ser maior que 5%. O diagnóstico é confirmado pela demonstração do bacilo, que raramente é evidenciado pela pesquisa direta (BAAR, bacilo álcool-acidorresistente) e pela cultura, tanto no líquido pleural quanto no fragmento pleural obtido pela biopsia por meio da toracocentese. Em nosso meio, aproximadamente 95% dos casos de granuloma com necrose caseosa (evidenciado no fragmento de pleura) decorrem de tuberculose; a coloração especial para o bacilo auxilia na confirmação diagnóstica. A dosagem da enzima adenosina desaminase (ADA) encontrada predominantemente nos linfócitos T está elevada nas doenças que estimulam a imunidade celular. Valores acima de 70 U/ℓ tornam o diagnóstico provável; enquanto valores inferiores a 40 U/ℓ praticamente o descartam. Empiema e derrame pleural pela artrite reumatoide também apresentam níveis elevados de adenosina desaminase. A tuberculose pleural pode se resolver espontaneamente, mas há risco de reativação da doença, em especial nos 5 anos que se seguem, em virtude da existência de bacilos viáveis em local pulmonar ou extrapulmonar. Empiema tuberculoso é raro, e a baciloscopia desse material é quase sempre positiva. Nesse caso, além do esquema tuberculostático, está indicada a drenagem do empiema por meio de dreno torácico.

Derrame pleural parapneumônico e empiema

O derrame parapneumônico é o acúmulo de líquido pleural durante uma pneumonia, em geral de origem bacteriana. Light[12] define que cerca de 40% de todos os pacientes com pneumonia desenvolvem derrame pleural; a grande maioria apresenta evolução subclínica, havendo absorção no decorrer do tratamento, sem a necessidade de drenagem. No entanto, em alguns casos, o derrame é facilmente percebido ao exame clínico ou à radiografia torácica, sendo mandatória a investigação diagnóstica, para que seja afastada a hipótese de empiema – condição esta que exige a drenagem do espaço pleural. O derrame se forma a partir do processo inflamatório pulmonar em contiguidade com a pleura, originando um exsudato (elevação não muito significativa de LDH e proteína, assim como dos leucócitos, com pesquisa dos germes geralmente negativa), o qual tende a ser absorvido apenas com o tratamento antibiótico – trata-se da fase exsudativa. Em caso de não controle da infecção, há, em geral, piora do quadro clínico, seguindo-se a fase fibrinopurulenta, na qual o líquido mostra-se purulento, caracterizando a formação do empiema (com altos níveis de proteína, LDH e leucócitos, baixos níveis de glicose e pH, assim como isolamento dos germes causadores por bacterioscopia e/ou cultura). A drenagem pleural em selo d'água deve ser instituída para auxiliar o controle da infecção em conjunto com o uso de antibióticos. Os germes mais comumente isolados do espaço pleural são os anaeróbios, *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *H. influenzae*, assim como outros gram-negativos. A terceira fase é chamada de fase de organização, em que ocorre intensa proliferação de fibroblastos e desenvolvimento de fibrose pleural, com a formação de importante espessamento da pleura. Em casos graves, o espessamento pode impedir a livre movimentação do pulmão subjacente, caracterizando o encarceramento pulmonar, abordado também cirurgicamente. A Tabela 221.3, construída por Light,[10] demonstra os diferentes tipos de tratamento sugeridos para o derrame parapneumônico, de acordo com a classificação proposta pelo autor.

Derrame pleural neoplásico metastático

Os carcinomas que mais comumente enviam metástases para a pleura são provenientes do pulmão, em especial o adenocarcinoma da mama e os linfomas. Vários mecanismos podem ser responsáveis pelo derrame pleural: (1) implante neoplásico na pleura aumenta a permeabilidade dessa serosa, e a quantidade de líquido que entra no espaço pleural passa a ser superior a sua reabsorção; (2) metástase pleural obstrui os linfáticos pleurais ou envolve os linfáticos mediastinais, prejudicando a drenagem do líquido pleural pelo sistema linfático; (3) hipoproteinemia (transudato); (4) carcinoma endobrônquico, complicando com pneumonia e derrame parapneumônico, ou com atelectasia (diminuição da pressão pleural e formação de transudato); (5) invasão pericárdica (aumento da pressão hidrostática e formação de transudato); (6) derrame pleural após radioterapia. A dor torácica, quando presente, pode ser pleurítica ou não ou decorrer de metástase óssea associada. O líquido pleural é um exsudato, o aspecto serossanguinolento sugere malignidade e a leucometria e seu diferencial são variáveis. O diagnóstico é confirmado pela existência de células neoplásicas no líquido pleural ou no fragmento de pleura, sendo a positividade do primeiro superior ao segundo. Alguns marcadores tumorais podem ser pesquisados no líquido pleural; no entanto, a citologia é positiva na maioria das vezes em que os marcadores estão elevados. Valores do antígeno carcinoembriônico (CEA) superiores a 10 ng/mℓ estão presentes em 30 a 40% dos derrames malignos e raramente nos benignos. O acometimento pleural por células neoplásicas resulta em derrames volumosos, que se refazem após o esvaziamento (toracocentese de alívio); assim, a pleurodese é frequentemente indicada como tratamento paliativo. Derrames volumosos, que não desviam o mediastino para o lado contralateral, sugerem atelectasia por lesão endobrônquica; nesses casos, a broncofibroscopia deve anteceder a toracocentese, sob o risco de não ocorrer expansão pulmonar após a toracocentese de alívio. Não se pode descartar derrame neoplásico apenas pelo fato de o derrame ser pequeno. Muitas vezes, é necessário realizar toracoscopia ou toracotomia para esclarecer o diagnóstico.

Tabela 221.3 Classificação e tratamento para derrame parapneumônico e empiema.

Classificação	Características e tratamento
Classe 1	
O derrame pleural não é significativo	A radiografia em Laurell evidencia coluna < 10 mm de espessura Não há indicação de toracocentese
Classe 2	
Derrame pleural	Coluna > 10 mm de espessura

parapneumônico típico	Glicose > 40 mg/dℓ, pH > 7,20, coloração pelo Gram e cultura negativos Apenas antibióticos
Classe 3	
Derrame pleural complicado *borderline*	7 < pH < 7,20 e/ou LDH > 1.000 e glicose > 40 mg/dℓ Coloração pelo Gram e cultura negativos Antibióticos mais toracocentese seriada
Classe 4	
Derrame pleural complicado simples	pH < 7 e/ou glicose < 40 mg/dℓ e/ou coloração pelo Gram ou cultura positiva Não é loculado e nem francamente purulento Tubo por toracostomia mais antibióticos
Classe 5	
Derrame pleural complicado complexo	pH < 7 e/ou glicose < 40 mg/dℓ e/ou coloração pelo Gram ou cultura positiva Multiloculado Tubo por toracostomia mais trombolíticos mais antibióticos (raramente requer toracoscopia ou descorticação)
Classe 6	
Empiema simples	Francamente purulento Lóculo único ou líquido livre Tubo por toracostomia ± descorticação
Classe 7	
Empiema complexo	Francamente purulento Lóculos múltiplos Tubo por toracostomia mais trombolíticos Frequentemente requer toracoscopia ou descorticação

LDH = desidrogenase láctica. (Adaptada de Light.)[12]

Tumores primários da pleura (mesoteliomas)

Apenas 10% dos mesoteliomas benignos cursam com derrame pleural; diferentemente destes, os mesoteliomas malignos têm incidência aumentada nos indivíduos com exposição ao asbesto, e o tumor pode se desenvolver até 20 a 40 anos após. O derrame do mesotelioma maligno pode ser amarelo ou sanguinolento e tende a ser viscoso, em virtude dos níveis elevados de ácido hialurônico. Esse exsudato, em 1/3 dos casos, tem glicose inferior a 50 mg/dℓ. Muitas vezes, o exame citológico do líquido requer testes imuno-histoquímicos para diferenciar do adenocarcinoma. A pleuroscopia, em geral, é necessária para a confirmação diagnóstica.

Sarcoma de Kaposi

É causa frequente de derrame pleural nos pacientes com AIDS e acomete quase exclusivamente os homossexuais. Cerca de 50% dos pacientes com sarcoma de Kaposi pulmonar apresentam derrame pleural. A radiografia do tórax, com frequência, mostra infiltrado bilateral; o derrame pleural, quando presente, pode ser uni ou bilateral. O líquido pleural é um exsudato serossanguinolento ou hemorrágico, predominando células mononucleares; 20% dos pacientes apresentam quilotórax. Estabelecer o diagnóstico é difícil, e a existência de placas cutâneas violáceas é achado importante. O exame citológico não define o diagnóstico, visto que é necessário visualizar a arquitetura do tecido. Como as lesões localizam-se na pleura visceral, a biopsia pleural por meio de toracocentese não estabelece o diagnóstico. A toracoscopia torna possível visualizar as lesões do sarcoma de Kaposi

na pleura visceral.

Derrame pleural associado à embolia pulmonar

De acordo com Worsley *et al.*,[13] estima-se que o derrame pleural ocorra em cerca de 30 a 50% dos casos de tromboembolismo pulmonar. No entanto, muitos casos não são assim diagnosticados, em virtude da dificuldade de confirmação do tromboembolismo pulmonar, sendo muitas vezes definidos como de natureza idiopática. Em geral, o derrame secundário à embolia pulmonar forma-se a partir do aumento da pressão intersticial nos pulmões, bem como pela liberação local de citocinas vasoativas. Não costumam ser derrames volumosos, sendo a maioria de natureza exsudativa, podendo apresentar elevado número de hemácias (algumas vezes, francamente hemorrágico), eosinófilos e células mesoteliais. A ocorrência de *dispneia fora de proporção* (significativa para o pequeno derrame percebido às radiografias) é também dado clínico de relevância para valorizar a suspeita clínica; esta torna mandatória a busca pelo diagnóstico de tromboembolismo.

Quilotórax

A existência do quilo no espaço pleural é denominada de quilotórax; a sua formação ocorre quando o ducto torácico é interrompido. Mais de 50% dos quilotórax ocorrem por invasão tumoral do canal linfático torácico, em geral linfoma; seguido de traumatismo cirúrgico, trauma torácico fechado ou por meio de objetos penetrantes. Surge 2 a 10 dias após o trauma. Na literatura, há relato de outras doenças que cursam com quilotórax, tais como doença de Gorham, sarcoma de Kaposi, tuberculose e cirrose. O aspecto do líquido é leitoso e opalescente; ao misturar 1 a 2 mℓ de éter etílico, sua opalescência não se modifica. O quilotórax contém quilomícrons, triglicerídios (TGC) e linfócitos. O diagnóstico é estabelecido pela pesquisa de quilomícrons. Valores de TGC acima de 110 mg/dℓ sugerem o diagnóstico; enquanto valores inferiores a 50 mg/dℓ o excluem. Dentre os diagnósticos diferenciais, são citados o empiema e o derrame pleural crônico; este último é rico em colesterol (acima de 200 mg/dℓ). O quilotórax traumático requer dreno torácico; o defeito se fecha espontaneamente, mas se a drenagem se prolongar por mais de 7 dias, indica-se a correção cirúrgica. O repouso é orientação geral como medida para reduzir o fluxo linfático, assim como dieta rica em proteínas e carboidratos, utilização de TGC de cadeia média (não passam pelo canal torácico) e contenção da ingesta hídrica. O quilotórax é bacteriostático e tem pouca propensão ao fibrotórax.

Derrames secundários à doença vascular do colágeno

- **Lúpus eritematoso sistêmico (LES).** É a doença do colágeno que acomete com mais frequência a pleura; pode se manifestar por pleurite seca ou acompanhada de derrame pleural, podendo esta preceder o quadro articular. O derrame pleural geralmente é bilateral, mas pode ser unilateral; de pequeno a médio volume. A análise do líquido evidencia exsudato seroso ou serossanguinolento, com predominância de células polimorfonucleares ou mononucleares. Pode apresentar fator reumatoide positivo no líquido pleural, não sendo esse exame útil no diagnóstico diferencial com a artrite reumatoide. Por outro lado, a pesquisa do anticorpo antinuclear (ANA, *ou fator antinuclear, FAN*) é o teste mais importante; títulos acima de 1:320, com padrão homogêneo, sugerem pleurite lúpica. A existência de célula LE é diagnóstica.
- **Artrite reumatoide.** Pode cursar com derrame pleural, unilateral ou bilateral, de volume pequeno a moderado. Esse exsudato seroso caracteriza-se por apresentar glicose inferior a 50 mg/dℓ; pH inferior a 7,20; LDH superior a 700 UI/ℓ; níveis de complemento baixos e título de fator reumatoide elevado e níveis altos de adenosina deaminase.
- **Síndrome de Sjögren.** Derrame pleural é incomum na síndrome de Sjögren primária, sendo mais frequente na doença secundária à artrite reumatoide e ao LES.
- **Doença mista do tecido conjuntivo.** O acometimento pleural na doença mista do tecido conjuntivo é comum. Quando a doença vascular do colágeno cursa com derrame pleural, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre atividade da doença do colágeno com infecção, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar e síndrome nefrótica.

Derrame secundário à infecção viral

É provável que os derrames pleurais por vírus sejam frequentes; no entanto, sua detecção é difícil, por serem de pequeno volume, não sendo detectáveis à radiografia do tórax. Além disso, regridem espontaneamente.

Derrame secundário a doença gastrintestinal

▸ **Doença pancreática.** Diversas doenças pancreáticas podem cursar com derrame pleural, tais como pancreatites aguda e crônica, bem como pseudocisto pancreático. Menos de 20% dos pacientes com pancreatite aguda cursam com derrame pleural, quase sempre localizado à esquerda; no entanto, podem acometer o lado direito ou ser bilateral. O líquido peripancreático passa para o espaço pleural pela via linfática transdiafragmática; sendo esse líquido rico em enzimas pancreáticas, aumenta a permeabilidade dos vasos linfáticos e ocorre perda de líquido destes para o espaço pleural. O diagnóstico é estabelecido pela dosagem de amilase no líquido pleural. Kaye[14] encontrou amilase elevada em 90% dos pacientes com pancreatite aguda. Em geral, esse exsudato é serossanguinolento e, algumas vezes, hemorrágico, tendendo a regredir com a resolução do quadro abdominal. Caso isso não ocorra no período de 2 semanas, deve ser considerada a possibilidade de abscesso pancreático ou pseudocisto pancreático. Derrames pleurais decorrentes de pseudocisto pancreático são relativamente incomuns, quase sempre são derrames volumosos e à esquerda, e os sintomas torácicos predominam sobre os abdominais. Quando drenado, o derrame tende a se refazer. O nível de amilase, na maioria das vezes, é muito elevado.

▸ **Abscesso intra-hepático.** De acordo com Rubin *et al.*,[15] cerca de 20% dos pacientes com abscesso intra-hepático cursam com derrame pleural. Esse diagnóstico deve ser aventado em todo paciente com derrame pleural direito, cuja análise mostrou exsudato com predominância de polimorfonucleares. A TC abdominal, guiando a aspiração percutânea do abscesso, confirma o diagnóstico; o diferencial é realizado entre abscesso amebiano, hematoma e cisto hidático.

▸ **Abscesso subfrênico.** Costuma ser decorrente de manipulação cirúrgica da cavidade abdominal, mas há relato[16] de abscesso subfrênico resultante de processos gástricos, duodenais ou perfuração do apêndice, diverticulite, colecistite, pancreatite ou trauma. O líquido pleural é um exsudato com predominância de leucócitos polimorfonucleares, o pH é superior a 7,2 e a concentração de glicose fica acima de 60 mg/dℓ.

A rotina de abdome agudo mostra nível hidroaéreo abaixo do diafragma e ao lado do trato gastrintestinal. A tomografia computadorizada do abdome e a ultrassonografia do abdome são de grande auxílio.

▸ **Perfuração do esôfago.** A perfuração do esôfago pode ocorrer espontaneamente após episódios de vômitos (síndrome de Boerhaave), ou em virtude de carcinoma do esôfago, trauma torácico ou por iatrogenia nos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta, que apresentam dor torácica ou epigástica persistente, por horas após o procedimento. O diagnóstico é de máxima importância em virtude de mortalidade e morbidade altas, em consequência da contaminação do mediastino por bactérias da flora da orofaringe, resultando em mediastinite aguda. Enfisema subcutâneo supraesternal pode estar presente no exame físico. Michel *et al.*[17] constataram que cerca de 60% dos pacientes com perfuração do esôfago tinham derrame pleural e 25% apresentavam pneumotórax evidenciados na radiografia do tórax. A radiografia também pode mostrar alargamento do mediastino e pneumomediastino. O líquido pleural apresenta nível elevado de amilase (mais por aumento da amilase salivar que pela pancreática), pH baixo, células epiteliais escamosas e partículas de alimentos ingeridos.

Hemotórax

Denomina-se hemotórax o líquido pleural com hematócrito igual ou superior a 50% do volume globular periférico.[18] Pode ser traumático ou não. O trauma torácico pode resultar em hemotórax acompanhado de pneumotórax; pode resultar de iatrogenia, por exemplo, após punção de subclávia, toracocentese, biopsia hepática e aortografia translombar. Dentre as causas não traumáticas, é possível citar: neoplasias, ruptura de aneurisma, endometriose pleural, complicação de pseudocisto pancreático e distúrbios da coagulação. A drenagem do hemotórax está indicada com o objetivo de evitar o espessamento pleural e o risco de empiema. O tubo de toracostomia controla o sangramento em torno de 85% dos casos. Nos casos em que a drenagem for superior a 200 mℓ/h e não mostrar sinais de alentecimento em 4 a 6 h, Winterbauer[19] orienta a considerar a toracotomia.

Derrame pleural secundário a fungos

Cerca de 1% dos derrames pleurais é causado por fungos. *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* são causas incomuns de derrame pleural. O diagnóstico de derrame pleural por fungo é confirmado pela demonstração do agente por meio da cultura do líquido pleural. Anticorpos contra os respectivos fungos quase sempre são detectados no sangue periférico. Antígeno *Aspergillus* pode ser demonstrado no líquido pleural pela técnica do radioimunoensaio. Pacientes com história de lobectomia, pneumectomia ou imunossupressão (aspergilose sistêmica), que apresentam espessamento pleural importante e fístula broncopleural (nível hidroaéreo no espaço pleural) com derrame pleural crônico, sugerem aspergilose; bola fúngica pode ser evidenciada tanto no

parênquima pulmonar quanto no espaço pleural. No indivíduo imunocompetente, o derrame pleural costuma ser resolvido espontaneamente em algumas semanas; o paciente com AIDS responde à anfotericina B. A criptococose está comumente associada à imunossupressão (leucemia, linfoma, AIDS). O derrame pleural geralmente vem acompanhado de lesão do parênquima pulmonar. Esse exsudato quase sempre é linfocítico; título elevado do antígeno *Cryptococcus* é encontrado no soro e no líquido pleural. Na investigação da histoplasmose, deve-se pesquisar se há história de visita a cavernas com exposição a morcegos. O diagnóstico presuntivo é estabelecido pela demonstração de altos títulos de anticorpos. A biopsia de pleura pode revelar granuloma sem caseose; o diagnóstico é confirmado pela cultura (líquido pleural, fragmento da pleura ou escarro) ou, ainda, pela identificação do fungo no tecido biopsiado pela coloração apropriada para *Histoplasma capsulatum*. O *Pneumocystis jiroveci* é uma infecção frequentemente encontrada no paciente com AIDS e pode cursar com derrame pleural; o diagnóstico é estabelecido pela visualização do microrganismo no líquido pleural.

Derrame pleural secundário a actinomicose e nocardiose

O *Actinomyces israelii* é uma bactéria gram-positiva anaeróbia ou microaerofílica comumente encontrada na cavidade oral. A actinomicose caracteriza-se por formar múltiplos abscessos no trato respiratório; a pleura está comprometida em cerca de 50% dos pacientes com actinomicose torácica, podendo resultar em fístulas pleurocutâneas. Os derrames pleurais, acompanhados de lesões ósseas focais das costelas, são muito sugestivos de actinomicose. A existência de grânulos no líquido pleural sugere o diagnóstico; este é estabelecido demonstrando *A. israelii* na cultura para anaeróbio do líquido pleural. *Nocardia asteroides* é uma bactéria gram-positiva aeróbia e acidorresistente, que coloniza as vias respiratórias; tem maior propensão a acometer indivíduos imunossuprimidos (p. ex., AIDS). Dentre os pacientes com envolvimento pulmonar, em torno de 50% apresentam derrame pleural. Este tipo de derrame por norcárdia é um exsudato variando de seroso a purulento; o diagnóstico é estabelecido ao isolar a *N. asteroides* em cultura do líquido pleural.

Derrame pleural decorrente de parasitas

Parasitas são causas incomuns de derrame pleural. *Entamoeba histolytica* é responsável pela amebíase. O abscesso hepático amebiano pode acarretar formação de derrame pleural por dois mecanismos: irritação diafragmática, em que o paciente terá dor referida na região escapular ou no ombro; ou ruptura do abscesso hepático e drenagem para o espaço pleural. Nesta última situação, o derrame pleural é volumoso e tem aspecto achocolatado ou de "pasta de anchova" (sangue, tecido hepático e há evidência de ameba em 10% dos casos). Radiograficamente, é possível observar elevação do diafragma direito, atelectasia laminar e derrame pleural direito. Ultrassonografia, TC e testes sorológicos ajudam no diagnóstico. *Echinococcus granulosus* é responsável pela *equinococose* (cisto hidático). O homem é infestado pela ingestão das fezes do cão contendo os ovos desse parasita. Menos de 5% dos cistos hidáticos pulmonar ou hepático complicam com derrame pleural por ruptura para dentro do espaço pleural.

Derrame pleural em consequência de reações a fármacos

Light[20] cita algumas substâncias que têm como reação adversa a formação de derrame pleural, tais como: nitrofurantoína, agonistas da dopamina, amiodarona, interleucina-2, metotrexato, propiltiouracila, metronidazol e outras. Não há teste específico que comprove a formação do derrame pleural pelo fármaco. Considerar essa hipótese diagnóstica é muito importante, pois a suspensão do medicamento resulta na resolução do quadro. A manifestação clínica pode ser aguda: dispneia, tosse não produtiva e febre, como ocorre após 1 mês da utilização da nitrofurantoína; quadro indolente pode surgir após o uso do fármaco por 2 meses a 5 anos – nesse caso, as queixas são dispneia ao exercício físico e tosse não produtiva. O exame radiológico do tórax geralmente evidencia infiltrado no parênquima pulmonar. De acordo com Martin *et al.*,[21] 5 a 10% dos pacientes que fazem uso de amiodarona desenvolvem toxicidade pulmonar. O derrame pleural é menos comum que o infiltrado pulmonar intersticial. A toxicidade pela amiodarona raramente ocorre antes de 2 meses de uso e em pacientes recebendo menos de 400 mg/dia.

Derrame pleural secundário à exposição ao asbesto

A exposição ao asbesto está associada ao derrame pleural inflamatório benigno. De acordo com Light,[20] alguns autores observaram a ocorrência de derrame pleural após período de exposição ao asbesto de 5 anos, quase todos antes de 20 anos, contrastando com a ocorrência de placas e calcificações pleurais, que geralmente não ocorrem

antes de pelo menos 20 anos da exposição inicial. O líquido pleural é um exsudato seroso ou serossanguinolento, e eosinofilia é frequente. Este é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário proceder a uma investigação minuciosa para mesotelioma e carcinoma broncogênico, pois são doenças com incidência aumentada quando há exposição ao asbesto.[22]

Síndrome de Dressler

Ocorre após doença do miocárdio ou pericárdio – por exemplo, infarto agudo do miocárdio (principalmente no infarto transmural extenso) após procedimento cirúrgico cardíaco; punção do ventrículo esquerdo; angioplastia e implantação de marca-passo. Tal síndrome caracteriza-se clinicamente por febre, dor torácica, pleuropericardite e infiltrado pulmonar, o qual tem início semanas após o dano cardíaco. O derrame pleural pode ser uni ou bilateral, de pequeno volume. A análise do líquido pleural pode mostrar líquido hemorrágico em 30% dos casos. Nesse exsudato, podem predominar leucócitos polimorfonucleares ou mononucleares. Stelzner *et al.*[23] mencionaram que aproximadamente 75% dos pacientes têm infiltrado localizado com mais frequência nas bases pulmonares. É necessário excluir insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia e embolia pulmonar. É muito importando estabelecer o diagnóstico diferencial com embolia pulmonar, visto que está contraindicada a anticoagulação na síndrome de Dressler.

Síndrome de Meigs

Descrita por Meigs e Cass[24] em 1937, caracteriza-se por ascite e derrame pleural em pacientes com tumor ovariano sólido benigno, mais comumente o fibroma ovariano. Posteriormente, surgiram casos semelhantes à síndrome de Meigs, nos quais ascite e derrame pleural acompanhavam tumores não sólidos, tais como tumor ovariano cístico benigno e tumor benigno do útero. Após o tratamento cirúrgico do tumor, ascite e derrame pleural regridem e não recorrem, confirmando, assim, o diagnóstico. Apesar de alguns relatos de transudato, Light[22] relata que geralmente trata-se de exsudato.

Síndrome da unha amarela

Caracteriza-se pela tríade: deformidade das unhas (curva, espessada e amarela), linfedema e derrame pleural. A anormalidade de base é a hipoplasia dos vasos linfáticos. Há relato[25] de derrame pleural em 36% dos casos, sendo bilateral em 50%, variando de pequeno a grande volume. A análise quase sempre revela um exsudato, com predominância de linfócitos.

Transudatos

Derrame pleural em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva

A insufuciência cardíaca congestiva (ICC) é causa frequente de derrame pleural bilateral. É comum haver derrame interlobar na cissura horizontal direita, simulando massa que desaparece ao tratamento clínico – “tumor fantasma” (Figura 221.18). Clinicamente, a dispneia pode ser desproporcional ao volume do derrame. Se o derrame pleural persistir após o tratamento adequado da ICC, a toracocentese deve ser realizada. Se o líquido pleural for um exsudato, a biopsia de pleura está indicada.

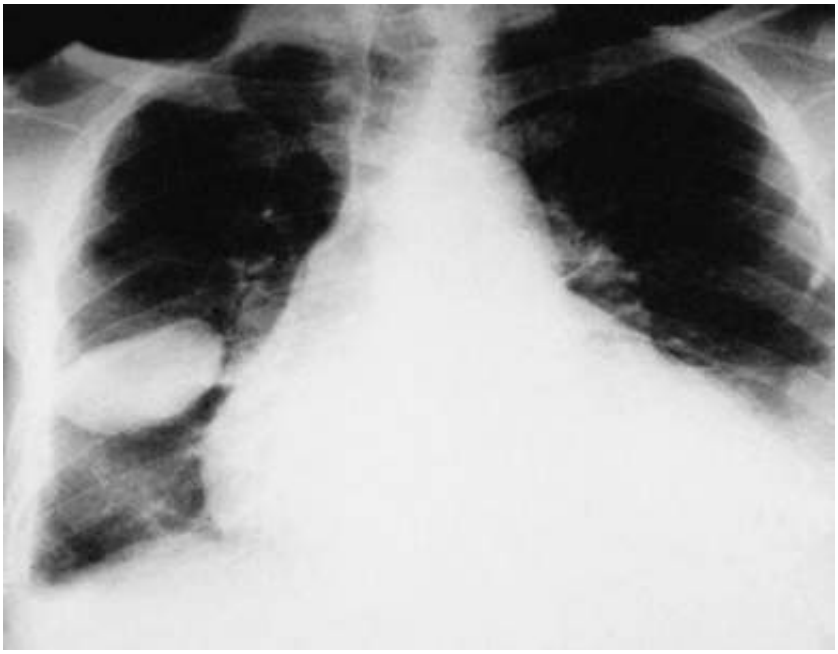

Figura 221.18 "Tumor fantasma". A radiografia do tórax em posteroanterior mostra imagem hipotransparente localizada no pulmão direito decorrente de derrame interlobar.

Derrame pleural em consequência de cirrose

O hidrotórax hepático ocorre em cerca de 5% dos pacientes com cirrose e ascite. Esse acúmulo de líquido pleural tem origem no líquido ascítico que passa para o espaço pleural por defeitos microscópicos no diafragma, conforme conclui Light.[26] Esse derrame pleural é mais frequente no hemitórax direito; quase sempre é volumoso, ocupando todo o hemitórax, mas pode apresentar volume pequeno ou médio. Nos pacientes com cirrose, é importante estar atento para empiema bacteriano espontâneo, complicação semelhante à peritonite bacteriana espontânea. De acordo com Xiol,[27] se a contagem de leucócitos polimorfonucleares exceder 500 células/mm^3, a hipótese de empiema bacteriano espontâneo é fortemente sugestiva, e o agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli*. O tratamento do hidrotórax hepático é clínico; ou melhor, o controle da ascite é realizado com diuréticos; nos pacientes refratários ao tratamento clínico, é necessário considerar outras alternativas, tais como transplante hepático, pleurodese, implantação de *shunt* sistêmico portal intra-hepático transjugular e toracotomia com reparo cirúrgico do diafragma.

Derrame pleural em consequência de doença renal

A síndrome nefrótica cursa frequentemente com derrame pleural bilateral, devido à redução da pressão oncótica no plasma. Nos casos de paciente com síndrome nefrótica e derrame pleural, deve ser descartada a hipótese de embolia pulmonar em virtude de hipercoagulabilidade encontrada nessa síndrome. O tratamento é direcionado à redução da perda de proteína pela urina. Obstrução do aparelho urinário, trauma, processo inflamatório ou maligno retroperitoneal e biopsia renal podem resultar em acúmulo no espaço pleural, situação denominada urinotórax. Esse transudato tem aspecto e odor de urina; o nível de creatinina no líquido pleural é superior ao nível sérico. O tratamento é direcionado à desobstrução da via urinária. A diálise peritoneal pode ocasionar acúmulo de líquido no espaço pleural pelo mesmo mecanismo do acúmulo de líquido pleural na cirrose hepática. Esse derrame é mais comum do lado direito, mas pode se formar à esquerda ou bilateralmente.

Pneumotórax

Definição, sintomas e exame físico

Pneumotórax é a existência de gás no espaço pleural. O grau de dispneia depende do volume e da ocorrência de doença pulmonar associada. O exame clínico do tórax pode evidenciar abaulamento dos espaços intercostais no hemitórax acometido, expansibilidade diminuída, frêmito toracovocal diminuído a ausente, som timpânico e ruídos respiratórios diminuídos a ausentes.

Exames diagnósticos

A radiografia do tórax confirma o diagnóstico ao evidenciar hipertransparência no hemitórax acometido, com ausência de vascularização, desvio contralateral da traqueia e presença de linha pleural. Pode haver pequeno derrame pleural associado. A radiografia de tórax em posição ortostática, em expiração, possibilita melhor visualização do pneumotórax.

Etiologia

O pneumotórax pode ser espontâneo primário, espontâneo secundário, traumático iatrogênico ou traumático não iatrogênico.

Pneumotórax espontâneo primário

Ocorre em virtude da ruptura espontânea de bolhas subpleurais localizadas no ápice dos pulmões. Clinicamente, ocorre com maior frequência em indivíduos longilíneos, entre 20 e 30 anos de idade. O quadro é de dor pleurítica e dispneia aguda.

Pneumotórax espontâneo secundário

Manifesta-se em indivíduos com doença pulmonar, principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outras doenças devem ser investigadas como causa secundária: infecção por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculose, histiocitose X, linfangioliomiomatose, endometriose pleural (ocorre no segundo ou terceiro dia da menstruação) e outras. No pneumotórax espontâneo secundário, um pneumotórax pequeno pode provocar grande dispneia e, por isso, ter indicação de dreno torácico.

Pneumotórax traumático iatrogênico

Cada vez mais comum em virtude do crescente número de procedimentos invasivos. Pode provir de toracocentese, aspiração transtorácica por agulha, punção venosa profunda e ventilação mecânica (pode resultar em pneumotórax hipertensivo).

Pneumotórax traumático não iatrogênico

Pode ser decorrente de trauma penetrante ou fechado. No pneumotórax fechado, não há comunicação do espaço pleural com o ambiente atmosférico. Nesse caso, há ruptura da pleura visceral e o ar que forma o pneumotórax provém da árvore traqueobrônquica. Um mecanismo valvar pode se formar no local em que a válvula é aberta durante a inspiração e se fecha durante a expiração. Assim, o ar entra no espaço pleural, mas não sai, e o volume do pneumotórax é cada vez maior. O pneumotórax hipertensivo é decorrente desse grande acúmulo de ar. Abaulamento do hemitórax acometido e deterioração cardiovascular sinalizam para o diagnóstico. O pneumotórax hipertensivo é uma urgência médica, pelo fato de reduzir o retorno venoso e o débito cardíaco e provocar insuficiência respiratória. A conduta imediata é inserir uma agulha calibrosa na altura do segundo espaço intercostal anterior, até que um dreno torácico seja colocado.

Tratamento

No pneumotórax de pequeno volume em indivíduo previamente saudável, a conduta é conservadora; contudo, se houver repercussão clínica importante, em virtude da doença de base, a drenagem é necessária. Pneumotórax de pequeno a médio volume pode ser drenado por meio da aspiração por agulha ou utilizando um cateter percutâneo do tipo válvula de Heimlich (válvula unidirecional). Já o paciente com pneumotórax pequeno (mas sintomático), ou pneumotórax igual ou superior a 30%, merece drenagem em selo d'água. No pneumotórax espontâneo primário recorrente, há duas opções: instilação de agente esclerosante pelo dreno tubular (toracostomia); toracoscopia visando tratar a doença bolhosa e realizar a pleurodese. Se estas não forem eficazes, pode-se proceder à toracotomia a céu aberto. A oxigenoterapia acelera a absorção do ar presente no espaço pleural.

Neoplasias da pleura

Mesotelioma benigno da pleura

Trata-se de um tumor raro e de bom prognóstico; não se sabe ao certo sua origem celular. Diferentemente do mesotelioma maligno, não existe maior incidência desse tumor em indivíduos com exposição ao asbesto. Cerca de

70% têm origem visceral, podendo invadir o parênquima pulmonar e a parede torácica. Alguns pacientes apresentam osteoartropatia hipertrófica e hipoglicemia. Radiograficamente, caracteriza-se por massa sólida de contorno bem-definido, localizada na periferia do pulmão ou na cissura; 10% têm derrame pleural associado. O tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor, podendo recorrer.

Mesotelioma maligno da pleura

Esse tumor tem origem nas células mesoteliais. Acomete o espaço pleural em 80% dos casos e o peritônio em 20%, e raramente o pericárdio. A exposição ao asbesto, mesmo por um tempo curto, por meses a poucos anos, aumenta o risco de desenvolver o mesotelioma maligno. Em geral, o início da doença ocorre após 20 a 40 anos da exposição; tem comportamento invasivo e tende a encarcerar o pulmão. Aproximadamente 75% dos casos cursam com derrame pleural. A TC do tórax evidencia espessamento pleural irregular com imagem nodular e invasão de estruturas adjacentes. O líquido pleural pode ser viscoso em virtude da presença de ácido hialurônico. A toracoscopia ou biopsia a céu aberto geralmente é diagnóstica. Muitas vezes, é difícil diferenciar o mesotelioma maligno do adenocarcinoma metastático para pleura. O tratamento é ineficaz e o prognóstico não é bom, apesar de haver novas perspectivas com a pleurectomia radical.[28]

Capítulo 222

Distúrbios Respiratórios Relacionados com o Sono

Sônia Maria Guimarães Togeiro, Márcia Gonçalves de Oliveira, Lia Rita Azeredo Bittencourt, Maurício da Cunha Bagnato, Luiz Eduardo Nery, Aurélio Rochael Almeida e Rodrigo Barbosa Lima

Introdução

Nesse capítulo abordaremos os distúrbios respiratórios relacionados com o sono no que se referem a definição, critérios diagnósticos e tratamentos. Porém, devido à maior prevalência de alguns desses, bem como consequências e tratamentos já estabelecidos na literatura, enfatizaremos somente os principais distúrbios: síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), síndrome da apneia central do sono (SACS) e síndromes de hipoventilação/hipoxia relacionadas com o sono devido a condições médicas.

Os distúrbios respiratórios relacionados com o sono (DRS) segundo o manual da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) publicado em 2005 (ICSD-2, 2005),[1] são subclassificados em cinco tipos:

- Síndrome da apneia central do sono (SACS)
- Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)
- Síndromes de hipoventilação/hipoxia relacionadas com o sono
- Síndromes de hipoventilação/hipoxia relacionadas com o sono devido a condições médicas
- Outros distúrbios respiratórios do sono.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

Há uma obstrução total ou parcial da via respiratória que resulta em esforço respiratório contínuo e inadequada ventilação. As formas do adulto e da criança são identificadas separadamente por apresentarem diferentes formas de diagnóstico e tratamento. Neste capítulo abordaremos somente a apneia do adulto.[2]

Apneia obstrutiva do sono do adulto

A SAOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias respiratórias superiores (VRS) durante o sono, associados a sinais e sintomas clínicos. A interrupção periódica da ventilação resulta, em geral, em dessaturação da oxi-hemoglobina e, ocasionalmente, em hipercapnia.[3] A síndrome da resistência aumentada da via respiratória superior (SRVRS) é considerada pela AASM e pela maioria dos autores como parte da SAOS, mas não existe uma padronização nos critérios diagnósticos; é identificada em pacientes com queixa de sonolência excessiva diurna ou fadiga associada a polissonografia sem achados sugestivos de SAOS, tais como apneias e hipopneias, mas com aumento do esforço respiratório levando a despertares.[2]

Estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência da SAOS em adultos pode variar de 1,2 a 7,5%, considerando como critérios diagnósticos a ocorrência de sonolência excessiva diurna (SED) e o índice de apneia e hipopneia (IAH) acima de 5 eventos por hora de sono. Entretanto, um estudo epidemiológico recente realizado na cidade de São Paulo, que utilizou a polissonografia em laboratório, observou que a prevalência da SAOS chega aos

números alarmantes de 32,8% da população analisada.[4]

O ronco, as pausas respiratórias durante o sono e a sonolência excessiva são os sinais e sintomas mais comuns da SAOS. Além disso, anormalidades das funções cognitivas, tais como concentração, atenção, memória, e de função executiva são frequentemente observadas. Alterações de humor, tais como irritabilidade, depressão e ansiedade, também podem ocorrer nessa síndrome.

Na SAOS, dentre as variáveis do exame físico destacam-se, como de maior valor preditivo, a circunferência do pescoço (> 37 cm no sexo feminino e > 43 cm no sexo masculino)[2] e o índice de massa corpórea aumentados, além da existência de hipertensão arterial sistêmica.[5] Outros achados associados incluem hipertrofia das tonsilas palatinas, hipertrofia de cornetos e desvio de septo nasal, palato mole posteriorizado, espesso e com úvula alongada, levando a diminuição do espaço retropalatal (Figura 222.1). Destacam-se ainda as alterações do desenvolvimento da maxila (hipoplasia) e da mandíbula (retroposição mandibular)[2,5] (Figura 222.2).

Figura 222.1 **A.** Foto de hipertrofia de tonsilas de grau acentuado. **B.** Foto de inserção baixa dos pilares posteriores na úvula formando uma membrana bilateral paralelamente à extensão da úvula (*palatoweb*).

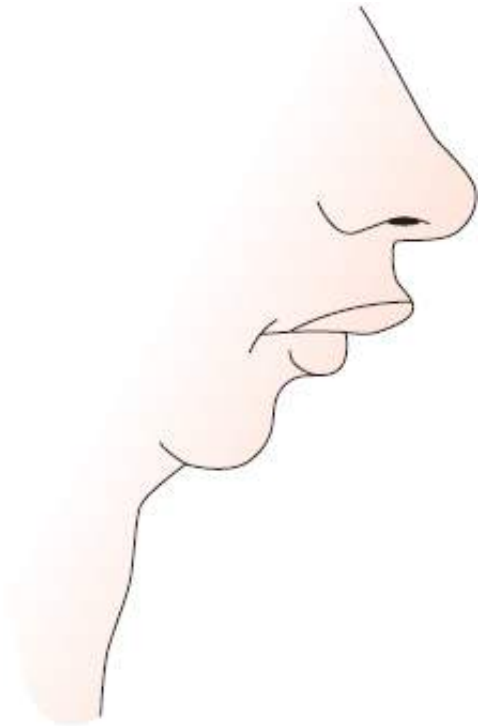

Figura 222.2 Representação de retrognatia (retroposição mandibular).

A anatomia desproporcional da cavidade oral, seja por aumento dos tecidos moles (principalmente do volume da língua) ou por hipodesenvolvimento da estrutura óssea bimaxilar, é observada frequentemente nesses pacientes (Classificação de Mallampati modificada III e IV)[2,5] (Figura 222.3).

Os critérios recentemente estabelecidos pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono,[1] para diagnosticar a SAOS no adulto, devem acompanhar a ocorrência dos itens A, B e D associados ou C e D associados, conforme descritos a seguir:

- **A.** No mínimo uma queixa de episódios de sono não intencionais durante a vigília, SED, sono não reparador, fadiga ou insônia; acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia; companheiro(a) relata ronco alto e/ou pausas respiratórias durante o sono
- **B.** Polissonografia (PSG) apresentando: cinco ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis de apneia e/ou hipopneia e/ou despertar relacionado com o esforço respiratório (DRER) por hora de sono; com evidências de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento

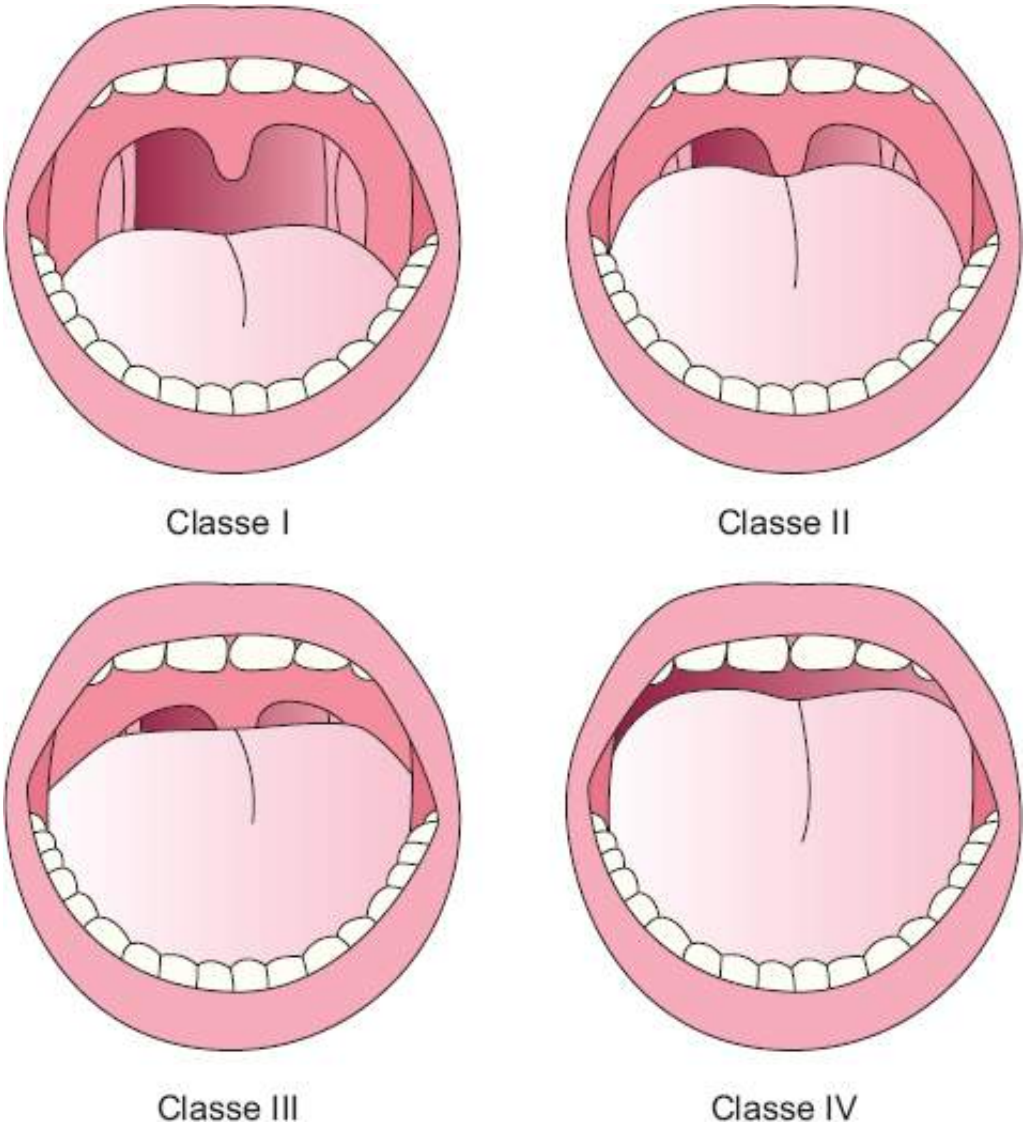

Figura 222.3 Classificação de Mallampati modificada. Classe I: visualiza-se toda a parede posterior da orofaringe, incluindo o polo inferior das tonsilas palatinas; Classe II: visualiza-se parte da parede posterior da orofaringe; Classe III: visualiza-se a inserção da úvula e o palato mole. Não é possível evidenciarmos a parede posterior da orofaringe; Classe IV: visualiza-se somente parte do palato mole e o palato duro.

- **C.** Polissonografia apresentando quinze ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis (de apneia e/ou hipopneia e/ou DRER) por hora de sono; evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento
- **D.** O distúrbio não pode ser mais bem explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

O exame complementar de referência para diagnóstico dos DRS é a polissonografia (PSG) que deve ser realizada no laboratório sob supervisão de um profissional técnico habilitado. Sua realização incluiu registro mínimo de sete variáveis: eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma, eletromiograma (EMG) da região submentoniana e do músculo tibial anterior bilateral, fluxo aéreo nasal avaliado por termistor e por cânula nasal associada a transdutor de pressão, esforço respiratório (tórax e abdome) avaliado por pletismografia de indutância, saturação da oxi-hemoglobina $(SpO)_2$, ronco e posição corporal (Figuras 222.4 e 222.5).[6]

Apesar de ser o método padrão diagnóstico nos DRS, o alto custo da PSG e a baixa oferta de laboratórios do sono para realização desse exame, bem como a variabilidade do IAH,[7] tornam esse procedimento diagnóstico limitado na sua utilização rotineira. O monitoramento cardiopulmonar ambulatorial no domicílio (monitoramento portátil) sem supervisão tem sido utilizado recentemente para diagnóstico da SAOS.

Figura 222.4 Foto de uma paciente realizando polissonografia completa de noite inteira no laboratório de sono.

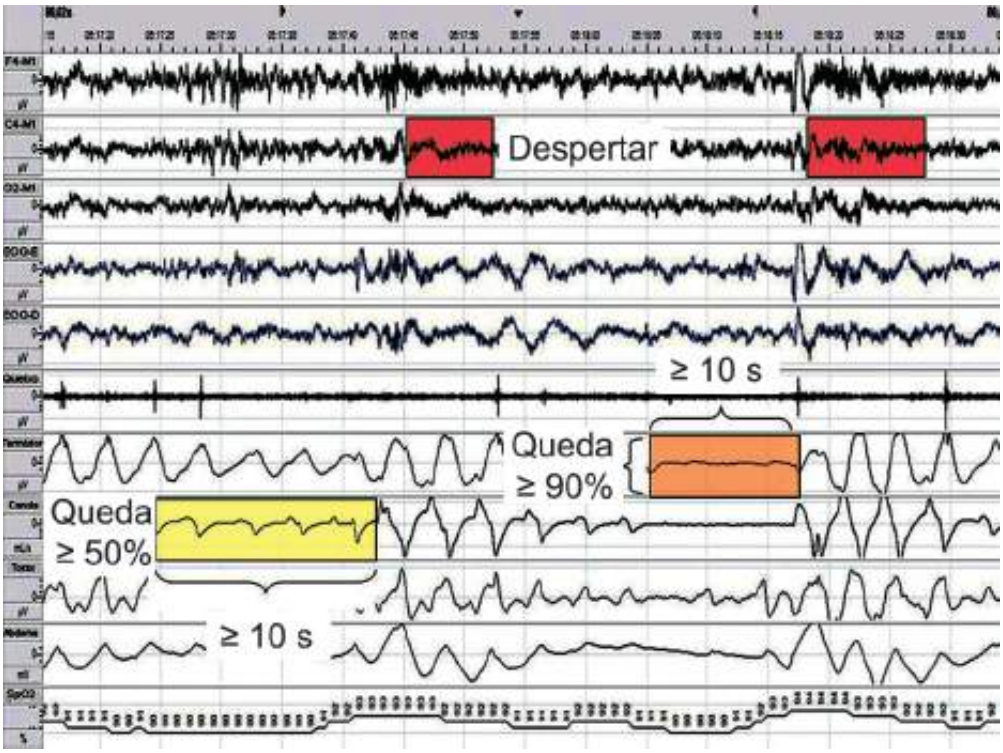

Figura 222.5 Trecho de 80 segundos de registro polissonográfico durante o sono. Existência de hipopneia obstrutiva de acordo com a regra alternativa do novo manual da Academia Americana de Medicina do Sono (2007) (queda ≥ 50% da amplitude do sinal da cânula seguida de despertar ou dessaturação da oxi-hemoglobina de 3%) e existência de apneia obstrutiva de acordo com a regra recomendada do novo manual (queda ≥ 90% da amplitude do sinal do termistor). Ambos critérios exigem a duração mínima de 10 segundos. F4-M1, C4-M1 e O2-M1 = eletroencefalograma; EOG-E = eletro-oculograma esquerdo; EOG-D = eletro-oculograma direito; queixo = eletromiograma do queixo; termistor = termistor nasal e oral; cânula = cânula de pressão nasal; tórax e abdome = pletismografia de indutância não calibrada para registro do esforço respiratório; SpO_2 = média da saturação da oxi-hemoglobina/segundo.

Os parâmetros avaliados são frequência cardíaca, fluxo respiratório, movimentos torácico e abdominal e oximetria. Recomenda-se que esse monitoramento se restrinja a pacientes com forte suspeita de SAOS sem outras comorbidades ou outros distúrbios do sono; quando a PSG padrão não está disponível ou quando o paciente não pode realizá-la no laboratório de sono por imobilidade, doença clínica ou segurança; e para monitorar tratamento da SAOS que não o CPAP. Na eventualidade de exame negativo em pacientes com suspeita de SAOS, é mandatória a indicação de polissonografia padrão no laboratório de sono.

A polissonografia do tipo *split-night* (Figura 222.6) consiste, em uma mesma noite, em registro inicial para o diagnóstico de SAOS, seguido de titulação da pressão positiva de via respiratória. Este exame é uma alternativa para casos graves de SAOS, e não se recomenda que seja utilizado de rotina. A polissonografia diurna e oximetria não são recomendados como métodos diagnósticos.[2]

Com estes critérios determinamos o índice de apneia e hipopneia (IAH) e o índice de distúrbios respiratórios (IDR), representando o número de eventos por horas de sono. O IDR engloba todos os eventos respiratórios

durante o sono, desde um aumento do esforço respiratório, hipopneias e apneias. No entanto o IAH (somatório de apneia e hipopneia) é o critério mais usado e validado para classificar a gravidade a SAOS (IAH até 5 = normal, 5 a 15 = leve, 15 a 30 = moderado e maior que 30 = grave).[3]

O tratamento desta síndrome deve abordar tanto medidas de higiene do sono e comportamento com regularidade no horário de dormir, perda de peso, retirada de substâncias que atuam na musculatura das VRS (benzodiazepínicos, barbitúricos e narcóticos), diminuição do consumo de álcool, principalmente no período vespertino e mudança da posição corporal durante o sono (evitando decúbito dorsal), sempre que possível.[2]

O CPAP (*continuous positive airway pressure*), foi introduzido por Sullivan em 1981[8] e desde então é considerada a principal terapia da SAOS. Estes dispositivos, respeitando suas características individuais, produzem e direcionam fluxo de ar contínuo através de um tubo flexível para uma máscara aderida firmemente à face do paciente (máscara nasal ou oronasal), em que a resistência expiratória é determinada por fenestrações na máscara. O uso correto do CPAP mostrou benefícios que consistem na abolição das apneias, hipopneias e ronco, levando a aumento da saturação da oxi-hemoglobina noturna e diminuição dos despertares relacionados com os eventos respiratórios. Consequentemente, há diminuição da queixa de SED.[9] Os benefícios nas funções cognitivas, bem como melhora do humor e da qualidade de vida destes pacientes são controversos. A melhora da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de outras comorbidades cardíacas nos pacientes com SAOS em tratamento com CPAP tem sido encontrada em alguns estudos.[9]

Pelo fato de o tratamento com CPAP ser eficaz e de serem poucos seus efeitos colaterais, os pacientes apresentam dificuldade em aderir ao tratamento. Atualmente sugere-se que o CPAP deva ser usado por mais de sete horas por noite para melhora da SED subjetiva avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth, melhora da sonolência objetiva e qualidade de vida.[10] Entretanto, quando avaliada objetivamente, a adesão ao uso do CPAP varia entre 40 e 46%. O uso de umidificadores parece ter relação com melhor adesão ao CPAP naqueles pacientes com queixas nasais e deve ser recomendado nessa situação. Os programas de educação têm sido muito valorizados e os pacientes que são submetidos a programas educacionais mais detalhados, muitas vezes com auxílio telefônico e visitas domiciliares, apresentam melhor adesão à terapia quando comparados a pacientes não orientados.[11] Como descrito, vários fatores interferem na adesão do CPAP como a modalidade, umidificador e novas tecnologias, que têm sido avaliadas com o objetivo de proporcionar maior tempo de uso, como exemplo o auto-CPAP (CPAP com pressão variável). Uma metanálise[12] recentemente avaliou se existem diferenças em usar a pressão fixa (CPAP) ou variável (auto-CPAP). Não houve diferença significativa entre os dois métodos, devendo ser consideradas as preferências individuais e o custo ao se escolher a modalidade ventilatória.

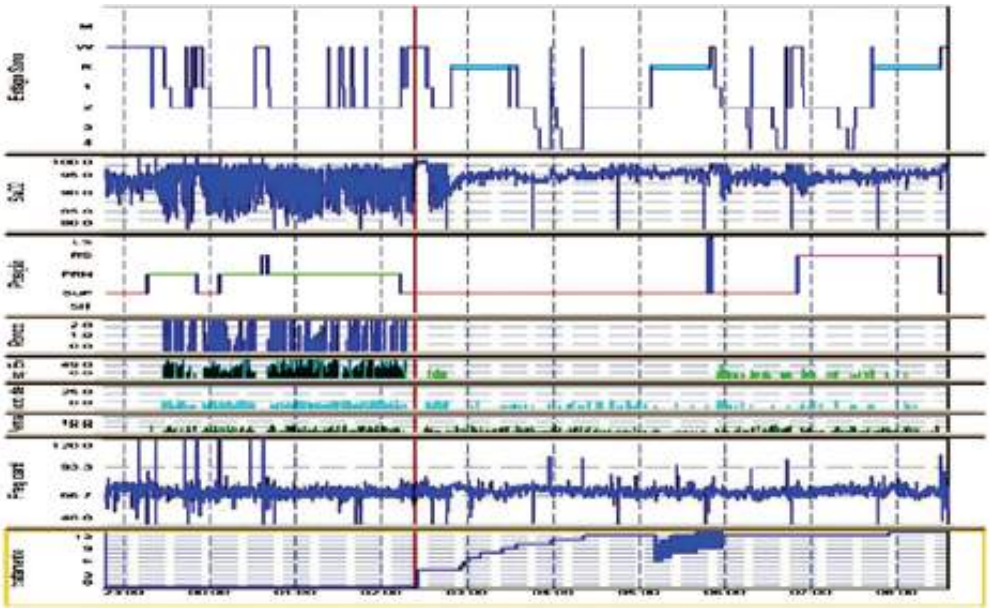

Figura 222.6 PSG *split-night*: primeira fase do traçado diagnóstico (1ª hora do traçado); e segunda fase na tentativa de estabelecer pressão terapêutica.

A ventilação em dois níveis de pressão são aparelhos de pressão positiva com pressões inspiratória (PI) e expiratória (PE) independentes cuja indicação é para hipoventilação, tipo de ventilação opcional para os casos de SAOS associados à hipoventilação, e tem sido recomendado em casos que necessitam altos níveis de pressão

positiva e, portanto, com dificuldade expiratória.[9] Sendo essa uma modalidade de pressão positiva que atua de maneira mais fisiológica e oferece mais conforto que o CPAP, ele poderia estar associado à maior adesão terapêutica. No entanto, estudos não mostram superioridade na eficácia e na adesão terapêutica comparada ao CPAP em portadores de SAOS.[13]

Pacientes portadores de SAOS usando adequadamente o CPAP podem ter uma queixa persistente de SED. Nesses casos, a avaliação clínica e os exames complementares (polissonografia e teste de múltiplas latências do sono) devem ser feitos com o objetivo de rever: (i) o diagnóstico de SAOS; (ii) a pressão ideal do CPAP; (iii) a adesão ao tratamento; (iv) a ocorrência de outros distúrbios do sono associados (narcolepsia, hipersonia idiopática e síndrome das pernas inquietas/distúrbio dos movimentos periódicos de membros); (v) a higiene do sono e o uso de medicações sedativas. Alguns estudos revelam que mesmo em indivíduos com o uso adequado e documentado do CPAP (igual ou superior a sete horas de uso em todas as noites de sono) em que outras causas de SED foram descartadas, possa ocorrer SED residual em 10 a 20% dos casos. A etiologia específica da SED residual nesses pacientes ainda não está bem estabelecida, mas acredita-se que vários anos de fragmentação do sono e hipoxemia, ou ambos, podem alterar permanentemente os mecanismos que provocam o sono. Nessa situação, o uso de estimulantes do sistema nervoso central como a modafinila tem se mostrado eficaz.[14]

Uma alternativa terapêutica são os aparelhos intraorais (AIOs), que projetam anteriormente a mandíbula, com o objetivo de prevenir o colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua durante o sono. Embora o CPAP seja o padrão-ouro no tratamento da SAOS, os AIOs constituem abordagem de tratamento reversível e simples, com aceitação e tolerância variáveis por parte dos pacientes.[15]

A indicação primária do tratamento com AIO inclui os pacientes com ronco primário e SAOS leve. São ainda recomendados para indivíduos com SAOS leve a moderada que não respondem ao CPAP, ou aqueles que são intolerantes ou se recusam ao uso do CPAP. As contraindicações principais incluem pacientes com apneias predominantemente centrais, pacientes com condições dentais inapropriadas, como por exemplo, doença periodontal ativa e disfunção temporomandibular grave (DTM) com sintomas significativos. Embora o bruxismo do sono não configure contraindicação ao uso do AIO, os pacientes frequentemente fraturam seus aparelhos e necessitam de acompanhamento adicional.[15]

Diversos estudos têm mostrado que o tratamento com AIO reduz o IAH, melhora a saturação da oxi-hemoglobina, melhora a arquitetura do sono e reduz os despertares, além de melhorar os sintomas da SAOS, como a SED. A taxa de sucesso do tratamento com AIO é da ordem de 64%, ao ser comparado a um placebo ou ao CPAP. Sua eficácia está inversamente relacionada com o IAH, ou seja, quanto menor o IAH, maior o sucesso do tratamento com AIO.[15]

Cirurgias

Muitas são as alterações anatômicas relacionadas com a SAOS e a indicação do tratamento cirúrgico é baseada principalmente na ocorrência dessas alterações e na gravidade da SAOS. Uma adequada avaliação pré-operatória, incluindo avaliação clínica, da VRS e craniofacial e polissonográfica, é fundamental para que obtenhamos a melhor resposta terapêutica.

Também é necessária uma detalhada avaliação pré-anestésica, já que muitos desses pacientes apresentam fatores que podem dificultar a intubação orotraqueal e a ventilação. Além disso, é de fundamental importância que o paciente esteja ciente das outras modalidades de tratamento possíveis e que, em concordância com o médico, opte pelo tratamento cirúrgico, sabendo que este pode não corresponder a todas suas expectativas.

Os principais tipos de procedimentos estão listados a seguir:

- Cirurgias nasais: septoplastia, turbinectomia e cauterização linear ou radiofrequência de conchas nasais inferiores
- Cirurgias faríngeas: uvulopalatofaringoplastia e suas variações, uvulopalatoplastia a *laser* de CO_2 (LAUP), radiofrequência de palato mole e base de língua, implantes palatais, aplicação de substâncias esclerosantes no palato mole (injeção roncoplástica), glossectomia mediana
- Cirurgias craniofaciais: avanço do músculo genioglosso e avanço maxilomandibular
- Traqueostomia.

A traqueostomia tem sido demonstrada a única eficaz em tratar a apneia obstrutiva do sono, porém deve ser

considerada a última opção, ou quando na urgência clínica devido a seu efeito social negativo.[16]

Atualmente não existe suporte na literatura, ou seja, trabalhos randomizados, cegados, placebo-controlados e com adequado refinamento que justifiquem procedimentos cirúrgicos específicos na SAOS.

Tais procedimentos podem ser encarados como alternativos quando a abordagem clínica e a utilização de métodos mecânicos (p. ex., CPAP, BiPAP, AIO) falham.

Existe dificuldade em predizer quais pacientes se beneficiariam dos procedimentos cirúrgicos; e existem complicação de curto e longo prazo que devem ser consideradas quando for indicada esta opção terapêutica.

Tratamentos alternativos

O uso de medicações estimulantes da ventilação, antidepressivos e de ação em musculatura de VRS tem sido estudado na SAOS, mas os resultados ainda não se mostraram tão eficazes. Estudos avaliando a reposição de estrogênio ou progesterona em mulheres no climatério, hormônios tireoidianos nos casos de hipotireoidismo e de bromocriptina nos casos de acromegalia mostraram resultados favoráveis na SAOS, porém nem sempre como medidas únicas de tratamento.[17]

Recentes estudos com acupuntura, fonoterapia, música, uso de instrumento de sopro e eletroestimulação do músculo genioglosso apontam resultados favoráveis na SAOS, porém há a necessidade de pesquisas mais detalhadas.[18]

Síndrome da apneia central do sono

A síndrome de apneia central do sono (SACS) é definida pela cessação do fluxo respiratório na ausência de esforço respiratório.

Apresenta seis subtipos: apneia do sono central primária; apneia do sono central devido ao padrão respiratório de Cheyne-Stokes; apneia do sono central devido a respiração periódica de alta altitude; apneia do sono central devido a condição médica não Cheyne-Stokes; apneia do sono central devido a droga ou substância e apneia do sono primária da infância (apneia do sono primária do recém-nascido).

O enfoque maior nesse grupo será dado ao padrão respiratório de Cheyne-Stokes (RCS).

Apneia do sono central devido ao padrão respiratório de Cheyne-Stokes

O padrão respiratório de Cheyne-Stokes (RCS) é caracterizado por hiperpneias recorrentes alternando com hipopneias ou apneias prolongadas durante as quais o volume corrente aumenta e diminui em um padrão "crescendo – decrescendo" (hiperventilação e hipoventilação). O padrão respiratório de Cheyne-Stokes é caracteristicamente observado durante o sono não *REM* (do inglês *rapid eye movement*), sendo atenuada ou ausente no sono *REM* (Figura 222.7).

Esse distúrbio tem uma prevalência em torno de 30 a 50% dos indivíduos com doença cardíaca congestiva crônica e 10% daqueles com acidente vascular cerebral, no entanto, sua prevalência é variável na literatura principalmente devido ao aumento da obesidade e sua associação com SAOS. Alguns fatores de risco para apneia central são: sexo masculino, fibrilação atrial, idade > 60 anos e hipocapnia ($PaCO_2$ < 38 mmHg durante a vigília).[19]

Lanfranchi *et al.*[20] avaliaram uma coorte de pacientes com ICC, com as seguintes variáveis: demográficas, ecocardiográficas, Holter e polissonografia. As analises multivariadas sugerem que o melhor preditor de mortalidade nesta coorte foi o IAH e o tamanho do átrio esquerdo. Estes dados são consistentes com a noção de que a respiração de Cheyne-Stokes por si só é um problema na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e não simplesmente um padrão respiratório anômalo, alertando-nos sobre a importância do diagnóstico e tratamento desta associação.[20]

O sintoma clínico mais evidente é o ronco, acompanhado por vários despertares noturnos simulando insônia e sonolência diurna devido ao sono fragmentado. Para estes pacientes deve ser solicitada a PSG padrão, já que para estes casos o monitoramento portátil ainda não é acurado na identificação destes distúrbios.[21]

O tratamento do padrão de RCS ainda é controverso. A AASM recomenda o CPAP como terapia padrão. O objetivo é normalizar o IAH, sendo indicado como terapia primária em apneia central relacionada com a ICC.

Alguns estudos realizados com intervenção por CPAP na respiração de Cheyne-Stokes mostram melhora na PaO_2 bem como no padrão respiratório em pacientes com ICC. Estas modificações são provavelmente secundárias às condições hemodinâmicas, como incremento na pré e pós-carga e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.[19]

A ação do CPAP impede o estreitamento da faringe e, portanto, atenua a consequente instabilidade respiratória. Em alguns casos abolem a apneia central mesmo na ausência dos eventos obstrutivos, principalmente naqueles que são dependentes da posição.[19] Estudo canadense acompanhou pacientes com apneias centrais e insuficiência cardíaca congestiva em 11 centros por 5 anos com grupos randomizados para usar ou não o CPAP. Apesar da demonstração de discreta redução do IAH, melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diminuição dos níveis de epinefrina, estas modificações não estiveram relacionadas com redução na morbimortalidade desses pacientes.[22]

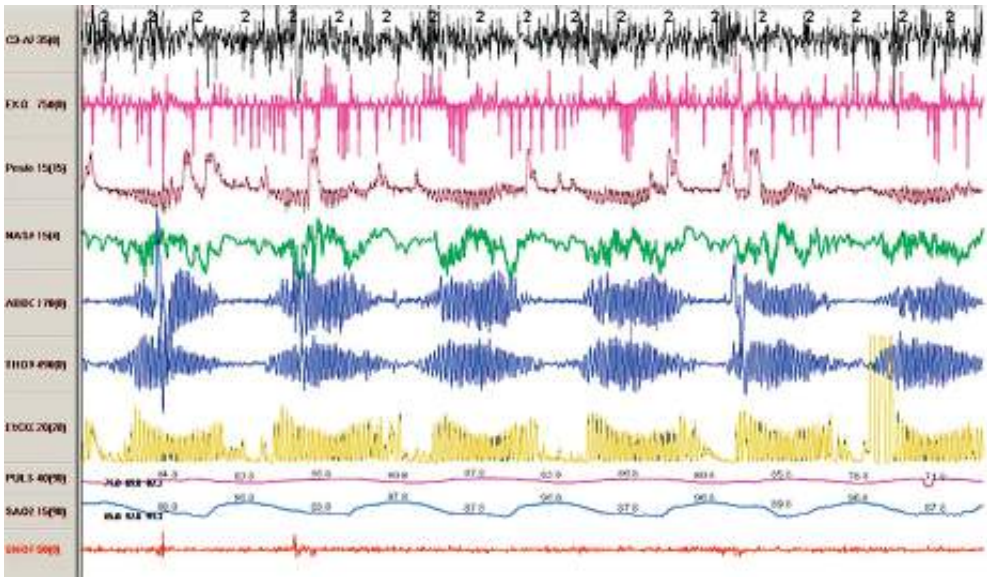

Figura 222.7 Respiração de Cheyne-Stokes em paciente com ICC grave. Padrão "crescendo–descrescendo" observado por monitoramento do fluxo nasal, da esofágica (Pes) e capnografia expirada (eTCO2).

A servoventilação (do inglês *adaptive pressure support ventilation*, traduzido como pressão de suporte adaptado [PSA]), é uma forma de ventilação que foi desenvolvida para abolir a instabilidade respiratória associada a um tipo particular de apneia denominado respiração de Cheyne-Stokes associada à apneia central do sono (RCS-ACS). A PSA é uma forma de pressão de suporte com dois níveis de pressão no qual a pressão expiratória (EPAP) é ajustada (de forma manual ou automática) enquanto a pressão inspiratória (IPAP) varia de acordo com um algoritmo que tem como objetivo estabilizar a ventilação em um valor que é de aproximadamente 80% da ventilação minuto basal.

A literatura mostra trabalhos com resposta positiva em abolir os eventos centrais, bem como melhora na qualidade do sono com este tipo de ventilação, embora não existam a longo prazo estudos disponíveis com dados de sobrevivência. Parece ser uma terapia promissora e com perspectiva de ser melhor do que CPAP, no entanto deve ser mencionado que o custo destes dispositivos é muito superior que o CPAP e sua disponibilidade não é universal. Estudos multicêntricos estão sendo realizados para avaliar a longo prazo os efeitos dessa modalidade de ventilação em portadores de ICC e DRS.

A oxigenoterapia noturna está indicada para o tratamento da apneia central relacionada com a ICC. Os benefícios do uso de oxigênio suplementar é evidente e superam eventuais desvantagens em potencial. A duração do tempo de uso é variável nos diversos estudos e isso tem sido apontado como uma limitação, mas tem sido referido melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e redução do IAH. É uma terapia recomendada para aqueles casos que não se adaptam ao CPAP, entretanto, deve-se ressaltar a importância do acompanhamento com estudo polissonográfico para observar a resolução ou não dos eventos centrais.[19]

A ventilação com dois níveis de pressão pode também ser indicada na respiração de Cheyne-Stokes naqueles casos que não são responsivos ao CPAP, PSA e oxigenoterapia.[19]

Ainda para casos que não toleram a pressão positiva e não melhoraram com as terapias proposta a AASM aponta como alternativa para o acompanhamento clínico acetazolamida e teofilina. Existem poucos estudos

disponíveis, além disso, os benefícios *versus* danos não estão claros, pois o índice terapêutico é muito estreito e os pacientes demonstram muitos efeitos colaterais.[19]

Hipocapnia é uma facilitadora de RCS, nos pacientes com ICC e, portanto, o aumento $PaCO_2$ através da reinalação de CO_2 poderia ser uma alternativa terapêutica. Lorenzi em 1999[23] publicou um estudo interessante proporcionando uma reinalação de CO_2; nestes pacientes ocorreram o aumento da $PaCO_2$ e abolição das apneias centrais, no entanto estudos subsequentes mostraram que mesmo reduzindo o IAH, o espaço morto aumentou o índice de despertares, prejudicando a qualidade do sono. A AASM até o presente não recomenda este tipo de terapia.[19]

Hipoventilação/hipoxia relacionadas com o sono devido a distúrbios neuromusculares e das paredes torácicas

Síndrome obesidade hipoventilação

A síndrome obesidade hipoventilação (SOH) é decorrente das consequências da obesidade na fisiologia respiratória caracterizando-se pela ocorrência de: IMC > 30, distúrbios respiratórios do sono e hipoventilação alveolar crônica diurna ($PaCO_2$ > 45 e PaO_2 < 70).[24] Aproximadamente em 90% dos pacientes com SOH, o distúrbio respiratório do sono é caracterizado pela apneia obstrutiva do sono (AOS). Os outros 10% são considerados "hipoventiladores noturnos", definidos por um aumento de pelo menos 10 mmHg na $PaCO_2$ ou dessaturação significativa durante o sono, não relacionados com AOS.[24] A SOH deve ser considerada após exclusão de outras causas de hipoventilação como: doenças pulmonares obstrutivas/restritivas avançadas, deformidades torácicas, hipotireoidismo grave ou doenças neuromusculares. Outras síndromes também devem ser consideradas como malformações de Arnold-Chiari tipo II e hipoventilação central congênita.

Até o momento não existem estudos populacionais que confirmem a prevalência da SOH isolada. No entanto, estudos prospectivos e retrospectivos em diferentes séries têm demonstrado prevalência entre 10 e 20% quando associados à SAOS. Estima-se que 0,15 a 0,3% da população global adulta seja portadora de SOH. Nos estudos, a variável que mais se correlacionou com a SOH foi o IMC. Também foi avaliada a relação de SOH com o IAH, sendo a prevalência de 25% quando observado um IAH maior que 60/h em obesos.[25,26]

Pacientes com SOH, além de apresentarem comorbidades inerentes à obesidade e à síndrome metabólica, são mais propensos, comparados a obesos sem SOH, a desenvolverem insuficiência cardíaca, *cor pulmonale*, hipertensão, diabetes e hipotireoidismo. Outros estudos demonstraram que os pacientes com SOH têm maior incidência de hipertensão pulmonar comparados aos pacientes semelhantes com SAOS sem hipercapnia,[27] bem como aumento da mortalidade. Nowbar *et al*.[28] avaliaram 47 pacientes com SOH por 18 meses após alta hospitalar e encontraram mortalidade de 23% em comparação aos 9% em pacientes obesos e sem hipoventilação, sendo que a maioria das mortes ocorreu em até 3 meses após a alta.

É mais comum que a SOH ocorra em indivíduos com obesidade mórbida (IMC > 38 kg/m^2), entretanto, incide menos frequentemente em obesos de grau menos intenso.

Os sintomas e achados clínicos estão relacionados com a SAOS e o *cor pulmonale*, incluindo: ronco intenso, apneias noturnas, sono não reparador, fadiga, cefaleia matinal, noctúria, sonolência excessiva diurna, alterações cognitivas, ortopneia, poliglobulia e edema generalizado ou dos membros inferiores. Dispneia não está uniformemente presente considerando a ausência de doença pulmonar avançada, no entanto, pode ocorrer na existência de algum grau de obstrução brônquica ou de restrição pulmonar associada ao sedentarismo e à insuficiência cardíaca esquerda. Assim, o espectro do quadro clínico é função da gravidade da hipoventilação, insuficiência cardíaca e da SAOS.

O diagnóstico da SOH baseia-se nos achados clínicos associados a hipoxemia, hipercapnia e hipertensão pulmonar não justificadas pela alteração da função pulmonar. A avaliação de rotina nestes indivíduos inclui gasometria arterial, testes de função pulmonar, medidas da força muscular respiratória, polissonografia, exames para avaliação da função cardíaca e de hipertensão pulmonar além do hematócrito e da função tireoidiana (Tabela 222.1).

A avaliação do controle ventilatório não é rotineiramente indicada considerando que esta não faz parte da rotina da maioria dos laboratórios de função pulmonar, sendo em geral indicada para fins de pesquisa clínica.

▸ **Espirometria.** A retenção de CO_2 por alteração mecânica deve ocorrer somente quando o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) for menor que 35% do valor previsto normal. Hipercapnia com valores do VEF1 superiores ao mencionado anteriormente apontam para a alteração no controle da ventilação, sendo que se a habilidade de este paciente baixar a $PaCO_2$ mais que 10 mmHg com a hiperventilação voluntária pode corroborar tal diagnóstico. No entanto, isto nem sempre é verdadeiro já que pacientes com paralisia diafragmática podem similarmente baixar a $PaCO_2$ nas mesmas condições. A espirometria na obesidade extrema revela padrão restritivo com reduções da capacidade vital, VEF1, volume de reserva expiratório, volume residual e da capacidade pulmonar total.

Tabela 222.1 Parâmetros da função pulmonar e laboratoriais na SOH.

Parâmetros	Valores
CV	Diminuída
VEF1	Diminuído
VRE	Diminuído
VR	Diminuído
CPT	Diminuída
DL_{CO}	Aumentada
PImax	Diminuída
Pressão da artéria e capilar pulmonar	Aumentada
Polissonografia	Dessaturação acentuada Apneias centrais e obstrutivas Hipoventilação não obstrutiva
Hematócrito	Aumentado
Função tireoidiana	Normal ou diminuída

CV = capacidade vital; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VRE = volume de reserva expiratório; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; DL_{CO} = difusão do monóxido de carbono; PImax = pressão inspiratória máxima.

▸ **Difusão de monóxido de carbono (DL_{co}).** Pode estar aumentada em função do aumento da volemia e do débito cardíaco em repouso.

▸ **Força muscular respiratória.** Redução da força muscular inspiratória, avaliada através da pressão inspiratória máxima (PImax), em 60 a 70% do normal pode ser detectada nestes pacientes. Tal parâmetro ajuda no diagnóstico diferencial de outras causas de hipercapnia tais como as doenças neuromusculares e a paralisia diafragmática em que estes valores estão mais nitidamente reduzidos.

▸ **Polissonografia.** Há acentuada dessaturação durante o sono, agravando-se nos períodos de sono REM, sendo decorrente de apneia e hiponeias (com predomínio das obstrutivas sobre as centrais) e também da "hipoventilação do sono não apneica" (Figura 222.8).

▸ **Avaliação do controle ventilatório.** Medidas de controle ventilatório central como a pressão de oclusão a estímulos como à hipoxia e à hipercapnia são úteis na avaliação do controle ventilatório central, entretanto, tais métodos têm sido utilizados em nosso meio para fins de pesquisa clínica frente a sua dificuldade operacional. Estes valores encontram-se reduzidos na SOH. A vantagem da medida da P0,1 sobre os testes ventilatórios é que a primeira não sofre influência da mecânica pulmonar, não ocorrendo com os testes ventilatórios, que não refletem o comando ventilatório nos casos de doença pulmonar significativa.

▸ **Avaliação da hipertensão pulmonar.** Medidas não invasivas realizadas através do ecocardiograma para se estimar a pressão arterial e capilar pulmonar devem ser solicitadas. Hipertensão pulmonar costuma ocorrer neste

grupo de pacientes. A disfunção dos ventrículos direito-esquerdo está na dependência principalmente da hipertensão arterial sistêmica e da hipertensão pulmonar.

▸ **Função tireoidiana.** A SOH pode estar associada ao hipotireoidismo de grau acentuado, portanto é mandatória a dosagem dos hormônios tireoidianos nestes pacientes.[29]

O tratamento da SOH deve ser direcionado para os três fatores característicos da doença: a obesidade, a hipoventilação alveolar e os distúrbios respiratórios do sono. É sabido que a perda de peso significativa pode melhorar as trocas gasosas pulmonares, a função da musculatura respiratória e a função hemodinâmica.[30] No entanto, a perda de peso efetiva pode demorar ou não ocorrer, sendo que a reversão da hipoventilação pode ser alcançada imediatamente por meio da ventilação por pressão positiva (CPAP).

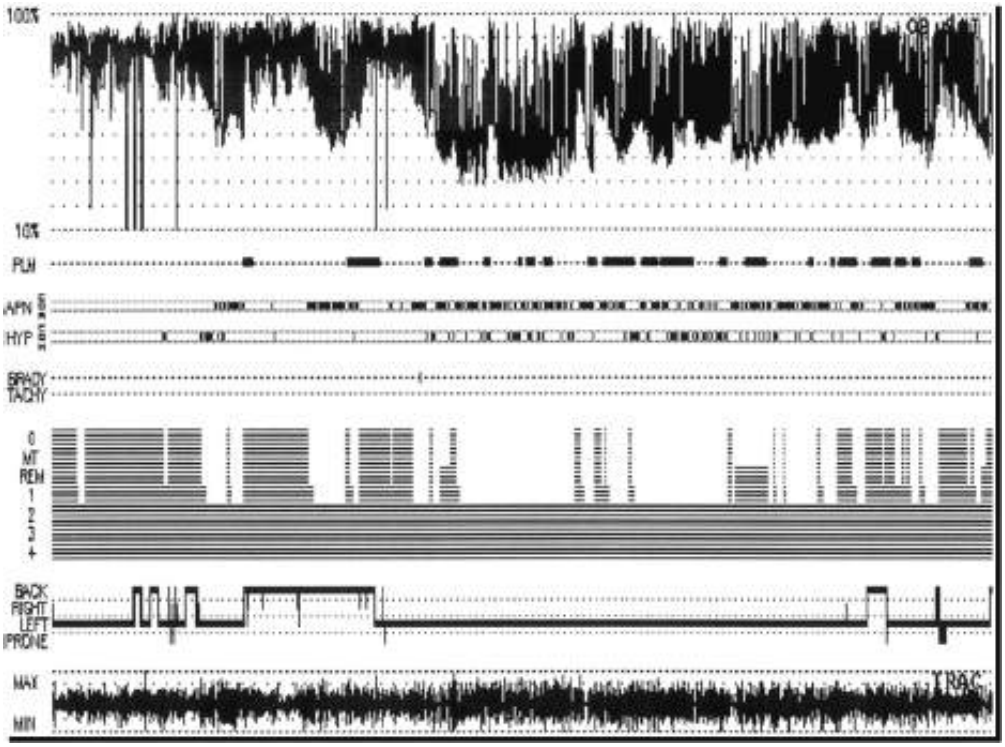

Figura 222.8 Resumo gráfico do registro polissonográfico evidenciando acentuada dessaturação, associada ou não a apneias (APN) e hipopneias (HYP) em portador de SOH.

Apesar disso, o tratamento ideal ainda não está bem estabelecido. Alguns estudos mostraram que o uso da ventilação por pressão positiva (ou pressão positiva em dois níveis) melhora a hipoxia e a sonolência diurna. No entanto, cerca de 50% dos pacientes irão precisar também de oxigênio suplementar. No entanto o uso isolado de oxigênio pode não só diminuir a ventilação alveolar, como também aumentar as apneias e hipopneias obstrutivas do sono, principalmente nos períodos de sono REM, e consequentemente aumentar a $PaCO_2$.[31]

Estimulantes respiratórios

Foram utilizados no passado, mas frente à fraca evidência dos seus benefícios, vêm sendo substituídos cada vez mais pelos aparelhos de ventilação não invasiva. São conhecidas pelo seu efeito estimulante respiratório: progesterona, acetazolamida, almitrine e aminofilina. No entanto, as substâncias mais citadas em estudos com SOH são medroxiprogesterona e acetazolamida.

▸ **Medroxiprogesterona.** Estimulante respiratório via receptor hipotalâmico, com capacidade de aumentar a resposta ventilatória à hipercapnia, resultando em queda na $PaCO_2$ e aumento na PaO_2.[32] A progesterona pode melhorar a condição diurna, mas não a noturna, podendo ser uma alternativa naqueles pacientes que persistam com hipercapnia mesmo otimizados com ventilação não invasiva ou traqueostomia. Ressalta-se, porém, seu efeito adverso de induzir hipercoagulabilidade com fenômenos tromboembólicos, sendo seu uso discutível principalmente em pacientes de alto risco.

▸ **Acetazolamida.** É um diurético fraco inibidor da anidrase carbônica capaz de induzir acidose metabólica. Apresenta benefício em pacientes com apneia central e respiração periódica da altitude. Induz a uma leve redução do bicarbonato sérico e consequente aumento no volume minuto e redução da $PaCO_2$, podendo ser uma substância

promissora na SOH. Porém faltam estudos demonstrando sua eficácia.

- **Teofilina.** Apresenta resultados inferiores ao da progesterona e tem como consequência aumento da fragmentação e piora da qualidade do sono.[33]

Pressão positiva em vias respiratórias

Esta modalidade terapêutica inclui principalmente o CPAP, em que a pressão positiva é contínua e não varia com as fases do ciclo respiratório e o Binível, em que as pressões inspiratória e expiratória são ajustadas independentemente.

A reversão da hipercapnia e hipoxemia está diretamente relacionada com tempo de uso diário da pressão positiva, sendo que já se observa melhora nos gases arteriais 1 mês após o início do tratamento. Em geral, os pacientes que utilizam a pressão positiva (PAP) por ≥ 4,5 h por dia têm melhor resposta (diminuição da $PaCO_2$ e aumento da PaO_2). Da mesma maneira, a necessidade do uso suplementar de oxigênio diurno será menor nos pacientes com maior adesão ao tratamento com pressão positiva. Entretanto, a melhora da hipersonolência diurna mesmo nestes pacientes pode não ser completa, isto porque 25% dos pacientes não alcançam a eucapnia, seja por titulação inadequada da pressão, seja pela existência de doenças associadas e não diagnosticadas (hipoventilação central, DPOC ou doenças intersticiais, hipotireoidismo, doenças neuromusculares) ou alcalose metabólica por uso crônico de diuréticos de alça.

- **Pressão positiva contínua (CPAP).** Como a maioria dos pacientes apresenta simultaneamente SOH e SAOS, o tratamento com CPAP costuma ser efetivo em mais da metade dos casos, corrigindo a hipoxemia noturna.[34] Ocorre melhor resposta ao estímulo de mecanorreceptores em vias respiratórias superiores, aumentando volume corrente, melhorando equilíbrio acidobásico e resposta dos quimiorreceptores ao CO_2 por meio da redução do limiar para este gás. Observa-se também diminuição da pressão positiva expiratória final (PEEP) intrínseca diminuindo o trabalho da musculatura respiratória. Atualmente apresenta menor custo/benefício.[26]
- **Pressão positiva em dois níveis.** Suas vantagens sobre o CPAP são a existência da pressão de suporte produzida pela diferença de pressão inspiratória e expiratória, o que garante um volume corrente maior, e a possibilidade de optar por frequência respiratória auxiliar (modo S/T), principalmente no sono REM, quando o estímulo e o esforço inspiratório diminuem (inibição da musculatura acessória). Os benefícios fisiológicos incluem: diminuição do trabalho respiratório, melhora da resposta quimiorreceptora central, melhora do distúrbio V/Q por abertura de regiões atelectasiadas.[26] Sua indicação principal seria nos pacientes portadores de DPOC associado (síndrome de *overlap*) ou pacientes que falharam em reverter a hipoventilação com CPAP titulado em laboratório.[35]
- **Pressão positiva com volume garantido (AVAPS).** Modo ventilatório híbrido limitado a pressão e volume. O aparelho é capaz de medir o volume corrente ofertado em um ciclo respiratório através de um pneumotacógrafo embutido. Automaticamente, a pressão inspiratória é ajustada ciclo a ciclo (conforme uma variação máxima preestabelecida) para fornecer um volume corrente próximo ao preestabelecido pelo profissional. Foram realizados poucos estudos comparando o AVAPS com BiPAP tradicional. Em um deles, os resultados demonstraram melhor controle da hipoventilação noturna (capnografia transcutânea) com o uso do primeiro. Todavia, houve discreta piora subjetiva e objetiva do sono (queixas de desconforto durante variações de pressão inspiratória, diminuição do percentual de estágio N2 do sono e maior número de despertares após início do sono foram observados na polissonografia).[35] Além disso, o alto custo do aparelho inviabiliza seu uso rotineiro nos pacientes com SOH.

Na maioria dos casos, os pacientes são atendidos ambulatorialmente em quadro estável sem alteração do nível de consciência. Estudos corroboram que pacientes com SOH estáveis devem ser inicialmente titulados com CPAP. O uso de aparelhos com dois níveis de pressão está indicado quando: a saturação da oxi-hemoglobina continua menor que 90% durante a titulação do CPAP, a despeito da resolução dos eventos obstrutivos; há limitação ao fluxo respiratório apesar do uso do CPAP; há ausência de normalização dos gases arteriais após 1 a 2 meses de uso efetivo do CPAP, mesmo com normalização do índice de apneia/hipopneia; e, naqueles pacientes com quadro de insuficiência respiratória crônica agudizada, para se evitar a intubação orotraqueal.[36] A Figura 222.9 mostra algoritmo de titulação de pressão positiva para pacientes com SOH.

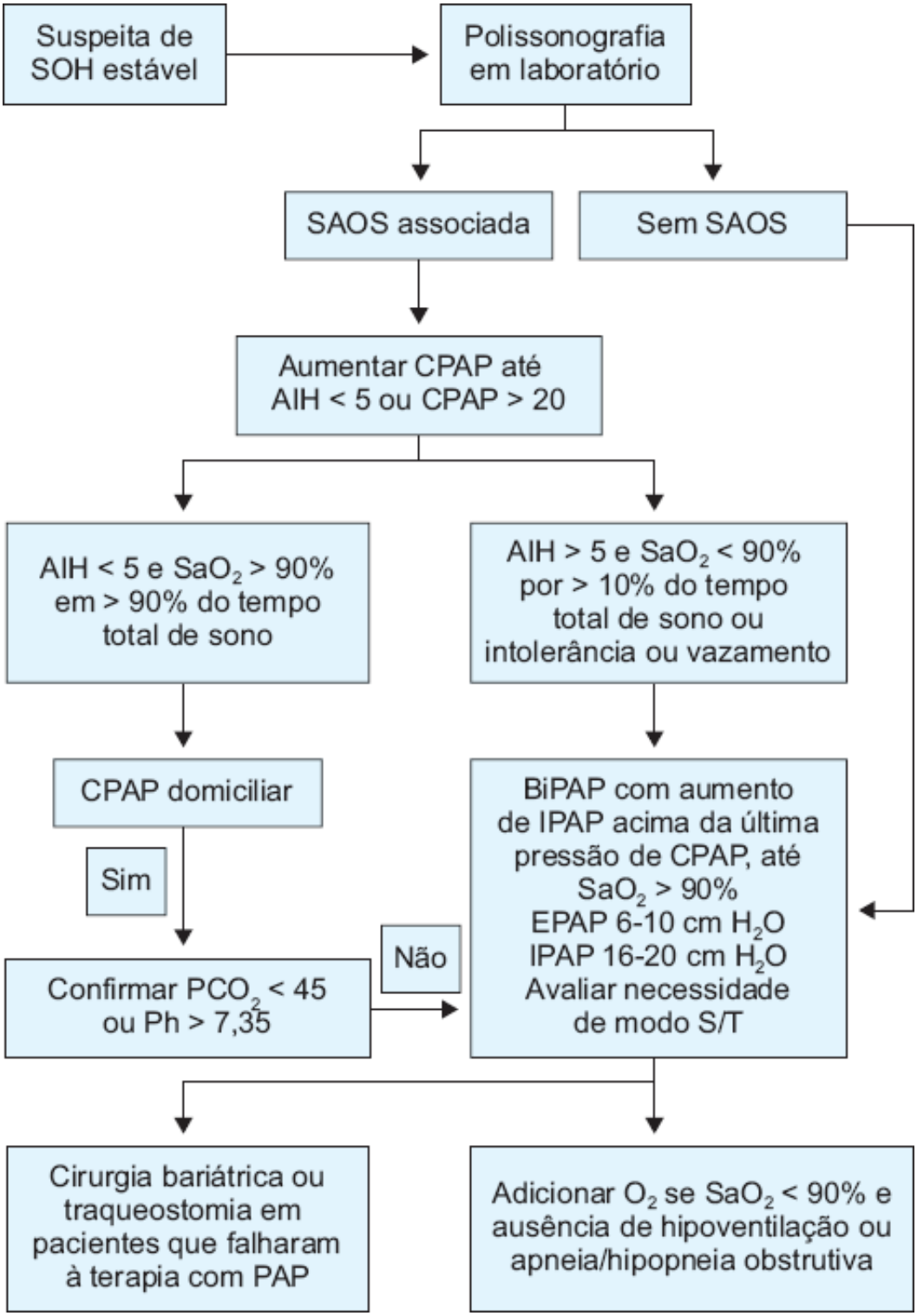

Figura 222.9 Algoritmo para titulação de pressão positiva em vias respiratórias (PAP) em SOH.

Perda de peso

A perda de pelo menos 10 kg é capaz de melhorar a função respiratória com aumento da capacidade vital. Também está associada a diminuição do IAH, da $PaCO_2$ e aumento da PaO_2.[33] Os métodos de perda de peso voluntários (dieta e exercícios físicos) em geral garantem a perda de 10% do peso. No entanto, não é infrequente que após 1 ano estes pacientes voltem ao peso inicial. Da mesma maneira, as medicações utilizadas (inibidores de recaptação de serotonina, noradrenérgicos, inibidores da absorção de gordura intestinal) a longo prazo não sustentam a perda de peso necessária para garantir a reversão da hipoxemia e hipercapnia nestes pacientes.

Pacientes com SOH em geral têm indicação de cirurgia bariátrica e também apresentam maior risco de morte relacionado com este procedimento, devido a insuficiência respiratória e tromboembolismo pulmonar. O tratamento pré-operatório inclui o uso de PAP para melhora ventilatória e controle da $PaCO_2$. Deve-se manter o uso após extubação imediata para evitar insuficiência respiratória, uma vez que o estímulo ventilatório é ainda mais reduzido pelo uso de anestésico e sedativos. Não há evidência na literatura de que o uso de PAP no pós-operatório imediato

aumente o risco de lesões anastomóticas ou deiscências intra-abdominais. A longo prazo, a cirurgia bariátrica é a melhor opção para tratar as comorbidades relacionadas com a obesidade extrema.[30] A perda de peso alcançada após a cirurgia bariátrica (35% do peso inicial) está associada à normalização dos gases arteriais a longo prazo nos pacientes com SOH, bem como ao aumento da sobrevida nesta população.[37]

Traqueostomia

Antes do advento da terapia com PAP, a traqueostomia foi amplamente utilizada. Contudo, diante das dificuldades de manejo do traqueostoma e das importantes repercussões sociais que o procedimento impõe aos pacientes, é hoje reservada para casos refratários à correção da hipoventilação ou intolerância ao uso de PAP. A traqueostomia torna-se também necessária em alguns grupos de pacientes que apresentaram episódios de insuficiência respiratória agudizada necessitando de ventilação invasiva ou pós-operatório, ambos com falha no desmame ventilatório.[33]

Considerações gerais

A SOH tem aumentado sua prevalência frente à epidemia da obesidade, no entanto, ainda permanece subdiagnosticada. O melhor entendimento da sua fisiopatologia incluindo o papel do centro respiratório e dos distúrbios respiratórios do sono possibilitou o manejo terapêutico mais adequado. O tratamento com pressão positiva em vias respiratórias trouxe nova perspectiva com diminuição da morbidade e mortalidade bem como melhora na qualidade de vida destes indivíduos.

Capítulo 223

Transplante Pulmonar

Marcos Naoyuki Samano, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira e Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

Introdução

Nas últimas três décadas, o transplante de pulmão passou a ser um importante tratamento para pacientes portadores de doenças pulmonares em estágio avançado. Destas, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ainda é a principal, com 36% das indicações, seguida pela fibrose pulmonar idiopática (FPI), com 20%, fibrose cística (FC), 16%, enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina, 7,6%, e hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), 3,5%.[1] Os tipos de transplante disponíveis são: de pulmão unilateral, de pulmão bilateral sequencial, lobar, lobar intervivos e combinado coração-pulmão.

Desde 1983, de acordo com as publicações em seu registro, a International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) coleta e publica resultados de mais de 29.000 transplantes de pulmão realizados em cerca de 200 centros espalhados pelo mundo. A sobrevida média para os receptores é de aproximadamente 90% nos primeiros 3 meses, 78% em 1 ano, 63% em 3 anos, 51% em 5 anos e 28% em 10 anos. Ao longo das décadas, a sobrevida tem melhorado com os avanços alcançados nas soluções de preservação do órgão, nas técnicas cirúrgicas, na conduta pós-operatória intensiva, no controle e tratamento das infecções e nos imunossupressores. Dentre as causas de morte mais frequentes nos primeiros 30 dias após o transplante de pulmão, estão: falha do enxerto, infecções não associadas ao CMV, complicações cardiovasculares e problemas associados à técnica cirúrgica. Apesar de a rejeição aguda ser comum no primeiro ano, esta é responsável por um número pequeno das mortes. Após o primeiro ano, as causas predominantes de morte são a bronquiolite obliterante (BO), representando a forma de rejeição crônica, e as infecções não associadas ao CMV. Dentre outras mais tardias, destacam-se as causas de morte por neoplasia e doenças cardiovasculares.[2]

Em comparação com transplante de outros órgãos sólidos, o transplante pulmonar ainda é um campo relativamente novo e em contínuo desenvolvimento. Apesar de a sobrevida operatória ter melhorado significativamente desde os primeiros transplantes realizados, a longo prazo, varia de 50 a 60%. Ainda há muito trabalho a ser feito com relação ao refinamento das técnicas, estratégias de tratamento clínico e imunossupressão, a fim de aumentar a segurança deste procedimento e a sobrevida a longo prazo.

Indicações e avaliação do candidato

O transplante pulmonar é aceito como uma modalidade de tratamento para pacientes com doença pulmonar avançada, com pequena expectativa de vida e com refratariedade aos tratamentos convencionais. Em geral, no momento do encaminhamento para o transplante, este grupo de pacientes apresenta dispneia incapacitante com limitação importante às atividades básicas diárias.

As indicações mais comuns para o transplante de pulmão são: DPOC, FPI, FC, enfisema devido à deficiência de alfa-1 antitripsina e HAPI.[3] Tais diagnósticos representam 85% das indicações de transplante pulmonar no mundo inteiro. Os restantes 15% consistem em indicação de transplante para uma variedade de diagnósticos, tais como sarcoidose, linfangioliomiomatose (LAM), granulomatose de células de Langerhans, retransplante e outras bem menos frequentes.[4]

Indicações gerais

- Doença pulmonar, não neoplásica, em estágio avançado do ponto de vista clínico e fisiológico
- Tratamento médico ineficaz ou não disponível
- Expectativa média de vida menor que 2 a 3 anos
- Capacidade de realizar reabilitação ambulatorial
- Estado nutricional aceitável, peso corporal de 80 a 120% do previsto
- Idade: 50 a 55 anos para transplante pulmonar bilateral; 60 a 65 para transplante pulmonar unilateral.

As indicações para transplante de pulmão incluem doença pulmonar obstrutiva, restritiva, séptica e vascular.

Contraindicações absolutas para transplante de pulmão

- Insuficiência renal (IR) com *clearance* de creatinina (Cl Cr) < 50 mg/mℓ/min
- Doença coronariana importante; FE VE < 40%
- Neoplasia maligna nos últimos 2 anos
- Infecção pelo HIV
- Hepatites B ou C ativas (evidência histológica)
- Doença neuromuscular progressiva
- Ausência de suporte social
- Drogadição (tabaco, álcool ou narcóticos)
- Obesidade ou desnutrição extrema.

Contraindicações relativas para transplante de pulmão

- Idade > 65 anos
- Osteoporose sintomática
- Uso de corticosteroides (> 20 mg/dia)
- Obesidade ou desnutrição extrema
- Diabetes melito ou refluxo gastresofágico de difícil controle
- Deformidade importante do tórax ou coluna
- Ventilação mecânica invasiva
- Colonização por fungos ou micobactérias
- Problemas psicossociais.

Critérios para indicação

Doença pulmonar obstrutiva crônica

- BODE 7 a 10 ou pelo menos um dos seguintes achados:
  - Hospitalização por exacerbação, associada à hipercapnia aguda (PCO_2 > 50 mmHg)
  - Hipertensão pulmonar e/ou *cor pulmonale*, apesar de oxigenoterapia
  - VEF1 < 20% ou difusão de monóxido de carbono (DCO) < 20% ou enfisema com distribuição homogênea

Doenças intersticiais pulmonares

- Evidência histológica ou radiográfica de pneumopatia fibrosante e um dos seguintes critérios:
  - DCO < 39%
  - Decréscimo > 10% na CVF em 6 meses
  - Queda da saturação de oxigênio para < 88% no teste de caminhada de 6 min
  - Faveolamento na tomografia de tórax (escore de faveolamento > 2).

Fibrose cística e bronquiectasias

- VEF < 30%

- Aumento do número de exacerbações
- Necessidade de internação em UTI durante exacerbação
- Hemoptise ou pneumotórax
- Piora do estado nutricional (desnutrição)
- Hipoxemia (PO_2 < 60 mmHg)
- Hipercapnia (PCO_2 > 50 mmHg)
- Elevação da pressão arterial pulmonar (pressão sistólica pulmonar > 35 mmHg)

Doenças vasculares pulmonares

- Classe funcional da NYHA III ou IV
- Pressão média da artéria pulmonar > 50 mmHg
- Pressão média do átrio direito > 10 mmHg
- Índice cardíaco < 2 ℓ/min/m^2
- Teste 6 min < 350 m ou piora do mesmo
- Falha resposta aos vasodilatadores: epoprostenol ou equivalentes.

A Tabela 223.1 apresenta as doenças de base e os tipos de transplante correspondentes.

Considerações na seleção do candidato

Na última década, eficientes tratamentos medicamentosos foram desenvolvidos para o tratamento da HAPI. Historicamente, a sobrevida pós-transplante para HAPI tem sido a menor dentre as principais categorias de doenças para as quais o transplante pulmonar é indicado. Estudo recente mostrou melhora substancial, a longo prazo, com sobrevida de 66% em 10 anos, e uma incidência maior de complicações crônicas como insuficiência renal.

Com o aumento crescente na experiência e no número de transplantes pulmonares realizados ao redor do mundo, maior número de procedimentos é realizado em pacientes mais velhos, em especial na América do Norte. A média de idade do receptor é de 49,8 no período de 2000 a 2006, e continua aumentando. De acordo com os critérios da ATS para seleção de receptores e inclusão em lista de espera, 65 anos é a idade limítrofe; a idade acima de 65 anos representa contraindicação relativa e não absoluta. Os resultados mostram, claramente, sobrevida menor no grupo de pacientes mais velhos. Este achado é demonstrado em receptores com mais de 50 anos, e é ainda mais dramático para aqueles acima de 65 anos; nestes, a sobrevida média é de 3 anos em comparação com a de 6 anos para os transplantados de pulmão entre 35 e 49 anos de idade. Atribui-se a esta diferença a condição própria da idade, o aumento de comorbidades e a menor tolerância à toxicidade causada pelos fármacos imunossupressores.

Outra tendência é o aumento no número de transplantes pulmonares bilaterais em relação aos unilaterais. Em 2006, cerca de 2/3 dos procedimentos foram bilaterais. As principais razões para esta preferência incluem o aumento na frequência de indicações que necessitam de transplante bilateral (p. ex., fibrose cística) e uma forte evidência de que os resultados pós-transplante podem ser melhores após o transplante pulmonar bilateral. O transplante bilateral tem sido o procedimento de escolha para DPOC, FC e HAPI.

Tradicionalmente, a necessidade e a dependência da ventilação mecânica invasiva são consideradas contraindicações absolutas para o transplante de pulmão, pelo fato de atribuir um risco significativo na sobrevida a curto e longo prazo.[4] No entanto, a insuficiência respiratória progressiva é uma condição comum em pacientes com doença pulmonar avançada, secundária à evolução natural da doença de base ou a exacerbações associadas ou não a infecções. Assim, ainda devem ser considerados para o transplante os pacientes que já foram submetidos à avaliação e incluídos em lista de espera, e que venham a precisar de suporte ventilatório invasivo.

Mais recentemente, centros transplantadores apresentam resultados de sobrevida semelhantes, a curto e longo prazo, de transplante de pulmão nos pacientes estáveis em ventilação mecânica.[5] Em contraste, os pacientes em condição de instabilidade e piora progressiva do quadro geral apresentaram sobrevida significativamente pior. Vários estudos têm confirmado resultados satisfatórios após o uso da ventilação mecânica não invasiva como uma ponte para o transplante.[6]

Tabela 223.1 Tipo de transplante de acordo com a doença de base.

Doença	Unilateral	Bilateral	Coração-pulmão
Obstrutiva	X	X	
Restritiva	X	X	
Doença séptica		X	
HAPI		X	
Eisenmenger		X	
Eisenmenger com defeito cardíaco não corrigível			X

HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Quanto ao estado nutricional, a obesidade pré-transplante é considerada um risco significativo para a mortalidade após o transplante, independentemente de outros fatores de risco.[7] De acordo com o Registro da ISHLT, um baixo IMC não foi um fator de risco para mortalidade após o transplante; outro estudo demonstrou tendência à mortalidade mais elevada nos primeiros 90 dias em receptores com IMC inferior a 17 kg/m^2.[8]

A realização de procedimentos cirúrgicos no tórax, anteriores ao transplante (p. ex., biopsia pulmonar, pleurodese ou pleurectomia e ressecções pulmonares) pode aumentar a dificuldade técnica de extração do pulmão nativo, atribuindo morbidade e mortalidade consideráveis à cirurgia do transplante de pulmão.[10]

Muitos candidatos ao transplante de pulmão apresentam risco aumentado para doença arterial coronariana devido à idade e história de tabagismo associada. No nosso grupo, todos os pacientes com mais de 40 anos são submetidos à cinecoronarioangiografia como parte da avaliação cardiológica; coronariopatia é uma contraindicação relativa ao transplante de pulmão. Pacientes cuidadosamente selecionados, com doença coronária avançada e disfunção ventricular esquerda, podem ser candidatos a transplante de coração-pulmão.[8] Alternativamente, a revascularização percutânea ou cirúrgica pode ser uma opção em pacientes com função ventricular esquerda preservada. Várias pequenas séries têm demonstrado resultados satisfatórios com a revascularização percutânea antes do transplante ou cirurgia de revascularização concomitante no momento do transplante.[11,12]

Seleção do doador de pulmões

Apesar do aumento contínuo do número de pacientes em lista de espera, os transplantes realizados não acompanham este crescimento, pois o número de órgãos disponibilizados sempre está abaixo do número necessário.[1] Além disso, o índice de aproveitamento dos pulmões, que é da ordem de 15%, é baixo em comparação com outros órgãos, como rins e fígado;[2] tal dado é ainda mais alarmante em nosso meio, no qual este índice é de apenas 5%.[3] Isso se deve ao fato de que, em contato direto com o ambiente por meio da ventilação invasiva, os pulmões sofrem constante agressão, estando vulneráveis às infecções. Além disso, sofrem diretamente com a reanimação volêmica, tornando-se congestos, edemaciados e inaptos para aceitação. De modo geral, o índice de aceitação de órgãos como pulmões e coração depende muito de elevado nível de qualidade de atendimento em terapia intensiva, que é reflexo direto do sistema de saúde. Se, por um lado, o Sistema Nacional de Transplantes e suas sucursais estaduais vêm conseguindo aumentar o número de doações a cada ano, por outro lado, os índices de aproveitamento permanecem baixos, mostrando que investimentos podem e devem ser realizados para melhorar os cuidados dos doadores de múltiplos órgãos.

Com base em dados de história clínica e exames radiológicos e laboratoriais, os doadores de pulmões são classificados em doadores ideais e não ideais. Tais critérios, embora estejam em conformidade com os utilizados em todo o mundo, baseiam-se mais em impressões clínicas que em evidências médicas. Com a experiência adquirida pelas equipes transplantadoras, vários trabalhos mostram que há possibilidade de extrapolar esses critérios, utilizando-se doadores não ideais, sem que haja piora nos resultados obtidos.[4] Estes critérios são listados na Tabela 223.2.

A troca gasosa adequada com valor da relação entre PaO_2/FIO_2 maior ou igual a 300, obtida por gasometria arterial coletada com parâmetros de ventilação de FIO_2 igual a 1,0 e pressão expiratória final positiva (PEEP) igual

a 5 cmH_2O, é um dos critérios mais importantes e objetivos para aceitação e classificação dos pulmões como ideais. Este valor é amplamente aceito por vários autores e consensos realizados em torno deste tema. Apesar dos resultados insatisfatórios com pulmões que apresentavam troca gasosa pior que esse valor, trabalhos atuais evidenciam que o uso de doadores que não alcançam tal limite pode apresentar resultados semelhantes ao de pulmões ideais.[5,7] Embora este valor seja objetivo, muitos fatores – tais como armazenamento da amostra, modo de ventilação mecânica, recrutamento pulmonar inadequado e áreas de atelectasia – podem interferir no resultado, eventualmente causando o descarte de um pulmão potencialmente ideal.

Tabela 223.2 Critérios de doador ideal de pulmão.[5,6]

1	Idade < 55 anos
2	Radiografia de tórax normal
3	Troca gasosa adequada (PaO_2> 300 mmHg com FiO_2 = 1,0, PEEP 5 cmH_2O)
4	Ausência de trauma torácico
5	Sem evidências de aspiração ou sepse
6	Ausência de secreção purulenta na broncoscopia
7	Ausência de microrganismos no bacterioscópico do escarro
8	Sem história de doença pulmonar prévia ou infecção pulmonar ativa
9	Tabagismo < 20 anos-maço
10	Compatibilidade ABO
11	Sem cirurgia cardíaca ou pulmonar prévia
12	Tamanho adequado entre doador e receptor

Sendo a pneumonia uma das principais causas de óbito no período pós-operatório precoce dos transplantes pulmonares, a ocorrência de infecção pulmonar do doador é uma contraindicação absoluta à aceitação do órgão. A broncoscopia, buscando descartar sinais de broncoaspiração ou presença de grande quantidade de secreção purulenta, é realizada rotineiramente na avaliação do doador. Além desta avaliação qualitativa, coleta-se lavado broncoalveolar dos pulmões. A existência de bactérias nesses lavados direciona o tratamento antibioticoterápico no período posterior ao transplante. A pesquisa de bacterioscopia da secreção traqueal não é um exame realizado rotineiramente pelos Serviços de Procura de Órgãos e Tecidos (SPOT) brasileiros. Contudo, a positividade deste exame, denotando a presença de bactérias na secreção, não tem relação direta com o desenvolvimento de infecções pulmonares após o transplante e, portanto, não é uma contraindicação ao uso dos pulmões. A quantidade de secreção purulenta parece ser um fator mais relacionado com o desenvolvimento desta complicação.

A regulamentação adotada pelo Sistema Nacional de Transplantes estabelece os critérios de tempo em lista e o sistema ABO para compatibilizar doadores e receptores. A incompatibilidade ABO é uma contraindicação absoluta ao transplante, pois está relacionada com o desenvolvimento de rejeição hiperaguda por uma reação imunológica imediata. Embora a igualdade deste sistema seja preferida, o transplante entre grupos ABO-compatíveis e não idênticos não altera os resultados a longo prazo.

No processo de compatibilização entre doador e receptor, a proporcionalidade dos órgãos exerce papel decisivo nesta escolha. A utilização de doadores muito pequenos pode acarretar espaços residuais na cavidade pleural, contribuindo para o maior tempo de permanência dos drenos pleurais e o desenvolvimento de empiema. Além disso, pulmões pequenos podem não acomodar o débito cardíaco, aumentando a resistência e causando hipertensão pulmonar. Já pulmões desproporcionalmente grandes podem causar comprometimento hemodinâmico com baixo débito e cursar com atelectasias irreversíveis. Vários dados antropométricos são utilizados nesta adequação, tais como peso, altura, perímetro torácico (submamário), altura dos pulmões, com base na radiografia de tórax e capacidade pulmonar total predita e aferida. A capacidade pulmonar total (CPT) predita é o valor mais utilizado para adequação do tamanho entre doadores e receptores, e é calculada a partir de fórmulas predeterminadas (Tabela 223.3).

Tabela 223.3 Fórmula para cálculo da CPT predita, de acordo com sexo e idade.[8]

Idade	Sexo masculino	Sexo feminino
< 18 anos	(38,1842 × idade + 23,0973 × altura + 44,5411 × peso – 2.236,7774)/1000	(13,0601 × idade + 40,4346 × altura + 14,526 × peso – 3.495,2291)/1.000
> 18 anos	0,08 × altura + 0,003 × idade – 7,333	0,059 × altura – 4,537

Essas fórmulas somente levam em consideração dados antropométricos, não considerando a doença pulmonar de base. Pacientes portadores de enfisema apresentam valores de CPT muito maiores que o predito; enquanto pacientes portadores de fibrose pulmonar têm valores muito menores. A diferença de CPT aceita entre doadores e receptores varia entre 10 e 20% e também depende da experiência de cada centro transplantador. Centros que realizam rotineiramente a adequação do tamanho dos pulmões por meio de ressecções periféricas com grampeadores cirúrgicos (*tailoring*) tendem a aceitar CPT maiores (até 20%). No entanto, é quase consenso que a CPT predita do doador mínima aceitável seja 10% menor que a do receptor. O sexo do doador também deve ser levado em consideração, pois pulmões masculinos apresentam CPT cerca de 20% maior que os femininos. Dados do ISHLT evidenciam que há relação entre doadores do sexo feminino e o desenvolvimento de disfunção primária do enxerto.[9]

Os testes de histocompatibilidade (*crossmatching*) podem ser realizados de maneira prospectiva e retrospectiva e dependem do tempo hábil e probabilidade de reatividade cruzada. O curto tempo de isquemia preconizado nos transplantes pulmonares torna a realização do *crossmatching* prospectivo logisticamente inviável, uma vez que demanda a realização de biopsia de linfonodo inguinal no local de origem, transporte ao laboratório e algumas horas para realização do teste. Em estudo realizado sobre o benefício do teste de compatibilidade HLA (*human leukocyte antigen*) prospectivo (*crossmatching* prospectivo) em 3.549 transplantes, foram observados poucos casos de incompatibilidade e pouco impacto nos resultados.[10] Isso se deve ao fato de que grande parte dos pacientes em lista de espera para transplante pulmonar tem baixo índice de exposição a anticorpos, com valores baixos de painel de anticorpos reativos (PRA), geralmente associados a transfusões sanguíneas prévias e gestações. Até poucos anos atrás, receptores com PRA < 10% eram considerados negativos e seriam submetidos ao transplante com realização de *crossmatching* retrospectivo; isto é, linfonodos hilares e amostra de sangue do doador eram enviados ao laboratório de imunologia para realização do teste de histocompatibilidade. O *crossmatching* prospectivo era destinado apenas aos pacientes portadores de PRA > 10%. Nos últimos anos, uma nova modalidade de teste vem ganhando importância, principalmente em órgãos que requerem menor tempo de isquemia, tais como coração e pulmões: o *crossmatching* virtual. Este teste utiliza o painel imunológico do receptor e os anticorpos presentes em sua circulação, cruzando com antígenos presentes nas células do doador e de maneira informatizada, determinam a probabilidade de incompatibilidade entre o doador/receptor. Trata-se de um teste altamente sensível e, quando negativo, é nula a probabilidade de que haja uma rejeição mediada por anticorpos.

Este tipo de rejeição humoral, com base em anticorpos pré-formados contra antígenos do sistema ABO ou HLA, está relacionado com a rejeição hiperaguda e é observado nos transplantes renais, hepáticos e cardíacos. Existem poucos casos relatados de rejeição hiperaguda em transplante pulmonar, mas o mecanismo envolvido é o mesmo e a evolução catastrófica, com necessidade de plasmaférese e elevados níveis de imunossupressão.[11]

Captação | Extração do órgão

O doador é posicionado preferencialmente em decúbito dorsal horizontal, com os braços ao longo do corpo e com coxim sob as escápulas. O monitoramento hemodinâmico deve incluir, se possível, a cateterização arterial para acompanhamento contínuo da PA. A esternotomia é realizada pela equipe de transplante cardíaco ou, na sua ausência, pela equipe de transplante pulmonar (Figura 223.1). Uma vez abertas as pleuras mediastinais, os pulmões são palpados, para avaliar a existência de nódulos, bolhas ou outras alterações anatômicas que possam contraindicar a viabilidade dos órgãos. Se houver aderências pleuropulmonares, elas são desfeitas neste momento. Realizam-se dissecção e reparo das veias cavas superior (VCS) e inferior (VCI). Disseca-se a janela aortopulmonar, liberando-se o plano posterior entre a aorta e a artéria pulmonar direita, para possibilitar a colocação de pinça hemostática na aorta. Uma sutura em bolsa é realizada com fio de polipropileno 4-0 no tronco pulmonar e introduz-se a cânula de perfusão. Após a heparinização do doador com 250 a 300 U/kg, aplica-se 500 mg de prostaglandina E1 no tronco da

artéria pulmonar (Figura 223.2). A prostaglandina tem efeito de vasodilatação pulmonar, melhorando a perfusão, embora cause também vasodilatação sistêmica com queda da PA e instabilização hemodinâmica. Assim, é importante que, neste momento, todas as equipes estejam preparadas para iniciar as perfusões. A utilização da prostaglandina é particularmente importante ao fazer uso da solução de Euro-Collins, devido ao seu potente efeito vasoconstritor. A VCS é ligada e a VCI é seccionada acima do diafragma, tornando possível um bom coto para o fígado.

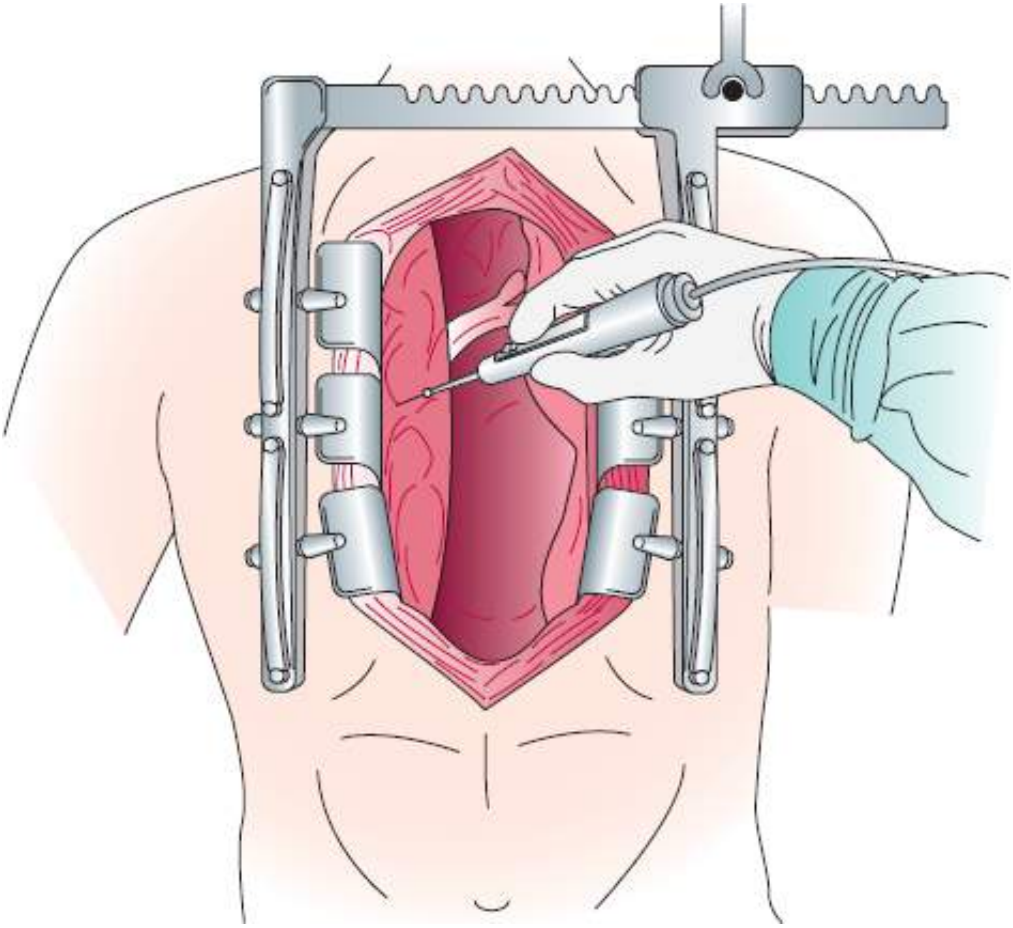

Figura 223.1 Esternotomia.

Inicia-se a perfusão miocárdica com solução cardioplégica por cânula na aorta e pinçamento da aorta ascendente. A perfusão pulmonar é realizada com solução de preservação Perfadex® (Xvivo Perfusion, Englewood, CO) e volume de 50 a 75 mℓ/kg a 4°C. Esta solução é comercializada em pH 5,5, com validade de 3 anos. Para uso, deve ser acrescida de 1 mmol de THAM por litro, devendo ser utilizada em 24 h após esta ativação. Na ausência desta solução para tamponamento, podem ser utilizados $CaCl_2$ e $NaHCO_3$. A aurícula esquerda deve ser aberta para que ocorra drenagem da solução de preservação dos pulmões. Como alternativa à secção da aurícula esquerda, o átrio esquerdo pode ser aberto junto às veias pulmonares, sem, no entanto, comprometê-las. Solução salina gelada deve ser colocada nas cavidades pleurais para o resfriamento dos órgãos, enquanto todo o sangue do doador é aspirado.

Durante todo o processo de perfusão, a ventilação é mantida, a fim de possibilitar uma perfeita distribuição da solução de preservação e evitar atelectasias. A perfusão deve levar em torno de 15 a 20 min, e a pressão de perfusão entre 20 e 40 cmH_2O (altura da bolsa de solução de perfusão). Preconiza-se a realização da perfusão retrógrada com 1 ℓ da solução pelas veias pulmonares, utilizando sonda ou cateter. Com essa medida, pequenos coágulos e sangue são eliminados pelas artérias pulmonares, parte deles originária das artérias brônquicas, fato que não ocorre durante a perfusão anterógrada e que parece melhorar o desempenho nos transplantes experimentais[12] e em alguns grupos clínicos.[13]

Finalizada a perfusão anterógrada e retrógrada, as cânulas são retiradas e inicia-se a extração do coração por meio da divisão do átrio esquerdo. Neste processo, é necessária a cooperação das equipes de transplante cardíaco e pulmonar. As veias pulmonares de cada lado devem estar unidas por um *cuff* atrial, com uma fina camada de musculatura do átrio esquerdo. A VCS é seccionada logo abaixo da ligadura, liberando-a da artéria pulmonar direita. A aorta é seccionada próximo ao local de pinçamento, o tronco pulmonar é seccionado antes da sua

bifurcação e o coração é retirado definitivamente. Inicia-se a liberação dos pulmões pelos ligamentos pulmonares (Figura 223.3). A seguir, libera-se todo o tecido mediastinal anterior ao esôfago, até dois ou três anéis acima da traqueia. Procedemos à retirada em bloco de todas as estruturas torácicas, incluindo todo o pericárdio e estruturas adjacentes, a fim de evitar lesões à traqueia, artéria e veias pulmonares. Liberados os pulmões e dissecada a traqueia distal, esta é grampeada com os pulmões insuflados, utilizando-se um *stapler* linear, e seccionada neste nível, sendo o bloco, então, retirado do campo operatório (Figura 223.4). Os pulmões são imersos em solução de perfusão ou soro fisiológico gelado e transportados em gelo. O tempo total de isquemia fria (início da perfusão até a abertura do clampe arterial após as anastomoses) não deve exceder 6 h.

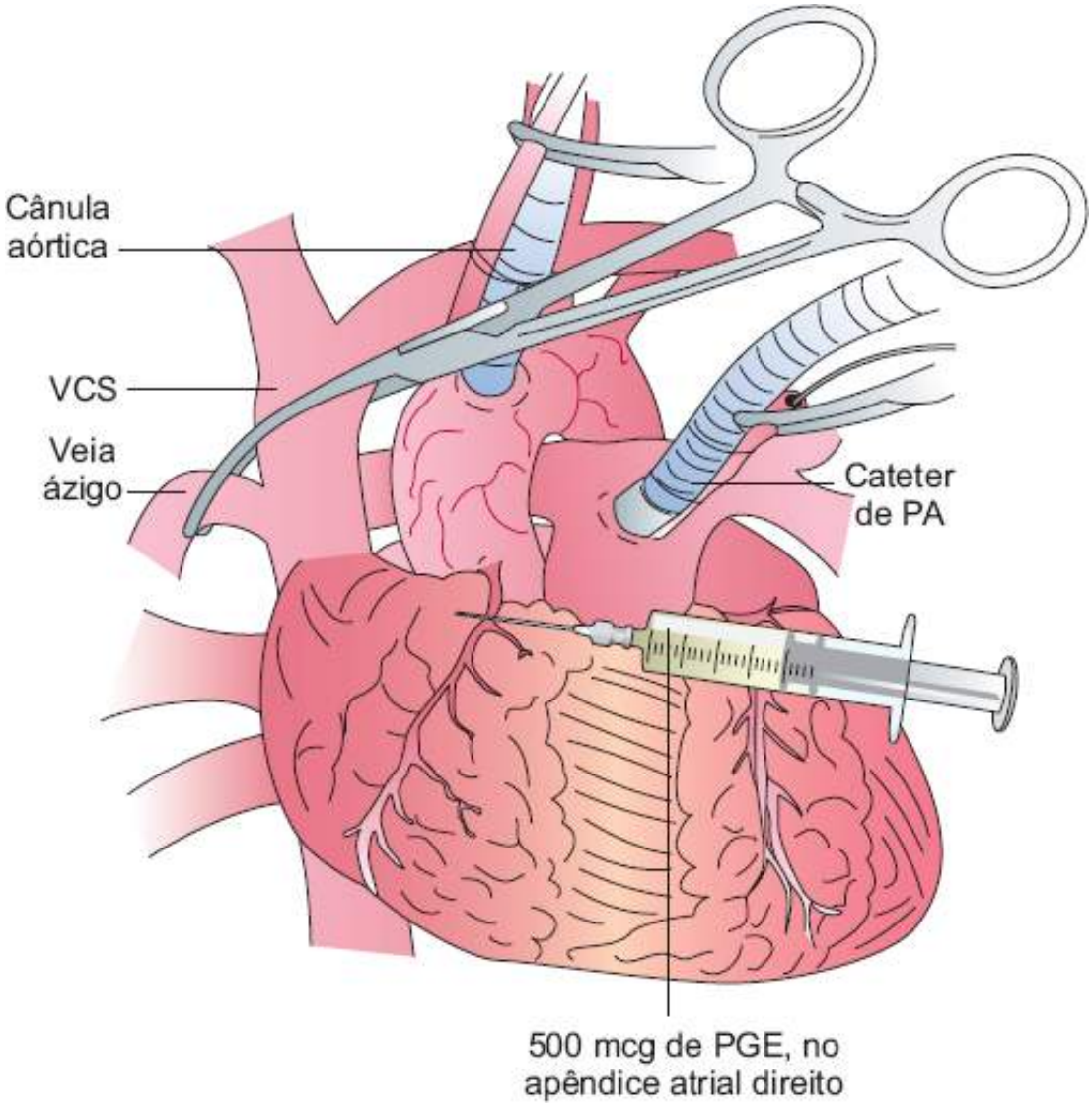

Figura 223.2 Aplicação de prostaglandina E1 no tronco da artéria pulmonar.

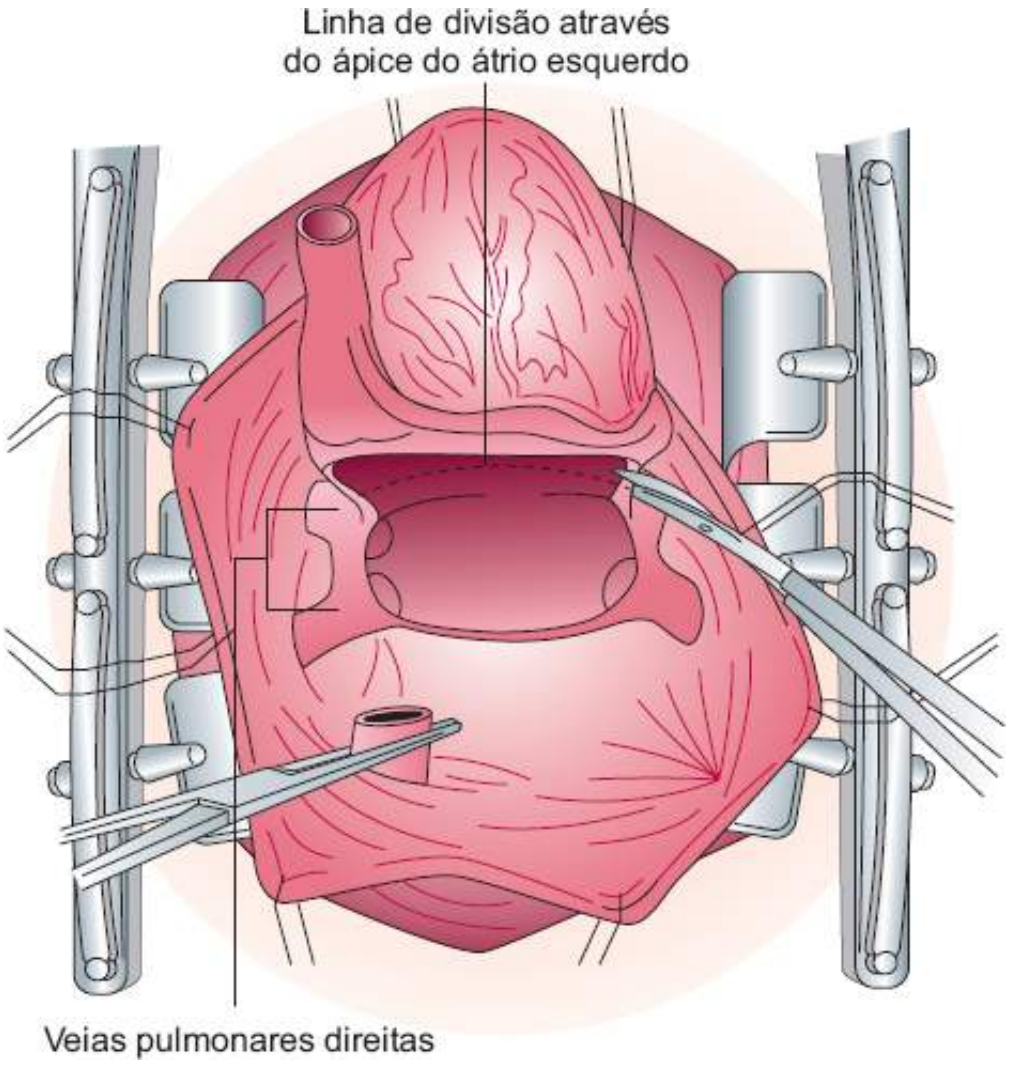

Figura 223.3 Liberação dos pulmões pelos ligamentos pulmonares.

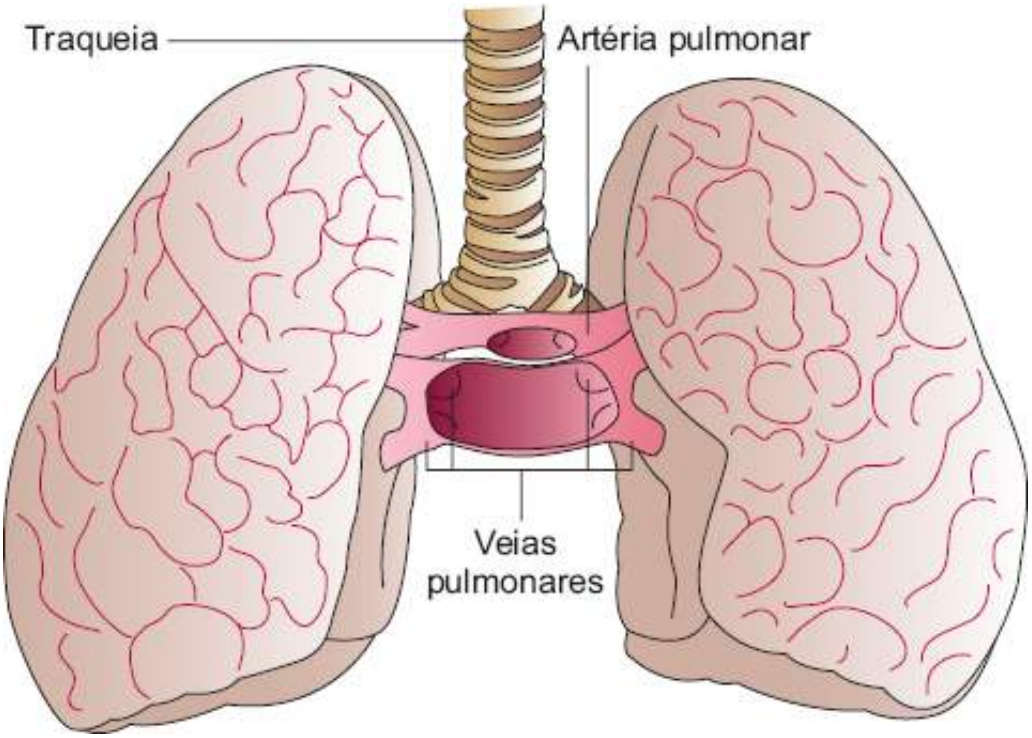

Figura 223.4 Pulmões insuflados e traqueia grampeada.

Doador com coração parado

A escassez de doadores tem estimulado programas de transplante de pulmão em todo o mundo na busca de fontes adicionais de órgãos. Existem várias estratégias para superar este desafio, tais como: melhoria na gestão dos

doadores, aceitação de doadores marginais e utilização de doadores vivos. Neste contexto, a utilização de doadores com coração parado (*non-heart-beating donors* – NHBD) adiciona uma nova perspectiva no transplante pulmonar. Inicialmente utilizada para doadores de fígado e rim, a partir da década de 1990, Thomas Egan investigou a possibilidade de utilizar esta técnica em pulmão.[14]

Classificam-se os doadores com coração parado em quatro categorias, de acordo com os critérios de Maastricht: (1) doadores não controlados: morto ao chegar (categoria I) ou insucesso na reanimação (categoria II) e (2) doadores controlados: aguardando a parada cardíaca (classe III) e parada cardíaca de um doador com morte cerebral (categoria IV).[15] A maioria dos centros transplantadores no mundo utiliza somente doadores controlados. No entanto, na Espanha, onde o serviço de atendimento médico é rápido e eficiente, a utilização de doadores não controlados vem mostrando boa alternativa, representando grande parcela dos doadores de pulmão no país.[16,17]

Tipos de transplante pulmonar

Unilateral

Como visto anteriormente, o primeiro transplante pulmonar bem-sucedido, realizado por Cooper *et al.*, em 1983, foi um procedimento unilateral, realizado em paciente portador de fibrose pulmonar idiopática e que sobreviveu após o transplante por mais de 6 anos.[18] Por alguns anos, acreditou-se que este fosse o paciente ideal para receber um transplante pulmonar. Ao longo do tempo, novas indicações para o transplante foram acrescentadas à indicação inicial e, atualmente, quase todas as doenças pulmonares avançadas e irreversíveis têm, no transplante pulmonar, um tipo de tratamento bem estabelecido.[19]

Embora, no início, o transplante unilateral tenha correspondido praticamente quase à totalidade dos transplantes, atualmente, responde por aproximadamente 30% de todos os procedimentos realizados. Assim, há forte tendência na realização dos procedimentos bilaterais, os quais vêm se mostrando superiores em relação aos unilaterais a partir da análise das curvas de sobrevida dos registros internacionais. Pesa em favor do transplante unilateral a possibilidade de fazer dois transplantes a partir de um único doador, além da menor agressão cirúrgica deste procedimento, se comparado ao bilateral.

Bilateral em bloco

A técnica do transplante pulmonar bilateral em bloco foi realizada pela primeira vez em 1986, pelo *Toronto Lung Transplant Group*. Naquele período, as complicações brônquicas eram as principais complicações decorrentes do transplante e o principal fator responsabilizado era o tempo de isquemia. Acreditava-se que tal técnica ofereceria menor tempo de isquemia, diminuindo assim o índice desse tipo de complicação. Contudo, com o uso obrigatório de circulação extracorpórea (CEC) e cardioplegia e a desvascularização traqueal causada por este tipo de anastomose, além do desenvolvimento de soluções de preservação que toleram maior tempo de isquemia, essa técnica passou a ser obsoleta e foi substituída pelo transplante duplo sequencial, descrito por Pasque *et al.* em 1990.[20]

Contudo, é possível utilizar essa técnica em situações nas quais há comprometimento da carina ou do brônquio principal esquerdo, ou, ainda, quando há anomalia vascular pulmonar central. Apenas três anastomoses são necessárias (traqueia, tronco pulmonar e átrio esquerdo) e o tempo requerido de CEC é menor que o utilizado para transplantes bilaterais sequenciais.[21]

Bilateral sequencial

A técnica do transplante bilateral sequencial consiste na realização de dois transplantes unilaterais, com duas anastomoses brônquicas, arteriais e atriais. Em geral, é realizada por meio de uma única incisão anterolateral transesternal (incisão tipo Clamshell), e pode ainda ser feita por essa incisão sem a divisão do esterno, ou até mesmo por duas toracotomias, sejam elas anterolaterais ou posterolaterais. A vantagem da primeira incisão está na ampla exposição das cavidades pleurais e na possibilidade de acesso às estruturas intrapericárdicas, em caso de necessidade de circulação extracorpórea.

Como mencionado anteriormente, esta técnica veio para substituir a do transplante bilateral em bloco, por

apresentar melhor vascularização das anastomoses brônquicas, apesar do maior tempo de isquemia. Além disso, a CEC obrigatória no transplante em bloco, muitas vezes, pode ser dispensada no transplante sequencial.

A tendência atual é de aumento constante no número de procedimentos bilaterais, que vêm mostrando melhores resultados a médio e longo prazo em comparação com os transplantes unilaterais. Classicamente, as indicações obrigatórias para o transplante bilateral são as doenças supurativas (bronquiectasias e FC); no entanto, atualmente, a maioria dos pacientes é referida para realização do procedimento bilateral.

Lobar intervivos

O transplante lobar intervivos consiste na ideia de utilizar lobos de doadores vivos em pacientes receptores pequenos. Devido à escassez deste tipo de doador, crianças portadoras de pneumopatias avançadas, das quais a FC é o principal exemplo, permaneciam por tempo prolongado em lista de espera. Em virtude da gravidade da doença, que se mostra mais grave e com maior mortalidade nessa faixa etária, na maioria das vezes, essas crianças não conseguiam aguardar a chegada de seu doador, falecendo ainda em lista de espera. Esse tipo de transplante foi descrito em 1992, na University of Southern California, por Starnes *et al*. A maioria dos doadores é relacionada com o receptor, consistindo na quase totalidade em pais e mães, que doam um de seus lobos à criança.

Apesar da morbidade da lobectomia em doadores sadios, acreditava-se que o fato de utilizar doadores consanguíneos e vivos poderia melhorar os resultados do transplante. Contudo, a partir da grande experiência adquirida por este grupo, observou-se que os resultados desta modalidade são semelhantes aos dos casos em que foram utilizados doadores cadavéricos.[22] A partir do Lung Allocation Score, em vigor nos EUA desde 2005, em que a alocação dos receptores ocorre por critérios e não mais por tempo em lista, houve uma nítida redução neste tipo de transplante.

Nos demais países, onde não existe esse critério de alocação, o problema ainda persiste. No Brasil, o primeiro transplante lobar intervivos foi realizado em 1999, na Santa Casa de Porto Alegre, por Camargo *et al*. No Japão, onde a legislação sobre morte encefálica e doação de órgãos entrou em vigor há pouco tempo, essa modalidade de transplante é realizada com frequência.

Lobar cadavérico

Embora seja preciso adequar o tamanho do órgão em qualquer tipo de transplante, no pulmonar, tal necessidade é mais crítica, pois uma inadequação deste fator pode acarretar sérias complicações. Pulmões pequenos em cavidades grandes podem ocasionar complicações pleurais como pneumotórax e empiema. Pulmões grandes em cavidades pequenas acarretam restrição pulmonar e cardíaca, podendo levar a baixo débito.

Não há maneira de corrigir a primeira combinação. No caso de pulmões grandes, há dois tipos de redução volumétrica utilizados: ressecções periféricas do parênquima com grampeamento mecânico ou lobectomia. Contudo, nas ressecções periféricas, pode ocorrer fuga aérea prolongada e, na lobectomia, complicação com fístula de coto brônquico.

Para receptores pediátricos, a quantidade de doadores desta faixa etária é sempre muito reduzida. Assim, alternativas como o transplante lobar intervivos são uma opção para diminuir a mortalidade em lista de espera. A utilização de lobos de doadores cadavéricos é pouco relatada, assim como seus resultados. Foi descrita inicialmente em 1994, e seus resultados funcionais e de sobrevida parecem ser comparáveis aos procedimentos convencionais.[23]

Implante do órgão

Preparo anestésico

O preparo anestésico de pacientes candidatos ao transplante pulmonar deve ser o mais completo possível, com monitoramento com cateter de Swan-Ganz, pressão arterial invasiva e sondagem vesical de demora. Intubação orotraqueal seletiva é importante e deve ser cuidadosamente locada para evitar deslocamento intraoperatório, com a visibilização por fibrobroncoscopia e fixação rigorosa da cânula. A exceção ocorre nos transplantes pediátricos e receptores pequenos, nos quais não é possível utilizar cânulas seletivas. A disponibilidade de óxido nítrico é importante para os casos em que houver instabilização hemodinâmica, hipoxemia ou elevação da pressão pulmonar

a níveis suprassistêmicos durante o transplante. Sempre que possível, deve ser realizada analgesia por cateter epidural, e o momento da punção pode ser no preparo anestésico ou após o transplante; isso não é feito apenas nos casos em que a utilização de circulação extracorpórea é certa e haverá heparinização plena do receptor. O cateter epidural oferece conforto ao paciente com o controle da dor pós-operatória por meio da instalação de aparelhos de PCA (*patient controlled analgesia*), recurso utilizado rotineiramente em todos os transplantes, além de diminuir a necessidade de anestésicos intravenosos.

Diversos esquemas de imunossupressão são descritos, mas todos com base em inibidores de caucineurina, agentes antiproliferativos e corticoides. A imunossupressão inicia-se durante a indução anestésica, com uma dose única de 500 mg de metilprednisolona.

Circulação extracorpórea

A existência de suporte de circulação extracorpórea (CEC) é imprescindível para a realização de transplante pulmonar, visto que, muitas vezes, sua utilização é imprevisível. Em geral, as indicações no transplante pulmonar são: crianças, transplantes lobares, pacientes sem condições de intubação seletiva, procedimentos intracardíacos concomitantes e hipertensão pulmonar grave.[24] Iniciar o transplante bilateral a partir do pulmão menos perfundido diminui a necessidade de CEC. No entanto, é possível que haja instabilidades hemodinâmicas após a implantação do primeiro pulmão, principalmente quando há hipertensão pulmonar associada, indicando a sua necessidade. O princípio básico é o de oferecer o menor tempo possível em CEC, amenizando os efeitos deletérios da mesma.

O uso da CEC torna o procedimento tecnicamente mais fácil, promove a estabilidade hemodinâmica e exerce um efeito protetor sobre o primeiro pulmão implantado; uma vez que, durante o procedimento sequencial, este pulmão recebe toda a volemia e a maior pressão hidrostática pode produzir edema alveolar e intersticial. Além disso, a oxigenação pela CEC é quase sempre estável e não depende de um correto posicionamento do tubo de duplo lúmen, que é uma estratégia de ventilação muito difícil para os jovens adultos e crianças.[25] No entanto, a CEC também promove resposta inflamatória, semelhante à lesão de isquemia-reperfusão. Dano alveolar pulmonar, disfunção renal, coagulopatia (por consumo dos fatores de coagulação e induzida pela heparina) e doenças neurológicas também estão relacionadas com a CEC.[26]

Há uma carência de estudos sobre o uso da CEC em transplante pulmonar, e aqueles disponíveis na literatura apresentam baixo nível de evidência e têm como base estudos observacionais retrospectivos. Além disso, não há expectativa de grandes estudos no futuro, visto que esta questão depende de vários fatores clínicos e da experiência da equipe cirúrgica.[27] No transplante pulmonar, há duas estratégias estabelecidas de CEC: programadas e não programadas. Hipertensão pulmonar e cardiopatias congênitas associadas são indicações para o uso de CEC programada. São indicações para CEC não programada: distúrbios de ventilação, descompensação da hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e instabilidade hemodinâmica durante a retração do mediastino.

Técnica cirúrgica

O preparo para implantação do órgão é denominado *back table* e é realizado já na sala cirúrgica do transplante. As artérias pulmonares são divididas e regularizadas, assim como o *cuff* atrial (Figura 223.5). Secreções brônquicas, tanto dos brônquios do doador como do receptor, são coletadas de cada lado para realização de cultura do material e posterior direcionamento de antibioticoterapia durante o período pós-operatório.

Caso a opção do transplante seja unilateral, o paciente é posicionado em decúbito lateral e submetido à toracotomia posterolateral clássica. Nos transplantes bilaterais sequenciais, o paciente é posicionado em decúbito dorsal horizontal, com os braços ao longo do corpo. Embora alguns autores preconizem a toracotomia bilateral anterolateral sem divisão do esterno, há preferência pela toracotomia bilateral transesternal (tipo *Clamshell*), com ou sem secção do esterno, por proporcionar melhor exposição dos campos pulmonares.

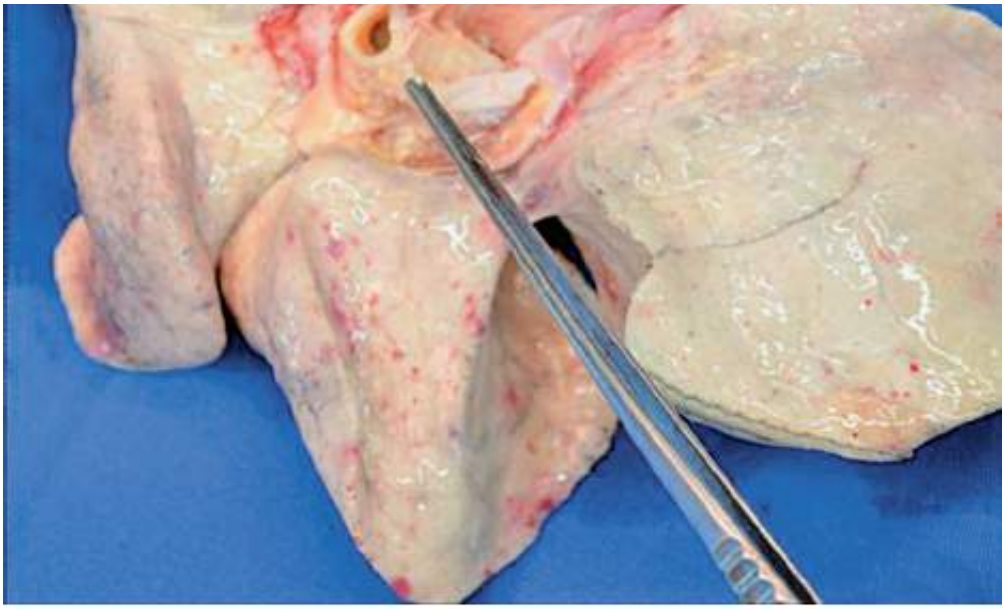

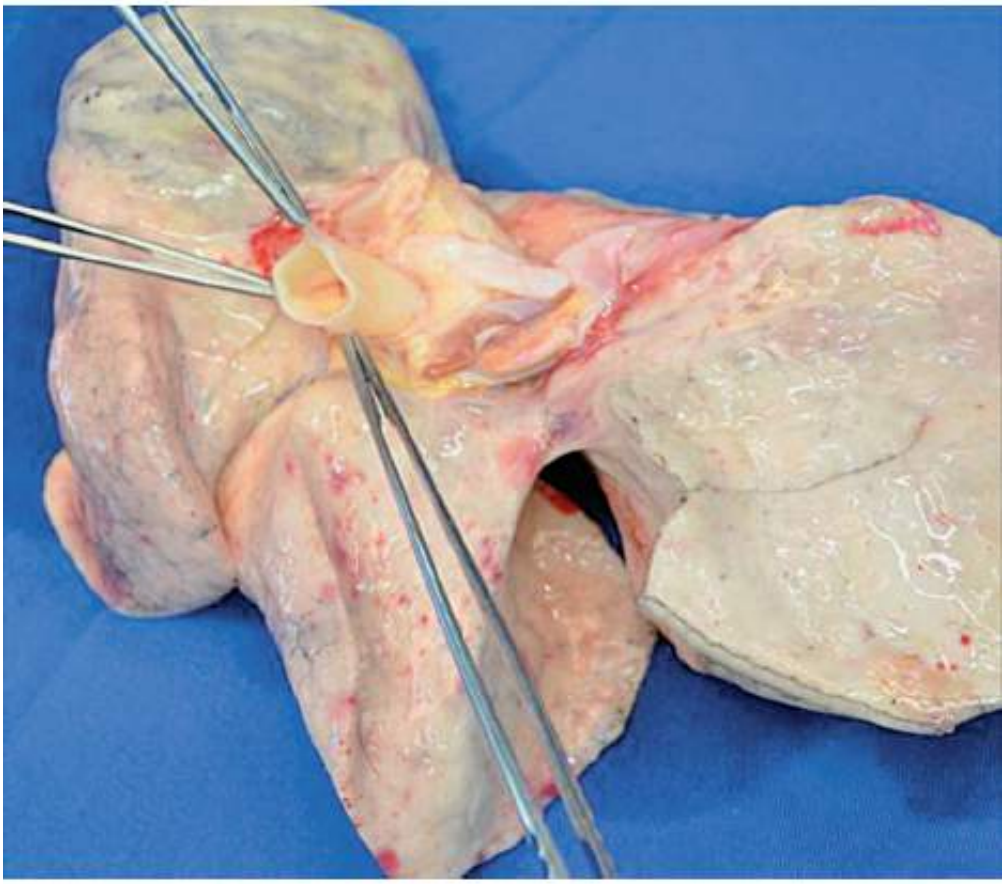

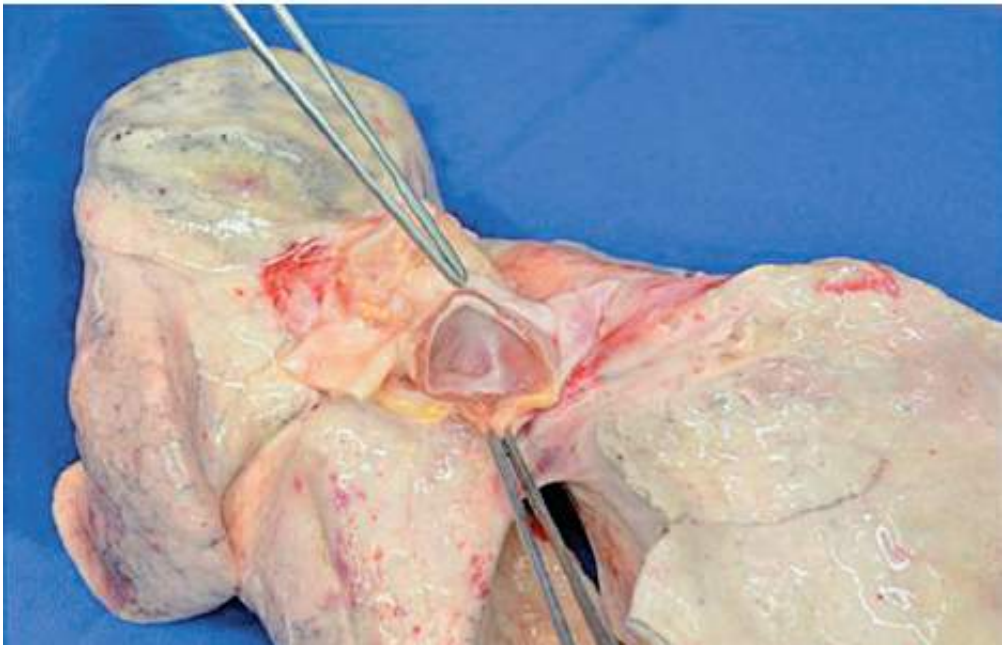

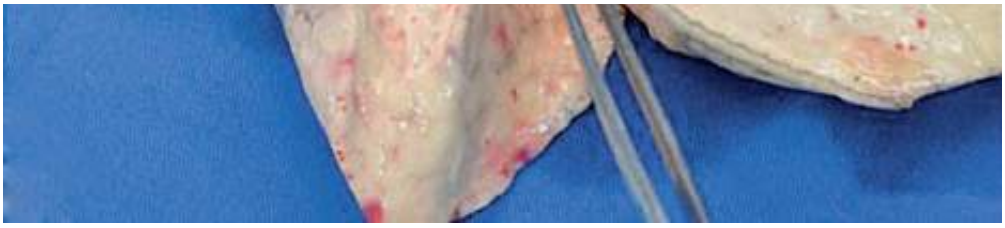

Figura 223.5 Divisão e regularização das artérias pulmonares e do *cuff* atrial.

No caso de um transplante bilateral, o pulmão menos funcionante é extraído primeiro; esta decisão baseia-se na cintigrafia de perfusão pulmonar, que indica o percentual relativo perfusional. Quanto menor a perfusão, menor será a instabilidade causada pela oclusão da artéria pulmonar por ocasião da pneumonectomia. É frequente que haja firmes aderências pleuropulmonares, principalmente nos pacientes portadores de doença supurativa e nos submetidos a procedimentos prévios, tais como biopsia pulmonar, cirurgia redutora do volume pulmonar ou até mesmo lobectomias. O tempo necessário para esta etapa do transplante deve ser cuidadosamente analisado, para que não haja aumento do tempo de isquemia do órgão. De modo geral, ao iniciar a cirurgia de extração de órgãos no doador, após observar se não há fator macroscópico que contraindique a doação, realiza-se a indução anestésica do receptor. Os ramos vasculares devem ser dissecados e ligados distalmente, a fim de preservar um coto longo para as anastomoses. O brônquio principal é grosseiramente dissecado, evitando a ressecção de todos os linfonodos, o que, em geral, lesa a irrigação sanguínea, prejudicando a vascularização do enxerto. Uma vez retirado o pulmão da cavidade pleural, aspira-se a secreção brôn-quica deste para ser analisada e auxiliar no direcionamento da antibioticoterapia.

Coloca-se uma compressa úmida fria na cavidade pleural, e o pulmão a ser implantado é coberto por outra compressa gelada. Há duas sequências de anastomoses mais utilizadas: brônquio-artéria-átrio ou brônquio-átrio-artéria. Os tipos de sutura e os fios utilizados variam de acordo com a experiência de cada centro transplantador. Em geral, nas anastomoses vasculares, são utilizados fios inabsorvívies monofilamentados em sutura contínua; enquanto a anastomose brônquica é realizada de diversas maneiras: com fios monofilamentados absorvíveis ou não absorvíveis, sutura contínua ou com pontos separados. Neste capítulo, será abordada a técnica que tem sido utilizada. A sequência é a brônquio-artéria-átrio e os fios utilizados são monofilamentados não absorvíveis. Inicialmente, realiza-se a anastomose brônquica em duas partes: sutura contínua com polipropileno 4-0 na porção membranácea e pontos simples na porção cartilaginosa. Como alternativa, a anastomose brônquica pode ser realizada pela técnica de telescopagem. Em virtude da desvascularização do brônquio e do alto índice de complicações decorrentes de anastomose, esta deve dispor de proteção. Inicialmente, foi descrita a utilização de pedículo do omento, gordura peribrônquica ou uso de pericárdio do doador.[28] Atualmente, utiliza-se apenas o tecido mediastinal peribrônquico para proteger a anastomose. Completada a anastomose brônquica, o pulmão permanece bloqueado até o fim do transplante (Figura 223.6).

A artéria pulmonar proximal deve ser pinçada o mais proximalmente possível, a fim de possibilitar coto suficiente para uma anastomose segura. Utiliza-se fio não absorvível monofilamentado (polipropileno 5-0) e a sutura é contínua (Figura 223.7). O pericárdio ao redor das veias pulmonares ligadas é aberto, e o átrio esquerdo é totalmente exposto nessa porção. Em seguida, com uma pinça hemostática tipo Satinsky controlando o sangramento, as veias pulmonares são abertas e unidas, viabilizando o início da anastomose venosa. Utiliza-se fio monofilamentado não absorvível 4-0 (polipropileno) e a sutura também é contínua; esta não é completada antes da abertura da pinça da artéria pulmonar, para evitar embolia aérea (Figura 223.8). Nesse momento, inicia-se a ventilação lenta do pulmão; a reperfusão do pulmão deve ser lenta e gradual e a pinça da artéria pulmonar liberada aos poucos, por aproximadamente 10 min. Enquanto isso, ar e sangue são eliminados pela sutura incompleta do átrio e captados pelo Cell Saver®. É permitido um sangramento de aproximadamente 300 mℓ, que captado pelo sistema de autotransfusão, diminui a necessidade de transfusão sanguínea. A sutura venosa então é completada e a pinça hemostática do átrio esquerdo é retirada, juntamente com o pinça arterial. O processo contralateral é idêntico, devendo sempre ser lembrado que o segundo pulmão permanece em isquemia fria, por vezes ultrapassando o limite de 6 h de tolerância; no entanto, felizmente, não tem sido observada significativa lesão de isquemia-reperfusão nesses pacientes. Dois drenos torácicos (36F) devem ser instalados em cada cavidade pleural, locados anterior e posteriormente, e o fechamento é feito após cuidadosa hemostasia. Ao término da cirurgia, realiza-se fibrobroncoscopia para aspiração e visualização da anastomose brônquica.

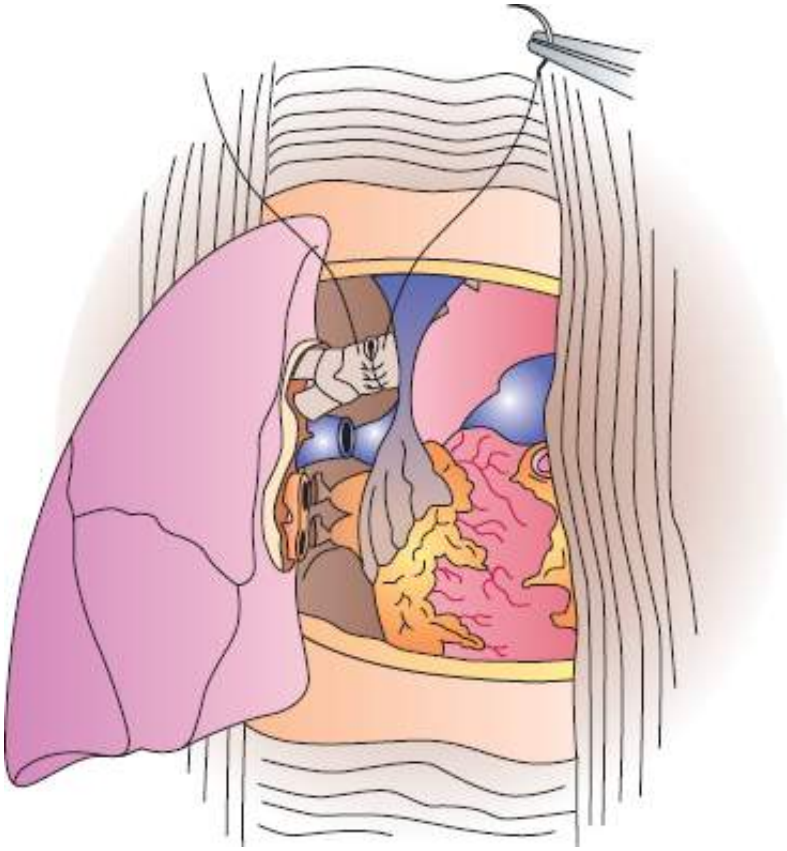

Figura 223.6 Bloqueio do pulmão após anastomose brônquica.

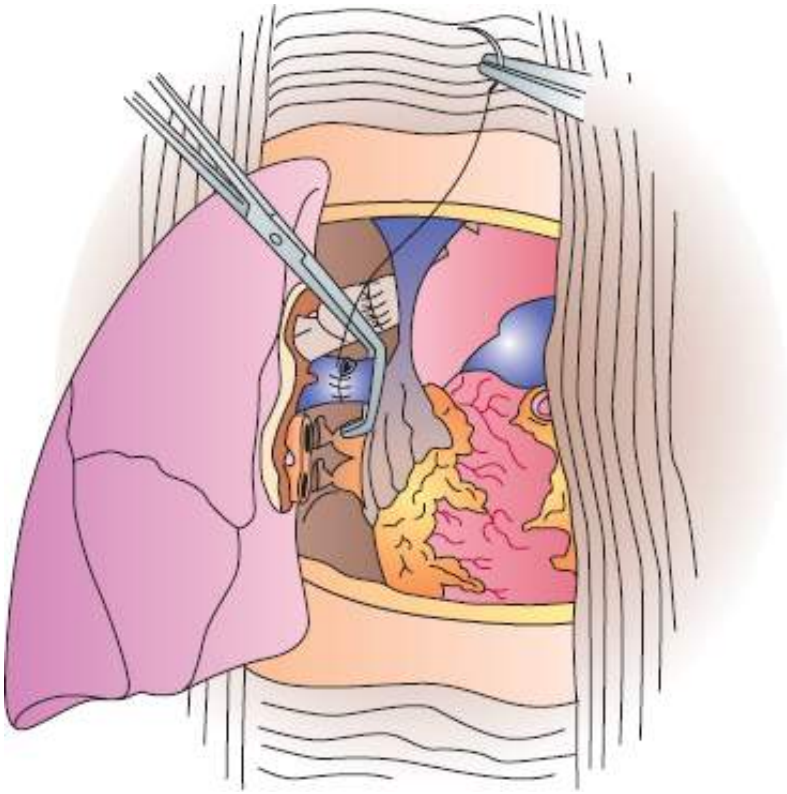

Figura 223.7 Sutura contínua com fio não absorvível monofilamentado (polipropileno 5-0).

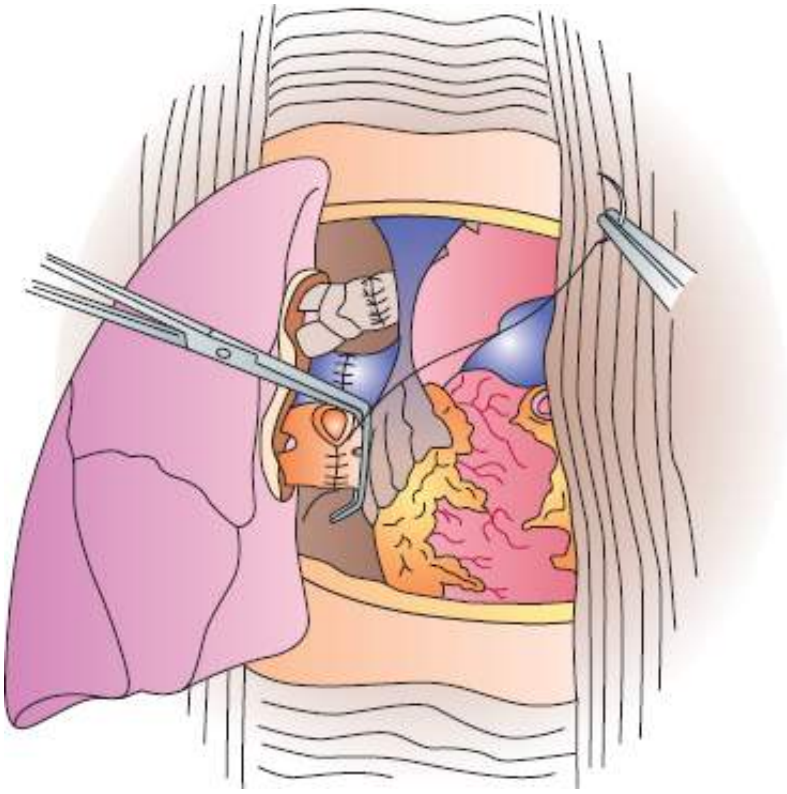

Figura 223.8 Sutura contínua com fio monofilamentado não absorvível 4-0 (polipropileno).

Cuidados pós-operatórios

Todos os pacientes são encaminhados à UTI ainda intubados, e os cuidados ventilatórios não diferem muito de qualquer pós-operatório de cirurgia torácica. Radiografia de tórax imediata pode evidenciar sinais de lesão de isquemia-reperfusão, indicando a necessidade de otimizar os parâmetros ventilatórios. O momento ideal para extubar depende do nível de consciência do paciente e da troca gasosa, sendo preconizada a extubação precoce, se possível.

Bom controle analgésico é fundamental para possibilitar adequado *clearance* traqueobrônquico. Rotineiramente, todos os pacientes transplantados são acompanhados pelo grupo de dor, recebendo analgesia por meio de bomba de PCA. A denervação brônquica acarreta dessensibilização de todo o trato respiratório inferior, abolindo o reflexo de tosse, motivo pelo qual a realização de fisioterapia respiratória se torna fundamental na drenagem de secreções.

Há tendência ao edema pulmonar, uma vez que toda a drenagem linfática pulmonar é comprometida pelo transplante. Assim, o balanço hídrico do paciente deve ser rigorosamente controlado, evitando-se o acúmulo no terceiro espaço. Antibioticoterapia profilática é instalada durante a operação e realizada com base na cultura de secreção traqueal prévia ao transplante e nas culturas de secreção brôn-quica, tanto do doador como do receptor, além dos lavados broncoalveolares. A rejeição aguda não é comum na primeira semana, mas faz parte do diagnóstico diferencial de infiltrado pulmonar.

A fibrobroncoscopia é a ferramenta principal no diagnóstico de rejeição, por meio da biopsia transbrônquica, que deve ser realizada ao menor sinal de reação negativa do enxerto. Além disso, é importante para avaliar a anastomose brônquica, na higienização de secreções e para o isolamento de agentes infecciosos e direcionamento da antibioticoterapia.

Os drenos pleurais são mantidos em aspiração durante todo o período de permanência deles. Os drenos anteriores são removidos entre o terceiro e o quarto dia de pós-operatório, enquanto os drenos posteriores tendem a permanecer por tempo mais prolongado, sendo removidos à medida que haja diminuição do débito cardíaco.

Disfunção aguda do enxerto

A disfunção primária do enxerto (DPE) ou em seu termo original, *primary graft dysfunction* (PGD), é um tipo de lesão pulmonar aguda que ocorre nos dias subsequentes ao transplante, e tem relação com uma série de variáveis, tais como as condições do enxerto, mecanismo de morte encefálica, tempo de isquemia, preservação,

transplante e reperfusão. Acredita-se que a DPE é a forma final da lesão de isquemia-reperfusão, resultando no aumento da permeabilidade capilar e manifestando-se como edema pulmonar não cardiogênico e hipoxemia.[29]

A incidência da DPE é de 25% e é a principal causa de óbito nos primeiros 30 dias após o transplante.[30-32] Mais de 97% dos pulmões transplantados vão desenvolver algum grau de edema nos primeiros dias, mas a maioria manifesta-se como lesões leves, autolimitadas e sem importância clínica ou consequências graves. Em um pequeno número de pacientes, a disfunção do enxerto é grave e persistente, com necessidade de ventilação mecânica prolongada e elevadas frações inspiradas de oxigênio.[31] Este é o motivo pelo qual há associação a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Outros sinônimos da DPE são lesão de isquemia-reperfusão, resposta de reimplante, edema de reimplante, edema de reperfusão, disfunção aguda do enxerto, insuficiência primária do enxerto, síndrome do desconforto respiratório agudo após transplante ou lesão pulmonar aguda. Todos esses termos representam um amplo espectro que varia de formas leves até muito graves.[33]

A ISHLT propôs um consenso para definir os padrões e os critérios para classificação, utilizando a radiografia de tórax e a troca gasosa, por meio da relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada (PaO_2/FIO_2). O intervalo de tempo também é levado em consideração, de tal modo que a DPE pode ser classificada em quatro diferentes períodos: 0, 24, 48 ou 72 h após o transplante.[34] Esta classificação é mostrada na Tabela 223.4.

Tabela 223.4 Recomendações da ISHLT para classificação da DPE.

Classificação DPE	PaO_2/FiO_2	Radiografia de tórax
Grau 0	> 300	Sem edema
Grau I	> 300	Edema
Grau II	200 a 300	Edema
Grau III	< 200	Edema

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em http://gen-io.grupogen.com.br

Seção 14 | Doenças Renais e do Sistema Geniturinário

Coordenador
Luis Yu

Capítulo 224 | Fisiologia e Fisiopatologia Básicas da Filtração Glomerular e da Proteinúria
Capítulo 225 | Avaliação Clinicolaboratorial do Paciente com Doença Renal
Capítulo 226 | Distúrbios do Metabolismo de Água e Sódio
Capítulo 227 | Distúrbios do Potássio
Capítulo 228 | Equilíbrio Ácido-base
Capítulo 229 | Insuficiência Renal Aguda
Capítulo 230 | Doença Renal Crônica
Capítulo 231 | Tratamento de Substituição da Insuficiência Renal Crônica
Capítulo 232 | Glomerulopatias Primárias
Capítulo 233 | Envolvimento Renal em Doenças Sistêmicas
Capítulo 234 | Diabetes Melito e o Rim
Capítulo 235 | Nefropatias Tubulointersticiais e Tóxicas
Capítulo 236 | Distúrbios Tubulares Renais
Capítulo 237 | Doença Renal Policística Autossômica Dominante
Capítulo 238 | Litíase Renal
Capítulo 239 | Infecção do Trato Urinário
Capítulo 240 | Distúrbios Vasculares do Rim | Doença Renovascular
Capítulo 241 | Anomalias do Trato Urinário
Capítulo 242 | Tumores do Rim, do Ureter e da Bexiga
Capítulo 243 | Doenças da Próstata
Capítulo 244 | Alterações da Função Sexual e da Reprodução Humana
Capítulo 245 | Incontinência Urinária
Capítulo 246 | Manifestações Clínicas do Trato Urinário Inferior

Capítulo 224

Fisiologia e Fisiopatologia Básicas da Filtração Glomerular e da Proteinúria

Flávio Teles e Roberto Zatz

A ultrafiltração glomerular representa a primeira etapa no processo de geração da urina. Durante seu trajeto ao longo dos capilares glomerulares, o plasma é forçado a atravessar a parede do vaso, o que resulta na formação de um ultrafiltrado que, a partir de então, será processado ao longo do néfron. O ritmo de filtração glomerular (RFG) corresponde à soma das taxas de filtração individuais dos cerca de 2 milhões de glomérulos. É por meio desse processo que os rins conseguem depurar o plasma de escórias como a ureia, a creatinina e o ácido úrico, bem como corrigir, de forma rápida e eficaz, os acúmulos ou depleções de água e/ou eletrólitos, mantendo assim constantes as dimensões e a composição química do meio interno. O processo de filtração glomerular é tão importante que os rins desenvolveram mecanismos altamente eficazes para manter o RFG em níveis constantes, conforme veremos mais adiante.

A estimativa do RFG é essencial ao processo de avaliação clínica, em diversas nefropatias, visto que muitas delas podem cursar de forma assintomática, tendo como único sinal de alerta a queda do RFG, especialmente, é claro, no caso de pacientes nefropatas: aqui, o RFG funciona como um indicador fundamental da função renal, servindo de base ao diagnóstico de insuficiência renal, quando cai, ou a superação desse processo, à medida que retorna ao normal. O clínico baseia-se também no valor do RFG para tomar decisões relevantes, tais como a instituição de terapias que visam conter a perda de função renal, o ajuste de doses de medicações excretadas pelos rins, ou a indicação de terapia de substituição renal (diálise ou transplante). Por outro lado, o aumento do RFG a níveis acima dos considerados normais (hiperfiltração) pode refletir uma anomalia grave, como no caso da nefropatia diabética em suas fases iniciais.

Determinantes físicos da ultrafiltração glomerular

O processo de ultrafiltração glomerular (UF) consiste na passagem de água, eletrólitos e pequenas moléculas através das paredes do capilar glomerular em direção ao espaço urinário, deixando para trás as moléculas de peso molecular mais elevado, especialmente proteínas como a albumina e as imunoglobulinas. Para melhor compreender os mecanismos físicos que governam a UF glomerular, é necessário examinar o que ocorre em um néfron individual, para o que é necessário definir uma taxa de filtração por néfron (FPN). O RFG representa, conforme observado anteriormente, a soma de 2 milhões de FPNs (1 milhão de néfrons por rim), o que significa que a FPN em seres humanos é de cerca de 60×10^{-9} ℓ/min, ou 60 mℓ/min (120 mℓ/min)/(2×10^6), ou seja, é da mesma ordem de grandeza que a de outros mamíferos, como o rato. Dessa forma, o valor do RFG em um adulto normal do sexo masculino, que é de aproximadamente 120 mℓ/min, corresponde a mais de 170 ℓ por dia, ou mais de 50 vezes o volume plasmático.

Os dados obtidos nos exemplos que se seguem foram obtidos em ratos.

Os *determinantes físicos* da UF são:

- A diferença de pressão hidráulica através das paredes glomerulares. Esse parâmetro, representado por ΔP, representa a diferença entre a pressão hidráulica no interior do capilar glomerular, P_{CG}, e aquela no espaço urinário, ou espaço de Bowman, P_{EB}, ou, em sua formulação matemática, $\Delta P = P_{CG} - P_{EB}$. O ΔP é um determinante básico e obrigatório no processo de ultrafiltração glomerular: na ausência de uma diferença de pressão hidráulica entre o lúmen capilar e o espaço de Bowman (ou seja, se ΔP for igual a zero), nenhuma filtração é possível

• A concentração plasmática de proteínas. Os capilares glomerulares, como quase todos os capilares do organismo, sofrem a influência da pressão coloidosmótica, ou *pressão oncótica*, do plasma intraglomerular, representada por π_{CG}. Essa força oncótica tende a "puxar" fluido para o lúmen do capilar glomerular, opondo-se, portanto, ao efeito do ΔP. No espaço de Bowman, a concentração de proteínas é baixíssima em relação à do plasma, mesmo nas proteinúrias graves, e portanto a pressão oncótica nesse compartimento (π_{EB}) é praticamente igual a zero, ou seja, $\Delta_\pi = (\pi_{CG} - \pi_{EB}) \cong \pi_{CG}$. Esses dois determinantes básicos da ultrafiltração glomerular, ΔP e π_{CG}, são conhecidos como *forças de Starling* e têm importância central para a movimentação de fluido tanto no glomérulo como nos demais capilares do organismo. A diferença entre DP e p_{CG} é denominada *pressão efetiva de ultrafiltração* (P_{EUF}). A P_{EUF} é em última análise o parâmetro responsável pela UF glomerular. É evidente que, para que ocorra o processo de ultrafiltração, a P_{EUF} deve ser maior do que zero. Isso é o que realmente acontece ao longo da maior parte do capilar glomerular. No entanto, como a UF ocorre de modo contínuo conforme o plasma avança ao longo do capilar glomerular, e como as proteínas praticamente não atravessam a parede do mesmo, a concentração plasmática de proteínas (e consequentemente a π_{CG}), eleva-se continuamente. Essa situação é melhor descrita na Figura 224.1, onde a P_{EUF}, representada pela distância entre as duas curvas, diminui continuamente à medida que nos afastamos do início do capilar, chegando a valores próximos de zero ao nos aproximarmos da arteríola eferente (a distância x aparece normalizada, ou seja, varia de zero na origem do capilar a 1 no seu final). Em consequência dessa variação contínua, a P_{EUF} de cada glomérulo é sempre uma média, matematicamente equivalente à *área* delimitada pelas duas curvas representadas na Figura 224.1

• Fluxo plasmático glomerular: representado por Q_A, é também um determinante da UF glomerular, uma vez que um aumento de Q_A resulta em uma elevação mais lenta da π_{CG}, enquanto o efeito inverso é observado quando o Q_A se reduz

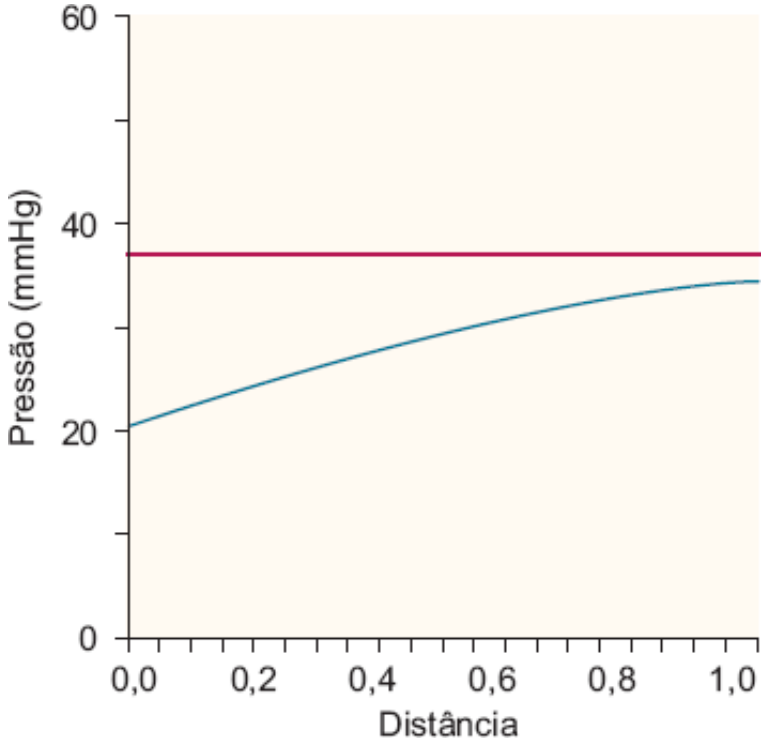

Figura 224.1 Diferença de pressão hidráulica (?P, linha reta) e pressão oncótica (π, linha curva) como função da distância a partir da origem do capilar.

• Coeficiente de ultrafiltração da parede glomerular (K_f): esse parâmetro mede a "porosidade" da parede glomerular, ou seja, a facilidade com que o fluido a atravessa. O K_f é por sua vez determinado pela permeabilidade intrínseca da parede, pelo número de alças capilares e pelas dimensões destas últimas. É de se esperar que a FPN caia quando o K_f glomerular se reduz em relação ao normal, anulando-se quando o K_f cai a zero (o que equivale ao K_f de um capilar impermeável à água). Por outro lado, esperaríamos intuitivamente que o FPN aumentasse em resposta a uma elevação do K_f em relação ao normal. Há evidentemente uma tendência a aumentar a FPN em cada ponto do capilar glomerular. No entanto, esse aumento faz com que a elevação da concentração das proteínas plasmáticas ao longo do capilar glomerular seja mais rápida, promovendo assim uma redução progressiva da P_{EUF} e

praticamente anulando o efeito direto da elevação do K_f. Esse comportamento tem uma consequência importante: embora o rim seja capaz de reduzir o RFG diminuindo o K_f, não lhe é possível, ao contrário do que dita o senso comum, elevar de forma significativa o RFG aumentando o K_f, sendo-lhe necessário alterar ΔP e Q_A através da variação das resistências das arteríolas pré e pós-glomerulares.

A filtração glomerular é, portanto, um processo extremamente "pressão-dependente": quando ΔP cai a níveis muito próximos aos da pressão oncótica sistêmica, a P_{EUF} e a FPN vão a zero, elevando-se rapidamente, ao contrário, quando ΔP se eleva. Além disso, conforme discutido acima, a UF glomerular é, também, um processo "fluxo-dependente", variando diretamente com o Q_A.

Arteríolas, dinâmica glomerular e autorregulação do ritmo de filtração glomerular

Os rins controlam com precisão a pressão hidráulica no interior do capilar glomerular, situado entre dois resistores, a arteríola aferente e sua resistência, R_A, e a arteríola eferente, com sua resistência, R_E (Figura 224.2). Normalmente, a pressão hidráulica cai acentuadamente ao longo da arteríola aferente, de 100 mmHg (pressão arterial média) para 50 mmHg, que corresponde à pressão glomerular (P_{CG}), a qual permanece aproximadamente constante durante um longo trecho: o capilar glomerular propriamente dito. Ocorre a seguir uma segunda queda, correspondente à arteríola eferente, fazendo a pressão hidráulica cair a níveis muito mais baixos (de 10 a 15 mmHg). Após a passagem pelos capilares peritubulares e/ou vasos retos, a pressão hidráulica baixa aos valores da pressão venosa (cerca de 5 mmHg).

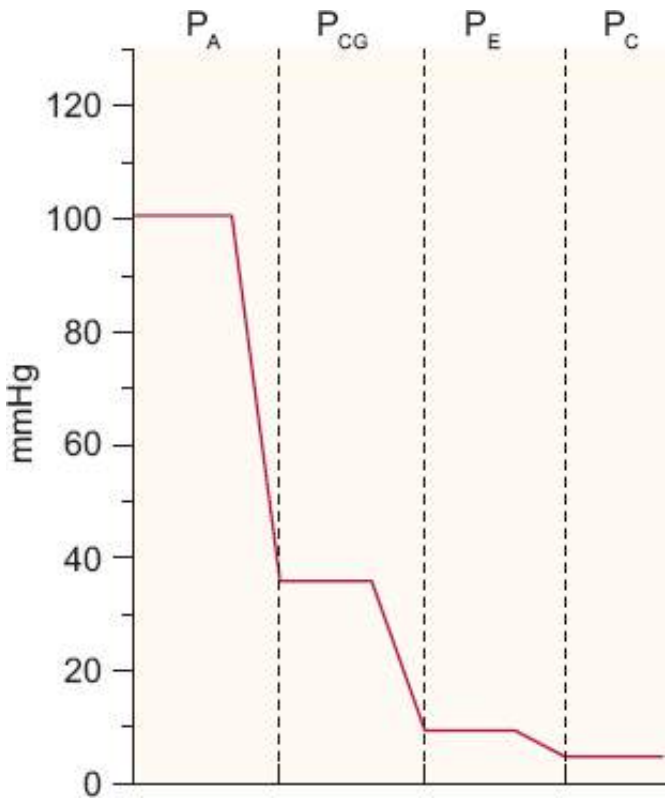

Figura 224.2 Perfil de variação da pressão hidráulica na microcirculação glomerular. P_A = pressão arterial; P_C = pressão nos capilares pós-glomerulares; P_E = pressão na arteríola eferente; P_{CG} = pressão capilar glomerular.

O valor da P_{CG} é assim determinado por dois fatores principais: a pressão arterial e a relação R_A/R_E. Se a pressão arterial se elevar e a razão R_A/R_E se mantiver constante, a P_{CG} se elevará proporcionalmente. Se R_A diminuir e a pressão arterial se mantiver constante, a P_{CG} se elevará, tendendo a se aproximar da pressão arterial média. Se, ao contrário, R_A aumentar até tornar-se infinita (situação hipotética, é claro), tudo se passará como se ocorresse uma "ligadura" da arteríola aferente. Com isso, a P_{CG} tenderá a valores próximos aos dos capilares peritubulares, pouco acima dos da pressão venosa periférica. O efeito da R_E é análogo, porém invertido: aumentos/diminuições da R_E resultam respectivamente em elevações/reduções da P_{CG}.

A P_{CG} não é o único determinante da UF glomerular a sofrer influência das alterações de R_A e/ou de R_E. O aumento de qualquer uma dessas resistências dificulta o fluxo sanguíneo e, portanto, faz diminuir o Q_A. Ocorre o inverso quando R_A e/ou R_E diminuem. Portanto, tanto as variações da R_A como as da R_E influenciam diretamente a FPN. Há, no entanto, diferenças essenciais entre os efeitos da alteração de cada uma dessas resistências. Um aumento de R_A diminui ao mesmo tempo Q_A e P_{CG}, reduzindo drasticamente a P_{EUF} e a FPN. O oposto ocorre quando a R_A diminui. Portanto, a FPN varia reciprocamente, e de modo bastante acentuado, com R_A. A influência da R_E sobre a FPN é mais complexa, já que, por sua localização, a R_E exerce efeitos opostos sobre Q_A e ΔP. Se a R_E diminuir acentuadamente, a P_{CG} pode baixar a ponto de igualar-se à p_{CG}, levando a zero a P_{EUF} e a FPN. Nessa faixa, portanto, a FPN é extraordinariamente sensível a variações da R_E. Se, no entanto, R_E subir acima da faixa normal, aumentos subsequentes passam a exercer pouca influência sobre a FPN, devido aos efeitos opostos da R_E sobre o Q_A, de um lado, e a P_{CG}, de outro. Em resumo, as variações da R_A causam invariavelmente variações recíprocas da FPN; já o efeito da R_E sobre a FPN é bifásico.

Os efeitos hemodinâmicos dos resistores arteriolares, especialmente os da arteríola aferente, permitem aos rins manter constante o RFG dentro de uma ampla faixa de variação da pressão arterial, de aproximadamente 70 a 150 mmHg. Denominamos esse fenômeno *autorregulação* do RFG. A autorregulação do RFG deixa de funcionar em situações de variação extrema da pressão arterial, como em uma hemorragia grave ou uma crise hipertensiva. Além disso, alterações estruturais e funcionais das arteríolas aferente e/ou eferente, que ocorrem em condições crônicas como a hipertensão arterial e o diabetes melito, podem comprometer a capacidade de autorregulação, fazendo com que variações relativamente modestas da pressão arterial causem alterações acentuadas do RFG.

Os mecanismos fisiológicos e moleculares que agem no processo de autorregulação do RFG não estão inteiramente elucidados. Algumas evidências experimentais sugerem que a autorregulação do RFG é determinada predominantemente por variações da R_A, as quais podem compensar totalmente as consequências das variações da pressão arterial, revertendo assim as resultantes alterações do Q_A e do ΔP. Na verdade, esse papel preponderante da R_A na autorregulação do RFG é inteiramente consistente com a localização estratégica das arteríolas aferentes e com sua influência acentuada sobre a FPN. Entretanto, a arteríola eferente pode assumir um papel importante em algumas situações patológicas.

Três teorias procuram explicar a resposta vasomotora da R_A a variações da pressão arterial e a consequente capacidade de autorregulação do RFG:

- Teoria miogênica: a musculatura lisa das arteríolas aferentes respondem de modo apropriado e automático às alterações da pressão arterial, de modo a minimizar a variação da P_{CG} e do fluxo plasmático renal, mantendo assim o RFG aproximadamente constante
- Teoria metabólica: postula que as variações do fluxo plasmático renal alteram a taxa de produção local de metabólitos vasoativos, contrapondo-se assim ao distúrbio inicial (um exemplo importante é o da *adenosina*, que possui atividade vasoconstritora e é produzida localmente quando aumenta o RFG e, em consequência, a atividade metabólica tubular)
- Teoria da realimentação túbulo-glomerular: a mácula densa, convenientemente situada no início do túbulo convoluto distal, avalia continuamente a quantidade de NaCl que a ela chega, detectando assim as variações da FPN. Em resposta, a mácula densa, ainda segundo essa teoria, envia um sinal, que chega rapidamente à arteríola aferente, cujo diâmetro varia de tal modo a manter constante a FPN. A natureza desse sinal e a das moléculas envolvidas nesse processo permanece desconhecida.

Avaliação clínica do ritmo de filtração glomerular

A estimativa do RFG é indispensável quando se avalia a função renal na prática clínica. A determinação direta do RFG é evidentemente impossível, o que torna necessário calculá-lo mediante o emprego de compostos que funcionam como *marcadores*. Para tanto, é essencial o uso do conceito de depuração (mais conhecida por seu equivalente em inglês, *clearance*). Define-se a taxa de depuração plasmática, ou *clearance*, de uma substância x como o fluxo de plasma depurado dessa substância na unidade de tempo. Esse fluxo, habitualmente expresso em mℓ/min, é calculado dividindo-se a massa de x excretada na urina (igual ao produto da concentração urinária de x, U_x, pelo fluxo urinário, V) pela concentração plasmática de x, representada por P_x. O *clearance* de x, C_x, é portanto calculado como $C_x = U_x \times V/P_x$. Para entender o significado fisiológico desse parâmetro é útil considerar alguns

casos particulares. Quando uma substância não é excretada na urina, seu *clearance* renal, calculado pela fórmula descrita acima, é zero, ou seja, o volume de plasma depurado dessa substância é nulo. É o caso, por exemplo, da IgM, retida pela parede glomerular devido a seu tamanho, e da glicose, filtrada livremente mas totalmente reabsorvida nos túbulos. Por outro lado, se os rins eliminam totalmente a massa de uma dada substância que chega a eles pela circulação, a excreção urinária será exatamente igual ao fluxo da substância (em mg/min) que alcança as artérias renais, ou seja, $U_x \times V = P_x \times FPR$, em que FPR representa o fluxo plasmático renal. Após uma manipulação algébrica simples, chegamos a $U_x \times V/P_x = C_x = FPR$, isto é, o *clearance* de uma substância totalmente eliminada pelos rins é idêntico ao fluxo plasmático renal. É o caso do ácido para-amino-hipúrico, utilizado exatamente para avaliar o FPR em pacientes e em animais de laboratório.

Para avaliar o RFG, medimos o *clearance* de compostos filtrados no glomérulo mas não reabsorvidos ou secretados pelos túbulos. Neste caso especial a massa excretada, $U_x \times V$, é idêntica à carga filtrada, $P_x \times RFG$, ou seja, $U_x \times V = P_x \times RFG$ e, rearranjando: $U_x \times V/P_x = C_x = RFG$. Portanto, o *clearance* de uma substância filtrada nos glomérulos mas não processada pelos túbulos é exatamente igual ao RFG. Em adultos normais o RFG é de aproximadamente 95 ± 20 mℓ/min para mulheres e 120 ± 25 mℓ/min para homens. Idealmente, os métodos para mensurar o RFG deveriam basear-se na depuração de compostos exógenos inertes como a insulina e o EDTA. No entanto, a aplicação clínica desses compostos é limitada por seu alto custo e por uma série de dificuldades técnicas, uma vez que requerem infusão contínua do marcador, que só pode ser realizada em ambiente hospitalar.

O marcador mais frequentemente empregado na prática clínica é a *creatinina*, um subproduto do metabolismo muscular, o qual é eliminado quase totalmente por filtração glomerular, sendo pouco transportado nos túbulos. Por ser a creatinina um composto endógeno facilmente dosado, a determinação de seu *clearance*, em geral utilizando urina coletada durante 24 h, é um método extremamente conveniente de avaliação da função renal. Há, no entanto, duas limitações importantes ao uso do *clearance* de creatinina. Em primeiro lugar, a creatinina não é propriamente um marcador perfeito do RFG, uma vez que é secretada em pequenas quantidades pelo túbulo proximal. Isso não chega a causar um erro substancial em pacientes com função renal próxima ao normal. Se, contudo, o RFG estiver muito rebaixado, essa secreção tubular pode representar uma fração considerável da taxa de excreção urinária de creatinina. Em tais casos, o *clearance* de creatinina pode superestimar significativamente o RFG. Por outro lado, algumas drogas podem reduzir a secreção de creatinina, elevando seu nível plasmático e, consequentemente, exercendo efeito idêntico ao de uma redução do RFG. Uma das mais comumente utilizadas na prática clínica é a trimetoprima, geralmente formulada em associação com o sulfametoxazol.

Há uma segunda e mais importante limitação ao uso clínico do *clearance* de creatinina: em geral, os pacientes têm dificuldade em coletar urina durante 24 h, sem perdas e, mais ainda, em transportá-la até algum centro médico, geralmente utilizando transporte público. Por essa razão, o RFG é frequentemente subestimado quando avaliado por esse método.

Tendo em vista a segunda das limitações descritas antes, a creatinina é frequentemente utilizada como indicador da função renal não através da mensuração direta de seu *clearance*, mas simplesmente através da medida de sua concentração plasmática (P_{creat}) a qual, demonstra-se facilmente, é uma função inversa do RFG. Essa relação fica mais nítida quando expressa em forma gráfica (Figura 224.3), a qual mostra com clareza que aumentos relativamente modestos de P_{creat} podem indicar quedas consideráveis do RFG. Deve-se ressaltar que a curva exposta na Figura 224.3 só é válida na situação estacionária, ou seja, a partir do momento em que as taxas de produção e de excreção urinária de creatinina tornam-se iguais e, portanto, a P_{creat} se estabiliza. Portanto, se a função renal sofrer uma perda abrupta (*lesão renal aguda*), a P_{creat} pode não ter chegado a um valor estacionário, não refletindo portanto a real dimensão da queda do RFG. Por esse motivo, durante episódios de lesão renal aguda (IRA) utilizamos critérios diagnósticos um pouco mais complexos.

Para a avaliação do RFG através da simples dosagem da P_{creat} é necessário um sólido conhecimento da cinética da creatinina. Sendo influenciada não somente pelo RFG, mas também pela taxa de produção de creatinina, a P_{creat} sofre grande influência da massa muscular, variando portanto de acordo com a raça, sexo e idade do indivíduo. Assim, um mesmo valor de P_{creat}, por exemplo 1,2 mg/dℓ (considerado como "normal" pela maioria dos laboratórios), pode indicar um RFG normal em um homem musculoso e um RFG consideravelmente rebaixado em uma mulher de compleição miúda (ver Figura 224.3). Da mesma forma, esse mesmo valor de P_{creat} de 1,2 mg/dℓ pode indicar uma queda de 30% ou mais do RFG em indivíduos idosos, com massa muscular diminuída pela alteração de seu ambiente hormonal e pela inatividade física. O desconhecimento desse conceito pode dificultar

muito a detecção da doença renal crônica (DRC) em suas fases iniciais e intermediárias, quando ainda é possível evitar ou retardar a progressão da doença.

Para facilitar a avaliação do RFG a partir da P_{creat}, desenvolveram-se, a partir da década de 1970, algumas fórmulas matemáticas que possibilitam a estimativa do *clearance* de creatinina levando em consideração parâmetros como o peso corpóreo, a idade, o sexo e, em alguns casos, o grupo étnico. A equação mais conhecida, descrita há mais de 30 anos por Cockcroft e Gault, estima o *clearance* de creatinina (Cl_{creat}):

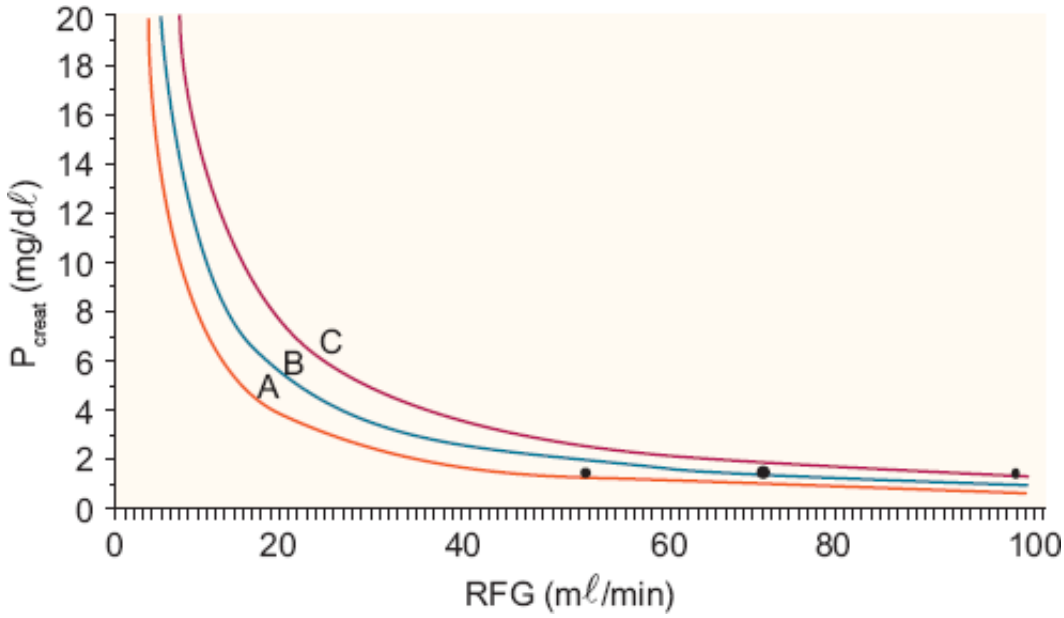

Figura 224.3 Relação inversa entre a concentração plasmática de creatinina (P_{creat}) e o ritmo de filtração glomerular (RFG). As curvas A, B e C correspondem a indivíduos com massas musculares distintas (C > B > A). É importante observar que, conforme o caso, a um mesmo valor de P_{creat} podem corresponder valores normais ou substancialmente reduzidos de RFG.

$$Cl_{creat} = \frac{(140 - \text{idade}) \cdot \text{peso}}{72 \times P_{creat} \ (\times 0{,}85 \text{ se for do sexo feminino})}$$

Para comparar o Cl_{creat} de um indivíduo ao de outros ou a algum padrão é necessário corrigi-lo para a superfície corpórea, cujo valor de referência é de 1,73 m^2. Assim, um Cl_{creat} de 100 mℓ/min em um indivíduo cuja superfície corpórea é 2,16 m^2 deve ser multiplicado pelo quociente 1,73/2,16 = 0,8, correspondendo portanto a um Cl_{creat} corrigido de 80 mℓ/min/1,73 m^2.

Outra fórmula frequentemente utilizada é a MDRD (sigla do estudo multicêntrico intitulado Modification of Diet in Renal Disease), através da qual é possível estimar o RFG a partir da P_{creat} e de parâmetros tais como a etnia e a concentração plasmática de albumina. A fórmula MDRD não requer ajuste, uma vez que fornece diretamente o Cl_{creat} em mℓ/min/1,73 m^2.

Cabem algumas considerações adicionais com relação à estimativa do RFG por meio de fórmulas:

- No Brasil, a forte mestiçagem limita o uso do fator etnia no cálculo da fórmula MDRD, que nunca foi formalmente testada nas condições específicas da população brasileira
- Há equações específicas para crianças e adolescentes, como a de Schwartz e a de Counahan-Barratt
- Em algumas situações excepcionais a determinação direta do Cl_{creat} a partir de amostras de soro e urina é preferível ao uso de equações, o qual pode produzir desvios substanciais, como no caso de pacientes com amputações, paraplégicos e os muito idosos. O uso de suplementos contendo creatina, que é precursora da creatinina, também pode levar a resultados errôneos quando se estima o RFG pela P_{creat}
- Durante um episódio de IRA, conforme descrito anteriormente, essas fórmulas deixam de ser válidas, uma vez que a produção e a excreção de creatinina não chegam a se igualar. No máximo, essas equações podem auxiliar no ajuste da dosagem de medicações, mantendo sempre o entendimento de que os valores calculados podem variar substancialmente em questão de horas.

Em anos recentes, um novo e, espera-se, mais preciso marcador endógeno tem sido proposto para a avaliação clínica do RFG: a *cistatina C*, um inibidor de proteases sintetizado e liberado continuamente por todas as células nucleadas. A molécula desse composto é pequena o suficiente para ser livremente filtrada nos glomérulos. Uma vez filtrada, a cistatina C é quase totalmente reabsorvida e hidrolisada nos túbulos, permitindo assim o cálculo do RFG através da taxa de declínio de sua concentração plasmática. Há evidências de que, com esse novo marcador, é possível registrar pequenas quedas do RFG que são indetectáveis com os métodos convencionais. Há necessidade de mais estudos para atestar uma possível superioridade desse novo método.

Alterações da hemodinâmica glomerular em algumas situações patológicas

Hipertensão arterial

A elevação da pressão arterial sistêmica promove alterações significativas na microcirculação glomerular, que protegem esta última contra a agressão mecânica. A pressão capilar glomerular é mantida em níveis praticamente normais graças principalmente a um aumento da R_A, ou seja, o mecanismo habitual de autorregulação do RFG é colocado em ação de modo contínuo. Se a hipertensão se mantiver durante um período muito longo, a faixa de autorregulação pode deslocar-se para a direita, acomodando-se, por exemplo, entre 100 e 180 mmHg, em vez dos 70 a 150 habituais. Além disso, a exposição crônica da parede da arteríola aferente a níveis elevados de pressão arterial pode provocar o aparecimento de lesões estruturais sérias (hialinose arteriolar) que podem inibir a resposta miogênica, retardando e/ou limitando o mecanismo de autorregulação. Nesses casos, o tratamento intempestivo da hipertensão, trazendo abruptamente a pressão arterial a valores "normais", mas abaixo do limite inferior de autorregulação do paciente, podem reduzir drasticamente o RFG, precipitando a instalação de uma insuficiência renal aguda. Por esse motivo, em pacientes que mantêm cronicamente níveis pressóricos muito elevados, principalmente nos que já apresentam alteração de função renal, devemos ter cautela ao prescrever as medicações anti-hipertensivas, reduzindo a pressão arterial em torno de 20% ao dia, até atingirmos o alvo.

Doença renal crônica avançada

Seja qual for a causa primária da doença renal crônica, sua progressão leva invariavelmente à redução gradativa do número de néfrons. Em consequência, a taxa de filtração por néfron *remanescente* aumenta muito, podendo chegar ao dobro ou até ao triplo do normal, atenuando assim a queda do RFG. Para que esse aumento da taxa de filtração por néfron ocorra, é necessária a vasodilatação das arteríolas glomerulares, com queda predominante da R_A. Dessa forma, P_{EUF} e a FPN aumentam acentuadamente (ver Figura 224.1).

A hipertensão glomerular (elevação da P_{CG}) é um dos principais mecanismos responsáveis pela iniciação e progressão das nefropatias crônicas, devido à agressão mecânica que promove à parede dos glomérulos, com consequentes lesão celular e inflamação. Os supressores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e, mais recentemente, os inibidores da renina) atenuam a progressão de vários tipos de nefropatia crônica. Acredita-se que um dos principais mecanismos dessa ação protetora seja a correção da hipertensão glomerular.

Diabetes melito

Cerca de um terço dos pacientes diabéticos desenvolvem uma nefropatia crônica, que é uma das complicações mais graves da doença. Nas fases iniciais do diabetes, esses pacientes apresentam aumentos de até 40% em seu RFG. Essa hiperfiltração só é possível graças a uma dilatação das arteríolas glomerulares, especialmente da aferente, levando a um aumento do Q_A, da P_{CG} e da P_{EUF}. Essa hipertensão glomerular, como descrito no item anterior, pode assumir um papel patogênico, levando assim à instalação da nefropatia diabética. O mecanismo dessas alterações hemodinâmicas é atualmente desconhecido. É possível que a produção aumentada de um ou mais compostos vasoativos, como o óxido nítrico, as prostaglandinas vasodilatadoras e o peptídio natriurético atrial, além de hormônios (glucagon e hormônio de crescimento) e da própria glicose, esteja envolvidos na patogênese dessa disfunção. Também neste caso os inibidores da enzima conversora e os bloqueadores do receptor AT1 da

angiotensina II podem retardar a progressão da nefropatia diabética, por baixar a pressão glomerular.

Estenose da artéria renal

A artéria renal pode apresentar-se estreitada em decorrência da formação de placas de ateroma, nela própria, em um ou mais de seus ramos ou na aorta (neste caso, obstruindo seu óstio), ou devido a um espessamento exagerado de sua parede ou da parede de seus ramos. Em qualquer desses casos, pode haver obstrução parcial ou total de uma ou ambas as artérias renais, provocando uma elevação da pressão arterial sistêmica (hipertensão renovascular). No entanto, a *pressão de perfusão renal*, ou seja, a pressão "percebida" pelo rim hipoperfundido, pode estar normal ou até mesmo reduzida, devido à queda de pressão imposta pela estenose. O quadro tende a ser mais sério se a estenose for bilateral, ou em caso de rim único. Nesses pacientes, uma queda abrupta da pressão arterial, natural ou iatrogênica, para níveis tidos como normais, pode levar a pressão de perfusão renal (pós-estenótica) a níveis muito baixos, com queda importante do RFG. Os mecanismos de autorregulação do RFG entram então em ação, levando a uma redução da R_A. Se a queda da pressão de perfusão renal tiver sido muito intensa, a dilatação da arteríola aferente atingirá um máximo e não mais será possível evitar a queda do RFG. O quadro é particularmente grave quando se utilizam drogas que deprimem o sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina I e os bloqueadores do receptor da angiotensina II. Esses compostos deprimem preferencialmente a resistência *eferente*, podendo provocar nesses pacientes uma queda catastrófica do RFG, levando até mesmo a um quadro de lesão renal aguda. Portanto, a escolha e a utilização de medicamentos anti-hipertensivos devem ser extremamente criteriosas nesses casos, sendo em princípio contraindicados os supressores do sistema renina-angiotensina.

Glomerulonefrites

Estudos desenvolvidos em modelos experimentais de glomerulonefrites revelaram a ocorrência de uma redução acentuada do K_f glomerular, enquanto o Q_A e a P_{GC} estão normais ou até mesmo elevados. A filtração por néfron e o RFG estão diminuídos, como observado na prática clínica, indicando que o efeito que predomina é o da redução do K_f. A súbita redução do RFG leva à retenção de sódio e água pelos rins, o que pode levar ao desenvolvimento de *edema* e *hipertensão*, enquanto a lesão da parede glomerular leva ao aparecimento de *proteinúria* moderada e a ruptura de alças glomerulares, por mecanismos geralmente inflamatórios, provoca o aparecimento de *hematúria*. Esse conjunto de sinais e sintomas, hipertensão, edema, proteinúria moderada e hematúria é denominado *síndrome nefrítica*. É comum também a oligúria (redução do fluxo urinário), em grande parte decorrente da redução drástica do RFG. Em formas particularmente agressivas de glomerulonefrite, a proliferação celular é exageradamente intensa, levando à formação de *crescentes* celulares (*glomerulonefrite crescêntica ou rapidamente progressiva*), que limitam seriamente a superfície filtrante do glomérulo, podendo até mesmo envolvê-lo totalmente. Nesses casos, a redução do K_f glomerular pode ser intensa a ponto de provocar um quadro de lesão renal aguda. Se o paciente for tratado rápida e agressivamente com corticosteroides, o quadro pode ser parcial ou totalmente revertido, com dissolução dos crescentes e melhora da filtração glomerular. Se houver demora em instituir o tratamento adequado, os crescentes podem não só aumentar, mas sofrer um processo de fibrose, tornando-se irremovíveis e levando a uma perda permanente de função renal.

Síndrome nefrótica

Na síndrome nefrótica, o distúrbio básico é a *perda maciça de proteínas na urina*, em quantidade geralmente superior a 3,5 g/dia. Consequentemente, a concentração plasmática de proteínas, particularmente a de albumina, se reduz (*hipoalbuminemia*), levando à formação de *edema generalizado* devido à retenção primária de sódio pelos rins e/ou à queda da pressão oncótica do plasma. Esta por sua vez estimula o fígado a aumentar a biossíntese de proteínas, o que evidentemente atenua a hipoproteinemia, mas provoca paralelamente o aumento da síntese de lipoproteínas e a consequente elevação da taxa plasmática de colesterol (*hipercolesterolemia*) e/ou triglicerídios (*hipertrigliceridemia*). A síndrome nefrótica é definida como a associação entre essas quatro anomalias, proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema generalizado e hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia.

A síndrome nefrótica altera profundamente a dinâmica da ultrafiltração glomerular. A queda da pressão oncótica do plasma, que é uma força que se opõe à ultrafiltração, tende a elevar a P_{EUF}, a FPN e o RFG. Essa hiperfiltração

ocorre em uma parcela dos pacientes nefróticos, especialmente crianças. Em outros, no entanto, a glomerulopatia altera outros determinantes da ultrafiltração de modo a fazer baixar o RFG, que pode estar normal ou mesmo diminuído nesses pacientes. Por exemplo, pode haver redução do K_f glomerular como resultado de oclusão de alças capilares, com redução da superfície glomerular. A queda da pressão oncótica do plasma pode ser tão intensa a ponto de promover um extravasamento de fluido do compartimento intravascular para o interstício, levando alguns desses pacientes a um quadro de hipovolemia (e até mesmo choque hipovolêmico, ver adiante), com queda da pressão de perfusão renal e consequente redução do DP e do FPR. Por este motivo, o uso dos diuréticos de alça, droga de escolha no tratamento desse tipo de edema, deve ser feito com cautela, utilizando o peso diário do paciente como parâmetro, para evitar reduções drásticas na volemia e até *lesão renal aguda*.

Estados de hipovolemia

As hipovolemias graves em geral se acompanham de uma queda acentuada da pressão arterial. Além disso, ocorre vasoconstrição generalizada, inclusive na microcirculação renal, particularmente nas arteríolas aferentes, como parte da tentativa do organismo de manter a pressão arterial a qualquer custo. Nessas condições, o Q_A reduz-se intensamente. Ocorre também queda acentuada da P_{CG}, que como vimos varia com a pressão arterial e também com a proporção entre R_A e R_E. Em consequência de todas essas alterações, ocorre uma queda intensa do RFG, instalando-se um quadro de *lesão renal aguda (pré-renal)*, que pode tornar-se muito mais grave se evoluir para uma necrose tubular aguda. Pacientes nefróticos e portadores de insuficiência cardíaca descompensada também podem evoluir com má perfusão renal, na primeira condição por redução da volemia (ver anteriormente) e na segunda por baixo débito cardíaco (queda da volemia arterial efetiva). Pacientes que fazem uso crônico de inibidores da enzima conversora de angiotensina I ou de bloqueadores do receptor AT1 são particularmente suscetíveis à redução da filtração glomerular quando em hipovolemia, devido ao efeito vasodilatador desses compostos sobre a arteríola eferente, que leva à queda da P_{CG}. Nesses casos, o uso dessas drogas deve ser suspenso temporariamente, assim que a condição hipovolêmica for diagnosticada ou se houver piora súbita do RFG.

Obstrução urinária

O processo de filtração glomerular pode ser limitado ou totalmente bloqueado quando as vias urinárias são obstruídas por cálculos renais, tumores ureterais, tumores pélvicos com compressão extrínseca ou invasão dos ureteres ou da bexiga, fibrose retroperitoneal e hiperplasia prostática, entre outras anomalias. Não chega a surpreender que a pressão hidráulica no interior das vias urinárias obstruídas se eleve, transmitindo-se aos túbulos renais e ao próprio espaço de Bowman. Se a obstrução persistir, a pressão hidráulica no espaço de Bowman (P_{EB}) chega a igualar-se à pressão hidráulica do capilar glomerular (P_{CG}), levando a zero o DP (que, como vimos, é igual à diferença $P_{CG} - P_{EB} = 0$) e, portanto, a FPN. A dinâmica da ultrafiltração glomerular comporta-se nesses casos de forma análoga à descrita para o choque hipovolêmico, mas há uma diferença importante: no choque, o DP cai como resultado da queda da P_{CG}, enquanto na obstrução urinária a queda do DP deve-se à elevação da P_{EB}. Se a obstrução for bilateral, ou se ocorrer em rim único, configura-se uma *lesão renal aguda obstrutiva* ou *pós-renal*.

Mecanismos básicos e aspectos clínicos da proteinúria

Barreira glomerular

Os rins de um adulto normal geram mais de 170 ℓ de filtrado glomerular por dia. Sendo a concentração plasmática de proteínas aproximadamente 7 g/dℓ, a filtração de proteínas atingiria o impraticável valor de 12 kg/dia se a parede glomerular fosse livremente permeável a macromoléculas. Não seria possível aos túbulos reabsorver tamanha quantidade e, ainda que o fosse, seria impossível ao fígado ressintetizá-la. Felizmente para túbulos e fígados, a parede glomerular funciona como um filtro extremamente eficiente, através do qual passam apenas quantidades ínfimas de proteínas, embora sua permeabilidade à água e a pequenos solutos seja muito maior do que a da maioria dos demais leitos capilares. A perda, ainda que parcial, dessa *função de barreira* pode trazer consequências sérias, conforme veremos a seguir.

Componentes da barreira glomerular

A parede glomerular é constituída de 3 camadas, cada uma das quais funciona como obstáculo independente à filtração de macromoléculas. A primeira camada, mais interna, é o *endotélio* capilar, o qual, à semelhança dos capilares intestinais, também adaptados a um alto fluxo de água e solutos através de suas paredes, é *fenestrado* e exibe alta permeabilidade hidráulica. Como as dimensões das fenestras são da ordem de várias dezenas de nm, enquanto o diâmetro das moléculas de proteínas raramente excede 10 nm, o endotélio não restringe a passagem de proteínas devido a seu tamanho. No entanto, o endotélio é revestido por uma camada de glicoproteínas, o glicocálice, muito rica em cargas elétricas negativas. Uma vez que no pH do meio interno a maioria das moléculas de proteínas também apresenta carga elétrica negativa (ou seja, as proteínas são predominantemente poliânions), o endotélio contribui para a função de barreira glomerular oferecendo uma importante restrição eletrostática, impedindo que as camadas subjacentes sejam ocluídas por proteínas oriundas da circulação. A segunda camada da barreira glomerular é a *membrana basal glomerular* (MBG), constituída por um complexo arranjo entre moléculas de colágeno, proteoglicanos, laminina e fibronectina, entre outras. Tal estrutura oferece pouca resistência à passagem de água, íons e moléculas pequenas, mas restringe a passagem de macromoléculas. A MBG também é rica em cargas elétricas negativas, limitando ainda mais a filtração de proteínas. Finalmente, temos a terceira camada, constituída pelos *podócitos*, suas ramificações (as de ordem mais alta e menor tamanho são denominadas pedicelas) (Figura 224.4), além de uma estrutura molecular complexa intimamente associada a eles.

Os espaços entre as pedicelas, denominados *fendas diafragmáticas*, são ocupados por uma membrana extremamente delgada, a membrana diafragmática, a qual só pode ser visualizada utilizando o microscópio eletrônico. A membrana diafragmática certamente representa um obstáculo importante à passagem de macromoléculas, uma vez que a ausência de apenas um de seus constituintes, como ocorre em determinadas doenças hereditárias, está associada a proteinúrias extremamente graves. Ao longo dos últimos anos, a estrutura da barreira diafragmática tem sido estudada detidamente. Descobriu-se que seu componente mais importante é uma molécula produzida pelo próprio podócito, a *nefrina*, a qual estabelece uma complexa associação com outras proteínas e com o citoesqueleto do podócito. A supressão de qualquer uma dessas proteínas provoca um desarranjo dessa estrutura, aumentando muito a permeabilidade dessa terceira camada e levando ao aparecimento de uma proteinúria maciça.

Poros e cargas negativas

A chamada *teoria dos poros* ajuda a compreender o fluxo de macromoléculas através das paredes do capilar glomerular. Segundo essa teoria, as paredes capilares podem ser tratadas como se fossem atravessadas por um número muito grande de poros cilíndricos, com raios de cerca de 4 nm (40 Å), os quais deixam passar livremente as moléculas de solvente, mas retêm as de soluto na proporção direta de seus respectivos tamanhos. Um refinamento dessa teoria propõe a existência de uma população adicional de poros, maiores, mas escassos, através dos quais proteínas de alto peso molecular, como as das imunoglobulinas, podem passar do lúmen capilar ao interstício (no caso do capilar glomerular, ao espaço urinário). Embora essa abordagem ajude a entender o processo e explique muitos achados experimentais, não é possível visualizar na parede dos capilares estruturas semelhantes a poros. É provável que esses “poros” correspondam na verdade aos espaços entre as moléculas de colágeno e proteoglicanos que constituem a membrana basal glomerular, ou às pequenas aberturas situadas entre as moléculas de nefrina, principais componentes da membrana diafragmática, ou simplesmente a uma associação entre esses pertuitos.

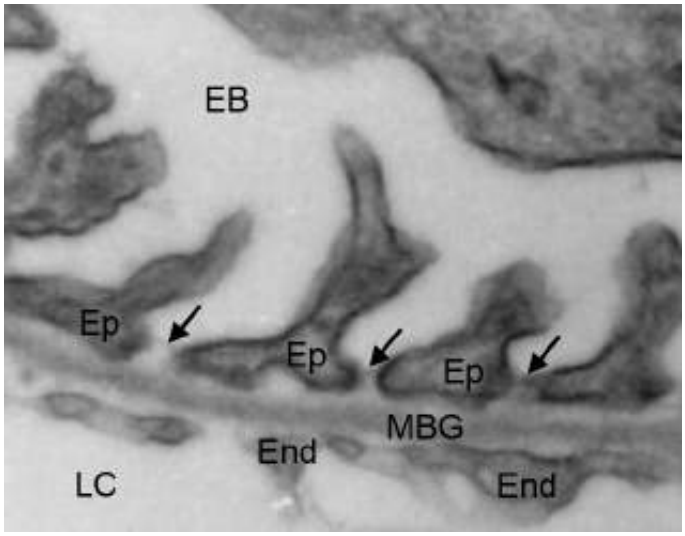

Figura 224.4 Micrografia eletrônica da parede glomerular mostrando as diferentes camadas que constituem a barreira à filtração de macromoléculas. As *setas* indicam a delicada membrana existente entre as pedicelas dos podócitos (membrana diafragmática ou *slit membrane*). EB = espaço de Bowman; End = endotélio; Ep = epitélio (pedicelas dos podócitos); LC = lúmen capilar; MBG = membrana basal glomerular.

Conforme discutido anteriormente, as cargas elétricas negativas da parede glomerular são capazes de repelir as proteínas plasmáticas, em sua maioria poliânions. Essas cargas negativas derivam de radicais hidroxila e/ou sulfato ligados a moléculas de colágeno, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, revestindo toda a parede glomerular, do endotélio aos podócitos.

Função do túbulo proximal na reabsorção de proteínas

Apesar da alta eficiência da função de barreira do glomérulo, cerca de 1 g de proteínas alcança todos os dias o espaço urinário. Embora tal quantidade represente uma proporção ínfima (cerca de 0,0001%) do que percorre o capilar glomerular, é necessário reabsorvê-la, o que é realizado com eficiência pelo túbulo proximal. Mais de 90% desse material é reabsorvido nesse segmento através de um processo de endocitose. As proteínas reabsorvidas são hidrolisadas em lisossomos e seus aminoácidos são devolvidos à circulação sistêmica através da membrana basolateral, alimentando o reservatório utilizado pelo fígado para a síntese de novas proteínas. Em outras palavras, a pequena quantidade de proteínas que chega a ser filtrada nos glomérulos é inevitavelmente retirada de circulação, seja por absorção e hidrólise no túbulo proximal, seja por perda para o meio externo através da urina, normalmente em quantidades diminutas (não mais de 50 mg/dia em um indivíduo normal). O processo de reabsorção de proteínas no túbulo proximal é saturável, uma vez que a endocitose no túbulo proximal é um processo limitado. Dessa forma, o comprometimento da função de barreira glomerular leva em um primeiro momento a um aumento da taxa de reabsorção de proteínas no túbulo proximal e, quando esta atinge um ritmo máximo, há perda de proteínas com a urina, uma vez que o processo de endocitose não se repete nos segmentos tubulares subsequentes.

Mecanismos básicos de proteinúria

Conforme discutido anteriormente, apenas uma pequena quantidade de proteínas chega à urina em indivíduos normais. A albumina plasmática representa menos da metade desse total, sendo o restante constituído de proteínas de baixo peso molecular, que mesmo em condições normais passam facilmente pelas paredes glomerulares. A essas proteínas provenientes do plasma juntam-se outras originadas no próprio néfron, como a *proteína de Tamm-Horsfall*.

O aparecimento de proteinúria pode resultar da ação de três mecanismos básicos: (1) aumento da permeabilidade glomerular a macromoléculas (quebra da barreira glomerular); (2) diminuição da capacidade de reabsorção tubular de proteínas e (3) produção pelo organismo de proteínas anômalas de baixo peso molecular.

Proteinúria por aumento da permeabilidade glomerular a proteínas

O mecanismo mais previsível de aumento da permeabilidade glomerular a proteínas é um aumento da presença de poros “gigantes” (ou seu equivalente), normalmente escassos, que atravessam a parede do glomérulo, cuja

existência é prevista através de modelos matemáticos, mas cuja presença nunca foi demonstrada. Nesse caso, ocorre um aumento predominante da filtração de macromoléculas de raio superior a 4 nm (40 Å), como as imunoglobulinas, que sofrem restrição praticamente total em condições normais. O padrão de proteinúria resultante obedece a um padrão bem definido, destacando-se a presença de proteínas de alto peso molecular, normalmente ausentes da urina (Figura 224.5). No entanto, a proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, cuja concentração plasmática é 4 vezes superior à das imunoglobulinas. A excreção de proteínas de baixo peso molecular é pouco afetada por esse aumento da população de poros "gigantes", uma vez que, como vimos, mesmo em condições normais essas moléculas encontram pouca resistência à sua passagem. Além disso, os poros "gigantes" são tão raros que, ainda que seu número seja multiplicado dezenas de vezes, a soma de suas áreas continua irrelevante comparada à dos poros "normais": a parede glomerular mantém-se muito mais permeável à albumina do que às proteínas de peso molecular mais alto.

Proteinúrias contendo quantidades apreciáveis de moléculas de alto peso molecular são denominadas *não seletivas*, porque nesses casos a parede glomerular parece não discernir muito bem entre proteínas de alto e baixo peso molecular. Segundo alguns pesquisadores, tais proteinúrias tendem a associar-se a glomerulopatias mais agressivas, de caráter progressivo: os "poros gigantes" refletiriam a presença de lesão estrutural séria da parede glomerular. Portanto, ainda segundo esse ponto de vista, a avaliação da seletividade de uma proteinúria teria um valor prognóstico. No entanto, tal associação é incerta, e o exame histológico do tecido renal (em material de biopsia) continua sendo a única maneira de se obter um diagnóstico e um prognóstico precisos, e de escolher adequadamente a melhor opção terapêutica.

A permeabilidade da parede glomerular pode também aumentar devido a uma depleção de cargas negativas, uma vez que, conforme discutido antes, é provável que a filtração de proteínas seja fortemente restringida por repulsão eletrostática. Se essa barreira elétrica for atenuada ou rompida, a proteinúria resultante é constituída quase exclusivamente de albumina, sendo insignificante a presença de proteínas de alto peso molecular (ver Figura 224.5). Tal achado é coerente com a teoria: se a estrutura da parede glomerular não for alterada (ou seja, se permanecerem constantes as dimensões dos "poros"), não há razão para aumentar substancialmente a filtração de proteínas de alto peso molecular. Proteinúrias com essas características são consideradas *seletivas*, em contraste com ao caráter não seletivo das proteinúrias associadas a um aumento do número de "poros gigantes". As proteinúrias seletivas tendem a associar-se a glomerulopatias com caráter menos progressivo e a responder mais favoravelmente aos tratamentos, em comparação com as não seletivas. É provável que em muitas glomerulopatias ambas as modalidades de disfunção, perda de cargas fixas e aumento do número de poros, coexistam, resultando em proteinúrias particularmente graves.

Os mecanismos que levam ao dano da barreira glomerular são variados, e incluem lesão de podócitos por fatores circulantes, citocinas ou agressão imunológica, deposição de complexos imunes entre o endotélio e a membrana basal glomerular ou entre esta e os podócitos, ou ainda deposição de material amorfo em toda a estrutura do capilar glomerular. As proteinúrias glomerulares acompanham as principais glomerulopatias, como a nefropatia diabética, a glomerulonefrite membranosa, a glomerulosclerose segmentar e focal e a nefropatia lúpica.

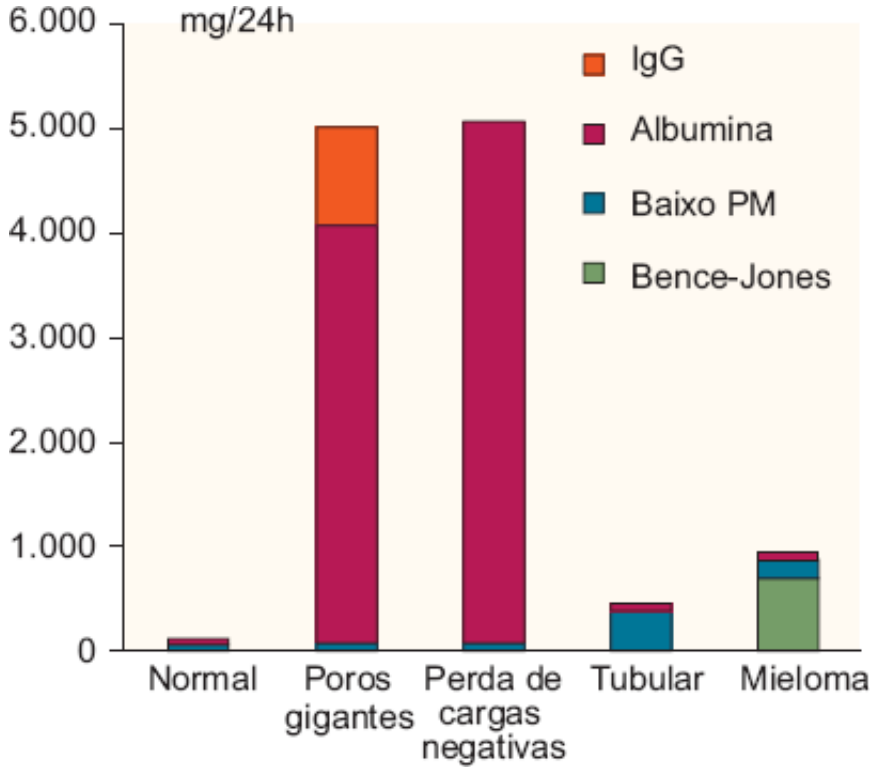

Figura 224.5 Representação esquemática da composição das proteínas urinárias nas diversas modalidades de proteinúria. IgG = imunoglobulina G; PM = peso molecular.

Proteinúrias por defeito da reabsorção tubular

Conforme discutido anteriormente, o túbulo proximal reabsorve quase toda a proteína que chega a ser filtrada, reduzindo assim a proporções mínimas a taxa de excreção urinária de proteínas em condições normais. Quando esse sistema de reabsorção deixa de funcionar adequadamente, surge uma proteinúria característica, a *proteinúria de origem tubular*. Nesses pacientes, a função de barreira glomerular está preservada, e o ultrafiltrado glomerular contém albumina (em concentrações muito baixas) e proteínas de baixo peso molecular, conforme ocorre em indivíduos normais. No túbulo proximal, no entanto, as proteínas presentes no ultrafiltrado glomerular são reabsorvidas em proporção menor do que o normal, originando uma proteinúria de intensidade modesta, geralmente inferior a 2 g/dia. Na urina, o quociente (muito baixo) entre as concentrações de albumina e de proteínas de baixo peso molecular é semelhante ao que seria obtido no ultrafiltrado glomerular (ver Figura 224.5), o que tem valor diagnóstico, uma vez que tal proporção é completamente distinta daquela encontrada nas proteinúrias provocadas por lesão glomerular, nas quais, como vimos, é amplo o predomínio da albumina.

As nefropatias crônicas que acometem preferencialmente o compartimento tubulointersticial são causa comum de proteinúria com essas características. Como exemplo temos as nefrites crônicas intersticiais por uso crônico de analgésicos ou por doenças autoimunes. Pacientes que sofrem lesão renal aguda, com lesão tubulointersticial significativa, também podem apresentar proteinúria moderada, inferior a 2 g/dia.

A lesão de células tubulares, liberando alguns de seus constituintes, como algumas enzimas e microglobulinas, pode também contribuir para a composição da proteinúria. Alguns pesquisadores propõem o uso dessas moléculas como marcadores de lesão tubulointersticial nas nefropatias crônicas, embora o exame histológico de material de biopsia continue sendo o procedimento mais confiável para a determinação do prognóstico e da conduta terapêutica nesses casos.

Proteinúria por filtração de proteínas anômalas

É relativamente comum a presença no plasma, particularmente em indivíduos idosos, de imunoglobulinas produzidas de forma anômala, frequentemente por um único clone de linfócitos B. A causa mais comum dessa anomalia é o *mieloma múltiplo*, que consiste basicamente em uma proliferação neoplásica de linfócitos B. Outras doenças, como a amiloidose primária e certos tipos de linfoma, também podem levar à produção de imunoglobulinas anômalas. Em uma parcela desses casos, produzem-se imunoglobulinas incompletas, que são lançadas à circulação e, por terem peso molecular mais baixo, atravessam com facilidade a barreira glomerular. Se a

carga filtrada dessas imunoglobulinas aberrantes exceder a capacidade reabsortiva dos túbulos, essas proteínas aparecem na urina, dando origem à *proteinúria de Bence-Jones*, mesmo nome do clínico inglês que a descreveu no século 19. A intensidade da proteinúria de Bence-Jones varia desde um mero vestígio até níveis "nefróticos". É evidente que nesses casos nem de longe se justifica o diagnóstico de síndrome nefrótica, uma vez que a função de barreira do glomérulo está, na maioria das vezes, preservada e os níveis de albumina plasmática estão dentro da faixa de normalidade. A rigor, uma proteinúria maciça não acompanhada de hipoalbuminemia é sempre suspeita, e deve levar o clínico a formular a hipótese de mieloma múltiplo. É também suspeita a presença de níveis elevados de proteínas na urina de 24 h, enquanto não se detectam proteínas em amostra isolada de urina do mesmo paciente. O motivo dessa aparente inconsistência é que a maioria dos laboratórios utiliza para o exame de urina fitas reagentes específicas para albumina, que, no entanto, aparece em quantidades normais (ou seja, muito baixas) na urina desses pacientes (ver Figura 224.5). Nessa situação, deve-se utilizar o ácido sulfossalicílico, que detecta a presença de qualquer proteína na urina.

Importância clínica das proteinúrias

Proteinúria assintomática

A proteinúria assintomática pode assumir qualquer valor entre 150 mg/dia e 3 g/dia, na ausência de outros achados como hematúria. O aumento persistente da excreção urinária de proteínas, ainda que assintomático e não acompanhado de hematúria ou perda de função renal, representa um sinal de alarme e em princípio indica a presença de um processo patológico envolvendo os rins. Mesmo que seja modesta e não chegue a trazer repercussão sistêmica, a proteinúria assintomática não deve ser ignorada. A precisão do diagnóstico e a possibilidade de detectar uma patologia renal incipiente aumentam muito quando se determina a taxa de excreção urinária de albumina (microalbuminúria), que indica de modo mais sensível a presença de uma permeabilidade glomerular aumentada. Um exemplo da utilidade da determinação da microalbuminúria é fornecido pela *nefropatia diabética*. Em suas fases iniciais, a nefropatia diabética não traz alterações clínicas de importância: a pressão arterial mantém-se em níveis normais, o RFG está normal ou até mesmo elevado, como vimos antes, e a função tubular está preservada. Pode ocorrer já nessa fase, no entanto, um pequeno aumento da taxa de excreção urinária de albumina. Portanto, a determinação da microalbuminúria, que requer a utilização de métodos especialmente sensíveis de dosagem, pode ajudar a antecipar em vários anos o diagnóstico de doença renal crônica.

Mesmo depois de firmado o diagnóstico e iniciada a terapêutica, a determinação da proteinúria pode ainda ser muito útil para a avaliação da resposta do paciente à conduta adotada. Uma redução da proteinúria indica uma evolução favorável, ao passo que sua persistência ou elevação pode significar progressão ou recidiva da doença, obrigando o clínico a redobrar sua vigilância e/ou rever o esquema terapêutico. É importante ressaltar que nem sempre a presença isolada de proteinúria implica uma indicação formal de biopsia, uma vez que a proteinúria pode ser precipitada por exercício físico ou febre, na ausência de patologia renal. No entanto, o monitoramento da função renal é essencial nesses casos, e a persistência da proteinúria ou a presença de redução do RFG torna imperiosa a realização de biopsia renal.

São cada vez maiores as evidências de que a microalbuminúria é um indicador sensível de risco cardiovascular. As razões para essa associação não foram ainda elucidadas. Fica claro, no entanto, que o aparecimento de microalbuminúria deve servir como um sinal de alerta, indicando ao clínico não apenas a necessidade de investigar a existência de uma nefropatia como também a de considerar a possível presença de um distúrbio do sistema cardiovascular.

Proteinúrias maciças | Síndrome nefrótica

Definimos *proteinúrias maciças ou nefróticas* aquelas que excedem 3,5 g/dia (ou, em amostras isoladas de urina, 3,5 g por g de creatinina). Em crianças, os valores considerados nefróticos são aqueles superiores a 50 mg/kg/dia. Perdas proteicas dessa envergadura trazem uma série de consequências clínicas importantes. O ritmo de perda de proteínas plasmáticas, em especial de albumina, ultrapassa a capacidade hepática de ressintetizá-las, levando ao desenvolvimento de *hipoalbuminemia*. Em consequência, cai a pressão oncótica plasmática, o que resulta em um desequilíbrio das forças de Starling nos capilares sistêmicos. O resultante extravasamento de fluido do plasma para o interstício, com retenção renal de sódio e água em resposta à hipovolemia, é um dos mecanismos que levam à formação de *edema generalizado* nesses pacientes (mais frequentemente, ocorre retenção renal primária

de sódio). A tentativa do fígado de repor as proteínas perdidas (com a urina ou hidrolisadas no túbulo proximal) também acarreta consequências: aumenta em paralelo a produção de lipoproteínas, originando uma *hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia*. Denominamos *síndrome nefrótica* a associação dessas quatro anomalias, a proteinúria maciça, a hipoalbuminemia, o edema generalizado e a dislipidemia. A síndrome nefrótica pode ser decorrente de um processo intrínseco aos rins, nesses casos denominado glomerulopatia primária (como a glomerulonefrite membranosa primária e a glomerulosclerose focal) ou pode resultar de inúmeras patologias, tais como: doenças autoimunes, vasculites, neoplasias, viroses (inclusive pelo HIV), infecções bacterianas, parasitoses, reações adversas a medicamentos ou mesmo hiper-reatividade a picadas de insetos. Pode não haver qualquer processo patológico detectável à microscopia óptica. Nesse caso temos a síndrome nefrótica de *lesões mínimas*, que requer o uso de microscópio eletrônico para detectar alterações.

Diversos estudos clínicos indicam que, quanto mais intensa a proteinúria, maior o risco de evolução para doença renal crônica. Uma interpretação possível para esses achados é a de que a exposição crônica a concentrações excessivas de proteínas exerce um efeito patogênico sobre as células tubulares, embora essa hipótese ainda seja controvertida. É possível também que a proteinúria seja apenas um marcador da gravidade da glomerulopatia. Em qualquer caso, a intensidade da proteinúria não pode ser utilizada para prever a evolução de uma glomerulopatia, O melhor indicador prognóstico nesses casos continua a ser o tipo histológico da glomerulopatia e o grau de acometimento do tecido renal, os quais só podem ser devidamente avaliados em material de biopsia.

Apesar de sua intensa repercussão clínica, a síndrome nefrótica pode regredir espontaneamente, ou responder favoravelmente ao tratamento com corticosteroides e outros imunosupressores. Infelizmente, nem todos os pacientes evoluem desse modo. Alguns respondem ao tratamento com uma queda apenas parcial da proteinúria, enquanto em outros uma resposta satisfatória é seguida por um recrudescimento da doença após a suspensão da terapia. Respostas incompletas ou nulas geralmente indicam mau prognóstico, com alto risco de progressão para insuficiência renal crônica terminal.

Relação entre filtração glomerular e proteinúria

Embora a redução da proteinúria seja um dos parâmetros utilizados para se avaliar a resposta terapêutica em glomerulopatias, é fundamental considerar também o RFG, sem o que, como sabemos, uma avaliação adequada é impossível.

Quando as doenças glomerulares progridem, gerando dano significativo à barreira de filtração, os néfrons *remanescentes* se adaptam através de hiperfiltração, com elevações subsequentes da P_{CG}. Este fenômeno acelera a lesão glomerular e, consequentemente, a proteinúria e a creatinina plasmática se elevam em paralelo. Em muitos casos, a proteinúria se mantém elevada durante toda a evolução do processo, enquanto o RFG permanece em sua trajetória descendente até as fases finais da progressão da doença, quando o paciente passa a depender de diálise ou transplante. É o que acontece, por exemplo, na nefropatia diabética e em uma parte dos pacientes com glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Em outros pacientes, contudo, a carga filtrada de proteínas se reduz nas fases mais avançadas da doença, quando o RFG cai a níveis críticos. Em consequência, a proteinúria de 24 h também se reduz. Nesse caso, a queda da proteinúria não reflete uma recuperação da função de barreira, e sim uma piora da função renal.

Por outro lado, condições que aumentam o RFG não elevam a excreção urinária de proteínas, a menos que a barreira de filtração glomerular esteja simultaneamente avariada. Um exemplo claro dessa dissociação é a fase inicial da nefropatia diabética, na qual a hiperfiltração (fenômeno hemodinâmico) não se acompanha de um aumento substancial da excreção urinária de proteínas, pois o mecanismo de barreira ainda não foi comprometido. Nesses casos, o aumento da carga filtrada de proteínas é proporcional ao aumento do RFG, que é da ordem de 30 a 40%, o que é facilmente compensado pela reabsorção tubular.

Capítulo 225

Avaliação Clinicolaboratorial do Paciente com Doença Renal

Américo Lourenço Cuvello Neto e Luis Yu

O diagnóstico das doenças renais depende da abordagem clínica fundamentada em dados subjetivos relatados pelo paciente durante a consulta médica e de informações objetivas oriundas do exame físico e dos exames subsidiários.

História clínica

A maioria das afecções do sistema urinário apresenta discreta sintomatologia e escassa tradução ao exame físico. As informações coletadas na consulta médica devem possibilitar a elaboração de hipóteses diagnósticas que orientem as solicitações dos exames complementares para sua confirmação. Os sintomas urinários são frequentes nos serviços de emergência. Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), as doenças do sistema geniturinário são responsáveis por cerca de 7% das internações hospitalares no Brasil. Há predominância do sexo feminino, na proporção de 2:1, e maior prevalência entre 20 e 59 anos de idade.

Alterações na micção

Em geral, o indivíduo saudável urina 4 a 6 vezes durante o dia e, normalmente, o adulto não deve acordar mais de uma vez para urinar. A bexiga tem uma capacidade total de 350 a 450 mℓ e, quando atinge aproximadamente 200 mℓ, o reflexo da micção é desencadeado. As alterações miccionais mais frequentes são:

Disúria

Constitui-se na emissão de urina com diferentes graus de desconforto. Na prática, traduz-se por micção acompanhada de dor que, em geral, não é localizada pelo paciente na bexiga, mas referida no meato uretral. Este sintoma habitualmente é causado por infecções do trato urinário. Quando a dor se acentua no final da micção é chamada de *estrangúria* e sua origem é vesical, enquanto aquela que ocorre no início da micção pode indicar acometimento uretral.

Polaciúria

Refere-se ao aumento da frequência miccional, com eliminação de pequenos volumes de urina. É decorrente de processos inflamatórios e/ou infecciosos da bexiga e uretra, levando à irritação e à consequente diminuição da capacidade vesical funcional. Este sintoma também pode ser decorrente da desobstrução do trato urinário inferior por um grande volume pós-miccional em bexigas com padrão neurogênico ou em casos de ansiedade.

Urgência miccional

É a necessidade imperiosa de urinar, mesmo que a capacidade da bexiga não tenha se completado. Esse sintoma pode estar relacionado com infecções urinárias nas quais há aumento da sensibilidade vesical, como em quadros neurológicos da bexiga e em problemas emocionais.

Nictúria

É a inversão do ritmo miccional, em que há predomínio da diurese no período noturno. Normalmente, não se

acorda à noite para urinar, em razão da queda no ritmo de formação de urina. A nictúria pode refletir a perda da capacidade de concentração urinária, como nas fases iniciais da doença renal crônica. Esse sintoma também pode ocorrer na hipertrofia prostática benigna, no diabetes melito, em infecções do trato urinário, nas hepatopatias e na insuficiência cardíaca congestiva. Nestas duas últimas afecções, o excesso de líquido retido na periferia do corpo durante o dia retorna à circulação com o decúbito, aumentando o ritmo de filtração renal nesse período.

Incontinência urinária

É a perda involuntária de urina. Pode ser contínua ou intermitente, com ou sem micções preservadas e relacionada ou não ao esforço abdominal. Correlaciona-se, em parte dos casos, à incompetência esfincteriana, mas também pode ser observada na retenção urinária, com superdistensão vesical e consequente transbordamento. Nesse último caso, recebe a denominação de *incontinência paradoxal*. Pode decorrer, ainda, de fístulas urinárias causadas por trabalho de parto prolongado, cirurgias abdominais e/ou pélvicas, tumores, irradiação pélvica ou ectopias ureterais extravesicais, casos nos quais ocorrerão perdas urinárias contínuas.

Retenção urinária

É a incapacidade de eliminar a urina acumulada na bexiga. Na infância, deve-se suspeitar de doenças neurológicas, ureteroceles em meninas e válvula de uretra posterior em meninos. Em indivíduos adultos do sexo masculino, a maior suspeita recai sobre as afecções uretroprostáticas; enquanto no sexo feminino, deve-se suspeitar de doenças neurológicas, inflamatórias ou infecciosas. O questionamento sobre o uso de determinados medicamentos, principalmente descongestionantes nasais e antigripais, deve ser rotineiro. A retenção urinária costuma acompanhar-se de grande desconforto para o paciente. O globo vesical pode ser palpável e, em pacientes magros, pode ser visível. Se apresentar caráter recidivante, provavelmente seja necessário o cateterismo vesical intermitente. A retenção crônica pode ser menos sintomática, embora talvez comprometa o trato urinário superior.

Enurese

É a micção involuntária e inconsciente, que não deve ser confundida com a incontinência, que é a perda involuntária de urina. A enurese pode ser fisiológica até os 4 anos, entretanto, além dessa idade, pode ser patológica. Como a micção é inconsciente, pode ocorrer durante o sono, razão pela qual pode ser classificada em diurna e noturna, dependendo do período em que acontece com maior frequência. Além disso, há possibilidade de ser primária, quando sempre existiu, ou secundária, quando se instalou após um período de controle das micções, característica que faz suspeitar de problema emocional. A enurese apresenta caráter hereditário e é atribuída ao atraso do processo de mielinização das fibras nervosas envolvidas no reflexo da micção.

Pneumatúria

É a emissão de gases pelo trato urinário. Pode aparecer em quadros infecciosos por bactérias anaeróbias, mais frequentemente em pacientes diabéticos ou em comunicações anormais entre os tratos digestivo e urinário, fístulas êntero-urinárias de natureza inflamatória ou neoplásica.

Alterações do volume urinário

No adulto, o volume urinário diário varia entre 700 e 2.000 mℓ. As alterações do volume urinário podem ser divididas conforme a seguir.

Oligúria

Refere-se a um volume urinário igual ou inferior a 400 mℓ/dia, 40 mℓ/h ou 0,5 mℓ/kg/h. A oligúria pode decorrer da resposta normal do rim aos estados hipovolêmicos e aos quadros de volume intravascular efetivo diminuído. Pode também ser causada por lesão renal glomerular, tubular e/ou obstrutiva. Volumes urinários diários abaixo de 400 mℓ apresentam importância clínica na avaliação nefrológica, relacionando-se geralmente a quadros de maior gravidade e pior prognóstico.

Poliúria

Neste caso, refere-se a um volume urinário igual ou superior a 2.500 mℓ/dia. Pode-se observar poliúria quando a ingestão hídrica é excessiva, como na polidipsia psicogênica. Nos estados de hiperosmolaridade plasmática, a poliúria decorre da diurese osmótica causada por algum soluto em excesso na urina. O exemplo mais comum é o diabetes melito descompensado, no qual o excesso de glicose na urina resulta em aumento da carga osmótica, causando poliúria. Esta manifestação também ocorre quando há falta ou redução da produção de hormônio antidiurético (HAD), como no caso de diabetes insípido central. A poliúria pode ser ocasionada por resistência à ação do HAD no ducto coletor medular interno, situação denominada diabetes insípido nefrogênico.

Anúria

É a supressão total ou quase total da diurese (menor que 100 mℓ/dia), geralmente consequente à obstrução bilateral dos ureteres ou das artérias renais e, mais raramente, de necrose cortical bilateral.

Alterações das características da urina

A cor da urina pode variar de quase incolor, quando diluída, até amarelo-escuro, quando concentrada. A urina turva geralmente indica piúria secundária à infecção. Em outras situações, pode decorrer da precipitação de cristais de fosfato amorfos em pH alcalino ou de uratos amorfos em pH ácido. A adição de uma a duas gotas de ácido clorídrico determina o desaparecimento da turvação causada pela fosfatúria, o que não acontece se a turvação for causada pela presença de leucócitos.

A urina avermelhada, que pode ocorrer pela presença de sangue (*hematúria*), por conter o pigmento hemoglobina (*hemoglobinúria*) ou mioglobina (*mioglobinúria*), é um sinal que alarma o paciente e o faz procurar atendimento médico. A detecção de hemoglobina na urina costuma ser resultante de distúrbios hemolíticos intravasculares. A mioglobina na urina pode ser secundária à destruição muscular. A hematúria macroscópica é aquela reconhecida a olho nu. Sabe-se que 1 mℓ de sangue em 1,5 ℓ de urina é suficiente para produzir hematúria macroscópica. Por outro lado, a hematúria microscópica somente é detectada ao microscópio e pelas tiras reagentes. A hematúria ainda pode ser classificada de acordo com a fase da micção. Quando ocorre no início ou no final da micção, geralmente está associada às doenças do trato urinário baixo. A hematúria durante toda a micção pode originar-se do rim, do ureter ou da bexiga. A Tabela 225.1 relaciona as principais causas de alteração na cor da urina.

Alterações inespecíficas

Dor renal

O parênquima renal não causa dor quando acometido porque é desprovido de terminações nervosas. Todavia, a distensão da cápsula renal desencadeia dor descrita como profunda, de intensidade variável, fixa e persistente. A dor situa-se no flanco ou na região lombar, entre a décima segunda costela e a crista ilíaca, e às vezes ocorre irradiação anterior. A distensão da cápsula renal pode ser causada por obstrução do trato urinário, infarto renal, ruptura de cistos renais, necrose tumoral ou edema e infiltrado celular que se instalam na pielonefrite aguda. O clínico deve considerar que, muitas vezes, a dor lombar pode ser de origem extrarrenal, causada por contraturas musculares e afecções degenerativas da coluna lombar. O diagnóstico diferencial da dor de origem renal deve ser feito com a cólica renal ou ureteral. Frequentemente, a cólica renal é intermitente, sem relação com a movimentação, de maior intensidade e irradiação para flancos, fossas ilíacas, região inguinal, testículos ou grandes lábios. A cólica renal relaciona-se com a obstrução de um ureter por cálculos urinários ou coágulos.

Tabela 225.1 Principais causas de alteração na cor da urina.

Cor alterada	Causas
Incolor	Hiper-hidratação Uso de diuréticos
Leitosa	Piúria maciça Quilúria

Vermelha	Hematúria Hemoglobinúria Mioglobinúria Ingestão de beterraba Fármacos (rifampicina, fenotiazídico)
Alaranjada	Desidratação Fármacos (fenazopiridina, sulfassalazina)
Acastanhada	Colúria Porfiria Fármacos (nitrofurantoína, metronidazol)
Esverdeada	Azul de metileno

Cefaleia

Ocorre com elevada frequência como sintoma inicial da hipertensão arterial sistêmica. A cefaleia do hipertenso acontece, em geral, no período matinal e tem forte caráter constritivo, com localização difusa ou occipital, acompanhando-se de tonturas e perturbações visuais. Entretanto, nem toda hipertensão é acompanhada de cefaleia, e a cefaleia que ocorre com hipertensão pode não depender da elevação da pressão arterial.

Edema

O edema constitui uma manifestação comum nas nefropatias. A causa do edema é o excesso de água e sal que resulta em aumento do componente intersticial do volume extracelular. O edema é percebido nas regiões periorbitárias, onde o tecido celular subcutâneo é frouxo, e nas extremidades inferiores pela ação da gravidade. No paciente em decúbito dorsal, o edema é facilmente notado na região sacral e no dorso. O edema nas doenças renais tem características semiológicas relacionadas com a patogênese da lesão. Nas glomerulopatias agudas é pouco pronunciado, com intensidade periorbitária maior pela manhã e nos membros inferiores no período vespertino. Na síndrome nefrótica, o edema é mais intenso e coexiste com ascite e derrame pleural, caracterizando a *anasarca*. Na insuficiência renal crônica, ocorre grande variação na apresentação e intensidade do edema, dependendo da causa básica e da fase de evolução da doença. Na insuficiência renal aguda, o edema é secundário ao balanço hídrico positivo.

Procedência e história pregressa

Deve-se questionar quanto à cidade ou região por onde o paciente viajou ou residiu, devido à relevância da informação e à possibilidade de correlação com acometimento renal. O Brasil apresenta várias regiões endêmicas para malária, esquistossomose e leptospirose, doenças que podem causar lesão renal. Em 1998, por exemplo, ocorreu um surto epidêmico de glomerulonefrite aguda em 253 habitantes da região de Nova Serrana (MG), causado por *Streptococcus zooepidemicus*.

As informações sobre a história pregressa do paciente podem sugerir a etiologia e a evolução da doença renal. No caso da hipertensão arterial, a época da detecção pode auxiliar a determinar se esta seria causa ou consequência de nefropatia. A nefropatia constitui uma complicação grave em pacientes diabéticos. A incidência cumulativa de nefropatia em diabetes melito do tipo 1 é de 10 a 20% ao ano, e geralmente ocorre após 10 a 15 anos do diagnóstico de diabetes. Nos pacientes portadores de diabetes do tipo 2 ocorre maior proporção de microalbuminúria ou proteinúria logo após o diagnóstico. Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), poliarterite nodosa, artrite reumatoide e esclerodermia, podem acometer os rins de várias maneiras. O LES, por exemplo, predomina em mulheres jovens e o achado de hematúria ou proteinúria nessa população deve aumentar a suspeita da doença. Infecções de orofaringe ou de pele prévias às alterações da função renal podem levantar suspeita de glomerulonefrites agudas.

História familiar

A identificação de doença renal em familiares do paciente pode orientar a caracterização da enfermidade em estudo. Assim, por exemplo, a síndrome de Alport é uma forma hereditária de nefropatia, clinicamente indistinguível de qualquer glomerulonefrite crônica. O achado radiológico de rim esponja medular pode ser observado em gerações sucessivas, embora sem evidência de transmissão genética. A doença renal policística autossômica dominante se constitui em uma das alterações genéticas mais comuns em humanos, que afeta 1:1.000 pessoas da população em geral, podendo chegar a 1:400 em caucasianos. Além da grande prevalência, esta doença é uma das principais causas de entrada em programas de hemodiálise ambulatorial.

Exame físico

Em geral, o exame físico do paciente nefropata é pouco relevante para a diferenciação de outros pacientes. Entretanto, as manifestações clínicas mais importantes serão descritas a seguir.

Hálito

O paciente urêmico pode apresentar hálito com odor comumente descrito como amoniacal. A flora bacteriana bucal hidrolisa a ureia, bastante presente na saliva, que resulta em amônia. Além disso, também se descreve que, pela presença de substâncias como di e trimetilamina, pode-se perceber no hálito certo odor de peixe. O hálito urêmico é mais comum no período prévio ao tratamento dialítico. Atualmente, com o tratamento dialítico e melhores condições de higiene bucal, este sinal não é comumente observado.

Pele

Nos pacientes com doença renal crônica (DRC), frequentemente se observa que a pele tende a ser pálida (amarelo-palha). Essa coloração resulta da adição de dois fatores: anemia e retenção de urocromos. As glândulas sebáceas e sudoríparas dos pacientes com insuficiência renal crônica apresentam-se com atividade diminuída, que resulta em pele seca e descamativa. A combinação de pele ressecada, depósitos de sais de fosfato e hiperparatireoidismo causa prurido, muitas vezes intenso e insuportável, interferindo no sono e no humor desses pacientes. Alterações de coagulação e fragilidade capilar podem, após pequenos traumas, causar o aparecimento de hematomas e equimoses.

Unhas

Cerca de 10% dos pacientes portadores de DRC apresentam a metade proximal pálida e a distal rósea. Além disso, na síndrome nefrótica, os pacientes podem apresentar nas unhas uma linha transversal denominada *linha de Muehke*.

Pressão arterial e pulsos periféricos

O diagnóstico de hipertensão arterial é basicamente estabelecido pelo achado de níveis tensionais maiores que 140/90 mmHg, em pelo menos três consultas médicas em períodos diferentes. Na Tabela 225.2 encontra-se a classificação diagnóstica da hipertensão arterial de acordo com o VI Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial.

Na determinação da pressão arterial, é preciso certificar-se de que o paciente não está com a bexiga cheia, não praticou exercícios físicos, não ingeriu bebidas alcoólicas, café ou alimentos que contenham xantinas nem fumou até 30 min antes da medida. O paciente precisa descansar por 5 a 10 min em ambiente calmo e com temperatura agradável. A Tabela 225.3 relaciona as dimensões recomendadas para os manguitos. Os aparelhos do tipo aneroide devem ser periodicamente testados e devidamente calibrados. Recomenda-se que esses aparelhos sejam calibrados pelo menos uma vez ao ano. Na impossibilidade de aferir a pressão arterial nos membros superiores, esta pode ser verificada na coxa. Para esse procedimento, deve-se utilizar manguito de tamanho adequado, colocado no terço inferior da coxa. O paciente deve ser posicionado em decúbito ventral e, para a ausculta, utiliza-se a artéria poplítea.

A aferição é realizada, de preferência, com o paciente em três posições: deitado, sentado e em pé, correlacionado

com a frequência cardíaca. Além de possibilitar a avaliação do volume circulante, a pressão arterial pode refletir a integridade do sistema nervoso autônomo. Essa manobra é realizada para avaliar a resposta à medição anti-hipertensiva e investigação de hipotensão postural.

Na primeira consulta é imprescindível palparem-se os pulsos periféricos dos membros superiores e inferiores. Quando ocorre a detecção de pulsos femorais de pequena amplitude ou em atraso em relação aos braquiais, em associação com hipertensão em membros superiores, é necessário medir a pressão arterial também nos membros inferiores. O objetivo é excluir a coarctação da aorta, que, de modo geral, acompanha-se de hipertensão nos membros superiores e pressão arterial baixa ou indetectável nos membros inferiores.

Tabela 225.2 Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos).

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe*	130 a 139	85 a 89
Hipertensão estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão estágio 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial. *Pressão normal alta ou pré-hipertensão são termos equivalentes na literatura.

Tabela 225.3 Dimensões recomendadas da bolsa inflável do manguito pela American Heart Association.

Circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura da bolsa (cm)	Comprimento da bolsa (cm)
5 a 7,5	Recém-nascido	3	5
7,5 a 13	Lactente	5	8
13 a 20	Criança	8	13
17 a 24	Adulto magro	11	17
24 a 32	Adulto	13	24
32 a 42	Adulto obeso	17	32
42 a 50	Coxa	20	42

Fundo de olho

O exame de fundo de olho deve ser rotineiro em qualquer exame físico. A importância é ainda maior em nefrologia. A observação dos vasos e da retina possibilita a avaliação da repercussão sistêmica e microvascular de doenças como hipertensão arterial e diabetes, comumente envolvidas da gênese das nefropatias crônicas.

Na classificação de Keith-Wegener-Barker, as retinopatias hipertensivas foram agrupadas em quatro tipos, de acordo com a gravidade e a presença de alterações ateroscleróticas:

- Grau I: estreitamento ou esclerose arteriolar mínimos. A parede arteriolar costuma ser transparente, observando-se a coluna de sangue no interior do vaso. O reflexo da luz sobre a coluna de sangue aparece como uma delgada luz

amarela; a espessura equivale a um quinto da largura da coluna de sangue

- Grau II: alargamento do reflexo dorsal da arteríola. Quando ocorrem alterações ateroscleróticas, a parede das arteríolas torna-se infiltrada de lipídios. Os vasos gradualmente perdem a transparência e tornam-se mais visíveis. A tonalidade amarelada dos lipídios, com a cor vermelha do sangue, é responsável pelo aspecto de *fio de cobre* e traduz aterosclerose moderada. O agravamento da esclerose resulta em exacerbação do reflexo dorsal, adquirindo o aspecto de *fio de prata*. Pode ocorrer também estreitamento localizado ou generalizado das arteríolas, alterações nos cruzamentos arteriovenosos, hemorragias arredondadas ou em formato de chama de vela e alguns exsudatos pequenos. Pode haver oclusão vascular
- Grau III: retinopatia angiospástica, caracterizada por espasmo arteriolar localizado e hemorragias. O edema de retina é bastante frequente e, quando as frações não absorvidas do soro permanecem evidentes, formam-se os exsudatos. Além disso, podem ocorrer os citoides, que são manchas esbranquiçadas, bem menores que o disco papilar. Essa lesão é resultado do infarto isquêmico da arteríola terminal, produzindo edema nas células gliais
- Grau IV: grau III, mais o edema de papila.

O edema de papila é reconhecido pela perda de nitidez do contorno papilar. Esse achado traduz a gravidade da hipertensão e pode estar associado ao aumento da pressão intracraniana devido à alteração na circulação cerebral.

Exame do aparelho cardiopulmonar

O exame dos pulmões é inespecífico. Os achados de derrame pleural ou congestão pulmonar não são exclusivos dos nefropatas. Todavia, o atrito pleural evanescente e recorrente pode ser detectado em pacientes urêmicos e fazer parte do quadro de polisserosite, muitas vezes associados a pericardite e ascite.

No exame do precórdio podem ser encontrados sinais clássicos de sobrecarga de volume circulante ou de pericardite urêmica. O atrito pericárdico deve ser sempre valorizado pela possibilidade de indicação de diálise. O abafamento dos sons das bulhas cardíacas é outro achado que traduz preocupação pelo risco de tamponamento cardíaco.

Exame dos rins

O rim direito normal pode ser palpado em pacientes com abdome magro e relaxado, enquanto o rim esquerdo não costuma ser palpável. A palpação renal possibilita a verificação dos aumentos anormais do tamanho renal, como nos casos de hidronefrose, tumores e doença renal policística.

A manobra de punho-percussão renal é utilizada, principalmente, na suspeita de pielonefrites agudas. A mão do observador é colocada sobre o ângulo costovertebral e, com o outro punho, percute-se a superfície dorsal da mão colocada sobre o doente. A força deverá ser suficiente para produzir um golpe perceptível, mas indolor para uma pessoa saudável. Os quadros de dilatação aguda do sistema pielocalicial também apresentam manobra positiva de punho-percussão renal.

Urinoanálise

A análise da urina é um dos exames complementares mais antigos da prática médica. Os primeiros relatos são da antiga Babilônia em 3000 a.C. No início do século 19, Richard Bright incluiu a hematúria na descrição clássica de glomerulonefrite aguda. Outro médico inglês, Golding Bird, descreveu os achados microscópicos do sedimento urinário em 1844; alguns termos descritos, como cilindros, são utilizados até hoje. O exame microscópico do sedimento urinário é indispensável para a avaliação de pacientes com doenças renais. A urinoanálise, também conhecida com exame de urina tipo I, é composta de três partes: exame físico da urina, análise química e sedimentoscopia. A avaliação qualitativa e quantitativa do sedimento urinário pode ser realizada por citometria de fluxo ou microscopia óptica pela câmara de Neubauer para contagem dos elementos anormais encontrados na urina. A análise microscópica é complementada por testes químicos, pesquisando e quantificando-se substâncias normalmente não encontradas na urina. A avaliação bioquímica pode ser realizada manualmente, por reativos em fita ou de maneira automatizada.

Coleta da amostra de urina

A urina deve ser coletada com o mínimo de contaminação. O jato médio da primeira urina matinal é preferido para coleta, por tratar-se de urina mais concentrada e possibilitar a avaliação da capacidade de concentração urinária. O jato inicial deve ser desprezado para evitar-se a contaminação da uretra. Para coleta adequada nos pacientes com incontinência urinária ou com aumento da tensão vesical, é necessário recorrer ao cateterismo vesical. A urina deve ser examinada logo após a coleta em, no máximo, 2 h. Após esse período ocorre deterioração dos elementos a serem examinados no sedimento urinário. A refrigeração prolonga esse período, mas não substitui a análise imediata.

Aspectos físicos da urina

O exame físico da urina constitui a análise inicial da amostra. A Tabela 225.4 evidencia as características e os valores normais da urina.

A densidade urinária é determinada pela concentração de solutos na urina, guardando certa relação com a osmolalidade urinária, sendo utilizada como medida de concentração urinária. O dado isolado de densidade urinária tem pouco valor, a menos que o estado de hidratação do paciente seja conhecido. A osmolalidade urinária poderá ser estimada a partir da densidade da urina, quando a amostra não contiver glicose, proteína, manitol, eritrócitos ou leucócitos em excesso. Multiplicam-se por 35 os algarismos decimais do valor da densidade. Por exemplo, densidade de 1.010: osmolalidade urinária: 35 × 10 = 350 mOsm/kg.

Tabela 225.4 Urinoanálise de rotina.

Urina tipo I		Valores normais
Exame físico	Odor	*Sui generis*
	Cor	Amarelo
	Aspecto	Límpido
	pH	5,5 a 6
	Densidade	1.010 a 1.025
Exame químico	Glicose	Negativo
	Cetonas	Negativo
	Hemoglobina	Negativo
	Proteínas	Inferior a 0,15 g/ℓ
	Urobilinogênio	Inferior a 1 EU/dℓ
	Bilirrubinas	Negativo
	Nitrito	Negativo
Sedimentoscopia	Células	–
	Eritrócitos	Até 10.000/mℓ
	Leucócitos	Até 8.000/mℓ
	Cilindros	Ausentes
	Cristais	Ausentes
	Filamentos de muco	Ausentes

Atualmente, a densidade é medida por fitas reagentes que quantificam a concentração iônica da urina. O valor normal apresenta um grande intervalo, que pode variar de 1.003 a 1.030, dependendo do estado de hidratação do

paciente. Todavia, valores menores que 1.010 aproximam-se da osmolalidade plasmática, conhecida como *isostenúria*, denotando deficiência na capacidade de concentração urinária.

O pH urinário varia de 4,5 a 8, mas o pH normal costuma estar entre 5 e 6 na primeira urina matinal. O pH também é determinado com fitas reativas. Urina alcalina (pH ≥ 7) pode sugerir infecção urinária ou proliferação de bactérias, como ocorre quando há demora em realizar o exame. O pH urinário também pode estar elevado em razão de uso de diuréticos, dieta vegetariana ou após vários episódios de vômitos. Por outro lado, o pH urinário pode estar reduzido nas acidoses e dietas ricas em proteínas.

Exame químico da urina

No exame bioquímico de urina, várias substâncias, cujos valores de referência estão na Tabela 225.4, são pesquisadas e quantificadas. A ocorrência de glicose ou cetonas na urina é indício de descompensação diabética.

Proteinúria elevada é um importante marcador de lesão renal. Normalmente, são filtrados 180 ℓ de plasma/dia pelos glomérulos, cada litro contendo 70 g de proteína. No entanto, graças aos mecanismos de reabsorção efetuados principalmente pelos túbulos proximais, menos de 150 mg de proteína aparecem por dia na urina. Na gravidez, pela hiperfiltração glomerular que ocorre principalmente no primeiro trimestre, podem-se aceitar valores de até 300 mg de proteína/dia. Existem situações clínicas nas quais a proteinúria não está associada à lesão renal. A proteinúria ortostática ou postural, geralmente inferior a 1 g/dia, pode ocorrer em 3 a 5% de jovens saudáveis. A determinação da proteinúria pode ser qualitativa ou quantitativa. A análise qualitativa é expressa em cruzes (0 a 4). A proteinúria pode ser realizada coletando-se a urina de 24 h e, após homogeneização da amostra, uma alíquota é utilizada para a dosagem. O resultado é multiplicado pelo volume total e expresso em mg/24 h. Todavia, para evitar coletas de urina durante o dia inteiro, pode-se utilizar a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina. Essa relação tem concordância em mais de 95% em relação à urina de 24 h. Os métodos utilizados para determinar a ocorrência de proteínas são ácido sulfossalicílico a 3% ou fitas impregnadas com tetrabromofenol azul, que tem grande afinidade por proteínas de carga negativa. O teste detecta albumina em quantidades maiores, mas não outras proteínas, como as de cadeias leves e proteínas de Bence-Jones. As tiras comuns não detectam microalbuminúria, marcador precoce da evolução da nefropatia diabética. A determinação quantitativa é útil na identificação e no acompanhamento das nefropatias e a avaliação quantitativa costuma ser realizada coletando-se urina de 24 h e determinando-se o conteúdo de proteínas pelo método de precipitação, o qual detecta grande parte das proteínas. As proteinúrias acima de 150 mg/dia representam alterações na permeabilidade da membrana basal glomerular e perda de proteínas acima de 3 g/dia é considerada proteinúria em faixa nefrótica. Em 1992, Messent *et al.*[1] desenvolveram ensaio para pacientes diabéticos insulinodependentes que apresentavam excreção urinária de albumina na faixa de 30 a 140 mg/min ou 30 a 300 mg/dia, mensurados por radioimunoensaio em urina de 24 h. Atualmente, as sociedades americanas de diabetes e nefrologia recomendam esse exame para rastreamento de lesões de órgãos em pacientes diabéticos e hipertensos.

Sedimentoscopia urinária

O exame microscópico do sedimento urinário não contribui para a avaliação da função renal; todavia, pode indicar lesão renal e, muitas vezes, a natureza e a extensão das alterações. Os elementos figurados encontrados na urina são descritos como número de células por campo de 400× de aumento, quando a contagem é realizada manualmente por microscopia óptica em câmara de Neubauer, ou por número de células por mililitro de urina, quando a contagem é realizada por método automático. As células e outros elementos formados podem ser encontrados em pequeno número na urina, como se observa na Tabela 225.5.

Cilindros

Os cilindros são elementos formados por massas alongadas de material aglutinado, em geral, nas partes distais dos néfrons, onde a urina é concentrada. Os cilindros são compostos de uma matriz ou esqueleto, a mucoproteína de Tamm-Horsfall, secretada, sobretudo, pelas células dos túbulos distais. A proteína de Tamm-Horsfall sofre ação da acidez e da elevada concentração do filtrado glomerular, aglutina-se e forma o cilindro hialino, que pode ser encontrado em pequeno número (no máximo um por lâmina) nos indivíduos normais. Nos casos de proteinúria nefrótica ou nefrítica, ocorre aumento do número de cilindros hialinos. Na Tabela 225.6, são descritos os principais

tipos de cilindros e as respectivas traduções clínicas.

Cristais

A presença de cristais na sedimentoscopia urinária pode significar nefrolitíase. Todavia, o achado de cristais de ácido úrico, fosfato ou oxalato de cálcio na urina pode não ter significado diagnóstico, pois pode ocorrer cristalização na amostra, de acordo com a temperatura do ambiente, pH e outras características da urina. A ocorrência maciça desses cristais nos túbulos renais, ocasionada pela lise de massas tumorais, resulta em obstrução desses segmentos do néfron e provoca insuficiência renal aguda. Os cristais de fosfato amoníaco-magnesiano (estruvita) podem ser encontrados em litíase associada a infecções urinárias por bactérias produtoras de urease, como *Proteus* e *Klebsiella*. Alguns medicamentos podem precipitar na forma de cristais, obstruindo os túbulos renais; essa alteração ocorre quando doses elevadas de sulfas são utilizadas. O indinavir, substância antirretroviral utilizada em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, pode causar a obstrução dos túbulos renais.

Tabela 225.5 Elementos formados encontrados na urina.

Células do sangue	Eritrócitos Leucócitos Linfócitos Células plasmáticas
Células do trato urinário	Rim: células tubulares Trato inferior: células transicionais, escamosas
Células estranhas	Bactérias Fungos Parasitas Células neoplásicas
Cristais	Oxalato Fosfatos Uratos Drogas

Tabela 225.6 Composição e significado clínico dos cilindros.

Cilindro	Composição	Significado clínico
Hialino	Proteína de Tamm-Horsfall	Fisiológico
Granuloso	Células tubulares descamadas	Lesão tubular, necrose tubular aguda
Leucocitário	Leucócitos degenerados	Pielonefrites, nefrite intersticial
Gorduroso	Gotículas de gordura	Síndrome nefrótica
Hemático	Hemácias dismórficas	Síndrome nefrítica

Leucocitúria

Pode ocorrer leucocitúria em várias condições de acometimento renal. Quando o número de leucócitos é muito grande ou apresenta-se na forma de agregados e associados à bacteriúria, costuma indicar infecção urinária. Todavia, o examinador deve considerar a possibilidade de os leucócitos terem procedência vaginal ou de glândulas

anexas na mulher, e da uretra e glândula anexa no homem, desde que a urina não tenha sido coletada com técnica adequada. A leucocitúria pode fazer parte do quadro de glomerulopatias, principalmente nas formas proliferativas. Em geral, a leucocitúria de origem glomerular é acompanhada de hematúria e proteinúria, não havendo crescimento bacteriano nos meios de cultura habituais. A piúria estéril também pode significar tuberculose renal; o bacilo da tuberculose cresce somente em meios de cultura específicos.

Hematúria

A ocorrência de eritrócitos no exame de urina pode significar doenças renais; porém, sangramentos desde a pelve renal até a uretra podem ser responsáveis pela hematúria. Nas hematúrias de origem glomerular, os eritrócitos apresentam alteração na forma, reflexo da passagem pela membrana basal glomerular lesada. Na prática clínica, essa alteração pode ser evidenciada por meio de pesquisa de dismorfismo eritrocitário. A presença de mais de 30% de eritrócitos dismórficos correlaciona-se fortemente com afecções glomerulares. Na Tabela 225.7 estão especificadas outras diferenças entre hematúrias glomerulares e não glomerulares.

Filtração glomerular

Os rins têm várias funções, incluindo filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular, concentração e diluição urinária, acidificação da urina e produção e metabolismo hormonal. O parâmetro mais importante da função renal e da progressão da doença renal é o ritmo de filtração glomerular (RFG).

O RFG nada mais é que a mensuração do volume filtrado pelo glomérulo. Para cada néfron, a filtração é determinada por quatro fatores básicos:

- Fluxo plasmático renal
- Gradiente de pressão hidráulica através das paredes glomerulares
- Superfície dos capilares glomerulares
- Concentração das proteínas plasmáticas.

A magnitude do RFG é impressionante; em um adulto normal do sexo masculino aproxima-se de 120 mℓ/min, equivalente ao somatório das taxas de filtração de dois milhões de glomérulos que constituem os rins, correspondendo a mais de 170 ℓ/dia. Isso significa que, considerando-se um volume plasmático de 3 ℓ, toda essa quantidade é filtrada mais de 50 vezes no decorrer de um dia.

Na prática clínica, o conceito de RFG é descrito como depuração renal, traduzido do inglês *clearance* renal, conceito elaborado na década de 1950 por Homer Smith. A depuração de uma substância é o volume plasmático removido e excretado pela urina em determinada unidade de tempo. A creatinina endógena é a substância utilizada na prática clínica para a avaliação da função renal. A dosagem mais precisa do RFG requer infusão contínua ou dose única de substâncias exógenas, como inulina, ioexanol ou ^{51}Cr-EDTA (cromo 51-ácido etilenodiaminotetracético).

Tabela 225.7 Principais diferenças entre hematúria glomerular e extraglomerular.

Parâmetro	Glomerular	Extraglomerular
Coloração	Marrom, “cor de Coca-Cola®“	Vermelha
Coágulos	Ausentes	Frequentes
Proteinúria	> 500 mg/dia	< 500 mg/dia
Morfologia das hemácias	Dismórfica	Sem alteração
Cilindros hemáticos	Frequentes	Ausentes

O *clearance* renal como marcador de filtração, C, é definido pela fórmula: $C = U \times V/P$, sendo P a concentração plasmática do marcador, U a concentração urinária e V o fluxo urinário em uma unidade de tempo preestabelecida.

A depuração de qualquer substância marcadora só representa a filtração glomerular de maneira precisa se

cumprir os seguintes critérios:

- A substância deve ser livremente filtrada pelos glomérulos
- A substância não deve ser secretada ou absorvida pelos túbulos renais
- A produção deve ser constante e ter um pico de concentração plasmática sem excreção renal concomitante
- Não deve haver eliminação ou degradação extrarrenal
- O ensaio bioquímico deve ser acessível, de fácil realização e de boa acurácia clínica
- A substância não deve sofrer interferência de outros compostos.

Medidas do ritmo de filtração glomerular na prática clínica

Ureia

A elevação da ureia plasmática pode sugerir disfunção renal. Entretanto, a ureia advém dos produtos finais do catabolismo proteico; por isso, pacientes em estados de hipercatabolismo podem apresentar elevação da ureia plasmática sem traduzir redução na função renal. A ureia pode estar aumentada desproporcionalmente em relação à creatinina em estados de redução do volume intravascular efetivo devido ao aumento da reabsorção tubular da ureia. Outra ocasião clínica em que há aumento da ureia, sem redução da filtração glomerular, são as hemorragias digestivas altas. A metabolização do sangue presente no trato digestivo pelas bactérias eleva somente a ureia plasmática.

Creatinina

A creatinina é constantemente produzida por meio do metabolismo da creatina e fosfocreatina que ocorre nas células musculares. A concentração plasmática da creatinina depende da excreção renal; por isso, pode refletir a filtração glomerular. Entretanto, grandes variações do RFG correspondem a pequenas alterações na creatinina plasmática. Nos pacientes em estágios iniciais da disfunção renal, a creatinina plasmática apresenta pouca sensibilidade, ela não é um marcador ideal por causa da secreção tubular em estágios avançados da doença renal. A produção de creatinina depende da massa muscular. A dosagem de creatinina subestima a redução da filtração glomerular em pacientes com massa muscular reduzida, incluindo-se mulheres, crianças, idosos e desnutridos.

Existem duas metodologias para a dosagem da creatinina: a reação colorimétrica de Jaffé e o método enzimático. Na reação de Jaffé, a creatinina reage com a solução alcalina de picrato. Embora seja o método mais utilizado para a dosagem de creatinina, essa reação não é específica para a creatinina. Outros cromógenos, como glicose, acetoacetatos, ácido ascórbico e algumas cefalosporinas, em particular a cefoxitina, reagem positivamente e podem superestimar a dosagem de creatinina. Essa variação pode ser de 0,2 a 0,5 mg/dℓ para pacientes com creatinina normal. O picrato de sódio, presente na reação de Jaffé, tem coloração amarelada. Em pacientes com icterícia, a tonalidade amarela do plasma pode confundir a leitura da reação, resultando em dosagens inferiores. A desproteinização do plasma para retirada da bilirrubina ligada à albumina se faz obrigatória em pacientes ictéricos. Atualmente, o método enzimático é bastante utilizado, com maior acurácia, sendo recomendado como medida da creatinina plasmática.

Clearance de creatinina

O *clearance* de creatinina (ClCr) dosado é definido como: $ClCr = U_{cr} \times V/P_{cr}$.

Para a realização do ClCr, toda a urina de 24 h deve ser coletada, além de uma amostra de sangue ao final da coleta urinária, para dosagem da creatinina plasmática. A coleta de urina incompleta é o maior erro na realização do exame, que resulta em medidas falsamente reduzidas. O volume urinário ideal deve ser maior que 1 mℓ/min. Além da avaliação do volume urinário, a dosagem de creatinina na amostra pode ser comparada com a produção endógena diária – no homem, de 20 a 25 mg/kg/dia e na mulher, de 15 a 20 mg/kg/dia.

A creatinina é secretada pelos túbulos renais e filtrada pelos glomérulos, por isso, o ClCr consistentemente excede a filtração glomerular. Isso é acentuado nos estágios mais avançados da disfunção renal. Em pacientes com ClCr menores que 25 mℓ/min, o RFG pode estar 2 a 3 mℓ/min mais baixo em relação à depuração medida. A cimetidina, a trimetoprima e o probenecide inibem a secreção de creatinina pelo túbulo proximal. A ingestão de 600 mg de cimetidina pode inibir a secreção de creatinina, muito embora essa prática não seja executada com frequência.

Clearance estimado de creatinina

O *clearance* estimado de creatinina apresenta a vantagem de poder ser utilizado sem a coleta de urina de 24 h e somente com a dosagem plasmática. A geração de creatinina diminui linearmente com o avanço da idade e a redução da massa muscular. A fórmula mais utilizada para a estimativa do RFG é a de Cockcroft-Gault:

$$\text{ClCr estimado} = \frac{(140 - \text{idade}) \times (\text{peso})}{72 \times \text{CrP (mg/d}\ell)}$$

Em que CrP corresponde à creatinina plasmática, a idade é expressa em anos e o peso em quilos.

Para o sexo feminino, multiplica-se o valor encontrado por 0,85. As mulheres têm 15% a menos de massa muscular. A fórmula superestima o RFG em pacientes obesos e naqueles que consomem dieta pobre em proteínas. A equação de Cockcroft-Gault foi validada somente para pacientes com função estável.

Outra fórmula para estimar o RFG pela dosagem de creatinina foi desenvolvida pelo estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Essa equação parece apresentar maior acurácia em pacientes com disfunção renal e já foi validada para crianças e idosos, porém ainda há poucos trabalhos em gestantes e pacientes com dosagens extremas de albumina.

$$\text{ClCr}_{\text{MDRD}} = 170 \times \text{CrP (mg/d}\ell)^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,176} \times \text{ureia}^{-0,170} \times \text{albumina}^{-0,318}$$

Em que CrP corresponde à creatinina plasmática, a idade é expressa em anos e o peso em quilos. Para o sexo feminino, multiplica-se o valor encontrado por 0,762. Se o paciente for negro, multiplicar por 1,18.

A equação original do MDRD foi modificada em virtude da dificuldade de dosar a albumina em todos os pacientes. Por isso:

$$\text{ClCr}_{\text{MDRD}} = 186 \times \text{CrP (mg/d}\ell)^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$$

Outros marcadores de filtração glomerular

Outros marcadores de filtração glomerular podem ser divididos em radiomarcadores (^{125}I-iotalamato,^{51}Cr-EDTA e ^{99m}Tc-DTPA) e em compostos não radioativos (iotalamato e o ioexol). Todos podem ser utilizados como medidas da filtração glomerular pela técnica da injeção única, com leituras em 90 e 120 min. Esses marcadores têm ligação de 1 a 8% com as proteínas plasmáticas. O iotalamato e o ioexol apresentam secreção tubular proximal em torno de 10%. O ^{125}I-iotalamato possui correlação bastante razoável com a depuração de inulina. Todavia, a filtração glomerular medida pela depuração do ^{51}Cr-EDTA e do ^{99m}TcDTPA é quase 10% menor em relação à inulina, provavelmente em razão da ligação proteica desses radiomarcadores.

▸ **Cistatina C.** Embora a ureia e a creatinina sejam os marcadores endógenos mais estudados e utilizados, outros compostos vêm sendo testados. A cistatina C é uma proteína básica de 13 kDa, não glicosilada, da superfamília dos inibidores da cisteína proteinase, ela é constantemente produzida pelas células nucleadas. Estudos em humanos demonstram boa correlação do nível sérico dessa proteína com o RFG, sendo melhor que a creatinina plasmática. A dosagem da cistatina C pode ser realizada por metodologia semelhante ao ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). O nível de cistatina C em indivíduos normais está na faixa de 0,54 a 1,55 mg/ℓ.

▸ **Inulina.** A inulina é considerada o padrão-ouro dos marcadores exógenos da filtração glomerular. Entretanto, sua escassez na natureza e seu alto custo impossibilitam sua utilização em larga escala na prática clínica. A inulina é um polímero da frutose, de 5.200 dáltons, encontrada em tubérculos como dália, alcachofra-de-jerusalém e algumas espécies de chicória. A inulina é inerte; não se liga às proteínas plasmáticas. A distribuição no fluido extracelular é total. Essa substância é inteiramente filtrada e não é absorvida ou secretada pelos túbulos renais; porém, como não é produzida no organismo, necessita de infusão exógena contínua em bomba de infusão, tornando a mensuração mais complexa. A inulina é facilmente mensurada no plasma e na urina por métodos colorimétricos.

Existem várias metodologias para avaliação da filtração glomerular. Em um extremo há aquelas que são simples e perfeitamente factíveis na prática clínica diária, porém não possibilitam a avaliação acurada da filtração glomerular. De outro lado estão as técnicas mais complexas de avaliação da função renal com maior acurácia;

todavia, de baixa aplicabilidade clínica (Figura 225.1).

Os exames utilizados para avaliar a filtração glomerular podem ser utilizados na prática clínica como marcadores de lesão renal aguda. A creatinina e o volume urinário são os parâmetros mais utilizados. Todavia, a creatinina plasmática sofre influência de grande quantidade de fatores, como idade, metabolismo muscular, fármacos, raça, superfície corpórea e ingesta proteica. Além disso, a elevação da creatinina é tardia e ocorre 48 a 72 h após a instalação da lesão renal. Para isso, os nefrologistas ainda estão à procura da "troponina" renal, ou seja, um marcador simples de executar, precoce e com boa reprodutibilidade da lesão renal.

Vários marcadores estão sendo avaliados, destacando-se a dosagem sérica da cistatina C correlacionada com a precocidade da disfunção renal. Porém, há algumas interferências, como o uso de corticosteroides e as disfunções tireoidianas. Os marcadores urinários vêm ganhando destaque. A *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) foi estudada em crianças submetidas a cirurgias cardíacas e sépticas, mostrando elevada sensibilidade e precocidade no diagnóstico da lesão renal aguda. Outros marcadores, como a interleucina-18 e a *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), também vêm sendo estudados em grupos específicos de risco para disfunção renal aguda.

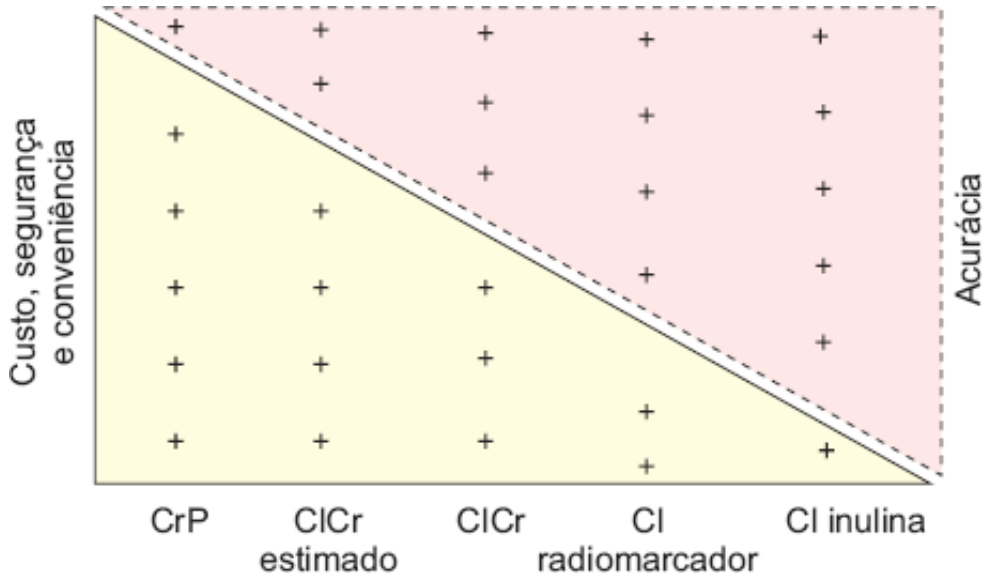

Figura 225.1 Espectro de metodologias de avaliação da filtração glomerular. Cl = *clearance*; ClCr = *clearance* de creatinina; CrP = creatinina plasmática.

Métodos de imagem

Os métodos de imagem têm importante papel no diagnóstico e no acompanhamento evolutivo da doença renal. O conhecimento e a escolha correta do exame radiológico podem reduzir o tempo e os custos da investigação de nefropatas. Na Tabela 225.8 estão listados os exames radiológicos de escolha de acordo com a disfunção renal.

Urografia excretora

A urografia excretora intravenosa (UEIV) foi, durante muito tempo, o principal exame de investigação de rins, ureteres e bexiga. Entretanto, atualmente, em várias situações clínicas a UEIV foi substituída pela ultrassonografia renal e pela tomografia. A nefrotoxicidade dos contrastes iodados também pode justificar a preferência por exames mais inócuos aos rins. A lesão renal aguda induzida pelo meio de contraste iodado é definida por elevação de 25% ou aumento absoluto de 0,5 mg/dℓ na creatinina basal, após 48 h da exposição. Nos EUA e na Europa, a nefrotoxicidade aos contrastes radiográficos (NCR) constitui a terceira causa de insuficiência renal aguda hospitalar que ocorre em 10% desses pacientes. Os maiores fatores de risco para NCR são a disfunção renal prévia, caracterizada por creatinina plasmática maior que 1,5 mg/dℓ e/ou *clearance* de creatinina menor que 60 mℓ/min, e a nefropatia diabética. Pacientes que desenvolvem estados de hiperperfusão renal – como na insuficiência cardíaca descompensada, cirrose hepática e uso abusivo de diuréticos – apresentam maior predisposição à NCR. A frequência da nefrotoxicidade é maior nas múltiplas exposições ao contraste, nos exames de urgência e quando há uso concomitante de outras substâncias nefrotóxicas. Os diagnósticos de mieloma múltiplo e aterosclerose predispõem à lesão renal pelos contrastes iodados. Outros fatores de risco estão relacionados com a via de

administração do contraste, ocorrendo lesão mais grave pela via arterial, com o uso de grandes volumes de contraste (acima de 200 mℓ) e os contrastes com alta osmolaridade e alta viscosidade.

A UEIV pode ser solicitada em pacientes com litíase renal com alterações anatômicas do trato urinário ou fazer parte da investigação dos pacientes com hematúria (Figura 225.2).

Tabela 225.8 A escolha do exame radiológico de acordo com a alteração renal.

Alteração renal	Exame de imagem
Insuficiência renal de causa desconhecida	USR
Hematúria	UEIV ou USR + tomografia linear renal, de ureter e bexiga
Proteinúria/síndrome nefrótica	USR
Hipertensão com função renal normal	USR com Doppler de artérias renais, TC de abdome com análise das adrenais
Hipertensão com disfunção renal	USR com Doppler de artérias renais, angiorressonância renal
Estenose de artéria renal com função renal normal	USR com Doppler de artérias renais, arteriografia renal
Estenose de artéria renal com disfunção renal	USR com Doppler de artérias renais, angiorressonância renal
Litíase renal	Raios X simples de abdome, USR, UEIV, TC helicoidal de abdome e pelve com cortes finos de 5 mm
Abscesso renal	TC de abdome e pelve
Insuficiência renal obstrutiva	USR, renograma ^{99m}Tc-DTPA
Necrose de papila renal	UEIV
Necrose cortical, trombose de veia renal e infarto renal	TC com contraste
Nefrocalcinose	TC sem contraste

TC = tomografia computadorizada; UEIV = urografia excretora intravenosa; USR = ultrassonografia renal; ^{99m}Tc-DTPA = tecnécio-99m-ácido dietilenotriamino-pentacético.

Figura 225.2 Urografia excretora normal.

Ultrassonografia renal

O exame ultrassonográfico dos rins apresenta excelente relação custo/benefício. Os rins costumam apresentar-se de forma bastante nítida ao exame. A ultrassonografia renal oferece várias informações sobre parênquima renal, cistos, massas sólidas, tamanho dos rins e dilatação das vias urinárias. O recurso do Doppler colorido possibilita o acesso aos vasos renais, investigando possíveis tromboses, estenoses e a perfusão renal. Os maiores inconvenientes do exame são a dependência da experiência do operador e a dificuldade de visualização em pacientes obesos. A Tabela 225.9 apresenta os principais parâmetros com as respectivas alterações analisadas na ultrassonografia renal.

A ultrassonografia renal é o exame de escolha para diagnóstico e acompanhamento dos cistos renais (Figura 225.3). Essas lesões apresentam-se de forma anecoica e, muitas vezes, são achados casuais do exame. O diagnóstico diferencial deve ser feito com os cistos complexos, pois nestes é necessário afastar causa neoplásica. Os cistos renais foram classificados por Bosniak *et al.*[2] em quatro tipos, que apresentam características distintas expostas na Tabela 225.10.

Tabela 225.9 Principais dados analisados durante ultrassonografia renal.

Parâmetro	Padrão de normalidade	Principal alteração
Tamanho renal	9 a 12 cm	Redução: DRC Aumento: mieloma múltiplo, diabetes melito e infiltração tumoral
Ecogenicidade renal	Hipoecogênico em relação ao fígado	Hiperecogênico: DRC, nefrite intersticial aguda Hipoecogenicidade: infarto renal
Relação corticomedular	Nítido	Perda da relação: DRC
Espessura da cortical	1,3 a 2 cm	Redução: DRC Aumento: mieloma múltiplo, diabetes melito e infiltração tumoral

DRC = doença renal crônica.

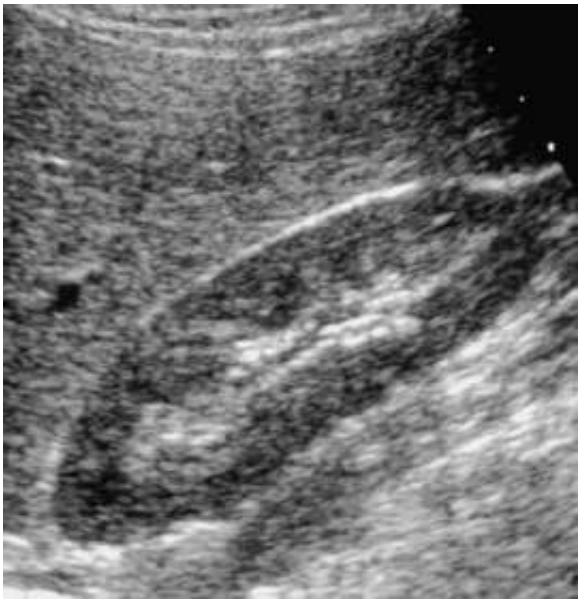

Figura 225.3 Ultrassonografia renal. Rim com ecogenicidade normal.

As lesões estenóticas da artéria renal são causas de hipertensão arterial secundária. A importância do diagnóstico precoce está na alta probabilidade de reversibilidade da hipertensão por meio de técnicas de angioplastia renal transluminal percutânea e colocação de próteses metálicas, além das técnicas cirúrgicas de revascularização. O Doppler colorido dos vasos renais está inserido no algoritmo de diagnóstico da estenose das artérias renais e na avaliação dos procedimentos terapêuticos (Figura 225.4). A base do uso do Doppler nessas afecções está em duas áreas de investigação: a análise direta da emergência das artérias renais (método direto) e a análise do leito vascular distal intrarrenal (método indireto). O objetivo do método direto é identificar as alterações velocimétricas do fluxo sanguíneo nas artérias renais principais, decorrentes de estenose superior a 50%. Os critérios utilizados para o diagnóstico são:

- Pico de velocidade sistólica superior a 200 cm/s
- Razão do pico sistólico entre a artéria renal comprometida e a aorta maior que 3,5

Tabela 225.10 Classificação dos cistos renais.

Tipo	Classificação
Tipo I | Cisto simples	Não contém septos, calcificações ou componente sólido
Tipo II | Cistos minimamente complicados	Podem conter alguns finos septos ou finas calcificações septais ou periféricas. Cistos homogeneamente hiperdensos com diâmetro até 3 cm e bem delimitados também estão incluídos aqui
Tipo II-f | Cistos que requerem controle evolutivo	Podem apresentar múltiplos septos finos. Pode haver espessamento discreto de alguns septos ou calcificações um pouco mais grosseiras. Cistos hiperdensos com diâmetro maior que 3 cm estão incluídos nesta categoria, bem como cistos hiperdensos totalmente envolvidos pelo parênquima (as margens não podem ser bem avaliadas)
Tipo III | Lesões císticas indeterminadas	Podem ser multiloculadas, hemorrágicas, apresentar calcificações densas ou componente sólido sem impregnação pelo meio de contraste. Representantes desta categoria incluem o nefroma multilocular cístico e o carcinoma cístico
Tipo IV: Lesões com aspecto típico de malignidade	Apresentam características das lesões do tipo III e têm áreas que se impregnam pelo meio de contraste

As lesões tipos I e II são consideradas benignas e as do tipo IV malignas. No estágio atual de desenvolvimento do diagnóstico são extremamente raros os casos em que lesões corretamente classificadas nestes grupos tenham um

diagnóstico falho. Já as lesões do tipo III têm uma chance de aproximadamente 50% de malignidade (que varia entre 25 e 100% na literatura). Por isso recomenda-se o tratamento cirúrgico. A utilidade da punção biopsia para avaliação de lesões do tipo III é polêmica, mas pode ser útil em casos selecionados. Para as lesões do tipo II-f recomenda-se controle evolutivo (o *f* vem de *follow-up*). Esta categoria foi criada após as demais devido a discrepância elevada entre observadores para diferenciar lesões dos tipos II e III. Em um estudo recente o risco de malignidade foi avaliado em 5%.

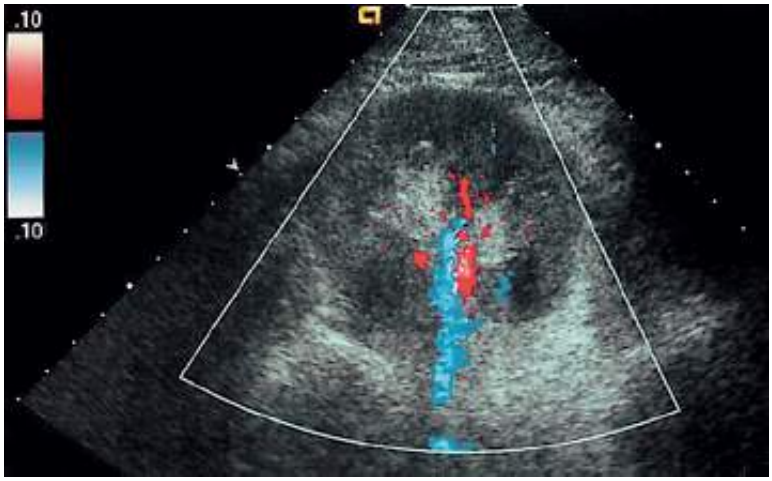

Figura 225.4 Ultrassonografia renal com Doppler, sendo evidenciado o fluxo venoso em *azul* e o fluxo arterial em *vermelho*.

- Fluxo turbulento na região pós-estenótica
- Perda do sinal de Doppler na visualização da artéria renal, denotando oclusão da artéria.

O método indireto consiste na caracterização das alterações espectrais pós-estenóticas no leito vascular distal renal, de modo a complementar o método direto. Os critérios incluídos para o diagnóstico são:

- Perda do pico sistólico precoce
- Redução da aceleração do fluxo em menos de 300 cm/s
- Tempo de aceleração superior a 0,07 s
- Relação entre a velocidade de pico sistólico da artéria renal e a velocidade de pico sistólico nas artérias segmentares maior que 5.

A utilização dos critérios dos métodos direto e indireto tem sensibilidade entre 66 e 100% e especificidade entre 67 e 97% para o diagnóstico de estenose das artérias renais.

Tomografia computadorizada

O exame tomográfico do parênquima renal é realizado para elucidar massas renais, localização ectópica renal, investigação pélvica de litíase renal, extensão e evolução do envolvimento do tecido renal nas pielonefrites, além da pesquisa de abscessos renais. O maior avanço tecnológico na tomografia ocorreu no início da década de 1990, com a introdução do *scanner* helicoidal. Essa técnica possibilita a avaliação de grandes volumes corpóreos em menores frações de tempo. O abdome e a pelve podem ser examinados com cortes de até 3 mm, que resulta em avaliações mais detalhadas e com menos artefatos. Essa técnica representa vantagens na avaliação de litíase renal na junção ureterovesical, que é pouco acessível à ultrassonografia (Figura 225.5).

A grande limitação da tomografia é a impossibilidade de efetuar o exame em pacientes com mais de 135 kg. Nos pacientes obesos, o *scanner* apresenta nitidez inferior, além de aumentar a possibilidade de artefatos. Outra inconveniência é a grande sensibilidade a objetos metálicos pela tomografia, o que ocasiona artefatos grosseiros que prejudicam a avaliação do exame.

Ressonância nuclear magnética

O exame de ressonância nuclear magnética (RNM) raramente será solicitado como primeira escolha para investigação de nefropatias. Todavia, a RNM pode complementar o exame tomográfico pela capacidade de

reconstruir uma imagem em vários planos. As imagens na RNM podem ser melhoradas com a utilização de contraste intravenoso. Os contrastes paramagnéticos utilizados na RNM surgiram para reduzir o uso dos contrastes iodados. Todavia, nos últimos 5 anos, várias publicações relataram a nefrotoxicidade do gadolínio. Disfunção renal grave com *clearance* de creatinina inferior a 35 mℓ/min ou creatinina plasmática maior que 3 mg/dℓ e a nefropatia diabética parecem ser os principais fatores de risco para a lesão renal promovida pelo gadolínio. Outra nova entidade também surgiu com o uso dos contrates paramagnéticos: a fibrose nefrogênica sistêmica (FNS). Os primeiros casos foram descritos a partir de 1997, em pacientes renais crônicos dialíticos que apresentavam fibrose da derme nos membros inferiores e superiores, simulando esclerodermia (Figura 225.6). Inicialmente descritos como afecções dermatológicas, casos de fibrose pulmonar e do trato intestinal também foram relatados. Até fevereiro de 2007, Kanal *et al.*[3] publicaram, em artigo de revisão, cerca de 200 casos de FNS, a maioria associada ao uso de gadodiamida (Omniscan) ou gadopentetato de dimeglumina (Magnevist). Não há descrição de desenvolvimento de FNS sem insuficiência renal; 90% dos casos já eram dialíticos e os demais estavam nos estágios 3 ou 4. A chance de desenvolver FNS, mesmo em pacientes com doença renal grave ou terminal, é de 3 a 5%, com incidência de 4,3 casos para cada 1.000 pacientes/ano. Essa doença, apesar de pouco frequente, vem causando preocupação na classe médica em virtude da falta de compreensão de sua fisiopatologia e do completo desconhecimento de medidas profiláticas e terapêuticas eficazes.

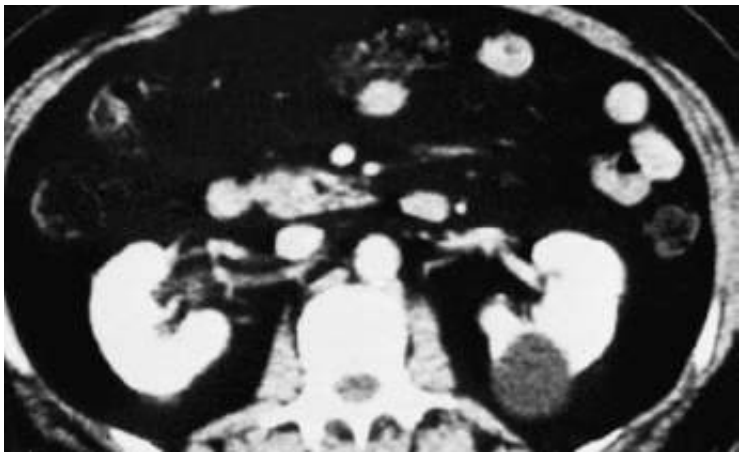

Figura 225.5 Tomografia computadorizada do abdome. Cisto renal simples no rim direito.

Na investigação de hipertensão arterial secundária em que a ultrassonografia com Doppler colorido não foi esclarecedora, a angiorressonância pode ser utilizada. A angiorressonância possui sensibilidade de 95% e especificidade de 93%, se comparada à angiografia digital de subtração para a detecção de estenose de artérias renais (Figura 225.7). A mesa de exame da ressonância é fechada, o que impossibilita o exame de pacientes claustrofóbicos. Na RNM se forma um campo eletromagnético que contraindica a realização do exame em pacientes portadores de marca-passo definitivo e clipes metálicos no sistema nervoso central.

Arteriografia renal

Apesar do desenvolvimento da tomografia e da ressonância nuclear magnética, a arteriografia renal continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de estenose arterial. O exame de arteriografia pode ser aproveitado para executar a terapia da lesão vascular renal por meio da angioplastia. Todavia, cuidados específicos são necessários em pacientes de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade aos contrastes radiográficos (NCR).

A prevenção da NCR pode ser dividida em dois grupos de pacientes. O primeiro engloba aqueles com baixo risco de desenvolvimento de lesão renal, em que não existem fatores de risco e a prevalência da nefrotoxicidade é inferior a 3%. Nesse grupo, a hidratação, por via oral ou intravenosa, parece eficaz. O uso de soro fisiológico a 0,9%, na dose de 1 mℓ/kg/h, 12 h antes e após o exame, reduz a lesão renal. Já no caso do grupo de pacientes com risco elevado, em que existem dois ou mais fatores de risco, o uso de estratégias combinadas demonstra resultados satisfatórios. Na fisiopatologia da lesão renal dos contrastes radiológicos, a geração de radicais livres de oxigênio tem papel de destaque. O uso de removedores dessas substâncias, como N-acetilcisteína na dose de 1,2 g a cada 12 h, por 48 h, antes e após o procedimento, associada à hidratação com solução de bicarbonato de sódio contendo 154 mEq/ℓ de sódio na dose de 3 mℓ/kg/h em *bolus* 1 h antes do exame e 1 mℓ/kg/h por 6 h após o exame, resultou em

menor incidência de nefrotoxicidade do que com as substâncias em separado. Associado a essa estratégia, o uso de contraste com osmolaridade mais baixa reduz a vasoconstrição, acarretando menor lesão renal.

Figura 225.6 Aspecto clínico da fibrose nefrogênica sistêmica.

Figura 225.7 Angiorressonância nuclear de vasos renais; a *seta* indica estenose da artéria renal esquerda.

Outros cuidados são fundamentais para reduzir a NCR, como a suspensão dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, dos bloqueadores do receptor da angiotensina e dos diuréticos para aumentar a autorregulação renal, protegendo dos efeitos hemodinâmicos dos contrastes. As biguanidas, como a metformina, devem ser suspensas na véspera do exame contrastado, pelo risco de acidose láctica.

Cintigrafia renal

As modalidades de cintigrafia possibilitam a avaliação de maneira não invasiva, provocando informações quantitativas e qualitativas sobre os rins. A câmara de raios gama captura os fótons emitidos pelo radiomarcador, produzindo uma imagem. A cintigrafia pode ser utilizada para mensurar a função renal pelo clareamento dos radiomarcadores nos glomérulos. Na Tabela 225.11 estão listados os principais radiofármacos utilizados em nefrologia e suas respectivas indicações clínicas.

Renograma radioisotópico

O renograma radioisotópico ou estudo dinâmico renal consiste no registro gráfico das variações da concentração radioativa em função do tempo, no nível das lojas renais, após a administração intravenosa do radiofármaco, cuja via de excreção é renal. As principais indicações do renograma são investigação de hipertensão renovascular, avaliação de obstrução de vias urinárias e da função de rins transplantados (Figura 225.8).

Renograma com captopril

O sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado na presença de estenose de artérias renais. Os inibidores da enzima conversora, como o captopril, impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II, reduzem a vasoconstrição da arteríola eferente e, consequentemente, diminuem a pressão hidrostática glomerular. Ocorre redução da filtração glomerular no lado afetado. A sensibilidade do renograma com captopril é diminuída em casos de insuficiência renal.

Tabela 225.11 Principais indicações clínicas dos radiofármacos em nefrologia.

Indicação clínica	Radiofármaco	Radiofármaco por extenso
Filtração glomerular	^{99m}Tc-DTPA	^{99m}Tc-ácido dietileno-triamino-pentacético
Filtração glomerular com disfunção renal	^{99m}Tc-MAG-3	^{99m}Tc-mercaptoacetiltriglicina
Fluxo renal	^{99m}Tc-MAG-3	^{99m}Tc-mercaptoacetiltriglicina
Cicatriz renal	^{99m}Tc-DMSA	^{99m}Tc-ácido dimercaptossuccínico
Obstrução do trato urinário superior	^{99m}Tc-DTPA	^{99m}Tc-ácido dietileno-triamino-pentacético
Obstrução do trato urinário superior com disfunção renal	^{99m}Tc-MAG-3	^{99m}Tc-mercaptoacetiltriglicina
Nefrite intersticial aguda	Gálio^{67}	Gálio^{67}

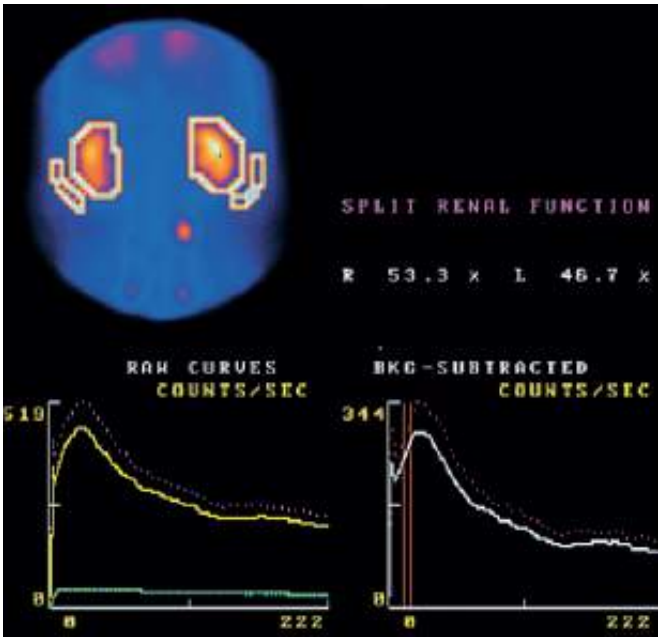

Figura 225.8 Renograma com ácido dietileno-triamino-pentacécito (DTPA) normal.

Biopsia renal

A biopsia renal é utilizada há cerca de 50 anos na prática clínica nefrológica. Constitui procedimento fundamental para definição diagnóstica e terapêutica em muitas doenças renais, em especial nas glomerulopatias. Ao longo desses anos, a biopsia renal evoluiu muito, tanto na técnica como nos equipamentos utilizados.

A introdução da ultrassonografia renal, aliada ao desenvolvimento de agulhas acopladas a um disparador automático, resultou em avanço técnico fundamental (Figura 225.9). Atualmente, as taxas de êxito e segurança do método são elevadas.

Ainda não existe consenso entre os diversos autores sobre as indicações da biopsia renal. Na prática, as

indicações são guiadas por síndromes renais e algumas apresentações clinicolaboratoriais. Na Tabela 225.12 estão enumeradas as principais indicações de biopsia renal utilizadas pelo serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As contraindicações para a biopsia renal continuam a ser matéria de debate entre vários autores. Contudo, com o avanço técnico alcançado, pode-se considerar que existem poucas contraindicações para a biopsia renal percutânea. Podem ser divididas em dois grupos:

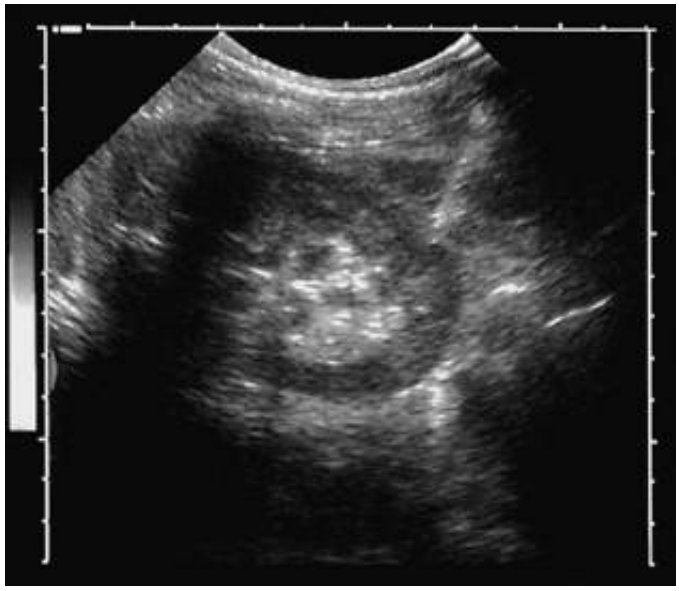

Figura 225.9 Biopsia renal do polo inferior do rim esquerdo.

- Absolutas: gravidez, paciente não cooperativo, coagulopatia não passível de correção, hipertensão arterial sistêmica grave não controlada, hidronefrose, infecção renal, perirrenal ou na área de punção
- Relativas: rim único, obesidade, rim em ferradura, cistos renais, rim de tamanho reduzido (menor que 9 cm), doença renal crônica com rins ecogênicos, uremia sintomática com níveis de ureia maiores que 100 mg/dℓ.

Tabela 225.12 Indicações de biopsias percutâneas de rim nativo (Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP).

Indicações	Porcentagem (%)
Síndrome nefrótica	49,6
Hematúria e proteinúria não nefrótica	20
Síndrome nefrítica	6,3
Síndrome mista	5,5
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	5
Insuficiência renal aguda	7,3
Insuficiência renal crônica	4,5
Hematúria macroscópica	1,8

HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Capítulo 226

Distúrbios do Metabolismo de Água e Sódio

Antonio José Barros Magaldi, Antonio Carlos Seguro e Claudia Maria de Barros Helou

Introdução

A composição dos solutos dos compartimentos extracelular e intracelular é distinta, porém suas concentrações permanecem constantes uma vez que a água se difunde livremente entre as membranas celulares, fazendo com que a concentração de água em todos os fluidos corporais seja uniforme. Diferenças de concentrações da água nos diversos compartimentos são transitórias porque a água é rapidamente difundida do compartimento de mais baixa concentração para o de maior concentração, até que fique igual nos dois compartimentos, dentro do processo dinâmico que caracteriza o metabolismo hídrico.

Assim, a osmolalidade que define a concentração de solutos nos fluidos corporais também define a concentração da água nestes compartimentos. Dessa maneira, uma solução de osmolalidade alta tem uma baixa concentração de água e vice-versa. A diferença da concentração da água entre as membranas celulares cria um gradiente osmótico. Gradientes osmóticos produzem uma força extremamente vigorosa para a movimentação da água. Na temperatura ambiente, a pressão hidrostática criada pela diferença da concentração de 1 mOsm/kgH_2O é equivalente a 19,3 mm de mercúrio (cerca de 260 mm de água). Como estes gradientes osmóticos existem apenas transitoriamente, a osmolalidade de todos os fluidos do organismo é igual. Consequentemente, a concentração de todos os fluidos corporais é medida ao se determinar a osmolalidade plasmática.

Solutos permeantes e impermeantes

Solutos permeantes são aqueles que contribuem para aumentar a osmolalidade do plasma. Entretanto, não induzem qualquer movimento de água porque têm livre trânsito através das membranas celulares. É o caso dos solutos orgânicos como a ureia e a glicose. Por outro lado, solutos impermeantes não cruzam a membrana celular com facilidade e são capazes de produzir gradiente osmótico e induzir a passagem da água por aquelas membranas. É o caso dos solutos iônicos, tendo o sódio como o seu principal representante.

Tonicidade

O termo tonicidade se refere ao efeito que um fluido tem sobre o volume celular (Figura 226.1). Assim, a hipertonicidade, resultante do aumento da concentração de solutos impermeantes no volume extracelular (VEC), causa uma desidratação do volume intracelular pela saída de água da célula para o VEC uma vez que ela está com a osmolaridade menor do que a do meio que a envolve (VEC). Hipotonicidade é quando há diminuição da concentração dos solutos impermeantes no VEC que resulta em um edema do volume intracelular pela entrada de água na célula que está com a osmolaridade maior do que a do VEC. É importante enfatizar que tonicidade e osmolalidade não são sinônimas.

A concentração do sódio no plasma pode ser considerada como uma boa medida da concentração dos solutos corporais. Normalmente, a maior parte dos solutos existentes no VEC é composta por sais de sódio e uma pequena parte é composta pela glicose e pela ureia. Assim, a osmolalidade do plasma pode ser calculada ao se somarem as osmolalidades do sódio, da glicose e da ureia usando a seguinte fórmula:

$$\text{Osmolalidade plasmática} = [2 \times (Na^+)] + [\text{glicose}/18] + [\text{ureia}/6]$$

Se considerarmos as concentrações plasmáticas normais de sódio (140 mEq/ℓ), da ureia (30 mg%) e da glicose (90 mg%), a osmolalidade plasmática tem o valor aproximado de 290 mOsm/kgH_2O.

Na prática clínica, a osmolalidade plasmática deveria ser determinada por um osmômetro, mas acaba sendo calculada apenas pela fórmula descrita anteriormente. Então, a não utilização do osmômetro dificulta a identificação de outros solutos, tais como o manitol, o sorbitol, a maltose, o etanol, o metanol e o etilenoglicol.

Outra situação clínica em que a utilização da fórmula pode induzir a interpretação errônea são os casos de pseudo-hiponatremia. Como diz o nome, a hiponatremia não é verdadeira. Esta ocorre nas situações em que a fase sólida do plasma está aumentada como se observa na hipertrigliceridemia grave e na presença da paraproteinemia. O mieloma múltiplo é o principal exemplo do aumento das paraproteínas no plasma. A explicação para os valores baixos do Na^+ plasmático é devido ao método de dosagem utilizado. Em muitos laboratórios, o Na^+ não é mensurado por eletrodo específico e sim pelo fotômetro de chama que mede a concentração iônica. Então, a leitura mostra valores baixos, mas estes não são reais e por isso estes casos são denominados pseudo-hiponatremia.

Osmolalidade e osmolaridade

A pressão osmótica de uma solução é definida como a razão entre a massa total dos solutos (M_{solut}) e a massa total dos solventes (M_{solv}) ali presentes. Denomina-se ao quociente M_{solut}/M_{solv}, *osmolalidade* da solução e é expressa em mOsm/kg de H_2O. No entanto, é comum expressar a pressão osmótica das soluções aquosas como a razão entre M_{solut} e o volume total do solvente (V). A este quociente M_{solut}/V dá-se o nome de *osmolaridade*, expressa em mOsm/ℓ. Como a densidade das soluções biológicas, mesmo as mais concentradas, é igual a um, podemos utilizar a osmolaridade como medida da pressão osmótica. Entretanto, a osmolalidade é o parâmetro que melhor se correlaciona com as propriedades físicas das soluções como a pressão de vapor e os pontos de fusão e de ebulição.

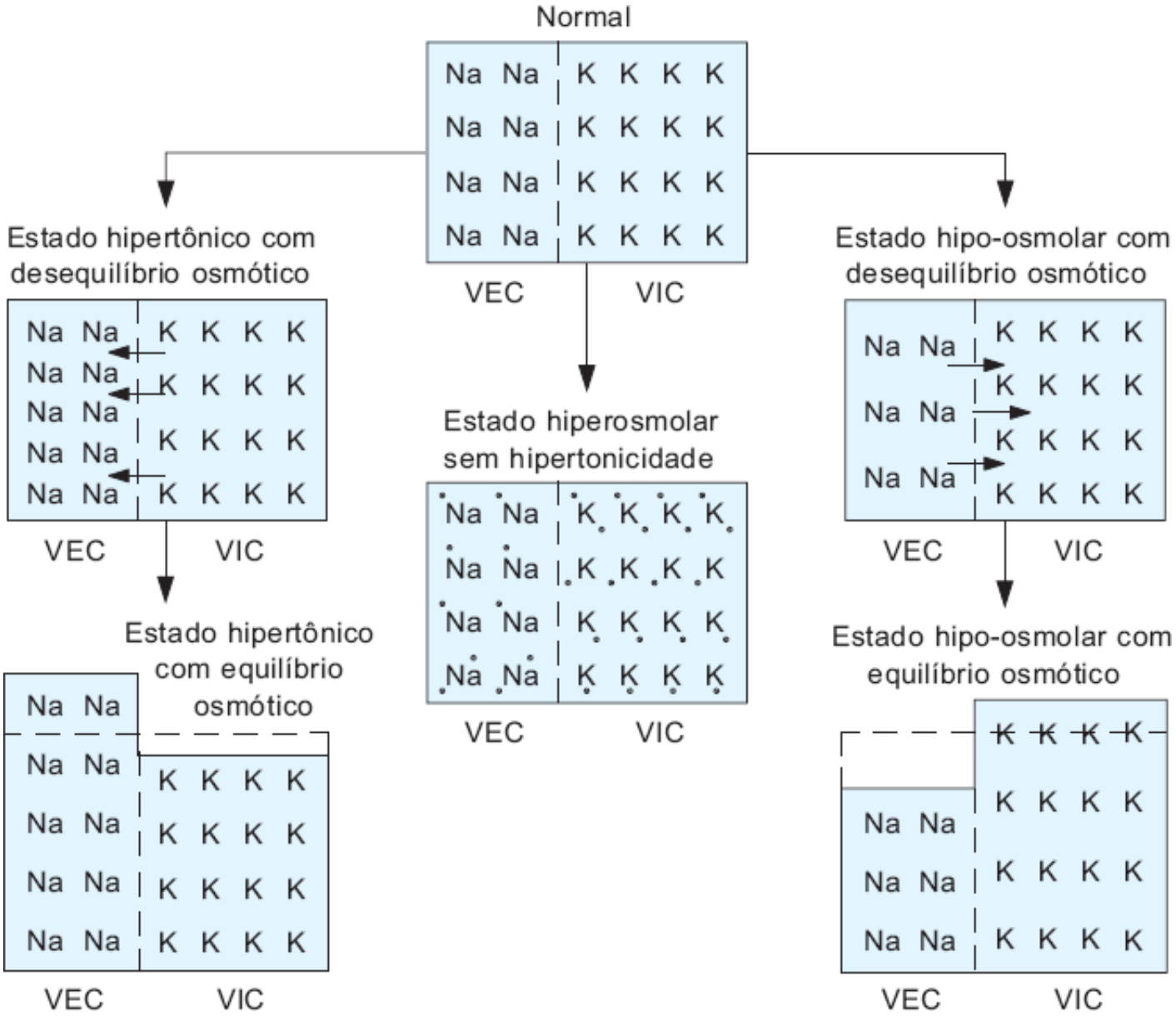

Figura 226.1 Osmolaridade e tonicidade. O lado esquerdo da figura ilustra as situações de hipertonicidade devido à adição de solutos impermeantes. Por exemplo, a adição de sódio ao volume extracelular (VEC) produz um estado hipertônico. O volume intracelular (VIC) perde água (*setas*) para o VEC até haver um equilíbrio osmótico. No centro da figura, o desenho demonstra que a adição de um soluto permeante, como a glicose (círculos pretos) produz hiperosmolaridade sem hipertonicidade. Como este soluto se distribui igualmente no VEC e no VIC, não há alteração da tonicidade. O lado direito da figura ilustra as situações de hipotonicidade. A diminuição de solutos impermeantes no VEC produz um estado hipo-osmótico. O VEC perde água para o VIC até ocorrer um equilíbrio osmótico. (Adaptada de Sterns *et al.*)

A água corpórea total corresponde a aproximadamente 60% do peso em um indivíduo adulto normal do sexo masculino. Deste total, 2/3 está no espaço intracelular e 1/3 corresponde ao espaço extracelular. Assim, um indivíduo de 70 kg apresenta 42 ℓ de água dos quais 14 ℓ estão no extracelular, o que corresponde a 20% do peso corpóreo. O extracelular é dividido em dois compartimentos: o plasmático com aproximadamente 3 ℓ e o intersticial com 11 ℓ. Uma pequena parte do espaço extracelular (menos de 100 mℓ) distribui-se pelas cavidades pleural, pericárdica, peritoneal e sinoviais. Os fluidos do sistema digestório, como a saliva e as secreções gastrintestinais, também são consideradas como parte do extracelular. O conjunto desses fluidos é chamado de terceiro espaço.

O espaço intravascular é constituído pela somatória do volume das hemácias (parte do intracelular) e do volume plasmático (parte do extracelular). O espaço intravascular é também denominado volume sanguíneo.

Controle da osmolaridade

Como o sódio é o principal cátion do extracelular, a concentração plasmática deste íon e a osmolaridade plasmática estão fortemente ligadas e são controladas pela homeostase da água. A manutenção da osmolaridade

plasmática requer um balanço preciso entre a quantidade de água livre de solutos ingerida e a quantidade de água perdida pelo organismo. A quantidade de água ingerida é regulada pelo mecanismo da sede e a quantidade de água perdida ocorre pela via renal e por vias extrarrenais. As "perdas" renais são basicamente controladas pela ação do hormônio antidiurético e as não renais são perdas incontroláveis.

Este balanço de água, ou seja, as perdas e os ganhos ao longo do dia devem igualar-se exatamente. Um adulto perde para o meio externo aproximadamente 2,5 ℓ de água por dia, sendo a maior parte deste volume representada pela urina (1.500 mℓ). A transpiração e a perspiração colaboram com cerca de 800 mℓ e a perda da água pelas fezes chega a 200 mℓ. Uma pequena parte dessas perdas é compensada pela geração endógena de aproximadamente 200 mℓ de água por meio do metabolismo. A reposição destas perdas diárias deve ser feita pela ingestão da mesma quantidade, isto é, cerca de 2.500 mℓ de água. Para um adulto normal, a maior parte desta reposição é feita ingerindo água, sucos, refrigerantes ou outros líquidos para contabilizar um total de mais ou menos 1.500 mℓ. O restante das necessidades hídricas diária é adquirido pela água contida nos alimentos além daquela proporcionada pelo cozimento dos alimentos. Não devemos esquecer que estes valores são valores médios, e pode haver grandes variações individuais.

Mecanismo da sede

A sede é uma percepção subjetiva, mas consciente, que impele o indivíduo a ingerir água. A urgência para beber água pode surgir por diversas razões, que incluem hábitos pessoais, hábitos culturais além das causas psicogênicas. Outro fator desencadeante da sede é a resposta regulatória para a recomposição dos compartimentos corporais causados por hipertonicidade do VEC ou nas situações da retração deste compartimento. Muitas vezes esta situação é deflagrada pelo aumento da concentração plasmática de alguns hormônios dipsogênicos (do grego *dipsa* = sede).

Considerando-se que o organismo todo tenha uma quantidade total de solutos de aproximadamente 12.000 mOsm/ℓ e um volume total de água de 42 ℓ, a osmolaridade plasmática será de 1.200/42 = 288 mOsm/ℓ. Uma perda de 1 ℓ, que corresponde a aproximadamente a 2% do volume de água corpórea, elevaria a osmolaridade para 293 mOsm/ℓ. Este aumento de 5 mOsm/ℓ já é suficiente para deflagrar a sensação de sede, pois o limiar da sede se encontra por volta de 290 mOsm/ℓ (Figura 226.2).

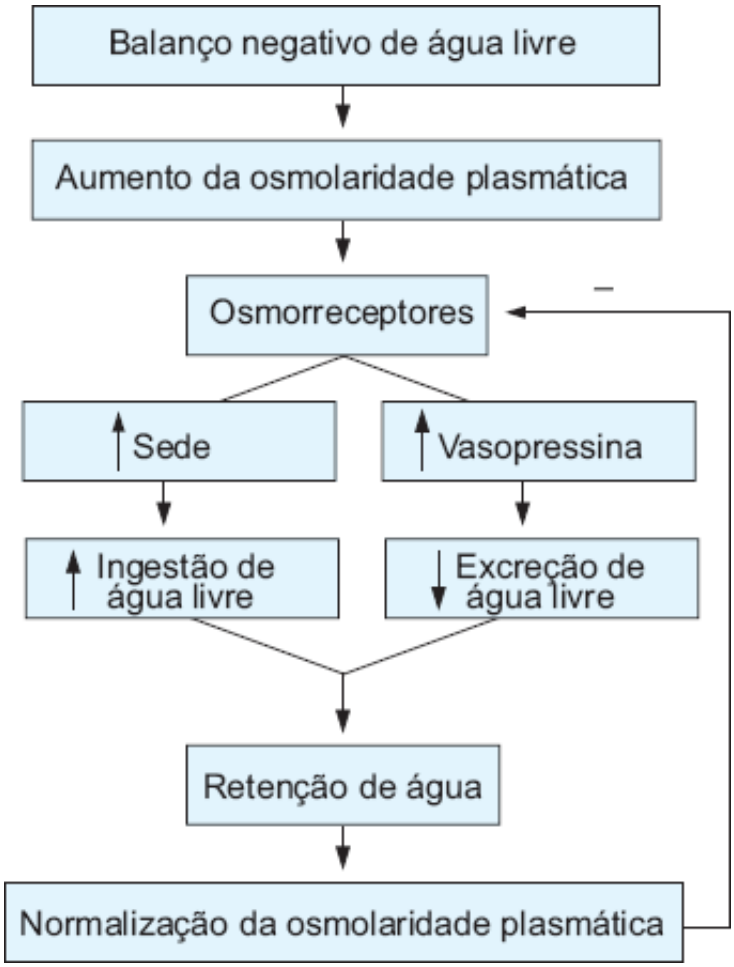

Figura 226.2 Esquema do equilíbrio de água. Um balanço negativo de água induz uma aquisição de água pelo corpo e um balanço positivo de água provoca perda de água. Os osmorreceptores são acionados nas duas situações.

Regulação da sede

Fator osmótico

O maior estímulo para desencadear a sensação de sede é o aumento da osmolaridade do plasma (Figura 226.3). Pequenos aumentos de 1 a 2% na pressão osmótica do plasma são capazes de desencadear o estímulo da sede nos mamíferos. A infusão de uma solução concentrada de solutos impermeantes que não passam rapidamente pelas membranas celulares, como o NaCl ou a sacarose, estimula a ingestão de água, enquanto a infusão de solutos permeantes que entram rapidamente na célula, como a ureia e a D-glicose, não estimula a sede. Solutos impermeantes ocasionam uma desidratação celular que estimula células especiais localizadas no sistema nervoso central (SNC) chamadas de osmorreceptores. Essas células estão localizadas na porção anterior e ventromedial do hipotálamo, mais especificamente na *lamina terminalis,* e os impulsos provocados nessa região são conduzidos por neurônios especializados para centros corticais superiores, onde a informação é adequadamente interpretada, tornando consciente a sensação da sede.

Fator pressovolumétrico

Outro estímulo importante que também estimula a sede e é independente da osmolaridade plasmática é a diminuição do VEC (Figura 226.3). Hemorragia, perda de sódio, sequestros no terceiro espaço ou edemas diminuem o volume sanguíneo efetivo, o volume do fluido intersticial e a pressão arterial. A resposta imediata à hipovolemia é a ativação de componentes dos sistemas endócrino e nervoso autônomo por meio da ativação do sistema simpático que induz aumento do tônus vascular, da contratilidade e dos batimentos cardíacos além da atuação renal promovendo a reabsorção de água e sódio. A ativação do sistema endócrino promove a liberação do hormônio antidiurético, do sistema renina/angiotensina/aldosterona e de outros hormônios como a norepinefrina/epinefrina, os adrenocorticotróficos e os glicocorticoides que agirão direta ou indiretamente para reter sódio e água. As estruturas responsáveis por estes estímulos são os barorreceptores localizados no leito arterial e no sistema cardiorrespiratório bem como os receptores viscerais (gástricos, hepático/portal, renais). Entretanto, a ação destes mecanismos compensatórios não é o suficiente para o restabelecimento do volume circulante, sendo necessária a ingestão de água e sal para que se efetue a reposição do volume perdido.

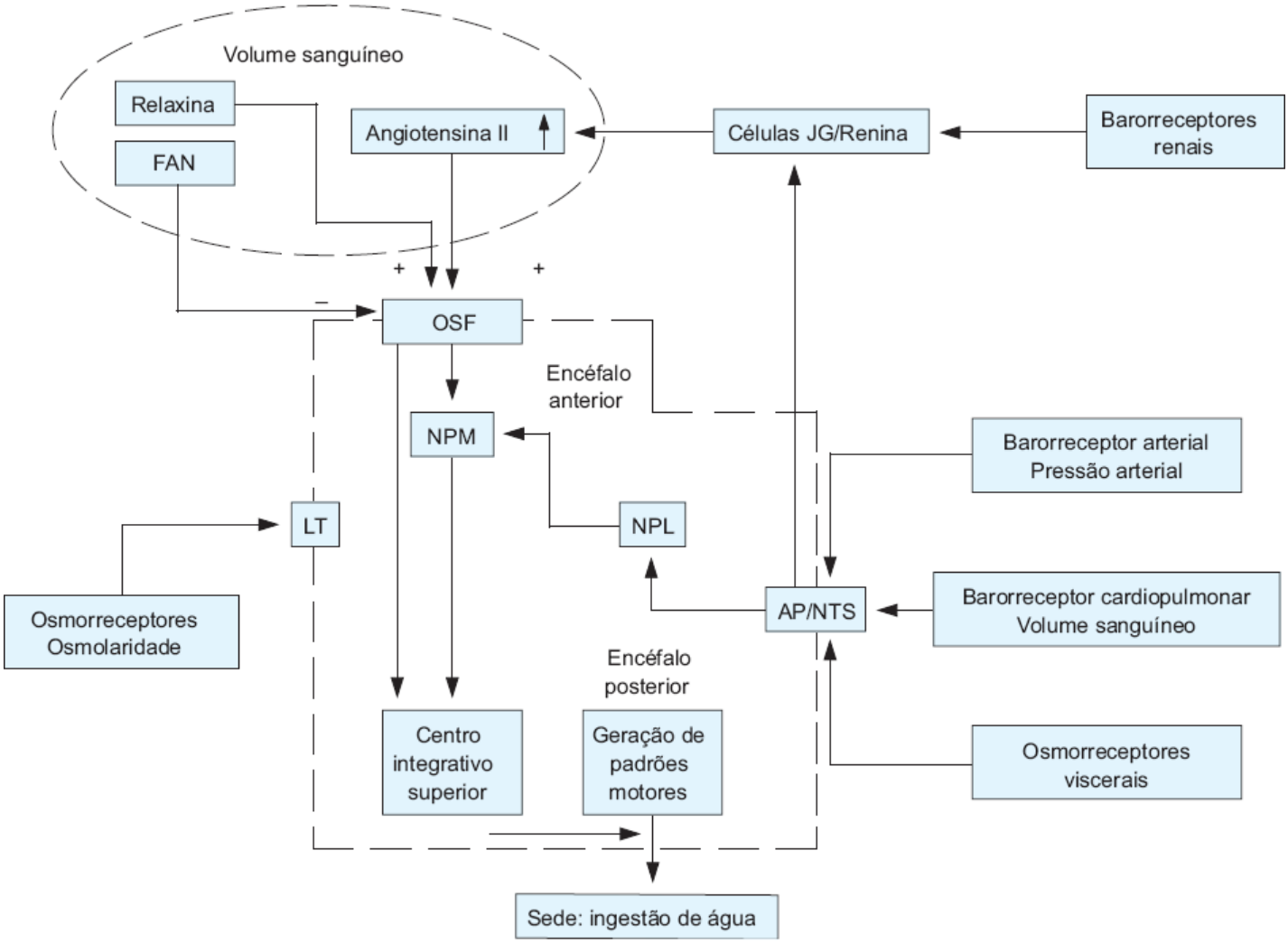

Figura 226.3 Diagrama mostrando os impulsos neurais e humorais no centro da sede e as vias neuronais que medeiam e integram os sinais para a geração da sensação da sede. FAN = fator atrial natriurético; JG = justaglomerulares; OSF = órgão subfornicial; NPM = núcleo pré-óptico mediano; NPL = núcleo parabranquial lateral; AP/NTS = área postrema/núcleo do trato solitário; LT = *lamina terminalis*. (Adaptada de McKinley *et al.*)

Sistema renina-angiotensina

Outro fator também muito importante é a ação dos hormônios do sistema renina-angiotensina (ver Figura 226.3). Na década de 1960 ficou evidenciado que a angiotensina II e outras substâncias vasoativas teriam uma atividade sobre a *lamina terminalis* na parede do terceiro ventrículo, aumentando a sensação de sede. Esta ação pode ser um mecanismo coadjuvante da ação da angiotensina II quando estimulada pela hipovolemia e queda da pressão arterial.

Outros fatores

Outros fatores são descritos na regulação da sede. A relaxina e a orexina teriam efeito estimulante, enquanto o peptídio atrial natriurético e o peptídio-1 glucagon-*like* podem inibir esta sensação (ver Figura 226.3).

Distúrbios da sensação da sede

A quantidade de água ingerida normalmente excede a necessidade corporal. Como descrito anteriormente, a ingestão de água é um ato mais associado aos costumes e a dietas do que uma urgência determinada pela sede. Quase sempre a ingestão de água é uma resposta fisiológica à deficiência hídrica, o que ocorre pelas perdas normais diárias, já descritas. Mas há também as situações patológicas como ocorre nos casos das diarreias, dos vômitos, do diabetes melito e insípido. No entanto, existem estados patológicos que induzem o indivíduo a sentir um excesso ou uma relativa ausência da sensação de sede, sem estarem diretamente subordinados aos estímulos fisiológicos.

Polidipsia

A polidipsia é a sensação excessiva de sede e pode ser decorrente de inúmeras causas:

- Psicogênica: o bebedor compulsivo de água é um achado comum em doentes psicóticos. Não existe uma explicação definida para esta sintomatologia. O excesso de ingestão de líquidos poderá acarretar no desenvolvimento de uma intoxicaçãohídrica
- Primária: alguns pacientes apresentam polidipsia na ausência de alterações psicogênicas ou do SNC. Nesses casos, a polidipsia é considerada como essencial. Existe a hipótese de ser proveniente de alterações nas integrações dos impulsos osmóticos e não osmóticos
- Patologias do SNC: pacientes portadores de doenças do SNC cuja localização é próxima do hipotálamo, como ocorre nas encefalites, na sarcoidose e nos traumas graves
- Elevação da angiotensina: pacientes que apresentam estímulo para a ativação do sistema renina/angiotensina podem apresentar sede excessiva. Por exemplo, pacientes com tumor de Wilms, portadores de estenose da artéria renal ou com insuficiência cardíaca congestiva. Como descrito anteriormente, a angiotensina tem importante papel dipsogênico
- Fármacos: alguns fármacos como a clorpromazina e o grupo dos anticolinérgicos podem causar polidipsia
- Hipopotassemia e hipercalcemia: pacientes que apresentam estas alterações eletrolíticas são portadores de poliúria devido a alteração na função tubular. Então, estes pacientes apresentam sede por consequência do excesso de diurese.

Hipodipsia

A hipodipsia é a diminuição da sensação de sede, embora o organismo possa estar necessitando de reposição hídrica para evitar a desidratação e um estado de hipertonicidade. Esta entidade clínica pode ocorrer devido a:

- Resposta deficiente: os casos em que o mecanismo da sede está intacto, mas sua resposta está anormal. Esta pode ser intrínseca ou extrínseca. Na primeira situação, a resposta deficiente é resultante da depressão mental ou da função motora deficiente. Na segunda situação, a hipodipsia ocorre por deficiência da oferta de água
- Idade: os idosos têm diminuição da sensação de sede. Então, os casos de desidratação acompanhada de hipernatremia em idosos são muito frequentes
- Destruição dos osmorreceptores: esta situação é rara, mas quando ocorre a adipsia, esta é total e acompanhada de hipernatremia. A destruição dos osmorreceptores pode ocorrer nos pacientes com lesões no SNC próximas ao hipotálamo. Estes casos são de difícil tratamento porque o paciente não responde ao aumento da osmolaridade plasmática
- Causa psicogênica: pacientes psiquiátricos, em especial os esquizofrênicos, podem apresentar hipodipsia. Nestes casos a melhora ocorre com o tratamento da doença de base.

Ação do hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético (HAD) é um nonapeptídio sintetizado nas células dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. A seguir veremos a conformação estrutural primária do HAD:

NH_2-Cis-Tir-Fe-Glu-Asp-Cis-Pro-Arg-Gli-NH_2
|_____s___s_____|

Após a síntese, os peptídios são empacotados em grânulos, transportados pelos axônios até os seus terminais para serem estocados ainda na forma de grânulos. Estes terminais nervosos localizam-se no infundíbulo e na *pars nervosa* que estão próximo ao centro da sede na neuro-hipófise. A síntese do HAD é feita a partir de um pré-hormônio que também é estocado em grânulos formando um complexo proteico com uma proteína chamada neurofisina A ou II. De acordo com as necessidades, uma parte destes grânulos pode ser liberada rapidamente e a outra parte permanece estocada.

Regulação da secreção do hormônio antidiurético

A liberação do HAD é feita por dois grandes estímulos: o osmótico e o pressovolumétrico. Uma vez ocorrido o

estímulo, os grânulos abrem-se para o sistema porta-hipofisário e são liberados para a corrente sanguínea. Este processo é denominado exocitose.

Fator osmótico

O fator osmótico é provavelmente o estímulo mais importante para a liberação do HAD nas condições fisiológicas. As células do núcleo supraóptico e as da região para-hipofisária apresentam estruturas capazes de perceber alterações da osmolaridade plasmática e são chamadas de osmorreceptores. Estes sensores são sensíveis a alterações de apenas 1% e estimulados a partir de um valor de osmolaridade chamado de limiar osmótico ou *set point* do HAD. Este sensor varia de pessoa para pessoa e está em torno de 288 mOsm/ℓ. Este limiar para liberação do HAD é um pouco menor do que o limiar da sede, como foi visto anteriormente (± 293 mOsm/ℓ). Para valores acima do *set point* a liberação do HAD ocorre praticamente de um modo linear (Figura 226.4). No entanto, existem duas diferenças importantes em relação à sede:

- A sede é totalmente suprimida quando a osmolaridade plasmática está normal e enquanto o HAD tem a sua secreção diminuída, e ela será suprimida quando a osmolaridade plasmática estiver abaixo do normal (288 mOsm/ℓ)
- Como existe um limiar para a sensação de sede, pouco acima de 290 mOsm/ℓ, a secreção do HAD varia continuamente com a osmolaridade plasmática sempre quando esta ultrapassar 288 mOsm/ℓ. Desta maneira, mesmo uma pequena alteração da osmolaridade plasmática, de 1 mOsm/ℓ ou menos, é capaz de induzir variação na secreção do HAD.

Deve-se ressaltar que, de maneira similar ao que ocorre com o estímulo da sede, estes osmorreceptores só são sensíveis aos solutos impermeantes, isto é, aos solutos que demoram a entrar na célula. Assim, os aumentos da osmolaridade plasmática causados pelos solutos orgânicos como a glicose e a ureia não estimulam os osmorreceptorers.

Fator não osmótico

Os estímulos não osmóticos são deflagrados quando ocorre diminuição do volume plasmático ou diminuição da pressão arterial. A liberação do HAD também é feita de modo exponencial (Figura 226.4) e é independente do estímulo osmótico. As estruturas que são estimuladas pela queda da volemia são os barorreceptores que estão localizados nos mesmos lugares dos osmorreceptores e também no seio carotídeo, no arco aótico, no ventrículo esquerdo e nas veias pulmonares. Comparando-se com a resposta ao estímulo osmótico, a resposta ao estímulo do barorreceptor tem menor eficiência (ver Figura 226.4), sendo necessária uma queda de 6 a 8% do volume sanguíneo para haver uma resposta na secreção do HAD. Além dos estímulos presso-volumétricos, outros estímulos também podem desencadear a secreção do HAD. Entre os mais relevantes estão: náuseas, hipoglicemia aguda, estresse emocional, hipoxia, hipercapnia e o efeito de algumas substâncias humorais tais como a angiotensina, a acetilcolina, o isoproterenol, a morfina, a nicotina e a epinefrina. Alguns fármacos são conhecidos por inibirem a liberação do HAD, como a norepinefrina, o haloperidrol, o álcool e os glicocorticoides.

Ação do hormônio antidiurético

Uma vez liberado o HAD na corrente sanguínea, sua atuação ocorrerá em vários segmentos do organismo. Ele participa na regulação da pressão arterial, na hemostasia, na função pituitária, na comunicação célula-célula do SNC, na regulação da sua própria secreção no hipotálamo, no comportamento e na memória. No rim, o HAD também atua em vários locais:

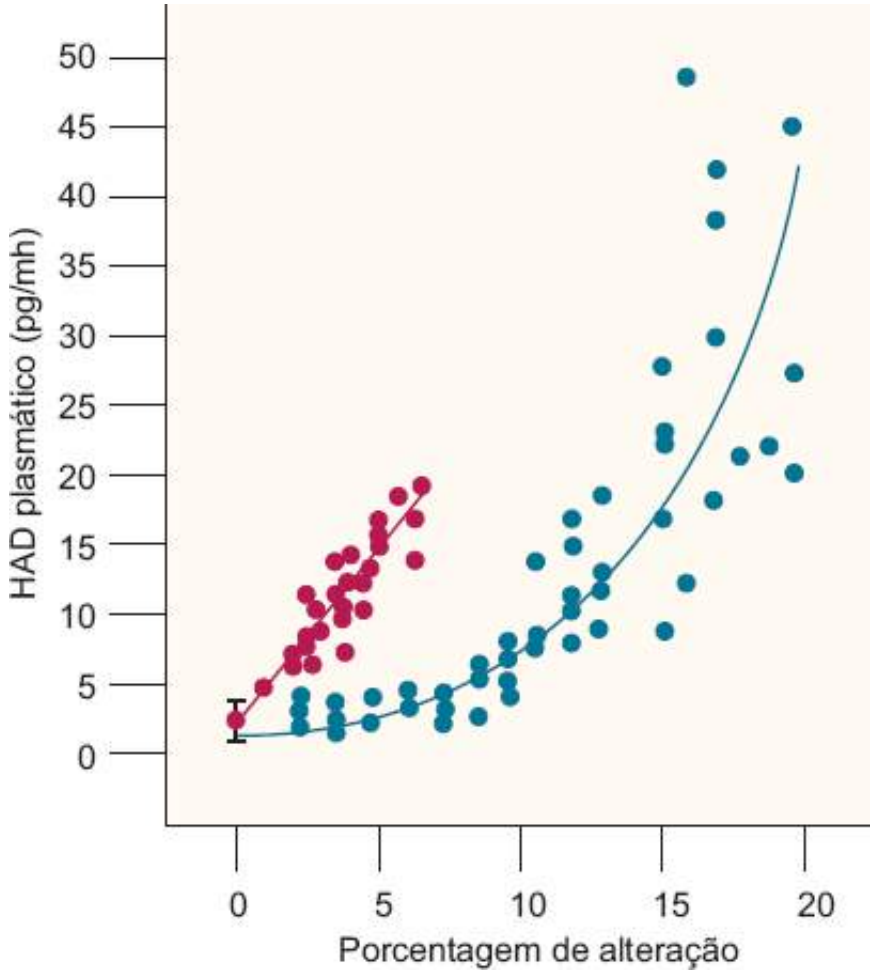

Figura 226.4 Liberação do hormônio antidiurético (HAD) em resposta ao aumento da osmolaridade plasmática na ausência de alterações da volemia (círculo aberto) e pela diminuição do volume intravascular na ausência de alterações da osmolaridade (círculo fechado). As variações de porcentagem, expressas na abscissa, referem-se ao aumento da osmolaridade plasmática e à diminuição da volemia intravascular. (Adaptada de Dunn *et al.*)

- Altera o coeficiente da permeabilidade hidráulica glomerular (kf) sem alterar a filtração glomerular
- Participa do crescimento das células mesangiais
- Aumenta a capacidade de concentrar a urina por ação estimulatória do cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ presente nas células da porção espessa ascendente da alça de Henle e na permeabilidade a água nas células do ducto coletor
- Modula a acidificação urinária devido à ação no trocador Na^+-H^+ luminal
- Aumenta a reabsorção dos íons divalentes como o cálcio e o magnésio.

No entanto, a ação mais importante do HAD ocorre nas células principais dos ductos coletores corticais e medulares externos, aumentando a permeabilidade à água e à ureia. Para esta ação, o HAD atua interagindo com os receptores específicos localizados na membrana basal das células dos ductos coletores. Existem dois tipos de receptores e são denominados de V_1 e V_2. O receptor V_1 tem como segundo mensageiro o cálcio e são descritos dois subtipos, o V_{1A} e o V_{1B}. O receptor V_{1A} localiza-se nas células da musculatura lisa dos vasos e nas do miocárdio. A ativação do V_{1A} resulta na vasoconstrição, no aumento da pós-carga e na hipertrofia cardíaca. O receptor V_{1B} localiza-se na hipófise anterior e é o mediador da liberação do hormônio adrenocorticotropina.

O receptor V_2 tem como segundo mensageiro o AMP cíclico, responsável pelo aumento das permeabilidades à água e à ureia no ducto coletor. Após a ligação do HAD ao receptor, a proteína G é clivada e estimulará uma enzima chamada adenilciclase que tem a função de transformar o ATP em AMP cíclico. Este composto vai estimular a proteinoquinase A – localizada em vesículas no citoplasma –, que contém na sua superfície estruturas chamadas de aquaporinas, que são os canais de água. Essa vesícula adere à membrana luminal e por exocitose expõe o canal de água para o lúmen tubular, possibilitando a permeabilidade à água deste segmento do néfron. Por estímulo deste mesmo receptor, o HAD também insere na membrana luminal os canais de ureia nas células do ducto coletor em sua porção papilar. O aumento da permeabilidade à ureia neste segmento é fundamental para que a concentração urinária atinja o seu máximo.

No organismo já foram identificadas 13 isoformas de aquaporinas e nas células principais do ducto coletor, a aquaporina estimulada pelo HAD é a aquaporina 2. Na membrana basal também existem as aquaporinas 3 e 4 que são os canais por onde a água sai da célula. Elas são constitucionais e não dependem do HAD.

O HAD também estimula a síntese da prostaglandina E2 que, por sua vez, é um inibidor da ação da adenilciclase.

A reabsorção e a excreção da água são realizadas pelo processo conhecido como mecanismo de concentração e diluição da urina. Nesse mecanismo são eliminados aproximadamente 1% dos 170 ℓ de fluido filtrado pelos glomérulos por dia, isto é, 1,5 ℓ. No túbulo proximal 67% da água é reabsorvida passivamente junto com o NaCl, portanto a reabsorção é isotônica. Cerca de 10% da água filtrada é reabsorvida na porção reta (*pars recta*), sendo também a reabsorção do tipo isotônica. No ramo descendente da alça de Henle ocorre a reabsorção de 10 a 15% de água livre de solutos. Nos ductos coletores, sob a ação do HAD, o restante da água é reabsorvido.

Alterações da secreção e da ação do hormônio antidiurético

Excesso de secreção

Esta situação clínica é conhecida como síndrome da secreção inapropriada do HAD (SIHAD) e é caracterizada por uma secreção inapropriada na ausência de estímulo tanto osmótico quanto hemodinâmico. Neste caso, uma grande reabsorção de água ocorre no rim e traz como consequência uma diluição do plasma com diminuição da sua osmolaridade. A causa é a produção ectópica do HAD, geralmente por tumores do pulmão ou por alteração da secreção do hormônio no hipotálamo.

Diminuição da secreção

Nessa situação clínica ocorre a ausência ou a diminuição da secreção do HAD mesmo na presença dos estímulos osmóticos. A essa patologia é dado o nome de diabetes insípido central. Entre as várias causas podemos citar: familiar, idiopática, pós-cirúrgica, traumática e os tumores cerebrais e pulmonares.

Diminuição da ação

Nesta situação clínica existe a secreção do HAD frente a alterações da osmolaridade plasmática, mas as células dos ductos coletores não respondem à sua ação. Por isso, estes casos são denominados diabetes insípido nefrogênico. Esse defeito decorre de duas causas principais: (1) defeitos genéticos ou na formação do receptor V_2 do HAD ou na formação da aquaporina 2; (2) defeitos adquiridos ocasionados por patologias nefrológicas ou não. As causas mais comuns ocorrem nas doenças obstrutivas das vias urinárias, na insuficiência renal aguda e crônica, na amiloidose, no mieloma múltiplo, na leptospirose, na hipopotassemia, na hipocalcemia e no uso de substâncias como o lítio, a anfotericina B, a gentamicina e a ciclosporina, entre outras.

Alterações clínicas do metabolismo da água e do sódio

Como foi referido anteriormente, se os mecanismos da concentração ou da diluição urinária falharem, haverá mudanças na osmolaridade plasmática, desencadeando os distúrbios hidreletrolíticos (Figura 226.5).

Hiponatremias

Em virtude de o sódio ser o principal cátion do extracelular, as falhas na homeostase da água repercutirão na concentração plasmática do sódio. No caso de a falha ser em eliminar a água, a repercussão será de hiponatremia, se for em reabsorver a água, a repercussão será de hipernatremia (ver Figura 226.5).

As hiponatremias são diagnosticadas quando a concentração do sódio no plasma for inferior a 135 mEq/ℓ. Como o sódio é o principal íon do extracelular, as hiponatremias representam os estados da hipo-osmolaridade. Entretanto, em certas situações clínicas, como no mieloma múltiplo e nas dislipidemias graves, a hiponatremia não é verdadeira, por isso recebe o nome de pseudo-hiponatremia, como já foi referido anteriormente.

Hiponatremias são distúrbios hidreletrolíticos muito frequentes e, quando associadas a hipoxia, o risco de mortalidade aumenta. Nestas situações, o edema cerebral é agravado, impedindo a adaptação cerebral com

diminuição da perfusão cerebral. Nestas situações clínicas, a prioridade é a correção imediata da hipoxia, incluindo a intubação orotraqueal para a imediata instalação da ventilação mecânica.

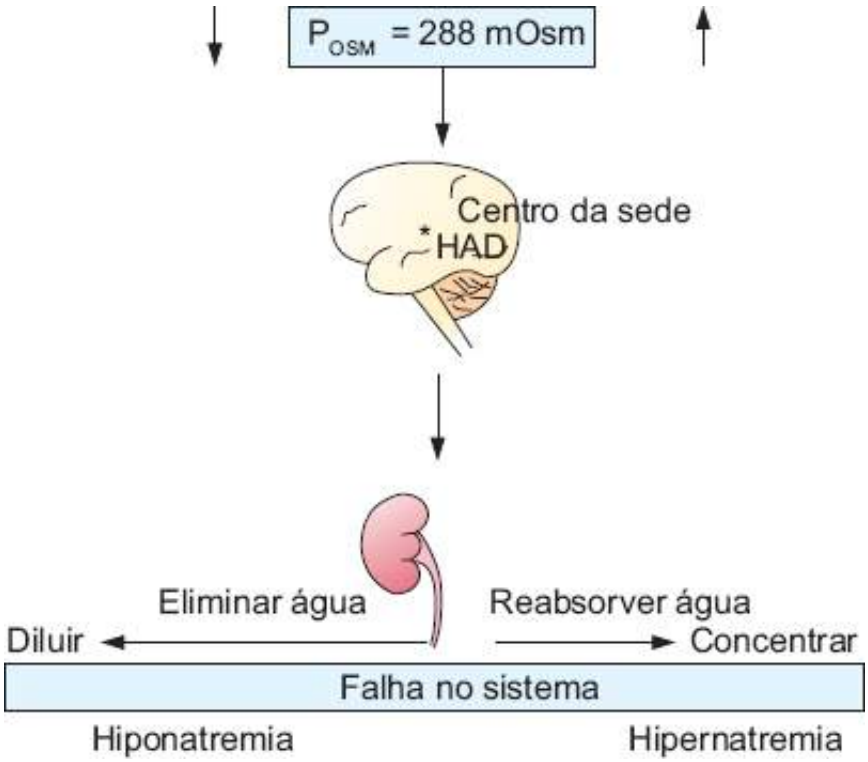

Figura 226.5 A importância da homeostase da água e suas implicações na gênese das hiponatremias e das hipernatremias. Caso haja uma falha no sistema de retenção hídrica os indivíduos desenvolvem hipernatremia. Se a falha for nos mecanismos envolvidos para eliminar a água, o distúrbio observado é de hiponatremia.

Nas situações de hiponatremia dita "verdadeira", a osmolaridade plasmática está reduzida. Nestes casos, a avaliação do volume extracelular auxilia no raciocínio clínico para uma indicação precisa do tratamento. Portanto, as hiponatremias podem ser classificadas, de acordo com a volemia, em: hiponatremia hipovolêmica, hiponatremia euvolêmica e hiponatremia hipervolêmica.

Hiponatremia hipovolêmica

As hiponatremias que ocorrem em situações de hipovolemia são as decorrentes das perdas de água e sódio, mas com déficit maior do sódio do que da água. Estas perdas podem ser devidas a causas renais ou extrarrenais. Nas situações em que a causa é de origem renal, o sódio urinário é alto (U_{Na} > 20 mEq/ℓ) devido à incapacidade tubular em reabsorver o sódio. Nos casos em que as perdas hidreletrolíticas são de origem extrarrenal, o sódio urinário é baixo (U_{Na} < 20 mEq/ℓ) devido a resposta renal à hipovolemia. Nas situações em que a causa é de origem renal, o sódio urinário é alto (U_{Na} > 20 mEq/ℓ) devido à incapacidade renal de reabsorver sódio.

Pacientes portadores de doenças tubulointersticiais geralmente apresentam hiponatremia acompanhada de sinais e sintomas sugestivos de hipovolemia decorrente da incapacidade do túbulo renal em reabsorver o sódio do fluido tubular. Por esta razão, as doenças tubulointersticiais também são denominadas nefropatias perdedoras de sal.

O uso não controlado de diuréticos, a deficiência de mineralocorticoides e as situações em que a diurese osmótica está presente são as situações clínicas mais frequentes no diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica de causa renal.

Outra situação clínica importante e às vezes de difícil diagnóstico é a síndrome cerebral perdedora de sal. Os pacientes portadores de lesão do SNC, em especial nas situações de hemorragia, podem apresentar elevação da excreção urinária de sódio. Acredita-se que nestas situações, o cérebro libera uma substância agonista que tem ação inibitória na reabsorção tubular de sódio. Vários agonistas já foram descritos como sendo os responsáveis por esta ação e o de maior destaque é uma substância denominada *digoxina-like*. A síndrome cerebral perdedora de sal é muitas vezes de difícil diagnóstico porque o diagnóstico diferencial é a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, que será descrita no item das hiponatremias euvolêmicas. Nestas situações a dosagem seriada do sódio urinário pode ser útil.

Hiponatremias hipovolêmicas de causa extrarrenal são diagnosticadas quando há perdas de sal e água por outras vias além do rim: sistema digestório, sequestro no chamado 3º espaço e através do suor. Vômitos e diarreias são as situações clínicas mais frequentes em que se observam as perdas hidreletrolíticas pelo sistema digestório. As queimaduras, os traumas e as pancreatites são os principais exemplos da hiponatremia hipovolêmica decorrente do sequestro de fluidos no 3º espaço. Não se pode deixar de citar também os casos em que existe sudorese excessiva causada pelo exercício físico, como ocorre nos atletas de maratona que tomam água além do necessário para prevenir uma eventual hipernatremia causando, na realidade, uma hiponatremia que pode ser grave.

Como em todos os casos clínicos, a primeira medida terapêutica é sempre tratar a causa que originou o distúrbio. No caso das hiponatremias hipovolêmicas também é preciso repor as perdas hidreletrolíticas por meio da expansão com soro fisiológico que é composto por solução salina isotônica. Então a sua composição é de 9 gramas de cloreto de sódio para cada 1 ℓ de água, o que resulta em 150 mEq/ℓ de Na^+. Nas situações clínicas crônicas, como as que ocorrem nas doenças tubulointersticiais, a reposição de sal por meio da suplementação dietética é recomendada. Caso também ocorra acidemia metabólica por perda de bicarbonato pelo sistema renal ou pelo sistema digestório, sua reposição por via oral também deverá ser feita.

Hiponatremia euvolêmica

As hiponatremias euvolêmicas ocorrem quando há reabsorção excessiva de água devido à incapacidade renal em diluir a urina. Nesta situação clínica, os pacientes não apresentam edema porque o balanço do sódio está mantido. As hiponatremias euvolêmicas também recebem o nome de hiponatremia dilucional, denominação que facilita a compreensão do mecanismo envolvido para deflagrar a hiponatremia. Como diz o nome, a [Na^+] plasmática encontra-se reduzida devido ao excesso de água não eliminado pelos rins. Entretanto, apresentam aumento imediato da natriurese quando recebem solução isotônica de NaCl (soro fisiológico).

As hiponatremias euvolêmicas geralmente são causadas por produção excessiva do HAD associada a ingestão aumentada de água ou a administração inadvertida de soluções hipotônicas. A situação clínica mais frequente em que a produção do HAD está elevada é no estresse cirúrgico. O HAD eleva-se na indução anestésica e mantém-se elevado por todo o ato cirúrgico. Portanto, as reposições volêmicas no intra e no pós-operatório não devem ser realizadas com soluções hipotônicas.

A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) é o outro exemplo em que a hiponatremia euvolêmica é frequentemente diagnosticada. A produção em excesso do HAD, como já foi explicado anteriormente, pode ocorrer em distúrbios do SNC (encefalites, meningites e tumores), por células neoplásicas (câncer de pulmão) e também nas situações em que o paciente estiver sob ventilação mecânica. Neste último exemplo, a ventilação mecânica causa pressão positiva intratorácica, que por sua vez diminui o retorno venoso deflagrando a secreção do HAD, via barorreceptor.

Recentemente, Gitelman *et al.*[1] descreveram a síndrome nefrogênica da antidiurese inapropriada, considerada atualmente rara. Trata-se da mutação genética nas vias da sinalização do receptor V_2. Os portadores desta síndrome apresentam ativação deste receptor na ausência do HAD e por isso têm hiponatremia com manifestações clínicas graves.

A hiponatremia euvolêmica também pode ser desencadeada nas situações em que não houve aumento do HAD no plasma, mas a ação deste hormônio foi potencializada nos ductos coletores. Diversos medicamentos podem apresentar esta ação em que há um aumento da permeabilidade à água no ducto coletor. Por isso, a hiponatremia euvolêmica é apontada como um efeito colateral dos tiazídicos, da clorpropamida, do haloperidol e das anfetaminas. A deficiência de glicocorticoides e o hipotireoidismo também são exemplos em que a permeabilidade à água no ducto coletor aumenta e, portanto, a hiponatremia euvolêmica pode estar presente.

Existem substâncias que aumentam a inserção de canais de água, as aquaporinas 2, nos ductos coletores, independentemente da ação do HAD. Os tiazídicos[2,3] têm esta capacidade e podem causar o aparecimento de hiponatremia dilucional, principalmente em idosos. Fármacos que inibem a recaptação da serotonina, como a fluoxetina,[4] também promovem a inserção de canais de água nos ductos coletores. Outros medicamentos com o mesmo efeito, como a paroxetina e a sibutramina,[5] também podem indizir hiponatremia pelo mesmo mecanismo. A carbamazepina,[6] substância anticonvulsivante, bastante usada em pacientes neurológicos, também tem a capacidade de induzir a inserção de canais de água no ducto coletor. Todas estas substâncias são muito utilizadas na terapêutica clínica e muitas vezes associadas, levando com certa frequência à indução de hiponatremias dilucionais.

As hiponatremias euvolêmicas devem ser rapidamente tratadas se forem agudas, ou seja, se a instalação do quadro ocorreu em um período inferior a 48 h. O tratamento consiste na administração da solução de NaCl a 3% na velocidade de 1 a 2 mEq/ℓ por hora. Após 2 h do início da infusão da solução hipertônica, deve-se administrar furosemida. A avaliação do Na^+ plasmático deve ser realizada durante a infusão para evitar a mielinólise. Esta complicação é irreversível e desencadeada quando a hiponatremia é rapidamente corrigida. Não se sabe ainda o porquê, mas o risco da mielinólise aumenta quando os valores do Na^+ plasmático atingem a faixa de 125 a 135 mEq/ℓ. Portanto, ao se calcular o déficit de Na^+ (ver fórmula a seguir) aconselha-se considerar como o Na^+ desejado o valor de 125 mEq/ℓ. A destruição da mielina pode ocorrer em qualquer local do SNC, mas é muito frequente a ocorrência na ponte; por isso muitas vezes é usado o termo mielinólise pontina.

$$\text{Déficit de } Na^+ = 0{,}6 \times \text{peso} \times (Na^+ \text{ desejado} - Na^+ \text{ dosado})$$

De maneira prática, a prescrição para a correção de uma hiponatremia euvolêmica aguda a um paciente de 70 kg é a administração de 500 mℓ de NaCl a 3% (55 mℓ de NaCl a 20% dissolvidos em 445 mℓ de soro fisiológico) em 6 h associando-se 20 a 40 mg de furosemida após 2 h do início da infusão. Como referido anteriormente, a correção da hiponatremia aguda requer a verificação sistemática e periódica da concentração do Na^+ plasmático. Assim, a prescrição deve ser vigiada de maneira a impedir que a correção da hiponatremia evolua para hipernatremia.

O risco de edema cerebral agudo é maior no pós-operatório de pacientes do sexo feminino no período menstrual, em mulheres idosas que estão sob tratamento com tiazídicos, em crianças, em pacientes psiquiátricos que apresentam ingestão excessiva de água e nos pacientes com hipoxia. O risco da desmielinização é maior nos pacientes alcoólatras, nos desnutridos, nos hipopotassêmicos, nos queimados e novamente nas mulheres idosas que estão sob tratamento com tiazídicos.

A infusão de soro fisiológico ou de Ringer agravam as hiponatremias euvolêmicas. Portanto, a observação da diminuição dos valores do Na^+ plasmático após tentativa de correção com soluções salinas isotônicas reforça o diagnóstico de hiponatremia euvolêmica. Assim, um paciente com hiponatremia euvolêmica que tenha uma osmolaridade urinária de 600 mOsm, ao receber uma infusão de 1 ℓ de soro fisiológico (300 mOsm), aumenta rapidamente a excreção urinária de sódio devido à expansão do VEC. Apenas 500 mℓ de diurese são suficientes para excretar os 300 mOsm recebidos. Os outros 500 mℓ do soro infundido, já livres dos solutos excretados pelo rim, permanecem na forma de água livre, diluindo ainda mais o Na^+ plasmático.

Nos pacientes portadores de hiponatremia euvolêmica crônica a administração da solução de NaCl a 3% só é recomendada nos casos sintomáticos. Os sintomas consistem em náuseas, vômitos, tontura, confusão mental, fraqueza, rebaixamento do nível de consciência e coma. Inicialmente, a reposição deverá ser feita para que o Na^+ plasmático eleve-se no máximo em 10 mEq/ℓ. Após este procedimento, a correção deverá ser programada para elevações de 15 mEq/ℓ para cada 24 h.

Nas hiponatremias euvolêmicas crônicas assintomáticas o tratamento deverá ser de restrição hídrica associada à furosemida. Futuramente, o uso de um aquarético, substância que inibe especificamente a reabsorção de água no ducto coletor medular, será o tratamento de escolha. Atualmente, a administração do inibidor do receptor V_2 do HAD está sendo avaliada em protocolos clínicos. A conivaptana é um inibidor não específico do receptor V_2 porque também possui ações anti V_{1A}. Espera-se então que o efeito desta substância seja aumentar a diurese associada a uma melhora hemodinâmica sistêmica. Tolvaptana, lixivaptana e satavaptan são antagonistas específicos para o receptor V_2 e estão sendo avaliados no tratamento das hiponatremias. Convém lembrar que estas substâncias conhecidas de maneira genérica como "vaptans" também estão sendo empregadas na doença policística renal com o intuito de impedir o desenvolvimento do cisto renal. Entretanto, estas substâncias ainda precisam ser mais bem conhecidas nas suas aplicações em humanos.

Hiponatremia hipervolêmica

As hiponatremias hipervolêmicas também podem ser denominadas hiponatremias dilucionais porque a incapacidade em eliminar a água também é a causa do distúrbio. Porém, a retenção hídrica não é isolada como ocorre nas situações das hiponatremias euvolêmicas, descritas anteriormente. Nas situações de hiponatremia hipervolêmica, a retenção da água é concomitante com a do sódio, mas o ganho hídrico é sempre superior ao iônico. Devido à retenção salina, a presença do edema caracteriza o estado hipervolêmico dos pacientes. Assim, pacientes cardiopatas, cirróticos, nefróticos e com insuficiência renal são aqueles em que a hiponatremia hipervolêmica pode

ser diagnosticada.

Nos casos de insuficiência cardíaca, cirrose e em algumas situações de síndrome nefrótica, a hiponatremia desenvolve-se devido à elevação do HAD no plasma. Nestes casos, a informação recebida pelos barorreceptores e pelos receptores de volume é para a liberação do HAD porque os pacientes apresentam diminuição da volemia arterial efetiva. Assim, a presença do HAD impede a diluição urinária, ou seja, desaparece a capacidade renal em eliminar a água. Além disso, nos casos de insuficiência cardíaca e na cirrose hepática, a reabsorção de sódio pelo túbulo proximal está aumentada. Portanto, há um menor aporte do sódio aos segmentos diluidores, reduzindo-se ainda mais a capacidade dos rins em diluir a urina. Nestes pacientes, a concentração do sódio na urina é menor do que 20 mEq/ℓ.

Como citado anteriormente, a primeira medida terapêutica é sempre tratar a causa que originou o distúrbio. Por exemplo, o ajuste de fármacos se faz necessário nos pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, aconselha-se a restrição hídrica (ingestão de água inferior a 500 mℓ/dia), a administração de diuréticos de alça (furosemida) e do inibidor da enzima de conversão. O uso do captopril e similares é para anular o hiperaldosteronismo secundário geralmente presente. O uso de tiazídicos está contraindicado porque esta substância aumenta a permeabilidade à água no ducto coletor.

Os pacientes portadores de insuficiência renal também são incapazes de eliminar a água devido à redução da filtração glomerular. Apesar da supressão do HAD, os pacientes com insuficiência renal apresentam forte tendência a apresentarem balanço hídrico positivo. Entretanto, estes pacientes geralmente não apresentam edema porque conseguem eliminar grandes quantidades de sódio (U_{Na} > 20 mEq/ℓ). O tratamento da hiponatremia nestes pacientes também é a restrição hídrica e a administração de diuréticos de alça (furosemida). Em muitas situações em que a insuficiência renal está presente, a opção é o tratamento dialítico.

Hipernatremias

As hipernatremias podem ser classificadas de acordo com a volemia em: hipernatremia hipovolêmica, hipernatremia euvolêmica e hipernatremia hipervolêmica; elas são diagnosticadas quando a concentração do sódio no plasma for superior a 145 mEq/ℓ. Como visto anteriormente, o sódio é o principal íon do extracelular, e, portanto, as hipernatremias representam os estados da hiperosmolaridade.

Hipernatremia hipovolêmica

As hipernatremias hipovolêmicas são decorrentes das perdas de água e sódio, sendo que as perdas hídricas são maiores do que as dos eletrólitos. Estas perdas podem ser devidas a causas renais (diurese osmótica, pós-obstrução, doença tubulointersticial) e extrarrenais (queimadura, diarreia, fístulas no sistema digestório).

A situação clínica mais frequente de hipernatremia hipovolêmica é a que ocorre nos pacientes portadores de diabetes melito do tipo 2 descompensado. Devido à hiperglicemia, estes pacientes apresentam intensa diurese osmótica com perdas hídricas superiores à dos eletrólitos. O tratamento consiste na administração da insulina e na reposição rápida da volemia através da expansão do volume extracelular com solução salina isotônica. Uma vez os parâmetros hemodinâmicos recuperados, a reposição hidreletrolítica deve ser criteriosa por meio da infusão de soluções parenterais hipotônicas e de água por gavagem (75 a 100 mℓ/hora). Não é prudente a diluição do soro fisiológico em água destilada devido aos riscos da hemólise e da possibilidade de uma redução rápida da hipertonicidade. Aconselha-se, então, a diluição do soro fisiológico em soro glicosado a 5%. A quantidade de glicose deste soro não é suficiente para a piora ou para o agravamento de uma eventual hiperglicemia presente. A diluição inicial poderá ser feita na base de 4:1 (glicosado:fisiológico) e à medida que o sódio plasmático vai retornando à normalidade as proporções vão se alterando até a diluição 1:1. A via parenteral destina-se à reposição lenta dos eletrólitos que foram perdidos. Entretanto, a principal via para a correção do déficit da água é o tubo digestivo. Recomenda-se, então, a prescrição da água por gavagem gota/gota na velocidade de 100 mℓ/hora. À medida que a hipernatremia vai sendo corrigida, a velocidade da infusão da água por gavagem vai se modificando sucessivamente, passando para 75 ou 50 mℓ/hora, até a sua suspensão.

Como as hipernatremias hipovolêmicas geralmente são crônicas, a correção deste distúrbio não deve ser feita em um tempo inferior a 48 h. Aconselha-se o monitoramento da concentração plasmática de sódio a cada 4 h e que a normalização do Na plasmático ocorra em uma velocidade não superior a 1 mEq/ℓ/hora.

Hipernatremia euvolêmica

As hipernatremias euvolêmicas ocorrem quando há diminuição da quantidade de água no organismo. Este distúrbio pode acontecer em duas situações: (1) em indivíduos que não ingerem água por alterações no centro da sede como ocorre nos idosos; ou (2) nos indivíduos que não secretam o HAD (diabetes insípido central) ou naqueles em que o túbulo renal não responde ao HAD (diabetes insípido nefrogênico).

Diversas são as causas para o desenvolvimento de diabetes insípido nefrogênico. Por exemplo, na insuficiência renal crônica, o defeito da concentração urinária é multifatorial, sendo observadas desde alterações orgânicas até a resistência do ducto coletor à ação do HAD e a diminuição da expressão das aquaporinas. O diabetes insípido nefrogênico também pode ocorrer em pacientes em que a estrutura renal sofreu alterações morfológicas, como no caso das doenças tubulointersticiais, incluindo a nefropatia por uso abusivo de analgésicos e os pacientes portadores de anemia falciforme. Além dessas causas de alterações morfológicas, o diabetes insípido nefrogênico pode ocorrer nas situações de hipopotassemia grave, hipercalcemia, intoxicação por lítio e na desnutrição proteica.

O tratamento dos pacientes com hipernatremia devido à hipodipsia é a administração da água por via oral. Esta também pode ser feita pela infusão contínua por gavagem na velocidade de 75 a 100 mℓ/hora.

No caso dos pacientes portadores de diabetes insípido central, a administração do HAD é fundamental para o tratamento. Nestes indivíduos a correção do déficit de água também deve ser feita preferencialmente pela via oral. O diabetes insípido central deve ser tratado com o DDAVP (desmopressina), um análogo do HAD. Pode ser administrado por *spray* nasal na dose de 10 a 20 mcg (0,1 a 0,2 mℓ) de 1 a 2 vezes/dia. O DDAVP existe na forma de comprimidos de 0,1 e 0,2 mg e deve ser iniciado com a menor dose ao deitar. Nem todos os pacientes têm uma resposta adequada ao DDAVP por via oral, por isto deve-se sempre optar pelo uso nasal. Na vigência do uso deste medicamento deve-se evitar a ingestão excessiva de água para prevenir a produção de hiponatremia grave. Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) o uso do DDAVP implica redução considerável das soluções intravenosas e vigilância constante dos parâmetros hidreletrolíticos.

Nos pacientes portadores de diabetes insípido nefrogênico, a administração de medicamentos que aumentam a permeabilidade à água no ducto coletor pode ser útil. Os tiazídicos representam boa opção nestes casos, mas recomenda-se aumentar a ingestão de sódio na dieta devido sua ação natriurética. A ação dos tiazídicos é inibir o transportador NaCl nas células do túbulo distal mas recentemente foi também descrita outra ação que ocorre nas células do ducto coletor, interagindo na permeabilidade à água neste segmento, por isso esta substância é uma boa opção no tratamento de diabetes insípido nefrogênico.

Além da via de inserção de da aquaporina 2 no túbulo coletor pela estimulação do receptor V_2 do HAD, outra via foi descrita:[7] a L-arginina (que produz óxido nítrico), o fator atrial natriurético e o nitroprussiato de sódio ativam a guanilatociclase (GC), a qual aumenta os níveis celulares de guanosina monofosfato (cGMP). O cGMP, por sua vez, ativa uma proteinoquinase G, que aumenta a inserção de aquaporina 2 na membrana luminal da célula principal do túbulo coletor. Esta proteinoquinase G é metabolizada por uma enzima, a fosfodiesterase 5, a qual limita a sua ação (Figura 226.6).

A sildenafila, mais conhecida pelo seu nome comercial Viagra®, inibe a fosfodiesterase 5, fazendo com que a proteinoquinase G seja menos degradada e continue inserindo canais de água na célula por mais tempo que o normal. Desta maneira, a sildenafila aumenta a reabsorção de água no túbulo coletor por induzir a inserção de aquaporina 2 por uma via paralela à do HAD (via cGMP). Estudos experimentais com diabetes insípido induzido por lítio demonstraram que a sildenafila reverte parcialmente a poliúria, constituindo-se em mais uma arma terapêutica para o tratamento do diabetes insípido central ou nefrogênico.[8]

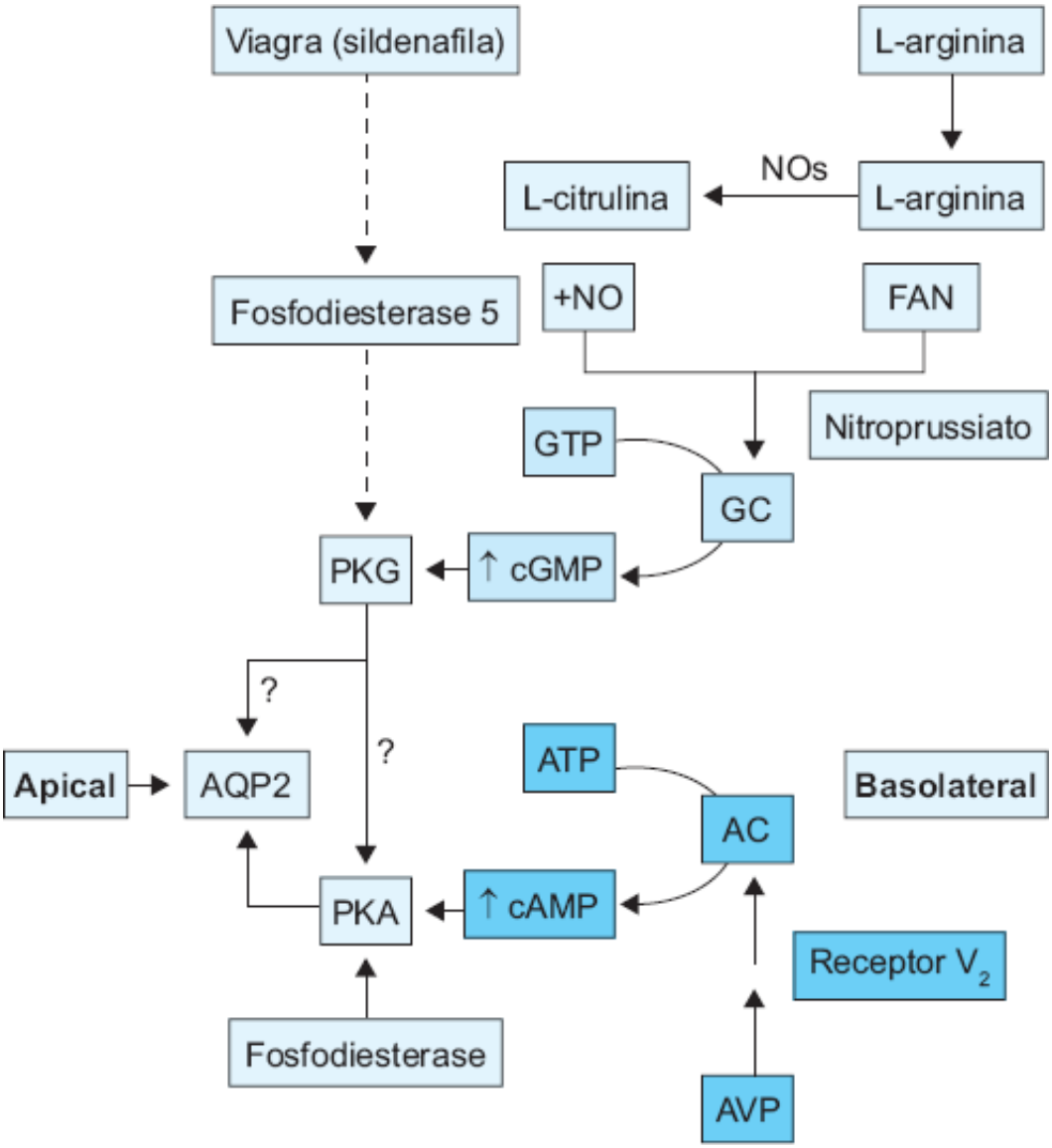

Figura 226.6 A via clássica de inserção de aquaporina 2 no túbulo coletor ocorre pela estimulação do receptor V2 do HAD ativando a adenilciclase (AC) que, degradando o ATP, gera AMP cíclico (CAMP). Este estimula a fosfoquinase A (PKA), que promove a inserção da AQP2 na membrana luminal das células do túbulo coletor. Uma segunda via ocorre pela ativação da guanilatociclase (GC) pela L-arginina (por meio da geração de óxido, NO), pelo fator atrial natriurético e pelo nitroprussiato de sódio. A GC degrada o GMP produzindo GMP cíclico (CGMP), que ativa uma fosfoquinase G (PKG), que aumenta a inserção de AQP2 na membrana luminal das células do túbulo coletor. A PKG é metabolizada pela enzima fosfodiesterase 5, que limita sua ação. A sildenafila (Viagra®) inibe esta fosfodiesterase 5, fazendo com que a PKG estimule por longo tempo a inserção de AQP2 nas células do túbulo coletor, aumentando a reabsorção de água neste segmento. (Adaptada de Bouley *et al.*)

No entanto, cabe ressaltar que com o uso da sildenafila, doses excessivas de água podem causar hiponatremia.

Hipernatremia hipervolêmica

As hipernatremias hipervolêmicas ocorrem quando há um ganho excessivo de sódio e água, sendo o ganho eletrolítico maior do que o hídrico. As hipernatremias por excesso de sódio só ocorrem em situação na qual o rim não consegue excretar a sobrecarga deste íon; é a situação do recém-nascido, do idoso e dos pacientes com insuficiência renal. A administração excessiva de solução salina em pacientes com insuficiência renal, mesmo de grau leve, infelizmente é uma causa bastante frequente de hipernatremia. Neste grupo incluem-se principalmente as soluções hipertônicas de sódio. Um exemplo frequente é a prescrição do bicarbonato de sódio a 10% para a correção nem sempre indicada das acidemias metabólicas. Portanto, na maioria das vezes a causa da hipernatremia por excesso de sódio é iatrogênica.

O tratamento para as hipernatremias hipervolêmicas é a suspensão imediata da solução hipertônica concomitante à administração de furosemida. Mas, em muitas situações, prefere-se a indicação do tratamento dialítico.

Capítulo 227

Distúrbios do Potássio

Antonio Carlos Seguro e Claudia Maria de Barros Helou

Distúrbios do potássio | Introdução

Diversos processos básicos celulares necessitam da participação do potássio. Entre estas importantes funções encontram-se a manutenção do tamanho celular, o crescimento e a divisão da célula, a síntese proteica e do DNA, o controle do pH intracelular, a manutenção da excitabilidade e a contratilidade das células musculares lisas e esqueléticas, incluindo as cardíacas.[1–4]

A quantidade total de potássio no corpo de um indivíduo normal de 70 kg é de 3.500 a 4.000 mEq. A distribuição deste cátion é predominantemente intracelular, e as células musculares são as que contribuem com o maior armazenamento (2.300 a 3.000 mEq). Por isso, a variação da quantidade do potássio corpóreo é proporcional à massa muscular. Como citado no parágrafo anterior, o potássio desempenha importante função na contração muscular; por isso, o principal reservatório desse íon no organismo são as células musculares. As células ósseas contribuem com o armazenamento de cerca de 300 mEq, os hepatócitos e as hemácias contribuem no armazenamento de 250 mEq em cada reservatório e todo o restante celular é responsável por aproximadamente 300 mEq.[1–4]

Assim, é possível dizer que a quantidade de potássio presente no plasma de indivíduos normais (3,5 a 5,0 mEq/ℓ) é extremamente baixa em relação à quantidade total deste cátion no organismo pois representa apenas 2% do potássio corpóreo total.

A homeostase normal do potássio depende de dois tipos de regulação: uma interna e outra externa.[1–5]

A regulação interna do potássio representa o movimento deste cátion entre os espaços intra e extracelular que é regulado pelos seguintes fatores: os hormônios (a insulina, as catecolaminas e a aldosterona), o equilíbrio acidobásico e a tonicidade plasmática.[1–5]

A regulação externa do potássio representa a harmonia entre a quantidade de potássio ingerida e os transportes desse cátion nos sistemas digestório e renal. Assim, a regulação externa do potássio é igual à ingestão (@ 100 mEq/dia) subtraída da excreção fecal (10 mEq/dia) e da excreção urinária (90 mEq/dia). Portanto, um indivíduo normal precisa ingerir ou receber de 75 a 100 mEq de potássio diariamente para que a quantidade desta substância seja mantida no corpo.[1–5]

O sistema digestório é responsável pela absorção de cerca de 90% do potássio ingerido, atribuindo-se ao cólon a função de secretar os 10% que são eliminados nas fezes. Embora a capacidade do cólon de secretar o potássio seja limitada, a absorção desse cátion pelo sistema digestório pode diminuir em 50 a 60% nos pacientes com doença renal crônica. No entanto, em condições não agudas, a função de regulador da homeostase do potássio é, na verdade, exercida pelo rim.[1–3]

O potássio que sai na urina é o produto resultante da sua secreção nos segmentos mais distais do néfron (ducto coletor). Cerca de 700 mEq de potássio são filtrados por dia. Inicialmente, esse íon é reabsorvido no túbulo proximal (70%) e na porção espessa ascendente da alça de Henle (25%), para ser depois secretado no ducto coletor.[1–7]

No túbulo proximal, o potássio é reabsorvido por mecanismos passivos em consequência à reabsorção do sódio e da água, que é feita principalmente pela via paracelular.[1–4,6,7]

Na porção espessa ascendente da alça de Henle, o potássio é reabsorvido através de um cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ presente na membrana luminal. Entretanto, esse cátion retorna ao lúmen tubular por canal específico, o

renal outer medullary potassium (ROMK). O sódio que foi transportado para o intracelular sai da célula para o interstício através da ação da Na^+, K^+-ATPase, presente na membrana basal da célula. E o cloro sai da célula através de um canal específico para cloreto na membrana basal. Esse movimento de íons produz um potencial positivo no lúmen tubular e negativo no interstício peritubular, possibilitando que cátions como sódio, potássio, cálcio e magnésio sejam reabsorvidos pela via paracelular (Figura 227.1).[1–4,6,7]

No ducto coletor, o potássio é secretado em seu segmento cortical por meio dos canais ROMK presentes na face luminal das células denominadas principais (Figura 227.2). Essas células são responsáveis pela reabsorção do sódio e secreção do potássio e encontram-se distribuídas lado a lado com células escuras cheias de grânulos denominadas intercalares. As células principais também expressam a Na^+, K^+-ATPase na membrana basal. Essa enzima transporta ativamente três íons Na^+ para o extracelular e dois íons K^+ para o intracelular. Em decorrência da ação da Na^+, K^+-ATPase, a concentração do sódio é baixa e a do potássio é alta no interior da célula. Por consequência dessa ação, o sódio que chega às porções distais do néfron é reabsorvido pela membrana luminal das células principais através de um canal amilorida-sensível (ENaC). Logo, a reabsorção do Na^+ produz um potencial negativo no lúmen tubular, o que possibilita a secreção passiva do potássio para o lúmen através dos canais ROMK (ver Figura 227.2).[1–4,6,7]

Diversos fatores influenciam a secreção do K^+ para o lúmen tubular:

- Gradiente eletroquímico produzido entre o lúmen tubular e o intracelular: a diferença de potencial produzida entre o lúmen tubular e o intracelular favorece a saída do potássio do intracelular em direção ao lúmen
- Aporte de sódio: a reabsorção do sódio produz uma diferença de potencial entre o lúmen e a célula que favorece a secreção do K^+. Em razão do aumento do sódio intracelular, a atividade da Na^+, K^+-ATPase presente na membrana basal é estimulada e, por isso, o conteúdo do K^+ no interior da célula aumenta
- Fluxo do fluido luminal: apenas o aumento do fluxo luminal é suficiente para estimular a secreção do potássio
- Mineralocorticoides (aldosterona): esses hormônios modulam diretamente a atividade da Na^+, K^+-ATPase, além de induzir novas unidades catalíticas dessa enzima (ação genômica) ou por manter abertos os canais apicais de sódio (ação não genômica)
- Equilíbrio acidobásico: em condições de alcalose, a secreção do potássio aumenta; nos casos de acidemia aguda, a secreção do potássio diminui e nos casos de acidemia crônica, a secreção do potássio aumenta.

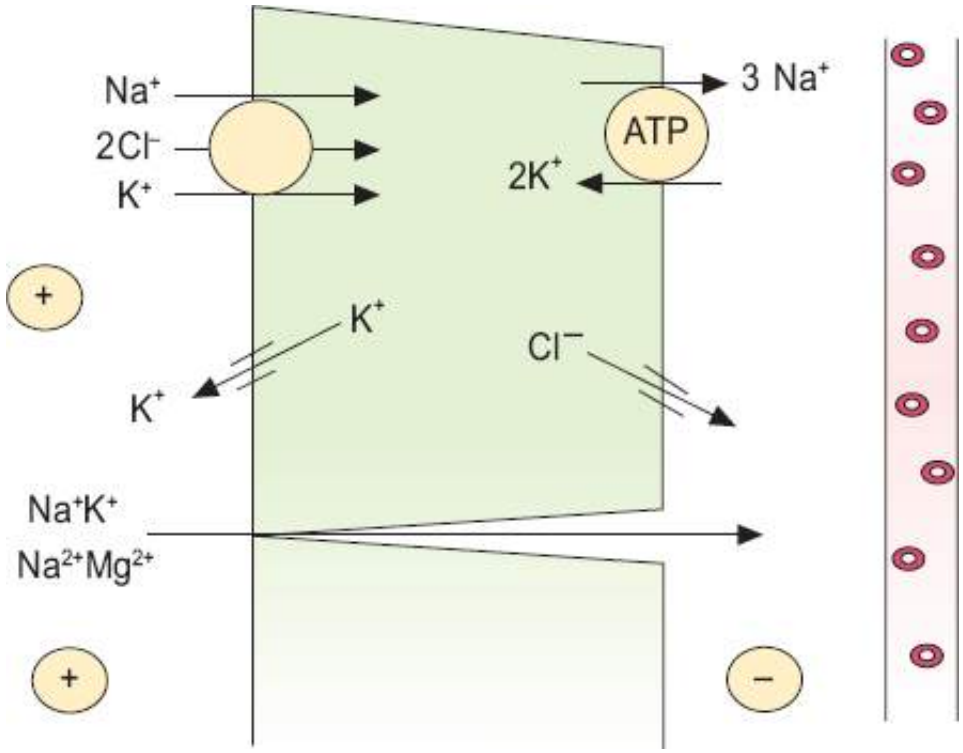

Figura 227.1 Célula da porção espessa ascendente da alça de Henle mostrando a reabsorção do potássio e de outros cátions pela via paracelular. O potencial positivo produzido no lúmen tubular é que possibilita a passagem desses íons para a região peritubular. Esse movimento iônico é feito à custa da energia gasta pela Na^+, K^+-ATPase presente na membrana basal, que ativa o cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ expresso na membrana luminal. O sódio e o cloro são transportados, respectivamente, para o espaço extracelular via ação da Na^+, K^+-ATPase e difusão por canal específico. O

potássio retorna ao lúmen tubular por canal específico, o *renal outer medullary potassium channel* (ROMK). ATP = adenosina trifosfato.

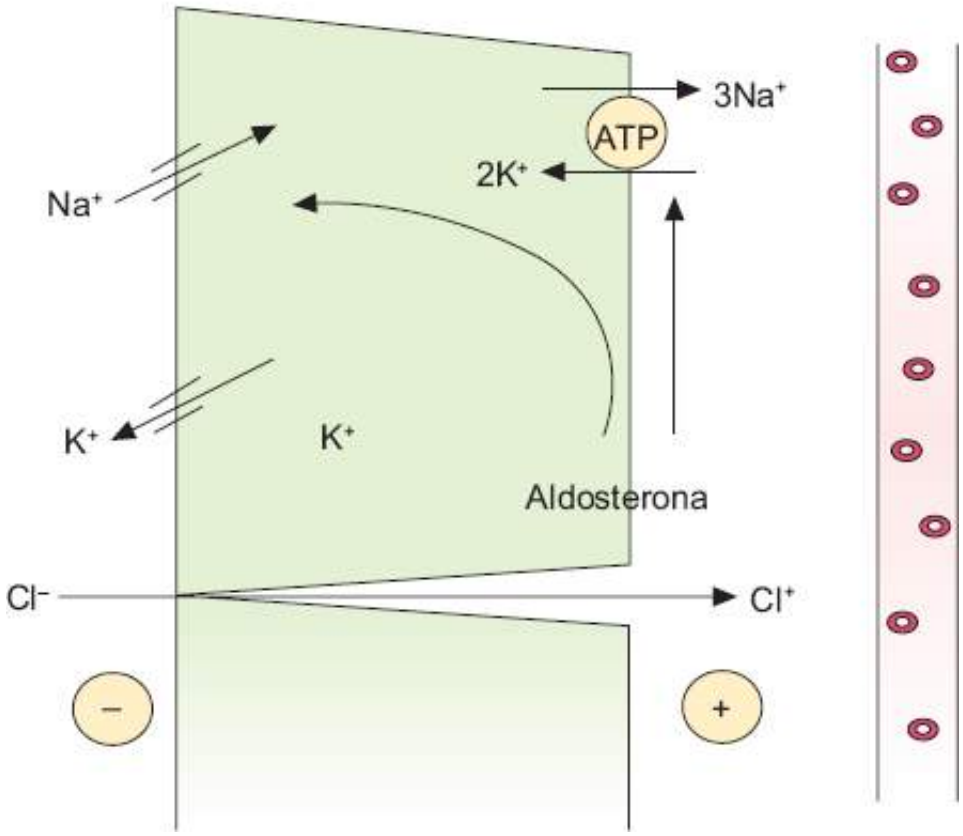

Figura 227.2 Mecanismo da secreção do potássio nas células principais do ducto coletor. O gradiente químico e elétrico (lúmen negativo) produzido pela reabsorção do sódio e pela atividade da Na^+, K^+-ATPase favorece a secreção do potássio por canal específico, o *renal outer medullary potassium channel* (ROMK). A aldosterona desempenha importante papel modulador na secreção de potássio devido ao estímulo direto na ação da Na^+, K^+-ATPase e dos canais apicais de Na^+ (ENaC). ATP = adenosina trifosfato.

Como citado anteriormente, o ducto coletor caracteriza-se por não apresentar apenas um tipo de célula (Figura 227.3). As células intercalares são responsáveis pela homeostase do H^+ e por isso as células do tipo A expressam em sua face luminal uma bomba de H^+, a H^+-ATPase. Essas células também podem expressar outra bomba, a H^+, K^+-ATPase.[4,6,7] Esta ATPase transportadora de potássio e de hidrogênio possui isoformas e foi inicialmente descrita nas células do estômago e a seguir, nas do cólon.

No rim estão descritas três isoformas da H^+, K^+-ATPase, denominadas como tipo I, II e III. Recentemente, estudos experimentais com camundongos transgênicos demonstraram que provavelmente a H^+, K^+-ATPase renal tipo I e III correspondem respectivamente à isoforma gástrica e colônica. Além disso, a expressão dessas isoformas estaria relacionada com a homeostase do potássio corpóreo. Em condições normais, a H^+, K^+-ATPase tipo I (gástrica) é a encontrada nas células do ducto coletor. Nas situações de depleção de potássio, a expressão encontrada nessas células é a H^+, K^+-ATPase tipo III (colônica).[8] Apesar dos diversos estudos sobre a H^+, K^+-ATPase renal, o único consenso é de que essa enzima é responsável pela reabsorção do potássio, principalmente nas situações de depleção desse cátion. A participação dessa enzima no equilíbrio acidobásico é controversa, e necessita de mais estudos.

Avaliação laboratorial

Como mencionado anteriormente, a concentração normal do potássio no plasma é de 3,5 a 5 mEq/ℓ. Assim, define-se a hipopotassemia quando a concentração do potássio plasmático é inferior a 3,5 mEq/ℓ e a hiperpotassemia quando a concentração desse cátion é superior a 5 mEq/ℓ.

Como em toda prática médica, a análise isolada dos valores do potássio plasmático não possibilita tratamento correto. O histórico do paciente obtido por anamnese, na qual os antecedentes individuais e familiares, e, sobretudo

os hábitos alimentares, sociais, esportivos e medicamentosos são cuidadosamente investigados, é de vital importância no correto diagnóstico e tratamento das hipopotassemias e hiperpotassemias.

Em certas situações, a avaliação do equilíbrio acidobásico por meio de gasometria que poderá ser venosa também é muito útil. Às vezes, a dosagem de hormônios como a aldosterona é fundamental para o correto diagnóstico e, portanto, para o tratamento do paciente em questão. Outros hormônios também importantes para a avaliação dos distúrbios do potássio são os tireoidianos, a insulina, a renina e as catecolaminas.[3]

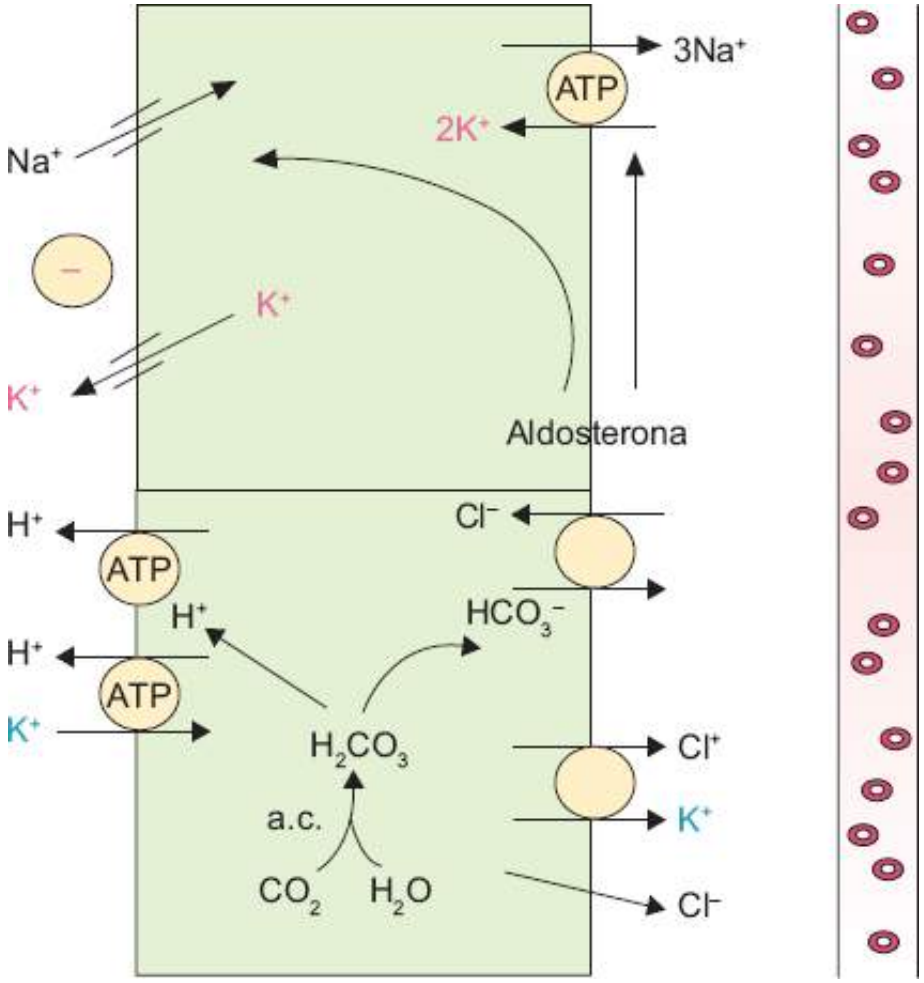

Figura 227.3 Representação de dois tipos celulares do ducto coletor. Célula principal representada no diagrama superior e célula intercalar do tipo A representada no diagrama inferior. A célula principal é responsável pela reabsorção de sódio e secreção de potássio. A célula intercalar do tipo A é responsável pela acidificação urinária, por isso expressa a bomba H^+-ATPase (hidrogênio ATPase) em sua face luminal. Nas situações de depleção de potássio essas células também expressam outra bomba de hidrogênio, a H^+, K^+-ATPase. Assim, o hidrogênio é secretado em troca da reabsorção de potássio. As células intercalares do tipo A expressam no seu intracelular a anidrase carbônica (a.c.) que possibilita a formação do ácido carbônico por meio da hidratação do CO_2. A seguir, o ácido carbônico dissocia-se, possibilitando a secreção de hidrogênio para o lúmen tubular e a regeneração de bicarbonato para o sangue.

Entretanto, a avaliação da excreção urinária do potássio é fundamental para o reconhecimento dos distúrbios do potássio em decorrência de causa renal. Essa avaliação poderá ser feita por meio de uma amostra isolada de urina aplicando três índices:[3,5,9,10]

- Concentração do potássio urinário (U_{K+}): em pacientes hipopotassêmicos que apresentem valores da concentração do potássio urinário acima de 15 a 20 mEq/ℓ, considera-se que o distúrbio tenha causa renal
- Razão potássio/creatinina na urina ($U_{K+}/U_{creatinina}$): a correção da concentração do potássio na urina pela concentração da creatinina na mesma amostra pode possibilitar melhor precisão para diferenciar os distúrbios de causa renal nas situações de hipopotassemia. Valores acima de 20 mEq/g são considerados sugestivos para diagnóstico de causa renal nas situações de hipopotassemia
- Gradiente transtubular de potássio (TTKG): esse índice possibilita a avaliação semiquantitativa da secreção de potássio, considerando o potássio plasmático e a reabsorção de água no ducto coletor. Então, esse índice não pode ser aplicado quando a osmolaridade urinária do paciente for inferior à plasmática. Valores acima de 3 são

considerados sugestivos para o diagnóstico de causa renal para as situações de hipopotassemia (exceto vômito); valores acima de 10 são considerados sugestivos para o diagnóstico de causa não renal para as situações de hiperpotassemia (exceto por diminuição de mineralocorticoides quando TTKG < 7). A fórmula para o cálculo do TTKG é a seguinte:

$$TTKG = \frac{U_{K+}/P_{K+}}{U_{Osm}/P_{Osm}}$$

Hipopotassemia

As hipopotassemias são diagnosticadas quando a concentração do potássio plasmático é inferior a 3,5 mEq/ℓ. É muito rara a ocorrência de hipopotassemia por falta de ingestão desse cátion porque esse íon é o mais abundante nos alimentos de origem animal ou vegetal. Entretanto, os indivíduos portadores de anorexia nervosa e que induzem o vômito (bulimia) podem desenvolver hipopotassemia.[2,3]

Embora a concentração do potássio no suco gástrico não seja alta (? 15 mEq/ℓ), a perda do suco gástrico por vômito ou por sonda nasogástrica resulta frequentemente em hipopotassemia. Nessas situações clínicas, o mecanismo responsável pelos níveis baixos do potássio plasmático decorre, principalmente, da alcalose metabólica desenvolvida pela perda do ácido clorídrico, e não pela perda do potássio do suco gástrico. Em uma fase inicial, a concentração do potássio plasmático diminui consequente ao tamponamento que as células efetuam por causa do pH alcalino. Quando o pH se eleva, os íons potássio se movem para o intracelular devido à saída do H^+ da célula para o extracelular.[1–3] A seguir, a depleção de cloro também passa a ser responsável pela manutenção da alcalose metabólica. Primeiro porque a elevação do bicarbonato plasmático acarreta aumento da carga filtrada desse ânion que ultrapassa a capacidade do túbulo proximal em reabsorvê-lo. O maior aporte de bicarbonato aos segmentos distais do néfron aumenta a eletronegatividade luminal no ducto coletor o que favorece a secreção de prótons (hidrogênio e potássio).[1–3] Segundo, porque a deficiência em cloro aumenta o aporte de sódio ao ducto coletor porque a atividade dos transportadores Na^+, K^+-$2Cl^-$ da porção espessa ascendente da alça de Henle e NaCl do túbulo distal está reduzida por falta de substrato. Assim, o maior aporte de sódio favorece a reabsorção desse cátion pelos canais ENaC, produzindo o gradiente eletroquímico que resulta em intensa caliurese e acidúria paradoxal.[12,13]

Em indivíduos normais, a excreção do potássio pela via entérica é baixa porque o volume da água excretado por dia nas fezes também é baixo (? 100 mℓ) e a concentração do potássio nas fezes não é elevada (? 75 mEq/ℓ). A excreção fecal do potássio é devido à secreção desse cátion no cólon. Vários fatores influenciam essa secreção, e os mais importantes são a quantidade do sódio a ser absorvida pelo intestino e a concentração plasmática da aldosterona.[1–3,11]

Nas situações clínicas de diarreia, a excreção do potássio nas fezes aumenta em razão da maior secreção desse cátion pelo cólon. Os fatores que favorecem essa espoliação são: maior fluxo do líquido entérico, maior aporte do sódio ao cólon e aumento da concentração da aldosterona no plasma por conta da depleção do volume extracelular.[1–3,11]

A perda do potássio intestinal que ocorre na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tem múltiplas causas, mas a diarreia crônica geralmente está presente. Entre essas causas podemos citar a ocorrência de neoplasias e a atrofia das vilosidades da mucosa intestinal que resultaria em má absorção.

A hipopotassemia também pode ser observada em indivíduos que realizaram exercício intenso a temperaturas elevadas, no entanto não decorre das perdas ocasionadas pelo suor intenso porque a concentração do potássio no suor é baixa (5 a 10 mEq/ℓ). Nessa situação clínica, a hipopotassemia decorre do aumento da secreção renal do potássio. Esses indivíduos desenvolvem contração do volume extracelular por causa das perdas excessivas de NaCl pelo suor, o que induz elevações da aldosterona plasmática. Portanto, a hipopotassemia do atleta é causada por mecanismo semelhante ao observado nas perdas do suco gástrico, como explicado anteriormente.[1–3,11]

Hipopotassemias causadas por alterações na regulação interna do potássio

As hipopotassemias causadas por alterações na regulação interna do potássio são aquelas decorrentes da

transferência do potássio do extra para o intracelular (mecanismo de *shift*).[1–3,11] Os principais exemplos são:

- Infusão não controlada da insulina no tratamento das hiperglicemias
- Excessivo estímulo b_2-adrenérgico que ocorre em situações de estresse (infarto do miocárdio) ou no feocromocitoma. Essa situação também pode ocorrer com o uso de inaladores para tratamento da crise asmática
- Estados de alcalose metabólica
- Paralisia periódica familiar: a redistribuição do potássio nesses pacientes pode decorrer da maior ingestão de açúcar ou de exercícios físicos. A hipopotassemia é tão intensa nesses pacientes a ponto de poder ocorrer paralisia muscular
- Hipertireoidismo: nessa situação clínica, podem-se observar episódios de paralisia flácida. Os hormônios tireoidianos aumentam o potássio intracelular devido a um estímulo direto na atividade da Na^+, K^+-ATPase ou por ação indireta, por meio de modulação dos receptores b_2-adrenérgicos.

Hipopotassemias causadas por perdas renais

Por motivos didáticos, as perdas do potássio pelo rim são agrupadas de acordo com os valores da pressão arterial sistêmica.

Pressão arterial normal

A principal causa de hipopotassemia nesse grupo é o uso de diuréticos que atuam no túbulo proximal (manitol e acetazolamida), na porção espessa ascendente da alça de Henle (furosemida e bumetanida) e no início do distal (tiazídicos). Vários mecanismos estão envolvidos na caliurese produzida por estes diferentes grupos de diuréticos. Entretanto, todos induzem maior aporte de NaCl e maior fluxo do fluido tubular aos segmentos distais do néfron, aumentando a secreção do potássio no ducto coletor.[1–3,7,11]

Os tiazídicos e os diuréticos de alça (furosemida) são os mais usados no tratamento dos estados edematosos e na hipertensão arterial, constituindo-se na principal causa de hipopotassemia.

A furosemida diminui a reabsorção de sódio, cloro e potássio na porção espessa ascendente da alça de Henle, por se ligar a um dos locais do cloro no cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. Dessa maneira, a reabsorção do NaCl e do K diminui nesse segmento do néfron. Além disso, a secreção do potássio no ducto coletor aumenta em consequência do maior aporte distal do sódio e da água. Em razão da potência de ação da furosemida, o volume extracelular contrai-se, o que induz aumento na secreção da aldosterona. Esse hormônio, por sua vez, eleva a secreção distal do potássio. Outro estímulo para a secreção de aldosterona é o aumento da produção de renina por causa da diminuição da reabsorção de cloro na mácula densa. O aporte aumentado do sódio ao coletor também aumenta a secreção do hidrogênio e, por isso, o uso da furosemida pode induzir alcalose metabólica. Esse distúrbio acidobásico favorece a secreção distal do potássio, além de redistribuir este cátion do espaço intracelular para o extracelular.[1–3,7,11]

Os tiazídicos inibem a ação do cotransportador NaCl presente no túbulo distal. Por isso, o aporte do sódio ao ducto coletor aumenta. Como citado anteriormente, sempre que o aporte do sódio ao ducto coletor aumentar, a reabsorção desse cátion será maior, resultando em maior secreção do potássio.[1–3,7,11]

É importante salientar que o tempo de ação do diurético influencia a quantidade do potássio a ser secretado na urina. Assim, os pacientes que tomam 50 mg de hidroclorotiazida por dia apresentam diminuição média do potássio sérico de 0,5 mEq/ℓ, ao passo que os que recebem clortalidona (tiazídico de ação mais longa) apresentam maior redução na concentração desse íon, da ordem de 0,8 a 0,9 mEq/ℓ. Os diuréticos de alça, apesar de mais potentes, produzem hipopotassemia menos intensa que os tiazídicos, provavelmente por terem tempo de ação mais curto que os tiazídicos. Outra possível explicação é o fato de que os diuréticos de alça diminuem a reabsorção do cálcio na porção espessa ascendente da alça de Henle. A maior concentração do cálcio no lúmen do ducto coletor dificulta a reabsorção do sódio e a secreção do potássio porque o cálcio é um íon divalente. Além disso, esses diuréticos induzem maior contração do volume extracelular, o que aumenta a reabsorção proximal do sódio, da água e do potássio e, por isso, reduz a caliurese. Entretanto, os pacientes que tomam furosemida e mantêm grande ingestão de sódio não apresentam esse mecanismo compensador e podem desenvolver hipopotassemia grave.[1–3,7]

O uso crônico de furosemida e de tiazídicos pode causar hipomagnesemia, a qual, por sua vez, incrementa a perda urinária de potássio.[11,14]

A hipopotassemia induzida por diuréticos se manifesta, em geral, após 2 a 3 semanas do início do tratamento, mantendo-se estável (devido à contração do volume extracelular e maior reabsorção proximal), a menos que a dose seja aumentada ou se sobreponham outras causas de hipopotassemia, como menor ingestão (jejum, anorexia), vômitos ou diarreia.

Outra causa de hipopotassemia de origem renal relaciona-se à menor reabsorção de ânions. Nesse caso, as cargas negativas existentes no lúmen do ducto coletor produzem uma diferença de potencial que favorece a secreção de potássio – por exemplo, a administração de substâncias com cargas negativas, como é o caso das penicilinas.[1–3,11] Esse mecanismo também explica a hipopotassemia desenvolvida nos casos da acidose tubular renal decorrente da menor reabsorção de bicarbonato.

Na acidose tubular renal, a hipopotassemia pode ocorrer tanto na forma proximal quanto na distal. No caso de acidose tubular renal proximal, a hipopotassemia torna-se mais evidente se for administrado bicarbonato para compensar a acidemia do paciente.

A anfotericina B é um antifúngico que induz à lesão renal aguda hipopotassêmica. Estudos experimentais sugerem que a excessiva perda de potássio na urina esteja relacionada com a deficiência de magnésio.

A depleção de magnésio causa hipopotassemia porque aumenta a saída do potássio através dos canais ROMK presentes na face apical das células principais do ducto coletor (ver Figura 227.2). A abertura e o fechamento dos canais ROMK é modulada pela concentração intracelular de magnésio uma vez que esses íons ligam-se a face interna desses canais e ocasionam o fechamento do poro. Na situação de depleção de magnésio, os poros mantêm-se abertos, o que favorece a saída do potássio da célula principalmente se houver aumento no aporte distal de sódio ou da aldosterona.[1–3,14]

Várias substâncias como os aminoglicosídios, a cisplatina, a anfotericina B e os diuréticos podem depletar o organismo em magnésio e por isso a hipopotassemia também é desencadeada.[1–3,11,15] Para a reposição do magnésio, a recomendação é da prescrição do pidolato de magnésio ou do óxido de magnésio por via oral.[11] Entretanto, nas situações emergenciais a recomendação é da administração intravenosa do sulfato de magnésio[15] apesar de esta formulação constar de ânion inorgânico com dupla carga negativa que provocará diferença de potencial no lúmen tubular no ducto coletor.

A síndrome de Bartter é outro exemplo de hipopotassemia de causa renal e pressão arterial normal. Esses pacientes são portadores de mutações genéticas que causam alterações nas proteínas transportadoras de íons (cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, canal da família ROMK, canal de cloro) da porção espessa ascendente da alça de Henle. O resultado é a perda, pela via urinária, de grandes quantidades de sódio, potássio, magnésio, cálcio e cloro.[1–3,11,16] O diagnóstico de nefrocalcinose por hipercalciúria não é raro nessa síndrome.

A síndrome de Gitelman é outra doença genética que apresenta hipopotassemia. No entanto, a mutação é do gene responsável pela síntese da proteína transportadora de NaCl (cotransportador NaCl do túbulo distal). É importante lembrar que a síndrome de Gitelman é acompanhada de hipomagnesemia.[1–3,11,16]

Pressão arterial elevada

As hipopotassemias observadas nos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica podem ser agrupadas de acordo com os valores da renina plasmática.

Hipertensos com renina plasmática aumentada

Como se sabe, a elevação da renina resulta em aumento da secreção de aldosterona. A elevação da aldosterona induz a caliurese por maior secreção renal do potássio uma vez que este hormônio aumenta a atividade dos canais ENaC e da Na^+, K^+-ATPase presentes nas células do ducto coletor. Os exemplos mais frequentes nessa situação clínica são os pacientes portadores de hipertensão arterial maligna, hipertensão arterial renovascular (estenose da artéria renal), mulheres que fazem uso de contraceptivos orais e tumores secretores de renina.[1–3]

Hipertensos com renina plasmática diminuída

O hiperaldosteronismo primário é a causa mais frequente de hipopotassemia em indivíduos hipertensos com níveis diminuídos de renina plasmática. O hiperaldosteronismo primário pode decorrer de nódulo autônomo da adrenal (síndrome de Conn) ou de hiperplasia bilateral dessa glândula.[1–3]

Além do hiperaldosteronismo primário, existe grande variedade de síndromes em que os pacientes apresentam outros tipos de mineralocorticoides circulantes. Entre elas podem-se citar os casos genéticos da deficiência da 17a-hidroxilase e da 11b-hidroxilase. A ingestão crônica do alcaçuz (*licorice*) causa hipertensão arterial associada a hipopotassemia e alcalemia metabólica. O alcaçuz contém o ácido glicirrízico, que tem afinidade com o receptor da aldosterona. O alcaçuz é uma planta que tem sido usada como erva medicinal e, por isso, utilizada em chás.[13,17]

A síndrome de Liddle também se inclui neste grupo. Os pacientes apresentam hipertensão arterial por causa da mutação genética no canal apical de sódio do ducto coletor (ENaC). Essa alteração no canal de sódio é responsável por maior reabsorção deste íon, o que favorece maior secreção de potássio. Como esses pacientes estão expandidos, a renina e a aldosterona estão reduzidas no plasma.[1–3,13,16] A prescrição da amilorida (inibidor do ENaC) reverte todo o quadro clínico e laboratorial.

Hipertensos com renina plasmática normal

A síndrome de Cushing e os tumores produtores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são os exemplos da hipopotassemia associada à hipertensão arterial sistêmica com níveis normais da renina plasmática. Os glicocorticoides induzem à caliurese por aumentarem o fluxo e a quantidade de sódio aos segmentos distais do néfron. Nesses casos, o aumento da secreção renal do potássio ocorre por ação indireta e, portanto, o mecanismo é diferente ao dos mineralocorticoides.[1,11]

Manifestações clínicas da hipopotassemia

O potencial de repouso transmembrana das células musculares depende da relação entre o potássio do intracelular em relação ao do extracelular. Na hipopotassemia, as células ficam hiperpolarizadas de tal maneira que a despolarização e a subsequente estimulação da contração muscular podem não ocorrer, produzindo sintomas de fraqueza muscular e até paralisia. Pelos mesmos motivos, também podem ocorrer íleo paralítico e retenção urinária. O grau máximo de paralisia muscular é quando os músculos envolvidos para a respiração também são acometidos. Nesses casos, os pacientes apresentam hipoventilação com consequente acidose respiratória. A apneia também pode ser desencadeada nestes indivíduos com hipopotassemia grave. Portanto, o paciente deve ser entubado e colocado sob ventilação artificial até que os estoques do potássio corporal sejam repostos.[1–3]

A alteração da polarização do músculo cardíaco resulta em mudanças eletrocardiográficas como a diminuição da amplitude da onda T, a depressão do segmento ST, o aparecimento da onda U e o aparecimento de extrassístoles atriais e/ou ventriculares. As arritmias cardíacas podem se agravar caso o paciente utilize digitálico.[1–3]

Quanto aos níveis pressóricos, estudos em humanos sugerem a correlação entre o aumento da pressão arterial e os níveis da depleção de potássio. A correção da hipopotassemia em pacientes hipertensos tratados com tiazídicos demonstra melhor resposta no controle da pressão arterial.[1–3]

Nos pacientes com cirrose hepática, a hipopotassemia pode precipitar o coma hepático principalmente por aumentar a síntese da amônia.[1–3]

A hipopotassemia pode aumentar a reatividade vascular e, por isso, agravar a hipertensão arterial, causando aumento na incidência de acidente vascular cerebral.

Em relação ao rim, a hipopotassemia produz vasoconstrição renal e pode ser um fator agravante para a insuficiência renal aguda tanto isquêmica quanto nefrotóxica (gentamicina, anfotericina B e alguns antirretrovirais). Além disso, a hipopotassemia induz o diabetes insípido nefrogênico por inibir a ação do hormônio antidiurético na célula do ducto coletor e por impedir a formação de uma medula renal hipertônica. Assim, o rim perde a capacidade de concentração urinária, com manifestações clínicas de poliúria e polidipsia.[1–3]

A existência de cistos na medula renal de pacientes com hiperaldosteronismo tem sido relacionada com a hipopotassemia. A hipótese é de que, nos estados de depleção de potássio, a Na^+, K^+-ATPase do ducto coletor medular se desloca da borda basal para a face luminal, a fim de aumentar a reabsorção desse cátion.[1–3]

Os efeitos metabólicos mais importantes associados à hipopotassemia são a menor tolerância à glicose por causa da resistência à insulina, à hipercolesterolemia e à alcalose metabólica.[1–3]

A insulina desempenha importante papel modulador do potássio extrarrenal pela indução da entrada desse íon na célula, bem como pela existência de um *feedback* entre os níveis plasmáticos e a liberação deste hormônio pelo

pâncreas.[1–3,11]

Alguns estudos mostram que o efeito da insulina que favorece a entrada do potássio na célula independe do metabolismo da glicose e ocorre de maneira indireta. A interação desse hormônio com o receptor produz um segundo mensageiro, que por sua vez, estimula o contratransporte Na^+-H^+, resultando em aumento da concentração do sódio intracelular. A elevação do sódio no citosol estimula a atividade da Na^+, K^+-ATPase e causa a entrada do potássio na célula.[1–3]

A alcalose metabólica relaciona-se ao estímulo para a gênese da amônia, ao aumento da reabsorção proximal de bicarbonato e à saída do potássio do intracelular para o extracelular, com consequente entrada dos íons H^+ na célula.[1–3]

Tratamento das hipopotassemias

As hipopotassemias são tratadas pela reposição dietética desse cátion, exceto nos casos graves em que ocorrem arritmias cardíacas e/ou manifestações neuromusculares. Nesses casos, a reposição do potássio é feita por via intravenosa, de maneira lenta. Recomenda-se a infusão do KCl 19,1% dissolvido em solução salina (concentração máxima de 60 mEq/ℓ de potássio) na velocidade de 10 a 40 mEq/h. É importante lembrar que a solução de KCl 19,1% possui 2,5 mEq de K para cada mℓ. A reposição dos estoques intracelulares de potássio sempre se realiza do intravascular para o intracelular. Assim, as reposições rápidas podem precipitar a morte do paciente se ocorrer hiperpotassemia aguda.[1–3,11,15,18]

A reposição do potássio também pode ser feita por via oral, com suplementação dietética (aumento da ingestão de frutas e carnes) ou administração de fórmulas farmacêuticas. Convém lembrar que as fórmulas farmacêuticas são irritantes da mucosa gástrica e intestinal. Também é importante salientar que os pacientes que requerem suplementação diária de potássio são justamente os que também necessitam de outros medicamentos; assim, a possibilidade de gastrite e/ou úlcera gástrica é maior. Portanto, faz-se necessária a orientação nutricional para esses pacientes.[1–3,11,15,18]

A administração de diuréticos retentores de potássio (espironolactona, amilorida e triantereno) representa uma opção para pacientes que desenvolvem hipopotassemia por perda renal, desde que não apresentem insuficiência renal. Nesses casos, aconselha-se o monitoramento dos valores plasmáticos de potássio de maneira mais frequente pelos riscos de hiperpotassemia.[19]

As síndromes de Bartter e Gitelman podem ser tratadas com a administração dos inibidores das prostaglandinas. Esses pacientes produzem prostaglandinas em excesso que, por sua vez, estimulam a produção de aldosterona, resultando em caliurese, como descrito. O uso do antagonista da aldosterona (Aldactone®) e/ou dos inibidores da enzima de conversão também pode auxiliar no tratamento desses pacientes.[1–3,11,15,18]

Tratamento e profilaxia das hipopotassemias induzidas por diuréticos

O tratamento e a profilaxia das hipopotassemias induzidas por diuréticos constituem-se em:

- Uso de baixas doses desses agentes: tiazídicos nas doses de 12,5 a 25 mg/dia produzem controle semelhante da pressão arterial que em doses maiores. Além disso, essas doses induzem menor caliurese
- Ingestão moderada de cloreto de sódio (4 a 6 g de sal por dia)
- Suplementação diária com cloreto de potássio (40 a 60 mEq/dia). Quando ocorrer arritmia grave em pacientes que não podem receber reposição por via oral, administrar potássio (150 a 200 mEq/dia) por via endovenosa, gota a gota em 24 h, não mais que 20 mEq/h, se possível diluído em solução fisiológica (NaCl a 0,9%)
- Reposição do magnésio, se necessário
- Associação com diuréticos retentores de potássio, como amilorida e espironolactona (Aldactone®)
- Associação com inibidores da enzima de conversão (captopril ou enalapril) e com antagonistas do receptor da aldosterona (losartana, valsartana).

Hiperpotassemia

As hiperpotassemias são diagnosticadas quando a concentração plasmática do potássio ultrapassa 5,0 mEq/ℓ.

Esse distúrbio pode se desenvolver por redistribuição do potássio do espaço intracelular para o extracelular ou por menor excreção renal desse cátion.[1–3,20]

A distribuição anormal do potássio decorre da maior entrada dos íons H^+ na célula, com consequente saída do potássio para o espaço extracelular (*shift* iônico). A falta da insulina também é causa de hiperpotassemia, em razão da dificuldade do potássio ser transportado para o intracelular, como já referido.[1–3,20]

Grande parte dos casos de hiperpotassemia é observada em pacientes que recebem oferta excessiva de potássio e cujos mecanismos de secreção renal estão alterados. Muitas vezes, esses pacientes também apresentam acidose metabólica por causa da incapacidade renal em eliminar ácidos. Então, a hiperpotassemia é grave em vista do aumento do potássio corpóreo associado à redistribuição (*shift* iônico).[1–3,19,20]

A falta da aldosterona é uma causa importante de hiperpotassemia. Como mencionado, a secreção do potássio depende da ação da aldosterona nas células principais do ducto coletor. Entretanto, pacientes portadores de hipoaldosteronismo (doença de Addison) só desenvolvem hiperpotassemia se houver restrição salina. É provável que o aporte de sódio ao ducto coletor seja suficiente para que ocorra a secreção de potássio nesses pacientes. A etiologia mais frequente para o desenvolvimento da insuficiência adrenal é a tuberculose, que ocasiona a destruição da glândula. A suspensão abrupta do uso crônico de corticoides também desencadeia hipoaldosteronismo e, por isso, recebe o nome de doença de Addison medicamentosa.[1–3]

O hipoaldosteronismo também pode ocorrer pela diminuição da produção de renina; por isso, esses casos são denominados hipoaldosteronismo hiporreninêmico. A diminuição da síntese da aldosterona é resultante de alterações morfológicas que ocorrem no aparelho justaglomerular de pacientes diabéticos e nos portadores de nefrite intersticial. Essas alterações podem ser diagnosticadas nos pacientes com doença renal leve e moderada. Portanto, o monitoramento frequente dos valores plasmáticos de potássio deve ser realizado nos pacientes diabéticos e portadores de nefrite intersticial com perda moderada da função renal.[1–3,21]

As substâncias que bloqueiam a ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) I em II impedem a síntese da aldosterona. Portanto, não é raro o diagnóstico de hiperpotassemia, principalmente nos pacientes diabéticos que já apresentam tendência ao hipoaldosteronismo hiporreninêmico, como já foi referido em relação aos pacientes diabéticos.[1–3,19,21]

Na insuficiência cardíaca congestiva preconiza-se o uso do carvedilol (betabloqueador). Esse fármaco pode causar hiperpotassemia por reduzir a angiotensina II circulante, interferindo na liberação da renina.[22] Além disso, os betabloqueadores interferem na regulação interna do potássio por inibirem a ação das catecolaminas. Assim, ao se associar o carvedilol à espironolactona e aos inibidores da enzima conversora, o risco da elevação do potássio plasmático aumenta. Então, preconiza-se o monitoramento do potássio plasmático nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva sob tratamento com carvedilol, espironolactona e inibidores da enzima conversora.[23]

Na insuficiência renal aguda, a hiperpotassemia pode ser consequente à diminuição da filtração glomerular, como também à diminuição da capacidade secretora do néfron. Vários fatores estão implicados nessa incapacidade tubular: as lesões dos segmentos do néfron responsáveis pela secreção do potássio, a diminuição do fluxo por si aos segmentos distais do néfron, e a quantidade de sódio que chega ao lúmen das células principais do ducto coletor.[1–3]

Na insuficiência renal crônica, observam-se mecanismos adaptativos para aumentar a excreção do potássio nos néfrons remanescentes e no intestino. Teoricamente, os valores do potássio plasmático elevar-se-iam apenas quando a filtração glomerular reduzisse abaixo de 5 mℓ/min ou se a oferta do potássio aumentasse nos pacientes com filtração glomerular em torno de 15 mℓ/min. Entretanto, os pacientes portadores da doença renal crônica também apresentam acidose metabólica em consequência da incapacidade renal em eliminar toda a carga ácida produzida pelo metabolismo diário. Então, os pacientes portadores da doença renal crônica estão sujeitos à hiperpotassemia mesmo se a filtração glomerular for superior a 15 mℓ/min.[1–3,19,20]

Outro grupo de fármacos que requer atenção são os diuréticos de ação no ducto coletor. Eles são conhecidos como diuréticos retentores de potássio, mas os mecanismos de ação da amilorida e do triantereno são diferentes dos da espironolactona. A amilorida e o triantereno inibem a reabsorção de sódio por fechar os canais de sódio da membrana apical. A inibição da reabsorção de sódio impede a secreção de potássio e a espironolactona (Aldactone®) impede, por competição, o acoplamento da aldosterona com seus receptores intracelulares. Então, indivíduos com filtração glomerular abaixo de 25 mℓ/min estão sujeitos a desenvolver hiperpotassemia se receberem esses

diuréticos.[1–3,7,19,20]

A trimetoprima, usada em associação com o sulfametoxazol, tem estrutura química semelhante à amilorida e pode acarretar hiperpotassemia, principalmente, quando usado em doses altas nos pacientes portadores de AIDS ou insuficiência renal crônica.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem induzir hiperpotassemias em pacientes com déficit da função renal. Esses anti-inflamatórios bloqueiam a produção das prostaglandinas, o que inibe a síntese da renina e aldosterona.[1–3]

Portanto, a avaliação dos valores do potássio sérico deve ser frequentemente realizada em pacientes portadores da doença renal crônica, principalmente se forem diabéticos ou portadores de nefropatias tubulointersticiais. Também são considerados como grupo de risco os pacientes portadores da doença renal crônica que recebem medicamentos como os inibidores da ECA ou diuréticos que agem no ducto coletor (Aldactone®).[1–3,19,24]

Por fim, é importante salientar certas peculiaridades quanto à homeostase do potássio no paciente idoso. É comum a literatura apresentar referências de que os idosos constituíram um grupo de risco para o desenvolvimento de hiperpotassemia. Alguns estudos apontam, principalmente, disfunções no eixo renina-angiotensina-aldosterona como responsáveis pelos níveis mais elevados do potássio plasmático nos idosos. Portanto, são necessárias precauções ao se prescreverem substâncias retentoras de potássio, como os inibidores da enzima conversora e diuréticos de ação no ducto coletor, como a espironolactona (Aldactone®), o triantereno e a amilorida.

Consequências da hiperpotassemia

Quando os valores séricos do potássio aumentam, a relação entre o potássio intracelular e o extracelular diminui. Isso se reflete no potencial de repouso das células excitáveis, que se torna menos negativo, ou seja, mais próximo do limiar de excitação. Assim, a célula torna-se despolarizada e a velocidade de condução diminui aumentando o ritmo de repolarização. O resultado final dessas alterações na polarização das células excitáveis é o desenvolvimento das arritmias cardíacas, e esta é a principal causa de morte dos pacientes com hiperpotassemia. A alteração mais precoce ao eletrocardiograma é o aumento da amplitude da onda T devido ao aumento do ritmo de repolarização. A condução pelo sistema de Purkinje e pelo músculo ventricular fica retardada com alargamento do espaço PR, do complexo QRS e da onda P ocasionando a fibrilação ventricular e, a seguir, assistolia. Como a arritmia cardíaca é uma complicação grave que pode ser fatal, a hiperpotassemia requer tratamento imediato.[1–3]

As alterações neuromusculares causando parestesias, fraqueza muscular e até mesmo paralisia, a qual se inicia pelas extremidades e atinge o tronco e os músculos respiratórios, podem ocorrer nas hiperpotassemias graves, sobretudo nos casos crônicos.[1–3]

Tratamento das hiperpotassemias

Inicialmente, devem ser adotadas medidas para se evitarem as manifestações cardíacas devido ao risco de óbito. Por isso, recomenda-se a infusão intravenosa de cálcio, pois esse cátion age no potencial de ação da fibra muscular cardíaca prevenindo as arritmias.[1–3]

Os valores séricos do potássio podem ser reduzidos rapidamente por medidas que induzem à redistribuição desse cátion para o espaço intracelular. Entre as medidas que agem na regulação interna do potássio podem-se citar a administração da glicose com insulina, a infusão de bicarbonato de sódio para redução da acidose metabólica e o uso de agentes b_2-adrenérgicos estimulantes.[1–3,15,20]

No entanto, o tratamento eficaz das hiperpotassemias requer a retirada do potássio em excesso do organismo. A prescrição de resinas que trocam, no lúmen intestinal, o potássio pelo cálcio (Sorcal®) é o tratamento de escolha. A dose geralmente utilizada é de 30 g dissolvidos em 60 mℓ de água a cada 8 h. Entretanto, nos casos agudos, a eficiência do tratamento pode ser maior se a prescrição for de 15 g a cada 4 h. A via retal pode também ser utilizada nos casos de dificuldade de administração oral.[1,3,15,20]

Os diuréticos de ação na porção espessa ascendente da alça de Henle (furosemida) também são úteis e indicados para a normalização dos valores do potássio plasmático. Contudo, os pacientes devem apresentar filtração glomerular acima de 10 mℓ/min.[1–3,15,20]

Nos casos de pacientes com insuficiência renal grave e impossibilitados do uso do sistema digestório, a diálise

passa a ser o tratamento de escolha.[1,3,15,20]

Para portadores de hipoaldosteronismo, o uso do 9a-flúor-hidrocortisona (Florinefe®), por via oral, na dose inicial de 0,1 mg/dia, é a melhor escolha. O benefício da administração da fludrocortisona no tratamento da hiperpotassemia nos pacientes em diálise ainda não está estabelecido. Essa substância tem ação nítida nos pacientes portadores de hipoaldosteronismo com função renal não dialítica. Nos pacientes portadores da doença renal crônica em diálise, a redução do potássio plasmático ocorreria por aumento da secreção do potássio no cólon e pela ação na regulação interna do potássio, o que favorece a entrada desse íon na célula.[25] Há necessidade de mais estudos para essa recomendação. É importante lembrar que a fludrocortisona modula a atividade da Na^+, K^+-ATPase, enzima presente em diversas células do organismo e, seu uso crônico poderá interferir na concentração corpórea de sódio.

Capítulo 228

Equilíbrio Ácido-base

Claudia Maria de Barros Helou

Introdução

A concentração do íon hidrogênio no sangue é avaliada pela medida do pH cujos valores observados entre 7,35 e 7,45 são considerados normais. A manutenção dos valores do pH dentro da normalidade é importante para evitar a desnaturação das proteínas, possibilitando, assim, que as células, os tecidos e os órgãos se mantenham vivos. Diariamente, o organismo gera 18.000 mmol de ácidos voláteis (ácido carbônico) e 50 mmol de ácidos fixos (ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido úrico e outros ácidos orgânicos) que precisam ser eliminados. A maior parte dessa carga ácida é oriunda da ingestão dietética e dos produtos originados no metabolismo.[1–3]

A manutenção do pH aos valores da normalidade é realizada por meio da integração da função dos tampões e dos sistemas respiratório e renal. Esse ajuste também é necessário quando o organismo é exposto a uma sobrecarga ou a uma perda tanto de ácidos quanto de álcalis.[1–3]

Os tampões são representados principalmente pelos sais dissolvidos no plasma capazes de reagir rapidamente com o íon H^+ ou com o ânion OH^-. Dessa maneira, a rápida reação química evita a variação do pH. Os principais exemplos desse sistema são os tampões de bicarbonato e fosfato. A equação a seguir mostra a reação química do sistema tampão do bicarbonato.[1–3]

$$H^+ + HCO_3^- \xleftrightarrow{\text{anidrase carbônica}} H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

Os tampões celulares, representados pelo movimento dos íons entre o extracelular e o intracelular, também exercem ação imediata no ajuste do pH. As trocas iônicas entre H^+ e K^+, H^+ e Ca^{2+} ou Cl^- e HCO_3^- são os exemplos mais importantes nestes casos.[1–3]

Na tentativa do ajuste imediato do pH, as proteínas tanto do extracelular quanto as do intracelular também desempenham importante função, sendo a hemoglobina o melhor exemplo neste caso. Apesar da resposta imediata do sistema dos tampões, sua ação é limitada porque se esgotam rapidamente.[1–3]

O sistema respiratório também responde de maneira rápida para o ajuste do pH. O excesso de ácido carbônico formado pode ser prontamente eliminado na forma volátil de CO_2 e por isso haverá aumento da frequência respiratória (hiperventilação compensatória). Entretanto, o inverso nem sempre ocorre. Em condições normais, a hipoventilação compensatória dificilmente seria deflagrada porque a diminuição da PO_2 (hipoxia) ocorreria por causa do aumento da PCO_2. E, portanto, a hipoxia estimularia o centro respiratório impossibilitando a diminuição da frequência respiratória. No entanto, pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam alterações do centro respiratório e por isso a hipoventilação pode ocorrer independente da hipoxia. Assim, o aumento do pH pode deflagrar a diminuição da frequência respiratória na tentativa da hipocapnia (aumento da PCO_2) participar do ajuste do pH sanguíneo.[1–5]

Ao contrário dos sistemas dos tampões e respiratório, o sistema renal responde inicialmente de maneira lenta, mas com grande eficiência para a regulação do pH sanguíneo. O sistema renal é o principal sistema regulador do equilíbrio acidobásico do organismo. A participação dos rins nessa regulação é feita por mecanismos que possibilitam a preservação dos estoques de bicarbonato e a eliminação dos prótons. Essas duas funções estão interligadas entre si, pois tanto a reabsorção como a regeneração do bicarbonato depende dos mecanismos de secreção de H^+. Além disso, é pela eliminação do íon amônio (NH_4^+) que os rins conseguem atingir a sua eficiência

máxima na eliminação dos prótons.[1–3,6]

Como ilustra a Figura 228.1, as células do túbulo proximal e da porção espessa ascendente da alça de Henle possuem o trocador Na^+-H^+ em sua face luminal. Esse transportador é secundariamente ativo à ação da Na^+, K^+-ATPase existente na membrana basolateral. O íon H^+ secretado para o lúmen tubular liga-se rapidamente ao bicarbonato e forma o ácido carbônico. Este, por sua vez, se decompõe em água e CO_2 por meio da ação da anidrase carbônica que está presente na face luminal do túbulo. O CO_2 formado difunde-se rapidamente para o intracelular, no qual ele é hidratado regenerando o ácido carbônico. Pela ação de outra isoforma da anidrase carbônica que está presente no intracelular, o ácido carbônico se decompõe novamente em H^+ e bicarbonato. O H^+ é secretado para o lúmen tubular e o bicarbonato é transportado pela membrana basolateral junto com o sódio.[1–3,6–9] A secreção do hidrogênio também pode ser realizada por meio da ação da H^+-ATPase. As células do túbulo proximal também expressam essa bomba em sua face luminal embora em quantidade inferior à encontrada nas células do ducto coletor.[6]

Nos segmentos distais do néfron, a secreção do H^+ é realizada por meio da H^+-ATPase presente na face luminal das células intercalares do tipo A. Dessa maneira, o rim realiza a titulação dos ácidos fixos e consegue eliminar grandes quantidades da carga ácida por meio da formação e eliminação do amônio (NH_4^+). Esses dois processos de secreção de H^+ estão associados à regeneração do bicarbonato, pois o H^+ secretado é oriundo da decomposição do ácido carbônico que por sua vez se originou da hidratação do CO_2 (Figura 228.2).[1–3,6–8] Além disso, as células intercalares do tipo A também são importantes nas situações da depleção de potássio, pois essas células passam a expressar outra bomba secretora de hidrogênio, a H^+, K^+-ATPase. Então, o transporte da secreção do hidrogênio é acoplado ao da reabsorção do potássio.[6]

Como ilustra a Figura 228.3, o ducto coletor é composto por três tipos celulares: (1) as células principais que são responsáveis pela reabsorção do sódio e secreção do potássio; (2) as células intercalares do tipo A que são responsáveis pela secreção do hidrogênio; (3) as células intercalares do tipo B cuja expressão aumenta nas situações de alcalemia. Essas células expressam a H^+-ATPase em sua face basal e o trocador Cl-bicarbonato denominado pendrina na sua face luminal.[6,8,9]

É interessante salientar que a disposição tridimensional da expressão dessas células é fundamental para a regulação renal do equilíbrio acidobásico. Assim, a diferença de potencial produzida pela reabsorção do sódio através do canal ENaC expresso na face luminal das células principais possibilita tanto a secreção do potássio quanto a do hidrogênio (Figura 228.3).[6]

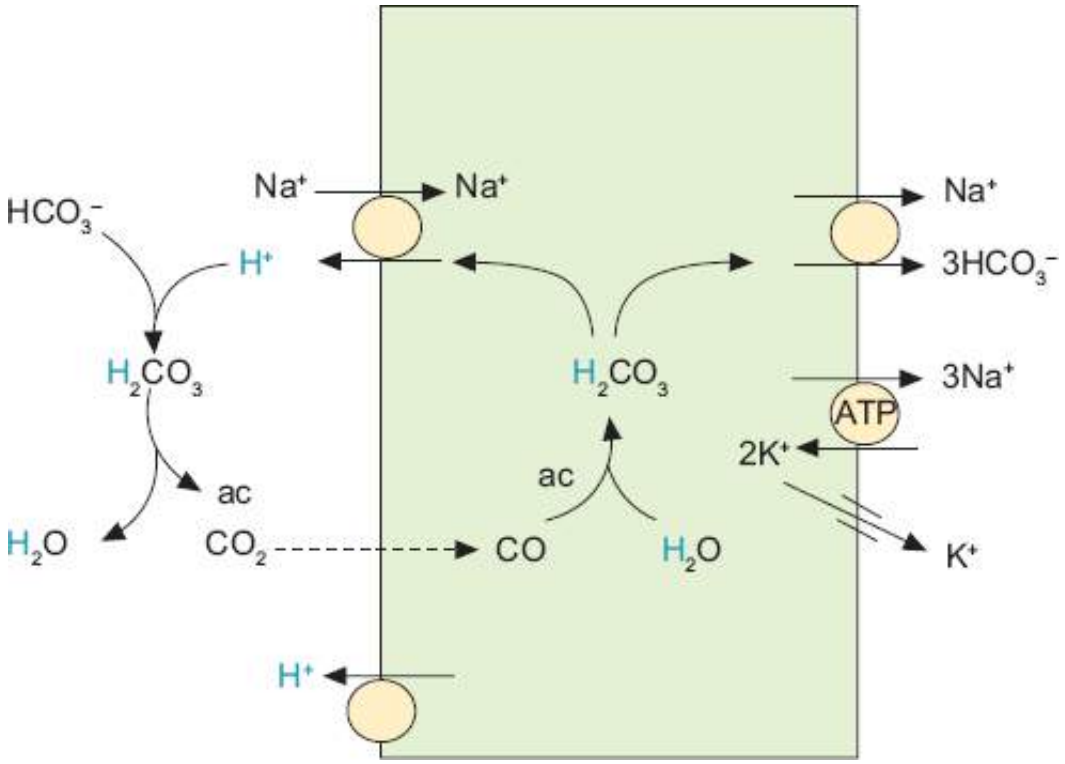

Figura 228.1 Reabsorção do bicarbonato acoplada à secreção do hidrogênio que é feita principalmente pela ação do trocador Na^+-H^+ existente na membrana luminal da célula do túbulo proximal. A secreção do hidrogênio também é feita

pela H^+-ATPase presente na membrana luminal desse segmento. ATP = adenosina trifosfato; ac = anidrase carbônica.

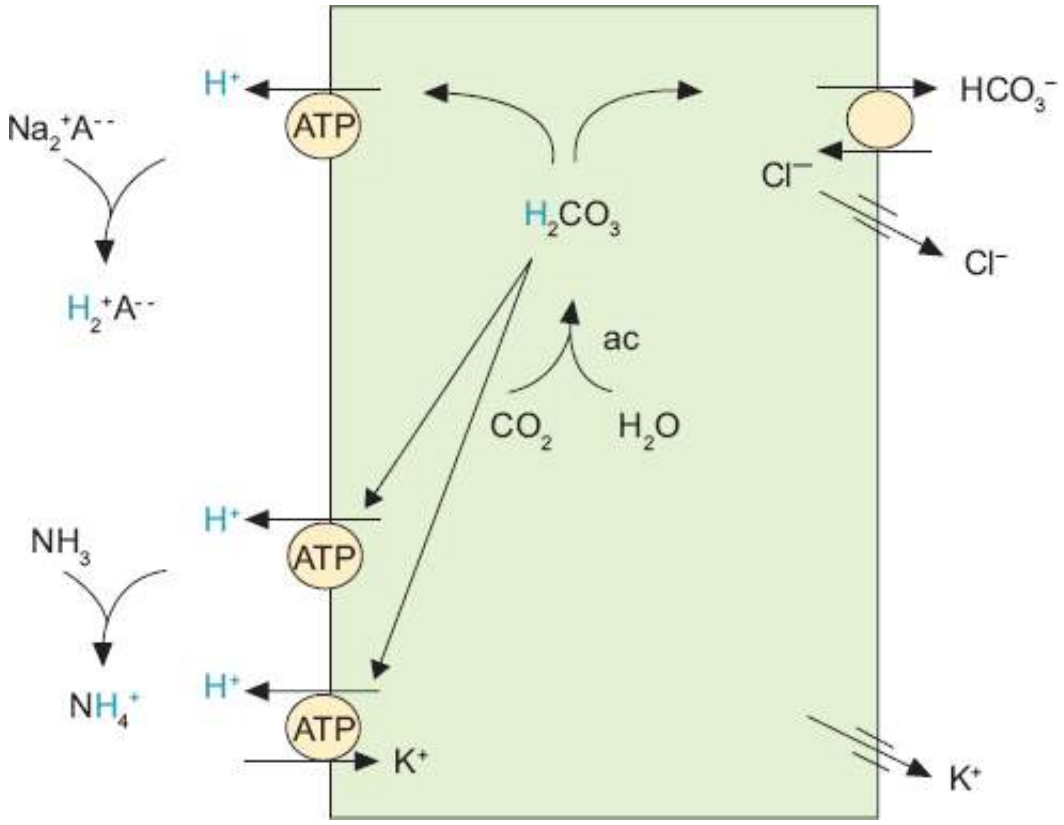

Figura 228.2 Secreção de prótons na célula intercalar do tipo A do ducto coletor que resulta na titulação dos ácidos fixos e na eliminação do íon amônio (NH_4^+). A esses mecanismos associa-se a regeneração do bicarbonato. ATP = adenosina trifosfato; ac = anidrase carbônica.

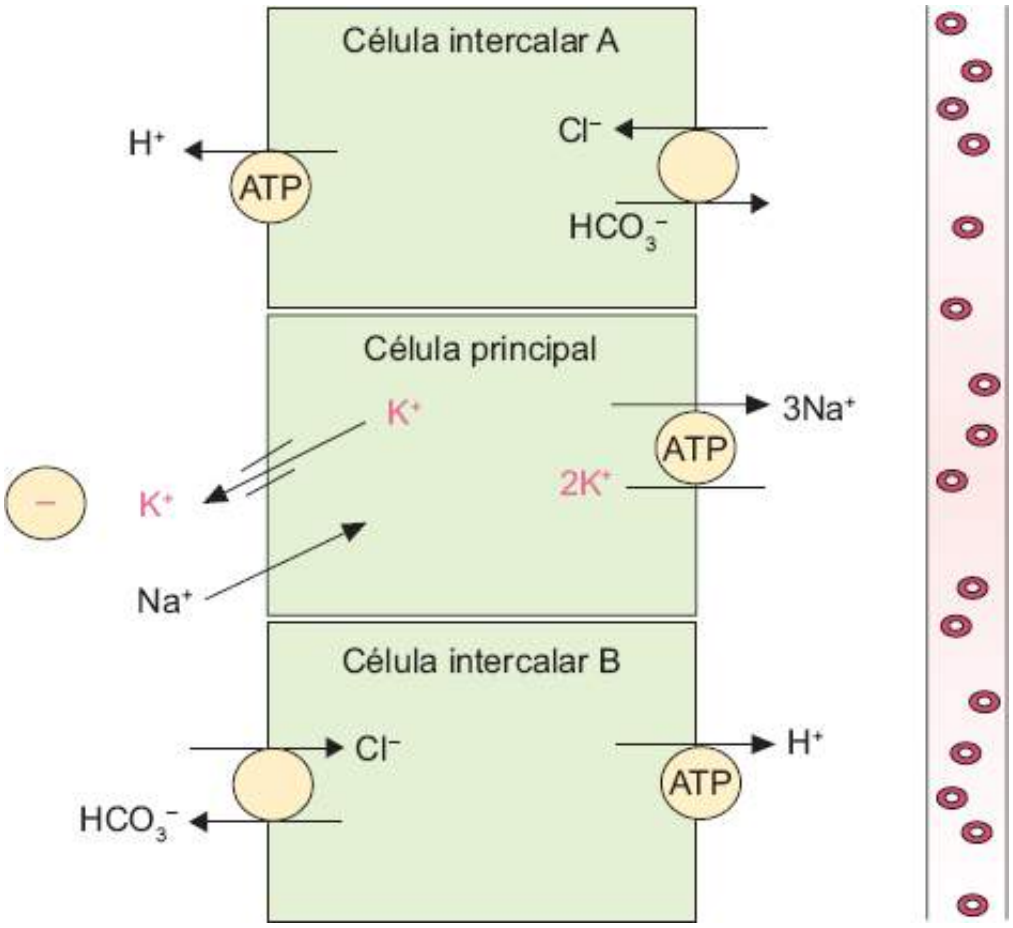

Figura 228.3 Representação dos três tipos celulares que compõem o ducto coletor: célula intercalar A responsável pela acidificação urinária; célula principal que provoca a diferença de potencial devido a reabsorção do sódio pelo canal ENaC; célula intercalar B que possui o trocador Cl-bicarbonato (pendrina) na membrana luminar e conserva o H^+ à custa da expressão da H^+-ATPase na membrana basal. ATP = adenosina trifosfato.

Além da diferença do potencial produzido pela reabsorção do sódio, o pH sanguíneo, a PCO_2, a aldosterona e a quantidade corpórea do potássio são os fatores que influenciam a acidificação urinária. Na situação da depleção do potássio, a expressão da H^+, K^+-ATPase aumenta e também ocorre maior síntese da amônia. Na situação da hiperpotassemia, a secreção da aldosterona é estimulada que por sua vez estimula todas as ATPases.[1,6]

Abordagem ao paciente para elucidação diagnóstica

Para um bom exercício da medicina, recomenda-se a realização da anamnese completa que deve conter, além da história e do exame físico, a investigação esmiuçada dos antecedentes individuais, dos antecedentes hereditários e dos hábitos. O diagnóstico é o produto da análise integrada entre a anamnese, os resultados dos exames e o conhecimento da fisiopatologia.[1,2,10] Nas situações em que os distúrbios do equilíbrio acidobásico possam estar presentes, a abordagem ao paciente para a elucidação diagnóstica deve ser a mesma.[2] Mas, diversos estudos têm sido publicados sugerindo a aplicação dos fundamentos físico-químicos proposto por Stewart.[11] Segundo essa proposição, a concentração dos íons H^+ no organismo reflete a dissociação da água induzida pela presença dos íons fortes dissolvidos nela. Assim, o organismo é interpretado como um grande béquer no qual a concentração dos íons H^+ depende de três variáveis independentes: (1) SID – diferença entre as cargas dos cátions e dos ânions dos íons fortes; (2) dissociação parcial dos ácidos fracos (albumina e fosfato); (3) CO_2.[2,11] A abordagem de Stewart é de precisão matemática mas ancorada exclusivamente na química e há riscos de falhas de diagnósticos nos quais as respostas secundárias poderão ser interpretadas como distúrbios primários do equilíbrio acidobásico.[11]

Então, ao se diagnosticarem as alterações no equilíbrio acidobásico é necessária a distinção entre os distúrbios primários e os mistos.

Distúrbios primários do equilíbrio acidobásico

Distúrbios primários são os que decorrem do desajuste do pH devido a mudanças em apenas uma variável que podem ser nos padrões da ventilação ou na incapacidade em eliminar prótons ou de manter os estoques do bicarbonato.

Como referido anteriormente, em condições fisiológicas, o pH sanguíneo situa-se entre 7,35 e 7,45 por causa da ação integrada dos sistemas tampão, respiratório e renal. Assim, a PCO_2 normal é de 35 a 40 mmHg e a concentração do bicarbonato de sódio plasmático é de 24 mEq/ℓ. As mudanças no pH sanguíneo caracterizam a presença dos distúrbios do equilíbrio acidobásico que podem ser diagnosticados como acidemias (pH inferior a 7,35) ou alcalemias (pH superior a 7,45).

Na tentativa do ajuste imediato do pH, as trocas iônicas entre o compartimento intracelular e extracelular ocorrem. Então, as acidemias cursam geralmente com hiperpotassemia e as alcalemias com hipopotassemia.[1–3,12,13] Entretanto, o médico precisa ficar atento às situações nas quais as mudanças na concentração do potássio plasmático não sejam as esperadas. Por exemplo, se a elevação do potássio plasmático não for muito intensa no desenvolvimento de uma acidemia. Isto poderá ser decorrente do tipo de acúmulo de ácidos, os orgânicos causam hiperpotassemias menos intensas que os inorgânicos. A hiperpotassemia leve ou mesmo ausente na presença de acidemia poderá significar estado de depleção de potássio no organismo desse paciente. Então, é importante tomar cuidado na reposição do potássio ao se corrigir a acidemia metabólica. Outro ponto importante está relacionado com o tempo da instalação da acidemia: nos casos agudos, a secreção renal de potássio diminui e nos crônicos aumenta. A explicação para o aumento da caliurese relaciona-se ao estímulo para a secreção da aldosterona consequente à elevação do potássio plasmático. Além disso, a acidemia causa aumento do aporte do sódio aos segmentos distais do néfron devido a alterações nos transportadores. Então, a secreção de potássio é favorecida devido ao gradiente eletroquímico produzido pela reabsorção do sódio através dos canais ENaC existentes no lúmen das células principais do ducto coletor.[13]

Os distúrbios primários podem ser classificados como de causa respiratória ou metabólica.[1–3,14]

Distúrbio primário de causa respiratória

Nas alterações primárias do padrão da ventilação, os valores da PCO_2 sanguínea estão modificados. Nas

acidemias, a PCO_2 é superior a 40 mmHg e nas alcalemias, a PCO_2 é inferior a 35 mmHg. Na tentativa de se manter o pH na faixa da normalidade, a concentração do HCO_3^- plasmático se modifica no plasma. Assim sendo, nos distúrbios de causa respiratória primária a concentração do HCO_3^- se eleva no plasma nas acidemias e diminui nas alcalemias. Entretanto, o ajuste renal não é imediato e por isso a variação do bicarbonato plasmático é de apenas 4 mEq/ℓ nos distúrbios respiratórios agudos. Caso o problema da hipoventilação ou da hiperventilação perdure, o pH variará, não sendo possível o organismo ajustar a sua correção.[1–3,14] Em muitos casos, a falha de um rápido diagnóstico e da aplicação de alguma medida terapêutica imediata poderá repercutir em óbito do paciente. Por essa razão, os distúrbios primários de causa respiratória são muito preocupantes.

As acidemias respiratórias ocorrem quando a hipoventilação (aumento da PCO_2) se instala em decorrência de: depressão do centro respiratório (sistema nervoso central), patologias neuromusculares ou doenças da caixa torácica incluindo os pulmões. O tratamento consiste na reversão da hipoventilação sendo muitas vezes necessária a indicação da ventilação mecânica.[1,2]

As alcalemias respiratórias ocorrem quando a frequência respiratória se eleva observando-se, então, a hiperventilação (diminuição da PCO_2). Entre as diversas causas podem-se citar a: hipoxia em uma fase inicial, febre, ansiedade, doenças cerebrais (tumores, meningites, encefalites), cirrose hepática, diminuição do espaço pulmonar na caixa torácica decorrente do aumento do volume abdominal (gestação, ascite, distensão por íleo) e principalmente o mau ajuste dos parâmetros dos respiradores nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. O tratamento é a eliminação da causa do aumento da frequência respiratória.[1,2]

Distúrbio primário de causa metabólica

Acidemias metabólicas

Os distúrbios primários de acidemia metabólica são reconhecidos pelo pH abaixo de 7,35 e pela concentração do bicarbonato plasmático menor do que 24 mEq/ℓ. Nesses casos, a PCO_2 é reduzida devido ao mecanismo de compensação exercido pelo sistema respiratório. O aumento da frequência respiratória é uma tentativa de se eliminar pelos pulmões o excesso do CO_2 produzido. Entretanto, a compensação ventilatória (hiperventilação) também é limitada. A aplicação da equação representada a seguir possibilita realizar o cálculo da PCO_2 esperada para a compensação de um distúrbio de acidemia metabólica:[1,2,12]

$$PCO_2 \text{ esperado} = (1{,}5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$$

Se o valor calculado não corresponder ao medido, não se trata de acidemia metabólica primária e sim de distúrbio misto implicando conduta distinta.[1,2]

Em condições normais, o cloro e o bicarbonato são os principais ânions no plasma. Nas condições de acidemia metabólica, o H^+ eleva-se no sangue devido ao excesso da produção associada ou não à incapacidade de eliminação ou então em decorrência da perda de bases. Por isso, na acidemia metabólica, o bicarbonato plasmático está reduzido decorrente da sua ação de tamponar ou devido a perdas. Quanto ao cloro, a concentração desse ânion pode estar normal ou elevada dependendo da causa que originou o distúrbio. Por isso, as acidemias metabólicas são classificadas em normoclorêmicas e hiperclorêmicas.[1,2]

Acidemias metabólicas normoclorêmicas ou acidemias metabólicas devido a elevação do anion gap

As acidemias metabólicas normoclorêmicas ocorrem quando os prótons se acumulam pelo excesso da produção associada ou não pela incapacidade em eliminá-lo. A elevação do hidrogênio é acompanhada dos respectivos ânions dos ácidos orgânicos e inorgânicos produzidos como o lactato, os cetoacetatos, os uratos, os fosfatos e sulfatos. Nessa situação, a concentração dos íons cloro não se modifica no plasma e por isso a acidemia metabólica é normoclorêmica e com *anion gap* (AG) elevado. Nesses casos, a aplicação da fórmula, descrita a seguir, ajuda para esse diagnóstico:[1,2]

$$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) \text{ (valores normais} = 10 \pm 2 \text{ mEq/}\ell)$$

Na presença de hipoalbuminemia há a necessidade de se corrigir o cálculo do *anion gap* (AG_c). Isto se deve à diminuição das cargas iônicas negativas que implica a redução do valor do *anion gap* calculado.

$$AG_c = AG + 2,5\ (4,4 - P_{alb})^{12}$$

A acidose láctica é uma das principais causas de acidemia metabólica por elevação do *anion gap*. O lactato é o produto originário da reação em cascata da glicólise. Em condições normais, não há acúmulo de lactato porque este se encontra em equilíbrio com o piruvato, que por sua vez é captado para o interior da mitocôndria como substrato do ciclo de Krebbs. Na ocorrência de problemas com a oxigenação tissular (falha na oferta ou falha na utilização), a etapa mitocondrial deixa de existir, originando um excesso de piruvato intracelular que é convertido em lactato. Então, a acidose láctica pode ser decorrente de uma baixa oferta de oxigênio (choque, hipoxemia grave, envenenamento por CO, anemia grave), ou por problemas na utilização do oxigênio (sepse, insuficiência hepática, substâncias como as biguanidas, análogos de nucleosídios, nitroprussiato, cocaína, etanol, ácido acetilsalicílico – AAS).[1,2,12]

Não se recomenda a administração de bicarbonato de maneira aleatória para o tratamento da acidemia láctica. A depressão miocárdica, o aumento da produção do CO_2, a hipertonicidade plasmática e a sobrecarga de sódio são os fatores associados ao aumento da morbidade nesses casos. A solução de bicarbonato de sódio interfere na reação de cascata da glicólise que aumenta a produção do lactato. De maneira empírica adotou-se, então, o valor do pH inferior a 7,2 para a administração de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio (60 a 100 mEq). O mais importante é realizar um conjunto de medidas para tratar a causa da acidose láctica e, se necessário, indicar diálise.[1,2,15,16]

Pacientes que apresentarem mudanças na flora intestinal devido à obstrução do intestino delgado, ou nos casos da síndrome do intestino curto por cirurgia de *bypass* ou por ressecção poderão ter acidemia láctica à custa da elevação plasmática do isômero D-lactato. Nesses casos, recomenda-se dieta pobre em carboidrato e o uso de antibióticos.[1,2]

Na acidemia metabólica causada pela cetoacidose diabética recomenda-se a administração rápida de insulina e a reposição das perdas hidreletrolíticas. Apenas a administração de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio deverá ser feita se o pH for inferior a 7,1.[1,2]

Nas intoxicações por ânions exógenos devem-se suspender imediatamente as medicações, principalmente as que tiverem o propilenoglicol como veículo. Entre esses medicamentos podem-se citar: nitroglicerina (Tridil®), sulfametoxazol-trimetoprima (Bactrim®), lorazepam e diazepam.[1,2]

Na insuficiência renal aguda, a diálise é a maneira eficaz para a remoção dos ânions orgânicos e inorgânicos. Nos casos em que estiver presente a insuficiência hepática concomitante à insuficiência renal, recomenda-se a diálise com banho de bicarbonato.[1,2]

Na doença renal crônica pré-dialítica, a incapacidade renal em excretar ácido poderá se manifestar clinicamente como acidemia metabólica hiperclorêmica ou então normoclorêmica por causa da elevação do *anion gap* ou mista.[1,17] Devido às alterações ósseas e ao catabolismo proteico que esses pacientes estão sujeitos, é recomendada a suplementação de álcali por via oral (VO) para manter o bicarbonato próximo a 22 mEq/ℓ.[1,2,18,19] Entretanto, é requerida atenção no uso de fórmulas que contenham citrato uma vez que esse ânion aumenta a absorção intestinal do alumínio.[1,19] Quanto à suplementação com bicarbonato de sódio não se recomenda aos pacientes oligúricos, edemaciados e hipertensos. Por outro lado, as crianças e os pacientes portadores de doença tubulointersticial deverão receber a suplementação de bicarbonato.[1,2,18,19] As crianças porque necessitam crescer e o pH ácido é prejudicial e os pacientes portadores de doença tubulointersticial são perdedores de base.[1,2,18,19]

Acidemias metabólicas hiperclorêmicas ou acidemias metabólicas com anion gap normal

As acidemias metabólicas hiperclorêmicas ocorrem quando há perda de base (bicarbonato) ou infusão de grandes quantidades de cloro (soro fisiológico, soluções ricas em aminoácidos).[17]

As perdas de base poderão ser consequentes a falhas no sistema digestório (diarreias originárias da parte alta do intestino delgado, fístulas pacreáticas e/ou biliares) ou no sistema renal (incapacidade do túbulo renal em reabsover ou regenerar o bicarbonato).[1,2,20]

Como citado anteriormente, a anamnese completa é fundamental para a elucidação diagnóstica, mas nem sempre é evidente se a causa da perda de bicarbonato é de origem renal ou extrarrenal. Nessa situação, a verificação da capacidade em formar o amônio auxilia o diagnóstico. Então, recomenda-se a dosagem dos íons sódio, potássio e cloro na urina para o cálculo do *anion gap* urinário (U_{AG}) por meio da fórmula:[1,2,17,20,21]

$$U_{AG} = U_{Na} + U_K - U_{Cl}$$

Se o cálculo do *anion gap* urinário resultar um número negativo, provavelmente a causa da acidose metabólica é devido ao sistema digestório. A função tubular renal dos pacientes que apresentam perda de bicarbonato pelas fezes é normal. Em outras palavras, estes indivíduos sintetizam e eliminam o amônio na urina. Então, outro cátion além do sódio e do potássio deve estar presente na urina acompanhando o cloro e este deve ser o amônio. Por outro lado, pacientes portadores de acidose tubular renal, exceto os com diagnóstico de disfunção do túbulo proximal, não sintetizam o amônio. Então, o *anion gap* urinário deverá ser próximo ao zero.[1,2,17,20,21]

As acidoses tubulares renais são classificadas em quatro tipos:[1,2,20]

- Tipo I | Distal: essa afecção associa-se a perdas urinárias de potássio e cálcio. Então, esses indivíduos frequentemente apresentam hipopotassemia e calculose renal. A nefrocalcinose também poderá ocorrer. O pH urinário estará acima de 5,5 uma vez que o defeito tubular não poderá ser compensado em outro segmento
- Tipo II | Proximal: essa afecção associa-se a perdas urinárias de glicose, proteínas, aminoácidos e fosfato. Quando o quadro clínico é completo, essa afecção recebe o nome de síndrome de Fanconi. Esses indivíduos também apresentam hipopotassemia devido ao aumento da secreção de potássio produzido pelo aporte aumentado de ânions às porções distais do néfron. O pH urinário está abaixo de 5,5, uma vez que a falha na reabsorção proximal do bicarbonato pode ser compensada na porção espessa ascendente da alça de Henle. Mas, ao se administrar bicarbonato a esses indivíduos, o pH urinário aumentará à medida que a capacidade de reabsorção de bicarbonato na porção espessa ascendente da alça de Henle atingir o seu limite
- Tipo III | Mistas
- Tipo IV | Hiperpotassêmicas: nessa situação, as células do ducto coletor estão incapacitadas de secretar H^+ e K^+. Muitas vezes a incapacidade é por falta da aldosterona, como ocorre nos casos de hipoaldosteronismo, incluindo o medicamentoso (uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina I em II).

A abordagem diagnóstica dos pacientes portadores da acidose tubular renal inclui além da anamnese completa e da avaliação da gasometria: determinação do cloro e potássio plasmático, cálculo do *anion gap* sérico e cálculo do *anion gap* urinário. Na suspeita de se tratar de acidose tubular renal tipo IV, os testes para verificar a capacidade de secreção urinária de potássio (ver Capítulo 227 Distúrbios do Potássio) e a dosagem da aldosterona estão indicados. Na necessidade de se avaliar a capacidade do néfron distal em acidificar a urina, recomendam-se dois tipos de testes: (1) medida do gradiente da PCO_2 na urina e no sangue (U/S PCO_2). Os pacientes portadores de acidose tubular renal distal apresentam U/S PCO_2 inferior a 30 mmHg ao manter o bicarbonato plasmático cerca de 25 mEq/ℓ por meio da administração de bicarbonato de sódio intravenoso; (2) teste com furosemida. A resposta à administração de 40 mg de furosemida e 1 mg de flúor-hidrocortisona é observar pH urinário inferior a 5,3 em indivíduos normais e superior a 6,0 nos pacientes portadores de acidose tubular renal distal.[17]

As acidemias metabólicas hiperclorêmicas também podem ocorrer nos pacientes portadores de neobexiga em razão da cistectomia radical. O implante dos ureteres na alça intestinal resulta na absorção dos íons cloro presentes na urina pelo epitélio intestinal. Uma boa parte dos íons cloro está acompanhada do amônio (NH_4^+), o que resulta na adição de íons hidrogênio ao sangue.

O tratamento das acidemias metabólicas hiperclorêmicas requer a reposição do bicarbonato perdido, que poderá ser feito por meio da administração de bicarbonato de sódio ou de fórmulas preparadas com citrato de sódio.[1,2] É necessária especial atenção no uso do citrato nos pacientes que possam estar expostos ao alumínio.

O uso da flúor-hidrocortisona (Florinefe®) está indicado nos pacientes portadores de hipoaldosteronismo.

Alcalemias metabólicas

Os distúrbios primários de alcalemia metabólica são reconhecidos por apresentar o pH sanguíneo acima de 7,45 e a concentração do bicarbonato plasmático maior do que 24 mEq/ℓ. A compensação esperada para essas situações é

a elevação da PCO_2 (hipoventilação) e o limite da compensação nesses casos obedece à equação:[1,2]

$$PCO_2 \text{ esperado} = 15 + HCO_3^- \pm 2$$

Entretanto, a compensação (elevação da PCO_2) nem sempre é observada porque a hipoventilação pode causar hipoxia. Nesses casos, a resposta do centro respiratório é elevar a frequência respiratória, o que resulta na piora da alcalose devido à transformação de distúrbio primário em misto: alcalose metabólica associada à alcalose respiratória.[22]

É importante salientar que os pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) requerem muita atenção, pois esses indivíduos apresentam alteração do centro respiratório e, portanto, toleram a elevação da PCO_2. O valor do pH é fundamental para o diagnóstico correto: (1) se o pH for inferior a 7,35 significa que a elevação da PCO_2 é a causa do distúrbio e o diagnóstico é acidemia respiratória; (2) se o pH for superior a 7,45 significa que a elevação da PCO2 é para compensar a presença de alcalemia metabólica.[2]

As alcalemias metabólicas não são necessariamente consequentes à sobrecarga de álcalis e sim, na maioria das vezes, causadas por perda excessiva de ácidos. É importante também destacar a alcalemia metabólica pós-hipercapnia na qual a elevação do bicarbonato no plasma é a resposta renal à acidemia respiratória ocasionada pela retenção do CO_2.[1,2,22] Assim, a partir do momento que o distúrbio respiratório é corrigido, o organismo necessitará de tempo para se desfazer das concentrações elevadas do bicarbonato plasmático. Enquanto isso, o pH que era ácido passa a alcalino.

Também é importante destacar a presença da hipopotassemia nos estados de alcalemia metabólica. A hipopotassemia ocorre na tentativa de compensação para o ajuste do pH por meio das trocas iônicas com o H^+ (*shifts* celulares) e também pelas perdas urinárias de K^+, como será descrito.[1,2,13]

Quanto à classificação das alcalemias metabólicas, novas propostas estão sendo apresentadas nos últimos anos e especial atenção tem se colocado para a não associação ao estado do volume extracelular.[23,24] Assim, adotamos a seguinte classificação: (1) alcalemias metabólicas cloro-sensíveis; (2) alcalemias metabólicas não sensíveis ao cloro ou resistentes ao cloro; (3) alcalemias metabólicas decorrentes do excesso de administração ou de ingestão de bases.

Alcalemias metabólicas cloro-sensíveis

As alcalemias metabólicas cloro-sensíveis também são denominadas alcalemias metabólicas hipoclorêmicas. Nesses casos, as perdas do cloro são a causa do distúrbio e podem ocorrer devido a perdas extrarrenais (vômitos, sonda nasogástrica aberta e diarreias originárias no íleo terminal e cólon) e renais (diurese osmótica, uso excessivo dos diuréticos que agem na porção espessa ascendente da alça de Henle e no túbulo distal).

Em todos esses exemplos, a elevação do bicarbonato no plasma origina-se pela perda inicial do cloro. Mas a manutenção da alcalose envolve diversos mecanismos, entre eles o aumento do aporte de sódio às porções distais do néfron e o estímulo à secreção renal do potássio. Em uma fase inicial, o rim tenta eliminar a alta concentração do bicarbonato plasmático através das células B do ducto coletor que expressam a pendrina (trocador cloro-bicarbonato) na face luminal e a H^+-ATPase em sua face basal (ver Figura 228.3). Esse transportador necessita de cloro para seu funcionamento na troca com o bicarbonato e por isso a eficiência desse mecanismo diminui ao longo do tempo se o cloro não for reposto. A deficiência do cloro também causa diminuição na atividade dos transportadores Na^+, K^+,$2Cl^-$ e Na^+Cl^- expressos, respectivamente, na porção espessa ascendente da alça de Henle e no túbulo distal. Em consequência, o aporte de sódio e do fluido aumenta ao ducto coletor, o que resulta no estímulo da reabsorção de sódio por meio dos canais ENaC expressos nas células principais. Esse transporte produz o gradiente eletroquímico para a secreção de potássio por meio dos canais ROMK existentes nas células principais e na secreção de hidrogênio pela ação da H^+-ATPase na face luminal das células intercalares do tipo A (ver Figura 228.3).[23,24] Assim, a alcalose metabólica mantém-se devido à perda de prótons na urina. Embora seja necessária a conservação dos íons hidrogênio no organismo, a acidificação urinária é estimulada e esse mecanismo recebe o nome de acidúria paradoxal. O aumento da acidificação urinária também decorre do aumento da síntese de amônia devido à depleção de potássio originada pela caliurese intensa.[1,2]

Durante muitos anos foi dado grande destaque à ação da aldosterona para explicar os mecanismos da manutenção da alcalemia metabólica, da acidúria paradoxal e da depleção do potássio. Mas as revisões recentes a

respeito desse assunto não mais apontam a elevação da aldosterona como o mecanismo principal na regulação de todos esses eventos. Entretanto, é importante destacar que a concentração da aldosterona plasmática encontra-se elevada nessa situação, o que favorece a reabsorção do sódio, a secreção do potássio e do hidrogênio.[23,24] A aldosterona age na manutenção da abertura dos canais ENaC e no estímulo da atividade das bombas Na^+, K^+-ATPase e H^+-ATPase e também tem ação genômica, estimulando a síntese desses canais e bombas.

As alcalemias metabólicas cloro-sensíveis também são diagnosticadas nos pacientes portadores de mutações genéticas dos transportadores que envolvem o transporte de cloro: síndrome de Bartter (mutações genéticas nos transportadores da porção espessa ascendente da alça de Henle) e Gitelman (mutações genéticas nos transportadores do túbulo distal).[1,2,20,25]

O tratamento das alcalemias metabólicas cloro-sensíveis é feito pela reposição do cloro por meio da administração do soro fisiológico e da reposição do K^+.[1,2,20]

Alcalemias metabólicas não sensíveis ao cloro ou resistentes ao cloro

As alcalemias metabólicas não sensíveis ao cloro ou resistentes ao cloro ocorrem nos casos de excesso de mineralocorticoide ou por aparente excesso.

Nos casos de excesso de mineralocorticoide encontram-se as seguintes causas: hiperaldosteronismo primário (tumor da adrenal – síndrome de Cohn), hiperaldosteronismo secundário (estenose da artéria renal – hipertensão renovascular), ao excesso de corticosteroides endógeno (tumor da hipófise – síndrome de Cushing) ou medicamentoso.

O mineralocorticoide age nas células principais e nas intercalares que constituem o ducto coletor. O excesso de mineralocorticoide induz aumento da reabsorção de sódio e secreção de K^+ nas células principais e por isso os pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica associada à hipopotassemia. Esses pacientes também apresentam acidúria paradoxal devido ao estímulo na secreção de hidrogênio tanto por ação direta junto às H^+-ATPases localizadas na face luminal das células intercalares, quanto pela ação indireta produzida pelo gradiente eletroquímico devido à reabsorção de sódio nas células principais.

Nos casos de excesso aparente de mineralocorticoide encontram-se os indivíduos portadores das mutações genéticas do canal ENaC (pseudo-hiperaldosteronismo – síndrome de Liddle) e da inibição da desidrogenase 11b-esteroide de causa genética (síndrome adrenogenital) ou adquirida (ingestão de alcaçuz).[1,24,25]

Na síndrome de Liddle, os pacientes apresentam aumento da reabsorção de sódio no ducto coletor devido à mutação genética do canal ENaC. Então, o gradiente eletroquímico produzido resulta em grandes perdas urinárias de potássio e hidrogênio. Além da alcalemia metabólica não sensível ao cloro, observam-se hipopotassemia e hipertensão arterial sistêmica com valores baixos para aldosterona e renina no plasma.[1,25]

Devido ao aumento da ingestão de chás feitos com ervas medicinais, vem aumentando a ingestão de alcaçuz, cuja ação é inibir a desidrogenase 11b-esteroide (11bHSD). Essa enzima é responsável pelo metabolismo dos costicosteroides nas células principais. Então, a inibição da 11bHSD aumenta a concentração intracelular do corticosteroide que por sua vez passa a interagir com o receptor do mineralocorticoide.

O tratamento das alcalemias metabólicas devido ao excesso de mineralocorticoide pode ser feito mediante o bloqueio da síntese da aldosterona ou do seu receptor. O uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (captopril, lisinopril e outros) ou do bloqueador do receptor da aldosterona (espironolactona) é eficiente nos casos de excesso de mineralocorticoide. Em certos casos, pode-se recorrer também a pequenas doses de acetazolamida (Diamox®), que é um inibidor da anidrase carbônica, produzindo-se bicarbonatúria.

Na síndrome de Liddle recomenda-se a prescrição de amilorida (diurético que inibe o canal ENaC) associada à espironolactona (Aldactone®). Nas situações de excesso na ingestão de alcaçuz, deve-se suspender imediatamente os chás e prescrever espironolactona (Aldactone®) até a correção dos distúrbios.

Alcalemias metabólicas decorrentes do excesso de administração ou de ingestão de bases

Indivíduos com função renal normal são capazes de eliminar o excesso de base caso recebam suplementação dietética. Entretanto, os pacientes com depleção de cloro ou de potássio poderão desenvolver alcalemia metabólica devido à dificuldade na eliminação do álcali pelo rim. Pacientes com insuficiência renal são indivíduos que

requerem especial atenção, uma vez que a sobrecarga de álcali no organismo não será eliminada mesmo na situação dos estoques de cloro e potássio estarem dentro da normalidade.[24]

Distúrbios mistos

Como citado anteriormente, um correto diagnóstico não é feito por meio da análise isolada de um exame. Dessa maneira, uma gasometria cujos valores podem ser considerados numericamente como normais (pH entre 7,35 e 7,45; PCO_2 entre 35 e 40 mmHg e bicarbonato de sódio de 24 mEq/ℓ) não pode ser corretamente interpretada sem o conhecimento da condição clínica do paciente. Pois, é mediante uma análise integrada entre as alterações gasométricas e eletrolíticas e os mecanismos de adaptação e compensação que é possível diferenciar os distúrbios primários dos distúrbios mistos.[1,2]

Em diversas situações um paciente poderá apresentar não apenas um distúrbio e sim dois ou três. A superposição dos distúrbios poderá, em certo momento, não produzir alterações numéricas nos valores da gasometria. O diagnóstico será errôneo se não forem consideradas as patologias existentes. Por exemplo, se um paciente é portador de insuficiência renal ele terá o diagnóstico de acidemia metabólica mesmo se a gasometria não mostrar pH abaixo de 7,35 e bicarbonato abaixo de 24 mEq/ℓ. A explicação em tal exemplo é de que se trata de um caso de distúrbio misto, no qual poderá estar presente uma alcalemia metabólica decorrente da perda de cloro por meio de uma sonda nasogástrica aberta.[2]

Muitas vezes a associação de dois ou mais distúrbios poderá agravar a situação clínica do paciente. Por exemplo, se um paciente estiver em acidemia metabólica e também apresentar acidemia respiratória, a acidemia será muito mais grave do que no caso de distúrbio primário.

É aconselhável também lembrar dos limites de compensação para cada situação de distúrbio. Em certas situações, a não observação se aquele distúrbio poderia estar sendo compensado de maneira adequada impede o reconhecimento de distúrbio misto. Por exemplo, se um paciente com distúrbio metabólico não apresentar a PCO_2 esperada para a compensação é um sinal para o diagnóstico de distúrbio misto.

Capítulo 229

Insuficiência Renal Aguda

Maristela Carvalho da Costa e Luis Yu

Definição

Os rins desempenham funções essenciais à sobrevida:

- Preservação da homeostase extracelular, de forma a garantir o funcionamento das células, por meio da excreção de produtos do metabolismo proteico (ureia, creatinina, ácido úrico), manutenção hidreletrolítica e do equilíbrio ácido-base
- Secreção hormonal: regulação das hemodinâmicas sistêmica e renal (renina, angiotensina II, prostaglandinas, óxido nítrico, endotelina, bradicinina); produção de hemácias (eritropoetina) e metabolismo ósseo (1,25-di-hidroxivitamina D_3)
- Catabolismo de hormônios e síntese de glicose em jejum.

A insuficiência renal aguda (IRA) corresponde à diminuição abrupta da filtração glomerular, que resulta em retenção das escórias nitrogenadas (ureia, creatinina), distúrbios hidreletrolíticos e alteração do equilíbrio ácido-base. Recentemente, especialistas formaram um grupo de trabalho, *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), tendo como resultado um conjunto de critérios para a definição e padronização da IRA. Estes critérios receberam o acrônimo de RIFLE: *risk* (risco, R), *injury* (dano, I), *failure* (falência, F), *loss* (perda da função, L) e *end-stage kidney disease* (insuficiência renal terminal, E). Uma modificação do critério RIFLE foi proposta pelo *Acute Kidney Injury Network*. O termo lesão renal aguda passa, agora, a definir o amplo espectro desta síndrome, representada pela sigla IRA. Os critérios diagnósticos incluem um aumento abrupto (em 48 h) e absoluto da creatinina (≥ 0,3 mg/dℓ) ou um aumento percentual acima de 50% ou oligúria (débito urinário < 0,5 mℓ/kg/h) por mais de 6 h. A classificação para AKI fica, então, definida em 3 estágios de progressiva gravidade, correspondentes a R (estágio 1), I (estágio 2) e F (estágio 3). As categorias L e E foram removidas do sistema de estratificação de gravidade e redefinidas como evolução, havendo relação direta com morbidade e mortalidade. Esta característica é relevante, uma vez que muitos trabalhos demonstraram que pequenas alterações na creatinina sérica estão independentemente associadas a aumento de morbidade e mortalidade (Tabela 229.1).

Recentemente, os critérios RIFLE e AKIN foram submetidos a uma modificação pelo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (Tabela 229.2).

Tabela 229.1 Classificação RIFLE.

RIFLE	Ritmo de filtração glomerular	Débito urinário
Risk	Creatinina sérica basal 3 1,5 (estágio 1)	< 0,5 mℓ/kg/h nas últimas 6 h
Injury	Creatinina sérica basal 3 2 (estágio 2)	< 0,5 mℓ/kg/h nas últimas 12 h
Failure	Creatinina sérica basal 3 3 (estágio 3) ou creatinina sérica ≥ 4 mg/dℓ com aumento agudo > 0,5 mg/dℓ	< 0,3 mℓ/kg/h nas últimas 24 h ou anúria por 12 h
Loss	IRA persistente = perda completa da função renal por mais de 4 semanas	–
ESKD	Insuficiência renal terminal	–

IRA = insuficiência renal aguda; RIFLE = *risk*, *injure*, *failure*, *loss* e *end-stage kidney disease* (ESKD).

Tabela 229.2 Modificações KDIGO.

Estágio	Creatinina basal	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 × creatinina basal ou aumento ≥ 0,3 mg/dℓ	< 0,5 mℓ/kg/h por 6 a 12 h
2	2 a 2,9 × creatinina basal	< 0,5 mℓ/kg/h por mais de 12 h
3	3 × creatinina basal ou aumento para Cr ≥ 4 mg/dℓ ou indicação de diálise ou ↓ RFG para < 35 mℓ/min	< 0,3 mℓ/kg/h por mais de 24 h ou anúria por mais de 12 h

RFG = ritmo de filtração glomerular.

Estudos prospectivos revelam que a IRA ocorre em cerca de 5% dos pacientes hospitalizados, chegando a valores próximos a 65% dos pacientes das unidades de terapia intensiva (UTIs). Estes dados epidemiológicos deixam clara a importância do estudo desta síndrome.

Etiologia

Existem várias situações clínicas responsáveis pelo surgimento da IRA. As principais categorias são representadas pelas lesões isquêmicas, ação de substâncias nefrotóxicas, doenças vasculares (pequenos e grandes vasos), doenças glomerulares e intersticiais (Tabela 229.3).

Classificação da insuficiência renal aguda

De maneira simplificada, a regulação da volemia e da composição dos fluidos corporais inicia-se com a ultrafiltração do sangue, acompanhada de transporte tubular e finalizando com a eliminação da urina através dos ureteres, bexiga e uretra. Assim, com base nos princípios fisiológicos do aparelho urinário, classifica-se a IRA em três grupos:

Tabela 229.3 Causas de insuficiência renal aguda.

Lesões isquêmicas	Trauma, hemorragia, síndrome do esmagamento, choque séptico, queimaduras, dermatites exsudativas, reações transfusionais, mioglobinúria, gravidez (hemorragia pós-parto), pós-operatório (cirurgias cardíaca, vias biliares, vascular [aorta]), pancreatite, gastrenterite
Nefrotoxinas, incluindo reações de hipersensibilidade	Metais pesados (mercúrio, arsênico, bismuto, urânio, ouro), tetracloreto de carbono, etilenoglicol, outros solventes orgânicos, contraste radiológico, pesticidas, antibióticos (aminoglicosídios, penicilinas, tetraciclinas, anfotericina), agentes quimioterápicos (cisplatina, metotrexato), imunossupressores (ciclosporina), outras substâncias e agentes químicos (fenitoína, fenilbutazona, ácido úrico, cálcio, anti-inflamatórios não hormonais)
Doenças glomerulares e de pequenos vasos	Glomerulonefrite pós-estreptocócica, lúpus eritematoso sistêmico, poliartertite nodosa, púrpura de Henoch-Schönlein, endocardite bacteriana, doença do soro, Goodpasture, hipertensão maligna, granulomatose de Wegener, crioglobulinemia mista essencial, síndrome hemolítico-urêmica, vasculite por fármacos, gravidez (pré-eclâmpsia,

	eclâmpsia, abortamento séptico, insuficiência renal, pós-parto), glomerulonefrite rapidamente progressiva
Doenças de grandes vasos	Aneurisma dissecante de aorta, trombose de artéria renal, embolia, estenose, trombose venosa renal bilateral
Nefrite intersticial associada a infecção, granulomas, cristais	Estreptococcia, estafilococcia, difteria, leptospirose, brucelose, toxoplasmose, mononucleose, Salmonella typhi, tuberculose, sarcoidose, hiperuricemia, hipercalcemia
Nefrite intersticial por fármacos	Análogos semissintéticos de penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, cefalosporina, cotrimoxazol, rifampicina, varfarina, furosemida, tiazídicos, azatioprina, alopurinol, fenitoína, cimetidina, aciclovir, omeprazol

- Pré-renal: resultante da diminuição do fluxo sanguíneo, não havendo lesão estrutural
- Renal: causada por doenças parenquimatosas intrínsecas com alterações histológicas características
- Pós-renal: decorrente da obstrução ao fluxo urinário em qualquer segmento do trato urinário.

A IRA também pode ser classificada de acordo com o débito urinário em 24 h: oligúrica (volume urinário inferior a 400 mℓ/24 h), não oligúrica (diurese superior a 400 mℓ/24 h) e anúrica (débito urinário inferior a 100 mℓ/24 h).

Em mais da metade dos quadros de IRA, a diurese encontra-se ao redor de 1,5 a 2 ℓ/dia. Esta apresentação está frequentemente associada ao uso de antibióticos nefrotóxicos, mostrando, em geral, melhor prognóstico do que a IRA oligúrica. Entretanto, a despeito da manutenção do débito urinário, a uremia pode ocorrer progressivamente, pois a perda da capacidade de concentração renal é característica da IRA e aproximadamente 300 mOsm de solutos podem ser excretados em cada litro de urina isotônica. Uma vez que a taxa catabólica de pacientes com IRA está significantemente aumentada, pode existir uma carga de solutos (endógena e exógena) superior a 900 mOsm. Assim, a excreção diária de 2 ℓ de urina isotônica eliminará somente 600 mOsm dos 900 mOsm produzidos. Portanto, mesmo existindo diurese de 2 ℓ/dia, a uremia poderá se instalar em decorrência do balanço positivo de soluto.

Embora a hipoperfusão renal, as lesões parenquimatosas e a obstrução do trato urinário tenham como denominador comum a redução da filtração glomerular, cada uma destas condições desencadeia respostas funcionais diferentes. Estas diferenças podem, muitas vezes, ser mensuradas e constituem a base para o diagnóstico diferencial.

A realização do diagnóstico apropriado necessita do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela falência orgânica.

Fisiopatologia

Pré-renal

Hipotensão, hipovolemia e diminuição da perfusão renal são causas comuns de IRA em pacientes hospitalizados (Tabela 229.4). Sob circunstâncias normais, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são relativamente constantes em uma ampla faixa de pressão de perfusão renal, fenômeno denominado autorregulação. Uma diminuição significante da pressão de perfusão renal (abaixo da autorregulação) pode levar à redução abrupta da filtração glomerular. Dentro dos limites da autorregulação, a redução da perfusão renal (quadros de baixo débito cardíaco, depleção volêmica) normalmente resulta em dilatação arteriolar aferente e constrição eferente, mantendo-se a pressão hidrostática do capilar glomerular e, portanto, a filtração permanecendo constante. Entretanto, o uso de medicações que possam comprometer a vasodilatação aferente (anti-inflamatórios não hormonais) ou a vasoconstrição eferente (inibidores da enzima de conversão) potencialmente diminui a pressão de filtração glomerular. Muitas condições clínicas podem cursar com aumento da vasoconstrição aferente, tais como: hipotensão hemorrágica e sepse por germes gram-negativos. A depleção volêmica associada a perdas gastrintestinais, sequestro de líquido para terceiro espaço (p. ex., pancreatite) também resultam em IRA pré-renal.

Neste contexto, ocorre reversão do quadro com a restauração do fluxo sanguíneo.

Tabela 229.4 Causas de insuficiência renal aguda pré-renal.

Hipovolemia	Hemorragia
	Perdas gastrintestinais
	Terceiro espaço: queimaduras, peritonite, lesão tecidual
	Uso de diuréticos
Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca congestiva
	Infarto do miocárdio
	Tamponamento pericárdico
	Embolia pulmonar
Vasodilatação periférica	Bacteriemia
	Medicações anti-hipertensivas
Resistência vascular renal aumentada	Anestesia
	Ato cirúrgico
	Síndrome hepatorrenal
Obstrução vascular renal bilateral	Embolia
	Trombose

Atualmente, tem-se questionado a real natureza da IRA pré-renal. Estudos recentes que utilizam novos biomarcadores de função renal mostram que, mesmo em situações de reversibilidade, classicamente denominadas IRA pré-renal, pode-se determinar algum grau de lesão de acordo com a sensibilidade e especificidade do marcador utilizado.

Renal

O diagnóstico é suspeitado quando da exclusão das causas pré e pós-renais. A forma mais comum em pacientes hospitalizados é a necrose tubular aguda (NTA). NTA é o termo mais frequentemente utilizado para denotar a resposta renal à hipoperfusão. A simples restauração do fluxo sanguíneo renal já não é capaz de reverter o quadro, uma vez que existe lesão parenquimatosa, sendo o retardo da recuperação decorrente do tempo necessário para a regeneração celular. Ao lado dos eventos isquêmicos, as doenças glomerulares e tubulointersticiais devem ser consideradas (ver Tabela 229.2).

Alterações da microcirculação renal

A IRA isquêmica tem como característica principal uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Contudo, o estudo morfológico renal revela glomérulos pouco alterados ao lado de túbulos estruturalmente lesados. Assim, a hipoperfusão que causa estas alterações da filtração glomerular o faz via distúrbios funcionais, e, portanto, potencialmente reversíveis.

Um ponto central na fisiopatologia da IRA isquêmica é representado pela vulnerabilidade dos rins à hipoxia, tratando-se mesmo de um paradoxo: o mais grave dano da hipoperfusão ocorre no órgão mais bem oxigenado (Tabela 229.5). Este evento pode ser explicado pela heterogeneidade do fluxo sanguíneo renal: o córtex recebe a maior parte deste fluxo, de maneira a otimizar o *clearance* fluxo-dependente, consequentemente, os segmentos corticais são mais oxigenados, porém têm menor consumo de oxigênio; em contraste, na medula renal, o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio são limitados ao estritamente necessário para o mecanismo de concentração urinária. Após a isquemia, o fluxo sanguíneo diminui para 60% dos níveis pré-isquêmicos no córtex superficial e

para 16% dos níveis iniciais na medula externa, com um aumento para 125% dos valores de controle na medula interna. Esta queda do fluxo para a medula externa diminui a oferta de oxigênio e nutrientes para os túbulos desta região, aumentando o risco de lesão celular. O edema secundário das células endoteliais e epiteliais da medula externa interfere no fluxo sanguíneo. A vulnerabilidade dos túbulos da medula externa também está aumentada pelo mecanismo de contracorrente de troca de oxigênio, que resulta em queda na tensão de oxigênio do córtex para a medula.

Tabela 229.5 Oferta, consumo e extração de oxigênio em diversos órgãos e tecidos.

Região ou órgão	Oferta de O_2 (DO2)	Fluxo de sangue (mℓ/min/100 g)	Consumo de O_2 (VO_2)	Extração de O_2 (VO_2/DO_2)
Hepatoportal	11,6	58	2,2	18
Rins	84	420	6,8	8
Medula renal	7,6	190	6,0	79
Cérebro	10,8	54	3,7	34
Pele	2,6	13	0,38	15
Músculo esquelético	0,5	2,7	0,18	34
Coração	16,8	84	11	65

Entretanto, a hipoperfusão não constitui necessariamente um fator limitante, podendo refletir anormalidades da microcirculação renal, existindo uma incapacidade dos rins isquêmicos na manutenção de sua autorregulação.

A integridade funcional da microvasculatura renal depende do balanço entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras. O dano endotelial pode resultar em vasoconstrição, por meio de produção aumentada de substâncias, tais como a endotelina, ao lado da produção diminuída de vasodilatadores, como por exemplo o óxido nítrico. Dessa maneira, alterações funcionais do endotélio desempenham importante papel na perda da autorregulação em IRA isquêmica.

Os mediadores são:

- Endotelina: produzida por células endoteliais, glomerulares, mesangiais e tubulares, bem como por macrófagos e neutrófilos. Constitui-se em potente *vasoconstritor*, sendo a circulação renal particularmente suscetível a seus efeitos. Associado à sua ação hemodinâmica, apresenta efeito tubular direto, alterando a reabsorção de água e sódio
- Prostaglandinas: *vasodilatadores*. Síntese aumentada em modelos animais de IRA isquêmica, nefrotoxicidade de aminoglicosídios, sepse e choque endotóxico, que promove efeito protetor, com manutenção da hemodinâmica glomerular. Apresentam também efeitos imunológicos e trombóticos
- Óxido nítrico (NO): ação *vasodilatadora*. Inicialmente descrito como fator relaxador derivado do endotélio (EDRF). Esta molécula está envolvida na manutenção do fluxo sanguíneo renal, com especial importância em nefropatias tóxicas (ciclosporina, contraste radiológico). Também apresenta ação sobre plaquetas, diminuindo a formação de trombos. Ao lado dos efeitos hemodinâmicos, tem toxicidade direta sobre os túbulos renais
- Fator natriurético atrial: seu efeito *vasodilatador* é maior quando há aumento da resistência vascular periférica. Inibe secreção e atividade dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina. Seus principais efeitos ocorrem ao nível renal, sendo a natriurese induzida primariamente por aumento na taxa de filtração glomerular, bem como ação inibitória sobre a reabsorção de sódio e água em néfron distal. Promove vasodilatação da arteríola aferente e constrição eferente
- Endotoxinas: desempenham importante papel na fisiopatologia da IRA em quadros de choque, sendo estes não necessariamente relacionados com a sepse, uma vez que a hipoperfusão intestinal e a hepática podem levar à liberação de endotoxinas, as quais, por sua vez, parecem ser responsáveis pela liberação de mediadores, tais como fator de necrose tumoral (TNF), fator ativador de plaquetas (PAF), tromboxano B (TxB), que causam alterações hemodinâmicas sistêmicas. Estas levam à ativação de sistemas compensatórios (adrenérgico, renina-angiotensina) que alteram a função renal.

Lesão tubular

O episódio isquêmico pode levar a alterações tubulares, que serão responsáveis por grande parte dos eventos fisiopatológicos da IRA, sendo o termo necrose tubular aguda (NTA) usado para denotar esta resposta particular dos rins à lesão da hipoperfusão.

As células tubulares isquêmicas têm sua estrutura alterada, com perda da borda em escova, edema intracelular e formação de cilindros, sendo os túbulos proximais os segmentos mais suscetíveis. De acordo com a etiologia, a lesão do epitélio tubular poderá ser primária ou secundária, direta ou indireta, letal ou subletal, apresentando diferentes aspectos morfológicos que podem evoluir para a perda da integridade funcional do epitélio tubular (Tabela 229.6).

Vários sistemas celulares modificam-se com a isquemia. Alguns destes eventos serão descritos para um melhor entendimento do mecanismo de lesão tubular, os quais estão especificados a seguir.

▸ **Cálcio.** Evidências de citotoxicidade do acúmulo de cálcio intracelular existem há muitos anos. Entretanto, recentemente, estabeleceu-se sua participação nos distúrbios funcionais, bioquímicos e morfológicos que caracterizam a IRA. Os níveis intracelulares de cálcio são mantidos em uma proporção de 1:10.000 em relação aos níveis extracelulares, com a mitocôndria e o retículo endoplasmático representando os principais sistemas tampões deste íon. A lesão isquêmica leva a acúmulo de cálcio intracelular, o que ocasionará ativação de fosfolipases e proteases, síntese de óxido nítrico e alterações do citoesqueleto, mecanismos que perpetuam e amplificam a lesão inicial.

Tabela 229.6 Aspectos morfológicos da lesão tubular.

Lesão subletal	Edema, vacuolização Perda da borda em escova Alterações do citoesqueleto
Lesão letal	Necrose de coagulação Apoptose Perda da viabilidade celular
Alterações regenerativas	Reconstituição do citoesqueleto Moléculas de adesão Mitose

▸ **Fosfolipases A_2 (PLA_2).** Representam um grupo de enzimas que hidrolisam fosfolipídios e contribuem para a lesão isquêmica. A quebra da integridade dos fosfolipídios e as ações tóxicas dos ácidos graxos livres produzidos alteram a permeabilidade plasmática e a função mitocondrial. A ativação destas enzimas é parcialmente dependente do aumento do cálcio intracelular. No entanto, outros fatores, ainda não totalmente elucidados, contribuem para a participação das fosfolipases na lesão celular isquêmica.

▸ **Radicais livres de oxigênio.** Produzidos no tecido isquêmico por três vias principais: xantina oxidase, mitocondrial e metabolismo do ácido araquidônico. Desempenham importante papel na fisiopatologia da IRA isquêmica, fato evidenciado por: (1) produtos da peroxidação lipídica produzidos na reperfusão provavelmente derivados da ação de oxidantes; (2) substâncias antioxidantes como superóxido dismutase, glutationa, vitamina E, deferoxamina que têm papel protetor na lesão isquêmica; (3) exposição de organelas renais a sistemas oxidantes mimetizam a lesão isquêmica.

▸ **Acidose.** A isquemia estimula a glicólise, levando a uma redução do pH. Embora níveis excessivos de acidose sejam responsáveis por lesão celular durante a hipoxia, existe proteção quando o pH intracelular encontra-se ao redor de 7,0 (acidose moderada). Esta proteção parece estar relacionada com prevenção do aumento intracelular de cálcio e a menor ativação da fosfolipase A_2. Assim, a acidose celular é capaz de estabilizar a membrana celular.

▸ **Óxido nítrico.** Um dos mediadores da hemodinâmica renal, promovendo vasodilatação e, desta maneira, desempenha papel protetor. Este efeito protetor também ocorre por meio de sua ação antiagregante plaquetária, prevenindo a formação de trombos, bem como diminuição da adesão leucocitária ao endotélio. Entretanto, ao lado

destes efeitos benéficos, apresenta potencial papel citotóxico, já demonstrado em túbulos proximais isolados.

▸ **Citoesqueleto.** A manutenção da polaridade celular é essencial para a função epitelial normal (absorção, secreção, trocas). Para o controle destas funções, as células tubulares apresentam dois domínios: apical e basolateral, os quais são bioquímica, estrutural e fisiologicamente distintos, cada um contendo componentes específicos: canais iônicos, proteínas transportadoras, enzimas e lipídios. A isquemia leva à perda da polaridade das membranas apical e basolateral, com comprometimento funcional, sendo esta perda tempo-dependente.

▸ **Moléculas de adesão.** Representam um grupo de receptores proteicos que promovem a interação célula-célula e célula-matriz extracelular. Com a isquemia, ocorre liberação de mediadores (TNF, IL-1) pelo endotélio lesado, que promovem a migração de células inflamatórias. Estas, por sua vez, agravam a lesão endotelial e aumentam a expressão de moléculas de adesão para leucócitos. A interação leucócito-endotélio, promovida por estes receptores, pode levar a obstrução capilar e diminuição do fluxo sanguíneo, principalmente na medula externa, perpetuando a lesão isquêmica. A maior expressão destes receptores ao nível endotelial e/ou epitelial tubular pode servir como marcador da lesão celular nas fases iniciais.

▸ **Apoptose.** Corresponde ao processo de morte celular associado ao desenvolvimento renal ou a mecanismos patológicos. Caracteristicamente, ocorre em três fases: (1) condensação da cromatina na periferia do núcleo, desintegração do nucléolo e "enrugamento" nuclear, diminuição do volume celular total, aumento da densidade celular e compactação das organelas citoplasmáticas, quebra da integridade dos desmossomos; (2) formação dos corpos apoptóticos; (3) degeneração das estruturas nucleares e citoplasmáticas residuais. A ocorrência de apoptose ou necrose parece ser definida pelo tempo de isquemia: períodos curtos de isquemia predominantemente iniciam a morte celular via apoptose, ocorrendo predomínio de necrose após episódio isquêmico mais prolongado. Tem-se investigado uma possível função da apoptose no processo de reparação celular.

Vasculite

O termo vasculite é utilizado para descrever uma série de síndromes que se caracterizam por inflamação e necrose de arteríolas e vênulas. A distribuição e a natureza do órgão envolvido são determinadas pelo tamanho, local e gravidade da inflamação vascular.

Os rins podem ser gravemente acometidos na poliarterite nodosa e granulomatose de Wegener. As manifestações renais são determinadas pela distribuição das lesões. A IRA é mais frequentemente consequência de glomerulonefrite necrosante, aguda, difusa com formação de crescentes, mas também pode ser secundária à glomerulonefrite proliferativa sem necrose ou crescentes, hipertensão acelerada associada a hiper-reninemia e isquemia cortical por oclusão arterial.

Nefrotoxicidade de fármacos

Os rins são particularmente sensíveis à toxicidade de fármacos, uma vez que são responsáveis pela eliminação de grande quantidade destas substâncias. Algumas são filtradas pelos glomérulos, outras são reabsorvidas ou secretadas passivamente ou por mecanismo ativo no túbulo proximal, de modo a elevar as concentrações nas células tubulares em cerca de 50 a 100 vezes os níveis plasmáticos, que pode resultar em necrose celular.

A nefrotoxicidade pode ocorrer por vários mecanismos:

- Hipoperfusão renal: por vasoconstrição (ciclosporina A, contrastes radiológicos iodados, anti-inflamatórios não hormonais) ou por hipotensão arterial (vasodilatadores, diuréticos, inibidores da enzima de conversão)
- Lesão tubular direta: aminoglicosídios, cisplatina, aciclovir
- Uropatia obstrutiva: obstrução tubular por depósito de cristais (sulfadiazina), fibrose retroperitoneal
- Nefrite intersticial: reação alérgica (rifampicina, antibióticos betalactâmicos, anti-inflamatórios não hormonais).

Glomerulopatias

As alterações estruturais e funcionais glomerulares podem ocorrer por anormalidades imunológicas, distúrbios da coagulação, defeitos bioquímicos intrínsecos e agressões tóxicas. O exame direto do tecido renal por imunofluorescência, microscopia óptica e microscopia eletrônica auxiliam na determinação do mecanismo fisiopatológico envolvido. A investigação sorológica também é extremamente útil na realização do diagnóstico.

Na síndrome nefrítica, a IRA pode ser consequência da resposta inflamatória produzida pelo depósito de

imunocomplexos. Na síndrome nefrótica, a IRA resulta principalmente das alterações hemodinâmicas existentes.

Hipertensão, proteinúria, hematúria e manifestações extrarrenais caracterizam estas doenças.

Nefrite intersticial aguda

Corresponde a um quadro inflamatório intersticial agudo, relacionado com infecções, exposição a medicamentos e/ou processos imunológicos. Esta entidade pode se manifestar como um distúrbio tubular isolado, com poliúria, hiperpotassemia, perda urinária aumentada de sódio, acidose tubular renal ou um quadro de IRA. Paralelamente às alterações morfológicas renais, podem ocorrer febre, *rash* cutâneo, eosinofilia e eosinofilúria (eosinófilos no sedimento urinário). O diagnóstico de certeza é feito pela biopsia renal que mostra, em geral, glomérulos e túbulos normais, infiltrado intersticial mononuclear, ocasionalmente com a presença de eosinófilos, além de edema intersticial.

Sepse

Em nosso meio, estudos epidemiológicos mostram que quadros de sepse são responsáveis por mais de 50% dos casos de IRA (dados semelhantes são encontrados na literatura mundial). O entendimento da fisiopatologia da IRA na sepse vem mudando nos últimos anos. Vários estudos sugerem aumento do fluxo sanguíneo renal, possivelmente decorrente de alterações na vasodilatação eferente, levando-se crer em um mecanismo predominantemente inflamatório.

Pós-renal

Ocorre por alterações funcionais ou anatômicas da uretra, bexiga, ureteres ou pélvis renal. Estas anormalidades podem ser congênitas ou adquiridas e levam a alterações estruturais do trato urinário (hidronefrose). A manifestação clínica pode ser aguda ou insidiosa. As principais causas estão listadas a seguir:

- Obstrução uretral
- Obstrução vesical
  - Hipertrofia prostática
  - Carcinoma de bexiga
  - Infecção de bexiga
  - Funcional: neuropatia ou agentes bloqueadores
- Obstrução bilateral de ureteres
  - Intraureteral: cristais de sulfonamida e de ácido úrico, coágulos, debris piogênicos, cálculos, edema, papilite necrosante
  - Extraureteral: tumores (cérvice, próstata, endometriose), fibrose periureteral, ligadura acidental de ureteres durante cirurgia pélvica, abscesso pélvico, hematoma pélvico, ascite, gravidez.

Diagnóstico diferencial

Considerando-se que a IRA representa a via final comum de diversos estados patológicos, faz-se necessária a identificação das características extrarrenais e dos mecanismos fisiopatológicos por meio dos quais ocorre prejuízo da função renal, de modo a classificar este quadro e elaborar sua condução. Seis patologias fazem parte do diagnóstico diferencial: azotemia pré-renal, necrose tubular aguda, nefrite intersticial, glomerulonefrite aguda, doença renovascular e uropatia obstrutiva. Assim, o primeiro passo para o diagnóstico é a determinação do local da lesão – pré-renal, renal ou pós-renal.

Na avaliação de quadros de IRA, é de importância fundamental o reconhecimento dos fatores de risco, os quais frequentemente se transformam em fatores causais. Quatro parâmetros essenciais devem ser investigados: volemia, possíveis alterações cardiovasculares, patência do fluxo urinário e uso de substâncias nefrotóxicas. A existência de doenças prévias, bem como o tempo de evolução da doença, podem ajudar na diferenciação de quadros agudos e crônicos agudizados. Para tanto, é mandatória uma abordagem sistemática, considerando-se história, exame físico, quantificação do volume urinário, avaliação laboratorial e, finalmente, necessidade de biopsia renal.

História e exame físico

Na investigação diagnóstica da IRA, a história e o exame físico podem trazer informações essenciais dos possíveis fatores causais, tais como o uso de substâncias nefrotóxicas (antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da enzima de conversão), a existência de doenças prévias que possam evoluir com comprometimento renal (diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, lúpus eritematoso sistêmico), bem como estados patológicos vigentes (desidratação, infecções sistêmicas, instabilidade hemodinâmica).

Avaliação do volume urinário

Após a exclusão de causas pré e pós-renais, a avaliação da urina poderá trazer dados fundamentais para o diagnóstico de IRA. Débito urinário em 24 h inferior a 400 mℓ é compatível com o diagnóstico de IRA oligúrica. Entretanto, em mais da metade dos casos, o volume urinário é superior a 400 mℓ/24 h (não oligúrica). Nestas formas, a concentração urinária de sódio, a fração de excreção de sódio e o índice creatinina urinária/creatinina plasmática são menores no momento do diagnóstico quando comparados à IRA oligúrica (Tabelas 229.7 e 229.8).

Tabela 229.7 Diagnóstico diferencial entre insuficiência renal aguda pré-renal e necrose tubular aguda (NTA).

Parâmetro	Pré-renal	NTA
Osmolaridade (mOsm/kgH_2O)	> 500	< 350
Sódio urinário (mEq/ℓ)	< 20	> 40
U/P creatinina	> 40	< 20
Fração de excreção de sódio	< 1%	> 3%

Tabela 229.8 Diagnóstico diferencial com base na fração de excreção de sódio (FeNa).

FeNa < 1%	FeNa > 3%
Pré-renal: hipovolemia, diminuição do débito cardíaco	Diuréticos
Vasoconstrição renal: hepatorrenal, anti-inflamatórios não hormonais, doença da arteríola aferente, sepse, fase precoce da IRA mioglobinúrica, contraste radiológico	Solutos não reabsorvíveis: bicarbonato, manitol, glicose
Glomerulonefrite aguda	Deficiência de mineralocorticoides
Uropatia obstrutiva precoce	Uropatia obstrutiva tardia
Necrose tubular aguda (NTA) não oligúrica (10 a 15%)	Insuficiência renal crônica (IRC)
	Necrose tubular aguda

$$FeNa = \frac{U/P\ Na}{U/P\ Cr \times 100}$$

A capacidade de concentração renal não está abolida na IRA pré-renal e o volume urinário geralmente permanece em torno de 500 mℓ/dia. Em pacientes com concentração alterada, a poliúria poderá estar associada à IRA pré-renal. Em pacientes obstruídos, o volume urinário poderá variar amplamente de acordo com a magnitude da obstrução. Por exemplo, com a passagem do cálculo, períodos de intensa oligúria podem se alternar com fases

de poliúria. Durante a fase de recuperação da IRA, a diurese aumenta gradativamente. Assim, se ocorrer uma diminuição do débito urinário nesta fase, deve-se suspeitar de novas agressões renais (contração volêmica, substâncias nefrotóxicas).

Quando a anúria ocorre subitamente, as hipóteses diagnósticas mais prováveis são obstrução do trato urinário e/ou oclusão vascular, situações que devem ser rapidamente reconhecidas para que a conduta seja tomada o mais rápido possível, possibilitando melhor prognóstico.

Sedimento urinário

Um sedimento urinário com células tubulares, debris celulares e cilindros corrobora o diagnóstico de IRA. Entretanto, em geral, a urina contém somente cilindros granulosos, um pequeno número de hemácias e leucócitos com 1 a 2+ de proteinúria. Ao se encontrarem graus mais intensos de proteinúria ao lado de cilindros hemáticos, deve-se considerar o diagnóstico de doença renal parenquimatosa, como, por exemplo, glomerulonefrite ou vasculite. A ausência de elementos celulares e proteína é compatível com IRA pré ou pós-renal (Figura 229.1).

Avaliação laboratorial

Neste tipo de avaliação, o diagnóstico é realizado com base nos parâmetros a seguir.

- **Sódio.** Hiponatremia é uma complicação frequente da IRA, sendo, em geral, decorrente do aumento relativo ou absoluto de água livre. A hipernatremia é menos comum, e pode ser encontrada em quadros de perdas de fluidos hipotônicos (sucção nasogástrica, diarreia, diabetes insípido), aumento de perdas insensíveis (grandes queimados) ou administração de fluidos hipertônicos. A avaliação do volume intravascular, por meio de cateteres centrais com medidas da PVC (pressão venosa central) ou medidas hemodinâmicas mais completas pelo cateter de Swan-Ganz, pode ser necessária para melhor manuseio destas alterações.

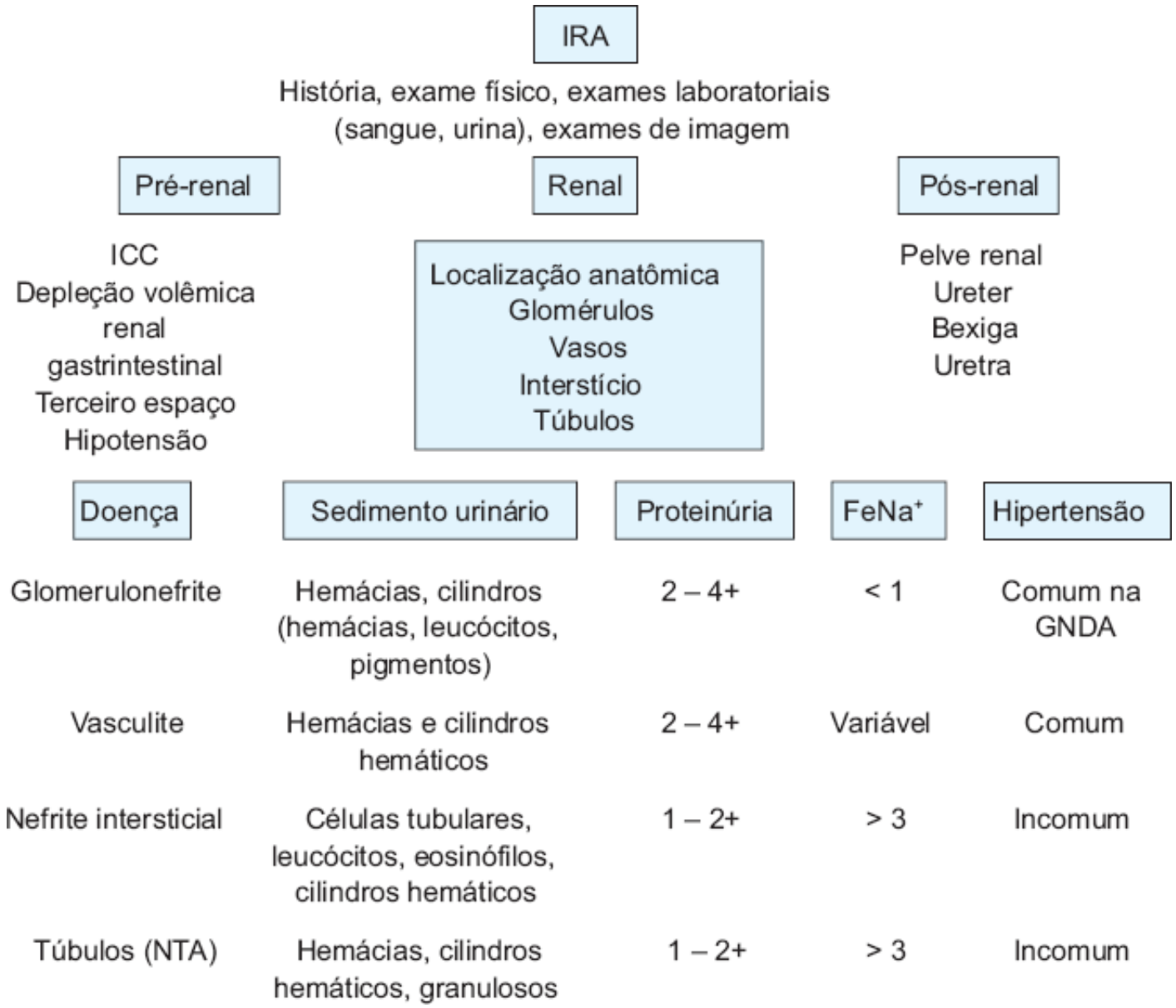

Figura 229.1 Abordagem diagnóstica da insuficiência renal aguda (IRA). GNDA = glomerulonefrite difusa aguda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; NTA = necrose tubular aguda.

▸ **Potássio.** A hiperpotassemia constitui-se no distúrbio eletrolítico mais grave. A cardiotoxicidade, entretanto, não se correlaciona estritamente com a magnitude do nível sérico, e pode ser agravada por acidose, hipocalcemia e interações medicamentosas. O modo mais rápido de avaliação deste quadro é por meio de eletrocardiograma. As principais alterações são representadas por onda T pontiaguda e simétrica, alargamento do complexo QRS, achatamento ou desaparecimento da onda P, arritmias ventriculares e fibrilação ventricular.

▸ **Fósforo.** Em geral ocorre hiperfosfatemia em torno de 5 a 8 mg/dℓ, podendo existir níveis superiores na presença de grande destruição tecidual.

▸ **Cálcio.** Hipocalcemia, sendo rara a ocorrência de hipercalcemia.

▸ **Magnésio.** Hipermagnesemia geralmente assintomática.

▸ **Equilíbrio ácido-base.** A acidose metabólica ocorre como resultado do acúmulo de fosfatos, sulfatos e ácidos orgânicos e também da incapacidade dos rins em regenerar bicarbonato e excretar ácidos. Pode causar alterações do sistema nervoso central (SNC) com rebaixamento do nível de consciência, depressão miocárdica e resposta inadequada a aminas vasoativas.

▸ **Creatinina e taxa de filtração glomerular.** Para que ocorra aumento dos níveis de creatinina, a taxa de filtração glomerular deve estar reduzida em torno de 70%. Deste modo, a creatinina sérica não constitui parâmetro fidedigno nas disfunções renais precoces. É importante lembrar que aumentos muito rápidos de creatinina sérica podem ser decorrentes de rabdomiólise.

▸ **Ureia.** Principal produto do catabolismo proteico e primariamente excretada pelos rins. Quando existe diminuição do fluxo sanguíneo renal, a reabsorção tubular de ureia pode atingir valores ao redor de 90%.

Entretanto, há situações em que ocorre aumento dos níveis de ureia sem correlação direta com a função renal: sangramento gastrintestinal, uso de corticosteroides, estados de hipercatabolismo e aumento de ingesta proteica.

▸ **Índices urinários.** A avaliação do sedimento urinário é útil no diagnóstico diferencial entre azotemia pré-renal e NTA. No entanto, o índice com maior grau de acurácia nesta diferenciação parece ser a fração de excreção de sódio. Recentemente, outro índice urinário passou a ocupar posição de destaque: a fração de excreção de ureia. Este índice teria melhor desempenho, principalmente nos casos em que houvesse uso de diuréticos, sendo seu valor menor do que 35% nos quadros pré-renal e maior do que 35% na NTA. Outro índice também utilizado é a osmolaridade urinária (ver Tabelas 229.7 e 229.8).

$$\text{Fração de excreção de sódio} = U_{Na+} \times P_{Cr}/P_{Na+} \times U_{Cr}$$

$$\text{Fração de excreção de ureia} = U_{ureia} \times P_{Cr} / P_{ureia} \times U_{Cr}$$

Em que U_{Na+} = sódio urinário; P_{Cr} = creatinina plasmática; P_{Na+} = sódio plasmático; U_{Cr} = creatinina urinária; U_{ureia} = ureia urinária; P_{ureia} = ureia plasmática.

▸ **Sedimento urinário.** Neste exame, a avaliação deve ter como base:

- pH: tende a ser maior nos quadros pré-renais
- Densidade: nos quadros de IRA, ocorre perda da capacidade de diluição e concentração
- Glicosúria: pode representar dano tubular intenso na ausência de hiperglicemia
- Sangue: a excreção de mioglobina, como nos casos de rabdomiólise, e a excreção de hemoglobina, como em certos casos de anemias hemolíticas, são responsáveis por testes positivos
- Proteinúria: quando mínima, pode caracterizar quadros pré-renais e obstrutivos; nefrites intersticiais podem ser responsáveis por valores ao redor de 2 g/dia
- Leucocitúria: nas pielonefrites
- Eosinofilúria: nefrite intersticial aguda
- Cristalúria: em casos de lise tumoral intensa e toxicidade de sulfas e antivirais.

Novos biomarcadores da lesão renal aguda

A despeito de significantes avanços na terapêutica (discutida adiante), a mortalidade e a morbidade associadas a IRA permanecem elevadas. O conhecimento da fisiopatologia por meio de modelos animais possibilitou a elaboração de estratégias terapêuticas que, entretanto, não apresentam resultados satisfatórios em humanos. Um dos motivos que justificam este fato é a ausência de marcadores precoces da lesão renal, o que leva a um atraso no início do tratamento. Na prática clínica, IRA é tipicamente diagnosticada por meio de medidas de creatinina. Infelizmente, a creatinina não representa um indicador adequado durante alterações agudas da função renal: sua concentração não muda até que cerca de 50% da função renal esteja comprometida. Em modelos animais, tem-se mostrado que a IRA pode ser prevenida e/ou tratada se a terapêutica for instituída precocemente após a lesão, bem antes da elevação da creatinina. É importante ressaltar que estudos realizados em humanos demonstram que a intervenção precoce aumenta as chances de recuperação da função renal.

Os biomarcadores devem ser capazes de discernir os subtipos de IRA (pré-renal, renal e pós-renal), identificar as possíveis etiologias (isquemia, toxinas, sepse), predizer a gravidade da lesão (estratificação de risco e prognóstico para guiar terapia), monitorar o curso da IRA e a resposta ao tratamento.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

A *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) é identificada como uma proteína de 25 kDa ligada a gelatinase de neutrófilos. É expressa em baixos níveis por vários tecidos humanos (rins, pulmões, estômago e cólon) e principalmente pelo epitélio lesado; por exemplo, as concentrações de NGAL estão elevadas no soro de pacientes com infecções bacterianas agudas e na secreção traqueal de pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva. Recentemente, NGAL mostrou-se um marcador precoce após lesão renal isquêmica ou nefrotóxica em modelos animais de IRA. Em outro estudo, pacientes adultos em UTI com IRA estabelecida (definida como aumento de 100% da creatinina basal em menos de 5 dias) apresentaram aumento de 10 vezes de NGAL no soro e de 100 vezes na urina de 24 h quando comparados a indivíduos-controle.

Cistatina C

Proteína sintetizada e liberada para o sangue por todas as células nucleadas em ritmo constante, sendo livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida pelo túbulo proximal, sem ser secretada. Uma vez que os níveis séricos de cistatina C não são afetados pela idade, sexo, raça ou massa muscular, mostra-se melhor marcador da filtração glomerular do que a creatinina. Em UTI, demonstrou-se que um aumento de 50% na cistatina C identificou pacientes com IRA, 1 a 2 dias antes da elevação da creatinina.

Kidney injury molecule-1

A *kidney injury molecule-1* (KIM-1) é uma proteína transmembrana com expressão aumentada em células tubulares proximais desdiferenciadas após isquemia ou nefrotoxicidade em modelos animais de IRA. Representa um marcador promissor e mais específico para lesões isquêmicas e nefrotóxicas, sendo pouco influenciado por doença renal crônica ou infecções do trato urinário.

Interleucina-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória que é induzida e clivada no túbulo proximal, sendo subsequentemente detectada na urina após isquemia em modelos animais. Os níveis urinários de IL-18 apresentam sensibilidade e especificidade > 90% no diagnóstico de IRA estabelecida.

São necessários mais estudos para validar a sensibilidade e a especificidade destes novos marcadores, possibilitando a realização de um diagnóstico precoce de IRA, fato que seguramente repercutirá no prognóstico desta entidade complexa.

Avaliação da morfologia renal

Os estudos de imagem são geralmente desnecessários em casos de NTA; entretanto, estão indicados em situações especiais (obstruções de trato urinário ou vasculares). Convém ressaltar que exames contrastados devem ser evitados na vigência de IRA.

Biopsia renal

Está indicada somente nos casos de IRA em que a causa permanece desconhecida, na suspeita de doenças sistêmicas ou manifestações clínicas extrarrenais, proteinúria maciça ou persistente, hipertensão arterial grave na ausência de hipervolemia, oligúria prolongada por mais de 4 semanas, anúria na ausência de uropatia obstrutiva, suspeita de necrose cortical ou de nefrite intersticial por fármacos necessários ao tratamento do paciente.

Quadro clínico

Um espectro de manifestações clínicas ocorre dependendo do tipo e grau de lesão renal. Assim, o quadro clínico pode variar desde uma síndrome pré-renal (hipoperfusão cortical) até necrose cortical completa (isquemia cortical).

O quadro clínico da IRA caracteriza-se por alterações do débito urinário (anúria, oligúria), sobrecarga volêmica, acidose, distúrbios hidreletrolíticos e síndrome urêmica (Tabela 229.9). A retenção das escórias nitrogenadas provoca um conjunto de sinais e sintomas decorrentes de disfunções em vários órgãos e sistemas (Tabela 229.10). Apesar do nome, sabe-se que a ureia não é o principal responsável pela síndrome urêmica, não havendo ainda consenso acerca de qual ou quais são as principais toxinas causadoras desse quadro.

Estes distúrbios têm sua intensidade diretamente proporcional ao grau de disfunção orgânica, devendo ser diariamente monitorados por meio de exames laboratoriais e controle rigoroso do débito urinário.

Tabela 229.9 Principais manifestações clínicas da insuficiência renal aguda.

Digestivas	Inapetência, náuseas, vômitos, sangramento digestivo
Cardiorrespiratórias	Dispneia, edema, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, arritmias, pericardite

Neurológicas	Sonolência, tremores, agitação, convulsão, coma
Hematológicas	Sangramentos, anemia
Imunológicas	Depressão imunológica, tendência a infecções
Nutricionais	Catabolismo aumentado, balanço nitrogenado negativo, perda de massa muscular
Cutânea	Prurido

Tabela 229.10 Manifestações clínicas da síndrome urêmica.

Cardiovascular	Aterosclerose acelerada, cardiomiopatia, pericardite
Dermatológica	Prurido, calcificação distrófica, alterações de pigmentação
Endocrinológicas	Hiperparatireoidismo secundário, resistência à insulina, dislipidemia, metabolismo periférico da tiroxina alterado, atrofia testicular, disfunção ovariana com amenorreia, dismenorreia, sangramento uterino, doença cística ovariana
Gastrintestinais	Anorexia, estomatite e gengivite, parotidite, gastrite, duodenite, enterocolite, pancreatite, ascite
Hematológicas	Anemia, alteração da quimiotaxia dos neutrófilos, função linfocitária deprimida, disfunção plaquetária com diátese hemorrágica
Neurológicas	Centrais: alteração do ciclo sono-vigília com sonolência progressiva até coma, alteração cognitiva com déficit de atenção e memória, fala empastada, mioclonias, convulsões Periféricas: neuropatia sensorimotora
Oftalmológicas	Calcificações conjuntivais ou de córnea
Pulmonares	Edema pulmonar atípico, pneumonite, pleurite fibrinosa

Prevenção e tratamento

Ao se conduzir um paciente com IRA, quatro objetivos devem ser alcançados: primeiro, determinação da situação de risco na qual o quadro se desenvolveu para que ela possa ser corrigida ou otimizada; segundo, na vigência de lesão instalada, a intervenção deverá ser precoce o suficiente para possibilitar minimização da gravidade do dano; terceiro, reconhecimento das complicações e seu tratamento; quarto, alcançar a fase de recuperação o mais rápido possível na tentativa de evitar a ocorrência de lesões atróficas. A redução do risco de IRA em pacientes sob cuidados intensivos é fundamental, uma vez que este quadro não representa apenas uma complicação tratável de doenças graves, e pode aumentar a incidência de complicações não renais graves. A manutenção de volemia adequada bem como o ajuste ou suspensão de substâncias nefrotóxicas representam maneiras simples e eficazes para redução de risco.

A minimização da lesão pode ser conseguida por meio da correção da volemia, identificação de doenças obstrutivas e restauração da pressão arterial adequada para a perfusão renal.

O distúrbio eletrolítico mais grave que acompanha os casos de IRA é a hiperpotassemia. A cardiotoxicidade deve ser prontamente diagnosticada e tratada clinicamente (administração de bicarbonato, uso de resinas trocadoras de íons, solução de glicose-insulina, diuréticos, gliconato de cálcio) até a instalação da diálise.

A correção da acidose por meio da administração de bicarbonato de sódio necessita ser criteriosa, uma vez que pode cursar com hipocalcemia, sendo conveniente a reposição simultânea de gliconato de cálcio.

O uso de diuréticos não tem efeito benéfico comprovado na prevenção e/ou recuperação da NTA, mas, quando há resposta satisfatória, facilita o manuseio volêmico do paciente, evitando-se a instalação de diálise.

Tratamento dialítico

O termo diálise vem do grego e significa "passar através". O tratamento dialítico tem como base a transferência de solutos e líquidos através de membranas semipermeáveis, naturais (peritônio – diálise peritoneal) ou artificiais (dialisadores – hemodiálise, hemofiltração, hemodiafiltração). Assim, a diálise é capaz de remover solutos anormalmente elevados, correção de distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos.

Princípios físicos

O transporte de solutos através de uma membrana semipermeável ocorre por difusão, convecção e/ou adsorção.

A difusão corresponde à passagem do soluto do compartimento mais concentrado para o menos concentrado (gradiente de concentração). As soluções de diálise (dialisato) preenchem os compartimentos de menor concentração para os quais o soluto, em excesso no sangue, pode migrar. A difusão ocorre tanto nos procedimentos hemodialíticos quanto na diálise peritoneal, sendo responsável por 90% da retirada de solutos durante a hemodiálise convencional.

A convecção se dá pela geração de um gradiente pressórico exercido sobre a superfície dialisadora, que resulta na passagem de ultrafiltrado plasmático de um lado para o outro, bem como de solutos de baixo e médio pesos moleculares (arraste). A quantidade de ultrafiltrado produzido depende da permeabilidade hidráulica da membrana e da pressão efetiva de ultrafiltração que, por sua vez, resulta da pressão hidráulica transmembrana, da pressão oncótica e dos fenômenos de concentração de proteínas/polarização na membrana dialisadora. Este mecanismo é fundamental na hemofiltração, na qual se consegue transporte significativo de solutos acompanhando grandes volumes de ultrafiltração.

A adsorção depende da existência de locais de ligação em certas membranas de diálise, possibilitando a retirada de moléculas de tamanho médio por afinidade da membrana.

Diálise peritoneal

A solução dialisadora é infundida na cavidade peritoneal por meio de cateteres (rígidos ou flexíveis, de curta ou longa duração). O fluxo peritoneal é estimado em 70 a 80 mℓ/min, possibilitando uma depuração de ureia de até 12 mℓ/min. O princípio básico deste tipo de diálise é a difusão: as concentrações dos principais solutos (Na^+, K^+, Cl^-, H^+) da solução de diálise são mantidas em níveis normais e, por isso, as concentrações destes mesmos solutos no plasma do paciente tendem a se normalizar. Ao mesmo tempo, ocorre correção da acidose pela passagem de lactato (base precursora de bicarbonato após metabolização hepática) do banho para o sangue. A presença de glicose na solução promove a ultrafiltração.

Hemodiálise

O processo da hemodiálise consiste na passagem do sangue por uma membrana artificial (dialisador) em contracorrente ao banho de diálise (dialisato), ocorrendo, desta maneira, o transporte dos solutos por difusão. Graças à diferença de pressão hidráulica ajustável no equipamento, é possível a retirada de fluido (ultrafiltração). O sucesso da terapêutica hemodialítica depende de um bom acesso vascular. Para pacientes com IRA, este acesso é obtido por meio da canulização percutânea das veias jugular, subclávia ou femoral com cateteres de dupla luz. Ao se optar pela hemodiálise convencional como tratamento dialítico, é necessário que o paciente encontre-se hemodinamicamente estável, uma vez que o fluxo de sangue utilizado é de cerca de 300 mℓ/min, havendo a possibilidade de retirada de grandes volumes em um período relativamente curto (3 a 4 h).

Terapia de substituição renal contínua

A mudança do perfil clínico dos pacientes com IRA nos últimos anos determinou alterações na abordagem terapêutica dialítica. A IRA tem ocorrido no contexto de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, em que a instabilidade hemodinâmica pode inviabilizar o uso da hemodiálise convencional e as altas taxas de catabolismo limitam a eficiência da diálise peritoneal. Os métodos contínuos foram criados para melhorar a abordagem terapêutica dos pacientes críticos que desenvolvem IRA (Figura 229.2).

As definições foram baseadas nas características operacionais de cada método, com ênfase nas forças primárias para a remoção de líquidos e solutos, não se considerando a descrição de seus componentes.

A nomenclatura dos métodos hemodialíticos contínuos apresentada é a mais utilizada. As siglas são as mesmas do original em língua inglesa:

- Hemofiltração venovenosa contínua (CVVH): utiliza-se cateter venoso com duplo-lúmen, havendo necessidade de bomba-rolete para a circulação do sangue. O filtro tem alta permeabilidade e é necessária a reposição de fluidos. A retirada de solutos ocorre por convecção
- Ultrafiltração lenta contínua (SCUF): a membrana normalmente tem alta permeabilidade e não há passagem de banho ou necessidade de reposição. O mecanismo básico é a convecção
- Hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF): o circuito da CVVH é modificado pela adição de dialisato em contracorrente ao fluxo de sangue. A remoção de solutos se faz por convecção e difusão, com aumento da eficácia do procedimento

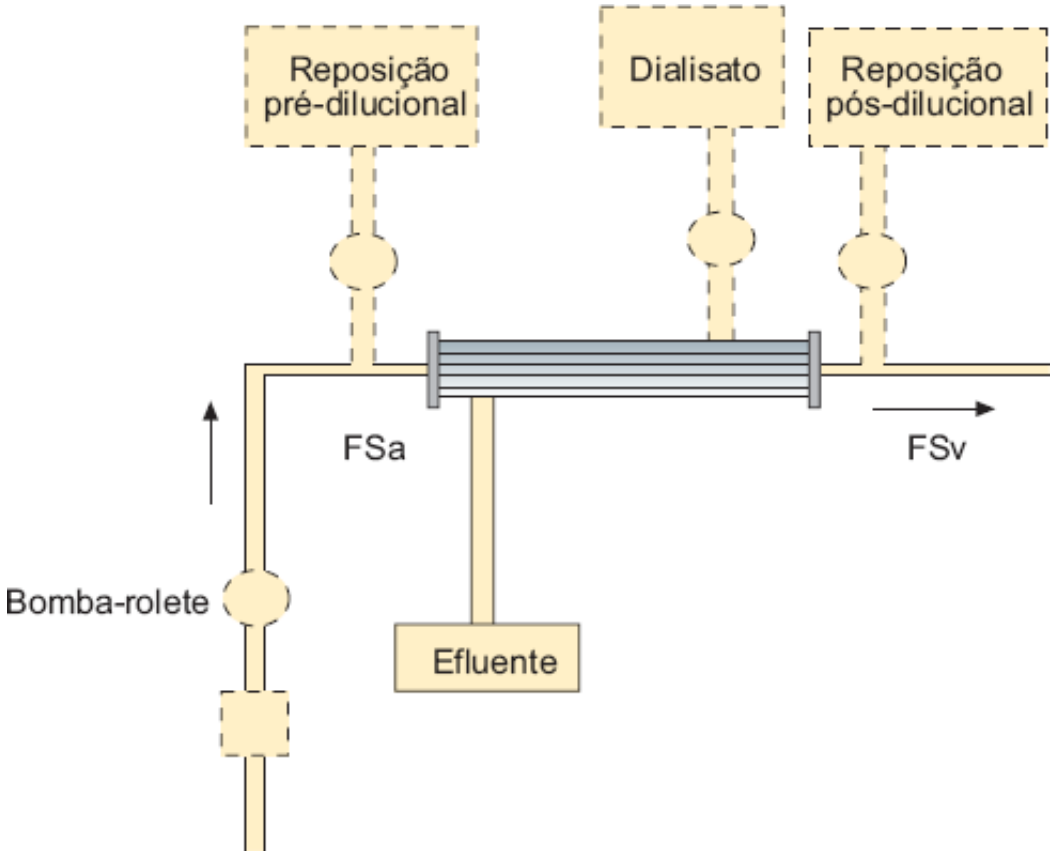

Figura 229.2 Representação esquemática de um circuito extracorpóreo de substituição renal contínua. As linhas tracejadas indicam componentes que variam de acordo com a modalidade escolhida. FSa = fluxo de sangue arterial; FSv = fluxo de sangue venoso.

- Hemodiálise venovenosa contínua ("hemolenta") (CVVHD): é o método mais frequentemente utilizado pela simplicidade do equipamento, e pode ser realizado apenas com uma bomba-rolete e filtro de baixa permeabilidade hidráulica, sem necessidade de reposição. Passa-se banho em sentido contracorrente ao fluxo de sangue, ocorrendo o transporte de solutos predominantemente por difusão. O *clearance* pode ser aumentado pela administração de maiores volumes de dialisato (2 a 3 ℓ/h)
- Diálise de alto fluxo contínua (CHFD): a remoção dos solutos é dependente do tipo de membrana utilizada. No caso de membranas de alto fluxo, os solutos são removidos por convecção e difusão. A taxa de ultrafiltração é limitada por um sistema de controle com ultrafiltração retrógrada, sem necessidade de reposição pós-dilucional
- Diálise diária estendida ou diálise sustentada de baixa eficiência (EDD ou SLED): este método utiliza máquinas de proporção com controle de ultrafiltração e membrana de baixa permeabilidade, sendo os fluxos de sangue (FS) e de banho (FB) menores do que aqueles utilizados na hemodiálise intermitente (FS = 200 mℓ/min e FB = 100 a 300 mℓ/min). O acesso é veno-venoso e sua duração é de 6 a 8 h. O *clearance* acontece principalmente por difusão. Constitui-se em terapêutica híbrida, em que os princípios dos métodos contínuos e intermitentes se mesclam e, portanto, têm eficácia intermediária, uma vez que os baixos fluxos são compensados pela frequência diária.

Considerações finais

A IRA é uma síndrome grave, com mortalidade ao redor de 50%, alcançando índices de 85 a 90% em pacientes com falência de múltiplos órgãos, apesar dos grandes avanços nos cuidados intensivos e na terapêutica dialítica. No momento atual, a prevenção e o reconhecimento precoce de distúrbios funcionais renais secundários a situações clínicas de hipoperfusão e/ou exposição a substâncias nefrotóxicas é a melhor estratégia na abordagem destes pacientes, principalmente aqueles na terapia intensiva, mais suscetíveis ao desenvolvimento de IRA.

Capítulo 230

Doença Renal Crônica

Silvia Titan e Hugo Abensur

Conceito

Denomina-se doença renal crônica (DRC) a perda irreversível de função renal, contrapondo-se à insuficiência renal aguda (IRA), situação em que há prejuízo súbito e habitualmente transitório da função renal. Inúmeras doenças primárias renais e doenças sistêmicas podem, por meio de mecanismos distintos de agressão renal inicial, resultar em DRC. A partir disso, passam a vigorar mecanismos semelhantes de agressão e agravamento da perda de função renal, que culminam em glomerulosclerose e fibrose tubulointersticial. Apesar de haver grande variabilidade na taxa de progressão da nefropatia crônica, esta tende a progredir insidiosamente até falência renal grave, com o surgimento de complicações em diversos órgãos e sistemas.

O ritmo de filtração glomerular (RFG) é variável e dependente, entre outros fatores, de sexo e idade. A taxa de depuração média de inulina de um jovem é de 120 mℓ/min/1,73 m^2, mas a partir da terceira década de vida, o RFG decai aproximadamente 1 mℓ/min/1,73 m^2 por ano. Por convenção, denomina-se IRC quando o RFG está abaixo de 60 mℓ/min/1,73 m^2 por mais de 3 meses.[1] No entanto, deve-se ter em mente que a perda de função é um processo evolutivo e as medidas preventivas e terapêuticas devem ter início precocemente. Assim, a National Kidney Foundation propôs em 2002 uma classificação para nefropatia crônica (Tabela 230.1).[1]

Epidemiologia

A DRC é atualmente um problema de saúde pública mundial. O aumento em sua incidência decorre principalmente da maior expectativa de vida da população e do aumento na prevalência de diabetes melito, hipertensão arterial e obesidade. As estimativas para o ano de 2010 nos EUA alcançaram um número de 651.000 pacientes com falência renal, 520.000 pacientes em diálise e 178.000 pacientes transplantados, com elevação na população de pacientes renais crônicos projetada em 4,1% ao ano.[2] No Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, referentes ao ano de 2002, o número de pacientes em programa de diálise era de 54.000, com prevalência de 300 pacientes/milhão de habitantes. A prevalência de pacientes em diálise nos EUA é superior a 1.000 pacientes por milhão de habitantes, indicando que, no Brasil, muitos pacientes portadores de DRC ainda morrem sem diagnóstico e tratamento adequado.

Tabela 230.1 Classificação de doença renal crônica segundo as diretrizes da National Kidney Foundation.

Fases	Descrição	Depuração da creatinina (mℓ/min/1,73 m^2)	Medidas (incluindo as precedentes)
–	Aumento de risco	> 90 (com fatores de risco para DRC)	Rastreamento e redução no risco de DRC
1	Lesão renal* com RFG normal ou ↑	> 90	Diagnóstico e tratamento, tratamento de comorbidades, reduções na progressão e de risco cardiovascular
2	Lesão renal com	60 a 89	Estimativa de progressão

	redução leve no RFG		
3	Lesão renal com redução moderada no RFG	30 a 59	Avaliação e tratamento das complicações
4	Redução grave no RFG	15 a 29	Preparação para terapia substitutiva renal
5	Falência renal	< 15 (ou diálise)	Terapia substitutiva (se uremia presente)

*Diagnóstico por história clínica e/ou presença de hematúria glomerular e/ou proteinúria (microalbuminúria, proteinúria glomerular ou tubular) e/ou alteração em exame de imagem. DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular.

O custo dos programas de diálise e de transplante renal torna-se proibitivo em vários países e medidas de prevenção de IRC e de atenção adequada ao paciente nefropata na fase pré-dialítica são urgentes. No Brasil, 10% da verba destinada à saúde é atualmente utilizada em terapias substitutivas renais.

Etiopatogenia

Diversas doenças primárias renais e doenças sistêmicas podem culminar em perda crônica de função renal, sendo as principais causas diabetes melito, hipertensão arterial, glomerulopatias, pielonefrites crônicas e doença dos rins policísticos. A Tabela 230.2 mostra a frequência de cada uma dessas doenças na população americana em diálise.

Fisiopatologia

Embora o mecanismo inicial de insulto renal varie de acordo com cada etiologia, os mecanismos relacionados com a progressão da nefropatia crônica são semelhantes e, portanto, parte fundamental na prevenção secundária da DRC (Figura 230.1).

Diferentemente do que ocorre na IRA, o processo de perda de função na DRC ocorre ao longo de anos, com o surgimento de sintomas apenas em fases já avançadas da doença. Essa característica deve-se à enorme capacidade de adaptação dos rins, mas também é responsável pelo atraso no diagnóstico de pacientes com DRC.

Conforme proposto em modelos experimentais da década de 1980,[3,4] perante perda de massa renal ocorre adaptação dos néfrons remanescentes por hipertrofia e hipertensão glomerulares, aumento no ritmo de filtração por glomérulo e incremento na função tubular. No entanto, o que, a princípio, é um mecanismo de adaptação e sobrevivência, torna-se um mecanismo de agressão ao longo do tempo, com o surgimento de esclerose glomerular, proteinúria e lesão tubulointersticial.

A lesão hemodinâmica não atua unicamente por meio da agressão mecânica à parede da arteríola glomerular, mas também pelo estiramento de células mesangiais, com consequente proliferação de mesângio, ativação de citocinas inflamatórias e de fatores pró-fibróticos.

Apesar de ser um tema ainda controverso, existem evidências de que a própria proteinúria tubular possa causar lesão tubulointersticial crônica por ativação de citocinas inflamatórias.[5] Em estudos clínicos, o grau de proteinúria é um dos principais fatores preditores de evolução para nefropatia crônica em diversas glomerulopatias primárias.[6,7] A aplicação de dieta hipoproteica e o uso de substâncias inibidoras da enzima conversora da angiotensina (IECA) sabidamente reduzem a proteinúria glomerular e a progressão da nefropatia. Entretanto, estudos epidemiológicos não possibilitam concluir se a proteinúria é causa de lesão renal ou apenas um marcador de gravidade da doença e do maior risco de evolução para DRC. Dados provenientes de estudos experimentais reforçam a existência de um papel agressor da proteinúria ao demonstrarem que esta se associa à ativação de diversos mediadores inflamatórios, ao aumento de lesão celular por peroxidação e à deposição de complemento em membrana apical de túbulo proximal. Dessa maneira, mesmo que a função da proteinúria na progressão da nefropatia crônica ainda não esteja totalmente esclarecida, já é válido afirmar que este é um marcador bioquímico de gravidade e que deve ser usado

como parâmetro de tratamento e resposta terapêutica.

Tabela 230.2 Dados demográficos referentes a pacientes iniciando diálise entre 1995 e 1999 no United States Renal Data System (EUA).

Tipo de doença	Total	Porcentagem	Idade mediana (anos)
Total DRC	392.847	100	63
Diabetes melito	168.663	42,9	63
Glomerulonefrites primárias	38.738	9,9	54
Glomerulopatias secundárias/vasculites	9.407	2,4	47
Nefrite intersticial/pielonefrites	15.604	4	66
Hipertensão/nefropatia isquêmica	103.688	26,4	70
Doenças císticas/hereditárias/congênitas	12.150	3,1	51
Tumores e neoplasias	7.375	1,9	69
Miscelânea	14.881	3,8	56
Etiologia incerta	15.205	3,9	68
Dados faltantes	7.136	1,8	57

DRC = doença renal crônica.

Outros fatores atuam na progressão da nefropatia crônica, como: hipoxia, resultante da própria glomerulosclerose e redução do fluxo tubular; ativação do sistema renina-angiotensina intrarrenal, com consequente aumento na concentração renal de angiotensina II e indução de seus efeitos deletérios; redução na produção de óxido nítrico, com perda da inibição de proliferação mesangial e da síntese de matriz extracelular.

De maneira geral, todos esses mecanismos acabam por ativar fatores de crescimento e citocinas inflamatórias e pró-fibrópticas, resultando em substituição das células nativas renais por fibrose.

Anatomia patológica

As alterações histopatológicas encontradas em biopsia renal de um paciente com DRC dependem da doença de base (Tabela 230.3). Em fases avançadas da DRC, notam-se glomerulosclerose e fibrose em região tubulointersticial. O diagnóstico por biopsia requer patologista experiente e o uso tanto de microscopia óptica quanto de imunofluorescência. Eventualmente, a microscopia eletrônica é essencial para conclusão diagnóstica, como no caso de glomerulopatia fibrilar, síndrome de Alport e doença de membrana fina.

Tabela 230.3 Achados histopatológicos à microscopia óptica (MO) nas diversas afecções renais.

Causa da DRC	Lesão histopatológica correspondente (MO)
Diabetes melito	Expansão mesangial nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson)
Hipertensão arterial	Arterioloesclerose hialina e hiperplasia da camada média
Hipertensão maligna	Necrose fibrinoide de arteríolas e hiperplasia intimal (aspecto em “casca de cebola”); pode haver microtromboses e glomerulite necrosante
Nefropatia isquêmica	Estenose uni ou bilateral de artérias renais secundária a aterosclerose,

	displasia fibromuscular, vasculite de Takayasu etc. Histopatologicamente, nota-se atrofia isquêmica difusa (glomérulos e túbulos) associada à fibrose intersticial
Glomerulonefrites primárias	Glomerulosclerose segmentar e focal Glomerulopatia membranosa Glomerulonefrite membranoproliferativa Nefropatia de imunoglobulina A (IgA) Glomerulonefrite fibrilar
Glomerulonefrites secundárias	LES: glomerulonefrite proliferativa focal (com ou sem crescentes), difusa, membranosa, microangiopatia trombótica Vasculites: lesão necrosante segmentar e focal, com ou sem crescentes HCV: glomerulonefrite membranoproliferativa, membranosa, depósito de crioglobulinas HCB: glomerulopatia membranosa HIV: GESF do HIV SHU/PTT, endocardite, esquistossomose, amiloidose, paraproteinemias, anemia falciforme, fármacos, etc.
Doenças tubulointersticiais	Infiltrado inflamatório e fibrose intersticiais secundários a fármacos, nefropatia de cilindro em mieloma múltiplo, outras paraproteinemias, anemia falciforme, doenças autoimunes, amiloidose, lesão actínica, embolia por colesterol etc.
Pielonefrites crônicas	Secundárias a refluxo vesicoureteral, malformações urogenitais, litíase etc.
Doença de rins policísticos	Distorção grosseira e fibrose do parênquima renal pela presença de múltiplos cistos tubulares

DRC = doença renal crônica; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; HCB = vírus de hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; LES = lúpus eritematoso sistêmico; MO = microscopia óptica; SHU/PTT = síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica.

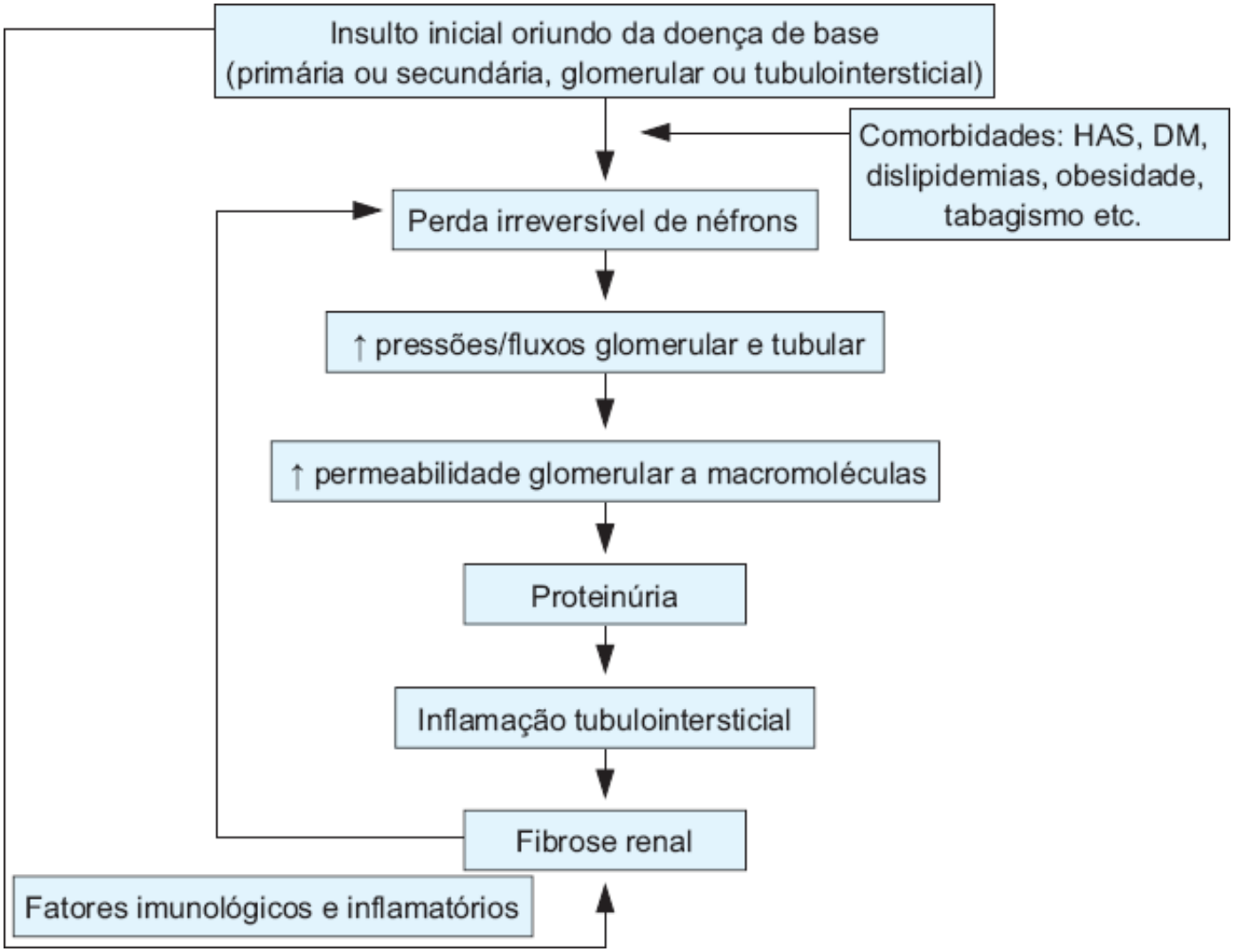

Figura 230.1 Mecanismos de progressão de nefropatia crônica. DM = diabetes melito; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Quadro clínico e laboratorial

Os rins são responsáveis pela manutenção do meio interno, regulando o volume extracelular e o balanço dos íons, além de tomar parte no metabolismo ósseo e secretar hormônios que interferem na produção hematopoética e na regulação da pressão arterial. Assim, a insuficiência renal acomete diversos órgãos e sistemas do corpo e seu quadro clínico é muito variado.

Um dos sintomas mais precoces é a noctúria, decorrente da perda da capacidade de concentração urinária. Posteriormente, podem surgir complicações urêmicas, tais como: fadiga, perda de apetite, náuseas, vômitos, soluços, sinais de desnutrição, sonolência, redução da atenção e de capacidade cognitiva, alterações de memória, alentecimento, mioclonias, convulsões, confusão mental, coma, neuropatia sensorimotora, síndrome das pernas inquietas, pericardite, tamponamento pericárdico, pleurite, pneumonite, gastrite erosiva, pancreatite, parotidite, disfunção plaquetária e alteração de função neutrofílica. A uremia também interfere em eixos neuroendócrinos, causando impotência, redução de libido, alteração de ciclo menstrual, dislipidemias, intolerância à glicose e alteração no metabolismo ósseo.

Outra complicação da insuficiência renal e que deve ser severamente tratada é a anemia causada pela deficiência na produção de eritropoetina. A anemia está diretamente relacionada com o agravamento da cardiomiopatia urêmica e é um dos fatores de risco para a morbimortalidade dos pacientes.[8]

Os distúrbios hidreletrolíticos habitualmente encontrados são: hiponatremia hipervolêmica em fases adiantadas; hiperpotassemia, com risco de alterações eletrocardiográficas (onda T apiculada, redução na amplitude da onda P, alargamento do complexo QRS) e arritmias fatais; hipocalcemia e hiperfosforemia; hipermagnesemia discreta; acidose metabólica, resultante da perda de capacidade de excreção de ácidos fixos, que habitualmente ocorre por meio da acidez titulável e da excreção de amônio, e elevação do *anion gap* (fosfatos, uratos etc.).

Além das complicações anteriores, a DRC também cursa com complicações relacionadas com o estado congestivo: edema, anasarca, hipertensão arterial e cardiomiopatia urêmica. Nessa fase, é comum que o paciente passe a apresentar dispneia progressiva e, eventualmente, edema agudo de pulmão. Duas complicações decorrentes de DRC serão pormenorizadas por serem muito frequentes: a cardiomiopatia urêmica e a osteodistrofia renal.

Doença renal crônica e doença cardiovascular

A principal causa de óbito em pacientes dialíticos é cardiovascular. A prevalência elevada de doença coronária e de insuficiência cardíaca nesses pacientes deve-se à presença de fatores de risco em comum e à intensificação do processo de aterosclerose na uremia. Além disso, a mortalidade do evento cardiovascular na população de dialíticos é mais elevada do que na população geral[9] (as mortalidades geral e cardiovascular, observadas após infarto agudo do miocárdio em pacientes dialíticos, foram de 60 e 40% após 1 ano e 90 e 70% após 5 anos).

Podem-se dividir os fatores de risco cardiovascular nessa população como:

- Fatores de risco tradicionais tais como idade, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, tabagismo, dislipidemias, sedentarismo
- Fatores de risco intensificados pela uremia, como hiper-homocisteinemia, elevação de lipoproteína (a), fatores trombogênicos e disfunção endotelial
- Fatores de risco cardiovascular relacionados com a uremia, como sobrecarga hídrica, anemia, hiperparatireoidismo secundário, calcificação vascular, desnutrição, acúmulo de toxinas urêmicas, estado inflamatório crônico, qualidade de diálise e sobrecarga hemodinâmica imposta pela própria fístula arteriovenosa, principalmente se proximal (Figura 230.2).

Doença renal crônica e osteodistrofia renal

Os distúrbios de vitamina D, cálcio, fósforo e PTH aparecem já nas fases iniciais da DRC e se intensificam no período dialítico. Esses distúrbios podem provocar um espectro de alterações ósseas, que cursam com dor, perda funcional e risco de fraturas patológicas e rupturas de tendões e ligamentos; e causar calcificações vasculares, que além de provocar necrose isquêmica de pele, tecido subcutâneo e músculos, com risco de ulcerações, gangrenas e amputações, vêm sendo atualmente implicados como adjuvantes no processo de aterosclerose em pacientes urêmicos.[10] Pacientes com fosforemia muito elevada e aqueles com produto $Ca \times PO_4$ acima de 72 $mg^2/d\ell$ apresentam maior mortalidade[11] e têm maior risco de calcificação coronária.[12] Genericamente, a doença óssea pode ser classificada como de alta remodelação, baixa remodelação ou doença mista.

O padrão-ouro para o diagnóstico de cada tipo de acometimento ósseo é a biopsia óssea com análise histomorfométrica e marcação com tetraciclina. No entanto, esse método é trabalhoso e requer laboratório e pessoal habilitados em tais técnicas.

A doença de alta remodelação, conhecida como osteíte fibrosa, decorre de hiperparatireoidismo secundário. Com a redução da massa renal, há perda da capacidade fosfatúrica do rim e tendência progressiva à hiperfosforemia. Paralelamente, torna-se deficiente a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D, com consequente redução na absorção intestinal de cálcio. Esses dois fatores produzem hipocalcemia. A ocorrência desses três estímulos, ou seja, hipocalcemia, deficiência de calcitriol e hiperfosforemia estimula a produção e liberação de PTH nas paratireoides. Com o passar do tempo, a glândula passa por hipertrofia e hiperplasia, podendo tornar-se autônoma e hiperprodutora de PTH. No osso, o PTH provoca uma ativação na remodelação óssea, com aumento na formação de osteoide e osso não lamelar, incremento na atividade de osteoclastos,[13] tornando o osso mais poroso. Paralelamente, ocorre substituição da medula óssea por tecido fibroso (daí o nome, osteíte fibrosa), com agravamento da anemia e aumento da resistência à ação da eritropoetina.

A doença de baixa remodelação compreende a osteomalacia e a doença adinâmica. A primeira caracteriza-se por defeito na mineralização óssea com consequente acúmulo de osteoide não mineralizado. Sua principal causa é a intoxicação por alumínio e outros metais pesados (ferro, estrôncio, cádmio). A doença adinâmica é caracterizada por taxa muito baixa de remodelação óssea, com osteoide normal ou reduzido e diminuição no número de osteoblastos e osteoclastos. Sua gênese não é totalmente esclarecida, porém ocorre mais comumente em estados de hipoparatireoidismo relativo, excesso de uso de calcitriol e cálcio, intoxicação por alumínio, desnutrição, diabetes melito, em idosos e pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).

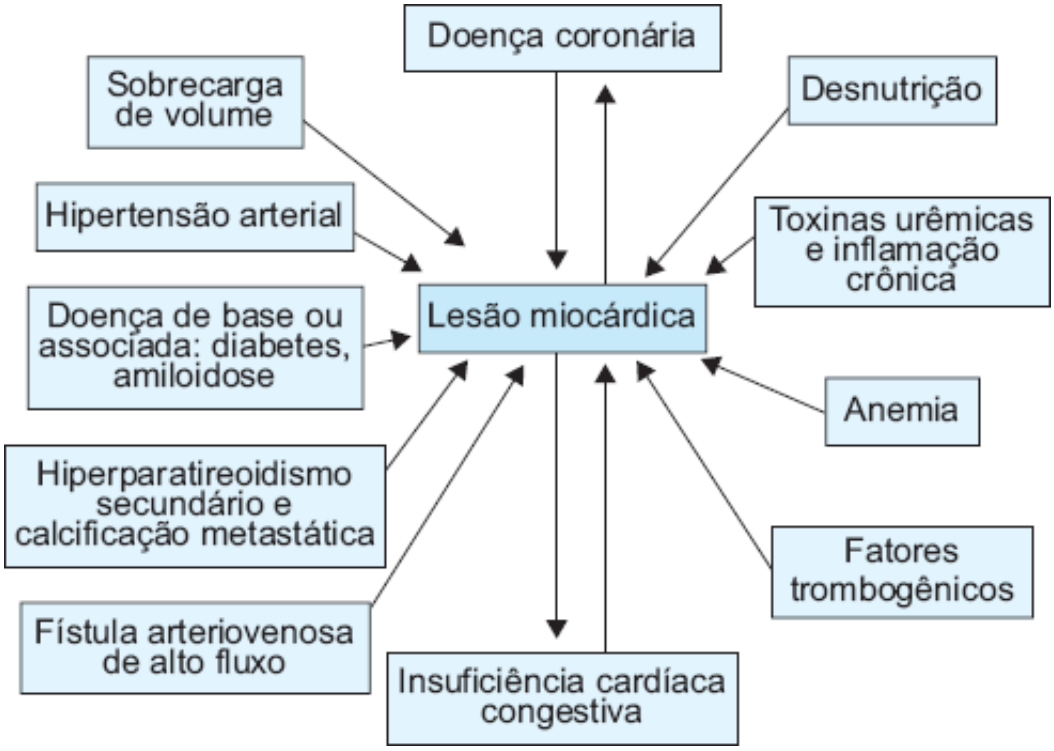

Figura 230.2 Fatores determinantes da cardiomiopatia urêmica.

Como a biopsia óssea nem sempre está disponível, o diagnóstico e tratamento baseiam-se habitualmente no quadro clínico e medidas laboratoriais de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (marcador de remodelação óssea) e PTH. No entanto, não há valores laboratoriais que guardem perfeita correlação com a histologia óssea. Genericamente, concentrações baixas de PTH e FA estão associadas à doença de baixa remodelação e concentrações mais elevadas à presença de osteíte fibrosa. A mensuração do nível sérico de PTH deve ser realizada sempre com o mesmo teste, uma vez que os diferentes métodos de dosagem têm diversos significados e interpretações.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Conforme mencionado anteriormente, o diagnóstico da DRC é feito a partir de dados de anamnese, tempo de evolução da doença, dados laboratoriais e exames radiológicos que confirmem a natureza crônica da perda de função renal. Contudo, o passo mais importante na avaliação de qualquer paciente portador de nefropatia crônica é a realização de uma investigação clínica cuidadosa para definir a *causa* da DRC. Muitas vezes, quando o diagnóstico não é realizado a tempo, o paciente perde a oportunidade de intervenções terapêuticas que poderiam regredir ou ao menos estabilizar a perda de função renal, como é o caso em nefrite lúpica, glomerulonefrites primárias, insuficiência renal obstrutiva, estenose de artérias renais, entre outros.

São exemplos de exames úteis na investigação diagnóstica: exame de urina; proteinúria de 24 h; eletroforese de proteínas séricas e imunoeletroforese de proteínas no sangue e na urina; fundoscopia, para avaliação de sinais de retinopatias diabética, hipertensiva e estigmas de nefroesclerose maligna; eletrocardiograma, radiografia torácica e ecodopplercardiograma para avaliação de lesão em órgãos-alvo (HAS, diabetes melito e doenças de depósito, como amiloidose); ultrassonografia de vias urinárias, para avaliação de tamanho e ecogenicidade renal, além de afastar possibilidade de obstrução de via urinária e tumores; sorologias para hepatites B, C e HIV e pesquisa de autoanticorpos quando houver suspeita clínica de doenças autoimunes e vasculites.

Além disso, fatores de perda aguda de função renal devem ser identificados e suspensos, tais como utilização de substâncias nefrotóxicas (anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e contrastes radiológicos, ciclosporina), estados de hipovolemia (uso de diuréticos), piora de débito cardíaco, infecções urinárias e o uso de inibidores da ECA em fases já muito adiantadas da doença ou em pacientes com estenose de artéria renal.

Marcadores laboratoriais de função renal

Um dos principais problemas no diagnóstico de DRC é que ainda hoje não se dispõe de um marcador ideal, ou seja, um marcador bioquímico que seja simples, de fácil execução, baixo custo e, acima de tudo, que revele

precocemente perdas ainda discretas de função renal. O ritmo de filtração glomerular pode ser mensurado pela taxa de depuração de uma substância que seja livremente filtrada nos glomérulos e que não seja nem absorvida, nem secretada nos túbulos. A inulina preenche tais características, mas a medida de sua depuração é extremamente trabalhosa.

O modo mais utilizado de mensuração de função renal é a taxa de depuração de creatinina, que apresenta boa correlação com a depuração de inulina. No entanto, há uma pequena secreção tubular de creatinina, que aumenta percentualmente conforme há perda de função renal, tendendo a superestimar o RFG real. Outro problema desse método é que sua confiabilidade depende da coleta, que deve ser rigorosamente realizada.

O uso da creatinina sérica isoladamente, e não de sua taxa de depuração, é passível de críticas: a perda de função torna-se laboratorialmente perceptível apenas quando o RFG já caiu ao redor de 50% (Figura 230.3). Como depende de massa muscular, o mesmo valor de creatinina reflete RFG totalmente distintos dependendo do sexo, idade, raça, estado nutricional e superfície corpórea (p. ex., pacientes com amputações). De acordo com as diretrizes americanas, a creatinina sérica não deve ser usada como único marcador de função renal. A depuração estimada por equações poderá ser utilizada no lugar da depuração medida da creatinina, sem prejuízo da avaliação clínica (fórmulas de Cockcroft-Gault e do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] em adultos; Tabela 230.4).

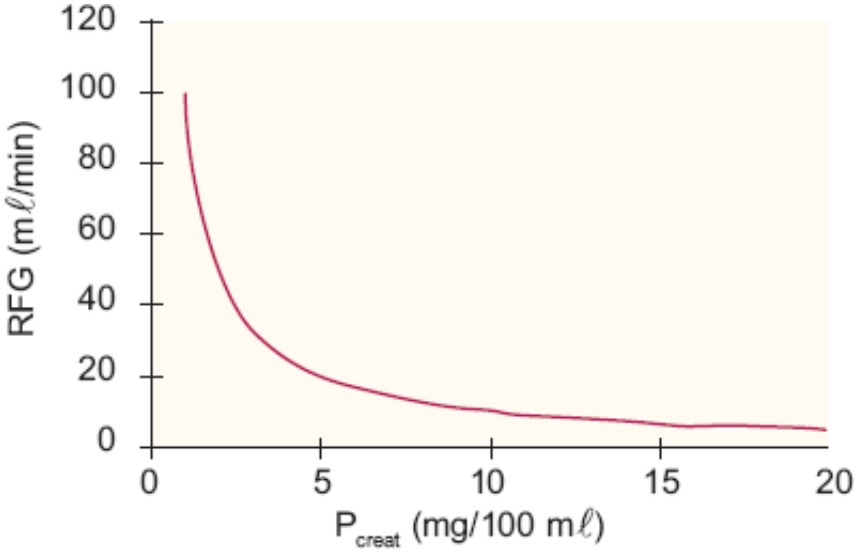

Figura 230.3 Relação entre creatinina sérica (P_{creat}) e ritmo de filtração glomerular (RFG).

Outras medidas de RFG com base no decaimento plasmático de substâncias como EDTA, iotalamato ou iohexol, existem, mas não são utilizadas no ambiente clínico por serem pouco práticas. Recentemente, surgiram dados com a sugestão de que a medida de cistatina C, proteína de baixo peso molecular sintetizada em ritmo constante e catabolizada por filtração glomerular, seria mais útil do que a medida de creatinina sérica para a avaliação do RFG. Entretanto, protocolos de validação ainda estão em andamento e o real benefício do uso da cistatina C em relação ao da creatinina ainda precisa ser demonstrado.

Prevenção e tratamento da doença renal crônica na fase pré-dialítica

Embora haja uma grande variabilidade na taxa de progressão da nefropatia crônica, esta é uma doença sem cura e a perda de função renal progride até fases terminais, quando o tratamento dialítico ou o transplante renal tornam-se necessários. No entanto, medidas preventivas e terapêuticas podem ter grande impacto na identificação daqueles pacientes com risco maior de progressão, na desaceleração do processo de perda de função renal, no controle das comorbidades clínicas e distúrbios metabólicos associados à DRC, na redução de eventos cardiovasculares e na preparação do paciente para um início tranquilo das terapias substitutivas renais (incluindo acesso para diálise e avaliação pré-transplante). Para isso, o cuidado na fase pré-dialítica deve ser intenso e realizado por profissionais habilitados.

A comunidade médica deve familiarizar-se com o diagnóstico, a prevenção e o tratamento da DRC, evitando

também o encaminhamento tardio para o nefrologista, fator sabidamente de risco sobre a mortalidade do paciente.

Entre as medidas de tratamento e prevenção da DRC, podem-se enumerar as explicadas a seguir.

Tabela 230.4 Fórmulas de ritmo de filtração glomerular para adultos com base na creatinina (Cr) sérica.

Cockcroft-Gault	(140 – idade) × peso (kg)/72 × Cr sérica (mg/dℓ) (× 0,85 se do sexo feminino)
MDRD	170 × Cr sérica (mg/dℓ) – 0,999 × idade – 0,176 × SUN – 0,170 × albumina (g/dℓ) 0,318 (× 0,762 se do sexo feminino) (× 1,18 se da raça negra)

MDRD = Estudo Modification of Diet in Renal Disease; SUN = ureia (mg/dℓ)/2,14.

Rigoroso controle da hipertensão arterial

O controle da hipertensão arterial é a medida mais eficaz de prevenção das nefropatias crônicas. A princípio, todas as classes de anti-hipertensivos podem ser utilizadas na DRC, mas, à medida que a doença avança, os diuréticos tiazídicos perdem sua eficácia e, em fases bem mais avançadas, o uso dos inibidores da ECA pode tornar-se perigoso, quer seja pela piora do ritmo de filtração glomerular, quer seja pela ocorrência de hiperpotassemia.

Uso de substâncias inibidoras da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina II

O papel renoprotetor das substâncias inibidoras da ECA e dos antagonistas do receptor AT1 vem sendo amplamente estudado.

Acredita-se que a renoproteção conferida por essas substâncias ocorra independentemente de seu efeito anti-hipertensivo.[14] A inibição da angiotensina II causa efeito vasodilatador preferencial sobre a arteríola eferente, com consequente queda na pressão glomerular e alívio da hipertensão glomerular produzida pelo mecanismo de compensação dos néfrons remanescentes. Além de seu efeito renoprotetor hemodinâmico, o bloqueio do sistema renina-angiotensina intrarrenal agiria também por meio de sua ação antiproteinúrica e de seus efeitos anti-inflamatório e antifibrótico. Diversos trabalhos clínicos já demonstraram os efeitos benéficos dessas substâncias em nefropatia diabética nos pacientes com diabetes melito tipo 1,[15] tipo 2[16-20] e em outras nefropatias proteinúricas.[21] Sendo assim, substâncias bloqueadoras do eixo renina-angiotensina devem ser preferencialmente utilizadas nos pacientes com DRC, mesmo que associadas a outras substâncias anti-hipertensivas. Alguns estudos já sugerem que o uso combinado de antagonistas do receptor AT1 e inibidores da ECA é superior ao tratamento com monoterapia[22] na redução de progressão para DRC terminal. Entretanto, deve-se estar sempre atento ao surgimento de hiperpotassemia e eventual piora de função renal precipitada pelo uso dessas substâncias. Vale notar que ainda é discutível o papel renoprotetor do bloqueio da angiotensina nas nefropatias crônicas não proteinúricas.

Controle glicêmico rigoroso em paciente diabético

Conforme preconizado pela American Diabetes Association, embora o metabolismo da hemoglobina esteja alterado na DRC, o uso da hemoglobina glicosilada como parâmetro de controle glicêmico em pacientes renais crônicos já foi comprovado. O controle glicêmico adequado comprovadamente está associado a melhor sobrevida de pacientes dialíticos.[23]

A nefropatia diabética apresenta três fases: a primeira, denominada nefropatia incipiente, corresponde a uma fase assintomática, na qual nota-se apenas a presença de microalbuminúria, com proteinúria inferior a 300 mg/dia. A segunda, denominada nefropatia clínica ou instalada, cursa com proteinúria de 24 h superior a 300 mg/dia e perda progressiva da função renal. Por último, ocorre a DRC terminal, que pode ser antecedida ou não por síndrome

nefrótica. Assim, uma das medidas mais importantes de prevenção da nefropatia diabética é a mensuração anual da microalbuminúria que, quando presente, corresponde a um risco aumentado de nefropatia macroalbuminúrica, devendo ser iniciadas medidas de tratamento (IECA) e prevenção (controle dos fatores de risco de progressão de DRC).

Diagnóstico e tratamento de dislipidemia[24]

Uma vez que esta promove a aterosclerose e, possivelmente, o próprio processo de glomerulosclerose e progressão da DRC. A eficácia e a segurança do uso das estatinas já foram demonstradas em estudos clínicos[25] e o receio de maior incidência de rabdomiólise secundária ao uso de estatinas e fibratos em pacientes com DRC (particularmente quando tais substâncias são usadas em associação) não deve impedir o tratamento correto das dislipidemias.

Controle de outros fatores de risco como obesidade, sedentarismo e hiperuricemia

A obesidade sabidamente eleva o risco de proteinúria ao longo dos anos, provavelmente por meio de mecanismos de hiperfiltração e esclerose glomerulares. A presença de obesidade prediz, de maneira significativa, o risco de proteinúria e de perda de função renal.[26] Já há trabalhos clínicos que mostram que a redução de peso em indivíduos com nefropatias proteinúricas está associada a uma redução da proteinúria. Assim, o combate à obesidade e a ênfase a medidas dietéticas e atividade física são parte essencial do tratamento.

Menos evidente é a relação entre hiperuricemia e progressão de nefropatia crônica. Semelhante ao que acontece em doença cardiovascular, faltam evidências de que a relação com hiperuricemia seja causal. Aproximadamente 75% dos pacientes renais crônicos apresentam hiperuricemia, quer seja pelo uso de diuréticos, quer seja pela perda de capacidade de excreção de urato. De qualquer maneira, persiste a recomendação de tratar a hiperuricemia no paciente renal crônico com substâncias redutoras da produção de ácido úrico (e não com substâncias uricosúricas).

Eliminação do tabagismo

Diversos estudos epidemiológicos já mostraram que o tabagismo eleva a proteinúria, tanto na população geral, quanto em pacientes portadores de nefropatia diabética ou por hipertensão.

Aparentemente, o tabagismo também está relacionado com pior evolução de nefropatia crônica, mas ainda não está claro se a cessação do tabagismo tem impacto na história natural da DRC.

Os mecanismos de lesão relacionados envolveriam aumento na atividade simpática e na produção de angiotensina II, elevação de pressão arterial, redução de fluxo plasmático renal, agravamento de aterosclerose, lesão endotelial, entre outros.

A eliminação do tabagismo também precisa ser enfatizada em razão da presença de outras comorbidades clínicas que, quando somadas, elevam consideravelmente o risco global e de eventos coronarianos nessa população de pacientes.

Orientação nutricional adequada

Uma das mais importantes orientações é a redução na ingestão de sódio. Nas fases mais adiantadas da DRC, restrições de potássio, fósforo e de ingestão hídrica podem tornar-se necessárias.

Apesar de polêmica, há evidências de que a aplicação de dieta hipoproteica pode retardar a progressão da nefropatia clínica.[27] O principal ensaio clínico realizado, até o presente momento, não mostrou tal benefício.[28] Quando utilizada, a restrição proteica não deve implicar desnutrição do paciente e nunca deve ser inferior a 0,6 g/kg/dia.

Correção dos distúrbios de cálcio, fósforo, vitamina D e paratormônio

A hipocalcemia deve ser tratada com a reposição de cálcio, habitualmente feita com carbonato de cálcio. A

hiperfosforemia deve ser controlada inicialmente com a restrição dietética de fósforo, ou seja, com a redução da ingestão de alimentos tais como carne, leite e seus derivados, ovo, refrigerantes, pães com grãos integrais, nozes, cereais e legumes. Mantendo-se o fósforo sérico superior a 5 mg/dℓ, deve-se iniciar o uso de quelantes de fósforo.

Estão disponíveis atualmente no mercado carbonato de cálcio, acetato de cálcio, sevelâmer e hidróxido de alumínio, que devem ser administrados às refeições. Os quelantes que contêm cálcio estão particularmente indicados naqueles pacientes que apresentem hipocalcemia concomitante. No entanto, tornam-se prejudiciais naqueles pacientes hipercalcêmicos (comum em fases mais adiantadas de hiperparatireoidismo secundário), por elevarem o produto $Ca \times PO_4$. Quelantes com alumínio são eficazes e estão indicados quando o produto $Ca \times PO_4$ encontra-se superior a 70 $mg^2/d\ell$, mas também apresentam como desvantagem os efeitos tóxicos sobre o próprio osso. Assim, seu uso não deve ser superior a 15 dias. O sevelâmer é o único quelante que não contém nem cálcio, nem alumínio, mas é uma substância ainda nova no mercado e de custo mais elevado.

O aumento progressivo de PTH deve ser tratado com pulso (oral ou intravenoso) de calcitriol ou de outro metabólito de vitamina D, desde que o produto cálcio × fósforo não esteja muito elevado (a administração de vitamina D aumenta a reabsorção intestinal de cálcio e fósforo, e pode produzir valores proibitivos de fosforemia e calcemia). Se não houver resposta clínica, está indicado o tratamento cirúrgico, com a realização de paratireoidectomia subtotal, total ou total com autoimplante.

Correção da acidose metabólica

A correção da acidose metabólica ocorre por meio de orientação dietética e administração de bicarbonato de sódio por via oral. Entretanto, a administração do bicarbonato traz como desvantagem o aumento na ingestão de sódio.

Tratamento da anemia

Conforme preconizado,[29] o que inclui a administração de eritropoetina e identificação das potenciais causas de resistência à ação dela. São elas: deficiência de ferro (a mais comum), deficiências de vitamina B12 e de ácido fólico, processos infecciosos ou inflamatórios, intoxicação por alumínio, osteíte fibrosa, hemoglobinopatias, hemólise e desnutrição. A saturação de transferrina deverá ser mantida entre 25 e 40%, o hematócrito entre 33 e 36% e a hemoglobina entre 11 e 12 g/dℓ. Os índices hematimétricos e o perfil de ferro devem ser monitorados até que as metas sejam alcançadas e checados periodicamente.

Habitualmente, a partir de valores inferiores a 60 $m\ell/min/m^2$ de depuração de creatinina já começa a surgir deficiência na produção de eritropoetina.

Evitar substâncias nefrotóxicas e fatores de perda aguda da função renal

Conforme mencionamos anteriormente, como o uso de exames com contraste iodado, substâncias anti-inflamatórias, antibióticos em doses não ajustadas, estados de hipovolemia (desidratações, diarreia, vômitos, excesso de uso de diuréticos), uso de inibidores da ECA em fase terminal da DRC, surgimento de componente renovascular (principalmente em idosos, diabéticos e hipertensos graves), obstrução do trato urinário, controle excessivamente rápido da pressão arterial em pacientes hipertensos graves, infecções urinárias etc.

Prognóstico

Quando a depuração de creatinina está entre 10 e 15 $m\ell/min/1{,}73\ m^2$ e começam a surgir sinais e sintomas de uremia, o paciente deverá ser encaminhado para algum método de terapia substitutiva renal. Hemodiálise, diálise peritoneal (manual ou automática com máquina cicladora) e transplante renal (doador vivo relacionado, doador vivo não relacionado e doador cadáver) são as três opções atualmente disponíveis. A escolha do método e a complexidade do tratamento dialítico e transplante renal não serão abordados aqui. Para o clínico geral, é importante salientar que a terapia substitutiva renal requer algum tempo para seu preparo e não deve ser iniciada nem tardiamente, nem em condições adversas (paciente desnutrido, sem avaliação das comorbidades, sem acesso etc.).

Sendo assim, é crucial que o encaminhamento para o nefrologista seja precoce e o tratamento na fase pré-dialítica esteja sendo realizado corretamente, conforme descrito anteriormente.

De maneira geral, o impacto das medidas renoprotetoras sobre a evolução de nefropatia crônica ainda é baixo.

O diagnóstico de pacientes com DRC costuma ser tardio, quando a chance de intervenções terapêuticas é pequena ou nula. A mortalidade de pacientes em diálise é elevada, as filas de transplante são crescentes e o custo da terapia substitutiva renal é oneroso mundialmente. Como a incidência de DRC tem aumentado de maneira quase epidêmica, as medidas de prevenção primária, diagnóstico precoce e prevenção secundária tornam-se imperativas. Nesse contexto, o clínico geral tem papel fundamental no atendimento ao paciente portador de nefropatia crônica incipiente, devendo estar apto a prontamente reconhecer, prevenir, tratar e encaminhar tal paciente.

Capítulo 231

Tratamento de Substituição da Insuficiência Renal Crônica

João Egidio Romão Jr.

A doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva da função dos rins. Em sua fase mais avançada, chamada de insuficiência renal crônica (IRC) ou impropriamente de IRC terminal, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente e sua sobrevida passa a depender de uma das modalidades de tratamento de substituição extrarrenal da IRC: a diálise e/ou o transplante renal. Atualmente, a doença renal crônica constitui importante problema médico e de saúde pública.

Os primeiros ensaios clínicos experimentais com o tratamento dialítico ocorreram entre 1913 e 1923 nos EUA e a primeira hemodiálise realizada no Brasil aconteceu em maio de 1949. Inicialmente, os métodos dialíticos eram utilizados no tratamento de intoxicações exógenas e de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA). A partir da década de 1960 essas terapias passaram a ser utilizadas também para o tratamento de longa duração de portadores de IRC. Certamente, foi a primeira experiência de substituição da função de um órgão vital com sucesso em toda a história da humanidade. Datam dessa época também os primeiros relatos de transplante de rim em portadores de IRC.

A cada ano, cerca de 28.000 pacientes brasileiros desenvolvem IRC e iniciam programa de terapia de substituição renal (TSR). A grande maioria (acima de 80%) inicia TSR por meio da hemodiálise, aproximadamente 10% por uma das três modalidades de diálise peritoneal (DP) e uma parcela muito pequena desses pacientes consegue ser submetida a transplante renal (geralmente com doador vivo, parente) antes do tratamento dialítico. Essa incidência de pacientes com IRC, iniciando programa de TSR no Brasil em torno de 150 pacientes novos por milhão de habitantes (pmp), corresponde à metade do número de brasileiros que realmente apresentam IRC a cada ano. As principais causas da IRC são nefroangioesclerose hipertensiva, glomerulonefrite crônica, nefropatia diabética, pielonefrite crônica, doença renal policística e nefropatia lúpica.

No Brasil existem mais de 92.000 pacientes em tratamento dialítico, com a prevalência de pacientes com IRC mantidos em programa de TSR de 475 pacientes por milhão de população (pmp), que é inferior àquela descrita no Japão (2.216 pmp), nos EUA (1.752 pmp), países europeus (995 a 1.153 pmp) e mesmo em diversos países latino-americanos (756 a 1.020 pmp). Na década de 1990 observou-se aumento nessa prevalência de aproximadamente 8% a cada ano (Figura 231.1). A mortalidade relatada de cerca de 16% no primeiro ano de tratamento certamente é elevada em relação à população, mas esse número é semelhante ao descrito em diversos países europeus (11 a 14%) e bem inferior ao relatado na população em diálise nos EUA (22 a 26%). Atualmente, têm-se muitos pacientes mantidos em programa dialítico crônico por mais de 20 anos. As causas principais de mortalidade desses pacientes estão relacionadas com as doenças cardiovasculares e infecciosas. O custo desse programa de TSR é extremamente elevado, alcançando valores anuais superiores a 2,5 bilhões de reais (diálise, transplante renal, acessos e medicamentos de alto custo), e mais de 90% do tratamento é realizado sob as expensas do Sistema Único de Saúde (SUS), tornando o programa dependente de um único sistema pagador.

Pacientes portadores de doença renal crônica avançada devem ser encaminhados ao nefrologista para preparo da TSR, quando apresentarem filtração glomerular inferior a 30 mℓ/min. Essa conduta de encaminhamento precoce está relacionada com menos mortalidade inicial, menores morbidade, médias de dias de hospitalização por ano e custos do tratamento, bem como maiores porcentagens de casos com acesso vascular permanente e taxa de transplante renal prévio à diálise. A indicação do tratamento dialítico deve ser estabelecida principalmente a partir da identificação das manifestações de uremia (síndrome urêmica) associada à IRC, que constituem indicações

inequívocas de diálise. Geralmente estas ocorrem em pacientes com função renal (o ritmo de filtração glomerular ou o *clearance* de creatinina) inferior a 10 mℓ/min.

As indicações inequívocas para o início da terapia dialítica são:

- Pericardite
- Hipervolemia refratária a diuréticos
- Hipertensão arterial refratária às substâncias anti-hipertensivas
- Sinais e sintomas de encefalopatia
- Sangramentos atribuíveis à uremia
- Náuseas e vômitos persistentes
- Hiperpotassemia não controlada clinicamente
- Acidose metabólica não controlável.

O tratamento dialítico deve ser indicado mais precocemente em pacientes portadores de diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva e naqueles que apresentarem sinais de desnutrição proteico-energética, como redução espontânea da ingestão proteica diária, hipoalbuminemia, redução da massa corporal magra, sem resposta às medidas clínicas usuais.

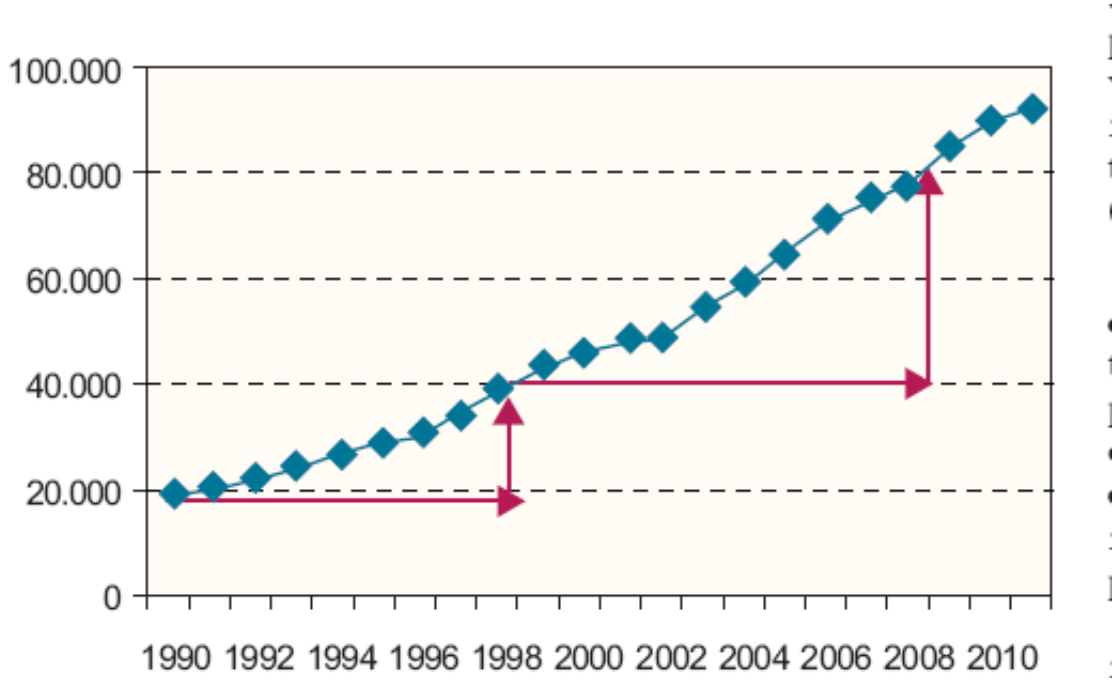

Figura 231.1 Prevalência de pacientes mantidos em programa de diálise no Brasil, no período de 1995 a 2011.

Para a população com IRC, em geral não há evidências que suportem a superioridade de um dos dois métodos de tratamento dialítico quanto à sobrevida do paciente. A DP deve ser o método de escolha no tratamento de crianças urêmicas, especialmente naquelas com menos de 20 kg de peso. Estudos observacionais recentes envolvendo grande número de doentes, analisando a morbimortalidade de pacientes idosos, portadores de insuficiência cardíaca e/ou de diabetes melito, mostraram melhor evolução naqueles mantidos em programa de hemodiálise quando comparados com os mantidos em DP.

Hemodiálise

A hemodiálise é a terapêutica mais utilizada para tratamento, controle e manutenção vital de pacientes portadores de IRC em sua fase terminal. A hemodiálise remove os solutos urêmicos anormalmente acumulados, o excesso de água e restabelece o equilíbrio eletrolítico e acidobásico do organismo.

As primeiras sessões de hemodiálise foram realizadas no Brasil no início de 1949, em pacientes portadores de IRA. Somente no início da década de 1960 é que portadores de IRC puderam se beneficiar dessa terapêutica, com o desenvolvimento de via de acesso segura, equipamentos eficientes e mudanças éticas que possibilitassem prolongar

a vida de pacientes com uremia terminal.

A hemodiálise se baseia na transferência de solutos e líquidos através de uma membrana semipermeável que separa os compartimentos sanguíneos e do banho de diálise (dialisado) no hemodialisador (filtros capilares). Essa membrana semipermeável possibilita a passagem de moléculas de pequeno peso molecular (eletrólitos, ureia, creatinina, potássio etc.), mas impede a transferência de moléculas maiores e de elementos figurados (como as proteínas séricas, elementos figurados do sangue, bactérias e vírus). A transferência pode ocorrer no sentido do sangue para o "banho de diálise" (retirada de toxinas como a ureia, a creatinina, o ácido úrico etc.), ou no sentido do dialisado para o sangue (por exemplo, passagem de cálcio e bicarbonato para o sangue hipocalcêmico e acidótico do paciente urêmico).

Essa transferência de solutos pode ser feita de duas maneiras:

- Difusão: passagem de moléculas de soluto do compartimento mais concentrado para o outro menos concentrado, através de uma membrana semipermeável. A difusão é a maior responsável pela remoção de solutos durante a hemodiálise clássica (p. ex., cerca de 90 a 95% da ureia removida na sessão)
- Convecção: provocada por um gradiente pressórico exercido através da membrana semipermeável do dialisador que resulta na ultrafiltração de água plasmática e está carreando consigo o soluto. Nas situações em que os solutos têm peso molecular abaixo do tamanho do poro da membrana, esse soluto arrastado pela água filtrada apresenta a mesma concentração do plasma. Na hemodiálise clássica, tal processo contribui com menos de 10% da massa de solutos removidos em cada sessão, pois o volume de ultrafiltração é pequeno. O mesmo não ocorre em técnicas de depuração utilizando a hemofiltração, em que o volume de água plasmática filtrada é muito grande (15 a 25 ℓ/sessão).

A remoção de líquidos durante a hemodiálise é feita pelo processo de *ultrafiltração*, produzido pelo gradiente de pressão hidrostática transmembrana. Essa pressão pode ser exercida de duas maneiras: pressão positiva aplicada ao continente sanguíneo do sistema extracorpóreo (empurra a água do plasma através da membrana dialisadora) e/ou pressão negativa aplicada na solução de diálise que banha membrana dialisadora, produzindo vácuo no lado do dialisado e puxando a água plasmática do compartimento sanguíneo.

Para que o processo de hemodiálise ocorra de maneira satisfatória, é necessária uma conjunção de fatores. Os componentes principais do sistema extracorpóreo de hemodiálise estão esquematizados na Figura 231.2.

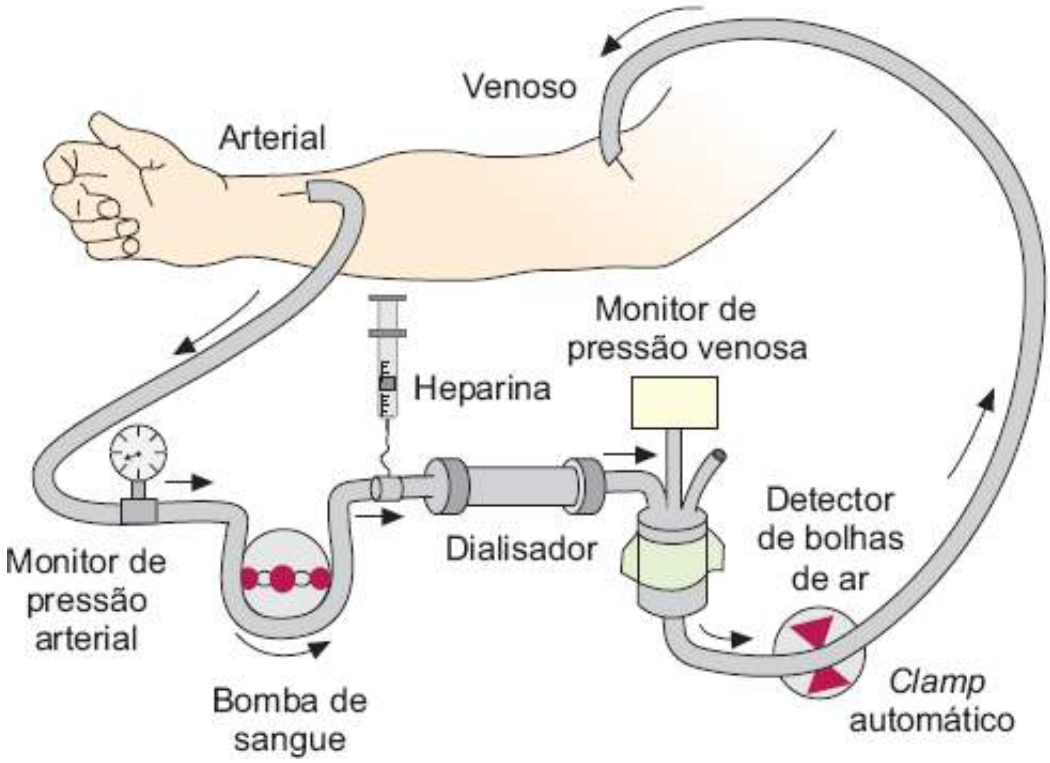

Figura 231.2 Modelo esquemático do sistema extracorpóreo da hemodiálise.

A caracterização dos modelos de rins artificiais (Figura 231.3) foi formulada a partir do tipo de banho de diálise a ser utilizado:

- Banho pré-preparado: consiste em um tanque no qual o banho é preparado antes do início da diálise, adicionando-se o concentrado à água pura. Um sistema de bombas impulsiona o banho aquecido por meio do dialisador. Esse sistema praticamente em desuso volta a ser produzido com moderna tecnologia
- Banho proporcional de preparo do dialisado: consiste em um sistema complexo, no qual em uma câmara pequena, adiciona-se continuamente à água tratada o concentrado de diálise, em proporção determinada. Essa solução é então aquecida, desaerada, testada sua condutividade e bombeada para o dialisador.

Com a existência de monitor a ultrafiltração programada torna o processo dialítico mais seguro e tranquilo. Os monitores e alarmes demonstrados no esquema anterior são fundamentais para eficiência e segurança do tratamento.

Figura 231.3 Modelos de máquinas de hemodiálise disponíveis no mercado.

O dialisado é a solução de diálise ou "banho" de diálise. No seu preparo a primeira exigência é a de que a água seja isenta de contaminantes químicos e de partículas em suspensão, embora não precise ser estéril (bactérias e microrganismos não ultrapassam a membrana dialisadora). A concentração de sódio deve ser de aproximadamente 136 a 138 mEq/ℓ para maior estabilidade hemodinâmica do paciente e a de potássio deve variar em função dos níveis séricos do paciente (0 a 3,5 mEq/ℓ). Para maior estabilidade hemodinâmica e melhor correção de acidose metabólica do paciente preconiza-se o uso de soluções contendo bicarbonato de sódio (35 mEq/ℓ) como tampão. Além desses elementos químicos, o dialisado contém cloro, magnésio, cálcio e glicose. O fluxo de dialisado pelo hemodialisador é de 500 a 800 mℓ/min, havendo, assim, contato de sangue do paciente com cerca de 120 a 180 ℓ de fluido dialisador a cada 4 h de hemodiálise. Esse grande volume de água em contato com o sangue (480 a 700 ℓ por semana ou até 50 vezes a quantidade de água potável normalmente ingerida por semana), a falta de um rim eficiente nesses pacientes e longo tempo em que os pacientes são mantidos em programa de hemodiálise explicam a

descrição de problemas de intoxicação de pacientes por traços de metais e outros elementos normalmente existentes na água potável.

Dialisadores são os filtros responsáveis pelas trocas difusionais e a ultrafiltração do plasma. Os modelos mais utilizados de hemodialisadores são os fabricados com *fibras capilares*, nos quais o sangue flui através de numerosos capilares ocos em torno de 200 m de diâmetro interno e o dialisado banha esses capilares externamente. Essas membranas são fabricadas com uma variedade de tipos de materiais (cuprofano, polissulfona, acetato de celulose, acrilonitrila etc.), sendo esses fatores determinantes para o processo de biocompatibilidade.

O sucesso da terapêutica depuradora extracorpórea depende intimamente da presença de um bom acesso vascular. Para tanto, tais características são fundamentais: facilidade de utilizá-lo, bom fluxo de sangue, baixa resistência no retorno venoso, durabilidade garantida e baixa probabilidade de acidentes hemorrágicos, coagulação e infecção. Nos pacientes com necessidade de serem mantidos em programa de *hemodiálise crônica*, o acesso eleito é o desenvolvido por Brescia e Cimino, em 1964 (*fístula arteriovenosa*) (Figura 231.4). O uso de *cateteres de duplo lúmen* por canulação percutânea da veia jugular ou subclávia, para a realização de hemodiálise clássica, é largamente empregado como *acessos temporários*. Nos pacientes cuja necessidade de hemodiálise se faz por um período mais prolongado pode-se lançar mão do uso de *cateter atrial* colocado por via jugular (Permcath Quinton ou Hickman duplo lúmen 10-12Fr).

Devem ser tomados cuidados especiais na utilização de cateteres, evitando-se infecção e a coagulação destes.

Um aspecto essencial no tratamento hemodialítico de rotina é a prevenção da coagulação do sangue que flui a 200 a 400 mℓ/min no sistema extracorpóreo. A heparinização sistêmica é a mais utilizada e o modelo e as doses preconizadas de rotina são:

- Intermitente: dose inicial de 100 U/kg de peso, seguida de 20 a 25 U/kg de peso a cada hora de diálise até 60 min antes de ser encerrada a sessão dialítica
- Contínua: solução de 100 U/kg de peso de heparina diluída em 50 mℓ de solução fisiológica infundida a uma velocidade de 0,25 mℓ de solução por minuto, até 60 min antes de ser encerrada a sessão dialítica.

Recomenda-se o controle do tempo de coagulação (LeeWhite ou TTPA) para três a quatro vezes do basal, uma vez que a resposta anticoagulante do paciente é muito individual. Em pacientes com risco de sangramento ativo pode-se utilizar a técnica de hemodiálise sem anticoagulante.

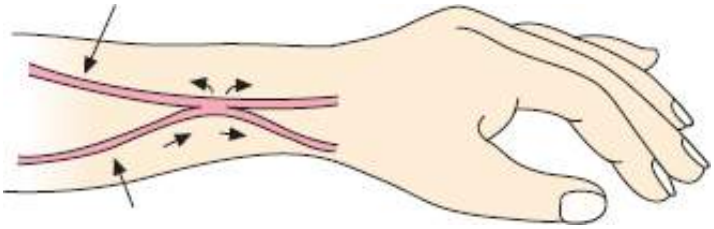

Figura 231.4 Esquema ilustrativo de uma fístula arteriovenosa entre veia e artéria radial.

Em média, três sessões semanais com duração de 3 a 4 h são suficientes para evitar complicações clínicas urêmicas, ofertando dose adequada de hemodiálise. Recentemente voltou-se a introduzir o conceito da hemodiálise diária com seis a sete sessões semanais, que traz vantagens clínicas, maior reabilitação social e melhor qualidade de vida aos pacientes.

Cuidados especiais durante a hemodiálise

A *eficácia difusional* é alcançada por meio de um dialisador com superfície adequada (de acordo com o tamanho do paciente), fluxo sanguíneo em torno de 300 a 450 mℓ/min e fluxo da solução de diálise em torno de 500 a 800 mℓ/min. A dose de diálise a ser ofertada a um paciente portador de IRC pode ser predeterminada e conferida, desde que se tenha conhecimento de variáveis como a depuração do dialisador (K), o tempo de tratamento (t), o volume de distribuição no organismo de determinado soluto-marcador a ser removido (V) e dos valores da ureia plasmática antes (Upré) e após (Upós) uma sessão de hemodiálise. A dose de diálise é a variável modificável mais importante determinante da sobrevida dos pacientes com IRC que recebem tratamento dialítico. No Brasil, o tempo médio de cada sessão de hemodiálise é de 3,5 a 4,5 h, em programa de três sessões semanais e com um *clearance* de ureia de

aproximadamente 200 mℓ/min. Um índice adimensional, que vem sendo muito empregado em todo o mundo para definir a eficiência dialítica e a adequação da hemodiálise realizada, é o chamado Kt/V. Para pacientes portadores de IRC, mantidos em programa crônico de hemodiálise, sabe-se que valores do Kt/V acima de 1,2 estão relacionados com morbidade e mortalidade reduzidas. Uma dose inadequada de hemodiálise ofertada não somente está relacionada com sobrevida reduzida dos pacientes, como também está associada ao agravamento de anemia, desnutrição, osteodistrofia, queda da reabilitação e da qualidade de vida, maior taxa de hospitalização e maiores custos do tratamento.

O controle do peso pré e pós-diálise deve ser rotina na unidade de diálise e em todos os pacientes submetidos à hemodiálise. O controle do pulso e pressão arterial durante o procedimento é vital para se detectar precocemente qualquer alteração hemodinâmica. Atenção especial deve ser dada pelo corpo de enfermagem aos monitores e alarmes do rim artificial. Como a hemodiálise pode remover quantidades apreciáveis de medicações de importância vital, é indispensável atentar-se para a correção desse fato com a administração de doses suplementares dessas substâncias.

Complicações clínicas podem ser observadas durante o tratamento hemodialítico, embora na sua maioria tais intercorrências sejam de baixo risco para o paciente. Entre as complicações mais frequentes durante uma sessão de hemodiálise podem-se encontrar hipo ou hipertensão arterial, cefaleia, náuseas e vômitos, crise convulsiva, febre e calafrios. Complicações de maior gravidade são ainda mais raras e entre elas pode-se citar a embolia gasosa (potencialmente fatal), hemólise, coagulação do sistema extracorpóreo e ruptura do filtro dialisador.

Diálise peritoneal

Ainda hoje a diálise peritoneal (DP) é largamente utilizada no tratamento de portadores de IRC, tendo indicação maior em crianças pequenas, em paciente cujo acesso vascular é difícil, em pacientes que moram distantes de um serviço de nefrologia e em portadores de alterações hemodinâmicas marcadas durante a hemodiálise. Sua grande vantagem é ser de fácil instalação e execução, tornando-se viável mesmo em hospitais sem grandes recursos técnicos. No Brasil, são mantidos em programa de DP cerca de seis mil pacientes (3.500 em DP ambulatorial contínua, 2.000 em DP automatizada e 500 em DP intermitente hospitalar).

Recentemente houve renovado interesse nesse tipo de diálise com o desenvolvimento de variantes técnicas de DP em que se conseguem diálise e ultrafiltração contínuos. Como técnica contínua, mantém constância bioquímica e, por ser de uso simples, necessitar de acesso de instalação rápida e fácil, usar membrana natural intracorpórea e "biocompatível", apresentar permeabilidade a toxinas urêmicas de até 50.000 dáltons, dispensar o uso de anticoagulantes, e, por ser factível de ser usada em um grande número de pacientes, a DP ainda tem indicação para um percentual importante de pacientes portadores de IRC. A desvantagem da DP é ser menos eficiente que a hemodiálise na remoção de solutos, baixa sobrevida do método em médio e longo prazos, e ter, no Brasil, um custo mensal de 50 a 100% maior do que o de manutenção em hemodiálise (R$ 2.231,25 e 1.706,25 para a DP e R$ 1.287,08 para a hemodiálise). Apesar de a DP poder ser considerada segura e fácil de ser conduzida, nossa experiência e o relatado na literatura mostram que a morbidade e a mortalidade relacionadas com o processo não devem ser desprezadas.

A cavidade peritoneal, normalmente um espaço virtual, é delimitada pelo peritônio parietal que recobre a parede muscular abdominal e pelo peritônio visceral que recobre as vísceras existentes dentro da cavidade abdominal. A superfície exata da membrana peritoneal não é bem conhecida; parece ser semelhante à superfície corpórea. Entretanto, somente pequena fração (cerca de 0,5%) da superfície peritoneal total participa dos processos de trocas observados durante as sessões dialíticas, sendo o peritônio visceral o responsável pela maior área afetiva de troca.

Quando se infunde solução de diálise no espaço peritoneal, ocorre transferência de soluto entre o sangue e a solução dialisadora. Tal troca ocorre por meio de três estruturas distintas: capilar, interstício peritoneal e mesotélio. Analisando a transferência de solutos microcircularmente, o transporte deles da corrente sanguínea ao dialisado contido na cavidade abdominal encontra seis locais de resistência ao seu livre movimento: camada estacionária de líquido existente dentro do capilar, endotélio capilar, membrana basal capilar, interstício peritoneal, mesotélio e camada estacionária de líquido dialisador existente na cavidade peritoneal. O transporte de líquidos através da membrana peritoneal ocorre por ultrafiltração, produzido, principalmente, pelo gradiente de pressão osmótica e criado pela elevada concentração de glicose nas soluções de diálise. O transporte de solutos é realizado de maneira passiva segundo dois processos: difusão (produzido pelo gradiente de concentração entre o sangue e o dialisado) e

convecção (arraste de solutos por ocasião da ultrafiltração). A difusão é o processo responsável pela transferência da grande massa dos solutos.

Existem poucas situações em que a instalação da DP está contraindicada. Todas são contraindicações relativas e não absolutas, ou seja, a indicação da DP dependerá da análise dos benefícios a alcançar, dos riscos existentes no caso e a viabilidade de uso de outros métodos de depuração. As principais contraindicações descritas são: incapacidade de aprendizado da técnica e de realização segura das trocas pelo paciente, cirurgia abdominal recente, em especial quando houver abertura do retroperitônio há menos de 48 h; peritonite localizada; aderências múltiplas intra-abdominais que dificultam a colocação do cateter ou formando múltiplas lojas; colostomias, defeitos diafragmáticos congênitos ou adquiridos.

Dentre as técnicas de DP propostas se destacam: diálise peritoneal intermitente, DP ambulatorial contínua e DP automatizada. A *diálise peritoneal intermitente* (DPI) é o método mais antigo. Consiste em tratamento por 24 a 36 h seguidas. Nesse período devem ser realizadas de 20 a 40 trocas de solução ("banhos"). Quando se utiliza método manual, o tempo de troca é cerca de 30 a 60 min por banho. Com o uso de máquina cicladora automática, conseguem-se duas a três trocas por hora, aumentando a depuração de ureia em até 50%. Com o sistema manual consegue-se depuração de ureia em torno de 20 a 25 mℓ/min e depuração de creatinina por volta de 15 mℓ/min. A *diálise peritoneal ambulatorial contínua* (DPAC) é um método de depuração contínua descrito em 1980. A sua instalação depende da colocação de um cateter peritoneal flexível e permanente (p. ex., cateter de Tenckhoff). Através deste infunde-se a solução dialisadora (banho) para a cavidade peritoneal. A técnica consiste em manter uma presença contínua de dialisado na cavidade peritoneal, com renovação do banho a cada 4 a 8 h, ou seja, são realizadas de três a cinco trocas ao dia. Esse tipo de DP mostrou ser mais efetivo por manter uma depuração sanguínea constante, mimetizando o estado de equilíbrio no controle dos solutos, eletrólitos e líquidos corpóreos feito pelos rins normais, além de possibilitar maior mobilização diária do paciente. A *diálise peritoneal automática* (DPA) se assemelha à técnica da DPAC, mas utiliza uma máquina cicladora (Figura 231.5) para realização das trocas de solução dialisadora, realizadas normalmente durante a noite, enquanto o paciente esteja dormindo. Pela manhã, o sistema extracorpóreo é desconectado do paciente, ficando este com cerca de 2 ℓ da solução na cavidade peritoneal. Traz a vantagem de ser realizado no domicílio do paciente e de, na maioria das vezes, manter depuração constante ao longo de todo o dia. Tem maior indicação em crianças e em pessoas que não podem interromper suas atividades durante o dia para realizar trocas de banhos ou comparecer a um serviço de nefrologia para hemodiálise.

Pelo fato de a cavidade peritoneal ser um espaço fechado, para alcançá-lo torna-se necessária a utilização de uma punção através da parede peritoneal. Por esse pertuito pode-se introduzir um cateter e através dele são feitas as trocas de soluções específicas. A diálise peritoneal aguda pode ser realizada com a colocação de um cateter rígido temporário, implantado pela técnica de punção à beira do leito e com anestesia local. Para os programas crônicos de DP, torna-se necessário o implante de *cateter flexível* e permanente feito em centro cirúrgico por cirurgião treinado ou seguindo-se o mesmo processo descrito para instalação de cateter rígido através de trocarte. Esse segundo processo pode ser realizado à beira do leito e dá-se preferência à realização de túnel subcutâneo antes da entrada do cateter na cavidade peritoneal.

As soluções de DP comercializadas apresentam composições eletrolíticas semelhantes à do plasma normal desproteinizado, exceto por ter o bicarbonato substituído por acetato ou lactato. A concentração mais correta de sódio seria de 132 a 136 mEq/ℓ. Rotineiramente não se usa potássio no banho de diálise. O banho de DP contém concentrações elevadas de glicose (1.500 mg/dℓ) para manter a osmolalidade da solução de diálise superior à do plasma do urêmico (neste em torno de 300 a 310 mOsm/ℓ) e se obter a ultrafiltração desejada. Caso haja necessidade de mais retiradas de líquidos do paciente, usam-se soluções com maior concentração de glicose, de 2.500 a 4.250 mg/dℓ (solução a 2,5 até 4,25%). É conveniente que tais soluções mais hipertônicas não sejam utilizadas continuamente (intercalá-las com soluções a 1,5%) e que não se usem soluções mais concentradas para evitar peritonite química, dor abdominal intensa, alterações eletrolíticas e glicêmicas. O volume infundido na cavidade peritoneal varia de 2.000 a 3.000 mℓ de solução por troca. Quanto maior o volume infundido e trocado por hora, melhor será a eficiência da terapêutica, observando-se a tolerância do paciente (dor, distensão abdominal excessiva e fisiologia respiratória).

O curso de uma sessão de DP normalmente está isento de complicações graves, embora a presença de intercorrências de pequena monta possa ser esperada. Muitas das complicações descritas durante a DP são potencialmente evitáveis. Daí a importância de conhecê-las para que se possa preveni-las, diagnosticá-las prontamente e tratá-las de maneira eficaz. Das principais complicações observadas e inerentes a essa técnica

dialítica, as mais citadas são:

- Complicações mecânicas: dores abdominal e torácica, sangramentos intra-abdominais, vazamento de líquido de diálise, fluxo inadequado de fluidos pelo cateter, perfuração ou laceração de vísceras ocas, pneumoperitônio e hidrotórax
- Complicações infecciosas: peritonite e infecção de óstio de saída e do túnel subcutâneo do cateter

Figura 231.5 Modelos de cicladoras para realização de diálise peritoneal automática.

- Complicações clínicas: hiper-hidratação, hipovolemia, hiperglicemia, perda proteica pelo efluente, alterações pulmonares (atelectasias pulmonares, estertores em bases, bronquite purulenta aguda, pneumonia e derrame pleural) e hipernatremias.

Transplante renal

A possibilidade da substituição de um órgão doente de maneira irremediável por outro sadio sempre foi uma aspiração da terapêutica médica. No caso específico do rim, tentativas dessa ordem datam desde o começo do século. Foi, entretanto, somente após 1955 que isso passou do terreno das aspirações para o terreno da execução prática e, a partir de 1960, vários centros médicos iniciaram tal procedimento. Atualmente, o transplante renal é terapêutica amplamente aceita e utilizada com sucesso no tratamento de pacientes portadores de IRC. No Brasil, mais de 92.000 pessoas portadores de IRC são mantidas em programa de diálise e mais da metade desses pacientes teriam indicação de serem submetidos a um transplante de rim; entretanto, somente cerca de 4.000 dessas cirurgias são realizadas a cada ano no país.

Realizado com sucesso, o transplante renal oferece ao portador de IRC a oportunidade de recuperar parcialmente a função renal e manter-se bem, com grande melhoria da qualidade de vida. No entanto, ao lado desses benefícios, o transplante renal não está isento de intercorrências. Os problemas cirúrgicos que envolvem a remoção e a transferência de um rim do doador para o receptor estão resolvidos; entretanto, problemas relacionados com o estabelecimento e a manutenção da função do órgão transplantado, bem como complicações potenciais com a imunossupressão ainda estão para ser equacionados. Atualmente, as taxas de sobrevida do receptor de transplante recebido de doadores vivos situam-se acima de 90% no primeiro ano de acompanhamento, ao passo que o receptor de transplante de doador cadáver está acima de 80% nos primeiros doze meses, nos melhores centros. Com a introdução de novas substâncias imunossupressoras e melhores conhecimentos clínico e imunológico tais valores tendem a crescer.

A primeira lei brasileira abordando a remoção de órgãos e partes do corpo humano data de 1963 (Lei nº 4.280) que, em face de sua generalidade, mostrava-se ineficiente para a sua proposição. A Constituição Federal de 1988, em seu artigo 199, traz previsão legislativa determinando que: “A Lei disporá sobre condições e requisitos que facilitem a remoção de órgãos (...) para fins de transplante...” Em 1997 foram aprovadas a Lei nº 9.434 (de 4/2/97) e a Lei nº 2.268 (de 30/6/97), que dispõem sobre a remoção de órgãos e sua transplantação. Definia que: “Salvo manifestações de vontade em contrário, nos termos da lei, presume-se autorizada a doação de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano, para finalidade de transplantes.” Esse item foi revogado pela Lei nº 10.211 (23/3/2001)

que estabelece em seu artigo quarto que:

> A retirada de tecidos, órgãos e partes do corpo de pessoas falecidas para transplante dependerá da autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte.

Deve-se observar que a doação intervivos deve obedecer a pré-requisitos de ser espontânea, sem pressões de qualquer natureza e sem envolvimento comercial. Os critérios aceitos de morte encefálica são os definidos pelo Conselho Federal de Medicina (Resoluções nº 1.346/91 e nº 1.480/97).

A indicação do transplante renal é feita a todo paciente portador de IRC irreversível, exceto naqueles portadores de retardo mental grave, infecções e neoplasias ativas. O transplante renal tem sido realizado em pacientes mantidos em diálise crônica; entretanto, poderia, com vantagens, ser indicado a todo paciente com IRC irreversível e creatinina acima de 7 a 9 mg/dℓ (correspondendo a uma depuração de creatinina entre 10 e 20 mℓ/min). Essa indicação pré-dialítica traz vantagens ao paciente (evita os riscos e as agressões físicas e psicológicas da diálise) e à sociedade (menores custos e mais oportunidades a outros pacientes que necessitam de terapêutica dialítica). Existem dúvidas quanto à indicação de transplante renal rotineiro em alguns portadores de problemas psiquiátricos graves, de passado neoplásico, de alterações graves do trato urinário inferior e de oxalose primária. Quanto à idade, se antes se evitava realizar transplantes em crianças com menos de 5 anos de idade, hoje bons resultados têm sido observados mesmo em lactentes. No outro extremo, mesmo pacientes octogenários têm sido submetidos ao transplante renal, com boa evolução, exigindo cuidados clínicos e imunossupressores específicos à população mais idosa.

Não existe contraindicação formal ao transplante renal quando se analisa a doença primária do paciente. Para os diabéticos tipo I (dependente de insulina) dados atuais sugerem que o transplante duplo, rim-pâncreas, traz melhor evolução ao paciente a longo prazo quando comparado ao transplante renal isolado. Um importante fator a ser considerado quando da avaliação pré-transplante é a potencialidade de recidiva de sua doença renal primária no aloenxerto, especialmente as glomerulopatias primárias. A glomerulosclerose focal merece atenção especial, pois corresponde a um percentual significativo dentre as causas de IRC, tem possibilidade de recidiva elevada (em cerca de 30% dos casos) e alta possibilidade de perda do aloenxerto.

Um problema comum entre pacientes em programa crônico de diálise é a alta prevalência de carreadores crônicos do *vírus da hepatite B* e/ou do *vírus da hepatite C* nos pacientes mantidos em programa de diálise. Pacientes portadores de hepatopatia, sorologia positiva para o antígeno de superfície (HBsAg) do vírus da hepatite B e/ou alterações de enzimas hepáticas no pré-transplante têm boa evolução a curto e médio prazos, com menor prevalência de perda imunológica; entretanto, em longo prazo, apresentam quadros de hepatopatia evolutiva e suas consequências, muitas vezes letais: cirrose, tumor e insuficiência hepática. Portadores de vírus de hepatite C têm evolução menos problemática, mesmo a longo prazo. Nas duas infecções, o período pré-transplante deve ser encarado como a oportunidade de tratamento dessas duas viroses.

A possibilidade de se realizar o transplante renal antes da necessidade de iniciar o tratamento dialítico é maior em crianças e adolescentes portadores de IRC. Estudos realizados tanto em crianças como em adultos mostram que o transplante renal antes da diálise não afeta negativamente a evolução do enxerto e do paciente transplantado e traz vantagens para todos. A literatura é unânime em reconhecer que a evolução do enxerto em casos de retransplante é pior do que em casos de primeiro transplante, principalmente quando a perda do aloenxerto foi motivada por problemas imunológicos. Nesses casos, é aconselhável que o transplante renal seja realizado com doadores com boa compatibilidade HLA (A, B e DR) e sob esquemas de imunossupressão especial (p. ex., micofenolato mofetila, tacrolimo ou ciclosporina e indução com globulina antitimocítica ou anticorpos monoclonais).

Seleção de doadores

O rim doado para transplante pode vir de um doador vivo parente, vivo não aparentado ou de um doador cadáver. Em todo o mundo a sobrevida de aloenxerto renal proveniente de doador cadáver tem ficado bem abaixo dos provenientes de doador vivo. Além disso, em razão das dificuldades em se conseguir esse tipo de enxerto, a espera da cirurgia torna-se longa e dá oportunidade ao aparecimento de uma série de complicações urêmicas, que trazem repercussões até após um transplante renal bem-sucedido. Rins para transplante não necessitam de compatibilidade de idade, sexo ou raça; raramente o tamanho do enxerto para crianças menores torna-se fator

limitante. Rins provenientes de doadores anencefálicos têm sido usados em alguns países, embora com grandes ressalvas por causa das dificuldades de obtenção dos órgãos, problemas éticos (definição de morte encefálica), possibilidade de malformações no rim doado e um percentual grande de rins não funcionantes (inviáveis) no pós-transplante. Os tipos de doadores são:

- Doador vivo: ainda é a maior fonte de rins para transplante no Brasil. A sobrevida do aloenxerto renal proveniente de um doador vivo é bem melhor do que o transplante de um doador cadáver. Na maioria dos casos são os pais e os irmãos os primeiros a se candidatarem à doação do rim. Outros parentes podem ser doadores, desde que preencham exigências legais, clínicas, psíquicas, laboratoriais e radiográficas. Com o advento de substâncias imunossupressoras mais efetivas e seguras e a possibilidade de estudo imunológico mais completo antes do transplante, a utilização de rins de doadores não aparentados tem aumentado. Contra o uso de rins de doadores vivos ficam os riscos anestésicos e cirúrgicos inerentes à nefroureterectomia e o ônus psicológico e físico de cirurgia em pessoa sadia
- Doador cadáver: a retirada de rim de indivíduos com morte encefálica seria o desejável em todas as ocasiões. Todavia, o inadequado suprimento de órgãos para transplante faz com que a cirurgia de retirada com esse tipo de doador seja realizada em menor proporção no Brasil, em que cerca de 45% dos transplantes em adultos utilizam esse tipo de doador. Um dos problemas para esse déficit de doadores cadavéricos é a falta de comunicação de unidades que cuidam de pacientes potenciais doadores (UTI, unidades de trauma, serviços de neurocirurgia) às unidades de transplante de órgãos. Programas educacionais com esses profissionais, maior aproximação destes com os coordenadores de transplante e a criação de centrais de transplante, que recebem via telefone as notificações de morte encefálica, têm aumentado significativamente o número de doadores.

Após avaliações clínica e emocional de possível doador, passa-se a fazer análise imunológica de compatibilidade entre doador e receptor. Esta compreende três fases principais:

- Sistema ABO: os antígenos desse sistema são encontrados em praticamente todas as células. Na escolha do doador as mesmas leis de compatibilidade aplicadas à transfusão de sangue devem ser observadas (compatibilidade e não identidade). A incompatibilidade ABO leva quase sempre a rejeições humorais, com perda imediata do enxerto. O fator Rh não é importante para a seleção do doador no transplante renal
- Sistema HLA: o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) no homem é o sistema HLA (antígenos leucocitários humanos). É a incompatibilidade dos antígenos do sistema HLA entre o doador e o receptor de um transplante que, na maioria das vezes, acarreta resposta imune contra o enxerto, que pode resultar em sua destruição. A região genética controladora do sistema HLA está intimamente ligada a *loci* localizados no braço curto do cromossomo autossômico 6. No momento são conhecidos diversos *loci*, sendo os mais importantes no estudo imunológico em transplante renal os *loci* A, B, C e DR. Os antígenos do MHC podem ser subdivididos em classe I ou II, com base em suas distribuições pelos tecidos e funções. Os antígenos da classe I são codificados pelos *loci* A, B e C e foram os primeiros descritos; estão presentes em todos os linfócitos B e T, em diversos órgãos e nos rins são detectados no endotélio vascular, túbulos, mesângio e células dendríticas. Os antígenos de classe II, codificados pelos *loci* DR, DP e DQ, foram descritos mais recentemente; no tecido linfoide os antígenos DR são encontrados apenas nos linfócitos B; nos demais tecidos estão confinados primariamente ao endotélio e células dendríticas
- Prova cruzada (*cross-match*): no estudo de candidatos à doação de rim é fundamental se saber se o receptor está sensibilizado especificamente contra os antígenos de histocompatibilidade do doador. Essa pré-sensibilização pode ter origem em diversos tipos de estímulos, por exemplo, transfusões sanguíneas, gestações, rejeições prévias de aloenxertos, infecções etc. Manifesta-se como anticorpos citotóxicos pré-formados contra os antígenos de classe I do doador e, em casos de transplante inadvertido, resulta em perda do enxerto por rejeição hiperaguda (humoral imediata). Na prática clínica, a presença dessa pré-sensibilização é testada por uma prova cruzada (*cross-match*) entre o soro do receptor e linfócitos do candidato à doação. Como a presença de anticorpos citotóxicos específicos pré-formados contra antígenos HLA do doador está associada a uma perda imediata do transplante, um *cross-match* contra linfócitos totais negativo é considerado um pré-requisito absoluto para a transplantação de rim.

Na seleção de candidatos à doação de rim, devem-se inicialmente analisar os aspectos legais e éticos vigentes. Na primeira abordagem de candidato à doação de rim, é importante apresentar o transplante com refreada expectativa de sucesso e explicação dos riscos mínimos que a cirurgia e a uninefrectomia podem trazer ao longo do

tempo. Nessa ocasião, deve-se realizar análise do perfil emocional, da motivação à doação do órgão, da história patológica pregressa e da compatibilidade do sistema sanguíneo ABO. A seleção final à doação, em casos da existência de mais de um candidato, é realizada com base nos testes de histocompatibilidade (HLA e *cross-match*), procurando sempre aquele que apresente melhor compatibilidade HLA. Por fim, em algumas ocasiões, os critérios subjetivos de seleção, como a idade do candidato e seu desejo de doação do órgão, necessitam ser considerados. Após essas primeiras consultas, o candidato à doação de rim deve ser submetido a exames clínicos, laboratoriais e radiográficos que atestem seu excelente estado de saúde e função renal normal bilateral.

Uma vez definida a possibilidade de transplante renal, o nefrologista deve discutir detalhadamente os prós e contras de tal intervenção com o paciente a ser transplantado. Em cada caso, os benefícios potenciais do transplante renal com sucesso devem ser balanceados com suas possíveis complicações, exigências e desvantagens. O preparo do receptor ao transplante deve ser cuidadoso. Deve-se atentar, inicialmente, para a história clínica do paciente, um exame físico cuidadoso e para a realização de exames laboratoriais de rotina. Algumas condutas podem ser realizadas com bastante antecedência, como nefrectomias e correções urológicas. Outras devem ser tomadas no período pré-operatório imediato. Assim, a eliminação de toda e qualquer possível fonte de infecção (cânulas, trato urinário, pele etc.), exames bioquímicos e sorológicos e preparo dialítico são condutas rotineiras. A presença de sorologia anti-HIV positiva é atualmente contraindicação ao transplante, na maioria dos serviços; a presença de vírus B ou C da hepatite não constitui contraindicação desde que não haja presença de hepatopatia grave. Ultrassonografia abdominal e radiografia de tórax são sempre necessárias, e avaliação da bexiga se impõe em pacientes com história de disfunção vesical, litíase e de pielonefrite prévia.

Para os pacientes em programa de hemodiálise, uma sessão dialítica diferenciada deve ser realizada na véspera da cirurgia, procurando-se manter o paciente ligeiramente expandido.

A anticoagulação pode ser a rotineira, embora alguns autores preconizem uma diminuição na heparinização. Para aqueles mantidos em DPAC ou DPA, têm-se por rotina a drenagem da cavidade peritoneal, a desconexão do sistema e o fechamento do cateter peritoneal na noite que antecede a cirurgia. A retirada do cateter deve ser feita 1 semana a 1 mês após funcionamento adequado do aloenxerto renal.

Pequena parte dos candidatos ao transplante renal apresenta malformações do trato urinário. Dessa maneira, avaliação meticulosa deste torna-se obrigatória antes da realização da cirurgia. História urológica, urocultura, uretrocistografia miccional e mesmo um estudo urodinâmico são indispensáveis para maior segurança e menores complicações após o transplante. Finalmente, em portadores de grandes malformações urológicas, a necessidade de grandes plastias vesicais muitas vezes se impõe. A remoção dos rins nativos está indicada quando da presença de alterações importantes do trato urinário (refluxo vesicoureteral, hidronefrose, litíase etc.), se o paciente apresenta hipertensão arterial de provável origem renal, grave e de difícil controle medicamentoso, ou ainda para diagnóstico etiológico da doença renal primária (raro).

Os aspectos cirúrgicos do transplante renal estão bem definidos e sofreram pouquíssimos aprimoramentos desde a década de 1960. São eles:

- Nefrectomia do doador: para doadores vivos, a nefrectomia é realizada por meio de lobotomia; em doadores cadavéricos, a via transperitoneal é a mais usada. Em ambos, os cuidados cruciais durante a cirurgia visam observar todos os fatores responsáveis pela manutenção de boa perfusão sanguínea renal, bom débito urinário, menor trauma ao rim e do pedículo renal. O uso de expansão volêmica e de manitol antes da indução anestésica é fundamental para maior proteção do rim. Imediatamente após a retirada do rim doado, ele deve ser colocado em uma cuba com gelo e perfundido com solução salina adequada e resfriada, objetivando-se o menor tempo de isquemia quente. Essa solução é hipertônica e rica em potássio (tipo Belzer ou Euro-Collins) e visa à prevenção de edema das células renais e adequada manutenção do potássio intracelular. Após a perfusão, o rim deve ser implantado sem perda de tempo (em casos de doadores vivos), para que haja o menor tempo possível de isquemia fria. Em casos de transplante com rim de cadáver, este pode ser mantido em geladeira (por até 24 a 48 h) até a cirurgia do receptor
- Implante renal: na maioria dos casos de transplante renal, a técnica de implantação do aloenxerto é bem estabelecida (Figura 231.6): uma inguinotomia e a colocação extraperitoneal do aloenxerto na fossa ilíaca.

A artéria ilíaca interna (hipogástrica) é dissecada, clampeada, dividida e a anastomose terminoterminal é diretamente realizada com a artéria renal do transplante. Alternativamente, a artéria renal do aloenxerto pode ser anastomosada com técnica terminolateral à artéria ilíaca externa (ilíaca comum) e, em crianças muito pequenas, à aorta abdominal. A veia do aloenxerto pode ser anastomosada à veia ilíaca ou, em casos de crianças menores, à veia

cava abdominal. A reconstrução do trato urinário é realizada implantando-se o ureter do aloenxerto renal à parede vesical (ureteroneocistostomia), via túnel submucoso (antirrefluxo). Em algumas situações específicas, pode-se utilizar o próprio ureter primitivo na reconstrução do trato urinário (anastomoses ureteroureteral ou pieloureteral).

O controle pós-operatório imediato exige cuidados específicos e intensos, principalmente dos parâmetros clínicos, diurese, temperatura, pressão arterial, hidratação (todos estes avaliados a cada 4 h nos primeiros 2 dias) e laboratoriais. A diurese imediata quase sempre é abundante e sua reposição não deve ser completa e sim com base nos parâmetros clínicos. Para se evitar hiponatremia, utiliza-se solução salina isotônica e incentiva-se a ingestão hídrica via oral em caso de sede. Em casos de oligúria, restringe-se a ingestão de líquidos. Além de hidratação e dos imunossupressores, utilizam-se antibióticos profiláticos no intraoperatório e nas 48 h pós-cirurgia, enquanto é mantida a sonda vesical nesses pacientes. Nessa fase inicial, controle ultrassonográfico renal pode oferecer contribuições importantes (presença de coleções e obstrução do trato urinário) e o eco Doppler pode sugerir problemas de fluxo sanguíneo ao aloenxerto. Nos casos de transplantes bem-sucedidos, os níveis da creatinina sérica caem a valores inferiores a 50 e 25% do pré-operatório no primeiro e segundo dias pós-cirurgia, respectivamente, normalizando-se após o terceiro ou quarto dia pós-operatório. No receptor, a dor é de pequena intensidade e controlada facilmente com analgésicos comuns; obviamente, o uso de anti-inflamatórios não hormonais deve ser abolido nesses pacientes (doador e receptor).

Evolução pós-transplante renal

Associações entre diversas substâncias imunossupressoras firmam os vários e diferentes esquemas antirrejeição usados nas Unidades de Transplante. Os mais comuns são o esquema tríplice (azatioprina ou micofenolato mofetila + prednisona + ciclosporina ou tacrolimo) ou o quádruplo sequencial (globulinas antitimocítica – ATG ou antilinfocítica – ALG ou anti-CD3, por 10 a 15 dias + o esquema tríplice). Sua escolha deve ser individualizada de acordo com as características imunológicas da dupla doador-receptor. Devem-se usar esquemas mais intensivos em pacientes hipersensibilizados e em casos de retransplante com história de perda imunológica do aloenxerto primário e em crianças; menos intensivos em idosos e hepatopatas.

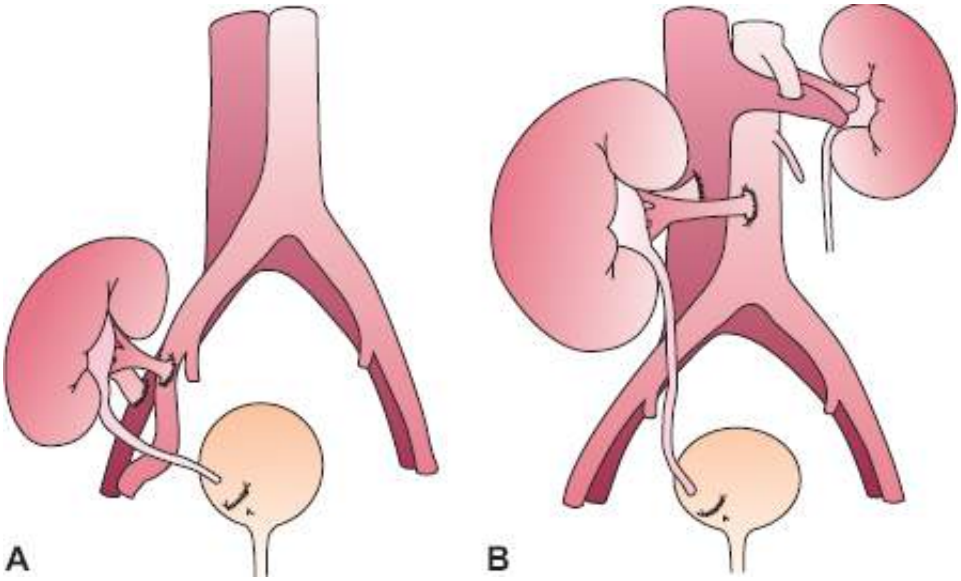

Figura 231.6 Técnica de implantação de rim transplantado em adultos e em crianças maiores, com anastomoses de artéria e veia renal em vasos ilíacos (**A**) ou em crianças menores em artéria aorta abdominal e veia cava (**B**).

Apesar de progressos espetaculares terem sido alcançados no transplante renal, a ocorrência de complicações múltiplas ainda é motivo de preocupação, estudos e diretrizes preventivas para elas. As intercorrências mais frequentes após o transplante renal podem ser divididas em imediatas (aquelas ocorrendo nas primeiras semanas após a cirurgia, geralmente enquanto o paciente ainda está internado) e as tardias (quase sempre após a alta hospitalar). Quanto à origem, são divididas em complicações clínicas (hipertensão arterial, infecções, neoplasias, não aderência, obesidade, necrose asséptica, déficit de crescimento), imunológicas (rejeições, recidivas de glomerulopatias) e cirúrgicas (deiscências de incisão cirúrgica, sangramentos e hematomas, fístulas urinárias, linfocele, necrose e estenose de ureter, estenose e tromboses de vasos renais) (Tabela 231.1).

A IRA que ocorre imediatamente após o transplante renal é um achado comum (20 a 30%) quando a cirurgia é realizada com rim de doador cadáver e raro quando o paciente recebe rim de doador vivo (menos de 5%). No caso de rim de doador vivo, a ocorrência de IRA pode estar relacionada com preparo clínico inadequado do doador no pré-operatório e a dificuldades cirúrgicas na nefrectomia, na perfusão do rim removido e nas anastomoses vasculares. Para a disfunção inicial do aloenxerto proveniente de doador cadáver, as causas relacionadas mais citadas são, além das descritas para os rins de doadores vivos: estado hemodinâmico instável do doador antes da nefrectomia, prolongado tempo de isquemia fria ou mesmo de isquemia quente. IRA imediata é preocupante, pois a associação de uremia à imunossupressão intensa após o transplante predispõe ao aparecimento de infecções graves, com elevada taxa de morbidade e mortalidade do receptor. A isquemia renal e a necrose tubular aguda são fatores relacionados também a aumento das taxas de rejeição aguda e da necessidade consequente de uso de mais imunossupressores. A *hipertensão arterial* é um achado frequente no pós-transplante renal, sendo descrita em mais de 50 a 60% dos casos. No período inicial após a cirurgia, a ocorrência de hipertensão arterial está associada à retenção de sal e água com o uso de corticosteroides em doses elevadas, ao uso de ciclosporina/tacrolimo e a função renal inadequada. Nos períodos mais tardios, as causas mais prováveis de hipertensão arterial se relacionam à estenose de artéria renal, à função renal rebaixada e à presença dos rins primitivos.

As *complicações infecciosas* são comuns e preocupantes no receptor de transplante imunocomprometido, em qualquer momento da evolução pós-transplante renal. As infecções bacterianas são as mais comuns, compreendendo desde infecções de trato urinário e da ferida cirúrgica de gravidade leve a moderada, até as pneumonias e septicemias de mortalidade elevada. As infecções bacterianas são responsáveis por significante mortalidade de pacientes no período imediato após o transplante renal. A principal infecção viral é decorrente do citomegalovírus (CMV), que acontece nas primeiras semanas após o transplante, com quadro mais frequente de febre, leucopenia, trombocitopenia, alterações de enzimas hepáticas e pancreáticas e pneumopatia. Em muitas ocasiões, a infecção pelo CMV ocorre com perda de função do aloenxerto renal, mimetizando quadro de rejeição leve ou moderada do aloenxerto. Outras complicações infecciosas virais são relacionadas com varicela-zóster, herpes, bem como hepatites B e C. As infecções fúngicas (*Candida*, *Aspergillus* e *Nocardia*) são pouco frequentes e as infecções por outros agentes oportunistas (*Pneumocystis*, estrongiloides, tuberculose) são bem raras e ocorrem principalmente em período tardio, pós-transplante.

Tabela 231.1 Principais intercorrências observadas após o transplante renal.

Clínicas	Imunológicas	Cirúrgicas
Insuficiência renal aguda	Rejeição humoral	Estenose de artéria renal
Hipertensão arterial	Rejeição aguda	Trombose de artéria renal
Infecções	Rejeição crônica	Hematomas
Não aderência	Recidiva de GN	Trombose de veia renal
Neoplasias	GN de novo	Fístulas urinárias
Déficit de crescimento	–	Linfocele
Alterações ósseas	–	Obstrução urinária
Obesidade	–	Ruptura renal

GN = glomerulonefrite.

A *não aderência* às orientações médicas e principalmente ao uso dos imunossupressores é mais comum em crianças e adolescentes receptores de transplante renal, sendo uma das causas principais de perda tardia do aloenxerto renal. A ocorrência de *neoplasias* é maior do que a descrita na população em geral e está relacionada com uso de doses elevadas de imunossupressores, indução no período pós-transplante imediato e passado clínico de tumor maligno. A doença linfoproliferativa tem sido relacionada com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Em países tropicais com alta taxa de insolação, como o Brasil, o aparecimento de câncer de pele é motivo de preocupação adicional e são recomendáveis evitar a exposição aos raios solares e o uso constante de protetores solares. A expectativa de *crescimento* adequado em crianças após transplante renal bem-sucedido é um dos objetivos principais

desse tratamento e, atualmente, essa meta é alcançada em um percentual elevado das crianças transplantadas de rim.

A *rejeição do aloenxerto renal* continua a ser a principal causa de perda de transplantes, apesar de todo o progresso obtido no conhecimento imunológico e da introdução de novos e eficientes agentes imunossupressores. Embora seja ocorrência frequente após o transplante, a classificação das rejeições não é fácil já que os mecanismos imunopatológicos da rejeição possam estar superajuntados em muitas ocasiões. A *rejeição humoral imediata* manifesta-se momentos após a reperfusão do rim transplantado e está, quase sempre, associada à presença de HLA ou contra antígenos do grupo sanguíneo ABO. Esse tipo de rejeição fulminante é irreversível e resulta na perda imediata do enxerto renal. Quase sempre é acompanhada por coagulação intravascular, plaquetopenia e níveis elevados de desidrogenase láctica (valores superiores a 600 a 700 UI). Em algumas ocasiões pode ocorrer um tipo de *rejeição humoral tardia*, nos primeiros dias após a cirurgia, acompanhados de febre, hipertensão arterial, edema do rim transplantado e dor local; quase sempre essa crise não reverte com tratamento antirrejeição, havendo perda do enxerto. A histologia renal mostra processo de trombose vascular, exsudação de neutrófilos e necrose de parênquima renal. A *rejeição vascular aguda* também é um processo grave que ocorre nas primeiras semanas após o transplante, mas se diagnosticado rapidamente e instituídas medidas de tratamento intensivas (agentes antilinfocíticos, por exemplo) há a recuperação de função do rim transplantado.

A *rejeição celular aguda* é intercorrência comum nos três primeiros meses após o transplante, apesar de poder acontecer posteriormente. Clinicamente se manifesta com perda de função renal marcada por aumento da creatinina sérica (0,3 a 0,4 mg/dℓ) associada a sinais clínicos de febre, dolorimento sobre o enxerto, redução da diurese, ganho de peso, hipertensão arterial, proteinúria leve, eosinofilia, queda do hematócrito e aumento da resistividade arteriolar renal à ultrassonografia, embora esses sinais e sintomas citados possam não ocorrer concomitantemente. A biopsia do enxerto renal aumenta o nível de probabilidade da acurácia do diagnóstico e a quantificação do achado histológico (p. ex., classificação de Banff) indica a gravidade da rejeição, auxilia na opção da terapêutica antirrejeição e no prognóstico de curto e longo prazos do processo imunológico. É um tipo de rejeição em geral de fácil controle com pulsoterapia com corticosteroides ou mesmo o uso de substâncias antilifocíticas. Entretanto, existe grande correlação entre a história de episódios de rejeição celular aguda com a perda tardia do transplante renal por rejeição crônica (nefropatia crônica do enxerto). A *rejeição crônica* ocorre mais tardiamente à cirurgia, com frequência após o sexto mês de transplante, caracterizando-se clinicamente por perda lenta e progressiva da função renal, proteinúria e hipertensão arterial. A histologia, em geral, mostra fibrose intersticial, atrofia tubular, espessamento fibroso da íntima arterial, aumento da matriz mesangial e glomerulopatia crônica do transplante. Outra complicação rara é a *glomerulopatia de novo* pós-transplante renal. É o aparecimento de um tipo histológico de glomerulonefrite não relacionado com o processo nefritogênico original que levou o paciente à uremia.

As *complicações cirúrgicas* em pacientes submetidos ao transplante renal não são infrequentes. Os exames de imagem são fundamentais no diagnóstico da maioria das complicações cirúrgicas observadas no pós-transplante renal (Figura 231.7). A *estenose da artéria renal* é complicação rara que ocorre no local de anastomose, por dobra ou torção da artéria ou por lesão intimal ocorrida na nefrectomia, na perfusão ou na anastomose. O quadro clínico é de hipertensão arterial e de perda de função renal não bem explicadas e o diagnóstico realizado por ultrassonografia com Doppler da artéria renal, angiorressonância e arteriografia. A *trombose de artéria renal* é rara em adultos e crianças maiores, mas não infrequente em crianças menores ou naquelas que tenham recebido rim muito pequeno. O quadro clínico característico é de anúria súbita e ausência de perfusão sanguínea renal em exames de imagem. A *trombose de veia renal* é situação rara e de difícil diagnóstico. O quadro clínico é de dor e aumento da loja renal, hematúria, proteinúria, perda de função renal e aumento da resistência renal à ultrassonografia com Doppler. A intervenção cirúrgica quase sempre não recupera o transplante renal. A *deiscência de anastomose vascular* arterial ou venosa é um acidente gravíssimo, com alta taxa de mortalidade. Geralmente, decorre de infecções envolvendo o hilo renal.

As *fístulas urinárias* ocorrem nos primeiros dias após o transplante e são decorrentes de necrose ureteral ou deiscência no implante ureterovesical. Pode acontecer extravasamento de urina pela incisão, o que facilita o diagnóstico (dosagem da concentração de potássio e creatinina no líquido coletado é elevada). A *obstrução urinária* também é complicação rara e ocorre por dobra ou torção do ureter, presença de coágulos ou estenose na implantação do ureter na bexiga. O diagnóstico pode ser comprovado à ultrassonografia, aparecendo dilatação do sistema urinário. A presença de *linfocele* resulta de coleção de linfa de diversos vasos linfáticos seccionados no rim transplantado e na dissecção da neoloja renal. A presença de linfocele é diagnosticada por exame ultrassonográfico realizado algumas semanas após a realização do transplante. Linfoceles pequenas não trazem repercussão clínica, ao

passo que as maiores podem comprimir o rim transplantado, ureter e vasos, acarretando dor local, aumento de volume da loja renal, redução de função do aloenxerto, aumento da creatinina sérica e edema de membro inferior. *Hematoma* no local cirúrgico ocorre mais precocemente no pós-operatório, com quadro clínico semelhante ao de uma linfocele, associado a quedas dos níveis do hematócrito e da hemoglobina.

A *evolução tardia* de pacientes transplantados de rim nas décadas de 1980 e 1990 apresentou melhoria dramática, em grande parte pela melhor experiência e capacitação médica e cirúrgica, melhor conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição do aloenxerto, da introdução de novas substâncias imunossupressoras e de melhores condições clínicas na manutenção dialítica desses doentes. As principais causas de perda do enxerto renal estão relacionadas com os processos imunológicos, às complicações cirúrgicas, à recidiva da doença renal primária e à morte do receptor com rim funcionante. As causas de morte de pacientes submetidos a um transplante renal estão relacionadas com complicações infecciosas em quase metade, a patologias cardiorrespiratórias, a hemorragias de origens múltiplas, a neoplasias e complicações da uremia ou de tratamento dialítico.

Finalmente, um dos destaques de um transplante renal bem-sucedido é a impressionante melhora da *qualidade de vida* dos pacientes. Apesar da existência de complicações diversas na evolução a longo prazo do transplante, a reabilitação é muito superior àquela observada com qualquer tipo de terapêutica dialítica.

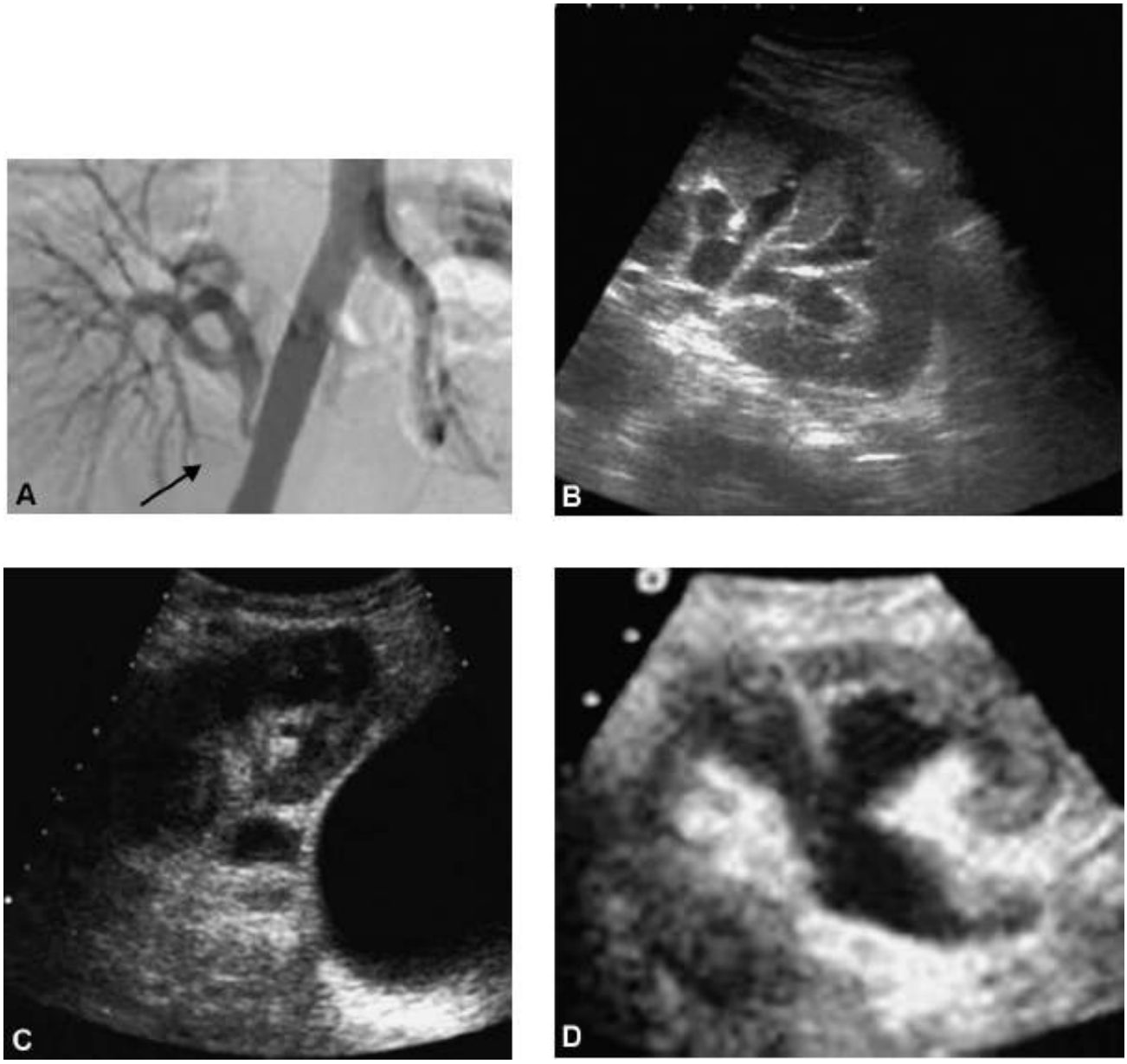

Figura 231.7 Exemplos de complicações cirúrgicas no pós-transplante renal. **A.** Estenose de artéria renal. **B.** Obstrução ureteral. **C.** Linfocele. **D.** Refluxo vesicoureteral.

Capítulo 232

Glomerulopatias Primárias

Viktoria Woronik

Introdução

As doenças glomerulares que afetam os rins (glomerulopatias) podem ter sua origem em patologias sistêmicas (glomerulopatias secundárias) ou serem próprias do órgão (glomerulopatias primárias). De modo geral, são evolutivas e provocam insuficiência renal crônica em alto percentual. Com relação à sua incidência populacional, dados do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2010, realizado em Unidades de Diálises, mostrou uma estimativa de 92.091 pacientes, considerando a população brasileira (IBGE) com 190,73 milhões de habitantes. Os diagnósticos das doenças de base entre os pacientes foram os seguintes: 35,2% de hipertensão arterial sistêmica, 27,5% de diabetes melito e 12,6% de glomerulopatias. Aspecto semelhante é observado na população americana em diálise, em que dados do USRDS mostram 44% de diabetes, 28% de HAS e a terceira causa sendo glomerulopatias. Com relação à frequência das formas primárias dentro das glomerulopatias, relato do Registro Paulista de Glomerulonefrites com pacientes incluídos entre 1999 e 2005 mostra que, entre 2.086 pacientes submetidos à biopsia renal, 54,2% apresentam glomerulopatias primárias.

As doenças glomerulares, por terem apresentações clínicas semelhantes, têm seu diagnóstico clínico definido pela biopsia renal. Assim, os estudos dessas patologias ficam praticamente circunscritos a centros de excelência que contam com patologista renal treinado, que, além de fazer a microscopia óptica, deverá fazer a microscopia por imunofluorescência e, em algumas situações, a microscopia eletrônica.

A realização da biopsia renal por punção com pistola automática guiada por ultrassonografia é um método bastante seguro. Assim, são relatados na literatura entre 3 e 4% de complicações maiores (hematoma perirrenal, necessidade de transfusão sanguínea ou nefrectomia) e 5 a 10% de hematúria macroscópica.

Mecanismos de lesão imunológica

A maioria das glomerulopatias primárias tem em sua patogênese envolvimento imunológico e podem, portanto, ser chamadas de glomerulonefrites imunomediadas. Nesses casos, predomina a deposição de autoanticorpos no tufo glomerular indicando uma desregulação do sistema humoral. Às vezes, os mecanismos celulares também podem estar presentes, modulando inclusive a produção de anticorpos. Em algumas situações eles predominam dentro do processo inflamatório, inclusive com ausência de deposição de imunoglobulinas, como nas glomerulonefrites pauci-imunes.

Anticorpos nefritogênicos

Os mecanismos fundamentais de deposição de anticorpos descritos no glomérulo podem ser:

- Reatividade de autoanticorpos circulantes com autoantígenos que são componentes do glomérulo normal
- Formação *in situ* de imunocomplexos pela interação de anticorpos circulantes e antígenos externos plantados no glomérulo
- Deposição intraglomerular de complexos imunes já formados na circulação sistêmica.

Deposição de anticorpos nefritogênicos em glomérulo

A doença antimembrana basal glomerular é a típica nefrite iniciada por um autoanticorpo circulante dirigido

contra um antígeno localizado no domínio NC1 da cadeia a do colágeno tipo IV, expresso preferencialmente na membrana basal do glomérulo e do alvéolo pulmonar. Outras glomerulopatias podem apresentar patogênese semelhante, como alguns pacientes com nefropatia da IgA em que o autoanticorpo está dirigido contra antígeno de células mesangiais, bem como nefrite lúpica e glomerulonefrite pós-estreptocócica em que provavelmente há interação entre anticorpo circulante e antígeno plantado em glomérulo.

Local de deposição do anticorpo

O local de deposição dos anticorpos dentro do glomérulo é determinante crítico da apresentação clinicopatológica da glomerulonefrite. Entre os fatores determinantes estão: (1) avidez, afinidade e quantidade de anticorpos; (2) tamanho, carga e local do antígeno; (3) tamanho do imunocomplexo; (4) eficiência do *clearance* de imunocomplexos; (5) fatores hemodinâmicos locais.

Antígenos relativamente aniônicos são repelidos pela membrana basal glomerular, carregada negativamente, e se localizam em regiões subendoteliais em que desencadeiam resposta inflamatória aguda intensa, com recrutamento de leucócitos e plaquetas e liberação hematogênica de mediadores inflamatórios. Em contraste, antígenos relativamente catiônicos tendem a permear a membrana basal glomerular e se depositam nela, ou em espaços subepiteliais, induzindo uma resposta inflamatória pouco intensa com pequeno infiltrado celular, porém com grande alteração de permeabilidade glomerular e proteinúria.

Recrutamento de células inflamatórias

Várias subclasses de imunoglobulinas com características de anticorpos podem ativar a cascata de complemento, resultando em potente estímulo para o recrutamento de leucócitos. Outros mecanismos independentes do complemento também podem contribuir, como os receptores FC expressos em leucócitos, macrófagos e células mesangiais – e que podem, ligando-se a imunoglobulinas, liberar mediadores inflamatórios.

Mediadores de lesão glomerular

Quando os mecanismos de defesa normal do hospedeiro estão ativados de maneira inapropriada, como nas doenças autoimunes, o antígeno desencadeador fica presente, “plantado” ou passa a ser um componente do tecido do hospedeiro (autoantígeno). Nessa situação, a fagocitose por leucócitos/macrófagos é menos eficiente, com liberação de elementos tóxicos para o parênquima e destruição de células e componentes de matriz. Em adição, linfócitos T citotóxicos podem lesar células glomerulares residentes, liberando compostos tóxicos e agravando a lesão.

Proliferação celular e acúmulo de matriz

As glomerulonefrites são doenças que, no início, apresentam infiltração do tufo glomerular por leucócitos e, em seguida, proliferação de células residentes em resposta a fatores de crescimento liberados no local, como o plaquetário ou o de crescimento epidérmico, além de outros. As células do tufo glomerular que podem proliferar são as endoteliais e as mesangiais, já que as epiteliais viscerais são terminais que não proliferam.

Em algumas lesões subagudas existe um acometimento inflamatório especial, representado pelo “crescente”, que é resultante da proliferação extracapilar na cápsula de Bowman de células epiteliais parietais, além de monócitos infiltrantes e fibrina. A resposta inflamatória tem diferentes gradações em intensidades e compartimentos acometidos. Assim, algumas doenças são mais expressas com processo inflamatório mesangial – glomerulonefrites proliferativas mesangiais; outras, com inflamação predominantemente endotelial – glomerulonefrite pós-estreptocócica; e outras, ainda, com crescentes vasculites. Lesões inflamatórias de baixa atividade podem ocorrer em situações com deposição de complexos imunes ao longo de meses ou anos, como na glomerulonefrite membranosa.

Resolução, recuperação e cicatrização

A inflamação do glomérulo pode ser resolvida com completa recuperação tecidual aos seus elementos normais ou evoluir, em graus variáveis, para fibrose e perda funcional. Para ocorrer a recuperação, é necessário pausa na

produção de complexos imunes, inibição do recrutamento de células inflamatórias, dissipação dos gradientes de mediadores inflamatórios, restauração da função normal de permeabilidade do endotélio, normalização do tônus vascular e *clearance* das células inflamatórias já infiltradas, além das células residentes já proliferadas. Isso ocorre como regra em glomerulonefrite pós-estreptocócica de criança.

Já em adultos, a resolução da maioria dos processos inflamatórios glomerulares termina em esclerose glomerular. Para isso, contribuem alguns fatores locais desencadeados durante a inflamação, particularmente o de crescimento transformador b (TGF-β), que é uma citocina que estimula a produção de matriz extracelular pelas células glomerulares e um potente estímulo para a formação de esclerose.

Quadro clínico

As doenças glomerulares se apresentam sob duas formas clínicas predominantes: síndrome nefrítica caracterizada por edema, hipertensão e hematúria geralmente macroscópica; e síndrome nefrótica caracterizada por edema, proteinúria acima de 3,5 g/dia e hipoalbuminemia. Entre essas apresentações polares (nefrítico e nefrótico), as glomerulopatias podem também se apresentar sob formas "incompletas", como hematúria macroscópica recorrente, hematúria microscópica isolada, proteinúria subnefrótica isolada – todas elas com ou sem hipertensão, dificultando o diagnóstico clínico dessas patologias.

Síndrome nefrítica

É o quadro clínico habitual das *glomerulonefrites proliferativas* (GNP) e das *glomerulonefrites rapidamente progressivas* (GNRP), sendo a exteriorização clínica de uma inflamação aguda ou subaguda do glomérulo. Na sua forma mais dramática pode se apresentar com insuficiência renal aguda, que se instala em alguns dias ou semanas. O fluxo plasmático e a filtração glomerular caem em consequência da infiltração de células inflamatórias e da proliferação de células residentes do glomérulo. Esses fenômenos hemodinâmicos são agravados pela liberação, na microcirculação, de substâncias vasoconstritoras que contribuem para uma contração de mesângio (leucotrienos, PDGF, tromboxanos, endotelinas) e que predominam sobre as vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclinas).

Em função da queda da filtração glomerular, ocorrem *expansão de volume de fluido extracelular*, *edema e hipertensão*. Como resultado da lesão inflamatória da parede capilar, costumam aparecer na urina *hemácias dismórficas*, leucócitos e proteinúria subnefrótica. A hematúria macroscópica é relato frequente.

A síndrome nefrítica, na sua forma funcional mais grave, é a exteriorização clínica da *glomerulonefrite proliferativa difusa aguda* em que quase todos os glomérulos estão comprometidos por processo inflamatório. No entanto, existem formas mais brandas, com acometimento de menos de 50% dos glomérulos – *glomerulonefrite proliferativa focal* –, ou outras em que a inflamação está circunscrita a elementos do mesângio com alterações funcionais ainda menores – *glomerulonefrites proliferativas mesangiais*.

Ainda dentro da síndrome nefrítica, porém com características próprias, encontra-se um grupo de doenças que apresentam inflamação glomerular subaguda e que chamaremos de GNRP. O quadro clínico desses pacientes é de *insuficiência* renal, desenvolvida em semanas ou meses, associada a *sedimento urinário nefrítico*, *proteinúria subnefrótica* e gruas variáveis de oligúria, hipervolemia, edema e hipertensão.

O selo patológico clássico das GNRP é a formação do *crescente* envolvendo a maioria dos glomérulos. O crescente é uma lesão em meia-lua no espaço de Bowman composto de célula epitelial parietal proliferada e monócitos infiltrados. Na prática médica, frequentemente o termo clínico *glomerulonefrite rapidamente progressiva* e o termo patológico *glomerulonefrite crescêntica* são usados como sinônimos. Porém, isso não deve ocorrer, já que os crescentes podem existir em outras glomerulonefrites proliferativas, como IgA e até glomerulopatias fibrilares.

A GNDA e as GNRP são parte de um espectro de apresentação de glomerulonefrites proliferativas geralmente imunomediadas. Estudos em modelos experimentais sugerem que a *glomerulonefrite proliferativa aguda* representa uma resposta imune aguda a uma grande carga de antígeno liberada repentinamente, ao passo que a GNRP representa uma resposta imune subaguda a uma menor carga de antígeno em indivíduo pré-sensibilizado. No outro extremo desse espectro, uma lesão imune crônica de baixa atividade, que se expressa com insuficiência renal lentamente progressiva ou hematúria assintomática, pode ter como substrato histológico uma *glomerulonefrite membranosa*.

Etiologia e diagnóstico diferencial

A Figura 232.1 apresenta o diagnóstico diferencial da síndrome nefrítica.

A biopsia renal é obrigatória no procedimento diagnóstico. Os achados de imunofluorescência ajudam na definição de três grupos de doenças:

- Depósitos granulares de imunoglobulinas característicos de doenças de imunocomplexos
- Deposição linear de imunoglobulinas ao longo da membrana basal glomerular (MBG) característica de doença anti-MBG
- Pobreza ou ausência de imunoglobulinas típica de glomerulonefrite pauci-imune.

A maioria dos pacientes com síndrome nefrítica aguda ou GNRP apresenta doença de imunocomplexo (70 a 80%); entre 20 e 30% apresentam GN pauci-imune, sendo a doença anti-MBG extremamente rara (< 1%).

Os marcadores sorológicos podem ser de grande ajuda no diagnóstico clínico. Assim, pacientes com doença de imunocomplexo circulante podem apresentar consumo de complemento. Já em pacientes com doença anti-MBG, a presença de autoanticorpos circulantes está entre 90 e 95%. Nos pacientes com GN pauci-imune, o ANCA está presente em 80 a 90%.

Glomerulonefrite pós-estreptocócica

É o protótipo de nefrite infecciosa e uma das causas mais importantes de síndrome nefrítica. A maioria dos casos é esporádica, embora a doença possa ser epidêmica. A glomerulonefrite se instala em média 1 a 2 semanas após a faringite ou 2 a 3 semanas após a infecção de pele (impetigo), causadas por uma cepa nefritogênica do estreptococo b hemolítico do grupo A, sendo os sorotipos mais comuns 1, 2, 12 e 60. A imunidade adquirida após a infecção é tipo-específica e duradoura, portanto uma nova nefrite pós-infecciosa é rara em um mesmo paciente. A glomerulonefrite pós-estreptocócica epidêmica é mais frequentemente encontrada em crianças entre 2 e 6 anos durante os meses de outono e inverno.

A doença vem diminuindo em países desenvolvidos possivelmente pela redução de infecções estreptocócicas nessas áreas, porém se mantém em regiões com baixos hábitos de higiene. A apresentação clássica é de síndrome nefrítica com diferentes intensidades de perda de função renal. No entanto, quadros subclínicos com ausência de edemas e alterações renais mínimas podem existir e são constatados durante epidemias, podendo suplantar em 4 a 10 vezes os casos com quadro clínico completo.

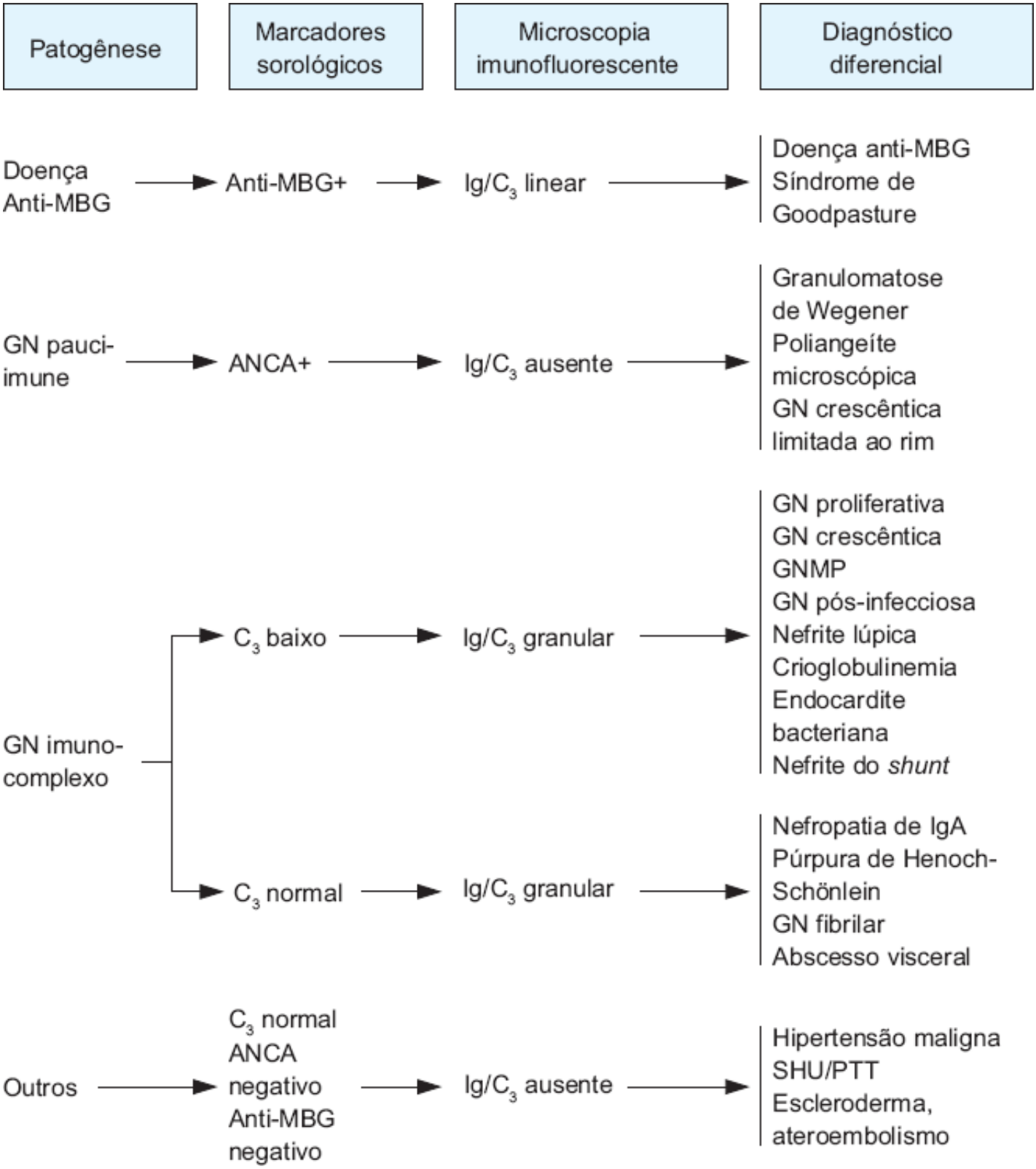

Figura 232.1 Diagnóstico diferencial: síndrome nefrítica. ANCA = anticorpo anticitoplasmático de neutrófilos; GN = glomerulonefrite; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; IgA = imunoglobulina A; MBG = membrana basal glomerular; SHU/PTT = síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica.

Pacientes com doença florida apresentam *hematúria macroscópica*, *edema* e *hipertensão*, podendo ter sintomas graves de hipervolemia, como edema agudo de pulmão e encefalopatia hipertensiva. Dores lombares podem ser referidas em função do edema da cápsula renal. O sedimento urinário nefrítico é constituído por hemácias dismórficas, cilindros hemáticos e leucócitos. A proteinúria é discreta, e menos de 5% dos pacientes desenvolvem quadro nefrótico. O consumo de complemento por via alternativa, particularmente da fração C, ocorre em cerca de 90% dos casos; no entanto, é de constatação precoce (por volta da segunda semana) e quase sempre retorna ao normal entre a sexta e oitava semanas. Níveis persistentemente baixos além desse período sugerem investigar outra causa ou doença persistente. A maioria dos pacientes apresenta anticorpos circulantes a enzimas do estreptococo, como antiestreptolisina O, antideoxirribonuclease B e anti-hialuronidase. Durante a infecção, os títulos costumam

se elevar em 1 semana e atingir o pico em 1 mês, com retorno ao normal somente após 3 a 4 meses. A antibioticoterapia precoce pode bloquear o desenvolvimento de uma resposta imune.

O diagnóstico de uma GN pós-estreptocócica é em geral clínico e sorológico, não havendo necessidade de uma biopsia renal. A lesão característica à microscopia óptica é de glomerulonefrite proliferativa difusa, raramente com presença de crescentes. A microscopia de IF revela uma deposição granular difusa de IgG e C_3. O achado característico à microscopia eletrônica é a presença de grandes depósitos eletrondensos em espaços subepiteliais – *humps* – e depósitos menores em áreas subendoteliais e mesângio.

Além da GN pós-estreptocócica, outras GN infecciosas podem se apresentar como síndrome nefrítica ou GNRP. Assim, a endocardite bacteriana aguda ou subaguda pode causar uma GN proliferativa por imunocomplexo, sendo em geral acompanhada por hipocomplementemia. A lesão glomerular típica é resolvida pela erradicação da endocardite. A *nefrite do shunt* é uma GN por imunocomplexo secundária à infecção dos *shunts* ventriculoatriais no tratamento da hidrocefalia. O agente mais detectado é o estafilococo, e o acometimento renal não costuma ser grave. Outras *infecções crônicas supurativas*, como *abscessos viscerais*, podem causar glomerulonefrites proliferativas agudas, porém com complemento sérico quase sempre normal.

O tratamento da GN pós-estreptocócica se apoia na remoção do foco infeccioso, em tratamento sintomático do edema e na hipertensão até a resolução espontânea da doença que ocorre na maioria das crianças, em contrapartida à população de adultos, em que a cronificação da lesão é mais encontrada. Em algumas ocasiões graves, é necessário inclusive utilizar a diálise para controle dos sintomas de hipervolemia e uremia. Na sua evolução para cura, a GN pós-estreptocócica pode persistir com hematúria por período longo de 6 meses a 1 ano.

Doença antimembrana basal glomerular

É uma doença autoimune em que os autoanticorpos são dirigidos contra o colágeno tipo IV presente na membrana basal glomerular e eventualmente em outros órgãos, como pulmão. A expressão histológica é de uma GN crescêntica, e a clínica é de uma GNRP. A doença é rara, ocorre sobretudo em adultos jovens do sexo masculino (6:1), e 50 a 70% apresentam hemorragia pulmonar, caracterizando o quadro clínico de síndrome de Goodpasture. Alguns fatores predisponentes são relatados na patogênese da doença, como os genéticos, uso de cigarro e exposição a solventes hidrocarbonados voláteis.

O quadro clínico renal da doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG) apresenta perda rápida da função renal – geralmente em algumas semanas –, hematúria e proteinúria não nefrótica. A hipertensão ocorre em apenas 20% dos casos. A hemorragia pulmonar é o fator limitante à sobrevida.

O diagnóstico sorológico é dado pelo encontro de anticorpos *antimembrana basal circulantes*, detectados em mais de 90% dos pacientes com radioimunoensaio específico. Os níveis de complemento são normais e pode haver ANCA perinuclear positivo em até 20% dos casos de significado desconhecido.

A biopsia renal é muito característica com diagnóstico de GN proliferativa necrosante e formação de crescentes em mais de 50% dos glomérulos, em que a IF revela um depósito contínuo de IgG e C_3 ao longo da membrana basal glomerular. O tratamento deve ser instituído precocemente e ser agressivo com imunossupressão (corticoides, ciclofosfamida, azatioprina) e plasmaférese, se necessário. Com isso, a sobrevida renal melhorou, atingindo até 90% em 1 ano se a terapêutica for instituída antes de a creatinina atingir 5 mg/dℓ. Pacientes que requerem diálise no início da doença raramente recuperam a função renal. O transplante renal está indicado desde que realizado em uma ocasião em que a dosagem de anticorpo antimembrana basal glomerular seja consistentemente negativa por 2 a 3 meses antes do transplante.

Glomerulonefrite pauci-imune

As doenças renais que mais causam a GN pauci-imune são as de comprometimento sistêmico, como a granulomatose de Wegener e a poliangeíte microscópica. O modo idiopático, limitado exclusivamente ao rim, é menos frequente. A lesão histológica quase sempre é de uma *forma proliferativa segmentar e focal necrosante*, com crescentes exteriorizando-se sob a forma clínica de GNRP, de diferentes gravidades, em função do percentual de crescentes encontrados. A presença de um anticorpo circulante (ANCA), que ocorre em mais ou menos 80% dos casos, sugere que essas entidades sejam um espectro de uma mesma doença. A forma de acometimento exclusivamente renal (GN pauci-imune crescêntica idiopática) ocorre mais em homens idosos, com presença de

ANCA perinuclear antimieloperoxidase em pelo menos 70% dos pacientes. A pesquisa de imunocomplexos circulantes, assim como crioglobulinas e anticorpo antimembrana basal de glomérulo, é sempre negativa, e os níveis de complemento são sempre normais. O tratamento agressivo com corticoides e outros imunossupressores é pouco eficaz. Outras doenças sistêmicas que levam à GN pauci-imune não serão aqui abordadas.

Glomerulonefrite por imunoglobulina A e púrpura de Henoch-Schönlein

A glomerulonefrite por IgA e a púrpura de Henoch-Schönlein são consideradas polos de exteriorização de uma mesma doença que envolve estimulação de produção de imunocomplexos, contendo IgA de estrutura anômala e sua deposição em rim (GN IgA), ou além do rim em pele, articulações e vasos (púrpura de Henoch-Schönlein). Atualmente, em algumas regiões da Ásia, a GN IgA é a forma de glomerulopatia primária predominante, com frequências de 15 a 40%, ao passo que que nos EUA e no Brasil há relatos de cerca de 15% entre as glomerulopatias. Em geral, os homens são mais acometidos na idade de 20 a 30 anos.

A apresentação clínica de hematúria microscópica assintomática e/ou proteinúria, descoberta em exame rotineiro, ou hematúria macroscópica episódica acompanhando infecções de trato respiratório ou exercício predomina na maioria dos casos. Apenas 10 a 20% abrem com quadro nefrítico ou nefrótico, com hipertensão e perda de função renal. O aumento de IgA sérica, notada em um terço a metade dos casos, não se correlaciona com o curso da doença.

O diagnóstico histológico é estabelecido pela biopsia renal, e o achado de depósitos de IgA dominante à microscopia de IF é frequente. A microscopia óptica mostra lesões variáveis, desde lesões de proliferação mesangial leve até GN crescêntica. Na microscopia eletrônica os depósitos eletrodensos normalmente são encontrados em áreas mesangiais e paramesangiais.

A evolução da nefropatia da IgA é variável, com alguns pacientes evoluindo de forma estável em décadas e outros desenvolvendo síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal. Fatores preditivos de mau prognóstico são: (1) mais velhos ao se instalar a doença; (2) presença de hipertensão; (3) proteinúria persistente acima de 1 g ou nefrótica; (4) sexo masculino; (5) creatinina sérica elevada no diagnóstico; e (6) lesões histológicas de proliferação grave e esclerose e/ou lesão tubulointersticial e formação de crescentes. A sobrevida renal global é estimada em 85 a 90%, em 10 anos, e 75 a 80%, em 20 anos.

Um percentual significante apresenta recorrência morfológica no enxerto, porém a perda do enxerto pela doença é incomum.

Não há tratamento comprovadamente eficaz para GN IgA. Tentativas com óleo de peixe, no início promissoras, não foram universalmente reconhecidas. Melhores resultados foram obtidos com tratamento a longo prazo com corticoide, ciclofosfamida e azatioprina. Essa indicação terapêutica deve ser reservada aos pacientes com mau prognóstico da doença, basicamente perda de função, síndrome nefrótica e/ou presença de crescentes à biopsia renal.

Síndrome nefrótica

Definição e complicações extrarrenais

A síndrome nefrótica é clinicolaboratorial e decorre do aumento de permeabilidade às proteínas plasmáticas, caracterizando-se por proteinúria acima de 3,5 g/ℓ/73 m^2 de superfície corporal/dia e consequente hipoalbuminemia. Fazem parte também da síndrome: edemas, hiperlipidemia e outras complicações, como hipercoagulabilidade, desnutrição proteica e aumento de suscetibilidade às infecções.

Proteinúria

A fisiopatologia da proteinúria apoia-se em fatores locais de alterações da superfície filtrante do glomérulo ou fatores sistêmicos. Quanto aos fatores locais, são bem conhecidas as patologias que cursam com perda de cargas negativas presentes normalmente na membrana basal glomerular, como na glomerulopatia de lesão mínima em atividade. Além de alteração de cargas, é bem descrito o aparecimento patológico de grandes poros, ou *shunts*, responsáveis pela perda urinária de proteínas de maior peso molecular do que a albumina, dando origem a proteinúrias não seletivas, como na nefropatia diabética.

Recentemente, tem-se destacado o papel do *podócito* como elemento anatômico básico na preservação da função

de barreira à passagem de proteínas pela membrana glomerular. Qualquer perturbação dessa célula poderia romper esse equilíbrio de permeabilidade. É bem descrito que alterações estruturais do podócito, que provoquem seu destacamento da membrana basal em que está apoiado, podem ocorrer precocemente em glomerulosclerose segmentar e focal, resultando em proteinúria.

Por outro lado, um novo campo de estudo de proteinúria tem-se aberto com descrições de alterações de microestrutura do citoesqueleto da célula podocitária pela ausência da proteína *podocina* ou por falta de interligação adequada entre os processos podocitários, como se constata na ausência de *nefrina*. Essa proteína é da maior importância na modulação da proteinúria.

A falta do gene da *nefrina* expressa uma doença conhecida como síndrome nefrótica congênita, em que a manifestação clínica da proteinúria e da hipoalbuminemia já é intraútero. A *nefrina* é uma proteína que tem uma porção internalizada curta no processo podocitário e exerce sua ação predominante pela porção extracelular longa, localizada na membrana da fenda interpodocitária, e que tem a capacidade de se acoplar a outras moléculas de nefrina, funcionando como um "fecho" para essa membrana.

Qualquer alteração na expressão da nefrina ou até de sua interação com outras proteínas estruturais pela sua porção intracelular pode acarretar distúrbios de permeabilidade e proteinúria.

Além de fatores locais, a proteinúria pode ser causada por fatores circulantes. Assim, admite-se que em situações particulares, como na instalação muito precoce de proteinúria horas ou dias após o transplante renal em pacientes com GESF, a causa da recidiva se deva a um fator circulante ainda não identificado, apesar das buscas nesse sentido.

Edema

O edema na síndrome nefrótica pode ser secundário a dois mecanismos principais. Na teoria clássica, *underfill*, a proteinúria provoca hipoalbuminemia, diminuição da pressão oncótica no plasma e extravasamento de líquido para o interstício com depleção de volume intravascular. Tal estado de hipovolemia estimula a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e/ou sistema nervoso simpático, e/ou secreção de arginina-vasopressina, resultando em retenção de sódio e água. Essa teoria não se mostrou convincente, pois, entre alguns fatos, medidas de volemia mostraram valores baixos em apenas 30% dos pacientes.

Outra teoria, *overfill*, foi então proposta. Nesta, o mecanismo primariamente alterado residiria nos rins, mais precisamente em túbulos renais, que estariam reabsorvendo primeiro mais sódio e água, acarretando um balanço positivo ao paciente.

Estudos experimentais e observações clínicas apontam a favor da hipótese do *overfill* na gênese do edema em fases iniciais; porém, nas fases avançadas com hipoalbuminemia intensa instalada, certamente o papel de uma hipovolemia se faz presente por meio do *underfill*. As características clinicolaboratoriais, que levam a pensar em *underfill* em um paciente, são albumina plasmática inferior a 2g%, hipotensão postural e ritmo de filtração glomerular superior a 75%. Já o *overfill* é encontrado em situações com albumina acima de 2g%, ritmo de filtração glomerular abaixo de 50% e presença de hipertensão arterial. A histologia renal não diferencia as situações propostas, mas o *underfill* é mais comum em glomerulopatia de lesões mínimas.

Hiperlipidemia

A hiperlipidemia é uma das anormalidades mais frequentes na síndrome nefrótica. Ao mesmo tempo que se encontra aumento de colesterol total, em especial do LDL colesterol, detecta-se também uma alteração na composição do LDL, que se torna uma partícula mais aterogênica. Pacientes com síndrome nefrótica e proteinúrias elevadas, ou perda de função renal, podem apresentar, com mais frequência, elevação de triglicerídios associada ao aumento do LDL. É também comum a elevação de Lpa, provocando risco aumentado de doença aterosclerótica. Os mecanismos da hiperlipidemia não são bem elucidados. Postulam-se três mecanismos básicos: (1) pressão oncótica baixa pela síndrome nefrótica estimulando diretamente a síntese hepática de lipoproteínas; (2) baixo catabolismo de VLDL secundário à redução de atividade da lipase lipoproteica, em decorrência de hipoalbuminemia ou perda urinária de substâncias necessárias ao metabolismo de VLDL; (3) redução da atividade do receptor hepático de LDL por mecanismo não bem conhecido. Esses três mecanismos, provavelmente, ocorrem de forma combinada.

A gravidade da hipercolesterolemia está inversamente correlacionada com a queda da pressão oncótica. Estudos *in vitro* mostraram que a redução da pressão oncótica estimula diretamente a transcrição hepática para o gene da

apoproteína B. Em contraposição, a elevação da pressão oncótica com a utilização da albumina ou da dextrana reverte essas alterações e promove a redução dos níveis de colesterol em nefróticos.

O risco de desenvolvimento de aterosclerose foi estudado em necropsias realizadas em crianças e adultos jovens, com síndrome nefrótica, que faleceram com idade média de 14,9 mais ou menos 7,7 anos. Constatou-se, em mais de 75% desses pacientes, evidências de aterosclerose, assim como um número bastante alto de obstrução coronariana. Outros autores, estudando o risco de doença arterial coronariana em 157 nefróticos não diabéticos, observaram risco relativo 5,5 vezes superior ao grupo de controle. Portanto, o distúrbio lipídico comum em síndrome nefrótica deve ser visto como um risco cardiovascular e de aterosclerose sistêmica.

Hipercoagulabilidade

Os distúrbios de coagulação com formação de trombos venosos, mais raramente arteriais, são bem conhecidos em pacientes nefróticos. No entanto, há dúvidas na literatura sobre sua incidência. Assim, há relatos de trombose venosa profunda entre 12 e 25% dos pacientes nefróticos; nos com glomerulonefrite membranosa, a frequência de trombose de veia renal pode atingir até 40% mas passar despercebida na maioria dos pacientes, já que suas manifestações clínicas, como dor lombar, hematúria, aumento de proteinúria e perda de função renal ocorrem em um pequeno número de pacientes. Quase sempre a suspeita se faz pelo *tromboembolismo pulmonar*, quadro grave e complicação de alto risco nesses pacientes.

A causa da hipercoagulabilidade é multifatorial, dela participando: (1) perda urinária aumentada de antitrombina III; (2) níveis ou atividade alterados de proteínas C e S; (3) hiperfibrinogenemia por aumento de síntese hepática; (4) diminuição de fibrinólise; (5) aumento de agregação plaquetária.

Outras complicações metabólicas, em diferentes intensidades, podem estar presentes em síndrome nefrótica. A proteinúria provoca desnutrição proteica. Perda de proteínas carreadoras pode resultar em deficiências de vitaminas e/ou hormônios, como vitamina D, e suas consequências para o metabolismo ósseo – globulina carreadora de tiroxina resultando em níveis deprimidos circulantes de tiroxina; transferrina acarretando anemia microcítica hipocrômica.

O paciente nefrótico, pela sua perda urinária de imunoglobulinas, pode se tornar altamente suscetível a infecções, que são seu grande problema.

Etiologia e diagnóstico diferencial

Quase 90% dos casos de síndrome nefrótica são causados por doença de lesões mínimas (DLM), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), glomerulopatia membranosa (GPM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), nefropatia diabética e amiloidose. As duas últimas, por serem manifestações de doenças sistêmicas, não serão aqui estudadas. A distribuição de frequência das várias causas de conhecimento da literatura e da casuística do Serviço de Patologia/Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) está na Tabela 232.1.

A biopsia renal é de extremo valor em adultos para definir diagnóstico, terapêutica e prognóstico. Já em crianças, ela é de indicação excepcional perante grande incidência da doença de lesão mínima, que tem boa resposta terapêutica a corticoide.

Doença de lesão mínima

Também conhecida antigamente como nefrose lipoídica, é responsável por 80% das síndromes nefróticas em crianças abaixo de 16 anos e até 20% em adultos, com um pico de incidência entre 6 e 8 anos. Sua apresentação típica é de síndrome nefrótica pura. Em adultos, hipertensão e hematúria microscópica podem estar presentes em 30% dos pacientes. Alguns também podem apresentar insuficiência renal leve ou moderada muito mais relacionada com a hipoalbuminemia e a hipovolemia. A etiologia da doença de lesão mínima (DLM) é desconhecida, sendo rotulada como idiopática, porém é comum sua instalação após infecções de trato respiratório, manifestações atópicas ou imunizações. Alguns medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais e doenças linfoproliferativas, estão associados à doença, como os relacionados a seguir:

Tabela 232.1 Causas de síndrome nefrótica primária.

Causas	Frequência	
	Na literatura (%)	No HC-FMUSP (%)
Doença de lesão mínima	10 a 15	7,8
Glomerulosclerose segmentar e focal	20 a 25	32,1
Glomerulopatia membranosa	25 a 30	19,6
Glomerulonefrite membranoproliferativa	5	15
Outras (proliferativas e esclerosantes)	15 a 30	25,5

HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

- Doenças idiopáticas
- Medicamentos associados a doenças sistêmicas ou drogas
- Anti-inflamatórios não hormonais, rifampicina, interferona-alfa
- Doença de Hodgkin
- Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
- Nefropatia de IgA.

A melhora da síndrome nefrótica com a retirada desses medicamentos ou com o tratamento da doença de base faz sugerir fortemente essa relação patogênica.

A histologia renal à microscopia de luz é normal, não havendo depósitos à imunofluorescência. À microscopia eletrônica a membrana basal glomerular é normal, notando-se uma "fusão" dos processos podocitários das células epiteliais viscerais ao longo das alças capilares.

O tratamento da doença de lesões mínimas é altamente responsivo a corticoide, com 90% de remissão em crianças e 70 a 80% em adultos em 8 semanas. Portanto, o tratamento nestes deve ser com corticoterapia mais prolongada e eles não devem ser considerados corticorresistentes até um tratamento por 16 semanas sem remissão. Tanto adultos quanto crianças apresentam recidivas frequentes entre 30 e 50% no primeiro ano ou podem se tornar corticodependentes. Para esses casos, está indicado um agente alquilante, como ciclofosfamida ou clorambucila, e, mais recentemente, ciclosporina em doses baixas.

Glomerulosclerose segmentar e focal

Relatos na literatura mostram entre 20 e 40% de frequência de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) entre as causas de síndrome nefrótica idiopática. No nosso meio é de 29,6% em adultos, sendo a forma mais comum. Além da forma idiopática, algumas causas de GESF são relatadas, destacando-se particularmente a colapsante do HIV e a do hiperfluxo da obesidade. A etiologia da glomerulosclerose segmentar e focal está descrita a seguir:

- Idiopática (maioria)
- Associada a doenças sistêmicas e drogas: vírus da imunodeficiência humana (HIV), heroína, diabetes melito
- Consequência de hipertensão glomerular: oligonefropatias congênitas (agenesia renal unilateral, oligomeganefronia), perda de néfrons adquirida (ressecção cirúrgica, nefropatia do refluxo, glomerulonefrites), outras respostas adaptativas (nefropatia e anemia falciforme, obesidade e apneia do sono).

A apresentação típica dos pacientes é de síndrome nefrótica em 70%, com hipertensão entre 30 e 50% e hematúria em metade dos pacientes. Apenas 20 a 30% deles apresentam redução do ritmo de filtração glomerular. Os níveis de complemento e outros testes sorológicos são normais.

Na microscopia óptica, inicialmente poucos glomérulos mostram alguns segmentos de alças capilares hialinizadas. No entanto, a evolução da lesão é no sentido da esclerose global. Os achados de imunofluorescência são inespecíficos, com presença de IgM e C_3 aprisionadas. A evolução clínica da doença não tratada é de proteinúria persistente e perda de função, o que ocorre 5 a 20 anos após a apresentação. A remissão espontânea é rara.

O tratamento é ainda controverso, porém os melhores resultados são com corticoterapia prolongada em dose plena por 16 semanas e redução progressiva da dose a seguir. A associação com alquilantes ou, recentemente, com ciclosporina em um período mais prolongado e menor dose permitiu remissão de 40 a 60% na atividade clínica dos pacientes, aumentando sua sobrevida renal.

Glomerulopatia membranosa

Glomerulopatia membranosa (GPM) é o padrão histológico mais comum entre as causas de síndrome nefrótica em algumas regiões, como nos EUA, em que é relatada em 25 a 35% dos casos, ao passo que em nosso meio é a segunda causa, ficando atrás da GESF. Seu pico de incidência é entre 30 e 50 anos. Além da forma primária, pode também ser encontrada associadas a infecções – como hepatites B e C –, medicamentos – como sais de ouro –, alguns tumores sólidos e lúpus eritematoso sistêmico. As condições associadas à glomerulopatia membranosa são:

- Idiopáticas (maioria)
- Infecções: hepatites B e C, sífilis secundária, malária, esquistossomose e hanseníase
- Doença autoimune: lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença reumatoide, síndrome de Sjögren, doenças de Hashimoto e de Graves, espondilite anquilosante
- Neoplasias: carcinomas de colo, mama, pulmão, melanoma
- Drogas: ouro, penicilamina, anti-inflamatórios não hormonais (AINHs).

A maioria dos pacientes apresenta-se com síndrome nefrótica e a proteinúria é não seletiva. A hematúria ocorre em 50% dos casos e a leucocitúria é rara. A hipertensão é pouco frequente, somente em 10 a 30% dos pacientes, porém é comum na evolução para perda de função renal. Testes sorológicos são negativos.

Na microscopia óptica, há um espessamento difuso da membrana basal glomerular com formação de "espículas", mais visíveis à coloração pela prata e que correspondem a projeções de membrana basal recém-formada que tentam englobar os depósitos subepiteliais de IgG e C_3 característicos da patologia. O envolvimento patogênico desses imunocomplexos ainda é controverso. Admite-se que eles seriam resultantes de reação entre autoanticorpos e antígenos.

A evolução clínica em muitos pacientes é benigna, com remissão em até 40% dos casos e evolução para insuficiência renal crônica em 30% em aproximadamente 10 a 15 anos. Marcadores de mau prognóstico são: sexo masculino, mais velhos ao se instalar a nefropatia, hipertensão, proteinúria grave, hiperlipidemia e insuficiência renal. O tratamento apenas com corticoide mostra-se totalmente ineficaz. Os esquemas de tratamento com associação de corticoide e ciclofosfamida, clorambuicil ou ciclosporina em tempo mais prolongado devem ser lembrados quando houver marcadores de mau prognóstico. Os resultados terapêuticos com remissão de 30 a 50% são relatados.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

Esta entidade patológica na forma idiopática está se tornando bastante rara, porém no nosso meio participa com 15% das causas de síndrome nefrótica. Conhecida também como glomerulonefrite mesangiocapilar, caracteriza-se pelo espessamento e pela duplicação da membrana basal, com proliferação celular mesangial e aumento de matriz. Existem duas variantes principais dessa patologia: a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I, com presença de depósitos subendoteliais de IgG ou IgM e C_3; e a GNMP tipo II (doença de depósitos densos), com imunofluorescência negativa para imunoglobulinas e apenas positiva para C_3.

O quadro clínico em ambas é de síndrome nefrótica, frequentemente com sedimento urinário hematúrico, hipertensão, função renal normal ou rebaixada e consumo de C_3 pela via alternativa.

A GNMP tipo I é uma doença de imunocomplexo frequentemente associada a infecções crônicas (endocardite bacteriana, HIV, hepatites B e C), doenças sistêmicas de imunocomplexos (LES, crioglobulinemias) e doenças linfoproliferativas (leucemias e linfomas). A evolução das formas idiopáticas é variável, com perda renal de 50 a 70% em 10 anos. As causas de glomerulonefrite membranoproliferativa são:

- Idiopáticas:
  - Tipo I com depósitos imunes subendoteliais e mesangiais
  - Tipo II com depósitos densos intramembranosos não imunes associada a fator nefrítico C_3

- Doenças de imunocomplexo sistêmicas: LES, crioglobulinemia de Sjögren
- Infecções crônicas: hepatites B e C, HIV, endocardite bacteriana, *shunt* ventriculoatrial, abscesso visceral
- Doenças malignas: leucemias, linfomas
- Doenças hepáticas: hepatite crônica ativa e cirrose.

Nenhum tratamento mostrou-se eficaz. No entanto, tentativas foram feitas com corticoide, ciclofosfamida, anticoagulantes e antiplaquetários.

Capítulo 233

Envolvimento Renal em Doenças Sistêmicas

Rui Toledo Barros, Viktoria Woronik e Cristiane Bitencourt Dias

Neste capítulo serão estudadas algumas entidades em que a doença renal está inserida em um contexto de agressões sistêmicas as mais variadas, com importantes destaques para as patologias autoimunes, infecciosas, disproteinêmicas e neoplásicas. O envolvimento renal no diabetes melito, pela sua importância, será abordado em outra seção deste tratado. As principais doenças sistêmicas com envolvimento renal são:

- Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
- Vasculites renais e sistêmicas
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome hemolítico-urêmica
- Doenças infecciosas
- Paraproteinemias e disproteinemias
- Neoplasias
- Doenças hepáticas.

Lúpus eritematoso sistêmico

A doença renal é uma manifestação clínica frequente no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e se desenvolve por ocasião do diagnóstico ou durante seguimento clínico a médio prazo. A prevalência real da nefropatia, entretanto, deve ser maior que 90%, uma vez que a biopsia renal em pacientes sem qualquer evidência clínica desta complicação pode revelar alterações glomerulares, sobretudo depósitos de imunoagregados à microscopia de imunofluorescência.

O diagnóstico de LES é definido pelo preenchimento de critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pela American Rheumatism Association (ARA), que definiu uma relação de 11 características principais: erupção na região malar, erupção discoide, fotossensibilidade, úlceras da mucosa oral, artrite, serosite (pleurite, pericardite), nefropatia (proteinúria > 500 mg/dia ou cilindros celulares), neuropatia (crises convulsivas ou psicose), hematopatia (anemia hemolítica, leucopenia ou plaquetopenia), alterações imunológicas (células LE positivas, anticorpos anti-DNA positivos, anticorpos anti-Sm positivos ou VDRL falso-positivo) e anticorpos antinucleares positivos.

O preenchimento de pelo menos quatro desses critérios, de modo simultâneo ou sequencial, confere 96% de sensibilidade e especificidade ao diagnóstico de LES. O envolvimento renal, com o propósito de atender aos critérios da ARA, é definido pela presença de proteinúria persistente acima de 500 mg/dia e/ou presença de cilindros celulares no sedimento urinário, desde que outras causas de alterações na urinálise estejam afastadas – infecções do trato urinário e efeito de drogas, por exemplo.

Em várias séries da literatura mundial, a prevalência do LES na população varia de 14,6 a 50,8 casos por 100 mil habitantes, acometendo principalmente mulheres jovens.Vários fatores têm sido relatados no sentido de influir na prevalência do LES e de suas manifestações renais. Fatores genéticos são importantes, tendo em vista os relatos do predomínio do LES na raça negra nos EUA, a frequência aumentada de alguns haplótipos do sistema HLA, o encontro de autoanticorpos em familiares de pacientes com LES e a maior suscetibilidade ao lúpus entre pacientes com deficiências congênitas de frações do sistema complemento.[1,2]

Patogênese

Múltiplos distúrbios imunológicos têm sido descritos em pacientes com LES, mas os fatores iniciantes ainda são desconhecidos. A patogênese da doença renal no LES é similarmente complexa e com vários mecanismos envolvidos, os quais produzem amplo espectro de lesão renal. O envolvimento glomerular no LES tem sido considerado um exemplo de nefropatia humana induzida por imunocomplexos.

A formação de autoanticorpos no LES é consequência direta da hiperatividade de linfócitos B. Tal hiperatividade, por sua vez, pode ser oriunda de distúrbios regulatórios de subpopulações de linfócitos T, de ativação autógena dos linfócitos B ou mesmo de disfunções mais complexas da imunorregulação. Os autoanticorpos produzidos incluem aqueles contra o ácido desoxirribonucleico (DNA) de hélices simples (SS-DNA) ou dupla (DS-DNA), contra ribonucleoproteínas, histonas e, em certas circunstâncias, contra proteínas da matriz extracelular (laminina, colágeno IV, heparan sulfato). A deposição crônica de imunocomplexos circulantes, em parte constituídos pelos complexos DNA-anti-DNA, provavelmente assume grau de importância em certos padrões histológicos de nefrite lúpica, representados pelas lesões mesangiais e proliferativas endocapilares.[2]

A localização dos imunocomplexos nos glomérulos, por sua vez, é influenciada por vários fatores: tamanho, carga elétrica e avidez dos complexos, capacidade de clareamento do mesângio, ou ainda por fatores hemodinâmicos locais. Uma vez depositados, os complexos ativam a cascata do sistema complemento e toda a série de eventos que daí decorre: ativação de fatores procoagulantes, infiltração de leucócitos, liberação de enzimas proteolíticas e liberação de citocinas reguladoras da proliferação glomerular e da síntese de matriz extracelular.[1,2]

Patologia

A nefropatia do LES se caracteriza pela heterogeneidade no modo de apresentação histológica, pela frequente superposição das várias lesões e pelo potencial de transformação de determinada classe em outra, que, em diferentes relatos, atingem de 15 a 40% dos pacientes. O envolvimento renal no LES se dá, na maioria dos casos, por meio de lesões glomerulares causadas pela deposição de imunocomplexos e que se traduzem em quatro padrões característicos: mesangial, proliferativo focal, proliferativo difuso e membranoso. A variabilidade histológica da nefropatia lúpica tem como principal implicação certa dificuldade na escolha da classificação morfológica que seja reproduzível e clinicamente relevante. Por isso, tem sido adotada internacionalmente a classificação proposta, em 2003, pela Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS),[3] mostrada na Tabela 233.1.

As classes histológicas da nefropatia lúpica estão explicadas a seguir.

- **Classe I | Alterações mesangiais mínimas.** Glomérulos normais à microscopia óptica (MO), porém com depósitos imunes à imunofluorescência (IF). Na prática clínica e nos relatos de literatura, a classe I é raramente observada porque a biopsia costuma não ser indicada.
- **Classe II | Alterações mesangiais proliferativas.** Pacientes com biopsias da classe II têm lesões glomerulares restritas ao mesângio e depósitos mesangiais de imunocomplexos. Nesta classe, além dos depósitos referidos, ocorre também hipercelularidade mesangial, definida pela presença de mais de três células em regiões do mesângio distantes do polo vascular, assim como expansão de matriz mesangial. A nefropatia lúpica proliferativa mesangial é relativamente comum em pacientes ambulatoriais com função renal normal, proteinúria e hematúria discretas. As alterações histológicas em geral permanecem estáveis na maioria dos pacientes, embora em aproximadamente 20% dos casos possa haver transformação para a forma proliferativa difusa.
- **Classe III | Glomerulonefrite lúpica focal.** Caracteriza-se pela proliferação endocapilar à custa de células mesangiais, endoteliais, além de neutrófilos e monócitos que podem infiltrar o glomérulo. A denominação focal e segmentar é definida arbitrariamente pelo envolvimento de até 50% do total de capilares glomerulares com processo inflamatório. As lesões podem ser focais e segmentares, ou focais e globais, desde que o total da área glomerular envolvida seja menor que 50%. As lesões ativas da classe III frequentemente incluem necrose fibrinoide, picnose nuclear e ruptura da membrana basal glomerular com infiltração de neutrófilos. Crescentes epiteliais podem acompanhar as lesões mais ativas. A imunofluorescência mostra depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento, distribuídos difusamente no mesângio e nas alças capilares, de modo segmentar. Depósitos elétron-densos à microscopia eletrônica (ME) são visualizados no espaço subendotelial e na matriz mesangial. Existe forte tendência entre os pesquisadores desta área a considerar a classe III da nefrite lúpica com os mesmos critérios prognósticos da classe IV, proliferativa difusa, uma vez que as diferenças entre essas lesões são apenas

quantitativas, sendo frequentemente difícil a separação entre elas.

Tabela 233.1 Classificação da nefrite lúpica proposta pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS-2003).

Classe	Classificação
I	Alterações mesangiais mínimas Glomérulos normais à MO, porém com depósitos imunes na IF
II	Alterações proliferativas mensangiais Hipercelularidade mesangial de qualquer grau, ou expansão da matriz mesangial pela MO, com depósitos imunes no mesângio. Podem existir poucos e isolados depósitos subepiteliais visíveis pela IF ou ME, porém com MO normal
III	GN lúpica focal GN focal, segmentar ou global, endo ou extracapilar, ativa ou inativa, que envolve < 50% dos glomérulos, com depósitos focais subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais
III A	Com lesões ativas: GN proliferativa focal
III A/C	Com lesões ativas e crônicas: GN proliferativa focal e esclerosante
III C	Com lesões crônicas e inativas com esclerose glomerular: GN esclerosante focal
IV	GN lúpica difusa GN difusa, segmentar ou global, endo ou extracapilar, ativa ou inativa, que envolve > 50% dos glomérulos, com depósitos difusos subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais. Essa classe é dividida em difusa segmentar, quando > 50% dos glomérulos apresentam lesões segmentares, e difusa global, quando > 50% dos glomérulos apresentam lesões globais
V	GN lúpica membranosa Presença de depósitos globais ou segmentares subepiteliais, ou sua sequela morfológica à MO, IF e ME, com ou sem alterações mesangiais. A classe V pode ocorrer em associação com a classe III ou IV
VI	GN com esclerose avançada > 90% dos glomérulos têm esclerose global, sem atividade inflamatória residual

MO = microscopia óptica; IF = imunofluorescência; ME = microscopia eletrônica; A = ativa; C = crônica; GN = glomerulonefrite.

▸ **Classe IV | Glomerulonefrite lúpica difusa.** O processo inflamatório nesta classe histológica acomete mais de 50% da superfície dos capilares glomerulares, com distribuição difusa e global. As lesões ativas incluem necrose fibrinoide, infiltração de neutrófilos, depósitos subendoteliais em "alça de arame", corpos hematoxilínicos e crescentes epiteliais (Figura 233.1). Por meio da imunofluorescência e da microscopia eletrônica, são detectados extensos imunodepósitos ao longo do espaço subendotelial do capilar glomerular e também no mesângio. Além desses depósitos elétron-densos, na microscopia eletrônica podem ser observadas inclusões tubulorreticulares no citoplasma de células glomerulares e do endotélio vascular. Essas estruturas não são específicas do LES, sendo também encontradas em biopsias renais de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com outras infecções virais. Os depósitos elétron-densos ocasionalmente assumem a característica forma de impressão digital (*finger print*), com linhas curvas paralelas medindo de 10 a 15 nm de diâmetro (Figura 233.2). A IF é habitualmente rica, com presença de IgG, IgA, IgM e frações do complemento: C1q, C_4, C_3, properdina e o complexo de ataque à membrana C5b-C9 (Figura 233.3). A glomerulonefrite difusa é a classe histológica mais

encontrada no LES, manifestando-se, de modo geral, por proteinúria em nível nefrótico, hematúria e perda de função renal. Em alguns pacientes, o quadro clínico é o de insuficiência renal rapidamente progressiva, que histologicamente corresponde a lesões glomerulares necrosantes e com extensa formação de crescentes epiteliais.

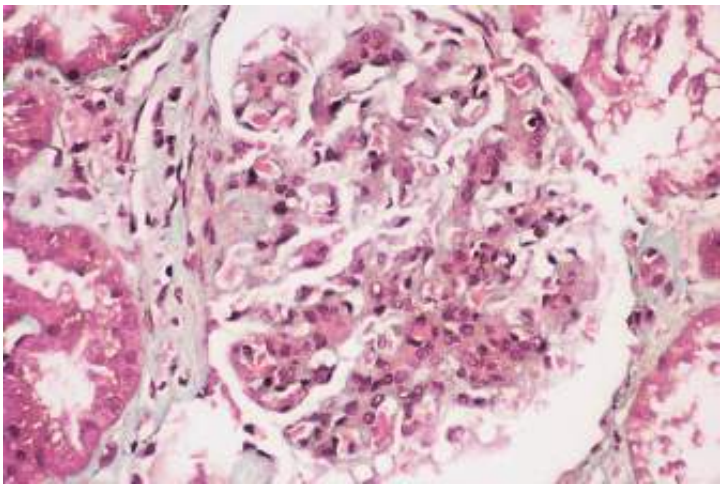

Figura 233.1 Microcopia óptica de nefrite lúpica proliferativa difusa – classe IV.

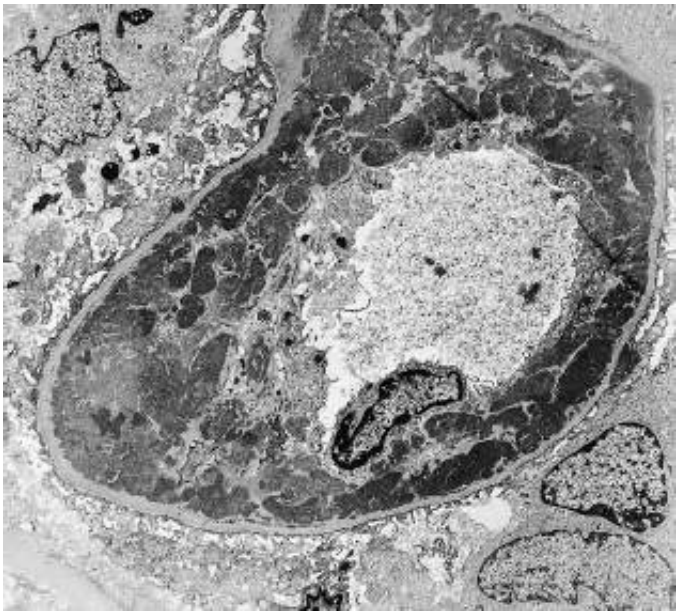

Figura 233.2 Microscopia eletrônica – classe IV.

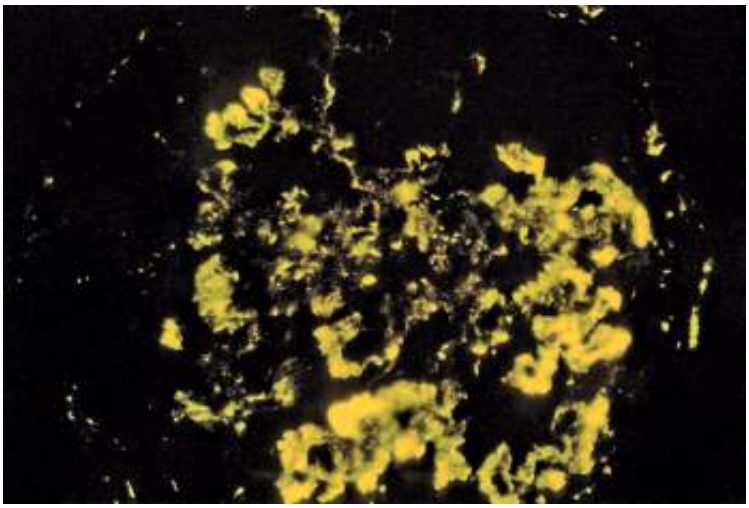

Figura 233.3 Imunofluorescência – classe IV.

▸ **Classe V | Glomerulonefrite lúpica membranosa.** Este padrão histológico é caracterizado pelos depósitos imunes predominantes no espaço subepitelial do glomérulo, em geral associados à hipercelularidade

mesangial, com depósitos de imunoglobulinas e complemento nessa região. Nas fases iniciais do envolvimento renal, a membrana basal pode parecer normal à microscopia óptica; com a evolução da doença, a membrana basal se torna espessada e revela a típica formação de espículas (*spikes*) quando se usa a coloração pela prata. Pacientes com glomerulonefrite membranosa costumam apresentar síndrome nefrótica e função renal preservada, mesmo na evolução a longo prazo.

▸ **Classe VI | Glomerulonefrite esclerosante avançada.** Este padrão se caracteriza pela presença de lesões cicatriciais e esclerosantes avançadas em mais de 90% dos glomérulos que correspondem ao quadro clínico da insuficiência renal crônica.

Outros tipos de envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico

Além das glomerulopatias, ocorrem outras lesões renais menos comuns em pacientes com LES: a nefrite intersticial e as vasculopatias. O envolvimento tubulointersticial é um importante componente da lesão renal global, sendo frequente sua associação com as lesões glomerulares mais ativas e graves. Em casos mais raros, a nefrite intersticial isolada pode ser a única manifestação de nefropatia lúpica. Essa possibilidade deve ser lembrada sempre que pacientes com LES apresentarem insuficiência renal, exame de urina normal e, às vezes, alterações da função tubular, como acidose tubular renal do tipo distal e hipo ou hiperpotassemia.

Microangiopatia trombótica tem sido ocasionalmente descrita no LES, levando a uma síndrome semelhante à da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Em outros pacientes, portadores do anticoagulante lúpico, podem ser demonstrados trombos de fibrina nas pequenas artérias e nos capilares glomerulares.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do envolvimento renal no LES dependem da natureza e da gravidade das lesões histológicas renais. De modo geral, as alterações urinárias ou funcionais são concomitantes com outros sintomas sistêmicos do LES, e raramente sinais de nefrite se apresentam como manifestação inicial nesta doença. Em princípio, pode-se afirmar que existe uma boa correlação entre as classes histológicas da nefrite lúpica e os principais parâmetros do envolvimento renal.

Pacientes com as formas mais leves de lesões histológicas, confinadas à *região mesangial (classe II – ISN/RPS)*, em geral têm sedimento urinário inativo e a proteinúria, presente em um terço deles, é menor que 1 g ao dia, nunca atingindo níveis nefróticos. Os testes sorológicos, entretanto, podem estar alterados: é comum a ocorrência de títulos elevados de anti-DNA e baixo nível de complemento sérico, mesmo não havendo comprometimento da função renal.

As alterações clínicas renais são mais evidentes entre os pacientes com a *glomerulonefrite proliferativa focal (classe III – ISN/RPS)*, constatando-se hematúria e cilindros hemáticos em metade desse grupo; a proteinúria está sempre presente, com características nefróticas em aproximadamente 30% dos casos. Hipertensão arterial é muito frequente, e a sorologia para LES costuma estar positiva no momento da biopsia renal.

Pacientes com *glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV – ISN/RPS)* se apresentam com a forma mais ativa, frequentemente grave, de envolvimento renal. Cerca de 75% dos casos têm sedimento urinário alterado, e mais da metade apresenta síndrome nefrótica franca. Insuficiência renal moderada é bastante comum, podendo, entretanto, ocorrer perda rápida de função, até níveis dialíticos.

Na *glomerulonefrite membranosa do LES (classe V – ISN/RPS)*, o quadro clínico habitual é o da síndrome nefrótica com função renal preservada. Sedimento urinário ativo e hipertensão arterial podem estar presentes de modo inconstante. A nefropatia membranosa lúpica pode estar associada à trombose da veia renal, como complicação da síndrome nefrótica e/ou por defeitos de coagulação da própria doença de base, como a presença de anticorpos antifosfolipídicos. A trombose da veia renal pode ocorrer sem qualquer manifestação clínica ou ser acompanhada por aumento da proteinúria, redução do ritmo de filtração glomerular ou tromboembolismo pulmonar.

Avaliação laboratorial

A nefrite lúpica costuma ser uma doença de evolução a longo prazo, caracterizada por episódios de recidivas e períodos de remissão. Um dos aspectos mais importantes no seguimento desses pacientes é, portanto, a detecção

precoce dos surtos de atividade renal, para o uso judicioso das drogas imunossupressoras. Uma série de testes sorológicos está alterada na atividade lúpica: velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, frações do complemento, autoanticorpos, imunocomplexos e várias citocinas. Do ponto de vista da atividade nefrítica lúpica, contudo, os testes com maior valor preditivo são os níveis séricos do complemento total (CH50), da fração C_3 e dos títulos de anti-DNA. Hipocomplementemia persistente tem sido associada a progressão da doença renal no LES em alguns estudos prospectivos, porém essa correlação nem sempre está presente. De todo modo, no seguimento de pacientes que se encontram em remissão, as alterações sorológicas têm grande importância prognóstica, porque podem anteceder, em meses, as demais evidências de envolvimento clínico renal. O exame cuidadoso do sedimento urinário é bastante útil, sobretudo quando suas características podem ser comparadas com exames anteriores, em situações basais.

Os exames que avaliam a função renal, como creatinina sérica e depuração de creatinina endógena, são considerados indicadores pouco sensíveis das mudanças que ocorrem na filtração glomerular e, muitas vezes, subestimam a gravidade das lesões.

Tratamento e prognóstico

O prognóstico e o tratamento da nefropatia do LES dependem da lesão histológica subjacente, do grau de comprometimento da filtração glomerular e, possivelmente, das notas atribuídas aos índices de atividade e cronicidade avaliados pela biopsia renal.

Pacientes com alterações renais mínimas ou leves, como ocorrem habitualmente nas alterações mesangiais (classe II), não necessitam de tratamento específico para a nefropatia, mas apenas de suporte terapêutico direcionado para as manifestações extrarrenais.[4,5] Assim, corticosteroides em doses baixas, salicilatos ou antimaláricos costumam controlar bem os surtos de atividade sistêmica que não acometem os órgãos vitais. Deve-se tomar cuidado com o uso de anti-inflamatórios não esteroides em doses altas, pelo risco de piora da função renal, mesmo que a nefropatia tenha evolução estável. Em longo prazo, os pacientes com alterações urinárias leves (proteinúria < 1,0 g/dia, creatinina sérica normal) têm bom prognóstico, com sobrevida renal superior a 85% em 10 anos. Em 20 a 30% dos casos, o quadro clínico da classe II pode sofrer transformação para doença renal mais ativa, acompanhando também a transformação da lesão histológica, uma das mais marcantes características do envolvimento renal no LES.

Pacientes com *glomerulonefrite membranosa* muitas vezes se apresentam com o quadro da síndrome nefrótica com função renal estável. O prognóstico em longo prazo é muito bom, havendo forte tendência à remissão total ou parcial da proteinúria nefrótica, em mais de 50% dos pacientes, no prazo de 5 anos. A conduta terapêutica para a classe V do LES é bastante controversa, mas, de maneira geral, os pacientes com essa lesão não necessitam de terapêutica imunossupressora agressiva. Na experiência relatada de vários serviços, utiliza-se a prednisona em doses de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia durante 8 semanas, com retirada progressiva de 20 mg a cada 2 meses. Nos pacientes com resposta irregular ao corticosteroide e manutenção do estado nefrótico muito sintomático, pode ser associada a ciclofosfamida na forma de pulsos intravenosos mensais, na dose de 1,0 g/m^2 de superfície corpórea, por 3 a 6 meses. Relatos recentes da literatura têm mostrado bons resultados com o uso prolongado de ciclosporina na nefropatia membranosa lúpica refratária às medidas convencionais. A maior limitação ao uso desse agente se refere à elevada taxa de recidiva da proteinúria após sua suspensão.[4]

As *glomerulonefrites proliferativas focais grave (classe III) e difusa (classe IV)* devem ser consideradas em conjunto, já que têm o mesmo prognóstico e manifestações clínicas semelhantes. Nesses casos, a forma de tratamento será mais agressiva, com corticosteroides em doses elevadas e drogas citostáticas administradas em longo prazo. O uso de metilprednisolona sob forma de pulsos intravenosos (1,0 g ao dia, por 3 dias) estará indicado para reverter as atividades sistêmica e renal mais graves, especialmente se ocorrer disfunção renal. A corticoterapia por via oral é habitualmente feita com prednisona 60 a 80 mg/dia, durante 6 a 8 semanas, seguida da redução lenta na dependência do controle clínico adequado da atividade da doença. O uso de drogas citostáticas muitas vezes será indicado na maioria dos pacientes com classe IV, uma vez que são eficazes no controle das recidivas, na prevenção da insuficiência renal crônica e na redução da dose total de corticosteroides. O esquema ideal ainda não está bem estabelecido. Um dos mais utilizados é o da administração intravenosa de ciclofosfamida na dose de 0,75 g/m^2 de superfície corpórea, sob forma de pulsos mensais e trimestrais, em um total de 18 a 24 meses, se a atividade renal estiver bem controlada. O uso da ciclofosfamida exige rigoroso seguimento dos pacientes, que devem detectar

qualquer efeito colateral mais sério, como leucopenia, infecções e cistite hemorrágica.

A fase inicial do tratamento da nefrite lúpica, em sua forma proliferativa, é rotulada como indução, incluindo esquemas com ciclofosfamida sob forma de pulsos intravenosos durante 3 a 6 meses, ou micofenolato mofetila na dose de 2,0 a 3,0 g/dia pelo mesmo período. Posteriormente, na fase de manutenção, utilizam-se imunossupresores por via oral, em doses menores, com destaques para a azatioprina e o micofenolato mofetila.[5] Este último tem se revelado uma opção bastante eficaz na nefrite lúpica, tanto na fase de indução, nas formas proliferativas leves e moderadas, quanto na manutenção; porém, seu custo elevado limita o uso corrente.

O prognóstico dos pacientes portadores das lesões proliferativas das classes III e IV tem melhorado muito nos últimos anos. A sobrevida acima de 10 anos é atualmente maior que 80%, devido ao diagnóstico mais precoce do envolvimento renal, ao controle da hipertensão e dos fatores de risco cardiovascular e à instituição de esquemas imunossupressores mais eficazes.

Vasculites renais e sistêmicas

O comprometimento renal por vasculites pode ocorrer por uma série de doenças, com uma diversidade de apresentação clínica, a depender do tipo de vaso acometido. As vasculites de pequenos vasos são as que mais acometem o rim. A vasculite que afeta o tecido renal pode se manifestar como um quadro sistêmico, isto é, com outros órgãos acometidos, ou se apresentar como vasculite limitada ao rim. As vasculites se caracterizam por processo inflamatório dos vasos de todos os calibres – no rim, esse acometimento pode incluir artérias, arteríolas, capilares glomerulares e os vasos retos da medula renal.

Um dos maiores problemas no estudo das vasculites sistêmicas é sua classificação. Essas doenças podem ser descritas de acordo com o calibre do vaso envolvido, com síndromes orgânicas, com os achados histopatológicos ou, ainda, com supostos mecanismos etiopatogênicos. Com o objetivo de superar essas dificuldades, a Conferência Internacional de Chappel Hill[1] propôs uma classificação de consenso, na qual diversas vasculites conhecidas foram agrupadas conforme o calibre dos vasos predominantemente envolvidos, como pode ser observado na Tabela 233.2.

Vasculites de pequenos vasos

Vasculites ANCA-relacionadas

A granulomatose de Wegener, a arterite de Churg-Strauss e poliangeíte microscópica são vasculites que acometem o tecido renal, cuja apresentação clínica, laboratorial e histológica pode ser de difícil diferenciação. Esse grupo é rotulado como vasculites ANCA-relacionadas por mostrar, em 80 a 90% dos casos, positividade para o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Outra denominação corrente é a de vasculites pauci-imunes, por não apresentarem, ou apresentarem em pequena expressão, depósitos de complexos imunes em parede dos vasos ou capilares, diferentemente das vasculites pela crioglobulinemia ou da púrpura de Henoch-Schönlein, que são mediadas por imunocomplexos.

Tabela 233.2 Classificação das vasculites de acordo com a Conferência Internacional de Chappel Hill.

Vasculites de grandes vasos	Arterite temporal Arterite de Takayasu (envolvimento renal infrequente: hipertensão renovascular, nefropatia isquêmica)
Vasculites de vasos de médio calibre	Poliarterite nodosa clássica (envolvimento renal infrequente: hipertensão renovascular, nefropatia isquêmica) Doença de Kawasaki (envolvimento renal extremamente raro)
Vasculites de pequenos vasos	Granulomatose de Wegener (afeta capilares, vênulas e arteríolas: comum ocorrência de glomerulonefrite necrosante e positividade do ANCA) Poliangeíte microscópica (afeta capilares, vênulas e arteríolas: comum ocorrência de glomerulonefrite necrosante e positividade do ANCA)

	Síndrome de Churg-Strauss (afeta capilares, vênulas e arteríolas: envolvimento renal infrequente; positividade do ANCA) Púrpura de Henoch-Schönlein (comum ocorrência de glomerulonefrite mesangial com depósitos de IgA) Vasculite da crioglobulinemia (comum ocorrência de glomerulonefrite membranoproliferativa) Angeíte cutânea leucocitoclástica (envolvimento renal muito raro)

Etiologia

A etiologia das vasculites ANCA-relacionadas é desconhecida. Em certas circunstâncias, tem sido possível identificar associações com drogas, como propiltiouracila, alopurinol, penicilamina, hidralazina e sulfas; agentes infecciosos, como vírus B da hepatite, parvovírus B19 e infecções bacterianas. Parece existir predisposição genética em alguns casos, como tem sido observado em pacientes com deficiências hereditárias de alfa$_1$-antitripsina, em que se descreve vasculite ANCA-positiva com anticorpo antiproteinase 3, relacionado com o c-ANCA. Recentemente, foi demonstrado que o antígeno de histocompatibilidade HLA-DQw7 está associado à vasculite ANCA-positiva, sugerindo forte caráter genético-hereditário nessas doenças.[1,6]

Patogênese

O mecanismo mais envolvido nas vasculites ANCA-relacionadas é o do processo inflamatório da parede vascular, mediado por anticorpos. A imunopatogênese das vasculites, entretanto, ainda não é bem conhecida. A via final comum da agressão tecidual inclui recrutamento e adesão de neutrófilos e macrófagos junto à parede vascular, além de liberação de radicais livres de oxigênio e enzimas proteolíticas, como elastase, catepsinas, proteinase-3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO). Vários mecanismos imunológicos têm sido propostos para explicar a reação inflamatória vascular: (1) deposição de imunocomplexos circulantes; (2) formação *in situ* de imunocomplexos; (3) interação de anticorpos com antígenos do endotélio; (4) ativação de neutrófilos mediada pelo anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

A participação do ANCA como fator determinante da etiopatogênese dessas vasculites renais, de acordo com estudos recentes, comporta algumas possíveis explicações documentadas em estudos experimentais. A primeira possibilidade seria o efeito direto do ANCA na ativação de neutrófilos circulantes, promovendo sua adesão ao endotélio e consequente lesão vascular. Já foi demonstrado que, *in vitro*, o ANCA ativa neutrófilos, que, por sua vez, produzem radicais livres de oxigênio e liberam enzimas proteolíticas de seus grânulos.[7] Esse processo de ativação de neutrófilos pode estar facilitado quando essas células são previamente expostas à ação de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interferona-alfa.

Um segundo mecanismo proposto para as vasculites mediadas pelo ANCA seria a ligação desse anticorpo a antígenos depositados no endotélio, com a formação de imunocomplexos *in situ*. De acordo com essa hipótese, quando os neutrófilos fossem ativados por algum agente (drogas, vírus, bactérias), os antígenos reconhecidos pelo ANCA (MPO e PR3) seriam liberados e, em vista de sua forte carga catiônica, localizados no endotélio vascular. O ANCA poderia, então, ligar-se a esses antígenos e formar imunocomplexos. Um dos argumentos contra essa hipótese é o fato de depósitos de imunoglobulinas e complemento não serem detectados nos tecidos envolvidos na agressão inflamatória.

Uma terceira hipótese na imunopatogênese das vasculites necrosantes propõe que as células endoteliais têm a capacidade de expressar antígenos-alvo para o ANCA, que, em presença do efeito ativador de citocinas, poderia se ligar a esses antígenos e formar imunocomplexos *in situ*.

Quadro clínico

As vasculites associadas ao ANCA têm leve predomínio no sexo masculino, maior prevalência a partir dos 55 anos de idade e maior acometimento em indivíduos da raça branca. Tipicamente, os pacientes se apresentam com febre, anorexia, emagrecimento e astenia, frequentemente precedidos por pródromos que simulam um quadro viral,

com artralgias e mialgias.

As manifestações renais nas vasculites ANCA-relacionadas são mais comuns e mais graves na granulomatose de Wegener e na poliangeíte microscópica. Têm caráter polimórfico e incluem desde hematúria e proteinúria assintomáticas até o quadro grave de glomerulonefrite rapidamente progressiva. A maioria dos pacientes tem hematúria micro ou macroscópica, proteinúria de 1 a 3 gramas por dia, cilindrúria hemática e creatinina sérica elevada. Hipertensão arterial está presente em 25 a 50% dos pacientes, podendo ser grave ou mesmo ter características de hipertensão maligna. Outra forma de quadro clínico menos frequente é o da perda lenta e progressiva da função renal em um período de meses ou anos, geralmente acompanhado de hematúria e proteinúria. Essas vasculites compartilham um mesmo padrão de histologia renal, caracterizado por glomerulonefrite com necrose e formação de crescentes e perfil pauci-imune à imunofluorescência.[1,6]

Algumas diferenças entre essas três patologias podem ser observadas no que se refere ao acometimento pulmonar:

- Granulomatose de Wegener: geralmente se apresenta como inflamação granulomatosa necrosante no tecido pulmonar, além de acometimento de trato respiratório superior, como sinusites, otite média, ulcerações nasais e rinorreia
- Arterite de Churg-Strauss: manifesta-se com quadro de asma, eosinofilia e inflamação granulomatosa necrosante, podendo haver acometimento do trato respiratório superior
- Poliangeíte microscópica: manifesta-se como infiltrado inflamatório intersticial, sem asma, eosinofilia ou granulomas.

O quadro pulmonar pode se traduzir por hemoptise, infiltrados evanescentes e nódulos com transformação cavitária. Outras manifestações extrarrenais estão relacionadas com pele (púrpura palpável), sistema nervoso periférico (mononeurites), sistema nervoso central (encefalopatia, convulsões), aparelho ocular (episclerite, uveíte) e sistema musculoesquelético (artrite, miosite).

O exame laboratorial mais específico para esse grupo é o teste do ANCA pelo método de imunofluorescência indireta, encontrado em 80 a 90% dos pacientes. Essa metodologia identifica o padrão citoplasmático do anticorpo (cANCA) ou o padrão perinuclear (pANCA). Outro método de avaliação é o imunoensaio enzimático, no qual se detecta o antígeno no neutrófilo para o qual o anticorpo reagirá, mieloperoxidase ou proteinase-3. Achados menos específicos incluem: velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa elevadas, anemia, leucocitose e, ocasionalmente, trombocitose. Eosinofilia é observada em pacientes com a síndrome de Churg-Strauss e, com menos frequência, em pacientes com granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica. O padrão de ANCA mais encontrado nas vasculites renais é o perinuclear (pANCA), geralmente específico para a mieloperoxidase (MPO-ANCA) e relacionado de modo predominante com poliangeíte microscópica, glomerulonefrite crescêntica necrosante e alguns casos de granulomatose de Wegener. O padrão de ANCA citoplasmático (cANCA), relacionado com o antígeno proteinase-3 (PR3-ANCA), é o mais frequente em pacientes com granulomatose de Wegener, ocorrendo em 90% dos casos na fase ativa da doença.[6]

Pacientes cuja histologia renal apresenta glomerulonefrite crescêntica pauci-imune podem ter ANCA negativo em 10 a 20% dos casos, confirmados por imunofluorescência indireta e imunoensaio enzimático. Esses pacientes diferem dos ANCA-positivos por serem mais jovens, terem pouca manifestação sistêmica – sendo a mais importante a anemia –, apresentarem maior valor de proteinúria e, em alguns casos, até síndrome nefrótica.[8]

Diagnóstico diferencial

As manifestações clínicas das vasculites renais associadas ao ANCA são similares às mediadas por imunocomplexos, como a púrpura de Henoch-Schönlein, a da crioglobulinemia essencial, a lúpica e as secundárias às infecções virais e bacterianas (vírus B, estreptococos). A análise sorológica adequada poderá ser útil na diferenciação entre essas doenças. A síndrome pulmão-rim pode ser causada pelas vasculites associadas ao ANCA, pela doença anti-GBM (síndrome de Goodpasture) ou pelas doenças mediadas por imunocomplexos (lúpus, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia). Novamente, a sorologia será muito importante no diagnóstico diferencial.

O quadro clínico da vasculite sistêmica pode também se confundir com doenças renais sem vasculite e que levam à insuficiência renal rapidamente progressiva, como a microangiopatia trombótica e a nefropatia ateroembólica. Nesses casos, a biopsia renal poderá levar ao diagnóstico definitivo.

Apesar do elevado grau de especificidade do ANCA, sabe-se hoje que esse anticorpo pode ser positivo em doenças infecciosas (p. ex., endocardite), hepatopatias autoimunes e em algumas formas de enterocolopatias inflamatórias, sem qualquer relação com o envolvimento vascular. A biopsia renal estará indicada, portanto, para estabelecer o diagnóstico definitivo da vasculite renal e avaliar o grau de reversibilidade das lesões.

Patologia

O aspecto histológico dominante no parênquima renal desses pacientes é o da glomerulonefrite necrosante segmentar, com infiltrado de leucócitos, sem depósitos de imunoagregados ou evidências de proliferação celular intraglomerular (Figura 233.4). Em 80% dos casos ocorre a formação de crescentes epiteliais agudos ou em vários estágios de evolução. Em geral, existe boa correlação entre a creatinina sérica inicial e o percentual de glomérulos comprometidos com os crescentes.

Nas doenças por imunocomplexos, o aspecto histológico inclui a proliferação mesangial, o infiltrado celular à custa de neutrófilos e monócitos e a típica imunofluorescência nas diferentes entidades: o predomínio de IgA na púrpura de Henoch-Schönlein, os depósitos maciços de agregados de IgM na crioglobulinemia e a fluorescência rica com todos os isotipos de imunoglobulinas e componentes do complemento no LES. Na granulomatose de Wegener, pode ser encontrada, ocasionalmente, formação de granuloma periglomerular (Figura 233.5).

Infiltrado intersticial é achado frequentemente na vasculite renal e quase sempre acompanha a nefrite crescêntica grave. Granulomas necrosantes intersticiais, com células gigantes multinucleadas, podem ser observados na granulomatose de Wegener.

O envolvimento vascular extraglomerular é pouco frequente – apenas em 30 a 50% das biopsias as arteríolas podem estar envolvidas pela vasculite. Esse fato provavelmente decorre de um erro de amostragem da biopsia renal, uma vez que vasculite arteriolar pode ser encontrada em quase todos os casos que vão para a necropsia.

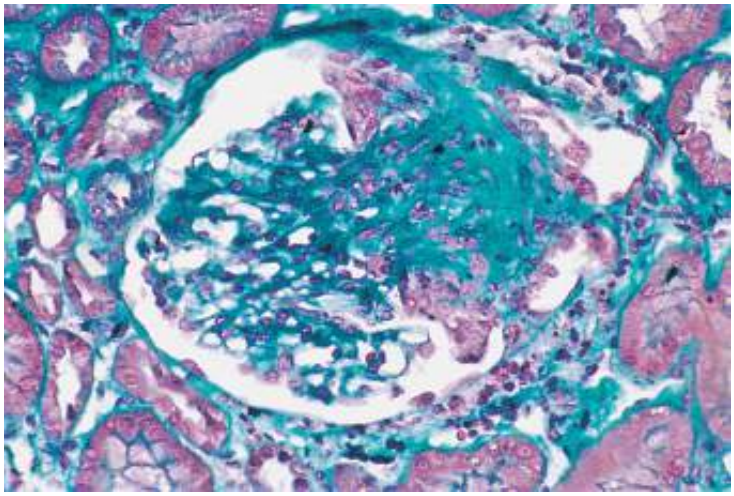

Figura 233.4 Glomerulonefrite crescêntica com necrose fibrinoide.

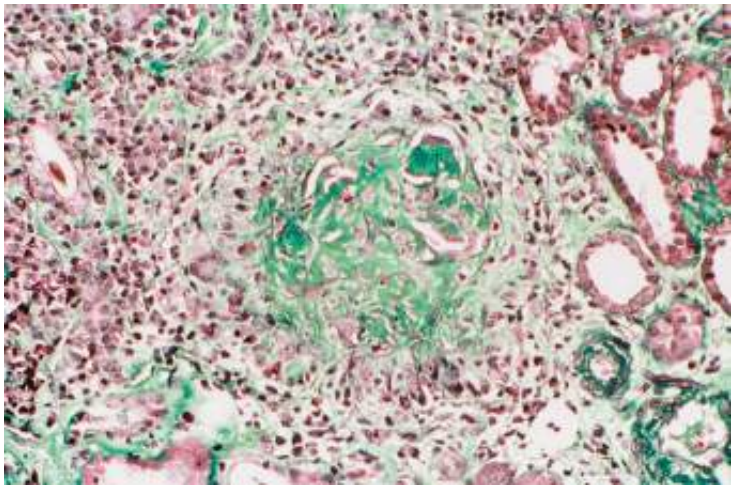

Figura 233.5 Vasculite renal granulomatosa de Wegener.

A lesão vascular renal predominante é a da inflamação dos pequenos vasos com infiltrado perivascular à custa de neutrófilos, linfócitos e monócitos. Ocorre também necrose fibrinoide da parede, ruptura das lâminas internas e externas, com insudação de proteínas no interior da parede vascular e no tecido perivascular. Alguns pacientes com vasculites ANCA-positivas, especialmente granulomatose de Wegener, apresentam lesões necrosantes segmentares nos capilares peritubulares e nos vasos retos da medula renal. Granuloma de células gigantes e monócitos também podem ser observados em situação perivascular.

Na tentativa de estabelecer uma avaliação prognóstica da doença renal nas vasculites ANCA-relacionadas, tem sido proposta uma classificação histológica avaliando porcentagem de glomérulos normais, esclerosados e com crescentes celulares.[9] Dessa forma, os pacientes podem ser classificados após microscopia óptica em glomerulonefrite ANCA-relacionada focal, crescêntica, esclerótica ou mista (Tabela 233.3).

Pacientes com a forma esclerótica apresentam pior evolução da função renal e maior mortalidade no primeiro ano de seguimento em comparação com aqueles com forma focal, que geralmente evoluem de modo favorável, com menor queda do ritmo de filtração glomerular.

Tratamento

A sobrevida média dos pacientes com vasculite pauci-imune, antes do advento da terapêutica imunossupressora, era no máximo de 6 meses. Atualmente, várias séries da literatura têm apontado para sobrevida de até 70% em 5 anos, com o uso intensivo de corticosteroides e ciclofosfamida. A corticoterapia isolada não previne as recidivas que frequentemente ocorrem nas vasculites necrosantes, sobretudo no que se refere à granulomatose de Wegener.[10]

O tratamento das vasculites pauci-imunes com ou sem ANCA positivo, com ou sem acometimento sistêmico, inclui duas importantes fases: a da indução e a da manutenção. Na fase de indução, as drogas de escolha são o corticoide e a ciclofosfamida. O corticoide é administrado como metilprednisolona, sob forma de pulsos intravenosos (500 mg por 3 dias consecutivos), seguido de prednisona por via oral na dose de 1,0 mg/kg/dia durante 4 semanas, que, por sua vez, é seguida por diminuição da dose em uma frequência de 5 mg por semana, até uma manutenção de 5 mg/dia. Não existe nenhum estudo que comprove a superioridade da dose de 1 g de metilprednisolona sobre a de 500 mg. A ciclofosfamida deve ser acrescentada a esse esquema na dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia via oral por 3 meses ou 0,75 g/m^2 de área corpórea, em pulsos mensais, em um total de 6. Em pacientes com idade > 60 anos ou *clearance* de creatinina menor que 20 mℓ/min a dose de ciclofosfamida deve ser ajustada para 0,5 g/m^2, podendo ainda ocorrer acertos da dosagem, dependendo da contagem de leucócitos. Após essa fase de indução terapêutica, inicia-se a do tratamento de manutenção, que pode ser feita com ciclofosfamida intravenosa na mesma dosagem, mais 6 pulsos, mas com intervalo de 2 meses entre eles. Uma forma alternativa de tratamento na fase de manutenção é o uso da azatioprina na dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia, durante 18 meses, ou micofenolato mofetila (MMF) na dose de 1 a 2 g/dia pelo mesmo período.[10,11]

Tabela 233.3 Classificação histológica das glomerulonefrites ANCA-relacionadas.

Classificação	Critérios de inclusão
Focal	≥ 50% de glomérulos normais
Crescêntica	≥ 50 de crescentes celulares
Esclerótica	≥ 50% de glomérulos globalmente esclerosados
Mista	< 50% normais, < 50% crescentes, < 50% glomérulos globalmente esclerosados

Na avaliação da resposta terapêutica em longo prazo, devem ser cuidadosamente pesquisados sinais e sintomas clínicos da atividade sistêmica e renal. Entre os testes de laboratório usuais, a proteína C reativa, a velocidade de hemossedimentação, o sedimento urinário, a proteinúria quantitativa, o hemograma e a creatinina sérica devem ser solicitados no seguimento. Na granulomatose de Wegener, a negativação do ANCA tem boa correlação com as fases inativas da doença, se bem que ANCA positivo pode ocorrer em até 25% dos pacientes que estão evoluindo assintomáticos.[10,12]

Plasmaférese está indicada nos casos de hemorragia alveolar ou na abertura do quadro em necessidade dialítica.[11]

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein é definida como síndrome que habitualmente se manifesta como vasculite de pequenos vasos da pele, do trato gastrintestinal, das articulações e do tecido renal. As principais manifestações clínicas desta síndrome incluem a púrpura não trombocitopênica dos membros inferiores, artralgias, dor abdominal, sangramentos gastrintestinais e glomerulonefrite.

Existem poucos estudos sobre a prevalência da púrpura da Henoch-Schönlein na população. Trabalhos realizados por autores escandinavos relatam ocorrência de 18 casos por 100 mil crianças com até 14 anos de idade e 0,8 caso por 100 mil habitantes com idade de 15 anos em diante. Trata-se, portanto, de uma afecção que atinge especialmente crianças com menos de 10 anos, sendo incomum em adultos. O sexo masculino é mais acometido, em uma proporção de 2:1 em relação ao sexo feminino.

Etiologia e patogênese

A maioria dos pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein relata antecedente de infecção do trato respiratório, precedendo o quadro clínico típico desta síndrome. Vários agentes patogênicos têm sido implicados na etiologia da púrpura de Henoch-Schönlein, sendo citados estreptococos beta-hemolíticos, estafilococos, micobactérias, *Haemophilus*, *Yersinia* e numerosos vírus. Com menos frequência, os episódios de vasculite podem surgir após a ingestão de drogas ou de alimentos.

Evidências clínicas e laboratoriais sugerem que fatores imunológicos estejam envolvidos na púrpura de Henoch-Schönlein. Além dos antecedentes de exposição a antígenos já citados, depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento estão invariavelmente presentes na pele e nos glomérulos renais. Devido às semelhanças histológicas com a nefropatia da IgA (doença de Berger), muitos pesquisadores admitem que a púrpura de Henoch-Schönlein seja a forma de manifestação sistêmica daquela nefropatia. Nas duas entidades em questão, podemos detectar aumento na concentração sérica de IgA-fibronectina, imunocomplexos e fatores reumatoides da classe IgA, além de maior número de linfócitos B secretores de IgA. Estudos recentes também têm demonstrado que na nefropatia da IgA e, possivelmente, na púrpura de Henoch-Schönlein a estrutura da molécula da IgA estaria alterada, quanto à composição de resíduos de carboidratos, via defeito genético. Essa alteração estrutural levaria a uma menor ligação aos receptores hepáticos, responsáveis por seu clareamento da circulação, e, consequentemente, a uma maior deposição em outros tecidos, como o mesângio glomerular.[1] Apesar de inúmeras outras evidências de desregulação imunológica na púrpura de Henoch-Schönlein, sua patogênese ainda continua desconhecida.

Patologia

A biopsia de pele nas áreas afetadas pelo quadro purpúrico mostra o aspecto típico de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, com deposição de IgA. O infiltrado inflamatório habitualmente inclui neutrófilos, histiócitos e eosinófilos, com localização perivascular. Podem também estar presentes necrose fibrinoide da parede vascular, extravasamento de eritrócitos e *debris* nucleares, que resultam da desintegração de neutrófilos.

A biopsia renal de pacientes com a púrpura de Henoch-Schönlein pode revelar desde proliferação mesangial leve até lesões mais graves de glomerulonefrite endocapilar difusa, com ou sem crescentes epiteliais. A presença de IgA no mesângio, mostrada pela imunofluorescência, é o mais importante critério diagnóstico de envolvimento renal na púrpura de Henoch-Schönlein. Tendo em vista a semelhança dos achados histológicos nessa entidade e na nefropatia de IgA, pode-se supor que essas doenças tenham a mesma base etiopatogênica.

Quadro clínico

A púrpura de Henpch-Schönlein pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém a maior prevalência se situa em crianças com menos de 10 anos do sexo masculino, em uma proporção de 2:1 em relação ao feminino. O antecedente mais comum costuma ser um episódio recente de infecção das vias respiratórias superiores, seguindo-se o típico *rash* purpúrico na face de extensão dos membros inferiores, artralgias, dores abdominais, hematúria e proteinúria. Em geral, sinais e sintomas de cada surto purpúrico duram até 3 meses, exceto a nefrite, que pode ser evolutiva e se tornar crônica. Habitualmente, ocorrem duas a três recidivas da síndrome durante o primeiro ano, com tendência a remissões prolongadas no seguimento em longo prazo.

O acometimento renal pode ocorrer em 30 a 50% dos casos. A hematúria microscópica é a manifestação mais comum do envolvimento renal na púrpura de Henoch-Schönlein, sendo que as síndromes nefrótica ou nefrítica são bem menos frequentes. Em pacientes adultos, tem sido descrita a variante da glomerulonefrite rapidamente progressiva, que evolui quase sempre para a insuficiência renal terminal.

Alterações laboratoriais e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da púrpura de Henoch-Schönlein é essencialmente clínico. O *rash* cutâneo, associado a artralgias, dor abdominal e hematúria, sugere o diagnóstico. Os testes laboratoriais podem ser vitais na exclusão de outros diagnósticos. Contagem de plaquetas e provas de coagulação costumam ser normais, e o complemento sérico raramente está diminuído; fatores antinúcleo e reumatoide clássico são negativos, assim como o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). A IgA sérica está elevada em aproximadamente 50% dos pacientes, e imunocomplexos circulantes contendo IgA polimérica ou IgA ligada à fibronectina podem ser demonstrados, especialmente nos períodos de atividade da doença.

Entre as manifestações renais, as mais características são a hematúria microscópica com dismorfismo moderado, cilindros granulosos e/ou hemáticos e proteinúria menor que 2 g nas 24 h. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, com o LES e com a crioglobulemia mista, que podem ser afastados pelo estudo sorológico adequado.

Tratamento e prognóstico

Não há tratamento específico e eficaz para a púrpura de Henoch-Schönlein. Tendo em vista que a maioria dos casos se resolve espontaneamente, recomenda-se a terapêutica de suporte, que inclui o adequado balanço hidreletrolítico, a pesquisa de eventual sangramento do trato digestivo, o tratamento das infecções associadas e o monitoramento da função renal.

Pacientes com proteinúria entre 0,5 e 1 g/dia devem fazer uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador da angiotensina. Proteinúrias maiores que 1 g/dia com *clearance* de creatinina maior que 50 mℓmin devem ser submetidas a tratamento com corticosteroide, podendo ser usada a dosagem de 1 mg/kg dia por 2 meses, depois diminuir 0,2 mg/kg/dia pelos próximos 4 meses. A presença de mais de 50% de crescentes ou o comportamento rapidamente progressivo faz com que haja necessidade de tratamento imunossupressor com ciclofosfamida intravenosa em pulsos intravenosos por 6 meses, na mesma dosagem das vasculites ANCA-relacionadas, associado ao corticoide.[13]

O prognóstico renal da púrpura de Henoch-Schönlein depende basicamente do quadro clínico inicial e das lesões histológicas subjacentes. Pacientes com hematúria microscópica e proliferação mesangial evoluem muito bem, com morbidade menor que 10% ao final de 10 anos. Pacientes com síndrome nefrótica persistente, elevação da creatinina sérica e presença de nefrite grave com mais de 50% de crescentes evoluem para a insuficiência renal crônica. O transplante renal tem sido indicado para os pacientes que chegam ao estágio de falência renal terminal, sendo frequente a recidiva da doença original. A perda do enxerto, entretanto, costuma ocorrer somente nos casos em que a doença inicial foi muito agressiva, caracterizada pela evolução para insuficiência renal em menos de 3 anos após o diagnóstico da síndrome.

Escleroderma

A escleroderma, ou esclerose sistêmica, é uma doença do tecido conectivo que se caracteriza pela fibrose e pelo envolvimento microvascular dos tecidos. De modo geral, todos os órgãos e aparelhos podem estar comprometidos, particularmente a pele, os vasos sanguíneos, os pulmões, o trato gastrintestinal e o miocárdio. O envolvimento renal tem sido reconhecido como a complicação mais grave da esclerose sistêmica, manifestando-se pelo quadro de "crise renal", que se traduz pela ocorrência de hipertensão maligna e pela insuficiência renal rapidamente progressiva.[1,14]

Patogênese

A etiopatogenia do escleroderma é complexa e permanece apenas parcialmente esclarecida. Seu aspecto mais marcante é a presença concomitante de lesão microvascular, ativação imunológica e síntese excessiva de matriz extracelular, com deposição aumentada de colágeno estruturalmente normal.[14] A importância da vasculopatia no escleroderma é enfatizada pela presença do fenômeno de Raynaud em extremidades e de alterações no leito ungueal em mais de 85% dos pacientes. A vasorreatividade está aumentada e, provavelmente, tem caráter multifatorial. Numerosos vasopressores têm sido implicados nesse fenômeno, incluindo serotonina, catecolaminas, tromboxano A2, angiotensina e endotelina. Recentemente, alterações da síntese do óxido nítrico (NO) e dos ânions superóxidos (mediadores inflamatórios) têm sido consideradas como as mais importantes no desarranjo do tônus vascular do escleroderma.[1,14]

O provável envolvimento da imunidade celular na patogênese dessa doença está baseado na presença de infiltrados perivasculares de células mononucleares no derma de pacientes na fase edematosa inicial, no predomínio de linfócitos CD4 ativados na pele e de níveis séricos elevados de IL-2 e de seu receptor solúvel (sIL-2R). Além disso, foi observado que a IL-2 é capaz de induzir a lise *in vitro* de células endoteliais por linfócitos normais ou de pacientes com escleroderma, o que poderia estabelecer um elo entre a ativação de células T e a lesão endotelial observada na vasculopatia. Outra consequência da ativação imunológica, com sua cascata de citocinas e quimiocinas, seria a ativação e a proliferação de fibroblastos, tendo como resultado a fibrose característica da doença.[14]

Alterações patológicas

Os achados mais frequentes no tecido renal são a proliferação subintimal com obliteração da luz de vasos de pequeno e médio calibres; as artérias interlobulares e arqueadas podem mostrar edema da íntima e proliferação endotelial. A lesão mais característica dos vasos de pequeno calibre (p.ex., arteríola aferente) é a necrose fibrinoide. Um aspecto interessante relacionado com essas alterações microvasculares é que elas podem ser vistas em pacientes não hipertensos e sem o quadro típico da crise renal do escleroderma. Os glomérulos geralmente mostram alterações isquêmicas traduzidas por espessamento da membrana basal, obliteração e colapso dos capilares, que podem evoluir para a glomeruloesclerose (Figura 233.6).

Quadro clínico e alterações laboratoriais

A crise renal do escleroderma é uma complicação bastante grave da doença. De modo geral, ocorre durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico da esclerose sistêmica. Os aspectos clínicos predominantes são de hipertensão acelerada com retinopatia grave, encefalopatia e falência aguda do ventrículo esquerdo. O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular estão reduzidos, a uremia progride rapidamente e o sedimento urinário apresenta proteinúria, hematúria microscópica e cilindros granulares. Níveis plasmáticos de renina estão constantemente elevados, embora não seja claro se tal elevação seja um fenômeno primário ou secundário à isquemia renal. Alguns pacientes com hipertensão acelerada ou maligna desenvolvem anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia.

Tratamento

O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) deve ser iniciado tão logo seja diagnosticada a crise renal do escleroderma. No passado, sem a utilização dessas drogas, a sobrevida de 1 ano se situava ao redor de 20%; com os inibidores da ECA, as séries estudadas nos últimos anos chegam a 75% de sobrevida. A instituição dos inibidores da ECA e o rápido controle pressórico, preferencialmente no prazo máximo de 3 dias, são as medidas mais importantes para a preservação da função renal.[14] Os inibidores da ECA devem ser mantidos mesmo que ocorra elevação da creatinina sérica e que a piora da função atinja níveis dialíticos, uma vez que representam uma das poucas alternativas para o controle desse quadro tão grave. Diuréticos devem ser evitados, pois podem provocar hipovolemia e estimular a secreção de renina. Corticosteroides, citostáticos e plasmaférese não estão indicados por serem ineficazes para o tratamento da crise renal do escleroderma e por aumentarem o risco de infecções e piorar a hipertensão.

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture, ou glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (GN anti-MBG), embora rara, é importante causa de uma forma grave de nefropatia que se manifesta com alto índice de morbidade e mortalidade. Em sua forma completa, o quadro clínico é caracterizado por insuficiência renal rapidamente progressiva, associada à hemorragia pulmonar. Formas leves de hematúria microscópica, sem manifestações clínicas e sem hemoptise, são por vezes vistas. A síndrome de Goodpasture acomete indivíduos em qualquer idade, com dois picos distintos de prevalência: na segunda e na quinta décadas de vida. Esta síndrome predomina em jovens do sexo masculino, enquanto em mulheres acima de 50 anos a forma de glomerulonefrite crescêntica, sem acometimento pulmonar, é mais frequente. Nos países do hemisfério norte ocorre uma típica distribuição sazonal (mais comum na primavera) e acomete quase exclusivamente pessoas brancas.

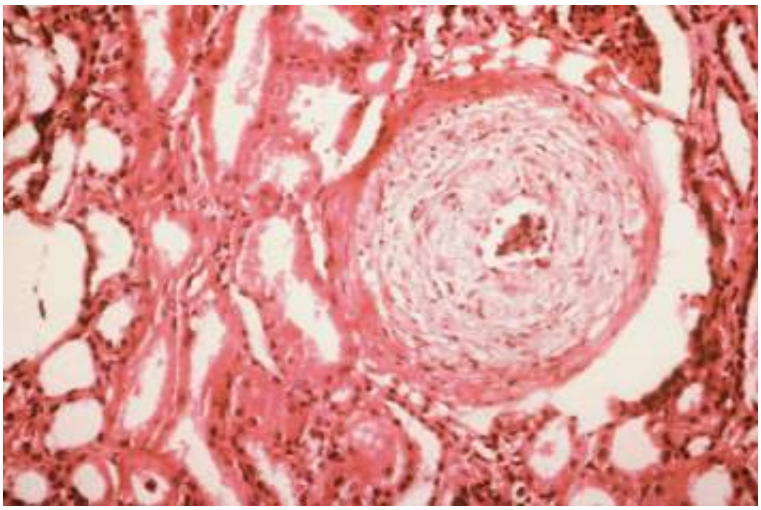

Figura 233.6 Rim do escleroderma.

Patogênese

Com base no modelo experimental da nefrite nefrotóxica autoimune de Masugi, caracterizou-se a GN anti-MBG humana como imunologicamente mediada. A presença dos anticorpos anti-MBG pode ser demonstrada tanto no soro quanto em eluatos de rim de animais e seres humanos portadores da doença, sendo esse anticorpo capaz de produzir a lesão renal quando injetado em animais sadios.

O fator que desencadeia a formação do anticorpo não é conhecido. O primeiro paciente descrito por Goodpasture era portador de influenza, mas posteriormente essa associação não foi verificada. A doença ocorre ocasionalmente em pintores e em pessoas que têm contato com poluentes orgânicos. Os indivíduos HLA DR2 são mais suscetíveis a desenvolvê-la, porém não existe uma nítida relação com sua ocorrência em grupos familiares.[1]

A MBG é composta por colágeno IV, laminina, entactina, glicosaminoglicanos e heparan sulfatos. No colágeno tipo IV foram identificadas seis cadeias alfa; sua estrutura básica manomérica é formada por três cadeias arranjadas de forma helicoidal, com as tríplices cadeias se associando entre si para formar a supraestrutura do colágeno IV. Cada cadeia apresenta um longo domínio colágeno, alternado sequencialmente por curtos segmentos não colágenos (NC). A fração antigênica da GN anti-MBG encontra-se na porção não colágena da cadeia alfa 3, e o anticorpo contra essa fração é habitualmente uma IgG com predomínio da subclasse IgG1. Pacientes com síndrome de Alport apresentam mutação genética na cadeia alfa 3. Alguns desses indivíduos, quando submetidos a transplante renal, desenvolvem anticorpos contra a cadeia alfa 3, ocasionando a glomerulonefrite da síndrome de Goodpasture.[1]

Uma agressão de qualquer natureza (infecciosa, traumática, química), que possa lesar a MBG, pode expor o antígeno de GP, desencadeando o processo em indivíduos geneticamente predispostos à doença. A interação antígeno-anticorpo ocasionará ativação do complemento, acúmulo de leucócitos e macrófagos e liberação de mediadores (leucotrienos, citocinas), resultando em intensa lesão inflamatória.

Patologia

Do ponto de vista anatomopatológico, é a imunofluorescência (IF) o principal indicador do diagnóstico da GN anti-MBG, pelo característico padrão linear do depósito de IgG ao longo da parede capilar glomerular. As imunoglobulinas IgA e IgM são raramente vistas. O mesmo padrão linear de IgG pode ser encontrado em

membrana basal tubular. Depósito de C3 ocorre em 2/3 dos pacientes, sendo geralmente linear, às vezes descontínuo ou de aspecto granular (Figura 233.7). Depósitos de fibrina são vistos nos crescentes epiteliais e em alças capilares. A microscopia óptica revela, geralmente, uma glomerulonefrite proliferativa com crescentes epiteliais, sendo habitual os glomérulos estarem no mesmo estágio de lesão. A presença de leucócitos e macrófagos pode ser abundante no lúmen capilar, e raramente há proliferação de células mesangiais. Edema e infiltrado inflamatório no interstício são vistos com frequência.

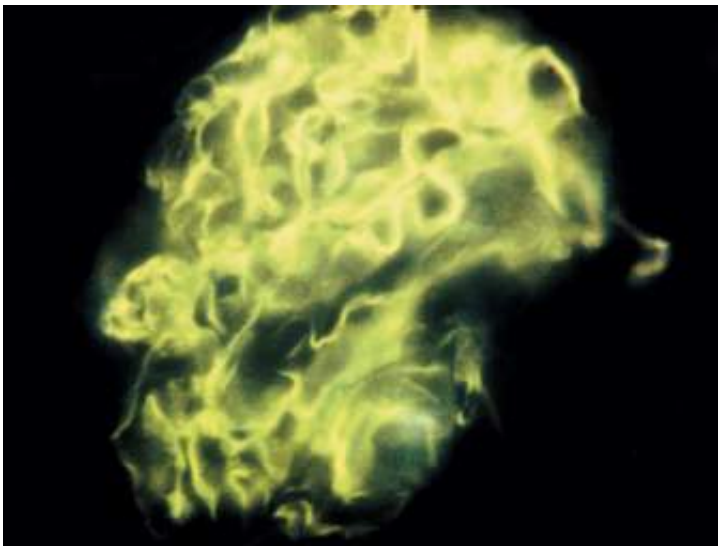

Figura 233.7 Imunofluorescência da síndrome de Goodpasture.

Quadro clínico

Exceto quando há hemorragia pulmonar, sugerindo a síndrome de Goodpasture, o quadro clínico difere de outras formas da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP). A oligúria é quase uma constante; a insuficiência renal habitualmente se instala em poucos dias, sem pródromos, e 75% dos pacientes necessitam de diálise. A anemia do tipo ferropriva é muito comum, provavelmente devido ao sangramento intra-alveolar. O fumo e inalantes hidrocarbonados podem precipitar a hemorragia pulmonar. A queda de função renal quase sempre acompanha esses fenômenos hemorrágicos. A hematúria microscópica, com dimorfismo eritrocitário, é a alteração precoce mais frequente, podendo raramente ser a única manifestação da doença. A proteinúria é discreta, sendo incomuns a síndrome nefrótica e a hipertensão. Alguns pacientes com envolvimento pulmonar exclusivo foram descritos, exigindo um diagnóstico diferencial com a hemossiderose pulmonar idiopática.

Outras glomerulonefrites, acompanhando doenças sistêmicas, podem cursar com hemorragia pulmonar – entre elas, o LES e as vasculites (granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein. O diagnóstico diferencial da glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (GN anti-MBG) com as vasculites compreende a detecção de anticorpo antimembrana basal no soro de pacientes com GN anti-MBG e do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em pacientes com granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica. No entanto, em alguns pacientes, a diferenciação pode não ser tão simples, uma vez que tem sido descrita vasculite extrarrenal na GN anti-MBG, com o ANCA positivo em aproximadamente 10 a 20% dos casos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da glomerulonefrite anti-MBG depende da precocidade do diagnóstico e da gravidade da lesão à biopsia renal. Os casos leves, sem déficit de função renal, podem prescindir de uma terapêutica específica. Diversos autores são unânimes em afirmar que pacientes anúricos com creatinina > 6 mg/dℓ dificilmente poderão se beneficiar da medicação imunossupressora, dado o caráter de rápida colagenização dos crescentes glomerulares.

A plasmaférese é a terapêutica de escolha, especialmente quando ocorrer hemorragia alveolar, e tem a finalidade de remover o autoanticorpo circulante.[15] A troca de plasma diária (4 ℓ/dia) deve ser mantida por um período mínimo de 10 dias. Geralmente, em 8 semanas de tratamento, o anticorpo torna-se indetectável. A prednisona, como anti-inflamatório, e a ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) por 3 meses, que tem o efeito de inibir a síntese de anticorpo, devem ser associadas, a fim de manter a remissão. Na fase inicial do tratamento, poderá ser utilizada a

metilprednisolona (MP) intravenosa na dose 15 a 20 mg/kg/dia, em 3 dias consecutivos. Após a terceira dose, a corticoterapia deve ser mantida por via oral, com dose inicial de 1 mg/kg/dia, e redução de acordo com a resposta terapêutica, com suspensão após 6 meses. Não há necessidade de tratamento de manutenção, visto que as recidivas da doença são raras.

A hemorragia pulmonar é também um grande limitante da sobrevida. Quando isolada, poderá ser tratada com pulsos intravenosos de MP e plasmaférese. Não há contraindicação ao transplante para pacientes com síndrome de Goodpasture que evoluem para insuficiência renal crônica terminal, devendo-se tomar o cuidado de não o realizar enquanto houver o anticorpo anti-MBG detectado na circulação.

Síndrome hemolítico-urêmica

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) tem por características principais a ocorrência de insuficiência renal aguda associada a anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia. Trata-se de uma doença bastante heterogênea e de etiologia multifatorial, acometendo com maior frequência a população pediátrica. A microangiopatia trombótica é a lesão anatômica da microcirculação, característica dessa entidade, e que resulta em eventos clínicos relacionados com isquemia e insuficiência de órgãos e aparelhos. A descrição inicial da SHU foi feita por Gasser *et al*. em 1955, quando foram definidas as principais manifestações da síndrome e descritas uma forma familiar recorrente, e uma secundária a infecções intestinais, de prognóstico mais favorável.[1,16]

A incidência da SHU é estimada em 2,1 casos por 100 mil pessoas/ano, com maior prevalência em crianças com idade inferior a 5 anos. Ambos os sexos são igualmente acometidos, tendo sido descrita maior predisposição em caucasianos portadores de HLA-B40. A SHU, em um contexto bastante amplo, pode estar associada a várias condições que têm, por denominador comum, a lesão endotelial: infecções, neoplasias, drogas, toxemia gravídica, defeitos genéticos e hereditários, doenças autoimunes.

Patogênese

Conforme já comentado, o endotélio vascular é o principal tecido acometido, e sua lesão leva a uma sequência de eventos que resultam em agregação plaquetária e adesão delas às superfícies vasculares danificadas. O mecanismo de lesão endotelial não está esclarecido, assim como existem dúvidas se o envolvimento plaquetário poderia representar o verdadeiro agente primário na patogênese da lesão. Endotoxinas bacterianas, partículas virais, anticorpos circulantes e certas drogas já se mostraram agentes citopáticos para as células endoteliais em estudos *in vitro*. A SHU que ocorre em crianças com diarreia infecciosa está relacionada com a produção de verotoxinas pela bactéria *E. coli* com o sorotipo O157:H7. O efeito tóxico das verotoxinas ocorre por meio de sua ligação em receptores na membrana celular, penetração citoplasmática por endocitose e inibição da síntese de proteínas que regulam a integridade da célula, propiciando maior agregação plaquetária e formação de microtrombos no lúmen vascular. As células endoteliais lesadas também podem favorecer a agregação plaquetária pela liberação do fator ativador de plaquetas (PAF) e de outros ativadores da reação inflamatória.[1]

A plaquetopenia, comumente observada na SHU, decorre do aumento do consumo e da maior destruição dessas células na microcirculação e no sistema reticuloendotelial. A anemia hemolítica microangiopática é resultante da fragmentação de hemácias por lise mecânica, quando elas passam pelos territórios vasculares parcialmente ocluídos pelos trombos de fibrina.

Outros fatores têm sido descritos como participantes ou potencializadores das crises de SHU: menor produção de prostaciclinas e do inibidor do fator tecidual plasmático, concentrações aumentadas do inibidor tecidual do ativador do plasminogênio – enfim, uma série de condições que podem contribuir para manter o processo microangiopático e estabilizar o trombo microvascular.

Recentemente, tem sido descrito um importante papel da ativação descontrolada do sistema complemento, particularmente da sua via alternativa, na SHU atípica. A ativação da fração C_3 do complemento por bactérias e vírus pode se tornar desregulada, caso haja deficiente função dos fatores inativadores (Fator H, fator I e cofator de membrana), que são moduladores da referida ativação (*down-regulation*). A deficiente função dessas proteínas reguladoras pode ocorrer por mutações de seus genes ou pela presença de autoanticorpos adquiridos na instalação da doença.[17] Dessa forma, a ativação desregulada de C_3 leva à formação do C_5b-9 (complexo de ataque à membrana) com ampliação de efeitos inflamatórios (Figura 233.8).

Quadro clínico

As manifestações típicas da SHU incluem: anemia hemolítica, plaquetopenia e insuficiência renal aguda (IRA), frequentemente de evolução oligúrica. Sobretudo na população pediátrica, a SHU se apresenta com sintomas prodrômicos característicos das enterites infecciosas: vômitos, dor abdominal, febre e diarreia, sendo frequente a ocorrência de enterorragia. Em adultos, a SHU pode ser precedida por infecções do trato respiratório alto ou estar associada a outras condições predisponentes, como toxemia gravídica, infecções virais sistêmicas, hipertensão maligna, doenças autoimunes, drogas antineoplásicas e imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo). Além do quadro de IRA, sintomas clínicos adicionais resultam de trombose microvascular no cérebro, nos pulmões, no pâncreas, na musculatura esquelética e cardíaca. A SHU pode também causar quadro de coagulação intravascular disseminada, que se manifesta às vezes com isquemia bilateral dos membros inferiores, púrpura e lesões necrosantes.

As alterações laboratoriais mais importantes são aquelas que acusam a presença de anemia hemolítica microangiopática: reticulócitos e esquizócitos aumentados, elevação da desidrogenase láctica e valores baixos de haptoglobina. A plaquetopenia está presente na fase aguda da doença, geralmente abaixo de 100 mil/mm^3. O coagulograma costuma estar normal, exceto por leve fibrinólise, com pequena elevação dos produtos de degradação da fibrina. As alterações urinárias mais frequentes são hematúria microscópica e proteinúria discreta. Os níveis séricos de ureia, creatinina, potássio e bicarbonato se alteram rapidamente, e a insuficiência renal costuma evoluir para a indicação de tratamento dialítico. Na Tabela 233.4 estão listadas as várias entidades incluídas no grupo das microangiopatias trombóticas.

Patologia

Os principais achados histopatológicos no tecido renal são observados na microcirculação e recebem a denominação genérica de microangiopatia trombótica (MAT). No compartimento glomerular observam-se, na fase aguda da SHU, células endoteliais tumefeitas, expansão mesangial, microtrombos intraluminares e retrações dos tufos glomerulares, de caráter isquêmico. No território arteriolar podem ser observados proliferação intimal, acúmulo de material mucoide de aspecto hialino, além de trombos de plaquetas e fibrina (Figura 233.9). Ocasionalmente, a SHU pode estar associada à necrose cortical do parênquima renal, que pode ser difusa ou limitada a algumas áreas da região cortical. Nas fases mais tardias de evolução, é frequente o encontro cristais de cálcio nas áreas de infarto tecidual.

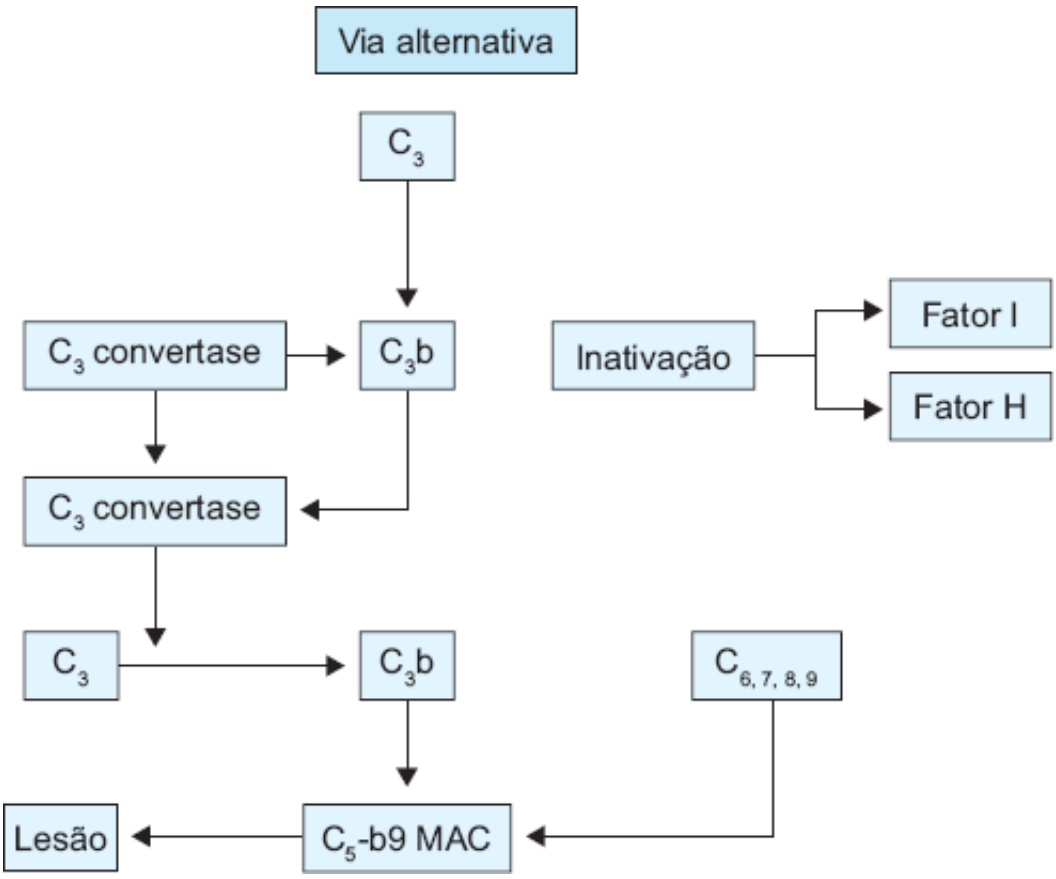

Figura 233.8 Papel do sistema complemento na SHU atípica. MAC = complexo de ataque à membrana.

Tabela 233.4 Apresentações clínicas das microangiopatias trombóticas (MAT).

Apresentação clínica	Causa
SHU típica por Stx	Bactérias produtoras de toxinas Shiga
SHU atípica – familiar	Mutações: CFH, CFI, MCP
SHU atípica – idiopática	Mutações: CFH, CFI, MCP Autoanticorpos anti-CFH
SHU atípica – associada à gravidez	Mutações: CFH e CFI
SHU atípica – HELLP síndrome	Mutações: CFH e CFI
SHU atípica – drogas (ticlopidina e clopidogrel, ciclosporina etc.)	Mutações? Outras causas? Autoanticorpos anti-ADAMTS13
Transplante (SHU *de novo*)	Mutações: CFH e CFI
Neoplasias	Desconhecida

CFH = fator H do complemento; CFI = fator I do complemento; MCP = proteína cofator de membrana; SHU = síndrome hemolítico-urêmica; HELLP = anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia.

Tratamento

O tratamento da SHU típica, que ocorre em crianças com enterites infecciosas, é de suporte e se baseia no controle dos distúrbios hidreletrolíticos, na reposição volêmica, no suporte nutricional e no repouso intestinal. Em 85 a 90% das crianças existe recuperação espontânea da hemólise microangiopática e da IRA. Em adultos, as orientações terapêuticas são muito divergentes, tendo em vista a heterogeneidade dos fatores desencadeantes da SHU nesse grupo. De qualquer forma, algumas recomendações podem ser propostas: (1) o controle estrito da hipertensão arterial é fundamental para a proteção de órgãos-alvo; (2) infusão de plasma fresco e plasmaférese estão indicados nas formas com envolvimento neurológico, rotuladas como púrpura trombocitopênica trombótica, sendo também recomendada nas formas recidivantes e familiares, que, habitualmente, têm menor possibilidade de reversão espontânea; (3) anticoagulantes e antiagregantes plaquetários não estão indicados na fase aguda da SHU, uma vez que não foram demonstrados efeitos benéficos, além de poderem aumentar o risco de hemorragias.

O prognóstico da SHU é muito variável, mais uma vez devido a heterogeneidade dos agentes etiológicos. Em crianças com a forma típica da doença, a sobrevida renal após um período médio de 13 anos é de 80%. Em adultos, é alta a mortalidade (30 a 35%) na fase aguda e muito baixa a taxa de recuperação da função renal (ao redor de 25%).[12] Tais resultados decorrem, provavelmente, das dificuldades diagnósticas dessa síndrome, do desconhecimento de sua etiopatogenia e das comorbidades associadas.

Uma vez identificada alguma anormalidade genética relacionada com regulação do complemento, o tratamento ideal indicado é o uso de agentes que reduzam a ativação. Assim, um concentrado derivado de plasma humano rico em CFH está sendo desenvolvido e testado na Europa. Alguns relatos, ainda com pequeno número de pacientes, apontam para a eficácia do anticorpo monoclonal humanizado anti-C_5b9 (eculizumab).[18] No entanto, mais estudos são necessários para a implantação clínica dessa medicação.

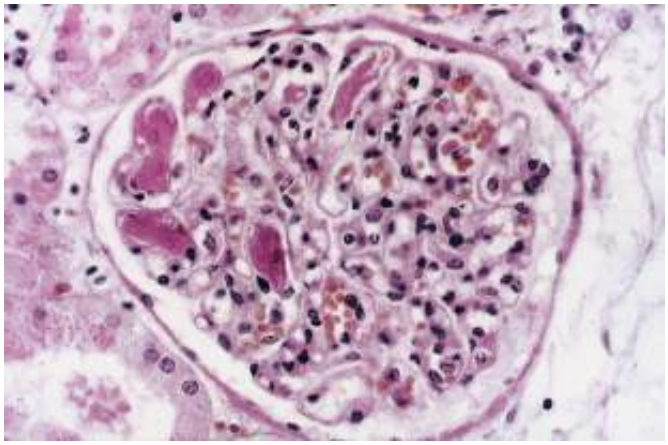

Figura 233.9 Microangiopatia trombótica glomerular – trombos hialinos intracapilares.

Doenças infecciosas

Glomerulonefrite da endocardite bacteriana

A endocardite bacteriana pode comprometer o rim de várias maneiras: (1) ocorrendo septicemia, pode instalar-se insuficiência renal aguda, abscessos ou infartos renais por embolia séptica; (2) pode ocorrer glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos; (3) pode ocorrer nefrite intersticial aguda devida à ação de medicamentos.

A glomerulonefrite da endocardite, bem como a nefrite do *shunt* atrioventricular, segue o padrão das síndromes nefríticas pós-infecciosas, cujo quadro clínico é caracterizado por hematúria microscópica, edema, grau variável de hipertensão arterial e de redução da função renal, tendo um curso evolutivo para a cura, na maioria dos casos. O exame de urina mostra hematúria com hemácias dismórficas e cilindros hemáticos, leucocitúria e proteinúria. A síndrome nefrótica não é comum na endocardite e ocorre em até 30% dos pacientes com nefrite do *shunt.* A natureza imunológica é bem determinada: em 90% dos pacientes encontram-se imunocomplexos circulantes; a crioglobulinemia é achado frequente e ocorre hipocomplementemia de CH50, C_3 e C_4, indicando ativação pela via clássica.[20,21]

Os principais agentes infecciosos são o *Staphylococcus viridans*, na endocardite subaguda; o *Staphylococcus aureus*, na endocardite aguda; e o *Staphylococcus epidermidis*, na nefrite do *shunt*. A prevalência da glomerulonefrite por endocardite bacteriana vem diminuindo em função do uso adequado e precoce de antibióticos.

A lesão histológica habitual é do padrão proliferativo, que pode ser focal ou difuso – este último, muitas vezes associado à etiologia estafilocócica. Quando presentes, os crescentes não atingem mais que 50% dos glomérulos. A imunofluorescência é sempre difusa, positiva para a IgG, IgM e C_3. A microscopia eletrônica revela a presença dos imunodepósitos subepiteliais (*humps*) e menores depósitos em posição subendotelial ou mesangial.

Não há necessidade de tratamento específico para a glomerulonefrite da endocardite. A maioria dos casos se reverte com o tratamento antimicrobiano, ocorrendo, entretanto, perda da função renal de modo irreversível se a terapêutica antibiótica for instituída muito tardiamente, ou se próteses valvares infectadas não forem prontamente removidas.[21]

Nefropatia do vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana se disseminou muito rapidamente na década de 1980 e 1990, promovendo um acúmulo de novas informações e entidades patológicas em diferentes especialidades médicas. Com a introdução da terapia antiviral efetiva, na segunda metade da década de 1990 houve uma grande melhora da sobrevida desses pacientes e, com isso, o crescimento de doentes HIV-positivos e sem outros acometimentos. A nefrotoxicidade da terapêutica e as alterações hemodinâmicas e eletrolíticas, muito frequentes nos pacientes com AIDS, foram responsáveis pelas primeiras descrições de insuficiência renal aguda, que frequentemente era irreversível. A nefropatia associada ao vírus HIV (HIVAN) é a forma mais comum de doença renal crônica em pacientes HIV-positivos e vem se tornando um grande problema epidemiológico nos EUA, onde já é a terceira causa de IRC dialítica na população negra dos 20 aos 64 anos.[22] Esse tipo de lesão glomerular se refere a uma forma especial de glomeruloesclerose segmentar e focal, quase sempre associada à síndrome nefrótica e à perda progressiva da função

renal. Glomerulonefrites proliferativas por imunocomplexos também podem estar associadas ao HIV.

Publicações norte-americanas relatam importante relação de HIVAN com a população negra. Estudos genéticos demonstraram, nessas populações, uma forte associação da doença a variantes do gene MYH-9 – que codifica a cadeia pesada da miosina –, assim como ao gene APOL1 (apolipoproteína1), ambos muito próximos e localizados no cromossomo 22.[23,24]

Patogênese

A lesão histológica renal mais frequente na infecção pelo HIV é a glomeruloesclerose segmentar e focal. Como se sabe, essa lesão ocorre associada a muitas outras situações clínicas, e em nenhuma delas a etiopatogenia está esclarecida. Com o grande acúmulo de conhecimentos adquiridos sobre os efeitos das infecções virais nos tecidos, podemos admitir que a nefropatia do HIV decorre de uma desregulação na interação entre vírus e hospedeiro, com algumas consequências já identificadas:[25] (1) o HIV pode infectar diretamente as células mesangiais e epiteliais, exercendo efeito citopático e estimulando a expressão de citocinas e fatores de crescimento, propiciando a produção de matriz e a esclerose mesangial; (2) a infecção pelo HIV pode alterar a regulação do ciclo celular com intensificação da apoptose, desdiferenciação e alterações da polaridade celular, o que poderia explicar a dilatação tubular microcística característica dessa nefropatia. Modelos de HIVAN em camundongos transgênicos já foram descritos, demonstrando o papel fundamental dos produtos gênicos virais nessa doença. Entre eles, vale destacar o gene nef, que parece desempenhar sua função por meio da ativação do sistema tirosinoquinase.[25]

Alterações patológicas

As lesões renais associadas ao HIV habitualmente podem ser descritas dentro dos seguintes tipos:

- Glomeruloesclerose focal, forma colapsante
- Glomerulonefrites proliferativas, mediadas por imunocomplexos
- Nefropatia tubulointersticial, mais frequentemente relacionada com o envolvimento glomerular.

O termo “nefropatia associada ao HIV” (Figura 233.10) é reservado para a típica forma da glomeruloesclerose focal colapsante, com oclusão do lúmen capilar, segmentar ou global, cujos achados mais comuns são os seguintes: (1) acentuada hipertrofia das células epiteliais e endoteliais do glomérulo, com formação de “coroa” podocitária; (2) dilatação microcística dos túbulos, com presença de cilindros proteicos, degeneração celular e necrose; (3) alterações tubulointersticiais graves, sem relação com o grau de glomeruloesclerose, com infiltrado de linfócitos CD8, monócitos e linfócitos B.

Na imunofluorescência, observa-se deposição segmentar de IgM e C_3 em mesângio, além de alça capilar. Imunoglobulinas e albumina podem ser vistas nos cilindros, no espaço de Bowman e nos vacúolos citoplasmáticos das células epiteliais. A microscopia eletrônica traz, como colaboração ao diagnóstico, a presença de inclusões tubulorreticulares no interior de células endoteliais que, embora não específicas, são muito sugestivas de infecção viral.

Figura 233.10 Nefropatia do HIV – glomeruloesclerose colapsante.

Quadro clínico

O quadro clínico do paciente com nefropatia do HIV (HIVAN) é semelhante, seja ele portador da forma clássica de glomeruloesclerose, seja das formas proliferativas. O paciente quase sempre já se apresenta com déficit da função renal e síndrome nefrótica instaladas. O edema pode ser insidioso ou abrupto, mas sua presença não é constante. Casos com hematúria microscópica e proteinúria não nefrótica, com ou sem insuficiência renal, são ocasionais; geralmente não há hipertensão arterial, ainda que a progressão para uremia ocorra inevitavelmente. Os níveis séricos do complemento e de suas frações estão normais e as imunoglobulinas podem estar aumentadas, com padrão policlonal. A HIVAN é normalmente uma complicação tardia da infecção pelo HIV, sendo isso evidenciado pela diminuição dos linfócitos CD4 circulantes ou por uma história de infecção oportunista prévia. A imagem por ultrassonografia não é específica, mostrando rins hiperecogênicos no estado nefrótico. As dimensões renais podem permanecer aumentadas, mesmo na fase de insuficiência renal crônica.

O espectro descrito para as nefropatias relacionadas com o HIV (HIVAN, doenças de imunocomplexos) tem se modificado com o tratamento ativo do vírus com o esquema HAART (*highly active antiretroviral therapy*). Assim, o painel descrito acima refere-se à era pré-HAART, sendo importante salientar que atualmente, com carga viral abaixo de 400 cópias/mℓ, os pacientes com nefropatia e submetidos à biopsia renal para diagnóstico mostram alto percentual de nefroesclerose hipertensiva ou nefropatia diabética, como é encontrado na população geral.

Tendo em vista a eficácia do esquema antirretroviral, os casos típicos de HIVAN com grande proteinúria e perda de função acelerada se tornaram muito raros e têm surgido pacientes com expressão clínica mais branda da doença, ou somente com manifestação de vasculopatia hipertensiva.[26] Devemos, portanto, ficar alertas para essa mudança de perfil das doenças renais relacionadas com o HIV, pelos motivos expostos neste texto.

Tratamento

O tratamento da nefropatia associada ao HIV está exclusivamente baseado na terapêutica múltipla antirretroviral, que teve grandes progressos na última década. No passado, foram relatadas algumas tentativas de remissão da proteinúria com corticosteroides, inibidores da enzima conversora de angiotensina, ciclosporina, porém todas falharam e não mudaram a sobrevida renal. A negativação da carga viral, propiciada pelas drogas combinadas, mudou a história natural da HIVAN, ao ponto de ser muito raro nos dias atuais o encontro de pacientes com proteinúrias elevadíssimas e rápida evolução para a insuficiência renal. Pacientes com nefropatia e tratados tardiamente costumam ter remissão parcial da proteinúria e, devido às lesões esclerosantes mesangiais já instaladas, podem evoluir de modo lento para a insuficiência renal crônica, em tudo semelhante a outros pacientes com a síndrome. Nessas circunstâncias, será necessário o tratamento de suporte e, eventualmente, o posterior encaminhamento para a terapêutica dialítica e o transplante renal.

Nefropatia da esquistossomose

Entre as cepas de esquistossoma patogênicas para o homem, três delas têm sido mais referidas, em diferentes regiões: o *Schistossoma japonicum* na Ásia, que pode causar doença gastrintestinal e acometer o sistema nervoso central; o *Schistossoma haematobium* na África, que afeta o trato urinário inferior; e o *Schistossoma mansoni* na América do Sul. A região Nordeste do Brasil é zona endêmica de esquistossomose mansônica, mas focos vêm sendo descritos em outras regiões do país. Os primeiros casos de nefropatia secundária à esquistossomose foram referidos no Brasil, na década de 1960, por pesquisadores da Bahia, que descreveram as manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas.

Alterações patológicas e patogênese

Três tipos de lesão glomerular são descritos com mais frequência na nefropatia da esquistossomose: glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), proliferativa mesangial (PM) e segmentar e focal (GESF).

Pela microscopia óptica, todas têm o mesmo padrão das formas idiopáticas. A GNMP (Figura 233.11) é a lesão renal mais descrita, sobretudo no estágio hepatoesplênico da doença. A glomerulonefrite mesangial é mais comum na fase hepatointestinal, podendo ser encontrada em indivíduos assintomáticos. A GESF é considerada por alguns

autores a segunda forma mais frequente da nefropatia esquistossomótica, tendo sido também descrita em modelos experimentais. Deve ser ressaltado, no entanto, que a prevalência de GESF idiopática é bastante elevada e que essa associação com a esquistossomose poderia ser apenas fortuita.

A imunofluorescência (IF) revela, mais frequentemente, depósitos de IgM e C_3 no mesângio nos três tipos de lesão glomerular antes descritos, o que coincide com o padrão da forma idiopática da GESF, mas não com o das formas idiopáticas da glomerulonefrite mesangial e da GNMP, nas quais a IgG é a imunoglobulina mais depositada. Nestas últimas, há também depósitos imunes em alça capilar. A IF pode ser utilizada para detectar a presença de antígeno esquistossomótico do verme adulto.

O antígeno do *Schistossoma* está situado no intestino do verme adulto e, quando regurgitado, atinge a circulação do hospedeiro, dando origem a anticorpos, formação de imunocomplexos solúveis e deposição com lesão glomerular. Em modelos experimentais, as lesões renais podem ser exacerbadas quando se faz previamente a esplenectomia ou a ligadura da veia porta, ressaltando a importância do bloqueio do sistema reticuloendotelial e facilitando o depósito de imunocomplexos no tecido renal.[27]

Quadro clínico

A forma clínica mais comum de apresentação do paciente com nefropatia esquistossomótica é a síndrome nefrótica, que pode ser acompanhada por graus variáveis de insuficiência renal. A hematúria microscópica está quase sempre presente e pode ocorrer hipertensão arterial. Pacientes com esse quadro costumam apresentar hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de hipertensão portal. Na fase inicial da nefropatia, o paciente habitualmente é assintomático e o envolvimento renal se constata pelo achado de hematúria e proteinúria, em exame de urina.

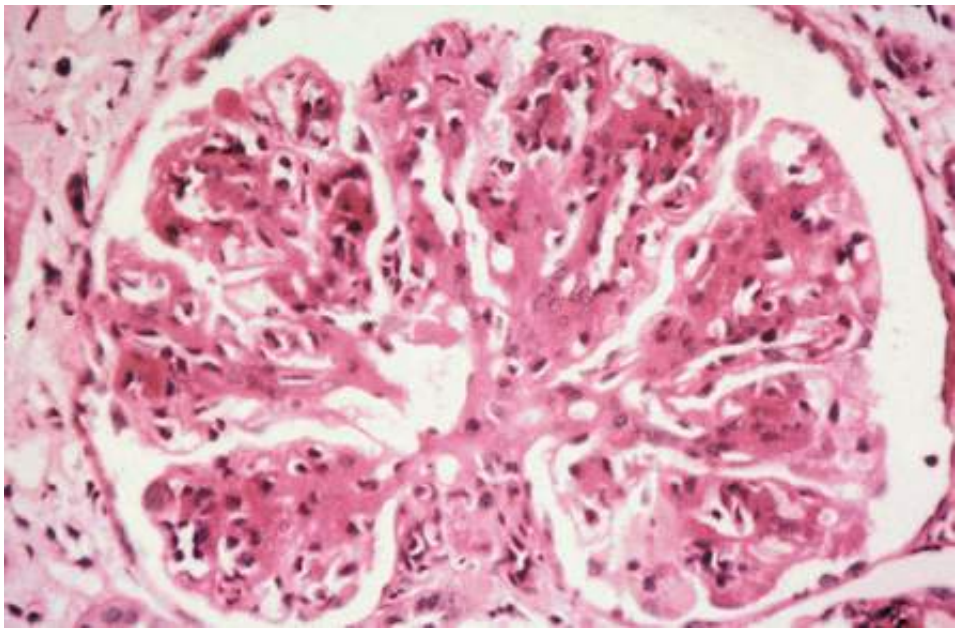

Figura 233.11 Glomerulonefrite da esquistossomose – membranoproliferativa.

O diagnóstico da esquistossomose é feito mediante pesquisa de ovos nas fezes ou por biopsia da mucosa retal. A concomitância de proteinúria, hematúria, hipertensão arterial, baixos níveis de C_3 e gamaglobulina sérica elevada, em adultos jovens com hepatoesplenomegalia provenientes de área endêmica de esquistossomose, faz sugerir o diagnóstico de nefropatia esquistossomótica, principalmente se a biopsia renal revelar uma glomerulonefrite membranoproliferativa, ou mesmo uma glomerulonefrite proliferativa mesangial, com imunofluorescência positiva para IgM e C_3 em mesângio e alças capilares. A detecção do antígeno no tecido renal reforça o diagnóstico. A nefropatia, em geral, tem curso progressivo, a despeito da presença do parasita e das tentativas terapêuticas com imunossupressores.

Tratamento

Uma vez instalada a nefropatia, ela segue um curso progressivo, não obstante a presença do parasita. Tentativas de reverter a lesão – quer tratando a parasitose, quer tentando a remissão da síndrome nefrótica com corticoide e imunossupressores – não mostram bons resultados. O controle rigoroso da pressão arterial e a redução da

proteinúria podem contribuir para o retardo da insuficiência renal. Alguns pacientes podem permanecer estáveis por vários anos, com proteinúria não nefrótica e disfunção renal moderada.[27]

Outras doenças infectoparasitárias

Glomerulopatias secundárias a outras etiologias infecciosas ou parasitárias devem ser destacadas pela sua importância no contexto médico: a glomerulonefrite pós-estreptocócica e as glomerulonefrites associadas às infecções pelos vírus da hepatite B e C, incluídas no subtítulo das doenças hepáticas neste mesmo capítulo. Na Tabela 233.5 estão relacionadas outras infecções que, de modo menos comum, estão implicadas na etiologia de doenças glomerulares.

Paraproteinemias e disproteinemias

Formam um grupo de doenças que são acompanhadas da produção de proteínas monoclonais ou de deposição de macromoléculas de composição complexa em nível glomerular. Destacam-se, pela frequência e pela gravidade, o mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström, as discrasias plasmocitárias associadas à amiloidose AL e as doenças de cadeia leve e pesada.

Em algumas ocasiões, indivíduos normais acima de 25 anos podem apresentar um componente-M sem que se detecte doença subjacente. Para esses casos foi sugerido o nome "gamopatia monoclonal de significado indeterminado".

Neste capítulo, abordaremos o envolvimento glomerular, sem nos determos nas lesões tubulointersticiais, que são mais frequentes no mieloma múltiplo e mais relacionadas com o comprometimento da função tubular.

Tabela 233.5 Glomerulopatias associadas a outros agentes infectoparasitários.

Mycobacterium leprae	A lesão histológica mais comum é a amiloidose; ocasionalmente tem sido observado quadro de síndrome nefrítica semelhante à glomerulonefrite pós-estreptocócica
Treponema pallidum	Síndrome nefrótica pode ocorrer em 0,5% dos pacientes com sífilis secundária e em até 8 % dos pacientes com sífilis congênita; as lesões mais descritas são de nefropatia membranosa e, mais raramente, glomerulonefrites proliferativas
Plasmodium malariae	Manifesta-se por síndrome nefrótica em crianças que residem em áreas endêmicas; as lesões histológicas são heterogêneas, incluindo formas proliferativas mesangiais ou membranoproliferativas; a proteinúria pode persistir, mesmo após a erradicação da parasitose
Outras	Relatos isolados de glomerulopatias associadas a infecções bacterianas (*Pneumococcus, Klebsiella, Staphylococcus*), virais (citomegalovírus, varicela, sarampo) e parasitárias (*Filaria, Toxoplasma*)

Mieloma múltiplo e doença de cadeias leves

Cerca de 65% dos pacientes com mieloma múltiplo excretam proteínas de Bence-Jones, que são filtradas ao nível glomerular, relacionando-se com a alta incidência de comprometimento tubulointersticial. Proteinúria ocorre em 90% dos pacientes, e 55% têm insuficiência renal ao diagnóstico. A causa do envolvimento renal é multifatorial e inclui hipercalcemia, hipercalciúria, hiperuricemia, infecção do trato urinário, infiltração renal por células plasmáticas e o chamado "rim do mieloma".

Em 15% dos casos, a porção variável da cadeia leve monoclonal, ou esta mais a cadeia leve intacta, se deposita no rim como substância amiloide, constituindo a amiloidose AL.

Outro tipo de comprometimento glomerular é a doença de deposição de cadeias leves, em que o depósito glomerular é de cadeia leve intacta e, às vezes, de cadeia pesada. Esses depósitos são mais frequentemente de

cadeias leves kappa e não assumem a estrutura fibrilar do amiloide AL, não apresentando também a birrefringência verde-maçã, quando corado com vermelho congo e visto por luz polarizada.

Numa das séries estudadas, a doença de deposição de cadeias leves ocorreu em 13% dos pacientes com mieloma múltiplo. As cadeias leves depositam-se na membrana basal glomerular e tubular, assim como no mesângio, resultando em lesão glomerular e tubular. A lesão glomerular mais característica é a glomeruloesclerose nodular, que ocorre em 50% dos pacientes e é muito semelhante à da nefropatia diabética. Os glomérulos apresentam-se aumentados de volume, com espaços vasculares marcadamente reduzidos. Quase todos os glomérulos apresentam nódulos, que se diferenciam dos da nefropatia diabética por maior uniformidade de tamanho. Os pacientes que não apresentam lesões glomerulares de tipo nodular apresentam, com frequência, esclerose e hipercelularidade mesangiais discretas e/ou alterações da membrana basal, como rigidez e eosinofilia.[1,28]

Na imunofluorescência, os depósitos são caraterizados como cadeia leve, sendo mais frequente a cadeia leve kappa. Ocasionalmente, pode-se detectar C_3 no mesângio. Por microscopia eletrônica, notam-se depósitos elétron-densos não fibrilares nos nódulos mesangiais. Embora tais lesões possam ocorrer em todos os órgãos, a maioria dos pacientes apresenta envolvimento renal isolado.

A doença de deposição de cadeias leves pode ocorrer em pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado e em pacientes sem componente monoclonal sérico ou urinário. Tem sido observado que o alto teor de glicosilação (11 a 15% de carboidratos, com N-glicosilação) favorece a polimerização e a deposição tecidual maciça, o que dificulta sua detecção na corrente sanguínea ou na urina.[28]

Macroglobulinemia de Waldenström

Nesta entidade, a proteína monoclonal patogênica é a IgM, sendo o quadro clínico diferente do mieloma múltiplo e relacionado com hiperviscosidade sanguínea, fadiga, perda de peso, sangramentos e distúrbios visuais, em indivíduos com idade média de 67 anos. Seu curso é lento e progressivo, com anemia, hepatomegalia e linfadenopatia. O envolvimento renal é raro, sendo o achado mais frequente o depósito de material eosinofílico nos lúmens capilares, que, à imunofluorescência, mostra ser a IgM. Alguns autores observam que 10 a 20% dos pacientes apresentam proteinúria de Bence-Jones, sendo a quantidade excretada em geral menor que 500 mg/dia. Há pacientes ocasionais com glomeruloesclerose nodular, semelhante à da doença de deposição de cadeias leves, além de glomerulonefrite mesangiocapilar e doença de lesões mínimas, acompanhadas de síndrome nefrótica.

Crioglobulinemia

O envolvimento renal na crioglobulinemia mista ocorre em 20 a 25% dos pacientes, muitas vezes após vários anos do início das manifestações extrarrenais. O quadro clínico mais comum é o da síndrome nefrítica, com proteinúria moderada, hipertensão grave e disfunção renal. Em outras situações, entretanto, a evolução pode ser mais protraída, caracterizada por proteinúria persistente, hipertensão e hematúria. O diagnóstico laboratorial pode ser firmado pela demonstração de crioglobulinas circulantes do tipo IgM monoclonal-IgG policlonal, pela presença de fator reumatoide (IgM) e por hipocomplementemia, à custa de consumo dos componentes iniciais da via clássica.[1]

O vírus da hepatite C é considerado o principal fator etiológico da vasculite associada à crioglobulinemia mista, antigamente rotulada de “essencial”. Em pacientes com a doença ativa, tem sido relatada positividade de até 80% nos testes de replicação para vírus C, bem como detectados antígenos e anticorpos específicos no crioprecipitado.[29] As lesões glomerulares da crioglobulinemia podem ter vários padrões de glomerulonefrites: aguda e exsudativa, membranoproliferativa focal e segmentar, sendo frequente o encontro de depósitos eosinofílicos sob forma de “trombos” no lúmen dos capilares glomerulares e que correspondem a crioglobulinas precipitadas (Figura 233.12). Tendo em vista a constante ocorrência de remissões espontâneas do envolvimento clínico renal, torna-se difícil avaliar a eficácia de esquemas terapêuticos em longo prazo. Corticosteroides, agentes alquilantes e plasmaférese têm sido indicados nos surtos de reagudização, com resultados aparentemente favoráveis no que se refere à reversão da insuficiência renal provocada pela deposição maciça de agregados de IgG-IgM em capilares glomerulares.

Amiloidose

Trata-se de uma doença caracterizada pela deposição de substância amorfa, com aspecto fibrilar betapregueado à microscopia eletrônica, corando-se com vermelho congo e tioflavina-T, resultando cor verde-maçã sob luz polarizada com o primeiro corante e intensa fluorescência verde-amarelada com o segundo. A amiloidogênese é vista como um processo em que determinado estímulo provoca alteração na concentração e/ou na estrutura de uma proteína sérica, que, após clivagem proteolítica anômala, passa por uma sequência de polimerização e deposição tecidual.

Entre as proteínas envolvidas na gênese do depósito amiloide, podemos incluir:

- Cadeia leve de imunoglobulina: proteína amiloide AL; a proteína precursora é uma cadeia leve de imunoglobulina, geralmente do tipo lambda. Podem ocorrer discrasias de células plasmáticas, sobretudo mieloma múltiplo e amiloidose sistêmica primária
- Amiloide A: proteína amiloide A (AA); a proteína precursora é a SAA. Acompanha as formas de amiloidose secundária (doenças infecciosas e inflamatórias crônicas, neoplasias, febre familiar do Mediterrâneo e síndrome de Muckle-Wells

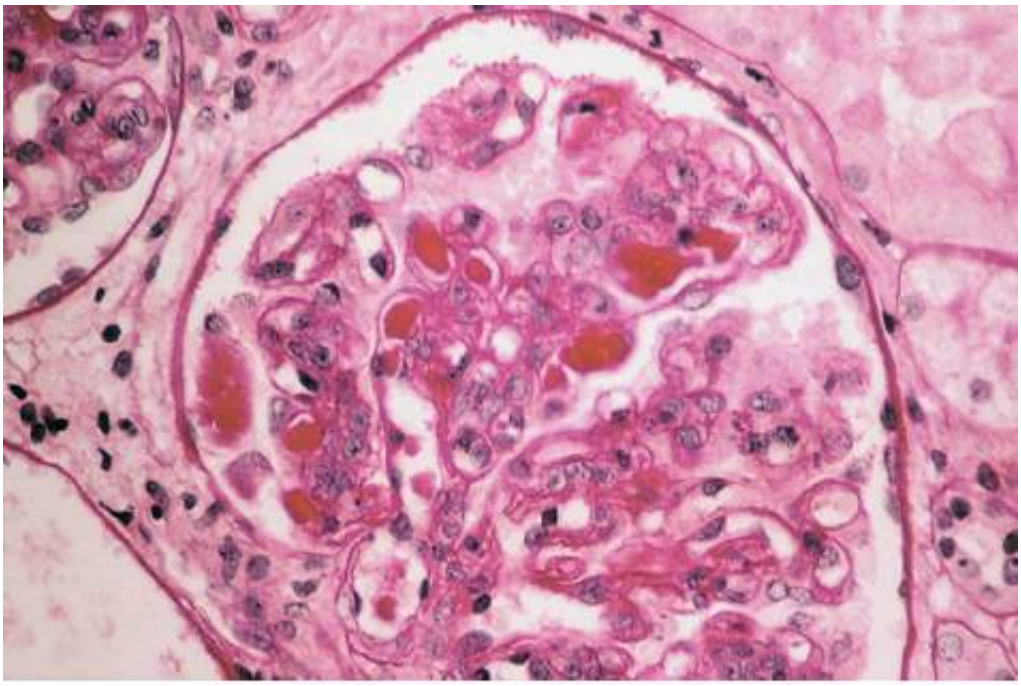

Figura 233.12 Glomerulonefrite da crioglobulinemia.

- Outras proteínas: transtirretina, gelsolina, apolipoproteína, beta-2 microglobulina, calcitonina, polipeptídio amiloide da ilhota de Langerhans, fator atrial natriurético, proteína Scrapie, cistatina C – todas estas proteínas acompanhando diversas patologias de menor frequência.

No rim, os depósitos geralmente se iniciam no mesângio, de forma segmentar e focal, com os seguintes padrões de deposição: nodular mesangial, mesangiocapilar, perimembranoso e hilar (Figura 233.13).

Amiloidose primária

É assim considerada quando não se associa a outra doença sistêmica. A proteinúria está presente em 80% dos casos, em nível nefrótico em 30% destes. Os rins estão geralmente aumentados de tamanho. O diagnóstico de amiloidose primária deve ser considerado em paciente com síndrome nefrótica ou insuficiência renal de causa não definida, na faixa etária acima dos 40 anos, pesquisando-se a presença de proteína monoclonal em soro e urina por imunoeletroforese. Praticamente 2/3 dos pacientes com amiloidose primária apresentam proteína monoclonal no soro, e em 20% dos casos se detectam proteínas de Bence-Jones.[28,30] Cadeias leves do tipo lambda (65%) são mais comuns que as do tipo kappa (35%), e o inverso ocorre no mieloma múltiplo. Os depósitos teciduais podem ser revelados por reatividade com anticorpos anticadeia leve, sendo negativos quando se utiliza anticorpo antiproteína amiloide A (AA). Além do rim, há depósitos no coração, na língua, nos nervos periféricos, nos vasos sanguíneos e no trato digestivo.

Amiloidose secundária

Geralmente está associada a estímulo inflamatório crônico, acompanhando doenças infecciosas, inflamatórias e neoplasias. Gertz *et al.*, analisando um grupo de 64 pacientes com amiloidose secundária sistêmica, encontraram depósitos em biopsias renais em 100% dos casos.[19] A proteína AA tem sido demonstrada como um polipeptídio de 76 aminoácidos e peso molecular de 8,5 mil dáltons, que possui um componente sérico antigenicamente relacionado com a proteína sérica amiloide A (SAA); esta se apresenta de forma solúvel, ligada à lipoproteína HDL 3, com peso molecular de 12,5 mil dáltons, exibindo terminal NH_2 homólogo à proteína AA. Essa proteína é sintetizada no fígado, elevando-se seu nível cerca de mil vezes o valor basal em resposta a determinado estímulo inflamatório agudo ou necrose tecidual. A regulação da síntese de SAA é altamente complexa, estando envolvidos, sob certas circunstâncias, interleucina 6, interleucina 1, fator de necrose tumoral e corticosteroides em várias combinações.[31]

Na artrite reumatoide, níveis séricos de SAA estão igualmente aumentados em pacientes com e sem amiloidose, indicando que algum fator adicional necessita intervir para sua deposição. Uma possibilidade explicativa seria a diferença na degradação de SAA para AA. O tipo e o tamanho dos fragmentos podem determinar o potencial amiloidogênico e o local de deposição. Estudos preliminares mostram que fragmentos menores tendem a se depositar em glomérulos, enquanto fragmentos maiores se depositam nos vasos sanguíneos.

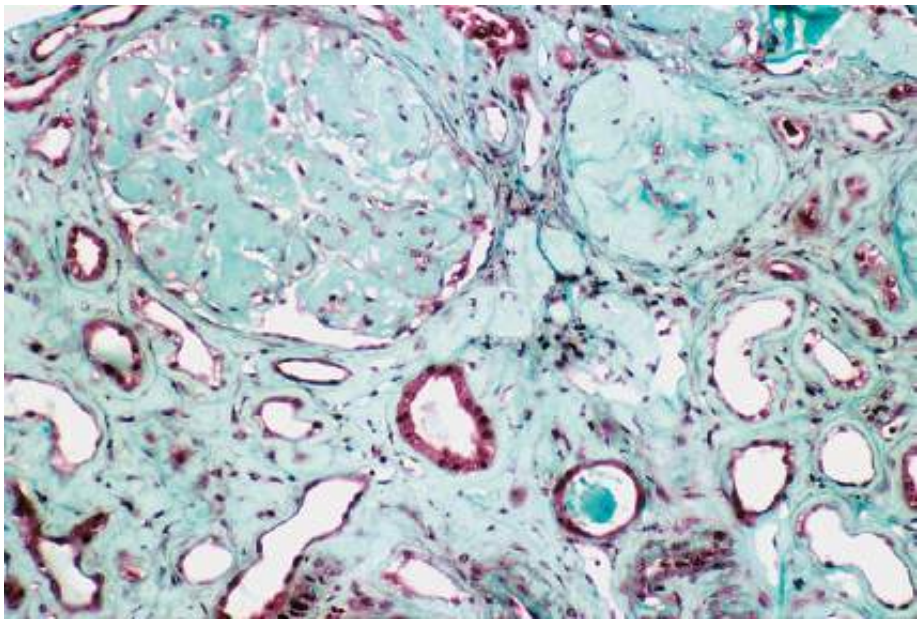

Figura 233.13 Amiloidose renal.

Amiloidose renal hereditária

É uma doença rara, em que a deposição de amiloide é preferencial no rim, mas também ocorre com frequência o acometimento do sistema nervoso periférico, levando a neuropatias motoras e sensoriais. Uma das variantes bem conhecidas da amiloidose hereditária é aquela decorrente de mutação na molécula da transtirretina, produzida no fígado. A doença acomete pacientes originários de algumas regiões de Portugal, mas já foi descrita em outros países. Em outra forma de amiloidose hereditária, a proteína implicada é uma mutação na molécula da apolipoproteína A, a principal apolipoproteína da HDL. Nessa forma, o depósito é preferencialmente peritubular e intersticial, poupando-se os glomérulos – não ocorre, portanto, proteinúria patológica de origem glomerular.

Glomerulonefrites fibrilares

As glomerulonefrites fibrilares se caracterizam histologicamente pela deposição de fibrilas que não se coram, como o depósito amiloide (vermelho congo-negativas). Essas lesões têm sido relatadas com frequência crescente nas biopsias renais, sobretudo quando se realiza de rotina o estudo dos fragmentos por microscopia eletrônica, já que essas estruturas dificilmente são diagnosticadas apenas pela microscopia óptica. Nesse tipo de exame, os achados são inespecíficos e podem simular qualquer forma de glomerulopatia primária: proliferativa mesangial, nodular, membranoproliferativa ou membranosa.

Os pacientes quase sempre apresentam proteinúria em nível nefrótico, hematúria microscópica, hipertensão e

insuficiência renal. A alteração típica dessa entidade é vista na microscopia eletrônica, que mostra fibrilas no mesângio e na parede capilar glomerular, bem distintas da amiloidose, uma vez que são maiores (20 a 40 nm de diâmetro) e não se coram com o vermelho congo ou com a tioflavina-T. Nesse grupo podem ser consideradas duas patologias distintas: a glomerulonefrite fibrilar propriamente dita e a glomerulopatia imunotactoide. Na glomerulonefrite fibrilar (65% dos casos), a imunofluorescência muitas vezes é positiva para IgG, C_3 e cadeias leves. Os depósitos podem ser tão intensos que chegam a simular um quadro de glomerulonefrite antimembrana basal glomerular. Em alguns casos, não se detectam imunoglobulinas nos depósitos, o que sugere um caráter heterogêneo para a doença.[28] Na glomerulopatia imunotactoide, as fibrilas são ainda maiores (30 a 40 nm de diâmetro), com aspecto de microtúbulos dispostos de modo ordenado. Em algumas casuísticas, a glomerulopatia imunotactoide tem sido associada a patologias linfoproliferativas e/ou a paraproteínas circulantes, porém os mecanismos envolvidos nessas associações são desconhecidos.

Neoplasias

A glomerulonefrite, associada ou não à síndrome nefrótica, ocorre em alguns pacientes com doenças malignas, especialmente tumores sólidos dos tratos respiratório, gastrintestinal e urogenital, e também em algumas doenças linfoproliferativas.

As neoplasias mais acompanhadas de glomerulopatias, sobretudo a glomerulonefrite membranosa, são os carcinomas boncogênicos, de cólon e reto, rim, mama e estômago. De modo geral, a síndrome nefrótica se manifesta ao mesmo tempo de instalação da neoplasia. Mas, em algumas ocasiões, ela antecede o diagnóstico clínico do tumor, principalmente os linfomas. Como já foi referido, a lesão glomerular subjacente é a glomerulonefrite membranosa, em mais de 60% dos pacientes com tumores sólidos.[32] Em contrapartida, a lesão renal mais associada à doença de Hodgkin é a nefropatia de lesões mínimas, sendo a glomerulonefrite membranoproliferativa a forma mais encontrada na leucemia linfocítica crônica.

O mecanismo envolvido nas lesões glomerulares associadas às neoplasias não é totalmente conhecido, tendo sido propostas algumas teorias explicativas. Antígenos associados a tumores foram incriminados como integrantes de imunocomplexos nefritogênicos. Existem relatos isolados nos quais são descritos pacientes com carcinoma broncogênico que apresentavam reatividade do antígeno tumoral com anticorpos eluidos do tecido renal. Antígenos de adenocarcinoma de cólon e antígenos derivados de células tubulares renais também foram descritos no mesângio e nas alças capilares dos glomérulos.[32]

Todos esses relatos, todavia, não provam a associação entre carcinomas e glomerulopatias, uma vez que, nos tumores, existe antigenemia circulante, e essas proteínas podem se depositar de modo inespecífico em vários tecidos. Deve também ser lembrado que a nefropatia membranosa é o tipo de lesão glomerular idiopática mais comum na população acima de 50 anos, que constitui também a faixa etária de maior ocorrência dessas neoplasias.

O tratamento das glomerulopatias associadas às neoplasias depende do tipo e do estadiamento da condição maligna. A remissão da proteinúria pode ocorrer em pacientes com neoplasias sólidas tratadas cirurgicamente, porém não se pode afastar, nesses casos, uma remissão espontânea da própria doença glomerular, fato bastante conhecido na evolução da glomerulonefrite membranosa. Em relação à doença de Hodgkin com síndrome nefrótica, o tratamento radioterápico e/ou quimioterápico guarda uma boa correlação de ordem temporal com a remissão da proteinúria. A recidiva da síndrome nefrótica, nesses casos, pode ser entendida como um parâmetro precoce de recidiva da neoplasia.

Glomerulopatias em doenças hepáticas

Infecção por vírus C

É relativamente recente na literatura o conhecimento da associação entre infecção por vírus C e o desenvolvimento de glomerulopatias. Estudos epidemiológicos mostram que, enquanto em 1.244 doadores de sangue normais a sorologia para vírus C foi positiva em 1%, em 226 pacientes renais, não dialíticos, foi de 7,9%.[1,33] Nessa mesma amostra, quando considerados apenas os glomerulopatas – excluídos pacientes com nefrite intersticial, rins policísticos etc. –, a prevalência foi de 16,6%.

Quando são considerados os grupos de riscos para infecção por vírus C – homossexuais: 4 a 8%; consumidores

de droga injetável: 60% – também serão estes os com maior prevalência da doença glomerular. Ela pode ocorrer mesmo sem doença hepática evidente, assim como algumas casuísticas têm mostrado – em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e vírus C positivo, apenas 20% apresentam manifestações clínicas de hepatite, mas 60 a 70% mostram transaminases elevadas. Na história natural da infecção pelos vírus C, após 10 a 15 anos de replicação viral persistente, mais de 50% dos indivíduos infectados evoluem com quadro de hepatite crônica ativa, e ocasionalmente podem se instalar manifestações de autoimunidade e de outras formas de hipersensibilidade humoral, como artrite, síndrome *sicca* e crioglobulinemia mista tipo II, que se apresenta como vasculite cutânea e glomerulonefrite. O achado de crioglobulinemia também traz repercussões laboratoriais importantes, como a presença de fator reumatoide e hipocomplementemia à custa de consumo de fatores da via clássica (consumo de complemento total, C_3 e C_4).[29]

As *manifestações renais* predominantes são de síndrome nefrótica com insuficiência renal leve a moderada. O achado histológico mais frequente é de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, que se distingue da forma idiopática pela representatividade maior de imunoglobulinas – IgG, IgM e C_3. Quando ocorre crioglobulinemia, a forma histológica pode ser a da GNMP crioglobulinêmica, que se caracteriza pela presença de pseudotrombos hialinos nos capilares glomerulares e pela infiltração de monócitos. Outras formas menos frequentes de nefropatia por vírus C são a glomerulonefrite membranosa e a glomerulonefrite proliferativa mesangial. A patogênese da lesão é explicada pela deposição renal de imunocomplexos contendo antígeno HCV-anticorpo anti-HCV e fator reumatoide, nos casos de crioglobulinemia. É possível, portanto, nesta última situação, a detecção de HCV-RNA no crioprecipitado.[33]

O *tratamento* proposto é ainda muito discutível, porque seus resultados não são constantes. Esquemas com corticosteroides e/ou imunossupressores não são eficazes na doença renal e podem, por outro lado, agravar a viremia e a hepatopatia. O esquema terapêutico para a glomerulopatia associada ao HCV tem por objetivo negativar a carga viral, para reduzir a produção de crioglobulinas e, portanto, reduzir a formação dos crioprecipitados nefritogênicos. Para tanto, ultimamente tem sido utilizada a associação de interferona-alfa com ribavirina, que resulta em negativação da carga viral em 60 a 70% dos pacientes infectados pelo HCV. As maiores limitações dessa associação se referem aos seus efeitos colaterais e a elevada taxa de recidiva quando as drogas são suspensas.[29]

Infecção por vírus B

A glomerulonefrite associada ao vírus da hepatite B é uma entidade bem reconhecida desde seu relato inicial, há mais de 20 anos. A maioria dos pacientes descritos são crianças do sexo masculino (4:1). A doença ocorre predominantemente em algumas regiões da Europa, da Ásia e da África, com maior prevalência de infecção por vírus B (África do Sul, 5 a 10%; Hong Kong, 9,5%; e Coreia do Sul, 11 a 15%), em contraste com outras regiões, como América do Norte e Europa Ocidental, onde a presença do vírus B é baixa, por volta de 0,3%. A exata incidência da glomerulonefrite nas diversas áreas geográficas ainda é pouco conhecida.

Em área endêmicas, 20 a 50% das crianças com síndrome nefrótica mostram sorologia positiva para vírus B. Essa positividade é ainda maior, ao redor de 85%, quando destacados os casos de glomerulonefrite membranosa (GNM) com comprovação histológica. De modo geral, a população pediátrica que apresenta essa lesão glomerular evolui de forma benigna, com remissão em 64% dos pacientes em 4 anos e mais de 80% em 10 anos. Tal remissão ocorre habitualmente no prazo de 6 meses do clareamento do HBeAg (viragem espontânea). Essa constatação sugere uma forte associação causal entre o vírus e a doença renal mediada por imunocomplexos, já que uma vez depurado o agente viral, a doença renal pode remitir.

Em adultos, a evolução costuma ser arrastada, não havendo dados precisos sobre remissão, mesmo após a viragem sorológica. Manifestações extra-hepáticas e extrarrenais, como a artrite e a crioglobulinemia, são descritas, porém pouco frequentes. A doença hepática, com ou sem hipertensão portal, costuma ser sintomática, mas lesões glomerulares já foram descritas sem nenhuma evidência de lesão hepatocelular.

A *manifestação clínica* da nefropatia do vírus B é a proteinúria, com ou sem síndrome nefrótica. Várias séries da literatura associam a hepatite crônica ativa do vírus B com a glomerulonefrite membranosa e, raramente, com a forma membranoproliferativa. Os achados de imunofluorescência mostram presença de IgG, IgM, C_3 e, ocasionalmente IgA. Lai, estudando 100 pacientes com glomerulonefrite e sorologia positiva para vírus B, usando anticorpos monoclonais contra vários antígenos (HbsAg, HbcAg e HbeAg) em tecido renal, detectou 39% dos casos positivos para pelo menos um dos antígenos estudados, tendo ocorrido também boa correlação entre HBeAg

glomerular e no soro; quando se demonstrou a presença de antígenos de hepatite no glomérulo, a lesão morfológica mais frequente foi a glomerulonefrite membranosa.

O *tratamento* da nefropatia por vírus B é controverso. Em crianças, frente ao alto índice de remissão, o tratamento é sintomático. Em adultos, corticoides e imunossupressores estariam contraindicados pela possibilidade de predisporem a maior replicação viral. Aventou-se recentemente o uso de interferona-alfa e/ou lamivudina, porém os dados disponíveis não são consistentes. Alguns casos esporádicos tratados com esquemas antivirais apontam para possível melhora da nefropatia, mas não se pode descartar, nessa situação, a possibilidade de ocorrerem remissões espontâneas da proteinúria.

Cirrose hepática

O depósito glomerular de IgA é um achado comum em cirrose hepática pós-alcoólica e ocorre em até um terço dos pacientes. Aventa-se que a predisposição para a deposição de IgA renal seja secundária a uma remoção deficiente dos complexos contendo IgA pelas células de Kupffer hepáticas. A observação de que a IgA pode estar também depositada na pele e nos sinusoides hepáticos é compatível com essa hipótese. Apesar da alta frequência dos depósitos de IgA glomerular, a maioria dos adultos não demonstra sinais de doença glomerular, sendo a suspeita clínica feita pelo achado de hematúria e proteinúria discretas. Não há síndrome nefrótica nem hematúria macroscópica. O acometimento histológico mais frequente ocorre sob forma de lesão proliferativa mesangial, com depósitos de IgA. A dissociação entre achados e manifestações clínicas pode estar relacionada com a falta de depósito concomitante de IgG minimizando, portanto, a ativação do complemento e a inflamação local.[34]

Outro acometimento renal na cirrose alcoólica, menos frequente, é o da glomeruloesclerose cirrótica, em que ocorre uma lesão esclerótica difusa glomerular, obrigando a um diagnóstico diferencial com outras formas de glomeruloesclerose (diabetes, amiloide, nefropatia da cadeia leve etc.). Essa lesão glomerular é geralmente silenciosa, manifestando-se apenas por proteinúria leve. A imunofluorescência muitas vezes revela IgA em mesângio, além de IgM e IgG. Outras glomerulopatias podem estar incidentalmente presentes em pacientes com cirrose alcoólica. Já foram descritas glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrites focais. Casuísticas em crianças mostram uma associação entre glomerulopatias e doença hepática avançada secundária à deficiência do α_1-antitripsina ou atresia biliar. Pacientes acometidos por cirroses de outras etiologias, como as pós-hepatites, poderão desenvolver glomerulopatias secundárias aos vírus B e C, como já abordado anteriormente.

Capítulo 234

Diabetes Melito e o Rim

José Butori Lopes de Faria

Conceito

As lesões renais secundárias ao diabetes melito ocorrem predominantemente nos glomérulos, embora os túbulos e o interstício renal possam também ser acometidos. Nefropatia diabética (ND) é um termo clínico utilizado para definir a presença de proteinúria, superior a 500 mg/24 h, em paciente portador de diabetes melito, na maioria das vezes de longa duração (superior a 10 anos) e frequentemente acompanhada de retinopatia diabética e hipertensão arterial. Essa definição clínica é válida para pacientes com os tipos 1 (insulinodependentes) e 2 (não insulinodependentes).[1] Pacientes com esse quadro clínico apresentam, na maioria das vezes, glomerulosclerose diabética, termo anatomopatológico. Entretanto, é preciso lembrar que o paciente com diabetes melito pode apresentar outra glomerulopatia, isto é, não relacionada com o distúrbio metabólico. A ocorrência de glomerulopatia não diabética é mais frequente em indivíduos com o tipo 2 do que naqueles com o tipo 1. Os fatores que sugerem glomerulopatia não diabética nesses pacientes são apresentados a seguir:

- Ausência de retinopatia
- Diabetes melito tipo 1 com duração inferior a 5 anos
- Rápida perda da função renal
- Início abrupto de síndrome nefrótica
- Hematúria glomerular (cilindros hemáticos ou dismorfismo eritrocitário).

Epidemiologia

A nefropatia secundária ao diabetes melito é, nos EUA e em vários países da Europa, a principal causa de insuficiência renal terminal (IRT). Ao contrário de outras doenças renais, como as glomerulonefrites, cuja frequência está diminuindo ou é estável, a incidência da ND como causa de IRT está em ascensão.

Nos EUA, em 1985, pacientes com ND representavam cerca de 30% de todos os admitidos para tratamento dialítico. Dez anos depois, pacientes com ND já eram 43% daqueles que haviam iniciado diálise. Apenas neste último país, o custo anual para o tratamento desses pacientes foi de cerca de 15 bilhões de dólares.

Também no nosso meio a ND é uma causa importante de IRT. Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia relativos ao ano de 2010 apontam a ND como a segunda causa de IRT, correspondendo a 27,5% dos pacientes admitidos para tratamento dialítico.

Além da sua elevada prevalência, a ND está associada a uma alta frequência de mortalidade de causa cardiovascular. Estudos populacionais de países nórdicos sugeriram que pacientes portadores de diabetes melito com proteinúria apresentam risco relativo de morte prematura até cem vezes superior à população não diabética. Por outro lado, pacientes diabéticos sem nefropatia apresentam taxa de mortalidade apenas duas vezes superior àquela observada em indivíduos não diabéticos.

A ND não ocorre em todos os pacientes diabéticos; apenas cerca de 1/3 desenvolverá lesão renal. A ND raramente aparece antes de 10 anos de duração em indivíduos com o tipo 1; por outro lado, aproximadamente 3% dos pacientes com o tipo 2 recém-diagnosticados já apresentam proteinúria. Em pacientes com o tipo 1, o pico de incidência da ND ocorre por volta de 15 anos após o diagnóstico da doença, seguido de um declínio progressivo na incidência da ND. O risco do desenvolvimento de ND em um paciente com o tipo 1 por 30 anos ou mais é baixo. Essa redução no risco do aparecimento da ND em pacientes que têm a doença há muitos anos sugere que apenas a

exposição prolongada ao diabetes melito não seja suficiente para o aparecimento da ND e que existam indivíduos suscetíveis a essa complicação.

História natural

A história natural da ND baseia-se na excreção urinária de albumina e no ritmo de filtração glomerular (RFG). A história natural da ND tem sido vista como uma via descendente da normoalbuminúria para a insuficiência renal crônica terminal, passando por estágios intermediários marcados pela microalbuminúria, uma fase de nefropatia incipiente caracterizada por um aumento na excreção urinária de albumina quantificada apenas por imunoensaios sensíveis e depois pela proteinúria clínica. Entretanto, a história é mais complexa, uma vez que a progressão pode parar em algum desses estágios, ou mesmo regredir. Além disso, em qualquer fase o processo pode ser interrompido por morte prematura, principalmente por insuficiência coronária (Figura 234.1).

Normoalbuminúria

O controle glicêmico é o mais importante determinante da transição da normoalbuminúria para a microalbuminúria. Dois grandes estudos, um em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DCCT, Diabetes Complications Clinical Trial)[2] e outro em indivíduos com tipo 2 (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study)[3] mostraram que o controle glicêmico rígido era capaz de reduzir em 20 a 50% a chance de desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética. Nesses estudos, o benefício do melhor controle glicêmico pode também ser observado em relação a retino e neuropatia diabéticas.

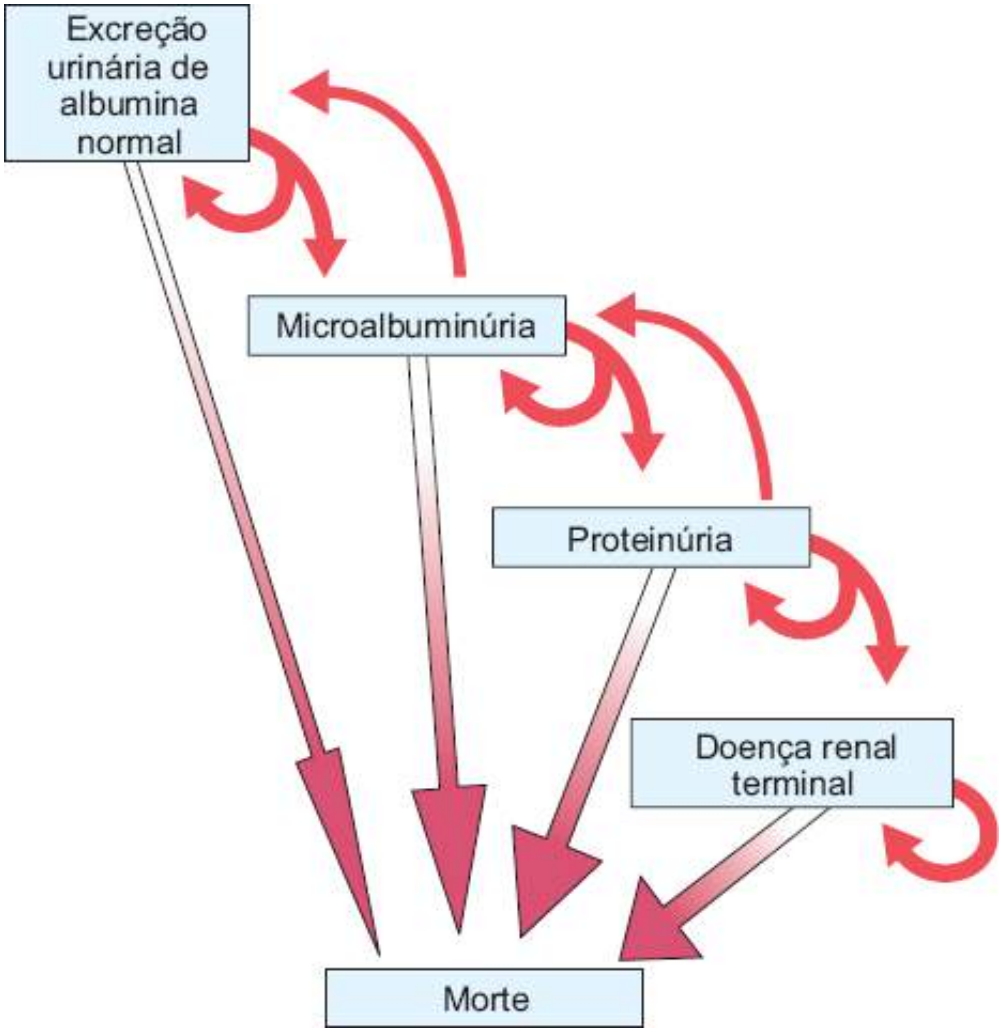

Figura 234.1 Modelo da história natural da nefropatia diabética. As *setas* representam a possibilidade de transição entre os estágios. *Setas* de um retângulo que retornam para o mesmo retângulo indicam que o paciente pode permanecer naquele mesmo estágio por um período longo. O aumento progressivo na espessura das *setas* para "Morte" representa elevação na probabilidade de morte em cada estágio da nefropatia diabética.

Microalbuminúria ou nefropatia incipiente

Os testes de rotina aplicados pelos laboratórios para determinação de albumina na urina são capazes de detectar concentrações acima de 250 mg/ℓ – esse valor corresponde a uma excreção urinária de albumina em urina noturna de aproximadamente 200 µg/min. Esses níveis são observados em pacientes com nefropatia diabética clínica ou macroalbuminúria.

O diagnóstico de nefropatia incipiente baseia-se na demonstração de microalbuminúria persistente, na ausência de outras alterações urinárias ou evidências de infecção do trato urinário ou insuficiência cardíaca. O termo microalbuminúria significa excreção urinária de albumina acima de 30 mg/24 h, 20 µg/min ou 30 mg/g de creatinina, para coleta de urina de 24 h, noturna ou amostra isolada, respectivamente.

A microalbuminúria prevê a progressão para a macroalbuminúria em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2. Em pacientes com o tipo 1, estudos prospectivos demonstraram que a presença de microalbuminúria previa o desenvolvimento da nefropatia clínica em cerca de 80% dos casos. Entretanto, estudo recente com esses mesmos pacientes mostrou progressão de micro para macroalbuminúria em apenas 19% dos indivíduos, enquanto 58% regrediram para normoalbuminúria.[4] Em pacientes com o tipo 2, o valor preditivo da microalbuminúria para o desenvolvimento da nefropatia clínica é menor que naqueles com o tipo 1. Nesses pacientes com microalbuminúria, a nefropatia clínica ocorreu em 22 a 42% dos casos. Parte dessa diferença pode ser explicada pela alta frequência de morte de causa cardiovascular entre os pacientes com diabetes melito tipo 2 e microalbuminúria. Em pacientes com diabetes melito tipo 1, é muito menos evidente a importância da microalbuminúria como fator preditivo de morte de causa cardiovascular.

Ritmo de filtração glomerular

Cerca de um terço dos pacientes com diabetes melito tipo 1 com normo ou microalbuminúria apresenta aumento no ritmo de filtração glomerular (RFG) quando comparados a indivíduos normais, pareados para idade e sexo. Em pacientes com o tipo 2, a frequência de hiperfiltração glomerular é menor, ou mesmo ausente. O aumento do RFG é observado particularmente em pacientes com diabetes melito recém-diagnosticado e durante os períodos de mau controle glicêmico.

Macroalbuminúria ou nefropatia clínica

Nessa fase, a excreção urinária de albumina é superior a 300 mg/24 h, 200 µg/min ou 300 mg/g de creatinina, e ocorre declínio progressivo do RFG. A velocidade de perda do RFG varia entre 2 e 20 mℓ/min/ano, sendo em média 12 mℓ/min/ano.

Vários fatores têm sido implicados na progressão da função renal de pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2 com nefropatia clínica. Hipertensão arterial sistêmica e, em menor grau, a albuminúria aceleram a progressão da nefropatia diabética. Aumento na pressão arterial sistêmica para os níveis de hipertensão é um fenômeno frequente e precoce na ND. Além disso, elevação na pressão arterial noturna (*nondippers*) ocorre com maior frequência em pacientes com nefropatia diabética. Alguns estudos sugerem que o tabagismo possa ser um importante fator acelerador da progressão da doença renal em pacientes com ambos os tipos, provavelmente por aumentar a pressão arterial sistêmica e/ou contribuir para a hiperfiltração glomerular.

Embora existam controvérsias em relação aos números, não há dúvidas de que pacientes com nefropatia diabética apresentam maior taxa de mortalidade em comparação com aqueles sem nefropatia. Índios Pima com diabetes melito tipo 2 e proteinúria apresentam risco de morte 3,5 vezes maior que pacientes sem nefropatia, e a concomitância da hipertensão arterial eleva esse risco para sete. A taxa de mortalidade acumulada, 10 anos após o início da proteinúria, em pacientes europeus com diabetes melito tipo 1, foi de 70%, comparada com 45% em pacientes diabéticos com normoalbuminúria.

Fisiopatologia

Normoalbuminúria

Como mencionado anteriormente, pacientes com os dois tipos de diabetes melito e normoalbuminúria podem apresentar RFG acima do valor normal (limite superior da normalidade de 135 mℓ/min/1,73 m^2) ou hiperfiltração. Essa alteração no RFG deve-se principalmente ao fluxo plasmático renal e à pressão hidráulica transcapilar aumentados. Observações em animais diabéticos demonstram que o aumento desse último determinante da filtração glomerular ocorre por vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da eferente. Estudos recentes sugerem que, em pacientes com DM tipo 1 e normoalbuminúria, a hiperfiltração está associada a maior chance de desenvolvimento de nefropatia diabética.[5]

Microalbuminúria

A excreção de albumina na urina é determinada pela quantidade filtrada pela parede do capilar glomerular e pela quantidade reabsorvida pelas células tubulares. Em pacientes com diabetes melito e microalbuminúria não há evidências de alteração na reabsorção tubular. Portanto, a albuminúria nesses pacientes tem sido atribuída ao aumento na albumina que passa pela parede do capilar glomerular. Esta última apresenta poros com tamanho médio de 40 a 45 Å, uniformemente revestida por carga elétrica negativa, papel atribuído ao sulfato de heparan, ao ácido siálico e a outros proteoglicanos. Por conseguinte, o tamanho e a carga elétrica das moléculas circulantes, assim como o gradiente de pressão transglomerular, determinarão a passagem de proteínas pela parede do capilar glomerular.

Em pacientes com diabetes melito e microalbuminúria, a depuração de albumina, um poliânio (pI 4,8, PM 69 kDa, raio 36 Å), está aumentada. Tem sido sugerido que essa alteração seja secundária ao aumento no gradiente de pressão transcapilar (ΔP), secundário, pelo menos em parte, ao aumento de angiotensina II intrarrenal (Figura 234.2). Além disso, estudos recentes mostram que a nefrina, proteína crucial na manutenção da integridade da parede do capilar glomerular, está diminuída em animais e indivíduos com DM e albuminúria.

Macroalbuminúria

Pacientes com diabetes melito e macroalbuminúria apresentam ineficiência na barreira para tamanho de macromoléculas pelo agravamento das alterações anteriormente descritas para a microalbuminúria (ver Figura 234.2). Além disso, com a progressão da insuficiência renal, a proteinúria passa a ser mista, isto é, de origem glomerular e tubular, uma vez que o túbulo perde a capacidade de reabsorver parte da proteína filtrada.

Patogênese

Em uma análise simples, o distúrbio metabólico por si, induzido pelo diabetes melito, é necessário para o desenvolvimento das lesões glomerulares observadas nessa doença. Desse modo, as lesões renais podem ser notadas em modelos animais com diabetes melito induzido por drogas, as quais podem ser prevenidas, ou bastante reduzidas em sua intensidade, por meio da obtenção de valores glicêmicos próximos dos normais. Além disso, as lesões renais características do diabetes melito são revertidas quando o rim é transplantado para um animal não diabético.

Em humanos, o mesmo padrão de lesão renal pode ser observado apesar de diferentes causas do diabetes melito. Pacientes com diabetes melito secundário a pancreatite crônica ou hemocromatose e sem evidências de predisposição genética para o diabetes melito podem desenvolver nefropatia indistinguível daquela observada em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2. Pacientes com diabetes melito que recebem transplante renal de indivíduos normais podem apresentar, no rim transplantado, lesões típicas da nefropatia diabética. Estudos retrospectivos e prospectivos têm demonstrado relação entre controle glicêmico e risco da nefropatia diabética.

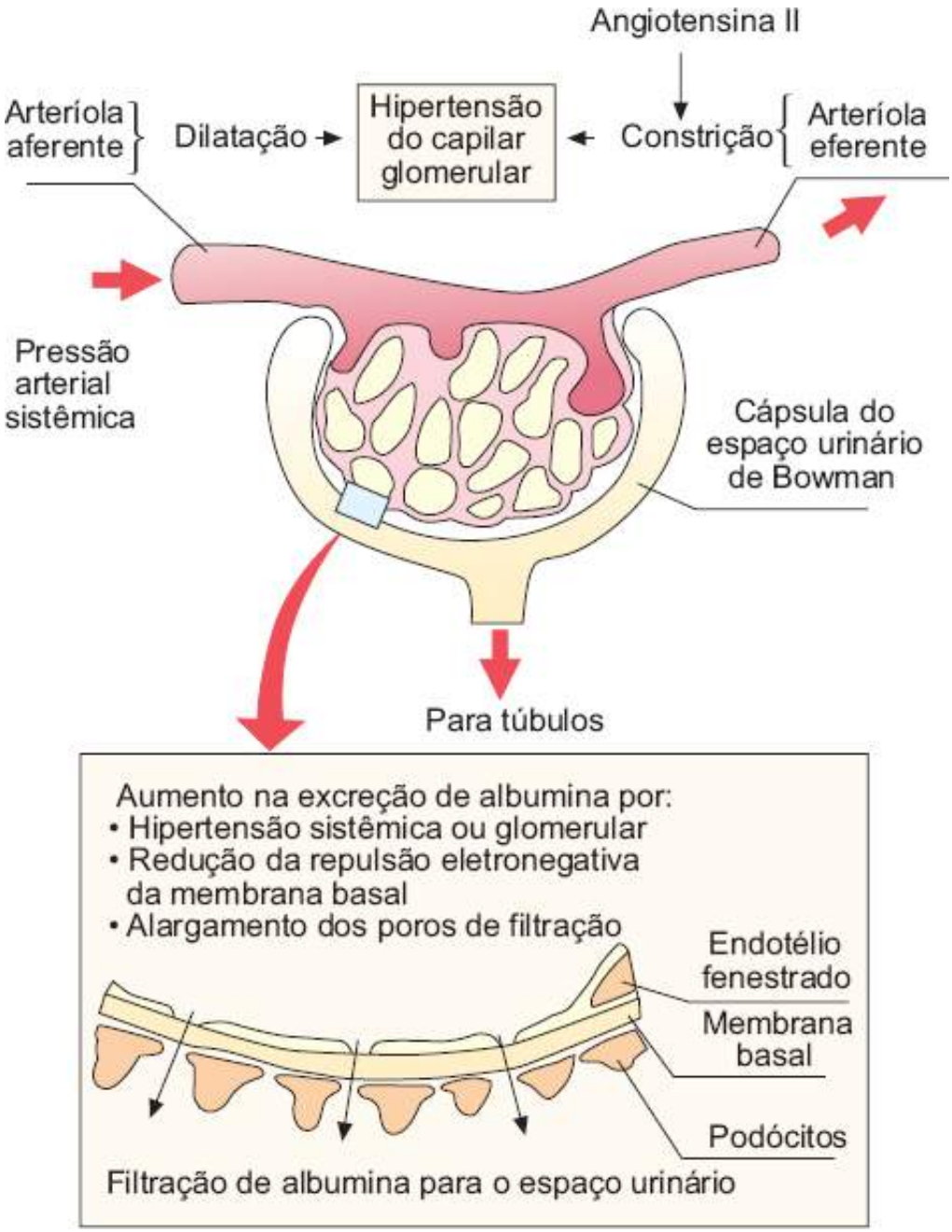

Figura 234.2 Diagrama esquemático do glomérulo indicando os principais fatores que influenciam a excreção de albumina na urina.

Alguns pacientes com bom controle metabólico, entretanto, desenvolveram a ND; outros mantiveram função renal normal e não apresentaram proteinúria, apesar do pior controle glicêmico. Essas observações sugerem que, em pacientes com diabetes melito, a hiperglicemia é um fator necessário, mas não suficiente, para causar a lesão renal. Outros fatores são necessários para que a nefropatia se desenvolva.[6]

Anatomia patológica

As lesões estruturais descritas a seguir se aplicam para o DM tipos 1 e 2. O primeiro dado anatomopatológico que chama atenção é o aumento do tamanho renal e glomerular, presente em fases iniciais, podendo permanecer mesmo em fase avançada da insuficiência renal.

À histopatologia, dados provenientes de necropsias mostram basicamente três tipos de lesão glomerular: glomerulosclerose nodular, descrita e conhecida como lesão de Kimmestiel e Wilson; glomerulosclerose difusa; e lesões exsudativas, sendo frequente a associação entre as lesões (Figura 234.3). É importante destacar que a lesão nodular pode aparecer na amiloidose, na glomerulonefrite membranoproliferativa e na doença de cadeia leves, exigindo o uso de técnicas específicas de histopatologia e dados clínicos para o adequado diagnóstico diferencial. As lesões tubulointersticiais consistem em fibrose progressiva e infiltrados de células mononucleares que circundam túbulos atróficos, contendo, alguns deles, cilindros proteináceos. Além da doença glomerular e tubular

inespecífica, os pacientes diabéticos apresentam, mais raramente, comprometimento da circulação das regiões medulares de grau suficiente para provocar necrose papilar. Essa doença, apesar de grave, é incomum, quando comparada a lesões glomerulares e tubulointersticiais.

Recentemente, materiais provenientes de biopsias, analisados por técnica de morfometria, têm trazido importantes contribuições. Por exemplo, pacientes em fases iniciais da lesão glomerular, como aqueles com microalbuminúria, apresentam grau maior de expansão de matriz mesangial. Esta última alteração é considerada como a que melhor se correlaciona à evolução para a fase de nefropatia clínica. Correlação positiva e significativa tem sido demonstrada entre tamanho renal e glomerular, e ritmo de filtração glomerular.[7]

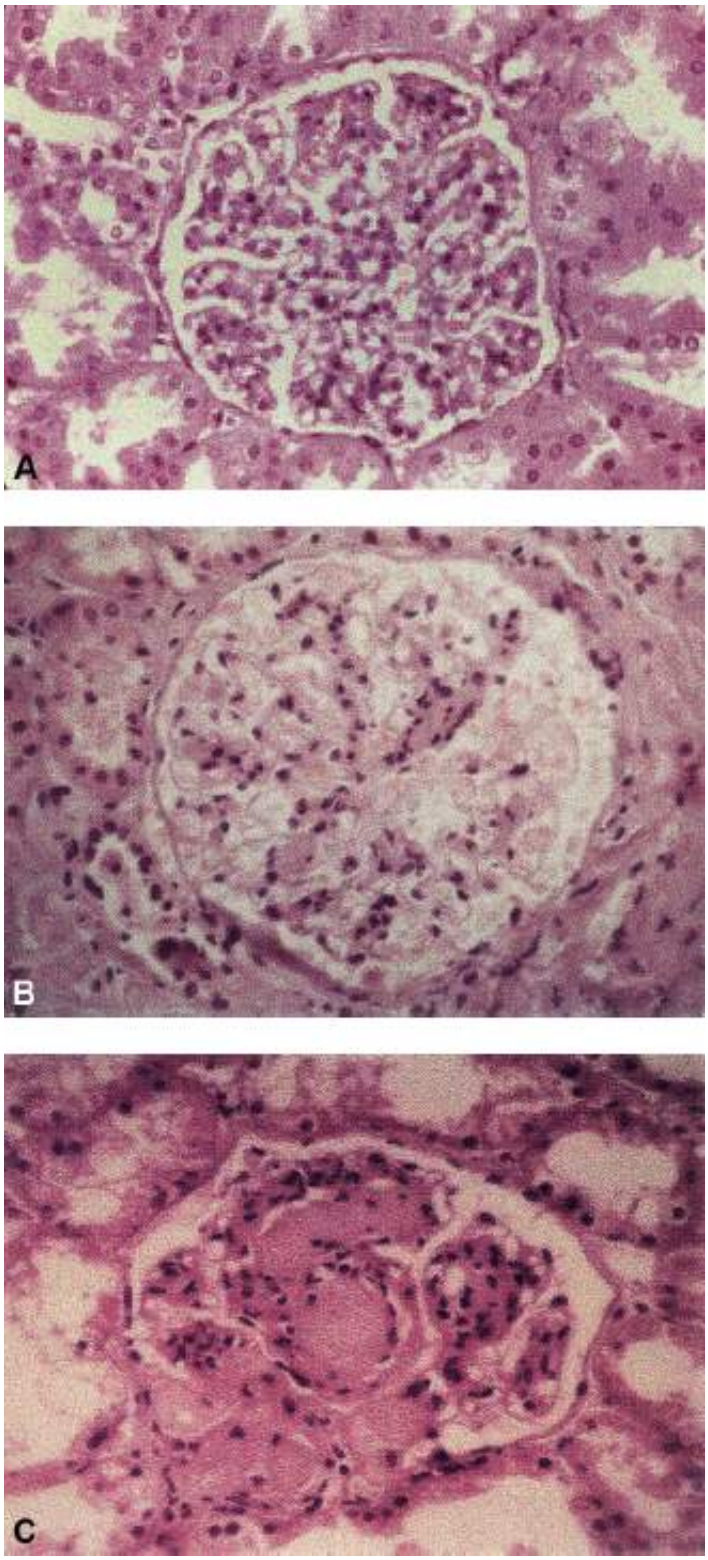

Figura 234.3 Alterações estruturais glomerulares observadas na microscopia óptica na nefropatia diabética. **A.** Glomérulo normal [corado com hematoxilina-eosina (H/E)]. **B.** Glomerulosclerose difusa, expansão mesangial difusa (H/E). **C.** Glomerulosclerose nodular intercapilar (Kimmestiel e Wilson). Presença de lesões exsudativas (*fibrin cap*). (Cedida por Dr. Athanase Billis [UNICAMP] e Luis Antonio R. de Moura [Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP].)

Mecanismos da indução de lesões renais pela hiperglicemia

As bases bioquímicas dos efeitos da hiperglicemia na patogênese da nefropatia diabética são:

- Glicosilação não enzimática de proteínas
- Metabolismo anormal da via do poliol
- Aumento na produção de matriz extracelular
- Aumento na atividade das proteínas quinase C (PKC)
- Alterações no ciclo e na proliferação celulares
- Indução de genes de fatores de crescimento pela hiperglicemia
- Aumento na produção de citocinas
- Redução na carga aniônica das membranas celulares.

Glicosilação não enzimática

Uma possível ligação entre hiperglicemia e nefropatia diabética é pela glicosilação não enzimática de proteínas (reação de Amadori). Por esse mecanismo, a glicose se liga aos grupos amino das proteínas, resultando em produtos iniciais da glicosilação não enzimática, como a hemoglobina glicosilada (Hbgli). Como a extensão da glicosilação é dependente da meia-vida da proteína e do valor médio da glicemia, a porcentagem de Hbgli é utilizada, clinicamente, para estimar a média da glicemia dos últimos 90 a 120 dias, que corresponde à vida média das hemácias. Com a progressão do processo, por meio de uma série de reações químicas, lentas e irreversíveis, produtos finais da glicosilação não enzimática (conhecidos como AGE, *advanced glycated end-products*) são formados, alguns dos quais capazes de criar ligações covalentes com grupos animo de outras proteínas, resultando em reações proteínas-proteínas. Ao contrário dos produtos de vida curta, como a Hbgli, os AGE são estáveis e, portanto, se acumulam nos tecidos e nas paredes dos vasos, e seus níveis não retornam ao normal, mesmo quando a hiperglicemia é corrigida. Esse processo pode ocorrer nas células mesangiais e estimular a produção de matriz extracelular.

Via do poliol

A glicose em excesso é convertida para sorbitol por ação de uma enzima chamada aldose redutase. A hiperglicemia crônica pode levar ao acúmulo de sorbitol nos tecidos, incluindo túbulos renais e glomérulos. O aumento do sorbitol pode causar lesão tecidual por alterar a osmorregulação das células e depletar o meio intracelular de mioinositol, com consequente redução do diacilgicerol. Este é o principal mediador celular endógeno da ativação de proteinoquinase C (PKC), a qual tem sido envolvida na patogênese da nefropatia diabética.

Aumento da produção de matriz celular

A hiperglicemia aumenta a produção de matriz extracelular. Células endoteliais ou mesangiais em cultura expostas a altas concentrações de glicose, mimetizando a hiperglicemia, apresentam aumento na produção de componentes da matriz extracelular, principalmente fibronectina e colágeno IV. Essa alteração parece ser mediada pelo TGF-β1 (*transforming growth factor β1*).

Sistema das proteínas quinase C

A atividade celular da PKC é regulada pelos níveis de diacilglicerol e fosfato de inositol. Em animais diabéticos, a síntese de diacilglicerol está aumentada em razão da elevação na formação de seus precursores, derivados de glicose. O aumento na atividade das PKC pode alterar várias funções celulares relevantes para as complicações microvasculares do diabetes melito, incluindo: neovascularização, síntese de colágeno, receptores de fatores de crescimento e atividade de troca iônica e pH intracelular.

Alterações das células endoteliais

Os possíveis mecanismos pelos quais o diabetes melito pode afetar a função endotelial incluem toxicidade direta

pela glicose, aumento do poliol, maior atividade da PKC, aumento na geração de radicais livres com consequente redução de óxido nítrico e formação de AGE.

Estresse oxidativo e óxido nítrico

Foi sugerido que o aumento do estresse oxidativo poderia ser um mecanismo comum pelo qual a hiperglicemia determina as alterações anteriormente descritas que culminam na nefropatia diabética.[8] Observações do nosso laboratório demonstram que a hiperglicemia leva ao desacoplamento da isoforma endotelial do óxido nítrico sintase (eNOS), fazendo com que essa sintase produza superóxido, em vez de óxido nítrico (NO).[9] Isso resultaria em aumento do estresse oxidativo e redução do NO, alterações envolvidas na patogênese da nefropatia diabética.[10] O desacoplamento da eNOS, a consequente redução do NO e o aumento do estresse oxidativo foram revertidos com o emprego de chá-verde.[9]

Fatores hemodinâmicos na nefropatia diabética

Em pacientes com diabetes melito, observa-se aumento no RFG e fluxo plasmático renal (FPR) com diminuição na resistência vascular renal em fases iniciais da doença, tendo sido sugerido que essas alterações sejam responsáveis pela proteinúria e por lesões histopatológicas renais. Apesar de a pressão arterial sistêmica estar normal, sua transmissão, para os capilares glomerulares, é facilitada em consequência da redução mais acentuada na resistência da arteríola aferente em relação à da eferente. Em razão disso, a pressão hidráulica do capilar aumenta (ver Figura 234.2).

Aumento na pressão intraglomerular, por meio do estresse mecânico, pode danificar o endotélio, alterar a estrutura normal da barreira glomerular e, eventualmente, aumentar a produção de matriz extracelular.

Hipertrofia renal e alterações hemodinâmicas

Hipertrofia renal e glomerular, acompanhando o aumento no RFG, são alterações frequentemente observadas em fases iniciais do DM. Tem sido sugerido que as alterações hipertróficas observadas nos rins possam preceder as anormalidades funcionais.

É possível que aquelas alterações hipertróficas sejam decorrentes de um estímulo aumentado de fatores de crescimento.

Fatores familiares e genéticos na suscetibilidade à nefropatia diabética

Uma questão central na doença renal diabética em humanos é que apenas um subgrupo de pacientes, cerca de 35%, desenvolvem lesão renal. Se as alterações no meio interno desencadeadas pelo diabetes fossem suficientes para causar as alterações renais, todos os pacientes desenvolveriam nefropatia diabética, desde que tivessem tempo suficiente para tanto. Mas isso não ocorre.

Predisposição herdada para nefropatia diabética é fortemente sugerida por estudos que demonstram que essa complicação do DM ocorre com maior frequência em determinadas famílias. A chance de um indivíduo diabético apresentar nefropatia aumenta em quatro a cinco vezes se ele apresentar um irmão com nefropatia diabética. Por outro lado, filhos de pais diabéticos com proteinúria apresentam risco de desenvolver nefropatia três vezes superior aos filhos de pais com normoalbuminúria.

Várias linhas de evidências sugerem que a predisposição familiar à hipertensão arterial essencial poderia aumentar o risco de lesão renal em pacientes com diabetes melito. A frequência de hipertensão arterial e os níveis tensionais são maiores em pais de pacientes diabéticos com nefropatia que em pais de indivíduos sem evidências de doença renal. Além disso, tem sido relatado que pacientes diabéticos com nefropatia apresentam aumento do contratransporte de sódio e lítio (CT Na^+/Li^+) em hemácias, quando comparados a indivíduos sem nefropatia.[11] O aumento da atividade desse transporte tem sido associado à predisposição à hipertensão arterial essencial, e cerca de 80% da sua variabilidade interindividual são explicados por influência genética.

Resistência insulínica e nefropatia diabética

A resistência insulínica tem sido demonstrada em pacientes com hipertensão arterial essencial e diabéticos hipertensos, além de forte associação entre resistência insulínica e hiperatividade do CT Na^+/Li^+, em diabéticos normotensos, não proteinúricos.[12]

A hiperinsulinemia, secundária a um estado de resistência insulínica, resultaria em retenção de sódio e aumento de catecolaminas, e ambos determinariam incremento nos níveis pressóricos. Fechando o círculo, a instalação da hipertensão arterial colaboraria para a lesão renal do diabetes melito.

Genes candidatos para suscetibilidade à nefropatia diabética

A procura por um polimorfismo genético responsável pela nefropatia diabética tem sido intensa e tem produzido resultados inconsistentes.[13] Associação significante entre polimorfismo no *locus* do gene da enzima conversora de angiotensina I (ECA) e nefropatia diabética tem sido relatada por alguns grupos. Polimorfismo em vários outros genes tem sido investigado com resultados ainda inconclusivos.

Em conclusão, a patogênese da nefropatia diabética é complexa, envolvendo a interação de múltiplos fatores relacionados com o distúrbio metabólico e variáveis genéticas.

Quadro clínico

Na maioria dos casos, os pacientes com ND permanecem assintomáticos até que ocorra uma redução de 70 a 90% do RFG. Entretanto, durante esse período assintomático pode ocorrer hipertensão arterial e a excreção de proteínas pode aumentar e atingir níveis de síndrome nefrótica (em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes), com as consequências clínicas e bioquímicas de edema, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

Quando a filtração glomerular atinge 10 a 30% dos valores normais, começam a aparecer os sintomas urêmicos. Além disso, diversas alterações do diabetes melito e suas complicações podem exacerbar os sintomas urêmicos ou ser indistinguíveis deles. As náuseas e os vômitos que caracterizam a fase urêmica podem ser complicados por neuropatia autonômica diabética, com esvaziamento gástrico deficiente em decorrência de gastroparesia. Com frequência, é difícil diferenciar gastroparesia, náuseas e vômitos secundários à uremia. Além disso, a neuropatia periférica diabética, que se apresenta como distúrbio sensorial, pode, em certo grau, mimetizar a neuropatia urêmica, embora em geral os sintomas neuropáticos dolorosos e hiperestéticos sejam mais atribuíveis ao diabetes melito de longa duração do que à uremia. É relativamente comum a presença de hipotensão postural por neuropatia autonômica que pode dificultar o controle da hipertensão arterial. A maioria dos pacientes com nefropatia apresenta algum grau de retinopatia. Entretanto, em 20 a 30% dos pacientes com doença renal a retinopatia pode estar ausente. Complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e doença vascular periférica com amputações acompanham a doença renal e tornam-se mais frequentes com a progressão da insuficiência renal, tanto em pacientes com diabetes melito tipo 1 quanto nos com tipo 2 – sendo, porém, mais graves no último grupo.

Diagnóstico e acompanhamento clínico e laboratorial

Em pacientes com diabetes melito tipo 1, na maioria das vezes o diagnóstico da nefropatia diabética não oferece dificuldade nem requer comprovação anatomopatológica. Pacientes com diabetes melito tipo 1 há mais de 10 ou 20 anos, e que apresentem proteinúria, retinopatia e hipertensão, é quase certo terem lesões típicas da glomerulosclerose diabética. Já em pacientes com o tipo 2, a proteinúria pode estar presente no momento do diagnóstico, e a presença de doença renal não diabética é mais comum. Nos casos em que existe suspeita de outra doença não glomerular, a biopsia renal é necessária. Os fatores que sugerem outra causa para a lesão glomerular em pacientes diabéticos foram apresentados anteriormente. Micro-hematúria glomerular pode estar presente em cerca de 20% dos pacientes com lesões anatomopatológicas características da nefropatia diabética.[14]

A presença de microalbuminúria deve ser investigada com regularidade em pacientes com diabetes melito. A microalbuminúria deve ser pesquisada em pacientes com o tipo 2 já no momento do diagnóstico – caso o resultado dê negativa, o teste deve ser repetido. Em pacientes com o tipo 1, a partir de 3 a 5 anos do diagnóstico a excreção

urinária de albumina deve ser quantificada anualmente. Pacientes com microalbuminúria apresentam maior risco de outras complicações e necessitam de investigação cuidadosa e frequente para diagnóstico precoce de retinopatia, neuropatia e doença cardiovascular.

Pacientes com nefropatia diabética precisam ter a função renal monitorada para estimativa do tempo provável para o desenvolvimento da insuficiência renal terminal e para avaliar os efeitos de medidas de intervenção. Principalmente em fases iniciais da nefropatia, o RFG deve ser monitorado, de preferência por métodos com radioisótopos. A creatinina sérica e o *clearance* de creatinina podem ser usados, mas são menos sensíveis e tendem a hiperestimar a filtração glomerular.

A quantificação frequente da proteinúria é importante, pois grande quantidade de proteinúria é sinal de mau prognóstico, enquanto sua redução com o tratamento sugere boa resposta.

Especial atenção deve ser dada à medida da pressão arterial, a fim de se detectarem elevações, ainda que pequenas, nos níveis tensionais. Em pacientes com diabetes melito e proteinúria inferior a 1 g/24 h, a pressão arterial deve ser inferior a 135/85 mmHg, e abaixo de 125/75 mmHg para pacientes com proteinúria superior a 1 g/24 h.

Tratamento

As principais modalidades terapêuticas investigadas são controle glicêmico, tratamento da hipertensão arterial e restrição de proteínas na dieta. O papel dessas intervenções na transição de normoalbuminúria para microalbuminúria (prevenção primária), microalbuminúria para macroalbuminúria (prevenção secundária) e macroalbuminúria para IRT serão discutidos a seguir.

Controle glicêmico

Prevenção primária

O controle glicêmico rígido reduz em até 50% e entre 20 e 30% a chance de desenvolvimento da nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2, respectivamente. Estudos prospectivos recentes sugerem que o controle glicêmico deve ter como alvo hemoglobina glicosilada inferior a 7%. Entretanto, a grande preocupação é que o controle glicêmico rígido seja acompanhado de maior frequência de episódios de hipoglicemia grave.

Prevenção secundária

Vários estudos têm sugerido que o adequado controle glicêmico reduz a chance de progressão de micro para macroalbuminúria.

Progressão da nefropatia clínica

Embora estudos anteriores tenham sugerido que nessa fase o controle glicêmico teria um pequeno impacto na progressão da nefropatia diabética, estudos mais recentes demonstram efeito benéfico do controle glicêmico, desde que se obtenha adequado controle da pressão arterial.

Controle da pressão arterial

Prevenção primária

Estudos clínicos têm sugerido que o emprego de drogas anti-hipertensivas, em pacientes com normoalbuminúria e sem elevação da pressão arterial, reduz a chance do desenvolvimento de microalbuminúria. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), a redução na pressão arterial sistólica de 154 para 144 mmHg reduziu em 29% a chance de pacientes normoalbuminúricos desenvolverem microalbuminúria.

Estudo recente revelou que o emprego do bloqueio do sistema renina-angiotensina não foi eficaz na prevenção

do desenvolvimento de nefropatia em pacientes com DM tipo 1 e normalbuminúria.[15] Entretanto, nesses mesmos pacientes essa manobra retardou a progressão da retinopatia diabética.

Prevenção secundária

Vários estudos têm mostrado que o controle da hipertensão arterial reduz a albuminúria e a chance de progressão para macroalbuminúria. Efeito semelhante tem sido observado com o emprego de droga ECA, mesmo em pacientes com pressão arterial normal. Alguns estudos sugerem que esse efeito possa ser obtido com outras drogas anti-hipertensivas como bloqueadores de canais de cálcio.

Estudo recente em pacientes com diabetes melito tipo 2 e microalbuminúria demonstrou que pacientes que receberam uma droga que antagoniza o receptor da angiotensina II (AT1) tiveram maior frequência de normalização da albuminúria e menor probabilidade de progressão para macroalbuminúria do que indivíduos tratados com outras drogas anti-hipertensivas.

Prevenção da progressão da nefropatia

O controle eficaz da pressão arterial reduz a velocidade de progressão da doença renal em pacientes com diabetes melito.[16] Vários estudos provam que drogas que atuam no sistema renina-angiotensina (ECA ou antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II) são superiores a outras drogas anti-hipertensivas no retardo à progressão da doença renal em pacientes com diabetes melito, apesar de os níveis pressóricos obtidos nesses estudos serem, na maioria das vezes, superiores aos desejáveis para esses pacientes. O uso combinado de IECA e antagonistas AT1 é mais eficaz que o emprego de uma ou outra droga isolada na redução da proteinúria. Entretanto, tem sido sugerida pior evolução na progressão da doença renal em pacientes que utilizam essa associação de drogas.[17]

Em pacientes com diabetes melito tipo 1 e nefropatia, a redução da ingestão de proteína para 0,6 a 0,8g/kg/dia diminuiu significativamente a velocidade de progressão da insuficiência renal.

Estudo recente sugeriu que o tratamento do paciente diabético com nefropatia deve ser múltiplo e incluir controles glicêmico e da pressão arterial, uso de drogas que atuem no sistema renina-angiotensina (SRA), restrição proteica e drogas que reduzam as lipídios.

Tratamento do paciente com diabetes melito e insuficiência renal terminal

A sobrevida dos pacientes com diabetes melito em diálise ou transplante renal é menor que a de pacientes com IRT de outras causas. Não existe benefício comprovado de uma modalidade dialítica (diálise peritoneal ou hemodiálise) sobre a outra para pacientes com diabetes melito. Os resultados menos satisfatórios, obtidos com a terapia da doença renal terminal, decorrem, principalmente, da morbimortalidade cardiovascular associada.

O transplante simultâneo de rim e pâncreas é uma possibilidade terapêutica para os pacientes com diabetes melito tipo 1. Entretanto, os resultados obtidos com esse procedimento sugerem que ele deve ser limitado a um grupo restrito de indivíduos, particularmente aqueles com idade inferior a 45 anos, sem complicações cardiovasculares, com controle glicêmico muito difícil e episódios frequentes de hipoglicemia.

Doença cardiovascular

Microalbuminúria é um preditor não apenas de nefropatia clínica, mas também associada a maior mortalidade, principalmente de causa cardiovascular, sobretudo em pacientes com diabetes melito tipo 2. O controle adequado da pressão arterial diminui o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito. Alguns estudos têm sugerido que drogas que atuam no SRA, como as ECAs, são superiores a outras na prevenção de eventos cardiovasculares nesses pacientes. Porém, dois importantes estudos recentes em pacientes com o tipo 2, que utilizaram drogas antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II, não mostraram efeitos superiores dessas drogas.

Embora ainda controverso, parece que o controle rígido da glicemia não reduz eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2.[18]

Prognóstico

O melhor prognóstico da doença renal no diabetes melito é fortemente associado ao diagnóstico precoce. Na fase de microalbuminúria, a intervenção terapêutica pode retardar ou mesmo impedir o desenvolvimento da nefropatia clínica. O grande desafio continua sendo a identificação precoce dos 35% de indivíduos que desenvolverão a nefropatia diabética. É possível que, em um futuro não muito distante, esse desafio seja superado pelos marcadores genéticos e/ou bioquímicos, e que isso resulte em tratamento mais adequado dos pacientes diabéticos com risco de desenvolver doença renal.

Capítulo 235

Nefropatias Tubulointersticiais e Tóxicas

Emerson Quintino de Lima e Emmanuel de Almeida Burdmann

Introdução

O rim tem características que o tornam particularmente suscetível à ação lesiva de produtos químicos ou biológicos. Os mecanismos de transporte tubular renal necessitam de elevado consumo energético, fazendo com que interferências nos sistemas enzimáticos intracelulares produtores de energia causem danos significantes ou irreversíveis às células renais. A massa de tecido renal representa menos de 1% do peso corporal de um indivíduo, porém os rins recebem 25% do débito cardíaco. Desse modo, a extensa superfície endotelial glomerular é exposta de maneira expressiva às substâncias tóxicas existentes na circulação e o processo de filtração dessas moléculas causa grande oferta de toxinas por unidade de tempo ao tecido renal. Além disso, os processos de metabolização renal podem desacoplar substâncias tóxicas de seus carreadores proteicos ou produzir substâncias com capacidade lesiva. No lúmen tubular, os mecanismos de concentração urinária induzem níveis extremamente elevados desses agentes tóxicos, muitas vezes superiores aos encontrados na circulação sistêmica. Finalmente, os mecanismos de transporte facilitam a entrada de tais substâncias do lúmen para o interior das células tubulares. As nefrotoxinas também podem causar lesão pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, ao interagir diretamente com a membrana celular, ou pelo produção intracelular de metabólitos tóxicos ou de radicais livres de oxigênio, o que resulta em danos a estruturas intracelulares e interfere com mecanismos enzimáticos vitais para o funcionamento celular.

As substâncias nefrotóxicas são capazes de acometer quaisquer das estruturas renais, provocando lesões glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares. Funcionalmente, a nefrotoxicidade pode manifestar-se como queda da filtração glomerular, proteinúria, alterações hidreletrolíticas e do equilíbrio acidobásico ou dos mecanismos de concentração urinária. Os mecanismos mais frequentes de agressão renal pelas nefrotoxinas são alterações de hemodinâmica renal e lesões estruturais tubulares, que se refletem em quadro clínico de insuficiência renal aguda (IRA).

A participação das substâncias nefrotóxicas na gênese da IRA em ambiente hospitalar aumentou de maneira alarmante nas últimas décadas. Na análise de 415 casos de IRA do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de 1957 a 1966, apenas 4% dos pacientes apresentaram nefrotoxicidade como fator causador da lesão renal, ao passo que, na década de 1980, o uso de drogas foi o fator etiológico mais comum naqueles com diagnóstico de IRA no mesmo hospital. O perfil das drogas responsáveis pelos episódios de nefrotoxicidade também vem se alterando. A análise dos pacientes com IRA nefrotóxica no HC-FMUSP, no período de 1980 a 1982, mostrou que a maioria dos casos foi relacionada com antibióticos. Em 1993, além dos antibióticos, o contraste radiológico, os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), os bloqueadores da enzima conversora de angiotensina e a ciclosporina surgiram como agentes de lesão renal em número significativo de casos.

Diagnóstico de lesão renal nefrotóxica

Em geral, o diagnóstico de nefrotoxicidade é aventado somente quando o dano renal alcança proporções suficientes para diminuir a diurese e/ou a filtração glomerular (FG), acarretando redução da depuração de creatinina e aumento da creatinina sérica.

A creatinina sérica é um marcador pouco sensível de lesão renal, pois se eleva significativamente apenas quando a FG cai para valores de 30 a 50% abaixo do normal. A creatinina é produzida pela reação não enzimática da creatina e fosfocreatinina musculares. Os seus níveis séricos são proporcionais à massa muscular do indivíduo, e,

portanto, mulheres, indivíduos idosos ou com massa muscular reduzida podem apresentar creatininas séricas pouco elevadas ou mesmo dentro da faixa considerada "normal" na vigência de queda significativa da FG. A depuração de creatinina, apesar de ser método mais sensível e exato para a determinação da FG, também apresenta problemas significativos na sua interpretação. À medida que a FG cai, a secreção tubular de creatinina aumenta, fazendo com que a depuração de creatinina superestime de modo importante a FG real.

Os parâmetros clínicos tradicionais são de baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de IRA. Infelizmente, um marcador precoce, com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesão renal ainda não está disponível. O biomarcador ideal deveria ser de dosagem fácil e rápida, obtido de maneira minimamente invasiva, capaz de detectar precocemente a lesão tubular e refletir a melhora e piora da função renal. A instalação de medidas terapêuticas precoces baseadas em alterações de um biomarcador poderia reduzir a progressão da lesão renal e potencialmente diminuir a elevada taxa de mortalidade associada à IRA. Diversas enzimas urinárias e vários marcadores bioquímicos já foram avaliados como preditores de lesão renal aguda. Atualmente, considera-se a *kidney injury molecule-1* (KIM-1), a interleucina 18 (IL-18) e a *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) como as moléculas urinárias com maior potencial para detecção precoce de lesão renal aguda para uso clínico.

Alguns estudos experimentais e clínicos utilizaram a dosagem de enzimas tubulares renais como marcadores de lesão renal. Embora sensível como marcador, a elevação de enzimas urinárias é pouco específica e ainda não obteve ampla aceitação na prática clínica. A excreção urinária de eletrólitos varia com a sua ingestão diária, tornando difícil a sua interpretação. Excreções urinárias inapropriadas de sódio, magnésio ou potássio em relação a níveis séricos e ingesta conhecidos podem indicar lesão tubular. A análise qualitativa da urina deve sempre ser realizada, pois, apesar de pouco específica, fornece informações preciosas de maneira relativamente simples e pouco invasiva. Por exemplo, densidade urinária baixa na ocorrência de desidratação ou pH urinário elevado na acidose sistêmica indicam lesão tubular. Proteinúria significativa revela lesão glomerular, aumento de células tubulares ocorre na necrose tubular e eosinofilúria é fortemente sugestiva de nefrite intersticial.

Nefrotoxicidade de agentes anti-infecciosos

Antibacterianos

Aminoglicosídios

Os aminoglicosídios são antibióticos bactericidas que se ligam muito pouco a proteínas plasmáticas e são excretados livremente por filtração glomerular. No lúmen do túbulo proximal, uma pequena parte da carga filtrada liga-se a receptores fosfolipídicos aniônicos da membrana celular da região apical das células tubulares proximais e é transportada por pinocitose para o seu interior. No citoplasma, formam-se vesículas que se fundem com os lisossomos. A acidez do interior lisossomal faz com que os aminoglicosídios assumam sua forma catiônica, aumentando sua ligação com as camadas de fosfolipídios e, presumivelmente, inibindo a função das fosfolipases. A interferência com o funcionamento das fosfolipases altera o ciclo normal de renovação das membranas fosfolipídicas e induz à formação de lisossomos secundários contendo os chamados corpos mieloides, estruturas lamelares elétron-densas compostas por membranas densamente compactadas e dispostas de forma concêntrica. Esses mecanismos de transporte e acumulação intracelular fazem com que a concentração dessas substâncias no córtex renal seja de 10 até 100 vezes superior à plasmática. Após ter ocorrido concentração do aminoglicosídio no tecido renal, sua excreção é extremamente lenta, podendo durar dias a meses.

Os mecanismos pelos quais os aminoglicosídios provocam nefrotoxicidade não são bem definidos. Interferência no funcionamento dos lisossomos, alterações mitocondriais, produção excessiva de radicais livres de oxigênio, inibição competitiva das reações citosólicas mediadas por cálcio e diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular têm sido apontadas como fatores etiopatogênicos da nefrotoxicidade dessas substâncias. Estudos experimentais indicam haver dissociação entre a acumulação tecidual do aminoglicosídio e sua nefrotoxicidade.

Os aminoglicosídios são a causa mais comum de nefrotoxicidade no ambiente hospitalar e induzem a alterações renais clinicamente significativas em 10 a 20% dos pacientes em uso da medicação. Em tratamentos prolongados, acima de 2 semanas, essa porcentagem é ainda maior, chegando a 50%. A forma clínica mais comum de apresentação de sua nefrotoxicidade é IRA não oligúrica, ao final da primeira semana de tratamento. Além da queda de filtração glomerular, os aminoglicosídios causam disfunção tubular, que se pode manifestar como poliúria e perda da capacidade de concentração urinária, enzimúria, glicosúria, aminoacidúria e perdas urinárias inadequadas

de eletrólitos, ocasionando hipomagnesemia, hipopotassemia e hipocalcemia. O exame de urina é inespecífico, às vezes com leucocitúria, proteinúria e cilindrúria. Com a interrupção do uso do fármaco, ocorre recuperação lenta da função renal, a qual pode durar semanas e ser incompleta. Os aminoglicosídios podem provocar insuficiência renal crônica diálise-dependente em pacientes com insuficiência renal prévia submetidos a tratamentos prolongados ou doses muito elevadas dessas substâncias. O método mais sensível para o diagnóstico precoce da nefrotoxicidade por aminoglicosídios é a detecção da elevação de seus níveis séricos "de vale", que ocorre precocemente, antecedendo alterações da creatinina sérica.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por aminoglicosídios identificados incluem: tratamento prolongado, administrações repetidas da medicação, depleção de volume extracelular, sexo masculino, obesidade, insuficiência renal prévia, uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos (vancomicina, cefalexina ou cefalotina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, agentes de contraste radiológico, anti-inflamatórios não hormonais), uso de furosemida, hipopotassemia, hipomagnesemia, acidose, icterícia, idade avançada, choque e administração do fármaco durante o período de repouso noturno.

Estudos demonstraram proteção renal com dose única do medicamento em vez da mesma quantidade administrada em doses repetidas, expansão de volume intravascular com cloreto de sódio, uso concomitante de ticarcilina, suplementação oral de cálcio, suplementação de cloreto de potássio, indução de diabetes, administração de ácido poliaspártico, alcalinização urinária, uso de bloqueadores de canal de cálcio, administração de hormônio tireoidiano e depleção de fosfato.

A dose utilizada, o intervalo de administração da medicação e a duração do tratamento são os fatores de risco mais consistentemente relacionados com a gênese de insuficiência renal. As propriedades farmacocinéticas dessas substâncias resultam na hipótese de que a sua administração em dose única diária manteria a eficácia bactericida (que depende do pico sérico) e atenuaria a sua nefrotoxicidade (a qual é dependente da área sob a curva, em função das características do seu transporte tubular). De fato, diversos autores têm demonstrado, em estudos isolados e meta-análises, que o uso de uma dose única diária de gentamicina em vez de doses fracionadas impediu a nefrotoxicidade sem inibir o efeito bactericida do antibiótico.

Penicilinas

Penicilinas são excretadas pelo sistema tubular transportador de ácidos orgânicos e podem permanecer ligadas à membrana basal tubular. Nefrite intersticial aguda tem sido relacionada com o uso de penicilinas naturais e sintéticas. A tríade "clássica" de febre, reação cutânea e eosinofilia ocorre somente em 1/3 dos casos. Geralmente, a lesão surge após 1 ou 2 semanas de administração da medicação e há recuperação da função renal com a suspensão do antibiótico, porém, se este for mantido, causará dano renal progressivo.

Cefalosporinas

Apesar de todas as cefalosporinas serem consideradas potencialmente nefrotóxicas, a prevalência de IRA decorrente dos membros mais recentes dessa classe de antibióticos é muito pequena, indicando que eles contêm grande margem terapêutica. Clinicamente, a lesão renal pode manifestar-se por quadros de necrose tubular aguda (NTA) ou, mais raramente, com padrão de reação alérgica com histopatologia característica de nefrite intersticial aguda (NIA). Nos casos de NTA, o fármaco foi em geral empregado em pacientes com infecções graves, nos quais coexistiam vários outros fatores potencialmente lesivos ao rim, tornando questionável a função das cefalosporinas como o agente isolado da lesão renal. Doses elevadas de cefalosporinas de primeira geração (cefalotina, cefalexina), uso concomitante de aminoglicosídios e depleção de volume extracelular têm sido considerados fatores de risco para a toxicidade dessas substâncias. As cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações têm potencial nefrotóxico muito reduzido.

Vancomicina

A vancomicina é de excreção predominantemente renal, sendo pouco eliminada pelos métodos de diálise convencionais. Quando foi introduzida na prática clínica, na década de 1960, detectou-se nefrotoxicidade significativa em até 25% dos pacientes. Este importante efeito colateral foi atribuído a impurezas produzidas durante o processo de fermentação da medicação. Desde a introdução de compostos com pureza superior a 90% após 1980, a ocorrência de nefrotoxicidade com o uso isolado de vancomicina caiu, variando de 0 a 25% em

estudos prospectivos. Apesar de terem diminuído os relatos de lesão renal e NTA associadas à vancomicina, esta substância deve ser considerada nefrotóxica, e estudos recentes ainda detectam elevações significativas de creatinina em até 10% dos pacientes que recebem o antibiótico. A combinação de vancomicina com aminoglicosídios apresenta sinergismo em termos de nefrotoxicidade experimental. Clinicamente, a combinação desses antibióticos pode provocar IRA em até 35% dos casos, prevalência que é até sete vezes superior à encontrada para a vancomicina isolada. Outros fatores os quais têm sido relacionados com a maior incidência de nefrotoxicidade pela vancomicina são: nível sérico do fármaco superior a 10 mg/ℓ (até oito vezes mais nefrotoxicidade), idade (nefrotoxicidade por vancomicina é raríssima em crianças), duração do tratamento acima de 3 semanas, creatinina basal elevada e desidratação. NIA por vancomicina pode ocorrer, mas é muito pouco frequente.

Rifampicina

IRA associada a esse medicamento tem ocorrido quando a terapia é interrompida por dias, ou mesmo meses, e reiniciada, embora alguns pacientes tenham apresentado lesão renal durante tratamento contínuo. O quadro clínico é peculiar, com dor lombar, oligúria ou anúria de início abrupto, hematúria microscópica e hipertensão, associado a fenômenos sistêmicos, como febre, náuseas e vômitos, diarreia, cefaleia e mialgia. Histologicamente, a lesão mais comum é NIA, mas casos de NTA, glomerulonefrites proliferativas crescênticas, depósitos intratubulares de pigmento, doença de cadeias leves e necrose de papila também foram descritos. Podem ocorrer alterações tubulares isoladas, como acidose tubular renal, glicosúria, uricosúria, perda urinária exagerada de potássio e diabetes insípido nefritogênico. Há excreção urinária de imunoglobulinas de cadeia leve na maioria dos pacientes que recebem rifampicina, mesmo com função renal normal, o que sugere manuseio tubular inadequado de proteínas ou alterações imunológicas. Estas alterações renais, em geral, desaparecem com a suspensão do antibiótico, mas existem casos de insuficiência renal irreversível.

Sulfametoxazol/Trimetoprima

Quando utilizado em doses elevadas no tratamento de infecção pulmonar por *Pneumocystis carinii*, pode provocar lesão renal por cristalúria e formação de cálculos a partir de seu metabólito pouco solúvel. Causa, com maior frequência, IRA por reações de hipersensibilidade com diagnóstico histológico de NIA, às vezes com granulomas não caseosos. A trimetoprima pode desencadear elevação da creatininemia e hiperpotassemia em filtração glomerular normal por interferir com processos tubulares de secreção de creatinina e transporte de potássio.

Quinolonas

Casos de NIA têm sido descritos em pacientes administrados com ciprofloxacino e em pelo menos um que recebe norfloxacino. Surgimento de vasculites também vem sendo associado às quinolonas e existem relatos de vasculite renal após uso de ciprofloxacino ou ofloxacino.

Antifúngicos

Anfotericina B

É um antibiótico produzido a partir do *Streptomyces nodosus*, que age pela formação de complexos com as moléculas de esterol na membrana celular dos fungos, aumentando a sua permeabilidade e causando seu rompimento. As mesmas propriedades que a tornam tão efetiva contra os fungos fazem da anfotericina uma substância tóxica para diversos tecidos, incluindo o rim. Os mecanismos fisiopatogênicos da nefrotoxicidade da anfotericina são múltiplos. A medicação liga-se às moléculas de esterol das células epiteliais e, consequentemente, aumenta a permeabilidade delas à água e aos solutos, provocando alterações estruturais e funcionais. Experimentalmente, causa vasoconstrição sistêmica e da arteríola aferente, que parece ocorrer independentemente de ativação do *feedback* tubuloglomerular. Expansão com cloreto de sódio em ratos tratados com anfotericina previne as alterações glomerulares, mas não as tubulares, indicando existirem mecanismos de nefrotoxicidade diferentes para as células vasculares e tubulares.

Nefrotoxicidade ocorre em até 80% dos pacientes tratados com anfotericina. A lesão é dependente tanto da dose diária quanto da dose acumulada da substância. Doses cumulativas superiores a 2 a 3 g provocam invariavelmente

disfunção renal. Outros fatores de risco associados a maior nefrotoxidade são idade avançada, sexo masculino, obesidade, insuficiência renal crônica, uso concomitante de outras medicações nefrotóxicas (especialmente ciclosporina e amicacina), uso simultâneo de diuréticos, depleção salina, hipopotassemia e hipomagnesemia. A anfotericina causa lesão tubular direta (perda da capacidade de concentração e acidificação urinárias e perda urinária excessiva de eletrólitos) e alterações da hemodinâmica renal (aumento da resistência vascular renal, queda da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal). Clinicamente, a nefrotoxicidade manifesta-se por poliúria, hipopotassemia, hipomagnesemia, acidose tubular distal e insuficiência renal aguda não oligúrica, resultando em queda da filtração glomerular. O quadro, em geral, manifesta-se após alguns dias do início do uso do fármaco, porém pode ocorrer após semanas de tratamento. O exame de urina é pouco característico, com a possibilidade de apresentar hematúria, leucocitúria, células tubulares, proteinúria e cilindros. O quadro histológico é de NTA tóxica com dilatação tubular, necrose e calcificação dos túbulos proximais e distais e vacuolização inespecífica de pequenas e médias artérias e arteríolas. As alterações de função renal são frequentemente reversíveis com a suspensão do medicamento.

Considerando-se a alta prevalência clínica de nefrotoxicidade com esse medicamento, a procura de medidas de proteção tornou-se obrigatória. A manobra de proteção comprovadamente mais eficaz para pacientes que recebem anfotericina é a expansão de volume extracelular. Estudos clínicos mostraram prevenção, e mesmo recuperação, da queda da filtração glomerular induzida por anfotericina com o uso de suplementação de cloreto de sódio, quase sempre por via intravenosa (IV). Conforme os dados atualmente disponíveis, é razoável propor, desde que as condições clínicas do paciente possibilitem, a administração diária de 150 mEq de cloreto de sódio (1 ℓ de solução de cloreto de sódio a 0,9%), começando 1 dia antes ou no dia do início do tratamento com anfotericina, como medida básica de prevenção.

Outra maneira possível para minimizar a nefrotoxicidade da anfotericina é a manipulação das formulações farmacológicas para sua administração. A anfotericina é extremamente hidrófoba, e o veículo normalmente utilizado na preparação do fármaco, o desoxicolato de sódio, tem propriedades nefrotóxicas. Trabalhos clínicos e experimentais apontaram menor nefrotoxicidade hemodinâmica e tubular quando a anfotericina foi diluída em soluções de lipídios, utilizadas para nutrição parenteral em vez de soro glicosado. Na mesma linha de raciocínio, desenvolveram-se três novas formulações comerciais com o intuito de melhorar a toxicidade sem perda de eficácia: anfotericina em complexo lipídico, anfotericina em dispersão coloidal e anfotericina em preparação lissossomal. As três preparações parecem ser menos tóxicas do que a formulação convencional do antibiótico, mas apresentam custo expressivamente mais elevado. Das três, é a preparação lissossomal que reuniu o maior número de evidências comprovando significativa redução da nefrotoxicidade sem prejuízo da eficácia.

Antivirais

Aciclovir

O aciclovir é excretado de modo inalterado pelos rins, em parte pela filtração glomerular e principalmente pela secreção tubular proximal. Nefrotoxicidade tem ocorrido em 12 a 16% dos pacientes tratados com esse agente antiviral, manifestando-se geralmente como IRA não oligúrica, que se instala no 1º ou 2º dia de tratamento. Podem ocorrer cólica renal, náuseas e vômitos, hematúria e leucocitúria. Embora alguns pacientes tenham necessitado de diálise, o quadro é quase sempre reversível com a interrupção do uso do medicamento e hidratação do paciente. A ocorrência de lesão renal parece relacionada com a dose, velocidade e via de administração do fármaco, o estado de hidratação e a função renal prévia do paciente, bem como o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos. Infusões rápidas, intravenosas, de dosagens acima de 500 mg/m^2, níveis séricos superiores a 20 mg/mℓ e depleção de volume intravascular são os fatores de risco mais importantes para a IRA ocasionada pelo aciclovir. A patogênese da lesão renal ainda não está bem determinada. A baixa solubilidade do medicamento e a cristalúria em pacientes tratados com aciclovir levaram à hipótese de que a nefrotoxicidade seja causada por precipitação intratubular do fármaco. Infelizmente, descrições histológicas da lesão são raras e não comprovaram de maneira definitiva cristais obstruindo o lúmen tubular. Trabalhos experimentais mostraram que o aciclovir pode causar insuficiência renal associada a alterações tubulares proximais e distais. O medicamento causou poliúria, fosfatúria e hipofosfatemia, perda urinária aumentada de sódio e potássio e resistência à ação do hormônio antidiurético, sugerindo que a gênese da IRA, ocasionada por aciclovir, deva ser bem mais complexa do que simples obstrução intratubular. A prevenção clínica da lesão tem de ser feita por meio de hidratação adequada, antecedendo o uso do

fármaco e evitando-se infusões intravenosas rápidas (em menos de 60 min).

Foscarnet

Por não ser metabolizado, o medicamento deposita-se no esqueleto e é excretado de maneira inalterada na urina. Foscarnet é extremamente nefrotóxico e causa IRA em até 66% dos pacientes tratados. O fato de ser utilizado em doentes graves, muitas vezes recebendo administração concomitante de outros agentes nefrotóxicos, poderia explicar em parte a sua alta taxa de nefrotoxicidade. No entanto, em um estudo retrospectivo envolvendo 56 pacientes, demonstrou-se que 40% dos indivíduos que desenvolveram IRA com foscarnet não utilizavam outros agentes nefrotóxicos, confirmando o seu alto índice de nefrotoxicidade. A lesão renal costuma manifestar-se por elevação dos níveis de ureia e creatinina durante a primeira semana de tratamento, com possibilidade de evoluir para IRA grave e necessidade de diálise em 10 a 15% dos pacientes. Foscarnet causa hipomagnesemia e acidose tubular renal; contudo, quadros de extrema poliúria (7 a 8 ℓ/dia) já foram descritos, os quais indicavam lesão tubular. A interrupção do medicamento melhora total ou parcialmente a função renal, o que pode demorar até meses.

Inibidores da protease

Dos representantes dessa classe, pelo menos dois, o indinavir e o ritonavir já apresentam relevantes quadros de nefrotoxicidade descritos.

Indinavir é o inibidor de protease mais comumente utilizado. Aproximadamente 20% do fármaco são excretados de maneira inalterada na urina. O sal de indinavir é muito pouco solúvel em água, fazendo com que haja precipitação intrarrenal ou urinária, com formação de cristais. Esta cristalúria pode ser assintomática ou apresentar-se clinicamente como dor lombar ou no flanco, litíase renal, cólica nefrética ou disúria e urgência miccional. Os cálculos de indanavir não foram visualizados em radiografias abdominais ou tomografias computadorizadas em cerca da metade das vezes. IRA oligúrica, elevação de creatinina, nefrite intersticial e proteinúria também têm sido observadas em pacientes que utilizam esse medicamento. É provável que a etiopatogenia da lesão esteja ligada à precipitação do fármaco no parênquima renal. O fator de risco mais importante para a nefrotoxicidade do indinavir é obviamente a desidratação. Pacientes tratados com esse inibidor de protease devem ser orientados a beber 1 a 2 ℓ de líquido por dia, previamente à ingestão da medicação, para prevenção da lesão renal.

Nefrotoxicidade também foi descrita com o ritonavir, ocorrendo precocemente (até 3 dias após a introdução do medicamento) e manifestando-se por elevação de creatinina em diversos pacientes e pelo menos em um caso de IRA dependente de diálise. Os mecanismos etiopatogênicos e a histologia dessa lesão renal são ainda desconhecidos.

Nefrotoxicidade do meio de contraste radiológico

A incidência da nefrotoxicidade atribuída ao uso do contraste radiológico varia de 0 a 90%. Esta enorme variação deve-se a particularidades inerentes à população estudada, a diferenças na definição de lesão renal, ao intervalo de tempo transcorrido entre o uso do contraste e o estudo da função renal e à sensibilidade dos métodos usados para avaliar as alterações renais. Considerando-se que em torno de 10 milhões de procedimentos com o uso de contraste intravascular são realizados anualmente nos EUA, mesmo uma incidência de 0,1% significaria 10.000 casos de nefropatia por contraste anualmente. A análise dos pacientes atendidos na década de 1990 pelo Grupo de IRA do HC-FMUSP revelou que o contraste, isoladamente ou em associação com outras substâncias, foi responsável por cerca de 9% de todos os casos de IRA atendidos e aproximadamente 25% das ocorrências de IRA causadas por agentes nefrotóxicos.

A fisiopatologia da nefrotoxicidade por contraste é ainda mal definida. O rim normal é extremamente resistente à sua ação lesiva, e modelos animais foram obtidos apenas quando outros mecanismos de agressão renal, como insuficiência cardíaca, desidratação, hipercolesterolemia ou uso de indometacina foram somados à administração da substância. A lesão parece ser multifatorial, e os principais mecanismos aventados para a sua patogênese são alterações hemodinâmicas, lesão das células tubulares e obstrução intraluminal. A administração de contraste induz à resposta bifásica na vasculatura renal. Há vasodilatação precoce e fugaz, seguida por vasoconstrição prolongada, queda do fluxo plasmático renal e da FG. Esse fenômeno parece depender do íon cálcio, pois é capaz de ser bloqueado por bloqueadores de canal de cálcio, mas não por alfabloqueadores. O sistema das prostaglandinas

também pode estar envolvido: estudos experimentais identificaram diminuição no nível de prostaglandinas vasodilatadoras e a vasoconstrição é agravada pela indometacina. Outros possíveis mediadores são a adenosina, pois teofilina impede a vasoconstrição induzida pelo contraste, e liberação aumentada de endotelina, que tem sido demonstrada tanto experimental quanto clinicamente após o uso de contraste. Trabalhos recentes mostraram potencialização da nefrotoxicidade do contraste pelo bloqueio da formação de óxido nítrico ou proteção com o uso de L-arginina em modelos experimentais. As evidências de lesão tubular direta são a ocorrência de enzimúria em pacientes e animais de experimentação e as perturbações na respiração celular em modelos *in vitro*, induzidas pelo contraste. Outra forma de lesão tubular seria a decorrente da precipitação intraluminal de proteínas de Tamm-Horsfall, de cristais de oxalato ou de urato após a infusão de meio de contraste.

A alteração estrutural renal provocada pelo contraste é mal caracterizada em razão da ausência de estudos anatomopatológicos adequados. Vacuolização citoplasmática de células tubulares proximais ("nefrose osmótica") foi encontrada retrospectivamente em 20% das biopsias de pacientes submetidos a contraste iodado de alto poder osmótico. Essa alteração foi verificada tanto em pacientes com função renal rebaixada quanto naqueles com função renal normal e, portanto, não parece ser específica para a nefrotoxicidade do contraste. Lesões compatíveis com NTA já foram encontradas em pacientes com nefropatia por contraste, e necrose da porção espessa ascendente medular da alça de Henle tinha sido descrita em animais submetidos à infusão de meio de contraste.

A incidência da nefropatia por contraste está intimamente ligada a fatores de risco para o seu desenvolvimento. Dentre eles, o mais importante é, sem dúvida, insuficiência renal prévia. Diabetes também tem sido considerado um fator de risco independente para a nefropatia por contraste. No entanto, estudos prospectivos não encontraram maior incidência de nefrotoxicidade em grupos de pacientes diabéticos com função renal normal quando comparados a indivíduos não diabéticos. Por outro lado, o risco de nefrotoxicidade e a gravidade da lesão renal são nitidamente maiores em diabéticos com função renal rebaixada. Outros fatores de risco, que têm sido associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade pelo contraste, são idade avançada, depleção de volume intravascular, insuficiência cardíaca, infusão de volume de contraste acima de 125 mℓ, exposição repetida ao contraste, uso concomitante de outras substâncias nefrotóxicas, proteinúria, hiperuricemia, hepatopatia e mieloma múltiplo.

O quadro clínico da nefropatia por contraste varia de alterações leves na função renal a IRA dependente de diálise. A lesão manifesta-se por elevação da creatinina sérica 48 a 72 h após a injeção do contraste, com volta aos valores basais entre o 7º e o 10º dia pós-exposição. Casos de IRA prolongada, com duração de 2 a 4 semanas, podem ocorrer. O exame de urina é inespecífico, e a fração de excreção de sódio pode ser baixa (inferior a 1%).

A intensidade da lesão renal causada pelo contraste está relacionada com fatores de risco, especialmente a função renal basal do indivíduo. Indivíduos com função renal pré-contraste normal ou pouco alterada podem apresentar quedas da filtração glomerular de até 30%, apresentando elevações discretas ou moderadas da creatinina sérica, sem oligúria, necessidade de diálise ou outras repercussões clínicas. Em trabalho realizado pelo Grupo de IRA do HC-FMUSP, observou-se queda de aproximadamente 20% na FG de pacientes com depuração de creatinina basal, de 82 para em torno de 39 mℓ/min (média mais ou menos desvio padrão) 72 h após uso de contraste, com completa normalização após 1 semana. Por outro lado, pacientes com déficit moderado a grave da função renal basal e particularmente indivíduos diabéticos com grau avançado de lesão renal podem desenvolver insuficiência renal grave, oligúrica e diálise-dependente. Essa lesão pode ser irreversível (na nossa casuística isso tem ocorrido em cerca de 4% dos pacientes), determinando a inclusão do paciente em programa crônico de diálise.

Prevenção da nefropatia por contraste

Inúmeras medidas têm sido propostas para a prevenção da nefrotoxicidade por contraste. Em pacientes de alto risco, os exames contrastados devem ser substituídos, sempre que possível, por outros métodos diagnósticos. Nesse sentido, são vitais a identificação adequada desses pacientes e o questionamento da real necessidade e a utilidade do exame.

É absolutamente essencial assegurar-se que indivíduos de risco para nefrotoxicidade pelo contraste estejam convenientemente hidratados antes da realização do exame. Entre as medidas ativas de prevenção da nefropatia por contraste, a mais consistentemente efetiva do ponto de vista clínico é a expansão do volume extracelular. Esta expansão deve ser feita com solução salina (1 mℓ/kg/h de NaCl 0,9%), iniciada ao redor de 12 h antes do procedimento e mantida por aproximadamente 12 h após a infusão do contraste. O objetivo dessa expansão é tanto evitar a nefrotoxicidade quanto minimizá-la ao máximo em pacientes de alto risco, evitando a necessidade de diálise

ou a instalação de lesão renal irreversível. Outras medidas universalmente preconizadas para pacientes de alto risco são a utilização da menor quantidade possível de contraste, evitar a exposição repetida em intervalos de tempo curtos ou enquanto a creatinina não retornar aos seus valores basais e suspender a utilização de substâncias nefrotóxicas com potencial de causar alterações hemodinâmicas renais, como anti-inflamatórios não hormonais, ciclosporina etc.

Os novos contrastes não iônicos, de baixa osmolalidade, causam indubitavelmente menos reações alérgicas e alterações cardiovasculares. A eficácia deles em relação à redução da incidência de nefrotoxicidade foi demonstrada de maneira significativa apenas em pacientes diabéticos com insuficiência renal prévia.

A manutenção de alto fluxo urinário pelo uso de furosemida e/ou manitol é outra medida profilática que tem sido recomendada. No entanto, trabalhos prospectivos bem conduzidos não só não demonstraram proteção com o uso de diuréticos como até mesmo encontraram piora da função renal em pacientes que os utilizaram. A administração dessas substâncias pode ser deletéria se ocorrer desidratação por diurese excessiva associada à reposição volêmica inadequada, e o uso delas em associação com contraste está contraindicado.

Existem também estudos clínicos e experimentais os quais revelam proteção contra a nefrotoxicidade do contraste por meio do uso prévio ou simultâneo de dopamina, bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino, nitrendipino), antagonistas da adenosina (teofilina), fator atrial natriurético, prostaglandina E1 IV, L-arginina e N-acetilcisteina por via oral (VO). Em um estudo clínico recente, o uso de bloqueadores dos receptores de endotelina em pacientes com insuficiência renal crônica agravou em vez de melhorar a nefrotoxicidade induzida pelo contraste. Tentativas de reduzir nefrotoxicidade em pacientes com lesão renal prévia pela retirada do meio de contraste por hemodiálise imediatamente após o seu uso não obtiveram resultados favoráveis consistentes.

A N-acetilcisteína, um *scavenger* de radicais livres com propriedades vasodilatadoras, parece apresentar efeito protetor para a nefropatia por contraste radiológico e tem sido utilizado em modelos experimentais e ensaios clínicos. A associação de hidratação com soro fisiológico e N-acetilcisteína 600 mg 2 vezes/dia durante 2 dias, iniciando no dia anterior ao exame, mostrou ser protetora em alguns ensaios clínicos recentes. Como a N-acetilcisteína é um medicamento de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, é crescente a sua utilização pela comunidade médica. Entretanto, dados recentes sugerem que o uso rotineiro desse fármaco não é recomendado, pois existe dúvida quanto à eficácia da N-acetilcisteína na prevenção da nefrotoxicidade por contraste radiológico.

Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais

Os efeitos colaterais mais comuns dessas substâncias são em nível gastrintestinal, porém a grande disseminação do uso delas fez com que os seus efeitos nefrotóxicos também se tornassem evidentes. Em uma série de 393 pacientes com IRA seguidos pelo grupo de IRA do HC-FMUSP, os AINHs estiveram envolvidos na etiopatogenia da lesão renal em pelo menos 6% dos casos. Esses medicamentos podem determinar diferentes tipos de lesão renal, compreendendo desde alterações funcionais até lesões estruturais irreversíveis em tecido renal, como:

- Insuficiência renal aguda (IRA) mediada por vasoconstrição renal
- Nefrite intersticial aguda (NIA) acompanhada por síndrome nefrótica
- Dor lombar e hematúria
- Necrose cortical
- Síndrome nefrótica sem IRA
- Necrose de papila
- Insuficiência renal crônica
- Retenção de sódio
- Hiperpotassemia
- Hipertensão.

Insuficiência renal aguda hemodinamicamente mediada

É a manifestação de nefrotoxicidade mais comumente associada aos AINHs. Está ligada à capacidade de bloqueio da ciclo-oxigenase e consequente diminuição da síntese renal de prostaglandinas. Em condições normais de volemia e fluxo sanguíneo renal, as prostaglandinas têm participação reduzida na manutenção da função renal.

No entanto, quando substâncias vasoconstritoras intrarrenais, como angiotensina II, catecolaminas e hormônio antidiurético são liberadas, a produção de prostaglandinas vasodilatadoras, particularmente PGI2 e PGE2, torna-se essencial para a modulação do tônus vascular renal e adequação da filtração glomerular. Nesta situação, o bloqueio da síntese de prostaglandinas pelos AINH pode resultar em quedas dramáticas e abruptas da função renal, que se manifestam clinicamente como IRA.

As situações de risco para o desenvolvimento dessa forma de nefrotoxicidade por AINH podem ser divididas esquematicamente em dois grandes grupos (Tabela 235.1). No primeiro, os episódios de aumento de atividade vasoconstritora estão ligados a circunstâncias em que o volume sanguíneo efetivo absoluto ou relativo está diminuído. Enquadram-se nessa categoria os pacientes com hemorragias, hipovolemias de causas diversas (p. ex., diarreia, vômitos, excesso de ingestão alcoólica, exercício físico extenuante etc.), depleção de sal, em uso de diuréticos, hipotensos, com insuficiência cardíaca congestiva, cirróticos (principalmente com ascite), nefróticos, sépticos e em pós-operatório (ao que se somam os efeitos da anestesia com sequestros de volume em "terceiro espaço"). O segundo grupo engloba situações em que, apesar do volume sanguíneo estar normal ou mesmo elevado, as prostaglandinas são importantes para a manutenção da função renal. São os pacientes com insuficiência renal crônica, idosos (mais de 65 anos), diabéticos, hipertensos, com quadros urológicos obstrutivos, em uso de outros agentes nefrotóxicos que provocam vasoconstrição renal (contraste, ciclosporina, tacrolimo) ou de fármacos que alterem a hemodinâmica renal, como os bloqueadores de enzima de conversão e os bloqueadores de receptor AT_1 da angiotensina II.

A IRA desencadeada pelos AINHs nesses casos caracteriza-se por elevação abrupta dos níveis séricos de ureia e creatinina, oligúria, fração de excreção de sódio reduzida (inferior a 1%) e sedimento urinário normal. Pode existir hiperpotassemia desproporcional ao nível de insuficiência renal. A função renal costuma melhorar rapidamente com a suspensão do AINH. Necessidade de diálise é incomum, mas pode ocorrer, assim como evolução para lesão renal irreversível. Existem descrições de IRA após uso intravenoso, oral e mesmo tópico dos AINHs. Os novos anti-inflamatórios que bloqueiam especificamente a COX2 (celecoxibe e rofecoxibe) parecem ter potencial nefrotóxico similar aos anti-inflamatórios não específicos.

Insuficiência renal aguda por nefrite intersticial aguda com síndrome nefrótica

Esta forma de disfunção renal pelos AINH é rara. Proteinúria nefrótica costuma ocorrer em mais de 80% desses pacientes. Já há relatos de casos associados aos novos inibidores específicos da COX2, celecoxibe e rofecoxibe. Quando IRA e proteinúria maciça desenvolvem-se concomitantemente em pacientes tomando AINH, deve-se sempre suspeitar de nefrite intersticial. Os sintomas e sinais sistêmicos "clássicos" de NIA (febre, eosinofilia e *rash* cutâneo) são detectados em menos de 20% das vezes. O sedimento urinário pode ser normal ou apresentar hematúria e leucocitúria, além, é claro, de proteinúria. Manifestações extrarrenais são pouco frequentes, porém quadros de hepatite, vasculite, dor abdominal e diarreia já foram descritos. Em geral, ocorre resolução da insuficiência renal e proteinúria com a suspensão do uso da medicação. Em alguns pacientes, essa remissão pode ser muito lenta e demorar meses. O resultado do uso de corticosteroides no tratamento desses pacientes é controverso, como em outros casos de NIA, e sua indicação deve ser analisada individualmente, em função das características de cada caso.

Síndrome nefrótica sem insuficiência renal aguda

Aproximadamente 10% dos pacientes que desenvolvem lesão renal com o uso de AINH podem apresentar quadros de síndrome nefrótica por glomerulopatia de lesões mínimas após meses de uso do medicamento, sem nefrite intersticial ou IRA. A interrupção dele associa-se à remissão do quadro. A eficácia dos corticosteroides nessa forma de lesão é desconhecida.

Tabela 235.1 Fatores de risco para a nefrotoxicidade por anti-inflamatórios não hormonais (AINHs).

Volume sanguíneo efetivo	Desidratação Hemorragia

diminuído	Hipotensão Insuficiência cardíaca Uso de diuréticos Cirrose Síndrome nefrótica Sepse Pós-operatório
Volume sanguíneo efetivo normal	Insuficiência renal crônica Idade avançada Obstrução urinária Hipertensão Diabetes Uso de contraste Uso de ciclosporina Uso de bloqueadores de enzima conversora de angiotensina ou de bloqueadores de receptores AT_1 de angiotensina II

O uso de diclofenaco, fenoprofeno, cetoprofeno, ibuprofeno, tometina, piroxicam e slindac associou-se a alguns casos de síndrome nefrótica, nos quais o achado histológico foi glomerulonefrite membranosa. A interrupção do uso do AINH resultou em diminuição progressiva da proteinúria, porém esta persistiu por meses em alguns pacientes.

Insuficiência renal crônica

Dados recentes sugerem que pacientes que tenham feito uso prolongado de AINH apresentam maior probabilidade de desenvolver insuficiência renal crônica (IRC). A lesão desenvolve-se após meses ou anos de ingestão continuada do medicamento. Idade avançada, sexo masculino, insuficiência cardíaca e hipoperfusão renal crônica têm sido aventados como possíveis fatores de risco para sua instalação. Além disso, a fisiopatologia da IRC é mal definida. É possível que mecanismos imunológicos desencadeados durante a fase aguda da nefrite intersticial, causada pelos AINH, continuem ativados cronicamente e, somados aos efeitos de fatores de crescimento e citocinas, produzam fibrose intersticial crônica. Até que estudos prospectivos mais completos sejam realizados, é prudente evitar o uso prolongado e regular desses medicamentos.

Necrose de papila renal tem sido associada ao uso de AINH. Isquemia da medula renal é considerada como a alteração inicial na indução de necrose de papila, e os AINH provocam diminuição do fluxo sanguíneo medular pela ruptura do equilíbrio do tônus vascular induzido pelo bloqueio da ciclo-oxigenase. Este fenômeno é ainda mais significativo quando ocorrem outras agressões à circulação medular, como lesão intersticial crônica prévia ou pielonefrite.

Alterações eletrolíticas

As prostaglandinas inibem ativamente a reabsorção de sódio na alça de Henle, no túbulo distal e no ducto coletor medular e, atuando como vasodilatadores, aumentam a carga filtrada de sódio. Além disso, reduzem a hipertonicidade intersticial medular por meio do aumento do fluxo sanguíneo medular, diminuindo a reabsorção de água na porção descendente da alça de Henle. Isto provoca diminuição da concentração intraluminal de sódio e, consequentemente, diminui a reabsorção passiva de sódio na porção fina da alça de Henle, impermeável à água. Assim, não causa surpresa que o uso de AINH quase sempre provoque retenção de sódio. Este efeito é, em geral, pouco relevante do ponto de vista clínico. No entanto, alguns indivíduos podem desenvolver balanços positivos de

sódio importantes com repercussões sistêmicas significativas. Nesse sentido, pacientes com função cardíaca comprometida, que recebem esses fármacos, devem ser alvo de atenção especial. Os AINH podem também induzir resistência à ação de diuréticos, provavelmente pelos mecanismos vasopressores.

As prostaglandinas participam dos mecanismos de diluição renal, modulando os efeitos do hormônio antidiurético. O uso dos AINH pode alterar esse equilíbrio, acarretando retenção de água livre e hiponatremia. PGE2 e PGI2 são agonistas de renina e participam dos mecanismos que regulam a liberação de renina intrarrenal. A utilização de AINH pode induzir ao balanço positivo de potássio por meio de um estado de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, o que causa hiperpotassemia mesmo em pacientes com função renal normal. Em indivíduos diabéticos e em pacientes que usam betabloqueadores, inibidores de enzima de conversão ou antagonistas de angiotensina II, há risco considerável de desenvolvimento de hiperpotassemias graves com a administração de AINH.

Hipertensão

Os AINH podem causar aumento da pressão arterial, provavelmente pelos seus efeitos vasopressores e de retenção de sódio e água. Esse aumento é quase sempre modesto em pacientes normotensos e mais pronunciado em pacientes previamente hipertensos. Os indivíduos com maior vulnerabilidade a esse efeito colateral são aqueles com hipertensão associada à baixa atividade de renina plasmática (p. ex., idosos e negros). Os AINH podem também interferir no controle medicamentoso da hipertensão, especialmente em pacientes que recebem betabloqueadores ou diuréticos. Hipertensos tratados com vasodilatadores, clonidina ou bloqueadores de canal de cálcio são menos suscetíveis aos efeitos hipertensores dos AINH. O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima de conversão parece ser pouco afetado por esses medicamentos, no entanto, já foi descrita deterioração da função renal após o uso concomitante desses agentes hipotensores e AINH.

Nefrotoxicidade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores AT_1 de angiotensina II

Essas classes de fármacos são bastante utilizadas no controle da hipertensão, no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e na prevenção da progressão da doença renal, particularmente em pacientes diabéticos. Ironicamente, apesar de serem “nefroprotetores”, esses medicamentos podem desencadear IRA. Em uma análise dos pacientes que apresentaram falência renal aguda no ano de 1993 no HC-FMUSP, os inibidores da enzima conversora de angiotensina estavam envolvidos em 6% dos casos.

A IRA desencadeada por esses agentes está relacionada com condições fisiopatológicas, em que a manutenção da filtração glomerular torna-se dependente do sistema renina-angiotensina. São situações nas quais o fluxo sanguíneo renal apresenta-se comprometido e a pressão do capilar glomerular é preservada à custa de vasoconstrição da arteríola eferente induzida pela ação da angiotensina II. Se o sistema renina-angiotensina for bloqueado e ocorrer diminuição significativa do fluxo sanguíneo renal por obstrução arterial, hipotensão, hipovolemia ou vasoconstrição fixa da arteríola aferente, a pressão do capilar glomerular diminuirá em função da vasodilatação da arteríola eferente. Como consequência da perda desse mecanismo de autorregulação, podem acontecer quedas dramáticas na filtração glomerular.

É importante ressaltar que a associação de hipotensão ou hipovolemia com qualquer dos outros fatores de risco listados a seguir é altamente sinérgica para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por esses agentes. Por outro lado, sempre que houver queda da função renal ou IRA após o uso de um bloqueador da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador dos receptores AT de angiotensina II, deve-se suspeitar de alterações nas artérias renais de grande ou pequeno calibre. Indivíduos com risco aumentado para desenvolver nefrotoxicidade por esses fármacos precisam ter a sua função renal basal avaliada, com cuidado, antes e imediatamente após a introdução do medicamento. As situações associadas à nefrotoxicidade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina II e aos bloqueadores dos receptores AT_1 de angiotensina II são:

- Estenose significante (acima de 70% de artérias renais bilateralmente, de artéria renal em rim único [anatômico ou funcionalmente] ou de artéria renal em rim transplantado)

- Insuficiência cardíaca congestiva grave
- Nefrosclerose intrarrenal grave
- Indivíduos idosos
- Insuficiência renal crônica
- Uso concomitante de medicamentos com ação vasoconstritora intrarrenal (p. ex., ciclosporina, tacrolimo, AINH, contraste iodado etc.)
- Hipotensão e/ou contração da volemia por perdas (p. ex., hemorragia, diarreia, vômitos etc.)
- Uso de diuréticos ou depleção de sal.

O quadro clínico caracteriza-se por queda da filtração glomerular que, com frequência, reverte rapidamente após a suspensão da medicação, confirmando o caráter funcional da lesão. No entanto, pacientes com insuficiência renal prévia podem apresentar perda irreversível da função renal. Em pacientes anúricos ou com recuperação insatisfatória da função renal, a possibilidade de trombose de artéria renal deve ser considerada. Os bloqueadores da enzima conversora de angiotensina podem causar hiperpotassemia grave em pacientes diabéticos, com insuficiência renal ou que estejam usando betabloqueadores, AINH ou diuréticos poupadores de potássio. Muito raramente, o uso de bloqueadores da enzima conversora de angiotensina foi associado a casos de nefrite intersticial ou de glomerulonefrite membranosa.

Nefrotoxicidade de agentes imunossupressores

Ciclosporina A

A introdução da ciclosporina A (CSA) na prática clínica, em 1978, revolucionou o transplante de órgãos sólidos e medula óssea. O seu uso associou-se a significativa melhora da sobrevida dos enxertos a curto e médio prazos, à possibilidade do emprego de doses menores de corticosteroides e à diminuição das complicações agudas em transplante de medula. Posteriormente, a sua utilidade também foi demonstrada no tratamento de doenças autoimunes, como uveítes, psoríase, asma brônquica, diabetes de início recente e síndromes nefróticas de etiologias diversas, o que aumentou o número de pacientes expostos à sua ação.

Aproximadamente 99% da substância ativa é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P-450, com a formação de mais de 10 metabólitos contendo diferentes atividades biológicas. A eliminação dos metabólitos ocorre principalmente por via biliar, com menos de 5% sendo excretados pela urina. Em situações normais, CSA inalterada é encontrada em níveis muito reduzidos na bile e na urina (menos do que 5% da dose administrada). Pacientes com disfunção hepática necessitam de correção da dosagem desse medicamento, o que não é necessário no caso de insuficiência renal. Fármacos que interferem no sistema do citocromo P-450 podem alterar o metabolismo da CSA. Cetoconazol, eritromicina, verapamil e diltiazem, por exemplo, aumentam a sua concentração sanguínea por inibirem esse sistema enzimático. No sangue, a maior parte da CSA está ligada às hemácias (55 a 60%) e lipoproteínas (30 a 50%), com apenas 5 a 10% circulando como “droga livre”.

Ironicamente, logo ficou evidente que o principal efeito colateral da novo medicamento, que havia melhorado de maneira tão espetacular a sobrevida do transplante renal, era a sua nefrotoxicidade. A CSA pode induzir a diversas formas de alterações renais: nefrotoxicidade aguda (função retardada do enxerto renal, disfunção renal reversível e síndrome hemolítico-urêmica), nefrotoxicidade crônica, hipertensão e alterações eletrolíticas (hipomagnesemia, hiperpotassemia e hiperuricemia). As concentrações séricas de CSA não são um índice sensível ou específico para auxiliar o diagnóstico de nefrotoxicidade, e lesão renal pode ocorrer com níveis da droga considerados “terapêuticos”. Mais de 20 anos de pesquisa e uso clínico de CSA ainda não esclareceram se os seus efeitos nefrotóxicos e imunossupressores podem ser dissociados. Quando métodos suficientemente sensíveis de avaliação da função renal são utilizados, fica claro que a administração de doses clínica ou farmacologicamente relevantes de CSA está sempre associada a maior ou menor grau de alterações hemodinâmicas renais. O rótulo de nefrotoxicidade aguda deve ser reservado a situações em que o comprometimento renal induzido pela CSA é de natureza funcional e reversível, sem alterações histológicas significativas em tecido renal. Já a nefrotoxicidade crônica manifesta-se por queda da filtração glomerular e lesões estruturais irreversíveis em parênquima renal, que podem evoluir para insuficiência renal crônica terminal.

Nefrotoxicidade de agentes anticancerígenos

Cisplatina

É o fármaco antineoplásico mais utilizado no tratamento de tumores sólidos, particularmente de células germinativas (testículos e ovários), de cabeça e pescoço, de bexiga e pulmão (tumor de células pequenas). Age por meio da inibição da síntese de DNA e sua eficácia terapêutica é dose-dependente. Seu principal efeito colateral é a nefrotoxicidade, que também é dose-dependente.

O rim é o órgão mais importante para o metabolismo da cisplatina. Além de ser o responsável pela maior parte da excreção do medicamento, é o principal local de acúmulo e retenção desse antineoplásico (a concentração em córtex renal é aproximadamente seis vezes mais elevada do que a em qualquer outro tecido). Após infusão intravenosa superior a 90% do fármaco, liga-se às proteínas plasmáticas. A fração livre, de peso molecular pequeno e carga elétrica neutra, é filtrada pelos glomérulos, não é reabsorvida pelos túbulos e aparece inalterada na urina.

A nefrotoxicidade induzida pela cisplatina é dose-dependente e progressiva. No entanto, queda significativa e abrupta da filtração glomerular pode ocorrer após a administração da primeira dose do medicamento. A nefrotoxicidade da cisplatina tem caráter bifásico. A lesão inicial acontece ao nível do túbulo proximal, na filtração glomerular e no fluxo plasmático renal normais. De 24 a 48 h após a administração do fármaco, observam-se poliúria e diminuição da osmolalidade urinária, por redução da reabsorção tubular proximal de sódio e água. A poliúria responde à administração de hormônio antidiurético e pode ser bloqueada pelo ácido acetilsalicílico, o que sugere envolvimento das prostaglandinas na sua gênese. Enzimúria e proteinúria de origem tubular também podem ser detectadas. De 72 a 96 h depois da infusão do medicamento, há piora da poliúria associada à queda dramática da FG e do fluxo plasmático renal e aumento da resistência vascular renal. Outras alterações relacionadas com a disfunção tubular são: hipomagnesemia por magnesiúria exagerada, hipopotassemia, hiperfosfatúria e aminoacidúria. A mais comum e com maior importância clínica é a hipomagnesemia, que pode ocorrer mesmo com creatinina sérica normal. A lesão renal desencadeada pelo fármaco pode ser irreversível, determinando quedas permanentes de FG e tubulopatia persistente, que se manifesta por hipomagnesemia e hipocalcemia. Estudos clínicos e experimentais mostram evolução silenciosa de fibrose intersticial progressiva com exposição repetida à cisplatina. Esta é também capaz de causar síndrome hemolítico-urêmica grave.

A alta eficácia clínica da cisplatina motivou o desenvolvimento de técnicas para tentar minimizar a incidência e a gravidade da sua nefrotoxicidade. Infusões rápidas do medicamento devem ser evitadas, pois estão nitidamente associadas à maior incidência de nefrotoxicidade do que administração contínua, lenta. A dosagem da medicação está associada à sua toxicidade: doses superiores a 33 mg/m^2/semana causam invariavelmente efeitos colaterais. O emprego de hidratação vigorosa associada à manutenção de alto volume urinário por meio de manitol e/ou furosemida tem possibilitado o uso de doses de cisplatina de até 100 mg/m^2, com minimização do efeito nefrotóxico do fármaco. Recomenda-se manter infusão volêmica com solução salina antecedendo de 6 a 12 h a administração da CSA e prolongando-se por mais 6 a 12 h. O ritmo de infusão volêmica e de diurese deve ser mantido entre 100 e 200 mℓ/min.

Metotrexato

O metotrexato é eliminado, assim como o seu principal metabólito (7-hidroximetotrexato), por filtração glomerular e secreção tubular. Doses elevadas podem causar IRA não oligúrica em 10 a 30% dos pacientes. Essa nefrotoxicidade pode ser originada, em parte, pela pouca solubilidade do metotrexato e do 7-hidroximetotrexato, que é acentuada pela acidez urinária. O medicamento parece também ser capaz de causar lesão tubular direta, pois induz à enzimúria e à proteinúria tubular. NTA já foi demonstrada sem depósitos intratubulares.

A prevenção da lesão renal é possível por meio de expansão volêmica, manutenção de alto fluxo urinário (acima de 3 ℓ/dia) e alcalinização da urina. O uso concomitante desse quimioterápico com outros agentes nefrotóxicos, como cisplatina e AINH, deve ser evitado. Recentemente, relatou-se que mesmo doses baixas de metotrexato causaram queda significativa da FG em pacientes com artrite reumatoide tratados em associação com AINH.

Nefrotoxicidade de venenos animais

Serpentes

Existem no mundo por volta de 3.000 espécies de serpentes, das quais 10 a 14% são consideradas peçonhentas. No Brasil, encontram-se quatro gêneros de serpentes peçonhentas: *Bothrops* (p. ex., jararaca, jararacuçu, urutu, caiçara etc.), *Crotalus* (cascavel), *Lachesis* (surucucu, surucutinga) e *Micrurus* (coral-verdadeira). Cerca de 20.000 casos de acidentes ofídicos são relatados por ano ao Ministério da Saúde brasileiro, com mortalidade que varia em torno de 6%.

Insuficiência renal aguda (IRA) é uma das principais complicações do acidente ofídico e importante causa de letalidade nos pacientes que sobrevivem à ação inicial da peçonha. Praticamente, todas as serpentes com importância médica podem causar IRA. No entanto, análise dos casos publicados revela que acidentes com as serpentes da espécie *Vipera russeli* (*Russell's viper*), na Ásia, e as serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*, na América do Sul, apresentam a maior incidência de lesão renal.

A alteração histológica renal mais comum nos casos de IRA por acidente ofídico é a NTA. Outras lesões, como necrose cortical, NIA, alterações glomerulares, arterite e necrose de papila, podem ser encontradas. Casos em que a evolução clínica é compatível com síndrome hemolítico-urêmica ou síndrome nefrótica já foram descritos.

As peçonhas das serpentes são substâncias extremamente complexas, compostas por enzimas, peptídios, proteínas não enzimáticas e várias outras substâncias. A complexidade e diversidade da composição das peçonhas fazem com que os mecanismos causadores de IRA após acidente ofídico sejam de difícil definição. A etiopatogenia da lesão renal tem sido atribuída à nefrotoxicidade direta da peçonha, miólise, hemólise, hipotensão, coagulação capilar glomerular, ação tóxica vascular da peçonha e até mesmo a reações de hipersensibilidade à toxina ou ao soro antiofídico.

Bothrops

As serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por 90% dos acidentes ofídicos no Brasil. O veneno botrópico tem importante atividade proteolítica, causando lesões locais, destruição tecidual e promovendo a liberação de substâncias hipotensoras. Ativa a cascata de coagulação, induzindo a sangramentos e incoagulabilidade sanguínea por consumo de fibrinogênio. Pode causar lesão vascular direta e tem atividade hemolítica.

A insuficiência renal é precoce e quase sempre grave, com oligúria e necessidade de diálise. A lesão mais frequentemente encontrada na histologia renal tem sido NTA, embora casos de necrose cortical também tenham sido descritos. Vários fatores têm sido aventados para justificar a maior ou menor frequência de IRA: idade do paciente, tamanho e espécie da serpente, quantidade de veneno injetada, intervalo de tempo entre a picada e a administração do soro antiofídico e quantidade e via de administração do soro. A única relação documentada até o momento foi a correlação positiva entre idade do paciente e prevalência de IRA.

A etiopatogenia da IRA associada à picada de *Bothrops* tem sido relacionada com hipotensão, mioglobinúria, hemoglobinúria, coagulação glomerular e nefrotoxicidade direta do veneno. No entanto, hipotensão, ou choque, é evento raro após picada por *Bothrops* e, apesar de o veneno botrópico poder causar lesão tecidual localizada, não contém ação miotóxica sistêmica similar à do veneno crotálico nem induz a elevações significativas de creatinofosfoquinase (CPK). Trombos glomerulares de fibrina já foram detectados em necropsias de indivíduos que morreram após picada de *Bothrops* ou em pacientes com necrose cortical após acidente botrópico. É provável que a isquemia causada pela deposição de microtrombos glomerulares provoque desde lesão renal reversível até necrose cortical focal ou total, dependendo da quantidade de peçonha injetada e da velocidade com que ela alcança a corrente sanguínea. A peçonha botrópica é considerada hemolítica *in vitro* e existem relatos clínicos de anemia e hemólise após acidente com *Bothrops*, assim como relatos de hemoglobinúria após injeção intraperitoneal de peçonha botrópica em ratos. É possível que a hemoglobinúria contribua para a gênese da lesão renal nesse tipo de acidente ofídico, agravando a vasoconstrição renal e a coagulação glomerular ou causando nefrotoxicidade tubular. O fato de a peçonha ser de excreção renal, a precocidade e a alta prevalência de IRA após acidente botrópico sugerem a possibilidade de ação nefrotóxica direta do veneno. De fato, a adição da peçonha botrópica à suspensão de túbulos proximais provoca toxicidade tubular direta significativa. Esta nefrotoxicidade direta foi prevenida pelo acréscimo prévio ou simultâneo de soro antibotrópico à suspensão de túbulos proximais.

Crotalus

As serpentes do gênero *Crotalus* são responsáveis por aproximadamente 9% dos acidentes ofídicos em nosso

meio. A sua peçonha é considerada a mais tóxica entre as serpentes brasileiras, com letalidade de 72% nos casos não tratados e 5% nos casos em que houve soroterapia.

A peçonha das *Crotalus* é neurotóxica, pode causar incoagulabilidade sérica por consumo de fibrinogênio decorrente de sua ação coagulante, quase não produz lesão local e contém forte atividade miotóxica sistêmica, que causa rabdomiólise generalizada, mioglobinúria e alterações da cor da urina.

IRA é a principal complicação desse acidente. Apesar de o acidente crotálico ser cerca de 10 vezes menos frequente do que o botrópico, o número absoluto de casos de IRA, relatados na literatura com os dois gêneros de serpente, é semelhante. A lesão renal pode surgir horas após a picada, é quase sempre oligúrica e dependente de diálise, sendo considerada a principal causa de óbito nesses pacientes. A alteração histológica mais comum é NTA, porém casos de nefrite intersticial foram descritos por nosso grupo. Estudo experimental recente do nosso laboratório mostrou que os mecanismos de lesão renal da peçonha são rabdomiólise, toxicidade tubular direta e, provavelmente, vasoconstrição. Esse mesmo estudo demonstrou que desidratação agrava e expansão do volume extracelular atenua a nefrotoxicidade da peçonha.

Artrópodes peçonhentos

O aparecimento das abelhas "africanizadas" em 1957 tornou esse tipo de acidente mais comum. Embora a composição da peçonha das abelhas europeias e africanas seja semelhante, estas atacam em grande número, com provocações mínimas e com grande intensidade e persistência. O quadro clínico dependerá da quantidade de peçonha injetada, e esta afeta vários órgãos e sistemas. Podem ocorrer hemólise intravascular, rabdomiólise, lesão hepática, plaquetopenia, coagulopatia, sangramentos, alterações cardiovasculares e pulmonares e insuficiência renal aguda. Estudos experimentais mostraram que a etiopatogenia da lesão renal está relacionada com mioglobinúria, vasoconstrição renal e nefrotoxicidade direta da peçonha. Nos casos em que foi realizada a histologia renal, a lesão encontrada foi NTA.

As lagartas das mariposas do gênero *Lonomia* podem causar acidentes caracterizados por distúrbios de coagulação, que resultam em síndromes hemorrágicas. A peçonha provoca fibrinólise direta e/ou ativação do sistema de coagulação com ação semelhante ao fator X ativado ou à calicreína. No Brasil, os acidentes foram descritos inicialmente na região Norte, com mortalidade de até 38%, e, mais recentemente, nas regiões Sul e Sudeste do país. O contato com os espinhos ou a hemolinfa das lagartas provoca reação local imediata e, horas após, surgem os fenômenos hemorrágicos, de gravidade variável. Em 1990, descreveu-se, pela primeira vez, a ocorrência de IRA reversível após acidente com *Lonomia*. Posteriormente, os mesmos autores relataram 18% de IRA em 33 indivíduos expostos à *Lonomia obliqua* na região Sul do Brasil. O quadro clínico da IRA incluiu anúria e necessidade de diálise durante 20 dias. No grupo com IRA, a mortalidade foi de 50%, em contraste com a mortalidade de 4% no grupo com função renal preservada. Em 1995, teve-se a oportunidade de atender no Grupo de IRA do Hospital das Clínicas, São Paulo, paciente que desenvolveu anúria horas após contato maciço com lagartas do gênero *Lonomia*. Esse paciente tinha função renal normal previamente ao acidente, não apresentou, em nenhum momento, hipotensão nem fez uso de medicações nefrotóxicas. O seu quadro de IRA foi arrastado, necessitando de diálise durante aproximadamente 3 semanas, e ele recebeu alta 40 dias após o contato com creatinina de 1,9 mg/dℓ. Biopsia renal realizada no 17º dia após o acidente revelou apenas membrana basal enrugada e espessada em túbulos e glomérulos e discreta fibrose intersticial. É possível que, da mesma maneira que no acidente botrópico, a peçonha dessas lagartas provoque formação de microtrombos de fibrina, o que causa coagulação glomerular, isquemia tubular e, consequentemente, IRA.

Aranhas do gênero *Loxosceles* são pequenas e pouco agressivas. No entanto, sua peçonha pode ocasionar necrose tardia no local da picada, hemólise intravascular, alterações no sistema de coagulação e lesão renal. Não há correlação entre a gravidade dos fenômenos locais e a hemólise. Pacientes com lesões cutâneas pouco intensas podem apresentar hemólises graves e IRA, que é a principal causa de mortalidade nesses acidentes.

Nefropatias tubulointersticiais

Infiltrados intersticiais têm sido relacionados com medicamentos, infecções ou nefropatias primárias. Após a expansão do uso de antibióticos na década de 1940, o número de fármacos envolvidos na gênese de nefropatias tubulointersticiais aumentou de maneira alarmante. A etiologia da lesão tubulointersticial tem sido mais bem

compreendida recentemente. Nas últimas décadas, acumularam-se evidências, principalmente experimentais, que mostram a importância da imunidade celular na produção de inflamação e lesão intersticial primária ou secundária a eventos glomerulares. Sabe-se, hoje, que agressões tóxicas ou infecciosas ao interstício são associadas a processos imunológicos caracterizados por infiltrado mononuclear, o qual produz citocinas e outros mediadores de amplificação da inflamação. Dessa agressão inicial, pode resultar lesão crônica irreversível, determinada por fibrose intersticial e atrofia tubular, e evolução para insuficiência renal crônica terminal.

Outra importante questão relaciona-se ao mecanismo pelo qual uma lesão predominantemente tubulointersticial leva à queda da filtração glomerular. Existem várias hipóteses, que não se excluem. Pode haver obstrução tubular, com aumento da pressão intratubular e queda "mecânica" da filtração glomerular. Outra possibilidade seria a de aumento da resistência vascular pós-glomerular causada por edema e inflamação intersticial, provocando isquemia desse compartimento. Um terceiro mecanismo estaria relacionado com insuficiência tubular consequente à atrofia tubular e à inflamação intersticial, ocasionando diminuição da absorção de solutos pelos segmentos tubulares mais comprometidos e consequente diminuição do gradiente osmótico renal, queda da reabsorção tubular de água e formação de urina hiposmolar. Essa insuficiência tubular seria "compensada" por redução da filtração glomerular.

A inflamação que ocorre nas patologias tubulointersticiais tem como alvo antígenos renais que se tornaram nefritogênicos após um estímulo do tipo infeccioso ou tóxico. Assim, vários tipos de medicamentos podem agir como hapteno, ligando-se ao parênquima (p. ex., células tubulares), alterando sua estrutura e tornando-o imunogênico. Outros podem ter ação tóxica direta sobre estruturas intersticiais, formando novos antígenos. No caso das infecções, provavelmente ocorre mimetismo entre a estrutura renal e antígenos de determinados agentes infecciosos. Entretanto, para que haja lesão imunológica, o indivíduo deve perder a tolerância aos antígenos "próprios" do parênquima renal. Logo, outro aspecto da patogênese das lesões tubulointersticiais diz respeito aos genes de resposta imune, que estão associados à suscetibilidade às doenças. Vários trabalhos experimentais mostraram que a capacidade de um antígeno desencadear resposta imune depende, dentre outras coisas, da existência e interação com moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*). Por exemplo, sabe-se que a função da célula T supressora é regulada por genes do MHC. Portanto, uma explicação para a autoagressão tubulointersticial a partir de determinado estímulo antigênico (p. ex., drogas) seria a ausência, em alguns indivíduos, desse mecanismo regulador da resposta imune a antígenos "próprios", determinada geneticamente.

Nefrite intersticial aguda

Os dados relativos à incidência de nefrite intersticial aguda (NIA) na população são sujeitos a críticas, pois provêm, na maioria das vezes, de levantamentos retrospectivos. Na investigação de nefropatias inespecíficas (hematúria ou proteinúria), o diagnóstico histológico de NIA é raro. No entanto, quando o grupo avaliado é de pacientes com insuficiência renal aguda, essa incidência é de aproximadamente 15%. Por outro lado, é interessante notar que até 25% dos pacientes com insuficiência renal crônica têm como diagnóstico nefrite intersticial crônica, o que confirma o dado anterior.

Há diversos fatores etiológicos para NIA, porém a causa mais importante é, sem dúvida, o uso de medicamentos. Os antibióticos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), rifampicina, sulfonamidas, quinolonas, fenitoína, alopurinol, furosemida, cimetidina, omeprazol e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são os fármacos mais comumente implicados, porém este grupo está sempre em expansão. Dentre as infecções, causas significativas de NIA em pediatria, as mais relevantes são difteria, infecções estreptocócicas e infecção pelo vírus Epstein-Barr. Outro grupo engloba as doenças relacionadas com fenômenos autoimunes, como sarcoidose, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doença antimembrana basal tubular, além de uma síndrome descrita nos últimos anos composta de uveíte e nefrite intersticial. Finalmente, no grupo das NIA idiopáticas, nenhum fator etiológico pode ser identificado.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica mais marcante é de insuficiência renal aguda geralmente relacionada com a doença intercorrente ou tomada de nova medicação. Muitas vezes são casos de insuficiência renal aguda em que história, manifestações clínicas e exames laboratoriais não se encaixam nos diagnósticos de IRA pré-renal, NTA ou

glomerulonefrite aguda. Nestes casos, o uso de biopsia renal é essencial para a realização do diagnóstico. Existem sintomas e sinais que sugerem NIA. No caso da NIA induzida por medicamentos, manifestações cutâneas podem ocorrer em até 50% dos pacientes, febre em 75% e eosinofilia em 80%. Infelizmente, essa tríade característica é rara, quase sempre ocorrendo em menos de 30% dos casos. Algumas vezes, é relatada dor lombar, provavelmente relacionada com edema renal e distensão de sua cápsula. A insuficiência renal pode ou não ser oligúrica, mas a fração de excreção de sódio é, em geral, superior a 1%. Pode ocorrer hipertensão, provavelmente em decorrência de hipervolemia, distúrbios hidreletrolíticos e equilíbrio acidobásico. Anormalidades tubulares graves são mais características da nefrite intersticial crônica. O exame da urina revela, na maioria das vezes, hematúria microscópica, leucocitúria, podendo ou não haver cilindros leucocitários, e proteinúria de pequena intensidade. Eosinofilúria, demonstrada pela coloração de Hansel, é também possível que ocorra, no entanto, eosinófilos encontrados na urina não são patognomônicos. Eosinofilúria pode ser verificada também em prostatite, infecções urinárias, câncer de bexiga e glomerulonefrite rapidamente progressiva. Os rins são normais ou aumentados de tamanho à ultrassonografia, e a hiperecogenicidade do parênquima renal sugere NIA. A cintigrafia com gálio pode ser útil para diferenciar necrose tubular aguda de NIA, pois é negativa na primeira e positiva na segunda patologia. Em casos de insuficiência renal aguda de etiologia obscura ou quadro clínico atípico, a biopsia renal é fundamental para diagnóstico mais preciso, em razão da possibilidade de NIA. Mesmo em casos muito sugestivos de NIA, a avaliação histológica está indicada, por causa de suas implicações terapêuticas e prognósticas.

Patologia

A principal característica das NIA é o infiltrado inflamatório intersticial, composto basicamente por linfócitos T, monócitos e, ocasionalmente, plasmócitos e eosinófilos. Esse infiltrado varia em gravidade, podendo ser focal ou difuso.

Em casos mais graves, observa-se ruptura da membrana basal tubular. Classicamente, as células tubulares são agredidas por linfócitos, processo conhecido como “tubulite”. Edema intersticial acompanha o infiltrado e, excetuando-se os casos relacionados com AINH, os glomérulos são poupados da lesão. A imunofluorescência raramente mostra imunoglobulina ou complemento. A ausência de depósitos imunes predomina nessas lesões. Em alguns casos de NIA, principalmente naqueles relacionados com medicamentos, podem ocorrer granulomas não caseosos acompanhando o infiltrado inflamatório.

Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico de NIA, a primeira medida a ser tomada é a retirada das substâncias potencialmente implicadas. Em certos casos, apenas essa medida será suficiente para a melhora da função renal em alguns dias. Por outro lado, a transição do processo inflamatório agudo para um processo de fibrogênese pode acontecer rapidamente, com deposição importante da matriz extracelular ocorrendo em até 7 dias. Assim, se não houver resposta rápida da função renal à retirada do agente causal, deve-se instituir terapêutica com base em corticosteroides e agentes citotóxicos. A despeito da ausência de trabalhos prospectivos e controlados avaliando o uso dessas medicações na NIA em humanos, a maioria dos autores, baseando-se em casos relatados da literatura, dados experimentais e na própria patogênese da lesão, concorda que a terapêutica inicial com corticoide pode oferecer benefícios. Prednisona, 1 mg/kg/dia VO (ou a dose equivalente IV), deve ser iniciada. Nos pacientes com melhora na função renal em 7 a 10 dias, o medicamento é mantido por 4 semanas, e depois realizada redução progressiva nas semanas seguintes. Nos casos de NIA sem resposta ao uso de corticoide, a terapia com ciclofosfamida 2 mg/kg/dia tem de ser considerada. Quando ocorre resposta com a ciclofosfamida, esse tratamento deverá ser mantido por um período mais longo. Do contrário, poderá ser suspenso em aproximadamente 6 semanas.

O prognóstico desse tipo de lesão depende basicamente do tempo de duração da insuficiência renal precedendo o diagnóstico e tratamento, o que se correlaciona com a evolução da lesão histológica. Lesão tubulointersticial ativa e prolongada antes do diagnóstico clínico aumenta a chance de evolução para fibrose intersticial irreversível. Acredita-se que cerca de 50% dos pacientes acometidos por essa patologia não recuperarão totalmente a função renal.

Nefropatia tubulointersticial crônica

Anteriormente denominada nefrite intersticial, doença tubulointersticial, nefrite tubulointersticial, a nefrite intersticial crônica é responsável por 10 a 40% dos casos de insuficiência renal crônica. Existem diferenças regionais significantes em sua frequência: na Bélgica, 18% dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) sofrem de nefropatia por analgésicos, enquanto na população europeia, como um todo, a incidência é de apenas 3%.

Patologia

O quadro anatomopatológico da nefropatia tubulointersticial crônica (NTIC) compreende atrofia de células tubulares com achatamento das células epiteliais e dilatação tubular, fibrose intersticial e áreas de infiltração de células mononucleares no espaço intersticial e entre os túbulos. A membrana basal tubular encontra-se frequentemente espessada. O infiltrado celular constitui-se basicamente de linfócitos e ocasionalmente de neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos. A imunofluorescência pode revelar C3 e imunoglobulinas ao longo da membrana basal tubular, tipicamente em padrão linear. Nas fases iniciais da NTIC, o glomérulo permanece normal à microscopia óptica. Com a evolução da enfermidade, podem ser detectadas fibrose glomerular, esclerose segmentar e, por fim, esclerose global. À imunofluorescência, a coloração do glomérulo é quase sempre negativa e excepcionalmente encontram-se C3 e imunoglobulina M no segmento mesangial. Pequenas artérias e arteríolas mostram espessamento fibrointimal de grau variável.

Quadros clínico e laboratorial

Geralmente, os pacientes com NTIC apresentam-se com os sintomas sistêmicos da doença primária ou sintomas inespecíficos de insuficiência renal, tais como fraqueza, náuseas, vômitos, nictúria, poliúria, isostenúria e distúrbios do sono. Em alguns casos, os exames de rotina revelam anormalidades no sedimento urinário e/ou elevação da creatinina sérica.

Pode haver envolvimentos vascular e glomerular na NTIC, mas, nos estágios iniciais da doença, essas manifestações (refletidas como proteinúria e hipertensão) são pouco importantes, predominando as disfunções tubulares. Nos estágios avançados da doença, com o surgimento da glomerulosclerose, há declínio progressivo da filtração glomerular (FG), desenvolvimento de proteinúria glomerular e hipertensão volume-dependente. Quando comparadas às glomerulonefrites, as nefropatias tubulointersticiais apresentam hipertensão menos grave, menor velocidade de perda da função renal e menor formação de edema.

A sintomatologia específica das NTIC varia de acordo com a porção do néfron acometida. Na acidose tubular renal proximal (tipo II), por exemplo, pode ocorrer disfunção na reabsorção do bicarbonato pelo túbulo proximal, quase sempre associada à hipopotassemia, em decorrência da perda de potássio pelo néfron distal. Na síndrome de Fanconi, que é caracterizada por disfunção generalizada do túbulo proximal, há prejuízo na absorção de bicarbonato, potássio, fósforo, aminoácidos, glicose e ácido úrico. Proteinúria constituída basicamente por proteínas de baixo peso molecular pode refletir disfunção tubular proximal na absorção de proteínas filtradas. O acometimento do néfron distal pode manifestar-se por acidose tubular renal distal (tipo I), resultante de um defeito na acidificação acompanhada de hipopotassemia, ou pelo quadro de acidose tubular renal do tipo IV, causada pela resistência do néfron distal à aldosterona ou pelo hipoaldosteronismo hiporreninêmico, caracterizado por hiperpotassemia e acidose metabólica desproporcionalmente graves em relação ao grau de acometimento da função renal. Pode-se também encontrar perda renal de sódio em decorrência de alterações da reabsorção distal do néfron e na capacidade de concentração urinária, secundária à alteração na reabsorção de água pelo ducto coletor.

Causas de nefropatia tubulointersticial crônica

Drogas

Diversos medicamentos, como ciclosporina, cisplatina, lítio, nitrosureias e anti-inflamatórios não hormonais, podem ser responsabilizados pelo aparecimento de NTIC.

Analgésicos

O consumo excessivo e continuado de analgésicos tem sido associado ao desenvolvimento de NTIC e necrose

de papila renal. Em geral, os pacientes ingerem cumulativamente acima de 3 kg de analgésicos-antipiréticos até que o diagnóstico seja feito. Este é de grande importância, já que a interrupção do uso dos medicamentos poderá retardar ou mesmo impedir a progressão da doença renal. A incidência de nefropatia por analgésicos varia nos diferentes países e entre diversificadas áreas geográficas. Na Escócia, Bélgica e Austrália, por exemplo, é responsável por 10 a 20% dos casos de IRCT.

Lítio

Pode desencadear várias alterações renais, incluindo NTIC. Diabetes insípido nefrogênico e alteração da capacidade de concentração renal, acidose tubular renal incompleta, doença tubulointersticial progressiva, microcistos em túbulo distal e insuficiência renal aguda são as principais lesões renais provocadas por esse fármaco.

A alteração na capacidade de concentração urinária é complicação que ocorre em 50% dos pacientes após terapêutica prolongada com lítio. Este inibe a adenilciclase e, portanto, diminui a concentração de AMP cíclico, que é o segundo mensageiro na ação do ADH. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem poliúria. Lesão tubulointersticial, principalmente dilatação tubular distal e microcistos, é observada em pacientes que recebem terapêutica com lítio por longo prazo, porém não se pode descartar a possibilidade de que essas lesões já existiam anteriormente ao tratamento. A toxicidade do lítio é dose-dependente, assim, o monitoramento dos seus níveis séricos é importante na prevenção de toxicidade aguda e desenvolvimento de alterações na capacidade de concentração urinária. O manuseio renal do lítio é muito semelhante ao do sódio. Os seus níveis séricos podem aumentar em situações de insuficiência renal, uso de diuréticos, desidratação e administração de anti-inflamatórios não hormonais.

Metais pesados

Chumbo

A exposição ao chumbo ocorre principalmente em pintores, restauradores de arte, devido às tintas contendo chumbo, e picheleiros. Fontes contínuas de exposição ocorrem em canos de água e moradias velhas, olarias, cristais. Atualmente, as maiores fontes ambientais de poluição são gasolina, produção de aço e processamento de carvão de pedra. O diagnóstico do excesso de exposição é difícil, porque a concentração sanguínea reflete somente a exposição recente. Funcionalmente, observam-se alterações da função tubular proximal (particularmente, em crianças), com defeito tubular isolado ou como síndrome de Fanconi. Estas alterações são potencialmente reversíveis, sendo incomum a evolução para IRC em crianças. Em adultos, a nefropatia pelo chumbo é caracterizada por nefrite intersticial crônica, com fibrose intersticial, atrofia e nefrosclerose. Há quase sempre gota recorrente, e a maioria dos pacientes tem hiperuricemia e hipertensão.

Cádmio

É muito utilizado nas indústrias, principalmente por trabalhadores de fundições. A sua absorção ocorre tanto por via gastrintestinal quanto pelo trato respiratório. Quando absorvido, sua meia-vida excede 10 anos. No organismo, acumula-se nos rins e fígado. Neste último, liga-se a uma proteína rica em cistina (metalotioneína) e é transportado pela corrente sanguínea para os rins, nos quais o complexo cádmio-metalotioneína é nefrotóxico. Clinicamente, a disfunção tubular causada por esse metal caracteriza-se por aminoacidúria, glicosúria, acidose tubular renal e por excreção de proteínas de baixo peso molecular, tais como b_2-microglobulina. Pode haver nefrolitíase (25% dos casos) e fraturas. Evolução para IRC é incomum. Na maior parte das vezes, a disfunção tubular é irreversível mesmo quando o paciente é protegido contra novas exposições.

Ouro

Os sais de ouro, utilizados em reumatologia na terapêutica da artrite reumatoide, podem produzir síndrome nefrótica. A lesão mais frequentemente encontrada é glomerulopatia membranosa, porém lesões mínimas e depósitos elétron-densos endoteliais e mesangiais também podem ocorrer. A interrupção de sua administração resulta em desaparecimento da proteinúria, quase sempre no prazo de 6 a 12 meses.

Doenças metabólicas

Uratos

Embora a nefropatia aguda e a nefrolitíase por ácido úrico sejam complicações conhecidas, é muito pouco provável que hiperuricemia crônica leve ou moderada provoque insuficiência renal crônica. A função renal é comumente estável em pacientes gotosos assintomáticos, e a ocorrência de insuficiência renal nessa população é, em geral, relacionada com algum fator complicante, como diabetes melito, hipertensão ou arteriosclerose. A principal lesão renal da hiperuricemia crônica é o depósito de material amorfo de cristais de urato no interstício renal. Essas lesões desencadeiam reação de células gigantes. Pode ocorrer precipitação de cristais de ácido úrico no ducto coletor, com consequentes obstrução tubular, dilatação, atrofia e fibrose intersticial. Em acompanhamentos prolongados, disfunção renal pode ser documentada apenas em homens e mulheres que mantinham níveis séricos persistentemente elevados acima de 13 mg/dℓ e 10 mg/dℓ, respectivamente. O tratamento com alopurinol, em pacientes assintomáticos com níveis séricos inferiores a estes, é bastante discutível, pois o medicamento não é inócuo. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com hipertensão, hiperuricemia e disfunção renal, que apresentem história pregressa de exposição ao chumbo.

Cistinose

É uma rara alteração autossômica recessiva caracterizada por acúmulo excessivo de cistina em múltiplos órgãos, incluindo o rim. A cistina acumula-se principalmente dentro dos lisossomos em decorrência de defeito no transportador da cistina lisossomal. Há vários tipos de cistinose, sendo o envolvimento renal mais grave na forma infantil, com menor gravidade na intermediária (adolescente) e inexistente na adulta. As crianças são normais ao nascimento, e o diagnóstico geralmente é feito no 1º ano de vida pela detecção de defeito tubular proximal que precede a diminuição da filtração glomerular e quase sempre se manifesta por síndrome de Fanconi, raquitismo e retardo de crescimento. A evolução para a IRCT é inevitável, ocorrendo nas primeiras décadas de vida. O diagnóstico é feito pelo achado de depósitos de cristais de cistina na córnea e aumento do conteúdo de cistina nos leucócitos. A cistinose é tratada pela reposição de fluidos, correção das alterações eletrolíticas e uso de cisteamina. Esta atravessa a barreira dos lisossomos, liga-se à cisteína e esse complexo deixa os lisossomos pelo sistema de transporte de aminoácidos catiônicos. O transplante renal possibilita prolongar a sobrevida dos pacientes. Há comprometimento de outros órgãos, podendo haver disfunção hepática importante. Após o transplante, a cistina reaparece no interstício, porém não em células tubulares nem compromete a função do enxerto.

Oxalato

As hiperoxalúrias podem ser primárias ou secundárias. A hiperoxalúria primária consiste em enfermidade autossômica recessiva de ocorrência rara, especificada por deficiência das enzimas hepáticas alanina, glioxilato aminotransferase e D-glicerato desidrogenase, acompanhadas por superprodução de oxalato. O quadro clínico inclui acúmulos renais e sistêmicos de oxalato, nefrocalcinose, obstrução tubular e nefropatia tubulointersticial crônica. A oxalose sistêmica é invariavelmente fatal. Na hiperoxalúria primária, a IRC desenvolve-se por volta dos 20 anos de idade. A forma secundária ocorre em adultos e geralmente traduz aumento da absorção de oxalato da dieta (má absorção de gorduras e ressecção do intestino delgado) ou grande ingestão de substâncias que posteriormente são metabolizadas para oxalato (p. ex., xilitol, etilenoglicol, ácido ascórbico). A lesão, com frequência, inicia-se no túbulo proximal, no qual a substância é secretada, no entanto, é mais grave na medula, em que ocorre precipitação de oxalato de cálcio. Nefrolitíase recorrente por cálculos de oxalato de cálcio também contribui para o desenvolvimento de NTIC, por causar obstrução.

Hipercalcemia e nefrocalcinose

A hipercalcemia persistente promove degeneração focal e necrose do epitélio tubular, afetando primariamente a medula renal em que o cálcio é concentrado em um meio tubular ácido. Os túbulos acometidos atrofiam-se e tornam-se obstruídos, com consequente dilatação. As subsequentes calcificação e destruição da membrana basal tubular resultam em reação infiltrativa e proliferativa no interstício adjacente. O depósito de cálcio nas áreas lesadas resulta em nefrocalcinose. Esta pode também ocorrer em situações de normocalcemia, sendo basicamente um

fenômeno medular. Nefrocalcinose cortical pode ser desencadeada quase sempre em associação com glomerulonefrites crônicas ou outras formas de doença renal crônica, nas quais o produto cálcio-fósforo encontra-se continuamente elevado. O tratamento é dirigido à doença de base e à normalização do cálcio sérico.

Depleção de potássio

A hipopotassemia associada à depleção do potássio total corporal, seja por perdas gastrintestinais ou renais, pode acarretar alterações histológicas no rim, principalmente no túbulo proximal. Essas lesões são caracterizadas por vacuolização, ocorrência intracitoplasmática de grânulos PAS-positivos e cistos na medula renal. As anormalidades desaparecem com a reposição de potássio. Há defeito na concentração urinária, que provém, em parte, da resistência ao hormônio antidiurético (ADH). Aumentos na síntese de tromboxano podem explicar a diminuição do fluxo sanguíneo renal. Demonstrou-se experimentalmente que a ativação da via alternada do complemento pela amônia pode iniciar e sustentar a resposta inflamatória e lesão tubulointersticial. A progressão para IRC tem sido descrita em pacientes com hipopotassemia sustentada.

Doenças hematopoéticas

Anemia falciforme

A lesão é mais comum na anemia falciforme, entretanto, pode ser encontrada também nos portadores do traço falciforme, anemia falciforme com doença da hemoglobina C e talassemia. A hemoglobina S tende a polimerizar-se em ambiente com baixa saturação de oxigênio, pH ácido e hipertônico, como o encontrado na região medular renal. Com isso, eventos oclusivos ocorrerão nos vasos medulares, resultando em NTIC, principalmente na medula renal. Necrose de papila também é relativamente comum na anemia falciforme. Os pacientes apresentam defeitos tubulares, em particular deficiência de concentração urinária e acidose tubular renal do tipo IV. A evolução para IRC é rara, mas pode ser prevista pelo desenvolvimento de proteinúria e hipertensão, refletindo glomerulopatia concomitante.

Discrasias de células plasmáticas

As complicações renais do mieloma incluem insuficiência renal aguda, defeitos tubulares, tais como alteração da acidificação ou síndrome de Fanconi, síndrome nefrótica secundária à amiloidose ou à glomerulopatia de cadeia leve e insuficiência renal crônica progressiva pelo chamado “rim do mieloma”. A insuficiência renal aguda é desencadeada pela desidratação ou hipercalcemia. A amiloidose ocorre em 15% dos pacientes. O “rim do mieloma” é caracterizado por cilindros intratubulares, com obstrução e atrofia tubular, fibrose e células gigantes multinucleadas. Nefrocalcinose pode ocorrer. Os cilindros tipicamente apresentam proteína de Tamm-Horsfall e de cadeias leves. A disfunção renal origina-se na obstrução tubular e no efeito tóxico direto das proteínas de Bence-Jones. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes acima de 50 anos de idade que apresentem disfunção renal e proteinúria inexplicada. Outros achados sugestivos incluem hipercalcemia e diminuição do *anion gap*. O diagnóstico é embasado no encontro de cadeias leves na urina e no soro e na confirmação do aumento de células plasmáticas na medula óssea. O tratamento deve ser dirigido contra a depleção de volume e hipercalcemia, combinado com quimioterapia e plasmaférese. A diálise está indicada para a insuficiência renal, e certo número de pacientes pode apresentar recuperação funcional.

Doenças linfoproliferativas

Embora o envolvimento renal ocorra em 40 a 50% dos casos de leucemias e linfomas em análise de material de necropsia, raramente provoca sintomas clínicos significantes. As manifestações linfomatosas envolvendo o rim incluem obstrução urinária e complicações resultantes da lise tumoral. A infiltração do rim por células malignas ocorre basicamente no interstício e resulta em atrofia tubular com preservação do glomérulo, mimetizando o quadro de NTIC. São mais comuns em doenças linfoproliferativas, especialmente em linfoma não Hodgkin e leucemias linfoblásticas. As leucemias podem provocar disfunção tubular proximal e manifestar-se por acidose tubular renal tipo II ou síndrome de Fanconi.

Hemoglobinúria paroxística noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna é uma rara doença hemolítica, na qual a deficiência de duas proteínas da membrana torna os eritrócitos sensíveis à lise mediada pelo complemento. A hemólise intravascular provoca hemoglobinemia e hemoglobinúria, que, em alguns casos, pode causar insuficiência renal aguda. Esses pacientes são suscetíveis a desenvolver microtrombos e necrose de papila. A histologia mostra doença tubulointersticial, com quantidades variáveis de hemossiderina no túbulo proximal. Pode haver evolução para IRC.

Doenças imunológicas

A NTIC ocorre em diversas doenças sistêmicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, amiloidose, crioglobulinemia, nefropatia por IgA e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). O mecanismo de lesão intersticial não está claramente compreendido, apesar de existirem evidências clínicas e experimentais de que o mecanismo é imunomediado. No lúpus, na crioglobulinemia e na síndrome de Sjögren, encontram-se imunocomplexos consistindo em depósitos granulares constituídos por IgG e C3 depositados no interstício, de significado desconhecido. No lúpus, também têm sido encontrados depósitos de DNA na membrana basal tubular, ao redor dos capilares peritubulares e no interstício. A proteína de Tamm-Horsfall pode estar implicada em certas formas de NTI clínica. Anticorpos contra essa proteína têm sido encontrados no soro de pacientes com refluxo vesicoureteral, pielonefrite e no interstício de pacientes com nefrite hereditária, hidronefrose e doença cística medular. Em certas formas de doenças imunológicas, como síndrome de Goodpasture, doença tubulointersticial crônica, lúpus eritematoso sistêmico e rejeição de transplante, têm sido encontrados anticorpos contra a membrana basal tubular. Encontra-se infiltrado celular intersticial constituído principalmente por células T e, em menos de 20%, por células B. Esse perfil celular sugere lesão imunológica mediada por células. Diversas evidências clínicas e experimentais valorizam a função do infiltrado celular na progressão da doença por citocinas, autacoides e fatores de crescimento que iniciam e perpetuam a lesão.

Infecções

O conceito clássico de que a pielonefrite crônica com alteração da função renal ocorria em consequência de surtos de pielonefrite aguda, infecções urinárias recorrentes e bacteriúria assintomática carece atualmente de subsídios relevantes. A NTIC encontrada nesses pacientes (geralmente crianças ou adultos jovens) parece muito mais relacionada com refluxo vesicoureteral ou outras anomalias de desenvolvimento do trato urinário. Cabe salientar que, em mulheres com surtos de pielonefrite aguda de repetição, embora não se detecte perda funcional, lesões cicatriciais corticais podem ser verificadas por meio de tomografia computadorizada.

Obstrução e anormalidades do desenvolvimento

A obstrução do trato urinário é causa relativamente comum de doença tubulointersticial, principalmente em adultos jovens em decorrência de anormalidades anatômicas ou do desenvolvimento. Em pacientes mais velhos, cálculo, aumento prostático e tumores pélvicos e abdominais são as causas mais comuns de uropatia obstrutiva. Infiltrado celular mononuclear ocorre em obstrução do trato urinário superior e, nos casos mais prolongados, podem sobrevir fibrose, atrofia e dilatação tubular. O fluxo sanguíneo renal inicialmente aumenta, porém diminui com a manutenção da obstrução, bem como a filtração glomerular. Os mecanismos responsáveis pelas alterações histológicas incluem lesão por aumento da pressão tubular, isquemia, substâncias humorais liberadas pelas células infiltrantes e possivelmente extravasamento da proteína de Tamm-Horsfall para o interstício. O paciente apresenta-se clinicamente com acidose tubular renal do tipo IV e diminuição da capacidade de concentração urinária por causa da resistência à ação do ADH. O refluxo vesicoureteral está associado à nefropatia tubulointersticial e pode evoluir para insuficiência renal crônica mesmo após a sua correção cirúrgica. Nas fases avançadas pode apresentar como complicações esclerose glomerular focal, proteinúria de nível nefrótico e hipertensão sistêmica.

Outras causas

Sarcoidose e doenças granulomatosas

Sarcoidose, tuberculose, pielonefrite xantogranulomatosa, granulomatose de Wegener, candidíase renal, hipersensibilidade à hidantoína, oxalose e nefropatia dos dependentes de heroína podem evoluir para uma forma rara de NTIC, acompanhada por reação granulomatosa intersticial.

Na sarcoidose, o envolvimento renal ocorre em até 10% dos casos e manifesta-se de várias maneiras. A hipercalcemia ocorre em 10 a 20% dos pacientes, ao passo que há hipercalciúria em 60% deles. Esta anormalidade ocorre em virtude de excesso de 1,25-di-hidroxivitamina D3 produzida por macrófagos ativados com localização extrarrenal. A hipercalcemia, ou hipercalciúria, está associada à nefrocalcinose e à nefrolitíase, situações que predispõem à doença intersticial crônica e à insuficiência renal.

Nefrite de radiação

A lesão renal por radiação depende da dose total aplicada, do volume de rim irradiado e da dose por sessão de aplicação. Estima-se como uma dose tolerável 2.000 a 2.500 rads administrados por 3 a 5 semanas em todo o rim. Os rins de pacientes jovens são mais suscetíveis a lesões. As complicações da radiação incluem desenvolvimento de insuficiência renal progressiva, proteinúria, perda de sódio com contração de volume, anemia e hipertensão. A nefrite de radiação progride lentamente para insuficiência renal crônica terminal. A incidência desta complicação tem diminuído em decorrência de melhora no equipamento utilizado, fracionamento da dose de radiação e proteção renal por bloqueio durante a aplicação.

Capítulo 236

Distúrbios Tubulares Renais

José Mauro Vieira Jr., Regina Célia M. Abdulkader e Etienne Macedo

Conceito

Uma das principais funções do rim, além da filtração glomerular, é a manutenção da homeostase do meio interno por mecanismos complexos de transporte tubular. Os túbulos renais transportam ácido [H^+], sódio, potássio, fósforo, cálcio, dentre outros eletrólitos, além de pequenas moléculas, como glicose e aminoácidos. Os distúrbios tubulares renais compreendem uma série de patologias, a maior parte delas hereditárias, que determinam distúrbios específicos no transporte de certos solutos e provocam manifestações clínicas variadas. Assim, dependendo do distúrbio subjacente, podem-se observar as mais diversas síndromes, como poliúria, hipertensão arterial sistêmica ou perda excessiva de sal com tendência à hipotensão postural, hipo ou hiperpotassemia, acidose ou alcalose metabólica e tendência à formação de cálculos renais. Os túbulos renais também podem ser acometidos por doenças adquiridas, distúrbios metabólicos ou imunológicos e pelo efeito tóxico de certas substâncias, que determinam síndromes tubulares específicas.

Os distúrbios tubulares não são patologias renais altamente prevalentes e tendem a ser menos valorizadas dentro da nefrologia. Além disso, como as tubulopatias envolvem manifestações insidiosas e de evolução lenta, é comum que passem despercebidas até que sinais e sintomas sejam mais evidentes. É, portanto, necessário um alto grau de suspeita para que o clínico possa fazer o diagnóstico sindrômico de distúrbios tubulares. Na maioria das vezes, os pacientes adultos portadores de distúrbios tubulares apresentam-se aos médicos generalistas para investigação de hipertensão arterial, poliúria ou litíase renal. Em outros casos, o diagnóstico é sugerido por achados laboratoriais, como acidose metabólica ou hipopotassemia sem justificativa aparente. Nas crianças, os distúrbios tubulares podem determinar consequências mais sérias e precoces, como o déficit de crescimento, por isso, o pediatra é mais habituado a fazer a suspeita clínica dos distúrbios tubulares renais.

Etiopatogenia

Nos últimos anos, com a evolução da biologia molecular, houve um importante avanço na elucidação das causas dos distúrbios tubulares hereditários. Atualmente, é possível saber exatamente a alteração molecular relacionada com o distúrbio tubular. Assim, já é possível entender as disfunções de transportadores e canais tubulares em certas patologias hereditárias, podendo-se explicar os achados clínicos e proporcionar um tratamento mais específico. Além disso, os avanços na genética molecular tornaram possível identificar alguns genes envolvidos nessas patologias, bem como no caso de alterações em um único gene determinar seu modo de transmissão (traço mendeliano). Na Tabela 236.1, estão enumeradas algumas patologias tubulares, nas quais a alteração molecular e a forma de transmissão estão bem determinadas.

No caso de doenças tubulares adquiridas, uma considerável lista de medicamentos, doenças imunológicas e metabólicas estão associados ao comprometimento tubulointersticial renal, em muitos casos, desencadeando defeitos específicos do transporte tubular, com os principais enumerados na Tabela 236.2. Vale notar que muitos deles podem provocar diferentes distúrbios tubulares.

Para facilitar a compreensão dos numerosos distúrbios tubulares, uma classificação dos principais distúrbios tubulares, de acordo com o segmento do néfron acometido, é apresentada adiante na Tabela 236.3. Essa classificação é mais didática, pois será o segmento do néfron alterado que determinará as manifestações clínicas do distúrbio.

A seguir, as principais funções tubulares serão brevemente resumidas para facilitar a compreensão de cada

patologia.[1] No túbulo proximal, há a reabsorção de mais de 80% dos solutos filtrados, como glicose, aminoácidos, bicarbonato e fosfatos e, principalmente, cloreto de sódio – 70% ou mais do sódio filtrado é reabsorvido nesse segmento. O restante do sódio filtrado é reabsorvido na sua maior parte pela porção ascendente da alça de Henle e uma menor parte, pelo túbulo distal. Por fim, no ducto coletor, sob influência da aldosterona, ocorre a reabsorção do sódio residual e secreção de potássio e do íon hidrogênio. Além disso, é no ducto coletor que age o hormônio antidiurético, possibilitando que a urina concentre-se. Os distúrbios tubulares mais comuns na prática clínica serão revistos a seguir.

Tabela 236.1 Doenças tubulares renais herdadas como traço mendeliano.

Doença herdada	Modo de transmissão	Proteína defeituosa
Glicosúria renal	AR e AD	Transportador de sódio/glicose 2
Cistinúria	AR	Transportador apical aminoácido dibásico/cistina
Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria	AR	Cotransportador de sódio-fosfato?
Deficiência da anidrase carbônica II	AR	Anidrase carbônica II
Acidose tubular renal distal	AR	?
Acidose tubular renal distal	AD	Trocador de ânion basolateral (AE1)
Síndrome de Bartter (variante antenatal)	AR	NKCC2, ROMK, ClC-K2
Síndrome de Bartter clássica	AR	ClC-K2b
Síndrome de Gitelman	AR	NCCT
Síndrome de Liddle	AD	Subunidades β e γ do canal epitelial de sódio (ENaC)
Pseudo-hipoaldosteronismo I	AR e AD	Subunidades a e b do ENaC
Pseudo-hipoaldosteronismo II (síndrome de Gordon)	AD	?
Diabetes insípido nefrogênico ligado ao sexo	Recessivo, ligado ao sexo	Receptor V2 do ADH
Diabetes insípido nefrogênico autossômico	AR e AD	Canal de água aquaporina 2
Doença de Dent	Ligado ao sexo	Canal de cloro (ClC-5)
Raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao sexo	Recessivo, ligado ao sexo	Canal de cloro (ClC-5)
Nefrolitíase ligada ao sexo, recessiva	Ligado ao sexo	Canal de cloro (ClC-5)

AD = autossômico dominante; ADH = hormônio antidiurético; AR = autossômico recessivo; ClC = canal de cloro; NCCT = cotransportador Na-Cl sensível ao tiazídico; NKCC2 = cotransportador Na-K-2Cl sensível à furosemida; ROMK = canal de potássio.

Síndrome de Fanconi

Fisiopatologia e classificação

A síndrome de Fanconi é caracterizada por dois componentes: disfunção generalizada do túbulo proximal, que

acarreta bicarbonatúria, fosfatúria, uricosúria, glicosúria e aminoacidúria, e doença óssea metabólica resistente à vitamina D. A síndrome de Fanconi, na sua forma hereditária, pode estar relacionada com erros inatos do metabolismo (p. ex., cistinose, tirosinemia, galactosemia e doença de Wilson) ou ser idiopática. Já os tipos adquiridos podem estar associados a doenças sistêmicas que acometem o compartimento tubulointersticial renal sob a forma de nefrites tubulointersticiais crônicas, como é o caso do mieloma múltiplo e da síndrome de Sjögren. Além disso, a síndrome de Fanconi também pode ocorrer como resultado da toxicidade tubular direta, com o uso terapêutico de aminoglicosídios ou na intoxicação por chumbo. Nestas situações, a dos túbulos proximais parece ser constituída por um defeito no transporte ativo de sódio por esse segmento, e não há defeitos nos transportadores de cada um dos solutos. Entretanto, a patogenia da síndrome de Fanconi ainda não está completamente elucidada.[1,2]

A doença óssea encontrada na síndrome de Fanconi tem uma gênese multifatorial: acidose metabólica e hipofosfatemia, decorrentes das perdas tubulares de bicarbonato e fosfato, mas também da deficiência de vitamina D ativa, pois é no túbulo proximal que a vitamina D25(OH) é convertida na sua forma ativa $1,25(OH)_2$.

Tabela 236.2 Substâncias e doenças sistêmicas associadas a tubulopatias.

Substâncias/toxinas ou doenças sistêmicas	Doenças tubulares associadas
Acetazolamida Aminoglicosídios Ácido valproico Chumbo/mercúrio Hiperparatireoidismo primário Deficiência de vitamina D Nefrolitíase recorrente Hipocapnia crônica	ATR proximal (tipo II)
Mieloma múltiplo Doença de Wilson Ifosfamida Hemoglobinúria paroxística noturna Síndrome de Sjögren Erros inatos do metabolismo (p. ex., cistinose, doenças de depósito)	Síndrome de Fanconi
Anfotericina B Lítio Abuso de analgésico Hipercalciúria idiopática com nefrocalcinose Hiperparatireoidismo primário Doença de Wilson Cirrose biliar primária Artrite reumatoide Síndrome de Sjögren Crioglobulinemia Amiloidose	ATR distal (tipo I)

Ciclosporina A Anti-inflamatórios não hormonais Inibidor da enzima conversora da angiotensina Heparina Amilorida Pentamidina Trimetoprima Lúpus eritematoso sistêmico Doença de Addison Diabetes melito Anemia falciforme AIDS	ATR hiperpotassêmica (tipo IV)
Demeclociclina Lítio Ifosfamida Anemia falciforme Hipercalcemia Síndrome de Sjögren Amiloidose	Diabetes insípido nefrogênico

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; ATR = acidose tubular renal.

Tabela 236.3 Síndromes clínicas associadas aos defeitos de transporte ao longo do néfron.

Túbulo proximal	Alça de Henle	Túbulo distal	Ducto coletor
Defeitos de transporte seletivos Glicosúrias Aminoacidúrias (p. ex., cistinúria) ATR proximal (tipo II) Uricosúrias Fosfatúrias (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico) Defeitos de transporte não seletivos Síndrome de Fanconi	Síndrome de Bartter	Síndrome de Gitelman	ATR hiperpotassêmica (tipo IV) ATR distal (tipo I) Diabetes insípido nefrogênico Pseudo-hipoaldos-teronismo tipo I

ATR = acidose tubular renal.

Quadro clínico

Tanto nas formas hereditárias quanto nas adquiridas, as manifestações clínicas da síndrome de Fanconi incluem: poliúria, que pode provocar desidratação; hipopotassemia, com maior possibilidade de manifestar-se como fraqueza muscular, e acidose metabólica, a qual induz à hiperventilação e, às vezes, a vômitos. A hipopotassemia é agravada

quando são administradas grandes quantidades de álcali, na tentativa de correção da acidose metabólica sem a concomitante reposição de potássio.

A doença óssea manifesta-se por meio de osteomalacia no adulto e como déficit de crescimento e raquitismo na criança. Apesar de os distúrbios de fósforo, cálcio e vitamina D, e a persistente acidose metabólica, o achado de nefrocalcinose e nefrolitíase é incomum na síndrome de Fanconi, o que ajudará no diagnóstico diferencial com outras formas de *acidose tubular renal* (ATR), como será discutido a seguir.

Deve-se lembrar de que a doença que mais comumente associa-se à síndrome de Fanconi no adulto é o mieloma múltiplo.[3]

Diagnósticos clínico e laboratorial

O diagnóstico de síndrome de Fanconi é estabelecido pela disfunção tubular proximal não seletiva e pela documentação de fosfatúria, aminoacidúria, glicosúria e uricosúria aumentadas. Além disso, um rastreamento diagnóstico deve ser feito em busca de doenças sistêmicas relacionadas com a síndrome de Fanconi. É conveniente notar que a acidose metabólica da síndrome de Fanconi é hiperclorêmica, com *anion gap* normal e resultante da excreção urinária aumentada de solutos absorvidos no túbulo proximal.

Tratamento clínico

A terapia da síndrome de Fanconi consiste no tratamento da doença de base e na reposição de sódio, potássio, fosfato, cálcio e magnésio, além de reposição de vitamina D. A principal reposição a ser feita é a de bicarbonato, geralmente na dose de 5 a 15 mEq/kg/dia. Apesar de, na maioria das vezes, a acidose metabólica não ser tão grave, a sua correção é difícil. A acidose tubular proximal requer grandes quantidades de álcali devido à bicarbonatúria induzida após a reposição de bicarbonato. Quando o bicarbonato de sódio é administrado, ocorre aumento da oferta de sódio às porções distais do néfron e consequente aumento na secreção de potássio, daí o motivo da preocupação com a concomitante reposição de potássio. Quase sempre, a ingesta de grandes quantidades de álcali é mais tolerada e mais facilmente alcançada quando administrada sob a forma de citrato de sódio. O citrato de sódio, convertido em bicarbonato pelo fígado, fornece maiores quantidades de álcali e é melhor tolerado pelos pacientes. Como alternativa, em casos de hipopotassemia de difícil tratamento, a fórmula do citrato de sódio pode ser modificada pela substituição pelo citrato de potássio. Atenção especial deve ser reservada à reposição de cálcio e fósforo, com o objetivo de impedir o desenvolvimento de raquitismo ou osteomalacia.

Acidose tubular renal

Fisiopatologia e classificação

O grupo das acidoses metabólicas classificadas como acidoses tubulares renais (ATR) é definido pela deficiência na absorção ou produção de bicarbonato pelas células tubulares. Assim, ao contrário das acidoses metabólicas mais comuns em que existe um aumento do *anion gap* devido ao acúmulo de ânions orgânicos (p. ex., lactato, cetoácidos, metanol e etilenoglicol), no caso da ATR, há diminuição primária do bicarbonato e a manutenção da eletroneutralidade plasmática ocorre pelo aumento do íon cloro. As ATR são, portanto, também chamadas de acidoses metabólicas hiperclorêmicas, ou apresentam *anion gap* normal.[4]*

Acidose tubular renal proximal ou tipo II

A ATR proximal caracteriza-se por deficiência na absorção de bicarbonato pelo túbulo proximal, o que acarreta bicarbonatúria e hipopotassemia, porém com manutenção da urina ácida na situação de acidose plasmática, pois o néfron distal íntegro compensa a acidose metabólica com excreção aumentada de ácido. Como visto anteriormente, o distúrbio pode ser seletivo ou estar acompanhado de distúrbio global da função tubular proximal, conhecido como síndrome de Fanconi.

Normalmente, a maior parte do bicarbonato livremente filtrado pelos glomérulos é absorvido pelo túbulo proximal por meio do trocador Na^+/H^+. Na incapacidade de absorver todo o bicarbonato, com perdas excedendo 15% da carga filtrada, o excesso de bicarbonato excretado provoca poliúria e hipopotassemia. A queda dos níveis de

bicarbonato plasmático acarreta correção da bicarbonatúria, pois o nível plasmático alcança um novo T1/2 (limiar de absorção pelo túbulo proximal), mas à custa de uma acidose metabólica mantida. Além disso, como o túbulo distal está íntegro, este consegue acidificar a urina. Assim, o grau de acidose plasmática permanece estável e não costuma ser grave, com valores de bicarbonato plasmático oscilando em torno de 16 a 18 mEq/ℓ e pH urinário baixo.[5]

A incidência de ATR proximal é baixa. A suspeita clínica de ATR proximal é levantada a partir do achado de acidose metabólica crônica hiperclorêmica e não facilmente explicada. Muitas vezes, as manifestações clínicas observadas são as relacionadas com a acidose metabólica mantida, como o retardo do crescimento, a anorexia e a desidratação. A hipopotassemia e suas manifestações, como fraqueza muscular e íleo, podem estar evidentes. Do mesmo modo que em todas as acidoses metabólicas crônicas, também na ATR proximal isolada existe uma desmineralização óssea decorrente do tamponamento dos íons hidrogênio nos ossos com consequente perda de cálcio pela massa óssea. Osteomalacia e raquitismo, porém, são manifestações significantes da população acometida pela ATR proximal apenas quando acompanhada pela síndrome de Fanconi.[2,5]

O diagnóstico de ATR proximal é suspeitado pela acidose metabólica hiperclorêmica (*anion gap* normal) com hipopotassemia e comprovado por uma fração de excreção de bicarbonato superior a 15%, quando o bicarbonato sanguíneo é levado a um valor normal. O paciente que não está recebendo álcalis como tratamento mantém a capacidade de acidificar a urina (pH < 5,5). Entretanto, o emprego de bicarbonato com o objetivo de corrigir a acidose resulta em bicarbonatúria maciça e pH urinário francamente alcalino. Em geral, a ATR proximal existe no contexto da síndrome de Fanconi (ver anteriormente), o que facilita o diagnóstico.[2,5]

O tratamento (ver Síndrome de Fanconi) baseia-se, além da correção da doença de base (p. ex., intoxicação por chumbo e mieloma múltiplo), na reposição de grandes quantidades de bicarbonato ou citrato e na correção da hipopotassemia, o que, muitas vezes, é um desafio ao clínico em razão da intensidade desse distúrbio, o qual é agravado pela reposição de bicarbonato.[6]

Acidose tubular renal distal clássica ou tipo I

O néfron distal, que compreende o túbulo contornado distal e o ducto coletor, é responsável pela secreção de potássio e hidrogênio (H^+). É nessa porção que a urina torna-se ácida e há a formação de acidez titulável (principalmente fosfatos hidratados) e do cátion amônio (NH_4^+) pela amônia (NH_3) sintetizada pelo túbulo proximal. Ao contrário da ATR proximal, na qual o defeito está na absorção de bicarbonato, a ATR distal clássica é caracterizada por um defeito seletivo na secreção de H^+ pelo néfron distal, produzindo, da mesma maneira que na ATR proximal, uma acidose metabólica hiperclorêmica acompanhada de hipopotassemia. A ATR distal clássica pode ter origem em um defeito nas bombas de próton do néfron distal (H^{+-} ATPase) ou em defeitos no trocador de ânion basolateral da célula intercalada do ducto coletor, o que, em última instância, resulta em incapacidade de acidificar a urina mesmo se houver acidose sistêmica. Em alguns casos, como ocorre na nefrotoxicidade pela anfotericina, existe uma secreção de prótons normal, mas há incapacidade de manter o gradiente de concentração de ácidos no lúmen, decorrente do escape de H^+ por vias intercelulares (*back leak*), o que diminui a excreção de ácidos e induz acidose metabólica. A hipopotassemia parece ser consequência de um aumento da secreção de potássio por um gradiente eletroquímico favorável (lúmen mais negativo).[2,5,6]

As causas de ATR distal clássica incluem: (1) distúrbios hereditários; (2) doenças autoimunes que levam à nefrite tubulointersticial; (3) drogas e toxinas, além de (4) nefrocalcinose/nefrolitíase. Curiosamente, a nefrocalcinose e a formação de cálculos também são consequências da ATR distal. A formação de cálculos renais é facilitada pelo alto pH urinário (pH > 5,5) e pela hipocitratúria* e é uma característica clínica importante no diagnóstico diferencial da ATR distal.[2,5,6] Os demais sintomas são comuns à acidose sistêmica e à hipopotassemia.

Além dos achados anteriores, o diagnóstico de ATR do tipo distal clássico é sugerido pela medida do *anion gap* urinário, que evidencia valores positivos, denotando baixa excreção de NH_4^+ (ver a seguir).[1,2,5]

A correção da acidose com a administração de álcalis comumente é eficaz e mais facilmente alcançada do que na ATR proximal. Assim, em geral, 2 mEq/kg/dia de bicarbonato ou citrato são suficientes para a correção do bicarbonato sanguíneo e também da hipopotassemia associada.[2,5,6]

Acidose tubular renal distal não seletiva com hiperpotassemia e perda

de sal ou tipo IV

Este tipo de lesão está quase sempre associado ao diabetes melito ou a doenças tubulointersticiais que acometem o néfron distal (p. ex., uropatias obstrutivas, anemia falciforme etc.). Além disso, ATR distal hiperpotassêmica pode ocorrer em situações clínicas em que há algum grau de deficiência e/ou antagonismo da ação da aldosterona no néfron distal (uso de medicamentos, como AINH, espironolactona, triantereno, inibidores da enzima conversora da angiotensina). Quando o distúrbio do néfron distal é mais generalizado, quase sempre existe, associado ao quadro de acidose metabólica hiperclorêmica e hiperpotassemia, uma excessiva perda urinária de sódio. Como, em geral, a capacidade de formação de acidez titulável está preservada, a capacidade de acidificar a urina está íntegra (pH urinário < 5,5).

Além de hiperpotassemia, altamente sugestiva do diagnóstico desse tipo de ATR, comumente, nessa condição clínica, há algum grau de insuficiência renal (filtração glomerular em torno de 40 a 60 mℓ/min), como se observa na nefropatia diabética e nas uropatias. Cabe lembrar que a hiperpotassemia decorrente na perda de filtração glomerular só se verifica quando a filtração é inferior a 20 mℓ/min.

O tratamento consiste em restrição de potássio, administração de diuréticos de alça, para aumentar a excreção de potássio e de hidrogênio, e mesmo de resinas de troca iônicas. No caso de hipoaldosteronismo orgânico ou funcional, pode-se fazer uma reposição com fluorocortisona, porém há o risco de desencadear edema e hipertensão arterial com essa terapia. A administração de pequenas doses de bicarbonato também pode auxiliar o controle da acidose e da hiperpotassemia, no entanto, como no caso da reposição de mineralocorticoides, pode agravar o edema e a hipertensão tão comuns nos pacientes diabéticos que já apresentam filtração glomerular diminuída.[5,6]

Diagnóstico diferencial das acidoses tubulares renais

Dentre as ferramentas que podem ser utilizadas na realização do diagnóstico diferencial entre as acidoses metabólicas hiperclorêmicas e as ATR e entre as ATR entre si, destacam-se:

- *Anion gap* urinário (AG urinário): o AG urinário é uma ferramenta útil para avaliação das ATR hiperclorêmicas, sendo resultante da diferença entre os cátions e ânions em geral medidos na urina: $(Na^+ + K^+) - Cl$. Este índice avalia aproximadamente a excreção urinária de NH_4^+, que não é um cátion medido em geral. Quase sempre, o AG urinário é negativo, pois $(Na^+ + K^+)$ é menor que Cl^- em razão da carga de NH_4^+ excretada. Desse modo, quanto menor a excreção urinária de NH_4^+ e, portanto, quanto menor a acidificação urinária,* mais positivo será o AG urinário, caracterizando as ATR distais tipos I e IV. Mais importante ainda, o AG urinário diferencia as ATR das situações de acidose hiperclorêmica decorrentes da perda de bicarbonato (diarreias ou fístulas intestinais altas), em que o rim normal responde com grande excreção de NH_4, e, assim, o AG urinário torna-se extremamente negativo[5–7]

- Resposta urinária à furosemida: o aumento da carga excretada de sal oferecida ao néfron distal após uma dose de 40 mg por via oral (VO) de furosemida resulta em maior excreção de potássio e ácido pelo ducto coletor. Por conseguinte, a resposta normal à furosemida, além do crescimento da fração de excreção de sódio (FENa), é de um aumento da fração de excreção de potássio (FEK) e da excreção urinária de hidrogênio. Nas ATR distais, principalmente na do tipo IV (hiperpotassêmica), essa resposta fisiológica está comprometida.

Na Tabela 236.4, são apresentados os principais aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos que possibilitam fazer o diagnóstico diferencial entre as ATR.

Síndromes de Bartter e de Gitelman

A porção espessa ascendente da alça de Henle é o segmento do néfron, no qual ocorre cerca de 20% da absorção de todo o sódio filtrado. Isso se dá pelo cotransportador luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$. O transporte de sódio nesse segmento cria uma diferença de potencial com lúmen tubular positivo, afetando o transporte tubular não somente do potássio, mas também dos íons cálcio e magnésio, que também são reabsorvidos nesse local. O maior exemplo de uma situação clínica em que há interferência nesse sistema de transporte é a administração de diuréticos de alça, como a furosemida.[1] A síndrome de Bartter é determinada por cinco possíveis distúrbios que alteram o transporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ na alça ascendente espessa, simulando o uso crônico de furosemida.

A síndrome de Bartter, portanto, caracteriza-se por hipopotassemia, alcalose metabólica, calciúria e hiperaldosteronismo hiper-reninêmico. Apesar do hiperaldosteronismo, a hipertensão arterial e o edema não são característicos da síndrome. Há basicamente dois tipos clínicos principais da síndrome de Bartter, a forma clássica e a forma antenatal, bem distintas entre si, não só com relação à faixa etária, mas também aos achados clínicos e à gravidade (Tabela 236.5).[8]

Tabela 236.4 Diagnósticos clínico e laboratorial e principais diferenças entre os tipos de acidose tubular renal (ATR).

Parâmetros	ATR proximal (tipo II)	ATR distal (tipo I)	ATR hiperpotassêmica (tipo IV)
K^+ plasmático	Normal ou ↓	Normal ou ↓	↑
AG urinário	Negativo	Positivo	Positivo
pH urinário em acidemia	< 5,5	> 5,5	< 5,5
Excreção de NH_4^+	Normal	↓	↓
FE_k^+	Normal ou ↑	↑	↓
Calciúria	Normal	↑	Normal ou ↓
Citratúria	Normal	↓	Normal
$FE_{bicarbonato}$ (após correção da acidemia)	> 15%	< 5%	> 5%
Outros defeitos tubulares	Frequentes	Ausentes	Ausentes
Nefrocalcinose/nefrolitíase	Ausente	Frequente	Ausente
Lesão óssea	Frequente	Rara	Ausente
Reposição diária de bicarbonato	5 a 15 mEq/kg	1 a 2 mEq/kg	0 a 2 mEq/kg

AG = *anion gap*; FE = fração de excreção; ↑ = aumentado; ↑ = diminuído.

Fisiopatologia

Há cinco defeitos genéticos distintos responsáveis pelo desenvolvimento das diferentes formas de síndrome de Bartter: (1) mutações e perda de função do gene que codifica o cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$; (2) defeito no canal de cloro (CLCNKB) e (3) no gene que codifica o canal de potássio (ROMK1); (4) falha na b-subunidade do canal, responsável pela passagem de Cl e K na alça ascendente espessa e (5) mutações relacionadas com o ganho de atividade do receptor de cálcio, que inibem o transporte de Na na alça ascendente.[9] Todas essas alterações acarretam perda de sal e depleção de volume intravascular com consequente hiperaldosteronismo. Este é dependente de hipersecreção de renina e, em casos cuja biopsia renal foi realizada, é possível observar hiperplasia do aparelho justaglomerular. A oferta aumentada de sódio ao néfron distal estimula a secreção de potássio, a qual, associada ao hiperaldosteronismo, provoca hipopotassemia, muitas vezes acentuada. Em resumo, a maior oferta de sódio aos ductos coletores corticais, que, ao ser mais absorvido em consequência do hiperaldosteronismo, aumenta a eletronegatividade do lúmen, favorece tanto a secreção de potássio quanto a de H^+ e induz à consequente alcalose metabólica. A hipercalciúria e hipermagnesiúria resultam da diminuição da reabsorção desses íons na alça espessa ascendente, uma vez que o transporte desses cátions divalentes depende do funcionamento normal do cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ e da produção de uma voltagem luminal positiva. A contração do volume circulante resulta em aumento da secreção de renina e prostaglandinas renais. O aumento da excreção urinária de prostaglandinas é um fator agravante da poliúria, pois esses metabólitos do ácido araquidônico inibem o ROMK (e, portanto, o funcionamento do sistema de reabsorção de sódio da alça espessa) e atenuam a ação do hormônio antidiurético nos ductos coletores, dificultando a produção de uma urina concentrada.[8]

A síndrome de Bartter, em geral, apresenta-se na infância, sendo os casos em adultos mais raros. O achado clínico predominante é a hipopotassemia e seus sintomas associados (fraqueza muscular, íleo paralítico, retardo de crescimento etc.). Poliúria e enurese noturna, esta na infância, também são manifestações comuns. A perda excessiva de cálcio e magnésio, associada à alcalose metabólica, predispõem a sintomas graves de hipocalcemia.

Tabela 236.5 Principais características diferenciais das síndromes de Bartter e de Gitelman.

Parâmetros	Bartter clássica	Bartter antenatal	Gitelman
Idade ao diagnóstico	Infância	*In utero*	Infância/adolescência
Nefrocalcinose	±	++	–
Hipercalciúria	Aumentada	Muito aumentada	Ausente
Polidrâmnio/prematuridade	±	++	Ausente
Retardo no crescimento	++	+++	Ausente
Tetania	Rara	Ausente	Comum
Hipomagnesemia	20% dos casos	Ausente	100% dos casos
Poliúria/polidipsia	++	+++	+
Excreção urinária de PG	Aumentada	Muito aumentada	Normal
Resposta clínica à indometacina	±	Excelente	–

PG = prostaglandinas.

Os principais diagnósticos diferenciais da síndrome de Bartter são com outras causas de hipopotassemia, como vômito, diarreia crônica, uso crônico e abusivo de diuréticos ou de laxativos. As situações anteriores lembram aspectos da síndrome de Bartter e, muitas vezes, não são facilmente descartadas com o interrogatório clínico. O diagnóstico diferencial é realizado pela dosagem de Cl^- na urina, que estará alto (> 20 mEq/ℓ) apenas na síndrome de Bartter ou devido ao uso crônico de diuréticos. Às vezes, é necessária a pesquisa na urina de diuréticos para descartar-se o seu uso. O hiperaldosteronismo primário pode ser facilmente excluído pela ausência de hipervolemia e de hipertensão arterial sistêmica.

A terapia da síndrome de Bartter baseia-se: (1) no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona com medicamentos, como os diuréticos antagonistas da aldosterona ou os inibidores da enzima conversora da angiotensina, porém, em ambos os casos, sob o risco de induzir hipotensão arterial sintomática, e (2) no bloqueio das prostaglandinas com AINH. Deve-se sempre ter em mente que a reposição de potássio e magnésio é, com frequência, muito necessária, no entanto, o uso concomitante de AINH pode induzir a sintomas gástricos graves.

Síndrome de Gitelman

A síndrome de Gitelman é consequência de uma diminuição na reabsorção de sódio pelo túbulo contornado distal. É neste segmento do néfron que os diuréticos tiazídicos agem, inibindo o cotransportador Na^+-Cl^- (NCCT). A síndrome de Gitelman nada mais é do que um defeito genético nesse cotransportador, levando a uma situação semelhante ao uso crônico de tiazídicos. Esta síndrome, à semelhança da de Bartter, é caracterizada por hipopotassemia, depleção de volume circulante, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e alcalose metabólica, por conseguinte, há necessidade de diagnóstico diferencial entre essas duas entidades. Na maioria das vezes, além da faixa etária – a síndrome de Bartter é muito mais comum em crianças –, a diferença mais marcante entre as síndromes de Gitelman e de Bartter é a ocorrência, na primeira, de hipocalciúria e hipomagnesemia, contrastando com a hipercalciúria encontrada na síndrome de Bartter (ver Tabela 236.5).

Distúrbios do transporte de sódio regulado pela aldosterona

A aldosterona regula o transporte de sódio no ducto coletor. Assim, nas células principais do ducto coletor, a aldosterona estimula o canal epitelial de sódio (ENaC) na porção luminal e a bomba de Na-K-ATPase na porção basal, favorecendo, dessa maneira, a absorção de sódio. Esse transporte produz um gradiente de voltagem com o lúmen negativo, contribuindo para secreção de potássio e hidrogênio.[1] Há diversos distúrbios nesse sistema de transporte tubular dependente de aldosterona, dentre os quais se podem destacar a síndrome de Liddle e o pseudo-hipoaldosteronismo.

Síndrome de Liddle

Esta síndrome é uma forma rara de hipertensão arterial, acompanhada de hipopotassemia e níveis baixos de renina e aldosterona plasmática. Esse fenótipo é explicado por um defeito molecular nas subunidades beta e gama dos canais epiteliais de sódio do ducto coletor (ENaC), que resulta em ativação desregulada desses canais. Isso explica a retenção salina e a hipertensão arterial, assim como a hipopotassemia e a supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona. O tratamento da síndrome de Liddle é gratificante, pois a resposta é excelente com o emprego de triantereno ou amilorida, ocorrendo rápida correção da pressão arterial e da hipopotassemia.[10]

Pseudo-hipoaldosteronismo

Ao contrário da síndrome de Liddle, existem distúrbios hereditários relacionados com o ENaC caracterizados por perda de função deste transportador, produzindo resistência à ação da aldosterona. Mutações nas subunidades alfa e beta do ENaC, que inativam este canal, acarretam hiperpotassemia, perda urinária excessiva de sal e acidose metabólica. Essa síndrome geralmente acomete crianças, e o diagnóstico é realizado pelo achado de níveis aumentados de renina e aldosterona plasmáticas (pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1). O tratamento consiste basicamente na reposição agressiva com cloreto de sódio e o controle da hiperpotassemia com resinas de troca iônica.

Outra forma de pseudo-hipoaldosteronismo (tipo 2, ou *síndrome de Gordon*) ocorre em uma faixa etária mais velha (adolescentes ou adultos jovens) e inclui acidose metabólica hiperclorêmica, hiperpotassemia, hipertensão arterial e níveis baixos de renina e aldosterona. Ao contrário do pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1, a síndrome de Gordon não tem o seu distúrbio molecular de transporte bem caracterizado. A excelente resposta aos agentes tiazídicos no tratamento da hipertensão e da hiperpotassemia, características da síndrome de Gordon, sugeria a existência de um transportador NCCT do túbulo distal hiperfuncionante, mas estudos genéticos não têm mostrado um distúrbio primário nesse transportador.[11]

Distúrbios da capacidade de concentração urinária

Diabetes insípido nefrogênico

Como é sabido, o hormônio antidiurético (ADH) regula a concentração da urina por meio da sua ação na porção interna dos ductos medulares, mais especificamente nos receptores V2 das células principais. A ligação do ADH a seus receptores promove a fusão de vesículas citoplasmáticas, carreando canais de água – aquaporina 2 – para a membrana citoplasmática luminal. O resultado final é o aumento importante da permeabilidade à água dessa porção do néfron sob efeito do ADH.

Estudos genéticos identificaram mutações nas duas principais proteínas envolvidas no processo de permeabilidade à água descrito anteriormente. Alterações genéticas no receptor V2 (herança recessiva, ligada ao sexo, em mais de 90% dos casos) ou no canal de água aquaporina 2 (mais raro, autossômico recessivo ou dominante) têm sido bem caracterizadas do ponto de vista molecular.[12,13] Essas alterações explicam as formas hereditárias do diabetes insípido (DI) nefrogênico, ou seja, com o eixo neuro-humoral responsável pela secreção do ADH íntegro, porém com resistência renal à ação desse hormônio. É importante lembrar, entretanto, que as formas mais comuns são as adquiridas, relacionadas principalmente com a toxicidade tubular de certas substâncias, como o lítio, ou associadas a doenças sistêmicas, entre as quais amiloidose, síndrome de Sjögren ou anemia falciforme.[14] A terapia com lítio pode levar ao DI nefrogênico em até 20% dos pacientes e ocorrer precocemente depois da instituição da terapia. Apesar de, na maioria das vezes, ser reversível posteriormente à suspensão do lítio, esse distúrbio pode ser permanente após o uso prolongado do medicamento.[15]

O quadro clínico do DI nefrogênico consiste em poliúria, polidipsia e hipostenúria (osmolalidade urinária muito mais baixa que a do plasma) a despeito de níveis altos de ADH. O diagnóstico é realizado pela identificação da incapacidade de obter-se urina adequadamente concentrada mesmo após a supressão da ingesta de água e a administração de ADH exógeno.

O tratamento do DI nefrogênico nas formas parciais, muitas vezes, não é necessário, pois o próprio paciente ao ingerir moderadas quantidades de água impede que a desidratação hiperosmolar instale-se com confusão mental ou até mesmo coma. Nas formas completas e mais graves, algumas medidas visando ao controle do déficit de concentração urinária devem ser instituídas. Embora pareça paradoxal, o uso de diuréticos tiazídicos e mesmo de amilorida é o tratamento inicial para o DI nefrogênico.[14] A indução de hipovolemia leva ao aumento da reabsorção de água e sódio no túbulo proximal, acarretando menor oferta de água ao ducto coletor. Além disso, nos casos de toxicidade pelo lítio, em que este fármaco não pode ser suspenso, a amilorida parcialmente impossibilita a absorção do lítio pelo ducto coletor.[14] Deve-se, ao contrário, evitar o uso de diuréticos de alça, como furosemida, uma vez que impede o mecanismo inicial do mecanismo contracorrente e, portanto, dificulta a produção de uma medula renal hiperosmótica, essencial para uma concentração urinária adequada. Por fim, os anti-inflamatórios não hormonais têm sido usados com sucesso para controle do DI nefrogênico. O efeito benéfico dos anti-inflamatórios não hormonais é explicado, em parte, pelo antagonismo de algumas prostaglandinas à ação do ADH, que é assim atenuado.[15]

Litíase renal

Além da ATR distal clássica, outros defeitos tubulares podem acarretar litíase renal. A *cistinúria* é uma patologia hereditária que pode resultar em formação de cálculos renais. Ela engloba um grupo de defeitos no transporte tubular proximal de aminoácidos básicos, o qual inclui a cistina, assim como falhas no transportadores específicos da cistina, estes mais raros. A cistina é um aminoácido altamente insolúvel e, por isso, a sua excreção urinária aumentada predispõe à formação de cálculos. Trata-se de uma doença hereditária autossômica recessiva, e, nos casos de cistinúria clássica, foi identificado um defeito genético no transportador da cistina. Não é uma patologia muito prevalente: cálculos de cistina compreendem em torno de 1% de todos os cálculos urinários. Aparecem mais comumente na idade adulta, são radiopacos, podem formar cálculos coraliformes e quase sempre estão acompanhados de cálculos de oxalato de cálcio. Os cristais de cistina podem ser evidenciados pela análise do exame de urina, mas um diagnóstico definitivo deve ser feito pela avaliação da excreção urinária de cistina pela cromatografia.[16]

O objetivo da terapia da cistinúria é a redução da formação de cálculos, e isto pode ser alcançado reduzindo sua concentração urinária abaixo do limite de solubilidade (300 mg/ℓ). Além da alcalinização da urina (pH urinário entre 7,0 e 7,5), aumentando a solubilidade da cistina, preconiza-se a ingestão de pelo menos 4 ℓ de água/dia. A conversão da cistina em compostos mais solúveis pode ser tentada pela administração concomitante de um derivado tiol, como a D-penicilinamina. A mercaptopropionilglicina é uma segunda geração de quelantes, com ação similar à da D-penicilamina, mas com a capacidade de dissolução da cistina 30% maior e menor toxicidade.[16] O captopril tem sido descrito como terapia alternativa para aumentar a solubilidade da cistina excretada na urina, no entanto, a sua eficácia ainda não está bem estabelecida.[16] A despeito do suporte clínico, a recorrência na formação de cálculos é a regra e geralmente são necessárias múltiplas intervenções urológicas, tanto para a desobstrução do trato urinário quanto para o tratamento de complicações de infecções urinárias de repetição.

Ao contrário dos cálculos de cistina descritos anteriormente, a maioria esmagadora dos casos de litíase renal está associada à hipercalciúria e à formação de cálculos de cálcio. Aproximadamente até metade dos casos parece haver algum grau de predisposição familiar, porém somente algumas raras doenças que causam a formação de cristais urinários são transmitidas como traço mendeliano. Assim, bem raramente, casos de litíase podem estar relacionados com distúrbios tubulares, como a *doença de Dent* e o *raquitismo hipofosfatêmico renal recessivo ligado ao sexo*, ambas acarretando a composição de cálculos de cálcio. A base molecular comum para essas duas patologias é uma alteração funcional do canal de cloro (ClC-5). Outro distúrbio de transporte tubular raro é a hipouricemia renal hereditária, que provoca aumento da uricosúria, a qual, em condições de antidiurese, pode precipitar-se e formar cálculos.

A litíase renal, além de ser uma manifestação rara de distúrbios do transporte tubular, como nos casos descritos anteriormente (cistinúria, ATR distal clássica, *doença de Dent* etc.), pode também causar distúrbios tubulares.

Assim, a formação de cálculos e a nefrocalcinose relacionadas com várias formas de hipercalciúria estão associadas ao desenvolvimento de acidose tubular renal tipos I e IV, provavelmente por acometimento estrutural do compartimento tubulointersticial.

Outros distúrbios tubulares

Além da cistinúria, outras aminoacidúrias, ainda mais raras, podem ocorrer, como é o caso da *doença de Hartnup*, que provoca perda de aminoácidos neutros, com destaque para a perda de triptofano e manifestações clínicas semelhantes à pelagra (*rash* cutâneo e ataxia cerebelar). Outras aminoacidúrias individuais que não oferecem repercussão clínica são diagnósticos raros.

Algumas alterações têm sido descritas envolvendo isoladamente os transportadores de glicose no túbulo proximal (SGLT1 e SGLT2), e isso acarreta glicosúria isolada na vigência de glicemia normal.[16] A glicosúria renal isolada é assintomática e, muitas vezes, é um achado em exames laboratoriais rotineiros. A glicosúria renal não tem qualquer significado patológico e, portanto, não necessita de tratamento. No entanto, o portador do defeito deve ser notificado da sua ocorrência para evitar uma suspeita diagnóstica de diabetes melito.

Outro grupo de doenças relacionadas com o transporte tubular alterado diz respeito às fosfatúrias tubulares.[17] Defeitos hereditários do transporte tubular proximal na reabsorção de fosfato são responsáveis por três tipos de raquitismo hipofosfatêmico: (1) ligado ao sexo; (2) raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria e uma síndrome mais rara ainda; (3) recessiva relativa ao sexo, associada à litíase renal. As duas primeiras podem ser diferenciadas pela concentração de vitamina D ativa, a qual está normal ou aumentada apenas na forma autossômica com hipercalciúria, o que constitui uma resposta normal à hipofosfatemia, ao passo que, na forma ligada ao sexo, além do defeito do transporte tubular, há também um erro na conversão da vitamina D. Ao contrário do que ocorre na síndrome de Fanconi, a qual também pode cursar com raquitismo, no raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, não se detecta acidose ou aminoacidúria. As fosfatúrias cursam com raquitismo (ou osteomalacia no adulto) e déficit de crescimento. O tratamento consiste na reposição de fosfato e, nos casos de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao sexo, também de vitamina D.[18]

**Anion gap plasmático* = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Os ânions não medidos responsáveis pela manutenção da eletroneutralidade plasmática incluem: fosfatos, sulfatos e proteína aniônicas. Valor normal entre 8 e 12 mEq/ℓ.

*A hipocitratúria que acompanha a ATR distal clássica é explicada pelo aumento, em vigência de acidose, da absorção de citrato pelo túbulo proximal.

*A amônia sintetizada no túbulo proximal, e permeável, é transformada no íon NH_4^+, impermeável, nas porções distais do néfron pela secreção ativa de H^+ e é assim excretada.

Capítulo 237

Doença Renal Policística Autossômica Dominante

Bruno Eduardo Pedroso Balbo e Luiz Fernando Onunchic

Introdução

As doenças renais císticas compreendem um grupo de enfermidades clínicas e geneticamente heterogêneas que, em comum, apresentam cistos renais uni ou bilaterais. Este grupo pode ser dividido em desordens de acometimento exclusivamente renal, doenças associadas a manifestações extrarrenais e síndromes bem estabelecidas. Entre as doenças renais císticas hereditárias, a de maior prevalência é a *doença renal policística autossômica dominante* (DRPAD), enquanto outras menos prevalentes, como a *doença renal policística autossômica recessiva* (DRPAR), também se associam a manifestações clínicas complexas.

Este capítulo tem como principal objetivo caracterizar clinicamente a DRPAD em adultos. Secundariamente, serão abordadas as outras doenças renais císticas a partir do diagnóstico diferencial com DRPAD (Tabela 237.1). Além das características laboratoriais e de imagem, serão abordadas resumidamente suas bases moleculares, incorporando-as a estratégias diagnósticas e terapêuticas disponíveis.

Doença renal policística autossômica dominante

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) constitui a doença renal monogênica mais comum, com incidência de 1:400-1:1.000.[1] Caracteriza-se clinicamente por cistos renais bilaterais, de natureza progressiva, que resultam em distorção da arquitetura e comprometimento da função renal (Figura 237.1). Apesar de as manifestações renais predominarem na busca por atenção médica, diversas manifestações extrarrenais, envolvendo fígado, pâncreas, cérebro e vasos sanguíneos, entre outros, tornam a DRPAD uma enfermidade sistêmica.

Tabela 237.1 Doenças renais císticas.

Doenças renais policísticas	DRPAD DRPAR
Doenças císticas da medula renal	Autossômica dominante: DCM tipos 1 e 2 Autossômica recessiva: NFT Acometimento esporádico: REM
CRS	–
DRCA	–
RDM	–
DRCL	–
Doença renal glomerulocística	–
Rim pluricístico de síndromes com malformações múltiplas	–

Outras doenças císticas renais	Hereditárias: CET e doença de von Hippel-Lindau Não hereditárias: cistos multiloculares solitários, cistos pielocaliciais, linfangiomatose renal e pseudocistos hilatres e perinefréticos

DRPAD = doença renal policística autossômica dominante; DRPAR = doença renal policística autossômica recessiva; DCM = doença cística medular; NFT = nefronoftises; REM = rim espongiomedular; CRS = cisto renal simples; DRCA = doença renal cística adquirida; RDM = rim displásico multicístico; DRCL = doença renal cística localizada; CET = complexo esclerose tuberosa.

A DRPAD tem enorme impacto médico, social e econômico. Com penetrância de virtualmente 100%, esta enfermidade é verificada em 4,4% dos pacientes sob terapia renal substitutiva (TRS) em casuística norte-americana. Dados do sul do Brasil mostram que a doença responde por 7,5% dos pacientes em TRS.[2] Em São Paulo, estudo retrospectivo realizado no HC-FMUSP demonstrou que até 8,4% dos pacientes encaminhados à TRS são portadores de DRPAD.[3] Nessa mesma casuística, a DRPAD constituiu a 3ª causa de doença renal crônica terminal (DRCT), suplantada apenas por nefropatia diabética e nefroesclerose hipertensiva, ao considerar-se *isoladamente* cada causa de glomerulonefrite crônica.

Genética e patogênese

A DRPAD é causada por mutações em um de dois genes: *PKD1* (*polycystic kidney disease 1*), localizado na região cromossômica 16 p13.3, ou *PKD2* (*polycystic kidney disease 2*), mapeado em 4q21, o que a torna geneticamente heterogênea.[1]

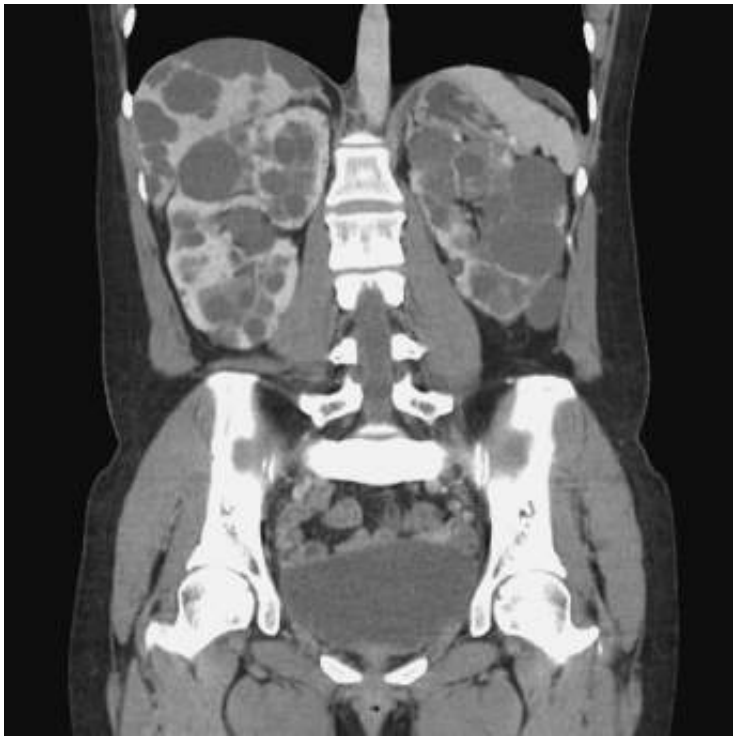

Figura 237.1 Doença renal policística autossômica dominante. Tomografia computadorizada em corte coronal revelando múltiplos cistos renais bilaterais e múltiplos cistos hepáticos.

Cerca de 85% dos casos decorrem de mutações em PKD1, condição denominada DRPAD tipo 1 (DRPAD1), enquanto em 15% dos pacientes as mutações ocorrem no gene PKD2, forma definida como DRPAD tipo 2 (DRPAD2).[4] A existência de famílias com DRPAD não ligadas a PKD1 nem a PKD2 é atualmente questionada. De fato, em uma das famílias inicialmente relatadas como tal, constatou-se herança bilinear, envolvendo ambos os locos PKD1 e PKD2.

O gene PKD1 inclui 46 éxons distribuídos em um segmento genômico de aproximadamente 52 kb, produzindo um RNA mensageiro de 14,2 kb. PKD1 codifica policistina-1 (PC1), uma glicoproteína integral de membrana de 4.303 aminoácidos (AA). Já o gene PKD2 inclui 15 éxons distribuídos ao longo de um segmento genômico de 68

kb, originando RNA mensageiro de cerca de 5,4 kb, e codifica policistina-2 (PC2), uma proteína de 968 AA com atividade de canal de cátions não seletivo, permeável a cálcio.[5]

PC1 contém uma porção extracelular aminoterminal enorme, com aproximadamente 3.000 AA, 11 domínios transmembrânicos e uma terminação carboxi-terminal intracelular curta. A porção extracelular apresenta uma combinação complexa de domínios, aparentemente envolvidos em interações proteína-proteína e proteína-carboidrato. A porção intracelular de PC1 tem diversos sítios de fosforilação e um domínio espiral enrolado conhecido como *coiled-coil*, responsável pela interação física entre as porções carboxi-terminais de PC1 e de PC2.

A existência desses vários componentes estruturais e funcionais indica que PC1 constitui-se em uma molécula grande e multifuncional, e diversas evidências sugerem que a mesma atue como receptor de membrana, capaz de regular a atividade de PC2. Além disso, a expressão de PC1 fora do cílio apical primário sustenta a participação da mesma em outros processos, como interação célula-célula e célula-matriz, o que também a caracteriza como proteína de adesão celular.

O complexo policistínico, composto por PC1 e PC2, é encontrado na superfície dos cílios apicais primários de células epiteliais tubulares renais. Atuando aparentemente como um sensor, PC1 seria capaz de detectar estímulos químicos e/ou físicos, como o fluxo de fluido tubular. A natureza da interação entre PC1 e PC2 possibilita que o influxo de cátions pelo PC2 promova a liberação de cálcio a partir de estoques intracelulares, modulando atividades subcelulares, como proliferação e diferenciação celular, expressão gênica e apoptose.

Em células normais, após a ativação do complexo policistínico, níveis adequados de cálcio intracelular e de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) atuam inibindo MEK/ERK, importante via na regulação dos processos proliferativos celulares. Normalmente, a inibição por cAMP e cálcio resultam em uma *inibição* da proliferação celular. Na DRPAD, entretanto, a homeostase defeituosa do cálcio intracelular determina níveis intracelulares diminuídos desse cátion, o que favorece a elevação dos níveis de cAMP. Ao contrário de células renais epiteliais normais, na DRPAD, o cAMP *estimula* a via MEK/ERK e *induz* a proliferação celular. Além disso, mostrou-se que cAMP é capaz de estimular secreção transepitelial de fluido dirigida por cloreto em epitélio DRPAD, outro importante fator no crescimento cístico.

Vários estudos apoiam um modelo de "dois eventos" para o mecanismo focal de formação de cistos na DRPAD.[6] Apesar da DRPAD apresentar transmissão genética *dominante*, no nível celular e molecular, a DRPAD apresenta um mecanismo de cistogênese *recessivo*, no qual são necessários golpes nos dois alelos para formação de cistos renais e hepáticos focais. O primeiro golpe baseia-se na mutação germinativa, encontrada em todas as células tubulares renais do paciente. O segundo golpe é representado por uma mutação somática na cópia previamente normal do gene. Tal modelo aplica-se a ambas as formas genéticas da doença, DRPAD1 e DRPAD2, tal como nos cistos renais e hepáticos. Em conformidade com este conceito, animais geneticamente modificados com mutações em PKD1 ou PKD2 em homozigose classicamente morrem no período pré-natal, com rins maciçamente císticos.

Embora os fenótipos de ambas as formas sejam completamente sobrepostos, a DRPAD1 apresenta maior gravidade em relação à DRPAD2, com evolução mais precoce para a DRCT, bem como maior prevalência de hipertensão arterial, hematúria e infecções do trato urinário.[4] A maior gravidade da DRPAD1 parece ser decorrente do desenvolvimento de mais cistos na fase precoce de vida do que na DRPAD2, não de um crescimento cístico mais rápido. Em humanos, alelos hipomórficos ou com penetrância incompleta de PKD1 e PKD2 foram recentemente descritos. Estes alelos isoladamente poderiam resultar em doença cística leve; em combinação, já haveria a possibilidade de dois alelos hipomórficos resultarem em doença típica ou mesmo mais grave; por último, a associação de um alelo hipomórfico com alelo que apresente mutação inativadora redundaria em doença mais grave e precoce.

A DRPAD contém ampla variabilidade fenotípica entre famílias e membros de uma mesma família. Além do loco gênico envolvido na doença, a posição intragênica da mutação germinativa e a natureza de algumas mutações podem explicar a variação clínica interfamiliar, mas não explicam como é possível indivíduos com uma mutação germinativa comum apresentarem fenótipos quantitativamente distintos. O tipo de mutação não parece correlacionar-se fortemente com o fenótipo, mas mutações localizadas na parte 5' de PKD1 associam-se a uma menor idade de evolução para DRCT que mutações na porção 3' do gene. Ademais, aneurismas cerebrais também se mostraram mais prevalentes em pacientes com mutações na região 5' de PKD1.[7] Evidências acumuladas indicam que a influência de outros genes, além de fatores ambientais, contribui para essa variabilidade, inclusive intrafamiliar. De fato, observações comparativas entre gêmeos univitelinos e irmãos regulares revelam que genes

modificadores apresentam influência importante sobre o curso da doença renal. Vale notar, por fim, que fatores de diferentes naturezas, capazes de influenciar a taxa de mutações somáticas sobre células epiteliais tubulares renais, seriam potencialmente adequados para interferir na gravidade do fenótipo renal, contribuindo para a variabilidade mencionada.

Manifestações clínicas

A DRPAD manifesta-se tipicamente na idade adulta. Perda de função renal, hipertensão, dor lombar, hematúria macroscópica e nefrolitíase são manifestações que frequentemente levam o paciente à procura de auxílio médico. Muitas vezes, porém, a pessoa já leva na consulta inicial a informação de que diversos familiares são afetados, o que direciona, então, a abordagem diagnóstica. Além disso, pacientes assintomáticos, com cistos renais incidentais detectados por exame radiológico, constituem apresentação comum na prática clínica.

Apenas 1 a 2% dos casos têm manifestação precoce da DRPAD,[8] o que conceitualmente refere-se a manifestações clínicas, nas quais se destacam dor, hematúria e, menos frequentemente, perda de função renal, em indivíduos comprovadamente afetados antes dos 18 anos de idade.

Nos casos com evolução típica, destaca-se a evolução em idade adulta para insuficiência renal progressiva, frequentemente acompanhada de hipertensão. O gene mutado é um determinante importante na gravidade da doença renal. Na DRPAD1, a doença renal crônica terminal (DRCT) ocorre em média 20 anos mais cedo quando comparada à DRPAD2 (54,3 anos *versus* 74 anos, respectivamente).

Caracteristicamente, a função renal permanece estável até fases razoavelmente tardias, quando os rins já se encontram significativamente aumentados. Quando os pacientes alcançam ritmo de filtração glomerular (RFG) de 55 mℓ/min/1,73 m^2, a taxa de queda da função renal por ano torna-se progressiva, a qual é estimada entre 5 e 6 mℓ/min/1,73 m^2 para homens e 4 e 5 mℓ/min/1,73 m^2 para mulheres.

Uma perda de função renal mais precoce e mais rápida inclui, além do loco gênico envolvido: manifestações clínicas precoces de DRPAD (com < 18 anos), ser do sexo masculino, de raça negra, ter hipertensão (HAS) diagnosticada antes dos 35 anos, apresentar hematúria macroscópica antes dos 30 anos, dislipidemia e proteinúria. Fatores ambientais também parecem contribuir para uma pior evolução, efeito já demonstrado para o tabagismo.

Na procura de marcadores de doença que precedam a perda de função renal, destaca-se consórcio CRISP (*Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease*).[9] Seus resultados possibilitariam quantificar por ressonância nuclear magnética (RNM) o volume renal, além de demonstrar que o volume cístico segue uma curva exponencial, o qual se correlaciona de maneira inversa com o RFG. A quantificação do volume renal, portanto, tem sido aplicada para avaliar a efetividade de intervenções potencialmente terapêuticas em estudos clínicos, por consistir atualmente no melhor marcador substituto de progressão da doença renal nesta moléstia.

Além da perda da função, outras manifestações renais também são clássicas da doença, como defeitos na concentração urinária máxima e na excreção de amônia, os quais podem ocorrer precocemente.

Dor renal decorre do estiramento da cápsula ou do pedículo renal e constitui complicação mais tardia na evolução da doença.[10] A dor de evolução crônica, em flanco ou abdominal, reflete o aumento de volume renal, hepático ou mesmo compressão de tecidos adjacentes e é sintoma de difícil tratamento, que necessita, ocasionalmente, de tratamento cirúrgico quando refratária. Quadro agudo, entretanto, tem amplo diagnóstico diferencial e pode decorrer de sangramento intracístico, cólica ureteral, infecção em cisto ou mesmo se associar a causas não diretamente ligadas à DRPAD. Este sintoma é de difícil tratamento, o qual necessita, em casos refratários, tanto de medidas conservadoras e farmacológicas convencionais quanto também de tratamento cirúrgico.

O sangramento intracístico pode ocorrer com ou sem hematúria. Anatomicamente, os cistos renais na DRPAD, ao longo de seu crescimento, desconectam-se do sistema coletor, o que explicaria casos de dor lombar por ruptura de cisto sem hematúria macroscópica.

O desenvolvimento de hematúria microscópica é comum durante a evolução da doença; porém, diagnósticos alternativos, como nefrolitíase, devem ser investigados. A hematúria macroscópica pode ser idiopática ou associada a trauma abdominal, à nefrolitíase ou mesmo a outras patologias. Quando recorrente, pode causar anemia. O tratamento da hematúria idiopática ou associada a trauma deve incluir repouso, hidratação e analgesia. O tratamento cirúrgico, geralmente representado pela nefrectomia, é raramente necessário.

A nefrolitíase tem alta prevalência na DRPAD, ocorrendo em até 36% dos pacientes, e elevada associação com

infecções do trato urinário.[11] A tomografia computadorizada (TC) helicoidal (sem contraste) é o exame de escolha para o diagnóstico, uma vez que a ultrassonografia (USG) do trato urinário apresenta baixa sensibilidade. A despeito da ocorrência de fatores metabólicos, volume renal superior a 500 mℓ é fator de risco independente para nefrolitíase. Dos fatores metabólicos, parece haver maior prevalência de hiperoxalúria e baixa prevalência de hipercalciúria. A hipocitratúria também foi encontrada, mas não diferiu entre pacientes portadores de litíase com e sem DRPAD.

As infecções em trato urinário e em cistos renais constituem complicações graves,[12] associam-se à perda de função renal e representam grande desafio quanto ao diagnóstico e tratamento. Estudo recente revelou que cerca de 10% das admissões hospitalares nos portadores de DRPAD decorrem de infecção em cisto, com risco estimado de 0,01 episódio por paciente por ano. As infecções têm como principal etiologia bactérias gram-negativas, como a *Escherichia coli*, e podem ocorrer por via hematogênica. Infecções em cistos renais são mais frequentes que em cistos hepáticos, os quais são acometidos quase exclusivamente em pacientes em TRS. A evolução dos métodos de imagem em medicina nuclear tem auxiliado o manejo das infecções em cisto nos portadores de DRPAD. Até recentemente, os achados em USG ofereciam baixa acurácia para o diagnóstico e a localização do cisto infectado. Mesmo a TC com contraste apresenta limitações, embora revele, em alguns casos, espessamento de parede cística ou borramento perilesional. Diante disso, o uso de PET-CT (*positron emission tomography – computed tomography*) com FDG (flúor-deoxiglicose) desponta como alternativa aos métodos de imagem convencionais (Figura 237.2). Ao possibilitar a confirmação do diagnóstico e a localização do cisto infectado com grande acurácia, casos selecionados – que não responderam apropriadamente à antibioticoterapia e ainda apresentam função renal residual – são passíveis de drenagem percutânea pelas técnicas minimamente invasivas por radiologia intervencionista. Por outro lado – nos casos não responsivos à antibioticoterapia e em TRS – o uso de PET-CT reforça a indicação precisa de nefrectomia.

A hipertensão é comum na DRPAD e ocorre frequentemente antes da perda de função renal.[13] Admite-se que a distensão e a compressão vascular secundárias ao crescimento cístico resultem em áreas focais de isquemia renal, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Além disso, o comprometimento do endotélio e da musculatura lisa vascular, com prejuízo da produção de óxido nítrico e menor resposta vasodilatadora, em associação com o menor fluxo sanguíneo renal, colaboram para a ativação do SRAA, retenção de sódio, aumento da resistência vascular e, consequentemente, hipertensão. É importante mencionar que a hipertrofia ventricular esquerda, além de apresentar elevada prevalência, pode anteceder o diagnóstico de HAS nestes pacientes. O tratamento da HAS tem como alvo nível de pressão arterial < 130 × 80 mmHg e como primeira opção o uso de inibidores de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II. Atualmente, estudos clínicos randomizados, incluindo o HALT-PKD (*Halt Progression of Polycystic Kidney Disease*), encontram-se em andamento com o objetivo de determinar se o grau de controle pressórico e/ou a inibição máxima do SRAA pode alterar a progressão da doença renal na DRPAD.

Manifestações clínicas extrarrenais

As manifestações extrarrenais na DRPAD podem decorrer de cistos em outros órgãos e de anormalidades em tecido conectivo.

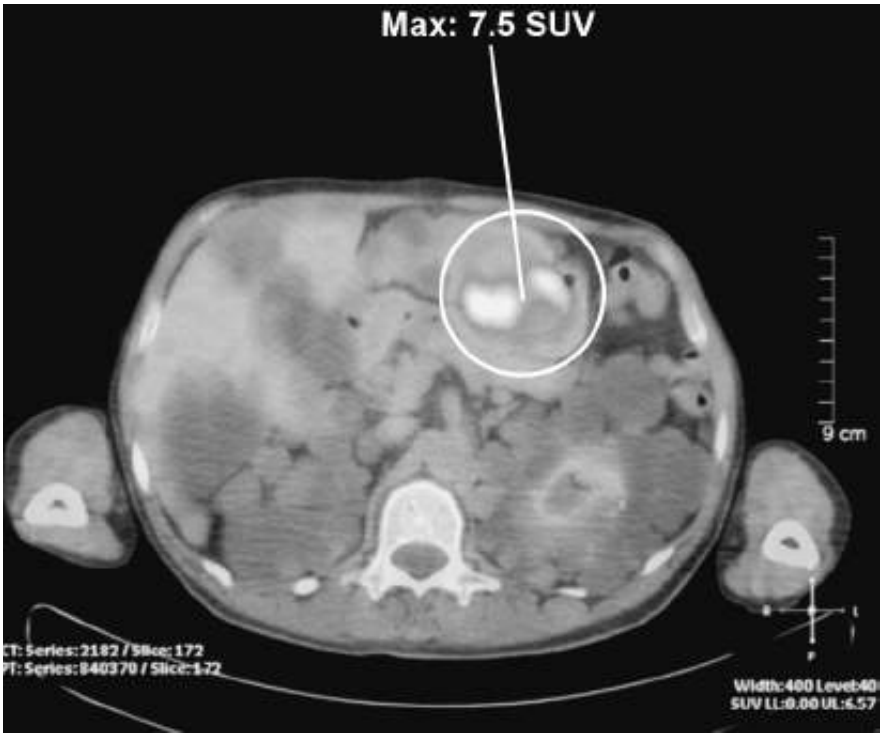

Figura 237.2 Infecção em cisto hepático na doença renal policística autossômica dominante. Foco infeccioso (*circulado*) detectado pela PET-CT (*positron emission tomography – computed tomography*) com ^{18}FDG (18-flúordeoxiglicose) possibilitou localização exata do cisto e drenagem guiada por USG.

O acometimento hepático por cistos na DRPAD constitui a manifestação extrarrenal mais comum.[14] Cistos hepáticos surgem mais tardiamente que os renais e aumentam com a idade. Estudo com RNM detectou cistos hepáticos em 58% dos pacientes entre 15 e 24 anos, em 85% entre 25 e 34 anos e em 94% naqueles entre 35 e 46 anos. Embora a prevalência geral de fígado policístico em pacientes com DRPAD seja similar entre homens e mulheres, as mulheres podem desenvolver cistos mais precocemente; cistos muito grandes ocorrem quase exclusivamente em mulheres, em especial naquelas que tiveram várias gestações ou fizeram uso de contraceptivos à base de estrógeno. Os cistos hepáticos podem cursar com sintomas decorrentes de expansão do órgão, hemorragia, infecção ou mesmo ruptura, porém tipicamente não ocorre comprometimento de função hepática.

Além de cistos hepáticos, também podem ser encontrados cistos aracnóideos, pancreáticos, esplênicos, em trato seminal e na meninge espinal.

Das anormalidades em tecido conectivo, destacam-se os aneurismas vasculares, sendo o aneurisma intracraniano (AIC) o mais comum. AICs assintomáticos ocorrem em até 8% dos casos de DRPAD, sendo quase quatro vezes mais frequentes na DRPAD do que na população geral. De nota, AICs podem predominar em determinadas famílias, especialmente naquelas com mutações na extremidade 5' de PKD1. Apesar de apresentarem a mesma localização de aneurismas esporádicos, ou seja, predominando na circulação cerebral anterior, os AIC na DRPAD rompem em média 10 anos antes e apresentam igual distribuição entre os sexos, diferente do que é observado na população geral, na qual predominam no sexo feminino.[14]

Os estudos atualmente disponíveis não apoiam a indicação para rastreamento de AIC em todos os pacientes com DRPAD. As indicações restringem-se a pacientes com boa expectativa de vida que apresentem: (1) história familiar de AIC ou de hemorragia subaracnóidea; (2) ruptura prévia de aneurisma; (3) preparo para cirurgia eletiva de grande porte; (4) ocupações de alto risco (p. ex., pilotos de avião) e (5) sinais clínicos de alerta, como cefaleia. O método de escolha é RNM e não há necessidade de gadolínio como contraste.

Em AIC, o tratamento conservador é indicado em lesões de até 6 mm. Nestes casos, o seguimento anual com RNM é indicado. Por outro lado, nas lesões superiores a 6 mm, indica-se tratamento cirúrgico. Nos indivíduos sem AIC mas com indicação de rastreamento, indica-se repetição da RNM em 5 anos.

Outras manifestações extrarrenais na DRPAD incluem prolapso de valva mitral e outras alterações valvares, doença diverticular, hérnias abdominais e inguinais, aneurisma de aorta abdominal e torácica e possivelmente bronquiectasias.

Diagnóstico

O diagnóstico de DRPAD, na maior parte dos casos, é amparado por história familiar positiva e estabelecido por meio de exames de imagem. O exame diagnóstico de um indivíduo sob risco de 50% pode ser feito por USG renal, TC ou RNM, identificando-se classicamente cistos múltiplos que aumentam em número e tamanho com a idade (ver Figura 237.1). A USG é o método mais utilizado para avaliação pré-sintomática, em virtude do baixo custo, da boa disponibilidade e da segurança. A sensibilidade da TC e especialmente da RNM, contudo, é maior. A TC, além disso, é mais apropriada para a avaliação de cistos complexos e nefrolitíase, enquanto a RNM constitui o método de escolha para a quantificação precisa do volume renal.

Exame pré-sintomático de rotina não é aconselhado em indivíduos com menos de 18 anos de idade, particularmente em crianças. Até que tratamentos específicos estejam disponíveis, os efeitos adversos do teste pré-sintomático suplantam seus possíveis benefícios. Nesta faixa etária, a investigação será restrita àqueles que apresentam manifestações clínicas potencialmente associadas à doença, como hipertensão ou perda de função renal.

Até recentemente, os critérios USG utilizados para diagnóstico em indivíduo sob 50% de risco para DRPAD baseavam-se em um estudo publicado em 1994, fundamentado em uma análise conjunta dos resultados de USG renal e de ligação gênica para o loco PKD1. Sua aplicação para membros de famílias com DRPAD2, portanto, era problemática, dependendo da idade do indivíduo. Estudo recente,[15] entretanto, estabeleceu novos critérios diagnósticos USG aplicáveis a indivíduos sob risco, pertencentes a famílias com DRPAD sem conhecimento do loco gênico envolvido. Os resultados possibilitaram concluir que, em famílias com genótipo desconhecido, a ocorrência uni ou bilateral de três ou mais cistos é suficiente para estabelecer o diagnóstico em indivíduos de 15 a 39 anos; dois ou mais cistos em cada rim são o bastante para o diagnóstico em indivíduos com idades de 40 a 59 anos, e quatro ou mais cistos em cada rim são necessários para pessoas com 60 anos ou mais. Critérios para exclusão também foram definidos: a observação de menos de dois cistos renais em indivíduos sob risco com 40 anos ou mais é suficiente para excluir o diagnóstico de DRPAD (Tabela 237.2). Outro estudo recente concluiu que a existência de ao menos um membro da família afetado que tenha desenvolvido DRCT com 55 anos ou menos foi altamente preditiva para DRPAD1, enquanto a verificação de pelo menos um membro da família afetado que tenha continuado com função renal suficiente ou evoluído a DRCT com 70 anos ou mais foi altamente preditiva para DRPAD2.

Testes baseados em genética molecular podem ser usados quando os resultados de imagem forem duvidosos ou o diagnóstico definitivo for necessário em indivíduo jovem, situação ocasionalmente encontrada em candidatos à doação para transplante renal.[16] Nesse cenário, existem duas opções: exame de ligação gênica ou exame gênico direto. O exame de ligação gênica baseia-se na segregação alélica de marcadores genéticos polimórficos altamente informativos, que flanqueiam e localizam-se muito próximos aos genes PKD1 e PKD2. Apesar da alta acurácia do teste, o mesmo depende da participação e do estabelecimento diagnóstico preciso em membros da família. Tais dificuldades limitam a viabilidade do exame a menos de 50% das mesmas. Já o exame gênico direto consiste na detecção de mutações patogênicas no gene analisado. Diversas barreiras têm dificultado a maior utilização desse recurso diagnóstico, entre elas, o grande tamanho do gene, a duplicação genômica de uma porção considerável de PKD1, a grande heterogeneidade alélica e o número significativo de variantes *missense*, cuja patogenicidade pode ser difícil de ser comprovada. Outras dificuldades compreendem seu elevado custo e sua não disponibilidade para a prática clínica no Brasil, sendo oferecido por laboratórios do exterior. Já foram descritas mais de 300 mutações diferentes para PKD1 e mais de 90 mutações para PKD2. A maior parte das mutações é particular às famílias analisadas (*private mutations*) e resultam em truncamento proteico, embora um grande número de mutações *missense* também tenha sido descrito.

Em indivíduos com menos de 30 anos e sob risco, uma USG negativa não pode ser utilizada como método de exclusão, dados os limites de sensibilidade do método nesta faixa etária. Um doador potencial de transplante renal com menos de 30 anos e USG negativa, portanto, deve ser avaliado por TC com contraste ou RNM. No entanto, caso o exame permaneça negativo ou inconclusivo, torna-se imperativa a abordagem diagnóstica com métodos de genética molecular.

Tabela 237.2 Critérios ultrassonográficos para indivíduos com risco de 50% para DRPAD, sem genótipo familiar conhecido.

Idade	Critérios

Entre 15 e 39 anos	Três ou mais cistos uni ou bilateralmente
Entre 40 e 59 anos	Dois ou mais cistos em cada rim
> 60 anos	Quatro ou mais cistos em cada rim
Exclusão diagnóstica	
> 40 anos	Menos de dois cistos

Principais diagnósticos diferenciais

Na maioria dos casos, o diagnóstico de DRPAD é feito sem dificuldades, especialmente no paciente com cistos renais bilaterais, nefromegalia e história familiar da doença. No paciente adulto, entretanto, diversas doenças genéticas ou adquiridas cursam com cistos renais, as quais sempre devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (ver Tabela 237.1), como mostrado a seguir.

- **Cistos renais simples (CRS) e doença renal cística adquirida (DRCA).** Estas duas entidades compreendem causas comuns, não hereditárias, de cistos renais em adultos. CRS são em geral lesões solitárias, corticais, unilaterais e têm sua frequência aumentada com a idade. Em estudos com RNM, aproximadamente 11% dos indivíduos entre 18 e 29 anos, em torno de 51% daqueles entre 30 e 44 anos e 93% entre 45 e 59 anos apresentarão pelo menos um cisto renal. Dificuldades diagnósticas ocorrem na diferenciação entre múltiplos cistos adquiridos e outras doenças císticas hereditárias. Embora o paciente com CRS possa apresentar lesões múltiplas e bilaterais, o tamanho renal é em geral normal, diferentemente dos rins na DRPAD, que tipicamente apresentam-se aumentados.

DRCA caracteriza-se por cistos renais, de distribuição cortical e medular, em rins de pacientes com DRCT, não associados a qualquer doença renal cística hereditária. A prevalência de DRCA é proporcional ao tempo de DRCT. O diagnóstico e seguimento de pacientes portadores de DRCT com DRCA tem importância pelo fato de tumores renais serem três vezes mais frequentes nesta população. A abordagem conservadora ou cirúrgica depende das características do(s) cisto(s) e do tamanho dele(s). Lesão acima de 3 cm com características atípicas geralmente é tratada por excisão. Para lesão com menos de 3 cm, recomenda-se o seguimento anual com TC; se no seguimento a lesão ultrapassar 3 cm e apresentar características atípicas, indica-se o tratamento cirúrgico.

- **Doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR).** O diagnóstico diferencial com DRPAR deve ser considerado quando o padrão de herança é recessivo e em manifestações hepatobiliares. A DRPAR ocorre em 1 a cada 20.000 nascidos vivos, sendo, portanto, bem menos frequente que a DRPAD. Na população pediátrica, em especial no período neonatal, a DRPAR predomina sobre a DRPAD manifesta. Entre adultos jovens, os casos de DRPAR são pouco comuns, com a DRPAD predominando amplamente sobre a DRPAR.

Os casos mais típicos de DRPAR apresentam rins aumentados e hiperecogênicos na infância, em decorrência do desenvolvimento de dilatações fusiformes de ductos coletores, e disgenesia biliar, expressa na forma de fibrose hepática congênita.[17] A alta mortalidade no período neonatal decorre de insuficiência respiratória e complicações associadas à ventilação mecânica.

Adultos com DRPAR são exemplos da grande variabilidade fenotípica da doença. Neste grupo, predominam casos menos graves, com manifestações clínicas mais tardias, resultantes de complicações da hipertensão arterial, da perda progressiva da função renal e de complicações da fibrose hepática, como hipertensão portal.

Tal como na DRPAD, a DRPAR caracteriza-se por acometimento renal bilateral e simétrico. Porém, o envolvimento morfológico do órgão tende a ser muito mais precoce. Os cistos da DRPAR, contudo, decorrem de dilatação de ductos coletores, com distribuição radial e difusa, estendendo-se da região medular à cortical. Túbulos ectásicos são quase sempre derivados de ductos coletores ou de túbulos distais, comunicando-se *livremente* com o respectivo segmento tubular não cístico, o que a diferencia da DRPAD, uma vez que nesta, a partir de um determinado tamanho, a formação cística perde contato com o segmento tubular mãe, dando origem a um *cisto renal independente*. Com a progressão da doença, o rim da DRPAR passa a apresentar graus variáveis de fibrose intersticial no tecido adjacente às estruturas císticas, à semelhança da DRPAD.

Dos pacientes que sobrevivem ao período neonatal, detecta-se, no seguimento clínico, alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência renal crônica (IRC) e alterações hepatobiliares. O diagnóstico de HAS ocorre comumente na população pediátrica, com idade média de detecção aos 3 anos, acometendo cerca de

65% dos pacientes. A IRC é também frequente nos pacientes que sobrevivem ao período neonatal. Neste cenário, o estudo de Bergmann *et al*. relata uma idade média de diagnóstico de IRC aos 4 anos de idade, com sobrevida renal de 86% aos 5 anos, 71% aos 10 anos e 42% aos 20 anos.[18] Outras manifestações relacionadas com a disfunção tubular são descritas e incluem poliúria, enurese e acidose metabólica. As alterações hepatobiliares são sempre encontradas na DRPAR e caracterizam-se pela malformação na placa ductal, em que o remodelamento patológico cria ductos biliares hiperplásicos e fibrose portal progressiva. O envolvimento de ductos biliares maiores, com consequente dilatação, recebe o nome de doença de Caroli. Em alguns casos, episódios repetidos de colangite aceleram a substituição dos ductos por fibrose, resultando em fibrose hepática. A associação de fibrose hepática com doença de Caroli é denominada síndrome de Caroli.

As formas da doença com menor acometimento renal e manifestações hepáticas mais evidentes são menos comuns, sendo geralmente detectadas na infância mais tardia, na adolescência e em adultos jovens. De fato, as complicações hepatobiliares tendem a dominar o quadro clínico em fases mais tardias. A função hepática, contudo, é classicamente não comprometida. Enquanto as transaminases apresentam-se na faixa da normalidade, a fosfatase alcalina pode estar elevada. O desenvolvimento de complicações da hipertensão portal são frequentes, incluindo hematêmese ou melena, decorrentes de sangramento de varizes esofágicas e hepatoesplenomegalia, acompanhada de sinais de hiperesplenismo.

Apesar de compartilhar com a DRPAD uma grande variabilidade fenotípica, a DRPAR é geneticamente *homogênea*, com todas as formas típicas decorrentes de mutação no gene PKHD1 (*polycystic kidney and hepatic disease 1*).[19] Este gene codifica a poliductina (PD1), proteína integral de membrana, com grande segmento extracelular aminoterminal, um único domínio transmembrana e uma porção carboxi-terminal intracelular curta. Em consistência com as manifestações da DRPAR, PD1 expressa-se principalmente nos rins, nos ductos coletores e na porção ascendente espessa da alça de Henle, bem como nos epitélios dos ductos biliares e pancreáticos.

As mutações patogênicas em PKHD1 distribuem-se ao longo do gene, com grande heterogeneidade alélica.[18] Até o momento, são descritas mais de 300 mutações, sendo a maioria delas particulares a determinadas famílias (*private mutations*). Os estudos conduzidos até o presente foram capazes de estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo clara: quase todos os pacientes com ambas as mutações associadas ao truncamento da proteína apresentaram o fenótipo grave da doença. Merece atenção, ainda, o fato de mutações em PKHD1 também terem sido encontradas em pacientes com fibrose hepática congênita e doença de Caroli, com acometimento renal mínimo ou ausente.

O diagnóstico de DRPAR baseia-se, tipicamente, em achados clínicos e USG compatíveis com a doença, associados à ausência de cistos em ambos os pais após os 30 anos. Tal cuidado visa à exclusão da possibilidade de DRPAD de início precoce. Os critérios utilizados pela base de dados americana e canadense de DRPAR para estabelecimento diagnóstico, por seu turno, incluem:

- Histopatologia compatível com a doença
- Rins hiperecogênicos, difusamente aumentados, associados a pelo menos um dos seguintes critérios:
  - Diagnóstico de DRPAR estabelecido por biopsia em um irmão(ã)
  - Evidência clínica ou radiológica de fibrose biliar
  - Ausência de cistos renais ao exame USG nos pais (aplicável àqueles com mais de 30 anos)
  - Consanguinidade entre os pais. Em termos USG, os achados típicos incluem aumento renal bilateral, aumento da ecogenicidade renal, perda da diferenciação corticomedular e cistos de 1 a 2 mm distribuídos difusamente, tanto em córtex quanto em medula renais. No sistema hepatobiliar, os achados clássicos compreendem sinais indiretos de fibrose hepática e de hipertensão portal, além de esplenomegalia.

No caso de um irmão afetado, o diagnóstico pré-natal pode ser feito por meio de estudos de ligação gênica, se uma amostra de DNA de um(a) irmão(ã) afetado(a) pela doença for disponível. Na ausência desta amostra, esta possibilidade diagnóstica restringe-se a teste gênico direto. Entretanto, a grande extensão do gene, seu complexo padrão de *splicing* e a função ainda incerta da PD1 dificultam a aplicação regular desse exame na prática clínica.

Não há, atualmente, tratamento específico para a DRPAR. Consequentemente, o tratamento consiste no manejo das complicações respiratórias no período neonatal, no tratamento agressivo da HAS, no tratamento conservadora da IRC e no uso da terapia renal substitutiva quando indicado. Colangites são frequentes, e o tratamento delas é baseado em antibioticoterapia; complicações da hipertensão portal, por outro lado, frequentemente necessitam de

abordagem cirúrgica.

▸ **Nefronoftise e doença cística medular (complexo NFT/DCM).** O termo *nefronoftise* (NFT) abrange um grupo heterogêneo de doenças renais císticas que apresentam em comum padrão de herança autossômico recessivo.[20] O termo *doença cística medular* (DCM), até recentemente, era empregado na tentativa de diferenciar-se esta entidade da NFT, pois ambas compartilham características patológicas, apesar de distinguirem-se quanto ao padrão de herança e às faixas etárias acometidas. Entretanto, devido à frequente sobreposição de anormalidades estruturais renais, usa-se o termo *Complexo NFT/DCM*.

As NFT são doenças incomuns, com incidência estimada em 1 a 2 casos para cada 100.000 nascidos vivos. A variante mais comum é sua forma juvenil, que responde por cerca de 5 a 15% das crianças em TRS. Já a DCM parece ser mais rara que a NFT, associando-se a pouco mais de 200 casos relatados atualmente.

A NFT é geneticamente heterogênea. Até o momento, mutações patogênicas em 10 genes já foram reconhecidas como causadoras da doença (*NPHP1* a *NPHP9*, e *AHI1*). Além disso, ao demonstrar que a nefrocistina-1 e a inversina, produtos respectivos dos genes *NPHP1* e *NPHP2*, expressam-se no cílio primário, acumularam-se evidências ao que se denominou *teoria unificadora da cistogênese* (ou *teoria ciliar*). Esta estabelece que qualquer cistoproteína mutada, ou seja, capaz de produzir fenótipo cístico, interfere na função do cílio apical primário, dos corpos basais e/ou dos centrossomos. Ao definir uma via patogênica comum para um amplo espectro de doenças císticas renais, este grupo de doenças, outrora tido como funcionalmente heterogêneo, passou a receber o termo consensual de "ciliopatias", entre as quais incluímos a própria NFT, a DCM, a DRPAD e a DRPAR.

O complexo NFT/DCM compartilha várias características. Ambas evoluem com cistos na junção corticomedular e diminuição do tamanho renal. A análise histológica neste complexo revela fibrose intersticial, atrofia tubular e espessamento irregular da membrana basal tubular. Em termos clínicos, as manifestações clássicas são a polidipsia, poliúria e proteinúria tubular, com alterações mínimas ou ausentes no sedimento urinário. Três características, entretanto, diferenciam NFT de DCM: o modo de herança, a idade de progressão para DRCT e as manifestações extrarrenais. Em sua forma infantil, a nefronoftise evolui para DRCT com cerca de 1 ano; em sua forma juvenil, com aproximadamente 13 anos; e na forma adolescente entre 19 e 22 anos. A DCM tipo 1 decorre de mutações em gene ainda não identificado e associa-se à DRCT tardia, em torno de 60 anos. A DCM tipo 2, contudo, é causada por mutações no gene *MCKD2*/*UMOD* e apresenta DRCT mais precocemente, com mediana aos 30 anos.

As NFT podem associar-se a várias manifestações extrarrenais caracteristicamente não encontradas na DCM. Entre tais manifestações, destaca-se a retinite pigmentosa, que, em associação com NFT, constitui a síndrome de Senior-Löken. A síndrome de Joubert caracteriza-se pela associação das NFT com hipoplasia do vermis cerebelar, além de outras alterações em tronco encefálico. A apraxia oculomotora tipo Cogan, determinada pelo nistagmo e pela incapacidade transitória de movimentos oculares horizontais nos primeiros anos de vida, pode associar-se com NFT. A síndrome de Meckel-Grüber, detectada intraútero ou no período neonatal, é definida pela associação de NFT com encefalocele, polidactilia e fibrose hepática, além de outras alterações, e tem como característica a alta letalidade.

As manifestações extrarrenais na DCM são pouco expressivas, exceto pela hiperuricemia comumente encontrada. As manifestações renais são semelhantes, entre as quais predominam os achados de nefrite tubulointersticial crônica, com DRCT ocorrendo mais precocemente na DCM tipo 2.

Não existe terapêutica específica para o complexo NFT/DCM. O tratamento baseia-se no controle da hipertensão arterial, correção de distúrbios hidreletrolíticos e medidas de seguimento para doença renal crônica, incluindo TRS e transplante renal quando o paciente evolui para DRCT. Testes genéticos podem ser considerados para confirmação do diagnóstico clínico de algumas formas de NFT e para a DCM tipo 2.

▸ **Rim displásico multicístico (RDM).** Consiste em anomalia congênita do desenvolvimento renal relativamente frequente, com incidência de aproximadamente 1:4.300 nascidos vivos.[21] Constitui a causa mais comum de cistos renais unilaterais na infância e, de maneira infrequente, ocorre nos dois rins, quando, então, o prognóstico é muito grave. Nas formas típicas, unilaterais, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com DRPAD, pois cerca de 17% dos pacientes com a forma precoce da doença apresentarão, inicialmente, cistos unilaterais. A ausência de história familiar de DRPAD favorece a hipótese diagnóstica de RDM, porém não exclui a possibilidade de DRPAD. Além disso, diferentemente da DRPAD, o RDM associa-se a anomalias do trato urinário, como o refluxo vesicoureteral contralateral. Para o diagnóstico de RDM, a USG é o método de escolha e tem como critérios: a interfase entre os cistos, localização não medial dos grandes cistos, ausência tanto de seio renal identificável quanto de tecido parenquimatoso. Para casos duvidosos, a cintigrafia com DMSA pode demonstrar

ausência de função renal no RDM, tornando-se útil também no diagnóstico diferencial com hidronefrose.

Os cuidados no seguimento resumem-se à avaliação da pressão arterial e da função renal e à detecção precoce de infecção urinária. O tratamento do RDM, anteriormente cirúrgico, é, na atualidade, conservador, dada a elevada taxa de involução do rim displásico e por sua associação a baixos índices de complicações clínicas, como infecções urinárias de repetição, em longo prazo. A experiência acumulada na literatura respalda o tratamento conservador, tornando a nefrectomia desnecessária na grande maioria dos casos.

▸ **Rim espongiomedular (REM).** O REM é nefropatia de expressão clínica tardia, com prevalência estimada em cinco casos para cada 10.000 a 100.000 indivíduos na população geral.[22] Caracteriza-se por graus variáveis de nefrocalcinose e/ou nefrolitíase, defeitos na concentração e na acidificação urinária, risco moderado de infecções urinárias ao longo da vida e cistos renais, decorrentes de dilatações de ductos papilares (pré-caliciais). Esta última característica a coloca como diagnóstico diferencial com a DRPAD, inclusive porque o REM pode ocasionalmente apresentar padrão de herança dominante. O diagnóstico definitivo ocorre com a confirmação das ectasias em ductos papilares, outrora detectadas pela urografia excretora. Atualmente, contudo, este método está sendo substituído por urotomografia ou urorressonância. O diagnóstico nem sempre é direto, pois existem graus variáveis de dilatação. Os achados radiológicos podem variar, desde borramento próximo às papilas (leve), estriações lineares perpendiculares às mesmas (moderado), aspecto de buquê de flores sobre as papilas (grave) e mesmo nefrocalcinose e cistos renais, os quais nem sempre são verificados. Não há tratamento específico para pessoas com REM, as quais apresentam, na grande maioria das vezes, evolução benigna. O manejo dos casos limita-se ao tratamento das complicações, como infecções urinárias, nefrolitíase e acidose tubular renal, sendo que esta última pode associar-se com REM, especialmente quando há nefrocalcinose.

▸ **Complexo esclerose tuberosa (CET).** Trata-se de uma doença autossômica dominante, caracterizada pelo aparecimento de lesões neoplásicas em múltiplos órgãos, incluindo rim, cérebro, coração, pulmões e pele.[23] A doença afeta 1 em cada 6.000 indivíduos e é geneticamente heterogênea, causada por mutações inativadoras em um de dois genes supressores de tumor, TSC1 ou TSC2, que codificam, respectivamente, hamartina e tuberina. Tais proteínas interagem fisicamente e são responsáveis por regular negativamente o ciclo celular, interferindo nos processos de proliferação, diferenciação e migração celular. As duas proteínas integram informações e modulam a atividade de mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Estima-se que 60 a 80% dos casos tenham manifestações renais, as quais aumentam em frequência com a idade. Sua manifestação renal mais comum é a formação de angiomiolipomas, seguida por cistos benignos e, menos frequentemente, por linfangiomas e carcinomas de células renais. Cistos renais, frequentemente assintomáticos, são encontrados em cerca de 30% dos pacientes, geralmente coexistindo com angiomiolipomas.

A importância do diagnóstico diferencial com DRPAD é ampliada devido a uma particularidade genética. O gene TSC2 encontra-se adjacente ao gene PKD1, mutado na DRPAD1. Deleções que removam parcial ou totalmente ambos os genes podem determinar expressão fenotípica semelhante à DRPAD, com grande número de cistos, associado às manifestações extrarrenais típicas do CET. Este fenômeno é denominado síndrome de contiguidade *TSC2-PKD1* e é relatado em cerca de 5% dos casos do CET.

O seguimento nefrológico baseia-se no risco de transformação maligna e deve incluir USG, indicada a cada 3 anos a partir da adolescência. Na detecção de sinais de malignidade ou no caso de grandes angiomiolipomas, recomenda-se a realização de TC ou RNM. As principais indicações para intervenção são dor refratária às medicações, sangramento e suspeita de malignidade. A tendência cirúrgica atual fundamenta-se em técnicas que poupam o parênquima renal. Estudos clínicos encontram-se em andamento para avaliar a ação de inibidores da mTOR nas lesões em diversos órgãos.

▸ **Doença renal cística localizada (DRCL).** A DRCL, também chamada de doença renal cística segmentar, consiste em cistos renais unilaterais, benignos, que podem acometer parte de um segmento renal ou mesmo todo o rim, nunca bilateralmente. Esta doença tem como diagnóstico diferencial a DRPAD, que eventualmente apresenta cistos unilaterais, mas diferencia-se desta por não apresentar história familiar e cursar sem piora da função renal, além de não apresentar cistos em outros órgãos nem outras manifestações sistêmicas. Distingue-se também do RDM, pois neste o rim acometido contém intenso comprometimento funcional, o que pode ser comprovado pela cintigrafia com DMSA ou mesmo por não excretar contraste na urografia excretora ou na urotomografia. Já o rim acometido na DRCL dispõe de capacidade preservada de excreção, sendo funcional. Outros diagnósticos diferenciais incluem doenças neoplásicas, como o nefroma cístico unilocular e a neoplasia cística, cujo diagnóstico diferencial pode ser realizado por exames de imagem. Caracteristicamente, a DRCL apresenta cistos de tamanhos

variáveis, agregados em um *continuum*; as neoplasias císticas, por outro lado, contêm cistos claramente separados em um conglomerado dentro de uma massa. O tratamento da DRCL é eminentemente conservador. A nefrectomia é reservada apenas para os casos em que a diferenciação com tumor não foi possível.

Perspectivas de tratamento específico

O maior entendimento da patogênese molecular e celular das doenças renais policísticas possibilitou, nos últimos anos, a identificação de medicamentos potencialmente capazes de impedir a progressão das mesmas.[1] Entre os avanços que viabilizaram os estudos pré-clínicos e clínicos, destacam-se o desenvolvimento de animais ortólogos e o uso de volumetria renal como marcador adicional de progressão da doença renal, uma vez que, na DRPAD, a função renal mantém-se relativamente estável até fases mais tardias da doença. Além de demonstrar que o processo de aumento do volume dos rins antecede a diminuição da função renal, estudos revelaram que taxas elevadas de aumento do volume do órgão associaram-se a reduções mais rápidas da função renal. Com base nessas informações, os estudos clínicos de intervenção têm incluído volumetria renal, conforme proposto pelo CRISP, como um dos *end-points* para análise.

Entre as várias alternativas terapêuticas específicas potenciais para a DRPAD, merecem destaque os antagonistas do receptor V2 da vasopressina (RV2VP). Tais agentes são capazes de diminuir os níveis de cAMP no néfron distal e nos ductos coletores, segmento no qual o processo de formação cística predomina. Estas substâncias inibiram a progressão da doença renal cística em diversos modelos animais ortólogos à DRPAR humana, à nefronoftise da adolescência e à DRPAD. O tolvaptana, um antagonista mais potente e seletivo do RV2VP humano, está sendo avaliado em um estudo clínico em portadores de DRPAD.

Outro estudo recente mostrou que a supressão da liberação de vasopressina pela ingesta elevada de água inibiu a atividade de B-Raf/MEK/ERK e limitou a progressão da doença renal policística em modelo ortólogo à DRPAR humana. A diminuição dos níveis de arginina-vasopressina obtida por aumento da ingesta hídrica, portanto, pode ser potencialmente benéfica em portadores de doença renal policística. Atualmente, sugere-se que tal medida possa ser aplicada a pacientes com DRPAD, exceto naqueles com RFG < 30 mℓ/min/1,73 m^2, quando o risco de hiponatremia é elevado pela diminuição do *clearance* de água livre. Quando indicado, tem-se como alvo osmolalidade urinária média de 250 mOsm/kg H_2O, geralmente alcançada com um débito urinário entre 2,5 e 4,0 ℓ por dia. Demonstrou-se ainda, *in vitro*, que a cafeína é capaz de aumentar os níveis intracelulares de cAMP, ativar a via ERK e, desta maneira, promover aumento da taxa de proliferação celular e secreção transepitelial de fluido em epitélio DRPAD. Com amparo nesses resultados, recomenda-se a pacientes portadores de DRPAD a redução ou eliminação de produtos cafeinizados da dieta.

A somatostatina e seus análogos exercem efeito inibitório sobre a geração de cAMP e conseguem inibir a secreção de cloreto nos cistos hepáticos e renais. Um pequeno estudo clínico com octreotida, um análogo da somatostatina, revelou que a mesma foi capaz de alentecer o aumento do volume renal em pacientes com DRPAD. Estas observações justificaram a realização de um estudo randomizado, recentemente publicado. Neste, detectou-se diferença significativa entre os volumes hepáticos dos pacientes seguidos por 1 ano. Foram incluídos não só portadores de cistos hepáticos decorrentes de DRPAD, mas também portadores de doença hepática policística autossômica dominante, entidade geneticamente distinta da DRPAD associada a fenótipo hepático semelhante. Na análise de volume hepático, o grupo tratado apresentou diminuição de volume em comparação com o grupo placebo, cujo volume hepático permaneceu praticamente inalterado. Na análise renal, aplicável apenas aos portadores de DRPAD, o volume praticamente não se alterou; entretanto, no grupo placebo, o volume renal aumentou significativamente. Apesar de a função renal ter permanecido sem alterações significativas entre o grupo tratado e o não tratado com DRPAD, indivíduos tratados apresentaram melhora significativa na percepção de dor e na capacidade de atividade física. Tais resultados sugerem que o uso de octreotida seja benéfico para os pacientes com doença hepática policística associada a sintomas decorrentes do aumento do volume do órgão.

O uso dos inibidores de mTOR acumulou evidência pelo potencial benefício com base em estudos pré-clínicos recentes, em modelos murinos ortólogos à DRPAD humana. Além de regular o crescimento e a proliferação celular, processos desregulados na DRPAD, sabe-se que a via mTOR tem sinalização aumentada nesta situação. No entanto, evidências recentes a partir de dois estudos clínicos randomizados mostraram que a função dos inibidores da mTOR na DRPAD continua incerta. O primeiro estudo, de Walz *et al.*, avaliou por 2 anos o uso de everolimus em 433 pacientes com DRPAD e DRC estágio II e III, com volume renal superior a 1.500 mℓ.[24] Apesar do

everolimus ter diminuído o crescimento do volume renal, tal alteração não se correlacionou com uma diminuição da taxa de declínio no RFG; pelo contrário, o grupo tratado apresentou discreta piora do RFG em relação ao grupo placebo. O segundo estudo, de Serra *et al.*, analisou, por 18 meses, o uso de sirolimus em 100 pacientes portadores de DRPAD com RFG de pelo menos 70 mℓ/min/1,73 m^2, com volume renal médio de 1.000 mℓ.[25] Não houve diferença quanto à variação do volume renal avaliado por RNM nem com relação à diminuição do RFG no grupo tratado *versus* não tratado. Os dois estudos, além de não apoiarem o uso clínico de inibidores de mTOR na DRPAD dentro dos protocolos utilizados, também questionaram a função da volumetria renal como marcadora de progressão de doença, uma vez que não houve correlação da mesma com os resultados de função renal.

Outros medicamentos também se destacaram em estudos pré-clínicos. A inibição da atividade tirosinoquinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) inibiu crescimento cístico em modelo recessivo de DRP. Inibidores de CFTR apresentaram benefício em outro modelo de DRP. Triptolida, um produto de erva chinesa, mostrou-se capaz de induzir liberação de cálcio por processo dependente de PC2, diminuindo a expansão cística em modelo ortólogo à DRPAD humana. Roscovitina, um inibidor de quinase dependente de ciclina, também inibiu a progressão da DRP em modelos animais não ortólogos de DRP. A inibição de MAPK/ERK também se revelou eficaz ao atenuar o fenótipo cístico em modelo de camundongo não ortólogo à DRPAD. Inibidores de ErbB tirosinoquinase e de c-Src inibiram o desenvolvimento de cistos renais e hepáticos em vários modelos animais de DRP, com proteção da função renal. Merecem atenção, ainda, os resultados obtidos com ribozimas dirigidas aos receptores 1 ou 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que apontaram atenuação da progressão da doença cística em modelos de DRP. Um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) preveniu o desenvolvimento de cistos em camundongos *PKD2*, enquanto um inibidor do ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE) reduziu o tamanho renal e melhorou a sobrevida de outro modelo animal de DRP. Por último, estudo clínico randomizado encontra-se em andamento para avaliar o efeito da terapia com pravastatina na progressão da DRPAD.

Considerações finais

Os grandes investimentos na investigação das alterações moleculares e genéticas da DRPAD, a geração de modelos animais ortólogos e a busca clínica de um marcador de doença alternativo aos clássicos marcadores de função renal têm permitido rápido avanço nas pesquisas clínicas. De fato, apesar de ainda incerto, o uso de medicamentos específicos para o tratamento da DRPAD e de outras doenças renais císticas parece promissor, ao oferecer perspectiva de tratamento a doenças antes sem opções terapêuticas específicas.

Capítulo 238

Litíase Renal

Ita Pfeferman Heilberg e Nestor Schor

Conceito e epidemiologia

A formação de cálculos no trato urinário é uma patologia extremamente comum, que incide em 5 a 15% da população,[1,2] acomete ambos os sexos, com maior frequência o masculino, e com predileção variável por raças.[1–3] Apesar da maior frequência entre adultos jovens, não poupa as crianças,[4] e, à medida que a população mundial envelhece e os métodos diagnósticos tornam-se mais sensíveis, observa-se um aumento de sua incidência também nas faixas etárias mais avançadas. A formação de cálculos no trato urinário resulta de fatores epidemiológicos, bem como modificações físico-químicas da urina e distúrbios metabólicos. Dentre os fatores epidemiológicos que contribuem para a formação de cálculos urinários destacam-se as condições climáticas, atividade física, ocupação, fatores dietéticos e genéticos. Existe maior propensão à formação de cálculos renais durante o verão, e em pessoas com hábitos sedentários. Algumas profissões em que o indivíduo fica exposto a ambientes com reduzida umidade relativa do ar e calor excessivo também facilitam a litogênese.

Fisiopatologia

A formação de cálculos é consequente ao desequilíbrio entre as condições que promovem e as que inibem a supersaturação e a cristalização urinária. Grande parte dos solutos existentes na urina de indivíduos normais está em condições de supersaturação. Condições de hiperexcreção, volume urinário reduzido, alterações do pH e deficiência dos inibidores da cristalização contribuem para a supersaturação.

A ocorrência de alterações anatômicas do trato urinário pode predispor à formação de cálculos urinários por mecanismo urodinâmico. Alterações como duplicidade pielocalicial, estenose de junção ureteropiélica, rim em esponja medular, rim em ferradura, ureterocele etc., além de contribuírem para formação de cálculos, também devem ser investigadas com o objetivo de se programar melhor a escolha do procedimento para retirada do cálculo, quando esta estiver indicada. Em avaliação recente realizada em nosso Serviço de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, observaram-se 6% de anormalidades anatômicas entre 1.425 pacientes litiásicos.[5] Apesar de uma prevalência não tão elevada destas anormalidades, detectou-se formação de novos cálculos estatisticamente maior entre os pacientes com alterações anatômicas (20%) em comparação com os pacientes com trato urinário normal (11%), ressaltando a importância da investigação radiológica.

Por fim, os distúrbios metabólicos representam a etiopatogenia mais frequente entre pacientes formadores de cálculos, conforme descrição a seguir.

Quadro clínico

A cólica nefrética, em função da magnitude da dor, é uma causa muito frequente de procura de serviços de emergência. A dor característica da presença de cálculos no sistema urinário é decorrente de sua mobilização ou da obstrução à passagem da urina devido à ocorrência cálculos. Assim, cálculos renais grandes que não se movem podem até ser assintomáticos e cálculos, ainda que pequenos, em localização ureteral costumam ser bastante dolorosos. Como regra geral, a dor é de forte intensidade, tipo cólica, em região lombar e pode se irradiar para os flancos ou seguir o trajeto dos ureteres chegando até a fossa ilíaca ou a genitália externa (testículos no homem e grandes lábios na mulher). Entretanto, nem sempre a crise de cólica renal é bem caracterizada pela dor intensa em região lombar, flancos, com irradiação para os pontos ureterais. Por vezes, o indivíduo sente uma dor abdominal

difusa sem fatores de melhora ou piora com a posição corporal. Devido à forte intensidade da dor, a cólica renal é frequentemente acompanhada de mal-estar, náuseas e vômitos. A hematúria micro ou macroscópica está geralmente presente. Quando o cálculo atinge a junção ureterovesical também pode causar disúria e polaciúria, mimetizando um quadro de infecção urinária. Se o indivíduo apresentar febre associada, é necessário investigar se há associação com infecção do trato urinário que pode ocorrer com certa frequência. Além disso, a infecção urinária tanto sob forma de cistite quanto pielonefrite também podem ser confundidas com cólica nefrética, de modo que estas duas entidades devem fazer parte do diagnóstico diferencial do quadro de dor lombar. Os principais exames a serem solicitados em serviços de emergência são: urina tipo I (sedimento urinário), radiografia simples de abdome e/ou US renal. A realização de ultrassonografia e também de radiografia auxiliam não só na avaliação do tamanho de cálculo e da presença de obstrução[6] como podem sugerir a ocorrência de cálculos puros de ácido úrico (radiotransparentes), determinando a possibilidade de dissolução com tratamento alcalinizante. Em serviços em que o custo e a disponibilidade possibilitarem, pode-se solicitar tomografia helicoidal de abdome e pelve SEM contraste (cortes finos de 5 mm), pois se trata do exame de maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico de litíase na atualidade.[7]

Diagnóstico e tratamento das alterações metabólicas

Os distúrbios metabólicos envolvidos na litogênese urinária estão presentes em 80 a 90% dos casos.[8] A detecção laboratorial é simples e identificado o distúrbio é possível instituir o tratamento clínico e prevenir a recorrência.

Hipercalciúria

A hipercalciúria pode ser decorrente de hipercalcemia, como no caso de doenças sistêmicas como hiperparatireoidismo, sarcoidose, hipervitaminose D, síndrome do leite alcalino, acromegalia, hipertiroidismo, tumores malignos etc. Nestas condições, deve ser instituído o tratamento da doença de base. Entretanto, mais comum entre pacientes litiásicos é a hipercalciúria idiopática, definida pela excreção urinária de cálcio maior do que 4 mg/kg/24 h ou superior a 250 e 300 mg/24 h para mulheres e homens, respectivamente, na vigência de normocalcemia.[9] Vários mecanismos fisiopatogênicos podem contribuir para o aumento de excreção urinária de cálcio, tais como: aumento primário ou secundário na absorção intestinal de cálcio, redução na reabsorção tubular renal de cálcio; aumento primário ou secundário na reabsorção óssea; perda renal primária de fosfato; aumento primário na síntese de vitamina D; distúrbios tubulares renais associados. Têm ocorrido recentes avanços referentes aos exames diagnósticos em hipercalciúria idiopática. Anteriormente, uma prova de sobrecarga oral aguda de cálcio, proposta por Pak *et al.*,[10] em 1975, foi utilizada por diversos investigadores, para categorizar pacientes hipercalciúricos como renais ou absortivos. Em estudo anterior, em nosso Serviço de Litíase Renal[11] da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, foi observado que quase 80% dos pacientes, previamente classificados pela prova de sobrecarga oral aguda de cálcio em renais ou absortivos, apresentavam normocalciúria na avaliação de urina de 24 h coletada em condições de dieta habitual, com um consumo médio diário de cálcio estimado anteriormente como sendo em torno de 540 mg/dia.[12] Considerando que estes achados poderiam ser atribuídos a uma combinação de hiperabsorção intestinal com dieta de teor reduzido em cálcio, estes pacientes foram reavaliados sob uma ingestão de cálcio de 1.500 mg/dia, instituída por meio de suplementos por 7 dias.[11] A maior ingestão de cálcio revelou presença de subpopulações sensíveis ou não ao cálcio dietético nos pacientes previamente normocalciúricos, independentemente da resposta prévia de padrão absortivo ou renal à sobrecarga oral aguda de cálcio. Foram considerados sensíveis apenas 30% dos pacientes da amostra, por terem se tornado hipercalciúricos, podendo ser denominados hipercalciúricos dietético-dependentes. Diferentemente, a maioria dos pacientes previamente hipercalciúricos (ao exame de urina de 24 h), ao ingerirem esta maior quantidade de cálcio, não apresentaram elevação adicional da calciúria, demonstrando que em condições de reduzida ingestão de cálcio, como é o caso em nossa população, os pacientes já excretavam cálcio em excesso à quantidade ingerida, podendo ser considerados como hipercalciúricos dietético-independentes. Adicionalmente, como a relação cálcio/creatinina de jejum parecia ser o único parâmetro a distinguir entre hipercalciúria renal e absortiva, com um valor de corte de 0,11, este parâmetro foi repetido em 31 pacientes e observado que 87% deles modificaram seu valor (maior para menor do que 0,11) nesta segunda determinação.[11] Estes achados considerados em conjunto sugerem que a

hipercalciúria renal e absortiva talvez devam ser consideradas como uma entidade clínica única, representando dois extremos de um espectro comum resultante de uma desregulação do metabolismo da vitamina D.[9] Além disso, atualmente sabe-se que a hipercalciúria pode também ocorrer devido a um aumento primário na reabsorção óssea (hipercalciúria reabsortiva), sugerido de acordo com alguns investigadores, pelo achado de elevada produção de interleucina I (citocina estimulante da reabsorção óssea) em cultura de monócitos de sangue periférico de pacientes com hipercalciúria idiopática.[13,14] Estudos histomorfométricos por meio de biopsias ósseas conduzidos em nosso serviço revelaram os achados de aumento de reabsorção óssea, além de retardo na mineralização óssea em pacientes hipercalciúricos.[15,16] Em um amplo estudo epidemiológico prospectivo, Curhan *et al.*[17] observaram que quanto menor a ingestão de cálcio, maior o risco de formação de cálculos, provavelmente em decorrência de menor complexação deste íon com o oxalato no lúmen intestinal, levando a maior disponibilidade de oxalato livre para ser absorvido resultando em maior excreção. A restrição de cálcio na dieta, recomendação muito comum no passado para pacientes hipercalciúricos, era feita com base nos resultados da prova de sobrecarga oral de cálcio,[10] sendo indicada apenas para a hipercalciúria absortiva. Entretanto, atualmente se considera que tal restrição, além dos efeitos indesejáveis, como a hiperoxalúria secundária, pode exacerbar o comprometimento ósseo, observado com frequência entre pacientes hipercalciúricos,[18] devido à piora do balanço negativo de cálcio. A ausência de uma clara distinção entre os dois subtipos de hipercalciúria e a possibilidade de representarem uma mesma entidade, além da não recomendação de restrição de cálcio para pacientes hipercalciúricos de uma maneira geral, coloca em dúvida sobre a necessidade de submeter os pacientes hipercalciúricos a exaustivas investigações diagnósticas. A determinação da densidade mineral óssea por densitometria é fundamental na investigação do paciente hipercalciúrico. Perante qualquer paciente com hipercalciúria, é óbvia a necessidade de se descartar hiperparatireoidismo primário. O tratamento da hipercalciúria sofreu algumas alterações nas últimas duas décadas e a restrição de cálcio não é mais preconizada atualmente[19–21] por várias razões: (1) nenhum estudo prospectivo mostrou efeito benéfico sobre a redução da recorrência de cálculos; (2) hiperoxalúria secundária; (3) piora do comprometimento ósseo devido ao balanço negativo de cálcio; (4) ausência de uma clara distinção entre hipercalciúria renal e absortiva; (5) a restrição crônica de cálcio poderia suprarregular o receptor da vitamina D, levando a estímulo conjunto da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea; (6) a excreção de cálcio não depende exclusivamente da ingestão de cálcio, mas também da de sódio, proteína, oxalato e potássio.[22–24] A adequação da ingestão destes nutrientes em pacientes hipercalciúricos é importante não só para o controle do cálcio urinário como para a preservação da massa óssea.[25] Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclortiazida, clortalidona ou indapamida (tiazídico-*like*), em doses de 25 mg/dia, seriam os fármacos de escolha no manuseio do paciente hipercalciúrico, pela sua capacidade de reduzir o cálcio urinário e, portanto, a supersaturação.[26] Adicionalmente, há efeito benéfico sobre o osso e o citrato de potássio também poderia ser indicado pelo seu possível efeito quelante de cálcio.[27]

Hiperuricosúria

A hiperexcreção de ácido úrico ou hiperuricosúria é definida pela excreção urinária de ácido úrico maior do que 750 e 800 mg em urinas de 24 h para mulheres e homens, respectivamente. A constituição dos cálculos formados pode ser de ácido úrico puro, se o pH for extremamente ácido, ou associado a oxalato de cálcio. Pode-se orientar uma dieta relativamente pobre em purinas (restrição de vísceras, frutos do mar, leguminosas, peixes pequenos etc.), mas a aderência é pequena. No tratamento medicamentoso pode-se optar pelo uso de um bloqueador da produção de ácido úrico, pela inibição da xantina-oxidase, o *alopurinol*, na dose de 100 mg/dia. Entretanto, o alopurinol só é efetivo quando a hiperuricosúria é a única anormalidade de base.[28] Portanto, reserva-se seu uso somente para pacientes nos quais a excreção de ácido úrico ultrapassa 1.000 mg/dia ou quando é acompanhada de hiperuricemia. Uma alternativa mais utilizada é a alcalinização urinária transformando o ácido úrico em compostos mais solúveis como preferencialmente urato de potássio ou de sódio, obtida pelo uso de citrato de potássio, preferencialmente,[27] na dose de 30 a 60 mEq/dia ou pelo bicarbonato de sódio.

Hiperoxalúria

A hiperoxalúria primária caracterizada pelo aumento na síntese de oxalato decorrente de distúrbios enzimáticos (hiperoxalúria primária tipos I e II) ou da deficiência de piridoxina se associa mais à insuficiência renal do que à formação de cálculos. Já a hiperoxalúria secundária pode ser oriunda de aumento do substrato (intoxicações por

etilenoglicol ou metoxifluorano) ou consumo elevado de vitamina C[29] ou da hiperabsorção intestinal de oxalato. O aumento na absorção intestinal somente pelo consumo excessivo de oxalato pode elevar a oxalúria, mas isoladamente não causará litíase, pois são raros os alimentos extremamente ricos em oxalato e que deveriam ser consumidos em enorme quantidade para produzir tal efeito. Mais comumente, a hiperabsorção resulta da denominada *hiperoxalúria entérica* que ocorre pelo desequilíbrio entre cálcio e oxalato no lúmen intestinal. Tal desequilíbrio pode ser observado em dieta pobre em cálcio,[22] mais frequentemente em condições de má absorção intestinal de gorduras, observadas em doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa ou Crohn),[30] ressecções ou *bypass* intestinais. Valores de oxalato urinário acima de 45 mg/24 h têm sido associados a litíase por oxalato de cálcio, e considerados como hiperoxalúria leve. Enquanto na hiperoxalúria primária preconiza-se o uso de piridoxina e cálcio oral em grande quantidade como quelante, não há consenso quanto ao tratamento da forma mais comum de hiperoxalúria que é a secundária. Grandes restrições de oxalato levarão ao aumento da calciúria, se não forem associadas à restrição de cálcio. Como esta última não deve ser utilizada, é mais importante identificar a causa da hiperoxalúria secundária para prevenir sua ocorrência e procurar manter as ingestões de cálcio e oxalato em balanço.

Cistinúria

É uma rara doença genética autossômica recessiva com penetrância tardia, caracterizada principalmente pela elevada excreção urinária de quatro aminoácidos dibásicos: cistina, ornitina, lisina e arginina. A cistina, por ser insolúvel, em condições de pH ácido, leva à formação de cálculos, mas sua ocorrência é rara e acomete menos do que 1% dos litiásicos. O teste do nitroprussiato, teste colorimétrico qualitativo que serve como *screening*, deve ser posteriormente confirmado pela dosagem quantitativa, que sugere o diagnóstico quando os níveis de cistina são maiores do que 100 mg/24 h (heterozigotos). Os homozigotos excretam maiores quantidades de cistina. Mais de 20 mutações diferentes já foram descritas no gene SLC3A1 (D2 H ou rBAT) e três fenótipos de heterozigotos podem ser encontrados entre cistinúricos:[31] tipo I (carreadores, cistina urinária até 100 mmol/g creatinina); tipo II (marcada elevação da cistina urinária acima de 1.000 mmol/g creatinina) e tipo III (elevação discreta da cistina urinária, entre 100 e 600 mmol/g creatinina).

O tratamento consiste em estimular a hidratação oral (superior a 3.000 mℓ/dia) e alcalinizar a urina para aumentar a solubilidade da cistina. Dentre as substâncias, destacam-se os compostos tióis, que transformam a cistina em cisteína, forma mais solúvel, como a *D-penicilamina*, na dose de 750 a 1.250 mg/dia. Entretanto, esta substância apresenta inúmeros efeitos colaterais, especialmente hematológicos, hepatotóxicos e renais como proteinúria, ou até mesmo síndrome nefrótica. Uma alternativa com menor toxicidade, mas que potencialmente pode provocar os mesmos efeitos adversos que a D-penicilamina é a *tiopronina* (N-2-mercaptopropionilglicina), utilizada em doses suficientes para que a excreção de cistina mantenha-se abaixo de seu limite de solubilidade, isto é, menor do que 250 mg/24 h (dose máxima de 800 mg/dia). Tem sido proposto o uso de captopril para pacientes não responsivos ao tratamento com os tióis, mas sua eficácia permanece controversa.

Acidose tubular renal

A acidose tubular renal (ATR) distal caracteriza-se pela incapacidade do túbulo distal em secretar H^+ (defeito primário ou secundário) e, portanto, reduzir o pH urinário a valores menores ou iguais a 5,5, levando a acidose metabólica sistêmica, desmineralização óssea, hipopotassemia, e predispondo à nefrocalcinose e/ou nefrolitíase. A precipitação de fosfato de cálcio é favorecida em decorrência do elevado pH urinário e da significativa redução na excreção urinária de citrato, que ocorre em função da presença de acidose sistêmica. O diagnóstico de ATR distal baseia-se no achado de pH urinário acima de 5,5 em vigência de acidose metabólica sistêmica espontânea ou induzida.[32] A urina para medida do pH deve ser coletada sob vaselina, segunda micção matutina, após 12 h de jejum e medido em pH-metro. Nas formas incompletas de ATR distal (sem acidemia) o diagnóstico só é confirmado após indução de acidose metabólica por meio de provas de acidificação urinária.

A prova mais frequentemente utilizada é com sobrecarga de cloreto de amônio (NH_4Cl), com medidas de pH urinário pós-sobrecarga oral de NH_4Cl, 100 mg/kg. Podem-se medir também a acidez titulável e as excreções de amônio e bicarbonato urinários cujos valores, em condições normais, devem se elevar de duas a três vezes. Além das formas primárias de ATR distal, devem-se investigar as possíveis etiologias secundárias como doenças

genéticas, doenças autoimunes (lúpus, Sjögren etc.), distúrbios do metabolismo de cálcio (hiperparatireoismo primário, hipercalciúria idiopática com nefrocalcinose etc.), rim esponja medular, nefropatias tubulointersticiais, rejeição de transplantes, nefropatia obstrutiva e uso de substâncias (anfotericina, analgésicos, lítio, aminoglicosídios etc.). O tratamento baseia-se na reposição de álcalis para controlar a acidose e consequentemente reduzir a reabsorção óssea, restaurando o crescimento normal, no caso de crianças e também reduzir a calciúria, resultando em menor deposição de cálcio (nefrocalcinose) ou formação de cálculos. A alcalinização com bicarbonato de potássio é melhor do que com bicarbonato de sódio pelo seu efeito hipocalciúrico mais potente. O citrato de potássio, além de corrigir a acidose metabólica e a hipopotassemia, também restaura os níveis de citrato urinário. A dose requerida é de 60 até 120 mEq/dia (1 a 2 mEq/kg/dia), se a acidose for muito grave. Mesmo nos casos de acidose tubular renal incompleta, o maior consumo de frutas e vegetais, o uso de bicarbonato de potássio ou ambos, previnem ou reduzem a perda óssea e a formação de cálculos devido ao controle de uma condição crônica de "acidose" metabólica leve.

Infecção

A presença de infecção urinária pode provocar a formação de cálculos, quando se trata de bactérias produtoras de urease (*Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* etc.), que hidrolisam a ureia e produzem amônio que eleva o pH urinário. Consequentemente, ocorre aumento da concentração de fosfato, que resulta em precipitação de cálculos de fosfato amônio-magnésio (estruvita) também chamados de coraliformes pelo aspecto na forma de um coral. Podem também se formar cálculos de fosfato triplo ou carbonato apatita pela elevação do pH. Os cálculos coraliformes, apesar do tamanho que adquirem, muitas vezes não produzem sintomas, mas a evolução para perda de função renal é extremamente frequente, diferentemente de outros tipos de cálculos. A infecção urinária crônica ou recidivante por outros germes também pode favorecer a formação de cálculos. O tratamento da infecção urinária deve ser feito com antibioticoterapia de acordo com o padrão de resistência dos microrganismos identificados. Manutenção com doses baixas de antibióticos em uma só ingestão diária às vezes faz-se necessária. O clareamento cirúrgico também é fundamental para o sucesso da antibioticoterapia, pois a presença do cálculo mantém a infecção. Por outro lado, é por vezes difícil tornar a urina estéril antes do procedimento cirúrgico. Além disso, os germes produtores de urease podem produzir uma matriz (biofilme) que impede a penetração do antibiótico. A utilização de inibidores de urease como o ácido aceto-hidroxâmico ou seus derivados tem utilização restrita devido aos efeitos colaterais importantes como tromboflebite e anemia hemolítica, além da nefrotoxicidade. Outros distúrbios metabólicos também podem estar presentes entre os portadores de cálculos de estruvita.

Hipocitratúria

A hipocitratúria, definida por níveis de citrato urinário inferiores a 320 mg/24 h, pode ser encontrada em condições clínicas, tais como acidose tubular renal completa ou incompleta, síndromes diarreicas crônicas, hipopotassemia, uso de tiazídicos e infecção urinária. Entretanto, mais comumente, observa-se hipocitratúria sem causa aparente, isto é, idiopática. Exercícios extenuantes, elevada ingestão de sal ou dieta rica em proteína animal podem contribuir para reduzir o citrato urinário. O citrato age como inibidor da cristalização por sua capacidade de ligação com o cálcio, reduzindo a saturação do oxalato de cálcio. Outro mecanismo é sua deposição sobre a superfície dos cristais de cálcio já formados que impedem seu crescimento e agregação em partículas maiores. Por ser convertido em bicarbonato, o citrato tem poder alcalinizante, sendo preconizado também em condições de hiperuricosúria ou em litíase úrica para solubilizar o ácido úrico e controlar a acidose sistêmica em casos de acidose tubular renal.

A dose preconizada para tratamento é de 30 a 60 mEq/dia (3 a 6 g/dia), dividida em três vezes. O citrato de potássio é melhor do que o citrato de sódio porque o sal formado de urato de potássio é mais solúvel que o de sódio. Fator limitante para seu uso são os efeitos colaterais, principalmente gastrintestinais. Há efeitos promissores descritos para outros sais de citrato, como o de potássio-magnésio, ainda não aprovado pela FDA.

Redução de volume urinário

O volume urinário reduzido é um fator de risco para a formação de cálculos. Em um grande estudo

epidemiológico foi observado que o risco relativo de cálculos renais era menor entre os que ingeriam maior quantidade de café cafeinado, descafeinado, chá e vinho e o risco era maior nos que ingeriam suco de *grapefruit*. A proteção atribuída ao álcool (vinho) e ao café poderia ser devida à inibição do hormônio antidiurético, elevando a diurese. Entretanto, permaneceu inexplicável, neste estudo, o efeito protetor do café descafeinado, bem como o risco de cálculos relacionado com o suco de *grapefruit*. Portanto, tais observações devem ser interpretadas com cautela.

Outra abordagem em termos de tratamento preventivo de recorrência em urolitíase é a terapia denominada não seletiva, ou seja, não específica para o distúrbio metabólico de base. Os efeitos protetores deste tipo de tratamento baseiam-se em estudos nos quais os efeitos benéficos de substâncias foram independentes dos valores iniciais dos parâmetros urinários. O citrato de potássio é a substância mais versátil para este tipo de terapia não seletiva, pelas suas indicações tanto em pacientes com hipocitratúria, como hiperuricosúria, hipercalciúria e acidose tubular renal, e para dissolução de cálculos puros de ácido úrico. Por outro lado, a identificação de fatores de risco ou de doença subjacentes ainda se faz importante para excluir causas secundárias de nefrolitíase, tais como cistinúria, hiperoxalúria, acidose tubular renal e cálculos de infecção, já que nestas condições, especialmente na cistinúria, uma terapia específica é necessária além da alcalinização urinária, e o citrato de potássio seria contraindicado em caso de infecção urinária. A comparação entre a eficácia do tratamento não seletivo e seletivo ainda precisa ser avaliada em estudos controlados. Por fim, outras substâncias tais como o fosfato ácido de potássio e o hidróxido de magnésio não se mostraram eficazes na prevenção na formação de cálculos. Uma preparação neutra de fosfato de potássio mostrou-se melhor do que o placebo na redução do cálcio urinário e na elevação de inibidores da cristalização.

Capítulo 239

Infecção do Trato Urinário

Ita Pfeferman Heilberg e Nestor Schor

Conceito e epidemiologia

A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se pela colonização de microrganismos invadindo qualquer estrutura desse trato. É uma das condições clínicas mais comuns encontradas na prática médica e cerca 50% ou mais das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU durante a vida.[1,2] Estima-se que 3,6 milhões de episódios de cistite aguda ocorrem anualmente nos EUA com um custo de US$ 1,6 bilhão.[1]

A infecção do trato urinário ocorre em todas as idades, do neonato ao idoso, mas durante o primeiro ano de vida, em razão do maior número de malformações congênitas, em especial válvula de uretra posterior, acomete preferencialmente o sexo masculino. A partir desse período, durante toda a infância e principalmente na fase pré-escolar, as meninas são acometidas por ITU 10 a 20 vezes mais do que os meninos. Na vida adulta, a incidência de ITU é elevada e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início ou relacionado com a atividade sexual, durante a gestação ou na menopausa. Na mulher, a suscetibilidade à ITU decorre da uretra mais curta e da maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretra. No homem, o maior comprimento uretral, maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático são protetores. O papel da circuncisão é controverso, mas a menor ligação de enterobactérias à mucosa do prepúcio pode exercer proteção contra ITU. A partir da quinta a sexta década de vida, a presença do prostatismo torna o homem mais suscetível à ITU.

A ITU é classificada como não complicada quando a infecção está restrita à bexiga ou rim e ocorre em um hospedeiro normal, sem evidência de anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário é adquirida fora de ambiente hospitalar.[3] As condições que se associam à ITU complicada incluem as de causa obstrutiva (hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, estenose de junção ureteropiélica, corpos estranhos etc.); anatomofuncionais (bexiga neurogênica, refluxo vesicoureteral, rim-espongiomedular, nefrocalcinose, cistos renais, divertículos vesicais); metabólicas (insuficiência renal, diabetes melito, transplante renal); uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação; derivações ileais. A avaliação urológica em ITU deve ser indicada em neonatos e crianças, infecção persistente após 72 h de terapia, ITU recorrente em homens ou em transplantados renais e também em mulheres com reinfecções frequentes.

Há consenso de que os microrganismos uropatogênicos, como a *Escherichia coli*, colonizam o cólon, a região perianal, e nas mulheres, o introito vaginal e a região perianal. Posteriormente, processa-se a ascensão facultativa para bexiga e/ou rins, pois em condições normais há competição entre esses microrganismos com as floras vaginal e perineal. O espectro clínico de ITU é muito amplo e reúne diferentes condições, conforme mostrado a seguir.

Cistite

A aderência da bactéria à bexiga leva ao quadro de cistite bacteriana ou infecção do trato urinário inferior.[4] A contagem de bactérias deveria possibilitar uma clara distinção entre contaminação e infecção. Entretanto, a utilidade e a consistência do critério de *bacteriúria significante* como maior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mℓ) para o diagnóstico de ITU têm sido frequentemente questionadas. A valorização dos sintomas de ITU, conforme descrição a seguir, deve prevalecer e, portanto, nos casos sintomáticos, contagens maiores ou iguais a 10^4 UFC/mℓ ou até menores, dependendo do germe, podem sugerir ITU.[5]

Pielonefrite

A pielonefrite (PN) aguda é também denominada *infecção do trato urinário alto* ou *nefrite intersticial bacteriana*, por refletir alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de um processo inflamatório bacteriano agudo que acomete o rim e suas estruturas adjacentes. A PN aguda não complicada pode acometer as mesmas mulheres que desenvolvem cistite, mas a proporção de PN para cistite é de 18:1 ou 28:1. Clinicamente, a PN costuma se diferenciar da cistite pela presença de sintomas clínicos mais significativos e sistêmicos, conforme será descrito adiante.

Bacteriúria de baixa contagem

Baixa contagem pode significar contaminação, no entanto, na grande maioria dos casos, os germes isolados são típicos de ITU, como *E. coli*, outros gram-negativos ou o *Staphylococcus saprophyticus*. Por conseguinte, a baixa contagem pode também refletir: (1) fase precoce de ITU em andamento; (2) diluição urinária em decorrência de maior ingestão de líquidos; (3) crescimento lento de certos uropatógenos, como o *Staphylococcus saprophyticus* ou ainda (4) síndrome uretral.

Bacteriúria assintomática

Bacteriúria na ausência de sintomas caracteriza a bacteriúria assintomática que para ser considerada significante e diferenciada de contaminação deve estar presente em pelo menos duas uroculturas, com o mesmo germe isolado e com contagem maior ou igual a 10^5 UFC/mℓ ou próxima a esse valor. Para ITU por *Staphylococcus saprophyticus* ou *Candida*, *cutoff* (valor de corte) de 10^4 UFC/mℓ é aceito.

Síndrome uretral

Também denominada síndrome piúria-disúria ou "abacteriúria sintomática". Diferentemente da condição anterior, os sintomas de disúria e maior frequência urinária são exuberantes, mas não se acompanham de urocultura positiva e sim por sedimento urinário normal ou com leucocitúria estéril. Pode ser consequente a: (1) infecções por germes fastídicos ou não habituais (não crescem nos meios de cultura habituais) como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp., *Mycobacteria* spp., *Trichomonas* spp., *Candida* spp.; (2) abscesso renal sem drenagem para o trato urinário; (3) tuberculose do trato urinário, mais frequente nos últimos anos; (4) amostras urinárias obtidas durante tratamento ou uso de agentes antissépticos. É muito importante o diagnóstico diferencial com vaginites, vulvites, uretrites e outras causas de cistite não bacteriana, como as virais, fúngicas, por tumores, corpos estranhos, radiação, químicas (ciclofosfamida etc.), imunológicas, entre outras. Ressalta-se também a necessidade de diagnóstico diferencial com *cistite intersticial* decorrente de um defeito nos glicosaminoglicanos da camada de mucina que reveste o uroepitélio vesical e cujo diagnóstico só é realizado por cistoscopia com achado de *úlceras de Hunner* ou *glomerulações*.

Contaminação

É mais provável em presença de baixíssimas contagens bacterianas ou crescimento de mais de um microrganismo. *Lactobacilli*, *Gardnerella* spp., *Streptococcus alfa-hemolítico* e *Corynebacterium* spp. são considerados contaminantes vaginais e uretrais. Infecção polimicrobiana verdadeira é rara, exceto em pacientes com derivações ileais, bexiga neurogênica, fístula vesicocólica, abscessos crônicos ou cateteres de demora.

Etiopatogenia

A frequência dos germes causadores de ITU varia dependendo de onde foi adquirida a infecção, intra ou extra-hospitalar e também difere em cada ambiente hospitalar considerado. Os maiores responsáveis pela ITU são os germes gram-negativos entéricos, especialmente a *E. coli*, que é o mais comum, independentemente da série estudada, seguida dos demais gram-negativos, como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. etc. Além destes, na maioria das séries americanas, o *Staphylococcus saprophyticus*, um germe gram-positivo, tem sido apontado como segunda causa mais frequente de ITU não complicada. O diagnóstico de ITU por *S. saprophyticus* é, por vezes, difícil, pelo fato de apresentar crescimento

muito lento em urocultura (ver anteriormente em causas de *bacteriúria de baixa contagem*) e também porque esse agente pode ser confundido com outro *Staphylococcus* coagulase e DNAse-negativo, saprófita da flora comensal do trato urinário, mucosas e pele, como o *Staphylococcus epidermidis*. O que o diferencia deste último é a resistência ao antibiótico *novobiocina* e ao *ácido nalidíxico*. Nas ITUs complicadas, a incidência de *Pseudomonas* spp. é maior e de gram-positivos resistentes como *Enterococcus faecalis* também.

Fatores de virulência da bactéria

Existem fatores de virulência da bactéria que influenciam o grau de acometimento na infecção.[3] As enterobactérias se caracterizam pela presença ou não das seguintes estruturas: (1) *flagelo* ou *antígeno "H"*, responsável pela motilidade da bactéria; (2) *cápsula* ou *antígeno "K"*, que confere resistência à fagocitose; (3) *polissacarídios* ou *antígeno "O"* sempre presentes na membrana externa da bactéria, que são determinantes antigênicos de anticorpos específicos, sendo, portanto, úteis na tipagem sorológica (150 *antígenos "O"* definidos) e na discriminação entre relapso e reinfecção; (4) *fímbrias* ou *pili ou adesinas*, responsáveis pela adesão da bactéria ao urotélio e transmissão de informação genética a outras bactérias via DNA dos plasmídios. Há dois tipos de *pili*: tipo I (manose-sensível), cujos receptores são a manose ou a proteína de Tamm-Horsfall e tipo II (manose-resistente), cujo receptor é parte de um glicoesfingolipídio (*Gal-Gal)*. Os fagócitos do hospedeiro, incluindo polimorfonucleares neutrófilos e macrófagos, reconhecem os *pili* tipo I e são capazes de fagocitar e matar a bactéria na ausência de anticorpo específico. É possível que anticorpos contra *pili* tipo I diminuam a resistência à infecção, e é por essa razão que esse antígeno não deve ser incorporado a uma eventual vacina. Bactérias que possuem *pili* tipo II aderem ao urotélio e também a antígenos do grupo sanguíneo tipo P. Isso se deve à presença de antígenos do grupo sanguíneo P na superfície de uroepitélio. Em razão da similaridade antigênica entre bactérias gram-negativas e este ou outros grupos sanguíneos (Lewis, ABO), a determinação de fenótipos relacionados com os grupos sanguíneos serve como marcação de populações com risco de desenvolverem ITU de repetição.

Fatores predisponentes do hospedeiro

Existem também vários fatores predisponentes do hospedeiro que participam na patogenia da ITU,[6] conforme descrito a seguir.

- **Obstrução do trato urinário.** A estase urinária acarreta condições propícias de proliferação bacteriana e a própria distensão vesical reduz a capacidade bactericida da mucosa.
- **Refluxo vesicoureteral.** Inserção lateral do ureter na bexiga, sem constrição adequada durante a contração do detrusor, possibilitando refluxo de urina durante a micção e manutenção de posterior volume residual, propício à proliferação de bactérias.[7]
- **Cateterização urinária.** Cateteres de demora predispõem à bacteriúria significante (em geral assintomática), especialmente em condição de drenagem aberta (ITU em 48 h), e o risco de bacteriemia por Gram-negativo, que já é de cinco vezes, é proporcional ao tempo de cateterização. A leucocitúria não tem boa correlação com presença de ITU em pacientes com cateter. Além de crescerem em suspensão, algumas bactérias produzem uma matriz de polissacáride ou *biofilme*, que as envolve e protege das defesas do hospedeiro, e também confere resistência aos antimicrobianos utilizados.[8] Ademais, a presença de germes nesse biofilme cria um ambiente favorável à formação de incrustações na superfície interna do cateter, provocando obstrução.
- **Gravidez.** A prevalência de *bacteriúria assintomática* é de até 10% na gravidez, e pode ser observada do início da gestação ao terceiro trimestre e 25 a 57% dessas bacteriúrias não tratadas podem evoluir para infecção sintomática, inclusive *pielonefrite*, em decorrência de dilatação fisiológica do ureter e pelve renal, facilitando o refluxo. Há risco, ainda, de necrose papilar. A incidência de bacteriúria também aumenta em relação ao número prévio de gestações. ITU em gravidez é associada a um maior índice de prematuridade, baixo peso e mortalidade perinatal, além de maior morbidade materna. As alterações mecânicas e fisiológicas da gravidez que contribuem para ITU incluem: (1) dilatação pélvica e hidroureter (ver comentários anteriores); (2) aumento do tamanho renal (1 cm); (2) modificação da posição da bexiga que se torna um órgão abdominal e não pélvico; (3) aumento da capacidade vesical em consequência de redução do tônus vesical hormônio-mediado; (4) relaxamento da musculatura lisa da bexiga e ureter progesterona-mediados.
- **Diabetes melito.** Não existem evidências de que frequência de ITU sintomática seja maior em indivíduos diabéticos, quando comparados a indivíduos normais do mesmo sexo e faixa etária. Há relatos de maior frequência

de *bacteriúria assintomática* entre mulheres diabéticas, mas não entre homens diabéticos. A bacteriúria não se correlaciona com os níveis de hemoglobina glicosilada e, por conseguinte, com o controle do diabetes, mas a presença de infecção certamente compromete tal controle. Existem várias alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro diabético que o tornam mais suscetível às complicações decorrentes de ITU, tais como defeito no poder quimioterápico e fagocítico dos leucócitos polimorfonucleares em razão do ambiente hiperosmolar; doença microvascular levando à isquemia tecidual local e fraca mobilização leucocitária e, por fim, a neuropatia vesical (bexiga neurogênica). A infecção iatrogênica decorre da necessidade frequente de hospitalização e cateterização nesses pacientes. A função da glicosúria ainda é muito discutida, não tendo sido comprovada sua associação com maior colonização bacteriana até o presente momento. Certas complicações clínicas, como pielonefrite enfisematosa (90% dos casos são diabéticos), abscesso perinéfrico e necrose papilar, são muito mais comuns entre os diabéticos.

- **Relação sexual/métodos contraceptivos.** A associação entre atividade sexual e cistite aguda (historicamente *cistite da lua de mel*), em decorrência da bacteriúria pós-coito, está bem estabelecida.[9] A menor ocorrência de bacteriúria assintomática entre celibatárias corrobora a existência dessa associação. O uso do *diafragma* e *geleia espermicida* como métodos contraceptivos também tem sido considerado fator predisponente à ITU. A presença do diafragma pode provocar discreta obstrução uretral que não se associa a maior risco de infecção. No entanto, quando da associação com a geleia espermicida, ocorrem alterações do pH e da flora vaginal (perda dos lactobacilos que mantêm a acidez do pH vaginal), e pode favorecer a ascendência de germes ao trato urinário. O uso de preservativos só propicia ITU quando contém espermicidas.
- **Prostatismo.** A ocorrência de hipertrofia prostática benigna ou carcinoma de próstata traduz situação de obstrução ao fluxo urinário com consequente esvaziamento vesical incompleto. Nesses casos, a ITU decorre da presença de urina residual e também da necessidade mais frequente de cateterização urinária.
- **Menopausa.** O estrogênio estimula o crescimento e a proliferação da mucosa vaginal, facilitando a remoção de bactérias. Adicionalmente, o estrogênio promove o acúmulo de glicogênio pelas células epiteliais, o que favorece o crescimento de lactobacilos que reduzem o pH vaginal, tornando-o hostil para germes gram-negativos, como as enterobactérias. Portanto, a falta de estrogênio na menopausa expõe a mulher a um maior risco de bacteriúria e ITU sintomática, pela redução do glicogênio, ausência de lactobacilos e elevação do pH vaginal. Sabe-se que a colonização vaginal por *E. coli* é um pré-requisito para ascendência da bactéria ao trato urinário.[10] Em culturas seriadas de introito vaginal, 56% de pacientes pós-menopausadas com ITU recorrente eram carreadoras de enterobactérias, especialmente de *E. coli*.
- **Idade avançada.** A frequência de ITU aumenta com a idade em ambos os sexos.[11] No homem idoso, além da doença prostática e suas implicações, a ITU pode ser decorrente de estreitamento uretral e outras anormalidades anatômicas. Na mulher idosa, além da menopausa, alterações anatomofuncionais da bexiga relacionadas ou não à multiparidade, como cistocele etc., o próprio acúmulo de infecções recorrentes também aumenta a incidência de ITU nesta faixa etária. A própria infecção urinária estimula a hiper-reflexia do detrusor e a endotoxina da *E. coli* inibe as contrações alfa-adrenérgicas uretrais, reduzindo a pressão esfincteriana e resultando em incontinência urinária. Para ambos os sexos, a presença de patologias coexistentes, como diabetes, acidentes vasculares cerebrais, demência, alterações na resposta imune e hospitalização e/ou instrumentação mais frequente tornam a ITU mais prevalente nessa faixa etária.
- **Transplante renal.** A prevalência de ITU no pós-transplante é de 35 a 80%, sendo mais comum nos primeiros 3 meses após o transplante.[12] A maioria das ITUs é assintomática (rim denervado), mas em 45% dos casos são recorrentes. Os agentes infecciosos podem ser adquiridos a partir do rim do doador, da ferida cirúrgica, do uso de cateteres urinários e do ambiente hospitalar. Microrganismos endógenos latentes também podem ser reativados em virtude do uso de substâncias imunossupressoras. O risco de bacteriúria aumenta com o tempo de cateterização. No caso de ITU recorrente, investigação urológica ou pesquisa de refluxo urinário deve ser considerada. Existem controvérsias quanto a uma possível aceleração no processo de rejeição crônica entre aqueles que apresentam ITU recorrente. Normalmente são causadas por bacilos gram-negativos e por *Enterococcus* spp. Entretanto, tem sido relatada ITU por *Corynebacterium urealyticum* em 10% dos casos contra 2% na população normal.

Quadro clínico

Os sintomas característicos de cistite são disúria, polaciúria ou aumento da frequência urinária, urgência miccional, dor em baixo ventre, arrepios de frio ou calafrios, com ou sem dor lombar. Podem fazer parte do quadro

clínico mal-estar geral e indisposição. No indivíduo idoso é comum dor abdominal ou distúrbio de comportamento na ITU. Em crianças o principal sintoma pode ser dor abdominal.[13] Em recém-nascidos, o diagnóstico clínico de ITU se torna suspeito quando na presença de icterícia fisiológica prolongada associada ou não à perda de peso (30% dos casos), hipertermia, complicações neurológicas (30%), diarreia, vômitos ou cianose. Em lactentes, o déficit pôndero-estatural, diarreia ou constipação intestinal, vômitos, anorexia ou febre de etiologia obscura podem resultar em suspeita de ITU. Por fim, na faixa pré-escolar os sintomas podem ser febre, enurese, disúria ou polaciúria. No adulto existe superposição entre os sintomas clínicos de ITU "baixa" *versus* "alta" (cistite *versus* pielonefrite). No entanto, a febre e a dor lombar são muito mais comuns na pielonefrite, que se acompanha também de toxemia e queda do estado geral mais importante. Laboratorialmente, também se tenta distingui-las como será comentado a seguir.

Diagnóstico laboratorial

Recentemente, Franz *et al.*[14] revisaram aspectos importantes no diagnóstico de ITU, sendo os dados mais relevantes discutidos a seguir.

Fitas reagentes

As *fitas reagentes* (*dipstick*) são especialmente úteis na triagem de casos agudos suspeitos de ITU, em particular, em nível ambulatorial ou no consultório. As fitas detectam *esterase leucocitária* (indicativa de piúria) ou *atividade redutora de nitrato*. A redução de nitrato para nitrito é tempo-dependente e só é positiva em ITU causada por enterobactérias, pois só elas apresentam essa atividade. O valor negativo da fita é o mais importante, porque quando negativas, praticamente excluem ITU. Eritrócitos e leucócitos são lisados em urinas com pH acima de 6, com reduzida osmolaridade ou em análises tardias. Por conseguinte, falso-negativo na fita é mais difícil do que na microscopia. O pH urinário superior a 7,5, detectado por fitas reagentes, também sugere fortemente ITU.

Sedimento urinário

O exame microscópico é feito após centrifugação da urina em que são avaliados:

- Leucocitúria: são consideradas anormais contagens superiores a 10.000 leucócitos/mℓ ou 10 leucócitos/campo, independentemente da morfologia desses leucócitos. Em laboratórios que se utilizam de tecnologia mais avançada, cujo exame microscópico de urina é realizado por *citometria de fluxo*, contagens de leucócitos de até 30.000/mℓ são consideradas normais em mulheres. A presença de leucocitúria não é diagnóstica de ITU em razão de inúmeras causas de leucocitúria estéril, como tuberculose, infecção por fungos, *Chlamydia* spp., *Gonococcus* spp., *Leptospira* spp., *Haemophilus* spp., anaeróbios, vírus etc. Dentre as leucocitúrias estéreis de origem não infecciosa destacam-se nefrite intersticial, litíase, corpo estranho, rejeição de transplante, terapia com ciclofosfamida, trauma geniturinário, glomerulonefrite aguda e crônica, neoplasias, contaminação vaginal etc
- Proteinúria: costuma ser discreta e variável
- Hematúria: quando presente também é discreta. Como achado isolado está mais frequentemente relacionada com cálculos, tumores, tuberculose ou infecções fúngicas do trato urinário
- pH: geralmente alcalino, exceto em infecção por micobactérias. Quando o pH é muito alcalino, superior a 8, pode sugerir infecção por *Proteus* spp.
- Bacteriúria: quase sempre presente, mas necessita de confirmação por cultura de urina
- Cilindros leucocitários: sugerem pielonefrite.

Urocultura

A urina para urocultura deve ser obtida a partir do jato médio e coletada por meio de técnicas assépticas, não em vigência de antibioticoterapia. Apesar de a primeira urina da manhã conter potencialmente maior população de bactérias, por causa do maior tempo de incubação, a sintomatologia exuberante da ITU com elevada frequência urinária dificulta essa medida. Dessa maneira, a urina de qualquer micção pode ser valorizada desde que obtida com intervalo de, no mínimo, 2 h após a micção anterior, período que corresponde ao tempo de latência para o

crescimento bacteriano, para que se evitem falso-negativos. Em crianças procede-se à coleta em saco coletor. Se negativa, quase que exclui ITU; se duvidosa, pode-se confirmar por punção suprapúbica. O número de colônias necessário para o diagnóstico de bacteriúria significante é classicamente considerado como superior a 10^5 colônias/mℓ de urina. No entanto, progressivamente esse critério tem sido questionado, em especial, no que diz respeito à ITU. Em pacientes sintomáticos com contagens inferiores a esta, torna-se difícil excluir ITU.

Diagnóstico diferencial entre infecções do trato urinário "baixa" e "alta"

Não existem exames específicos ou ideais que diferenciem entre ITU "baixa" e "alta", de modo que na grande maioria dos casos esse diferencial é realizado com base na clínica.[12] A *imunofluorescência do sedimento urinário* ou ACB (*antibody-coated bacteria*) é fundamentada no conceito de que a bactéria, ao invadir o tecido, leva à produção local de anticorpos que reagem com os antígenos de superfície da própria bactéria. Na realidade, mais do que um teste que diferencie ITU alta de baixa, o ACB é indicativo de comprometimento tissular (urotélio). É bastante específico, mas não muito sensível. Falso-positivos são encontrados em prostatite, cistite hemorrágica, infecções muito recentes e especialmente, em crianças. Não está disponível na maioria dos laboratórios em nosso meio. Outros exames, tais como teste de concentração urinária máxima; elevação de enzimas urinárias *(betaglucuronidase*, *DHL-isoenzima 5*, b_2-*microglobulinúria*), característicos de defeitos tubulares, sugerem *pielonefrite*. Outro exame inespecífico, porém não invasivo, que pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre *cistite* e *pielonefrite* é a *proteína C reativa*. A coleta de urina por sondagem vesical, após lavagem com antibióticos tipo *neomicina* ou *polimixina,* técnica de *washout*, é sugerida por alguns autores, especialmente na ITU na infância (crianças com cistite terão urina estéril após essa lavagem).

Ultrassonografia

O diagnóstico por imagem somente está indicado nos casos de ITU complicada ou recorrência elevada para identificar anormalidades que predisponham à ITU.

Útil para identificar cálculos que podem estar associados aos quadros agudos de ITU ou mesmo propiciá-los (ITU complicada), bem como a repercussão dos cálculos no trato urinário. A ultrassonografia também é útil na identificação de outras condições associadas à ITU, como coleções, abscessos e rins policísticos.

Urografia excretora

Não deve ser realizada na fase aguda de infecção, uma vez que os resultados são pobres, além da exposição à nefrotoxicidade. Em quase 85% das mulheres com ITU recorrente a urografia excretora (UGE) é normal. Em decorrência da reduzida sensibilidade desse exame, tem-se questionado bastante a validade da UGE em ITU, a não ser na investigação de ITU complicada, para obter informações sobre alterações anatômicas, como dilatação calicial, pélvica e ureteral, estenose de JUP, duplicidade pielocalicial e adequação do esvaziamento vesical ou identificar presença de obstrução ou cálculo. Deve-se salientar que no caso de suspeita de cálculos a própria *radiografia simples de abdome* e/ou a *ultrassonografia* podem sugerir o diagnóstico.

Uretrocistografia miccional

Em crianças abaixo de 2 anos com ITU recorrente, além da UGE, indica-se a uretrocistografia miccional (UCM), que é o padrão-ouro para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral (RVU). Em adultos não está indicada a não ser em ITU recorrente no pós-transplante, para afastar refluxo ao rim transplantado.

Cintigrafia com ácido dimercaptossuccínico

A cintigrafia com o ácido dimercaptossuccínico (DMSA), marcado com tecnécio 99m (^{99m}Tc), tem sido muito utilizada no acompanhamento de crianças com RVU para detectar lesões corticais ou cicatriz renal secundária ao refluxo. Mais recentemente, o DMSA tem sido recomendado na fase aguda de ITU em crianças graças à sua maior sensibilidade em detectar danos corticais, auxiliando no diagnóstico diferencial com pielonefrite.

Outros exames

A tomografia computadorizada (TC) pode ser útil em casos suspeitos de abscesso perinefrético, na investigação de cálculos ureterais ou de rins policísticos que podem estar associados a ITU.

A cistoscopia não tem indicação na ITU não complicada e deve ser realizada somente em condições de urina estéril ou após profilaxia antibiótica. Pode ser útil em casos suspeitos de cistite intersticial ou por outras etiologias quando a disúria persistente for acompanhada de urocultura estéril. Em pacientes idosos e transplantados renais com ITU recorrente e hematúria, a cistoscopia está indicada para afastar câncer de bexiga.

Tratamento

Estratégias envolvendo diferentes esquemas terapêuticos de acordo com grupos específicos de pacientes com ITU maximizam os benefícios terapêuticos, além de reduzir os custos e as incidências de efeitos adversos.[15]

Cistite não complicada

Vários agentes antimicrobianos por via oral (VO) podem ser usados para o tratamento da *cistite* ou *ITU* não complicada:

- Sulfonamidas: dentre as sulfonamidas, quimioterápicos com ação bacteriostática, destaca-se a associação *sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) ou* cotrimazol, preferencialmente em formulações "F" de *800 mg de SMZ* associados a *160 mg de TMP* para uso de um comprimido 12/12 h ou na posologia habitual de dois comprimidos 12/12 h
- Nitrofurantoína (macrodantina): na dose de 100 mg 6/6 h
- Quinolonas: ácido nalidíxico, 500 mg, 8/8 h, ácido pipemídico, 400 mg, 12/12 h
- "Novas" quinolonas: norfloxacino 400 mg, 12/12 h, ciprofloxacino 250 mg, 12/12 h. Outras como lomefloxacino, *ofloxacino*, *pefloxacino* etc. também podem ser utilizadas. *Cefalosporinas*: a mais utilizada de primeira geração VO é a *cefalexina* 250 mg, 6/6 h e das de segunda geração, o *cefaclor* 250 mg, 12/12 h. As cefalosporinas de segunda e terceira gerações possuem espectro maior contra bactérias gram-negativas, com exceção do *Pseudomonas* spp., cuja eficácia é variável e do gram-positivo *Enterococcus faecalis*. A sensibilidade aos antibióticos também varia dependendo da população estudada. Em avaliação realizada no ambulatório de ITU da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, a maioria dos patógenos isolados mostrou-se menos sensível à associação *SMZ-TMP* (resistência em torno de 30%), fazendo com que as antigas e novas *quinolonas* fossem mais indicadas para tratamento de infecções *não complicadas* e também na profilaxia. Entretanto, há variação quanto à sensibilidade aos antimicrobianos nos diferentes serviços, e além disso, quando se trata de primeiro episódio de ITU, adquirida fora de ambiente hospitalar, a prescrição de *SMZ-TMP* deve ser considerada em primeira instância, pois é barata e bem tolerada. As novas *quinolonas* se constituiriam em fármaco de escolha, pela facilidade na posologia (apenas duas ingestões diárias) seguida das *cefalosporinas*, no caso de resistência às *quinolonas*. Todos os antibióticos betalactâmicos, como *penicilina G*, *ampicilina*, *amoxicilina*, *cefalexina*, *cefaclor*, são ativos contra os coliformes, mas as *cefalosporinas* atingem níveis urinários mais elevados. Deve-se reservar as *quinolonas* de maior espectro, como o *ciprofloxacino*, para uso em caso de impossibilidade de utilização dos outros fármacos para não induzir resistência. O *ciprofloxacino* é especialmente útil em pielonefrite de moderada gravidade, uma vez que sua penetração tecidual é superior à do *norfloxacino.*

O grupo das *tetraciclinas* (*tetraciclina*, *oxitetraciclina*, *doxiciclina*, *minociclina*) é particularmente efetivo no tratamento de infecções por *Chlamydia trachomatis* (uretrite por *Chlamydia* deve ser tratada por 7 a 14 dias com *tetraciclina* ou *sulfonamida*), sendo, portanto, indicados em síndrome uretral e prostatite. As *penicilinas* resistentes à ação de germes produtores de penicilinase, como *oxacilina*, *cloxacilina* e *dicloxacilina*, se reservam ao tratamento de infecções estafilocócicas. Infecções por anaeróbios podem ser tratadas com *metronidazol* ou *clindamicina*. Deve-se ter em mente que a diluição urinária reduz a população bacteriana, mas também a concentração do antibiótico, e a micção remove ambos. Por conseguinte, a eficácia ótima das substâncias ocorre no período pós-miccional. As concentrações urinárias dos antibióticos refletem as presentes na medula renal, sendo assim, melhores guias de eficácia do que as concentrações séricas, exceto quando da presença de insuficiência renal. As concentrações renais das substâncias por sua vez, dependem do mecanismo de excreção renal, fluxo urinário, pH e função renal.

Abscessos tendem a ter pH e pO reduzidos, e a penetração antimicrobiana em cistos também é precária.

Recentemente, a duração ideal da terapia antibiótica em ITU tem sido reconsiderada. A utilização de dose única se justifica em razão da superficialidade de infecção na mucosa em cistite bacteriana, concentração do antibiótico pelo rim, que resulta em níveis urinários extremamente elevados e pelo fato de quase 30% dos pacientes submetidos à lavagem vesical com solução de neomicina a 10% terem sido efetivamente tratados.

Dose única

A indicação mais apropriada de tratamento de ITU por dose única é em mulheres com a primeira ITU não complicada, acometendo trato urinário inferior (cistite), já que seu uso inadvertido em ITU alta não reconhecida mascara transitoriamente a progressão da infecção, com evolução potencial para pielonefrite. Dose única não é eficaz para o tratamento de ITU por *Staphylococcus saprophyticus*. Uma alternativa de antimicrobiano para a dose única para cistite por provável *E. coli* é a *fosfomicina trometanol* (3 g), que, no entanto, tem pouca atividade sobre *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.

Tratamento de 3 dias

Estudos controlados indicam que tratamentos curtos por 3 dias são os mais adequados[16] na terapia da ITU "baixa", com invasão superficial da mucosa, não complicada, com ótimo balanço entre eficácia e incidência de efeitos colaterais, quando comparados com dose única ou aos cursos clássicos de 7 e 10 dias. Resultados positivos com cursos de 3 dias foram recentemente confirmados nas diretrizes recomendadas pela Sociedade Americana de Doença Infecciosas[17] e são nitidamente superiores à dose única.[18]

Tratamento de 7 dias

ITU em homem sempre deve ser tratada por 7 dias e se a infecção persistir na urocultura de controle, mesmo após terapêutica adequada, devem ser investigados fatores complicadores. Pacientes com tratamento pregresso e alta probabilidade de ITU por germes resistentes também devem ser preferencialmente tratadas por 7 dias.

Tratamento de 10 a 14 dias

O tratamento da ITU "alta" ou "complicada" por outros fatores geralmente requer tratamento por tempo mais prolongado, 10 a 14 dias.

Pielonefrite não complicada

O tratamento de pacientes com fortes evidências clínicas e/ou laboratoriais de infecção que acomete o tecido renal deve visar ao controle ou à prevenção do desenvolvimento de sepse e das consequências inflamatórias da pielonefrite, além da erradicação do microrganismo e controle da recorrência precoce. Não há evidência que sugira que um antimicrobiano é superior a outro.

A terapia parenteral deve ser prontamente instituída e, assim que o paciente estiver afebril por 24 h, já pode receber antibioticoterapia oral. Na realidade, o mérito da terapia parenteral diz respeito à maior rapidez com que se atingem níveis séricos adequados e também são úteis nos pacientes com quadros acompanhados de vômitos. Não é obrigatória a escolha de um antimicrobiano de forma que ele possa ser administrado inicialmente por via parenteral e depois VO. Esquemas utilizando altas doses de *aminoglicosídios* seguidos de *ciprofloxacino* VO têm sido sugeridos. Em pacientes com formas menos graves e sem vômitos, esquemas exclusivos VO de *fluorquinolonas* com boa penetração tecidual, como o *ciprofloxacino*, podem ser considerados.

Infecção do trato urinário complicada

Torna-se mais difícil padronizar a recomendação de antibióticos, pois o espectro clínico nas ITU complicadas, com alterações anatômicas do trato urinário, é muito amplo e o tratamento dependerá da condição associada (*pielonefrite*, *cateter*, *obstrução*, *pós-transplante renal*, *diabetes* etc.) e do germe identificado. De maneira geral, nas infecções graves com importante comprometimento sistêmico, as *cefalosporinas* de primeira geração (p. ex., *cefalotina*), de segunda geração (p. ex., *cefoxitina* ou *cefuroxima)*, de terceira geração (p. ex., *cefetamet pivoxila* ou

ceftazidima ou *ceftriaxona*) ou mesmo de quarta geração (p. ex., *cefepima*) podem ser utilizadas de acordo com o nível de gravidade. As cefalosporinas de terceira geração são altamente eficazes contra enterobactérias em geral, mas não contra *Pseudomonas* spp. Alguns germes gram-positivos, como *Enterococcus faecalis* (antigo *Streptococcus faecalis*) e *Staphylococcus* spp., também são pouco sensíveis. Os *aminoglicosídios* como *amicacina* ou *gentamicina* são bastante eficazes para germes gram-negativos, mas deve-se ter em mente o especial efeito nefrotóxico desses agentes. Quando possível, a realização do teste de Gram pode auxiliar muito na identificação da presença de *Enterococcus*. Se gram-positivos estiverem presentes ou se esta informação não estiver disponível, deve-se associar *ampicilina* intravenosa ou *vancomicina* aos *aminoglicosídios*. Quando somente gram-negativos estão presentes, torna-se preferencial o uso por via parenteral, desde a associação *SMZ-TMP*, até *fluorquinolonas*, *aminoglicosídios* ou *cefalosporinas* de amplo espectro como a *ceftriaxona*. Em pacientes com quadros mais complicados, história de pielonefrites prévias ou manipulação recente do trato urinário, deve ser considerado o uso de *monobactâmicos* como *aztreonam*, ou combinação de *inibidores* de *beta-lactamase* como *ampicilina sulbactam*, *ticarcilina-ácido clavulânico* ou ainda de *carbapenêmicos* como *imipeném-cilastatina*.

Bacteriúria assintomática

O tratamento de bacteriúria assintomática em pacientes com fatores complicadores dependerá da condição associada, conforme mostrado a seguir.

- **Gravidez.** A única indicação absoluta de tratamento de bacteriúria assintomática é a gravidez, conforme mostrado no algoritmo de bacteriúria assintomática, em razão do risco da bacteriúria predispor a pielonefrite e necrose papilar. Tratamento de ITU na gravidez por dose única não é recomendado. O tratamento deve ser por no mínimo 7 dias. Os antimicrobianos que podem ser utilizados com segurança na gravidez são *cefalexina, ampicilina*, *amoxicilina* e *nitrofurantoína* (*macrodantina*). Com o *ciprofloxacino*, os riscos não podem ser descartados, não devendo ser, portanto, recomendado. Em casos de pielonefrite, o tratamento é preferencialmente por via parenteral em nível hospitalar.
- **Diabetes melito.** O tratamento de bacteriúria assintomática é controverso, sendo relativa a indicação. Por outro lado, infecção pode comprometer o adequado controle glicêmico; logo o monitoramento desses pacientes torna-se importante. Cistite ou ITU não complicada deve ser tratada por, pelo menos, 10 dias. As complicações são mais frequentes entre diabéticos conforme comentado anteriormente.
- **Transplante renal.** No pós-transplante imediato, em caso de *bacteriúria assintomática* ou de *baixa contagem*, há indicação de tratamento, embora controversa em alguns centros. Segundo alguns autores, ITU nessa fase precoce deve ser tratada por um período mínimo de 4 semanas. Em alguns serviços, mas não em todos, regime de antibioticoterapia profilática é preconizado por 3 a 6 meses no pós-transplante. No período tardio de *follow-up* de transplante, o monitoramento de ITU é importante e a indicação de tratamento é mais variável, mas cursos de 10 a 14 dias de antibiótico são suficientes. No caso de ITU por *Corynebacterium urealyticum*, o antimicrobiano de escolha é a *vancomicina.* Deve-se ter em mente a interferência de certos antimicrobianos sobre as concentrações de *ciclosporina* (p. ex., *SMZ-TMP*), bem como sinergismo de nefrotoxicidade e ajuste de dose no caso de insuficiência renal. A recorrência de ITU é frequente. O relapso geralmente indica que o tempo de tratamento não foi adequado.
- **Cateter.** Bacteriúria em pacientes assintomáticos em uso de cateter não deve ser tratada por causa do potencial desenvolvimento de germes resistentes, incluindo *Candida* sp. A prevenção é a melhor medida e inclui inserção estéril e cuidados com o cateter, remoção rápida quando for possível e uso de drenagem fechada abaixo do nível da bexiga. Coletas de urina devem ser obtidas não por desconexão do cateter, e sim por meio de aspiração por agulha na porção distal do cateter. Alternativas para os cateteres de demora incluem a autocateterização intermitente em caso de pacientes com certa continência urinária e também uso de cateteres suprapúbicos ou condons urinários.
- **Homem.** ITU não complicada no homem adulto jovem é rara. Por conseguinte, devem ser avaliados anormalidades anatômicas, cálculos ou obstrução urinária, história de cateterização ou instrumentação recente e cirurgia. Afastadas essas causas associadas, o tratamento deve ter a duração mínima de 7 dias. Já em caso de ITU acompanhada de febre e hematúria, ou em casos de recorrências com o mesmo microrganismo, deve-se considerar a possibilidade de *prostatite.* O diagnóstico é feito com base no resultado de culturas seriadas de jato urinário inicial antes e após massagem prostática, mas deve-se ter cuidado com esta última pelo risco de bacteriemia. A prostatite aguda responde melhor às *fluorquinolonas*, como o *ciprofloxacino*, com melhor penetração tecidual, sendo o tratamento longo por, no mínimo, 4 a 6 semanas para evitar relapso. Além dos germes habituais, após instrumentações frequentes há grande risco de ITU por *Staphylococcus aureus* para a qual devem ser utilizadas

medicações *antiestafilocócicas*.

▸ **Criança.** O tratamento não difere muito do preconizado no adulto, ajustadas as doses em crianças. No caso de ITU recorrente em crianças, especialmente entre as com cicatriz renal e refluxo vesicoureteral, a profilaxia é por tempo prolongado com *SMZ-TMP* (2 mg/kg/dose em uma ou duas doses diárias do componente *SMZ* que fornece 10 mg/kg/dose do componente TMP) ou *nitrofurantoína* 2 mg/kg/dia.

▸ **Menopausa.** Bacteriúria assintomática não deve ser tratada com antibióticos também por causa do risco potencial de desenvolvimento de germes resistentes. Entretanto, cremes vaginais contendo estrogênio têm sido preconizados tanto para tratamento de bacteriúria sintomática quanto para ITU recorrente nessa condição.[19] A reposição estrogênica restaura a atrofia da mucosa vaginal, reduz o pH vaginal, impedindo a colonização por enterobactérias, seguida de colonização periuretral culminando em ITU. Os cremes contendo *estriol* podem ser aplicados por via intravaginal à noite 2 vezes/semana. Seu uso deve ser monitorado e contraindicado em suspeita de câncer de mama ou neoplasias estrogênio-dependentes, sangramento vaginal, tromboflebites ou distúrbios tromboembólicos.

▸ **Formas especiais de pielonefrite.** Incluem a *tuberculose renal* (TBC), que em decorrência da dificuldade no diagnóstico pode permanecer clinicamente silenciosa, fazendo parte de quadros de piúria estéril ou hematúria ou até mesmo associada à ITU por outros germes. A TBC não complicada, sensível aos esquemas habituais, pode ser tratada com cursos de 2 meses de *rifampicina*, *isoniazida* e *pirazinamida*, seguidos de 4 meses de *rifampicina e isoniazida.* A *pielonefrite xantogranulomatosa*, um tipo de pielonefrite crônica bacteriana com formação de abscessos e destruição do parênquima renal, é causada por *Proteus mirabilis* ou *Escherichia coli*. O tratamento é a remoção cirúrgica do rim já que o diagnóstico pré-operatório raramente é feito. Outra entidade rara é a *malocoplaquia*, reação inflamatória histologicamente distinta em decorrência de infecção crônica quase sempre no trato urinário com formação de placas contendo macrófagos, que se apresenta clinicamente como insuficiência renal aguda.

Profilaxia

A profilaxia de ITU é indicada principalmente a mulheres com ITU recorrente, que apresentem mais do que duas infecções por ano ou quando da presença de fatores que mantêm a infecção como cálculos. Para que se inicie a profilaxia é necessário que a urocultura se mostre negativa para evitar o tratamento de uma eventual infecção vigente com subdose de antibiótico.

As substâncias mais utilizadas com fins profiláticos[17] são a *nitrofurantoína*, *sulfametoxazol-trimetoprima*, e as antigas *quinolonas*, como *ácido pipemídico* ou *ácido nalidíxico*. A dose sugerida é de um comprimido à noite ao deitar (o clareamento bacteriano é menor do que durante o dia) ou, então, 3 vezes/semana durante 3 a 6 meses. Quando a ITU estiver relacionada com a atividade sexual, pode-se prescrever um comprimido após cada relação.

Algumas recomendações para o manuseio não medicamentoso de pacientes com ITU recorrente ou com bacteriúria assintomática incluem: (1) aumento de ingestão de líquidos; (2) urinar em intervalos de 2 a 3 h; (3) urinar sempre antes de deitar ou após o coito; evitar o uso de diafragma ou preservativos associados a espermicida (para não alterar o pH vaginal); (4) evitar banhos de espuma ou aditivos químicos na água do banho (para não modificar a flora vaginal); (5) aplicação vaginal de *estrogênio* em mulheres pós-menopausadas. Outras medidas não medicamentosas que têm sido sugeridas para redução de recorrência em ITU em mulheres na pré-menopausa incluem: instilação vaginal de *Lactobacillus* spp. 1 vez/semana (redução de 80% em um estudo); acidificantes urinários tipo *mandelato de metenamina* associados ou não à vitamina C; ingestão de suco de *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*), que supostamente inibe a expressão de fímbrias da *E. coli*. Em estudo controlado, o consumo de suco de *cranberry*, mas não o de lactobacilos em forma de bebida 5 vezes/semana por 1 ano, reduziu a recorrência de ITU, em relação ao placebo.

Capítulo 240

Distúrbios Vasculares do Rim | Doença Renovascular

José Nery Praxedes, Ayrton Cassio Fratezzi e Antonio Marmo Lucon

Introdução

O sistema vascular renal pode ser afetado por patologias que envolvem os pequenos, os médios e os grandes vasos, principalmente as artérias. Patologias inflamatórias, distróficas, displásicas, degenerativas e às vezes traumáticas podem determinar a redução do lúmen desses vasos ou provocar sua oclusão, afetando diretamente a perfusão renal. Podem ainda produzir lesões que resultam em fístulas e aneurismas que também comprometem a perfusão renal, por fenômenos de desvio de fluxo ou turbulência. Lesões extrínsecas por compressão dos vasos renais também podem reduzir a perfusão renal. Em todas essas situações o resultado final é o comprometimento do fluxo sanguíneo renal e, em consequência, da filtração glomerular, afetando funções primordiais do rim como órgão intimamente ligado à homeostase e à regulação da pressão arterial, desencadeando distúrbios hemodinâmicos e metabólicos. Em relação aos pequenos vasos destacam-se as vasculites, em particular as *pauci-imunes* ANCA-positivas, como a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener e a doença de Churg-Strauss, nas quais as lesões podem se estender ao glomérulo sob a forma de lesões proliferativas, às vezes com formação decrescentes com grande repercussão na função renal, podendo acarretar insuficiência renal rapidamente progressiva.[1] Comprometendo pequenas artérias e eventualmente as arteríolas, têm-se os quadros de nefrosclerose, em especial a nefrosclerose hipertensiva nas suas formas clássicas proliferativa e arteriosclerótica. A forma proliferativa caracteriza a nefrosclerose maligna em que o quadro histológico de proliferação miointimal se assemelha ao da síndrome hemolítico-urêmica e da esclerodermia, que tem manifestações clínicas diferentes, porém repercussões semelhantes na pressão arterial e na função renal. A forma arteriosclerótica é a manifestação clássica da chamada nefrosclerose benigna, em que um quadro de degeneração hialina compromete arteríolas e pequenas artérias, no entanto, com repercussão renal mais branda e mais lenta.[1,2]

Essas afecções comprometem os vasos pré-glomerulares, desde artérias interlobares e arqueadas, podendo afetar também arteríolas aferentes. Os glomérulos poucas vezes são acometidos diretamente como na forma maligna da nefrosclerose na qual, raramente, podem ocorrer lesões proliferativas e necrose fibrinoide em glomérulos. Portanto, o comprometimento glomerular nessas doenças é essencialmente isquêmico, caracterizando-se por redução volumétrica dos glomérulos e enrugamento isquêmico da membrana basal glomerular.

Fenômenos embólicos podem ocorrer na microcirculação renal como no ateroembolismo por cristais de colesterol, originados de placas de ateroma da aorta ou das artérias renais submetidos ao trauma direto de exames ou procedimentos endovasculares. Menos frequentemente podem ocorrer após traumas externos, na vigência de anticoagulação ou mesmo espontaneamente. São graves em potencial, pois podem ocasionar insuficiência renal crônica irreversível.

Vasos de médio calibre, como as artérias segmentares, podem ser afetados em algumas vasculites, como na forma clássica da poliarterite nodosa, dando origem a microaneurismas (Figura 240.1) e também, com menor frequência, em arterites de grandes vasos, nas fibrodisplasias e nas lesões ateroscleróticas.[2–6]

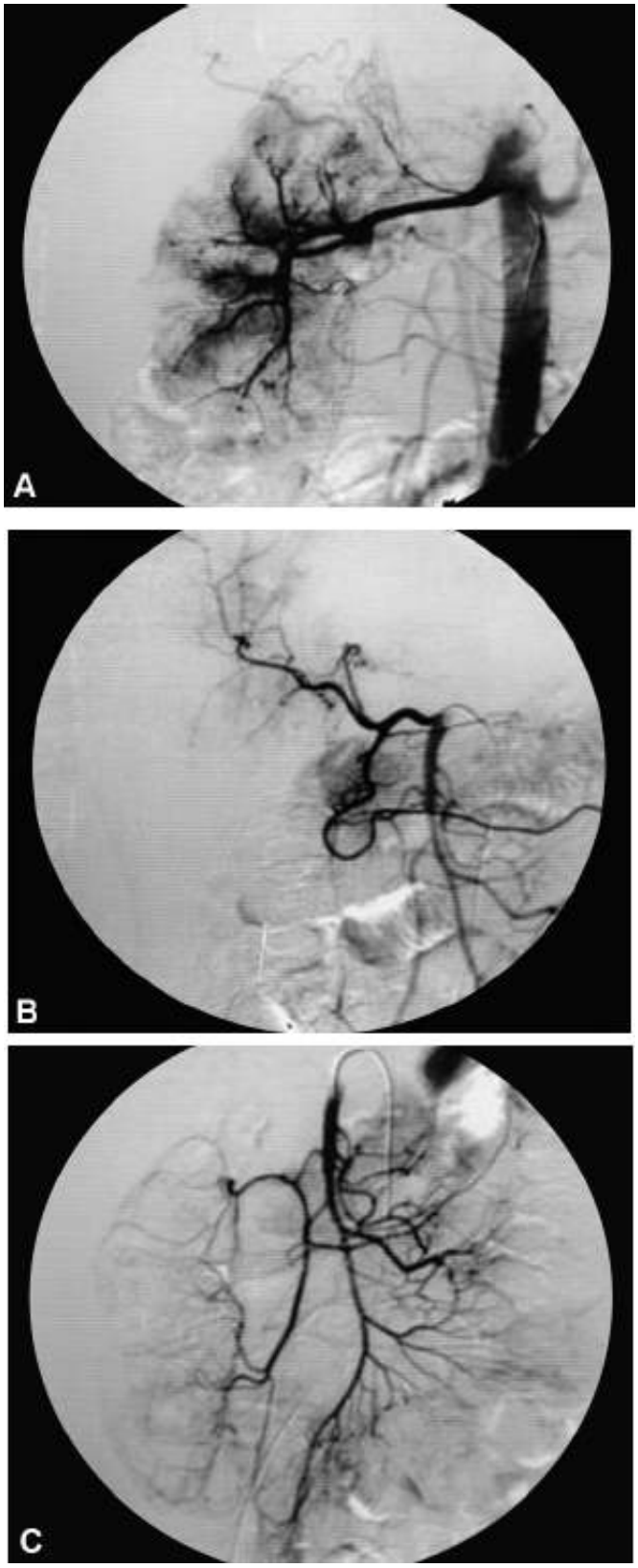

Figura 240.1 Arteriografia digital mostrando microaneurismas na circulação renal (**A**), hepática (**B**) e mesentérica (**C**) em paciente com forma clássica de poliarterite nodosa. Notam-se amputações microvasculares (artérias arqueadas) e áreas de hipoperfusão renal (**A**).

Em relação às lesões dos grandes vasos, elas afetam o rim comprometendo as artérias renais principais e eventualmente as acessórias.[2–6]

Entre as lesões *agudas* o destaque é para a trombose aguda da artéria renal, que pode ser de natureza traumática ou associada a uma lesão crônica preexistente, ocorrendo espontaneamente ou após intervenções (Figura 240.2). Em geral, provocam infarto renal isquêmico, e pode ocorrer recanalização parcial.

Nas tromboses agudas que ocorrem em lesões preexistentes em que já havia estenose grave da artéria renal, parte da perfusão renal pode ser garantida pela circulação colateral, previamente desenvolvida, não ocorrendo infarto renal. Nas que ocorrem em artérias previamente normais, por trauma, por exemplo, a rede de colaterais é

pouco desenvolvida e o dano renal pode ser irreversível. Lesões aórticas, como as dissecções e os aneurismas, podem afetar as artérias renais determinando trombose aguda com suas consequências.[2]

Outras causas extrarrenais, como os estados de hipercoagulabilidade, anemia falciforme, cateteres umbilicais em recém-nascidos, tumores de pelve renal e peri-hilares, ligaduras cirúrgicas acidentais etc., podem, menos frequentemente, também causar trombose aguda de artéria renal. Causas raras, como os exercícios físicos extenuantes, compressão por cinto de segurança etc. são também relatadas.[2]

As lesões arteriais agudas também podem ser de natureza *tromboembólica*, em geral relacionadas com causas extrarrenais, principalmente as doenças cardíacas como arritmias, infarto do miocárdio, cardiomiopatias dilatadas, valvulopatias reumáticas, próteses valvares e endocardite bacteriana.[2]

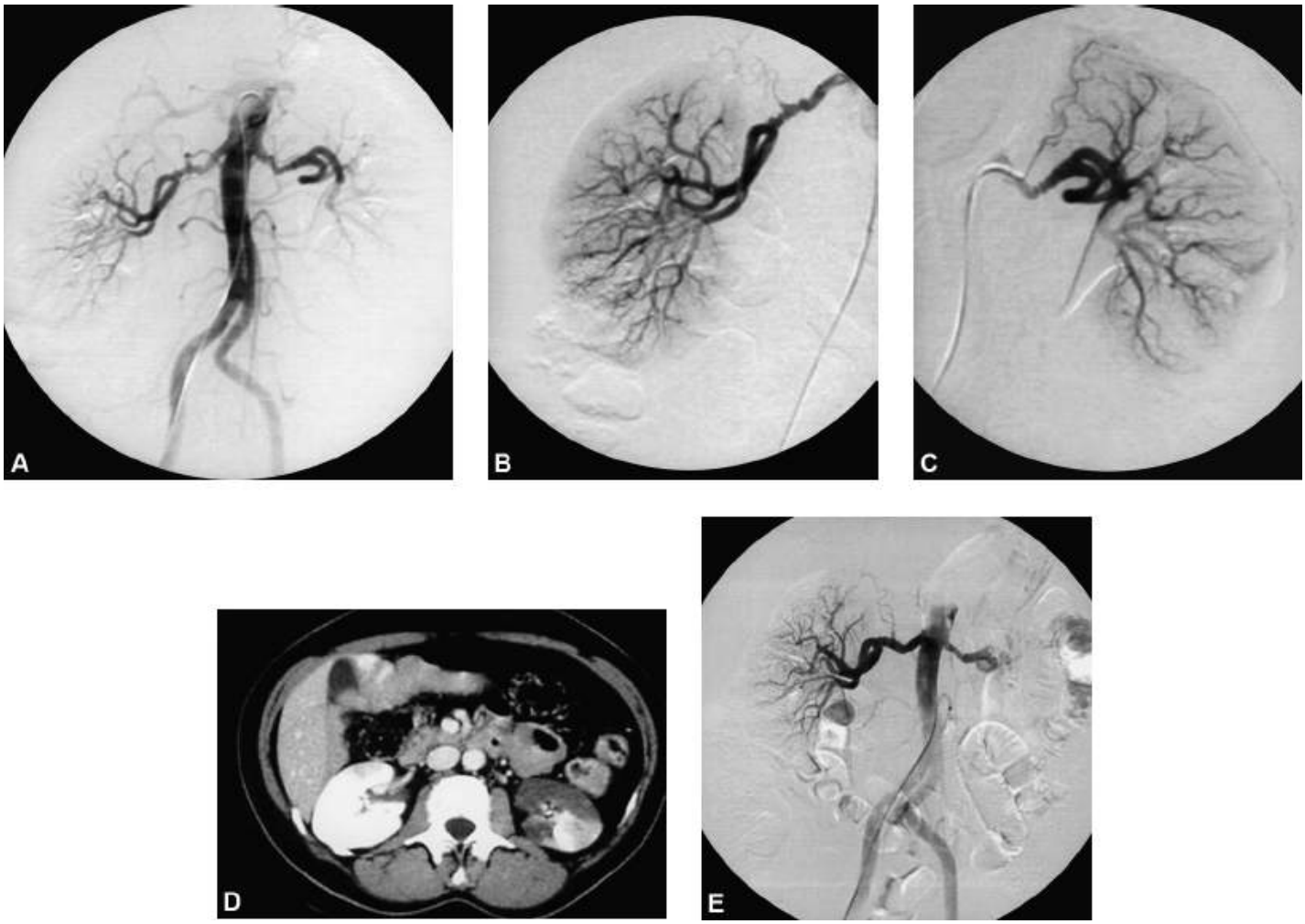

Figura 240.2 Imagens mostrando trombose aguda da artéria renal esquerda pós-angioplastia. **A** a **C.** Arteriografia digital prévia mostrando imagens clássicas em "colar de contas", característica de displasia fibromuscular renal bilateral da camada média. **D.** Tomografia computadorizada evidenciando hipoperfusão renal esquerda sugestiva de infarto renal após angioplastia. **E.** Arteriografia digital recente mostrando resultado de angioplastia renal direita com sucesso e recanalização espontânea da artéria renal esquerda.

Do lado venoso dos grandes vasos renais o destaque é a trombose de veia renal que pode determinar infarto hemorrágico com dor lombar e hematúria ou ocorrer de maneira silenciosa. Manifesta-se quase sempre em pacientes nefróticos, sendo atualmente considerada mais como consequência do que como causa da síndrome nefrótica, relacionada com o estado de hipercoagulabilidade decorrente do aumento da síntese hepática de fatores de coagulação, característico do nefrótico. Pode estar associada a trombose de cava e tromboembolismo pulmonar.[2]

Em relação às lesões *crônicas* dos grandes vasos renais, as situações clínicas mais relevantes estão relacionadas com lesões crônicas, intrínsecas ou extrínsecas, das artérias renais que determinam hipoperfusão renal, caracterizando o quadro da *doença renovascular*, podendo ter *hipertensão renovascular* e *nefropatia isquêmica* ou *insuficiência renovascular*[2–6] como consequências. Esse grupo de patologias será o objeto específico deste capítulo.

Doença renovascular

Diferentes tipos de lesões podem comprometer as artérias renais, determinando isquemia ou hipoperfusão renal. Lesões intrínsecas que determinam estenoses hemodinamicamente significantes ou, menos frequentemente, a formação de fístulas ou aneurismas que também afetam a pressão de perfusão e o fluxo sanguíneo renal. Além disso, lesões extrínsecas determinando estenose por compressão ou desvio de fluxo também podem afetar a perfusão renal caracterizando isquemia.[2]

Entre as lesões intrínsecas, as mais comuns são as estenoses de artéria renal de natureza aterosclerótica ou *doença renovascular aterosclerótica* com taxas de incidência de 80 a 90% dos casos.

Afetam comumente pacientes do sexo masculino, mais idosos, com hipertensão predominante sistólica, quase sempre de longa duração, comprometimento da função renal, prevalência elevada de hipertrofia miocárdica, doença coronariana ou arteriopatia difusa em outros territórios. Esses pacientes frequentemente apresentam antecedentes familiares de eventos cardiovasculares ou acúmulo de fatores de risco, tais como tabagismo, diabetes, dislipidemia e a própria hipertensão arterial que, em muitos casos, pode preceder a doença renovascular.

Muitos pacientes também acumulam comorbidades, além da doença coronariana como sequelas de AVC, cardiomiopatia dilatada, revascularização miocárdica e carotídea prévias, aneurismas de aorta, insuficiência vascular periférica etc. São, portanto, pacientes de elevado risco cardiovascular para intervenções. Em geral, a doença compromete o terço proximal da artéria renal, sendo quase sempre localizada no óstio da artéria, muitas vezes constituída por uma placa de ateroma localizada na aorta, ocupando o óstio da artéria renal.[2,5,7,8]

Apresentam potencial evolutivo muito grande, e pode progredir em cerca de 50% dos casos, provocando constantemente oclusão total da artéria e atrofia renal em 21%. Grande número de pacientes com doença renovascular aterosclerótica é detectado com moderada disfunção renal, cujo achado angiográfico é de oclusão total unilateral com atrofia e exclusão funcional do rim concomitantemente com estenose crítica contralateral.[5,7,8]

A segunda causa de doença renovascular é *displasia fibromuscular*, na qual o perfil do paciente é o oposto da doença aterosclerótica, ou seja, predomina em pacientes jovens, do sexo feminino, com função renal normal, com pouca ou nenhuma comorbidade. Em geral, não apresentam história prévia de hipertensão, porém o quadro inicial hipertensivo pode surgir de modo severo e grave com formas aceleradas ou malignas, encefalopatia hipertensiva etc.[4,7,8]

São descritos três tipos de displasia fibromuscular, sendo a mais comum a fibrodisplasia medial, com incidência de 10 a 20% de todas as doenças renovasculares. Compromete a camada média da artéria e também afeta outros vasos extrarrenais originados da aorta como artérias mesentéricas, celíacas e carótidas.

Progride em torno de 30% dos pacientes, mas raramente evolui para oclusão total. Compromete os terços médio e distal da artéria renal frequentemente com lesões anulares dispostas em série que determinam uma sequência de estenoses e dilatações pós-estenóticas, produzindo aspecto típico na arteriografia, conhecido como "colar de contas". Os outros dois tipos de fibrodisplasia, intimal e perimedial, são bem mais raros, com incidências de 1 a 2% e apresentam caráter evolutivo mais agressivo com desenvolvimento rápido acarretando estenose grave e oclusão total por trombose com grande frequência. Essas lesões displásicas são restritas aos grandes vasos, podendo raramente ocorrer em vasos menores, como as artérias segmentares do rim e suas causas são desconhecidas. Alguns possíveis fatores correlacionados são tabagismo, história familiar de doença cardiovascular e presença do antígeno HLA-DRw,[6] sugerindo um caráter genético.[4,7]

Outra causa de doença renovascular relativamente comum em nosso meio são as arterites de grandes vasos, em especial a *arterite de Takayasu*. É uma causa pouco frequente na América do Norte (Canadá e EUA), porém bastante comum em alguns países como China, Japão, Índia, México etc. Em nosso meio não há estudos determinando sua incidência, no entanto, em nossos pacientes, verificou-se em séries consecutivas de portadores de doença renovascular uma prevalência em torno de 10 a 15%.

Trata-se de doença de natureza inflamatória que compreende uma fase aguda e uma fase crônica cicatricial. Na fase aguda, manifestações sistêmicas incaracterísticas são observadas, como febre, artralgia ou arterite, fraqueza e cansaço, cefaleia, emagrecimento, presença de linfonodos cervicais, bem como aparecimento de lesões cutâneas, como eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

Pode haver, já nessa fase, estenose no trecho comprometido das artérias por edema e inflamação provocando dor local, principalmente nas carótidas (carotidinia), aparecimento de sopros e desaparecimento de pulsos radiais ou pediosos. A evolução natural dessas lesões é para a fase cicatricial com estenoses permanentes dos vasos comprometidos, embora sua regressão na fase aguda, com corticoterapia, possa ocorrer, já tendo sido descritos o

reaparecimento de pulsos periféricos e o desaparecimento de sopros. O diagnóstico, além da suspeita clínica, baseia-se na alteração dos testes sorológicos de atividade inflamatória como a velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa e a mucoproteína ou alfa-1-glicoproteína. Embora sejam inespecíficos, esses testes, na vigência dos quadros clínico e angiográfico, não só sugerem o diagnóstico, como são úteis no acompanhamento da atividade da doença. O tratamento na fase aguda é a corticoterapia, havendo boa resposta na maioria dos pacientes, com regressão do quadro clínico e dos testes sorológicos e, ocasionalmente, regressão das lesões. Pacientes refratários à corticoterapia em geral remitem com a associação de imunossupressores, como o metotrexato, ciclofosfamida e azatioprina. Relatos recentes de casos com o uso de micofenolato mofetila (MMF) em casos refratários relatam resultados promissores.

Em nossa prática, o MMF foi usado em quatro pacientes resistentes, tendo havido estabilização do quadro clínico e das lesões vasculares nos quatro, com melhora da atividade sorológica em três, permanecendo ainda elevada em apenas um paciente.

Na fase aguda não é recomendada intervenção, em particular por métodos endovasculares em razão do risco de trombose.

Na fase cicatricial as lesões são residuais e estáveis e a indicação de intervenção depende da repercussão no órgão afetado.

Como quase sempre ocorre em pacientes jovens, com grande potencial de formação de circulação colateral, há, em geral, boa suplência nos territórios comprometidos, sendo as intervenções indicadas apenas quando há sintomas de isquemia cerebral, intestinal ou de membros ou hipertensão renovascular.

Convém lembrar que a doença evolui em fases ou surtos de atividade, sendo necessária observação permanente ou prolongada para detecção e tratamento de novos surtos.[3,6,7,9]

As artérias renais também podem ser afetadas por lesões intrínsecas, não estenosantes, mas que comprometem a perfusão renal, como fístulas e aneurismas, assim como sofrer compressões ou roubo de fluxo por lesões extrínsecas que comprometem igualmente o fluxo sanguíneo renal e determinam as mesmas consequências.[2]

Em qualquer das situações em que lesões anatômicas das artérias renais, principais, acessórias ou mesmo segmentares determinem perturbação total ou parcial do fluxo sanguíneo renal pode-se ter como consequência fisiopatológica a *hipertensão renovascular*. Havendo isquemia de toda a massa renal, além dos limites dos mecanismos reguladores da filtração glomerular, a consequência será uma disfunção renal isquêmica: *nefropatia isquêmica* ou insuficiência renovascular.

Hipertensão renovascular

Conceito

É uma doença renovascular que provoca estenose hemodinamicamente significante de uma ou ambas as artérias renais, comprometendo a pressão de perfusão e o fluxo sanguíneo renal; a filtração glomerular pode determinar hipertensão arterial sistêmica e, eventualmente, insuficiência renal. Pode ser uma estenose produzida por doença intrínseca da artéria, de natureza aterosclerótica, por displasia fibromuscular ou por arterite, ou lesões que determinem alterações hemodinâmicas no fluxo sanguíneo renal, como as fístulas arteriovenosas e os aneurismas (Figura 240.3). Ocasionalmente, pode ocorrer compressão extrínseca por tumores, linfonodos, hematomas, fibrose etc. (Figura 240.4).[7,8]

A presença de uma dessas condições em um paciente hipertenso, com ou sem disfunção renal, imediatamente levanta a hipótese de relação de causa e efeito entre a doença renovascular e suas consequências fisiopatológicas, *hipertensão renovascular* e *nefropatia isquêmica* (também chamada azotemia renovascular ou insuficiência renovascular). Entretanto, em certas situações, principalmente em idosos com doença renovascular de natureza aterosclerótica, pode ocorrer o achado de estenose de artéria renal em paciente previamente hipertenso, de longa data, de causa essencial, muitas vezes já com disfunção renal decorrente de nefrosclerose hipertensiva ou outras causas preexistentes; ou então, o comprometimento do parênquima renal é tão grave que a estenose da artéria passa a ter papel secundário dentro do quadro, com pouca ou nenhuma repercussão.

Nesses casos, pelo menos em parte, pode *não haver* associação entre a doença renovascular e as alterações clínicas, hipertensão e disfunção renal, eventualmente presentes.

Portanto, o conceito de hipertensão renovascular é o de um estado hipertensivo crônico *provocado* por macroisquemia renal e não apenas superposta a ela. Consequentemente, o diagnóstico definitivo é dado pelo resultado clínico, na pressão arterial e na função renal, de um procedimento de revascularização realizado com sucesso técnico e sem intercorrências. Fica claro que essa relação de causa e efeito determinará o resultado clínico da intervenção, e que na abordagem de pacientes com essas características clínicas a avaliação deve visar não apenas detectar a existência da estenose, mas também a sua relação com as manifestações clínicas citadas. Essa avaliação terá valor preditivo do resultado clínico da intervenção, podendo decidir pela sua realização ou não.[5,7,10]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da hipertensão renovascular está centrada na ativação do sistema renina-angiotensina, na retenção de sódio e volume e na interação desses dois mecanismos entre si e com outros sistemas pressores. Sabe-se que na estenose unilateral, em fases iniciais, a hipertensão é deflagrada e mantida pela ativação do sistema renina-angiotensina pelo rim isquêmico, que por sua vez também excreta menos sódio por causa da baixa pressão de perfusão. Todavia, a volemia do paciente é mantida pelo rim contralateral que aumenta a sua excreção de sódio e volume em razão do quadro hipertensivo sistêmico (natriurese pressórica), apesar do hiperaldosteronismo secundário presente nessas condições. Na estenose bilateral ou de rim único, havendo isquemia de toda a massa renal, não ocorre natriurese pressórica compensatória, por conseguinte, embora deflagrado pelo sistema renina-angiotensina, a médio e a longo prazos o quadro hipertensivo passa a ter também um componente de hipervolemia que interage, modulando os níveis de atividade da renina plasmática em decorrência do consumo maior ou menor de sódio. Nesses casos, o sistema renina-angiotensina estará plenamente ativado quando houver restrição de sódio ou uso de diuréticos e estará suprimido em situações de repleção, mantendo-se sempre o quadro hipertensivo. Fatores moduladores, pró e anti-hipertensivos podem estar envolvidos como simpático renal e sistêmico, bradicinina, prostaglandinas e lipídios neutros da medula renal, endotelina e óxido nítrico. A interação desses fatores pode determinar o quadro hipertensivo, que pode se apresentar como grave, refratário ou mesmo maligno ou, menos frequentemente, quadros mais brandos de hipertensão leve, moderada ou até limítrofe. Em fases avançadas de hipertensão renovascular, entretanto, podem ocorrer alterações microvasculares no rim contralateral e na circulação sistêmica, as quais reduzem a excreção de sódio e aumentam a resistência vascular periférica, restringindo ainda mais a participação e a interdependência do sistema renina-angiotensina com o quadro hipertensivo sistêmico.[7,8,10,11]

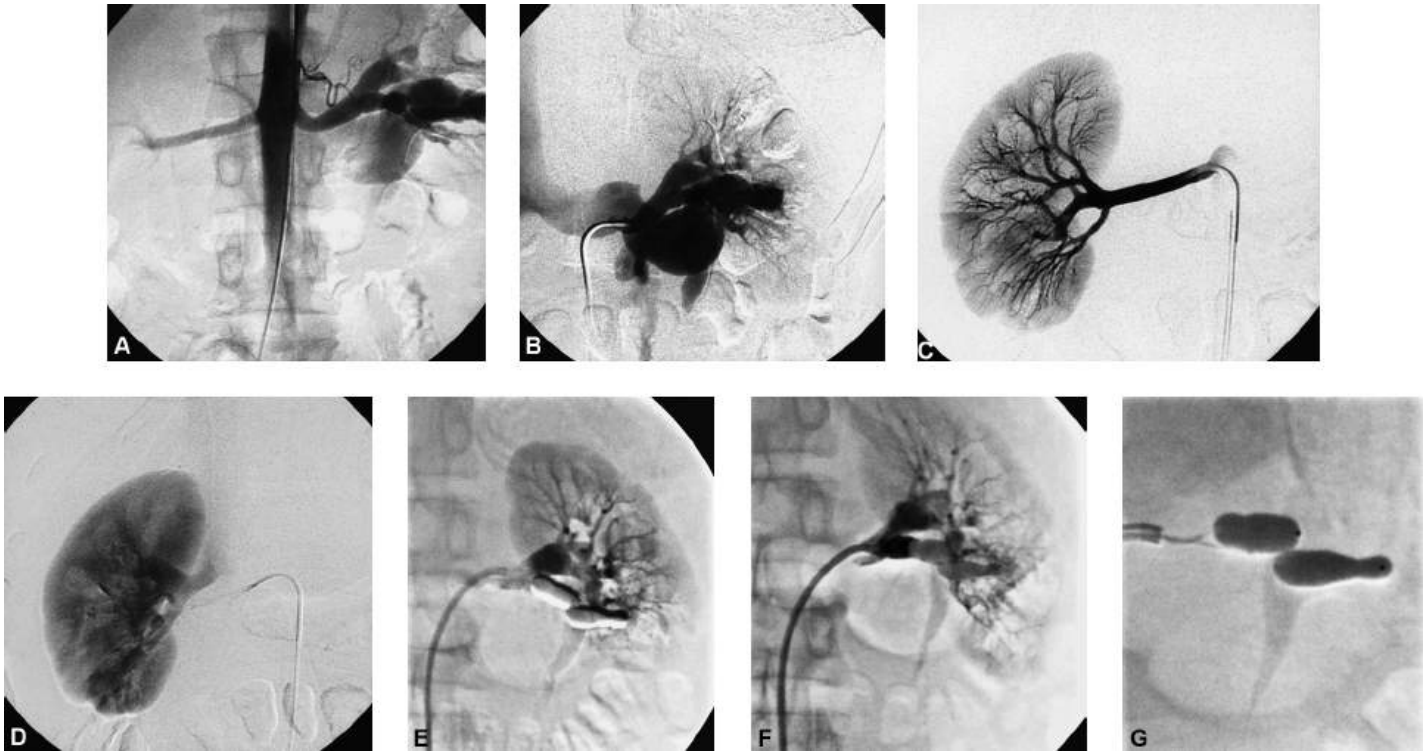

Figura 240.3 Fístula arteriovenosa renal esquerda congênita em jovem hipertenso com sopro abdominal. **A** e **B.** Arteriografias digitais mostrando retorno venoso precoce com forte contrastação das veias renais esquerda e cava inferior, na fase arterial do exame. Parênquima renal hipoperfundido. **C** e **D.** Rim direito normal com fases bem definidas das circulações arterial e venosa. **E** a **G.** Sequência de imagens de oclusão endovascular da fístula com balões destacáveis. Notam-se desaparecimento da fuga de contraste e melhora da perfusão renal. Houve normalização da

pressão arterial e desaparecimento do sopro abdominal.

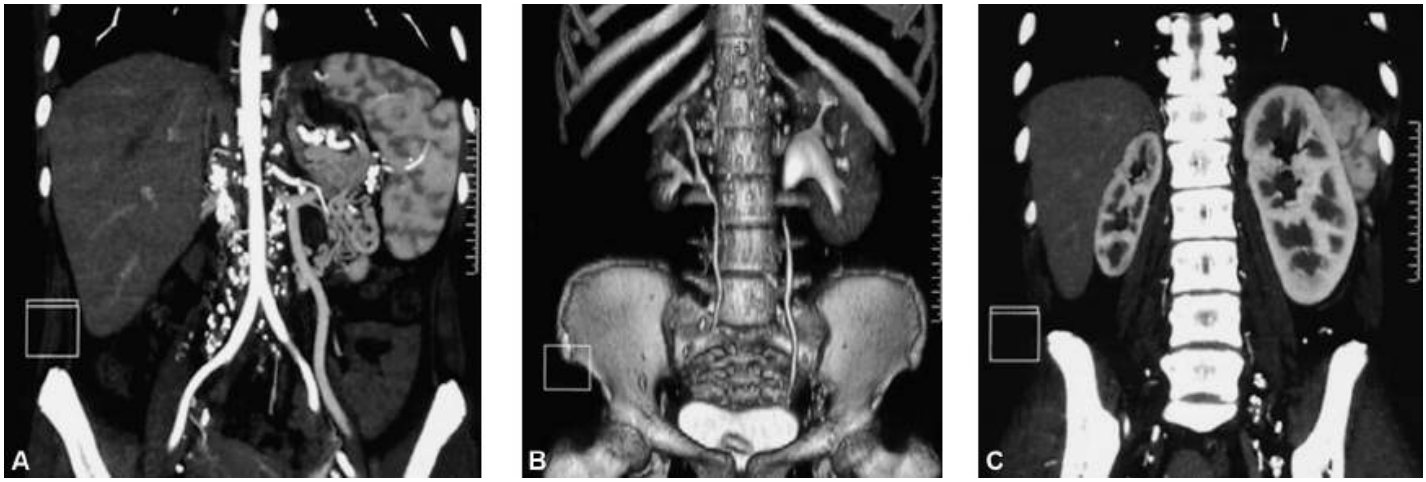

Figura 240.4 Angiotomografia em paciente de 15 anos, hipertensa desde os 13 anos, com história de blastomicose pulmonar e ganglionar tratada desde os 9 anos. **A.** Calcificações ganglionares abdominais periaórticas extensas, principalmente na região hilar renal direita. **B** e **C.** Rim direito reduzido de tamanho em decorrência de isquemia por compressão vascular provocada pelos gânglios calcificados.

Prevalência

Hipertensão renovascular ainda é considerada uma das causas mais comuns de hipertensão secundária precedida apenas pelas doenças renais. Estima-se sua prevalência entre 1 e 5% da população geral de hipertensos. Em populações especiais, como diabéticos, idosos, hipertensos graves, acelerados ou refratários, esses números podem chegar a valores da ordem de 15 a 45%. Além disso, o aperfeiçoamento e a disponibilidade dos métodos de rastreamento e diagnóstico têm contribuído para a detecção de um número crescente de portadores.

Levantamentos de necropsia e achados de estudos simultâneos das artérias renais em angiografias periféricas e coronarianas demonstram que a doença renovascular é encontrada em percentuais bem mais elevados quando se considera o perfil clínico dos pacientes. Esses estudos indicam de 25 a 30% de estenose de artéria renal em portadores de doença coronariana e doença vascular periférica, quase sempre não diagnosticada em bases clínicas. Quando se consideram pacientes em idade superior a 70 anos, falecidos de causas cardiovasculares, dados de necropsia apontam para valores da ordem de 62%. Entretanto, esses estudos indicam a prevalência de *doença renovascular*, em geral de natureza aterosclerótica, não significando exatamente percentuais de *hipertensão renovascular*.[7,10]

A natureza da lesão mais comum de estenose de artéria renal, provocada por doença intrínseca da artéria, é a doença ateromatosa, e, pelo envelhecimento da população e pelo aumento da sobrevida, os percentuais de incidência desse tipo de lesão vêm crescendo nos últimos anos, chegando a valores da ordem de 80 a 90%. A segunda causa, de acordo com a literatura, é a displasia fibromuscular. Entretanto, em nossos pacientes observamos uma frequência considerável de casos de arterite, principalmente arterite de Takayasu, variando entre 10 e 15% da nossa casuística, consecutivamente.

Estenose de artéria renal aparece também como causa comum de insuficiência renal (nefropatia isquêmica, azotemia ou insuficiência renovasculares), diagnosticada com frequência crescente nos pacientes em fases crônicas de insuficiência renal, principalmente em pacientes ateroscleróticos, porém ocorrendo também em pacientes mais jovens, portadores de arterite ou mesmo de displasia fibromuscular, quando ocorrer isquemia renal global (lesões bilaterais ou de rim único). Estima-se um percentual de até 15% de causa isquêmica de insuficiência renal terminal em grupos específicos de pacientes iniciando hemodiálise crônica (idosos, diabéticos, ateroscleróticos etc.). Assim como na hipertensão renovascular, nos ateroscleróticos pode haver superposição de insuficiência renovascular, de natureza isquêmica, com insuficiência renal por outras causas tais como nefrosclerose hipertensiva, nefropatia diabética, ateroembolismo por colesterol etc., sendo importante a diferenciação.[7,10,11]

Estudos em pacientes com doença coronariana aterosclerótica, bem como cardiomiopatia dilatada, também indicam que a presença de estenose de artéria renal concomitante, em especial quando bilateral ou superior a 75%, constitui fator independente de risco cardiovascular. Dessa maneira, a sobrevida em 4 anos nesses pacientes é influenciada inversamente pela gravidade da estenose e pela presença de estenose bilateral, podendo ser

beneficiados por procedimentos de revascularização indicados de modo seletivo.[7,12]

Diagnóstico

Sendo uma patologia de prevalência relativamente baixa, o rastreamento e o diagnóstico de doença renovascular e de hipertensão renovascular devem ter como estratégia a melhor relação custo/benefício. Dados de anamnese e exame físico, associados a exames laboratoriais, em conjunto, podem estabelecer índices de probabilidade de possíveis portadores, podendo orientar o rastreamento dos casos suspeitos. Testes de rastreamento, com base em características específicas da doença renovascular e suas consequências, com boa *performance* diagnóstica, podem ser utilizados para selecionar os portadores mais prováveis, e o diagnóstico de doença renovascular somente será confirmado pela demonstração da estenose da artéria renal pela arteriografia intra-arterial, enquanto os de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica são obtidos de maneira definitiva apenas pelo resultado favorável de um procedimento de revascularização realizado com sucesso, na pressão arterial e na função renal.[5,7,8]

Essa sequência de investigação, com base em dados clínicos e em testes complementares indiretos, deve direcionar a investigação para a detecção da doença renovascular e também para estabelecer, se possível, sua relação com a hipertensão arterial e a insuficiência renal, pois disto dependerá o resultado clínico da intervenção e, por conseguinte, sua indicação. Dados clínicos, como presença de sopros, assimetria de pulsos, presença de aterosclerose difusa etc., indicam a possibilidade de estenose de artéria renal, mas não sua relação causal com o quadro hipertensivo e a disfunção renal. O aparecimento tardio do quadro hipertensivo, ausência de história familiar de hipertensão, refratariedade, edema pulmonar súbito sem disfunção de ventrículo esquerdo, hipopotassemia, resposta hipotensora acentuada ou piora da função renal com inibidores da ECA etc., sugerem, efetivamente, quadro hipertensivo ou disfunção renal causado por isquemia renal.[5,7,8,10–15]

Na Tabela 240.1 encontra-se sugestão de rastreamento orientada por sinais clínicos e complementada por testes não invasivos para a seleção dos prováveis portadores que poderão ser submetidos à confirmação diagnóstica pela arteriografia com possibilidade de intervenção no mesmo procedimento. Essa sequência diferenciada justifica-se pelo custo e os riscos da arteriografia digital, visando otimizar os resultados.[16]

A Tabela 240.2 mostra as características diagnósticas desses métodos por meio de suas sensibilidades e especificidades, lembrando que os métodos funcionais, que avaliam a participação do sistema renina-angiotensina, ajudam a identificar nos pacientes o local em que a presença de uma doença renovascular pode efetivamente estar relacionada com o quadro hipertensivo ou com a disfunção renal; assim, poderão se beneficiar com intervenção de revascularização renal.[7,16]

Alguns desses métodos, com sugestões práticas de realização e interpretação são analisados a seguir.

Tabela 240.1 Hipertensão e doença renovascular: sugestão de rastreamento de prováveis portadores.

Indicadores clínicos	Recomendação
Baixa probabilidade (0,2%)	
Hipertensão limítrofe, leve ou moderada não complicada	Acompanhamento clínico Tratar fatores de risco
Média probabilidade (5 a 15%)	
Hipertensão grave ou refratária	Ultrassonografia com Doppler de artérias renais Cintigrafia renal com captopril* Angiografia por ressonância nuclear magnética Angiotomografia ↑ Não sugestivos de estenose de artéria
Hipertensão recente abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos*	
Hipertensão de início súbito*	
Presença de sopros abdominais ou lombares	
Assimetria de pulsos	
Tabagismo, diabetes ou doença ateromatosa evidente (coronária, carótida etc.)	

Déficit de função renal não definido por outras causas	renal Estenose de artéria renal evidente ou sugestiva ↓
Disfunção cardíaca congestiva inexplicada*	
Resposta pressórica exagerada aos IECA*	
Hipopotassemia*	
Alta probabilidade (25%)	
Hipertensão grave ou refratária com insuficiência renal progressiva	Arteriografia com ou sem intervenção
Hipertensão acelerada/maligna	
Hipercreatininemia induzida por IECA*	
Assimetria de tamanho ou função renal	

*Itens que relacionam a presença da estenose com o quadro clínico (hipertensão e disfunção renal). IECA = inibidores de enzima conversora de angiotensina.

Tabela 240.2 Métodos de rastreamento para hipertensão e doença renovascular.

Métodos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Funcionais		
Renina periférica estimulada com captopril	73 a 100	72 a100
Renograma com captopril	92 a 94	95 a 97
Renina de veias renais	62 a 80	60 a 100
Hemodinâmicos ou morfológicos		
Ultrassonografia com Doppler	90	95 a 97
Angiorressonância nuclear magnética	88	90
Angiotomografia	88 a 99	93 a 98

Atividade da renina periférica estimulada

O estímulo, realizado com a utilização de um inibidor da ECA de ação rápida – o captopril – que bloqueia a geração de angiotensina II, provoca acentuada elevação dos níveis da atividade da renina plasmática nos portadores de hipertensão renovascular de modo diferenciado dos hipertensos essenciais, aumentando de maneira considerável o valor diagnóstico da renina periférica, tanto em sensibilidade quanto em especificidade, pois o teste positivo indicará que o paciente respondedor, além de ser um possível portador, é um candidato a resultado favorável, tanto na pressão arterial quanto na função renal, em caso de intervenção com sucesso. Na prática, usam-se 25 ou 50 mg de captopril por via oral (VO) com controles da pressão arterial antes e a cada 15 min durante 2 h, coletando-se amostras de sangue, antes e 1 h após a ingestão do captopril, obedecendo às técnicas de coleta de renina (tubos refrigerados, com anticoagulante, centrífuga refrigerada etc.). Os valores da renina, após a administração do captopril, apresentam sensibilidade e especificidade indicadas na Tabela 240.2 quando adotados os seguintes critérios:

- Valor absoluto atingido pela atividade da renina após o captopril maior ou igual a 12 ng/mℓ/h
- Incremento maior ou igual a 10 ng/mℓ/h após a administração do captopril a partir dos valores basais (pré-captopril)
- Aumento percentual, após o captopril, de pelo menos 150%, se renina basal superior a 3 ng/mℓ/h, ou de pelo

menos 400%, se renina basal menor ou igual a 3 ng/mℓ/h.

Não sendo possível a retirada de toda a medicação anti-hipertensiva previamente, o teste pode ser feito na vigência de bloqueadores de canais do cálcio ou simpaticolíticos, com dieta hipossódica, porém nunca na vigência de antagonistas de receptor de angiotensina, inibidores da ECA ou diuréticos.[7,8,10]

Atividade da renina nas veias renais

A medida da atividade da renina em amostras de sangue das veias renais e cava inferior já foi bastante usada como método de rastreamento de estenose de artéria renal. Atualmente, com o avanço nos métodos de rastreamento o seu uso está restrito à avaliação funcional de estenoses limítrofes ou pelo seu valor preditivo do efeito fisiopatológico da estenose e consequentemente de eventual intervenção. Na prática, é um exame minimamente invasivo que requer a cateterização seletiva das veias renais, pelas veias femoral e cava, utilizando-se um mínimo de radiocontraste apenas para identificar e confirmar as veias renais *após* a coleta da amostra. Os cuidados com as amostras (seringa e tubos refrigerados etc.) são os mesmos da renina periférica. Os critérios de interpretação são a *lateralização* cujo valor da renina do lado da estenose deve ser igual ou superior a 1,4 vez o valor da veia renal contralateral, que deve ter seus valores suprimidos para maior valor preditivo, ou um *incremento* de renina na veia renal em comparação com a renina periférica (ou da cava inferior) nos casos de estenose bilateral ou de rim único, devendo a relação veia renal-veia cava ser igual ou superior a 1,5, ou seja, um incremento de 0,5 ou 50%. A qualidade funcional do exame, como preditor de resultado de intervenção, é semelhante à do renograma estimulado com captopril que vem sendo preferido por não ser invasivo. Em nossos pacientes temos reservado a medida da atividade da renina das veias renais para a avaliação custo/benefício na decisão sobre nefrectomia de rins contraídos. Avaliamos o custo medindo a função residual do rim a ser retirado, com o renograma (DTPA ou DMSA) e o benefício pelo nível de atividade da renina na veia desse rim, sendo os resultados bastante consistentes.[7,8,10]

Urografia excretora sequenciada

Apesar de pouco usada atualmente, a urografia excretora, realizada com imagens sequenciais nos tempos precoces de 1, 2, 3 e 5 min, e com *wash-out* tardio (aos 20 min) com furosemida, apresenta valor diagnóstico superior à renina periférica não estimulada e ao renograma radioisotópico convencional. Considerando-se sua disponibilidade, custo e risco baixos, é um teste de triagem aceitável nos locais que não disponham de métodos mais sofisticados.

O procedimento é o mesmo para outras finalidades diagnósticas do exame recomendando-se, contudo, não desidratar o paciente antes para não mascarar assimetrias de concentração do contraste. Morfologicamente, o exame revela assimetrias de tamanho e alterações do parênquima renal e das vias urinárias, diferenciando as causas parenquimatosas (pielonefrite, tuberculose, cálculo renal, hidronefrose etc.) das causas vasculares.

Entretanto, são as assimetrias funcionais como o retardo de aparecimento do contraste nos tempos iniciais (1, 2, 3 e 5 min), assim como a hipoconcentração e o retardo de eliminação do contraste nos tempos tardios (20 e 30 min), exacerbado pelo *wash-out*, no lado comprometido, que apresentam maior sensibilidade para o rastreamento de hipertensão renovascular. Sinais específicos indiretos, como compressão e irregularidades na via urinária extrarrenal (pelve e ureter), provocados por colaterais, embora pouco frequentes, são de grande especificidade diagnóstica quando presentes.[7,8]

Estudo dinâmico renal (renograma) com captopril

O renograma radioisotópico convencional ou estudo dinâmico renal pode detectar assimetrias renais morfológicas e funcionais, observadas como diferenças nos valores dos picos de captação ou como alterações nos tempos máximo e médio (Tmáx e T1/2) da curva de captação da radiação do marcador ou ainda no percentual da função separada de cada rim indicando dificuldade no aporte, na captação e na eliminação do marcador, relacionada com alterações no fluxo sanguíneo, na filtração glomerular e na secreção tubular renal. Essas alterações podem ser resultantes de estenose de artéria renal, mas também podem ocorrer com doenças parenquimatosas ou obstrução urinária, e o renograma, isoladamente, apresenta baixa especificidade para diferenciar. A inibição da geração de

angiotensina II com o captopril, entretanto, confere ao método considerável sensibilidade e especificidade diagnóstica para rastreamento de hipertensão renovascular. É um método disponível, com pouca dependência do operador e, principalmente, é um método preditivo de resultado terapêutico, medicamentoso ou intervencionista.

Essas características específicas dependem fundamentalmente da participação da angiotensina II na autorregulação renal e, portanto, na preservação da filtração glomerular em condições de hipofluxo, como na estenose de artéria renal.

Com a vasoconstrição eferente produzida pela angiotensina II, ocorre recuperação, mesmo que parcial, na pressão hidrostática do capilar glomerular, reduzida pela estenose, que repercute, mesmo que parcialmente, na filtração glomerular. Inibindo-se a angiotensina II com o captopril, reduz-se, de maneira acentuada, a vasoconstrição eferente, a pressão hidrostática de ultrafiltração cai e, consequentemente, cai também a filtração glomerular. No renograma, essas alterações resultam em graus variáveis de diminuição na captação e eliminação renal do marcador. Observam-se, então, achatamento da curva, alongamentos nos tempos máximo e médio ou diminuição no percentual de função separada, no lado da estenose, enquanto pouca ou nenhuma redução ocorre no rim normal. Na estenose bilateral, ou de rim único, as alterações aparecem em ambos os rins ou no rim único quando comparados os exames sem e com captopril.

Na prática, deve-se suspender a medicação por, pelo menos, 1 semana (principalmente os inibidores da ECA, os antagonistas de receptor de angiotensina e os diuréticos), submetendo-se o paciente a um renograma convencional e após 48 a 72 h realiza-se um segundo exame, com o mesmo marcador, 1 h após a ingestão VO de 25 a 50 mg de captopril. Deve-se medir a pressão arterial antes da administração do captopril e a cada 15 min até o final do exame. Em geral, usa-se como marcador o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) marcado com o isótopo tecnécio-99, pelo fato de que sua eliminação renal ocorre, de modo predominante, por filtração glomerular.

Em pacientes com comprometimento da função renal, o uso do ortoiodo-hipurato marcado com iodo-131, de eliminação renal mista (secreção tubular e filtração glomerular), fornece melhores resultados por apresentar fração de extração (60%) superior ao DTPA (20%).

Como opção ao ortoiodo-hipurato, existe a mercaptoacetiltriglicina (MAG3), marcada com tecnécio-99, que proporciona melhores imagens cintigráficas com menor radiação para o rim, porém com custo mais elevado e menor disponibilidade.

Recentemente, outra opção tem sido a etilenocisteína, com características semelhantes à MAG3 e de menor custo, no entanto, ainda pouco disponível.

Alguns dos critérios de interpretação do renograma estimulado com captopril são:

- Redução da função global maior ou igual a 20% após captopril (filtração glomerular com DTPA ou fluxo plasmático renal efetivo com ortoiodo-hipurato ou MAG3)
- Aumento do tempo máximo (Tmáx) de 6 a 10 min e prolongamento ou abolição da fase excretora no lado da lesão ou bilateralmente em relação ao basal, nas estenoses bilaterais.

Quanto à função relativa, deve ocorrer queda no percentual de função do rim comprometido e aumento da relação rim normal-rim isquêmico acima de 1,5.

Alterações qualitativas, ou semiquantitativas, no perfil da curva do renograma têm sido utilizadas, por exemplo, acentuação no retardo do Tmáx, retardo na fase de eliminação da curva e achatamento do pico e da curva global de captação do marcador, em especial se o exame basal já apresentar alterações (Figura 240.5).[7,8,10,11]

Ultrassonografia com Doppler (dúplex scan)

Método que combina a ultrassonografia bidimensional com o Doppler pulsado colorido, possibilitando a visualização dos vasos renais e ao mesmo tempo determinando a presença e o espectro de velocidades do fluxo sanguíneo na artéria renal, até o hilo renal, analisando indiretamente alterações hemodinâmicas produzidas por estenoses hemodinamicamente significantes. Sua aplicação no estudo das artérias renais tem como obstáculos a obesidade e o excesso de gases intestinais, considerando-se a localização retroperitoneal do rim e a realização do exame com abordagem pela face anterior do abdome, que quase sempre dificultam a identificação e o estudo das artérias renais em toda a sua extensão e mais ainda de artérias acessórias.

Os principais critérios para o diagnóstico de estenose da artéria renal, estudando-se o espectro de velocidades do

fluxo no tronco da artéria, são:

- Pico sistólico de velocidade do fluxo renal maior ou igual a 150 cm/s
- Relação dos picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na aorta (relação AR/Ao) maior ou igual a 3.

Utilizando-se esses critérios, é possível identificar estenose igual ou superior a 60% com sensibilidade de 88% e especificidade de 95%. A ultrassonografia, por outro lado, fornece informações quanto a dimensões, estrutura, ecogenicidade e alterações do parênquima, hidronefrose, assimetria renal etc. Pode ainda identificar a aorta abdominal, detectando lesões aórticas que possam afetar o fluxo sanguíneo renal como estenoses, oclusões, aneurismas e dissecções e, além disso, avaliar o grau de ateromatose aórtica, ajudando na caracterização do risco de um procedimento invasivo.

Dificuldades técnicas para identificar o ponto de estenose na artéria renal e avaliar as alterações de velocidade do fluxo renal têm sido responsáveis por resultados falso-negativos que reduzem a sensibilidade do método, tornando-o excessivamente operador-dependente. O Doppler colorido facilita, fornecendo imagens em *mosaico* (mistura de diferentes tonalidades de azul e vermelho) quando há fluxo turbulento pós-estenótico. Esse padrão de fluxo, que alguns denominam *sopro visível*, identifica indiretamente uma possível estenose. A fim de superar essas dificuldades técnicas na avaliação das artérias renais, o exame deve ser complementado por avaliação indireta, pelo dorso por meio da análise do fluxo nos vasos pós-hilares.

Na avaliação indireta, é possível identificar em artérias segmentares ou interlobares um padrão de fluxo desacelerado, que sugere fluxo pós-estenótico, indica ou confirma uma estenose a montante e melhora a sensibilidade do método. Essa avaliação intrarrenal, feita com abordagem posterolateral, evita a interferência da camada adiposa e do excesso de gases intestinais. Os critérios para estenose são:

- Tempo de aceleração aumentado (retardo para atingir o pico sistólico de velocidade – fluxo *parvus tardus*)

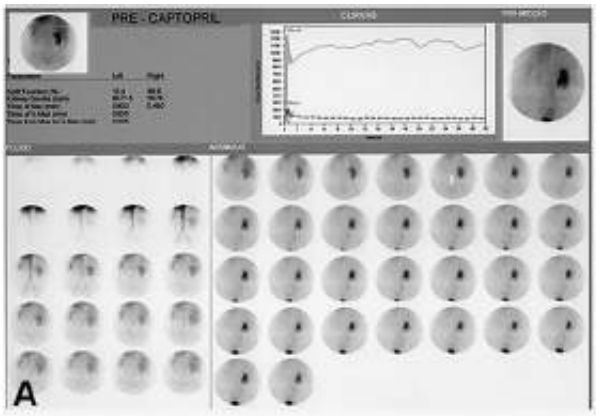

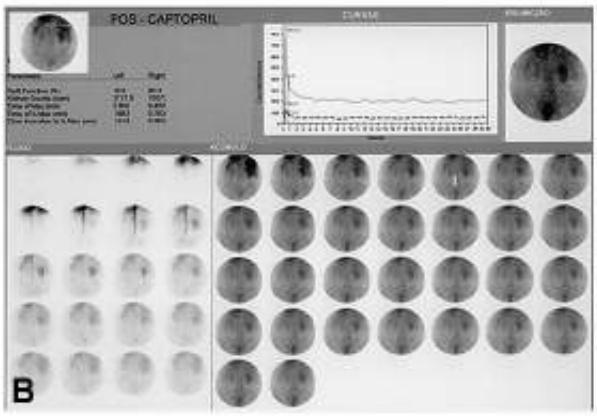

Figura 240.5 Renograma com captopril. **A.** Cintigrafia com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) sem captopril mostrando captação do rim esquerdo bastante reduzida. Curva do renograma exibe captação mínima no rim esquerdo e reduzida no rim direito com déficit importante de eliminação. **B.** Exame com captopril evidenciando rim esquerdo inalterado, piora acentuada na captação do rim direito com achatamento global da curva do renograma. **C.** Angiorressonância mostrando oclusão da artéria renal esquerda e estenose acentuada à direita com dilatação pós-estenótica.

- Índice de aceleração diminuído (pico de aceleração inferior a 3 m/s^2)
- Relação renal segmentar (entre os picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na artéria segmentar) superior

a 5.

Associando-se os critérios de avaliação direta pelo abdome (pico sistólico de velocidade e relação renal/aorta) com os critérios de avaliação indireta, intrarrenais, pelo dorso (índice de aceleração, relação renal/segmentar) os níveis de sensibilidade e de especificidade do método aumentaram consideravelmente, porém tornando o exame mais demorado e dependente ainda mais de operador.

A utilização de contrastes de bolha vem sendo testada para melhorar a eficiência e encurtar a duração do exame tornando-o menos dependente de operador, mas ainda sem resultados definitivos.

Considerando-se o caráter não invasivo do método, a não utilização de radiocontraste e de radiação, possibilidade de ser realizado na vigência de qualquer tratamento, boa disponibilidade e custo relativamente baixo, a ultrassonografia com Doppler realizada por mãos experientes coloca-se como um dos mais convenientes métodos de rastreamento de hipertensão e doença renovascular.[7,8,10]

Recentemente, Radermacher, em estudo prospectivo, utilizou o Doppler como método preditivo de resultado de revascularização renal com base no índice de resistividade intrarrenal. O autor observou que índices elevados (maiores ou iguais a 80) constituíram marcador sensível de mau resultado clínico, tanto na pressão arterial quanto na função renal, sugerindo a utilização desse índice como critério para indicar ou contraindicar uma intervenção de revascularização renal em casos duvidosos.[15]

Angiografia por ressonância nuclear magnética

A angiografia obtida por ressonância nuclear magnética é um método eficiente e seguro, pois, sem ser invasivo, pode produzir imagens vasculares planares ou tridimensionais a partir da análise do campo magnético dos prótons móveis existentes no fluxo sanguíneo, sem o uso de contraste iodado ou radiação. Apesar do grande e rápido desenvolvimento técnico observado principalmente com o uso de contraste paramagnético, o gadolínio, esse método ainda pode apresentar resultados falso-positivos ou, mais raramente, falso-negativos. Ainda há certa dificuldade na identificação de artérias acessórias, polares e segmentares.

Sem dúvida, é um método com enorme potencial, que vem evoluindo a cada dia, embora ainda com custo elevado para um método de rastreamento. Também há a vantagem de produzir imagens da aorta e das artérias ilíacas com boa definição e baixo risco, pelo fato de ser não invasiva, identificando placas de ateromas, obstruções, aneurismas, dissecções etc., sendo útil na avaliação prévia dos riscos e dificuldades da realização de um procedimento endovascular ou cirúrgico. Na prática, tem-se utilizado a angiografia por ressonância para diagnóstico preliminar não invasivo, reservando a angiografia intra-arterial como padrão-ouro para a confirmação diagnóstica, já em condições de realizar o tratamento endovascular no mesmo procedimento, se houver indicação (Figura 240.6).[7,8,10]

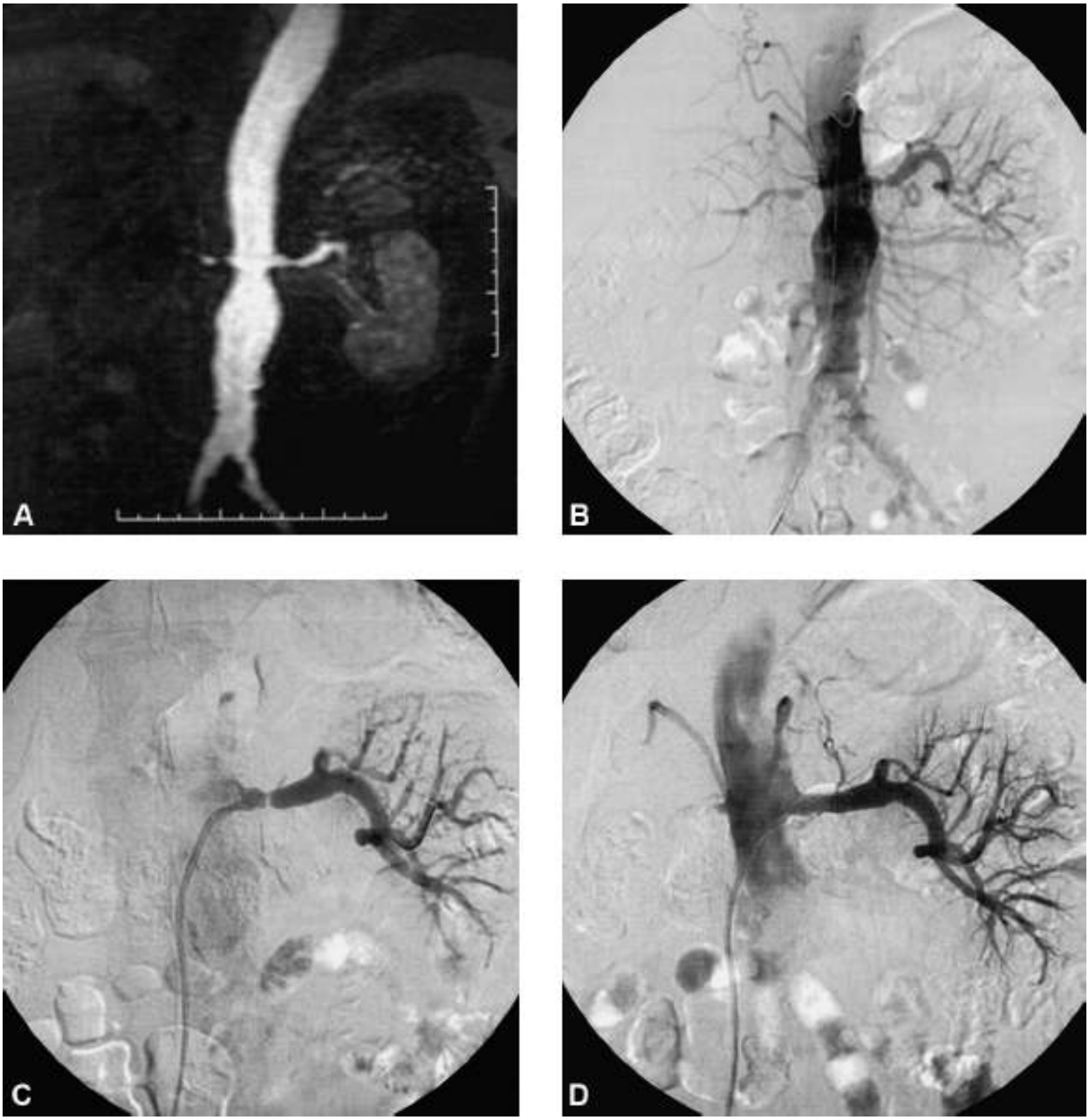

Figura 240.6 Angiografia por ressonância nuclear magnética em paciente com doença renovascular aterosclerótica. **A.** Angiorressonância mostrando provável oclusão de artéria renal direita e estenose crítica à esquerda. Aorta ateromatosa com dilatação aneurismática infrarrenal. **B.** Arteriografia digital do mesmo paciente exibindo estenose crítica bilateral com parênquima atrófico à direita. **C** e **D.** Resultado após angioplastia com implante de *stent* à esquerda.

Angiografia por tomografia

A angiografia por tomografia (angiotomografia) é um método moderno, não invasivo, mas que utiliza contraste iodado e radiação (raios X). Produz imagens das artérias renais e de alguns ramos segmentares com boa definição, porém não dos ramos menores e do parênquima renal.

Com a utilização de equipamentos *multidetector* ou *multislices*, foram possíveis a redução do tempo de aquisição do exame, a diminuição da quantidade de radiocontraste e a obtenção de um número bem maior de imagens, possibilitando maior definição da artéria renal principal, assim como de artérias acessórias e segmentares, aumentando bastante a eficiência do método no rastreamento de estenose de artéria renal e de patologias da aorta que envolvem as renais (Figura 240.7).[7,8,10,17]

Recentemente, um *estudo comparativo* do desempenho diagnóstico desses vários métodos de rastreamento de estenose de artéria renal realizou meta-análise comparando alguns dos mais utilizados, especificamente renina estimulada com captopril, renograma com captopril, ultrassonografia com Doppler, angiografia por ressonância nuclear magnética e angiotomografia.

Pela análise com curvas ROC (*receiving operating characteristic*), com base em curvas de sensibilidade *versus* especificidade, computando as áreas sob as curvas de cada método, e realizando análise multivariada, os autores

identificaram os métodos morfológicos (angiotomografia e angiorressonância magnética) como os de melhor *performance* para identificar estenose de artéria renal, seguidos pelo Doppler, vindo depois os métodos funcionais que analisam a participação do sistema renina-angiotensina, ou seja, renograma com captopril e, por último, a renina estimulada com captopril.[18]

Contudo, deve ser levada em conta a eficiência dos métodos funcionais, principalmente o renograma com captopril, para identificar relação de causa e efeito da estenose de artéria renal com o quadro hipertensivo e a disfunção renal, podendo predizer, em certos casos, o resultado de um procedimento de revascularização renal.[11]

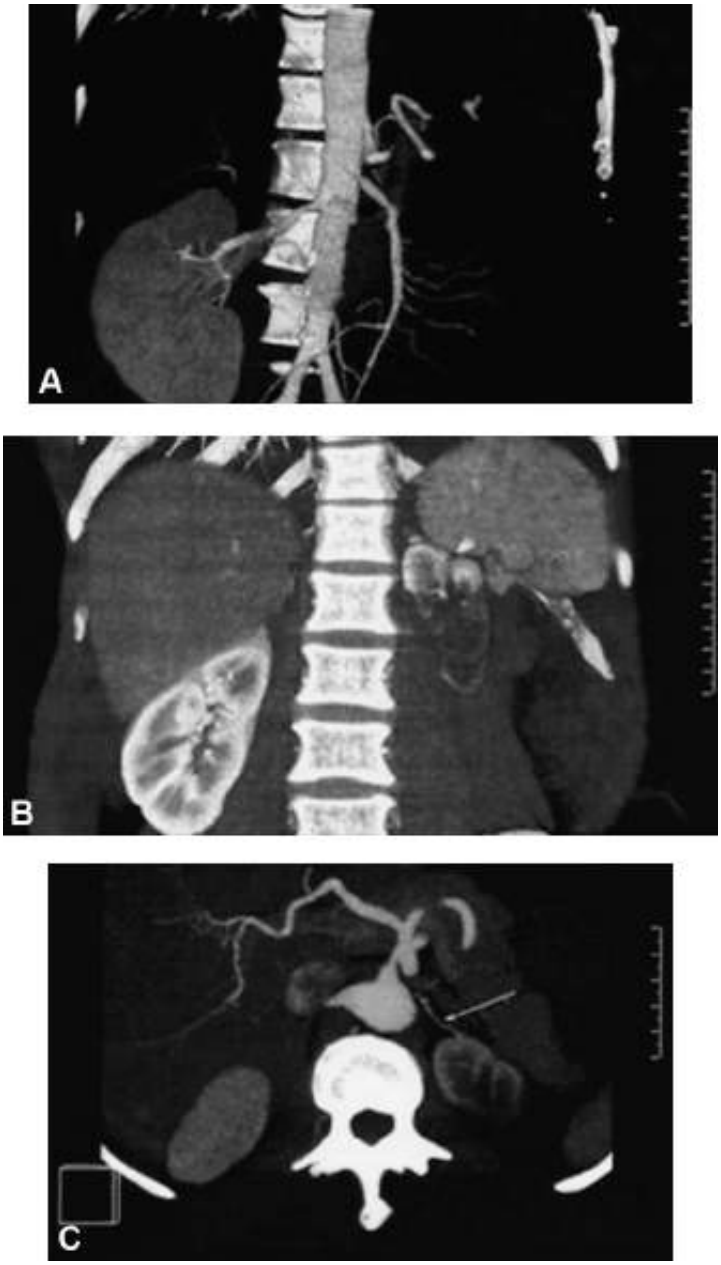

Figura 240.7 Angiotomografia de paciente com assimetria renal. **A.** Imagem tridimensional evidenciando oclusão de artéria renal esquerda e estenose moderada à direita. **B.** Imagem planar mostrando hipoperfusão acentuada à esquerda preservando o polo superior. **C.** Identificação de artéria polar superior pérvia em imagem transversal. Nota-se a excelente definição de vasos de menor calibre com a angiotomografia.

Na prática, devem-se considerar o custo de cada método, a disponibilidade em cada centro, a experiência da equipe ou do profissional com os diferentes métodos, lembrando que a capacidade diagnóstica aumenta com a associação de método, bem como o custo e que muitas vezes, dependendo dos indicadores clínicos e do risco, ganha-se tempo e poupam-se recursos utilizando diretamente a arteriografia intra-arterial.[16] É importante lembrar, entretanto, que em certas situações, como em pacientes com ateromatose difusa e grave, a elucidação prévia da estenose por métodos de imagem (angiorressonância ou angiotomografia) serve também para demonstrar, de forma não invasiva, as condições da aorta e das ilíacas, auxiliando na avaliação dos riscos de manipulação na intervenção.

Arteriografia renal intra-arterial

É o exame considerado padrão-ouro por ser o mais eficiente, no momento, para demonstrar estenose de artéria renal diretamente ou por sinais indiretos, como dilatação pós-estenótica e presença de circulação colateral. Esses sinais podem estabelecer a diferença entre estenose real e artefato, por exemplo, um espasmo induzido pela cateterização seletiva da artéria renal.

A avaliação do grau de estenose pela angiografia, com base na redução do calibre da artéria, pode ser prejudicada pela posição excêntrica de algumas lesões na circunferência do vaso, em especial as placas de ateroma.

Desde que corretamente realizada, com imagens panorâmicas (aortografia) e seletivas das artérias renais principais e eventualmente acessórias, é fundamental no planejamento e na avaliação do risco de abordagem e, portanto, auxilia na decisão entre uma intervenção e um tratamento conservador, possibilitando a indicação e até a realização simultânea de um procedimento endovascular. Proporciona também a visualização de colaterais, de outros troncos arteriais e do estado da microcirculação renal, auxiliando na decisão sobre a técnica a ser usada quando a opção for por meio de intervenção cirúrgica (Figura 240.8).

Contudo, é bom lembrar que se trata de um método invasivo que envolve riscos e que utiliza contraste nefrotóxico.

Ao longo do tempo, os contrastes foram aperfeiçoados para reduzir a nefrotoxicidade, surgindo os contrastes não iônicos, de baixa osmolidade ou isosmóticos. Contrastes alternativos, como o dióxido de carbono (CO_2), e mais recentemente o gadolínio, têm sido utilizados em pacientes com disfunção renal.

Métodos de proteção renal, como hidratação e expansão com salina, bicarbonato de sódio ou soluções salinas hemidiluídas ou ainda a administração de substâncias antioxidantes, como a N-acetilcisteína ou antivasoespásticas, como a teofilina, podem atenuar os efeitos nefrotóxicos.[7,8,10,19]

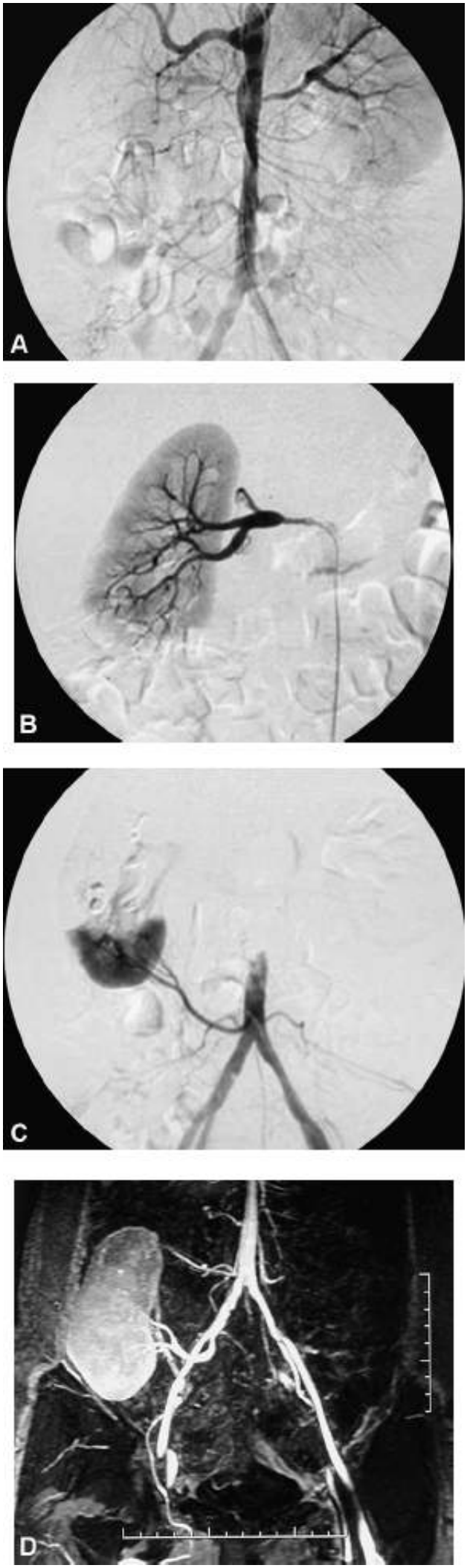

Figura 240.8 Arteriografia digital em paciente hipertensa, portadora de arterite de Takayasu. **A.** Aortografia panorâmica

com estreitamento discreto da aorta infracelíaca com estenose de artéria renal esquerda e aparente oclusão da artéria renal direita com suplência distal. **B** e **C.** Exame seletivo mostrando suboclusão da artéria renal principal direita e (**B**) artéria acessória polar inferior emergindo da aorta distal (**C**). **D.** Angiorressonância exibindo resultado após autotransplante à direita com inversão polar do rim direito para preservação da artéria acessória.

Tratamento

Decisão terapêutica

Há algum tempo a abordagem da doença renovascular visava primordialmente o tratamento da estenose em si e secundariamente seus efeitos sobre a hipertensão arterial e a função renal. Recentemente, especialmente por causa da incidência crescente de aterosclerose como causa de estenose de artéria renal, passou-se a considerar também como objetivo da intervenção a redução do risco cardiovascular, que tem sido verificado ser maior em pacientes portadores de doença coronariana e cardiopatia dilatada, se houver estenose de artéria renal em concomitância.

Por outro lado tem-se verificado que nesse perfil de pacientes em que a estenose é detectada, em indivíduos mais idosos frequentemente tabagistas ou diabéticos, com hipertensão arterial de longa duração e insuficiência renal prévias, os efeitos da revascularização renal com angioplastia ou *stent*, tanto na pressão arterial quanto na função renal, nem sempre resultam em benefícios evidentes.[7,10,11,14,20,21]

Em diversas séries de pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica, submetidos à revascularização renal, na década de 1990, principalmente por angioplastia com ou sem colocação de *stents,* constata-se que mesmo diante de sucesso técnico os resultados clínicos, tanto no que se refere ao controle da pressão arterial quanto à recuperação da função renal nem sempre são favoráveis, verificando-se em todas essas séries de pacientes, algum percentual de resultado "inalterado" ou "piorado". Além disso, estudos prospectivos, randomizados comparando o tratamento clínico, conservador com o tratamento invasivo e endovascular, a angioplastia mostrou resultados estatisticamente semelhantes, com pequeno benefício apenas em relação ao controle da pressão arterial. Existem ressalvas em relação a esses trabalhos pelo fato de terem incluído pacientes com estenose limítrofe (maior ou igual a 50%), a maioria com doença unilateral, uso de *stents* em poucos pacientes e tempo de acompanhamento de, no máximo, 12 meses. Além disso, em alguns desses estudos ficou evidente o caráter evolutivo da doença aterosclerótica renovascular, verificando-se que no grupo de pacientes alocados para tratamento conservador vários pioraram em seus níveis tensionais ou na função renal, sendo então realocados para o outro grupo e submetidos à intervenção.[10,20–22]

Em vista disso, a fim de se obterem os melhores resultados, a decisão sobre a abordagem da doença renovascular tem sido, nas condições atuais, individualizada e determinada pela relação risco/benefício.[10,11,20–22]

Para otimizar os benefícios, alguns dos parâmetros clínicos, assim como métodos de rastreamento, podem oferecer informações que possibilitem prever o resultado (ver Tabelas 240.1 e 240.2). Radermacher, avaliando prospectivamente o resultado de pacientes ateroscleróticos tratados com angioplastia, usando como preditor o índice de resistividade medido pelo Doppler, obteve elevado valor preditivo de mau resultado em pacientes com índices superiores a 80, tanto em relação à pressão arterial quanto à função renal. Comparando seus dados com outros parâmetros, detectou valor preditivo próximo, porém inferior apenas para o renograma estimulado com captopril.[15]

Entretanto, como se sabe, o Doppler é um método que depende de operador; por conseguinte, os dados citados ainda estão sendo validados por outros estudos. Em nossos pacientes utilizamos como indicador de viabilidade renal e de resultado de intervenção, a ecogenicidade, avaliada pela ultrassonografia, do parênquima do rim a ser tratado, realizado de modo subjetivo. Alguns trabalhos procuram quantificar índices de ecogenicidade, comparando os do córtex renal com o parênquima hepático. Entretanto, tais métodos ainda necessitam ser validados e confirmados por novos estudos.

Para minimizar os riscos, alguns aspectos clínicos e angiográficos devem ser considerados na decisão terapêutica. Algoritmos de decisão, com base na relação risco/benefício, têm sido sugeridos (Tabela 240.3 e Figura 240.9).[10,11,23,24]

Formas de tratamento

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão sugerem, considerando *individualmente*, idade, comorbidades,

tempo de hipertensão, viabilidade renal, natureza, extensão e localização da lesão, entre outros:

- Tratamento clínico exclusivo:
  - Impossibilidade técnica de intervenção

Tabela 240.3 Fatores para avaliação individualizada da relação risco/benefício para decisão de tratamento.

Fatores de decisão pró	Fatores de decisão contra
Baixo risco Paciente jovem sem comorbidades Fibrodisplasia, arterite cicatricial restrita ou alteromatose leve	Alto risco Pacientes muito idosos ou deteriorados Ateromatose aórtica grave Arterite em atividade ou cicatricial extensa
Alta probabilidade HAS recente (início ou piora) HAS refratária História familiar ausente Piora da função renal com IECA ou BRA Edema pulmonar “instantâneo” Hipopotassemia Rins viáveis (baixa resistência e ecogenicidade) Estenose moderada/grave (> 70%) Isquemia renal global	**Baixa probabilidade** HAS antiga estável de fácil controle História familiar presente Função renal não alterada por IECA ou BRA Rins pouco viáveis (hiperecogenicidade e alta resistência) Estenoses discretas ou limítrofes (> 50% e < 70%) Ausência de colaterais

BRA = bloqueadores de receptores de angiotensina I; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina.

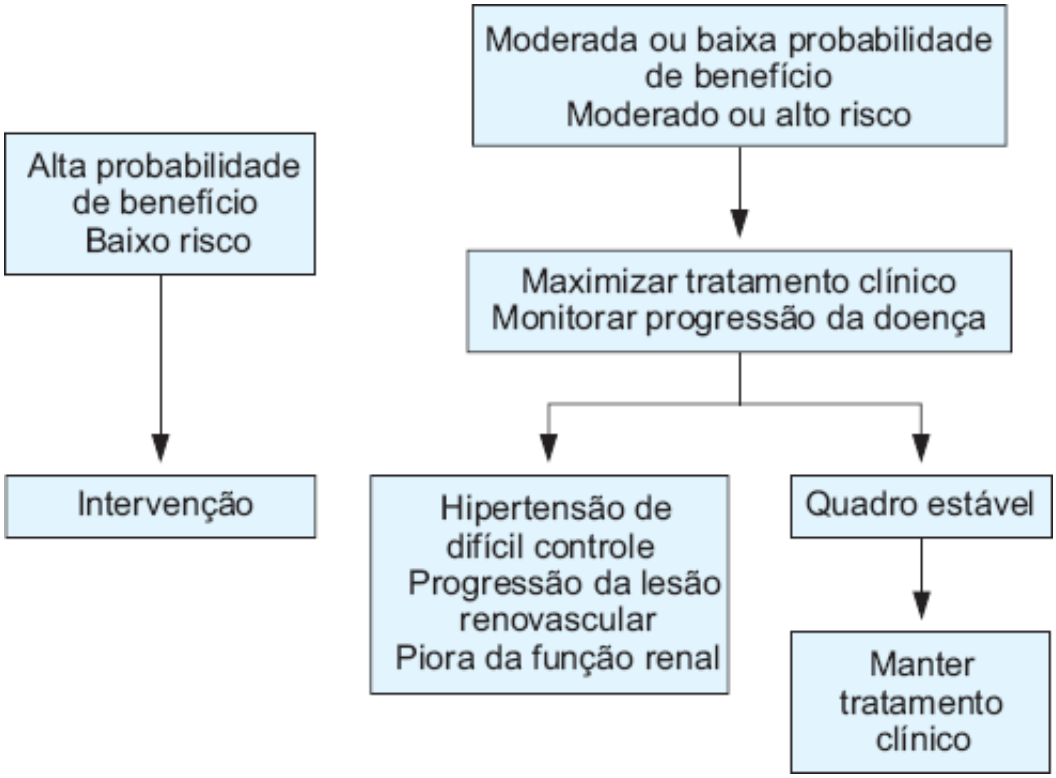

Figura 240.9 Sugestão de algoritmo para abordagem individualizada da doença renovascular, com base na relação risco/benefício.

- Alto risco para intervenção
- Recusa do paciente
- Idosos com bom controle pressórico e função renal preservada
- Pode-se usar qualquer substância, evitando-se inibidor da enzima conversora de angiotensina na lesão renal bilateral ou rim único. Tratar fator de risco com redutor do colesterol, antiagregantes plaquetários etc.

- Tratamento cirúrgico exclusivo:
  - Obstrução total crônica das artérias renais
  - Grandes fístulas arteriovenosas e aneurismas
  - Lesões de aorta englobando as artérias renais
  - Insucesso do tratamento endovascular.

A técnica cirúrgica a ser empregada dependerá da experiência e da decisão da equipe. A nefrectomia clássica ou laparoscópica é a primeira opção quando há evidências de atrofia com inviabilidade renal e de envolvimento do rim atrófico da gênese da hipertensão arterial.

Salvo as indicações citadas, o *tratamento endovascular* deverá ser a abordagem inicial. A angioplastia por balão está recomendada em lesões fibrodisplásicas, lesões ateroscleróticas de terço médio distal e arterites. Angioplastia seguida de implante de *stent* está recomendada em lesões ostiais, lesões calcificadas, na recorrência ou no insucesso ou nos traumas com o uso do balão.[16]

Importante lembrar que o tratamento endovascular é um procedimento invasivo que requer hospitalização, envolve riscos e complicações que necessitam de cuidados prévios, com medidas de proteção renal pelo uso do contraste e antiagregação plaquetária.

Exigem da equipe endoinvasiva experiência e preparo, assim como suporte para eventuais complicações que necessitem de intervenção cirúrgica. O uso de dispositivos endovasculares de proteção, como balões de oclusão ou redes colocados adiante do balão de angioplastia ou do *stent* com a finalidade de interceptar e remover fragmentos de placas de ateroma, coágulos ou outros *êmbolos* usados em angioplastia das carótidas, ainda está sendo avaliado na angioplastia das artérias renais. Nas lesões por arterite, principalmente arterite de Takayasu, o procedimento não deve ser realizado durante a atividade da doença, pelo risco maior de trombose, podendo ser úteis nesses casos além dos testes sorológicos, exames de imagem funcional com marcação para atividade inflamatória atualmente em avaliação.[9,25]

Do ponto de vista *cirúrgico*, a revascularização renal foi por longo tempo o procedimento de escolha e diversas técnicas têm sido propostas e utilizadas para diferentes situações. Entretanto, a partir de 1978, com os trabalhos de Gruntzig, a angioplastia tornou-se viável na artéria renal e o seu uso vem tendo grande impulso graças aos aperfeiçoamentos em materiais e equipamentos, principalmente com a incorporação do uso de endopróteses (*stents*). Como os resultados técnicos e clínicos, de modo geral, são comparáveis à correção cirúrgica, a simplicidade, a redução do tempo de internação e o caráter menos invasivo colocaram a angioplastia como tentativa terapêutica inicial desde que executada ou supervisionada por pessoas experientes, em serviços equipados e preparados para resolver as eventuais intercorrências.

Considera-se que uma tentativa de angioplastia sem sucesso não inviabiliza uma cirurgia posterior, permanecendo a revascularização cirúrgica como retaguarda para eventuais insucessos da angioplastia. Além disso, em algumas situações já citadas continua sendo a opção inicial de escolha.[7,10,20,26]

Dentre as diferentes técnicas cirúrgicas para revascularizar os rins, podem-se citar aquelas que manipulam diretamente a aorta, por exemplo, endarterectomia, ressecção da lesão e anastomose e pontes ou enxertos aortorrenais utilizando a veia safena, a artéria hipogástrica (ou ilíaca interna) e materiais sintéticos. A endarterectomia quase sempre é realizada em casos de placas de ateroma ostiais ou proximais e pode ser executada, simultaneamente, em ambas as artérias renais com uma única incisão na aorta, na altura da emergência das artérias renais. A ressecção da lesão, com anastomose terminoterminal dos cotos proximal e distal ou reimplante do coto distal na aorta pode ser feita em lesões anulares ou curtas em artérias longas ou redundantes (a artéria renal esquerda, por exemplo, por ser próxima da aorta), que possibilitem, após ressecção da lesão, uma anastomose livre de tensões. Os enxertos ou as pontes podem ser uni ou bilaterais.

O material mais utilizado é a veia safena pela disponibilidade e facilidade de retirada, mas em razão da ocorrência de dilatações aneurismáticas no enxerto, por ser o rim um órgão de alto fluxo e a veia, um vaso de

paredes pouco resistentes, alguns cirurgiões preferem a artéria ilíaca interna, de paredes mais resistentes que evitam esse inconveniente, além de facilitar, com sua bifurcação, a revascularização de artérias renais múltiplas ou polares, ou de ramos segmentares em casos de ressecção de lesões hilares.

Nas técnicas que não abordam a aorta diretamente, a revascularização pode ser anatômica, mantendo-se o rim *in situ* e utilizando-se artérias regionais como a hepática, à direita, a esplênica, à esquerda, ou a mesentérica; ou pode ser uma revascularização extra-anatômica, como o autotransplante que transfere o rim para a fossa ilíaca e utiliza a artéria hipogástrica, tendo o inconveniente de destruir a circulação colateral. É uma técnica desenvolvida para tratamento extracorporal (cirurgia de bancada) de lesões vasculares renais em casos de traumas ou tumores e preferida na doença renovascular que compromete a região hilar, pois possibilita a reconstrução da artéria renal, a partir das segmentares, utilizando os ramos da artéria ilíaca interna. Conta com a eventual experiência do cirurgião em transplante renal, com a vantagem de, na maioria das vezes, o ureter não ser reimplantado se não houver necessidade de cirurgia de bancada.

Entretanto, convém lembrar que no transplante renal do nefropata crônico as artérias em geral são normais, tanto do doador quanto do receptor, enquanto na doença renovascular as condições patológicas da artéria renal e, às vezes, aortoilíaca, exigem do cirurgião habilidade e experiência maiores.

Recentemente, há tendência à preferência por técnicas que não manipulem diretamente a aorta, pelos riscos envolvidos em pacientes com doença aterosclerótica grave, cada vez mais comuns.[7,10,20,26] Em particular, em pacientes com lesões por arterite de Takayasu, embora o perfil clínico seja mais favorável do que nos pacientes com doença aterosclerótica, a presença de lesões extensas e complexas em alguns casos com comprometimento vascular regional múltiplo exige do cirurgião experiência e criatividade para tornar a cirurgia o menos invasiva possível (Figura 240.10).[9,27]

Em nossos pacientes, o autotransplante renal tem sido praticado em cerca de 80% das revascularizações renais cirúrgicas com bons resultados, em particular por tornar possível a reconstrução da artéria renal utilizando-se ramos da artéria hipogástrica, em lesões distais ou hilares ou na presença de aneurismas.[28] Técnicas anatômicas, como a anastomose esplenorrenal e o enxerto hepatorrenal (veia safena e ramo gastroduodenal da artéria hepática), têm sido úteis em situações complexas com lesões graves nas artérias ilíacas ou na aorta. Próteses sintéticas como o politetrafluoroetileno (PTFE), parecem mais apropriadas para revascularizar as artérias renais do que as tradicionais (Dacron®, Teflon® etc.). Com essas próteses podem ser realizadas revascularizações mais longas como a iliorrenal, aorta torácica-renal etc., ou como opção à veia safena, nos enxertos aortorrenais (Figura 240.11).[7,20,26]

Ocasionalmente, a cirurgia e a angioplastia podem se complementar para se obterem melhores resultados.

Lembra-se que cirurgia de revascularização renal, dependendo da técnica, é considerada de médio a grande porte e envolve os riscos e as complicações de uma cirurgia vascular desse porte, em especial quando há manipulação da aorta em pacientes com ateromatose difusa, que muitas vezes acumulam comorbidades.

Quando a opção for pelo tratamento clínico, como nas situações mencionadas nas IV Diretrizes de Hipertensão ou na Figura 240.9, é importante considerar o caráter evolutivo de algumas doenças renovasculares, principalmente a aterosclerose, podendo modificar a decisão ao longo do acompanhamento.

Por conseguinte, o tratamento anti-hipertensivo não deve se basear, a princípio, nos IECA ou bloqueadores de receptores de angiotensina II BRA, embora sabidamente mais eficazes nessas situações, pelo risco de agravamento da função renal, salvo se ocorrer dificuldade no controle tensional. Além disso, o tratamento clínico deve visar também ao controle dos fatores de risco de doença aterosclerótica com uso de estatinas antiagregantes plaquetárias, controle do diabetes, cessação do tabagismo, atividade física etc.[7,20,22]

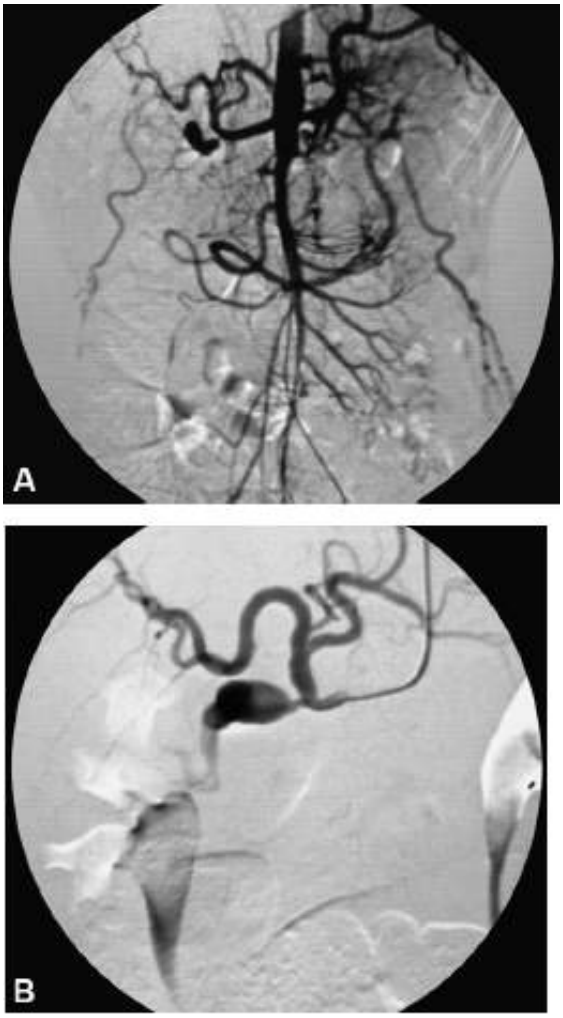

Figura 240.10 Oclusão crônica da aorta abdominal por arterite de Takayasu em paciente de 15 anos com hipertensão grave. **A.** Arteriografia digital mostrando oclusão da aorta englobando a artéria renal direita. **B.** Arteriografia digital seletiva mostrando o resultado após *bypass* hepatorrenal com veia safena, com reperfusão renal.

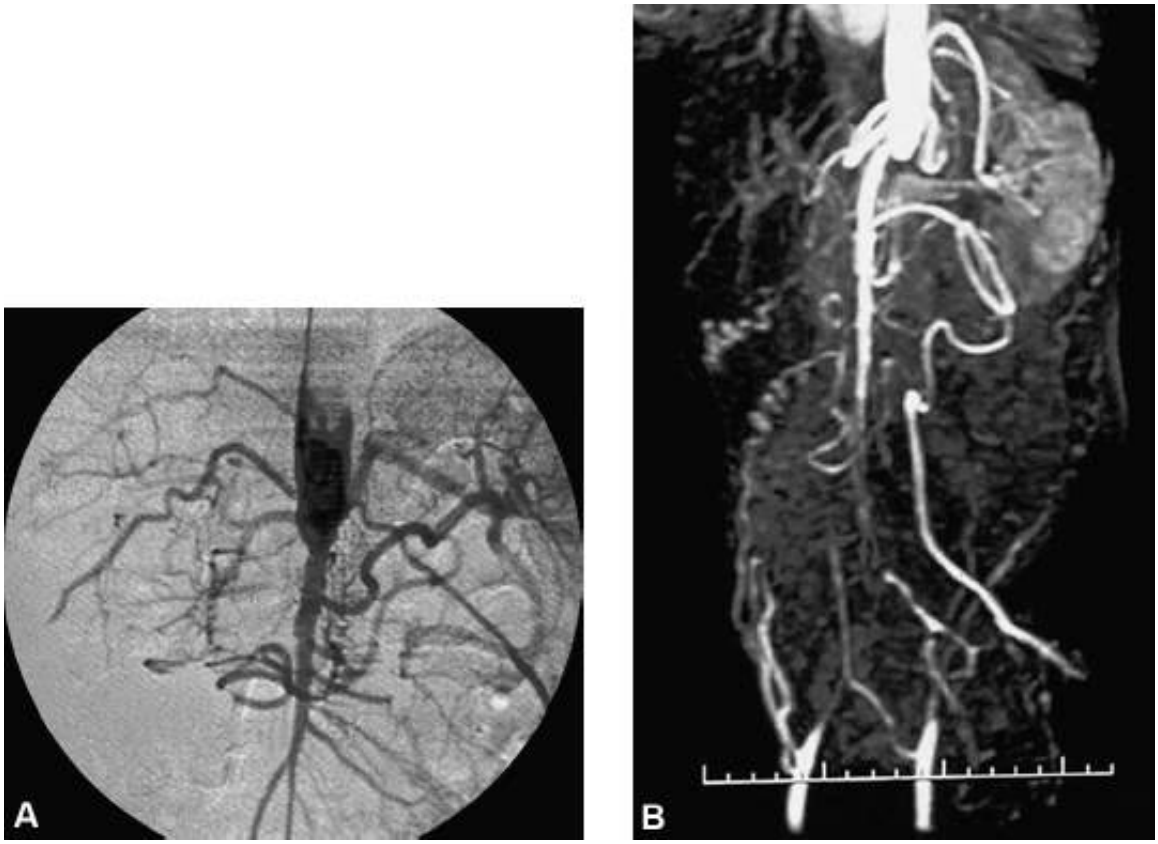

Figura 240.11 Trombose aguda espontânea da artéria renal esquerda em paciente de 48 anos, tabagista, cardiopata grave, previamente com obstrução crônica ateromatosa de aorta abdominal e artéria renal direita, e estenose grave à esquerda. **A.** Arteriografia digital mostrando *stop* na aorta abaixo da artéria mesentérica superior e oclusão bilateral das

artérias renais, sendo a esquerda recente. **B.** Angiorressonância mostra resultado de revascularização renal com *bypass* de politetrafluoroetileno (PTFE) da aorta torácica para a artéria renal esquerda, com recuperação da função renal. Nota-se suplência das artérias ilíacas por colaterais.

Capítulo 241

Anomalias do Trato Urinário

William Carlos Nahas, Marcello Antonio Signorelli Cocuzza e Marcos Giannetti Machado

Refluxo vesicoureteral

A junção ureterovesical, em condições normais, funciona como uma válvula unidirecional permitindo que a urina entre na bexiga, mas impedindo seu refluxo para o ureter. Por meio desse mecanismo o rim é protegido das alterações de pressão vesical durante o armazenamento e eliminação da urina, assim como do contato com urina eventualmente infectada na bexiga. Quando ocorre fluxo retrógrado de urina pela junção ureterovesical é chamado de refluxo vesicoureteral (RVU), sendo sempre anormal.

Epidemiologia

O refluxo vesicoureteral primário é a anomalia congênita mais frequente do trato urinário. A maior prevalência é no sexo feminino, no entanto, os meninos quando se apresentam com infecção urinária têm maior incidência de refluxo. Os meninos quase sempre se apresentam em idade mais precoce e com grau maior de refluxo. A realização da circuncisão também parece influenciar a predisposição para infecção, pois os meninos não circuncidados, durante os primeiros meses de vida, possuem uma chance dez vezes maior de manifestarem infecção urinária quando comparados aos já circuncidados.

A incidência de refluxo é proporcional à idade da criança avaliada. Sua incidência é inversamente proporcional à idade em pacientes com infecção urinária, como mostra a Tabela 241.1. Essa queda na incidência provavelmente corresponde à resolução espontânea do refluxo que ocorre com o crescimento natural da bexiga e aumento do trajeto intramural do ureter. Mais de 45% dos irmãos de crianças com RVU apresentam o mesmo diagnóstico; no entanto, 75% destes são assintomáticos. Não existe relação entre o grau do refluxo entre crianças da mesma família.

Etiopatogenia

O ureter atravessa obliquamente na bexiga tendo comprimento submucoso na criança de 5 a 10 mm e no adulto de 10 a 15 mm. Durante o enchimento vesical a porção intramural do ureter é comprimida de encontro à musculatura vesical. Na micção, esse trajeto ureteral é tracionado pela musculatura do trígono vesical no sentido caudal, aumentando seu comprimento, de forma a permitir ação da pressão intravesical e impedindo o refluxo da urina para o ureter.

O refluxo é chamado de primário quando não apresenta componente obstrutivo funcional ou anatômico. O fator mais importante na competência da junção ureterovesical é o comprimento do ureter submucoso em relação ao seu diâmetro. A relação de 5:1 do comprimento submucoso ureteral para o diâmetro do ureter é encontrada em crianças normais e relações inferiores a 1,5:1 são encontradas em crianças com refluxo.

Tabela 241.1 Incidência de refluxo em pacientes com infecção do trato urinário febril.

Idade (anos)	Incidência de refluxo (%)
< 1	70
4	25
12	15

Adulto	5,2

Nos casos de ectopia ureteral ou duplicidade completa do sistema coletor, o ureter intramural é curto e permite refluxo urinário. A fraqueza do complexo muscular ureter-trígono vesical resulta também em inadequado mecanismo antirrefluxo. O refluxo primário em adultos provavelmente apresenta os mesmos mecanismos congênitos daqueles encontrados nas crianças.

Classificação

Diante da dificuldade em se comparar a evolução natural e as formas de tratamento, o Comitê Internacional para o estudo do refluxo vesicoureteral formulou em 1981 uma classificação internacional com base nos achados da uretrocistografia retrógrada. Com a padronização da intensidade do RVU a comparação de estudos tornou-se possível, permitindo grande avanço na compreensão e abordagem dos pacientes.

Para que a avaliação seja correta não deve haver obstrução da drenagem urinária em nenhum ponto.

A cistografia radioisotópica, muito utilizada nos dias de hoje, não possibilita a utilização da classificação internacional, uma vez que não permite a caracterização detalhada da anatomia ureteropielocalicial. Caso seja necessária uma comparação com os achados iniciais, deve-se realizar nova uretrocistografia miccional.

O refluxo é classificado em cinco graus baseando-se na dilatação do sistema coletor e alterações da arquitetura calicial, como mostrado na Tabela 241.2 e nas Figuras 241.1 e 241.2.

Fisiopatologia

O refluxo de urina sob pressão pelo ureter e sistema coletor durante a micção ocasiona dilatação progressiva de ambos em maior ou menor grau, sendo esse parâmetro utilizado na classificação do refluxo.

O RVU é especialmente importante quando propicia refluxo pielotubular, sendo suficiente para romper os túbulos intrapapilares e intrarrenais com passagem de urina para o interstício renal. Ransley, em 1978, demonstrou em modelos experimentais que caso a urina esteja contaminada, causará bacteriúria intrarrenal, com consequente pielonefrite e lesão do parênquima. O resultado dessas lesões são as cicatrizes renais, cujo conjunto ocasiona a chamada nefropatia do refluxo.

Tabela 241.2 Sistema Internacional de Classificação do Refluxo Vesicoureteral.

Grau	Refluxo
I	Até ureter não dilatado
II	Até pelve e cálices não dilatados
III	Dilatação leve a moderada do ureter, pelve renal e cálices
IV	Moderada tortuosidade ureteral e dilatação da pelve e cálices Baqueteamento dos cálices é característico desse grau
V	Dilatação grande do ureter, pelve e cálices com perda da impressão papilar e tortuosidade ureteral

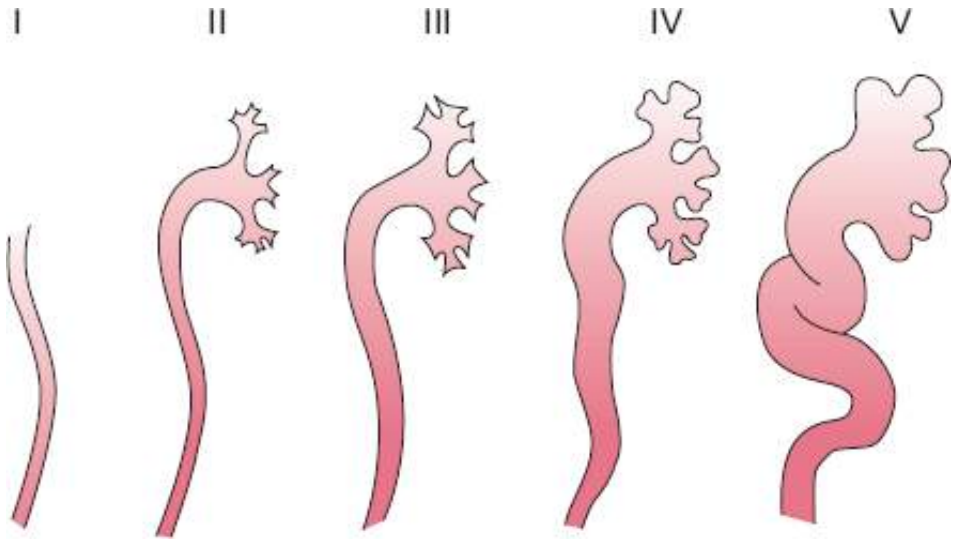

Figura 241.1 Desenho esquemático dos graus de refluxo vesicoureteral com classificação baseada na uretrocistografia retrógrada.

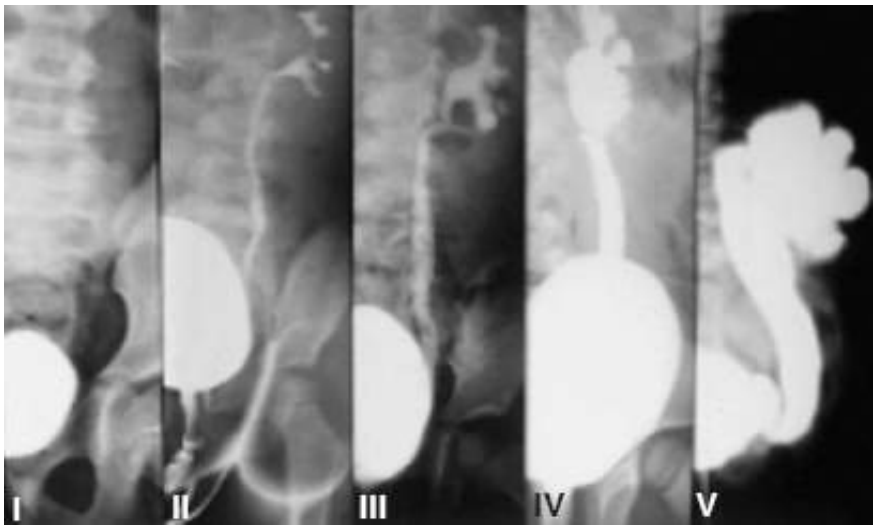

Figura 241.2 Classificação radiológica do refluxo vesicoureteral. Graduação de I a V.

Esse mecanismo é mais comum em papilas duplas ou triplas, as quais são côncavas e localizadas mais comumente nos polos do rim, o que explica um maior número de lesões nessas regiões.

O refluxo pielotubular ocorre mais frequentemente em lactentes e crianças no primeiro ano de vida, assim o risco de RVU é mais alto nesse período do que em qualquer outro, no entanto, as cicatrizes renais ocorrem com maior frequência até os 5 anos de vida.

A nefropatia do refluxo é a principal causa de insuficiência renal e hipertensão grave na infância. A correção do refluxo, tanto espontânea quanto cirúrgica, não reverte a predisposição para hipertensão em pacientes com cicatrizes renais,[1] contudo, seu desaparecimento evita lesões futuras e piora do quadro.

Quadro clínico

A apresentação clínica do RVU é decorrente de sua complicação mais comum que é a infecção urinária. Essa infecção é facilitada pela urina residual que retorna dos rins para a bexiga após a micção e também pela dinâmica vesical muitas vezes anormal, prejudicando o seu esvaziamento.

A manifestação clínica da infecção varia conforme a idade do paciente, podendo apresentar desde um quadro de cistite, com disúria, polaciúria, urgência miccional e tenesmo, até um quadro de pielonefrite, com dor lombar, febre e sinal de Giordano positivo.

Os neonatos e as crianças pequenas apresentam-se com sinais e sintomas inespecíficos, geralmente sem febre, com desconforto abdominal, letargia e desidratação. A febre é o sintoma-chave que permite a diferenciação de pielonefrite e cistite, mas não é totalmente fidedigna, podendo estar ausente. Na prática, toda febre alta em crianças,

principalmente no primeiro ano de vida, deve-se suspeitar de infecção urinária.

Algumas crianças, em especial do sexo masculino, podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas. Nesses casos, o refluxo não é detectado e as crianças podem evoluir com retardo do desenvolvimento pôndero-estatural, insuficiência renal, hipertensão e cicatrizes renais.

Os adultos e crianças maiores podem apresentar dor lombar relacionada com a micção decorrente da distensão do sistema coletor por causa do refluxo.

Diagnóstico

Aproximadamente 30 a 40% das crianças com infecção urinária apresentam RVU, e em 30% destas já são encontradas evidências de cicatrizes renais geralmente proporcionais ao grau do refluxo. A cicatriz renal pode ocorrer após o primeiro episódio de infecção mesmo na ausência de febre.[2] Esses dados intensificam a necessidade de investigação radiológica em qualquer criança com infecção.

A avaliação radiológica é realizada baseando-se no sexo, idade e quadro clínico do paciente. A avaliação completa que inclui uretrocistografia miccional (UCM) e ultrassonografia do trato urinário deve ser solicitada em: qualquer criança menor de 5 anos com infecção urinária documentada; naquelas com infecção urinária febril independentemente da idade; qualquer menino com infecção urinária, exceto quando existe relato de atividade sexual ou antecedente de problema urológico.

Crianças mais velhas, com bacteriúria assintomática ou infecção urinária baixa sem complicação, podem ser submetidas apenas à ultrassonografia inicialmente, reservando-se a uretrocistografia nos casos de anormalidades do trato superior ou recorrência da infecção.

As crianças devem ser mantidas com antibioticoterapia profilática obrigatória após a melhora da infecção até que a avaliação radiológica esteja completa. A UCM é realizada 3 semanas após a resolução da infecção e permite avaliar a presença de refluxo bilateral ou unilateral, o grau de dilatação, aspecto da bexiga e deformidades dos cálices renais e suas papilas.

A cistografia nuclear é realizada com tecnécio-99m e, embora não forneça dados anatômicos comparáveis à cistografia normal, é um excelente exame para controle de tratamento clínico ou cirúrgico (Figura 241.3). Possui a vantagem de evitar excessiva radiação e, sendo assim, é utilizada na pesquisa de refluxo em parentes assintomáticos de crianças com refluxo.

A ultrassonografia não excluiu RVU, principalmente nos graus mais baixos em que ocorre pouca dilatação do trato urinário, porém substituiu a urografia excretora na avaliação da espessura do parênquima renal, tamanho do rim, presença de cicatrizes e acompanhamento dos pacientes.

Quando o RVU é diagnosticado, faz-se necessária a pesquisa de possíveis cicatrizes renais já existentes. A cintigrafia renal com DMSA é o melhor exame no diagnóstico de pielonefrite e detecção de cicatrizes renais com sensibilidade e especificidade superior a 90%.

O estudo urodinâmico é indicado em crianças com suspeita de refluxo secundário, causado por disfunção vesical consequente a bexiga neurogênica ou quadros obstrutivos. Crianças com urgência miccional ou incontinência podem apresentar instabilidade vesical, dissinergia vesicoesfincteriana e alta pressão de micção na avaliação urodinâmica, sendo estas a causa do refluxo. Nesses casos, a correção da disfunção vesical é de fundamental importância para o tratamento do RVU.

História natural

O RVU tem resolução espontânea em muitas crianças, apesar de depender do seu grau inicial e da idade da criança no diagnóstico.

Essa evolução baseia-se no aumento do trajeto ureteral submucoso, que ocorre com o crescimento da bexiga e da musculatura longitudinal do ureter, assim como na mudança benéfica na dinâmica vesical de baixa capacidade e instabilidade para um padrão mais maduro com maiores capacidades e menores pressões.

Crianças pequenas, principalmente menores de 1 ano de vida, têm maior probabilidade de resolução espontânea do refluxo independentemente do grau, por apresentarem maior significância dos mecanismos benéficos anatômicos e funcionais nessa faixa etária.

Figura 241.3 Cistografia nuclear evidenciando refluxo vesicoureteral graus IV e V.

A maioria dos refluxos graus I e II, bem como metade dos refluxos grau III têm resolução espontânea, ao passo que refluxo graus IV e V raramente resolvem espontaneamente. Os refluxos unilaterais têm melhor prognóstico do que os bilaterais. A Tabela 241.3 mostra a taxa de resolução espontânea em 5 anos em relação ao grau do refluxo na apresentação inicial.

Tratamento

Os objetivos essenciais do tratamento são prevenção da lesão renal, do seu crescimento e controle das infecções, sendo de fundamental importância o uso de antibioticoterapia profilática continuada enquanto se observa o crescimento da criança.[3]

Apesar do sucesso da cirurgia, ficou comprovado que o tratamento medicamentoso é efetivo na maioria das crianças. Walker, em 1994, resumiu as premissas em que ancoram as decisões no tratamento do refluxo:

- Resolução espontânea ocorre na maioria das crianças e neonatos, sendo menos provável de ocorrer na puberdade
- Graus mais graves de refluxo são menos prováveis de resolver espontaneamente
- Refluxo estéril não parece causar dano significativo ao parênquima renal
- Tratamento profilático prolongado é bem tolerado pelas crianças
- Cirurgias antirrefluxos têm excelente resultado em mãos capacitadas.

Não é comprovado o desenvolvimento de nefropatia em crianças com refluxo que são mantidas sem infecção. O tratamento medicamentoso do refluxo baseia-se nas medidas de prevenção de infecção e monitoramento do trato urinário.

Um estudo randomizado em crianças menores de 9 anos de idade, com refluxo graus III e IV, comparando tratamento clínico e cirúrgico, mostrou a cirurgia ser mais eficiente na prevenção de pielonefrite clínica (10% *versus* 21%). No entanto, não se observou diferença significativa nas taxas de aparecimento de cicatrizes renais, desenvolvimento de hipertensão arterial, insuficiência renal e infecções baixas quando comparados os dois tipos de tratamento.

Antibioticoprofilaxia diária, quase sempre em forma de suspensão, com um terço da dose diária terapêutica e administrada à noite, até resolução do refluxo. Amoxicilina ou ampicilina é utilizada em recém-nascidos com menos de 6 semanas de vida, pois embora induza maior resistência bacteriana, apresenta menos efeitos colaterais nessa faixa etária. Após 6 semanas de vida, o sistema biliar já está suficientemente desenvolvido para utilização do sulfa-trimetoprima, que se torna o antibiótico de escolha. A nitrofurantoína também pode ser utilizada com menor efeito na flora intestinal.

Cefalexina e fluoroquinolona em doses correspondentes são efetivas e seguras a longo prazo. Nas crianças com

instabilidade vesical, a utilização de anticolinérgicos e educação miccional, com micção em dois tempos e de horário, propicia melhora significativa. O tratamento da constipação intestinal é de tamanha importância na prevenção de infecção que deve ser iniciado na primeira consulta.

Monitoramento da função renal e uroculturas devem ser realizadas a cada 3 meses. Culturas negativas de urina são geralmente confiáveis independentemente da forma de coleta, ao passo que culturas positivas questionáveis, em crianças assintomáticas, podem indicar necessidade de métodos mais invasivos como cateterização ou punção suprapúbica, sobretudo nas crianças menores de 2 anos.

Tabela 241.3 Resolução espontânea em 5 anos *versus* grau do refluxo.

Graus de refluxo	Resolução espontânea em 5 anos (%)
I e II	80
III	50
IV	30
V	12

O acompanhamento periódico com cistografia nuclear pode ser realizado, mas a cistografia convencional fornece melhores detalhes anatômicos do trato urinário, devendo ser realizada juntamente com cintigrafia renal com DMSA a cada 12 a 18 meses.

A cirurgia é indicada àqueles que, submetidos a tratamento clínico, apresentam episódio de pielonefrite, não aderência ao tratamento medicamentoso, desenvolvimento de novas cicatrizes renais e refluxo persistente em meninas na puberdade.

Em 1990, a Sociedade Americana de Urologia estabeleceu um consenso no tratamento do refluxo vesicoureteral com base em 168 artigos analisados por urologistas infantis e nefrologistas, chegando a importantes conclusões:[4] alta taxa de sucesso do tratamento cirúrgico convencional aproximando-se de 99% nos graus I a IV e 80% no grau V. Os dados baseando-se em estudos prospectivos confirmam que o refluxo de alto grau tem pouca probabilidade de resolução espontânea, conforme demonstrado na Figura 241.4 A.

Cicatriz renal é importante para a evolução dos pacientes, assim como na definição de seu tratamento. Nos pacientes sem cicatriz renal, a cirurgia é indicada como tratamento inicial apenas no refluxo grau V com crianças maiores de 1 ano de idade, nos demais, antibioticoterapia profilática é a opção recomendada. O refluxo unilateral grau IV ou bilateral grau III pode ser seguido por vários anos na ausência de cicatrizes. A cirurgia é recomendada no refluxo persistente maior que grau III ou IV unilateral ou bilateral.

O termo persistente não é bem definido, mas estudos mostram que 92% das crianças com refluxo grau III, que se resolvem espontaneamente, ocorrem nos primeiros 4 anos de acompanhamento. Outro elemento importante, como já mencionado, é a idade da criança quando do diagnóstico do RVU como ilustrado na Figura 241.4 B.

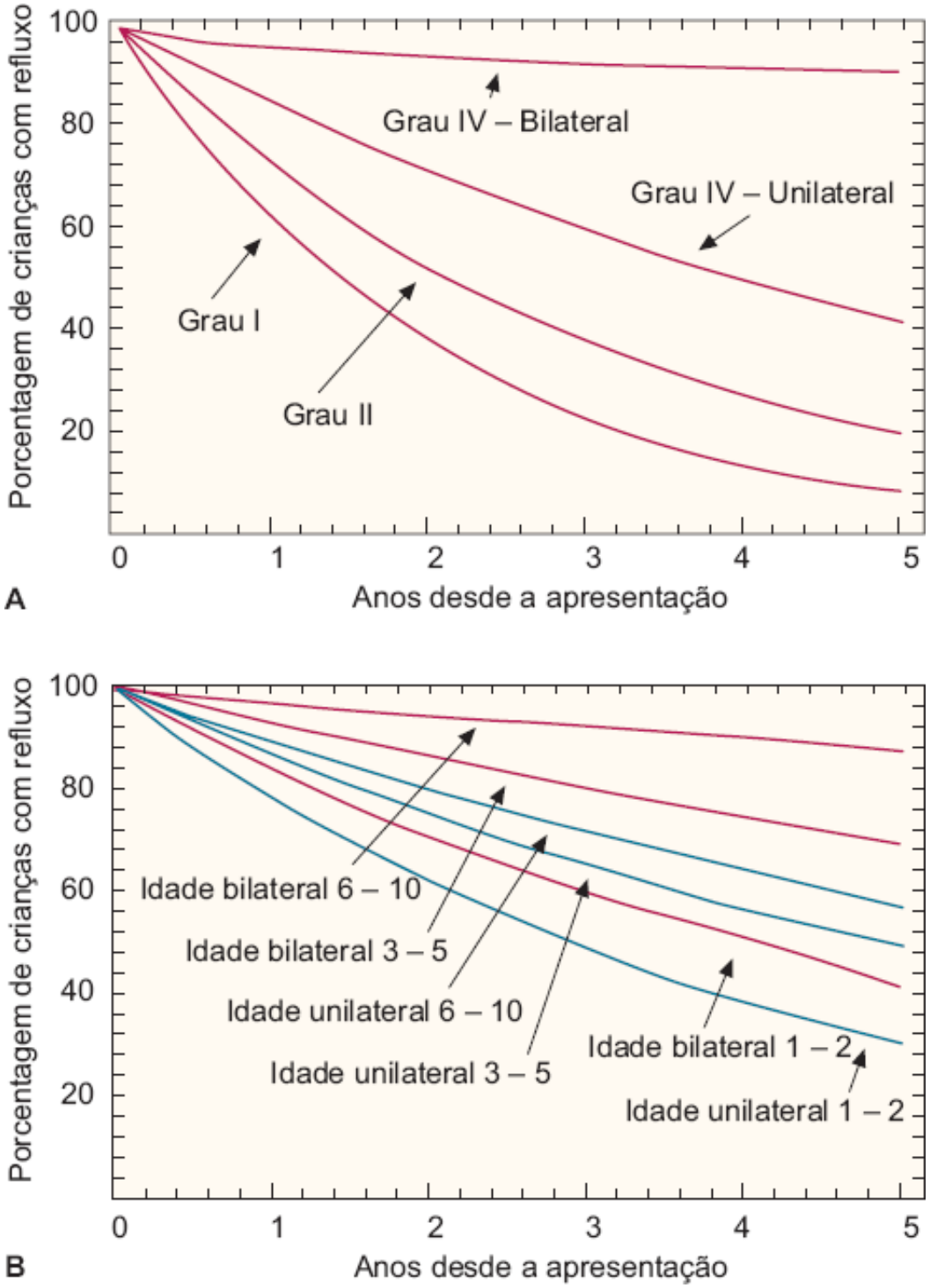

Figura 241.4 A. Porcentagem de persistência do refluxo por graus I, II e IV, de 1 até 5 anos após o diagnóstico. **B.** Porcentagem de persistência do refluxo por idade de apresentação, grau III, de 1 até 5 anos após o diagnóstico.[4]

Os pacientes que apresentam cicatrizes ao diagnóstico têm indicação cirúrgica inicial quando manifestarem refluxo grau V e idade acima de 1 ano. Cirurgia também é recomendada quando há refluxo graus III a IV e idade superior a 6 anos ou em crianças de qualquer idade com RVU grau III ou maior persistente e cicatriz renal.

Grande variedade de técnicas foi descrita para correção do RVU. São divididas anatomicamente em extravesicais,[5] intravesicais e combinadas, dependendo do acesso realizado ao ureter, e supra-hiatal ou infra-hiatal, dependendo da posição do novo túnel submucoso em relação ao meato ureteral original.

A característica comum a todas as técnicas é a criação de trajeto submucoso, que deve ser cinco vezes o tamanho do calibre ureteral, assim, permite a compressão do ureter contra o detrusor durante o enchimento vesical e a micção, evitando o regurgitamento de urina para os rins.

As técnicas de correção endoscópica por meio da injeção de produtos no meato ureteral são efetivas, com taxas de sucesso de 70% em uma única aplicação, e melhores resultados após reaplicações, principalmente nos graus mais baixos. O princípio da correção é oferecer um suporte posterior ao ureter por injeção da substância em plano submucoso, permitindo ação da pressão vesical no enchimento (Figura 241.5). O desafio é encontrar um material

seguro e com eficácia a longo prazo que apresente certas características: mantenha seu volume a longo prazo, biocompatibilidade e ausência de migração vascular. O procedimento é minimamente invasivo e pode ser realizado em regime ambulatorial com tempo médio de 15 min.

Estenose de junção ureteropiélica

Conceito

Após muitos anos de estudo, os urologistas reconheceram que hidronefrose não corresponde, obrigatoriamente, à obstrução. A estenose da junção ureteropiélica (JUP) pode ser definida como restrição funcional ou anatômica ao fluxo urinário da pelve renal para o ureter que, quando não tratado, pode causar sintomas ou danos renais.

Epidemiologia

A estenose de JUP é a causa mais comum de dilatação do trato urinário no período neonatal, correspondendo a 48% de todos os casos, superando a incidência de rim multicístico. A obstrução é mais frequente em meninos do que nas meninas, especialmente no período neonatal, quando a relação é superior a 2:1. O lado esquerdo é mais acometido que o direito.

Anomalias renais são comuns em associação com estenose de JUP. A anomalia mais comum é a obstrução contralateral, ocorrendo em 21 a 36% dos casos. A displasia renal e o rim multicístico são outros achados frequentes no rim contralateral, seguidos pelo refluxo vesicoureteral em 10% dos pacientes.

Figura 241.5 Desenho esquemático após injeção de substância em plano submucoso abaixo do meato ureteral.

Etiopatogenia

A causa precisa ainda não foi elucidada. Discute-se se o estreitamento ao nível da JUP é causado pela incompleta recanalização ou por região de estreitamento adquirido. A causa mais comum de obstrução na JUP é a estenose intrínseca na transição pieloureteral causada pela interrupção no desenvolvimento da musculatura circular ou alteração da composição do colágeno entre as células musculares, geralmente, associada a inserção alta do ureter na pelve renal (Figura 241.6). A obstrução pode ainda ocorrer na ausência de estreitamento anatômico, quase sempre causado por segmento aperistáltico, implicando a existência de fatores funcionais na etiologia da JUP.

Um vaso anômalo, acessório ou ramo da artéria renal para o polo inferior, é a principal causa de obstrução extrínseca na JUP. Esses vasos cruzam anteriormente a junção ureteropiélica ou ureter proximal, causando

obstrução mecânica. Os vasos anômalos podem representar tanto a causa da obstrução como apenas coexistirem com estenose intrínseca.

Raramente, a estenose pode ser secundária a um refluxo vesicoureteral importante, originando ponto de obstrução na região da JUP.

Fisiopatologia

A estenose da junção ureteropiélica resulta em alteração anatômica ou funcional de um segmento de tamanho variável que impede a propagação do peristaltismo normal desencadeado pela atividade elétrica, originada na região da pelve renal. O grau de obstrução, em última análise, é responsável pela evolução clínica da doença. A elevação intermitente ou contínua da pressão intrapiélica provoca distensão da via excretora, que comprime o parênquima renal contra a cápsula, causando isquemia com perda do parênquima, originando a hidronefrose.

Quadro clínico

Na atualidade, em razão da ampla utilização da ultrassonografia gestacional, a grande maioria dos casos é diagnosticada no período neonatal, permitindo o tratamento das uropatias obstrutivas ainda assintomáticas, minimizando as sequelas sobre o parênquima renal.

A apresentação clínica varia conforme a idade do paciente ao diagnóstico. Embora a maioria dos neonatos seja assintomática, ocasionalmente, o diagnóstico pode ser feito pela presença de massa abdominal palpável, atraso no desenvolvimento pôndero-estatural ou sepse decorrente de infecção urinária.

Nas crianças mais velhas e adultos, episódios de dor lombar associados a náuseas e vômitos, correspondendo à obstrução intermitente da junção, são uma forma frequente de apresentação. Dor, não raramente, é associada a diurese abundante relacionada com aumento da ingesta hídrica ou uso de diuréticos. Hematúria, que é encontrada em aproximadamente 25% das crianças, pode ser decorrente da ruptura de vasos da mucosa da pelve dilatada após traumas leves ou relacionada com a litíase.[6]

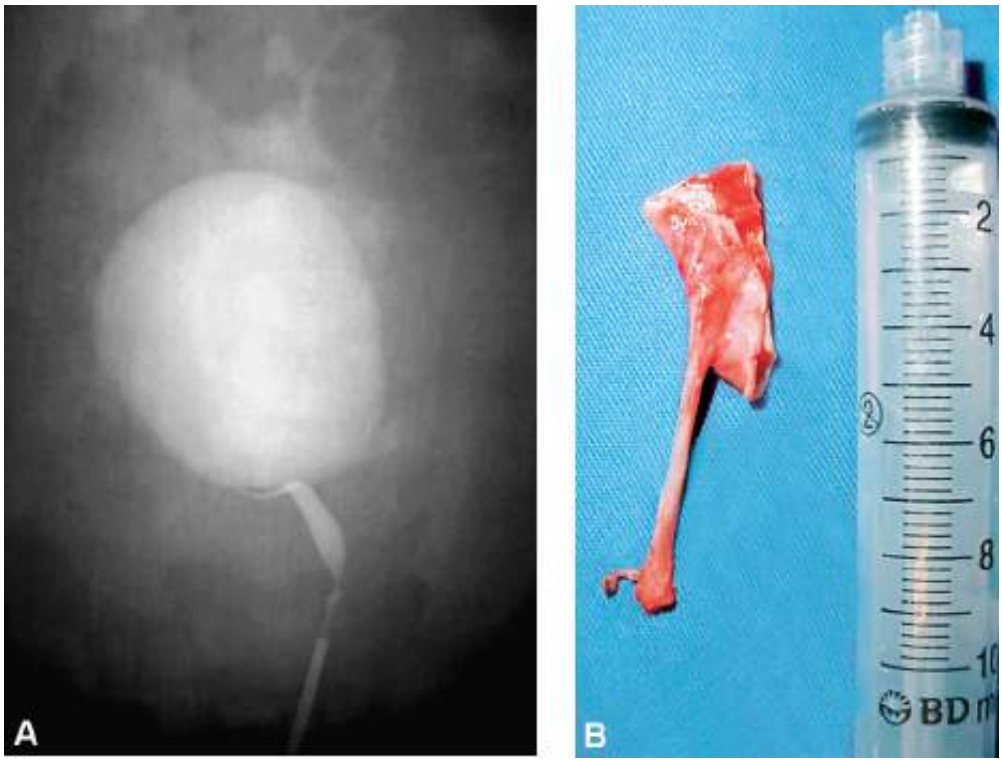

Figura 241.6 **A.** Pielografia ascendente evidenciando região de estreitamento na junção ureteropélvica (JUP) e grande dilatação da pelve renal. **B.** Estenose da JUP ressecada em pieloplastia redutora.

A hipertensão pode ser o primeiro sinal da estenose de JUP e acredita-se estar relacionada com a isquemia funcional com redução do fluxo sanguíneo causada pela dilatação do sistema coletor, ativando o sistema renina-angiotensina.

Diagnóstico

A ultrassonografia é o exame inicial e deve ser realizada após o terceiro dia de nascimento em todas as crianças com diagnóstico pré-natal de hidronefrose. Quando o exame é realizado mais precocemente, a hidronefrose pode ser subestimada em decorrência da oligúria e desidratação relativas nesse período. Uma exceção a essa conduta acontece nos casos em que há diagnóstico antenatal de hidronefrose bilateral com bexiga espessada sugestiva de obstrução infravesical, na qual uma investigação mais urgente deve ser realizada, sendo necessária, muitas vezes, a drenagem vesical.

Cerca de 20% das hidronefroses antenatais não são encontradas na ultrassonografia pós-natal; nessa situação, o refluxo vesicoureteral pode ser responsável pela dilatação intermitente do trato superior e deve ser pesquisado por uretrocistografia retrógrada e miccional.

O achado ultrassonográfico de dilatação da pelve renal sem a visualização do ureter ipsilateral é bastante sugestivo de estenose da JUP, no entanto, não diagnostica obstrução ou indica prognóstico. A urografia excretora permite avaliar melhor o grau da dilatação e da dificuldade de drenagem, sendo muito utilizada, no passado, como exame inicial na definição da obstrução da JUP, por fornecer boa avaliação anatômica e inferir a função renal (Figura 241.7).

O acompanhamento ultrassonográfico por meio de exames sequenciais pode definir a persistência da obstrução, piora da hidronefrose, afilamento do parênquima renal ou alteração do crescimento renal em comparação com o rim contralateral.

Recentemente, a ultrassonografia com Doppler tem sido utilizada para calcular o índice renal de resistividade, um parâmetro que se correlaciona bem com o diagnóstico de obstrução. Rins hidronefróticos obstrutivos ao estudo radioisotópico apresentam valor do índice superior a 0,75, quando comparados a rins com padrão não obstrutivo. A sensibilidade e a especificidade do exame podem ser melhoradas com a adição de diurético, chegando a 76 e 88%, respectivamente. Após a correção cirúrgica com sucesso, o índice de resistividade renal diminui significativamente para valores inferiores a 0,70 sem diferença com o grupo comparativo não obstruído.

Nenhum exame isolado é capaz de ditar o prognóstico de melhora ou piora da hidronefrose. O único dado inequívoco é a deterioração da função renal durante o decorrer de um período de observação.

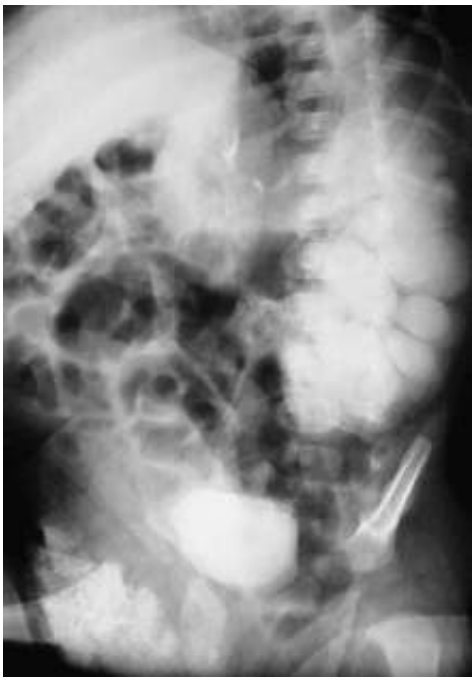

Figura 241.7 Urografia excretora mostrando grande hidronefrose do rim esquerdo e atraso na eliminação do contraste sem visualização do ureter do mesmo lado, sugerindo estenose da junção ureteropélvica.

A cintigrafia renal tem a vantagem de quantificar a função renal unilateral, assim como avaliar a drenagem urinária. A injeção de diurético no momento de maior captação do radiofármaco facilita a diferenciação entre hipotonia e obstrução, baseando-se na queda da curva de excreção renal (Figura 241.8).

Vários radiofármacos foram testados para avaliação da dilatação do trato urinário, sendo a

mercaptoacetiltriglicina (MAG3) o que apresenta os valores mais fidedignos, pois é menos dependente da filtração glomerular que os demais. Segundo alguns autores, a presença de função relativa de um rim hidronefrótico, utilizando tecnécio-99m (DTPA) ou MAG3, inferior a 35%, sugere processo obstrutivo indicando-se a intervenção cirúrgica.[7]

Quando a função relativa é superior a 35% em avaliação inicial, pode-se acompanhar com novo estudo ultrassonográfico em 3 meses. A diminuição de 10% da função relativa no rim afetado durante o seguimento sugere a presença de processo obstrutivo importante, devendo-se considerar a possibilidade de tratamento cirúrgico.

Whitaker em 1978 propôs um método para avaliação das dilatações renais por meio da medida da pressão piélica encontrada durante a infusão de líquido na pelve renal a um fluxo predeterminado.[8] O estudo é realizado com a colocação de um cateter na pelve renal e outro na bexiga, iniciando a injeção de soro fisiológico na pelve com velocidade de 10 mℓ/s e mensurando a diferença de pressão entre a bexiga e a pelve.

Esse exame, nos dias de hoje, é pouco utilizado na prática clínica por sua invasividade, ficando restrito aos casos em que persiste a dúvida diagnóstica.

Tratamento

A utilização de antibiótico profilático no período neonatal, em crianças com diagnóstico antenatal de anomalias urológicas, na tentativa de eliminar completamente a possibilidade de infecção sistêmica, deve ser considerada. No entanto, o uso de antibiótico profilático em crianças com dilatação do trato superior na ausência de refluxo vesicoureteral ainda é discutível.

O momento ideal para intervenção cirúrgica em um recém-nascido com hidronefrose unilateral ocasionada por uma estenose de JUP é controverso. Quando se tem o diagnóstico de hidronefrose obstrutiva, a correção cirúrgica está indicada, independentemente da faixa etária do paciente. Quando a cirurgia é realizada no período neonatal, a desobstrução visa à preservação de função e permite o retorno ao crescimento renal.

No entanto, o desafio maior é estabelecer o diagnóstico de obstrução em uma hidronefrose nesse período. A indicação cirúrgica não deve ser com base nos bons resultados da cirurgia, principalmente quando os exames radiológicos são inconclusivos quanto à presença de obstrução. A falta de conhecimento da história natural da hidronefrose perinatal e a imprecisão dos exames radiológicos em diagnosticar obstrução fizeram com que muitas crianças no passado fossem submetidas a tratamento cirúrgico desnecessariamente. Apenas 20 a 25% das dilatações do trato urinário se mantêm após o primeiro ano de vida, reforçando a importância do segmento clínico inicial.

A função renal relativa ao exame radioisotópico pode auxiliar na programação terapêutica. Em mais de 80% dos recém-nascidos com função diferencial superior a 35% no momento do diagnóstico, a hidronefrose tem um curso benigno e a função renal não é prejudicada, sendo a cirurgia desnecessária.

A maioria dos estudos não observou a evolução natural das hidronefroses com função relativa inferior a 35%, pois a cirurgia é quase sempre realizada na tentativa de evitar a maior deterioração renal.

Os protocolos atuais de investigação das hidronefroses no período neonatal baseiam-se no estudo ultrassonográfico e no renograma radioisotópico com avaliação da função relativa dos rins. Esses exames serão a base para um controle comparativo realizado em tempo determinado, dependendo do grau de comprometimento renal ao renograma inicial:[9]

- Acima de 40% = 3 meses
- 30 a 40% = 2 meses
- 20 a 30% = 1 mês
- Abaixo de 20% = 2 semanas.

Quando a ultrassonografia não mostra piora da hidronefrose e o renograma evidencia função renal diferencial mantida e ausência de obstrução sob estímulo diurético, o acompanhamento deve prosseguir. No entanto, se os exames demonstrarem piora da função renal, aumento significativo da hidronefrose ou evidência de obstrução, a intervenção cirúrgica está indicada.

Utilizando-se esses parâmetros, menos de 15% das crianças necessitaram de cirurgia, evidenciando que a maioria das dilatações nessa faixa etária não são obstrutivas e podem ser acompanhadas com segurança.[9]

Quando a hidronefrose por estenose de JUP é encontrada em crianças maiores ou adultos, em geral é congênita e muitas vezes assintomática ou oligoassintomática. A função renal é quase sempre reduzida e observa-se hipertrofia compensatória do rim contralateral. Nessa faixa etária, a indicação cirúrgica é mais clara, pois, na maioria das vezes, apresenta hidronefrose importante com déficit funcional associado.

Pelas frequentes variações anatômicas encontradas na JUP, nenhuma técnica pode ser aplicada a todos os casos. Independentemente da técnica utilizada, todos os procedimentos cirúrgicos realizados possuem como objetivo comum a criação de uma junção ureteropélvica de calibre adequado, permitindo a passagem de urina livremente para o ureter. A pieloplastia aberta permanece o tratamento padrão para correção da estenose de JUP em qualquer faixa etária, com sucesso superior a 90%. No entanto, procedimentos minimamente invasivos são propostos a fim de diminuir a morbidade associada à cirurgia aberta, incluindo dor na incisão e tempo de recuperação pós-operatória.

Mais recentemente, foram propostas as técnicas de endopielotomia retrógrada e pielotomia anterógrada por via percutânea com faca fria. Esses procedimentos minimamente invasivos são seguros e efetivos com resultados pouco inferiores ao da cirurgia convencional. Os melhores resultados são obtidos em casos selecionados; quando há boa função renal, estenoses pequenas (inferior a 2 cm), hidronefroses moderadas ou leves e ausência de vaso anômalo. A principal indicação desse método está no tratamento de recidiva da estenose após a realização de pieloplastia aberta. A via retrógrada, que é mais difundida, é realizada por meio de um cateter com um balão contendo um filamento de corte conectado ao bisturi elétrico e posicionado por fluoroscopia na zona de estenose. O corte é realizado na região lateral da JUP, evitando, assim, a lesão acidental de um possível vaso existente que, em geral, é posterior à junção.

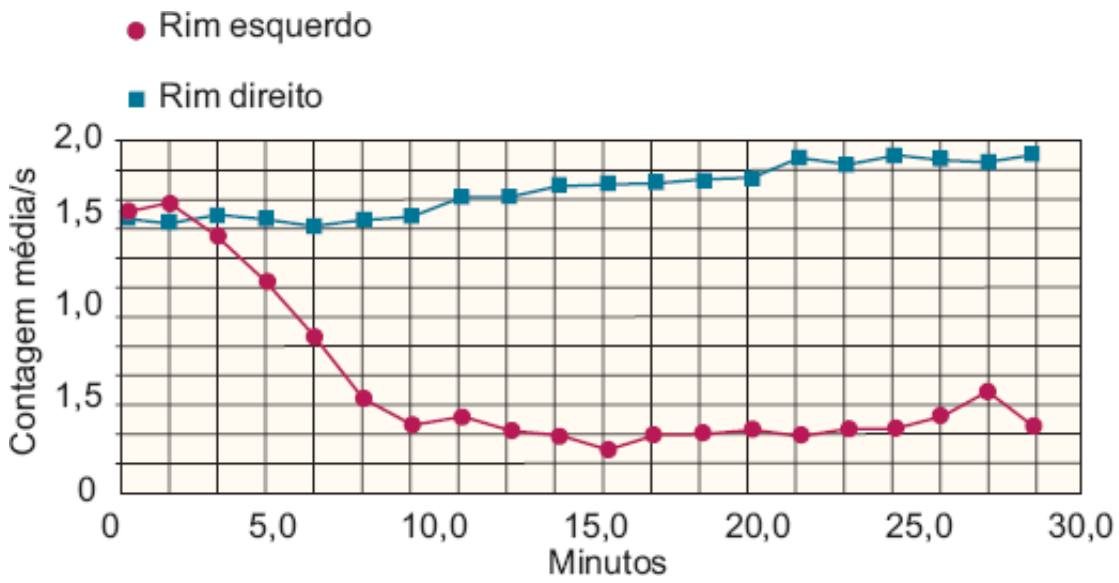

Figura 241.8 Renograma diurético com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) mostrando curva ascendente à direita mesmo após administração de diurético, evidenciando padrão obstrutivo.

Após o procedimento, um cateter de duplo J é deixado por um período de 4 a 6 semanas até a cicatrização completa. A endopielotomia anterógrada é realizada de maneira semelhante com acesso percutâneo quase sempre por punção em cálice médio do rim afetado.

A pieloplastia laparoscópica também é uma opção terapêutica, especialmente nos pacientes com tentativa prévia de endopielotomia retrógrada ou anterógrada percutânea. Esse método mimetiza a técnica aberta e pode ser realizado com segurança mesmo na presença de vaso anômalo. Os resultados são semelhantes ao da cirurgia aberta, embora sua eficácia somente possa ser reproduzida em mãos experientes.[10]

Válvula de uretra posterior

Conceito

A válvula de uretra posterior (VUP) é uma malformação congênita exclusiva do sexo masculino. Constitui a principal causa de obstrução do trato inferior em crianças e recém-nascidos.[11]

São pregas de mucosa congênita que se parecem com finas membranas localizadas na uretra posterior

imediatamente distais ao verumontano, causando graus variados de obstrução à passagem da urina.

Epidemiologia

A válvula de uretra posterior é a causa mais frequente de uropatia obstrutiva a causar insuficiência renal na adolescência.

Estima-se sua incidência entre 1 para 5.000 a 8.000 recém-nascidos vivos. O uso rotineiro da ultrassonografia pré-natal contribuiu para detecção mais precoce da VUP. A melhora na abordagem inicial dessa anomalia envolveu a evolução nos métodos radiológicos e conhecimento da fisiopatologia da doença.

Outro fator importante foi o surgimento de aparelhos endoscópios de calibres menores utilizados no tratamento das válvulas. No passado, era comum o desenvolvimento de insuficiência renal terminal ou de quadros septicêmicos decorrentes de infecção do trato urinário nas crianças com diagnóstico tardio de VUP. Hoje em dia, as crianças que desenvolvem insuficiência renal terminal têm a esperança da realização de um transplante com sucesso.[12]

Com os avanços dos métodos de diálise, evolução nas unidades de suporte neonatal associados ao diagnóstico e tratamento precoce, tanto por ablação inicial da válvula quanto por realização de derivações temporárias do trato urinário, a mortalidade da VUP diminuiu de 50% no passado para menos de 5% nos dias atuais.

Etiopatogenia

A VUP é uma obstrução precoce que se instala nas fases iniciais da nefrogênese e dependendo do grau de obstrução, os rins podem evoluir com padrão displásico associado a oligoidrâmnio grave e hipoplasia pulmonar. Existem algumas teorias que tentam explicar a hipoplasia pulmonar associada, a mais aceita é a que correlaciona o oligoidrâmnio com a diminuição dos movimentos respiratórios, uma vez que a partir da décima sétima semana de vida intrauterina os rins são os principais produtores do líquido amniótico responsável pelo desenvolvimento pulmonar.

Young, em 1919, descreveu três tipos de válvulas de acordo com sua morfologia e posição. O tipo I corresponde a 95% das válvulas e origina-se distalmente ao verumontano no assoalho da uretra posterior convergindo na linha média anteriormente.

A válvula desloca-se durante a micção, restando próximo à parede posterior, um estreito orifício que leva a um grau variável de obstrução. As válvulas do tipo II são pregas que se dirigem do verumontano ao colo vesical e podem estar associados a outros tipos de válvulas. O tipo III é o segundo mais frequente, porém não possui relação com o verumontano correspondendo a um verdadeiro diafragma localizado na uretra posterior que causa obstrução à passagem da urina, restando apenas um orifício central ou lateral.

Trata-se de uma patologia importante e muito controvertida. A falha embriológica, sua disposição anatômica e os mecanismos fisiopatológicos são objetos de várias hipóteses. O mesmo ocorre com o tratamento e o manejo desses pacientes.

Fisiopatologia

A obstrução ao fluxo urinário ocorre no sentido vesicuretral, assim a cateterização vesical se dá sem resistência, encostando as válvulas na parede uretral. No entanto, durante a micção há impedimento ao fluxo urinário normal acarretando alterações em todo o trato urinário, incluindo redução da filtração glomerular, hidronefrose, refluxo vesicureteral e disfunção vesical. Essas alterações persistem de maneira variável, mesmo após o tratamento da obstrução.

A uretra que antecede a região da obstrução se alonga e dilata, tornando-se fusiforme em continuidade ao colo vesical hipertrofiado. A bexiga sofre hipertrofia do detrusor decorrente do esforço necessário para vencer a obstrução, surgindo trabeculações e formações diverticulares. Os ureteres apresentam-se dilatados e tortuosos na maioria das vezes e os rins quase sempre hidronefróticos com dilatação pielocalicial.

Quadro clínico

A mortalidade da VUP é associada geralmente aos casos de displasia renal bilateral grave e hipoplasia

pulmonar. A apresentação pós-natal da VUP divide-se em duas formas principais, relacionadas com o grau de obstrução e à idade da criança ao diagnóstico.

A primeira é caracterizada pelos sintomas obstrutivos, sendo a distensão vesical o achado mais comum em qualquer faixa etária, caracterizada por massa palpável no abdome inferior. Nos recém-nascidos, o desconforto respiratório resultante da hipoplasia pulmonar associado à massa palpável nos flancos decorrente de hidronefrose bilateral e ascite urinária sugerem obstrução grave. Outro achado importante é o jato urinário fraco e intermitente. As válvulas pouco obstrutivas podem passar desapercebidas no recém-nascido sem causar sintomas significativos ou infecção. Nas crianças maiores de 2 anos, a incontinência urinária por transbordamento, atraso no desenvolvimento pôndero-estatural e infecção urinária de repetição são os achados iniciais. Nessa faixa etária a função renal, com frequência, está preservada. Contudo, 35% das crianças, em que o diagnóstico é estabelecido com mais de 5 anos de idade, desenvolvem algum grau de insuficiência renal e 10%, falência renal terminal.

A segunda forma e mais grave é caracterizada pela presença de infecção associada à insuficiência renal, distúrbios metabólicos graves, desidratação e sepse que ameaçam a vida do recém-nascido. Essas crianças, na quase totalidade dos casos, têm seu diagnóstico estabelecido no período pré-natal por bexiga distendida e hidronefrose bilateral associado a oligoidrâmnio progressivo. As medidas cirúrgicas e clínicas são precocemente estabelecidas com intuito de drenagem do trato urinário e profilaxia de infecção. Na atualidade, as principais causas de óbito por VUP são relacionadas com os problemas respiratórios. Os recém-nascidos com VUP e hipoplasia pulmonar grave ainda possuem taxas de mortalidade próximas de 50%.

Diagnóstico

O diagnóstico precoce é de grande importância para a prevenção das complicações no trato urinário superior, tanto das hidronefroses com perda de função como no tratamento dos quadros infecciosos muitas vezes de grande morbidade nessa faixa etária.

A suspeita diagnóstica deve ser feita ainda na vida intrauterina por meio da ultrassonografia. Um feto do sexo masculino, apresentando hidronefrose bilateral com distensão vesical persistente, deve ser considerado um portador potencial de obstrução do trato urinário inferior, sendo a válvula de uretra a causa mais provável.

Foi sugerido melhor prognóstico para crianças com diagnóstico pré-natal em relação às crianças com diagnóstico estabelecido após o nascimento. No entanto, as crianças com diagnóstico pré-natal, muitas vezes apresentam forma mais grave com pior prognóstico.

Após o nascimento, a ultrassonografia é o primeiro exame a ser realizado para confirmação do diagnóstico. Os achados que sugerem obstrução uretral são: distensão vesical com paredes espessadas, dilatação do trato superior, urinoma retroperitoneal, ascite, dilatação da uretra posterior e hiperecogenicidade do parênquima com falta de diferenciação corticomedular, sendo estes últimos indicadores de acometimento renal e mau prognóstico.

O diagnóstico definitivo é feito com a uretrocistografia retrógrada e quando normal exclui o diagnóstico de VUP. O exame deve ser realizado logo após a estabilização do recém-nascido, ainda no berçário, com assepsia rigorosa evitando possível contaminação do trato urinário. O exame nessa faixa etária é realizado com anestesia geral e permite coleta de urina na cateterização.

A visualização de dilatação e alongamento da uretra posterior, irregularidade da parede vesical com hipertrofia do colo são patognomônicos (Figura 241.9). O exame pode ainda revelar refluxo secundário em até 50% dos casos (Figura 241.10).

A urografia tem pouco valor nessa fase e depende da função renal e hidratação, submetendo a criança à irradiação ionizante e ao uso de contraste desnecessariamente. A urodinâmica também não é necessária nessa fase, apresentando valor após desobstrução ou para descartar origem neurogênica da disfunção vesical.

Figura 241.9 Uretrocistografia em fase miccional mostrando dilatação da uretra posterior, hipertrofia do colo vesical e bexiga com divertículos em decorrência de obstrução por válvula de uretra posterior.

Figura 241.10 Uretrocistografia retrógrada com refluxo vesicoureteral bilateral e dilatação da uretra posterior em menino de 2 anos com diagnóstico de válvula de uretra posterior.

Tratamento

A desobstrução intrauterina do trato urinário tem como objetivo restabelecer os níveis do líquido amniótico, evitando a hipoplasia pulmonar e a lesão renal progressiva. As possíveis complicações que podem comprometer a viabilidade do feto ou ameaçar a vida materna fazem com que o tratamento intrauterino seja considerado uma exceção e restrita a poucos centros no mundo. As complicações mais frequentes são hemorragias, parto prematuro, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido e infecção pela manipulação. A principal indicação de intervenção pré-natal ocorre em feto com cariótipo normal, presença de hidronefrose bilateral por obstrução infravesical e oligoidrâmnio progressivo.

Nos recém-nascidos devem ser realizadas medidas de suporte relacionada com hidratação, distúrbios hidreletrolíticos e infecção. A primeira medida após a suspeita diagnóstica de VUP é o cateterismo vesical retrógrado com sonda plástica nº 6 ou 8Fr. Com a evolução dos aparelhos endoscópicos de fibra óptica, dispõe-se

de ressectoscópios de 10 e 13Fr, possibilitando um grande avanço no tratamento das válvulas de uretra posterior pelo acesso direto anterógrado. O reconhecimento das válvulas e sua ablação utilizando corrente elétrica é um procedimento seguro e eficaz em mãos experientes.

Em casos especiais, sobretudo em neonatos infectados com hidronefrose moderada ou grave, refluxo vesicoureteral significativo e déficit de função renal devem ser submetidos à derivação urinária temporária a fim de efetivamente desobstruir o trato urinário e permitir o desenvolvimento dessas crianças. A técnica deve ser simples, de fácil reversão e não utilizar cateter como meio de drenagem. As principais opções de derivação são: ureterostomia cutânea em alça e vesicostomia cutânea.

O refluxo vesicoureteral, quando presente, não deve influenciar o tratamento inicial da criança com válvula de uretra posterior.

Em aproximadamente 30% dos casos, o refluxo apresenta resolução espontânea após a desobstrução. Outros 30%, o refluxo persistente não representa um problema na evolução da criança quando utilizando quimioprofilaxia adequada. Os demais pacientes com refluxo persistente apresentaram sintomas relacionados e necessitaram de algum procedimento antirrefluxo.

Megaureter

Conceito

O espectro de anormalidades que envolvem o ureter, resultando em sua dilatação conhecida como megaureter, ainda representa um desafio para os urologistas. Controvérsias surgem na determinação da existência de obstrução associada à dilatação ureteral.

A maioria dos megaureteres está associada ao refluxo vesicoureteral ou à obstrução da junção ureterovesical, entretanto, ambos podem não estar presentes.

O diâmetro do ureter normal na criança é inferior a 5 mm, assim sendo, quando o ureter é superior a 7 mm pode ser considerado megaureter. O termo megaureter pode referir genericamente qualquer dilatação ureteral sem relação com nenhuma entidade específica.

Na tentativa de facilitar a interpretação e o tratamento dessa anormalidade, o ureter dilatado ou megaureter é classificado em três grupos baseando-se na causa da dilatação:

- Megaureter obstrutivo
- Megaureter refluxivo
- Megaureter não refluxivo e não obstrutivo.

Cada um desses grupos ainda é classificado em primário ou secundário, conforme demonstrado na Figura 241.11.

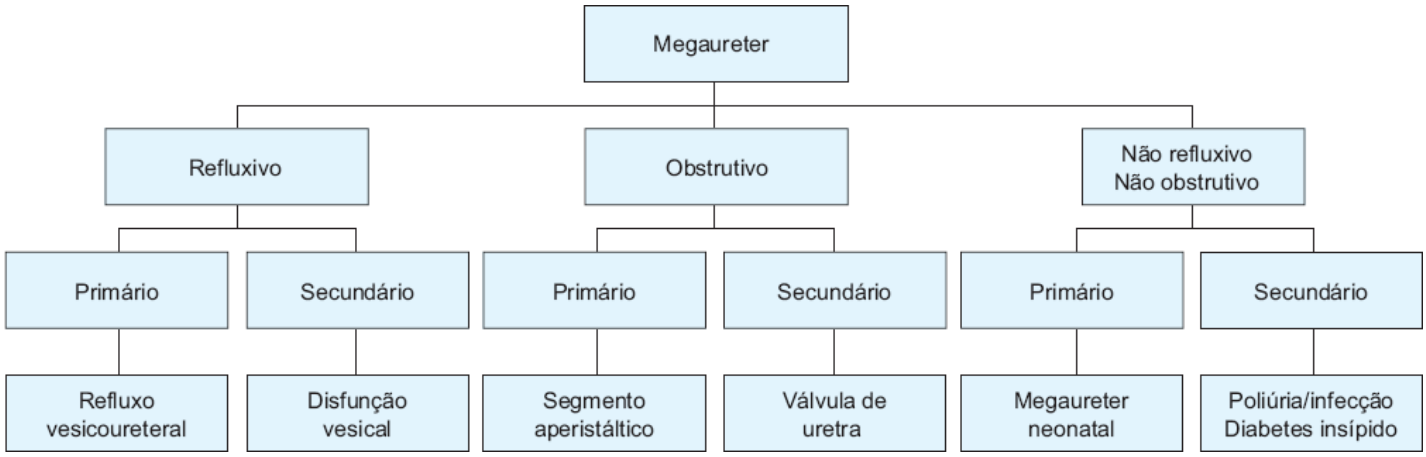

Figura 241.11 Classificação do megaureter com suas principais etiologias.

Etiologia

Megaureter primário obstrutivo

A causa mais frequente é a presença de um segmento aperistáltico justavesical de aproximadamente 3 a 4 cm que dificulta a progressão da urina até a bexiga, caracterizando uma obstrução funcional com ausência de estenose anatômica. A etiopatogenia é desconhecida, porém, alguns estudos mostram existir uma desorganização da musculatura e excesso de colágeno nesse segmento do ureter, prejudicando o peristaltismo e a drenagem da urina.[13]

Megaureter primário refluxivo

Nesse caso, a dilatação ureteral é relacionada com o refluxo em grandes proporções originado pelo defeito da junção ureterovesical.

Megaureter secundário obstrutivo

Esse tipo de megaureter é decorrente das disfunções miccionais neurogênicas e não neurogênicas ou da obstrução infravesical presente na válvula de uretra posterior.

A obstrução anatômica do ureter pode também estar associada a ureterocele, ureter ectópico, fibrose periureteral pós-operatória, neoplasia ou divertículo vesical periureteral (Figura 241.12).

Megaureter não obstrutivo e não refluxivo

Após a exclusão de refluxo, obstrução ou qualquer outra causa secundária de dilatação ureteral, pode ser caracterizado o megaureter não refluxivo e não obstrutivo.

Muitos recém-nascidos não apresentam causa para essa dilatação e podem crescer sem desenvolver sintomas.[14] O megaureter não obstrutivo e não refluxivo pode ocorrer por hiperfluxo urinário secundário aos diabetes insípido e melito, intoxicação hídrica ou decorrente da ação das toxinas bacterianas presentes na sepse urinária, gerando atonia da musculatura da junção ureterovesical.

Figura 241.12 Uretrocistografia retrógrada. Refluxo vesicoureteral bilateral decorrente de bexiga neurogênica em menina de 8 anos com insuficiência renal dialítica.

Diagnóstico

A avaliação da dilatação ureteral deve determinar sua origem primária ou secundária e, principalmente, diferenciar o megaureter obstrutivo do não obstrutivo.

À radiologia, observa-se um ureter dilatado superiormente, de um modo geral sem tortuosidades, cuja porção distal se estreita de forma progressiva na região da junção vesicoureteral.

Como já descrito em outra parte deste capítulo, nem todas as dilatações do trato urinário superior devem ser consideradas obstrutivas. A uretrocistografia é importante como parte da avaliação não somente na descoberta do refluxo vesicoureteral, mas também na tentativa de encontrar alguma anormalidade no trato inferior que seja responsável pela dilatação do trato alto.

O renograma diurético é essencial na diferenciação da causa da dilatação obstrutiva da não obstrutiva. A cintigrafia renal realizada com o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ou mercaptoacetiltriglicina (MAG3) avalia a drenagem ureteral, enquanto a utilização do ácido dimercaptossuccínico (DMSA) pode determinar objetivamente a função e eventual presença de cicatrizes no parênquima renal. O teste de Whitaker, apesar de ser invasivo e menos utilizado, também pode contribuir no diagnóstico das obstruções de diagnóstico difícil.

Tratamento

Nos últimos anos, dois fatos consolidaram uma mudança na conduta dos cirurgiões diante do diagnóstico de megaureter. O primeiro foi a melhor compreensão de que uma dilatação no trato urinário não é sempre relacionada com a obstrução e o segundo, que o aumento na incidência das hidronefroses, consequente ao uso rotineiro da ultrassonografia na gravidez, faz supor que a maioria dessas dilatações evolui assintomáticas.

O diagnóstico deve ser precoce e o acompanhamento rigoroso. As condutas são todas individualizadas com tendência atual de acompanhamento clínico inicial na maioria dos casos, pois a resolução espontânea pode ocorrer nos diferentes graus de dilatação.

A deterioração da função renal é rara na ausência de infecção, portanto, é utilizada antibioticoprofilaxia durante a fase de observação clínica na espera de resolução espontânea ou até a correção cirúrgica.

O tratamento cirúrgico do megaureter primário é indicado, obrigatoriamente, nas seguintes situações: comprometimento da função renal ou piora desta em relação a um exame anterior e na presença de sintomas como infecção ou dor.

O tratamento do megaureter secundário é a resolução da sua causa diretamente como a ablação de uma válvula de uretra posterior ou tratamento medicamentoso da bexiga neurogênica.

Capítulo 242

Tumores do Rim, do Ureter e da Bexiga

Antonio Marmo Lucon e Renato Falci Júnior

Processos Expansivos do Rim |Diagnóstico e Conduta

Os processos expansivos do rim são cada vez mais diagnosticados nos exames de imagem feitos na busca de um diagnóstico a partir de sintomas abdominais, urinários, decorrentes de doença de coluna vertebral, gerais e inespecíficos e mesmo em *checkups*. Esses exames incluem a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Os processos expansivos de maior importância são os cistos simples, os cistos complexos e os nódulos sólidos dos rins.

Cistos renais simples

Setenta por cento dos processos expansivos renais são cistos simples. Outros dados epidemiológicos: encontrados em 0,1 a 0,45% (média 0,22%) das USs feitas em indivíduos até os 18 anos, em 20% das TCs abdominais em indivíduos com mais de 40 anos, em 33% das TCs abdominais após os 60 anos e em 50% das necropsias após os 50 anos. Têm origem nos néfrons ou ductos coletores após sua formação normal ou anormal, não ficando claro por que podem aparecer durante a vida. O aumento de incidência com a idade sugere que os cistos renais sejam doença adquirida. Na US são vistos com formas arredondadas ou ovais, com ausência de ecos internos (aparece em preto), boa transmissão de ondas sonoras com consequente reforço posterior ao cisto (aparece em branco), paredes finas, lisas e bem definidas (Figura 242.1). São únicos, múltiplos, uni ou bilaterais e de tamanhos variáveis. São entidades benignas, e os assintomáticos não precisam e não devem ser tratados, merecendo apenas ser seguidos com US anuais ou bienais. Apesar da pequena parcela de cistos simples serem sintomáticos, pela sua alta prevalência na população, eles têm importância clínica. Os raros cistos que causem dor por distensão de estruturas vizinhas, hipertensão arterial por compressão do parênquima renal ou hidronefrose por compressão de vias excretoras (cistos parapiélicos) devem ser tratados. A dor costuma ser lombar, unilateral, contínua, sem irradiação, sem relação com posição, de fraca intensidade no início, mas com piora progressiva e com períodos de desaparecimento espontâneo por acomodação das estruturas. É importante o diagnóstico diferencial com dores de origem da coluna vertebral, que devem sempre ser afastadas. A hipertensão arterial consequente a cistos renais é também bastante rara, mas descrita e comprovada quando o cisto comprime o parênquima renal com tal particularidade que provoca isquemia, libera renina e desencadeia o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona. Os cistos que crescem dentro do seio renal são chamados de parapiélicos e se comprimirem o bacinete ou os cálices causam hidronefrose. Os cistos sintomáticos, apesar de benignos, devem ser tratados com finalidade de melhorar ou curar a dor, a hipertensão e a hidronefrose. O modo mais conveniente de tratamento é a punção esvaziadora, guiada por US e seguida da alcoolização do cisto. Em regime ambulatorial, com anestesia local, o cisto é facilmente puncionado e esvaziado (Figura 242.2 A). Se nada mais for feito, recidiva rapidamente. Para evitar que isso aconteça, injeta-se álcool absoluto dentro do cisto na proporção de um terço de volume aspirado com um máximo de 100 mℓ, pela mesma agulha e mesma punção usados na aspiração (Figura 242.2 B). Outras substâncias foram descritas como esclerosantes,[1–5] mas o etanol tem sido a mais utilizada por ser segura, barata e com seu metabolismo conhecido. Existe receio de alguns autores quanto a deixar o etanol dentro do cisto, mas já foi demonstrado que sua absorção e excreção são lentas, não atingindo nível sérico tóxico.[6]

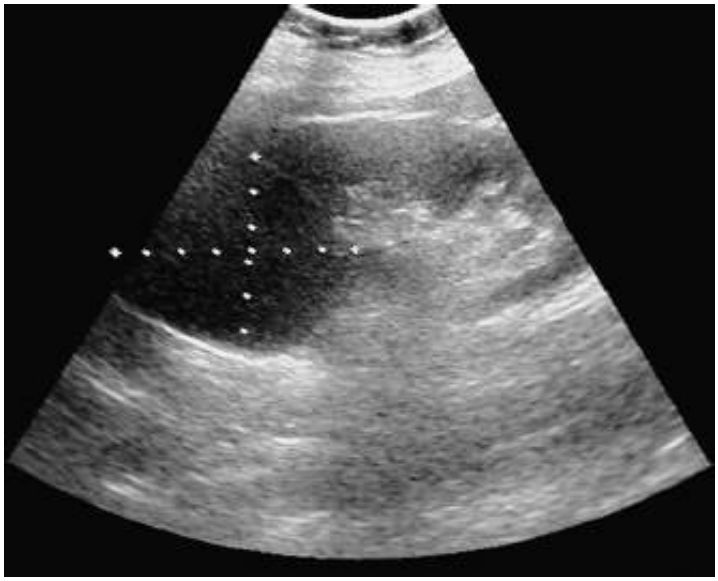

Figura 242.1 Ultrassonografia demonstrando um cisto renal simples. Note o conteúdo hipoecogênico, as paredes finas, praticamente não visualizadas, e o reforço acústico posterior.

Com essa técnica o cisto vai gradativamente diminuindo de tamanho, ficando pequeno ou desaparecendo após 6 meses.[7] Os tratamentos com cirurgias aberta ou laparoscópica já foram usados, mas são muito mais invasivos, feitos com anestesia geral e por isso não devem constituir a primeira opção.

Cistos renais complexos

São os que não preenchem os critérios de cistos simples, tendo septações ou margens irregulares ou conteúdos não homogêneos ou calcificações. Nem sempre são benignos, e por isso há necessidade de melhor avaliação com TC e RM. Na TC os cistos simples são ovoides ou esféricos, têm paredes lisas, conteúdo homogêneo com densidade entre –10 e 20 unidades Hounsfield, semelhante à de água, não captam contraste e são chamados tipo I na classificação da Bosniak.[8] Como já foi dito, nunca são malignos. Os cistos complexos tipos II, III e IV podem ter pequenos carcinomas de células renais em suas paredes ou septos. Os do tipo II têm septações finas, pequenas calcificações e conteúdo denso. Neoplasias são encontradas em 13% desses cistos. A conduta de observar e seguir ou retirar a lesão depende da idade, das comorbidades e da preferência do paciente por um ou outro método após ter sido esclarecido sobre as vantagens e desvantagens de cada um deles. Os cistos do grupo III têm calcificações maiores, septos maiores, paredes mais grossas e conteúdo mais denso. Neoplasias são encontradas em 45% dos casos. A exploração cirúrgica é mandatória, a não ser que o risco cirúrgico pelas comorbidades ou idade seja maior que o risco de ser portador de carcinoma de células renais. Os cistos do grupo IV têm margens irregulares e elementos sólidos que captam contraste. Representam verdadeiros carcinomas de células renais padrão cístico multimolecular em 90% dos casos.[8,9] A remoção cirúrgica é mandatória.

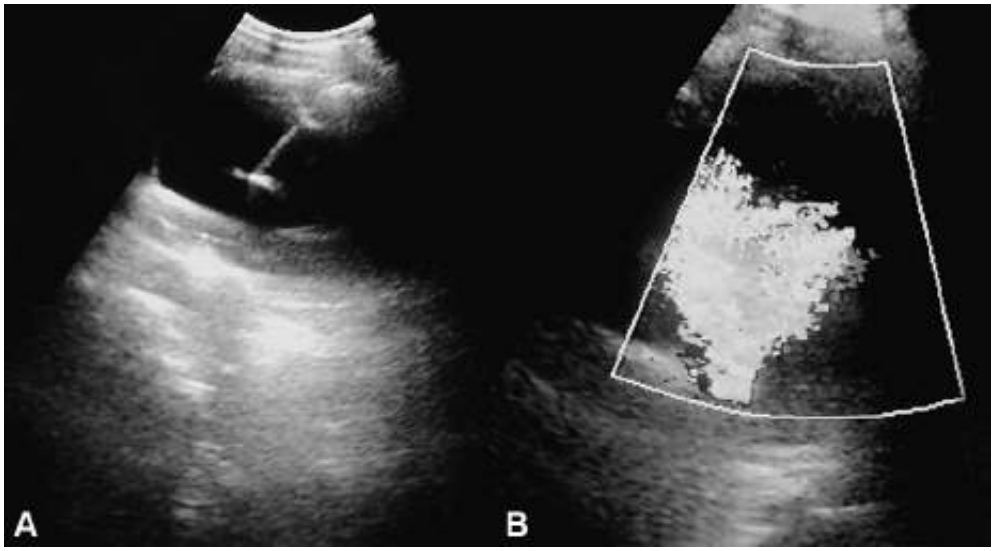

Figura 242.2 Ultrassonografia demonstrando o tratamento do cisto renal simples por punção, esvaziamento e esclerose com etanol absoluto. Nota-se a agulha com sua extremidade posicionada no interior do cisto (**A**) e o etanol sendo injetado, provocando turbilhonamento, visualizado pelo ecodoppler (**B**).

Nódulos sólidos

Os nódulos sólidos são neoplasias renais. As neoplasias malignas de importância clínica são os carcinomas de células renais e, bem menos frequentes, as diversas formas de sarcomas. As neoplasias benignas mais encontradas são os oncocitomas e os angiomiolipomas. Noventa por cento dos nódulos sólidos são carcinomas de células renais nos seus diferentes tipos: células claras (Figura 242.3), cromófilo, cromófobo, de ductos coletores e carcinoma medular. Os exames de imagem (US, TC e RM) não têm sensibilidade para distinguir os tipos de tumores malignos dos rins, por isso eles são tratados da mesma maneira.[10]

Quadro clínico

É decorrente do crescimento local do tumor, das síndromes paraneoplásicas ou das metástases, dependendo do tipo de tumor e do momento em que o diagnóstico for feito. Nos achados incidentais não há sintomas ou sinais e, portanto, não há quadro clínico. O crescimento local leva a dor, massa palpável e hematúria, se houver invasão de algum cálice ou do bacinete renal. A hematúria costuma ser intermitente, total (durante toda a micção), sem coágulos ou com poucos coágulos vermiformes. O tumor cresce, há necrose da parte periférica, descamação, sangramento e o processo se interrompe. Novo crescimento, nova necrose e o processo se repete. A dor é vista em tumores de grande tamanho por compressão de vísceras vizinhas ou ramos nervosos adjacentes. Invasão de cápsula renal ou via excretora ocorre em 20% dos casos. Massa palpável é mais comum em indivíduos magros e com pouca massa muscular.[11]

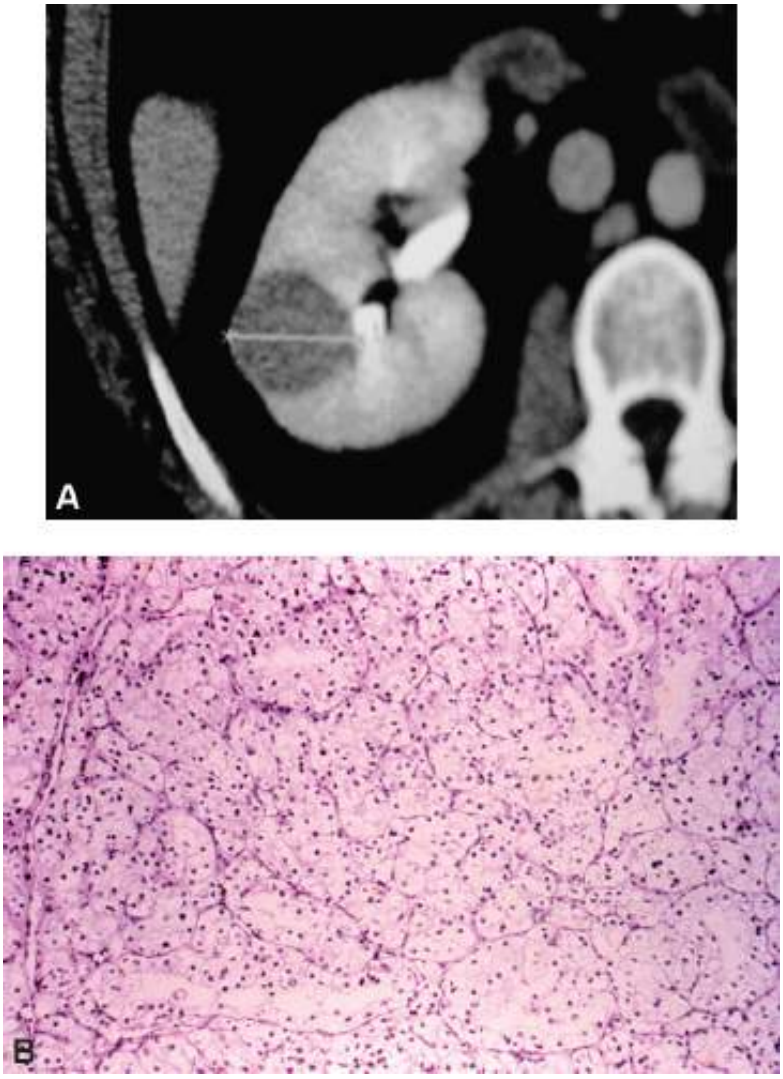

Figura 242.3 Tomografia computadorizada demonstrando nódulo sólido no parênquima renal (**A**) e aspecto histológico

do carcinoma de células renais padrão células claras (**B**).

De grande importância para o médico generalista é o conhecimento de que a síndrome paraneoplásica é encontrada em 20% dos pacientes com carcinoma de células renais e pode ser o sintoma inicial que leva ao diagnóstico. O rim normal produz 1,25-di-hidroxicolecalciferol, renina, eritropoetina, várias prostaglandinas, peptídios semelhantes ao paratormônio, gonadotrofinas, insulina, citoquinas e mediadores inflamatórios. O tumor renal, que produz uma ou mais dessas substâncias em excesso, se manifesta por meio de aumento da velocidade de hemossedimentação em 55% dos casos, hipertensão arterial em 37%, anemia em 36%, caquexia e perda de peso em 34%, febre em 17%, alteração de função hepática em 14%, hipercalcemia em 4,9%, policetemia em 3,5%, neuropatia em 3,2% e amiloidose em 2%.[12] Essas alterações normalizam-se após a nefrectomia. A única alteração que tem tratamento prévio e merece ser tratada é a hipercalcemia. O tratamento é feito por hidratação com grandes volumes e furosemida, que podem ser associadas a corticosteroides, calcitomina e indometecina.

O diagnóstico a partir dos sintomas das metástases pode advir de queixas pulmonares, dores ósseas ou fraturas espontâneas e sintomas neurológicos, quando há acometimento do sistema nervoso central. Atualmente, e com tendência a crescer, mais de 50% dos tumores renais são achados incidentais de US, TC e RM sem sintomas e sinais e, portanto, sem quadro clínico.

Diagnóstico

O diagnóstico dos tumores renais é feito por meio de TC ou RNM, que têm praticamente 100% de sensibilidade quando conduzidas de modo adequado e com contraste intravenoso. A ultrassonografia é extremamente útil por ser barata, disponível e não utilizar contraste, tendo um índice de sensibilidade muito grande, por isso deve ser sempre empregada na avaliação inicial. Pode não detectar pequenos tumores vizinhos ao hilo renal, e por esse motivo não é um bom exame para acompanhamento de casos já tratados com finalidade de diagnosticar precocemente recidiva e novos tumores.[13,14]

A TC e a RM têm a mesma sensibilidade para avaliação do acometimento renal dos tumores. A RM tem melhor sensibilidade para diagnóstico e quantificação da invasão tumoral das veias renal e cava inferior, o que ocorre em 10% dos casos. Como não emprega contrastes iodados nem raios X, pode ser utilizada em pacientes com alergia ao iodo e em mulheres grávidas, sem as limitações da TC. Por outro lado, há pacientes com claustrofobia que só se submetem à RM com anestesia geral.

Estádios

Os tumores renais são classificados pelo sistema TNM (tumor, nódulo linfático e metástase), conforme a Tabela 242.1.

Os órgãos mais acometidos por metástases são os pulmões em mais de 50% dos casos, os ossos em 33%, seguidos de linfonodos regionais, fígado, adrenais e cérebro. Em 10 a 15%, os tumores renais são bilaterais por ocasião do diagnóstico ou durante o acompanhamento de casos tratados. A multicentricidade é a causa mais provável, não havendo como afastar a hipótese até há pouco tempo bem mais aceita de metástase contralateral.

Tabela 242.1 Classificação dos tumores renais pelo sistema TNM (tumor, nódulo linfático e metástase).

T_{1a}	Tumores de até 4 cm confinados à cápsula renal
T_{1b}	Tumores entre 4 e 7 cm confinados à cápsula
T_{21}	Tumores maiores que 7 cm confinados à cápsula
T_{3a}	Extensão tumoral até a gordura perirrenal ou até a adrenal
T_{3b}	Envolvimento da veia renal ou veia cava inferior abaixo do diafragma
T_{3c}	Envolvimento da veia cava inferior acima do diafragma
T_4	Extensão além da fáscia de Gerota
N_0	Sem comprometimento de linfonodos

N_1	Comprometimento de um linfonodo
N_2	Comprometimento de mais de um linfonodo
N_x	Linfonodos não avaliados
M_0	Sem metástases
M_1	Com metástases a distância
M_x	Metástases não avaliadas

Em passado recente, 25% dos novos casos de tumor renal já eram diagnosticados com a existência de metástases. Felizmente esse número deve cair, com aumento do diagnóstico de tumores pequenos e incidentais.[14,15]

Tratamento

O tratamento dos carcinomas de células renais varia em função do estádio clínico: nefrectomia parcial para tumores de até 4 cm restritos ao rim (T_{1a}, N_x, M_0), nefrectomia radical para tumores maiores que 4 cm (T_{1b}, T_2, T_{3a}, T_4, N_x, N_1, M_0) e nefrectomia radical seguida de imunoterapia para certos tipos de tumores metastáticos (M_1). A nefrectomia parcial é o melhor tratamento para tumores de até 4 cm, mesmo que o rim contralateral seja normal (Figuras 242.4 e 242.5).[16,17] Nessas circunstâncias, o índice de recidiva local devido à multicentricidade do tumor inaparente durante o ato cirúrgico é de 1 a 2%, que é menor que a incidência de novo tumor sequencial no rim remanescente, que é de 3% durante os anos de seguimento. Além disso, a evolução para insuficiência renal crônica é menor nos pacientes que foram tratados com nefrectomia parcial do que nos que foram tratados com nefrectomia radical e seguidos a longo prazo. Para os pacientes com tumores T_{1a}, N_0 e M_0, a sobrevida livre de doença é de 90 a 100% em 5 anos, independentemente da forma de nefrectomia, se parcial ou radical.[18] Oferecendo os mesmos índices de cura, a nefrectomia parcial preserva o parênquima renal (ver Figura 242.5), que pode ser muito importante se no seguimento houver aparecimento de tumor renal no rim contralateral. Os tumores diagnosticados em rim único anatômica ou funcionalmente devem ser tratados com nefrectomia parcial sempre que ela puder ser feita, mesmo que sejam maiores que 4 cm. Os pacientes que permanecem com um pouco de parênquima renal funcionante evoluem melhor do que os que ficam anéfricos e são tratados com diálise e transplante. Nesses casos (tumores maiores que 4 cm), o risco de recidiva local é bem maior e o seguimento deve ser feito em intervalos mais curtos.

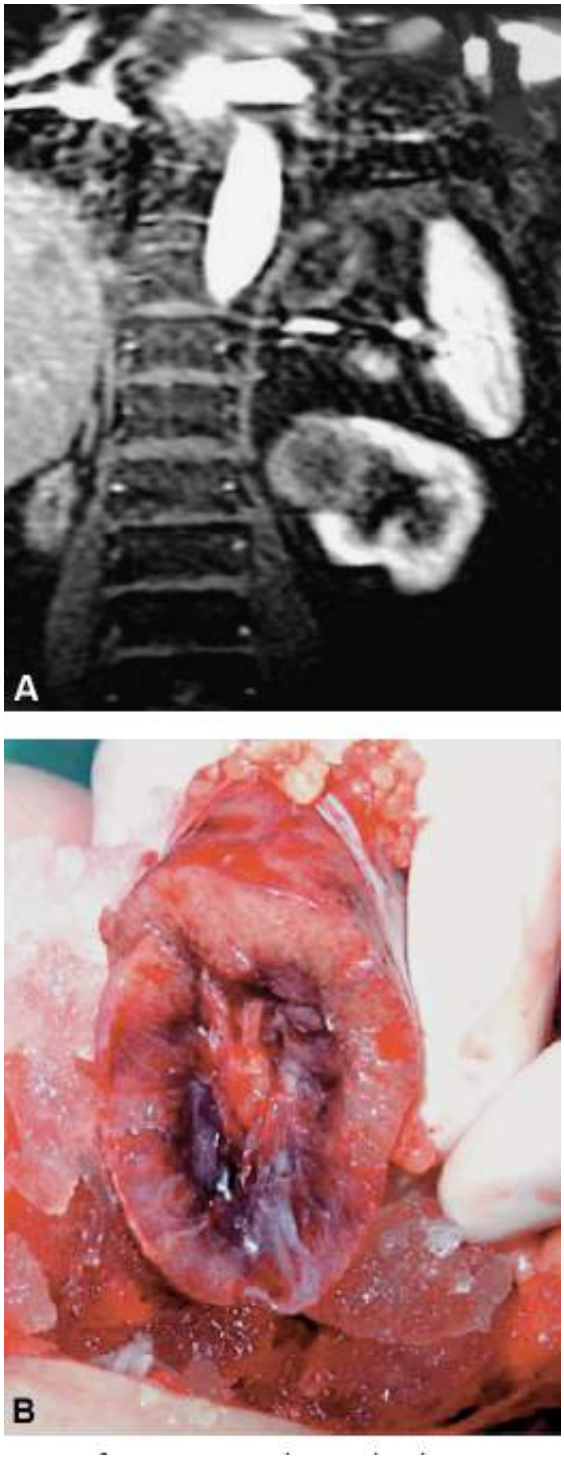

Figura 242.4 Tomografia computadorizada demonstrando nódulo sólido no parênquima renal (**A**) e o correspondente tratamento cirúrgico, a nefrectomia parcial (**B**).

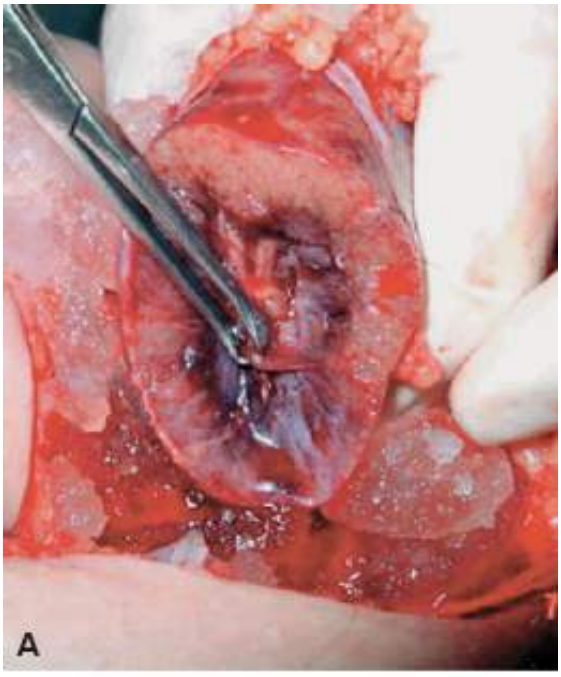

Figura 242.5 Fotografia da nefrectomia parcial demonstrando a reconstrução da via excretora (**A**) e a ráfia do parênquima renal (**B**).

A nefrectomia radical consiste na retirada do rim e da metade proximal do ureter, envolvidos pela gordura perirrenal, com dissecação por fora da fáscia de Gerota depois de ligadura prévia da artéria e da veia renais. A adrenalectomia concomitante é recomendada nos tumores grandes e nos tumores do polo superior, sendo opcional nos outros casos (Figuras 242.6 e 242.7). A linfadenectomia homolateral e do espaço interaorto-cava é mandatória quando os linfonodos estão aumentados, apesar de, nessas situações, apenas 50% dos linfonodos estarem comprometidos por neoplasia e os outros 50% serem acometidos por processos inflamatórios. Se os linfonodos não estiverem aumentados, sua remoção não é mandatória, embora haja estudo que mostra que 8% dos pacientes que tenham estádios menores que T_{1b} e T_2 tenham micrometástases linfonodais e, portanto, seriam beneficiados com linfadenectomia desde o diafragma até a bifurcação dos grandes vasos. A sobrevida após 5 anos para pacientes com T_{1b} e T_2 é menor que 75%.[19,20]

Não existe tratamento curativo para doença metastática. Metástases únicas devem ser ressecadas. Há evidências clínicas derivadas de estudos não aleatorizados de que doentes com metástases vivem um pouco mais e com melhor qualidade de vida se forem tratados com nefrectomia radical do que se receberem imunoterapia com interferona e/ou interleucina-2. A sobrevida é ainda um pouco maior se forem tratados com nefrectomia radical + interferona + interleucina-2. O prognóstico não é o mesmo para todos os pacientes. Evoluem melhor os que estiverem em melhor

estado geral, sem anemia, com intervalo maior entre o aparecimento do tumor primário e das metástases, com menor número de órgãos comprometidos e com menor número de metástases. Os que têm apenas metástases pulmonares são os que evoluem melhor.

Figura 242.6 Tomografia computadorizada demonstrando tumor renal maior que 4 cm.

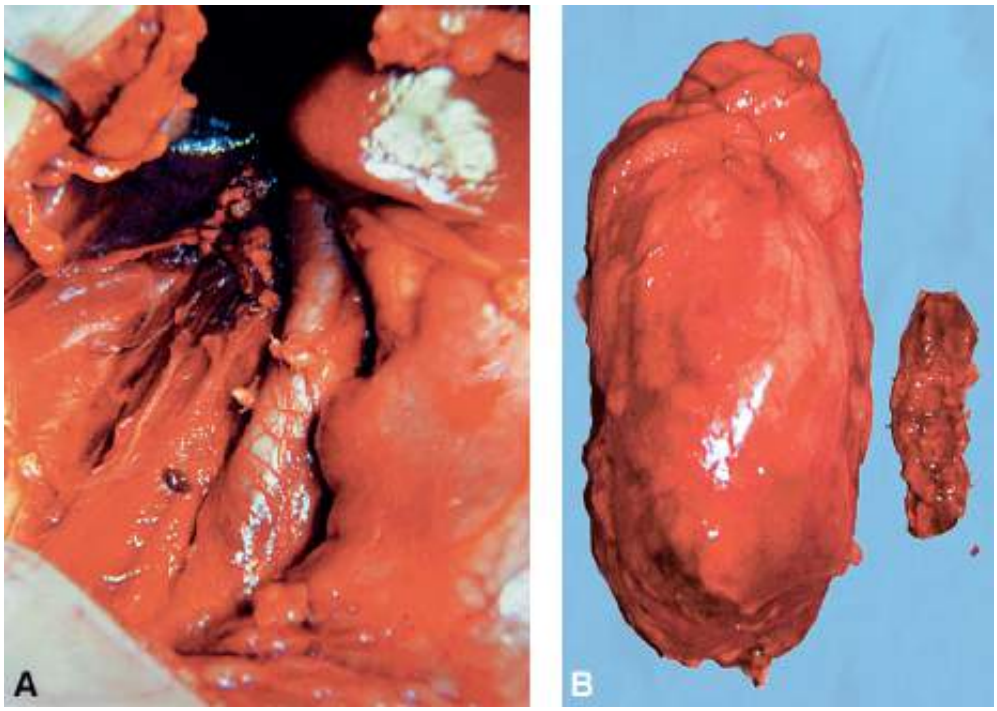

Figura 242.7 Nefrectomia radical. O rim é retirado em bloco juntamente com a gordura perirrenal e os gânglios. Note o aspecto da loja renal no final da cirurgia (**A**) e a peça cirúrgica composta pelo rim, gordura perirrenal, ureter proximal e gânglios (**B**).

A indicação de nefrectomia radical em pacientes com metástases é mandatória quando há dor ou sangramento, para alívio dos sintomas. Somente não devem ser operados os doentes que não quiserem ou não tiverem condições clínicas para suportar a cirurgia proposta.

Oncocitomas

São tumores benignos derivados dos túbulos contornados distais dos néfrons e representam 3 a 10% dos nódulos sólidos dos rins.

Não é possível fazer distinção entre oncocitoma e carcinoma de células renais pelo quadro clínico e pelos exames de imagem. Raramente a aparência em roda radiada vista na TC pode sugerir um oncocitoma. O tratamento é o mesmo já descrito: nefrectomia parcial para tumores menores que 4 cm e radical para os maiores. Entretanto, se houver suspeita pelos exames de imagem, os tumores maiores devem ser biopsiados no intraoperatório e,

confirmado o diagnóstico, deve-se fazer nefrectomia parcial mesmo se o tumor for maior que 4 cm por se tratar de tumores benignos.

Angiomiolipomas

Angiomiolipomas são tumores benignos que contêm vasos, músculo liso e gordura em proporções variadas. Derivam de células epiteliadas perivasculares. Aparecem em 0,13% de ultrassonografias renais feitas em *screening* ou rastreamento. Cerca de 20% dos pacientes têm esclerose tuberosa com retardo mental, epilepsia e adenomas sebáceos. O diagnóstico é sugerido com grande possibilidade de acerto por US, TC e RM porque os conteúdos vascular e de gordura têm expressões definidas por exames de imagens (Figuras 242.8 e 242.9).[21] Por serem benignos, se forem pequenos não há necessidade de serem removidos, devendo apenas ser acompanhados. Se forem grandes há riscos de hemorragias por rupturas e por isso devem ser removidos sempre por nefrectomia parcial ou enucleação. Não há consenso sobre tamanho grande ou pequeno para determinar a conduta expectante ou cirúrgica. Na nossa opinião, tumores maiores que 4 ou 5 cm, tumores múltiplos ou bilaterais devem ser retirados. Se não o forem, existe sempre a possibilidade de que cresçam, sangrem, acarretem dor, e nesses casos, pelo tamanho, a cirurgia conservadora será mais difícil e com menor possibilidade de êxito. Recentemente têm sido reconhecidos angiomiolipomas de comportamento maligno, por serem multicêntricos, acometendo outros órgãos e linfonodos como se fossem metástases.[22]

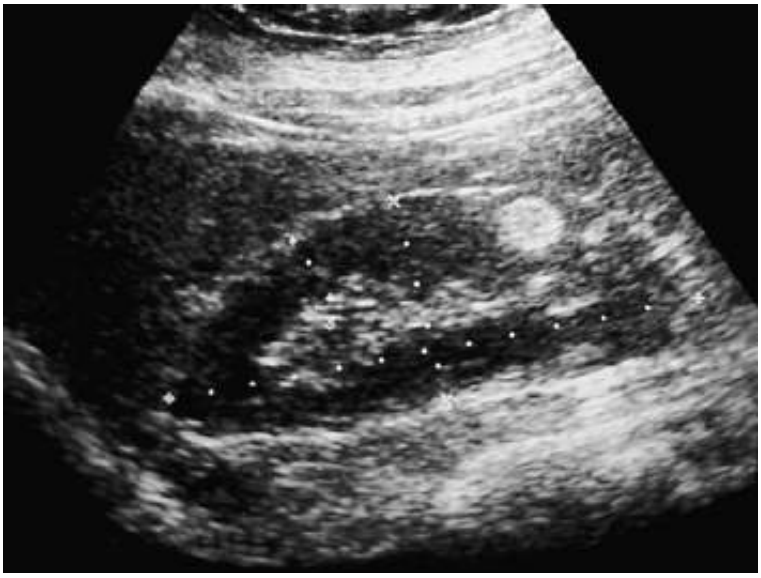

Figura 242.8 Ultrassonografia demonstrando o aspecto hiperecogênico do angiomiolipoma.

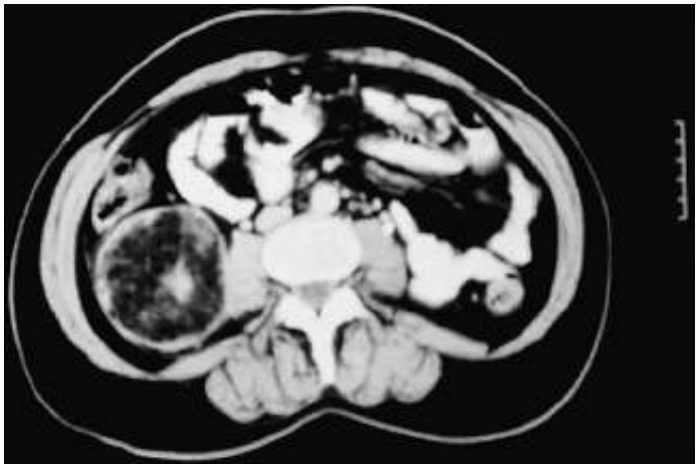

Figura 242.9 Tomografia computadorizada destacando o aspecto hipoatenuante da gordura existente no angiomiolipoma.

Sarcomas

Originam-se de elementos mesenquimais e por isso disseminam-se localmente com mais facilidade, infiltrando-se nas estruturas vizinhas. Representam 1 a 2% dos tumores malignos do rim, e a variedade mais frequente é o

liomiossarcoma. Os exames de imagem não possibilitam diferenciação segura dos carcinomas de células renais. Há grande tendência de recidiva local e o prognóstico é pior que o carcinoma de células renais.

Perspectivas

O aumento da longevidade do ser humano, a melhor compreensão da biologia dos tumores renais e o avanço tecnológico estão possibilitando que o tratamento das massas renais seja cada vez menos agressivo para o paciente e com maior preservação de néfrons. Assim, situações especiais devem ser consideradas para tratamento diferente do padrão-ouro descrito anteriormente. Seguem algumas alternativas:

- Vigilância ativa: o racional da vigilância surgiu com um estudo de coorte que mostrou que aproximadamente um terço dos pacientes com idade acima de 70 anos, que foram submetidos a tratamento de massas renais, falecem de causas não relacionadas com o tumor em 5 anos subsequentes ao tratamento.[23] Some-se a isso a característica do tumor renal, que apresenta geralmente crescimento lento, possibilitando o seguimento com exames de imagem de tumores pequenos, particularmente em indivíduos idosos
- Tratamentos percutâneos: neste grupo de terapias incluem-se o ultrassom focado de alta intensidade (HIFU), a ablação com radiofrequência e a crioablação. Usando a fonte de energia para produzir calor (HIFU e radiofrequência) ou resfriamento (crioablação), essas técnicas têm como objetivo induzir morte celular no local da aplicação. A associação com métodos de imagem torna possível que a energia seja aplicada na região do tumor, promovendo sua necrose de coagulação. Sua eficácia é inferior à cirurgia convencional, pois se podem encontrar células tumorais viáveis em casos em que o controle de imagem é favorável, ou seja, com ausência de captação de contraste na área tratada. Portanto, por haver maior índice de falha primária, todos esses métodos devem ser considerados tratamentos alternativos[24]
- Cirurgia videolaparoscópica e robô-assistida: com essas técnicas tem-se como objetivo reproduzir a técnica padrão-ouro da cirurgia aberta, porém com a vantagem de evitar incisão na parede abdominal. Com isso abreviam-se o pós-operatório e o retorno às atividades. Têm limitações de custo e de curva de aprendizado do cirurgião. No entanto, como o tempo favorece a tecnologia, são métodos bastante promissores.

Câncer de Bexiga

Conceito

As neoplasias vesicais são importantes pela alta incidência, gravidade dos sintomas que acarretam, alto índice de recidiva e morbidade dos tratamentos. A cistectomia, que se impõe no tratamento de casos mais avançados, é cirurgia mutilante e se acompanha de derivações urinárias, que têm grandes implicações na qualidade de vida dos pacientes.

Epidemiologia

Nos homens, o câncer de bexiga representa 6,2% de todos os casos de neoplasias, ocupando o quarto lugar, precedido por neoplasias de próstata, pulmão e colorretais. Nas mulheres, ocupa a oitava posição. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que ocorram aproximadamente 400.000 casos novos de câncer em geral por ano (estimativa de 2003), entre homens e mulheres, sendo os principais em homens o de pele e próstata e na mulher o de pele, mama e colo de útero. Não existem estatísticas sobre o câncer de bexiga no Brasil. Essa neoplasia incide com maior frequência em pessoas de meia-idade e idosos, sendo a idade média na ocasião do diagnóstico de 69 anos para os homens e 71 anos para as mulheres. A mortalidade também acompanha essa tendência. Aspecto particular dessa doença é o fato de que achados incidentais de necropsia não são relatados,[1] o que significa que todos os casos de câncer de bexiga são diagnosticados em vida, provavelmente pela precocidade dos sintomas.

Sua prevalência, no entanto, supera bastante a incidência, sendo a segunda neoplasia mais prevalente em homens, após o câncer da próstata. Isso se deve à alta taxa de recorrência do câncer de bexiga, que causa a diferença entre incidência e prevalência.[2]

Mortalidade

O câncer de bexiga é responsável por 2,9% de todas as mortes por câncer em homens e por 1,5% nas mulheres. Existe uma tendência de os homens apresentarem maior sobrevida que as mulheres. Essa diferença é mais significativa nos indivíduos negros que nos brancos.[3] A sobrevida em todos os estágios da doença também é mais favorável aos brancos.[4] No Brasil, estima-se que em 2003 morreram 130.000 pessoas por câncer, não havendo dados específicos para o câncer de bexiga. Estima-se que 12.200 pessoas morreram de câncer de bexiga no ano de 2000 nos EUA.[5]

Etiopatogenia e fisiopatologia

A gênese do câncer de bexiga é múltipla e envolve a expressão de oncogenes ou a inativação de genes supressores de tumor. O p53, que é um gene supressor de tumores, é o gene mais frequentemente alterado nos tumores vesicais e em vários outros tumores.[6] A mutação desse gene está associada a instabilidade do genoma e predisposição para outras mutações que são reconhecidas nos tecidos neoplásicos. No entanto, sua importância clínica ainda não está estabelecida. Outros genes também relacionados com o desenvolvimento do câncer de bexiga são: o gene do retinoblastoma, o p15, o p16, o p21, o p27 e o p19.

Fatores de risco

O tabagismo é o fator de risco com maior importância clínica, o que é comprovado por estudos epidemiológicos. Indivíduos tabagistas têm até quatro vezes mais probabilidade de ter câncer de bexiga que pessoas que nunca fumaram.[7,8] O risco está relacionado com o número de cigarros, tempo de tabagismo e quantidade de fumaça inalada. Uma vez cessado o tabagismo, o risco de desenvolver neoplasia do urotélio se mantém elevado por 20 anos. Ainda não foi identificado o carcinógeno existente no cigarro responsável pelo desenvolvimento desse tumor. O 4-aminobifenil tem despertado bastante interesse nos estudos e tenta-se explicar a causa da diferente suscetibilidade aos carcinógenos do cigarro entre os indivíduos segundo suas capacidades de acetilação dos metabólitos da queima do tabaco.[9]

A participação dos corantes sintéticos entre os carcinógenos do urotélio foi reconhecida no final do século 19.[10] Diversas substâncias já foram apontadas, como corantes de tecidos, anilina de alimentos e adoçantes artificiais, mas nenhuma delas de maneira convincente. A ingestão de chá e café não aumenta o risco de desenvolver câncer de bexiga quando o risco da ingestão do tabaco for afastado.[11]

A agressão crônica à mucosa vesical resultante de cateter vesical por longos períodos, litíase vesical não tratada e a cistite causada pelo *Schistosoma haematobium* estão associadas ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas na bexiga.[12] Irradiação pélvica para tumor de colo de útero aumenta 4 vezes a incidência de câncer de bexiga nos 10 anos subsequentes.[13]

Anatomia patológica

O urotélio normal é formado por três a sete camadas celulares que repousam sobre o córion, que contém a camada muscular da mucosa.[14] As células mais profundas são chamadas basais e as superficiais são em forma de guarda-chuva: largas e achatadas. Entre elas há uma ou mais camadas de células intermediárias.

O *papiloma*, que inadequadamente é chamado de carcinoma de células transicionais grau zero, caracteriza-se por lesão vegetante, de pequeno tamanho, constituída por uma haste fibrovascular recoberta por urotélio normal, isto é, sem displasia ou anaplasia. É raro e tem comportamento diferente dos outros tumores de urotélio, uma vez que raramente recorre após a ressecção endoscópica. Por esse motivo não deve ser chamado de carcinoma (Figura 242.10).

O *papiloma invertido* é uma lesão benigna caracterizada pela proliferação nodular em direção ao estroma vesical. Pela sua característica de crescimento, tem aparência nodular, diferente do aspecto franjeado do tumor vesical. Está associada à inflamação crônica da bexiga ou à obstrução infravesical. Pode conter áreas de cistite cística ou de metaplasia escamosa.

Na *displasia* do epitélio as células displásicas apresentam núcleo arredondado, aumentado e localizado na região

basal da célula. Não apresentam mitose ou espessamento do epitélio, que ocorrem no carcinoma (Figura 242.11).

O *carcinoma in situ* é representado por carcinoma de células transicionais pouco diferenciado e confinado ao urotélio (Figura 242.12). Existe um aumento do número de camadas e suas células têm núcleo aumentado, com alteração da cromatina, da relação núcleo-citoplasma e perda da polaridade celular. Devido à intensa descamação, a citologia urinária pode ser positiva para células neoplásicas em até 90% desses casos.[15]

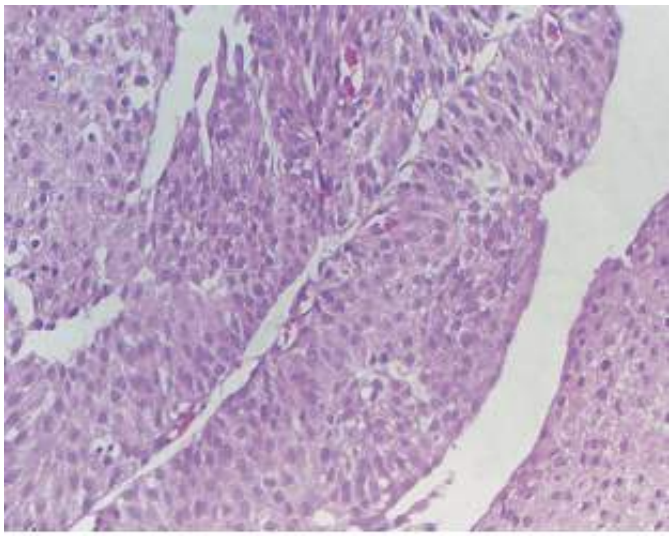

Figura 242.10 Papiloma de bexiga. Eixo fibrovascular recoberto por urotélio normal. Microscopia óptica, corada por hematoxilina e eosina (aumento de 100 vezes).

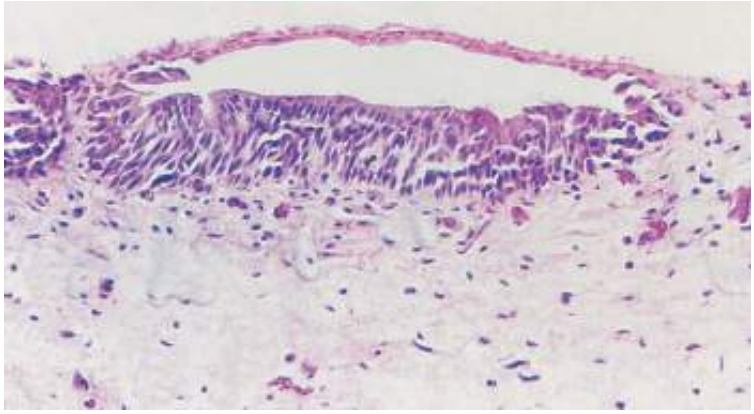

Figura 242.11 Microscopia óptica, corada por hematoxilina e eosina demonstrando atipia celular no epitélio de transição da bexiga.

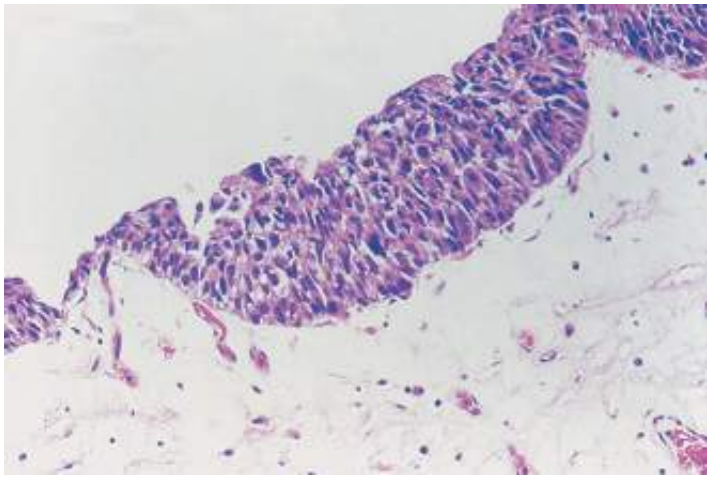

Figura 242.12 Carcinoma *in situ*. Lesão plana, com aumento do número de camadas celulares, perda da polaridade celular, atipias celulares e aumento da relação núcleo-citoplasma.

O *carcinoma de células transicionais ou uroteliais* representa 90% das neoplasias de bexiga e difere do urotélio normal por apresentar número aumentado de camadas celulares, com aspecto papilar e com perda da arquitetura e

polaridade celular. Pode apresentar-se com padrão papilar (Figura 242.13) (70%), nodular (10%), séssil, infiltrativo, e misto (20%). Pode crescer em profundidade, invadindo o córion (Figura 242.14) e a camada muscular própria da bexiga. Os que não invadem a musculatura própria da bexiga são chamados superficiais (ver Figuras 242.13 e 242.14) e os que invadem são chamados de invasivos (Figura 242.15). Baseado no grau de anaplasia das células tumorais, o carcinoma de células transicionais é classificado quanto ao grau de malignidade.

O grau I é representado pelos tumores bem diferenciados. Apresentam um pedículo fibrovascular recoberto por urotélio com espessura celular superior a sete camadas. Tem potencial de recorrência, que pode sobrevir em maior grau e em maior número.

Os tumores grau II são considerados moderadamente diferenciados e possuem pedículo fibrovascular mais largo, maior alteração na estrutura do epitélio, com perda da morfologia das camadas e perda da polarização celular. A relação núcleo-citoplasma é aumentada. Esses tumores, bem como os tumores grau I, foram considerados tumores de baixo grau, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde.[16]

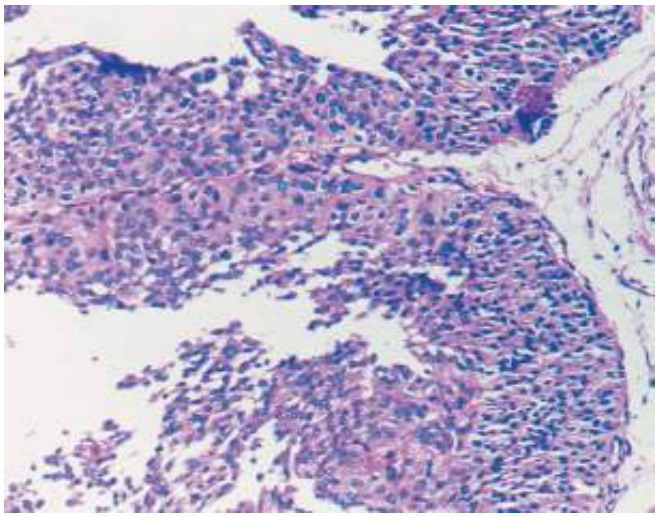

Figura 242.13 Carcinoma de células transicionais superficial. A membrana basal está íntegra e não há invasão do córion.

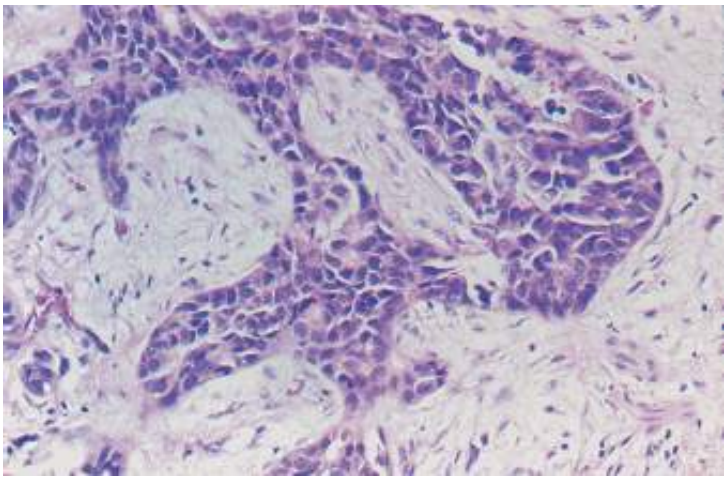

Figura 242.14 Carcinoma de células de transição superficial invadindo o córion.

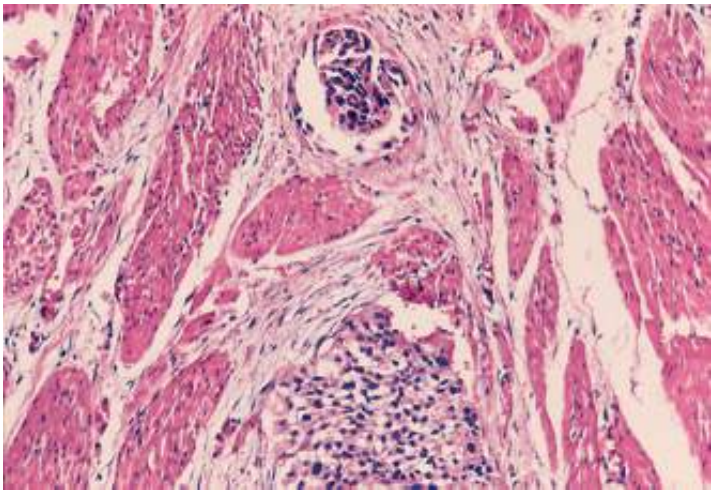

Figura 242.15 Carcinoma de células transicionais invasivo da camada muscular própria da bexiga.

Os tumores grau III, também classificados como tumores de alto grau, apresentam perda total da arquitetura do epitélio, não exibindo diferença entre a camada basal e superficial. Pleomorfismo e relação núcleo-citoplasma elevada, associados à figura frequente de mitoses, caracterizam essa neoplasia.[17]

A existência de alterações genéticas semelhantes no carcinoma *in situ* e no tumor invasivo de bexiga possibilita estabelecer a conexão entre esses dois tipos de alterações e explicar a progressão do carcinoma *in situ* para tumor invasivo.[18]

A ocorrência de metaplasia como metaplasia escamosa ou adenocarcinoma não altera a classificação dos tumores uroteliais.

Existem diferenças genéticas que podem explicar o comportamento biológico diferente entre os tumores de baixo grau, que são pouco agressivos, e os de grau mais alto, que, mais frequentemente, são invasivos e possuem comportamento biológico mais agressivo.[19]

Outras lesões menos frequentes do urotélio são: o adenoma nefrogênico, que é uma lesão rara que lembra, histologicamente, túbulos renais primitivos, sendo uma resposta metaplásica do urotélio a trauma, infecção crônica ou radioterapia; e a leucoplasia vesical, que é caracterizada por metaplasia escamosa do urotélio com queratinização intensa, acantose, atipia celular e displasia.

O pseudossarcoma é uma lesão rara que lembra o sarcoma vesical e corresponde à reação com células em fuso, geralmente secundária à infecção ou à manipulação cirúrgica local.

Carcinoma de células escamosas

Esse tipo de tumor, raro na bexiga, consiste em ilhas de células neoplásicas queratinizadas. Pode apresentar graus de diferenciação. Tem comportamento agressivo e associação com cistite cística e metaplasia escamosa.

Adenocarcinoma

Também bastante raro, é responsável por apenas 2% dos tumores vesicais. Pode se originar em qualquer porção da bexiga e é o câncer de bexiga mais comum das bexigas extróficas. Esse tipo de tumor se desenvolve por inflamação crônica. Os tumores de úraco, que são extremamente raros, são geralmente adenocarcinomas, embora possam se originar como carcinoma de células transicionais. Os tumores de úraco têm pior prognóstico que os adenocarcinomas de bexiga.[20]

Quadro clínico

O sintoma mais comum do câncer de bexiga é a hematúria macroscópica indolor, que pode ocorrer em até 85% dos pacientes.[21] Todo paciente com mais de 40 anos que tiver hematúria macroscópica deve ser considerado como possível portador de tumor vesical ou outro tumor do trato urinário até prova em contrário. Hematúria microscópica tem pouco valor no diagnóstico de neoplasia vesical porque é comum a outras doenças benignas, é frequentemente

idiopática e não é vista nos períodos de intermitência do sangramento tumoral. Os sintomas de irritação vesical, como polaciúria, urgência miccional e disúria, também são comuns e estão mais associados à ocorrência de carcinoma *in situ* e tumor invasivo de bexiga. Em casos mais avançados, o câncer da bexiga pode se apresentar com dor lombar, secundária a obstrução ureteral, dor pélvica, edema de membros inferiores e massa pélvica. Um pequeno número de pacientes tem como apresentação inicial doença metastática, com dor óssea, perda de peso e caquexia.

Diagnóstico

Todo paciente com hematúria deve ser submetido à exploração morfológica do trato urinário. A ultrassonografia é o exame mais disponível e mais barato e sempre deve ser feito (Figura 242.16). Se for de boa qualidade, avalia bem os rins e a bexiga. Pode não diagnosticar pequenos tumores renais não exofíticos ou pequenos tumores vesicais na parede anterior da bexiga próximos ao colo vesical. A tomografia computadorizada com contraste endovenoso diagnostica melhor e com mais nitidez os tumores renais, os tumores de bacinete e ureter e contribui para o diagnóstico dos tumores vesicais. A urografia excretora também é útil, mas é menos eficiente que a tomografia, que tende a substituí-la como etapa seguinte à ultrassonografia.

O diagnóstico de certeza é feito por cistoscopia com biopsia ou ressecção da lesão suspeita. A ressecção da lesão possibilita o tratamento dos tumores superficiais. Biopsia de outras áreas também pode ser realizada nesse momento. A biopsia concomitante de áreas vesicais que não estão acometidas pelo tumor pode encontrar carcinoma *in situ* em 20 a 25% dos casos,[22] o que indica maior probabilidade de recorrência das lesões. No entanto, alguns autores julgam essas biopsias desnecessárias e ainda advertem para a possibilidade de implante de tumor na área cruenta da biopsia.[23] Portanto, as biopsias aleatórias não são preconizadas de rotina, mas têm importância fundamental em áreas suspeitas. Apesar de ser o padrão-ouro para o diagnóstico do câncer de bexiga, a cistoscopia sem biopsia pode falhar em até 25% dos casos para a detecção de alterações precoces do urotélio. Baseado nisso, tem-se estudado substâncias que sensibilizam o urotélio alterado para melhorar a sensibilidade da cistoscopia,[24,25] até agora sem resultados comprovados.

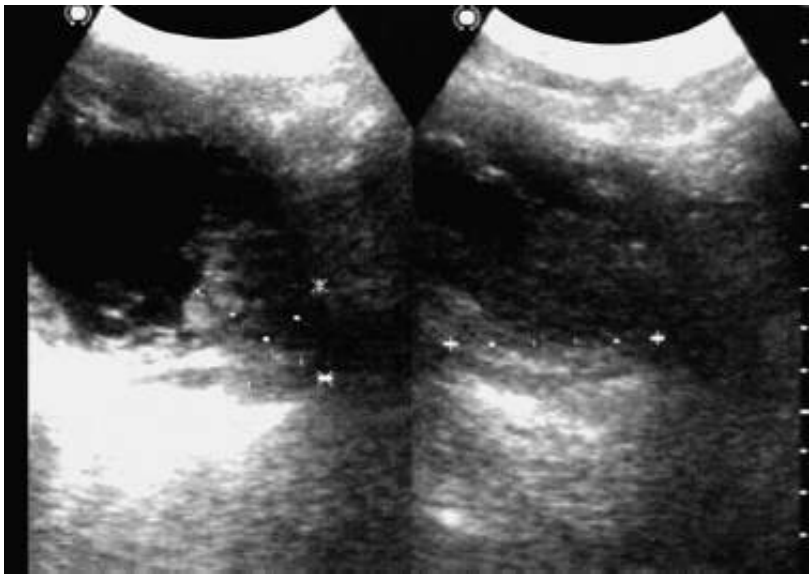

Figura 242.16 Ultrassonografia demonstrando tumor vesical vegetante.

A cistoscopia pode ser realizada com cistoscópio rígido utilizando óptica de 30 e 70° ou cistoscópio flexível. Deve-se padronizar o exame de modo que todas as paredes vesicais sejam visualizadas e as áreas suspeitas sejam biopsiadas. Deve-se incluir obrigatoriamente a biopsia do colo vesical e da uretra, que são fundamentais para a escolha da derivação urinária em doentes que são tratados com cistectomia radical. A hemostasia com eletrocautério da área biopsiada diminui o risco de sangramento posterior.

Todo paciente com câncer de bexiga deve ser submetido a avaliação do trato urinário superior, que é feita por urografia excretora ou tomografia computadorizada. Caso a urografia excretora ou a tomografia tenham sido inconclusivas, realiza-se a ureteropielografia ascendente.

A existência de sedimento urinário normal após um exame alterado não descarta a possibilidade de neoplasia de bexiga pela característica intermitente do sangramento.[26] Quando confirmada a hematúria, a amostra de urina deve ser avaliada sob o aspecto citológico com o objetivo de pesquisa de células neoplásicas. A citologia urinária é mais sensível nos casos de tumores de alto grau ou de carcinoma *in situ*, embora apresente falso-negativos em até 20% nesses casos. Nos pacientes com tumor de baixo grau, ou seja, bem diferenciados, a citologia urinária tem mais limitações por apresentar menor descamação celular e com células de morfologia semelhante ao urotélio normal, o que dificulta sua identificação. Os falso-positivos podem ocorrer por atipia celular decorrente de processo inflamatório, atipia e alterações decorrentes de radioterapia no urotélio normal.[27] A citometria de fluxo, método pelo qual se avalia a ploidia celular, não tem resultados superiores à citologia urinária.[28]

Estadiamento

O estadiamento é decisivo para a escolha do tratamento, que é diferente para os tumores superficiais, invasivos de musculatura própria e metastáticos. O diagnóstico de superficial ou invasivo é feito na análise do material de ressecção endoscópica, que deve conter o tumor e amostras da musculatura própria de bexiga adjacente ao tumor. O diagnóstico de invasão dos tecidos vizinhos e de metástases é feito com a tomografia computadorizada ou ressonância magnética dos locais suspeitos.

O sistema de classificação para estadiamento do câncer de bexiga mais utilizado é o TNM (tumor, nódulo linfático e metástase) (Tabela 242.2 e Figura 242.17).

O erro de estadiamento é mais comum nos tumores invasivos, ocorrendo subestadiamento em até um terço e superestadiamento em até 10% desses casos.[29]

Os estadiamentos local e sistêmico são fundamentais para a proposta terapêutica adequada. O subestadiamento ocorre com mais frequência nos tumores invasivos que nos superficiais. Além do estadiamento local e microscópico obtido pelo exame anatomopatológico da lesão, é necessária a avaliação locorregional macroscópica.

A tomografia computadorizada dá informação sobre as cadeias linfonodais que drenam a bexiga e avalia a ocorrência de metástases nos órgãos parenquimatosos abdominais. No entanto, tem limitações de acurácia, pois detecta apenas metástases macroscópicas extravesicais que apresentam linfonodos bastante aumentados ou metástases hepáticas maiores que 2 cm.[30] Em até 40% dos casos dos pacientes que apresentam metástases linfonodais, a tomografia apresenta-se normal.[31] Nesse aspecto, a ressonância magnética, mesmo com o uso de contraste paramagnético, não apresenta resultados melhores que a tomografia.[32] Na suspeita de metástases ósseas, esse exame pode ser útil na sua avaliação. A ultrassonografia tem pouco uso no estadiamento do câncer de bexiga.

Tabela 242.2 Sistema TNM (tumor, nódulo linfático e metástase) de classificação para estadiamento do câncer de bexiga.

Tis	Carcinoma *in situ*	Superficiais
Ta	Tumor papilar confinado ao epitélio	
T1	Tumor que invade a lâmina própria	
T2a	Invasão da camada muscular própria superficial	Invasivos
T2b	Invasão da camada muscular própria profunda	
T3a	Invasão microscópica da gordura perivesical	
T3b	Invasão macroscópica da gordura perivesical	
T4a	Invasão de vísceras pélvicas	
T4b	Invasão da parede pélvica ou abdominal	
N1	Metástase linfonodal única, menor ou igual a 2 cm	–
N2	Metástase linfonodal única entre 2 e 5 cm ou múltiplas menores que 5 cm	
N3	Linfonodos positivos maiores que 5 cm	

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

M0	Ausência de metástase a distância	
M1	Existência de metástases a distância	

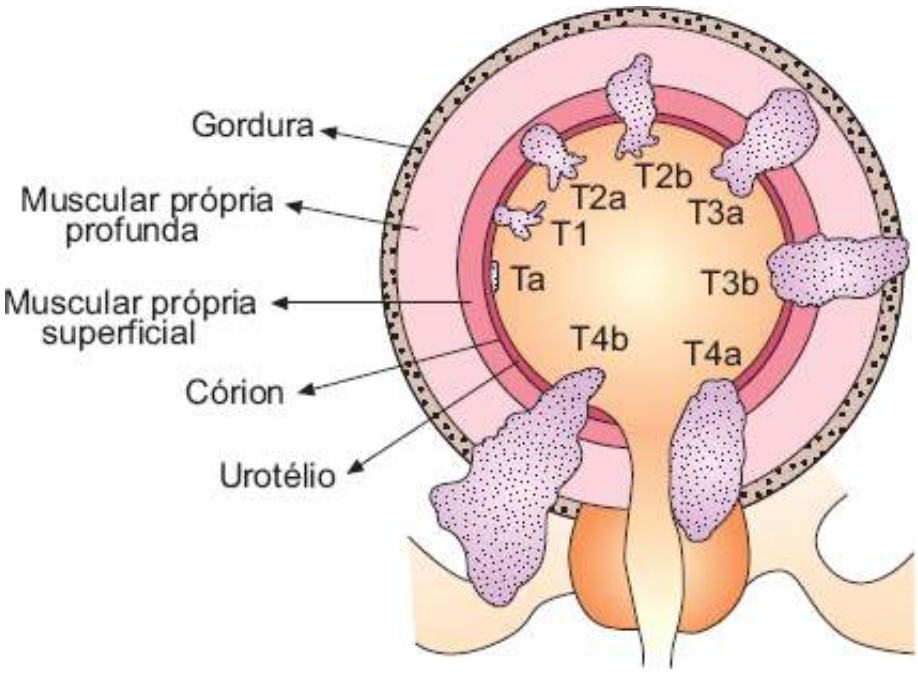

Figura 242.17 Ilustração demonstrativa do estadiamento do tumor de bexiga.

A pesquisa de metástase a distância deve ser realizada com tomografia computadorizada de tórax, que possibilita a detecção de lesões não calcificadas maiores que 1 cm, que é o tipo de lesão suspeita de metástase de câncer de bexiga. A cintigrafia óssea avalia o esqueleto. Tem alta sensibilidade e baixa especificidade. Torna possível a detecção de áreas suspeitas de metástase óssea e serve de parâmetro inicial para o controle evolutivo da doença.[33]

Tratamento

O tratamento dos carcinomas uroteliais da bexiga é bem definido, de acordo com o estadiamento, em três grupos: superficiais, invasivos e metastáticos. Existe certa polêmica quanto ao tratamento dos tumores T1 grau III, que, apesar de superficiais, têm um comportamento semelhante ao dos tumores invasivos.

Tumor superficial

Aproximadamente 70% dos tumores de bexiga apresentam-se na forma superficial, isto é, Tis, Ta e T1, independente do grau histológico. Influenciam a evolução desses tumores: o grau histológico, a ocorrência de carcinoma *in situ* associado, o tamanho e a multiplicidade do tumor e a invasão da lâmina própria. O tratamento dos tumores vesicais superficiais é a ressecção endoscópica transuretral.

Qualquer lesão encontrada deve ser ressecada. A ressecção é realizada com uma alça por onde passa corrente elétrica. Utiliza-se camisa 24 ou 26Fr e irrigação com solução de manitol. Deve-se ressecar a lesão até sua base. Pelo fato de a corrente elétrica prejudicar a avaliação histológica do tecido, recomenda-se, para lesões pequenas, que seja feita biopsia com pinças na área ressecada para o correto estadiamento.

A principal complicação da ressecção endoscópica é a perfuração vesical. Quando a perfuração ocorre na face extraperitoneal, o tratamento pode ser conservador, por cateterismo vesical, apresentando bons resultados. Relatou-se implante de células de tumor no local da perfuração, mas acredita-se que sua participação na progressão da doença seja pequena.[34] As perfurações na porção peritonizada da bexiga requerem reparo cirúrgico.

A recorrência é comum após o tratamento dos cânceres de bexiga. O grau do tumor e o estadiamento têm nitidamente importância na recorrência. Lesões de baixo grau e superficiais Ta recorrem em 50 a 70% dos casos e progridem para invasivo em apenas 5% dos casos. Já lesões T1 com alto grau recidivam em mais de 80% dos casos

e se tornam invasivas em 50% dos casos seguidos por 3 anos. O tamanho e o número de tumores também têm relação direta com a taxa de recidiva e progressão da doença.

Essa recidiva pode ser evitada com o uso de medicamentos intravesicais, sendo o BCG (bacilo de Calmette-Guérin) o mais usado. Apesar de seu mecanismo ainda não estar completamente claro, acredita-se que o BCG interaja com as células tumorais[35] e que desencadeie resposta imunológica citolítica.[36] As principais indicações são: carcinoma *in situ*, tumor residual e profilaxia de recorrência.

Quando se compara a ressecção isolada com ressecção e uso de BCG, a taxa de recorrência é menor no tratamento combinado em 40 a 65% dos casos.[37] O impacto do BCG após ressecção endoscópica é notável nos tumores de alto risco, com resultados variáveis, embora sempre positivos.[38] Ocorre melhora nas taxas de recorrência, bem como aumento do intervalo entre elas e diminuição dos casos de progressão da doença.[39] O esquema ideal de administração do BCG ainda não foi estabelecido. O esquema de indução de 6 semanas seguido de manutenção mensal é o que oferece melhores resultados. No entanto, o efeito da terapia de manutenção com BCG ainda não está devidamente comprovado.[40] O BCG está contraindicado em pacientes imunocomprometidos. Os principais efeitos colaterais são: polaciúria, urgência miccional e disúria. Um terço dos pacientes podem ter hematúria. Febre baixa pode ocorrer após a administração do BCG. Em casos de febre superior a 38°C persistente por mais de 24 h ou febre superior a 39,5°C, preconiza-se o uso da isoniazida pelo risco de infecção sistêmica pelo BCG. Septicemia pelo BCG é rara e deve ser tratada com esquema tríplice. O BCG representa o principal tratamento para o carcinoma *in situ* da bexiga. Apresenta até 76% de boa resposta após o tratamento.[41] Nos casos em que não há resposta ao BCG ou há recorrência precoce de doença de alto risco, há necessidade de terapia mais agressiva, que pode incluir a cistectomia. O BCG é capaz de tratar doença superficial da bexiga, com boa resposta em até 60% dos casos.[42] No entanto, não deve ser utilizado como substituto para a ressecção endoscópica. Acredita-se que o tumor superficial de alto grau, quando invade o córion (T1 N0 M0), apresente pior prognóstico em relação ao tumor superficial que não acomete essa estrutura. No entanto, tem resposta ao BCG semelhante ao tumor superficial que não invade a lâmina própria.

A mitomicina C tem sido utilizada após a ressecção endoscópica com objetivo de diminuir a recorrência e a progressão com melhora na taxa de recorrência variando de 19 a 42%.[43] Outros estudos também comprovam que há pouco benefício do uso da mitomicina após a ressecção, quando comparado à ressecção isolada.

Outras substâncias, também de uso intravesical, como doxorrubicina, epirrubicina e tiotepa, não mostraram benefício superior à mitomicina. A valrubicina e o etoglucídio ainda estão em estudo.

A combinação de BCG e mitomicina para tumores superficiais (Ta e T1) não demonstrou benefício em relação à mitomicina.[40]

O seguimento para o tumor de bexiga superficial deve ser feito com cistoscopia trimestral no primeiro ano, semestral no segundo ano e anual a partir de 2 anos quando não há recorrência da doença. A citologia oncológica da urina é também utilizada pela sua alta especificidade e sensibilidade aceitável para tumores de alto grau, mas só tem valor se for positiva.

A avaliação do trato urinário superior, feita pela urografia excretora ou tomografia computadorizada, é preconizada a cada 3 ou 4 anos para os tumores superficiais ou quando houver citologia oncológica positiva. Dados sobre a taxa de recorrência sugerem seguimento em intervalos menores em tumores de alto grau.[38]

A cistectomia é indicada em casos de tumor superficial em que ocorre falha do tratamento endoscópico e dos medicamentos intravesicais e se associam múltiplos fatores de risco para recidiva e progressão da doença, como grau histológico III, multiplicidade dos tumores, tamanho elevado da lesão e associação com carcinoma *in situ*.

Tumor invasivo de bexiga

O tumor invasivo da musculatura da bexiga, sem doença metastática, é tratado com cistoprostatectomia radical no homem e exenteração pélvica anterior na mulher, ambas com a remoção dos linfonodos pélvicos. Mesmo se houver doença metastática, alguns pacientes se beneficiam da retirada da bexiga para controle dos sintomas locais, que são extremamente desagradáveis, principalmente o sangramento.

A linfadenectomia pélvica é método importante de estadiamento para o tumor de bexiga. Deve incluir a remoção dos linfonodos da bifurcação das ilíacas até o canal femoral. Devido à importância do estadiamento ganglionar para a decisão da adjuvância terapêutica, preconiza-se a linfadenectomia bilateral em todos os pacientes submetidos a

cistectomia radical ou parcial. Some-se a isso o fato de que um grupo de pacientes com metástases linfonodais microscópicas pode ser curado pela linfadenectomia.[44,45]

Aspectos cirúrgicos

Como já mencionado, o tratamento radical do câncer invasivo de bexiga envolve a remoção em bloco dos linfonodos pélvicos. No homem a cirurgia inclui a retirada da bexiga e próstata. Na mulher, retiram-se a bexiga, o útero, os ovários, as tubas ovarianas, a uretra e parte da parede anterior da vagina. A preservação do feixe nervoso autônomo da ereção foi proposta para a manutenção da função erétil pós-operatória[46] e não prejudica o objetivo oncológico da operação.[47] Se a biopsia da uretra prostática feita por ocasião da ressecção endoscópica prévia for normal, isto é, não mostrar carcinoma *in situ* ou outra lesão neoplásica, não há necessidade de uretrectomia. A uretra feminina pode também ser conservada se não houver invasão tumoral nem carcinoma *in situ* na uretra ou no colo vesical. Esse aspecto tem importância na escolha da derivação urinária que é feita após a cistectomia.

Os resultados da cistectomia radical para o tratamento do câncer invasivo da bexiga melhoraram bastante nos últimos anos. A porcentagem de sobrevida específica da doença está relacionada com o estádio anatomopatológico, atingindo 63 a 66% em pT2, 30 a 31% em pT3 e 19 a 28% em pT4, em levantamentos recentes.[48] A linfadenectomia pélvica tem papel na avaliação precisa da extensão da doença e possibilita boa sobrevida em pacientes com doença metastática linfonodal limitada.[45]

A mortalidade peroperatória para a cistectomia radical situa-se entre 1 e 2% e a taxa de complicações está próxima a 25%. A morbidade desse procedimento está relacionada com doenças preexistentes do paciente, complicações da remoção da bexiga e órgãos adjacentes e complicações decorrentes da derivação urinária e utilização do trato digestivo. Quatro a 10% dos pacientes têm íleo adinâmico prolongado no pós-operatório, mas apenas poucos necessitam de tratamento cirúrgico. A estenose da anatomose ureteroenteral é rara nas anastomoses sem mecanismo antirrefluxo, acontecendo em cerca de 3% dos casos. Quando se realiza algum mecanismo antirrefluxo, essa incidência pode ser maior.[49–51]

Reconstrução do trato urinário

A retirada da bexiga implica a reconstrução do trato urinário, que é feita por meio da derivação urinária com segmento intestinal. Pacientes que apresentam o colo vesical e a uretra livres de tumor são candidatos à neobexiga ortotópica, enquanto os que apresentam essas regiões acometidas devem obrigatoriamente ser submetidos a outro tipo de derivação. É feita com um segmento intestinal de 40 a 60 cm, com o qual se confecciona uma bolsa destubulizada na qual são implantados os ureteres, com mecanismo antirrefluxo. A porção inferior é anastomosada com a uretra, mantendo-se o esfíncter externo da uretra, que é o mecanismo normal de continência. A continência diurna atinge até 96%, embora esse número seja menor quando se considera a continência noturna. No entanto, é uma operação longa e trabalhosa, que requer equipe cirúrgica treinada. O sucesso dessa cirurgia depende da integridade do esfíncter externo e da ausência de tumor no colo vesical e na uretra, pois, quando há o tumor, o alto risco de recorrência local compromete seu resultado. A insuficiência renal pode ser um fator limitante, pois pode ser agravada pela reabsorção de excretas urinárias. A necessidade de reoperação tardia atinge 10% dos casos.[52] Se os ureteres estiverem comprometidos pelo tumor, eles devem ser ressecados durante a cistectomia e a neobexiga ortotópica não deve ser feita.

A derivação mais utilizada é o conduto ileal, que consiste na interposição de um segmento de íleo terminal de aproximadamente 15 cm entre os ureteres e a pele. A anastomose ureteroileal é realizada em plano único e sem mecanismo antirrefluxo (técnica de Bricker) (Figura 242.18).[53] Apresenta baixo índice de estenose (7%) e 3% de fístula pós-operatória quando não cateterizada.[54] A obstrução intestinal chega até 10% quando se faz seguimento a longo prazo desses pacientes.[55] Os pacientes ficam com uma urostomia, na qual se adapta uma bolsa coletora.

A ureterossigmoidostomia é uma derivação continente em que o mecanismo de continência é o esfíncter anal. Foi a primeira derivação urinária continente realizada em urologia, ainda em 1870.[56] É considerada uma operação simples quando comparada a outras derivações urinárias continentes. Consiste na anastomose dos ureteres com o sigmoide. Nessa operação, diferente do que ocorre no conduto ileal, o mecanismo antirrefluxo é fundamental para que não haja a passagem de fezes para os ureteres. A complicação mais comum no pós-operatório é a pielonefrite aguda, que é tratada empiricamente com antibióticos. A estenose da anastomose ureterossigmoide ocorre em até 35% dos casos (Figura 242.19).[57]

Algumas complicações são comuns a todos os tipos de derivação urinária, variando apenas na intensidade ou na frequência: acidose metabólica, infecção do trato urinário, formação de cálculos, perfuração do reservatório e deterioração do trato urinário superior, que a longo prazo leva a perda definitiva da função renal.

Atualmente valoriza-se bastante a qualidade de vida dos pacientes após a derivação urinária. Alguns estudos apontam vantagens para as derivações continentes, enquanto outros não mostram diferenças significativas entre os grupos com derivações continentes e incontinentes.[58]

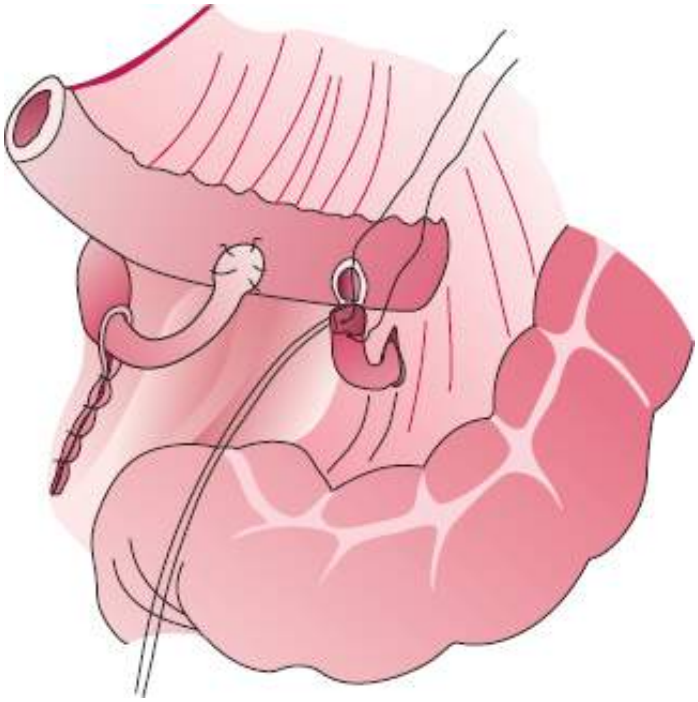

Figura 242.18 Conduto ileal. Um segmento de íleo é interposto entre os ureteres e a pele.

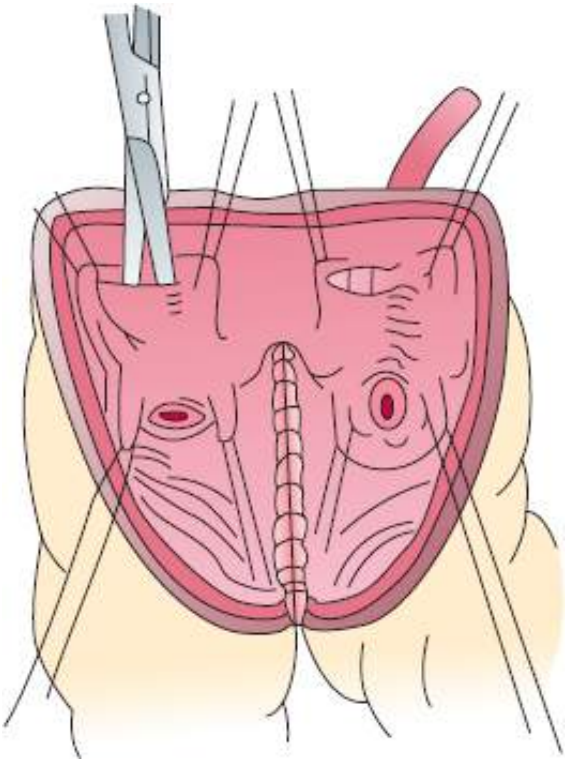

Figura 242.19 Ureterossigmoidostomia.

Seguimento

O seguimento após a cistectomia radical visa ao diagnóstico de recorrência tumoral e de complicações relacionadas com a derivação urinária utilizada. Recomenda-se a avaliação da função renal semestral, associada à tomografia computadorizada.

Outras opções para o tratamento do câncer invasivo de bexiga

A morbidade relacionada à retirada da bexiga tem motivado alternativas terapêuticas que preservam esse órgão. Alguns estudos, embora não randomizados, demonstraram que a ressecção profunda de tumores invasivos, com margens negativas, apresenta resultados semelhantes à cistectomia radical em 5 anos de seguimento.[59]

A radioterapia pélvica controla de 30 a 50% dos tumores de bexiga,[60] mas, quando se compara a cirurgia com a radioterapia para o tratamento do tumor invasivo de bexiga, as evidências apontam vantagens para a cirurgia,[61] e a morbidade da cistite actínica é muito grande.

Pacientes assintomáticos que têm o diagnóstico de câncer de bexiga podem se beneficiar do tratamento sem cistectomia. Muitos desses pacientes já possuem doença metastática microscópica na ocasião dos diagnósticos, e a retirada da bexiga em pacientes assintomáticos com doença metastática não aumenta a sobrevida nem melhora sua qualidade. No entanto, a dificuldade de estadiamento preciso dos pacientes que são submetidos a protocolos de tratamento conservador pode prejudicar a correta interpretação dos resultados.

Tumor de bexiga metastático

O tratamento da doença sistêmica é feito com quimioterapia com múltiplos agentes. Os mais comumente utilizados são: metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC). Esse esquema com quatro substâncias produz resposta completa em 20% dos pacientes, embora a sobrevida a longo prazo seja muito pequena. Mais de um quarto dos pacientes em uso desses medicamentos apresentam neutropenia febril e 3 a 4% morrem com septicemia durante a quimioterapia.[62–64] A gencitabina vem sendo utilizada como agente único ou em associação com a cisplatina, com bons resultados e menos efeitos colaterais, tendendo a substituir o MVAC. Os taxoides, particularmente o paclitaxel e o docetaxel, têm sido utilizados para o tratamento da doença metastática como medicamentos de segunda linha, com resultados iniciais favoráveis.[65]

Pacientes que tiverem resposta completa à quimioterapia e que não tiveram a cistectomia prévia podem ser candidatos à cistectomia de salvação, na eventualidade de doença residual na bexiga.[66,67]

Prognóstico

Para o entendimento do prognóstico dessa doença é interessante conhecer sua história natural. Mais da metade dos tumores de bexiga, na ocasião do diagnóstico, são superficiais e com histologia bem diferenciada ou moderadamente diferenciada.[68] Após a primeira ressecção, 16 a 25% desenvolvem recorrência com grau histológico pior que o tumor inicial. Cerca de 10% dos pacientes com tumores superficiais desenvolvem doença invasiva ou metastática.[22] Aproximadamente 40% dos tumores são de alto grau desde o início e pouco mais da metade desses invadem a musculatura própria da bexiga. Os tumores de alto grau têm mais chance de se tornarem invasivos e originar metástases.[69]

Os fatores prognósticos mais importantes são: estádio do tumor, grau histológico, número e tamanho das lesões iniciais e ocorrência de carcinoma *in situ*.

Para a doença superficial, os estudos com seguimento longo demonstraram que 37% dos casos apresentam progressão no grau ou no estádio do tumor.[70] A maioria das progressões em grau ocorre de grau I para grau II. No entanto, um pequeno número de pacientes, aproximadamente 3%, evoluiu para tumor invasivo. Esse dado é independente do tempo livre de doença. Outros estudos confirmam esses achados. Após 5 anos livres de doença, 22% dos pacientes ainda desenvolvem recorrência do tumor.[71] Dos pacientes com doença superficial, 0,002 a 2,4% desenvolvem tumor urotelial no trato urinário superior.[72,73] O acometimento do trato urinário superior é grave e com alta mortalidade. Os pacientes com doença de alto risco tratados com BCG parecem ter alto risco de recorrência no trato urinário superior.[74,75]

O prognóstico da doença invasiva é pior e está relacionado com o estádio anatomopatológico e a ocorrência de acometimento ganglionar. Para pacientes com tumor invasivo submetidos à cistectomia, a sobrevida em 5 anos é de 54%, sendo 94% para pT0, 63% para pTa e pT1, 53% para pT2, 32,5% para pT3 e 28% para pT4. Nos pacientes com linfonodo positivo, a sobrevida cai para 14,5%, independente do estadiamento na bexiga.[76]

Capítulo 243

Doenças da Próstata

Ioannis Michel Antonopoulos

A próstata é uma glândula única, que existe exclusivamente no homem, cujo peso normal atinge cerca de 20 g. Embora sua função não seja totalmente compreendida, sabe-se que é responsável pela produção de secreções que fazem parte do ejaculado. Essa secreção contém nutrientes para os espermatozoides, além de proteases, responsáveis pela liquefação do coágulo seminal. Localiza-se na pelve verdadeira, separada da sínfise púbica anteriormente pelo espaço retropúbico (espaço de Retzius). Sua face posterior é separada do reto pela fáscia de Denonvillier (essa relação possibilita a palpação da superfície posterior da próstata com o dedo do médico examinador por meio do toque retal).

A base da próstata está em íntimo contato com o colo vesical e seu ápice repousa na superfície superior do diafragma urogenital (Figura 243.1).

A irrigação arterial vem de ramos da artéria ilíaca interna (artéria vesical inferior e retal média). A drenagem venosa é feita pelo complexo venoso dorsal, que recebe a veia dorsal profunda do pênis, além de ramos vesicais, antes de drenar para as veias ilíacas internas.

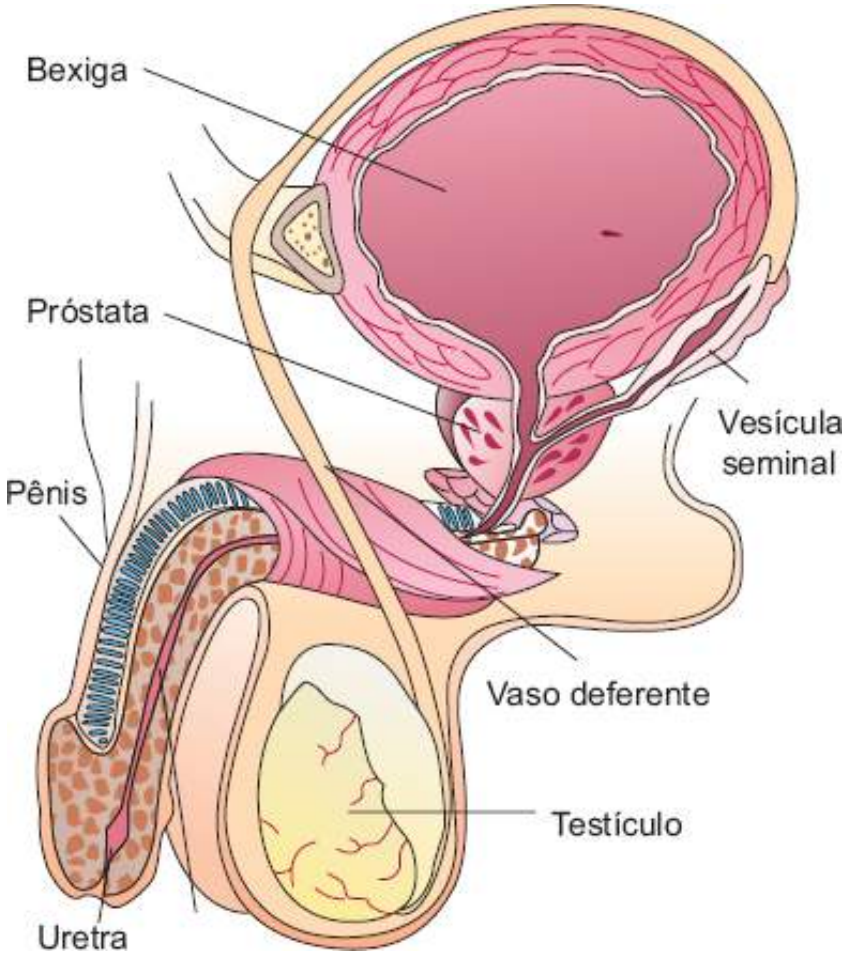

Figura 243.1 Anatomia topográfica da próstata.

Em 1978, McNeal introduziu o conceito de anatomia zonal da próstata, utilizado desde então, que divide a glândula em zonas periférica, central e de transição (Figura 243.2). A zona periférica corresponde a 70% do volume

da próstata em um adulto jovem, a zona central a 25% e a zona de transição a 5%. Esse conceito é importante porque as patologias que acometem a próstata incidem conforme a zona analisada. Aproximadamente 60 a 70% dos adenocarcinomas da próstata surgem na zona periférica, ao passo que 10 a 20% originam-se na zona de transição e 5 a 10% na zona central. A hiperplasia prostática benigna (HPB) origina-se exclusivamente na zona de transição.

Hiperplasia prostática benigna

Conceito

A HPB é o tumor benigno mais comum no homem em envelhecimento e pode estar associada a sintomas do trato urinário inferior (STUI). Os STUI podem afetar consideravelmente a qualidade de vida dos homens acometidos por interferir nas atividades quotidianas e no padrão de sono. Não há consenso universal sobre a melhor definição de HPB, que pode combinar conceitos anatômicos, histológicos, urodinâmicos e clínicos.

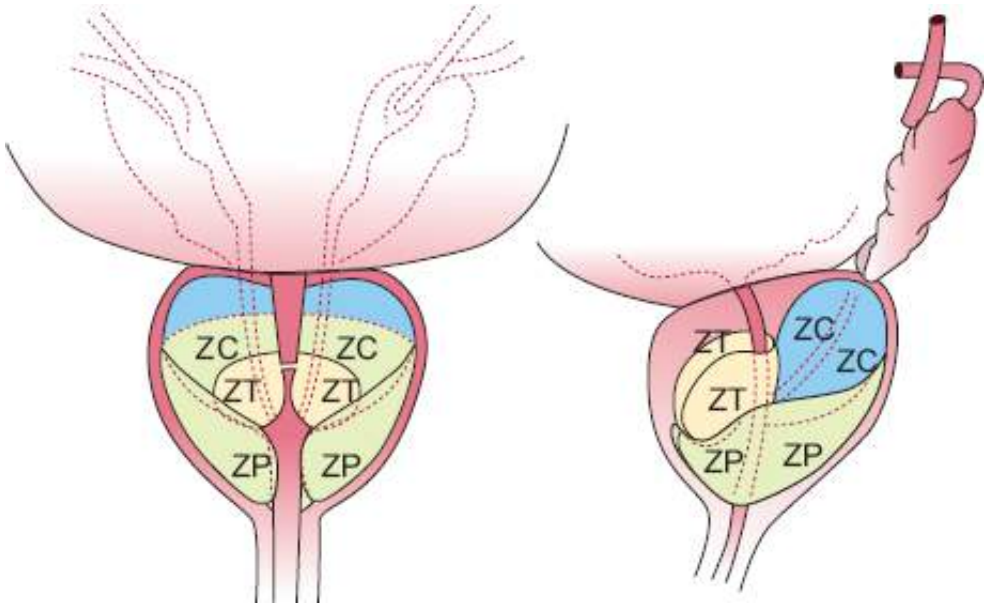

Figura 243.2 Anatomia zonal da próstata. ZC = zona central; ZP = zona periférica; ZT = zona de transição.

A caracterização da HPB é histológica, pois pode haver proliferação dos tecidos glandular, estromal e muscular liso nas mais variadas proporções. A prevalência histopatológica da HPB varia conforme a idade: inicia-se por volta dos 40 anos, atingindo 50% dos homens na sexta década e 90% dos homens com 85 anos.

Quando volumosa, a HPB eleva a base da bexiga, o que pode ser caracterizado nos exames de imagem. Quando provoca obstrução infravesical, a HPB se manifesta pela elevação da pressão detrusora na fase de esvaziamento vesical, simultaneamente com baixo fluxo urinário na ausência de outras causas de obstrução infravesical. Clinicamente, a HPB provoca uma síndrome que se desenvolve na população adulta masculina associada ao envelhecimento e ao aumento de volume prostático, culminando na obstrução infravesical.

Epidemiologia

O objetivo do estudo epidemiológico de uma doença é a tentativa de estabelecer associações entre ela e fatores ambientais ou biológicos. Devido a imprecisões na definição de HPB, existe dificuldade na interpretação dos dados epidemiológicos disponíveis. No entanto, algumas correlações são conhecidas. Como vimos há pouco, sua prevalência aumenta com a idade, inexistindo em homens com menos de 30 anos.

Existe inconsistência na literatura a respeito da prevalência étnica da HPB. Trabalhos antigos relatam maior prevalência em negros comparados com brancos ou amarelos.

A obesidade é outro fator de risco controverso na literatura. Existem achados que confirmam proteção contra o desenvolvimento dessa entidade em obesos devido ao maior nível circulante de estrógenos no sangue, mas há autores que sugerem que os obesos apresentam maior tendência ao crescimento do volume prostático, embora isso não implique obrigatoriamente a intensificação dos sintomas miccionais.

Outros fatores de risco aventados para o desenvolvimento da HPB são o tabagismo, a vasectomia, a atividade sexual e a influência genética. Nenhum desses fatores foi definitivamente correlacionado com o risco de HPB, com exceção da hereditariedade. A história familiar e o surgimento precoce de sintomas do trato urinário inferior estão associados ao maior risco de desenvolvimento de HPB, e o modo mais provável de transmissão hereditária é autossômico dominante ou codominante.

Os dados epidemiológicos no Brasil são escassos. A Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) realizou, em 2000, a II Semana de Alerta contra o Câncer de Próstata, quando foram rastreados 4.000 homens assintomáticos para a doença. Simultaneamente ao rastreamento para o câncer de próstata, foi distribuído questionário de sintomas miccionais, respondido por 3.397 homens. A análise das respostas desses questionários revelou que 29,9% daquela população apresentava sintomas miccionais moderados ou intensos (Figura 243.3). Embora a população avaliada fosse proveniente de São Paulo, é possível perceber que a prevalência de sintomas miccionais importantes é considerável. Quando os mesmos homens foram questionados quanto ao impacto que tais sintomas exerciam em sua qualidade de vida, observou-se que 34% consideravam-no médio ou ruim (Figura 243.4). Outros autores, na literatura mundial, encontraram achados semelhantes.

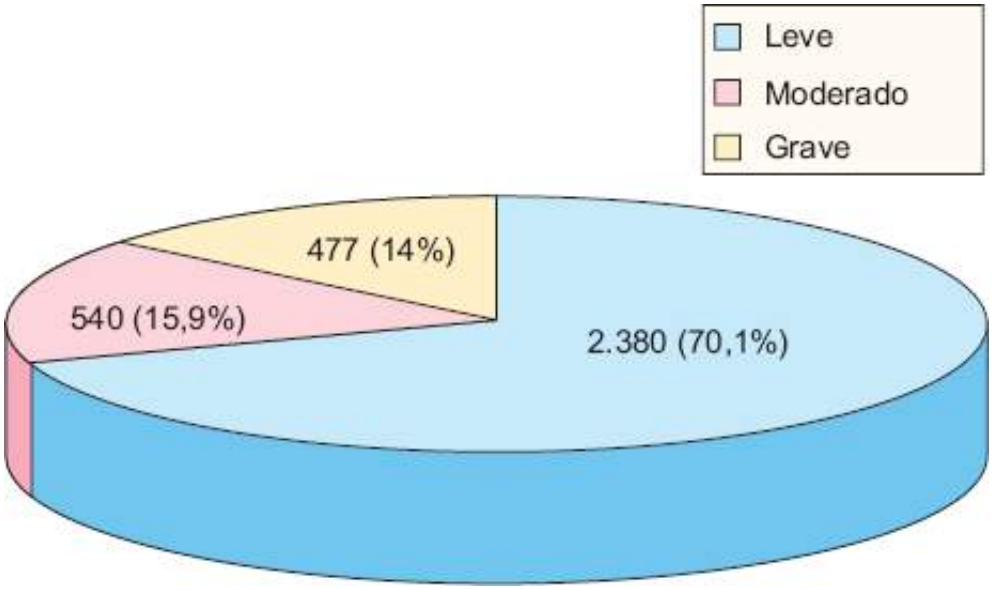

Figura 243.3 Distribuição do índice de sintomas na II Semana de Alerta contra o Câncer de Próstata/2000. International Prostate Symptom Score.

À medida que a ciência e a pesquisa avançam, novas informações a respeito das doenças passam a ficar disponíveis. Recentemente, surgiram evidências de que a HPB sintomática pode ser um dos componentes da chamada síndrome metabólica e que pode estar associada, com mais frequência do que se imaginava, à disfunção erétil. Assim, o tratamento da HPB poderia levar à melhoria da disfunção erétil a ela associada e da qualidade de vida do paciente.

História natural

Define-se história natural de uma doença o curso que a mesma teria caso nenhum tratamento fosse aplicado ao paciente portador da mesma ao longo do tempo. Esse dado é muito importante para a definição do prognóstico e para a definição de estratégias terapêuticas. Os eventos para a caracterização da progressão da HPB incluem o desenvolvimento de sintomas mais intensos, a disfunção vesical manifestada pelo esvaziamento incompleto da bexiga ou pela instabilidade do detrusor, obstrução infravesical mais grave, retenção urinária aguda, urossepse, infecções recorrentes do trato urinário, insuficiência renal crônica, litíase vesical, incontinência urinária e hematúria. A história natural da HPB não é plenamente compreendida devido à inexistência de definição precisa e uniformemente aceita, e pela falta de estudos rigorosos a respeito do tema. Para a definição da história natural da HPB, seria necessário estudar um grande número de homens em uma comunidade com diversos testes invasivos. Por ser dispendioso e porque muitos homens assintomáticos compreensivelmente se recusariam a ser submetidos a exames desconfortáveis, é possível que tal estudo jamais seja possível. Talvez o estudo que mais se aproxima da

caracterização da história natural da HPB seja aquele realizado por Barry *et al.* e por Jacobsen *et al.*, no condado de Minnesota, nos EUA. Graças a esses estudos, pôde-se verificar que a próstata cresce em média 1,6% ao ano, e que 22% dos homens com sintomas moderados, ao cabo de 4 anos, passaram a apresentar sintomas intensos.

É muito difícil responder a uma das perguntas mais frequentes em consultório: qual o destino de um paciente com HPB ao longo de algum tempo? Sabe-se, no entanto, que o risco de cirurgia aumenta com o tempo conforme a intensidade dos sintomas do paciente (6% quando leves, 18% quando moderados e 34% quando intensos).

Cerca de 9% dos pacientes podem evoluir com infecção do trato urinário, o risco de retenção urinária aguda varia de 0,4 a 6% e o paciente com HPB tem até 8 vezes mais chance de desenvolver litíase vesical que a população geral. As principais causas de óbito relacionado com a HPB são uremia, sepse e complicações cirúrgicas.

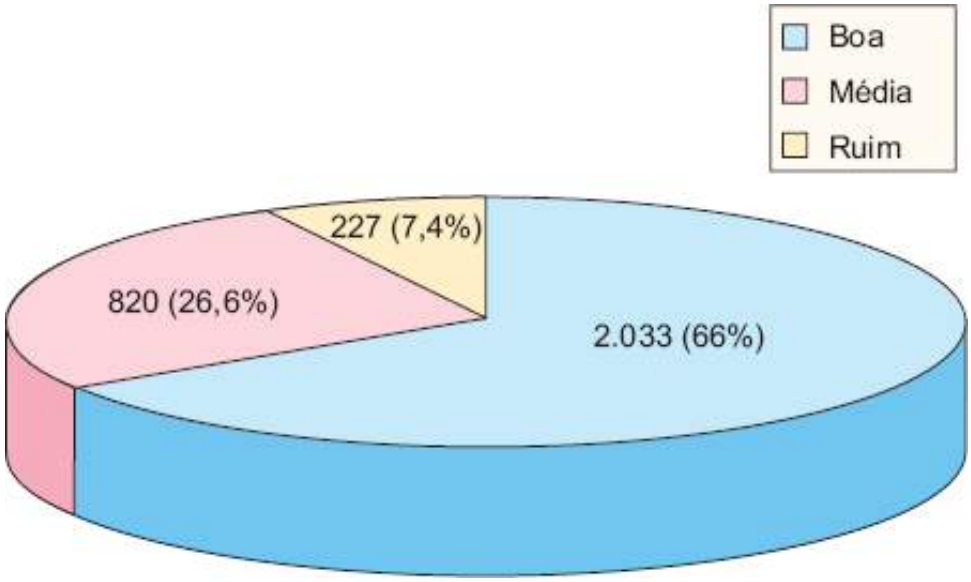

Figura 243.4 Distribuição do índice de qualidade de vida na II Semana de Alerta contra o Câncer de Próstata/2000.

Etiologia

A etiologia da HPB é multifatorial, mas dois fatores são fundamentais para o seu desenvolvimento: o envelhecimento e a existência de testículos funcionantes. Prova disso é o não desenvolvimento de HPB nos homens castrados antes da puberdade e sua regressão nos indivíduos submetidos à castração farmacológica ou cirúrgica. Outra evidência nesse sentido é o não surgimento de HPB nos indivíduos com deficiência congênita de 5-alfarredutase, a enzima responsável pela conversão da testosterona no seu metabólito intracelular ativo no tecido prostático, a di-hidrotestosterona (DHT).

É provável que o desenvolvimento da HPB seja fruto do desequilíbrio entre proliferação celular e apoptose. Os androgênios são necessários para a proliferação e diferenciação das células prostáticas, inibindo a morte celular.

Na próstata, ao contrário dos outros tecidos, a testosterona deve ser convertida em DHT para desencadear os processos andrógeno-dependentes. A testosterona penetra nas células estromais e epiteliais da próstata por difusão, sendo convertida em DHT por uma enzima da membrana nuclear chamada de 5-alfarredutase tipo 2. A DHT produzida perifericamente (pele e fígado), graças à ação da 5-alfarredutase tipos 1 e 2, também pode penetrar nas células epiteliais prostáticas. Tanto a testosterona como a DHT formam um complexo com receptores androgênicos no interior da célula prostática. No entanto, a afinidade desses receptores pela DHT é maior e sua ligação com os receptores é mais estável do que aquela que ocorre com a testosterona, fazendo da DHT um androgênio muito mais potente. No núcleo, o complexo liga-se a sítios específicos no DNA, promove transcrição de genes andrógeno-dependentes e síntese de fatores de crescimento. Agentes como o fator de crescimento de queratinócitos, de epiderme, insulina-*like* e transformador beta interagem com hormônios esteroides e promovem o desequilíbrio entre proliferação e morte, levando à HPB.

Existe uma interação entre as células estromais e epiteliais que pode ter função primordial no desenvolvimento da HPB. Uma classe de proteínas, excretadas por células estromais, tem papel na diferenciação das células epiteliais. Assim, a HPB poderia ser causada por algum defeito no componente das células estromais que normalmente inibiriam a proliferação celular.

Fisiopatologia

As manifestações clínicas atribuídas à HPB incluem STUI, dificuldade de esvaziamento vesical, retenção urinária aguda, instabilidade detrusora, infecção do trato urinário, retenção urinária crônica, insuficiência renal crônica e hematúria. A fisiopatologia da HPB compreende alterações no trato urinário inferior, induzidas por aumento da resistência uretral e que levariam, como consequência, aos sintomas descritos anteriormente. O aumento da resistência uretral, por sua vez, é causado por um componente mecânico (HPB volumosa causando obstrução por efeito de massa) e outro dinâmico. Normalmente existem os dois componentes, prevalecendo um ou outro. Os sintomas obstrutivos são reflexo direto do aumento da resistência uretral, e os sintomas irritativos (frequência, urgência e nictúria), consequência das alterações induzidas pela obstrução e pelo envelhecimento tanto na musculatura detrusora como no sistema nervoso.

O crescimento da próstata é lento até os 5 anos de idade, acelerando-se daí até os 12 anos.

Em 1978, McNeal demonstrou que a HPB se desenvolve na zona de transição da próstata. Assume arranjo nodular, com componentes epitelial, fibromuscular e estromal, sem envolvimento de fibras elásticas. Inicia-se próximo ao *verumontanum*, comprometendo posteriormente os lobos lateral e mediano. Quando o lobo mediano aumenta de volume, acaba contido pelo esfíncter uretral interno, crescendo em direção à área subtrigonal, produzindo elevação do assoalho vesical. Eventualmente, forma uma verdadeira protrusão no lúmen da bexiga, levando à formação de um mecanismo de válvula que dificulta a saída de urina por obstrução do colo vesical.

Uma característica interessante nos seres humanos é a formação de uma cápsula prostática, que tem papel importante no desenvolvimento de STUI. A cápsula prostática transmite a pressão do tecido hipertrofiado à uretra. Uma evidência da importância clínica da cápsula prostática é a melhora da obstrução após sua incisão. Isso explicaria, também, a raridade dos sintomas obstrutivos infravesicais em cães, a única espécie, além da humana, capaz de desenvolver HPB.

A relação entre STUI e HPB é complexa. Nem todos os homens com evidência histológica de HPB desenvolverão STUI, e tais sintomas não são específicos nem exclusivamente provocados pela HPB. Embora a obstrução infravesical possa ser causada pelo aumento de volume da próstata (fator mecânico), existe um componente chamado de fator dinâmico, exercido pela musculatura lisa prostática, a qual, por sua vez, representa volume significante na glândula. Tanto receptores alfa-adrenérgicos como colinérgicos existem na musculatura lisa prostática, cápsula cirúrgica e colo vesical. Os receptores predominantes no tecido prostático são adrenérgicos e do subtipo alfa-1a. O receptor alfa-1a modula o tônus da musculatura lisa prostática, o que faz com que o uso de alfabloqueadores tenha bons resultados nos pacientes cuja HPB tenha componente predominantemente muscular liso, ao passo que, naqueles em que o principal componente é o efeito de massa, a melhor indicação terapêutica farmacológica é o uso de inibidores da 5-alfarredutase. Os pacientes cujo principal componente da HPB seja o colágeno do estroma podem não responder a nenhuma das classes descritas de medicamentos.

As alterações adaptativas da bexiga ao aumento de resistência uretral têm importante papel na sintomatologia da HPB. Quando resultam na instabilidade detrusora ou na diminuição da complacência vesical, determinam o surgimento de sintomas como a polaciúria e a urgência miccional. As alterações associadas à diminuição da contratilidade provocam perda da força do jato urinário, hesitação, intermitência e formação de resíduo urinário pós-miccional. A resposta inicial do detrusor à obstrução é a hipertrofia da musculatura lisa, na tentativa de sobrepujar o aumento de resistência uretral. A hipertrofia, no entanto, está associada a alterações intra e extracelulares da musculatura lisa, que culminam em instabilidade detrusora. Quando um paciente nessas condições é submetido a uma cistoscopia, o examinador observa feixes musculares espessados na superfície da bexiga, conhecidos como trabéculas. Persistindo a obstrução, tal alteração pode progredir para a formação de herniações entre as trabéculas, acarretando a formação de pseudodivertículos. Finalmente, a obstrução crônica pode alterar a resposta do detrusor a estímulos, levando à redução da contratilidade e da sensibilidade vesicais, que podem melhorar após a desobstrução.

Anatomia patológica

A próstata é constituída por três tipos de tecido: epitelial (constitui os ácinos prostáticos), muscular liso (essas fibras penetram no interior da glândula, participando do processo de esvaziamento acinar) e estroma conjuntivo (dá suporte a toda a estrutura do órgão). Estudos histológicos verificaram o aumento do número de células na HPB, daí a denominação hiperplasia. As glândulas periuretrais, assim como o estroma que as envolve, sofrem hiperplasia

acompanhada de hipertrofia das fibras musculares. Isso leva ao aumento do volume da glândula com consequente constrição do lúmen uretral e obstrução à passagem da urina.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da HPB incluem sintomas obstrutivos e irritativos miccionais consequentes à dificuldade de esvaziamento vesical, retenção urinária, instabilidade detrusora, infecção do trato urinário, hematúria e insuficiência renal.

Os sintomas obstrutivos são caracterizados pelo comprometimento do volume e da força do jato urinário, interrupção do fluxo (intermitência), gotejamento terminal, necessidade de auxílio da prensa abdominal para urinar, sensação de esvaziamento vesical incompleto e incontinência paradoxal (perda urinária por "transbordamento"). Esses sintomas quase sempre desaparecem quando se faz a remoção cirúrgica do tecido hiperplásico.

Os sintomas irritativos são secundários à obstrução e consequentes a lesões da musculatura detrusora que causam instabilidade vesical. São eles: nictúria, diminuição do intervalo miccional diurno, urgência miccional e disúria.

Diferenciar esses dois tipos de sintomas é importante. Se um paciente está acometido de sintomas obstrutivos por longo tempo, corre o risco de desenvolver, também, sintomas irritativos. Quando a instabilidade detrusora se instala, no entanto, pode vir para ficar. Estima-se que, mesmo com a desobstrução cirúrgica, até 50% desses pacientes não recobrarão a função detrusora, permanecendo com a bexiga instável e necessitando de tratamento medicamentoso suplementar para o controle de sua sintomatologia. É importante ressaltar que os sintomas irritativos miccionais podem ser causados por outras doenças, que não devem deixar de ser reconhecidas. Dentre elas, temos a infecção urinária baixa, a litíase vesical e os tumores de bexiga.

Diagnóstico

Várias patologias do trato urinário inferior podem produzir sintomas similares ou mesmo idênticos. Por isso, saber se os STUI são provocados pela HPB ou não se constitui em verdadeiro desafio. A avaliação do paciente com HPB sintomática deve incluir história, exame físico, exame sumário de urina, dosagem de antígeno prostático específico (PSA), avaliação dos sintomas e qualidade de vida por escala validada de sintomas e, caso necessário, utilização de exames complementares. A dosagem de creatinina sérica não é mais recomendada na avaliação rotineira, mas pode ser feita para excluir insuficiência renal se houver obstrução urinária. Quando o paciente apresentar sintomas predominantemente irritativos, é conveniente pedir uma citologia urinária com o objetivo de afastar tumores de bexiga, principalmente nos homens com antecedentes de tabagismo ou que tiveram contato prolongado com substâncias químicas contendo anéis benzênicos (tintas, vernizes, derivados do petróleo).

A história médica detalhada deve procurar hematúria, infecção, diabetes, mal de Parkinson, acidentes vasculares cerebrais, estenose de uretra e retenção urinária. O diário miccional pode ser útil, pois os STUI podem ser mimetizados por situações como diabetes melito ou *insipidus*. Nesses casos, o paciente pode apresentar intervalos miccionais curtos e nictúria devido ao grande débito urinário. A história deve incluir os antecedentes cirúrgicos e medicações em uso, pois os anticolinérgicos prejudicam a contratilidade vesical, ao passo que os simpaticomiméticos aumentam a resistência uretral.

O exame físico inclui o exame digital da próstata e uma avaliação neurológica sumária, que deve avaliar o grau de lucidez do paciente bem como sua capacidade de deambular. Avalia-se, também, a função neuromuscular dos membros inferiores e o tônus do esfíncter anal, bem como o reflexo bulbocavernoso. Além de estimar o tamanho da próstata, o exame físico prostático pode revelar nódulos endurecidos na superfície posterior da glândula ou mesmo alterações de consistência que possam sugerir a ocorrência de câncer.

A proporção de pacientes com HPB e insuficiência renal varia bastante na literatura porque a diferenciação entre insuficiência renal aguda e crônica, assim como entre retenção urinária aguda e crônica, frequentemente não era feita. Várias combinações de retenção urinária crônica com grandes volumes residuais pós-miccionais (acima de 300 mℓ), instabilidade detrusora e diminuição de complacência vesical estavam associadas à insuficiência renal crônica. A obstrução da junção ureterovesical devido ao espessamento da parede da bexiga na retenção urinária crônica, com consequente encarceramento do ureter, era o mecanismo proposto mais comum para explicar a insuficiência renal crônica. No entanto, episódios ocasionais de retenção urinária aguda, infecções do trato urinário

e hipertensão secundária também podem representar algum papel nesse processo. Sabe-se que até 50% dos pacientes com retenção urinária aguda e insuficiência renal aguda podem não melhorar dos sintomas irritativos mesmo com a desobstrução cirúrgica. Isso é importante para que possamos antecipar ao paciente que, mesmo operando, podem ser necessárias manobras adicionais para garantir o esvaziamento vesical seja por via farmacológica (uso de fármacos colinérgicos), seja por meio do cateterismo intermitente limpo. Concluindo, o grau de associação entre a HPB e a insuficiência renal crônica é impreciso e mais estudos são necessários para defini-lo. De toda maneira, essa associação existe e deve ser levada em conta nos homens que se apresentam com HPB obstrutiva ou insuficiência renal crônica.

A dosagem de antígeno prostático específico (PSA) deve ser feita em homens com expectativa de vida superior a 10 anos e que, portanto, teriam benefício com o diagnóstico precoce de câncer de próstata. É preciso especial cuidado com os pacientes em uso de medicamentos inibidores da 5-alfarredutase. Nesses casos, a interpretação do PSA deve ser feita da seguinte maneira: sabendo-se que o PSA dos pacientes se reduz entre 40 e 50% após 6 meses de tratamento contínuo, o valor observado do PSA deve ser multiplicado por dois. Exemplificando, um paciente em uso contínuo de inibidores da 5-alfarredutase há pelo menos 6 meses com PSA de 3 ng/mℓ deve ser lido como um paciente cujo PSA real é de 6 ng/mℓ.

A quantificação dos sintomas da HPB é importante para compreendermos a intensidade do incômodo que causam e para uniformizar a linguagem entre médicos. Outra vantagem da quantificação dos sintomas é medir a eficiência dos tratamentos instituídos comparando escores pré e pós-tratamento. Isso normalmente é feito usando-se uma escala clínica de sintomas (Tabela 243.1). A pontuação tem influência na escolha do tratamento, no seguimento e na avaliação de seus resultados. Não deve, entretanto, ser usada como método diagnóstico. Quando da escolha do tratamento, deve-se levar em conta o impacto dos sintomas na qualidade de vida do paciente. Assim, a avaliação com uma escala de sintomas não substitui a discussão do problema com o próprio paciente.

Quando o médico julgar que os sintomas detectados podem ter outra causa que não a HPB, poderá ser necessário lançar mão de exames diagnósticos complementares. Exames de imagem são recomendados em caso de doença concomitante do trato urinário ou complicações da HPB, tais como hematúria, infecção, insuficiência renal, litíase, estenose de uretra, câncer de bexiga, ou, ainda, antecedentes de cirurgia no trato urinário inferior. Nessas situações, ultrassonografia, tomografia computadorizada, uretrocistografia ou uretrocistoscopia podem fornecer informações úteis. Esses exames não devem ser pedidos na avaliação inicial do paciente com HPB. Devem ser pedidos para investigar os fatores de risco anteriormente descritos ou quando existir a possibilidade de alteração da conduta terapêutica inicialmente planejada. Em algumas situações específicas, pode ser necessário um estudo urodinâmico. Dentre elas, podemos citar a permanência dos sintomas após tratamentos invasivos e a ocorrência concomitante de doenças neurológicas que afetem o funcionamento da bexiga, como os acidentes vasculares cerebrais, a doença de Parkinson, o diabetes melito etc. Um equívoco frequente é a avaliação do paciente com HPB com ultrassonografia transretal de próstata. A próstata e o trato urinário são convenientemente avaliados com ultrassonografia convencional. A ultrassonografia transretal de próstata deve ser reservada aos casos em que há indicação de biopsia da glândula. A ultrassonografia convencional possibilita estimar aproximadamente o tamanho da próstata (feita pelo método do elipsoide, que consiste em multiplicar o tamanho dos diâmetros anteroposterior, transversal e longitudinal pelo cofator 0,52). Possibilita, também, estimar o volume do resíduo urinário pós-miccional e obter detalhes anatômicos, como a existência de lobo mediano (que pode agir como mecanismo obstrutivo adicional por se comportar eventualmente como uma válvula).

Os pacientes com avaliação inicial normal e sintomas leves não necessitam de conduta adicional e podem ser observados. Urofluxometria, medida de resíduo urinário pós-miccional e estudo urodinâmico podem ser indicados em pacientes com sintomas de intensidade moderada ou intensa.

Os consensos internacionais recomendam cirurgia naqueles pacientes com uma das seguintes condições secundárias à HPB (indicações formais de cirurgia): retenção urinária refratária, infecção urinária recorrente, hematúria macroscópica, litíase vesical, insuficiência renal ou grande divertículo vesical.

O algoritmo da Figura 243.5 resume de modo geral a avaliação do paciente com HPB.

Abordagem inicial e discussão das alternativas terapêuticas

Comecemos pelos casos que apresentam STUI leves ou moderados e que não percebem impacto significante na qualidade de vida (os sintomas não interferem nas suas atividades diárias). Tais pacientes merecem observação

desde que haja reavaliações periódicas. Excluídos os casos em que há indicações formais de cirurgia, esses pacientes dificilmente obterão benefício com o tratamento, pois não sentem incômodos e não são portadores de condições que levarão à deterioração do trato urinário ou da saúde geral. Quando os pacientes se apresentam com sintomas moderados ou intensos e que são incômodos, deve-se cogitar o uso de medidas farmacológicas, minimamente invasivas ou até cirúrgicas. Novamente, lembramos que o incômodo percebido por diferentes pacientes com o mesmo escore de sintomas varia amplamente. Assim sendo, o "melhor" tratamento na visão do paciente pode ser diferente daquele que o médico deseja indicar. As alternativas terapêuticas estão descritas a seguir:

Tabela 243.1 Escore clínico para avaliação dos sintomas do trato urinário inferior e da qualidade de vida.

	Frequência						
Sintomas urinários	**Nunca**	**Menos de 1 vez em 5**	**Menos da metade das vezes**	**Mais da metade das vezes**	**Metade das vezes**	**Quase sempre**	
1. No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5	
2. No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente em menos de 2 h após ter urinado?	0	1	2	3	4	5	
3. No último mês, quantas vezes você observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5	
4. No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5	
5. No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5	
6. No último mês, quantas vezes você teve que fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5	
7. No último mês, quantas vezes, em média, você teve de levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5	
Qualidade de vida Se você tivesse que passar o resto de sua vida com sua	Feliz 0	Muito satisfeito 1	Satisfeito 2	Regular 3	Insatisfeito 4	Muito insatisfeito 5	Infeliz 6

condição urinária, como se sentiria?							

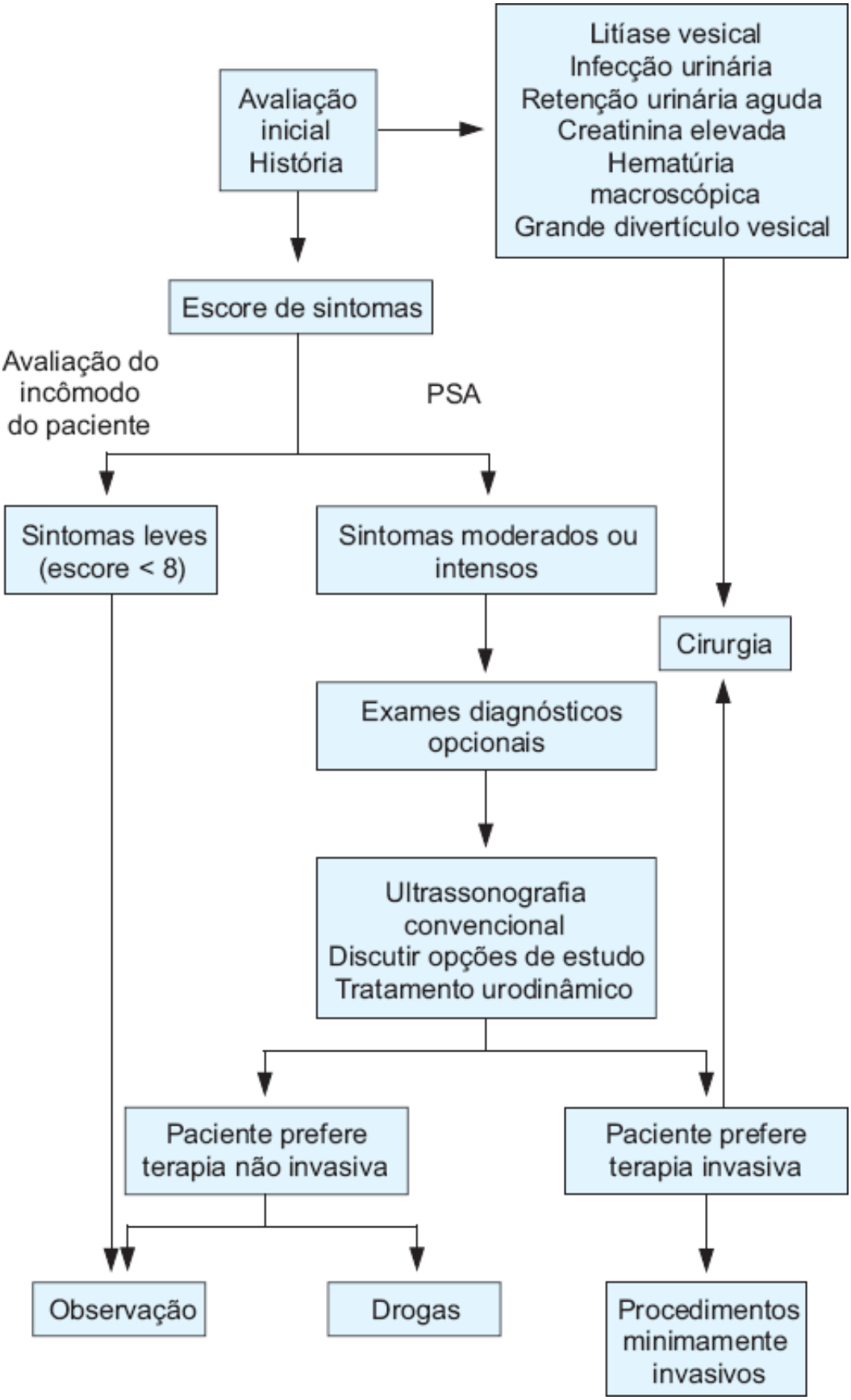

Figura 243.5 Algoritmo para avaliação do paciente com hiperplasia prostática benigna. PSA = antígeno prostático específico.

- Observação
- Tratamento clínico:
  - Bloqueadores alfa-adrenérgicos (alfuzosina, terazosina, doxazosina, tansulosina, silodosina)
  - Inibidores da 5-alfarredutase (finasterida, dutasterida)

- Combinação de fármacos (alfabloqueadores + inibidores da 5-alfarredutase + eventualmente anticolinérgicos)

- Alternativas minimamente invasivas: ablação transuretral a *laser*, próteses endouretrais (*stents*)
- Alternativas cirúrgicas: ressecção transuretral convencional; ressecção transuretral com bisturi monopolar; eletrovaporização transuretral; incisão transuretral da cápsula prostática; prostatectomia (enucleação) a *laser*; vaporização a *laser*; prostatectomia a céu aberto.

Tratamentos recomendados

Observação

Essa abordagem é a mais recomendável nos casos de sintomas leves cujos portadores não apresentem as indicações formais de cirurgia já discutidas. Como a percepção da gravidade dos sintomas varia muito, mesmo aqueles pacientes com sintomas intensos podem requerer do médico a observação como conduta. Isso ocorre porque a instalação dos sintomas da HPB é insidiosa, fazendo com que o paciente se habitue a eles ou que se adapte a eles. Por adaptação, entenda-se a alteração de hábitos do paciente com o intuito de diminuir o incômodo causado pelos sintomas. Exemplos típicos são a diminuição da ingestão hídrica no final do dia para diminuir a frequência com que se levanta à noite e a diminuição do consumo de cafeína e álcool. Embora as adaptações diminuam o impacto dos sintomas na qualidade de vida, não deixam de representar fatores limitantes que devem ser discutidos com o paciente para que se perceba a mudança lenta, mas inexorável, do comportamento vesical.

Tratamento clínico

As alternativas medicamentosas para o tratamento da HPB sintomática são os bloqueadores alfa-adrenérgicos, os inibidores da 5-alfarredutase, fitoterapia (uso de extratos de plantas medicinais) e a combinação de medicamentos. Embora o tratamento clínico seja menos eficaz que o cirúrgico para o alívio dos sintomas, ele pode fornecer importante alívio sintomático em muitos casos. O racional do uso dos bloqueadores alfa-adrenérgicos no tratamento da HPB sintomática reside na teoria de que os sintomas podem ser causados pelo aumento no tônus da musculatura lisa prostática. Essa musculatura sofreria a influência de receptores adrenérgicos do tipo alfa-1a, provocando obstrução infravesical. O uso de alfabloqueadores leva ao relaxamento dessa musculatura lisa com consequente alívio da obstrução. Os principais efeitos colaterais desses agentes são hipotensão ortostática, fraqueza, cansaço, congestão nasal e ejaculação retrógrada.

Outra opção para o tratamento clínico da HPB sintomática são os inibidores da 5-alfarredutase (enzima responsável pela transformação da testosterona em seu metabólito ativo, a di-hidrotestosterona). Como o objetivo do uso desse tipo de medicamento é a redução volumétrica de próstatas muito aumentadas de tamanho (que exerceriam o fator obstrutivo por efeito de massa), seu uso é recomendado apenas para o tratamento de próstatas obstrutivas volumosas. Estima-se que o tratamento contínuo por pelo menos 6 meses pode reduzir o volume prostático para cerca de 50% do valor basal. Com a redução do volume da glândula, existe alívio na intensidade dos sintomas e aumento da força do jato urinário, exceto naqueles pacientes cujas próstatas não estão aumentadas de volume. O limite de tamanho para a escolha de inibidores de 5-alfarredutase ou de alfabloqueadores para o tratamento de HPB sintomática não está claramente definido. Em geral, próstatas de até 40 g de peso estimado por ultrassonografia são tratadas com alfabloqueadores, e aquelas com mais de 60 g são tratadas com inibidores da 5-alfarredutase. Dentre os principais efeitos colaterais dessas substâncias estão a diminuição de libido, problemas na ejaculação e disfunção erétil, todos reversíveis após a suspensão do tratamento. Os alfabloqueadores podem ser usados em combinação com os inibidores de 5-alfarredutase aparentemente com vantagens em comparação com a monoterapia. Nos pacientes que apresentam sintomas irritativos (urgência miccional, principalmente), é possível associar fármacos anticolinérgicos, como oxibutinina, tolterodina ou darifenacina, aos medicamentos anteriormente citados com alívio sintomático adicional, pois existe aumento da autonomia funcional da bexiga nesses casos.

Estudos populacionais sobre história natural da HPB foram recentemente publicados, mas ainda é difícil fazer previsões a respeito da evolução a longo prazo de um paciente portador de HPB sintomática. O grau de prejuízo à qualidade de vida é variável e não relacionado com qualquer variável fisiológica mensurável. Assim, a decisão sobre tratamento tem que ser baseada na percepção que o paciente tem sobre o impacto dos sintomas em suas atividades quotidianas. De maneira geral, pacientes com sintomas leves podem ser observados desde que o monitoramento seja periódico. Como a instalação dos sintomas é insidiosa, alguns pacientes não se dão conta da

gravidade do problema quando ele atinge patamares indesejáveis (aqueles que culminam na indicação formal de cirurgia previamente discutida).

Os pacientes com sintomas moderados devem ter indicado tratamento clínico. Até o momento, não existem evidências convincentes a respeito da eficácia dos tratamentos preventivos.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da HPB passou por grande evolução e, embora tenha atingido um patamar de excelência, ainda há bastante a evoluir. Prova disso é o grande número de inovações que surgiu nos últimos 20 anos. Vamos apresentar adiante diversas alternativas e discutir os métodos considerados hoje em dia o padrão-ouro para o tratamento dessa condição. O uso de *stents* para o tratamento da HPB sintomática foi inicialmente sugerido por Fabian em 1980 e ganhou aceitação para uso em pacientes de alto risco, os quais, sem essa alternativa, passariam o resto da vida cateterizados. Os *stents* podem ser temporários, confeccionados com material não absorvível ou biodegradável. Esse tipo de prótese foi concebido para uso de curta duração em pacientes de alto risco cirúrgico. Sua taxa de sucesso varia de 50 a 90% e apresenta problemas como migração, incrustação com cristais e formação de cálculos urinários, bacteriúria, incontinência urinária e fragmentação. Com o passar do tempo, surgiu a ideia de criar próteses capazes de serem incorporadas ao organismo, ficando a porção da uretra em que estão instaladas epitelizada. Essa possibilidade reduziu o índice de complicações, mas as falhas com esse tratamento ainda atingem 16% dos casos.

O *laser* também foi utilizado para o tratamento cirúrgico da HPB. Consiste, em última análise, de termoterapia de alta energia que pode ser atualmente obtida de cinco fontes: *neodymium:yttrium-aluminum-garnet* (Nd:YAG), *potassium titanyl phosphate* (KTP), *holmium:yttrium-aluminum-garnet* (Ho:YAG), *thulium* e diodo. Mais recentemente, tem-se utilizado um tipo de *laser* denominado "*Green light*". Os resultados são variáveis tanto se o *laser* é utilizado para remoção do tecido obstrutivo por vaporização como quando é usado para a enucleação do tecido sem a sua destruição. Todas as técnicas são endoscópicas, e a vantagem da enucleação frente à vaporização é que a primeira propicia a obtenção de tecido para análise no sentido de descartar a possibilidade de câncer na próstata.

No curso das tentativas de melhorar os resultados das técnicas consideradas padrão, veio a eletrovaporização transuretral da próstata. Trata-se de outra técnica endoscópica que utiliza os princípios clássicos de eletrocirurgia, com a diferença de que a energia usada é consideravelmente maior, produzindo um efeito de vaporização do tecido em contato com o eletrodo ativo cujo desenho foi modificado para tal uso. É um método eficaz, mas não possibilita a obtenção de material para análise microscópica e produz sintomatologia irritativa no pós-operatório, de tal maneira que ainda não se compara com o padrão-ouro na opinião dos autores deste capítulo.

Uma possibilidade minimamente invasiva no tratamento da HPB foi a ablação de tecido por necrose tissular induzida pela injeção transuretral intraprostática de etanol. Embora tenha apresentado resultados interessantes, houve complicações consideráveis no uso dessa técnica, tendo atualmente apenas valor histórico.

Atualmente, o padrão-ouro para o tratamento cirúrgico da HPB é a ressecção transuretral da próstata (RTUP), que resulta na melhora dos índices de sintomas e de qualidade de vida em mais de 90% dos casos. Para ser realizada, vale-se de princípios de eletrocirurgia. Em outras palavras, a ponta do ressector, que fica em contato com o tecido prostático, é constantemente lavada com solução isenta de eletrólitos para não haver dispersão da eletricidade. Essa solução é absorvida por vasos venosos abertos durante a cirurgia. Quanto maior o tempo transcorrido, maior a absorção. Tal absorção não deve ultrapassar determinados limites, sob pena de provocar hemodiluição. Essa limitação restringe o tempo cirúrgico para algo próximo de 90 min. A hemodiluição, consequente ao excesso de absorção de líquidos durante essa cirurgia, pode provocar a chamada síndrome pós-RTUP, que cursa com confusão mental, náuseas, vômitos, hipertensão, bradicardia e alterações visuais. Essa síndrome pode ocorrer em até 2% dos casos e é provocada por hiponatremia. A hiponatremia pode ser corrigida com reposição de sódio. Outras complicações dessa cirurgia são a retenção urinária pós-operatória (4%), perfuração da cápsula prostática (2%), hemorragia com necessidade de transfusão (1%) e morte (0,2%). A prostatectomia pode ser feita, também, a céu aberto. Comparada à RTUP, a prostatectomia a céu aberto cursa com maior tempo de internação e risco de hemorragia intraoperatório um pouco aumentado, mas evita a hiponatremia e consegue remover totalmente o tecido hiperplásico. As melhores indicações da prostatectomia a céu aberto são próstatas com peso superior a 75 g, inconveniência do uso da via uretral ou impossibilidade de colocação do paciente na posição de litotomia (doenças da articulação coxofemoral ou do joelho). Trata-se de boa opção, pois é altamente eficaz na

melhora dos sintomas miccionais e da qualidade de vida.

Como as alternativas terapêuticas são numerosas, cabe ao urologista discutir com o paciente as vantagens e desvantagens de cada técnica caso a caso. Os pacientes pouco sintomáticos podem ser acompanhados clinicamente. Aqueles com sintomas moderados e intensos podem optar por tratamento clínico ou cirúrgico. A descoberta de novos medicamentos mudou a abordagem desses pacientes, diminuindo a indicação das cirurgias a partir da década de 1990. Mais recentemente, novas técnicas minimamente invasivas poderão alterar novamente o panorama do tratamento da HPB.

Prostatite

Conceito

A prostatite é uma condição benigna, inflamatória da próstata, por vezes associada à infecção. A prostatite bacteriana aguda é caracterizada por infecção que cursa com febre, edema prostático e sintomas miccionais tanto irritativos como obstrutivos. A prostatite bacteriana crônica é uma infecção bacteriana persistente com células inflamatórias na secreção prostática, a despeito de múltiplos tratamentos prolongados com antibióticos. Tipicamente, o paciente apresenta longa história de sintomas irritativos com leve obstrução. O desconforto perineal vago é o sintoma mais frequente. O sistema tradicional de classificação baseia-se nos trabalhos de Meares e Stamey. Esses autores desenvolveram um teste com análise microscópica e com cultura de quatro amostras de urina para o diagnóstico da prostatite. A prostatite bacteriana aguda era diagnosticada quando a secreção prostática era purulenta, havia sinais sistêmicos de infecção e a cultura da secreção prostática era positiva. A prostatite crônica bacteriana era diagnosticada quando a secreção prostática era purulenta, com bactérias e não havia sinais de infecção urinária ou sistêmica. A prostatite crônica não bacteriana era diagnosticada quando a secreção prostática era purulenta, mas a cultura da mesma era negativa. A prostatodinia era outra condição diagnosticada quando o paciente manifestava desconforto perineal vago e disúria, porém com secreção prostática normal e cultura estéril. Essa é a classificação dita tradicional. Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova classificação pelo National Institutes of Health (NIH) nos EUA. Nessa classificação, a categoria I corresponde à prostatite bacteriana aguda. A categoria II corresponde à prostatite bacteriana crônica. A categoria III é definida pela ocorrência de dor geniturinária sem que haja identificação de bactérias. Essa última condição é dividida em IIIA (também chamada de síndrome dolorosa pélvica crônica inflamatória), na qual é encontrado número excessivo de leucócitos na secreção prostática ou no sêmen, e IIIB (síndrome dolorosa pélvica crônica não inflamatória), em que não são encontrados leucócitos excessivos na secreção prostática ou no sêmen. A categoria IV corresponde à prostatite inflamatória assintomática. Ocorre quando há número excessivo de leucócitos e/ou existência de bactérias na secreção prostática ou no sêmen, ou ainda no material da biopsia de próstata na ausência de sintomas.

Epidemiologia

Nos EUA, um grande estudo epidemiológico verificou que a prostatite é o diagnóstico urológico mais comum em homens com menos de 50 anos, sendo o terceiro diagnóstico mais frequente em homens com idade superior a 50 anos, vindo logo atrás da HPB e do câncer de próstata. Segundo esse estudo, a probabilidade acumulada de se desenvolver prostatite crônica ou aguda até os 85 anos de idade é de 26%.

Etiologia

O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli*, que ocorre em 65 a 80% das infecções. *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiela* e *Enterobacter aerogenes* são identificados em 10 a 15% dos casos. Finalmente, os enterococos são responsáveis por 5 a 10% das prostatites. O papel de outras bactérias gram-positivas na etiologia da prostatite ainda não está estabelecido, assim como o de bactérias anaeróbicas. O *Corynebacterium* não era reconhecido como agente causador da prostatite, mas alguns autores mais recentemente encontraram dados que sugerem a implicação do mesmo na prostatite crônica. Também é controverso o papel da *Chlamydia tracomatis*, mas aventa-se que esse agente possa ser responsável por até 30% das prostatites crônicas não bacterianas. Outros microrganismos, como fungos, vírus e tricômonas, podem eventualmente ser agentes etiológicos das prostatites, mas sua ocorrência é rara. Deve-se, finalmente, ressaltar que a positividade das culturas para identificação do

agente etiológico das prostatites crônicas é baixa.

Fisiopatologia

A virulência é muito importante na fisiopatologia da prostatite bacteriana. Bactérias com *pili* ligam-se a receptores uroteliais, facilitando infecções da próstata. A bactéria se aloja nos ductos da glândula, formando um biofilme e dificultando a ação de antibióticos. Além da virulência, fatores que influenciem negativamente as defesas prostáticas podem facilitar infecções. Dentre esses fatores citem-se refluxo intraprostático, sexo anal sem preservativo, sondagem vesical de demora ou uso de coletores urinários do tipo Uripen® e cirurgia transuretral, principalmente em pacientes com urocultura positiva.

A obstrução infravesical contribui causando dor perineal por provocar refluxo ductal intraprostático. O refluxo de urina e bactérias para o interior da glândula é o mecanismo fisiopatológico mais relevante da prostatite. Cálculos prostáticos são formados por substâncias encontradas na urina, e não na secreção prostática. Além disso, a incidência de cálculos prostáticos em pacientes com prostatite é maior do que em controles.

Anatomia patológica

As prostatites podem ser classificadas em agudas, crônicas, bacterianas, não bacterianas, granulomatosas específicas e não específicas. A prostatite é definida como aumento do número de células inflamatórias no parênquima prostático. As prostatites agudas apresentam exsudato neutrofílico de intensidade variável e sua maior complicação é a formação de abscessos intra e periprostáticos. As prostatites crônicas apresentam infiltrado inflamatório mononuclear, com predomínio de linfócitos e glândulas atípicas ou pequenas, em arranjo pseudocribriforme, que podem ser confundidas com adenocarcinoma. Assim, na suspeita de quadro infeccioso ou inflamatório, é interessante tratar o paciente com antibióticos para que se possa interpretar corretamente uma eventual biopsia de próstata, caso indicado. As prostatites granulomatosas micóticas caracterizam-se por granulomas em que se pode isolar o agente etiológico. As prostatites granulomatosas micobacterianas são causadas pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Apresentam granulomas com células gigantes de Langhans, com ou sem necrose caseosa no estroma e região periglandular onde o bacilo pode ser encontrado. As prostatites granulomatosas não infecciosas podem ser subdivididas em: prostatite granulomatosa não específica, prostatite granulomatosa alérgica e prostatite granulomatosa pós-biopsia prostática. Histologicamente, caracterizam-se pela existência de granulomas sem necrose caseosa e podem ser consequência da ruptura de ductos obstruídos com extravasamento de secreção prostática para o estroma, toxinas bacterianas ou restos celulares. As prostatites granulomatosas sistêmicas são aquelas vistas nas prostatites granulomatosas alérgicas, como na síndrome de Churg-Strauss, ou não eosinofílicas, como na granulomatose de Wegener, ambas extremamente raras. Outra forma rara de prostatite é a malacoplasia, que se caracteriza histologicamente pela grande quantidade de histiócitos epitelioides, alguns deles contendo o corpúsculo de Michaelis-Gutman.

Quadro clínico

A prostatite bacteriana aguda, categoria I, é caracterizada por febre, sintomas infecciosos sistêmicos, dor retal ou pélvica aguda e sintomas urinários obstrutivos e irritativos, podendo eventualmente cursar com retenção urinária aguda, pelo edema prostático. Na prostatite bacteriana crônica, categoria II, é bastante sugestiva a história de infecção urinária de repetição. A história dos sintomas é flutuante, com períodos de melhora e de piora. Eventualmente, o paciente pode apresentar sintomas de dor pélvica ou perineal, embora isso não ocorra em todos os casos. Disúria, urgência, frequência e nictúria são comuns. Hematúria, hemospermia e secreção uretral ocorrem mais raramente. Os pacientes com síndrome da dor pélvica crônica, tanto categoria IIIA como IIIB, apresentam dor perineal, suprapúbica, peniana, testicular, inguinal ou sacral por período mínimo de 3 meses. A dor ao ejacular ou logo após ejacular é um sintoma frequente, assim como aqueles obstrutivos e irritativos.

O exame físico é importante para o diagnóstico diferencial das prostatites com doenças perianais, anais, neurológicas e pélvicas. Também tem grande importância na avaliação da prostatite bacteriana aguda, uma vez que a toxemia é um grande diferencial para os demais tipos de prostatite. O exame físico pode diagnosticar complicações como o abscesso prostático, que é de tratamento cirúrgico. Na prostatite bacteriana aguda, o exame físico prostático é característico, pois a próstata fica quente e dolorosa ao toque, aumentada de volume e amolecida. Nessa situação,

é contraindicada a massagem prostática devido ao risco de bacteriemia. Nas prostatites categorias II, III e IV o exame físico não é característico.

Diagnóstico

Nos pacientes com prostatite bacteriana aguda, a cultura de urina, o exame de urina tipo I e a hemocultura são de grande valia. Após um episódio de prostatite bacteriana aguda, o PSA se eleva, caindo lentamente ao longo de 6 semanas. Em 1968, foi descrita por Meares e Stamey uma técnica para diferenciar uretrite e cistite de prostatite, que consiste na coleta de amostras de urina em quatro frascos. O primeiro deve conter os 10 mℓ iniciais de urina e representa a amostra uretral. O segundo deve conter urina do jato médio e representa a amostra vesical. O terceiro deve conter o material produzido pela massagem prostática e representa a amostra prostática. Finalmente, o último frasco deve conter os 10 mℓ de urina coletados logo após a massagem prostática e também representa uma amostra prostática. Tanto o sedimento como a cultura das amostras são analisados. A prostatite bacteriana crônica é diagnosticada se o número de colônias bacterianas obtidas no frasco 3 ou 4 for pelo menos 10 vezes maior que o dos frascos 1 e 2. Na prostatite crônica não bacteriana, o diagnóstico é feito com base na análise do sedimento, uma vez que a cultura é estéril. Mais de 10 leucócitos por campo de maior aumento nos frascos 3 ou 4 fazem o diagnóstico. Na prostatodinia, a cultura é estéril e o sedimento, normal. Em 1985, Weidner e Ebner introduziram um método mais simples, que consiste na coleta de duas amostras de urina, sendo uma antes e outra depois da massagem prostática, as quais são analisadas quanto ao sedimento e à cultura. Comparado com o teste anterior, apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 90%.

O estudo urodinâmico pode ser útil no esclarecimento da etiologia dos sintomas irritativos e obstrutivos frequentemente existentes nas prostatites. Já a uretrocistoscopia pode ajudar no diagnóstico diferencial de outras doenças, como tumores vesicais ou uretrais e estenoses de uretra. Mais recentemente, temos observado crescente utilização de métodos modernos de imagem, como a urotomografia, que esclarece uma série de outras patologias, como litíase e malformações.

Tratamento

O tratamento da prostatite, de modo geral, é clínico e feito com antibióticos, mesmo que a cultura de urina seja negativa. Quando existem anomalias anatômicas de trato urinário inferior ou abscesso intraprostático, deve-se corrigir a anomalia e drenar o abscesso. Na próstata normal existe uma barreira à penetração de antibióticos no tecido prostático, o contrário ocorrendo durante a inflamação aguda. Na prostatite bacteriana aguda, a duração do tratamento deve ser de 2 a 4 semanas e pode ser feito com aminoglicosídios, cefalosporinas de terceira geração ou fluoroquinolonas. Como dissemos, a prostatite crônica é responsável por muitos sintomas obstrutivos e irritativos do trato urinário inferior. Em muitos casos assim, existe importante melhora com o uso de alfabloqueadores. Outros medicamentos que podem ser de alguma utilidade são os relaxantes musculares.

A prostatite bacteriana aguda pode provocar retenção urinária aguda. Nesse caso, deve-se evitar o uso de cateteres uretrais de demora para drenar a bexiga, pois eles podem obstruir os ductos uretrais e causar abscesso intraprostático. Sugere-se nesses casos cistostomia ou cateterismo intermitente limpo. O diagnóstico é feito por ultrassonografia transretal ou tomografia computadorizada de pelve. A cirurgia é necessária para o tratamento de abscessos que podem ser drenados por via transretal, transuretral ou percutânea.

Prostatite tuberculosa

Esse tipo de tuberculose é raro e geralmente assintomático. A via de disseminação é hematogênica e, na forma avançada, destrói o tecido prostático, resultando na formação de necrose caseosa. Ao exame físico prostático nota-se próstata nodular e endurecida simulando adenocarcinoma. O diagnóstico é feito por biopsia transretal da próstata e o tratamento segue o esquema clássico.

Câncer da próstata

Epidemiologia, etiologia e fisiopatologia

A informação sobre a incidência do adenocarcinoma de próstata (ACP) é fundamental para definir o papel dos fatores de risco e estabelecer prioridades na prevenção, planejamento e gerenciamento nos serviços de saúde. Assim sendo, métodos que possibilitem estimar o número de casos novos a partir de informações sobre incidência e mortalidade são úteis para oferecer um quadro geral sobre o padrão de distribuição do câncer de próstata no país e suas regiões. No Brasil, assim como em vários países desenvolvidos, não se conhece o número real de casos novos diagnosticados a cada ano em função da ausência de um sistema de registro de câncer que abranja todo o território nacional. Por essa razão, as estimativas anuais de incidência são muito importantes. Nos EUA, levou a 27.000 mortes em 2009. Grönberg estimou que o ACP representasse 15,3% de todos os cânceres nos países desenvolvidos e 4,3% de todos os tumores nos países em desenvolvimento. No Brasil, o ACP continua figurando como um importante problema de saúde pública, tendo sido diagnosticados mais de 52.000 casos novos em 2010.

O risco de desenvolver câncer é frequentemente expresso em termos de risco ao longo da vida, ou seja, o risco que um recém-nascido apresenta de desenvolver câncer ao longo de sua vida. Tal parâmetro é, no entanto, fator de confusão justamente por assumir o risco ao longo de toda a vida do indivíduo. Estimativas de risco mais curtas (10 ou 15 anos, por exemplo), utilizadas a partir de uma determinada faixa etária, são mais compreensíveis e práticas quando se quer falar do risco de desenvolver câncer para pacientes individuais ou populações. Assim sendo, dados a respeito da chance de se adquirir uma doença maligna nos anos vindouros para um paciente de 65 anos têm muita relevância para indivíduos que se aproximam dessa faixa etária, pois passam a entrar em um período em que o rastreamento para essas doenças é recomendável. Além disso, esses dados beneficiam os médicos, pois podem dar ao paciente aconselhamento adequado a respeito da prevenção e detecção precoce do câncer.

No Brasil, conforme as Figuras 243.6 e 243.7, tanto a esperança de vida ao nascer como a idade mediana da população têm crescido ao longo do tempo e as projeções indicam que essa tendência deve continuar. É, portanto, razoável supor que doenças como o ACP tendem a adquirir importância cada vez maior para as políticas de saúde nacionais.

A etiologia do ACP é desconhecida, mas o risco de um homem adquiri-lo ao longo de sua vida é de 16%. Já o risco de morte pela doença é de 3,4%. Assim sendo, conclui-se que muitos tumores diagnosticados não levam o paciente à morte mesmo se não tratados. As prováveis explicações para isso são o prolongado tempo de duplicação do tumor e o diagnóstico feito em faixas etárias mais tardias. Com a idade mais avançada, os pacientes apresentam comorbidades, podendo morrer antes do tumor de próstata crescer e ameaçar a vida do paciente.

É também interessante frisar que a mortalidade anual por esse tipo de câncer decresceu entre os anos de 1993 e 1997, estabilizando-se no período subsequente. Há controvérsia sobre a explicação para esse fenômeno. Alguns autores atribuem essa alteração ao intenso uso do PSA como ferramenta de rastreamento e diagnóstico precoce, ao passo que outros argumentam que, devido à longa história natural da doença, não seria possível explicar o decréscimo na mortalidade anual, pois o rastreamento baseado no uso do PSA começou de modo mais intenso apenas no final de 1989. Assim sendo, 4 anos de utilização do PSA representariam um período curto demais para explicar a queda na taxa de mortalidade.

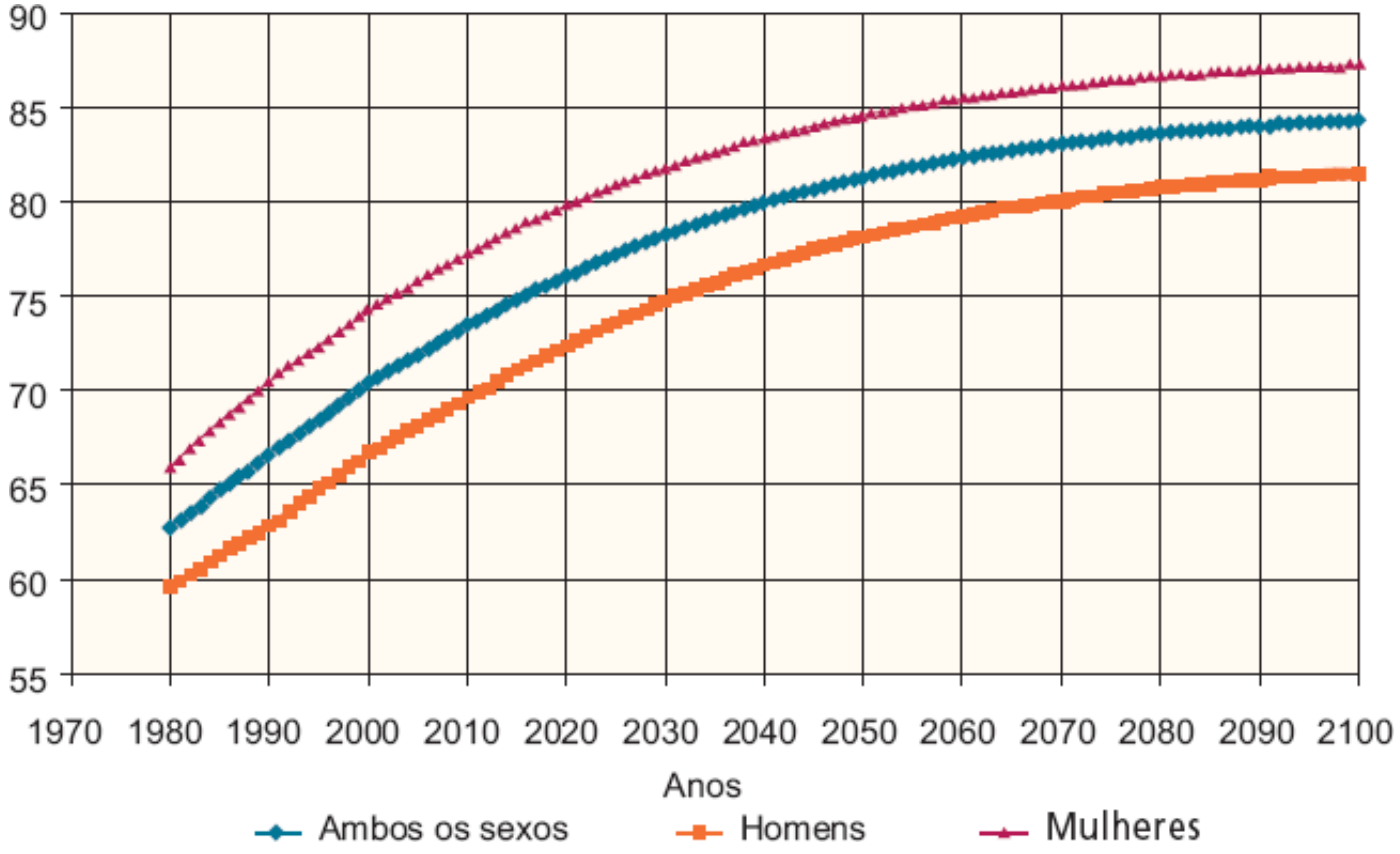

Figura 243.6 Brasil: expectativa de vida ao nascer estimada e projetada (1980-2100).

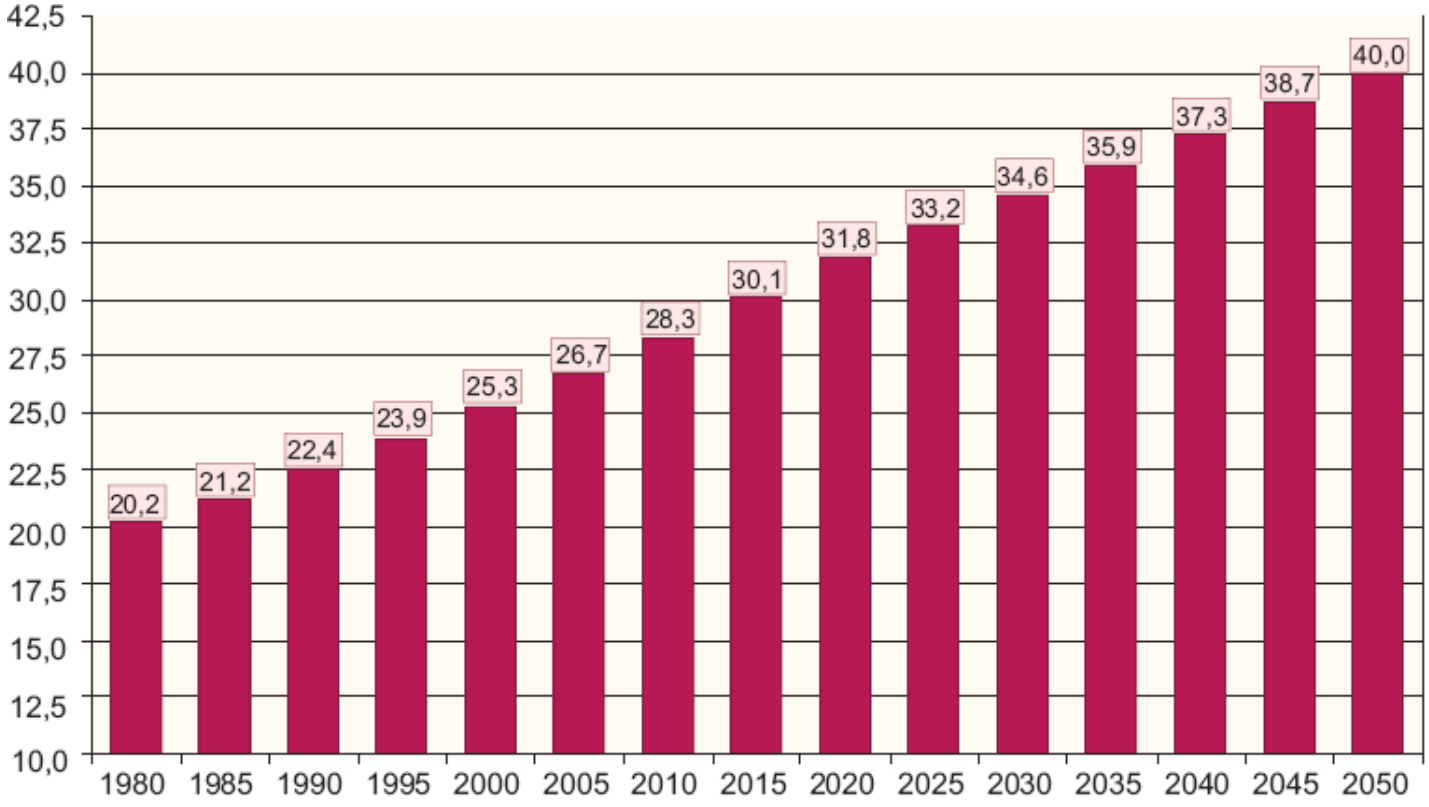

Figura 243.7 Evolução da idade mediana da população brasileira (1980-2050). Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050; revisão 2004.

Outro argumento contra a atribuição do fenômeno ao uso do PSA é o fato de ter ocorrido queda da mortalidade anual pela doença no mesmo período na Inglaterra, país onde o rastreamento sistemático para o ACP não foi feito. Duas outras explicações poderiam esclarecer a queda na mortalidade: uma delas é a capacidade do monitoramento com PSA detectar os casos de doença em progressão após tratamento local muito mais precocemente do que era possível antes do PSA (assim, o uso de bloqueio androgênico, apesar de não ser curativo, poderia prolongar consideravelmente a sobrevida); a segunda explicação é que estudos prospectivos demonstraram que o uso precoce

de bloqueio hormonal combinado com cirurgia ou radioterapia aumentou consideravelmente a sobrevida quando comparado com monoterapia usando radioterapia ou cirurgia isoladamente. Esses argumentos são contrabalançados por um fato: nos países em que as estatísticas são mais confiáveis, houve um declínio gradual e consistente da mortalidade por câncer de próstata de 30% que começou após a introdução do PSA, que foi responsável por grande aumento na proporção de tumores localizados nos EUA, Suécia e Áustria. Embora ainda falte confirmação mais ampla desses achados, os mesmos são muito significativos.

Muitos entre nós não entendem o porquê da controvérsia se a detecção precoce melhorou e mais tumores curáveis têm sido diagnosticados. Além disso, o número de tumores metastáticos caiu para níveis extremamente baixos. Não seriam esses quesitos prova suficiente de que o rastreamento vale a pena? A resposta para a pergunta é não. Esses benefícios aparentes poderiam ocorrer graças a vieses, e não por efeito do rastreamento. Tais vieses significam que os tumores poderiam ser diagnosticados em um momento mais precoce sem que isso tivesse impacto na evolução final da doença. Em outras palavras, aqueles homens com doenças mais agressivas continuam a morrer sem viver mais independentemente de seus cânceres serem diagnosticados mais cedo ou mais tarde. Esse efeito pode ocorrer porque os tumores muito agressivos podem gerar micrometástases muito antes da elevação significante do PSA. Essas metástases não são detectáveis quando do diagnóstico do câncer, mas levarão o paciente à morte mais tarde. Outro viés é o fato de existirem dois tipos de comportamento clínico nos tumores malignos da próstata: existem aqueles que crescem lentamente e aqueles que crescem e se disseminam rapidamente. Tipicamente, os programas de rastreamento detectam os tumores com crescimento lento, porque os tumores de crescimento rápido progridem e causam sintomas, levando o paciente a procurar ajuda antes que sua doença possa ser diagnosticada por programas de rastreamento. Quando os resultados desses dois grupos são comparados, a sobrevida dos pacientes com tumores detectados por programas de rastreamento parece melhor, mas isso não significa que esses programas estejam salvando vidas. Finalmente, há uma terceira razão para os programas de rastreamento não reduzirem a mortalidade apesar de detectarem tumores mais precocemente: a detecção indiscriminada de tumores. É sabido, por dados de necropsia, que milhões de homens são portadores de células cancerosas em suas próstatas, mas apenas uma pequena fração deles irá morrer, mesmo que todos eles não sejam tratados. Embora o rastreamento possa detectar esses tumores em estádio precoce e os mesmos sejam tratados e curados, tal tratamento seria desnecessário, pois o câncer não estaria destinado a progredir e ameaçar a vida do paciente. Na verdade, apenas a comparação de duas populações randomicamente distribuídas (uma rastreada e outra não) poderia responder as dúvidas a esse respeito.

Existem dois estudos dessa natureza em andamento, um na Europa e outro nos EUA. Embora os resultados não estejam ainda disponíveis, em 2006 foram publicados, por Van Der Cruijsen-Koeter *et al.*, os resultados preliminares do braço holandês do estudo no qual se verificou que, em pacientes submetidos a mais de uma sessão de rastreamento para ACP com intervalo de 4 anos, havia uma tendência de se diagnosticarem tumores menos agressivos na rechecagem comparados com os tumores diagnosticados na checagem inicial: o número de tumores estádios T3 e T4 na segunda checagem foi 7 vezes menor do que na primeira. Da mesma maneira, a proporção de tumores com escore de Gleason menor do que 7 foi 15% menor na segunda checagem. Finalmente, o número de casos com doença metastática a distância caiu mais de 4 vezes na segunda checagem. Houve uma clara redução na proporção de tumores diagnosticados entre a primeira e segunda checagem, que caiu de 4,9 para 3,5%. Houve, igualmente, uma óbvia tendência para o aumento de cânceres T1C, que pularam de 35 para 59%.

Uma tendência para diagnóstico de tumores com fatores prognósticos mais favoráveis foi notada também no braço finlandês do mesmo estudo, o mesmo ocorrendo na Suécia.

A detecção de tumores clinicamente insignificantes é inevitável nos programas de rastreamento para a doença. A diferença de incidência entre grupos de pacientes ativamente rastreados e um grupo controle pode chegar a quase 4 vezes (em um intervalo entre checagens de próstata de 4 anos). Muitos dos tumores diagnosticados provavelmente jamais seriam detectados durante todo o período de vida desses homens (diagnose exagerada). Dados publicados por Draisma *et al.* sugerem que a diagnose exagerada pode ocorrer entre 35 e 100% dos casos de câncer de próstata detectados em programas de rastreamento.

Por outro lado, existem fortes argumentos para nos fazer pensar que os tumores detectados por rastreamento são clinicamente importantes: seu volume é, em média, 50 vezes maior do que aqueles encontrados incidentalmente em análise de espécimes cirúrgicos de cistoprostatectomias radicais naqueles pacientes operados com diagnóstico pré-operatório exclusivo de câncer de bexiga; apenas 20 a 25% deles têm volume menor que 0,5 mℓ (o volume abaixo do qual um tumor de próstata é considerado clinicamente insignificante segundo os critérios de Baylor); 30 a

50% têm penetração capsular; e 20 a 35% apresentam margens cirúrgicas positivas. Além disso, um recente estudo escandinavo conduzido por Bill-Axelson e outros mostrou que ao cabo de 10 anos, nos pacientes que se submeteram a cirurgia para erradicar um câncer de próstata, a mortalidade se reduziu em cerca de 5%. Finalmente, em outro estudo escandinavo conduzido por Holmberg *et al.*, comparando-se pacientes com ACP que foram submetidos a cirurgia radical com outros que foram apenas observados, verificou-se que a mortalidade câncer-específica no período de seguimento caiu 4% e a probabilidade de metástases a distância caiu 5%.

Como aconselhar, então, um paciente que nos procura para checar a próstata atualmente? Será que devemos recomendar o rastreamento sem provas definitivas de que trará benefício ou será que devemos recomendar que espere pelas respostas definitivas por anos a fio e que arrisque perder a chance de uma detecção a tempo de curar a doença? Talvez a melhor conduta seja informar o paciente de que o conhecimento atual a respeito do tema é controverso e que o rastreamento poderá beneficiar alguns pacientes, mas não todos. Não se pode negar que o rastreamento aumenta as chances de se detectar um tumor localizado e oferece ao paciente o alívio de saber que não é portador de uma doença mortífera.

Não bastassem as dúvidas acima apresentadas, existem outras questões ainda em aberto: qual o nível do PSA a partir do qual uma biopsia deveria ser indicada? Qual o número ideal de fragmentos obtidos? Se a biopsia vier negativa, ela deve ser repetida? Se for o caso, em que condições? A cada quanto tempo um homem deveria checar a próstata para descartar a ocorrência de câncer? No estudo de Van Der Cruijsen-Koeter *et al*. e Hoedemaeker *et al*. verificou-se que um intervalo de 4 anos entre cada checagem da próstata poderia representar um período suficiente para não prejudicar a detecção de tumores ainda em uma fase curável.

Nos primeiros anos de uso do PSA, acreditava-se que 4 ng/mℓ seria um teto adequado a partir do qual a biopsia seria indicada. A sensibilidade do PSA, assumindo uma nota de corte de 4 ng/mℓ, varia de 63 a 83%. Mais recentemente, outros autores aventaram que o valor de 2,5 ng/mℓ seria mais adequado, pois possibilitaria maior número de diagnósticos sem implicar um aumento inadmissível do número de biopsias de próstata indicadas. Em um trabalho pioneiro no Brasil, Antonopoulos e Arap demonstraram que em 2.000 homens assintomáticos a incidência de ACP foi de 2,8%. Além disso, 19,5% dos tumores diagnosticados apresentavam PSA dentro da faixa de normalidade para a época, ou seja, PSA < 4 ng/mℓ. Esse achado mostra que não podemos dizer a nenhum homem que está definitivamente livre do diagnóstico de câncer, ainda que com o PSA normal. Em outras palavras, o problema do PSA enquanto ferramenta de rastreamento é que sua sensibilidade e especificidade são insuficientes. No mesmo trabalho, verificou-se tendência de pacientes da etnia negra apresentarem mais incidência de ACP do que seus pares brancos. Acontece que, no Brasil, não é tão clara a divisão étnica, como se observa nos EUA ou Inglaterra. Nosso país, além de apresentar dimensões continentais, apresenta considerável heterogeneidade racial entre sul e norte, por exemplo. Além disso, somos um país com considerável miscigenação étnica, o que explica incidências raciais diferentes daquelas descritas na literatura internacional. Reduzir a nota de corte para indicação de biopsias, no entanto, poderia aumentar a detecção de tumores menos agressivos, levando a indicações exageradas de tratamento. Seguindo a mesma linha pioneira de trabalho, em 2000 foram rastreados 4.000 homens assintomáticos, mas com biopsia de próstata indicada quando o PSA era superior a 2,0 ng/mℓ. Com essa manobra, a incidência de ACP subiu para 4,7%. Na primeira experiência, foram necessárias 14 biopsias para se detectar um câncer, e no segundo rastreamento foram necessárias 19 biopsias. Isso mostra que a nota de corte ideal do PSA para indicação de biopsia ainda não está claramente delimitada em nosso meio.

O modo ideal de rastreamento para ACP ainda está por ser definido. Em um trabalho muito interessante publicado por Moul *et al.* em fevereiro 2007, pensou-se em somar o poder de discriminação de dois parâmetros antes utilizados em separado: a velocidade anual de incremento do PSA e o PSA ajustado por idade. A combinação desses dois parâmetros gerou o que se chamou de velocidade de incremento anual de PSA total ajustado por idade, que parece ter especial utilidade em homens mais jovens (na quinta década de vida).

Sabe-se que a idade é outro importante fator de risco para o ACP: estudos mostram que 10% dos homens com 20 anos de idade têm células cancerosas em suas próstatas. Essa taxa aumenta para 30% aos 50 anos e para mais de 50% por volta dos 80 anos. Já do ponto de vista clínico, a chance de um indivíduo apresentar a doença aos 45 anos é de algo menor que 0,1%. Aos 65 anos de vida, sobe para 9%, chegando a 12,5% aos 75 anos. Se projetarmos as probabilidades para o período de vida de um homem, as chances de vir a desenvolver ACP chegam a quase 17%, sendo que 85% dos casos da doença são diagnosticados após os 65 anos. Após esse período ocorrem, também, 90% das mortes pela doença. Em pelo menos um estudo, conduzido por Picone *et al.*, a idade não esteve associada apenas à maior incidência de ACP, mas a maior grau de indiferenciação (escore de Gleason > 7), principalmente

após os 70 anos de idade. Entretanto, vale notar que esse estudo foi conduzido entre homens com HPB sintomática, representando, portanto, uma amostra populacional selecionada.

Outro importante fator de risco para o surgimento e possivelmente para a progressão da doença é a dieta rica em gorduras. É possível até estabelecer uma correlação direta entre a incidência da doença e o consumo de gorduras em diversos países: a taxa de mortalidade ajustada por idade em países como Tailândia, Filipinas, Japão, Taiwan e El Salvador, onde o consumo de diário de gorduras é inferior a 50 gramas, chega a 2/100.000. Já nos países como Suécia, Noruega, EUA, Dinamarca, Austrália, Bélgica e França, onde o mesmo consumo é superior a 150 gramas, a mortalidade sobe para níveis 10 vezes maiores. Do mesmo modo que podem ser prejudiciais, os hábitos dietéticos podem exercer um papel protetor. Sabe-se que dietas ricas em licopeno, carotenoides e selênio tendem a reduzir a chance de ACP.

A geografia do ACP merece muita atenção. Segundo Ries *et al*., quando japoneses nativos mudam do Japão (uma área onde a incidência é baixa) para os EUA (país onde a incidência é alta) a incidência nesses indivíduos aumenta, embora tal aumento alcance apenas 50% dos valores encontrados em brancos americanos e 25% daqueles valores apresentados por negros americanos. A propósito, um fato que instiga os pesquisadores é a verificação de incidência maior em indivíduos de etnia negra em países desenvolvidos ao passo que no ártico a incidência é extremamente baixa, como bem relatado por Powell *et al*. e Erren *et al*. É possível que estudos conduzidos nessas regiões, onde a doença é rara, possam fornecer pistas sobre os elos causais do ACP que poderiam ser quebrados, de tal modo que a doença seja prevenida ou melhor controlada. Já existe inclusive especulação de que a escuridão ambiental causada pela geografia do inverno ártico poderia proteger contra o ACP por meio de vias mediadas pela melatonina. De fato, existem crescentes evidências de que trabalhadores noturnos (que se privam, portanto, da escuridão da noite) apresentam risco mais elevado de ACP.

Anatomia patológica

O padrão-ouro para o diagnóstico do câncer de próstata é a biopsia do órgão. Há quatro resultados principais após a biopsia: câncer, neoplasia intraepitelial, proliferação atípica de pequenos ácinos e HPB. Os critérios mínimos definidos por Gleason para o diagnóstico de ACP acinar típico são as proliferações de pequenas glândulas relativamente uniformes, revestidas por camada única de células epiteliais com nucléolo proeminente pelo menos em algumas células (Figura 243.8). As características mais úteis para a correta interpretação das lâminas de biopsia são núcleos aumentados, citoplasma anfofílico, nucléolo proeminente e ausência de células basais. O diagnóstico do ACP baseia-se na combinação de características arquiteturais, citológicas e auxiliares. O critério de Gleason é importante, mas eventualmente não deve ser o único critério diagnóstico. A imuno-histoquímica é fundamental no auxílio diagnóstico do ACP. Anticorpos para citoqueratina de alto peso molecular marcam especificamente células basais, e não células secretoras. A positividade para esse marcador é importante para excluir o diagnóstico de câncer, embora não se deva basear o diagnóstico de câncer apenas na reação imuno-histoquímica negativa.

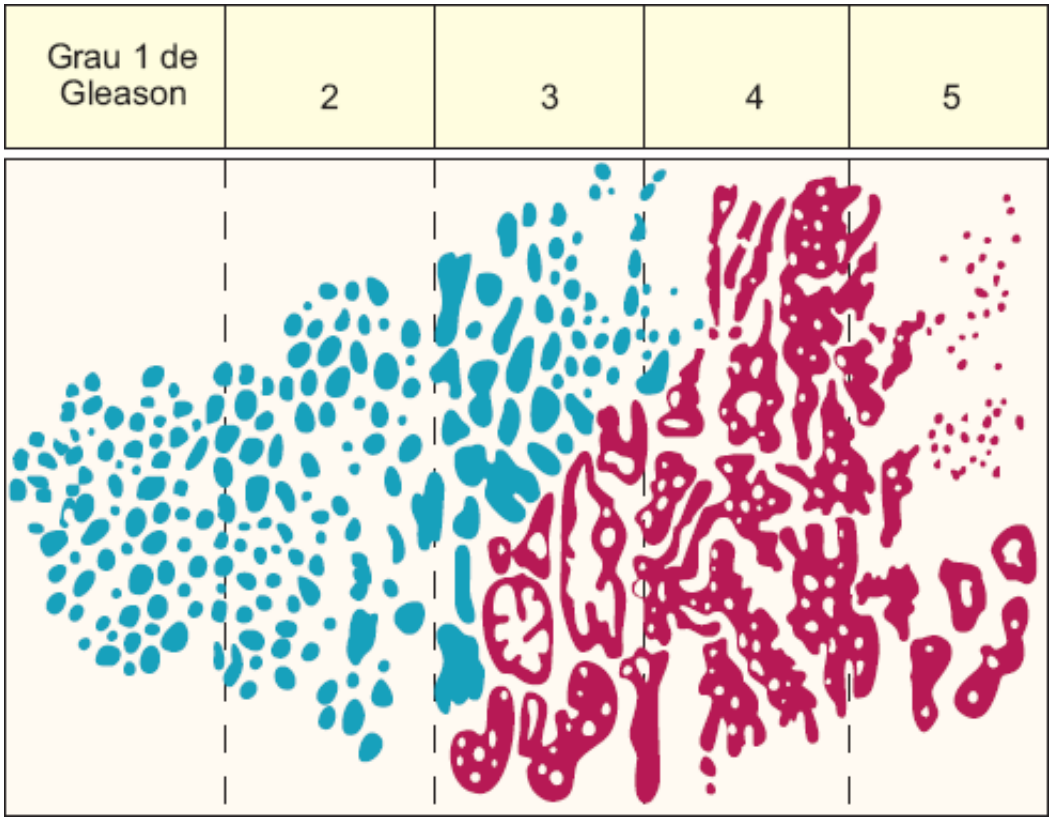

Figura 243.8 Graduação histológica de Gleason.

Há vários tipos de ACP. O tipo convencional acinar corresponde a 90% dos casos. Os outros tipos mais comuns são o ACP mucinoso (associa-se a elevados níveis de PSA), carcinoma com células em anel de sinete (associa-se a rápida evolução), variante ductal ou endometrioide (associados a níveis mais baixos de PSA) e carcinoma sarcomatoide (associado a história prévia de radioterapia para ACP em 50% dos casos, em pacientes idosos, com baixos níveis de PSA e prognóstico sombrio).

A neoplasia intraepitelial (PIN) de alto grau é considerada uma lesão pré-maligna e estava até recentemente associada ao diagnóstico de ACP nas rebiopsias com grande probabilidade. Embora esse conceito continue valendo, recentes modificações na técnica da biopsia, com a obtenção de 12 ou mais fragmentos (contra 6 ou 8 no passado), melhoraram a amostragem tecidual. Isso aumentou a chance de diagnóstico de ACP na primeira biopsia, diminuindo numericamente a associação do câncer com PIN.

A proliferação atípica de pequenos ácinos é outro diagnóstico preocupante. Quando encontrado na primeira biopsia, associa-se a ACP em 45% dos casos nas rebiopsias.

As informações obtidas com a biopsia são relevantes para o prognóstico do paciente, embora seja importante ressaltar que ainda existe discrepância entre os resultados obtidos na biopsia e aqueles observados no espécime cirúrgico. Uma delas, o escore de Gleason, baseia-se no padrão arquitetural do ACP. Essa escala tem 5 graus que são um espectro contínuo de desarranjo arquitetural. O grau 1 é representado por glândulas uniformes agregadas em nódulos. O grau 2 é representado por glândulas de tamanhos e formas variados entremeadas por estroma. O grau 3 associa-se a crescimento infiltrativo, ou a pequenas glândulas de lúmen mínimo ou inexistente, ou ainda a padrão cribriforme ou papilar com ilhotas de células tumorais sem infiltração estromal. O grau 4 é representado por múltiplas arquiteturas, sendo a mais comum aquela com pequenas estruturas acinares formando cordões. Inclui também o padrão papilar-cribriforme com bordos irregulares e aparência invasiva. O grau 5 não apresenta diferenciação celular, mas carcinoma papilar-cribriforme com necrose central (comedocarcinoma).

O escore de Gleason é obtido pela soma do grau do padrão mais frequente com o grau do padrão mais indiferenciado da amostra. A classificação 2 a 4 é tida como bem diferenciada; 5 e 6 como moderadamente diferenciada; 7 como intermediária; e 8 a 10 como indiferenciada. Além da classificação de Gleason, a histologia quantitativa é mais uma técnica interessante para a avaliação prognóstica. A porcentagem de tumor no tecido biopsiado pode ser usada para predizer com razoável precisão a elevação do PSA após a prostatectomia radical. É, ainda, indicador do provável estádio patológico e do volume tumoral.

Está bem estabelecido que os parâmetros patológicos mais importantes do espécime da prostatectomia radical

são: escore de Gleason, estádio patológico e situação das margens cirúrgicas. Recomenda-se, portanto, que a avaliação do espécime da prostatectomia radical inclua o tipo histológico, o escore de Gleason, a localização do tumor, a extensão da invasão local (incluindo a extensão extraprostática e o envolvimento das vesículas seminais) e a situação das margens cirúrgicas. Recomenda-se, portanto, que a avaliação do espécime da prostatectomia radical inclua: tipo histológico, escore de Gleason, localização do tumor, extensão da invasão local (incluindo número de fragmentos acometidos pelo tumor, lateralidade, porcentagem do comprimento de cada fragmento acometido por tumor, extensão extraprostática e envolvimento das vesículas seminais) e situação das margens cirúrgicas.

O prognóstico do câncer de próstata é determinado pela ocorrência ou não de metástases. Eventualmente, podemos nos deparar com um câncer metastático sem que seja conhecida sua origem primária. Nessa situação, estudos imuno-histoquímicos podem ajudar a definir se a metástase é ou não de origem prostática. Metástases hematogênicas aparecem em 35% das necropsias de pacientes com câncer de próstata, sendo ósseas em 90%, pulmonares em 40%, hepáticas em 25%, pleurais em 21% e adrenais em 13%.

Quadro clínico e diagnóstico

O câncer de próstata raramente é sintomático em sua fase localizada, uma vez que a maioria dos tumores nessa situação é proveniente da zona periférica da glândula, ou seja, longe da uretra. Assim, a maior parte dos diagnósticos é realizada pela biopsia do órgão, indicada pela alteração do exame físico prostático e/ou elevação dos níveis do PSA. A existência de sintomas sugere doença localmente avançada ou metastática. O crescimento do tumor pode provocar sintomas miccionais obstrutivos, como hesitação, diminuição da força do jato urinário e intermitência. Também podem surgir sintomas irritativos, como frequência, nictúria, urgência e urgeincontinência. O tumor também pode obstruir os ductos ejaculatórios, causando hemospermia e diminuição do volume ejaculado e impotência, por envolvimento do feixe neurovascular.

As metástases ósseas são as mais comuns e geralmente envolvem o esqueleto axial ou apendicular, acarretando dor e anemia, por substituição da medula marrom. O envolvimento de linfonodos pode causar edema de extremidades e fibrose retroperitoneal.

A detecção precoce do câncer de próstata como meio de diminuir a mortalidade pela doença ainda hoje é controversa. Isso levou a Associação Americana de Urologia a recomendar que o especialista discuta com o paciente os benefícios da detecção precoce. A nosso ver, entretanto, o rastreamento para o câncer de próstata deve ser feito por todo paciente que procurar o especialista para solicitá-lo. A melhor maneira de se fazer o rastreamento é pela combinação do exame físico prostático e da dosagem de PSA.

O PSA é uma proteína da família das calicreínas, produzida na próstata e secretada em altas concentrações no líquido seminal, sendo encontrada em baixas concentrações no sangue. O PSA no sangue circula nas formas livres e complexada a antiproteases ACT e MG. A secreção de PSA varia com a idade, raça e volume da próstata em indivíduos saudáveis. Nos homens sem HPB, a variação do PSA é de 0,04 ng/mℓ por ano, comparado a 0,07 ng/mℓ a 0,27 ng/mℓ ao ano em homens com HPB entre 60 e 85 anos de idade. Negros saudáveis têm níveis de PSA maiores do que seus pares brancos.

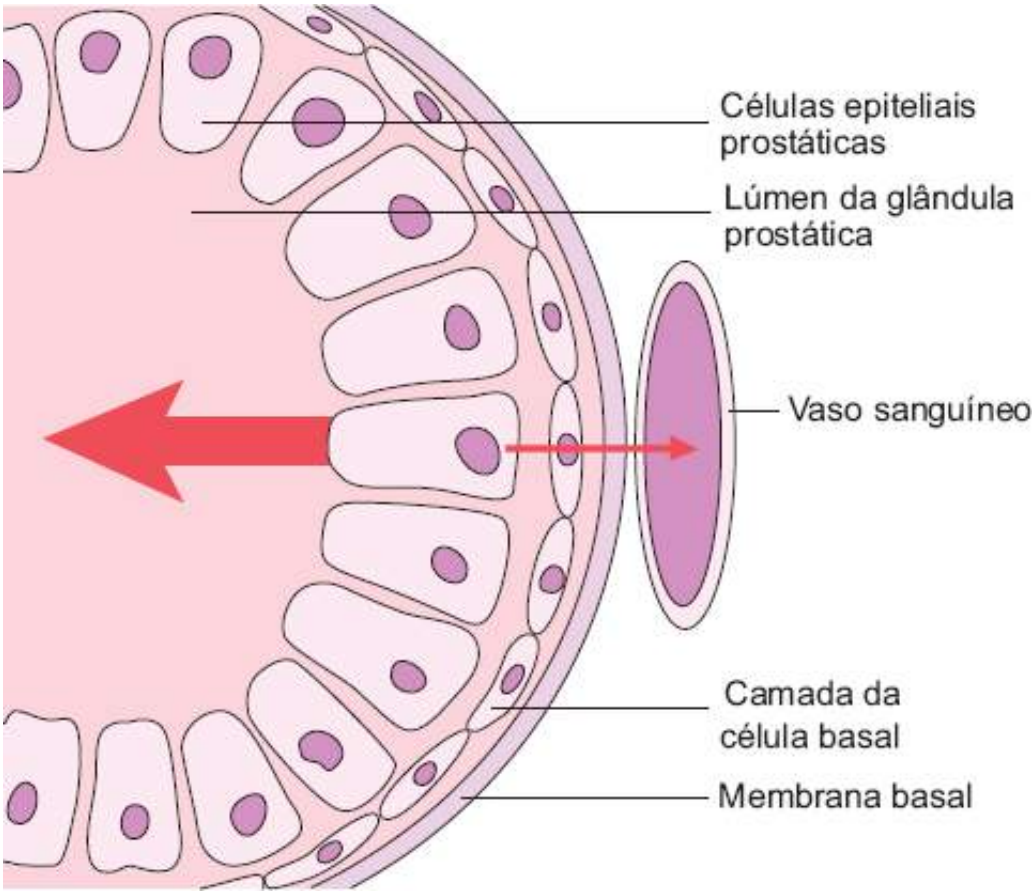

Figura 243.9 Elaboração do antígeno prostático específico (PSA) pelas células epiteliais prostáticas.

As elevações do PSA ocorrem por desarranjo da arquitetura normal da próstata, o que possibilita a difusão do PSA do tecido prostático para a circulação (Figura 243.9). Tal fenômeno pode ocorrer em doenças prostáticas, como HPB, prostatites e câncer de próstata, e manipulações, como massagem e biopsia prostáticas. Existem controvérsias na literatura a respeito de se o exame físico prostático provoca alterações significantes nos níveis séricos do marcador.

A finasterida, quando usada na dose de 5 mg, pode diminuir os níveis séricos de PSA em até 50% quando após 1 ano. Nesses casos, o valor do PSA para efeito de rastreamento deve ser multiplicado por dois.

Apesar de o PSA não ser específico para o câncer de próstata, ele ainda é o teste com o maior valor preditivo positivo para a doença. O risco de câncer de próstata varia conforme o nível do PSA. Embora por alguns anos o limite acima do qual se indicava biopsia tenha sido 4 ng/mℓ, na prática clínica tem sido adotado o valor de 2,5 ng/mℓ para essa finalidade. Além disso, não é recomendável fazer rastreamento da doença apenas com o marcador tumoral, pois até 25% dos pacientes com tumor de próstata têm PSA normal. Dados nacionais mostram que 19,5% dos tumores diagnosticados em homens assintomáticos apresentam-se com PSA normal. Atualmente, o rastreamento para a doença é feito pela associação da dosagem sérica de PSA com exame físico prostático. Já há algum tempo, novos marcadores para a doença têm sido pesquisados, pois, apesar de o PSA ser o melhor marcador tumoral até hoje encontrado, ele está longe de ser perfeito. Outros marcadores estão em desenvolvimento, tais como EPCA-2, calicreína humana 2, fator transformador do crescimento beta 1, interleucina-6, endoglina, PCA3 e AMACR.

Uma vez identificados os pacientes com indicação de biopsia de próstata, esta deve ser guiada por ultrassonografia transretal. A técnica atual consiste da obtenção bilateral de fragmentos em 12 áreas-padrão mais as biopsias obtidas das áreas consideradas suspeitas.

Quando diagnosticada, a doença deve ser estadiada com a finalidade de se estabelecerem prognósticos e definir a melhor estratégia de tratamento (Tabela 243.2). Os sistemas de estadiamento mais usados são os de Whitmore (1956), modificado por Jewett (1975), e o TNM, criado em 1975 e que passou por algumas modificações, sendo a última em 2002.

Note-se que o grau histológico do câncer (o quão diferente o tecido é do tecido normal) é avaliado separadamente do estádio. No entanto, para o câncer de próstata, a informação a respeito do grau histológico é

usada em conjunto com o estádio TNM para agrupar os casos em quatro estágios globais, conforme a Tabela 243.3.

Tabela 243.2 Estadiamento do câncer de próstata.

TNM (2009)	Descrição
Avaliação do tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor presente, mas não identificável clinicamente ou por imagem
T1a	Tumor incidental, encontrado em < 5% do tecido prostático ressecado (por outras razões)
T1b	Tumor incidental, encontrado em > 5% do tecido prostático ressecado
T1c	Tumor encontrado em biopsia de próstata por exclusiva elevação de PSA
T2	Tumor palpável, mas sem extensão extraprostática
T2a	Tumor palpável em até metade de um dos dois lobos prostáticos
T2b	Tumor palpável em mais da metade de apenas um dos lobos prostáticos
T2c	Tumor palpável em ambos os lobos prostáticos
T3	Tumor se estende para fora da cápsula prostática
T3a	Tumor se estende para fora da cápsula prostática em um lado ou nos dois
T3b	Tumor invade uma ou ambas as vesículas seminais
T4	Tumor invade outras estruturas vizinhas que não as vesículas seminais, como esfíncter uretral externo, reto, bexiga, músculos levantadores do ânus e assoalho pélvico
Avaliação dos linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Não há metástases para linfonodos regionais
N1	Há metástases para linfonodos regionais
Avaliação de metástases a distância (M)	
MX	Metástases a distância não podem ser avaliadas
M0	Não há metástases a distância
M1	Existem metástases a distância
M1a	O tumor se disseminou para linfonodos além dos regionais
M1b	O tumor se disseminou para os ossos
M1c	O tumor se disseminou para outros locais (independentemente de metástases ósseas)
Avaliação do grau histológico (G)	
GX	Não é possível avaliar o grau histológico
G1	Tumor se parece muito com o tecido normal (Gleason 2 a 4)
G2	Tumor se parece em alguma coisa com o tecido normal (Gleason 5 a 6)

G3-4	Tumor se parece muito pouco ou nada com o tecido normal (Gleason 7 a 10)

TNM = tumor, nódulo linfático e metástase; PSA = antígeno prostático específico.

O grau histológico da biopsia prostática pelo sistema de Gleason, o nível de PSA e o estádio clínico fornecem dados importantes sobre o prognóstico da doença, assim como sobre a probabilidade de a doença ser localizada, localmente avançada ou metastática. Os estudos de imagem têm papel no auxílio ao estadiamento e no planejamento cirúrgico. A cintigrafia óssea é o método de preferência para a detecção de metástases ósseas. Embora sensível, o método não é específico e exames como a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética podem ser necessários para melhor avaliar imagens suspeitas. Esses exames, no entanto, não são convenientes para a avaliação de doença linfonodal devido a sua baixa sensibilidade e especificidade. A dissecção dos linfonodos da cadeia obturatória ou nos casos de maior risco da cadeia hipogástrica e periaórtica constitui o melhor método para avaliação da extensão da doença linfonodal, podendo exercer papel curativo em alguns casos.

Tratamento

O tratamento do câncer de próstata tem várias modalidades e deve ser adequado individualmente. Cada modalidade de tratamento tem riscos e benefícios que devem ser discutidos com o paciente. O estádio clínico, o nível de PSA e o grau de Gleason da biopsia prostática auxiliam da obtenção de dados para uma decisão mais madura. Pacientes com tumores localizados podem se beneficiar de condutas como observação clínica, braquiterapia, radioterapia ou cirurgia. O fato de o câncer de próstata ser uma doença de evolução frequentemente insidiosa pode ser levado em consideração quando da escolha do tratamento na doença localizada. Pacientes com escore de Gleason entre 2 e 4 apresentam baixa chance de morrer da doença no período de 15 anos, o contrário acontecendo com aqueles pacientes com escore de Gleason entre 7 e 10.

Tabela 243.3 Estágio global do tumor.

Estágio	Tumor	Nódulos	Metástases	Grau
Estágio I	T1a	N0	M0	G1
Estágio II	T1a	N0	M0	G2-4
	T1b	N0	M0	Qualquer G
	T1c	N0	M0	Qualquer G
	T1	N0	M0	Qualquer G
	T2	N0	M0	Qualquer G
Estágio III	T3	N0	M0	Qualquer G
Estágio IV	T4	N0	M0	Qualquer G
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Os pacientes com boa expectativa de vida beneficiam-se da prostatectomia radical como tratamento. A mesma consiste na remoção da próstata e das vesículas seminais, assim como dos gânglios, ao menos das cadeias obturadoras. Tal procedimento pode ser feito por via retropúbica, por via aberta ou laparoscópica (assistida ou não por robô) ou por via perineal. Após a cirurgia, espera-se que os níveis de PSA permaneçam indetectáveis. Quando esse marcador tumoral se eleva, suspeita-se de recidiva local ou de metástase. A recidiva local é mais provável naqueles pacientes sem doença linfonodal, vesículas seminais livres, escore de Gleason $\leq$ 7, primeiro PSA detectável após pelo menos 1 ano de cirurgia e intervalo de duplicação do PSA superior a 10 meses. Nesses casos, pode-se realizar radioterapia no leito prostático e, naqueles com doença metastática, a hormonoterapia.

Os pacientes que apresentem doença localizada no leito prostático podem ser submetidos a radioterapia com feixe de intensidade modulada, uma modalidade de tratamento que possibilita irradiar a região-alvo em três

dimensões, resultando em menor dose de radiação nos tecidos vizinhos, como bexiga e reto.

Quando se opta por tratar a própria glândula cancerosa com radioterapia de feixe de intensidade modulada, espera-se uma queda progressiva nos níveis de PSA. O destino dos pacientes assim tratados depende do nadir (menor nível de estabilização) do PSA, caracterizando-se após elevação dos seus níveis a recidiva bioquímica. O conceito de recidiva bioquímica foi definido por consenso e é caracterizado após três medidas consecutivas de PSA demonstrando aumento progressivo. As dosagens de PSA devem ser feitas a cada 3 ou 4 meses nos primeiros 2 anos pós radioterapia e a cada 6 meses após esse período inicial. O nadir do PSA é variável, mas sabe-se que, quando é inferior a 0,5 ng/mℓ, entre 80 e 90% não apresentam recidiva bioquímica após 5 anos de seguimento. Já quando o nadir atinge faixas entre 0,6 e 1,0 ng/mℓ, entre 63 e 100% apresentam recidiva bioquímica no mesmo período. Os pacientes que não receberam hormonoterapia neoadjuvante apresentam queda mais lenta de PSA. Já os pacientes tratados com radioterapia apresentam relação inversamente proporcional entre sobrevida livre de doença e o tempo necessário para alcançar o nadir de PSA. O tempo médio para atingi-lo em pacientes livres da doença é de 22 a 33 meses. Aqueles que atingem o nadir precocemente (até 12 meses) tendem a recidivar a distância, e aqueles que atingem o nadir em períodos intermediários (até 20 meses) tendem a recidivar localmente. O tempo de duplicação do PSA pós-nadir contribui para o diagnóstico do tipo de falha. Recidivas locais exibem duplicação do PSA entre 11 e 13 meses e recidivas a distância costumam duplicar o PSA entre 3 e 6 meses.

A braquiterapia é outra modalidade de radioterapia que tem indicação em doença localizada. Consiste no depósito de sementes radioativas no interior do órgão. Os implantes são de iodo 125 dispostos a cobrir todo o órgão, respeitando uma curva de isodose pré-planejada por métodos de imagem.

Outro recurso terapêutico para doença localizada é a crioterapia. Esse método necessita de controle ultrassonográfico em tempo real para guiar a inserção de agulhas que congelarão o tecido ao seu redor.

O tratamento dos pacientes com doença localmente avançada é controverso. Já na doença metastática, costuma-se optar pelo bloqueio androgênico, que pode ser realizado com castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou castração farmacológica (uso de análogos LH-RH em associação com bloqueadores androgênicos periféricos). O tempo ideal para o início do tratamento é até hoje tema de debate. Sabe-se que o tratamento imediato retarda a progressão da doença sem aparentemente afetar a sobrevida.

Um grande desafio é o tratamento do paciente com câncer resistente à hormonoterapia. Nesses casos, opta-se pela quimioterapia, mas a resposta não ultrapassa 10 a 20% em 10 meses.

Prevenção

O surgimento do câncer de próstata sofre influências genéticas e ambientais. Sabe-se que cerca de 10% dos tumores da próstata são herdados e já se conhecem alguns polimorfismos que podem contribuir para o desenvolvimento dessa neoplasia na sua forma esporádica. Assim, estão em desenvolvimento testes genéticos e sorológicos para identificar pacientes com risco aumentado de desenvolver tumores da próstata.

No que tange ao meio ambiente, deve-se recomendar que o paciente evite dietas ricas em gorduras animais e que se consumam mais derivados da soja e frutas ou legumes que tenham a coloração vermelha (são ricos em licopeno, substância que exerceria efeito protetor). Na mesma linha, existem diversos autores que recomendam o consumo de chá-verde, romãs, sementes de uvas vermelhas, brócolis e vegetais que contenham caroteno ou que sejam ricos em selênio e vitamina E. É possível que haja efeito da finasterida (5 mg/dia) ou da dutasterida (0,5 mg/dia) na prevenção do câncer de próstata sem acarretar, como se temia, o desenvolvimento de tumores mais agressivos em alguns pacientes.

Capítulo 244

Alterações da Função Sexual e da Reprodução Humana

Disfunção Sexual Masculina

Sidney Glina e Cila Ankier

Função sexual masculina

Didaticamente, a função sexual masculina pode ser dividida em: desejo ou libido, ereção, ejaculação e orgasmo. O desejo sexual ou libido está intimamente relacionado com a ação da testosterona. A ereção representa a fase de excitação; a ejaculação e o orgasmo correspondem à fase de resolução. Os dois últimos geralmente ocorrem concomitantemente, mas são fenômenos distintos, mediados em áreas diferentes do sistema nervoso, e podem ocorrer independentemente um do outro. A ejaculação é um reflexo espinal, ao passo que o orgasmo é mediado no sistema nervoso central.[1]

Disfunções sexuais masculinas

As disfunções sexuais do homem afetam basicamente essas fases e são: inibição do desejo sexual, distúrbios da ejaculação (rápida ou precoce, retardada ou anorgasmia e anaejaculação) e disfunção erétil.

Inibição do desejo sexual

Geralmente, a inibição do desejo sexual ou perda da libido é causada por distúrbio hormonal (hipogonadismo, hiperprolactinemia ou hipotireoidismo) ou alteração emocional e, na maioria das vezes, por depressão.[2] O diagnóstico se baseia na história e nas dosagens hormonais de testosterona, prolactina e hormônios tireoidianos.

Distúrbios da ejaculação

Ejaculação rápida ou precoce

Embora a ejaculação rápida ou precoce (EP) seja a disfunção autorrelatada mais prevalente (de 5 a 40% dos homens sexualmente ativos), com maior frequência entre os jovens, ainda não há consenso quanto à sua definição. É aceito considerar que a ejaculação seja rápida quando o homem tiver a sensação de estar ejaculando mais rapidamente do que gostaria, sem conseguir controlá-la, e que essa situação atrapalhe sua vida sexual. Para efeitos de padronização, com vistas, principalmente, aos trabalhos científicos, foi introduzida a quantificação do tempo de latência de ejaculação intravaginal (IELT). Assim, foi proposto que homens com valores de IELT inferiores a 0,5 min sejam considerados com EP *definitiva* e entre 0,5 e 2,5 com EP *provável*.[3]

O diagnóstico é fácil, baseia-se no autorrelato e na história clínica. Em sua quase totalidade, esses quadros estão associados a causas emocionais, como: ansiedade, depressão, deficiência no aprendizado sexual, medo de perder a ereção etc. Raramente estão vinculados a síndromes neurológicas mais graves, como a esclerose múltipla.

O tratamento recomendado tem duas vertentes básicas:

- Uma é a realização de psicoterapia, com o objetivo de prolongar o tempo de latência ejaculatório para levar a um relacionamento sexual mutuamente satisfatório[3]

- A outra é farmacológica, com o uso de antidepressivos tricíclicos e os medicamentos recaptadores de serotonina em doses diárias ou sob demanda; anestésicos tópicos também são utilizados para retardar a ejaculação (é importante mencionar que eles podem causar anestesia vaginal e anorgasmia na mulher, a menos que seja empregado o preservativo). Ainda não existem evidências que comprovem a eficácia dos inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE-5) para a EP, porém podem ser bastante benéficos para aqueles com disfunção erétil e EP. Esse tratamento é paliativo, pois após a suspensão do medicamento o quadro retorna.[3]

Particularmente, preferimos a terapia psicológica, que costuma ser curativa e apresenta bons resultados quando o paciente persiste no tratamento. Como a ejaculação depende da interação complexa entre os sistemas nervoso central, somático periférico e autônomo, enquanto não houver um conhecimento cientificamente provado do funcionamento dos mecanismos neurobiológicos, fisiológicos e psicológicos, ainda estaremos longe de prever os tratamentos futuros para a EP.[3]

Ejaculação retardada ou anorgasmia

É quando o homem não consegue ejacular e atingir o orgasmo durante a relação sexual, ou demora muito para consegui-lo. Sua prevalência é baixa, de 3 a 4% dos casos. Normalmente, esses indivíduos conseguem ejacular à masturbação ou durante o sono. O quadro é eminentemente psicológico e o tratamento mais indicado é a psicoterapia. Masters e Johnson (1970) sugeriram o uso de psicoterapia, modificação das técnicas coitais e o uso de estímulo vibratório. Hoje, essas abordagens permanecem as mais recomendadas.[1,3]

Ejaculação retrógrada

A ejaculação retrógrada ocorre devido a defeito no mecanismo de fechamento do colo vesical durante a ejaculação. As causas principais são: anatômicas (válvulas uretrais, defeitos congênitos do hemitrígono, extrofia vesical); neurológicas (lesão medular, esclerose múltipla, neuropatia diabética); cirúrgicas (linfadenectomia por câncer testicular, prostatectomia e ressecção endoscópica da próstata, simpatectomia, cirurgia colorretal e anal); farmacológicas (efeitos colaterais de alguns medicamentos e todos os tipos de antidepressivos); idiopáticas (ocasionalmente a etiologia não pode ser definida).[3]

Para o tratamento podem-se utilizar os seguintes medicamentos alfaestimulantes: fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina. Quando eles não melhoram o quadro e o paciente deseja engravidar a parceira, é indicada a realização de inseminação com espermatozoides coletados na urina, previamente alcalinizada.

Anaejaculação

Durante a excitação sexual, as secreções testiculares e epididimárias das vesículas seminais e da próstata vão se acumulando; próximo ao clímax sexual, essas secreções são depositadas na uretra posterior (emissão seminal), o colo vesical se fecha e as contrações dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso “massageiam” a uretra posterior, empurrando o esperma para o meato uretral.

Na anaejaculação (ou o também chamado orgasmo seco), o homem tem orgasmo, mas não ejacula, o que pode ser decorrência de uma ejaculação retrógrada ou de ausência de emissão do líquido seminal.

Falta de emissão

Quando houver obstrução dos ductos ejaculadores, lesões de medula espinal ou sequelas de dissecações cirúrgicas retroperitoneais (como a linfadenectomia ou ressecção de aneurisma de aorta), ocorrerá a falta de emissão do esperma.

Ejaculação dolorosa ou odinorgasmia

Trata-se de entidade mal caracterizada que pode estar associada a hipertrofia prostática benigna (HPB), infecção ou inflamação por prostatite aguda, prostatite crônica, síndrome dolorosa pélvica crônica, vesiculite seminal, cálculo vesicular seminal ou obstrução do ducto ejaculatório, tratamento de infertilidade masculina. Também está associada a sintomas do trato urinário inferior (STUI) e seu tratamento.[3]

Disfunção erétil

A disfunção erétil (DE), ou impotência sexual, como era chamada até 1992 (quando do Consenso do National Institutes of Health, dos EUA),[1] passou a ser definida como a incapacidade de obtenção ou manutenção de uma ereção peniana adequada para a penetração vaginal, após o II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil.[1] Trata-se da disfunção sexual masculina mais comum.

Kinsey *et al.*, em 1948 (*apud* Glina e Ankier),[1] em levantamento científico pioneiro realizado sobre a função sexual masculina, estimaram a incidência de disfunção erétil em 1,95% aos 40 anos e em 25% aos 60 anos de idade. O Massachussets Male Aging Study,[1] um inquérito realizado no nordeste americano, mostrou que 52% dos homens entre 40 e 70 anos de idade apresentavam algum grau de disfunção erétil. Na Europa e na Ásia a prevalência está ao redor de 40%.[1] No Brasil, o estudo realizado por Moreira *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] mostrou que 48,8% dos homens entre 40 e 70 anos apresentam disfunção erétil, e 4% nunca conseguem ter uma ereção. No Instituto H. Ellis, centro de diagnóstico e tratamento das disfunções sexuais, a média de idade dos 6.000 pacientes atendidos entre 1984 e 1994 foi de 48 anos, variando de 17 a 82 anos.

A partir da década de 1970, o estudo da fisiologia da ereção deu maior suporte científico, e grandes progressos na compreensão dos fenômenos que a regulam foram atingidos. Consequentemente, começou-se a admitir que alterações orgânicas poderiam levar a dificuldades eréteis e que o homem impotente poderia beneficiar-se de outros tratamentos além da psicoterapia. Em 1998, com o lançamento comercial da sildenafila, o primeiro tratamento oral efetivo para DE, uma nova era se abriu, a qual levou a DE para os meios de comunicação e criou uma oportunidade ímpar para o tratamento de milhares de pacientes.

Anatomofisiologia da ereção

Anatomia

O pênis, órgão efetor da ereção, tem uma porção externa, aparente (pendular), e outra oculta (fixa aos ossos pélvicos). O ligamento suspensor do pênis tem a função de fixar a parte proximal da porção pendular à sínfise púbica e facilitar sua sustentação quando ereto.

É formado por dois corpos cavernosos (as câmeras de pressão responsáveis pela rigidez na ereção), dispostos em torno da uretra, que se iniciam nos ísquios (isoladamente) e terminam sob a glande, e um corpo esponjoso. A partir do bulbo uretral, os corpos cavernosos ficam superior e lateralmente ao corpo esponjoso. São completamente separados entre si na porção oculta do pênis, mas na porção pendular o septo é incompleto, havendo livre passagem do sangue entre eles. Os corpos cavernosos são revestidos por uma túnica rica em tecido conjuntivo, a túnica albugínea (de 1,7 a 3,3 mm de espessura), que é dividida em duas camadas contendo colágeno e fibras elásticas, com a capacidade de distender-se até um determinado ponto, quando se torna indistensível. Internamente, são constituídos por estruturas sinusoidais, revestidas por endotélio e circundadas por músculo liso, que formam uma espécie de esponja. Os sinusoides são sustentados e orientados espacialmente por bandas fibrosas que se originam na albugínea, e se dirigem para o centro dos corpos cavernosos.[4,5]

A irrigação arterial peniana origina-se na artéria ilíaca interna, cujo último ramo é chamado de artéria peniana. Essa artéria dá origem a três ramos de cada lado: a artéria bulbar, que irriga o bulbo uretral; a artéria dorsal do pênis, responsável pela irrigação da pele e da glande; e a artéria cavernosa. No centro de cada corpo cavernoso corre, ao longo do eixo peniano, a artéria cavernosa, que se comunica com os sinusoides por meio de pequenas artérias chamadas helicinais. Esses vasos têm um trajeto tortuoso, helicoidal. É importante ressaltar que a árvore arterial peniana está sujeita a inúmeras variações anatômicas. Isso deve ser levado em consideração no momento em que se interpreta uma arteriografia seletiva das artérias pudendas.

A drenagem venosa sinusoidal é feita por vênulas que se comunicam com um plexo venoso que fica na periferia, abaixo da albugínea, as quais emitem uma veia que perfura a túnica (veias emissárias ou emergenciais) e se comunica com a veia dorsal profunda na região pendular, com as veias cavernosas na região subpúbica (onde os corpos cavernosos se separam) e com as veias crurais na região mais proximal dos corpos cavernosos. A veia dorsal profunda geralmente é única e fica abaixo da fáscia de Buck. Esses três sistemas comunicam-se amplamente. A drenagem venosa profunda dirige-se para o plexo retropúbico e daí para a veia ilíaca interna. A drenagem venosa da pele e dos outros tegumentos penianos é feita por intermédio da(s) veia(s) dorsal(is) peniana(s) superficial(is), que geralmente desembocam nas safenas.[5]

A inervação peniana ocorre por intermédio das fibras nervosas periféricas simpáticas, parassimpáticas, sensoriais e motoras. As parassimpáticas têm ação miorrelaxante e vasodilatadora para propiciar a ereção (níveis de S2 a S4, ocasionalmente S5 da medula espinal). As simpáticas têm ação inotrópica positiva e vasoconstritora, que leva à detumescência (níveis de T9 a L2 da medula espinal). Dessas raízes emergem fibras que se juntam às do plexo hipogástrico inferior e formam o chamado plexo pélvico, que inerva o reto, a bexiga, as vesículas seminais e a próstata. As fibras caudais desse plexo formam os nervos cavernosos, que se localizam ao longo do aspecto posterolateral das vesículas seminais e próstata. A inervação somática é conseguida pelo nervo pudendo, que contém fibras eferentes para os músculos estriados do períneo e aferentes da glande, pele do pênis e do períneo e que formam os nervos dorsais penianos.[4]

Mecanismo de ereção

Basicamente, a ereção peniana é um fenômeno neurovascular. Uma vez recebido o estímulo sexual (percepções visual, auditiva, tátil, imaginativa ou outros), este é transmitido para o pênis, no qual o sistema parassimpático libera, por intermédio do endotélio cavernoso e da inervação local, pelo menos dois neurotransmissores: a prostaglandina E1 e o óxido nítrico. Com a ativação de enzimas específicas, ambos levam à liberação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), ou AMP cíclico, e guanosina monofosfato cíclico (cGMP), ou GMP cíclico, respectivamente, que diminuem a concentração do cálcio intracelular, o que produz o relaxamento das fibras do músculo liso.[5,6]

O relaxamento do músculo liso dos sinusoides cavernosos (as paredes da esponja) possibilita ao sangue, que vem pelas artérias cavernosas, preencher o corpo cavernoso, distendendo-os. Com a dilatação da túnica albugínea acontece a tumescência peniana: o fluxo sanguíneo arterial aumenta rapidamente e o pênis atinge seu tamanho máximo, sem aumento da pressão intracavernosa (fase isobárica da ereção). Nesse momento, o sangue continua a distender os sinusoides cavernosos até eles pressionarem os plexos venosos contra a albugínea que fica acima deles, bloqueando a drenagem venosa e aumentando a pressão intracavernosa (fase isométrica), que atinge aproximadamente de 90 a 100 mmHg e provoca a ereção. Dessa maneira, a ereção é resultante do relaxamento sinusoidal, do aumento do afluxo arterial e da redução da drenagem venosa. Durante a penetração vaginal, a compressão da glande, pelo reflexo bulbocavernoso, promove a contração dos músculos bulbo e isquiocavernosos sobre a porção proximal dos corpos cavernosos para elevar a pressão intracavernosa até 350 mmHg, o que aumenta a rigidez e facilita a introdução vaginal.

Já a contração muscular, que leva à detumescência ou mantém o pênis no estado flácido, é mediada pelo sistema simpático, provavelmente pela liberação das endotelinas ou da norepinefrina. Isso explica a correlação entre a ansiedade e a dificuldade para se obter ou manter a ereção e a grande prevalência das causas psicológicas ou emocionais da DE.

Fisiopatologia da disfunção erétil

Qualquer alteração no mecanismo da ereção pode levar à DE. Didaticamente, as causas são divididas em psicológicas ou emocionais, orgânicas ou mistas. Na grande maioria dos casos, a causa psicológica prevalece mesmo na ocorrência de quadros orgânicos.

Disfunção erétil psicogênica

É a de maior frequência, principalmente nas faixas etárias mais jovens. Em nossa experiência, 70% dos pacientes com queixas de dificuldades eréteis apresentam causas psicológicas ou emocionais. Mesmo em pacientes mais idosos ainda encontram-se 35% com causas psicológicas. O Massachusetts Male Aging Study, realizado nos EUA e que pesquisou a incidência e as comorbidades da DE, revelou que o maior fator de correlação com essa disfunção foi a depressão.[1] Isso é compreensível quando se entende que o sistema adrenérgico é o responsável pela detumescência peniana e pela manutenção do estado flácido.

Entre as principais causas da DE psicogênica encontram-se dificuldades conjugais, perda de emprego, perda de cônjuges ou parentes próximos, ejaculação precoce de longa duração, falta de desejo sexual, ansiedade de desempenho, baixa autoestima e depressão. As disfunções sexuais femininas são comuns nos casais em que o homem tem disfunção erétil. Chen *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que 43% das parceiras de homens com DE apresentavam algum grau de disfunção sexual.

O estilo de vida atual – sedentarismo, fumo, consumo excessivo de álcool e drogas ilícitas, obesidade, falta de sono, que inibe as ereções noturnas, aumento do índice de massa corporal – também está associado à DE.[7]

Disfunção erétil neurogênica

Caracteriza-se pelas alterações das raízes sacrais parassimpáticas, das fibras periféricas autonômicas eferentes para o pênis ou das fibras aferentes somáticas do nervo pudendo, que podem causar disfunção erétil total ou parcial, por interferir no relaxamento adequado dos sinusoides penianos.

O hipocampo, o núcleo paraventricular e a área pré-óptica medial são considerados os centros principais que regulam as vias e o comportamento sexuais. Lesões nessas áreas, dependendo da gravidade, podem levar à DE. As causas neurológicas mais associadas são: desordens no nível cerebral (esclerose múltipla, epilepsia do lobo temporal, derrame, doença de Parkinson ou Alzheimer), na medula espinal (trauma raquimedular), neuropatia periférica (aferente, sensorial, como afecções do nervo peniano dorsal no caso de diabetes melito ou alcoolismo; ou lesões eferentes, autonômicas, como lesões dos nervos cavernosos após cirurgia pélvica radical). Nos pacientes com lesões traumáticas medulares, a deficiência do mecanismo erétil depende do nível e da extensão da lesão. Assim, a incidência de disfunção erétil nesses pacientes é maior em homens com lesões medulares completas e/ou em áreas distais da medula.[7]

Devido à relação entre os nervos cavernosos e os órgãos pélvicos, os procedimentos cirúrgicos radicais realizados na pelve, como prostatectomia radical, cistoprostatectomia, proctocolectomia, ressecção perineal abdominal e esfincterotomia externa, podem levar à alteração do mecanismo erétil e podem lesar o feixe vasculonervoso, que corre posterolateralmente à próstata. A prostatectomia radical associa-se à DE em 40 a 80% dos pacientes operados.[1,8]

Disfunção erétil diabetogênica

É causada por diabetes melito e desenvolve-se em 35 a 75% dos diabéticos. A causa fundamental da DE no homem diabético é a neuropatia autonômica. Ela pode surgir: associada à neuropatia autonômica periférica, que aparece alguns anos após o surgimento do diabetes e é a forma mais comum, associada às alterações homeostáticas de hiperglicemia, temporária e reversível após a correção da condição sistêmica; como quadro inicial do diabetes, quando a doença é descoberta durante a fase propedêutica da disfunção erétil; pela insuficiência vascular (macro ou microangiopatia).[7] Os homens diabéticos têm risco de adquirir DE três vezes maior do que os não diabéticos. A incidência é mais alta nos homens acima dos 40 anos.[9]

Em nossa experiência, em 12% dos homens diabéticos e impotentes, o diabetes foi descoberto após avaliação da queixa sexual. A prevenção da disfunção erétil está diretamente relacionada com o controle eficiente da hiperglicemia. É importante lembrar que nem sempre o diabetes é a causa fundamental da alteração sexual e que todas as outras causas, inclusive a psicológica, podem estar implicadas.

Disfunção erétil endocrinológica

Os andrógenos são importantes no crescimento, no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, no comportamento sexual masculino e no desejo sexual, mas seu papel no mecanismo da ereção não está completamente esclarecido.

Baba *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] relataram que ratos castrados apresentavam diminuição dos níveis da óxido nítrico sintetase, enzima fundamental na produção do neurotransmissor responsável pela ereção, que pela primeira vez foi relacionada com a falta de produção hormonal e o fenômeno erétil.

Pacientes orquiectomizados bilateralmente ou com níveis de testosterona muito baixos podem obter ereções em resposta à estimulação visual erótica. Por outro lado, ao se administrarem androgênios nos homens hipogonádicos com diminuição da atividade erétil peniana noturna, observa-se sua normalização.

As principais desordens endocrinológicas estão vinculadas ao hipogonadismo hipo e hipergonadotrófico pela deficiência na secreção de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH) e falência testicular, respectivamente, à hiperprolactinemia associada ao hipogonadismo, ocorrendo diminuição da libido, ereções com rigidez incompleta e níveis séricos muito baixos de testosterona livre e total.[9]

Entretanto, a incidência de disfunção erétil de causas endócrinas, excetuando-se o diabetes, é muito baixa. Em

nossa experiência, apenas 4% dos nossos pacientes apresentaram-se como tal, sendo hiperprolactinemia e hipogonadismo os quadros mais frequentes. Apenas um paciente apresentou hipotireoidismo. Essa baixa frequência é atribuída ao fato de que as disfunções hormonais apresentam outros sinais e sintomas, mais precoces e/ou mais graves que a alteração sexual; dessa maneira, os pacientes procuram ajuda médica especializada rapidamente.

A hiperprolactinemia induz à diminuição da testosterona circulante, consequente à inibição da liberação das gonadotrofinas pelo hipotálamo pelos níveis elevados de prolactina. Entretanto, a restauração da testosterona não normaliza a função sexual dos pacientes, sugerindo que a prolactina possa ter um efeito antagônico à ação periférica androgênica.

A secreção elevada de prolactina pode decorrer de tumores hipofisários, uso de medicamentos (p. ex., cimetidina e sulpirida), insuficiência renal crônica ou pode ser idiopática.

Os estados de hiper e hipofunção da tireoide podem estar associados às disfunções sexuais. O hipertireoidismo vincula-se à perda do desejo sexual e o hipotireoidismo à disfunção erétil, provavelmente pela baixa secreção de testosterona, alta produção de prolactina e aumento na arteriosclerose. No entanto, a causa dessa alteração não está estabelecida.[9]

Disfunção erétil vasculogênica

As causas mais frequentes da DE orgânica são as doenças vasculares, porque elas interferem na irrigação e na drenagem dos vasos penianos. Nesses casos, os pacientes não têm ereções completas e quando as conseguem não as mantêm.

Leriche, em 1940 (*apud* Glina e Ankier),[1] associou a obstrução da aorta terminal com a disfunção erétil. As alterações do fluxo na árvore arterial desde a aorta até as artérias cavernosas levam à diminuição da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo para o tecido cavernoso, diminuindo a rigidez peniana e, nos casos mais leves, prolongando o tempo de obtenção da ereção.

As causas mais comuns da disfunção erétil de origem vascular são a arteriosclerose e o traumatismo pélvico, com consequente lesão das artérias pudendas, que também podem ser causa de insuficiência arterial genital, principalmente em jovens. Por outro lado, a inadequação do mecanismo de veno-oclusão peniano pode levar à disfunção erétil, mesmo se houver um afluxo arterial adequado. Virag *et al.*, em 1979 (*apud* Glina e Ankier),[1] inicialmente chamaram essa situação de "fuga venosa", porque se acreditava ser decorrente de drenagem venosa excessiva. Atualmente, o nome mais adequado é o de disfunção veno-oclusiva dos corpos cavernosos, que traduz melhor a complexidade do fenômeno.

A insuficiência do mecanismo veno-oclusivo pode ocorrer por: produção insuficiente de neurotransmissores, perda da complacência dos espaços lacunares cavernosos, fístula entre o corpo esponjoso e os cavernosos, perda da rigidez da albugínea, impossibilitando a contrapressão oferecida ao plexo venoso subalbugíneo, e, eventualmente, drenagem venosa excessiva. A ansiedade, por intermédio de resposta adrenérgica exagerada, impedindo o relaxamento sinusoidal adequado, também pode mimetizar essa situação. A alteração da complacência das trabéculas sinusoidais, que impede a distensão sinusoidal e consequente oclusão dos plexos venosos contra a albugínea, pode ser causada por envelhecimento, modificações do metabolismo do colágeno, hipercolesterolemia, trauma peniano, doença de Peyronie e priapismo. As fístulas podem ser congênitas ou pós-cirúrgicas (para correção do priapismo, por exemplo).[8,10]

Disfunção erétil medicamentosa

O surgimento da disfunção erétil, em 25% dos casos, tem sido relatado como efeito colateral do uso, pelos pacientes, de vários medicamentos e drogas.[11]

Em geral, as drogas têm efeito nos mecanismos neuroendócrinos de inibição central, nas ações neurovasculares locais ou têm impacto no meio hormonal (como na testosterona e prolactina).[7]

Análises recentes sugerem que cerca de 67 a 68% dos homens com hipertensão apresentam algum grau de DE, principalmente pelo efeito dos medicamentos. Os fármacos hipertensivos (diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de cálcio, inibidores da conversão de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina) reduzem a pressão sanguínea, tornando o fluxo arterial peniano inadequado durante a ereção. Isso explicaria a disfunção erétil associada, ocasionalmente, a diuréticos e vasodilatadores. Os simpaticolíticos de ação

central, como clonidina, metildopa e reserpina, produzem diminuição de libido e depressão do sistema nervoso central.[11,12]

Os psicotrópicos podem ter efeito nas vias dos neurotransmissores centrais (serotoninérgicos, adrenérgicos ou dopaminérgicos). Assim, antidepressivos,[13] tranquilizantes e hipnóticos (fenotiazinas, benzodiazepínicos, barbituratos e meprobamato) também são considerados como causadores de disfunção erétil e diminuição de libido, talvez por sedação, efeitos anticolinérgicos ou inibição de receptores dopaminérgicos.[7]

Os antiandrógenos, estrógenos, por alterações hormonais, e a radioterapia prostática, usados no tratamento do câncer prostático, por provável lesão dos nervos cavernosos, levam a dificuldades eréteis. A finasterida, um inibidor da 5-alfarredutase, usada no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, associa-se à inibição do desejo sexual e à disfunção erétil em um grande número de pacientes. A cimetidina, por estimular a produção de prolactina, é outro agente causador de disfunção erétil.

Devido à sua ação central, o alcoolismo crônico pode levar a alterações da ereção por neuropatia periférica, insuficiência testicular, hiperestrogenismo por lesão hepática e por sedação em uma incidência que varia de 8 a 54%.[11]

O fumo pode ser incriminado por sua ação vasoconstritora sobre as pequenas artérias penianas e por associar-se como fator de risco para arteriosclerose nas artérias pudendas e penianas e com os medicamentos anti-hipertensivos.[10,11]

Maconha, cocaína e heroína podem causar disfunção erétil por diminuição da libido ou por lesão direta no músculo liso sinusoidal.[7,11]

Alterações do eixo peniano

Muitas vezes, embora a rigidez peniana seja adequada e o mecanismo erétil esteja intacto, há alterações do eixo peniano que impedem a penetração vaginal. Existem três entidades clínicas que se enquadram nessa situação: pênis curvo congênito, ligamento suspensor do pênis incompetente e *enduratio penis*, ou doença de Peyronie.

O pênis curvo congênito é causado por desproporção entre os corpos cavernosos e a uretra, que é menor. Dessa maneira, no momento da ereção a uretra limita a distensão dos corpos cavernosos, de modo que ocorre uma curvatura ventral do pênis que, quando muito acentuada, prejudica a penetração.

Alguns pacientes referem que o pênis, embora fique rígido, não fica ereto e existe dificuldade para a penetração. Isso é causado por insuficiência do ligamento suspensor do pênis. Esse ligamento mantém o pênis fixo ao púbis, aumentando a área de sustentação; dessa maneira, durante a ereção, a haste peniana tende a apontar para cima. Quando esse ligamento é longo e o pênis comprido, isso não ocorre e alguns pacientes o consideram como um tipo de disfunção erétil.

A doença de Peyronie, descrita em 1743 por La Peyronie (*apud* Glina e Ankier),[1] caracteriza-se pelo aparecimento de placas fibróticas na albugínea, as quais formam área inelástica durante a ereção, o que condiciona a curvatura do pênis para o lado da placa. Em geral, ocorre entre os 40 e 60 anos.

Os pacientes com doença de Peyronie podem ser classificados em três categorias:[14]

- Com placas assintomáticas ou alguma curvatura do pênis que não afeta a relação sexual
- Com placas que agravam a curvatura, fazendo com que haja dor durante a relação ou que ela não seja possível fisicamente
- Com disfunção erétil, caso em que não há bloqueio do fluxo arterial peniano, mas “fuga venosa” na região da placa.

Mesmo com o maior conhecimento sobre essa doença alcançado nos últimos anos, sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida. Existem relatos de associação com doenças autoimunes: um teste imunológico anormal (75,8%), alterações na imunidade celular (48,5%) e em marcadores de doença autoimune (37,9%); níveis muito altos de anticorpos antielastina, sugerindo doença autoimune.[14]

Os sintomas mais comuns são: dificuldade em ter relação sexual por causa da deformidade ou falta de rigidez peniana, ereções dolorosas e existência de placa ou nódulo no corpo cavernoso.[15]

Em cerca de 10 a 20% dos casos pode ocorrer involução espontânea da placa e em muitos pacientes o quadro clínico piora em até 18 meses após o surgimento da doença. Assim, inicialmente, a correção cirúrgica da curvatura

está contraindicada. Nessa fase inicial, a conduta é conservadora; muitos tratamentos têm sido utilizados sem resultados satisfatórios: agentes orais (vitamina E, colchicina, paraminobenzoato de potássio [potaba], citrato de tamoxifeno, carnitina), agentes farmacológicos administrados diretamente sobre a placa (esteroides, colagenase, verapamil, interferonas), terapias energéticas externas (ondas elétricas de choque, iontoforese) e várias combinações de medicamentos. Aparentemente apenas a associação de colchicina com vitamina E apresentou alguma melhora objetiva.[14,15]

Quando a doença se estabiliza (estabilidade do quadro clínico há mais de 1 ano e da curvatura há mais de 6 meses) e o paciente tem dificuldade para realizar a penetração, o tratamento operatório está indicado.[16]

A correção da curvatura pode ser realizada por meio de uma plicatura, ao diminuir o corpo cavernoso contralateral à placa ou fazer uma incisão na placa de fibrose e colocar um enxerto para cobrir o defeito resultante. A prótese peniana é recomendável para os homens que também apresentem disfunção erétil sem resposta aos medicamentos orais ou tópicos.[15,16]

A correção do pênis curvo congênito é feita realizando-se plicatura(s) do corpo cavernoso contralateral à curvatura.

Importância clínica da disfunção erétil

Belen *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que, embora a disfunção erétil seja uma situação clínica bastante comum, apenas 10 a 15% dos pacientes buscam auxílio.[1] No estudo de Marwick, cerca de 70% não o fazem por vergonha. Por outro lado, muitos médicos não questionam seus pacientes sobre a função sexual, seja por despreparo, falta de tempo ou de interesse. Chitale *et al.*[17] relatam que a DE em pacientes com sintomas urinários do trato inferior é subdiagnosticada porque os médicos em geral não a investigam; dos 100 pacientes estudados, em menos de 10% foi perguntado sobre sua DE, apenas 15% receberam tratamento e 67% aceitariam o tratamento se lhes fosse oferecido.

Perelman[18] relata que a maioria dos pacientes não está recebendo tratamento porque eles se sentem envergonhados em discutir sua condição e porque os médicos não perguntam sobre a disfunção sexual.

De 10.934 homens de um estudo populacional em várias regiões da Ásia, 1.209 referiram ter DE e menos da metade procurou por tratamento.[19]

Entretanto, mesmo o não especialista deve ter essa preocupação. A DE compartilha os mesmos fatores de risco que as doenças cardiovasculares, e pode ser um marcador destas. Kloner *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que a DE ocorre em cerca de 75% dos homens com doença coronariana. Por outro lado, Duttagupta *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] observaram que os pacientes com DE aderem menos ao tratamento de outras doenças sistêmicas que os pacientes sem DE ou mesmo pacientes com DE tratados. Isso ocorre porque há um temor de que os medicamentos poderiam piorar ainda mais a função sexual. Althof *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] mostram que há provas evidentes de que a DE altera acentuadamente a qualidade de vida do paciente e que o seu tratamento a restaura.

Antes do lançamento da sildenafila, em 1998, os homens com disfunção erétil levavam de 2 a 3 anos para procurar ajuda. Depois do lançamento, com muita propaganda e reportagens da mídia, em levantamento feito dos pacientes que procuraram o Instituto H. Ellis, centro de tratamento de sexualidade humana, entre 1999 e 2000, verificou-se que esse tempo não mudou.[20]

Em outro estudo, realizado com 32.644 homens com idades variando entre 20 e 75 anos, verificou-se que a maioria não procurou tratamento e quando o fez foi por influência da esposa ou parceira, o que confirmou os resultados de outros estudos populacionais. As barreiras comuns foram a crença dos mais jovens de que a disfunção se resolveria espontaneamente e a dos mais velhos de que fazia parte do envelhecer.[21]

Esses dados reforçam a necessidade de os médicos se prepararem e aprenderem como abordar a vida sexual de seus pacientes.

Diagnóstico da disfunção erétil

Em qualquer doença, o estudo propedêutico deve ser suficientemente detalhado para encontrar a etiologia correta e determinar o melhor (ou o mais adequado) tratamento. Contudo, no caso da DE, na grande maioria das vezes não se consegue estabelecer a etiologia exata para um diagnóstico preciso e, quando isso é possível, a causa não é

reversível. Por exemplo, não há possibilidade de reverter uma neuropatia diabética que esteja causando a DE, em um determinado paciente, ou restaurar o nervo cavernoso lesado em uma prostatectomia radical.

O Painel de Consenso sobre um Modelo para Avaliação e Tratamento da DE, realizado em 1999,[1] preconiza que, quando não for possível tratar a etiologia da doença, deve-se perguntar ao paciente qual é o tratamento mais adequado para ele. Atualmente, os medicamentos orais são os preferidos pela maioria dos pacientes. Dessa maneira, a propedêutica, que outrora fora bastante invasiva (injeção intracavernosa, cavernosometria etc.), agora pode ser adaptada a cada indivíduo.[22]

O médico deve apresentar e esclarecer ao paciente as opções terapêuticas, informando as vantagens e as desvantagens de cada uma.

Os tratamentos da DE podem ser classificados em curativos e paliativos. Os primeiros buscam restaurar definitivamente a ereção dos pacientes e incluem a correção ou suspensão de fatores causais (medicamentos, fumo etc.), psicoterapia, próteses penianas, reposição hormonal e restaurações vasculares.

As terapêuticas paliativas proporcionam uma ereção adequada apenas no momento da relação sexual, devendo ser utilizadas a cada vez que o paciente tiver um novo encontro sexual. Entre elas, estão os comprimidos orais, as injeções intracavernosas de medicamentos vasoativos, o supositório intrauretral de prostaglandina F1 e a vacuoterapia.

No entanto, mesmo para o paciente que desejar apenas o comprimido, uma avaliação mínima deve ser realizada. Uma anamnese detalhada é importante para revelar o problema real. Diferentemente de outros pacientes, por vezes a anamnese do homem impotente é bastante difícil. Por todos os tabus que cercam a função sexual em nossa cultura, é muito angustiante para um homem revelar-se impotente e muitas vezes a queixa sexual aparece mascarada por outras queixas ("sinto uma coceira no canal"). O paciente com disfunção erétil demora, em média, 3 anos[20] entre o aparecimento do sintoma e a primeira consulta por esse motivo. Por essas razões, o médico deve ficar bem atento, saber conduzir a história e, principalmente, ouvir cuidadosamente o paciente. Para o não especialista, o uso de questionários que o paciente preenche pode ser bastante útil (ver o Índice Internacional de Função Erétil [IIEF], no final da seção).

É importante identificar detalhadamente a queixa, pois muitos pacientes confundem diminuição do desejo ou ejaculação rápida com disfunção erétil. Deve-se procurar estabelecer se o homem consegue ereção de boa qualidade em algumas situações, por exemplo: ereção matinal, à masturbação ou com alguma parceira específica. Esse fato demonstra em tese que o mecanismo erétil está preservado e que as falhas possivelmente se devem a causas emocionais. Quadros de início abrupto sugerem etiologia psicológica, enquanto o desenvolvimento insidioso sugere doença orgânica. Ejaculação rápida primária pode anteceder a disfunção erétil de origem psicológica. O comportamento da parceira deve ser avaliado, considerando-se a possibilidade da realização de uma entrevista com ela, para conhecer o quadro mais detalhadamente.

O I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil recomenda que a história médica deve identificar os fatores de risco, como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo, etilismo, antecedentes de doença arteriosclerótica coronariana ou vascular periférica, operações ou traumatismos pélvicos. Neuropatias conhecidas, alterações da sensibilidade peniana ou hérnias de disco devem ser pesquisadas. Deve ainda ser obtida uma cuidadosa história das medicações receitadas ao paciente, pois entre elas pode haver uma que cause DE, como a finasterida ou os agentes anti-hipertensivos, e sua simples substituição poderá resolver o problema. Finalmente, é importante que o médico saiba sobre essas medicações antes de receitar os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafila, tadalafila e vardenafila). Essas substâncias, quando ministradas em associação com nitratos, podem produzir intensa vasodilatação com queda da perfusão periférica, contribuindo para acidentes vasculares nos pacientes previamente suscetíveis.[1]

O exame físico pode revelar condições que determinam tratamentos diferentes: sinais de insuficiência androgênica, hepatomegalia, alterações de sensibilidade e placas fibróticas nos corpos cavernosos. Essa pode ser uma oportunidade para também ser realizado um toque retal, a fim de se examinar a próstata. Nesses homens, uma avaliação laboratorial mínima está indicada: colesterol, triglicerídios, glicose e antígeno prostático específico (PSA).[1]

O teste de ereção farmacoinduzida é efetuado por meio de injeção de medicamento vasoativo (papaverina, prostaglandina E1) no corpo cavernoso. A ocorrência de ereção rígida praticamente afasta problemas arteriais ou do mecanismo de veno-oclusão. O inverso não é verdadeiro, porque muitos pacientes normais não apresentam ereção

durante o teste por resposta adrenérgica excessiva (ansiedade). Esse exame quase sempre é completado com uma ultrassonografia Doppler, que mede o diâmetro das artérias cavernosas e a velocidade de pico sistólico.[23]

A avaliação da tumescência peniana noturna (TPN) é a medida das ereções noturnas que ocorrem durante o sono em todos os homens normais, realizada por meio de anéis de mercúrio conectados a um pequeno computador (Rigiscan) que o paciente leva para casa e usa por três noites consecutivas. Todo homem passa cerca de 20% do sono em ereção, a qual ocorre durante a fase dos movimentos rápidos dos olhos, uma das fases profundas do sono.[24]

A seguir, apresentamos como as várias etiologias da DE podem ser avaliadas:

- Fatores psicológicos: anamnese e entrevista psicológica
- Insuficiência arterial: teste de ereção farmacoinduzida sem resposta erétil adequada ou TPN anormal, a ser confirmada por ultrassonografia dúplex e arteriografia, se houver planejamento para restauração arterial
- Distúrbios neurológicos: história de diabetes melito mal compensado, alcoolismo, lesão medular e TPN anormal
- Disfunção cavernoveno-oclusiva: teste de ereção farmacoinduzida sem resposta erétil adequada ou TPN anormal e ultrassonografia dúplex com artérias cavernosas normais
- Insuficiência hormonal: dosagem de testosterona
- Uso de drogas ilícitas ou medicamentos: anamnese
- Doença de Peyronie: anamnese, exame físico e teste de ereção farmacoinduzida.

A avaliação psicológica inicial pode ser feita pelo próprio médico, se ele tiver alguma experiência,[1] porém o contato com o psicólogo ou o psiquiatra facilita a adesão a uma possível psicoterapia.

A cavernosometria e a cavernosografia, que no passado foram muito utilizadas,[1] têm pouco valor na avaliação do homem com DE. Esses testes baseiam-se na hipótese de que o medicamento vasoativo injetado no corpo cavernoso promove o máximo relaxamento da musculatura sinusoidal; no entanto, não existem métodos práticos para confirmar se isso ocorreu ou não. Assim, uma cavernosometria anormal pode significar uma disfunção cavernoveno-oclusiva ou um relaxamento muscular incompleto em decorrência de ansiedade.[25] Por outro lado, não existe um teste adequado ou um critério de normalidade universalmente aceito para esses exames.[26]

Exames neurológicos, também muito usados no passado,[1] são úteis apenas para confirmar uma causa neurológica. A maioria deles (potenciais evocados genitocorticais, reflexo bulbocavernoso e neurocondução do nervo dorsal do pênis) avalia vias neurológicas somáticas, e não autonômicas, as responsáveis pela ereção. A avaliação da inervação autonômica cavernosa pela medida da atividade elétrica da musculatura lisa cavernosa[1] nunca conseguiu uma padronização universal para ser aceita na prática médica; em consequência, está muito sujeita a falso-negativos e positivos, como demonstrado por Portner *et al.* (*apud* Glina e Ankier).[1]

A propedêutica da DE deve levar em conta os anseios do paciente, os limites do conhecimento que impedem a reversão de muitas lesões que acarretam a DE e os tipos de terapêuticas existentes. Não devem ser solicitados exames inúteis ou cuja interpretação ajude pouco o paciente. A melhor compreensão do fenômeno erétil e de suas inadequações deve privilegiar a evolução da terapêutica, e a propedêutica, no futuro, deve adequar-se a esse binômio.

Tratamento da disfunção erétil

O tratamento da disfunção erétil masculina surgiu muito antes de se compreender as razões pelas quais um homem não tem ereção. A prótese peniana vem sendo empregada nos últimos 50 anos, muito antes de se iniciarem os primeiros estudos sobre a fisiologia da ereção. Entretanto, à medida que estes foram se desenvolvendo, novos tipos de tratamento surgiram.

Hoje, o tratamento mais popular é o oral com os medicamentos inibidores da fosfodiesterase tipo 5, que têm grande efetividade na maioria dos pacientes. Ainda como fármaco de uso oral existe a apomorfina, menos eficaz que os anteriores. Os outros tipos de tratamento são utilizados quando a medicação oral não apresenta bom resultado ou o paciente quer algum tratamento curativo.

Medicamentos orais para o tratamento da disfunção erétil

Até recentemente, os medicamentos de uso oral utilizados no tratamento da DE tinham pouco ou nenhum efeito.

A ioimbina (de ação alfabloqueadora) e a trazadona (antidepressivo, associado a casos de priapismo entre seus usuários) não se mostraram mais eficazes do que o placebo em estudos duplos-cegos, controlados. Do mesmo modo, o mesilato de fentolamina, o agonista dopaminérgico e a apomorfina, lançados comercialmente no Brasil em 1999 e 2001, não confirmaram na prática os resultados dos estudos clínicos, estando hoje praticamente abandonados.

Atualmente o tratamento clínico da DE baseia-se nos inibidores da fosfodiesterase tipo 5: sildenafila (Viagra®); tadalafila (Cialis®); vardenafila (Levitra® e Vivanza®); e, mais recentemente, lodenafila (Helleva®).

Ballard *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] descrevem a ação dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5, que consiste em inibir a isoenzima-5 da fosfodiesterase, a enzima que degrada o cGMP no interior dos corpos cavernosos. Para Burnett *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] o estímulo sexual provoca a liberação de óxido nítrico nas terminações nervosas e nas células endoteliais do corpo cavernoso. O óxido nítrico estimula a enzima guanilatociclase a transformar a guanosina trifosfato (GTP) em cGMP, que, por sua vez, promove relaxamento muscular. A fosfodiesterase tipo 5, predominante no corpo cavernoso, age na hidrólise do cGMP, convertendo-o em GMP, sua forma inativa. Pela inibição da fosfodiesterase, prolongam a atividade da cGMP, que, ao promover o relaxamento da musculatura lisa cavernosa, melhora a função erétil.

Portanto, essas substâncias são facilitadoras do fenômeno erétil e dependem do desejo sexual para que possam agir.

Sildenafila

Provavelmente, o avanço mais importante no tratamento da disfunção erétil nos últimos anos deu-se em março de 1998, quando a Food and Drug Administration (FDA), dos EUA, aprovou o uso de um novo medicamento de terapia oral, o citrato de sildenafila, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5.

A sildenafila tem administração oral, geralmente na dose de 50 mg, no mínimo uma hora (Tmáx 60 min) antes da atividade sexual desejada, de preferência em jejum ou após dieta leve e sem ingestão de bebidas alcoólicas (alimentos gordurosos e álcool retardam a absorção); sua ação estende-se por até 6 a 8 h (meia-vida de 4 h). Esses cuidados são importantes na prescrição da sildenafila, pois o paciente deve compreender esses detalhes para usufruir bem do medicamento. Cerca de 50% dos indivíduos que não obtiveram ereção com a sildenafila conseguiram uma boa resposta após nova orientação quanto a esses aspectos.[27]

Caso não ocorra estímulo sexual, o medicamento não causa efeito, pois não induz à ereção, apenas a facilita. A dosagem pode ser aumentada para 100 mg ou diminuída para 25 mg dependendo da eficácia e tolerância do fármaco. Sua atividade é mantida por 4 a 6 h após ser ingerida e a administração máxima recomendada é de uma dose diária. Seus efeitos colaterais, na maioria, são leves e transitórios, geralmente não causando a descontinuação do tratamento. Os mais frequentes são: rubor facial (10%), cefaleia (16%), distúrbios gastrintestinais (7%), congestão nasal (4%) e distúrbios visuais (3%).[27]

Os efeitos adversos decorrem da ação da sildenafila sobre outras fosfodiesterases no organismo. Por exemplo, os efeitos visuais (visão borrada, não distinção do verde e do azul) ocorrem pela ação inibida da fosfodiesterase 6, bastante frequente na retina.

As únicas contraindicações da sildenafila são o uso concomitante com nitratos e na rara doença visual retinite pigmentosa. O emprego conjunto da sildenafila e dos nitratos (substâncias doadoras de óxido nítrico), inclusive o nitroprussiato de sódio, pode produzir importante vasodilatação e hipotensão grave e talvez fatal em pacientes coronariopatas. Seu uso concomitante a medicamentos anti-hipertensivos (betabloqueadores, alfabloqueadores, inibidores da enzima conversora, diuréticos e bloqueadores do canal de cálcio) não se acompanhou de efeitos colaterais importantes. A associação da sildenafila com a doxazosina pode provocar a queda da pressão arterial, sugerindo-se que essas substâncias sejam utilizadas separadas por algumas horas, por exemplo, doxazosina pela manhã e sildenafila à noite.[27]

Guay *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que a incidência de acidentes coronarianos agudos não foi maior do que a da população normal para o mesmo período. Há pouco tempo, Bochhi *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] mostraram que a sildenafila foi bem tolerada e efetiva em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, inclusive com redução da frequência cardíaca durante exercícios, o que, nesses pacientes, poderia ter uma função cardioprotetora.

Esse medicamento apresentou resultados positivos em pacientes com vários tipos de DE. No estudo de Vardi e

Nini,[28] em diabéticos há melhora das ereções. No de Guirguis *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] em pacientes com DE psicogênica a eficácia do fármaco é de até 93%. No de Derry *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] em 65 a 80% dos pacientes com DE após lesão medular, a sildenafila melhorou a duração e a qualidade das ereções reflexas. Zipe *et al.* e Zagala *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] observaram que, em pacientes impotentes após prostatectomia radical, parece haver melhor resposta positiva à sildenafila quando os dois feixes vasculonervosos são preservados e também em relação à idade do paciente, com melhora da função sexual em cerca de 80% dos pacientes jovens em quem os dois feixes são preservados.

O uso da sildenafila em larga escala iniciou-se no Brasil em junho de 1998, e nossa experiência clínica tem mostrado eficácia similar à dos estudos clínicos. Entre junho de 1998 e dezembro de 1999, foi prescrita sildenafila para 276 pacientes com disfunção erétil não selecionados. Cem pacientes não retornaram e seis não tomaram a medicação por medo de complicações cardíacas, embora não tomassem nitratos e a despeito de terem sido esclarecidos quanto à segurança do medicamento.[27]

Dos 170 pacientes que usaram a medicação, 78% usaram 50 mg e a resposta erétil foi considerada adequada para penetração vaginal para 59%. Entre os pacientes com DE psicogênica, 80% estavam satisfeitos com a resposta erétil, o que ocorreu para 40% entre os diabéticos, 35% para os pacientes que recebiam anti-hipertensivos e apenas 9% para os pacientes que haviam sido submetidos a prostatectomia radical.

Efeitos colaterais foram relatados por 17,6% dos pacientes. Os mais comuns foram cefaleia, hiperemia facial e congestão nasal. Apenas dois pacientes desistiram da medicação devido a cefaleia de forte intensidade.

A experiência de quase 15 anos de uso torna possível afirmar que a sildenafila é um tratamento eficaz, seguro, sem efeitos adversos graves, de conveniente administração oral e baixos índices de descontinuidade pelo paciente, sendo um importante agente para o tratamento da disfunção erétil.

Tadalafila

Essa substância foi lançada comercialmente em maio de 2003, na dose de 20 mg. Trata-se de um inibidor de fosfodiesterase tipo 5 que apresenta seletividade 700 vezes maior para essa enzima, em relação à fosfodiesterase tipo 6, com diminuição dos potenciais efeitos visuais adversos. Tem alta seletividade para fosfodiesterase tipo 11 (PDE-11), isoenzima recentemente descoberta e expressa no coração, rins, fígado, hipófise e testículos. O risco ou benefício clínico da inibição da PDE-11 é desconhecido até o momento.

Padma-Nathan *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] descrevem que a tadalafila tem Tmáx (tempo até concentração máxima) de 2 h (30 min a 4 h) e tem meia-vida de 17 h (15 a 28 h). Por ter ação prolongada, possibilitou que Porst *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificassem, em estudo clínico, que 60,4% dos pacientes que tomaram tadalafila 20 mg conseguiram ereção adequada para relação sexual, cerca de 36 h após sua ingestão, contra 29,5% no grupo que tomou placebo.

Patterson *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que o consumo de alimento ou de bebidas alcoólicas não altera a taxa e a extensão de absorção desse medicamento, do mesmo modo que não há diferença no perfil de absorção e excreção do medicamento referente à idade ou em pacientes com diabetes.

Carson *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] fizeram a revisão de 11 estudos clínicos, duplos-cegos, em que os pacientes receberam tadalafila 10, 20 mg ou placebo, e verificaram que até 81% dos pacientes relataram melhora da ereção e até 75% conseguiram ereções suficientes para a relação sexual. A eficácia foi semelhante e sempre estatisticamente superior ao placebo em todos os grupos de DE (psicológica, orgânica, mista, grave, moderada e leve).

A porcentagem de pacientes diabéticos, incluídos por Tejada *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] em estudo randomizado, duplo-cego, que referiram melhora da ereção foi de 25% no grupo placebo, 56% entre os que receberam tadalafila 10 mg e 64% nos que receberam tadalafila 20 mg. Montorsi *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] trataram pacientes com DE pós-prostatectomia radical com tadalafila 20 mg: 52% deles referiram ereções suficientes para uma relação sexual satisfatória e 62% afirmaram que o medicamento melhorou sua ereção.

A tadalafila 20 mg em voluntários sadios não causou alteração significativamente diferente do placebo nas pressões arteriais sistólica e diastólica em pé, nem no batimento cardíaco. Em uma revisão realizada por Kloner *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] a incidência de infarto do miocárdio em cerca de mais de 4.000 pacientes tratados com tadalafila em todos os estudos clínicos foi de 0,39/100 pacientes-ano, no grupo (mais de 1.200 pacientes) que recebeu placebo foi de 1,1/100 pacientes-ano, enquanto o esperado na população acertada para a idade é de 0,6/100

pacientes-ano. Por outro lado, na investigação de Patterson *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] a tadalafila 10 mg não reduziu o tempo para isquemia limitante quando administrada a pacientes com coronariopatia isquêmica durante teste de esforço; as alterações na pressão arterial e frequência cardíaca foram similares para os pacientes que receberam tadalafila 10 mg ou placebo.

Padman-Nathan *et al.* e Brock *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] relataram que os eventos adversos mais comuns com o uso da tadalafila são cefaleia, dor lombar e dispepsia. A taxa de descontinuação nos estudos clínicos foi semelhante nos grupos que tomaram placebo e nos que receberam tadalafila. A duração dos eventos adversos, apesar da longa ação do medicamento, não foi maior do que com o placebo.[1] No estudo de Kloner *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] os eventos adversos cardiovasculares, como vasodilatação, tontura, hipotensão ou síncope, ocorreram igualmente nos grupos que receberam tadalafila ou placebo em todos os estudos clínicos. A causa da dor lombar, que é a mais encontrada com o uso dessa substância, não está esclarecida; ela pode acontecer por vasodilatação na musculatura lombar e pelo uso dos outros inibidores de fosfodiesterase tipo 5, em doses altas.

Estudo realizado por Hellstron *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] com dose diária de tadalafila 20 mg por 6 meses, em voluntários sadios, não mostrou diferença entre o placebo e o medicamento em relação à alteração na concentração espermática, morfologia ou motilidade dos espermatozoides. Por outro lado, não houve alteração dos níveis plasmáticos de testosterona, LH e FSH.

A tadalafila é metabolizada primariamente pela via do citocromo CYP3A4. Dessa maneira, outras substâncias metabolizadas por essa via, como o cetoconazol e os inibidores da protease (ritonavir, saquinavir), que são inibidores desse citocromo, retardam a metabolização da tadalafila e aumentam os níveis plasmáticos. Já a rifampicina, que é uma indutora seletiva do CYP3A4, pode reduzir os níveis de tadalafila.[27] A grande contraindicação dos medicamentos inibidores das fosfodiesterases é o uso concomitante de nitratos. Nesse caso, é possível ocorrer hipotensão grave, que pode ser de grande risco em pacientes coronariopatas.

Em voluntários sadios, Kloner *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] avaliaram o efeito da nitroglicerina sublingual após ingestão de tadalafila 10 mg, sildenafila 50 mg e placebo, ao analisar a pressão arterial deitado e em pé. Na posição supina, não houve diferença na média da alteração da pressão sistólica nos homens que tomaram placebo ou tadalafila, ocorrendo pequena diferença entre a sildenafila e o placebo e entre a sildenafila e a tadalafila. No decúbito horizontal, não houve diferença na queda da pressão arterial para placebo e as duas substâncias. Entretanto, 23 homens (47%) que receberam tadalafila após a nitroglicerina e 23 que receberam sildenafila (47%) atingiram pressão sistólica inferior a 85 mmHg, o que pode trazer risco a alguns pacientes. Portanto, embora a média das quedas de pressão arterial não seja estatisticamente diferente do grupo placebo, um número razoável de pacientes ficaria sob risco de hipotensão grave com o uso de nitrato e tadalafila. Por conseguinte, o uso concomitante tanto dessas duas substâncias quanto da sildenafila e de outros inibidores de fosfodiesterase tipo 5 é contraindicado. O uso de nitrato não traz risco de hipotensão grave se ocorrer 48 h após a dose de tadalafila 20 mg.

Jackson *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] usaram doxasozina 8 mg com tadalafila e verificaram que houve queda significativa da pressão arterial e recomendam que essa associação deve ser evitada. Esse efeito não foi observado com a tansulosina 0,4 mg.

Como a meia-vida da tadalafila possibilita que uma dose proporcione efeito de 24 a 26 h, ela é utilizada em regimes de um comprimido de 20 mg 3 vezes/semana, o que favorece uma ação contínua da medicação. Recentemente foi publicada a utilização de dose diária de 5 mg de tadalafila com eficácia e incidência de eventos adversos historicamente semelhantes ao uso de 20 mg sob demanda.[29]

Vardenafila

Também é um inibidor de fosfodiesterase tipo 5, de ação similar à da sildenafila, que foi lançada comercialmente em junho de 2003, nas doses de 10 e 20 mg.

Klotz *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] verificaram que o tempo para atingir a concentração máxima das doses de 10 ou 20 mg de vardenafila é de 0,8 h. O medicamento é metabolizado da mesma maneira, independentemente da idade do paciente. Porst *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] observaram que a eliminação é mais lenta em pacientes idosos, com meia-vida de 6 h, contra 4,8 h em homens mais jovens. Os pacientes estudados por Bauer *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] utilizaram concomitantemente quantidades moderadas de álcool (0,5 g/kg) com vardenafila, e o resultado obtido foi de que essa associação não interfere na absorção e na farmacocinética do medicamento. Do mesmo modo, no estudo de Klotz *et al.* (*apud* Glina e Ankier),[1] a farmacocinética da vardenafila não foi alterada em pacientes com

função renal alterada, sem níveis dialíticos.

Nos estudos clínicos com essa substância, os resultados foram avaliados segundo a melhora do domínio da função erétil do Inventário Internacional de Função Erétil (IIEF). Nesse questionário, os pacientes são classificados como: DE grave, com escore menor que 11; DE moderada, escore entre 11 e 16; DE moderada a leve, escore de 17 a 21; DE leve, escore de 22 a 25; e função erétil normal, escore acima de 26. Em todas as doses de vardenafila e em todos os grupos de pacientes (DE psicológica, orgânica, mista, grave, moderada, moderada a leve e leve), o escore final foi sempre estatisticamente melhor do que com placebo. A média final para todos os pacientes foi: 14,5 para aqueles que receberam placebo; 17,8 para os que tomaram vardenafila 5 mg; 21,5 e 21,4 para os que receberam 10 e 20 mg, respectivamente. A porcentagem de pacientes que atingiram escore acima de 26 (função erétil normal) foi de 71, 51, 47 e 39% nos pacientes com DE leve, DE moderada a leve, DE moderada e DE grave, respectivamente. Nesses pacientes não foram encontradas diferenças na eficácia das três doses de vardenafila em pacientes com dislipidemia ou em uso de anti-hipertensivo. Apenas o grupo com diabetes melito apresentou resposta inferior.[27]

Brock *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] estudaram pacientes submetidos a prostatectomia radical com preservação dos feixes vasculonervosos e que receberam placebo ou vardenafila 10 ou 20 mg. A resposta à pergunta de avaliação global ("O medicamento que você tomou nas últimas 12 semanas melhorou sua ereção?") foi *Sim* para 12,5% dos que receberam placebo e 59,4 e 65,2% para os que receberam vardenafila 10 e 20 mg, respectivamente. O número de pacientes que era capaz de obter ereção suficiente para penetração e de mantê-la o suficiente para uma relação sexual satisfatória foi de 21,8 e 9,9% no grupo que recebeu placebo, 46,6 e 33,2% no que recebeu vardenafila 10 mg e 47,5 e 34,2% no que usou 20 mg.[1] Goldstein *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] analisaram pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2 e verificaram que 72% dos que receberam vardenafila 20 mg e 54% dos que receberam 10 mg relataram significativa melhora das ereções, comparados com 13% no grupo placebo, quando avaliados pela pergunta de avaliação global. Às perguntas sobre capacidade de obter ereção para penetração e manter a ereção, a resposta foi positiva no grupo placebo em 36 e 23% dos pacientes, respectivamente. No grupo que recebeu vardenafila 10 mg foi 61 e 54%, sendo 64 e 54% no grupo que recebeu 20 mg.[1]

Os eventos adversos com vardenafila são: cefaleia, hiperemia facial, epigastralgia e congestão nasal. Não ocorreram eventos adversos sérios relacionados com o medicamento. Distúrbios visuais foram relatados raramente e, na forma leve, consistiram em sensação transitória de brilho ou visão borrada.[27]

Na investigação de Thadani e Mazzu (*apud* Glina e Ankier),[1] o uso de vardenafila 10 mg em pacientes com coronariopatia isquêmica estável e que não usavam nitrato, durante prova de esforço, não alterou o resultado desta.

O emprego de vardenafila em pacientes com uso de anti-hipertensivos não prejudicou sua eficácia nos estudos clínicos desenvolvidos por Porst *et al.* (*apud* Glina e Ankier)[1] e não houve aumento dos eventos adversos, não se constatando hipotensão. Entretanto, a associação com alfabloqueadores pode causá-la.

Por tratar-se de inibidor de fosfodiesterase tipo 5 e atuar no metabolismo do óxido nítrico e cGMP, a vardenafila está contraindicada para a administração em pacientes que utilizam nitratos, pelo risco de hipotensão grave.

Na Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador dos medicamentos nos EUA, foram registrados aproximadamente 50 casos de pacientes com disfunção erétil que tomavam inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e tiveram neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION, do inglês *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*).

A NAION é uma neuropatia isquêmica do nervo óptico relacionada com o hipofluxo das artérias que irrigam esse nervo. Quase metade dos pacientes refere perda da visão após acordarem e acredita-se que isso se deva à ocorrência de hipotensão durante o sono.

É uma doença rara cuja prevalência é de 2,3 a 10,2 casos por 100 mil pessoas/ano, com ocorrência após os 50 anos e que se caracteriza por uma diminuição aguda da visão periférica.

São conhecidos vários fatores de risco e que podem levar a alguma situação de hipofluxo: arteriosclerose, diabetes, glaucoma (pelo aumento da pressão intraocular), uso de anti-hipertensivos, anticoagulantes, alfainterferona e sumatripana.

Nos últimos 7 anos, entre os milhões de pacientes usuários dos inibidores de PDE-5, é muito pequena a quantidade que desenvolve NAION.

Embora a relação dos inibidores de PDE-5 com NAION ainda não tenha comprovação, na FDA, na Academia

Americana de Oftalmologia e no Brasil foi recomendada a alteração das bulas, para que alertassem aos pacientes sobre a possibilidade de risco.[30]

Calvet *et al.*[31] fizeram uma revisão na literatura a partir de setembro de 2006. Em 11 publicações, encontraram o registro de 19 casos e vários com risco para desenvolvimento de NAION. Os homens com DE que também têm doença endotelial generalizada apresentam o mesmo risco. Embora a ligação entre os inibidores de PDE-5 e NAION ainda não tenha sido estabelecida, os autores recomendam aos profissionais da saúde tomarem conhecimento de que há efeitos oculares adversos em potencial, informarem aos seus pacientes, notificarem casos novos e interromperem o tratamento assim que algum paciente relatar NAION.

Lodenafila

O carbonato de lodenafila é um inibidor de fosfodiesterase tipo 5, desenvolvido no Brasil e lançado comercialmente em 2007, na dose de 80 mg. Nos estudos fases II e III apresentou eficácia significativamente superior ao placebo em uma população de pacientes com disfunção erétil há mais de 6 meses. O medicamento foi bem tolerado e os eventos adversos relatados foram congestão nasal, cefaleia, eritema facial e tontura.[32]

Psicoterapia

Na área psicológica, os tratamentos não são invasivos e existem há muitos anos. No entanto, ainda ocorre grande resistência por parte dos médicos e dos próprios pacientes em indicar e procurar um psicólogo para o tratamento psicoterapêutico. Além da grande dificuldade em definir e escolher qual o profissional e qual a linha terapêutica a ser utilizada, também há a ideia de que a terapia é um processo muito longo, que pode levar até anos.

A maioria das técnicas psicoterapêuticas apresenta excelentes resultados. As mais utilizadas são: cognitivo-comportamental, psicodrama, jungiana, psicanalítica, de abordagem corporal, entre outras. O diferencial consiste na escolha de um psicólogo ou psiquiatra especializado na área da sexualidade porque, diferentemente dos outros profissionais, ele conhece não só os aspectos psicológicos como os anatômicos e fisiológicos das diversas disfunções, assim como os aspectos históricos, culturais, antropológicos e sociológicos da sexualidade humana, sendo habilitado para empregar técnicas específicas para a terapia sexual.[33,34]

A terapia pode ser realizada individualmente, com a parceira, em grupo, como adjuvante dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos das diversas disfunções ou sozinha. Durante o processo abordam-se a educação sexual, o desenvolvimento da comunicação entre os parceiros, a qualidade dos relacionamentos e seus conflitos, a psicodinâmica individual e do casal, relaxamento e sensibilização corporal e outros aspectos que interferem no exercício pleno da sexualidade do paciente e que surgem durante a terapia.

No Instituto H. Ellis, centro de tratamento em sexualidade humana, onde é realizada a forma individual, em 1995 o índice de desistência quando os pacientes recebiam indicação de psicoterapia chegava a 52%, mas, entre aqueles com adesão a esse tipo de tratamento, 96% ficaram curados após uma média de 4 meses de terapia.[35]

Melnik e Abdo[36] estudaram 30 pacientes com disfunção erétil psicogênica, imediatamente e 3 meses após o término do tratamento, que consistiu em sessões semanais de psicoterapia em grupo, de tempo limitado, tema focalizado na sexualidade e administração de 50 mg de sildenafila oral, sob demanda, pelo período de 6 meses. Eles foram divididos em três grupos: o grupo 1 passou por psicoterapia + administração de sildenafila oral; o grupo 2 recebeu apenas sildenafila oral; e o grupo 3 passou apenas por sessões de psicoterapia. O grupo 3 teve média de melhora maior que o grupo 2 estatisticamente significante (imediatamente após o tratamento e 3 meses depois), assim como os grupos 1 e 3 comparados com o grupo 2, que só recebeu a sildenafila oral. Os autores concluem que o processo psicoterapêutico é um tratamento efetivo para a DE psicogênica.

As psicoterapias costumam ser longas porque são abordados todos os aspectos da vida do indivíduo, que levam tempo para se equilibrarem. No caso da sexualidade, o trabalho é focalizado na questão sexual; geralmente, a duração é breve, de 4 a 6 meses, para as disfunções leves e moderadas, e nos casos graves leva um pouco mais de tempo.[33,37]

A abordagem psicoterapêutica, focalizada na sexualidade, possibilita ao homem com disfunção ir observando no seu dia a dia a melhora na qualidade de sua vida sexual. Isso faz com que ele mantenha-se vinculado ao tratamento.[37]

Tratamento hormonal

Na maioria dos casos, a hiperprolactinemia responde adequadamente ao uso de bromocriptina (Bagren® ou Parlodel®), que é iniciada em pequenas doses (em razão da intolerância gástrica que ocorre com frequência) e aumentada gradativamente até 5 a 7,5 mg/dia. Novas substâncias, como a pergolida (0,25 mg/noite) e a carbegolina (0,25 mg/semana), aparentemente apresentam menor incidência de efeitos colaterais.[38] Os casos não responsivos a medicamentos e com macroadenomas hipofisários podem ser submetidos à hipofisectomia.

Os hipogonadismos são tratados com reposição androgênica, objetivando-se a manutenção da testosterona sérica em níveis fisiológicos. As doses devem ser adaptadas a cada paciente. A administração recomendada de entanato ou propionato de testosterona por via intramuscular (IM) a cada 7 ou 10 dias e a utilização de 200 mg a cada 15 dias apresentam resultados clínicos satisfatórios. Para que se tenha um bom controle dos níveis da testosterona, antes de se fazer a próxima aplicação, ela deve ser medida e o resultado deve estar no limite inferior ao normal. Os cuidados a serem tomados com os pacientes em reposição hormonal são: monitoramento constante do volume prostático (exame físico, ultrassonografia, PSA), avaliação dos níveis lipídicos, observação da ocorrência de ginecomastia e apneia do sono.[38]

Nos hipogonadismos hipergonadotróficos (insuficiência testicular), ou quando não há preocupação com a fertilidade, o II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil[1] orienta para que o medicamento de escolha seja a associação de decanoato, fenilpropionato, isocaproato e propionato de testosterona (Durateston®, Deposteron®) a cada 15 dias. Embora pouco fisiológica, pois tem o inconveniente de um pico inicial elevado, o que não ocorre no organismo em que a secreção é pulsátil, tem baixo preço. As medicações de uso oral, à base de undecanoato de testosterona (Androxon®), têm a desvantagem de ter uma absorção irregular, que mantém os níveis plasmáticos irregulares. A metiltestosterona não deve ser utilizada por ser hepatotóxica e ter alto risco oncogênico para o fígado. Os adesivos cutâneos, mais fisiológicos, têm as desvantagens do alto custo, da necessidade do uso diário e da grande incidência de dermatite. O gel de testosterona (Androgel®) é mais fisiológico e deve ser aplicado diariamente, tendo como inconveniente o seu alto custo. Os implantes androgênicos, que duram até 6 meses, poderão ser de grande utilidade no futuro, porém ainda não existem dados objetivos em grandes populações.

Para o hipotireoidismo, o tratamento indicado é tiroxina em dose de 75 e 175 mg/dia via oral (VO), pela manhã em jejum.[38]

Quanto à reposição androgênica, é importante que alguns aspectos sejam levados em consideração: ela não deve ser utilizada em pacientes com risco de câncer prostático (antecedentes familiares e/ou antígeno prostático específico acima de 4,0 ng/mℓ) e com DE sem quadro de hipogonadismo. Nos outros homens a avaliação prostática deve ser realizada semestralmente.

Medicação intrauretral

Alprostadil transuretral

Em 1997 foi lançado no mercado o *medicated urethral system for erection* (MUSE), que consistia em um aplicador uretral contendo um "comprimido" de alprostadil (prostaglandina E1). A medicação era absorvida pela mucosa uretral e transportada para os corpos cavernosos, os quais desencadeavam a ereção, em um mecanismo não totalmente esclarecido. Essa ação era local, pois a prostaglandina E1 absorvida para o sangue era rapidamente metabolizada, sem ocorrência de ação sistêmica. Vinha nas doses de 125, 250, 500 e 1.000 mg.

O paciente aplicava a medicação 15 min antes do ato sexual. Urinava antes para lubrificar a uretra e facilitar a introdução do aplicador (o uso de qualquer outro lubrificante prejudicaria a absorção), que penetrava até a uretra peniana distal. Após empurrar o "comprimido" com o êmbolo do aplicador e retirá-lo, ele massageava seu pênis (em pé ou sentado) para facilitar a absorção.

As complicações do tratamento eram: dor uretral e perineal, uretrorragia e uretrite. Não podia ser usado em pacientes com uretrite, estenose de uretra e com parceiras grávidas ou tentando engravidar, pois teoricamente a prostaglandina poderia ser um indutor de abortamento.

O MUSE promovia a ereção em cerca de 30 a 40% dos pacientes nas doses de 500 e 1.000 mg, podendo ser utilizado em qualquer paciente que apresentasse resposta efetiva.[39]

Atualmente, essa medicação não é mais encontrada no mercado brasileiro, pois teve pouca aceitação pelo alto custo e baixa eficácia.

Prostaglandina gel

Preparações de gel de prostaglandina E1 associadas a um facilitador da penetração por meio da mucosa foram lançadas comercialmente na China e encontram-se em pesquisa fase III nos EUA e Europa. O gel é aplicado na glande e meato uretral alguns minutos antes do ato sexual, induzindo à ereção em cerca de 50% dos pacientes com DE leve.[40]

Autoinjeção com substância vasoativa

Desde a descrição pioneira de Virag em 1982 e Brindley em 1983 (*apud* Glina e Ankier)[1] sobre a possibilidade de se induzir a ereção com a injeção intracavernosa de papaverina e fenoxibenzamina, retrospectivamente, um grande passo foi dado no tratamento do paciente com disfunção erétil. Atualmente, são conhecidas várias substâncias que têm essa capacidade. As mais utilizadas são: papaverina, associação papaverina-fentolamina, prostaglandina E1, histamina e associação de papaverina, fentolamina e prostaglandina E1. A clorpromazina foi descrita como substituta da fentolamina, em associação com a prostaglandina e/ou papaverina.[41] Antes do surgimento da sildenafila (Viagra®), esse era o modo mais popular de terapêutica para a DE.

A autoinjeção está indicada a todo paciente que apresentar disfunção erétil de causa orgânica e que conseguir ereção com esses medicamentos. Como a autoinjeção não trata a disfunção erétil, mas auxilia o paciente a ter ereções momentâneas, é acompanhada de alto índice de desistência, seja porque o paciente opta por um tratamento definitivo (prótese), ou porque o medicamento não faz mais efeito, por complicações ou falta de motivação.

A prostaglandina E1 apresenta relação dose-efeito mais constante, embora às vezes seu efeito seja mais prolongado, provavelmente por uso inadequado do paciente (dose maior que a prescrita). Essa complicação é mais frequente na fase inicial da utilização, quando o paciente ainda não está devidamente treinado e a dose adequada não foi ajustada.

A papaverina tem sido descrita como droga hepatotóxica (é metabolizada no fígado).[41] Essa alteração sempre desapareceu após a interrupção das aplicações. Utilizamos basicamente a associação de prostaglandina E1 e fentolamina para o tratamento com autoinjeção. O paciente é orientado no consultório sobre como deve proceder, autoinjetando-se com água destilada sob supervisão do médico, como modo de treinamento. A seguir, é orientado a fazer a autoaplicação em casa, antes de uma atividade sexual. Inicia-se com uma dose de 5 µg de prostaglandina E1 e 0,5 mg de fentolamina, a qual é ajustada para mais ou para menos, de acordo com a duração da ereção. Espera-se que o efeito inicie em 15 min e persista por 90 min. A aplicação deve ser realizada no máximo 2 vezes/semana. O paciente passa por revisões trimestrais para acompanhar possíveis sequelas, sendo orientado quanto à anatomia dos corpos cavernosos, para fazer assepsia antes da aplicação e, após, para comprimir o local, com a finalidade de evitar um possível extravasamento de sangue e a formação de hematoma na albugínea, provável fonte de fibrose do corpo cavernoso.

Ele deve entrar em contato com o médico se a ereção persistir por 3 h. Nesse caso, ainda haverá outras 3 h, antes que se inicie o período crítico de deterioração das condições teciduais.

O tratamento da ereção prolongada basicamente é feito com a drenagem dos corpos cavernosos por punção com agulha 19 ou uso de simpaticomiméticos alfa-agonistas. Pode ser aplicada epinefrina em uma diluição de 1:100.000 ou 400 mg de fenilefrina, a qual tem a vantagem de não ter efeito beta-adrenérgico, e assim não causar taquicardia.

Em nossa casuística, tivemos quatro casos de ereções prolongadas em cerca de 1.200 autoaplicações realizadas, todas revertidas após punção e drenagem cavernosa. Entretanto, caso a ereção persista por mais de 24 h e não regrida com as manobras convencionais (drenagem, aplicação de epinefrina ou seus derivados), pode-se realizar uma derivação esponjocavernosa, para evitar as complicações do priapismo, como a fibrose tecidual e mesmo necrose peniana. Porém, a opção cirúrgica só deve ser utilizada em último caso, visto que a ereção prolongada causada pelos medicamentos vasoativos parece ter comportamento mais benigno do que as outras formas de priapismo.

Aparelhos criadores de pressão negativa (vácuo)

Esses aparelhos, mais conhecidos como aparelhos de vácuo, são compostos por uma câmara cilíndrica de plástico, uma bomba de vácuo e um sistema de constrição. O pênis é introduzido na extremidade aberta do cilindro e a outra extremidade é conectada à bomba de vácuo, que cria uma pressão negativa de, pelo menos, 100 mmHg no

seu interior, a qual acarreta acúmulo de sangue na haste peniana, o que resulta em uma "ereção". Algumas marcas têm tiras de constrição, tipo elástico, que são colocadas na base do pênis para evitar a drenagem do sangue após a retirada do cilindro.[42] Não se trata de ereção verdadeira, porque a pressão intracavernosa permanece baixa e a rigidez restringe-se à haste peniana.

As complicações mais frequentes desse método incluem: petéquias, dificuldade ejaculatória causada pela tira de constrição, dor peniana, equimose e hematomas menores. Esse método pode ser utilizado pelos pacientes que apresentem disfunção erétil e tenham destreza manual, visto ser pouco invasivo. Deve ser evitado em pacientes com fragilidade capilar e em uso de anticoagulantes.[42] Todavia, também não é um tratamento definitivo da disfunção erétil, acompanha-se de alto índice de desistência e tem tido pouquíssima aceitação pelo paciente brasileiro.

Cirurgia vascular

Embora muito populares nas últimas duas décadas, as operações de restauração vascular estão praticamente abandonadas. As ligaduras de veia apresentam alto índice de recidiva em até 1 ano.

Em 1993, o Instituto Nacional de Saúde, dos EUA, após realizar o primeiro consenso sobre disfunção erétil, no qual foram revistos 34 estudos com mais de 1.700 pacientes, publicou uma declaração de que as cirurgias vasculares penianas não deveriam ser realizadas por, frequentemente, serem infrutíferas. Em 1996, o Comitê de Diretrizes sobre Disfunção Erétil da Associação Americana de Urologia (AUA) declarou: "Para a cirurgia venosa e arterial, as medidas de sucesso não são padronizadas e são imprevisíveis".[43] Em 1998, durante o I Consenso Brasileiro sobre Disfunção Erétil, essas cirurgias foram classificadas como experimentais.[1] As Diretrizes de 2005 da AUA recomendam: "A reconstrução arterial é uma opção de tratamento somente para indivíduos saudáveis com disfunção erétil recém-adquirida, secundária à oclusão arterial focal e na ausência de qualquer evidência de doença vascular generalizada."[43] Do mesmo modo, as restaurações arteriais apresentam resultados ruins a curto prazo. Por isso, as revascularizações microcirúrgicas que usem a artéria epigástrica, anastomosada às artérias dorsais ou às veias dorsais do pênis, são utilizadas apenas em casos excepcionais.

As complicações da revascularização peniana ocorrem em 25% dos pacientes. São elas: hiperemia da glande, hérnia inguinal e hematoma pós-operatório. As da ligadura de veia são: infecções da ferida, curvatura ou diminuição do pênis, necrose da pele, ereção dolorosa, perda da sensibilidade na glande.[43]

Porém, as restaurações no território aortoilíaco, quando a circulação arterial peniana está íntegra, apresentam bons resultados em até 75% dos casos. No entanto, essa é uma situação rara, visto que a doença arteriosclerótica, com frequência, acomete concomitantemente as artérias periféricas.

Prótese peniana

O implante cirúrgico de próteses penianas tem sido usado nos últimos 50 anos para tratar a disfunção erétil. Em 1936, Bogoras usou uma cartilagem costal em um pênis reconstruído com mau resultado pela absorção do implante. Em 1949, iniciou-se a era das próteses sintéticas, inicialmente com haste de acrílico, implantada abaixo da fáscia de Buck, portanto fora dos corpos cavernosos. Em 1973, iniciou-se o implante de próteses de silicone dentro dos corpos cavernosos e o uso das próteses infláveis,[44] como é empregado atualmente.

Hoje em dia, existem vários modelos de implantes. As próteses mais simples são as maleáveis, de silicone, contendo um fio de prata ou aço inoxidável em seu interior. O metal confere "memória" ao silicone, possibilitando a flexão do pênis, "disfarçando" a ereção. As próteses infláveis objetivam dar ao paciente a possibilidade de transformar o pênis do estado flácido para o ereto. As mais complexas, e que possibilitam melhor enchimento peniano, são as de três componentes: os dois cilindros intracavernosos, o reservatório, que fica no espaço retropúbico, e a bomba, colocada na parede do escroto. Quando o paciente pretende uma ereção, comprime a bomba escrotal e o líquido que está no reservatório é transferido para os cilindros penianos. Quando quiser retornar ao estado flácido, deve comprimir a bomba novamente e o líquido percorre o sentido inverso.

Há próteses infláveis de dois volumes, nas quais o reservatório e a bomba ficam no escroto, e de um volume, cujo sistema total fica dentro da haste peniana. É óbvio que, embora sejam de colocação mais simples, por terem reservatórios menores do que as de três volumes, a expansão peniana é menor. Outras próteses, mecânicas, também possibilitam a passagem do estado flácido para o ereto por meio de articulação e desarticulação de mecanismos internos da prótese. Quanto mais sofisticado o mecanismo do implante utilizado, mais sujeito a complicações e a reoperações está o paciente. O implante peniano está indicado a todo paciente com disfunção erétil de causa

orgânica que assim o deseje. O uso em pacientes com disfunção erétil de causa psicológica deve ser visto com grande reserva. Nesses casos, a implantação da prótese deve ser indicada pelo psicólogo e após, pelo menos, 6 meses de psicoterapia sem sucesso.

O objetivo da prótese peniana é simular uma ereção. Ela não altera a sensibilidade, o orgasmo ou a ejaculação. Em nosso meio, as próteses mais utilizadas são as maleáveis, de custo mais acessível. Geralmente, são colocadas com anestesia regional ou mesmo locorregional.

Em nossa experiência, cerca de 90% dos pacientes sentem-se satisfeitos com o resultado do implante de uma prótese maleável. Cerca de 75% deles vão à praia, usam calção, o que demonstra a boa adaptação pós-operatória. A grande complicação da cirurgia protética é a infecção, que ocorre em 1 a 9% dos casos. Outras são: a extrusão de um cilindro, por uso de cilindro maior do que o necessário, ou o uso de cilindros menores, fazendo com que a glande fique sem fixação e dificulte a penetração.

Prevenção das disfunções sexuais

A prevenção das disfunções sexuais começa com o conhecimento da sexualidade do homem e da mulher e de suas respostas sexuais. A educação sexual é uma arma poderosa nessa prevenção. Existem evidências de que, quanto maior é o nível educacional do indivíduo, menor é o risco de desenvolver disfunção erétil, por exemplo. Universitários têm menor chance de ter problemas sexuais que homens que cursaram apenas o ensino fundamental (Moreira *et al. apud* Glina e Ankier).[1]

Além disso, existem medidas de mudanças de hábitos que podem reduzir o risco de disfunções sexuais. Essas evidências estão mais bem descritas em relação à disfunção erétil.

Vários estudos mostram que a atividade física regular (andar pelo menos 30 min, 3 vezes/semana) reduz o risco do aparecimento da DE e melhora a função erétil.[45,46] Aparentemente esses efeitos começam a surgir 8 semanas após o início da atividade física.[47] Esposito *et al.* mostraram que em obesos sem outras comorbidades a perda de peso por dieta e exercícios físicos melhorou significativamente a função erétil em comparação aos controles.[48] Esse grupo também mostrou que homens que aderem a dietas à base de frutas, vegetais, grãos e óleo de oliva, a chamada Dieta Mediterrânea, e a mantêm por 2 anos apresentam melhora significativa da função erétil. Por outro lado, notaram que a aderência a esse tipo de dieta é maior em homens que não apresentam DE.[49]

Dezoito estudos reunidos por Dorey mostram que fumantes têm um risco 1,5 vez maior de desenvolver DE do que não fumantes.[50] Além disso, Pourmand *et al.* mostraram que homens com DE e que pararam de fumar apresentaram melhora significativa de sua função erétil.[51]

O diabetes melito é um fator de risco conhecido para a DE, além de muitas vezes ser a causa da disfunção. Entretanto, o controle da glicemia parece ser um fator fundamental para o não surgimento da DE em homens diabéticos. Do mesmo modo, o controle preciso da hipertensão, independente da idade ou de outras comorbidades, diminui significativamente o risco de DE em homens hipertensos.[52]

A manutenção de uma vida saudável, com a incorporação de dieta adequada, de atividade física regular, de controle das comorbidades como hipertensão e diabetes, além de não fumar, parece ser muito importante para a prevenção de disfunções sexuais no homem, principalmente a DE.

Índice Internacional de Função Erétil

No estudo da função erétil, frequentemente utiliza-se a Escala Multidimensional para Avaliação da Disfunção Erétil (Raymond C. Rosen, Alan Riley, Gorm Wagner, Ian H. Osterloh, John Kirkpatrick, Avanish Mishra).

Esse teste, o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF, do inglês *International Index of Erectile Function*), é um método de avaliação sexual geral, com objetivo de "alertar" o homem quanto às suas funções sexuais. Em hipótese alguma deve ser considerado como um método único de diagnóstico da disfunção erétil. Sempre que necessário, procure um médico.

Antes de responder às perguntas, veja o significado das expressões utilizadas:

- Relação sexual: penetração vaginal
- Atividade sexual: inclui a relação sexual, carícias, brincadeiras amorosas e masturbação

- Ejaculação: vem a ser a ejeção de sêmen pelo pênis (ou a sensação dessa ejeção)
- Estimulação sexual: inclui situações como brincadeiras amorosas com a parceira, olhar fotos e vídeos eróticos etc.
- Desejo sexual: são sensações que incluem a vontade de ter uma experiência sexual (masturbação ou relação), o pensamento sobre sexo ou o sentimento de frustração devido à falta de sexo.

Todas as perguntas se referem exclusivamente à atividade sexual durante os últimos 30 dias e todas as questões são precedidas pela frase: "Nas últimas 4 semanas".

Perguntas referentes à ereção

1. Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?
   A. Quase nunca/nunca
   B. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   C. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   D. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   E. Quase sempre/sempre.
2. Quando você teve ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?
   A. Nenhuma atividade sexual
   B. Quase nunca/nunca
   C. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   D. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   E. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   F. Quase sempre/sempre.
3. Quando tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?
   A. Quase nunca/nunca
   B. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   C. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   D. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   E. Quase sempre/sempre.
4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?
   A. Não tentei ter relação sexual
   B. Quase nunca/nunca
   C. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   D. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   E. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   F. Quase sempre/sempre.
5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação?
   A. Não tentei ter relação sexual
   B. Extremamente difícil
   C. Muito difícil
   D. Difícil
   E. Um pouco difícil
   F. Não é difícil.
6. Quantas vezes você tentou ter relações sexuais?
   A. Não tentei
   B. Uma a duas tentativas
   C. Três a quatro tentativas

D. Cinco a seis tentativas
E. Sete a dez tentativas
F. Onze ou mais tentativas.

Perguntas referentes à satisfação com a relação sexual

7. Quando você tentou ter relações sexuais, com que frequência foram satisfatórias para você?
   A. Não tentei ter relação sexual
   B. Quase nunca/nunca
   C. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   D. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   E. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   F. Quase sempre/sempre.
8. Qual seu grau de prazer na relação sexual?
   A. Nenhuma atividade sexual
   B. Nenhum prazer
   C. Não muito prazerosa
   D. Razoavelmente prazerosa
   E. Muito prazerosa
   F. Extremamente prazerosa.
9. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência ejaculou?
   A. Quase nunca/nunca
   B. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   C. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   D. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   E. Quase sempre/sempre.

Perguntas referentes à ejaculação

10. Quando foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência você teve a sensação de orgasmo ou clímax?
   A. Sem estimulação sexual ou relação sexual
   B. Quase nunca/nunca
   C. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   D. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   E. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   F. Quase sempre/sempre.
11. Com que frequência você sentiu desejo sexual?
   A. Quase nunca/nunca
   B. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
   C. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
   D. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
   E. Quase sempre/sempre.

Perguntas referentes ao desejo sexual

12. Como você classificaria seu nível de desejo sexual?
   A. Muito baixo/nenhum
   B. Baixo
   C. Moderado
   D. Alto

E. Muito alto.

13. Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?
    A. Muito baixo
    B. Baixo
    C. Moderado
    D. Alto
    E. Muito alto.

Perguntas referentes à satisfação sexual de modo geral

14. Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com sua companheira?
    A. Muito insatisfeito
    B. Moderadamente insatisfeito
    C. Nem satisfeito nem insatisfeito.
    D. Moderadamente satisfeito
    E. Muito satisfeito.
15. Qual é o seu grau de confiança no sentido de que pode conseguir e manter uma ereção?
    A. Muito baixo
    B. Baixo
    C. Moderado
    D. Alto
    E. Muito alto.

O resultado pode ser visto na Tabela 244.1. Se o índice for um valor próximo ao mínimo, não há disfunção. Se for próximo ao valor máximo, há disfunção sexual grave.

Infertilidade Masculina

Sidney Glina, Marcelo Vieira e Jonathas Borges Soares

Introdução

Define-se infertilidade conjugal quando o casal não obtém gestação após 1 ano de relações sexuais frequentes sem anticoncepção. Nesse período de tempo, 85% dos casais conseguem a gestação.[1] Os 15% remanescentes necessitarão de investigação, diagnóstico, orientação ou tratamento para obter uma gravidez.

Tabela 244.1 Índice Internacional de Função Erétil | Folha de respostas.

Questões	A	B	C	D	E	F	Pontos
Ereção (total máximo = 30)							
1	0	5	4	3	2	1	
2	0	5	4	3	2	1	
3	0	5	4	3	2	1	
4	0	5	4	3	2	1	
5	0	5	4	3	2	1	
6	5	4	3	2	1		
Satisfação sexual (total máximo = 15)							

7	0	5	4	3	2	1	
8	0	5	4	3	2	1	
9	0	5	4	3	2	1	
Ejaculação/orgasmo (total máximo = 10)							
10	0	5	4	3	2	1	
11	0	5	4	3	2	1	
Desejo sexual (total máximo = 10)							
12	5	4	3	2	1		
13	5	4	3	2	1		
Satisfação geral (total máximo = 10)							
14	5	4	3	2	1		
15	5	4	3	2	1		

As causas de infertilidade conjugal são divididas em fatores masculino e feminino, que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. O fator masculino é isoladamente responsável pela infertilidade em até um terço dos casais e associa-se ao fator feminino em 20% dos casos.[1] O fator feminino envolve diversas alterações e ocorre como fator principal em cerca de 60% dos casais.

Historicamente, e em razão dos aspectos culturais, a investigação da infertilidade iniciava-se pelo fator feminino e somente após o esgotamento na investigação da mulher o seu parceiro era avaliado. O conceito atual de diagnóstico em infertilidade envolve a investigação conjunta do casal após o período de 12 meses sem gravidez ou no momento em que o casal procura por orientação médica específica.[1]

Fator masculino

Embora os conhecimentos da fisiopatologia testicular continuem restritos, o surgimento das técnicas de reprodução assistida e, mais recentemente, da injeção intracitoplasmática (ICSI) fez com que diminuísse cada vez mais o número de homens com impossibilidade de gerar filhos. O desenvolvimento dessa técnica não invalida o diagnóstico e tratamento do fator masculino quando possível, por se tratar de terapêutica de alta sofisticação tecnológica e de alto custo.[1]

As etiologias do fator masculino podem ser divididas em três grandes grupos: idiopática, varicocele e diversas (Figura 244.1).

Classifica-se como *idiopática* a causa de infertilidade quando, após a investigação diagnóstica, não se identifica o fator etiológico. Infelizmente, constitui a etiologia mais frequente de infertilidade. O tratamento atual é a utilização das técnicas de reprodução assistida, uma vez que não existe terapêutica medicamentosa efetiva.[2,3] A utilização de vitaminas e sais minerais (terapia antioxidante), bem como os inibidores da aromatização da testosterona, ainda continua controversa, uma vez que o benefício do seu uso ainda não está definitivamente comprovado no tratamento clínico do homem infértil.[2,3]

A *varicocele* é considerada como a causa reversível mais comum de infertilidade masculina.[4] Os homens com varicocele podem apresentar diferentes tipos de alterações seminais: teratozoospermia (aumento das formas anormais), astenozoospermia (diminuição do número de espermatozoides móveis) ou oligozoospermia (diminuição da concentração espermática). A fisiopatologia da infertilidade pela varicocele permanece indefinida, apesar de se aceitar que a espermatogênese esteja prejudicada pelo aumento da temperatura intratesticular decorrente da estase venosa.

Na população americana, a varicocele incide em aproximadamente 16% dos homens, e 40% destes apresentam algum grau de infertilidade.[1] O ingurgitamento do plexo pampiniforme ocorre mais comumente do lado esquerdo e, muitas vezes, o testículo homolateral apresenta-se diminuído de tamanho.[4] A varicocele pode ser classificada em

grande, quando é visível pela parede escrotal; moderada, quando é palpada facilmente com o aumento da pressão intra-abdominal; e pequena, quando se sente apenas o pulso durante a manobra de Valsalva.[4]

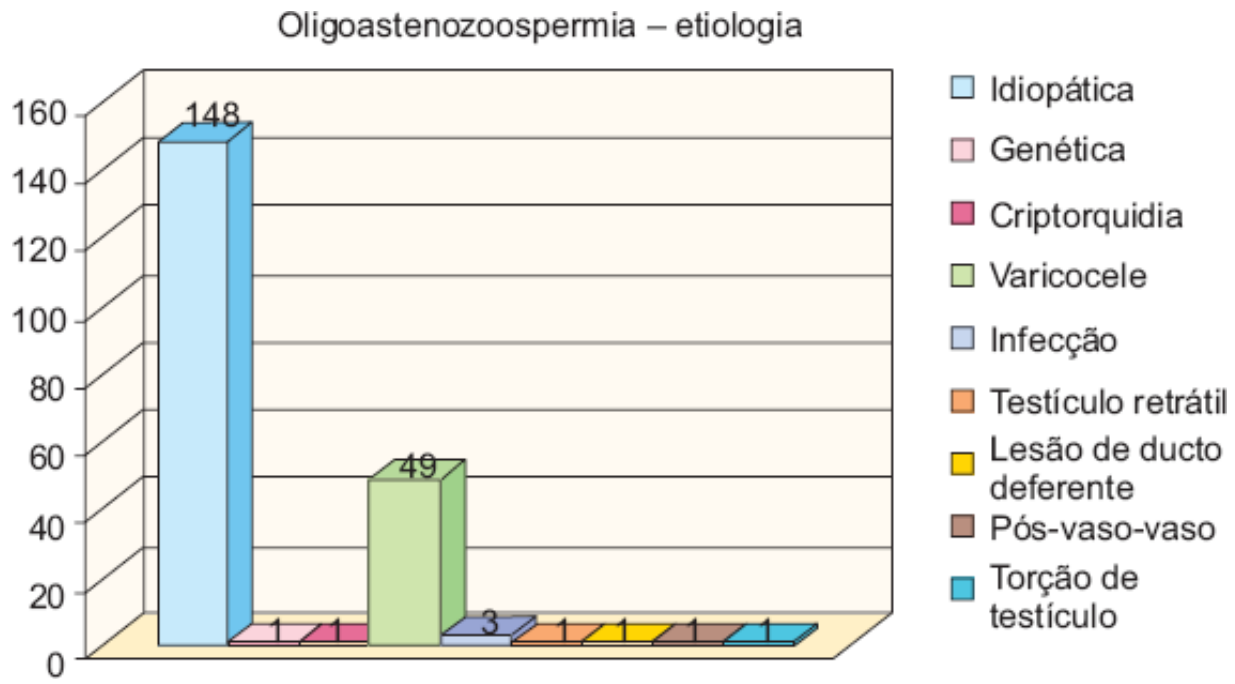

Figura 244.1 Fator masculino – dados do Grupo de Andrologia do Setor de Reprodução Humana do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington, São Paulo (junho de 2000 a março de 2003).

Classificam-se como *diversas* outras causas de infertilidade. Englobam-se nesse grupo várias etiologias (hormonais, congênitas, infecciosas, neurológicas etc.) que somadas não se equivalem às anteriores em incidência (Figura 244.1).

As alterações no *hábito sexual* podem ser causas de simples resolução. Com um coito semanal, um casal sadio deverá ter, em média, uma gestação a cada 7 anos, e muitas vezes a descontinuidade dos contatos sexuais por problemas sociais pode explicar a infertilidade do casal. Muitos casais não entendem *o ciclo ovulatório* feminino e não sabem que as relações sexuais devem ocorrer no meio do ciclo menstrual. A *frequência* mais efetiva é de uma relação sexual em dias alternados, pois o espermatozoide sobrevive no muco cervical por aproximadamente 2 dias. Assim, assegura-se a existência de espermatozoides viáveis no período em que o óvulo esteja nas trompas e apto a ser fertilizado. É importante saber se o casal faz *uso de lubrificantes*, muitas vezes para facilitar a penetração vaginal, pois a maioria dos existentes no mercado é espermicida.

A *criptorquidia*, mesmo unilateral, pode provocar diminuição da qualidade global do sêmen em relação ao homem normal. Cerca de 50% dos homens com criptorquidia unilateral e 75% com criptorquidia bilateral têm concentração espermática com menos de 20 milhões/mℓ, mesmo tratados antes da puberdade. Esses maus índices de fertilidade podem ser evitados se a criptorquidia for corrigida antes dos 2 anos de idade.[5]

Orquite pós-caxumba no pós-púbere destrói o epitélio germinativo e é reconhecida como causa de infertilidade.

Doenças venéreas, como *gonorreia*, podem acarretar obstrução do sistema ductal.

Os *antecedentes cirúrgicos* podem explicar alguns casos de infertilidade, como, por exemplo, lesão dos ductos deferentes em crianças submetidas à herniorrafia. Meninos submetidos à plástica Y-V do colo vesical concomitante à operação para correção de refluxo vesicoureteral, técnica popular nos anos 1960, apresentam, geralmente, ejaculação retrógrada.

A melhoria dos resultados no tratamento do *câncer de testículo* fez surgir um novo grupo de pacientes inférteis. Os sobreviventes, em número cada vez maior, apresentam sequelas de quimioterapia, radioterapia e linfadenectomia retroperitoneal, que podem resultar em infertilidade. Além disso, 60% dos pacientes com câncer testicular e 30% dos meninos com linfoma de Hodgkin apresentam espermogramas alterados pré-tratamento, indicando que a própria *neoplasia* condiciona alteração da espermatogênese.[1]

A *exposição a substâncias psicoativas e toxinas ambientais* pode alterar a espermatogênese diretamente ou pelo sistema endócrino. Pesticidas, sulfassalazina, nitrofurantoína, cimetidina, cafeína, nicotina, álcool e maconha têm sido incriminados como agentes gonadotóxicos. Normalmente, esses efeitos são revertidos quando do término da

exposição, embora, nos casos em que ocorreu a azoospermia, essa reversão seja improvável.[1] Embora os resultados dos estudos clínicos, que tentaram correlacionar o *tabagismo* como fato causador de subfertilidade masculina, sejam heterogêneos, já existe evidência cumulativa suficiente para estabelecer essa relação, sendo o fumo incriminado em alterações da motilidade e morfologia espermática como depressor da espermatogênese e como responsável pela alteração da ultraestrutura do espermatozoide.[5] A ingestão de *androgênios esteroides*, *anabolizantes*, pode suprimir a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e afetar a espermatogênese. O epitélio germinativo é sensível a temperaturas elevadas, consequentemente o uso frequente de saunas ou banhos quentes pode ser deletério à fertilidade.[5]

Dentre as *alterações de cariótipo*, a mais frequente é a síndrome de Klinefelter, e as *microdeleções do cromossomo Y* podem condicionar infertilidade.[6] Na Unidade de Reprodução Humana do Hospital Israelita Albert Einstein, 25% dos homens com menos de cinco milhões de espermatozoides por mililitro e 33% dos homens com azoospermias não obstrutivas apresentam alguma alteração genética.[7]

A *obstrução da via eferente* dos espermatozoides é outra causa incluída nesse grupo. As causas da obstrução podem ser desde iatrogênicas, como nos casos de ligadura acidental do ducto deferente nas herniorrafias, até infecciosas, como nas obstruções epididimárias após orquiepididimites.[4]

As *malformações congênitas* constituem outro pequeno grupo de causas. Entre elas podem ser citadas a obstrução do ducto ejaculatório, determinado pelos cistos da linha mediana da próstata, e a ausência congênita bilateral dos ductos deferentes.[1]

A *infecção* poderia causar infertilidade por alguns fatores: adesão bacteriana ao espermatozoide, fatores imobilizantes produzidos por bactérias, ação do sistema imunitário e alteração da função das glândulas acessórias.[4] Até o momento, consideram-se patogênicos e eventuais causadores de infertilidade as bactérias gram-negativas, a *Chlamydia trachomatis* e o *Ureaplasma urealyticum*.[4]

A infertilidade pode ser decorrente de *causa imunológica*. O espermatozoide é um antígeno só produzido na puberdade, quando a tolerância imunológica já está determinada; assim, durante toda sua existência no tratado seminal masculino, o gameta masculino é protegido das células imunocompetentes por um complexo sistema. Todas as vezes que esse mecanismo for rompido (p. ex., a vasectomia ou as orquiepididimites) ocorrerá produção de anticorpos antiespermatozoides. Há várias evidências de que a fertilidade está diminuída nos homens com títulos elevados de anticorpos antiespermatozoides.[4]

Eventos diversos (febres altas, viroses, tensões emocionais etc.) podem afetar a espermatogênese e, consequentemente, o espermograma. Como a espermatogênese demora cerca de 74 dias e o transporte ductal leva outros 15 dias, são necessários aproximadamente 3 meses para que uma espematogônia amadureça e apareça no sêmen como um espermatozoide. Deve-se investigar se ocorreu nos últimos 3 ou 4 meses qualquer alteração clínica que justifique alterações no espermograma atual.[8]

Fator feminino

A infertilidade feminina é de *caráter multifatorial* (fator cervicouterino, uterino-corporal, tuboperitoneal, ovulatório e/ou endócrino, endometriose e outros) e para a compreensão do fator feminino torna-se necessário o conhecimento de uma série de eventos da fisiologia reprodutiva que se iniciam com a maturação de um folículo ovariano, ovulação, deposição dos espermatozoides no fundo vaginal, migração ativa dos gametas masculinos pelo trato reprodutor feminino, encontro dos gametas, fertilização do oócito, implantação do embrião e manutenção da gravidez até o completo desenvolvimento do concepto.

A partir do *eixo hipotálamo-hipófise-ovário* iniciam-se os fenômenos que culminarão com o amadurecimento sexual feminino e a capacidade de desencadear o mecanismo ovulatório e seus fenômenos correlatos (preparo endometrial, tunelização da cérvice uterina e muco cervical receptivo).

O *mecanismo ovulatório* inicia-se em resposta aos níveis progressivamente maiores da gonadotrofina foliculoestimulante hipofisária (FSH), que desencadeará no ovário a foliculogênese, caracterizada por concentração plasmática crescente de estradiol até o período periovulatório e consequente proliferação endometrial (fase *folicular* ou *proliferativa*) com produção de muco cervical adequado à migração espermática até o local de fertilização. A eclosão folicular com expulsão de um oócito maduro (*ovulação*) será consequência da secreção em pico da gonadotrofina luteotrófica hipofisária (LH) em resposta ao máximo nível sérico de estradiol. No período pós-

ovulatório (*fase lútea* ou *secretora*), o corpo lúteo deverá garantir concentração suficiente de progesterona, fundamental ao preparo final do endométrio para a implantação embrionária e manutenção da gravidez.

As *trompas* deverão estar permeáveis, móveis e com função preservada para possibilitar o transporte do espermatozoide e do óvulo até o local de fertilização e posteriormente garantir a nutrição do zigoto resultante e seu transporte em direção à cavidade uterina.

Finalmente, o *útero* deverá apresentar capacidade cavitária e revestimento endometrial normais para interagir com o pré-embrião (blastocisto), possibilitando, assim, sua implantação e posterior desenvolvimento até a fase final da gravidez.

O fator feminino é constituído por causas que podem interferir nos mecanismos da fisiologia reprodutiva feminina, as quais estão relacionadas a seguir:

- Fator uterino-cervical: vulvovaginites, cervicites, estenoses, tumores (p. ex., pólipos), malformações cervicais etc.
- Fator uterino corporal: malformações, infecções, tumores (miomas, pólipos e outros), sinequias (p. ex., síndrome de Asherman) etc.
- Fator tubário ou tuboperitoneal: infecções (tuberculose, clamídia, blenorragia etc.) e suas sequelas (obstruções, aderências, hidrossalpinges etc.), iatrogenia (salpingotripsias ou salpingectomias), endometriose e outras (p. ex., pelviperitonites, apendicites etc.)
- Fator ovulatório: distúrbios centrais (p. ex., hipogonadismo, hiperprolactinemia, tumores etc.); distúrbios periféricos (p. ex., falência ovariana precoce, tumores etc.); distúrbios mistos (p. ex., síndrome de ovários policísticos etc.)
- Fator coital: vaginismo, estenoses, impotência etc.
- Infertilidade sem causa aparente.

A principal causa da infertilidade na mulher é o fator tuboperitoneal, mais comumente desencadeado pela moléstia inflamatória pélvica e iatrogenia (laqueadura tubárea), seguido do fator ovulatório.[9] Atualmente, a idade da mulher é de grande importância na gênese da infertilidade,[10] dado o desejo cada vez mais tardio pela maternidade.

Diagnóstico do fator masculino

A investigação do fator masculino deve ser objetiva e direcionada visando à otimização de tempo e recursos. Por meio de anamnese, exame físico dirigido e análise seminal, consegue-se uma avaliação inicial adequada e, muitas vezes, o diagnóstico final.[5]

A *anamnese* é dirigida à pesquisa de fatores prognósticos e que interferem na fertilidade. São fundamentais a caracterização da duração e a classificação da infertilidade em primária (quando nunca ocorreu gestação na vida do casal) e secundária (quando já ocorreu gestação em algum período da vida do casal). História prolongada de infertilidade sugere um pior prognóstico para o casal; do contrário, a infertilidade secundária pode traduzir fato ou alteração recente, potencialmente reversível.[4]

A pesquisa de anomalias congênitas, início da puberdade, antecedente de orquite pós-parotidite viral, torção testicular, exposição a fatores de risco, antecedente recente de doença febril, tratamento medicamentoso atual ou recente, hábitos (tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas), trauma testicular, histórico de cirurgia inguinal ou escrotal, hábito sexual e histórico de infertilidade em outros membros da família pode orientar o diagnóstico.[4]

O *exame físico* visa verificar sinais sugestivos de alteração do desenvolvimento e amadurecimento sexual do paciente e ao diagnóstico de alterações frequentes, como a varicocele.[4]

Observam-se, de modo geral, *face*, *atitude* e *virilização* para identificar sinais de deficiência androgênica existentes em algumas causas de infertilidade, como o Klinefelter.[4]

A inspeção da *bolsa testicular* traz informações indiretas da existência e dimensão dos testículos e de alteração do seu conteúdo, como nas grandes varicoceles.[4]

A palpação do *cordão inguinal* com o paciente em posição ortostática, auxiliada pela manobra de Valsalva, possibilita o diagnóstico das pequenas e médias varicoceles e verifica a existência do ducto deferente e possíveis alterações nele.[4]

A palpação dos *testículos* avalia seu posicionamento, volume, consistência e alterações existentes. A diminuição do volume testicular traduz menor quantidade de ductos seminíferos e potencial redução na massa crítica de células germinativas. A redução do volume testicular pode se dar por deficiência hormonal ou fatores locais, como trauma, torção ou varicocele.[4]

A palpação dos *epidídimos* visa verificar sua existência e alterações de forma ou consistência que possam sugerir sequela de processo inflamatório. A identificação de dilatação cística localizada do epidídimo é comum durante o exame e não constitui causa de infertilidade.[4]

O exame do *pênis* visa reconhecer alterações que impeçam o ato sexual ou a deposição adequada do sêmen no fundo vaginal. Deve-se verificar o tamanho da haste peniana, a posição do meato uretral, a curvatura e a ocorrência de calcificação nos corpos cavernosos.[4]

Os *exames complementares* são requisitados como complementação ao diagnóstico e para estabelecer opção de tratamento.

O *exame inicial* na avaliação laboratorial é a *análise seminal*. O sêmen deve ser coletado, de preferência, por masturbação, após um período de abstinência sexual de 48 h, e analisado por laboratório com experiência na manipulação de gametas e obedecendo aos parâmetros propostos pela Organização Mundial da Saúde em 2010.[11] Essas observações são fundamentais, pois erros em quaisquer desses detalhes induzirão a falsas interpretações e consequentemente orientações inadequadas.

O tempo de abstinência para a coleta do sêmen é o principal fator de erro nessa etapa. Ejaculações frequentes causam alterações de volume ejaculado e abstinência prolongada provoca alteração de motilidade e vitalidade dos espermatozoides, induzindo a erro na interpretação final do exame. Recomenda-se um período de abstinência sexual entre 48 e 72 h, tempo necessário para se restabelecerem os parâmetros normais.[8]

O *número de amostras* a serem solicitadas é outro dado importante. Há variações dos parâmetros para os mesmos pacientes em diferentes ocasiões. Por outro lado, a qualidade do sêmen, incluindo o volume ejaculado, depende da excitação sexual e muitas vezes a coleta em ambiente desfavorável influi negativamente no espermograma. Em decorrência dessas variações são necessárias, no mínimo, duas amostras ou mais até que se consiga determinar o padrão daquele paciente. Idealmente, o intervalo de tempo entre as amostras deveria respeitar o período de duração do ciclo germinativo, que é de aproximadamente 3 meses. Por ser um processo contínuo, admite-se, na prática, um intervalo de 15 dias para a coleta de uma nova amostra.[8]

Preferencialmente, a amostra deve ser obtida por masturbação e ser coletada em frasco com abertura ampla para evitar perda de material durante a ejaculação. O frasco deve ser feito de material não tóxico aos espermatozoides para não alterar motilidade e vitalidade. A perda de volume ejaculado inicial, mesmo que pequena, pode acarretar diminuição significativa no número de espermatozoides contados, uma vez que a maior parte dos espermatozoides é eliminada nas primeiras porções do volume ejaculado.[4,8]

A análise da amostra deve ser padronizada seguindo parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o que facilita a interpretação e a comparação de exames (Tabela 244.2).

As alterações encontradas na análise seminal são chamadas de: *azoospermia*, quando não se encontra no líquido seminal nenhum espermatozoide, mesmo após centrifugação; *astenozoospermia*, quando se encontram menos de 50% dos espermatozoides móveis, a qual, segundo Greenberg *et al.*,[12] é a alteração espermática mais frequente; e *oligozoospermia*, quando existem menos de 20 milhões de espermatozoides/mℓ, o que pode decorrer de alterações endócrinas, quando a oligospermia é bastante grave (menos de cinco milhões de espermatozoides/mℓ), e de aumento de volume total do ejaculado (efeito diluição). As causas, na maioria das vezes, não são identificadas.

Tabela 244.2 Parâmetros normais na análise seminal (WHO, 2010).

Parâmetros	Valores
Volume ejaculado	> 1,5 mℓ
pH	7,2 a 8,0
Concentração de espermatozoides	15 milhões/mℓ
Motilidade A+B	> 32%

Morfologia	> 4% (Kruger)
Concentração de leucócitos	< 1 milhão/mℓ

O processamento e a avaliação do material devem ser manuais, realizados por pessoal treinado e especializado na análise de sêmen. A utilização de análise computadorizada foi uma alternativa à análise manual que visava a uma padronização de método e resultados. Apesar da correlação de fatores analisados pelo computador com resultados em fertilização *in vitro*, a técnica ainda encontra dificuldades para sua utilização clínica em razão de interferência nos resultados, dependendo da concentração de espermatozoides na amostra, do custo do equipamento e das diferenças entre os *softwares* utilizados. A maior utilização da análise computadorizada tem sido em pesquisa.[13,14]

Outro parâmetro importante é a classificação morfológica dos espermatozoides. São utilizadas duas padronizações com critérios diferentes, a proposta pela OMS e a estrita de Kruger. A morfologia estrita de Kruger é uma análise morfométrica dos espermatozoides, que tem valor prognóstico em fertilização *in vitro* (FIV). Pacientes com morfologia acima de 14% apresentam taxa de fertilização em FIV de 81%, enquanto a mesma taxa é de 37% para valores abaixo de 14%. Outro parâmetro importante é a taxa de ausência de embriões para transferência em FIV, que é de 24% para pacientes com Kruger inferior ou igual a 4% e de 7,4% para Kruger superior a 4%.[15]

Nos casos em que se identifica azoospermia, a amostra deve ser centrifugada e novamente analisada. O encontro de espermatozoides no centrifugado estabelece o diagnóstico de criptozoospermia, e essa informação deve vir expressa no laudo do resultado,[11] uma vez que tem valor prognóstico para realização de injeção intraciloplasmática de espermatozoides (ICSI).

A contagem de células redondas deve ser seguida de coloração específica e contagem de leucócitos sempre que houver concentração superior a um milhão de células redondas.[2]

A interpretação do resultado de uma análise seminal começa com a checagem de todas as considerações feitas até agora, principalmente com relação à padronização.

Todos os valores expressos no exame devem ser avaliados, tendo em mente os valores normais. A alteração de alguns dos valores da amostra pode sugerir o diagnóstico ou direcionar a investigação. Volume ejaculado baixo (inferior a 1,5 mℓ), associado a pH ácido, indica *obstrução do ducto ejaculador ou agenesia de vesículas seminais*. De outro modo, um aumento no volume acompanhado por pH alcalino e aumento no número de leucócitos pode sugerir *infecção*.[4,13] Em pacientes com azoospermia e com volume seminal abaixo de 1 mℓ, deve-se avaliar a hipótese de *ejaculação retrógrada*.

A alteração nos valores de concentração, motilidade e morfologia deve ser interpretada de modo amplo, uma vez que qualquer condição que afete a fertilidade poderá modificar esses valores, não existindo alteração específica característica de uma determinada doença.[13]

Nos pacientes que apresentem concentração inferior a cinco milhões por mililitro (oligozoospermia grave) deve-se fazer uma investigação genética, pois até 25% destes apresentarão etiologia genética.[7]

Idealmente, o exame do sêmen deveria responder a duas perguntas: (1) Esse paciente é fértil? e (2) Qual é a chance de ocorrer uma gestação de acordo com os dados obtidos? Infelizmente a análise seminal apenas separa pacientes com parâmetros normais daqueles com valores alterados, sem que seja possível estabelecer um prognóstico com relação à gravidez. As tentativas de avaliação da correlação de dados como concentração e motilidade com prognóstico são trabalhosas e complicadas, porque trabalham com múltiplos estudos de populações diferentes com limites de valores diversos e que baseiam seus resultados em gravidez natural ou em taxas de fertilização em FIV. Em resumo, consegue-se determinar uma boa correlação entre um prognóstico ruim e concentração abaixo de cinco milhões de espermatozoides por mililitro, motilidade abaixo de 40% e morfologia de Kruger abaixo de 4%. Para valores intermediários e até acima dos índices normais não existe uma boa correlação prognóstica desses parâmetros com gravidez.[16,17]

Outros exames laboratoriais podem ser necessários, dependendo de situações especiais, e orientados por achados de anamnese, exame físico e análise seminal.

A avaliação da *urina emitida pós-masturbação* confirma a hipótese de ejaculação retrógrada, caso sejam achados espermatozoides.

A *cultura de sêmen*, solicitada nos casos com aumento de leucócitos no ejaculado, deve ser realizada segundo o método fracionado,[4] quando se obtém urina do primeiro jato, jato médio e a secreção prostática ou sêmen e a urina

emitida após a massagem prostática ou masturbação, para evitar que infecções urinárias ou contaminações uretrais sejam confundidas com prostatovesiculites, estas potencialmente deletérias para a fertilidade.

Em casos com sinais de deficiência androgênica, testículos reduzidos de volume e oligozoospermia (menos de cinco milhões de espermatozoides por mililitro) ou azoospermia, é obrigatória a *dosagem de FSH, LH e testosterona*. A espermatogênese depende primariamente da ação de FSH e testosterona sobre a célula de Sertoli, que estimulam as sínteses proteicas dessa célula, necessárias à espermatogênese. Por outro lado, o LH estimula a síntese de testosterona pela célula de Leydig. Se existe queixa de perda de libido, de disfunção erétil ou ginecomastia, é também importante a *prolactina*, cuja ação é inibitória sobre o GnRH, determinando redução na concentração plasmática de FSH, LH e testosterona.[4]

Os *exames de imagem* têm papel limitado no diagnóstico de infertilidade e são requisitados como auxiliares para confirmação dos achados da investigação inicial.

A *ultrassonografia* é utilizada para medir o testículo e diagnóstico de situações associadas à infertilidade, como microlitíase testicular e criptorquidia. Pela via transretal é possível visualizar as vesículas seminais e cistos prostáticos que podem estar associados aos quadros de obstrução do ducto ejaculatório. A ausência da vesícula seminal pode acompanhar os casos de ausência congênita bilateral de vaso deferente. O exame de todo o abdome é útil para o diagnóstico de outras malformações congênitas da via urinária que acompanham as malformações do trato genital. O diagnóstico de varicocele por ultrassonografia associada ao Doppler é controverso e carece de padronização.[4]

A *deferentografia* é utilizada na suspeita de obstrução do ducto ejaculatório ou do deferente e realizada em ambiente de centro cirúrgico como propedêutica imediatamente prévia à desobstrução, caso se confirme o diagnóstico.[4]

Diagnóstico do fator feminino

O diagnóstico da infertilidade feminina compreende a *pesquisa básica* (geral e específica) e a *pesquisa avançada*. A primeira tem como objetivo identificar por anamnese, exame físico e exames complementares o possível fator responsável pela ausência de gravidez. A segunda consta de exames complementares mais específicos para estabelecer o tratamento a ser instituído.

A *pesquisa básica* geral se inicia com anamnese e exames físico geral, ginecológico e complementares, tais como colpocitologia oncótica, hemograma, tipagem sanguínea ABO e Rh, sorologias para sífilis, HIV, hepatites B e C, rubéola e toxoplasmose.

A *pesquisa específica* é composta de:

- Histerossalpingografia: consta de exame radiológico contrastado, realizado ao final da fase folicular com o objetivo de se estudarem as vias genitais a partir do canal cervical até as tubas uterinas, possibilitando, assim, o diagnóstico das causas obstrutivas ou mesmo das aderências tuboperitoneais
- Avaliação seriada do muco cervical (escore cervical): tem por objetivo detectar e classificar, durante o período periovulatório, a ocorrência ou não das alterações induzidas pelos níveis séricos de estradiol sobre o canal cervical e sua produção de muco, alterações estas diretamente relacionadas com o estudo da interação muco/sêmen
- Teste pós-coito (Sims-Huhner): orientado pelo escore cervical, é realizado na vigência de muco favorável e em média 6 a 12 h após uma relação sexual, tendo por objetivo estudar a interação muco/sêmen e seus efeitos sobre a espermomigração
- Ultrassonografia endovaginal: por sua simplicidade e capacidade diagnóstica, representa hoje exame de extrema valia no monitoramento da foliculogênese, detecção da ovulação e visualização dos órgãos genitais internos, devendo, se possível, fazer parte do arsenal diagnóstico do especialista moderno
- Biopsia endometrial e dosagens hormonais (prolactina e progesterona): realizados durante a fase lútea média, devem demonstrar a ocorrência da ovulação, assim como as alterações produzidas sobre o endométrio.

A *avaliação complementar* tem por objetivo aprofundar a investigação em áreas da fisiopatologia geral relacionadas direta ou indiretamente com a infertilidade feminina, compreendendo: provas imunológicas (muco, soro e outras); hormônios da tireoide, adrenal e hipófise (FSH e LH); culturas e sorologias específicas (brucelose, listeriose e outras); estudos por imagens do crânio e pelve por meio de radiologia, tomografia computadorizada e/ou

ressonância nuclear magnética, além de estudos genéticos gerais e específicos.

A *pesquisa avançada* inclui a realização de videolaparoscopia, vídeo-histeroscopia, salpingoscopia e, mais recentemente, histerossonossalpingografia.[18]

Tratamento do fator masculino

Todo o esforço diagnóstico visa identificar causas reversíveis de infertilidade, pois o tratamento da causa tem melhor relação de custo e devolve a autonomia reprodutiva do casal.

A principal causa tratável de infertilidade masculina é a *varicocele*, dados sua frequência e resultados do tratamento. A correção cirúrgica visa à ligadura das veias espermáticas e suas tributárias. O acesso pode ser retroperitoneal, inguinal ou subinguinal. É importante sempre se preservar a artéria testicular e a drenagem linfática. Recentemente, vem-se ganhando maior experiência com a embolização percutânea da varicocele, com resultados semelhantes aos da cirurgia. A correção laparoscópica da varicocele deve ser indicada como exceção, em razão de seu alto custo, possível morbidade e dificuldade técnica.

Marmar *et al.* (*apud* Goldstein *et al.)*[19] descreveram em 1985 a técnica microcirúrgica subinguinal, que consiste na incisão da pele na altura do anel inguinal externo, isolamento do cordão, ligadura das colaterais abaixo do anel externo e, com auxílio de microscópio, ligadura das veias com preservação da artéria e de linfáticos. Essa técnica supera as anteriores por não abrir aponeurose ou musculatura e possibilitar a identificação e a preservação de linfáticos e da artéria, evitando a atrofia testicular ou um maior prejuízo da espermatogênese. Em decorrência de maior rigor técnico desse método, a incidência de hidrocele é nula e as taxas de recidiva são de 6%.[19]

Os resultados da ligadura da varicocele variam muito; em geral, existe melhora nos parâmetros seminais em aproximadamente 50 a 70% dos homens. Em revisão de diferentes trabalhos sobre 3.152 homens submetidos à operação, 39% engravidaram suas esposas subsequentemente. Outro aspecto importante na decisão terapêutica é o dado de que potencialmente 30% dos pacientes com varicocele e indicação de FIV ou ICSI por fator masculino passam a apresentar critérios seminais mínimos para inseminação intrauterina após a cirurgia, diminuindo custos e reduzindo a morbidade para a parceira.[20]

É relevante ressaltar que nem todos os homens com varicocele e infertilidade conjugal necessitam ser operados. A avaliação criteriosa do paciente e de sua parceira é sempre recomendável, antes de se considerar o tratamento cirúrgico. Evidentemente, as alterações espermáticas constantes e a atrofia testicular homolateral indicam a correção da varicocele. Esta em crianças ou adolescentes deve ser pesquisada e encarada com atenção; como a lesão testicular é aparentemente progressiva e os melhores resultados são obtidos precocemente, a correção cirúrgica deve ser indicada toda vez que houver atrofia testicular e impossibilidade de se obter amostra de sêmen para comprovar integridade da espermatogênese (crianças).[21]

A *ejaculação retrógrada* constitui outra causa tratável de infertilidade masculina e, caso se encontre número significativo de espermatozoides (10 a 15 por campo), pode-se tentar tratamento com medicamentos simpaticomiméticos, alfaestimulantes (efedrina e fenilpropalamina) ou com imipramina. A efedrina produz taquifilaxia e a fenilpropalamina é encontrada em medicações descongestionantes nasais. Quando essas medidas falham e não se obtém ejaculação anterógrada e consequente aumento do volume (o que não é raro acontecer), pode-se alcalinizar a urina, lavar a bexiga com meio de cultura tamponado, colher a urina pós-masturbação, centrifugar e inseminar a parceira com os espermatozoides obtidos.[22]

O tratamento do *hipogonadismo*, que ocorre por alteração hipofisária ou hipotalâmica, é feito por reposição com gonadotrofina coriônica humana (HCG) e gonadotrofina de mulher menopausada (HMG), com bons resultados.[22]

As *obstruções das vias eferentes* são potencialmente tratáveis, dependendo da altura da obstrução. Na grande maioria das azoospermias obstrutivas, a obstrução é no *deferente* e causada por vasectomia (Figura 244.2), e o tratamento recomendado é a vasovasoanastomose. A reanastomose do deferente deve ser realizada com magnificação de imagem. As chances de sucesso dessa operação, tanto em termos de patência da anastomose quanto em termos de taxa de gestação, são inversamente proporcionais ao tempo de vasectomia. Assim sendo, considera-se que após 3 anos de vasectomia as chances de gestação espontânea são de 70% e com 10 anos de vasectomia essas chances são de cerca de 45%, queda que é gradativa, chegando a 30% após 15 anos.[23] Outro local de obstrução localiza-se no ducto ejaculador, na uretra prostática. De incidência muito pequena, o tratamento recomendado é a ressecção endoscópica para criar uma fístula entre eles e a uretra posterior, com maus resultados, em virtude da

possibilidade de recidiva pela fibrose cicatricial. Malformações deferenciais (*agenesia dos ductos deferentes*) e epididimárias comportam-se como obstrução, e a solução, nesses casos, pode ser a realização de ICSI, utilizando-se espermatozoides coletados no epidídimo ou deferente.[4] Essa anomalia está associada às mesmas alterações gênicas da fibrose cística, e o casal deve ser avaliado antes quanto à existência de mutações para prevenir o nascimento de uma criança com essa doença.[7] A *obstrução epididimária* pode ser tratada com a vasoepididimoanastomose. A suspeita de obstrução epididimária deve ser feita nos casos de anomalias congênitas do deferente e do epidídimo, nos casos de doença inflamatória e, finalmente, nos casos de obstrução do deferente em que o aumento de pressão intratubular provocou ruptura do epidídimo e consequente obstrução. O diagnóstico de obstrução epididimária, porém, só é completado durante a exploração cirúrgica. A vasoepididimoanastomose deve ser feita por técnica microcirúrgica e os resultados obtidos em termos de patência giram em torno de 50 a 70%, com as taxas de gestação oscilando em torno de 15 a 30%.[23] Essa é uma operação tecnicamente difícil de ser realizada, mas que apresenta resultados razoáveis em termos de taxa de gestação e custo quando comparada às técnicas de fertilização assistida. Eventualmente, a obstrução pode estar na *rete testis*, constituindo a síndrome do epidídimo vazio, na qual é impossível a correção cirúrgica. Nesses casos, novamente deve-se utilizar ICSI com coleta do espermatozoide por meio de aspiração ou biopsia testicular.[24] Quando a biopsia testicular evidenciar padrão histológico de parada de maturação, situação em que se encontram os elementos germinativos, mas que não amadurecem até espermatozoides, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides coletados do testículo, quando estes forem encontrados, passa ser a única opção terapêutica.

Nas *infecções* por bactérias gram-negativas utiliza-se trimetoprima ou derivados das quinolonas. Para *Chlamydia trachomatis* e o *Ureaplasma urealyticum*, o tratamento deve ser feito com tetraciclina ou seus derivados. Em todos os casos, o tratamento deve ser feito por no mínimo 4 semanas, em decorrência do difícil acesso dos antibióticos ao ambiente prostático.[22]

Tratamento do fator feminino

Tratamento do fator coital

A inadequação da relação sexual, no que tange à frequência reduzida ou à impossibilidade da deposição vaginal do sêmen (disfunção erétil, ejaculação precoce, hipospadia), nem sempre é de simples diagnóstico e correção. Por isso, deve-se contar com orientação da prática sexual, terapia sexual, psicoterapia e até a inseminação intrauterina quando a causa, orgânica ou não, não é passível de correção.[18]

Tratamento do fator uterinocervical

O colo uterino é considerado a via de acesso ao trato genital superior, e vários fatores interferem em sua anatomofisiologia, como processos infecciosos e inflamatórios (endocervicites e ectocervicites), tumorais (pólipos e miomas) e traumáticos (parto, aborto, conização etc.), que podem atuar isolados ou associados às alterações da função ovariana, determinando uma produção de muco cervical inadequado em qualidade e/ou quantidade.

Os antibióticos estão indicados no tratamento dos *processos infecciosos* e inflamatórios e devem ser usados por um período mínimo de 1 a 2 semanas. Nas *ectocervicites* devem ser consideradas as cauterizações como tratamento adjuvante ou complementar ao uso dos antibióticos.

Os *pólipos* e *miomas* devem ser extirpados de maneira mais conservadora e seletiva possível, por vias convencionais ou vídeo-histeroscopia.

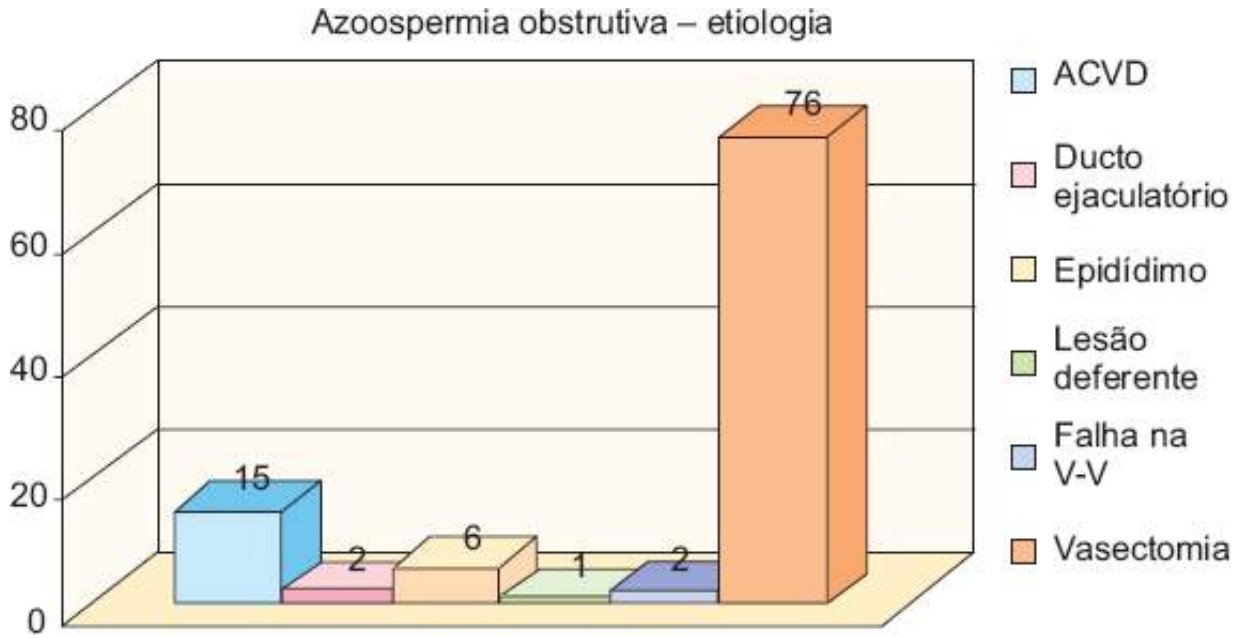

Figura 244.2 Fator masculino – dados do Grupo de Andrologia do Setor de Reprodução Humana do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington, São Paulo (junho de 2000 a março de 2003). ACVD = agenesia congênita de vaso deferente; V-V = anastomose vaso-vaso.

Os estrogênios conjugados e o estriol poderão ser indicados para melhorar a qualidade do *muco cervical*, exceto quando a alteração do muco cervical dever-se à anovulação crônica, quando os medicamentos indutores da ovulação estarão mais bem indicados. As técnicas de fertilização assistida são a opção final para os casos resistentes e serão melhor abordadas ainda neste capítulo.[18]

Tratamento do fator uterinocorporal

O tratamento das *alterações endometriais*, *miometriais* e das *malformações uterinas* pode ser medicamentoso e/ou cirúrgico. Os antibióticos são indicados nas endometrites. A combinação de altas doses de estrogênios ou estrogênio/progestógeno é usada após a lise de sinequias uterinas. A miomectomia, a metroplastia (em certas anomalias uterinas), a remoção de sinequias, septos e pólipos são os tipos de tratamento cirúrgico do fator uterino corporal. Os métodos endoscópicos (histeroscopia e laparoscopia) devem ser considerados como preferenciais para essas técnicas. A fertilização *in vitro* é utilizada em condições raras, como na hipoplasia uterina extrema e na ausência uterina (congênita ou cirúrgica), quando a gravidez de substituição ("barriga de aluguel") é então indicada.[18]

Tratamento do fator tuboperitoneal

As tubas uterinas participam na condução do espermatozoide, captação e nutrição do óvulo e do zigoto até a fase de blastocisto e transporte do mesmo até a cavidade uterina. Os *processos inflamatórios/infecciosos* constituem o principal fator adverso à fertilidade, porém merecem destaque as *anomalias congênitas* e principalmente as *iatrogenias* (ressecção parcial ou total das trompas), estas últimas muito utilizadas como método contraceptivo. A microcirurgia tubária visando à normalização do local fisiológico da fertilização e a fertilização *in vitro* são as alternativas consideradas na terapêutica desse fator. O êxito com a técnica microcirúrgica depende fundamentalmente da habilidade e técnica do cirurgião, além das condições anatômicas prévias. A salpingoplastia distal ou proximal, a lise de aderências peritubárias e mais recentemente a lise de aderências intratubárias por tuboscopia fazem parte do variado espectro de opções na terapêutica microcirúrgica.[18] A anastomose tubária, indicada na reversão da laqueadura, pode atingir excelentes taxas de sucesso, como 91% de permeabilidade e 83% de gestações com nascidos vivos, obtidas por Hulka e Halme.[25]

Tratamento do fator ovulatório

As causas de *anovulação* ou *insuficiência do corpo lúteo* são várias, dentre elas destacam-se a insuficiência

hipotalâmico-hipofisária, as doenças da tireoide, os distúrbios da glândula suprarrenal e causas emocionais, metabólicas e nutricionais, além da atividade física excessiva.

A terapêutica do fator ovulatório visa promover a ovulação e corrigir os defeitos da fase lútea. A normalização da função ovulatória, por correção dos distúrbios endócrinos ou pela estimulação direta ou indireta da foliculogênese, conta com diversas opções de fármacos, como citrato de clomifeno, gonadotrofinas sintéticas ou obtidas da urina de mulher menopausada, agonistas do GnRH, bromocriptina, lisurida, glicocorticoides, hormônios tireoidianos etc. Para a correção da fase lútea defeituosa pode-se inicialmente promover a ovulação ou utilizar-se a gonadotrofina coriônica humana ou suplementação de progesterona no período pós-ovulatório.[18]

Tratamento da infertilidade sem causa aparente

Na ausência de um diagnóstico definido para a infertilidade em questão, propõem-se terapêuticas de complexidades crescentes, a partir de simples estimulação ovariana até técnicas de fertilização *in vitro*, e obrigatoriamente passando pela inseminação artificial, técnicas estas que serão abordadas a seguir.[18]

Reprodução assistida na infertilidade

As *técnicas de reprodução assistida* são aquelas que objetivam alcançar a gestação sem o coito. Os métodos mais utilizados no momento incluem a *inseminação intrauterina* (IIU) e a *fertilização in vitro* com transferência do embrião (FIV). Nos casos em que não ocorre a fecundação na fertilização *in vitro*, seja por pequena quantidade ou falha funcional do espermatozoide, está indicada a realização da chamada *fertilização assistida* (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*).

Todas envolvem a utilização de *espermatozoides processados* ou beneficiados em laboratório e variam de acordo com o local no trato genital feminino em que são colocados o espermatozoide, os gametas ou mesmo o embrião.

As vantagens de se utilizarem espermatozoides processados são teoricamente várias: a concentração espermática usada é relativamente baixa, pode-se selecionar uma "elite" de espermatozoides e ultrapassa-se um possível meio hostil do trato feminino. Ademais, os espermatozoides recém-ejaculados não conseguem fertilizar óvulos, precisando passar por processos enzimáticos, capacitação e reação acrossômica, que, ao que tudo indica, acontecem no seu trajeto pelo trato feminino. Os processos laboratoriais de "lavagem" espermática possibilitam tais transformações. Utilizam-se várias técnicas para o beneficiamento do sêmen, sendo a mais comum o *swim-up*, pela qual o plasma seminal é removido por centrifugações repetidas. O *pellet* de espermatozoides é coberto com pequeno volume de meio de cultura e deixam-se os espermatozoides nadarem (daí o nome *swim-up*) para o meio. Dessa maneira, recupera-se uma população de espermatozoides móveis na sua maioria.[26]

A *escolha da técnica* a ser utilizada depende da avaliação conjunta dos fatores masculino e feminino. O fator determinante da escolha no fator masculino é o número de espermatozoides obtidos após o processamento seminal. São necessários pelo menos de cinco milhões de espermatozoides para se obter uma taxa clinicamente significativa de gestações após IIU, ao passo que, na FIV, utilizam-se, com chances de sucesso, amostras que contenham entre 1,5 e 5 milhões de espermatozoides beneficiados. Além do número para IIU e FIV, necessita-se de espermatozoides com 50% de motilidade direcional e morfologia de Kruger igual ou superior a 4%. Concentrações ou características espermáticas inferiores a essas são indicação para ICSI.[27] Com relação ao fator feminino, a opção IIU depende da permeabilidade e da integridade funcional da tuba uterina. Na ausência de permeabilidade ou outras alterações tubárias, indica-se FIV ou ICSI, dependendo da avaliação da qualidade seminal.

A *inseminação intrauterina* (IIU) consiste na deposição de sêmen capacitado diretamente na cavidade uterina. Seus resultados dependem da patologia que gera a infertilidade. Allen, Herbert e Maxson relataram série de 714 casais com 28% de gestações; nos 104 casais em que o fator masculino era preponderante, a taxa foi de 25% e, nos 58 casais em que havia o fator cervical, o número foi de 60%.[28]

Especificamente, no tratamento da infertilidade masculina, os resultados são controversos. Confino *et al.*[29] não obtiveram gestação em 27 casais com homens oligospérmicos. Já Byrd, Ackerman e Carr[27] relataram taxas de gestação em grupos astenospérmicos e oligospérmicos de 83% (cinco em seis) e 33% (três em nove), respectivamente.

Os resultados da IIU podem ser melhorados quando se hiperestimula a mulher no sentido de se conseguir ovulação com vários folículos, com protocolos semelhantes aos utilizados na FIV. Dodson, Whitesides e Hughes,[30] em um estudo controvertido, mostraram taxas de gestação por ciclo bastante altas: 17% para endometriose, 29% para fator cervical e 19% para infertilidade idiopática. Quando os resultados de reprodução assistida são analisados, deve-se considerar que a taxa de fertilização por ciclo, em um casal normal em idade reprodutiva tendo relações sexuais naturais, é de aproximadamente 50%, e a taxa de gravidez por ciclo é de 25%.[30] A diferença de 25% se dá pelas gestações não viáveis que terminam em abortamentos espontâneos.

As vantagens da IIU, quando existem problemas no muco cervical, são óbvias. Aparentemente, trata-se de um tratamento eficaz quando existem anticorpos no plasma seminal. Entretanto, sua eficácia na terapêutica da oligozoospermia e astenozoospermia idiopática ainda deverá ser estabelecida, embora seja uma técnica que apresente resultados, se não melhores que a terapia medicamentosa, pelo menos iguais, em prazo menor, visto que cerca de 80% das gestações são obtidas nos seis primeiros ciclos de inseminação.

A IIU é também um método alternativo e pouco dispendioso, que pode ser tentado antes de procedimentos caros e complexos como a FIV. As desvantagens da IIU incluem riscos de cólicas, sangramentos, possível aumento de título de anticorpos antiespermatozoides na mulher e o risco teórico de infecção pélvica.

A *fertilização in vitro* (FIV) aparece como uma opção no tratamento da oligozoospermia idiopática, porque o número de espermatozoides necessário para a fecundação é muito menor. Além do mais, esse procedimento assegura o encontro entre o espermatozoide e o óvulo. As possibilidades de sucesso na fertilização *in vitro* dependem da capacidade do espermatozoide em penetrar na zona pelúcida e realizar a fusão com o oolema. Esses fatores explicam, parcialmente, as diferenças entre as taxas de fertilização observadas em diversos laboratórios que utilizam a FIV no tratamento do fator masculino. As taxas variam de 17 a 57% de ovócitos fertilizados.[1] Uma vez ocorrida a fertilização, a taxa de clivagem do ovo e de gestação subsequente é igual para casais com homens oligozoospérmicos ou normais, sugerindo que as anormalidades pós-fertilização, tais como alteração da descondensação do espermatozoide, da formação do pronúcleo ou anomalias cromossômicas, são raras.[1] A indicação da técnica para o fator feminino é feita quando não existe permeabilidade ou integridade funcional tubária.

Com o intuito de facilitar a penetração no óvulo e a consequente fertilização de amostras seminais ruins (inferior a 1,5 milhão de espermatozoides capacitados, amostras com menos de 4% de espermatozoides ovais pelo critério Kruger, ausência de fertilização em tentativa de FIV anterior), foram desenvolvidas as *técnicas de micromanipulação do óvulo*.[31] Partindo de tentativas de injeção do espermatozoide na zona pelúcida (*partial zona dissection*) e abaixo dela (*subzonal insertion of sperm*), finalmente, chegou-se à *injeção intracitoplasmática do espermatozoide* (ICSI). Nesta, as taxas de fertilização e de gestação para homens com números muito baixos conseguem igualar-se às taxas de gestações espontâneas obtidas por homens normais.[31] Essa técnica possibilita o uso de espermatozoides obtidos no epidídimo ou no testículo de homens azoospérmicos, aumentando em muito o número de homens inférteis que podem ser beneficiados.

Os melhores resultados da FIV estão associados à transferência de mais de um embrião, porém o aumento na taxa de gestação está relacionado com a gestação múltipla, que acarreta importantes implicações éticas e sociais e requerem consideração. A busca de um balanço entre taxa de gestação razoável e o menor risco de gestação múltipla continua um desafio. Em 1985, o Estudo Colaborativo Mundial mostrou uma taxa de 10,9% de gestação dupla e de 2,3% de tripla.[1] Os constantes avanços nos protocolos de indução da ovulação e a melhora nas técnicas de coleta e cultivo celular com o passar dos anos resultaram em maior número de embriões disponíveis para a transferência. Assim, observam-se, mais recentemente, taxas de gestação dupla maiores e similares na Austrália (22,4%), EUA (20,2%) e Inglaterra (19%).[1]

Técnicas de obtenção de espermatozoides no homem com azoospermia

Feito o diagnóstico de azoospermia e decidido que a conduta será a realização de ICSI com espermatozoides obtidos no testículo ou epidídimos, algumas considerações são importantes. A causa é relevante para busca dos gametas masculinos. Revisaram-se 43 casos de azoospermia, avaliados no período de 1978 a 1984, e a causa foi não obstrutiva ou secretória em 61% dos casos e obstrutiva no restante.[32] Na azoospermia obstrutiva, o epidídimo é o local preferencial e o testículo o secundário para a recuperação de espermatozoides. Na azoospermia não obstrutiva, o testículo passa a ser a única alternativa.

Há duas maneiras de se obterem espermatozoides nesses locais, por aspiração percutânea ou por incisão cirúrgica sob visão direta.

No epidídimo pode-se realizar a punção percutânea (PESA, *percutaneous epididymal sperm aspiration*) com agulha 27Ch acoplada a seringa de tuberculina ou com *butterfly* nº 23 ou a aspiração sob microscópio cirúrgico (MESA, *microscopycal epididymal sperm aspiration*). Prefere-se a PESA por se tratar de procedimento ambulatorial, feito com anestesia local e, portanto, com menor custo. A MESA deve ser realizada em centro cirúrgico, sob anestesia regional ou geral e necessita do microscópio, aumentando consideravelmente o custo.[32]

Os autores que defendem esse método referem que ele propicia a obtenção de quantidade muito maior de espermatozoides, possibilitando a criopreservação e assim evitando que o homem seja submetido a nova coleta. Entretanto, é possível a preservação de espermatozoides em casos em que se realiza PESA.

Nos casos de azoospermia não obstrutiva com testículos de tamanho normal e níveis de FSH normais ou de azoospermia obstrutiva após PESA fracassada, opta-se pela punção percutânea do testículo (TESA, *testicular sperm aspiration*) com agulha 16Ch acoplada a seringa de 20 mℓ. Quando os testículos são diminuídos e/ou os níveis de FSH são elevados, opta-se por biopsia cirúrgica com retirada de múltiplos fragmentos (TESE, *testicular sperm extraction*).[33] Schlegel[34] introduziu a microdissecação testicular como técnica superior à biopsia convencional por procurar com microscópio operatório áreas no parênquima testicular com túbulos seminíferos dilatados, possibilitando a retirada de menor quantidade de parênquima testicular, diminuindo o dano tecidual e aumentando a taxa de recuperação de espermatozoides. De acordo com o padrão histológico testicular, pode-se prognosticar o achado de espermatozoides na biopsia. Assim, na hipoespermatogênese a chance é de 80%, na parada de maturação de 50% e na *Sertoli cell only syndrome* é de 20%.[34]

Microcirurgia versus reprodução assistida na azoospermia obstrutiva

A possibilidade da utilização de espermatozoides epididimários e testiculares para realização de ICSI faz com que muitos preconizem essa técnica em vez da reconstrução microcirúrgica do trato masculino. No entanto, não se pode esquecer que a utilização das técnicas de reprodução assistida (RA), utilizando a estimulação ovariana, expõe as mulheres a riscos desnecessários (síndrome da hiperestimulação ovariana, que incide em cerca de 1,5% dos ciclos) para tratar a infertilidade masculina. Além disso, a utilização das técnicas de RA envolve um custo financeiro muito maior, pela necessidade da repetição, pelo controle prolongado (dias perdidos de trabalho) e pela chance de gestação múltipla. Kolettis e Thomas[35] mostraram que o custo por bebê em casa foi de US$ 51.024 quando se usou a aspiração epididimária de espermatozoides no epidídimo, associada à ICSI, em homens vasectomizados, contra US$ 31.099 quando se restaurou o trânsito canalicular por vasoepididimoanastomose nesses homens. Note-se que essa técnica é mais difícil, só usada em casos complexos, do que a tradicional reversão de vasectomia. A nosso ver a utilização da ICSI está indicada em mulheres com mais de 34 anos, nas quais o fator tempo é preponderante, e sempre após colocar todas as alternativas para o casal.

Criopreservação

Método de congelamento para preservação de pré-embriões e espermatozoides em nitrogênio líquido (–196°C), no qual as células são protegidas dos danos causados pelo congelamento e posterior descongelamento por substâncias chamadas de crioprotetores (1,2-propanediol, glicerol ou DMSO), que pelo processo de osmose entram na célula com consequente perda de água.

A criopreservação de embriões cria a possibilidade de se otimizarem os resultados de um ciclo de estimulação ovariana, já que propicia a utilização de praticamente todo o *pool* de embriões obtidos em uma tentativa de FIV.

A criopreservação de espermatozoides possibilita o armazenamento do excedente recuperado a partir dos métodos já descritos, evitando a repetição de procedimento nos casos de falha do ciclo ou a preservação de espermatozoides e, portanto, da fertilidade potencial de homens que submeter-se-ão a terapias que causem (vasectomia) ou possam causar esterilização (quimio ou radioterapia).[36]

Capítulo 245

Incontinência Urinária

Antonio Carlos Lima Pompeo, Carlos Alberto Bezzera e Alexandre Oliveira Rodrigues

De acordo com a Sociedade Internacional de Continência (ICS), incontinência urinária é a *perda involuntária de urina*.[1] A definição exata do problema, apesar de aparentemente óbvia, é motivo de controvérsia, visto que diferentes autores procuram quantificar o volume e o impacto da perda urinária com a finalidade de dar uma visão mais adequada do problema. Todavia, quanto mais específica for a definição, maior será a controvérsia, visto que sempre poderá existir um ponto de discórdia. Provavelmente, a definição menos específica e mais abrangente é a melhor opção.

Prevalência

A prevalência da incontinência urinária em mulheres adultas é muito variada de acordo com a análise dos estudos epidemiológicos publicados, sendo estimada em 9 a 72%.[2] Esta ampla variação é decorrente dos diversos critérios usados pelos autores na definição da incontinência urinária, assim como as diferenças entre as características e faixa etária das populações estudadas. Estima-se que esta doença demande gastos com assistência médica superiores a 17,5 milhões de dólares, superando custos com câncer ginecológico, osteoporose e artrite.[3] Estes números nos permitem quantificar a grandeza deste problema, em termos de Saúde Pública.

Impacto na qualidade de vida

A incontinência urinária tem importante impacto no bem-estar emocional e psicossocial da população afetada, sendo causa de isolamento social, baixa autoestima e alteração da "autoimagem", dificuldades conjugais e no trabalho. Observa-se maior incidência de depressão, neuroses e disfunção sexual na população incontinente.[4]

Micção normal

O conhecimento do controle miccional, embora complexo e não totalmente elucidado, é fundamental para a compreensão da incontinência urinária. A micção normal é dependente da perfeita interação de diversos centros e vias nervosas, da bexiga e do complexo esfincteriano uretral (Figura 245.1), os quais estão explicados a seguir.

▸ **Córtex cerebral.** O *córtex do lobo frontal* é o responsável pelo controle voluntário da micção. Sua atividade tônica é geralmente *inibitória*, bloqueando os reflexos de contração detrusora frente ao aumento de pressão intravesical pelo seu enchimento, quando o indivíduo não se encontra em momento oportuno para micção.[5] A atividade do córtex cerebral é mediada por sua interação com vários sítios subcorticais, com destaque para o hipotálamo, a ponte, as áreas extrapiramidais e a medula espinal. Assim, doenças degenerativas, tumores e acidentes vasculares cerebrais podem acarretar distúrbios miccionais.

▸ **Substância reticular pontomesencefálica.** Consiste no *centro de integração e organização* dos estímulos aferentes e eferentes do trato urinário, recebendo impulsos do córtex, da medula sacral, do sistema límbido, dos núcleos da base e do cerebelo. Sua principal atividade é a inibição do centro sacral durante o enchimento vesical, permitindo, assim, a acomodação de urina sem aumento importante da pressão intravesical.[6]

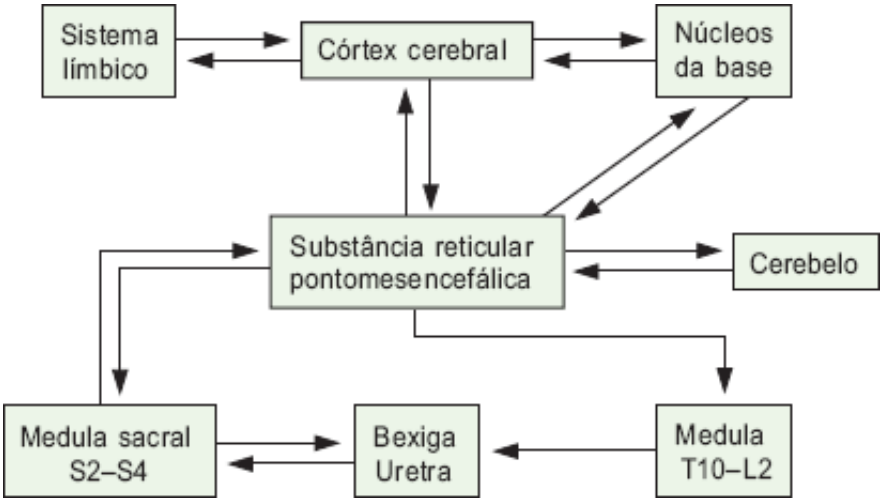

Figura 245.1 Interação dos centros neurológicos de controle da micção.

▸ **Núcleos da base.** São núcleos subcorticais envolvidos na atividade contrátil detrusora. Consistem em importante sede de doenças que comprometem a continência urinária, com destaque para a *doença de Parkinson*, associada a contrações não inibidas do detrusor e perda urinária.[7]

▸ **Sistema límbido.** Formado pelo *hipocampo*, *amígdalas* e *giro ungulado*, o sistema límbido participa do controle funcional do trato urinário inferior. Isto explica o comportamento anormal do detrusor, manifesto geralmente por aumento da frequência urinária, em situações de estresse e distúrbios emocionais.[7]

▸ **Cerebelo.** Coordena a ação de diversos músculos envolvidos com o equilíbrio e postura durante a micção. Doenças cerebelares, além do comprometimento do equilíbrio, podem estar associadas a contrações detrusoras não inibidas, cuja gênese não é conhecida.

▸ **Medula sacral.** Pelo centro sacral da micção transitam todos os estímulos sensoriais aferentes vesicais, sendo este importante na coordenação entre a contração do detrusor e o relaxamento da esfíncter uretral.

▸ **Sistema nervoso simpático.** Origina-se no *tronco toracolombar (T10-L2)* da medula espinal e suas fibras transitam pelo *nervos hipogástricos*. Suas fibras pré-sinápticas são curtas e têm como neurotransmissor a acetilcolina; já as fibras pós-sinápticas liberam norepinefrina. O efeito adrenérgico dependerá de sua interação com os receptores alfa ou beta-adrenérgicos. Os receptores alfa-adrenérgicos predominam na uretra, onde promovem a *contração das fibras esfincterianas*. Praticamente não há efeito alfa-adrenérgico na musculatura detrusora. Já os receptores beta se concentram na bexiga, onde atuam *relaxando o detrusor*, e quase inexistem na uretra.

▸ **Sistema nervoso parassimpático.** Origina-se nos segmentos *S2-S4 da medula sacral* e suas fibras transitam pelos *nervos pélvicos*. As suas fibras pré-sinápticas são longas e terminam em gânglios localizados na parede vesical. Seu neurotransmissor é a *aceticolina*, que agindo nos receptores muscarínicos produz *contração do músculo detrusor e relaxamento do esfíncter uretral* (Figura 245.2).

▸ **Centro de Onuf.** Localizado no corno ventral da medula sacral, consiste em importante via eferente (através do *nervo pudendo*) para o complexo esfincteriano. Sua atividade é excitatória durante o enchimento vesical.

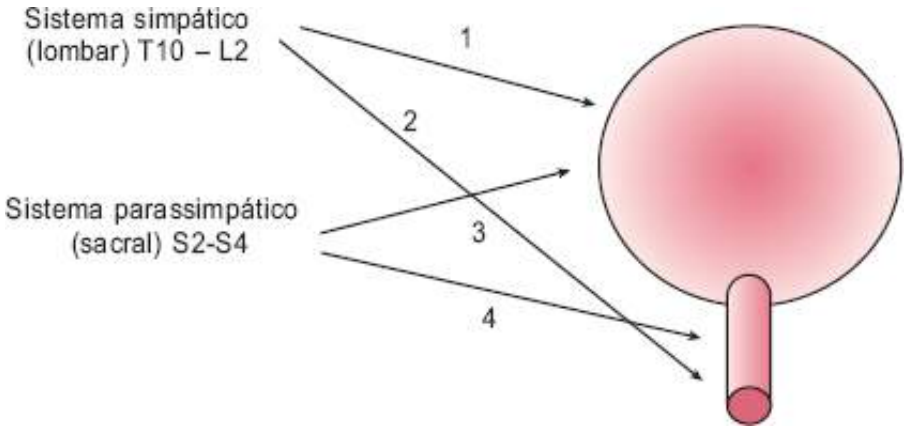

Figura 245.2 Inervação do trato urinário inferior. 1 = estímulo beta-adrenérgico/relaxamento detrusor; 2 = estímulo alfa-adrenérgico/contração do esfíncter uretral; 3 = estímulo colinérgico/contração detrusora; 4 = estímulo colinérgico/relaxamento uretral.

▸ **Neurotransmissores inibitórios.** O ácido alfa-aminobutírico (GABA) e diversas encefalinas atuam de forma inibitória no sistema nervoso, suprimindo assim a atividade detrusora e permitindo o armazenamento de urina pela bexiga com baixa pressão em seu interior. Outros fatores inibitórios estudados são o fator liberador de corticotrofina, a 5-hidroxitriptamina e a dopamina.

▸ **Neurotransmissores excitatórios.** Na modulação do reflexo miccional existem vários agentes excitatórios conhecidos como a acetilcolina, norepinefrina, óxido nítrico, diversos neuropeptídios (entre eles destaque para a substância P e o peptídio intestinal vasoativo) e o ácido glutâmico.

▸ **Fase de enchimento vesical.** O armazenamento eficaz de urina é dependente dos seguintes fatores: (1) complacência vesical (capacidade da bexiga de acomodar progressivamente volume maiores sem um aumento correspondente da pressão intravesical); (2) estabilidade detrusora (ausência de contrações detrusoras); (3) competência da junção ureterovesical (evitando assim refluxo vesicoureteral); (4) competência do esfíncter uretral (não possibilitando perda urinária); (5) sensibilidade vesical adequada. Durante esta fase predominam a ação inibitória dos centros neurológicos superiores sobre o centro sacral e a musculatura detrusora (Figura 245.3).

▸ **Fase de esvaziamento vesical.** Este é dependente de numerosos reflexos para seu início, manutenção e término. Quando e indivíduo está em uma situação apropriada para urinar, ocorre o bloqueio dos estímulos inibitórios centrais, assim como o término da atividade eferente do nervo pudendo. A suspensão do tônus simpático da bexiga, somado ao estímulo parassimpático, possibilita o relaxamento da musculatura esfincteriana concomitante à contração da musculatura detrusora, possibilitando o esvaziamento vesical adequado (ver Figura 245.3).

Estudos funcionais do controle vesical como a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) e a ressonância magnética nuclear (RMN) central têm contribuído para o reconhecimento da ação de diferentes centros cerebrais envolvidos na fisiologia da micção, como centro pontino da micção, a substância cinzenta periaquedutal, o tálamo, a ínsula, o giro cingulado anterior e o córtex pré-frontal.

O centro pontino e a substância cinzenta periaquedutal podem ser considerados as chaves de controle supraespinhoso da micção e continência. Já os centros mais altos, como a ínsula, a região pré-frontal e o giro cingulado anterior, estão relacionados na modulação e no reconhecimento da sensibilidade vesical. A ínsula e o giro cingulado também participam da modulação da função autonômica.

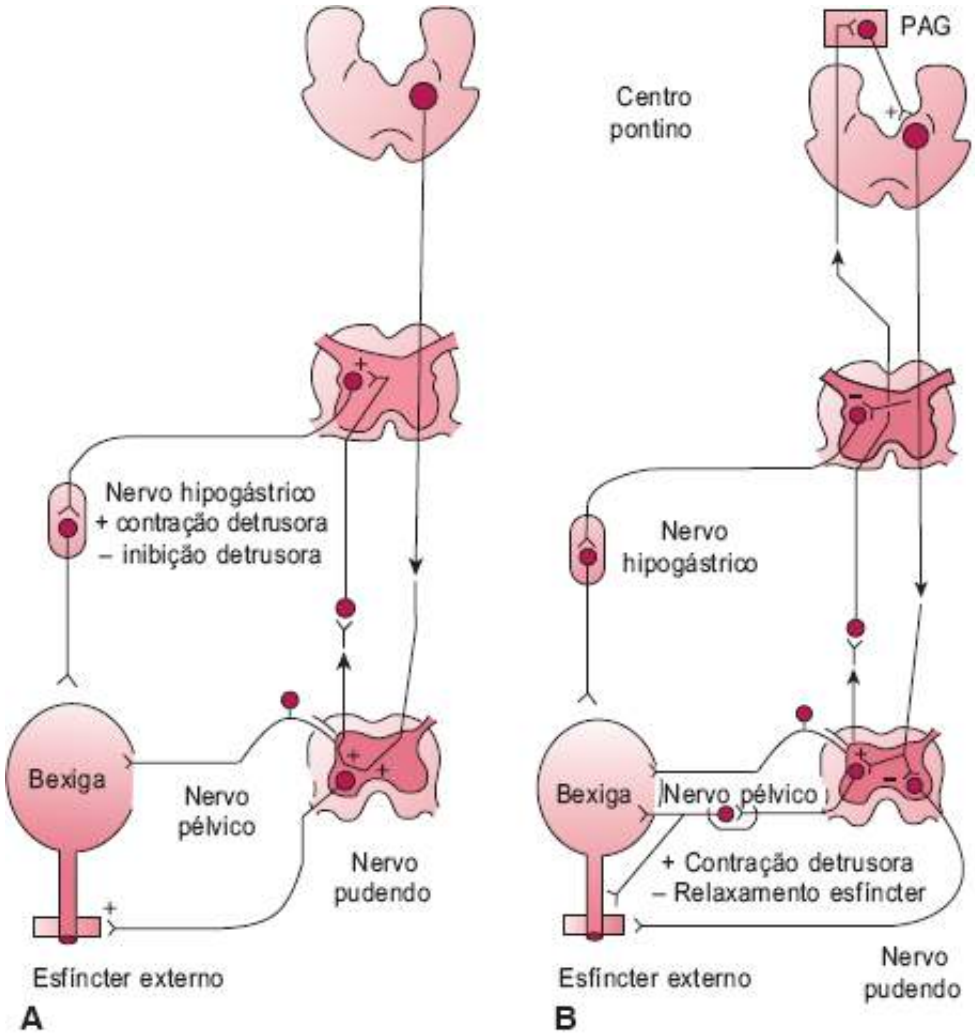

Figura 245.3 Reflexos envolvidos na micção. **A.** Durante a fase de enchimento vesical. **B.** Durante a fase de esvaziamento vesical. PAG = gânglios periaquedutais.

Manifestações da incontinência urinária

De modo geral, a incontinência urinária pode ser decorrente de alterações vesicais, esfincterianas ou patológicas. As causas vesicais que podem gerar perda urinária incluem hiperatividade detrusora e baixa complacência vesical. A *hiperatividade detrusora* consiste em contrações detrusoras involuntárias e não inibidas durante a fase de enchimento vesical, resultando em perda de urina. Esta situação pode ser decorrente de distúrbios neurológicos, vesicais ou fatores psicossomáticos. Caso estas contrações detrusoras estejam associadas a doenças neurológicas denominamos hiperatividade detrusora neurogênica e de idiopática nos casos sem causa aparente.[1]

Incontinência urinária por *baixa complacência vesical* denota uma situação em que há o comprometimento da capacidade vesical de acomodar a urina a baixa pressão. O aumento da pressão intravesical durante a fase de enchimento acaba superando a resistência uretral, havendo, assim, perda urinária. Esta pode ser decorrente de alterações nas propriedades elásticas e viscoelásticas da bexiga e/ou mudanças no tônus da musculatura detrusora, que podem ocorrer em doenças neurológicas (como mielodisplasias e trauma raquimedular) ou doenças com comprometimento do colágeno (como cistite tuberculosa, cistite actínica, cistite intersticial, obstrução infravesical).

Incontinência urinária de esforço (IUE) consiste na perda de urina com o aumento da pressão intra-abdominal por alterações no complexo esfincteriano. Este comprometimento pode ser anatômico ou funcional. Na mulher pode haver hipermobilidade uretral ou deficiência esfincteriana intrínseca. A hipermobilidade uretral é decorrente de comprometimento do suporte anatômico da pelve feminina, resultando em descenso e rotação do colo vesical e uretra proximal com o aumento da pressão intra-abdominal durante esforço. Já a deficiência esfincteriana intrínseca, como o próprio nome diz, representa a incapacidade do complexo esfincteriano em manter a continência, resultando em abertura do colo vesical e perda urinária com o aumento da pressão intra-abdominal. No homem alterações esfincterianas são geralmente causadas por comprometimento esfincteriano após cirurgias prostáticas ou ocasionalmente por trauma ou doenças neurológicas.

Pode haver uma associação entre distúrbios vesicais e esfincterianos resultando na chamada *incontinência urinária mista*.

Incontinência paradoxal consiste na perda de urina que ocorre nos casos de obstrução urinária infravesical. Esta obstrução pode ser funcional (p. ex., nos distúrbios de contração vesical) ou anatômica (obstrução urinária por aumento prostático, estenose do colo vesical ou uretra). A perda de urina acontece por transbordamento, ou seja, o enchimento vesical progressivo aumenta gradativamente a pressão intravesical até o ponto em que esta supera a resistência esfincteriana. Assim há a perda de uma quantidade de urina suficiente para igualar estas duas forças.

Outras causas de incontinência urinária são as *fístulas urinárias*, seja as decorrentes de alterações congênitas do implante ureteral (p. ex., no colo vesical) ou fístulas geniturinárias por tocotraumatismos, pós-cirúrgicas ou neoplásicas.

Diagnóstico

Frente aos inúmeros distúrbios associados à incontinência urinária, torna-se fundamental um diagnóstico preciso para o seu tratamento adequado. Com este objetivo em mente, o médico deve estar atento e familiarizado com a avaliação do paciente incontinente.

História clínica

A perda de urina deve ser bem caracterizada, valorizando se esta ocorre somente quando o paciente realiza esforços, tosse ou espirra, se está associada à urgência miccional, se ocorre continuamente ou sem percepção, se ocorre perda urinária noturna ou durante intercurso sexual, assim como sua magnitude e seu impacto na qualidade de vida do indivíduo. Outros sintomas do trato urinário também devem ser pesquisados como frequência urinária, micções noturnas, dor uretral à micção e dificuldade de esvaziamento vesical. O paciente deve ser questionado sobre tabagismo, uso de medicações (principalmente diuréticos, agentes alfabloqueadores e drogas de ação central), cirurgias pélvicas, vesicais ou prostáticas anteriores e doenças psicológicas ou neurológicas. Especialmente nos

pacientes idosos, devemos lembrar de fatores em geral associados à incontinência como delírio, vaginite atrófica, problemas psicológicos, ingesta hídrica excessiva, restrição ao leito e dificuldade de evacuação.

Exame físico

O exame físico traz informações essenciais para a adequada avaliação da incontinência urinária. Devemos nos atentar a:

- Exame abdominal: presença de cicatrizes cirúrgicas e globo vesical palpável
- Exame neurológico: atenção a sinais de *doenças neurológicas* de origem central com repercussão vesical (como sequelas de acidente vascular, doença de Parkinson, esclerose múltipla, mielodisplasias). Também deve ser avaliada a integridade da inervação pélvica proveniente da medula sacral S2–S4, testando a função motora, os reflexos patelar e anal, a sensibilidade perianal e anal e a tonicidade da musculatura perineal e do ânus através do reflexo bulbocavernoso
- Exame ginecológico: presença de anomalias vaginais, vaginite atrófica, corrimento, divertículo e carúncula uretral. Especial atenção deve ser dada à avaliação das *distopias vaginais*, pela sua associação importante com incontinência urinária e instabilidade detrusora, como prolapso uterino, prolapso da parede anterior vaginal (cistocele) e posterior (retocele e enterocele) assim como a presença de ruptura perineal (Figuras 245.4 a 245.7)

Figura 245.4 Prolapso da parede vaginal anterior (cistocele).

Figura 245.5 Prolapso da parede vaginal posterior (retocele).

Figura 245.6 Prolapso da parede vaginal anterior e posterior (reto-cistocele).

Figura 245.7 Prolapso uterino.

- Avaliação prostática e uretral: Através de toque retal devemos avaliar o tamanho prostático, assim como a seus limites, presença de sulco mediano, temperatura e consistência. Quando existe suspeita de estenose uretral a cateterização uretral cuidadosa nos dá informações a respeito da integridade da uretra
- Teste de perda urinária: pesquisa de perda urinária com repleção vesical através de manobras de aumento da pressão intra-abdominal como Valsalva ou tosse. O *teste de Bonney* consiste na interrupção da perda urinária através da elevação do colo vesical, com os dedos indicador e médio na parede vaginal anterior, durante esforço
- Teste do cotonete (*Q-tip test*): consiste na introdução na uretra, até o colo vesical, de cotonete estéril, lubrificado com gel anestésico, com a paciente em posição ginecológica. Alterações maiores que 30° no ângulo entre o cotonete e o eixo horizontal com manobra de Valsalva são sugestivas de hipermobilidade uretral
- Teste do absorvente (*pad test*): consiste em teste de pesagem de absorvente após a paciente ter realizado uma série determinada de atividades (como andar, agachar, subir escadas, tossir e lavar as mãos).

Diário urinário

Consiste em tabela de eventos urinários anotada pela própria paciente durante 7 dias, contendo número, horário e volume das micções espontâneas, eventos de perda urinária, seja por esforço ou por urgência, episódios de urgência miccional e trocas de absorventes ou trocas não planejadas de roupa íntima devido à incontinência urinária.

Questionários de qualidade de vida

Os questionários a respeito do impacto da perda urinária na qualidade de vida são ferramentas importantes quando avaliações quantitativas ou comparativas são necessárias, como em trabalhos comparativos, avaliações populacionais e análise dos resultados de tratamentos. Os questionários validados e recomendados para a avaliação da incontinência urinária são descritos na Tabela 245.1.

Exames subsidiários

Urianálise

Infecção urinária, além de causa de sintomas urinários e incontinência urinária, é um achado frequente nos pacientes incontinentes. Consiste em exame obrigatório antes de manipulação invasiva do trato urinário.

Exames radiológicos

A ultrassonografia abdominal é recomendada para avaliar o trato urinário alto na caracterização do parênquima renal, presença de hidronefrose, litíase urinária e lesões renais. No trato urinário inferior é possível mensurar a capacidade vesical e o volume residual pós-miccional, além de pesquisar lesões vesicais ou distorções vesicais por afecções pélvicas.

Várias técnicas de ultrassonografia têm sido usadas para a avaliação da mobilidade do colo vesical. Utilizam-se transdutores retais (5 a 7 MHz) por via vaginal ou perineal, nas posições ortostática e ginecológica. Este exame superou a uretrocistografia miccional convencional na avaliação da mobilidade do colo vesical por sua simplicidade, a não exposição à radiação, possibilidade de obtenção de imagens dinâmicas e de apreciação das partes moles e demais órgãos pélvicos.

A uretrocistografia miccional com correntinha possibilita determinar a relação do colo vesical e o limite inferior da sínfise púbica e a mensuração do ângulo uretrovesical posterior e o de inclinação uretral. Atualmente a sua utilização se limita aos casos de incontinência urinária de difícil diagnóstico, como complemento do estudo urodinâmico e na impossibilidade de efetuar estudo ultrassonográfico.

Estudo urodinâmico

Exame fundamental na caracterização dos distúrbios do trato urinário inferior, inclusive a incontinência urinária, com informações definitivas de sua integridade anatômica e funcional. Através de sondagem uretral e anal, ligados a transdutores de pressão, e uso de fluxômetro, é possível a mensuração das pressões intravesical e detrusora e do fluxo urinário. Este estudo é composto de duas fases distintas:

Tabela 245.1 Questionários de qualidade de vida validados para incontinência urinária.

Questionários de medidas dos sintomas	
Validados para mulheres	Urogenital Distress Inventory (UDI ou UDI-6) King's Health Questionnaire Symptom Severity Index Bristol Lower Urinary Tract Symptoms
Validados para homens	DAN – PSS – 1 ICS Male Questionnaire
Avaliação do impacto na qualidade de vida	
Validados específicos para incontinência	Qualify of Life in Persons with Urinary Incontinence (I-QoL)
Validados para mulheres	Incontinence Impact Questionnaire (IIQ, IIQ-7) King's Health Questionnaire Symptom Impact Index (SII) York Incontinence Questionnaire (YIPS) Stress Incontinence Questionnaire (SIQ) Psychosocial Consequences Questionnaire
Validados para homens	DAN – PSS -1 ICSQol Changes in Urinary Function Prostate-targeted Health-Related Quality of Life EORTC metastatic prostate cancer

- Fase de enchimento vesical: nesta fase do exame é realizado enchimento vesical progressivo, sendo possível a avaliação da capacidade, complacência e sensibilidade vesicais, além de possibilitar diagnosticar a presença de contrações detrusoras não inibidas. Em paciente com incontinência urinária de esforço, a pressão de perda à Valsalva parece ser um bom indicador da função esfincteriana. Após o enchimento vesical até o volume correspondente a metade da capacidade vesical é solicitado à paciente que realize manobras de Valsalva de intensidades gradativas até que ocorra perda urinária. Pressão de perda menor que 60 cmH_2O é sugestiva que o mecanismo de perda envolvido seja deficiência esfincteriana intrínseca; caso seja maior que 90 cmH_2O, de hipermobilidade do colo vesical. A faixa entre 60 e 90 cmH_2O é duvidosa[8]
- Fase miccional: informa com que pressão detrusora ocorre o ato miccional, além do fluxo urinário. Com a correlação fluxo/pressão é possível identificarmos distúrbios de esvaziamento vesical como comprometimento da função contrátil vesical (fluxo urinário baixo à custa de baixa pressão de contração) ou obstrução infravesical (fluxo urinário débil com alta pressão de contração pelo aumento da resistência uretral. A videourodinâmica corresponde à associação das informações do estudo urodinâmico e de imagens da uretrocistografia miccional. É usado contraste radiopaco para o enchimento vesical e uso de aparelho de radioscopia. Este permite avaliarmos as alterações que ocorrem na bexiga, colo vesical e uretra durante a fase de enchimento e esvaziamento vesical, além de informações sobre a sinergia entre a contração detrusora e o relaxamento vesical. É o melhor método para avaliação de obstrução infravesical.

Cistoscopia

Por se tratar de um exame invasivo, deve ser reservado para pacientes com sintomas irritativos, como urgência miccional, exuberantes sem causa aparente, nos quais existe a suspeita clínica de tumores vesicais, cistite intersticial ou cálculos vesicais não diagnosticados, além da avaliação de fístulas urinárias.

Estudos funcionais do controle vesical

A tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) e a ressonância magnética nuclear (RMN) central têm contribuído para o reconhecimento da ação de diferentes centros cerebrais envolvidos na fisiologia da micção, como centro pontino da micção, a substância cinzenta periaquedutal, o tálamo, a ínsula, o giro cingulado anterior e o córtex pré-frontal. O centro pontino e a substância cinzenta periaquedutal podem ser considerados as chaves de controle supraespinhoso da micção e continência. Já os centros mais altos, como a ínsula, a região pré-frontal e o giro cingulado anterior, estão relacionados na modulação e no reconhecimento da sensibilidade vesical. A ínsula e o giro cingulado também participam da modulação da função autonômica.

Tratamento

Muitos foram os avanços no tratamento da incontinência urinária frente a melhorar o entendimento da sua fisiopatologia, avanços farmacológicos e na área de reabilitação perineal e o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas. O tratamento adequado da incontinência urinária deverá levar em consideração qual o tipo e gravidade da perda urinária, a faixa etária acometida, se a perda urinária é secundária ou associada a outra(s) patologia(s), sua repercussão na qualidade de vida e a discussão com o paciente.

Perda urinária por hiperatividade vesical

O tratamento ideal para hiperatividade detrusora é o tratamento da sua causa, apesar disto não ser simples nos casos de hiperatividade neurogênica ou idiopática, mas adequado naqueles secundários à obstrução urinária ou IUE. O objetivo do tratamento é inibir as contrações detrusoras não inibidas e melhorar a capacidade e a sensibilidade vesical. As principais armas terapêuticas usadas são as medidas comportamentais, agentes farmacológicos e a estimulação elétrica, sendo o tratamento cirúrgico, através de técnicas de ampliação vesical, raramente empregado em casos refratários.

Medidas comportamentais

Mudanças em alguns hábitos diários podem ser uma medida auxiliar importante no tratamento, como cuidados a respeito da quantidade e horário da ingesta hídrica, e a orientação quanto a treinamento vesical, além do tratamento da obstipação intestinal. Devemos corrigir hábitos inadequados de micções frequentes, melhorar a habilidade de controle voluntário frente á urgência e prolongar os intervalos miccionais, aumentando, assim a capacidade funcional da bexiga e buscar aumentar a confiança do paciente no seu controle da continência.

Agentes farmacológicos

Muitas foram as drogas testadas no tratamento da hiperatividade vesical por seus efeitos na inervação ou própria musculatura detrusora, mas o uso da maioria delas foi limitada por seus resultados disapontadores e efeitos colaterais rigorosos. Segue as drogas mais utilizadas no tratamento da bexiga hiperativa, assim como a recomendação de seu uso de acordo com a ICS (Tabela 245.2).[9]

Estimulação elétrica

É desconhecido como a estimulação elétrica dos nervos pélvicos consegui inibir as contrações detrusoras. Analisando a Literatura encontramos um número extenso de trabalhos a respeito do papel da estimulação elétrica no tratamento da bexiga hiperativa, entretanto esta análise é inconclusiva graças aos mais diferentes métodos de estimulação utilizados, a falta de trabalhos randomizados e com tempo de seguimento adequado e a existência de resultados muito conflitantes.[10]

Toxina botulínica

A toxina botulínica (TXB) é uma potente neurotoxina produzida a partir do *Clostridium botulinum* que inibe a liberação da acetilcolina na junção pré-sináptica, induzindo assim ao relaxamento muscular. Atualmente existem vários estudos bem conduzidos demostrando a eficácia e a segurança da utilização da TXB principalmente a do tipo A em casos de bexiga hiperativa neurogênica e não neurogênica. Entretanto, algumas questões ainda necessitam de melhores esclarecimentos como a dose, o volume e o número de locais de aplicações ideais, o melhor intervalo de aplicações, a segurança das reaplicações e os fatores preditivos de sucesso e de complicações de seu uso.

Incontinência urinária de esforço

Muitos foram os avanços no tratamento da IUE, seja conservador ou clínico. Basicamente o objetivo das diversas modalidades é melhorar os mecanismos de resistência uretral. Dentre o arsenal terapêutico temos as medidas comportamentais (semelhantes às adotadas para hiperatividade detrusora), dispositivos de oclusão uretral, técnicas de reabilitação perineal e várias técnicas cirúrgicas (descrito na secção incontinência urinária na mulher)

Incontinência paradoxal

O tratamento da incontinência paradoxal baseia-se no tratamento de sua causa, ou seja, a obstrução urinária. Consiste geralmente na desobstrução cirúrgica através uma grande variedade de técnicas, de acordo com a causa da obstrução, seja prostática ou uretral.

Fístulas geniturinárias

Os objetivos do tratamento das fístulas geniturinárias são o fechamento da fístula, a continência urinária e a manutenção da capacidade vaginal para relação sexual satisfatória. O tratamento das fístulas é eminentemente cirúrgico, embora o tratamento conservador de fístulas vesicovaginais, através de cateterização vesical prolongado,[11] eletrocoagulação[12] e cola de fibrina,[13] já fora descrito. Os princípios fundamentais para o sucesso cirúrgico são a resecção completa dos tecidos desvitalizados, fechamento por planos com suturas sem tensão, interposição de tecido bem vascularizado e a drenagem adequada do sítio operatório. Nos casos de fístula ureterovaginal o tratamento adequado é o reimplante ureteral.

Tabela 245.2 Fármacos utilizados no tratamento da bexiga hiperativa: mecanismo de ação, dose, evidência científica e recomendação de uso.

Fármacos		Dose	Evidência	Recomendação
Agentes antimuscarínicos – Bloqueio dos receptores muscarínicos (principalmente M2 e M3)	Darifenacina	7,5 a 15 mg	1	A
	Solifenacina	5 a 10 mg	1	A
	Tolterodina	1 a 4 mg	1	A
	Trospium	20 mg 2 vezes	1	A
	Fesoterodina	4 a 8 mg	1	A
	Propantelina	15 a 30 mg 4 vezes	2	B
	Atropina	–	2	D
Fármacos que agem na membrana celular	Antagonistas do cálcio	–	2	D
	Canais de potássio (pinaciol, cromacalin)	–	2	D
Fármacos de ação mista*	Oxibutinina (a,b,c)	5 a 15 mg	1	A
	Propiverina (a,d)	15 mg 3 vezes	1	A
	Diciclomine (a,b)	20 mg 2 vezes	4	C
	Flavoxato (c,d)	200 mg 3 vezes	4	D
Agentes antidepressivos – mecanismo de ação desconhecido	Imipramina	25 a 75 mg	2	B
Inibidores de síntese de prostaglandinas – ecosanoides promovem contração vesical	Indometacina	50 a 100 mg	4	C
	Flurbiprofeno	50 mg 3 vezes	4	C
Análogo sintético da vasopressina (ADH)	Desmopressina	20 a 40 mg	1	A
Fármacos diversos	**Ação**	**Uso**	**Evidência**	**Recomendação**
Baclofeno	GABA agonista	Intratecal	2	C
Capsaicina	Fibras C	–	2	C
Resiniferatoxina	Fibras C	–	2	C

a = ação anticolinérgica; b = relaxante muscular vesical; c = ação anestésica; d = antagonista do cálcio.

Incontinência urinária na criança

O funcionamento do aparelho urinário inferior é diferente na infância e na idade adulta. O controle urinário total somente se estabelece após os 10 anos, fato que produz, com frequência, episódios de perda de urina em crianças. O desconhecimento deste fato pode levar a equívocos na orientação destas crianças, produzindo alterações funcionais e psicológicas ou dificultando o diagnóstico de doenças. A principal causa de incontinência urinária na infância é a enurese noturna, que quando se manifesta somente por perda de urina durante o sono é chamada de enurese monossintomática, enquanto a associação desta a distúrbios diurnos, como perda urinária diurna, urgência

miccional, aumento da frequência urinária ou dificuldade de esvaziamento vesical, caracteriza a enurese polissintomática. A prevalência da enurese é diferente nos meninos e meninas e tende a diminuir com a idade (Figura 245.8).

Existem casos em que a enurese tem uma causa bem estabelecida, como por exemplo, doenças neurológicas (p. ex., malformações lombossacras e mielo-meningocele), doenças anatômicas vésico-uretrais e infecções urinárias. Algumas vezes ela pode ser primária, ou seja, existe desde o momento em que a criança adquire controle urinário diurno; ou secundária, que se inicia algum tempo após a criança ter adquirido o controle diurno e noturno.

A enurese primária geralmente representa um retardo no amadurecimento do sistema neuropsicomotor da criança e tem um alto grau de resolução espontânea. Por esta razão, muitas vezes a abordagem inicial do médico contém apenas orientações aos pais e às crianças e observação do quadro. Quando o problema compromete o convívio social da criança, se torna muito intenso ou persiste após os 7 anos de idade, um tratamento deve ser iniciado.

Já a enurese secundária pode estar associada a um evento novo na vida da criança, como, por exemplo, o nascimento de um irmão ou irmã, a separação dos pais, mudanças de casa ou escola, ou decorrerem de doenças adquiridas do aparelho urinário, sistema nervoso ou distúrbios do sono.

Para o tratamento adequado da enurese é fundamental a investigação de sua possível causa, principalmente nos casos de enurese polissintomática, com necessidade de estudo anatômico e funcional do trato urinário, inicialmente através de ultrassonografia e estudo urodinâmico, além de avaliação neurológica cuidadosa e descartar a possibilidade de infecção urinária (com exame de urina com cultura). Determinadas condições associadas a enurese podem, se não diagnosticadas e, consequentemente tratadas, levar a lesões irreversíveis dos rins e da bexiga de gravidade variável.

Na abordagem inicial da enurese primária é fundamental o suporte psicológico da criança pelos pais, médicos e eventualmente psicólogos, cuidados como não punir a criança e incentivá-la nos dias sem perda, micções diurnas com horário programado, limitar a ingestão de líquidos no período noturno e acordar a criança uma vez à noite para urinar. Outra forma de abordagem consiste em técnicas de treinamento onde, de forma lúdica e apropriada para a idade, a criança é ensinada a urinar de forma correta e orientada para atender o desejo miccional.

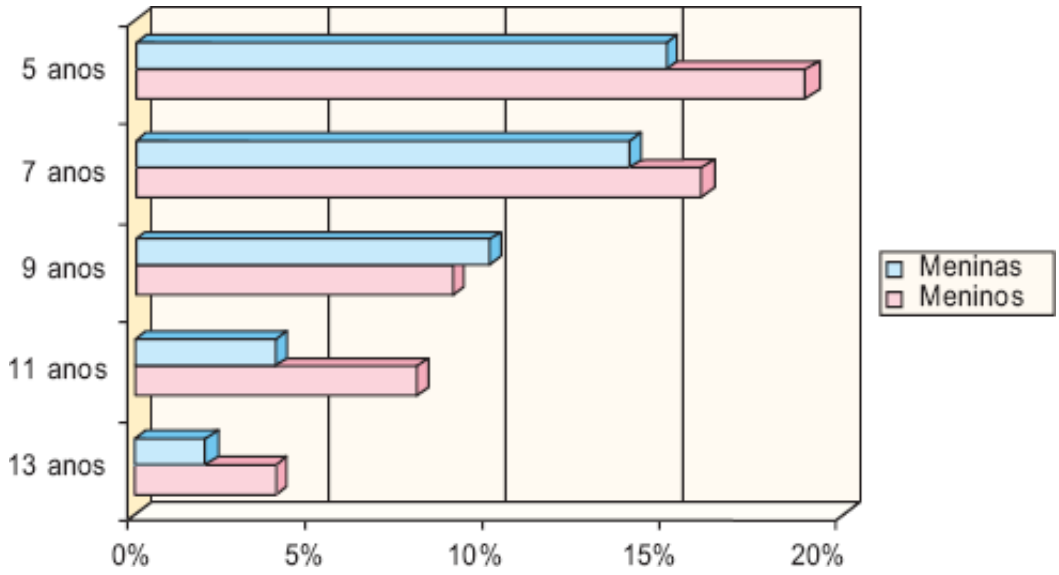

Figura 245.8 Prevalência da enurese de acordo com a idade de meninos e meninas.[14]

O tratamento medicamentoso consiste basicamente no uso de medicamentos que inibem as contrações involuntárias da bexiga (ver Tabela 245.2), o hormônio antidiurético durante a noite e antidepressivos tricíclicos. Outro recurso é o uso de alarmes e sensores que acordam a criança no início da perda noturna.

Outra causa de incontinência urinária na infância é a disfunção vésico-esfincteriana, onde ocorre hiperatividade detrusora associada a distúrbios de esvaziamento vesical, geralmente resultando em infecções urinárias e refluxo vesicoureteral, com eventual comprometimento da função renal. Esta disfunção, de acordo com a sua causa, pode ser classificada em neurogênica ou não neurogênica.

A disfunção vésico-esfincteriana não neurogênica é mais frequente nas meninas e parece se iniciar com

hiperatividade detrusora e manobras de contenção urinária através de contração voluntária da musculatura pélvica. Pode se manifestar como: (1) síndrome de urgência e perda urinária, frequentemente associada a infecções urinárias de repetição e refluxo vesicoureteral; (2) síndrome da bexiga preguiçosa, na qual a bexiga adquire grande capacidade, ocorrendo geralmente dificuldade de esvaziamento vesical, resíduo miccional elevado e necessidade de micção com auxílio de manobras abdominais de esvaziamento e; (3) síndrome de Hinman, onde a disfunção está associada a comprometimento importante do trato urinário.[15]

Incontinência urinária no homem

Além da hiperatividade vesical e incontinência urinária paradoxal por obstrução infravesical, uma causa importante de perda no homem é a cirurgia prostática. A incontinência urinária pós-prostatectomia é uma complicação grave, com importante impacto na qualidade de vida, afetando 1% dos homens submetidos à ressecção endoscópica transuretral (RTU) de próstata e variando de 5 a 45% naqueles submetidos à prostatectomia radical por câncer de próstata, de acordo com a experiência do centro médico.[16] Uma parcela significativa dos pacientes recupera a continência urinária espontaneamente nos primeiros doze meses após a cirurgia. Após este período é muito difícil o paciente readquirir a continência. Assim, recomenda-se que a capacidade de continência dos pacientes deva ser definida no 12° mês pós-operatório.[17]

Os principais fatores de risco para incontinência urinária pós-prostatectomia radical são a idade (principalmente idade superior a 70 anos) e o peso do paciente, a presença de sintomas urinários prévios, o estágio clínico do tumor, antecedentes de RTU de próstata ou radioterapia pélvica, hemorragia transoperatória, resecção dos feixes neurovasculares, doenças neurológicas associadas, a experiência do cirurgião e a técnica cirúrgica utilizada.[18,19]

A principal causa da perda urinária pós-prostatectomia radical é a incompetência esfincteriana, que isolada ou associada à hiperatividade vesical está presente em cerca de 90% dos casos (Tabela 245.3).[17]

Tabela 245.3 Incontinência urinária pós-prostatectomia radical. Mecanismos, causas, classificação e incidência.

Mecanismo	Causas	Classificação	Incidência
Insuficiência esfincteriana	Lesão esfincteriana (anatômica e/ou nervosa)	Incontinência de esforço	70%
Disfunção vesical	Hiperatividade detrusora Baixa complacência Hipocontratilidade	Hiperatividade vesical Incontinência paradoxal	5%
Obstrução urinária	Estenose de uretra Estenose de anastomose Estenose de colo vesical	Incontinência paradoxal	5%
Mista	Insuficiência esfincteriana + hiperatividade	Incontinência mista	20%

O tratamento da incontinência urinária pós-prostatectomia baseia-se na intensidade da perda, comprometimento da qualidade de vida e principalmente no mecanismo envolvido na perda urinária (Tabela 245.4).

Incontinência urinária na mulher

A incontinência urinária constitui um das afecções mais frequentemente encontrada nas mulheres, sendo sua prevalência maior nas idosas e menopausadas (Figura 245.9). A principal forma de incontinência urinária na mulher é a de *esforço*, seja por hipermobilidade uretral ou insuficiência esfincteriana intrínseca (Figura 245.10).

O tratamento da incontinência urinária de esforço feminina geralmente é *cirúrgico*, entretanto existem várias modalidades de tratamento conservador. A escolha do tratamento mais adequado deve ser *individualizada,* devendo

ser valorizados a gravidade da perda urinária, seu impacto na qualidade de vida da paciente, as patologias associadas e a discussão com a paciente a respeito das peculiaridades de cada forma de tratamento.

Tratamento conservador

Consiste em medidas simples e fundamentais utilizadas como medidas isoladas ou complementares no tratamento da IUE. As pacientes devem ser orientadas a respeito da ingesta hídrica e treinamento vesical, perda de peso e efeitos do tabagismo (tossidores crônicos), da menopausa e da obstipação intestinal na incontinência urinária.

Tabela 245.4 Tratamento de acordo com o mecanismo da incontinência urinária pós-prostectomia.

Mecanismo	Tratamento
Insuficiência esfincteriana Perda leve a moderada	Uso de absorvente Uso de clampe peniano Eletroestimulação perineal Exercícios de Kegel *Biofeedback* Drogas alfa-adrenérgicas Injeção periuretral Cirurgia de sling
Insuficiência esfincteriana Perda grave	Esfíncter artificial
Disfunção vesical	Medidas comportamentais Eletroestimulação perineal Tratamento farmacológico com drogas para bexiga hiperativa (ver Tabela 245.2)
Obstrução urinária	Dilatação uretral Uretrotomia interna RTU Uretroplastia Cateterismo intermitente limpo
Misto	Medidas para bexiga hiperativa. Se estas não forem suficientes, tratamento para insuficiência esfincteriana

RTU = ressecção transuretral.

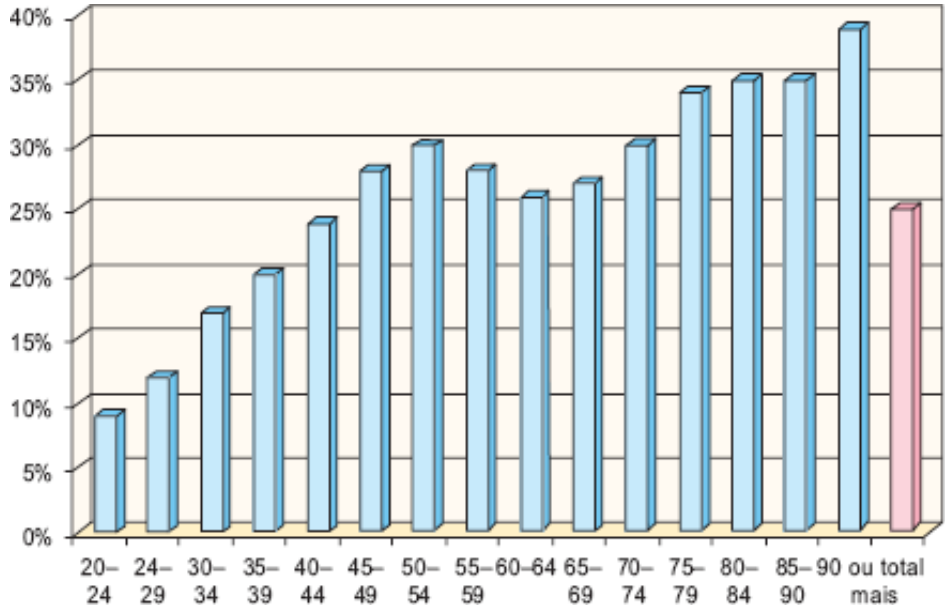

Figura 245.9 Prevalência da incontinência urinária feminina de acordo com a idade.[20]

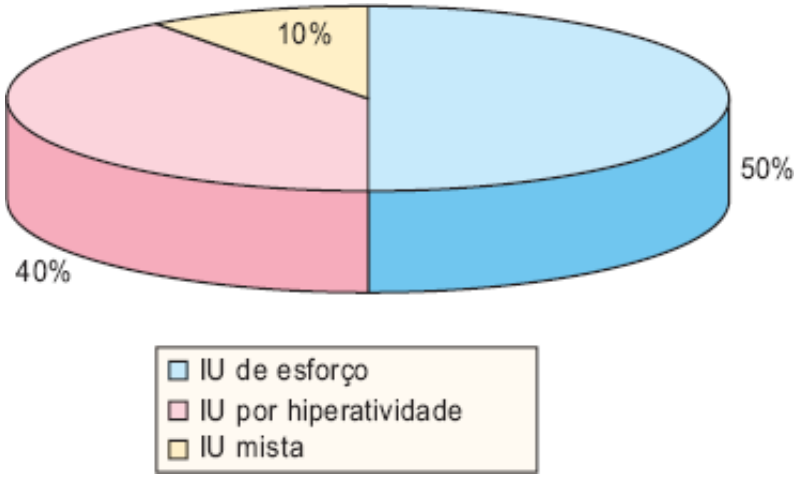

Figura 245.10 Tipos de incontinência urinária (IU) na mulher.

Tratamento farmacológico

A elevada prevalência de mulheres com IUE justifica as pesquisas por drogas que possibilitem o tratamento conservador nos casos de defeito anatômico discreto, naquelas com elevado risco operatório, que desejem postergar uma intervenção cirúrgica ou com dificuldades de aderência aos programas de reabilitação da muscultura perineal. Este baseia-se no conhecimento do predomínio dos receptores alfa-adrenérgicos (alfa 1) na uretra e colo vesical, bem como na neuromodulação farmacológica da norepinefrina e serotonina. Infelizmente, decorrente da baixa urosseletividade, ainda não estão disponíveis drogas eficazes e com baixo índice de efeitos colaterais, entretanto este é um campo de pesquisa promissor.[21]

Reabilitação perineal

Consiste no treinamento da musculatura do assoalho pélvico feminino através de diversas formas de exercícios musculares. Acredita-se que realização de séries de exercícios repetidos leve a um aumento da frequência de excitação nervosa por adaptação neural, assim como do número e do volume, por hipertrofia, de unidades motoras ativas.[22,23] A reabilitação perineal pode ser realizada através de exercícios de Kegel (a paciente é orientada a realizar determinados exercícios de contração e relaxamento da musculatura perineal), o uso de cones vaginais (exercícios de manutenção intravaginal de cones de diversos pesos durante repouso e esforço), *biofeedback* (uso de sensores que registram a atividade motora, orientando a paciente sobre a melhor maneira de realização de exercícios), cinesioterapia (técnica fisioterápica de exercícios musculares perineais) e estimulação elétrica perineal (através de transdutores, vaginais ou anais, ou ressonância magnética extracorpórea ocorre contração muscular por estimulação

nervosa). Atualmente existem evidências científicas que demonstram resultados positivos desta forma de tratamento na perda urinária seja por esforço, urgência ou mista, devendo esta ser oferecida a todas as pacientes acometidas, tendo como principal vantagem não apresentar contraindicações e efeitos colaterais, assim como a potencial melhora na vida sexual, sendo seus pontos negativos a necessidade de colaboração e da participação ativa da paciente, assim como a consciência desta da incorporação destes exercícios na sua prática diária.

Dispositivos de oclusão uretral

Diversos dispositivos são utilizados para a oclusão mecânica do meato uretral, como obturadores uretrais, adesivos uretrais e dispositivos com balão inflável. Outra forma de oclusão uretral é o uso de pessários intravaginais. Estes dispositivos devem ser reservados para pacientes com IUE grave com recusa ou contraindicações para o tratamento cirúrgico.

Tratamento cirúrgico

Em 1997, o Consenso sobre tratamento da IUE da Sociedade Americana de Urologia concluiu que as cirurgias de suspensão retropúbica e os *slings* pubovaginais (SPV) eram as técnicas mais eficazes de tratamento cirúrgico. Já em 1999, Ulmsten e Petros descreveram a utilização da fita vaginal sem tensão (TVT), um *sling* de uretra média retropúbico (RP) de material sintético, considerado minimamente invasivo e com elevadas taxas de sucesso a curto prazo. Graças a facilidade e reprodutibilidade da técnica, somadas aos seus bons resultados iniciais, tornou-se rapidamente o procedimento mais comumente realizado e inspirou o desenvolvimento de vários outros SUM sintéticos. Em 2001, Delorme introduziu o SUM via transobturatória (TOT), ou seja, com a fita sendo transpassada pelo forame obturador, onde o principal apelo era evitar o espaço retropúbico e suas complicações maiores e potencialmente letais, como lesões vesicais, vasculares e intestinais.[24]

O *sling* de uretra média sem tensão (SUM) é atualmente o procedimento mais comumente utilizado no tratamento cirúrgico da IUE, entretanto ainda existem muitas controvérsias e dúvidas quanto à melhor via de acesso e ao material sintético ideal a serem utilizados. Até meados da década passada a avaliação da literatura não permitia grandes conclusões a respeito da eficácia e segurança dos SUM.[25] Entretanto, ao longo dos anos, a validação do SUM como primeira linha de tratamento cirúrgico para IUE feminina ocorreu pela confirmação de seus resultados através de estudos clínicos randomizados e meta-análises.

Novara *et al.*, através de meta-análise com 39 estudos randomizados e controlados, evidenciaram que o SUM é mais eficaz do que a colpossuspensão de Burch e igualmente efetivo ao SPV. As pacientes submetidas ao SUM tiveram significativamente maiores taxas de cura total (*odds ratio* [OR]: 0,61, intervalo de confiança [IC]: 0,46 a 0,82, p = 0,00009) e objetiva (OR: 0,38, IC: 0,25 a 0,57, p < 0,0001) do que as que realizaram colpossuspensão de Burch, apesar do maior risco de perfurações da bexiga (OR: 4,94, IC: 2,09 a 11,68, p = 0,00003). Aquelas submetidas a SUM e SPV obtiveram taxas de cura semelhantes, embora SPV fosse ligeiramente mais propenso a desencadear sintomas urinários de armazenamento no pós-operatório (OR: 0,31, IC: 0,10 a 0,94, p = 0,04) e maiores taxas de reoperação (OR: 0,31, IC: 0,12 a 0,82, p = 0,02). As mulheres tratadas com SUM via RP alcançaram taxas ligeiramente superiores de cura objetiva (OR: 0,8; CI: 0,65 a 0,99, p = 0,04) quando comparadas àquelas tratadas com TOT, no entanto, as taxas de cura subjetivas foram semelhantes. A via TOT apresentou um risco muito menor de lesões vesicais e perfurações vaginais (OR: 2,5; CI: 1,75 a 3,57, p < 0,00001), hematoma (OR: 2,62, IC: 1,35 a 5,08, p = 0,005), e sintomas urinários de armazenamento (OR: 1,35, IC: 1,05 a 1,72, p = 0,02). Entretanto, os autores discutem que heterogeneidade nos grupos estudados e nos resultados e a falta de estudos com acompanhamentos mais significativos podem comprometer as evidências, limitando suas conclusões sobre os resultados a longo prazo.[26]

Um dos estudos de relevância comparando o SUM via RP e TOT consiste na meta-análise da base Cochrane conduzida por Ogah *et al.*, que demonstraram que a abordagem RP tem taxas de cura objetiva ligeiramente maiores (88% *versus* 84%), mas sem nenhuma diferença na taxa de cura subjetiva (83% para ambos os grupos). Já os *slings* TOT têm maior incidência de dor transitória na virilha (12%), mas os RP têm um maior risco de perfuração da bexiga (5,5% *versus* 0,3%) e de disfunção miccional pós-operatória (7% contra 4%).[27]

Com relação às complicações, um número muito limitado de complicações maiores foi observado em estudos controlados e randomizados, embora lesões vasculares, intestinais e nervosas, fasciite necrosante, abscesso

isquiorretal, fístula uretrovaginal, sepse e mortes de pacientes tenham sido relatados após a colocação de SUM tanto por via RP quanto TOT.[26] Em julho de 2011, a Food and Drug Administration (FDA), órgão de vigilância de saúde americano, emitiu um comunicado afirmando que as complicações graves associadas ao uso de malhas sintéticas nas cirurgias anti-IUE e correção de prolapsos genitais não são raras e sua utilização deve ser ponderada. Também convocou um painel de especialistas para elaboração de estudos clínicos mais criteriosos, consentimentos mais claros para os pacientes, adequadação do treinamento e credenciamento dos cirurgiões e vigilância rigorosa da utilização dos dispositivos de malha sintética.

A literatura suporta, portanto, a utilização dos SUM, seja por via RP ou TOT, como forma eficaz e segura no tratamento da IUE feminina, com uma discreta vantagem para a abordagem TOT em relação às complicações pós-operatórias. Entretanto, ainda existem dúvidas e discussões nos casos mais complexos de IUE na tentativa de determinar se os SUM são apropriados para todas as formas de IUE.

Procedimentos de SUM parecem ser eficazes no tratamento das pacientes com DEI, sendo uretras mais rígidas um fator de risco para falha da via TOT, quando a abordagem RP parece ser a mais adequada.

Contrações detrusoras no pré-operatório são preditivas de persistência dos sintomas de armazenamento após tratamento cirúrgico e que o SUM é efetivo na resolução do componente de IUE e também pode curar as perdas por urgência em pelo menos 50% das pacientes a curto prazo, no entanto, os sintomas de armazenamento podem se repetir ao longo do tempo. A abordagem TOT parece oferecer o melhor controle da urgência, porém com menos efeito sobre as perdas por urgência. Novamente nota-se a necessidade de estudos bem desenhados e com seguimento longo para obtenção de melhores evidências. Sugere-se, portanto, cautela nos casos de incontinência urinária mista, sendo que as pacientes devem ser aconselhadas extensivamente sobre os riscos elevados de persistência dos sintomas de urgência, particularmente naqueles com contrações detrusoras demonstráveis no estudo urodinâmico.[28]

A literatura suporta o uso de SUM no manejo da IUE recidivada, embora com resultados mais pobres. Através da análise das taxas de cura relatadas para ambas abordagens, parece que a via RP é preferível, o que pode ser decorrente da elevada incidência de DEI e uretras fixas nesta população. Parece razoável, portanto, considerar as circunstâncias envolvidas na recidiva, para determinar a melhor abordagem em cada caso em particular.

Uma meta-análise de sete estudos observacionais realizada por Greer *et al.* avaliou a segurança e eficácia do TVT na população obesa. Incluídos na meta-análise, Rafii *et al.* relataram maior taxa de persistência de sintomas de armazenamento no pós-operatório das obesas (17,9% *versus* 46%, p = 0,02) e Lovatsis *et al.* encontraram maior taxa de perfurações vesicais (14% contra 0%, p = 0,03). Skriapas *et al.* demonstraram uma taxa significativa maior taxa de complicações pós-operatórias precoces nas pacientes obesas (48,4% *versus* 38,5%, p = 0,021), a maioria das quais eram menores; no entanto, deve-se ressaltar dois casos de tromboses venosas profundas, um de arritmia cardíaca e uma pneumonia no grupo de obesas contra nenhum nas não obesas.[29]

Em resumo, a população de obesas pode experimentar uma taxa ligeiramente maior de complicações, necessitando de um aconselhamento mais detalhado sobre os potenciais riscos cirúrgicos, peri e pós-operatórios, assim como a possibilidade de menor taxa de cura. A literatura não nos propicia suporte sobre qual melhor manejo desta população.

As mulheres idosas também têm que lidar com um aumento da prevalência de IU mista e DEI, que pode potencialmente acarretar maiores risco de complicações e menor sucesso terapêutico. Estas preocupações têm provavelmente contribuído para a exclusão de mulheres idosas da maioria dos ensaios clínicos publicados, o que resulta em dados limitados nesta população.

Sevestre *et al.* relataram seus resultados com 76 mulheres incontinentes com mais de 70 anos submetidas a TVT. Destaca-se que 29% tinham IUE recorrente após procedimentos de suspensão do colo vesical, 74% tinham pressão de fechamento uretral inferior a 30 cmH_2O, 31% IU mista e apenas 53% tinham hipermobilidade uretral. Após seguimento médio de 2 anos, 77% delas estavam curadas com base em questionário validado; dos insucessos, 13,7% tinham IUE e 18,4% tinham IU mista. Houve um caso de perfuração da bexiga, sem outras complicações peroperatórias maiores; no entanto, a taxa de urgência *de novo* foi de 21% e de urgência com perda urinária, de 5%.[30]

Parece que os SUM constituem um procedimento adequado e seguro na população geriátrica, no entanto, com taxas de sucesso menores, principalmente pelo risco de sintomas urinários de armazenamento pós-operatórios.

A injeção periuretral é uma técnica minimamente invasiva de tratamento da IUE em que diversas substâncias

são injetadas, via trans ou periuretral, com objetivo de melhorar a coaptação uretral. Dentre as substâncias utilizadas destacam-se o colágeno bovino purificado e *Durasphere*® (aprovados pela Food and Drug Administration – FDA), politetrafluoroetileno (PTFE), microimplante de silicone, gordura autóloga.[31] Novos dispositivos estão sob investigação, como o uso de balões ajustáveis implantados junto ao colo vesical, que possibilitam o ajuste de pressão necessário para a coaptação do colo vesical.

Incontinência urinária no idoso

A incontinência urinária é muito prevalente na população geriátrica devido principalmente à grande variedade de patologias que geram alterações vesicais que acometem estes pacientes.

Além do próprio "envelhecimento vesical", no idoso são comuns alterações cerebrais, medulares e psiquiátricas que comprometem a função miccional. Além disso, temos também problemas: (1) de deambulação e cognitivos que dificultam o pronto atendimento do desejo de urinar; (2) de funcionamento intestinal inadequado que muitas vezes resulta em impactação fecal; (3) a utilização frequente de medicações que podem alterar o armazenamento e/ou esvaziamento da bexiga ou gerar poliúria, com destaque para os diuréticos, cardiotônicos, vasodilatadores, betabloqueadores e hipoglicemiantes; (4) maior prevalência de infecções urinárias; (5) problemas de esvaziamento vesical por aumento prostático.[32,33] Os distúrbios associados à incontinência urinária no idoso são: estado confusional, dificuldade de deambulação/restrição ao leito, infecção urinária, distúrbios psicológicos (p. ex., depressão grave), uso de fármacos, impactação fecal, atrofia uretral e vaginal e poliúria.

A avaliação precisa e o tratamento voltado para os distúrbios associados à perda de urina na classe geriátrica geralmente têm um impacto importante na melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Capítulo 246

Manifestações Clínicas do Trato Urinário Inferior

Antonio Carlos Lima Pompeo e Caio Cesar Cintra

Introdução

Na prática clínica diária, queixas miccionais são bastante comuns, sobretudo a partir dos 40 anos de idade.[1] Durante muito tempo atribuíram-se esses sintomas à hiperplasia prostática benigna, no homem.

Hoje, no entanto, reconhece-se uma série de causas distintas para tais sintomas que acometem, inclusive, mulheres e crianças. O termo "prostatismo", portanto, é considerado inadequado.

Os sintomas ou manifestações do trato urinário inferior (MaTUI), ou LUTS (*lower urinary tract symptoms*), como os autores de língua inglesa denominam, compreendem um complexo sintomatológico comum a diversas afecções clínicas, caracterizando-se como uma síndrome. Esses sintomas foram, durante muito tempo, classificados como sintomas obstrutivos (jato fraco, esforço miccional, sensação de esvaziamento vesical incompleto, hesitância e retenção urinária) e sintomas irritativos (disúria, polaciúria, nictúria, urgência e urge-incontinênca miccional).

Em 2002, a Sociedade Internacional de Continência[1,2] reviu a utilização desses termos e padronizou uma nova terminologia, mais adequada e não relacionada com a eventual etiologia do processo causal, mas sim à disfunção vesical apresentada.

Os sintomas obstrutivos foram reclassificados como sintomas de esvaziamento vesical, e os sintomas irritativos receberam o nome de sintomas de armazenamento vesical (Tabela 246.1). Além disso, uma nova categoria de sintomas passou a ser descrita: a dos sintomas pós-miccionais.[1]

Tabela 246.1 Classificação dos sintomas urinários segundo a Sociedade Internacional de Continência, 2002.[1]

Sintomas de esvaziamento vesical (antigos sintomas miccionais obstrutivos)	Sintomas de armazenamento vesical (antigos sintomas miccionais irritativos)	Sintomas pós-miccionais
Esforço miccional	Urgência	Sensação de esvaziamento vesical incompleto
Jato fraco	Urge-incontinência	Perda urinária após a micção
Gotejamento terminal	Polaciúria	–
Hesitância	Incontinência urinária de esforço	–
Jato espraiado ou dividido	–	–

A seguir, faremos uma breve análise dos diversos aspectos envolvidos nesta síndrome e sua relação com algumas patologias, para que o clínico geral possa ter uma visão abrangente de seus aspectos mais particulares.

Epidemiologia e etiopatogenia

Não existem restrições próprias de sexo e idade para o aparecimento de sintomas miccionais. Eles podem se associar a uma série de condições clínicas distintas, direta ou indiretamente relacionadas com o trato urinário inferior. No entanto, de uma maneira geral, sua incidência é mais significativa a partir da sexta década de vida,[2] em ambos os sexos.

Entre as suas etiologias podemos citar:

- Hiperplasia prostática benigna (HPB), em homens
- Estenose de uretra e de meato uretral
- Disfunções miccionais funcionais (micção dissinérgica)
- Diabetes melito
- Doenças neurológicas (Parkinson, demência, esclerose múltipla, malformações do tubo neural e sequelas de acidente vascular encefálico [AVE] e lesão medular)
- Disfunções cardiológicas, renais e hepáticas
- Varizes de membros inferiores e edema idiopático
- Senilidade (mudanças no ritmo de secreção do hormônio antidiurético, alteração no ciclo sono-vigília e envelhecimento vesical)
- Doenças do trato urinário inferior (tumor de bexiga, litíase urinária, cistite intersticial, incontinência urinária de esforço).

Manifestações do trato urinário inferior

O reflexo miccional envolve um mecanismo bastante complexo e ainda não completamente conhecido. Por depender da integração entre diversas áreas dos sistemas nervoso central e periférico, do órgão efetor (bexiga) e de sua íntima relação com outras estruturas do aparelho geniturinário, intestinos e assoalho pélvico, a dinâmica miccional pode ser afetada por uma série de doenças que acometam qualquer um destes sistemas (Tabela 246.2).[1]

Anatomicamente, o trato urinário inferior é representado pela bexiga e pela uretra e apresenta duas funções essenciais em indivíduos neurologicamente maduros: armazenar urina a baixas pressões e propiciar sua eliminação, sob controle voluntário em momento socialmente oportuno. Dessa forma, qualquer situação que culmine com perda urinária é considerada anormal.

Para que haja um funcionamento adequado do todo o sistema, é preciso existir integridade anatomofuncional das estruturas neurológicas envolvidas no reflexo miccional, preservação do órgão efetor (bexiga) e de suas relações anatômicas e um *status* cognitivo que permita ao indivíduo interpretar as informações relacionadas com o trato urinário, relacionando-o com o seu ambiente e ao *momentum social*.

Pesquisas recentes têm dado grande importância ao papel da aferência vesical e do urotélio no controle e na modulação ativa do reflexo miccional. ATP, óxido nítrico e fator de crescimento neurotrófico têm ganhado importância crescente na literatura especializada.[3–5]

A identificação de neuromarcadores de disfunção vesical e sua relação à resposta terapêutica em determinadas situações, associada ao mapeamento de vias neurológicas especificamente relacionadas com determinadas condições patológicas, através da ressonância nuclear magnética funcional,[3–5] também tem trazido grandes avanços nesta área.

É bastante provável que, em alguns anos, possamos vislumbrar o entendimento de situações ainda hoje pouco compreendidas, além de desenvolver de novas metodologias terapêuticas.

Tabela 246.2 Relação entre sintomatologia urinária e comprometimento das estruturas relacionadas com a fisiologia do trato urinário inferior.

Foco	Manifestação clínica	Exemplos
Comprometimento das vias neurológicas envolvidas no reflexo miccional	Alteração do controle voluntário sobre as fases de esvaziamento e armazenamento vesical	TCE Lesão medular Parkinson Esclerose múltipla

Alterações anatômicas do trato urinário inferior	Sintomas de esvaziamento e de armazenamento, relacionados sobretudo a processos obstrutivos	HPB Estenose de uretra Estenose de meato
Alterações funcionais do trato urinário inferior	Sintomas de armazenamento e esvaziamento de características variáveis, a depender da causa de base	Síndrome da bexiga hiperativa Envelhecimento vesical Síndrome hiperatividade/hipocontratilidade Micção dissinérgica Influência medicamentosa sobre trato urinário inferior
Alterações nas estruturas de suporte do trato urinário inferior	Sintomas de armazenamento e esvaziamento vesical	Prolapsos pélvicos, em mulheres
Alterações cognitivas	Perda da capacidade interpretativa sobre a função vesical, com desenvolvimento e/ou agravamento de sintomas de armazenamento e esvaziamento vesical	Estados demenciais TCE *Delirium*

HPB = hiperplasia benigna da próstata; TCE = traumatismo cranioecefálico.

Noções básicas de neurofisiologia do reflexo miccional

Funcionalmente, o sistema nervoso adquire uma estrutura vertical, o que o difere dos outros sistemas orgânicos. Sua estruturação e a necessidade de integração de múltiplas áreas distintas na regulação de um processo orgânico complexo, como a micção, exemplificam a complexidade dos mecanismos envolvidos.

Esta característica também expõe a fisiologia do trato urinário inferior a alterações pontuais em qualquer região do sistema nervoso relacionada com a sua regulação.

O córtex cerebral exerce um papel de comando, coordenação e modulação do reflexo miccional. Lesões neurológicas suprapontinas cursam frequentemente com hiperatividade detrusora (contrações detrusoras involuntárias e anômalas) devido à perda desta modulação sobre as vias inferiores. As manifestações clínicas associadas são a urgência e a urge-incontinência miccional e estão relacionadas, entre outras, às sequelas de AVE, doença de Parkinson, esclerose múltipla, traumatismos cranioencefálicos (TCE) e à presença de tumores cerebrais.[7]

A ponte, por sua vez, comanda a sinergia entre as fases de armazenamento e de esvaziamento vesical, coordenando contração detrusora e relaxamento esfincteriano.

O funcionamento harmonioso destas funções é chamado de sinergia vesicoesfincteriana e a sua perda, dissinergia vesicoesfincteriana.

Dentre as causas de interrupção da ascendência pontina sobre o reflexo miccional citam-se, principalmente, as doenças que acometem a medula espinal (traumatismo raquimedular, mielelites, seringomielia e os defeitos de formação do tubo neural – mielodisplasias).

Nas lesões medulares infrapontinas perde-se a coordenação entre o relaxamento esfincteriano e a contração vesical, o que leva a uma obstrução funcional de etiologia orgânica, elevadas pressões de micção, esvaziamento vesical incompleto e aumento na pressão de armazenamento urinário. Todos eles relacionados com uma elevada taxa de complicações urológicas.

Os tratos medulares são fundamentais na transmissão de impulsos nervosos aferentes e eferentes e na integração entre os centros miccionais superiores e inferiores, estes últimos representados pela medula sacral (S2-S4).

O sistema nervo autônomo (SNA) atua sobre o trato urinário inferior através do sistema simpático durante a fase de armazenamento, propiciando continência. Esta ação se faz através da estimulação de receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo vesical e na uretra proximal, e de receptores beta-3-adrenérgicos, presentes no corpo vesical. Estes últimos estimulam o relaxamento da musculatura detrusora, ao passo que o estímulo alfa-adrenérgico leva a contração muscular lisa e aumento da resistência infravesical, através da contração do esfíncter uretral interno.

A fase de esvaziamento vesical depende da liberação de acetilcolina, através do SNA parassimpático, com origem em núcleos sacrais, localizados ao nível de S2-S4 e consequente estimulação de receptores muscarínicos M2 e M3, presentes na musculatura detrusora supratrigonal.

Processos patológicos que comprometam a medula em sua porção terminal, ou os nervos pélvicos (diabetes melito, alcoolismo crônico, estados pós-operatórios de cirurgias ablativas pélvicas, hérnia de disco etc.) podem levar a um processo de descentralização vesical com hipo ou acontratilidade detrusora por denervação, perda de complacência e esvaziamento vesical incompleto.

O trato urinário inferior também sofre influência somática através do nervo pudendo e da sua ação sobre o esfíncter uretral externo e do assoalho pélvico. Esse controle se dá a partir do núcleo de Onuff,[6] localizado também na medula sacral e tem papel fundamental no controle social da continência através da contração voluntária destes elementos musculares estriados, com consequente manutenção da resistência infravesical.

Estímulos externos ao trato urinário podem influenciar, ou agravar, sintomatologia miccional preexistente. Qualquer situação que curse com aumento do débito urinário, por exemplo, pode levar a polaciúria.

Algumas classes de medicações como diuréticos, drogas simpaticomiméticas (descongestionantes nasais), antidepressivos e neurolépticos também podem desencadear ou agravar sintomatologia miccional, por afetar a neurofisiologia normal da micção.

Obstrução infravesical

Pode ser causada por qualquer alteração anatômica ou funcional, que cause obstrução ao fluxo urinário.

As causas anatômicas (estenose de meato, estenose de uretra, hiperplasia benigna da próstata, em homens, prolapsos genitais em mulheres, hipercorreção cirúrgica da incontinência urinária de esforço, válvula de uretra posterior, em meninos) são normalmente mais intuitivas e facilmente compreendidas.

No entanto, também existem causas funcionais de obstrução infravesical. Elas estão presentes quando há uma alteração de relaxamento do aparato esfincteriano interno, externo ou do assoalho pélvico que cause impedimento ao livre fluxo urinário.

Etiologicamente, essa obstrução pode se relacionar a uma causa orgânica ou comportamental. O exemplo clássico da obstrução infravesical funcional de etiologia orgânica é a lesão medular, em que a disfunção neurológica compromete a modulação pontina sobre a contração detrusora e o relaxamento esfincteriano externo levando à contração simultânea dos dois mecanismos (dissinergia vesicoesfincteriana), com consequente obstrução ao fluxo, elevadas pressões de micção, esvaziamento vesical incompleto e potencial dano aos tratos urinários inferior e superior.

A obstrução funcional comportamental (micção disfuncional) ocorre quando o indivíduo adquire hábito miccional inadequado e, em vez de relaxar a musculatura perineal e o esfíncter externo ao urinar, contrai essa musculatura inadequada e voluntariamente, também gerando um sistema de baixo fluxo/elevada pressão de micção e suas complicações. Obstruções funcionais também podem ser induzidas farmacologicamente, sobretudo por antidepressivos tricíclicos, drogas simpaticomiméticas e neurolépticos. As causas de obstrução infravesical são:

- HPB, estenoses de uretra e de meato uretral, prolapsos de órgãos pélvicos
- Dissinergia vesicoesfincteriana (etiologia orgânica): lesão medular
- Pseudodissinergia (etiologia funcional): contração voluntária do aparato esfincteriano externo.

Hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia benigna da próstata (HPB) é uma afecção comum nos homens a partir da quarta década de vida,

sendo responsável pelas MaTUI de grande parte desta população. Por ser de grande frequência na prática clínica urológica, será brevemente discutida aqui.

Sua incidência aumenta linearmente com a idade.[7,8] Ela se torna clinicamente evidente em 50% dos homens aos 50 anos de idade e em 80%, aos 80 anos. Sintomas urinários moderados a graves são descritos em 18, 29, 40 e 56% dos homens americanos nas 4ª, 5ª, 6ª e 7ª décadas de vida, respectivamente.[9]

Dois mecanismos distintos são aventados, na fisiopatologia dos sintomas desta condição, podendo ocorrer isolada ou conjuntamente:

- Obstrução mecânica (elemento estático): relacionada com o aumento dimensional da glândula
- Obstrução funcional (elemento dinâmico): relacionada com a hiperatividade da musculatura lisa, ao nível da uretra prostática.

Quadros de obstrução infravesical de longa data podem se associar a alterações vesicais secundárias e, consequentemente, a sintomas de armazenamento vesical, frequentemente observados em pacientes com HPB.

De fato, hiperatividade detrusora ocorre em aproximadamente 50% dos homens com obstrução infravesical por HPB. Destes, apenas 70% respondem à desobstrução cirúrgica[9,10] e mantém as queixas de urgência, frequência e urge-incontinência, mesmo após serem tratados cirurgicamente.

Apesar da clássica relação entre obstrução infravesical e hiperatividade detrusora em homens portadores de HPB, outras causas podem estar associadas à sintomatologia clínica relatada, uma vez que tais sintomas têm origem multifatorial. Envelhecimento vesical, doença de Parkinson, antecedente de acidente vascular encefálico, diabetes e outros também podem contribuir na gênese das queixas apresentadas.

O tratamento da HPB pode ser dividido em: farmacológico e cirúrgico.

O primeiro objetiva a melhoria dos sintomas, da qualidade de vida e a diminuição dos riscos relacionados com o quadro (retenção urinária e necessidade de intervenção cirúrgica), a médio prazo.[11]

O tratamento invasivo está reservado a pacientes com complicações secundárias à doença de base e àqueles com persistência dos sintomas, apesar do tratamento conservador, sobretudo se esta persistência levar a impacto significativo em sua QV.

A associação de alfabloqueadores a inibidores de 5-alfarredutase diminuiu a incidência das complicações a médio prazo (4,5 anos) em indivíduos portadores de próstatas maiores que 30 gramas, PSA > 1,5 ng/mol, MaTUI moderada e grave ou progressiva[8] e tem se tornado prática urológica habitual, nestas situações.[11]

Recentemente, a utilização de drogas empregadas no tratamento da disfunção erétil tem ganhado espaço no arsenal terapêutico dos sintomas urinários.

Devido à alta associação entre HPB e disfunção sexual erétil nestes indivíduos, notou-se a eficácia dos inibidores de fosfodiesterase tipo 5, utilizados no tratamento farmacológico da disfunção erétil, na melhoria dos sintomas miccionais. Embora o mecanismo exato de ação ainda seja motivo de controvérsia, essa classe de drogas tem se mostrado eficiente nesta situação, quando comparadas a placebo, e ainda melhores, quando associadas a alfabloqueadores.[12]

A associação de medicações anticolinérgicas aos alfabloqueadores na tentativa de controle dos sintomas de armazenamento associados também tem se mostrado segura, em pacientes sem resíduo pós-miccional significativo. Esta associação de drogas parece melhorar o escore de sintomas, sem aumentar a incidência de complicações clínicas.[13]

Doenças neurológicas e suas manifestações urinárias

A neurofisiologia do reflexo miccional é bastante complexa, não totalmente compreendida e multitopográfica. Portanto, a fisiologia miccional como um todo se faz bastante vulnerável a alterações neurológicas, mesmo que pontuais, em diversas localizações.

Alterações mínimas do *status* cognitivo também têm o potencial de intensificar distúrbios miccionais, a partir do momento em que comprometem a capacidade interpretativa e de adequação social dos indivíduos.

Conforme exposto previamente, comprometimentos topograficamente similares tendem a se manifestar de maneira semelhante. No entanto, devido sua característica multifatorial, definir o tipo de disfunção miccional de um

indivíduo baseando-se apenas na topografia e na natureza da lesão é insuficiente na determinação definitiva de sua característica clínica.

Dentre as doenças neurológicas com manifestações urinárias frequentes citam-se as lesões centrais altas (TCE, tumores cerebrais, sequelas de AVE), a doença de Parkinson, a esclerose múltipla, os traumatismos raquimedulares e as malformações congênitas (defeitos do tubo neural). Além disso, descompensações do quadro clínico geral e situações associadas ao desenvolvimento de neuropatia periférica também podem influenciar o aparecimento de MaTUI.

A seguir, descreveremos algumas das características presentes em duas condições frequentes: o mal de Parkinson e as lesões vasculares encefálicas.

A doença de Parkinson resulta de uma deficiência relativa de dopamina com consequente predominância colinérgica ao nível do corpo estriado. MaTUI pode ser identificada em 35 a 70% dos casos, manifestando-se mesmo no início do problema, quando as outras alterações neurológicas ainda são discretas. Nestes casos, o achado urodinâmico mais comum é o de hiperatividade detrusora, embora outros padrões possam ocorrer.[14]

Além dos sintomas de armazenamento vesical, estes pacientes podem apresentar queixas referentes ao esvaziamento, seja pela coexistência de HPB, seja pela presença de pseudodissinergia vesicoesfincteriana secundária ao alentecimento do relaxamento do esfíncter uretral externo, secundário à doença de base.[19]

A diferenciação dos dois quadros, que é fundamental na definição da conduta terapêutica, pode ser difícil através da urodinâmica convencional. Nestes casos, a videourodinâmica ou a eletroneuromiografia podem auxiliar na diferenciação diagnóstica.

Como a principal queixa urinária desses pacientes está relacionada com a presença de hiperatividade detrusora, o tratamento com anticolinérgicos pode estar indicado na ausência de distúrbios de esvaziamento significativos, ponderando-se a presença de efeitos colaterais. A dose terapêutica deve ser titulada, uma vez que as medicações antiparkinsonianas também apresentam efeito anticolinérgico e existe potencialização dos efeitos colaterais.

A disponibilidade de medicações de liberação lenta, com melhores resultados e maior tolerabilidade quando comparadas às medicações de liberação regular e das drogas M3 seletivas, aumentou o arsenal terapêutico disponível para o manuseio das situações mais complexas.[15]

Existe uma elevada incidência de incontinência urinária (60%) após procedimentos cirúrgico para a desobstrução infravesical, neste grupo pacientes,[16] de forma que esta conduta deve ser muito bem ponderada, quando indicada.

Os pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) tendem a evoluir com hiperatividade detrusora sem dissinergia vesicoesfincteriana e consequentes polaciúria, urgência e urge-incontinência.

Os sintomas urinários tendem a regredir na grande maioria dos acometidos, após 3 meses, em média, do evento agudo.

Pacientes que evoluem inicialmente com retenção urinária apresentam um prognóstico de sobrevida pior, relacionada com o evento clínico inicial. As considerações terapêuticas, em geral, são as mesmas feitas para os portadores de doença de Parkinson.

As outras afecções neurológicas, menos comuns, ou mais relacionadas com eventos traumáticos (bexiga neurogênica), constituem grupo especial e devem ser tratadas, preferencialmente, pelo urologista com experiência na área de neurourologia e disfunção miccional.

Diabetes melito

O diabetes melito evolui com complicações neurológicas e microangiopáticas bem conhecidas. Ao nível do trato urinário inferior, elas se manifestam através de neuropatia periférica, sobretudo sensorial e de neuropatia autonômica.[18] A hiperglicemia aguda compromete a função nervosa periférica, ao passo que sua alteração crônica causa perda de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas, além de regeneração neurológica anômala.[19]

Cinco a 10% dos diabéticos apresentam queixas urinárias. Um terço deles tem alteração da função vesicoesfincteriana comprovada através do estudo urodinâmico.[18]

Além de disfunções causadas por distúrbios próprios do trato urinário inferior ou das via nervosas envolvidas no reflexo miccional, alguns pacientes podem apresentar sintomas secundários à diurese osmótica e poliúria global.

Nestas condições, a simples compensação do quadro clínico pode cursar com melhorias significativas nas queixas apresentadas.

Esses doentes manifestam perda progressiva da sensibilidade vesical, distensão progressiva e consequente disfunção muscular. Hipocontratilidade detrusora associada ao esvaziamento vesical incompleto e retenção urinária são representações clássicas da cistopatia diabética.

Desarranjos autônomos secundários podem cursar, ainda, com hiperatividade detrusora e sintomas de armazenamento associados. Além das alterações descritas, existe uma propensão à maior incidência de infecções urinárias, nestes pacientes.

Tratamento precoce e controle adequado da glicemia são fundamentais na prevenção dessa complicação. Micções controladas pelo relógio são fundamentais na prevenção da hiperdistensão vesical naqueles pacientes que já apresentam comprometimento de sensibilidade. A incidência de cistopatia diabética está diretamente relacionada com o tempo de evolução da doença de base.

Manifestações do trato urinário inferior em mulheres

O quadro clássico de "prostatismo" não é uma exclusividade dos homens. As mulheres também apresentam uma incidência considerável de queixas urinárias que, entretanto, tendem a ser pouco valorizadas.[20]

A grande maioria delas se relaciona à síndrome da bexiga hiperativa, embora outras etiologias possam estar relacionadas: envelhecimento vesical, prolapsos pélvicos, alterações hormonais e sequelas de tratamentos oncoginecológicos (cirurgias ablativas pélvicas e radioterapia).

Obstrução infravesical também pode estar presente nas mulheres. Apesar de se relacionar preferencialmente à hipercorreção cirúrgica da incontinência urinária de esforço (26%), outras causas anatômicas como estenoses (16%), obstrução por prolapsos (24%), divertículos de uretra (3%) e funcionais (5%) podem estar presentes.[21] O seu diagnóstico, entretanto, é complexo e motivo de controvérsia e necessita de alto índice de suspeição.[21–23]

Insuficências cardíaca, renal ou hepática

Qualquer doença que curse com retenção hídrica pode causar sintomas urinários, principalmente noctúria. Esta sintomatologia está associada, normalmente, a um processo de redistribuição do líquido acumulado no terceiro espaço na posição supina que ocorre no período da noite devido ao decúbito, durante o sono.

A sobrecarga volumétrica causa aumento do fluxo glomerular com consequente poliúria noturna. A utilização de diuréticos, ou a ingestão hídrica em horário inadequado, também podem levar ao aparecimento de sintomas urinários com manifestações preferencialmente noturnas. Estas queixas são facilmente tratadas após avaliação do diário miccional e de reorientação comportamental e da posologia medicamentosa.

Obviamente, quando associada a alterações orgânicas e/ou funcionais do trato urinário inferior, esse quadro intensifica os sintomas de base.

Alterações senis

Pacientes idosos apresentam alterações fisiológicas que podem se relacionar ao aparecimento de sintomatologia miccional.

Mudanças no ritmo de secreção do hormônio antidiurético (ADH) podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de poliúria noturna. Alterações do ciclo sono-vigília, com diminuição do limiar do sono, também podem cursar com aumento da frequência miccional noturna. Além disso, esses indivíduos frequentemente apresentam comorbidades associadas e fazem uso de diversas medicações.

Doenças associadas e a prescrição utilizada também podem influenciar, conforme discutido previamente, a clínica apresentada. Processos orgânicos distintos como prejuízo cognitivo, imobilidade, depressão, institucionalização, uso de medicações, constipação intestinal e outras particularidades da população idosa contribuem significativamente para o desenvolvimento de MaTUI, podendo, inclusive, ser a sua causa principal.

Modificações vesicais associadas à senilidade e não necessariamente relacionadas com processos obstrutivos

como degeneração miogênica, aumento da massa vesical por deposição de colágeno e modificações do microambiente neurológico têm sido observadas e podem comprometer a função do órgão.[24] São bem conhecidas alterações microscópicas e ultraestruturais de bexigas envelhecidas[28] e sua relação com alterações funcionais apresentadas.

Portanto, a presença de sintomas miccionais em um paciente idoso tende a ser multifatorial e reflete, não raramente, um quadro clínico global, com fatores intrínsecos e extrínsecos ao aparelho urinário.

A infraestrutura domiciliar também é um aspecto importante a ser levado em consideração. Mobilidade e possibilidade de se alcançar o toalete prontamente na vigência de urgência miccional assumem importância significativa. Destreza manual e a disponibilidade de um cuidador também são aspectos a serem analisados.

A Sociedade Internacional de Continência reconhece como pouco provável a correção da incontinência urinária em idosos imobilizados ou nos quais as funções globais não possam ser restabelecidas.[25]

Concepções culturais podem influenciar a procura por auxílio especializado. Existe um conceito equivocado que algumas alterações funcionais, dentre elas a fisiologia da micção, fazem parte de um processo natural, imutável, do próprio envelhecimento. Ao avaliarmos o ritmo de envelhecimento populacional, fica clara a necessidade de se formarem médicos capacitados a lidar, especificamente com esses aspectos. O envelhecimento é uma indústria crescente. Em 2020, estima-se que metade da população dos EUA terão mais de 45 anos de idade e 20% da força de trabalho terão mais de 65 anos.[26]

Uma caracterização precisa dos efeitos do envelhecimento na função urinária é difícil. Estudos longitudinais são prejudicados por se tratar de uma população com elevado índice de mortalidade; as comorbidades associadas dificultam avaliações mais precisas, assim como dificultam a diferenciação entre as mudanças induzidas pela doença ou pelo processo de envelhecimento. A heterogenicidade da população geriátrica impõe outro desafio epidemiológico.

Pessoas idosas podem apresentar uma associação de alterações funcionais, o que dificulta o tratamento distúrbio-específico. Hipocontratilidade detrusora associada a esvaziamento vesical incompleto e hiperatividade detrusora podem coexistir, em um mesmo paciente. Este padrão miccional é a segunda causa de incontinência urinária em pacientes institucionalizados, nos EUA.[26]

Pelo exposto, fica claro que a presença de disfunções miccionais na população idosa é um assunto importante, complexo e multifatorial. Sua apreciação, assim como o seu tratamento envolvem conhecimento específico e completo de todas as variáveis pertinentes. É muito provável, e até certo ponto desejável, que esta análise se dê em caráter multidisciplinar, a fim de se alcançarem todos os objetivos terapêuticos, individualizando-se a conduta caso a caso.

Micções noturnas

O clínico geral normalmente e confronta com pacientes que apresentam queixas de micções noturnas habituais (Tabela 246.3). Cerca de 75% dos homens com mais de 50 anos de idade apresentam ao menos uma micção noturna. Dois episódios são comuns em 30% dos indivíduos entre 50 e 54 anos, e em 60% daqueles com idade entre 70 e 78 anos.[27]

Tabela 246.3 Diagnóstico diferencial dos distúrbios miccionais noturnos.

Entidade	Diagnóstico	Causas
Poliúria noturna de causas não urológicas	Diurese superior a 90 mℓ/h ou volume urinado noturno superior a 30% do volume total urinado	Edema MMII ICC Insuficiência hepática Insuficiência Renal Hiper-hidratação Senilidade

		Apneia noturna
Poliúria por produção urinária excessiva	Débito urinário superior a 40 mℓ/kg	Diabetes melito Diabetes insípido Distúrbios da sede e hiper-hidratação oral
Poliúria associada a distúrbios urológicos	Comprometimento da capacidade cistométrica funcional definido através do diário miccional e /ou da avaliação urodinâmica	Hiperatividade detrusora

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; MMII = membros inferiores.

Considera-se como anormal uma frequência acima de três episódios por noite. As causas de noctúria podem ser divididas em relação à sua origem: ela pode estar relacionada com alterações sistêmicas (poliúria noturna, poliúria global) ou a alterações vesicais, geralmente diminuição da capacidade cistométrica funcional noturna. Enquanto a primeira normalmente é tratada pelo clínico geral, a segunda fica a cargo do urologista, na maioria das vezes. Algumas vezes, ambos podem estar associados, dando origem à poliúria mista.

A discrepância entre os volumes urinários diurno e noturno deve levantar a hipótese de poliúria noturna. Diurese noturna superior a 90 mℓ/h, ou superior a 30% do volume urinado em 24 h, deve ser classificada como poliúria noturna secundária a causas não urológicas.[28] Dentre estas causas citam-se as varizes me membros inferiores, insuficiência cardíaca congestiva, hepática ou renal, edema idiopático, hiper-hidratação noturna e mudança no ritmo de secreção do hormônio antidiurético, dentre outras.

Distúrbios do sono também podem se associar à poliúria noturna. O paciente não é acordado pelo desejo miccional, mas como está acordado, urina. A apneia do sono é outra causa de poliúria a ser considerada nos idosos e nos hipertensos. Sua fisiopatologia está associada ao aumento de resistência da via respiratória, com consequente hipoxemia e vasoconstrição pulmonar. Este processo aumenta a pressão atrial e induz diurese dependente da liberação de peptídio atrial vasoativo.

Algumas vezes, a noctúria está associada a quadros de produção urinária excessiva, durante as 24 h. Este diagnóstico ocorre quando o débito urinário é superior a 40 mℓ/kg, podendo estar ligado a quadros de diabetes melito descompensado, de diabetes insípido ou a distúrbios da sede.[28]

Avaliação clínica

Indivíduos portadores de MaTUI precisam ser avaliados quanto a história clínica, a intensidade dos sintomas, a presença de hematúria e de doenças associadas (diabetes melito, doenças neurológicas, depressão, doenças cardiológicas, renais, hepáticas, constipação intestinal), a presença de infecção do trato urinário (ITU) e sobre o uso de medicações (antidepressivos, diuréticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, adrenérgicos, psicotrópicos) e cirurgias pregressas.

O exame físico e os exames complementares ajudam a complementar as informações necessárias.

O impacto que os sintomas apresentados têm sobre a qualidade de vida de cada indivíduo é fundamental na decisão terapêutica, uma vez que na grande maioria dos pacientes as queixas têm potencial impacto social, apenas. Sintomas semelhantes podem ter significados distintos para pessoas diferentes.

Existem vários instrumentos (questionários) para quantificar objetivamente os sintomas relatados. Estes questionários têm importância em ambientes de pesquisa clínica e na prática clínica diária, tanto no diagnóstico inicial quanto na quantificação da resposta terapêutica.

O diário miccional de 3 dias é outra ferramenta essencial na avaliação da MaTUI. Através dele pode-se determinar a capacidade cistométrica funcional, definir a presença de poliúria noturna e suas possíveis causas e identificar os excessos de ingestão hídrica. Assim como os questionários, ele também serve como parâmetro de resposta ao tratamento prescrito (Tabela 246.4).

Exames de imagem e funcionais devem ser solicitados sempre que for necessária uma avaliação mais

pormenorizada. Ultrassonografia do trato urinário, avaliação urodinâmica, uretrocistografia miccional e cintigrafia renal estática e dinâmica são os estudos complementares mais comumente utilizados, nestes casos. Sua indicação deve ser sempre individualizada e dirigida à questão clínica apresentada.

Tabela 246.4 Diário miccional.

Horário	Quantidade e tipo de líquido ingerido	Volume urinado	Caso faça cateterismo intermitente	Necessidade urgente de urinar*	Caso tenha perda involuntária de urina**	Atividade na ocasião da perda de urina (tosse, espirro, subir escada etc.)
8:00	250 mℓ de leite					
9:00		190 mℓ		++		
10:00	120 mℓ				+	Tossir

*+ = leve; ++ = moderada; +++ = grave. **+ = gotas; ++ = colheres; +++ = copos.

Tratamento

As MaTUI dvem ser tratadas de acordo com sua etiologia, intensidade dos sintomas e impacto sobra a qualidade de vida, além da associação com complicações urológicas e/ou sistêmicas. Avaliação individualizada para um diagnóstico correto é fundamental no sucesso terapêutico.

Várias modalidades terapêuticas estão disponíveis, e devem ser utilizadas isolada ou associadamente após análise cuidadosa dos seus riscos e benefícios. Farmacoterapia, fisioterapia perineal, aplicação de toxina botulínica, neuromodulação e procedimentos cirúrgicos clássicos são todos opções a serem consideradas.

Porém, o clínico que assiste o doente portador de MaTUI jamais deve se esquecer que as medidas comportamentais e regulatórias simples, como micção de horário, o controle de ingestão hídrica e o uso de medicações em horário apropriado sempre vão ter um papel central no manejo destes pacientes.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 15 | Ginecologia e Saúde da Mulher

Coordenadores
Angela Maggio da Fonseca
Vicente Renato Bagnoli

Capítulo 247 | Noções Básicas de Embriologia, Anatomia e Fisiologia do Sistema Genital Feminino
Capítulo 248 | Assistência Integral à Saúde da Mulher
Capítulo 249 | Aspectos Relevantes do Ciclo Menstrual na Fase Reprodutora
Capítulo 250 | Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência
Capítulo 251 | Síndrome Pré-menstrual
Capítulo 252 | Traumas Genitais
Capítulo 253 | Assistência à Mulher na Idade Reprodutora
Capítulo 254 | Assistência à Mulher no Climatério e na Senilidade
Capítulo 255 | Assistência à Mulher Portadora de Neoplasias Malignas das Mamas
Capítulo 256 | Ecografia Bi/Tridimensional Integrada na Identificação de Doenças Pélvicas

Capítulo 247

Noções Básicas de Embriologia, Anatomia e Fisiologia do Sistema Genital Feminino

Vicente Renato Bagnoli, Angela Maggio da Fonseca, Wilson Maça Yuki Ariê, Maria Hermínia Alegre Ariê e Fabio Bagnoli

Introdução

Nas últimas décadas, tem ocorrido aumento significativo da longevidade do ser humano. Por esta e outras razões, a mulher tem merecido atenção especial e vem sendo fonte de dados e pesquisas nas mais diferentes áreas, principalmente na da saúde. Isso tem possibilitado a melhora da qualidade de vida, expandido os conhecimentos relacionados e contribuído na formação de médicos e outros profissionais da saúde, revertendo em benefício para a humanidade. Atualmente, a medicina tem abrangência multidisciplinar, envolvendo desde a sexualidade, responsável pela reprodução e manutenção da espécie (na qual estão envolvidas a fisiologia e a fisiopatologia reprodutiva), até o planejamento da família, a assistência à gestante e ao neonato, o puerpério, a atenção à infância, o climatério e a senilidade, com benefícios relevantes decorrentes da tecnologia avançada que correlaciona os fatores ambientais, biológicos, psíquicos e sociais. A perspectiva multidisciplinar da saúde tem criado inúmeros campos de estudo com humanos, destacando-se a ampliação de áreas genéricas e específicas que envolvem as mulheres, o que determina maior cuidado com a sua saúde.

Este capítulo tem como objetivo transmitir informações desde fases precoces, como o desenvolvimento embrionário, a partir do qual há o desenvolvimento anatômico e instalam-se a fisiologia e a fisiopatologia da mulher. Essas informações possibilitam a profissionais de diferentes áreas compreenderem mais claramente o assunto e auxiliarem as mulheres nas suas diferentes idades, considerando-as como um todo a ser cuidado por profissionais gerais e especialistas.

Embriologia

O ser humano inicia seu desenvolvimento por ocasião da fecundação de um gameta feminino e um masculino, resultando, em condições normais, em um zigoto 46 XX (indivíduos do sexo feminino), ou 46 XY quando do sexo masculino. Existe uma tendência natural de o embrião se feminizar, pois, na ausência de androgênios testiculares, a diferenciação dos órgãos genitais internos e externos se faz nos padrões femininos. Deve-se salientar que o patrimônio genético e o padrão dos cromossomos são fundamentais para a perfeita diferenciação do embrião masculino e feminino. Nas últimas décadas, avanços diagnósticos por biologia molecular, histomorfometria de tecidos normais ou não, exames hormonais e outros têm possibilitado diagnósticos mais precisos de distúrbios da diferenciação sexual (malformações genitais) até então mal explicados. Deve-se destacar a descoberta do SRY em indivíduos sem cromossomo Y detectável, os amplos efeitos do hormônio inibidor dos ductos de Müller na diferenciação e regressão adequada dos ductos genitais e a participação do *gubernaculum*, que esclareceram dúvidas sobre alguns desses distúrbios do desenvolvimento sexual, como: distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular 46 XX (hermafrodita verdadeiro 46 XX); distúrbio do desenvolvimento sexual testicular 46 XX (homem 46 XX); distúrbio do desenvolvimento sexual disgenético 46 XX ou 46 XY (disgenesia gonadal pura 46 XX ou 46 XY) e outros.

Em condições normais, cerca de 24 a 30 h após a fecundação ocorre o início da divisão celular até formar o blastocisto, que é então nidado ao redor do 7º dia. As camadas primitivas são o ectoderma e o mesoderma, oriundos

das células amnióticas, e o endoderma, originário do saco vitelino, já existentes na 2ª semana.

Deve-se salientar que, por volta da terceira semana, tanto o embrião masculino como o feminino são semelhantes, sendo ambos revestidos pelo ectoderma, apresentando um intestino primitivo, e pelo endoderma. De cada lado do intestino primitivo há uma crista urogenital primitiva na qual se desenvolverão as gônadas, os ductos de Müller e de Wolff, que são de grande importância, pois dessas estruturas se formam na mulher o sistema urinário (ductos de Wolff) e órgãos genitais internos (ductos de Müller).

A diferenciação ovariana inicia-se na gônada primitiva indiferenciada por volta da 9ª semana, quando os cordões sexuais, junto a elementos germinativos, passam a formar oogônias e oócitos na porção cortical, caracterizando-se como ovário mais ou menos na 12ª semana. Embora o número de oócitos atinja até 5.000.000 no 5º mês de gestação, ao nascer a menina apresenta cerca de 2.000.000. Apesar dessa dinâmica, o ovário na fase uterina e na infância praticamente é desprovido de função endócrina, a qual somente será relevante a partir da fase pré-puberal.

Os ductos de Müller, ou paramesonéfricos (um de cada lado na cavidade celomática), a partir da 6ª semana passam a formar as tubas na porção mais cranial, permanecendo separados, fundindo-se na porção mediana e sofrendo processo de tunelização, que origina o corpo e o colo do útero e os dois terços superiores da vagina, que se unem na parte cranial do seio urogenital, completando a vagina. Esse processo independe de ação hormonal nos indivíduos do sexo feminino, nos quais não há secreção de hormônio inibidor dos ductos de Müller secretado apenas pelos testículos fetais.

Os ductos de Wolff, ou mesonéfricos, na mulher regridem quase completamente, permanecendo apenas as porções caudais, que se diferenciam no córtex e na zona medular renal.

Os ligamentos que fixam os órgãos genitais são formados a partir do mesentério urogenital primitivo, o qual se divide em ligamento largo (que se divide em mesovário e mesossalpinge) e ligamento redondo, que se desenvolve da crista urogenital primitiva.

Os órgãos genitais externos e o vestíbulo vulvar têm origem mais complexa. Assim, do seio urogenital formam-se vestíbulo, uretra e bexiga, além do tubérculo urogenital, que na mulher se diferencia em grandes e pequenos lábios, os quais permanecem separados. A porção mais cranial, chamada de eminência cloacal, regride, persistindo como clitóris. Todo esse processo se completa entre a 20ª e a 24ª semana.

Anatomia

Os órgãos genitais externos são constituídos pela região da pube, recoberta por pelos, e mais caudalmente estruturas denominadas de vulva, da qual fazem parte os grandes lábios, recobertos por pele e pelos, e os pequenos lábios, também revestidos por pele e separados das estruturas anteriores pelo sulco interlabial, e medianamente dando acesso ao introito vaginal, unindo-se superiormente para revestir o clitóris. A parte posterior da vulva dá continuidade ao períneo, que delimita os órgãos genitais das estruturas do sistema digestivo (ânus), destacando-se a musculatura perineal, que forma o assoalho pélvico.

O vestíbulo tem como limite a membrana himenal, que faz continuidade com a vagina e demais órgãos internos.

A vagina, o colo do útero, o corpo uterino, as tubas, os ligamentos e os ovários constituem os órgãos genitais internos, de fundamental importância para a reprodução, pois a vagina possibilita o ato sexual; o útero, a nidação e a gestação; e os ovários, a produção hormonal e dos gametas. Deve-se ainda recordar que existem glândulas acessórias, como as de Bartholin e Skene, que auxiliam no processo de lubrificação vaginal.

Para a estática dos órgãos genitais, dois sistemas são fundamentais. O de suspensão, constituído pela fáscia pélvica visceral e estruturas importantes, como os ligamentos de Mackenrodt, ligamentos pubovesicouterinos, ligamentos uterossacros, paracolpos e ligamentos de outras origens, como redondo e largo, destacando-se a importância do total revestimento da cavidade pélvica pelo peritônio pélvico. O segundo sistema é o de sustentação, também chamado de diafragma pélvico, composto pelo sistema musculoaponeurótico. Os músculos mais importantes são: levantador do ânus, pubococcígeo, transverso superficial e profundo do períneo, isquiocavernoso e bulbocavernoso.

A irrigação dos órgãos genitais é complexa, sendo o vaso mais importante a artéria uterina, ramo da ilíaca interna ou hipogástrica. Desse vaso formam-se o ramo cervicovaginal e as artérias arqueadas. Superiormente, ele se anastomosa com a artéria ovárica, que se origina do infundíbulo pélvico. A artéria pudenda interna, ramo da ilíaca, forma ramos para o períneo, a vulva e a vagina, que atuam nas regiões pudenda externa e femoral. As veias

acompanham as artérias, formam inúmeros plexos anastomóticos, principalmente na vulva; a irrigação superior drena para o infundíbulo pélvico por meio da veia ovárica, que do lado direito desemboca na veia cava inferior e no lado esquerdo na veia renal. A drenagem da porção média vai para a veia ilíaca interna e, da região vulvoperineal, para as veias pudendas.

A drenagem linfática é de grande relevância, sendo também complexa. Assim, ovários, tubas e fundo do útero caminham para os linfáticos pré-sacrais; istmo, colo do útero e fórnices vaginais, para os ilíacos internos, externos, obturadores e pré-sacrais; vagina e formações labiais, para os linfonodos inguinais superficiais e profundos; e o clitóris, para os linfonodos inguinais intrapélvicos.

A inervação dos órgãos genitais, pelve e períneo é da maior importância, pois tem funções sensoriais significativas representadas pelo sistema nervoso sensorial, composto pelos nervos ílio-hipogástrico, ilioinguinal, obturador, genitofemoral, pudendo interno e sistema nervoso autônomo, chamado de vegetativo, composto pelo sistema nervoso ortossimpático, cujas fibras nascem da medula dorsolombar, e sistema parassimpático, cujas fibras originam-se nos centros bulbares e cranianos. Esses dois sistemas funcionam de maneira antagônica.

Fisiologia

A fisiologia da mulher é complexa e dinâmica, com características peculiares a cada faixa etária. Neste capítulo introdutório serão comentados apenas os sistemas participantes, assim como suas secreções, pois os detalhes serão analisados em capítulo específico com atenção particular às diferenças em cada fase da vida da mulher.

No ciclo menstrual, além do sistema genital (ovários, útero, vagina e genitais externos), já comentado, participam outros sistemas, como o eixo hipotálamo-hipófise e as glândulas acessórias, que em conjunto são denominados sistema neuroendócrino-reprodutor.

O componente central, constituído pelo sistema límbico, hipotálamo e hipófise, é de fundamental importância, uma vez que propicia a interação do meio ambiente com a endocrinologia feminina por meio do sistema límbico, possibilitando, por meio da secreção dos peptídios hipotalâmicos, controlar a secreção na hipófise de gonadotrofinas e outros hormônios tróficos, como o tireotrófico, adrenocorticotrófico, prolactina e hormônio de crescimento, indispensáveis para o perfeito funcionamento endócrino feminino.

O controle neuroendócrino do ciclo menstrual, embora ocorra em essência no componente central, é feito pelos esteroides ovarianos, bem como por outros fatores ovarianos e também por secreções de outras glândulas, como a tireoide.

Os dois ovários estão localizados na pelve e são os principais responsáveis pela esteroidogênese na mulher, sendo também os fornecedores dos gametas femininos, indispensáveis para o processo da reprodução, como já comentado. Deve-se salientar que a esteroidogênese também ocorre na suprarrenal e no tecido adiposo periférico, sendo os principais hormônios femininos secretados nos ovários o estradiol e a progesterona, e, como intermediários, a deidroepiandrosterona, a androstenediona e a testosterona, que, por ação da aromatase, convertem-se nos hormônios femininos anteriormente mencionados.

Ainda nos ovários, além dos esteroides, são secretadas substâncias que participam do controle autócrino e parácrino, como: fator de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento alfaepidérmico, fator de crescimento dos fibroblastos, activina, inibinas, citocinas e outras.

A suprarrenal e o tecido periférico, principalmente o adiposo, como citado, participam da esteroidogênese de modo menos intenso, mas sendo importante a secreção dos precursores, como deidroepiandrosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, 17-alfa-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona, principalmente no período do climatério, pois, por meio da conversão periférica em estrona, determinam o reequilíbrio endócrino em grande parte das mulheres.

Os hormônios sexuais são os responsáveis pelas características sexuais e, como já citado, participam ativamente do ciclo menstrual e da manutenção do trofismo e da função dos órgãos da reprodução. Nas últimas décadas, os avanços em biologia molecular e métodos de dosagens hormonais conduziram a melhores condições de diagnóstico de distúrbios menstruais, como amenorreia primária e hiperandrogenismo, com diferentes tipos de distúrbios enzimáticos da esteroidogênese adrenal e ovariana, sem dúvida facilitando a condução assistencial dos mesmos.

Útero, tubas, vagina e órgãos genitais externos apresentam variações nas diferentes fases dos ciclos biológicos da mulher, assim como durante a fase reprodutiva (menacme). Os ciclos mensais conferem a esses órgãos

características apropriadas para o coito, a fecundação e a gestação. Na falta de gravidez, o folículo roto transformado em corpo lúteo regride e inicia a menstruação e, consequentemente, novo ciclo menstrual, como será abordado em tópico específico.

Para concluir, deve-se salientar que tireoide, suprarrenal, pâncreas, fígado e rins também participam, por mecanismos diversos, da fisiologia menstrual.

Capítulo 248

Assistência Integral à Saúde da Mulher

José Aristodemo Pinotti (in memoriam), Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Fabio Bagnoli e Pérsio Yvon Adri Cezarino

Introdução

A medicina preventiva na saúde da mulher, cada vez mais, torna-se fundamental, pois, com o aumento da longevidade, necessita-se oferecer, em todas as suas fases biológicas, melhor qualidade de vida. Deve-se recordar que, no Império Romano, a expectativa de vida da mulher era de 25 anos, de acordo com o primeiro levantamento realizado na história.

Na época do triunvirato, a política era comandada por Júlio César e Pompeu, e a economia por Crasso. Júlio César casou sua filha, Júlia, com Pompeu, para que o herdeiro do trono fosse seu descendente direto. Contudo, Júlia faleceu durante o parto aos 23 anos, quando se observou que a média etária de falecimento das mulheres era de 25 anos.

Até o século 15, a média etária de vida da mulher era 30 anos; na época da rainha Vitória (1837-1901), passou para 45 anos. No início do século 20, era de 50 anos, e, atualmente, as estatísticas mostram que a média etária é de 70 a 75 anos, graças a todos os mecanismos utilizados nos dias atuais para a atenção integral à saúde da mulher. Vale salientar que esses números variam quando comparam-se nações desenvolvidas e subdesenvolvidas (Figura 248.1).

A atenção integral deve ser prestada durante pré-natal, parto, puerpério, infância, adolescência, menacme (fase reprodutiva), climatério e senilidade.

Mulher na sociedade

A mulher na sociedade, em muitos países e nas diferentes classes sociais, ainda tem sido considerada como cidadã de segunda classe, cabendo-lhe muitas obrigações e poucos direitos. Na maioria das vezes, ela deve estar disponível ao parceiro e não pode ter gravidez indesejada, tampouco doenças sexuais.

A sociedade espera que a mulher tome conta da casa e dos filhos sem ter salário nem aposentadoria para essas funções, e sempre que ocorre algo errado, em geral, ela é considerada culpada.

É importante que a mulher tenha conhecimento do seu corpo e dos seus direitos para que cada vez mais ocupe o seu real lugar na comunidade. Este capítulo se aterá apenas à assistência integral à saúde da mulher. É direito da mulher, independentemente de ser solteira, casada, com ou sem filhos, ter acesso à assistência médica básica dirigida a prevenção, detecção precoce de doenças, tratamento, reabilitação e outros problemas relacionados com a saúde, como alimentação, sexualidade, planejamento familiar e atenção durante a terceira idade.

Mulher e sistema de saúde

Apesar da luta das mulheres liderada por grupos organizados e dos direitos conquistados, ainda persiste um componente importante de dominação e discriminação das mulheres nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Esse processo é evidente no sistema de saúde, particularmente do terceiro mundo, em que a mulher não é prioridade nem do sistema nem dela mesma, uma vez que a prioridade da mulher é sempre os filhos. A seguir, vem o seu companheiro, e ela mesma se coloca em último lugar nas questões de saúde da família. A maior prova disso

reside na comparação das relações entre mortalidade infantil e mortalidade materna nos países desenvolvidos com os países em desenvolvimento. A mortalidade infantil nos países de terceiro mundo é alta, chegando a ser de 20 a 50 vezes maior do que nos países desenvolvidos.

Resumidamente, nas características do atendimento da mulher nos países em desenvolvimento, observa-se que o objetivo dessa atenção não tem sido exatamente a mulher, mas questões políticas ou outros aspectos para os quais a mulher é usada como instrumento. Existe excessiva burocracia no atendimento à mulher e também a todos os demais usuários do sistema, não há uma base epidemiológica nem definição de prioridades, e, frequentemente, as mulheres não são ouvidas em relação ao seu próprio atendimento.

A seguir, serão descritas algumas características dos itens referidos anteriormente e que demonstram a maneira iníqua pela qual a mulher tem sido atendida pelo sistema de saúde.

Uma demonstração de que o objetivo das ações que envolvem a mulher no sistema de saúde não é a mulher, mas sim outros propósitos, é percebida na avaliação sequencial dos programas internacionais sobre a saúde da mulher a partir da década de 1960. Nessa década, foram modismos os programas de *Maternal and Child Health Care*. O objetivo principal desses programas era obter recém-nascidos sadios, e o que se conseguiu, nos países em desenvolvimento, foi uma queda da mortalidade infantil. Como mostra a maioria das estatísticas, na década de 1970, com o risco de explosão demográfica, foi acrescentado aos programas de *Maternal and Child Health Care* o componente *Family Planning*, muito mais dirigido à questão demográfica do que à distribuição dos anticonceptivos no Brasil, o que demonstra essacaracterística controladora. Caso se aprofunde a questão, será verificado que mais de 50% das mulheres tomavam pílulas sob risco, demonstrando que o objetivo não era a qualidade e o bem-estar da mulher.

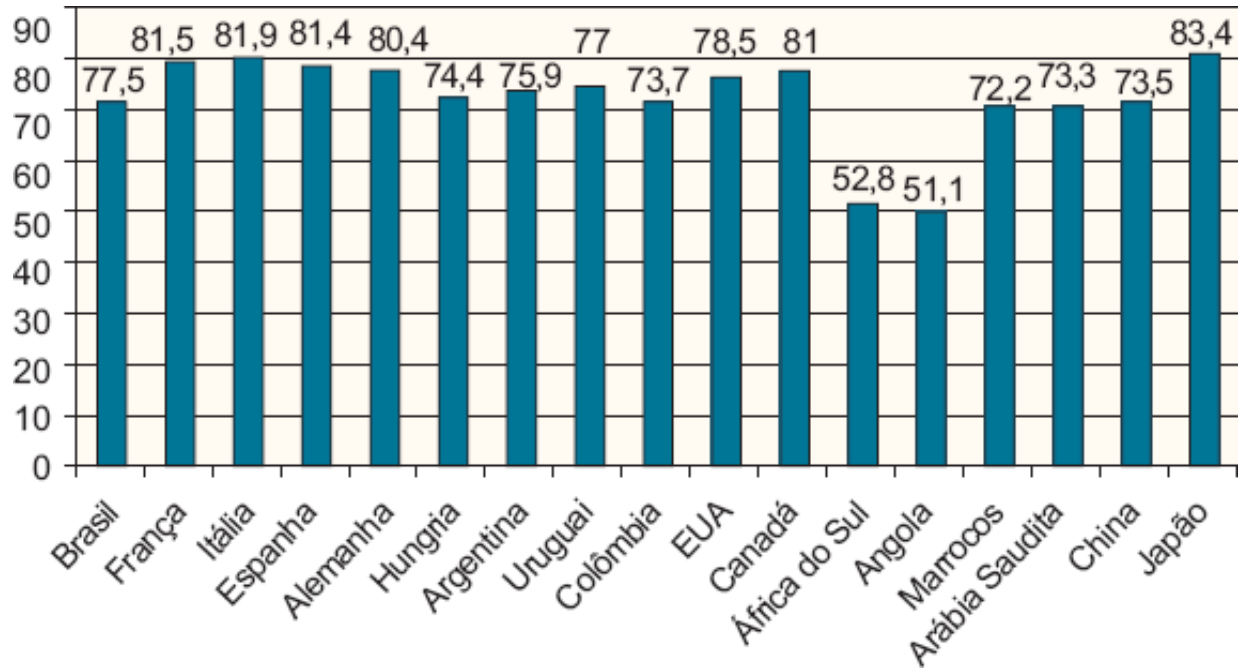

Figura 248.1 Expectativa de vida em anos no Brasil e no mundo em 2011. (Adaptada de IBGE, 2012, 2015.)

No Brasil, cerca de 30% das mulheres têm suas trompas ligadas. Em um inquérito realizado no estado de São Paulo, verificou-se que 50% das mulheres se submeteram a essa cirurgia antes dos 30 anos de idade, o que caracteriza muito bem esse propósito controlador. Mais da metade delas, quando inquiridas sobre o seu grau de arrependimento por terem ligado suas trompas antes dos 25 anos de idade, afirmam que estão arrependidas; quando a cirurgia ocorreu entre 25 e 34 anos de idade, 28% delas disseram estar arrependidas, ou seja, nessa fase houve um propósito controlador importante que conseguiu realmente diminuir o crescimento populacional – houve queda de 50% da fertilidade total no Brasil nos últimos 30 anos –, mas que não respeitou o direito de escolha e tampouco a saúde das mulheres.

Outra característica importante é o excesso de burocracia. Uma mulher tem de ir ao serviço ambulatorial várias vezes para obter tratamento e prevenção de uma doença. Caso se considere que são frequentes as greves no sistema de saúde, que é alto o preço das passagens do transporte coletivo e que uma mulher pobre, para sair de casa, tem de conseguir alguém para ficar cuidando dos seus filhos, será verificado que, na realidade, as ações de saúde, mesmo

quando são oferecidas, muitas vezes não são utilizadas pelas mulheres em decorrência das dificuldades interpostas. Por essa razão, o papel do sistema de saúde dos países em desenvolvimento tem sido, para as mulheres, muito mais o de um grande pronto-socorro, que é ativado quando os sintomas crescem a ponto de se tornarem muito incômodos, do que propriamente um sistema de saúde que pode prevenir e curar doenças das mulheres.

Além disso, faltam bases epidemiológicas para o atendimento às mulheres. Verificam-se, tanto para o Brasil como um todo quanto para o estado de São Paulo, muito mais mortes por doenças cardiovasculares, câncer de colo uterino e câncer de mama do que propriamente por mortalidade materna. No entanto, todas as instituições internacionais dão prioridade à mortalidade materna e praticamente esquecem as demais causas de morte das mulheres. Isso ocorre porque o objetivo não tem sido a mulher, mas sim outros assuntos, como o recém-nascido e as questões demográficas.

Várias políticas públicas de saúde têm sido propostas para a redução da morte materna no Brasil e no mundo. Em 1987, a Conferência Internacional sobre Maternidade Segura, realizada em Nairóbi, no Quênia, iniciou uma discussão de proporções internacionais sobre a problemática da morte materna. Em 1990, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) retomou essa discussão durante a Conferência da Infância. Nesse momento, o Brasil foi signatário, junto com países de todo o mundo, da declaração e do plano de ação para a redução em 50% de suas taxas de mortalidade materna. Estes temas foram debatidos ainda em outros encontros internacionais, como em 1994, na Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento, ocorrida no Cairo, e em 1995, na 4ª Conferência Mundial sobre a Mulher, em Pequim, China.

Na avaliação da magnitude do problema, utiliza-se um indicador denominado razão de morte materna (RMM), que é considerado um dos mais importantes indicadores das condições de vida de uma população e da qualidade da assistência que lhe é prestada. Consideramos aceitável uma RMM de até 20/100.000 nascidos vivos (NV). O Canadá, os EUA, a Austrália e os países nórdicos têm RMM abaixo de 20/100.000 NV, enquanto a América Latina e do Sul têm uma RMM estimada de até 190/100.000 NV. Na região central da África esses valores ultrapassam 1.000/100.000 NV. No Brasil, o último dado oficial aponta para uma RMM de 77/100.000 NV, apresentando diferenças importantes entre as várias regiões. Porém, a RMM real do nosso país é desconhecida. O Brasil começou a implantar em meados de 2009 um sistema nacional de notificação de casos de morte materna. Esperamos que nossa realidade seja mais visível por meio desse novo sistema. O Comitê de Mortalidade Materna do município de São Paulo vem pesquisando a situação da cidade de modo oficial desde 1993, constatando que são as mulheres pobres, moradoras da periferia, com baixa escolaridade e com acesso restrito a serviços de saúde de qualidade as mais vulneráveis.

Finalmente, as mulheres não são ouvidas nos diferentes níveis do sistema. Quando se tenta ouvir as mulheres, verifica-se que suas principais queixas são corrimento, distúrbios sexuais, necessidade de contracepção, dores ou nódulos mamários. Entretanto, as prioridades epidemiológicas são as doenças que causam mais mortalidade ou morbidades, como doenças sexualmente transmissíveis, câncer, mortes maternas, doenças metabólicas e cardiovasculares, embora essas prioridades nem sempre sejam contempladas pelas instituições internacionais.

O Ministério da Saúde foi responsável pelo Programa de Assistência Integral à Saúde da mulher (PAISM), que foi apresentado na Comissão Parlamentar Mista de Inquérito (CPMI) e relatava a explosão demográfica em 1983. A discussão se pautava no controle da natalidade. O apoio do Ministério da Saúde levou à defesa do livre-arbítrio das pessoas e das famílias brasileiras quanto ao número de filhos e ao espaçamento entre eles. O PAISM tem o objetivo de se contrapor a essa situação de discriminação e dominação que invade o sistema de saúde, distorcendo por completo o papel da mulher e usando-a como ferramenta de outros propósitos que não são propriamente a sua saúde. Ele se baseia em alguns pontos fundamentais, indicados a seguir.

Em primeiro lugar, as prioridades devem seguir critérios epidemiológicos. É perfeitamente possível e desejável integrar a demanda sentida das mulheres com as intervenções epidemiológicas. Isso deverá ser feito possibilitando às mulheres penetrarem na atenção primária para serem atendidas e terem resolvidas as suas queixas. Quando estiverem na atenção primária, deverão ser oferecidos a elas os programas de intervenção epidemiológica, definidos e priorizados pelos epidemiologistas locorregionais.

Deve-se eliminar ao máximo a burocracia e os obstáculos de acesso da mulher ao sistema de saúde e expandir as ações integradas de saúde, fazendo com que as mulheres possam ser atendidas no total de suas necessidades, sem burocracia, em um mesmo lugar e com resolutividade.

Deve-se procurar possibilitar a participação das mulheres em todos os níveis, não só dos grupos organizados

nos níveis de direção do sistema, mas também da usuária no nível em que é atendida. Com isso, estar-se-á colocando na história do atendimento à mulher um novo capítulo, *Comprehensive Health Care*, ou Atenção Integral à Saúde da Mulher, cuja principal preocupação é a mulher, resultando em melhora da sua qualidade de vida e o fim da sua discriminação e sua dominação dentro do sistema de saúde.

Destaca-se que o Sistema Único de Saúde (SUS) tem três esferas de atuação: federal, estadual e municipal. O nível federal tem principalmente as atribuições de formular, avaliar e apoiar políticas; normalizar ações; prestar cooperação técnica aos estados, ao Distrito Federal e aos municípios; e controlar, avaliar as ações e os serviços, respeitadas as competências dos demais níveis. A direção estadual do SUS tem como principais atribuições promover a descentralização de serviços; executar ações e procedimentos de modo complementar aos municípios; prestar apoio técnico e financeiro aos municípios. À direção municipal do SUS competem, principalmente, a execução, o controle e a avaliação das ações e dos serviços de saúde.

As mudanças do sistema de saúde no estado de São Paulo, entre 1987 e 1999, foram significativas. Um exemplo foram os resultados do programa de mortalidade materna. Para a diminuição da mortalidade materna, aumentou-se a cobertura pré-natal e dos padrões hospitalares. Foram criados para esse fim os Comitês de Mortalidade Materna nos sistemas locais ou regionais de saúde, nos quais cada morte materna do ano anterior era analisada pelas pessoas envolvidas na atenção obstétrica e perinatal como uma tragédia que não poderia ter acontecido. Isso possibilitava que os mesmos autores que detectavam as causas da mortalidade materna – em 90% dos casos podendo ser prevenidas – estabelecessem e indicassem os modos de correção, que eram imediatamente informados ao governo estadual e aplicados.

Começou-se rapidamente a perceber decréscimo gradual, mas firme, da mortalidade materna. Com o aumento da cobertura global e com a mudança do conceito de atenção primária para as mulheres, fazendo com que elas entrassem nos postos de atenção primária para o atendimento das necessidades definidas por elas e lá tivessem oferecidos os programas de intervenção epidemiológica, houve não só um aumento importante do número de consultas ginecológicas, mas também de cobertura de programas específicos, como é o caso do *Pap Smear*, para o câncer de colo, cuja cobertura aumentou de 6 para 35%. Do ponto de vista do planejamento familiar, a estratégia para transformar o programa de controle populacional em um programa de planejamento familiar foi implantar, no contexto da atenção primária, programas de planejamento familiar com oferecimento de todos os métodos, juntamente com o atendimento das demais necessidades básicas das mulheres. Os 100 centros de saúde com esse tipo de programa aumentaram para 916 em 1989, representando um terço dos centros de saúde do estado, o que tornou possível que todas as mulheres tivessem próximo de seus locais de moradia um centro de saúde que oferecesse programa de planejamento familiar.

Em síntese, para atender a mulher adequadamente, é preciso oferecer a ela todos os conhecimentos e ações dentro de um conceito que pressuponha a sua retirada da área de discriminação e dominação, procurando incentivá-la para que apresente em todos os níveis as suas necessidades e passe a exigir os seus direitos.

Saúde e globalização

Com a liberação da agressividade causada pela pobreza e pela impunidade crescentes, a mulher nunca foi tão violentada. Ela participa cruelmente da falta de emprego, que se exporta continuamente para os países ricos. Ao realizar os mesmos trabalhos, muitas vezes ganha menores salários que os homens, sendo comum, quando trabalha fora para ajudar nas despesas de casa, não dividir com o companheiro os afazeres domésticos. Além disso, a mulher encarrega-se sozinha da continuidade da nossa espécie, por meio da maternidade, e apresenta, no Brasil, mortalidade ligada à função procriadora muito maior do que nos países desenvolvidos.

Na área da saúde, no estado de São Paulo, ocorrem mortes de câncer de colo do útero, doença sexualmente transmissível e de fácil prevenção. O câncer de mama, diagnosticado tardiamente e tratado de modo inadequado, faz com que as mulheres percam as mamas (que, para elas, significam muito mais do que adorno e estímulo sexual) e também as vidas, resultados estes decorrentes da falta de diagnóstico precoce e tratamento adequado. A feminização da AIDS é um fenômeno decorrente de uma política de gênero, parecido com a feminização da pobreza. Há 15 anos, havia 70 homens acometidos para uma mulher com AIDS – hoje há menos de dois. Apesar de se saber que são as infecções genitais, as feridas e o não uso de preservativos que abrem a porta para isso, nem sempre esses cuidados são tomados, muitas vezes por falta de orientação e assistência.

Quando aumentam a concentração de renda e a miséria, quem mais sofre são os grupos minoritários, entre eles,

a mulher. Quando a saúde se torna uma mercadoria e deixa de ser um direito, ela passa a ser oferecida prioritariamente para aqueles que têm mais recursos e mais poder, e a mulher, apesar de trabalhar mais, tem menos recursos, menores salários e muito menos propriedades e poder. O exemplo simbólico é o aumento de 23% da mortalidade materna nos últimos 5 anos na cidade de São Paulo. Perdem-se a sensibilidade e a solidariedade, qualidades prioritariamente femininas. Por isso, a inversão dessa tendência entrópica passa essencialmente pela valorização da mulher. Encontra-se um círculo vicioso. É preciso rompê-lo, e uma das maneiras é a valorização da mulher, que não acontecerá, a não ser que elas se unam para lutar e conquistar a sua cidadania plena. É esse o caminho que as mulheres, talvez até intuitivamente, escolheram – o feminismo – na luta pela própria liberação.

Atenção integral à saúde da mulher

A atenção integral à saúde da mulher deve se iniciar com o pré-natal e o parto, que têm como objetivo a saúde da mãe e do filho, e abranger o perfil histórico da mulher, registrando todas as doenças, infecciosas ou não, de sua vida. Exame físico rigoroso deve ser feito, de preferência antes de engravidar. Esses cuidados devem ser conservados durante seu pré-natal, que deve ser realizado a cada 4 ou 5 semanas para avaliação da evolução da gestação e do desenvolvimento fetal. Exames laboratoriais são pedidos para afastarem-se doenças infecciosas e avaliar-se o estado geral da mulher, como exames de urina, que tornam possível acompanhar se há perda de proteínas e como essa mulher está evoluindo durante seu pré-natal. Ações educativas visam orientar a mulher, tanto para conhecer o que está acontecendo com o seu organismo durante o pré-natal como também para o preparo ao parto, fazendo com que esse momento seja de alegria, e não de temor e medo.

No puerpério, período depois do parto, estimula-se a amamentação. O leite materno, na verdade, é o alimento mais completo para o bebê, não só por sua carga de proteínas, como também por ser mais higiênico e por ser dado à criança em temperatura ideal. Só se contraindica a amamentação em condições especiais, como febre tifoide e amarela, hepatite B, AIDS, alguns tipos de doenças mentais (da mãe) ou quando há tumores maternos. Deve-se sempre ter cuidados com as mamas. A papila deve ser muito bem cuidada para evitarem-se as rachaduras. Sem dúvida alguma, outro período que necessita de medicina preventiva é a puberdade. Infelizmente, até nos meios mais esclarecidos as mães ainda não sabem que devem levar suas filhas ao ginecologista no máximo aos 8 ou 9 anos, para se avaliarem o desenvolvimento e a cronologia da puberdade: o aparecimento das mamas (telarca), o aparecimento dos pelos pubianos (pubarca) e dos pelos axilares (axilarca). Avalia-se a altura, pois é possível controlá-la, fazendo com que a menina alcance a altura desejada.

O objetivo do exame ginecológico nessa idade é também orientar a vida sexual. É possível detectar malformações genitais, como hímen imperfurado, no qual o sangue será acumulado na vagina, no corpo do útero, nas trompas, podendo provocar esterilidade, abdome agudo e uma série de complicações. Faz-se o diagnóstico da puberdade precoce e da tardia e detectam-se casos de hemorragia, muito comuns nesse período etário.

Realizada a medicina preventiva na puberdade, uma fase de extrema importância, será estudada a medicina preventiva na menacme (idade reprodutora da mulher) e no climatério. A prevenção tem extrema importância, pois propicia melhor assistência na gravidez e controle dos distúrbios menstruais, como ausência de menstruação, hemorragias, tensão pré-menstrual e dismenorreia.

Pode-se ajudar muito a saúde com o planejamento familiar, com todos os métodos contraceptivos disponíveis nos dias atuais e, principalmente, orientando quanto às doenças sexualmente transmissíveis.

É necessário lembrar que, para a mulher menstruar, há a necessidade da integração perfeita do sistema neuroendócrino reprodutor, representado por cérebro, sistema nervoso central e ambiente, hipófise e ovários. O útero deve ter capacidade de proliferar, secretar e ter um canal menstrual perfeito para que ocorra a menstruação. Também há a necessidade da integração de outras glândulas, como tireoide, pâncreas e suprarrenais. Os rins devem funcionar adequadamente para excretar os metabólitos dos hormônios, e o fígado, para que haja o metabolismo correto. Na menacme, é importante afastar também o câncer de colo do útero, o abortamento, outros tumores e a gravidez ectópica.

O exame ginecológico periódico é imprescindível. Nele são feitos a anamnese, o exame físico geral e o ginecológico propriamente dito (mamas, abdome, órgãos genitais externos, toque e exame especular, que avalia os órgãos genitais internos). O Papanicolaou, que deve ser feito anualmente, e a colposcopia, quando necessária para complementar aquele exame, são fundamentais para se afastar o câncer de colo de útero. Também a ultrassonografia transvaginal, que possibilita avaliar o útero e os ovários, pode ser indicada quando houver dúvidas quanto ao

diagnóstico. Dosagens hormonais e outros exames são feitos em casos especiais. No entanto, recomenda-se que a mulher vá pelo menos uma vez ao ano ao ginecologista para que seja feita a prevenção.

No climatério, período de vida que vai dos 40 até os 65 anos, quando se inicia o período da senilidade, observa-se a última menstruação da mulher, pelo declínio da função ovariana, chamada menopausa. Em nosso meio, ocorre em geral dos 45 aos 50 anos. Em todos os levantamentos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, observa-se que a maioria das mulheres entra na menopausa com a média etária de 48 anos.

De acordo com estimativas do Datasus, com dados de 2006, a população feminina brasileira totaliza mais de 94 milhões de mulheres. Nesse universo, cerca de 30 milhões estão entre 35 e 65 anos, o que significa que 32% das mulheres no Brasil estão na faixa etária em que ocorre o climatério.

Se existe algum período etário que merece atenção ainda maior é o do climatério, pois é preciso avaliar todas as transformações somáticas, hormonais e metabólicas que ocorrem durante esse período. O climatério ocorre em virtude do envelhecimento do sistema nervoso central, dos ovários com rarefação folicular e de todos tecidos do organismo.

A sintomatologia que essas mulheres apresentam é variável e depende de vários fatores: personalidade, condições de trabalho, educação, saúde, informações que tiveram sobre o período, família, sexualidade, relacionamento conjugal e estabilidade econômica. É o período em que a mulher apresentará, de imediato, modificações endócrinas, somáticas e psíquicas e tardiamente alterações metabólicas. Essas razões justificam atenção especial para melhorar a qualidade de vida e evitar complicações na senilidade.

Estudo observacional realizado na Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo verificou que 68,13% das mulheres, ao chegarem ao período de climatério e pós-menopausa, apresentaram sobrepeso e obesidade; 44,94%, hipertensão arterial de intensidade variável; e 10,1%, diabetes, entre outros desvios relevantes. Essas informações são muito importantes, pois em geral são passíveis de tratamento e cuidados preventivos que sem dúvida melhorarão a sobrevida e a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa e na senilidade (Fonseca *et al.*, 2010) (Tabela 248.1).

Aspecto relevante a ser destacado são programas para análise por meio de dados informatizados que tornam possível avaliar populações de risco para grupos importantes de doenças, responsáveis por morbidade e mortalidade feminina nas diferentes faixas etárias. Assim, com essas informações, torna-se mais simples e viável a adoção de medidas preventivas, e, como já citado, o resultado final será não apenas o aumento da longevidade, mas principalmente menor morbidade e melhor qualidade de vida.

A expectativa de vida para as mulheres brasileiras, segundo dados de 2009 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), está em torno dos 77 anos (Tabela 248.2). Após a menopausa, as mulheres dispõem de cerca de 1/3 de suas vidas, tempo que pode e deve ser vivido de modo saudável, lúcido, com prazer, atividade e produtividade. A crença de que distúrbios do comportamento estavam relacionados com as manifestações do trato reprodutivo feminino, embora muito antiga, persistiu em nossos tempos. Dados atuais têm mostrado que o aumento dos sintomas e problemas na mulher de meia-idade reflete circunstâncias sociais e pessoais, e não somente eventos endócrinos do climatério e menopausa.

O conjunto de medidas analisadas e a implementação de políticas de saúde para a população feminina nas diferentes faixas etárias, com enfoques especiais direcionados a cada grupo de mulheres, sempre destacando a importância da medicina preventiva e assistencial, trarão benefícios que proporcionarão à mulher não somente maior longevidade, mas sobretudo mais saúde e melhor qualidade de vida.

Tabela 248.1 Mortalidade proporcional no sexo feminino pelas 15 principais causas específicas, segundo CID-BR, no Brasil.

Causas	Porcentagem (%)
070 – Doenças cerebrovasculares	10,4
068 – Doença isquêmica do coração	8,5
055 – Diabetes melito	5,2
074 – Pneumonia	4,2

067 – Doenças hipertensivas	3,8
076 – Doenças crônicas das vias respiratórias inferiores	3,7
041 – Neoplasia maligna da mama	2,3
103 – Acidentes de transporte	1,5
095 – Transtorno respiratório e cardiovascular específico perinatal	1,5
014 – Septicemia	1,4
039 – Neoplasia maligna de traqueia, brônquios e pulmões	1,3
035 – Neoplasia maligna de reto, cólon e ânus	1,2
080 – Doença do fígado	1,1
042 – Neoplasia maligna do colo do útero	1,0
086 – Insuficiência renal	1,0

Adaptada de INCA, 2004, 2015.

Tabela 248.2 Expectativa de vida ao nascer por sexo.

Sexo	1980	2013	Ganho no período
Ambos os sexos	62,5 anos	74,9 anos	12,4 anos
Homens	59,6 anos	71,3 anos	11,7 anos
Mulheres	65,7 anos	78,6 anos	12,9 anos

Adaptada de Brasil, 1980, 2013; IBGE, 2015.

Capítulo 249

Aspectos Relevantes do Ciclo Menstrual na Fase Reprodutora

Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Eduardo Blanco Cardoso, Sandra Dircinha Teixeira de Araújo Moraes, Joserita Serrano de Assis e José Aristodemo Pinotti

Ciclo menstrual

A primeira menstruação, denominada menarca, em nosso meio, ocorre dos 11 aos 13 anos, quando os órgãos genitais já estão estimulados pelos esteroides sexuais. Essas modificações ocorrem graças à esteroidogênese principalmente do estradiol, que promove a diferenciação dos caracteres sexuais e, em cada mês, em condições normais, há a liberação de um ou mais elementos germinativos pelos ovários (ovulação) para garantir a procriação e manutenção da espécie.

Cada ciclo menstrual começa no primeiro dia de sangramento e termina no dia precedente do novo ciclo. Nos ciclos ovulatórios, o intervalo ocorre ao redor de 28 dias, podendo variar de 25 a 35 dias. Essa é a fase da vida reprodutiva da mulher, também chamada de menacme, a qual perdura até os 45 a 50 anos, quando costuma entrar na menopausa.

Controle neuroendócrino

É bastante complexa a neuroendocrinologia do ciclo menstrual, pois envolve as funções do sistema límbico, do hipotálamo, da hipófise e dos ovários.

O sistema límbico é considerado o centro responsável pela integração do ambiente com o sistema nervoso central. Admite-se que o sistema límbico seja integrado a centros extra-hipotalâmicos, como: corpo amigdaloide, hipocampo, alguns núcleos talâmicos anteriores e algumas formações mesencefálicas. Todas essas estruturas têm o objetivo de receber os estímulos captados pelo sistema nervoso central e transmiti-los ao hipotálamo e à hipófise.

Essa integração de estímulos exógenos e endógenos sem dúvida exerce papel importante na função menstrual. Exemplo típico é uma forte emoção modificando o ciclo menstrual, provocando amenorreia ou hemorragia.

As interações de hipotálamo-hipófise e ovários têm se tornado cada vez mais evidentes por pesquisas atuais.

O hipotálamo é considerado o centro de convergência dos estímulos oriundos do sistema nervoso central por meio do sistema límbico. No hipotálamo ocorre a secreção e a liberação de um neurotransmissor chamado fator ou hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH). Esse neurotransmissor é secretado e liberado de modo pulsátil, com caráter rítmico próprio do hipotálamo da mulher.

No hipotálamo consideram-se duas áreas importantes para a secreção das gonadotrofinas: a área posterior, composta pelos núcleos arqueado e ventromedial, responsável pela liberação tônica das gonadotrofinas, e a área anterior, composta pelos núcleos supraquiasmático e pré-óptico, responsável pela liberação cíclica de hormônios foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH).

Além das influências exercidas pelos esteroides sexuais, a secreção do GnRH é fortemente influenciada por neurotransmissores, como catecolaminas, serotonina, endorfinas e catecolestrogênios.

Entre as catecolaminas, as mais importantes são dopamina e norepinefrina, esta última atuando como fator excitatório na liberação do GnRH. A dopamina está mais relacionada com o controle da secreção de prolactina, na qual exerce ação inibitória. A serotonina e as endorfinas inibem a liberação das gonadotrofinas.

Os catecolestrogênios apresentam atividades semelhantes às catecolaminas, atuando na modulação das retroações negativa e positiva das gonadotrofinas e prolactina.

Hipófise

Essa estrutura está localizada na sela túrcica, apresenta 1 cm de diâmetro e é composta pela hipófise anterior, ou adeno-hipófise, e hipófise posterior, também chamada de neuro-hipófise.

Deve-se salientar que a neuro-hipófise está integrada com estruturas do sistema nervoso que contêm fibras nervosas amielínicas, axônios de neurônios secretores do hipotálamo que, assim, possibilitam a condução da secreção deste para produzir ocitocina e vasopressina. Por outro lado, a adeno-hipófise apresenta estrutura glandular produzindo: hormônio de crescimento, hormônio tireotrófico (TSH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), prolactina e gonadotrofinas (FSH e LH).

A parte intermediária da glândula é responsável pela secreção do hormônio melaninoestimulante.

Ovários

Essas estruturas sem dúvida exercem importante papel na fisiologia menstrual. Desde o nascimento, mecanismos complexos agem nos ovários promovendo permanentemente modificações macro e microscópicas em sua morfologia com características predominantes nas diversas fases etárias.

Os ovários são constituídos por compartimentos que basicamente interagem em duas formações, oogênese e esteroidogênese, sob as influências dos estímulos gonadotróficos. Deve-se destacar que, ao atingir a puberdade, a população folicular apresenta de 300.000 a 500.000 oócitos, que vão diminuindo progressivamente até o desaparecimento completo, quando ocorre a menopausa.

Oogênese compreende toda a sequência de eventos pelos quais passa a oogônia até ser transformada em óvulo.

A esteroidogênese compreende a formação dos esteroides sexuais ovarianos (estrogênios, progesterona e androgênios) sob estímulos centrais.

Os estrogênios apresentam variações durante o ciclo menstrual. Os níveis de estradiol baixos na fase inicial do crescimento folicular vão elevando-se progressivamente até a fase pré-ovulatória, quando há discreta redução precedendo à ovulação. Posteriormente, ocorre elevação mais discreta durante a fase lútea.

A estrona apresenta curva semelhante, mas com proporções variáveis, pois seus valores são determinados pela transformação do estradiol em estrona, bem como do metabolismo periférico.

A progesterona apresenta valores baixos durante a fase proliferativa e elevação significativa com o início do pico de LH, provavelmente por ação dessa gonadotrofina nas células granulosas do folículo ovariano pré-ovulatório e também durante a fase lútea.

Os androgênios constituem substâncias intermediárias no processo da esteroidogênese, sendo os mais relevantes a testosterona, a androstenediona e a deidroepiandrosterona.

A androstenediona aumenta juntamente com o desenvolvimento do folículo de Graaf com níveis elevados próximo à ovulação e na fase lútea.

A testosterona e a deidroepiandrosterona apresentam variações pouco significativas durante o ciclo menstrual.

Os estrogênios e androgênios circulam ligados à globulina de transporte de hormônios esteroides (SHBG), que é sintetizada no fígado e com efeitos positivos dos estrogênios e hormônios da tireoide.

Controle intraovariano do ciclo menstrual

Inibinas

No ovário são produzidas substâncias de natureza proteica pelas células granulosas que são denominadas inibinas. Estas, em inúmeros trabalhos, têm sido consideradas importante fator intraovariano no mecanismo do ciclo menstrual. As experiências demonstraram que tais substâncias intraovarianas participam ativamente no mecanismo de retroação do ciclo menstrual; embora apresentem alta especificidade na inibição do FSH, admite-se

que a inibina também atue, apesar de com menor intensidade, na inibição basal do LH.

Hormônio antimülleriano

O hormônio antimülleriano, também chamado de substância inibidora mülleriana, é uma glicoproteína dimérica da superfamília dos fatores de crescimento de transformação beta, expresso nos ovários de meninas a partir da 36ª semana de vida intrauterina e com maiores concentrações a partir da puberdade. Ele é produzido nos folículos ovarianos com diâmetro de 2 a 6 mm, pelas células da granulosa.

Marcador da reserva folicular, esse hormônio é produzido em pequenas quantidades pelas células da granulosa ovariana logo após o nascimento até a menopausa, tornando-se indetectável após esse período.

Como marcador da reserva ovariana, é utilizado em várias condições clínicas, como: infertilidade, falência ovariana precoce, amenorreia primária, síndrome de Turner, anomalias estruturais do cromossomo (X frágil), puberdade precoce e tardia, uso prolongado de anticoncepcionais, hermafroditismo, síndrome dos ovários policísticos e tumores da granulosa.

As concentrações do hormônio antimülleriano variam a depender de vários fatores: diminuem com a idade; durante o ciclo menstrual, apresentam leves flutuações sanguíneas, não interferindo na interpretação da reserva ovariana; nos tratamentos de fertilização, estão altas em mulheres com boa resposta; na gestação, são estáveis; não sofrem alterações em usuárias de métodos contraceptivos; nas fumantes, estão diminuídas; a obesidade não interfere nos seus valores.

Fator de crescimento

Nos últimos anos, inúmeros trabalhos têm demonstrado que o desenvolvimento do folículo dominante é controlado pelo FSH e LH, que se ligam a receptores que estão conjugados a vias de transdução do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)/proteinoquinase A (PKA), as quais, por sua vez, estão conjugadas à atividade gênica fundamentalmente para seleção e crescimento dos folículos pré-ovulatórios. Nos últimos anos, observou-se que o fator de crescimento (FC), por si só, produzido nos ovários, modula tanto a amplificação como a atenuação da ação das gonadotrofinas.

O fator de crescimento pode atuar de maneira autócrina/parácrina para modificar a ocasião e o grau da foliculogênese hormônio-dependente.

Existem cinco classes diferentes de fatores de crescimento descritas nos ovários humanos: fator de crescimento semelhante à insulina (IGF); fator transformador do crescimento alfa/fator do crescimento epidérmico (FTC-a/FCE); fator do crescimento beta (FIC-β); activina/inibina; fator do crescimento dos fibroblastos (FCF); família citocina.

As evidências sugerem que os fatores de crescimento atuem por meio de mecanismos autócrinos e parácrinos, provocando alterações positivas e negativas que determinam se um folículo deve viver ou morrer. Contudo, o mecanismo exato dos fatores de crescimento ainda é um desafio no estudo da fisiopatologia e fisiologia do ciclo menstrual.

O processo de maturação folicular inicia-se com o folículo primordial, que é o estágio de maior imaturidade, sendo uma estrutura separada do estroma adjacente por uma membrana basal e contendo um oócito primário na prófase da primeira divisão meiótica. O oócito é circundado por uma camada de células fusiformes com processos protoplasmáticos que originam uma união desmossômica com a membrana do oócito, por meio da qual ocorre a sua nutrição. No processo evolutivo, as células fusiformes da membrana basal tornam-se cuboides, surgindo, então, o folículo primário. Nessa etapa, divisões mitóticas das células cuboides originam a zona de células granulosas. As células granulosas secretam mucopolissacarídios, que formam um halo translúcido chamado de zona pelúcida, que circunda o oócito. Até a época da ovulação, a transferência de nutrientes no folículo se faz por difusão, pois até esse momento o conteúdo folicular dentro da membrana basal é avascular. Para o folículo primário continuar a se desenvolver, cinco modificações são necessárias.

Diferenciação da teca interna

Com o desenvolvimento do folículo primário, este migra para a região medular, na qual é envolvido por células

intersticiais, vasos e tecido conjuntivo, originando a teca interna. Os estímulos hormonais sanguíneos passam então a atuar mais intensamente na unidade folicular.

Formação dos receptores de hormônio foliculoestimulante

As evidências sugerem que apenas as células da granulosa possuem receptores de FSH, que começam a aparecer no folículo primário, sendo que a atuação do FSH é no folículo secundário.

Formação dos receptores de estradiol

A sua formação é determinada pelo próprio estradiol, embora não se conheça o momento em que surge. Os estrogênios têm a capacidade de estimular as mitoses e aumentar a sensibilidade do sistema adenilciclase à ação do FSH. A atuação sinérgica de FSH com estradiol forma mais receptores de FSH do que o FSH isolado.

Formação dos receptores de testosterona

Receptores de testosterona foram observados em folículos primários sob a ação estrogênica. Os androgênios são precursores dos estrogênios e parecem atuar na degeneração das células da granulosa e na atresia folicular.

Formação dos receptores de hormônio luteinizante

Os receptores de LH nas células da granulosa são induzidos pelo FSH, observando-se que, à medida que o folículo secundário cresce, aumenta a sensibilidade ao LH, em curva paralela à formação dos receptores específicos. A quantidade de LH livre no líquido folicular aumenta nas mesmas proporções dos receptores de LH, sugerindo crescente capacidade de esteroidogênese no folículo.

Aumento da atividade da aromatase

O FSH induz, no início do desenvolvimento do folículo secundário, a atividade enzimática da aromatase, possibilitando que nas células granulosas haja conversão dos androgênios para estrogênios.

Formação do líquido folicular

O progressivo acúmulo de líquido folicular determina o crescimento folicular de 2 mm a 2 cm de diâmetro. O fluido consiste em plasma transudado contendo produtos secretados pelas células granulosas, inclusive hormônios esteroides sexuais e outras substâncias plasmáticas, como gonadotrofinas e prolactina.

Formação dos receptores de prolactina e de prostaglandinas

Segundo Richards (1978) existem receptores da prolactina nos folículos secundários e o número desses receptores diminui com o desenvolvimento folicular. Em relação aos receptores de prostaglandinas, foram descritos receptores para PGF_{2A} que inibem nas células granulosas a produção de progesterona e a ação estimulante do FSH e LH, e receptores para PGE_2 que estimulam a produção de progesterona.

Deve-se salientar que nem todas as unidades foliculares atingem a fase de folículo secundário, processo este que ainda não está esclarecido. Contudo, trabalhos de Baird e Fraser (1975) sugerem que o folículo ovulatório já é selecionado por volta do sétimo dia do ciclo, participando desse processo a ativação da aromatase.

O folículo continua a aumentar de volume até antes da ovulação, porém, por ocasião da formação do antro, o oócito para de se expandir.

O folículo pré-ovulatório em essência é caracterizado pelo acentuado acúmulo de líquido antral, determinando súbito aumento do volume folicular e deslocando-se para a superfície do ovário. Essa migração do folículo pré-ovulatório para a superfície é facilitada pelo cone tecal. Na superfície ovariana o folículo forma, então, uma saliência na qual o oócito ocupa posição excêntrica, sendo circundado por células granulosas e recebendo o nome de acúmulo oocitário. As evidências sugerem que, sob a ação de gonadotrofinas ou de prostaglandinas, os elementos de conexão entre o acúmulo oocitário e as demais células glanulosas sofrem um processo de despolimerização até a sua liberação no antro.

O desenvolvimento do folículo pré-ovulatório parece ocorrer 10 a 12 h antes da postura ovular. O rápido

aumento dos níveis de estradiol desencadeia o processo de retroação positiva do meio do ciclo, possibilitando o estímulo ovariano com quantidades elevadas de FSH e LH, principalmente do LH, que acarreta modificações estruturais e bioquímicas, ocorrendo, assim, postura ovular e formação de corpo lúteo.

O intervalo entre o início da maturação folicular e a postura ovular não é conhecido, existindo dúvidas se a maturação do folículo começa um ou mais ciclos antes daquele em que ocorrerá a ovulação. Contudo, sabe-se que, para indução da ovulação, são necessários 10 a 12 dias de estímulo com gonadotrofinas exógenas.

Admite-se que os folículos podem existir em diversas fases do desenvolvimento, em qualquer período do ciclo menstrual, inclusive na gestação.

Segundo Ross e Schreiber (1986), do ponto de vista mecânico, a ovulação consiste em rápido aumento e protrusão da superfície do córtex ovariano com a formação do estigma, ruptura do folículo e expulsão do oócito no *cumulus oophorus*. Assim, após a formação do estigma e ocorrendo aumento das concentrações de LH e FSH, as células do estigma aumentam de volume e são preenchidas com enzimas proteolíticas. A liberação dessas proteases nos espaços extracelulares desintegra os elementos conjuntivos da cortical externa e da teca, tornando cada vez mais tênue a membrana que ainda protege o conteúdo antral até que haja a ruptura do estigma e a postura ovular.

O processo de postura folicular é discutível, existindo duas teorias mais prováveis: aumento da contratilidade ovariana e da pressão intrafolicular e desintegração da parede por ação local das enzimas.

Aumento da contratilidade ovariana e da pressão intrafolicular

As observações mostram que no folículo em desenvolvimento não há aumento da pressão intrafolicular, fenômeno que ocorre no período pré-ovulatório, em decorrência das contrações ovarianas determinadas pela ação de prostaglandinas.

Desintegração da parede por ação local das enzimas

As gonadotrofinas ativam o plasminogênio, dando origem à plasmina (enzima proteolítica), que, atuando na membrana basal, leva à dissolução enzimática da parede folicular.

No folículo pré-ovulatório, o oócito completa a primeira divisão mitótica, sendo expulso o primeiro corpúsculo polar geralmente antes da postura ovular.

O processo de atresia já se inicia antes da menarca, podendo ocorrer em folículos de diferentes estágios de desenvolvimento, observando-se que o oócito e as células granulosas degeneram e são substituídos por tecido fibroso, enquanto as células tecais sofrem modificações, passando a fazer parte do estroma. Durante a menacme, ciclicamente apenas um dos folículos atinge a postura ovular, e os demais sofrem atresia. Esse processo deve ser determinado não só para a seleção natural dos folículos, mas também para a manutenção dos níveis de esteroides de integração neuroendócrina.

O fato de que nem todos os folículos amadurecem ao mesmo tempo antes da atresia e que apenas um ovula ciclicamente sugere que fatores locais participem na determinação do destino de folículos individuais, podendo estar envolvidos hormônios peptídios e hormônios esteroides, e os estrogênios evitariam a atresia, ao passo que a testosterona a intensificaria.

Em sequência à ruptura do folículo, capilares e fibroblastos da teca proliferam e penetram na camada basal. As células granulosas sofrem mudanças morfológicas em um processo chamado de luteinização e, juntamente com células tecais, capilares e vasos sanguíneos, formam o corpo lúteo.

O processo de luteinização folicular inicia-se cerca de 24 h antes da postura ovular, mas o corpo lúteo normal só se forma após a ovulação. Embora se saiba que o processo de luteinização seja iniciado pelo LH, para sua conclusão é importante a postura ovular, pois se considera a existência de oócito como efeito inibidor no processo de luteinização.

Normalmente, a vida funcional do corpo lúteo é de 14 ± 2 dias. Não havendo concepção, entra em regressão, originando cicatriz avascular chamada de corpo albicante.

O corpo lúteo normal é constituído por células granulosas e tecais que sofreram processo de luteinização sob a ação adequada de LH e prolactina. O corpo lúteo produz estrogênios e progesterona.

O LH, atuando em folículos pré-ovulatórios, determina a luteinização e reduz o número de receptores de estrogênios, do FSH e do próprio LH, estimulando apenas os receptores de prolactina.

Por outro lado, a prolactina atua nas células do corpo lúteo, estimulando novamente a formação de receptores de LH, confirmando a importância e dependência pelo corpo lúteo do LH. A prolactina também anula o efeito luteolítico da PGF_{2A}.

No corpo lúteo, além de progesterona e estrogênios, há secreção de androgênios, cuja função, juntamente com a progesterona, parece ser de inibir o desenvolvimento ovulatório dos outros folículos.

A regressão do corpo lúteo apresenta controvérsias. Embora em animais tenha-se atribuído à PGF_{2A} efeito luteolítico, na mulher isso não foi confirmado. Contudo, as evidências sugerem que a PGF_{2A} e o próprio controle pelo estradiol sejam fatores luteolíticos na espécie humana.

Correlações neuroendócrinas

O volume de gonadotrofinas secretado pela hipófise é basicamente influenciado pelo estradiol, pela progesterona e pelo fator liberador de gonadotrofinas, apesar de também a prolactina exercer influências significativas.

A secreção de gonadotrofinas é feita de maneira tônica e episódica e em picos mantidos por pulsos episódicos de secreção hipofisária na secreção basal contínua.

No decorrer do ciclo menstrual ocorrem variações episódicas dos níveis de FSH e LH, sugerindo influências dos esteroides ovarianos na frequência e amplitude da liberação de gonadotrofinas pela hipófise.

A curva secretora de LH caracteriza-se basicamente por pico no meio do ciclo, enquanto a de FSH apresenta aumento no início da fase folicular, queda na fase folicular tardia, pico no meio do ciclo mais ou menos coincidente com o pico de LH, queda na fase lútea inicial e nova elevação na fase lútea tardia.

Embora os picos de LH e FSH no período ovulatório sejam coincidentes, eles apresentam intensidade diferente, pois o aumento de FSH é de 2 vezes, e o de LH, de 8. Na fase folicular, o nível de FSH é maior que na fase lútea média. Observa-se no final da fase lútea rápido aumento de FSH e aumento pouco significativo de LH.

O estradiol em nível baixo na fase folicular inicial mostra níveis progressivamente maiores até a fase folicular tardia, quando apresenta um pico no meio do ciclo, geralmente precedendo em 24 h o pico de LH, após o qual ocorre queda e nova ascensão durante a fase lútea.

O perfil plasmático da 17-alfa-hidroxiprogesterona é semelhante ao do estradiol, com níveis baixos na fase folicular inicial, aumento discreto na fase folicular tardia e níveis significativos coincidentes com o pico de LH, ocorrendo novo pico menos evidente, porém mais prolongado, na fase lútea.

A progesterona apresenta perfil diverso, pois na fase folicular seus níveis são baixos, havendo aumento apreciável coincidente com o pico de LH e significativa elevação na fase lútea.

No decorrer do ciclo menstrual, é de maior importância a correlação entre gonadotrofinas e esteroides sexuais. Segundo Halbe, essa correlação possibilita caracterizar quatro fases: fase menstrual, fase folicular, meio do ciclo e fase lútea.

Cada ciclo menstrual tem início na fase final do ciclo menstrual pregresso, quando começa a ascensão das gonadotrofinas. A secreção máxima de progesterona e estradiol ocorre no meio da fase lútea, e esses esteroides, exercendo retroação negativa no sistema hipotálamo-hipofisário, determinam redução acentuada dos níveis de FSH e LH. Na ausência de concepção entre o 10º e o 14º dia após a ovulação, inicia-se o processo de luteólise, sendo baixos os níveis de estradiol e progesterona e ocorrendo o aumento das gonadotrofinas, em particular do FSH.

A curva ascendente do FSH é simultânea com os baixos níveis de estradiol até o sétimo dia da fase folicular, quando, pelo início da ascensão do estradiol, inicia-se a curva descendente de FSH por retroação negativa. O crescimento folicular não é bloqueado, pois tanto o estradiol como o FSH aumentam os receptores de FSH, tornando-os mais sensíveis a essa gonadotrofina.

As evidências sugerem que esse aumento do estradiol é determinado pela atuação do LH, e que a redução dos níveis de FSH apenas determina atresia dos folículos menores, sem interferir no folículo maior.

Por outro lado, ocorre aumento dos níveis de LH provavelmente por menor sensibilidade à retroação negativa do estradiol próximo ao meio do ciclo, bem como por maior sensibilidade hipotálamo-hipofisária à retroação positiva do estradiol.

De grande relevância é a fase ovulatória, em que ocorrem dois episódios marcantes, o pico de estradiol e o pico de LH e FSH, este último por retroação positiva. O pico de LH atuando nas células granulosas é o responsável pelo

aumento pré-ovulatório dos níveis de progesterona.

A progesterona secretada nessa fase ocorre de 16 a 24 h após o pico de LH e da formação do corpo lúteo.

A curva de gonadotrofinas no meio do ciclo, com elevação do LH e queda do FSH observadas pouco antes do pico de gonadotrofinas, parece ser decorrente da ação seletiva da inibina sobre o FSH. O aumento de androgênios que precede o pico de LH provavelmente tem a função de estimular a libido e inibir o processo de retroação positiva para que não ocorram ovulações múltiplas.

Na fase lútea ocorre o rápido desenvolvimento do corpo lúteo até o sétimo ou oitavo dia após o pico de LH; nessa fase, os níveis de estradiol e progesterona estão elevados, mantendo as gonadotrofinas em níveis basais até o início do novo ciclo.

Capítulo 250

Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência

Mara Solange Carvalho Diegoli, Carlos Alberto Diegoli, Albertina Duarte Takiutti e Carlos Alberto de Oliveira

Ginecologia infantopuberal é o ramo da ginecologia que se dedica ao tratamento das ginecopatias que ocorrem na infância e na adolescência. O especialista que se dedica a essa área da medicina deve não apenas ter a atenção voltada para o tratamento da doença em questão, mas principalmente avaliar os riscos e benefícios que aquele tratamento indicado poderá acarretar a curto e principalmente a longo prazo na criança ou no adolescente.

Puberdade normal no sexo feminino

Conceito de puberdade normal

Puberdade é a fase da vida em que acontece a transição da infância para a idade adulta. É na puberdade que ocorrem o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, o estirão puberal e as alterações psicossomáticas.

A puberdade aparece nas meninas entre os 8 e 15 anos. Denomina-se puberdade precoce o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos, ou a primeira menstruação antes dos 9 anos, e puberdade tardia o não desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 13 anos, ou a ausência de menstruação após os 16 anos.

Puberdade e adolescência são conceitos diferentes, embora interligados. Puberdade é um termo que engloba essencialmente o desenvolvimento somático ou biológico.[1] Adolescência é um termo mais abrangente, que inclui as alterações físicas, mas principalmente psíquicas que ocorrem nessa fase da vida. Ela geralmente inicia-se com a puberdade, mas se estende, para a maioria dos autores, até os 18 ou 21 anos. A adolescência é a fase de transição entre a infância e a maturidade, sendo marcada por um conjunto de manifestações biopsicossociais.

Fisiologia da puberdade

Período fetal

O sistema hipotalâmico portal já está formado na 14ª semana da gestação. O hipotálamo fetal começa a produzir o hormônio liberador de gonadotrofinas na 6ª semana de gestação, e a hipófise fetal, a secretar as gonadotrofinas entre a 8ª e a 12ª semana de gestação.[2] Entre a 12ª e a 16ª, os ovários começam a secretar os hormônios esteroides ovarianos, responsáveis tanto pela divisão e desenvolvimento das células germinativas como pela retroação negativa da unidade hipotalâmico-hipofisária.

Entre o 5º e o 6º mês de gestação, existem nos ovários aproximadamente 6 a 7 milhões de oócitos, mas estes vão sofrendo processo de atresia importante, sendo que durante o nascimento o número de oócitos está reduzido para 1 a 2 milhões, número que, próximo à puberdade, aproxima-se de 0,3 a 0,5 milhão.

Infância

Logo após o nascimento, as gonadotrofinas encontram-se em níveis elevados, provavelmente pela falta de inibição do eixo pelos hormônios placentários. Esse aumento transitório do estradiol plasmático, especialmente nos

3 primeiros meses de vida, pode explicar a elevação do volume mamário e a secreção mamária e vaginal. As gonadotrofinas se mantêm altas até o 2º ano de vida extrauterina, quando começam a diminuir, atingindo o valor mínimo entre o 4º e o 6º ano de vida. Essa queda das gonadotrofinas parece ser uma resposta ao sistema nervoso central, independente dos ovários, pois ela ocorre também em meninas com síndrome de Turner.

Fase pré-puberal

Nas meninas em fase pré-puberal, os pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) continuam baixos, mas começam a apresentar elevação durante o sono. Durante essa fase, as meninas apresentam baixo nível de resposta do hormônio luteinizante (LH) após estimulação pelo teste do GnRH e altos níveis de resposta do hormônio foliculoestimulante (FSH). Se forem feitas dosagens hormonais do hormônio foliculoestimulante (FSH) e LH na fase pré-puberal, os valores das gonadotrofinas estarão baixos, mas o estímulo com o teste do GnRH mostrará elevação dos níveis de FSH e mais discretamente do LH. Esses picos noturnos de gonadotrofinas levam ao aumento do tamanho dos ovários e ativação dos folículos. A vagina, que mede aproximadamente 4 cm após o nascimento, atinge os 7 a 8 cm na fase pré-puberal. O útero, que tinha cerca de 2,5 cm durante toda a infância, chega a 5 cm, e a relação corpo/cérvice, que era de 1:1, alcança níveis de 3:1 após a menarca.

Durante a fase final da idade pré-puberal e o início da puberdade, ocorre aumento gradual dos picos de LH e FSH durante o sono. O estabelecimento da puberdade está associado ao maior aumento da amplitude e da frequência dos pulsos de LH.[3] O aumento do LH estimula as células da camada interna da teca a produzirem os hormônios precursores androgênicos, enquanto o aumento do FSH estimula a enzima aromatase, que é responsável pela conversão dos precursores androgênicos em estrogênios.

Puberdade

O desenvolvimento normal da puberdade requer o perfeito funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.

Antes do aparecimento dos sinais físicos da puberdade, ocorre a liberação pelo hipotálamo do GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*). O GnRH é um decapeptídio com meia-vida de 2 a 4 min que mantém o nível pulsátil do plexo portal-hipofisário. Tanto o centro cortical como o sistema límbico influenciam a síntese e a secreção do GnRH. A secreção pulsátil do GnRH desencadeia a elevação das gonadotrofinas, que, por sua vez, são responsáveis pela maturação do epitélio germinativo dos ovários e pela síntese dos hormônios esteroides.

Os hormônios esteroides são produzidos pelos folículos ovarianos e pelos componentes tecais dos ovários. Os ovários produzem também o IGF (*insulin-like growth factor*), a inibina, a activina e as citoquinas, que exercerão um efeito *feedback* sobre a produção das gonadotrofinas. Esses peptídios são secretados em altos níveis pelas gônadas e atuam tanto aumentando (activina) como reduzindo (inibina e folistatina) a biossíntese do FSH. O *feedback* ocorre tanto no hipotálamo como na hipófise, modulando a frequência e a amplitude do GnRH.

Graças aos picos de gonadotrofinas, os ovários sofrem aumento do crescimento folicular, com aparecimento de múltiplos cistos, as mamas começam a se desenvolver e no útero ocorre a ação estrogênica, com a consequente leucorreia, decorrente da descamação das células epiteliais e da eliminação do muco produzido pela mucosa estrogenizada. A produção dos hormônios sexuais e do IGF-1 pelos ovários, assim como a liberação do hormônio do crescimento (GH), desencadeia o estirão puberal. Entretanto, o efeito do estrogênio no crescimento é dose-dependente. Baixas doses de estrogênios estimulam o crescimento, a liberação de GH e do IGF-1, enquanto altas doses os inibem.

A puberdade progride e os níveis de FSH e LH gradualmente vão aumentando durante o período diurno, podendo provocar flutuações dos níveis hormonais e desencadear discreto sangramento mesmo antes da menarca. Nos 2 anos que se seguem ao início da puberdade, os ciclos geralmente se mantêm anovulatórios, período este que coincide com o rápido crescimento da vagina, do útero, dos ovários e das mamas.

Desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários

Os caracteres sexuais da puberdade estão explicados a seguir.

▸ **Telarca.** É a primeira manifestação física da puberdade em 85 a 92% das meninas. A telarca começa por volta dos 10 anos, com o aparecimento do broto mamário, que é uma discreta elevação da mama e da papila, geralmente dolorosa e a princípio unilateral, e prossegue até o seu desenvolvimento total, que ocorre geralmente em 4 anos.

O desenvolvimento da mama foi classificado por Tanner *et al.*[4] em cinco estágios, de acordo com a evolução:

- Estágio 1: elevação da papila (pré-puberal)
- Estágio 2: elevação discreta da papila, com aumento do diâmetro areolar (broto mamário)
- Estágio 3: maior elevação da mama e da papila sem separação dos contornos da aréola e da mama
- Estágio 4: separação dos contornos da aréola e da mama
- Estádio 5: mama e aréola no mesmo plano, e projeção exclusiva da papila.

O desenvolvimento das mamas depende dos hormônios sexuais e não ocorre de maneira simétrica. É normal o aparecimento de apenas um dos brotos mamários, acompanhado de dor, que pode erroneamente ser confundido com mastite ou tumor. A assimetria mamária na fase do desenvolvimento também pode ocorrer, até o desenvolvimento completo da mama, entre os 16 e 18 anos de idade.

▸ **Pubarca.** É a primeira manifestação da puberdade em 20% das meninas, geralmente de ascendência africana. Os pelos púbicos começam a se desenvolver por volta dos 11 a 12 anos. O crescimento dos pelos depende diretamente dos hormônios da suprarrenal. Os pelos também estão classificados, segundo o seu desenvolvimento, em cinco estágios:

- Estágio 1: pelos semelhantes em espessura e cor aos do abdome
- Estágio 2: pelos grossos, pigmentados, retilíneos ou discretamente curvilíneos, localizados ao longo dos pequenos lábios
- Estágio 3: pelos mais grossos, pigmentados e curvilíneos, localizados nos pequenos e grandes lábios
- Estágio 4: pelos semelhantes aos do adulto, mas limitados à linha média
- Estágio 5: pelos adultos, com distribuição no monte de Vênus, podendo estender-se até a face medial das coxas.

▸ **Axilarca.** O aparecimento dos pelos axilares acontece por volta dos 12 anos e depende dos hormônios da suprarrenal e ovarianos. Nessa época ocorre aumento da secreção glandular e consequente proliferação de bactérias nas axilas, causando odor.

▸ **Estirão puberal.** Após o início da telarca, a menina começa a adquirir altura, podendo aumentar a estatura de 6 a 9 cm em 1 ano. Pouco antes da menarca, ocorre o pico no crescimento, e, em geral, após a menarca a menina reduz drasticamente o crescimento, que cessa entre os 15 e 16 anos. A estatura final depende de fatores genéticos, nutricionais, atividade física etc.

Puberdade precoce

Conceito de puberdade precoce

A puberdade precoce (PP) caracteriza-se como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade, ou o aparecimento da menarca antes dos 9 anos. A PP ocorre em 1 a 3% das meninas e pode ser classificada, segundo a etiopatogenia, em: puberdade precoce central, quando ocorre uma ativação precoce do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, ou por lesão do feixe inibidor das gonadotrofinas ou por estimulação da produção de GnRH; e puberdade precoce periférica, quando os caracteres sexuais secundários ou a menarca ocorrem independentemente do GnRH.

Em alguns casos pode ocorrer o crescimento isolado da telarca (telarca precoce) ou dos pelos púbicos (pubarca isolada).

Etiopatogenia

Há três casos distintos:

- Puberdade precoce central:
  - Idiopática
  - Tumores do SNC: tumores secretantes de GnRH e tumores do SNC não secretantes de GnRH. Nesses casos a PP é decorrente da lesão dos fatores que inibem a liberação do GnRH
  - Outras lesões do SNC não tumorais: anomalia congênita (hidrocefalia, síndrome da sela túrcica vazia etc.),

síndrome de Arnold-Chiari, encefalite, hidrocefalia, sarcoidose, tuberculose, síndrome pós-cirúrgica, síndrome pós-traumática, síndrome pós-encefálica, abscesso cerebral, epilepsia, retardo mental, síndrome de Silver, neurofibromatose, glioma óptico, cisto do terceiro ventrículo, malformações vasculares

- Puberdade precoce periférica:
  - Administração exógena de estrogênios e androgênios ou alimentos com isoflavonas[5]
  - Distúrbios da suprarrenal: defeitos enzimáticos (deficiência da 21-hidroxilase; deficiência da 11-hidroxilase; deficiência da 3b-hidroxidesidrogenase) e tumores de suprarrenal
  - Causa ovariana: cisto folicular, carcinomas, cistadenomas, gonadoblastomas, tumores das células da granulosa, tumores de células lipoídicas, tecomas, síndrome de McCune-Albright
- Etiologia desconhecida: telarca precoce, pubarca precoce, menarca precoce (questionada pela maioria dos autores) e hipotireoidismo.

Diagnóstico

Anamnese

Consiste em interrogar sobre o início do aparecimento da telarca e/ou pubarca, tempo de evolução, ocorrência de sangramento vaginal e sua periodicidade, assim como a existência ou não de outros sintomas associados, como cefaleia, escotomas, dor abdominal etc. A seguir dirige-se interrogatório para os antecedentes familiares e pessoais: existência de outros casos semelhantes na família, idade em que a mãe menstruou, medicações e hormônios administrados na mãe durante a gravidez ou durante o aleitamento, ocorrência de infecções intrauterinas, tipo de parto, tempo de duração do trabalho de parto, índice de Apgar, tempo que permaneceu internada após o nascimento, desenvolvimento neuropsicomotor e escolar, intercorrências clínicas e infecciosas, cirúrgicas ou traumas.

Exame físico

O exame físico divide-se em:

- Aspecto geral: avaliação do estado geral, dando destaque para grau de nutrição, quantidade de tecido adiposo, massa muscular, desenvolvimento ponderoestatural, pressão arterial, existência de estigmas, hirsutismo, acne e manchas. Durante o exame físico, avaliam-se o peso e principalmente a altura. Os valores do peso e da altura devem ser colocados em gráficos padronizados para a população estudada e acompanhados em todas as visitas de retorno
- Exame das mamas: o desenvolvimento do parênquima mamário deve ser observado e anotado segundo os critérios da classificação de Tanner. Durante o desenvolvimento mamário é frequente o crescimento das mamas de modo assimétrico. O aparecimento do broto mamário em apenas uma das mamas, acompanhado de dor, pode levar o clínico ou cirurgião a diagnosticar erroneamente o mesmo como tumor, e extraí-lo. Por isso, é importante salientar que as mamas podem desenvolver-se de modo assimétrico durante a puberdade. A conduta é sempre expectante, até o término do desenvolvimento, que acontece entre os 16 e 18 anos de idade
- Avaliação dos pelos púbicos: características e classificação, também segundo os critérios de Tanner
- Exame das axilas para verificação da existência de pelos e odor
- Palpação do abdome, exame fundamental para detecção de tumores.

Exames subsidiários

São exames subsidiários:

- Radiografias de mão e punho, para avaliar idade óssea. Sempre que a diferença entre a idade óssea e a idade cronológica for igual ou superior a 2 anos, a conduta ativa pode ser necessária, para impedir o fechamento precoce das epífises dos ossos longos
- Dosagens hormonais: estrogênios, FSH, LH, hormônio estimulante da tireoide (TSH), tri-iodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), androstenediona, sulfato de deidroepiandrosterona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona. Quando a dosagem do FSH e dos estrogênios forem normais para a idade, os exames devem ser repetidos após a administração do GnRH
- Teste do GnRH e da cortrosina

- Ultrassonografia da pelve para avaliar tamanho do útero, espessura do endométrio, tamanho dos ovários e ocorrência de cistos
- Radiografias de crânio para verificar a sela túrcica
- Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do crânio, do abdome e da pelve
- Avaliação neurológica, quando necessário
- Outros exames: eletroencefalograma, sorologia para toxoplasmose, tuberculose etc.

Bastos *et al.*[1] propõem o esquema diagnóstico da Figura 250.1.

Tratamento

O tratamento da puberdade precoce visa a: supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal; regressão dos caracteres sexuais secundários, incluindo a parada das menstruações; desaceleração do avanço da idade óssea em conjunto com a retomada de velocidade de crescimento normal, com o objetivo de assegurar estatura adequada na vida adulta; resolução dos problemas psicossociais associados ao desenvolvimento puberal precoce; e remoção do fator etiopatogênico. A abordagem terapêutica da puberdade precoce deve se basear nos itens explicados a seguir.

Fator etiológico

A determinação do fator etiológico é fundamental para o sucesso da terapêutica. O ideal é que o tratamento seja acompanhado por uma equipe multiprofissional. A extirpação dos tumores deve ser feita sempre que possível, embora, em alguns casos de tumores intracranianos (como prolactinomas ou hamartomas), dependendo da localização e tamanho, seja preferível a conduta clínica. As lesões neurológicas causadas por agentes infecciosos, como toxoplasmose e tuberculose, devem ser tratadas com quimioterápicos específicos. Nos casos de traumas neurológicos, as sequelas neurológicas podem acarretar epilepsia e problemas cognitivos e/ou motores. A conduta neurológica nesses casos deve ser prioritária.

Disfunções da tireoide devem ser pesquisadas e corrigidas. A utilização inadequada de hormônios, ou para corrigir outras entidades patológicas, tais como coalescência de ninfas, ou pela ingestão de carnes que contenham esteroides, pode ser responsabilizada por muitos casos de telarca e/ou pubarca precoce. Outra fonte exógena de hormônios é a ingestão de alimentos contendo altos teores de soja ou isoflavonas. Disfunções da suprarrenal são geralmente acompanhadas de hirsutismo, acne e/ou hipertensão, e o tratamento consiste na correção do distúrbio endocrinológico ou na remoção do tumor da suprarrenal.

Bloqueio das gonadotrofinas

Para o bloqueio das gonadotrofinas, os medicamentos utilizados são:

- Agonistas do GnRH (GnRH-a): úteis apenas para puberdade precoce central. É importante salientar que o bloqueio das gonadotrofinas somente deve ser feito após a comprovação de que a puberdade precoce é de origem central (PPC), por meio do teste de estimulação da hipófise com GnRH. Os análogos utilizados sob a forma de depósito, para o tratamento da puberdade precoce central, são administrados nas dosagens de 0,06 a 0,6 mg/kg/dose por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), transdérmica ou de administração nasal. No Brasil, os medicamentos mais empregados são: acetato de leuprorrelina (3,75 mg, 7,5 mg, 11,25 mg ou 11,25 mg), acetato de gosserrelina (3,6 mg, 10,8 mg) e triptorrelina (3,75 mg, 11,25 mg). A administração dependerá da resposta e da dose utilizada. A administração trimestral pode ser mais cômoda. Estudos demonstram que a administração do análogo pode melhorar a altura resultante na fase adulta com 3 a 5 cm acima da altura prevista, desde que respeitados os seguintes critérios:
    - O tratamento com doses intermitentes e inadequadas de análogos do GnRH pode levar à progressão do quadro, pela atividade agonista dos mesmos. Nos primeiros 2 meses do tratamento, as pacientes com PPC podem ter aumento do desenvolvimento mamário, maturação óssea e ocasionalmente sangramento menstrual (geralmente secundário à queda do estrogênio). Por isso, é aconselhável a inibição prévia da estimulação ovariana com progestógenos (acetato de medroxiprogesterona na dose de 150 mg, IM, ou 10 mg de progestógeno por via oral), alguns dias antes da administração do análogo

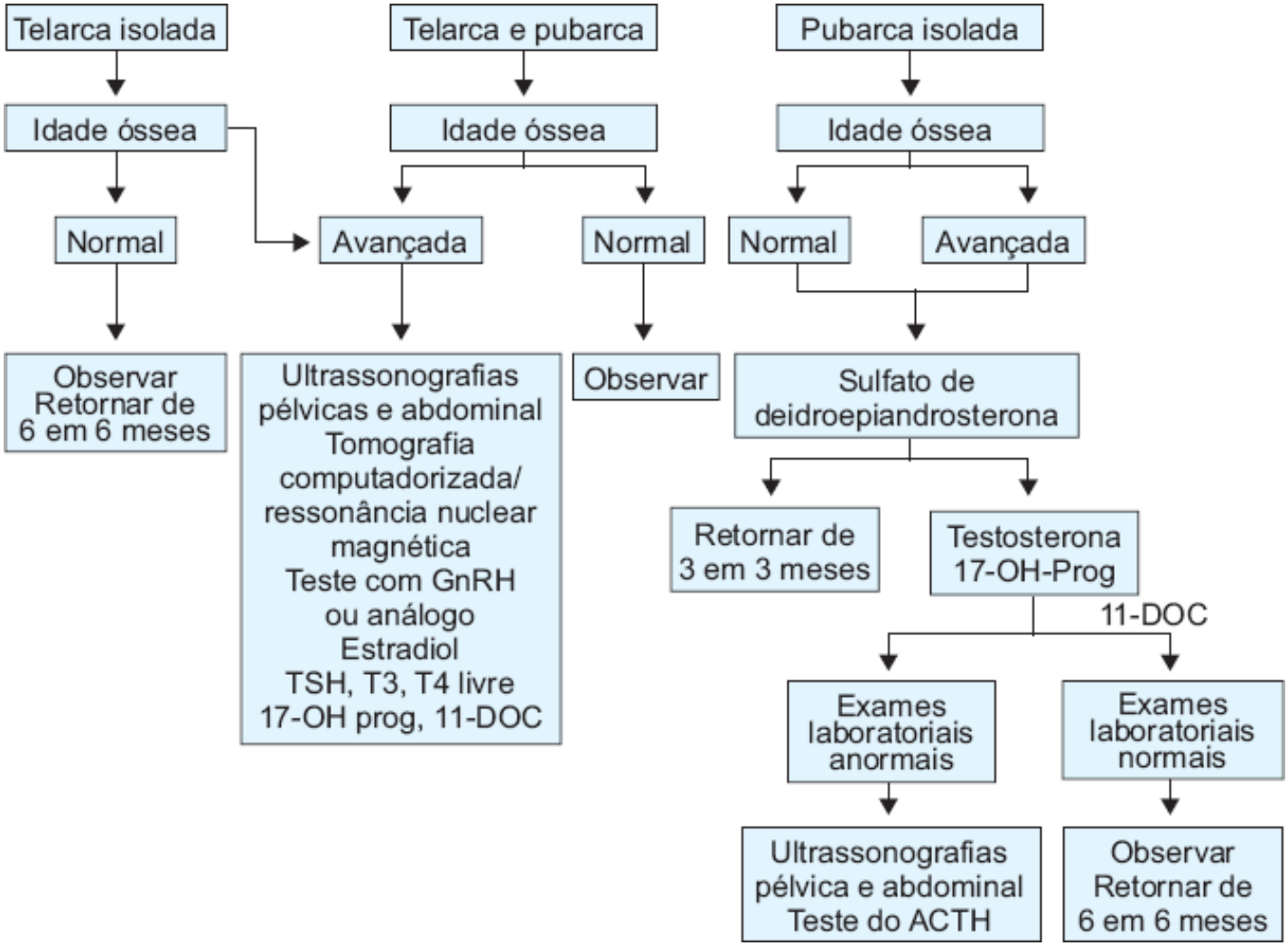

Figura 250.1 Diagnóstico da puberdade precoce. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; GnRH = fator liberador de gonadotrofinas; T3 = tri-iodotironina; T4 = tetraiodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireoide; 11-DOC = 11 desoxicorticosterona; 17-OH prog = 17-hidroxiprogesterona.

- Os análogos não são eficazes no tratamento da PP de origem periférica
- A interrupção do tratamento geralmente ocorre quando a idade óssea é de 12 anos ou quando a idade cronológica é de cerca de 10 anos, embora alguns autores prefiram manter o tratamento por período de tempo mais prolongado
- Efeitos colaterais: reação anafilática, reações maculopapulares, urticária e abscessos podem indicar a suspensão do medicamento. Embora muito questionada pelos autores, pode haver redução da massa óssea com o uso de análogos

• Acetato de medroxiprogesterona (AMP): pode ser utilizado tanto na puberdade precoce de causa central como na puberdade precoce periférica. O AMP atua bloqueando a secreção de gonadotropinas por meio de dois mecanismos: *feedback* negativo no hipotálamo/hipófise e diminuição dos estrogênios. O AMP também reduz os receptores estrogênicos e, portanto, diminui a resposta fisiológica a esse hormônio. As doses utilizadas são: 10 a 30 mg/dia/via oral (VO) ou 100 a 200 mg/semanal ou quinzenal/IM. Em meninas com 7 anos ou mais, pode ser iniciado o tratamento com uma ampola de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona IM, repetindo a segunda dose após 45 a 60 dias e as seguintes após 90 dias. O intervalo entre as injeções será determinado pela inibição do eixo hipotalâmico-hipofisário. Embora haja redução no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e bloqueio da menstruação, não se demonstrou uma ação sobre a estatura final. Durante o uso da medicação, deve-se controlar o peso por causa dos efeitos glicocorticoides

• Acetato de ciproterona (ACP):[6] é um derivado da progesterona, que tem ação antiandrogênica e atividade antigonadotrópica, inibindo diretamente a esteroidogênese adrenal e ovariana. Embora pouco usado no Brasil, devido ao seu alto custo e efeitos colaterais, o ACP tem ação efetiva na regressão dos caracteres sexuais secundários; entretanto, seus efeitos sobre a estatura permanecem controversos. Embora alguns trabalhos tenham demonstrado a ação benéfica do tratamento sobre o crescimento linear e a maturação óssea, a análise estatística não tem confirmado ação significativa. O ACP pode ser usado de 50 a 100 mg/m^2/dia, VO em duas doses diárias. Ele

atua inibindo a resposta do LH e GnRH e reduzindo os receptores para o estrogênio, resultando em redução da telarca, supressão da menstruação e regressão da pilosidade axilar. Eventualmente podem ocorrer efeitos glicocorticoides (aumento do peso, acne), sonolência e eosinofilia vaginal. Embora rara, pode haver supressão da atividade da suprarrenal, quandoadministrado a longo prazo. Por isso, a retirada do ACP deve ser feita de maneira descontínua e progressiva. Geralmente o ACP é associado ao estrogênio para não causar sangramento. Efeitos na diminuição da velocidade de crescimento e ossificação são contraditórios.

Outros medicamentos também são descritos na literatura, como: hormônios do crescimento (GH),[7,8] que auxiliam no tratamento, aumentando a estatura final, e devem ser administrados diariamente, sendo fundamentais nos pacientes em que a dosagem dos mesmos estiverem reduzidas; inibidores da aromatase, que atuam impedindo a transformação dos androgênios em estrogênios, e que em pediatria podem ser úteis para tratamento de pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers e McCune-Albright; e cetoconazol.

Casos especiais com orientação individualizada

Esses casos estão descritos a seguir.

- **Telarca precoce isolada.** A telarca precoce geralmente é um fato isolado, quando ocorre nos primeiros anos de vida, não merecendo tratamento, desde que não apresente alteração na idade óssea. A telarca precoce isolada é frequente e ocorre geralmente nos primeiros meses de vida até os 3 anos de idade. Embora à palpação seja observado o broto mamário, este regride espontaneamente após os 3 anos e a única conduta a ser adotada é a expectante. A telarca precoce isolada pode ocorrer também com a ingestão de alimentos contendo grande quantidade de soja ou isoflavonas. Nesses casos, a conduta é sempre a interrupção da administração. Por isso, nos casos de telarca precoce isolada, a pesquisa dos fatores externos e dos hábitos alimentares é fundamental.
- **Pubarca precoce isolada.** Geralmente aparece em meninas com idade entre 6 e 7 anos, sem desenvolvimento das mamas, e não necessita de tratamento, desde que todos os exames da suprarrenal não tenham revelado nenhuma alteração.
- **Síndrome de McCune-Albright.**[9] Essa síndrome caracteriza-se por mancha da cor de café com leite no corpo, geralmente nos membros, e produção autóctone de estrogênio pelos ovários, causando a puberdade precoce. Além disso, podem ocorrer outras alterações endócrinas, como hipertireoidismo e alterações ósseas (geralmente na calota craniana). Essa síndrome pode se manifestar já nos primeiros anos de vida, e, devido ao grande aumento do volume dos ovários, estes podem se torcer e necrosar, levando a um quadro de abdome agudo. Os progestógenos podem ser usados em grandes doses, para reduzir a ação dos estrogênios sobre o endométrio e inibir os receptores de estrogênios. Outra alternativa de tratamento é o uso de inibidores da aromatase. Em ambos os casos os resultados ainda são insatisfatórios. Alguns autores[10] utilizaram o cetoconazol, mas o uso prolongado pode ter efeitos colaterais importantes para o fígado.

Puberdade tardia

Conceito de puberdade tardia

Define-se puberdade tardia como a ausência dos caracteres sexuais secundários após 13 anos. A ausência da menarca após os 16 anos é denominada amenorreia primária.

Etiopatogenia

A puberdade tardia pode ser dividida em dois grupos: hipogonadismo hipergonadotrófico (comprometimento primário do ovário); e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

O hipogonadismo hipergonadotrófico ocorre quando há comprometimento da produção hormonal pelos ovários. Nesses casos, os níveis hormonais de estrogênio e progesterona são baixos, e as dosagens do LH e principalmente do FSH encontram-se aumentadas.

Pertencem a este grupo:

- Disgenesia gonadal (disgenesia gonadal pura, ou síndrome deTurner)
- Falência ovariana secundária a irradiação, quimioterapia ou cirurgia
- Ooforite autoimune
- Síndrome da resistência ovariana às gonadotrofinas (síndrome de Savage)
- Deficiência de 17a-hidroxilase ou deficiência da aromatase
- Outras: miotonia distrófica, sarcoidose, ooforite gonocócica, infiltração ovariana por tuberculose ou mucopolissacaridose etc.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Hipogonadismo hipogonadotrófico é o termo utilizado para pacientes com níveis de gonadotrofinas baixos ou normais e ausência no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e amenorreia. Suas principais características são:

- Causa constitucional ou familiar[11]
- Alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário: tumores do sistema nervoso central (SNC), doenças inflamatórias ou infecciosas que acometem o SNC, síndrome de Kallmann, amenorreia da atleta, pan-hipopituitarismo etc.
- Doenças que acometem o estado geral e nutritivo: desnutrição, anorexia nervosa, doença de Crohn, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência renal e hepática etc.

Diagnóstico

Anamnese

O quadro clínico caracteriza-se pela ausência dos caracteres sexuais secundários após os 14 anos. Ao exame físico observa-se ausência de desenvolvimento do parênquima mamário e/ou dos pelos púbicos e/ou axilares.

Na anamnese deve-se pesquisar:

- Antecedentes familiares: idade em que a mãe menstruou, casos semelhantes na família, endocrinopatias, neuropatias ou tumores nos antecedentes familiares
- Antecedentes pessoais: desenvolvimento neuropsicomotor e escolar, intercorrências infecciosas, cirúrgicas ou clínicas (hipotireoidismo ou hipoglicemia), anomalias congênitas, linfedema (síndrome de Turner), uso de medicamentos ou quimioterápicos, irradiação para tratamento de doenças malignas. Interrogar sobre dor abdominal, diarreia, cefaleias, sintomas neurológicos, olfato, mudanças no peso, distúrbios alimentares, atividade sexual, medicações, estresse emocional, drogadição, esportes competitivos, hirsutismo etc.

Exame físico

Os exames físicos são:

- Peso e altura, que devem ser anotados em gráficos próprios e observados se estão dentro dos limites de normalidade para a idade
- Aspecto geral: existência de estigmas, distribuição da gordura, obesidade ou desnutrição, hirsutismo ou acne
- Palpação da tireoide
- Palpação das mamas: avaliar se ocorreu o desenvolvimento das mamas, se são simétricas e classificar segundo os critérios de Tanner
- Pelos axilares
- Palpação do abdome e das regiões inguinais, para detecção de tumores ou testículos
- Inspeção da genitália externa: avaliar o crescimento dos pelos púbicos, características e classificação, também segundo os critérios de Tanner; efeito estrogênico, clitoromegalia e existência do orifício himenal
- Em adolescentes que já iniciaram a atividade sexual, deve-se realizar o exame de toque e especular. Em meninas virgens, postergamos o exame de toque retal e solicitamos o exame de ultrassonografia (US) pélvica por via abdominal ou a ressonância magnética, para não traumatizar.

Exames subsidiários

Os exames subsidiários são:

- Cariótipo e cariograma
- Dosagens hormonais: FSH e LH, estrogênios totais, prolactina, testosterona, SDHEA, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, TSH, T3, T4, GH
- US pélvica (para avaliar útero e ovários) e abdominal (para avaliar aparelho urinário, suprarrenal ou tumores)
- Ressonância magnética da pelve e/ou abdome
- Radiografia de punho para avaliar a idade óssea.[12] Esse exame é muito importante, não só para o diagnóstico do problema, mas também para seguimento no tratamento
- Radiografia de crânio, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de crânio e abdome
- Radiografia de mão e punho esquerdo para avaliar idade óssea
- Teste da estimulação da hipófise com GnRH
- Teste de estimulação da suprarrenal com ACTH
- Avaliação neurológica, quando necessário
- Outros exames: sorologia para tuberculose, HIV, avaliação hepática e renal etc.

A Figura 250.2 mostra o esquema de metodologia diagnóstica da puberdade tardia.[13]

Tratamento

Correção da doença de base

Especialmente em pacientes com tumores do SNC, anorexia nervosa, desnutrição, hiperplasia da suprarrenal etc.

Terapia de reposição hormonal

Os objetivos são induzir desenvolvimento mamário e menstruação, aumentar a velocidade de crescimento[14] e promover adequada massa óssea. A medicação a ser utilizada depende da etiologia da lesão. No tratamento de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico, podem ser utilizados o GnRH, as gonadotropinas ou os hormônios sexuais. Já nos pacientes com hipogonadismo hipergonadotrópico, o tratamento é sempre com terapia de reposição hormonal. Segundo Delemarre,[15] nas meninas o tratamento pode ser feito sempre com a reposição hormonal, pois os hormônios desenvolvem bem os caracteres sexuais secundários e são um método mais prático e mais barato. A administração de GnRH e de gonadotropinas deve ocorrer sempre que houver interesse de gravidez.

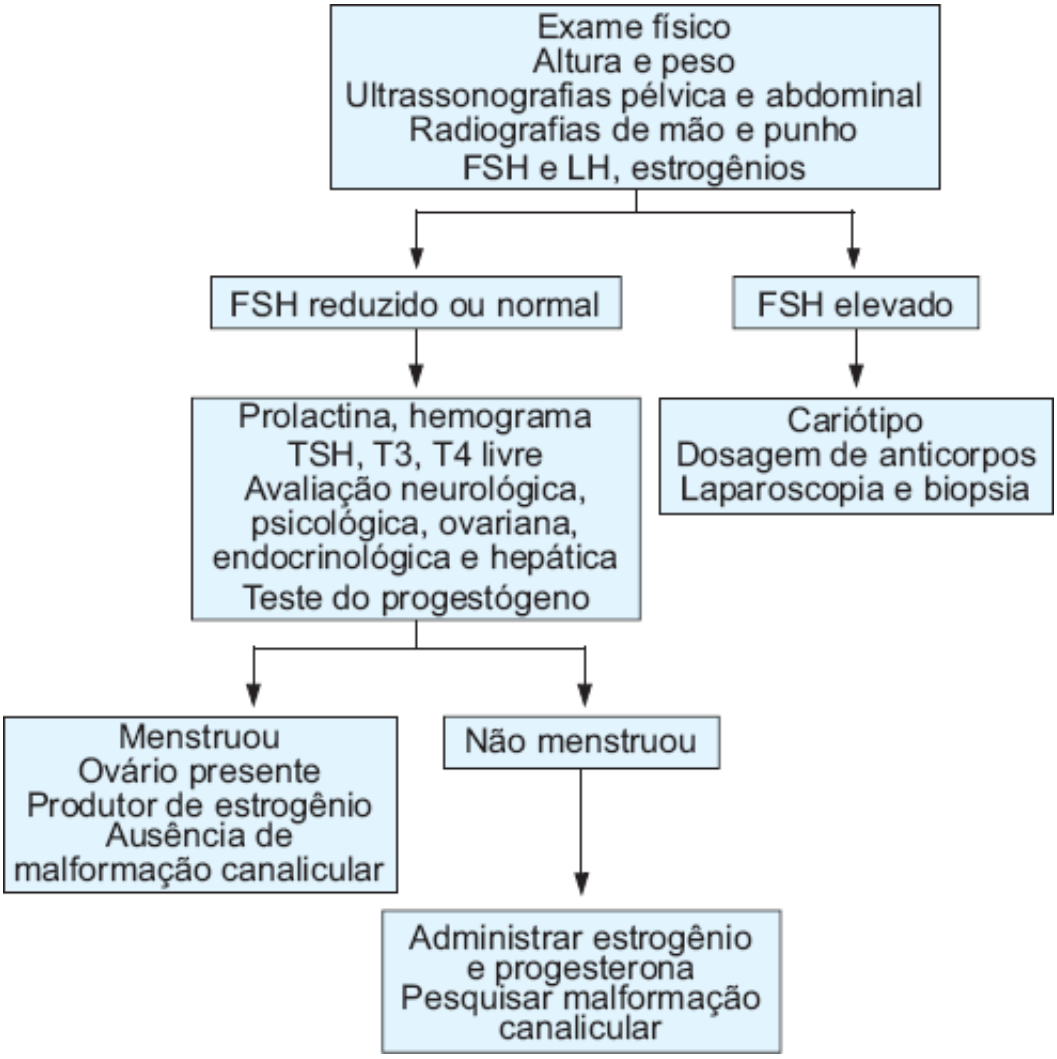

Figura 250.2 Diagnóstico da puberdade tardia. FSH = hormônio foliculoestimulante; LH = hormônio luteinizante; T3 = triiodotironina; T4 = tetraiodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

A idade para se iniciar a terapia de reposição hormonal deve se basear nos seguintes parâmetros: massa óssea, fechamento da epífise dos ossos longos e repercussões psicológicas da ausência dos caracteres sexuais secundários na menina.

Em pacientes com útero intacto, a terapia de reposição hormonal (TRH) requer o uso do estrogênio e de progesterona.

Na ausência de desenvolvimento mamário, deve-se iniciar a TRH com baixas doses de estrogênio, tais como 0,3 mg de estrogênios conjugados por 6 a 12 meses, quando então se aumentam as dosagens do estrogênio para 0,625 mg ou 2 mg de b-estradiol até o desenvolvimento mamário se completar e após, quando então pode-se iniciar a administração de progestógenos, nas dosagens de 5 ou 10 mg durante 10 ou 14 dias do mês.

O esquema de manutenção da TRH é a administração de 0,625 mg de estrogênios conjugados diariamente por 25 dias associados a 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por 10 a 14 dias, ou 0,05 mg de estradiol transdérmico por 2 semanas e estrogênios associados a progesterona via transdérmica nas 2 semanas seguintes, ou ainda 0,05 mg de estradiol transdérmico continuadamente e 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, por via oral, durante 10 a 14 dias do mês.

Hormônio do crescimento

O uso do hormônio do crescimento (GH)[16] para tratamento dos pacientes com baixa estatura pode ser útil, principalmente em meninas com síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi,[17] crianças com insuficiência renal crônica ou crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG). Entretanto, ainda é polêmica a sua indicação para tratamento de crianças com baixa estatura idiopática. Independentemente da indicação do tratamento com GH, uma constante observada em todos os estudos é a grande variabilidade de resposta individual.[18]

Apoio psicológico à família e à menina

Quando houver questionamento sobre o futuro obstétrico, deve-se ter cautela na resposta, para não agravar o quadro psicológico.[19]

Tratamentos complementares

Os tratamentos complementares incluem:

- Síndrome de Turner e disgenesia gonádica pura: antes de iniciar a TRH, deve-se pesquisar o cariótipo e, se houver o Y, efetuar a ooforectomia bilateral, para evitar a transformação da gônada em um tumor maligno (geralmente da linha germinativa). A administração do hormônio do crescimento antes da TRH é importante para que a paciente tenha um melhor prognóstico na estatura final
- Pacientes com hiperplasia da suprarrenal: é aconselhável iniciar o tratamento com o corticoide e somente depois avaliar a necessidade ou não de repor estrogênios e progestógenos
- Hiperprolactinoma: deve-se administrar bromoergocriptina (diariamente) ou cabergolina (2 vezes/semana)
- Anorexia nervosa: a psicoterapia é fundamental, associada à TRH e à reposição calórica. Algumas pacientes necessitam de internação.

Alterações mamárias na infância e na puberdade

O desenvolvimento das mamas, também chamado de telarca, faz parte de um conjunto de alterações que ocorrem na menina e que determinam a puberdade, isto é, o aparecimento dos caracteres sexuais secundários.

Em 85% das meninas, a telarca é a primeira manifestação do início da puberdade.

A telarca geralmente ocorre entre os 8 e 13 anos de idade. O desenvolvimento completo da mama, da fase inicial (Tanner 1) até a fase final (Tanner 5), leva em média 4 anos. Embora a menarca ocorra após 2 anos do início da telarca, a mama ainda continua se desenvolvendo até os 16 ou 18 anos de idade.

A mama é considerada não apenas um importante atributo da feminilidade e da maternidade, mas também está intrinsecamente relacionada com a identidade feminina; portanto, qualquer alteração no desenvolvimento das mamas é motivo de preocupação.

O desenvolvimento mamário inicia-se com o aparecimento do broto mamário. O broto mamário geralmente aparece por volta dos 10 ou 11 anos, como um nódulo, localizado atrás do mamilo, geralmente unilateral e muito doloroso à palpação (Tanner 2). Posteriormente, graças à ação do estrógeno, da progesterona e da prolactina, ocorre o desenvolvimento do parênquima mamário (galactófaros e alvéolos) e a mama vai aumentando de volume, até alcançar o estágio 4 (elevação da aréola e papila) ou o estágio 5 do desenvolvimento (mamas da mulher adulta).

Podemos dividir as alterações mamárias em: alterações fisiológicas, alterações do desenvolvimento mamário, alterações inflamatórias e alterações tumorais.

Telarca precoce

Quando a telarca ocorre antes dos 8 anos de idade, denomina-se telarca precoce. A telarca precoce pode estar isolada ou fazer parte da puberdade precoce. A telarca precoce isolada geralmente ocorre nos primeiros anos de vida, devido à estimulação dos receptores mamários pelas gonadotropinas (LH e FSH), que permanecem elevadas do nascimento até os 2 ou 3 anos de idade, quando sofrem uma redução, permanecendo baixas até os 6 ou 7 anos, quando novamente começam a se elevar. Quando a telarca ocorre isoladamente, sem alteração na idade óssea da menina, a conduta é apenas expectante.

Outra causa frequente de telarca precoce é a ingestão de hormônios ou isoflavonas, que podem desencadear o crescimento do parênquima mamário. Nesses casos, a simples interrupção do agente etiológico faz com que as mamas regridam de tamanho.

Telarca tardia

Telarca tardia é o não desenvolvimento das mamas após os 14 anos. Quando isso ocorre, faz-se necessária a

investigação do cariótipo, pois frequentemente a ausência de desenvolvimento mamário bilateral está associada a malformações, e o tratamento deve ser feito em conjunto com uma equipe multiprofissional.

Agenesia mamária ou amastia

A ausência completa de todos os componentes mamários é uma entidade extremamente rara, e pode aparecer isoladamente ou associada à falta do músculo peitoral. Algumas síndromes também podem causar a agenesia mamária, como a síndrome de Poland, na qual a agenesia mamária vem acompanhada da ausência total do músculo peitoral, anomalias do hemitórax do mesmo lado e *sine dactilia*, ou remoção cirúrgica inadvertidamente.

O tratamento nesses casos é sempre cirúrgico. Deve-se aguardar o desenvolvimento total da mama contralateral e colocar uma prótese no local da agenesia. Quando a falta de desenvolvimento for bilateral, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com disgenesia gonadal e malformações. A terapia de reposição hormonal com os esteroides sexuais pode ocasionar o desenvolvimento do parênquima mamário. Inicia-se com estrogênios conjugados, na dosagem de 1,25 ou 0,650, e após 6 meses ou 1 ano introduz-se o progestógeno, para completar o desenvolvimento.

Hipoplasia mamária

A hipoplasia mamária é uma das queixas frequentes nos ambulatórios de mastologia. O conceito atual de beleza exige que a mulher tenha seios grandes e perfeitos. É comum receber no consultório meninas que desejam aumentar o volume das mamas. Muitas vezes o argumento de que as mamas são perfeitas ou simétricas não convence a paciente, que continua se sentindo feia ou inferior por não ter as mamas que idealizou. Nesses casos é importante discriminar se realmente existe alguma alteração no desenvolvimento das mamas ou se a baixa autoestima, muito frequente nessa faixa etária, não estaria influenciando a imagem que a menina tem de si mesma e se ela não estaria responsabilizando as mamas pela dificuldade em se relacionar com o sexo oposto. O melhor que o médico pode fazer nesses casos é orientar a menina e a família, informando que as mamas têm o seu desenvolvimento completo por volta dos 16 ou 18 anos e, portanto, o ideal é esperar até essa idade para fazer qualquer cirurgia estética.

Assimetria mamária

A assimetria mamária é uma queixa frequente na adolescência, podendo ser temporária, durante o desenvolvimento das mamas, ou definitiva. Se a diferença for importante, a conduta é a mesma das agenesias. Deve-se aguardar o desenvolvimento completo das mamas e encaminhar para a cirurgia plástica, ou para aumentar a mama hipodesenvolvida ou para reduzir a mama hiperdesenvolvida.

Politelia

É a ocorrência de papilas e aréolas ectópicas, desprovidas de tecido mamário. Normalmente não apresenta sintomatologia e sua remoção cirúrgica só se justifica do ponto de vista estético.

Polimastia

Polimastia é a existência de tecido glandular mamário além do par de mamas tópicas. Essa anomalia pode ser encontrada em toda a extensão da linha mamária, que vai da axila até a parte inferior do abdome. A polimastia pode ser constituída apenas pelo mamilo ou pelo tecido mamário completo. Geralmente ela não causa sintomas e a queixa é apenas estética. Entretanto, no caso de mama acessória na região axilar, o crescimento da mesma durante a lactação, ou mesmo na puberdade, pode provocar dor e complexos devido ao grande volume. Nesses casos a exérese das mesmas se faz necessária.

Hipertrofia mamária

A hipertrofia mamária pode ser unilateral ou bilateral. O desenvolvimento hipertrófico das mamas pode ocorrer durante a puberdade ou durante a amamentação, sendo causado pelo aumento da sensibilidade do parênquima mamário aos hormônios. Quando o crescimento ocorre rapidamente, pode provocar o aparecimento de estrias e dor na região lombar. O peso das mamas, agravado pela postura da mulher no sentido de tentar cruzar os braços para

esconder as mamas, acentua a lordose e piora o quadro clínico. Quando isso ocorre, a indicação da redução do volume das mamas pode ser útil não só do ponto de vista estético, mas também fisiológico e psicológico. Nessas pacientes, o uso de anticoncepcionais contendo hormônios pode agravar o quadro clínico e aumentar o volume das mamas.

Em algumas mulheres, o crescimento é tão grande que denomina-se gigantomastia. Nesses casos, o tratamento cirúrgico pode ser associado ao uso do tamoxifeno, pois as recidivas são frequentes.[20]

Fibroadenoma

O fibroadenoma mamário é um nódulo benigno, arredondado, de superfície lisa ou nodular, consistência elástica, móvel e bem delimitado, sem aderências aos planos subjacentes e geralmente de evolução lenta. O diagnóstico pode ser feito baseando-se nas características do nódulo, citadas anteriormente, e na ultrassonografia. Os principais diagnósticos diferenciais do fibroadenoma incluem: cisto (mamografia), tumor *phyllodes* (filoide), lipomas e carcinoma circunscrito. Embora a clínica e a imagem possam sugerir benignidade e a possibilidade de fibroadenoma, o diagnóstico final só poderá ser estabelecido pelo estudo cito ou histopatológico, que pode ser feito por biopsia percutânea com agulha fina (PAAF), com agulha grossa[21] (assistida ou não a vácuo) ou cirúrgica.

Fibroadenomas calcificados "em pipoca" não necessitam de outros procedimentos diagnósticos.

Nódulos sólidos não palpáveis, sem achados suspeitos na imagem, em uma paciente jovem, podem ser acompanhados com ultrassonografia 6 meses após o exame inicial e, depois, anualmente. Nas adolescentes, a mamografia não deve ser realizada, pois dificilmente elucidará o diagnóstico, uma vez que a mama da adolescente é muito densa e a visualização do tumor torna-se indistinguível do restante do tecido mamário. Entretanto, a ultrassonografia poderá fornecer dados importantes, principalmente no sentido de diferenciar os cistos (existentes na moléstia fibrocística) dos nódulos.

Devem ser investigados com estudo cito ou histopatológico os seguintes nódulos: os palpáveis, os de aparecimento recente em mulheres acima dos 40 anos de idade e os que tenham apresentado alteração no seguimento.

O tratamento poderá ser conservador (não havendo necessidade da exérese cirúrgica) se forem preenchidos os seguintes critérios:

- Configuração cito ou histopatológica de benignidade
- O diagnóstico não inclui fibroadenomas complexos e lesões intraductais de risco
- O paciente aceitar conviver com o nódulo se este for < 2,0 cm
- A idade for inferior a 30 anos
- O nódulo não apresentar crescimento
- Não houver antecedentes de câncer de mama na mãe ou irmã.

Nos demais casos, ou se o tamanho do tumor for grande e incomodar, o tratamento deve ser cirúrgico. A incisão, de preferência, deve ser periareolar, e a cirurgia, minimamente invasiva.[22] Técnicas mais elaboradas, como o *laser*, também têm sido utilizadas em alguns centros médicos.[23]

Alterações fibrocísticas benignas da mama

As alterações fibrocísticas da mama são muito frequentes, principalmente na adolescência e no climatério. Durante o período que antecede a menstruação, é frequente a paciente encontrar nódulos na mama, principalmente nos quadrantes superolaterais, que aumentam de tamanho dias antes da menstruação e tendem a diminuir após o término da mesma. À palpação podem ser identificados nódulos de consistência fibroelástica, de limites imprecisos e dolorosos ao exame. O exame ultrassonográfico pode detectar cistos ou nódulos com densidade muito semelhante à do parênquima mamário. Nos casos de dúvida, o ideal é realizar o exame das mamas novamente após a menstruação. O tratamento é clínico, com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e vitamina E na dosagem de 400 UI por dia.

Tumor filoide

O tumor filoide é um tumor de crescimento rápido, multilobulado, com áreas císticas e áreas sólidas, que pode se malignizar. O diagnóstico é feito por palpação, ultrassonografia e, atualmente, biopsia previa à cirurgia com agulha grossa. Devido à alta incidência de recidiva e à possibilidade de malignização, alguns autores têm preferido fazer o diagnóstico pré-operatório do tipo do tumor e do grau de malignização por meio do estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico da biopsia previamente à cirurgia, para melhor planejamento da incisão e do tipo de cirurgia a ser realizado.[24] O tratamento desses tumores é sempre cirúrgico.

Câncer de mama

O câncer da mama é extremamente raro na infância e adolescência. O prognóstico é sempre reservado devido à agressividade do tumor. O diagnóstico é feito pela observação do tumor de crescimento rápido, duro, de limites imprecisos, muito vascularizado e pela ocorrência de gânglios axilares. O exame de ultrassonografia vai revelar massa tumoral de limites imprecisos, e a biopsia torna-se obrigatória. Nesses casos é aconselhável que a paciente seja atendida por uma equipe multiprofissional, com mastologista, oncologista, ginecologista e psicoterapeuta.

Inflamações ou infecções mamárias

As mastites, ou seja, a infecção das glândulas mamárias, são mais frequentes no ciclo gravídico-puerperal, no qual as fissuras atuam como verdadeiros canais para disseminação da infecção. O tratamento das mastites é sempre com antibioticoterapia e raramente com drenagem. Nos casos mais graves pode ser necessária a administração de antibióticos para gram-positivo, negativo e anaeróbios. O tratamento deve iniciar-se logo que os sinais flogísticos aparecerem, para evitar que a infecção atinja os músculos peitorais ou destrua o parênquima mamário. No caso de não haver resposta ao tratamento administrado, o ideal é encaminhar a paciente o mais rápido possível para o mastologista.

Hemorragia uterina

Definição

A hemorragia uterina é o nome que se dá a todo sangramento uterino excessivo, na vigência ou não da menstruação. Ela corresponde a 20% das queixas ginecológicas. Para o ginecologista, a hemorragia não está apenas relacionada com a perda de sangue profusa que pode conduzir a paciente a um quadro de anemia aguda, mas também com a perda sanguínea prolongada (mais de 7 dias) ou mesmo com discreto escoamento sanguíneo que se estende por muitos dias ou meses.

A hemorragia uterina é um dos mais frequentes problemas encontrados na transição da infância para a idade adulta. Seguidamente esse problema é subnotificado, pois a interpretação do que é “normal” é muito subjetiva e depende da experiência de quem acompanha a adolescente. Embora a imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano seja a principal causa do sangramento excessivo na adolescência, não podemos afastar os problemas hematológicos, tais como deficiência nos fatores de coagulação, incluindo a doença de von Willebrand, anormalidades plaquetárias, leucemia, aplasia medular ou outras condições médicas, como as endocrinopatias, incluindo diabetes melito, síndrome de Cushing, síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, doenças hepáticas e renais, anomalias uterinas, gravidez, obesidade ou medicamentos que provoquem alterações hormonais.[25]

Classificação

A hemorragia uterina corresponde a 21% das queixas ginecológicas, podendo ser dividida em hemorragia uterina disfuncional (HUD), quando decorre da alteração na ciclicidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, ou hemorragia uterina orgânica, quando é provocada por alguma doença ginecológica ou obstétrica (mioma, abortamento etc.) ou por uma doença sistêmica.

Fisiopatologia da hemorragia uterina disfuncional

Os agentes fisiopatológicos da hemorragia uterina disfuncional (HUD) são:

- Ausência ou diminuição da progesterona: a ausência ou diminuição da progesterona geralmente ocorre na puberdade e nos anos que antecedem a menopausa. Nessas épocas da vida, não ocorre ovulação, e portanto não há produção de progesterona pelos ovários. Na ausência da progesterona, o endométrio será submetido ao hiperestímulo pelo estrogênio, que tem ação proliferativa. A ação prolongada do estrogênio no endométrio provoca hemorragia uterina a curto prazo, e a longo prazo pode provocar atipias celulares e câncer do endométrio. A ausência da progesterona é a causa mais frequente de irregularidade menstrual na adolescência (principalmente nos dois primeiros anos da menarca, quando ainda não ocorre a ovulação) e no climatério. O tratamento é realizado com a reposição da progesterona, isoladamente ou associada aos estrogênios
- Produção insuficiente de estrogênio: baixas doses de estrogênio podem causar sangramentos prolongados geralmente de pequena intensidade, sem ciclicidade, decorrentes da atrofia do endométrio em pontos isolados, ou menstruações prolongadas, de mais de 7 dias de duração.

Outras etiologias da hemorragia na infância e adolescência são:

- Alterações na coagulação sanguínea: a hemorragia uterina pode ser a primeira manifestação clínica dos distúrbios da coagulação, principalmente das hemopatias que envolvem alterações plaquetárias. Nesses casos, o sangramento é profuso, podendo causar choque hipovolêmico e óbito, caso a paciente não seja atendida prontamente. As patologias que mais frequentemente causam sangramento menstrual são: doença de von Willebrand, púrpura trombocitopênica idiopática, aplasia medular, leucemia e síndrome de Glanzmann. As hemorragias provocadas pelos distúrbios hematológicos geralmente exigem internação e estabilização das condições hemodinâmicas. A pesquisa de fatores da coagulação e alterações hematológicas deve sempre ser cogitada em casos de hemorragia intensa, principalmente na primeira menstruação
- Outras doenças sistêmicas que podem acarretar sangramento: qualquer doença que altere a metabolização dos hormônios ou os fatores de coagulação pode provocar hemorragias uterinas, tal como insuficiência hepática, insuficiência renal, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito, hipotireoidismo etc.
- Neoplasias benignas ou malignas do aparelho genital: dentre as neoplasias benignas, a mais frequente é o fibroma uterino, também chamado de mioma. Os fibromas, embora sejam um dos principais causadores de sangramento na mulher adulta, são raríssimos na adolescência. Os tumores malignos do útero podem aparecer na adolescência, principalmente em pacientes que iniciaram a vida sexual precocemente e adquiriram o HPV. Quando ocorre sangramento, este é de odor fétido, devido à necrose do tecido. Os tumores ovarianos, principalmente os tumores produtores de hormônios, ocorrem em qualquer fase da vida, inclusive na infância e na puberdade, podendo causar sangramentos genitais e puberdade precoce. O sarcoma botrioide, embora raro, também pode ocorrer na infância ou na adolescência e provocar sangramento acompanhado de um tumor friável, vermelho-escuro, que se exterioriza pela vagina
- Doenças inflamatórias pélvicas: as doenças inflamatórias pélvicas podem ocorrer com frequência nas adolescentes com vida sexual ativa ou nas meninas vítimas de abuso sexual, podendo provocar hemorragia uterina acompanhada de dor, corrimento fétido e febre
- Complicações obstétricas: o início precoce da vida sexual pode acarretar não só a gravidez, mas as suas complicações, como o aborto ou a prenhez ectópica com hemorragia importante, acompanhada de hipovolemia e choque hemorrágico
- Causas exógenas:
    - Administração exógena de hormônios, geralmente utilizados com o objetivo de evitar a gravidez, para tratamento de doenças como as sinequias dos pequenos lábios, ou para tratamento de acne e irregularidade menstrual
- Ingestão de substâncias que contenham na sua formulação fitoestrogênios ou carne de animais que receberam hormônio antes do abate também pode provocar sangramentos, principalmente em crianças.

Quadro clínico

Sangramento menstrual irregular e ciclos hipermenorrágicos (duração e quantidade aumentada) são muito frequentes nos primeiros 2 anos após o início da menstruação, pela ausência da progesterona e hipertrofia do endométrio. Quando o sangramento é muito intenso, ou quando ocorre por tempo prolongado, a terapia

medicamentosa torna-se necessária, não só como profilaxia da anemia, mas também para evitar que a menstruação interfira na qualidade de vida da adolescente. A negligência do sangramento por parte do médico, ou dos familiares, pode muitas vezes levar a paciente à transfusão, aumentando assim as chances de contrair outras doenças. Por isso, mesmo que a paciente ou o acompanhante relate que o sangramento é normal, convém perguntar quantos dias dura e quantos absorventes são utilizados por ciclo. Na dúvida, o hemograma deverá ser solicitado.

A hemorragia uterina pode ser aguda ou crônica. Nos casos agudos, a paciente refere sangramento intenso, geralmente de aparecimento súbito e persistente, podendo rapidamente evoluir para choque hipovolêmico. O sangue é geralmente vermelho-vivo, com coágulos. No sangramento crônico, a paciente pode referir perda sanguínea prolongada durante o ciclo menstrual, geralmente de 7 a 10 dias de duração, que se repete todos os meses, ou ainda perda de pequena quantidade de sangue que se prolonga por vários dias ou meses.

Nos casos de hemorragia aguda, a paciente pode apresentar todos os sinais de hipovolemia, como palidez, taquicardia e hipotensão. Nos casos de perda crônica, a palidez e a fraqueza podem ser os únicos sintomas existentes.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por roteiro que inclui anamnese, exames físico e ginecológico, quando possível, e exames complementares, como descrito a seguir.

Anamnese

A anamnese deve iniciar com perguntas sobre o início do sangramento genital, duração, intensidade, número de absorventes que usa por dia, características do sangue eliminado (se claro ou escuro, fétido ou não), sangramentos anteriores, uso de algum medicamento hormonal, antecedentes clínicos e familiares de hemopatias, método anticoncepcional em vigência e se houve ou não atraso menstrual antes do início do quadro.

Nos antecedentes pessoais, questionar sobre sangramentos anteriores (nasais ou gástricos), tempo de sangramento após traumas, ocorrência de doenças ou uso de medicamentos que possam estar associados ao sangramento.

Nos antecedentes familiares, questionar se alguém sofre de distúrbios da coagulação na família ou de algum tumor ginecológico.

Exame físico

Divide-se em:

- Exame físico geral: observar sinais de anemia, medida da pressão arterial e o pulso, temperatura, existência de petéquias na pele, estado geral, hidratação, panículo adiposo, hidratação etc.
- Exame das mamas: verificar o grau de desenvolvimento das mesmas
- Exame abdominal: palpação do abdome, para detectar massas tumorais ou sinais de abdome agudo, comum nas hemorragias intra-abdominais ou nas infecções pélvicas
- Toque vaginal: o exame de toque vaginal é fundamental (desde que a paciente já tenha tido relação sexual). Durante o exame, deve-se observar as características do útero, tamanho, forma, consistência, mobilidade e a permeabilidade do orifício uterino. Também durante o exame deve-se examinar os ovários, localizados nas regiões anexiais ou no fundo de saco, observando o tamanho, consistência, mobilidade. Ainda no exame ginecológico, é importante verificar se há ou não dor e a existência de líquido no fundo do saco vaginal. Alguns autores utilizam o toque retal em pacientes virgens, mas na nossa experiência esse procedimento deve ser realizado somente se outros métodos propedêuticos (US pélvica por via abdominal ou histeroscopia) não puderem fornecer os dados necessários para o diagnóstico
- O exame especular é muito útil para o diagnóstico das hemorragias genitais. Entretanto, em pacientes virgens é necessário que o mesmo seja feito com espéculo de virgem e acompanhado de sedação. O exame tornará possível avaliar a origem do sangramento, a quantidade, o aspecto da vagina e do colo uterino e a ocorrência ou não de lacerações ou tumores.

Exames complementares

Os exames complementares necessários para o diagnóstico são:

- Exames de sangue: hemograma completo, tipagem sanguínea, provas de coagulação sanguínea (tempo de sangramento, tempo de coagulação, dosagem de fibrinogênio, fator VIII, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de protrombina),[26] FH, LH, estrogênios totais e progesterona, dosagem da fração b da gonadotrofina coriônica humana (b-hCG)
- Ultrassonografia pélvica (por via abdominal nas virgens e transvaginal nas pacientes com vida sexual ativa) para o diagnóstico de possíveis doenças de causa orgânica.

Outros exames que podem ser solicitados, caso haja necessidade, são: histeroscopia, biopsia, ressonância magnética da pelve e citologia oncótica vaginal.

O diagnóstico diferencial é realizado nos seguintes casos:

- Sangramentos vaginais, que podem ser causados por traumatismos, tais como a introdução de corpo estranho na vagina, frequente em crianças entre 2 e 8 anos
- Tumores, dentre eles o sarcoma botrioide
- Sangramentos uretrais, tais como carúncula uretral, que aparece na infância e tende a desaparecer com a primeira menstruação.

Tratamento

O tratamento dependerá do estado clínico da paciente e do fator etiológico.

Nos casos de hemorragia uterina disfuncional, o tratamento será feito com administração de hormônios. Nas hemorragias de causa orgânica, o tratamento será voltado para a cura do problema de base. Nas hemoglobinopatias, o tratamento visará não só estancar o sangramento na fase aguda, evitando o choque hipovolêmico, mas também a profilaxia de futuras hemorragias. Em muitos casos, o tratamento deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional.

No tratamento na fase aguda, procede-se a: reposição da volemia (ringer, soro fisiológico, sangue ou seus derivados); ácido tranexâmico;[27] estrogênios e progestógenos ou progestógenos isoladamente; e anti-inflamatórios não hormonais.

Nos casos de sangramento agudo, intenso, com índices de hemoglobina menores que 7 g/dℓ ou com níveis entre 7 g/dℓ e 10 g/dℓ com sinais de comprometimento do estado geral e/ou sangramento abundante, a paciente deve ser internada. Nesses casos, são realizados os exames de urgência, enquanto se repõe a volemia. Nos casos em que a dosagem de hemoglobina chegar a níveis críticos, pode ser necessária a administração de sangue total ou seus derivados. Após ser feita a venóclise, inicia-se a reposição da volemia.

Ainda na fase aguda, pode-se administrar o ácido tranexâmico, que apresenta em sua fórmula o isômero trans do ácido 4-aminometilciclo-hexanocarboxílico, que inibe a ativação e a ação da plasmina, preservando o coágulo e tornando o mecanismo hemostático mais eficiente. Por isso, é muito utilizado em pacientes com distúrbios da coagulação ou na fase aguda do sangramento. Pode ser administrado por via intravenosa ou por via oral. A injeção por via intravenosa deverá ser o mais lenta possível, pois a administração intravenosa rápida pode causar hipotensão ou bradicardia. Cada 1 mℓ contém 50 mg de ácido tranexânico. A administração intravenosa deve ser lenta, e a dose preconizada é de 25 a 50 mg/kg/dia ou 500 a 1.000 mg (para adultos) 3 vezes/dia. Se o tratamento continuar por mais de 3 dias, recomenda-se o uso da apresentação oral. Por via oral, a dose preconizada é de 15 a 25 mg/kg, isto é, 2 a 3 comprimidos (250 mg cada), 2 a 3 vezes/dia.

Uma vez controlado o estado hemodinâmico, inicia-se o tratamento por via oral, com administração da terapia hormonal.

A terapia hormonal poderá ser feita com estrogênios associados a progestógenos, ou com progestógenos isoladamente.[28] Alguns exemplos são:

- Pílula anticoncepcional contendo estrogênios mais progesterona: o tratamento das hemorragias uterinas com a administração de pílulas anticoncepcionais, contendo 30 mg ou 35 mg de etinilestradiol, associadas ao progestógeno, a cada 8 h até cessar a hemorragia, é o método mais utilizado no mundo inteiro, devido à facilidade de se encontrarem esses compostos em qualquer centro. O tratamento deverá ser mantido, mesmo após a

interrupção do sangramento, por mais 5 dias, administrando-se 2 comprimidos por dia, e depois 1 comprimido ao dia até a normalização do hemograma. Emans *et al.*[29] preferem utilizar anticoncepcionais orais (com 35 mg de etinilestradiol associado ao progestógeno de modo contínuo) a cada 4 h até o sangramento diminuir e depois reduzir para 1 comprimido a cada 8 h por 48 h e 2 vezes/dia durante mais 14 dias e manter com 1 comprimido por dia até a normalização do hemograma

- Acetato de noretisterona: 10 mg por via oral, a cada 8 h até o sangramento cessar e a seguir manter 2 comprimidos por dia por 5 dias, e 1 comprimido por dia até a normalização do hemograma. Esse medicamento é utilizado tanto pelo Departamento de Hematologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, em pacientes com distúrbios na coagulação sanguínea, como no Departamento de Ginecologia, e a grande vantagem desse método é que, apesar de ser um progestógeno, ele tem importante efeito androgênico, atrofiando o endométrio e inibindo o eixo hipotalâmico-hipofisário. A atrofia dos receptores ao estrogênio, tanto em nível endometrial como em nível central, reduz a perda sanguínea quando o medicamento é suspenso. Ele é encontrado no mercado pelo nome comercial de Primolut®-Nor, e, embora o custo seja muito baixo, ele não é produzido no Brasil e nem sempre é encontrado. Na ausência desse medicamento, pode-se usar outro progestógeno, mas a ação será mais demorada, pois o endométrio inicialmente será transformado em secretor e somente após o uso prolongado se tornará atrófico. Após a estabilização do hemograma, deve-se interromper o uso contínuo dos hormônios e iniciar o tratamento de manutenção. A interrupção dos hormônios provocará descamação endometrial e, consequentemente, o reinício do sangramento, por isso essa interrupção somente deve ser realizada após a normalização do hemograma.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) atuam diminuindo a liberação das prostaglandinas (vasodilatadoras) e, portanto, reduzindo o sangramento. Embora os AINH mais utilizados em ginecologia sejam ibuprofeno, ácido mefenâmico, cetoprofeno, piroxicam, napoxeno, diclofenaco sódico (Tabela 250.1), na nossa experiência os anti-inflamatórios que melhor atuam nas hemorragias uterinas são os inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), pois não interferem na formação do tromboxano A, mantendo intacta a coagulação.[30] Dentre os inibidores da COX-2 existentes atualmente no mercado, preferimos utilizar o meloxicam na dosagem de 15 mg por dia, por apresentar poucos efeitos colaterais e não interferir tanto na mucosa gástrica.

Se a paciente não for virgem e o sangramento não cessar com as medidas descritas, pode-se optar pela curetagem uterina ou ainda pela colocação de um dispositivo intrauterino contendo progestógeno na sua formulação.[31]

A alta hospitalar pode ser dada quando a situação hemodinâmica estiver estável, mas com os seguintes medicamentos:

- Sulfato ferroso ou sais férricos polimaltosos 2 vezes/dia
- Estrogênio associado ao progestógeno (pílula anticoncepcional) por um período mínimo de 20 dias e/ou acetato de noretisterona 10 mg isoladamente.

Tabela 250.1 Anti-inflamatórios não hormonais.

Anti-inflamatórios não hormonais	Dosagem	Intervalo de uso
Meloxicam	15 mg	1 vez/dia
Ibuprofeno	400 mg	1 a cada 8 h
Ácido mefenâmico	200 mg	1 a cada 8 h
Cetoprofeno	100 mg a 150 mg	1 vez/dia
Diclofenaco sódico	50 mg	1 a cada 8 h
Aceclofenaco	100 mg	2 vezes/dia
Piroxicam	20 mg	1 vez/dia
Celecoxibe	200 mg	2 de uma só vez

Por ocasião da alta, deve-se orientar a paciente a retornar ao serviço antes da próxima menstruação, para iniciar

o tratamento de manutenção e evitar novas hemorragias.

Todas as pacientes que apresentaram alteração nos testes de coagulação deverão ser encaminhadas para o hematologista.

Tratamento ambulatorial para prevenção dashemorragias uterinas

O tratamento da manutenção deve ser preconizado na primeira consulta após a alta hospitalar. O tipo de medicamento a ser utilizado e/ou a conduta a ser adotada dependerá da etiologia do sangramento.

Ainda durante a manutenção do tratamento da fase aguda, antes da interrupção dos hormônios, deve-se ter à disposição todos os exames solicitados.

Sempre que houver tumores, estes devem ser retirados assim que possível. Já nas pacientes com doenças sistêmicas, a estabilização do quadro clínico pode por si só cessar o sangramento. Em pacientes com distúrbios da coagulação, o tratamento deve persistir, muitas vezes por toda a vida.

Nas demais pacientes, a escolha do medicamento dependerá de uma série de fatores, inclusive do desejo ou não de manter uma vida sexual ativa. Nas adolescentes sem vida sexual ativa, o ideal é iniciar com os anti-inflamatórios não hormonais. Nas pacientes que apresentarem ciclos hipermenorrágicos sem irregularidade menstrual, podem ser utilizados unicamente os anti-inflamatórios não hormonais, que devem ser administrados nos 5 primeiros dias da menstruação. Embora os anti-inflamatórios reduzam de 20 a 50% a perda sanguínea, eles não corrigem o ciclo; portanto, naquelas pacientes que apresentarem ciclos menstruais com intervalos menores do que 25 dias, é necessária a administração de hormônio para a regularização do ciclo menstrual. Nas pacientes com vida sexual ativa e que não desejam engravidar, o tratamento realizado é com pílula anticoncepcional inicialmente contendo 30 mg ou 35 mg de etinilestradiol, mais progestógeno por 3 a 6 meses, e depois deve-se reduzir a dosagem do estrogênio para doses de 20 mg ou 15 mg. Nas pacientes que não têm vida sexual ativa e que apresentam ciclos menstruais com intervalos inferiores a 25 dias, o ideal é administrar o progestógeno isoladamente, nas dosagens de 10 mg/dia durante 10 a 15 dias, iniciando o tratamento sempre no 15º dia do ciclo e mantendo-o por 10 a 15 dias. Nesses casos, pode ser usado qualquer tipo de progestógeno. Somente quando a paciente não responder a esse tratamento é que se pode mudar o medicamento para a associação de estrogênios com progestógenos, sem atividade anticoncepcional. Quando o tratamento for interrompido, a menstruação ocorrerá, e nesses casos a administração do anti-inflamatório não hormonal irá diminuir ainda mais a perda sanguínea e a dismenorreia. Após 6 meses de tratamento, pode-se interromper a medicação e observar se a menstruação se regulariza. Caso isso não ocorra, deve-se reiniciar o tratamento e a pesquisa do fator causal.

Casos especiais

Pacientes com distúrbios de coagulação

Pacientes com alterações no sistema de coagulação geralmente terão que tomar a medicação por toda a vida. Nesses casos, o tratamento utilizado pelo Departamento de Hematologia do Hospital das Clínicas e pelo Departamento de Ginecologia é a noretisterona na dosagem de 10 mg/dia (Primolut®-Nor), continuamente. Nos casos de sangramento, a orientação é administrar o acido tranexânico e dobrar a dose da progesterona. Se mesmo assim o sangramento não cessar, a paciente deve procurar o pronto-socorro para tomar sangue ou seus derivados, de acordo com a doença vigente. Nos locais onde não existe o acetato de noretisterona, é utilizado o anticoncepcional oral, que contém na sua formulação 30 ou 35 mg de etinilestradiol associado ao progestógeno, de modo contínuo.

A interrupção do medicamento será sempre seguida de sangramento de descamação. Por isso é necessário prevenir a paciente de que, se a hemorragia reiniciar, ela deve tomar o ácido tranexânico ou reiniciar o tratamento. Outra alternativa possível, realizada em nosso serviço, é, antes de interromper a pílula anticoncepcional, introduzir a progesterona isoladamente por período superior a 10 dias, para que o endométrio se atrofie.

Em algumas pacientes, nas quais a interrupção da menstruação se faz necessária, pode ser usado, após a atrofia do endométrio, o acetato de medroxiprogesterona, na dosagem de 150 mg, de administração intramuscular a cada 3 meses, sempre comprimindo muito o local da injeção para que não ocorra hematoma.

Naquelas pacientes que apresentam discretas alterações na coagulação (como, por exemplo, a falta parcial do fator VIII, pode ser administrado o acetato de noretisterona (10 mg por via oral) durante 15 dias, a partir do 15º dia

do ciclo menstrual, todos os meses. Na ausência deste, pode ser administrado outro progestógeno, mas a dose deve ser calculada individualmente de acordo com a resposta obtida.

Pacientes com risco de trombose ou insuficiência hepática

Nessas pacientes, a administração de hormônios pode agravar o quadro clínico, por isso a conduta mais aconselhável é a administração dos análogos da gonadorrelina de administração mensal (ou trimestral) por 6 meses ou até a estabilização do quadro clínico.[32] Naquelas que tiverem vida sexual ativa, a introdução do dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel (com duração de 5 anos) pode apresentar bons resultados, embora a colocação do mesmo possa ser difícil, pelo fato de o colo estar fechado e o útero contrair-se para tentar eliminar o dispositivo.

Tratamento das hemorragias uterinas orgânicas

Em pacientes com mioma ou mio-hiperplasia uterina, o tratamento ideal é a histerectomia, mas naquelas pacientes que desejam preservar o útero pode-se fazer o tratamento de manutenção com acetato de noretisterona por 10 a 15 dias todos os meses associado ao anti-inflamatório não hormonal. Nas pacientes com tumores ovarianos, deve-se remover os mesmos, ou por via laparoscópica ou por laparotomia. Nos sarcomas botrioides o tratamento é a quimioterapia.

Tratamento das hemorragias de causas obstétricas

No abortamento deve-se proceder à curetagem uterina, e, em caso de infecção associada, a terapia com antibióticos deve ser prontamente iniciada para evitar complicações obstétricas futuras. Na prenhez ectópica pode-se realizar a laparoscopia, laparotomia ou o tratamento clínico com metotrexato.

No tratamento das hemorragias causadas pela administração exógena de hormônios, a medicação deve ser interrompida. Nas mulheres que estão tomando pílulas de baixa dosagem de etinilestradiol e tiverem sangramentos, é aconselhável trocar o anticoncepcional por outro com maior quantidade de estrogênio. Nas crianças, pesquisar a ingestão de substâncias contendo isoflavonas ou estrogênios.

A vaginoscopia em crianças ou adolescentes com sangramento fétido pode ser obrigatória para afastar corpos estranhos localizados na vagina, que podem causar sangramento e febre.

Tratamento de doenças sistêmicas

Doenças sistêmicas, como insuficiência hepática, renal, hipotireoidismo ou diabetes melito, devem sempre ser investigadas quando a hemorragia vier acompanhada de outros sinais ou sintomas clínicos. Nesses casos, o tratamento deve ser da doença de base, sendo que o tratamento com hormônios será efetuado somente se o sangramento não responder ao tratamento instituído.

Amenorreia

Definição

Define-se amenorreia como a ausência da menstruação por período superior a 3 meses. A amenorreia pode ser classificada como:

- Primária: é a ausência da menstruação após os 14 anos, em pacientes sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou após os 16 anos, quando já houve o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A amenorreia primária pode vir acompanhada de falta de desenvolvimento puberal, ou de malformações genitais ou múltiplas
- Secundária: quando não ocorre a menstruação por três ciclos consecutivos ou mais
- Fisiológica: quando a mulher está grávida ou amamentando, ou após a menopausa.

Etiopatogenia

A amenorreia pode ser de causa neural (hipogonadismo hipogonadotrófico), hipofisária (hipogonadismo

hipogonadotrófico), ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico) ou canalicular (dosagens hormonais normais).[33]

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na anamnese, no exame físico, nos exames subsidiários e nos testes com administração de progesterona isoladamente ou associada ao estrogênio.

Anamnese

Na anamnese, deve-se questionar idade atual, idade da menarca, antecedentes menstruais, antecedentes obstétricos e sexuais (para afastar uma gravidez em curso), métodos anticoncepcionais em uso, data da última menstruação, sintomas associados à parada da menstruação, uso de outros medicamentos que possam interferir com as gonadotrofinas, doenças atuais ou pregressas, principalmente endocrinopatias, cirurgias anteriores, casos semelhantes na família, idade da menarca e menopausa materna, quimioterapia ou radioterapia pregressas.

Outro dado de importância refere-se à ocorrência de ooforites (p. ex., da parotidite epidêmica).

Exame físico

O exame físico deve se iniciar com a medida do peso e da altura, pressão arterial e pulso, avaliação do panículo adiposo, palpação da tireoide, da mama e do abdome. No exame da mama deve ser observado o grau de desenvolvimento mamário, segundo a classificação de Tanner.

A seguir, observa-se a existência de pelos axilares, púbicos, e finalmente faz-se o exame da genitália externa, dando especial atenção ao hímen, ao orifício himenal e à ação estrogênica sobre a vulva.

Caso a paciente não seja virgem, pode-se praticar o toque vaginal e exame especular. Nas virgens, o toque vaginal nunca deve ser realizado, e o toque retal deve ser evitado nas primeiras consultas, realizando-o somente após o exame de ultrassonografia pélvica, caso necessário para maiores esclarecimentos. Além de ser um exame doloroso, ele interfere negativamente no relacionamento médico-paciente.

Exames subsidiários

São exames subsidiários:[28] cariograma e cariótipo; radiografia de mão e punho; ultrassonografia pélvica, abdominal ou transvaginal; tomografia computadorizada ou ressonância magnética; dosagens hormonais (gonadotrofinas coriônicas, FSH, LH, prolactina, progesterona, estrogênios totais, perfil androgênico, TSH, T3 e T4); exames específicos para diagnosticar outras patologias sistêmicas, como tumores de suprarrenal e ovarianos, pesquisa de tuberculose, insuficiência hepática e renal; biopsia da gônada, que pode ser feita por laparoscopia, ultrassonografia transvaginal ou laparotomia; e teste da progesterona, que consiste na administração de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por via oral, por 10 dias consecutivos. Se após a interrupção do medicamento a paciente menstruar, fica afastada a amenorreia de causa canalicular e confirmada a existência de estrogênio circulante. Caso a paciente não menstrue após o teste, deve-se administrar estrogênio por 25 dias, associado ao acetato de medroxiprogesterona nos 10 últimos dias. Se a paciente não menstruar, pode-se pensar em causa canalicular ou atrofia endometrial importante. Nesses casos é aconselhável repetir o tratamento por mais 3 meses consecutivos. A ocorrência de menstruação leva a pensar em amenorreia da causa central ou ovariana.

Tratamento

O tratamento dependerá do tipo de amenorreia. Naqueles casos em que houver desnutrição, malformação genital e urinária, tumores do sistema nervoso central, hiperplasia de suprarrenal ou outras doenças clínicas, o tratamento deverá ser decidido com uma equipe multiprofissional. A terapia de reposição hormonal deverá ser introduzida sempre que possível para evitar as complicações da ausência de estrogênio.

Amenorreia hipotalâmica ou hipofisária

A amenorreia central geralmente está associada a doenças sistêmicas, neurológicas, síndromes ou, mais frequentemente, à desnutrição. Caracteriza-se pelos baixos níveis de FSH e LH, estrogênios e progestógenos. Nesses casos deve-se proceder à terapia de reposição hormonal utilizando o valerianato de estradiol ou estrogênios

conjugados por 25 dias, e nos últimos dias administrar o acetato de medroxiprogesterona na dosagem de 5 mg/dia. Após 6 meses pode-se interromper o tratamento e repetir as dosagens hormonais.

Amenorreia de causa ovariana

Caracteriza-se pelos altos níveis de FSH e LH e baixos níveis de estrogênios e progestógenos. Nesses casos a utilização dos hormônios deverá ser feita de modo cíclico por tempo indeterminado. Segundo alguns autores, pode-se interromper o tratamento entre 40 e 45 anos. Para outros, não há necessidade de interromper o tratamento caso a paciente esteja se sentindo bem com a terapia de reposição hormonal e não apresente qualquer contraindicação para a manutenção da terapia hormonal. Em pacientes com alterações cromossômicas, com cariótipo contendo o Y, está indicada a ooforectomia, pois pode haver malignização da gônada.

Amenorreia canalicular

Nessas pacientes o tratamento é instituído de acordo com o tipo de malformação em vigência. Os casos de hímen imperfurado podem ser facilmente resolvidos bastando uma incisão em forma de "X" no hímen.

Em casos de malformação canalicular, embora haja desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, não ocorre a menarca. Caso o útero esteja ausente, deve-se realizar a abertura da vagina, ou com a utilização de moldes ou por cirurgia, com rotação de retalho. Esse procedimento somente deve ser realizado após os 15 a 16 anos. O objetivo é garantir à menina uma vida sexual ativa. Naqueles casos em que o útero for rudimentar ou sólido, a neovagina terminará em fundo cego. Quando o útero for normal, procede-se à abertura vaginal até o colo cervical e insere-se o colo na vagina. Nas pacientes que não apresentarem colo cervical, o risco de desenvolver infecção endometrial e pelviperitonite aumenta após a realização da neovagina. Nesses casos a histerectomia pode ser o procedimento mais prudente.

Em todos os casos de amenorreia canalicular, antes da cirurgia deve-se proceder a um estudo minucioso dos demais órgãos, pois é frequente a associação de malformações dos órgãos genitais amalformações urinárias e esqueléticas, particularmente as da pelve. Como propedêutica obrigatória, previamente às cirurgias deve-se proceder a urografias excretoras e à ressonância magnética da pelve.

Em todos os casos de malformação, a conduta somente deverá ser adotada após a realização de todos os exames, incluindo a ressonância magnética. O encaminhamento da paciente para um hospital com maiores recursos e várias especialidades é obrigatório nesses casos, pois se faz necessário o acompanhamento com ginecologista, cirurgião plástico, psicólogo e algumas vezes urologista e assistente social.

Amenorreias de causa iatrogênica

As amenorreias iatrogênicas podem ser decorrentes de cirurgias nos ovários ou no útero, radioterapia ou quimioterapia ou da administração de medicamentos que interfiram nos hormônios sexuais.

Nesses casos deve-se avaliar cada paciente isoladamente para verificar se a terapêutica hormonal trará benefícios ou agravará o quadro preexistente. Nos casos de amenorreia medicamentosa, a menstruação deverá retornar tão logo o medicamento seja suspenso, não sendo necessária a terapia de reposição hormonal.

Dismenorreia

Conceito

Dismenorreia significa menstruação difícil e caracteriza-se pelo conjunto de sintomas representados por dor no baixo-ventre acompanhada de náuseas, vômitos, cefaleia e, mais raramente, tontura e desmaio, que se iniciam com a menstruação e permanecem nas primeiras 24 a 48 h da mesma.[34]

Embora a dismenorreia tenha sido descrita desde a época de Hipócrates, seu estudo tem adquirido maior importância nas últimas décadas, devido às consequências sociais e econômicas que acarreta. A dismenorreia é a maior causa de perda de horas de trabalho e estudo e ocorre em 50 a 70% das mulheres em diferentes graus de intensidade, sendo que em 8 a 18% o desconforto menstrual é de tal intensidade que impede as atividades habituais.[35]

A dismenorreia é classificada em:

- Primária, idiopática ou funcional, quando ocorre em mulheres sem doença pélvica orgânica
- Secundária ou adquirida, quando causada por alguma doença orgânica, tal como: endometriose, mioma, doença inflamatória pélvica, varizes pélvicas etc.

Etiopatogenia

Dismenorreia primária

Durante muitos anos a dismenorreia primária foi subestimada, pois os exames realizados não demonstravam nenhuma alteração. Alguns autores preferiram considerar a dismenorreia primária, comum na adolescente, como uma doença de origem psíquica, relacionando a dor com a negação da feminilidade. Porém, em 1957, Pickles isolou do sangue menstrual de mulheres com dismenorreia uma substância que estimulava a contratilidade uterina, denominada prostaglandina F2a (Pg F2a). Posteriormente, Yikorkala e Dawood, analisando as taxas de prostaglandinas no sangue menstrual de mulheres sem dismenorreia, encontraram valores correspondentes a 0,2 ng/100 mℓ na fase proliferativa e 2,5 ng/10 mℓ na fase secretora, enquanto mulheres com dismenorreia apresentavam taxas de produção média de Pg F2a de 18,4 ng/100 mℓ. Assim, a partir dessas observações, passou-se a admitir que a liberação de prostaglandinas em altas concentrações no endométrio ou miométrio atuaria desencadeando a dismenorreia, por aumento da tonicidade uterina, e consequente isquemia e constrição das artérias espiraladas, provocando dor pelo vasospasmo e necrose isquêmica endometrial.[36]

As prostaglandinas (Pg) são produzidas por vários tecidos do organismo e são responsáveis por uma série de funções, que vão desde a resposta inflamatória após um trauma ou agressão aos tecidos até modulação da função renal, do tônus vasomotor, da agregação plaquetária, da formação de coágulos, de diferenciação das células imunológicas, do metabolismo ósseo, da ovulação e do trabalho de parto.

As Pg são constituídas por 20 átomos de carbono, derivados do ácido araquidônico e que são produzidos em diversos órgãos (útero, estômago, rim, endotélio etc.), graças à ação das fosfolipases A2 sobre os fosfolipídios da membrana celular (Figura 250.3 A).

O ácido araquidônico vai sofrer a ação da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase, produzindo as prostaglandinas, o tromboxano, os leucotrienos e os isoprostanos.

A ciclo-oxigenase existe em quase todos os tecidos do organismo (rins, estômago, vasos sanguíneos etc.), sendo fundamental para o funcionamento dos mesmos. Sob a ação das ciclo-oxigenases, o ácido araquidônico produz os endoperóxidos (G2 e H2), precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos.

Dependendo do tecido que deu origem ao ácido araquidônico, este se diferenciará em uma determinada prostaglandina (Pg F2a, Pg E2, Pg D2 ou Pg I2) ou no tromboxano (Figura 250.3 B).

As ciclo-oxigenases ocorrem em duas isoformas:

- COX-1, também chamada de fisiológica, que ocorre na maior parte dos tecidos e é responsável pela manutenção da mucosa gástrica, da função renal, do aparelho reprodutor e da agregação plaquetária
- COX-2 é uma enzima que somente é produzida quando o tecido sofre um trauma ou um estímulo, e, embora não esteja em todos os tecidos, ela é encontrada no sistema nervoso central, no trato gastrintestinal, nos rins, nos ossos, nos ovários e no útero. A ativação da COX-2 provoca a formação de grandes quantidades de prostaglandinas, que irão atuar nos tecidos que as originaram, provocando inflamação, dor, alterações na resposta imunológica, na permeabilidade vascular e na atividade plaquetária.[37]

Após a ovulação, a progesterona produz grande quantidade de Pg F2a e Pg E2 na mucosa endometrial, que são liberadas na cavidade uterina, durante a menstruação.

A Pg F2a atua no miométrio aumentando a contratilidade uterina, o tônus basal e a pressão intrauterina. Essa hipercontratilidade do miométrio reduz o fluxo sanguíneo do útero e aumenta a hipersensibilidade neural.[38] O aumento da pressão intramuscular acarreta compressão do plexo vascular e nervoso do útero e consequentemente dor. A intensidade da dor será diretamente proporcional à quantidade de Pg F2 a e inversamente proporcional ao volume uterino, por isso, como as adolescentes possuem um volume uterino de aproximadamente 30 a 50 cm^3 (menos da metade do útero da mulher adulta), a contratilidade será maior e, portanto, a dor será mais intensa. À medida que a menina cresce, o volume uterino aumenta gradualmente, até atingir 90 cm^3, e a concentração das prostaglandinas se dilui, reduzindo a sua ação sobre a musculatura. Isso não só explica por que a dismenorreia

primária é mais comum nas adolescentes, mas também a origem do antigo ditado popular "quando casar, passa". Antes da descoberta das pílulas anticoncepcionais, a mulher engravidava alguns meses após o casamento, levando ao aumento do volume uterino e à dilatação do colo, reduzindo significantemente a concentração de prostaglandinas no útero.

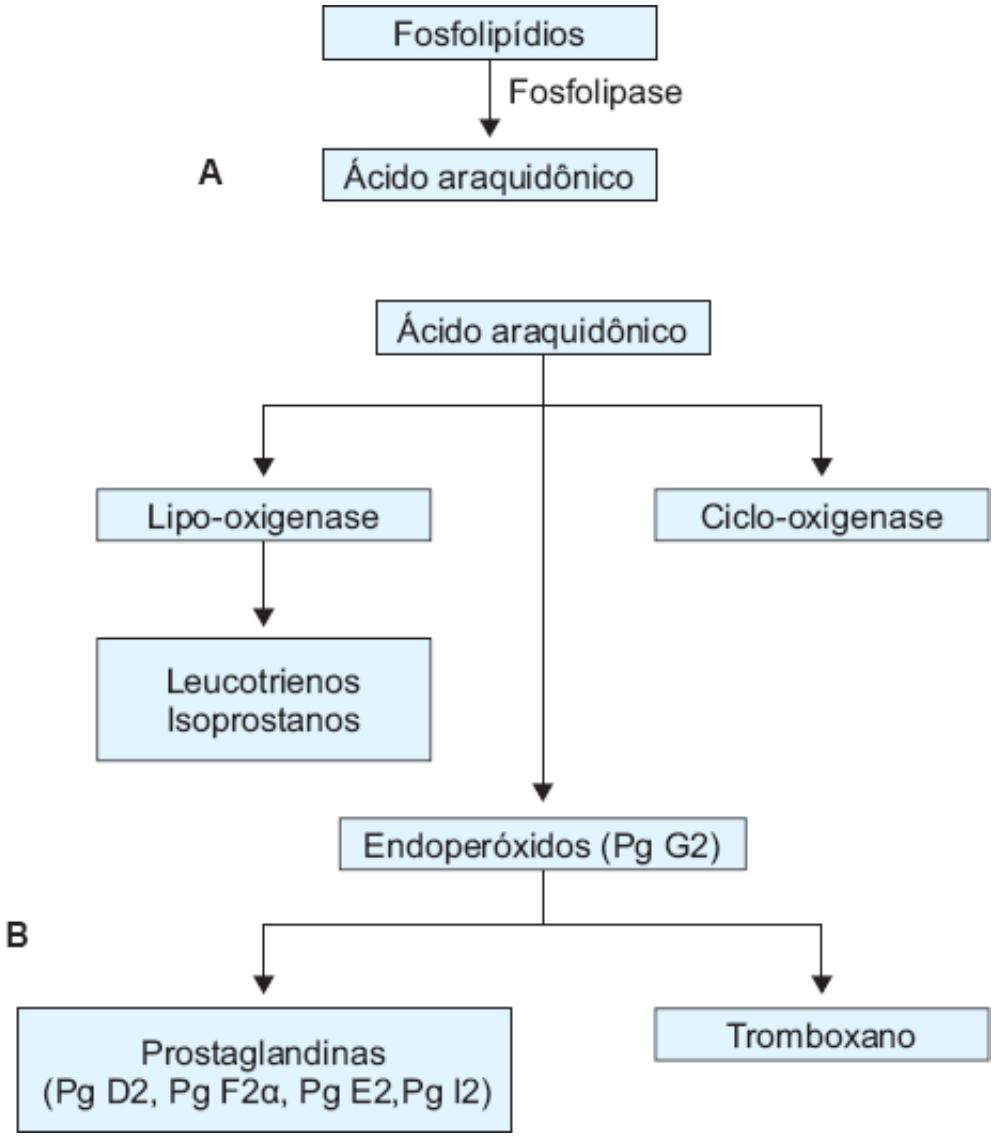

Figura 250.3 Biossíntese do ácido araquidônico.

Além da Pg F2a, o útero, durante a menstruação, também libera a Pg E2, que tem atividade vasodilatadora e inflamatória. Grandes quantidades de Pg E2 provocam vasodilatação, hipotensão, cefaleias, tontura e fraqueza. Quando a perda sanguínea for muito grande e/ou a dor muito intensa, poderá ocorrer choque hemorrágico ou neurogênico.

Os leucotrienos e os isoprostanos também atuam na musculatura lisa, porém não são inibidos pelos anti-inflamatórios não hormonais (AINH), podendo ser responsabilizados pela dor intensa que não responde aos tratamentos com AINH.

Enquanto a dismenorreia primária seria provocada pelo aumento da concentração de prostaglandinas no útero (geralmente de adolescentes), a dismenorreia secundária seria ocasionada por alterações anatômicas (tumores, inflamação, endometriose etc.) que causariam a congestão pélvica e o espasmo uterino.

Dismenorreia secundária

A dismenorreia secundária, embora rara na adolescência, pode ocorrer em algumas situações, como, por exemplo, quando houver malformação uterina ou canalicular, como no útero bicorno, útero septado, hímen imperfurado, septos vaginais, síndrome de Rokistanky Küstner-Hauser etc. O aumento do fluxo menstrual, como nos casos de hemopatias e distúrbios dos fatores de coagulação, também pode provocar o aparecimento de coágulos e consequentemente dismenorreia.

Diagnóstico

O diagnóstico da dismenorreia é feito por anamnese, exame físico geral e ginecológico, e exames subsidiários.

Anamnese

Na anamnese de mulheres com dismenorreia deve-se interrogar o início da sintomatologia e duração, intensidade da dor, fatores de melhora ou piora, medicamentos já utilizados e resposta obtida. Na dismenorreia primária, o início da sintomatologia ocorre 6 a 12 meses após a menarca, e as manifestações mais comuns são: dor intensa no baixo-ventre de caráter espasmódico com irradiação para a região lombossacra, podendo estar associada a náuseas e vômitos (85%), cansaço (85%), nervosismo (67%), diarreia (60%), dor sacral (60%), vertigem (60%) e cefaleia (45%).

Na dismenorreia secundária, o aparecimento da sintomatologia costuma ser mais tardio, isto é, na segunda ou terceira metade da vida. Na anamnese, deve-se observar as características da dor, fatores de melhora ou piora, características do fluxo menstrual, antecedentes de infecção, cirurgias pregressas e existência de malformações uterinas ou vaginais, tais como hímen imperfurado ou agenesia vaginal.

Exame físico

O exame físico geral e ginecológico de mulheres com dismenorreia primária apresenta-se nos padrões de normalidade, não sendo detectado qualquer problema orgânico que justifique o quadro.

Nas pacientes com dismenorreia secundária, os exames físico e complementar são fundamentais para se fazer o diagnóstico. A palpação abdominal pode auxiliar no diagnóstico de tumores, geralmente uterinos ou ovarianos. Durante o exame de toque vaginal, realizado em todas as pacientes com vida sexual ativa, deve-se atentar para a possibilidade de septos vaginais ou de duplicidade vaginal e/ou uterina. Durante o exame da vulva, é importante observar se existe o hímen e se é perfurado ou não.

O toque retal, embora não seja realizado rotineiramente em nosso meio, é útil nos casos de hímen imperfurado ou malformações. Esse exame também está indicado em pacientes sem atividade sexual. Porém, em muitos casos, por ser um exame dolorido, pode ser adiado até as consultas seguintes e após a realização dos exames subsidiários.

Exames complementares

Dentre os exames complementares, a ultrassonografia pélvica é fundamental na suspeita de dismenorreia secundária. A ultrassonografia pélvica deve ser realizada por via abdominal em pacientes virgens e transvaginal em pacientes que já mantêm atividade sexual.

A ressonância magnética da pelve é fundamental nos casos em que houver malformação.

Os demais exames, como dosagem de Ca 125, cariótipo, coagulograma e outros, devem ser solicitados de acordo com a anamnese e o exame físico.

A laparoscopia, assim como a histeroscopia e a laparotomia exploratória, somente deverá ser realizada naqueles casos em que não houver resposta a nenhum tratamento clínico utilizado e o quadro clínico persistir de modo incapacitante.

Tratamento

O tratamento da dismenorreia primária visa à eliminação da dor por meio de fármacos ou medidas que diminuam a ação das prostaglandinas. O tratamento da dismenorreia secundária baseia-se em duas etapas: tratar a doença de base e diminuir a ação das prostaglandinas.

O tratamento da dismenorreia primária inclui os itens a seguir.

- **Medidas gerais.** Repouso, calor local, dieta leve e exercícios regulares.
- **Anti-inflamatórios não hormonais.** Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) são considerados atualmente a primeira escolha no tratamento da dismenorreia primária.[39] Medicina baseada em evidências considera os AINHs os únicos com classificação A para tratamento da dismenorreia primária. Os AINHs atuam bloqueando a ação da ciclo-oxigenase e, portanto, inibindo a síntese das prostaglandinas tanto no útero como nos demais tecidos. A diminuição da quantidade de prostaglandinas no organismo reduz não somente as dores no baixo-ventre, mas

também os demais sintomas físicos, como cefaleia, dor nas pernas, dor nas mamas, diarreia etc.

O AINH deve ser iniciado no primeiro dia da menstruação e ser mantido até a dor cessar, o que pode levar 1 ou mais dias. Embora em alguns casos o tratamento possa ser iniciado antes da menstruação, deve-se evitar esse procedimento se houver risco de gravidez, pois os AINH não devem ser usados durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, pois podem causar malformações fetais.

Marjoribanks *et al.*,[40] revendo 73 trabalhos randomizados, nos quais foram utilizados AINHs *versus* placebo, encontraram melhora estatisticamente significativa da dismenorreia nas mulheres que tomaram AINHs comparadas com as que não tomaram AINHs, embora os autores tenham observado que os efeitos adversos foram mais frequentes nas pacientes que fizeram uso dos AINHs. Dentre os efeitos colaterais, os mais frequentes foram: náuseas, vômito, diarreia e epigastralgia. Embora os AINHs sejam largamente indicados por todas as especialidades médicas, Zipser e Laffi[41] salientam que a inibição da ciclo-oxigenase por tempo prolongado, dependendo do medicamento a ser utilizado e da dosagem que for usada, pode provocar reações adversas importantes para o organismo, tais como: tonturas, distúrbios visuais, *rash* cutâneo, hipertensão, broncospasmos, aplasia medular, agranulocitose, insuficiência renal etc. Por isso, o uso desses medicamentos deve ser por curta duração, e na dose e intervalos descritos para cada tipo de medicamento.

Segundo Sorbie,[42] os AINH devem ser a primeira escolha no tratamento da dismenorreia primária, e, como são utilizados por pouco tempo (3 a 5 dias), os efeitos adversos são muito raros. É importante ter em mente que a dose nunca deve ultrapassar a preconizada para cada medicamento; se após uma hora não houver melhora, não acrescente outro AINH, mas sim um antiespasmódico, que atuará em local diferente, sem potencializar os efeitos colaterais; se o medicamento escolhido não surtiu efeito, no dia seguinte ou no mês seguinte troque o AINH por outro.

Dentre os vários AINH existentes no mercado, os mais eficazes para o tratamento da dismenorreia primária, com menos efeitos colaterais, são:

- Meloxicam: por ser um inibidor específico da COX-2, não altera a concentração do tromboxano, por isso pode ser prescrito sempre que houver a associação da dismenorreia com hipermenorragia. Nesses casos a dose utilizada é de 15 mg/dia, dose única, por 3 a 5 dias.[43] A grande vantagem desse medicamento é que ele reduz o fluxo menstrual em até 50%, pois mantém a atividade do tromboxano e possibilita que a coagulação sanguínea aconteça sem interferência. Raramente apresenta efeitos colaterais, embora algumas pacientes tenham referido edema
- Ibuprofeno: foi um dos primeiros AINH utilizados para tratamento da dismenorreia primária com redução da sintomatologia dolorosa em 73% das pacientes avaliadas.[33] A dose utilizada pode variar de 400 a 800 mg a cada 6 h. O ideal é começar com 400 mg a cada 6 h, e se necessário aumentar para 800 mg. Assim que a paciente apresentar melhora, reduz-se novamente a dosagem. A dose máxima por dia não deve ultrapassar 3.200 mg. Em crianças com menos de 12 anos, pode ser utilizado o medicamento em gotas: 1 a 2 gotas/kg/dose, sendo que cada gota contém 5 mg (a dose máxima é de 1.200 mg/dia)
- Ácido mefenâmico: também apresenta bons resultados no tratamento da dismenorreia primária, e a dose preconizada é de 500 mg de 8 em 8 h. Tem ótima ação analgésica e deve ser utilizado sempre que os demais anti-inflamatórios não atuarem
- Cetoprofeno: pode ser administrado nas dosagens de 150 mg/dia ou 50 mg a cada 8 h, com ótima ação analgésica. Pode também ser administrado por via intravenosa, diluído em 100 mℓ de soro fisiológico
- Naproxeno: pode ser administrado na dosagem de 250 a 500 mg 2 vezes/dia
- Piroxicam: é um ótimo analgésico e também diminui o fluxo menstrual, mas pode causar reação alérgica e mais raramente insuficiência renal aguda se a dose utilizada for maior do que a preconizada. A dose preconizada é de 20 a 40 mg/dia, e pode ser de administração oral, sublingual ou retal.

▸ **Antiespasmódicos ou parassimpaticolíticos.** Foram os primeiros fármacos utilizados no tratamento da dismenorreia. Esses medicamentos atuam nos plexos parassimpáticos, exercendo atividade na musculatura lisa do trato gastrintestinal, geniturinário e nas vias biliares. Os antiespasmódicos atuam na musculatura uterina relaxando a contratilidade e diminuindo a pressão intrauterina. Embora sejam medicamentos muito bem conhecidos, com raras contraindicações, eles têm a desvantagem de provocar o relaxamento do útero e aumentar o sangramento menstrual, provocar secura na boca e distúrbios na acomodação visual. Dentre eles, o mais utilizado é o brometo de N-butilescopolamina, que pode ser administrado por via oral, intravenosa ou intramuscular. Cada comprimido de escopolamina contém 10 mg, que equivalem a 20 gotas, e pode ser administrado a cada 6 ou 8 h. A escopolamina

pode também vir associada à dipirona, aumentando o seu efeito analgésico, mas em muitas pacientes pode provocar hipotensão.

- **Contraceptivos hormonais.** Atuam reduzindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos pelo endométrio. Embora os contraceptivos hormonais apresentem eficácia inferior aos AINH, eles devem ser indicados para as mulheres com dismenorreia e que desejarem contracepção.[44] Proctor[45] analisou seis trabalhos em que as mulheres foram tratadas com anticoncepcional oral (ACO) e placebo, e em cinco houve melhora significativa da sintomatologia nas mulheres que usaram o ACO, quando comparadas com as pacientes que tomaram o placebo. Dentre os efeitos colaterais encontrados estão náuseas, dor de cabeça e aumento de peso.

Os anticoncepcionais hormonais injetáveis também apresentam bons resultados, com a vantagem de diminuírem a chance de esquecimento e ainda poderem ser usados sem despertar a atenção dos pais. Nas adolescentes virgens, esses medicamentos somente devem ser usados quando os AINHs não apresentaram resposta satisfatória.

- **Analgésicos.** Os analgésicos contendo paracetamol e dipirona, associados a outros medicamentos, são muito utilizados e apresentam boa resposta terapêutica. Os antagonistas do cálcio e betabloqueadores, embora estejam descritos na literatura, são raramente utilizados em nosso meio.
- **Acupuntura.** Esse método pode ser útil em alguns casos. O estímulo da acupuntura ativa as terminações sensoriais cutâneas, e as informações resultantes acionariam as vias neurais centrais, reduzindo a percepção para o estímulo doloroso.[46]
- **Estimulação elétrica transcutânea.** Consiste na estimulação elétrica das fibras pré-ganglionares com impulsos que saturam as células do corno dorsal da medula e consequentemente bloqueiam os impulsos dolorosos, liberando endorfinas.
- **Dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel na sua composição.** O uso do dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel na sua composição pode ser a primeira escolha no tratamento de pacientes com dismenorreia importante e aumento do fluxo menstrual ou ainda em pacientes com endometriose. O levonorgestrel causa atrofia do endométrio e diminui localmente a produção de prostaglandinas F e E, reduzindo, assim, não somente o quadro doloroso, mas também o inflamatório. Em pacientes nulíparas, a colocação é mais difícil, e em alguns casos o dispositivo pode ser eliminado.[47]
- **Tratamento cirúrgico.** A ablação do nervo uterino do ligamento uterossacro e a operação de Cotte e Castanho, que consistem na incisão do pedículo pélvico e do nervo simpático pré-sacral, respectivamente, somente estão indicadas em casos extremos de dismenorreia secundária.
- **Outros tratamentos propostos.** Terapia de ralaxamento, *biofeed-back*, psicoterapia etc.[48]

O tratamento da dismenorreia secundária deve ter como prioridade a eliminação da doença que causou a dismenorreia, como, por exemplo, a cirurgia (nos tumores ou malformações), a antibioticoterapia (na doença inflamatória pélvica) ou o bloqueio da menstruação (endometriose e malformações).

Anticoncepção na adolescência

A gravidez precoce é uma das ocorrências mais preocupantes relacionadas com a sexualidade na adolescência. No Brasil, grande parte das mortes na adolescência em pessoas do sexo feminino está relacionada com complicações da gravidez, do parto e do puerpério. Isso ocorre porque na adolescência o número de intercorrências obstétricas é muito mais frequente, como: abortamento, toxemia gravídica, desproporção cefalopélvica, má apresentação fetal, síndromes hemorrágicas, lacerações perineais, amniorrexe prematura e prematuridade fetal.[49]

Embora a adolescente de hoje tenha mais informação sobre sexualidade e anticoncepção do que tinham as gerações anteriores, a taxa de gravidez continua alta nessa faixa etária. Orientar a adolescente sobre a necessidade de prevenir a gravidez e as doenças sexualmente transmissíveis (DST) é uma tarefa que exige a colaboração de pais, professores e profissionais da saúde. Além disso, há a necessidade de facilitar o acesso da adolescente ao serviço de saúde e garantir o fornecimento do método anticoncepcional.

Dentre as principais causas relacionadas com a gravidez precoce, estão: maturação sexual precoce, início da vida sexual mais cedo, pouco conhecimento e desuso dos métodos anticoncepcionais, famílias desestruturas e com pouco diálogo, dificuldade para ser atendida em estabelecimentos de saúde, medo de não ser respeitado o sigilo profissional[50] e baixo nível socioeconômico.[51]

A adolescência é uma fase da vida em que a menina começa a sair da proteção do lar e buscar o apoio emocional

no grupo. A aceitação dela no grupo torna-se a prioridade, pois disso dependerá a formação da autoestima. A menina que se sente amada tem mais autonomia para decidir o que é melhor para ela. A adolescente que se sentir desvalorizada não terá coragem para solicitar ao parceiro que use o preservativo e, mais do que isso, ficará insegura para dizer não ao assédio sexual. A necessidade de se sentir amada e aceita será mais forte do que o medo de adquirir uma DST ou ficar grávida.

Neste papel da formação da autoestima, a família,[52] e principalmente a figura materna, exercem forte influência, pois a menina que foi criada em um ambiente sem diálogo e sem amor dificilmente encontrará apoio psicológico para recusar propostas que possam fazer mal a sua saúde, tais como a drogadição. Sem autoestima, a garota passa a ser alvo fácil de traficantes ou aproveitadores.

Outra característica importante dessa fase da vida é o "pensamento mágico", que faz o adolescente acreditar que nada de ruim acontecerá, levando-o a ignorar os riscos e viver intensamente o presente, sem se preocupar com as consequências. Por isso, é comum a adolescente somente procurar o serviço médico após o atraso da menstruação, limitando muito a ajuda médica.

Além das características intrínsecas dessa fase da vida, mais dois fatores externos interferem decisivamente na incidência de gravidez. O primeiro é a mídia, e o segundo, o fator econômico.

A mídia está constantemente incentivando a adolescente a ter relação sexual, o que ocorre por meio de filmes, novelas e anúncios em que a relação é tida apenas como uma fonte de prazer, sem as consequências da gravidez ou da DST. Por outro lado, o baixo poder aquisitivo não só dificulta o acesso da adolescente aos serviços de saúde e aos métodos anticoncepcionais como ainda reduz as possibilidades de adiar a gestação para seguir uma carreira, acabando por tornar a maternidade a única opção para essas jovens.

Por isso a anticoncepção na adolescência deve ser abordada de modo individualizado, considerando múltiplos fatores, como: grau de maturidade da adolescente, custo do método, poder aquisitivo e restrição econômica da paciente para adquirir o anticoncepcional, acessibilidade, cuidados durante o uso, confidencialidade, efeitos colaterais e riscos, contraindicações e benefícios do método escolhido.[53]

Dentre os diversos métodos anticoncepcionais disponíveis atualmente no Brasil, alguns estão mais indicados na adolescência, outros devem ser usados somente quando os benefícios superarem os riscos. Esses métodos estão descritos a seguir.

- **Tabelinha, método de ritmo ou abstinência no período fértil.** Para que esse método seja utilizado, é necessário que a mulher apresente ciclos regulares, de aproximadamente 28 a 30 dias de duração. A utilização desse método obriga o casal a se abster no período fértil, ou seja, 4 dias antes e 4 dias após a ovulação, que ocorre em mulheres reguladas entre o 14º e 15º dia do ciclo menstrual. Na adolescência, os ciclos são geralmente irregulares e a impulsividade natural no jovem o impede de se abster no período fértil. Por isso esse método é inadequado para essa faixa de idade.
- **Preservativo, ou *condom*.** O uso do preservativo na adolescência é fundamental, pois, além de prevenir a gravidez, evita a transmissão de DST. Embora seja um método relativamente barato, de fácil aquisição, o uso do preservativo na adolescência ainda encontra resistência. A eficácia do método depende do uso correto, da motivação do casal,[7] do tempo de experiência com o método e também da qualidade do produto, que pode ser afetada com o armazenamento inadequado, principalmente por parte do usuário. As falhas desse método variam de 3 a 12%.[8] A maioria dos adolescentes não o usa de modo rotineiro. A insegurança da menina em solicitar o uso ao parceiro e o medo do menino de não conseguir ter ereção usando o preservativo aumentam as chances de abandono do método ou falha no modo de usar.

  Entretanto, o preservativo continua sendo um método obrigatório na adolescência, pois, além de evitar a gravidez, previne contra as DSTs, muito frequentes nessa faixa etária, na qual a instabilidade emocional leva o adolescente a manter relações sexuais com diferentes parceiros.
- **Diafragma.** O diafragma necessita ser colocado pouco antes da relação e somente pode ser retirado após 6 h. É um método pouco usado na adolescência devido à dificuldade para a colocação, aos cuidados com a conservação e ao custo.
- **Pílula anticoncepcional.** É o método mais utilizado na adolescência, devido à praticidade, ao custo, à facilidade de aquisição e à segurança; afinal, quando é corretamente usado, tem um índice de falha de aproximadamente 1%. Entretanto, na adolescência os índices de falha podem ser maiores, ou por esquecimento ou por interrupção do método devido aos efeitos colaterais. A pílula anticoncepcional, quando utilizada corretamente,

atua regulando o ciclo menstrual e diminuindo tanto as cólicas como o sangramento menstrual. Entretanto, muitas adolescentes se recusam a usá-la por referir aumento de peso, acne, náuseas e medo de que os pais descubram.[54] A pílula anticoncepcional exige ainda que a adolescente seja disciplinada e perseverante, características raras nessa fase da vida.

- **Pílula do dia seguinte.[55]** A pílula do dia seguinte vem ao encontro do perfil do adolescente. Ela deve ser tomada até 72 h após a relação, e, portanto, não exige planejamento. É um método que está sendo cada vez mais utilizado pelos jovens, apresentando eficácia de aproximadamente 90% quando tomado nas primeiras horas. Entretanto, as altas doses de hormônios contidas em cada comprimido e o seu uso rotineiro, de até 1 ou 2 vezes ao mês, aumentam em muito os efeitos colaterais.
- **Anticoncepcionais injetáveis.** Os anticoncepcionais injetáveis são excelentes métodos para as adolescentes que se esquecem de tomar a pílula ou que apresentam intolerância ao medicamento por via oral. As injeções mensais contendo estrogênio e progestógenos são as mais indicadas nessa faixa etária, pois mantêm a regularidade do ciclo menstrual e apresentam rápido retorno à fertilidade após a suspensão do método. Em contrapartida, as injeções trimestrais contendo 150 mg de acetato de medroxiprogesterona interferem na ciclicidade menstrual, levando a sangramentos ou amenorreia de difícil tratamento, além de inibirem o eixo hipotalâmico-hipofisário de maneira mais duradoura, razão pela qual é um método que não está indicado para essa fase da vida. O acetato de medroxiprogesterona, embora seja um método muito bom para evitar a gravidez, quando usado por tempo prolongado, principalmente na adolescência, quando a massa óssea corporal ainda não foi totalmente formada, pode causar osteopenia ou osteoporose.[56]
- **Dispositivos intrauterinos (DIU).** Devem ser evitados na adolescência, pois causam mais complicações e rejeição do que na mulher adulta. Segundo Rasheed e Abdelmonem,[57] as adolescentes apresentam mais dor, mais sangramento, mais infecções pélvicas, mais expulsão e mais gravidez (tópica ou ectópica). Quanto menor for a idade da adolescente, piores serão os resultados e as complicações, pois o volume uterino é menor e a adaptação ao DIU será pior. Mas pode ser uma opção para adolescentes que já engravidaram. Teal e Sheeder[58] acompanharam por 1 ano 136 adolescentes que já tinham um filho e colocaram DIU de cobre ou com levonorgestrel. Dessas pacientes, 87 (55%) estavam sem o DIU antes de completar 12 meses de seguimento: 14,2% delas haviam expulsado o DIU espontaneamente; 12,2% removeram por dor; 7,4% por sangramento; 6,8% porque queriam engravidar; 4,7% porque engravidaram com o DIU.
- **Camisinha feminina.** Embora seja um ótimo método, pois, além de evitar as DST, não interfere tanto no desempenho e na sensibilidade do parceiro, ela é raramente utilizada, já que é difícil de ser encontrada, mais cara que os preservativos masculinos e necessita da colaboração de ambos os parceiros.
- **Anel intravaginal.** Este contraceptivo tem a vantagem de ser colocado e retirado uma vez por mês. Pode ser inserido pela própria adolescente, mas necessita orientação prévia. Seu alto preço e o cuidado de manter na geladeira acabam restringido suas indicações.
- **Implantes subcutâneos.** O implante subcutâneo poderia ser uma boa opção na adolescência, pois é um método que não precisa de motivação para evitar a gravidez, tem índices de falha menores que os demais métodos e apresenta 3 anos de eficácia contraceptiva. Guazzelli *et al.*[59] acompanharam 44 adolescentes que já tinham dado à luz e colocaram o implante de etonogestrel por 1 ano. Dessas pacientes, 38,6% não menstruaram durante o primeiro ano e 15,9% apresentaram redução importante na perda sanguínea, melhorando os níveis de hemoglobina. Na nossa experiência, acompanhando por um período de 3 anos 100 mulheres que colocaram o implante de etonogestrel, aproximadamente os índices de amenorreia ou diminuição da menstruação foram semelhantes, mas 21% das pacientes tiveram sangramento intenso, com anemia aguda, e necessitaram retirar o implante. Esse sangramento irregular e imprevisível, associado ao alto custo e à necessidade de treinamento do profissional que irá colocar e retirar o implante, restringe o uso desse método para mulheres que não podem tomar estrogênios. Entretanto, é importante salientar que, quando ocorre amenorreia, a paciente não só melhora os níveis de hemoglobina como cessam as cólicas e os sintomas da tensão pré-menstrual.
- **Adesivos.** Os adesivos contendo hormônios, por serem de fácil manipulação e eficazes, parecem promissores para o uso na adolescência; entretanto, seu alto custo acaba afastando a adolescente do método.

Vulvovaginites na infância e na adolescência

Vulvovaginite é o termo empregado para definir inflamação do epitélio da vulva e da vagina. É importante

destacar que se trata de inflamação, com frequência provocada por elementos infecciosos, porém não exclusivamente, e em muitos casos representa resposta alérgica do hospedeiro ou mesmo reação local frente a irritações provocadas por agentes físico-químicos. Vulvovaginite não é sinônimo de infecção da vulva e vagina.

A vulvovaginite é a entidade mais comumente observada em ginecologia da infância e adolescência, com frequência que varia de 70 a 87% de todos os casos.[60–71]

A expressão clínica mais relevante das vulvovaginites é o corrimento vaginal, que se constitui no aumento considerável do conteúdo vaginal, de modo a exteriorizar-se pelos órgãos genitais externos, chegando a manchar as vestes íntimas.

As vulvovaginites devem, em algumas circunstâncias, ser consideradas como manifestações genitais de alterações sistêmicas, como alergias alimentares ou a pólen, a ácaros,[72] representando alterações imunológicas,[67] precedendo viroses (p. ex., sarampo) e acompanhando o diabetes melito. Nunca é demais salientar que a existência de um corpo estranho vaginal manifesta-se com corrimento e sangue.[69]

Algumas considerações sobre a evolução genital feminina se fazem necessárias para compreensão das vulvovaginites na infância:

- Ao nascimento, a vagina mostra efeitos da exposição estrogênica materna, há elevação dos teores de glicogênio vaginal e já no primeiro dia de vida ocorre colonização vaginal pelos *Lactobacillus*. Em função da elevação dos teores de glicogênio, em poucos dias ocorre queda do pH vaginal para 4,0 ou 5,0. Observa-se nessa época aumento do conteúdo vaginal, que dura até 1 mês, constituído por células de descamação e de muco cervical. Trata-se de corrimento fisiológico, claro, inodoro, mucoide que apresenta pequena quantidade de piócitos. A vagina da criança nessa fase, por apresentar idênticas condições das de sua mãe, poderá ser habitada pelos mesmos agentes etiológicos que existem nas vaginas de mulheres adultas, por exemplo o *Trichomonas vaginalis*
- Após alguns dias, esse corrimento pode apresentar pequena quantidade de hemácias, podendo tornar-se francamente hemorrágica, persistindo por até mais de 1 semana
- A partir de 2 a 3 semanas de vida neonatal, a mucosa vaginal progressivamente torna-se fina, seca e levemente hiperemiada. Ocorre achatamento das rugosidades vaginais e a mucosa fica tensa e delicada. Pela avaliação citológica pode-se notar que há somente células intermediárias e parabasais, os *Lactobacilli* desaparecem e o pH vaginal se eleva a 6,0 a 7,0
- Um segundo corrimento fisiológico ocorre cerca de 6 meses a 1 ano antes da primeira menstruação, por estimulação ovariana, sendo constituído por células de descamação vaginal, transudato e muco cervical.

Dessa maneira percebe-se que o epitélio vulvovaginal, por conta dos níveis hormonais, sofre mudanças, podendo conter elementos infecciosos diferentes a depender da fase em que se encontra.

Os elementos microbianos constituintes da flora normal têm um claro papel protetor, e sua eliminação pode favorecer a implantação de microrganismos realmente patogênicos, daí a importância de se evitarem medicações que tenham ações sistêmicas sobre o organismo, em especial antibióticos.

Anteriormente acreditava-se que a vagina da criança conteria somente microrganismos aeróbios, como difteroides e *Streptococcus viridans*. Com o incremento de várias técnicas de cultura vaginal, foram encontrados elementos patogênicos aeróbios e anaeróbios que se supunham ser exclusivos da mulher adulta.

As infecções genitais ascendentes e das glândulas de Bartholin são raras na infância.

Além da ocorrência genital, formas saprófitas de gonococos podem estar na faringe, no reto e na conjuntiva ocular. Pode-se encontrar essa bactéria em casos suspeitos de abuso sexual.

As infecções provocadas pela *Candida albicans* respondem por uma considerável parcela (28%) de casos de vulvovaginites que ocorrem em criança. A *Candida glabrata* predomina em crianças com idade inferior a 8 anos, espécie esta que melhor responde à terapêutica local vaginal.[60]

O papel da *Gardnerella vaginalis* como simples causador de vulvovaginites tem sido controverso. Além da possibilidade da transmissão sexual (não exclusiva), a criança pode contaminar-se com essa bactéria no parto, desenvolvendo quadros vulvovaginais.[71]

A simples ocorrência de *Chlamydia trachomatis* no trato genital de crianças não significa necessariamente ter ocorrido abuso sexual, sendo que o organismo pode estar ali como resultado de uma infecção perinatal recorrente.[60,64]

A *Chlamydia trachomatis* contamina tecidos vaginal e vestibular, promovendo quadro de intensa hiperemia, que se destaca com o contraste da mucosa vulvar rósea.[67]

A tricomoníase é muito frequente em recém-nascidas e rara nas crianças com idade inferior a 9 anos, com uma prevalência de 3%.

O papilomavírus humano (HPV) tem uma crescente incidência entre as crianças. Ele apresenta intensa afinidade pela camada germinativa do epitélio. O HPV apresenta distribuição preferencial nas crianças (periuretral e perianal) diferente das mulheres adultas (lesões labiais). A transmissão pode ocorrer de várias maneiras, tais como vertical (nascimento), casual (autoinoculação) e sexual (incubação de 1 a 3 meses). Não é possível garantir, diante de uma lesão verrucosa, que a mesma tenha sido adquirida sexualmente.

O *herpes simples vírus* (HSV) pode provocar cervicite aguda associada a lesões da genitália externa. Os dois subtipos, 1 e 2, não têm locais exclusivos, provocando lesões similares às do adulto. A recorrência é mais provável para o HSV-2.[73]

Infestações por *Enterobius vermicularis* são frequentes em crianças em idade escolar. Esse verme, quando existente na cavidade vaginal, provoca reação granulomatosa local e transporta bactérias intestinais diversas.

Com a finalidade de complementar o diagnóstico clínico de vulvovaginites na infância, devem ser realizados os seguintes exames:

- Bacterioscópico "a fresco" do conteúdo vaginal
- Bacterioscópico corado pelo método de Gram
- Cultura do material vaginal para:
  - Aeróbios (em meio do tioglicolato de sódio)
  - Anaeróbios (em meio do tioglicolato de sódio suplementado com hemina)
- Imunofluorescência direta para pesquisa de *Chlamydia trachomatis* colhida da região vestibular ou de maneira mais simples pela pesquisa por PCR da urina
- *Anal swab* para pesquisa de *Enterobius vermicularis*.

Diante da suspeita da introdução de corpos estranhos vaginais, deve-se proceder ao exame endoscópico vaginal. Esse exame, a depender do diâmetro do orifício himenal, poderá ser realizado com o colpovirgoscópio clássico ou com um histeroscópio de fibra óptica.[67,68,74]

Importante destacar mais uma vez que um sinal sugestivo da existência de corpos estranhos vaginais manifesta-se com o binômio corrimento e sangramento vaginal.

Tratamento

Em todos os casos é importante salientar medidas de higiene genital. É impossível tratar adequadamente uma criança quando há marcas de fezes em suas vestes íntimas.

Preferentemente, indicamos sabões líquidos suaves, sem perfumes, com reduzida atividade alcalinizante. Nunca utilizar talco.

Quando o componente de vulvite é muito importante, optamos pelo uso de pomadas à base de óxido de zinco e óleo de amêndoas doces.

Identificado o agente causal, a terapêutica varia com a sua natureza, conforme explicado a seguir.

▸ **Bactérias anaeróbias.** Prescrever metronidazol, suspensão, na dose de 7,5 mg/kg/peso a cada 12 h durante 7 dias.

▸ **Fungos.** Tratamento local com o nitrato de fenticonazol creme representa uma maneira eficiente e atual de tratamento. Esse creme será aplicado com o auxílio de seringa, na dose de 4 mℓ/dia, por 5 dias. O tratamento por via oral com cetoconazol, na dose de 50 mg em crianças de até 20 kg, 100 mg de 20 a 40 kg e 150 mg acima de 40 kg, somente é empregado na recidiva.

▸ **Tricomoníase.** Metronidazol suspensão na dose de 7,5 mg/kg/peso a cada 12 h durante 7 dias.

▸ ***Gardnerella.*** Metronidazol em suspensão na dose de 7,5 mg/kg/peso a cada 12 h durante 7 dias.

▸ ***Chlamydia.*** Azitromicina 1.000 mg, via oral, em dose única.

- **Gonococos.** Ceftriaxona 1.000 mg, injeção intramuscular em dose única.
- **Herpes.** Aciclovir creme, aplicação tópica, 3 vezes/dia durante 5 dias.
- **Papilomavírus humano.** Aplicação local de resina de podofilina a 20% ou aplicação tópica de 5-fluoruracila creme. A aplicação tópica de pomada à base de imiquimode a 5% promove a melhora da imunidade local e faz com que as lesões se reduzam e até desapareçam. A cauterização poderá ser feita com *laser*, frio ou fulguração com anestesia.
- **Enterobíase.** Albendazol (crianças acima de 2 anos), 2 comprimidos de 200 mg (400 mg) ou 10 mℓ de suspensão, dose única. Cambendazol, 5 mg/kg/peso, dose única, após jantar. Comprimidos de 180 mg e suspensão com 6 mg/mℓ.

Capítulo 251

Síndrome Pré-menstrual

Mara Solange Carvalho Diegoli, Carlos Alberto Diegoli e Angela Maggio da Fonseca

Introdução

Muitas mulheres apresentam, durante o período pré-menstrual, alterações físicas, psíquicas ou comportamentais, geralmente de pequena intensidade, que não interferem na atividade rotineira. Entretanto, para um significativo grupo de mulheres, a sintomatologia apresenta-se de maneira intensa, o que provoca prejuízo ou mesmo interrupção das tarefas cotidianas.

Dependendo dos critérios utilizados para definir a síndrome pré-menstrual (SPM), a sua incidência pode variar de 5 a 97%. Segundo Reid e Yen,[1] 15% das pacientes entrevistadas não apresentavam nenhuma sintomatologia, 50% tinham sintomatologia discreta, 30% moderada e 5%, intensa. Diegoli *et al*.[2] avaliaram 1.000 mulheres de 10 a 49 anos e encontraram as seguintes frequências: 7,9% de casos intensos; 27,1% moderados; 28,9% leves e 36,1% sem qualquer sintomatologia pré-menstrual.

Definição

Definir a SPM é condição *sine qua non* para desenvolvimento dos critérios diagnósticos e comparação entre os diferentes tipos de tratamentos.[3] Segundo o National Institute of Child Health and Human Development, "síndrome pré-menstrual é o nome dado ao grupo de mudanças físicas e comportamentais, que podem afetar algumas mulheres em um período de mais ou menos 1 semana antes da menstruação".

Em 1992, Johnson esquematizou a definição de SPM usando os seguintes critérios para caracterizá-la:[4]

- Existência de mais do que um dos sintomas referidos:
  - Psíquicos: irritabilidade, depressão, tensão, labilidade emocional, ansiedade etc.
  - Somáticos: mastalgia, cefaleia, fadiga, edema, insônia, cólicas etc.
  - Cognitivos: confusão, diminuição da concentração, falta de iniciativa etc.
  - Comportamentais: isolamento social, hiperfagia, agressividade etc.
- Ocorrência dos sintomas na fase lútea tardia
- Sintomatologia suficientemente grave para alterar o relacionamento conjugal, social e profissional.

Em 1987, a American Psychiatric Association definiu como "distúrbio disfórico da fase lútea tardia" (sigla em inglês LLPDD) um subgrupo da SPM (3 a 5%), no qual os sintomas dominantes são as alterações do humor.

Fisiopatologia

Apesar de a SPM ter sido descrita há mais de 50 anos, sua fisiopatologia permanece, ainda, em muitos pontos, obscura. Isso se deve principalmente à impossibilidade de correlacionar um único agente causal como sendo o responsável pela extensa gama de sintomas.

Segundo Halbreich,[5] somente a interação do sistema hipotalâmico-hipofisário-gonadal, dos neurotransmissores centrais, dos peptídios opioides endógenos, das prostaglandinas, do sistema nervoso autônomo periférico e endócrino, com o meio externo e psicológico, poderia explicar muitos dos sintomas associados a esta síndrome. Para Severino e Moline,[6] a mulher nasce com uma predisposição genética que irá interagir com os diferentes

sistemas biológicos e ambientais, desencadeando a síndrome. O estudo da SPM tem demonstrado que ela somente ocorre se houver a interação de um ou mais dos fatores relacionados a seguir.

▸ **Hereditariedade.** Estudos populacionais revelaram haver um fator hereditário predisponente.

▸ **Sistema serotoninérgico.** Vários trabalhos têm apontado a serotonina como o principal neurotransmissor envolvido na etiopatologia da SPM. A serotonina destaca-se como mediador na gênese de alterações do humor e do comportamento, em que depressão, irritabilidade e agressividade são os principais sintomas. Segundo Barhart *et al.*,[7] o principal mecanismo da SPM seria o aumento da sensibilidade do receptor da serotonina à diminuição dos níveis desta catecolamina. A ação da serotonina na etiopatogênese da SPM pode ser comprovada em diferentes observações:

- Depressão e SPM apresentam uma série de sintomas coincidentes
- Baixos níveis de serotonina estão frequentemente correlacionados à incapacidade de controlar impulsos, estados ansiosos, agressividade e suicídios
- Mcguire *et al.*,[8] estudando o comportamento de macacos em seu *habitat*, demonstraram que fatores ambientais e sociais podem interagir com os níveis de serotonina no cérebro. Os mesmos autores verificaram que a administração de agentes farmacológicos, capazes de reduzirem os níveis de serotonina, resulta em maior agressividade, irritabilidade e hiperatividade. Esse estudo demonstra ainda que modificações no *habitat* podem acarretar alterações bioquímicas, com a possibilidade de levar a flutuações nos níveis serotoninérgicos e, portanto, comportamentais
- A utilização de agentes farmacológicos que impedem a recaptação da serotonina, tais como a fluoxetina, tem demonstrado ser efetiva no tratamento da SPM, principalmente no que se refere aos sintomas psíquicos.

▸ **Teoria hormonal.** Embora a teoria da alteração nos neurotransmissores seja promissora, a função dos esteroides ovarianos na etiologia da SPM é sugerida pelos seguintes fatos:

- Existe estreita correlação entre os sintomas e a variação hormonal do ciclo menstrual. O início da sintomatologia começa simultaneamente com o desenvolvimento do corpo lúteo e a produção da progesterona
- Mulheres menopausadas, que estão fazendo uso de hormônios de reposição, não apresentam SPM durante a administração isolada do estrogênio. Os sintomas começam com a introdução da progesterona
- O anticoncepcional oral, com associação de estrogênio e progestógeno, pode desencadear a SPM
- Mulheres com ciclos anovulatórios espontâneos ou induzidos por análogos das gonadotropinas (GnRH-a) não apresentam SPM.

Embora os estudos sugiram que a progesterona esteja implicada na etiologia da SPM, o estudo das concentrações plasmáticas dos hormônios esteroides realizado em mulheres sintomáticas mostrou-se inconclusivo. Isso porque talvez as diferenças obtidas nas dosagens plasmáticas da progesterona e do estrogênio não correspondam às dosagens destes hormônios no sistema nervoso central (SNC), pois a avaliação da distribuição desses dois elementos no cérebro de ratos e macacos revelou que eles se distribuem diferentemente em cada região do SNC. A determinação de altos níveis de progesterona nas estruturas límbicas (centro emocional do sistema nervoso central) sugere que esta poderia ser a base anatômica para as mudanças no humor que ocorrem na SPM.

▸ **Alterações do SNC.** Existem algumas indicações de que o SNC de pacientes com SPM seja mais sensível a variações hormonais e a unidade hipotálamo-hipófise dessas mulheres seja diferente daqueladas mulheres sem SPM. Para Cunningham *et al.*,[9] haveria baixas concentrações de ácido gama-aminobutírico em mulheres com SPM.

Diagnóstico

Quadro clínico

O diagnóstico desta síndrome é exclusivamente clínico e baseia-se na anamnese e no preenchimento de gráficos especiais.

Mais de 150 sintomas já foram atribuídos à SPM, embora nenhum deles seja patognomônico. Watson e Studd dividiram os sintomas em três grupos:[10]

- Psíquicos: tensão, irritabilidade, depressão, ansiedade, labilidade emocional, agressividade, choro fácil,

confusão, perda da concentração, falta de iniciativa, esquecimento etc.

- Somáticos: cefaleia, mastalgia, dor no baixo ventre ou cólica, náuseas, taquicardia, calores, tontura, fadiga, entre outros.
- Comportamentais: falta de iniciativa, compulsão por doces, aumento de apetite, absenteísmo, vontade de isolar-se etc.

Independentemente do sintoma apresentado, para definir como sendo SPM, é necessário que os sintomas apareçam na fase lútea do ciclo menstrual e desapareçam com a menstruação. Portanto, a confirmação do diagnóstico é feita por meio de tabelas e gráficos, nos quais os sintomas são anotados diariamente ou semanalmente durante 2 ou 3 ciclos menstruais. Isso é muito importante, pois qualquer doença psiquiátrica ou clínica pode exacerbar-se nos dias que antecedem a menstruação. Dentre os vários gráficos criados com esta finalidade, podemos citar o MSQ (*menstrual symptom questionnaire*), o MDQ (*menstrual distress questionnaire*), o PAF (*premenstrual assessment form*), a tabela de Abraham etc. No Centro de apoio à mulher com síndrome pré-menstrual do Hospital das Clínicas de São Paulo, na Disciplina de Ginecologia, prefere-se adotar a tabela de Abraham modificada.

O preenchimento do gráfico deve ser realizado na primeira consulta, no qual a paciente irá classificar a intensidade dos sintomas de acordo com a seguinte pontuação:

- 0: quando o sintoma estiver ausente
- 1: quando leve, não interferindo nas atividades
- 2: quando moderado, isto é, quando interfere nas atividades, mas não é incapacitante
- 3: quando intenso, prejudicando substancialmente o desempenho.

A seguir, a paciente escolhe os sintomas mais importantes e acompanha-os diariamente em um gráfico, por um período de 2 a 3 meses, para certificar-se de que eles realmente apareçam alguns dias antes da menstruação e desapareçam com a mesma.

Exames laboratoriais

Embora várias pesquisas tenham sido realizadas no sentido de detectar se há alguma alteração laboratorial patognomônica da SPM, até hoje, os resultados são contraditórios. Entretanto, deve-se aproveitar a consulta para solicitar os exames de rotina de acordo com a faixa etária da paciente, tais como: citologia oncótica vaginal, mamografia, ultrassonografia, hemograma, dosagem do colesterol, glicemia e hormônios tireoidianos.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente entre SPM isolada e outros distúrbios, tanto psiquiátricos quanto neurológicos ou clínicos, que pioram durante o período pré-menstrual. Dentre os transtornos psiquiátricos, a depressão pode ser facilmente confundida com SPM por apresentar muitos sintomas comuns, tais como: choro fácil, diminuição da autoestima, falta de iniciativa, sentimentos de desesperança, isolamento. A ansiedade é outro transtorno psiquiátrico facilmente confundido com a SPM.

As doenças neurológicas, entre elas a epilepsia e a cefaleia, apresentam aumento na frequência e na intensidade dos sintomas, durante 1 ou 2 dias antes da menstruação e nos primeiros dias desta.

Ainda segundo Johnson,[11] algumas doenças podem manifestar-se na fase lútea, por exemplo: edema cíclico idiopático, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia, cefaleia, convulsão, síndrome do cólon irritável e hipotireoidismo.

Tratamento

Orientações gerais

Na primeira consulta, o médico deve:[12] (1) eliminar medos, expectativas e crenças a respeito da menstruação e do ciclo menstrual; (2) orientar a mulher sobre a necessidade de mudar o estilo de vida e a maneira de lidar com os

problemas do dia a dia, evitando decisões importantes nos dias que antecedem a menstruação;[13] (3) aconselhar sobre as vantagens de praticar exercícios físicos ou atividades esportivas. O exercício físico pode ser útil na terapia da SPM, pois além de reduzir os sintomas depressivos, ele atuaria aumentando a autoestima e liberando endorfinas, o que produz redução dos sintomas; (4) alterações nos hábitos alimentares (diminuir a cafeína, a ingestão de sal, o açúcar refinado e as bebidas alcoólicas) e (5) reduzir o estresse. Embora ele não cause SPM, experiências clínicas indicam que situações de estresse podem afetar a intensidade dos sintomas e, por isso, devem ser evitadas.

Tratamento sintomático

Analgésicos

Os analgésicos são utilizados na SPM principalmente para tratamento da cefaleia, que pode aparecer 24 h antes da menstruação ou durante a mesma. Embora qualquer analgésico possa ser utilizado, o paracetamol, na dosagem de 500 mg a cada 8 h, tem apresentado bons resultados e deve ser ingerido logo no começo da sintomatologia. Caso não haja melhora significativa da sintomatologia, pode-se usar outros analgésicos, tais como as associações com os derivados do *ergot* ou os anti-inflamatórios não hormonais.

A cólica uterina pode ser medicada com antiespasmódico (metilescopolamina) quando a sintomatologia dolorosa for leve, mas, nos casos mais intensos, deve-se optar pelos anti-inflamatórios nãohormonais (AINHs), como o ácido mefenâmico, de 500 mg a cada 8 h, ou o meloxicam, 15 mg/dia.

Inibidores das prostaglandinas

As prostaglandinas são as principais responsáveis pela dor no baixo ventre, no abdome e nas mamas. Atuam também na etilologia da cefaleia menstrual e pré-menstrual. Os anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados para redução destes sintomas, tanto isoladamente quanto associados a outros analgésicos. Dentre os anti-inflamatórios, os mais utilizados na SPM são:

- Ibuprofeno (400 mg, 1 a cada 8 h)
- Cetoprofeno (100 a 150 mg, 1 vez/dia)
- Naproxeno (250 a 500 mg, 1 a cada 12 h)
- Diclofenaco sódico (50 mg, 1 a cada 8 h)
- Ácido mefenâmico (200 mg, 1 a cada 8 h)
- Meloxicam (15 mg, 1 vez/dia)
- Aceclofenaco (100 mg, 2 vezes/dia).

Diuréticos

Os diuréticos somente devem ser usados quando o edema for importante. Pode-se utilizar a espironolactona ou a hidroclorotiazida, sempre com baixa dosagem.

Fármacos psicoativos

Antidepressivos

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são considerados padrão-ouro com nível A de evidência no tratamento da síndrome pré-menstrual.[13–16] Eles estão descritos a seguir.

▸ **Fluoxetina.** Dentre os ISRS, a fluoxetina é o antidepressivo mais estudado até hoje. A dose utilizada na maioria dos trabalhos foi de 20 mg/dia, podendo variar de 10 a 60 mg/dia,[13,14] sendo que dosagens maiores provocaram maior índice de abandono do tratamento devido aos efeitos colaterais. Embora a fluoxetina atue, em média, reduzindo a sintomatologia em 62 a 65,4%,[14] a eficácia do medicamento varia de acordo com o sintoma analisado. Diegoli *et al.*[13] avaliaram a ação da fluoxetina sobre as diferentes manifestações da síndrome pré-menstrual e observaram que o fármaco havia atuado principalmente nos sintomas psíquicos, como irritabilidade, agressividade, labilidade emocional e choro fácil, mas tinha sido pouco eficiente nos sintomas físicos (p. ex., cefaleia, edema, mastalgia e cólica). Dentre os efeitos colaterais observados estão: alterações no ritmo do sono, dor no estômago, enjoo, sonolência, bocejamento, diminuição da libido, cefaleia e, mais raramente, tremores de extremidades.

▸ **Sertralina.** Wyat *et al.*[14] fizeram uma revisão sistemática de todos os trabalhos que utilizaram a sertralina e selecionaram cinco deles, dentre os quais o medicamento foi utilizado em 364 mulheres, em doses que variaram de 50 a 150 mg. Segundo estes autores, a sertralina apresentou redução média da sintomatologia de –0,53 (95% com intervalo de confidência de 0,73 a –0,33). Halbreich *et al.*,[16] em estudo duplo-cego randomizado, encontraram índices de melhora que se alternaram entre 50 e 63% para a sertralina e 26 a 45% para o placebo. Ainda segundo esse estudo, a sertralina atuou melhor nos sintomas psíquicos e comportamentais do que nos físicos. Embora o tratamento tenha sido bem tolerado, algumas pacientes apresentaram os seguintes efeitos colaterais: cefaleia (15,4%), náuseas (12,5%), insônia (11,8%), diarreia (10,3%), boca seca (10,3%) e decréscimo da libido. A sertralina, segundo a literatura, pode ser administrada de maneira contínua ou intermitente (apenas na fase lútea do ciclo), sem diferença estatística entre os dois modos de administração.

▸ **Paroxetina.** Eriksson utilizou a paroxetina nas dosagens de 10 a 30 mg/dia com boa resposta.[17] A paroxetina foi mais eficiente na redução dos sintomas psíquicos, principalmente na ansiedade. Os efeitos colaterais mais observados foram aumento do peso e sonolência.

▸ **Amitriptilina.** Embora existam poucos trabalhos na literatura sobre o uso da amitriptilina para tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), este medicamento vem sendo muito utilizado na neurologia para tratamento de pacientes com dores crônicas, tais como fibromialgia e cefaleia persistente. O uso da amitriptilina em dosagens que variam de 12,5 a 75 mg/dia tem sido empregado no ambulatório de SPM do Hospital das Clínicas de São Paulo como uma ótima alternativa para tratar as pacientes com predominância de sintomas físicos, dentre eles a cefaleia, que aparece geralmente 24 a 48 h antes da menstruação e persiste até o fim da mesma. A dose inicial deve ser 12,5 mg, à noite, e, após alguns dias, aumentar para 25 mg, podendo permanecer nesta dosagem, ou passar para 50 mg ou 75 mg/dia, se necessário. Dentre os efeitos colaterais da amitriptilina, os mais frequentes são a sonolência, boca seca, constipação intestinal, aumento do apetite e do peso. Em altas doses, pode ocorrer prolongamento dos intervalos PR e QT e alargamento do complexo QRS e síncope.

▸ **Outros antidepressivos.** O citalopram, o escitalopram, a bupropiona, a fluvoxamina, a venlafaxina e duloxetina também vêm sendo utilizados no tratamento do TDPM, com resultados superiores aos do placebo.[14]

Ansiolíticos

Freeman *et al.*[18] compararam o alprazolam, em estudo duplo-cego randomizado, com o placebo e a progesterona e observaram que o alprazolam foi estatisticamente superior a ambos. Ainda segundo esse trabalho, 13% das pacientes apresentaram efeitos colaterais, sendo fadiga, mastalgia, insônia e depressão os mais frequentes. Esses autores obtiveram melhora acima de 50% em 37% das pacientes que tomaram alprazolam, 30% nas que usaram o placebo e 29% no grupo da progesterona. Piora da sintomatologia foi observada em 7% do grupo do alprazolam, 28% do placebo e 23% da progesterona. O alprazolam mostrou-se mais favorável quanto aos sintomas psíquicos.

Diegoli *et al.*[13] utilizaram o medicamento em mulheres com SPM intensa, em estudo duplo-cego randomizado, e encontraram redução da sintomatologia em 55,6% com o uso do alprazolam, contra 41,1% do placebo, sendo que os sintomas nos quais o alprazolam mais atuou foram: enjoo, insônia, tontura e taquicardia. As doses utilizadas do alprazolam podem variar de 0,25 mg a 0,75 mg, por dia, somente na fase lútea do ciclo.

Dentre os efeitos colaterais mais importantes dos ansiolíticos estão a dependência, a redução dos reflexos motores e, em longo prazo, prejuízos cognitivos. Esses efeitos colaterais devem ser considerados no momento da prescrição do medicamento, pois a mulher com TDPM continua em plena atividade.

Hormônios

Os hormônios são utilizados no tratamento do TDPM há mais de 3 décadas, com resultados contraditórios. Embora a maioria dos trabalhos, na literatura, cite a utilização dos mesmos de maneira cíclica, o uso desses de modo contínuo (com o objetivo de impedir a menstruação) tem demonstrado grande eficácia. Alguns exemplos estão descritos a seguir.

Pílula anticoncepcional contendo 0,02 mg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona

A associação do etinilestradiol (0,02 mg) com drospirenona (3 mg), administrada diariamente por 24 dias, com intervalo de 4 dias sem medicação, pode ser utilizada no tratamento do TDPM em pacientes que desejam anticoncepção.

Fenton *et al.*[19] fizeram uma revisão sistemática dos trabalhos contendo etinilestradiol associado à drospirenona e selecionaram dois estudos duplos-cegos, randomizados, placebo-controlados, multicêntricos. O primeiro trabalho, realizado por Kimberly *et al.* com 449 mulheres em estudos paralelos, e o segundo, do tipo duplo-cego cruzado, feito por Pearlstein com 64 mulheres. No primeiro trabalho, das 449 mulheres, 126 mulheres, ou seja, mais de 30,6% abandonaram o tratamento. Somente 69,4% das pacientes que utilizaram a associação drospirenona/estinilestradiol completaram o estudo, e 76,6% das pacientes que tomaram o placebo fizeram o mesmo. Foi observada redução de –37,49 da sintomatologia no primeiro grupo, comparado com –29,99 do segundo. No outro trabalho, 23 das 64 mulheres (36%) abandonaram o tratamento devido aos efeitos colaterais, sendo que o mesmo trabalho obteve um total de alteração no escore de –22,94 pontos com o tratamento ativo e –10,46 pontos com o placebo.

Para os autores, a associação da drospirenona com o etinilestradiol foi mais efetiva se comparada ao placebo, quanto à melhora dos sintomas pré-menstruais, tendo reduzido principalmente os sintomas físicos (cólica, edema e mastalgia) e menos os psíquicos e comportamentais. Ainda segundo os autores, 51,1% do grupo que tomou o hormônio teve efeitos colaterais, contra 30,3% do grupo placebo. Dentre os efeitos colaterais do grupo que tomou etinilestradiol associado à drospirenona, os mais frequentes foram: náuseas, sangramento intermenstrual e astenia. Os autores ainda observaram que 4 mulheres que receberam a medicação apresentaram altos níveis de potássio (≥ 6,0 mEq/ℓ), embora não tenham tido taquicardia, palpitação, bradicardia, tontura ou síncope.

Portanto, estes hormônios somente estão indicados para mulheres com TDPM que desejem anticoncepção, pois existe o risco de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e hipertensão arterial. Este tipo de tratamento não está indicado para mulheres hipertensas, fumantes, com idade superior a 40 anos e história prévia de trombose.

Progesterona e progestógenos administrados isoladamentena fase lútea do ciclo

Progesterona e progestógenos na segunda fase do ciclo têm sido largamente utilizados no tratamento do TDPM, mas, segundo revisão da literatura feita por Ford *et al.*,[20] não existe diferença clínica importante entre a progesterona e o placebo. Ainda segundo Wyatt *et al.*, houve uma pequena diferença a favor dos progestógenos sobre o placebo, sendo que os progestógenos atuaram melhor nos sintomas físicos do que nos comportamentais, com $P < 0,0001$. Entre os efeitos colaterais encontrados, a sedação e a fadiga foram os mais relatados.

Uso dos hormônios de maneira contínua comobjetivo de interromper a menstruação

A interrupção da menstruação pelo uso de hormônios de maneira contínua é um recurso utilizado para tratar as pacientes com predomínio de sintomas físicos de forte intensidade, como a cefaleia. Embora existam atualmente vários medicamentos que interferem na menstruação, podendo provocar amenorreia, a ação dos mesmos varia conforme a medicação utilizada. Outro dado importante é que os medicamentos podem levar de 3 a 12 meses para provocar a amenorreia e, nos primeiros meses da administração, pode ocorrer sangramentos irregulares, às vezes, abundantes, que acarretam o abandono do método. Após 12 meses, podem ocorrer pequenas perdas sanguíneas (*spotting*). Os medicamentos mais utilizados para esta finalidade são:

- Acetato de medroxiprogesterona
- Desogestrel, administrado por via oral de maneira contínua
- Implante subcutâneo de etonogestrel
- Dispositivos intrauterinos com levonorgestrel
- Anticoncepcionais, contendo na formulação o estrogênio associado ao progestógeno, administrados de modo contínuo
- Análogos do GnRH
- Outros: os implantes subcutâneos utilizando estrogênios, progestógenos e androgênios.

Todos estes medicamentos podem causar efeitos adversos decorrentes não somente da grande quantidade de hormônio administrado para bloquear o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, mas também devido à ausência do hormônio endógeno, que, em muitos casos, acaba levando ao abandono do método. Os efeitos colaterais de cada método variam de acordo com a medicação utilizada e a quantidade administrada, mas todos eles podem provocar, em maior ou menor grau, sangramento contínuo (irregular e prolongado), aumento do peso, retenção hídrica, acne, irritabilidade, dores de cabeça e, mais raramente, hipertensão (quando o estrogênio está associado ao progestógeno).

Por outro lado, o bloqueio dos ovários pode acarretar sintomas típicos da mulher menopausada, tais como: diminuição da libido, aumento do peso, falta de lubrificação vaginal, ressecamento da pele e, em longo prazo, diminuição da massa óssea.

Devido aos efeitos colaterais citados e à grande dificuldade em se conseguir a interrupção da menstruação nos primeiros meses de tratamento, estes métodos somente devem ser utilizados após a conscientização das vantagens e desvantagens do uso da medicação de maneira contínua, quando os sintomas físicos (p. ex., cefaleia) forem intensos ou se a mulher tiver optado por interromper a menstruação.

Nos parágrafos seguintes, serão descritos os métodos mais utilizados para bloquear a menstruação, suas vantagens e desvantagens.

- **Acetato de medroxiprogesterona.** A utilização do acetato de medroxiprogesterona na dosagem de 150 mg intramuscular a cada 3 meses pode ser útil em mulheres com idade superior a 40 anos e que desejem fazer anticoncepção, mas principalmente em pacientes sob acompanhamento neurológico ou psiquiátrico e que apresentem exacerbação da sintomatologia no período pré-menstrual.

Dentre os efeitos colaterais mais importantes estão: sangramento contínuo ou irregularidade menstrual, aumento do peso (2 a 10 kg), diminuição da libido, acne, sedação, dores de cabeça, cólicas, inchaço e dores nas pernas. Nos casos em que ocorrer sangramento prolongado, pode ser necessária a interrupção da medicação ou a administração de estrogênio.

- **Desogestrel administrado por via oral de modo contínuo.** O desogestrel (75 mcg) é um progestógeno que, quando administrado oralmente de maneira contínua, pode provocar amenorreia, embora, nos primeiros meses, o sangramento irregular seja o sintoma mais frequente. Dentre os efeitos colaterais apresentados por este método estão retenção hídrica, aumento do peso, cefaleia, diminuição da libido, acne e humor depressivo. As pacientes que entraram em amenorreia referem melhora importante da sintomatologia, embora sangramentos esporádicos e contínuos possam ocorrer, principalmente nos primeiros 6 meses de uso.
- **Etonogestrel subcutâneo.** O implante de 68 mg de etonogestrel no antebraço das pacientes pode provocar amenorreia, com melhora importante dos sintomas físicos, principalmente da cefaleia. Entretanto, além de ser um método invasivo, que requer treinamento, tende a provocar sangramento intenso em 25% das mulheres, o que limita muito o seu uso para esta finalidade.
- **Dispositivo intrauterino contendo 52 mg de levonorgestrel.** A colocação de um DIU contendo pequenas quantidades de levonorgestrel possibilita que a ação do progestógeno seja principalmente localizada, apesar de uma pequena quantidade ser absorvida, provocando o aparecimento de acne e discreto aumento do peso. Devido à atrofia importante do endométrio e à redução na produção de prostaglandinas locais, este método é muito útil em pacientes nas quais existe a associação da SPM a endometriose ou dismenorreia.
- **Anticoncepcionais contendo estrogênios e progestógenos administrados oralmente de maneira contínua, sem interrupção.** Este método somente pode ser usado em pacientes jovens e que desejam tomar a pílula anticoncepcional. A maior preocupação diz respeito à ação destes medicamentos no sistema cardiocirculatório, podendo causar tromboses, embolias ou hipertensão arterial. Outros efeitos colaterais podem ocorrer, tais como: mastalgia, cefaleia, irritabilidade, dores e edema nos membros inferiores, aumento das estrias, celulites e varizes. Devido à grande incidência de efeitos colaterais, mais de 50% das pacientes abandonam o tratamento.
- **Análogos do GnRH (GnRH-a).** Os GnRH-a foram um dos primeiros medicamentos a serem utilizados para bloquear a menstruação. Entretanto, sua utilização provoca hipoestrogenismo, aumento do peso, cefaleia e redução da densidade óssea, não sendo aconselhável o uso destes fármacos por períodos superiores a 6 meses.

Ooforectomia com ou sem histerectomia

Este procedimento cirúrgico foi preconizado por alguns autores, mas o hipoestrogenismo decorrente da ooforectomia pode acarretar a síndrome climatérica com todas as suas repercussões para o organismo, que incluem não apenas diminuição da densidade óssea, bem como alterações cardiovasculares, tegumentares e alterações da libido. A histerectomia isoladamente não melhora os sintomas da SPM, mas apenas a cólica menstrual e a congestão pélvica, por isto, este tipo de tratamento só deve ser efetuado em mulheres acima dos 40 anos com tumores uterinos e/ou ovarianos.

Vitaminas

Vitamina B6 (piridoxina)

Kleijnen *et al.*[19] selecionaram nove estudos duplos-cegos randomizados em que as dosagens da piridoxina variavam de 50 a 500 mg/dia. Os resultados obtidos pelos autores foram divergentes. Para um grupo, a piridoxina foi eficaz, e, para outros, ela não diferiu do placebo. Em estudo duplo-cego randomizado, realizado por Diegoli *et al.*, não houve diferença entre a piridoxina na dosagem de 300 mg/dia e o placebo.[21] Dentre os efeitos colaterais observados, os mais referidos foram: acidez e indigestão, náuseas e neuropatia sensorial periférica.

Vitamina E

Existem algumas evidências de que a vitamina E possa modular a produção das prostaglandinas (Pg). A suplementação de vitamina E bloquearia a diminuição do ácido gamalinolêico, reduzindo vários dos sintomas dolorosos, entre eles a mastalgia e a dor no baixo ventre. A vitamina E deve ser administrada nos períodos pré-menstrual e menstrual, com doses que variam de 300 a 400 mg/dia.

Entretanto, segundo Chuong e Dawson,[22] não existe diferença entre o placebo e a vitamina E.

Fitoterápicos

Os fitoterápicos são fármacos extraídos das plantas e usados em medicina com o objetivo de curar. Dentre os fitoterápicos, os mais utilizados para tratamento da SPM são:

- Extratos de passiflora: o extrato de passiflora pode ser administrado na forma líquida ou em comprimidos, sendo que cada colher de chá contém 0,083 g de extrato de passiflora. São indicados principalmente pelas suas propriedades calmantes, podendo ser administrado antes deitar. O efeito colateral mais importante é a sonolência
- Ácido gamalinoleico: embora alguns autores tenham proposto que o ácido gamalinoleico, rico em ácido cis-linoleico, atuaria aumentando a produção da PGE1 no SNC e melhorando a sintomatologia, a revisão bibliográfica feita por Collins *et al.*[23] não comprovou a superioridade do ácido gamalinoleico sobre o placebo
- *Hypericum perforatum*: *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva-de-são-joão, pode ser usado para tratamento de depressões leves, embora a sua eficácia seja contestada por alguns autores.[24] A dose descrita na literatura é de 0,2 a 2,7 mg de hipericina por dia, o que corresponderia a 300 mg/dia de extrato de *Hypericum perforatum*. O hipérico levaria aproximadamente 4 semanas para atuar. Foram descritos os seguintes efeitos colaterais: sintomas fototóxicos, tais como *rash* cutâneo, vesículas na pele após exposição à luz solar, reações inflamatórias do trato gastrintestinal, dor, vômitos, ou fadiga, tontura e agitação.

Psicoterapia

Busse *et al.*[25] fizeram uma revisão sistemática na literatura e selecionaram nove trabalhos sobre os casos em que foram aplicados a terapia cognitiva no tratamento da SPM, concluindo que a psicoterapia isoladamente não evita a TPM, porém é de grande valia para tratar a ansiedade e a depressão, além de beneficiar as mudanças comportamentais. No Centro de Apoio à Mulher com TPM do Hospital das Clínicas, pôde-se observar que o medicamento possibilita melhora rápida do quadro clínico, mas a psicoterapia colabora com a conscientização geral da necessidade de mudar o estilo de vida, o que ajuda a mulher a enfrentar as situações de estresse. A psicoterapia é obrigatória em mulheres com sintomas depressivos e agressividade intensa ou naquelas com antecedentes de doenças psiquiátricas.

Capítulo 252

Traumas Genitais

Carlos Alberto Diegoli e Mara Solange Carvalho Diegoli

Introdução

Os traumas genitais e perineais na infância e adolescência, por sua frequência e importância, têm características especiais que os diferem dos da mulher adulta e devem ser tratados com certas particularidades.

Os traumas resultantes de acidentes representam um problema de saúde pública, sendo responsáveis por alta mortalidade e morbidade praticamente desconhecida.[1] A criança entra no mundo dos adultos e começa a conhecê-lo aos poucos e de baixo para cima. Primeiro o chão, sob cadeiras e mesas e embaixo de pias e tanques. Cabe ao adulto ajudá-la, sem que haja necessidade de a criança machucar-se para aprender.

O controle da dor de uma criança doente ou machucada representa um marco importante a ser vencido, particularmente naquelas que necessitam recorrer a serviços médicos.

A criança que vivenciou uma experiência anterior de sofrimento pode, a partir desta circunstância, desencadear reflexos intrínsecos que exacerbarão a intensidade e a qualidade da dor futura, acrescentando-lhe um componente de emoção.

São muito frequentes os casos de crianças que desenvolvem verdadeiras fobias a hospitais e médicos. O profissional que atende esta faixa etária deve estar ciente deste fato, deve comunicar-se com a criança e, dessa maneira, procurar minorar os temores e encurtar a distância que a separa de seu mundo exterior.

A etiologia dos traumas varia de acordo com a idade. Em crianças (0 a 15 anos), as causas são: atropelamentos (25%), quedas (24%), ferimentos provocados por veículos motorizados (24%), acidentes ciclísticos (7%), violências e agressões (4%), ferimentos por arma de fogo (5%), quedas de escadas (2%) e múltiplas etiologias (8%).[2]

Já nos adultos jovens (16 a 18 anos), predominam as seguintes causas: ferimentos provocados por veículos motorizados (38%), atropelamentos (4%), quedas (5%), acidentes ciclísticos (2%), violências e agressões (13%), ferimentos por arma de fogo (20%), quedas de escadas (12%) e outras etiologias (5%).

Didaticamente, os traumas genitais estão divididos de acordo com o agente etiológico:

- Lesões resultantes do impacto direto sobre os genitais: não penetrantes e penetrantes
- Lesões provocadas por agentes físico-químicos
- Lesões provocadas por projéteis de armas (armas de fogo, armas de ar comprimido etc.) e lâminas cortantes (facas, canivetes, navalhas, bisturis, lâminas de barbear etc.)
- Lesões provocadas por insetos e animais (vespas, abelhas, cães etc.)
- Lesões decorrentes de autoagressão
- Lesões decorrentes de acidentes por veículos motorizados e atropelamento
- Lesões decorrentes da atividade sexual: atividade sexual consentida e atividade sexual sem consentimento (estupro e atentado ao pudor)
- Lesões por mecanismos múltiplos.

Lesões resultantes do impacto direto sobre os genitais

As lesões resultantes do impacto direto de objetos ou superfícies sobre os genitais constituem-se na forma mais usual de trauma na infância observada em diversos serviços de emergência. Esse tipo de trauma representa

aproximadamente 22% de todos os casos de trauma urogenital que procuram os serviços de emergência. Tais lesões ocorrem em função da intensa atividade física da criança que anda de bicicleta, sobe muros, brinca das mais inusitadas maneiras e sofre quedas que provocam compressão dos tecidos frouxos dos genitais externos contra as bordas inferiores da pelve óssea, causando, assim, desde simples escoriações, equimoses, hematomas até lacerações extensas dos genitais externos, uretra e períneo.

A ocorrência de quedas a cavaleiro é mínima, com idades inferiores a 2 anos, possivelmente relacionada com a relativa restrição de movimentos que a criança tem e com a proteção conferida pelas fraldas. A incidência média de idade das crianças que sofrem quedas a cavaleiro está entre 6 e 7 anos de idade. A literatura descreve mecanismos pouco usuais de quedas a cavaleiro: abertura demasiada das pernas durante danças; assentos estreitos de bicicletas; andadores para crianças e brinquedos de *playground*.

Segundo Dowd *et al*.,[3] 15% das crianças que apresentavam lesões himenais e vaginais referidas, a princípio como consequência de quedas sobre objetos pontiagudos, posteriormente afirmaram terem sido vitimadas sexualmente. Portanto, frente a lesões perianais, himenais ou vaginais, sugerindo mecanismos de penetração, a possibilidade de violência sexual deve ser considerada.[4]

Apesar de elevada ocorrência, os traumas por impacto direto, em sua maioria, provocam hematomas de pequenas dimensões que dispensam atenções médicas especializadas, falseando, desse modo, o número total.

No entender de Kreutner *et al*.,[5] os hematomas vulvares resultantes de batidas, quedas e acidentes automobilísticos, muito comuns em crianças pequenas, são geralmente autolimitados, podendo ser controlados pela aplicação de gelo local ou por compressão. Quando estes estão localizados abaixo dos músculos elevadores do ânus, formam coleções delimitadas anteriormente pela fáscia profunda do trígono urogenital e posteriormente pela fossa ísquiorretal. Estes hematomas são visíveis e extremamente dolorosos. Se os mesmos situam-se acima dos músculos elevadores do ânus, em tecido perivaginal ou acima da fáscia endopélvica, existe possibilidade de expansão para o monte de Vênus e retroperitônio. Nestes casos, o hematoma pode alcançar grandes dimensões e conduzir à hipovolemia se não for rapidamente detectado, sendo, quando necessário, submetido à ligadura vascular (geralmente, de veia ou artéria pudenda). Antes de qualquer procedimento cirúrgico, em casos de hematomas volumosos, é conveniente descartar coagulopatias.

Quando ocorre queda sobre objeto pontiagudo, de madeira ou outro material, com penetração pela vagina ou ânus, com possibilidade de transfixação de reto, vagina, bexiga e, em certos casos, lesões de vísceras abdominais, configura-se a empalação. Trata-se de lesão rara, que acontece em um caso a cada 16.000, no qual o agente traumático exerce importante impacto sobre a região perineal ou glútea e resvala para a vagina ou reto, ferindo-os e com possibilidade de provocar lesões de outras vísceras.

O quadro clínico deste tipo de trauma representa dor importante e sangramento de proporções variáveis com a lesão dos vasos pélvicos.

Salienta-se a importância da reposição volêmica e da antibioticoterapia por trata-se de ferimentos potencialmente contaminados.

Constitui tipo especial de lesão genital por impacto direto (provocada por iatrogenia), aquelas decorrentes da pressão dos genitais contra o pino vertical de mesas ortopédicas, com o intuito de reduzir fraturas ósseas dos membros inferiores em pacientes anestesiadas. Estas lesões podem variar de simples escoriações até extensos hematomas.

Lesões provocadas por agentes físico-químicos

A utilização inadequada de substâncias corrosivas (p. ex., nitrato de prata, podofilina, ácido acético glacial, ácido tricloroacético), baixas temperaturas (criocauterização), diatermocautério, eletrocautério, radioterapia e laserterapia para tratamento de lesões genitais e perianais pode provocar ulcerações de dimensões variadas.

A incontinência urinária, geralmente decorrente de malformações neurológicas da medula (p. ex., espinha bífida), pode também provocar quadro de lesão genital irritativa semelhante à dermatite amoniacal, ou lesões fibróticas hipertróficas de difícil tratamento.

Lesões provocadas por projéteis de armas de fogo e lâminas

cortantes

As lesões genitais provocadas por armas de fogo e lâminas são raras em crianças e mais frequentes em adolescentes, particularmente quando estas estão grávidas e o útero gravídico está fora da pelve.

Em situações habituais, os músculos glúteos e perineais conferem proteção aos genitais; porém, a cada dia, sabe-se de projéteis de alta velocidade e grande poder de penetração nos tecidos.

Os ferimentos provocados por lâminas cortantes ocasionam desde simples lesões tegumentares até lacerações profundas dos órgãos internos (vagina, bexiga e reto). As lesões vulvares mais comuns são as determinadas por lâminas de barbear durante depilação. São ferimentos de pequena profundidade, mas, devido à localização, podem infectar-se.

Já os ferimentos por armas de fogo podem ser provocados por projétil único ou múltiplos projéteis, geralmente necessitando de equipe multiprofissional. A determinação entre os orifícios de entrada e saída tem importância criminalística. O orifício de entrada apresenta dimensões proporcionais ao projétil, enquanto o orifício de saída apresenta diâmetro muitas vezes maior. Isso ocorre em função da energia cinética descarregada sobre os tecidos da vítima.

A sintomatologia dos ferimentos por projéteis pode ser extremamente variável com o tipo, o número, o trajeto percorrido e a consequente lesão tissular. Quanto aos projéteis únicos, convém citar aqueles que apresentam elevada velocidade e podem fragmentar-se em projéteis secundários (7,62 mm NATO), os quais dificultam os trabalhos cirúrgico e forense e são condenados pela Declaração de Haia de 1899.[6] Atualmente, são descritos casos de lesões arteriais provocadas por armas que disparam projéteis plásticos.

Lesões provocadas por insetos e animais

São lesões que surgem quando da retirada das fraldas, e a área genital fica exposta aos agentes nocivos. Os traumas genitais decorrentes da mordedura por animais, normalmente cães ferozes, ocorrem quando a criança é surpreendida durante a fuga.

Lesões decorrentes de autoagressão

A manipulação dos órgãos genitais é frequente a partir de 24 meses de idade. A introdução de corpos estranhos na vagina leva ao aparecimento de corrimento serossanguinolento associado a odor fétido.

Paradise e Willis[7] relatam uma prevalência de 4% dos casos de vulvovaginites que apresentam corpos estranhos vaginais.

Em se tratando de objetos cortantes ou pontiagudos, além do aumento do conteúdo vaginal, há possibilidades de ocorrerem soluções de continuidade do tegumento dos genitais. Objetos usados para masturbação podem ficar retidos acima do plano dos músculos elevadores do ânus, necessitando, muitas vezes, de intervenção médica para retirada deles.

No pronto-socorro de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, foram retirados da vagina de pacientes diferentes corpos estranhos, como: fragmentos de papel, pedaços de algodão, tampas de canetas, botões, clipes, grampos de cabelo, esferas de aço, palha de aço etc.

Digno de referência é o caso de uma criança que envolveu o clitóris com cabelo, provocando isquemia e intensa dor, que a obrigou a procurar o serviço de pronto-socorro.

Lesões decorrentes de acidentes por veículos motorizados e atropelamento

Os acidentes automobilísticos e atropelamentos constituem-se na principal causa de óbito na faixa etária de 10 a 14 anos. Normalmente, quando este tipo de acidente acontece, ocorrem lesões generalizadas, com múltiplas fraturas e choque hipovolêmico. A lesão genital comumente decorre de:

- Tração exercida pela movimentação violenta dos membros inferiores, com esgarçamento de feixes musculares

na rafe mediana

- Solução de continuidade devido ao atrito dos tecidos moles contra o chão.

Nesses casos, é importante a presença de equipe multiprofissional.

Lesões decorrentes da atividade sexual

As lesões resultantes do ato sexual podem ocorrer tanto no ato consentido e principalmente naquele sem aquiescência.[8] Nas primeiras relações sexuais, habitualmente há ruptura himenal, sendo que o ferimento desta primeira relação entre adultos é conhecido como "ferimento fisiológico do hímen", o qual, frequentemente, não requer maiores cuidados. Entretanto, em algumas ocasiões, pode ocorrer hemorragia importante em função da extensão dos ferimentos para a vagina e o períneo, alterações da coagulação sanguínea e da irrigação local.

Além das lesões himenais, acontecem com frequência traumatismos da parede retovaginal. São pouco observadas as lesões da parede vesicovaginal, da uretra e mesmo do clitóris.

Existe um tipo particular de ruptura vaginal que ocorre na linha de reflexão do fórnix posterior da vagina com o colo, que se apresenta como laceração em forma de arco, decorrente da penetração do ar durante o coito. Habitualmente, neste tipo de ruptura de fórnix posterior, a mucosa encontra-se aberta e pode-se visualizar o peritônio íntegro que oscila com os movimentos respiratórios. Em crianças vítimas de estupro, ou quando do uso de instrumentos, pode ocorrer a ruptura de mucosa e do peritônio pélvico.

Certas condições favorecem os traumatismos decorrentes do ato sexual:

- Trofismo vaginal diminuído (mucosa vaginal na infância ou puerpério)
- Posições potencialmente perigosas do casal: genupeitoral ou de cavaleiro
- Violência na prática sexual
- Cicatrizes vaginais
- Instrumentos eróticos ou manobras digitais durante a cópula
- Desproporção entre os órgãos genitais femininos e masculinos.

Considera-se abuso sexual qualquer forma de atividade sexual não consentida. A definição legal varia de acordo com o país, embora a maioria das definições inclua o uso da força física ou intimidação, o contato sexual e o não consentimento da vítima.

A incidência de abuso sexual tem aumentado nos últimos anos. Estima-se que haja um caso de estupro a cada 6 minutos nos EUA. Estudo realizado em 19 países revelou que a incidência de abuso sexual em crianças pode variar de 7 a 36% em mulheres e de 3 a 29% em homens jovens, sendo que a proporção de mulheres é de 1,5 a 3 vezes maior que em homens.

O Centro Nacional da Criança Abusada e Negligenciada, em Washington, aponta uma média de 100.000 novos casos registrados a cada ano nos EUA.[9]

Em levantamento das ocorrências do setor de sexologia do Instituto Médico Legal de São Paulo, foram avaliadas 2.403 queixas de abuso sexual durante o ano de 1995, sendo que, destas, 69,77% (1.665) ocorreram em meninas com idade inferior a 18 anos, 22,77% (547) em mulheres acima de 18 anos e 7,94% (191) em meninos. Como se pode compreender por estes números, as grandes vítimas de abuso sexual e das consequentes lesões são crianças do sexo feminino, de idade inferior a 18 anos.

O abuso sexual, além da gravidade legal e dos distúrbios psicológicos, causa extensas e graves lesões físicas,[10] principalmente quando as vítimas são pré-púberes. Frequentemente, ocorrem rupturas perineais, de fundo de saco vaginal e do esfíncter anal, acarretando hemorragias intensas, choques hipovolêmicos e incontinência fecal.

As sequelas mais frequentes são gestação, doenças sexualmente transmissíveis, doenças inflamatórias pélvicas, algia pélvica, depressão, tendências suicidas,[11] distúrbios da personalidade, bulimia e anorexia nervosa,[12] drogadição e alcoolismo,[13] além de disúria psicogênica.[14]

Diagnóstico e abordagem dos traumas genitais

Anamnese

A anamnese tem de ser feita preferencialmente em local separado do serviço de urgência, na presença dos pais ou de acompanhantes. Deve-se anotar cuidadosamente usando as próprias palavras da paciente ou dos responsáveis. O ambiente deve ser de atenção, carinho e compreensão. A presença de um elemento feminino na equipe, principalmente nos casos de abuso sexual, favorece o diálogo e a abordagem da paciente.

A história deve ser detalhada, questionando-se a hora, o local e o ocorrido em si. É muito importante saber quando a paciente fez a última refeição, se tomou banho, urinou ou evacuou (estes últimos prejudicam a obtenção de material para exames de laboratórios em caso de estupro). Anotam-se também antecedentes menstruais, sexuais, características do ciclo e anticoncepção (em adolescentes sexualmente ativas).

Neste item, deve-se pesquisar se houve traumas em outras regiões do corpo, especialmente traumatismo craniano ou abdominal. Em casos de estupro em que a vítima relata que foi espancada, torna-se obrigatória a observação da paciente por um período mínimo de 24 h, pois os hematomas intracranianos ou a ruptura de alguns órgãos intra-abdominais como o baço podem apresentar os sintomas mais tardiamente.

Exame físico

O exame físico precisa incluir uma descrição detalhada do estado geral da paciente e das suas vestes, pesquisando lesões em outras áreas do corpo.

O exame deve iniciar-se com parâmetros vitais: pressão arterial, pulsação, nível de consciência, estado geral. Em casos de traumatismos generalizados, é necessário descrever, cuidadosamente, na ficha de admissão, todas as lesões existentes para futuros esclarecimentos médico-legais. A palpação do abdome deve ser cuidadosa, e é preciso atentar para os sinais de ruptura de órgãos.

Sempre que possível, o exame dos órgãos genitais tem de ser fotografado (principalmente nos casos de abuso sexual) ou descrito detalhadamente. Mesmo que haja evidências de violência sexual, mas, se a paciente refere ter caído sobre um objeto rombo ou pontiagudo, deve-se considerar a informação recebida.

O exame dos órgãos genitais precisa ser delicado para não constituir agressão a mais que se somará à violência. Em alguns casos, é importante avaliar a necessidade de proceder-se à analgesia ou mesmo à anestesia para a realização de exame mais minucioso.

Exames complementares

A observação da diurese é obrigatória em todos os casos de trauma genital. Esta poderá ser obtida pela coleta espontânea ou por sondagem vesical.

Exame ultrassonográfico de abdome e pelve representa o método propedêutico que melhor destina-se ao diagnóstico de lesões abdominais com sangramento interno. A sensibilidade do método, segundo Goletti *et al.*,[15] ao avaliar 250 casos de traumas abdominais fechados, foi de 98%, com especificidade de 99% e valor preditivo de 100%.

Faz-se necessária a tomografia computadorizada da cabeça e de outras partes do corpo em todos os casos de traumatismo craniano.

A coleta de conteúdo vaginal e retal para pesquisa de esperma e detecção de possíveis agentes infecciosos deve ser a norma dos serviços que atendem urgências.[16] O material obtido tem de ser mantido em tubo de ensaio com soro fisiológico para provas médico-legais.

Outros procedimentos importantes são:

- Vaginoscopia ou histeroscopia podem ser realizadas para avaliação da extensão das lesões vaginais
- Punção vaginal ou lavagem da cavidade abdominal com soro fisiológico mediante pequena incisão abdominal, ambas realizadas sob anestesia, indicadas sempre que houver suspeita de hemorragia interna.

Tratamento

No tratamento de crianças vítimas de traumas, é preciso lembrar que a primeira hora pós-trauma é a de maior

gravidade, pois é quando ocorre a maioria dos óbitos por acidentes.[17]

Um dos primeiros sinais de que a criança está evoluindo para um quadro hipovolêmico é a queda da temperatura, parâmetro este que, vinculado ao pulso, à pressão arterial, ao peso e à altura, não deve ser esquecido.

O tratamento dependerá da extensão do trauma e do agente etiológico, conforme explicado a seguir.

▸ **Lacerações vulvoperineais.** Geralmente causam discreta perda sanguínea; porém, quando a lesão afeta o músculo bulbocavernoso, a hemorragia pode ser profusa. Se o ferimento for superficial, sem sangramento, deve-se proceder a limpeza e desinfecção da lesão com solução antisséptica aquosa; havendo sangramento, promove-se a hemostasia e sutura com material reabsorvível e delicado, demandando para tal anestesia. Caso se trate de ferimento potencialmente contaminado, é medida prudente administrar-se terapêutica antitetânica e antibioticoterapia profilática (à base de cefalosporinas – na dose de 50 a 75 mg/kg peso/dia, dividida em 4 tomadas, durante 5 dias no mínimo). A aplicação de bolsa de gelo nos genitais melhora o edema, alivia a dor e ajuda na recuperação.

▸ **Laceração vulvoperineal associada a hematoma.** Nesses casos, o acidente é geralmente decorrente de queda sobre objeto rombo, com consequente ruptura vascular. O tecido frouxo intensamente vascularizado dos grandes lábios possibilita a formação de hematomas extensos que podem ocluir a vagina, mas são normalmente autolimitados quando localizados abaixo do plano dos músculos elevadores. Acima deste plano, os hematomas podem afetar até o ligamento largo e o retroperitônio. Quando o vaso acometido é de pequeno calibre, a compressão local faz com que ocorra a hemostasia. Nos hematomas instáveis localizados acima dos músculos elevadores, impõe-se a drenagem e a ligadura dos vasos sangrantes.

▸ **Lacerações vaginais.** As lacerações da vagina frequentemente ocorrem nas paredes laterais e acometem a mucosa. Por vezes, lesões extensas e profundas não causam dor ou sangramento. Nestes casos, torna-se importante a verificação da integridade dos fórnices vaginais, da bexiga e do reto.

▸ **Lesão de bexiga, uretra, reto e esfíncter anal.** Quando a lesão é extensa, acometendo bexiga, uretra, reto (porção extraperitoneal) e esfíncter anal, deve-se tentar sempre a sutura primária após prévia limpeza e desinfecção. A bexiga deverá ser suturada em dois planos; o primeiro, com categute 00 simples em sutura contínua, e o segundo por meio de poliglactina 00 em pontos separados. A lesão do reto extraperitoneal pode ser tratada com sutura em dois planos; o primeiro é feito na mucosa muscular com poliglactina 00, em pontos separados invaginantes, e o segundo plano muscular é realizado com pontos separados de poliglactina 00, realizados em sentido oposto ao do primeiro plano. Pode-se empregar também o monofilamento de náilon 3-0 ou 4-0. Nestas condições, a paciente receberá dieta obstipante e antiespasmódico por 4 dias.

Condições especiais

Existem circunstâncias especiais em que o tratamento é diferenciado, como mostrado a seguir.

▸ **Acidentes automobilísticos ou atropelamentos.** Quando há lesão genital devido a acidentes automobilísticos (colisão ou atropelamento), geralmente o trauma é generalizado. Por conta disso, deverão ser observadas as prioridades vitais. Nas circunstâncias sem sangramento dos órgãos genitais, por exemplo, a reparação destes poderá ocorrer em segundo tempo. Fora da situação de emergência, é possível programar melhor a reconstrução genital e dos órgãos vizinhos, em termos de equipe mais experiente e necessidade de outros profissionais.

▸ **Estupro.** Em caso de estupro, além da reparação física, são necessárias outras medidas:

- Atenção para o aspecto psíquico do problema deve continuar depois da sala de emergência por meio de seguimento psicológico ambulatorial
  - Anticoncepção emergencial deverá ser considerada em todas as mulheres em idade reprodutiva que não utilizam método anticoncepcional. Salienta-se que este método precisa ser empregado em até 72 h do coito suspeito. Usar o levonorgestrel 0,75 mg em duas doses, a cada 12 h, totalizando 1,5 g em 24 h ou a mesma quantidade em monodose com igual eficácia
  - Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis terá de ser feita rotineiramente com os seguintes medicamentos, todos simultaneamente: ceftriaxona, por via intramuscular, dose única de 50 mg/kg (para pessoas com menos de 50 kg) e 1 g para os demais; metronidazol, dose única, por via oral: 2 g (peso superior a 50 kg); azitromicina: 1 g, dose única, por via oral, ou doxiciclina 100 mg/2 vezes/dia, por 7 dias. Este esquema cobre a maioria das DST não virais, possibilita fácil adesão ao tratamento (doses únicas) e tem poucos efeitos colaterais. Deve-se evitar a doxiciclina em crianças com idade inferior a 8 anos

- Prevenção de hepatite B com gamaglobulina hiperimune: 0,06 mℓ/kg/peso, dose única, administrado no músculo do braço, até 24 a 48 h após o contato; vacina para hepatite B, 1 unidade, a cada 30 dias, em um total de três doses (basal, 30 e 60 dias), via intramuscular, no braço contralateral. Caso a dose da gamaglobulina hiperimune B (HBIG) a ser utilizada ultrapasse 5 mℓ, dividir a aplicação em duas áreas diferentes. Maior eficácia na profilaxia é obtida com uso precoce da HBIG (dentro de 24 a 48 h após o acidente). Não há benefício comprovado na utilização da HBIG após 1 semana do acidente. Se possível, iniciar, ao mesmo tempo, a vacinação, com vacina para hepatite B, no esquema de 3 doses, que envolve a administração, por via intramuscular, na região deltoide, de 1,0 mℓ para adultos e de 0,5 mℓ para crianças menores de 12 anos. A vacina deverá ser feita simultaneamente à gamaglobulina hiperimune, porém em grupos musculares contralaterais, nunca na mesma via ou no mesmo músculo. A segunda e a terceira doses devem ser administradas, respectivamente, 1 e 6 meses após a primeira dose.

Capítulo 253

Assistência à Mulher na Idade Reprodutora

Vicente Renato Bagnoli, Angela Maggio da Fonseca, Josefina Odete Polak Massabki, Fabio Bagnoli, Eduardo Blanco Cardoso e José Aristodemo Pinotti

Introdução

Neste capítulo, quanto aos problemas relativos à saúde de origem ginecológica apresentados pela mulher nas diferentes fases biológicas, serão comentados os principais quadros clínicos que a acometem durante a idade reprodutora (menacme), como: amenorreia, anovulação crônica, sangramento uterino disfuncional, sintomas menstruais (síndrome pré-menstrual e dismenorreia) e contracepção.

O objetivo é relatar e informar aos diferentes profissionais da saúde de maneira clara os recursos básicos para diagnóstico e tratamento dessas diferentes situações clínicas.

Amenorreia

Amenorreia é um sintoma que significa falta de menstruações no período da menacme. Considera-se fisiológica apenas quando ocorre no ciclo grávido-puerperal. Tomando-se como critério a época de seu aparecimento, a amenorreia pode ser primária ou secundária.

A amenorreia primária, embora apresente limite cronológico discutível, segundo a maioria dos autores, constitui a falta de menarca após a idade de 16 anos na ocorrência de desenvolvimento puberal e estatura normal. Quando não há esse desenvolvimento, costuma-se considerar amenorreia primária a falta de menstruação já após a idade de 14 anos. Deve-se salientar que a amenorreia primária, com frequência, é acompanhada de infantilismo sexual e genital.

A amenorreia secundária é a ausência da menstruação de período igual ou superior a três ciclos consecutivos, em mulheres que já apresentaram menstruações, e, em geral, ocorre com diferenciação morfológica normal para os padrões femininos.

As principais causas de amenorreia são: central, ovariana e uterina, como sintetizado na Tabela 253.1.

As causas centrais de amenorreia podem ser de etiologia psicogênica ou decorrentes de insuficiência hipotalâmica e/ou hipofisária. Essas entidades apresentam-se com gonadotrofinas (FSH – hormônio foliculoestimulante; LH – hormônio luteinizante) em níveis baixos (hipogonadotróficas) e, eventualmente, com níveis elevados de prolactina, ao contrário das amenorreias de causa ovariana, que costumam conter níveis elevados de gonadotrofinas (hipergonadotróficas). A amenorreia de causa uterina, diferentemente das anteriores, apresenta-se com nível normal de gonadotrofinas, tanto na agenesia uterina quanto nas sinequias uterinas.

Tabela 253.1 Fatores etiopatogênicos da amenorreia.

Fator psicogênico	Anorexia nervosa Pseudociese Psicoses
Fator hipotalâmico	Insuficiência primária Iatrogênica Orgânica

Fator hipofisário	Síndrome de Sheehan Neoplasias Síndrome sela túrcica vazia
Fator ovariano	Disgenesia gonadal Climatério precoce Síndrome de Savage Síndrome dos ovários policísticos Neoplasias funcionantes
Fator uterino	Síndrome de Asherman Distúrbio de diferenciação dos ductos de Müller
Fatores extragenitais	

Diagnóstico

A etiopatogenia das amenorreias primária e secundária é ampla e, por conta disso, seu diagnóstico deve ser iniciado por anamnese detalhada, bem como os exames físicogeral e ginecológico bastante cuidadosos. Esta etapa é importante para exclusão de gravidez ou algum distúrbio da diferenciação sexual (malformação genital), assim como para observar eventuais evidências de doenças genitais ou extragenitais que possam ser responsabilizadas pela amenorreia.

Para complementação diagnóstica, são fundamentais exames laboratoriais, como: dosagens hormonais de FSH, LH e prolactina. Afastados os estados hiperprolactinêmicos, que merecem consideração particular, a amenorreia pode ser dividida em hipogonadotrófica (FSH e LH baixos) e hipergonadotrófica (FSH e LH elevados) como já salientado que orientarão quais os exames deverão dar sequência. O fluxograma descrito no capítulo *Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência* é bem ilustrativo e serve como orientação.

As amenorreias hipergonadotróficas decorrem de falência ovariana ou hipofunção ovariana, como acontece na disgenesia gonadal ou menopausa precoce, e são elucidadas por ultrassonografia pélvica ou, em casos de difícil esclarecimento, pela endoscopia pélvica; nesses exames, observam-se gônadas em fita, quando se trata de disgenesia gonadal, e diminuição dos ovários, nos casos de menopausa precoce. Quando o LH estiver elevado e o FSH normal (principalmente aumento da relação LH/FSH), deve-se cogitar na possibilidade diagnóstica da síndrome dos ovários policísticos.

As amenorreias normo ou hipogonadotróficas são de origem central, podendo ter etiologia funcional ou orgânica. Nas amenorreias hipogonadotróficas orgânicas, a anamnese, em geral, é sugestiva com referência a traumas de crânio, uso de drogas ou substâncias tóxicas, normalmente associadas a manifestações neurológicas que precisam ser esclarecidas por outros exames, como: eletroencefalograma, radiografia do crânio, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, devendo ser individualizada.

Em se tratando de amenorreia central, utiliza-se o teste do citrato de clomifeno, na dose de 100 mg/dia, durante 5 dias. O controle é feito pelas dosagens de FSH e LH basais, no 3º e 5º dias após o teste. Na ausência de problemas da hipófise e do hipotálamo, há elevação do LH. Este padrão de resposta ocorre nas amenorreias psicogênica e pós-pílula. Na lesão hipotalâmica ou hipofisária, não existe resposta, isto é, não há elevação dos níveis de gonadotrofinas. Para esclarecer o diagnóstico, indica-se o teste do hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH), na dose de 100 mg em 500 mℓ de soro fisiológico e, ao final da infusão, 25 mg de GnRH, por via intravenosa. O controle é feito por meio das dosagens de FSH e LH basal e, a cada 30 min, a partir da infusão aguda, durante 2 h. No caso de hipófise normal e lesão hipotalâmica, tem-se como resultado resposta positiva, ou seja, elevam-se as gonadotrofinas, o que não ocorre se houver patologia hipofisária.

Os estados hiperprolactinêmicos são considerados particularmente, pois é necessário afastar os distúrbios da tireoide, principalmente o hipotireoidismo primário, pela dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH), assim como neoplasias hipofisárias, por meio de radiografias do crânio, tomografia computadorizada ou

ressonância nuclear magnética, indicadas de acordo com as características de cada caso.

A amenorreia associada ao hiperandrogenismo pode ter várias etiologias e deve ser avaliada com dosagens de androgênios: testosterona total e livre, androstenediona, deidroepiandrosterona e seu sulfato e 17-alfa-hidroxiprogesterona. Na ocorrência de um ou mais desses androgênios elevados, deve-se esclarecer a origem anômala ovariana ou suprarrenal. De modo geral, no hiperandrogenismo suprarrenal, o sulfato de deidroepiandrosterona ou a 17-alfa-hidroxiprogesterona estão elevados, sendo recomendável confirmação pelos testes de supressão (dexametasona) e estímulo (cortrosina) das suprarrenais, pois, quando a origem é adrenal ou mesmo se houver participação associada de ovários e adrenais, o enfoque precisa ser individualizado. A síndrome dos ovários policísticos, embora cause mais ciclos menstruais irregulares do que amenorreia, tem frequência elevada e deve ser cogitada principalmente quando há associação de amenonorreia e hiperandrogenismo.

Na anamnese e/ou no exame ginecológico que aponta evidências clínicas de fator uterino, torna-se prioritária a indicação de ultrassonografia pélvica, que pode mostrar agenesia uterovaginal nos distúrbios da diferenciação dos ductos de Müller. Além disso, por meio da histerossalpingografia ou histeroscopia, é necessário observar se há sinequias na síndrome de Asherman ou eventualmente outras anomalias.

Tratamento

O objetivo, sempre que possível, é tratar e sanar o fator etiológico da amenorreia. As amenorreias psicogênicas são tratadas por psicoterapia de apoio junto a profissional especializado e, quando necessário, associação de esteroides sexuais ou indutores da ovulação, que conferem maior segurança à mulher e, por vezes, participam no desbloqueio do hipotálamo e da hipófise, retornando mais rapidamente à normalidade.

Os estados hiperprolactinêmicos, tanto funcionais quanto neoplásicos, na maioria dos casos, são inicialmente tratados com agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina – 2,5 mg/2 vezes/dia, ou cabergolina – 1/2 a 1 comprimento de 0,5 mg 2 vezes/semana), em doses variáveis e progressivas, ajustadas a cada caso, de acordo com os níveis de prolactina. As neoplasias refratárias ao tratamento clínico devem ser reavaliadas e encaminhadas para tratamento cirúrgico e acompanhamento.

A insuficiência hipotalâmica iatrogênica deve ser inicialmente tratada pela suspensão da medicação, que, com frequência, reconduz à normalização do ciclo menstrual. Se não houver restabelecimento dos fluxos menstruais, deve-se induzir a ovulação (50 mg a 100 mg/dia de citrato de clomifeno, 5 dias ao mês), particularmente quando a amenorreia estiver interferindo muito negativamente no bem-estar da mulher.

As neoplasias funcionantes do ovário devem ser tratadas cirurgicamente; a extensão do ato cirúrgico dependerá do tipo e do estadiamento da neoplasia.

A síndrome dos ovários policísticos e outras etiologias de amenorreia podem estar associadas à infertilidade e ao hiperandrogenismo e são tratadas de acordo com a clínica e o desejo de cada grupo de mulheres.

As pacientes com amenorreia, hiperandrogenismo (aumento de pelos, acne, obesidade, *acanthosis nigricans*) e hiperandrogenemia merecem cuidados especiais a respeito de como serão melhor analisadas na síndrome dos ovários policísticos, pois a prevalência de distúrbios metabólicos nestas pacientes é significativa.

Mulheres jovens com hiperandrogenismo e alterações menstruais que interferem na qualidade de vida e no bem-estar delas devem ser tratadas com substâncias hormonais ativas antiandrogênicas, como a ciproterona, a espironolactona e os contraceptivos hormonais que também exercem boa ação antiandrogênica. Um dos esquemas é o sequencial inverso, no qual se administram 50 mg de acetato de ciproterona (um comprimido ao dia), durante 10 dias (do 5º ao 14º dia do ciclo), associado ao valerato de estradiol (2 mg/dia) ou sulfato de estrona (0,625 mg/dia), durante 20 dias (do 5º ao 24º dia).

Outra opção é o uso de contraceptivo oral combinado, com maior atuação quando seu progestógeno for a ciproterona ou a drospirenona, que, assim, exercem maior efeito nas manifestações androgênicas. A espironolactona, na dose de 50 a 200 mg, associada ou não a contraceptivos hormonais, é outra opção boa e segura para essas pacientes.

Quando o objetivo da mulher for o restabelecimento da fertilidade, deve-se utilizar o citrato de clomifeno (50 mg/dia) durante 5 dias, a partir do 5º dia de cada ciclo. Alguns autores preconizam doses maiores, porém com o cuidado para não ultrapassarem 100 mg/dia.

A síndrome de Asherman é tratada pela lise das aderências. Nos dias atuais, preferencialmente, sob visão direta

histeroscópica, seguida de inserção de dispositivo intrauterino. Algumas vezes, administram-se estrogênios para mais rápida proliferação endometrial.

As mulheres que apresentam ausência de diferenciação dos caracteres sexuais, associada à amenorreia não passível de tratamento etiológico, têm indicação de terapia hormonal substitutiva com estrogênios (sulfato de estrona – 0,625 mg/dia, ou valerato de estradiol – 1 a 2 mg/dia), 21 dias por mês, associados, nos últimos 10 dias, à progesterona (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg/dia). Esse esquema é indicado para tratamento da insuficiência hipotalâmica ou hipofisária (orgânica e primária), disgenesia gonadal e do climatério precoce. Na síndrome de Sheehan, além desse esquema, devem-se associar corticoides e hormônios tireoidianos, em doses ajustadas a cada caso.

A amenorreia causada por fatores etiopatogênicos extragenitais deve sempre contar com a colaboração dos respectivos especialistas para correção adequada dos mesmos de maneira individualizada.

Anovulação crônica e hiperandrogenismo

Conceituam-se como anovulação crônica os desvios dos padrões normais do ciclo menstrual que determinam insuficiência lútea e, nos casos mais graves, anovulação, os quais frequentemente apresentam manifestações hiperandrogênicas associadas.

Neste processo, deve-se salientar a importância desde a fase inicial do ciclo menstrual, quando passa a ocorrer o desenvolvimento folicular progressivo, que, em condições normais, alcança seu pico no momento da ruptura do folículo e consequente postura ovular e formação de corpo lúteo adequado denominado suficiente. As alterações funcionais e orgânicas do eixo neuroendócrino reprodutor e de sistemas acessórios podem determinar alterações nesse processo fisiológico, conduzindo à anovulação e, na maioria dos casos, associada ao hiperandrogenismo em graus variados de intensidade.

Os principais fatores etiopatogênicos da anovulação crônica estão relacionados com disfunções no sistema límbico; hipotálamo-hipófise; ovários; causas extragonadais, como: iatrogenia, desvios ponderais e doenças crônicas.

A anovulação crônica de origem central psicogênica ocorre pela atuação das emoções, influenciando, pelo sistema límbico, a função hipotálamo-hipofisária, o que pode determinar disfunções no ciclo menstrual capazes de causar anovulação.

O sistema nervoso central, principalmente o hipotálamo, responsável pela secreção do fator de liberação das gonadotrofinas, sofre diversas influências no seu processo funcional em decorrência da prática exagerada de exercícios físicos (modificações nos níveis de endorfinas), medicamentos diversos, especialmente os que atuam no sistema nervoso, e também devido a distúrbios nutritivos, todos estes fatores interferindo no seu adequado funcionamento.

As lesões orgânicas e os fatores constitucionais do hipotálamo podem determinar a deficiência do fator de liberação das gonadotrofinas e, consequentemente, o bloqueio do processo ovulatório.

A hipófise, responsável pela secreção dos hormônios tróficos, das gonadotrofinas (FSH e LH), da prolactina, do hormônio do crescimento (GH), do hormônio tireotrófico (TSH) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), pode ter sua função prejudicada por fatores constitucionais, medicamentos e lesões orgânicas (neoplasias, como os prolactinomas e a síndrome de Sheehan).

A anovulação de origem ovariana tem como principal fator etiopatogênico a síndrome dos ovários policísticos (SOP), que deve ser assim denominada de acordo com os critérios de consensos atuais do National Institute of Health (NHI) de 1990 e de Rotterdam de 2003. Estes agrupam mulheres com anovulação crônica ou disovulia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, e, pelo NHI, também ovários com características policísticas.

As causas extragonadais de anovulação crônica mais relevantes são: distúrbios da nutrição (tanto o baixo peso quanto a obesidade, que interferirão no metabolismo dos esteroides sexuais e na secreção e liberação dos hormônios tróficos) e doenças crônicas debilitantes. É importante salientar que as disfunções tireoidianas (hipo e hipertireoidismo) e das suprarrenais (hiperplasia e neoplasias) também são fatores frequentes e importantes de anovulação, esta, muitas vezes, associada ao hiperandrogenismo.

Diagnóstico

O quadro clínico da anovulação crônica é bastante sugestivo e caracterizado principalmente por alterações menstruais (ciclos prolongados, por vezes, chegando à amenorreia, intercalados por hemorragia uterina). Deve-se ressaltar que paralelamente, comfrequência, há queixa de infertilidade, que tende a agravar-se com o passar dos anos, e também manifestações de hiperandrogenismo (p. ex., hirsutismo em intensidade variável, acne, obesidade). As mulheres portadoras de anovulação crônica e hiperandrogenismo, principalmente as portadoras da SOP, apresentam, em médio e longo prazos, complicações como: obesidade do tipo androide, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e, consequentemente, maior risco de síndrome metabólica.

O exame físico destas mulheres, em geral, é normal, a não ser nas portadoras de hiperandrogenismo, nas quais é frequente a detecção de obesidade do tipo androide, hirsutismo e acne em graus variáveis, além de, eventualmente, *acanthosis nigricans* (manchas aveludadas e acastanhadas), localizadas nas dobras, como pescoço e axilas, o que sugere resistência à insulina. Sinais de virilização, como a hipertrofia do clitóris e hipertrofia da massa muscular, é muito rara e geralmente causada por neoplasia produtora de androgênios.

Os exames complementares mais relevantes são: dosagens hormonais (FSH, LH, prolactina e progesterona). A dosagem dos exames FSH, LH e prolactina entre o 7º e 9º dia do ciclo menstrual, e da progesterona, entre o 22º e 24º dia do ciclo, em portadoras de anovulação mostra valores baixos e não cíclicos, o que aponta ausência de ovulação. A comprovação da existência ou não de ovulação pode ainda ser feita por meio da biopsia de endométrio realizada no 23º ou 24º dia do ciclo. Nos casos de ovulação, observa-se endométrio secretor. O monitoramento do muco cervical, recurso pouco utilizado nos grandes centros médicos nos dias atuais, ainda é um método bastante útil nos locais em que exames mais avançados não são facilmente realizados. Nos casos de anovulação, o muco cervical costuma mostrar ausência de modificações sugestivas de ovulação, como ausência de filância e ocorrência de cristalização atípica do muco cervical. Nestes locais, as mulheres com suspeita de anovulação devem avaliar sua temperatura basal, que, em geral, costuma ser monofásica, sem a diferença térmica que caracteriza a fase proliferativa da fase lútea.

A ultrassonografia pélvica, preferencialmente por via transvaginal, é exame de grande relevância que, na anovulação crônica, mostra frequentemente ovários com características policísticas, mas não obrigatoriamente, e pode apresentar volume normal ou aumentado.

O perfil androgênico pela dosagem de testosterona, androstenediona, sulfato de deidroepiandrosterona e 17-alfa-hidroxiprogesterona deve ser solicitado nas mulheres com quadro de hiperandrogenismo, podendo mostrar a hiperandrogenemia, porém, não obrigatoriamente. Contudo, se presente, indicar também os testes funcionais (supressão com dexametasona e estímulo com cortrosina) para detectar ou afastar fator adrenal.

A propedêutica deve conter ainda outros exames, de acordo com a individualização clínica de cada caso, tais como: pesquisa da função tireoidiana (T3 – tri-iodotironina, T4 – tetraiodotironina, T4 livre e TSH) e ressonância magnética ou tomografia computadorizada do crânio em suspeitas de doenças orgânicas do sistema nervoso central.

Tratamento

O tratamento da anovulação crônica é bastante semelhante ao da amenorreia, e os principais objetivos do tratamento são: restabelecer a fertilidade, regularizar a ovulação e os distúrbios menstruais e, nos casos de hiperandrogenismo, minimizar essas alterações; será prioritário sempre que possível o tratamento etiológico.

Medidas gerais, como psicoterapia de apoio, dieta adequada para redução de peso (hipocalórica) pobre em gorduras e hidratos de carbono e açúcar, a fim de controlar alterações do perfil lipídico e da glicose, além da prática de esportes são obrigatórias e, em geral, bem aceitas pelas mulheres, o que ajuda a melhorar a autoestima delas.

Além das medidas gerais, deve-se orientar qual a melhor medicação para cada caso, a fim de atender ao desejo e às necessidades de cada mulher de acordo com o fator etiopatogênico e de maneira individualizada.

Na anovulação crônica com hiperandrogenismo, devem-se utilizar antiandrogênios e contraceptivos hormonais com medicamentos, doses e esquemas idênticos aos anteriormente discutidos no tratamento das amenorreias com hiperandrogenismo. É importante salientar que problemas como obesidade, dislipidemias, resistência à insulina e diabetes têm sido diagnosticados com frequência significativa, principalmente em portadoras da SOP. Essas características reforçam ainda mais a necessidade de cuidados gerais (dieta hipocalórica e balanceada para perda de peso, redução dos níveis de glicemia e melhora do perfil lipídico) e, havendo necessidade, deve-se associar

fármacos atuantes na resistência insulínica, como a metformina, e, em casos mais graves, solicitar a colaboração de especialista.

Para a regularização do ciclo menstrual, não havendo desejo de gravidez, utilizam-se progestógenos (acetato de medroxiprogesterona ou acetato de noretindrona ou nomegestrol), na dose de 5 a 10 mg/dia, 10 dias ao mês, para mulheres sem atividade sexual. Caso contrário, se a paciente refere desejo de também fazer contracepção, indicam-se contraceptivos hormonais combinados.

As mulheres que desejam engravidar e apresentem apenas anovulação sem lesões orgânicas hipotalâmicas ou hipofisárias devem ser tratadas com indutores de ovulação, como o citrato de clomifeno 50 a 100 mg/dia, 5 dias ao mês, a partir do quinto dia da menstruação. Quando houver ausência de resposta a esse tipo de tratamento ou a lesões orgânicas, torna-se necessário indicar a indução com gonadotrofinas, à base de monitoramento adequado para se obterem melhores resultados e menores índices de complicações sempre feito de maneira ajustada a cada caso.

A hiperprolactinemia tumoral ou funcional é tratada com agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina ou cabergolina) nos mesmos esquemas indicados para a amenorreia hiperprolactinêmica.

O prognóstico das mulheres portadoras de anovulação crônica dependerá do fator etiológico determinante, bem como das condições adequadas de diagnóstico e tratamento necessários a cada caso.

Sangramento uterino disfuncional

Sangramento uterino disfuncional (SUD) é a denominação do sangramento genital anormal não decorrente de causa orgânica, com repetição consecutiva por três ou mais ciclos. Corresponde a cerca de 20% dos atendimentos em serviços de urgência em ginecologia. O estudo do sangramento uterino disfuncional (SUD) reveste-se de importância, pois além da sua frequência ser elevada, influencia desfavoravelmente a vida da mulher e pode facilitar o diagnóstico de doenças orgânicas ainda em fase inicial.

Fisiopatologia

No SUD, a fisiopatologia é complexa, porque ocorre uma ou mais disfunções no sistema neuroendócrino reprodutor, que causam diversas mudanças nos hormônios responsáveis pelo perfeito funcionamento do ciclo menstrual e, consequentemente, alterando o padrão menstrual.

Em mulheres portadoras de SUD, há distúrbio nas inter-relações neuroendócrinas, que geralmente acarreta predomínio de estrogênio e deficiência de progesterona. Esse padrão hormonal determina amadurecimento irregular do endométrio, o qual pode causar qualquer das formas de SUD, pois ocorrem alterações nas arteríolas espiraladas, liberação irregular das enzimas fibrinolíticas, alterações no processo de cicatrização da camada basal e contratilidade miometrial, principalmente pela secreção inadequada das prostaglandinas. Esse processo fisiopatológico é comum no SUD que afeta as diferentes faixas etárias. Contudo, o fator causal pode ser diferente, como na puberdade, quando ocorrem ciclos anovulatórios por imaturidade do sistema endócrino (abordado no capítulo *Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência*); na menacme, por disfunção lútea ou anovulação decorrentes do estresse, puerpério e outras, e no climatério (pré-menopausa), por alterações semelhantes, porém determinadas pelo esgotamento folicular.

Diagnóstico

Por questões didáticas e de objetividade, o diagnóstico e tratamento do SUD serão comentados na menacme (idade reprodutora) e no climatério (pré-menopausa), considerando-se as particularidades e características de cada uma.

Na menacme, as causas orgânicas são mais comuns: abortamento, carcinoma do colo do útero, prenhez ectópica e mioma do útero. A anamnese e o exame ginecológico, em geral, possibilitam o diagnóstico. A colposcopia e a colpocitologia oncótica são imprescindíveis para a detecção do câncer do colo do útero, que tem maior incidência neste período etário e, nas últimas décadas, agravada devido às infecções pelo papilomavírus humano (HPV). Na suspeita clínica de pequenos tumores uterinos ou anexiais, a ultrassonografia pélvica é recurso de grande valia e de fácil realização. Exames mais requintados e invasivos, como a histeroscopia e a laparoscopia, devem ser indicados quando a avaliação anterior não for conclusiva. As dosagens hormonais sanguíneas da progesterona, assim como de

FSH e LH, eventualmente podem ser úteis para caracterização diferencial de ciclos ovulatórios, anovulatórios ou com insuficiência lútea. A curetagem de prova nesta faixa etária é indicada com mais frequência, devendo ser fracionada, e possibilita diagnosticar ou afastar a hiperplasia adenomatosa, o carcinoma do endométrio, assim como os pólipos. A curetagem, sem dúvida, oferece subsídios para o diagnóstico e tratamento, pois torna possível a avaliação histológica do endométrio e, ao mesmo tempo, coíbe o sangramento.

No período do climatério, o aspecto mais relevante é afastar o carcinoma de endométrio. Para alcançar esse objetivo, são fundamentais, além da anamnese e exame ginecológico minuciosos, a ultrassonografia pélvica transvaginal, a colposcopia, a colpocitologia oncótica, histeroscopia diagnóstica sempre que for possível e a curetagem de prova fracionada quando a histeroscopia não for viável.

Tratamento

O SUD na menacme e no climatério apresentam dois aspectos relevantes que devem ser considerados: o tratamento de urgência, o qual tem como objetivo controlar a hemorragia, evitando que a mulher seja acometida de anemia aguda e grave, e o tratamento de manutenção, realizado com a finalidade de restabelecer a normalidade dos ciclos menstruais.

O tratamento do SUD nas diferentes faixas etárias depende da sua intensidade e das condições gerais da mulher. Quando as alterações da menstruação forem pequenas, não há necessidade de tratamento, mas apenas observação e orientação da paciente e recomenda-se dieta hiperproteica, rica em ferro e vitaminas. No caso de sangramento genital intenso ou contínuo, de tal maneira que comprometa o estado geral, causando hipotensão arterial ou anemia, cansaço e sonolência, há necessidade de tratamento, por vezes, em condições de urgência.

Menacme

Tratamento de urgência

As medidas indicadas para as mulheres na menacme são: repouso no leito, tratamento com anti-inflamatórios e ácido tranexâmico. A curetagem em mulheres nesta faixa etária, sem dúvida, é opção muito liberal, realizada nos casos em que os procedimentos anteriores não oferecerem resultados satisfatórios, pois restaura os ciclos menstruais normais em 60 a 70% dos casos nos três primeiros meses e possibilita o exame anatomopatológico do material endometrial, que ajuda a estabelecer o tratamento de manutenção. A hormonioterapia intensiva, nessa faixa etária, deve ser feita somente em casos especiais, nos esquemas citados e com muito critério, pois existem mais contraindicações, como: tromboflebite, disfunções hepáticas, enxaquecas, doenças da mama e hipertensão arterial, que são frequentes nesse grupo etário. O retorno da irregularidade menstrual exige tratamento de manutenção. A transfusão com papa de glóbulos ou sangue total apenas está indicada quando há comprometimento do estado geral da mulher.

Tratamento de manutenção

Para mulheres que não desejam gravidez, o tratamento de manutenção deve ser feito com a combinação de contraceptivos hormonais de média ou alta dosagem que, além de proverem contracepção, diminuem o fluxo menstrual. Nas mulheres que não desejam gravidez e apresentam contraindicações à estrogenioterapia, e, principalmente com endométrio do tipo hiperplásico, proliferativo ou secretor inicial, os derivados progestogênicos podem ser utilizados isoladamente na fase lútea com sucesso. Emprega-se o acetato de medroxiprogesterona ou acetato de noretindrona, 5 mg/dia, do 15º ao 24º dia de cada ciclo. Nas mulheres que desejam gravidez e nas quais os ciclos são anovulatórios ou quando há insuficiência do corpo lúteo, o citrato de clomifeno, 1 a 2 comprimidos de 50 mg/dia, do 5º ao 9º dia, em geral, induz o pico de FSH e LH no meio do ciclo, com ovulação e formação de corpo lúteo adequado. O tempo de tratamento dependerá de cada caso, quase sempre variando de 6 a 12 meses. No tratamento do sangramento uterino disfuncional, a par dos hormônios, são úteis a psicoterapia de apoio e as vitaminas, principalmente do complexo B, que favorecem o metabolismo dos estrogênios no fígado. Os anti-inflamatórios, como já comentado, têm sido utilizados com sucesso, pois restabelecem o equilíbrio entre as prostaglandinas e prostaciclinas, cujas substâncias atuam no controle do sangramento menstrual, devendo, portanto, ser administrados durante a menstruação.

Climatério

Tratamento de urgência

O tratamento requer repouso no leito e reposição hidreletrolítica, por vezes necessitando de transfusão com papa de glóbulos ou sangue total (casos em que há comprometimento do estado geral) e medicamentos, como os indicados para mulheres na menacme. Estes, em grande parte dos casos, controlam o sangramento. A curetagem terapêutica e de prova pode constituir o tratamento de escolha nessa faixa etária, pois, além de coibir o sangramento, possibilita afastar a existência de carcinoma e também orientar eventual tratamento de manutenção.

Tratamento de manutenção

Este deverá ser orientado pela histologia do endométrio. Assim, se o endométrio for do tipo atrófico, não há necessidade de complementar a terapia, a curetagem normalmente pode resolver o sangramento pela fibrose endometrial que acarreta. Quando o endométrio for do tipo proliferativo ou hiperplásico, administram-se progestógenos: acetato de noretindrona 10 mg/dia, 10 dias por mês, a partir do 15º dia, até o momento em que, suspensa a medicação, a paciente não menstrue, indicando que não há nível estrogênico suficiente para reepitelizar o endométrio. Nos casos em que, apesar da terapia, persiste o sangramento genital nessa faixa etária, recomenda-se o dispositivo intrauterino com progestógeno levonorgestrel (endoceptivo), que promove reação atrófica em nível endometrial. Outra opção que apresenta bons resultados é a ablação do endométrio por histeroscopia ou a histerectomia. O tratamento definitivo é a histerectomia, quando houver difícil controle do sangramento ou intolerância aos medicamentos, e pode ser realizado por via endoscópica, abdominal aberta ou vaginal, de acordo com as características de cada caso e também do treinamento do cirurgião.

Sintomas menstruais

O período pré-menstrual e durante a menstruação pode interferir desfavoravelmente no dia a dia da mulher, pois a mesma está sujeita a apresentar manifestações clínicas que, quando leves, apenas lembram esta fase. Contudo, em parcela significativa da população feminina, essas manifestações são intensas, comprometendo o bem-estar e as atividades dessas mulheres.

Tais manifestações costumam ser divididas em dois grupos: a síndrome pré-menstrual e a dismenorreia. Em comum, ambas apresentam fisiopatologia polimorfa e dependem das oscilações dos esteroides sexuais e de outras substâncias que interferem no ciclo menstrual. Assim, além dos esteroides sexuais (estrogênios, progesterona e androgênios), participam outras substâncias, como: prostaglandinas, catecolaminas, peptídios ovarianos e hipofisários, prolactina e outros.

Síndrome pré-menstrual

Conceitua-se como síndrome pré-menstrual o quadro apresentado por mulheres caracterizado por sinais e sintomas que costumam surgir no período da ovulação e desaparecerem com o início do fluxo menstrual. As queixas mais frequentes e que definem o quadro são: cefaleia, aumento de peso, retenção hidrossalina, mastalgia, diversas alterações emocionais, distúrbios gastrintestinais e urinários. Esses sintomas, que têm intensidade significativa e chegam a interferir no dia a dia destas mulheres, acometem cerca de 10 a 20% da população feminina. Pela importância deste tópico, será abordado em capítulo específico.

Dismenorreia

Conceitua-se como dismenorreia a menstruação dolorosa acompanhada ou não de manifestações gerais. Esta manifestação ocorre em apenas 10 a 15% das mulheres, que apresentam sintomatologia grave, incapacitando-as para seus afazeres habituais.

Classifica-se a dismenorreia em primária e secundária. A dismenorreia é considerada primária quando não existe afecção pélvica responsável pelo quadro e é frequente na adolescência, como abordado no capítulo *Assistência Ginecológica e Integral na Infância e na Adolescência*. A dismenorreia é dita secundária quando

associada ou causada por doenças pélvicas que originam congestão e aumento da contratilidade uterina no período menstrual; o diagnóstico e o tratamento deverão ser feitos de acordo com a doença.

Contracepção

A comunidade mundial tem apresentado de maneira significativa grande aumento populacional, e as condições de vida nem sempre têm-se apresentado adequadas para grande parte da população, principalmente em virtude do crescimento desorganizado. Vários aspectos devem ser reavaliados, como a paternidade responsável, que é fundamental e necessita ser orientada e oferecida pelas instituições governamentais e não governamentais e, em particular, pelos profissionais de saúde, tornando-se acessível às diferentes faixas sociais.

O objetivo a ser alcançado é que cada casal seja individualizado e receba as orientações e os recursos necessários, a fim de ter sua família bem constituída de acordo com seu desejo e condições socioeconômicas. Os métodos disponíveis para o planejamento familiar são vários, cada qual com suas particularidades e possibilidades de individualizar, da melhor maneira, cada casal.

Métodos contraceptivos

Métodos comportamentais

O emprego de métodos comportamentais nem sempre é fácil, pois necessita de motivação do casal e a explicação dos diferentes métodos nem sempre é bem compreendida. Esses métodos não devem ser indicados na adolescência e no climatério, por apresentarem maior risco de falha, muitas vezes, induzindo à interrupção da gravidez.

Recomendam-se os métodos comportamentais em situações de emergência ou para casais que não aceitam outros métodos. As técnicas de contracepção comportamental são: abstinência sexual periódica; método rítmico; controle pela temperatura basal; método do muco cervical; método sintotérmico; coito interrompido e sexo sem penetração vaginal.

Métodos de barreira

Os métodos de barreira (*condom*, *condom* feminino, diafragma, esponjas e espermaticida) devem ser bem aceitos pelos usuários, pois, apesar de uso simples, precisam ser bem aplicados, fator de redução do índice de falha. A grande vantagem é atuarem de modo concomitante na contracepção e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

Esses métodos não apresentam contraindicações e podem ser indicados para qualquer casal, principalmente para aqueles que não toleram outros contraceptivos, e também para profissionais do sexo.

Anticoncepção hormonal

Os contraceptivos hormonais nos dias atuais são oferecidos em várias combinações hormonais, assim como em diferentes vias de administração, cada qual com indicações pontuais para cada grupo de mulheres. A escolha do contraceptivo deve ser feita em conjunto pelo profissional, casal e de acordo com a categoria de elegibilidade indicada pela OMS, que varia de 1 a 4 conforme as condições clínicas da mulher:

- Contraceptivo hormonal oral combinado: associações variáveis entre etinilestradiol com progestógenos (acetato de ciproterona, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, drospirinona), em dosagens variáveis, são as características destes contraceptivos. Os diferentes produtos devem ser iniciados no primeiro dia do ciclo menstrual na primeira tomada e reiniciados na maioria das apresentações com 1 semana de intervalo. Alguns contraceptivos são reiniciados após 4 dias e algumas pílulas introduzidas no mercado mais recentemente são de uso contínuo, conhecidas como pílulas de uso estendido e indicadas para bloqueio do fluxo menstrual
- Contraceptivo hormonal injetável:
  - Injetável mensal: associação entre acetato de hidroxiprogesterona e enantato de estradiol ou enantato de noretisterona e valerato de estradiol. A primeira aplicação deve ser no primeiro dia do fluxo menstrual e as demais ampolas, em geral, do 27º ao 30º dia após a aplicação

- Injetável trimestral: é composto de acetato de medroxiprogesterona na dosagem de 150 mg para aplicações a cada 3 meses por via intramuscular

- Implantes: embora existam várias composições de implantes em outras regiões à disposição comercial, no Brasil, conta-se apenas com implante composto pelo etonogestrel, que deve ser realizado no subcutâneo a cada 3 anos
- Adesivo contraceptivo: composto por norgestimato e etinilestradiol em dispositivo para ser colado à pele 1 vez/semana, durante 3 semanasconsecutivas e uma quarta semana livre. É necessário alternar os locais dos adesivos. Esta via de administração deve ser indicada para mulheres que não tolerem a via oral ou apresentem contraindicações por doenças de base
- Anel contraceptivo vaginal: este dispositivo é um anel flexível que contém etonogestrel e etinilestradiol, devendo ser inserido na vagina no primeiro dia da menstruação e retirado após 3 semanas, com pausa de 1 semana e reinserção de um novo anel. As vantagens deste método são semelhantes às do adesivo.

Os contraceptivos hormonais nas suas diferentes apresentações são os que mais têm adeptos, pois têm alta eficácia, são bem tolerados e contam com várias vias de administração, as quais devem ser selecionadas para cada mulher como já comentado. Contudo, é importante deixar claro para a mulher e seu parceiro os riscos de efeitos colaterais decorrentes dos esteroides sexuais; em contrapartida, cada vez menores com os avanços técnicos dos contraceptivos e minimizados desde que se respeite o perfil clínico de cada mulher.

Dispositivo intrauterino

Utilizado desde épocas mais remotas da história, continua ainda nos dias atuais como método altamente efetivo e bem tolerado. Vários foram os modelos de dispositivos intrauterinos empregados nas últimas décadas. Nos dias atuais, a escolha em geral é pelo DIU medicado com cobre, cujos modelos mais recentes são o Tcu 380-A e Multiload Cu 375.

Outra apresentação é o DIU medicado com progesterona (levonorgestrel), que, além de excelente contraceptivo, tem indicação para tratamento de mulheres portadoras de hipermenorragia, principalmente na perimenopausa.

Independentemente do tipo do DIU, recomenda-se que sua inserção seja feita durante o período menstrual em mulheres sem doença cervical ou do corpo do útero, com colpocitologia oncótica normal e ausência de infecção genital.

Capítulo 254

Assistência à Mulher no Climatério e na Senilidade

Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli, Erika Mendonça das Neves, Marilene Alicia de Souza, Paulo Augusto de Almeida Junqueira e José Aristodemo Pinotti

Introdução

Conceitua-se como climatério o período na evolução biológica da mulher que ocorre entre o final da fase reprodutora (menacme), decorrente da falência ovariana, e o início da senilidade. O climatério, embora marcado por inúmeras mudanças, deve ser considerado evento fisiológico, pois faz parte da evolução biológica da mulher. Segundo a Organização Mundial da Saúde, inicia-se perto dos 40 anos e termina aos 65 anos; neste período, ocorre a menopausa (última menstruação espontânea), entre 45 e 50 anos, quando começa a fase pós-menopausa, a qual perdura até a senilidade.

O estudo do climatério tem ganhado destaque nas últimas décadas, uma vez que se passou a conhecer melhor a sua evolução e as consequências precoces e tardias decorrentes da falta de cuidados nesse período. Como a população está vivendo cada vez mais, a mulher passa grande parte de sua vida no período pós-menopausa, e, para que ela tenha sobrevida com melhor qualidade, é fundamental a atenção à saúde dela, em especial desde o início das mudanças climatéricas.

Fisiopatologia

O climatério, apesar de fazer parte da fisiologia feminina, apresenta processo fisiopatológico que decorre do esgotamento progressivo dos folículos ovarianos com o passar dos anos, somado ao envelhecimento. A endocrinologia feminina é complexa, sendo fundamental a participação dos ovários. Assim, à medida que a mulher envelhece, diminui a população folicular ovariana em paralelo com a redução das inibinas e da secreção de estradiol, que consequentemente determinam a elevação dos valores de gonadotrofinas, no início, FSH (hormônio folículo estimulante) e depois LH (hormônio luteinizante). Com essas modificações, rapidamente o estroma ovariano estimulado pelas gonadotrofinas passa a secretar mais androgênios, em particular a androstenediona, que, somada à secreção de androgênios adrenais, determina nos tecidos adiposo e muscular a aromatização deles para estrona, que passa a ser o hormônio feminino de maior atuação nessa fase. Este novo padrão endócrino, em grande parte das mulheres, determina modificações imediatas e tardias importantes, quer sejam endócrinas, metabólicas, somáticas ou psíquicas, que serão responsáveis pelas manifestações clínicas, as quais, no conjunto, são denominadas síndrome do climatério.

Contudo, em parcela significativa da população feminina, tal adaptação hormonal ocorre de maneira satisfatória, não determinando manifestações clínicas, metabólicas, psíquicas ou endócrinas, o que faz essas mulheres continuarem assintomáticas.

Deve-se salientar que, além das manifestações clínicas, as alterações metabólicas são muito importantes, como a perda óssea mais rápida, piora do perfil lipídico, as complicações cardiovasculares e outras relacionadas com o hipoestrogenismo e envelhecimento.

Manifestações clínicas

Inúmeros fatores interferem no climatério, tornando este período, às vezes, difícil para a mulher e sua família. Participam de maneira significativa nesse processo as condições gerais de saúde, a informação e o conhecimento do que é climatério, a personalidade, educação, o relacionamento familiar, as condições de trabalho, a estabilidade econômica, a vida conjugal e a sexualidade. Seguramente, quanto melhor a saúde e as condições favoráveis, menor será o impacto desse período de mudanças, que, em conjunto com a reorganização da endocrinologia feminina, tende a manter essas mulheres em melhores condições.

Alguns sintomas e sinais podem surgir durante o climatério, em associações e intensidade variáveis. Dentre as manifestações gerais, estão as neurogênicas (ondas de calor, sudorese, palpitações, cefaleia, tonturas e parestesias) e as psicogênicas (ansiedade, depressão, insônia, fadiga, alterações da libido e perda da memória), que podem ser quantificadas de acordo com o índice menopausal de Kupperman (Tabela 254.1). Este índice é um dos meios empregados para avaliar grande parte dos sintomas climatéricos, sendo considerado leve quando a somatória dos sintomas for até 19, moderado de 20 a 35 e grave acima de 35.

Deve-se salientar que, principalmente em razão da diminuição progressiva dos estrogênios, em parcela significativa da população feminina, vão ocorrendo mudanças tróficas, o que determina, por vezes, desconforto na atividade sexual, distúrbios geniturinários e sinais somáticos do envelhecimento.

Ressalte-se, contudo, que alterações endócrinas e metabólicas nem sempre sintomáticas fazem parte do quadro, pois, em longo prazo, determinam consequências sérias, às vezes irreversíveis, como dislipidemias e alterações cardiovasculares, perda óssea, distopias urogenitais e outras.

Mudanças tróficas

A diminuição dos estrogênios causa alterações tróficas e circulatórias das mucosas. Na gengiva, leva ao descolamento e à retração, facilitando as infecções gengivais e causando transtornos dentários.

Na vagina, o hipoestrogenismo provoca perda da rugosidade e surgimento de flora vaginal inespecífica, condições que favorecem a secura e as infecções, tendo como consequência dispareunia, sangramento, corrimento e prurido.

Tabela 254.1 Índice menopausal de Kupperman.

Sinais e sintomas	Leve	Moderado	Grave	Total
Vasomotores	4	8	12	
Parestesia	2	4	6	
Insônia	2	4	6	
Nervosismo	2	4	6	
Melancolia	1	2	3	
Vertigem	1	2	3	
Fraqueza	1	2	3	
Artralgia e/ou mialgia	1	2	3	
Cefaleia	1	2	3	
Palpitação	1	2	3	
Formigamento	1	2	3	

No aparelho urinário, as alterações tróficas da mucosa e da estática vesical afetam a uretra e a bexiga, cujos epitélios tornam-se mais delgados e friáveis, levando a síndrome uretral, incontinência urinária ou dificuldade no esvaziamento vesical, que propicia o aparecimento de infecções urinárias de repetição.

Na pele, as alterações do envelhecimento ocorrem em todas as camadas. Observa-se redução da epiderme,

derme e hipoderme. Na derme, o colágeno, segundo trabalho clássico de Brincat *et al*. (1983), declina 2,1% ao ano de pós-menopausa, declínio não relacionado com idade cronológica, e sim associado ao tempo de menopausa. Com a terapêutica estrogênica, observa-se melhora da espessura do colágeno. Sauerbronn *et al*. (2000), em trabalho duplo-cego utilizando placebo controlado realizado com 41 mulheres na pós-menopausa, observaram aumento de 6,49% do conteúdo de colágeno da pele no grupo de mulheres que fizeram tratamento hormonal.

Sistema cardiovascular

Inúmeras têm sido as alterações observadas pelo déficit estrogênico no sistema cardiovascular: impacto desfavorável no perfil lipídico; diminuição das prostaciclinas e do óxido nítrico, causando vasoconstrição e facilitando a agregação plaquetária; ação inotrópica negativa no coração e nos grandes vasos; aumento da resistência à insulina; elevação dos níveis de homocisteína; diminuição da proteção nas células endoteliais, favorecendo a formação de placas de ateroma.

Perda óssea

A perda óssea que ocorre com a diminuição dos estrogênios pode levar à osteopenia e, posteriormente, à osteoporose, caracterizada por diminuição da massa óssea e alteração da microestrutura responsável por maior fragilidade e consequente aumento do risco de fraturas.

Nos osteoclastos, a queda dos estrógenos atua diretamente aumentando a produção da enzima lisossomal e indiretamente elevando a síntese das interleucinas 1, 2, 6 e 11, além de diminuir o fator inibidor dos osteoclastos, que é o fator transformador de crescimento beta (TGF-β). Essas condições fazem com que ocorram alterações na remodelação óssea e maior reabsorção.

Monitoramento do climatério

A mulher no climatério, tanto na fase perimenopausa quanto na pós-menopausa, necessita de monitoramento rigoroso para que se possa avaliar o real estado de saúde, realizar prevenção efetiva de inúmeras doenças, tratar as já instaladas, indicar o melhor tipo de tratamento e controlar eventuais efeitos adversos de medicamentos e do próprio envelhecimento. É fundamental avaliar, nessas mulheres, os fatores de risco para doenças cardiovasculares, neoplasias em geral e osteoporose.

O avanço tecnológico tem frequentemente causado prejuízo no atendimento das pacientes, pois muitos profissionais deixam de obter informações valiosas no exame clínico. Este, sem dúvida, é da maior importância, pois possibilita a avaliação do indivíduo como um todo, facilitando a orientação para propedêutica complementar mais adequada.

No exame físico geral, destaca-se a importância dos dados antropométricos: *altura* (em pacientes com osteoporose, o comprometimento vertebral pode ser seguido de afundamento ou fratura, levando à diminuição da estatura); *peso* (a obesidade é um dos maiores problemas médicos da atualidade e, no climatério, há tendência a aumento de peso). Mais importante que o diagnóstico de obesidade, é verificar a distribuição da gordura, a qual é determinada pela relação abdominoglútea, dividindo a circunferência abdominal (medida ao nível da cicatriz umbilical) pela circunferência do quadril (no nível dos trocânteres do fêmur); índices maiores de 0,8 indicam obesidade androide, na qual são mais frequentes as doenças cardiovasculares e neoplasias hormônio-dependentes. Observamos, em estudo retrospectivo com 5.968 mulheres no climatério, que 68,13% apresentavam sobrepeso ou eram obesas (Figura 254.1).

O exame ginecológico deve ser minucioso e completo (exame das mamas, abdome, órgãos genitais externos e órgãos genitais internos).

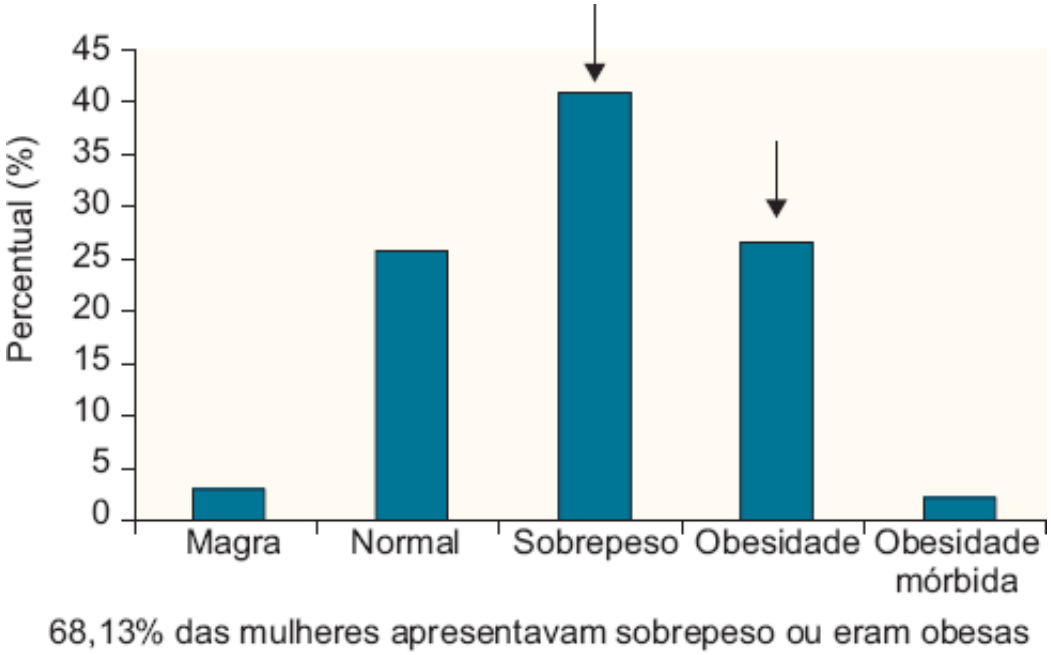

Figura 254.1 Índice de massa corpórea Quetelet (peso/altura^2).

A confirmação diagnóstica da falência ovariana é realizada pelas dosagens plasmáticas de FSH e LH, que aumentam progressivamente, e do estradiol, o qual mostra redução acentuada. Em se tratando de climatério precoce, esses exames são fundamentais.

As condições gerais de saúde devem ser sempre pesquisadas, pois inúmeras afecções surgem ou são agravadas nessa fase. Assim, torna-se necessária a solicitação de hemograma, glicemia (eventualmente com sobrecarga) e urina tipo 1. Em suspeitas clínicas, adicionar T4 livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH), perfil androgênico e pesquisa dos fatores de coagulação. A ureia e a creatinina são reservadas para os casos de hipertensão arterial ou suspeita de alterações renais.

A doença cardiovascular é monitorada pela dosagem do colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL) e dos triglicerídios. Além de considerarem-se os valores absolutos (estabelecidos pela Sociedade de Cardiologia), recomendam-se os índices de Castelli (1 = colesterol total dividido por HDL, normal até 4,4; e 2 = LDL dividido por HDL, normal até 2,9), que, quando estiverem aumentados, devem ser complementados por exame cardiológico completo.

A prevenção da osteoporose é feita pela avaliação da perda óssea, preferencialmente pela densitometria, pois a radiografia simples detecta apenas osteoporose instalada. A interpretação mostra padrão normal quando o desvio padrão (DP) em relação à mulher jovem for 0 a –1 DP; osteopenia –1 a –2,5 DP e osteoporose superior a –2,5 DP.

As Tabelas 254.2 e 254.3 mostram que só 55,07 e 67,85% das mulheres entraram em menopausa com massa óssea normal da coluna lombar e do colo do fêmur, respectivamente.

Tabela 254.2 Distribuição dos graus da densitometria óssea da coluna lombar (DP de L1-L4).

Densitometria	Frequência	Percentual
Normal	1.569	55,07
Osteopenia leve	299	10,49
Osteopenia moderada	307	10,78
Osteopenia acentuada	256	8,99
Osteoporose	418	14,67
Total	2.849	100

Tabela 254.3 Distribuição dos graus da densitometria óssea do colo do fêmur (DP).

Densitometria	Frequência	Percentual
Normal	1.085	67,85
Osteopenia leve	171	10,69
Osteopenia moderada	145	9,07
Osteopenia acentuada	107	6,69
Osteoporose	91	5,69
Total	1.599	100

Além da densitometria óssea, podem ser utilizados os marcadores da remodelação óssea, principalmente quando o objetivo for avaliar a resposta ao tratamento. O marcador mais indicado para avaliar a formação óssea é a osteocalcina e para a reabsorção, a piridinolina; existem outros, mas não são realizados rotineiramente em razão do alto custo.

A prevenção e a detecção precoce das neoplasias genitais são realizadas por colpocitologia oncótica e colposcopia, em particular para o colo do útero, que devem ser iniciados desde o começo da atividade sexual; ultrassonografias pélvica e transvaginal possibilitam estudo adequado do útero, dos ovários e do endométrio.

A colpocitologia cervicovaginal para prevenção e detecção do câncer de colo do útero é exame de valor incontestável nas diferentes faixas etárias da mulher, devendo-se salientar que ainda é procedimento importante mesmo no climatério em mulheres com ou sem atividade sexual. No Ambulatório de Ginecologia Preventiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de 1.049 mulheres com 45 a 60 anos de idade, observou-se que 5% dos casos apresentaram classes III, IV e V de Papanicolaou, destacando a importância deste método propedêutico neste período da vida.

O ultrassom pélvico, de preferência o transvaginal, é exame importante no período do climatério, sobretudo na pós-menopausa, para avaliação do tamanho do útero, a espessura e as características do eco endometrial e dos ovários, o que possibilita detecção precoce de alterações, bem como monitoramento de mulheres em terapia hormonal. O eco endometrial na ultrassonografia, quando apresenta espessura acima de 5 mm, orienta que se prossiga a propedêutica com histeroscopia e histologia do endométrio ou ultrassom com Doppler do endométrio. Estudo realizado por Cardoso *et al*. (2003), ao avaliar pela ultrassonografia com Doppler do endométrio 89 mulheres na pós-menopausa com espessura endometrial maior que 5 mm, observaram que foram identificados vasos endometriais em apenas 7 casos. A histologia revelou que 6 casos corresponderam a adenocarcinoma e um a hiperplasia atípica. As 82 pacientes nas quais vasos endometriais não foram identificados com a histologia não apresentaram atipia, destacando a importância da complementação com Doppler de endométrio em mulheres na pós-menopausa com espessamento endometrial (Figura 254.2).

Deve-se salientar que, na mulher ainda com menstruações ou reposição hormonal cíclica, é mais importante avaliar a regularidade ou não do endométrio, enquanto na mulher na pós-menopausa ou com reposição hormonal combinada contínua, a espessura do endométrio deve ser inferior a 5 mm e o aspecto, regular.

Com relação às mamas, entre os 35 e 40 anos, deve-se realizar uma mamografia associada à ultrassonografia; entre 40 e 50 anos, associação semelhante a cada 2 anos, não sendo mulher considerada de risco ou em reposição hormonal, caso contrário, esses exames devem ser anuais como em mulheres consideradas de risco.

A mamografia é obrigatória devido à incidência mais elevada do câncer de mama neste período etário da mulher. As mamas lipossubstituídas são as de controle mais fácil, enquanto as mamas densas exigem mais cautela na terapêutica. O exame clínico realizado em 1.393 mulheres, quando relacionado com o BI-RADS, só detectou 7,29% de BI-RADS 3 e 4 (Tabela 254.4).

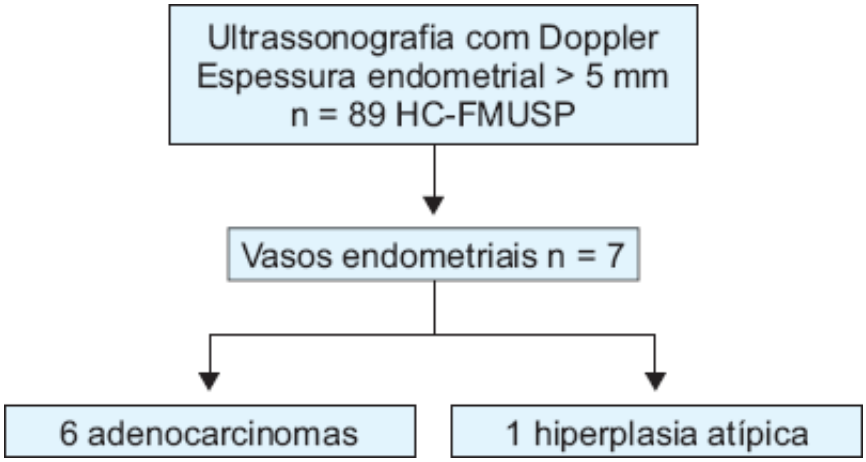

Figura 254.2 Resultados da ultrassonografia com Doppler de endométrio em 89 mulheres com espessamento endometrial.

Tabela 254.4 Distribuição dos resultados do exame clínico das mamas em função do BI-RADS.

BI-RADS	Exame clínico de mamas		Total
	Normal	Alterado	
1	459	2	461
	99,57%	0,43%	100%
2	665	6	671
	99,11%	0,89%	100%
3	231	7	238
	97,06%	2,94%	100%
4	22	1	23
	95,65%	4,35%	100%
Total	1.377	16	1.393
	98,85	1,15%	100%

Tais exames devem ser obrigatoriamente realizados em todas as mulheres nessa faixa etária e repetidos periodicamente, tanto nas usuárias quanto nas não usuárias de reposição hormonal ou outros tipos de tratamento.

Assistência clínica

As mulheres que se aproximam do climatério ou apresentam manifestações sugestivas devem ser adequadamente orientadas e assistidas. Nesse contexto, é preciso realizar, no início, a propedêutica correta e individualizar cada mulher, escolhendo qual a melhor alternativa.

Assim, devem-se analisar vários fatores: medidas gerais recomendáveis para todas as mulheres, tratamentos individualizados para condições específicas e, quando necessária, terapia hormonal convencional, que deve levar em consideração a necessidade, os riscos, benefícios e as contraindicações. Outra possibilidade seriam os tratamentos alternativos, por exemplo, com fitoestrogênios, medicações não hormonais, acupuntura e outros. Em todas essas possibilidades, deve-se considerar quando o tratamento precisa ser iniciado e suspenso, bem como por quanto tempo o monitoramento permanente tem de ser mantido.

Medidas gerais

Em decorrência das modificações que começam ou acentuam-se nesse período, todas as mulheres devem tomar

cuidados especiais. Com relação à alimentação, aconselha-se evitar alimentos ricos em gorduras e calóricos, assim como frituras e excesso de doces, pois, no climatério, há maior tendência ao aumento de peso; preferir alimentar-se de frutas, verduras, legumes, leite e iogurte desnatados, queijos magros, carnes brancas grelhadas ou assadas. Alimentos congelados ou enlatados também devem ser evitados, por tenderem a prejudicar a massa óssea. O uso de vitaminas é discutível; contudo, por apresentarem algumas evidências, pode-se recomendar a ingestão de vitaminas A, B_6, C e E.

A prática de exercícios, com atividade física moderada, é recurso de grande valia, uma vez que, além de ajudar a controlar a massa corporal, mantém a massa muscular em melhores condições e propicia excelente relaxamento mental. Entretanto, é necessário, antes do seu início, avaliar o condicionamento físico a fim de estabelecerem-se limites. Para as mulheres não atletas, devem-se recomendar caminhadas de 45 a 60 min por dia, com o objetivo de cumprir meta de 4 a 5 km, se possível, 4 dias por semana, junto à natação ou à hidroginástica, 2 a 3 vezes/semana, e também a dança, que produz resultados muito bons.

A pele merece cuidados especiais, com cremes hidratantes e massagens localizadas. Os cabelos também necessitam de cuidados, com massagens no couro cabeludo e penteados com pente grosso e de madeira. Evitar pinturas excessivas, assim como muita exposição aos raios solares.

Aspecto relevante a ser lembrado nos cuidados gerais é a atenção quanto às doenças sistêmicas, como diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, tireoidopatias e outras, que surjam ou se agravem nesse período, merecendo tratamento e acompanhamento especializados.

Terapia hormonal

A terapia hormonal continua a apresentar importância na assistência da mulher climatérica e na pós-menopausa, muito embora alguns trabalhos tenham mostrado resultados com mais riscos que benefícios. Contudo, a análise criteriosa destes possibilitou concluir que eles foram realizados com metodologia inadequada e os resultados não eram compatíveis com a realidade. A informação positiva desses estudos foi, como já defendia grande parte dos estudiosos do tema, a necessidade de maior critério na indicação da hormonioterapia, e também a individualização das mulheres.

Segundo informações de 2012 da Sociedade Norte Americana de Menopausa (North American Menopause Society – NAMS), a terapia hormonal deve ser realizada para aliviar os sintomas vasomotores, em especial as ondas de calor; acabar com insônia e irritabilidade, que levam à diminuição da qualidade de vida; e aliviar sintomas vaginais (atrofia vulvar, secura vaginal, dispareunia e vaginite atrófica) para melhorar a função sexual.

A terapia hormonal é recomendada também na incontinência urinária de urgência, a qual tem atrofia vaginal ou infecções urinárias de repetição; mas é controversa na incontinência urinária pura e por esforço e na bexiga hiperativa.

Tipos de hormônio

O tipo de hormônio a ser empregado é muito importante, pois cada um apresenta características especiais, devendo-se dar preferência para os que mais se assemelham aos hormônios naturais, pois ocasionam menos efeitos adversos. Os empregados com mais frequência são:

- Estrógenos: 17-betaestradiol em apresentações adesivas, na forma de gel, comprimidos e implante; valerato de estradiol comprimidos; estriol comprimidos e creme vaginal; estrogênios conjugados comprimidos e creme vaginal; promestrieno na forma de creme vaginal. Os estrogênios podem ser utilizados isolados (nas mulheres que não têm útero) ou associados aos progestógenos. Preferem-se no climatério os estrógenos naturais, pois, enquanto os estrógenos sintéticos levam ao vasospasmo, os estrógenos naturais promovem vasodilatação, sendo os estrógenos ideais neste período etário
- Progestógenos: acetato de medroxiprogesterona na forma de comprimidos e injetável; acetato de noretindrona comprimidos; nomegestrol comprimidos; noretisterona em comprimidos; acetato de ciproterona também em comprimidos; didrogesterona em comprimidos, levonorgestrel no dispositivo intraútero. A escolha do progestógeno deve adequar-se às características individuais de cada paciente. O progestógeno ideal é aquele que tem máximo efeito progestacional endometrial, o mínimo de efeitos metabólicos e nenhum ou pouquíssimos efeitos físicos e psicológicos

- Associações estrógenos-progestógenos: 17-betaestradiol + drospirenona; 17-betaestradiol + noretisterona em adesivos; estrogênios conjugados + acetato de medroxiprogesterona em comprimidos; valerato de estradiol + acetato de ciproterona em comprimidos; 17-beta-estradiol + acetato de noretisterona (apresentação em comprimidos e adesivos). As associações estroprogestativas poderão ser feitas de maneira sequencial com os estrógenos contínuos aliados aos progestógenos por 10 a 14 dias/mês. Este esquema é utilizado para mulheres que desejam menstruar; ou o esquema combinado contínuo que é utilizado para aquelas que não desejam menstruar. Os hormônios podem ser dados nas doses convencionais ou em baixas doses, conforme a tendência atual
- Tibolona: esteroide de síntese que apresenta ações androgênica fraca, estrogênica e progestogênica; por suas particularidades, tem atuação mais seletiva no organismo feminino, em geral com menor estimulação de efeitos proliferativos; apresenta-se em comprimidos
- Outros hormônios: o decanoato de nandrolona é um anabolizante com apresentação injetável, contendo efeitos de esteroides, principalmente androgênicos e anabolizantes. Outros androgênios, tanto em apresentação oral quanto parenteral, também são utilizados no período do climatério.

Vias de administração

As possíveis vias de administração são:

- Via oral: esta via apresenta facilidade na utilização, pela primeira passagem hepática, que inibe a lipase hepática, atuando melhor no perfil lipídico e aumentando o HDL. Contudo, no fígado, pode elevar os níveis de angiotensinogênio, ocasionando aumento da pressão arterial, subir os níveis de triglicerídios e diminuir os valores de IGF-1 (fator insulinoide-símile), o que ocasiona aumento do hormônio de crescimento, que leva à hiperglicemia. Portanto, não é a via preferencial para mulheres com hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e diabetes, exceto quando na formulação estiver a drospirenona, a qual tem propriedades progestogênica, antiandrogênica e antimineralocorticoide; bloqueia os receptores de aldosterona nos rins e aumenta a excreção de água e sódio
- Via não oral: é empregada como adesivos, géis, injetável, implante subcutâneo, cremes e dispositivo intrauterino, apresentando peculiaridades importantes, entre elas a ausência da primeira passagem hepática, necessitando, assim, de doses menores. Não determina ou agrava a hipertensão arterial, não piora o diabetes, reduz os triglicerídios, interfere de maneira não significativa nas células hepáticas e no processo da coagulação. Desse modo, esta via deve ser preferencial para diabéticas, hipertensas, fumantes, portadoras de valores elevados de triglicerídios, mulheres com antecedentes de doença tromboembólica, de hepatopatias e intolerância gástrica.

Esquemas terapêuticos

Os diferentes esquemas variam não somente nos tipos de esteroides, associações e também com as dosagens. Por essas razões, quem desejar prescrever hormonioterapia deverá conhecer com detalhe cada produto, assim como a melhor opção para cada mulher e estar afeito aos riscos e benefícios. A tendência é de indicar a menor dose possível de hormônio e por tempo também limitado, procurando reduzir o aumento do risco para câncer de mama e outros efeitos indesejáveis do uso prolongado e com as doses elevadas de hormônio. Os esquemas mais empregados são: *contínuo simples*, quando do uso contínuo e isolado de estrógeno ou progestógeno; *combinado contínuo*, doses fixas de estrógeno e progestógeno associados sem interrupção; *cíclico simples*, administração de maneira cíclica de estrógeno ou progestógeno; *combinado cíclico contínuo*, estrógeno de modo contínuo e progestógeno cíclico; *combinado cíclico sequencial*, utilizando 21 a 25 dias de estrógeno e, nos últimos 10 a 12 dias, associa-se progestógeno.

Deve-se salientar para as mulheres que desejam menstruar que optem pelos esquemas cíclicos, caso contrário, os contínuos. Estrógeno isolado está indicado para mulheres sem útero e progestógeno isolado, para mulheres que ainda apresentam menstruações, porém irregulares.

Devido às várias divergências quanto à hormonioterapia, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (Position Statement – NAMS, The North American Menopause Society) em março de 2012 estabeleceu as seguintes recomendações para a prática clínica:

- Deve-se fazer avaliação pré-tratamento, verificando a saúde completa da mulher por meio de anamnese, exame físico, mamografia e densitometria óssea
- A terapia com estrógenos (ET) ou estrógenos associados à progestógenos (ET/EPT) terá de ser dada quando os

sintomas vasomotores, ondas de calor, forem de intensidade moderada a grave

- Nos sintomas vaginais (atrofia vulvar e vaginal, secura vaginal, dispareunia, vaginite atrófica), a terapia recomendada é a hormonal local
- Com relação à terapia hormonal e ao risco cardiovascular, as divergências ocorrem pelo tempo de iniciação do ET/EPT, pois, 10 anos após a menopausa, o risco é aumentado. A prevenção primária é válida, porque a hormonioterapia melhora o perfil lipídico e evita o aparecimento de placas nas artérias
- Nenhum regime de terapia hormonal deve ser usado para prevenção primária ou secundária do acidente vascular cerebral (AVC)
- Há inadequadas evidências para recomendar a combinação EPT na prevenção do diabetes melito
- As evidências são insuficientes para sustentar o uso de ET/EPT para o tratamento da depressão em geral
- Não há evidências de que a terapia com ET ou EPT seja adequada para prevenção do dano de demência e declínio cognitivo
- Evidências apontam que tanto ET quanto EPT reduzem o risco de fraturas osteoporóticas na pós-menopausa
- Há evidências de que ET isolado por menos de 5 anos tem pequeno impacto no câncer de mama, enquanto EPT tem risco aumentado por mais de 5 anos
- A terapia hormonal precisa ser feita com pequenas doses de hormônios. Quando há útero, deve-se associar progestógenos para proteção endometrial. Já na atrofia vaginal, é utilizado estrogênio local, não sendo indicado progestógeno
- O contraceptivo com sistema intrauterino liberador de levonorgestrel é uma opção para proteção endometrial.

Fitoestrogênios

Os fitoestrogênios são hormônios de origem vegetal que mimetizam os hormônios sexuais femininos. Essas substâncias são encontradas em grandes concentrações na soja, *Cimicifuga racemosa*, *Trifolium pratense* e outras, sob a forma de isoflavonas, com características peculiares a cada planta.

A introdução clínica dos fitoestrogênios decorreu de observações entre mulheres asiáticas que ingeriam alimentos ricos em isoflavonas e mulheres ocidentais que não referiam este hábito alimentar; constatou-se que, nas asiáticas, havia menos queixas no climatério e menor incidência de mortes por câncer de mama e doenças tromboembólicas.

As indicações dos fitoestrogênios são: desejo da mulher, opção do profissional, intolerância ou não aceitação para a reposição hormonal convencional ou quando esta for contraindicada, pacientes idosas ou manutenção de tratamento. O princípio de ação dos fitoestrogênios é a sua atuação preferencial nos receptores estrogênicos beta e fraca ou mesmo ausente nos receptores alfa, apresentando, assim, menor efeito proliferativo e, provavelmente, menos efeitos adversos, como aumento do risco para câncer de mama e doenças cardiovasculares. Os estudos ainda necessitam de melhor padronização, pois mostram resultados controversos na melhora dos sintomas climatéricos, no benefício da massa óssea e no risco cardiovascular.

Terapia não hormonal

O tratamento não hormonal está indicado em situações como: contraindicação para reposição hormonal; ausência de resposta ou intolerância aos esteroides sexuais; recusa por parte da mulher e condições específicas como perda óssea e dislipidemias sem sintomas de hipoestrogenismo. Assim, deve-se indicar o tratamento alternativo de acordo com a necessidade de cada mulher.

Terapia para manifestações do hipoestrogenismo

Os medicamentos mais utilizados são:

- Ciclofenila: substância não esteroide com fraca ação estrogênica nos receptores do hipotálamo melhora sensivelmente os sintomas neurovegetativos. Bem tolerada na dose de 200 a 400 mg/dia
- Cinarizina: considerada substância anti-histamínica, bloqueia a vasodilatação e edema na microcirculação dos capilares. Deve ser utilizada diariamente na dose de 50 a 100 mg, podendo causar sonolência discreta. Seu uso prolongado pode predispor à depressão e a sintomas extrapiramidais, situações em que ela deve ser imediatamente

suspensa

- Clonidina: hipotensor potente, melhora também os sintomas do hipoestrogenismo, sendo indicado para mulheres hipertensas, que passam a ter duplo benefício com o uso deste fármaco. A dose usual é de 0,2 mg/dia, mas pode, eventualmente, diminuir a libido e causar depressão
- Substâncias psicoativas: é a medicação de eleição para mulheres ansiosas ou deprimidas. Inúmeras são as substâncias, bem como o manuseio de cada uma, sendo recomendável solicitar a colaboração de profissional especializado na área.

Terapia para controle da perda óssea aumentada

Quando houver perda óssea discreta sem manifestações do hipoestrogenismo, não apresentam indicação para uso de reposição hormonal com fins preventivos. Recomenda-se para essas mulheres cuidados gerais já mencionados, como dieta rica em cálcio e cálcio por via oral (500 mg a 1 g/dia), vitamina D e exercícios. Contudo, se essas medidas não forem suficientes ou a perda óssea for acentuada, devem-se utilizar medicações específicas, e as mais comuns são:

- Anabolizantes: o decanoato de nandrolona, na dose de 25 a 50 mg por via intramuscular (IM) a cada 30 dias, útil principalmente para mulheres em mau estado geral
- Bisfosfonatos: inibem a reabsorção óssea. O alendronato (70 mg/semana) e o risedronato (150 mg/mês) são as formas mais empregadas, sempre em jejum. Deve-se associar cálcio diariamente. Utiliza-se também em injeções de ácido zoledrônico, e a dose recomendada é de 5 mg em solução aquosa de 100 mℓ administrada intravenosamente por meio de uma via de infusão, uma vez ao ano
- Calcitonina: empregada em casos de osteoporose estabelecida, pois, além de melhorar a perda óssea, alivia os sintomas dolorosos. A dose diária em *spray* nasal é de 100 a 200 UI
- Paratormônio: apresenta evidências de ser boa opção para tratamento de mulheres com osteoporose já instalada, melhorando a massa óssea e as dores decorrentes das microfraturas
- Denusunabe: é um anticorpo monoclonal humano – isótipo IgG2, administrado por injeção única, subcutânea, de 60 mg. Aplicada uma vez a cada 6 meses no abdome, na coxa ou no tríceps, reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril.

Terapia de dislipidemias

Mulheres sem manifestações de carência estrogênica e com alterações do perfil lipídico não precisam ser tratadas com reposição hormonal. Essas pacientes devem ser orientadas para a prática de exercícios e dieta pobre em gorduras. Após 60 dias, se a dislipidemia persistir, será necessário indicar medicações redutoras do colesterol. As mais utilizadas são as estatinas de diversas gerações, com características particulares a cada uma. As pacientes devem, sempre que possível, ser auxiliadas por especialista, pois essas substâncias apresentam efeitos indesejáveis no fígado e nos músculos.

Capítulo 255

Assistência à Mulher Portadora de Neoplasias Malignas das Mamas

Marcos Desidério Ricci

Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea, e vários tópicos devem ser levados em consideração para diagnóstico e tratamento. Pela alta frequência, representa, na atualidade, uma questão de saúde pública. A incidência da doença tem aumentado em praticamente todas as regiões do planeta.

Até aproximadamente 20 anos atrás, o câncer de colo do útero era o mais frequente em nosso meio e, graças aos programas de prevenção, sua incidência sofreu queda significativa. Hoje, o câncer de mama requer atenção prioritária.

Segundo dados do SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), ligado ao NCI (National Cancer Institute), estima-se que, nos EUA, uma a cada oito mulheres desenvolverá o câncer de mama durante a vida. Em 2007, o número estimado foi de 181.665 casos nas mulheres brancas e 20.203 nas mulheres negras, uma queda de 4,8 e 6,5% respectivamente.[1] Todavia, a incidência tem demonstrando queda nos últimos anos, que pode estar relacionada com os programas de rastreamento ou menor prescrição de reposição hormonal combinada na pós-menopausa.[1]

O manejo da doença deve ser multidisciplinar, com várias especialidades participando ativamente durante o processo. Dentre estas especialidades, o mastologista é o principal elemento, e a ele cabe orientar a necessidade da participação dos outros profissionais, como o oncologista, patologista, radiologista, clínico, radioterapeuta, médico nuclear, cirurgião plástico, psicólogo e fisioterapeuta.

No Brasil, em 2012, foram estimados 52.800 novos casos de câncer, com risco estimado de 52 ocorrências para 100.000 mulheres, lembrando que, há cerca de pouco mais de 10 anos, o número de novos casos era de 31.590, com risco calculado de 36,4/100.000 mulheres, um aumento de 40% no período.[2,3]

Fatores de risco

Os fatores de risco estão diretamente relacionados com a exposição estrogênica durante a vida. Assim sendo, o maior fator de risco é o sexo. Fatores de risco de elevada importância são o antecedente pessoal de carcinoma *in situ* ou invasivo e os antecedentes familiares de primeiro grau. Outros relacionados com o câncer de mama serão apresentados e enumerados a seguir.

Os fatores associados ao aumento no risco são: terapia de reposição hormonal combinada, radiação ionizante, obesidade, álcool, trabalhadoras noturnas, depressão e predisposição genética e antecedentes familiares.

A *terapia de reposição hormonal combinada*, com estrógeno e progesterona, após 5 anos de uso contínuo, eleva o risco relativo para 1,24, comparativamente a pacientes não usuárias.[4] Além disso, os casos de câncer diagnosticados na vigência de reposição hormonal são feitos em estádio mais avançado, possivelmente pela alta densidade mamária, o que dificulta o diagnóstico precoce.

O *alcoolismo* está relacionado com a diminuição do metabolismo hepático de estradiol, aumentando seus níveis séricos.[5]

As *trabalhadoras noturnas* teriam uma alteração no seu ritmo circadiano, em virtude da menor produção de

melatonina.[6]

A *depressão* eleva o risco do câncer de mama, mas seletivamente aos tumores com expressão de receptores hormonais.[7] Possivelmente, a depressão estaria ligada ao sedentarismo e aumento da ingesta gordurosa, tendo, assim, uma relação indireta.

A *radiação ionizante* no tórax e na região cervical, em idade precoce, aumenta o risco de câncer de mama. Todavia, o risco é menor nas pacientes submetidas a regime de radioterapia com quimioterapia, que têm supressão ovariana em virtude do tratamento.[8] Pacientes com mutação do gene BRCA1 e 2 são suscetíveis a risco maior, mesmo com exposição menor, como radiografia torácica em idade precoce.

A *alta ingesta de gordura*, elevação do ganho de peso, acompanhada pelo índice de massa corpórea, aumentam o risco de câncer na menopausa.[9] Possivelmente, tal fato decorra da conversão periférica dos estrógenos, por meio da enzima aromatase.

Os fatores relacionados com diminuição no risco são atividade física, gravidez a termo em idade precoce e amamentação.

Pacientes que mantêm atividade física regular seriam beneficiadas por uma diminuição no risco em virtude da redução da produção de estrógeno. Esta decorreria de diminuição dos ciclos ovulatórios, redução do tecido adiposo e, consequentemente, da conversão periférica de estrógenos e do aumento da produção de globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG), baixando, assim, os níveis séricos de estradiol livre.[10]

A gestação a termo antes dos 20 anos reduziria o risco em 50%, comparativamente às mulheres nulíparas, ou aquelas com gestação após os 35 anos de idade.[11]

Mulheres que amamentam por 12 meses consecutivos teriam uma redução no risco de 4,3%, sendo que, a cada ano seguinte, há uma redução adicional de 7% ao ano.[11]

Os fatores de comportamento incerto são: abortamento, contraceptivo hormonal oral, fatores ambientais, dieta e vitaminas, tabagismo e estatinas.

As intervenções associadas à diminuição no risco são: moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERMs), mastectomia profilática, ou de redução no risco, e ooforectomia profilática.

Atualmente, existe grande controvérsia na estratégia adequada a ser aplicada às mulheres com risco elevado para câncer de mama. Não está elucidado se o aumento da vigilância epidemiológica reduz as taxas de mortalidade por câncer de mama nas mulheres de alto risco; por isso, todas são candidatas a participarem de ensaios clínicos.

As pacientes têm a opção do seguimento periódico, ou de medidas modificadoras do risco, que incluem a quimioprevenção (tamoxifeno e raloxifeno), mastectomia e ooforectomia.

As mulheres de alto risco devem ter a oportunidade de participarem de estudos prospectivos de quimioprevenção. De acordo com os quatro ensaios clínicos que estudaram o tamoxifeno, na dose de 20 mg/dia, como fármaco modificador do risco de câncer de mama, houve redução no risco de 50%. A sua utilização é acompanhada de efeitos indesejáveis, particularmente complicações tromboembólicas.[12–15] O valor do tamoxifeno em pacientes portadoras de mutações do gene BRCA 1 e 2 é controverso, particularmente porque tendem a desenvolver tumores indiferenciados com receptores hormonais negativos. O raloxifeno, na dose de 60 mg/dia, demonstrou diminuição no risco em torno de 66%. Uma análise comparativa das duas medicações encontra-se na Tabela 255.1.

A mastectomia de redução de risco (mastectomia profilática) pode diminuir significativamente o risco, embora não elimine por completo a possibilidade de câncer de mama. Hartmann *et al.*, em 1999, publicaram o resultado da mastectomia profilática em mulheres de risco moderado e elevado, obtendo redução no risco de 90%.[16] Meijers-Heijboer *et al.*, em 2001, demostraram redução no risco, após seguimento médio de 3 anos, de pacientes portadoras de mutação do gene BRCA1 e 2 submetidas à mastectomia profilática.

Tabela 255.1 Análise comparativa do tamoxifeno e raloxifeno na quimioprevenção do câncer de mama.

Tamoxifeno	Raloxifeno
Reduz o risco de câncer de mama na pré e pós-menopausa	Reduz o risco de câncer de mama na pós-menopausa

Reduz em 50% o risco de tumores invasivos e in situ	Tem efeito similar na redução dos tumores invasivos; porém, é menos efetivo nos tumores in situ
Eleva o risco de câncer endometrial	Não apresenta este efeito
Aumenta o risco de catarata	Não apresenta este efeito
Eleva o risco de tromboembolismo (TVP/AVC)	Aumenta o risco de tromboembolismo (TVP/AVC)

AVC = acidente vascular cerebral; TVP = tromboembolismo venoso profundo.

A ooforectomia profilática não deve ser recomendada rotineiramente como medida que vise reduzir o risco de câncer de mama. Todavia, pode ser sugerida como opção de redução do risco de câncer de ovário em pacientes com mutação do gene BRCA 1 e 2.

Diagnóstico

A fim de reduzir as taxas de mortalidade por câncer de mama, e propondo oferecer o tratamento cirúrgico conservador, houve avanço evidente no desenvolvimento do arsenal diagnóstico radiológico em busca da detecção das formas iniciais do câncer. A mamografia continua representando o exame de eleição dos programas de rastreamento em pacientes assintomáticas e o primeiro a ser solicitado diante de uma queixa mamária em paciente com mais de 30 anos.

Após o diagnóstico mamográfico da lesão não palpável, a normalização seguinte passa por categorizá-la dentro dos critérios do BI-RADS™ (Breast Imaging Reporting and Data System). Este sistema foi elaborado por uma comissão colaborativa que incluiu membros do American College of Radiology, National Cancer Institute, Center for Disease Control and Prevention, U.S. Food and Drug Administration (FDA) e American College of Pathologists.[17] O sistema estabeleceu diretrizes visando auxiliar a decisão em biopsiar ou seguir uma lesão não palpável. Verificar a existência desta lesão em exames mamográficos anteriores, registrar suas modificações e associar um segundo exame de imagem, normalmente a ultrassonografia, que possibilita sugerir, com relativa margem de acerto, a natureza benigna ou suspeita de um grande número de lesões mamárias.[17]

Diante das inúmeras lesões não palpáveis verificadas com o rastreamento mamográfico, tornaram-se necessárias técnicas menos invasivas de elucidação histológica. A biopsia cirúrgica foi sendo gradativamente substituída, a partir de 1990, pela biopsia de fragmento da lesão colhida por agulha grossa (*core biopsy*) ou cânulas por aspiração a vácuo, orientadas por estereotaxia ou ultrassonografia. A rápida aceitação que a biopsia com fragmento por agulha grossa teve deve-se às suas vantagens em relação à PAAF (punção aspirativa com agulha fina) e à biopsia cirúrgica.

Em comparação com a primeira, tem como vantagens um menor índice de resultados falso-negativos e insuficientes, além de possibilitar a elucidação da gradação histológica, da invasão, contribuindo ainda para a pesquisa de receptores hormonais e outros marcadores imuno-histoquímicos.

Tratamento

O tratamento é constituído por um conjunto de modalidades que inclui a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia.

A cirurgia pode ser radical ou conservadora, com ou sem reparação do defeito estético. As cirurgias radicais são representadas pelas mastectomias, sejam elas realizadas por meio da retirada da glândula mamária, com pele, complexo areolopapilar e músculo peitoral maior e menor (técnica de Halsted), preservando o músculo peitoral maior (técnica de Patey), ou ambos (Madden). Mastectomias mais conservadoras incluem aquelas com preservação de pele e até do complexo areolopapilar. As cirurgias conservadoras incluem as técnicas com preservação parcial da glândula mamária, que, em virtude disso, mesmo em tumores com axilas negativas, as pacientes necessitam sofrer radioterapia adjuvante. Dentre as cirurgias conservadoras, denominações em geral utilizadas são de quadrantectomia, tumorectomia, lumpectomia e ressecção segmentar de mama.

A radioterapia adjuvante é indicada como terapia adjuvante nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora e

naquelas que sofreram mastectomia radical por tumores localmente avançados e/ou axila francamente acometida. Tem finalidade de melhorar o controle locorregional.

A hormonioterapia tem finalidade de ablação estrogênica, prescrita geralmente na adjuvância em pacientes portadoras de tumores que expressam receptor estrogênico. A hormonioterapia inclui desde a ablação ovariana por meio cirúrgico, radioterápico ou análogos do GnRH, passando pelas SERMs (moduladores seletivos do receptor estrogênico), como o tamoxifeno e raloxifeno, indo aos inibidores da enzima aromatase, como o letrozol e anastrozol. A prescrição de tais modalidades baseia-se na faixa etária ao diagnóstico.

A quimioterapia sistêmica pode ser adjuvante ou neoajuvante. A neoadjuvante, indicada antes do tratamento locorregional, teria por finalidade principal a diminuição tumoral e consequente radicalidade cirúrgica. Existem inúmeros esquemas, prescritos com base na análise dos fatores prognósticos.

A imunoterapia é baseada no uso do anticorpo monoclonal transtuzumab, prescrito em pacientes com expressão do HER2/neu.

Cirurgia profilática na prevenção primária do câncer de mama

A mastectomia profilática é procedimento cirúrgico radical e mutilante, com o objetivo de reduzir a incidência e melhorar a expectativa de vida de mulheres pertencentes a populações de risco moderado a alto para o desenvolvimento do câncer de mama. Empiricamente, tem sido classificada como mulher de alto risco para câncer de mama aquela que apresente uma ou mais condições que lhe confiram risco relativo de pelo menos quatro.

Apesar das inúmeras publicações em torno da mastectomia profilática, esta prática ainda aguarda um ensaio clínico randomizado, realizado entre mulheres com variáveis equivalentes, comparando o índice de redução de risco registrado com a quimioprevenção e o seguimento periódico clínico/radiológico. Estudos mais recentes têm comparado a ocorrência do câncer de mama nas mulheres submetidas à mastectomia bilateral profilática com os índices esperados pelo modelo de Gail. Este teste estatístico, entretanto, pode subestimar o risco, não contabilizando biopsias mamárias feitas por agulha grossa (*core biopsy*, mamotomia) e os familiares de segundo grau. A estimativa de risco feita com base nestes familiares pode ser realizada pelo modelo de Claus. A maioria destes estudos baseia-se em dados não randomizados, devendo ser considerados dentro dos problemas apresentados como viéis de seleção e publicação.[16]

A técnica escolhida pode ser a mastectomia subcutânea, com remoção da glândula mamária, preservação de pele e complexo areolopapilar, ou a mastectomia total. Qualquer que seja a técnica utilizada poderá permanecer tecido mamário residual. Valores de 5 a 25% foram observados para a mastectomia subcutânea.[18] Quando se decide pela mastectomia subcutânea, é recomendável a remoção completa dos ductos retropapilares.

A taxa de ocorrência do câncer de mama em pacientes submetidas à mastectomia profilática foi sempre menor do que o esperado na avaliação das séries, embora o risco não seja totalmente eliminado mesmo com os procedimentos mais radicais.

Quatro grupos podem ser considerados na seleção das mulheres que apresentam indicação potencial para mastectomia profilática:[19]

- História familiar para câncer de mama
- Mutações do gene BRCA1 e BRCA2
- Lesões proliferativas atípicas com ou sem história familiar, CDIS (carcinoma ductal *in situ*), CLIS (carcinoma lobular *in situ*)
- Antecedente pessoal de câncer invasivo de mama.

A alternativa não cirúrgica na prevenção primária do câncer de mama é feita por meio do uso do tamoxifeno. Este pode reduzir em até 49% o risco de câncer de mama. Seu uso, entretanto, eleva o risco de efeitos tromboembólicos (AVC e TVP), além do câncer do endométrio.[20]

Prevenção de linfedema e limitação do movimento dos membros superiores

Os fatores que representam alto risco para o desenvolvimento de linfedema incluem a extensão da dissecção axilar, obesidade, idade avançada e complicações pós-operatórias, particularmente as infecciosas.[21] Um nomograma disponível *online* possibilita predizer o aparecimento de linfedema em pacientes tratadas do câncer de mama: http://www.lymphedemarisk.com. Geralmente, as pacientes são encorajadas a desenvolverem e manterem atividade física regular, respeitando as limitações individuais, como evitar erguer objetos pesados, por exemplo, malas ou sacos de supermercados, que sobrecarregam o sistema linfático do braço. A prevenção da infecção é outra condição importante. As pacientes devem proteger as mãos, evitando queimaduras enquanto cozinham e corte nas unhas ao remover cutículas, e usar emolientes e cremes hidratantes no combate a fissuras cutâneas. As pacientes precisam ser orientadas a notificar seu médico frente ao surgimento de inchaço ou infecção cutânea. Estabelecido o linfedema, o tratamento inclui uma combinação de terapia linfática manual, compressão com bandagens e artigos de vestuário, além de compressão mecânica e exercício físico monitorado.

Nas pacientes submetidas à cirurgia de dissecção axilar, sendo a incisão coincidente, pode haver desconforto e redução da mobilidade do braço homolateral. Exercícios de alongamento suaves normalmente podem ser iniciados já nas 48 h do pós-operatório. Todavia, estes devem ser individualizados de acordo com a extensão cirúrgica, a existência de drenos e capacidade individual da paciente. Para pacientes que recebem radioterapia adjuvante, a fisioterapia deve ser incentivada nesse período do tratamento, particularmente porque, durante a terapia de radiação, a paciente, muitas vezes, tem de permanecer com o braço sequestrado a um ângulo de 160°.

Função reprodutiva

A quimioterapia e a hormonioterapia, particularmente à base do tamoxifeno, pode afetar a função ovariana. O impacto da quimioterapia sobre o ovário depende do tipo da medicação, do efeito cumulativo da dose e da idade da paciente.[22] Dos quimioterápicos utilizados, os alquilantes são aqueles mais comumente relacionados com disfunção ovariana. Os derivados de platina têm demonstrado prejudicar a função menstrual em algumas mulheres. Os antimetabólicos, particularmente o metotrexato e o 5-fluoruracila, interferem na função ovariana. As pacientes tratadas com quimioterapia que desenvolvem disfunção gonadal revelam hipogonadismo hipergonadotrófico, pois apresentam elevações séricas dos hormônios foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH) e baixos níveis de estradiol. Os agentes quimioterápicos que produzem disfunção ovariana assim o fazem por ação gonadal, causando fibrose ovariana e depleção dos folículos.

O desenvolvimento de amenorreia em pacientes expostas à quimioterapia com CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracila) é de aproximadamente 35% nas mulheres com menos de 40 anos e de 90% naquelas com mais de 40 anos.[23] Com esquemas à base de AC (adriamicina e ciclofosfamida), a amenorreia ocorre em 15% nas mulheres com menos de 40 anos. Como tentativa de preservar a função ovariana durante a quimioterapia, alguns ensaios clínicos têm testado a função do uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) no decorrer do tratamento, com o intuito de inibir a depleção folicular.[23]

O tamoxifeno apresenta efeitos endócrinos adversos em pacientes na pré-menopausa, incluindo a hiperestrogenemia com nível de FSH normal ou discretamente aumentado, que podem afetar o tamanho do ovário e a incidência de cistos ovarianos.[24] As mulheres em uso de tamoxifeno possivelmente têm seus ciclos menstruais normais, irregulares, ou experimentam a menopausa precoce. A utilização do tamoxifeno como quimioprevenção do câncer de mama, em mulheres de risco na pré-menopausa, determinou amenorreia 2 vezes mais do que naquelas que utilizaram placebo. O ciclo menstrual pode retornar ao normal, cessada a terapia com tamoxifeno. A gravidez também é possível durante o uso do tamoxifeno, o qual, entretanto, deve ser suspenso caso seja confirmada a gestação, devido ao risco elevado de abortamento precoce e anomalias geniturinárias.

Dados da literatura não conseguiram demonstrar uma ação deletéria, no prognóstico global e livre de doença, da gravidez após o tratamento do câncer de mama. Todavia, é tema que aguarda ensaios clínicos randomizados. Há uma porcentagem elevada, de 36 a 60%, de abortamento espontâneo nas pacientes tratadas previamente do câncer de mama.

Seguimento oncológico

O seguimento da paciente operada do câncer de mama é motivo de controvérsias ainda não esclarecidas. Os pontos discordantes dizem respeito à maneira como deveria ser feito, a que intervalo os retornos ao médico teriam

de ocorrer e quais exames a paciente necessitaria realizar. Pelo risco 20 vezes maior, em relação à população geral, de câncer na mama contralateral, a mamografia é particularmente importante, pois visa à detecção de tumores iniciais na mama oposta e recidiva local naquelas pacientes tratadas por cirurgia conservadora.

Até o momento, não existem evidências de que o tratamento das metástases em um estádio inicial e assintomático seja de menor taxa de morbidade ou melhor sobrevida do que aquelas com o diagnóstico feito quando as manifestações clínicas se apresentam.[25] A American Society of Clinical Oncology (ASCO) não recomenda sistematicamente a realização de hemograma, exame bioquímico, radiografia de tórax, cintigrafia óssea e ultrassonografia hepática na rotina do seguimento oncológico. A orientação é a realização de consulta com exame físico a cada 3 e 6 meses nos primeiros 3 anos, a cada 6 e 12 meses nos 2 anos seguintes, e anual, posteriormente. A mamografia deve ser realizada sempre anualmente.

A investigação da metástase de câncer de mama precisa incluir, inicialmente, o exame clínico e a história detalhada, pesquisando novos sintomas, bem como modificações de sintomas antigos. É importante, antes de interpretarem-se os novos exames de *follow-up*, ter dados dos exames anteriores. A cintigrafia óssea, a radiografia do tórax, a ultrassonografia hepática e o marcador tumoral 15.3 são exames que dependem da interpretação comparativa. O fígado pode ser examinado adequadamente pela ultrassonografia (US) e complementado pela tomografia computadorizada (TC). As metástases cerebrais normalmente dispensam rastreamento. Sintomas neurológicos determinarão a escolha do exame, que geralmente é a ressonância magnética (RM) contrastada, por oferecer melhores informações. A cintigrafia óssea é o método mais sensível para rastrear metástase óssea. A TC do tórax é o método mais preciso, com melhor relação custo-benefício, na detecção de metástase, exceto dos ápices, diafragma, espaço aorticopulmonar e hilos pulmonares, nos quais a RM pode ser um pouco mais precisa, embora de custo maior.[26] Nas instituições públicas de recursos limitados, a radiografia do tórax pode servir como um rastreador de metástase pulmonar e pleural. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluorodesoxiglicose (FDG) parece ser um método promissor mais acurado do que a TC ou a RM para detecção de metástases. No futuro, deverá representar o exame padrão-ouro com esse fim, embora, para a realidade brasileira, ainda represente uma alternativa de custo elevado e pouco acessível.

A PET é uma técnica de medicina nuclear com grandes perspectivas de aplicabilidade na detecção de metástase.[26] O tecido tumoral apresenta anomalias metabólicas e fisiológicas que se diferenciam com facilidade do tecido normal. A PET pode traduzir, por imagens, processos bioquímicos errôneos e definir as características biomoleculares da célula neoplásica. Os tumores têm um crescimento mais rápido que o tecido normal, apresentando um elevado índice de proliferação relacionado diretamente com o grau de malignidade ou diferenciação celular. A replicação celular e o elevado número de mitoses necessitam de maiores aporte de nutrientes e consumo energético, obrigando um aumento no consumo de glicose, no transporte e dispêndio de aminoácidos e na posterior síntese de proteínas e DNA. A PET consegue detectar locais com maior consumo de glicose, utilizando-se de análogos desta substância, como o FDG. O exame pode ainda detectar e medir a captação tumoral exagerada de aminoácidos naturais, como metionina-C^{11}, fenilalanina-F^{18}, leucina-C^{11}, tirosina-C^{11} e análogos sintéticos também marcados com C^{11}. A síntese aumentada de DNA pode ser visualizada com a timidina-C^{11} ou com a bromodeoxiuridina-F^{18}.[26]

Capítulo 256

Ecografia Bi/Tridimensional Integrada na Identificação de Doenças Pélvicas

Eduardo Blanco Cardoso, Angela Maggio da Fonseca, Vicente Renato Bagnoli e José Aristodemo Pinotti

A prática da ginecologia e obstetrícia baseou-se, por muito tempo, quase que exclusivamente em dados aportados pela anamnese e pelo exame físico. O desenvolvimento de diferentes técnicasde exames complementares levou o clínico a rever sua conduta diagnóstica e terapêutica, à luz dos novos conhecimentos. Entre estes, a ecografia e o Doppler impuseram-se como incontestáveis em grande número de situações, fornecendo informações, inicialmente morfológicas, depois dinâmicas e, mais recentemente, funcionais com o advento do Doppler, o que possibilitou não só gerenciar problemas diagnósticos e terapêuticos em termos anatômicos, mas também fisiológicos. Atualmente, é possível identificar e interpretar fenômenos vasculares, estudar a circulação e até mesmo a neoangiogênese que acompanha o desenvolvimento de inúmeras neoplasias.

Continuamente assistimos a um conjunto de *performances* e progressos tecnológicos, o que possibilita diagnósticos cada vez mais precoces e precisos. Dois exemplos caracterizam bem esta evolução: os tumores de ovário e de endométrio, sejam eles benignos ou malignos, que hoje podem ser estudados de maneira fiável e rápida antes de propor-se uma eventual conduta cirúrgica.

O presente capítulo salienta as possibilidades desta técnica que se tornou um dos pilares nas decisões, tanto diagnósticas quanto terapêuticas, ao longo dos últimos 20 anos.

Diferentes sistemas Doppler

Não serão abordadas as bases teóricas do Doppler, mas é importante rever os diferentes sistemas que o integram para melhor compreensão do tema.

Doppler contínuo

É o mais antigo, fácil de usar e econômico. Baseia-se na emissão e recepção de um sinal que torna possível o estudo de todas as velocidades produzidas pelas hemácias em movimento. O fato de registrar todos os fluxos situados no seu trajeto impede qualquer avaliação específica de um determinado vaso, sendo o seu emprego restringido. Ainda hoje, é utilizado em obstetrícia e ginecologia no monitoramento fetal, em equipamentos de mapeamento com Doppler em consultórios clínicos e em ecocardiografia.

Doppler pulsado ou pulsátil

O problema citado passa a ser corrigido com o uso do Doppler pulsado. A onda sônica é transmitida intermitentemente pelos pulsos, sendo possível colocar uma “janela de amostragem” sobre a imagem ecográfica e obter o registro do fluxo sanguíneo do vaso estudado. Entretanto, para isso, torna-se necessário identificar o mesmo a fim de posicionar com precisão a janela de medida, o que nem sempre é possível, devendo, muitas vezes, ser deslocada no órgão ou na zona anatômica em estudo até a obtenção do sinal vascular desejado. Isso demanda experiência e tempo longo de exame, com resultados nem sempre satisfatórios.

Doppler colorido

Estabelece uma cartografia dinâmica dos fluxos sobre a imagem ecográfica em tempo real ao codificar dois parâmetros: a velocidade média e a amplitude do espectro. O resultado final é um exame ecográfico em branco e preto com imagem colorida dos vasos sanguíneos, conhecida como "mapa de cores". As cores convencionais geralmente são o vermelho e o azul e têm a finalidade de fornecer a direção do fluxo sanguíneo: se o fluxo sanguíneo aproxima-se do transdutor, a cor no vaso é vermelha, e se ocorre o contrário, afasta-se, a cor é azul. Isso possibilita a identificação mais rápida das estruturas vasculares e a caracterização dos fluxos, pelo traçado das velocidades sanguíneas, com significativa redução do tempo de exame e conforto para o operador e paciente.

Doppler de amplitude

Fornece uma cartografia vascular monocromática (amarelo-alaranjado) sem indicação do sentido dos fluxos sanguíneos. Esta técnica de mapeamento, também denominada power Doppler, Power angio ou angio Doppler, mostra na tela a amplitude dos sinais que provêm do fluxo sanguíneo sobreposta à imagem bidimensional, possibilitando melhor detecção dos fluxos de baixa amplitude e tornando, portanto, visíveis vasos "invisíveis" ao Doppler colorido.

Em ginecologia, devido à precisão anatômica requerida e ao reduzido tamanho dos vasos, resulta impossível não usufruir dos recursos do Doppler de amplitude, oferecidos pela maioria dos equipamentos existentes na atualidade.

Análise espectral

Caracteriza o aspecto quantitativo do Doppler. Os resultados da análise do fluxo são oferecidos em tempo real na tela, na forma de curva velocimétrica ou sonograma. A partir desse registro, podem-se estabelecer relações entre sístole e diástole e avaliar o *status* vascular por meio de índices. Em ginecologia, particularmente dois têm sido os mais utilizados: o índice de resistência (IR) e o índice de pulsatilidade (IP). Ambos têm demonstrado similar sensibilidade e especificidade na diferenciação da natureza lesional. Contudo, na prática, prefere-se o IR por ser muito mais claro do ponto de vista conceitual ao adotar valores entre 0 (impedância nula) e 1 (máxima impedância vascular); quando comparado ao IP, que também apresenta um valor mínimo teórico de 0 (impedância nula), mas sem limite superior, o qual geralmente não ultrapassa 4 e representa uma alta impedância de fluxo.

A avaliação dos fluxos vasculares pélvicos é contemporânea do desenvolvimento do Doppler. Com exceção das artérias uterinas e veias que sulcam a pequena pelve, os vasos de pequeno calibre não são habitualmente identificáveis na imagem bidimensional, em particular, quando avaliados por via suprapúbica ou transabdominal. Para que isto fosse possível, o Doppler necessitou imperiosamente do recurso da ecografia endocavitária ou transvaginal. De fato, a proximidade do transdutor aos órgãos pélvicos e a utilização de altas frequências (5 a 7,5 MHz) possibilitou melhor resolução da imagem, influenciando significativamente o diagnóstico e a caracterização de várias doenças ginecológicas.

Avaliação das neoplasias ovarianas

Nos últimos anos, o diagnóstico ecográfico tem apresentado uma função fundamental na avaliação das pacientes oncológicas. Com relação aos ovários, extensa produção literária vem sendo desenvolvida para descrever a morfologia e o tamanho deles, especialmente após a menopausa.

A determinação do volume ovariano por ecografia mostrou-se bastante confiável quando correlacionado aos achados cirúrgicos. Já as mudanças morfológicas, embora facilmente detectadas por ecografia, não têm possibilitado estabelecer um diagnóstico patológico correto, devido, muitas vezes, à falta de especificidade dos achados.

Desde os primeiros trabalhos realizados por via transabdominal, em 1989 até nossos dias, os principais critérios ecográficos para definir um tumor ovariano como maligno, identicamente reproduzíveis na via transvaginal, têm sido a demonstração de: componente sólido ou cístico multilocular, septos espessos, projeções papilares, espessura e irregularidade da parede, ruptura capsular, ecogenicidade heterogênea, metástases hepáticas e/ou peritoneais e ascite. Acredita-se que o mais relevante indicativo de um tumor maligno à ecografia seja a sua complexidade. De modo geral, mais de 70% das lesões de conteúdo sólido ou complexo são malignas (Figura 256.1).

Sistemas de escore para diferenciar tumores anexiais benignos de malignos foram divulgados, proporcionando resultados alentadores em termos de sensibilidade e valor preditivo negativo (100%). Contudo, importantes limitações persistem quanto a especificidade (73 a 83%) e valor preditivo positivo (32 a 46%).

O advento da ecografia transvaginal tornou possível a obtenção de imagens mais detalhadas da morfologia ovariana. O uso complementário do Doppler colorido, pulsado e de amplitude facilitou o estudo do fluxo sanguíneo nas artérias que nutrem útero e ovários. Vários trabalhos defendem o uso desta técnica para caracterizar o fluxo sanguíneo em lesões ovarianas e uterinas. Resultados quantitativos podem ser obtidos pela determinação dos índices de resistência e pulsatilidade, como já comentado.

Assim, os padrões de fluxo na artéria ovariana são variáveis dependendo da fase do ciclo menstrual. Estudos realizados em animais e humanos têm demonstrado aumento do fluxo ovariano próximo ao momento da ovulação, comprovado pela obtenção de baixos valores do IR e IP. Além disso, vários dados sugerem que é possível detectar mudanças vasculares associadas ao câncer de ovário inicial, usando o Doppler colorido.

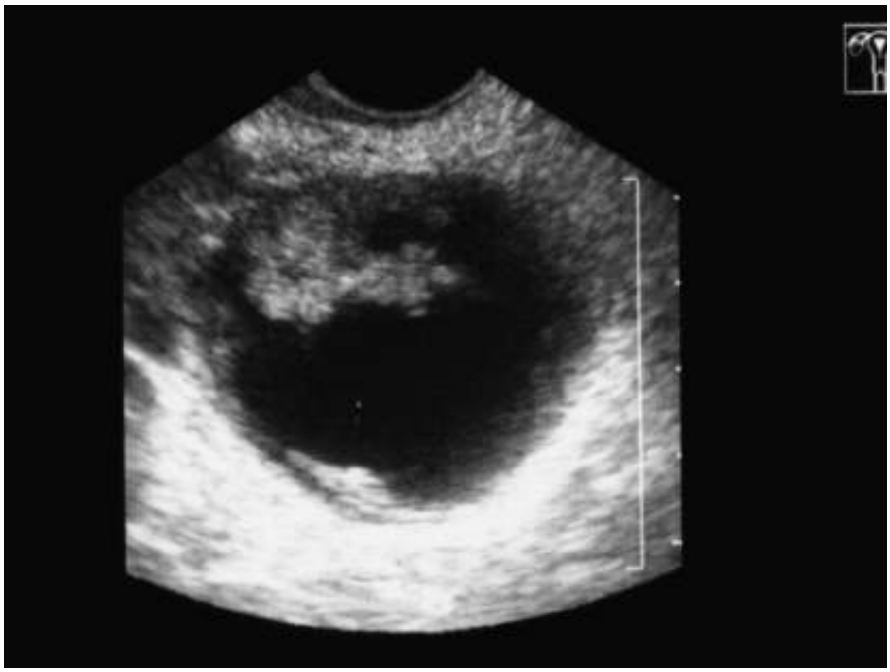

Figura 256.1 Cistadenocarcinoma de ovário. Tumor misto sólido e cístico. Aspecto heterogêneo do componente sólido, com excrescências papilares.

Nas lesões malignas, os vasos neoformados exibem fluxo sanguíneo de baixa impedância e alta velocidade sistólica. Isto pode ser explicado pelo fenômeno de neovascularização que acompanha estes processos, no qual os vasos apresentam limitado tônus vascular devido a diminuição ou ausência da camada muscular ou ainda em razão de numerosos *shunts* arteriovenosos de baixa impedância.

Dos trabalhos publicados sobre Doppler, praticamente todos são concordantes com o achado de menores valores de IR e IP nos tumores malignos quando comparados aos benignos. Contudo, na prática, comprova-se importante sobreposição de medidas de fluxo entre ambos os grupos de tumores. Caso não se estabeleça uma classificação por grupo de patologias, que possibilite separar os tumores benignos, sejam eles funcionais (p. ex., cisto de corpo lúteo, cistos foliculares), decorrentes de processos inflamatórios e/ou infecciosos (pio e hidrossalpinge) ou aqueles considerados ecograficamente típicos (p. ex., teratomas, endometriomas, fibromas, cistadenomas), do resto dos tumores benignos e também malignos, será evidente que o Doppler carecerá de utilidade. Esta diferenciação deve igualmente contemplar a faixa etária das mulheres (férteis, pré ou pós-menopausa) em que estas lesões frequentemente aparecem e confrontá-las com os achados clínicos, para reduzir de maneira significativa a taxa de falso-positivos e cirurgias desnecessárias.

Infelizmente, não existe um valor limiar absoluto que consiga diferenciar tumores benignos de malignos com precisão. De modo geral, embora os valores sejam muito variáveis, pode-se considerar que valores de IR < 0,50 e IP < 1,25 em tumores ovarianos na prémenopausa e algo mais elevados na pós-menopausa são altamente indicativos de malignidade.

A existência e a localização do fluxo sanguíneo, demonstradas pelo Doppler colorido, foram também usadas na

tentativa de caracterizar os tumores ovarianos. Estudos iniciais relataram a impossibilidade de obter registros de fluxos em tumores ovarianos benignos. Alguns autores, como Fleischer *et al*., em 1993, acharam diferenças estatisticamente significativas entre a disposição dos vasos nas lesões benignas, os quais tendem a ser periféricos, em contraposição às malignas, preferentemente centrais.

O conceito impróprio de "ausência de fluxo sanguíneo" nos tumores benignos seria consequência mais de restrições técnicas do que fenômenos relacionados propriamente com a angiogênese, como demonstrado por meio da introdução do Doppler de amplitude ou mediante o emprego de agentes ecorrealçadores de uso intravenoso. No entanto, existe sobreposição de registros com os processos malignos, os quais também podem ser beneficiados por esses recursos (Figura 256.2).

Com relação ao mapa vascular nas lesões benignas, embora seja possível com os atuais recursos identificar vasos na região central do tumor, estes diferem significativamente daqueles que caracterizam os processos malignos e que habitualmente adotam uma disposição anárquica nas áreas sólidas, nas papilas, nos septos e nos crescimentos endo e/ou exofíticos do tumor, contendo *shunts* e divisões vasculares atípicas.

A ecografia tridimensional (3D) possibilita identificar com precisão o trajeto e a regularidade dos vasos tumorais. Os tumores benignos contêm vasos regulares com diâmetros mantidos durante o seu trajeto, enquanto, nos tumores malignos, os vasos são irregulares, anárquicos estreitados e com diâmetros diferentes em seu trajeto. A avaliação subjetiva da morfologia da árvore vascular pode auxiliar na discriminação de tumores ovarianos benignos e malignos, mas acrescenta pouco ao padrão da ecotextura avaliado pela ecografia bidimensional em uma população ordinária de tumores. A reprodutibilidade interobservador da avaliação morfológica vascular por meio da ecografia 3D é moderada para boa, sendo a mudança de calibre e a tortuosidade dos vasos as mais difíceis.

Em resumo, até hoje, não existe um teste de rastreamento ideal para câncer de ovário. Importante número de trabalhos descrevendo a experiência com ecografia transvaginal acrescida pelo Doppler colorido e de amplitude sugerem que os menores valores do IR e IP são observados nos tumores malignos, contudo, a sensibilidade e a especificidade destas técnicas ainda são limitadas, devido ao solapamento dos índices entre lesões benignas e malignas.

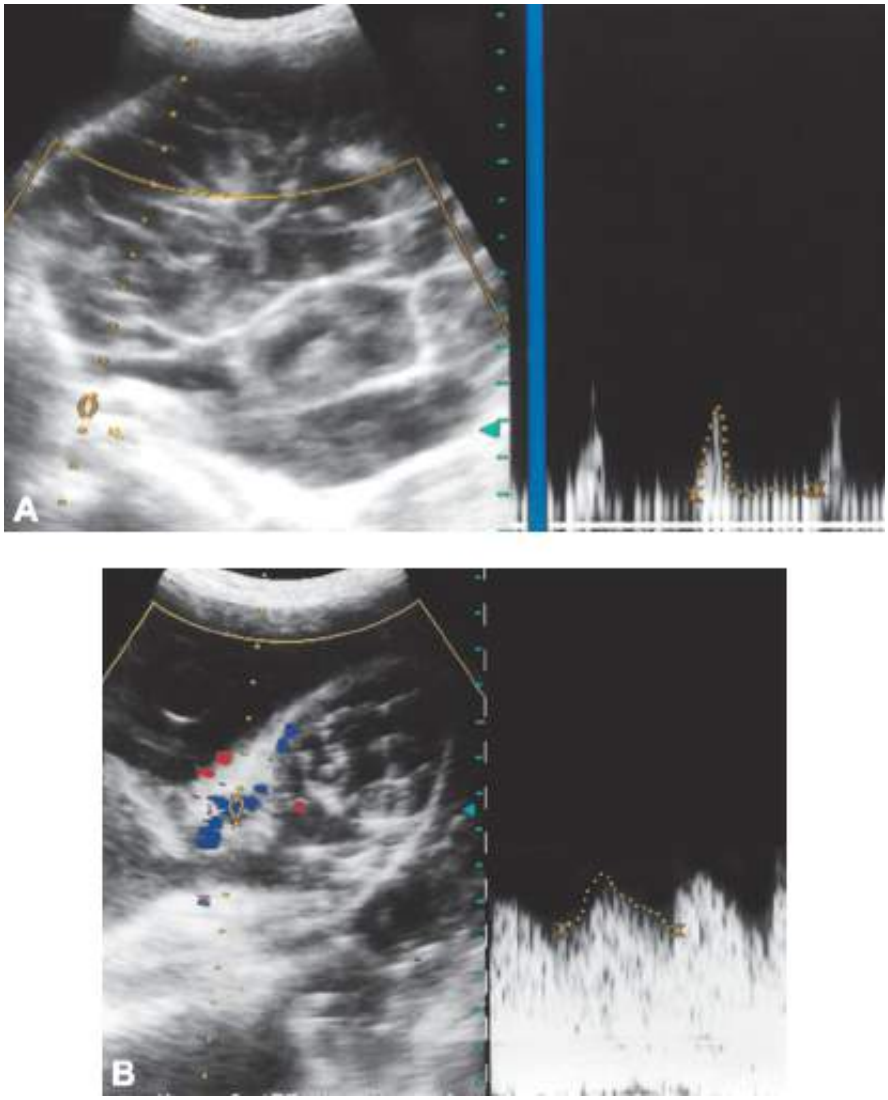

Figura 256.2 Cistadenocarcinoma de ovário. Tumor complexo com áreas sólidas hiperecogênicas e septações irregulares e espessas. O Doppler colorido registra único vaso de localização periférica com fluxo de alta impedância (**A**). O uso de agente ecorrealçador possibilita identificar concentração de vasos no interior de uma área sólida, com padrão de fluxo de baixa impedância (**B**).

Com o emprego de sistemas computadorizados baseados na análise de múltiplas variáveis que relacionam diferentes características morfológicas obtidas por ecografia, o Doppler e a idade prometem resultados alentadores em termos de sensibilidade e especificidade. A isto, devem-se associar a experiência do ecografista e a sensibilidade do equipamento, fatores indispensáveis para garantir o sucesso do diagnóstico.

Avaliação das neoplasias endometriais

Conhecimentos, clínica, apresentação e diagnóstico

O câncer de endométrio é a malignidade ginecológica mais comum nos EUA, responsável por mais da metade de todos os cânceres anualmente diagnosticados. Trata-se da quarta principal causa de morte por câncer em mulheres, sendo superado pelos cânceres de mama, fígado e intestino.

No Brasil, ele é ainda superado pelo câncer de colo uterino, mas a sua incidência relativa vem aumentando em decorrência da expectativa de vida prolongada e do consequente crescimento da população feminina em faixa etária considerada de risco, além do uso de tratamento hormonal e de melhores condições de diagnóstico.

Afeta predominantemente mulheres na peri e pós-menopausa, sendo que 75% dos casos ocorrem depois dos 70 anos, com pico de incidência entre os 58 e 60 anos. Os fatores de risco incluem idade, obesidade, hipertensão arterial, diabetes e prolongada exposição do endométrio aos estrógenos.

O tipo histológico predominante é o adenocarcinoma originário do epitélio glandular endometrial. A hiperplasia endometrial, particularmente se associada a atipia, é considerada lesão precursora. Raramente, um pólipo

endometrial é sede da doença.

O sintoma mais comum, frequente nas mulheres menopausadas, é o sangramento vaginal. Contudo, câncer endometrial é achado em apenas 10% das mulheres que apresentam sangramento nesta fase. Na maioria das vezes, é consequência de condições benignas, como atrofia, hiperplasia e pólipos endometriais. Seu diagnóstico definitivo requer amostra histológica do endométrio obtida por biopsia aspirativa, histeroscópica ou curetagem.

Ecografia transvaginal com Doppler na detecção e no diagnóstico do câncer endometrial

A ecografia transvaginal tem demonstrado ser certamente sensível na detecção de anormalidades endometriais, sendo amplamente utilizada para avaliar o endométrio de mulheres menopausadas. Suas indicações mais comuns incluem: a metrorragia pós-menopausa, mulheres usuárias de tratamento hormonal ou de tamoxifeno por muito tempo como terapia adjuvante no tratamento do câncer de mama e, finalmente, o rastreamento da doença em mulheres assintomáticas com fatores de risco para desenvolvê-la.

No âmbito da ecografia bidimensional, a medição da espessura endometrial tem demonstrado ser sensível para o diagnóstico de câncer em mulheres de risco, mas, infelizmente, pouco específica. Esta técnica é muito reproduzível, o que tem facilitado o seu uso na prática clínica.

O endométrio normal na pós-menopausa é fino (5 mm de espessura ou menos) e avascular ao Doppler colorido. Entretanto, a espessura endometrial e a possibilidade de vascularização podem ser influenciadas pela administração de estrógenos exógenos, alterando os parâmetros de normalidade. Alguns trabalhos têm demonstrado que se a linha endometrial é claramente visível e fina (menor do que 5 mm, incluindo ambas camadas) correlaciona-se a endométrio histologicamente atrófico, o que virtualmente exclui o câncer, podendo, portanto, evitar-se a biopsia.

O sinal ecográfico cardinal do câncer de endométrio é a comprovação de endométrio anormalmente espessado. No entanto, este achado não é específico, o que pode ser constatado em lesões endometriais benignas, como hiperplasias, pólipos, endometrite ou miomas submucosos. A análise da textura endometrial é capaz de auxiliar em algumas vezes. A ocorrência de pequenos espaços císticos dentro do endométrio ecogênico é sugestiva de hiperplasia, atrofia ou pólipo endometrial, enquanto a comprovação de ecogenicidade endometrial heterogênea favorece o diagnóstico de câncer. Apesar destes reparos, registra-se sobreposição dos achados entre as várias causas de espessamento.

Na tentativa de melhorar a especificidade da ecografia transvaginal e diferenciar causas benignas de malignas responsáveis pelo endométrio espessado, vários investigadores têm defendido a avaliação do fluxo endometrial e das artérias uterinas por Doppler.

Os tumores malignos produzem fatores angiogênicos que estimulam a formação e o crescimento de vasos. Como inicialmente descrito, estes apresentam padrão de distribuição irregular, falta de músculo liso intimal e numerosas comunicações arteriovenosas. Tais vasos são responsáveis pelas áreas de vascularização aumentada, com diminuição da impedância de fluxo, demonstráveis pelo Doppler colorido e de amplitude na maioria das lesões malignas.

No útero, vários parâmetros foram examinados, como as medidas do IR e IP nas artérias uterinas, a avaliação visual do fluxo sanguíneo endometrial pelo Doppler e a determinação dos índices intratumorais.

Algumas publicações mostraram resultados promissores. Assim, autores registraram, nas artérias uterinas de mulheres portadoras de câncer de endométrio, valores de IR sensivelmente menores que aqueles procedentes de endométrios histologicamente normais, atualmente questionáveis.

Já a comprovação do aumento virtual da vascularização endometrial foi relatada em quase todos os casos de câncer endometrial, em contraposição às situações de atrofia ou hiperplasia, frequentemente avasculares. Contudo, alguns trabalhos refutam estas afirmações que demonstram a ausência de sinais Doppler também em tumores malignos.

A avaliação da vascularização da lesão, nos espécimes histológicos examinados, comprovou correlação significativa aos resultados relatados pela ecografia com Doppler. Todos os cânceres com aumento da vascularização ao Doppler apresentam vasos de parede fina, tanto no centro quanto na periferia do tumor. Entretanto, vasos com estas características também foram encontrados em alguns pólipos endometriais, particularmente quando ocorre necrose ou processo inflamatório, acompanhados de diminuição da impedância de

fluxo e orientando, portanto, a malignidade. Por outro lado, a falta de vascularização nos processos neoplásicos não deve levar a falso juízo de segurança, uma vez que alguns cânceres, como já comentado anteriormente, podem apresentar-se avasculares ao Doppler.

Esta disparidade nos resultados seguramente está na dependência de fatores técnicos decorrentes dos equipamentos e dos mapeamentos por velocidade ou amplitude utilizados, o que redunda em uma diferença de sensibilidade para a detecção de sinais vasculares débeis. Hoje, a sua identificação é favorecida mediante o uso de agentes ecorrealçadores, como comprovado em outros órgãos, ou quando o Doppler de amplitude é empregado (Figura 256.3).

Vários valores do IR e IP postularam-se como limiares para diferenciar lesões endometriais benignas de malignas, com a intenção de auxiliar a redução do número de procedimentos invasivos, comumente realizados em mulheres na pós-menopausa para investigação do endométrio. Porém, considerável sobreposição de valores do IR e IP é comprovada em um amplo espectro de doenças endometriais, que inclui o câncer, a hiperplasia, os pólipos, a endometrite crônica e os miomas submucosos.

A bem estabelecida importância preditiva da profundidade da invasão miometrial no carcinoma de endométrio em relação ao comprometimento linfonodal despertou o interesse de alguns investigadores em examinar, pela ecografia com Doppler de amplitude, o endométrio tumoral, previamente à cirurgia, na tentativa de identificar fatores prognósticos da doença, com resultados interessantes. Dos dados disponíveis, emerge o conceito de que a densidade vascular, avaliada pelos escores, associada aos valores do IR intratumor são os parâmetros mais preditivos, entre os diversos estudados, correlacionando-se significativamente a invasão miometrial, grau histológico, estádio da doença e comprometimento linfonodal. Foi observado que os cânceres menos vascularizados e com valores maiores do IR, independentemente do tamanho tumoral e tipo histológico, apresentam-se preferentemente no estádio I da doença para os graus histológicos 1 e 2. Em contraposição, os caracterizados pelos numerosos vasos de baixa impedância de fluxo mostram significativa associação aos estádios II e III, invasão miometrial profunda e linfonodal comprovada (ver Figura 256.3). Contudo, novos estudos prospectivos e randomizados deverão ser realizados para avaliar o seu real valor prognóstico.

É conhecido o fato de que mulheres na pós-menopausa com história de câncer de mama em uso prolongado de tamoxifeno, excelente antiestrógeno no tecido mamário, são consideradas de risco para câncer endometrial. Estudos prospectivos têm detectado maior risco de padecer da doença quando a medicação é utilizada por mais de 5 anos. Embora no início tenha sido relatado que o Doppler, nas modalidades colorido e de amplitude, possa ser útil neste grupo de pacientes, parece que esta técnica não se mostra efetiva na avaliação de patologia endometrial relacionada com o tamoxifeno. Inclusive, foi apontado que este fármaco produz alterações do fluxo sanguíneo endometrial e da aparência capazes de mimetizar o câncer em pacientes com endométrio histologicamente benigno.

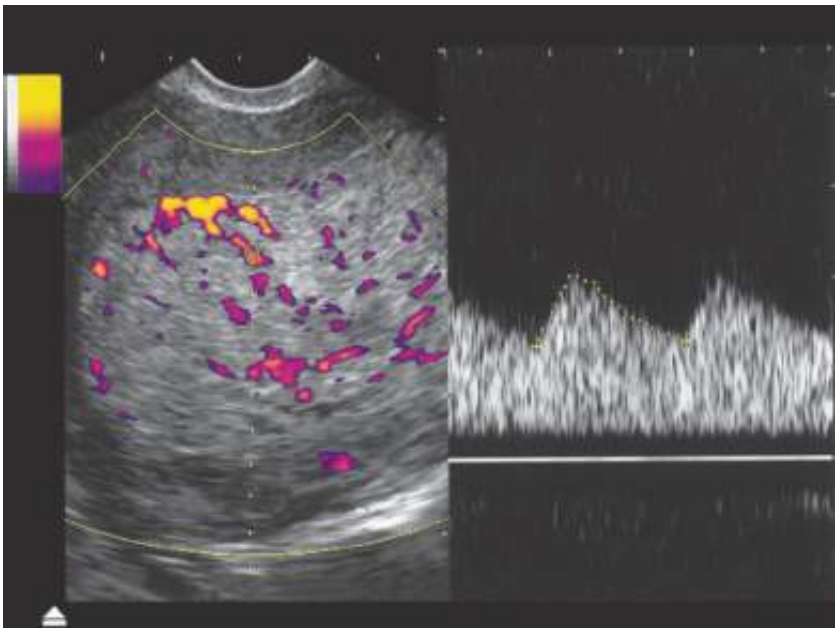

Figura 256.3 Adenocarcinoma de endométrio – estádio III G3. O Doppler de amplitude revela grande número de vasos intratumores, caracterizando intensa atividade angiogênica, com fluxo sanguíneo de baixa impedância.

Em suma, a ecografia transvaginal é bastante sensível para detectar anormalidades endometriais, porém carece de especificidade como demonstrável na sobreposição das apresentações ecográficas das lesões benignas e malignas do endométrio. Os resultados obtidos com o uso do Doppler colorido na avaliação do endométrio na pósmenopausa têm sido também controversos, não dispondo ainda de dados suficientes que recomendem a avaliação ou o rastreamento do câncer endometrial com esta técnica. Entretanto, na prática, a simples visão de vasos no interior do endométrio, em mulheres na pósmenopausa com mais de 5 anos de amenorreia, deve ser considerada se como um achado anormal, máxime se o mapa vascular mostra *shunts* e fluxos de baixa impedância (ver Figura 256.3). É importante lembrar que alguns fármacos (p. ex., vasodilatadores, ansiolíticos, hipotensores, anti-inflamatórios), terapias antineoplásicas ou situações exploratórias podem afetar os resultados.

Com relação à ecografia tridimensional (3D), esta oferece uma série de modos únicos para estudar o endométrio e o útero, como: a navegação virtual, TUI (*tomographic ultrasound imaging*), VCI (*volume contrast imaging*) e VOCAL (*volume organ computer aided analysis*).

Uma questão de suma importância no momento de realizar a ecografia 3D com power Doppler é referente aos *settings* empregados. A navegação multiplanar virtual possibilita fazer varredura do útero em todos os planos do espaço. TUI facilita obter até nove secções nos três planos do espaço e apresentá-las de modo similar a TAC ou ressonância nuclear magnética (RNM). Recentes estudos aplicaram esta técnica para avaliar a invasão miometrial no câncer de endométrio, com 100% de sensibilidade na detecção de invasão > 50%.

Já o método VOCAL torna possível calcular o volume endometrial e, quando se emprega o power Doppler, estimar índices vasculares (índice de vascularização [VI], índice de fluxo [FI] e índice de vascularização e fluxo [VFI]), com valores mais elevados em relação a doenças endometriais benignas. Este método tem-se mostrado reproduzível.

Vários estudos também comprovaram que o volume endometrial resulta ser mais específico que a medição da espessura endometrial para o diagnóstico de câncer, sendo, portanto, um parâmetro a ser considerado.

A ecografia 3D e as ferramentas a ela associadas apresentam novas possibilidades na abordagem do estadiamento pré-cirúrgico do câncer de endométrio. De momento, existem poucas publicações capazes de referendar a utilização deste método além do campo da investigação. Não obstante, convém ter em conta as possibilidades de uma tecnologia que, cada vez mais, está sendo introduzida de maneira majoritária nas plataformas da ecografia, melhorando a resolução desta e dotando-a de um potencial muito rentável.

Miscelânea de aplicações

A ecografia transvaginal com Doppler colorido tem apresentado uma função fundamental em confirmar ou sugerir a natureza benigna de um tumor anexial ou uterino. Assim, cistos hemorrágicos, alterações das tubas uterinas, torção ovariana, malformações vasculares e tumores pediculados são processos benignos que podem ser diagnosticados por meio da ecografia com Doppler.

O cisto de corpo lúteo hemorrágico é complicação bastante frequente da ovulação. Por meio de adequada avaliação clínica, na maioria dos casos, o diagnóstico é feito com facilidade. Não é infrequente que todo o corpo lúteo fique ocupado pela granulosa-teca luteinizada, sem deixar o espaço central do hematoma. Nestes casos, adota o aspecto de massa redonda e irregular que se torna difícil de diferenciar sonograficamente do resto do parênquima ovariano, podendo, portanto simular um tumor sólido. A ecografia com Doppler colorido pode ajudar a confirmar o diagnóstico, ao demonstrar a existência de imagens vasculares em “anel” e ausência de fluxo no centro da lesão (Figura 256.4).

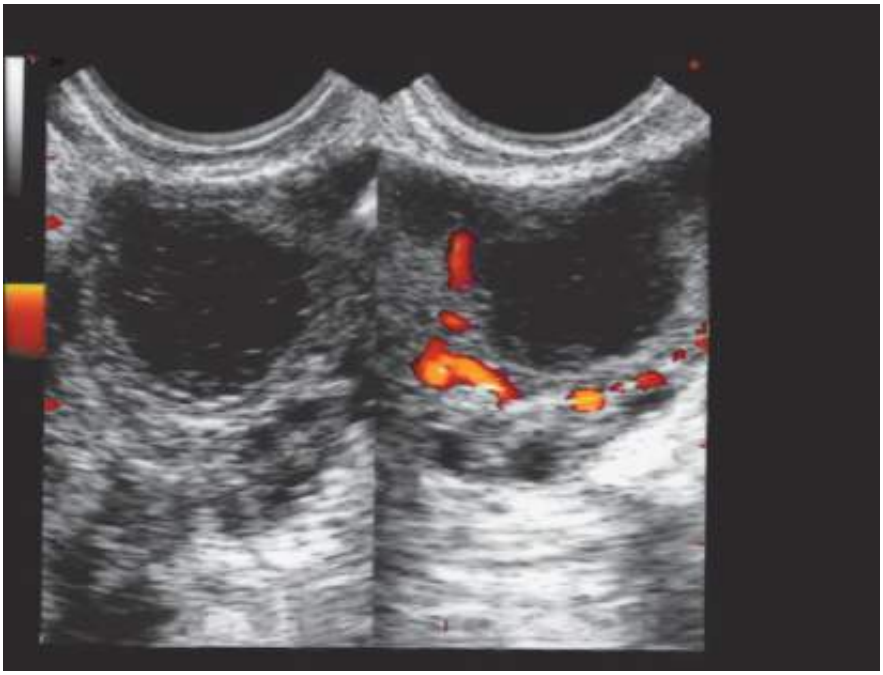

Figura 256.4 Cisto de corpo lúteo hemorrágico. Imagem cística, finamente ecogênica com septos de fibrina. O Doppler de amplitude mostra o seu conteúdo avascular, com vasos distribuídos perifericamente na parede.

As alterações das tubas uterinas devem ser consideradas como diagnóstico diferencial ante comprovação de um tumor anexial cístico complexo. A piossalpinge constitui, por regra geral, a sequela principal da doença inflamatória pélvica, podendo também ser expressão de síndromes aderenciais secundárias à endometriose ou a cirurgias abdominopélvicas. Ecograficamente, apresenta-se como uma lesão alargada e tortuosa, de ecotextura complexa com septações e/ou debris no seu interior. O diagnóstico é, em geral, auxiliado pela história clínica de dor pélvica, febre e corrimento vaginal. Padrões de baixa impedância de fluxo são habitualmente descritos, característica esta que comparte com os abscessos tubo-ovarianos, refletindo a sua natureza inflamatória.

A torção ovariana é capaz de simular um tumor anexial sólido. Além disso, a própria torção pode ser precipitada por um tumor na gônada, tal como o teratoma de ovário. Embora a ausência de fluxo no Doppler colorido e de amplitude seja útil para detectar esta alteração, a ocorrência de fluxo arterial tem ocasionalmente sido relatada em quadros de torção ovariana secundária à cirurgia.

As varizes pélvicas são uma entidade bastante comum que pode ser causa de dor pélvica crônica. São próprias, basicamente, de mulheres multíparas, portadoras de ovários policísticos, tromboses venosas e ou cirurgias vasculares periféricas. Podem ser assintomáticas ou cursar com algias crônicas de intensidade variável. Facilmente identificadas por seus trajetos serpiginosos, raramente são confundidas com tumores. Entretanto, no caso de situações duvidosas, o uso do Doppler é útil para confirmar a sua origem venosa (Figura 256.5).

As malformações arteriovenosas dos vasos pélvicos e uterinos são lesões incomuns. Podem apresentar-se como um tumor anexial cístico, predominantemente complexo nos registros ecográficos endovaginais. A ecografia com Doppler colorido e de amplitude pode demonstrar a origem vascular destas lesões, com evidência de vascularização aumentada, um padrão espectral de turbulência e a existência de *shunts* arteriovenosos de baixa impedância.

Os liomiomas uterinos são os tumores pélvicos mais frequentes da mulher. Contêm baixo número de mitoses e, excepcionalmente, sofrem transformação maligna. Dependendo da sua localização e do tamanho, podem simular um tumor anexial. Ecograficamente, aparecem como nódulos, geralmente arredondados, bem delimitados e, por vezes, com zonas de ecogenicidade variável, dependendo da proporção de tecido fibroso e do tamanho tumoral. O Doppler possibilita a detecção de vasos procedentes da musculatura miometrial que irrigam o mioma, formando ao seu redor um anel regular de angiogênese e, com menos frequência, vasos centrais que se desenvolvem em resposta à atividade angiogênica das próprias células tumorais, associada a fenômenos inflamatórios e necróticos subjacentes. Os IR e IP que se registram nos vasos são idênticos aos dos vasos intramiometriais, orientando a benignidade, embora se possa comprovar sobreposição de valores com tumores malignos como consequência da ação dos esteroides e pelos fenômenos degenerativos que frequentemente os acompanham.

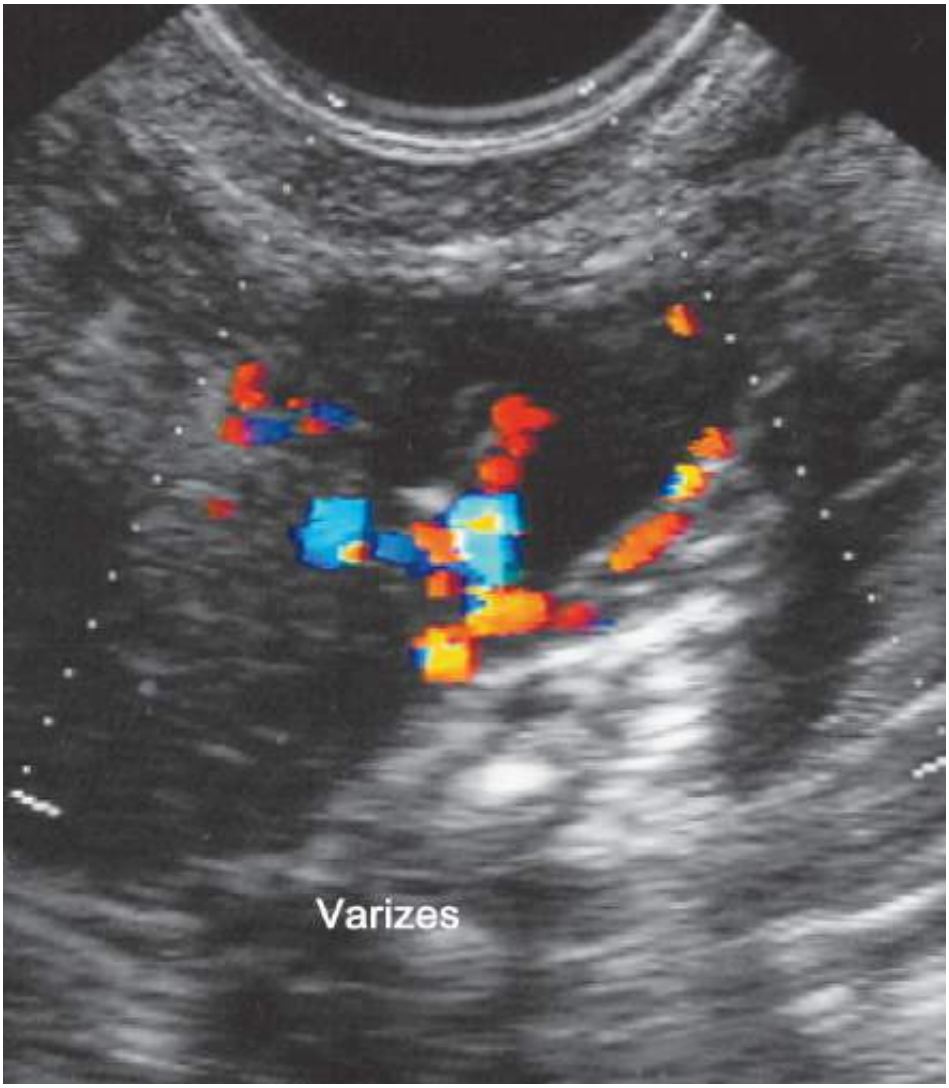

Figura 256.5 Varizes pélvicas paracervicais. Intensa vascularização ao Dop-pler colorido com vasos venosos de grosso calibre.

A ecografia com Doppler colorido e de amplitude também pode ser útil no diagnóstico e na avaliação da recorrência da doença trofoblástica gestacional e do coriocarcinoma. A doença trofoblástica gestacional é entidade que engloba várias patologias, as quais se caracterizam pela proliferação anormal do trofoblasto e têm em comum a produção aumentada da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (b-hCG), procedem do córion fetal, respondem bem à quimioterapia e apresentam intensa atividade angiogênica, com produção de focos de hemorragia e necrose. Embora suas manifestações clínicas sejam típicas (amenorreia, metrorragia, b-hCG elevada e desproporção amenorreia-tamanho uterino), o diagnóstico completa-se com a ecografia. Esta mostra áreas microvesiculares, arredondadas, localizadas dentro do útero, comparadas com "flocos de neve", "interferências de televisão" ou "favo de abelha". Os fenômenos hemorrágicos são muito frequentes, visto que não é incomum identificar áreas desprendidas e hematomas no seu interior. Tanto a mola quanto o coriocarcinoma exibem um mapa vascular intenso em toda a zona neoplásica. Identificam-se múltiplos *shunts* em uma vascularização com valores de IR e IP extremamente baixos. O Doppler é considerado, na atualidade, o meio ideal para determinar a extensão da neoplasia e controlar a resposta à quimioterapia. A redução dos fluxos e elevação dos índices são indicativos de boa resposta.

Os pólipos uterinos pediculados e fibromas submucosos podem projetar-se na cérvice uterina e caracterizar um verdadeiro tumor. As imagens ecográficas com Doppler servem para demonstrar a vascularização aumentada dessas lesões, assim como a constatação do pedículo vascular que as acompanha.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 16 | Oncologia

Coordenadores
René C. Gansl
Renata Arakelian

Parte 1 | Câncer Cutâneo
- **Capítulo 257 | Câncer Cutâneo | Considerações**
- **Capítulo 258 | Prevenção do Câncer de Pele | Tratamento das Queratoses Actínicas**
- **Capítulo 259 | Carcinoma Basocelular**
- **Capítulo 260 | Carcinoma Espinocelular**
- **Capítulo 261 | Melanoma Cutâneo**

Parte 2 | Cabeça e Pescoço
- **Capítulo 262 | Introdução à Cirurgia de Cabeça e Pescoço**
- **Capítulo 263 | Doenças Cirúrgicas da Glândula Tireoide**
- **Capítulo 264 | Câncer Oral**

Parte 3 | Pneumologia
- **Capítulo 265 | Câncer de Pulmão**

Parte 4 | Aparelho Digestório
- **Capítulo 266 | Câncer de Esôfago**
- **Capítulo 267 | Câncer Gástrico**
- **Capítulo 268 | Câncer Hepático**
- **Capítulo 269 | Câncer de Pâncreas**
- **Capítulo 270 | Câncer Colorretal**
- **Capítulo 271 | Câncer de Canal Anal**

Parte 5 | Câncer Ginecológico
- **Capítulo 272 | Carcinogênese**
- **Capítulo 273 | Câncer de Mama**
- **Capítulo 274 | Câncer do Colo Uterino**
- **Capítulo 275 | Câncer do Endométrio**
- **Capítulo 276 | Câncer do Ovário**
- **Capítulo 277 | Câncer da Vulva**
- **Capítulo 278 | Doença Trofoblástica Gestacional**

Parte 6 | Aparelho Urinário
- **Capítulo 279 | Câncer de Rim**
- **Capítulo 280 | Câncer de Bexiga**
- **Capítulo 281 | Câncer de Próstata**
- **Capítulo 282 | Câncer de Testículo**

Parte 7 | Tumores Ósseos
- **Capítulo 283 | Lesões Ósseas Tumorais e Pseudotumorais**

Parte 8 | Sarcomas de Partes Moles
Capítulo 284 | Sarcomas de Partes Moles

Parte 9 | Quimioterapia
Capítulo 285 | Oncologia Geral
Capítulo 286 | Bases da Quimioterapia
Capítulo 287 | Emergências Oncológicas em Unidade de Terapia Intensiva

Parte 10 | Radioterapia
Capítulo 288 | Radioterapia | Considerações
Capítulo 289 | Tomografia por Emissão de Pósitrons
Capítulo 290 | Cuidados Paliativos

Parte 1 | Câncer Cutâneo

Capítulo 257

Câncer Cutâneo | Considerações

Fernando Henrique Sgarbi Parro

Dentre todos os tipos de câncer, os tumores cutâneos são os que apresentam maior incidência mundial. Com a degradação do meio ambiente, o efeito estufa e a redução da camada de ozônio, o ser humano está cada vez mais exposto à radiação ultravioleta, assim como às substâncias químicas que, consequentemente, aumentam os fatores de risco de câncer.

Dados epidemiológicos de todo o mundo mostram que a incidência de câncer de pele praticamente dobra a cada 10 anos e, alarmantemente, ocorre em indivíduos cada vez mais jovens. Nos anos 1980, o câncer cutâneo era mais frequente nos pacientes com mais de 50 anos; nos anos 1990, nos pacientes acima dos 40 anos e atualmente, observamos cada vez mais jovens de 30 ou até pouco mais de 20 anos, com câncer de pele ou pelo menos com deterioração precoce da pele, seja envelhecimento cutâneo, alterações solares benignas ou lesões pré-malignas. A estimativa de sobrevida em 5 anos do paciente com câncer cutâneo é de 73% nos países desenvolvidos, 56% nos países em desenvolvimento, com média de 69%. De acordo com o National Cancer Institute (NCI) estimam-se nos EUA, para 2012, 2.000.000 (dois milhões) de casos novos de câncer de pele não melanoma.

No Brasil, os últimos dados estatísticos do Instituto Nacional de Câncer (INCA) são de 2012 e estimam que a incidência dos tumores de pele não melanoma no Brasil será de 134.170 casos novos, e os melanomas, 6.230 casos novos, totalizando 140.400 casos.

Tal incidência é mais que o dobro do segundo tipo mais frequente: o câncer de próstata, com 60.180 casos e o câncer de mama, com 52.680 casos; seguido pelos cânceres de traqueia, brônquio e pulmão, com 27.370 casos; estômago com 20.090 casos; colo do útero com 17.540 casos etc. (Tabela 257.1).

Os tumores cutâneos mais comuns são carcinomas basocelulares (80%), carcinomas espinocelulares (15%) e melanomas (5%).

Embora o carcinoma basocelular seja o mais frequente, com baixo índice de mortalidade, temos um altíssimo número de pacientes com mutilações, pois como a ocorrência é predominante na face, quase sempre acomete estruturas nobres, como nariz, pálpebras e orelhas.

Considerando os dados anteriores, associados ao conhecimento de que a incidência do câncer de pele aumenta após os 30 anos de idade, e a raça humana vem apresentando maior sobrevivência, devem ser esperados números alarmantes para os próximos anos, com o aumento da faixa da população com mais de 30 anos.

A degradação do meio ambiente, com a destruição progressiva da camada de ozônio e o aumento da intensidade da radiação solar ultravioleta (UVA e UVB), também contribui para este quadro.

Práticas de bronzeamento artificial em câmaras de UV também se mostraram danosas, pois a radiação UV tem efeito cumulativo e os danos só são notados vários anos mais tarde.

Nos capítulos a seguir serão apresentados os fatores de risco e quais as condutas recomendadas para a prevenção correta contra o câncer de pele e os protocolos de tratamento.

Tabela 257.1 Estimativa da incidência de câncer no Brasil para 2008, segundo o INCA.

Neoplasia primária	Estimativa de casos novos		
	Masculino	Feminino	Total

Próstata	60.180	–	60.180
Mama feminina	–	52.680	52.680
Traqueia, brônquio e pulmão	17.210	10.110	27.370
Cólon e reto	14.180	14.960	29.140
Estômago	12.670	7.420	20.090
Colo do útero	–	17.540	17.540
Cavidade oral	9.990	4.180	14.170
Esôfago	7.770	2.650	10.420
Leucemias	4.570	3.940	8.510
Pele melanoma	3.170	3.060	6.230
Outras localizações	43.120	38.720	81.840
Pele não melanoma	62.680	71.490	134.170

Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10. INCA = Instituto Nacional de Câncer.

Deve-se ficar atento para os "sinais de alerta" em lesões de pele:

- Assimetria (diâmetros diferentes)
- Bordos com contorno irregular
- Cores variadas em uma mesma lesão
- Diâmetro maior que 6 mm
- Crescimento de lesão preexistente
- Alteração na superfície (aparecimento de nódulo)
- Aparecimento de halo hiperêmico ou despigmentado
- Prurido ou dor
- Ferimentos que não cicatrizam por mais de 4 semanas
- Aparecimento de lesão nova, pigmentada ou não
- História familiar de melanoma.

Quase sempre o tratamento de primeira escolha dos tumores cutâneos é cirúrgico, salvo casos de impossibilidade, por falta de condição clínica ou doença avançada, situação em que a radioterapia pode ser utilizada como tratamento adjuvante ou de segunda escolha. A crioterapia, os quimioterápicos tópicos e, mais recentemente, a terapia fotodinâmica vêm sendo empregados com bastante critério, apenas em lesões pré-malignas ou carcinomas cutâneos superficiais. Vacinas, quimioterapia sistêmica e imunoterapia ainda têm papel reservado, sendo empregadas principalmente em protocolos de pesquisas, com prognóstico reservado.

Como regra sem exceção, o tratamento cirúrgico do paciente oncológico deve ter como primeiro objetivo a exérese do tumor com margens laterais profundas e adequadas, isto é, a cirurgia não deve manipular o tumor e sim os tecidos sadios próximos a ele. Fica como segundo objetivo a preocupação com a melhor reconstrução possível, que não comprometa o tratamento oncológico e que possibilite a melhor reabilitação funcional e estética do paciente, utilizando as técnicas que ofereçam os melhores resultados.

Não adianta realizar uma reconstrução perfeita sobre área que ainda tem tumor.

Os exames anatomopatológicos devem ser solicitados *sempre*, para esclarecer ou confirmar o diagnóstico clínico e estadiar a doença.

A biopsia excisional, com margem de 1 a 2 mm, para o melanoma, e o exame anatomopatológico de congelação transoperatório para os carcinomas cutâneos, visualizando todas as margens laterais e profundas da peça retirada, são praticamente obrigatórios em quase todos os casos atualmente.

Os tratamentos oncológicos são obrigatoriamente de caráter multidisciplinar. Sendo assim, as condutas perante

os tumores cutâneos, necessariamente, terão a participação de dermatologistas, cirurgiões plásticos, oncologistas clínicos, cirurgiões gerais, médicos especialistas em medicina nuclear, radioterapia e psicólogos.

Frequentemente, o paciente é operado por equipes múltiplas, com participação conjunta de cirurgia geral, ginecologia, mastologia, urologia, cirurgia vascular, cirurgia torácica, cirurgias da cabeça e pescoço, neurocirurgia e cirurgia plástica. A integração multidisciplinar conseguida nos grandes centros é obrigatória para o tratamento do paciente com câncer.

Desnecessário afirmar que os profissionais envolvidos devem se dedicar ao estudo específico da oncologia, pois, como em todas as áreas da medicina, novas descobertas são feitas diariamente, obrigando-nos a realizar atualizações constantemente, visando a diagnósticos cada vez mais precoces e tratamentos menos agressivos e mais eficientes. A dermatoscopia digital e a microscopia confocal auxiliam no diagnóstico e na determinação dos limites de um tumor cutâneo.

Os recursos diagnósticos e as alternativas terapêuticas têm técnicas rapidamente atualizadas. Na cirurgia plástica reparadora, imagens obtidas com tomografia computadorizada helicoidal, ressonância nuclear magnética, moldes plásticos do segmento craniofacial (de polímeros catalisados por *laser*), obtidos a partir de imagens tomográficas computadorizadas, possibilitam a avaliação pré-operatória precisa, assim como o planejamento e a simulação do procedimento cirúrgico.

Recentes publicações,[1–3] descrevem os mais atualizados conceitos na indicação e utilização do estudo do linfonodo sentinela (LNS) para o melanoma cutâneo. Não se pode admitir atualmente a abordagem de um paciente com melanoma, sem a utilização correta de tais conhecimentos.

Como veremos nos capítulos seguintes, o LNS deve ser pesquisado em situações específicas, com linfocintigrafias. Este exame evidencia os linfonodos que podem estar acometidos por metástases locorregionais, nas cadeias linfáticas correlacionadas, assim como locais de drenagem linfática anômalos, principalmente para lesões no torso. A PET-CT também vem sendo utilizada no auxílio da localização do LNS, além do estadiamento clínico. O procedimento cirúrgico para pesquisa do LNS deve ser executado sob anestesia geral, auxiliado por um aparelho de *gamma probe* e injeção intradérmica perilesional (ou pericicatricial) de azul patente V.

O que se tem hoje como prática médica de primeira linha certamente estará obsoleto em poucos anos e novas alternativas melhores estarão à nossa disposição. É com esta certeza que devemos continuar nosso trabalho, sempre atentos e com mente crítica para seguir um caminho produtivo.

Capítulo 258

Prevenção do Câncer de Pele | Tratamento das Queratoses Actínicas

Alessandra Haddad e Rummennig Olinda de Albuquerque

Introdução, epidemiologia, fatores de risco e clínica

Resultado do acúmulo da exposição solar na pele, as queratoses actínicas (QA) são lesões epiteliais pré-malignas que podem resultar em câncer de pele. Numerosos estudos vêm tentando estimar a verdadeira prevalência de QA na população em geral, com taxas de prevalência e incidência variadas. Alguns estudos evidenciam prevalência geral de QA entre 11 e 25% e até 60% em indivíduos acima dos 40 anos de idade no hemisfério sul. A expressão de QA é dependente de uma combinação de exposição solar cumulativa e sensibilidade individual ao sol; dessa maneira, sua distribuição depende de muitas variáveis como idade, sexo, raça, lugar de nascimento, área de residência, ocupação, estado socioeconômico e tipo de pele.

A Austrália é o país com a maior taxa conhecida de QA do mundo, com uma prevalência de 40 a 60% encontrada em uma população caucasiana acima de 40 anos. Um estudo realizado na Inglaterra evidenciou uma prevalência geral de 15,4% de lesões de QA em homens e 5,9% em mulheres. Em pacientes acima de 70 anos, essa proporção foi de 34,1% e 18,2%, respectivamente.

No Brasil as estatísticas são desconhecidas, mas a prática clínica demonstra uma prevalência comparável à Austrália, provavelmente devido à localização geográfica e à variabilidade étnica no país.

As QAs representam um estágio precoce de atipias nas camadas espinhosas, sendo consideradas por alguns patologistas como carcinoma *in situ* devido a sua progressão para carcinoma espinocelular (CEC) invasivo. Existem relatos de que 82% dos CECs invasivos se originem em uma lesão, ou seja, são contíguos a uma lesão de QA. Entretanto, a maioria das QAs não se transforma em CEC invasivo.

A literatura mostra diversos graus de progressão para CEC invasivo, que variam de 0,025 a 1% até 16 a 20%, não havendo consenso.

A radiação ultravioleta (RUV) é claramente associada aos estágios da carcinogênese, incluindo iniciação, promoção e progressão tumoral. A exposição à RUV em grandes áreas da pele induz a promoção e progressão de queratinócitos já danificados geneticamente, resultando no desenvolvimento de QA. Os mecanismos do desenvolvimento das QAs incluem mudanças na expressão de oncogenes e genes supressores tumorais, atividade apoptótica e de proliferação celular alteradas, supressão de interferonas (IFNs) e modificações na expressão da isoenzima ciclo-oxigenase (COX).

Sardas na infância, olhos azuis, cabelo vermelho também representam características de um fenótipo predisposto. Associado a algumas das características anteriores, o risco aumenta significativamente. Outros fatores de risco são pacientes imunodeprimidos (AIDS, transplantados, tratamentos com imunossupressores), pacientes submetidos à puvaterapia, exposição a arsênico e com infecção pelo papilomavírus e os que moram em áreas de depleção de ozônio também podem ter aumento de QA e câncer de pele.

Há, ainda, as doenças genéticas raras que podem aumentar o risco de QA por causar sensibilidade aumentada à radiação UV, diminuição da proteção da melanina e risco aumentado de mutação secundário à instabilidade do DNA ou falência no reparo do DNA. Estas doenças incluem albinismo oculocutâneo, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne e síndrome de Rothmund-Thomson, e em algumas delas as QAs podem aparecer na infância.

As QAs são clinicamente caracterizadas por pápulas ou placas escamosas, ceratóticas, verrucosas, cor da pele,

eritematosas ou acastanhadas, localizadas geralmente em indivíduos cujas áreas de pele clara estiveram expostas ao sol. Apresentam bordas indefinidas ou discretas e a pele adjacente apresenta sinais de atrofia e fotodano. Na grande maioria das vezes seu diagnóstico é clínico e deve incluir a inspeção e palpação da lesão na busca de infiltração, o que pode sugerir um CEC onde a avaliação histopatológica for necessária.

A distribuição anatômica das lesões correlaciona-se com as áreas que recebem a maior quantidade de radiação solar, ou seja, cabeça, pescoço e membros superiores. Algumas causam sensibilidade, prurido ou ardência. Uma QA geralmente é mais palpável que visível.

Tendo em vista que as QAs, além de marcadores de risco, possam ser o processo inicial de uma possível lesão de CEC, recomenda-se que todas as QAs devam ser tratadas. Para a escolha do tratamento deve-se considerar o aspecto geral da pele e o tamanho da área a ser tratada, o paciente em si e a suas condições clínicas, o número de lesões, evolução do tratamento a tolerabilidade do paciente, custo e aderência do paciente ao tratamento proposto.

Os tratamentos para QAS podem ser divididos em tratamentos direcionados para a lesão e tratamento do "campo de cancerização".

Os tratamentos direcionados para a lesão têm sido a abordagem mais comumente utilizada, principalmente na existência de lesões únicas e hiperceratóticas. Lesões isoladas geralmente envolvem procedimentos ablativos locais como crioterapia, eletrocauterização, curetagem, *laser* ablativo. Esses são tratamentos convencionais que agem por meio da destruição celular local na área tratada; dessa maneira afetam a pele adjacente à lesão, com chance de deixar cicatrizes ou áreas hipopigmentadas.

Múltiplas lesões de QAs podem indicar terapêutica do "campo de cancerização", já que esse parece levar a novas lesões de neoplasias após remoção das lesões primárias. Sabe-se que para cada queratose actínica visível temos 15 a 20 lesões subclínicas em desenvolvimento, por isto a importância de tratar as regiões com múltiplas queratoses como promoção de prevenção secundária ao câncer de pele. Tratamentos de campo envolvem tratamento de área toda com dano actínico.

Tratamentos de áreas maiores, "campo de cancerização", incluem terapias tópicas como diclofenaco 3% gel, 5-fluoruracila e imiquimod 5% creme e também terapia fotodinâmica, os quais têm demonstrado eficácia no tratamento de QA em ensaios clínicos. Tratamentos ablativos em áreas grandes também podem ser realizados, como *peelings* químicos e *resurfacing* a *laser*.

Terapias

Direcionadas à lesão

Nesta terapia, a crioterapia tem sido o tratamento de escolha. É um método simples, de baixo custo, que usa nitrogênio líquido na remoção de lesões isoladas. Entretanto, apresenta como efeitos colaterais dor durante o tratamento, bolhas e despigmentação residual. Apesar de ser um dos métodos mais utilizados, existem poucos ensaios clínicos randomizados demonstrando sua evolução no tratamento das QAs.

Há taxas de cura de 67,2% para as lesões de QA tratadas com crioterapia em acompanhamento de 3 meses após o tratamento. Contudo, há outros estudos que evidenciaram taxas de cura de até 98,8%. O tempo de congelamento usado varia entre 5 e 20 s.

Outro método eficaz para tratamento de QA, a laserterapia, é mais difícil de realizar do que a crioterapia, depende da experiência com a técnica e requer uso de equipamento especial. Tem custo elevado, mas pode ser usado para tratamento de lesões isoladas, bem como para *resurfacing* de grandes áreas. Os resultados cosméticos são excelentes, entretanto, em geral o procedimento é doloroso.

A excisão cirúrgica pode ser considerada quando é necessária a análise histológica da lesão e oferece a possibilidade de avaliar seu potencial de invasão.

Direcionados ao campo

Esses tratamentos não são invasivos, e a maioria pode ser realizada em domicílio pelo próprio paciente. Tem um risco reduzido de dor, infecção, cicatrizes e tornam possível o tratamento de lesões em áreas sensíveis ou localizações de difícil acesso.

Têm como alvo células que se multiplicam rapidamente, o que pode incluir células com alterações neoplásicas, bem como células que se dividem rapidamente, como as células epidérmicas.

Um tratamento de campo muito utilizado é o 5-fluoruracila (5-FU), disponível nas concentrações de 0,5, 1 e 5%. É um agente quimioterápico que destrói as QAs por interferir com a síntese de DNA e RNA. Há intensa reação inflamatória local, com prurido, dor, erosões, ulcerações e infecções que, em alguns casos, podem levar a cicatrizes. Tem taxas de cura em torno de 50%, com taxas de recorrência de até 55%.

O diclofenaco sódico 3% gel é um anti-inflamatório não esteroide, capaz de destruir células displásicas. Tem a capacidade de inibir a ciclo-oxigenase 2 (COX-2), por meio de indução de apoptose, alteração de proliferação celular e inibição de angiogênese. A aplicação tópica do diclofenaco 3% tem evidenciado moderada eficácia com baixa morbidade para o tratamento de QAs múltiplas. É bem tolerado pelos pacientes, apresentando resolução completa das lesões em ate 58%.

A terapia fotodinâmica induz a morte celular por intermediários citotóxicos do oxigênio e outros radicais livres pela ativação de fotossensibilizantes aplicados na lesão, por luz de um determinado comprimento de onda. Sua principal vantagem é ser um método não invasivo que geralmente leva a excelentes resultados cosméticos.

O imiquimod 5% creme é um modificador da resposta imune de uso tópico, e tem sido usado com sucesso para o tratamento de QAs, tendo como causa de sua eficácia sua atividade antitumoral e antiproliferativa. Aumenta a produção de citocinas, interleucinas e as células do sistema imune inato e promove resposta imunomediada por células tipo T-*helper*-1 (Th-1). Nos EUA, o regime aprovado para o tratamento de QA consiste em duas aplicações duas vezes na semana por 16 semanas.

Os sinais inflamatórios iniciam 1 a 2 semanas após a primeira aplicação de imiquimod. Os eventos adversos, incluindo reações cutâneas locais, podem interferir com a aderência do paciente ao tratamento, requerendo interrupções da dose, ou resultar em um curso inadequado de tratamento. Há taxas de cura total em torno de 59% e taxa de cura individual em torno de 75%.

A eficácia e tolerabilidade do 5-fluoruracila 5% creme e imiquimod 5% creme foram comparadas em um estudo, com o 5-FU sendo mais eficaz que o imiquimod em expor presumidas lesões subclínicas de QAs, reduzindo sua contagem final, adquirindo cura completa das lesões rapidamente (incidência de QAs de 84% *versus* 24% na semana 24 do estudo).

Uma metanálise que incluiu 10 estudos comparou a cura clínica completa de lesões de QAs em face e couro cabeludo tratadas com imiquimod 5% e 5-fluoruracila creme e evidenciou respostas de 70 ± 12% e 52 ± 18%, respectivamente.

Krawtchenco *et al*. compararam o imiquimod 5% creme com crioterapia e 5-FU no tratamento de QAs, avaliando a evolução clínica e histológica até 1 ano após tratamento. A cura histológica foi de 32% para crioterapia, 54% para 5-FU e 73% para o grupo imiquimod. A taxa de cura clínica após 12 meses foi de 28, 54 e 73%, respectivamente. Esses resultados mostraram-se estatisticamente significativos para o imiquimod. Na taxa de cura clínica inicial, a crioterapia apresentou 68% de melhora, o imiquimod apresentou 85% e o 5-FU, 96%.

Alguns estudos sugerem que um possível benefício do tratamento das QAs com imiquimod possa ser a melhora estética da pele fotodanificada. Esse achado é consistente com estudos mostrando que as citocinas induzidas por imiquimod podem contribuir para síntese de colágeno e remodelação tecidual.

O *ingenol mebutate* é agente ativo da planta *Euphoria Peplus*. Ativa proteínas C quinases, induzindo morte celular rápida e imunomediada. Em estudo multicêntrico recente, o ingenol mebutate foi avaliado em QAs com taxas de cura em torno de 42,2% em face e couro cabeludo e 34,1% em tronco e extremidades. Houve graus semelhantes de eficácia comparados ao placebo com apenas 2 a 3 aplicações. Houve alta adesão dos pacientes (98%) em comparação ao placebo com menos reações locais e/ou resolução mais rápida.

Capítulo 259

Carcinoma Basocelular

Fernando Henrique Sgarbi Parro

Conceito

O carcinoma basocelular é uma neoplasia de origem epitelial caracterizada por apresentar células parecidas com as da camada basal da epiderme, com núcleo basofílico, grande e ovalado.

Sua ocorrência é muito frequente e apresenta, no mínimo, o dobro da incidência de qualquer outro dos tumores que ocorrem na raça humana. Geralmente, apresenta um crescimento lento e insidioso e raramente evolui com metástases.[1–5]

Por essas características, frequentemente é abordado como um tumor pouco agressivo e tratado inadvertidamente com "ressecções econômicas", "cauterizações químicas ou elétricas", ou até com "corticoides ou antimicóticos"; essas condutas geralmente são adotadas sem a confirmação diagnóstica, por exame anatomopatológico, para esclarecer a suspeita clínica, fundamental para se determinar o tratamento mais adequado.

Quando a abordagem inicial e o tratamento do paciente são inadequados, ocorre recidiva em quase todos os casos.

As consequências de um tratamento primário inadequado são: reintervenções cirúrgicas com ressecções maiores, reconstruções iniciais perdidas, aumento do comprometimento de estruturas nobres, como nariz, pálpebras, orelhas etc., podendo ainda haver progressão para nervos da face, órbitas, erosão da calota craniana, infiltração da base do crânio etc.

Enfim, é uma neoplasia que tem tratamento adequado e o êxito desse tratamento depende da abordagem inicial.

Epidemiologia

O Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), classifica o carcinoma basocelular (CBC) na categoria câncer de pele não melanoma. O CBC corresponde a cerca de 80% do total, e os 20% restantes principalmente ao carcinoma espinocelular (CEC).

De acordo com o INCA, a estimativa da incidência de câncer de pele não melanoma no Brasil para 2012 é de 134.170 casos novos, do que se pode interpretar que 107.336 devam corresponder a pacientes com carcinoma basocelular.

Os maiores números são registrados para as regiões Sul e Sudeste, depois para Centro-Oeste, ficando as regiões Norte e Nordeste com menor incidência. Acredita-se que os baixos índices para as regiões Norte e Nordeste deram-se à subnotificação e também à maior proteção à exposição solar por uso de roupas e não exposição nos horários de maior incidência de raios UV.

A maior incidência mundial está em Queensland, Austrália, com cerca de 2.389/100.000 homens e 1.908/100.000 mulheres brancas por ano. Tais dados reforçam a suspeita de subnotificação no Brasil, além da influência da degradação ambiental (deterioração da camada de ozônio) e de características raciais (caucasianos).

Etiopatogenia

A exposição à radiação ultravioleta (UV) é, sem dúvida, o principal fator etiológico para a ocorrência do carcinoma basocelular.[6–10] Seja qual for a fonte, natural (sol) ou artificial (bronzeamento artificial), a exposição excessiva à radiação UV tem efeito cumulativo e manifesta-se mais intensamente após os 30 anos de idade.[11]

Pelo menos dois mecanismos relacionados com os raios UV estão envolvidos na ocorrência do CBC. As radiações UVA (400 a 320 nm) e UVB (320 a 280 nm) são responsáveis por alteração do DNA celular, que atua como um agente mutagênico do sistema "supressor de tumor" (*tumor-suppressor*) PTCH (*patched*) no cromossomo 9q. O outro mecanismo conhecido é a supressão imunológica, por meio da alteração do p53 (mais relacionado com a ocorrência do carcinoma espinocelular). Ambos determinam a perda da regulação da proliferação celular.[12]

Sendo assim, as áreas expostas ao sol são as mais frequentemente acometidas: nariz, orelhas, pálpebras, região frontal, "V" do decote e membros superiores. Assim como a maior incidência é na população caucasiana masculina, com idade superior a 30 anos.

Agentes químicos, como arsênico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como o carvão da hulha, fuligem, asfalto, lubrificantes, óleos e parafinas também estão relacionados como fatores predisponentes ao CBC.

Doenças preexistentes, como o xeroderma pigmentoso, disqueratose congênita, epidermólise bolhosa distrófica, albinismo, epidermodisplasia verrucosa, lúpus eritematoso discoide e a síndrome do nevo basocelular são frequentemente associados à ocorrência de CBC.[13]

Fisiopatologia

A partir do aparecimento da lesão inicial, o carcinoma basocelular geralmente tem um crescimento lento, por meses ou anos, causando destruição tecidual no local da lesão primária. Raramente produz metástases, sendo estas relatadas apenas nas formas mais agressivas, relacionadas com o subtipo metatípico (basoespino), como veremos mais adiante.

O carcinoma basocelular também apresenta neurotropismo, com invasão perineural em cerca de 15 a 20% dos casos.[14] Quando presente na face, pode levar ao comprometimento de estruturas subjacentes, como os ossos malares (através dos nervos infraorbitários), assoalho das órbitas, seio frontal, células etmoidais, placa crivosa e fossa craniana anterior ou cone posterior das órbitas com progressão para a base do crânio etc.

Quando se trata de uma recidiva, a progressão para camadas teciduais subjacentes ocorre por crescimento do tumor remanescente (a partir de margem escassa ou comprometida na primeira ressecção) ou por implante de células tumorais (pelo uso do mesmo instrumental cirúrgico, utilizado durante a remoção do tumor). Geralmente, o recrudescimento ocorre entre 6 meses e 2 anos após a primeira cirurgia e o comprometimento de planos profundos é mais rápido.[15,16]

Anatomia patológica

O carcinoma basocelular é um tumor cutâneo com células semelhantes às da camada basal, com núcleos basófilos aumentados e ovais. Geralmente tem arranjo em paliçada, em mais de 95% dos casos está em contato com a epiderme e pode apresentar um estroma abundante.

Há diferentes padrões de crescimento do carcinoma basocelular (subtipos), com reconhecida importância clínica, podendo frequentemente apresentar formas mistas.[17] Os subtipos morfológicos são: sólido, cístico, adenoide, queratótico, pigmentado, multifocal, esclerosante, infiltrativo e metatípico (basoespino). A partir do padrão de crescimento celular do carcinoma basocelular, os subtipos morfológicos diferem no arranjo estrutural e no comprometimento dos tecidos vizinhos.

Quadro clínico

Assim como há diferentes tipos de crescimento para o carcinoma basocelular, há diversas formas clínicas, com características que determinarão diferenças no tratamento, as quais estão listadas a seguir.

- **Nodular ou papulonodular.** É a forma mais comum, aparece inicialmente como um nódulo com uma superfície perlácea e finas vênulas e telangiectasias na periferia. Com tendência à regressão, pode apresentar depressão central e ulceração. Com a evolução, invade os tecidos adjacentes (Figura 259.1).
- **Cístico.** É uma forma variante do papulonodular, podendo apresentar cistos de tamanhos variados (de micro a macroscópicos). Sua cor varia do perláceo-rosado ao azul-acinzentado, dependendo do grau de desenvolvimento dos

cistos.

- **Pigmentado.** Além das características descritas para o papulonodular, tem pigmentação que varia de pequenas quantidades de pigmento ao marrom enegrecido. É facilmente confundido com o melanoma maligno (Figura 259.2).
- **Nevoide.** Nódulos pequenos e pouco elevados, com coloração marrom-rosada. Inicialmente tem crescimento lento e pode se tornar invasivo. Pode ocorrer em área não exposta ao sol e estar associado à síndrome do nevo basocelular.
- **Esclerodermiforme.** Em geral plano, apresentando-se como uma placa na pele, que passa despercebida por vários anos. Pode-se observá-lo pela incidência direta de uma fonte de luz, observando discreta superfície perlácea e a elevação (também discreta) das bordas. O exame pode ser facilitado pelo uso de lentes de aumento (Figura 259.3).
- **Infiltrativo.** Este é um diagnóstico confirmado apenas à microscopia, na qual se observa a progressão do tumor por cordões celulares, associado à fibrose. É possível "palpar" os planos profundos da lesão e frequentemente é encontrado um volume superior ao demonstrado na superfície. Pode ser confundido com carcinoma espinocelular e ter evolução agressiva, com destruição tecidual dos planos profundos (Figuras 259.4 e 259.5).
- **Multifocal.** Pode ser superficial, com pele avermelhada, com pequenas áreas de ulceração, margem mal definida, assemelhando-se à doença de Bowen (CEC *in situ*). Também pode ser nodular, ulcerado ou cicatrizante, com limites imprecisos, e enduração na profundidade (Figura 259.6).
- **Plano-cicatricial.** Apresenta-se com bordos pouco elevados, eritematosos, com tumor ativo, circinando uma área central com aparência de tecido cicatricial, correspondente à área de regressão (assemelha-se à cicatriz de queimadura).
- **Metatípico ou basoespino.** Lesão inicialmente de cor rosa opaca, sem vasos na superfície ou reflexos de luz. Evolui com crescimento mais rápido e ulceração. Frequentemente confundido com o carcinoma espinocelular, é a forma clínica mais relacionada com metástases (linfonodos, pulmões, fígado e ossos), porém bastante raras.

Recidivas

Considera-se recidiva o aparecimento de lesão em área previamente tratada, entre seis e 24 meses após o primeiro tratamento.[18] Sendo assim, entende-se que houve lesão remanescente, que cresceu a partir da cicatriz cirúrgica ou tratamento clínico superficial (efurix, terapia fotodinâmica ou crioterapia, imiquimod).

Figura 259.1 CBC nodular sobre a alar esquerda do nariz.

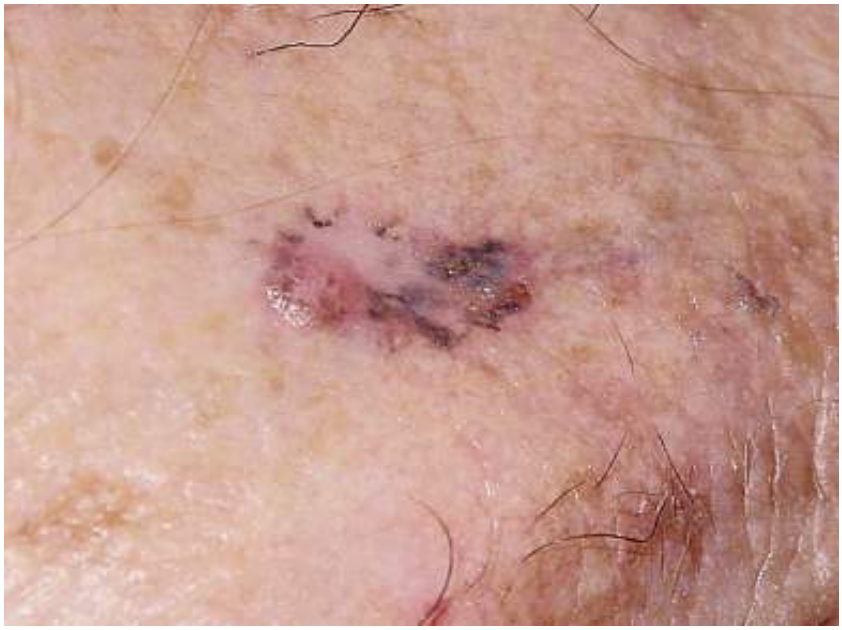

Figura 259.2 CBC pigmentado. Diagnóstico de cartilagem diferencial com melanoma.

Figura 259.3 CBC esclerodermiforme. Note que as lesões são confluentes.

Figura 259.4 CBC infiltrativo ulcerado, com destruição da orelha esquerda e comprometimento do nervo facial.

Figura 259.5 CBC infiltrativo ulcerado, com extensa destruição malar direita.

Figura 259.6 CBC multifocal. Diagnóstico diferencial com CEC e queratose actínica.

A partir do diagnóstico e das características iniciais do carcinoma basocelular, classificamos cada caso como "alto" ou "baixo" risco de recidiva das lesões (Tabela 259.1).

Esta classificação determinará a escolha do tratamento adequado.

Os fatores que predispõem à recidiva são as formas clínicas: multifocal, infiltrativo, esclerodermiforme, plano-cicatricial e metatípico, a localização predominante na face, provavelmente por ressecções econômicas. Ocorre mais em homens após os 40 anos, e também quando associado ao tratamento inicial com radioterapia eletiva ou coadjuvante.

Os sinais de alerta para recidiva são:

- Cicatrização de evolução lenta ou ulceração que não cicatriza
- Alteração na cicatriz, com enduração, vermelhidão ou crosta, podendo se confundir com cicatriz hipertrófica ou queloide
- "Crescimento da cicatriz" com telangiectasias na pele adjacente
- Aparecimento de pápula ou nódulo na cicatriz
- Destruição tecidual (ulceração).

Diagnóstico

A partir da suspeita clínica de um carcinoma basocelular, devemos fazer o exame físico de toda a pele do paciente, proceder a biopsia da lesão suspeita, incluindo a derme reticular. Solicitar exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) para lesões extensas, com suspeita de comprometimento de estruturas profundas.

Tabela 259.1 Dados revisados do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Pratice Guidelines in Oncology (v.2.2012) definem como baixo ou alto o risco de ocorrência de recidivas as seguintes características.

Característica	Baixo risco	Alto risco
Localização[1]	Área L < 20 mm Área M < 10 mm Área H < 6 mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 20 mm Área H ≥ 10 mm
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Primário × Recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	–	+
Radioterapia prévia ou processo inflamatório crônico	–	+
Patologia		
Subtipo	Nodular, superficial	Escleroderminorfe, micronodular, infiltrativo, metatípico (em qualquer porção do tumor)
Envolvimento perineural	–	+

A medição do tamanho da lesão deve incluir a borda eritematosa. Área H = região central da face, pálpebras, sobrancelhas, periórbita, nariz, lábios, queixo, mandíbula, pele, pré e retroauricular, orelhas, região temporal, genitais, mãos e pés. Área M = bochechas, região frontal, couro cabeludo e pescoço. Área L = tronco e extremidades.

O diagnóstico é principalmente clínico, pois a aparência macroscópica do tumor sugere até o seu subtipo para profissionais treinados, e ajudará a determinar as margens da ressecção cirúrgica. Deve-se levar em conta o tempo de evolução da doença e as características da lesão.

O exame deve ser feito sob iluminação adequada, podendo-se usar lentes de magnificação, e um dermatoscópio que pode ser manual ou, preferencialmente, acoplado a uma câmera digital, que possibilite maior magnificação, além de registrar definitivamente as imagens obtidas.

O diagnóstico de confirmação será obrigatoriamente por exame anatomopatológico; imprescindível, pois deve confirmar a suspeita clínica e avaliar se as margens de ressecção foram adequadas. Exames anatomopatológicos de congelação, no ato cirúrgico, são importantes para avaliar se há comprometimento das margens. Devem avaliar toda a extensão das bordas e profundidade das peças cirúrgicas retiradas. De outra maneira, podem não reconhecer algum subtipo tumoral, ou fornecer dados incompletos, principalmente nas formas com crescimento multifocal e esclerodermiforme. São especialmente úteis em recidivas ou lesões extensas, com comprometimento de várias estruturas.

Prevenção

A prevenção é sem dúvida o melhor meio para evitar o aparecimento do carcinoma basocelular.[19]

Sendo o sol a principal fonte de radiação ultravioleta, devemos tomar alguns cuidados.

Evitar a exposição solar entre 9 e 16 h, principalmente entre os trópicos, onde os índices de radiação são mais

elevados.

Recomenda-se o uso de filtro solar com proteção UVA e UVB, fator (fps) 30 ou maior, aplicado 15 min antes de se expor ao sol, e reaplicado a cada 2 h (alguns podem ser aplicados a cada 4 h) e reaplicados ao entrar na água ou se estiver praticando algum esporte com acentuada transpiração.

A proteção conferida pelo filtro solar está diretamente relacionada com frequência de aplicação e a espessura da camada aplicada.

Entretanto, os filtros solares reduzem os sintomas da exposição solar, como as queimaduras (p. ex., criando uma "falsa sensação de proteção"). Não se deve utilizar filtros para aumentar o tempo de exposição ao sol e sim para proteção durante os horários recomendados, inclusive em dias nublados.

Usar chapéu e guarda-sol ajuda, mas deve-se lembrar que 70% da radiação ultravioleta reflete-se na areia, no cimento, no asfalto, na quadra de tênis e na superfície da água.

Roupas com proteção solar, por filtros incorporados ao tecido, são altamente recomendadas para pessoas que se expõem sistematicamente ao sol, seja profissionalmente, por esporte ou lazer.

O autoexame da pele ajuda na detecção precoce do carcinoma basocelular, além de outras neoplasias cutâneas, como o carcinoma espinocelular e o melanoma.

Deve ser feito regularmente (a cada 1 ou 2 meses), procurando manchas, lesões pruriginosas, descamativas ou que apresentem sangramento, sinais ou pintas que aumentam de tamanho, mudam de forma ou cor ou feridas que não cicatrizam por mais de 2 semanas.

Em frente a um espelho, sob luz natural (janela) ou iluminação artificial adequada, examina-se o corpo de frente, lados e costas (com auxílio de espelhos), com os braços elevados. Mãos, antebraços, braços, coxas, pernas e pés, inclusive entre os dedos e regiões palmares e plantares devem ser vistos. As regiões genitais, perineal e glútea também devem ser examinadas. Mais difícil, porém não impossível, é o exame do couro cabeludo, que pode ser facilitado com auxílio de secador ou escova e espelho.

Tratamento

O tratamento de primeira escolha é sempre cirúrgico.[20] As formas clínicas do carcinoma basocelular, com as características de "baixo risco de recidiva", como o nodular, o cístico, o pigmentado e o nevoide (em fase inicial), são corretamente tratadas com margem de 4 mm, laterais e na profundidade, marcadas a partir dos limites da lesão, onde são observadas alterações inflamatórias na pele (a partir da borda hiperêmica da lesão).

Já as formas com as características de "alto risco de recidiva", como os subtipos esclerodermiforme, infiltrativo, multifocal, plano cicatricial e metatípico exigem margens de 10 mm, pois apresentam prolongamentos a partir da massa tumoral principal.

Como regra sem exceção, o tratamento cirúrgico do paciente oncológico deve ter como primeiro objetivo a exérese total do tumor com margens laterais e profundas adequadas, isto é, o cirurgião não deve manipular o tumor, e sim os tecidos sadios ao seu redor (margens livres). Como segundo objetivo está a preocupação com a melhor reconstrução possível, que não comprometa o tratamento oncológico e possibilite melhor reabilitação funcional e estética do paciente.

Esse conceito é bem claro, pois não adianta uma reconstrução perfeita sobre uma área comprometida com neoplasia remanescente.

Práticas como cauterização, ou curetagem, de lesões ou das bordas cirúrgicas, para aumentar a margem de segurança, não podem ser consideradas oncologicamente corretas, pois inviabilizam o estudo anatomopatológico e consequentemente não se obtém a confirmação diagnóstica, nem o estadiamento ou a segurança de se estar reconstruindo sobre uma área livre de tumor.

Cirurgia paliativa é aceita onde o interesse do tratamento é a "cirurgia higiênica", em que não há possibilidade de cura local da doença e o objetivo é proporcionar melhor qualidade de vida.

O tratamento de segunda escolha é a radioterapia,[21] que é recomendada para pacientes sem condição clínica para a cirurgia, para aqueles que recusam a cirurgia e também como tratamento coadjuvante, nos casos em que não seja possível a ressecção com margem adequada (Tabela 259.2).

Estudos recentes (multicêntricos) mostram o benefício do tratamento sistêmico em pacientes nos quais houve

falha com o tratamento cirúrgico e radioterápico. O "Vismodegib"[22] tem apresentado bons resultados em pacientes com contraindicação de cirurgia e radioterapia. A combinação de quimioterapia com cisplatina[23] e carboplastina também é uma opção. O 5-fluoruracila como quimioterápico tópico e o imiquimod adotado para lesões superficiais apresentam bom resultado, sendo contraindicados para subtipos micronodular ou esclerodermiforme.

Tabela 259.2 Recomendações de dose e campo de radioterapia por feixe de elétrons ou ortovoltagem, pelo NCCN v.2.2012.

Tamanho do tumor	Margem	Ortovoltagem: dose e frações
< 20 mm	15 a 20 mm	64 Gy em 32 frações até 6 a 6,4 semanas 55 Gy em 20 frações até 4 semanas 50 Gy em 15 frações até 3 semanas 35 Gy em 5 frações até 5 dias
≥ 20 mm	15 a 20 mm	66 Gy em 33 frações até 6 a 6,6 semanas 55 Gy em 20 frações até 4 semanas
Radioterapia pós-operatória adjuvante	–	50 Gy em 20 frações até 4 semanas 60 Gy em 30 semanas até 6 semanas

A radioterapia é contraindicada em pacientes com predisposição genética ao câncer de pele como aqueles com síndrome do nevo basocelular e xeroderma pigmentoso e também naqueles com doença do tecido conjuntivo, como o lúpus e esclerodermia. (National Comprehensive Cancer Network – Clinical Pratice in Oncology™ V.2.2012.)

Acompanhamento

Os pacientes com carcinoma basocelular devem ser acompanhados cada 6 ou 12 meses por toda a vida, e orientados a fazer o autoexame da pele, assim como usar regularmente protetores solares (filtros e roupas com proteção UV). Em caso de recidiva ou nova lesão, deverão ser tratados de acordo com a avaliação dos fatores de risco.

Prognóstico

O prognóstico para o carcinoma basocelular é bastante favorável, quando tratado corretamente, com a primeira cirurgia. Os índices de cura são próximos a 100%.

Porém, quando recidivado, seja qual for a forma clínica inicial, apresenta progressão mais rápida que compromete as estruturas profundas. Nesses casos, mesmo com margens de ressecção de 10 mm e livres, com confirmação anatomopatológica, os tumores frequentemente tornam a recidivar e, após várias cirurgias, continuam presentes.

Em estádios avançados, os pacientes são submetidos à exenteração de órbitas, ou ressecção do nariz, ou orelhas, ou malar, ou palato etc., ou têm comprometimento craniano, quando muitas vezes a radioterapia também não consegue promover a cura.

Enfim, o prognóstico é bom para lesões primárias, e menos favorável para lesões recidivadas. Não devemos perder a oportunidade de controle da doença no primeiro tratamento.

Capítulo 260

Carcinoma Espinocelular

Fernando Henrique Sgarbi Parro

Conceito

É uma neoplasia de origem epitelial, caracterizada por apresentar diferenciação significativa da camada espinhosa da epiderme. As células espinhosas atípicas podem ser distribuídas em todos os níveis da epiderme.

Apresenta crescimento mais rápido quando comparado com o carcinoma basocelular, atingindo dimensões de 1 a 5 cm de diâmetro, em poucos meses. Pode evoluir com metástases locorregionais e a distância.

Sua ocorrência tem uma relação direta à exposição à radiação ultravioleta (UV), e portanto, é mais frequente na população mais exposta ao sol.

Epidemiologia

É o segundo tipo de câncer cutâneo mais frequente do ser humano.

O Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), classifica o carcinoma espinocelular (CEC) na categoria câncer de pele não melanoma. O CBC corresponde a cerca de 20% do total, e os 80% restantes principalmente ao carcinoma basocelular (CBC).

Segundo o INCA, a estimativa de incidência para o CEC, no Brasil, é de 26.834 casos novos em 2012 (total de 134.170 casos novos de CBC e CEC).

Acomete mais os caucasianos e está diretamente relacionado com a exposição solar, sendo mais frequente no sexo masculino, após a terceira década de vida.

Os maiores números são registrados para as regiões Sul e Sudeste e Centro-Oeste, ficando as regiões Norte e Nordeste com menor incidência. Os baixos índices para as regiões Norte e Nordeste provavelmente estão relacionados com a subnotificação, mas também à maior proteção à exposição solar por uso de roupas e não exposição nos horários de maior incidência de raios UV.

Os maiores índices de câncer de pele não melanoma estão em Queensland, Austrália, com cerca de 2.389/100.000 homens e 1.908/100.000 mulheres brancas por ano. Tais dados reforçam a suspeita de subnotificação no Brasil, da influência da degradação ambiental (deterioração da camada de ozônio) e das características raciais (caucasianos).

Etiopatogenia

O CEC está diretamente relacionado com exposição à radiação ultravioleta (UV), que é sem dúvida o principal fator etiológico.[1] A exposição excessiva à radiação UV tem efeito cumulativo e manifesta-se mais intensamente após os 30 anos de idade.

O tabagismo é reconhecido com fator importante ao aparecimento do CEC, especialmente quando localizado nos lábios e na boca.

Dois mecanismos relacionados com os raios UV estão envolvidos na ocorrência dos carcinomas cutâneos. As radiações UV atuam no DNA, como um agente mutagênico do sistema "supressor de tumor" – PTCH (*patched*) no cromossomo 9q. O outro mecanismo conhecido é a supressão imunológica, por meio da alteração do p53 (mais relacionado com ocorrência do CEC).[2–3]

O resultado destas mutações é a perda da regulação da proliferação celular.

Consequentemente, as áreas expostas ao sol são aquelas acometidas com mais frequência: nariz, orelhas, pálpebras, região frontal, "V" do decote e membros superiores. Assim como a maior incidência é na população caucasiana masculina, com idade superior a 30 anos.

Exposição crônica aos agentes químicos, como arsênico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, como o carvão da hulha, fuligem, asfalto, lubrificantes, óleos e parafinas também estão relacionados com o aparecimento do CEC.

Síndromes genéticas e doenças, como o xeroderma pigmentoso, disqueratose congênita, epidermólise bolhosa distrófica, albinismo, epidermodisplasia verrucosa, lúpus eritematoso discoide e a síndrome do nevo basocelular, são frequentemente associadas à ocorrência de CEC.

Há relatos de maior incidência dessa neoplasia em pacientes transplantados em virtude do provável uso de substâncias imunossupressoras,[4] ocorrendo da mesma maneira em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.[5]

As úlceras crônicas de tratamento muito prolongado, fístulas cutâneas de osteomielite, assim como áreas cicatriciais de sequelas de queimaduras ou áreas irradiadas previamente, geralmente após 10, 15 ou 20 anos são potencialmente propensas à cancerização. Segundo Lever,[6] os carcinomas espinocelulares, que se originam de pele danificada pelo sol, têm metastatização em apenas 0,5%; os de sequelas de queimaduras em 18%; os de radiodermites em 20%; já os originários de fístulas cutâneas de osteomielites produzem metástase em 31% dos casos.

A invasão perineural pelo carcinoma é observada em menos de 5% dos pacientes com tumores cutâneos.[7] É de consenso geral que este tipo de neoplasia apresenta como característica secundária de crescimento um neurotropismo por ramos nervosos adjacentes à lesão primária, obviamente a partir do momento que atinge planos anatômicos específicos. Consequentemente, o paciente acometido poderá apresentar formigamento, dor, parestesia local, anestesia, déficit motor ou até paralisia motora. Em cabeça e pescoço, estatisticamente, os nervos mais acometidos são os ramos do facial (VII par craniano) e o trigêmeo (V par). É importante que, juntamente com o exame clínico da lesão, questionem-se possíveis sintomas e testes neurológicos motores para uma provável detecção precoce de invasão neural. Carcinomas com invasão perineural recidivam mais localmente e/ou metastizam para linfonodos regionais ou até mesmo a distância, estes últimos proporcionando uma sobrevida menor.

Fisiopatologia

A partir do aparecimento da lesão inicial, o CEC geralmente tem um crescimento rápido.

Dependendo de suas características de diferenciação celular, crescem causando destruição dos tecidos locais e podem disseminar por metástases locais ou a distância (tumores com pouca diferenciação celular).

Dos mecanismos de ação da evolução dessa neoplasia é conhecido o efeito imunossupressor que a radiação ultravioleta proporciona à pele lesada, pela destruição dos antígenos ativadores de linfócitos na superfície das células linfoides e do comprometimento na produção de antígenos nas células de Langerhans.[8,9]

As lesões originárias de cicatrizes prévias de queimaduras têm características peculiares no seu desenvolvimento. Em qualquer processo cicatricial ocorre, como resposta inicial, a mobilização das células proximais da ferida, sendo estas as células epiteliais ou fibroblastos isolados que migram até se depararem com outra célula semelhante, interrompendo imediatamente o processo de migração. Este fenômeno é denominado "inibição por contato". Em cicatrizes de queimaduras ou cicatrizes repetidamente traumatizadas ocorre a perda da chamada inibição por contato e as células epiteliais passam a apresentar desdiferenciação e movimentação ameboide, reproduzindo-se incontrolavelmente, apresentando invasão do tecido adjacente e consequente formação do tumor. Este processo foi descrito por Marjolin em 1828 em sua clássica publicação, caracterizando, portanto, as conhecidas "úlceras de Marjolin".

O CEC pode apresentar neurotropismo, que evolui com invasão perineural em cerca de 15 a 20% dos casos, causando sintomas relacionados com os nervos comprometidos.

Recidivas locais ocorrem por progressão do tumor remanescente, para camadas teciduais subjacentes (a partir de margem escassa ou comprometida na primeira ressecção) ou por implante de células tumorais (pelo uso de

instrumental cirúrgico “contaminado” com a manipulação do tumor, utilizado durante a remoção do tumor). Geralmente, o recrudescimento ocorre em semanas ou poucos meses.

Anatomia patológica

O CEC é uma neoplasia cutânea maligna, de origem epitelial, com diferenciação significativa da camada espinhosa da epiderme (queratinócitos). Apresenta células espinhosas atípicas em todos os níveis da epiderme.

A epiderme é originada embriologicamente do ectoderma, sendo uma camada avascular de epitélio escamoso estratificado, de 0,04 a 0,4 mm de espessura.[10] Apresenta estratificação da camada basal, para a superfície, passando para camada espinhosa, camada granulosa e estrato córneo. Nos pontos de maior espessura (regiões palmar e plantar), apresenta cinco camadas e o estrato lúcido acima da camada granulosa. As células do estrato espinhoso apresentam estriações citoplasmáticas (tonofibrilas), muitas das quais terminam em placas densas (desmossomos) nas chamadas pontes intercelulares (não há continuidade citoplasmática entre as células espinhosas).[11]

Nos carcinomas espinocelulares, histopatologicamente observa-se a presença de células espinhosas atípicas em todos os níveis da epiderme, e assim que estas células ultrapassam a membrana basal, o processo se torna invasivo em variados níveis de diferenciação, como se apresentar por células escamosas poligonais agrupadas em lóbulos regulares, com áreas de queratinização, até neoplasias formadas por uma intensa anaplasia rodeadas por células com focos de necrose e queratinócitos atrofiados.[12] O infiltrado inflamatório dérmico é diretamente proporcional à defesa do organismo contra as células atípicas.

No CEC devemos considerar o grau de diferenciação celular.

São classificados com grau I, II ou III, respectivamente: bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado (sem a identificação dos queratinócitos). Pode apresentar invasão vascular, linfática, sanguínea e perineural.

Quadro clínico

O CEC geralmente evolui a partir de uma lesão inicial com crescimento progressivo e aumento significativo de volume em poucos meses, podendo alcançar grandes proporções, com consequente aumento da probabilidade de metástases locorregionais, dependendo de fatores como tamanho, localização e grau de diferenciação celular.

Pode se desenvolver de lesões prévias, em áreas expostas ao sol, iniciando a partir de uma hiperqueratose, como lesão *in situ*, conhecido como doença de Bowen (Figura 260.1).

Esta mesma lesão com essas características quando acomete mucosa (oral, genital) é denominada eritroplasia de Queyrat.[13] Nesses casos, é importante o diagnóstico diferencial com lesões fúngicas como, por exemplo, líquen plano em mucosa oral.

Podem ser lesões vegetantes extensas ou pedunculadas, ulceradas (Figura 260.2) ou com características macroscópicas inespecíficas. Também pode se desenvolver em áreas com queimadura prévia, após 10 a 15 anos (úlcera de Marjolin) ou áreas de trauma repetido. Os CECs labiais estão diretamente relacionados com o tabagismo e a exposição solar (Figura 260.3).

Pode apresentar dor e prurido. Lesões mais indiferenciadas têm crescimento mais exuberante, superfície úmida e focos de necrose, com cheiro característico (Figura 260.4). Frequentemente desenvolvem metástase locorregional e, em alguns casos, metástase a distância, principalmente para ossos e pulmão. Sintomas neurológicos estão relacionados com presença de invasão neural.

Algumas lesões benignas podem ser consideradas pré-tumorais, como é o caso dos ceratoacantomas e dos cornos cutâneos, que frequentemente desenvolvem carcinomas espinocelulares a partir de sua base, devendo ser adequadamente tratados no momento do seu aparecimento.

Figura 260.1 CEC *in situ*, doença de Bowen. Bem diferenciado.

Figura 260.2 CEC ulcerado temporal. Moderadamente diferenciado.

Figura 260.3 CEC labial ulcerado.

Figura 260.4 CEC pouco diferenciado em membro inferior.

Recidivas

Considera-se recidiva o aparecimento de lesão em área previamente tratada, em poucas semanas ou poucos meses após o primeiro tratamento, onde há lesão remanescente, que cresceu a partir da cicatriz cirúrgica ou tratamento clínico superficial (efurix, terapia fotodinâmica, curetagem, crioterapia, imiquimod).

O risco para a ocorrência de recidivas do CEC é classificado como "alto" ou "baixo" a partir do diagnóstico e das características iniciais do tumor. Dados revisados do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Pratice Guidelines in Oncology (v.2.2012) definem como baixo ou alto o risco de ocorrência de recidivas as características da Tabela 260.1. Esta classificação determinará a escolha do tratamento adequado.

Tabela 260.1 Fatores de risco para o diagnóstico e tratamento do CEC.

Parâmetros	Baixo risco	Alto risco
Local/tamanho	Área L < 20 mm Área M < 10 mm Área H < 6 mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10 mm Área H ≥ 6 mm
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Primário vs. recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	(–)	(+)
Radioterapia prévia ou processo inflamatório crônico	(–)	(+)
Crescimento rápido do tumor	(–)	(+)
Sintomas neurológicos	(–)	(+)
Patologia: grau de diferenciação	Bem diferenciado	Pouco diferenciado
Subtipo adenoide, adenoescamoso ou desmoplásico	(–)	(+)
Profundidade: Clark ou espessura	I, II, III ou < 2 mm	IV, V ou ≥ 2 mm
Envolvimento perineural ou vascular	(–)	(+)

Área H = "máscara" da face (área central, pálpebras, sobrancelhas, periórbita, nariz, lábios [área cutânea e vermelhão], mento, mandíbula, pele pré-auricular e auricular posterior, orelha, região temporal), genitais, mãos e pés. Área M = bochechas, fronte, couro cabeludo e pescoço. Área L = tronco e extremidades.

Diagnóstico

O diagnóstico inicial é principalmente clínico, devendo correlacionar o tempo de evolução da doença ao exame físico especial, tempo de exposição solar e o tabagismo.

O exame físico deve avaliar toda a pele e as cadeias de drenagem linfática regionais. Devido à grande variação de manifestação clínica, muitas vezes só concluímos o diagnóstico definitivo com biopsia, que deve incluir a derme reticular (Figura 260.5).

Lesões extensas ou menores em áreas nobres como a face devem ser investigadas com auxílio de diagnóstico por imagem, com tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, visando à avaliação do comprometimento de estruturas profundas. Para escolher a conduta terapêutica é necessário avaliar os fatores de risco (ver Figura 260.5). É importante considerar:

- O tamanho e o local da lesão
- Se as bordas são definidas ou não
- Se a lesão é primária ou recorrente
- Se é pouco ou bem diferenciada
- Se o paciente apresenta imunossupressão
- Se foi submetido à radioterapia prévia
- Se o tumor tem crescimento rápido
- Se apresenta invasão vascular, linfática e/ou nervosa
- Se o paciente apresenta sinais neurológicos, considera-se sua espessura, semelhante ao Breslow e nível de Clark, semelhante ao empregado para o melanoma.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do CEC ocorre principalmente com o carcinoma basocelular e com o melanoma. As lesões vegetantes, indiferenciadas, rosadas ou arroxeadas devem ter o diagnóstico diferencial principalmente com o melanoma amelanótico ou o CBC de subtipo nodular. Já as lesões planas e descamativas devem ser diferenciadas tanto de carcinoma basocelular, como de lesões fúngicas. As lesões com acentuada hiperqueratose devem ter o diagnóstico diferencial com o ceratoacantoma e o corno cutâneo.

Prevenção

A exposição criteriosa ao sol e evitar o tabagismo são as principais ações de prevenção ao aparecimento do CEC.

Sendo o sol a principal fonte de radiação ultravioleta, devemos evitar a exposição solar entre 9 e 16 h, principalmente entre os trópicos, onde os índices de radiação são mais elevados.

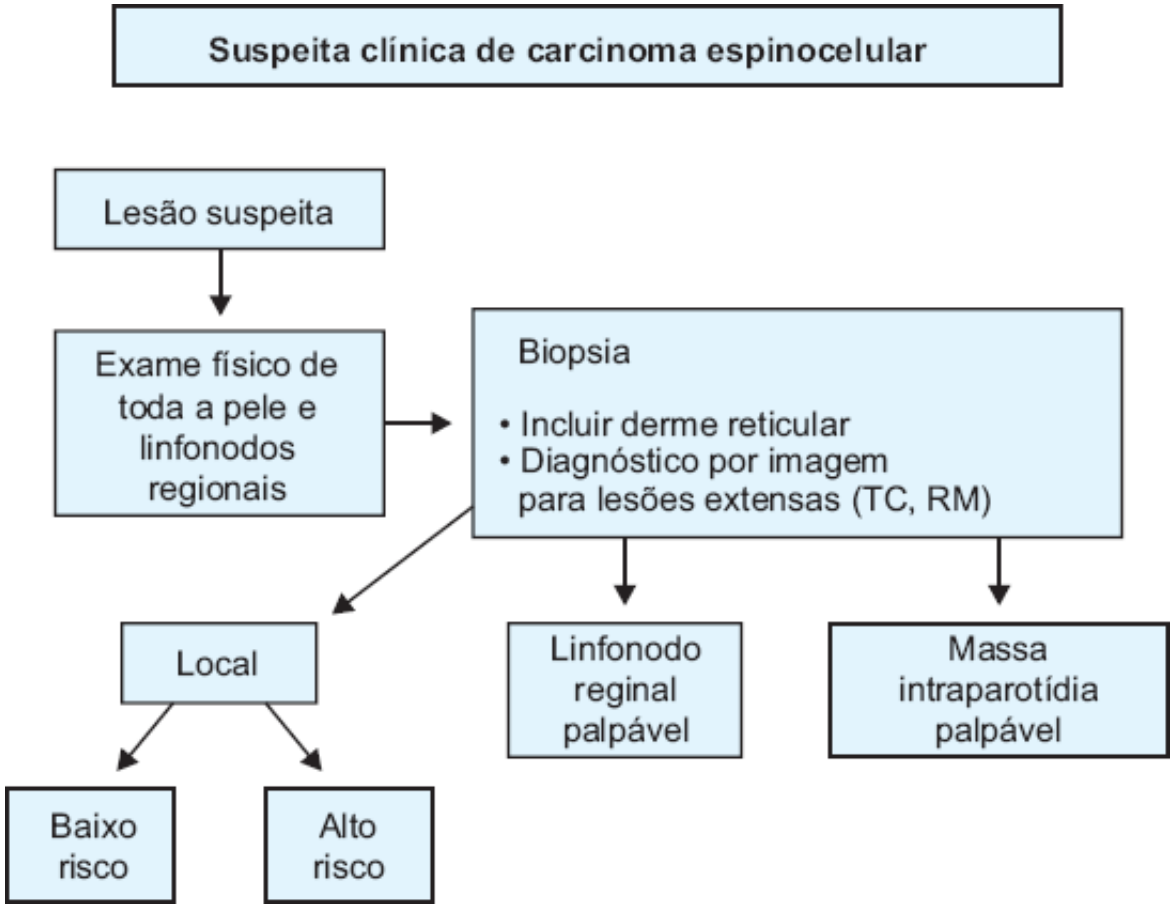

Figura 260.5 Fluxograma para o diagnóstico do CEC.

Usar filtro solar com proteção UVA e UVB, fator (fps) 30 ou maior, aplicado 15 min antes de se expor ao sol, e reaplicado a cada 2 h (alguns podem ser aplicados a cada 4 h) e reaplicado ao entrar na água ou se estiver praticando algum esporte com acentuada transpiração. O uso do filtro deve ser diário, inclusive em dias nublados.

Roupas com proteção solar são altamente recomendadas.

O autoexame da pele, feito a cada 30 ou 60 dias, ajuda na detecção precoce do CEC, além de outras neoplasias cutâneas, como o carcinoma basocelular e o melanoma.

Lesões pruriginosas, descamativas, ou que apresentem sangramento, sinais ou pintas que aumentam de tamanho, mudam de formato ou cor ou feridas que não cicatrizam por mais de 2 semanas são lesões suspeitas e devem ser examinadas por um especialista.

Tratamento

O tratamento de primeira escolha é sempre cirúrgico.[14] As formas clínicas de CEC, com as características de "baixo risco de recidiva", são tratadas com margem de 4 a 6 mm, laterais e na profundidade, marcadas a partir dos limites da lesão, onde são observadas alterações inflamatórias na pele (a partir da borda hiperêmica da lesão).

As lesões de "alto risco de recidiva", exigem margens de 10 mm.

O tratamento do paciente com doença metastática está indicado quando há suspeita de envolvimento linfonodal, da cadeia ganglionar correspondente ao local da lesão primária (Figura 260.6).

Frente ao linfonodo "suspeito" (detectado ao exame clínico ou por exame complementar de imagem: ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada), devemos solicitar estudo da citologia do linfonodo, por meio de exame por punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

Caso negativo, devemos proceder a biopsia a céu aberto. Confirmado o comprometimento linfonodal está indicada a linfadenectomia da cadeia comprometida.

Após o exame anatomopatológico dos linfonodos, devemos indicar radioterapia complementar, se encontrarmos pelo menos um linfonodo maior que 3,0 cm, dois ou mais de qualquer tamanho, ou se houver extravasamento extracapsular, em linfonodo de qualquer tamanho.

A radioterapia pode ser prescrita para o tumor primário,[15] ou como adjuvante no controle local da lesão (em alguns casos com alto risco de recidiva), e na disseminação linfonodal, com extravasamento extracapsular, mais de dois linfonodos ou um linfonodo maior que 3 cm (Tabelas 260.2 e 260.3).

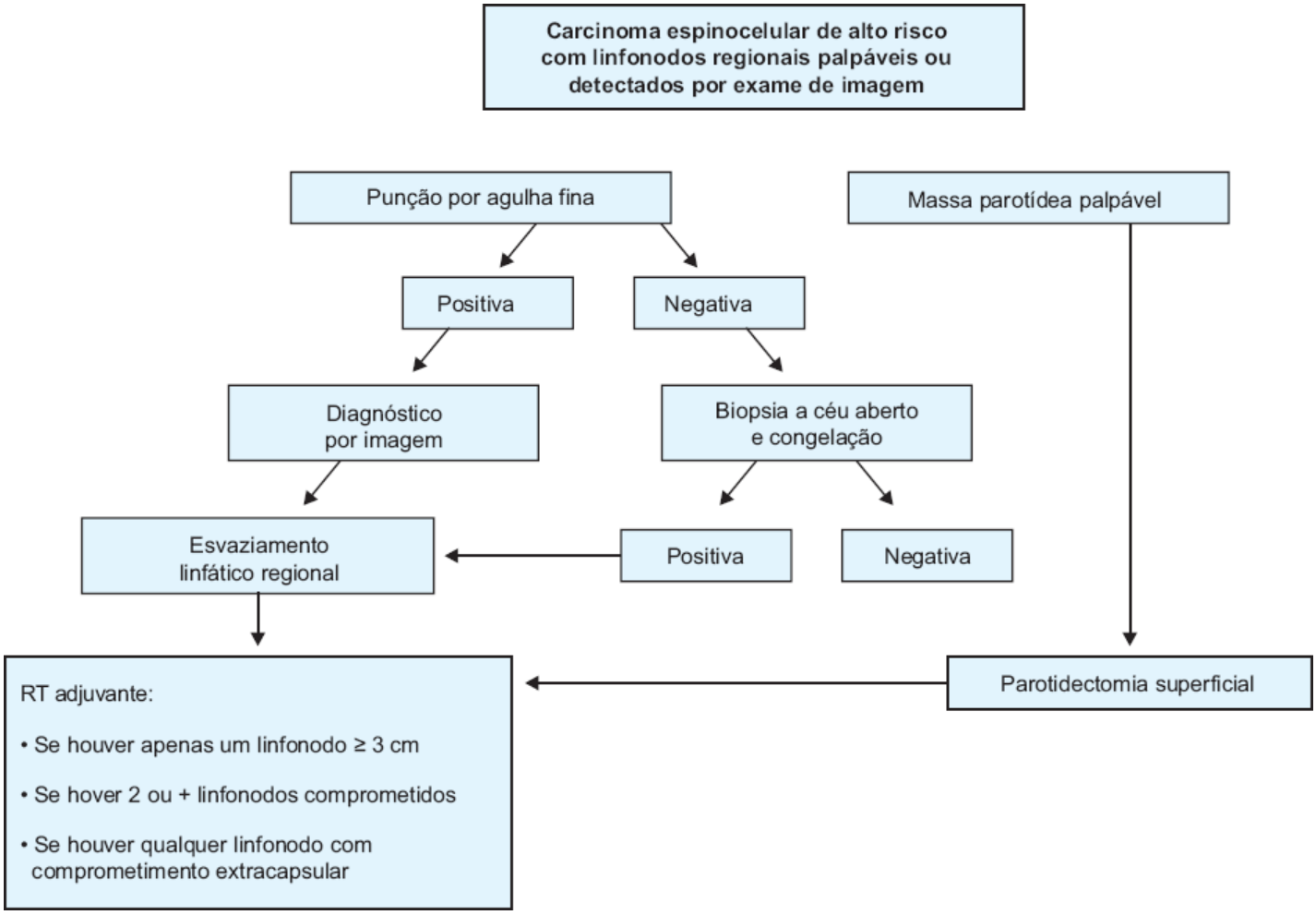

Figura 260.6 Fluxograma para o tratamento do CEC de alto risco, com linfonodos regionais palpáveis.

Tabela 260.2 Recomendação para dose e fracionamento de radioterapia, no carcinoma espinocelular.

Tamanho do tumor	Margem	Ortovoltagem: dose e frações
< 20 mm	10 a 15 mm	64 Gy em 32 frações até 6 a 6,4 semanas 55 Gy em 20 frações até 4 semanas 50 Gy em 15 frações até 3 semanas 35 Gy em 5 frações até 5 dias
≥ 20 mm	15 a 20 mm	66 Gy em 33 frações até 6 a 6,6 semanas 55 Gy em 20 frações até 4 semanas
Radioterapia pós-operatória adjuvante	–	50 Gy em 20 frações até 4 semanas 60 Gy em 30 frações até 6 semanas

O tratamento sistêmico é possível para pacientes com lesões inoperáveis ou com doença disseminada. Estudos mostram resultados favoráveis com cisplatina,[16] sozinha ou associada ao 5-FU. Estudos em fase II com bioterapia sugerem interferona-alfa, ácido cis-retinoico e cisplatina. Recentemente, o uso de cetuximab[17] (fase II) apresentou acentuada redução tumoral, com menos efeitos colaterais, quando comparado à cisplatina.

Como alternativa de terapia para o carcinoma espinocelular, encontramos a indicação da crioterapia realizada de maneira efetiva, "para os pacientes de baixo risco", em "casos selecionados", assim como o uso do 5-fluoruracila ou do imiquimod.[18–20] Também a terapia fotodinâmica,[21] empregando o ácido aminolevulínico, é um tratamento

promissor, já efetivo para a queratose actínica e talvez para alguns casos de CEC *in situ*, atualmente em *trials* clínicos.[22–24]

Cauterização química ou elétrica, curetagem e crioterapia não devem ser realizadas isoladamente, pois não possibilitam segurança na margem cirúrgica e nem confirmação de exame anatomopatológico da lesão.

Tabela 260.3 Recomendação para dose e fracionamento de radioterapia, no carcinoma espinocelular | Doença regional.

Doença regional (todas as doses com 23 Gy por fração)	Dose/Duração
Após a linfadenectomia	
Cabeça e pescoço, com extravasamento extracapsular	60 a 66 Gy até 6 a 6,6 semanas
Cabeça e pescoço, sem extravasamento extracapsular	56 Gy até 5,6 semanas
Axila e inguinal, com extravasamento extracapsular	60 Gy até 6 semanas
Axila e inguinal, sem extravasamento extracapsular	54 Gy até 5,4 semanas
Sem linfadenectomia	
Clinicamente negativo, com alto risco de doença subclínica	50 Gy até 5 semanas
Adenopatia evidente: cabeça e pescoço	66 a 70 Gy até 6,6 a 7 semanas
Adenopatia evidente: axila e inguinal	66 Gy até 6,6 semanas

A radioterapia é contraindicada em pacientes com predisposição genética ao câncer de pele assim como os com síndrome do nevo basocelular e xeroderma pigmentoso e também naqueles com doença do tecido conjuntivo, como o lúpus e a esclerodermia. (Fonte: National Comprehensive Cancer Network – Clinical Pratice in Oncology™ V.2.2012.)

Há estudos realizados em que foram administrados interleucina peritumoral com resultados bastante favoráveis em um acompanhamento de 20 meses.[25]

Acompanhamento

Os pacientes portadores de CEC, com "doença local", devem ser acompanhados cada 3 ou 6 meses, por 2 anos, a cada 6 ou 12 meses por 3 anos e após, anualmente, toda a vida.

Os pacientes com "doença regional" devem ser acompanhados cada 1 a 3 meses, no primeiro ano, a cada 2 a 4 meses no segundo ano, a cada 4 a 6 meses, por 3 anos e após a cada 6 a 12 meses.

Sistema TNM

T = tumor primário

- TX Tu não avaliável
- T0 Sem evidência
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tu ≤ 2 cm com menos de 2 fatores de alto risco
- T2 Tu com 2 cm e 2 ou mais fatores de alto risco
- T3 Tu com invasão de maxila, mandíbula, órbita ou osso temporal
- T4 Tu com invasão óssea axial ou apendicular ou perineural da base do crânio

N = linfonodos regionais

- NX Linfonodo não avaliável

- N0 Sem metástase linfonodal
- N1 Metástase linfonodal única, ipsilateral, menor que 3 cm
- N2a Metástase linfonodal única, ipsilateral, maior que 3 cm, menor que 6 cm
- N2b Metástase linfonodal múltipla, ipsilateral, menor que 6 cm
- N2c Metástase linfonodal ipsilateral ou contralateral, menor que 6 cm
- N3 Metástase linfonodal, maior que 6 cm

M = metástase a distância

- MX Metástase não avaliável
- M0 Sem metástase a distância
- M1 Com metástase a distância

G = grau histológico

- GX Grau não avaliável
- G1 Bem diferenciado
- G2 Com metástase a distância
- G3 Pouco diferenciado
- G4 Indiferenciado

Estadiamento do carcinoma espinocelular

- Estádio 0: Tis – N0 – M0
- Estádio I: T1 – N0 – M0
- Estádio II: T2 – N0 – M0
- Estádio III: T3 – N0 – M0/T1 – N1 – M0/T2 – N1 – M0/T3 – N1 – M0
- Estádio IV: T1 – N2 – M0/T2 – N2 – M0/T3 – N2 – M0/QqT – N3 – M0/T4 – QqT – M0/QqT – QqT – M1

Devem ser orientados a fazer o autoexame da pele, assim como usar regularmente protetores solares (filtros e roupas com proteção UV). Em caso de recidiva ou nova lesão, deverão ser tratados de acordo com a avaliação dos fatores de risco.

Prognóstico

O prognóstico para o CEC depende do estadiamento inicial do paciente e do tratamento estipulado.

Tumores bem diferenciados, com baixo risco de recidiva, têm prognóstico bastante favorável. Quando tratados corretamente, os índices de cura são próximos a 100%.

Tumores recidivados, seja qual for a forma clínica inicial, apresentam destruição tecidual com maior rapidez, mas ainda com bom prognóstico, se não há disseminação linfonodal.

Em estádios avançados, há a necessidade de cirurgias mais invasivas, com abordagem multidisciplinar e ressecção das metástases a distância, quando possível, ou protocolos para tratamentos sistêmicos, ainda em avaliação.

Portanto, o melhor prognóstico é para pacientes que têm seu tumor detectado precocemente, e tratados adequadamente na primeira oportunidade.

Capítulo 261

Melanoma Cutâneo

Diagnóstico e Tratamento

Francisco A. Belfort e Elaini Cristina Carloni Belfort

Introdução

O melanoma cutâneo é o tumor maligno da pele mais invasivo, por apresentar grande capacidade de invasão e metastatização. Sua incidência continua a crescer, com um aumento anual da ordem de 4 a 5%. O Ministério da Saúde,[1] por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima uma incidência de 6.230 casos novos (3.170 homens e 3.060 mulheres) para 2012.

Diagnóstico clínico

O melanoma cutâneo normalmente está associado aos nevos ou manchas, de cor habitualmente marrom-escura e/ou enegrecida. Existe uma regra útil para ajudar no diagnóstico clínico das lesões pigmentadas suspeitas de melanoma, que é a do ABCD (Figura 261.1), em que A = *assimetria* da lesão, isto é, não se observam duas metades iguais ao se dividir imaginariamente a lesão pelo meio; B = *bordos* denteados, irregulares, não uniformes; C = *coloração* não uniforme, variando em tons de preto, preto-azulado, acinzentado, amarronzado e até mesmo avermelhado; D = *diâmetro* acima de 0,6 cm.

O melanoma pode surgir *de novo*, isto é, aparecer em qualquer local do corpo, sem a existência de lesão anterior. Pode também aparecer a partir da transformação de uma mancha ou pinta preexistente, chamada de lesão precursora. Entre essas lesões precursoras, merecem atenção os chamados nevos juncionais ou nevos atípicos, que são pintas normalmente menores que 0,5 cm de diâmetro, com centro mais escuro e periferia mais clara, causando a impressão de "ovo frito" (Figura 261.2).

Figura 261.1 Foto demonstrativa da regra ABCD.

Figura 261.2 Nervo atípico. Observar o aspecto mais escuro do centro da lesão e o esmaecimento da cor de forma centrífuga (forma de "ovo frito").

O relato de histórico familiar da doença merece atenção, pois a existência de um ascendente direto, portador de melanoma, faz aumentar sua possibilidade de incidência.

Embora raro, o melanoma cutâneo existe na infância e deve ser lembrado entre os diagnósticos diferenciais nas consultas de rotina realizadas pelo pediatra. O nevo congênito grande, aquela mancha de cerca de 20 cm ou mais, de cor enegrecida e frequentemente pilosa, pode estar associado à origem de melanoma, em cerca de 2 a 5% dos casos.[2]

Diagnóstico por imagem | Dermatoscopia e microscopia confocal

A dermatoscopia baseia-se no uso de sistema de lentes e física óptica, cuja adequação aumenta em cerca de 10 a 40 vezes a visão de estruturas da derme, possibilitando sua visão direta ou mesmo a captura dessas imagens em sistemas computacionais, acoplados ao dermatoscópio manual. Tem excelente aplicabilidade no acompanhamento de portadores de múltiplos nevos, em particular nos dias atuais em que o mapeamento corporal é feito pela captação de imagens sequenciais de segmentos corporais, possibilitando visões comparativas periódicas, dependendo, especificamente, de cada caso.

A microscopia confocal (MC) é uma técnica de imagem não invasiva que torna possível avaliação *in vivo* da epiderme e derme papilar com resolução espacial semelhante à histologia. A MC também possibilita a avaliação celular em tempo real, viabilizando investigações dinâmicas de processos biológicos, como a microcirculação, as respostas celulares e a distribuição de fármacos.

Esses dois métodos, quando realizados adequadamente, auxiliam no diagnóstico diferencial e diminuem a necessidade de procedimentos cirúrgicos.

Diagnóstico histológico

É o fundamental para se proceder ao adequado tratamento, sendo efetuado, preferentemente, a partir de uma biopsia excisional. O pedido de biopsia deverá conter dados suficientes para ajudar o patologista, tais como: nome, sexo, idade, cor, local de onde foi retirada a lesão, profissão, possíveis antecedentes pessoais e/ou familiares relevantes.

O laudo do exame histopatológico deverá ser completo, relatando, ao menos: subtipo histológico, espessura de Breslow,[3] nível de Clark,[4] presença ou não de ulceração, presença ou não de regressão, índice mitótico, grau de infiltração linfomononuclear, dimensão das margens de ressecção.

Tipos clínicos

São quatro os tipos clínicos fundamentais, comumente descritos na prática:

- Melanoma disseminativo superficial (MDS): é o mais comum e corresponde a cerca de 60 a 65% das

apresentações; normalmente associado à lesão preexistente, seu crescimento é radial, presente por período relativamente longo, possibilitando diagnóstico em fase precoce; seu tratamento adequado é compatível com a cura, em percentual significativo (Figura 261.3)

- Melanoma nodular (MN): corresponde a 15 a 20% das formas de apresentação, sendo agressivo por não apresentar a fase de crescimento radial, invadindo desde o início as camadas dérmicas e, portanto, tem alto índice de metastatização (Figura 261.4)
- Melanoma acral lentiginoso (MAL): mais comum em indivíduos da cor não branca e amarela, nas superfícies palmoplantares; o subtipo subungueal é comumente associado à melanoníquia estriada, sendo merecedor de atenção especial no diagnóstico diferencial (Figura 261.5)
- Melanoma lentigo maligno (MLM): é a forma clínica menos invasiva, comum na face das pessoas idosas, correspondendo a 2 a 5% dos casos, apresentando a fase de crescimento radial mais longa de todos os subtipos clínicos (Figura 261.6).

Figura 261.3 Melanoma disseminativo superficial.

Figura 261.4 Melanoma nodular.

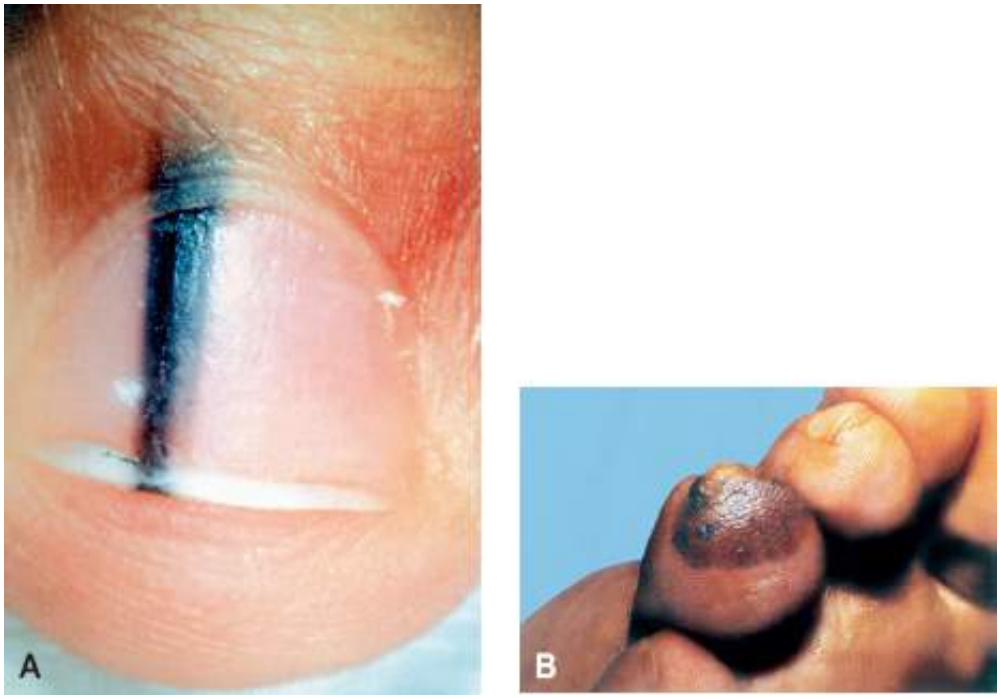

Figura 261.5 **A.** Melanoma acral de tipo subungueal. Observar a lesão tipo melanoníquia com sinal de Hutchinson presente (mancha ultrapassa a placa ungueal). **B.** Melanoma acral lentiginoso em 4º pododáctilo direito.

Figura 261.6 Melanoma lentigo maligno. Observar as características típicas de situação anatômica, na face de pessoa idosa.

Além desses quatro, outros tipos clínicos menos comuns são: melanoma desmoplásico, melanoma neurotrópico, nevo azul maligno, melanoma em nevo congênito, melanoma com desvio mínimo, melanoma ou sarcoma de células claras e schwannoma melanocítico maligno.

Estadiamentos clínico e laboratorial

Os estadiamentos clínico e laboratorial do paciente são uma regra fundamental em oncologia e visam adequar decisões terapêuticas apropriadas para casos similares, aproveitando a literatura existente por meio dos diferentes protocolos e ensaios clínicos.

O exame físico geral completo, acompanhado dos exames locorregional e dermatológico global, englobando exame das mucosas, é o passo de saída para o adequado estadiamento clínico e avaliação da lesão primária, das cadeias linfonodais e eventuais lesões secundárias de interesse.

Os exames laboratoriais para detecção de eventuais lesões a distância, em casos iniciais (estágio clínico I/II), são a radiografia de tórax (anteroposterior e perfil esquerdo) e dosagem da enzima desidrogenase láctica (DHL).

Em casos que se apresentam com lesões linfonodais suspeitas e/ou confirmadas histologicamente (EC III), ao primeiro exame, procede-se ao uso de tomografia computadorizada (TC) toracoabdominal, incluindo pelve, ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral e outros exames eventualmente indicados. A TC por emissão de

pósitrons para pesquisa de metabolismo celular por fluordeoxiglicose (PET-TC) é exame que vem se mostrando útil no caso de pacientes em estágio clínico III/IV ou nos casos de recidiva, para adequação de conduta terapêutica (Tabela 261.1).

Tratamento

A cirurgia é a principal opção no tratamento do melanoma cutâneo.

As outras opções, de forma adjuvante e/ou terapêutica, referem-se a radioterapia, imunoterapia, quimioterapia e as associações destas.

Tabela 261.1 Estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2009 simplificado.[5]

T1	≤ 1 mm (a = sem ulceração e mitose < 1/mm^2; b = com ulceração ou mitose ≥ 1/mm^2)
T2	1,01 a 2,0 mm; T3 = 2,01 a 4,0 mm; T4 = > 4,0 mm (T2 a T4 = a = sem ulceração; b = com ulceração)
N0	Ausência de comprometimento linfonodal
N1	Um linfonodo positivo (a = micrometástases, b = macrometástases)*
N2	Dois a três linfonodos positivos (a = micrometástases, b = macrometástases, c = metástases em trânsito/satélite e sem metástases linfonodais)
N3	Quatro ou mais linfonodos positivos ou coalescentes, ou metástases em trânsito/satélite com metástases linfonodais
M1	Metástases a distância para (a = pele, subcutâneo ou linfonodo distante, b = pulmão, c = outros órgãos ou qualquer local de metástase com DHL elevada

*Macrometástase é definida como o envolvimento linfonodal detectado clinicamente ou quando existe extravasamento linfonodal grosseiro. Agrupamento (TNM, simplificado): Estágio I = T1–T2aN0 M0; estágio II = T2b–T4bN0 M0; estágio III = qqTN1–3 M0; estágio IV = qqTqqN M1. DHL = desidrogenase láctica.

A evolução do portador de melanoma cutâneo primário é dependente do adequado manejo cirúrgico inicial, e o médico deve ter os seguintes objetivos em mente: confirmação histológica do diagnóstico de melanoma; obter adequado estadiamento; excisão adequada da lesão primária para minimizar o risco de recorrência local, sem comprometer a possibilidade de estudo do linfonodo sentinela; procurar obter resultados estéticos compatíveis.

Biopsia

Sempre que possível, deverá ser *excisional*, com margens de 1 a 2 mm, levando-se em conta a possibilidade da cirurgia definitiva (orientar as incisões pelas linhas de força no tronco e longitudinalmente nas extremidades), diminuindo a necessidade de enxerto e não dificultando a possível pesquisa de linfonodo sentinela. Quando a lesão for extensa ou localizada em área em que a excisão acarrete prejuízos estéticos, pode-se realizar a biopsia incisional, procurando tecido na área mais significativa. *Shaving* não é apropriado por possivelmente deixar tumor residual, subestimar a espessura do tumor, causar fibrose e prejudicar encontro de tumor residual.

Tratamento da lesão primária

Para o tratamento da lesão primária, a espessura de Breslow é o fator determinante para dimensionar as margens de ressecção. Porém, antes de se optar pela margem definitiva, os seguintes fatores prognósticos devem ser analisados: presenças de ulceração, de regressão e índice mitótico elevado são agravantes na evolução; padrão de crescimento vertical indica pior prognóstico que radial; tipo clínico e histológico desmoplásico, com ou sem neurotropismo têm pior prognóstico em termos de recidiva local; localização anatômica na cabeça e no pescoço, no tronco, e nos membros são fatores de piora, em ordem decrescente.

Uma vez observadas as considerações anteriormente mencionadas, as margens tridimensionais estão

recomendadas na Tabela 261.2.[6]

Tratamento locorregional

Linfadenectomia seletiva ou biopsia de linfonodo sentinela

A biopsia de linfonodo sentinela foi descrita por Morton,[7] em 1992. As indicações atuais[8] para sua pesquisa são: lesões primárias com espessura maior que 1,0 mm; espessura menor que 1,0 mm, desde que associada a ulceração e/ou índice mitótico ≥ 1/mm^2.

Para adequada realização da pesquisa de linfonodo sentinela são recomendadas as seguintes etapas:

Cintigrafia prévia, com fases dinâmica e estática; linfadenectomia seletiva, que é o ato cirúrgico propriamente dito e no qual se usa a associação do corante vital (azul patente V) com o *gamma probe* manual, obtendo-se sucesso em 98% das ocasiões (Figura 261.7). Adequado estudo anatomopatológico dos linfonodos removidos, de forma seriada, por hematoxilina e eosina (H-E); em casos de resultado negativo, associar a imuno-histoquímica ao uso de S-100, HMB-45 e PAN-Melan, com o que se reduz o índice de falso-negativo em cerca de 12%.

Uma vez identificado o LNS como positivo, procede-se à linfadenectomia terapêutica regional, portanto, estaremos prosseguindo à linfadenectomia terapêutica o mais precocemente possível.

A *linfadenectomia terapêutica* é benéfica e deve ser efetuada sempre que houver linfonodo clinicamente suspeito ou histologicamente comprovado, por uma equipe adequada e experiente.

Tabela 261.2 Margens tridimensionais recomendadas.

Espessura da lesão	Margens
In situ	0,5 a 1 cm
Até 1 mm	1 cm
Acima de 1 mm	Mínimas de 1 cm, em geral 2 cm

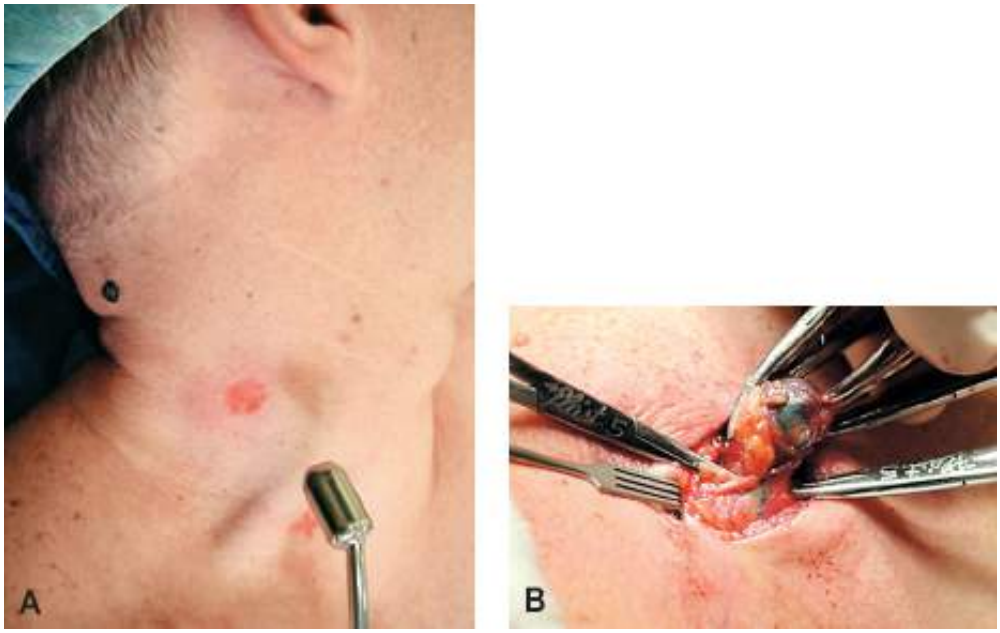

Figura 261.7 **A.** Observar o *gamma probe*, isto é, a caneta colimada para a leitura transcirúrgica da captação de radioisótopo. Portador de melanoma cervical (lesão enegrecida) com linfonodo cervical sentinela dermografado pela marca rósea. **B.** Linfonodo sentinela cervical sendo tracionado após identificação pelo corante vital (observar vaso linfático aferente e linfonodo corados em *azul*).

Perfusão/infusão

A perfusão isolada de membros com quimioterapia e hipertermia (PIMQH), na sua forma clássica, com melfalana e hipertermia mediana (39 a 40°C), é indicada atualmente para melanoma em estágio clínico III, com

metástases em trânsito numerosas e/ou recidivantes, com taxas de resposta de cerca[9] de 80%. A adição do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) a esta técnica eleva as respostas para 90 a 100%, porém, em função do custo/benefício relativamente significativo, ela é reservada para lesões grandes e volumosas (sarcoma-*like*) ou após recidiva de metástases em trânsito pós-perfusão clássica. Não está indicada para terapia profilática de metástases em trânsito.

A perfusão isolada, hipóxica, de baixo fluxo, normotérmica, com melfalana, proposta por Thompson,[10] é menos complexa e pode ser oferecida a pacientes com metástases em trânsito que não suportariam um procedimento cirúrgico de porte maior, como é a perfusão isolada clássica.

Ainda para tratamento de metástases em trânsito em grande número, na impossibilidade de perfusão, pode-se usar a ressecção das metástases associada à monoquimioterapia com dinitrotriazeno-imidazol-carboxamida (DTIC). Outras possibilidades são a aplicação de *laser* e/ou infiltração dos nódulos com dinitroclorobenzeno (DNCB).

Tratamento adjuvante

O objetivo do tratamento adjuvante é erradicar micrometástases após tratamento cirúrgico, devido à alta taxa de recidiva em pacientes com doença linfonodal. A *radioterapia*,[11,12] na forma de cinco doses de 600 cGy, duas aplicações/semana, com feixes de elétrons, tem sido usada em pacientes EC III quando se encontram: mais de dois LNS positivos, tamanho linfonodal acima de 3 cm, cápsula rota, ou recidiva, particularmente na área da cabeça e pescoço, mostrando aumento do intervalo livre de doença, sem ainda interferir no aumento da sobrevida.

Em portadores de melanoma cutâneo com linfonodos macroscopicamente positivos, a indicação da interferona-alfa-2a, em doses altas, segundo o preconizado por Kirkwood,[13] é a escolha, devendo ser discutida a proposta com os pacientes individualmente. O esquema consiste em 20 MU/m^2 por via intravenosa (IV), de segunda a sexta-feira, por 4 semanas (fase de indução), seguidos de 10 MU/m^2 por via subcutânea (SC), às segundas, quartas e sextas, por 11 meses (fase de manutenção). Devido à sua elevada toxicidade, principalmente em pacientes com idade acima de 65 anos, sua aplicação deve ser efetuada por equipe experiente e que saiba modificar as doses de maneira segura.

Em pacientes com tumor primário maior que 4,0 mm de Breslow, ulcerado e pN0, ou qualquer T mas com presença de ulceração e com comprometimento linfonodal microscópico (foco de metástase $\geq$ 0,1 mm), é recomendado um dos seguintes esquemas de interferona (IFN) adjuvante: IFN, 10 MU SC, 5 vezes/semana, nas primeiras 4 semanas (indução) seguida de 5 MU SC, 3 vezes/semana, nos 24 meses subsequentes ou *IFN peguilada*, na dose de 6 mg/kg/semana SC, por 8 semanas (indução) e 3 mg/kg/semana SC (manutenção), por até 5 anos.[14]

Tratamento da doença metastática (estágio clínico IV)

O tratamento cirúrgico de metástases distantes não pode deixar de ser considerado, levando-se em conta que 86% dos pacientes apresentam-se, inicialmente, com apenas um órgão metastático acometido. Critérios rigorosos devem ser acompanhados para indicar tal conduta, que seriam os seguintes: exames de estadiamento que comprovem a não existência de doença disseminada, avaliação das condições gerais do paciente, o intervalo livre existente entre a doença primária e o aparecimento da metástase, a possibilidade de ressecção completa da lesão.[15]

A interleucina (IL-2), antigamente chamada de fator de crescimento de células T, identificada em 1976 e utilizada com ação antitumoral em 1985, foi o primeiro tratamento a influenciar a história natural de pacientes com melanoma avançado. O uso isolado de IL-2 em altas doses é uma alternativa terapêutica nos casos de pacientes portadores de melanoma metastático que apresentam bom estado geral. A toxicidade aguda observada durante o tratamento é frequente e muito grave (semelhante a um quadro de choque séptico com todas as suas complicações). Vários esquemas terapêuticos foram estudados, variando a via de administração, por bolo IV, infusão intravenosa contínua e via SC, esta última comprovadamente menos efetiva, apesar de menos tóxica. É administrada em associação com interferona ou não e em doses que variam de 600.000 a 720.000 UI/kg. Estudos clínicos evidenciaram 6% de resposta completa, com sobrevida livre de doença mediana de 5 anos. Apesar da baixa taxa de resposta completa, observa-se que uma parcela muito significativa desses pacientes permanece livre de doença por longo período de tempo.[16]

Pesquisas atuais desenvolveram táticas com *imunoterapia* (ipilimumabe) e *terapias-alvo* (inibidores BRAF) que têm sido capazes de prolongar a sobrevida global.[17]

O *ipilimumabe* é um anticorpo monoclonal que bloqueia CTLA-4, podendo ser usado em pacientes com doença previamente tratada ou não. Os pacientes podem apresentar um período transiente de piora antes da estabilização ou regressão tumoral, sendo que esta regressão pode ser prolongada, similar aos resultados conseguidos com IL-2. Toxicidades imunomediadas tais como *rash* cutâneo, diarreia, hepatite e insuficiência tireoidiana podem ocorrer e são altamente responsivas ao uso de esteroides. A dose usual é de 3 mg/kg por via intravenosa (IV), a cada 21 dias, por 4 doses, e este esquema pode ser repetido após 3 meses, desde que tenham conseguido manter doença estável ou resposta objetiva.

Dentre as terapias-alvo, considerando que aproximadamente 50% dos melanomas têm a mutação do BRAF (V600E), *vemurafenibe* ou *dabrafenibe* foram identificados como seus potentes inibidores, produzindo rápida regressão tumoral, incluindo aqueles pacientes com grande volume de doença e com sintomas significativos. É necessário tratamento continuado para que a resposta seja mantida e a maioria dos pacientes desenvolva resistência ao tratamento dentro de 6 a 12 meses. Dois efeitos adversos se destacam: formação de novas neoplasias cutâneas (queratoacantomas e outros carcinomas) e a fotossensibilidade.

Bioquimioterapia[14]

Indicada em pacientes com bom estado geral e sem metástase cerebral, estádio clínico IV, e, eventualmente, como neoadjuvante, a bioquimioterapia associa a quimioterapia clássica (cisplatina, DTIC e vimblastina) a imunoterápicas (interferona-alfa [IFN-αlfa] e interleucina-2 [IL-2]). Toxicidade significativamente alta, comum a todos os estudos de bioquimioterapia, exige que a realização do tratamento ocorra em centros especializados e capacitados, com a utilização de protocolos rígidos no manejo de complicações. Tentativas de minimizar a toxicidade reduzindo as doses de IL-2 mostraram redução concomitante da eficácia do tratamento. Pacientes com metástases cerebrais[14] como forma predominante da doença merecem um parágrafo à parte. Nos casos com metástase cerebral única à RNM, a cirurgia é recomendada, se possível; se a cirurgia estiver associada à alta morbidade e a lesão for menor que 2,5 cm, recomenda-se radiocirurgia. Após esses tratamentos, considerar radioterapia total para o cérebro ou fazer acompanhamento com uso de RNM cerebral a cada 8 semanas.

Acompanhamento

O acompanhamento deverá ser clínico e laboratorial. O *clínico* deverá incluir um exame físico completo, locorregional cuidadoso e avaliação de todas as lesões névicas suspeitas, com intervalos de 3 meses nos primeiros 2 anos, de 6 meses do terceiro ao quinto ano e anual daí para frente.

O acompanhamento laboratorial deverá incluir, exceto em casos classificados como melanoma *in situ*, uma radiografia de tórax e dosagem de DHL a cada 6 meses nos primeiros 2 anos, passando para anual até o quinto ano.

A partir do EC III e em consonância com os sintomas e sinais apresentados, os seguintes exames podem ser considerados, como opcionais: ultrassonografia de abdome (e de pelve, em casos de membros inferiores e abdome inferior); TC de tórax, abdominal e pélvica – indicada, se houver dúvidas nos exames anteriormente citados; RNM de segmento cefálico, indicada nos tumores primários de cabeça e pescoço (com repetição anual) ou quando houver queixas significativas; RNM de outros segmentos corpóreos, na dependência de outros resultados. Mapeamento ósseo só é indicado em suspeitas de metástases ósseas. PET-TC é de extrema valia, fora de protocolo, se o paciente puder repeti-la com periodicidade adequada a cada caso.

O acompanhamento é de grande valia, tendo em vista a possibilidade de recidivas tardias, locais ou a distância, do melanoma cutâneo, além da possibilidade de diagnóstico precoce de um segundo primário. Lembrar que as recorrências locorregionais são potencialmente curáveis e não podem ser despercebidas.

Pesquisa do Linfonodo Sentinela

Romeu Frisina Filho

Introdução

No tratamento primário do melanoma cutâneo, além da exérese da lesão, ainda é controversa a abordagem da base linfonodal e a consequente linfadenectomia.

Há aqueles que defendem a linfadenectomia no momento do tratamento da lesão primária por entenderem que estariam retirando as possíveis células já instaladas na cadeia de drenagem. No outro extremo, especialistas defendem a linfadenectomia terapêutica em vista da porcentagem alta de ausência de doença linfonodal e grande morbidade da cirurgia.

O melanoma cutâneo tem disseminação preferencial para a cadeia linfática regional,[1] daí a preocupação do tratamento ou estudo da base linfonodal correspondente àquela região do corpo.

No estudo da anatomia humana, aprende-se que cada região do corpo apresenta uma drenagem linfática para regiões definidas, tornando possível que se desenhem mapas linfáticos padronizados.

Porém, no caso do melanoma cutâneo, a disseminação das metástases linfáticas nem sempre obedece aos caminhos convencionais, podendo afetar linfonodos distantes ou de bases não esperadas. Assim, a linfadenectomia seletiva (na ocasião do tratamento da lesão primária não terapêutica), torna-se imprecisa e sem função.

A biopsia do linfonodo sentinela (LNS) é uma técnica que trouxe avanços importantes nesta área.[2,3]

O LNS seria o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor primário de uma determinada região do corpo. A partir deste gânglio sentinela, a progressão das metástases, agora sim, seguiria uma progressão ordenada, na maioria das vezes.[4,5]

É realizada uma técnica para sua identificação e então ele é extirpado e analisado pela anatomia patológica – hematoxilina e eosina e imuno-histoquímica na procura de micrometástases. Seu achado poderia ser traduzido como falso-negativo do exame clínico.

A biopsia do linfonodo sentinela (BLNS) deve ser indicada para os melanomas cutâneos de espessura intermediária, nos quais a doença estaria ainda localizada, porém com risco da ocorrência de metástase linfonodal.

Assim, definiu-se que espessura de Breslow maior que 1 mm deveria ser pesquisada, ou ainda < 1 mm mas com achados de exame anatomopatológico com sinais de regressão ou nível IV de Clark ou índice elevado de mitoses ou fase de crescimento vertical ou invasão linfática.[6]

Desde os trabalhos de Morton[7] em 1992, muitos estudos foram realizados nessa área, aperfeiçoando a técnica e tornando possível o entendimento de sua indicação e aplicabilidade.

No início era usado o corante vital azul patente V para identificação do trajeto linfático e do LNS; na sequência, estudos linfocintigráficos e *probe* manual intraoperatório vieram somar-se ao corante vital na identificação do LNS.

A BLNS traz o conceito da linfadenectomia seletiva, ou seja, apenas para aqueles pacientes que apresentam LNS comprometido, pondo fim à controvérsia entre linfadenectomia eletiva e apenas observação clínica.[8] Em última análise, seria uma linfadenectomia terapêutica da base linfonodal correta, precocemente.

Na presença de LNS (+) (micrometástase), a linfadenectomia completa deverá ser realizada, pois estudos têm mostrado que aproximadamente 20% destes apresentam linfonodos não sentinelas positivos.[9]

A inclusão de BLNS pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC)[10] mostra sua importância no prognóstico e estadiamento do melanoma cutâneo, porém seu papel terapêutico ainda deverá ser demonstrado em estudos que estão sendo realizados.[11,12]

Técnica

A identificação de base linfonodal correta e do LNS, atualmente bem metodizada, compreende etapas bem definidas:[3]

- Linfocintigrafia pré-operatória
- BLNS propriamente dita
- Estudo anatomopatológico do LNS.

Linfocintigrafia pré-operatória

Este exame realizado pela medicina nuclear é a base para realização de todo o processo por mapear as regiões de

drenagem, as bases linfonodais, assim como metástases em trânsito (que são consideradas LNS).

Além de identificar a base e o trajeto, identifica ainda sua localização e quantos LNS existem.[13–15]

A linfocintigrafia é realizada por injeção de substância radioativa e sua captação em gamacâmara com obtenção de um mapa.

O isótopo utilizado é o tecnécio-99 (99mTc), por emitir apenas radiação gama, baixas doses de exposição para os pacientes e fácil disponibilidade. Dentre os radiofármacos mais utilizados estão o dextrana 500 e o fitato.

O volume de 1 mℓ do radiofármaco marcado com ^{99m}Tc é injetado intradermicamente nos quatro pontos cardeais da cicatriz da biopsia excisional (Figura 261.8). São então obtidas imagens em gamacâmara computadorizada (Figura 261.9) em uma fase dinâmica (que é precoce), visando demonstrar os canais linfáticos de drenagem e única fase estática (mais tardia – 2 a 4 h) quando é visualizado e marcado o LNS na pele do paciente além de impresso um mapa linfocintigráfico (Figura 261.10).[16]

Biopsia do linfonodo sentinela

Da mesma maneira que o radiofármaco, o corante vital (azul patente V), é injetado intradermicamente pericicatricial em um volume de aproximadamente 1 mℓ com o paciente já no centro cirúrgico sob anestesia (Figura 261.11).[7]

Após 1 min da injeção a cirurgia é iniciada na região demarcada pelo mapa linfocintigráfico e depois de devidamente confirmada agora com a sonda *gamma probe* portátil (Figura 261.12).

A incisão deve ser programada para ser retirada em uma eventual linfadenectomia completa no futuro. Prossegue-se a dissecção à procura do LNS de coloração azul (Figura 261.13) e/ou com captação auxiliada pela sonda *gamma probe* portátil descrita inicialmente por Krag (Figura 261.14).[17]

A associação dessas duas técnicas tem possibilitado a identificação do LNS em cerca de 98% dos casos, mostrando que são técnicas complementares.[5,7,18]

A detecção gama do LNS é obtida pela leitura sonora e numérica da sonda *gamma probe* portátil.

Essas informações levam até o LNS que é visualizado e extirpado; faz-se então a confirmação de sua captação fora do campo operatório (Figura 261.15), assim como o leito é rastreado à procura de outros linfonodos; só então a ferida operatória é fechada.[19]

Procede-se, então, ao tratamento da lesão primária (ampliação das margens cirúrgicas de acordo com o protocolo). No caso de a lesão primária estar localizada muito próxima da área da pesquisa do LNS e interferir na leitura, ela pode ser tratada antes da procura do LNS, facilitando sua identificação.

Exame anatomopatológico do linfonodo sentinela

O LNS extirpado é encaminhado para exame anatomopatológico convencional de hematoxilina e eosina e também estudo de imuno-histoquímica, usando mais frequentemente os marcadores HMB-45, proteína S-100 e Melan A.

Figura 261.8 Injeção do radiofármaco.

Figura 261.9 Gamacâmara computadorizada.

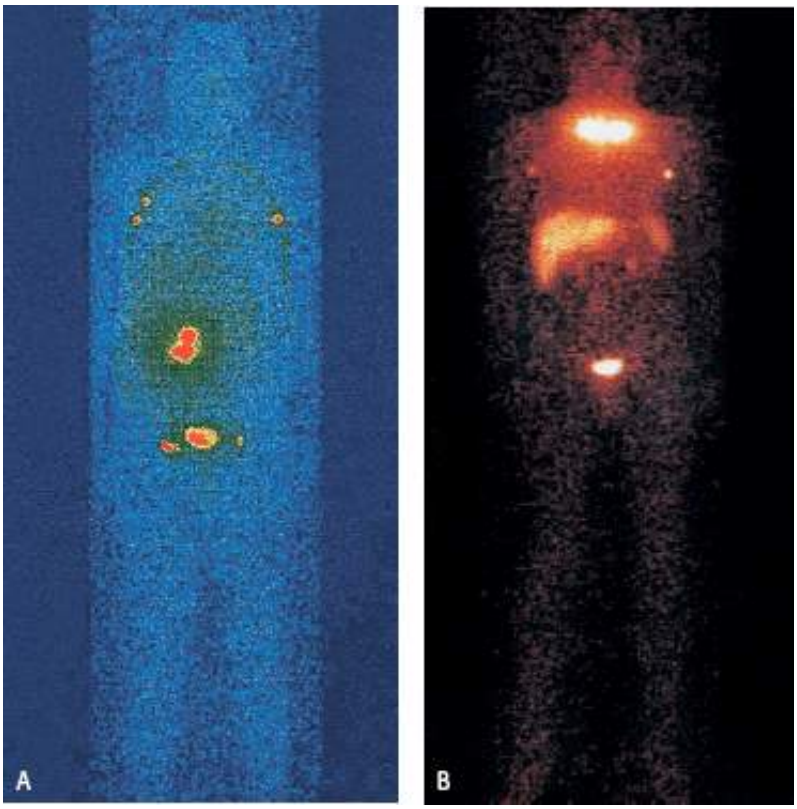

Figura 261.10 Mapas linfocintigráficos.

Figura 261.11 Injeção de azul patente V intradérmico pericicatricial.

Figura 261.12 Confirmação da captação com sonda *gamma probe* portátil.

Figura 261.13 Visualização do linfonodo sentinela corado com corante vital.

Figura 261.14 Pesquisa da presença ou não de captação no leito operatório.

Figura 261.15 Confirmação da captação no linfonodo sentinela fora do campo operatório.

Quando a hematoxilina e eosina se revelam negativas, é realizada a imuno-histoquímica que é 10 vezes mais sensível à detecção de micrometástases. Além dessas, na área molecular a pesquisa da reação em cadeia de polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) é objeto de pesquisa também na corrente sanguínea.[20,21]

A pesquisa do LNS tem apresentado poucas complicações. Deve-se alertar para risco de 1 a 2% da reação anafilática ao uso do corante vital.

É de suma importância uma equipe multiprofissional composta por cirurgião, médico do setor de medicina nuclear e patologista integrados e com condutas uniformes, propiciando que esta técnica seja aplicada na rotina do tratamento do portador de melanoma cutâneo.[17,22]

Considerações finais

Ainda não há condições de afirmar que a biopsia do linfonodo sentinela tem efetividade terapêutica, porém identifica com precisão o que está acontecendo histopatologicamente com a drenagem linfática da pele de uma determinada região do corpo. Ela veio possibilitar uma linfadenectomia seletiva, diminuindo a morbidade* e os custos do tratamento, acabando com as controvérsias de conduta, no que diz respeito às linfadenectomias, e ainda seleciona pacientes para um eventual tratamento adjuvante.[23]

*Linfedema, alterações motoras e sensitivas dos membros em que foi realizada a linfadenectomia.

Parte 2 | Cabeça e Pescoço

Capítulo 262

Introdução à Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Rogério Aparecido Dedivitis

Exame locorregional

O diagnóstico clínico em cabeça e pescoço baseia-se na história clínica e no exame clínico geral e locorregional. Boa parte das doenças tratadas é constituída por câncer. Assim, o exame locorregionaldeve ser completo para que o estadiamento seja bem feito e a programação terapêutica estabelecida. Atualmente se dispõe de métodos sofisticados de endoscopia e de imagem, contudo, o exame clínico deve ser detalhado e completo.

Podemos dividir a avaliação clínica nos seguintes itens: anamnese; antecedentes e hábitos; exame físico geral e locorregional; exames complementares e biopsia. Em seguida, é estabelecida a proposta terapêutica.

Anamnese

A anamnese espontânea pode ser dificultada pelas condições clínicas do paciente, como o estado nutricional e eventuais limitações respiratórias e de fonação. É importante caracterizar a ordem cronológica em que as queixas sucederam-se. Assim, por exemplo, em caso de câncer de laringe, se este for no andar glótico (pregas vocais), a primeira queixa é de disfonia persistente; já se o tumor for de região supraglótica, a disfagia e sensação de corpo estranho na garganta costumam anteceder a queixa disfônica, que aparece mais tardiamente.

Devem ser investigados:

- Perda ponderal: peso habitual, peso atual e período em que ocorreu o emagrecimento
- Disfagia, odinofagia, sensação de corpo estranho na garganta, disfonia, dispneia, bem como o tempo de duração e se a queixa é intermitente ou persistente e se está relacionada com algum episódio inflamatório das vias respiratórias superiores
- Dor: em caso de câncer, costuma ser de instalação lenta, tardia e de intensidade progressiva com o passar do tempo
- Otalgia: pode ser por arco reflexo, devendo-se descartar algum quadro infeccioso ou inflamatório na orelha, sobretudo na média
- Lesões ulceradas: tempo de surgimento, caráter persistente ou não, padrão de crescimento (súbito, lento e progressivo, intermitente)
- Presença de sangramento, que pode ser mínimo (laivos de sangue misturados à saliva) ou cataclísmico (quando a lesão ulcerada acomete alguma artéria)
- Massa cervical: o linfonodo metastático é endurecido, fixo ou semifixo, irregular, assimétrico (sem correspondente contralateral), de crescimento lento e progressivo, ulcerando tardiamente na pele e sem melhora com uso de antibióticos e anti-inflamatórios
- Sinais e sintomas que possam sugerir a presença de metástase a distância, como: pulmonar (dispneia, dor torácica); cerebral (cefaleia, distúrbios de comportamento); e óssea (dor óssea, fratura espontânea).

Antecedentes e hábitos

Tabagismo e etilismo são considerados os principais fatores predisponentes do carcinoma espinocelular, que é

responsável por 95% dos cânceres das vias aerodigestivas superiores.

Antecedentes familiares de neoplasias, exposição prévia à radioterapia em região de cabeça e pescoço e antecedentes pessoais de câncer são considerados fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço.[3]

Exame físico geral e locorregional

O exame físico geral deve atentar para o estado do paciente e para as condições nutricionais, hepáticas, renais e hematológicas, visando verificar se este se encontra em condições clínicas de submeter-se ao tratamento oncológico, muitas vezes mutilador e agressivo. Hidratação, emagrecimento, dispneia e disfonia devem ser observados e anotados no prontuário. As condições culturais e psicológicas devem ser consideradas.

O exame locorregional deve ser completo para proporcionar o estadiamento clínico adequado e descartar a concomitância de outro tumor primário. A avaliação de faringe e laringe pode ser facilitada pela aplicação tópica de anestésico, como a lidocaína. O paciente deve estar confortavelmente sentado e o examinador também, à sua frente, com boas condições de iluminação, por meio de espelho frontal ou fotóforo.

- **Inspeção.** Devem ser observados assimetrias e déficits motores (paralisia do nervo facial, por exemplo, por um tumor de glândula parótida); e exoftalmia (bilateral, no caso do bócio difuso tóxico ou unilateral, em caso de tumores de órbita).
- **Otoscopia.** Deve ser realizada em caso de disacusia e de otalgia.
- **Rinoscopia anterior.** Aplica-se vasoconstritor nasal e utiliza-se espéculo nasal.
- **Rinoscopia posterior.** Deve-se deprimir o dorso lingual com uma espátula e, se necessário, retrair ventralmente o palato mole com o uso de uma sonda de borracha entrando pelo nariz e saindo pela boca, ou então com um retrator de palato, para, em seguida, utilizar-se um espelho angulado com haste longa.
- **Oroscopia.** Consiste no exame de toda a cavidade oral e orofaringe. Ambas as mãos devem estar livres para que se possam utilizar duas espátulas de madeira ou de metal. Toda a superfície da mucosa deve ser examinada de maneira sistemática, bem como as condições dentárias (Figura 262.1), incluindo todos os locais de boca e orofaringe.
- **Laringoscopia indireta com espelho.** Base da língua, laringe e hipofaringe são examinadas. O uso adequado do espelho é uma habilidade difícil de aprender. Deve-se, simultaneamente, focalizar o espelho frontal, direcionar o feixe luminoso e evitar náuseas no paciente.[4] Um pequeno espelho angulado, na extremidade de um cabo longo, é posicionado no nível do palato mole enquanto o examinador traciona a língua do paciente para fora. Em 5 a 10% dos pacientes, não é possível realizar o exame, seja pela conformação anatômica, seja pela hiper-reflexia (Figura 262.2).
- **Palpação de face e pescoço.** Tireoide, glândulas salivares maiores e cadeias linfonodais devem ser avaliadas, com o paciente sentado e o examinador de pé, localizado dorsalmente ao primeiro e sob palpação manual em garra. A tireoide deve ser examinada fixando-se um dos lobos com uma das mãos e palpando o lobo contralateral com a outra mão, solicitando-se para o paciente deglutir, já que nódulos tireoidianos e bócio elevam-se à deglutição. As glândulas salivares submandibulares devem ser bimanualmente palpadas, isto é, com um dedo enluvado dentro da cavidade oral, contra o soalho da boca e com a outra mão palpando o pescoço, na região submandibular. Todas as cadeias linfonodais devem ser meticulosamente palpadas em ambos os lados (Figura 262.3). Deve-se girar e fletir suavemente a cabeça para o lado do pescoço que se está examinando. Com essa manobra, o músculo esternocleidomastóideo fica relaxado e as cadeias linfonodais podem ser mais bem avaliadas.

Figura 262.1 Oroscopia, com inspeção de todas as áreas da cavidade oral e orofaringe.

Figura 262.2 Laringoscopia indireta com a utilização de fotóforo e espelho angulado.

Exames complementares

Alguns pacientes podem não ser adequadamente examinados pelo exame locorregional, por sua configuração anatômica desfavorável, hiper-reflexia e mesmo falta de colaboração, sobretudo por parte de crianças. Além disso, o exame não é documentado em vídeo e o paciente não pode visualizar a lesão anunciada pelo médico.

A utilização de exame endoscópico das vias aerodigestivas superiores não deve considerar-se método complementar, mas sim etapa integrante da avaliação (Figura 262.4).

Os exames complementares devem ser solicitados criteriosamente para a confirmação e o detalhamento da hipótese diagnóstica e podem incluir:

- Dosagens laboratoriais: hormônios e anticorpos tireoidianos, calcitonina, cálcio, paratormônio, amilase etc
- Bacterioscópico, culturas, antibiogramas e pesquisa de fungos e de BAAR
- Radiografia de coluna aérea: avaliar desvio de traqueia e presença de calcificações na topografia de bócio ou massa cervical
- Laringoscopia e laringoscopia de suspensão sob anestesia geral: para detalhamento das diversas lesões laríngeas
- Deglutograma e videofluoroscopia: para estudo da deglutição

Figura 262.3 Níveis cervicais das cadeias linfonodais: I – submentomandibular; II – jugulocarotídeo alto; III – jugulocarotídeo médio; IV – jugulocarotídeo baixo; e V – espinal.

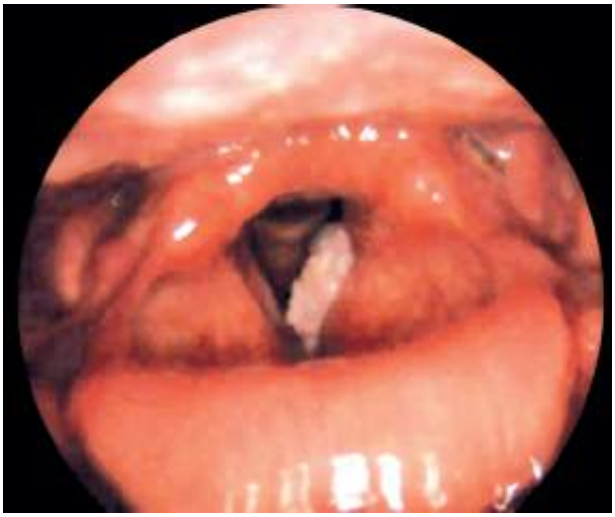

Figura 262.4 Exame laringoscópico evidenciando uma lesão ulceroinfiltrativa de prega vogal esquerda, cuja biopsia revelou tratar-se de carcinoma espinocelular.

- Ultrassonografia: método não invasivo e de grande disponibilidade, que possibilita caracterizar morfologicamente a estrutura visceral avaliada
- Tomografia computadorizada e ressonância magnética: possibilitam estadiamento de tumores avaliando as relações com as estruturas vizinhas
- Angiografia: útil, sobretudo, na avaliação de lesões altamente vascularizadas
- Cintigrafia: possibilita avaliar, por meio de marcadores específicos, a morfologia de tireoide, paratireoides e tumores
- Tomografia com emissão de pósitrons: estuda o metabolismo da glicose, que está aumentado em áreas correspondentes a tumores.

Cada método tem indicações específicas e suas limitações, e jamais substituem a anamnese e o exame físico cuidadosos.

Biopsia

O exame citopatológico da punção aspirativa por agulha fina (de tireoide, glândulas salivares, linfonodos e outras massas cervicais) é minimamente invasivo.

O diagnóstico histopatológico é a base para a programação terapêutica. A biopsia pode ser incisional e excisional. No primeiro caso, um fragmento da lesão é removido, preferindo-se que seja uma área periférica, se possível na interface com o tecido aparentemente normal, já que procedimento praticado no centro da lesão pode coletar material excessivamente necrótico, dificultando a conclusão. A biopsia é excisional quando remove toda a lesão.

Capítulo 263

Doenças Cirúrgicas da Glândula Tireoide

Rogério Aparecido Dedivitis, Claudio Roberto Cernea e Lenine Garcia Brandão

Morfologia

A glândula tireoide desenvolve-se a partir do 17º dia de vida embrionária em uma invaginação do soalho da porção anterior do tubo intestinal, no ponto correspondente ao forame ceco (vértice do "V" lingual do adulto). Esse divertículo migra caudalmente. Da quinta à sexta semana, forma-se um broto sólido com extremidade bilobulada que, na sétima semana, atinge sua posição tópica, ventralmente à traqueia.[1] A tireoide recebe também células originadas da crista neural, que migram principalmente para seus polos craniais e dão origem às chamadas células C ou parafoliculares,[2] produtoras de calcitonina.

A tireoide é uma glândula endócrina que produz, armazena (nos folículos) e libera seus hormônios na circulação sanguínea. A unidade funcional histológica da tireoide é o folículo, com diâmetro de cerca de 200 m, revestido por epitélio cúbico e contendo o coloide, substância rica na proteína tireoglobulina. Entre os diversos folículos, encontra-se a rede capilar sanguínea e linfática (Figura 263.1). Tem forma bilobada, com dois lobos ligados entre si pelo istmo. O volume varia de 20 a 25 g (Figura 263.2).

A paratireoide superior, em cada lado, costuma estar junto ao ligamento de Berry (ligamento entre a face medial de cada lobo e os primeiros anéis traqueais) e de um ramo da artéria tireoidiana inferior, enquanto a paratireoide inferior relaciona-se ao ligamento que une o polo inferior da tireoide ao corno do timo (ligamento tireotímico). O nervo laríngeo recorrente, ramo do vago, recorre percorrendo a goteira traqueoesofágica de cada lado e relaciona-se com os ramos da artéria tireoidiana inferior. O nervo laríngeo superior, também ramo do vago, tem o ramo externo, que é motor para o músculo cricotireóideo e está em relação anatômica com o polo superior de cada lobo tireoidiano.

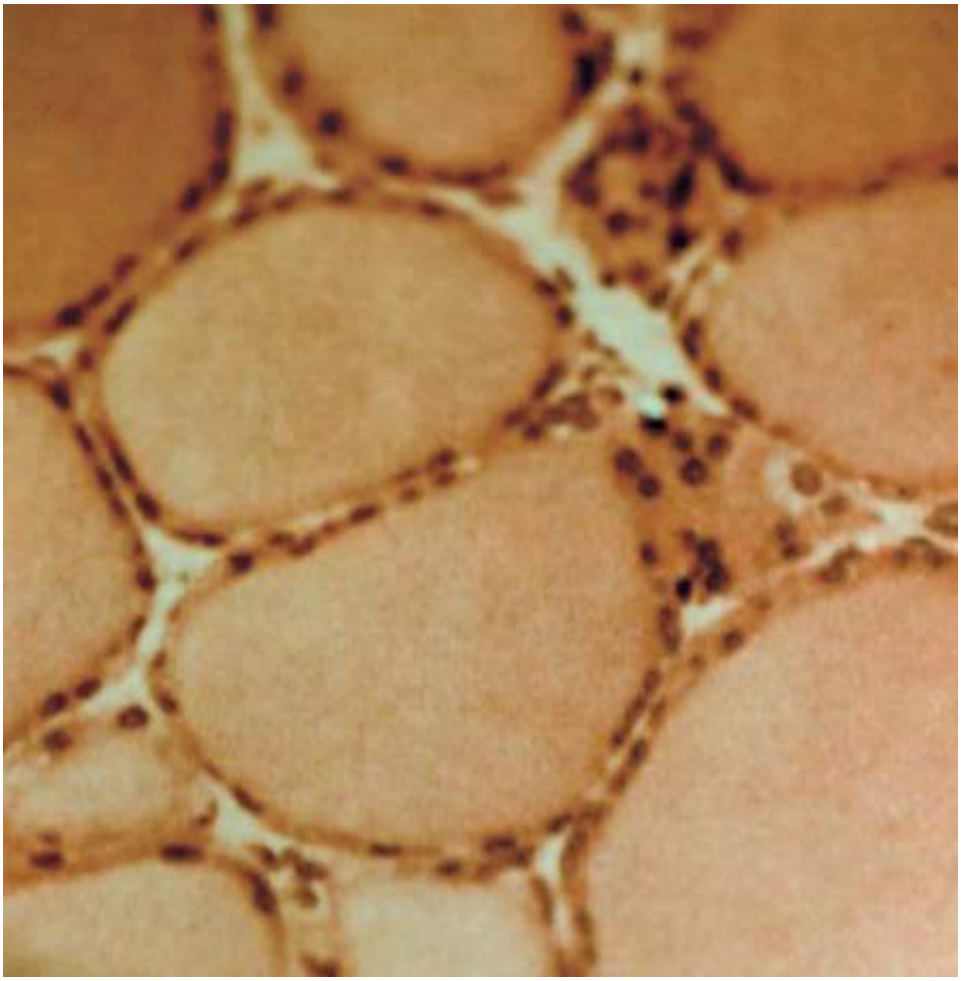

Figura 263.1 Fotomicrografia de tecido tireoidiano normal, mostrando folículos contendo coloide e, nos espaços intersticiais, capilares.

Fisiologia

A regulação da função tireoidiana é efetuada principalmente pelo eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano. O hipotálamo produz o hormônio liberador de tireotrofina (TRH, do inglês, *thyrotropin-releasing hormone*) que controla a liberação do hormônio estimulante da tireoide (TSH, do inglês, *thyroid stimulating hormone*) pela hipófise anterior. Este estimula a síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos retroagem inibindo hipotálamo e hipófise (*feedback* negativo).

Figura 263.2 Glândula tireoide com os dois lobos unidos pelo istmo e com o prolongamento cranial (lobo piramidal – *seta preta*).

Exame físico locorregional

Inspeção

O pescoço deve estar sob leve extensão. Devem ser observados abaulamentos, cicatrizes e áreas de distensão venosa cervicais (Figura 263.3), além de exoftalmia bilateral, no caso do bócio difuso tóxico (Figura 263.4). Nódulos tireoidianos, bem como aumentos difusos da glândula, são móveis à deglutição. Nos volumosos bócios mergulhantes, solicita-se ao paciente a elevação dos membros superiores. O resultado é positivo quando surge estase jugular ou acentua-se a estase preexistente. Podem aparecer congestão e cianose faciais e, mais raramente, síncope.

Palpação do pescoço

A tireoide deve ser avaliada com o paciente sentado, sob discreta flexão do pescoço e o examinador de pé, localizado dorsalmente. Deve-se fixar um dos lobos com uma mão e palpando o lobo contralateral com a outra mão, solicita-se para o paciente deglutir, já que nódulos tireoidianos e bócio difuso elevam-se à deglutição. Os polegares devem apoiar-se na nuca e as polpas da segunda à quarta falange distal devem percorrer a loja tireoidiana. O examinador deve palpar todas as cadeias linfáticas cervicais à procura de linfonodos palpáveis significativos, que podem alertar para a possibilidade de metástases regionais a partir de um câncer de tireoide. Forma, volume, superfície, consistência, temperatura, sensibilidade, mobilidade da glândula e presença de frêmito devem ser pesquisados. Bócios mergulhantes podem abaular a região da fúrcula e seu limite caudal pode não ser determinado pela palpação, mesmo à deglutição. A posição da traqueia deve ser verificada, pois pode haver desvio, em caso de grande aumento volumétrico.

Figura 263.3 Volumoso nódulo tireoidiano ocupa o lobo esquerdo da glândula.

Figura 263.4 Perfil de paciente portador de bócio difuso tóxico com exoftalmo.

Percussão

Quando mergulhante para o mediastino superior, o bócio associa-se à macicez nos primeiros intercostais.

Ausculta

Glândulas ricamente vascularizadas podem apresentar sopro à ausculta, com o estetoscópio aplicado sobre a tireoide, equivalente ao frêmito à palpação, porém, mais sensível, pois pode ocorrer sopro sem frêmito. É ouvido como um som grave, suave, contínuo, com acentuação sistólica ou apenas sistólico.[3]

Laringoscopia

A mobilidade das pregas vocais deve ser verificada. Paralisia de prega vocal do mesmo lado de um nódulo tireoidiano sugere que se trata de um câncer da tireoide que infiltrou o respectivo nervo laríngeo recorrente.[4]

Classificação dos bócios | Indicação cirúrgica

Bócio ou estruma é todo aumento da tireoide que não seja de origem inflamatória (tireoidite) nem neoplásica. É classificado em difuso e nodular e, este último, em uninodular e multinodular. Pode-se ainda classificar em tóxico (acompanhado de hipertireoidismo) e simples ou atóxico.

As indicações cirúrgicas na glândula tireoide podem-se dividir em: hipertireodismo, bócio compressivo, câncer e indicação estética. A indicação estética é considerada relativa; serão discutidas as outras três indicações.

Hipertireoidismo

A doença de Basedow-Graves responde por 70 a 85% de todos os casos, seguida em frequência pelas tireoidites (5 a 25%), nódulo solitário tóxico (3 a 30%), bócio multinodular tóxico (5 a 15%) e ingestão excessiva de iodo. Todas as outras causas são raras e envolvem abordagens outras que não a tireoidectomia.[5]

Doença de Basedow-Graves

Ocorre principalmente em jovens mulheres. É de etiologia autoimune e manifestações extratireoidianas podem ocorrer antes ou após o surgimento do hipertireoidismo. A tireoide está difusamente aumentada. É caracterizada pela tríade de manifestações maiores: hipertireoidismo com bócio difuso, oftalmopatia e dermopatia.

Tratamento clínico

O uso de tionamidas deve ser considerado em todos os pacientes portadores de hiperfunção tireoidiana. São

indicadas na fase inicial do tratamento, visando induzir o estado de eutireoidismo. São também de uso seguro como terapia preparatória para o tratamento definitivo (cirurgia ou dose de radioiodo). Betabloqueadores são indicados na fase inicial do tratamento, em associação com as tionamidas para o controle inicial dos sintomas.[6]

Radioiodoterapia

O tratamento com iodo radioativo apresenta progressivo hipotireoidismo. Há também o risco teórico de carcinogênese do tecido tireoidiano a longo prazo. Os sintomas melhoram em geral de 4 a 6 semanas e os testes de função tireoidiana, de 6 a 8 semanas.[7] Existem algumas contraindicações absolutas, incluindo: gestação, amamentação e insuficiente captação do I^{131}.

Tratamento cirúrgico

Com a introdução do uso do iodo e, posteriormente, com os fármacos antitireoidianos como preparação para a cirurgia, a morbimoratlidade tornou-se mínima.[8] Em geral, a cirurgia é reservada a crianças e adolescentes que não respondem aos fármacos antitireoidianos ou quando não se aceita a radioiodoterapia. Entre os adultos, tem sido indicada para os bócios volumosos ou à suspeita ou confirmação de malignidade associada[6] e para pacientes que não desejam se expor à terapia com radioiodo.[9]

São desvantagens do tratamento cirúrgico:[10] necessidade de uma preparação pré-operatória cuidadosa; complicações pós-operatórias: hemorragia, edema laríngeo, lesão de nervo, hipoparatireoidismo, formação de queloide e granulomas; alto custo; recidiva em uma pequena proporção de pacientes, representando uma falha completa do tratamento; e hipotireoidismo, inevitável em alguns pacientes se a ressecção é ampla o suficiente para evitar a recidiva.

Recomenda-se cirurgia nas seguintes situações:[5] pacientes com menos de 40 anos de idade com oftalmopatia e bócio volumoso, acima de 60 g à ultrassonografia, após compensação do hipertireoidismo por tratamento medicamentoso; presença de nódulo suspeito à punção-biopsia aspirativa por agulha fina coexistindo com o hipertireoidismo; pacientes em programação de gestação ou na vigência de gestação que não toleram o tratamento clínico ou não respondem aos medicamentos antitireoidianos; e preferência por parte do paciente após falha do tratamento medicamentoso em período de 24 meses de tratamento ou em caso de intolerância ao mesmo.

Três abordagens cirúrgicas são realizadas: tireoidectomia subtotal bilateral; lobectomia total com lobectomia parcial contralateral; e tireoidectomia total. O aumento da massa do remanescente tireoidiano pode elevar a incidência de recidiva da tireotoxicose, apesar de não haver uma comprovação consistente a esse respeito.[10] Com relação à tireoidectomia total, são semelhantes os índices de complicação quanto à paralisia de prega vocal e o hipoparatireoidismo, sendo algumas de suas bases de indicação: a eliminação da tireotoxicose recorrente e os melhores resultados com relação ao exoftalmo.[11] Pacientes com doença de Graves têm tendência natural à progressiva perda de função tireoidiana, com evolução para hipotireoidismo. Assim, a realização de tireoidectomia meramente precipita esse curso natural da doença.

Preparo pré-operatório e anestesia geral

A terapia medicamentosa administrada em preparação à intervenção cirúrgica em paciente hipertireóideo vale-se dos fármacos empregados no tratamento clínico continuado do hipertireoidismo. A *tempestade tireotóxica* é caracterizada por uma tireotoxicose descompensada, com febre (acima de 38,5°C), taquicardia ou taquiarritmia (evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva), distúrbios gastrintestinais (incluindo náuseas, vômito, diarreia e icterícia) e sinais neurológicos, desde confusão até apatia ou mesmo coma. Além do ato cirúrgico sem preparação adequada, ela pode ser desencadeada por outros eventos ou doenças intercorrentes como infecção ou trauma. Uma vez instalado o quadro, a mortalidade varia de 20 a 50%.[12] A finalidade da administração pré-operatória de uma solução de iodo é reduzir a vascularização e a friabilidade da glândula tireóidea, diminuindo as perdas sanguíneas peroperatórias e facilitando a intervenção cirúrgica.

Bócio multinodular tóxico

O hipertireoidismo pode resultar de função autônoma de tecido tireoidiano nodular a partir de um ou mais nódulos. A patogênese está relacionada com a progressão do desenvolvimento de um bócio previamente não tóxico

em um tóxico. Um ou mais nódulos podem adquirir autonomia e, posteriormente, tireotoxicidade. A autonomia já implica uma independência em relação ao TSH, não respondendo mais à supressão desse hormônio. Apesar da supressão dos níveis do TSH, continua a ocorrer produção acentuada de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), pois os nódulos são autônomos.

Os pacientes apresentam sinais e sintomas de hipertireoidismo semelhantes aos encontrados na doença de Basedow-Graves, no entanto, costumam apresentar-se em uma faixa etária mais avançada, habitualmente acima dos 50 anos de idade e não apresentam doença ocular e dermatológica. Ocorre mais no gênero feminino.

O preparo pré-operatório também se impõe aqui, visando prevenir uma eventual tempestade tireotóxica. Quanto mais jovem o paciente e maior o volume do bócio, especialmente quando existe algum componente compressivo (desvio de traqueia ou alargamento do mediastino superior), mais intensa é a indicação cirúrgica.

Nódulo solitário tóxico

Também mais frequente em faixa etária mais avançada, o *adenoma tóxico* manifesta-se como um nódulo hiperfuncionante autônomo solitário. O exame clínico costuma mostrar um nódulo único com mais de 3 cm. O restante da glândula apresenta-se atrófico devido à supressão do TSH (Figura 263.5).

Há um espectro evolutivo da doença. O crescimento costuma ser lento e progressivo, por vezes de anos, evoluindo para uma condição de autonomia do nódulo, ou seja, fora do controle pelo TSH e sem influência da supressão hormonal.

A faixa etária mais acometida é da quarta à sexta década. Ocorrem sinais e sintomas do hipertireoidismo, em grau leve e sem a presença de oftalmopatia e dermatopatia. Quando já existe a autonomia, mas ainda não há o hipertireoidismo, essa condição é denominada pré-Plummer. A cirurgia para adenoma tóxico destina-se a remover toda a lesão solitária que causa o hipertireoidismo, habitualmente por lobectomia, resultando em baixo índice de complicações, inclusive de hipotireoidismo.

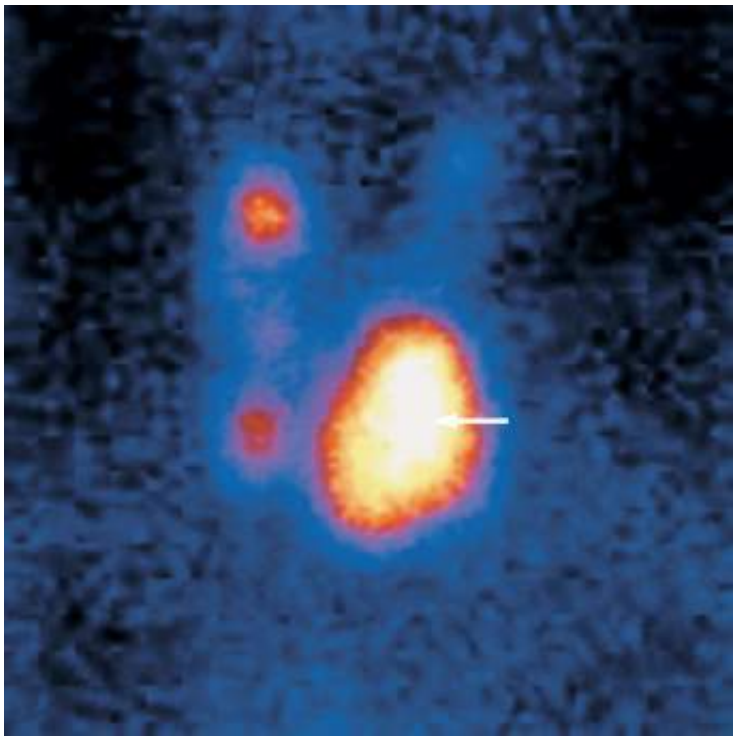

Figura 263.5 Cintigrafia de glândula tireoide mostrando intensa captação por um nódulo autônomo em doença de Plummer (*seta branca*); o restante da glândula apresenta mínima captação do iodo radioativo.

Bócio compressivo

Bócios mergulhantes devem ser diferenciados dos bócios intratorácicos (bócio subesternal primário) por tecido tireoidiano aberrante ectópico, que é uma condição rara, representando menos de 1% dos bócios operados.[13] Seu suprimento sanguíneo deriva da artéria mamária interna, da artéria inominada ou diretamente da aorta intratorácica. Assim, a abordagem cirúrgica requer toracotomia ou esternotomia mediana para a ressecção. Já o mergulhante é

aquele com componente cervical com extensão caudal para o mediastino.

O bócio com extensão para o mediastino pode dividir-se em: subesternal, em que apenas uma porção insinua-se no mediastino; intratorácico parcial, em que essa porção é de mais de 50%; e intratorácico completo, quando não tem um componente cervical.[14]

Incide principalmente na faixa etária acima dos 60 anos, já que ocupa, inicialmente, a posição cervical e leva anos para descer ao mediastino. Predomina no gênero feminino, que é responsável por 76% dos casos.[15]

A abordagem cirúrgica cervical pode proporcionar sua extirpação, que pode não ser suficiente quando o componente mediastinal é muito grande ou em caso de carcinoma localmente invasivo, requerendo acesso ao mediastino. O achado histopatológico mais comum é o adenoma.

Os pacientes podem ser divididos em assintomáticos, hipertireóideos e portadores de sintomas compressivos.[16] Em 30% dos pacientes, ocasionalmente é encontrada massa mediastinal em radiografia simples de tórax de rotina (Figura 263.6).[17] A compressão está diretamente associada à alteração de calibre da traqueia, induzindo desde tosse e estridor respiratório até colapso traqueal. Os sintomas mais comumente observados são massa cervical (65%), disfagia (36%) e dispneia (32%).[14] A tomografia computadorizada (TC) mediastinal define melhor as relações com as estruturas vizinhas, tendo a ressonância magnética melhor resolução para invasão de partes moles (Figura 263.7).

A indicação cirúrgica é cosmética e pelos efeitos de compressão traqueal e esofágica, enquanto em pacientes assintomáticos inclui: achado suspeito ou indicativo de malignidade à punção aspirativa por agulha fina, crescimento tireoidiano progressivo, evidência radiográfica de compressão traqueal ou esofágica e tireotoxicose. Pacientes com bócios volumosos com evidência radiológica de compressão traqueoesofágica têm indicação de cirurgia precoce, pois, quando os sintomas compressivos se manifestam, a obstrução aérea completa pode ser súbita e imprevisível.

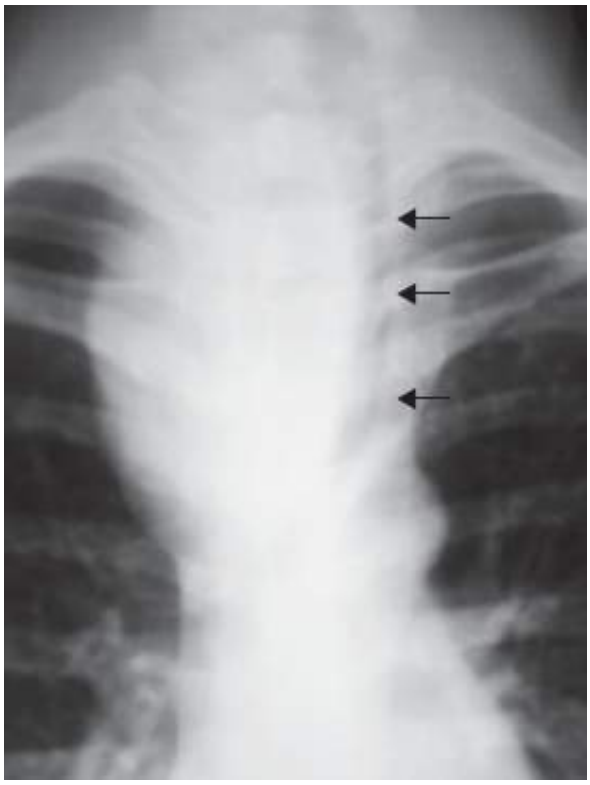

Figura 263.6 Radiografia simples de tórax, anteroposterior, destacando desvio da traqueia para a esquerda (*setas pretas*) e alargamento do mediastino superior à custa de bócio mergulhante.

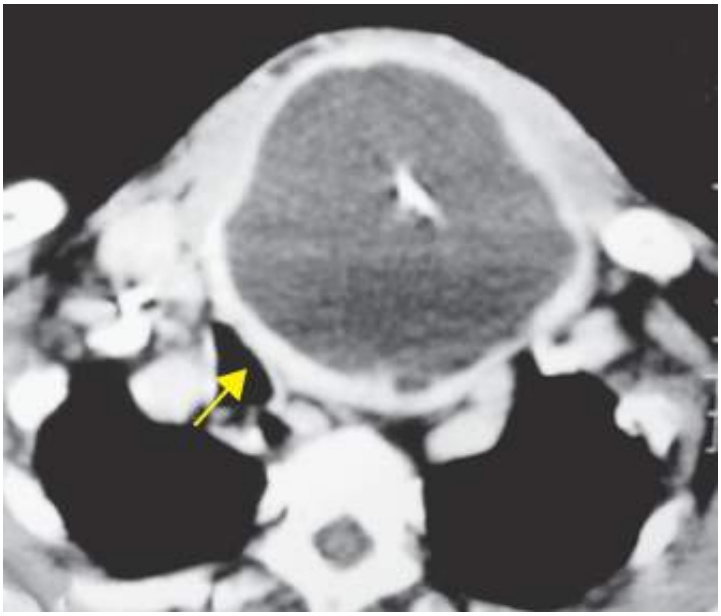

Figura 263.7 Tomografia computadorizada (TC) de tórax, em corte axial, mostrando volumoso bócio mergulhante com desvio da traqueia (*seta amarela*).

A realização de esternotomia para acesso é necessária em 2 a 25% dos pacientes operados. Pacientes que podem requerer esternotomia mediana incluem:[18] aqueles sabidamente portadores de câncer tireoidiano invasivo; aqueles submetidos previamente à operação tireoidiana por revascularização parasítica do bócio por vasos mediastinais; os portadores de bócios intratorácicos sem componente cervical; e os que apresentam sangramento mediastinal significativo com difícil controle.

Câncer da tireoide

O ritmo de crescimento é acelerado, em associação com adenopatia cervical ipsilateral (sugestiva de metástase linfonodal), exposição prévia à irradiação na região cervical, extremos etários, gênero masculino, coexistência com disfonia (que, se causada por paralisia da prega vocal ipsilateral ao tumor, é indicativa de infiltração do nervo laríngeo recorrente por processo maligno), história familiar, consistência endurecida e fixação às estruturas vizinhas são dados de suspeição diante de um nódulo.

A punção aspirativa por agulha fina é considerada o método de maior especificidade no diagnóstico diferencial do nódulo tireoidiano e tem reduzido de forma significativa a utilização do mapeamento e cintigrafia da glândula.[19]

Os principais tipos de câncer da tireoide são os carcinomas: papilífero e folicular (ditos bem diferenciados), medular e anaplásico (indiferenciado). Enquanto o carcinoma papilífero representa cerca de 80% de todos os casos, o folicular responde por menos de 10%, o medular por cerca de 5% e o anaplásico, por cerca de 1%.

O câncer de tireoide apresenta um comportamento biológico que varia do extremamente indolente e não letal (a grande maioria) até o altamente agressivo e rapidamente fatal (Figura 263.8). Diversos fatores têm sido relacionados como de importância prognóstica no carcinoma bem diferenciado da tireoide – papilífero e folicular. A idade parece ter um papel preponderante. O impacto dos outros fatores é observado, porém, ao se considerarem os grupos etários de alto e baixo risco, é este o aspecto de maior impacto na sobrevida. Assim, extensão extratireoidiana, evidência clínica de metástase a distância, tamanho do tumor, análise da ploidia e a radicalidade do tratamento cirúrgico são também citados.[20] O tratamento padrão para o carcinoma bem diferenciado da tireoide é a tireoidectomia total, contudo, há grande controvérsia quanto à indicação de tireoidectomia menos que total para os casos de tumores classificados como de baixo risco. O carcinoma papilífero dissemina-se preferencialmente por via linfática, contudo, não se sabe ainda se a existência de micrometástases nos linfonodos cervicais tem impacto no prognóstico desse tipo particular de câncer. Entretanto, aceita-se que a existência de tais metástases aumenta os índices de recidiva da doença.[21]

Como os tireócitos normais e neoplásicos têm a capacidade de concentrar radioiodo (I^{131}), existe a opção de complementar o tratamento cirúrgico com uma dose adjuvante (pós-operatória) – a chamada radioiodoterapia. O iodo radioativo tem a capacidade de eliminar eventuais pequenos resíduos de tecido tireoidiano. Entretanto, ainda não há consenso quanto à necessidade de realizar essa terapêutica adjuvante em pacientes considerados de baixo

risco. Além disso, são descritos efeitos adversos, que podem ser transitórios ou permanentes, como disfunção salivar, supressão de medula óssea e distúrbios reprodutivos, incluindo teratogênese.[22] No seguimento pós-tratamento, o paciente deve ser mantido sob supressão hormonal do TSH, ou seja, utilizando dose de tiroxina acima das fisiológicas. Como a membrana celular dos tireócitos no câncer bem diferenciado da tireoide expressa receptores de TSH, essa seria uma medida a mais no sentido de reduzir a chance de recidiva da doença.

Figura 263.8 Espécime cirúrgico, produto de tireoidectomia total com esvaziamento cervical das cadeias linfonodais recorrentes (primeira estação de drenagem linfática da tireoide – *seta preta*), por carcinoma papilífero.

O carcinoma medular da tireoide é derivado das células C (parafoliculares). Cerca de 90% são na forma esporádica, sendo os restantes 10% na familiar. As formas familiares associam-se às endocrinopatias múltiplas tipos 2A e 2B (MEN2A, *multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B*). Metástases linfonodais são frequentes. O tratamento é a tireoidectomia total e esvaziamento cervical linfonodal. A dosagem de calcitonina é útil tanto antes do tratamento, para estabelecimento do diagnóstico, como também no acompanhamento pós-operatório, sendo marcador da doença.

Já os carcinomas anaplásicos ou indiferenciados são altamente agressivos e potencialmente letais. Apresentam-se como massas endurecidas, com ritmo de crescimento local muito acelerado, padrão de infiltração dos tecidos vizinhos e evolução precoce com metástases linfonodais e também a distância. O óbito advém de doença local fora de controle e, muitas vezes, o tratamento cirúrgico limita-se à traqueostomia.

Capítulo 264

Câncer Oral

Câncer Oral | Introdução

Nilton Tabajara Herter, Daniel Sperb, Vera Beatris Martins, Márcia Grassi Santana e Agnes Ivana Koetz Aloisio

Conceito

O câncer oral compreende todas as neoplasias malignas localizadas na cavidade bucal, delimitada entre os lábios e a orofaringe. A cavidade oral apresenta sete locais, cada um, com peculiaridades próprias, requerendo estratégias terapêuticas distintas.

Os locais são:

- Lábios (superior, inferior e comissuras)
- Mucosa bucal (labial, das bochechas, dos sulcos bucoalveolares)
- Assoalho da boca
- Língua (dorso, face ventral, bordas laterais) – exceto base
- Alvéolos dentários e gengiva (superior, inferior)
- Palato duro
- Trígono retromolar.

As neoplasias malignas da mandíbula, *lato sensu*, estão incluídas entre os tumores malignos da cavidade oral, bem como os tumores originados no tecido conjuntivo e nas glândulas salivares acessórias e sublinguais.

Epidemiologia

O câncer de cavidade oral apresenta alta incidência em todo o mundo, encontrando-se entre a quarta e a oitava posição entre os cânceres mais frequentes, conforme o país estudado. Na Índia, e em certos países asiáticos, ocorre em uma taxa aproximada de 18 casos novos para cada 100.000 habitantes, na Europa está em torno de 5/100.000 e no Brasil, em São Paulo e Porto Alegre, aproxima-se de 17 casos novos por ano a cada 100.000 habitantes. A relação sexo masculino:feminino é de 3:1. As neoplasias de boca são de fácil diagnóstico, todavia a mortalidade é alta, ao redor de 50% aos 5 anos e os pacientes com sobrevida longa ou cura definitiva podem permanecer com sequelas graves, estéticas ou funcionais, decorrentes do tratamento. Insiste-se, portanto no diagnóstico precoce e na prevenção, formas comprovadamente eficazes de reduzir a incidência e a mortalidade.

Etiopatogenia

Tabagismo

Vários fatores foram identificados como causadores do câncer oral, mas o tabagismo em suas diversas formas de uso é apontado como o fator etiológico mais importante. Estudos de Kahn[1] confirmaram que o risco relativo de mortalidade por câncer oral entre fumantes, ex-fumantes e não fumantes é altamente significativo, podendo ser até 27,5 vezes maior entre os fumantes se comparado com os não fumantes. O elemento químico mais importante encontrado no tabaco, agindo como carcinógeno, é o benzopireno, o qual, sob ação das enzimas microssomais

oxidantes intracelulares o transformam em 7,8-di-hidrodiol-9,10-epóxido, conforme Magalhães e Magalhães.[2] Tal processo poderá ser potencializado por radicais livres secundários, como os superóxidos, o oxigênio unimolecular e as hidroxilas. Dessa forma, o tabaco age na fase de *iniciação* do processo de malignização (Figura 264.1).

Qualquer forma de tabagismo é carcinogênica para as vias aerodigestivas superiores e outros órgãos, todavia, na cavidade oral, pelo contato direto do tabaco com a mucosa, o processo é mais acentuado. O fumo pode ser preparado de diversas formas e, conforme a maneira de fumar, o local do tumor primário varia; assim, fumar cigarro envolto em papel, à moda ocidental, induz a câncer em língua, assoalho da boca e orofaringe; mascar tabaco misturado com betel e cal ou *pan* (Figuras 264.2 e 264.3), comum na Índia,[3] origina câncer de mucosa jugal e de gengivas; o fumar reverso, isto é, com a extremidade acesa do cigarro dentro da boca, comum entre as mulheres da Índia (Figura 264.4), causa câncer no palato, à semelhança dos fumadores de cachimbo, além de outras formas de preparo do tabaco como o *bidi* ou espécie de cigarro de palha, o *chutta* (tipo de charuto), o *dhumti* (cigarro cônico). Ressalte-se que nas regiões onde se fuma o *chutta*, a incidência de câncer oral entre as mulheres é superior à do sexo masculino. O fumar reverso é usual com o *chutta* ou com o *dhumti.* As gomas de mascar industrializadas na Índia, contendo tabaco e cal, são conhecidas por *pan masala.* Por outro lado, parece que o betel isolado, isto é, sem o tabaco, exerce ação protetora sobre a mucosa oral.

Figura 264.1 A associação sinérgica entre tabaco e álcool é a principal causa do câncer de boca.

Figura 264.2 Preparo de folha e noz de betel (*pan*) na Índia.

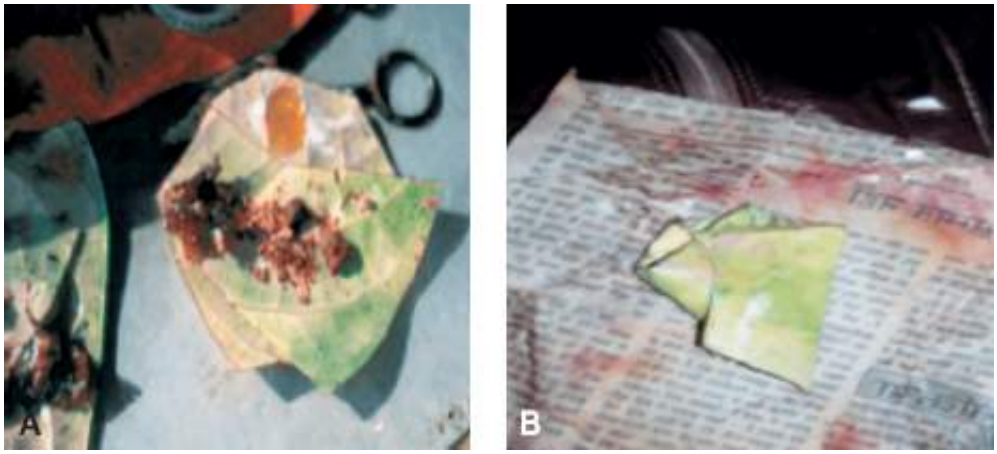

Figura 264.3 Betel associado a tabaco, cal e outras especiarias, sob a forma de pacote (*pan*), feito com a folha, pronto para mascar.

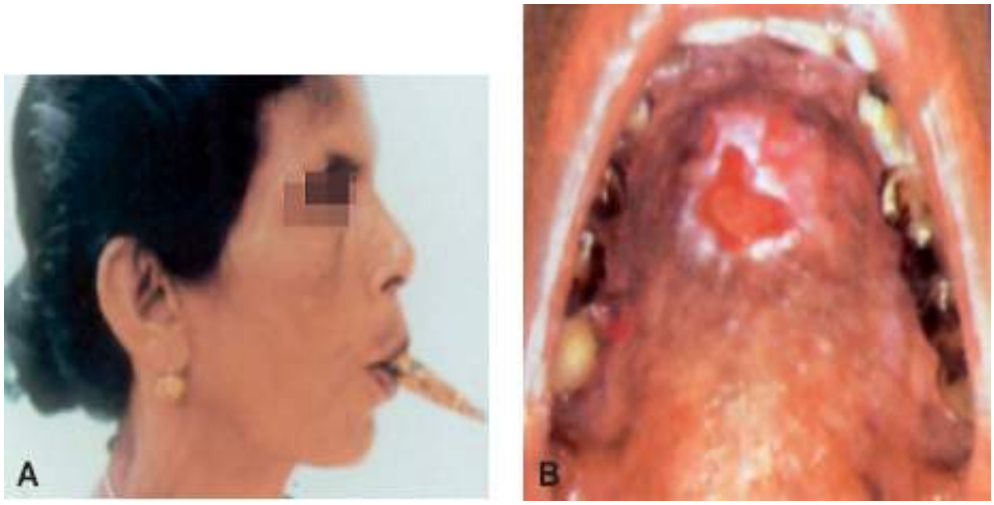

Figura 264.4 **A.** Mulher indiana fumando *dhumti* reverso. **B.** Lesão eritroplásica no palato.

Etilismo

A associação sinérgica entre etilismo e tabagismo é bem conhecida na carcinogênese.

O álcool agiria mais na fase de promoção da carcinogênese, impedindo a reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), especialmente por meio do gene *p*53. Conforme Magalhães e Magalhães,[2] o álcool aumenta a permeabilidade da membrana celular e reduz o tempo de G2 na fase da mitose, impedindo assim a reparação do DNA, bem como liberando radicais ácidos pela peroxidação dos lipídios.

Síndromes hereditárias predisponentes

Várias síndromes hereditárias têm sido apontadas como determinantes de aumento da incidência de câncer em uma mesma família, ocorrendo habitualmente em indivíduos jovens, aquém da idade esperada para determinado tumor. Quase todas têm em comum a transmissão autossômica dominante de um grupo de genes alterados e cuja função seria a reparação do DNA, especialmente os danos oxidativos, isto é, produtores de radicais ácidos. Cerca de 70% dos pacientes com câncer oral apresentam perda da heterozigose próximo ao genoma 9 p21, o qual poderia indicar perda do gene supressor do tumor, especialmente o *p*53.

Em comum com essas síndromes, está a possibilidade da ocorrência de cânceres secundários de cabeça e pescoço nos seus portadores, todavia não especificamente na cavidade oral, à exceção do xeroderma pigmentoso (Figura 264.5), que, ao comprometer a pele de um modo geral, acomete os lábios de forma particular. As demais síndromes correlacionadas como possíveis responsáveis por câncer secundário de cabeça e pescoço são a síndrome de Li-Fraumeni (clássica ou variante), a anemia de Fanconi e o câncer colorretal hereditário não poliposo.

Segundo Garicochea,[4] os portadores da síndrome de Li-Fraumeni apresentam uma mutação gênica autossômica dominante, tendo como característica o aparecimento de câncer em membros de uma mesma família com grande frequência, especialmente sarcomas, leucemias e carcinoma de mama. Câncer de cabeça e pescoço é referido em torno de 15% e a frequência de segundo tumor primário é altíssima. A causa da síndrome de Li-Fraumeni consiste em mutações ou deleções herdadas no gene *p*53, encontrado na síndrome clássica, as quais impediriam a apoptose de células com genes aberrantes.

Figura 264.5 Xeroderma pigmentoso e carcinomas de pele, órbita e lábio.

Vírus

Como causadores de câncer oral, tanto o herpes-vírus tipo 1 como os papilomavírus humanos (HPV, *human papillomavirus*) 16, 18 e 33, embora estando presentes em até 40% dos carcinomas orais, já podem ser apontados como causadores do câncer oral. Existem cerca de 120 subtipos de HPV, sendo de alto risco os subtipos 16, 18, 31 e 35, denominados vírus oncogênicos

Fatores físicos e mecânicos

O calor como lesão térmica, produzido pelos cachimbos, bem como a radiação ultravioleta (UV) A ou B, especialmente a B, têm importância na etiologia do câncer de lábio (Figura 264.6). Os traumatismos de tecidos moles da boca, determinados por dentes acerados ou próteses mal ajustadas, podem ser em determinados casos indutores de lesões ulceradas ou leucoplasias orais.

Sexo

É bem conhecido e constatado estatisticamente que a incidência de carcinoma oral é expressivamente maior entre homens que entre mulheres, em proporções que variam na razão de 3 a 4 *versus* 1. Essa grande diferença estatística se deve, no entanto, à exposição aos carcinógenos orais, especialmente o tabagismo e o etilismo. Em regiões onde as mulheres fumam mais que homens, como em determinadas zonas da Índia, onde o uso de *chuta* ou de *dhumti* reverso é feito por mulheres, a incidência de câncer oral é maior entre mulheres que entre homens. Recentes estudos demonstram que as mulheres apresentam maior predisposição ao câncer oral, seja entre fumantes ou não fumantes, sugerindo então uma nova estratégia na detecção precoce do câncer oral, pois até o momento os homens é que têm sido o alvo especial dessas campanhas. Muscat *et al.*[5] constataram riscos de 4,3 *versus* 3,3 para mulheres e homens fumantes, bem como entre ex-fumantes e não fumantes.

Fisiopatologia

As alterações funcionais decorrentes das neoplasias de cavidade oral variam conforme a localização do tumor e o seu estadiamento. Nas fases iniciais, a presença de uma pequena úlcera ou de um nódulo ou endurecimento em qualquer local não determinam sintomas em pacientes com pouco discernimento. Com a progressão da enfermidade, poderá ocorrer infiltração profunda dos tecidos adjacentes ou ulceração ou crescimento exofítico do tumor, levando a uma fixação parcial ou total da língua com sintomas de disfagia alta e dislalia. A infiltração da musculatura mastigatória determinará trismo; os processos inflamatórios peritumorais predominam no local e a infiltração dos nervos trigêmeos (ramos lingual ou dentário inferior) poderá ocasionar anestesia ou hipoestesia dos lábios ou dor referida ao ouvido (otodinia reflexa), dor esta veiculada pelas anastomoses entre o nervo auricular e o trigêmeo por meio do nervo da corda do tímpano.

Figura 264.6 Carcinoma no lábio (T1).

A dor local associada à disfagia alta e à infecção secundária compromete a alimentação do enfermo, levando-o ao emagrecimento e finalmente à caquexia, nas fases terminais.

Alguns pacientes apresentam sangramentos ou até hemorragias orais graves, levando o paciente à anemia. A obstrução respiratória por aumento expansivo de um tumor é mais comum em sarcomas.

Anatomia patológica

Os carcinomas[6] são responsáveis por 90% das neoplasias malignas de cavidade oral. Entre estes, o carcinoma epidermoide ou de células escamosas é responsável por 80% dos mesmos, sendo os demais constituídos por carcinomas indiferenciados, pouco diferenciados ou adenocarcinomas de glândulas salivares acessórias. Encontram-se entre os demais tumores os melanomas, sarcomas de partes moles, sarcoma de Kaposi, linfomas e sarcomas ósseos.

O primeiro grupo apresenta-se comumente como uma forma locorregional de tumor primário e de metástases em linfonodos cervicais em aproximadamente 50%. As metástases a distância são raras e o órgão preferido é o pulmão. A espessura do tumor, o grau de diferenciação, a presença de metástases regionais, a invasão muscular, linfática, vascular ou nervosa, bem como a expressão do gene *p*53, constituem fatores de mau prognóstico.

Quadro clínico

A clínica dos tumores malignos de cavidade oral apresenta uma história natural comum à maior parte dos pacientes, os quais são fumadores graves e habitualmente consumidores de bebidas alcoólicas. A incidência aumenta a partir dos 50 anos de idade, embora em pacientes portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida ocorra em jovens.

O tumor inicia-se como uma pequena úlcera ou área endurecida, especialmente na língua (Figura 264.7), lábios, assoalho da boca ou palato. Poderá haver discreto sangramento, ou apenas uma área superficial friável, sangrante ao toque e hiperemiada, às vezes com manchas brancas entremeadas. A dor é um sintoma tardio e traduz-se mais por odinofagia alta. Em vários pacientes, a presença de um linfonodo cervical aumentado de volume poderá ser o primeiro sintoma (Figura 264.8).

Com a evolução da enfermidade, a úlcera neoplásica cresce em lateralidade e profundidade (Figura 264.9),

podendo fixar-se por infiltração aos tecidos adjacentes, determinando imobilidade da língua, dislalia, trismo, cacosmia e afrouxamento de dentes. A partir dessa fase, o paciente apresenta dor, metástases cervicais (Figuras 264.10 a 264.12), e comprometimento do estado geral por anemia, emagrecimento e hipoproteinemia.

Em muitos pacientes, o tumor é assintomático, levando-os a negligenciar a visita ao médico. Nas mulheres, o diagnóstico precoce é facilitado por consultas mais frequentes.

Figura 264.7 Carcinoma ulcerado na língua (T1).

Figura 264.8 Linfonodo submandibular metastático.

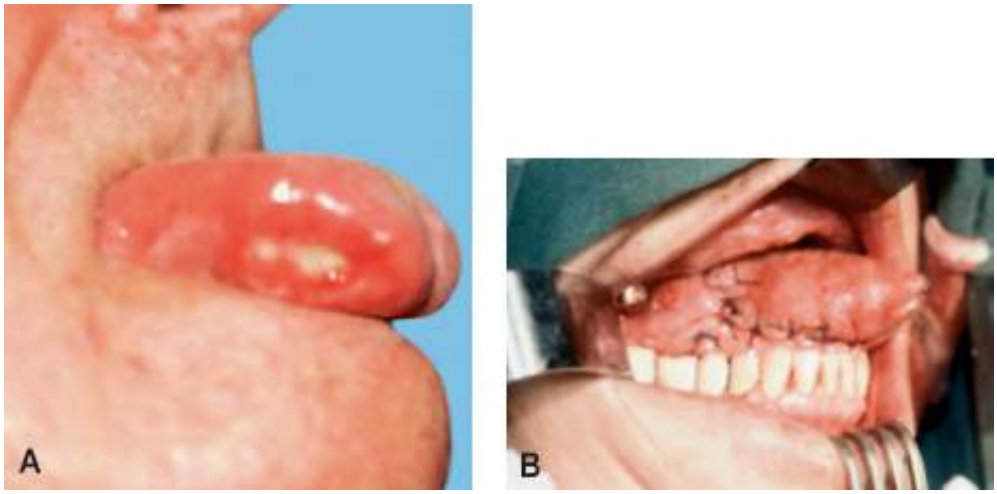

Figura 264.9 **A.** Carcinoma na língua (T3). **B.** Resultado após hemiglodectomia.

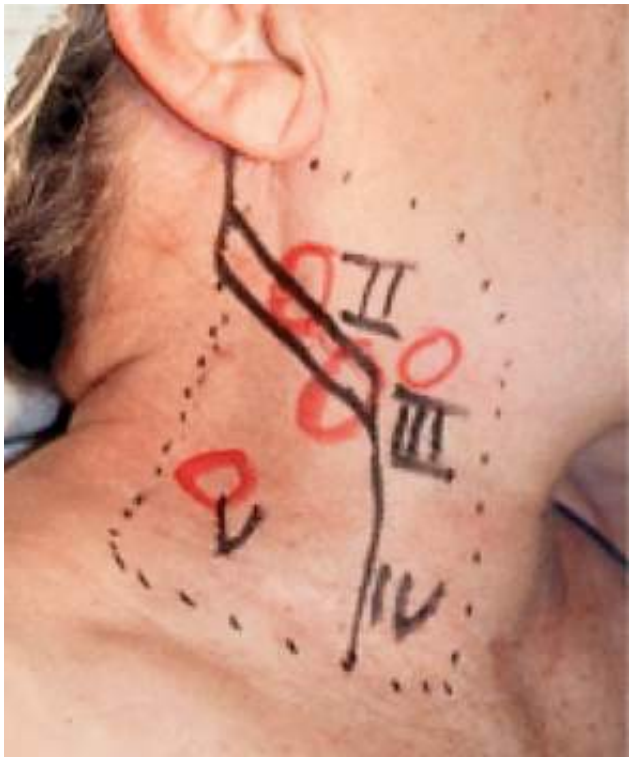

Figura 264.10 Metástases linfonodais múltiplas; N2b, níveis II, III IV e V.

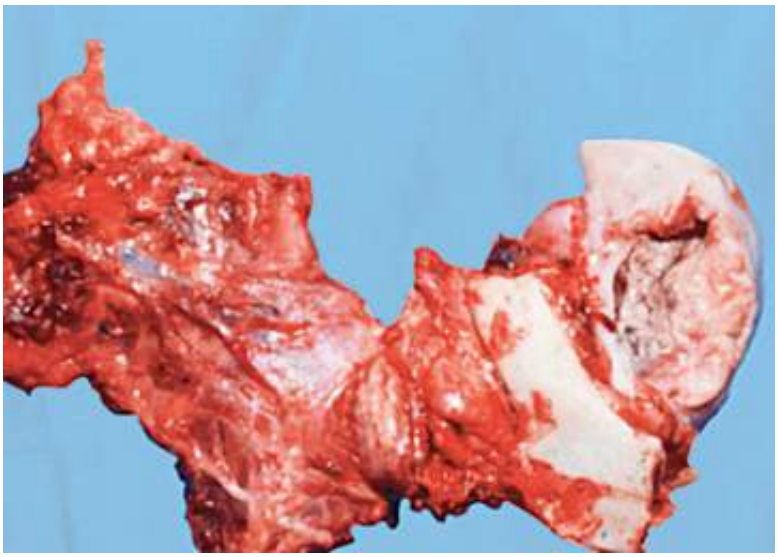

Figura 264.11 Carcinoma ulcerado de língua (T4) e peça cirúrgica de operação comando.

Como norma geral, todo paciente com lesão ulcerada de cavidade oral com duração superior a 15 dias deve ser considerado suspeito para neoplasia e encaminhado ao especialista para diagnóstico e tratamento.

Figura 264.12 Metástase submentoniana, mediana, com possibilidade de disseminação linfática bilateral (N1 ou N2 c).

Diagnósticos clínico e laboratorial

Exame clínico e diagnóstico de suspeição

A oroscopia, mediante inspeção direta da cavidade oral e a palpação dos tecidos moles da boca e do pescoço, constitui o melhor e mais universal método para o diagnóstico de câncer oral e de metástases linfonodais na região cervical e sua precisão diagnóstica é de cerca de 80% dos pacientes.

Biopsia e diagnóstico de certeza

A biopsia é considerada o exame *padrão-ouro* e indispensável para a confirmação diagnóstica e para orientar o tratamento. Nas lesões ulceradas, a biopsia deverá ser feita com pinça apropriada ou com bisturi, não devendo incluir áreas com hemorragia, necrose ou inflamação. Em pacientes com neoplasia primária, localizada na boca e presença simultânea de linfonodos cervicais aumentados de volume, a biopsia deverá ser procedida na lesão primária.

Nos tumores não ulcerados procede-se a exame citopatológico com material obtido por punção aspirativa por agulha fina e eventualmente exame histopatológico em *cell block* com o mesmo material.

Diagnóstico diferencial

Algumas enfermidades infecciosas, ulceradas, devem ser levadas em consideração no diagnóstico clínico diferencial, devendo ser citadas as doenças virais, o protossifiloma ou cancro duro, a tuberculose, a infecção fusoespirilar (Vincent), a gengivite ulcerativa necrótica aguda, a paracoccidioidomicose, a histoplasmose (Darling), a aspergilose, as diversas formas de pênfigo, o líquen plano erosivo, granulomas piogênicos, aftas, úlceras traumáticas, queilite angular e granuloma médio-facial.

Muitas destas, especialmente as virais e as micóticas, evoluem associadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*); outras apresentam evolução curta, todavia merecem ser mencionadas.

Exames subsidiários

A suspeição de um câncer de boca é eminentemente clínica, necessitando apenas a confirmação diagnóstica por meio de biopsia e exame anatomopatológico. Os exames subsidiários atendem mais às rotinas institucionais, sendo

necessários para a avaliação pré-operatória do paciente. Nos pacientes com boa saúde e jovens, o hemograma, a glicemia e a avaliação da função renal, acompanhadas de eletrocardiograma e radiografia de tórax, são suficientes. Exames adicionais para avaliação de função hepática ou pulmonar podem ser solicitados, bem como os relacionados com a síndrome de imunodeficiência adquirida e à sífilis assintomática. As pesquisas da presença de HPV por captura híbrida ou por reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) estão ganhando adeptos. Nos pacientes desnutridos, a inclusão das dosagens de albumina e de ferritina são desejáveis.

Exames de imagens

O emprego de imagens no diagnóstico e de estadiamento de tumores intraorais tem papel relevante e habitualmente determina um estadiamento superior ao inicial, demonstrando comprometimento de estruturas de difícil avaliação pelos métodos de palpação e visualização de lesões. A tomografia computadorizada (TC) e a reconstrução tridimensional da lesão permitem, além de um correto estadiamento, um melhor planejamento terapêutico. A ressonância magnética (RM) equivale à TC, tendo mais precisão ao demonstrar invasão de partes moles. A cintigrafia óssea pode ser usada para demonstrar invasão óssea por tumor. A ecografia cervical permite melhor avaliação dos linfonodos cervicais e está disponível em todos os centros. Quando associada à punção com agulha fina, atinge alto grau de especificidade. A tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*), associada à TC, tem indicação para rastrear recorrências de tumor, especialmente em áreas irradiadas ou com excessiva fibroplasia cicatricial, ou pesquisa de tumor primário em local indeterminado.

Estadiamento

Todo tumor deve ser estadiado no momento do diagnóstico, a fim de prever o prognóstico, indicar a terapia e comparar resultados de tratamento. Os tumores malignos iniciais enquadram-se nos estádios I e II e os avançados em estádios III e IV, segundo a União Internacional contra o Câncer.[7]

Prevenção primária

A prevenção primária para os carcinomas de boca faz-se por meio de medidas educativas voltadas à higiene oral, ao controle do tabagismo – fumado ou mascado – e do etilismo. As lesões ou condições pré-neoplásicas, como lesões brancas (leucoplasias, candidíase, líquen), lesões eritroplásicas (Figura 264.13) ou erosivas, lesões pigmentadas (melanose) (Figura 264.14), fibrose submucosa ou lesões atróficas, hipertróficas ou distróficas devem ser observadas, tratadas quando possível e eventualmente submetidas à biopsia. As lesões suspeitas (brancas, hiperplásicas, pigmentadas) devem ser excisadas quando localizadas e pequenas; quando múltiplas ou irressecáveis, especialmente as leucoplásicas podem ser fotocoaguladas com bisturi a *laser*. Os tratamentos medicamentosos à base de vitaminas, betacarotenos ou retinoides não têm demonstrado muita eficácia, mas estão recomendados. As próteses dentárias mal ajustadas, bem como os dentes com bordos acerados e que determinam traumatismos nos tecidos moles da cavidade oral devem ser removidos.

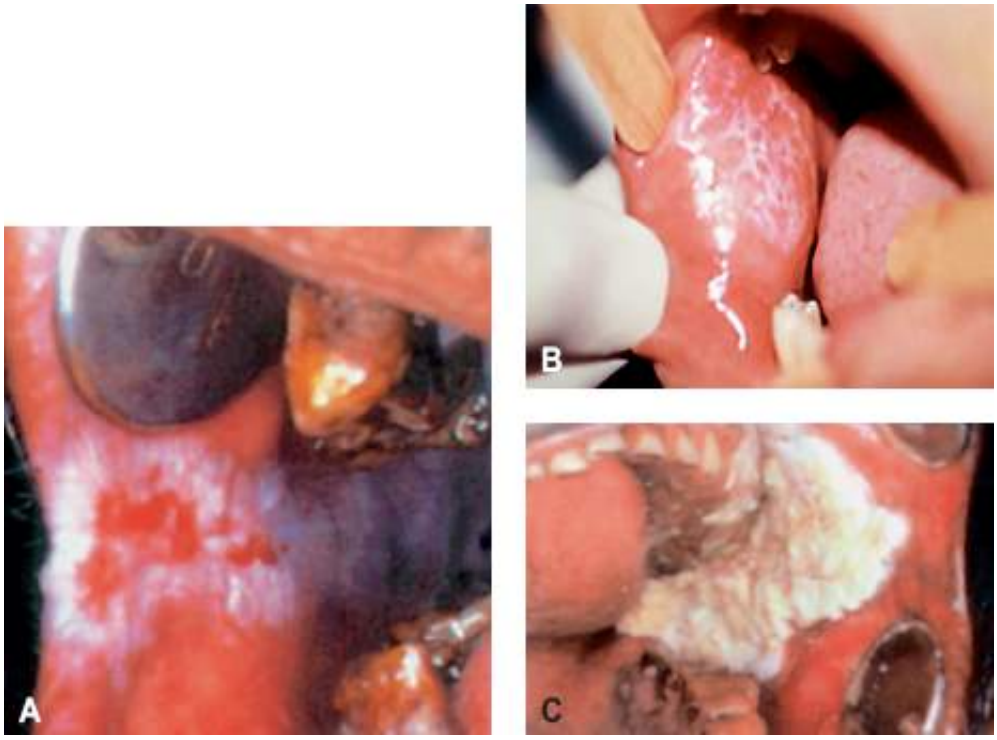

Figura 264.13 **A.** Eritroplasia. **B.** Líquen. **C.** Leucoplasia: condições pré-neo-plásicas.

Figura 264.14 Melanose e melanoma de palato.

A alimentação recomendada não é restritiva, todavia alimentos com altos teores de vitamina A e E e betacarotenos são desejáveis, bem como alguns retinoides e *N*-acetilcisteína. Frutas e verduras frescas desempenham papel protetor. As gorduras carbonizadas, especialmente provenientes de grelhados, assados ou churrascos são desaconselháveis, pois contêm hidrocarbonetos policíclicos.

Prevenção secundária | Tratamento

Tratamento dos tumores iniciais | Estádios I e II

Estádio I

O tratamento de escolha para os tumores em estádio I é preferencialmente cirúrgico, consistindo na ressecção tridimensional do tumor com margem de tecidos sãos em torno de 1 cm.

Estádio II

O tratamento dos carcinomas em estádio II assemelha-se ao daqueles em estádio I, todavia a ressecção cirúrgica implica algumas sequelas mais significativas, requerendo algum tipo de reparação, de preferência retalhos locais ou enxertos livres de pele parcial.

Por outro lado, e a despeito do estádio II clínico pressupor a inexistência de metástases em linfonodos cervicais, metástases cervicais estão presentes em até 20% dos pacientes segundo vários autores.[8–10]

Nessas condições, o tratamento do pescoço deve ser considerado e executado simultaneamente com o tratamento do tumor primário, seja cirúrgico ou radioterápico.

Estádio III

O tratamento dos carcinomas T3N0M0 segue a mesma estratégia de conduta do estádio II, todavia o esvaziamento cervical supraomo-hióideo está indicado em todos os casos. Alguma técnica de reparação ou reconstrução será desejável a fim de reduzir as sequelas cirúrgicas (ver Figura 264.9). A radioterapia pós-operatória deverá ser considerada, se os fatores prognósticos anatomopatológicos forem desfavoráveis.

Estádio IV

O paciente dessa categoria apresenta tumor com invasão de estruturas adjacentes, todavia a enfermidade está confinada à cavidade oral, podendo ser passível de ressecção cirúrgica ampliada associada ao esvaziamento cervical, seguida de apropriada e necessária reparação cirúrgica, a fim de reduzir as sequelas decorrentes de glossectomia total ou pelviglossomandibulectomia ou glossectomia e laringectomia associadas, seguida de radioterapia pós-operatória. Quimio e radioterapia são empregadas nos casos de estádios IV não operáveis em razão de extenso comprometimento local, pela existência de metástase, de linfonodos irressecáveis ou presença de metástases a distância.

As ressecções complexas, como as da língua, segmento mandibular e esvaziamento cervical, são denominadas *operação comando* (ver Figura 264.11). Outro procedimento clássico em cirurgia de cabeça e pescoço é a denominada *operação pull-through*, em que a ressecção dos tecidos e lesões intraorais, combinada com o esvaziamento cervical, é executada mediante uma tática cirúrgica de tracionar o espécime cirúrgico por via submandibular e, assim, em continuidade com o esvaziamento cervical, completar a cirurgia.

Papel da cirurgia no tratamento dos carcinomas orais

A cirurgia constituiu-se no primeiro armamento utilizado para o tratamento do câncer e, há aproximadamente 150 anos, desempenha papel relevante no tratamento de todos os estádios do câncer oral, seja isoladamente no tratamento dos estádios I e II, ou associada a outros tratamentos nos estádios III e IV. A cirurgia convencional com bisturi frio, elétrico, a *laser* de argônio, a criocirurgia e a terapia fotodinâmica são opções disponíveis na atualidade, algumas delas com indicações precisas e específicas. A técnica cirúrgica empregada deve ser anoncogênica na expressão de D'Argent,[11] circundando a lesão em forma tridimensional, e assegurando uma margem cirúrgica livre de neoplasia. A margem cirúrgica recomendada é de 10 mm, todavia poderá ser ampliada ou reduzida face ao local específico da localização do tumor.

Associado à ressecção do tumor primário, o esvaziamento cervical vem sendo executado há quase 100 anos, a partir dos trabalhos sobre a anatomia dos linfáticos cervicais e respectivas vias de drenagens linfáticas da cavidade oral descritas por Rouvière em 1903. Após a sistematização da técnica cirúrgica do esvaziamento cervical (Figura 264.15), descrita por Crile em 1906, esse procedimento passou a constituir-se, ainda hoje, na terapia *padrão-ouro* para o tratamento das metástases em linfonodos do pescoço.

Rapoport *et al.*[12] sistematizaram para a Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço a conduta no câncer de boca em 2002, especificando o procedimento cirúrgico indicado para cada sítio anatômico da cavidade oral, bem como as indicações de esvaziamentos cervicais (Figuras 264.16 a 264.18).

Papel da radioterapia no tratamento dos carcinomas orais

A radioterapia constitui-se, ao lado da cirurgia, em um dos principais pilares do tratamento do câncer de cavidade oral. Pode ser usada isoladamente em casos selecionados de tumores iniciais ou em tratamento paliativo. Todavia, tem indicação formal no tratamento de tumores avançados, estádios III e IV, associado à cirurgia, administrado no pós-cirúrgico, após a plena cicatrização da ferida operatória. Novas técnicas, como o fracionamento das doses de radioterapia, embora exequíveis, não tiveram uma ampla utilização, pois a despeito de melhores resultados terapêuticos, os paraefeitos são mais acentuados. Xerostomia, radiomucite, as infecções fúngicas e

ulcerações de mucosa oral devem ser prevenidas com medidas de suporte. Deve-se tomar diariamente chá de camomila durante o tratamento radioterápico por ser de extrema utilidade na diminuição da mucosite actínica, podendo ser usado também em bochechos.

Figura 264.15 Esvaziamento cervical radical no paciente da Figura 264.13.

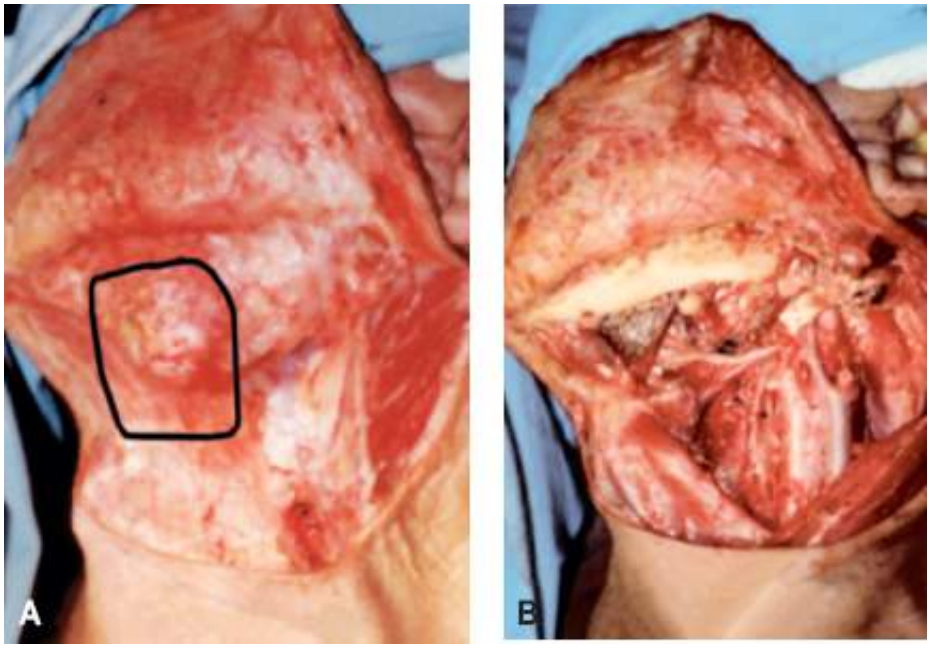

Figura 264.16 **A.** Metástase em linfonodo submandibular com ruptura extracapsular. **B.** Aspecto do campo operatório após esvaziamento cervical.

Figura 264.17 Peça cirúrgica do paciente da Figura 264.16.

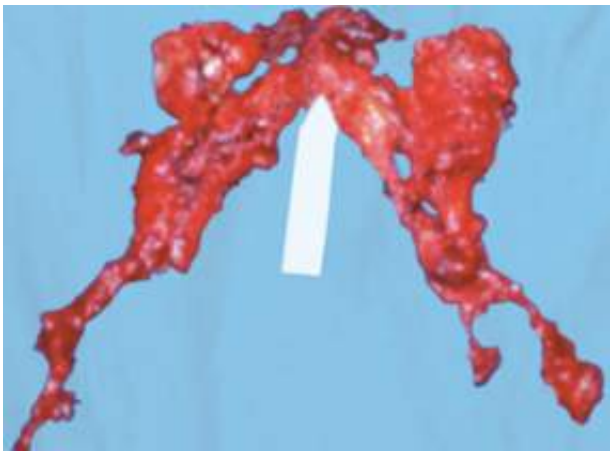

Figura 264.18 Peça cirúrgica do paciente da Figura 264.12, submetido a esvaziamento cervical bilateral supraomo-hióideo.

Papel da quimioterapia no tratamento dos carcinomas orais

A quimioterapia vem apresentando uso crescente no tratamento do câncer oral, especialmente nos estádios avançados III e IV. Pode ser neoadjuvante, isto é, precedendo qualquer tratamento cirúrgico ou radioterápico, ou adjuvante, pós-cirúrgico ou pós-radioterápico. Recentemente tem sido associado o uso concomitante de radioterapia, o que potencializa os resultados. Em alguns pacientes, fora de outras possibilidades terapêuticas clássicas, a quimioterapia está indicada de forma paliativa. Alguns protocolos de quimioterapia estão em uso, associados à radioterapia, com o intuito de preservação de órgãos.

Vários agentes quimioterápicos podem ser utilizados isolados ou associados. Isoladamente, o metotrexato é o mais empregado, em especial na paliação, todavia os derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), combinados com 5-fluoruracila, apresentam as melhores respostas. Nos protocolos neoadjuvantes ainda é associado um taxano.

As respostas completas ou parciais aos agentes quimioterápicos variam de 20 a 80%, obtendo-se uma significativa melhora clínica do paciente. No entanto, o ganho na sobrevida não tem sido estatisticamente significativo. Os novos tratamentos, combinados com a radioterapia, denominados quimiorradioterapia, acrescentaram um ganho na sobrevida em 5 anos em torno de 8%, considerado auspicioso.[13]

Até o momento, tem sido imprevisível a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico, todavia os estudos de biologia molecular estão começando a oferecer alguns subsídios relacionados com essa questão, e estão

especificados no item referente ao prognóstico.

Melanomas

Os melanomas de cavidade oral são neoplasias raras e de prognóstico sombrio, evoluindo para o óbito em decorrência de metástases regionais e sistêmicas. Os pacientes acometidos de melanoma intraoral devem ser avaliados de forma sistêmica, englobando fígado, ossos, pulmões e cérebro.

Os melanomas orais apresentam-se como uma lesão nodular negra de crescimento rápido (Figuras 264.14 a 264.19), ulcerando-se precocemente e invadindo logo a cortical óssea. Podem adquirir em poucas semanas uma forma sarcomatoide ou placentoide, volumosa. São mais comuns no palato e nas gengivas, do que na língua ou no soalho da boca. Podem iniciar-se em mucosa normal ou sobre uma melanose preexistente[14,15] (ver Figura 264.14), recomendando-se, portanto, a exérese de lesões melânicas orais pela imprevisibilidade de evolução destas.

O diagnóstico é feito por biopsia com avaliação por hematoxilina e eosina e imuno-histoquímica, apresentando positividade para o reagente S-100.

O tratamento é cirúrgico[14] na presença de doença locorregional, devendo a ressecção ser ampla e radical (Figura 264.20), pois a químio e a radioterapia apresentam resultados muito pobres. Os melanomas de palato e gengivas têm melhor prognóstico que os de língua. Sete pacientes tratados no Hospital Santa Rita, entre 1968 e 2000, faleceram da enfermidade, todavia, segundo Umeda *et al.*,[14] o melanoma oral na população japonesa é bem superior ao encontrado no mundo ocidental e apresenta um prognóstico favorável, com 76% de sobrevida em 5 anos.

Deve-se acrescentar que os melanomas intraorais podem ser metastáticos a partir de melanomas cutâneos ou de couro cabeludo, exigindo um exame sistemático da pele.

Tumores de glândulas salivares acessórias

Os tumores originados em glândulas salivares acessórias localizam-se comumente no palato (Figura 264.21) e iniciam-se sob a forma de uma lesão nodular indolor, firme, de crescimento progressivo, até ulcerar-se.

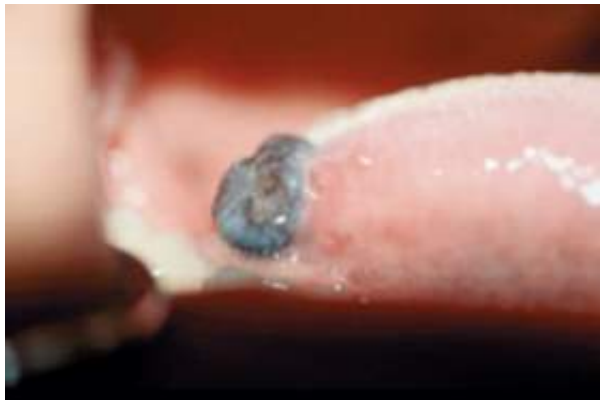

Figura 264.19 Melanoma na língua.

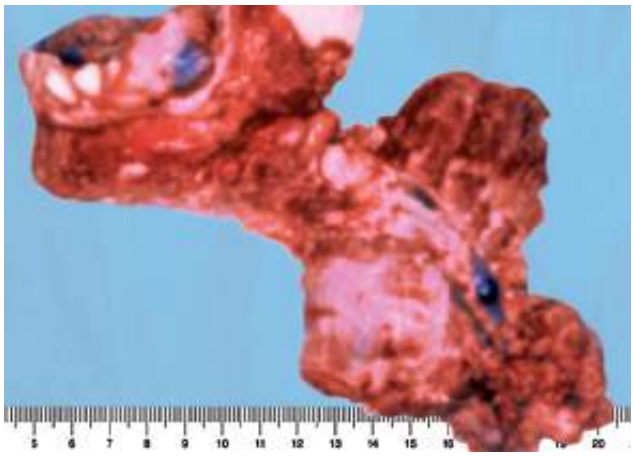

Figura 264.20 Peça cirúrgica de operação comando para tratamento de melanoma na gengiva.

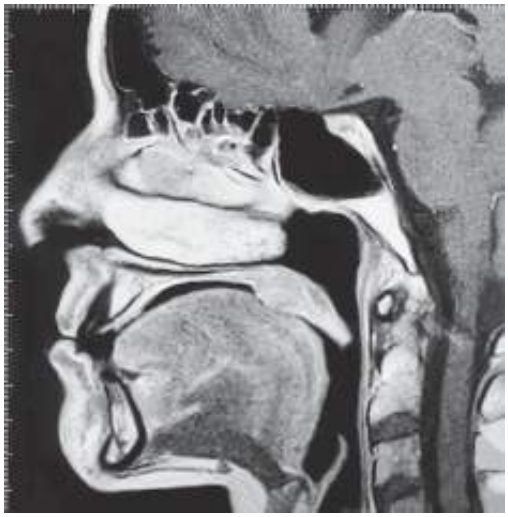

Figura 264.21 Ressonância magnética (RM) do palato.

Sarcomas

Os sarcomas de cavidade oral são raros, englobando sarcomas originados nos ossos adjacentes (mandíbula, osso palatino e maxilar) e nas partes moles da cavidade oral. Os sarcomas compreendem uma ampla variedade de tipos histológicos de baixo grau – fibrossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma e dermatofibrossarcoma *protuberans* – ou de alto grau – fibro-histiocitoma maligno, angiossarcoma, sarcoma osteogênico, neurofibrossarcoma e leiomiossacoma. O primeiro grupo apresenta melhor evolução, com crescimento mais indolente e metástases distantes infrequentes; todavia os sarcomas de alto grau apresentam potencial invasivo rápido (Figura 264.22), crescimento através das fáscias e ao longo das estruturas neurovasculares, bem como alta frequência de metástases a distância. Uma variedade de sarcoma é conhecido por sarcoma induzido por radioterapia, devendo para tanto estar incluído dentro de um campo de irradiação prévia há pelo menos 5 anos e apresentar tipo histológico distinto do tumor previamente irradiado.[16]

Clinicamente, os sarcomas iniciam-se com crescimento expansivo submucoso ou osteoinsuflante, na maioria das vezes indolente, mas em determinados casos muito agressivos e de evolução rápida. Nos tecidos moles, a biopsia poderá ser feita sob anestesia local, porém nos intraósseos a anestesia geral é recomendável. Os exames histopatológicos devem conter estudos imuno-histoquímicos. Os exames de imagem (TC ou RM) são recomendados para o estadiamento e planejamento terapêutico, bem como uma avaliação sistêmica incluindo TC de tórax, funções hepáticas e *status* hematológico.

Recomenda-se tratamento cirúrgico como tratamento de escolha, o qual deve consistir em ressecção ampla, envolvendo a totalidade de um compartimento anatômico, por exemplo, hemiglossectomia ou glossectomia total e jamais uma glossectomia parcial, hemimandibulectomia etc. Os esvaziamentos cervicais estão indicados apenas na presença de metástases linfonodais. A radioterapia é preconizada para uso em pós-operatório, quando as margens cirúrgicas são exíguas ou estão comprometidas, mas está contraindicada nos sarcomas radioinduzidos. Para os sarcomas de partes moles, a quimioterapia apresenta resultados crescentes, não ocorrendo o mesmo para o osteossarcoma mandibular, cujas metástases distantes são incomuns. A adriblastina, a cisplatina, o metotrexato, a dacarbazina e a ifosfamida são os agentes mais empregados nos diferentes protocolos.[17] O fibro-histiocitoma maligno tem indicação preferencial para quimioterapia e o angiossarcoma maligno poderá beneficiar-se da associação de químio e radioterapia pré-operatórias. O controle local para sarcomas de baixo grau poderá atingir 88 a 92% e 0% nos sarcomas de alto grau, com sobrevida média de 60% em 5 anos com uma abordagem terapêutica multimodal, segundo vários autores.[18–20]

Figura 264.22 Sarcoma da língua.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi era uma doença apenas de paciente idoso imunodeficiente, porém com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) passou a apresentar-se em jovens. Manifesta-se por meio de lesões única ou múltiplas de crescimento rápido, exofítico, friável, com aspecto hemangiomatoso, localizado na língua e na orofaringe. A biopsia e os exames positivos para a presença de HIV confirmam o diagnóstico. O tratamento básico é o controle da síndrome, associado à ressecção cirúrgica dos tumores vegetantes.

Reconstrução

Os pacientes submetidos a ressecções cirúrgicas apresentam como sequela do tratamento uma perda de substância variável, conforme a extensão do procedimento ressecativo. O objetivo da cirurgia é a cura do paciente e o da reconstrução objetiva restaurar as funções perdidas e a cosmese. Diversos procedimentos cirúrgicos reparadores podem ser utilizados, em ordem crescente de complexidade, adequando-se às condições clínicas do paciente, aos recursos técnicos e tecnológicos disponíveis e às expectativas e exigências de cada enfermo. Em uma escala de complexidade, devem ser citados:

Fechamento per primam

O fechamento *per primam* é utilizado para reparação de pequenas ou moderadas perdas de substância e consiste na aproximação e sutura direta de tecidos adjacentes aos bordos da ferida operatória. Emprega-se em estádio I ou II.

Retalhos pediculados locais ou enxertos de pele ou de mucosa

Os retalhos locais da pele da face são utilizados na reconstrução do lábio ou para recobrimento de áreas cruentas intraorais. Utilizam-se retalhos da região geniana da face ou retalhos periorais (técnicas de Estlander, Szymanowski, Bernard, Abbé, Karapandzic, Johanson, entre outras).

Retalhos pediculados de mucosa ou enxertos são usados para recobrir superfícies cruentas no soalho da boca ou no palato (ver Figura 264.9).

Retalhos regionais miocutâneos pediculados

Esses retalhos são empregados rotineiramente na reparação de grandes perdas de substância e consistem em um

bloco de tecidos, envolvendo uma porção de músculo com a pele adjacente, fornecendo músculo para preenchimento e pele para recobrir superfícies intra ou extraorais. Herter, Kroef e Godoy[21] fizeram ampla revisão nas indicações, técnica, vantagens e desvantagens dos diversos retalhos miocutâneos, concluindo que nenhum é soberano sobre os demais, devendo a indicação ser individualizada e adequada para cada paciente e de acordo com a experiência do cirurgião. Amplos defeitos, como os decorrentes de glossectomia ou laringofaringectomia circunferencial, podem ser reparados com esses retalhos.

Retalhos regionais osteomiocutâneos pediculados

Os retalhos osteomiocutâneos agregam um segmento ósseo (clavícula, espinha da omoplata, costela) ao retalho miocutâneo, possibilitando a reconstrução mandibular (Figuras 264.23 e 264.24).

Figura 264.23 Reconstrução com retalho osteomiocutâneo de costelapeitoral maior.

Figura 264.24 Reconstrução total de mento com retalho osteomiocutâneo de trapézio escapuloclavicular.

Retalhos livres cutâneos, miocutâneos, ósseos, osteocutâneos, viscerais e epiploicos com microanastomoses vasculares

A reconstrução cirúrgica avançou substancialmente com o uso de retalhos livres, transferidos de regiões anatômicas distantes para a região receptora, mediante revascularização com microanastomose vascular. Os retalhos livres do antebraço, da crista ilíaca, da fíbula, do músculo reto abdominal e de vísceras, como intestino, estômago e epíplon, possibilitam reconstruções antes inimagináveis com as técnicas convencionais, a despeito do grande progresso obtido com retalhos miocutâneos. No entanto, a idade do paciente, suas condições clínicas, tabagismo e longo tempo de duração do ato cirúrgico limitam um pouco as indicações com reconstruções microcirúrgicas (Figura 264.25).

Próteses aloplásticas

As próteses externas ou internas podem ser usadas em determinados casos, como a oclusão de defeitos no palato ou reconstrução de mandíbula com placas de titânio, todavia sua indicação tem algumas restrições pelo grande número de rejeições ou fraturas da prótese. Todavia, o uso combinado de retalhos e próteses e de implantes osteointegrados pode possibilitar reconstruções perfeitas, englobando a arcada dentária (Figura 264.26).

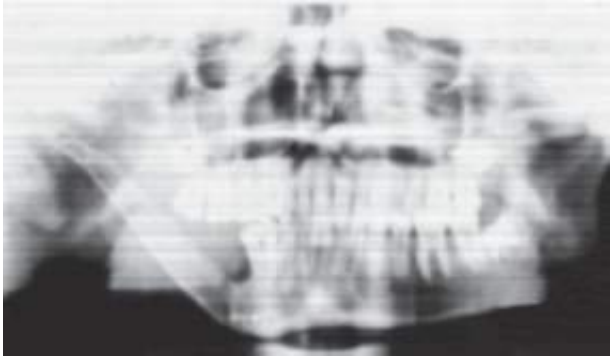

Figura 264.25 Mandíbula reconstruída com enxerto livre microcirúrgico fibular. (Cedida por Dr. Roberto Chem.)

Prognóstico

As mutações no gene supressor de tumor *p*53 ocorrem em cerca de 42% dos pacientes com câncer de cavidade oral, todavia não se tem conseguido correlacionar as mutações do *p*53 com o prognóstico do paciente e os diversos parâmetros clinicopatológicos segundo Chaves *et al.*[22] (Figuras 264.27 e 264.28). Recentemente, Yamazaki *et al.*[23] constataram uma evolução desfavorável de pacientes e uma resposta inexpressiva à terapêutica, quando a mutação ocorria na região de superfície de ligação do DNA – alças longas L2 e L3 e alça-fita em hélice (LSH, *loop-sheet-helix*) – e nas regiões preservadas (II a V); todavia as alterações em outras regiões não apresentaram mau prognóstico. Concluem os autores que são necessárias análises moleculares, a fim de determinar o local (éxon e códon) onde ocorrem as mutações, estas com relevância prognóstica quando se localizam nas alças longas (L2, L3 e LSH *motif*) e nas regiões de ligações zinco-dominantes, portanto para efeitos de prognóstico as mutações devem ter especificidade de local.

A presença de metástases em linfonodos cervicais (Figuras 264.8, 264.10 e 264.29) é universalmente aceita como o principal fator prognóstico em pacientes com carcinoma de cavidade oral.[9–11] A presença de invasão extracapsular do linfonodos agrava mais ainda o prognóstico, comprovado por Woolgar *et al.*[10] ao constatarem que a invasão extracapsular microscópica igualmente piora o prognóstico. Pacientes com metástases cervicais sem invasão extracapsular apresentaram sobrevida de 70% em 5 anos, comparados com 36 e 33%, quando ocorria invasão extracapsular macroscópica ou microscópica ($p < 0{,}0001$). A invasão extracapsular (ver Figuras 264.16 e 264.17) demonstrou significativa correlação com tipo e grau histológico ($p = 0{,}047$), idade ($p = 0{,}20$), *status* da margem de ressecção operatória ($p = 0{,}036$), número de linfonodos positivos ($p < 0{,}001$) e estádio patológico do N ($p = 0{,}0001$), entre outros parâmetros.

Figura 264.26 Reabilitação protético-dentária após ressecção de maxilar esquerdo.

Figura 264.27 Carcinoma de lábio com má evolução, metástases dérmicas e contralaterais, a despeito de cirurgia, rádio e quimioterapia.

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

Figura 264.28 Má evolução de carcinoma de pele e lábio, com múltiplas recorrências locorregionais.

Figura 264.29 Paciente com linfonodo maior que 6 cm (N3).

A resposta à terapia neoadjuvante, químio ou radioterápica, igualmente tem servido com indicador de prognóstico. Kunkel *et al.*[13] avaliaram a captação de glicose [^{18}F]-2-flúor2-desoxiglicose por meio de PET, antes e após quimiorradioterapia pré-operatória, em 35 pacientes. Nos pacientes com baixa captação de glicose pós-quimiorradioterapia, o prognóstico foi favorável em comparação aos pacientes sem resposta, isto é, com alta captação: p = 0,046 (sobrevida global em 3 anos); p = 0,018 (sobrevida específica relacionada com câncer). Relativamente ao controle local, a diferença foi ainda mais significativa com p = 0,0017. Concluem os autores que a indicação de cirurgia nesses pacientes de alto risco é discutível ou, se executada, os pacientes desse grupo devem ser rigorosamente seguidos como população de *alto risco*.

Acompanhamento clínico

O acompanhamento clínico pós-tratamento é obrigatório, a curto, médio e longo prazos. A curto prazo, as revisões médicas devem ser mensais, motivando o paciente a hábitos de vida favoráveis, especialmente no controle do tabagismo e de angústias ou depressões relacionadas com a enfermidade ou suas sequelas. A recorrência, quando ocorre, se dá nos primeiros 2 anos, especialmente no primeiro ano, portanto é uma vitória atingir os primeiros 12

meses de sobrevida sem evidência de doença. Nesse período, as revisões poderão ser trimestrais. As metástases a distância, especialmente as pulmonares, são raras, mas podem ocorrem nos tumores em estádios avançados (Figura 264.30). Para eventual detecção de metástases pulmonares, o exame de maior sensibilidade é a TC de tórax. A longo prazo, o foco deve ser dirigido ao diagnóstico precoce de segundo tumor primário, o qual ocorre em até 25% dos pacientes e localiza-se preferentemente nas vias respiratórias-digestivas altas. Nesse caso, a tríplice endoscopia é recomendável anualmente, consistindo em orolaringoscopia, broncoscopia e esofagoscopia.

Qualidade de vida

As questões relacionadas com a qualidade de vida dos pacientes com câncer oral são cruciais, concernentes à natureza da enfermidade e às sequelas da terapia, podendo envolver incapacidades estéticas e funcionais como alterações na fala, deglutição e respiração. Esta situação pode determinar grandes impactos sociais e psicológicos e levar a síndromes depressivas, além das incapacidades físicas.

A terapêutica multidisciplinar[24–29] proporciona um atendimento global às necessidades do paciente e volta-se ao controle sintomático e preservação da qualidade de vida do paciente oncológico e integra a equipe médica com as equipes de enfermagem, nutrição, fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia e assistência social.

Quando especificamente do tratamento radioterápico, as superfícies mucosas da cabeça e do pescoço são áreas que respondem rapidamente aos efeitos da radiação. Essa irradiação das glândulas salivares resulta em salivação diminuída com queda do volume de saliva e mudança para uma mistura viscosa e ácida, causando maior sensação de sede, com consequente aumento da ingestão hídrica diária. Esta ingestão é também importante para que as fibras possam agir alterando o peso e maciez fecal, bem como sua frequência, evitando a constipação intestinal e mais raramente os fecalomas. Outro estimulador da motilidade intestinal, além de água, é o ácido di-hidroxifinil isotina, encontrado na ameixa. É preferido o uso de carboidratos complexos àqueles mais simples e cariogênicos como o açúcar simples. Nos casos em que a via oral (VO) torna-se insuficiente ou contraindicada e o trato gastrintestinal estiver total ou parcialmente íntegro, pode-se utilizar suporte nutricional enteral com o emprego de sondas (Du Boff). A higiene oral intensiva é importante, uma vez que as infecções por fungos, além de causarem inflamação e dor, levam a um gosto metálico e à sensação de queimação, quando da ingestão de alimentos ácidos e picantes.

A atuação do fonoaudiólogo na equipe tem se mostrado de fundamental importância na reabilitação das sequelas nas funções de fala, fonação, deglutição e mastigação. As alterações mais frequentes encontradas nos pacientes submetidos a ressecções de cavidade oral são dificuldade de vedação labial, alterações dos sons da fala (ponto de articulação), imprecisão articulatória, trismo acentuado, qualidade vocal úmida e pastosa, dificuldade na deglutição, comprometimento da mastigação, aumento do tempo de trânsito oral, atraso no disparo do reflexo da deglutição e hipernasalidade.

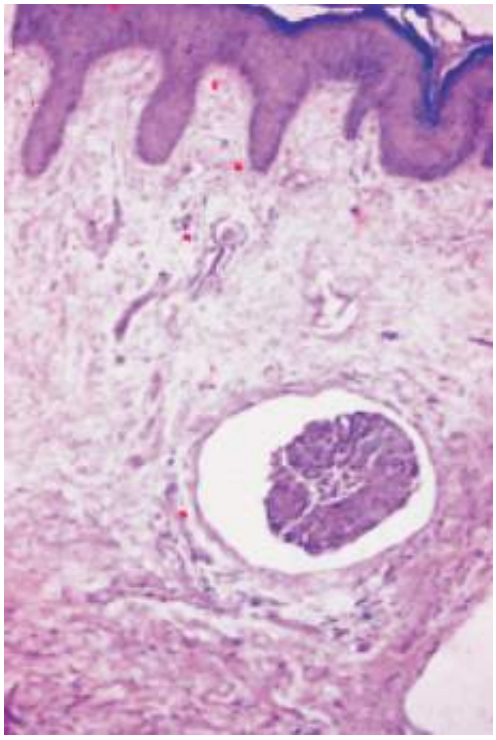

Figura 264.30 Êmbolo neoplásico intravascular, predizendo metástases a distância.

Como formas de atuação, utiliza-se terapia direta e indireta. Na terapia indireta, trabalham-se controle motor oral, sensibilidade, mobilidade, motricidade, tônus e postura das estruturas remanescentes. Na terapia direta, utilizam-se alimentos com consistência adequada a cada caso, associados a manobras voluntárias compensatórias de proteção das vias respiratórias inferiores e da postura, possibilitando, assim, mais segurança na introdução da VO desse paciente.

Na ocorrência de esvaziamento cervical, poderá ser observada alteração na estrutura funcional do ombro por ressecção ou trauma cirúrgico do nervo acessório, o que trará alterações no movimento da cintura escapular. Os músculos como trapézio superior, romboides, supraespinal, entre outros, estarão comprometidos, sendo necessário um trabalho de reforço muscular para reorganizar funcionalmente o que foi alterado e alongamento para prevenção de encurtamentos musculares. Também será indispensável um programa de reeducação postural em virtude das alterações musculoesqueléticas mencionadas anteriormente.

Finalmente, merece destaque a reintegração psicossocial do paciente ao seu meio. Dentro desse contexto, o assistente social atua para acionar tanto os recursos externos da comunidade e poder público como os recursos internos da família do paciente, de acordo com suas necessidades, e que possam estar colaborando para o planejamento do tratamento e alta hospitalar. Geralmente, os pacientes alcoólicos e tabagistas têm uma estrutura familiar com vínculos frágeis ou inexistentes, o que resulta em omissão e/ou resistência em assumir a responsabilidade sobre o doente.

Atuação da fisioterapia

A incidência do câncer de cabeça e pescoço é alta no Brasil e, por consequência, também o são suas repercussões nas taxas de mortalidade e morbidade.[30]A atuação da fisioterapia inicia-se no preparo pré-operatório, estendendo-se ao pós-operatório e até ao acompanhamento ambulatorial; partindo de uma avaliação fisioterapêutica detalhada, é possível traçar o melhor tratamento para o indivíduo, contemplando as alterações físicas, funcionais e estéticas que poderão ocorrer, como limitação na abertura da boca, retração muscular e/ou aderência na região da face, paralisia facial, alterações da sensibilidade e muitas outras de natureza muscular, nervosa e pulmonar, objetivando intervir na ocorrência das morbidades.

No pré-operatório, é importante a abordagem das condições pulmonares do indivíduo. Segundo Torres,[31] a existência de comorbidades nesses pacientes possibilita o aparecimento de complicações no pós-operatório, em decorrência de fatores de risco já existentes antes dos procedimentos. Oliveira *et al*.[32] fazem uma correlação entre a incidência do câncer de cabeça e pescoço e o tabagismo. Este, por sua vez, tem correlação com as doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), determinando alterações morfofuncionais no sistema respiratório. Em concordância com a pesquisa realizada pelo mesmo, uma rotina de atendimento e orientações realizadas no pré-operatório, otimiza os resultados posteriormente. Torres[31] também creditou a perspectiva de bons resultados pós-cirúrgicos à associação entre fisioterapia respiratória e prevenção ou minimização de morbidades. O fisioterapeuta atua no sentido de prevenir e/ou tratar complicações, como as infecções das vias respiratórias, que promovem acúmulo de secreção, diminuição dos volumes e capacidades pulmonares, assim como a diminuição da força de músculos inspiratórios e expiratórios que acarreta dificuldade no processo de respiração. O paciente também pode apresentar limitação na abertura da boca. Sabe-se que quando a abertura é inferior a 35 mm, confirma-se o que se chama de trismo. Este se relaciona com diversos fatores, como a radioterapia, causadora de diminuição da vascularização da área, a extensão tumoral e a fibrose, alterando estruturas ligamentares provocando retração muscular, como é o caso dos músculos pterigoide lateral, digástrico, mio-hióideo, geno-hióideo e hioide inferior que são responsáveis pela abertura da boca. A atuação da fisioterapia para o trismo se dá através de massoterapia para desfazer as aderências, estimulação elétrica transcutânea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) para atenuar a dor no local e promover a recuperação da atividade muscular em casos de paralisia facial, bem como atuar nas alterações de sensibilidade. Embora se disponha de vários relatos na literatura que confirmam a indicação de TENS no tratamento da dor provocada pelo câncer, este ainda é um assunto que oferece controvérsias.[33] Alguns autores[34,35] em seus estudos, não conseguiram concluir a real eficácia do uso do TENS, mesmo associando este recurso à administração de medicamentos.[36] Exercícios para a região facial, principalmente para articulação temporomandibular (ATM) e alongamentos são bem indicados em uma fase mais tardia.

Outro problema que pode ocorrer, em função da cirurgia, é a fibrose resultante do processo cicatricial, provocando assim encurtamentos musculares. Anteriormente foram mencionados apenas os músculos responsáveis pela abertura da boca, porém neste caso ocorre o envolvimento de outros grupos musculares, dependendo do local da cicatrização. Nessas circunstâncias, poderão ser aplicadas na região técnicas com os objetivos de desfazer as fibroses, para melhorar a elasticidade dos tecidos e, assim, diminuir as retrações musculares. As técnicas são diversas, podendo-se usar alongamentos, massoterapia, cinesioterapia de face entre outras. Poderá acontecer também paralisia do nervo facial em função do ato cirúrgico. Nesse caso, utilizam-se técnicas fisioterapêuticas para estimular a hemiface comprometida, como o uso da crioterapia por meio de pinceladas sobre a região afetada. O edema na região de face é comum aparecer por causa de obstrução venosa e linfática proveniente da ligadura de vasos no decorrer da cirurgia. Aplicam-se técnicas para diminuir o edema e evitar o aparecimento de tecido fibroso já descritas anteriormente.[37]

Na ocorrência de esvaziamento cervical, poderá ser observada alteração na estrutura funcional do ombro por ressecção ou trauma cirúrgico do nervo acessório, o que trará alterações no movimento da cintura escapular. Os músculos, como trapézio superior, romboides, supraespinal, entre outros, estarão comprometidos, sendo necessário trabalho de reforço muscular para reorganizar funcionalmente o que foi alterado e alongamento para prevenção de encurtamentos musculares.[30] Também será indispensável um programa de reeducação postural em virtude das alterações musculoesqueléticas citadas anteriormente. A imagem corporal do paciente, submetido à ressecção de tumor de cabeça e pescoço, geralmente fica alterada, em grande parte por causa das ressecções teciduais e de estruturas cervicais. No estudo de Hannickel *et al.*,[38] ao mesmo tempo que os pacientes procuravam dar maior atenção à saúde, tinham também dificuldades em enfrentar as deformidades corporais. Destacam esses autores a importância de um programa de reabilitação eficaz no pré e pós-cirúrgico desses indivíduos, na tentativa de minimizar os efeitos deletérios psicoemocionais advindos do tratamento. Pedrolo e Zago[39] também reforçam os distúrbios provocados pela alteração da imagem corporal e a necessidade de seu enfrentamento.

No decorrer do tratamento, são realizados exercícios de acordo com as atividades de vida diária (AVD) do paciente, como o ato de escovar os dentes, na tentativa de reintegrar esse indivíduo na família, na sociedade e no mercado de trabalho.[40]

Deve-se estar atento a qualquer intercorrência que se manifeste durante o tratamento, para que os objetivos e as condutas sejam modificados no momento adequado, buscando sempre um restabelecimento funcional mais eficiente para o paciente, bem como a integração psicossocial mais conveniente, promovendo adaptações ou superação das incapacidades ou privações advindas do tratamento do câncer.

Câncer de Orofaringe

Nilton Tabajara Herter, Daniel Sperb, Ciro Weiss Fontana e Ricardo Gallichio Kroef

Conceito

O câncer orofaríngeo compreende todas as neoplasias malignas localizadas nos seguintes locais: palato mole, úvula, tonsilas palatinas e pilares, assim como base da língua e paredes laterais e posterior da orofaringe.

Epidemiologia

O câncer de orofaringe apresenta incidência inferior ao da cavidade oral, em uma taxa aproximada de três novos casos para cada 100.000 habitantes. A relação gênero masculino:feminino é de 3:1.[1]

Etiopatogenia

Vários fatores foram identificados com causadores do câncer orofaríngeo, mas o tabagismo em suas diversas formas de uso é apontado como o fator etiológico mais importante. O etilismo associa-se de forma sinérgica. Seguem-se fatores de origem heredofamiliares, ligados à transmissão autossômica dominante de genes alterados e incapazes de reparar danos oxidativos ou de outra ordem na cadeia do DNA. Os vírus, especialmente o HPV, têm

sido apontados de forma crescente como responsáveis pelo câncer de orofaringe em pacientes jovens e não fumantes.[2] São considerados de alto risco os subtipos 16, 18, 31 e 35 e de baixo risco os subtipos 6, 11 e 42. Além de tabagismo e etilismo, a alimentação, os costumes e hábitos de uma comunidade podem ser imputados na gênese do câncer orofaríngeo. Os nutrientes em geral são necessários nas proporções recomendadas para a manutenção de uma boa saúde; todavia, a falta de alguns deles, especialmente vitaminas, pode conduzir à baixa das defesas imunológicas e, dessa maneira, reduzir a ação antioncogênica no mecanismo de neutralização dos radicais ácidos, especialmente na deficiência de ferro – síndrome de Plummer-Vinson – e na deficiência de vitamina A e de betacarotenos.

Fisiopatologia

As alterações funcionais variam conforme a localização do tumor e seu estadiamento. Nas fases iniciais, a presença de uma pequena úlcera ou nódulo não determinam sintomas significativos. Com a progressão da enfermidade, poderão ocorrer disfagia alta, dislalia, odinofagia e mais tardiamente obstrução respiratória. O trismo indica infiltração da musculatura mastigatória, significando doença avançada. O envolvimento do nervo glossofaríngeo, via nervo de Jacobson, poderá determinar dor referida ao ouvido (otodinia reflexa). A dor local associada a disfagia alta e infecção secundária comprometem a alimentação do enfermo, levando-o ao emagrecimento e finalmente à caquexia, nas fases terminais. Escarros hemóticos ou hemorragias orais são comuns em casos avançados.

Anatomia patológica

Os carcinomas são responsáveis por 90% das neoplasias malignas de orofaringe. Diferentemente da cavidade oral, a orofaringe origina-se do mesoderma e os carcinomas moderadamente ou pouco diferenciados são mais comuns nesses locais. Os demais tumores são carcinomas indiferenciados, adenocarcinomas de glândulas salivares acessórias, melanomas, sarcomas de partes moles, sarcoma de Kaposi e linfomas não Hodgkin localizados na tonsila.

O acometimento de linfonodos cervicais por metástases é alto, em torno de 60%, podendo ser bilateral em 30% dos casos, sendo os linfonodos de nível II (linfonodos jugulocarotídeos altos) os mais afetados. As metástases a distância são infrequentes.

Quadro clínico

A clínica dos tumores malignos de orofaringe apresenta uma história natural comum: a maioria é fumante grave e habitualmente etilista, do sexo masculino e com mais de 50 anos, exceto no caso de linfomas e adenocarcinomas (Figura 264.31).

O tumor inicia-se como uma pequena úlcera ou área endurecida, especialmente a partir de lesões eritroplásicas no palato mole. Nos tumores de base de língua, os sintomas são tardios, decorrentes da infiltração muscular. A dor é um sintoma tardio e traduz-se mais por odinofagia alta. Nos casos de linfoma de tonsila, esta apresenta aumento de volume. Em alguns pacientes, a presença de um linfonodo cervical aumentado de volume poderá ser o primeiro sintoma. Em neoplasias associadas ao HPV, esse linfonodo pode mimetizar um cisto branquial devido ao conteúdo cístico.

Figura 264.31 Neoplasia de orofaringe – loja amigdaliana esquerda.

Diagnósticos clínico e laboratorial

Exame clínico e diagnóstico de suspeição

O exame da cavidade oral e da orofaringe com fonte luminosa e palpação oral com luva, associado à palpação do pescoço e da base da língua, assegura o diagnóstico em cerca de 80% do pacientes. Laringoscopia é fundamental para avaliar a extensão tumoral ou localizar tumores sincrônicos.

Biopsia e diagnóstico de certeza

A biopsia é o exame *padrão-ouro* e indispensável para a confirmação diagnóstica e orientar o tratamento, realizada com pinça apropriada ou bisturi, devendo excluir áreas com hemorragia, necrose ou inflamação.

Nos tumores não ulcerados, procede-se ao exame citopatológico com material obtido por punção aspirativa com agulha fina e, eventualmente, exame histopatológico em *cell block* com o mesmo material.

Diagnóstico diferencial

Incluem-se as mesmas enfermidades da cavidade oral, porém são mais comuns a tuberculose e a paracoccidiose localizadas em palato mole ou fossa amigdaliana.

Exames subsidiários

A suspeição de um câncer de orofaringe é eminentemente clínica, necessitando apenas a confirmação diagnóstica por meio de biopsia e exame anatomopatológico. Os demais exames subsidiários servem para avaliação do paciente. A pesquisa de HPV está na ordem do dia, bem como sua fenotipagem para determinar sua potencialidade oncogênica, embora ainda não haja indicação de mudança no tratamento em função da presença desse vírus.

Exames de imagens

O emprego de imagens no diagnóstico e estadiamento de tumores de orofaringe está indicado nos tumores avançados, isto é, T3 e T4, a fim de avaliar sua profundidade. A TC com reconstrução tridimensional da lesão é o exame mais solicitado, possibilitando avaliar invasão óssea e vascularização. A RM equivale à TC, tendo mais precisão ao demonstrar invasão de partes moles e apresentando boas imagens na base da língua. A ecografia cervical torna possível a avaliação dos linfonodos cervicais e quando associada à punção por agulha fina, atinge alto grau de especificidade. Os demais exames são muito inespecíficos, embora a PET associada à TC (PET-TC) seja

útil em casos especiais, principalmente no seguimento após o tratamento.

Estadiamento

Todo tumor deve ser estadiado no momento do diagnóstico, a fim de prever o prognóstico, indicar a terapia e comparar resultados de tratamento. Os tumores malignos iniciais enquadram-se nos estádios I e II, e os avançados em estádios III e IV, conforme a União Internacional contra o Câncer, devendo ser associados à classificação TNM (tumor, linfonodo regional e metástase).

Prevenção

Prevenção primária

A prevenção primária para os carcinomas de orofaringe faz-se por meio de medidas educativas voltadas à higiene oral, ao controle do tabagismo e do etilismo, bem como ao tratamento de leucoplasias, eritroplasias e melanose. As orientações nutricionais são semelhantes às adotadas para a prevenção do câncer de cavidade oral.

Prevenção secundária | Tratamento

Tratamento dos tumores iniciais (estádios I e II)

O tratamento de escolha para os tumores em estádios I e II é preferentemente cirúrgico, consistindo na ressecção tridimensional do tumor com margem de tecidos sãos em torno de 1 cm. O tratamento radioterápico é a outra opção, todavia os paraefeitos da radioterapia (xerostomia) ou complicações mais graves, como osteorradiomielite mandibular, limitam as indicações aos carcinomas pouco diferenciados ou indiferenciados ou aos pacientes sem condições clínicas de operação ou aos que se recusam a submeter-se a tratamento cirúrgico.

Tratamento dos tumores avançados (estádios III e IV)

O tratamento habitual é a ressecção cirúrgica da lesão primária associada a esvaziamento cervical, seguido de radioterapia. Tumores avançados e pouco diferenciados podem ser tratados com associação de quimioterapia e radioterapia, seguidas de cirurgia em casos de tumor residual ou metástases cervicais. Nos pacientes inoperáveis, a radioterapia com ou sem quimioterapia constitui a principal opção, além dos cuidados higiênicos, dietéticos e sintomáticos.

A quimioterapia neoadjuvante vem cada vez ganhando mais adeptos, podendo selecionar e transformar pacientes intratáveis em potencialmente curáveis. No entanto, em função do alto índice de morbimortalidade, este tratamento só deve ser realizado em centros de referência com equipe multiprofissional experiente.

Melanomas e sarcomas

Os melanomas de orofaringe são neoplasias raras e de prognóstico sombrio, evoluindo para óbito em decorrência de metástases regionais e sistêmicas. O tratamento é cirúrgico. Os sarcomas são tratados apenas pela cirurgia quando de baixo grau histológico, sendo associados à radioterapia e quimioterapia nos de alto grau.

Reconstrução

A reconstrução deve proporcionar boa capacidade de respiração, deglutição e fonação evitando a rinolalia e a incontinência velopalatina. Podem ser usados retalhos miomucosos locais, regionais ou microcirúrgicos a distância.

Prognóstico

Apenas 40% dos pacientes sobrevivem em 5 anos, devido ao estádio avançado por ocasião do diagnóstico e tratamento.

Seguimento dos pacientes

O acompanhamento clínico pós-tratamento é obrigatório, a curto, médio e longo prazos.

Qualidade de vida

As questões relacionadas com a qualidade de vida dos pacientes com câncer são cruciais e concernentes à natureza da enfermidade e às sequelas da terapia, podendo envolver distúrbios estéticos e funcionais como alterações na fala, deglutição e respiração. Essa situação pode determinar grandes impactos sociais e psicológicos, assim como levar a síndromes depressivas, além de incapacidades físicas. A terapêutica multidisciplinar e personalizada proporciona um atendimento global às necessidades do paciente e volta-se ao controle sintomático e à preservação da qualidade de vida do paciente. Além da equipe médica, a enfermagem, a nutrição, a fisioterapia, a fonoaudiologia, a psicologia, a odontologia e a assistência social podem ser necessárias.

Tumores de Laringe e Hipofaringe

Rogério Aparecido Dedivitis, André Vicente Guimarães e Mário Augusto Ferrari de Castro

Anatomia e fisiologia

A *laringe* ou órgão da voz é a parte do conduto aéreo que comunica a faringe com a traqueia (Figura 264.32). Forma a parte caudal da parede ventral da faringe.[1] É constituída por cartilagens, unidas entre si por membranas e ligamentos e movimentadas por ações musculares, sendo coberta internamente por uma mucosa. Além de permitir a passagem do ar – função *respiratória*, a laringe tem as funções *esfincteriana*, na medida em que previne aspiração de saliva e alimentos, e *fonatória*, que é considerada uma adaptação.

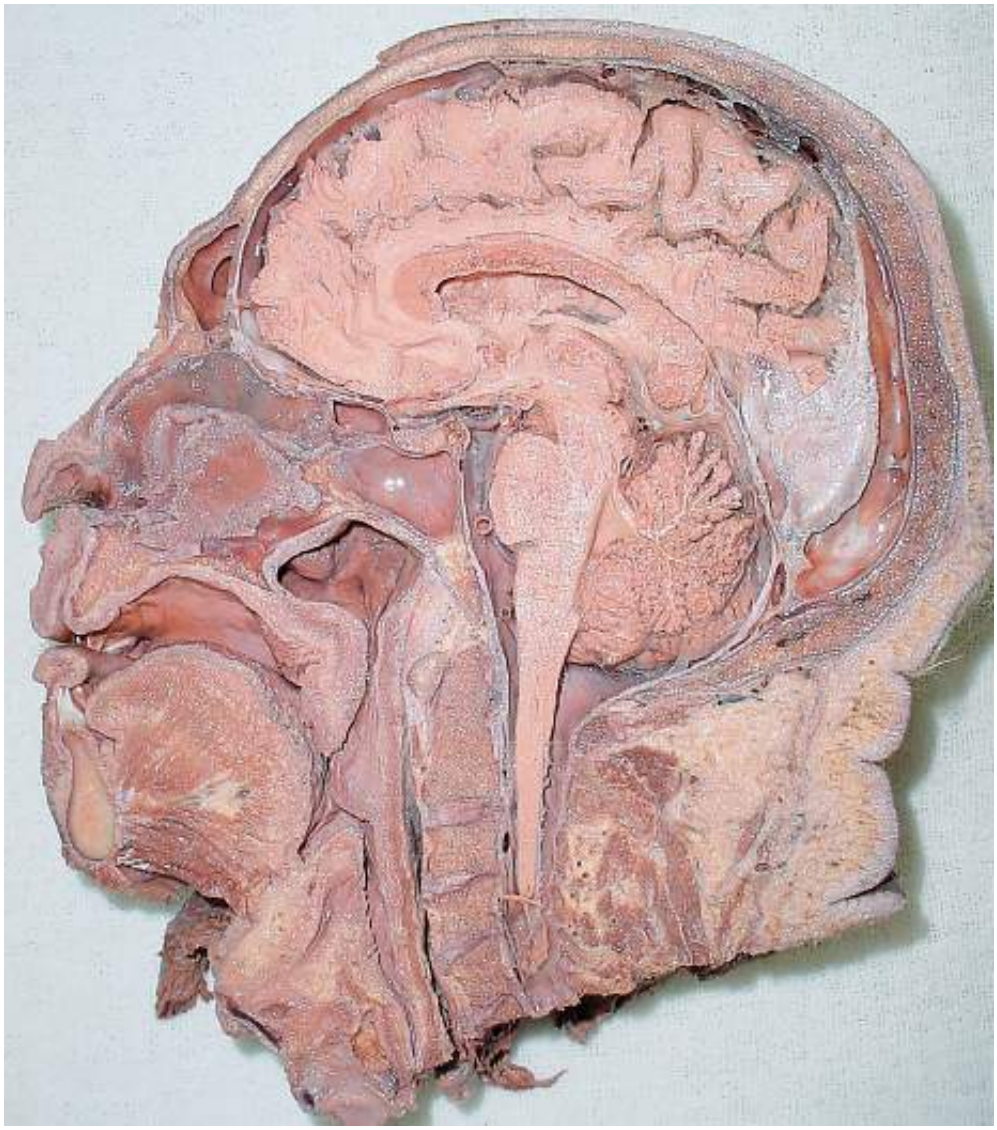

Figura 264.32 Corte anatômico de hemicabeça, com destaque para a laringe.

Os linfáticos originam-se na mucosa e formam uma rede no córion. Essa rede é abundante na supraglote, a partir da qual tem continuidade com a rede linfática da base da língua e da faringe. Os linfáticos são muito raros nas pregas vocais, porém, na infraglote, voltam a estar bem desenvolvidos.

Anamnese

História clínica

A avaliação vocal do paciente inicia-se quando este entra no consultório e começa a falar com o profissional. A queixa de "rouquidão", com a qual o paciente se apresenta, envolve diversas possíveis situações, desde uma laringite até um câncer. Habitualmente, o exame laringoscópico confirma a hipótese diagnóstica após uma história bem feita com um bom senso de observação.

Exame físico

O exame locorregional deve ser completo, incluindo:[2] orelhas, com especial atenção à acuidade auditiva; conjuntivas e escleras, que se tornam hiperemiadas em caso de alergia ou exposição a irritantes e descoradas na anemia; nariz, seja na caracterização de sua mucosa ou sua secreção; cavidade oral, com atenção ao tecido linfoide da orofaringe, à quantidade e consistência da saliva e às condições dentárias e de higiene oral; pescoço, que deve ser cuidadosamente palpado à procura de adenomegalias, bócio e outras massas, tensão muscular e cicatrizes, como de tireoidectomia. A mobilidade laríngea e sua crepitação devem ser testadas.

Laringoscopia

Um exame laríngeo completo e detalhado é a base de toda avaliação do paciente com queixas vocais, como alteração na qualidade vocal e/ou fadiga vocal. Avanços na tecnologia proporcionaram uma visualização mais detalhada do trato vocal e uma compreensão maior da fisiologia da emissão vocal.

Laringoscopia flexível (nasofibrolaringoscopia)

O laringoscópio de fibras ópticas é ligado a uma forte fonte de luz, possibilitando o exame de todas as regiões da laringe sob condições dinâmicas, com particular atenção à ação das pregas vocais durante a fala.[3] O nariz é inspecionado para a escolha da narina que será anestesiada. Quando locado na altura da orofaringe, o aparelho permite uma vista excelente da laringe, hipofaringe, base da língua e mesmo da traqueia. Movimentos delicados evitam o reflexo de vômito. Aparelhos de certo diâmetro dispõem de um canal por onde pode passar uma pinça de biopsia, para coleta de material.

Laringoscopia rígida

A videotelescopia tornou-se disponível e acessível à prática clínica para exame e documentação, com o uso de telescópio de 90º e de videocâmera colorida[4] (Figura 264.33). O exame é peroral e possibilita uma visualização detalhada da laringe e da faringe, por meio de boa iluminação e magnificação da imagem.

Epidemiologia dos tumores

Carcinogênese é uma alteração do controle do crescimento celular devida a uma exposição prolongada a algum agente com potencial mutagênico.[5] O tabagismo é um importante determinante do risco de câncer de faringe e a associação com o etilismo acentua ainda mais esse risco.[6] O gênero masculino é o mais acometido, bem como a sexta e a sétima década. Encontrou-se um risco relativo maior com a exposição a certas substâncias. Portadores de um primeiro tumor, exposição à radioterapia prévia e aos vírus HPV apresentam maior risco de desenvolvimento de um câncer faríngeo. Parece ainda haver predisposição familiar, bem como uma correlação com a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais.[7]

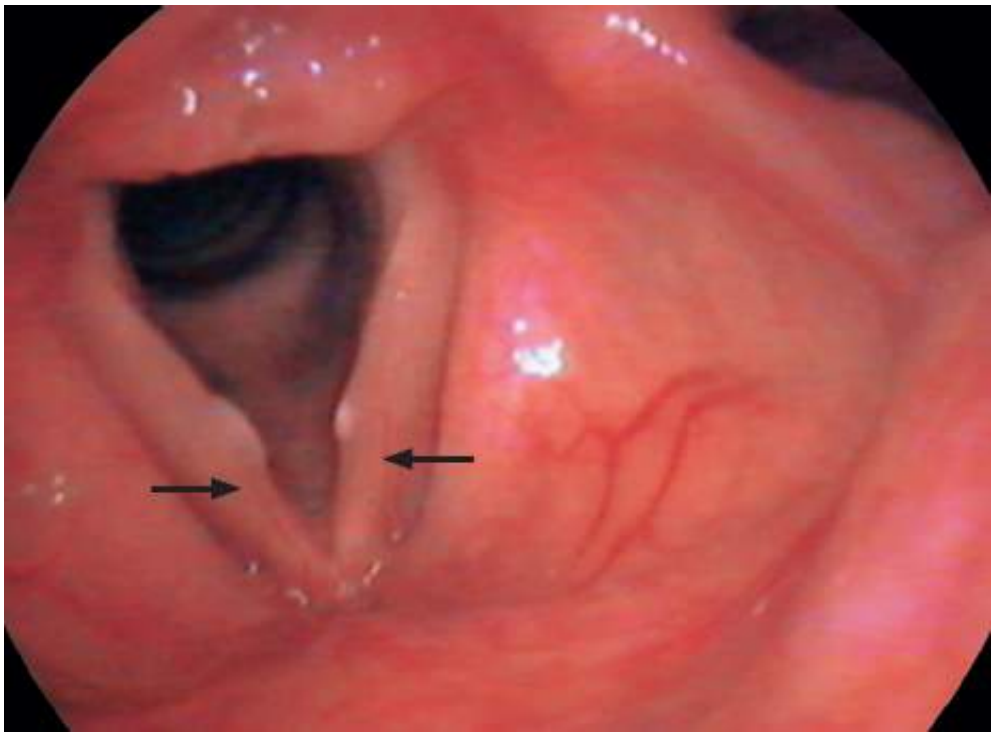

Figura 264.33 Laringoscopia possibilitando examinar a endolaringe, com destaque para as pregas vocais (*setas*).

Anatomia patológica

Cerca de 95% dos carcinomas de laringe são do tipo espinocelular ou epidermoide ou de células escamosas. Apesar de um aspecto altamente sugestivo, qualquer lesão suspeita de carcinoma deve ter a confirmação histopatológica por biopsia, já que outras situações podem mimetizá-lo, como as doenças granulomatosas. O padrão varia entre infiltração, ulceração e vegetação. Carcinoma verrucoso (Ackerman), tumores de glândulas salivares menores, tumores neuroendócrinos, neurogênicos, vasculares, sarcomas, linfomas e melanoma têm incidência bem menor.

Diagnóstico dos tumores

Para a laringe e hipofaringe, o "T" do TNM refere-se ao tumor primário e varia de T1 (tumor precoce) a T4 (tumor avançado, extravasando além do órgão); o "N" refere-se às metástases linfáticas cervicais, sendo N0 a ausência clínica de linfonodos regionais significativos e os demais (N1, N2a, N2b, N2c e N3) diferentes estádios de metastatização; enquanto o "M" indica ausência (M0) ou presença (M1) de metástase a distância (por via hematogênica). Exames de imagem, como a TC e a RM, devem ser solicitados pelo especialista quando os exames clínico e laringoscópico não possibilitarem um estadiamento definitivo das lesões (Figura 264.34).

Bases do tratamento dos tumores

A laringectomia é um procedimento que visa à remoção do tumor, seguindo bases oncológicas e com o objetivo de preservar, o quanto possível, as funções de respiração, deglutição e fonação. Conforme o estadiamento, podem ser indicadas: laringectomias parciais (por via endoscópica ou via aberta) e total: o traqueostoma definitivo é implantado na pele acima da fúrcula (Figura 264.35). Na laringectomia total, é criada uma neofaringe, separando as vias respiratória e digestiva (Figura 264.36).

Como regra geral, tumores precoces podem ser tratados por monoterapia, ou seja, com uma única modalidade terapêutica: cirurgia ou radioterapia. Já os tumores avançados, tradicionalmente, são tratados com a associação dos dois métodos – cirurgia e radioterapia, habitualmente adjuvantes (pós-operatórias). Tumores de estadiamento intermediário, cujo tratamento cirúrgico proposto seria a laringectomia total, podem ser abordados pelos chamados protocolos de preservação de órgão. Esses protocolos são realizados com a associação de radioterapia e quimioterapia. Sua principal finalidade é buscar a cura da doença sem causar a mutilação da laringectomia total, evitando, sobretudo, o traqueostoma definitivo.

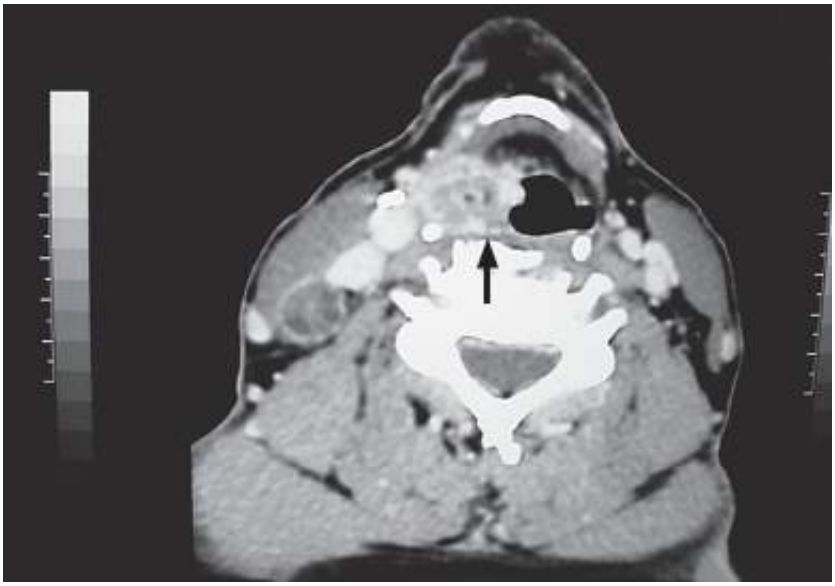

Figura 264.34 Corte axial de tomografia computadorizada (TC) mostrando volumoso tumor de hipofaringe invadindo a laringe (*seta*) e linfonodo satélite com necrose central, caracterizando metástase cervical linfática.

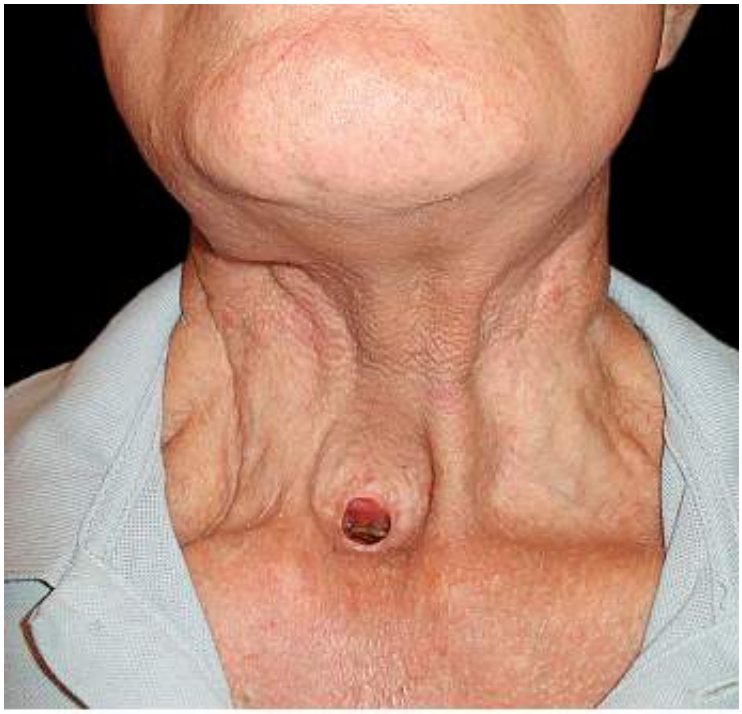

Figura 264.35 Paciente submetido à laringectomia total, com traqueostomia definitiva.

Figura 264.36 Exame radiológico contrastado em paciente submetido à laringectomia total, com o meio de contraste evidenciando a neofaringe.

Tumores precoces de seio piriforme são condições incomuns. A regra são casos avançados, com acometimento da laringe, sendo de indicação frequente a faringolaringectomia total com esvaziamento cervical e radioterapia adjuvante (Figura 264.37).

Quando ocorre indicação cirúrgica, o pescoço também deve ser tratado. Na presença de metástase evidente, deve ser realizado o esvaziamento cervical radical, ou seja, a remoção de todas as cadeias linfáticas do(s) lado(s) no(s) qual(is) a metástase esteja presente. Na vigência de pescoço clinicamente negativo para metástase regional (estadiado como N0 pelo sistema TNM), indica-se esvaziamento seletivo, ou seja, das cadeias em que haja probabilidade superior a 20% de haver micrometástases (metástases clínica e radiologicamente não detectadas). No caso de tumores de laringe e hipofaringe, tais cadeias linfáticas de alta probabilidade são as chamadas cadeias

jugulares (ou jugulocarotídeas), que acompanham o pedículo vasculonervoso do pescoço.

Reabilitação vocal e da deglutição

Como opções de reabilitação vocal após a laringectomia total, há a criação de fístula cirúrgica ou a colocação de prótese traqueoesofágica, possibilitando a passagem do ar da traqueia para o esôfago; voz esofágica, em que o paciente deglute o ar, eliminando-o em seguida para a produção de voz; e a laringe eletrônica, que proporciona voz muito metalizada e exige o uso da mão, que deve segurá-la.

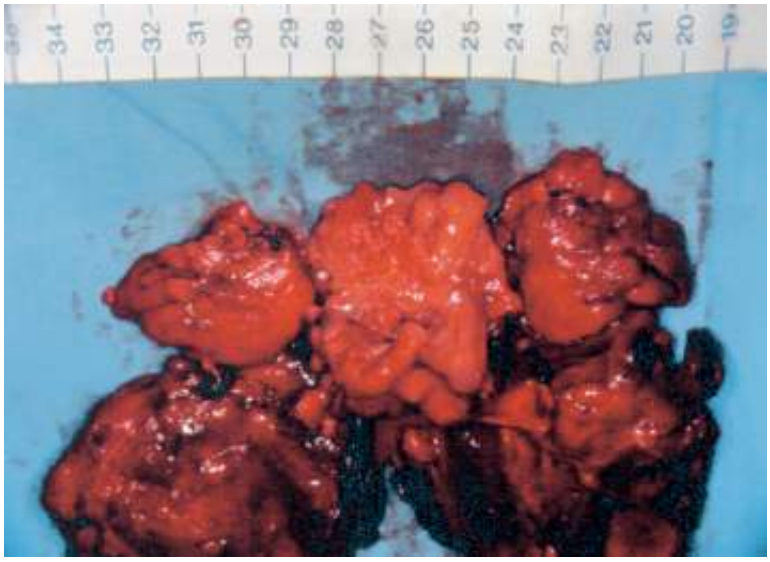

Figura 264.37 Espécime cirúrgico, produto de laringectomia parcial com esvaziamento cervical radical bilateral. O paciente apresentava metástases linfáticas cervicais bilateriais.

Neoplasias de Nasofaringe

Nilton Tabajara Herter, Ciro Weiss Fontana, Virgilio Gonzales Zanella e Daniel Sperb

Conceito

A nasofaringe é uma região anatômica relativamente pequena que se estende da base do crânio até o palato mole, mas pode ser sede de diversos tipos histológicos de tumores. Dentre eles, o carcinoma nasofaríngeo é o mais comum, com incidências bastante variáveis ao redor do mundo. Aqui nosso foco será nos aspectos referentes ao diagnóstico e tratamento do carcinoma nasofaríngeo (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*).[1]

Epidemiologia

Incomum na maior parte do mundo, geralmente responsável por 0,6% de todos os cânceres. Apresenta maior incidência em certas regiões do globo, como China, sudoeste asiático, norte da África e entre povos nativos do Ártico. Em Hong Kong, 1 em cada 40 homens desenvolve NPC antes dos 75 anos. Afeta pacientes entre 40 e 60 anos nas áreas de alto risco, sendo 2 a 3 vezes mais comum em homens. Recentemente tem sido observada tendência ao declínio das taxas de incidência em regiões de alto risco.[2]

Etiologia

Apesar de controversa, a infecção por vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) parece ser a principal causa em regiões de baixa incidência.[3] Nas áreas endêmicas, a dieta rica em peixe salgado (nitrosaminas) tem sido relacionada com a gênese desses tumores. Tabagismo, exposição a formaldeído e radiação também são considerados fatores de risco, principalmente em áreas de baixa incidência.

Anatomia patológica

Aproximadamente 90% dos cânceres de nasofaringe são derivados de epitélio escamoso estratificado, pseudoestratificado, ciliado ou metaplásico e correspondem às neoplasias epiteliais não glandulares e não linfáticas agrupadas como carcinoma nasofaríngeo. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005, classificou os carcinomas nasofaríngeos em três tipos. O carcinoma epidermoide queratinizante (pouco comum em áreas de alta incidência, mas que perfaz 25% dos casos dos EUA), carcinoma não queratinizante subtipos indiferenciado (antigo linfoepitelioma) e diferenciado, responsável por 99% dos casos em Hong Kong, e carcinoma epidermoide basaloide (menos de 1% dos casos).[1]

Outras neoplasias podem surgir do tecido glandular salivar (adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico); do tecido linfoproliferativo (linfomas) e do tecido mesenquimal (sarcomas).

Quadro clínico

Os sintomas são raros nas fases iniciais da doença. O NPC surge mais frequentemente na fossa de Rosenmüller (parede lateral da nasofaringe) e parede posterossuperior da nasofaringe. Os primeiros sintomas se confundem com obstrução tubária simples (perda auditiva, otalgia) ou rinofaringite catarral (rinorreia unilateral). A evolução da doença leva à presença de sangue na secreção nasal e obstrução nasal bilateral. Em até 80% dos casos, há linfonodomegalias cervicais no momento do diagnóstico; e em 50% é bilateral nos casos de carcinomas indiferenciados.[4] A invasão da base do crânio ocorre em até 38% dos casos,[5] o que torna frequentes os sintomas relacionados com acometimento de pares cranianos.

- V: trigêmeo
  - V1: parestesia/dor na região superior da face
  - V2: parestesia/dor na região média da face
  - V3: parestesia/dor na região inferior da face
- III, IV e VI: oculomotor, troclear e abducente
  - Diplopia/oftalmoplegia, dependendo da extensão do acometimento do seio cavernoso/ápice da órbita
- IX: glossofaríngeo
  - Assimetria do palato
- X: vago
  - Disfonia
- XI: acessório
  - Dificuldade de abdução do braço acima do ombro
- XII: hipoglosso
  - Desvio da língua.

Metástases sistêmicas ocorrem em até 50% dos pacientes durante o curso da doença, principalmente para pulmões, ossos e fígado.[6]

Diagnóstico

Após a suspeita clínica, a hipótese é corroborada por rinoscopia posterior seguida de nasofibroscopia. O aspecto da lesão pode variar de uma massa submucosa, causando assimetria na rinofaringe, até uma lesão exofítica e friável. A confirmação se dá por meio de exame anatomopatológico e, se necessário, exame imuno-histoquímico do espécime da biopsia; essa, por sua vez, deve ser coletada preferencialmente do tumor primário na nasofaringe.

Diagnóstico diferencial

Lesões benignas da nasofaringe não são comuns, porém podem causar dúvidas diagnósticas. Entre elas, intensa hipertrofia das adenoides, pólipos junto às cóanas, cistos de retenção mucosos e o angiofibroma juvenil. Este último, devido à dimensão que pode alcançar, por simular alguns dos sintomas dos carcinomas de nasofaringe e a

relativa morbidade inerente ao seu tratamento, merece atenção especial.

Angiofibroma juvenil

O angiofibroma juvenil é um tumor benigno que ocorre exclusivamente em adolescentes do sexo masculino e se caracteriza por obstrução nasal e epistaxe frequentes. A massa pode ser visualizada por rinoscopia. Diferentemente das suspeitas de neoplasias malignas de rinofaringe, a biopsia deve ser evitada pelo risco de hemorragia intensa e às vezes incontrolável no angiofibroma. A suspeita diagnóstica pode ser confirmada por angiografia de sistema carotídeo, e o tratamento é cirúrgico.

Exames de imagem

A RM é o exame de escolha para delimitar a extensão locorregional da doença, infiltração de tecidos moles adjacentes e invasão intracraniana.[5] A TC delimita melhor áreas de invasão óssea pela neoplasia. A PET-TC também é utilizada na pesquisa de metástases linfonodais e sistêmicas, principalmente em pacientes de alto risco (Figura 264.38).

Tratamento

O tratamento adequado envolve atenção multidisciplinar, com envolvimento de cirurgião de cabeça e pescoço para o adequado diagnóstico, de radioterapeuta, oncologista clínico, equipe de enfermagem, nutricionista e odontologista. A radioterapia isolada está indicada apenas em casos iniciais. Atualmente, o tratamento primário da maioria dos doentes consiste em protocolos de quimioterapia com cisplatina e 5-fluouracila associados à radioterapia. A proximidade de estruturas nobres da nasofaringe, como quiasma óptico, encéfalo e hipófise, tornam o preciso planejamento radioterápico de extrema importância para evitar o desenvolvimento de complicações graves como amaurose, hipopituitarismo, necrose encefálica e mielite espinal.

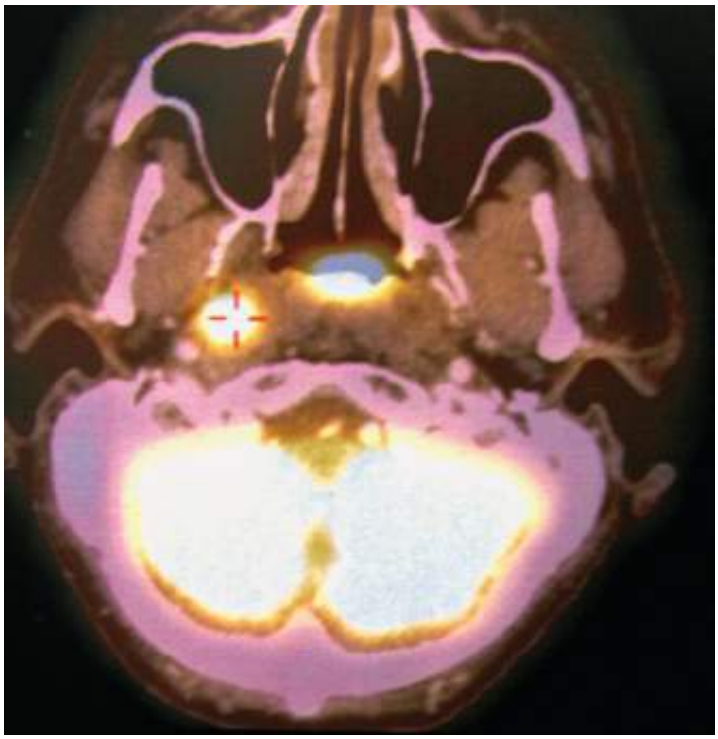

Figura 264.38 Imagem de tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-TC) de neoplasia de nasofaringe com metástase para o espaço parafaríngeo à direita.

A cirurgia tem papel no resgate de doença persistente principalmente em linfonodos cervicais após o tratamento rádio e quimioterápico combinado.[7]

A doença residual/recidivada na nasofaringe e no espaço parafaríngeo é de mais difícil manejo. A nasofaringectomia de resgate é um procedimento de alta complexidade, com potenciais complicações e sequelas

funcionais importantes, sendo sua realização restrita a centros altamente especializados em casos selecionados.[8] Na impossibilidade de resgate cirúrgico de doença recidivada local, a reirradiação torna-se uma opção em casos selecionados.

Prognóstico

As taxas de sobrevida variam de acordo com o estadiamento da doença. A sobrevida em 5 anos de pacientes com lesões em estádios iniciais aproxima-se de 80 a 85%, enquanto na doença locorregionalmente avançada não ultrapassa os 40%.[9] Cerca de metade dos pacientes com recidivas apresentam-se no primeiro ano pós-tratamento.

Sequelas e qualidade de vida

As sequelas mais duradouras do tratamento dos NPC estão relacionadas com os efeitos colaterais da radioterapia, tais como xerostomia, disfagia, odinofagia, otites serosas crônicas, fibrose muscular (trismo), osteonecrose, lesão de hipófise e mucosites graves. O tratamento para todas é inespecífico, apenas sintomático, à exceção da necrose óssea, que pode exigir tratamento cirúrgico ou terapia com oxigenação hiperbárica.

Neoplasias Nasossinusais

Nilton Tabajara Herter, Ciro Weiss Fontana, Virgilio Gonzales Zanella e Daniel Sperb

Conceito

Os tumores nasossinusais (sinonasais) são originários dos seios paranasais e cavidade nasal. As neoplasias dessas localizações são estudadas em conjunto pela proximidade anatômica e manejo semelhante. A cavidade nasal e seios paranasais são sede de uma ampla variedade de neoplasias, benignas e malignas, com incidências variáveis e comportamentos biológicos distintos. Aqui serão abordados os cânceres do trato sinonasal. O tratamento desses tumores é dificultado pela proximidade anatômica de estruturas nobres e ausência de sintomas em estádios iniciais da doença.

Epidemiologia

As neoplasias malignas nasossinusais correspondem a menos de 1% de todos os cânceres e a aproximadamente 3% dos tumores da cabeça e pescoço.[1] São mais prevalentes em brancos (15:1) em relação à raça negra e mais comuns entre 50 e 70 anos.[2] Afetam 2 vezes mais homens do que mulheres.

Etiologia

A exposição ocupacional a poeira de madeira tem sido, há várias décadas, relacionada com a maior incidência de adenocarcinomas dos seios paranasais, especialmente do seio etmoidal. Outros fatores de risco menos fortemente associados são exposição a níquel e cromo, di-isopropil sulfato e dicloroetil sulfito. O tabagismo está associado a um risco relativo de 2 a 5 vezes para o desenvolvimento de carcinomas nasossinusais, especialmente carcinomas epidermoides.[3]

Anatomia patológica

Os tumores que acometem o trato nasossinusal podem ter origem no epitélio mucoso, glândulas salivares, tecidos moles, ossos, cartilagens, tecido neural/neuroectodérmico, células hematolinfoides e remanescentes odontogênicos. Sessenta por cento dos tumores originam-se nos seios maxilares, 20 a 30% na cavidade nasal, 10 a 15% no seio etmoidal e cerca de 1% nos seios frontal e esfenoidal.[4]

O tipo histológico que mais frequentemente acomete o trato nasossinusal é o carcinoma epidermoide (60 a 80%

dos casos). A seguir, são apresentados os tipos histológicos de tumores malignos mais frequentes do trato nasossinusal:

- Tumores epiteliais
  - Carcinoma epidermoide (CEC, carcinoma espinocelular): responsável por até 80% dos tumores nasossinusais; 60 a 70% acometem seio maxilar; papilomas schneiderianos (lesões benignas da mucosa nasossinusal) são tidos como possíveis lesões precursoras. São localmente destrutivos, invadindo estruturas adjacentes (órbita, cavidade oral, encéfalo) e com baixo potencial metastático para linfonodos cervicais
  - Estesioneuroblastoma: tumor neuroectodérmico maligno originário da membrana olfatória do trato sinonasal na membrana cribriforme. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém observa-se pico bimodal na segunda e sexta décadas.[5] O diagnóstico geralmente é tardio, as recidivas são frequentes e o acometimento ganglionar pode ocorrer em 20 a 40% dos casos.[6] Metástases sistêmicas podem ocorrer, principalmente para pulmões
  - Adenocarcinoma: 10 a 20% dos carcinomas nasossinusais. Mais comum em homens, com pico de incidência entre 55 e 60 anos.[7] Apresenta forte associação com exposição à poeira de madeira. Tem elevadas taxas de recidiva local (em torno de 50%), porém menores taxas de metástases cervicais e sistêmicas (10 e 20%, respectivamente)[8]
  - Neoplasias de glândulas salivares: originárias das glândulas salivares presentes no trato nasossinusal. Os tumores mais frequentes são carcinomas adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide e adenocarcinoma salivar. O carcinoma adenoide cístico representa 15 a 20% dos carcinomas sinonasais. Apresenta evolução clínica insidiosa, com infiltração perineural importante e recidivas locais e sistêmicas frequentes
- Tumores mesenquimais: rabdomiossarcoma, angiossarcoma, condrossarcoma, liomiossarcoma e fibrossarcoma. O comportamento dessas neoplasias na cabeça e pescoço é o mesmo dos demais locais à exceção do rabdomiossarcoma, que tende a ser mais agressivo nesse local. O hemangiopericitoma é uma neoplasia de comportamento incerto que também acomete o trato sinonasal
- Tumores linfoproliferativos
  - Linfomas: os linfomas não Hodgkin representam 14% dos cânceres nasossinusais.[9] Os tipos mais comuns são dos linfomas extranodais NK/T, difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt e linfoma folicular. Podem ser localmente destrutivos, com invasão óssea e da pele adjacente
  - Plasmocitoma extramedular: tumor monoclonal de plasmócitos que ocorre fora da medula óssea. Metade dos plasmocitomas de cabeça e pescoço ocorre na cavidade nasal e seios paranasais.[10] A média de idade dos pacientes é de 60 anos, com incidência 4 vezes maior no sexo masculino
  - Tumores metastáticos: os carcinomas renais respondem por 40% das lesões metastáticas, seguidos por neoplasias de pulmão e mama (menos de 10%). Os seios maxilares são acometidos em 33% dos casos, seguidos pelo seio esfenoide (22%).[11]

Quadro clínico

Os tumores nasossinusais são oligossintomáticos em fases iniciais, até ultrapassarem os limites dos seios paranasais. A apresentação, portanto, geralmente se dá em estádios avançados. Inicialmente, ocorrem obstrução nasal, epistaxe, dor e sinusites de repetição. Tumores estendendo-se inferiormente em direção à cavidade oral podem causar abaulamento gengival e frouxidão dentária. Proptose, diplopia e oftalmoplegia surgem com o comprometimento orbitário pelo tumor. Trismo pode ocorrer devido ao acometimento da musculatura pterigóidea. Invasão do nervo infraorbitário (ramo do trigêmeo) por tumores do seio maxilar pode causar parestesia do terço médio da face. Abaulamento facial, infiltração da pele da face e sintomas neurológicos surgem em fases mais adiantadas, secundários a tumores avançados.[12]

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é feito por análise anatomopatológica ou imuno-histoquímica de material colhido em uma biopsia. Esta preferencialmente deverá ser realizada por via endoscópica transnasal, a fim de evitar destruição de limites anatômicos por procedimentos a céu aberto, contaminação tumoral e alteração dos limites tumorais. Na

impossibilidade de biopsia endoscópica, a obtenção de material representativo pode ser feita por meio de acessos abertos, por via transoral ou transfacial.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser efetuado com as mesmas doenças implicadas no retardo de seu diagnóstico: sinusites inflamatórias, bacterianas e fúngicas. Para isso, deve-se estar atento ao tempo do início dos sintomas e melhora dos mesmos após instituição de tratamentos convencionais.

Exames de imagem

A TC possibilita a boa localização do tumor e excelente delimitação das estruturas ósseas adjacentes. A RM tem melhor definição da interface tumor/tecidos moles adjacentes, como conteúdo orbitário, dura-máter, encéfalo e secreções inflamatórias em relação à TC (Figuras 264.39 e 264.40).[13]

Figura 264.39 Tomografia computadorizada (TC) demonstrando neoplasia nasossinusal à esquerda, comprometendo o assoalho da órbita.

Figura 264.40 Pós-operatório imediato de ressecção da lesão demonstrada na foto anterior. Nota-se o ótimo resultado estético da incisão paranasal esquerda com extensão subciliar.

Tratamento

O tratamento dos tumores nasossinusais é multimodal. A escolha do tratamento a ser proposto depende da histologia do tumor, estadiamento, ressecabilidade, riscos e morbidade associados ao procedimento, opções reconstrutivas para reabilitação pós-cirúrgica, condição geral e preferência pessoal do paciente.

Carcinomas espinocelulares em estádios ressecáveis são tratados com a associação de cirurgia e radioterapia pós-operatória, com ou sem associação de quimioterapia. Casos avançados considerados irressecáveis ou com metástases sistêmicas são tratados com associação de quimioterapia e radioterapia em caráter paliativo.

Os tipos de cirurgia para tratamento dos tumores nasossinusais variam de ressecções limitadas através de rinotomia lateral, com mínimas sequelas, até ressecções completas da maxila, envolvendo exenteração orbitária, ressecções de palato, necessitando por vezes acessos combinados neurocirúrgicos ou craniofaciais mais complexos, com sequelas funcionais e estéticas importantes. Nos últimos anos, vêm sendo ampliadas as indicações de cirurgia endoscópica para o tratamento de tumores nasossinusais, com o advento de tecnologia e técnicas cirúrgicas avançadas, com melhor impacto na qualidade de vida pós-tratamento e resultado oncológico aparentemente semelhante.[14]

Prognóstico

A sobrevida dos pacientes está diretamente relacionada com a histologia do tumor e estádio clínico. A sobrevida geral em 5 anos no tratamento de tumores nasossinusais é de 30 a 50%, com a maioria das grandes séries no limite inferior deste espectro. As principais explicações são a localização anatômica especial e apresentação inicial em estádios avançados. As recidivas locais são a maior causa de falha no tratamento.

Sequelas e qualidade de vida

As sequelas são mínimas para as ressecções de lesões iniciais. Ressecções maiores incluem como sequelas fístulas oronasais, anosmia, diplopia, diminuição da acuidade visual, paralisias faciais, amaurose, depressão facial e fístula liquórica. A deglutição e fonação podem ser bastante afetadas, dependendo do defeito resultante da ressecção.

A reabilitação pós-operatória é parte fundamental do tratamento desses pacientes. Próteses orais são a maneira mais simples de corrigir as fístulas oronasais de pequenas a moderadas. A reabilitação protética também pode melhorar o aspecto após exenteração orbitária e de depressões faciais.

Neoplasias em Glândulas Salivares

Daniel Sperb e Nilton Tabajara Herter

Conceito

Neoplasias das glândulas salivares são incomuns, porém sua variabilidade de tipos histológicos e quadros clínicos as tornam um capítulo interessante da medicina.[1]

As glândulas salivares são divididas em dois grupos: glândulas salivares maiores e glândulas salivares menores.

Pertencem ao grupo das glândulas salivares maiores os pares de glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais.

As glândulas salivares menores são compostas por 600 a 1.000 pequenas glândulas submucosas distribuídas por todo o trato aerodigestivo alto, principalmente na cavidade oral.[1] Pode-se sentir essas glândulas ao morder delicadamente o lábio inferior, onde cada um dos pequenos nódulos ali presentes representa uma pequena glândula salivar.

Qualquer uma das glândulas salivares pode ser sede de tumores próprios ou sítio de metástases.

Epidemiologia

As neoplasias de glândulas salivares correspondem a 3% de todos os tumores, com uma incidência de 2 por 100.000 habitantes nos EUA, apresentando um leve predomínio no sexo feminino.[1,2]

Curiosamente, a distribuição dos tumores e seus tipos histológicos estão ligados ao tamanho da glândula salivar. A parótida, maior glândula salivar, é sede de 80% dos tumores das glândulas salivares, 10 a 20% dos tumores se originam nas glândulas submandibulares e o restante ocorre nas glândulas sublinguais ou nas salivares menores. Porém, dentre os tumores originados nas parótidas, 80% são benignos, nas submandibulares 40 a 60% são benignos, enquanto nas sublinguais e glândulas salivares menores o índice de benignidade é de apenas 18 a 30%.[1,2]

A Figura 264.41 apresenta um resumo geral de tumores em glândulas salivares.

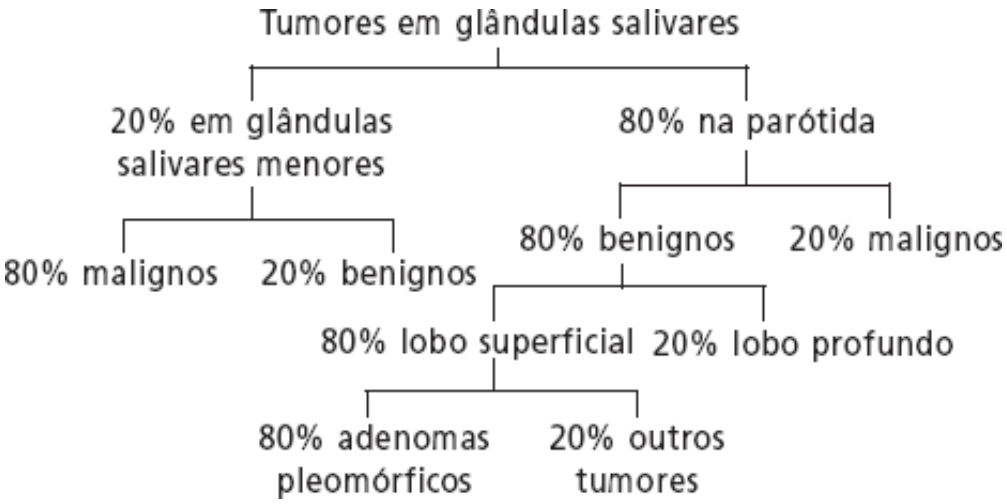

Figura 264.41 Tumores em glândulas salivares.

Epidemiologia

Há poucas evidências de agentes etiológicos dos tumores em glândulas salivares. Raros são os pacientes que referem antecedentes de doenças nas glândulas, assim como sialoadenites (inflamação das glândulas salivares), sialolitíases (cálculos salivares) ou traumas.[1]

Tratamentos prévios com baixas doses de radioterapia podem induzir o aparecimento tardio de neoplasias nas glândulas salivares. Na maioria dos pacientes que apresentaram essa relação, a radioterapia foi utilizada para tratar condições benignas.[1]

Em experimentos com ratos, o vírus do polioma causa tumores em glândulas salivares e em mamas, porém não há relação estabelecida nos humanos.

A malignidade na parótida está associada a câncer de pele, mama, tireoide e cólon.

Quadro clínico

O paciente geralmente se apresenta com nódulo indolor em uma das glândulas salivares. Normalmente, o nódulo aparece na parótida ou na glândula submandibular.

Tumores de glândulas salivares menores ou da glândula sublingual, na maioria das vezes, se mostram como um nódulo intraoral ou sublingual, podendo apresentar ulceração central devido à malignidade. Tumores de glândulas salivares menores localizados na faringe, ou tumores do lobo profundo da parótida, podem aparecer como uma massa no espaço parafaríngeo causando assimetria da faringe ao exame físico.

Crescimento rápido da lesão, endurecimento à palpação, limites imprecisos, paralisia do nervo facial, invasão de pele ou presença de linfadenomegalias cervicais sugerem processo neoplásico maligno. Dor na lesão de glândula salivar chama a atenção para processo inflamatório ou neoplasia maligna avançada.

Diagnóstico clínico

Na história clínica prevalecem os dados de tempo de evolução, dor e fatores associados. No exame físico, a palpação da lesão e de possíveis linfonodomegalias cervicais é fundamental. Do ponto de vista oncológico, a cavidade oral deve ser examinada visualmente e por meio de palpação com o uso de luvas; o exame com o uso dos tradicionais *abaixadores de língua* apenas não é suficiente. Pode ser necessária a palpação bimanual para determinar a extensão de alguns tumores, em que uma mão palpa a região intraoral, enquanto a outra palpa a região da face ou a região submandibular.

É comum, em uma boa palpação cervical, encontrar outros nódulos no pescoço, principalmente na tireoide. Esses nódulos encontrados ocasionalmente podem ser incluídos na investigação clínica.

Como as glândulas salivares podem ser sede de linfomas ou metástases de outros órgãos, um exame clínico geral deve ser associado.

Diagnóstico diferencial

Cistos e rânulas são lesões obstrutivas não neoplásicas das glândulas salivares, tratados com excisão cirúrgica ou marsupialização.

Cálculos salivares também podem mimetizar tumores, porém são facilmente identificáveis à ultrassonografia bem realizada.

Sialoadenites crônicas, principalmente das glândulas submandibulares, causam o endurecimento da glândula e aderências inflamatórias periglandulares. Ocasionalmente, o diagnóstico diferencial entre sialoadenite crônica e uma lesão tumoral só pode ser estabelecido após a excisão da glândula.

Tuberculose na parótida é rara, mas também pode mimetizar um tumor. Pode estar presente no tecido glandular ou em linfonodos parotídeos. Normalmente, requer ressecção com pesquisa do bacilo de Koch para determinar o diagnóstico e futuro tratamento com tuberculostáticos.

Exames complementares

Sem dúvida, o exame complementar mais útil na avaliação das neoplasias de glândulas salivares é a ultrassonografia. Um ultrassonografista dedicado e experiente pode dizer o tamanho, localização, relação com estruturas nervosas, presença de linfonodos metastáticos e até mesmo prognosticar o provável tipo histológico de algumas das neoplasias benignas de glândulas salivares.

TC ou RM podem ser usadas para estudo do espaço parafaríngeo, de neoplasias avançadas com invasão de estruturas vizinhas ou de lesões que não ficaram adequadamente caracterizadas à ultrassonografia. A qualidade da imagem da RM das parótidas também facilita as explicações sobre a cirurgia ao paciente.

Radiografia ou tomografia de tórax são solicitadas para os pacientes com neoplasias de alto grau de malignidade no pré-operatório e no seguimento anual, devido a risco de metástases.[3]

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com coleta de células para estudo histológico pré-operatório, tornou-se popular nos últimos 30 anos.[1] Nas mãos de um bom "puncionador" e um bom citologista esse exame tem alta sensibilidade e especificidade. A PAAF é extremamente útil nos pacientes com suspeita de lesão maligna, quando se pode então fazer um planejamento cirúrgico previamente e alertar o paciente sobre suas sequelas.

O exame anatomopatológico transoperatório, incluindo cortes com congelação, também pode ser útil na determinação de malignidade, fazendo com que se amplie a cirurgia. Esse exame pode ser usado também para determinar margens cirúrgicas livres de neoplasia nos tumores maiores.[1]

A biopsia incisional deve ser contraindicada nos tumores de glândulas salivares, sendo aceita apenas em tumores grandes e invasivos.[1,3]

A sialografia é pouco usada por ser um exame doloroso para o paciente. Sua indicação fica restrita a alguns casos de sialoectasias, cálculos e parotidites crônicas.

Exames clínicos laboratoriais são de pouca utilidade para investigação de neoplasias das glândulas salivares. Amilase alta e hemograma infeccioso sugerem processo inflamatório ou obstrutivo na glândula e leucócitos atípicos podem sugerir linfoma.

Tratamento

O tratamento das neoplasias de glândulas salivares é eminentemente cirúrgico. Há poucas exceções a essa regra, como o linfoma em que a cirurgia é apenas diagnóstica e metástases de tumores avançados.

Nos tumores de glândulas salivares menores e da sublingual deve ser realizada a ressecção de toda a glândula salivar, incluindo margens livres de mucosa. O tamanho da margem livre dependerá do tamanho da lesão, invasão de estruturas adjacentes e estadiamento clínico. É necessário especial cuidado em ressecções de mucosa na cavidade oral no assoalho da boca junto aos ductos da glândula submandibular (ducto de Wharton) e na mucosa jugal junto ao ducto parotídeo (ducto de Stensen). A ligadura desses ductos implicará sialoadenite obstrutiva.

Os tumores das glândulas submandibulares são tratados com excisão cirúrgica completa da glândula salivar, normalmente incluindo todo o conteúdo do triângulo submandibular, composto ainda por linfonodos periglandulares, gordura, bem como artéria e veia faciais. Na ressecção dessa glândula deve-se tomar o cuidado para localizar e preservar o ramo do nervo facial marginal da mandíbula, o nervo hipoglosso e o nervo lingual.

Para o tratamento cirúrgico dos tumores benignos da glândula parótida há ainda algumas controvérsias.[1] A parótida é composta por dois lobos, divididos pelo nervo facial e seus ramos. O lobo superficial, localizado externamente ao nervo facial, e o lobo profundo, localizado internamente ao nervo facial, podendo atingir o espaço parafaríngeo por trás do ramo ascendente da mandíbula. Como o lobo superficial compõe mais de 80% da parótida, a maioria dos tumores se apresenta nele. A cirurgia mínima preconizada e amplamente aceita para tratamento dos tumores de lobo superficial é a parotidectomia superficial.[3] Apenas cirurgiões de cabeça e pescoço extremamente experientes em cirurgias de glândulas salivares estão autorizados a realizar nodulectomias em alguns tumores benignos selecionados da parótida, pois embora a nodulectomia apresente um melhor resultado estético pós-operatório, ela também aumenta o risco de lesão do nervo facial e de recidiva tumoral nos casos de adenoma pleomórfico.[4]

Os tumores malignos da parótida devem ser tratados com parotidectomia total, preservando-se o nervo facial, associando linfadenectomia conforme o tipo histológico. Se houver invasão do nervo facial, este deve ser ressecado

amplamente com avaliação das margens pelo patologista no período transoperatório. Pode ser realizado enxerto do nervo facial no mesmo tempo cirúrgico. Nos casos em que não há possibilidade de reconstrução do nervo facial deve ser realizada tarsorrafia no momento da parotidectomia para evitar úlcera de córnea futuramente.

As principais sequelas e complicações pós-operatórias são as paralisias temporárias ou definitivas do nervo facial, alteração da sensibilidade na orelha e região pré-auricular decorrente de secção do nervo auricular magno e a síndrome de Frey. A síndrome de Frey consiste em uma sudorese na área pré-auricular durante a alimentação devido à regeneração anormal das fibras nervosas auriculotemporais das glândulas sudoríparas da pele.[3]

A radioterapia complementar deverá ser indicada em casos de tumores de alto grau de malignidade, casos de margens cirúrgicas insuficientes ou alguns casos de linfomas.[5] Nos pacientes com doença avançada e histologia de alto grau, o tratamento radioterápico complementar tem efeito positivo na sobrevida.[6] Radioterapia exclusiva pode ser indicada em tratamentos paliativos.[4]

Há poucos protocolos quimioterápicos para tumores de glândulas salivares, sendo reservados para tratamento paliativo de tumores avançados ou de alguns tumores metastáticos.[7] Exceção é o tratamento do linfoma, nos quais a quimioterapia é eficaz.[5]

Tipos histológicos dos tumores de glândulas salivares

O tumor mais comum das glândulas salivares é o adenoma pleomórfico (tumor misto benigno) perfazendo 50 a 80% dos casos, seguido do tumor de Warthin (cistadenoma papilífero linfomatoso).

Histologicamente, o adenoma pleomórfico apresenta uma mistura de elementos mucoides, epiteliais e mesenquimatosos, tendendo a ter múltiplas projeções, que são responsáveis por 30 a 50% de recidiva após enucleação simples. Quando a ressecção é completa, com margens livres amplas, caso das parotidectomias superficiais, o índice de cura é de 95 a 99%.[3] A cura de um adenoma pleomórfico recidivado é extremamente difícil, uma vez que a tendência de recidiva é ser multifocal. Em cerca de 20 anos de evolução pode haver transformação maligna do adenoma pleomórfico para um carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

O tumor de Warthin pode ser multifocal em 12% dos casos e bilateral em 10%. Praticamente não existe recidiva após excisão cirúrgica completa.

Lesões linfoepiteliais benignas na parótida são normalmente sólida-císticas, únicas e seu tratamento é a ressecção cirúrgica completa. Em pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), lesões linfoepiteliais podem ser múltiplas, sendo necessário tratamento com antirretrovirais.[3]

Outros tumores benignos, como o adenoma monomórfico, oncocitoma, cistadenoma papilífero oncocítico, mioepitelioma, sialoadenoma papilífero, papiloma invertido de ducto, hemangioma, linfangioma ou lipoma são raros, sendo tratados com excisão cirúrgica.

Dos tumores malignos os mais comuns são o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico, o carcinoma de células acinares e o carcinoma ex-adenoma pleomórfico.

O carcinoma mucoepidermoide é a malignidade mais comum, apresentando três graus histológicos correspondentes à proporção crescente de componentes epidermoides e diferenciação celular diminuída. Sobrevida média de 50% em 10 anos.

O carcinoma ex-adenoma pleomórfico, ou tumor misto maligno, pode ser de grau baixo ou elevado. Exige tratamento agressivo, incluindo linfadenectomia e radioterapia complementar. A sobrevida média é de 30% em 10 anos.

O carcinoma de células acinares necessita cirurgia radical e linfadenectomia, uma vez que 30% dos pacientes apresentam metástases ganglionares. Normalmente, é de baixo grau, chegando a 70% de sobrevida em 10 anos. Raramente apresenta metástases a distância.

O carcinoma adenoide cístico, chamado antigamente de cilindroma, é o tumor maligno menos comum na parótida, porém é o mais comum nas outras glândulas salivares menores. Apresenta propensão a invadir nervos e desenvolver metástases a distância (Figura 264.42).[3]

O adenocarcinoma apresenta infiltração nervosa precoce, metástases ganglionares em 60% dos pacientes e metástases pulmonares em 30%. No seguimento dos pacientes, recomenda-se exame de imagens para detecção de

metástases pulmonares e cintigrafia óssea para avaliação de metástases ósseas.

O carcinoma epidermoide originário das glândulas salivares é raro sendo confundido com metástases de outros órgãos; tem prognóstico reservado.

Carcinoma anaplásico é raro e de muito mau prognóstico. Exige parotidectomia total, linfadenectomia cervical e sacrifício do nervo facial e seus ramos.

A parótida é sede frequente de linfomas, sendo necessária também ressecção cirúrgica da lesão para fins diagnósticos.

Prognóstico

O prognóstico depende de localização, tipo histológico, grau de diferenciação e estádio clínico do tumor. Os tumores malignos de baixo grau de malignidade das glândulas salivares, em estádios iniciais, são normalmente curáveis por ressecção adequada como único tratamento. O índice preditivo de sobrevida em 10 anos gira em torno dos 74% no estádio I (inicial) e no estádio IV (avançado) em torno dos 10%.

O prognóstico também é influenciado pela localização da lesão: melhor na parótida que na glândula submandibular e menos favorável na glândula sublingual ou nas glândulas salivares menores.[3]

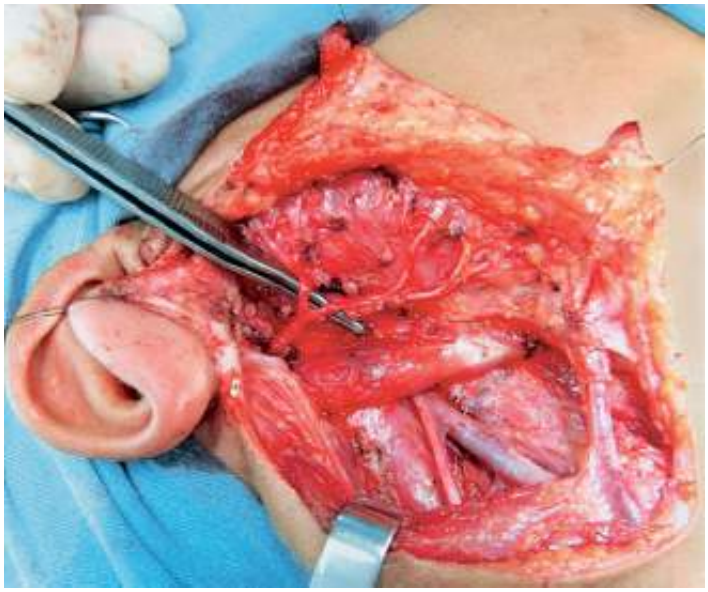

Figura 264.42 Dermoparotidectomia total com linfadenectomia cervical e preservação do nervo facial devido a carcinoma adenoide cístico, em criança de 9 anos.

Parte 3 | Pneumologia

Capítulo 265

Câncer de Pulmão

Lair Zambon, Aristóteles Barbeiro, Helen N. Honma, Ivete A. B. Saad e Maurício Wesley Perroud Jr.

Introdução

Atualmente, o carcinoma de pulmão é a principal causa de morbidade e mortalidade relacionada com o câncer no mundo, com mais de 1,6 milhão de casos novos e 1,4 milhão de óbitos por ano.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025 haverá mais de 10 milhões de mortes no mundo por patologias relacionadas com o hábito tabagístico e 30% destas serão por câncer de pulmão. Para 2012, o número estimado de casos novos na população norte-americana é de 226.160, representando cerca de 15% de todos os diagnósticos de câncer em ambos os sexos, com 160.340 mortes; número superior à soma de óbitos por carcinoma de mama, cólon e próstata.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou que no ano de 2012 a incidência de câncer de pulmão foi de 18/100.000 e 10/100.000 entre homens e mulheres, respectivamente, e que se manteria como a causa principal de morte por câncer em homens, seguido pelos cânceres de próstata, esôfago e colorretal. Nas mulheres, o câncer de pulmão é a segunda causa de óbito, atrás da mama e seguido pelos cânceres colorretal, de colo uterino e de estômago. A sobrevida em 5 anos nos países desenvolvidos é de cerca de 13%, permanecendo imutável por várias décadas.

O agente etiológico mais importante é conhecido há mais de 50 anos – o tabagismo – e todos os métodos para erradicá-lo se mostram ineficazes. O tabagismo no mundo ocidental tem diminuído lentamente, mas em contrapartida, tem aumentado sensivelmente em países asiáticos e nos países em desenvolvimento.

A cirurgia praticamente continua a ser o único método de cura do carcinoma brônquico. Novas técnicas do suporte pós-operatório e, em especial, a melhor seleção dos grupos que serão beneficiados pela cirurgia, são fundamentais para seu sucesso. Terapias neoadjuvantes em tumores avançados e adjuvantes em estádios precoces têm resultados controversos.

Para melhorar a sobrevida dos pacientes, é essencial que seja aprimorado o diagnóstico precoce do câncer de pulmão e desenvolvidas novas modalidades terapêuticas. Trabalhos realizados na década de 1980 com radiogramas de tórax seriados e citologia de escarro, na tentativa do diagnóstico precoce, decepcionaram. Os resultados preliminares do uso da tomografia computadorizada (TC) com baixa dose de radiação são promissores, com redução de 20,3% na mortalidade específica por câncer de pulmão, mas é um método que induz ao sobrediagnóstico e pode levar a um número grande e inaceitável de ressecção de lesões benignas e procedimentos terapêuticos desnecessários. Novas estratégias no campo dos marcadores moleculares em secreções pulmonares de tabagistas e o melhor entendimento do papel dos genes biometabolizadores, como a família dos genes *GST*, podem definir um grupo de risco importante de desenvolvimento do câncer de pulmão. Os principais avanços terapêuticos estão relacionados com a terapia-alvo, com resultados promissores para o EGFR e ALK, e com o desenvolvimento da imunoterapia com células dendríticas.

Carcinogênese

Há mais de 30 anos, por intermédio dos estudos de Saccomanno e Auerbach, foi determinado o conceito de que

o tabaco é responsável pelo desenvolvimento da atipia celular no epitélio respiratório, fato que precede o desenvolvimento do carcinoma brônquico.

Das neoplasias pulmonares, mais de 90% dos casos são carcinomas originados no epitélio das vias respiratórias, provavelmente a partir das células secretoras, e o seu aparecimento está fortemente associado ao uso do tabaco. Este provoca lesões no revestimento epitelial das vias respiratórias e desencadeia uma sucessão de acontecimentos que são responsáveis pelo crescimento epitelial anômalo e fora de controle.

Há ampla evidência de que existe uma longa fase pré-clínica no câncer de pulmão. Clones de células do revestimento epitelial acumulam mutações genéticas, resultando em desenvolvimento de células malignas com poder de invasão. Até o momento, não se sabe se há um número crítico de mutações, combinações de mutações ou uma ordem obrigatória de eventos para que ocorra essa transformação maligna.

O modelo de carcinogênese com base em estádios propicia a compreensão da associação do carcinoma de pulmão com a intensidade do tabagismo, sua duração e sua cessação. Esse modelo propõe que a carcinogênese ocorre em razão da reação dos componentes químicos presentes na fumaça do cigarro com o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) das células do epitélio respiratório. Alguns desses carcinógenos iniciam as alterações genéticas, enquanto outros promovem o crescimento das células que sofreram mutações ou desabilitam genes que suprimem o crescimento tumoral.

Polimorfismos genéticos são pequenas alterações na sequência de nucleotídios de um gene, que produzem formas discretamente diferentes de uma mesma enzima, levando a variações na sua cinética, ou seja, alteram a sua capacidade e/ou velocidade de ativar, ou inativar, um composto químico. Um grande número de estudos demonstra, embora nem todos os resultados estejam de acordo, que o polimorfismo genético de certas enzimas metabolizadoras de carcinógenos, como o citocromo P-450 (CYP) e a glutationa S-transferase (GST), pode explicar em parte, as diferenças individuais do desenvolvimento do câncer de pulmão e a intensidade do tabagismo.

Carcinoma epidermoide

O carcinoma epidermoide (Figura 265.1) foi o mais frequente em nosso meio, entretanto, sua incidência vem diminuindo em relação ao adenocarcinoma. A grande maioria dos casos tem localização em grandes brônquios e, não raro, as grandes massas têm cavitação. Caracteriza-se pela presença de células poligonais ou escamosas com ou sem estratificação, e com citoplasma geralmente abundante e eosinófilo. Pérolas córneas, células queratinizadas isoladas ou, ainda, pontes intercelulares são critérios essenciais para sua classificação. O grau de diferenciação (bem, moderadamente e pouco diferenciado) varia de acordo com a quantidade desses elementos, sendo estes mais comuns nos mais diferenciados. Na imuno-histoquímica expressa a citoqueratina 5 e a proteína p63.

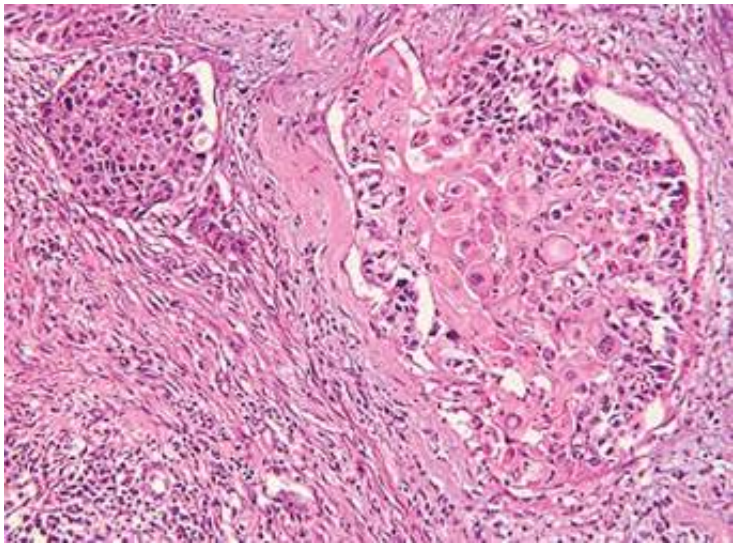

Figura 265.1 Carcinoma epidermoide do pulmão.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma (Figura 265.2) já pode ser considerado o mais frequente e é o mais comum entre as mulheres e nos não fumantes. Em geral, tem apresentação periférica e com prognóstico mais desfavorável que o carcinoma

epidermoide, quando comparados no mesmo estádio. Em 2011, houve uma reclassificação baseada no grau de invasão em *in situ*, minimamente invasivo e invasivo, e os anteriormente denominados de bronquioloalveolares foram classificados de acordo com a fase de transformação da lesão em apresentação focal ou difusa, com estrutura acinar e/ou papilar, podendo apresentar muco intra ou extracelular. Os graus de diferenciação dependem da extensão, presença das estruturas glandulares, regularidade celular e nuclear, assim como da quantidade de citoplasma e muco. Hoje as amostras devem ser suficientes para possibilitar análises moleculares, principalmente para avaliação da mutação do gene *EGFR*.

Carcinoma de pequenas células

O carcinoma de pequenas células (Figura 265.3) corresponde a 15 a 20% de todos os carcinomas de pulmão. Tem como características estar fortemente associado ao hábito tabagístico, localização central, metástases precoces e apresentar síndrome paraneoplásica neuroendócrina. É formado por massas, ninhos, cordões e/ou infiltrados difusos de células indiferenciadas pequenas, com núcleos ovais redondos ou fusiformes, com cromatina fina e difusamente distribuída, nucléolos em geral pequenos e indistintos, citoplasma escasso ou inaparente e com limites celulares também indistintos. O estroma é, frequentemente, delicado e com pouca produção de colágeno.

Carcinoma de grandes células

O carcinoma de grandes células (Figura 265.4) representa menos de 10% dos carcinomas brônquicos, apresentando-se com grandes massas com área de necrose, mas sem cavitação. Histologicamente é constituído de células pleomórficas grandes, com núcleos grandes e/ou nucléolos vesiculares proeminentes e citoplasma abundante, sem diferenciação escamosa ou glandular.

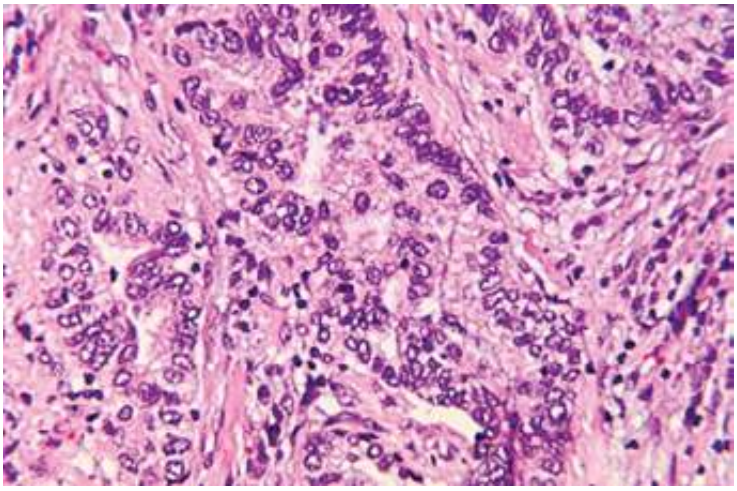

Figura 265.2 Adenocarcinoma do pulmão.

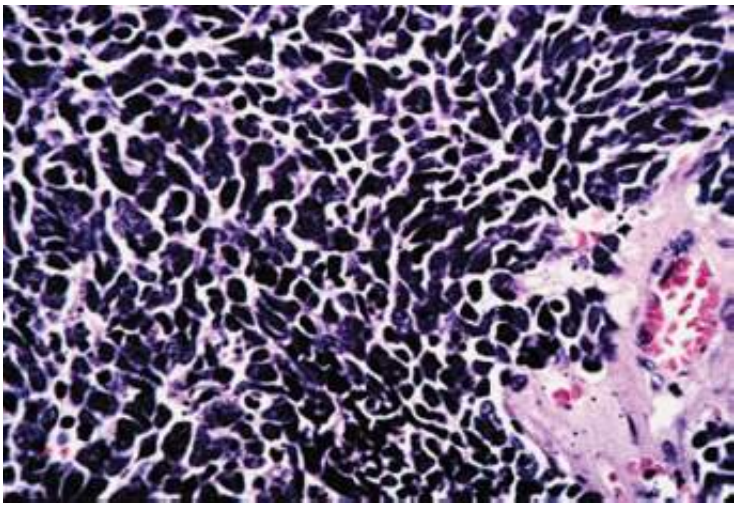

Figura 265.3 Carcinoma de pequenas células.

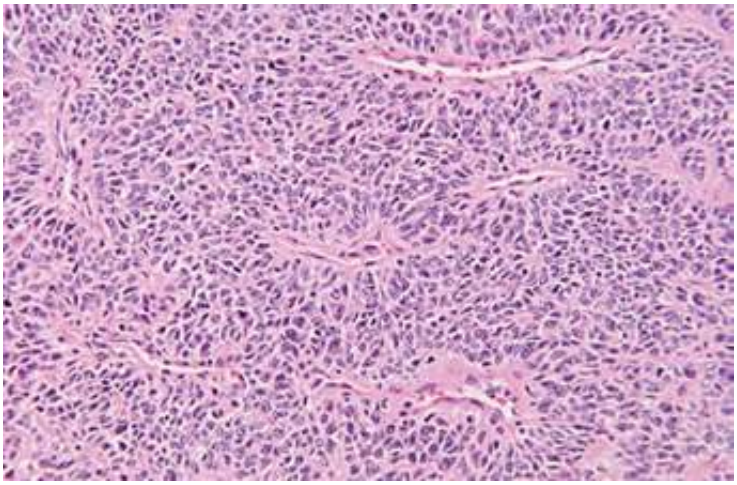

Figura 265.4 Carcinoma de grandes células.

Tumores carcinoides

São considerados carcinomas neuroendócrinos e representam 5% dos tumores primários do pulmão, sendo mais comuns em adultos jovens. Esses tumores apresentam velocidade de crescimento e comportamento clínico variáveis e, com base na histopatologia, são divididos em dois grupos: carcinoide típico e atípico. O primeiro é formado por células poligonais pequenas, organizadas, com citoplasma claro e eosinofílico, núcleos ovalados e uniformes e com poucas mitoses. Os carcinoides atípicos têm estrutura histológica mais parecida com a dos carcinomas de pequenas células e, portanto, com comportamento mais maligno. A grande maioria tem localização central e as manifestações clínicas mais comuns são: tosse, escarro hemoptoico e pneumonias recorrentes.

Biologia molecular

A descoberta de que muitos antígenos tumorais são liberados na circulação sistêmica criou grande expectativa em relação ao diagnóstico precoce por meio da determinação sérica desses antígenos, semelhante à dosagem do antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) no câncer de próstata. Foram realizados estudos avaliando o antígeno carcinoembriônico (CEA, *carcinoembryonic antigen*), a alfafetoproteína e várias proteínas neuroendócrinas, mas infelizmente nenhuma dessas proteínas mostrou-se útil para investigação ou diagnóstico precoce.

Alterações genéticas são detectadas em fluidos, tais como escarro e lavado brônquico de pacientes com carcinoma de pulmão. Além disso, esses pacientes apresentam níveis elevados de DNA na circulação sistêmica quando comparados com indivíduos normais. Esse DNA circulante pode ser detectado e utilizado, assim como os outros fluidos corporais, para detecção de alterações moleculares.

A perda de genes supressores de tumores por perda de heterozigosidade (LOH, *loss of heterozigosity*) ocorre precocemente na patogênese do câncer de pulmão e pode ser detectada em cerca de 50% dos fumantes com mucosa brônquica normal e em 80% dos portadores de displasia. Em decorrência de sua alta frequência e pelo fato de que essas alterações não desaparecem quando o paciente para de fumar, a pesquisa de LOH em mucosa brônquica pode ser uma ferramenta extremamente útil para avaliar o risco de desenvolvimento dessa neoplasia.

A inativação dos dois alelos é a hipótese mais provável para a perda de função dos genes supressores de tumor. Um alelo é inativado por mutação, metilação ou outras alterações que atingem um dos genes, enquanto o outro alelo é inativado por deleção, translocação não recíproca ou recombinação mitótica na região do cromossomo, que é denominada perda do alelo ou perda da heterozigose. O carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC) e o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) têm regiões distintas em relação à frequência de LOH, apresentando este último um número maior de regiões acometidas.

Gene p53

O gene *p53* codifica uma proteína que atua como fator de transcrição para uma série de genes. A ativação desses genes resulta em apoptose, parada no ciclo celular e reparo no DNA. Mutações no gene *p53* são as alterações

genéticas mais comuns no câncer e causam perda da função supressora sobre tumores e perda da capacidade de induzir a apoptose.

Vários estudos investigaram a associação entre a presença de mutações no gene *p53* e o prognóstico dos pacientes portadores de CPCNP. Apesar de os resultados serem discrepantes, parece que a presença dessas mutações confere prognóstico pior para os adenocarcinomas, fato não observado entre os pacientes com carcinoma epidermoide.

Metilação aberrante

Tem sido associada à inativação de genes supressores de tumores nas neoplasias humanas. Vários genes são quase sempre metilados no carcinoma de pulmão.

Sequências de DNA metiladas podem ser detectadas em carcinomas de pulmão, em DNA sérico, em amostras de escarros antes do início do carcinoma invasivo e em lesões precursoras do carcinoma brônquico. Esses achados indicam que a metilação aberrante pode se desenvolver durante o processo pré-neoplásico e por isso pode servir como biomarcador para diagnóstico precoce e seguimento de recidiva.

Telomerase

Durante a divisão celular normal, a ausência da atividade da telomerase está associada ao encurtamento progressivo do telômero que induz à senescência e à morte "natural" da célula. Em tecidos não neoplásicos, sua atividade é praticamente ausente, mas em tecidos tumorais sua presença garante a "imortalidade celular". A maioria dos CPPC e cerca de 80% dos CPCNP apresentam altos níveis de atividade da telomerase, o que está associado a aumento na taxa de proliferação celular e a estádios avançados da doença. Pode ser encontrada em estádios iniciais, sugerindo que pode ser usada para diagnóstico precoce.

Oncogenes dominantes ou protoncogenes

Têm papel importante na regulação de crescimento e desenvolvimento das células normais, sendo a sua expressão fisiologicamente regulada de maneira forte. A ativação desses genes pode ocorrer por uma série de mecanismos genéticos como amplificação, translocação e mutações pontuais.

O oncogene *K-ras* geralmente tem sua função alterada por mutações pontuais. Pode ser detectado em 20 a 30% dos adenocarcinomas de pulmão e em 15 a 20% de todos os CPCNP nos códons 12, 13 ou 61. A associação entre a mutação no gene *K-ras* e o prognóstico desfavorável foi relatada por vários autores. Nunca foi encontrada mutação no gene *K-ras* em CPPC.

A ativação do gene *Myc* ocorre por amplificação ou desregulação da transcrição e resulta em hiperexpressão da proteína. A expressão anormal é quase sempre observada em CPPC, sendo incomum em CPCNP.

O oncogene *BCL-2* é um dos membros da via normal da apoptose. Sua função é evitar que a célula entre em apoptose e é negativamente regulado pela *p53*. Alguns trabalhos demonstraram sobrevida maior entre os pacientes que apresentavam expressão da *BCL-2* no tumor, porém esse dado não foi confirmado por outros autores.

DNA mitocondrial

Alta frequência de mutações no DNA mitocondrial (DNAmit) tem sido descrita em vários tumores malignos, incluindo o carcinoma de pulmão. Mutação no DNAmit foi detectada em lavado broncoalveolar, sugerindo que pode ser útil para a detecção do câncer de pulmão. Entretanto, o significado funcional dessas alterações ainda é desconhecido.

O fato de que alterações específicas podem ser detectadas em lesões pré-neoplásicas, ou pré-invasivas, sugere que essas anormalidades podem ser úteis como biomarcadores para o câncer de pulmão. Esses biomarcadores serão úteis para a identificação de indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de neoplasia de pulmão, o diagnóstico precoce e o monitoramento da eficácia de estudos de quimioprevenção e tratamento. Além disso, podem ser importantes para identificar pacientes com prognósticos diferentes, possibilitando a racionalização da terapêutica.

As amostras usadas para avaliar esses biomarcadores têm de ser obtidas de forma fácil, não invasiva e com baixo custo. A amostra de escarro preenche esses critérios e por isso é um material atrativo para estudos futuros.

Etiologia

Tabagismo

Suspeitava-se que o fumo fosse causador de câncer desde 1761, em pessoas que aspiravam rapé, no entanto, observações mais detalhadas foram publicadas somente a partir de 1939 por Oschsner e Debakey. Desde então, inúmeros estudos retrospectivos e outros prospectivos, os quais tornam possível a estimativa de risco, como o de Doll e Hill com os médicos britânicos e o de Hammond da Cancer American Society, provaram o papel carcinogênico do tabaco. Nesses estudos, a mortalidade por carcinoma broncogênico é de 10 a 30 vezes maior nos fumantes, e sua incidência está vinculada à quantidade de cigarros consumidos, ao tempo de tabaco e ao modo de tragar.

Estima-se que 35 a 53% dos carcinomas brônquicos em não fumantes sejam atribuíveis à exposição passiva. Entende-se por alcatrão o agregado de substâncias que resta após a subtração da nicotina e da água. A formação dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos resulta da queima do tabaco em altas temperaturas produzidas pelo cigarro e destes, o antraceno e o benzopireno são os componentes de maior poder carcinogênico.

Asbesto

Esta substância tem sido incriminada desde 1934, e o tabaco pode ser considerado o agente etiológico mais relevante, sendo o principal agente para o mesotelioma. É uma fibra mineral, quase sempre obtida em minas, sendo a do tipo crocidolita a mais usada e de maior poder carcinogênico. A exposição ao asbesto pode ocorrer desde a sua mineração, transporte e principalmente em revestimento, como isolante térmico. É importante seu efeito sinérgico com o tabaco, aumentando-o em mais de 100 vezes em relação a indivíduos não expostos a nenhum desses dois fatores. Outras exposições importantes são: radônio, níquel, cromo, arsênico e clorometil-éter.

Outros fatores incriminados são os genéticos, outras doenças, principalmente as imunossupressoras, e dietas pobres em frutas e vegetais.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica do câncer do pulmão é extremamente variável e depende da localização do tumor, presença de metástase e síndromes paraneoplásicas.

O carcinoma epidermoide e o de pequenas células, na grande maioria das vezes são centrais, manifestando-se geralmente por tosse, aparecimento de hemoptoico, que é a causa mais comum da procura da assistência médica, e dispneia. Já o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células quase sempre são periféricos, podendo se manifestar exclusivamente por dor torácica.

As manifestações decorrentes da extensão direta do tumor são o acometimento das pleuras, parede torácica e mediastino.

O envolvimento pleural pelo carcinoma de pulmão é uma das causas mais comuns do derrame pleural neoplásico. Cerca de 15% dos carcinomas brônquicos cursam com derrame pleural no momento da apresentação e aproximadamente 50% dos casos avançados terão derrame pleural na sua evolução, sendo o adenocarcinoma o tipo mais frequentemente envolvido.

O tumor de Pancoast, também conhecido como tumor do sulco superior, foi descrito pela primeira vez há mais de 70 anos. Em razão de sua localização no ápice pulmonar, junto com as estruturas mediastinais e torácicas, pode vir acompanhado de manifestações clínicas típicas conhecidas como síndrome de Pancoast. Essa síndrome consiste em: (1) síndrome de Claude Bernard-Horner (miose, enoftalmia, ptose e anidrose ipsilaterais, secundárias à destruição do gânglio estrelado da cadeia do simpático cervical); (2) síndrome de Dejerine-Klumpke (produzida pela invasão do plexo braquial, consistindo em dor, impotência funcional e fenômenos vasomotores); (3) destruição dos arcos costais posteriores, principalmente o segundo e o terceiro. Os tipos histológicos envolvidos com mais frequência são o carcinoma epidermoide e o adenocarcinoma. A TC e a ressonância magnética (RM) são os

melhores exames na delimitação anatômica e o diagnóstico é geralmente feito por punção percutânea.

A síndrome de compressão de veia cava superior é uma condição quase sempre associada ao carcinoma brônquico, em especial ao carcinoma de pequenas células (Figura 265.5).

Outras manifestações relacionadas com a extensão tumoral são o acometimento cardíaco, a disfonia e a paralisia do diafragma relacionado com o acometimento dos nervos laríngeo recorrente e frênico, respectivamente.

As manifestações clínicas sistêmicas são sintomas frequentes e de difícil controle, como anorexia e emagrecimento. A perda de peso parece indicar pior prognóstico.

As manifestações clínicas secundárias à metástase a distância podem acontecer por via linfática ou hematogênica para qualquer parte do corpo e apresentar sintomas conforme sua localização e, não raro, podem ser os primeiros sintomas a aparecer. Os locais mais frequentemente acometidos são cérebro, ossos, fígado, suprarrenais e o próprio pulmão.

As manifestações clínicas paraneoplásicas são comuns no carcinoma brônquico. A síndrome da osteartropatia hipertrófica manifesta-se em 4 a 12% dos pacientes com neoplasias pulmonares, mas raramente nos carcinomas de pequenas células. Essa síndrome consiste em hipocratismo digital, artralgias, fenômenos vasomotores cutâneos e alterações osteoperiósticas. As manifestações cutâneas, como hipertricose lanuginosa, síndrome de Bazex, sinal de Leser-Trélat e acantose nigricante, são raras.

As manifestações paraneoplásicas endócrino-metabólicas são comuns no carcinoma brônquico, sendo o carcinoma de pequenas células o mais frequentemente envolvido por seu componente neuroendócrino. As mais constantes são: síndrome de Cushing, carcinoide e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

As manifestações paraneoplásicas vasculares mais comuns são trombose venosa profunda e tromboflebite migratória, mais relacionada com os adenocarcinomas, podendo acometer os quatro membros e ser difícil a anticoagulação. A hematológica mais habitual é a anemia e, mais raramente, púrpura e endocardite asséptica.

As manifestações paraneoplásicas neuromusculares são raras, como a síndrome de Eaton-Lambert e, quando presentes no câncer de pulmão, o CPPC deverá ser pesquisado.

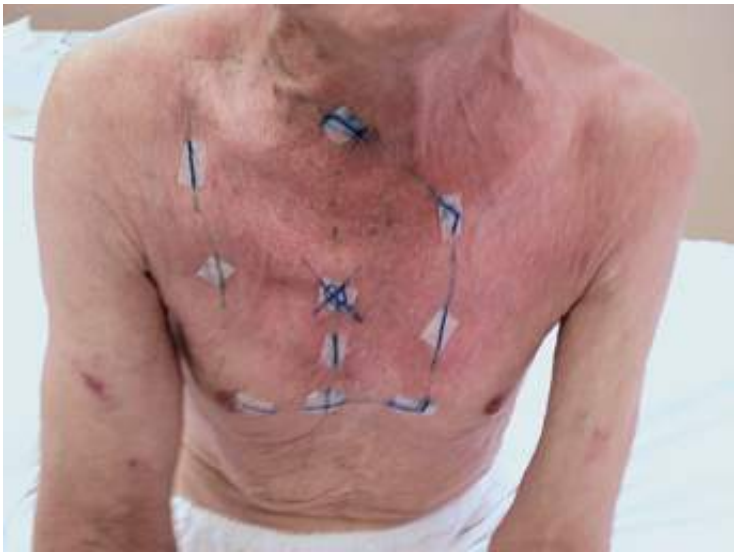

Figura 265.5 – Circulação colateral torácica em síndrome de compressão de veia cava.

Método diagnóstico e avaliação da extensão tumoral

Radiografia

É um método importante, pois além de levantar suspeita, direciona a linha de conduta diagnóstica e o estadiamento. Com certa precisão estadia o "T", principalmente para tumores periféricos e os contornos mediastinais (Figura 265.6).

Tomografia computadorizada

É a modalidade não invasiva mais importante por estadiar localmente e a distância. Sua capacidade em substituir

procedimentos invasivos no estadiamento local é controversa. Na detecção do acometimento de linfonodo mediastinal tem sensibilidade de 80%, com especificidade entre 75 e 90%. A TC também tem papel fundamental na pesquisa de metástase, em particular no estadiamento do cérebro. A grande maioria dos pacientes com sintomas neurológicos terá lesão confirmada pela tomografia computadorizada e em 5 a 10% dos pacientes assintomáticos, principalmente nos adenocarcinomas (Figura 265.7). É imperioso que se faça TC de cérebro em pacientes potencialmente cirúrgicos (Figura 265.8).

Ressonância magnética

É uma técnica de imagem que torna possível a visualização de estruturas vasculares sem a necessidade de contraste. Tem boa acuidade nas invasões da parede torácica, vértebras e diafragma, mas não é superior à TC na avaliação de gânglios mediastinais. É um método superior à TC na detecção de metástase para o sistema nervoso central (SNC).

Tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) é uma nova modalidade de imagem, que se forma pela atividade metabólica da captação da glicose radioativa marcada pela lesão suspeita. A ^{18}fluordesoxiglicose (FDG) é um elemento radioativo de meia-vida curta, que se liga a células com alto metabolismo e rápida proliferação, como é o caso das células neoplásicas. Podem detectar lesões malignas pulmonares e gânglios mediastinais superiores a 1 cm com sensibilidade e especificidade acima de 90 e 70%, respectivamente (Figura 265.9). A PET pode ser falso-positiva em processos inflamatórios como o granuloma. É uma técnica cara que torna seu uso rotineiro limitado, além de necessitar de mais estudos para sua consolidação.

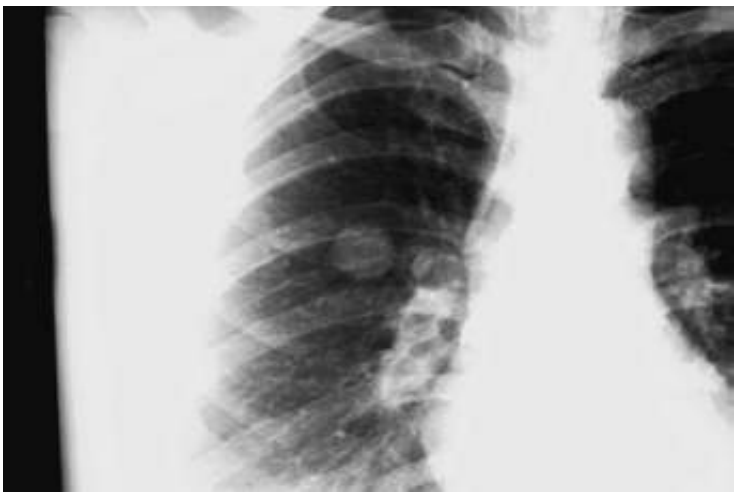

Figura 265.6 Nódulo pulmonar (carcinoma epidermoide).

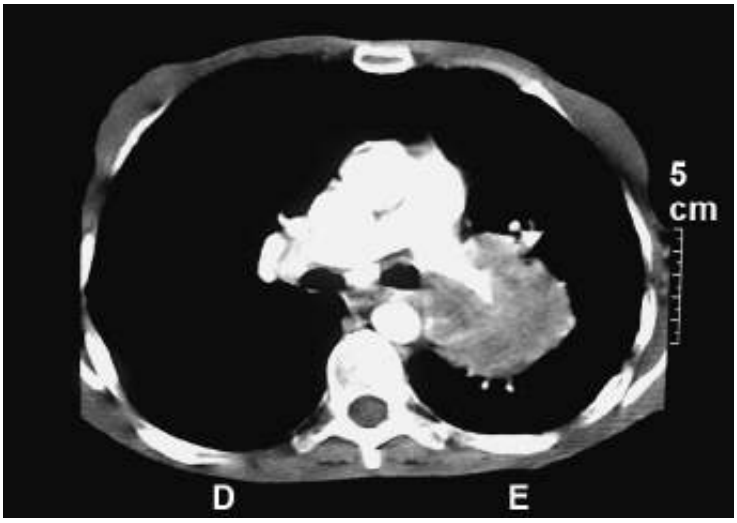

Figura 265.7 Carcinoma epidermoide com acometimento de artéria pulmonar.

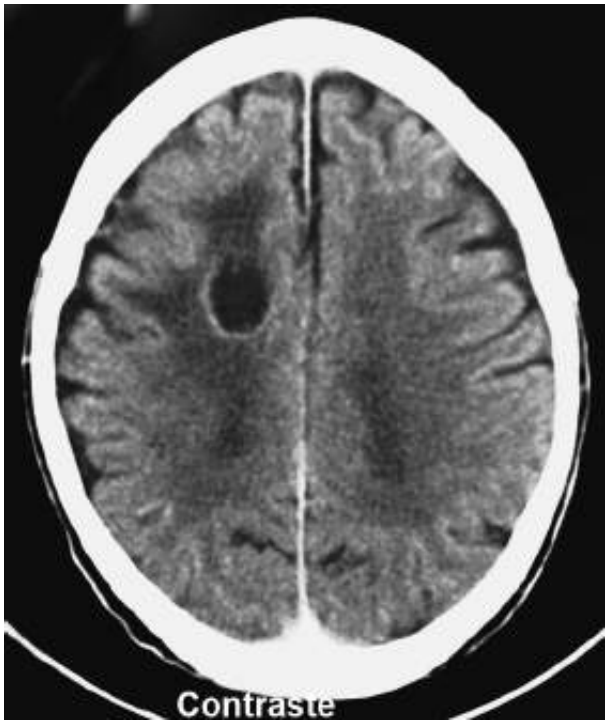

Figura 265.8 Metástase cerebral de carcinoma de pulmão.

Broncofibroscopia

É um método seguro e definitivo no diagnóstico e estadiamento do carcinoma brônquico. Sua positividade depende diretamente da localização do tumor e endoscopicamente pode ser dividido em dois tipos, os centrais, que podem ser visualizados diretamente e os periféricos, que não podem ser visualizados diretamente pela broncoscopia (Figura 265.10). Por meio desse exame pode-se obter lavado, escovado brônquico e biopsia. A positividade é superior a 90% nos tumores centrais e de 20% nos periféricos. A biopsia transbrônquica é usada em tumores não visíveis à broncoscopia, em particular nas compressões extrínsecas.

Punção percutânea com agulha

É um método sensível e seguro, geralmente usado em lesões periféricas, podendo ser de dois tipos: (1) aspirativa para citologia; (2) punção-biopsia, esta com maior positividade. Radioscopia, TC e ultrassonografia são os meios mais comuns para guiar a agulha. A taxa de positividade é alta em lesões malignas, variando de 74 a 96% em várias casuísticas. Os casos de negatividade podem ser decorrentes de posicionamento incorreto da agulha, área de necrose tumoral ou por se tratar de lesão benigna. A complicação mais comum é o pneumotórax com incidência em torno de 25% dos casos, dos quais 15 a 25% requerem drenagem. Outras complicações mais raras são hemorragia, embolia gasosa e implante de célula tumoral no trajeto da agulha.

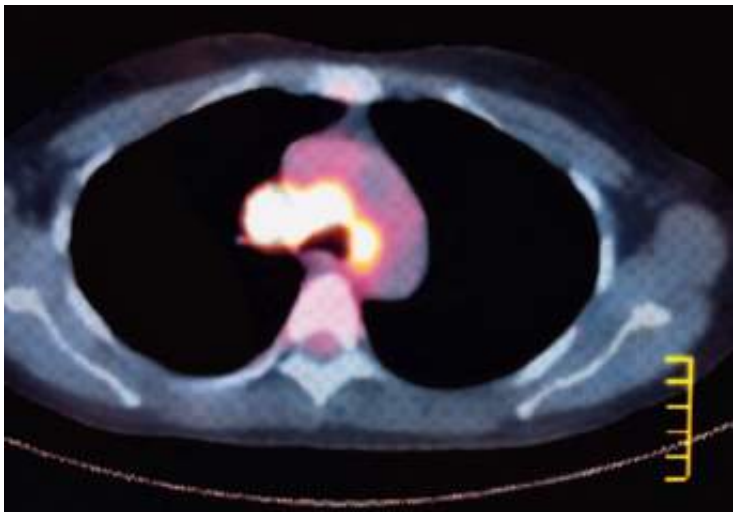

Figura 265.9 Tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada (PET-TC) demonstrando lesão tumoral e

acometimento de linfonodos mediastinais N2 e N3.

Figura 265.10 Apresentação endobrônquica do carcinoma de pulmão.

Mediastinoscopia cervical

É um procedimento cirúrgico feito por pequena incisão supraesternal, usado no estadiamento ou mesmo no diagnóstico da doença primária. É um exame com limitações, pois são acessíveis apenas regiões da face anterior do espaço subcarinal, próxima aos brônquios-fonte e regiões pré e paratraqueais. É um procedimento seguro, com índice de mortalidade inferior a 1%, e as complicações mais comuns são hemorragia, paralisia do nervo laríngeo recorrente, pneumotórax e enfisema de mediastino.

Mediastinostomia paraesternal

É um procedimento mais invasivo que a mediastinoscopia, indicado em tumores do lobo superior esquerdo para avaliação das regiões subaórtica e aórtica lateral. Tem taxa maior de complicações e as mais comuns são infecção, derrames pleurais e hematomas.

Toracocentese e biopsia pleural

A presença do derrame pleural no carcinoma brônquico é motivo de preocupação, pois quase sempre significa extensão da doença. A toracocentese e a biopsia pleural são indicadas no diagnóstico e no estadiamento da doença. Com frequência, os derrames são de moderados a extensos, de aspecto serossanguinolentos, com predomínio de linfócitos, macrófagos e células mesoteliais. Na bioquímica caracteriza-se por ser exsudato, com glicose e pH baixos e a citologia do líquido pleural confirma o diagnóstico em 40 a 75% dos casos. A pleuroscopia estará indicada quando não for possível o diagnóstico pela punção-biopsia e isto for fundamental para o estadiamento.

A toracotomia exploradora é indicada em pequenas lesões em que não foi possível estabelecer o diagnóstico por outros métodos. Em muitos casos, a própria conduta diagnóstica já é terapêutica.

Avaliação da extensão tumoral a distância

Aproximadamente um terço dos casos tem metástase no momento da apresentação, sendo os locais mais comuns: cérebro, fígado, ossos e suprarrenais. Mais de 90% têm doença a distância no momento do óbito. A disseminação para linfonodos regionais é elevada, da ordem de 80%, dos casos no instante da apresentação.

O carcinoma de pequenas células e o adenocarcinoma são os envolvidos mais frequentemente com metástase. O cérebro representa um dos locais mais comuns de metástase, 10 a 20% no momento da apresentação e em até 80% dos pacientes com carcinoma de pequenas células que viveram mais de 2 anos. O cérebro é local mais habitual de recidiva em pacientes operados, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais normalmente envolvido.

Na análise do abdome superior tanto a TC como a ultrassonografia em mãos experientes são técnicas que quase se equivalem. Quando da realização da TC de tórax é importante que no mesmo exame se faça o abdome superior, tornando o estadiamento economicamente mais viável. A dosagem das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT) e a fosfatase alcalina (FALC) é um bom método na detecção de metástase. Sua sensibilidade pode variar de 65 a 94% e, quando normais, dificilmente os métodos de imagem detectarão presença de metástase hepática.

As glândulas suprarrenais, em 5 a 15% dos pacientes com carcinoma brônquico, poderão apresentar imagem de lesão metastática, no entanto, mais da metade desses casos poderá ser lesões benignas (adenoma). A PET e a RM poderão ser valiosas no diagnóstico diferencial.

As metástases ósseas podem ocorrer em 13 a 64% dos casos, sendo, em sua grande maioria, lesões do tipo osteolítico. Apesar de a cintigrafia óssea ser o melhor método na descoberta de metástases, seu uso rotineiro em pacientes assintomáticos deve ser interpretado com cautela pela possibilidade de resultados falso-positivos que levam o paciente a ser considerado fora da proposta cirúrgica.

Estadiamento

Estadiar um paciente implica avaliá-lo como um todo, isto é, a natureza biológica da neoplasia, a extensão tumoral e o estado clínico em que ele se apresenta.

Pacientes com quadro acentuado de anorexia, adinamia e emagrecimento geralmente não têm nenhum benefício com qualquer tipo de tratamento. Outro fator importante na avaliação é a duração dos sintomas. Sabe-se que pacientes assintomáticos ou com sintomas há mais de 6 meses têm melhor evolução quando comparados àqueles com sintomas de curta duração.

O carcinoma brônquico incide em faixa etária que coexistem inúmeras outras doenças e, entre elas, as doenças broncopulmonares e as cardiopatias têm grande importância, principalmente nos pacientes com indicação cirúrgica.

A avaliação da prova funcional respiratória é fundamental e pode ser dividida em três categorias, baseando-se no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1): (a) com VEF1 maior ou igual a 2,5 ℓ, os pacientes tolerarão pneumectomia; (2) com VEF1 entre 1 e 2,5 ℓ, qualquer ressecção pulmonar será possível desde que a área estimada a permanecer após a cirurgia tenha valor de VEF1 maior ou igual a 1 ℓ; (3) com VEF1 inferior a 1 ℓ, os pacientes que dificilmente tolerarão qualquer perda de parênquima pulmonar.

As doenças cardiovasculares são comuns nesse grupo de pacientes, em especial as isquêmicas, e atenção deve ser dada a essa doença associada para se diminuir a mortalidade cirúrgica. A idade acima de 70 anos eleva o risco cirúrgico, mas não contraindica a cirurgia.

Estadiamento anatomopatológico

É dividido em dois grupos, em decorrência de terem comportamentos biológicos diferentes: grupo 1 compreende o CPPC, que tem crescimento mais rápido, e o grupo 2 compreende o CPCNP, um grupo mais heterogêneo e responsável por 80% dos casos.

No grupo I (carcinoma de pulmão de pequenas células) seu estadiamento é subdividido em dois grupos: doença limitada, quando confinada a um hemitórax que possa ser envolvida por um único campo radioterápico, e doença extensa, para lesões mais avançadas que o descrito anteriormente.

O grupo II (carcinoma de pulmão de células não pequenas) é estadiado pelo sistema TNM (tumor, linfonodo regional e metástase), inicialmente proposto por Denoix em 1946 e aplicado para o câncer de pulmão a partir de 1973, sendo revisto em 1986 e em 1997 por Mountain e recentemente, em 2009, alterado pelo Comitê da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

O sistema TNM tem por principais objetivos definir a extensão da doença de forma objetiva e clara, a evolução e prognóstico mais prováveis, uniformizar a linguagem, orientar a terapêutica e comparar os resultados de

populações estudadas. O *T* avalia o tamanho e a extensão tumoral, *N* a presença e a localização dos gânglios e o *M* a existência ou não de lesão a distância. As Tabelas 265.1 a 265.4 descrevem com detalhes o sistema TNM.

Tabela 265.1 Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástases): características do tumor primário.

T0	T0 – Sem evidência de tumor primário
TX	Citologia positiva sem evidência de tumor
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤ 3 sem invasão do brônquio lobar: • T1a: tumor ≤ 2 cm • T1b: Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm e ≤ 7 cm: • T2a: Tumor > 3 cm e ≤ 5 cm • T2b: Tumor > 5 cm e ≤ 7 cm Ou tumor com qualquer dos seguintes achados: • Envolvimento do brônquio principal, a mais de 2 cm da carina • Invasão da pleura visceral • Atelectasia ou pneumonite obstrutiva sem envolver o pulmão todo
T3	Tumor > 7 cm Ou tumor com qualquer dos seguintes achados: • Invasão direta da parede torácica (incluindo tumor de Pancoast) • Diafragma • Nervo frênico • Pleura mediastinal • Pericárdio parietal • Tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina mas sem envolvê-la • Atelectasia ou pneumonite obstrutiva completa do pulmão • Nódulo isolado no mesmo lobo do tumor primário
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade: • Mediastino • Coração • Grandes vasos • Traqueia • Nervo laríngeo recorrente • Esôfago • Corpo vertebral • Carina • Nódulo em lobo diferente do tumor primário, porém no mesmo pulmão

Tabela 265.2 Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástases): características do envolvimento de linfonodos.

N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases para linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais, e nódulos intrapulmonares envolvidos por extensão direta do tumor primário
N2	Metástases para linfonodos mediastinais e/ou subcarinais ipsilaterais
N3	Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, ipsilaterais ou contralaterais escalênicos ou supraclaviculares

Tabela 265.3 Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástases): características relacionadas com a metástase.

MO	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância: • M1a: nódulo tumoral em lobo contra lateral, tumor com nódulos pleurais, derrame pleural, derrame pericárdico • M1b: metástases a distância

Tratamento

A cura do carcinoma brônquico baseia-se em critérios, tais como estádio precoce, comportamento biológico do tumor e a habilidade médica em fazer o diagnóstico e instituir terapêutica correta. A cirurgia continua a ser o único método com potencial de cura, mas existe um consenso de que esse tipo de tratamento alcançou o limite de sua competência como procedimento isolado.

De modo geral, o tratamento dessas neoplasias é dividido em dois grupos: CPCNP e CPPC.

Tabela 265.4 Sistema TNM (tumor, linfonodos e metástases): classificação final.

T/N/M	Subgrupo	N0	N1	N2	N3
T1	T1a (até 2 cm)	I A	II A	III A	III B
	T1b (2 a 3 cm)				
T2	T2a (3 a 5 cm)	I B	–	–	–
	T2b (5 a 7 cm)	II A	II B	–	–
T3	T3 (> 7 cm)	II B	III A	III A	III B
	T3 Invasão de parede				
	T3 Satélite				
T4	T4 Invasivo	III A		III B	
	T4 Nódulo isolateral				
M1	M1a Nódulo contralateral	IV			
	M1a disseminação pleural				
	M1b				

Tratamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas

Estádio I

É um subgrupo que inclui os tumores T1aN0M0, T2bN0M0 e T2aN0M0. Os dois primeiros são classificados como estádio IA, e são considerados nódulos pulmonares, de tratamento eminentemente cirúrgico, isto é, nos pacientes que têm capacidade de suportar ressecção cirúrgica. A taxa de sobrevida global em 5 anos após a ressecção é cerca de 70%. Os tumores T2bN0M0 são considerados estádio IB e também a cirurgia é o melhor tipo de tratamento, resultando em uma sobrevida aproximada de 60% em 5 anos. Dos pacientes que sobrevivem mais de 5 anos, 10 a 20% poderão desenvolver novo tumor primário. Em alguns casos a quimioterapia adjuvante poderá ser indicada.

Estádio II

É dividido em IIA e IIB em razão das diferenças de sobrevida. O T3N0M0 foi incorporado ao estádio IIB na classificação atual por apresentar sobrevida semelhante aos tumores desse estádio na classificação anterior. No estádio II parece haver pior prognóstico para o adenocarcinoma quando comparado ao carcinoma epidermoide. Em um estudo realizado pelo Ludwig Lung Cancer Study Group, a sobrevida nos pacientes T1N1M0 submetidos à cirurgia foi de 75% nos portadores de carcinoma epidermoide e de 52% nos portadores de adenocarcinoma. Nos pacientes T2N1M0, a sobrevida foi de 53% para o carcinoma epidermoide e de 25% para o adenocarcinoma. A realização da quimioterapia adjuvante neste estádio mostra ganho de sobrevida.

Estádio III

É subdividido em IIIA e IIIB. Essa distinção é importante porque na maioria das vezes diferencia a possibilidade ou não da ressecção cirúrgica, mas às vezes apresenta dificuldade. Estádio IIIA é definido como lesões com extensão extrapulmonar (T3 ou T4) e envolvimento de linfonodo hilar ou mediastinal (N1 ou N2). Esses pacientes são classificados como T4N0M0, T3-4N1M0 ou T1-3N2M0 e correspondem a 10% dos cânceres no momento da apresentação. Ainda, a cirurgia é o melhor tipo de tratamento, mas associada à radioterapia e quimioterapia.

Os tumores do sulco superior (tumores de Pancoast), por definição, são considerados pelo menos no estádio IIIA. A terapêutica sequencial de radioterapia, seguida de cirurgia e radioterapia, é ainda o tratamento de escolha. Estudos do uso de quimioterápicos como potencializador da radioterapia no controle local da doença parecem ser promissores.

O papel da quimioterapia neoadjuvante no estádio III, na tentativa de aumentar a ressecabilidade, tem resultados controversos. O conhecimento do comportamento biológico do tumor diante dos quimioterápicos por meio da biologia molecular pode, no futuro, selecionar de rotina, tumores responsivos à quimioterapia.

O estádio IIIB é definido como neoplasia localmente avançada, ou seja, envolvimento de estruturas extrapulmonares, traqueia, linfonodos mediastinais contralaterais, supraclaviculares ou escalênicos. Esses pacientes podem ser classificados como T1-3N3 M0 ou T4N2-3 M0 e podem corresponder a mais de 20% do CPCNP no momento da apresentação. A terapêutica usada é a quimioterapia e a radioterapia. A taxa de sobrevida em 5 anos está próxima dos 5% com terapia de multimodal.

Estádio IV

É definido como tendo doença a distância. Esses pacientes são classificados como M1a ou M1b (metástase a distancia) com qualquer T e qualquer N. Mais de 35% dos pacientes com CPCNP são estádio IV no momento da apresentação. Esses casos são irressecáveis, salvo algumas exceções, e o tratamento baseia-se em quimioterapia e radioterapia paliativa. A taxa de sobrevida em 5 anos é próxima de 0% e o tempo de sobrevida média é inferior a 1 ano.

Tratamento do carcinoma de pulmão de pequenas células

Dentro dos carcinomas de pulmão, o CPPC é o que tem comportamento clínico mais agressivo, menor tempo de duplicação e sobrevida curta. Por outro lado, é o que mostra maior sensibilidade aos quimioterápicos.

O estadiamento baseia-se no sistema do American Veterans Administration Lung Cancer Group que classifica em duas categorias: doença limitada e doença extensa. Esse sistema é inadequado, pois as pequenas massas tumorais têm melhor prognóstico quando comparadas a massas maiores e, no entanto, ambas podem ser consideradas como doença limitada. Há uma tendência a estadiar os pacientes com doença limitada pelo sistema TNM.

Muitos fármacos têm ação contra os CPPC que incluem os alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), derivados da podofilina (etoposida, teniposida), os alcaloides da vinca (vincristina, vindesina) e a doxorrubicina. Mais recentemente, têm sido usados novos agentes como os taxanos (paclitaxel e docetaxel), inibidores de topoisomerase I (tapotecano, irinotecano), gencitabina e vinorelbina. Até o momento, o uso de rotina desses agentes não está bem estabelecido. Cisplatina e etoposida são o esquema mais comumente usado, e é superior aos esquemas mais antigos contendo ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina. A comparação com fármacos mais novos necessita de mais estudos para conclusões.

As combinações dos quimioterápicos são superiores aos agentes únicos e esquemas agressivos produzem índices de resposta em torno de 80% em todos os estádios da doença e com maiores intervalos livres de doença. Na doença limitada, a taxa de resposta é de 80 a 100% e de 50 a 60% de resposta completa. Já na doença extensa, a taxa de resposta completa está em torno de 15 a 30%, com sobrevida média de 7 a 12 meses e raramente os pacientes alcançam 2 anos livres da doença.

O papel da cirurgia está sendo repensado em razão do alto índice de recidiva local em pacientes com doença limitada e resposta completa com a quimioterapia. Pacientes T1N0M0 submetidos à quimioterapia alcançam sobrevida de 60% em 5 anos, ao passo que os T2N0M0 têm sobrevida aproximada de 28%. Em outro estudo, pacientes T1N0M0 e T2N0M0 submetidos à cirurgia, seguida à quimioterapia, alcançaram sobrevida de 30 meses em 83% dos casos. Parece que quando há envolvimento de linfonodos, não há benefício da associação com cirurgia.

Terapia-alvo para carcinoma de pulmão de células não pequenas

A sobrevida do carcinoma pulmão é por volta de 15% nos em países desenvolvidos, essa baixa sobrevida é devida em grande parte ao estadiamento avançado no momento do diagnóstico. Neste contexto, a quimioterapia tem um papel importante, mas seu papel definitivo será conhecido na análise molecular individualizada. Na década de 1960, a resposta aos agentes quimioterápicos era de 11%, no começo dos anos 1980, com surgimento da cisplatina, houve melhora da resposta, mas com efeitos colaterais graves. No começo dos anos 1990, com o surgimento de antieméticos mais potentes e associação com fármacos, como os derivados dos taxanos, gencitabina e navelbine a taxa de resposta aumentou por volta de 30% e estabilizou-se.

Novos conhecimentos de marcadores de resposta e prognóstico, como ERCC1, BRCA1, TS (*thymidase synthase*) e KRAS, poderão selecionar grupos de pacientes que serão beneficiados com o uso da quimioterapia sistêmica. O fato do câncer de pulmão ser uma doença que envolve muitos genes dificulta o desenvolvimento da terapia-alvo porque nenhum evento molecular único é responsável, de forma isolada, pelo desenvolvimento dessa neoplasia. O emprego dessa terapêutica exige uma seleção rigorosa dos pacientes por meio de técnicas moleculares.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) está envolvido em um grande número de processos do desenvolvimento neoplásico, tais como proliferação celular, apoptose, angiogênese e disseminação metastática. Este papel importante levou à procura de agentes inibidores desse processo crítico e, atualmente, são denominados de terapia-alvo. Em relação ao EGFR, duas linhas terapêuticas vêm se desenvolvendo. A primeira é composta pelos inibidores da tirosinoquinase (gefitinibe e erlotinibe) que agem prevenindo a autofosforilação do domínio intracelular do EGFR. A segunda é formada pelos anticorpos monoclonais (cetuximabe) que são direcionados ao domínio externo do EGFR, bloqueando a autofosforilação autoinduzida.

Os inibidores da tirosinoquinase inicialmente não mostraram resultados animadores quando comparados com esquemas tradicionais ou em conjunto, mas em observações clínicas, os pacientes que tinham mutações no gene *EGFR* (como a deleção E746- A750) apresentavam taxas de respostas muito maiores quando comparados aos pacientes sem esta mutação. Nestes estudos, a incidência dessas mutações era mais alta em asiáticos (34% contra

8% dos não asiáticos), e 80% dos pacientes que responderam eram portadores dessa mutação. Este tipo de mutação tem sido relatado com maior frequência em mulheres, adenocarcinomas e em não fumantes. Pacientes que apresentam translocação do ALK-EMLA4 têm mostrado uma alta taxa de resposta ao crizotinibe.

Outro anticorpo monoclonal inibidor da angiogênese dirigido ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) é o bevacizumabe. O bloqueio da proliferação do endotélio vascular pode levar à inibição do crescimento tumoral através do corte do suprimento vascular.

Tratamento radioterápico

O tratamento radioterápico de um modo geral é coadjuvante no tratamento do câncer de pulmão, como adjuvante na tentativa do controle da doença em nível local, evitando a recidiva em ressecções incompletas; quando há acometimento de linfonodos mediastinais e na irradiação profilática do cérebro. É usado ainda como neoadjuvante, associado ou não à quimioterapia (tumor de Pancoast) ou como terapia única em pacientes sem condições clinicas de outro tratamento. Outro papel fundamental da radioterapia é seu uso como terapia paliativa, no controle da dor por invasão local ou por metástase, desobstrução brônquica, síndrome de compressão de cava e hemoptise.

Novas perspectivas terapêuticas

O progresso no conhecimento redes celulares e moleculares que regulam a resposta imune no microambiente tumoral renovou o entusiasmo no potencial terapêutico da imunoterapia. A identificação dos antígenos tumorais (TAA, *tumor-associated antigen*) específicos que são reconhecidos principalmente por linfócitos T CD8+ levou ao desenvolvimento de diversas estratégias de vacinação que são capazes de induzir ou potencializar uma resposta imune específica.

A meta das vacinas terapêuticas para o câncer (ou imunoterapia ativa) é instruir o próprio sistema imunológico do paciente para matar células cancerosas. Comparada com a quimioterapia, as vantagens teóricas de tal abordagem são sua maior capacidade de eliminar seletivamente as células transformadas, resultando em baixa toxicidade, e a capacidade de reconhecer e atacar múltiplas moléculas-alvo, mesmo os antígenos recém-formados resultantes da rápida mutação de células tumorais. Desta forma, a imunoterapia possibilita induzir uma resposta imune específica em relação ao tumor. Esta resposta é capaz de reduzir a carga tumoral por direcionar o equilíbrio imunológico a favor da resposta antitumoral e contra as ações pró-tumorais.

Duas abordagens gerais foram utilizadas no desenvolvimento de novas intervenções imunoterápicas. Uma abordagem utiliza vacinas padronizadas que são preparações antigênicas capazes de ativar células apresentadoras de antígenos (APC, *antigen presenting cells*) endógenas, tais como células dendríticas (CD), induzindo a ativação de células T. As vantagens de vacinas padronizadas (geralmente proteínas recombinantes, vírus recombinantes ou peptídios sintéticos, contendo um ou vários epítopos tumorais relevantes) são a produção em grandes quantidades, além de serem facilmente armazenadas e distribuídas. No entanto, a sua limitação é o repertório antigênico predeterminado, geralmente limitado, que as torna aplicáveis apenas aos pacientes cujos tumores expressam os antígenos da sua composição. No caso das vacinas baseadas em peptídio, o seu uso é muitas vezes limitado a uma subpopulação ainda mais restrita de pacientes que expressam um tipo específico de antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*) e a sua aplicação ainda é limitada pela ausência de antígenos tumorais superexpressos de forma universal em vários tipos de câncer. Outro dado importante é que a capacidade dessas vacinas para ativar células T de pacientes depende das características e do nível de ativação de células dendríticas locais e esta é afetada de forma negativa pela presença de tumor.

Muitas das limitações mencionadas anteriormente podem ser evitadas mediante a aplicação de vacina personalizada e específica para cada paciente. Essas vacinas envolvem células do tumor do próprio paciente e apresentam um repertório antigênico único que é relevante para cada indivíduo em particular, tanto com relação ao tipo do HLA, quanto ao perfil único dos TAA expressos nas células tumorais. Ao mesmo tempo, as abordagens baseadas em APC do próprio paciente geradas *ex vivo* (como as vacinas com células dendríticas) também evitam a dependência das APC endógenas para resposta imune, pois estas são frequentemente disfuncionais em pacientes com câncer avançado.

Apesar de muitos ensaios clínicos com vacinas de antígenos tumorais terem resultado em respostas clínicas objetivas em apenas um pequeno número de pacientes, em um sentido teórico, a erradicação do tumor é considerada

possível por meio da imunoterapia. Os mecanismos do tumor para escapar do sistema imunológico do hospedeiro continuam a ser um grande obstáculo à terapia imunológica no câncer e uma melhor compreensão desses mecanismos será imprescindível para o desenvolvimento de uma abordagem mais eficaz do câncer de pulmão.

O futuro das novas terapias nos tumores sólidos está em predizer respostas e selecionar agente-alvo, o que traz alguma esperança para a melhora do prognóstico do tratamento do câncer de pulmão.

Qualidade de vida em câncer de pulmão

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) a qualidade de vida significa a "percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações". Essa definição inclui seis principais domínios: saúde física, estado psicológico, níveis de independência, relacionamento social, características ambientais e padrão espiritual.

O paciente com câncer de pulmão considera-se em constante ameaça de sua autoestima, além do isolamento e incapacidade para a realização das atividades de vida diária. Preservar e recuperar ao máximo a capacidade funcional, o bem-estar e o desempenho social constituem objetivos dos profissionais da saúde, tornando-os mais autônomos e facilitando suas atividades, de acordo com seus valores individuais e culturais. A integração das especialidades envolvidas durante o tratamento do câncer de pulmão possibilita o delineamento de melhores estratégias para satisfação da qualidade da sobrevida pela participação em programas de reabilitação, minimizando a inatividade física, fadiga e perda de energia, amenizando os efeitos deletérios do tratamento.

Parte 4 | Aparelho Digestório

Capítulo 266

Câncer de Esôfago

Hiram Silveira Lucas e John Randolph Skerrett Pólo

Introdução

De acordo com as diversas estatísticas publicadas, entre os diferentes tipos de neoplasia maligna, a incidência do câncer localizado no trato digestório alto talvez seja a mais variável. Calcula-se em 1,5 milhão o total de casos anuais de tumores esofágicos, esofagogástricos e gástricos no mundo. As maiores taxas de incidência encontram-se entre as populações negras dos EUA, assim como na França, América do Sul, Ásia e África.

A neoplasia do esôfago afeta mais de 450 mil pessoas no mundo a cada ano. Para o ano de 2008 foram estimados 482 mil casos novos e 407 mil mortes no mundo. Sua distribuição é heterogênea, chegando a alcançar proporções endêmicas em certas regiões.

Em 2009, o câncer de esôfago teve, nos EUA, incidência de 4,55 casos a cada 100.000 habitantes. A mortalidade no mesmo período foi de 4,19 casos a cada 100.000 habitantes.[1]

Entretanto, durante os últimos 20 anos vem sendo registrada dramática mudança na epidemiologia do câncer de esôfago em muitos países do Ocidente, em especial nos EUA, caracterizada pelo aumento da incidência dessa patologia. É interessante ressaltar que é mais comum no terço distal, assim como na junção esofagogástrica, apesar de ter sido notada considerável alteração no padrão histopatológico dessa doença, já que o carcinoma epidermoide, que predomina no terço médio e na parte distal do órgão, vem sendo estatisticamente substituído pelo adenocarcinoma.

Durante considerável período, a incidência de câncer de esôfago na região Sul do Brasil, notadamente no Rio Grande do Sul, foi referida como elevada e associada ao hábito de beber chimarrão em alta temperatura. Hoje em dia, os números de que se dispõe para análise confirmam o fato da maior incidência dessa neoplasia nessa área do país.

Epidemiologia

Em 2012, estimaram-se mais de 17.460 novos casos de câncer de esôfago (13.950 homens e 3.510 mulheres) com um total de 15.070 óbitos nos EUA (12.040 homens e 3.030 mulheres).[1] A proximidade entre os valores de incidência e mortalidade reflete a alta letalidade da doença e o pequeno impacto dos tratamentos disponíveis na sobrevida.

O perfil dos pacientes acometidos por câncer de esôfago vem se alterando, com maior incidência em homens brancos, principalmente de adenocarcinoma, e menor incidência em negros. Nos EUA, em 2000, a incidência de câncer de esôfago em homens brancos era de 4,72/100.000 habitantes e no ano de 2009 passou para 4,85/100.000 habitantes, enquanto em homens negros mudou de 7,04/100.000 habitantes para 4,66/100.000 habitantes.[2]

A incidência da doença na população, entretanto, mostrou-se estável entre 1975 e 2009, oscilando entre 4,1 e 4,5 novos casos/100.000 habitantes.[2]

Segundo o National Cancer Institute (NCI), a prevalência da doença foi de 31.827 casos, no ano de 2009. A sobrevida relativa no período de 5 anos, entre 1996 e 2003, foi de 15,6%. A mortalidade do câncer de esôfago também se mostrou desigual, sendo maior nos pacientes negros e no sexo masculino.[3]

A mortalidade do câncer de esôfago também se mostrou desigual, sendo maior nos pacientes negros e nos pacientes de sexo masculino.

Dados do Ministério da Saúde mostram mortalidade específica do câncer de esôfago no Brasil.

Para o ano de 2012, no Brasil, esperam-se 7.770 casos novos de câncer do esôfago em homens e 2.650 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de oito casos novos a cada 100.000 homens e três a cada 100.000 mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer do esôfago em homens é o quinto mais frequente na região Sul (15/100.000). Nas regiões Sudeste (10/100.000) e Centro-Oeste (7/100.000), ocupa a sexta posição. Nas regiões Nordeste (4/100.000) e Norte (2/100.000), ocupa a sétima e a nona posição, respectivamente. Em mulheres, essa neoplasia maligna não se configura entre as mais incidentes, ocupando a 11ª posição na região Sul (5/100.000) e a 13ª posição na região Nordeste (2/100.000). Nas regiões Sudeste (3/100.000), Centro-Oeste (2/100.000) e Norte (1/100.000), configura-se como a 15ª mais incidente. No Brasil, o número de mortes por câncer de esôfago durante o ano de 2010 foi de 7.645, sendo 5.923 homens e 1.722 mulheres.[4]

Todos os estudos mostram acentuado predomínio do sexo masculino. O número de adenocarcinomas em esôfago distal e junção esofagogástrica vem aumentando. Os tumores dessas localizações, assim como os de terço inferior do esôfago, vêm sendo relacionados com fatores como obesidade, esofagite crônica de refluxo e hérnia hiatal.

De modo geral, o carcinoma epidermoide do esôfago, obviamente originário do epitélio estratificado pavimentoso, está ligado a modificações inflamatórias, atróficas ou displásicas que comprometem tais células. Já o adenocarcinoma tem relação com as alterações displásicas do tipo intestinal que sofrem suas células epidermoides. Em realidade, trata-se de tumor de mau prognóstico e com distintos perfis epidemiológicos.

A American Cancer Society (ACS) utilizou-se dos registros do programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), do NCI, e comparou os índices de sobrevida do câncer de esôfago há alguns anos, dependendo do período do diagnóstico passando de 5%, entre 1975 e 1977, para 19,4% no período de 2002 a 2008.[3] Os dados de sobrevida a partir do SEER, de 1974 a 2009, podem ser conferidos na Tabela 266.1.

Quando analisada a sobrevida em relação ao estádio da doença ao diagnóstico, os índices de sobrevida em 5 anos, entre 2002 e 2008, foram de 37,8% para doença localizada, 19,8% para doença localmente avançada (linfonodos regionais positivos, exceto cadeia celíaca), 3,4% para doença metastática e 10,5% não estadiados.[3]

Os estudos mais recentes mostram a sobrevida de 19,1%, em 5 anos, de pacientes com menos de 45 anos de idade e de 14,9% de pacientes com idade superior a 65 anos.[3]

O câncer de esôfago representa a terceira sede entre os tumores gastrintestinais, sendo o sétimo tumor mais comum no mundo. Tem grande variação de incidência e subtipo histológico, conforme a região geográfica e o *status* de desenvolvimento do país. O adenocarcinoma de esôfago vem apresentando um importante acréscimo na incidência, principalmente nos países ocidentais desenvolvidos. Por outro lado, o carcinoma epidermoide ainda é o subtipo histológico mais comum nos países subdesenvolvidos. As regiões de maior frequência do câncer de esôfago são o litoral do mar Cáspio, o norte do Irã, o sul das repúblicas que formavam a União Soviética e o norte da China, onde a incidência ultrapassa 100 a cada 100.000 habitantes. Índices elevados (variando de 10 a 50/100.000) são encontrados no Sri Lanka, Índia, África do Sul, norte da França e Suíça.

Tabela 266.1 Índices de sobrevida em 5 anos, em casos de carcinoma no esôfago.

Período	Percentual (%)
1974 a 1976	4,6
1977 a 1979	5
1980 a 1982	6,8
1983 a 1985	8,3
1986 a 1988	9,9
1989 a 1995	12,3
1996 a 2003	15,6

2004 a 2009	16,8

A etiologia dessa patologia permanece desconhecida; entretanto, os hábitos dietéticos estão inquestionavelmente relacionados com o seu aparecimento, em especial na Ásia e África do Sul. Sabe-se que a baixa ingestão de frutas e vegetais pode acarretar aumento 2 vezes maior que o habitual no aparecimento do câncer de esôfago.

Enquanto a incidência de carcinoma epidermoide permanece estatisticamente estável nos EUA, cresce de modo assustador a incidência de adenocarcinoma, que até 1980 era de 15% e, no período de 2005 a 2009, era de 59,6%, aumentando inclusive no sexo feminino.

Biologia molecular

O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular tornou possível os estudos dos genes e proteínas associados às alterações celulares que levam ao desenvolvimento do câncer de esôfago. As alterações celulares ocorrem em uma sequência progressiva de etapas, decorrente da ativação ou inativação de genes, resultando em alterações morfológicas e funcionais da célula. Em resposta a um estimulo nocivo (álcool, tabaco, suco gástrico ácido), desenvolve-se hiperplasia da camada basal do epitélio esofágico seguida de metaplasia/displasia, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo.

O conhecimento dos mecanismos celulares que mantêm a viabilidade das células tumorais possibilita também o surgimento de novas abordagens terapêuticas. Novos fármacos, destinados a bloquear a célula em um dos passos do ciclo celular, ou de inibir a angiogênese, começam a determinar a mudança do paradigma farmacológico em oncologia, em que as medicações citotóxicas passam a dividir o espaço com anticorpos monoclonais direcionados a receptores de membrana e outras proteínas que participam do ciclo celular.

Em nível celular, estão envolvidos na tumorigênese dois tipos principais de genes: os oncogenes e os genes supressores tumorais. Os oncogenes estão relacionados com a supressão da morte celular programada (apoptose) e a imortalização do clone celular, enquanto os genes supressores estão relacionados com eventos de controle da proliferação celular e da apoptose. Assim, os danos relacionados com a inativação de genes supressores costumam resultar em maior proliferação celular decorrente da perda da capacidade inibitória desses genes, e os danos relacionados com a ativação resultam em estímulo à proliferação.

Recentemente, Hanahan e Weinberg resumiram as seis características fenotípicas distintivas da célula cancerosa: a proliferação autônoma que ignora os sinais antiproliferativos, a aversão a apoptoses, a multiplicação ilimitada, promoção da angiogênese, invasão local e disseminação. Essas características fundamentais da célula cancerosa têm sido objeto de muitas investigações, no intuito de esclarecer os mecanismos moleculares do câncer esofágico.

Genes supressores tumorais

Os mecanismos pelos quais podem ser silenciados os genes de supressão tumoral incluem mutações (puntiformes ou substituições das bases), perda da heterozigosidade (eliminação da região cromossômica em que está localizado o alelo supressor tumoral) ou hipermetilação do promotor (conexão covalente de grupos metila com a região promotora do gene com o que evita a transcrição). O p53 é um gene supressor tumoral localizado no braço curto do cromossomo 17. Sua proteína tem função reguladora no ciclo celular. Ela é a responsável pela parada da célula na fase G1 do ciclo, antes da fase S, em situações em que há falhas na duplicação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Durante esse intervalo, ocorre checagem do DNA por proteínas reparadoras; dependendo do grau de dano sofrido pelo DNA, a célula passa pela fase S e ocorre apoptose.

Os produtos dos genes de supressão tumoral, como as proteínas p16 e p53, inibem normalmente a fosforilação do Rb, mas as alterações genéticas deles podem alterar um gene supressor tumoral *RB* com função normal. Encontram-se mutações do *RB* e do p53 no carcinoma epidermoide e no surgimento do epitélio de Barrett, lesão precursora do adenocarcinoma de esôfago.[5,6]

O p21 produz a proteína waf1/cip1, que age interrompendo o ciclo celular na fase G1 ao se ligar à quinase ciclina-dependente 2 (CDK-2, *cycline-dependent kinase*). As ciclinas são enzimas que estimulam a passagem da célula da fase G1 para a fase S. O p53 regula o nível de transcrição do gene p21, e atualmente entende-se esse produto do gene p21 como o efetor das ações do p53 na célula e, consequentemente, a ação supressora do p21é

diminuída após a inativação do p53.[5]

O p14 e o p16 também estão relacionados com a ação do p53. A proteína produzida pelo gene p14 liga-se ao proto-oncogene MDM2, e estabiliza o p53. O p16 age de forma semelhante ao p21, ligando-se à quinase ciclina-dependente-4 (CDK-4) e inativando-a. No adenocarcinoma de esôfago, a mutação, a perda de heterozigose ou a hipermetilação do p16, foram demonstradas em mais de 80% dos pacientes.

A família de genes *Bcl* regula o equilíbrio dos sinais intracelulares pró-apoptoicos e antiapoptoicos. As mutações facilitadoras do aumento de sinais antiapoptoicos, como a amplificação no *Bcl-2,* podem anular todos os demais estímulos pró-apoptoicos.

Oncogenes

Na célula proliferante, as ciclinas D1 e E atuam juntamente com a proteína p16 no controle da passagem entre as fases G1 e S, no ciclo celular. Entretanto, de maneira oposta ao p16 e p21, essas enzimas estimulam a entrada da célula na fase S. A ciclina D1 liga-se à CKD-4 e a ciclina E à CDK-2. Esses complexos fosforilam a proteína do gene do retinoblastoma (Rb), que promove a progressão do ciclo celular e a divisão da célula. Aparentemente, as mutações genéticas, tanto da ciclina como do produto c-erB-2, são importantes para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago. No carcinoma epidermoide, podem ser importantes as alterações das ciclinas, porém as anomalias da proteína c-erB-2 parecem ter um papel menor.[5,6]

Fatores de crescimento e ciclo-oxigenase-2

O fator de crescimento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) e o fator de crescimento transformador alfa (TGF-α, *transforming growth factor-alpha)* ligam-se ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) e c-erbB-1 (forma mutante do receptor EGF), estimulando a proliferação celular. O EGFR e o TGF-α encontram-se amplificados no adenocarcinoma de esôfago. Outros fatores, como o fator de crescimento de hepatócitos (HGF, *hepatocyte growth fator)* e os fatores de crescimento do endotélio vascular (VGEF, *vascular endothelial growth)* têm sua expressão alterada no câncer de esôfago.[6]

A expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) está aumentada no epitélio de Barrett exposto ao conteúdo ácido, antes do surgimento da displasia. A COX-2 e as prostaglandinas derivadas de sua atividade, inclusive a prostaglandina E2 (PGE2), têm ação inibidora da apoptose, aumentam a proliferação celular, promovem a angiogênese e induzem a produção de metaloproteinases, essenciais para a capacidade de penetração na membrana basal e invasão celular.[6] Os VEGF estimulam a proliferação e migração das células endoteliais, favorecendo a neoangiogênese. No esôfago de Barrett, doença que aumenta em até 30 vezes o risco de câncer esofágico, encontram-se níveis elevados de VEGF, mas nesse câncer ainda não está claro o papel desse tipo de fator de crescimento.

Fatores etiológicos

Álcool

Embora as experiências laboratoriais mantendo uma prolongada ingestão de etanol em animais tenham sido expressivas no sentido de demonstrar o aparecimento do câncer de esôfago, as evidências epidemiológicas são incontestáveis em indicar que as bebidas alcoólicas são a principal causa de carcinoma epidermoide do esôfago.[7–9] Em alguns países em desenvolvimento, como as zonas rurais da África, Irã e China, não foi possível estabelecer relação concreta entre os índices elevados de carcinoma epidermoide do esôfago e a ingestão de álcool como fator de risco. Na maioria das outras áreas com altos índices epidemiológicos, essa relação é indiscutível.

E mais, há coincidência entre a ingestão de bebida com maior teor alcoólico habitual no país estudado e o câncer esofágico, por exemplo: *brandy* de maçã na França, rum em Porto Rico, aguardente paraguaia e *shochu* no Japão. O consumo de tais bebidas fortes certamente provoca sucessivas irritações na mucosa esofágica; processo semelhante ao que ocorre na ingestão frequente, repetida, de bebidas com elevado grau de temperatura (chimarrão no sul do Brasil e Calvados no oeste da França). Algumas bebidas alcoólicas contêm quantidades significativas de carcinógenos, como os hidrocarbonetos policíclicos, óleo fúsel e nitrosaminas, além de outros compostos

mutagênicos.

Embora a relação com o álcool esteja firmemente estabelecida, ainda não se conhece o mecanismo determinante dessa carcinogênese. Estudos recentes da biologia celular certamente nos levarão ao entendimento das fases que surgem com a sucessiva irritação causada por álcool ou deficiência nutricional. Estudo japonês sugere que o mecanismo de ação do álcool ocorre por meio de seu metabólito, o acetaldeído, conhecido carcinógeno em animais de experimentação.[10] Em relação ao adenocarcinoma de esôfago, o consumo de álcool não foi demonstrado como fator de risco.[11]

Tabaco

O tabagismo, independentemente de seu modo de ação, constitui-se no maior risco do câncer de esôfago, sobretudo do carcinoma epidermoide. A intensidade do risco aumenta com a duração do hábito, número de cigarros fumados por dia e dos anos de hábito.

Estudos mostraram risco semelhante (e até maior) para fumantes de cachimbo em relação ao cigarro, certamente pela maior concentração dos carcinógenos na saliva, com consequente deglutição e contato direto com a mucosa esofágica. Tal fato foi também constatado com o uso de cigarros feitos com fumo de rolo, talvez pela maior concentração de alcatrão nessa forma de tabaco.

É interessante notar que o risco aumenta com o uso do chamado tabaco negro, 2 vezes mais forte que o amarelo (curado). Estudos laboratoriais demonstraram que essa forma de tabaco contém altos níveis de aminas aromáticas, além de nitrosaminas específicas.

Foi provado que a urina dos fumantes do tabaco negro tem elevada atividade mutagênica.

Ainda em relação ao tabaco, o hábito de mascar o *pão* (mistura de betel com coco de Areta, uma palmeira própria da Ásia e suco de molusco com limão) ou *pão de tabaco* (o pão misturado com folhas de fumo) e *bidi* (um cigarro nativo, grosseiro feito de folhas de tabaco secas pelo calor), hábitos comuns em algumas regiões, especialmente da Índia, com o objetivo de reduzir a fome, estão associados ao risco do câncer esofágico.

O tabaco também foi relacionado com o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de *esôfago*. O risco relativo de um fumante em relação ao não fumante é 2 vezes maior, e aumenta com o número de cigarros fumados por dia e ao longo dos anos de tabagismo. O risco relativo dos ex-fumantes, após 30 anos do abandono do hábito, ainda é 1,2 vez maior do que o dos não fumantes.[11]

Interação álcool-tabaco

Vários estudos procuram demonstrar a interação álcool-tabaco no risco de câncer de esôfago, presumindo-se que a soma dos efeitos aumente a incidência da doença.

Segundo estudo de casos-controle, o uso pesado de tabaco negro associado ao abuso de álcool eleva o risco de câncer de esôfago em 107 vezes. O uso moderado de tabaco negro e álcool, por sua vez, eleva em 12 vezes o risco de câncer de esôfago.[12]

Doença de refluxo gastresofágico e esôfago de Barrett

A doença do refluxo gastresofágico é um processo crônico relacionado com o refluxo retrógrado do conteúdo ácido gastroduodenal no esôfago, com ou sem dano tecidual, sendo a afecção orgânica mais frequente do tubo digestivo. É considerada o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago.[13] Foi demonstrado que pacientes com refluxo gastresofágico sintomático têm risco até 43 vezes maior de desenvolver adenocarcinoma de esôfago do que as pessoas assintomáticas.

A doença do refluxo gastresofágico pode se manifestar causando pirose, desconforto retroesternal e regurgitação, além de haver sintomas atípicos, como tosse e disfonia. A intensidade e a frequência de seus sintomas são fracos preditores da presença ou da gravidade da esofagite. O processo de lesão da mucosa esofágica pelo suco ácido gastroduodenal causa alterações inflamatórias que vão desde eritema de mucosa até sangramento, formação de úlceras e estenose. Além da resposta inflamatória o epitélio da mucosa esofágica pode responder à agressão ácida com a duplicação das células-tronco existentes junto à membrana basal, e diferenciação destas em epitélio intestinal produtor de mucina.[6] A presença de epitélio do tipo intestinal produtor de mucina no esôfago distal, em área de

epitélio estratificado, comprovada por exame histológico, é uma condição necessária para o diagnóstico de esôfago de Barrett. Convém mencionar, no entanto, que existe marcada correlação entre o tempo de duração dos sintomas e o aumento do risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago.

O aumento de risco do adenocarcinoma de esôfago na doença do refluxo gastresofágico relaciona-se fortemente à existência de esôfago de Barrett. Este é uma complicação pré-maligna da doença do refluxo gastresofágico, afetando 2 a 8% dos pacientes com esofagite erosiva. O esôfago de Barrett tem potencial de degeneração maligna que varia de 2 a 40%, de acordo com vários fatores como extensão do tecido metaplásico, grau de displasia, duração da doença e alterações genômicas. O adenocarcinoma associado ao esôfago de Barrett é o tipo de câncer que mais cresceu em frequência (600%) no mundo ocidental nos últimos 20 a 30 anos. A incidência anual de adenocarcinoma de esôfago nos pacientes com esôfago de Barrett aproxima-se de 0,5% ao ano.[6,14] O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago nos pacientes com esôfago de Barrett é 30 vezes maior do que na população em geral, enquanto nos pacientes sem esôfago de Barrett à endoscopia, o risco é apenas 3 vezes maior; além disso, a extensão do epitélio de Barrett parece relacionar-se ao risco aumentado de adenocarcinoma.

A prevalência de esôfago de Barrett em pacientes com doença do refluxo gastresofágico submetidos à endoscopia é de 10 a 15%. Embora homens e mulheres sofram igualmente dessa doença, o esôfago de Barrett afeta mais o sexo masculino do que o feminino, em uma proporção de 2:1. A prevalência também é maior em caucasianos e em pacientes com sintomas graves de refluxo gastresofágico.[15]

O American College of Gastroenterology recomenda que os pacientes com doença do refluxo gastresofágico crônico sejam submetidos a rastreamento endoscópico de esôfago de Barrett. O tema ainda é controverso, pois, embora o rastreamento seja a conduta sugerida pela opinião dos especialistas, não há estudos que demonstrem redução de mortalidade por adenocarcinoma de esôfago nos pacientes submetidos a essa técnica.

Fatores socioeconômicos

A elevada incidência de câncer de esôfago em populações de baixo nível econômico-social tem motivado várias pesquisas epidemiológicas. É nesses grupos populacionais que, em geral, está presente o binômio alcoolismo/tabagismo, em seus diferentes níveis. Além disso, as condições que determinam baixas rendas são as responsáveis (ou a consequência) da má alimentação (sabe-se que o déficit alimentar esta relacionado com o aparecimento do câncer esofágico), assim como baixo nível educacional, condições precárias de moradia e saneamento e dificuldade de acesso à assistência médica básica. A realidade é que a incidência do carcinoma epidermoide do esôfago é maior nessa volumosa parcela de excluídos sociais.[16]

Fatores nutricionais

Não há bibliografia relacionando deficiências nutricionais com o aparecimento de carcinoma epidermoide do esôfago através das diversas regiões do mundo. As populações consideradas de alto risco são malnutridas, obviamente em função das condições socioeconômicas em que vivem. A deficiência de vários componentes dietéticos, como carotenoides, vitaminas A, C, E e de selênio, tem sido implicada como fator de predisposição ao câncer. Alguns trabalhos sugerem que a vitamina C tenha um efeito protetor por bloquear a formação de componentes nitrosos, considerados agentes etiológicos em certas áreas de risco da enfermidade, outros conferem também à vitamina A (alto consumo de alimentos retinoide e carotenos) um certo efeito protetor.

Sabe-se que em alimentos cozidos especialmente em alta temperatura, incluindo-se nesse grupo principalmente carnes vermelhas e frituras em geral, a formação endógena de componente nitroso contribui para o aparecimento de câncer esofágico. Clinicamente, essa formação seria maior com o baixo consumo de consumo de vitaminas C e E, que interferem no processo de nitrosação. Têm sido atribuídas como outro fator protetor as gorduras poli-insaturadas tipo ômega-3 (encontradas especialmente em alguns peixes e seus óleos derivados), relacionando-as com a supressão do crescimento de estímulos à apoptose.

Os consumidores pesados de bebidas alcoólicas e fumos costumam sofrer deficiências nutricionais calórico-proteicas, vitamínicas e de micronutrientes.

A ingestão de bebidas de origem vegetal (chás e mates) em alta temperatura é sugerida como fator de risco em diversas populações das regiões do sul da América Latina, onde se comprovou a relação epidemiológica entre o

consumo do mate, preparado sob a forma de infusão e ingerido em temperatura elevada, com o risco elevado de carcinoma de esôfago.

Agentes ocupacionais

Os trabalhadores expostos à combustão de gases que eliminam hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrogênio e dióxido sulfúrico, estão em maior risco de câncer de esôfago. A elevada incidência dessa doença, em operários de gráficas e encadernadores na Rússia e na França, foi atribuída à exposição ao benzeno e aos policíclicos aromáticos. O mesmo fator explica o maior risco entre os trabalhadores da indústria produtora de borracha, especialmente na vulcanização. Há também referência consistente do risco de câncer de esôfago em pessoas que trabalham com lavagem de roupa a seco. O percloroetileno, utilizado na lavagem a seco e no polimento de metais, seria o fator etiológico específico.

Radiação ionizante

Em pessoas submetidas à radioterapia, especialmente as que foram irradiadas para tratar espondilite anquilosante ou câncer de mama, a incidência é maior. Sabe-se ainda de maior incidência de casos entre os sobreviventes das bombas atômicas lançadas em Hiroshima e Nagasaki (Japão).

Outros fatores de risco

A incidência de câncer de hipofaringe e esôfago cervical varia entre 14 e 16% na doença de Plummer-Vinson (anemia ferropriva, disfagia cricóidea e membrana esofágica). Os pacientes que sofrem de acalasia (defeito de relaxamento do esfíncter esofágico inferior associado a graus variáveis de dilatação do esôfago) têm um risco 140 vezes maior do que a população geral de desenvolvimento do câncer de esôfago. Após 10 anos de acompanhamento, 20% dos pacientes sobreviventes de lesão cáustica do esôfago por ingestão de hidróxido de sódio desenvolvem carcinoma epidermoide. Alguns fatores, como a suscetibilidade individual e algumas lesões predisponentes, também favorecem esse tipo de câncer. Cita-se que na tilose (tipo A), uma síndrome rara, autossômica dominante, caracterizada por hiperqueratose das palmas e plantas dos pés, há 95% de possibilidade de desenvolvimento do câncer de esôfago.

Câncer do esôfago

A localização do esôfago, estendendo-se do pescoço ao abdome, sua posição posterior no mediastino, colado ao lado esquerdo da coluna torácica, atrás da traqueia e do coração, intimamente relacionado com estruturas nobres, sobretudo as cardiovasculares, contribui para a complexidade do estudo de sua patologia. Começa ao nível da cartilagem cricoide, na hipofaringe, precisamente no músculo cricofaríngeo, com extensão de 5 a 6 cm na região cervical (Figura 266.1). Sua porção torácica varia de 20 a 25 cm até a junção esofagogástrica. A porção abdominal curta mede aproximadamente 1,25 cm.

Para fins de estadiamento e planejamento terapêutico dos tumores de esôfago, o órgão é dividido em quatro regiões. A localização do processo tumoral, habitualmente feita por endoscopia, e a sua medida têm como referência os dentes incisivos

- Primeira região: *esôfago cervical*. Começa ao nível da borda inferior da cartilagem cricoide e termina na entrada do tórax, à altura da chanfradura esternal, aproximadamente a 18 cm do incisivo superior
- Segunda/terceira regiões: *esôfago intratorácico*. É subdividido em:
  - Torácica superior: que vai da entrada do tórax até à bifurcação da traqueia, a cerca de 24 cm do incisivo superior
  - Porção mediotorácica: que se estende da bifurcação da traqueia ao esôfago distal, logo acima da junção esofagogástrica, a aproximadamente 32 cm do dente incisivo superior
- Quarta região: esôfago abdominal. Corresponde à parte inferior do esôfago, mede cerca de 3 cm de extensão e engloba a porção intra-abdominal do esôfago e a junção esofagogástrica, iniciando-se a cerca de 40 cm do incisivo superior.

Vascularização arterial

Pela situação anatômica cervicotoracoabdominal, o suprimento arterial do esôfago é segmentado, ou seja, ele é irrigado por artérias de diferentes origens de maneira a ser constituído um plexo vascular submucoso.

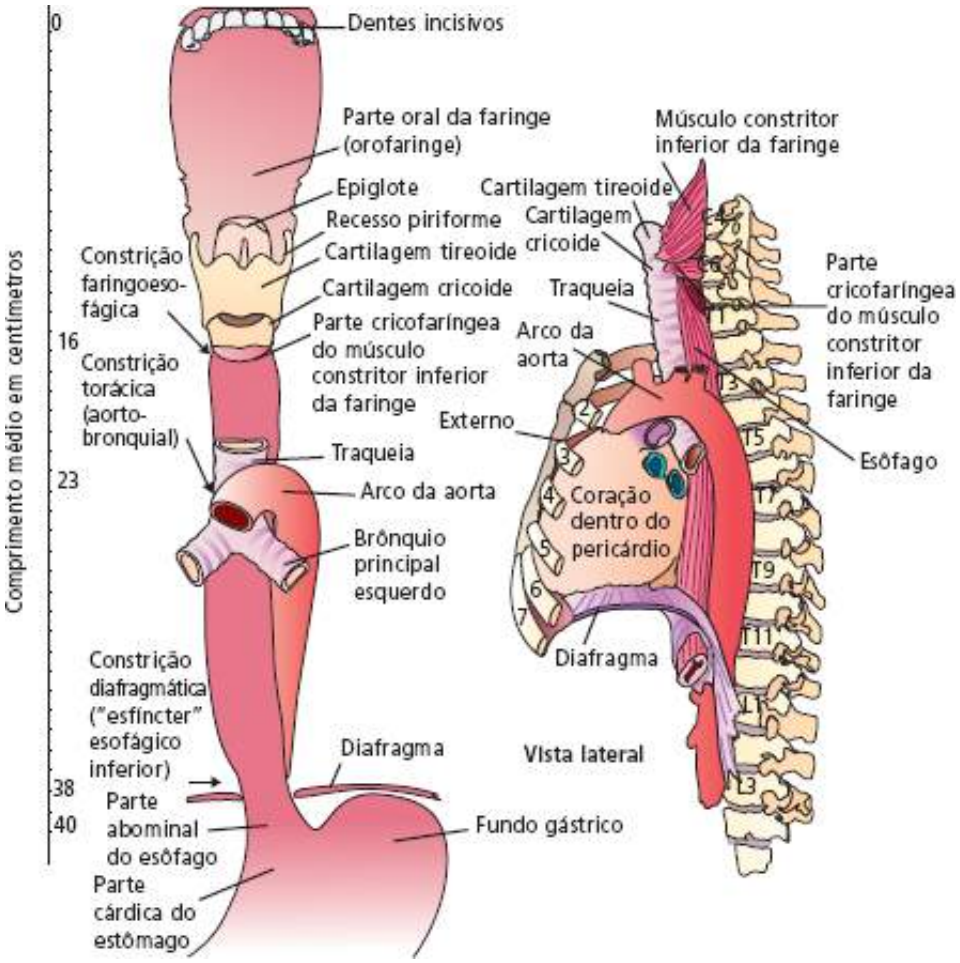

Figura 266.1 Esôfago: esquerda – segmentos; direita – visão lateral.

Assim, as artérias esofágicas superiores procedem das tireóideas inferiores; e recebem ainda um ramo das artérias brônquicas, próximo à crossa da aorta.

As artérias esofágicas médias originam-se diretamente da aorta, próximo ao nível da carina; enquanto as esofágicas inferiores surgem das artérias diafragmáticas inferiores e gástrica esquerda (Figura 266.2).

Circulação venosa

As vênulas se anastomosam na submucosa e na superfície exterior do órgão. A rede venosa que drena o terço inferior do esôfago aflui nas veias gástricas esquerdas, tributárias do sistema venoso porta, enquanto os terços superior e médio do esôfago são drenados pelas veias tireóideas, ázigos (através das intercostais) e diafragmáticas, tributárias da circulação venosa sistêmica. O plexo venoso submucoso, especialmente no nível da junção esofagogástrica, serve de ligação entre os sistemas venosos porta hepática e cava.

Drenagem linfática

O conhecimento da circulação linfática é de grande importância no estudo dos tumores esofágicos, também aqui a complexidade é justificada pela extensão do órgão já que diversas cadeias de linfonodos estão envolvidas (Tabela 266.2).

O esôfago cervical drena para linfonodos da cadeia cervical profunda (junto à veia jugular interna) e também para o canal torácico.

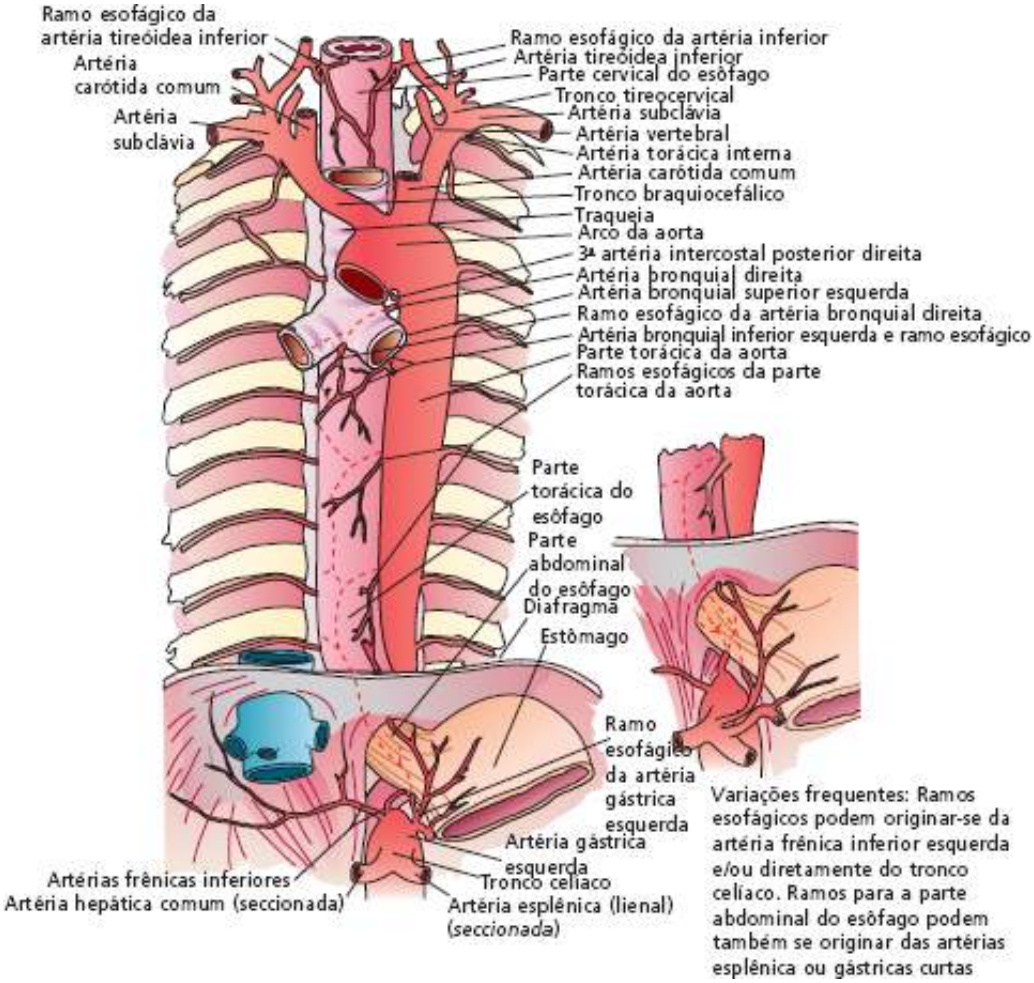

Figura 266.2 Esôfago: circulação arterial.

Tabela 266.2 Cadeias de linfonodos que drenam linfáticos originários do esôfago.

Esôfago cervical	Escalena Jugular interna Cervical superior e inferior Periesofágica Supraclavicular
Esôfago torácico	Superior, médio e inferior: • Periesofágica superior (acima da veia ázigo) • Subcarinal • Periesofágica inferior (abaixo da veia ázigo)
Junção gastresofágica	Esôfago inferior: • Diafragma • Gástrica esquerda • Celíaca

A grande extensão das regiões do esôfago intratorácico e abdominal tem drenagem para os linfonodos paratraqueais e traqueobrônquicos superiores e inferiores, além da drenagem dorsal para cadeias mediastinais posteriores e para os linfonodos intercostais.

Já a quarta região, ou seja, o esôfago inferior e sua porção intra-abdominal drenam para linfonodos frênicos superiores e para a cadeia gástrica esquerda, assim como para cadeia celíaca.

A intensa comunicação entre tais cadeias explica a disseminação dos tumores do esôfago torácico superior para os linfonodos abdominais e, de modo semelhante, dos tumores do terço distal para os linfonodos cervicais.

Embriologia do esôfago

A embriogênese do esôfago permanece ainda sob certas controvérsias. Segundo as teorias mais aceitas, aproximadamente na quarta semana da vida embrionária, o intestino primitivo é fechado em sua parte cranial, pela membrana orofaríngea, que surge como uma pequena proeminência em sua parede ventral. Do intestino primitivo anterior são formados: faringe primária (que dá origem a cavidade oral, faringe, amígdalas, glândulas salivares e parte superior do sistema respiratório); sistema respiratório inferior; esôfago; duodeno; fígado; arvore biliar; pâncreas (Figura 266.3).

Assim, o intestino anterior começa a ser dividido em duas porções: a anterior, onde se desenvolve o aparelho respiratório e a posterior, que origina o esôfago. Inicialmente muito curto, o esôfago cresce em direção cranial em razão da ascensão da faringe. Seu alongamento caudal se deve ao crescimento para baixo do coração e pulmões. Dessa forma, ao fim da sétima semana de vida seu comprimento é relativamente maior que o da fase adulta.

A musculatura estriada que se encontra em seus dois terços superiores é derivada de elementos mesenquimais do arco faríngeo caudal, sendo inervada pelo nervo vago. Já o tecido muscular liso, característico no terço inferior do órgão, origina-se no mesênquima esplâncnico, cujo plexo inerva essa área. Seu epitélio e as glândulas que o revestem derivam do endoderma. A proliferação epitelial obstrui parcial ou totalmente seu lúmen até o fim da vida embrionário, quando ocorre sua recanalização. Durante o quarto mês, o epitélio, então ciliado, do esôfago embrionário é substituído por ilhas de epitélio escamoso estratificado. Entretanto, pequenas áreas de células colunares, em sua parte superior e também na inferior, não são substituídas pela camada escamosa. Tais células formam as glândulas superficiais do esôfago. As glândulas profundas surgem no final da gestação, originando-se em pregas do órgão.

Mucosa gástrica heterotópica no esôfago

A linhagem embriogênica do intestino anterior produz três tipos principais de células do epitélio adulto: escamoso estratificado (normalmente encontrado no esôfago), pseudoestratificado ciliado (na traqueia e nos brônquios) e epitélio glandular colunar no estômago. A mucosa gástrica heterotópica resulta da diferenciação aberrante durante a vida embrionária. A incidência é variada, as citações variam de 0,7 a 70% dos achados, conforme a descrição em necropsias.

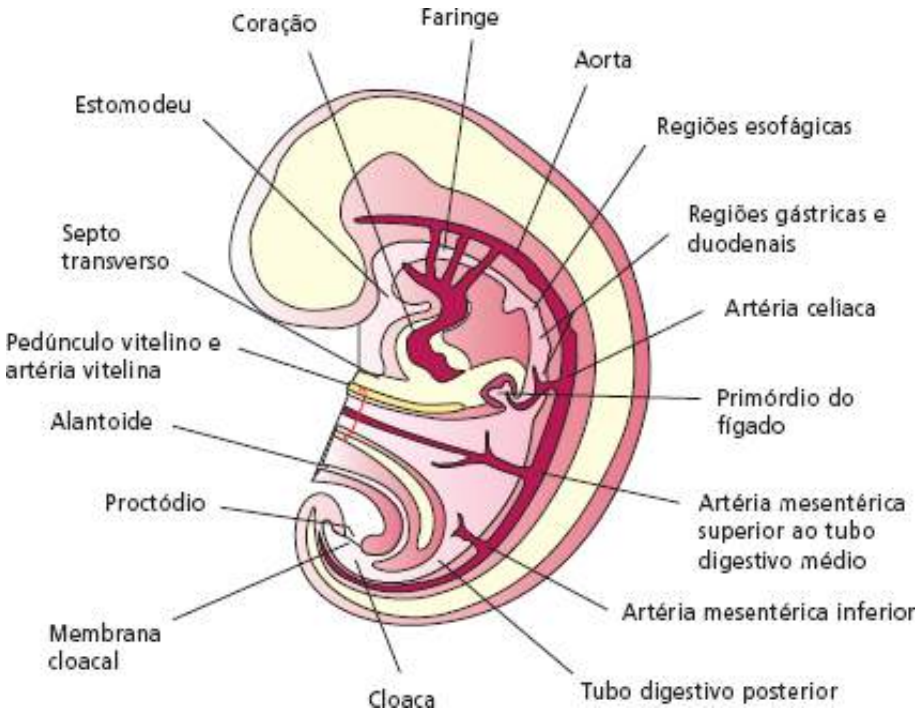

Figura 266.3 Desenvolvimento embrionário do esôfago.[17]

A presença de mucosa gástrica no esôfago pode ser assintomática, não há qualquer malformação descrita com essa anomalia. É mais frequente na porção superior do órgão, podendo evoluir para úlceras pépticas, com prognóstico habitualmente bom.

Histologia do esôfago

A mucosa que reveste o esôfago é constituída por epitélio estratificado não queratinizado, disposto sobre a lâmina própria frouxa formada por tecido conjuntivo reticular. Excentricamente encontra-se a camada muscular da mucosa que o diferencia dos outros órgãos da região, os quais também são revestidos por epitélio escamoso estratificado (como a cavidade oral, a córnea etc.). Segue-se o tecido conjuntivo que constitui a submucosa onde se encontram pequenas glândulas, chamadas de esofágicas, e o plexo submucoso (de Meissner). Por fim, encontra-se a camada muscular externa, geralmente organizada em partes interna, circular e longitudinal, em situação externa. Entre essas duas, localiza-se o plexo autônomo miontérico (plexo de Auerbach).

A musculatura do terço proximal do esôfago (até cerca da metade) é derivada do arco braquial, sendo principalmente formada por músculo estriado, enquanto o restante do órgão tem musculatura lisa, já que se origina do intestino anterior embrionário.

A maior parte do esôfago, o segmento torácico, é revestida pela adventícia, constituída por tecido conjuntivo frouxo sem o revestimento mesotelial que caracteriza a serosa. Já a porção abdominal tem o revestimento seroso comum às estruturas do tubo digestório.

Patologia do esôfago

O esôfago é um órgão do sistema gastrintestinal alto, único pela sua capacidade de produzir tanto carcinomas epidermoides como adenocarcinomas. Macroscopicamente, os tumores de esôfago podem se apresentar como lesões, em qualquer porção do órgão, de aspecto ulcerado, infiltrativo ou séssil, sendo comum ocorrer estreitamento do lúmen no ponto onde se situa a lesão.

Carcinoma epidermoide

O carcinoma epidermoide origina-se do epitélio pavimentoso estratificado. A incidência é 1,5 a 3 vezes maior em homens do que em mulheres, sendo mais comum após o quinto decênio da vida. Nos EUA, no período compreendido entre 2005 e 2009 houve um total de 6.120 casos de carcinoma epidermoide. A primeira alteração patológica relacionada com a agressão do epitélio pavimentoso estratificado é a hiperplasia das glândulas basais. Em seguida, com a continuação do estímulo agressor, ocorre displasia, que pode ser leve, moderada ou grave. A displasia grave é indistinguível morfologicamente do carcinoma *in situ*, a forma superficial do câncer de esôfago que compromete apenas a mucosa. Essa forma, juntamente com aquela que compromete até a submucosa, tem prognóstico semelhante ao do tumor precoce do estômago. O carcinoma epidermoide infiltrante compromete as camadas esofágicas a partir da submucosa, e, teoricamente, pode se disseminar pelos linfáticos da submucosa em direção aos linfonodos e ao sistema venoso. Esse tumor acomete principalmente os terços médio e inferior (mais de 80% dos casos) do esôfago. Cabe ressaltar a existência de variantes do carcinoma epidermoide: carcinoma verrucoso, carcinoma epidermoide tipo basiloide e carcinoma (epidermoide) sarcomatoide.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma de esôfago origina-se da transformação displásica do epitélio de Barrett. Existe uma forte relação entre sua incidência e a obesidade (índice de massa corporal [IMC] > 30 kg/m^2). O adenocarcinoma desenvolve-se no interior do epitélio colunar displásico principalmente na junção esofagogástrica/cárdia. Mesmo antes da neoplasia se tornar detectável, observam-se aneuploidia e mutações do p53 no epitélio displásico. O adenocarcinoma da cárdia, porção do tubo digestivo adjacente ao esôfago, e que se separa dele pela junção esofagogástrica, pode estender-se diretamente até o esôfago, cruzando a junção esofagogástrica, e invadindo a porção distal do órgão. Similarmente, o adenocarcinoma de esôfago pode invadir a porção proximal da cárdia. A sobreposição entre os dois tipos de tumor torna sua diferenciação difícil. Siewert abordou o problema dividindo os

tumores em três tipos, tomando como base a junção esofagogástrica. Os tumores de tipo 1 localizam-se acima da junção esofagogástrica e são os adenocarcinomas de esôfago. Os tumores de tipo 2 surgem na junção esofagogástrica, e correspondem ao adenocarcinoma de cárdia. Os tumores de tipo 3 localizam-se abaixo da junção esofagogástrica e foram denominados tumores gástricos subcárdicos. A fisiopatologia, os fatores de risco, a resposta ao tratamento e a sobrevida dos tumores de tipos 1 e 2 se assemelham o suficiente para justificar a tendência a considerá-los em conjunto, diferentemente dos tumores gástricos mais distais. Microscopicamente, o adenocarcinoma pode ser do tipo intestinal mucinoso ou difuso, com células em anel de sinete.

Outras formas de tumores malignos do esôfago

Carcinossarcoma

Tumor raro, quase sempre polipoide, considerado de baixa malignidade, em geral restrito a mucosa ou submucosa, onde clinicamente se apresenta com disfagia ou perda ponderal.

Carcinoma adenocístico

É comparável aos que surgem em glândulas salivares ou no pulmão; secreta mucina que pode ser evidenciada por ácido periódico de Schiff (PAS, do inglês, *periodic acid-Schiff*). Em geral se localiza em torno do terço médio do esôfago. Tem evolução agressiva, frequentemente emite metástases.

Carcinoma de oat cells (células em aveia)

Surge de ninhos embrionários de células ciliadas do esôfago inferior e tem evolução semelhante à forma brônquica. São identificados grânulos neurossecretores em suas células e podem secretar hormônios (como o hormônio adrenocorticotrófico [ACTH, *adrenocorticotropic hormone*]), produzindo então quadros clínicos específicos.

Melanoma

Aparece como tumor séssil ou pediculado, localizando-se, em geral, no terço médio ou inferior do esôfago.

Sarcoma

Pode se diferenciar em liomiossarcoma, rabdomiossarcoma ou fibrossarcoma. No esôfago, estas são formas bastante raras.

Tumor estromal gastrintestinal

O tumor estromal gastrintestinal (GIST, *gastrintestinal stromal tumor*) tem origem nas células marca-passo do sistema digestivo (células de Cajal). Sua característica principal é a mutação do receptor de membrana CD117 (c-kit). Pode acometer qualquer porção do trato gastrintestinal, sendo comum a recidiva e a metástase, principalmente para o fígado.

Metástase no esôfago

Os carcinomas gástrico, brônquico e de tireoide podem invadir diretamente o esôfago. O esôfago pode também ser sede de metástases de carcinoma de mama, testículo, próstata, pâncreas ou faringe.

Diagnóstico

Sintomatologia

As condições anatômicas do esôfago obviamente obrigam a considerar, no tratamento de sua patologia maligna, não apenas o estádio da doença, mas também a localização afetada: cervical, torácica ou abdominal.

A elasticidade do esôfago e a inexistência de camada serosa o capacitam a se distender de modo a acomodar considerável formação tumoral intraluminal, antes do surgimento de sintomas que denunciem o problema.

Certamente este é um dos fatos que explicam a dificuldade habitual do diagnóstico precoce dessa doença.

Em algumas regiões, nas quais essa forma de câncer é considerada endêmica (p. ex., certas províncias da China), existem programas de rastreamento utilizando material esfoliativo que possibilita a análise citológica dessa forma; se houver aspecto suspeito, realiza-se endoscopia digestiva alta para esclarecimento.

Utilizando-se as técnicas de citologia esfoliativa, cromoendoscopia e endoscopia convencional, mais de 160 mil pessoas foram submetidas a rastreamento na China. Foram diagnosticados 2.094 casos (1,3%), dos quais 757 (36%) eram tumores precoces. Destes, 420 pacientes aceitaram tratamento cirúrgico.

A sobrevida em 5, 10, 15, 20 e 25 anos foi, respectivamente, 86,14%; 75,03%; 64,48%; 56,17% e 49,93%.

O sintoma mais frequente do câncer do esôfago, presente em 90% dos casos, é a disfagia progressiva, inicialmente a sólidos e posteriormente a pastosos e líquidos, acompanhada de perda ponderal. Alguns pacientes relatam um vago desconforto localizado atrás do esterno ou no epigástrio, com salivação excessiva que pode durar vários meses. A odinofagia aparece em 20%. A caquexia, consequência da dificuldade de deglutição, é vista em pelo menos 10% desses casos.

Dores retroesternais nesses pacientes podem significar invasão das estruturas mediastinais. Tosse após a deglutição, escarro purulento ou pneumonia devem alertar o médico para o diagnóstico de fístula traqueoesofágica. A disfonia indica invasão do nervo laríngeo recorrente ou de linfonodos cervicais adjacentes. Ambos são sinais clínicos de doença incurável. Com menos frequência, ocorre fístula aortoesofágica, que causa hemorragia imediata e exsanguinante.

Sintomatologia variada pode decorrer das metástases a distância do câncer de esôfago. A disseminação do carcinoma de esôfago pode ocorrer por contiguidade, por vias linfática, hematogênica e intramural. O aparecimento de linfonodos endurecidos, palpáveis na fossa supraclavicular (nódulo de Troisier-Virchow) e na axila (nódulo de Ireland), geralmente significa doença metastática. Os tumores do terço superior ou médio drenam para linfonodos cervicais profundos, paraesofágicos, mediastínicos posteriores e traqueobrônquicos, enquanto os do terço distal drenam para os linfonodos paraesofágicos, celíacos e do hilo esplênico. As metástases a distância mais importantes são para fígado e pulmão.

Os locais mais comuns de metástases de câncer de pulmão, em ordem decrescente de frequência, são apresentados na Tabela 266.3.

Métodos diagnósticos

O considerável aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago distal e da junção esofagogástrica muda as noções sobre prevenção e diagnóstico dessa doença. Além da alteração na incidência do tipo histológico, mudam a localização da neoplasia, com um “deslocamento” para o terço inferior do esôfago, o padrão de crescimento e de disseminação.

Radiografia contrastada (esofagografia com bário)

Em pacientes que apresentam disfagia, com perda ponderal, este é um exame importante e acessível. Mostra o diâmetro do lúmen esofágico, seus movimentos de contração, e com estudo de duplo contraste, fornece uma visão da superfície mucosa, achados como massa intraluminal, assimetria estrutural e irregularidades das mucosas, que podem denunciar a presença de tumor. No entanto, em algumas ocasiões, o câncer esofágico pode apresentar uma superfície estrutural lisa. Há, assim, uma faixa de avaliação negativa em torno de 20%. Na maior parte dos centros de tratamento, a radiografia contrastada foi substituída pela endoscopia digestiva alta, como exame inicial de pacientes com disfagia e suspeita de carcinoma de esôfago.

Tabela 266.3 Locais comuns de metástase de câncer de esôfago e suas frequências relativas.

Órgão	Frequência (%)
Fígado	35
Pulmões	20
Linfonodos supraclaviculares ou cervicais	18

Ossos	9
Glândulas suprarrenais	5
Peritônio	2
Encéfalo	2
Estômago	1
Pâncreas	1
Pleura	1
Pericárdio	1
Pele	1

Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta (EDA) possibilita a visão direta da mucosa esofágica e a coleta de material para exame histológico e/ou citopatológico. É extremamente útil para diagnosticar condições pré-malignas e lesões esofágicas precoces a partir da coleta de material histológico de zonas suspeitas.

Embora a radiografia contrastada seja considerada uma boa técnica diagnóstica, a EDA, por possibilitar a coleta de material para citologia e biopsia, é o exame essencial para o diagnóstico histológico. Entretanto, nenhuma dessas duas técnicas é suficiente para promover o estadiamento pré-operatório, já que não possibilitam a avaliação da profundidade da invasão tumoral, e falham na detecção de linfonodos regionais e obviamente, do potencial de metástase a distância. À visão endoscópica, a neoplasia pode apresentar aspecto vegetante, ulcerado ou infiltrante. Os tumores superficiais são identificados como pequenas lesões planas, erosivas ou elevadas. Qualquer irregularidade da mucosa no tocante a coloração, brilho ou relevo deve ser considerada suspeita.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) tornou-se o método mais utilizado para o estadiamento pré-operatório das lesões malignas esofágicas. Deve ser realizada tanto no tórax como na cavidade abdominal, dando assim informações sobre os comprometimentos local e a distância.

A TC helicoidal com alta resolução é capaz de identificar doença metastática em fígado, pulmões, assim como em linfonodos mediastinais ou no espaço retroperitoneal, além de identificar processos suspeitos intra-abdominais.

A TC em geral identifica grandes massas esofágicas, não apenas por mostrar o espessamento da parede do órgão, mas também por evidenciar dilatações causadas pela obstrução.

Entretanto, a TC não pode determinar a espessura da invasão tumoral na parede do órgão, por não ser capaz de diferenciar as camadas do esôfago. Assim, por exemplo, não é capaz de distinguir um caso T1 de um T2. Com os aperfeiçoamentos atuais, a TC helicoidal pode mostrar massas paraesofágicas e evidenciar suspeitas de invasão de órgãos mediastinais adjacentes (T4), embora não seja possível a acurácia na determinação do estádio T.

Por outro lado, a TC identifica linfonodos aumentados de volume e de contorno hipodenso no mediastino que podem ser lesões metastáticas. Embora a TC possa mostrar aumento dos linfonodos mediastinais acima de 1 cm, ela não é específica para metástases; o principal diagnóstico diferencial é com processos inflamatórios. Metástases a distância, especialmente em fígado e pulmão, são evidenciadas pela utilização do contraste intravenoso.

É considerada muito valiosa para detecção da invasão traqueobrônquica, sendo-lhe conferidos 100% de sensibilidade, 97% de especificidade e valor preditivo negativo de 97%. No entanto, para investigação de envolvimento de aorta, embora a sensibilidade continue em 100%, a sensibilidade cai para 52% e a acurácia para 55%.

Ultrassonografia endoscópica

A ultrassonografia endoscópica (USGE ou ecoendoscopia) torna possível as imagens da parede esofágica e dos linfonodos vizinhos, assim como de estruturas adjacentes. O transdutor entra em contato direto com o trato

gastrintestinal, eliminando os artefatos criados pelo ar intraluminal ou por eventuais resíduos alimentares, meios que dificultam a análise pela ultrassonografia transcutânea e por TC.

O emprego de transdutores de alta frequência consegue detalhar a estrutura normal das camadas que constituem a parede esofágica, distinguindo, seja pelo brilho ou pelo escurecimento, cada elemento formador da parede. Como se sabe, a espessura normal do esôfago é de cerca de 0,3 cm, ainda assim a USGE é capaz de distinguir as camadas alcançadas.

O exame é minimamente invasivo, semelhante à EDA convencional. Com um transdutor de baixa frequência pode-se avaliar doença extramural, seja linfonodomegalias locais ou regionais, assim como nos órgãos adjacentes (fígado, baço e pâncreas), além de detectar a presença de ascite.

O valor da USGE está no estadiamento locorregional do câncer de esôfago, para o qual é superior à TC.

Em alguns estudos, que comparam seus índices com os obtidos pela peça cirúrgica, sua acurácia em determinar a profundidade da invasão tumoral foi de 75 a 90%. A detecção de estádios precoces da doença também é um bom método diagnóstico.

No entanto, pode haver dificuldade em distinguir tumores com invasão mucosa (T1), daqueles que atingem a submucosas (T2). Considerando que, em 30 a 70% dos casos, os T2 são acompanhados por linfonodos metastáticos, este fato é extremamente importante por estabelecer maior ou menor risco da doença.

Além disso, a distinção entre o linfonodo benigno e o maligno persiste como problema não resolvido por USGE. Para determinação de doença avançada (T4), a USGE é mais valiosa que a TC, especialmente na determinação de invasão da aorta ou do pericárdio. A determinação de T4 pela USGE constitui importante fator para conduzir pacientes para protocolos investigacionais.

A USGE não é tão boa quanto a TC para determinar metástases distantes do câncer de esôfago. Outra limitação é que, algumas vezes, ela não é capaz de estabelecer o grau de estrutura esofágica comprometida pelo tumor, quando o lúmen estreitado do órgão impossibilita a passagem do transdutor. A USGE é capaz de mudar o manejo terapêutico em cerca de 25% dos pacientes

Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia

Tanto a TC como a USGE evidenciam aumento de volume e suspeita de metástase em linfonodos e não viabilizam sua análise morfológica. A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica (PAAF-USGE) torna possível a coleta de material para análise citológica ou histopatológica, alcançando pequenas lesões situadas entre 1 e 5 cm da parede do tubo gastrintestinal.

Nos adenocarcinomas, quando tentada, a punção é possível em cerca de 83% dos casos.

Atualmente, as aplicações do método são limitadas aos pacientes com carcinoma esofágico inicial com invasão da submucosa a serem tratados por terapia endoscópica (mucosectomia) com linfonodos periesofágicos aumentados. Em pacientes candidatos à cirurgia, a avaliação histológica de linfonodos no pré-operatório não é necessária. Em pacientes candidatos a tratamento neoadjuvante ou quimiorradioterápico radical, a presença de linfonodos histologicamente positivos não foi estudada como critério de inclusão do tratamento. Os pacientes com doença metastática a distância também são tratados independentemente da informação histológica que os linfonodos mediastinais ou perigástricos possam fornecer.

Broncoscopia

A rigor, sua indicação limita-se aos tumores de esôfago cervical e torácico, com o objetivo de avaliar invasão direta traqueobrônquica. Também avalia a presença de segundos tumores primários sincrônicos, que em pacientes fumantes com carcinoma epidermoide pode chegar a 5%.

Ressonância magnética

Não parece demonstrar vantagem superior às imagens obtidas por TC, no câncer de esôfago. Novamente, a grande crítica é não possibilitar a avaliação do grau de invasão tumoral na parede do órgão.

Estadiamento por cirurgia minimamente invasiva

O método é altamente sensível para detectar doença metastática, particularmente para os pequenos implantes

tumorais nas superfícies peritoneal e hepática, bem como biopsia de linfonodos abdominais ou torácicos. A principal utilidade da cirurgia minimamente invasiva não terapêutica é o estadiamento histológico dos pacientes nos quais se quer evitar um procedimento cirúrgico maior e que tenham lesões suspeitas em locais de difícil acesso à punção (p. ex., cadeias linfáticas mesentéricas superiores, periaórticas, hepáticas), que determinam a incurabilidade da doença. A toracoscopia, de modo semelhante, possibilita a inspeção e a biopsia de lesões pleurais ou pulmonares suspeitas.

Tomografia por emissão de pósitrons

Este exame, embora conhecido há algumas décadas, só recentemente foi introduzido na prática médica. Embasa-se na diferença da atividade metabólica entre as células tumorais e o tecido normal. O tecido tumoral geralmente tem atividade metabólica maior que o não neoplásico e por isso tem maior atividade glicolítica. O exame consiste na administração de ^{18}F-flúor-2-desoxi-D-glicose (FDG-18F). Penetrando nas células malignas, a fluordesoxiglicose (FDG) sofre fosforilação e liga-se a elas, emitindo assim partículas radioativas. A detecção de células tumorais por emissão radioativa, originada em sua união com a FDG, é captada pela gamacâmara, formando a imagem metabólica.

Recentemente, a adição dos métodos de tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*) à TC produziu a PET-TC, que mostra a imagem da atividade metabólica do tecido a ser estudado somada à imagem criada pela TC helicoidal. A PET-TC tem capacidade de detalhar o comprometimento linfonodal e maior acurácia para o diagnóstico de metástases de órgãos sólidos.

A PET também tem sido usada para avaliar a resposta metabólica à terapia neoadjuvante para o câncer de esôfago.

A sensibilidade e a especificidade para avaliar a resposta metabólica à terapia neoadjuvante são, respectivamente, para PET, ultrassonografia endoscópica e TC; 71 e 100%; 50 e 100%; e 33 e 55%.[18] Nos pacientes candidatos a quimioterapia e radioterapia, o exame por PET-TC demonstrou benefício (Figura 266.4).

Houve mudança do campo de radioterapia em até 56% dos casos.

Tomografia computadorizada do crânio e cintigrafia óssea

São exames recomendados por poucos centros, objetivando maior precisão no estadiamento do câncer esofágico. Na realidade, na ausência de sintomatologia específica, não há indicação formal para a realização de ambas.

Sequência sugerida. A criteriosa sequência na realização dos exames de diagnóstico e estadiamento possibilita o adequado estudo do caso e a indicação de terapia. Com esses objetivos em mente, o National Cancer Comprehensive Network recomenda a sequência de passos mostrada na Figura 266.4 e relacionada a seguir:

- Confirmação da malignidade por exame histopatológico (material colhido por endoscopia digestiva alta)

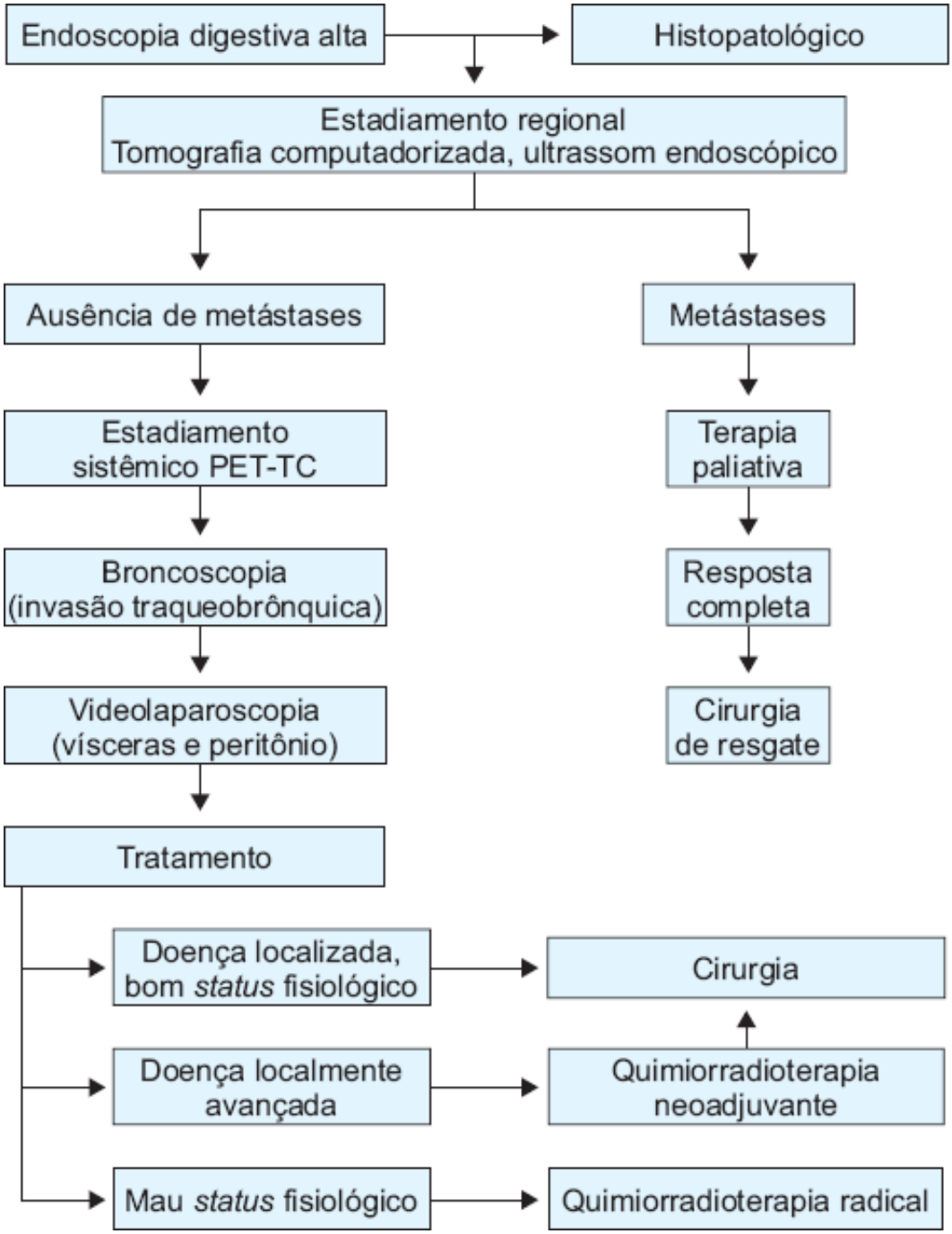

Figura 266.4 Sequência de manejo proposta para o carcinoma esofágico. PET = tomografia por emissão de pósitrons; TC = tomografia computadorizada.

- Estadiamento locorregional e sistêmico. O exame inicial e a TC de tórax e abdome superior
- Avaliação da árvore traqueobrônquica em pacientes sintomáticos ou nos candidatos à cirurgia com tumores acima da carina.

São desejáveis esses exames:

- PET-TC, para detalhar o estadiamento sistêmico em pacientes sem evidência de metástase a distância
- A USGE, em pacientes sem evidência de metástase a distância, para estadiamento do tumor no pré-operatório.

São opcionais os seguintes exames:

- Esofagografia com bário
- Laparoscopia em adenocarcinoma
- PAAF-USGE, se indicada.

Estadiamento

O sistema de estadiamento das neoplasias deve ser estimulado porque:[19]

- Facilita a comunicação entre os profissionais que estudam e tratam da doença
- Orienta a terapêutica
- Possibilita a previsão diagnóstica
- Padroniza os casos, possibilitando comparações de grupos de pacientes e resultados de estudos investigativos.

O diagnóstico do câncer de esôfago é feito normalmente em fase avançada da doença. No momento do diagnóstico, apenas 20% dos pacientes têm doença localizada, e menos de 60% tem critérios de ressecabilidade.[17] A disfagia, o principal sintoma do câncer de esôfago, é um sintoma tardio. Estima-se que, para surgir o sintoma, o lúmen do esôfago deve estar reduzido a 30% do tamanho original. A reação de fibrose, que causa estreitamento do órgão e impossibilidade de distensão de seu lúmen, é característica de tumores que invadem a lâmina própria ou a camada muscular. Assim, os tumores grandes, circunferenciais, são quase sempre transmurais e, em média, 80% desses tumores são associados a metástases linfonodais. Por outro lado quando uma amostra histológica de esôfago de Barrett com características endoscópicas normais revela adenocarcinoma (*i. e.*, quando não existe lesão macroscópica), a probabilidade de metástase linfonodal é de 1/370 casos.[20]

Definição do sistema Tumor, Linfonodo Regional e Metástase:

- Tumor primário (T):
  - TX: tumor primário não avaliável
  - T0: sem evidência de tumor primário
  - Tis: carcinoma *in situ*
  - T1: tumor invade a lâmina própria ou submucosa
  - T2: tumor invade a muscular própria
  - T3: tumor estende-se até a adventícia
  - T4: tumor invade estruturas adjacentes
- Linfonodos regionais (N):
  - NX: linfonodos regionais não avaliáveis
  - N0: sem metástases em linfonodos regionais
  - N1: com metástases em linfonodos regionais
- Metástase a distância (M)
  - MX: metástases a distância não avaliáveis
  - M0: sem metástase a distância
  - M1: presença de metástases
- Tumores do terço inferior do esôfago:
  - M1a: com metástases para linfonodos celíacos
  - M1b: outras metástases a distância
- Tumores do terço médio do esôfago
  - M1a: não aplicável
  - M1b: com metástases para linfonodos não regionais e/ou metástase a distância
- Tumores do esôfago superior (ou cervical)
  - M1a: metástase para linfonodos cervicais
  - M1b: outras metástases a distância.

Os grupos de estádios são:

- Estádio 0: Tis, N0, M0
- Estádio I: T1, N0, M0
- Estádio IIA:
  - T2, N0, M0
  - T3, N0, M0
- Estádio IIB:

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0

- Estádio III:
  - T3, N1, M0
  - T4, qualquer N, M0
- Estádio IVA: qualquer T, qualquer N, M1A
- Estádio IVB: qualquer T, qualquer N, M1B.

Tratamento

Dois fatos são fundamentais no estudo do tratamento do câncer de esôfago:

- É um órgão condutor do bolo alimentar que, com as ondas de contração peculiares, se dispõe em três grandes regiões do corpo, quais sejam: pescoço, tórax e o abdome
- Os dois principais tumores malignos que o afetam, carcinoma epidermoide e adenocarcinoma, têm particularidades bem marcadas.

Os tumores de esôfago cervical (localizados até 5 cm após o músculo cricofaríngeo) são comumente tratados com radioterapia e quimioterapia radicais. Essa abordagem mostrou resultados semelhantes aos obtidos com a cirurgia, com menor morbidade.

Os pacientes com câncer de esôfago torácico e de abdome (de 5 cm após o músculo cricofaríngeo até a junção esofagogástrica) são candidatos a tratamento cirúrgico. O primeiro passo, nesses casos, é a avaliação clínica, cuja finalidade é determinar se o paciente tem condições fisiológicas de suportar uma cirurgia de grande porte, com recuperação lenta, como a esofagectomia. A adequada seleção dos pacientes, aliada ao desenvolvimento da técnica cirúrgica e ao suporte pós-operatório, reflete a diminuição da mortalidade cirúrgica.[21]

Cirúrgico

A esofagectomia pode ser indicada com finalidade curativa ou paliativa. Mesmo quando não e possível a cura cirúrgica, a ressecção traz a melhor paliação para o paciente. O princípio da cirurgia de esôfago é realizar uma ressecção R0, isto é, a ressecção em que, à avaliação macroscópica, o tumor seja totalmente ressecado e que, à avaliação microscópica, as margens de ressecção sejam negativas.

O tipo de abordagem cirúrgica deve ser selecionado conforme a extensão da doença e a experiência do cirurgião com uma determinada técnica. Existem, atualmente, três tipos principais de abordagem: a esofagectomia trans-hiatal, a esofagectomia *en bloc* via toracotomia, com ou sem linfadenectomia torácica e abdominal, e a esofagectomia minimamente invasiva.

A esofagectomia trans-hiatal envolve ressecção do esôfago sem a necessidade de toracotomia. A esofagectomia *en bloc* com linfadenectomia em dois campos envolve a laparotomia para dissecção do esôfago distal, dos linfonodos do tronco celíaco, dos linfonodos gástricos esquerdos e para a criação do conduto alimentar; além da toracotomia para ressecção do esôfago e dos linfonodos mediastinais. Para o carcinoma epidermoide de esôfago, os dados de sobrevida são similares entre a esofagectomia trans-hiatal e a ressecção *en bloc* via toracotomia. Para o adenocarcinoma três estudos clínicos comparam a esofagectomia trans-hiatal, a esofagectomia *en bloc* com a linfadenectomia torácica e abdominal. Os resultados nos três estudos foram semelhantes, favorecendo a esofagectomia *en bloc*, com sobrevida em 5 anos de 20 e 50%, respectivamente. A recorrência local para as técnicas foi de 20 e 1%, respectivamente.[20]

A esofagectomia minimamente invasiva é feita com o auxílio de videolaparoscopia e videotoracoscopia. A técnica possibilita a dissecção do esôfago e linfonodos abdominais e torácicos, assim como a criação do conduto sem a necessidade de incisão torácica e abdominal. Séries de casos relatam uma permanência hospitalar e mortalidade operatória menores do que com as abordagens convencionais abertas. Não existem dados a longo prazo, em estudos clínicos randomizados, que comparem a abordagem convencional e a minimamente invasiva. Dessa forma, a esofagectomia convencional deve ser considerada o padrão terapêutico.

A anastomose entre o esôfago proximal e o conduto de escolha pode ser feita no tórax ou no pescoço. A

incidência de fístula nas anastomoses torácicas é menor, assim como a de estruturas. No entanto, a fístula mediastinal de uma anastomose torácica é uma complicação grave com 50% de mortalidade. Nas anastomoses cervicais é maior a incidência de fístulas, mas a mortalidade é bem menor do que na fístula de anastomose torácica (10%).[22,23] Adicionalmente, a anastomose cervical possibilita a ressecção de segmento mais longo do esôfago. O conduto de escolha da maior parte dos cirurgiões é o estômago. Este oferece as vantagens de necessitar apenas uma anastomose para a reconstrução, além de ser facilmente mobilizável e amplamente vascularizado. O cólon deve ser reservado como alternativa em pacientes cujo estômago não é utilizável (por ter sido submetido à cirurgia, p. ex.) e naqueles em que a vascularização do órgão não seja considerada suficientemente boa.

A ressecção endoscópica dos tumores de esôfago envolve o uso de diversas técnicas específicas de mucosectomia, cada uma com desempenho e uso específico para diferentes tipos de lesões mucosas. A técnica é amplamente utilizada no Japão para o tratamento do carcinoma epidermoide inicial. No Ocidente, seu uso se inicia no tratamento do esôfago de Barrett com displasia e no adenocarcinoma *in situ*. Lesões displásicas de alto grau ou de carcinoma localizado na mucosa ou submucosa, sem invasão linfática, podem ser abordadas por essa técnica. A mucosectomia endoscópica definitiva, com margens livres, ou outras técnicas ablativas são consideradas como opções de tratamento primário para pacientes em estádios 0 e I (T1a), sem necessidade de tratamento neoadjuvante ou adjuvante. A cirurgia continua a ser o tratamento de escolha nos pacientes com tumores T1N0. A ressecção cirúrgica é a modalidade curativa padrão para pacientes com tumor ressecável de esôfago médio e esôfago distal (pacientes em estádio I >T1a).

Quimioterapia e radioterapia radicais

São o tratamento indicado para pacientes em estádios IIA, IIB, III e IVA, e com lesão em esôfago superior em estádio I. Os tumores localizados no terço superior do esôfago estão associados a maior mortalidade cirúrgica. Os pacientes com tumor invasivo inicial apresentam resultados semelhantes quando tratados de forma combinada ou exclusivamente com cirurgia. O uso de radioterapia combinada à quimioterapia foi estudado no ensaio Radiation Therapy Oncology Group 85-01 (RTOG 85 a 01). Os pacientes foram randomizados para receber quatro ciclos de 5-fluoracila e cisplatina combinadas à radioterapia externa na dose de 50 Gy, ou radioterapia somente. O braço do estudo que recebeu tratamento combinado teve melhor sobrevida média (14 meses *versus* 9 meses) e melhor sobrevida em 5 anos (27% *versus* 0).[24]

No que se refere aos esquemas de quimioterapia e radioterapia combinados, temos cisplatina mais irinotecano com bons índices de resposta completa e baixa toxicidade. Cisplatina + 5-fluoracila ou paclitaxel + carboplatina – qualquer um desses esquemas quimioterápicos deve ser associado a 5.040 cGy em 25 frações por 5 semanas.

Para pacientes com insuficiência renal, recomenda-se paclitaxel seguido de carboplatina.

Radioterapia exclusiva

O mesmo estudo RTOG mostrou que, em 3 anos de seguimento, nenhum paciente sobreviveu. A dose de radioterapia recebida por eles foi maior (64 Gy) do que a dose de radioterapia recebida pelos pacientes do grupo tratado com quimioterapia. Historicamente, a sobrevida em 5 anos dos pacientes tratados com radioterapia é somente de até 10%. Dessa maneira, o tratamento radioterápico exclusivo é reservado aos pacientes não aptos à cirurgia ou quimioterapia. Em pacientes com T1N0 restrito à mucosa e com menos de 5 cm de extensão, pode ser utilizada a radioterapia exclusivamente com uma sobrevida geral e sobrevida livre de recorrência local de 82 e 86%, respectivamente.

Braquiterapia

A braquiterapia isolada é uma técnica paliativa no tratamento do câncer de esôfago. Um ensaio clínico randomizado não mostrou diferença em controle local ou sobrevida quando comparado aos pacientes de radioterapia externa. O RTOG 92-07 selecionou pacientes para receberem o esquema de radioterapia combinada à quimioterapia do ensaio RTOG 85-02, adicionando uma dose de braquiterapia intraluminal. A incidência de fístula foi de 18% e a toxicidade aguda foi de 58%, 26% e 3% para os graus 3, 4 e 5.

Terapias neoadjuvantes

Terapias neoadjuvantes são aquelas que antecedem o tratamento cirúrgico. A baixa sobrevida dos pacientes submetidos à esofagectomia contribui para o estudo de abordagens terapêuticas multimodais antes ou após a cirurgia. As terapias neoadjuvantes têm algumas vantagens teóricas, como diminuir o tamanho do tumor, combater micrometástases, aliviar rapidamente os sintomas e possibilitar o estudo da resposta da neoplasia à quimioterapia.

A quimioterapia neoadjuvante emprega somente quimioterápicos antes da cirurgia. Uma metanálise recente, que analisou 1.443 pacientes operados, incluindo os dados de um ensaio clínico randomizado com 440 pacientes, mostrou uma vantagem em sobrevida de 7% em 2 anos, que não alcançou significado estatístico.[25]

A quimiorradioterapia combina a quimioterapia e a radioterapia em pacientes com tumores ressecáveis que serão submetidos à cirurgia. Duas metanálises recentes mostraram aumento de sobrevida em 3 anos nos pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante. Embora ambos os procedimentos tenham demonstrado diminuição da recorrência local, em um deles a mortalidade peroperatória foi maior no grupo submetido à quimiorradioterapia neoadjuvante do que nos grupos de pacientes submetidos à cirurgia somente.[26,27]

A terapia neoadjuvante no carcinoma de esôfago pode ser utilizada nos pacientes ressecáveis tendo em vista as possíveis vantagens dessa abordagem. No entanto, ainda é considerada uma abordagem experimental, necessitando de mais estudos para definir seus benefícios. Os regimes com 5-fluoracila, combinados ou não à cisplatina, são os medicamentos de escolha.

Terapia adjuvante

Terapia adjuvante é aquela que se segue à ressecção cirúrgica com intenção curativa. Os pacientes com adenocarcinoma da junção esofagogástrica, com alto risco de recidiva, parecem beneficiar-se da terapia adjuvante. McDonald estudou-os em um ensaio que também incluiu pacientes com adenocarcinoma de estômago. O regime de 5-fluoracila + leucovorina, adicionado à radioterapia após a cirurgia, mostrou melhora da sobrevida média nos pacientes submetidos à terapia multimodal adjuvante (36 meses *versus* 27 meses), melhora da sobrevida geral em 3 anos (50% *versus* 41%) e na sobrevida livre de doença em 3 anos (48% *versus* 31%).

Terapia paliativa

A terapia paliativa é reservada aos pacientes com doença metastática, com doença incurável. É importante insistir que o tratamento paliativo deve ter como foco principal a manutenção da qualidade de vida do paciente (conceito extremamente complexo de se estabelecer, já que é dependente direto de condições intrínsecas a cada ser humano).

Alguns esquemas para casos de estádio IVB:

- Associação de cisplatina + 5-fluoracila a cada 28 dias
- Associação de cisplatina + irinotecano a cada 3 semanas
- Associação de oxaliplatina + capecitabina por 14 dias a cada 3 semanas
- Paclitaxel, em dose semanal em monoterapia, é particularmente útil em pacientes com má *performance*.

Recomendações gerais:

- A qualidade de vida dos portadores de câncer de esôfago em fase avançada depende de se conseguir evitar (ou minimizar) sua disfagia, o que é possível com o emprego de *stent*, terapia a *laser* ou terapia fotodinâmica e até mesmo braquiterapia com alta taxa de dose
- A manutenção de condições nutricionais razoáveis é medida fundamental, especialmente nos casos selecionados para cirurgia ou quimiorradioterapia. Nesse sentido, gastrostomias ou jejunostomias alimentares podem fornecer o aporte calórico-nutricional necessário
- A colocação de *stent* no esôfago costuma ser indicada em casos de fístulas traqueobrônquicas, seguida de tratamento quimioterápico sistêmico exclusivo.

Capítulo 267

Câncer Gástrico

Vinicius Gomes da Silveira e Orlando Marques Vieira

Introdução

Em 5 anos, a sobrevida total dos pacientes com câncer gástrico é de 15%, mantendo-se baixa. Nos tumores diagnosticados precocemente, esta cifra pode chegar a 90%, daí a importância do diagnóstico precoce.

Epidemiologia

A incidência está em declínio no Ocidente com 10 casos por 100.000 habitantes. Entretanto, no Oriente (Japão), a incidência é altíssima, são 780 casos por 100.000 habitantes. Algumas regiões da América do Sul e Europa Oriental também apresentam grande número de casos. Quando grupos de pessoas emigram de regiões de incidência alta para as de incidência baixa, tendem a alcançar, em algumas gerações, as taxas habituais de seu novo ambiente. É mais frequente nos homens do que nas mulheres, na proporção de três para dois casos. Em 70% das vezes ocorre acima dos 50 anos. É mais comum nos negros do que nos brancos. Com a queda da incidência, deixou de ser a neoplasia mais comum, passando a ocupar a sétima posição entre as mais frequentes.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer do estômago estimados para o Brasil em 2012 é de 12.670 homens e 7.420 mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 13 casos novos para cada 100.000 homens e de 7 casos novos para cada 100.000 mulheres. Em 2010, de acordo com dados do INCA, ocorreram 22.035 mortes por câncer gástrico, sendo 8.633 homens e 13.402 mulheres.

Fatores de risco

Muitos fatores têm sido associados ao aumento de risco de neoplasia gástrica, são eles:

- Meio ambiente: a ingesta de alimentos defumados ou compostos de nitrosamina. Estudos em animais têm mostrado que hidrocarbonetos policíclicos e dimetilnitrosaminas podem induzir tumores gástricos malignos. Dietas ricas em amido e pobres em proteína animal e vitaminas são também consideradas como fator de carcinogênese gástrica. O trabalho com metais pesados, borracha e asbestos, assim como o tabagismo e o álcool denotam grande risco
- Genético: mais relacionado com sangue do tipo A. Tem sido relatado em grupos familiares, ainda que raro
- Anemia perniciosa: está associada a uma incidência de 10% de câncer gástrico, um risco que é 20 vezes maior que na população normal, e também com acloridria e gastrite atrófica
- Pólipos gástricos: raramente são precursores de câncer gástrico. Os mais comuns são os pólipos inflamatórios (75 a 90%). Os pólipos adenomatosos (10 a 20%) estão associados a câncer gástrico; quando maiores que 2 cm apresentam 40% de risco de malignização, quando menores que 2 cm esse risco é de 1,5%
- Gastrite hipertrófica (doença de Ménétrier): é uma doença inflamatória do epitélio gástrico que apresenta acima de 10% de risco de transformação neoplásica maligna
- Gastrite atrófica crônica: com a metaplasia intestinal, tem sido associada ao câncer gástrico, entretanto, parece não ser condição precursora direta
- Úlcera gástrica crônica: o risco de desenvolver um carcinoma é menor que 1%
- Cirurgia gástrica prévia: as ressecções gástricas para úlceras pépticas benignas estão associadas ao aumento do

risco de câncer gástrico. A maioria dos casos ocorre depois de Billroth II, 5% de risco. Em geral, a neoplasia aparece depois de 15 anos da cirurgia inicial. Provavelmente, a etiologia seja a gastrite decorrente da exposição crônica da mucosa gástrica às secreções biliares, pancreáticas e intestinais.

Estudos têm revelado relação entre infecção por *Helicobacter pylori* e doenças gástricas. O câncer gástrico mostra uma possível associação com *Helicobacter*. O usual é a presença da infecção encontrada em porcentagem maior nos portadores de câncer de estômago.

Patologia

Os adenocarcinomas representam 95% das neoplasias gástricas malignas. Os 5% restantes são constituídos de linfoma (3%), carcinoide, liomiossarcoma e carcinoma de células escamosas. O estômago é o local de maior incidência do linfoma no trato gastrintestinal.

Quanto à localização, os adenocarcinomas situam-se: 35% no canal pilórico e antro, 15 a 30% no corpo e 30 a 40% na cárdia. Nesta última localização, tem havido um aumento considerável da incidência nos últimos anos.

De acordo com a forma de apresentação, na classificação de Borrmann, o câncer gástrico é dividido em quatro tipos (Figura 267.1).

Na classificação de Lauren, os tumores gástricos são divididos em dois tipos histológicos: *intestinal* e *difuso*. O *tipo intestinal* é mais frequente no idoso, bem diferenciado, tende a difundir-se por via hematogênica para órgãos a distância, caracterizado histopatologicamente pela tendência de as células malignas formarem glândulas com variantes papilar, glandular e tubular e também de estar associado a metaplasia e gastrite crônica. O *tipo difuso* é mais comum nos jovens sem história de gastrite, pouco diferenciado, identificado pela falta de formação glandular organizada, composto de células em anel de sinete, tende a difundir-se por contiguidade ou por via linfática e parece apresentar aumento global na sua incidência.

O câncer gástrico tem as seguintes vias de propagação:

- Extensão direta aos órgãos adjacentes
- Linfática: para gânglios regionais (grande e pequena curvatura, tronco celíaco), supraclavicular (gânglio de Virchow), umbilical (gânglio de Sister Mary Joseph). A propagação linfática faz-se por permeação (crescimento lento dentro do lúmen dos linfáticos) e por embolia linfática
- Hematogênica: através de via portal ou circulação sistêmica
- Implante peritoneal: epíplon, peritônio parietal, ovários (tumor de Krukenberg) e fundo de saco (prateleira de Blumer).

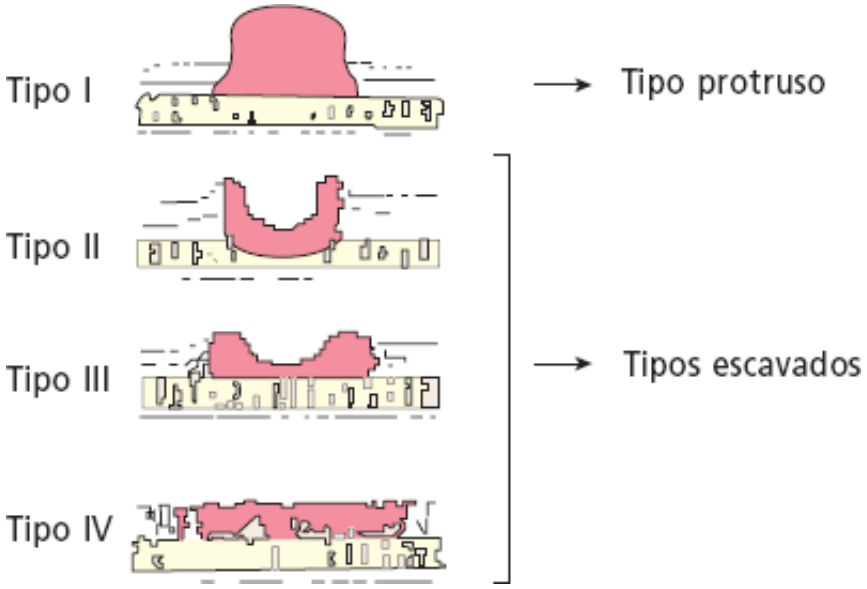

Figura 267.1 Classificação de Borrmann. Tipo I (3% dos casos): polipoide, crescimento intraluminal, não ulcerado. Tipo II (18% dos casos): ulcerado, circunscrito, com bordas nítidas. Tipo III (16% dos casos): ulcerado, bordas irregulares e indefinidas. Tipo IV (63% dos casos): difuso, infiltrante, pode ser ulcerado ou infiltrar todo o estômago (linite plástica).

Quadro clínico

Raramente o câncer gástrico precoce apresenta sintomas. Em nosso meio, a maioria dos casos é diagnosticada como doença avançada, sendo constatados os seguintes sinais e sintomas:

- Perda de peso: 70 a 80%
- Dor e dispepsia: 70%
- Anemia: 40 a 50%
- Massa abdominal palpável: 30 a 50%
- Náuseas e vômitos: 20 a 40%
- Disfagia: 20%.

A hematêmese é rara, o sangue oculto nas fezes é comum; ascite, derrame pleural ou linfadenopatias são sinais de metástases.

Diagnóstico

A única chance de cura do câncer gástrico é por meio de diagnóstico precoce, pois, diferente do câncer avançado, o exame físico não detectará qualquer sinal de metástase a distância e os exames laboratoriais serão normais.

Com o avanço tecnológico e o desenvolvimento da imagenologia (ultrassonografia, tomografia computadorizada [TC], ressonância magnética, radiografia de duplo contraste etc.) e da endoscopia, o câncer gástrico, não só tem sido diagnosticado precocemente, com baixos índices de falso-negativo, como também apresentado melhor estadiamento em relação à sua propagação.

No exame radiológico, a seriografia esofagogastroduodenal (SEED) com duplo contraste (bário e ar ambiente) tem acerto de 90%, com bons resultados na avaliação de úlceras, massas ou lesões infiltrantes e baixa sensibilidade no diagnóstico de lesões em estômagos previamente operados.

A TC tem o acerto de 70% na detecção de nódulos metastáticos regionais, 90% nas metástases hepáticas e 50% para doença peritoneal.

A endoscopia tem 90 a 95% de acerto no diagnóstico do câncer gástrico avançado. Quando associada a biopsias múltiplas, esfregaço e citologia do lavado gástrico ocorrem melhora do índice de acerto.

A ultrassonografia abdominal, procedimento não invasivo, é de fácil execução e grande utilidade no rastreamento de metástases a distância, principalmente no fígado.

A ultrassonografia endoscópica (USGE) tem maior efetividade no estudo da parede gástrica, no que concerne ao grau de infiltração tumoral; na avaliação dos gânglios regionais e na invasão de estruturas circunjacentes. Não tem especificidade para identificar metástases a distância.

A limitação da TC e da USGE na avaliação de doença peritoneal tem determinado a utilização da laparoscopia para evitar a laparotomia desnecessária em pacientes com doença metastática disseminada.

O escaneamento mediante tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan, *positron emission tomography-Scan*) tem menor efetividade que a TC helicoidal e a USGE em definir linfonodos comprometidos em níveis I e II, 48% contra 69% e 90%. No entanto, pode localizar metástases a distância do local cirúrgico melhor que os outros exames de imagem; apresenta maior especificidade também no diagnóstico de metástases hepáticas dos cânceres do aparelho digestório.

O emprego da laparoscopia na avaliação pré-operatória tem sido cada vez mais indicada, exceção feita nos casos que tenha sido planejada cirurgia paliativa para complicações como sangramento ou obstrução.

Classificação e estadiamento

Atualmente existem várias classificações para o câncer gástrico. O sistema mais adotado mundialmente é o TNM (tumor, linfonodo regional e metástase) da American Joint Commission on Cancer (AJCC). A classificação é aplicável somente aos carcinomas, e deve haver confirmação histológica da doença:

- T: tumor primário
- N: envolvimento linfonodal
- M: metástase a distância.

A classificação TNM pode ser resumida como a seguir:

- Tumor primário (T):
  - TX: tumor primário não pode ser avaliado
  - T0: não há evidência de tumor primário
  - Tis: carcinoma *in situ* (tumor intraepitelial sem invasão de lâmina própria)
  - T1: tumor limitado à mucosa e a submucosa
  - T2: tumor invade a muscular própria ou subserosa
  - T2a: tumor invade a muscular própria
  - T2b: tumor invade a subserosa
  - T3: tumor penetra a serosa, mas não invade órgãos adjacentes
  - T4: tumor invade estruturas adjacentes
- Envolvimento linfonodal (N):
  - NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados
  - N0: ausência de metástases em linfonodos regionais
  - N1: 1 a 6 linfonodos regionais com metástase
  - N2: 7 a 15 linfonodos regionais com metástase
  - N3: mais de 15 linfonodos regionais com metástase
- Metástase a distância (M):
  - MX: presença de metástase a distância não pode ser avaliada
  - M0: ausência de metástase a distância
  - M1: metástases a distância
- Estadiamento:
  - Estágio 0: Tis, N0, M0
  - Estágio IA: T1, N0, M0
  - Estágio IB:
    - T1, N1, M0
    - T2a/b, N0, M0.
  - Estágio II:
    - T1, N2, M0
    - T2a/b, N1, M0
    - T3, N0, M0.
  - Estágio IIIA:
    - T2, N2, M0
    - T3, N1, M0
    - T4, N0, M0.
  - Estágio IIIB: T3, N2, M0
  - Estágio IV:
    - T4, qualquer N, M0
    - Qualquer T, N3, M0
    - Qualquer T, qualquer N, qualquer M1.

Os linfonodos regionais são os perigástricos ao longo da pequena e da grande curvatura e os localizados ao longo das artérias gástricas esquerda, hepática comum, esplênica ou celíaca. O comprometimento de outros linfonodos intra-abdominais, tais como os hepatoduodenais, os retropancreáticos, os mesentéricos e os para-aórticos, é classificado como metástase a distância.

Os linfonodos, de acordo com a sua localização, são divididos em *nível 1* (perigástricos) até 3 cm, *nível 2*

(extragástricos) de 3 a 5 cm e *nível 3* (para-aórticos, hilo hepático e mesocólon), recebendo a seguinte designação numérica (Figura 267.2).

A classificação TNM é a mais recente, de 1997, cuja principal modificação é relativa ao N. A estratificação deixou de ser feita de acordo com a localização dos linfonodos, passando-se a considerar o número de linfonodos positivos. É importante ressaltar que um mínimo de 15 linfonodos devem ser avaliados para um estadiamento correto.

Tratamento

O tratamento com proposta curativa do câncer gástrico é eminentemente cirúrgico.

A quimioterapia e a radioterapia (adjuvante, neoadjuvante e paliativa) tradicionalmente sempre apresentaram resultados pouco encorajadores. A quimioterapia pode ser feita em duas etapas com três ciclos neoadjuvantes, seguidos de ressecção cirúrgica curativa e três ciclos de quimioterapia adjuvante, se o paciente tolerar. Pode-se fazer exclusivamente a quimioterapia neoadjuvante (seis ciclos) e operar o paciente, evitando assim a quimioterapia adjuvante. Os protocolos adotados são para quimioterapia sistêmica com docetaxel (Taxoterene®) + cisplatina (Platiran®, Bioplatino®, Platistine®, Platinil® etc.) + 5-fluoruracila (Faudfluor®, Fluoro-uracila®, Fluouracil® etc.) ou 5-fluoruracila (Faudfluor®, Fluoro-uracila®, Fluouracil® etc.) + cisplatina (Platiran®, Bioplatino®, Cisplatyl® etc.) + epirrubicina (Epirrubicina®, Farmorubicina CS®, Rubina®, Farmorubicina RD®). A radioterapia teria indicação nos tumores avançados com sangramento e nos tumores da cárdia obstrutivos. A radioterapia adjuvante é controversa e recomendada em casos específicos. Pacientes com margens de ressecção positivas e pequeno número de linfonodos examinados ou com grande número de linfonodos comprometidos provavelmente seriam beneficiados com a radioterapia adjuvante. Está em estudo, com protocolos bem estabelecidos, o uso da radioterapia intraoperatória. É importante ressaltar que, com exceção da terapêutica cirúrgica, todas essas alternativas ainda são temas de intenso debate na literatura, não estando plenamente estabelecidas como condutas obrigatórias.

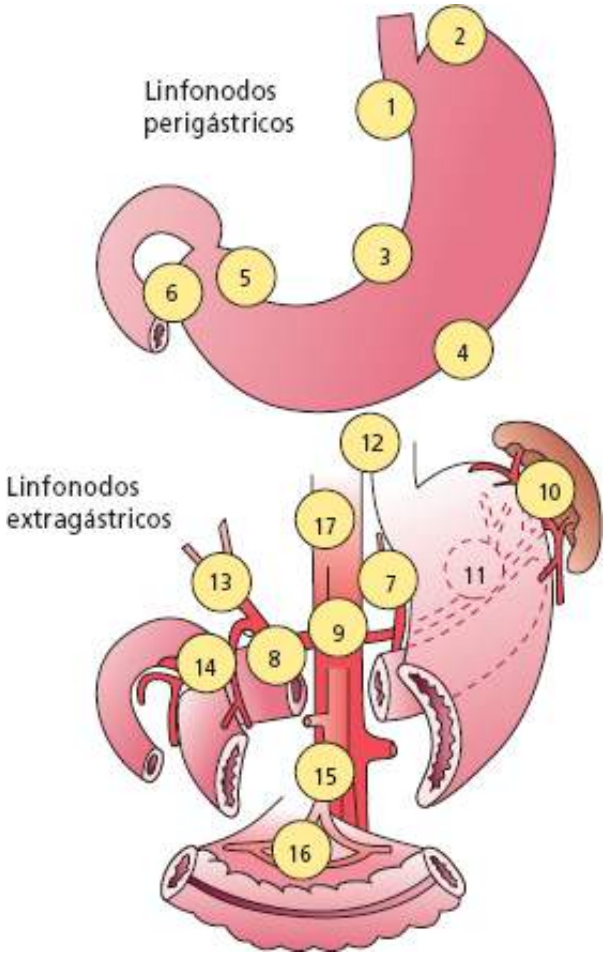

Figura 267.2 Linfonodos regionais. *Nível 1* (perigástrico): *1* = Cárdia à direita; *2* = Cárdia à esquerda; *3* = Pequena curvatura média; *4* = Grande curvatura – superior e inferior; *5* = Pilóricos superiores; *6* = Subpilóricos. *Nível 2* (extragástricos): *7* = Gástrica esquerda; *8* = Hepática comum; *9* = Tronco celíaco; *10* = Hilo esplênico; *11* = Artéria esplênica; *12* = Paraesofágico. *Nível 3* (paraórticos, hilo hepático e mesocólon): *13* = Ligamento hepatoduodenal; *14* =

Retropancreáticos; *15* = Mesentéricos superiores; *16* = Cólica média; *17* = Paraórtico.

Outra arma no tratamento do câncer gástrico, que se encontra em fase inicial de estudos, mas que pode se tornar um poderoso aliado, é o uso de anticorpos monoclonais radiomarcados para guiar a ressecção de implantes metastáticos microscópicos e/ou radioterapia intraoperatória.

Pré-operatório

Esse período consiste em:

- Anamnese minuciosa
- Exame físico completo, englobando toques retal e vaginal. Atentar para linfonodos (supraclavicular esquerdo) e nódulos cutâneos (particularmente em cicatriz umbilical)
- Exames laboratoriais de rotina pré-operatória. Incluir provas de função hepática
- Radiografia de tórax e eletrocardiograma (ECG)
- Endoscopia esôfago-gastroduodenal com biopsia
- SEED
- Ultrassonografia abdominal
- Avaliações nutricional e imunológica (testes cutâneos de sensibilidade retardada). Em caso de anergia, iniciar nutrição hipercalórica enteral, preferencialmente, ou parenteral pré-operatória
- Biopsia ganglionar e/ou de nódulos cutâneos, se presentes
- Em caso de ascite, punção para exame citológico
- Em caso de obstrução antropilórica, seguir rotina descrita para cirurgia da úlcera duodenal com estenose pilórica
- Preparo mecânico dos cólons na véspera da cirurgia, em casos mais avançados
- Antibioticoprofilaxia com cefalosporina de primeira geração.

Cirurgias indicadas para câncer gástrico

Curativa

A cirurgia por via laparoscópica com linfadenectomia ampliada para câncer gástrico precoce ou avançado é viável, segura e eficaz. É um procedimento considerado como cirurgia avançada em laparoscopia, com curva de aprendizado, e que deve ser executado por cirurgiões experientes e treinados.

No câncer gástrico precoce tem-se realizado ressecções gástricas menores com linfadenectomia modificada com gânglio sentinela negativo. A pesquisa do gânglio sentinela no câncer gástrico precoce é realizada tanto na cirurgia aberta quanto na laparoscópica. A injeção de corantes e/ou radioisótopos na submucosa peritumoral possibilita a identificação dos primeiros linfonodos das cadeias linfáticas responsáveis pela drenagem da região do tumor. O corante azul patente é um dos mais utilizados. Injeta-se, por endoscopia, 0,5 mℓ do corante azul patente V em cada um dos quatro quadrantes do tumor; em poucos minutos obtém-se a coloração dos linfonodos sentinelas que, uma vez identificados, são ressecados para exame histopatológico por congelação. A ausência de doença metastática, resultado negativo, possibilita as ressecções gástricas atípicas, menores, com uma linfadenectomia regional. A detecção, por outro lado, de metástase linfonodal muda a abordagem cirúrgica, sendo necessário um procedimento cirúrgico mais extenso como descrito a seguir.

O tipo de cirurgia a ser realizado depende de dois aspectos principais: localização gástrica do tumor e seu estadiamento.

De acordo com a localização do tumor, as ressecções gástricas deverão englobar os linfonodos envolvidos na drenagem linfática. Segundo a escola japonesa, as cirurgias curativas devem estender os níveis de ressecção em níveis dois e três da drenagem linfática. Entendem-se como ressecção D1 as que englobam os linfonodos do nível 1, D2 as que englobam linfonodos dos níveis 1 e 2 e D3 as que englobam os níveis 1, 2 e 3.

Com base na escola japonesa, é indicada a gastrectomia a D2 para tumores classificados até T2N1M0 (estágio II), ou seja, tumores sem envolvimento da serosa do estômago, com metástases apenas para os linfonodos perigástricos (nível 1) e sem evidências de metástases a distância. Os níveis de ressecção são definidos pela

localização do tumor (Tabela 267.1). Os tumores mais avançados não justificam essas ressecções mais extensas, já que o prognóstico é invariavelmente precário.

Em casos selecionados, pode-se considerar uma ressecção D2 para pacientes do estádio IIIA (T2N2M0 ou T3N1M0) desde que o comprometimento da serosa gástrica seja pequeno. Os resultados, entretanto, tendem a ser piores, já que a proposta de abordagem curativa abrange a ressecção de cadeias linfonodais em um nível mais distante daquela com invasão comprovada. Nos casos de comprometimento de cadeias nível 2, deve-se incluir a ressecção dos linfonodos nível 3, que dificilmente são passíveis de ressecção sem aumento importante da morbidez pós-operatória e com benefícios tardios duvidosos.

A maioria dos pacientes portadores de câncer gástrico, particularmente aqueles com doença avançada, apresenta graus variados de hipovolemia e requerem hidratação e/ou transfusão sanguínea pré-operatória, que devem ser iniciadas 3 a 4 dias antes da cirurgia.

O tumor avançado, determinado pela presença de ascite neoplásica, prateleira de Blumer e metástase a distância, enquadra-se em um critério de inoperabilidade, que, no entanto, é considerado relativo, dependendo das condições clínicas do paciente e da existência de complicações. Muitos desses pacientes devem ser submetidos à laparotomia para realização de cirurgias paliativas, para tratamento ou prevenção de complicações, que podem melhorar sua qualidade de vida.

Tabela 267.1 Agrupamento dos linfonodos regionais de acordo com a localização do tumor gástrico.

Localização do tumor	Linfonodos		
	N1	N2	N3
Antro	3, 4, 5, 6	1, 7, 8, 9	2, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Corpo	1, 3, 4, 5, 6	2, 7, 8, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 16
Fundo/cárdia	1, 2, 3, 4	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 16

As cirurgias de ressecção podem ser classificadas quanto à presença de lesão residual em:

- R0: remoção completa do tumor
- R1: presença de tumor microscópico residual
- R2: presença de tumor macroscópico residual.

Tática cirúrgica

Na cirurgia por via laparoscópica a necessidade de treinamento em cirurgia avançada impede a realização do procedimento em vários lugares. O procedimento minimamente invasivo possibilita um pós-operatório imediato melhor quanto ao quadro álgico e menor trauma da parede abdominal. Como a cirurgia do câncer gástrico necessita, na maioria dos casos, uma linfadenectomia ampliada, a maioria das cirurgias são realizadas por via aberta, laparotomia.

Na via aberta, laparotômica, a incisão cirúrgica proposta é a mediana, a partir do apêndice xifoide até cerca de 3 a 4 cm abaixo da cicatriz umbilical. Inventário completo da cavidade para estadiamento. O último local a ser examinado é o da tumoração. Tumores com invasão extensa da serosa, presença de linfonodos nível 3 comprometidos e metástases hepáticas não são passíveis de ressecção curativa e devem ser considerados para ressecção paliativa. Invasão do hilo hepático, fixação posterior (pancreática e aórtica) e carcinomatose peritoneal são critérios de irressecabilidade. Retirar sempre o grande omento nos tumores ressecáveis.

Neoplasias do antro gástrico

Gastrectomia subtotal de três quartos ou quatro quintos com a margem superior da ressecção a pelo menos 5 a 6

cm da lesão macroscópica e secção do duodeno 3 a 5 cm abaixo do piloro. Reconstrução em estilo Billroth II, pré-cólica, com alça aferente longa e jejuno-jejunostomia laterolateral à maneira de Braun. A reconstrução do trânsito pode ser feita em estilo Billroth I, desde que as condições locais sejam favoráveis (Figura 267.3). Linfadenectomias nível 1 e nível 2 (Figura 267.4).

Neoplasias do corpo gástrico

Nos pacientes classificados como passíveis de sofrer abordagem *curativa*, a cirurgia indicada é a gastrectomia total com pancreatectomia distal e esplenectomia. Reconstrução do trânsito por meio de esofagojejunostomia terminolateral à Roscoe-Grahan, em Y-de-Roux, transmesocólica, com bolsa inframesocólica. Havendo possibilidade, a anastomose deve ser feita com grampeadores mecânicos circulares intraluminares (Figura 267.5). Outras técnicas podem ser adotadas, tais como: Paulino, Laurence, interposições de alça, aplicados hoje os princípios que são relacionados com o Y-de-Roux. É feito desvio das secreções alcalinas e bolsa jejunal, ou não (Figura 267.6). Linfadenectomias nível 1 e nível 2 (Figura 267.7).

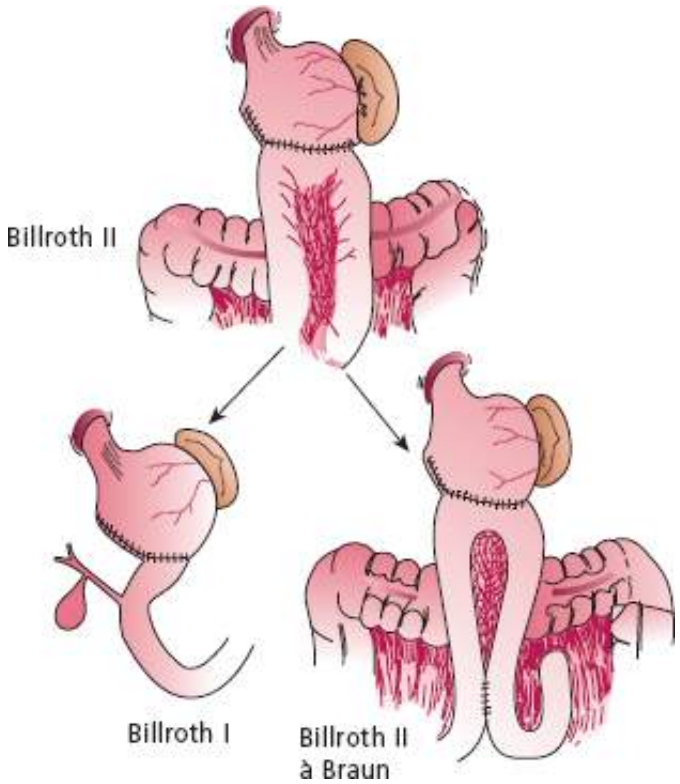

Figura 267.3 Reconstrução do trânsito digestivo após gastrectomia subtotal.

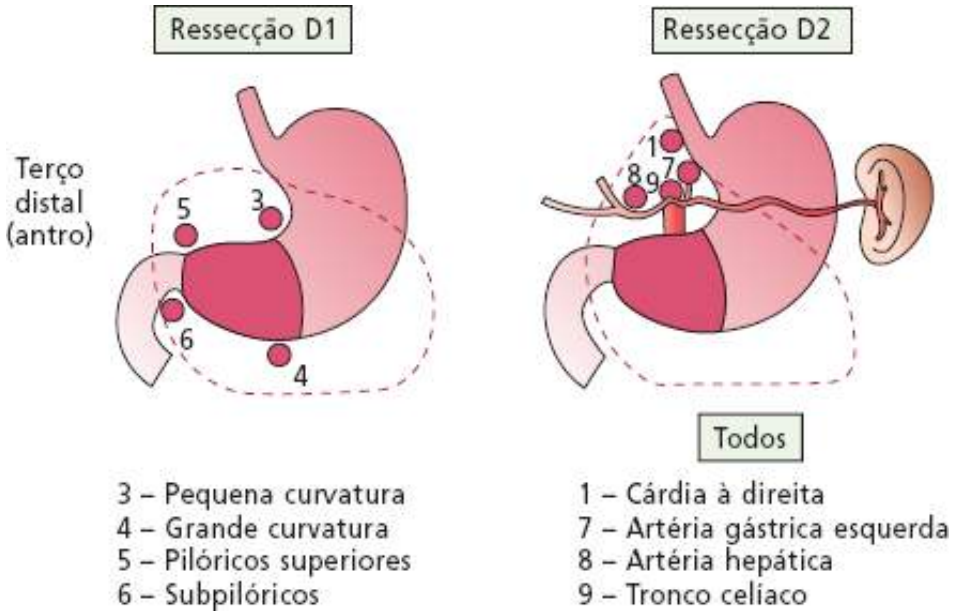

Figura 267.4 Linfanedectomia gástrica.

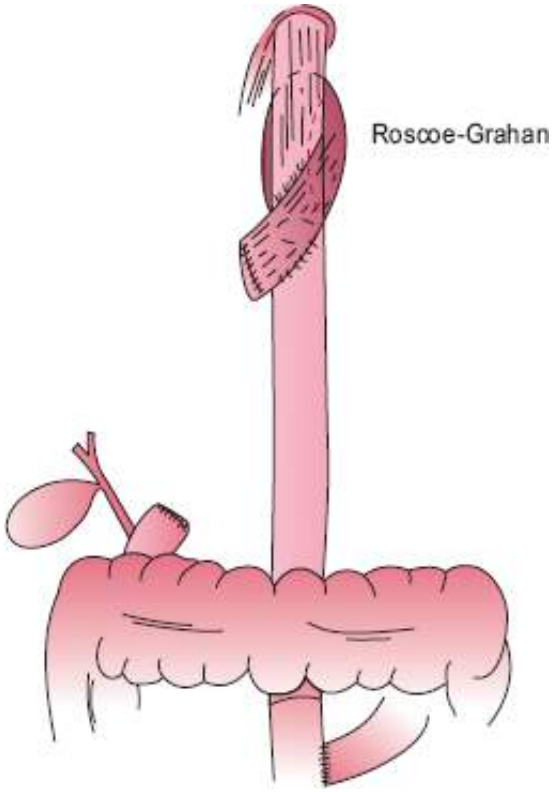

Figura 267.5 Esofagojejunostomia pela técnica de Roscoe-Grahan.

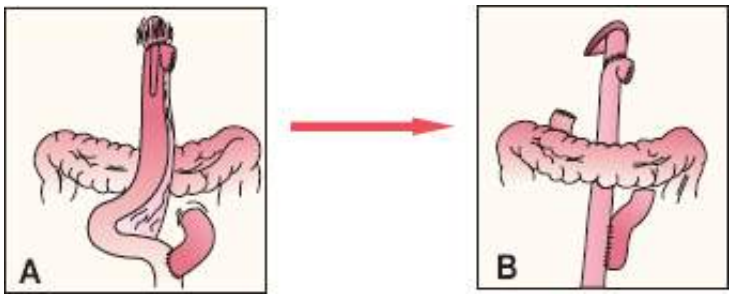

Figura 267.6 **A.** Esofagojejunostomia em Y-de-Roux. **B.** Esofagojejunostomia com construção de bolsa de Paulino.

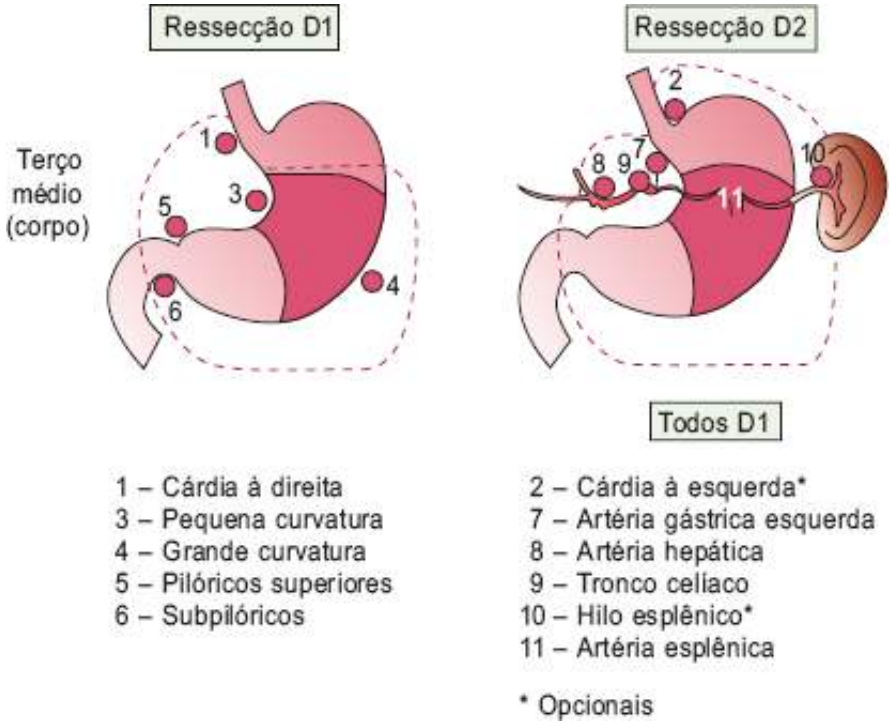

Figura 267.7 Linfanedectomia gástrica.

Neoplasias do fundo gástrico e/ou cárdia

A cirurgia indicada é a esofagogastrectomia total por via abdominal. O hiato esofágico é aberto superiormente e a reconstrução do trânsito por esofagojejunostomia realizada conforme descrito para os tumores do corpo gástrico. Linfadenectomias nível 1 e nível 2 (Figura 267.8).

Paliativa

As cirurgias paliativas são realizadas com *ressecções* e/ou *derivações*.

Ressecções

As ressecções gástricas paliativas são largamente aceitáveis atualmente, tendo em vista as melhores condições de suporte pós-operatório, que determinam morbidez e mortalidade relativamente baixas. A ressecção de tumores, ainda que avançados, é capaz de melhorar a qualidade de vida desses pacientes, reduzindo o risco de sangramento, perfuração e obstrução.

Nos *tumores distais* a ressecção paliativa segue o padrão descrito para as ressecções curativas das lesões do antro, sem linfadenectomia. A reconstrução deve ser feita sempre à maneira de Billroth II.

Pacientes portadores de neoplasias do *corpo gástrico*, sem condições locais favoráveis à ressecção curativa, devem ser, sempre que possível, submetidos à gastrectomia subtotal alargada, mantendo-se pequeno coto gástrico para anastomose, gastrojejunal em estilo Billroth II, como descrito anteriormente. Não há indicação, nesses casos, para ressecção pancreático-lienal. Em casos excepcionais, admite-se gastrectomia total paliativa desde que sejam previstos os benefícios evidentes para o paciente. Nesses casos, a reconstrução pode ser feita por meio de esofagojejunostomia terminolateral em alça, com cerclagem da alça aferente próximo à anastomose e jejunojejunostomia laterolateral à maneira de Braun a 35 a 40 cm da anastomose esofagojejunal.

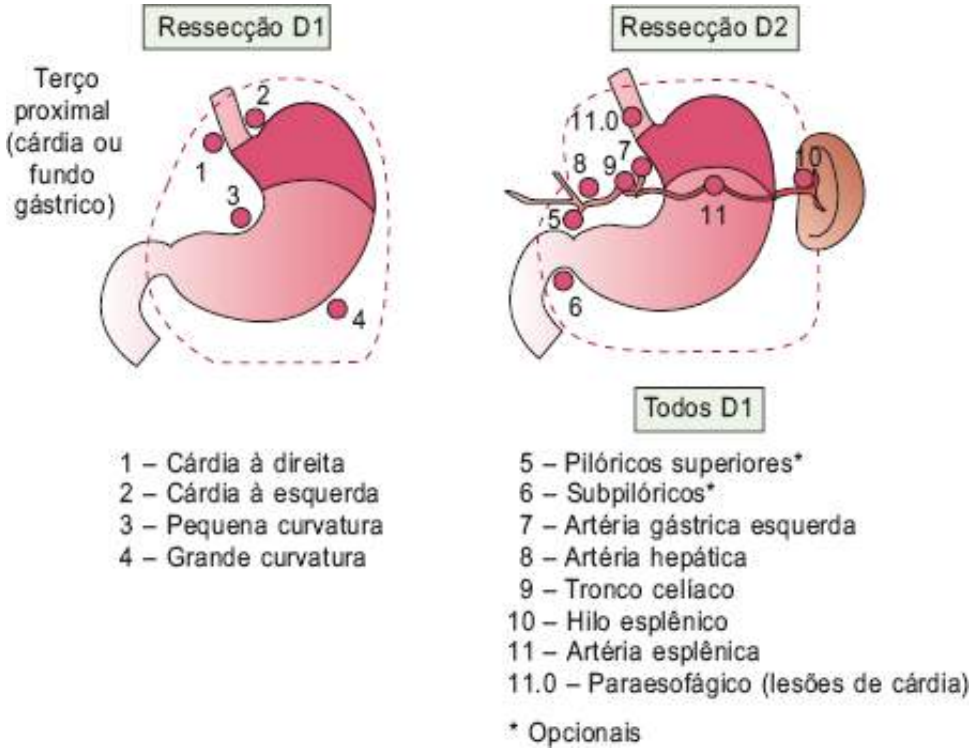

Figura 267.8 Linfanedectomia gástrica.

Nas neoplasias do *fundo* ou *cárdia*, a ressecção paliativa implica gastrectomia total ou em gastrectomia proximal ou polar, com reconstrução do trânsito por meio de esofagogastrostomia ou, eventualmente, interposição de alça jejunal à maneira de Merendino.

Derivações

Em grande número de pacientes portadores de câncer gástrico, até mesmo as ressecções paliativas são contraindicadas, em vista da presença de critérios de irressecabilidade ou condições clínicas precárias do paciente. Nesses casos, a paliação deve visar basicamente à manutenção de um trânsito alimentar livre. Nos tumores *distais*

obstrutivos, isto pode ser conseguido por meio de gastrojejunostomia, transmesocólica, se possível, na parede posterior (Figura 267.9).

Nos tumores de *cárdia*, com obstrução e sem condições de ressecção paliativa, a conduta é a introdução de tubos transtumorais (Celestin ou Mousseau), ou simples jejunostomia.

Em alguns pacientes portadores de neoplasias de *antro* irressecáveis, o problema maior pode ser o sangramento tumoral, que, em geral, se agrava com o atrito com os alimentos ingeridos. Nesses casos, uma possibilidade de paliação é a cirurgia de Devine, em que o *antro gástrico* é isolado mediante transecção gástrica e sutura do segmento distal. O trânsito alimentar é mantido por meio de gastrojejunostomia proximal (Figura 267.10).

Pós-operatório

A conduta pós-operatória a ser seguida é a mesma descrita para pacientes portadores de úlcera péptica e submetidos à cirurgia de ressecção gástrica.

Nos pacientes submetidos à gastrectomia total, recomenda-se a introdução de um cateter nasoentérico, com a extremidade distal abaixo do "Y" ou do Braun, para alimentação enteral precoce no pós-operatório. No primeiro dia de pós-operatório pode-se iniciar o gotejamento de glicose a 10% e, com o início do peristaltismo, nutrição enteral.

Antes de iniciar a alimentação oral, por volta do sétimo dia de pós-operatório, proceder à esofagografia com contraste iodado para avaliação da anastomose esofagojejunal. Na ausência de trajetos fistulosos, a alimentação oral é reiniciada, e a sonda de nutrição enteral é retirada.

A drenagem profilática da cavidade peritoneal ao nível do coto duodenal ou da anastomose esofagojejunal não deve ser realizada de rotina. Nos casos em que se julga necessária a sua realização, os drenos devem começar a ser mobilizados entre o terceiro e o quarto dia de pós-operatório, e, na ausência de fístulas, totalmente retirados entre o sexto e o sétimo dia de pós-operatório.

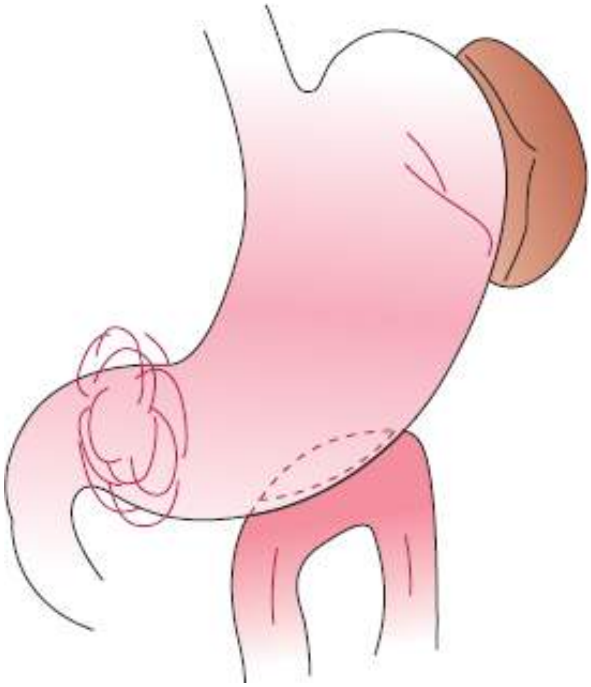

Figura 267.9 Gastrojejunostomia transmesocólica.

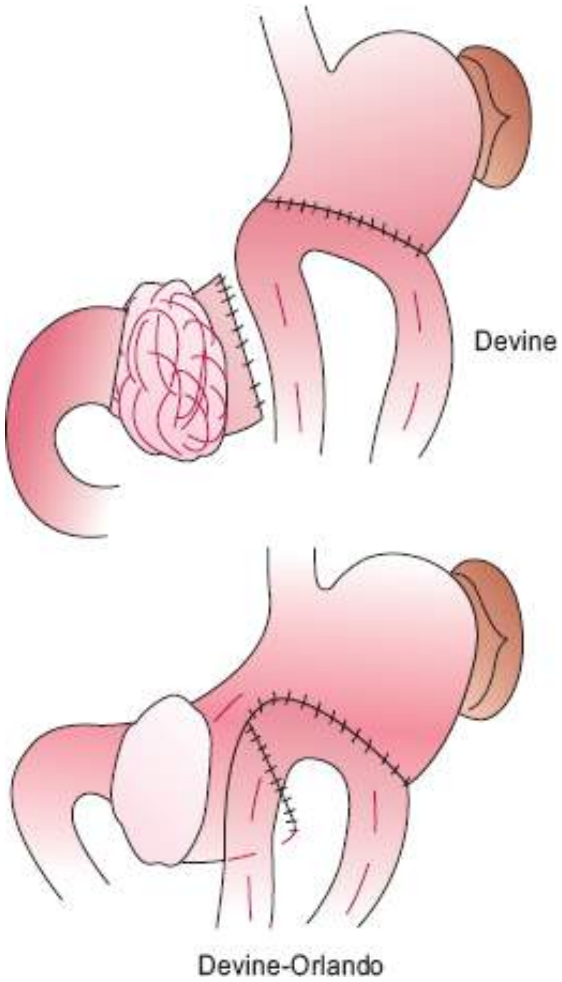

Figura 267.10 Gastrojejunostomia proximal.

Capítulo 268

Câncer Hepático

Marcel Autran Cesar Machado e Marcel Cerqueira Cesar Machado

Introdução

Entre os tumores malignos que acometem o fígado, destacam-se os tumores metastáticos e os primários. O objetivo deste capítulo é abordar os tumores hepáticos malignos primários com ênfase no carcinoma hepatocelular (CHC) e, dentre os tumores secundários, as metástases de origem colorretal.

Tumores malignos primários

Epidemiologia

Os hepatocarcinomas são o mais frequente dos tumores malignos primários do fígado. O CHC está entre os tumores mais frequentes do aparelho digestório e tem uma incidência variável, dependendo da região estudada.

O CHC é responsável por cerca de um milhão de mortes por ano em todo o mundo. Sua incidência vem crescendo na Europa e África e constitui um dos grandes problemas de saúde no Sudeste Asiático. Ele pode chegar a cerca de 30 casos por 100.000 habitantes ao ano em regiões de alto risco para a doença como no sul da Ásia ou norte da África, enquanto em regiões de baixo risco (p. ex., o norte da Europa ou América do Norte), a incidência é de cerca de 2 casos por 100.000 habitantes ao ano.

No Brasil, o número de publicações de séries cirúrgicas ainda é pequeno.[1] A incidência do CHC não é conhecida por falta de registros adequados, embora descrições de séries mostrem que esse tumor é mais frequente no Espírito Santo, Bahia e Amazonas.[2]

O CHC afeta predominantemente pacientes do sexo masculino da quarta a sexta décadas de vida e a relação entre pacientes dos sexos masculino e feminino varia de 4 a 7:1 de acordo com diferentes estudos.[2] As crianças não estão isentas da doença, especialmente em áreas onde a hepatite viral é endêmica. Em Taiwan, o CHC é a quinta neoplasia maligna pediátrica mais frequente.[3]

Fatores de risco

A associação entre CHC e cirrose presente em 73 a 83% dos pacientes asiáticos[5] e em 50% dos pacientes na França, sendo estes últimos relacionados com etilismo crônico, está bem estabelecida.[2,4,6] O CHC está presente em 20 a 80% das necropsias de pacientes portadores de cirrose qualquer que seja a etiologia, enquanto 80% dos pacientes com CHC necropsiados apresentavam cirrose hepática concomitante.[2]

As hepatopatias virais B e C têm sido implicadas no aparecimento do CHC. O papel etiológico do vírus da hepatite B está bem estabelecido por evidências clínicas e epidemiológicas.

Em Hong Kong, 80% dos pacientes com CHC apresentam infecção pela hepatite B e 7% pela hepatite C.[7] Estudo realizado no Japão mostrou diminuição da incidência de positividade ao antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) com aumento significativo de pacientes com hepatite C.[5] No Brasil, a associação entre a infecção pelos vírus das hepatites B e C, alcoolismo crônico e o aparecimento do CHC já foi verificada por diversos autores.[8] A frequência e a associação com esses agentes podem variar de acordo com a região brasileira estudada.[2]

O CHC geralmente se desenvolve a partir de uma hepatopatia crônica. A incidência do CHC vai depender do tipo de doença hepática existente[9] (Tabela 268.1).

A infecção pelos vírus das hepatites B e C constitui importante fator de risco. Outros fatores são a hemocromatose e a cirrose de origem alcóolica. O CHC em fígado normal é muito menos frequente, representando cerca de 10% dos casos. A duração da hepatopatia contribui para o aparecimento da doença com maior risco após 20 anos de evolução.

Quadro clínico

O CHC tem um amplo espectro de manifestações clínicas variáveis em função da incidência e da região estudada. Em áreas de alta incidência geralmente o aparecimento é súbito com quadro de massa palpável, dor abdominal e emagrecimento progressivo. Em áreas de baixa ou média incidência o padrão clínico é o de uma hepatopatia crônica previamente diagnosticada. Suspeita-se de CHC pela descompensação hepática sem causa aparente, emagrecimento e ascite rebelde e/ou hemorrágica, hepatomegalia e icterícia.[2]

A gravidade do CHC é explicada pela manifestação tardia dos sintomas e sua associação com hepatopatia crônica. A melhora dos resultados no tratamento do CHC nos últimos anos decorreu de rastreamento dos indivíduos de maior risco, possibilitando uma detecção precoce do tumor. Com isso, um grupo maior de pacientes tem se beneficiado de ressecção hepática em estágio precoce da neoplasia, quando o tumor é pequeno e o paciente é assintomático.

A apresentação clínica do CHC depende, principalmente, da extensão da neoplasia. Os sintomas mais comuns da doença avançada são dor abdominal, emagrecimento e astenia.[2] Pode ocorrer febre intermitente decorrente de necrose tumoral. Uma apresentação rara, mas grave, é a ruptura espontânea do tumor, que pode ocorrer em 3 a 15% dos casos.[10]

Tabela 268.1 Incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de hepatopatia crônica.

Hepatopatia	Percentual (%)
Hepatite crônica ativa (viral)	42
Hemocromatose	36
Cirrose alcoólica	25
Cirrose criptogenética	25
Cirrose biliar primitiva	3

Icterícia moderada pode ser decorrente da disfunção hepatocelular, geralmente associada à doença terminal com prognóstico reservado ou decorrente de obstrução biliar por invasão direta e/ou por trombo tumoral.[11]

Diagnóstico e estadiamento

A investigação pré-operatória de pacientes com CHC tem como objetivo a confirmação do diagnóstico, localização, determinação da extensão local do tumor e avaliar a presença e gravidade de cirrose hepática associada.

Os exames laboratoriais, como as dosagens de bilirrubina total, aminotransferases, atividade de protrombina e albumina, podem fornecer indícios de alteração ou não da reserva funcional hepática.

Avaliação da reserva funcional hepática

Como o fígado tem muitas e variadas funções, não existe um teste único que possibilite a avaliação precisa da reserva funcional hepática. O risco de insuficiência hepática ainda é imprevisível mesmo quando os testes pré-operatórios são satisfatórios.[12] Exames laboratoriais de rotina, entre os quais bilirrubina total, albumina, aminotransferases e atividade de protrombina, possibilitam a identificação de doentes com alteração da reserva funcional hepática. A alteração desses exames constitui fator reconhecidamente associado a maior morbidade e mortalidade após ressecção hepática. Por esse motivo existem classificações, como a de Child-Pugh,[13,14] que inclui alguns desses exames laboratoriais e aspectos clínicos para avaliar os pacientes portadores de cirrose hepática, e a de Okuda,[15] que utiliza alguns desses parâmetros para avaliação de pacientes portadores de CHC além de outros

métodos como MELDS (*model for end-stage liver disease*), tumor-metástases linfonodais e a classificação de Barcelona (BCLC).

Métodos de imagem

O estudo ultrassonográfico do fígado é o primeiro exame a ser utilizado (Figura 268.1), pois não é invasivo e com profissionais experientes possibilita boa acurácia na detecção do CHC. No entanto, existe a possibilidade de falso-negativos decorrente de forma tumoral infiltrante isoecogênica (cerca de 10% dos casos). A utilização deste método no intraoperatório é útil para a avaliação da integridade da veia porta e das veias hepáticas.

A extensão da ressecção necessária para a completa remoção da lesão e a presença de outras lesões não visualizadas no pré-operatório podem ser avaliadas concomitantemente.[16]

A tomografia computadorizada (TC) pode evidenciar uma lesão que não pode ser visualizada por ultrassonografia, sendo muito útil na detecção do CHC (Figura 268.2). O exame convencional deve ser completado com o emprego de contraste intravenoso, uma vez que algumas lesões só podem ser visualizadas dessa maneira.[2]

Figura 268.1 Ultrassonografia mostra lesão isoecogênica com discreto halo no lobo direito do fígado em paciente cirrótico, compatível com carcinoma hepatocelular.

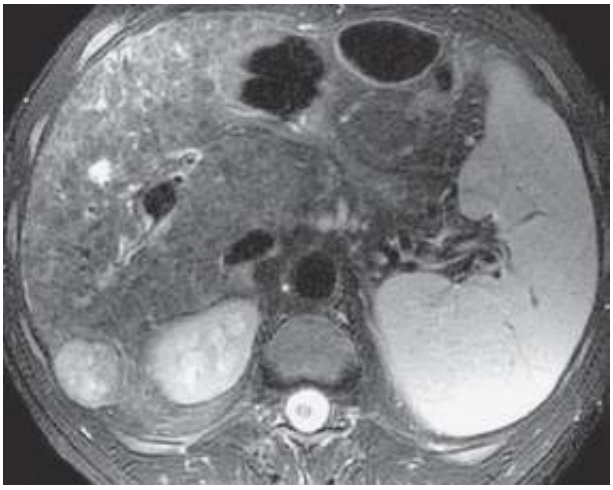

Figura 268.2 Tomografia computadorizada helicoidal mostrando hepatocarcinoma, com realce da cápsula ao contraste intravenoso e necrose central envolvendo segmentos II e III do fígado.

Atualmente a ressonância nuclear magnética é um método importante na detecção de lesões hepáticas focais. O hepatocarcinoma é mais bem detectado nas sequências ponderadas em T2 que podem demonstrar degeneração gordurosa do tumor e invasão vascular. O uso combinado das imagens ponderadas em T1 e T2 e sequências de T2 com contraste paramagnético pode, muitas vezes, diferenciar tumores benignos e malignos (Figura 268.3). Degeneração maligna em fígado cirrótico pode ser suspeitada na presença de lesão hiperintensa nas imagens em T2. O aumento da intensidade do sinal pode ser decorrente de esteatose, hemorragia ou depósito de cobre no tumor. Além disso, a ressonância torna possível a realização de colangiografia e angiografia por reconstrução de imagens que podem ser úteis no planejamento cirúrgico.

A realização de arteriografia hepática é importante em pacientes com CHC. O conhecimento da anatomia vascular hepática é muito útil quando se planeja uma ressecção hepática extensa. Esta modalidade de exame tem sido substituída ultimamente pela angiorressonância com sensibilidade semelhante, porém menos invasiva que a arteriografia.

Marcadores tumorais

O diagnóstico pode ser complementado com a dosagem de marcadores tumorais. A alfafetoproteína (AFP) é o único marcador tumoral de significado clínico comprovado. Uma elevação deste marcador é encontrado geralmente em tumores com mais de 5 cm de diâmetro. Ela está acima de 2 ng/mℓ em cerca de 60 a 95% dos CHC. Entretanto, somente valores acima de 50 ng/mℓ podem ser considerados específicos de CHC, pois algumas afecções podem alterar o valor da AFP.[2]

O uso da AFP também pode ser útil para monitorar o progresso de pacientes após ressecção do tumor. Como a regeneração do fígado normal não induz a síntese desse marcador,[17] um nível sérico persistentemente elevado sugere doença residual e uma elevação súbita após normalização pode indicar recidiva da doença.

Infelizmente, em até 40% dos pacientes com CHC, especialmente aqueles com nódulos pequenos, os níveis séricos de AFP podem estar dentro dos limites da normalidade.

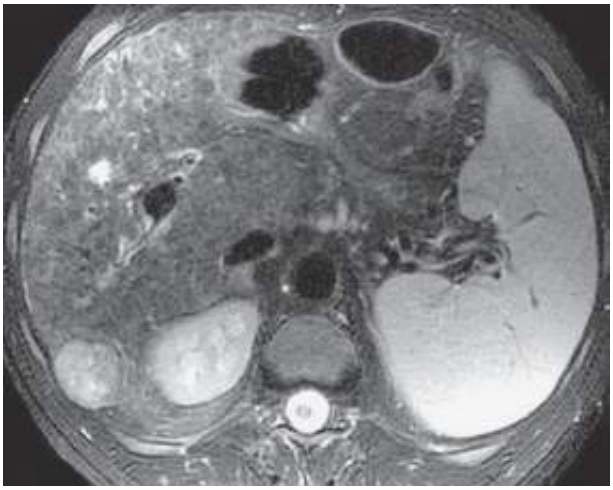

Figura 268.3 Ressonância nuclear magnética em portador de cirrose hepática, mostrando nódulo de hepatocarcinoma em segmento VI. Observar, ainda, fígado com dimensões reduzidas e esplenomegalia.

Biopsia percutânea

John e Garden[18] demonstraram que a realização de biopsia pré-operatória do tumor hepático pode mudar o estadiamento desses doentes, pois observaram a ocorrência de disseminação de células malignas no trajeto da agulha de biopsia. Sempre que possível, esse procedimento percutâneo é evitado, especialmente naqueles pacientes candidatos à ressecção hepática.

Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico de CHC, diversas modalidades terapêuticas podem ser utilizadas.

Entre os métodos não cruentos podem-se incluir a quimioterapia sistêmica ou intra-arterial, radioterapia, quimioembolização, ablação por radiofrequência, alcoolização percutânea, hormonioterapia, imunoterapia, entre outros. No momento atual, os pacientes tratados exclusivamente por esses métodos não apresentam possibilidades reais de cura. São métodos, com efeito, paliativos e utilizados apenas em pacientes que não podem ser submetidos à intervenção cirúrgica ou apresentem doença tumoral avançada ou disseminada. Podem ser utilizados como ponte em pacientes à espera de um transplante de fígado.

Dos métodos terapêuticos cruentos, o transplante hepático e a hepatectomia parcial são os únicos que podem oferecer uma chance real de cura para esses pacientes.

O transplante hepático oferece uma alternativa atraente, pois pode tratar concomitantemente o CHC e a cirrose

hepática subjacente.[19–21] Está obviamente contraindicado em pacientes com fígado normal. O transplante tem como restrição a falta universal de doadores,[19–21] sendo preferencialmente utilizado em pacientes portadores de afecções com melhor prognóstico e sobrevida.

Por outro lado, as ressecções parciais do fígado podem oferecer esperança de cura sem os problemas relacionados com o transplante.

Existem diversos trabalhos que compararam o transplante hepático e a ressecção parcial em pacientes portadores de cirrose.

Estes autores mostraram que as populações de pacientes que se beneficiam da indicação da hepatectomia parcial ou do transplante hepático são diferentes.[19–21]

Hepatectomia parcial

A ressecção hepática visa remover o tecido hepático que contém o tumor primário com margem de segurança adequada, mantendo-se uma quantidade de parênquima que possibilite uma função hepática satisfatória e compatível com a vida.

A existência de cirrose hepática associada, bem como a extensão da lesão tumoral, são fatores limitantes da ressecção hepática. Os pacientes cirróticos apresentam regeneração hepática alterada e por isso têm alto risco de desenvolver insuficiência hepática pós-operatória.[6] A multiplicidade e bilateralidade das lesões neoplásicas não constituem, por si sós, fatores de irressecabilidade. Doença extra-hepática e existência de outras doenças graves associadas constituem contraindicações formais para a realização da hepatectomia parcial.

Nos últimos anos, com o aprimoramento da técnica cirúrgica, desenvolvimento da anestesiologia, melhoria dos métodos de imagem, estabelecimento de protocolos de rastreamento e consequentemente detecção mais precoce do CHC houve diminuição da mortalidade operatória, aumento da ressecabilidade e melhoria da sobrevida tardia dos doentes.

A segurança e a eficácia da ressecção hepática têm aumentado nos últimos 20 anos e estão associadas, em estudos recentes, a uma mortalidade hospitalar de 0 a 10% e sobrevida de 30 a 50% em 5 anos.[22] Houve também grande avanço na técnica operatória, incluindo a utilização de ultrassonografia intraoperatória para detecção de pequenos nódulos satélites ou nódulos a distância, evitando ressecções incompletas ou inúteis. Novos instrumentos de secção do parênquima hepático bem como a menor utilização de derivados sanguíneos foram outros fatores importantes.

Como a maioria dos pacientes portadores de CHC apresenta cirrose concomitante, que não possibilita ressecções amplas, as ressecções segmentares ganharam importância nesse subgrupo de pacientes. O desenvolvimento de novas técnicas tornou possível a preservação máxima de parênquima hepático sem afetar o caráter oncológico da intervenção. Em relação às ressecções anatômicas e não anatômicas, Yamamoto *et al.*[23] analisaram pacientes submetidos à ressecção hepática, utilizando técnica com controle prévio dos pedículos glissonianos,[24] e compararam com outro grupo de doentes que foram submetidos à hepatectomia não regrada. Esses autores observaram melhor sobrevida nos doentes submetidos à hepatectomia com controle prévio dos pedículos glissonianos em análise univariada.

A análise multivariada mostrou que o tipo de operação utilizado foi um fator prognóstico independente para a sobrevida dos doentes com hepatocarcinoma, especialmente naqueles com nódulos satélites.

De maneira análoga, Miyagawa e Kawasaki,[25] com base nos mesmos princípios, estudaram comparativamente pacientes portadores de hepatocarcinoma submetidos a ressecções hepáticas segmentares anatômicas e aqueles submetidos a ressecções não anatômicas. Esses autores observaram melhor sobrevida acumulada e livre de doença no grupo de pacientes submetidos à ressecção regrada. Além disso, apesar de se tratar de pacientes com cirrose hepática, nenhum dos doentes deste estudo apresentou insuficiência hepática. A técnica utilizada neste trabalho de Miyagawa e Kawasaki[25] para a delimitação dos segmentos hepáticos foi a identificação por meio de ultrassonografia intraoperatória do ramo portal correspondente ao segmento e injeção de corante para colorir o segmento hepático afetado conforme proposto por Makuuchi *et al.*[24] Estes trabalhos sugerem que o controle prévio dos pedículos glissonianos poderia impedir o desenvolvimento de metástases intra-hepáticas e ajudar a prolongar a sobrevida desses doentes, quando comparados com pacientes submetidos à ressecção hepática não anatômica.

Apesar da melhor sobrevida observada em pacientes submetidos a ressecções segmentares anatômicas, este tipo

de ressecção não é amplamente utilizado. Isto se deve, provavelmente, à dificuldade técnica de se identificarem os segmentos corretamente.

As técnicas clássicas de ressecção hepática são inapropriadas em lesões únicas e/ou pequenas em que uma quantidade excessiva de parênquima funcionante pode ser desnecessariamente sacrificada e ter consequências desastrosas, principalmente em pacientes com função hepática comprometida. Por outro lado, a hemostasia pode não ser facilmente conseguida em ressecções em cunha não regradas quando o pinçamento do hilo hepático, frequentemente necessário, pode precipitar uma indesejável insuficiência hepática.

Recentemente foi desenvolvida em nosso Serviço uma técnica que utiliza mínimas incisões hepáticas ao redor da placa hilar que possibilita a realização de ressecções segmentares (Figuras 268.4 a 268.6) com segurança, mínimo sangramento e sem a necessidade de pinçamento do hilo hepático.[27,28]

A extensão da ressecção hepática que possibilita a remoção da lesão neoplásica com finalidade curativa permanece indeterminada. A remoção do tecido hepático não tumoral adjacente ao CHC no espécime cirúrgico é absolutamente necessária para a cura. A margem de ressecção é definida como a menor distância medida entre a borda da lesão e a linha de secção parenquimatosa. De acordo com diferentes trabalhos, uma margem macroscópica de 1 cm é considerada adequada.[29]

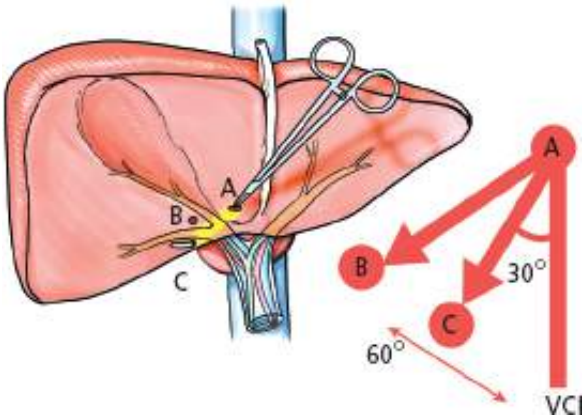

Figura 268.4 Técnica atualmente utilizada: três pequenas incisões sobre a placa hilar são realizadas para reparo dos pedículos glissonianos. Conforme o ângulo de inserção da pinça em relação à veia cava inferior (VCI), é possível identificar os pedículos de cada segmento hepático.[60]

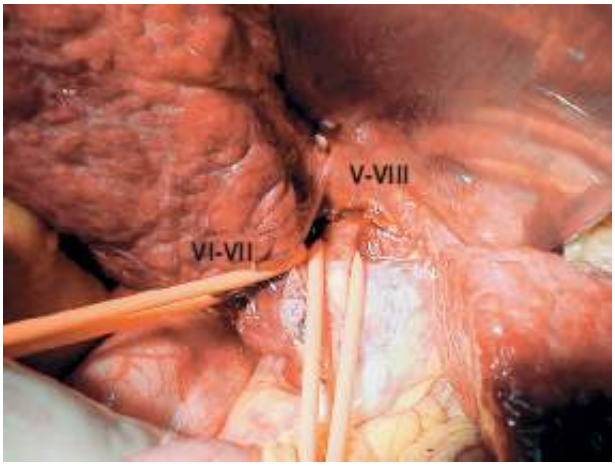

Figura 268.5 Intraoperatório. Após utilização da técnica esquematizada na Figura 268.4, os pedículos glissonianos dos setores anterior direito (V-VIII) e posterior direito (VI-VII) estão reparados com sondas finas de borracha.

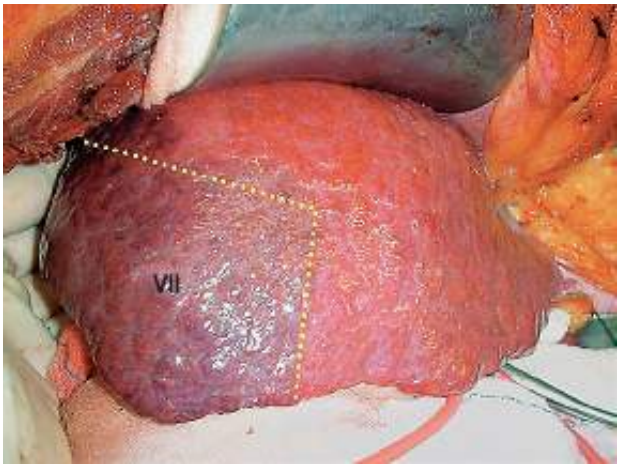

Figura 268.6 Intraoperatório. Após dissecção intra-hepática e acesso ao pedículo do segmento VII, este é pinçado com delimitação de área isquêmica correspondente ao segmento a ser removido.

Alguns aspectos anatomopatológicos influenciam a evolução dos pacientes portadores de CHC após a ressecção hepática. Dentre estes, se destacam o tamanho e o número dos nódulos tumorais, a presença e a invasão de cápsula, a ocorrência de cirrose hepática associada e a existência de êmbolos tumorais.

O CHC pode se apresentar como lesão tumoral única ou múltipla. A multiplicidade do CHC decorre do desenvolvimento sincrônico ou metacrônico por carcinogênese multicêntrica e/ou da disseminação de metástases intra-hepáticas via sistema portal.[30] Este aspecto é muito importante no momento da ressecção inicial e no acompanhamento pós-operatório. As lesões podem ser consideradas de natureza metastática, se houver trombo tumoral no sistema porta, múltiplas lesões satélites circundando o tumor principal ou se um único tumor estiver perto de outro bem maior, mas com o mesmo aspecto histológico.[30]

De acordo com Makuuchi *et al.*,[26] a metástase intra-hepática do CHC se desenvolve a partir da invasão do sistema venoso portal, de modo que toda a área de drenagem suprida pelo ramo portal acometido pode apresentar células tumorais ocultas. Uma adequada ressecção hepática deve incluir, inteiramente, o segmento hepático correspondente. Por este motivo, o estudo microscópico da peça ressecada e a verificação da presença de êmbolos tumorais podem sugerir pior prognóstico oncológico com maior probabilidade de recidiva local, metástase intra-hepática ou mesmo doença residual.

Apesar da grande evolução recentemente observada no tratamento do CHC, apenas uma pequena porcentagem desses tumores é ainda passível de remoção cirúrgica. A hepatectomia parcial é o tratamento de escolha dessa afecção em todos os pacientes sem cirrose e em pacientes com cirrose que não podem ou não apresentam indicação de transplante hepático. No entanto, ela só é realizada com sucesso em pacientes com função hepática preservada.

Transplante hepático

A função do transplante hepático no tratamento de pacientes cirróticos portadores de CHC foi tema de debate durante muitos anos. A avaliação dos resultados iniciais do transplante em pacientes com CHC avançado mostrou enorme índice de recidiva da doença.

Estudos retrospectivos analisando os fatores prognósticos relacionados com a recidiva do CHC no fígado transplantado mostraram que pacientes com tumores em estágios iniciais apresentavam melhor prognóstico que doentes submetidos a hepatectomia parcial. Nesse momento ficou claro que existia uma necessidade urgente de determinar quais pacientes poderiam se beneficiar de uma ou e outra modalidade de tratamento. A partir do estudo prospectivo realizado por Mazzaferro *et al.*,[21] em 1996, os critérios de indicação para o transplante hepático em pacientes portadores de CHC foram definidos e são utilizados no mundo todo, inclusive no Brasil.

Entre os critérios atuais de elegibilidade para o transplante está a presença de tumor único com até 5 cm de diâmetro ou no máximo três nódulos tumorais com diâmetro máximo de 3 cm.

A utilização do transplante hepático em pacientes com esses critérios apresenta resultados semelhantes ao transplante por etiologias não neoplásicas.

Colangiocarcinoma

É o tumor hepático maligno primário mais frequente após o hepatocarcinoma. Desenvolve-se a partir do epitélio biliar e se apresenta histologicamente como um adenocarcinoma que pode ser indistinguível de um tumor metastático. O exame de imuno-histoquímica pode mostrar um tumor de origem biliopancreática.

É classificado segundo sua localização e pode ser intra-hepático, peri-hilar ou distal. O comportamento clínico depende fundamentalmente de sua localização. A forma intra-hepática ou colangiocarcinoma periférico representa cerca de um quarto dos casos.

Pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático geralmente se apresentam com massas hepáticas assintomáticas, perda de peso, saciedade precoce e anorexia. Como este tumor geralmente é assintomático em suas fases iniciais, a maioria dos pacientes apresenta doença avançada no momento do diagnóstico. Em exames de TC ou ressonância nuclear magnética, o colangiocarcinoma pode ser facilmente confundido com hepatocarcinoma ou tumor metastático de origem desconhecida (Figura 268.7). A biopsia percutânea vai revelar um adenocarcinoma que pode não contribuir para o diagnóstico. Ao contrário do hepatocarcinoma, os níveis séricos de AFP são normais. A procura de um tumor primário responsável por metástase hepática será negativa e uma lesão solitária não associada à vesícula biliar em paciente sem cirrose hepática, sem tumor primário detectável, com níveis normais de AFP é sugestiva de colangiocarcinoma periférico. Entretanto, podem ocorrer metástase intra-hepática e crescimento ao longo da árvore biliar. Quando múltiplas lesões são encontradas, o diagnóstico diferencial com metástase hepática é ainda mais difícil. O envolvimento linfonodal é bastante frequente,[31] tem pior prognóstico e pode contraindicar a ressecção hepática.

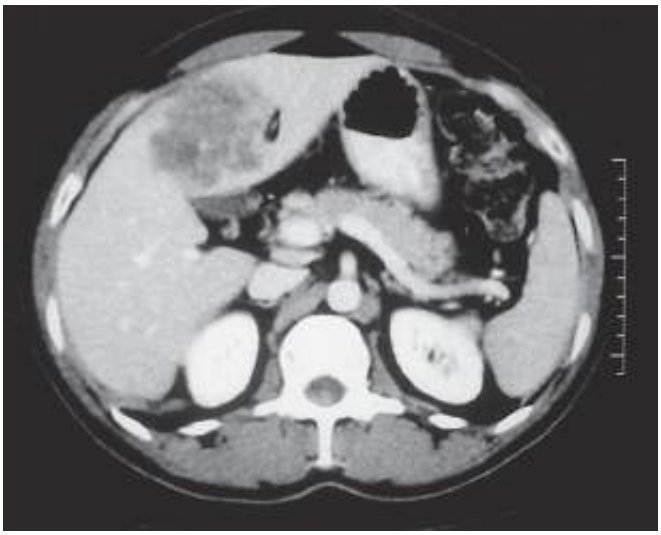

Figura 268.7 Tomografia computadorizada helicoidal mostrando tumor invasivo, único, indistinguível de metástase hepática, que envolve o lobo esquerdo do fígado, paciente com 34 anos, sexo masculino. A investigação exaustiva para localização do tumor primário foi negativa e tratava-se de colangiocarcinoma intra-hepático, submetido posteriormente à ressecção hepática radical.

O transplante hepático tem maus resultados, assim como a quimioembolização. O tratamento de escolha é a ressecção hepática que pode apresentar sobrevida tardia de até 40% em 5 anos.[32] Fatores relacionados com pior prognóstico são a presença de lesões satélites e invasão vascular.

Tumores malignos secundários

Das metástases hepáticas, as provenientes do carcinoma de origem colorretal são as que apresentam melhor resultado à terapêutica cirúrgica. Sua importância decorre de sua grande frequência, pois 50% dos pacientes portadores de câncer colorretal têm ou terão metástases hepáticas e cerca de um terço dos doentes que morrem têm metástases confinadas ao fígado.

Sem tratamento cirúrgico nenhum doente com metástase hepática sobrevive 5 anos, enquanto em várias séries a sobrevida em 5 anos chega a 28 a 39% após ressecção hepática.

Atualmente reconhece-se que a ressecção hepática constitui o único método potencialmente curativo para as

metástases hepáticas de origem colorretal.

Os métodos de imagem são os mesmos utilizados no diagnóstico do CHC, incluindo-se, nas metástases colorretais, a tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*; método de menor valor diagnóstico nos hepatocarcinomas).

Com este método, pode-se avaliar a presença ou não de lesões confinadas ao fígado, o que certamente aumenta a possibilidade de cura dos doentes.

As indicações de ressecção hepática de metástase de origem colorretal incluem atualmente:

- Possibilidade de ressecção radical independente do número, localização e tamanho das metástases
- Ausência de metástases linfonodais no hilo hepático
- Ausência de lesão extra-hepática exceto recidiva local passível de remoção, invasão direta de estruturas adjacentes e metástases pulmonares únicas ou até três passíveis de ressecção.

As técnicas de ressecção hepática para as metástases hepáticas são similares às já descritas para o CHC. No entanto, a ausência de cirrose hepática possibilita ressecções ampliadas, tornando possível a remoção de até 70% do parênquima hepático com segurança[33–35] (Figura 268.8). A evolução técnica possibilita, ainda, a remoção de tumores avançados mesmo com invasão vascular.[36]

Em nossa experiência com 72 doentes operados, a mortalidade cirúrgica foi de 1,38% com sobrevida de 34% em 5 anos.

Em nosso meio existe grande resistência no encaminhamento de pacientes com metástases hepáticas de carcinoma colorretal pela crença infundada de médicos e leigos do mau prognóstico desses doentes. Pacientes são submetidos à quimioterapia ou tratamentos alternativos, negando-se a possibilidade de cura efetiva.

É importante afirmar que nas situações de quimioterapia com regressão das dimensões das lesões o tratamento deve ser interrompido logo que se considere o tratamento cirúrgico possível. A continuidade de quimioterapia pode reduzir as lesões, tornando-as difíceis de serem avaliadas durante a cirurgia, podendo levar a tratamento cirúrgico incompleto e recidiva com linhagens celulares resistentes às substâncias quimioterápicas.

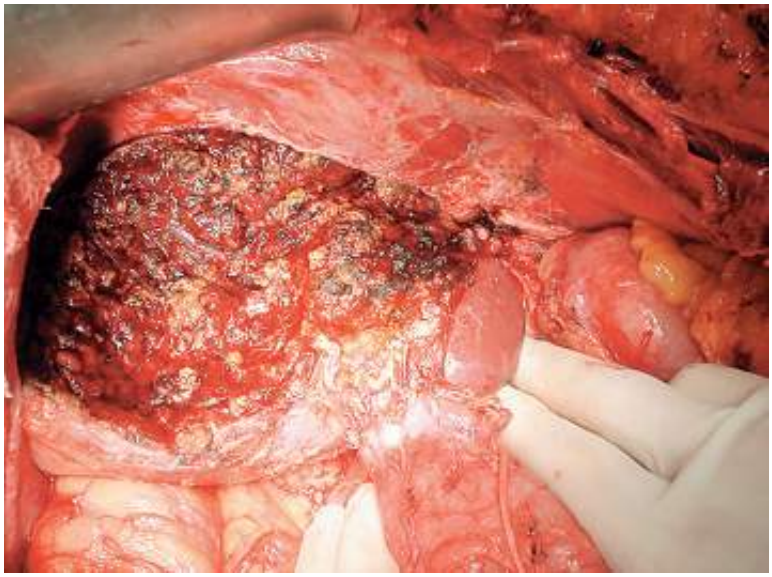

Figura 268.8 Intraoperatório. Aspecto após trissegmentectomia esquerda por metástase hepática de origem colorretal, com remoção dos segmentos II, III, IV, V e VIII. Observar preservação do lobo caudado (segmento I).

Ressecção hepática por laparoscopia

Recentemente, com a introdução de novas tecnologias e o desenvolvimento técnico, tornou-se possível a realização de ressecções hepáticas por videolaparoscopia. Nossa experiência recentemente publicada com cerca de 107 casos mostrou que a ressecção hepática laparoscópica é factível e apresenta excelentes resultados imediatos.

O desenvolvimento da técnica de ressecção hepática por videolaparoscopia necessita de capacitação técnica em cirurgia laparoscópica avançada e em cirurgia hepática. A falta destes conhecimentos pode levar a erros que, em se

tratando especificamente de hepatectomia laparoscópica, pode resultar em sangramento intraoperatório com risco de complicações graves e mortalidade. Com isto em mente, iniciamos treinamento em animais de médio porte que resultou na descrição de modelo experimental.[38]

A aplicação em humanos se iniciou com ressecção segmentar do fígado e o uso de técnica de hemi-Pringle.[39] O aprimoramento técnico contínuo e o intercâmbio de informações com cirurgiões de outros centros fizeram com que os autores pudessem realizar ressecções hepáticas maiores com sucesso.[40]

A experiência com a técnica de acesso glissoniano, desenvolvida pela nossa equipe em cirurgia aberta e utilizada desde 2001 em mais de 400 casos, nos impulsionou a usar esta técnica também na cirurgia laparoscópica.[27,33,41,42]

Recentemente, uma nova estratégia de secção do parênquima hepático[43] durante a hepatectomia direita resultou em redução do sangramento e do tempo operatório. A secção da parte posterior do fígado antes da transeção do parênquima reduz o sangramento das veias hepáticas acessórias que drenam diretamente para a veia cava retro-hepática no momento da inserção do grampeador no fígado.

O uso da laparoscopia resulta em claros benefícios para o paciente, tais como menor dor pós-operatória, preservação da parede abdominal, menor tempo de internação, melhor efeito cosmético, menos sangramento, retorno precoce às atividades profissionais, entre outros. Com isto em mente, aumentamos a indicação do uso da laparoscopia.

A análise da literatura mostra um crescimento exponencial no número e indicações da hepatectomia laparoscópica. Em uma revisão de todos os casos publicados de hepatectomia laparoscópica,[44] realizada em 2009, foram encontrados 2.804 casos. Neste estudo a mortalidade foi de apenas 0,3% e morbidade de 10,5%. No entanto, 45% dos casos foram ressecções em cunha e quase a metade de casos em pacientes portadores de tumores benignos. Apenas 9% dos casos foram de hepatectomia direita (Figura 268.9), ou seja, houve uma seleção dos casos. Quando analisamos os dados de estudos multicêntricos apenas com ressecções maiores, encontramos mortalidade e morbidade significantemente maiores, além disso, o índice de conversão foi de 12,4%.

À medida que este procedimento foi definitivamente inserido no arsenal terapêutico e com menos seleção, os resultados tendem a refletir os resultados reais do método: menor morbidade, menor sangramento e menor mortalidade que em cirurgia aberta. Mortalidade nula, presente nas séries iniciais, reflete seleção dos doentes. A hepatectomia laparoscópica é uma realidade no Brasil, mas ainda não existe qualquer método de ensino deste procedimento nos grandes centros acadêmicos e universitários. Este procedimento, portanto, deve ser realizado em centro especializado e por equipe capacitada. A técnica de acesso glissoniano por via laparoscópica, descrita pela nossa equipe, utilizada atualmente nos maiores centros mundiais, facilita a realização de hepatectomias anatômicas, que apresentam menor risco de complicações e sangramento.

Novas técnicas e melhorias do instrumental têm sido continuamente descritas e atualmente, segundo a nossa experiência, a proporção de pacientes passíveis de ressecção hepática por videolaparoscopia é de cerca de 50% dos casos. Porém a indicação da laparoscopia não pode e não deve prevalecer sobre os princípios cirúrgicos e oncológicos.

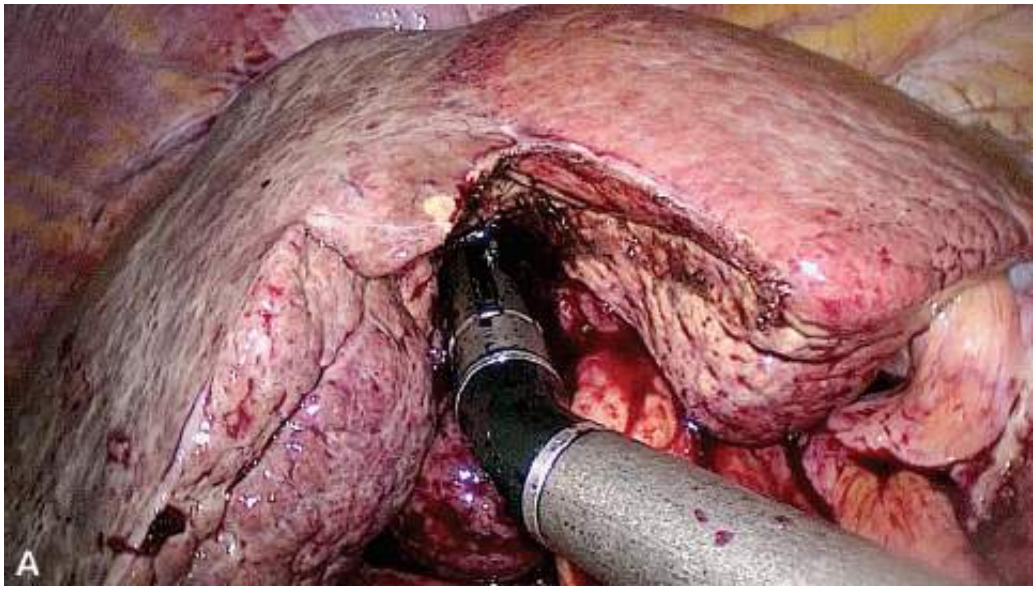

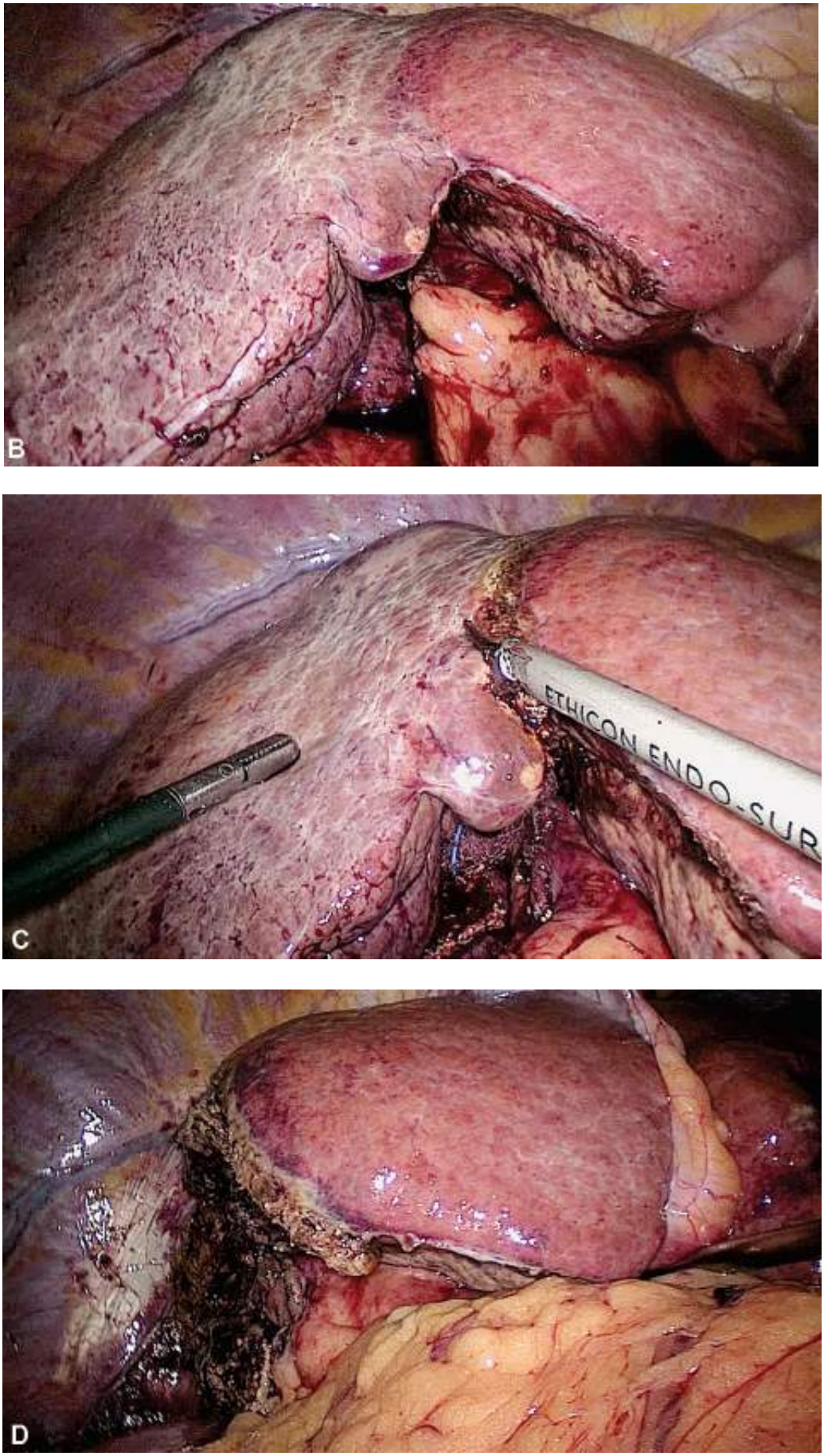

Figura 268.9 Hepatectomia direita laparoscópica em paciente cirrótico com CHC. **A.** Acesso glissoniano ao pedículo direito do fígado (segmentos 5 a 8). **B.** Aspecto isquêmico do fígado direito após a secção do pedículo com grampeador. **C.** Início da secção do parênquima. **D.** Aspecto final após hepatectomia direita totalmente laparoscópica.

Capítulo 269

Câncer de Pâncreas

Marcel Cerqueira Cesar Machado e Marcel Autran Cesar Machado

Introdução

O pâncreas pode ser sede de vários tipos de neoplasias sólidas e císticas de diferentes potenciais de malignidade, cujo conhecimento é fundamental tanto para o clínico, que primeiro examina o doente, como para o cirurgião que executa o procedimento cirúrgico e para o oncologista que indica o procedimento quimioterápico ou radioterápico. De todas as neoplasias do pâncreas, o adenocarcinoma ductal certamente se constitui o mais frequente e o mais grave. Na grande maioria dos doentes, a lesão é sistêmica, não passível, portanto, de tratamento cirúrgico curativo. Apesar de representar apenas 3% das neoplasias recentemente diagnosticadas, o adenocarcinoma ductal do pâncreas é a quarta causa de morte relacionada com o câncer, sendo a segunda causa de morte com relação ao câncer de aparelho digestivo no mundo ocidental.

A ressecção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativo do câncer de pâncreas, no entanto, apenas 15 a 20% dos doentes são passíveis de tratamento já que na grande maioria dos casos tais lesões são tardiamente diagnosticadas pela inexistência de sintomas na sua fase inicial e pela falta de métodos disponíveis para avaliação populacional. Doentes não passíveis de tratamento cirúrgico apresentam sobrevida de apenas 3 a 6 meses.

Desde a primeira descrição de técnica de duodenopancreatectomia inicialmente por Codvilla, na Itália e posteriormente por Kausch, na Alemanha, e principalmente após a popularização da técnica por Whipple houve um lento, mas enorme progresso no tratamento cirúrgico dessa afecção.[1] A mortalidade cirúrgica que acometia 25% nas primeiras publicações foi reduzida a menos de 5% nos principais centros que executam esse tipo de intervenção.

Em nosso serviço, a adoção da técnica de reconstrução do trânsito digestivo, utilizando duas alças isoladas de jejuno para as anastomoses biliar e pancreática, reduziu a mortalidade para 4,5%.[2] Atualmente a mortalidade operatória situa-se ao redor de 1%. No entanto, a mortalidade operatória continua elevada em muitos locais não especializados, o que indica a necessidade de regionalização do tratamento cirúrgico do câncer do pâncreas.

Além dos avanços técnicos, houve enorme avanço no entendimento dos processos moleculares e celulares que interferem no desenvolvimento do câncer de pâncreas embora não se possa, ainda, interferir de modo eficiente em seu desenvolvimento.

Epidemiologia

Em países desenvolvidos, como nos EUA, onde há dados confiáveis, a incidência de câncer de pâncreas aumentou desde a década de 1930 até a década de 1970, permanecendo estável desde então. Embora tenham sido observados alguns casos em idade inferior a 30 anos, a doença é rara antes dos 45 anos, aumentando após esta idade, sendo mais frequente em homens do que em mulheres.

Fatores de risco

Vários fatores de risco estão envolvidos na gênese do câncer de pâncreas. A idade, assim como para outros tipos de câncer, é fator de risco no câncer de pâncreas. A existência de pancreatite crônica, principalmente familiar ou idiopática, constitui fator de risco reconhecido. Além desses, tabagismo, dietas ricas em gordura, obesidade e diabetes tipo 2 constituem fatores de risco para o câncer de pâncreas. Cerca de 5 a 10% dos tumores de pâncreas são de etiologia hereditária.

Quadro clínico

O diagnóstico é frequentemente tardio e fundamentado no quadro clínico dos doentes, havendo poucos dados do exame físico, a não ser nos casos avançados. A inexistência de critérios predeterminados e de um método de rastreamento populacional e a ausência de métodos práticos que possam ser aplicados para detecção de tumores precoces constituem causas do diagnóstico tardio destas lesões.

A maior parte dos doentes se apresenta com dor, perda de peso e/ou icterícia. A dor está presente em 80 a 85% dos casos de tumores avançados ou localmente irressecáveis, sendo, em geral, sintoma de mau prognóstico.

A perda de peso pode ser intensa associada à anorexia ou diarreia com fezes malcheirosas ou franca esteatorreia.

A ocorrência de icterícia sem dor está presente em metade dos casos passíveis de ressecção. Quanto maior for o intervalo entre o início da sintomatologia e o aparecimento de icterícia, maior a impossibilidade de ressecção.

Os tumores de corpo e cauda do pâncreas, geralmente com sintomatologia tardia e índice menor de ressecção, em geral, apresentam-se com dor e perda de peso, enquanto nos tumores da cabeça do pâncreas predominam icterícia e esteatorreia.

A presença de mal-estar epigástrico de etiologia desconhecida, diabetes recente ou piora recente do diabetes previamente existente, ou ainda, crises de pancreatite podem ser sintomas de câncer de pâncreas.

Do ponto de vista do exame físico, os dados sugestivos da doença estão presentes na situação da doença avançada. Sinal de Courvoisier-Terrier (vesícula palpável e icterícia), linfonodo supraclavicular (nodo de Wirchow) ou ascite são sinais de doença generalizada. Pode ocorrer paniculite (doença de Weber-Christian), porém é raramente encontrada.

Diagnóstico e estadiamento

Diversos métodos laboratoriais, radiológicos e endoscópicos estão disponíveis para o diagnóstico do câncer de pâncreas. Do ponto de vista laboratorial, elevações de bilirrubinas e das enzimas canaliculares são comuns nos tumores da cabeça do pâncreas.

O diagnóstico, no entanto, é firmado com base em exames de imagem ou histológicos.

Métodos de imagem

A grande evolução dos métodos de imagem possibilita o diagnóstico de lesões tumorais pancreáticas de pequenas proporções.

A acurácia do método diagnóstico depende mais da capacidade, conhecimento médico e empenho do operador do que do método em si.

Ultrassonografia abdominal

O primeiro exame realizado em doentes com icterícia é, em geral, a ultrassonografia abdominal. A presença de dilatações das vias biliares intra e extra-hepáticas acompanhadas de massa na cabeça do pâncreas sugere câncer de pâncreas, assim como dilatação do ducto pancreático com ou sem massa (Figura 269.1). Este método depende, basicamente, da experiência do operador. Frequentemente, tumores do corpo e da cauda do pâncreas não são detectados por este método devido a interposição de gases, portanto, exame ultrassonográfico normal não exclui o diagnóstico de câncer do corpo e colo do pâncreas.

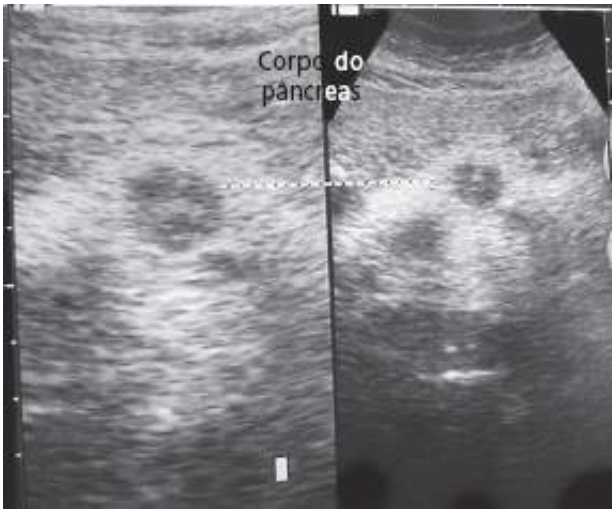

Figura 269.1 Ultrassonografia mostra lesão hipoecogênica em corpo de pâncreas, tratando-se de adenocarcinoma pancreático.

Tomografia computadorizada

A tomografia helicoidal em três fases com protocolo pancreático e com reconstrução coranal e sagital dos principais vasos sanguíneos peripancreáticos possibilita diagnosticar e estadiar a grande maioria dos doentes com câncer de pâncreas (Figura 269.2). A tomografia detecta 90 a 95% de todos os cânceres do pâncreas e prevê a impossibilidade de ressecção em 80 a 90% dos casos, mas não prevê sua possibilidade em mais de 45 a 72% dos casos. Este método também não é ideal para avaliar metástases abaixo de 1,0 cm.

Ultrassonografia endoscópica

A utilização de ecoendoscopia associada à coleta de suco pancreático após administração de secretina para determinação de mutação do gene K-ras presente na grande maioria dos adenocarcinomas ductais pode atingir alta sensibilidade (100%) e acurácia (94%).[3,4]

A ultrassonografia endoscópica parece ser útil nos tumores menores que 2 a 3 cm.

O método também é capaz de avaliar o envolvimento de linfonodos e de grandes vasos peripancreáticos, podendo determinar a possibilidade de ressecção. Pode, ainda, ser útil na realização de biopsias transduodenais em casos duvidosos. É método extremamente útil na avaliação de lesões císticas do pâncreas onde pode determinar sua natureza, a presença ou não de comunicação com o ducto principal e a presença de vegetações possivelmente diagnosticando lesões pré-malignas.

Não temos utilizado, de rotina, a biopsia endoscópica nos tumores do pâncreas, a não ser em casos excepcionais ou nas situações de lesões irressecáveis em que o diagnóstico histopatológico é necessário para o tratamento quimioterápico.

Colangiografia endoscópica

Este método, muito utilizado no passado, pode ser útil nos casos em que a tomografia computadorizada e o ultrassom não revelem a presença de massa pancreática. A sensibilidade e especificidade podem atingir 90 a 95%. A presença de estenoses ou obstruções duplas (colédoco e ducto pancreático) é sugestiva de câncer de pâncreas. Pode ser extremamente útil no diagnóstico das neoplasias intraductais produtoras de mucina e nas neoplasias da papila duodenal nas quais a simples duodenoscopia já faz o diagnóstico da lesão, tornando possível, além disso, coletar material para biopsia.

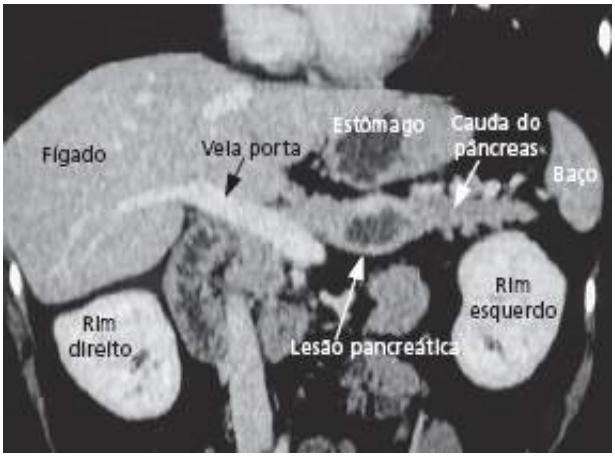

Figura 269.2 Tomografia computadorizada helicoidal com reconstrução em 3D mostra tumor de corpo do pâncreas e sua relação com os órgãos vizinhos. Observar que o tumor não tem contato com o tronco venoso mesentérico-portal.

Ressonância magnética

Tem a grande vantagem de propiciar a visualização do ducto pancreático. É útil no diagnóstico das lesões intraductais e nos tumores do corpo e cauda do pâncreas. A colangiopancreatografia por ressonância, menos invasiva e cada vez mais precisa com o aperfeiçoamento dos equipamentos de ressonância, substituiu a realizada por endoscopia (Figura 269.3).

Marcadores tumorais

O mais utilizado é o antígeno do câncer 19-9 (CA-19-9), um gangliosídeo com a mesma cadeia oligossacarídea que define o tipo sanguíneo Lewis. Cerca de 7 a 10% da população é Lewis-negativa, não podendo produzir CA-19-9, embora em alguns casos a desdiferenciação das células tumorais poderia produzir CA-19-9.

A elevação de CA-19-9 não é específica dos tumores de pâncreas e nem específica de neoplasias, pois lesões benignas (obstrução das vias biliares) e tumores de outras localizações (tumor da via biliar, carcinoma hepatocelular, câncer gástrico, câncer de colo, esôfago e outros) podem ser responsáveis por elevação do CA-19-9.

Níveis acima de 1.000 geralmente estão relacionados com impossibilidade de ressecção e acima de 2.000 podem significar possibilidade muito reduzida de sobrevida além de 1 ano.

Após a cirurgia com intenção curativa a redução dos níveis de CA-19-9 pode significar melhor prognóstico. Do mesmo modo, os níveis iniciais elevados e a não redução após alguns ciclos de quimioterapia significam pior prognóstico.[6]

Biopsia | Citologia

Biopsia percutânea pode ser realizada por meio de agulha fina para aspiração e citologia de massas pancreáticas. A combinação de exame citológico e análise gênica (pesquisa de mutação do gene K-ras) aumenta a sensibilidade do método.

Em nosso serviço, só se tem utilizado tal método quando a massa tumoral é irressecável e é necessária a confirmação diagnóstica para tratamento quimioterápico. O acesso de escolha atual para a biopsia é por meio da ecoendoscopia. Em algumas lesões malignas do pâncreas, biopsias podem levar à disseminação peritoneal e, portanto, à irressecabilidade.

População de risco

Apesar de se reconhecer que os doentes com história familiar de câncer de pâncreas ou pancreatite crônica hereditária podem estar em maior risco de apresentar câncer de pâncreas, não existe no momento método eficaz de vigilância desses indivíduos. Doentes portadores de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2 apresentam risco de desenvolver câncer de mama e câncer de pâncreas e devem ser avaliados por meio dos métodos de imagem disponíveis. A American Gastroenterological Association (AGA) recomenda a utilização de tomografia

computadorizada do abdome e ultrassonografia endoscópica, iniciando-se as avaliações cerca de 10 anos antes da idade em que foi identificado câncer de pâncreas nos familiares.

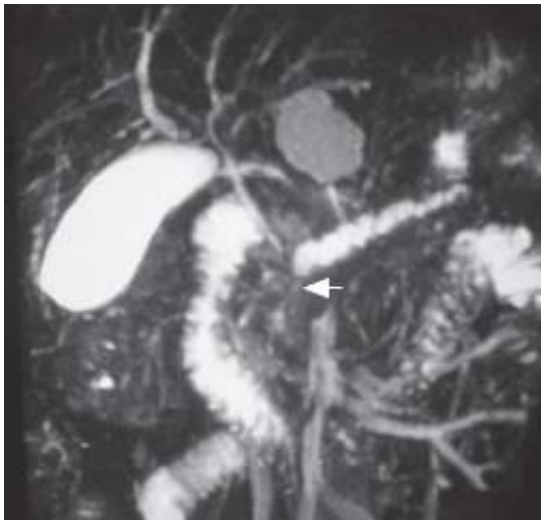

Figura 269.3 Colangiopancreatografia por ressonância nuclear magnética. Observar dilatação do ducto pancreático com *stop* ao nível da cabeça do pâncreas (*seta*). No fígado pode ser visualizada lesão hepática correspondendo a hemangioma.

Massa no pâncreas

Nas situações de doentes nos quais o tratamento cirúrgico não é recomendado, torna-se necessária a confirmação da natureza da lesão por meio do estudo histopatológico, o que possibilitará tratamento paliativo endoscópico, quimioterápico ou radioterápico.

A biopsia com agulha fina pode ser guiada por tomografia computadorizada ou ultrassonografia ou mesmo por ecoendoscopia.

Nos candidatos a ressecção pancreática com massa no pâncreas, as biopsias aspirativas – na tentativa de se obter confirmação histológica da neoplasia –, não estão indicadas e, em geral, não são úteis e não devem ser executadas.

Embora exista possibilidade de se tratar de lesão benigna, mesmo assim está indicado tratamento cirúrgico radical.

Determinação da possibilidade de ressecção

Em nosso serviço, seguimos a conduta tradicional, que consiste em solicitar tomografia helicoidal que possibilita a avaliação das estruturas vasculares e metástases. É importante avaliar a extensão do envolvimento vascular se venoso ou arterial, as possibilidades de ressecção vascular e obviamente a presença de metástases fora da área de ressecção. Na presença de envolvimento vascular com possibilidades de ressecção (*borderline*) pode-se optar por tratamento quimioterápico neoadjuvante para tornar mais fácil a ressecção e selecionar a população de doentes que se beneficiará do tratamento cirúrgico. Mesmo nas situações de comprometimento vascular extenso que significaria impossibilidade de ressecção, executamos cirurgia paliativa como já foi relatado. Nas demais situações, a cirurgia tem intenção curativa.

Tratamento cirúrgico convencional

A despeito dos progressos efetuados no conhecimento das alterações genéticas no câncer de pâncreas, de sua sintomatologia, dos métodos de diagnóstico e principalmente do tratamento cirúrgico, pouco progresso foi feito com respeito à evolução tardia desses doentes.

A sobrevida de 5 anos varia de 5 a 20% após ressecções curativas, dependendo da seleção dos doentes para ressecção.

No entanto, atualmente, a ressecção cirúrgica constitui a única opção terapêutica capaz de propiciar sobrevida

tardia naquele grupo de doentes, nos quais a ressecção é possível.

Os dados referentes à técnica utilizada são resultados de trabalhos retrospectivos.

Em estudo de revisão recente, Stojadinovic *et al.* avaliaram o tratamento cirúrgico do carcinoma de pâncreas sob vários aspectos.[7] Com relação à reconstrução do trânsito pelo método de Whipple *versus* preservação do piloro, não se observaram diferenças importantes entre os dois métodos.

Trabalho recente sugere que a manutenção do antro gástrico e, consequentemente, hipergastrinemia poderia impedir ou retardar a atrofia pancreática pós-duodenopancreatectomia dado o efeito trófico da gastrina sobre o pâncreas.[8]

Este efeito trófico poderia ser uma vantagem, a longo prazo, da preservação do piloro. Esta técnica, no entanto, não deve ser aplicada em casos de tumores da cabeça do pâncreas próximos à segunda porção de duodeno pelo risco de disseminação duodenal intramural.

A presença de metástases linfonodais afeta negativamente a sobrevida dos portadores de câncer de pâncreas submetidos à ressecção com intenção curativa.

Este fato provocou nos pesquisadores a noção de que linfadenectomia extensa retroperitoneal poderia aumentar a sobrevida desses doentes.

Foram realizados poucos trabalhos com poder estatístico de definir diferenças significativas entre linfadenectomia extensa *versus* cirurgia convencional.

Em trabalho recente, Pedrazzoli *et al.* avaliaram, em estudo multicêntrico, os resultados da duodenopancreatectomia com extensa linfadenectomia com a cirurgia convencional.[9] A extensão da cirurgia não interferiu na sobrevida global, mas houve uma tendência maior de sobrevida nos doentes com estágio III, submetidos à cirurgia, com linfadenectomia alargada. Não houve aumento de morbidade ou mortalidade no grupo de doentes submetidos à linfadenectomia alargada.

Outro estudo prospectivo semelhante mostrou resultados similares, ou seja, a linfadenectomia retroperitoneal alargada não aumentou a sobrevida dos doentes submetidos à ressecção pancreática no câncer de pâncreas.[10]

A ressecção do tronco mesentérico-portal durante as duodenopancreatectomias constitui assunto controverso, pois até há algum tempo a invasão do tronco mesentérico portal era considerada como fator proibitivo para ressecção pancreática.

Entretanto, trabalhos recentes demonstraram que em tumores pancreáticos de estágios similares a remoção de segmento do tronco mesentérico portal não interfere na sobrevida tardia desses doentes.[11] Em nosso serviço, a ressecção da veia porta comprometida pela neoplasia é rotina nas situações em que não existe outra contraindicação para a ressecção. Recentemente publicamos uma técnica que facilita sobremaneira a ressecção da veia porta durante a duodenopancreatectomia para tratamento dos tumores que acometem o tronco venoso portal.[12]

A técnica consiste em se iniciar a dissecção da artéria mesentérica superior pela face posterior do pâncreas, deixando a secção da veia porta e sua reconstrução como a última etapa da fase de ressecção (Figura 269.4).

Essa estratégia possibilita ressecar segmentos do tronco venoso portal de até 3 cm sem necessidade de utilizar enxertos (Figura 269.5). Com esta técnica, a necessidade de enxerto diminui,[12] podendo ser empregada em muitas ressecções em que não se planeja ressecar o tronco venoso mesentérico portal, já que possibilita não só a avaliação prévia do comprometimento da artéria mesentérica superior como a remoção dos linfonodos adjacentes a esta artéria. Nos casos em que há necessidade de ressecção extensa da veia porta, utilizamos técnica com enxerto venoso autólogo ou sintético.[13]

A controvérsia referente à execução ou não de ressecções totais está praticamente resolvida. A maioria dos serviços só executa ressecções totais nas situações de tumores difusos, nas lesões localizadas no colo do pâncreas ou nas situações em que após secção do pâncreas para realização de duodenopancreatectomia parcial a margem de secção pancreática está comprometida.

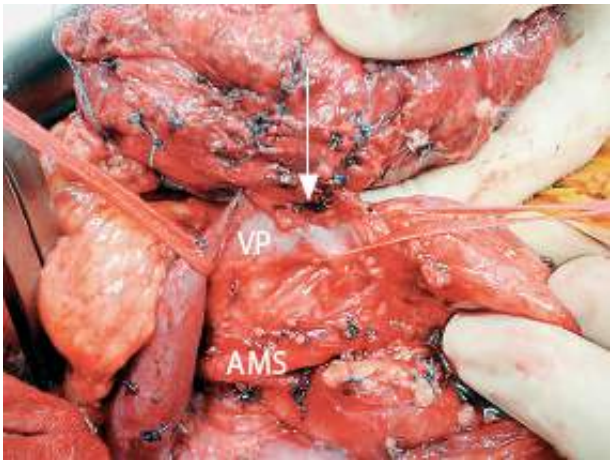

Figura 269.4 Intraoperatório. O duodeno, a via biliar, a cabeça do pâncreas e o jejuno proximal foram dissecados em bloco. O tumor pancreático envolve a veia porta (VP) e, por meio da técnica de acesso posterior ao pâncreas, é possível deixar a peça cirúrgica presa apenas ao tronco venoso mesentérico-portal (*seta*), possibilitando ressecção venosa com controle e segurança. Observar a artéria mesentérica superior (AMS) dissecada com ligadura prévia de seus ramos pancreáticos.

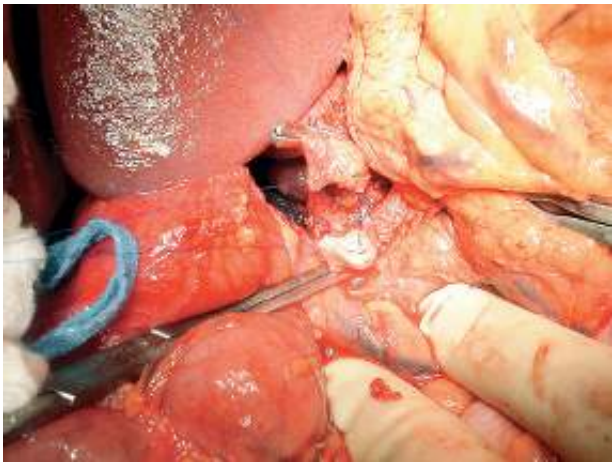

Figura 269.5 Ressecção segmentar da veia porta com anastomose terminoterminal.

A reconstrução do trânsito digestivo após duodenopancreatectomia cefálica constitui ponto controverso. Em nosso serviço, nos últimos 20 anos, temos executado a reconstrução do trânsito digestivo, utilizando duas alças jejunais separadas: uma para a anastomose biliodigestiva e outra para a anastomose pancreaticojejunal com mortalidade menor que 1,5%.[14]

Como as fístulas pancreáticas constituem a principal causa de complicação na duodenopancreatectomia, diversas técnicas de drenagem pancreática têm sido estudadas.

Alguns autores têm proposto anastomose do pâncreas com o estômago, outros com o jejuno. Estudo comparando a anastomose pancreatogástrica e a anastomose pancreatojejunal verificou índice de deiscência semelhante e evolução similar.[15]

Os tipos de anastomose pancreático-entéricas também foram objeto de estudo comparando-se a anastomose terminoterminal com telescopagem com anastomose terminolateral, ducto-mucosa jejunal. Verificou-se maior incidência de fístulas no grupo de doentes com anastomose terminoterminal com telescopagem.[16]

Em nosso serviço, nos últimos 15 anos, temos realizado apenas a anastomose pancreatojejunal terminolateral. A drenagem externa do ducto pancreático é feita em todos os casos em que o ducto é fino e/ou o pâncreas é friável ou com grande infiltração de tecido gorduroso.

Nas situações de pâncreas com fibrose e ducto dilatado, a drenagem ductal é dispensada. Em todas as situações são drenadas as áreas das anastomoses biliar e pancreática.

A oclusão ductal sem anastomose pancreatoentérica está praticamente abandonada pelo número alto de fístulas e insuficiências exócrina e endócrina. Nestas situações, as fístulas pancreáticas ou são de longa duração ou jamais se fecham, obrigando à realização de procedimentos cirúrgicos complementares ou implante das fístulas no tubo

digestivo ou totalização da ressecção pancreática.

A drenagem externa da área pancreática tem sido recomendada por inúmeros serviços, embora existam trabalhos que recomendam a não drenagem. Nossa opinião é de que não há dados seguros de que a não drenagem possa ser utilizada de rotina nas cirurgias pancreáticas.

Nas lesões de corpo ou cauda do pâncreas, a estratégia utilizada em nosso serviço consiste em se iniciar a intervenção com a dissecção dos linfonodos do tronco celíaco com esqueletização das artérias hepática e gástrica esquerda com ligadura na emergência da artéria esplênica e posterior secção do pâncreas com avaliação histopatológicas da margem, ligadura da veia esplênica junto a sua confluência com a veia mesentérica superior, ligadura da veia mesentérica inferior e a seguir dissecção dos linfonodos da artéria mesentérica superior, prosseguindo a dissecção dos tecidos retropancreáticos e, finalmente, a liberação do baço e remoção em monobloco do pâncreas, linfonodos e epíplon e baço.

As lesões do corpo do pâncreas localmente irressecáveis que comprometem o tronco celíaco podem ser tratadas cirurgicamente por meio da técnica descrita por Appleby que consiste na remoção do tronco celíaco desde que a artéria gastroduodenal preservada seja capaz de manter o fluxo sanguíneo para o fígado, estômago duodeno, pâncreas e baço.[17] Realizamos 9 destas intervenções com sucesso, no entanto, em uma delas foi necessário utilizar enxerto arterial para restabelecer o fluxo sanguíneo.[18] Nas situações de lesões neoplásicas da cabeça do pâncreas quando a manobra de oclusão temporária da artéria gastroduodenal revelar estenose do tronco celíaco, pode-se utilizar ou enxertos arteriais ou técnica descrita pelo nosso serviço utilizando a artéria cólica média para o restabelecimento do fluxo sanguíneo no território celíaco.[19,20]

Em casos especiais, quando o tumor está situado no colo do pâncreas e apresenta baixo grau de malignidade (tumores neuroendócrinos, cistadenomas etc.), a operação ideal é pancreatectomia central. Considerando os resultados funcionais a longo prazo, pancreatectomia central é uma técnica eficaz para preservar a função pancreática.[21] Em um estudo comparativo, os resultados após pancreatectomia central (100 casos) foram comparados com um grupo controle (45 pacientes) que foram submetidos a pancreatectomia esquerda estendida por neoplasias no pâncreas médio.[21] Após um acompanhamento médio de 54 meses, a incidência de insuficiência exócrina e endócrina após pancreatectomia central foi de 4 e 5%, respectivamente, em comparação com 38 e 15,6% em pacientes submetidos à pancreatectomia distal.

Tratamento cirúrgico laparoscópico

Cirurgia pancreática laparoscópica tem experimentado desenvolvimento significativo nos últimos anos. A maioria dos procedimentos são pancreatectomias distais e enucleações.[22] As ressecções pancreáticas mais complexas, tais como duodenopancreatectomia,[23] ressecção do processo uncinado[24] e pancreatectomia central[25] são realizadas apenas em centros especializados.

A seleção dos pacientes para a ressecção pancreática laparoscópica leva em conta o tamanho do tumor e localização, diagnóstico histológico e a presença de comorbidades. Como a experiência com a laparoscopia tem aumentado, os critérios de seleção foram ampliados, com a inclusão de pacientes com comorbidades, com tumores maiores e mais proximais. Nossa experiência com ressecções pancreáticas laparoscópicas começou em 2001 com pancreatectomia distal.[26] Da mesma maneira como ocorreu com outros autores, a melhoria de nossa experiência em cirurgia laparoscópica avançada nos possibilitou realizar operações mais complexas, como pancreatectomias centrais, duodenopancreatectomias e ressecção do processo uncinado e em pacientes com comorbidades e com neoplasias malignas.

A pancreatectomia distal laparoscópica com ou sem preservação do baço (Figura 269.6) pode ser considerada padrão-ouro, pois apresenta a mesma segurança, resultados peroperatórios equivalentes ou melhores e resultados oncológicos semelhantes.[22] O mesmo vale para enucleações laparoscópicas (ver Figura 269.6).

Ressecção laparoscópica do colo do pâncreas ou de qualquer segmento no meio do pâncreas não é difícil. No entanto, implica a reconstrução do ducto pancreático principal, que pode, por vezes, ser difícil e perigoso por laparoscopia. A popularidade de pancreatectomia corpo-caudal laparoscópica certamente reduziu o número de pacientes submetidos à pancreatectomia central laparoscópica. No entanto, a pancreatectomia central reduz o risco de insuficiência exócrina e endócrina que a pancreatectomia esquerda pode produzir. Para tumores benignos ou de baixo grau, pancreatectomia esquerda pode remover muito parênquima pancreático funcionante. Devido a este fato,

nos casos com tumor no colo do pâncreas nosso procedimento de escolha é pancreatectomia central (Figura 269.7) com anastomose pancreatojejunal em Y de Roux.[25]

Outra técnica que preserva parênquima pancreático é a ressecção do processo uncinado.[24] Embora seja uma técnica altamente anatômica, existem poucos trabalhos que lidam com a ressecção laparoscópica do processo uncinado. Nós descrevemos o primeiro caso no mundo com uso da laparoscopia para executar esta operação complexa.[24] Ele pode e deve ser utilizado em casos em que o tumor está localizado no processo uncinado do pâncreas e está a uma distância segura do ducto pancreático principal.

Duodenopancreatectomia laparoscópica foi realizada pela primeira vez em 1992, mas somente nos últimos anos tem sido utilizado mais frequentemente. Em uma recente revisão de todos os casos publicados, foram encontrados 285 casos.[27] De acordo com esta revisão, a mortalidade foi de 2%, e a morbidade foi de 48%. Fístulas pancreáticas foram o principal fator responsável pela alta morbidade e mortalidade.[27] Devido a este fato, idealizamos o uso de uma reconstrução em dupla alça jejunal (Figura 269.8) para evitar ou minimizar os efeitos da fístula pancreática, como ocorreu na descrição original da técnica para cirurgia convencional há três décadas.[14,23]

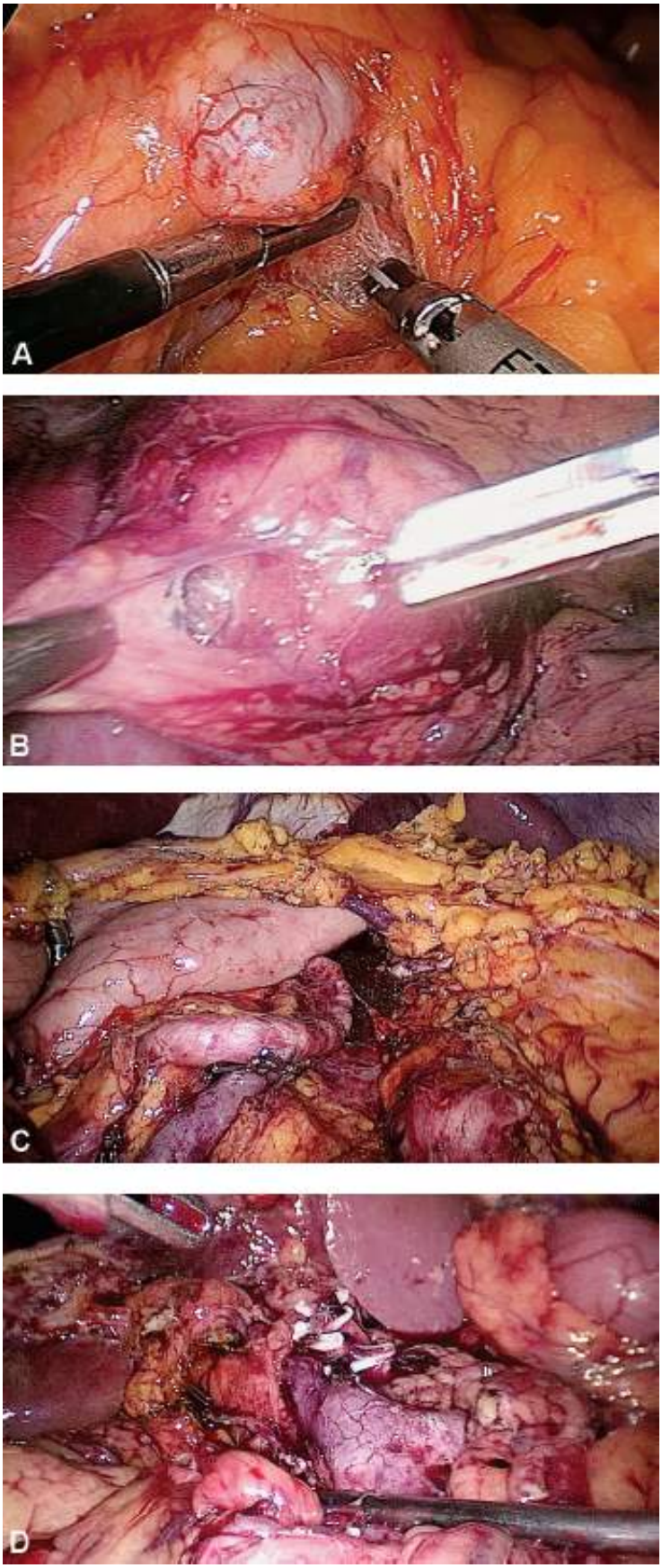

Figura 269.6 Ressecção pancreática por laparoscopia. **A.** Enucleação de tumor neuroendócrino no corpo do pâncreas. **B.** Ressecção do processo uncinado por tumor de Frantz. **C.** Pancreatectomia distal com preservação do baço e vasos esplênicos. **D.** Duodenopancreatectomia total com preservação do piloro, baço e vasos esplênicos.

Outro ponto de discussão recente é o uso da robótica em ressecção pancreática laparoscópica. Apesar de termos realizado a primeira pancreatectomia robótica na América Latina,[28] em 2008, não vimos qualquer vantagem sobre a pancreatectomia laparoscópica. Acreditamos que, dados os altos custos o robô, deve ser reservado para operações mais complexas.

Tratamento de doença metastática

Em 1997, Burris demonstrou que a utilização de quimioterapia à base de gencitabina acarreta benefício clínico em 23,8% dos pacientes, bem como aumento na sobrevida quando comparada à 5-fluoruracila.[29] Desde então, a utilização desta substância com finalidade paliativa é considerada o tratamento *standard*. Recentemente novas combinações de substâncias têm sido utilizadas para o tratamento adjuvante destas lesões com resultados um pouco superiores à gencitabina isolada, porém os avanços, embora promissores, ainda são modestos.[30]

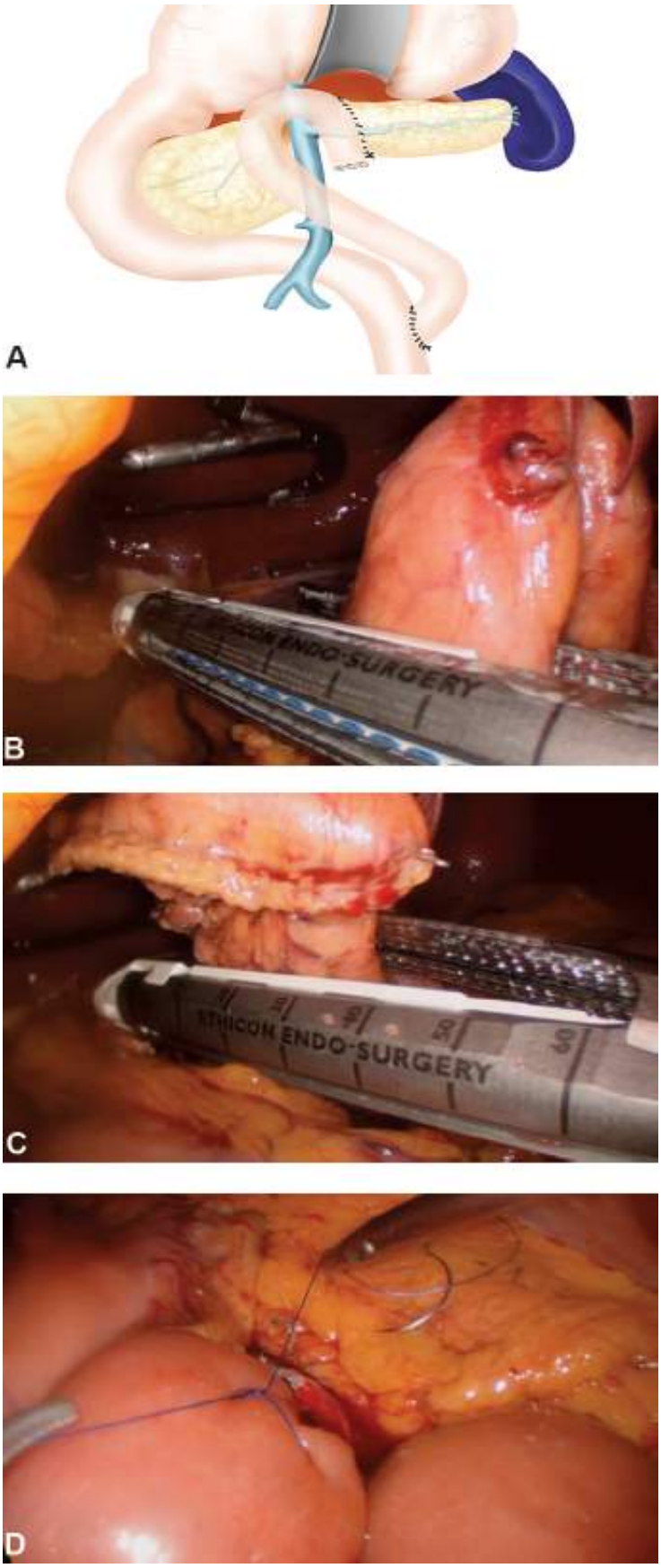

Figura 269.7 Pancreatectomia central por laparoscopia. **A.** Desenho da técnica **B.** Secção proximal do pâncreas com grampeador. **C.** Secção distal do pâncreas com grampeador para retirada da peça. **D.** Anastomose pancreatojejunal

término-lateral ducto-mucosa.

Em doença totalmente ressecada também foi demonstrado o benefício da gencitabina e, recentemente, de outras combinações de fármacos, aumentando o período livre da doença.

Tratamento cirúrgico paliativo

Infelizmente, na maior parte dos doentes o tratamento cirúrgico é exclusivamente paliativo e consiste na realização de derivação biliodigestiva, de preferência hepaticojejunal associada à anastomose gastrojejunal, utilizando técnica desenvolvida no serviço que reduz drasticamente a incidência de vômitos no pós-operatório.[31]

Em casos selecionados, o procedimento paliativo pode ser realizado por videolaparoscopia.[32,33]

Tumores neuroendócrinos

Excluindo os adenocarcinomas ductais, os carcinomas neuroendócrinos são tumores pancreáticos muito importantes e relativamente comuns.

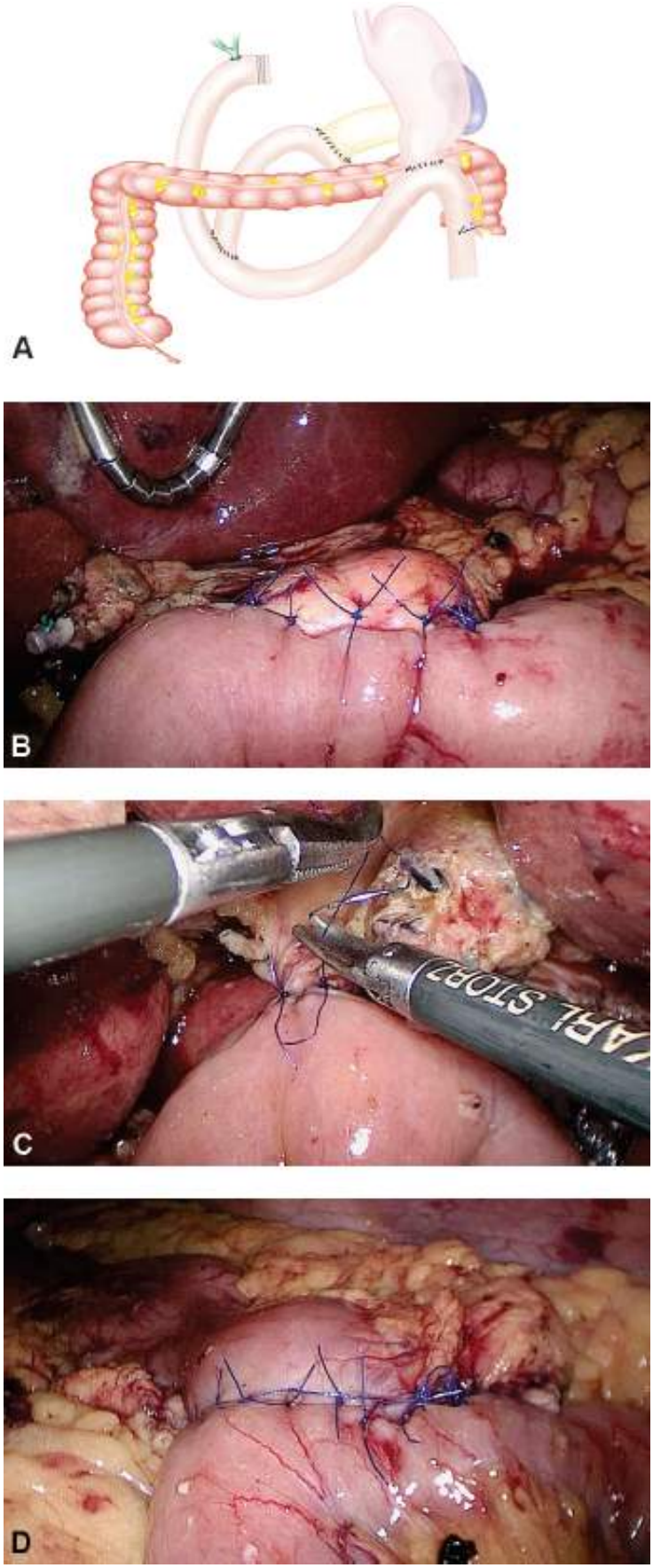

Figura 269.8 Duodenopancreatectomia laparoscópica com preservação do piloro e reconstrução em dupla alça jejunal. **A.** Desenho da técnica. **B.** Anastomose pancreatojejunal terminolateral ducto-mucosa. **C.** Anastomose hepaticojejunal. **D.** Anastomose duodenojejunal terminolateral.

Esses tumores frequentemente sintetizam e secretam múltiplos peptídios que podem causar síndromes clínicas.

Insulinoma

Entre os tumores neuroendócrinos, os mais importantes, em função de sua sintomatologia clínica, são os

insulinomas, cujo diagnóstico clínico é relativamente fácil, embora o diagnóstico de sua precisa localização ainda seja um problema. Raramente a presença de secreção inapropriada de insulina se deve à condição denominada nesidioblastose, que se caracteriza pela proliferação de células produtoras de insulina em estreita relação com ductos pancreáticos, em geral, associada à hiperplasia de ilhotas de Langerhans. Não existe uma formação tumoral propriamente dita, embora a conduta seja eminentemente cirúrgica.

São extremamente raros em adulto. Em nossa experiência, com mais de 80 insulinomas operados, apenas dois casos se enquadram dentro dessa síndrome.

Vários aspectos dos cuidados com essa afecção ainda são controversos e o tratamento cirúrgico se constitui na única terapêutica curativa dessas lesões, de modo que a localização delas é fundamental.

Em trabalho recente publicado pelo nosso serviço, no qual foram estudados 59 casos de insulinoma, chega-se à conclusão de que a investigação extensiva pré-operatória voltada para a localização dessa lesão não é absolutamente necessária, podendo até dar origem a complicações sérias.[34] A combinação de palpação intraoperatória associada a ultrassonografia intraoperatória localizou a maior parte dessas lesões.

Concluiu-se também que a cirurgia deva sempre ser conservadora, evitando grandes ressecções pancreáticas e favorecendo a enucleação no tratamento dessas lesões (facilitada pela ultrassonografia intraoperatória que localiza o ducto pancreático e os grandes vasos).

Com relação aos tumores benignos do pâncreas, as técnicas de ressecção visam sempre à preservação do parênquima pancreático e à preservação do baço, que pode ser mantido nas ressecções do corpo ou cauda, o que tem sido realizado no nosso serviço.[35] No tratamento de lesões benignas do pâncreas nas situações de síndrome adenomatosa múltipla (neoplasia endócrina múltipla tipo 1 [NEM-1]), a conduta difere. Nessas situações, as lesões são múltiplas e frequentemente é necessário executar ressecções pancreáticas.[35]

Insulinomas malignos são raros e compreendem cerca de 6 a 10% dos casos (na nossa experiência 6,7% dos casos) e devem ser tratados com ressecções pancreáticas extensas associadas ou não a ressecções hepáticas, quando indicadas. Dos nossos casos (quatro doentes) apenas um com insulinoma maligno sobreviveu mais de 5 anos.

Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)

São tumores neuroendócrinos produtores de gastrina, causando síndrome de Zollinger-Ellison. São relativamente comuns entre os tumores neuroendócrinos, e em geral são malignos. Sua evolução é lenta e os doentes podem sobreviver por muitos anos.

A evolução tardia desses doentes pode culminar em inúmeras metástases hepáticas e mesmo ósseas. Mesmo nessa situação os doentes podem sobreviver até 3 anos.

O tratamento cirúrgico atualmente consiste na ressecção dos tumores pancreáticos nos casos esporádicos tendo-se o cuidado de investigar o duodeno. Frequentemente, esses tumores se localizam na cabeça do pâncreas, no duodeno e, às vezes, em linfonodos isoladamente.

O problema do tratamento dos portadores de gastrinoma se refere à NEM-1. São síndromes de natureza genética (autossômica dominante) e, além dos tumores do pâncreas, em geral, múltiplos, esses pacientes podem apresentar tumores de paratireoide e adenoma da hipófise. Em geral, a cirurgia das paratireoides deve ser realizada primeiramente. Na nossa experiência, a cirurgia pancreática, dada a possibilidade de metástase, deve ser, de início, mais invasiva. Embora alguns autores proponham a execução de enucleações das lesões cefálicas, exploração do duodeno e ressecção pancreática corpo-caudal, em alguns casos, tivemos recidiva de doença na cabeça do pâncreas acompanhada de metástase hepática.

Atualmente propõe-se a execução de ressecções mais amplas, entre as quais, pancreatectomias totais com linfadenectomia peripancreática.[36]

Os resultados a longo prazo dessa estratégia ainda precisam ser avaliados.

Outros tumores neuroendócrinos

Foram descritos vários tumores neuroendócrinos além dos anteriormente relatados, porém extremamente raros, entre os quais, vipomas, glucagonomas e somatostatinomas.

Tumores de Frantz

Outro tumor relativamente raro do pâncreas é o tumor sólido-cístico denominado tumor de Frantz, cujos primeiros três casos nacionais foram publicados em 1993 pelo nosso serviço.[33] Desde então, operamos mais de 30 casos.[37]

São tumores, em geral, de grandes dimensões, mais frequentes em mulheres jovens, de aspecto sólido-cístico à tomografia computadorizada. Com o advento e a utilização cada vez mais frequente dos métodos de imagem, esses tumores têm sido diagnosticados mais precocemente e, portanto, com menores dimensões.

Apesar de serem considerados malignos, esses tumores raramente apresentam metástases (2 em 34 casos em nossa casuística) e são curados mediante ressecção pancreática.

Dadas essas características, todo o esforço para a ressecção desta neoplasia deve ser feito podendo-se optar, em muitos casos, pela remoção de grandes extensões de segmentos vasculares importantes, como aconteceu em alguns casos de nossa casuística.

Tumor intraductal produtor de mucina

Recentemente têm sido cada vez mais relatados casos de um tipo de neoplasia do pâncreas caracterizada pela presença de proliferação papilar intraductal de células produtoras de mucina.

A produção de mucina afeta o sistema ductal pancreático, que resulta em dilatação, podendo compreender ductos colaterais apenas ou todo o sistema. A natureza dessas lesões vai desde a variante benigna até a lesão maligna com invasão parenquimatosa.

O sintoma, em geral, é dor ou crises de pancreatite, raramente ictérica (nas formas invasivas). O tratamento cirúrgico pode ser curativo na grande maioria dessas lesões.

Os tumores intraductais produtores da mucina podem ser divididos em duas categorias: a que afeta o ducto principal e a que afeta ductos secundários. A diferenciação tem importância quanto à conduta terapêutica e o prognóstico destas lesões. Nas lesões do ducto principal, dada a possibilidade de malignização ao redor de 80 a 100%, o tratamento cirúrgico se impõe. Nas lesões do ducto secundário as indicações cirúrgicas se prendem às dimensões das lesões (acima de 3,5 cm) a presença de vegetações no interior das lesões, icterícia e a existência de sintomatologia, em geral, crises de pancreatite aguda.

As lesões que afetam ductos secundários (ramo do ducto principal) geralmente apresentam melhor prognóstico após a ressecção cirúrgica. A pancreatografia por ressonância nuclear magnética (Figura 269.9) ou, ainda melhor, a pancreatografia endoscópica retrógrada pode revelar grande dilatação do ducto principal com falhas de enchimento no seu interior pela presença de projeções papilares ou fragmentos de mucina e muitas vezes saída de muco pela papila duodenal.

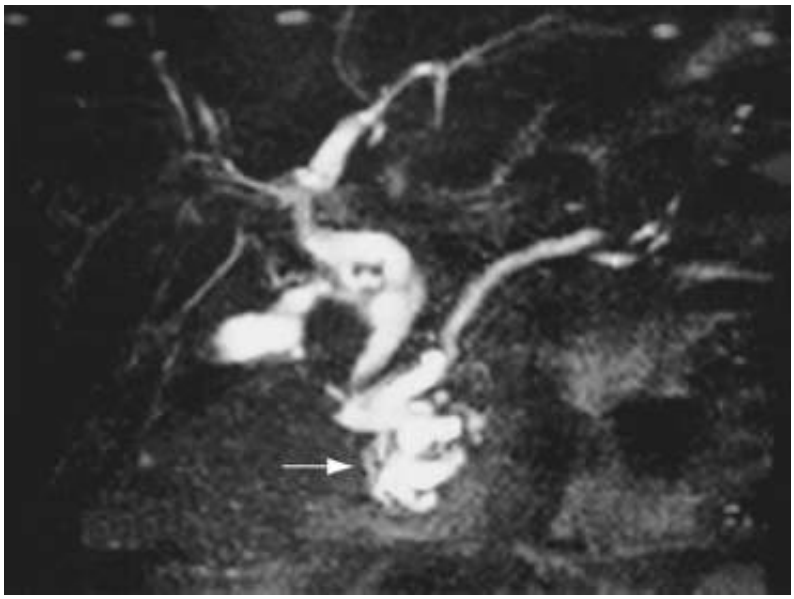

Figura 269.9 Colangiopancreatografia por ressonância nuclear magnética. Observar dilatação segmentar do ducto pancreático (*seta*) sem dilatação a montante do ducto pancreático. O aspecto é típico de tumor intraductal produtor de

mucina e a dilatação deve-se a sua secreção.

Neoplasias císticas do pâncreas

Com o advento dos métodos de diagnóstico por imagem e com seu uso mais frequente em clínicas, as lesões císticas do pâncreas têm-se mostrado cada vez mais prevalentes.

Cerca de 90% das neoplasias císticas do pâncreas são constituídas de cistadenomas mucinosos, cistadenocarcinomas, cistadenomas serosos e tumores intraductais produtores de mucina.[38]

A diferenciação dessas neoplasias dos pseudocistos do pâncreas pode ser feita geralmente por meio da história clínica (crises de pancreatite no passado no caso dos pseudocistos), pelos exames de imagens e eventualmente durante a exploração cirúrgica.

Erros de diagnóstico, que podem ocorrer, levam ao tratamento errôneo e em algumas circunstâncias à disseminação tumoral.[39,40]

Os pseudocistos raramente têm septos e não apresentam projeções intracavitárias e calcificações parietais (peculiar nas lesões tumorais), embora possa haver calcificação no parênquima pancreático.

Uma vez excluído o pseudocisto, é necessário o diagnóstico do tipo de neoplasia, principalmente nos doentes assintomáticos.

Muitas vezes não há como diagnosticar clinicamente tais lesões.

A presença de calcificações parietais, projeções papilares para o interior das lesões císticas, paredes espessas e dilatação ductal a montante pode ser característica das neoplasias mucinosas. Nas lesões serosas pode haver fibrose central e microsseptações.[41]

Durante a exploração cirúrgica, a biopsia da parede da lesão cística pode levar a erro de interpretação. A ausência de revestimento epitelial, geralmente considerado como patognomônico de pseudocistos, pode ocorrer em cistadenomas mucinosos. Em nossa opinião, lesões não devem ser biopsiadas ou puncionadas durante a intervenção cirúrgica, e, uma vez decidido pela cirurgia, devem ser ressecadas (Figura 269.10). Daí a importância do diagnóstico diferencial entre pseudocistos e neoplasias císticas.[41]

Outros tumores

Outros tumores mais raros do pâncreas podem ser encontrados, como os tumores mesenquimais (liomiossarcoma) ou tumores derivados de células acinares ou outros como o tumor gigante celular osteoclástico.[42,43]

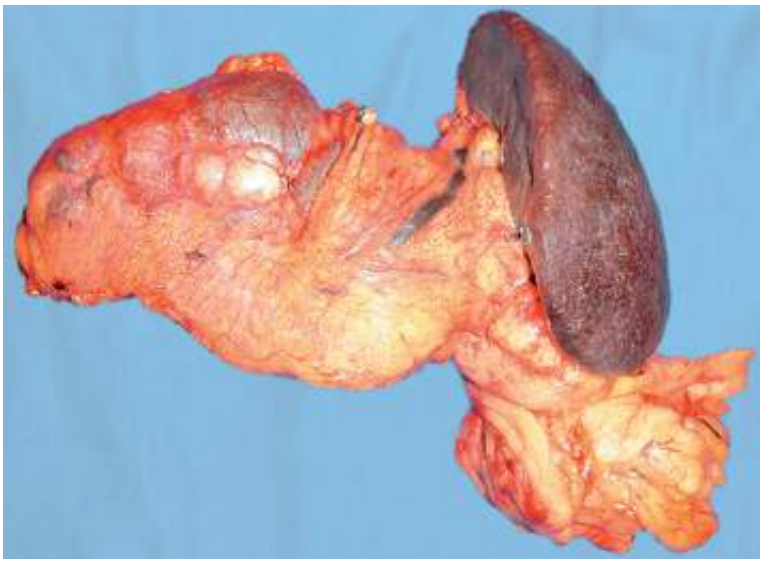

Figura 269.10 Peça cirúrgica correspondente à espleno-pancreatectomia subtotal por cistadenoma mucinoso.

Capítulo 270

Câncer Colorretal

Raul Cutait e Roger Leme da Silva Farias

Introdução

O câncer colorretal constitui entidade nosológica que apresenta características bastante expressivas: é um dos tumores de maior incidência na população ocidental; seu diagnóstico e estadiamento são bastante beneficiados pela tecnologia atualmente disponível; seu tratamento possibilita a cura de mais da metade dos casos. Mais ainda: é possível não só o reconhecimento de populações de alto e médio riscos para essa neoplasia, como também definir programas de prevenção e diagnóstico precoce. Além desses aspectos eminentemente práticos, muito se avançou na compreensão da genética do câncer esporádico e hereditário. Neste capítulo serão tratados os distintos aspectos do câncer colorretal com o objetivo de oferecer ao leitor uma visão ampla sobre o tema.

Epidemiologia

A prevalência do câncer colorretal é bastante variável nas diversas partes do mundo (Tabela 270.1). Sua incidência e mortalidade são muito altas em alguns países e relativamente baixas em outros (Tabelas 270.1 e 270.2). Nos EUA, é a segunda neoplasia mais comum, estimando-se, em 2008, 154 mil casos novos e 52 mil óbitos por essa doença. No Brasil, o câncer colorretal é o quarto tumor mais incidente, ocorrendo em 30 mil pessoas e causando 10 mil mortes em 2011. Entretanto, no Brasil existem enormes variações regionais, com cerca de 22 a 23 casos por 100 mil habitantes no Rio de Janeiro e São Paulo e 1 a 5 casos por 100 mil habitantes em alguns estados do Norte e Nordeste (Tabela 270.3).

De modo geral, as neoplasias colorretais apresentam relação similar entre homens e mulheres. Apesar de esses tumores poderem se manifestar desde a primeira década de vida, eles são mais frequentes após os 50 anos de idade, quando ocorrem mais de 70% dos casos. Os conhecimentos desses dados epidemiológicos são de grande relevância para se construírem políticas públicas de prevenção do câncer colorretal.

Tabela 270.1 Câncer colorretal: incidência e mortalidade em alguns países a cada 100 mil habitantes.

País	Homens		Mulheres	
	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade
Argentina	30,1	14,7	19,1	9,8
Austrália	47,4	18,8	35,9	13,3
Brasil	14,4	6,4	14,3	6,5
Chile	15,8	7,7	15,1	7,8
Egito	4,3	3,9	2,9	2,7
Equador	7,6	4,6	10	5,9
EUA	44,6	15,2	33,1	11,6
Filipinas	18,8	12,1	14,8	9,5
França	40,8	18,2	25,9	11,8

Grécia	19,4	9,7	15,6	8
Hungria	56,6	35,2	33,7	21,2
Japão	49,3	17,3	26,5	11,1
Jordânia	10,2	6,6	9,6	5,9
Líbano	4,6	3	4	2,6
Noruega	43,4	20,1	37,1	16,8
Nova Zelândia	53	23,2	42,2	18,6
Reino Unido	39,2	17,5	26,5	12,4
República Tcheca	58,5	34	32	18

Tabela 270.2 Câncer colorretal: incidência e mortalidade por regiões a cada 100 mil habitantes.

Região	Homens		Mulheres	
	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade
África (Leste)	6,1	5,5	4,1	3,8
África (Norte)	5,1	4,7	4	3,7
América do Norte	44,4	15,3	32,9	11,6
América do Sul	16,4	8,2	14,8	7,4
Ásia (Leste)	20,3	9,6	12,5	6,4
Austrália/Nova Zelândia	48,2	19,1	36,9	14,1
Europa (Central e Leste)	30,1	19,7	20,01	12,9
Europa (Norte)	37,5	17,6	26,4	12,7

Tabela 270.3 Câncer colorretal: incidência e mortalidade no Brasil (por estado) a cada 100 mil habitantes.

Estado	Homens		Mulheres	
	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade
Bahia	2,7	1,4	4,1	1,9
Distrito Federal	14,3	4,1	13,8	4,4
Goiás	10,3	2,9	9	2,9
Maranhão	1,1	0,6	1,3	0,6
Mato Grosso do Sul	13,2	3,8	12,4	4
Minas Gerais	8,9	2,9	10,8	3,8
Paraíba	1,5	0,8	2	0,9
Paraná	8,9	5,7	9	5,7
Pernambuco	3,1	1,7	6,6	3

Rio de Janeiro	23,5	7,8	24	8,5
Rio Grande do Sul	13,7	8,7	14,7	9,4
São Paulo	22,4	7,4	21,9	7,8
Sergipe	2,1	1,1	3,2	1,5

Etiologia

O câncer colorretal é decorrente de alterações genéticas, influenciadas por diversos fatores ambientais e hábitos pessoais.

Aspectos genéticos

O câncer colorretal origina-se a partir do epitélio intestinal, como resultado de uma série de mutações que ocorrem em sequência específica nas células, conforme o modelo descrito por Fearon e Vogelstein.[1] O processo de malignização pode suceder por duas vias, a de instabilidade cromossômica (APC [*adenomatous polyposis coli*]/Wnt) e a de instabilidade de microssatélites (MSI, *microsatellite instability*) (Figura 270.1).

Via de instabilidade cromossômica

É a via dos tumores ditos esporádicos, que correspondem a aproximadamente 75% de todos os casos. Em decorrência das mutações existentes, grandes fragmentos genômicos são eliminados ou, eventualmente, incorporados. O fenômeno inicia-se com mutações no gene APC e, na sequência, nos genes k-ras, *p*53, Smad e DCC (*deleted in colorectal cancer*), fator de crescimento transformador beta (TGF-β, *transforming growth factor beta*) e caderina.

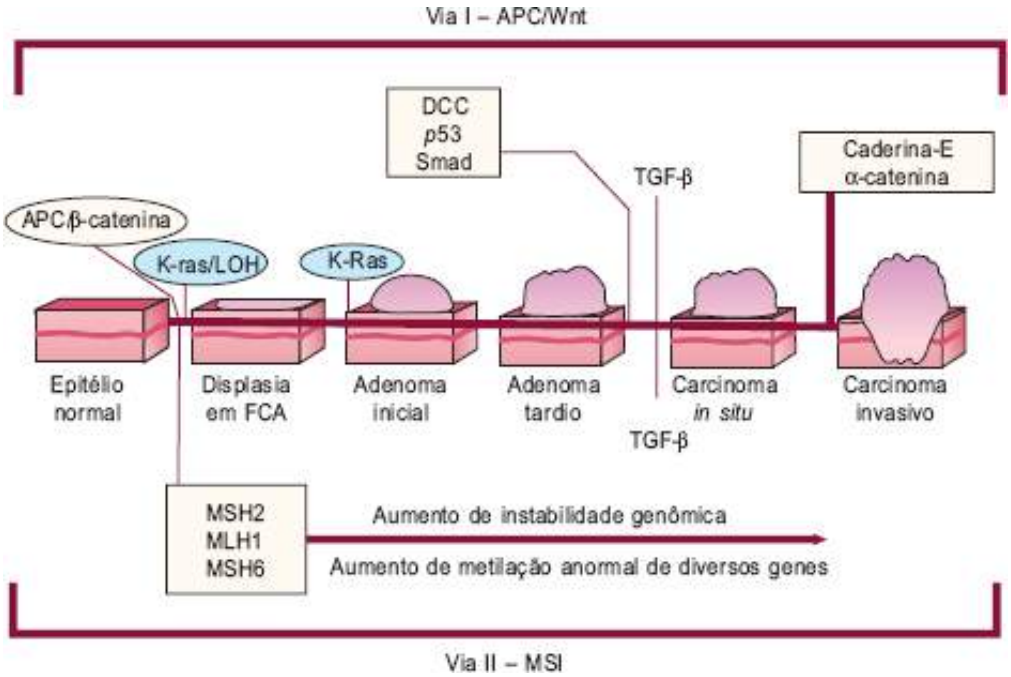

Figura 270.1 Vias de instabilidade genética relacionadas com a gênese do câncer colorretal. APC = *adenomatous polyposis coli*; DCC = *deleted in colorectal cancer*; FCA = foco de cripta aberrante; LOH = perda de heterozigosidade; MSI = instabilidade de microssatélites; TGF-b = fator de crescimento transformador beta. (Adaptada de Garicochea.)[2]

Via de instabilidade de microssatélites

É a via dos tumores de famílias com câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC, *hereditary non polyposis colorectal cancer*), na qual ocorre a inoperância dos genes de reparo como um evento inicial, em geral a partir de mutações nos genes MSH2 e MLH1, acarretando instabilidade genômica, predispondo a alterações em

outros genes, por mutação ou metilação.

Fatores de risco

Existem determinadas situações que levam a um risco maior de desenvolvimento do câncer colorretal.

Alterações genéticas relacionadas com hereditariedade

Polipose adenomatosa familiar

Decorrente de mutação no gene APC e, em 5 a 10% dos casos no gene MYH, a polipose adenomatosa familiar é caracterizada pela presença de pelo menos 100 pólipos no intestino, podendo o paciente apresentar pólipos gástricos e duodenais, tumores desmoides e osteomas, entre outras manifestações clínicas. Essa doença é transmitida por gene autossômico dominante com 100% de penetrância e, quando não tratada, resulta invariavelmente no desenvolvimento de câncer colorretal a partir da 4ª década de vida.

Síndrome de Lynch

Essa síndrome, também conhecida como HNPCC, é transmitida por gene autossômico dominante, com aproximadamente 80% de penetrância, sendo responsável por cerca de 5 a 6% dos tumores colorretais. Algumas famílias apresentam apenas câncer colorretal (síndrome de Lynch I), ao passo que em outras instalam-se tumores primários em outros órgãos, em especial no útero (em 20% das mulheres) e, também, em mama, vias urinárias, intestino delgado, ovários, cérebro e estômago (síndrome de Lynch II). É definida epidemiologicamente pelos critérios de Amsterdã II e geneticamente pela identificação de mutações em genes de reparo, ocorrendo as mutações, em torno de 90% dos casos, nos genes MSH2 e MLH1.

Agregação familiar em câncer colorretal

Existem famílias em que se identificam o câncer colorretal e outros, mas sem que se possa, no presente, reconhecer a alteração genética correspondente. Aceita-se que entre 15 e 20% dos casos de câncer afetando o cólon e o reto pertençam a esse grupo.

Parentes de primeiro grau de portadores de câncer colorretal

Esses indivíduos apresentam de 1,5 a 5 vezes mais risco de desenvolver esse tipo de câncer de que a população em geral, por mecanismos genéticos não esclarecidos.

Condições clínicas específicas

Pacientes operados por câncer colorretal

Com o advento das polipectomias endoscópicas, estima-se que o risco de desenvolvimento de um segundo câncer colorretal primário tenha diminuído consideravelmente para algo em torno de 1%.

Pacientes submetidos à polipectomia endoscópica

Pacientes submetidos à ressecção de pólipos adenomatosos por colonoscopia apresentam risco de desenvolver novas lesões ao longo dos anos. Uma vez submetidos a colonoscopias periódicas, praticamente elimina-se o risco de desenvolvimento de câncer nesses indivíduos.

Retocolite ulcerativa

O risco de aparecimento de câncer colorretal em portadores dessa enfermidade é proporcional ao tempo de evolução, aumentando de maneira considerável após os 8 a 10 anos de história clínica, chegando a 35% naqueles com mais de 30 anos de evolução.

Doença de Crohn

O risco relativo de câncer colorretal em portadores de doença de Crohn comprometendo o cólon é de 3,4, podendo ser até 18,2 nos casos de comprometimento extenso e instalação precoce da doença.

Ureterossigmoidostomia

Os pacientes submetidos a esse procedimento cirúrgico apresentam risco de 2 a 15% de desenvolver câncer no local da anastomose ureterossigmoide, 20 a 26 anos em média após a cirurgia.

Fatores individuais

Dieta

Vários componentes da dieta vêm sendo avaliados ao longo das últimas décadas, com diversidade razoável de resultados, pois é extremamente difícil conduzir estudos populacionais prospectivos nessa área. Portanto, as informações disponíveis atualmente devem ser analisadas de maneira criteriosa, entendendo-se as limitações metodológicas.

- **Fibras.** Trabalhos clínicos e experimentais transmitem a firme impressão de que estas têm um efeito protetor quanto ao desenvolvimento do câncer colorretal, fato questionado em estudo recente.
- **Cálcio.** Há evidências de que alto consumo de cálcio diminui o risco de aparecimento de pólipos e câncer de cólon.
- **Folato.** Aparentemente, altas doses de folato promovem redução de câncer e de pólipos colorretais.
- **Antioxidantes.** Até o momento não existem estudos conclusivos a respeito de seu efeito protetor.
- **Carnes.** Embora carnes bem passadas tenham um componente maior de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e de aminas heterocíclicas que predispõem à carcinogênese, não há fortes evidências de um efeito deletério comprovado para a ingestão de carnes e gorduras.
- **Soja.** O consumo regular de soja aparentemente diminui o risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

Exercícios físicos

Alguns estudos sugerem que indivíduos que se exercitam com regularidade tendem a ter menores índices de câncer colorretal.

Tabaco e álcool

Considera-se que o hábito de uso do tabaco predispõe a maior incidência de câncer colorretal, mas não há dados conclusivos a respeito. Quanto ao uso de álcool, parece que sua ingestão excessiva promove ligeiro aumento no risco de câncer colorretal.

Uso de medicamentos

Ácido acetilsalicílico

O uso continuado de ácido acetilsalicílico diminui o risco de aparecimento de pólipos intestinais e também pode promover efeito protetor contra o desenvolvimento do câncer colorretal, supostamente de 20 a 30%.

Reposição hormonal

Alguns estudos sugerem redução de até 20% no risco de desenvolvimento de câncer colorretal em mulheres menopausadas recebendo reposição hormonal, ao passo que o uso desse tratamento por mais de 5 anos pode aumentar a proteção em até 60%.

Esses medicamentos, principalmente os inibidores de ciclo-oxigenase 2 (COX-2), têm sido testados em portadores de poliposes, em especial aqueles submetidos a anastomoses ileorretais, as quais inibem o aparecimento de pólipos e até mesmo promovem a regressão de pólipos intestinais. Um dos problemas com essa medicação é a recente associação de seu uso crônico com isquemia miocárdica.

Patologia

A quase totalidade das neoplasias colorretais malignas é constituída pelo adenocarcinoma. Sua distribuição ao longo do cólon e reto não é uniforme. Em nossa série, cerca de 50% dos tumores localizam-se no reto e retossigmoide, 20% no cólon esquerdo e 30% no cólon direito.

Aspectos macroscópicos

Os tumores colorretais apresentam-se nas seguintes formas:

- Exofítica: a mais comum. Habitualmente, encontra-se ulcerada e compromete parte ou a totalidade da circunferência da parede intestinal, podendo até mesmo causar sua oclusão (Figura 270.2)
- Polipoide: corresponde a menos de 15% das lesões colorretais malignas (Figura 270.3)
- Infiltrativa: é pouco comum, sendo em geral identificada em portadores de retocolite ulcerativa (Figura 270.4).

Aspectos microscópicos

O adenocarcinoma é classificado quanto ao grau de diferenciação em três categorias: diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado, correspondendo, respectivamente, a cerca de 10, 80 e 10% dos casos (Figura 270.5). Em torno de 10% dos tumores encontra-se o padrão mucinoso (Figura 270.6) e em 10 a 15% deles, células em anel de sinete (Figura 270.7).

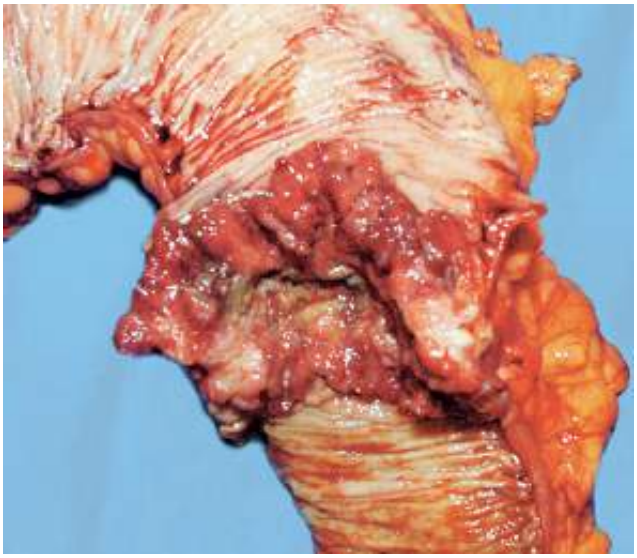

Figura 270.2 Adenocarcinoma exofítico (vegetante) de cólon.

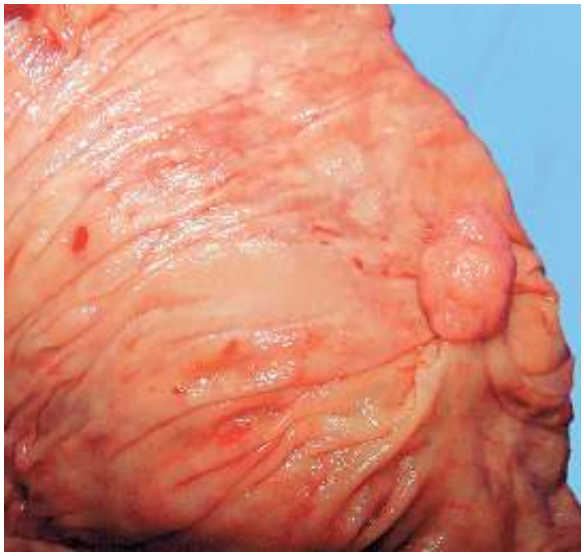

Figura 270.3 Adenocarcinoma polipoide de cólon.

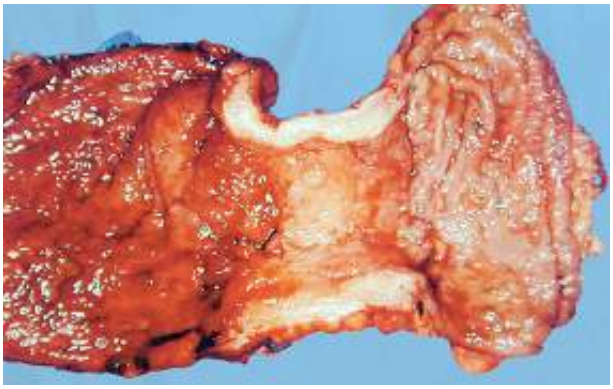

Figura 270.4 Adenocarcinoma infiltrativo de reto.

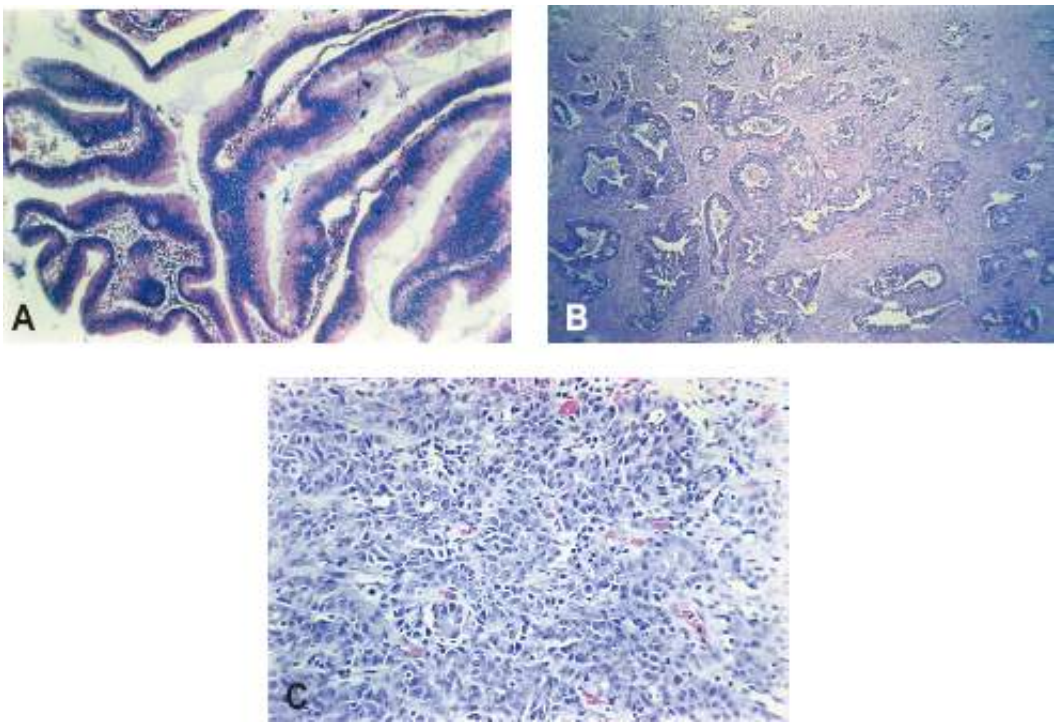

Figura 270.5 Grau de diferenciação do adenocarcinoma colorretal. **A.** Bem diferenciado (100×). **B.** Moderadamente diferenciado (40×). **C.** Pouco diferenciado (100×).

De fundamental importância é a definição pelo patologista da profundidade de comprometimento da parede intestinal (Figura 270.8) e a presença de linfonodos de drenagem comprometidos (Figura 270.9), uma vez que estes são os fatores prognósticos mais relevantes, como será discutido mais adiante. Atualmente se utiliza a classificação TNM (tumor, linfonodo regional e metástase), que substituiu as de Dukes e Astler-Coller (Tabela 270.4).

Quadro clínico

As manifestações clínicas dependem essencialmente da morfologia e, em particular, da localização dos tumores.

Cólon direito

Os sintomas mais frequentemente associados às neoplasias localizadas nesse segmento do intestino grosso são a alteração do hábito intestinal e a perda de sangue nas fezes, a qual se manifesta sob a forma de melena e, mais raramente, como enterorragia. Perda insensível de sangue não é incomum, podendo inclusive causar anemia. Alguns tumores dessa região evoluem com constrição do lúmen intestinal, provocando suboclusão intestinal, a qual se manifesta por cólicas, distensão abdominal e alívio com as evacuações. Alguns pacientes evoluem com quadro de franca oclusão intestinal. Ao exame físico, pode-se palpar massa em flanco direito ou fossa ilíaca direita.

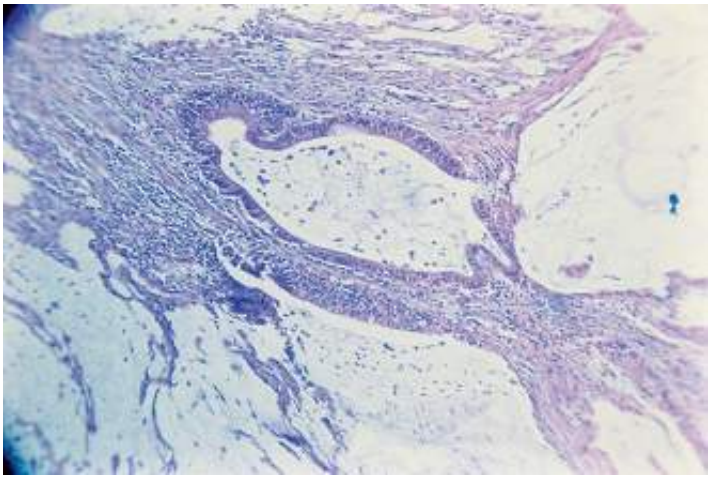

Figura 270.6 Padrão mucinoso de adenocarcinoma colorretal (100×).

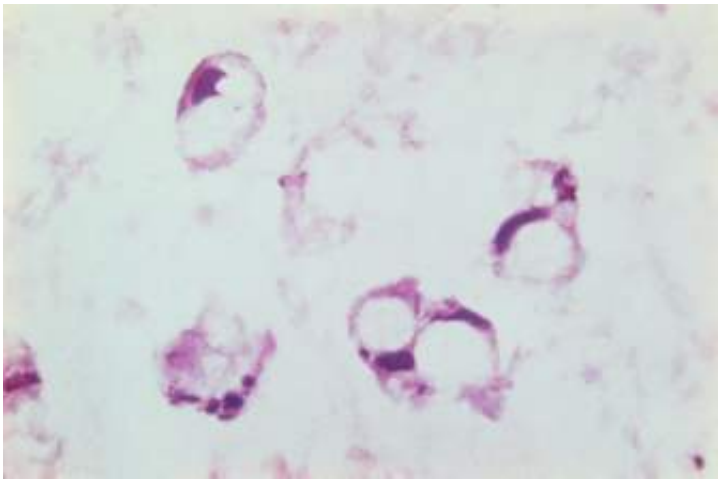

Figura 270.7 Células em anel de sinete em adenocarcinoma colorretal (400×).

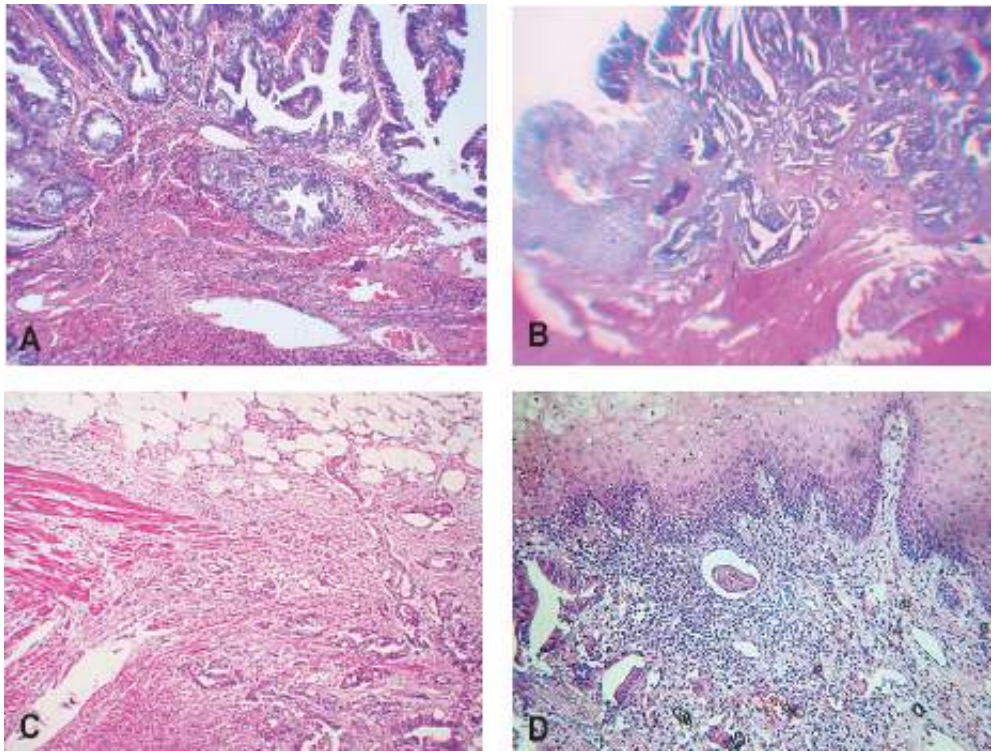

Figura 270.8 Adenocarcinoma colorretal: comprometimento da parede intestinal. **A.** Tumor em submucosa (T1) (40×). **B.** Infiltração até camada muscular própria (T2) (10×). **C.** Infiltração até serosa (T3) (40×). **D.** Infiltração até córion submucoso vaginal (40×).

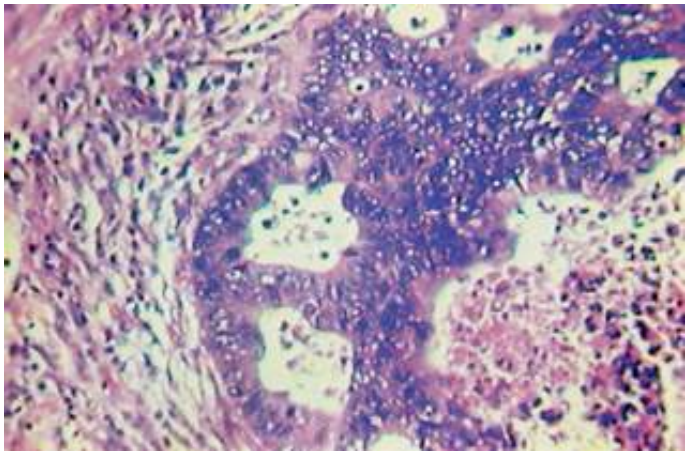

Figura 270.9 Adenocarcinoma colorretal: invasão de linfonodo (100×).

Tabela 270.4 Estadiamento do câncer colorretal.*

T (tumor primário)	N (linfonodos)	M (metástases a distância)
Tx: dado não disponível	Nx: dado não disponível	Mx: dado não disponível
TO: sem evidência de tumor	N0: todos LN-	M0: ausência
Tis: tumor *in situ*	–	–
T1: invasão até submucosa	N1: 1 a 3 LN+	M1: presença
T2: invasão muscular própria	N2: 4 + LN+	–
T3: invasão até serosa ou de tecido perirretal	N3: LN principal+	–
T4: invasão de órgão ou estrutura vizinha por contiguidade	–	–
Tq: Qualquer T	Nq: Qualquer	Mq: qualquer N

*LN = linfonodo; pTNM = classificação final congregando informações clínicas e anatomapatológicas; VpTNM = classificação final que incorpora tratamento neoadjuvante.

Cólon esquerdo

Tumores localizados no cólon esquerdo causam alteração do hábito intestinal e sangramento com mais frequência do que lesões assestadas no lado direito do cólon. O sangue pode ser exteriorizado sob a forma de melena ou enterorragia ou ambas. É comum que o sangue venha misturado com as fezes. Cerca de 10 a 30% dos pacientes apresentam quadros oclusivos ou suboclusivos, definidos por cólicas e distensão abdominal.

Reto

O principal sintoma do câncer de reto é o sangramento, que pode se apresentar sob a forma de enterorragia, melena ou ambas, de intensidade variável. Em geral, os pacientes relatam sangramento durante ou após a evacuação ou, então, referem a presença de sangue misturado com fezes ou, então, a exoneração de coágulos. Tumores nessa localização também causam perda de muco em quantidades variáveis. As lesões mais volumosas podem causar puxo (sensação de ter de evacuar com constância, embora em pequenas quantidades) ou tenesmo (puxo acompanhado de dor).

Diagnóstico

Em grande número de casos, a história clínica e o exame físico possibilitam o levantamento da suspeita de neoplasia colorretal. Seu diagnóstico, entretanto, é firmado por meio de exames endoscópicos e imagens.

Exame proctológico

Está indicado quando existe a suspeita de tumor assestado no reto e compreende as etapas descritas a seguir:

Inspeção

Procura-se visualizar e palpar massa ou protuberância, devendo o diagnóstico diferencial ser feito com mamilos hemorroidários, fissura ou fístula anal.

Toque retal

Possibilita a identificação da lesão endurecida, que deve ser descrita quanto à distância da linha pectínea, tamanho, extensão circunferencial e mobilidade (móvel ou fixa em planos vizinhos). Essas informações têm importância fundamental para o planejamento terapêutico, como será discutido mais adiante. Existe a possibilidade de não se sentir nenhuma alteração, mas de se identificar a presença de sangue na luva, motivo pelo qual o exame deve ser feito sem nenhum preparo. Eventualmente, palpam-se linfonodos perirretais aumentados e endurecidos.

Retossigmoidoscopia rígida

Possibilita avaliar a mucosa retal até cerca de 20 a 25 cm acima da linha pectínea. Caso se encontre alguma massa tumoral, esta deve ser biopsiada. A presença de sangue no lúmen retal é uma informação relevante, pois torna possível suspeitar de lesão assestada no cólon.

Sigmoidoscopia flexível

Esse exame possibilita a visualização da mucosa intestinal até o sigmoide ou o cólon descendente distal. Apesar de mais abrangente do que o exame realizado com tubos rígidos, tem sua utilização restrita em nosso meio em decorrência dos custos.

Colonoscopia

A colonoscopia possibilita visualizar a mucosa de todo o cólon e reto. Se não houver lesão estenosante, consegue-se chegar ao ceco em mais de 95% dos casos. Como rotina, lesões suspeitas devem ser biopsiadas. Em 2 a 3% dos pacientes encontra-se mais de um tumor maligno (Figura 270.10) e em 10 a 20% identificam-se pólipos sincrônicos (Figura 270.11). Como vantagens complementares, a colonoscopia possibilita a identificação e a ressecção dos pólipos, além da confirmação de eventuais afecções adicionais, tais como moléstia diverticular e angiodisplasia, comuns nas faixas etárias de portadores de câncer colorretal. A colonoscopia está contraindicada quando se suspeita de quadro obstrutivo.

Colonografia tomográfica

Também conhecido como *colonoscopia virtual*, esse exame por tomografia computadorizada identifica alterações da parede do intestino grosso e possibilita encontrar não só os tumores plenamente estabelecidos, com suas características conformacionais em 83% dos casos, como também os pólipos intestinais. A sensibilidade do método é equivalente à da colonoscopia para lesões polipoides com mais de 0,8 cm de diâmetro. *Softwares* que possibilitam melhores definições das alterações intestinais, reconstruções mais rápidas das imagens e exames sem a necessidade de preparo intestinal darão, em futuro próximo, nova dimensão à colonografia tomográfica como método diagnóstico e, principalmente, de rastreamento para o câncer colorretal (Figura 270.12).

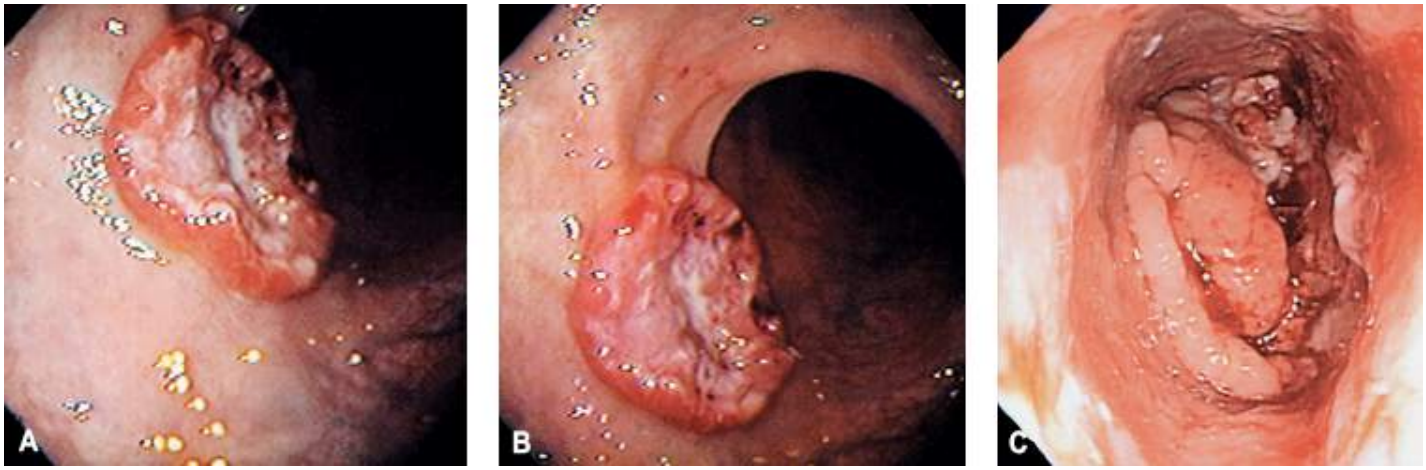

Figura 270.10 Colonoscopia: neoplasia de cólon. **A** e **B.** Lesão envolvendo parcialmente a parede intestinal. **C.** Lesão envolvendo circularmente a parede intestinal.

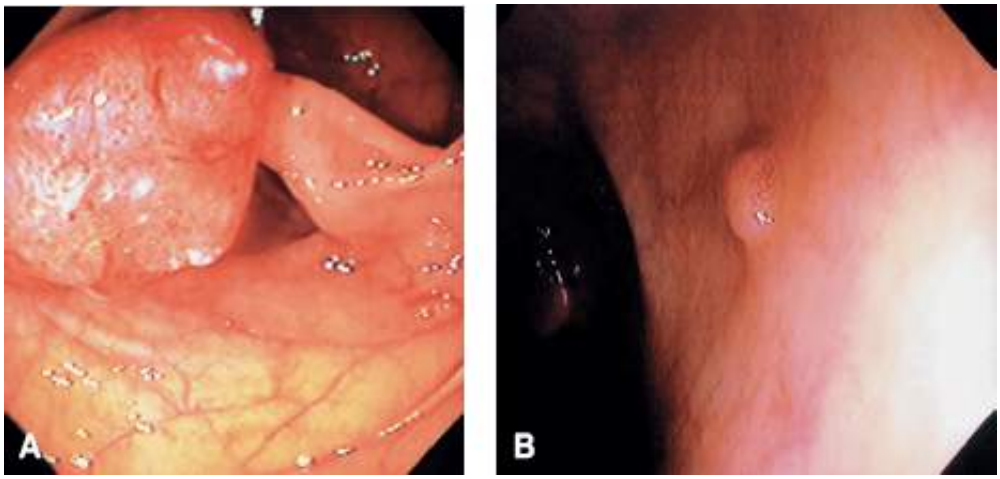

Figura 270.11 Colonoscopia: pólipos. **A.** Pólipo pediculado. **B.** Pólipo séssil.

Enema opaco

Atualmente indica-se o enema opaco para pacientes com quadro de oclusão ou suboclusão ou, então, quando não se dispõe do recurso da colonoscopia. Esse exame deve ser sempre realizado com a técnica de duplo contraste para melhor sensibilidade (Figura 270.13).

Exames de imagens

Embora possam identificar lesões intestinais, nenhum dos exames de imagens (ultrassonografia, tomografia computadorizada [TC], ressonância nuclear magnética [RNM], escaneamento com tomografia por emissão de pósitrons [PET-scan, *positron emission tomography scan*], tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadoriza [PET-TC]) é solicitado com esse intuito, mas sim para o estadiamento pré-operatório do câncer colorretal, como será descrito a seguir.

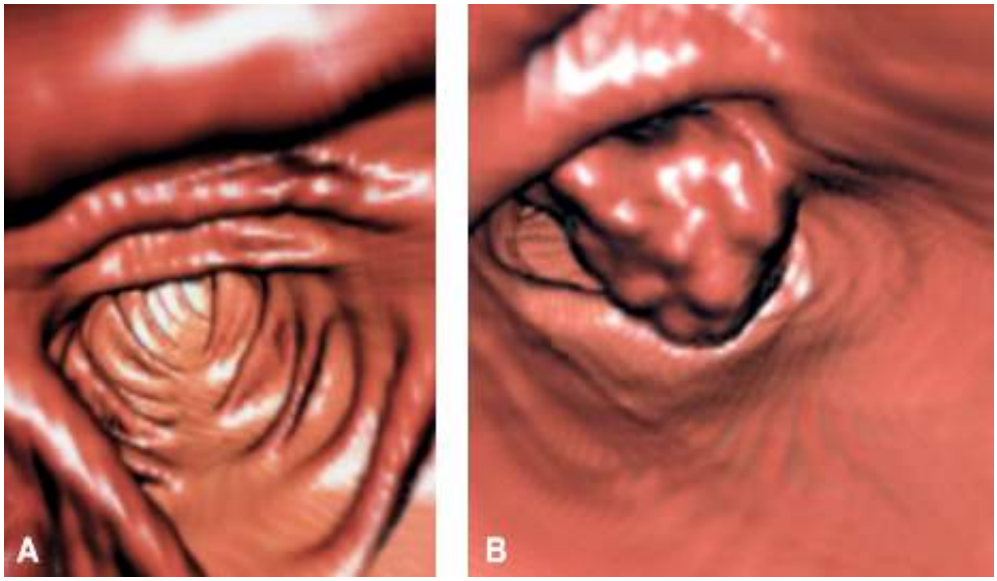

Figura 270.12 Colonografia tomográfica. **A.** Aspecto do cólon transverso. **B.** Tumor de cólon.

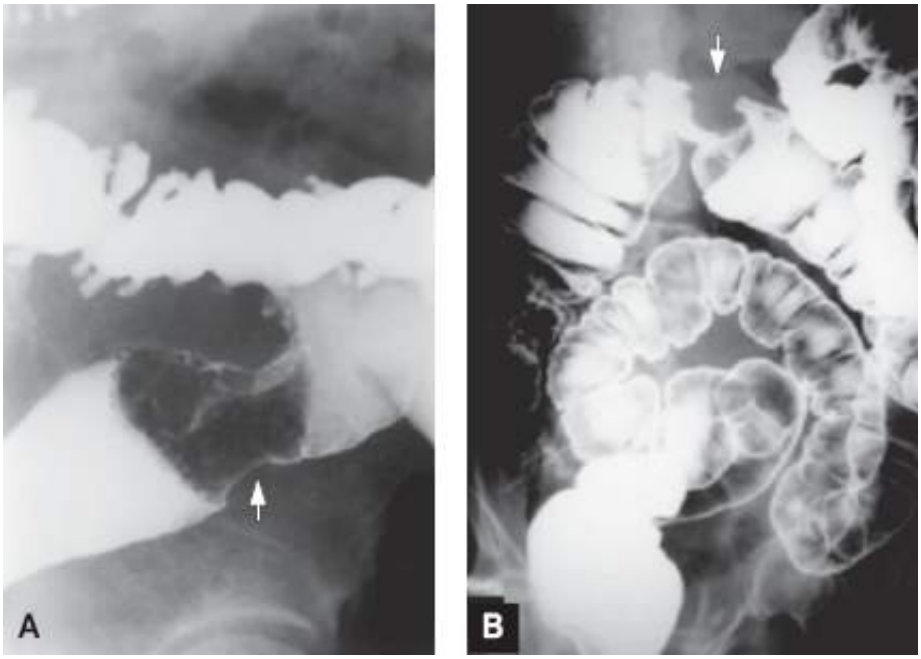

Figura 270.13 Enema opaco. **A.** Tumor de reto. **B.** Tumor cólon transverso.

Antígeno carcinoembriônico

O antígeno carcinoembriônico (CEA, *carcinoembryonic antigen*) não é um bom teste diagnóstico, uma vez que em mais de 60% das neoplasias este marcador sérico encontra-se dentro de valores normais, os quais variam de 2,5 a 5 ng/mℓ na maioria dos laboratórios. Contudo, valores altos, acima de 10 ng/mℓ, são sugestivos de doença metastática, em especial no fígado. Seu valor primordial, porém, é no acompanhamento evolutivo de pacientes tratados ou em tratamento.

Pesquisa de DNA nas fezes

Células não aptóticas do tumor contêm DNA menos degradado do que as células advindas da mucosa intestinal, o que pode ser identificado pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*).[51] Esse método, ainda em fase de desenvolvimento, poderá ter impacto na investigação do câncer colorretal.

Pesquisa de sangue oculto nas fezes

Alguns grupos iniciam a investigação de neoplasia com a pesquisa de sangue oculto nas fezes, o que de certa forma não é conveniente, pois um resultado falso-negativo pode desestimular a investigação complementar de

tumor. De fato, esse exame é mais comumente utilizado em programas de detecção precoce para grupos populacionais de risco médio ou elevado para câncer colorretal.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de câncer deve ser feito em relação a:

- Lesões tumorais decorrentes de esquistossomose, blastomicose, amebíase, actinomicose e diverticulite acompanhada de tumor inflamatório
- Estenoses em consequência de moléstias inflamatórias inespecíficas, como a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn ou de isquemia intestinal.

Estenoses que aparecem em enema opaco podem ter origem parietal ou representar apenas espasmo.

Estadiamento

A terapêutica do câncer colorretal é ditada pelo seu estadiamento, o qual compreende três etapas: pré, intra e pós-operatórias.

Estadiamento pré-operatório

Com o estadiamento pré-operatório pretende-se identificar:

- Lesões colorretais sincrônicas
- Invasão local
- Metástases a distância
- Disseminação intraperitoneal
- Outros tumores primários sincrônicos.

Lesões colorretais sincrônicas

Cerca de 2 a 3% dos portadores de câncer colorretal apresentam um segundo tumor colorretal sincrônico e, em torno de 15 a 20% dos pacientes encontram-se pólipos sincrônicos. Por esse motivo, é fundamental que se realize a colonoscopia total no estadiamento pré-operatório. Nos casos em que não se faz a avaliação completa do intestino grosso por colonoscopia, em razão de dificuldade técnica ou diminuição do lúmen intestinal pelo tumor, realiza-se a avaliação do segmento intestinal não estudado durante a cirurgia, cuja palpação deve afastar ou confirmar a presença de um segundo tumor primário de cólon.

Invasão local

Tumores de cólon

O comprometimento de órgãos e estruturas vizinhas pelo tumor de cólon, em geral, não é definido pelos exames de imagens realizados no pré-operatório, o que, em geral, é relevante para o planejamento estratégico da cirurgia.

Tumores de reto

Nesses casos, o diagnóstico de invasão local é de fundamental importância pela possibilidade de se instituir tratamento neoadjuvante, conforme será discutido adiante. O estadiamento do câncer de reto é realizável pelas seguintes maneiras:

- Toque retal, que possibilita a verificação da mobilidade do tumor e, eventualmente, identificação dos linfonodos comprometidos
- Ultrassonografia endorretal, que apresenta acuidade de cerca de 90% para definir a infiltração da parede retal e de 60% para avaliar comprometimento linfonodal (Figura 270.14). Este exame é mais fidedigno para diferenciar lesões T1 e T2 do que a ressonância magnética
- Ressonância nuclear magnética, que apresenta acuidade de 90% para T e de 60 a 70% para N; esse exame é

superior à ultrassonografia endorretal para estadiar lesões T3 e T4 (Figura 270.15).

Como estes dois últimos exames, em especial a ultrassonografia endorretal, não estão disponibilizados na maioria dos serviços, o toque retal acaba sendo o responsável pela decisão de neoadjuvância. O exame ginecológico, quando pertinente, pode mostrar fixação do tumor à parede vaginal posterior, o que em 80% das vezes significa envolvimento tumoral. Na Tabela 270.5 estão sumarizadas as possibilidades de estadiamento pré-operatório para o câncer de reto.

Metástases a distância

O diagnóstico de metástases a distância é conduzido por meio de exames de imagens. O fígado e, a seguir, os pulmões, são os órgãos mais comprometidos e, assim sendo, a investigação é inicialmente direcionada para eles.

Metástases hepáticas

Podem ser diagnosticadas por meio de ultrassonografia, tomografia computadorizada de abdome, ressonância nuclear magnética ou PET/CT (Figura 270.16). Metanálise comparando esses métodos mostrou sensibilidade de 55, 71, 76 e 90%, respectivamente. A decisão de qual exame utilizar depende da acuidade do exame, da disponibilidade de equipamento, da competência do radiologista e, evidentemente, dos custos. Na atualidade, a opção da grande maioria dos serviços especializados é de solicitar a tomografia, que possibilita não só o diagnóstico de metástases hepáticas, mas também de outras lesões, tais como metástases em adrenais ou implantes peritoneais. A ressonância nuclear magnética está indicada quando existe dúvida quanto à natureza da lesão hepática.

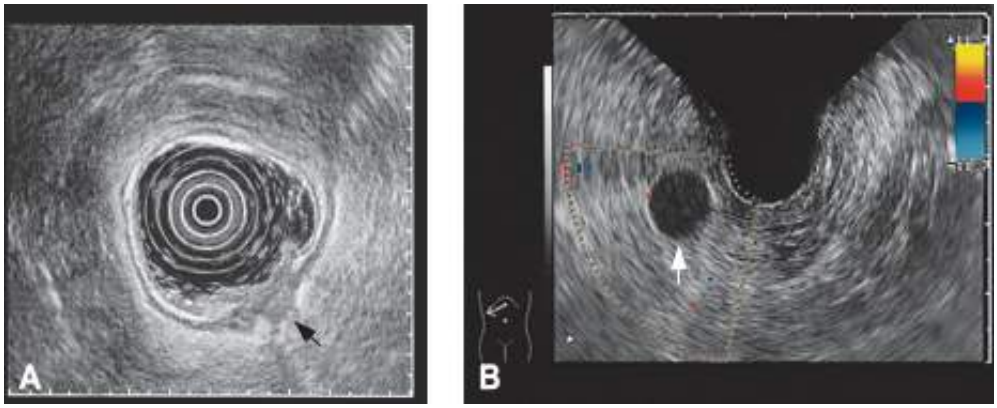

Figura 270.14 Ultrassonografia endorretal. **A.** Tumor de reto envolvendo toda a parede intestinal. **B.** Linfonodo comprometido.

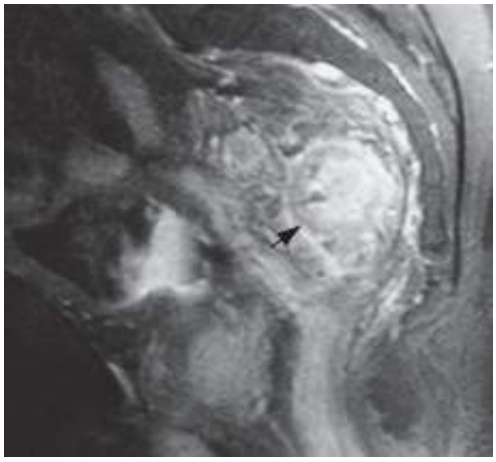

Figura 270.15 Ressonância nuclear magnética: tumor de reto.

Tabela 270.5 Estadiamento pré-operatório para o câncer de reto.

Exame	Finalidade da avaliação

Exame proctológico	Mobilidade do tumor Comprometimento linfonodal
Exame ginecológico	Comprometimento de parede vaginal posterior
Enema opaco	Características do tumor
Colonoscopia	Características do tumor; outras lesões intestinais
Toque retal	Características do tumor: mobilidade, extensão, distância da linha pectínea
Ultrassonografia endorretal	Extensão da doença Comprometimento linfonodal
Ressonância nuclear magnética	Extensão da doença Comprometimento linfonodal

Metástases pulmonares

A tendência atual é solicitar tomografia computadorizada de tórax para identificar metástases pulmonares, apesar do custo, pela sua alta sensibilidade para lesões com até 0,2 ou 0,3 cm de diâmetro. No entanto, a radiografia simples de tórax pode ser entendida como adequada, pois lesões com mais de 1 cm de diâmetro são facilmente detectáveis por meio dela. A vantagem da radiografia sobre a tomografia é seu custo inferior (Figura 270.17). Entretanto, a tomografia é obrigatória em casos de CEA pré-operatório acima de 10 ng/mℓ, pelo maior risco de doença metastática.

Metástases cerebrais

São raras, como manifestação inicial e, por esse motivo, sua investigação não faz parte do estadiamento pré-operatório, a não ser que haja alguma suspeita clínica. O exame de eleição é a ressonância nuclear magnética, tendo de se considerar a PET-TC (Figura 270.18).

Metástases ósseas

Em decorrência de sua raridade como manifestação inicial, não são investigadas no pré-operatório, a não ser que haja indicação clínica. Nesses casos, o exame utilizado é o mapeamento ósseo.

Implantes peritoneais

Quando ocorrem podem ser diagnosticados pela tomografia computadorizada, embora nódulos com menos de 1 cm de diâmetro dificilmente apareçam nesse exame (Figura 270.19).

Tumor primário sincrônico extracólico

Dependendo da história clínica, bem como dos antecedentes pessoais e familiares, cabe a investigação orientada para se identificar um segundo tumor primário originado em outro órgão que não o intestino grosso.

A Tabela 270.6 apresenta, de maneira condensada, o estadiamento pré-operatório do câncer colorretal.

Comentários complementares

O CEA, apesar de não ter valor diagnóstico, deve ser solicitado na avaliação pré-operatória, uma vez que valores acima de 10 ng/mℓ sugerem maior possibilidade de doença metastática sincrônica. Por outro lado, esse exame elevado pré-operatoriamente associa-se com pior prognóstico, podendo ser considerado fator de risco adicional para se indicar quimioterapia adjuvante. A PET-TC não faz parte da rotina pré-operatória pelo impacto pouco relevante frente a custos e disponibilidade. Sua sensibilidade é de 99% para metástases hepáticas com mais de 1 cm e de 90% para lesões em outros órgãos. Atualmente sua principal indicação tem sido para pacientes com metástases hepáticas ou pulmonares nos quais se pretende realizar tratamento cirúrgico ou ablativo radical, com o

intuito de se identificarem lesões adicionais. Quando houver suspeita de síndrome de Lynch, além dos exames já referidos, devem fazer parte do estadiamento pré-operatório: em mulheres, o exame ginecológico e a mamografia; em homens, o toque prostático, a dosagem do antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) e a ultrassonografia de próstata.

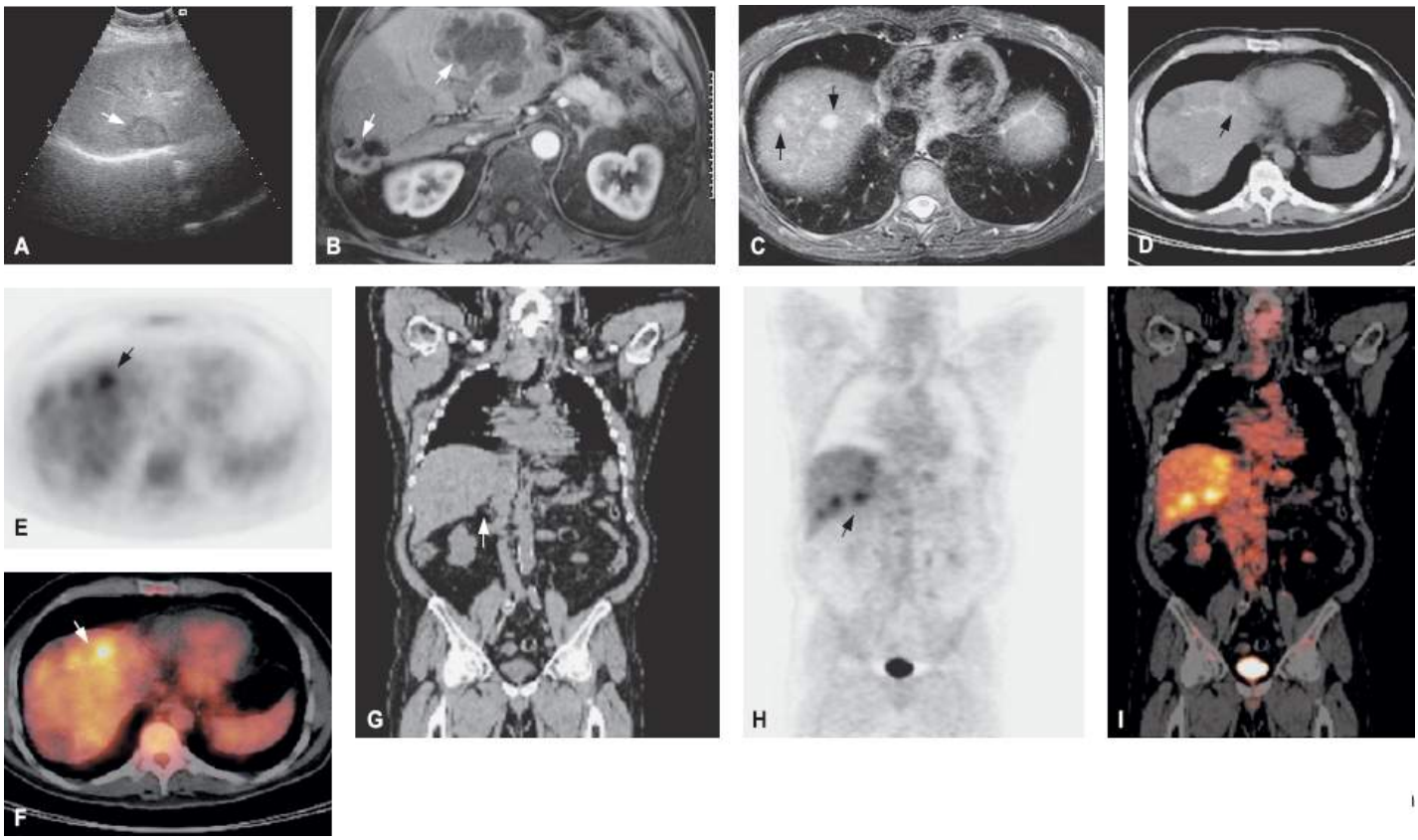

Figura 270.16 Metástases hepáticas. **A.** Ultrassonografia. **B.** Tomografia computadorizada. **C.** Ressonância nuclear magnética. **D** a **I.** Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada.

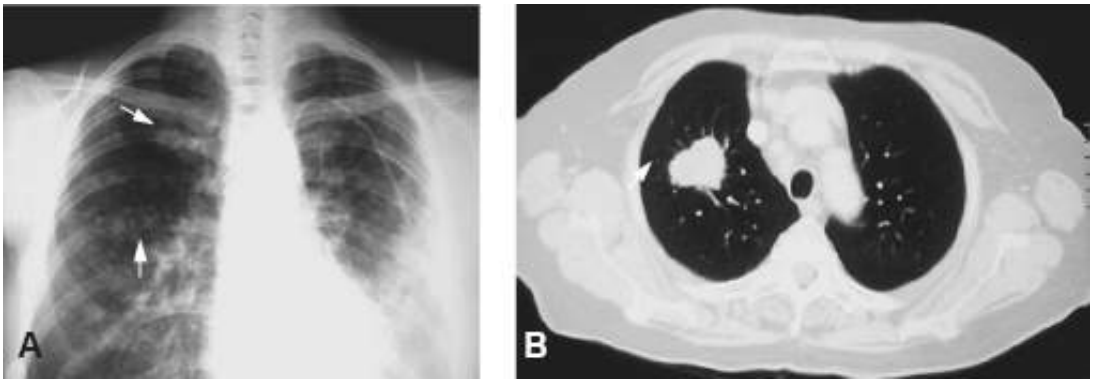

Figura 270.17 Metástases pulmonares. **A.** Radiografia simples de tórax. **B.** Tomografia computadorizada de tórax.

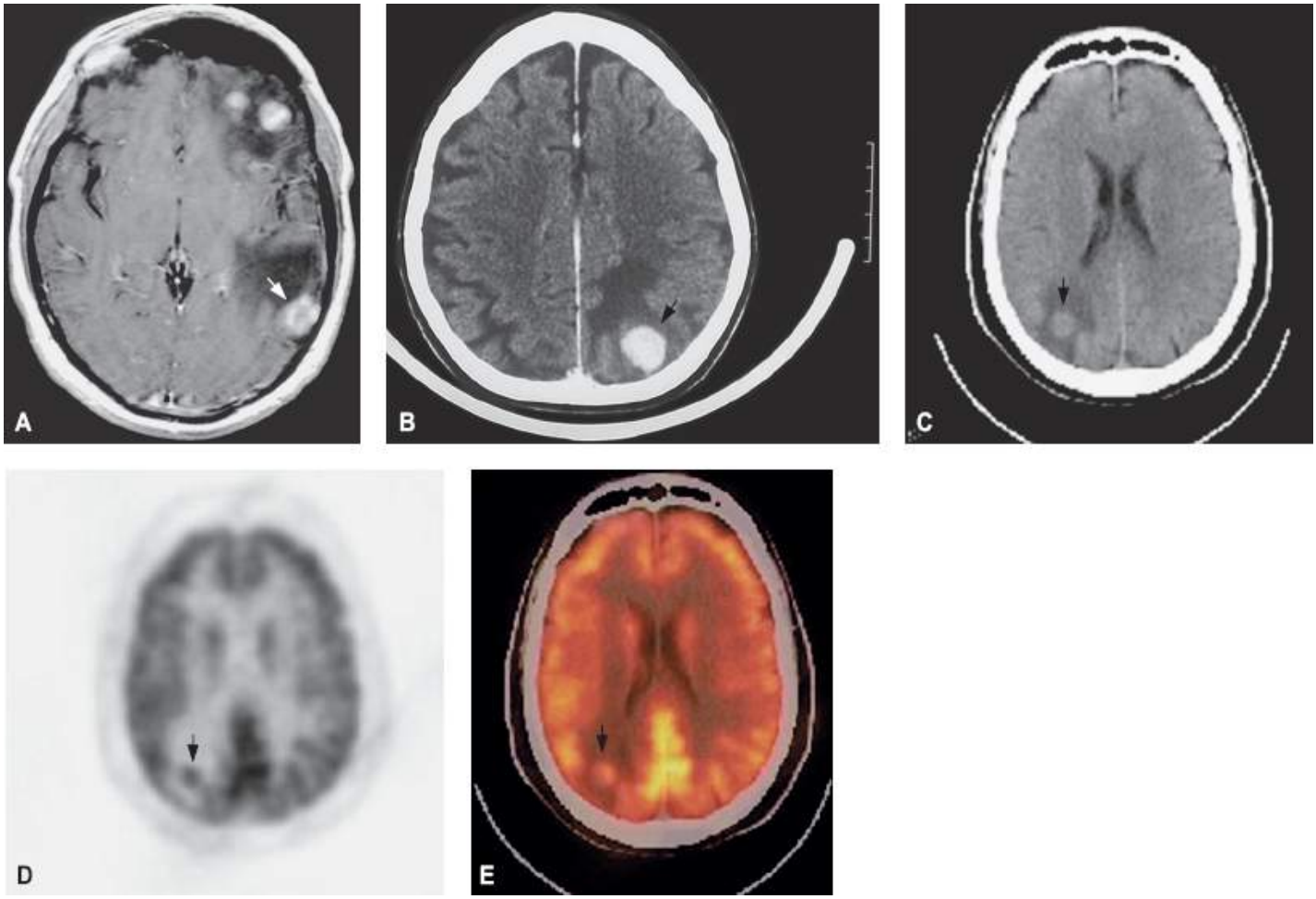

Figura 270.18 Metástases cerebrais. **A** e **B.** Ressonância nuclear magnética. **C** a **E.** Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada.

Figura 270.19 Tomografia computadorizada de abdome: comprometimento tumoral de epíplon e implantes peritoneais.

Tabela 270.6 Resumo do estadiamento pré-operatório de câncer colorretal.

Objetivo	Exame(s)	Comentários
Lesões colorretais sincrônicas	Colonoscopia*	Limite: tumores obstrutivos
Invasão local (reto)	Toque retal*	
	USER, RNM	Disponibilidade e custos
Metástases hepáticas	TC abdome/pelve*	
	Ressonância nuclear magnética	
	Ultrassonografia	Não possibilita plena avaliação da

		cavidade abdominal
	PET, PET-TC	Ainda não incorporadas à rotina
Metástases pulmonares	Radiografia de tórax*	Melhor relação custo-efetividade
	TC	Preferida em alguns centros
Implantes peritoneais	TC,* RNM, PET	TC: melhor relação custo-efetividade
Suspeita de metástases	CEA*	Valor > 10 ng/mℓ

*Exames que compõem as opções principais para estadiamento, tendo em vista resultados, custos e disponibilidade.
CEA = antígeno carcinoembriônico; PET = tomografia por emissão de pósitrons; RNM = ressonância nuclear magnética; TC = tomografia computadorizada; USER = ultrassonografia endorretal.

Estadiamento intraoperatório

O estadiamento intraoperatório consta de inspeção de toda a cavidade abdominal, com o intuito de se visualizarem implantes peritoneais, bem como inspeção e palpação do fígado, a fim de se identificarem metástases hepáticas. Quando da suspeita ou diagnóstico de pelo menos uma lesão hepática, indica-se a ultrassonografia intraoperatória, que pode diagnosticar outras metástases hepáticas. A importância dessa conduta é que de 15 a 44% dos casos têm a proposta cirúrgica inicial alterada. Nos pacientes com tumores oclusivos, a palpação do cólon é utilizada para descartar lesões vegetantes ou polipoides volumosas.

Estadiamento pós-operatório

O estadiamento pós-operatório consiste no somatório dos resultados dos estadiamentos pré e intraoperatórios, associados ao exame anatomopatológico, sendo expresso pela forma pTNM (ou ypTNM quando se fez neoadjuvância em reto). Sua importância reside no fato de que fornece informações relacionadas com o prognóstico e que, portanto, servem como indicativos para tratamento adjuvante.

Tratamento do tumor primário

Os pacientes com possibilidade de tratamento com intenção curativa são abordados cirurgicamente, com o intuito de se ressecar o tumor primário e, quando pertinente, metástases a distância. Para aqueles com maior risco de recidiva local, com doença localmente avançada ou com metástases a distância, podem-se indicar esquemas terapêuticos adjuvantes ou neoadjuvantes, com os objetivos de se aumentar os índices de sobrevida e/ou de ressecabilidade.

Cirurgia com intenção curativa

O princípio da cirurgia com intenção curativa é de se ressecar o tumor primário com margens de segurança, sua respectiva drenagem linfática e, quando pertinente, também as metástases a distância, no mesmo tempo operatório ou em cirurgia posterior. Cirurgias paliativas implicam ressecções intestinais mais econômicas.

Via de acesso

Recentemente a via laparoscópica passou a ser aceita como equivalente à laparotomia para o tratamento do câncer de cólon e também do reto. Contudo, a laparotomia não deve ser rotineiramente utilizada naqueles casos em que o tumor primário é volumoso, quando existe invasão locorregional e, em especial, não deve ser opção de via de acesso quando o cirurgião não domina a técnica laparoscópica. É importante frisar que a possibilidade de se empregar a via laparoscópica não invalida a cirurgia aberta, que certamente continuará a ser utilizada.

Extensão de ressecção

A extensão da ressecção do tumor primário depende da localização do tumor e é ditada pela drenagem linfática

da região em que a neoplasia se desenvolveu (Figura 270.20). Na Tabela 270.7 são apresentadas as opções técnicas mais pertinentes para cada situação.

Comentários sobre aspectos técnicos relevantes

No caso do tumor comprometer por contiguidade algum órgão ou estrutura adjacente, a conduta é efetuar a denominada ressecção em monobloco, pelo fato de que em cerca de 40 a 70% das vezes as aderências são tumorais e não apenas inflamatórias. Em mulheres, caso o tumor esteja aderido à parede anterior da vagina, deve-se ressecá-la em monobloco, sob risco de se deixar tumor residual.

Nos casos de neoplasia assestada no reto, cuja preservação esfincteriana é de extrema importância, aceita-se margem distal de segurança de até 1 cm.

Na cirurgia do câncer de reto médio e inferior pratica-se a excisão total do mesorreto, proporcionando menores índices de recidiva local, de cerca de 6 a 12%. Com a neoadjuvância, em alguns estudos randomizados, esses índices caem de 12 para 6%.

A inervação autônoma pélvica deve ser preservada, com o intuito de se minimizarem os efeitos da cirurgia em relação à bexiga neurogênica e, no homem, à impotência sexual.

Assim como hoje é rotina preservar o mecanismo esfincteriano em tumores assestados no terço médio do reto, a atual tendência também é de se preservar os esfíncteres para tumores do terço distal do reto, localizados até 2 a 3 cm da linha pectínea. Lesões contíguas aos esfíncteres ou os invadindo têm sido tratadas com sua ressecção parcial, que pode levar a algum grau de incontinência em metade dos pacientes operados.

Para tumores distais, a neoadjuvância é de fundamental importância, pois pode promover a preservação esfincteriana em cerca de 70% dos casos com indicação prévia de amputação de reto.[4]

As anastomoses coloanais são realizadas por duplo grampeamento ou por meio de sutura manual realizada por via perineal. Advoga-a confecção de bolsas em J, que possibilita melhores resultados funcionais nos dois primeiros anos após a cirurgia.

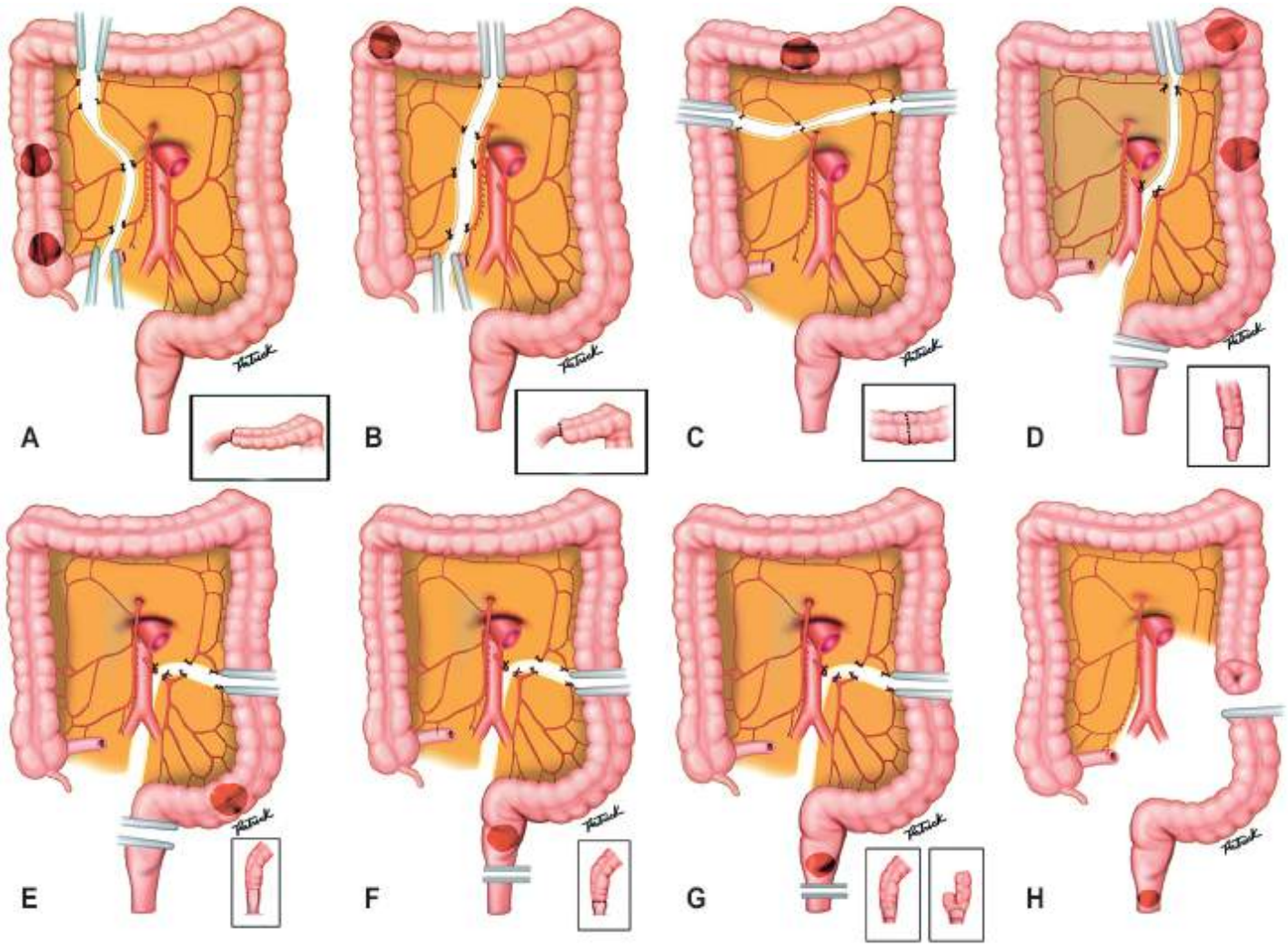

Figura 270.20 Ressecções de câncer de cólon e reto. **A.** Colectomia direita. **B.** Colectomia direita ampliada. **C.** Transversectomia. **D.** Colectomia esquerda. **E.** Sigmoidectomia. **F.** Retossigmoidectomia. **G.** Anastomose coloanal (direta, com reservatório em J). **H.** Amputação de reto.

Tabela 270.7 Localização do tumor e extensão da ressecção intestinal.

Localização	Ressecção
Cólon direito	Colectomia direita
Cólon transverso	Colectomia direita ou esquerda ou transversectomia
Cólon descendente	Colectomia esquerda
Sigmoide	Sigmoidectomia
Reto superior (= retossigmoide)	Retossigmoidectomia
Reto, terço médio (5 a 11 cm)	Retossigmoidectomia com anastomose colorretal baixa ou anastomose coloanal (anastomose manual ou mecânica)
	Cirurgia de abaixamento à Cutait ou Simonsen
	Ressecção local (TEM)
Reto, terço inferior (< 5 cm)	Amputação de reto
	Retossigmoidectomia com anastomose coloanal
	Ressecção local

As cirurgias de abaixamento deram lugar às cirurgias com grampeadores, por maior facilidade técnica, mas ainda podem ser consideradas para casos selecionados de tumores do reto médio e distal.

Tumores de reto baixo, com até 3 cm de diâmetro, tinham a ressecção local como atraente opção cirúrgica. Entretanto, alguns estudos mais recentes demonstraram índices de recidiva e de cura inaceitáveis com essa técnica exclusiva, mesmo para tumores menos avançados: entre 17 e 18% para tumores T1, comparada a 0% com cirurgia radical e 26 a 47% para tumores T2, comparada a 4% com cirurgia radical. Os índices de sobrevida para ressecção local para lesões T1 são de 72 a 74% e para lesões T2 de 65 a 72%. Assim, na atualidade, a ressecção local vem sendo difundida como alternativa apenas quando associada à radioterapia com ou sem quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Resultados

Apesar de tumores colorretais terem comportamentos biológicos distintos, os principais fatores prognósticos são a extensão do comprometimento parietal pelo tumor e a presença de linfonodos metastáticos. A Tabela 270.8 mostra os índices de sobrevida em função do estadiamento pós-operatório.

Cirurgia paliativa

As ressecções paliativas de tumores colorretais estão indicadas com a finalidade de se tratarem ou se evitarem seus sintomas e complicações, tais como a obstrução e o sangramento. Nesses casos, a via laparoscópica pode ser a melhor alternativa. Por outro lado, a cirurgia paliativa também está indicada para a resolução de quadros abdominais agudos, em especial os oclusivos por doença metastática. Em tais situações, a laparotomia é mais segura.

Adjuvância e neoadjuvância

Cólon

A adjuvância está indicada para câncer de cólon nos casos de comprometimento linfonodal (estágio III), sendo

os esquemas mais utilizados o FOLFOX (oxaliplatina + 5-FU) ou o XELOX (oxaliplatina + capecitabina), que mostram diminuição relativa do risco de recidiva de 10 a 15%. Para tumores estágio II não se recomenda o tratamento adjuvante como rotina, embora possa ser considerado em bases individuais para pacientes com situações tidas como de maior risco para recidiva, como lesões T4, perfuradas ou pouco diferenciadas. Os esquemas terapêuticos são os mesmos utilizados em estágio III. A neoadjuvância não está indicada para tumores assestados no cólon, continuando a cirurgia a ser a primeira arma terapêutica para esses tumores.

Reto

Ao longo das últimas duas décadas, vários estudos demonstraram a eficácia de radioterapia associada ou não à quimioterapia em esquemas adjuvantes ou neoadjuvantes, definindo o conceito de que tumores mais avançados beneficiam-se do tratamento complementar, com redução dos índices de recidiva local. Com a introdução da cirurgia de excisão do mesorreto, que possibilita diminuir de maneira considerável os índices de recidiva local, assim como de novas substâncias quimioterápicas, tornou-se necessário reavaliar o impacto da neoadjuvância e da adjuvância. A tendência atual é de se indicar a neoadjuvância em pacientes com tumores mais localmente avançados por alguns motivos: aumento da ressecabilidade do tumor primário, possibilidade de se realizar cirurgia com preservação esfincteriana, que ocorre em 70% dos casos, e efeitos tóxicos menos intensos. A neoadjuvância com radioterapia acompanhada de cirurgia com excisão total do mesorreto diminui de cerca de 12 para 6% o índice de recidiva local. Quanto mais intensa a resposta à neoadjuvância, melhor o prognóstico.

Tabela 270.8 Estadiamento TNM em câncer colorretal e sobrevida.

TNM	Estágio TNM	Dukes	Astler-Coller	SV (%)
pTisN0M0	0	A	A	100
pT1N0M0	I	A	A	95
pT2N0M0	I	A	B_1	95
pT3N0m0	IIa	A	$B_1$90 – 95	
pT4N0M0	IIb	B	B_2	80 a 90
pT1-2N1M0	IIIa	C	C_1,C_2	55 a 60
pT3-4N1M0	IIIb	C	C_1,C_2	35 a 40
pTqN2M0	IIIc	C	C_1,C_2	25
pTqNqM1	IV	“D”	–	< 5 a 10

Tratamento das metástases

Na maioria dos casos de doença metastática, o tratamento é de caráter paliativo, embora existam situações em que se possa oferecer oportunidade de cura. As armas terapêuticas, que incluem basicamente cirurgia, químio e radioterapias, são utilizadas de maneira isolada ou combinada, de acordo com as características de disseminação da doença, das condições clínicas do paciente, do acesso do paciente às diversas formas de tratamento e das opções do próprio paciente. Mais recentemente empregam-se imunomoduladores associados à quimioterapia em doença metástica incurável.

Metástases hepáticas

Sempre que tecnicamente exequível, deve-se procurar extirpar as metástases hepáticas, qualquer que seja seu número, o que possibilita índices de cura entre 25 e 40%, às vezes com mais de uma cirurgia. Nos últimos anos, a abordagem cirúrgica tem sido complementada com a ablação por radiofrequência de lesões não ressecáveis, que possibilita o controle de lesões, em especial, com até 3 cm de diâmetro. Esse método, que pode ser realizado

durante a cirurgia ou por punção percutânea, não substitui a ressecção cirúrgica, que continua sendo a melhor opção para cura. A neoadjuvância, com esquemas que incluem 5-FU e oxaliplatina, tem sido indicada com o objetivo de aumentar o grau de ressecabilidade de metástases mais volumosas ou de difícil acesso. Com essa tática, foi possível realizar ressecções hepáticas em 14% dos pacientes com lesões consideradas previamente inoperáveis, com curabilidade de 26%. Como ganho adicional, com essa estratégia é possível conhecer previamente à cirurgia a intensidade da resposta às substâncias utilizadas, para posterior utilização em caráter adjuvante. Outra tática para pacientes com múltiplas metástases em ambos os lobos é se realizar sequencialmente quimioterapia, cirurgia para clareamento do lado esquerdo do fígado, embolização do ramo direito da veia porta e, finalmente, a hepatectomia direita, o que pode proporcionar índices de cura de cerca de 25%.

Portadores de metástases irressecáveis ou sem indicação de ressecção por disseminação da doença são passíveis de tratamento quimioterápico, com o objetivo de controlar seu crescimento. Administradas com intenção paliativa, diversas substâncias, em geral combinadas, podem promover considerável aumento de sobrevida, conforme será exposto mais adiante.

Metástases pulmonares

Sempre que tecnicamente exequível, deve-se indicar a ressecção de metástases pulmonares. A cirurgia pode ser realizada por toracotomia aberta ou videoassistida, dependendo da localização, do número e do tamanho das metástases. As ressecções tendem a ser econômicas e quase sempre consistem em metastasectomias. A sobrevida de 5 anos varia em algumas séries mais recentes de 30 a 44%, sendo observado que maior número de nódulos ressecados se associa a um pior prognóstico.

A radiofrequência, em especial por punção percutânea, é método que vem sendo testado em metástases pulmonares não ressecáveis por qualquer motivo, de até 3 a 4 cm de diâmetro. As complicações são mínimas e regressão completa foi observada em cerca de 40% das lesões tratadas, acompanhadas por um período de 1 ano.

Caso o tratamento cirúrgico não se aplique, o paciente pode ser tratado por um dos esquemas de quimioterapia para doença avançada expostos mais adiante.

Metástases cerebrais

Em geral os pacientes com metástases cerebrais apresentam doença disseminada e seu prognóstico tende a ser extremamente reservado. Mesmo quando ressecáveis, o tempo médio de sobrevida é de menos de 1 ano, e tanto a cirurgia quanto a radioterapia têm pouco impacto na sobrevida desses pacientes.

Ressecções de metástases em diferentes órgãos

Seguindo atual tendência de tratamento agressivo combinado (cirurgia, quimioterapia e, quando pertinente, radioterapia e imunomoduladores), tem sido cada vez mais frequente a indicação de ressecções em casos selecionados de pacientes com metástases hepáticas e pulmonares, com índices de sobrevida ao redor de 30%.

Carcinomatose peritoneal

As ressecções de metástases intracavitárias são essencialmente de caráter paliativo e realizadas com o propósito de resolver quadros oclusivos ou suboclusivos. Entretanto, pacientes selecionados com implantes peritoneais difusos têm sido tratados com cirurgia citorredutora e peritoniectomia, associadas à quimioterapia com hipertermia intra-abdominal, com índices de sobrevida relatados de 5 anos de até 25 a 34%, sendo melhores com pacientes que apresentam menos doença abdominal.

Quimioterapia e imunomoduladores para doença metastática

Na última década houve grande mudança no tratamento quimioterápico das metástases do câncer colorretal, pelo fato da introdução de três novas substâncias: irinotecano, oxaliplatina e capecitabina. Essas substâncias têm sido utilizadas combinadas entre si ou de maneira sequencial, associadas ou não a 5-FU e leucovorina, favorecendo melhores respostas terapêuticas, mas nem sempre com menos complicações ou desconforto para os pacientes. A

capecitabina tem a vantagem de administração oral e é indicada isoladamente como opção a tratamentos mais invasivos. Dentre os esquemas atualmente mais utilizados como primeira linha inclui-se o FOLFOX, pela resposta observada em cerca de 45% dos pacientes e com menos efeitos colaterais que outros regimes. Outras opções são o FOLFIRI (irinotecano + 5FU + leucovorina) e o XELOX (capecitabina e oxaliplatina).

Mais recentemente, alguns anticorpos têm sido avaliados no tratamento do câncer colorretal metastático, com aparente sinergismo à quimioterapia, mas ainda com discreto impacto quanto à sobrevida e com custo extremamente elevado. Um deles é o bevacizumabe, que age inibindo a angiogênese. Em estudos iniciais, observou-se que, associado à quimioterapia, promove aumento de 35 para 45% na resposta global e elevação de sobrevida global de 15 para 20 meses. Outro anticorpo testado é o cetuximabe que, embora aumente a resposta quando associado à quimioterapia, pouco modifica a sobrevida global.

Acompanhamento evolutivo

O acompanhamento evolutivo de pacientes operados por câncer colorretal com intenção curativa tem por finalidade identificar, de maneira mais precoce possível, uma eventual progressão da doença. Entretanto, alguns aspectos têm sido ponderados. Um deles é se há real impacto na sobrevida dos pacientes acompanhados com mais rigor. A literatura é controversa, mas aparentemente há pequeno ganho de sobrevida para os pacientes em programa de acompanhamento. Com os recentes progressos terapêuticos para doença avançada, é necessário considerar novos estudos para responder quais subgrupos de pacientes mais se beneficiam do acompanhamento intensivo. Por outro lado, tem de se levar em conta a pressão emocional sobre os pacientes e os custos dos exames de acompanhamento. Na Tabela 270.9 é apresentado o esquema de acompanhamento evolutivo seguido por nosso grupo. Nele se considera o estágio da doença, uma vez que em nossa série recidivas em pacientes até estágio II só ocorreram até 2 anos de evolução.

Prevenção

A prevenção do câncer colorretal pode ser praticada de duas formas distintas: primária e secundária.

Prevenção primária

Existem atualmente evidências de que hábitos e estilo de vida, condições físicas e uso de determinados medicamentos podem influenciar de maneira favorável a prevenção do câncer colorretal, conforme discutido anteriormente neste capítulo. Assim, atitudes que previnem o câncer colorretal devem ser incorporadas desde a infância e dependem de longo e intenso processo educacional, com resultados perceptíveis após várias décadas. Na Tabela 270.10 são apresentadas, de modo sucinto, algumas das recomendações para prevenção primária do câncer colorretal.

Tabela 270.9 Rotina de acompanhamento evolutivo pós-cirurgia por câncer colorretal.

Avaliação	Estágios I e II		Estágios III e IV	
	1 a 2 anos	3 a 5 anos	1 a 2 anos	3 a 5 anos
Anamnese e exame físico	3/3 meses	Anual	3/3 meses	6/6 meses
Toque retal*	3/3 meses	Anual	3/3 meses	6/6 meses
CEA	3/3 meses	–	3/3 meses	6/6 meses
Radiografia do tórax	6/6 meses	–	6/6 meses	Anual
TC abdome	6/6 meses	–	6/6 meses	Anual
Colonoscopia	–	A cada 2 a 3 anos	–	–

*Para pacientes com anastomose colorretal ou coloanal. CEA = antígeno carcinoembriônico; TC = tomografia computadorizada.

Prevenção secundária

A prevenção secundária é direcionada para grupos populacionais que apresentam maior risco de desenvolver câncer colorretal.

Risco elevado

É aquele apresentado por grupos populacionais com afecções específicas, sendo variável de acordo com a condição associada (Tabela 270.11).

Tabela 270.10 Prevenção primária do câncer colorretal.

Fator	Atitude
Dieta	Rica em fibras vegetais
	Baixos teores de gordura animal
	Rica em cálcio
Exercícios	Regulares
Obesidade	Evitar
Ácido acetilsalicílico	Orientação médica
AINH	Questionado (risco de cardiopatia e trombose?)
Hormônios de reposição	Orientação médica
Tabagismo	Evitar
Álcool	Evitar

AINH = anti-inflamatório não hormonal.

Tabela 270.11 Condições que predispõem a risco elevado de desenvolver câncer colorretal.

Condição	Risco
Predisposição genética	
Polipose adenomatosa familiar	100%
Síndrome de Lynch	80 a 85% para CCR
	20% para endométrio
Agregação familiar	Não conhecido
Parente de 1º grau com CCR	1,5 a 6 vezes
Condições clínicas específicas	
Retocolite ulcerativa	35% após 30 anos
Doença de Crohn	Variável
Pós-ureterossigmoidostomia	15% após 7 anos

CCR = câncer colorretal.

Em razão dos riscos inerentes de se estabelecer o câncer colorretal nessas populações definidas, são advogados

programas de exames com o objetivo de prevenção e o diagnóstico precoce do câncer colorretal adaptados a cada grupo em particular, os quais são apresentados resumidamente na Tabela 270.12.

Risco médio

Analisando-se curvas de incidência do câncer colorretal, observa-se que mais de 80% dos casos aparecem em indivíduos com idade superior a 50 anos, definindo-se, então, essa idade como a partir da qual devem ser desenvolvidos programas populacionais de prevenção. A recomendação atual, para quem não tem fatores específicos de risco, é de realizar colonoscopia a cada 10 anos (em regiões geográficas onde não há disponibilidade plena desse exame aceita-se a sigmoidoscopia flexível, com resultados quase equivalentes).

No Brasil vale a pena instalar programas mais intensos de prevenção e diagnóstico precoce na região Sudeste, não se justificando o investimento equivalente nas regiões Norte e Nordeste, por terem baixa incidência desse tumor. Por outro lado não se pode criar a expectativa de que um indivíduo precise fazer exames e não consiga fazê-los, nem de que ele precise fazer avaliações porque tem mais de 50 anos. Finalmente é necessário considerar as condições de vida da população-alvo, que, por condições socioeconômicas sofríveis, acaba priorizando a própria sobrevivência e não a prevenção de doenças, como o próprio câncer colorretal.

Tabela 270.12 Programa de prevenção e diagnóstico precoce para câncer colorretal.

Condição	Principais atitudes
Polipose adenomatosa familiar	Retossigmoidoscopia a partir dos 12 anos de idade
	Cirurgia profilática nos casos diagnosticados
Síndrome de Lynch	–
Sem testes genéticos	Colonoscopia: > 25 anos de idade, a cada 2 anos; US de abdome; US endovaginal; US de próstata
	Gastroscopia: 30 a 35 anos a cada 2 anos
Com testes genéticos +	Colonoscopia: anual após 25 anos
	Colectomia profilática?
	Histerectomia profilática?
Com testes genéticos –	Risco equivalente ao da população em geral?
	Mutação não identificada?
Parente de 1º grau com CCR	Colonoscopia: > 30 a 35 anos ou 10 anos antes da idade de instalação do câncer
CCR prévio	Colonoscopia: a cada 2 a 3 anos
Pólipo prévio	Colonoscopia: a cada 2 a 5 anos
Retocolite ulcerativa	Colonoscopia: a cada ano, após 8 a 10 anos de evolução clínica
Doença de Crohn	Colonoscopia: indicação clínica
Pós-ureterossigmoidostomia	Colonoscopia: a cada 2 a 3 anos, após 7 anos de cirurgia

CCR = câncer colorretal; US = ultrassonografia.

Capítulo 271

Câncer de Canal Anal

Camila Motta Venchiarutti Moniz, Rachel P. Riechelmann e René C. Gansl

Epidemiologia

O câncer do canal anal (CCA) é uma neoplasia rara, representando 0,3% de todas as neoplasias e cerca de 2% dos tumores colorretais. Sua incidência vem aumentando; atualmente, acomete 1,4 em cada 100.000 homens e 1,7 em cada 100.000 mulheres nos EUA, onde estimativas indicam que foram diagnosticados 6.200 casos novos e constatados mais de 780 óbitos decorrentes da doença em 2012.[1,2]

A incidência aumenta em indivíduos considerados de risco, como homossexuais masculinos, por exemplo, sendo de aproximadamente 35 casos novos a cada 100.000. Em pacientes homossexuais masculinos com infecção pelo HIV, o câncer de canal anal acomete até 128 em cada 100.000 habitantes.[3] A idade mediana de apresentação é de 58 anos em indivíduos HIV– e 37 anos em pacientes HIV+.[4] No Brasil, não há estatística nacional recente.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de neoplasia anal incluem infecção crônica pelo papilomavírus humano (HPV), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), baixa contagem de linfócitos CD4, tabagismo, coito anal, displasia ou carcinoma de colo do útero e uso continuado de imunossupressores pós-transplante de órgão sólido.[2] Dentre esses fatores de risco, o mais importante para o desenvolvimento de CCA é a infecção pelo HPV, visto que o vírus é isolado em até 93% dos casos.[5] Semelhante ao câncer de colo do útero, os sorotipos 16 e 18 são os mais frequentemente associados a lesões displásicas de alto grau.

Prevenção

Estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo com 602 pacientes de 16 a 26 anos avaliou a influência da vacina quadrivalente (contra o HPV-6, 11, 16, e 18) no desenvolvimento de neoplasia intraepitelial e CCA. A população incluída foi de homossexuais masculinos com sorologia negativa para HIV. Estes pacientes foram acompanhados por cerca de 2,2 anos. A vacina conseguiu reduzir a taxa de infecção crônica pelo HPV 6, 11, 16, 18, com eficácia de 95%, e a taxa de neoplasia intraepitelial anal relacionada com o HPV 6, 11, 16, 28 com eficácia de 77% entre os pacientes que conseguiram realizar adequadamente o protocolo de tratamento. Durante o acompanhamento nenhum paciente desenvolveu CCA, provavelmente pelo seu curto período. Pelos dados anteriormente descritos é muito provável que a vacina tenha papel importante na prevenção do CCA, existindo forte racional biológico para sua utilização. Contudo, necessitamos de dados de acompanhamento mais longo destes pacientes e de estudos que embasem o uso da vacina em outros grupos de risco.[6]

Fisiopatologia

O vírus HPV é capaz de infectar a zona de transformação entre o epitélio colunar do reto e o epitélio estratificado da região anal; neste cenário, o HPV pode permanecer alojado no núcleo das células epiteliais basais por décadas após a infecção primária pelo vírus. A integração do DNA viral ao cromossomo das células hospedeiras ajuda a promover a progressão da lesão intraepitelial pré-neoplásica para carcinoma invasivo. Os genótipos de HPV de alto risco (16 e 18) codificam pelo menos 3 oncoproteínas com propriedades transformadoras

e estimuladoras do crescimento, que são capazes de promover a invasividade e imortalização de queratinócitos.[7]

Anatomia e histologia

Para que possamos discutir sobre o diagnóstico e o tratamento do CCA é preciso conhecer a anatomia do canal anal e suas relações com as estruturas vizinhas. Atualmente define-se a margem proximal do canal anal como o anel anorretal, estrutura muscular que coincide ao nível da mucosa com a linha pectínea ou denteada. A margem distal coincide com a borda anal, que pode dar origem a tumores semelhantes ao do carcinoma epidermoide da pele. Tumores originados nesta região são em até 90% dos casos do tipo epidermoide escamoso (CEC). Os adenocarcinomas se desenvolvem do epitélio glandular e se comportam clinicamente como neoplasias de reto baixo, sendo tratados de maneira diferente do CEC de canal anal. Outros tipos histológicos raros compreendem os melanomas, linfomas, sarcomas e os neuroendócrinos. Para fins didáticos, este capítulo discorrerá apenas sobre os tumores escamosos do canal anal.

A compreensão da anatomia do canal anal e suas vias de drenagem é muito importante para o diagnóstico e estadiamento (avaliação da extensão da doença) do CCA, pois a localização do tumor primário dita o padrão de disseminação na doença metastática. Neoplasias originadas na região mais proximal do canal podem drenar para linfonodos mesentéricos e os tumores situados acima da linha pectínea tendem a acometer os linfonodos perirretais/paravertebrais, semelhante aos cânceres de reto. Tumores que se encontram abaixo da linha denteada drenam para os linfonodos inguinais e ilíacos, sendo este o padrão mais comum de disseminação locorregional da doença.

Rastreamento

O carcinoma anal é um tumor raro e, portanto, um programa de rastreamento na população geral ainda não é recomendado, pois seria necessário rastrear muitos pacientes para detectar poucos casos câncer.

Alguns grupos advogam o rastreamento de pacientes de alto risco. Estudos demonstraram que o rastreamento com citologia anal anual de indivíduos HIV soropositivos e a cada 2 a 3 anos em homens homossexuais HIV soronegativos pode ser custo-efetivo.[8] Não sabemos se outros grupos de risco se beneficiam desta abordagem, mas provavelmente sim, pois até 12% das pacientes com antecedente de neoplasia intraepitelial em colo do útero, vagina e vulva têm neoplasia intraepitelial quando submetidas à citologia oncótica anal e anuscopia de alta resolução.[3]

A citologia oncótica anal apresenta sensibilidade de 69 a 92% e especificidade de 32 a 59%, sendo recomendada a realização de anuscopia de alta resolução com ácido acético e biopsia (método padrão- ouro) naqueles indivíduos com citologia positiva. Após o diagnóstico de neoplasia intraepitelial, o tratamento consiste em ablação local ou ressecção cirúrgica da lesão.

Diagnóstico

Os sintomas mais comuns do CCA são prurido, sangramento e tumoração na região anal. Cerca de 50% dos pacientes homossexuais masculinos e 30% das mulheres com câncer de canal anal apresentam história prévia de verruga ou condiloma anal.[9] Pacientes com queixa de sangramento retal devem ser investigados para a presença de carcinoma anal por meio de exame clínico minucioso, anuscopia e palpação de fossas inguinais (cerca de 50% dos pacientes já apresentam linfonodos inguinais palpáveis ao diagnóstico). O exame anatomopatológico, por meio da biopsia do tumor primário, é o teste diagnóstico definitivo. É necessário atenção, pois muitas vezes o diagnóstico de CCA pode ser postergado devido à falsa interpretação de eventuais hemorroidas como causa de sangramento e dor na região anal.

Estadiamento

Apesar de menos de 15% dos pacientes evoluírem com doença a distância após o diagnóstico inicial, recomenda-se o estadiamento com tomografia de tórax, abdome e pelve (preferência pela ressonância magnética de pelve, se disponível).[10] Os linfonodos inguinais considerados duvidosos para acometimento neoplásico nos exames

de imagem devem ser aspirados por agulha fina. O estadiamento é realizado seguindo a classificação do TNM (Tabela 271.1).

Além de exames laboratoriais gerais, como hemograma (pesquisa de anemia), funções hepática e renal, a realização do teste de HIV deve sempre ser oferecida ao paciente, visto a associação epidemiológica entre as duas doenças. Em mulheres, deve ser realizada avaliação ginecológica e coleta de citologia oncótica de colo do útero a fim de excluir tumor sincrônico.

Estudos recentes sugerem que a tomografia por emissão de prótons com o radioisótopo 18-fluorodeoxiglucose (PET-scan/CT) pode mudar o estadiamento em 17 a 42% dos pacientes estadiados com exames convencionais, sendo mais sensível para encontrar o tumor primário (89 a 100%) do que a tomografia de pelve (58 a 75%).[11] Pequenos estudos também sugerem que a PET-CT possa alterar o planejamento radioterápico em até 19% dos pacientes, sendo útil na avaliação do acometimento linfonodal e de doença a distância. Como este exame apresenta alto custo, pouca disponibilidade e os estudos que o avaliam em CCA são pequenos, a PET-CT não é recomendada rotineiramente no estadiamento de CCA.[10]

Tratamento

De maneira geral, a maioria dos pacientes com CCA se apresenta com doença localizada ao diagnóstico. O prognóstico e o tratamento destes doentes são definidos pelo tamanho do tumor, o acometimento de linfonodos locorregionais (Tabela 271.2) e presença de metástase a distância.[9]

Para os tumores Tis ou T1N0, a excisão local com margens livres de 1 cm é uma opção de tratamento, embora seja descrito até 50% de recidiva local. No caso de margens comprometidas ou recidiva, é necessária a reoperação ou radioterapia, combinada ou não à quimioterapia a fim de erradicar doença residual.[9]

Tabela 271.1 Classificação TNM.[19]

TX	Tumor primário não pode ser avaliado		
T0	Ausência de evidência do tumor primário		
Tis	Carcinoma *in situ* Doença de Bowen Neoplasia intraepithelial anal II-III (AIN II-III)		
T1	Tumor até 2 cm		
T2	Tumor entre 2 e 5 cm		
T3	Tumor maior que 5 cm		
T4	Tumor invadindo órgãos adjacentes (vagina, uretra, bexiga)		
Estadiamento			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estágio IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 271.2 Prognóstico.

Parâmetros	Sobrevida em 5 anos (%)9
T1/T2	86
T3	60
T4	45
Linfonodos negativos	76
Linfonodos positivos	54

Até a década de 1970, a amputação abdominoperineal (remoção cirúrgica do ânus, reto e linfonodos locorregionais) com colocação de colostomia definitiva era considerada o tratamento padrão do carcinoma de canal anal operável. Esta abordagem oferecia taxas de sobrevida aos 5 anos entre 40 e 70% com elevada morbimortalidade. Atualmente a amputação abdominoperineal é reservada para aqueles pacientes que recidivaram após o tratamento definitivo padrão com quimiorradioterapia.

Em 1974, Nigro *et al.*[11] relataram o caso de 3 pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia concomitantes, que foram submetidos à cirurgia e apresentaram resposta patológica completa na peça cirúrgica. Estes achados foram posteriormente confirmados em outras séries de casos, tornando padrão o tratamento com quimiorradioterapia. A taxa de recidiva local com o tratamento definitivo de quimiorradioterapia varia de 14 a 37%, a sobrevida livre de colostomia de 70 a 86% e a taxa de sobrevida em 5 anos fica entre 72 e 89%, de acordo com estadiamento inicial. O tratamento de quimiorradioterapia consiste na combinação de mitomicina C em dose única e fluoruracila em infusão contínua por 5 dias durante a primeira e quinta semana do tratamento com radioterapia externa pélvica.

Dois grandes estudos randomizados mostraram que o tratamento combinado de quimiorradioterapia oferece melhor taxa de controle local (risco de recidiva local caiu de 60 para 40% em 5 anos), menor taxa de colostomia definitiva e maior taxa de resposta completa, quando comparado com a radioterapia isolada em pacientes estágios I-III (sem metástases a distância).[12,13] A adição de quimioterapia pode aumentar a toxicidade ao tratamento, embora a maioria dos sintomas sejam manejados com uso de sintomáticos. Em nenhum dos estudos houve benefício estatisticamente significante em termos de sobrevida global, talvez pela possibilidade de tratamento cirúrgico de resgate nos pacientes que apresentaram recidiva.

Um estudo randomizado com quase 700 pacientes comparou o tratamento combinado de radioterapia com 5-fluoruracila (5FU) associado à mitomicina C ou à cisplatina. Na última atualização do estudo houve diferenças significativas favorecendo o braço de tratamento com a mitomicina, com ganho estatisticamente significante de sobrevida livre de doença (68 × 58%) e sobrevida global (78 × 71%).[14] Portanto, o tratamento padrão para tumores T2 ou mais é a combinação definitiva de radioterapia com 5FU infusional e mitomicina.

Com o grande benefício do tratamento combinado, sugerido pelos estudos iniciais, estudos fase III comparativos entre tal tratamento e cirurgia não foram realizados, e provavelmente nunca serão. Assim, considera-se que o tratamento combinado deva ser a estratégia inicial nos pacientes com câncer de canal anal localizado, ficando a amputação abdominoperineal reservada aos casos que falharam a este tratamento.

Tratamento do câncer de canal anal em pacientes HIV-positivos

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) não teve impacto em reduzir a incidência de CEC de canal anal na população HIV+. Possivelmente, devido ao aumento de sobrevida destes pacientes pela TARV, existe um maior

período de infecção crônica pelo HPV, o que os torna mais suscetíveis ao desenvolvimento do CCA. Pacientes com mais de 15 anos de infecção pelo HIV apresentam até 12 vezes mais chance do desenvolvimento de CCA do que aqueles com menos de 5 anos de infecção. Além disso, o valor baixo de CD4, principalmente menor que 200, é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial; provavelmente porque o curso natural (regressão ou progressão da NIA para carcinoma invasivo) é influenciado por fatores imunológicos.[3]

O tratamento para o CCA no paciente HIV soropositivo permanece controverso. Os estudos disponíveis reportam resultados de tratamento combinado de quimiorradioterapia em pequenas séries, sugerindo que o tratamento naqueles indivíduous com CD4 elevado deve ser o mesmo utilizado em indivíduos com HIV negativo.[15,16] Alguns estudos sugerem que o risco de recidiva local de CCA em pacientes HIV+ e tratados com quimiorradioterapia pode ser até 4 vezes maior do que nos pacientes HIV–. Em estudo prospectivo de 60 pacientes HIV+, em que 35% deles apresentava CCA de estágio III, verificou-se resposta completa radiológica em 67% dos casos e sobrevida livre de doença de 76% em 5 anos, o que é muito semelhante aos pacientes soronegativos. Neste estudo, a queda de CD4 ocorreu independentemente do uso de TARV e se manteve prolongada por pelo menos 1 ano após o término do tratamento, porém não houve aumento da carga viral nestes pacientes. Em pacientes com CD4 menor que 200, o tratamento ainda permanece controverso e deve ser individualizado de acordo com extensão da doença, comorbidades e infecções oportunistas associadas. Nestes pacientes, o monitoramento rigoroso de toxicidades, como a mielossupressão, é fundamental.[15,16]

Acompanhamento

Recomenda-se avaliação de resposta com exame clínico após 6 a 8 semanas do término da quimiorradioterapia. Alguns pacientes não apresentam resposta completa na primeira avaliação por imagem, sendo recomendada a reavaliação em 4 semanas, pois pode ocorrer evolução gradual para resposta completa em até 12 meses. No primeiro ano, o paciente deve ser examinado com toque retal, inspeção anal e palpação inguinal a cada 6 a 8 semanas. Posteriormente, o paciente pode ser avaliado a cada 3 a 6 meses, clinicamente, e anualmente com imagens por 5 anos. Os exames de imagem recomendados incluem tomografias de abdome e pelve e tomografia ou RX de tórax.[10]

A indicação de tratamento de resgate cirúrgico com amputação abdominoperineal fica reservada aos pacientes que evoluem com persistência (ausência de involução gradual nos controles) ou progressão de doença. Antes do procedimento cirúrgico é recomendada confirmação da recidiva com biopsia da área suspeita, para garantir que não se trata de lesão cicatricial pós-tratamento com quimiorradioterapia.

Complicações no paciente curado de câncer do canal anal

Apesar do tratamento atual do CCA oferecer bons resultados em termos de cura, ele pode levar a efeitos colaterais agudos e crônicos importantes, com consequente comprometimento da qualidade de vida do doente. Os efeitos adversos agudos mais comuns do tratamento quimiorradioterápico são diarreia, náuseas, fadiga, mucosite, radiodermite e mielossupressão. Com relação aos efeitos tardios do tratamento, podem ocorrer estenoses, fístulas, fibrose, disúria, dispareunia e incontinência fecal.

Doença metastática

Devido à baixa prevalência do CCA e da efetividade do tratamento primário, a disseminação da doença não é frequentemente vista na prática clínica. Os órgãos mais comumente acometidos por metástases são fígado e pulmões. Os doentes com CCA metastático têm um prognóstico reservado com sobrevida que varia de 4 a 34 meses.[17] A literatura é pobre neste assunto, com séries de caso mostrando resposta com quimioterapia baseada em cisplatina associadas a outras substâncias como 5-fluoruracila, paclitaxel e mitomicina com taxas de resposta de aproximadamente 60%. Também tem sido estudado o valor das terapias moleculares, como o cetuximabe e panitumumab, sozinhos ou em combinação com mitomicina ou irinotecano; porém, ainda não existem estudos que suportem a incorporação rotineira de terapias de alvo molecular no tratamento do CCA metastático.[18]

Perspectivas futuras

O CCA é um tumor raro e que pode ser curado em até mais de 80% dos casos com o tratamento de quimiorradioterapia, mesmo em pacientes soropositivos para HIV. O diagnóstico precoce é vital para que o paciente possa ser curado. Clínicos devem ficar atentos a sintomas de sangramento, tumoração e prurido anal.

Por ser uma neoplasia pouco frequente, o recrutamento de pacientes para novos protocolos clínicos é longo e difícil. Nesta situação, a participação de vários grupos cooperativos nacionais e internacionais é de suma importância para a condução de estudos clínicos nesta doença. Aguardamos o resultado de estudos em andamento que incluem a incorporação de terapias de alvo molecular como o cetuximabe e panitumumab e a avaliação de parâmetros moleculares que possam estratificar o tratamento destes pacientes de acordo com seu risco.

Parte 5 | Câncer Ginecológico

Capítulo 272

Carcinogênese

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, Fabiola Elizabeth Villanova, Audrey Yumi Otsuka, Cristina Valletta de Carvalho e Regina Affonso

Introdução

Carcinogênese é o termo usado para descrever a sequência de eventos que transformam uma célula normal em neoplásica em consequência de alterações no DNA capazes de modificar seu perfil biológico, alterando seus padrões normais de proliferação, diferenciação, sobrevida e interação com os tecidos vizinhos.

As células normais escapam dos controles proliferativos e de diferenciação em consequência de inúmeras alterações genéticas (translocações, deleções, amplificações e mutações pontuais) determinadas, por exemplo, por carcinógenos químicos, radiações e viroses, levando à ativação de oncogenes e/ou inativação de genes supressores do crescimento tumoral com desencadeamento do processo de carcinogênese (Figura 272.1).

Dessa maneira, ao longo do processo carcinogênico, podem-se observar três tipos de modificações progressivas no comportamento celular, as quais ocorrem à medida que a célula vai acumulando alterações genéticas até tonar-se tumorigênica. Estes serão descritos a seguir.

Figura 272.1 Eventos da carcinogênese.

Imortalização

Propriedade que garante a multiplicação celular indefinida, sem a obrigatoriedade de ocorrência de qualquer outra mudança do fenótipo. Essas células, em cultura, têm as seguintes características: dependem de ancoragem para a adesão das células ao substrato; dependem de fatores de crescimento e multiplicam-se até certa densidade respeitando a inibição por contato. Apresentam características de citoesqueleto que conferem formato achatado e

estendido ao longo da superfície sobre a qual estão aderidas.

Transformação

Nessa condição, as células perdem a capacidade de respeitar os limites normais de crescimento. Têm como características principais o fato de não necessitarem de fatores de crescimento e nem de adesão a uma superfície para seu crescimento. Seu formato é arredondado, empilhando-se umas sobre as outras de modo a formar massa espessa de células podendo, já nessa etapa, induzir a formação de tumores quando injetadas em animais de experimentação.

Invasão e metástase

Quando adquirem essa capacidade, as células tornam-se capazes de invadir tecidos normais além de formar colônias em locais distantes daquele onde tiveram sua origem.

Oncogenes, genes supressores de tumor e câncer

A maioria dos cânceres humanos tem sua origem em mutações nas células somáticas adquiridas ao longo da vida e apenas uma pequena parcela surge em consequência de mutações que são passadas dos pais para os filhos.

As mutações que causam câncer podem ser de vários tipos, dentre elas podemos citar: mutação *pontual* que acontece em decorrência de alteração de uma base na sequência de DNA genômico, que pode determinar a substituição de um aminoácido ou mesmo a terminação prematura de uma determinada proteína; a *translocação* cromossômica que é o rearranjo de segmentos cromossômicos entre cromossomos não homólogos; *amplificação* de uma área específica dentro do cromossomo, produzindo múltiplas cópias de um mesmo gene; *perda* de material cromossômico; *aumento* de sequências repetitivas de nucleotídios presentes em um determinado gene; *inserção* de um DNA exógeno ao nosso mediante ação de vírus. A ação viral é uma fonte importante no desenvolvimento de tumores, pois podem integrar parte de seu genoma em cromossomos, conhecidos como vírus transformantes (Tabela 272.1).

Há duas classes de genes que, quando alterados, causam transformação celular: são os genes *supressores do tumor* que inibem o crescimento celular e os *oncogenes* ativadores do crescimento e divisão celular. Mutações, amplificações gênicas e ativações ou repressões anormais desses genes são as causas mais frequentes do desenvolvimento de tumores.

Os oncogenes envolvidos no processo de carcinogênese derivam dos proto-oncogenes, genes celulares normais, não alterados, envolvidos no crescimento e na proliferação celular fisiológica. Quando os proto-oncogenes sofrem modificações genéticas que aumentam a produção de proteínas envolvidas na proliferação celular transformam-se em oncogenes.

Os produtos proteicos dos oncogenes podem ser classificados dentro das categorias dos fatores de crescimento, receptores para fatores de crescimento, proteínas moduladoras e fatores de transcrição (Tabela 272.2).

No tocante à proliferação celular, faz-se necessário destacar o papel dos fatores de crescimento bem como aquele exercido pelos seus receptores. Na célula normal são proto-oncogenes, associados ao crescimento celular controlado. Uma vez acoplados aos seus receptores, os fatores de crescimento desencadeiam efeitos que são transmitidos ao núcleo mediante uma cascata progressiva de sinalização determinada pela ativação sequencial de proteínas que estão localizadas fora da membrana celular, na membrana propriamente dita, no citoplasma e no núcleo (Figura 272.2). Na maioria das vezes, esse sinal é transmitido por meio de proteínas que têm atividade de tirosinoquinase. Essas proteínas fosforilam (ativam ou inibem) outras proteínas por meio de fosforilação específica em resíduos de tirosina, de onde decorre seu nome.

A outra classe de genes são os *supressores de tumor* que normalmente impõem limites fisiológicos à divisão celular e consequentemente inibem o crescimento desenfreado e anárquico característico dos tumores malignos. Em muitos tumores, ao longo do processo de carcinogênese, esses genes são perdidos ou inativados, dessa maneira ficam removidos os reguladores negativos da proliferação celular. Na Tabela 272.3 encontra-se uma relação desses genes.

Acredita-se que um tumor maligno seja consequência do acúmulo de várias mutações genéticas ao longo do

tempo, de fato postula-se que para o surgimento de um tumor sejam necessários pelo menos 10 eventos mutacionais em genes-chave no controle do funcionamento celular.

Tabela 272.1 Principais classes virais e algumas de suas ações oncogênicas.

Classe viral	Tipo de vírus	Oncogene	Ação do oncogene
Papiloma	dsDNA	Antígenos T	Inativa supressor de tumor
HPV	dsDNA	E6 e E7	Inativa supressor de tumor
Adenovírus	dsDNA	E1A e E18	Inativa supressor de tumor
Retrovírus (agudo)	ssRNA	Individual	Ativa rota oncogênica

Tabela 272.2 Principais oncogenes envolvidos nos tumores ginecológicos.

Oncogene	Tumor	Função	Mecanismo de ativação
c-MYC	Mama e ovário	Ativação da transcrição	Translocação e amplificação
	Colo uterino	Ativação da transcrição	Translocação
c-ERBB2	Mama	Receptor tirosinoquinase	Amplificação
CSF1R	Ovário	Receptor tirosinoquinase	Amplificação
c-HRAS	Colo uterino	Proteína G	Mutação pontual
c-KRAS	Endométrio	Proteína G	Mutação pontual
c-FGF3	Mama	Relacionado com o FGF-*símile*	Amplificação

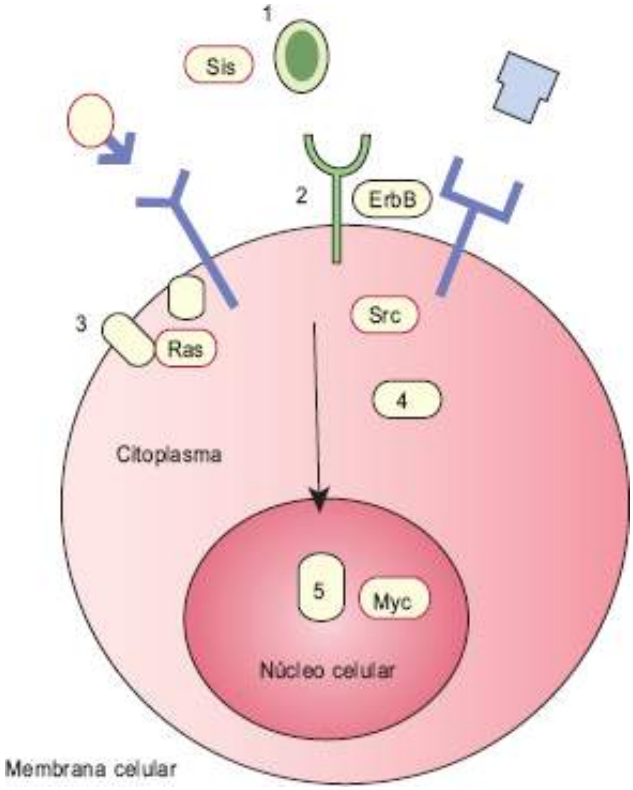

Figura 272.2 As proteínas codificadas pelos proto-oncogenes fazem parte de uma cascata de sinais, que se estende da superfície da membrana celular até o núcleo. Essa cadeia é composta por (*1*) fator de crescimento; (*2*) receptor de fator de

crescimento; (*3*) proteínas sinalizadoras de membrana; (*4*) proteinoquinases no citoplasma; (*5*) proteínas transportadas do citoplasma ao núcleo onde se ligam ao DNA e determinam a transcrição de genes específicos. A localização de diferentes produtos proteicos de oncogenes encontra-se descrita de forma esquemática (Sis, ErbB, Ras, Src, Myc).

Tabela 272.3 Genes supressores de tumor.

Gene	Tipo de câncer
APC	Carcinoma de cólon e reto
BRCA1	Carcinoma de mama e ovário
BRCA2	Carcinoma de mama (homem)
DCC	Carcinoma de cólon e reto
SMAD4	Carcinoma de pâncreas
CDKN2A	Melanoma, carcinoma de pulmão, tumor de cérebro, leucemias e linfomas
NF1	Neurofibrossarcoma
NF2	Meningioma
TP53	Tumor de cérebro, mama, cólon, reto, esôfago, fígado e carcinoma de pulmão, sarcomas, leucemias e linfomas
RB1	Retinoblastoma, sarcomas de bexiga e mama, carcinoma de pulmão
VHL	Carcinoma de células de rim
WT1	Tumor de Wilms

Na Figura 272.3 encontram-se ilustradas etapas hipotéticas necessárias para o surgimento do câncer de cólon. Pacientes com predisposição genética, tais como os portadores de polipose adenomatosa familiar de cólon, podem, com o tempo, sofrer mutações cumulativas que condicionam surgimento de focos epiteliais displásicos em uma fase de pré-iniciação. Uma vez que todas as nossas células têm mecanismos de reparo de DNA, torna-se óbvio também que uma das principais características da célula tumoral é a perda ou disfunção nos sistemas naturais de reparo do DNA. Deficiências nos sistemas de reparo de DNA garantiriam que mutações nos genes *RAS*, *DCC* (*deleted in colon cancer*), *P53* e caderina se instalassem, levando ao surgimento de tumores metastáticos.

Oncogene c-ERBB 2

Um dos oncogenes mais estudados e de grande importância em tumores ginecológicos é o gene *c-ERBB2*. A superexpressão de *ERBB2*, produto de uma amplificação gênica,[2] é observada em 25 a 30% dos casos de câncer de mama, 10 a 15% dos casos de câncer de endométrio e ovário, casos em que está associado a pior prognóstico. As proteínas ERBB pertencem à classe 1 de receptores tirosinoquinase. Há quatro membros na família de receptores ERBB: ERBB1I/HER/EGFR, ERBB2/NEU/HER2, ERBB3/HER3, ERBB4/HER4.

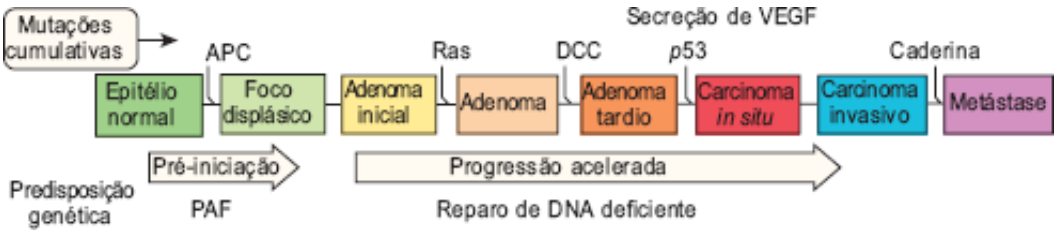

Figura 272.3 Etapas hipotéticas para o surgimento do câncer de cólon; PAF = polipose adenomatosa familiar; VEGF = fator de crescimento vascular endotelial.

Todos os membros dessa família de receptores têm em comum um domínio extracelular, uma região transmembrânica e um domínio tirosinoquinase citoplasmático. Uma família de ligantes, peptídios relacionados

com o fator de crescimento epidermoide – EGF, liga-se ao domínio extracelular de receptores ErbB, levando a dimerização e a autofosforilação dos resíduos específicos de tirosina dentro de domínios citoplasmáticos.

Estudos na glândula mamária de camundongos sugerem que o desenvolvimento das mesmas, bem como a promoção do crescimento dos ductos, são funções de ERB1, enquanto ERBB2 e ERBB4 parecem ter um papel na diferenciação lobuloalveolar e lactação.[1]

A função primária de ERBB2 é como um correceptor que participa na potencialização de receptores ERBB. Entretanto, a expressão desregulada de receptores ERBB, em particular ERBB1 e ERBB2, tem sido implicada no desenvolvimento e na manutenção de vários tumores humanos.

A superexpressão da proteína ERBB2 age na ativação de ligantes independentes do domínio quinase, aparentemente como resultado da formação espontânea de dímeros. Embora ERBB2 sozinho possa constituir um elemento importante no processo de carcinogênese, um número considerável de estudos sugere que ERBB2 necessita da cooperação de outros receptores ERBB durante o desenvolvimento do tumor. Muitos tumores de mama com superexpressão de ERBB2 manifestam níveis altos de fosfotirosina e de ERBB3, provavelmente como resultado de dimerização espontânea com ERBB2.

O ERBB2 tem sido alvo de intensas investigações para a terapêutica do câncer. De fato, o trastuzumabe (Herceptin®) foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA e tem mostrado resultados promissores em tumores de mama com expressão patológica do ERBB2 (Neu2+), quando avaliados por imuno-histoquímica ou FISH, com ou sem comprometimento dos linfonodos.[3]

Proteína supressora de tumor TP53

No processo de carcinogênese, genes supressores de tumor são perdidos ou inativados; dessa maneira ficam removidos os reguladores negativos da proliferação celular, o que contribui para o aumento da proliferação das células tumorais.

A TP53 é uma proteína supressora de tumor (Figura 272.4) que está inativada em 50% dos tumores malignos.[4] Esta proteína é codificada pelo gene *TP53* localizado no braço curto do cromossomo 17 e atua como um fator que estimula a transcrição de outros genes, em especial aqueles envolvidos na resposta celular que se segue a eventuais danos ao nosso DNA. Dessa maneira, a atuação da TP53 contribui para a manutenção de um estado de estabilidade genômica necessário para o perfeito funcionamento celular.

A atuação da TP53 ocorre por meio de bloqueio da replicação celular na transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, impedindo a divisão de células que apresentam dano genômico e ativando, ao mesmo tempo, os mecanismos envolvidos no reparo de DNA. Uma vez reparado o dano, a célula é liberada para continuar no ciclo celular garantindo que aquela mutação não seja passada para as células-filhas. Por meio da ativação de genes como *BAX* e *FAS*, a proteína TP53 garante que, caso não exista possibilidade de reparo genômico, a célula seja conduzida à morte celular programada ou apoptose. A TP53 parece agir também em mecanismos que controlam a angiogênese, senescência e diferenciação celular.

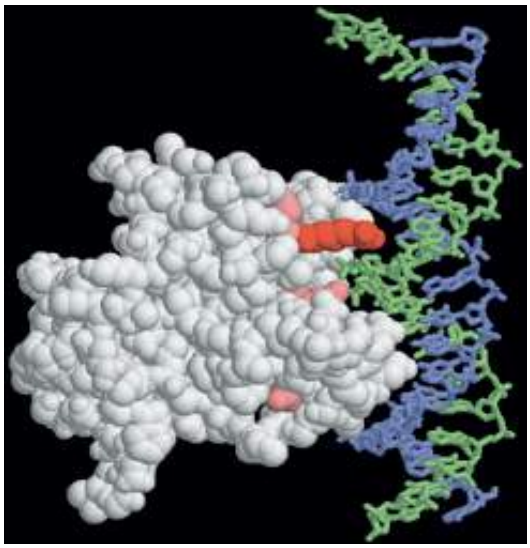

Figura 272.4 Estrutura tridimensional da proteína p53 interagindo com o DNA. Em rosa e vermelho encontram-se

ilustrados os pontos de mutação mais frequentes em sua estrutura. Notar que os pontos de mutação encontram-se nas regiões de interação com o DNA.

A TP53 é uma fosfoproteína de localização nuclear e contém 393 aminoácidos. Esta liga-se ao DNA-alvo específico mediante alças mantidas unidas por um átomo de zinco. Sua estrutura apresenta sobre a forma de homotetrâmeros, bastando a alteração de um monômero para que ocorra alteração conformacional da proteína e consequente perda de função.

As mutações de *TP53* não são aleatórias e costumam surgir com maior frequência entre os éxons 5 e 8, que correspondem a quatro dos cinco domínios conservados evolutivamente e à porção central ligadora de DNA (Figura 272.4). Algumas mutações podem aumentar sua estabilidade, aumentando sua meia-vida e seu acúmulo no núcleo, detectado por imuno-histoquímica. Este fenômeno pode possibilitar a ativação de fatores de crescimento celular.[5] Outras alterações que podem ocorrer estão geralmente associadas à perda do segundo alelo, mecanismos epigenéticos como a segregação nuclear da proteína ou mesmo a formação de complexos com oncoproteínas virais (oncoproteína E6 do HPV) que aumentam a degradação da proteína pelo sistema ubiquitina, interferindo nas funções da TP53.

Outros genes importantes na manutenção da estabilidade do genoma são os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Localizados nos cromossomos 17 e 13, respectivamente, esses genes estão associados ao surgimento de câncer de mama e ovário familiares. O gene *BRCA1*, quando mutado, eleva muito o risco de desenvolvimento de câncer de mama: cerca de 50% aos 45 anos e 85% ao longo da vida.[6] Por outro lado, mutações no *BRCA2* costumam associar-se ao surgimento de câncer de mama em idade precoce com níveis de risco de desenvolvimento de câncer semelhante ao do *BRCA1*.[7]

Proteínas oncogênicas do vírus HPV

Dentre as proteínas expressas pelo genoma do HPV (papilomavírus humano) podemos citar as E6 e E7 que estão diretamente ligadas à supressão das defesas da célula. A proteína E6 desempenha importante papel nos processos de transformação celular neoplásica, em especial pelo fato de induzir a degradação fisiológica da TP53. Outras funções da proteína E6 incluem: ativação da enzima telomerase, favorecendo mecanismos de imortalização celular;[8] transativação da sequência promotora do proto-oncogene c-*MYC*; e indução do aumento na expressão do EGFR.[9,10]

A proteína codificada pelo gene *E7* também exerce papel importante nos mecanismos de transformação celular. Esta interage com a proteína supressora de tumor RBP (retinoblastoma) aumentando sua degradação por meio da via ubiquitina-proteossoma, a mesma envolvida na degradação da TP53.[10] As proteínas codificadas pelos genes *E6* e *E7* também atuam nas proteínas P21, P27, ciclina A, além da família de fatores de transcrição AP-1.

Vacina para o vírus HPV

O câncer cervical, a segunda doença mais comum entre as mulheres, causada pelo vírus HPV, tem uma ocorrência de 493.000 novos casos anualmente com 274.000 mortes devido ao câncer cervical, sendo 80% em países em desenvolvimento, com uma perspectiva de chegar a 90% em 2020. Atualmente faz-se uso de tratamento local que consiste em quimiorradioterapia, levando em média 5 anos para que 66 a 79% livrem-se da doença.[11]

A vacina bivalente contra as classes de HPV 16 e 18 previne as neoplasias cervicais de graus 2 e 3. Esta vacina foi estudada em 27.000 mulheres de 33 países e licenciada em mais de 60 países. Os resultados encontrados para esta vacina tetravalente para os subtipos de HPV 6-11-16 e 18 demonstra eficácia similar. Estes dados constituem suporte suficiente para a introdução desta em políticas públicas de saúde, porém seu custo é elevado para ser utilizada em países em desenvolvimento, os mais acometidos.[12]

Outro método para combater esta doença é o uso de substâncias que eliminem a atividade das proteínas oriundas dos genes *E6* e *E7* como: RNA de interferência, inibidores de degradação proteossômica e de histona deacetilase, entre outros.[11]

Angiogênese tumoral | Efeito dos estrógenos

Um fenômeno biológico de extrema importância durante o processo carcinogênico é a capacidade que os tumores malignos adquirem de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (Figura 272.5). Esse processo, denominado angiogênese tumoral, é consequência da produção anormal de fatores que determinam a formação de neovasos.

Entretanto, a angiogênese é um fenômeno observado também em condições fisiológicas, tais como cicatrização de ferimentos ou mesmo durante o processo de ovulação, crescimento endometrial, implantação ovular, placentação e reparação do endométrio após o fluxo menstrual.

Entre os vários fatores de crescimento que determinam a neoformação vascular, o fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*) é um dos principais elementos e sua produção parece também ser estimulada pela presença de estrógenos. De fato, para Andrade *et al.*,[13] a castração de ratas é acompanhada de queda significativa nos níveis de RNA mensageiro para VEGF no endométrio desses animais, quando comparado a grupo com reposição daquele hormônio.

A proteína do VEGF é descrita como um polipeptídio de efeito específico sobre as células do endotélio dos vasos e a permeabilidade vascular é um potente fator mitogênico dessas células endoteliais. Assim, além da proliferação celular, possibilita migração e organização dessas células em tubos.

De acordo com a sequência de aminoácidos expressa, são conhecidas quatro isoformas de VEGF e acredita-se que o mecanismo de *splicing* seja modulado pelos esteroides.[15]

O aumento da permeabilidade vascular induzida pelo VEGF possibilita o extravasamento de proteínas plasmáticas, como o plasminogênio que uma vez ativado produz plasmina e determina a formação de um gel de fibrina, substrato para o crescimento endotelial e angiogênese em cascata.[14]

A proteína expressa pelo gene VEGF é um fator angiogênico de tecidos, como cartilagem de crescimento puberal, osteoblastos, folículo piloso, tecido mamário normal, alguns tipos de carcinoma de mama e outras células tumorais.

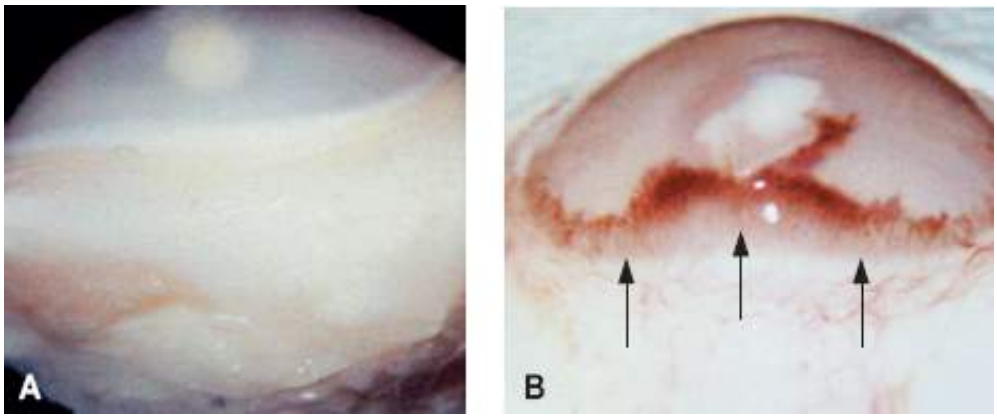

Figura 272.5 **A.** Angiogênese induzida por implantes de tecido mamário normal. **B.** Carcinoma ductal infiltrante. Estudo realizado por meio de implantes em córnea de coelho; as *setas* apontam para as áreas de maior angiogênese.

O VEGF também é o principal mediador da neovascularização cíclica que ocorre nos ovários e no útero. Presente nas células da teca e da granulosa, seus níveis séricos aumentam na fase lútea, confirmando ser o trato reprodutivo a maior fonte de VEGF circulante.

Ao comparar a dopplervelocimetria de útero e ovários com os níveis séricos e cíclicos do VEGF, Agrawal *et al.*[16] observaram aumento na velocidade de fluxo sanguíneo e diminuição nos índices de resistência e pulsatilidade na vigência de maiores concentrações do VEGF. Estudando mulheres na pós-menopausa demonstraram aumento dos índices de pulsatilidade nas carótidas, artérias uterinas e outras artérias periféricas, refletindo maior resistência vascular nessa fase. Este processo se reverteu após terapia, com consequente aumento da concentração sérica do VEGF. Portanto, os níveis séricos de VEGF diminuem após a menopausa, com a perda da função ovariana.

O VEGF foi identificado em endométrio e miométrio humanos, não sendo restrito às células da musculatura lisa dos vasos, mas presente nas células epiteliais e estromais do endométrio, com distribuição variável no decorrer do ciclo menstrual.[17]

No endométrio, o mRNA do *VEGF* e sua proteína são encontrados nas células do epitélio glandular e mais difusamente no estroma. Foram significativamente altos os níveis de VEGF aferidos no líquido peritoneal de

pacientes com endometriose grave, quando comparados aos encontrados naquelas com endometriose mínima ou sem doença.[18]

No miométrio, a hibridização *in situ* demonstrou a expressão de mRNA do VEGF nas células da musculatura lisa tanto do tecido normal quanto em liomiomas, não havendo diferença significativa entre liomiomas não tratados e nos quais foram utilizados análogos GnRH.

Estudos realizados por Agrawal *et al.*[19] concluíram que a presença do útero contribuiu para um aumento significante das concentrações de VEGF em mulheres na pós-menopausa, quando comparado às pacientes que se submeteram à histerectomia. Após receberem estrógenos equinos conjugados (EEC) ou estradiol (E2) transdérmico, os valores do VEGF tiveram significante aumento, tanto nas mulheres com útero quanto nas histerectomizadas. Após administração sequencial de norgestrel associado aos EEC ou E2 transdérmico ao acetato de noretisterona, os níveis de VEGF não tiveram um aumento tão evidente quanto o observado por ocasião do uso isolado de estrógenos. O mesmo foi observado quando a tibolona, esteroide sintético com propriedade estrogênica, progestacional e androgênica era administrada às pacientes. Concluíram por fim que os EEC foram, entre os estrógenos, o mais potente estímulo à expressão do VEGF.

Estudos de Fujimoto *et al.*[20] também mostraram que os progestógenos (progesterona, acetato de medroxiprogesterona e 17alfa-hidroxiprogesterona) podem suprimir a expressão do VEGF e consequentemente da angiogênese estrógeno-dependente nas células de Ishikawa (linhagem de células tumorais bem diferenciadas do endométrio uterino).

A tensão de oxigênio é considerada importante fator na regulação da expressão gênica do VEGF. Um exemplo seria a hipoxia que se observa na periferia de tumores em crescimento e a evidente angiogênese nas margens tumorais.

Propensão individual ao câncer | Papel do estradiol

O estradiol é um hormônio que atua em uma grande variedade de órgãos e está envolvido no surgimento ou na manutenção de vários tumores, principalmente dentro da esfera ginecológica.

De fato, na última década, a identificação de variações genéticas individuais, em especial aquelas localizadas nos genes envolvidos na metabolização do estradiol e agentes carcinogênicos, parece associar-se significativamente à tendência individual a determinados tumores com variações que dependem também de fatores raciais. Dessa maneira, polimorfismos presentes nos genes que codificam as enzimas citocromo P-450 (CYP) parecem desempenhar um papel importante.

Superfamília das P-450

Os CYP participam tanto da biossíntese como da degradação de esteroides, ácidos graxos, prostaglandinas, aminas e metabólitos vegetais. Além destes, eles também estão envolvidos na metabolização de inúmeras substâncias como fármacos e carcinógenos/mutágenos químicos, denominados de uma maneira geral xenobióticos. Estas enzimas pertencem à superfamília dos genes de citocromo P450 (CYP) e calcula-se que existam mais de 200 enzimas P-450 funcionais nos mamíferos. As enzimas oxidativas de Fase I agem convertendo compostos em metabólitos altamente reativos, podendo conduzir à formação de carcinógenos para o DNA. Em contrapartida, as reações da Fase II envolvem a conjugação com um substrato endógeno (glutationa) por meio das glutationa-S-transferases (GST), UDP-glucuroniltransferases e N-acetiltransferases (NAT) conforme mostra a Figura 272.6. Elas agem como enzimas inativadoras dos produtos da Fase I, tornando tais metabólitos mais hidrofílicos e, portanto, passíveis de excreção.

Estimados em cerca de 250.000 compostos no total, os xenobióticos são substratos potenciais para as enzimas P-450, se não indutores ou inibidores destas. As reações ocorrem principalmente no fígado, contudo existe expressão não hepática em menor grau por todo o organismo. Estima-se que no genoma humano existam em torno de 60 a 100 genes codificadores de enzima P-450. Cerca de 20 deles estão envolvidos na codificação de enzimas que metabolizam compostos exógenos.[21]

Em função da importância de seu papel na ativação metabólica de inúmeros pró-carcinógenos, extensa pesquisa tem sido concentrada na relação entre a distribuição de variantes polimórficas das diferentes enzimas P-450 e a

suscetibilidade ao câncer. De fato, diferenças individuais na expressão das isoformas de P-450 causam variação marcante no nível de carcinógenos ativos na célula. Sabe-se ainda que a expressão e a atividade dessas enzimas é regulada por mecanismos genéticos distintos.[22]

Entre elas merecem destaque as que têm avaliado principalmente os genes *CYP1A1, CYP1B, CYP2D6, CYP17* e *CYP19*.

Gene CYP1A1

Polimorfismos no gene da *CYP1A1* estão associados a risco maior de desenvolvimento de cânceres de mama, endométrio, colorretais, próstata e mesmo carcinomas de cabeça e pescoço. Este gene codifica a enzima P-4501A1 que catalisa a oxidação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos em produtos fenólicos e epóxidos, bem como a hidroxilação de C2-, C6- e C15-alfa do estradiol. Mulheres de origem caucásica homozigotas para o polimorfismo A2455 G-G do gene *CYP1A1* apresentam risco maior de desenvolver câncer de mama.[24]

Gene CYP1B1

Variantes do gene *CYP1B1* parecem modular o risco de desenvolvimento de carcinomas ovarianos, mama, próstata e pulmão. O produto deste gene é uma enzima que catalisa a formação do 4-hidroxiestradiol, substância considerada genotóxica ou carcinogênica em vários modelos animais. O *CYP1B1* é geneticamente muito polimórfico, e esta variação tem sido correlacionada com o risco de desenvolvimento de câncer de mama, por atuar na ativação metabólica dos estrógenos bem como de carcinógenos mamários.[25]

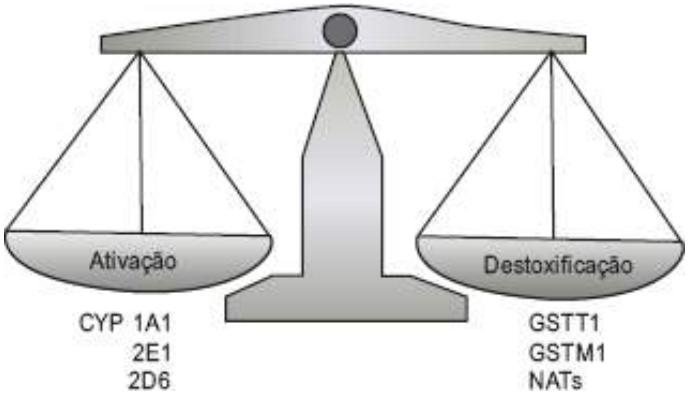

Figura 272.6 Balanço da maquinaria de metabolização ilustrando a ação das enzimas de fase I e II.

Gene CYP2D6

O primeiro polimorfismo genético descrito para a superfamília CYP está relacionado com o metabolismo da uma substância anti-hipertensiva, a debrisoquina. O *locus* do gene *CYP2D6* é altamente polimórfico, consistindo em geral em uma cópia ativa do gene e dois pseudogenes. Estudos recentes têm associado esse gene a neoplasias, como câncer de mama, notando que ele também seria responsável pela ativação de um grande número de pró-carcinógenos e metabólitos estrogênicos genotóxicos.[26]

Gene CYP17

Polimorfismos no gene *CYP17* associam-se significativamente a níveis de estradiol aumentados e ao desenvolvimento de carcinoma de endométrio.

O gene *CYP17* está localizado no cromossomo 10 q24.2-q24.3 e codifica uma enzima que atua na síntese do estradiol e hidroxila a pregnenolona e a progesterona e os produtos dessa reação, a 17b-hidroxipregnenolona e a 17b-hidroxiprogesterona são subsequentemente metabolizados em desidroepiandrosterona e androstenediona, respectivamente, reação catalisada também pelo *CYP17*.

Uma vez que a androstenediona é o maior precursor do estradiol, a atividade do *CYP17* tem um grande feito na

sua biodisponibilização. Uma substituição única de uma timina por uma citosina na região 59, próxima ao ponto de início da transcrição, pode associar-se significativamente a níveis aumentados de estradiol, progesterona, testosterona e desidrotestosterona em mulheres na pós-menopausa.[27]

Gene CYP19

Com relação a CYP19 (aromatase), sabe-se que esta enzima catalisa a aromatização de andrógenos em estrógenos, reação que ocorre principalmente no tecido adiposo. Um polimorfismo constituído de repetições de tetranucleotídios TTTA foi descrito no íntron 5 do gene que codifica esta enzima e tem sido associado a neoplasias estrógeno-dependentes, como o câncer de mama.[28]

Receptor de progesterona e seus polimorfismos

O gene do receptor de progesterona humano (*PGR*) está localizado no cromossomo 11 q22-23 (Figura 272.7). Este receptor faz parte da superfamília dos receptores esteroídicos derivados do ácido retinoico, sendo considerado importante regulador do crescimento da glândula mamária e do aparelho reprodutor feminino.

O gene do *PGR* utiliza promotores e locais de iniciação da tradução individualizados para produzir duas isoformas denominadas PRA e PRB, as quais são idênticas exceto pela adição de 164 aminoácidos na porção aminoterminal da PRB. Portanto, a PRB é mais longa, possuindo 933 aminoácidos, peso molecular de 114 kDa e cinco domínios (A, B, C, D e E). Já a isoforma PRA é composta de 769 aminoácidos, tem peso molecular de 94 kDa e também cinco domínios (ver Figura 272.7).

Embora a isoforma PRB tenha ação muito importante de domínio estrutural com o PRA, as duas isoformas apresentam fatores de transcrição funcionalmente distintos que controlam suas respostas gênicas e efeitos fisiológicos. A isoforma A pode interagir com o gene do receptor de estrogênio, reprimindo sua ativação, enquanto a isoforma B tem a capacidade de ativá-lo.

O receptor de progesterona exerce importante papel nos processos normais de diferenciação e funcionamento dos órgãos reprodutores.

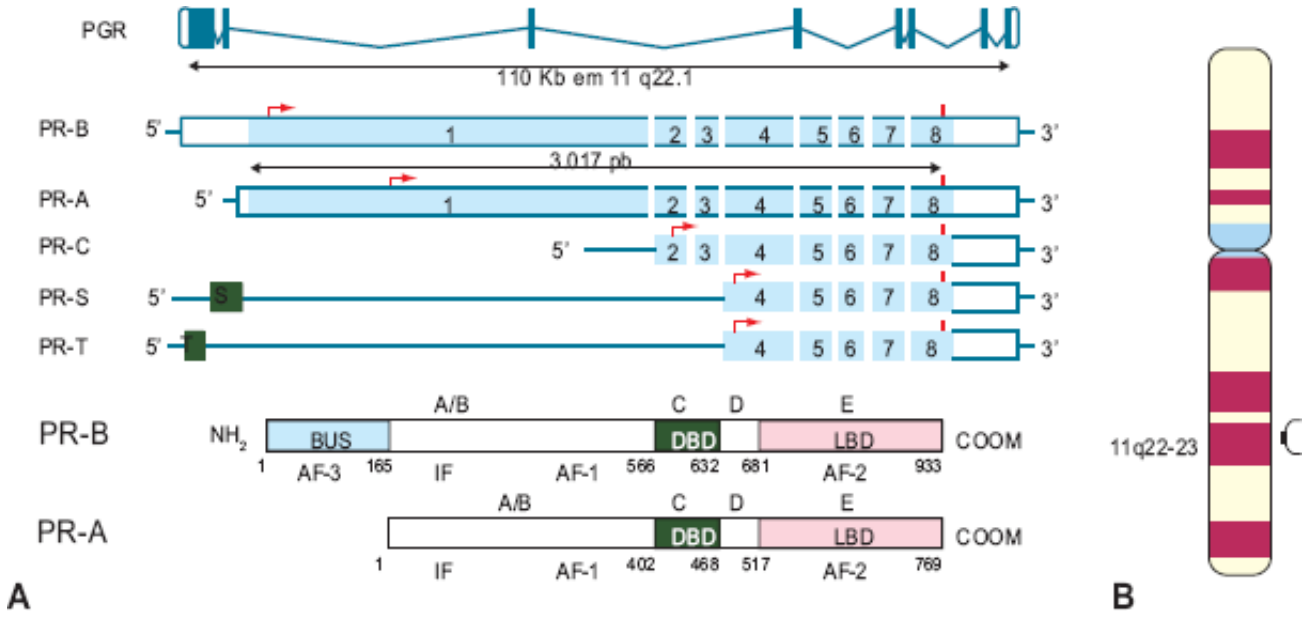

Figura 272.7 **A.** Estrutura e domínios funcionais dos diferentes tipos de receptor de progesterona, modificada de The Nuclear Receptor Signaling Atlas (2004). **B.** Estrutura das bandas do cromossomo 11 destacando a localização do gene do receptor de progesterona (NCBI – *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=607311*).

Outras variantes do receptor de progesterona foram relatadas mais recentemente, tais como o PR-C, PR-S e o PR-T (ver Figura 272.7). Além das variações em termos de isoformas, recentemente vários polimorfismos genéticos para o receptor de progesterona foram descritos. Dentre eles, destaca-se o polimorfismo PROGINS, que consiste em uma inserção *Alu* de 306 pb no íntron G entre os éxons 7 e 8 no gene do receptor de progesterona humano.[29]

Alguns estudos têm sugerido que esse polimorfismo determina a transcrição anômala do gene do receptor de progesterona pela recombinação ou um erro no processamento do transcrito primário. A Figura 272.8 ilustra esquematicamente o polimorfismo PROGINS constituído por uma inserção *Alu* no gene do receptor de progesterona. A amplificação da região do gene do receptor de progesterona a ser estudada pode produzir dois produtos de PCR distintos. Um denominado P1, de 149 pb, refere-se ao alelo selvagem, ou seja, sem inserção, e outro denominado P2, de 455 pb, resultado da inserção de 306 pb no íntron G do gene do receptor (ver Figura 272.8). Desta maneira, cada paciente, analisados os dois alelos, pode ser considerado homozigoto para a forma selvagem ou polimórfica e heterozigoto, contendo um alelo de cada tipo (P1/2) (Figura 272.9).

A isoforma PRA está envolvida com o polimorfismo PROGINS diminuindo sua estabilidade com perda da sua capacidade de inibir a ativação dos receptores estrogênicos. Isso pode causar o controle inadequado desses receptores, que favorece a divisão celular. Agoulnik *et al.* (2004)[30] acreditam que a isoforma PRA, sob ação do polimorfismo PROGINS, condicionaria também uma disfunção na atuação da isoforma PRB.

Frequências maiores de ocorrência desse polimorfismo têm sido observadas no genoma de pacientes com câncer de mama, de ovário, naquelas com perdas gestacionais recorrentes e até mesmo na endometriose.[31,32]

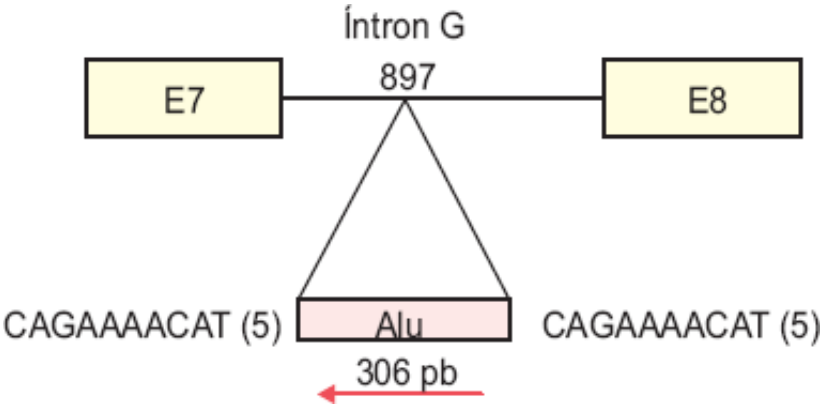

Figura 272.8 Representação esquemática da inserção *Alu* no íntron G do gene receptor da progesterona (*PGR*). O resíduo *Alu* no íntron G tem orientação oposta à do gene *PGR*, indicada pela *seta*. Cada repetição *Alu* tem aproximadamente 300 nucleotídios de comprimento e ocorre por um processo de retroposição que envolve a transcrição reversa da RNA polimerase III para a forma de cDNA acompanhada de sua integração ao genoma. E7 = éxon 7; E8 = éxon 8; pb = pares de bases.

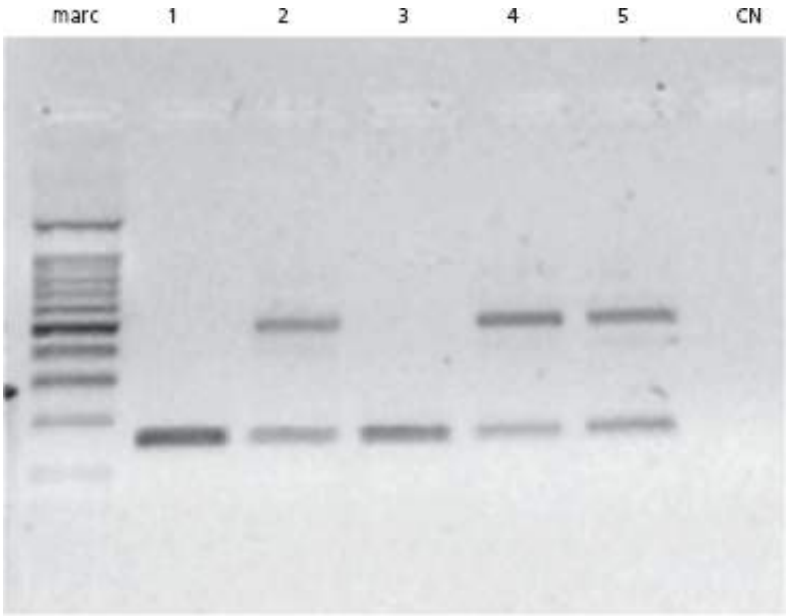

Figura 272.9 Gel de agarose a 2% mostrando o polimorfismo PROGINS. Nas linhas 2, 4 e 5 observa-se o padrão de heterozigose e nas linhas 1 e 3 a homozigose selvagem sem a inserção dos 306 pares de bases (pb). CN = controle negativo da reação; marc = marcador de peso molecular de 100 pb.

Polimorfismo da glutationa S-transferase

A glutationa (gamaglutamil-cisteinil-glicina) é um tripeptídio de ocorrência ubíqua na natureza, sendo encontrada em microrganismos, plantas e animais.

A glutationa, isoladamente ou como cofator para diversas enzimas, exerce várias funções essenciais ao metabolismo celular, incluindo o controle do estado de óxido-redução, destoxificação de substâncias e metabólitos, regulação da expressão gênica e da apoptose e o transporte de solutos orgânicos através de membranas.

Glutationa-transferases (ou glutationa S-transferases, GSTs) compõem uma família de enzimas de fase II que catalisam a adição de diversos radicais químicos, óxidos e epóxidos à molécula de glutationa. Dessa maneira, as GSTs estão envolvidas com processos de destoxificação de xenobióticos e de diversas moléculas eletrofílicas de ocorrência natural.

De acordo com sua estrutura, as GSTs foram classificadas nas famílias α, μ, π e ϑ. As GSTs são codificadas por uma superfamília de genes localizados em pelo menos sete cromossomos diferentes e agrupados sob as denominações *GSTA*, *GSTM*, *GSTP* e *GSTT*.

Os genes das GSTs apresentam polimorfismos que podem ser responsáveis por uma variabilidade interindividual em diversos aspectos relativos ao desenvolvimento de doenças como câncer de pulmão, de pele, de bexiga e de cólon.

A característica marcante desses genes é a existência de deleção homozigótica para alguns alelos, situação em que o indivíduo não transcreve o mRNA e não expressa a proteína. Tais genótipos, denominados nulos, foram descritos para os genes *GSTM1*, localizado no cromossomo 1 p13.3 (Figura 272.10), e *GSTT*. A eliminação do gene tem sido proposta como resultado de um *crossing-over* desigual.

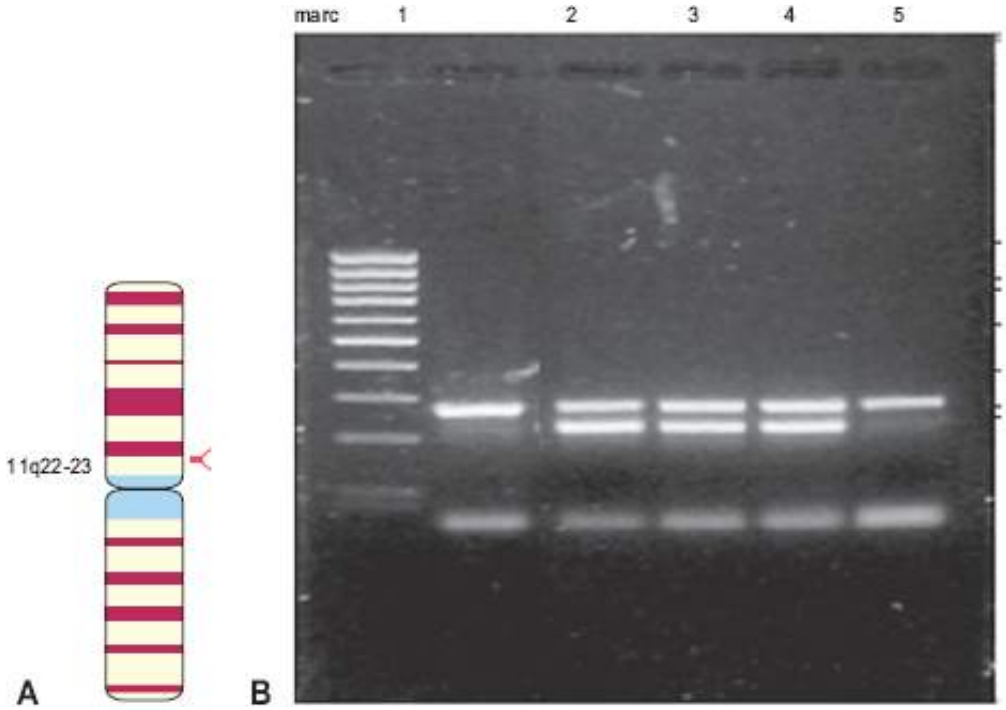

Figura 272.10 **A.** Padrão de bandas do cromossomo 1 evidenciando a localização do gene *GSMT1*, adaptado do NCBI. **B.** Gel de agarose a 2% evidenciando nas linha 1 e 5 a deleção homozigótica do gene *GSMT1* e nas linhas 2, 3 e 4 a presença do *GSTM1*. marc = marcador de peso molecular.

As várias possibilidades de associações entre as GSTs e o risco de doenças proliferativas vêm sendo extensamente estudadas nestes últimos anos. Entre os diversos aspectos analisados, destacam-se a relação entre o polimorfismo de *GSTM1* e o risco de desenvolvimento de câncer. Neste caso, interessa investigar se indivíduos com capacidades diferentes para metabolizar substâncias genotóxicas, em virtude de seu polimorfismo para *GSTM1*, teriam risco diferente para o desenvolvimento de tumores, em comparação com aqueles com o genótipo não nulo de *GSTM1*.

Outros estudos vêm demonstrando que as alterações genéticas relacionadas com os genes responsáveis pela metabolização do estrogênio, como o *GSTM1* (glutationa S-transferase M1), podem acarretar em aumento dos níveis de estrogênios e/ou de catecolestrogênios circulantes, os quais poderiam estar associados à gênese de doenças estrogênio-dependentes.

Capítulo 273

Câncer de Mama

Aspectos Clínicos

Sergio Simon

Introdução

Com cerca de 1.400.000 novos casos e 500.000 mortes por ano no mundo, o câncer de mama é o tipo mais frequente de tumor maligno entre as mulheres. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer avalia em cerca de 53.000 o número de novos casos por ano, com uma incidência que varia acentuadamente de acordo com a região do país. De acordo com registros regionais de câncer, a incidência da doença é alta na região Sudeste (número de casos ao redor de 70:100.000 habitantes, taxa similar à dos países desenvolvidos) e baixa na região Norte (média de número de casos 15:100.000 habitantes). É possível, entretanto, que essa diferença em incidência na doença se deva à falha em nossos registros de câncer. Apesar do aumento constante na incidência, a mortalidade por câncer de mama nos países do Primeiro Mundo caiu cerca de 30% entre 1990 e 2010, fato este atribuído ao diagnóstico mais precoce nos países nos quais se instituíram programas populacionais de rastreamento com mamografia e a avanços nos tratamentos adjuvantes quimioterápico e hormonal.[1] No Brasil, entretanto, registros do Instituto Nacional de Câncer mostram, ao contrário, aumento da mortalidade do câncer de mama no país, provavelmente devido à falta de rastreamento adequado da população e à demora no atendimento à população (Figura 273.1).

Fatores de risco

Apesar de sua etiologia não ser conhecida, vários fatores de risco para câncer de mama foram identificados: sexo feminino, avanço da idade da paciente, menarca precoce, menopausa tardia, mais de 30 anos de idade ao primeiro parto, uso prolongado de reposição hormonal, radioterapia à parede torácica na adolescência (geralmente em casos de linfomas), lesões proliferativas benignas da mama e aumento da densidade mamária à mamografia. Esses fatores de risco, entretanto, são modestos, quando comparados a histórico familiar de vários casos de câncer de mama em pacientes abaixo dos 50 anos de idade, principalmente se associados a casos de câncer de ovário. Cerca de 6% dos casos de câncer de mama são familiares, devido a mutações ocorridas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Estes genes são responsáveis por complexos mecanismos celulares, sendo o principal deles o reparo de danos do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Sua transmissão é de caráter autossômico dominante, com penetrância incompleta. Mutações nesses genes, localizados nos cromossomos 17q21 (*BRCA1*) e 13q12 (*BRCA2*), são responsáveis por um risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama e/ou de ovário nas famílias atingidas: se nas mulheres sem mutação o risco básico de desenvolver câncer de mama se situa por volta de 12%, o risco de câncer de mama em mulheres com mutação nestes genes está na faixa de 60 a 85%, e o de câncer de ovário entre 20 e 40%. Para homens portadores de mutações no gene *BRCA2* o risco de câncer de mama até os 70 anos sobe para 6% (homens sem mutação têm risco de cerca de 0,1%). Uma vez identificados, esses pacientes devem ser submetidos a aconselhamento genético e a possíveis estratégias de redução de risco (mastectomia e ooforectomia profiláticas, uso de quimioprofilaxia, uso de ressonância magnética em vez de mamografia no rastreamento, início precoce dos exames de rastreamento e aumento na frequência desses exames).

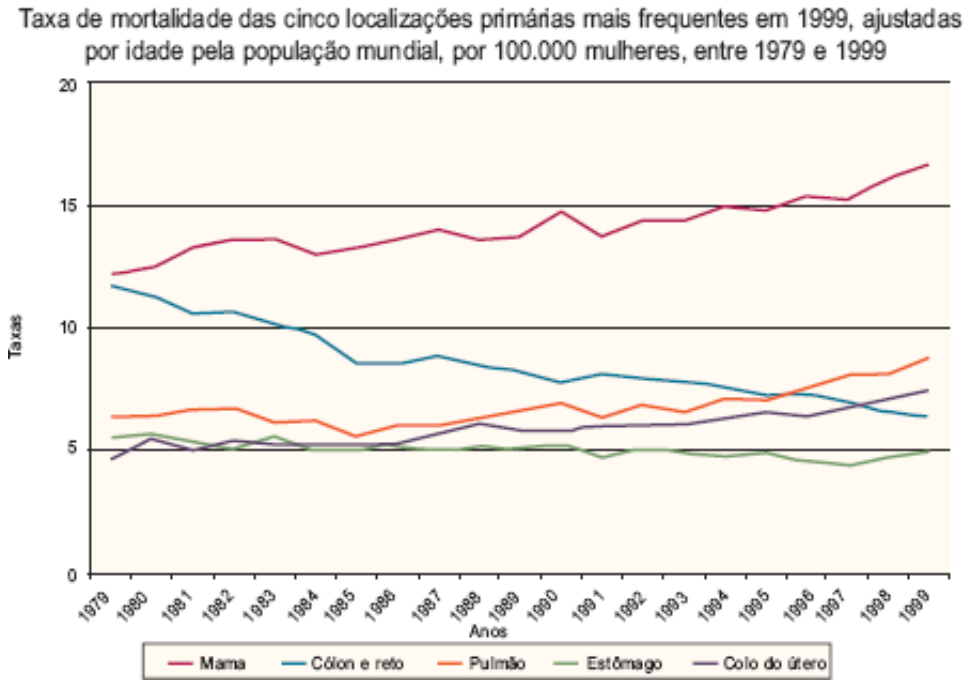

Figura 273.1 Aumento da taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil (Instituto Nacional de Câncer [INCA]).

Patologia

Embora os tumores da mama se originem, em sua grande maioria, em células do epitélio ductal da glândula mamária, constituem, na verdade, um grupo bastante heterogêneo de doenças, com diferentes características radiológicas, biológicas e clínicas.

Cerca de 85 a 90% são os chamados *carcinomas ductais* e cerca de 10% são os *carcinomas lobulares*. Outros tipos de tumores são mais raros, constituindo os sarcomas, linfomas, melanoma, carcinoma neuroendócrino etc. Os carcinomas ductais invasivos podem apresentar subtipos distintos (carcinoma tubular, mucinoso, medular etc.), e geralmente o carcinoma é considerado *misto*.

Os carcinomas mamários são subdivididos também em carcinoma *in situ* (presente apenas dentro do ducto mamário, sem invasão do estroma) e carcinomas invasivos ou infiltrantes do parênquima mamário. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é a forma inicial de malignização do epitélio mamário, acreditando-se que esta forma evolua para carcinoma invasivo. Já o carcinoma lobular *in situ* (atualmente chamado mais corretamente de *neoplasia lobular in situ*) é uma lesão considerada não maligna, mas indicadora de alto risco de desenvolvimento subsequente de carcinoma propriamente dito.

O grau tumoral é um indicador importante do comportamento biológico do tumor e tem implicações clínicas importantes. Atualmente, os tumores mamários são divididos em três graus, de acordo com o grau de formação tubular, o pleomorfismo nuclear e o número de mitoses, de acordo com a Tabela 273.1.

Tabela 273.1 Avaliação do grau tumoral (critérios de Elston e Ellis). G1 = escores 3 a 5, G2 = escores 6 a 7, G3 = escores 8 a 9.

Formação tubular	Escore
> 75%	1
10 a 75%	2
< 10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Células pequenas e regulares	1
Moderado aumento em tamanho	2
Variação acentuada	3

Contagem de figuras de mitoses	
Depende do microscópio e área analisada, geralmente 0 a 5; 6 a 10; > 10 mitoses/campo	1 a 3

Imuno-histoquímica

O estudo imuno-histoquímico dos tumores mamários é parte fundamental da análise patológica desses tumores e permite agrupá-los segundo características biologicamente distintas.

Cerca de 60 a 70% dos tumores de mama apresentam positividade para o receptor de estrógeno e/ou para o receptor de progesterona. A presença dessas proteínas, tipicamente localizadas na membrana nuclear, caracteriza os tumores como *hormônio-dependentes*, ou seja, passíveis de manipulação pela adição ou supressão de hormônios ou de moduladores seletivos do receptor de estrógeno, que interferem nos mecanismos hormonais da célula. Esses tumores hormônio-dependentes (ou *receptores-positivos*) são caracteristicamente de comportamento mais indolente, evoluindo por vezes ao longo de vários anos. Esses tumores têm predileção por metástases ganglionares, na pele e em ossos, e somente após intervalos relativamente longos causam o aparecimento de metástases viscerais.

Cerca de 30% dos tumores não apresentam expressão dos receptores hormonais em suas células. Trata-se de tumores *hormônio-independentes*, insensíveis ao tratamento hormonal. Tumores *receptores-negativos* são geralmente mais agressivos e têm predileção por metástases viscerais.

Cerca de 25% dos tumores de mama apresentam hiperexpressão da proteína HER2/neu (ou c-erbB2) em sua superfície, proteína esta que faz parte da família de receptores de fatores de crescimento celular conhecida como HER (*human epithelial receptor*). Esta família de receptores, localizados na membrana citoplasmática, é constituída ainda por HER1 (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), HER3 e HER4. O gene *HER-2/neu* está localizado em 17q21, e codifica uma molécula de 185 kDa – também conhecida como p185 – com importante atividade tirosinoquinase. Estruturalmente, a proteína exibe um domínio extracelular composto por 632 aminoácidos, um domínio lipofílico transmembrana de 22 aminoácidos e um domínio intracelular com 580 aminoácidos, este último contendo a atividade tirosinoquinase. Estes receptores são responsáveis pela transdução de sinais de crescimento do ambiente extracelular para o interior do núcleo. Uma vez ativadas na superfície do citoplasma, essas moléculas desencadeiam uma reação em cadeia, através de vias de ativação específicas, que alteraram o comportamento proliferativo, a angiogênese, a metastatização e a apoptose celular. Apenas HER2 tem significado clinicamente importante em câncer de mama, uma vez que a presença de hiperexpressão dessa proteína é de fundamental importância no comportamento biológico e no planejamento terapêutico das pacientes. Tumores HER2-positivos são mais agressivos, com intervalo livre de doença e sobrevida mais curtos, com predileção por metástases viscerais e cerebrais. O anticorpo monoclonal trastuzumabe, com especificidade anti-HER2, é uma importante arma no tratamento dos tumores HER2-positivos, seja no tratamento adjuvante pós-operatório, seja na doença metastática.

É importante conhecer o método usado para o exame imuno-histoquímico, uma vez que há variação considerável entre os diversos anticorpos disponíveis no mercado, além de variações conceituais individuais sobre o que deve ser considerado *positivo* ou *negativo* em relação aos receptores hormonais. Laboratórios que têm pouco uso desses exames estão sujeitos a apreciável margem de erro, tanto na determinação de receptores hormonais como na da proteína HER2. Atualmente, tende-se a considerar como *hormônio-dependente* todo tumor que apresente qualquer grau de positividade para os receptores hormonais. Há uma escala de graus de positividade, a escala de Allred, que classifica os tumores em escores de 1 a 8, com base na porcentagem de células positivas e na intensidade de positividade do receptor hormonal ao exame imuno-histoquímico. Já no caso da proteína HER2, a determinação imuno-histoquímica segue padronização internacional, em um escore de 0 a 3+, e só é considerada positiva se mais de 30% das células apresentarem forte coloração de membrana citoplasmática (considerado 3+), ou se o exame de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) confirmar um excesso do número de cópias do gene *HER2*. Casos considerados como 2+ na imuno-histoquímica devem ser estudados pelo método de FISH) para confirmação da amplificação gênica. Casos classificados como 1+ ou 0 não são rotineiramente analisados por FISH, uma vez que sua possibilidade de amplificação gênica é muito baixa.

Finalmente, cerca de 15% dos tumores de mama não apresentam positividade nem para os receptores de estrógeno ou progesterona, nem para a proteína HER2. Devido à ausência destes 3 marcadores, estes tumores são conhecidos como “triplo-negativos”. Estes tumores são mais comuns em mulheres jovens, especialmente frequentes

na raça negra, e são tumores muito agressivos, com alta proliferação e com sobrevida curta devido à presença de metástases viscerais e cerebrais precoces. Estes tumores se relacionam fortemente com os tumores chamados de "basais" nos estudos de perfilamento da expressão gênica.

Perfilamento da expressão gênica

Estudos recentes com a técnica de *microarrays* de DNA em tecido fresco têm permitido a subclassificação dos tumores de mama por meio do perfil de expressão gênica das células tumorais.[2] Cinco tipos principais de câncer de mama foram descritos: os tumores chamados *luminais* (subtipos A e B), que são receptores hormonais-positivos e HER2-negativos; os tumores *basais*, que são receptores hormonais-negativos e HER2-negativos (também conhecidos como *triplonegativos*); os tumores *HER2-positivos* e, finalmente, um pequeno grupo com características *similares ao tecido mamário normal* (*normal-breast-like*).

Com base nessa mesma técnica de *microarrays*, o padrão de expressão de determinados grupos de genes tem sido usado para determinar o prognóstico do câncer de mama, por meio de testes variados. O mais conhecido destes é o MammaPrint®, que usa o padrão de expressão de um grupo de setenta genes para classificar a paciente como sendo de alto ou baixo risco.[3]

Outro teste da expressão gênica do DNA é por meio da análise de um grupo de 21 genes pela técnica de transcriptase reversa-reação em cadeia de polimerase (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) (Oncotype DX®), técnica esta que foi usada em tecido parafinado para analisar a expressão desses 21 genes em um grupo de mulheres com tumores invasivos, receptores hormonais positivos e axila negativa.[4] Os resultados foram comparados retrospectivamente a dois estudos clínicos (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP B-14 e B-20), o que permitiu quantificar o risco da paciente em uma variável contínua (chamado de Escore de Recidiva), dividindo-se as pacientes em três grupos: baixo risco (escores de 1 a 18), risco intermediário (escores 19 a 31) e alto risco (superior a 31). Apenas o grupo de alto risco se beneficiou do tratamento com quimioterapia adjuvante.

Além dessas duas técnicas (MammaPrint® e Oncotype DX®), já disponíveis comercialmente, outras análises de expressão gênica têm sido apresentadas, algumas bastante simples e baseadas na análise de poucos genes. Aparentemente, essas técnicas, apesar de analisarem grupos diferentes de genes, mostram concordância de resultado prognóstico quando aplicadas em uma mesma população, e provavelmente essas técnicas farão parte, em um futuro próximo, da avaliação rotineira da análise de risco de cada caso, para decisão sobre o uso de tratamento adjuvante.[5]

Quadro clínico

O câncer de mama é geralmente diagnosticado clinicamente pelo achado de nódulos mamários de consistência pétrea ou área de espessamento/endurecimento do tecido mamário. Normalmente não há processo doloroso associado, mas cerca de 15% das mulheres apresentam mastalgia associada ao aparecimento de tumores. Com o advento dos programas de detecção precoce, principalmente da mamografia, é cada vez mais frequente o diagnóstico de lesões mínimas, não palpáveis. São estas lesões não palpáveis, localizadas apenas por meio de diagnóstico radiológico, que em sua grande maioria são curáveis. O exame clínico cuidadoso da drenagem linfática da mama (axila e fossa supraclavicular) pode revelar extensão da doença para fora da glândula, alterando às vezes a estratégia de tratamento a ser adotada.

O carcinoma inflamatório da mama é uma variedade extremamente agressiva do câncer de mama que se caracteriza pela presença de intensos sinais inflamatórios da mama: calor local, rubor e edema da mama e da pele (*peau d'orange*, causado por infiltração dos linfáticos da derme por êmbolos tumorais). O carcinoma inflamatório da mama deve ser tratado agressivamente com quimioterapia antes da mastectomia, que está contraindicada como tratamento inicial pela alta probabilidade de recidiva local após manipulação cirúrgica da mama.

A doença de Paget da mama caracteriza-se por presença de lesão eczematosa ao redor do mamilo, muitas vezes confundida e tratada por longos períodos como eczema simples. Trata-se de invasão da derme perimamilar por células de carcinoma ductal provenientes de ductos subjacentes à papila. Indica-se sempre biopsia de pele de lesões eczematosas perimamilares.

Em diversos casos, que variam de menos de 10% nos países desenvolvidos a cerca de 40% nas populações mais

pobres, o câncer de mama é diagnosticado pelo achado de doença metastática a distância.

Estadiamento

O estadiamento do câncer de mama baseia-se no sistema TNM (tumor, linfonodos e metástases a distância) da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Neste sistema, o tumor primário é classificado em T1 a T4 de acordo com seu tamanho ou extensão para estruturas vizinhas. Os linfonodos são classificados pela ausência (N0) ou presença de células tumorais (N1-N3). A seguir, a classificação TNM para câncer de mama:

- Tumor
  - Tx: tumor primário não pode ser avaliado
  - T0: não há evidência de tumor primário
  - Tis: carcinoma *in situ* (ductal, lobular, doença de Paget sem tumor associado)
  - T1: tumor menor ou igual a 2 cm
  - T1 mic: carcinoma microinvasor
  - T1a: tumor menor do que 0,5 cm
  - T1b: tumor de 0,5 a 1 cm
  - T1c: tumor maior do que 1 e menor ou igual a 2 cm
  - T2: tumor maior do que 2 e menor ou igual a 5 cm
  - T3: tumor maior do que 5 cm
  - T4: tumor de qualquer tamanho com extensão para:
    - T4a: parede torácica
    - T4b: edema ou ulceração de pele
    - T4c: T4a + T4b
    - T4d: carcinoma inflamatório
- Linfonodos
  - Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados
  - N0: ausência de metástases para linfonodos regionais
  - N1: metástases para linfonodos axilares ipsilaterais móveis
  - N2a: metástases para linfonodos axilares coalescentes ou aderidos a estruturas adjacentes
  - N2b: evidência de linfonodos comprometidos na cadeia mamária interna, sem metástases axilares
  - N3a: metástase para linfonodo infraclavicular
  - N3b: metástase para cadeia mamária interna + axila
  - N3c: metástase para linfonodo supraclavicular
- Metástases a distância
  - Mx: metástases não foram avaliadas
  - M0: sem evidência de metástases a distância
  - M1: com evidência de metástases a distância.

Recentemente, esta classificação foi alterada para contemplar o uso de novas técnicas de imagem e de exame anatomopatológico (técnica do linfonodo sentinela, avaliação dos linfonodos por imuno-histoquímica).[6] Assim, por exemplo, micrometástases para um linfonodo ipsilateral se distinguem de células tumorais isoladas, caracterizadas por imuno-histoquímica, com base em tamanho e evidências histológicas de atividade biológica. As metástases ipsilaterais menores que 0,2 mm são designadas como pN0 (i +). Metástases entre 0,2 e 2 mm passaram a ser designadas como pN1 mi.

Os estádios I a IV para câncer invasivo (estádio 0 para carcinoma *in situ*) são usados para separar as pacientes em grupos de risco mais homogêneos. Esses grupos de estádios são:

- Estádio 0: Tis, N0, M0
- Estádio I: T1,* N0, M0
- Estádio IIA: T0, N1, M0

    - T1, N1, M0
    - T2, N0, M0
- Estádio IIB:
    - T2, N1, M0
    - T3, N0, M0
- Estádio IIIA: T0, N2, M0
    - T1,* N2, M0
    - T3, N1, M0
    - T3, N2, M0
- Estádio IIIB: T4, N0, M0
    - T4, N1, M0
    - T4, N2, M0
- Estádio IIIC: qualquer, T, N3, M0
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1.

Tratamento

A cirurgia e a radioterapia constituem a base do tratamento locorregional do câncer de mama. A quimioterapia, a hormonoterapia, os tratamentos biológicos ou a combinação destes, são a base do tratamento sistêmico da doença.

Carcinoma ductal in situ

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), também conhecido como carcinoma intraductal, é a lesão precursora do carcinoma ductal invasivo. Trata-se de lesão caracterizada pelo acúmulo intraductal de células malignas, sem que haja evidência de invasão além da membrana basal, para o estroma mamário subjacente. Por ser uma lesão totalmente intraducto, sem acesso ao sistema vascular ou linfático, é uma lesão sem potencial de causar doença metastática a distância. Pode, entretanto, recorrer localmente, muitas vezes como carcinoma invasivo, e é lesão que deve ser tratada de maneira curativa já no seu diagnóstico inicial.

O CDIS faz parte de uma transformação progressiva que vai do epitélio normal aos quadros benignos de hiperplasia ductal ao CDIS e ao carcinoma invasor. Esta gradação se faz por meio de progressivas alterações gênicas, expressão de oncogenes e perda do controle do ciclo celular.

Com o advento dos programas de rastreamento populacional, principalmente nos países desenvolvidos, houve uma explosão no diagnóstico do CDIS. Nos EUA, por exemplo, 4.800 casos de CDIS foram diagnosticados em 1983; vinte anos depois, a incidência anual já passava de 50.000 casos. Aproximadamente uma em cada 1.300 mamografias, em programas de detecção precoce, é diagnosticada como CDIS. Cerca de 90% destes casos são diagnosticados pela presença de microcalcificações pleomórficas e outros 10% pelas densificações do parênquima mamário. Biopsias estereotáticas da mama, que revelem CDIS ou mesmo hiperplasia ductal atípica, devem ser abordadas cirurgicamente, a fim de remover a lesão em sua totalidade. Cerca de 10% das hiperplasias ductais atípicas podem conter áreas de CDIS, e este deve ser examinado em sua totalidade pelo patologista para se confirmar a ausência de focos de invasão do parênquima. A classificação anatomopatológica do CDIS baseia-se em grau tumoral (baixo, intermediário e alto), na arquitetura do crescimento tumoral (sólido, papilífero, micropapilífero ou cribriforme) e na presença ou ausência de comedonecrose. As lesões de alto grau com comedonecrose são as que têm maior probabilidade de recidiva após cirurgia conservadora da mama. Há heterogeneidade biológica importante entre os subtipos de CDIS: enquanto os tumores de baixo grau são positivos para receptor de estrógeno em mais de 90% dos casos e superexpressam HER2 em menos de 20% dos casos, os CDIS de alto grau, em sua grande maioria, são compostos por células tumorais negativas para receptores hormonais e a proteína HER2 é positiva em cerca de 70% dos casos.

Historicamente, a mastectomia foi o tratamento de escolha do CDIS no passado. Apresenta chances de cura de cerca de 98%, e pode ser uma alternativa para casos selecionados, principalmente em doença multicêntrica. Os casos que apresentam recidiva geralmente se devem à presença de carcinoma invasivo não diagnosticado, a recidiva do próprio CDIS na cicatriz cirúrgica ou ao aparecimento de CDIS na mama contralateral. A cirurgia conservadora

é outra opção para pacientes com CDIS, seguida de radioterapia complementar à mama. A cirurgia conservadora apresenta risco significativamente maior de recidiva local, mas a sobrevida geral dessas mulheres é igual à das tratadas com mastectomia. Como os dados de sobrevida são similares, a cirurgia conservadora é atualmente a cirurgia mais praticada, principalmente para pequenas lesões e lesões não multicêntricas. Dissecção axilar e/ou biopsia de linfonodo sentinela não estão indicadas em casos de CDIS. É importante lembrar que cerca de 50% das recidivas ipsilaterais ocorrem como carcinoma invasivo da mama.

Três estudos randomizados de cirurgia conservadora *versus* cirurgia conservadora mais radioterapia complementar mostram que o tratamento radioterápico reduz a chance de recidiva em cerca de 50%.[7–9]

Tratamento com tamoxifeno tem sido estudado em CDIS.[10] O estudo B-24 NSABP demonstrou uma redução de 9 para 6% de recidivas locais com o uso do tamoxifeno, considerada estatisticamente significativo. O benefício do tamoxifeno parece estar restrito ao grupo de pacientes com tumor positivo para receptores hormonais, mas esta questão não está definitivamente resolvida por estudos randomizados.[11] O maior benefício do tamoxifeno talvez seja a redução significativa de segundos tumores na mama contralateral.

Em suma, o CDIS é uma doença precursora do carcinoma invasivo da mama e seu diagnóstico tem se tornado cada vez mais frequente em virtude dos programas de rastreamento mamográfico populacionais. Com tratamentos cirúrgico, radioterápico e hormonoterápico apropriado, as possibilidades de cura são maiores que 95%.

Carcinoma invasor da mama

Estadiamento pré-operatório extenso deve ser considerado especialmente para pacientes com tumores localmente avançados (T3N1 M0). Nessas pacientes, a probabilidade de haver doença metastática a distância é maior, e justificam-se exames de imagem do tórax, abdome e esqueleto (normalmente estudado por cintigrafia óssea). Para pacientes com doença menos avançada, principalmente naquelas pacientes assintomáticas detectadas por meio de rastreamento de rotina, o estadiamento pré-operatório pode ser mais sumário, resumindo-se a uma radiografia de tórax, enzimas hepáticas e um exame físico cuidadoso.

O diagnóstico anatomopatológico e imuno-histoquímico deve ser cuidadosamente examinado, e, nos casos de dúvida, o exame deve ser revisto por especialista em patologia mamária. O exame anatomopatológico deve conter todas as informações necessárias para avaliação do prognóstico e planejamento terapêutico da paciente: tamanho do tumor (T), grau tumoral, invasão vasculolinfática, margens cirúrgicas, presença de metástases ganglionares. O exame imuno-histoquímico deve conter informações sobre a presença do receptor de estrógeno, do receptor de progesterona e da proteína HER2. Em casos de dúvida quanto à qualidade do exame imuno-histoquímico, este deve ser refeito em laboratório de referência; como mencionado anteriormente, esses exames apresentam alta margem de erro quando realizados em laboratórios menos experientes.

Para pacientes com estádios I e II considera-se como tratamento primário padrão a mastectomia com dissecção axilar ou a cirurgia conservadora com dissecção axilar seguida de radioterapia. Vários estudos randomizados confirmam a equivalência dessas duas modalidades terapêuticas. A biopsia do linfonodo sentinela tem sido muito difundida nos últimos anos e tem a vantagem de causar menos morbidade (maior mobilidade de ombro e menos dor, disestesias e linfedema de braço) do que a dissecção axilar completa, e está indicada em pacientes com a axila clinicamente negativa. Esse procedimento, entretanto, exige equipe cirúrgica com experiência na técnica do mapeamento do linfonodo sentinela.

O tratamento radioterápico pós-mastectomia está indicado em todos os casos com tumores grandes (acima de 4 cm), com margens cirúrgicas comprometidas ou com quatro ou mais linfonodos axilares positivos. Essas pacientes têm alta probabilidade de recidiva local, e a radioterapia diminui consideravelmente este risco. Para pacientes com um a três linfonodos axilares positivos, existe controvérsia considerável quanto à indicação de radioterapia: a probabilidade de recidiva local é menor, mas a sobrevida geral não parece se alterar, talvez devido ao excesso de risco cardiovascular que a radioterapia acrescenta nesses casos. Se a paciente for submetida a algum tipo de quimioterapia adjuvante, a radioterapia tipicamente é realizada após o término do tratamento quimioterápico, em um intervalo não maior que 6 meses após a cirurgia.

Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante sistêmico, realizado após a cirurgia do tumor primário, visa eliminar ou eventualmente

retardar o crescimento de micrometástases. O tratamento adjuvante pode ser feito meio de hormonoterapia, quimioterapia, tratamento biológico ou uma combinação desses métodos. Os estudos de metanálise mostram consistentemente redução do risco de recidiva e do risco de morte com o uso da poliquimioterapia e de tamoxifeno.

Para que se possa indicar o tratamento adjuvante com segurança, é necessário que se calcule inicialmente o nível de risco de recidiva e de morte pelo câncer que a paciente apresenta. Em seguida, deve-se calcular o possível benefício que o tratamento em consideração acrescenta para essa paciente. Finalmente, deve-se levar em conta o risco de toxicidade grave e/ou definitiva para a paciente.

Para cálculo do risco de recidiva, vários fatores devem ser considerados: idade da paciente, comorbidades, tamanho do tumor, grau tumoral, número de gânglios axilares metastáticos, invasão linfovascular, presença ou ausência de receptores hormonais, expressão da proteína HER2. Existem vários algoritmos para cálculo aproximado do risco de recidiva de uma paciente, mas atualmente tem sido muito difundido um modelo baseado em computador (www.adjuvantonline.com) que leva em consideração todos esses fatores, menos a presença de HER2. Este modelo foi validado em uma população canadense, e nos fornece estimativas de recidiva e mortalidade para a paciente, bem como estimativas do benefício do tratamento hormonal e quimioterápico para cada paciente. Os dados referentes à presença de HER2 devem ser incorporados brevemente a esse modelo.

Para cálculo do benefício do tratamento, é preciso conhecer o perfil fenotípico do tumor a ser tratado. Assim, a hormonoterapia não deve ser usada em caso de tumor receptor hormonal negativo, por não ser eficaz nessa população; trastuzumabe não se indica em casos de tumor HER2-negativo; quimioterapia com taxanos provavelmente não está indicada em tumores de baixo grau com receptores positivos, por ser uma população relativamente insensível a esses agentes, e assim por diante.

Hormonoterapia adjuvante

A hormonoterapia adjuvante está indicada em todos os casos de tumores com receptores positivos, independentemente de grau tumoral, estado axilar, idade da paciente, tamanho do tumor ou presença de hiperexpressão de HER2. Uma possível exceção seriam os tumores com menos de 0,5 cm e axila negativa, ou tumores com menos de 1 cm e axila negativa, mas com características tão favoráveis (grau I, escore de recorrência no Oncotype DX® muito baixo) que o benefício de hormonoterapia seria de pequena magnitude.

O tratamento padrão para a adjuvância hormonal, nas últimas três décadas, tem sido o tamoxifeno. Estudos randomizados mostraram que ele deve ser usado preferencialmente por um período de 5 anos. A probabilidade de recidiva em 5 anos chega a ser cerca de 50% menor na população tratada com tamoxifeno, comparada ao tratamento-placebo. O ganho absoluto de sobrevida geral nas pacientes com axila positiva é de cerca de 10% em 5 anos. Por esses resultados, confirmados em observações a longo prazo, o tamoxifeno é considerado o tratamento adjuvante hormonal de escolha para mulheres pré-menopausadas e como uma boa opção para as mulheres pós-menopausadas.

Com o advento dos inibidores de aromatase, entretanto, vários estudos passaram a comparar a eficácia do tamoxifeno à dos novos agentes. Vários tipos de estudo foram efetuados: os que compararam diretamente 5 anos de tamoxifeno contra 5 anos de inibidor da aromatase (estudos ATAC – Arimidex, Tamoxifene, Alone or in Combination e BIG [Breast International Group] 1-98), os que compararam a adição de 5 anos de inibidor de aromatase após 5 anos de tamoxifeno (estudo MA-17), e estudos que compararam a sequência de 2 a 3 anos de tamoxifeno seguidos de 2 a 3 anos de inibidor de aromatase (estudos IES [International Exemestane Study], ITA [Intergruppo Tamoxifen Arimidex], ARNO [Arimidex, Novaldex] 95 e parte do estudo BIG 1-98).[12–16] Estes estudos mostram, em seu conjunto, que os inibidores de aromatase são superiores ao tamoxifeno em sobrevida livre de recidiva e devem ser usados, de alguma maneira, no tratamento hormonal adjuvante das mulheres pós-menopausadas.

O ATAC, o maior e mais maduro desses estudos, aleatorizou prospectivamente e de maneira duplo-cega cerca de 6.500 mulheres para receber tratamento adjuvante com 5 anos de tamoxifeno ou 5 anos de anastrozol.[12] Este estudo, em sua análise final, mostrou cerca de 3,5% menos de recidivas no grupo tratado com anastrozol, dado este estatisticamente significante. Não houve diferença em sobrevida global, mas isto se deve provavelmente ao fato de a população estudada ser de baixo risco, com tumores pequenos e axila negativa na maioria dos casos. O estudo BIG 1-98 confrontou 5 anos de tamoxifeno *versus* 5 anos de letrozol e também mostrou diferença em sobrevida livre de doença favorável ao grupo tratado com o inibidor de aromatase, de magnitude similar à observada no estudo

ATAC.

No estudo canadense MA-17, mulheres que haviam terminado 5 anos de adjuvância hormonal com tamoxifeno e continuavam sem evidência de recidiva foram aleatorizadas para receber letrozol ou placebo por mais 5 anos, em um total de dez anos de tratamento adjuvante.[14] O estudo teve de ser interrompido aos 2,4 anos porque o grupo tratado com o inibidor de aromatase apresentava cerca de 40% menos de recidiva que o grupo que recebia placebo. Em análise não planejada do desfecho das mulheres que receberam placebo durante períodos de até 4 anos e depois optaram por receber letrozol mostra que nesse grupo, tratado muito tardiamente com inibidor de aromatase, também houve redução de recidivas. A sobrevida geral nesse estudo foi superior no grupo tratado com letrozol, mas só no grupo de pacientes com axila positiva. Este estudo também confirma o fato de que o câncer de mama receptor positivo pode recidivar muito tardiamente, até mais de 10 anos após o diagnóstico inicial.

Os estudos de sequenciamento tamoxifeno-inibidor de aromatase mostram de maneira uniforme que a introdução de inibidor de aromatase após 2 a 3 anos de tamoxifeno adjuvante é superior a se continuar o tratamento com tamoxifeno por 5 anos. O maior destes estudos, o IES, aleatorizou, em modo duplo-cego, 4.742 pacientes que haviam completado 2 a 3 anos de tamoxifeno para continuar com o tamoxifeno ou substituí-lo por exemestano para completar um total de 5 anos de tratamento.[15] O grupo que recebeu exemestano apresentou sobrevida livre de doença nitidamente superior ao grupo que continuou com tamoxifeno (razão de risco 0,68, $p < 0,001$). Os outros estudos de sequenciamento confirmam essa vantagem para o uso de inibidor de aromatase após um período com tamoxifeno.[6,17]

Esses estudos mostraram um perfil de toxicidade diferente para os dois tipos de hormonoterapia: enquanto o tamoxifeno parece aumentar o risco cardiovascular destas mulheres (mais acidente vascular cerebral, tromboses, embolias de pulmão), bem como sintomas ginecológicos (corrimento, fogachos, sangramento vaginal, câncer de endométrio), os inibidores de aromatase causam maior número de problemas osteomusculares (dores artríticas e osteomusculares, osteopenia e osteoporose). Esses estudos notaram também que os inibidores de aromatase apresentam maior poder de quimioprofilaxia que o tamoxifeno, com número significativamente menor de casos de tumor de mama contralateral nas mulheres que receberam inibidor de aromatase.

Conclui-se, portanto, que o tamoxifeno por 5 anos é o tratamento padrão para as mulheres pré-menopausadas. Para as pós-menopausadas a introdução dos inibidores da aromatase traz benefícios, no sentido de prolongar a sobrevida livre de doença. Ainda não é possível afirmar qual é o melhor uso dos inibidores de aromatase: se por 5 anos, desde o início do tratamento, se por 2 a 3 anos após 2 a 3 anos de tamoxifeno, ou se por 5 anos após 5 anos de tamoxifeno.

Quimioterapia adjuvante

A era da quimioterapia adjuvante teve início nos anos 1970, com os trabalhos pioneiros de Fisher e Bonadonna.[18] Estes autores demonstraram que o uso de citotóxicos após o tratamento cirúrgico/radioterápico inicial beneficiava as pacientes com maior sobrevida livre de doença e sobrevida global. Nesses trinta anos, os esquemas quimioterápicos foram consideravelmente melhorados, com novas drogas e esquemas mais ativos. Assim, ao esquema inicial conhecido por CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila) foram adicionadas as antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina), formando os esquemas conhecidos como FAC ou FEC (fluoruracila, adriamicina ou epirrubicina, ciclofosfamida), que trouxeram resultados superiores ao CMF original de Bonadonna. Nos anos 1990 foram introduzidos os taxanos (paclitaxel e docetaxel), que novamente vieram a melhorar um pouco os resultados do tratamento.[19] Tipicamente, esses tratamentos são feitos por quatro a oito ciclos de tratamento, em uma duração aproximada de 5 a 6 meses. Uma outra modalidade de tratamento são os chamados esquemas chamados de *dose densa*, em que os quimioterápicos são administrados em esquemas acelerados, a cada 2 semanas, com suporte de fatores de crescimento de granulócitos.[20] Apesar de mais complexos, esses esquemas apresentam alguma superioridade quando testados frente a esquemas de quimioterapia convencional a cada 3 semanas, e essa modalidade de tratamento ganhou numerosos adeptos, principalmente nos EUA. Assim, pode-se dizer que há vários esquemas de quimioterapia adjuvante que podem ser escolhidos para o tratamento de uma paciente: a decisão sobre qual tratamento usar baseia-se no grau de risco de cada caso, nas comorbidades da paciente, na experiência pessoal do oncologista e em uma escolha compartilhada com a paciente.

Mulheres com doença receptor-negativa são mais beneficiadas pela quimioterapia adjuvante do que as com doença receptor-positiva. Berry demonstrou que 22,8% mais mulheres com doença receptor-negativo estavam vivas

5 anos após receber quimioterapia adjuvante; para as mulheres com doença receptor-positiva, esta vantagem era de apenas 7%.[21] Sabe-se também que o efeito da quimioterapia adjuvante é maior nas mulheres mais jovens, sendo de menor magnitude em mulheres mais idosas. Na verdade, praticamente todos os estudos randomizados de quimioterapia adjuvante limitam a participação das pacientes até os 70 anos de idade; tem-se pouca informação, portanto, sobre o real valor dessa modalidade terapêutica na mulher idosa.

Atualmente, indica-se quimioterapia adjuvante para todas as mulheres com axila positiva e para aquelas com axila negativa, mas consideradas de alto risco (tumores receptor-negativos maiores de 1 cm, tumores receptor-positivos maiores de 2 cm, tumores HER2+, tumores com escore alto no Oncotype DX® ou com assinatura de mau prognóstico no MammaPrint®).

Guias de tratamento atualizados anualmente, estabelecidos por um consórcio de centros americanos de oncologia, por meio de análise de medicina baseada em evidência, podem ser encontrados no *site* www.nccn.org.

Tratamento adjuvante da doença HER2+

Com o advento do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado com especificidade para o domínio extracelular da proteína HER2 e com grande atividade clínica em doença metastática, a droga foi rapidamente incorporada a estudos de tratamento adjuvante para essa subpopulação de pacientes. Cinco importantes estudos aleatorizados mudaram a prática médica nesta população de pacientes.

Dois estudos norte-americanos foram relatados em conjunto: o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31 e o North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831: nestes, 3.351 pacientes foram analisadas após terem recebido tratamento quimioterápico exclusivo no braço considerado padrão [quatro ciclos de AC + quatro ciclos de paclitaxel (a cada 3 semanas no estudo NSABP, semanal por doze semanas no NCCTG)] ou terem recebido o mesmo tratamento acrescentado de trastuzumabe por 52 semanas (iniciando-se o anticorpo concomitante com paclitaxel).[22] O NCCTG acrescentou um braço idêntico em drogas ao anterior, mas com o início do trastuzumabe postergado para após o término do paclitaxel. As pacientes eram todas HER2+, com axila positiva ou (somente no estudo do NCCTG) com axila negativa, mas com tumor primário de alto risco (tumores receptor hormonal-negativos com mais de 1 cm ou receptores-positivos com mais de 2 cm). Quando analisados em conjunto, esses estudos demonstraram uma diminuição de 52% no risco de recidiva (razão de risco = 0,48, $p < 0,001$) e diminuição de 33% no risco de morte (razão de risco = 0,67, $p = 0,015$). A toxicidade cardíaca aumentou no grupo tratado com trastuzumabe.

O estudo Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006 aleatorizou 3.222 mulheres com axila positiva ou negativa de alto risco para quimioterapia com AC seguida de docetaxel (ACD), ou o mesmo regime mais trastuzumabe por 52 semanas ou a um terceiro braço, um regime sem antraciclina (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe – TCH), no intuito de diminuir a toxicidade cardíaca, com trastuzumabe também por 52 semanas.[23] Em primeira análise, o grupo ACD + trastuzumabe tinha uma razão de risco para sobrevida livre de doença de 0,49, ou seja de grandeza igual à dos estudos anteriores. O grupo TCH apresentou uma razão de risco de 0,61, quando comparado ao grupo de quimioterapia isoladamente. Em atualização recente, entretanto, as curvas de ACD + trastuzumabe e TCH aproximaram-se, mostrando eficácia importante do esquema TCH, com diminuição da cardiotoxicidade neste grupo.

Outro estudo internacional, o estudo Herceptin Adjuvant (HERA), aleatorizou 5.081 mulheres que haviam recebido diversos esquemas de quimioterapia adjuvante para não receber qualquer tratamento adicional (braço-controle), 1 ano de trastuzumabe ou 2 anos de trastuzumabe. O grupo que recebeu 1 ano do anticorpo apresentou razão de risco de 0,54 com $p < 0,0001$, dado este muito similar ao dos estudos anteriores. Os dados de tratamento com 2 anos de trastuzumabe ainda não foram apresentados. A cardiotoxicidade aumentou no grupo tratado com anticorpo, mas foi em geral reversível e considerada aceitável. Atualização recente mostrou que não há vantagem em se usar o trastuzumabe por 2 anos em vez de 1 ano.

Um quinto estudo é um pequeno estudo finlandês (FinnHer), que estudou apenas 232 mulheres HER2-positivas dentro de um estudo maior de adjuvância quimioterápica.[24] A importância deste estudo é que as mulheres receberam apenas 9 semanas de trastuzumabe, mas apresentaram redução de risco similar à dos grandes estudos anteriores. Este estudo gera a hipótese, ainda a ser testada em um estudo com maior força estatística, de que talvez tratamentos mais curtos com trastuzumabe sejam suficientes para essas pacientes. Uma apresentação precoce do estudo PHARE, que aleatorizou as pacientes para receber 6 meses *versus* 12 meses de trastuzumabe, sugere que 6 meses

talvez sejam inferiores a 12 meses como duração do tratamento com trastuzumabe.

Em resumo, estes estudos mostram enorme vantagem em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global para pacientes tratadas com quimioterapia e 12 meses de trastuzumabe.

Tratamento neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante, ou tratamento primário do câncer de mama, tem vários objetivos:

- Tornar operável um tumor inoperável
- Tornar um tumor inicialmente operável somente por meio de mastectomia passível de ser tratado com cirurgia conservadora
- Tornar uma quadrantectomia passível de ser substituída por uma tumorectomia para melhor resultado cosmético.

O tratamento neoadjuvante permite ainda que se observe *in vivo* a resposta tumoral ao esquema quimioterápico usado.

Vários estudos clínicos importantes estabeleceram os princípios que norteiam o uso de tratamento neoadjuvante em câncer de mama. O estudo NSABP B-18, por exemplo, aleatorizou 685 pacientes para receberem quatro ciclos de AC antes ou após a cirurgia da mama. No grupo que recebeu quimioterapia pré-operatória, 36% das pacientes apresentavam resposta clínica completa, ou seja, o tumor não era mais detectável ao exame físico. Quando analisadas quanto à resposta patológica, 13% das pacientes apresentavam resposta patológica completa, ou seja, ocorreu desaparecimento microscópico de todo o tumor (em 4% dos casos havia tumor residual *in situ*, mas não invasivo). Este estudo mostrou que as pacientes que chegam a ter resposta patológica completa constituem um grupo de prognóstico muito bom, apesar de terem tido grandes tumores iniciais. Aos 8 anos de seguimento, mais de 80% desse grupo de pacientes se encontravam vivas. Esse estudo estabeleceu também que o tratamento quimioterápico pré-operatório teve o mesmo valor do tratamento feito após a cirurgia (adjuvante), o outro grupo tratado nesse estudo: as curvas de sobrevida foram similares nos dois grupos.

Com o advento de agentes quimioterápicos mais potentes, como os taxanos, a taxa de respostas patológicas completas aumentou significativamente. A introdução de paclitaxel, por exemplo, no estudo escocês TAX301, elevou a taxa de resposta de 18% para o grupo que recebeu apenas ciclofosfamida e antraciclina para 32% para o grupo que recebeu docetaxel adicional. Houve ainda maior taxa de cirurgias conservadoras e melhor sobrevida global no grupo que recebeu docetaxel. Igualmente, o estudo NSABP B27 mostrou que a adição de docetaxel dobrou a taxa de resposta patológica completa (13,2 *versus* 25,4%). Considera-se, portanto, que a introdução de taxanos foi um passo significativo no sentido de aumentar a taxa de resposta patológica completa e, assim, aumentar a sobrevida dessas pacientes.

Para as pacientes com doença HER2-positiva, a introdução do trastuzumabe em neoadjuvância também trouxe importantes avanços. Vários estudos de fase II mostram que a taxa de respostas patológicas completas, com o uso de trastuzumabe e quimioterapia com taxanos, está na faixa de 20 a 35%. Em um estudo recente de poliquimioterapia com trastuzumabe neoadjuvante mostrou resposta patológica completa em 40% das pacientes.[25] O estudo mais interessante, entretanto, é o de neoadjuvância de trastuzumabe mais paclitaxel seguido de trastuzumabe + FEC concomitante, combinação esta contendo uma antraciclina.[26] A associação trastuzumabe + antraciclina não tem sido usada por outros autores, em virtude da cardiotoxicidade observada quando se usa antraciclina associada a trastuzumabe, mas estes autores não observaram toxicidade cardíaca significativa, tendo obtido 60% de respostas patológicas completas; além disso, não houve recidivas observadas ao seguimento mediano de 16 meses e a estimativa de sobrevida livre de doença em um e três foi de 100%. Essa modalidade de tratamento, se confirmada em outros estudos similares, representa um novo patamar de atividade antineoplásica para pacientes com tumores HER2+ localmente avançados.

A hormonioterapia neoadjuvante também tem sido estudada. Tradicionalmente, tem sido usado o tamoxifeno pré-operatório, principalmente em mulheres mais idosas e com contraindicação clínica para mastectomia. Um estudo aleatorizado recente mostrou que o inibidor de aromatase, letrozol, é mais ativo que o tamoxifeno, com maior número de respostas objetivas e maior taxa de cirurgia conservadora.[27]

Em suma, o tratamento quimioterápico neoadjuvante pode ser bastante eficaz em diferentes populações de

mulheres com câncer de mama, e a obtenção de uma resposta patológica completa é um marcador de bom prognóstico para a paciente. Os novos esquemas de quimioterapia têm apresentado altas taxas de respostas patológicas completas.

Tratamento da doença metastática

A paciente que apresenta doença metastática não locorregional é considerada, em princípio, como portadora de doença incurável. Apesar disso, muitas dessas pacientes vivem por vários anos com a doença controlada por hormonioterapia, quimioterapia ou tratamento com anticorpos monoclonais.

Para pacientes com doença hormônio-sensível (tumores luminais), o tratamento de primeira linha deve ser hormonoterápico, desde que não haja urgência clínica em se obter uma resposta. Essas pacientes normalmente apresentam doença mais indolente, com predileção por recidiva em pele, linfonodos, ossos e pulmão. Normalmente, elas são oligossintomáticas e seu estado geral encontra-se conservado. A hormonoterapia pode causar resposta objetiva de longa duração nessas pacientes, mantendo excelente qualidade de vida devido à sua baixa toxicidade. Historicamente, o agente mais usado nessa situação é o tamoxifeno, mas para a mulher pré-menopausada, a ablação ovariana cirúrgica ou radioterápica, ou ainda a supressão ovariana por meio de análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) podem também causar melhora significativa dos sintomas.

Para as mulheres pós-menopausadas, estudos dos anos 1990 demonstraram superioridade dos inibidores da aromatase quando comparados ao tamoxifeno.[28,29] Tanto o anastrozol quanto o letrozol e o exemestano mostraram, em estudos aleatorizados, maior taxa de resposta e maior intervalo livre de doença. Por esse motivo, esses agentes passaram a ser os agentes de escolha para o tratamento de primeira linha nessa situação. Outras opções de tratamento hormonal na doença metastática são o fulvestranto e o acetato de megestrol. O fulvestranto, uma molécula de estradiol ligada a uma longa cadeia orgânica lateral, liga-se ao receptor de estrógeno e destrói essa molécula, inibindo, assim, a cadeia de estimulação estrogênica. Sua administração é por via intramuscular (IM) em injeção mensal, e sua tolerabilidade é excelente. O acetato de megestrol é um progestógeno, cujo modo de ação no câncer de mama não está definido; entretanto, é capaz de causar respostas objetivas, algumas de longa duração, em mulheres com doença hormônio-dependente. Seus principais efeitos colaterais são: ganho de peso e aumento do risco cardiovascular.

A paciente com doença metastática hormônio-dependente pode e deve ser tratada com várias linhas de hormonoterapia. É comum que apresentem resposta a esta modalidade de tratamento durante vários anos, obviando-se, assim, a necessidade do uso de quimioterapia, sempre mais tóxica. Há situações, entretanto, nas quais o tratamento quimioterápico se impõe a essas pacientes: ou estas já não têm mais sensibilidade a manipulações hormonais, ou apresentam-se com uma "síndrome visceral". A síndrome visceral é um quadro de invasão metastática visceral no qual há urgência clínica em se conseguir uma regressão da doença: grande quantidade de metástases hepáticas, derrame pleural significativo ou linfangite pulmonar com insuficiência respiratória, derrame pericárdico etc. Nesses casos, deve-se usar quimioterapia até que se consiga uma regressão importante da doença, podendo, então, a paciente ser eventualmente mantida novamente com hormonoterapia.

Vários agentes quimioterápicos têm atividade importante em câncer de mama. Os taxanos (paclitaxel e docetaxel) e as antraciclinas (doxorrubicina e epirrubicina) estão entre os mais ativos, com taxas de resposta que variam de 25 a mais de 40% em estudos de fase II. Outros agentes importantes são a capecitabina, a vinorrelbina, a gencitabina e a ciclofosfamida. Duas novas drogas, a ixabepilona e a eribulina, encontram-se também entre as drogas com grande atividade nessa doença, mas não foram ainda introduzidas no mercado brasileiro. Estas drogas podem ser usadas como agentes únicos ou, algumas vezes, em combinação. As combinações quimioterápicas geralmente são mais ativas que as drogas isoladas, mas acrescentam toxicidade. Apesar de menos ativas, as drogas únicas usadas de maneira sequencial provavelmente não alteram a sobrevida global da paciente e são mais bem toleradas, conservando a qualidade de vida das pacientes. A escolha do tipo de quimioterapia leva em consideração o tipo de tratamento adjuvante que a paciente já recebeu, o intervalo para o aparecimento das metástases, as comorbidades da paciente e o objetivo do tratamento (manutenção da qualidade de vida, resposta rápida, sobrevida). A duração do tratamento deve ser pensada de maneira criteriosa: não há evidência de que o tratamento deva ser mantido indefinidamente, e há a opção de suspendê-lo depois de a paciente ter atingido resposta antitumoral máxima.

Para as pacientes com doença HER2+ o uso de trastuzumabe na primeira linha de tratamento é de fundamental

importância. O estudo pivotal da droga tratou 469 mulheres com doença metastática com quimioterapia (AC ou paclitaxel) ou com a mesma quimioterapia + trastuzumabe.[30] A taxa de resposta aumentou de 29 para 45%, e a sobrevida global aumentou de 20,3 para 25,1 meses, um resultado muito significativo em termos de ganho de sobrevida global. Vários outros estudos demonstraram a grande eficácia da combinação de taxanos com trastuzumabe, mas outras drogas (vinorrelbina, carboplatina, capecitabina, por exemplo) também podem ser usadas. Há a possibilidade de se usar, em casos especiais, o anticorpo isoladamente, especialmente em mulheres mais frágeis que não toleram quimioterapia.[31]

Uma droga oral, o lapatinibe, é aprovada para o tratamento de mulheres HER2+, cuja doença é refratária ao trastuzumabe. Essa droga, um inibidor de tirosinoquinase anti-HER2 e anti-HER1, foi estudada em mulheres cujo tratamento com antraciclinas, taxanos e trastuzumabe falhou.[32] O braço padrão do estudo foi capecitabina isolada, e o braço experimental foi capecitabina com lapatinibe. O braço experimental foi superior em tempo para progressão de doença (8,4 *versus* 4,4 meses, razão de risco 0,49, $p < 0,001$). A toxicidade do lapatinibe é baixa e se constitui, principalmente, de diarreia. O lapatinibe, por ser uma molécula pequena, atravessa a barreira hematencefálica e apresenta atividade em metástases cerebrais, algo de grande importância em pacientes com doença HER2+. Novas drogas para o tratamento da doença HER2+ são: o anticorpo pertuzumabe, que se liga a um sítio diferente do que o trastuzumabe na molécula de HER2 e que aumenta significativamente a taxa de resposta quando usado em tratamento de primeira linha conjuntamente com trastuzumabe e com taxano, e a T-DM!, que é uma molécula de trastuzumabe ligada a uma molécula de etansina, um agente antitúbulo que é liberado dentro da célula tumoral. Esta droga está indicada nos casos de progressão após o uso de trastuzumabe, e é usada como agente único, sem quimioterapia.

Os agentes antiangiogênicos no câncer de mama também têm sido estudados. O bevacizumabe, anticorpo monoclonal antifator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), foi estudado em câncer de mama metastático em associação com o paclitaxel.[33] Nesse estudo, 722 mulheres não previamente tratadas para doença metastática, receberam paclitaxel semanal no braço padrão ou paclitaxel com bevacizumabe no braço experimental. Houve aumento significativo da taxa de resposta (36,9 *versus* 21,2%) e da sobrevida livre de progressão (11,8 *versus* 5,9 meses, razão de risco para progressão 0,60, $p < 0,001$). A toxicidade foi maior no grupo tratado com o anticorpo (hipertensão arterial, proteinúria), e a sobrevida global não foi diferente nos dois grupos.

Considerações finais

O câncer de mama deixou de ser, nos últimos anos, uma doença única para se constituir em um complexo de neoplasias com características genéticas, moleculares e biológicas bastante distintas. Cabe ao clínico e ao oncologista classificar o tipo de câncer de mama que está sendo tratado e adaptar a terapêutica de acordo com essas características.

Novas modalidades de detecção precoce, de cirurgia, de hormonoterapia, de quimioterapia e os novos agentes alvo-dirigidos (anticorpos monoclonais, inibidores de tirosinoquinase) proporcionaram resultados positivos, que diminuíram de maneira sensível a mortalidade da doença nos últimos 20 anos.

Aspectos Cirúrgicos

Sílvio E. Bromberg

Fatores de risco

Estima-se que mulheres que vivam até os 85 anos de idade tenham a chance de uma em nove de desenvolver um câncer de mama. Como o grau do risco não é o mesmo em toda a população, algumas nunca desenvolverão um câncer de mama enquanto outras viverão com esse risco aumentado.[1]

Sabe-se que o câncer de mama é esporádico em cerca de 80% dos casos, é familial em cerca de 10 a 20% e hereditário em cerca de 5 a 10% dos casos.[2,3]

História familiar

Entre os casos considerados como familiais ou com mutação sabe-se que a suscetibilidade do câncer de mama está relacionada com uma herança autossômica dominante e à penetrância desse gene.

A mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por 60 a 70% dos casos de hereditariedade. Mulheres com essa mutação têm cerca de 50 a 85% de probabilidade de desenvolver o câncer de mama durante a vida[5] (Figura 273.2).

A identificação dessa população considerada como de alto risco é realizada por anamnese e heredograma e mediante utilização de programas que identificam o risco de essas mulheres serem mutantes (Tabela 273.2).

Os modelos utilizados para estimar a probabilidade de encontrar uma mutação são como segue.

Myriad model

Aborda idade do diagnóstico, história familiar, presença de câncer de ovário, etnia.

BRCAPRO

Aborda idade do diagnóstico, histórico familiar de graus 1 e 2, presença de câncer de mama em homem e mulher, presença de câncer de ovário, etnia, número de membros da família.

PEN II model

Aborda a origem judaica, lado materno/paterno, número de pacientes com câncer de mama/ovário, número de casos com menos de cinquenta anos, idade da acometida mais jovem, número de indivíduos com câncer bilateral, câncer de próstata na família, câncer de pâncreas na família, presença de mãe e filha com câncer de mama na família.

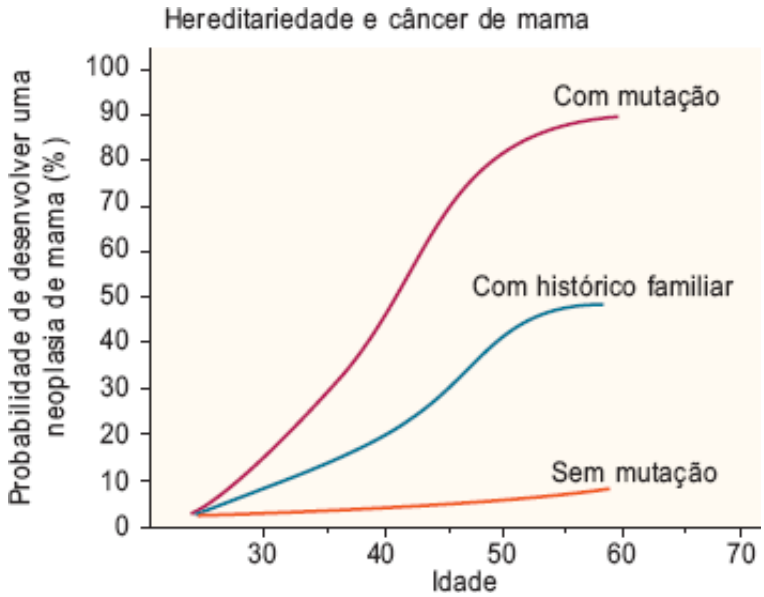

Figura 273.2 Probabilidade de desenvolver câncer de mama e a incidência deste câncer.[4]

Tabela 273.2 Critérios para considerar mulheres como alto risco.[6]

Características que sugerem hereditariedade – Alto risco
- 1 caso primeiro grau de câncer (CA) de mama bilateral ou CA de mama e ovário
- 1 caso primeiro grau de CA de mama feminino < 40 anos ou masculino em qualquer idade
- 2 casos de CA de mama primeiro ou segundo grau < 60 anos ou CA de ovário em qualquer idade
- 3 casos de CA de mama de primeiro ou segundo graus ou CA de ovário em qualquer idade*
- 4 casos de CA de mama ou CA de ovário em 3 gerações em qualquer idade

*Mesmo lado da família.

Para esses indivíduos com risco maior, são feitas recomendações específicas (mudança no estilo de vida, quimioprevenção e até mesmo cirurgias redutoras de risco).

Os fatores de risco relativo denotam um risco individual maior quando determinado fator é positivo em relação a um indivíduo que não tem esse fator presente. O risco relativo de 1 indica que não há risco, enquanto um risco relativo de 10 indica que o risco é dez vezes maior.

Idade

A incidência do câncer de mama é extremamente baixa antes dos 30 anos e depois aumenta linearmente até cerca de 80 anos de idade, dobrando a cada dez anos até a menopausa.[7]

Fatores ambientais e estilo de vida

Vários cientistas investigam a prevenção do câncer por meio de ações sobre fatores ambientais ou sobre agentes carcinogênicos. São poucos os fatores que evidenciam um maior efeito no risco do câncer de mama.

Consumo de álcool

O aumento no consumo do álcool aumenta o risco de câncer de mama. Há aumento do metabolismo de carcinógenos (acetaldeído) e menor eficiência no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Vários estudos demonstram que o consumo de até uma dose/dia não aumenta o risco relativo.[8,9]

No entanto, o risco eleva-se à medida que se aumenta essa dose diária, chegando a um risco relativo de até 2 no máximo (mesmo com um consumo de até sete doses diárias). Não há diferenças em relação ao tipo de álcool consumido.

Índice de massa corpórea

Sabe se que entre mulheres na pré-menopausa o índice de massa corpórea não é um fator de risco, tendo ainda um efeito minimamente protetor. Opostamente, na menopausa, o risco relativo aumenta conforme a faixa etária. A explicação está no fato de uma maior conversão hormonal no tecido adiposo e a associação de maior resistência à insulina bem como maior presença de fatores de crescimento insulina-símiles, que podem muitas vezes estar presentes nessas pacientes, contribuindo para o aumento do risco.[10]

Terapia de reposição hormonal

O estudo WHI (Women's Health Initiative) envolveu mais de 16.000 mulheres na pós-menopausa entre 50 e 79 anos para analisar os riscos e benefícios, prospectivamente, de usuárias de reposição hormonal com prescrição de estrogênio e estrógeno e progesterona. Em julho de 2002, evidenciou-se que o risco excedia os benefícios no braço do estudo no qual se prescreviam estrogênio e progesterona.

Demonstrou-se um aumento de 26% no risco de desenvolver um câncer de mama em um período de 5 anos.[11]

É importante lembrar que, após a descontinuação do uso da reposição hormonal, diminui o risco.

O estudo Million Women Study, que envolveu 1.084.110 mulheres do Reino Unido, recrutadas durante o período de 1996 a 2001, trouxe outras informações relacionadas com o risco da reposição hormonal. Evidenciou-se um risco relativo de 1,66 de desenvolver o câncer de mama em relação àquelas que nunca usaram a reposição hormonal. O risco de desenvolver câncer de mama foi maior entre as usuárias de estrogênio (risco relativo de 1,30); de estrogênio e progesterona (risco relativo de 2) e tibolona (risco relativo de 1,45) em relação às não usuárias. Além disso o risco de desenvolver o câncer de mama aumentou, conforme o maior tempo de uso da reposição.[12]

Exposição à radiação

Grande parte do conhecimento sobre exposição à radiação foi uma consequência dos estudos sobre o efeito da

bomba atômica sobre a população humana. A exposição à radiação terapêutica é a causa mais significante de carcinogênese induzida.

O risco de desenvolver o câncer de mama em mulheres que receberam radioterapia sobre o tórax no tratamento do linfoma de Hogdkin é maior, especialmente naquelas tratadas entre o período da puberdade até os 30 anos.[13]

Em sua revisão, evidenciou um risco relativo de 5,2 de desenvolver o câncer de mama em um período médio de latência de 14 anos.

Fatores reprodutivos

Conforme uma série de análises oriunda do Breast Cancer Detection Demonstration Project, mulheres que menstruaram antes dos 12 anos de idade tinham um risco relativo de desenvolver câncer de mama de 1,3, comparadas àquelas que menstruaram após os 15 anos.[14] Em relação ao fim do período reprodutivo, a menopausa até os 55 anos, ou após, mostrou um risco relativo de 1,22, quando comparada à menopausa antes dos 45 anos. Essa variação tem relação com o número de ciclos ovulatórios que ocorrem nesse período da vida.[15]

Ainda evidenciou-se que mulheres cujo primeiro parto ocorreu após os 30 anos ou nunca engravidaram têm risco relativo maior para desenvolver o câncer de mama. O risco para uma mulher que engravidou antes dos 20 anos é de 1,67, enquanto para aquela que engravidou após os 30 anos é de 2,23. O efeito protetor da gestação também só ocorre se ela foi levada até o termo.

Lesões pré-malignas ou neoplasia prévia

Carcinoma lobular in situ

É conhecido por ser um marcador de risco para o desenvolvimento de câncer de mama. Geralmente sua presença está correlacionada não somente à presença da lesão em determinado setor da mama, mas também à sua provável presença em toda a mama, inclusive a mama contralateral.

A excisão cirúrgica não tem valor terapêutico, nem mesmo a ampliação das margens. Para quem tem o diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* a taxa de incidência anual é de 1,8% e o risco relativo de 16,4 de desenvolver câncer de mama durante a vida.[16]

Hiperplasia epitelial

A hiperplasia epitelial pode ser usual ou atípica. A usual é representada por aumento no número de células epiteliais, mantendo um arranjo normal dessas em relação à membrana basal. A atípica é caracterizada por células que apresentam características não condizentes com o padrão normal e com algumas características de células de carcinoma ductal *in situ*. Ambas, conforme estudos de Paget e Dupont, estão correlacionadas com o aumento de risco para desenvolver o câncer de mama. Nesse estudo, publicado em 1985, os autores reavaliaram biopsias de 1.925 pacientes com lesões proliferativas benignas (hiperplasia usual) e 1.378 biopsias de pacientes com lesões não proliferativas benignas com seguimento médio de 17 anos.[17,18] Em comparação com pacientes sem hiperplasia, o risco relativo de desenvolver câncer de mama foi de 1,9 em pacientes com hiperplasia usual; 5,3 em pacientes com hiperplasia atípica e de 11 em pacientes com hiperplasia atípica e histórico familiar positivo para câncer de mama.

A associação entre hiperplasia e câncer de mama foi demonstrada em estudos citológicos.[19]

Modelos de risco foram criados para avaliar vários fatores sinergicamente, a fim de identificar o risco relativo de determinada paciente (Tabela 273.3):

Tabela 273.3 Fatores de risco.

Fatores de risco	Categoria do risco	Comparação	Risco relativo
Ingestão de álcool	2 doses/dia	Não ingestão	1,2
Índice de massa corpórea	Percentil 80	Percentil 20	1,2
Terapia hormonal	Usuária por > 5 anos	Nunca usou	1,3

Menarca precoce	≤ 12 anos	≥ 15 anos	1,3
Menopausa tardia	≥ 55 anos	≤ 45 anos	1,2 a 1,5
Idade do primeiro parto	Nulípara ou após 30 anos	Antes dos 20 anos	1,7 a 1,9
LCIS	LCIS	Sem histórico	16,4
CDIS	CDIS	Sem histórico	17,3
Hiperplasia	Sem atipia	Sem histórico	1,9
Hiperplasia	Com atipia	Sem histórico	5,3
Hiperplasia	Sem atipia = histórico familiar	Sem histórico	11
Histórico familiar	Primeiro grau/segundo grau	Sem histórico	1,6 a 3,6

CDIS = carcinoma ductal *in situ*; LCIS = cancer lobular *in situ*.

- Modelo de Claus. Idade da paciente; número de parentes em primeiro e segundo graus com câncer de mama; idade do diagnóstico dessas parentes[20]
- Modelo de Gail. Idade; idade da menarca; idade do primeiro parto, número de biopsias prévias; hiperplasia atípica prévia; número de parentes em primeiro grau com câncer de mama[21]
- Modelo de Tyrer Cuzick (modificado). Idade; idade da menarca; idade do primeiro parto, número de biopsias prévias; hiperplasia atípica prévia; número de parentes em primeiro e segundo graus e idade com câncer de mama e ovário; peso/estatura; reposição hormonal.

Tratamento cirúrgico do câncer de mama

O manejo cirúrgico do câncer de mama evoluiu muito nos últimos anos. Os avanços tecnológicos, envolvendo o diagnóstico mais precoce e os tratamentos radioterápicos mais eficientes; o melhor entendimento da biologia molecular; avanços nas terapêuticas quimioterápica e hormonoterápica colaboraram para a implementação de cirurgias conservadoras.

Avaliação diagnóstica

Em população de risco padrão, o rastreamento mamário é indicado com o autoexame mensal após o período menstrual, exame clínico anual e mamografia de base entre 35 e 39 anos de idade e posteriormente indica-se a mamografia anual em alguns centros e bienal em outros, e nestes, indica-se a mamografia anual após os 50 anos de idade.

Geralmente, as pacientes chegam com queixa clínica de um nódulo palpável associado ou não a alteração local ou a uma alteração detectada em algum exame de imagem realizado.

O exame clínico é imprescindível. Inspeções estática e dinâmica das mamas e axilas e das fossas bem como a análise dos exames de imagem (mamografia, ultrassonografia mamária e ressonância magnética das mamas com contraste) auxiliam na elaboração diagnóstica e também a definir a indicação da melhor abordagem cirúrgica.

Procura-se estadiar as pacientes locorregional e sistemicamente de acordo com estadiamento TNM (American Joint Committee on Cancer em cooperação com o Committee and International Union against Cancer).[22]

Cirurgia conservadora

Houve seis estudos prospectivos e randomizados, comparando a eficácia da cirurgia conservadora em relação à mastectomia para estádios iniciais do câncer de mama (Tabela 273.4). Todos os estudos, inclusive as metanálises,

concluíram com resultados equivalentes em relação à sobrevida global das pacientes tratadas com cirurgia conservadora em relação às mastectomizadas. Os resultados dos estudos NSABP B-06 e Milão em cerca de 20 anos de seguimento mostraram sobrevivências similares.[29]

A cirurgia conservadora é uma ótima escolha para tumores em estádios iniciais, mas é dependente da viabilidade de um tratamento radioterápico, que é indicado na sequência do tratamento cirúrgico para se poder atingir curabilidade semelhante àquelas que sofrem a mastectomia.[30]

Os critérios usados para eleger uma cirurgia conservadora são: possibilidade clínica de se submeter à radioterapia (contraindicada em gestação inicial, colagenoses e radiação mamária prévia); possibilidade de se ressecar o tumor, perfazendo margens adequadas, adequar um bom resultado cosmético, levando em conta a relação entre os volumes tumoral e mamário.

Tabela 273.4 Cirurgia conservadora *versus* mastectomia para estádios iniciais de câncer de mama.

Autor	Estudos	Seguimento médio	Nº de pacientes	Diâmetro tumoral	Nº de grupos	Recorrência mastectomia
Veronesi *et al.*[28]	Milão	20	701	< 2 cm	2	2,3
Fisher *et al.*[25]	NSABP-B06	20	1,851	< 4 cm	3	10,2
Arriagada *et al.*[23]	Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group	14	179	< 2 cm	2	4
Van Dongen *et al.*[27]	Estudo EORTC 10801	10	868	< 5 cm	2	20
Poggi *et al.*[26]	NCI	18	237	< 5 cm	2	22
Blicher-Toft *et al.*[24]	Danish Breast Cancer Cooperative Group	6	905	< 5 cm	2	NR

Autor	Estudo	Cirurgia conservadora (recorrência)	Mastectomia (sobrevida)	Cirurgia conservadora (sobrevida)
Veronesi *et al.*[28]	Milão	8,8	58 8	58,3
Fisher *et al.*[25]	NSABP-B06	39 (nodulectomia) 14 (nodulectomia + XRT)	47	46 (nodulectomia) 47 (nodulectomia + XRT)
Arriagada *et al.*[23]	Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group	NR	79	78
Van Dongen *et al.*[27]	Estudo EORTC	12	66	65

	10801			
Poggi *et al.*[26]	NCI	0	58	54
Blicher-Toft *et al.*[24]	Danish Breast Cancer Cooperative Group	NR	82	79

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NCI = National Cancer Institute; NR = não relatado; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; XRT = radioterapia.

Pacientes com tumores maiores que 2 cm ou ainda desproporcionais ao volume da mama podem submeter-se à quimioterapia neoadjuvante, com o objetivo de reduzir a massa tumoral e permitir uma cirurgia conservadora.

As incisões são realizadas levando-se em conta as linhas de força e o resultado estético. Podem ser realizadas nos sulcos inframamário, periareolar, arciforme ou até radial. Às vezes pode-se realizar o tratamento do tumor e da axila em incisão única ou em duas incisões distintas. A escolha sempre é realizada individualizando-se cada caso e somando-se a experiência do cirurgião.

As lesões não palpáveis podem ser localizadas com o auxílio de um *fio-guia* ou de injeção de um radiomarcador que juntamente com linfocintigrafia e uso do *gamaprobe* permitem localizá-las durante o ato cirúrgico.

Radioterapia para cirurgia conservadora

A radioterapia, conforme os vários estudos demonstraram, maximiza o controle local após a quadrantectomia. Geralmente é iniciada após o tratamento quimioterápico, quando este for necessário, ou cerca de 30 a 40 dias após a cirurgia conservadora. A radioterapia é oferecida por meio de um acelerador linear de 4 ou 6 MeV, em uma dose de 50 Gy com cálculo na linha média mamária, através de campos tangenciais opostos, em 5 semanas, fracionados em 2 Gy ao dia, 5 vezes/semana. Uma dose de reforço é preconizada sobre a área tumoral prévia à cirurgia, na dose de 10 Gy, também dividida em cinco frações.[31]

Risco de recorrência local

São vários os fatores de recorrência local: necrose tecidual, o tipo e o grau histológico, invasão vascular, extensão intracanalicular, idade da paciente, margem de ressecção realizada, o estado linfonodal e o uso de terapia adjuvante.

Quanto ao tipo histológico, a literatura não é unânime nessa diferenciação. Vários estudos randomizados não designaram diferenças em relação ao tipo histológico, no entanto alguns estudos não randomizados, apesar de controversos, e alguns com um certo viés, mostram maior tendência à recidiva local entre os carcinomas lobulares infiltrantes em razão de maior chance de multicentricidade e de lesões, em outros quadrantes, não diagnosticadas previamente por exames de imagem e também por uma análise intraoperatória das margens muito mais dificultosa.[32]

O componente de extensão intraductal refere-se à presença de, pelo menos, 25% de carcinoma ductal *in situ* na área que envolve o tumor principal. Sua presença está relacionada com maior risco de recorrência local.[33]

As margens cirúrgicas são talvez o principal fator de recorrência local. Ficou evidente que margens negativas oferecem maior controle local.[34]

Vários estudos clínicos mostraram que a terapia adjuvante melhora o controle local, NSABP B-13 (linfonodo-negativo; receptor estrogênio-negativo com ou sem *quimioterapia*); NSABPB-14 (linfonodo-negativo; receptor estrogênio-negativo, com ou sem hormonoterapia) etc.[35–37]

A recorrência local se dá geralmente nos três primeiros anos após o tratamento cirúrgico realizado. Conforme Huang *et al.*, grande parte da recorrência possui mesmo tipo histológico do tumor primário e, em cerca de 85% das vezes, acomete o leito tumoral.[38]

Levando-se em consideração a impossibilidade de nova radioterapia local, o tratamento da recorrência é realizado com a chamada *cirurgia de resgate*. A recomendação clássica é a mastectomia, mas existem alguns

estudos que, apesar de indicarem maior nova recorrência local, sugerem uma requadrantectomia.

Cirurgia radical

A mastectomia permanece ainda uma escolha em muitos casos de câncer de mama. Sua evolução tem um marco consagrado no século 19, quando Halsted *et al.* iniciaram seus estudos.

Em 1894, quase simultaneamente, William Halsted e Willy Meyer descreveram uma cirurgia, atualmente conhecida como mastectomia radical. Por meio de uma grande incisão, descreveram a remoção de parte da pele e de todo o tecido glandular mamário, em conjunto com os músculos grande e pequeno peitoral e dos linfonodos axilares. Esses cirurgiões asseguravam que a remoção em monobloco e completa dessas estruturas permitia maior segurança no tratamento oncológico.

No entanto, no próprio estudo de Halsted demonstrou-se que essa técnica não era suficiente para se evitar recidiva local, pois em 3 anos, ele evidenciou cerca de 6% de recorrência locorregional em sua casuística.[39]

Com o passar dos anos, vários cirurgiões descreveram várias técnicas cirúrgicas, preservando ou não estruturas regionais, envolvendo a retirada da mama e dos linfonodos axilares.

Atualmente, a mastectomia é indicada em casos de multicentricidade, tumores de volume desproporcional ao volume da mama; em situações em que existe dificuldade na avaliação das margens cirúrgicas, ou quando há contraindicação formal à radioterapia adjuvante.

Com apelo estético em 1991, Toth descreveu a mastectomia *skin*-sparing.[40] Desde então, várias técnicas cirúrgicas de mastectomia com a intenção de proporcionar melhores resultados cosméticos, associados a técnicas de reconstrução mamária cada vez mais promissoras, têm sido desenvolvidas.

A reconstrução pode ser realizada com expansores, próteses, retalhos miocutâneos autólogos a partir dos músculos grande dorsal, reto abdominal.[41,42]

Em alguns casos, indica-se a técnica DIEP (retalho perfurante da artéria epigástrica profunda inferior), que representa a completa preservação dos músculos retos abdominais e da fáscia anterior dos mesmos, transpondo o retalho de pele e tecido subcutânea ligado às perfurantes previamente dissecadas. Outro retalho descrito atualmente é o SIEP (retalho superficial da artéria epigástrica profunda inferior), no qual se disseca a epigástrica inferior e a transporta em conjunto com o retalho de pele e subcutâneo, anastomosando-a na artéria mamária interna por meio de microcirurgia.

Radioterapia pós-mastectomia

A radioterapia pós-operatória nesses casos inclui o plastrão mamário, a fossa supraclavicular e a cadeia mamária interna. A sua indicação varia conforme cada caso, mas geralmente é indicada em tumores localmente avançados (EIII), comprometimento axilar de ao menos três linfonodos axilares e em casos de embolização subdérmica.

Tratamento da axila

O tratamento padrão do câncer de mama envolve dissecção axilar. A análise dos linfonodos, além de fazer parte do estadiamento, tem sua valia na análise prognóstica e definição da terapêutica adjuvante.

A dissecção axilar em vários estudos foi definida topograficamente em níveis possíveis de metastatização, níveis I, II e III, conforme sua relação anatômica.

A dissecção linfonodal axilar pode levar a comprometimento na qualidade de vida da paciente, podendo induzir a lesões, como parestesia, dor axilar crônica, linfedema, perda da mobilidade e deformidade cosmética.

Conhecendo a relação entre o tumor e a drenagem linfática correspondente e sabendo-se que cada área específica de um órgão drena para um linfonodo específico, conhecido como linfonodo sentinela, estabeleceu-se uma nova técnica de análise do sistema linfático no câncer de mama. Descrita por Morton no tratamento do melanoma, a técnica foi indicada também no tratamento do câncer de mama.[43–45]

Essa técnica permitiu reduzir a morbidade da análise axilar e também uma avaliação mais detalhada do linfonodo que, sendo retirado em número menor do que na dissecção axilar tradicional, permite ao patologista uma

análise mais pormenorizada do linfonodo, por meio dos vários cortes e de técnicas com o emprego da imuno-histoquímica e de anticorpos para citoqueratina.

A pesquisa do linfonodo pode ser realizada por meio de uma incisão axilar ou até mesmo pela própria incisão realizada para a ressecção segmentar ou tumorectomia. Sua localização pode ser feita mediante injeção de um radiomarcador ligado a um coloide que, por meio de linfocintigrafia mamária, realizada posteriormente, indica a localização do sentinela. Durante o ato operatório, utilizando-se *gamaprobe* faz-se a localização do linfonodo sentinela. Outra maneira de localizá-lo é com o emprego do azul patente que, corando o trajeto linfático, acaba facilitando a identificação do linfonodo pela coloração adquirida.[46]

Radioterapia intraoperatória

O conceito de radioterapia parcial foi desenvolvido a partir da observação de que 85 a 93% das recidivas locais, após cirurgia conservadora seguida de radioterapia, ocorrem no mesmo quadrante onde estava o tumor primário. Esse dado foi comprovado após análises exaustivas de secções de espécimes mamárias, conforme sua topografia. A possibilidade de se realizar um tratamento radioterápico, em uma simples e única dose terapêutica durante a cirurgia, evitando um tratamento padrão de 6 semanas, gera alívio psicológico, benefício social e redução no custo do tratamento.

A aplicação única intraoperatória envolve a administração de 21 Gy que é bioequivalente a uma dose de 60 Gy fracionada em doses diárias.

O estudo do Instituto Europeu de Oncologia, em fase III, está comparando a quadrantectomia seguida de radioterapia convencional, com a radioterapia intraoperatória. Os objetivos do estudo são avaliar a efetividade do tratamento em relação ao controle local, recidivas locais e a distância; sobrevida global; resultado cosmético e custo. Os resultados finais ainda não foram publicados, mas os resultados parciais têm sido muito promissores. Em nosso hospital, Hospital Israelita Albert Einstein, também estamos realizando nosso protocolo baseado no estudo Milanês e, assim como o deles, o nosso estudo também tem mostrado excelentes resultados.[47,48]

*Inclui T1 mic.

Capítulo 274

Câncer do Colo Uterino

Gabriel Lowndes de Souza Pinto e Eduardo Jorge

Introdução

O câncer do colo uterino desenvolve-se a partir de alterações celulares intraepiteliais, que, em um período variável de tempo, podem evoluir para a forma invasora do câncer. Cerca de 90% dos casos de carcinoma invasor vêm de lesões precursoras ou neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Dessa forma, a melhor maneira de evitar o câncer de colo uterino é prevenir e tratar adequadamente as lesões precursoras.

Lesões precursoras

As NIC apresentam-se em graus distintos de alterações arquiteturais epiteliais, sendo NIC 1 alterações celulares restritas as células das camadas mais basais, NIC 2 quando essas alterações ocorrem em pelo menos metade da espessura do epitélio e NIC 3 quando as alterações atingem toda a camada de células epiteliais.[1] A investigação e seguimento devem seguir a Figura 274.1.

Câncer invasivo

As pacientes diagnosticadas com câncer de colo uterino são classificadas em estádios, conforme a extensão da doença.

O estadiamento do câncer de colo de útero é realizado no exame clínico, conforme da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO):

- Estádio I: tumor limitado ao útero
  - Tumor invasor identificado microscopicamente: toda lesão visível, mesmo com diagnóstico microscópico de invasão superficial, deve ser estadiada como IB. Nesse estádio, a invasão estromal é limitada a 5 mm e com extensão superficial menor que 7 mm
    - IA1: invasão estromal de 3 mm ou menos, em profundidade, e de 7 mm ou menos, em extensão horizontal
    - IA2: invasão estromal maior que 3 mm e não superior a 5 mm em profundidade com extensão horizontal inferior a 7 mm
  - IB: lesão clinicamente visível confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que IA2
    - IB1: lesão visível com 4 cm ou menos no maior diâmetro.
    - IB2: lesão visível com mais de 4 cm de diâmetro
- Estádio II: tumor invade paramétrio e/ou vagina sem acometer parede óssea ou o terço inferior da vagina
  - IIA: tumor com extensão vaginal sem atingir o terço distal, sem envolvimento parametrial
  - IIB: tumor com envolvimento parametrial sem atingir a parede óssea
- Estádio III: tumor com extensão parametrial até a parede óssea ou terço distal da vagina. Presença de hidronefrose e/ou exclusão renal
  - IIIA: tumor que envolve o terço inferior da vagina sem extensão parametrial até a parede óssea
    - IIIB: tumor com extensão à parede óssea e/ou presença de hidronefrose ou exclusão renal
- Estádio IV: tumor com extensão locorregional a outros órgãos pélvicos ou metástase a distância
  - IVA: tumor que se estende à mucosa vesical e/ou retal, confirmado histologicamente após cistoscopia ou

retossigmoidoscopia ou extensão fora da pelve verdadeira

- IVB: metástases a distância.

Dentre os principais fatores que influenciam o prognóstico estão o estádio clínico/radiológico, volume, grau histológico, tipo histológico, comprometimento linfonodal e invasão vascular.

Em pacientes com estádios localmente avançados, o comprometimento de linfonodos para-aórticos é um dos mais importantes fatores prognósticos.[2]

O tipo histológico mais comum é o carcinoma espinocelular (85%), seguido pelo adenocarcinoma de colo uterino (5%), menos frequente e que apresenta pior prognóstico. Outros tipos mais raros incluem o carcinoma de pequenas células e o carcinoma adenoescamoso.

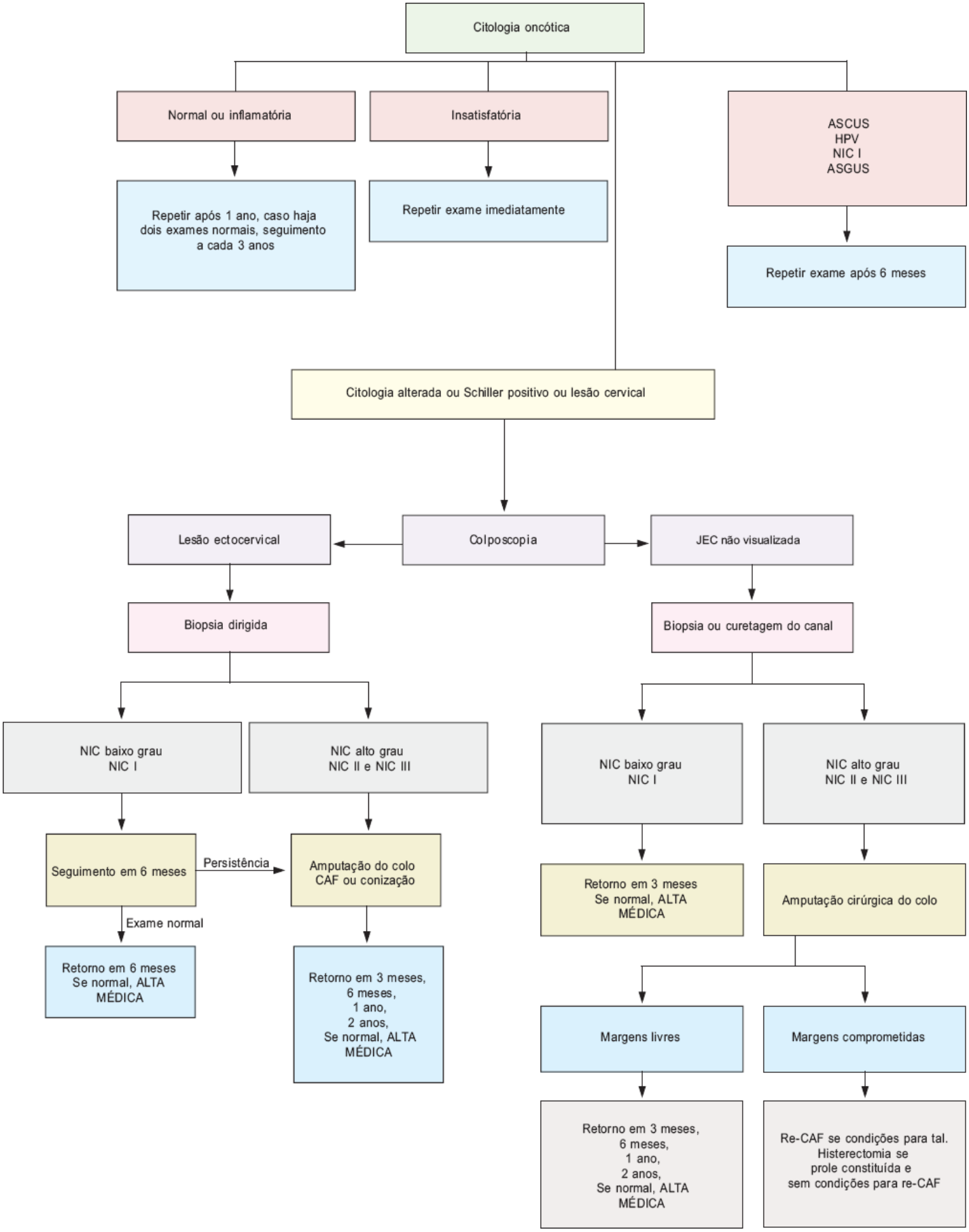

Figura 274.1 Fluxograma para detecção e tratamento das lesões precursoras do câncer de colo uterino. ASCUS = atipia de células escamosas de significado indeterminado; ASGUS = atipia de células glandulares de significado indeterminado; CAF = cirurgia de alta frequência; HPV = papilomavírus humano; JEC = junção escamocolunar; NIC = neoplasias intraepiteliais cervicais. (Adaptada de INCA/SUS.)[1]

Tratamento

Estádio IA1

Como a frequência de linfonodos comprometidos nesse estádio é cerca de 1%, a linfadenectomia não é obrigatória, conforme explicado a seguir.

- **Conização clássica ou *laser*.** No caso de mulheres que optam por manter a fertilidade. Se a peça cirúrgica apresentar margens livres, sem invasão vascular ou linfática, o tratamento é definitivo.
- **Histerectomia simples (Piver I).** Tratamento padrão para este estádio.[3] Em pacientes jovens, a ooforectomia deve ser evitada.
- **Radioterapia.** Reservada a pacientes com comorbidades clínicas que inviabilizem o tratamento cirúrgico.

Estádios IA2 e IB1

O tratamento cirúrgico exclusivo é o mais adequado para essas pacientes, especialmente para as que estão na menacma, devendo a radioterapia ser reservada às pacientes com doenças associadas que contraindiquem o tratamento cirúrgico. Até o momento, a maior parte dos estudos indica que tanto a radioterapia quanto a cirurgia radical têm resultados semelhantes quanto à sobrevida (74 e 83%, respectivamente).[4]

Histerectomia total ampliada

Histerectomia total, parametrectomia e colpectomia dos terços superiores da vagina associadas à linfadenectomia pélvica.[5] Caso a parametrectomia seja realizada ao nível da origem da artéria uterina, a cirurgia é então classificada como nível III de Piver; caso a parametrectomia ocorra na altura do cruzamento entre vasos uterinos e ureter é definida com nível II de Piver. A ooforectomia pode ser evitada em pacientes na pré-menopausa. Pacientes com prolapso genital podem beneficiarse da histerectomia radical vaginal (Schauta) com linfadenectomia extraperitoneal ou laparoscópica.

Radioterapia exclusiva

Restrita a pacientes sem condições clínicas para cirurgia devido a comorbidades.

A radioterapia adjuvante deve ser indicada nos casos em que há comprometimento linfonodal, margens comprometidas, paramétrio com doença residual e quando houver invasão vascular e/ou linfática.[6]

Estádio IB2

Histerectomia total ampliada com linfadenectomia

A radioterapia complementar deve ser indicada em caso de margens cirúrgicas comprometidas, linfonodos comprometidos ou invasão microscópica parametrial.[6]

Radioterapia exclusiva

Para pacientes sem condições clínicas para cirurgia devido a comorbidades.

Pacientes com tumores de grande volume podem beneficiar-se de quimioterapia neoadjuvante, seguida de histerectomia total ampliada, com índices de resposta ao tratamento semelhantes aos de pacientes submetidas diretamente ao tratamento cirúrgico.

Estádios IIB, IIIA, IIIB, IVA

São utilizados os seguintes procedimentos:

- Radioterapia e quimioterapia exclusiva (quimiossensibilização)
- Quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia e/ou cirurgia
- Exenteração pélvica (esvaziamento pélvico): reservada aos tumores recidivados após os tratamentos padronizados anteriores, sem doença extrapélvica e/ou extensão à parede óssea. Frequentemente, esses casos apresentam comprometimento de órgãos adjacentes (bexiga e/ou reto).

O seguimento das pacientes deve ser rígido nos dois primeiros anos após o tratamento, com seguimentos a cada

3 a 4 meses com citologia oncótica e exames radiológicos. É nesse período que se detecta a grande maioria das recidivas (85%). Após os dois primeiros anos, as consultas devem ser realizadas com intervalos de 6 meses até completarem-se 5 anos do tratamento. Após 5 anos sem evidência de doença, o seguimento poderá ser realizado anualmente.[7]

Casos especiais devem ser conduzidos e seguidos de maneira individual.

Capítulo 275

Câncer do Endométrio

Geraldo Rodrigues de Lima, Wagner Gonçalves, Sergio Mancini Nicolau, Joel Pereira de Moura e Manoel J. B. Girão

Introdução

No Brasil, a prevalência de neoplasias malignas que acometem o aparelho da reprodução é considerável e dentre elas o câncer do endométrio ocupa o segundo lugar, perdendo só para o carcinoma do colo, na proporção de 3:1. Em 2005 registraram-se 8.800 casos novos e 2.400 óbitos. Além de se registrar, de forma progressiva, aumento de sua incidência, eles são atualmente considerados como a neoplasia mais comum da pelve feminina nos países desenvolvidos.

Das neoplasias malignas do corpo do útero, 90% são representadas pelo adenocarcinoma do endométrio; por isso, na literatura pertinente, ele também é denominado "câncer do corpo". Sempre se admitiu ser doença relativamente benigna, mas é bom lembrar ser a sobrevivência de 5 anos, quando se englobam todos os estádios clínicos, da ordem apenas de 70%, mesmo considerando os progressos alcançados pelas diversas formas terapêuticas. É oportuno aqui dizer que, em muitos casos, a alta mortalidade se deve a subestadiamentos e a subtratamentos. Portanto, não é uma "doença qualquer" e precisa-se devidamente considerá-la.

Epidemiologia

A função reprodutora da mulher exerce posição de destaque na carcinogênese do "câncer do corpo". Assim, verifica-se que a gravidez, independentemente do número, associa-se a menor risco de desenvolver a doença.

Quanto à idade, o "câncer do corpo" é mais comum após os 50 anos e raro antes dos 40. Em série de 120 enfermas atendidas na Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina, verificaram-se 95,8% dos casos após os 50 anos, mormente entre os 50 e 69 anos. Outrossim, a idade média das nossas pacientes foi de 64 anos. Denota-se o franco predomínio da raça branca (88,3%); a negra correspondeu a 7,5% e, a amarela, a 4,2%.

Muito se discute a respeito da idade da menarca, alguns admitindo ser mais precoce e outros, mais tardia. Em nossa série, a idade média da menarca foi de 13,0 anos, não diferindo significantemente do restante das mulheres sem a neoplasia. Ao contrário, há unanimidade de opiniões atinente à maior frequência da menopausa tardia. Com efeito, se admitirmos ser tardia a menopausa que ocorre após os 52 anos, 44% das nossas doentes assim se comportaram, sendo que 65% tiveram menopausa após os 50 anos de idade.

É clássica a "síndrome do câncer do corpo" representada pela associação de obesidade, de diabetes e de hipertensão arterial. Todavia, não há obrigatoriedade dos três elementos. Inexiste, contudo, concordância de opiniões relativa à frequência dos vários elementos da síndrome; em nosso material, encontramos 50% de obesidade, 46% de hipertensão arterial sistêmica e 26 de diabetes.

Na literatura, registra-se grande variação no tocante à incidência de obesidade, de 21 até 80%; o mesmo se diga a respeito da hipertensão arterial que varia entre 16 e 78%. Quanto ao diabetes clínico, sua concomitância ao carcinoma endometrial flutua de 2 até 43%. A obesidade é a mais importante da tríade.

Outras associações

Acredita-se que as pacientes que desenvolvem pólipos endometriais sejam mais predispostas, como já aludimos anteriormente A frequência com que encontramos liomiomas em úteros com carcinoma foi de 25%. Muitas

referências existem sobre a combinação de “câncer do corpo” e tumores funcionantes dos ovários, mormente os tecomas e tumores de células da granulosa, produtores de estrogênios. Por fim, importa, e bastante, relatar a associação de carcinoma mamário e endometrial: o carcinoma da mama pode preceder ou postergar o do endométrio por longo intervalo de tempo, até 10 anos ou mais. Nazário (1989) mostrou 10,5% de adenocarcinoma, 16% de hiperplasia endometrial e 73% de endométrio proliferativo em mulheres com câncer de mama, em curetagens praticadas no momento da mastectomia. Em nossa série de 120 casos verificamos 12 (10,0%) com câncer de mama. Esse carcinoma precedeu o do endométrio em 33,3% e, em 66,7%, houve concomitância do binômio. Outra associação é com câncer de ovário (15 a 20%), atestando o campo mulleriano.

Quanto à anovulação crônica (SOP) sabe-se haver inadequada síntese de progesterona. Assim, na clássica síndrome dos ovários policísticos, essas pacientes apresentam, além da anovulação, a hiperandrogenia com maior conversão periférica em estrogênios e, daí, a maior frequência do carcinoma corporal. Casos de carcinoma endometrial associados à moléstia policística dos ovários têm sido relatados.

O contraceptivo hormonal oral por, no mínimo 1 ano, mormente em nulíparas, previne o carcinoma de endométrio, diminuindo o risco relativo por 10 anos. Quanto maior o tempo de tratamento, menor o risco de câncer.

Em suma, conquanto alguns parâmetros associativos sejam questionáveis pelos diversos autores, há de se dar importância à obesidade, ao diabetes, à hipertensão arterial, à anovulação crônica, aos tumores dos ovários produtores de estrogênios e ao carcinoma da mama. Esses parâmetros, ao lado da nuliparidade ou da oligoparidade, da menopausa tardia e da estrogenioterapia abusiva compõem o perfil das pacientes de risco para contraírem a moléstia. Não olvidar a predisposição genética (antecedentes familiares); as pacientes com câncer de cólon, de mama e de ovário em parentes próximos podem ter, com mais frequência, o câncer de endométrio (síndrome de Lynch II). A neoplasia surge antes dos 50 anos em uma proporção de 27 a 70%. Nesses casos é necessário o aconselhamento genético.

O carcinoma endometrial pode se apresentar de duas formas clinicopatológicas: os tipos 1 e 2.

O tipo 1 se refere a carcinoma endometrioide, de baixo grau, relacionado com a atividade estrogênica normalmente precedido pela hiperplasia endometrial atípica, como já foi mencionado. Ocorre em mulheres mais jovens, logo após a menopausa. O tipo 2 acomete pacientes com mais idade, além de 70 anos. O endométrio é atrófico, e os tumores são representados pelo seroso papilífero e pelo de células claras, quase sempre indiferenciados, precedidos (ou não) por lesões precursoras de rápida evolução; invadem o miométrio com bastante rapidez, e por isso, as metástases são precoces e o prognóstico sombrio. Mutação do PTEN ocorre em 55% dos endometrioides e, da TP53, em 85% dos carcinomas do tipo 2.

Classificação

Histologia

Adenocarcinoma endometrioide, adenoacantoma, adenoescamoso, mucinoso, seroso, de células claras, carcinoma escamoso, transicional, misto e indiferenciado.

Graus de diferenciação

G1, bem diferenciado; G2, moderadamente diferenciado; G3, indiferenciado; Gx, desconhecido.

Propagação

Dissemina-se por continuidade, contiguidade, pelas tubas, pelos linfáticos retroperitoneais (pélvicos e para-aórticos), pelos ligamentos redondos e, a distância, por via hematogênica.

Por continuidade: difunde-se pela superfície interna da cavidade uterina em direção ao canal cervical e à ectocérvice. Ainda pela extensão direta, pode alcançar a vagina e o paramétrio; porém, estas estruturas são mais comumente atingidas pela via linfática. Na vagina, quando isso ocorre, a metástase localiza-se com frequência no terço inferior da parede anterior.

Na progressão por contiguidade, infiltra o miométrio, a bexiga, o reto e a cavidade peritoneal. A infiltração no miométrio é importante, porque os vasos linfáticos originam-se no terço médio da parede uterina. Portanto, a

invasão além da metade do miométrio aumenta a probabilidade de disseminação de células neoplásicas para os linfonodos. Somente 2,6% das pacientes com tumor na superfície endometrial têm metástases nos linfonodos pélvicos e aórticos; esta incidência aumenta para 6,2% e 22,7%, respectivamente, quando a invasão atinge menos da metade e mais da metade do miométrio.

Não há ordem cronológica de comprometimento dos linfonodos, mas uma distribuição errática. De forma genérica, nas pacientes com tumor limitado ao corpo, os linfonodos retroperitoneais estão comprometidos em torno de 8%, cifra que sobe a 30% quando a doença alcança o colo ou nasce no istmo. Nos casos mais avançados, quando o tumor se propaga a órgãos adjacentes ou distantes, há aproximadamente 50% de positividade nesses linfonodos. Há casos em que os linfonodos pélvicos estão livres e os para-aórticos comprometidos. É o que mostram estudos com linfonodo sentinela. O modo de disseminação também depende do grau de diferenciação celular. Tumores bem diferenciados (G1) são menos agressivos e tendem a limitar-se à superfície interna do endométrio, pois invadem lentamente o miométrio. Os moderadamente diferenciados (G2) e, em particular, os indiferenciados (G3) invadem a parede uterina com maior frequência e rapidez.

Em geral, a profundidade de invasão aumenta conforme o grau de indiferenciação, e essa correlação é diretamente proporcional ao aumento da incidência de metástases nos linfonodos pélvicos e aórticos. Embora ambos os fatores, invasão miometrial e grau de diferenciação, aumentem a possibilidade de comprometimento linfonodal, a profundidade da invasão é a de maior importância.

A disseminação para ovários e para tubas ocorre preferencialmente pela via linfática, através do mesossalpinge. Por sua vez, a cavidade peritoneal, por continuidade anatômica, é atingida por células neoplásticas pelas tubas. Deve-se considerar também que a invasão até a serosa facilita a disseminação peritoneal. A via hematogênica é responsável pelas metástases nos órgãos distantes, como fígado, pulmões, osso, cérebro etc.

Estadiamento

O estadiamento deste câncer se faz pela cirurgia (The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO, 2009/2010) e está relacionado a seguir:

- Estádio IA: tumor está só no endométrio ou invade menos da metade do miométrio
- Estádio IB: invasão de mais da metade do miométrio
- Estádio II: invasão do estroma cervical, mas se restringe ao útero
- Estádio IIIA: invasão tumoral da serosa do útero e/ou de anexos
- Estádio IIIB: metástases vaginais e/ou extensão parametrial
- Estádio $IIIC_1$: metástases para linfonodos pélvicos
- Estádio $IIIC_2$: metástases para linfonodos para-aórticos com ou sem comprometimento dos pélvicos
- Estádio IVA: invasão das mucosas da bexiga e/ou do reto
- Estádio IVB: metástases a distância: inclui outros linfonodos intra-abdominais (que não os para-aórticos) e os inguinais.

Estadiamento cirúrgico

Solicitar os exames pré-operatórios de rotina acrescidos do CA-125.

No ato operatório, logo após abrir a cavidade abdominal, ocluem-se as extremidades fimbriais das tubas e faz-se o lavado peritoneal para citologia (não mais é utilizado para estadiar). Examinam-se útero e anexos no intuito de surpreender a doença macroscópica nesses órgãos. Observar toda a superfície peritoneal, alças intestinais, omento e palpar o fígado e linfonodos retroperitoneais. Se houver suspeita de metástases, realizar tantas biopsias quanto for necessário para a confirmação diagnóstica.

Após o exame intracavitário, faz-se a cirurgia propriamente dita. É fundamental, após a retirada da peça operatória, a abertura do útero imediatamente na sala de cirurgia para conhecer o grau de invasão do miométrio (acerto de 90% com a histopatologia). Havendo envolvimento profundo do miométrio, deve-se executar a linfonodectomia pélvica e para-aórtica. Quando o CA-125 estiver bem elevado, já é um aviso de que os linfonodos estão envolvidos e que a linfonodectomia poderá ser efetuada.

Estadiamento anatomopatológico

Faz-se a análise de tudo o que foi extirpado, isto é, do útero, dos ovários, das tubas, dos linfonodos. Com isso, completa-se o estadiamento, conhecendo-se a real extensão da moléstia. Verifica-se o grau de envolvimento cervical, o grau de invasão do miométrio, a invasão vascular (linfática), o comprometimento microscópico dos anexos. Permite, ainda, obter material para avaliar os receptores e para o diagnóstico definitivo do grau de diferenciação celular.

Diagnóstico clínico e subsidiário

O sintoma clínico mais importante é o sangramento uterino da pós-menopausa. Ele pode ser copioso ou em pequena quantidade, apenas um corrimento sanguinolento ao qual se deve emprestar grande importância. Outros sinais menos comuns são a hidrorreia, piometra e hematometra, estes geralmente vistos ante certo grau de estenose cervical. Quando a cavidade uterina está repleta de líquido (de qualquer natureza), as pacientes referem dor localizada no hipogástrio com característica de peso e, às vezes, rítmica (mais de madrugada), denominada dor de Simpsom. Todavia, a dor pélvica não é comum. Emagrecimento, trombose de membros inferiores, hematúria e enterorragia caracterizam estádio avançado da moléstia.

No exame físico geral, verificar o fígado e as fossas supraclaviculares; o linfonodo supraclavicular esquerdo aumentado é conhecido como sinal de Troisier (doença avançada); palpar também as regiões inguinais à procura de linfonodos aumentados.

Ao exame dos órgãos genitais, verificar a integridade da vulva, da vagina e do colo. Em muitas pacientes, visibiliza-se o sangramento pelo orifício uterino. O exame pélvico nos informa o tamanho do útero, sua consistência e superfície. É importante lembrar que a sensação de útero facilmente palpável, em mulher obesa e na pós-menopausada, significa aumento do órgão. Pode-se complementar o exame pélvico pela histerometria, que revela, com mais precisão, o tamanho do útero. A neoplasia na cavidade em contato com o histerômetro poderá sangrar (sinal de Clark). Olhar bem a vagina, em particular sua parede anterior (local mais comum de metástases).

A ultrassonografia transvaginal, além de dar informações sobre o tamanho, o volume, a forma e a ecotextura do miométrio e dos anexos, permite avaliar a espessura e a textura endometrial. Assim, deve ser o primeiro exame a ser feito nas pacientes com sangramento genital na pós-menopausa. O endométrio na pós-menopausa está representado por delgada linha à ultrassonografia; quando a espessura do eco endometrial for menor do que 3 mm, não haverá necessidade de estudo histopatológico, pois ele é inativo. Nós só encontramos adenocarcinoma em endométrio com ecos maiores do que 8 mm (Giusa, 1995). Dessa forma, quando espesso, ultrapassando 5 mm, trata-se possivelmente de endométrio ativo, portanto deve ser biopsiado.

Pode-se efetuar a biopsia do endométrio com a cureta de Novak modificada ou similar. Raspar onde a ultrassonografia mostrar maior espessura. É importante ressaltar que, ao se fazer a biopsia de endométrio muito espesso e não se conseguir material, é muito provável que se trate de endométrio atrófico mais pólipo. Em nosso material, a espessura média do eco endometrial no carcinoma foi 27,17 mm e a detecção do grau de invasão miometrial foi acertada em 78,6% das vezes. O Doppler colorido pela via transvaginal é útil no refinamento da ultrassonografia convencional. Por ser método mais específico, diminui, consideravelmente, a taxa de resultados falso-positivos.

A histeroscopia é valiosa, porque, além de confirmar a lesão na cavidade, permite que se façam biopsias múltiplas retirando-se sempre boa quantidade de material.

A tomografia abdominal computadorizada auxilia no diagnóstico diferencial com os tumores anexiais, permite ver a invasão miometrial e o comprometimento cervical, quando forem marcantes; quanto à avaliação de linfonodos, observam-se muitos resultados falsos. Essa técnica é desaconselhada pela FIGO. A ressonância magnética pode informar não só o grau de invasão miometrial e cervical, como dos paramétrios. Também no que toca aos linfonodos, deixa a desejar, não detectando lesões aquém de 2 cm de diâmetro.

A cistoscopia e a proctoscopia não são feitas nos estádios iniciais. Fazer a radiografia dos campos pleuropulmonares para afastar metástases, e provas funcionais hepáticas. O CA-125 pode ser útil ao diagnóstico, na indicação da linfonodectomia nos estádios iniciais e para o seguimento das pacientes tratadas.

Fatores prognósticos

Parâmetros relacionados no estadiamento da FIGO

Estadiamento

Tanto maior o tumor, maior a disseminação e pior o prognóstico, fato que é denominador comum em oncologia. De acordo com a literatura, temos: estádios I (94%), II (71%), III (40%). Para o estádio IV, assinala-se sobrevida de 20% em 5 anos. Aqui, deve-se salientar que também a localização do tumor é importante; quanto mais próximo do istmo, maior a possibilidade de invasão cervical e de comprometimento de linfonodos para-aórticos. Tumor acima de 2 cm piora o prognóstico.

Diferenciação histológica

Como é de se esperar, também os carcinomas pouco diferenciados são mais agressivos e, com mais rapidez, dão metástases no colo, nos linfonodos regionais, na pelve e em órgãos distantes. A invasão do miométrio é mais rápida e, com isso, há permeação linfática; daí, a mais apressada extensão da moléstia e a menor sobrevida.

Invasão do miométrio

Tanto maior a invasão, pior o prognóstico, porque é grande a possibilidade de comprometimento linfático e de linfonodos. Quando não há qualquer invasão ou ela é apenas superficial, não há diferença estatisticamente significante. Na verdade, o que importa é a proximidade do tumor à serosa, porque aqui mais rica é a rede linfática.

Comprometimento linfonodular

É tanto maior quanto pior for o estadiamento clínico e, no estádio I, está relacionado, como já se mencionou, ao grau de invasão e de indiferenciação tumoral. É importante considerar todos os linfonodos (pélvicos e aórticos). De forma geral, no estádio I, a sobrevida de todas pacientes é de 80 a 90%; para as com linfonodos tomados pela neoplasia, é de apenas 30%. O comprometimento de linfonodos para-aórticos é bastante alto.

Tipo histopatológico

Muito se discute se o adenoacantoma é menos maligno que o adenocarcinoma. Considerando-se o mesmo grau de diferenciação e a idêntica extensão da moléstia, não parece haver prognóstico distinto. Contudo, o carcinoma adenoescamoso se acompanha de mau prognóstico, não permitindo 20% de sobrevida. Além disso, o seroso papilífero, o carcinoma de células claras e o indiferenciado são, por igual, muito agressivos.

Invasão do espaço linfovascular

Quando existe, há maior possibilidade de comprometimento linfonodal, quatro vezes mais para os linfonodos pélvicos e seis vezes mais para os para-aórticos.

Receptores hormonais

Parece haver uma relação positiva entre sobrevida e positividade para receptores de estrogênio e, principalmente, de progesterona, ainda mais quando em taxas altas. Entre os fatores moleculares incluem-se mutação de PTEN e de TP53, marcadores de proliferação, instabilidade de microssatélites, Kras, HERb etc.

Idade

Quanto menor a idade, melhor será o prognóstico; isso se deve ao diagnóstico mais precoce, à maior frequência de tumores bem diferenciados e à maior assiduidade de invasão miometrial superficial ou ausente. Assim, a sobrevida de 5 anos é da ordem de 92% entre 40 e 49 anos e, de apenas 60% para aquelas com mais de 70. A idade é importante para classificação dos vários riscos.

Volume do útero

É confusa sua relação com o prognóstico, porque o útero pode estar aumentado por condições benignas

(liomioma, adenomiose) e não pelo tumor.

Obesidade

Embora ainda não comprovado, a obesidade, pela maior atividade de aromatases periféricas, pode manter o crescimento tumoral após o tratamento primário.

Etnia

As negras têm pior prognóstico por apresentarem tumores mais avançados, dos tipos histológicos desfavoráveis.

Diante do exposto, podem-se classificar as pacientes em: de pequeno risco, de risco intermediário e de grande risco.

Pequeno risco

Tumores G1 e G2, sem invasão miometrial e receptores hormonais elevados (não necessitam de tratamento complementar).

Moderado ou intermediário

Paciente com menos de 50 anos de idade com três fatores de risco associados; pacientes com idade entre 50 e 69 anos com dois fatores de risco; doentes com mais de 70 anos com apenas um fator de risco (em geral precisarão de radioterapia complementar e talvez quimioterapia).

Grande risco

Pacientes com carcinoma endometrioide no estádio III; pacientes com neoplasia serosa ou de células claras (necessitam de quimioterapia e talvez de radioterapia).

Tratamento

Profilático

É tratar as lesões precursoras.

Curativo

É tratar o adenocarcinoma. Para tanto, conta-se com: cirurgia, radioterapia (braqui e teleterapia), quimioterapia e hormônios.

O ponto mais relevante da terapêutica é histerectomia total extrafascial (HTA) acrescida de salpingooforectomia bilateral (SOB), quase sempre por via abdominal. A via vaginal só na vigência de prolapso, fazendo-se a linfonodectomia (quando necessária) por laparoscopia. A HTA/SOB só não é feita no estádio IV. Nos casos em que condições adversas contraindicam a cirurgia emprega-se apenas a radioterapia (braqui, teleterapia ou ambas) e, talvez, a quimioterapia. À cirurgia padrão pode-se acrescentar a irradiação pélvica e/ou estendida até os vasos renais e/ou a quimioterapia, a depender do risco, conforme explicado a seguir.

▸ **Estádio I.** HTA/SOB é o suficiente. Não há necessidade de linfonodectomia, a não ser que o tumor invada mais do que 50% da espessura do miométrio (estádio 1B G1 ou G2); G3, mesmo sem invasão miometrial; outros tipos histológicos menos favoráveis (serosos, de células claras), mesmo que não haja invasão ou que seja superficial; tumor que se localiza no istmo (invade mais rapidamente); tumor maior do que 2 cm no seu maior diâmetro. Espaços linfovasculares com células neoplásicas. A linfonodectomia deve incluir os nódulos pélvicos e para-aórticos. Se não houver condições para tanto, fazer linfonodectomia seletiva (remover os nódulos maiores), que é melhor do que nada fazer. Quando não se executa a linfonodectomia, nos casos em que ela deveria ter sido feita, a radioterapia está indicada. É melhor do que reoperar.

A cirurgia pode ser feita por laparoscopia ou até por robótica; apesar de serem mais dispendiosas, contudo o

tempo de internação é mais curto, a recuperação mais rápida e a qualidade de vida é melhor.

A radioterapia complementar estará indicada em todas as doentes, menos nas que têm tumor pequeno, bem diferenciado, sem invasão ou se menor do que 50% do miométrio e sem células malignas nos espaços linfovasculares (IA G1 e 1A G2). O radioterapeuta decidirá pelo tipo, isto é, se braqui, tele ou ambas. A radioterapia diminui consideravelmente as recidivas locais, porém não prolonga a sobrevida.

- **Estádio II.** Fazer a irradiação externa da pelve (tratar os linfonodos), depois braquiterapia. Após 4 a 6 semanas procede-se a HTA/SOB, acrescida de linfonodectomia para-aórtica (os linfonodos pélvicos já foram tratados). Se houver comprometimento dos para-aórticos, considerar a quimioterapia ou até a irradiação em campo estendido até os vasos renais (a pelve já foi irradiada). A histerectomia permite remover eventual tumor residual, melhorando o prognóstico. Outra possibilidade é aplicar a braquiterapia (para paramétrios) e depois a cirurgia convencional, seguida de radioterapia complementar pélvica e para-aórtica, se existirem linfonodos positivos. Ou histerectomia radical e linfonodectomia pélvica e para-aórtica para pacientes clinicamente bem.
- **Estádio III.** O tratamento, além de cirúrgico (desbastamento ou citorredução), deve ser completado com quimioterapia e, eventualmente, de radioterapia.
- **Estádio IV.** O tratamento é rádio e, sobretudo, quimioterápico. Irradiar também as metástases ósseas e cerebrais. O objetivo aqui é tão somente melhorar o estado geral, aliviar as dores e reduzir eventuais sangramentos.

Também pensar na hormonoterapia em face de tumores com receptores de estrogênio e de progesterona positivos. Em casos especiais, bem selecionados (tumor pélvico central), a exenteração pode ser considerada.

A quimioterapia pode ser praticada com diferentes drogas, em geral em associação. Carboplatina/paclitacel, doxorrubicina/cisplatina ou cisplatina/paclitacel.

A hormonoterapia complementar à cirurgia objetivando a prevenção de metástases não é mais usada porque não traz benefícios. Porém, como tratamento de metástases é aconselhada particularmente em tumores com receptores hormonais positivos. Os progestógenos são as drogas preferenciais. O acetato de megestrol é o mais prescrito. Nas doses de 160 mg a 360 mg/dia, ou até mais, por 3 a 4 meses. A resposta parcial (não há progressão do tumor) é de 20%; a regressão total é de 10%. Os melhores resultados se obtêm em pacientes mais jovens, com pequenas massas tumorais, com intervalo livre de doença longo (mais de 3 anos). Depende do lugar da metástases (as pulmonares respondem bem). Todavia, o *status* de receptor é o parâmetro prognóstico mais fiel; assim, havendo RE+ e de PR+, e em teores elevados a resposta é excelente, podendo chegar a 90%. As doentes sentem-se com melhor qualidade de vida e mais longa é a sobrevida. A progestogenoterapia pode ser administrada em associação com a radioterapia assim como com a quimioterapia. O tamoxifeno é outro medicamento por vezes usado; na dose de 20 mg/dia permite remissão em 20% dos casos. Por fim, o agonista GnRH, que igualmente ajuda a regressão em 20%.

Seguimento

As pacientes devem ser avaliadas a cada 3 meses no primeiro ano, e depois de seis em 6 meses indefinidamente. Em cada visita faz-se o exame físico geral (sinal de Troisier!) e ginecológico, atentando para a cúpula, a parede vaginal anterior (abaulamento e nodulosidade) e pelve (tumorações). Colher material da cúpula para exame citológico (até 2 anos). As recidivas ocorrem com mais frequência nos casos de grande risco. Costumam surgir entre três e 5 anos após o tratamento inicial. São, com maior frequência, encontradas na vagina, na pelve, pube, no abdome superior, nos pulmões, no fígado, cérebro, ossos etc. O CA-125, a radiografia dos campos pleuropulmonares, a ultrassonografia de todo o abdome e da pelve ou tomografias e ressonância magnética devem ser solicitados quando necessário. As recidivas, como já se adiantou, são tratadas a depender do local, por cirurgia, radioterapia, quimioterápicos e por hormônios.

Quando se realiza uma histerectomia por qualquer motivo e, na peça cirúrgica, se descobre um adenocarcinoma de endométrio, nada se fará se ele for pequeno, bem diferenciado e com pouca ou nenhuma invasão. Caso contrário, necessária se torna a reoperação para remover os anexos e fazer a linfonodectomia. Para evitar esta inconveniência é necessário abrir sempre o útero na sala cirúrgica e descartar a possibilidade inesperada de existir um tumor endometrial.

A reposição hormonal pode ser feita, quando preciso, com progestógeno (depomedroxiprogesterona) ou com tibolona.

Capítulo 276

Câncer do Ovário

Ayrton de Andréa Filho

Anatomia

Os ovários, situados na cavidade pélvica, podem originar vários tipos de câncer, uma vez que a gênese dos tumores pode ser (Figuras 276.1 e 276.2):

- Da superfície do epitélio, que é derivada ou do epitélio celômico ou do epitélio endometrial ectópico
- Da célula germinativa que migra para o ovário pelo saco vitelino e são totipotenciais
- Do estroma ovariano
- Metastática.

Entretanto, os cânceres derivados de seu tecido de revestimento, chamados carcinomas epiteliais, são os mais comuns.

Classificação histológica das neoplasias ovarianas segundo a Organização Mundial da Saúde

Sabe-se que os tumores do ovário originam-se de um de três componentes ovariano:

- Tumor do epitélio superficial derivado ou do epitélio celômico ou do epitélio ectópico endometrial. O primeiro resulta no epitélio mülleriano durante o desenvolvimento embrionário
- Tumor das células germinativas que, do saco vitelino, migram para o ovário. São totipotentes
- Tumor do estroma do ovário que inclui os cordões sexuais, considerados os precursores da estrutura endócrina do ovário pós-natal.

Há um grupo de tumores que desafiam uma classificação e aqueles que são secundários ou metastáticos.

Tendo em vista a complexidade da origem dos tumores do ovário, sua classificação é extremamente difícil, sendo que existem mais de 62 publicadas. Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma classificação apresentada a seguir de forma simplificada:[2]

Tumores da superfície epitelial

- Tumores serosos:
  - Cistadenoma seroso benigno (Figura 276.3)
  - Cistadenoma seroso com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, porém, ausência de crescimento destrutivo infiltrativo (malignidade limítrofe ou baixo potencial)
  - Cistadenocarcinoma seroso
- Tumores mucinosos (semelhantes à endocérvice e tipo intestinal):
  - Cistadenoma benigno
  - Cistadenoma mucinoso com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, porém, ausência de crescimento destrutivo infiltrativo (malignidade limítrofe ou baixo potencial)
  - Cistadenocarcinoma mucinoso

- Tumores endometrioides:
  - Cistos endometrioides benignos
  - Tumores endometrioides com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, porém, ausência de crescimento destrutivo infiltrativo (malignidade limítrofe ou baixo potencial)
  - Adenocarcinomas endometrioides

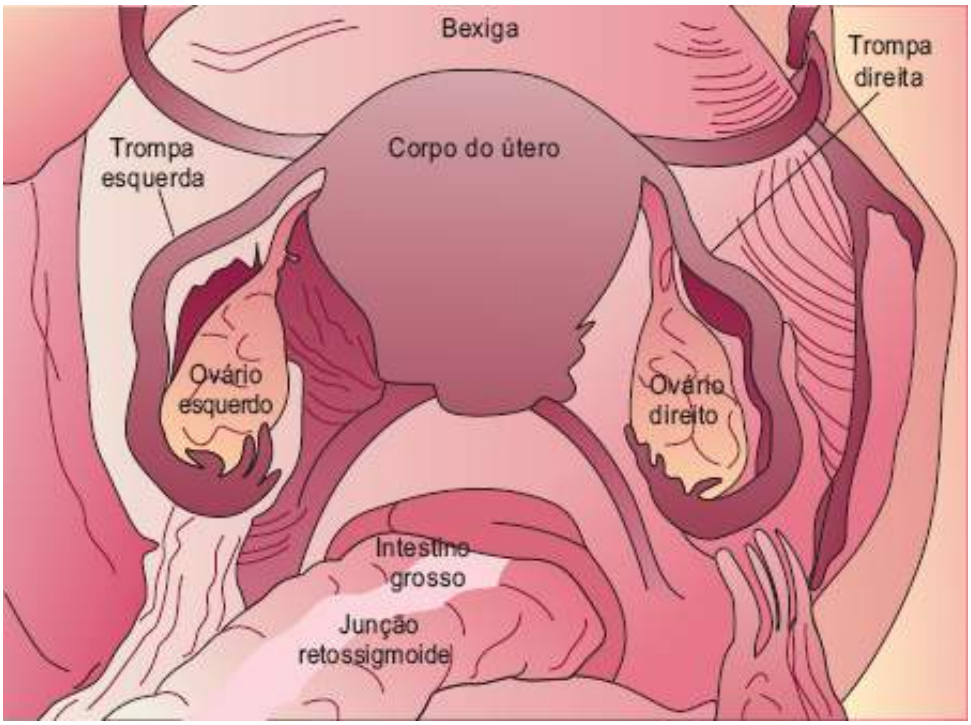

Figura 276.1 Ovários e suas relações anatômicas na cavidade pélvica.

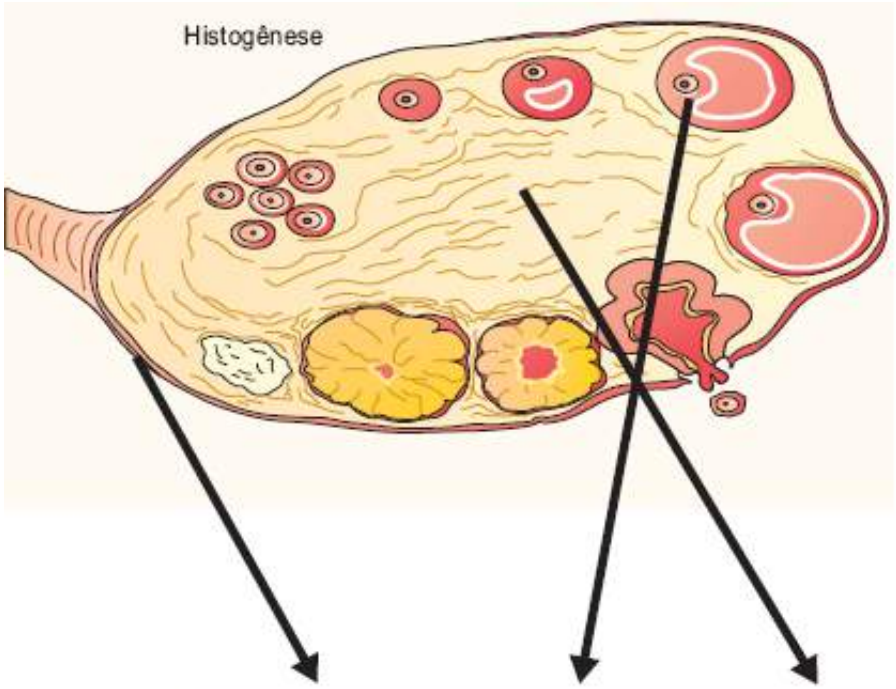

	Células epiteliais superficiais	Células germinativas	Estroma Cordão sexual
Frequência	65 – 70%	15 – 20%	5 – 10%
Proporção de tumores malignos ovarianos	90%	3 – 5%	2 – 3%
Faixa etária	≥ 25 anos	0 a 25 anos	Todas as idades
Tipos	Seroso/mucinoso endometrioide/ células claras/Brenner/ cistoadenofibroma	Teratoma disgerminoma/ seio endodérmico coriocarcinoma	Fibroma teca-granulosa/ Sertoli-Leydig

Figura 276.2 Origem dos tumores do ovário. (Adaptada de Kumar.)[1]

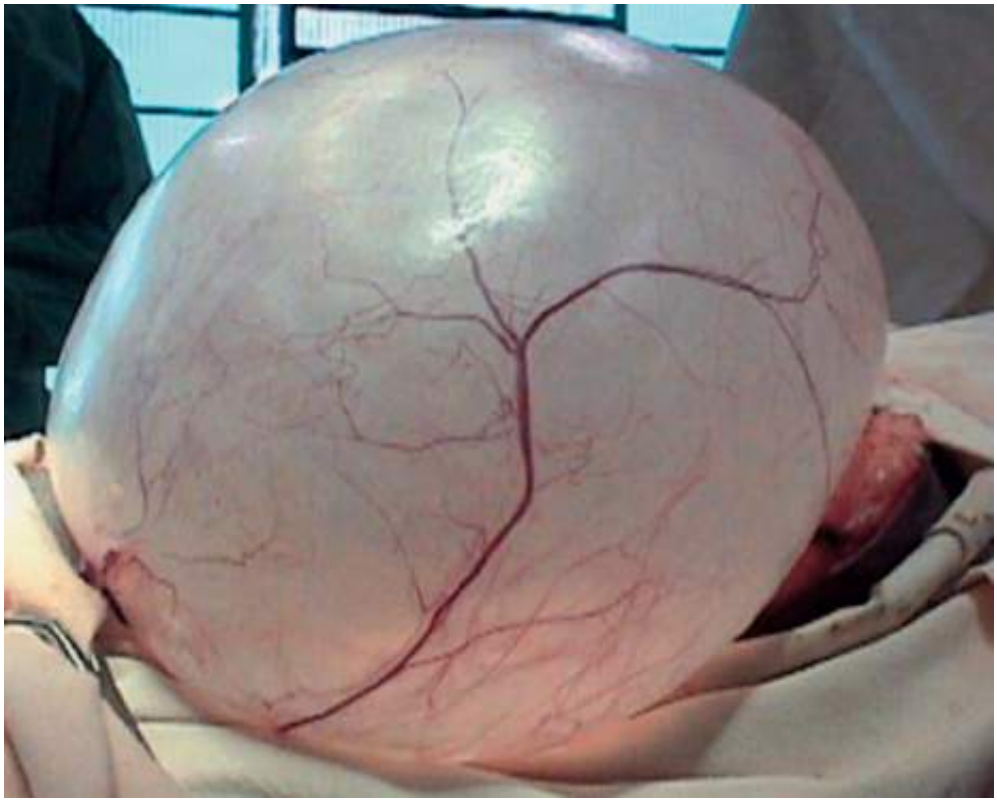

Figura 276.3 Cistadenoma seroso do ovário. Detalhe da cápsula.

- Tumores de células claras (mesonefroide):
  - Benignos
  - Tumores de células claras com atividade proliferativa das células epiteliais e anormalidades nucleares, porém, ausência de crescimento destrutivo infiltrativo (malignidade limítrofe ou baixo potencial)
  - Cistadenocarcinomas de células claras
- Tumores do estroma epitelial: adenossarcoma, tumor mesodérmico misto
- Tumores de células transicionais:
  - Tumor de Brenner
  - Tumor de Brenner de malignidade limítrofe
  - Tumor de Brenner maligno
  - Carcinoma de células transicionais (tipo não Brenner)
- Tumores do cordão sexual-estromal:
  - Tumores de células da granulosa-estromal
  - Tumores das células granulosas
  - Tumores do grupo fibro-tecoma
  - Tumores das células de Sertoli-estromal (Leydig) – androblastomas
  - Tumor do cordão sexual com túbulos aneliformes
  - Ginandroblastomas
  - Tumores de células esteroides (lipídios)
- Tumores das células germinativas
  - Teratomas:
    - Imaturos
    - Maduros (Figura 276.4): sólido, cístico (cisto dermoide), monodermal (p. ex., carcinoide, *struma ovarii*)
  - Disgerminomas (Figura 276.5)
  - Tumores do saco vitelino (do seio endodérmico)
  - Tumores de células germinativas misto
- Tumores não ovarianos metastáticos.

Os tumores de origem epitelial, carcinomas do ovário, são os mais frequentes na idade adulta e, portanto serão mais detalhados em sua importância no capítulo.

Os tumores derivados das células germinativas incidem na faixa etária mais jovem (0 aos 25 anos), daí terem particularidades de tratamento bastante mais complexas.

Frequente é o achado dos teratomas maduros ou, também chamados cistos dermoides com aparecimento de estruturas ósseas e pelos em seu interior. São tumores benignos.

Os de natureza maligna são os disgerminomas, os teratomas imaturos e os tumores de seio endodérmico.

Os tumores de origem estromal apresentam a característica de, sendo originários das células que produzem os hormônios ovarianos (teça-granulosa), produzem hormônios e, assim serem chamados de tumores funcionantes do ovário, produtores de estrogênio e progesterona (tumores das células da teca-granulosa) e androgênios (androblastomas).

Figura 276.4 Teratoma maduro de ovário. Visibilizam-se cabelos, dentes e estruturas cartilaginosas.

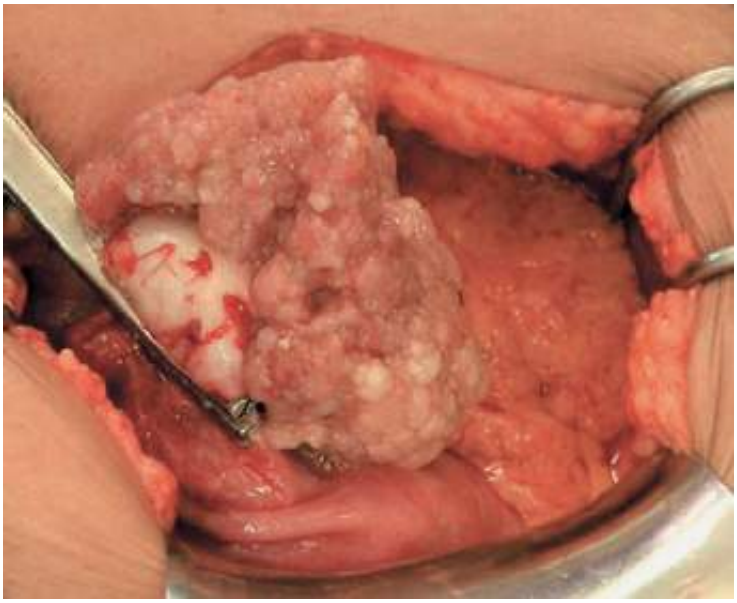

Figura 276.5 Disgerminoma do ovário.

Incidência e mortalidade

No Brasil, os dados de incidência do câncer do ovário são relativos, desde que o mesmo ocupa uma posição acima do 11º lugar entre todos os outros cânceres.[3]

A estimativa de novos casos para 2012 é de 6.190 (3,3%), e a mortalidade é de 2.979 pacientes. O risco estimado é de 6 casos a cada 100.000 mulheres.

De acordo com publicação do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro, em 1999 a incidência de câncer em geral nas mulheres era de 134.000 casos ou 170,70/100.000 mulheres, com uma taxa de mortalidade de 60,66/100.000 ou mortalidade anual de 48.300 mulheres.[1]

Esses dados, comparados com os de 1982 obtidos na Campanha Nacional de Combate ao Câncer,[1] situam as neoplasias malignas do ovário como sendo a 2ª em ordem de incidência nas que acometem os órgãos genitais femininos, sendo ultrapassadas pelas lesões do colo (1ª posição com 20.650 mulheres e tuberculose = 26,28).[4]

A incidência nos EUA é de 12,9 a 15,1 casos/100.000 mulheres; aproximadamente 25.000 novos casos/ano.[5]

A prevalência ocorre na idade média de 61 anos, com picos na idade de 75 a 79 anos (54/100.000).

Epidemiologia

Os fatores de risco são:

- Nuliparidade: há uma frequência aumentada em mulheres não casadas e aquelas com baixa paridade. Também, observa-se uma alta frequência em crianças com disgenesia gonadal. Mulheres na idade dos 40 aos 59 anos que foram usuárias de anticonceptivos ou foram submetidas a ligadura das trompas apresentam risco reduzido de desenvolverem o câncer do ovário.[6] Quanto mais vezes a mulher tenha engravidado, menor a chance de câncer de ovário. Mulheres com mais de 2 filhos têm 40% menor risco de câncer de ovário (risco relativo, 1,6)
- Anticoncepcionais: o uso de pílula entre os 20 e 54 anos reduz o risco de câncer em 40%
- Amamentação: mulheres que não amamentaram têm maior risco[7]
- História familiar: mulheres com história de câncer de ovário em parentes de primeiro grau têm um risco de 5% de desenvolver o câncer, porém, pode aumentar naquelas que têm fatores genéticos específicos. A maioria das portadoras de câncer de ovário não apresentam história familiar, pressupondo-se que a herança genética não é o único fator. A história familiar deve incluir linhagens materna e paterna
- Mutações hereditárias: os fatores de risco que despertam mais curiosidade são os genéticos. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* aumentam a suscetibilidade para câncer do ovário. O risco de uma mulher portadora desses genes desenvolver um câncer de ovário é de 20 a 60%.[8] A maioria desses cânceres são cistadenocarcinomas serosos. Cerca de 30% dos adenocarcinomas do ovário apresentam altos níveis do oncogene *HER2/neu* (ERB-2) que está relacionado com pobre prognóstico. Também são achadas mutações no gene supressor de tumor *p53* em 50% dos casos de carcinoma de ovário.[8] Geneticamente, observam-se famílias com tendência do gene *BRCA1* localizar-se em 17q12-21. Esta situação relaciona-se com a síndrome do câncer de mama-ovário (Figura 276.6). *BRCA1* e *BRCA2* são genes conhecidos como supressores de tumor. Quando ocorrem mutações nos mesmos elas podem aumentar o risco de câncer de mama e ovário. Há muitas variações nessas mutações, porém, nem todas conferem os mesmos riscos. Na população em geral a incidência de *BRCA1* é de 1:500 a 1:800. A incidência para *BRCA2* é muito menor. A herança de uma mutação perigosa de *BRCA1* e *BRCA2* leva a um risco de desenvolver câncer de mama durante a vida de 60 a 80% comparado com cerca de 13% da população em geral. Isto significa um risco 5 vezes maior.[9] Já para o câncer de ovário, a mutação perigosa do *BRCA1* leva a um risco de 30 a 45% de desenvolver o câncer durante a vida. No geral, mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* herdadas respondem por cerca de 5 a 10% do total de cânceres de mama e 10 a 15% do total de câncer de ovário entre as mulheres americanas. A probabilidade de uma mutação perigosa nos genes *BRCA1* e *BRCA2* está aumentada em certos padrões familiares de câncer. Tais padrões são:
  - Para mulheres que não são descendentes de judeus asquenaze:
    - Duas parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) diagnosticadas com câncer de mama, uma delas com diagnóstico feito aos 50 anos ou menos
    - Três ou mais parentes de primeiro grau ou segundo grau (avó ou tia) diagnosticadas com câncer de mama independente da idade na ocasião do diagnóstico
    - Combinação de parentes de primeiro ou segundo grau diagnosticadas com câncer de mama e de ovário (um tipo de câncer por pessoa)
    - Uma combinação de duas ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário independente da idade ao diagnóstico
  - Para mulheres descendentes de judeus asquenaze:
    - Qualquer parente de primeiro grau diagnosticada com câncer de mama ou de ovário
    - Duas parentes de segundo grau do mesmo lado da família diagnosticadas com câncer de mama ou de ovário
- Síndrome de Lynch II (câncer de cólon não polipoide, câncer do endométrio, câncer da mama e câncer de ovário nos grupos familiares de primeiro e segundo graus). Mulheres portadoras do gene hereditário do câncer de colon não polipoide têm chance 9% maior de desenvolver um câncer de ovário
- Dieta rica em gordura: Acredita-se que uma dieta rica em gorduras saturadas pode aumentar o risco de câncer de ovário em 25%. Ainda em discussão, não há fatores concludentes sobre a influência da dieta gordurosa. Obesidade

em adolescentes e adultos jovens pode dobrar a incidência do câncer de ovário

- Níveis de CA-125 elevados:
  - Não está presente em ovário normal, porém pode estar elevado em cistos benignos
  - Está normal em 50% dos casos no estádio clínico I
  - Apresenta-se elevado em outras malignidades: mama, endométrio, cólon, disgerminoma e linfomas
  - Correlação com doença em curso:
    - Negativo: 40 a 50% podem ter doença ativa
    - Positivo: 100% têm doença em atividade.[10]

Sinais e sintomas

Os sintomas mais comuns relacionados com presença de volumosos tumores são:

- Sensação de plenitude abdominal
- Dor pélvica e nas costas
- Constipação intestinal e desconforto miccional, devidos à compressão de estruturas adjacentes
- Empastamento na região umbilical, devido a crescimento de tumor no umbigo ou metástases do tumor do ovário no omento
- Linfadenopatia inguinal.

Os tumores de ovário não apresentam um sintoma específico. Sua sintomatologia está relacionada com o crescimento e disseminação do tumor.

Distúrbios gastrintestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia, disquezia, desconforto epigástrico e anorexia devem ser pesquisados, principalmente quando única sintomatologia, em relação a tumores pélvicos ovarianos.

A prevenção do câncer do ovário se faz dando atenção aos sintomas relacionados: indigestão da meia-idade, dispepsia, poliúria, pressão pélvica e desconforto abdominal vago.

O sangramento uterino anormal pode ocorrer em tumores epiteliais, porém, é mais comum em tumores da teca-granulosa (produtores de hormônios).

Na idade reprodutiva o sangramento pode ser irregular ou profuso. Na menopausa, manifesta-se por pequenos focos de sangramento vaginal ou até hemorragia.

Na ocorrência de torção do pedículo ovariano (frequentemente encontrado em laparotomias exploradoras por tumores ovarianos), a dor é extrema e motivo de emergências operatórias.

Os achados físicos são devidos ao aumento do volume ovariano. Porém, é necessário enfatizar que, para um diagnóstico mais precoce é importantíssimo o exame pélvico, onde deve ser pedido que a paciente esteja com a bexiga vazia, tenha tido evacuação recente e esteja com relaxamento da musculatura abdominal.

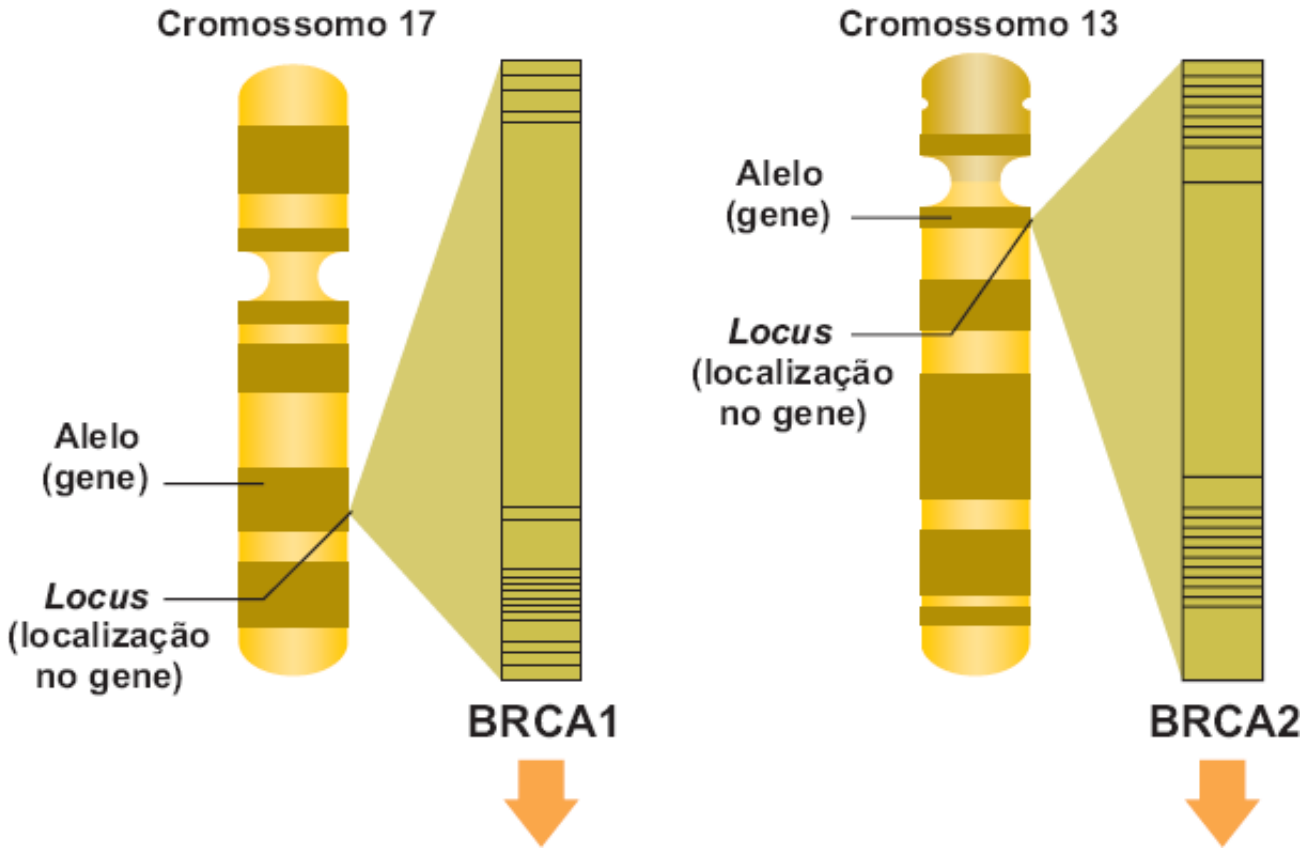

Figura 276.6 Cânceres de mama e ovário hereditários. Representação dos cromossomos alterados nas mutações genéticas.

Diagnóstico

Métodos diagnósticos para o câncer de ovário devem incluir:

- Minuciosa anamnese procurando alterações relacionadas com os sintomas e achados referidos. Assim, história menstrual detalhada, história familiar, dados relativos a menstruação, sinais e sintomas abdominopélvicos e para excluir etiologias não ginecológicas
- Exame físico geral com palpação detalhada das cadeias linfonodais: pescoço, fossa supraclavicular, axila e, fundamentalmente, região inguinal
- Exame ginecológico detalhado com toque bimanual e retal realizados de rotina
- Hemograma completo com velocidade de hemossedimentação (VHS) e plaquetas
- Dosagens de: CA-125, beta-HCG, alfafetoproteína, antígeno carcinoembriônico e desidrogenase láctica (DHL)
- Imagens:
  - Radiografias de tórax
  - Ultrassonografia abdominal
  - Ultrassonografia pélvica
  - Ultrassonografia transvaginal
  - Mamografia
  - Tomografia computorizada: abdominal e pélvica
  - Ressonância magnética (quando indicada)
  - Tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) oncológica (quando indicada).

Ressalte-se que mulheres em seguimento clínico ginecológico, após definição da prole, devem ter seu ultrassom abdominal, pélvico e transvaginal realizados anualmente.

A ressonância magnética é mais específica para detalhamento de infiltração de partes moles, como também, para visualização de comprometimento visceral abdominal e/ou pélvico.

A PET-scan oncológica tem sido de extrema valia não para diagnóstico, mas sim, para seguimento de pacientes pós-tratamento cirúrgico e quimioterápico, para diagnóstico de metástases, principalmente linfonodais.

Disseminação

O câncer do ovário se dissemina para a cavidade peritoneal (Figuras 276.7 e 276.8) implantando-se na superfície do peritônio e invadindo, via local, o intestino e bexiga.

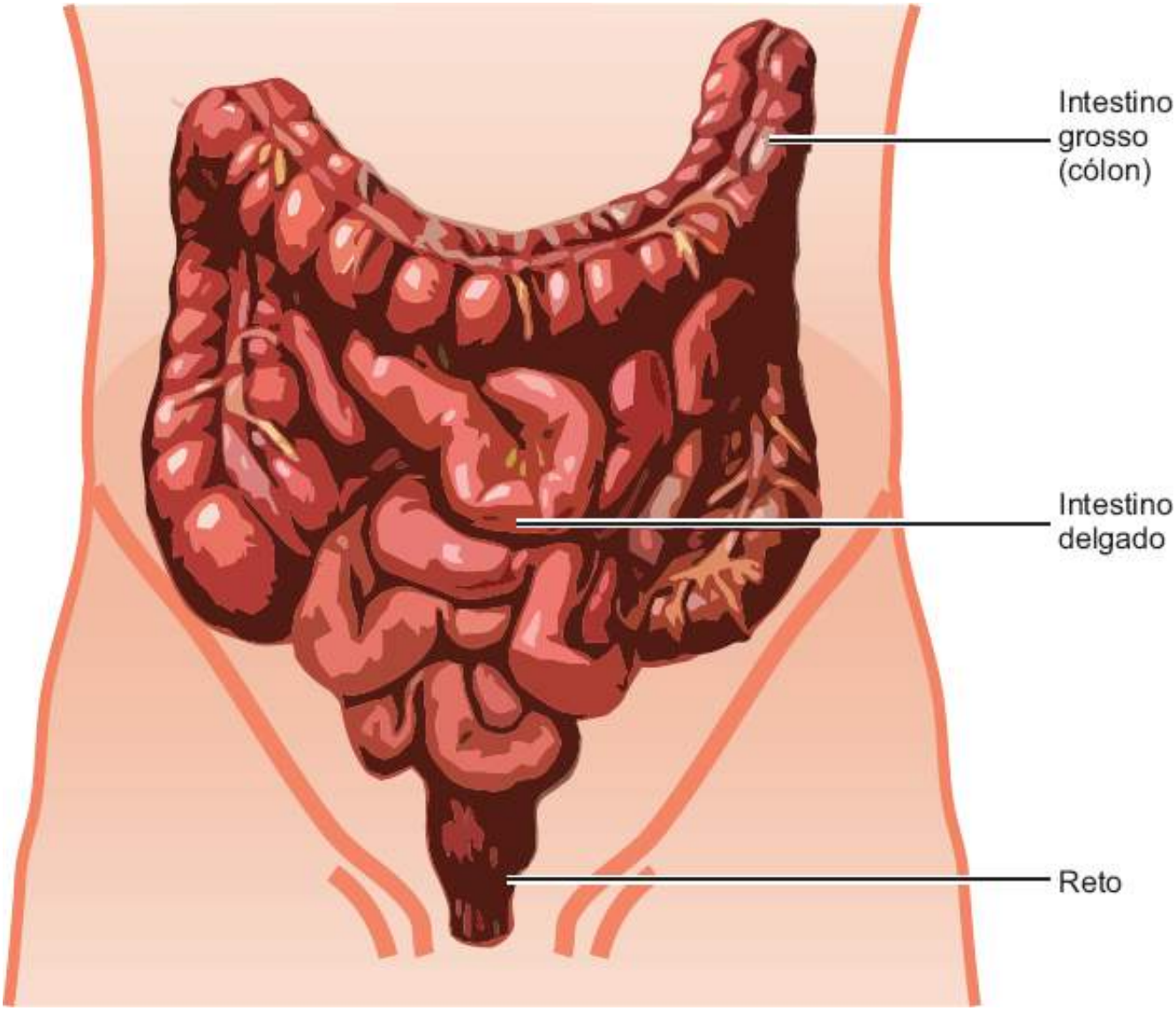

Figura 276.7 Disseminação através do líquido peritoneal.

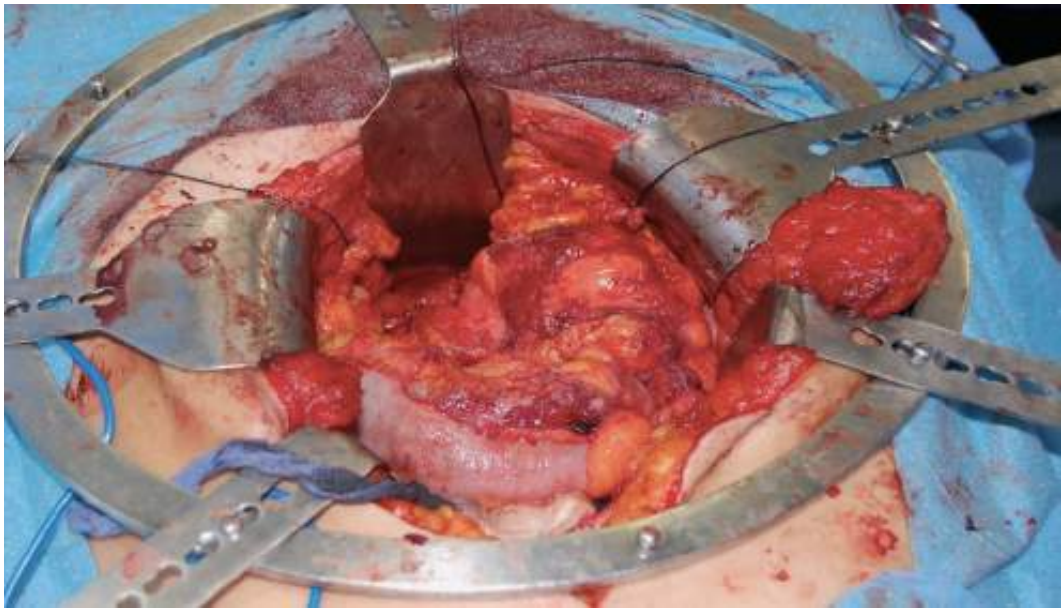

Figura 276.8 Visibilização da disseminação caracterizada através como carcinomatose peritoneal.

A incidência de linfonodos positivos na primeira cirurgia é relatada em torno de 24% no estádio clínico (EC) I, 50% no ECII, cerca de 73% no ECIII e 75% no ECIV. As células tumorais podem bloquear os linfonodos diafragmáticos. Uma das consequências disto é o aparecimento da ascite. A disseminação transdiafragmática leva a doença para a pleura e pode aparecer derrame pleural:[10]

- Através do celoma (cavidade do corpo derivada do mesoderma) (67%): células se implantam nas superfícies (diafragma e omento)
- Vascular (20%):
  - Linfática: é a mais importante (rede subcapsular, cortical e medular)
  - Venosa
  - Arterial: menos comum
  - Retrógrada: útero, fórnices vaginais, vulva, linfonodos pélvicos einguinais
  - Extensão direta a partir da origem (10%): contiguidade
  - Líquido peritoneal.

Os fatores prognósticos mais favoráveis são:

- Idade (jovens)
- Bom estado geral
- Tipo celular não sendo mucinoso e de células claras
- Estádio clínico precoce
- Tumores bem diferenciados
- Pequeno volume tumoral antes da cirurgia citorredutora
- Ausência de ascite
- Pequeno volume de células depois da cirurgia citorredutora primária
- Pacientes com um componente significativo de carcinoma de células transicionais.

Estadiamento

Os estadiamentos segundo o sistema TNM (tumor, linfonodos e matástases a distância) do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) estão nas Tabelas 276.1 e 276.2.

Os princípios básicos da cirurgia estão listados a seguir:

- Incisão longitudinal com prolongamento supraumbilical
- Abertura da cavidade e obtenção de líquido ascítico (se presente) e lavado abdominal
- Biopsias nas seguintes áreas (mesmo na ausência de lesão macroscópica):
  - Pélvis (fundo de saco de Douglas)
  - Goteiras parietocólicas bilaterais

Tabela 276.1 Estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

TNM	FIGO	Interpretação
Tumor primário (T)		
TX	–	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	–	Tumor primário não evidenciado
T1	–	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)
T1a	I IA	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ascite (A) e lavado peritoneal (LA) → ausência de células malignas (⊖)

T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovários; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana A = ⊖ e LA = ⊖
T1c	IC	Tumor limitado a ambos ovários, com uma das características: cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana ou A = ⊕ ou LA = ⊕
T2	II	Tumor envolve um ou ambos ovários com extensão pélvica
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou tuba(s) A = ⊖ e LA = ⊖
T2b	IIB	Extensão para e/ou implantes em outros tecidos pélvicos A = ⊖ e LA = ⊖
T2c	IIC	Extensão pélvica e/ou implantes (T2a ou T2b). A = ⊕ ou LA = ⊕
T3	III	Tumor envolvendo um ou ambos ovários com metástases peritoneais microscopicamente confirmadas fora da pélvis
T3a	IIIA	Metástases peritoneais microscópicas além da pélvis (ausência de tumor macroscópico)
T3b	IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas além da pélvis ≤ 2 cm nos maiores diâmetros
T3c	IIIC	Metástases peritoneais macroscópicas além da pélvis > 2 cm nos maiores diâmetros e/ou metástases linfonodais regionais
Linfonodos regionais (N)		
NX	–	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	–	Ausência de linfonodos regionais
N1	IIIC	Metástases em linfonodos regionais
Metástases distantes (M)		
M0	–	Ausência de metástases distantes
M1	IV	Metástases distantes (excluir metástases peritoneais)

Tabela 276.2 Grupamento por estádio.

EC I	T1	N0	M0
EC IA	T1a	N0	M0
EC IB	T1b	N0	M0
EC IC	T1c	N0	M0
EC II	T2	N0	M0
EC IIA	T2a	N0	M0
EC IIB	T2b	N0	M0
EC IIC	T2c	N0	M0
EC III	T3	N0	M0
EC IIIA	T3a	N0	M0

EC IIIB	T3b	N0	M0
EC IIIC	T3c	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
EC IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Metástases em cápsula hepática = T3/EC III. Metástases parenquimatosas hepáticas = M1/EC IV. Efusão pleural tem que ter citologia ⊕ para M1/EC IV. EC = estádio clínico.

- Superfícies hemidiafragmáticas (direita e esquerda)
- Superfícies mesentéricas e/ou peritoneais (se suspeitas)

- Massas capsuladas devem ser retiradas intactas
- Aderências devem ser observadas, ressecadas se possível e anotadas
- Exploração cuidadosa de toda a superfície das alças intestinais. Áreas suspeitas devem ser biopsiadas
- Omentectomia e biopsias aleatórias (randomizadas)
- Linfadenectomia seletiva (Figura 276.9): periaórtica (até o nível da artéria mesentérica inferior), laterocava e pélvica
- Histerectomia total abdominal
- Salpingo-oforectomia bilateral.

Para a cirurgia citorredutora, algumas considerações devem ser feitas:

- Todo o esforço deve ser feito para retirar o máximo de massa tumoral, levando em consideração as circunstâncias do pós-operatório
- Em pacientes selecionadas de acordo com o estádio clínico, desejosas de procriarem, pode-se realizar uma salpingo-oforectomia unilateral
- Pacientes com tumores estromais ou de malignidade limítrofe podem ser poupadas de cirurgia até completarem a procriação.

Atualmente, com o advento da PET-scan oncológica, implantes peritoneais e linfonodos periaórticos e pélvicos marcados pelo método levam a uma cirurgia citorredutora que compreende a linfadenectomia pélvica, periaórtica desde o hilo renal até a bifurcação da aorta em ilíacas primitivas e a uma extensa desperitonização do abdome e pélvis com colocação de port-cath abdominal para a realização da quimioterapia intra-abdominal e sistêmica quando discutido e indicado pela equipe multidisciplinar envolvida.[11]

Na literatura a sobrevida a 5 anos em relação à disseminação da doença das pacientes nos diferentes estádios está representada na Figura 276.10.

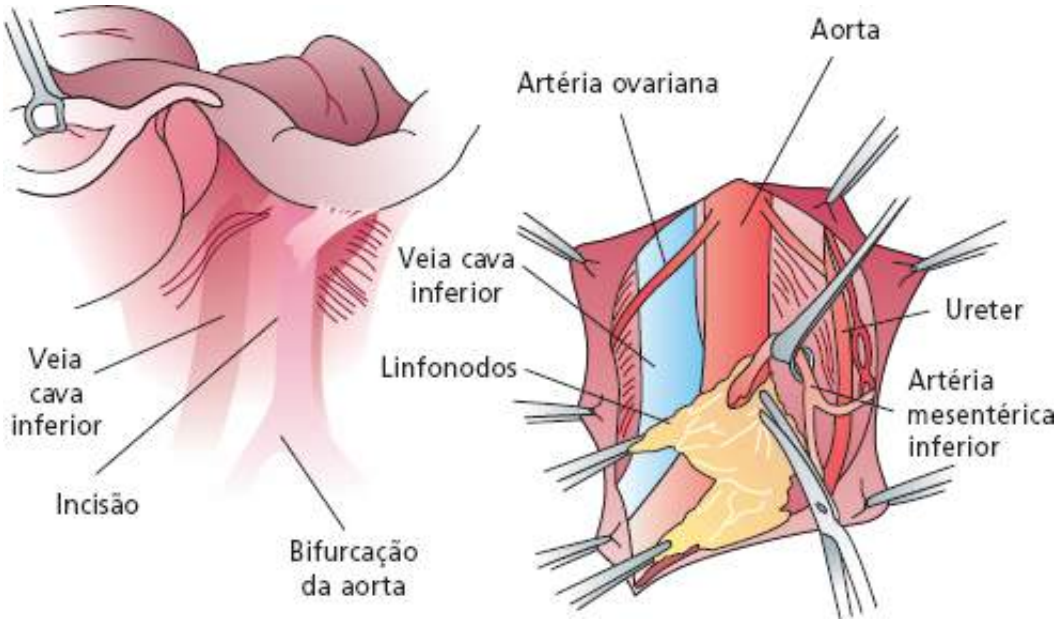

Figura 276.9 Abordagem dos linfonodos periaórticos. (Adaptada de Andrea.)[12]

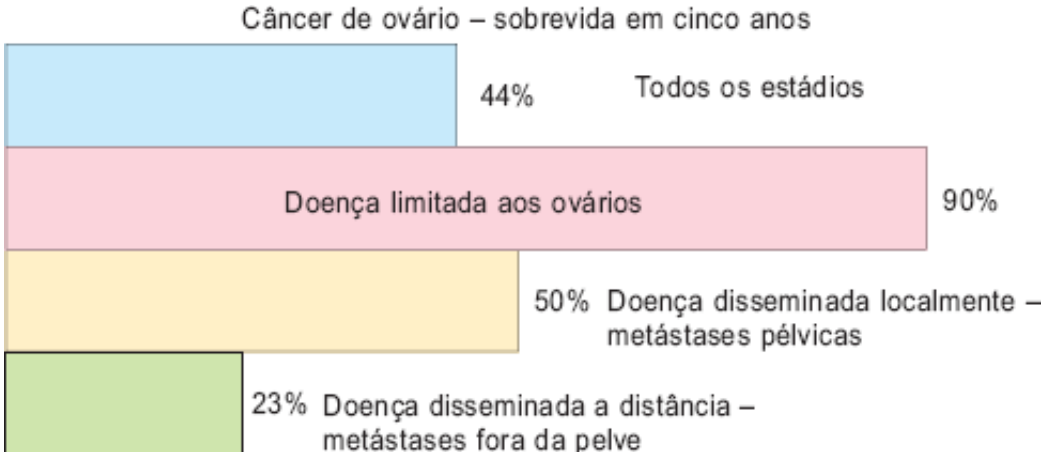

Figura 276.10 Sobrevida a 5 anos em diferentes situações da doença.

Capítulo 277

Câncer da Vulva

Tânia de Fátima Moredo e Fauzer Simão Abrão (in memoriam)

Introdução

O câncer de vulva é uma doença de incidência rara no mundo, responsável por apenas 3% das neoplasias malignas ginecológicas, com 26.800 casos novos estimados para 2002, segundo a IARC (International Agency for Research on Cancer). Na epidemiologia mundial, cerca de 60% dos casos ocorrem em países desenvolvidos, com 66% de mulheres acima de 70 anos de idade.[1]

Nos EUA, para o ano de 2013 são esperados 4.700 casos novos da doença e 990 óbitos. Esses valores correspondem a 21% de mortalidade dos casos de câncer diagnosticados,[1] 0,58% das neoplasias malignas no sexo feminino e 5% das neoplasias ginecológicas.[2]

No Brasil, a incidência de câncer de vulva varia entre 0,5 e 1,7 caso por 100.000 mulheres habitantes.[3] A maior incidência registrada mundialmente é a da cidade de Recife, com 6,9 casos por 100.000 mulheres ao ano.[4]

Historicamente, neoplasia maligna da vulva é uma doença com prevalência típica em mulheres mais velhas, sendo rara em mulheres com menos de 35 anos de idade.[5,6] Em contrapartida, a neoplasia intraepitelial da vulva (NIV) acomete mulheres mais jovens, com idade mediana entre 45 e 50 anos. A incidência da NIV mais que dobrou desde os anos da década de 1970, marcadamente em mulheres mais jovens, provavelmente refletindo a infecção ao HPV (*human papillomavirus,* papilomavírus humano).[5,6]

O Hospital do Câncer de São Paulo (Hospital A.C. Camargo), publicou no ano de 2013 o perfil epidemiológico dos casos de câncer de vulva tratados entre 1978 e 2009 naquela Instituição. De um total de 300 casos avaliados retrospectivamente, a idade mediana foi de 70 anos (15 a 98 anos), sua maioria branca (88,51%), sendo mais da metade dos casos com estádios iniciais (FIGO IB). Das 43% das pacientes que vivenciaram recidiva da doença, 70% foram a óbito.[7]

Fatores de risco e etiopatogenia

Os principais fatores de risco para o câncer de vulva são a idade[1] (65 a 75 anos), lesões pré-neoplásicas (neoplasia intracelular da vulva, líquen escleroso (Figura 277.1), hiperplasia de células escamosas), infecção por papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*) (Figura 277.2), antecedentes de carcinoma de colo de útero ou NIC (neoplasia intracelular do colo uterino), infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) e tabagismo.[5–13]

Figura 277.1 Líquen escleroso atrófico.

Figura 277.2 Papilomavírus humano em vestíbulo vulvar.

Como já foi dito, o aumento da incidência de NIV em mulheres mais jovens nas últimas décadas tem sido correlacionado com o comportamento sexual (multiplicidade de parceiros sexuais, início precoce da atividade sexual) e à infecção por HPV de alto risco (HPV-16 e HPV-18), presente em 80 a 90% dos casos de NIV.[5–13]

Os carcinomas de vulva associados à infecção do HPV são em geral condilomatosos ou basaloides, com pequeno depósito de queratina, multifocais, associados a NIV, com incidência em mulheres mais jovens (35 a 55 anos), cujas pacientes têm também risco aumentado para neoplasia intraepitelial de colo uterino. Em contraste, o

carcinoma de vulva HPV-negativo manifesta-se em mulheres mais velhas (55 a 85 anos), associado a inflamação crônica da vulva ou líquen escleroso, bem diferenciados, produtores de queratina, unifocais e não relacionados com NIV.[5–14]

Embora 90% dos carcinomas invasivos do colo uterino estejam associados à infecção por HPV, apenas 30 a 50% dos carcinomas de vulva invasivos são HPV-positivos.[9–13]

As pacientes HPV-positivas tendem a ser mais jovens (35 a 55 anos de idade), os tumores são menos queratinizados, existe correlação com a história pregressa de NIV, NIC ou carcinoma invasivo de colo uterino.[5] O risco relativo de uma mulher com história pregressa de NIC III vir a ter carcinoma de vulva é de 2,226.

Em mulheres HPV-negativas, a faixa etária é maior, os tumores tendem a ser queratinizados e raramente associados à NIV. Geralmente estão associados a processos inflamatórios crônicos como o líquen escleroso.[5] Em estudos mais recentes observou-se maior prevalência da mutação do p53 nesse grupo de tumores.[15]

Tradicionalmente, a neoplasia intracelular da vulva (NIV) era dividida em quatro graus: NIV 1, que correspondia à displasia leve; NIV 2, displasia moderada; NIV 3, displasia grave e NIV 4 ou carcinoma de vulva *in situ*[5,9] (Figura 277.3).

O carcinoma espinocelular (Figura 277.4) é o tipo histológico mais frequente da doença, ocorrendo em mais de 90% dos casos.[5] Os carcinomas são tumores malignos de origem epitelial. Além do carcinoma espinocelular, outros tipos histológicos raros podem ser encontrados em neoplasias de vulva, como sarcomas, melanomas (Figura 277.5), linfomas, carcinoma basocelular, doença de Paget da vulva (Figura 277.6) e carcinoma da glândula de Bartholin[5,8–13] (Figura 277.7). Os tumores metastáticos para a vulva são mais raros ainda.[16]

Oncogênese

Como toda a neoplasia maligna, o câncer de vulva tem múltiplos fatores envolvidos em sua carcinogênese. São necessários fatores de crescimento, oncogenes, oncoproteínas, genes de supressão tumoral, transdução do sinal celular, genes apoptóticos, entre outros fatores, para se determinar a gênese tumoral e sua sobrevivência.

A transformação de células epiteliais pelo HPV de alto risco é mediada pela expressão de duas oncoproteínas virais: E6 e E7.

A expressão dessas oncoproteinas virais nas células epiteliais da mucosa anogenital, além de interferir no controle do ciclo celular, interfere no fuso de divisão celular, ocasionando instabilidade cromossômica e aberrações cromossômicas numéricas.[17,18]

Figura 277.3 Carcinoma *in situ* multifocal da região clitoriana.

Figura 277.4 Carcinoma espinocelular de vulva.

Figura 277.5 Melanoma de vulva.

Figura 277.6 Doença de Paget da vulva.

Como o HPV é um DNA-vírus, com a instabilidade cromossômica, ele pode se incorporar ao genoma celular do hospedeiro pela recombinação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Essa alteração é observada com frequência em displasias de alto grau e nos carcinomas invasivos.

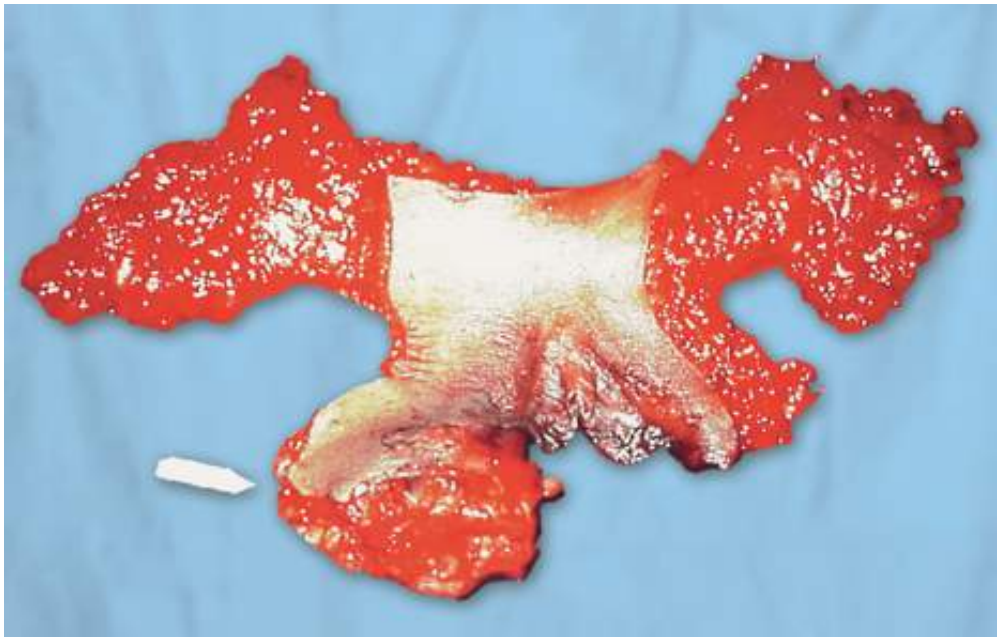

Figura 277.7 Carcinoma adenocístico da glândula de Bartholin.

A integração do DNA viral ao genoma celular representa um marcador molecular específico. Nos casos em que há a associação entre o carcinoma de colo uterino e o carcinoma de vulva, a identificação molecular da incorporação do genoma viral pode identificar a origem monoclonal sincrônica ou metacrônica das duas doenças.[18,19]

A ação das oncoproteínas E6 e E7 codificadas pelo HPV é mediada por sua interação com genes de supressão tumoral, particularmente com os genes p53 e do retinoblastoma (RB), respectivamente.[18,19]

O gene do retinoblastoma codifica a proteína Rb e tem a capacidade de ligar-se a outras proteínas importantes na regulação do ciclo de divisão celular, dependendo de seu estado de fosforilação. Uma dessas proteínas importantes é justamente E7, que é liberada de sua ligação com o RB quando este sofre fosforilação. A liberação de E7 permite sua ligação e estimulação da divisão celular através de genes-alvo da transcrição celular.[18,19]

O p53 é um gene de supressão tumoral envolvido na gênese da maioria das neoplasias malignas quando mutado ou deletado. Como todo gene de supressão tumoral, o p53 trabalha guardando o genoma celular. O E6 promove a rápida degradação da proteína do p53.[10,19]

Mutações e deleções do p53 podem estar implicadas na carcinogênese do câncer de vulva nas pacientes HPV-negativas.[10]

Aproximadamente 57% dos carcinomas de vulva HPV-negativos e 33% dos HPV-positivos têm superexpressão do p53.[9,16,17] Cerca de 33% dos carcinomas de vulva não apresentam infecção por HPV ou superexpressão de p53, sugerindo um mecanismo independente da inativação do p53.[10]

Patologia

A neoplasia intraepitelial da vulva (NIV) recebeu nova classificação recentemente.[20,21] A terminologia atual, em contrapartida à anterior,[21] NIV 1, NIV 2 e NIV 3, baseada em aspectos morfológicos e extensão da invasão epitelial, sugere também fatores etiopatológicos, biológicos e características clínicas.

Atualmente classifica-se a NIV em NIV usual e NIV diferenciada.[20] A neoplasia intraepitelial da vulva tipo usual é subclassificada em NIV usual verrucosa, basaloide e mista, em gral associada a infecção ao HPV.[20,22]

À análise histológica, a NIV usual verrucosa apresenta alterações no epitélio, comprometendo sua espessura e apresentando atipia neoplásica como células discarióticas, pleomórficas, multinucleadas, com variação de grau de maturação, em geral com a presença de queratina.[23]

Histopatologicamente a NIV usual basaloide carateriza-se pela presença de células epiteliais do tipo basal, ocupando o epitélio estratificado, podendo ocupar toda a espessura da camada tecidual. Como toda neoplasia, observam-se alteração de grau de maturação celular e dismorfismo. Nas células basaloides observa-se ausência na queratinização.

Já a NIV usual do tipo misto reúne características de ambos os subtipos, verrucoso e basaloide.[24,25]

Em 66 a 100% dos casos de NIV de tipo usual tem sido possível detectar o genoma do HPV de alto risco, especialmente do HPV 16.[5,7] Em cerca de 60% dos casos, a doença é multicêntrica.[24,25]

A neoplasia intraepitelial diferenciada confina-se às camadas basais e parabasais do epitélio vulvar. As células têm citoplasma abundante, esboçando pérolas e as alterações nucleares são discretas, dificultando seu diagnóstico por apresentarem alto grau de diferenciação celular. A doença tende a ser unifocal e pode ser confundida com patologia benigna da vulva.

A lesões benignas da pele e mucosa da vulva incluem o líquen escleroso, hiperplasia de células escamosas e outras dermatoses.[20,21]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica histologicamente os tumores de vulva em tumores de origem epitelial, conjuntivo, melanocíticos, hematopoéticos e linfoides (linfomas e leucemias), miscelânea (tumor de saco vitelínico, Merkel, tumor neuroectodérmico primitivo, tumor de Ewing) e metastáticos para a vulva.[26]

Os tumores de origem epitelial se subclassificam em escamosos e glandular.

A classificação do tumor epitelial escamoso e seus precursores inclui o carcinoma de célula escamosa sem outra especificação, carcinoma de célula basal, neoplasia escamosa intraepitelial e lesões benignas (condiloma acuminado, papiloma vestibular, pólipo fibroepitelial, queratoacantoma, queratose folicular e seborreica). Entre os tumores glandulares temos, por exemplo, a doença de Paget da vulva, tumor de glândula de Bartholin.[26]

Nos tumores de origem conjuntiva observamos sarcomas como o botrioides, liomiossarcoma, lipossarcoma, alveolar, dermatofibrossarcoma *protuberans*, entre outros.[26]

Os tumores melanocíticos da vulva se classificam em melanoma maligno, nevo melanocítico congênito, nevo melanocítico adquirido, nevo azul, nevo melanocítico atípico do tipo genital e nevo melanocítico displásico.[26]

Anatomia linfática[27–32]

Para melhor compreensão da conduta terapêutica, e de sua correlação com a sobrevida da doença, é necessário fazer considerações a respeito da anatomia linfática da região da vulva, como também aos tipos de propagação do câncer que aí se instala.

A genitália externa feminina é constituída pelo monte de Vênus, lábio maior, lábio menor, bulbo vestibular, glândulas vestibulares, incluindo-se a glândula de Bartholin e o vestíbulo da vagina, que em conjunto formam a vulva.

A drenagem linfática da vulva apresenta uma rede anastomótica que constitui verdadeira esponja.[10] Esse fato explica a bilateralidade do comprometimento ganglionar nas lesões de posição mediana. Os vasos linfáticos se cruzam tanto na região pubiana como na perineal.

O conceito de que os tumores das porções laterais da vulva evoluem com metástases nos linfonodos homolaterais e os da região mediana, nos dois lados, tem sido questionado. Esse fato está associado à raridade de acometimento linfonodal contralateral sem o acometimento ipsilateral ao tumor.

A propagação local do câncer de vulva pode ser determinada por parâmetros diversos: propagação contínua por infiltração difusa no interstício; propagação descontínua por linfangite carcinomatosa, determinando múltiplos nódulos subcutâneos, às vezes ulcerados, e propagação por contato em zona simétrica, eventualidade rara que é considerada por autores como implante direto.

O câncer dos lábios se estende para o clitóris, indo até o meato uretral. Os tumores vulvouretrais tendem a infiltrar o púbis, partindo para o terço inferior da vagina, seguindo o septo vesicovaginal e podendo impregnar a uretra, parede anterior da vagina até o colo e tecido paravesical. Quando acomete o septo retovaginal produz massas proeminentes no ânus ou no reto.

No que tange à disseminação linfonodal, devem-se considerar três *estações* (Figura 277.8). A primeira é constituída pelos gânglios inguinais superficiais; a segunda representada pelos inguinais profundos, obturadores, ilíacos internos e externos; a terceira é formada pelos ilíacos primitivos e pré-aórticos. Geralmente, ocorre por via linear, porém, há exceções, por exemplo, os tumores de clitóris, hímen, vestíbulo e glândula de Bartholin, podendo embolizar diretamente para os linfonodos pélvicos, ponto muito importante no planejamento terapêutico. Analisando 56 pacientes submetidas à vulvectomia ampliada, com linfadenectomias inguinal superficial e profunda

e ilíaca, constatou-se comprometimento ilíaco em apenas 3,6% dos casos.[27–30] Somente 7,7% dos casos com metastatização linfonodal inguinal apresentaram positividade ilíaca. DiSaia,[28] desde 1979, planeja a conduta terapêutica com base no estudo transcirúrgico do linfonodo sentinela ou de Cloquet. Rutledge *et al.*[31] não encontraram invasão pélvica exclusiva, ao passo que Collins *et al.* a referiram em 4% dos casos.[32] Sabe-se hoje da dificuldade de identificação do linfonodo de Cloquet para congelação transcirúrgica. Em nossa experiência, a pesquisa do linfonodo de Cloquet não trouxe subsídio importante à conduta durante o ato cirúrgico, sendo preferível analisar todo o produto da linfadenectomia inguinal superficial e profunda para se adotar uma posição.[27–32]

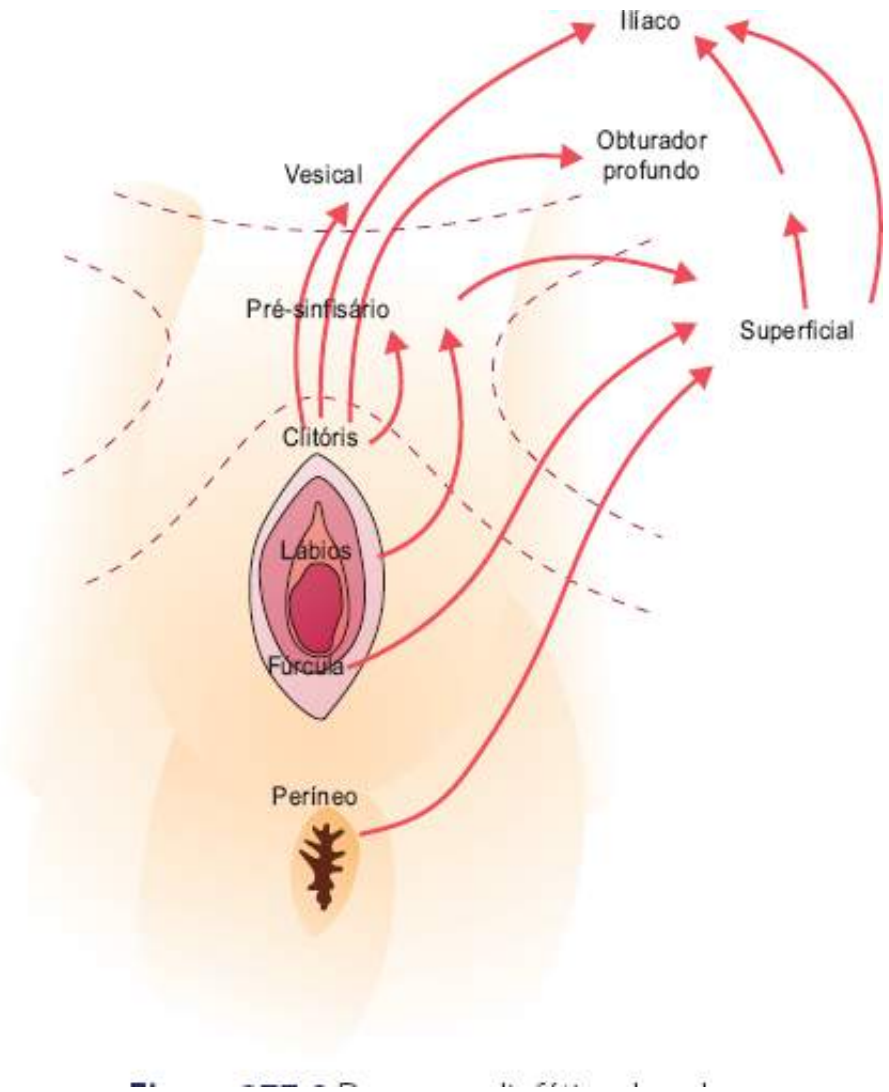

Figura 277.8 Drenagem linfática da vulva.

Sintomatologia[5,33]

Apesar de ser a vulva o órgão mais externo da genitália feminina, o câncer que aí se instala é o mais tardiamente diagnosticado. Essa patologia leva, desde o seu primeiro sintoma até o diagnóstico definitivo, um tempo médio de 18 meses, diferentemente do que ocorre com a neoplasia maligna do colo uterino, cujo referido tempo é de cerca de 9 meses. Vários fatores concorrem para que isso suceda. Entre eles, pode-se citar o pudor da paciente, pois sendo um câncer com maior incidência na idade avançada (acima dos 50 anos de idade) faz com que ela fuja do exame ginecológico, porque não quer expor seus genitais. Outras vezes, a paciente despreza os sintomas, fazendo uso de pomadas ou outros recursos para cura de uma sintomatologia frustra, omitindo sintomas importantes ao médico.

Os sintomas mais frequentes são prurido, tumor, sangramento, leucorreia e dor:

- O prurido costuma ser o primeiro sintoma, ocorrendo em 60% das vezes, sendo em geral queixa antiga
- O tumor é notado pela paciente ao manusear os seus genitais na sua higiene íntima, relatando ao médico tardiamente

- O sangramento se dá pelo trauma local, determinado pelas manobras higiênicas ou mesmo pela deambulação
- A leucorreia é resultante de necrobiose e infecção de tumor, ocasionando odor característico
- A dor é um dos sintomas menos comuns, encontrada nos tumores mais avançados.

O tempo médio de duração do prurido é de 8,1 anos e a comprovação do tumor em média é de 1,25 ano, ao passo que o da dor é em torno de 6 meses. A demora do diagnóstico desde o primeiro sintoma ao comparecimento à primeira consulta é em torno de 13,8 meses.

Diagnóstico subsidiário

O diagnóstico definitivo do câncer de vulva é feito por análise anatomopatológica da lesão, que deverá ser realizada pela biopsia sob anestesia.[5] O uso de citologia oncótica pelo método de escovação parece promissor, principalmente em mulheres com patologias crônicas da vulva, a fim de se evitarem biopsias repetitivas. Todavia, a biopsia da lesão na vulva ainda é o procedimento padrão para seu diagnóstico.[33]

A vulvoscopia deverá ser realizada para verificar multicentricidade do tumor e observar áreas suspeitas. Com o auxílio do colposcópio com aumento de imagem, e iluminação em foco, escolhe-se a área a ser submetida à biopsia. Os locais suspeitos são magnificados e mais bem visualizados com o pincelamento da região com ácido acético a 5%. Os aspectos preocupantes são aqueles que mostram epitelização anômala, discrômicas, esbranquiçadas, salientes, vascularizações exageradas e exóticas ou irregulares de permeio (forma de cacto).[5]

Outro recurso propedêutico muito empregado é o teste colorimétrico de Collins. Pinta-se a região vulvar com azul de toluidina a 1% (Figura 277.9). Essa substância é um corante vital que se fixa no DNA dos núcleos celulares. Quanto maior a atividade proliferativa, maior a fixação. Aguardam-se 2 a 3 min e descora-se com ácido acético entre 1 e 2%. As áreas que permaneceram azuladas são suspeitas e devem ser biopsiadas. Esse recurso pode gerar diagnósticos falso-positivos, sobretudo em áreas de coceira e na fúrcula, ou quando houver interposição de mucosa.[5] Conforme já relatado, a neoplasia vulvar é quase sempre multicêntrica, exigindo, em várias ocasiões, que se façam biopsias múltiplas.

O câncer de vulva, assim como outras neoplasias malignas, pode disseminar-se localmente ou a distância, caracterizando metástases. Para tanto, deve-se proceder com o estadiamento da doença.

Além dos exames subsidiários para avaliar o estado geral da paciente, devem ser solicitadas citoscopia, retossigmoidoscopia, ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética pélvica na suspeita de doença localmente avançada, e radiografia de tórax e tomografia de tórax, ultrassonografia/tomografia abdominal, na suspeita da doença metastática.[5,34] Eventualmente pode-se solicitar tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*) para esclarecer dúvidas diagnósticas, uma vez que este método é mais sensível para identificar comprometimento linfonodal que os outros métodos de imagem citados.[34]

Figura 277.9 Azul de toluidina em lesão precursora de carcinoma de vulva.

Como veremos adiante, em *Tratamento*, a abordagem do câncer de vulva requer radicalidade cirúrgica. No sentido de se evitarem comorbidades e na individualização das condutas médicas, a literatura traz uma série de marcadores patológicos do câncer de vulva. Podemos citar: p16, p21, p14, p27, ciclina A, ciclina D1, p53, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *transforming growth factor alpha* (TGF-α), *human epidermal growth factor receptor* 2 (HER-2) e *epidermal growth factor receptor* (EGFR), relevantes na patogênese e progressão da doença. Além destes, HPV (*human papillomavirus*), p16, p21, p14, p53, VEGF, CD44v3, CD44v6, CD44v4, CD44v9, CD44v10, HER-2, EGFR, metaloproteinase da matriz (MMP)-12, caspase 3, Bcl-2 e nm23-H1, têm sido correlacionados com a resposta clínica no câncer de vulva.[35] Devido ao número pequeno de pacientes analisadas molecularmente, e na falta da análise multivariada, os estudos não são conclusivos.[36]

Estadiamento da doença

O estadiamento dos tumores é a metodologia pela qual se avalia a extensão da doença neoplásica e nos guia às diversas formas de tratamento. Com o estadiamento da doença podem ser estabelecidas correlações de sobrevida da mesma.

A nomenclatura de classificação TNM (tumor, linfonodos e metástases a distância) é aceita tanto na Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique (FIGO)[37,38] quanto no American Joint Committee on Cancer (AJCC).[39]

O sistema de estadiamento atual para o câncer de vulva foi validado em 2010 quando o novo sistema FIGO 2009 demonstrou significância prognóstica comparado ao sistema anterior estabelecido em 1988.[37–39]

Cabe ressalvar uma única exceção para o estadiamento de câncer de vulva quando tratar-se do melanoma de vulva, pois este deverá ser estadiado segundo os critérios para melanoma de pele e não com o sistema FIGO.

As Tabelas 277.1 a 277.5, a seguir, referem-se ao estadiamento clínico dos tumores da vulva, revisado em 2009 e 2010.

No sistema TNM, o T refere-se ao tumor primário, o N ao comprometimento de linfonodos pela neoplasia e o M à metástase.

Tabela 277.1 Extensão tumoral (T).

AJCC 2010	FIGO 2009	Descrição
TX	–	Tumor primário não pode ser acessado
Tis	*	Carcinoma *in situ*
T1a	IA	Lesão com 2 cm ou menos em tamanho, confinada a vulva ou períneo e invasão estromal de até 1 mm**
T1b	IB	Lesão com 2 cm ou mais em tamanho, confinada a vulva ou períneo ou com invasão estromal maior que 1 mm, em qualquer tamanho
T2***	II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (1/3 distal de uretra ou 1/3 distal de vagina ou envolvimento anal)
T3****	IVA	Tumor de qualquer tamanho com extensão para 2/3 superiores/proximais de uretra, 2/3 superiores/proximais de vagina, mucosa vesical, mucosa retal, ou fixa a ossos pélvicos

Segundo American Joint Committee on Cancer 2010, sétima edição. AJCC = American Joint Committee on Cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique; TNM = tumor, linfonodos regionais e metástases a distância. *O Estádio 0 (Tis) não é mais incluso na FIGO.**A profundidade de invasão é definida como a mensuração do tumor a partir da junção epitélio-estromal da papila dermal adjacente mais superficial até seu ponto mais profundo de invasão. ***FIGO adota a classificação T2/T3, definida como T2 no TNM. ****FIGO usa a classificação T4, definida como T3 no TNM.

Tabela 277.2 Extensão dos linfonodos locais.

AJCC 2010	FIGO 2009	Descrição
NX	–	Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0	–	Sem metástases para linfonodos regionais
N1	–	Um ou dois linfonodos regionais acometidos
N1a	IIIA	Um ou dois linfonodos regionais com metástase menor que 5 mm
N1b	IIIA	Um linfonodo regional com metástase igual ou maior que 5 mm
N2a	IIIB	Três ou mais linfonodos regionais com metástase menor que 5 mm
N2b	IIIB	Dois ou mais linfonodos regionais com metástase igual ou maior que 5 mm
N2 c	IIIC	Metástase linfonodal com disseminação extracapsular
N3	IVA	Metástase linfonodal regional com fixação ou ulceração

Segundo American Joint Committee on Cancer 2010, sétima edição.

Tabela 277.3 Metástase a distância.

AJCC 2010	FIGO 2009	Descrição
M0	–	Sem metástases a distância
M1	IVB	Metástases a distância, incluindo para linfonodos pélvicos

Segundo American Joint Committee on Cancer 2010, sétima edição.

Tabela 277.4 Grupamentos de estádios clínicos FIGO 2009.*

FIGO 2009	Descrição
I	Tumor confinado à vulva, sem comprometimento linfonodal ou metástases a distância
IA	Lesão com 2 cm ou menos em tamanho, confinada a vulva ou períneo e invasão estromal de até 1 mm, sem comprometimento linfonodal ou metástases a distância
IB	Lesão com 2 cm ou mais em tamanho, confinada a vulva ou períneo ou com invasão estromal maior que 1 mm, sem comprometimento linfonodal ou metástases a distância
II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (1/3 distal de uretra ou 1/3 distal de vagina ou envolvimento anal
III	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (1/3 distal de uretra ou 1/3 distal de vagina ou envolvimento anal, com linfonodos inguinofemorais acometidos por metástases
IIIA	(i) metástases = 5 mm para 1 linfonodo regional (ii) metástases para 1 a 2 linfonodos regionais, < 5 mm
IIIB	(i) 2 ou mais linfonodos com metástases = 5 mm (ii) 3 ou mais linfonodos com metástases < 5 mm
IIIC	Metástase linfonodal com disseminação extracapsular
IV	Tumor com invasão regional de 2/3 superiores de uretra, 2/3 superiores de vagina, ou metástases a distância
IVA	(i) tumor invade a mucosa uretral, vaginal superior, mucosa retal, mucosa ou fixa a ossos pélvicos (ii) Metástase linfonodal regional com fixação ou ulceração
IVB	Metástases a distância, incluindo para linfonodos pélvicos

*A classificação FIGO é a mais aceita internacionalmente.

Fatores prognósticos e sobrevida da doença

O câncer de vulva tem alta curabilidade quando diagnosticado em estádios clínicos iniciais.

A sobrevida da doença depende de diversos fatores, como tipo histológico, grau de diferenciação celular, invasão tumoral, embolização capilar-linfática, expressão de oncogenes, genes de supressão tumoral, estadiamento da doença, acesso a terapêutica eficaz, entre outros. No entanto, o principal fator de sobrevida do câncer de vulva está associado ao estado de envolvimento linfonodal inguinal.

Tabela 277.5 Estádio Clínico AJCC 2010.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0

IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1,T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2	N2c	M0
IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Segundo American Joint Committee on Cancer 2010, sétima edição.

Na doença inicial, sem envolvimento de linfonodos inguinais, a sobrevida global da doença em 5 anos é de 90%, caindo para 50 a 60% com o envolvimento de linfonodos inguinais.[40]

Aproximadamente 30% dos tumores operáveis apresentam envolvimento linfonodal pela doença. O diâmetro da lesão primária e o envolvimento linfonodal pela doença são as variáveis de maior importância prognóstica para carcinoma de vulva.

Pacientes com linfonodos inguinais negativos e lesão primária menor que 2 cm em sua maior extensão têm sobrevida global em 5 anos de 98%. Pacientes com três ou mais linfonodos unilaterais positivos ou dois ou mais bilaterais, qualquer que seja o tamanho da lesão primária, têm 29% de sobrevida em 5 anos.[40]

Tratamento

O tratamento de eleição no câncer invasivo da vulva universalmente consagrado é o cirúrgico.[41–45] Nos parágrafos seguintes, vão ser discutidas estratégias de tratamento para o carcinoma epidermoide de vulva, excluindo-se outros tipos histológicos.

Não há esquema rígido de tratamento para todos os casos. As limitações dependem de fatores orgânicos, inclusive da negativa da paciente a se submeter a uma cirurgia mutilante e deformante.

A técnica operatória segue os princípios básicos de cirurgia oncológica. O esvaziamento linfonodal, quando indicado, deve ser realizado obedecendo ao sentido cefalocaudal, contrário à direção de drenagem linfática (Figura 277.10). Recomendam-se margens de segurança amplas em lateralidade e profundidade.[41–45]

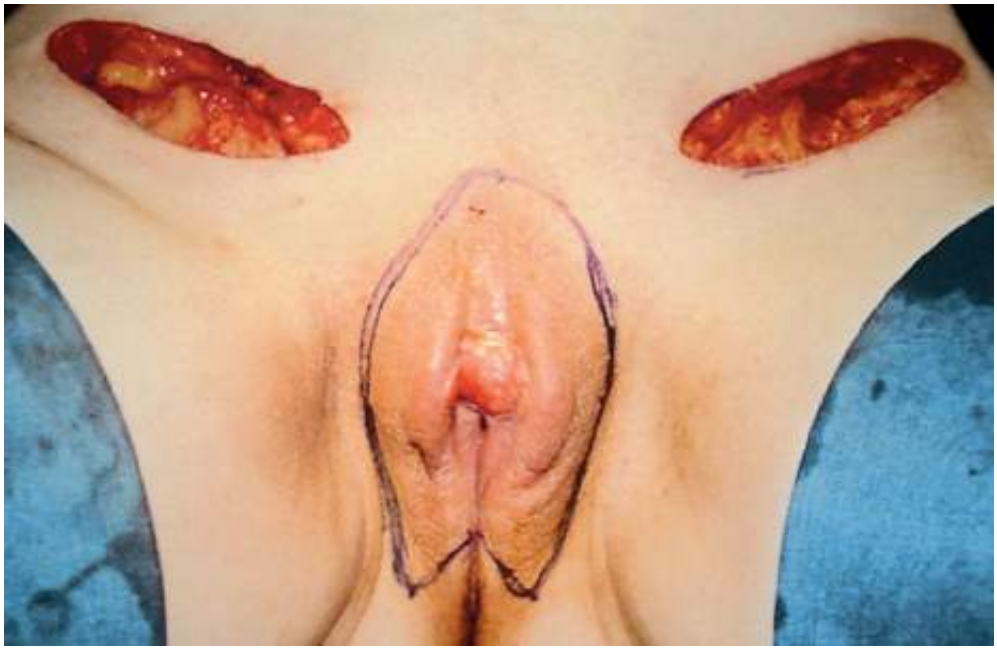

Figura 277.10 Incisão tripla para linfadenectomia bilateral.

Tratamento cirúrgico

Linfonodo sentinela

Devido à alta morbidade da dissecção dos linfonodos inguinais no carcinoma de vulva, é de extrema importância a determinação de seu comprometimento da doença, a fim de determinar a necessidade de sua dissecção.[46]

O procedimento do linfonodo sentinela é eficaz como fator preditivo do estado dos linfonodos inguinofemorais em estádios iniciais do carcinoma de vulva.

De Hullu *et al.* demonstraram que a técnica do linfonodo sentinela em carcinoma de vulva é altamente acurada, sendo capaz de detectar 100% dos casos linfonodos negativos (zero caso de falso-negativo) e sensibilidade de 93%.[46] Nesse estudo foram analisadas 59 pacientes, com 107 dissecções inguinais, identificando o linfonodo sentinela em 95 (89%) com o total de 139 linfonodos sentinelas (1,5 linfonodo sentinela por paciente).

Todos os linfonodos sentinelas eram "quentes" para a injeção do radiocoloide intradérmico, todavia, apenas 60% coraram-se com a injeção do corante de padrão azul. Por essa razão, em vulva, deve-se evitar o uso de corante azul prevenindo complicações locais, como reações alérgicas, coloração permanente e leitura falsa.[46]

Sessenta e seis por cento das pacientes estudadas por De Hullu eram linfonodo-negativas. Esses valores estão de acordo com a literatura, por se tratar de doença inicial precoce. Nesse caso, a dissecção linfonodal poderia ter sido evitada em dois terços das pacientes.

Técnica cirúrgica

Preconizam-se os seguintes tipos de cirurgia para a paciente portadora do câncer de vulva: ressecção ampla da lesão (skinectomia, tumorectomia) (Figuras 277.11 e 277.12); vulvectomia (Figura 277.13) simples; vulvectomia radical; vulvectomia suprarradical.[41–45]

A escolha do tipo de cirurgia é individual.

A ressecção da lesão na exérese do tumor deve ser ampla, com boa margem de segurança, tanto em termos de lateralidade como de profundidade. Considera-se que, em nível de lateralidade, deve-se guardar um limite de 2 cm a partir das bordas do tumor. No que tange à profundidade, o limite para os casos em que esteja indicado esse tipo de cirurgia é o tecido gorduroso. A peça cirúrgica deve ser submetida a cortes semisseriados para comprovação do diagnóstico. Caso haja indicação, complementa-se a cirurgia em segundo tempo, procedendo-se à linfadenectomia inguinal superficial e profunda (ver *Linfonodo sentinela,* anteriormente).

Figura 277.11 Exérese de lesão.

Figura 277.12 Vulvectomia superficial (skinectomia).

Figura 277.13 Vulvectomia.

A vulvectomia simples compreende a ressecção dos grandes e pequenos lábios, região clitoridiana e ressecção interna da região vestibular, e retirada do coxim gorduroso até a aponeurose subjacente.

A vulvectomia radical compreende ablação da vulva, desde a região pubiana, sulcos genitofemorais e posteriormente do períneo, contornando o ânus sob forma de W. Medialmente, abrange o vestíbulo vaginal preservando o meato urinário, se não estiver comprometido pelo tumor. A linfadenectomia inguinal superficial e profunda, bilateral, faz parte desse procedimento cirúrgico, mas sua indicação nos dias atuais é precedida pela avaliação do linfonodo sentinela.

A vulvectomia suprarradical compreende os passos da vulvectomia radical, associados ao esvaziamento linfonodal pélvico bilateral. Essa linfadenectomia é realizada por secções de musculatura e aponeurose do músculo oblíquo externo, bem como exposição dos vasos ilíacos sem a abertura da cavidade peritoneal (Figura 277.14). O

limite superior dessa dissecção é o cruzamento de ureter sobre os vasos ilíacos interno e externos, seguindo para a fossa obturadora com o seu esvaziamento linfonodal. A peça operatória é dividida em setores ilíacos primitivo, externo e interno e fossa obturadora. O resultado desses dados permite melhor avaliação prognóstica. Suas indicações ainda constituem motivos de controvérsia.

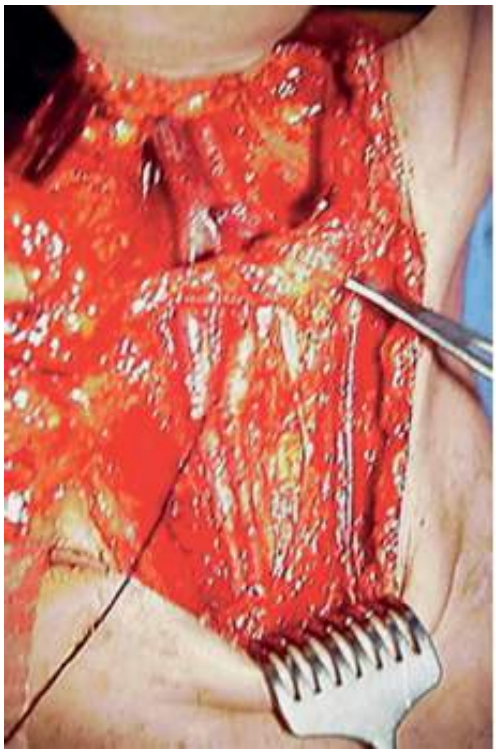

Figura 277.14 Linfadenectomias inguinofemoral e ilíaca.

É necessário haver uniformização da nomenclatura cirúrgica, considerando-se como vulvectomia radical a extirpação ampla da vulva, com linfadenectomia inguinal superficial e profunda. Quando a dissecção linfonodal incluir também as cadeias pélvicas, trata-se de vulvectomia suprarradical.

No microinvasivo até 1 mm (invasão estromal) não há necessidade da linfadenectomia inguinal superficial e profunda.

Tratamento ideal

Excisão ampla. A vulvectomia com linfadenectomia superficial estará indicada na invasão do estroma acima de 1 mm. Essa indicação no microinvasivo baseia-se na recidiva local precoce que pode ocorrer ou mesmo a metastatização locorregional que costuma acontecer. Segundo Sedlis, devem-se levar em consideração a espessura e o volume da lesão, ou seja, somente nas pacientes com tumores acima de 5 mm de espessura é que estaria indicada a linfadenectomia inguinal superficial e profunda.[19] A linfadenectomia ilíaca estaria indicada nas pacientes com tumores maiores que 5 cm de diâmetro, linfonodos palpáveis e clinicamente tomados, envolvimento clitoriano e infiltração vascular linfática ou radioterapia pélvica. Não se faz exame de congelação do linfonodo de Cloquet, como preconiza DiSaia.[28] Prefere-se ter como base o exame de todos os linfonodos profundos. Se positivos, realiza-se linfadenectomia. A cirurgia é ampla e muitas vezes opta-se por sua divisão em dois turnos operatórios, em que no primeiro faz-se o tratamento do tumor primário pela vulvectomia e, no segundo, das metástases, realizando-se linfadenectomia.

Nos tumores unilaterais, que não atingem a linha média, efetua-se linfadenectomia homolateral. Ao se constatarem, à congelação ou mesmo em exame anatomopatológico definitivo, linfonodos comprometidos, efetua-se linfadenectomia contralateral. Essa conduta baseia-se no fato de não se encontrarem linfonodos contralaterais comprometidos, caso os homolaterais não estivessem assim. Na evidência do comprometimento homolateral, o contralateral ocorre em 17% e nos tumores de localização central são realizadas linfadenectomias inguinal superficial e profunda bilateral.[28]

Tem-se dedicado particular atenção à profilaxia da trombose venosa profunda, em virtude da maior probabilidade de ocorrência dessa eventualidade dentre as pacientes submetidas a vulvectomias, correlacionada com

a idade, em geral, avançada, e a outras intercorrências clínicas. Constata-se que, por meio desse procedimento, o próprio retalho cirúrgico adquire melhor perfusão em razão das propriedades anti-inflamatórias, quando usada heparina de baixo peso molecular (enoxaparina, 60 a 80 mg/dia).

No transoperatório devem-se observar todos os cuidados inerentes à cirurgia oncológica, quase sempre ampla e com grandes dissecções. Assim, os retalhos cutâneos deverão ser manuseados digitalmente com delicadeza, evitando apreensão com pinças para evitar traumatismos locais.

As margens da dissecção devem ser bem delimitadas, pois com frequência a paciente é idosa e a perfusão está prejudicada. A hemostasia deve ser rigorosa. Para reconstrução da ferida operatória procura-se diminuir a tensão no fechamento da sua borda, com o intuito de evitar a ocorrência de hipoperfusão resultante do deslocamento dos retalhos e do trofismo cutâneo próprio da faixa etária das pacientes.

Em outras oportunidades pode-se manter a porção central com espaço aberto, evitando-se tensão.

O tipo de incisão foi sendo modificado com a evolução dos anos. As cirurgias iniciais eram feitas com a clássica incisão de Ruprecht-Kerr. Em 1954, Way descreveu a clássica incisão, chamada de *butterfly*, que envolvia uma retirada ampla de pele da região inguinal e acima do monte de Vênus. Pequenas modificações dessa técnica foram feitas por Abtibol e Morley, preservando o monte de Vênus.[22] Byron *et al.* utilizaram incisões inguinais separadas para exérese linfonodal, mantendo uma parte de pele para melhor fechamento da incisão e recuperação mais rápida.[32] Uma questão levantada foi a possibilidade de recidiva tumoral em linfáticos dessa ponte de pele. Hacker *et al.* relataram 100 pacientes tratadas com essa técnica nos estádios clínicos (EC) I, II e III e em apenas duas delas houve recorrência nessa porção.[33] Ambas as pacientes apresentavam linfonodos dessa região comprometidos.

No pós-operatório segue-se uma série de normas rígidas para evitar complicações imediatas. A paciente precisa manter repouso absoluto e sondagem vesical contínua até a fixação definitiva dos retalhos vulvares. São instituídas dietas sem resíduos e utilização de medicação obstipante. Mantém-se a drenagem tubular contínua com dreno siliconizado a vácuo, observando atentamente sua permeabilidade. Sua retirada está condicionada à drenagem inferior a 30 mℓ de secreção serosa em 24 h e à fixação de retalhos dissecados.

A higiene local deve ser feita com soro fisiológico, evitando-se sempre soluções alcoólicas. Apesar de todos esses cuidados, é comum haver epiteliose, necrose, deiscência e infecção do leito operatório. Atualmente utiliza-se a reconstrução plástica com retalho miocutâneo obtido pela rotação do músculo grácil com um pedículo composto da artéria e veia circunflexa medial do fêmur (Figura 277.15). Esse procedimento proporciona melhor recuperação e reduz o tempo de internação. São feitos também retalhos dermogordurosos, principalmente laterais ou posteriores (romboide), com deslizamento destes e sutura sem tensão da pele. No pós-operatório imediato deve-se manter a paciente com os joelhos afastados para evitar obstrução dos pedículos dos retalhos miocutâneos por compressão na região femoral. Com esses cuidados e procedimentos os resultados funcionais são melhores, com a diminuição da fibrose e da possibilidade de formação dos linfedemas tardios.

Tratamento multidisciplinar

Em pacientes com estádio clínico 0 (Tis N0 M0), a sobrevida em 5 anos aproxima-se de 100% após vulvectomia simples, embora esse procedimento seja raramente indicado nesses casos, sendo preferíveis procedimentos cirúrgicos mais limitados, como a excisão ampla, os quais produzem resultados de sobrevida semelhantes.[41–45]

Em pacientes com estádio clínico I (T1 N0 M0), a vulvectomia radical está associada a índices de sobrevida em 5 anos acima de 90%.[41–45] Para lesões microinvasivas, menores que 1 mm, não associadas a distrofia grave, é admitida a excisão ampla sem a dissecção linfonodal. Para todos os outros casos do estádio I, recomenda-se vulvectomia radical com linfadenectomia unilateral.[41,43] São ainda admitidas cirurgias com maior radicalidade e com menor radicalidade, em caso de linfonodo sentinela negativo. A radioterapia paliativa pode ser indicada em pacientes sem *performance* cirúrgica ou que não aceitem o procedimento cirúrgico radical. A dissecção dos linfonodos inguinais é a principal causa de comorbidades pós-operatórias (linfedema crônico, linfocele, infecções, deiscência).

Figura 277.15 **A.** Reconstrução plástica com retalho miocutâneo do músculo grácil (campo cirúrgico). **B.** Reconstrução plástica com retalho miocutâneo de músculo grácil (pós-operatório).

Em um estudo randomizado, mulheres portadoras de cancer de vulva localizado, com linfonodos clinicamente negativos, foram randomizadas a receber vulvectomia radical seguida de radioterapia inguinal ou dissecção inguinal (seguida de radioterapia se linfonodos positives na patologia). O estudo teve que ser interrompido após o recrutamento de um grupo de pacientes, pois as pacientes do grupo da radioterapia exclusiva apresentaram piores resultados. Quase 20% das pacientes do grupo de radioterapia exclusiva tiveram recidiva inguinal em comparação a nenhum caso de recidiva inguinal no grupo dissecado. A mortalidade doença-específica não foi significativa entre os grupos, entretanto houve 4 vezes mais mortes relacionadas com o câncer no grupo da radioterapia exclusiva.[47,48]

Em tumores EC II (T2 N0 M0), a vulvectomia radical e a dissecção bilateral de linfonodos inguinais e femorais com margens cirúrgicas livres são as terapias padrão, com índices de sobrevida em 5 anos de 80 a 90%.[41–45] Vale lembrar que a indicação da linfadenectomia depende da positividade do linfonodo sentinela. As margens de segurança para o procedimento cirúrgico são de 10 mm, sendo necessária radioterapia adjuvante com margens menores ou iguais a 8 mm.

Em pacientes T3 N0 M0 e T1-3 N1 M0 preconiza-se a vulvectomia radical, enquanto a dissecção bilateral de linfonodos inguinais e femorais são os tratamentos padrão; todavia a sobrevida da doença depende de seu envolvimento linfonodal. Mesmo quando procedimentos extremamente radicais, como a exenteração pélvica, são praticados, a sobrevida em 5 anos gira em torno de 76% para as pacientes sem comprometimento linfonodal *versus* 40% para aquelas com linfonodos acometidos.

A radioterapia adjuvante é indicada em pacientes com lesões primárias extensas e margens exíguas ou outros fatores de mau prognóstico, como embolização linfática pelo tumor. Outras terapias aceitáveis são a quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvantes.[49]

Assim como nos outros estádios clínicos, em pacientes incapazes de tolerar a agressividade cirúrgica ou que se negam a submeter-se a ela, a radioterapia tem demonstrado bons resultados; nesses casos, recomenda-se quimioterapia concomitante.[50,51]

Em pacientes com estádio clínico IVA as opções de tratamento dependem da extensão da doença, podendo ser indicadas vulvectomia radical com exenteração pélvica, radioterapia adjuvante e neoadjuvância com quimioterapia e/ou radioterapia.

Para as pacientes com estádio clínico IVB ou doença recorrente não existe tratamento padrão, e participação das pacientes em ensaios clínicos é recomendável.

Tratamento sistêmico

As drogas quimioterápicas mais frequentemente relatadas em estudos clínicos que possuem ação no câncer de

vulva são as platinas,[52] os taxanos,[53] fluoruracila,[54] bleomicina,[55] mitomicina,[56] doxorrubicina.[57] Muitos resultados são extrapolados de estudos envolvendo o câncer de colo uterino, que embora possam ter alguns fatores etiológicos e patológicos semelhantes, trata-se de doenças distintas.

Tendo em vista a raridade da doença e o número pequeno de casos relatados na maioria dos estudos envolvendo a quimioterapia no câncer de vulva, temos dificuldade em encontrar estudos fase III.

A partir do melhor conhecimento molecular da doença, assim como em outras neoplasias malignas, podemos observar o aparecimento de estudos que incluem uma classe de drogas antineoplásicas, as chamadas terapias-alvo, como é o caso de estudo fase II publicado pelo instituto Dana-Farber, nos EUA. Nesse estudo as pacientes foram randomizadas a receber erlotinibe, realizou-se a análise EGFR (*epidermal growth factor receptor*) nos tumores de vulva pelos métodos de imuno-histoquímica, hibridização *in situ* (FISH) e da análise de mutação. Embora com resultados promissores, as toxicidades observadas nesta terapia não foram desprezíveis.[58]

Prevenção da doença | Vacina contra papilomavírus humano

Como foi descrito anteriormente, a incidência de neoplasia intraepitelial da vulva e do trato anogenital tem aumentado nas últimas décadas.

O HPV é responsável pela maioria das doenças sexualmente transmissíveis nos EUA. Por ano, 6,2 milhões de americanos sexualmente ativos são infectados pelo HPV genital. Mais da metade dos americanos sexualmente ativos vão se infectar com o vírus ao longo de suas vidas.[59]

Em um estudo publicado recentemente por Fehr *et al.*, 433 mulheres diagnosticadas com neoplasia intracelular do trato anogenital (vulva, vagina e perianal) de alto grau (NI-2 e NI-3) foram seguidas por um período de 69,9 meses.[60] Nesse grupo de pacientes, 75,3% tinham o diagnóstico de NIV 3; 17,2% de NIV 2; e demais neoplasias intracelulares de vagina e pele perianal.

Apesar da terapia adequada na abordagem inicial das lesões intraepiteliais, 32,8% das pacientes apresentaram doença recidivante em 1 ano da terapia inicial e 14,4% apresentaram múltiplas recorrências. A progressão da doença à lesão invasiva ocorreu em 3,8% das pacientes em um tempo mediano de 7,9 anos.[59]

Os dados obtidos deste estudo são assustadores pela cronicidade da doença e pelo risco elevado de desenvolvimento da doença invasiva apesar de múltiplos tratamentos.[59]

Desde junho de 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou nos EUA o uso de uma vacina para prevenir a infecção de quatro tipos de HPV. Dois dos tipos de HPV em alvo pela vacina são o HPV-16 e HPV-18, responsáveis por 70% dos casos de câncer do colo uterino, vagina e ânus, e 30 a 40% dos casos de câncer de vulva, pênis e orofaringe. Os outros dois tipos de HPV, o HPV-6 e o HPV-11, causam aproximadamente 90% das verrugas genitais.

A vacina quadrivalente é fabricada pelo Laboratório Merck & Co., Inc., cujo nome comercial é Gardasil®.

O Gardasil® é uma vacina de vírus atenuado aprovada para o uso em mulheres entre 9 e 26 anos de idade. Deverão ser administradas três doses no período de 6 meses para a imunização. A vacina não imuniza indivíduos que tenham tido contágio anterior viral.[59]

A eficácia da vacina quadrivalente para evitar a neoplasia intracelular em vulva e vagina foi testada em 18.150 mulheres americanas, europeias e asiáticas. As mulheres tinham entre 16 e 26 anos de idade e foram randomizadas para receber a vacina quadrivalente ou placebo. Houve 100% de eficácia na prevenção de NIV, dois terços relacionadas com os HPV-16 e 18 após um período de 2 anos.[59]

Capítulo 278

Doença Trofoblástica Gestacional

Sue Yazaki Sun, Fernanda Couto Fernandes, Roney Cesar Signorini Filho e Renato Teixeira Souza

Doença trofoblástica gestacional

Epidemiologia e características da doença trofoblástica gestacional

Doença trofoblástica gestacional (DTG) inclui um grupo de alterações trofoblásticas (Tabela 278.1) que diferem entre si na histologia, na genética e no comportamento agressivo com diferentes possibilidades de regressão, invasão, metástase e recorrência.[1,2]

Mola hidatiforme completa (MHC) é uma gestação anembrionada. Nela o tecido trofoblástico é caracterizado por aumento anormal das vilosidades, com vilos coriônicos hidrópicos (vesiculares), edemaciados e com intensa proliferação trofoblástica. Esta descrição "clássica" da degeneração hidrópica gerando o aspecto de "cacho de uva" é observada na mola completa no segundo trimestre de gravidez.[3,4]

Tabela 278.1 Classificação modificada da doença trofoblástica gestacional.

Doença trofoblástica gestacional	Molas hidatiformes
	Completa
	Parcial
Neoplasia trofoblástica gestacional	Mola invasora
	Coriocarcinoma
	Tumor trofoblástico do sítio placentário
	Tumor trofoblástico epitelioide

A mola completa contém somente genes paternos, tratando-se portanto, de gravidez de origem androgenética. O cariótipo é 46,XX ou 46,XY.[3,4]

A mola parcial é tipicamente triploide, 69,XXX ou 69,XXY, com material genético excedente de origem paterna.[3,4] O feto está presente, porém com anomalias (Tabela 278.2).

Apresentações clínicas da doença trofoblástica gestacional

Com a maior acessibilidade à ultrassonografia pélvica em fases precoces da gestação, seja na avaliação de rotina ou de sangramento vaginal do primeiro trimestre, a apresentação clínica típica da gravidez molar apresentou mudanças consideráveis nos últimos 20 anos. A maioria dos casos manifesta-se clínica e ultrassonograficamente como gravidez precoce inviável ou abortamento evitável – manutenção de sintomas de gravidez apesar do sangramento e colo impérvio. Os sinais e sintomas apresentados a seguir, típicos, estão presentes apenas após 10 semanas de gravidez.

Tabela 278.2 Características das molas completas (MHC) e parcial (MHP).

Característica	MHC	MHP
Proliferação trofoblástica	Difusa	Focal
Vilos irregulares, pseudoinclusões arredondadas	Raros	Comuns
Atipia trofoblástica	Proeminente	Rara
Cisternas	Frequentes	Alguns vilos
Projeções polipoides	Comuns	Raras
Elementos fetais	Ausente	Presente
Cariorrexe	Comum e intensa	Ausente/discreta
Tamanho do útero	Maior que o esperado para idade gestacional	Igual ao esperado para idade gestacional
Imuno-histoquímica	Ausência de p57 e PHLDA2	Presença de p57 e PHLDA2
Cariótipo	Geralmente 46, XX, uniparental paterno	Geralmente triploide, biparental

▸ **Sangramento vaginal.** É o sinal mais comum da gestação molar e acomete de 89 a 97% das pacientes com mola completa. Classicamente inicia-se em torno da oitava semana, proveniente da disrupção dos vasos maternos pelo vilo coriônico, separando-o da decídua e ocasionando cisternas de sangue que se exteriorizam com o aspecto de sangue escuro tipo "borra de café".

▸ **Útero aumentado para a idade gestacional.** A palpação do útero com dimensões maiores que a esperada para a idade gestacional aparece em 51% das molas completas. De 38 a 46% dos casos, o útero apresentava-se 4 semanas maior que o esperado. Nos casos de mola parcial, apenas 11% dos casos apresentam-se com essa disparidade. O diagnóstico diferencial dessa discordância poderia ser erro de data em gestação normal, gestações múltiplas, miomatose uterina ou tumores anexiais. Os sinais a seguir relacionam-se com níveis elevados de β-hCG e volume uterino aumentado:

- Cistos tecaluteínicos: são consequência da hiperestimulação ovariana pelo hCG e regridem após a queda do mesmo
- Pré-eclâmpsia: complicação encontrada em 12 a 27% das pacientes. Convulsões eclâmpticas são raras

▸ **Hiperêmese gravídica (HG).** Pacientes com HG requerendo terapia medicamentosa variam de 20 a 26% dos casos de gestações molares. Poucos casos necessitam de internações devido a complicações como distúrbio hidreletrolítico.

▸ **Hipertireoidismo.** Hipertireoidismo com repercussões clínicas é observado em 7% das pacientes. A função tireoidiana deve ser avaliada no atendimento da paciente com doença trofoblástica gestacional, pois eventual crise tireotóxica necessita ser precocemente identificada e tratada para não agregar morbidade a esse grupo de pacientes.

▸ **Insuficiência respiratória.** A embolização trofoblástica culmina em um quadro de emergência respiratória, podendo a paciente apresentar taquicardia, taquipneia, ansiedade, confusão mental, hipotensão ou sinais de hipoxemia. O suporte cardiorrespiratório deve ser imediatamente instituído e os diagnósticos diferenciais como insuficiência cardíaca congestiva devido ao hipertireoidismo ou choque hipovolêmico à custa do sangramento vaginal devem ser afastados.

Diagnóstico da doença trofoblástica gestacional

Os elementos para diagnóstico da gravidez molar são: quadro clínico, exame físico, teste de gravidez positivo, ultrassonografia e exame histopatológico. A gonadotrofina coriônica (hCG) é uma glicoproteína produzida pelo sinciciotrofoblasto que possui duas subunidades: a alfa, semelhante às moléculas de TSH, FSH e LH e a beta, que a diferencia.[5] O diagnóstico de gravidez pode ser feito com teste qualitativo de b-hCG em amostra de urina. Entretanto, ressaltamos que quando há a suspeita de doença trofoblástica, a dosagem quantitativa de b-hCG

plasmático deve ser solicitada na admissão da paciente, pois o valor pré-esvaziamento tem valor prognóstico importante na DTG.[5]

A ultrassonografia é o exame de imagem de escolha para o diagnóstico de mola hidatiforme. A imagem clássica da MHC é representada por um conjunto de pequenas áreas anecoicas, variando de 1 a 10 mm de diâmetro, representando os numerosos vilos hidrópicos que são típicos a partir da 10ª-12ª semana de atraso menstrual (Figura 278.1).[5] O diagnóstico mais precoce, felizmente cada vez mais rotineiro, mostra achados inespecíficos, confundindo com imagem de aborto incompleto.[5]

A mola hidatiforme parcial (MHP) apresenta-se na ultrassonografia com placenta grande em relação à cavidade uterina, presença de feto ou embrião, que pode estar vivo ou em óbito devido a malformações em decorrência do cariótipo triploide. Em grande parte dos casos observa-se apenas a cavidade uterina contendo saco gestacional vazio, com aspecto alongado. O diagnóstico histológico confirma a natureza molar da gestação.

Na avaliação dopplervelocimétrica, observamos maior fluxo sistólico e diastólico das artérias uterinas, devido ao aumento de fluxo sanguíneo e à diminuição da resistência do território uterino/placentário ocasionado pela implantação anormal do cito-sinciciotrofoblasto.

O quadro clínico da mola hidatiforme completa pode confundir-se com aborto evitável em estágios precoces de gravidez ao apresentar-se com sintomas de gravidez e colo uterino impérvio e a mola hidatiforme parcial com aborto retido devido a poucos sintomas e discreto sangramento. Por isso salientamos a importância da ultrassonografia nos sangramentos de primeiro trimestre de gravidez. Ademais, caso não haja o anatomopatológico do produto de um quadro tido como abortamento, recomenda-se a solicitação de b-hCG após 6 semanas da curetagem.

Oncogenética e imuno-histoquímica na doença trofoblástica gestacional

Diversos trabalhos utilizando técnicas de biologia molecular e estudo imuno-histoquímico têm sido realizados para diferentes oncogenes, genes supressores de tumor, fatores de crescimento e de apoptose (nm23-H1, gene supressor de metástase, EGF, TGF-α, Ki-67, M30, ciclina-E, mdm, CHMS-1, TNF-α, Fas/*Fas ligand*, p21, p53, c-erb B-2, survinina, TRAIL-R1, MMP-1 e MMP-2)[6,7] no intuito de encontrarem marcadores que possam ser capazes de predizer a transformação maligna da mola hidatiforme, o que possibilitaria, entre outros benefícios, reduzir o tempo de seguimento pós-molar e aumentar a assiduidade das pacientes a esse seguimento.

A expressão dos p53, c-erb B-2, bcl-2 e p21 é mais acentuada na MHC que na mola parcial e placenta normal.[5]

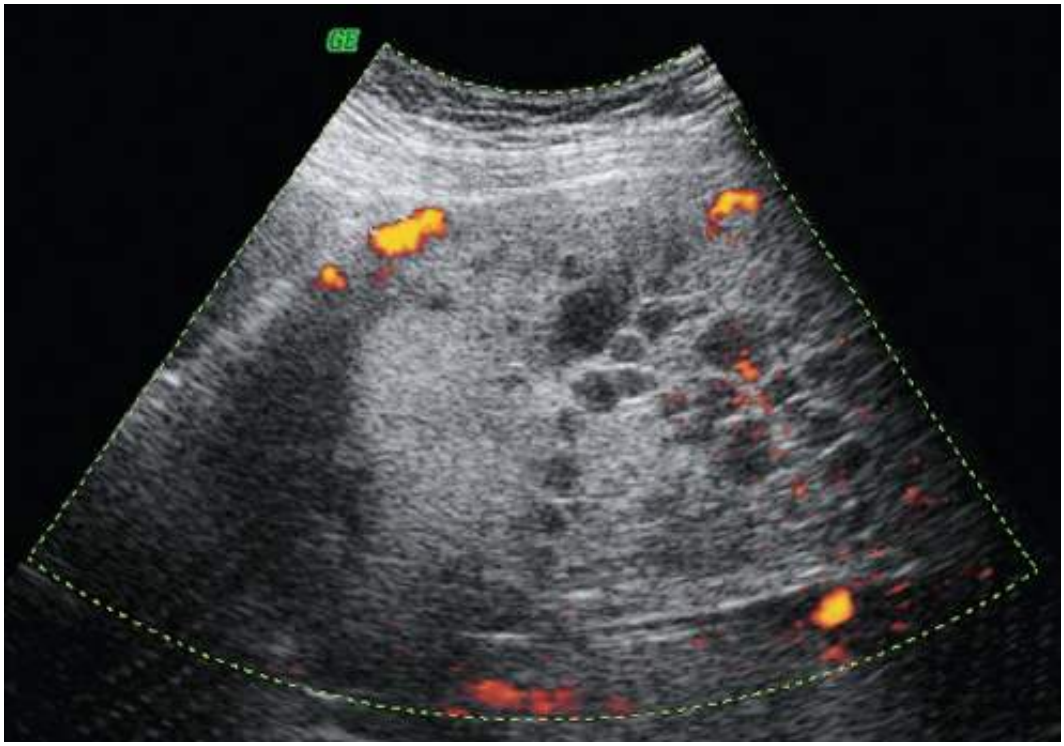

Figura 278.1 Ultrassonografia de mola hidatiforme completa.

Apesar de observarmos padrões correlatos de expressão de alguns marcadores na MHC, MHP e na neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), não há, infelizmente, marcador que possa surpreender, de modo objetivo e claro, o aparecimento da transformação maligna trofoblástica.

Não obstante, alguns desses recursos são úteis na diferenciação entre os diferentes tipos histológicos da DTG.

Conduta na doença trofoblástica gestacional

Abordagem da doença trofoblástica gestacional

A paciente com quadro clínico de gestação molar deve receber uma avaliação cuidadosa acerca de eventuais complicações como anemia, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo e insuficiência respiratória.[5,8]

Preconiza-se que a paciente tenha: dosagem plasmática pré-esvaziamento do β-hCG, hemograma completo, exames de função hepática e tireoidiana e tipagem sanguínea.

O procedimento de esvaziamento uterino deve ser, de preferência, a aspiração manual com cânula intrauterina (AMIU) ou o método de vácuo-aspiração elétrica, uma vez que há maior risco de complicações (perfuração uterina e/ou síndrome de Asherman – sinequias uterinas) quando realizada curetagem convencional. O uso de misoprostol está reservado para casos em que há presença de feto. Quando o colo uterino não permite a introdução da cânula aspirativa, realiza-se uma dilatação cervical com velas de Hegar até número 10 ou 12.[5,8] A infusão de ocitocina durante a indução anestésica auxilia a involução uterina, aumentando o tônus uterino, evitando perfurações uterinas e diminui a perda sanguínea. O seu uso não está associado a maiores índices de doença persistente ou doença metastática.[8]

Em pacientes com prole constituída, principalmente naquelas com idade acima de 40 anos, a histerectomia com a gestação molar *in situ* pode ser oferecida como opção ao esvaziamento, eliminando o risco de invasão local apesar de não prevenir doença metastática.[5] Enfatiza-se que a paciente deverá realizar, inevitavelmente, o *follow-up* com dosagens de beta-hCG.

A checagem da tipagem sanguínea é de extrema importância, pois o trofoblasto de pacientes Rh negativas expressa o antígeno D, sendo, portanto, indicada a administração da imunoglobulina anti-D como profilaxia da aloimunização Rh.

O uso de quimioterapia profilática no momento do esvaziamento molar permanece um tópico controverso. Vários autores relatam que a quimioprofilaxia diminui o risco de progressão da doença trofoblástica persistente, principalmente no grupo de pacientes categorizadas como de alto risco. Entretanto, ressaltamos que o uso da profilaxia não impacta na mortalidade e que as pacientes que evoluíram com doença persistente e utilizaram esquemas de profilaxia necessitaram de mais ciclos terapêuticos de quimioterápicos para atingir a remissão. O risco de quimiorresistência e os efeitos colaterais dessas medicações trazem à tona a discussão sobre sua aplicabilidade.[8] Parece admissível realizá-la naquelas pacientes de alto risco em localidades onde a dosagem de b-hCG para o seguimento não está disponível, inviabilizando o adequado acompanhamento pós-molar. A dose proposta é de 50 mg/m^2 de metotrexato ou de 1,25 mg/m^2 de actinomicina-D.[9]

Seguimento pós-molar

Após o tratamento inicial da mola hidatiforme (esvaziamento ou, em alguns casos, histerectomia) a paciente deverá ser sistematicamente acompanhada com dosagens seriadas de b-hCG plasmático com o objetivo de diagnosticar precocemente o desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional, que ocorre em aproximadamente 20% dos casos de MHC e 5% de MHP.

O monitoramento pós-molar se faz com consultas ambulatoriais em que a paciente é inquerida sobre persistência, remissão ou aparecimento de sintomas ou sinais clínicos como: sangramento vaginal, taquicardia/palpitação, hipotensão, falta de ar, hemoptise, cefaleia, alterações neurológicas etc. Além disso, é orientada sobre a importância da anticoncepção e de seus retornos regulares ao Centro de Referência para dosagens consecutivas do β-hCG. O acompanhamento da regressão dos títulos de β-hCG é preconizado da seguinte forma:

- β-hCG semanal imediatamente após o esvaziamento ou histerectomia até 2 valores indetectáveis
- 2 dosagens de β-hCG com intervalo quinzenal
- Dosagens mensais por 6 meses, a partir do 1º β-hCG indetectável.

Os casos de β-hCG baixo e persistentemente positivo devem ser acompanhados com muita cautela e atenção, pois podem configurar três situações distintas como DTG quiescente, NTG com baixos níveis de β-hCG ou casos de falso-positivo, também chamado de β-hCG "fantasma". A falso-positividade pode ser devido à presença de anticorpos heterofílicos nas amostras séricas. Para determinar a veracidade da persistência da DTG nesses casos, pode ser realizada a pesquisa de gonadotrofina na urina ou até mesmo a dosagem sérica de hCG glicosilado. O hCG glicosilado é produzido pelas células invasivas do citotrofoblasto no início da gravidez normal e, da mesma forma, pelas células do citotrofoblasto invasivo no coriocarcinoma. Portanto, é a principal molécula relacionada com o hCG produzida na DTG invasiva e no coriocarcinoma, sendo sua dosagem útil na distinção entre DTG invasiva e quiescente.

Na orientação anticoncepcional o método de preferência tem sido o hormonal combinado oral, que não aumenta o risco de persistência da doença trofoblástica segundo Berkowitz *et al.*,[10] ou a progesterona isolada contínua.

Feto vivo e mola hidatiforme

Diante de feto vivo associado a placenta com degeneração molar, devemos diferenciar duas situações distintas:

- Gestação gemelar dizigótica em que um ovo corresponde à gestação molar e outro ovo à gestação normal
- Mola parcial com feto em desenvolvimento.

Na primeira situação observam-se alterações hidrópicas em uma área restrita da massa placentária ao lado de placenta normal na qual se insere o cordão umbilical de feto normal. Na segunda, a degeneração hidrópica distribui-se por toda a placenta e o feto apresenta anomalias devido a triploidia.

Trata-se de situação inusitada acompanhada de controvérsias e dificuldades quanto a conduta e tratamento.

Recomenda-se a realização de cariótipo fetal e dosagem de alfafetoproteína no líquido amniótico entre 16 e 18 semanas para atestar normalidade do feto. Sendo o feto normal, compartilha-se a conduta de manutenção da gravidez com os pais.

As complicações são pré-eclâmpsia grave, hiperêmese gravídica e sangramento vaginal persistente. Na interrupção da gravidez, o uso de misoprostol e ocitócicos devem ser considerados caso a caso. A histerotomia deve ser evitada por aumentar a possibilidade de invasão molar.

Doença trofoblástica gestacional recorrente

A DTG recorrente, gravidez molar que se repete, tem incidência de 1 a 2% e possui pior prognóstico quanto ao potencial de malignização.

A história familiar de mola hidatiforme deve ser inquerida a fim de afastar a ocorrência de doença trofoblástica gestacional familiar. Essa é uma entidade rara, autossômica recessiva, em que há recorrência de MHC de origem biparental associada a história de abortamentos e infertilidade.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Diagnóstico e classificação da neoplasia trofoblástica gestacional

O seguimento pós-molar deve ser instituído em Centro de Referência de forma precisa, sistemática e organizada. A evolução da doença trofoblástica para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é estimada em 18 a 28% nos casos de mola completa e 2 a 4% na mola parcial.[5]

Os critérios para diagnosticar neoplasia trofoblástica gestacional, conforme protocolo do FIGO Oncology Committee,[11] são:

- Níveis de β-hCG plasmáticos estáveis por 4 dosagens, por um período de 3 semanas (nos dias 1, 7, 14, 21)
- Valores de β-hCG aumentam por 3 semanas consecutivas (dias 1, 7, 14)
- β-hCG positivo por mais de 6 meses após o esvaziamento
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

Ressaltamos que o diagnóstico é bioquímico, na grande maioria das vezes, pela dosagem do β-hCG, e não

necessita de exame anatomopatológico.

Estadiamento da neoplasia trofoblástica gestacional

Para adequado tratamento da NTG é mandatório não apenas o seu inequívoco diagnóstico, mas também o estabelecimento do estadiamento anatômico e dos fatores de risco prognóstico que influenciam o curso da doença.

A Tabela 278.3 apresenta o escore de risco prognóstico e a Tabela 278.4 mostra o estadiamento da NTG publicados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO – Committee on Gynecologic Oncology).[11]

Para realizar essa avaliação de escore de risco e de estadiamento, uma anamnese cuidadosa, exame físico criterioso e exames de imagens são necessários. O exame ginecológico preconiza pesquisar lesões pélvicas ou vaginais metastáticas, sendo as vaginais classicamente violáceas ou escurecidas, sangrantes à manipulação.

A ultrassonografia (USG) pélvica transvaginal com dopplervelocimetria pode localizar lesões na parede uterina com padrão de hipervascularização, determinação da extensão e do tamanho da invasão miometrial, além de analisar o padrão da onda de fluxo das artérias uterinas, fator que parece estar relacionado com as formas benignas e malignas da NTG.[12,13]

A radiografia de tórax demonstra a presença de metástase pulmonar, assim como o número de nódulos. Em comparação à tomografia computadorizada (TC) do tórax, a radiografia apresenta menor acurácia. Até 40% das pacientes com NTG com radiografia normal apresentam nódulos metastáticos vistos na TC de tórax,[14] porém não há benefícios de morbi-mortalidade nesse grupo de pacientes pois o tratamento não mudará, assim como as taxas de remissão.[15]

Tabela 278.3 Escore de risco – FIGO 2000.

Escore	0	1	2	4
Idade	< 40	> 40	–	–
Antecedente	Mola	Aborto	Gestação a termo	–
Intervalo (meses)	< 4	4 a < 7	7 a < 13	≥ 13
β-hCG pré tratamento	$< 10^3$	10^3 a $< 10^4$	10^4 a $< 10^5$	$\geq 10^5$
Tamanho do maior tumor	< 3 cm	3 a > 5 cm	≥ 5 cm	–
Local das metástases	Pulmões	Baço/Rins	Gastrintestinal	Fígado/Cérebro
Nº de metástases	–	1 a 4	5 a 8	> 8
Quimioterapia prévia	–	–	Agente único	2 ou mais agentes

Tabela 278.4 Estadiamento da neoplasia trofoblástica gestacional – FIGO 2000.

Estádio I	Doença confinada ao útero
Estádio II	Doença que se estende além do útero, porém limitada às estruturas genitais (anexos, vagina, ligamento largo)
Estádio III	Doença que compromete os pulmões com ou sem envolvimento genital
Estádio IV	Doença metastática em outros órgãos

Lesões metastáticas disseminadas (estádio IV) são encontradas apenas quando há lesão pulmonar.[16] A justificativa é que as metástases pulmonares apresentam disseminação venosa e antecedem as cerebrais e hepáticas que são arteriais.[1] Assim sendo, não é rotina pesquisar metástases cerebrais ou hepáticas se a radiografia de tórax

for normal. Porém, haja vista que a USG de abdome total é exame de fácil acesso e boa acurácia para lesões hepáticas, incluímo-la como exame de imagem no estadiamento de paciente com NTG.

Caso indicada a pesquisa de metástases em outros sítios/órgãos, a tomografia computadorizada de crânio ou a ressonância de crânio podem ser empregadas, assim como a TC de abdome, para a pesquisa do fígado e rins, principalmente.

Mais recentemente, a PET-scan (tomografia com emissão de pósitrons – *F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*), apesar de ainda não ter um papel bem definido na NTG, tem sido utilizada para o diagnóstico de lesões metastáticas devido sua precisão no mapeamento de metástases e na avaliação da extensão do tumor.[17]

Quanto ao escore de risco, dividimos as pacientes em baixo risco quando o escore é até 6 e alto risco quando o escore é igual ou maior que 7 ou quando se trata de estádio IV. Uma terceira subdivisão incluindo pacientes consideradas ultra-alto risco, escore igual ou maior que 14, vem sendo utilizada, pois o prognóstico e a terapêutica podem mudar nas pacientes acima desse escore.

Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional

Baixo risco

A quimioterapia com agente único (monoquimioterapia) é o tratamento de escolha para esse grupo de pacientes. O esquema com metotrexato (MTX) ou actinomicina-D (ACT-D) é o mais utilizado atualmente devido a suas altas taxas de remissão e poucos efeitos colaterais. Os resultados no uso de metotrexato e actinomicina-D são, respectivamente, 70 e 80% de taxa de remissão completa. Observa-se 6% de troca do MTX devido a toxicidade e 20% por resistência ao agente. Ademais, descreve-se de 90 a 100% de cura nesse grupo de pacientes.

A terapia de escolha do Centro de Referência da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP em neoplasia trofoblástica gestacional é o metotrexato na dose de 0,4 mg/kg/dia, por 5 dias consecutivos IM ambulatorial. São programados ciclos com intervalo de 10 dias, sendo realizados de 1 a 2 ciclos de consolidação. Efeitos colaterais como náuseas, cefaleia e úlceras orais (estomatite) são observados com esse esquema e raramente contraindicam ou retardam o início do próximo ciclo e nem mesmo provocam a troca da droga. Exames de hemograma com plaquetas, função hepática e renal são checados antes e após cada ciclo de quimioterapia.

A histerectomia deve ser considerada em casos de complicações como hemorragia uterina profusa ou sinais de perfuração uterina com sinais de peritonite ou em pacientes com prole constituída. Ela também pode ser indicada em pacientes com doença limitada ao útero e resistente à quimioterapia.

Em casos de resistência à primeira linha de fármacos, pode-se optar pelas seguintes condutas:

- Esquema EMA-CO (etoposida, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina)
- Procedimento cirúrgico: histerectomia ou ressecção da lesão, quando doença limitada ao útero.

Alto risco

O esquema quimioterápico com multiagentes é o indicado nas pacientes de alto risco. O esquema EMA-CO (Tabela 278.5) alcança 83% de remissão em pacientes com NTG de alto risco,[18] normalmente é bem tolerado e raramente é suspenso por toxicidade,[8] além de proporcionar altos índices de cura e de sobrevida, o que faz dele o esquema de escolha na pacientes de alto risco. O sucesso desse esquema, e de outros existentes, depende não só do ainda imprevisível comportamento resistente do tumor, mas também do seu emprego a curtos intervalos e sem interrupção ou *delay* nos ciclos subsequentes.

Tabela 278.5 Esquema EMA-CO.

1º Estágio (EMA)	
1º dia	Etoposida – 100 mg/m^2 em 200 mℓ de solução salina durante 30 min
	MTX – 100 mg/m^2 IV
	ACT-D – 500 µg IV

	MTX – 200 mg/m^2 em 500 mℓ de solução fisiológica durante 12 h
2º dia	Etoposida – 100 mg/m^2 em 200 mℓ de solução salina durante 30 min
	ACT-D – 500 µg IV
	Ácido folínico (Leucovorin®) – 15 mg VO ou IM a cada 6 h, ou em quatro doses, começando 24 h após a aplicação do MTX
2º Estágio (CO)	
1º dia	Iniciar no quinto dia após o término do primeiro estádio (dia 8)
	Vincristina (Oncovin®) – 1 mg/m^2 (dose máxima de 2 mg) em soro fisiológico
	Ciclofosfamida (Enduxan®) – 600 mg/m^2 IV, em solução salina durante 20 min

ACT-D = actinomicina-D; IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; MTX = metotrexato; VO = via oral.

Nos casos de resistência ao esquema quimioterápico ou de insucesso/falha do mesmo, deve-se reestadiar a paciente e iniciar novo esquema tão logo possível.

Nos casos de necessidade de quimioterapia secundária, por resistência ou recaída o esquema EP-EMA parece ser o mais indicado para as pacientes com resposta parcial ao EMA-CO, atingindo 75% de remissão.[19,20]

Mais recentemente, alguns autores têm mostrado bons resultados com o emprego do esquema TP/TE como terapia de resgate nessas pacientes (remissão completa de 70%), enfatizando os menores efeitos tóxicos e menor dose *delay* em comparação ao EP-EMA.[21]

O esquema EP-EMA como terapia primária, em vez do EMA-CO, tem trazido bons resultados com 66,7% de remissão e menores índices de toxicidade em pacientes consideradas ultra-alto risco (escore de risco > 12).[22]

Outros aspectos do tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional

O tratamento com quimioterápicos conforme escore de risco é o ponto central do tratamento da NTG, metastática ou não, e traz, na grande maioria dos casos, a remissão e cura da doença. Vários autores publicaram cura de aproximadamente 100% das pacientes empregando quimioterapia por agente único em paciente com doença metastática de baixo risco.[23–25] Nos casos de doença metastática a distância e de pacientes de alto risco, os resultados são bons quando consideramos que se trata de uma doença de comportamento agressivo e de potencial metastático, mas ainda estão longe do ideal. Por isso salienta-se que a sobrevida e remissão da doença dependerão do tratamento oportuno e do risco agregado a cada paciente. Alguns tópicos relevantes no tratamento da doença metastática são discutidos a seguir, principalmente no âmbito cirúrgico.

Estádio II

As pacientes com metástases vaginais possuem lesões clássicas, não sendo necessária a biopsia para estudo histológico. Frequentemente ocorre sangramento vaginal que pode, por vezes, ser profuso e de difícil manejo. Tão logo ocorre o início da quimioterapia e a queda do β-hCG plasmático, o sangramento vaginal diminui e há recuperação total do tecido acometido por tumor.[26] Por isso, não há indicação de ressecção cirúrgica dessas lesões. Excepcionalmente, pode ser necessário empregar a ligadura de artéria hipogástrica por embolização para cessar um sangramento profuso e não responsivo à quimioterapia.

Estádio III

A toracotomia ou toracoscopia com ressecção de implantes neoplásicos tem um papel limitado e intimamente ligado à escolha das pacientes candidatas ao procedimento. Tomoda *et al.*[27] descreveram fatores de bom prognóstico do resultado cirúrgico que se destacam: paciente com bom estado geral, doença uterina primária controlada, não haver outros sítios de metástases, β-hCG abaixo de 1.000 mIU/mℓ e implante limitado a um lobo pulmonar. O uso do PET-scan parece trazer benefícios nesse grupo de pacientes, sobretudo na eleição das candidatas a tratamento cirúrgico, realizando um mapeamento do número e da localização das lesões, como

mostram Newlands *et al.*[20] Jones *et al.*[28] publicaram que 66,6% das pacientes com quimiorresistência evoluíram com remissão completa após a ressecção da lesão pulmonar. Vários autores descrevem que a indetecção do β-hCG em 1 a 2 semanas após a lobectomia pulmonar é altamente preditiva de evolução favorável.

Estádio IV

As pacientes com NTG estádio IV são, por princípio, pacientes de alto risco para desenvolver rápida e progressiva evolução desfavorável da doença, independentemente da terapia instituída. Todas as pacientes devem, por isso, receber quimioterapia com múltiplos agentes, com ou sem cirurgia ou radioterapia adjuvantes.[29] Diferentemente das pacientes de baixo risco, a histerectomia não parece melhorar os desfechos de remissão da neoplasia e sobrevida.

Alguns autores acreditam que nos casos de metástase cerebral está indicada a radioterapia de todo o cérebro concomitante à quimioterapia, melhorando as taxas de remissão (75%) e diminuindo o risco de hemorragia cerebral.[30] Entretanto, excelentes índices de cura com terapia intensiva de quimioterápicos são descritos.[31] A administração intratecal de quimioterápico (MTX) é outra opção que mostra benefícios ao tratamento, com relatos de até 86% de remissão, assim como a neurorressecção de lesões únicas e periféricas, que mostra impacto positivo.[31] Importante salientar que, a despeito do advento da radioterapia cerebral, da neurocirurgia ou da administração intratecal de quimioterápicos, o prognóstico e morbidade dessas pacientes mostram que o processo de escolha do tratamento deve ser individualizado e multidisciplinar.

As metástases hepáticas também são um desafio devido ao risco de hemorragia grave. A maioria das pacientes são satisfatoriamente tratadas somente com quimioterapia conforme descrito por Wong *et al.*[32] e Bakri *et al.*,[33] entretanto a radioterapia pode ser empregada visto seu efeito hemostático e antitumoral. A embolização seletiva de artérias hepáticas pode ser necessária nas pacientes com sangramento hepático, tendo a ressecção cirúrgica um papel ocasional nas lesões periféricas sangrantes.

Seguimento pós-remissão de neoplasia trofoblástica gestacional

Yang *et al.*[34] constataram uma taxa de recidiva de 5,4% em paciente com NTG de alto risco, sendo 51,6% em 12 meses e 74,2% em 18 meses. O tempo médio de recidiva foi de 15,3 meses com variação de 4 a 72 meses. No entanto, o risco de recidiva após 1 ano de remissão é inferior a 1%.[35]

Assim sendo, é importante e mandatório, após a remissão completa, o acompanhamento semanal com β-hCG até pelo menos 3 semanas de indetecção. Após isso, dosagens mensais são realizadas por 12 meses, quando então indicamos acompanhamento a cada 1 ano indefinidamente ao longo da vida.[19,35] Alguns autores recomendam o acompanhamento mensal por 24 meses e não 12 meses no grupo de estádio IV.[8] O Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional da Escola Paulista de Medicina opta em seguir mensalmente por 24 meses todas as pacientes com NTG, acompanhando-as para o resto de suas vidas, anualmente.

Histopatologia da neoplasia trofoblástica gestacional

Mola invasora

Na mola invasora (MI), antigamente denominada *corioadenoma destruens*, os vilos penetram intensamente no miométrio devido a exagerada capacidade de invasão do trofoblasto. A implantação pode se estender para colo uterino, vagina, ou sítios mais distantes como pulmão e cérebro. Essas lesões extrauterinas, nódulos trofoblásticos, podem regredir com o tratamento primário da lesão uterina ou necessitar de quimioterapia. A MI diferencia-se do coriocarcinoma pela presença de vilos coriônicos, ausentes no coriocarcinoma. O diagnóstico anatomopatológico de MI através de material obtido por curetagem uterina é limitado, pois os vilos crescem na intimidade da parede miometrial.

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma é precedido da mola completa, na maioria dos casos, mas pode ter origem na mola parcial, gestação ectópica, abortamentos ou gestação a termo. Os coriocarcinomas de origem não molar têm pior prognóstico, tendo, habitualmente, seu diagnóstico realizado devido à presença de metástases. O diagnóstico de

coriocarcinoma deve ser aventado em toda mulher com implante pulmonar metastático sem sítio primário identificado e o β-hCG deve ser solicitado.

O coriocarcinoma é um tumor avermelhado, macio, de aspecto hemorrágico, necrótico e com comportamento invasor no miométrio. Microscopicamente apresenta-se por grupamentos de citotrofoblasto separados por faixas de sinciciotrofoblasto, resultando em um padrão dimórfico plexiforme.[3,36]

Tem grande potencial metastático, geralmente apresentando hemorragia extensa.

Tumor trofoblástico do sítio placentário

O tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) é uma forma rara de DTG, acometendo tipicamente mulheres em idade reprodutiva, sendo na maioria dos casos, 75% das vezes, secundário a gestação a termo.[3,36] Somente em 5% das vezes há história pregressa de mola hidatiforme. Hemorragia e níveis elevados de β-hCG não são achados marcantes dessa lesão, em comparação a mola invasora ou coriocarcinoma.[3,36] O diagnóstico diferencial com coriocarcinoma se faz pela ausência do padrão dimórfico de células neoplásicas, escassez de hemorragia e pelo padrão interdigitante de invasão da parede muscular que caracteriza o TTSP. O TTSP é constituído predominantemente por trofoblasto intermediário e por discretas porções de elementos sinciciais. Em consequência, esses tumores produzem predominantemente o hormônio lactogênico placentário humano (hPL) e pequenas porções de hCG.

Esses tumores, em geral, são muito agressivos e pouco responsivos ao tratamento quimioterápico. O tratamento de escolha é a histerectomia.

Tumor trofoblástico epitelioide

Morfologicamente, o tumor trofoblástico epitelioide (TTE) se assemelha a um carcinoma pouco diferenciado e clinicamente associa-se com sangramento vaginal, evento gestacional pregresso e elevados níveis de β-hCG. A lesão corresponde a massa sólido-cística, com padrão hemorrágico e infiltrativo, formando ninhos e massas sólidas de células neoplásicas em meio a extensa necrose e matriz extracelular hialina no estroma tumoral. Estudos de genética molecular mostram a origem trofoblástica dessa lesão associando o *locus* do cromossomo Y e outros alelos paternos que estão ausentes no tecido uterino normal adjacente.

Parte 6 | Aparelho Urinário

Capítulo 279

Câncer de Rim

Marcos Dall'Oglio, Miguel Srougi, Luciano João Nesrallah e César da Câmara Segre

Incidência

Cerca de 85% dos tumores renais são representados pelos adenocarcinomas, sendo estimados 4,4 a 11,1 casos por 100 mil pessoas ao ano. Nos demais casos são identificados outros tumores malignos, como os carcinomas de células transicionais de pelve renal ou tumores benignos, como os angiomiolipomas, os oncocitomas e os adenomas.

Os adenocarcinomas correspondem a aproximadamente 3% de todos os tumores humanos, predominam no sexo masculino (3:1) e incidem, de preferência, em indivíduos com 50 a 70 anos de idade. Como demonstra a Figura 279.1, a incidência dos adenocarcinomas renais aumentou cerca de 50% nos últimos 20 anos.[1]

Etiologia

A etiologia dos carcinomas de células renais (CCR) não é plenamente conhecida e o único fator de risco ambiental aceito é o uso de tabaco, que se associa com risco relativo modesto de 1,4 a 2,5 em relação a pacientes não tabagistas. Outros possíveis fatores de risco são exposição a agentes químicos (nitrosaminas, cádmio), vírus (HTLV), dieta (colesterol, deficiência de vitamina A) e irradiação. Estima-se que fatos hereditários (Tabela 279.1) são responsáveis por apenas 4% dos casos de CCR. Nessas famílias podem existir translocações entre os cromossomos 3 e os cromossomos 6 ou 8, com perda de oncogenes supressores (gene VHL), localizados no braço curto do cromossomo 3 (3p). A síndrome de von Hippel-Lindau representa o exemplo mais marcante desse fenômeno e em 40% desses casos surge adenocarcinoma renal, em geral múltiplo e bilateral. Essa síndrome, relacionada com o gene autossômico dominante de alta penetrância, apresenta manifestações peculiares, que incluem hemangiomas de retina (49 a 59%), CCR (24 a 70%) e feocromocitoma (0 a 50%), cistos de rim, pâncreas e epidídimo.

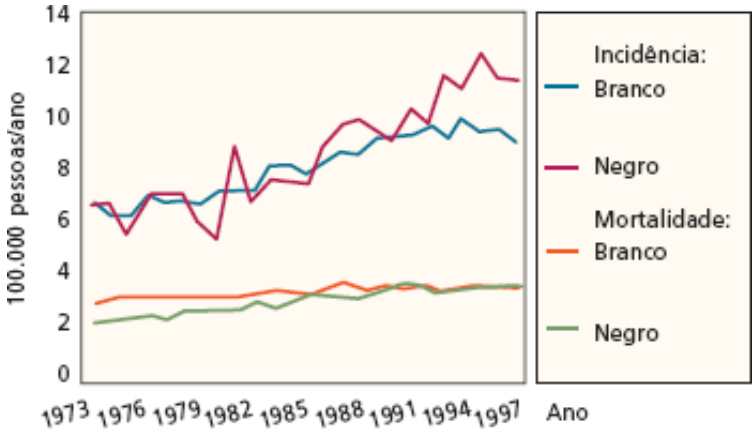

Figura 279.1 Incidência e mortalidade do carcinoma de células renais.[1]

Cerca de 0,5 a 6% dos pacientes com insuficiência renal crônica, tratados com hemodiálise, desenvolvem CCR. Esses tumores quase sempre se associam à presença de doença cística adquirida do rim (DCAR), tendem a ser

múltiplos e podem ter comportamento agressivo, com aparecimento de metástases em 6 a 15% dos casos. Como 30 a 45% dos pacientes em hemodiálise desenvolvem a DCAR, esse grupo particular deve ser mantido sob vigilância periódica.

Tabela 279.1 Síndromes genéticas associadas a neoplasias renais hereditárias.

Síndrome	Gene	Proteína (função)	Manifestações
von Hippel-Lindau	VHL, 3 p25	pVHL (supressor)	Carcinoma de células renais múltiplo, bilateral, cistos renais, hemangioblastomas de SNC, feocromocitomas, cistos pancreáticos, tumores neuroendócrinos, tumores linfáticos, cistadenomas de epidídimo e pâncreas e ligamento largo
Papilar hereditária	c-MET, 7q31	HGF-R (oncogene)	Múltiplo, bilateral
Liomiomatose hereditária	FH, 1q42-43	Fumarato hidratase (supressor)	Liomiomas e liomiossarcomas uterinos, nódulos cutâneos
Birt-Hogg-Dubé	BHD, 17 p11.2	Folliculin (supressor?)	Nódulos cutâneos (fibrofoliculomas), cistos de pulmão, pneumotórax espontâneo
Esclerose tuberosa	TSC1 e TSC2, 9q34, 16 p13	Hamartin, tuberin (supressores)	Angiomiolipomas múltiplos e bilaterais, adenoma sebáceo, fibroma subungueal, hamartoma de retina
Translocação do cromossomo 3	?	?	Carcinomas de células renais múltiplo e bilateral
Carcinoma de células renais múltiplo familiar	?	?	Carcinoma de células renais múltiplo
Oncocitoma familiar	?	?	Múltiplo e bilateral

SNC = sistema nervoso central.

Patologia

Os adenocarcinomas renais originam-se das células dos túbulos renais e se apresentam histologicamente sob cinco diferentes formas (Tabela 279.2), com características distintas. Áreas de transformação sarcomatosa podem surgir em qualquer subtipo; nesses casos têm comportamento mais agressivo e, por isso, implicam prognóstico desfavorável para o paciente.

História natural

Em torno de 20% dos pacientes com adenocarcinoma renal apresentam-se, no início, com metástase a distância, sendo esse evento extremamente raro nos tumores com menos de 4 cm de diâmetro. Quando presentes, essas metástases envolvem, em especial, pulmão, linfonodos retroperitoneais, fígado e ossos. Alguns pacientes com doença inicialmente localizada apresentam 20 a 30% de recorrência após a ressecção cirúrgica completa e em 85% das vezes a recidiva manifesta-se nos três primeiros anos de seguimento.

O estadiamento da doença serve para definir a extensão tumoral (Figura 279.2) e a classificação TNM (2002) é a mais utilizada (Tabela 279.3).

Atualmente, com o emprego em larga escala dos exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, houve um aumento dramático na identificação incidental de adenocarcinomas renais com estádio inicial. Esses achados correspondiam a 7% na década de 1970, elevando-se para 60 a 70% hoje. A sobrevida em 5 anos para os tumores incidentais é de 85 a 95%, já os sintomáticos, 50 a 80%.

Existem alguns fatores prognósticos clássicos, considerados os mais importantes para o CCR, listados a seguir:

- Estádio: é o mais importante fator prognóstico no CCR. A sobrevida em 5 anos para estádio T1 = 91 a 100%; T2 = 74 a 96%; T3 = 59 a 70%; T4 = 16 a 32% (Figura 279.3)
- Tamanho tumoral: a sobrevida em 5 anos para pacientes com tumores com menos de 4 cm é de 95 a 100%, cai para 80% nos tumores de 4 a 7 cm e é inferior a 50% aos portadores de tumores com mais de 7 cm (Figura 279.4)
- Grau nuclear: o grau de diferenciação nuclear desses tumores está relacionado com o prognóstico, identificando-se metástases em cerca de 5% dos tumores bem diferenciados (graus I e II) e em quase 40% dos tumores indiferenciados (graus III e IV). A sobrevida em 5 anos, conforme o grau nuclear, é de 89% para grau I, 65% para grau II, 46% para graus III e IV (Figura 279.5)
- Degeneração sarcomatosa: sua presença compromete a evolução dos pacientes, com sobrevida de 49 meses para estádio I e de 6,8 meses para os demais estádios (Figura 279.6)
- Invasão microvascular intratumoral: a presença desse fator promove chance de 39% de progressão da doença (Figura 279.7)
- Ploidia tumoral: os tumores aneuploides apresentam 37% de mortalidade, já os tumores diploides, 8% de mortalidade em 10 anos para CCR estádio I.

Muitos pesquisadores combinam vários fatores prognósticos por meio da utilização de nomogramas para prever a evolução desses indivíduos, podendo, dessa maneira, calcular as perspectivas de sobrevida sem doença. Nomogramas consistem em representações gráficas de modelos de prognóstico. Um dos maiores benefícios destas ferramentas é a possibilidade de emprego de inúmeros fatores de risco simultaneamente e realização de predições livres de viés embasadas em dados objetivos, tornando-se útil tanto para prática clinicocirúrgica quanto para a pesquisa. Os nomogramas, porém, necessitam de cálculos complexos geralmente resolvidos por computadores. Na prática clínica, o estudo de três importantes fatores de risco – invasão microvascular, grau nuclear e tamanho do tumor – pode ser suficiente para a definição de prognóstico sem necessidade de cálculos matemáticos (Figura 279.8). Quando apenas um destes fatores está presente (baixo risco), a sobrevida livre de doença em 5 anos é de 95%; quando dois fatores de risco estão presentes (risco intermediário) é de aproximadamente 60%; e quando os três fatores aparecem em conjunto (alto risco), a sobrevida livre de doença em 5 anos é de apenas 13%.

Tabela 279.2 Tipos celulares.

Tipo	Incidência (%)	Achados cromossômicos	Características
Células claras	70 a 80	Mutação p53 Expressão do oncogene c-erb B1 Deleção do cromossomo 3p Mutação do gene VHL	Arquitetura sólida e cística
Papilar (cromófilo)	10 a 15	Trissomia dos cromossomos 7 e 17	Multifocais/bilaterais

		Perda do cromossomo Y Mutação do gene c-MeT	
Cromófobo	5	Monossomia dos cromossomos 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 Mutação p53	Pouco agressivo
Medular (ductos coletores)	0,4 a 2,6	Perda do cromossomo Y Alterações dos cromossomos: 6p, 8p, 13q, 21q Monossomia dos cromossomos 18, 21 Expressão do oncogene c-erb B1	Muito agressivo Potencial metastático 2ª e 3ª décadas de vida
Não classificados	< 2	-	Agressivos

Qualquer tipo pode sofrer diferenciação sarcomatosa.

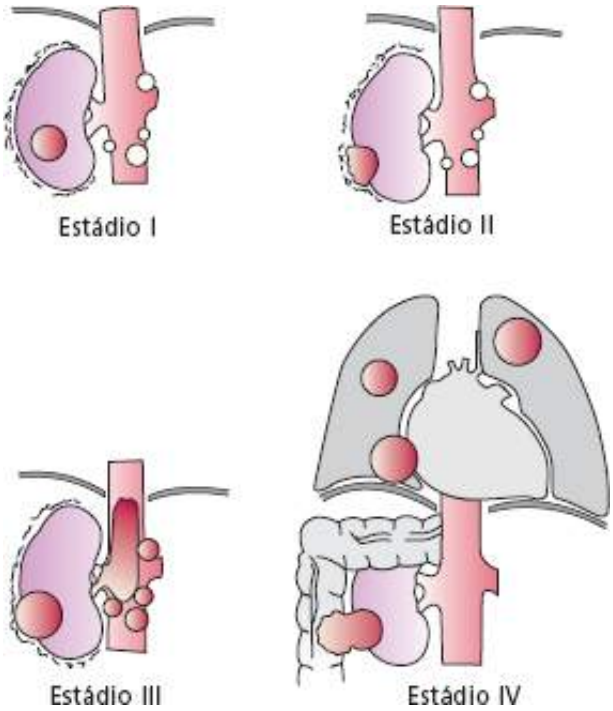

Figura 279.2 Estadiamento do adenocarcinoma renal.

Tabela 279.3 Estádio TNM.[2]

Tumor primário (T)	
T0	Não há evidência de tumor primário
T1a	Tumor igual ou menor que 4 cm, limitado ao rim
T1b	Tumor de 4 a 7 cm, limitado ao rim

T2	Tumor superior a 7 cm de dimensão, limitado ao rim
T3	Tumor estende-se até a veia renal ou invade a glândula adrenal ou o tecido perinéfrico, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3a	Tumor invade a glândula adrenal ou o tecido perinéfrico, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3b	Tumor invade a veia renal ou veia cava abaixo do diafragma
T3c	Tumor invade a veia cava, acima do diafragma
T4	Tumor ultrapassa a fáscia de Gerota
Linfonodo regional (N)	
N0	Ausência de metástase em linfonodos
N1	Metástase em um único linfonodo
N2	Metástase em mais de um linfonodo regional
Mestástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância
Estádio	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1N1M0, T2N1M0, T3aN0M0, T3aN1M0, T3bN0M0, T3bN1M0, T3cN0M0, T3cN1M0
IV	T4N0M0, T4N1M0, qualquer T, N2M0, qualquer T, qualquer N, M1

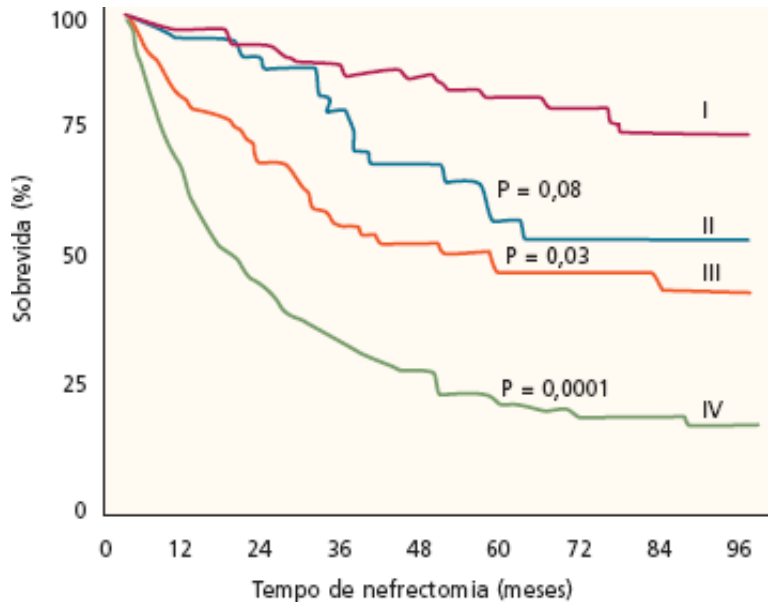

Figura 279.3 Sobrevida dos pacientes operados de carcinoma de células renais conforme o estádio.[1]

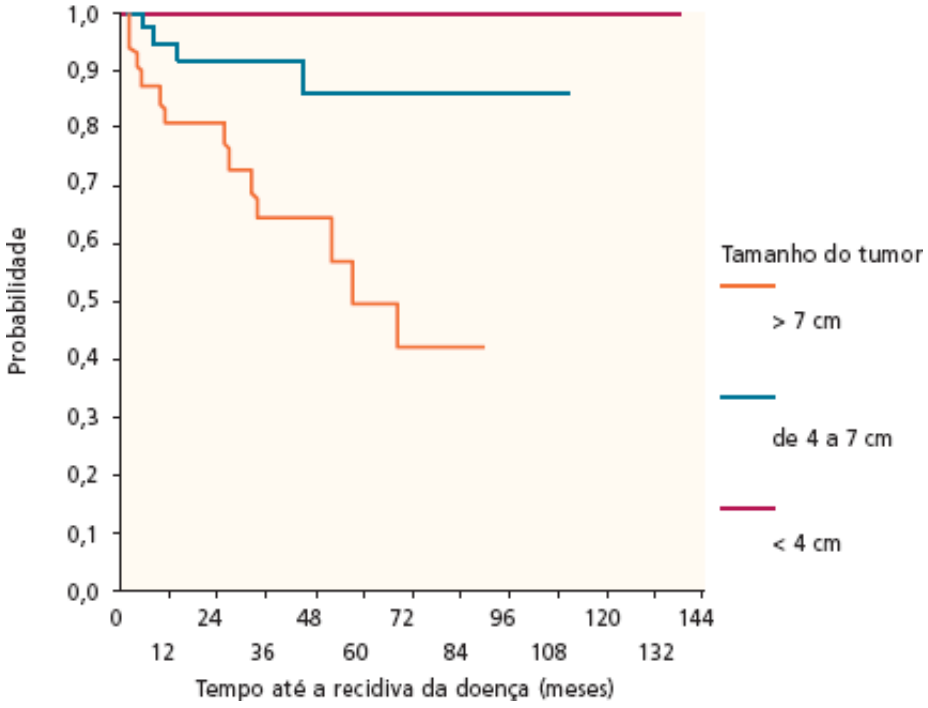

Figura 279.4 Sobrevida livre de doença conforme o tamanho do tumor (p = 0,0002).

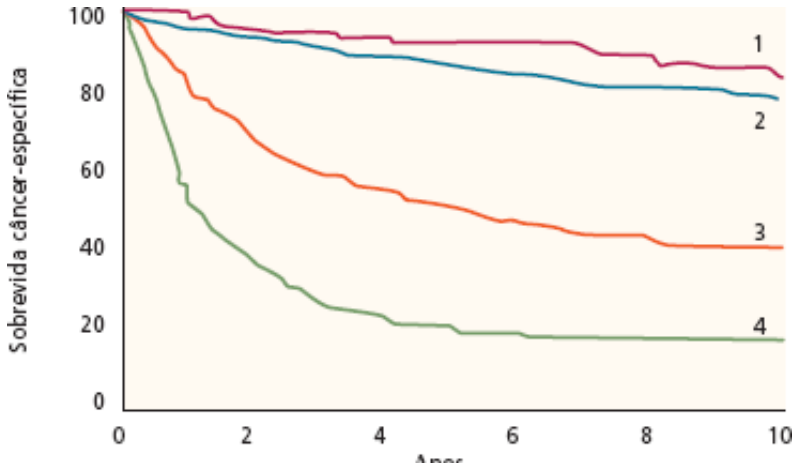

Figura 279.5 Sobrevida dos pacientes operados por carcinoma de células renais e grau nuclear.

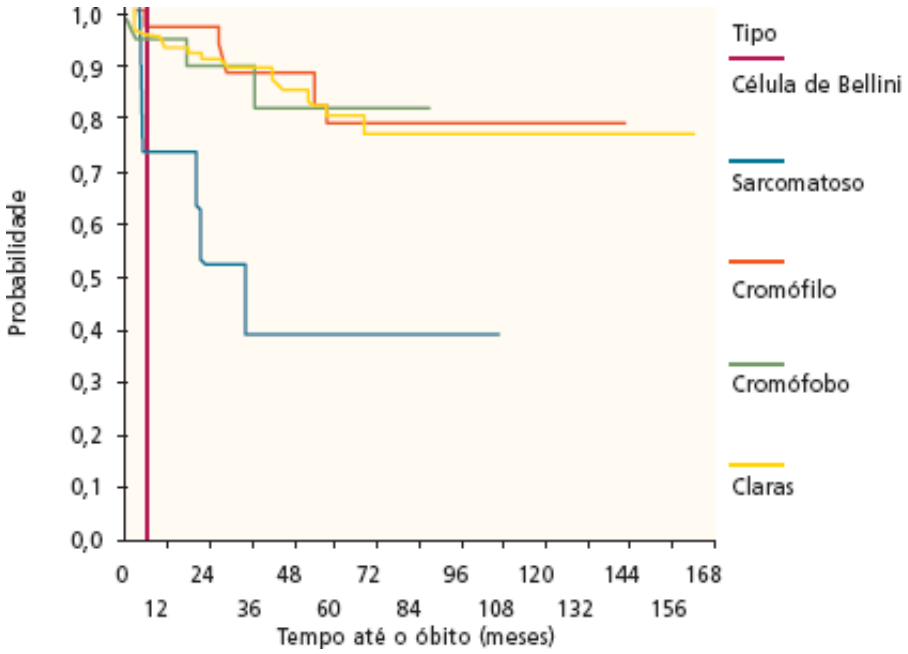

Figura 279.6 Curvas de probabilidade de óbito pela doença quanto ao tipo histológico (p < 0,001).

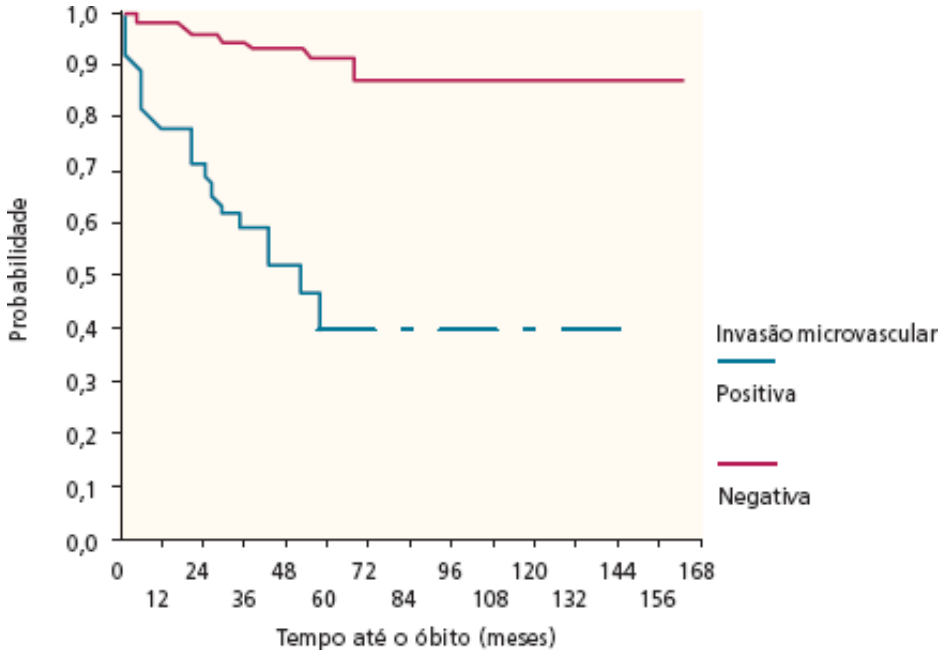

Figura 279.7 Curvas de probabilidade de óbito pela doença quanto à invasão microvascular ($p < 0,001$).

As instruções são localizar o paciente no eixo de sintomas (incidental/sintomático), fazer o mesmo para os demais fatores prognósticos: histologia, tamanho, estádio. Com o auxílio da primeira linha, verificar a pontuação. A seguir, ver o total de pontos e relacionar ao percentual de sobrevida em 5 anos.

Quadro clínico e diagnóstico

As principais manifestações clínicas dos CCR são representadas por hematúria (50 a 60%), massa em flanco (30 a 40%) e dor lombar (30 a 40%). Perda de peso e anemia ocorrem em cerca de 20% dos casos e aproximadamente 5% dos pacientes evidenciam manifestações paraneoplásicas, como febre, hipercalcemia, eritrocitose, disfunção hepática, amiloidose e hipertensão arterial sistêmica. Invasão tumoral da veia cava é identificada em 5 a 10% dos pacientes, que podem apresentar varicocele aguda, ascite ou circulação venosa anômala na parede abdominal.

A utilização crescente de ultrassonografia e tomografia computadorizada do abdome nos exames médicos de rotina tem permitido o diagnóstico de cerca de 50% dessas lesões, de maneira incidental. Cerca de dois terços dos pacientes com diagnóstico de carcinoma de células renais incidental são descobertos em exame de rotina pelo clínico, sendo então encaminhados ao urologista. Esses pacientes, além de evidenciarem tumores de menores dimensões, têm evolução clínica muito mais favorável (Figura 279.9). A sensibilidade diagnóstica para a ultrassonografia é de 79%, já para a tomografia computadorizada é de 94%. Este último método permite também o estadiamento da doença, que é feito corretamente em 90% dos casos (Figura 279.10). O estudo por ressonância nuclear magnética pode ser bastante útil nos casos com suspeita de invasão neoplásica da veia cava.

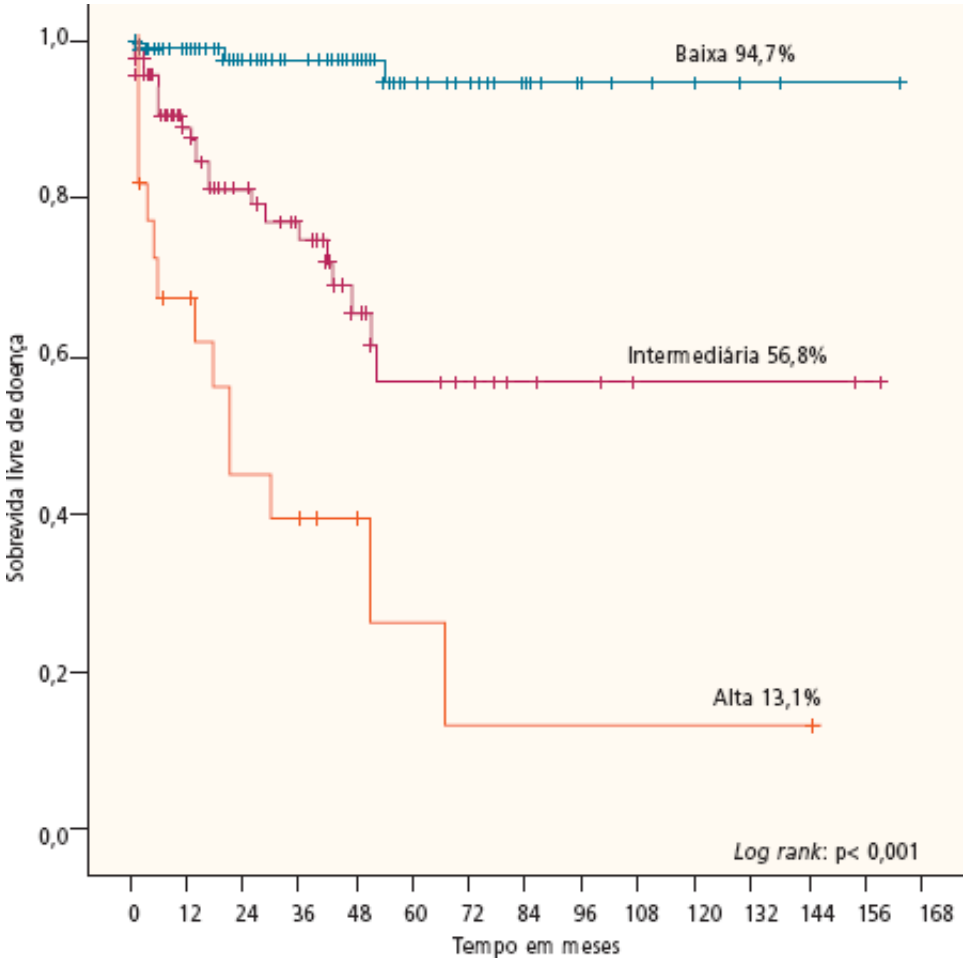

Figura 279.8 Sobrevida livre de doença.

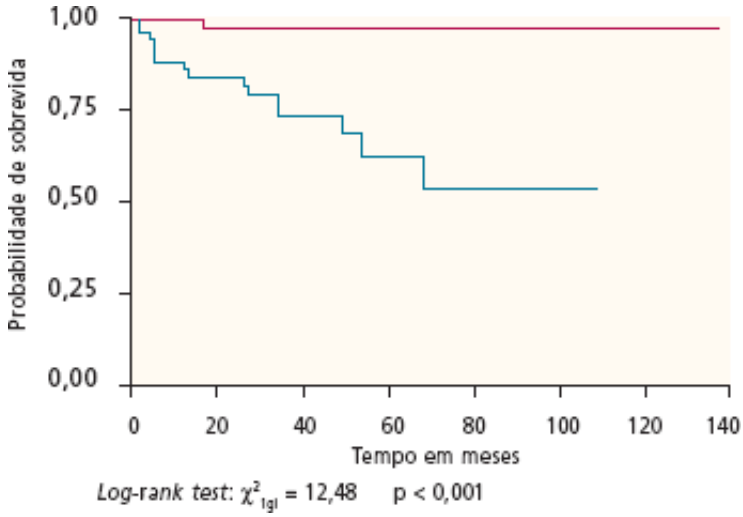

Figura 279.9 Sobrevida livre de doença. Curvas de sobrevida conforme apresentação: incidental (*linha azul*) e sintomática (*linha vermelha*).

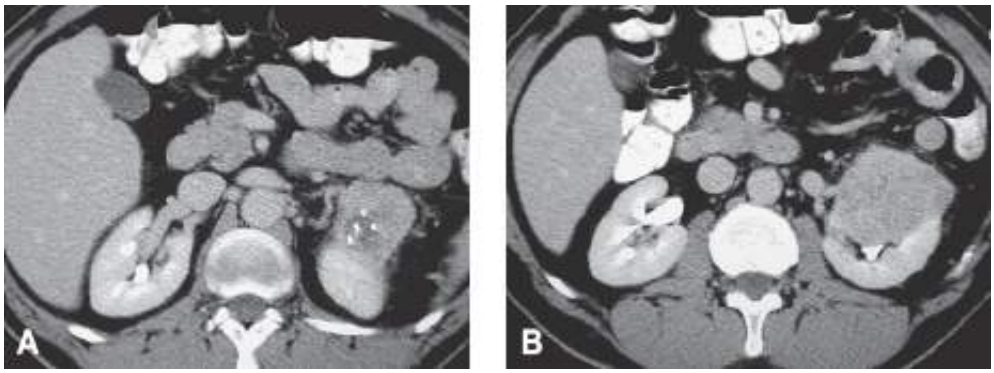

Figura 279.10 Carcinoma de células renais.

Algumas lesões renais benignas podem simular tumores locais, incluindo-se cistos serosos multiloculados, hematomas e abscessos. Ademais, alguns tumores podem sofrer necrose e liquefação, gerando imagens complexas, nas quais se misturam áreas sólidas e líquidas. Quando a natureza da lesão não é definida pela tomografia computadorizada ou pela ressonância, pode-se recorrer à punção percutânea da massa (Figura 279.11). Lesões hipervascularizadas indicam neoplasia local.

Os cistos renais foram classificados por Bosniak conforme suas características à tomografia computadorizada:

- I: cistos simples com paredes finas, conteúdo hipodenso (Figura 279.12)
- II: lesão cística com um ou dois septos finos (até 1 mm), calcificação fina na parede, sem realce com administração de contraste (Figura 279.13)
- IIF: cistos minimamente complicados, hiperdensos, com alguma característica suspeita e categoria mal definida (Figura 279.14)
- III: massas císticas indeterminadas com espessamento, septações e calcificações irregulares, multilocular, ausência de realce ao contraste (Figura 279.15)
- IV: Cistos irregulares com áreas sólidas na lesão, margens espessas, com septações e calcificações grosseiras, realçam com administração de contraste (Figura 279.16).

As chances de malignidade para os tipos I, II, III e IV são respectivamente de 0, 20, 40 e 80%.

O valor da punção biopsia por agulha apresenta sensibilidade e especificidade que variam de 80 a 95%, porém, com aproximadamente 6% de falso-negativos. Tais sensibilidade e especificidade são semelhantes às dos estudos de imagem atuais e, desta forma, a biopsia dos tumores renais raramente provoca mudança de conduta. Exceções notáveis incluem suspeita clínica de linfoma, metástases ou abscessos, nos quais a biopsia possui papel mais relevante considerando-se sua morbidade e a possibilidade de um diagnóstico correto. Recentemente, as biopsias de lesões renais, sobretudo as menores que 3 cm, têm sido realizadas por punção aspirativa e analisadas com imuno-histoquímica. Esse tipo de análise eleva a acurácia do procedimento e tem provocado aumento no número de biopsias realizadas para CCR.

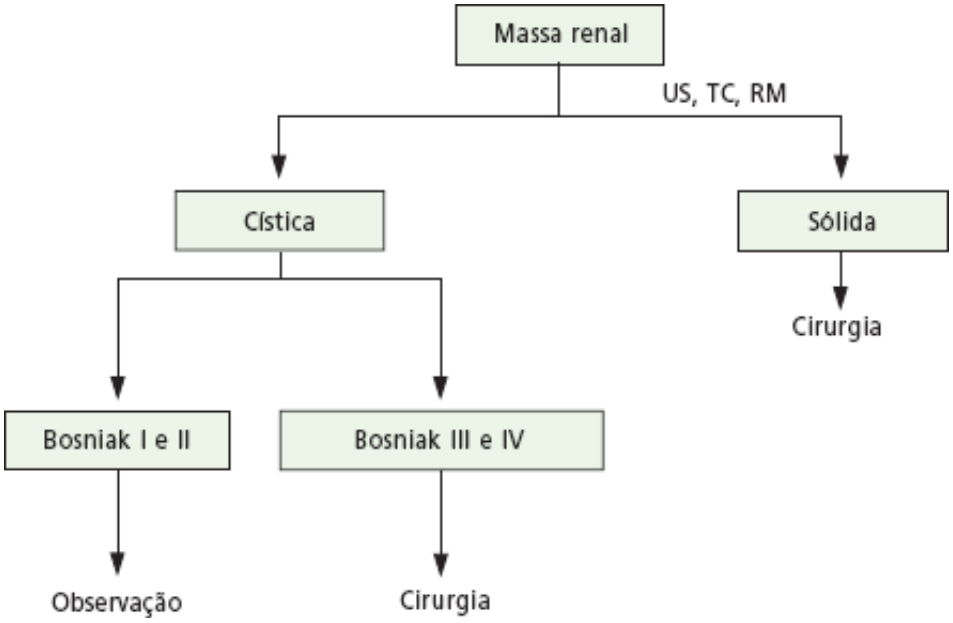

Figura 279.11 Conduta nas massas renais. RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; US = ultrassonografia.

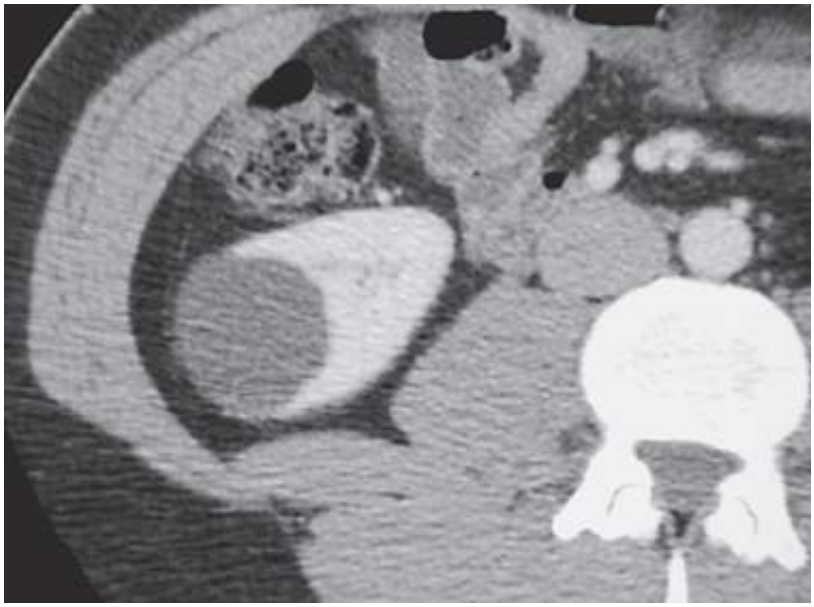

Figura 279.12 Tipo I.

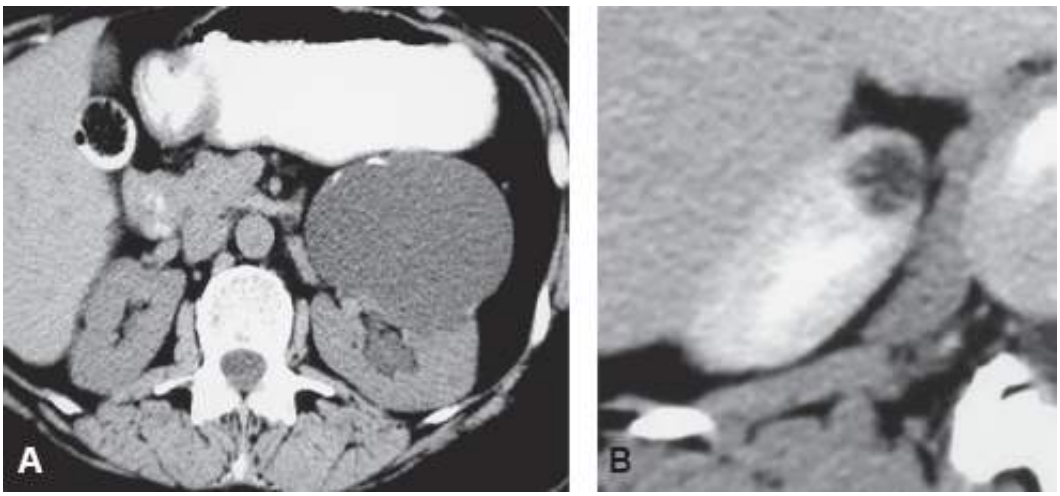

Figura 279.13 Tipo II.

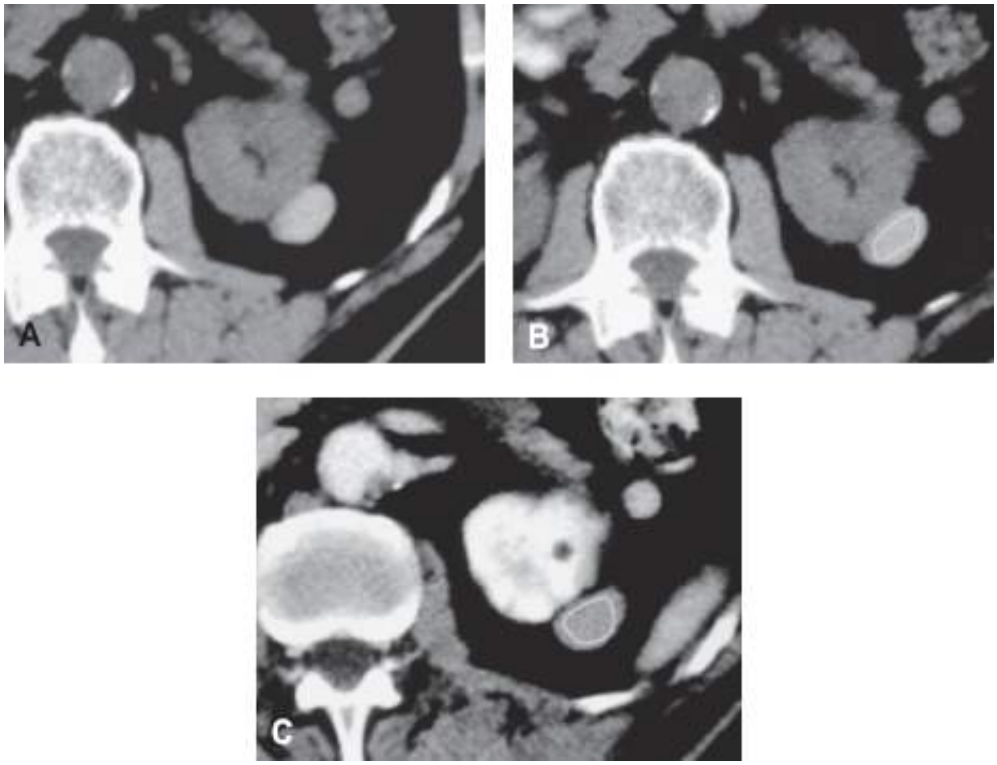

Figura 279.14 Tipo IIF.

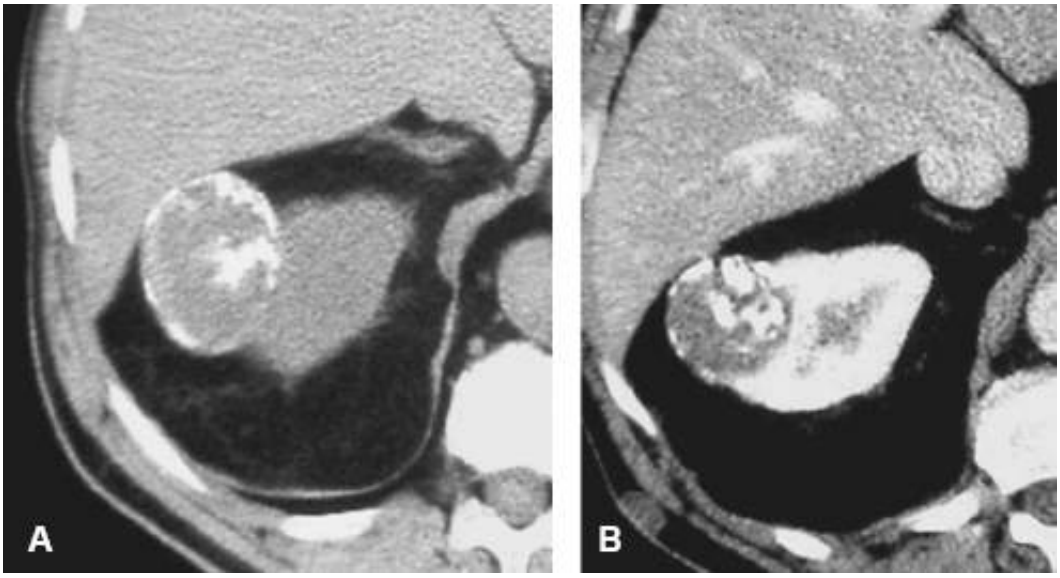

Figura 279.15 Tipo III.

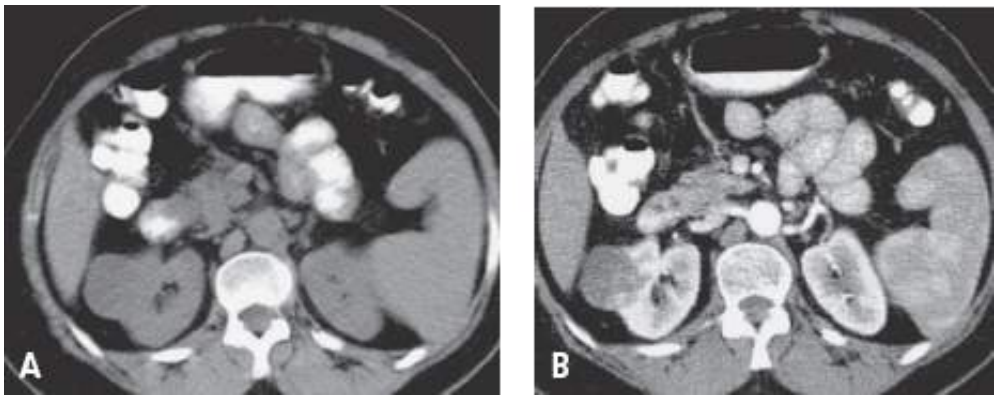

Figura 279.16 Tipo IV.

Tratamento

Tratamento de tumores localizados

Os CCR são rádio e quimiorresistentes, de modo que a cirurgia radical, quando factível, representa a única medida curativa nesses casos. Em pacientes com tumores localizados, deve-se realizar a nefrectomia radical, com remoção em bloco da gordura perirrenal, adrenal e linfonodos regionais. A sobrevida em função do estádio da doença é demonstrada por alguns estudos na Tabela 279.4.

Em portadores de tumores bilaterais ou em rim único, deve-se executar cirurgia conservadora (indicação *compulsória*), que inclui a nefrectomia parcial ou a enucleação da lesão. A sobrevida é semelhante à dos pacientes tratados de forma radical, justificando essa estratégia cirúrgica. Esses pacientes devem ser mantidos sob vigilância clínica, já que 4 a 10% desenvolvem novas lesões tumorais no rim remanescente.

A evolução favorável desses casos levou muitos especialistas a utilizarem a cirurgia conservadora (indicação *eletiva*) em pacientes com tumor único e rim contralateral normal, de modo a maximizar a preservação da função renal. Cirurgia conservadora *eletiva* em tumores com menos de 3 cm de diâmetro, em que os riscos de existirem lesões múltiplas no rim envolvido são mínimos e a possibilidade de se ressecar completamente a neoplasia é elevada. Nos tumores inferiores a 4 cm ocorre recidiva de 0 a 3% e doença multifocal inferior a 5%; já os tumores com mais de 4 cm de diâmetro apresentam doença multifocal em 10 a 20% dos casos. A sobrevida livre de doença, em decorrência da cirurgia conservadora, é representada na Tabela 279.5. A abordagem cirúrgica laparoscópica é realizada via transperitoneal ou retroperitoneal, inteiramente laparoscópica ou por meio da técnica assistida com a mão. A maioria dos autores preconiza a indicação de nefrectomia radical laparoscópica em tumores de estádios clínicos T1N0M0 e T2N0M0. Atualmente, nefrectomia parcial laparoscópica está sendo realizada, com sucesso, nos casos favoráveis.

Terapêutica minimamente invasiva para tumores com até 4 cm por meio de técnicas percutâneas, com radiofrequência ou crioterapia, tem apresentado resultados expressivos, com destruição do tecido neoplásico. A crioablação de tumores renais em seus moldes atuais é tecnicamente simples e segura para a destruição de lesões sólidas e massas complexas, representando uma excelente alternativa terapêutica para pacientes com pequenos tumores que demandam baixa morbidade operatória. Estudos em animais da década de 1970 e estudos clínicos da década de 1990 corroboraram a possibilidade de completa destruição de lesões renais até 4 cm, possibilitando resultados semelhantes aos da cirurgia preservadora de néfrons realizada por via aberta ou laparoscópica. A ablação tumoral por radiofrequência também promete ser um método eficiente para o tratamento do CCR, mas poucos centros no mundo possuem número relevante de casos com seguimento superior a 2 anos (ver Tabela 279.5).

Tabela 279.4 Percentual de sobrevida em 5 anos de pacientes com adenocarcinoma renal submetidos à nefrectomia radical conforme o estádio TNM.[3]

Referências	Estádio TNM			
	I	II	III	IV
Javidan, 1999	95%	88%	59%	20%
Tsui, 2000	91%	74%	67%	32%
Kinouchi, 1999	96%	95%	70%	24%
Stein, 1998	95%	85%	60%	23%
Guinan, 1994	100%	96%	59%	16%

Tabela 279.5 Sobrevida livre de doença de pacientes submetidos à cirurgia renal conservadora para CCR localizado para tumores estádio T1a.

Referências	Percentual em 5 anos	Percentual em 10 anos
Fergany *et al.*	98	94
Lee *et al.* e Herr *et al.*	96	97
Tsui *et al.*	100	–
Filipas *et al.*	98	–
Van Poppel *et al.*	98	–

CCR = carcinoma de células renais.

Tratamento dos tumores disseminados

A importância em se realizar nefrectomia em CCR metastático com posterior imunoterapia adjuvante encontra respaldo, segundo estudo realizado, dividindo-se os pacientes em dois grupos: o primeiro, tratado apenas com interferona teve sobrevida média de 7 meses; já o segundo grupo, com interferona adjuvante à nefrectomia, teve sobrevida maior, com média de 17 meses (Figura 279.17).

Quando existe metástase solitária, a remoção concomitante do rim e da lesão metastática acompanha-se de sobrevida de 5 anos em cerca de 35 a 50%. A nefrectomia também é indicada quando existem manifestações locais incontroláveis causadas pelo tumor primário, como dor ou hematúria. A cirurgia pode ser evitada e substituída pela embolização percutânea do rim, que permite o controle dessas manifestações de forma menos agressiva. O tratamento quimioterápico é ineficiente no CCR, com alguns casos de respostas parciais e transitórias à vimblastina e à fluoroxidina. Imunoterapia sistêmica tem sido utilizada em CCR metastático com resultados modestos. O interesse por esse método de tratamento surgiu quando evidências indiretas indicaram possível papel dos mecanismos imunológicos no comportamento biológico dos CCR. Realmente, a ocorrência de regressão espontânea, o aparecimento de metástases até 15 ou 20 anos depois do tratamento inicial e a estabilização por

longos períodos de algumas lesões metastáticas não tratadas talvez estejam implicados com mecanismos imunes do hospedeiro e justificam o emprego de imunoterapia nesses pacientes.

Interferona-alfa recombinante, na dose diária de 5 a 20 milhões de unidades, produz respostas objetivas em 12% dos pacientes, que transparecem 3 a 4 meses após o início do tratamento (Tabela 279.6).[3] Dois estudos randomizados demonstraram que a sobrevida pode ser melhorada significativamente quando se associam nefrectomia e terapêutica com interferona-a, chamando a atenção para realização de terapias combinadas em pacientes com doença metastática.

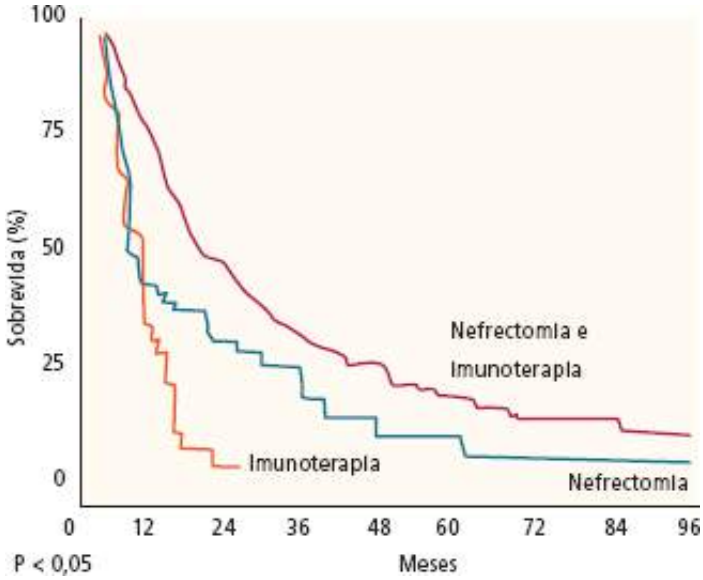

Figura 279.17 Resultado do tratamento do carcinoma de células renais metastático.[1]

Tabela 279.6 Resultados da utilização de imunoterapia em adenocarcinoma metástico do rim.[3]

Agente		Nº de estudos	Nº de pacientes	Respostas (%)
Interferona-α		29	1.042	12
Interferona-β		3	56	14
Interferona-γ		10	234	12
Interleucina-2	Alta dose	10	537	19
	Baixa dose	6	104	20
Interferona mais interleucina-2		23	607	19

Interleucina-2 também se acompanha de respostas objetivas em cerca de 20% dos casos, sendo essas respostas completas em 4 a 5% (ver tabela 279.6). Os efeitos terapêuticos das interleucina-2 parecem estar implicados com a ativação *in vivo* de linfócitos efetores e podem ser duradouros, com alguns trabalhos demonstrando intervalo médio de remissão da doença de cerca de 24 meses. O emprego de interleucina-2 acompanha-se de toxicidade significativa e índices de mortalidade de até 4%, o que recomenda sua utilização apenas em pacientes com bom estado geral e com funções cardíaca, respiratória e renal normais.

Apesar desses dados alentadores, o pequeno impacto dessa modalidade de tratamento na sobrevida global dos pacientes com câncer de rim e a ocorrência de efeitos colaterais graves tornam a imunoterapia uma alternativa de vantagem indefinida nesse tipo de neoplasia. A ausência de medidas eficientes para auxiliar os pacientes com doença disseminada explica o prognóstico sombrio desses casos. De qualquer forma, intervenções médicas paliativas podem ser realizadas, com sucesso, nos pacientes sintomáticos, com melhora substancial de dor, hematúria, compressão da medula espinal etc. pelo emprego de analgesia, cirurgia ou radioterapia.

Atualmente, terapêutica sistêmica que estimula a reação citotóxica antitumoral pelos linfócitos T, pelo transplante de linfócitos alogênicos sem mielossupressão, ofereceu resposta terapêutica inicial de 53%, enquanto a terapia com vacina de células dendríticas, preparadas a partir do próprio tumor, apresentou resposta inicial em 41% dos casos. Ambos os trabalhos foram publicados com seguimento mediano de 13 meses e resultaram em poucos efeitos colaterais. Contudo, a utilização das vacinas e a imunoterapia com transferência de linfócitos ainda permanecem como modalidades investigacionais.

Atualmente, muita atenção tem sido dada às drogas antiangiogênicas sunitinb e sorafenibe. Estas drogas atuam inibindo múltiplos receptores de tirosinoquinase, o que em última análise diminui a neoangiogênese promovida por um tumor estabilizando seu crescimento. Em estudo de fase III, publicado em 2007, a superioridade do sunitinibe foi comprovada em relação à interferona-a. Neste estudo, a administração de sunitinibe proporcionou sobrevida livre de progressão de 11 meses contra 5 meses no grupo em uso exclusivo de interferona. Se esses resultados puderem ser repetidos em outras séries e os custos com sua administração diminuírem, estas drogas poderão se tornar o novo padrão para o tratamento do CCR metastático.

Muitos estudos têm demonstrado que o *status* de *performance* (tabela de Karnofsky) é um indicador prognóstico (Figura 279.18) para pacientes com carcinoma de células renais metastático, podendo ser utilizado para ajudar na decisão do tratamento.

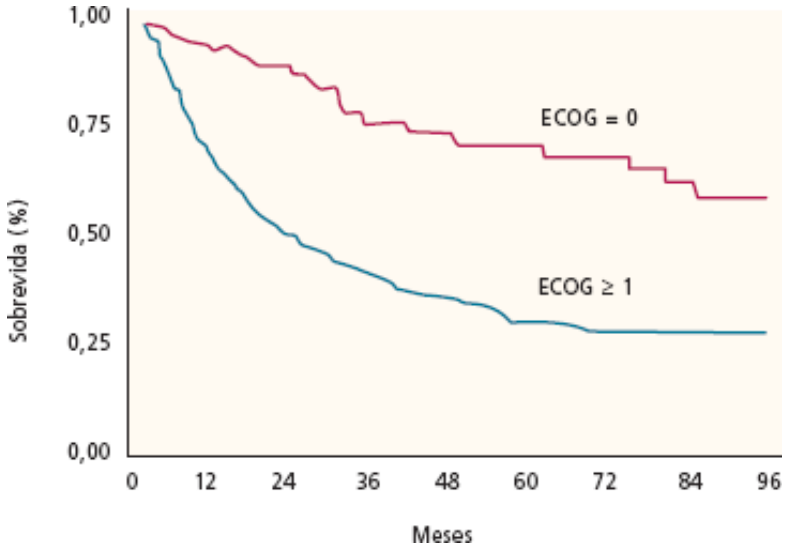

Figura 279.18 Carcinoma de células renais e *status* de *performance*.[4]

Capítulo 280

Câncer de Bexiga

Luciano João Nesrallah, Miguel Srougi e Marcos Dall'Oglio

Introdução

Atualmente o câncer de bexiga é a sétima neoplasia maligna mais frequente na população masculina. Nos EUA, dados do National Cancer Institute estimaram 73.000 novos casos diagnosticados e 15.000 mortes atribuídas à doença em 2012. Essas estimativas fazem da neoplasia de bexiga uma doença de importância incontestável em saúde publica mundial. Mais de 95% destes tumores originam-se no epitélio transicional que reveste a bexiga, representados pelos carcinomas de células transicionais (90%) ou pelos carcinomas epidermoides (6 a 8%). Apenas 1 a 2% das neoplasias de bexiga surgem como adenocarcinomas e um número semelhante de pacientes desenvolve tumores de origem mesenquimal, como os rabdomiossarcomas. Neste capítulo serão discutidos dados sobre os carcinomas transicionais, de maior prevalência clínica.

Epidemiologia

A incidência dos carcinomas transicionais de bexiga aumenta com a idade e menos de 1% destas neoplasias ocorre antes dos 40 anos. Sob o ponto de vista etiopatogênico, em 30 a 60% dos pacientes são identificados fatores de risco, que provavelmente favorecem o desenvolvimento da neoplasia. Essa associação entre o tumor e a exposição a fatores carcinogênicos foi descrita pela primeira vez em 1895 e aqui incluem-se a exposição a anilinas e a outras aminas aromáticas empregadas em indústrias de tintas, borracha, couro, têxteis e gráficas (2-naftilamina, benzidina, xenilamina), o hábito de fumar (aumenta cerca de 3 a 5 vezes a chance de câncer vesical) e a exposição a radiação ionizante (mulheres submetidas à irradiação pélvica têm risco 60 vezes maior de desenvolver câncer de bexiga). Adoçantes artificiais, como o ciclamato, o consumo de café e a ingestão abusiva de analgésicos têm sido implicados com estes tumores mas inexistem, até hoje, dados claros sobre a ação carcinogenética destes fatores.

História natural

Os carcinomas transicionais de bexiga, quando detectados inicialmente, apresentam-se como lesões localizadas e restritas à bexiga em 75% dos casos, sob forma de doença regional (bexiga mais estruturas adjacentes) em 15% dos pacientes e como doença metastática em 10% dos mesmos. Sob o ponto de vista morfológico, os tumores vegetantes e superficiais de bexiga costumam ser multifocais e têm grande tendência a recorrer localmente, o que acontece em 30 a 80% dos casos. Estes casos apresentam, também, menor propensão a progressão com invasão muscular, verificada em apenas 10 a 15% dos casos. Por outro lado, os tumores sólidos com invasão muscular tendem a ser únicos, evidenciando comportamento agressivo, com progressão sistêmica e óbito do paciente quando não tratados.

Os carcinomas transicionais de bexiga disseminam-se por contiguidade, invadindo a parede pélvica, a próstata ou a vagina, por via linfática, com acometimento progressivo dos gânglios ilíacos e periaórticos ou por via hematogênica, atingindo preferencialmente fígado, pulmão e ossos.

O prognóstico dos carcinomas transicionais de bexiga relaciona-se com: (1) o grau de diferenciação celular do tumor; (2) a extensão da doença, definida pelo estadiamento; (3) o número de lesões; (4) o tamanho das lesões; (5) a configuração do tumor; (6) a presença de carcinoma *in situ*; (7) a ploidia celular do tumor; (8) a presença de alterações do gene p53 (Tabela 280.1).

Grau de diferenciação celular

A sobrevida de 5 anos é de cerca de 90% nos tumores bem diferenciados (grau I) e de 25% nas lesões indiferenciadas (grau III-IV). Este comportamento deve-se ao fato de que nos pacientes com neoplasias de grau mais alto (III e IV), existe grande propensão a surgirem recidivas tumorais invasivas, de prognóstico desfavorável (Figura 280.1).

Estágio da doença

Duas classificações são empregadas para definir a extensão dos carcinomas transicionais da bexiga, a primeira proposta por Jewett, Strong e Marshall e a outra desenvolvida pela União Internacional contra o Câncer e denominada TNM (Tabela 280.2). Os índices de sobrevida de 5 anos são de, respectivamente, 90, 75, 30, 20 e 10% nos tumores em estágio T_a, T_1, T_2, T_3 e M_+.

Número de lesões

Pacientes com lesões múltiplas apresentam doença multifocal e, por isto, grande tendência a recorrências subsequentes da doença. Esta propensão aproxima-se de 100% quando existem mais de quatro lesões concomitantes.

Dimensões e configuração do tumor

As lesões de base ampla (sésseis) tendem a se acompanhar de infiltração muscular local e a progredir com o tempo. Cerca de 30% dos casos com tumores com menos de 3 cm de diâmetro recidivam antes de 5 anos, ao passo que este fenômeno ocorre em mais de 90% dos pacientes com lesões maiores que 3 cm.

Tabela 280.1 Fatores de risco de recorrência e/ou progressão da neoplasia após o tratamento inicial de tumores superficiais da bexiga.

Parâmetro	Riscos	
	Recorrência	Progressão
Lesões múltiplas	4 vezes	–
Recidivas prévias (> 2)	3 vezes	–
Diâmetro > 3 cm	4 vezes	–
Graus III e IV	2 vezes	20 vezes
Carcinoma in situ	–	12 vezes
Invasão do córion (T1)	–	6 vezes

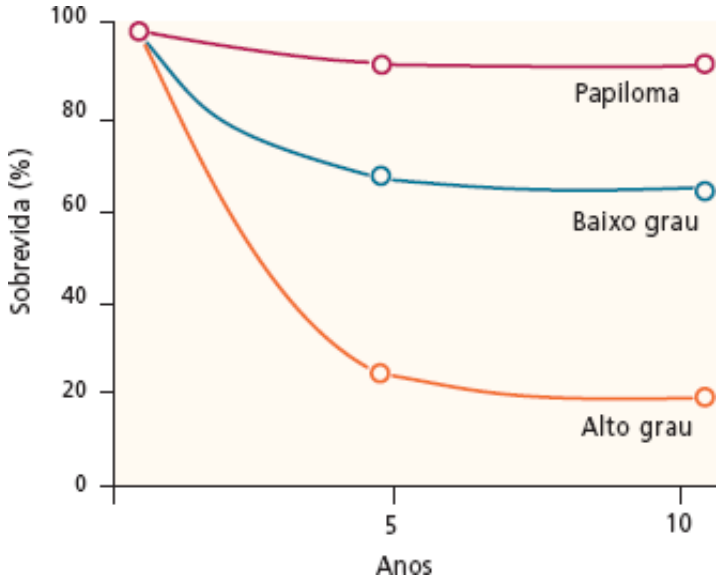

Figura 280.1 Correlação entre sobrevida e grau histológico.

Tabela 280.2 Estadiamento dos tumores vesicais.

Estágio clínico		
Jewett	**TNM**	**Definição**
In situ	TIS	Carcinoma *in situ*
O	T_a	Tumor restrito à mucosa
A	T_1	Invasão da lâmina própria
B_1	T_2	Invasão muscular superficial
B_2	T_3	Invasão muscular profunda
C	T_4	Invasão das estruturas vizinhas
D	$N_1 – N_4$	Metástases para linfonodos
	M_1	Metástases a distância

Presença de carcinoma *in situ*

Entre 40 e 70% dos pacientes com tumor vesical apresentam em áreas aparentemente normais da bexiga e da uretra prostática alterações celulares anaplásicas, restritas ao epitélio mucoso. Estas lesões, que são precursoras dos tumores invasivos, têm caráter altamente esfoliativo e, por isto, acompanham-se de exame citológico da urina positivo para células neoplásicas. Cerca de 80% dos pacientes com tumores superficiais e carcinoma *in situ* concomitante desenvolvem lesão infiltrativa vesical quando seguidos por 5 anos, ao passo que apenas 7% dos casos sem carcinoma *in situ* apresentam tal comportamento.

Ploidia celular

Estudos do conteúdo de DNA das células tumorais através de citometria de fluxo ou digital demonstram que em pacientes com tumores superficiais de bexiga, as chances de recidiva da doença são de cerca de 30% nas lesões diploides e de quase 100% nas lesões aneuploides.

Alterações do gene p53

Mutações ou deleções com perda da expressão normal do gene p53 levam à produção de proteína p53 anômala, que não tem capacidade de interromper o ciclo celular e a divisão de células danificadas. Desta forma, tumores que

expressam a proteína p53 anômala têm uma evolução mais agressiva, acompanhando-se de maior incidência de recorrência local e progressão da doença. Estudos de Sarkis realizados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center demonstraram que 10% dos pacientes com proteína p53 anômala e 80% dos casos com preservação da proteína p53 normal apresentavam-se livres de progressão da neoplasia após 15 anos de seguimento.

Clínica e diagnóstico

Entre 80 e 90% dos pacientes com neoplasias vesicais apresentam hematúria indolor como manifestação inicial. Cerca de 50% dos casos evidenciam sintomas irritativos vesicais, tais como disúria, frequência e urgência miccional. Estes pacientes devem ser vistos com cuidado, já que manifestações irritativas estão, frequentemente, associadas a tumores com invasão muscular, de prognóstico mais grave.

O diagnóstico de tumor vesical deve ser cogitado quando massa sólida ou falha de enchimento vesical são encontradas em estudo ultrassonográfico (Figura 280.2) ou em urografia excretora (Figura 280.3). A confirmação diagnóstica é realizada através de cistoscopia (Figura 280.4) e biopsia da lesão, procedimentos estes recomendados em todos os casos com as alterações estruturais descritas e também nos pacientes com hematúria macroscópica, mais de 40 anos de idade e estudos de imagem normais. Esta postura se justifica pelo fato de que lesões pequenas ou localizadas próximo ao colo vesical podem ser não visualizadas no ultrassom ou na urografia. Além destes estudos, todos os pacientes com câncer de bexiga devem ser avaliados através de exames citológicos de urina. A presença de células neoplásicas em paciente sem diagnóstico etiológico definido representa evidência indireta da existência de carcinoma transicional em qualquer parte do trato urinário, frequentemente na bexiga. Este exame é particularmente importante nos tumores de alto grau histológico (III e IV), que se acompanham de citologia positiva em cerca de 80% dos pacientes. Nos tumores de graus I e II, a frequência de exame citológico de urina positivo é de, respectivamente, 15 e 40%.

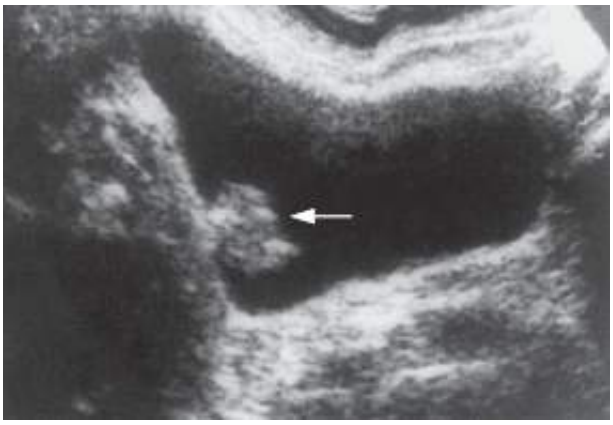

Figura 280.2 Ultrassonografia mostrando lesão vegetante vesical (*seta*).

Figura 280.3 Urografia excretora: falha de enchimento vesical devido a tumor de bexiga extenso e exclusão renal à direita.

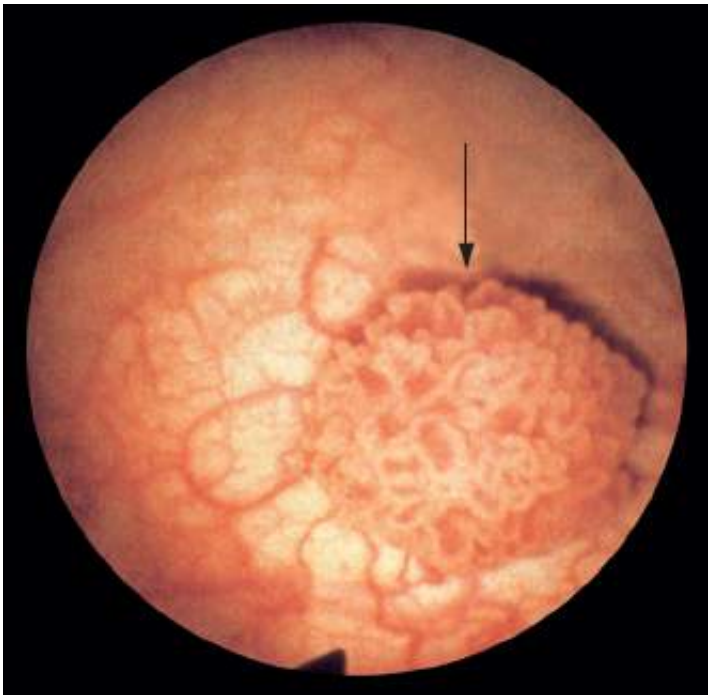

Figura 280.4 Cistoscopia mostrando lesão vegetante vesical (*seta*).

A extensão da doença, após confirmação do diagnóstico, é avaliada através de tomografia computadorizada ou estudo por ressonância magnética e radiografia de tórax (estadiamento clínico). Estes métodos identificam a presença de metástases em linfonodos retroperitoneais, fígado e pulmão, mas não servem para definir com precisão a profundidade de envolvimento da parede vesical. Esta informação é bastante relevante para se planejar a estratégia de tratamento do paciente e, na prática, só é obtida através de biopsias profundas, realizadas na base da lesão por via endoscópica transuretral. Cintigrafia óssea deve ser solicitada apenas nos tumores infiltrativos musculares, principalmente se o paciente apresentar dores ósseas ou alterações da fosfatase alcalina sérica.

Tratamento

Tratamento dos tumores superficiais

A ressecção endoscópica transuretral constitui a forma mais eficiente para se tratar os tumores superficiais de bexiga. Entre 30 e 80% dos casos evidenciam recorrência posterior da neoplasia e, por isto, estes pacientes devem ser acompanhados através de cistoscopias e exames citológicos de urina a cada 4 a 6 meses, por 5 anos. Radioterapia externa não deve ser empregada neste tipo de tumor, pois além de não eliminar neoplasias superficiais e nem impedir recorrência das lesões, ela promove fibrose vesical e efeitos actínicos indesejáveis locais.

Nos pacientes com maior risco de recorrência do tumor deve-se instituir tratamento tópico intravesical com quimioterápicos citotóxicos ou com BCG. Incluem-se aqui os pacientes com lesões múltiplas na bexiga ou com tumor recidivante ("múltiplos no espaço ou no tempo"), tumores com mais de 3 cm de diâmetro, neoplasias superficiais de alto grau (III ou IV), pacientes com carcinoma *in situ* vesical e tumores que invadem a lâmina própria (T_1). Como mostra a Tabela 280.3, algumas destas situações relacionam-se com maior risco de recorrência local e outras aumentam os riscos de progressão subsequente da neoplasia.

Agentes quimioterápicos aplicados topicamente na bexiga por via transuretral como a mitomicina-C (30 a 40 mg em 40 mℓ de diluente, aplicados semanalmente por 8 vezes), a tiotepa (60 mg em 60 mℓ de diluente, aplicados semanalmente por 4 a 6 vezes) e a adriamicina (80 mg em 40 mℓ de diluente, aplicados a cada 21 dias por 4 vezes) parecem reduzir a frequência de recorrência nos tumores de alto risco. Mais recentemente, passou-se a utilizar o BCG com este objetivo e estudos randomizados demonstraram que a probabilidade de recidivas da neoplasia cai de 50% com a utilização deste agente (40 a 120 mg dissolvidos em 40 mℓ de solução fisiológica, aplicados semanalmente por 8 a 10 semanas). Outros trabalhos indicaram que o BCG tópico é superior às drogas quimioterápicas e, por isto, o BCG representa a primeira opção na prevenção de recorrência de tumores vesicais. Convém enfatizar que este agente pode se acompanhar de efeitos colaterais significativos (cistite intensa, hematúria, febre, bacilemia, hepatite e pneumonite), de modo que sua utilização deve ser feita de forma criteriosa, sempre em pacientes hígidos. Ademais, o tratamento tópico vesical só deve ser instituído nos pacientes com tumores superficiais ressecados e que evidenciam um ou mais fatores de risco de recorrência local ou de progressão da doença (Tabela 280.4). Nestes casos, o tratamento adjuvante reduz a frequência de recidiva de 70 a 90% para 30 a 40%. Nos tumores sem fatores de risco presentes, recidiva da neoplasia ocorre em cerca de 30 a 40% dos pacientes e não é modificada pelo aplicação adjuvante de agentes tópicos.

Tratamento dos tumores infiltrativos musculares

A ressecção endoscópica e a aplicação de agentes tópicos são insuficientes para erradicar as lesões que infiltram a musculatura. Por isto, estes casos devem ser tratados com cirurgia aberta ou com radioterapia externa. A cistectomia parcial, com remoção do segmento vesical contendo o tumor, constitui a forma ideal de tratamento dos tumores invasivos, já que preserva a bexiga e representa intervenção pouco agressiva. Contudo, esta técnica só é exequível em cerca de 5% dos casos, uma vez que a maioria das lesões vesicais que infiltram o músculo situam-se na parede posterior da bexiga, apostas ao reto. Em decorrência, a maioria dos pacientes com câncer invasivo de bexiga é submetida à cistectomia radical. Esta intervenção, mais agressiva e que no passado exigia a criação de uma derivação urinária cutânea ou o desvio da urina para o sigmoide, é atualmente executada de forma mais aceitável para os pacientes. Graças ao desenvolvimento de técnicas que permitem construir reservatórios urinários com intestino delgado anastomosados à uretra (neobexiga ortotópica), estes pacientes urinam normalmente pela uretra e usufruem de excelente qualidade de vida. Entre 40 e 80% dos casos de tumor invasivo de bexiga são curados por esta abordagem, justificando o seu emprego clínico.

A radioterapia externa representa outra forma de tratamento dos tumores invasivos de bexiga e esta alternativa é bem aceita pelos pacientes, por preservar a integridade vesical. Apesar disto, os índices de cura definitiva com a radioterapia situam-se entre 20 e 30%, inferiores aos da cirurgia, tornando o método menos atraente em clínica. Além disso, a radioterapia externa produz reação actínica grave em bexiga e reto em 10 a 30% dos pacientes, que pode molestar cronicamente e prejudicar a qualidade de vida destes pacientes.

O que fica claro por estes dados é que tanto a cirurgia como a radioterapia controlam e curam um grupo de pacientes com tumores invasivos, mas um contingente remanescente significativo evolui de forma fatal. Isto levou a algumas tentativas de se associar quimioterapia citotóxica sistêmica à cirurgia ou à radioterapia. Apesar de resultados precoces favoráveis, com desaparecimento do tumor logo após a administração da quimioterapia e antes mesmo de se realizar cirurgia ou radioterapia complementar, trabalhos com seguimento a longo prazo não demonstram melhora dos índices de sobrevida com esta abordagem. Estudo por nós realizado utilizando

quimioterapia sistêmica com metotrexato, vimblastina, adriamicina e cisplatina (M-VAC) como tratamento primário de tumores transicionais invasivos de bexiga, com cistectomia subsequente apenas nos casos com resposta negativa à quimioterapia, demonstrou que depois de 5 anos 60% dos pacientes estavam vivos e sem evidência de doença. Além deste índice não ser melhor do que o observado com o emprego exclusivo da cistectomia radical, a preservação da bexiga, que representa outro argumento para se instituir tratamento primário com quimioterapia sistêmica, só é obtida em 20% dos casos, pois muitos pacientes com resposta inicial completa apresentam recorrência posterior da doença. Em resumo, a cistectomia radical representa ainda o melhor método, embora não ideal, de tratamento dos tumores transicionais invasivos de bexiga, quando se pretende maximizar as chances de cura destes pacientes.

Tabela 280.3 Esquemas terapêuticos – tumores superficiais.

Agente	Produto	Dose	Ciclos	Efeitos colaterais
BCG tópico	Onco BCG	40 a 120 mg em 40 mℓ de solução fisiológica	Semanal 8-10 vezes	Cistite (80%), hematúria (40%), febre (25%), calafrios (15%), pneumonite (2%), hepatite (2%)
Mitomicina-C tópica	–	30 a 40 mg em 40 mℓ de água destilada	Semanal 8 vezes	Cistite (5 a 10%), eritema palmar e genital (5%)
Adriamicina tópica	Adriblastina	50 mg em 50 ml solução fisiológica	Quinzenal 4-6 vezes	Cistite (50%), alergia cutânea (6%)
Tiotepa tópica	Oncotiotepa	60 mg em 60 mℓ de água destilada	Semana! 4-6 vezes	Mielossupressão (15 a 20%), cistite (1 %)

Tabela 280.4 Esquemas terapêuticos – tumores metastáticos.

Agente	Produto	Dose	Ciclos	Efeitos colaterais
M-VAC Metotrexato	Metotrexato	30 mg/m^2 IV	Dias 1, 15, 22	Digestivos, anemia, plaquetopenia, leucopenia
Vimblastina	Velban	3 mg/m^2 IV	Dias 1, 15, 22	Constipação intestinal
Adriamicina	Adriblastina	30 mg/m^2 IV	Dia 2	Insuficiência cardíaca
Cisplatina	Platiran Cisplatina	70 mg/m^2 IV	Dia 2	Insuficiência renal, surdez
TIP Paclitaxel	Taxol	200 mg/m^2 IV	Dia 1	Dores musculares, articulares, alopecia, alergia
Ifosfamida	Holoxane	1.500 mg/m^2 IV	Dias 1, 2, 3	Cistite hemorrágica
GT Gencitabina	Gemzar	1.000 mg/m^2 IV	Dia 1, 8, 15	Febre, plaquetopenia, pneumonite
Paclitaxel	Taxol	150 a 200 mg/m^2 IV	Dia 1	–

IV = via intravenosa.

Tratamento dos tumores metastáticos

Os pacientes com neoplasia disseminada devem ser tratados com quimioterapia citotóxica sistêmica e, neste sentido, foram desenvolvidos três esquemas, denominados M-VAC (metotrexato, vimblastina, adriamicina e cisplatina), GT (gencitabina e paclitaxel) e TIP (taxol, ifosfamida e cisplatina). Respostas completas com desaparecimento das lesões metastáticas são observadas em 30 a 40% dos pacientes, mas cerca de 60% deles evidenciam recorrência da doença, o que faz com que os índices finais de cura situem-se em torno de 15%. Vale ressaltar que estes esquemas quimioterápicos são ativos contra os carcinomas transicionais mas não atuam nos tumores epidermoides ou nos adenocarcinomas de bexiga.

Capítulo 281

Câncer de Próstata

Marcos Dall'Oglio, Alexandre Crippa Sant'Anna, Adriano Nesrallah e Miguel Srougi

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia não cutânea mais comum que acomete os homens. Nos últimos anos, a incidência do CaP tem aumentado drasticamente, com elevação estimada em 90% do diagnóstico de casos novos desde o início dos anos 1980 até o ano 2000. Esta elevação deve-se em parte ao sucesso nos esforços para detecção precoce da doença por meio do antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*), atingindo atualmente diagnóstico de doença localizada em 86% dos homens. Essencialmente, todo homem com andrógeno circulante irá desenvolver CaP microscópico ao longo da vida, havendo prevalência de 80% em necropsia de indivíduos com 80 anos.

Epidemiologia

Segundo dados do Ministério da Saúde, houve um aumento de 141% na mortalidade por CaP nos últimos 20 anos, no Brasil, transformando a doença em segunda causa de óbito por tumor entre homens, perdendo apenas para o câncer de pulmão.

A presença de CaP microscópico é idade-dependente; em revisão de estudos de necropsias, a prevalência aumenta a cada década de vida (Tabela 281.1).

Um homem com um parente próximo com câncer de próstata apresenta risco duas vezes maior de adquirir a doença. Se dois parentes forem acometidos, este risco sobe para cinco vezes, e se três parentes forem acometidos, o risco é de 97%.

De acordo com estimativa da American Cancer Society, 19,8% dos homens que atualmente têm mais de 50 anos desenvolverão esse câncer, se forem acompanhados até o final da vida.

Tabela 281.1 Prevalência do câncer de próstata latente.[1]

Idade (anos)	Prevalência (%)
30 a 39	32
40 a 49	40
50 a 59	45
60 a 69	65
70 a 79	80

Diferenças raciais na incidência e mortalidade do CaP têm sido bem documentadas; variam geograficamente, com áreas de maior ou menor prevalência. A América do Norte e os países escandinavos apresentam a maior incidência mundial da doença, ao passo que em países do Extremo Oriente a frequência dos casos é 6 a 25 vezes menor (Figura 281.1).

O consumo de gordura, especialmente a poli-insaturada, configura risco significativo de desenvolver CaP. A dieta dos homens japoneses é muito pobre em gordura, quando comparada à dos norte-americanos, havendo alta incidência de CaP neste último grupo. O risco relativo de desenvolver CaP, em homens com alta ingestão de

gordura, é de 1,6 a 1,9.

Estudos relacionando vitaminas ao CaP revelam que o excesso de vitamina A aumenta o risco da doença. Por outro lado, a vitamina D, que contém potente atividade antitumoral, apresenta efeito protetor, conferindo menor incidência do CaP em áreas de maior exposição solar. Fatores ambientais têm sido implicados na gênese do CaP; esses dados sugerem que exposição ao cádmio elevaria o risco da doença. Outros numerosos fatores mostram resultados incompatíveis com o risco de desenvolvimento de CaP, entre eles tabaco, vasectomia, atividade sexual, vírus, atividade física e fatores socioeconômicos.

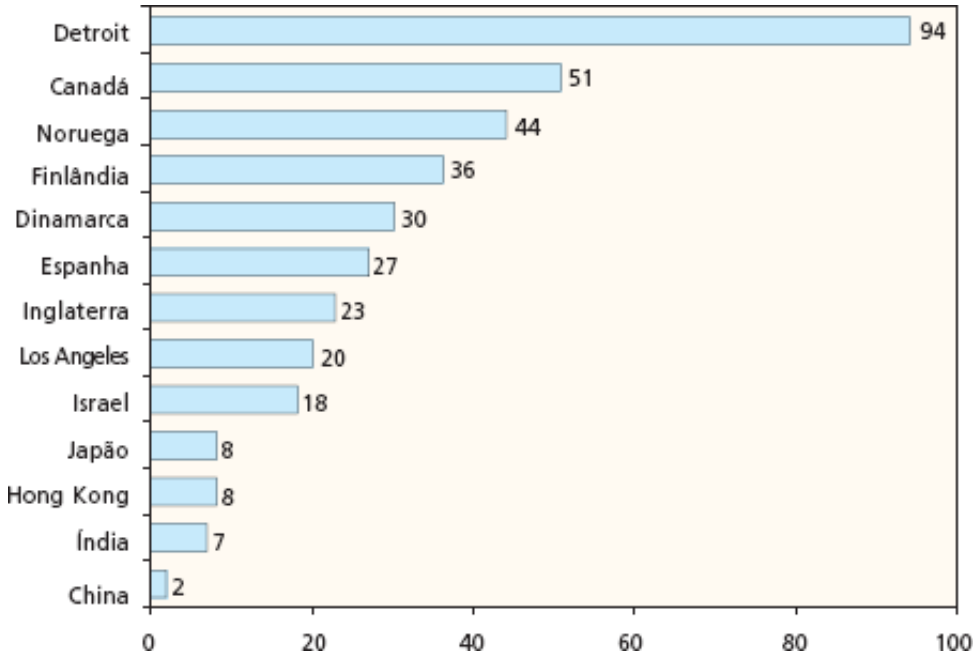

Figura 281.1 Incidência geográfica de câncer de próstata.[2]

Quadro clínico

Atualmente, em decorrência dos programas de detecção precoce e orientação preventiva, dois terços do CaP apresentam-se com doença localizada no estádio T, ou seja, detectada após elevação do PSA e por meio do toque digital da próstata normal. De acordo com o último levantamento da American Cancer Society, nos EUA, 82 a 86% dos novos casos evidenciam neoplasia locorregional. Apenas 4 a 8% dos pacientes apresentam-se inicialmente com tumor metastático.[3]

Não existem sinais clínicos evidentes para identificar CaP órgão-confinado. Queixas sobre prostatismo são feitas por 50% dos homens a partir dos 50 anos de idade, entretanto, a queixa de desconforto perineal relacionado com prostatodinia e orquialgia é muito vaga e pouco específica. A alta incidência de sintomas inespecíficos ilustra a dificuldade de se detectar CaP precocemente baseando-se somente na história do paciente.

A doença é assintomática nos pacientes com tumor confinado à próstata. Por outro lado, mais de 90% dos pacientes com adenocarcinoma da próstata localmente avançado apresentam manifestações de obstrução infravesical, e cerca de 15% evidenciam hematúria macroscópica, em geral relacionada com infiltração do trígono pelo tumor. O aparecimento súbito de obstrução infravesical em um paciente com padrão miccional satisfatório é manifestação comum em câncer de próstata. Em casos de hiperplasia benigna, os sintomas obstrutivos tendem a evoluir de forma mais lenta.

O diagnóstico do CaP avançado frequentemente se associa aos sintomas urinários obstrutivos, hematúria, dor óssea, uremia, anemia, perda de peso, adenopatia cervical ou inguinal, linfedema ou trombose venosa de membros inferiores e hemospermia, como primeira manifestação da doença.

Diagnóstico

Em CaP, o desafio é identificar aqueles casos em que a neoplasia terá evidência clínica. Para tanto dispomos de algumas estratégias para o diagnóstico precoce e cura da doença.

Detecção do tumor primário

A detecção do câncer de próstata é feita por meio de toque digital da glândula, de níveis do PSA sérico, da ultrassonografia transretal e da ressonância nuclear magnética. O toque digital tem sensibilidade diagnóstica que varia de 40 a 80%, dependendo do tipo de paciente que está sendo avaliado. As dosagens do PSA têm sensibilidade pouco maior que o toque digital e varia entre 70 e 90%.

Nos casos pouco sintomáticos e que provavelmente têm tumor de pequeno volume, são comuns os resultados falso-negativos.

Sob o ponto de vista prático, dados de importantes pesquisadores mostram que níveis séricos de PSA entre 2,5 e 4 ng/mℓ, em pacientes com toque prostático normal, acompanharam-se de chances de 22 a 27% de incidência câncer na próstata (Tabela 281.2).

Quando os valores de PSA superam 10 ng/mℓ, a chance de neoplasia prostática é de cerca de 55%, estando indicada biopsia local, independentemente dos achados do toque digital.

Tabela 281.2 Incidência de câncer de próstata em antígeno prostático específico (PSA) menor do que 4.

Autor	No	PSA	Câncer (%)
Catalona[4]	332	2,6 a 4	22
Djavan[5]	273	2,5 a 4	24
Babaian[6]	268	2,5 a 4	25
Horninger[7]	215	2 a 4	27

Quando os níveis de PSA situam-se entre 4 e 10 ng/mℓ, o risco de se identificar um câncer na próstata é de cerca de 25%. Biopsias rotineiras apresentam resultados negativos em 75% desses pacientes que também acabam sofrendo com o desconforto e as eventuais complicações da biopsia. Para restringir o emprego da biopsia aos casos de maior risco, tem-se recorrido a avaliações adicionais, nesse subgrupo de pacientes. O advento do PSA proporcionou a detecção de tumores quando o toque digital ainda é normal (estádio T). Dessa maneira, a perspectiva de controle da doença por meio da prostatectomia radical aumentou sobremaneira com a doença confinada (Figura 281.2).

Níveis da relação entre antígeno prostático específico livre e antígeno prostático específico total sérico

Nos casos de crescimento benigno, esta relação costuma ser maior que 25%. Nos pacientes com adenocarcinoma, a relação tende a ficar abaixo de 10%. Quando o valor medido situa-se entre estes dois limites, nada se pode concluir objetivamente.

Velocidade de ascensão do antígeno prostático específico

Em pacientes com câncer de próstata, os níveis de PSA tendem a subir entre 50 e 100%, ao ano. Quando esse aumento é superior a 200% ao ano, é provável que a doença de base seja uma prostatite e não uma neoplasia local. Vale salientar que os quadros de prostatite (muitas vezes assintomáticos) produzem elevações substanciais dos níveis de PSA, que podem atingir valores de 70 a 80 ng/mℓ nos processos agudos febris.

Valor máximo tolerável de antígeno prostático específico

Quadros de hiperplasia benigna podem elevar os níveis do PSA sérico, sendo que o valor máximo compatível com crescimento benigno equivale ao peso (ou volume) da próstata dividido por 10. Um homem com PSA sérico igual a 7 provavelmente não tem câncer de próstata, se a próstata pesa 80 g (valor máximo tolerável igual a 8); e talvez seja portador de neoplasia local se a glândula pesar 30 g.

A realização rotineira de ultrassonografia transretal (USTR) para rastrear câncer de próstata tem alguns inconvenientes. O método é invasivo, seus custos não são desprezíveis e os resultados falso-positivos e falso-

negativos são observados em 50 e 30% dos casos, respectivamente. Dessa forma, a USTR não costuma ser empregada sistematicamente nessa situação, sendo, contudo, indicada quando o toque digital ou as dosagens de PSA acompanham-se de resultados incoerentes ou duvidosos. Sob o ponto de vista prático, o rastreamento do câncer de próstata deve ser feito por meio de avaliações anuais, quando os níveis de PSA se situam acima de 2 ng/mℓ, e a cada 2 anos, quando estes níveis são inferiores a 2 ng/mℓ. Essa sistemática deve iniciar-se aos 45 anos, devendo ser antecipada para 40 anos nos pacientes de maior risco, incluindo-se aqui história familiar da doença em parentes de primeiro grau e indivíduos da raça negra.

Antígeno prostático específico e idade

Existe um PSA tolerável conforme a faixa etária (Tabela 281.3).

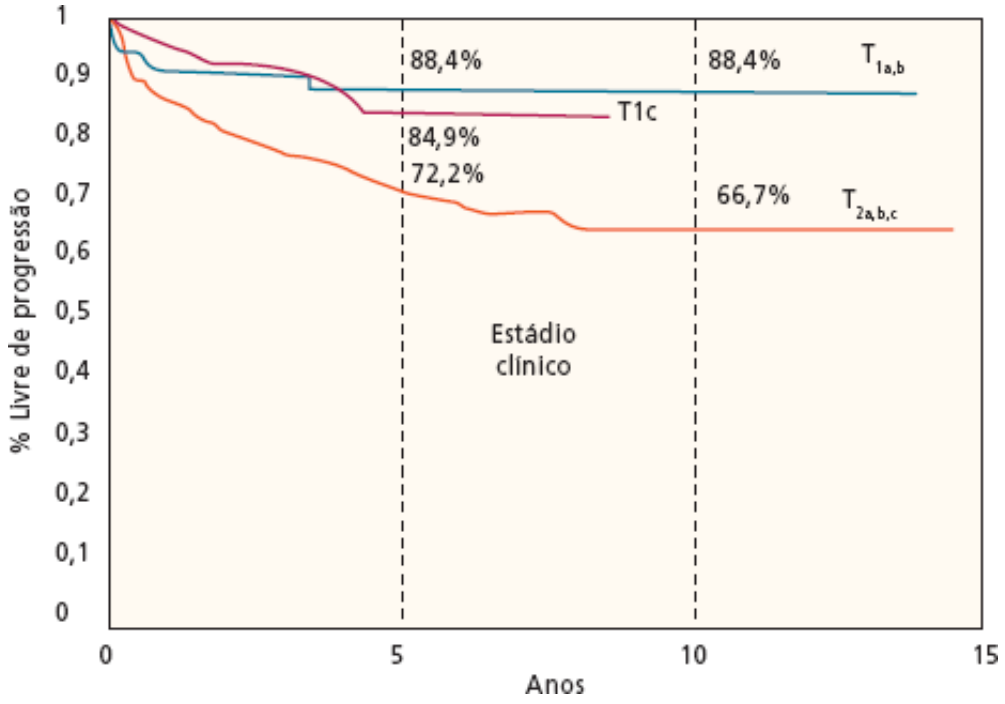

Figura 281.2 Estádio clínico e sobrevida livre de progressão do câncer de próstata.

Tabela 281.3 Antígeno prostático (PSA) com relação à idade.

Idade	PSA
30 a 39	3,2
40 a 50	2,5
50 a 60	3,5
60 a 70	4,5
> 70	6,5

Ressonância nuclear magnética com espectroscopia

Passou a ser empregada com o objetivo de aumentar a eficiência da biopsia ao identificar áreas com alto índice de suspeição. Atualmente, seus dados mostram eficiência relativa, com grande variabilidade nos resultados, de modo que devemos utilizá-la com cautela (Figura 281.3).

Biopsia da próstata

O diagnóstico definitivo do CaP é confirmado pelo laudo anatomopatológico após a biopsia da glândula prostática (Figura 281.4).

A biopsia da próstata deve ser indicada a todos os pacientes com áreas de maior consistência na glândula e/ou

com elevação dos níveis séricos de PSA, existindo atualmente nomogramas para aumentar sua acurácia. Essas alterações traduzem a presença de adenocarcinoma em 50 a 95% dos casos, sendo que afecções benignas, como nódulos de hiperplasia benigna, infecção prostática, cálculos e infarto prostático, são responsáveis, nos demais pacientes, pelas alterações encontradas no toque retal ou nos níveis de PSA.

A realização de biopsia prostática com ajuda da USTR constitui o método mais recomendado, reservando-se o procedimento com controle digital (sem a USTR) para os casos que evidenciam nódulos pétreos ao toque e que são isoecoicos no estudo ultrassonográfico. A possibilidade de resultados falso-negativos em 10 a 35% dos casos submetidos à biopsia exige que, nos pacientes com indícios clínicos significativos e biopsia negativa, o procedimento seja repetido. Convém ressaltar que a biopsia sempre deve ser bilateral, mesmo em casos com nódulo unilateral. Essa manobra aumenta a sensibilidade do exame, já que lesões bilaterais, muitas vezes imperceptíveis, são encontradas em 80% dos pacientes com câncer de próstata. A porcentagem de fragmentos positivos na biopsia nos fornece uma estimativa da recorrência da doença no seguimento, por exemplo, naqueles casos com menos de 25% dos fragmentos positivos apenas 25% apresentarão recidiva bioquímica em 10 anos; por outro lado, quando apresentarem mais de 50% dos fragmentos da biopsia positivos, cerca de 55% irão recidivar dentro de 10 anos.

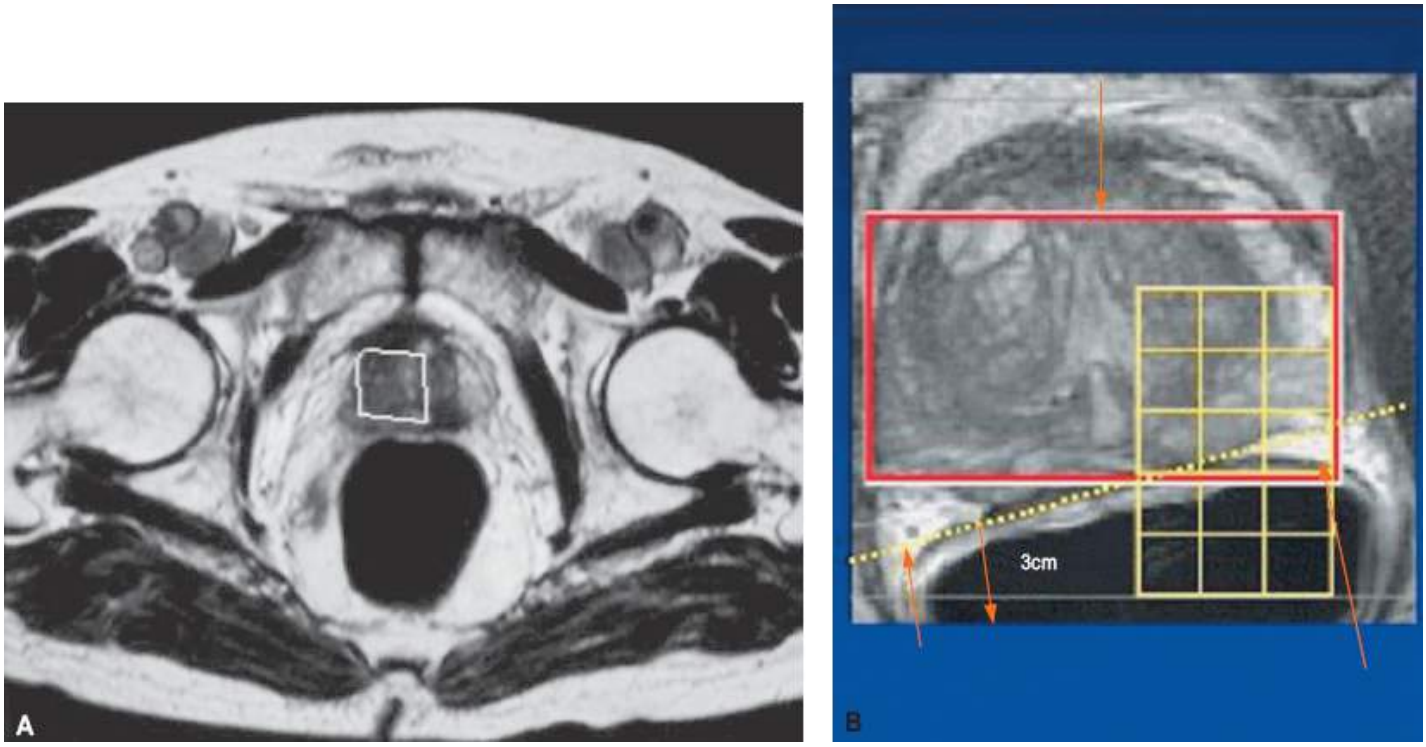

Figura 281.3 Ressonância nuclear magnética com espectroscopia da próstata.

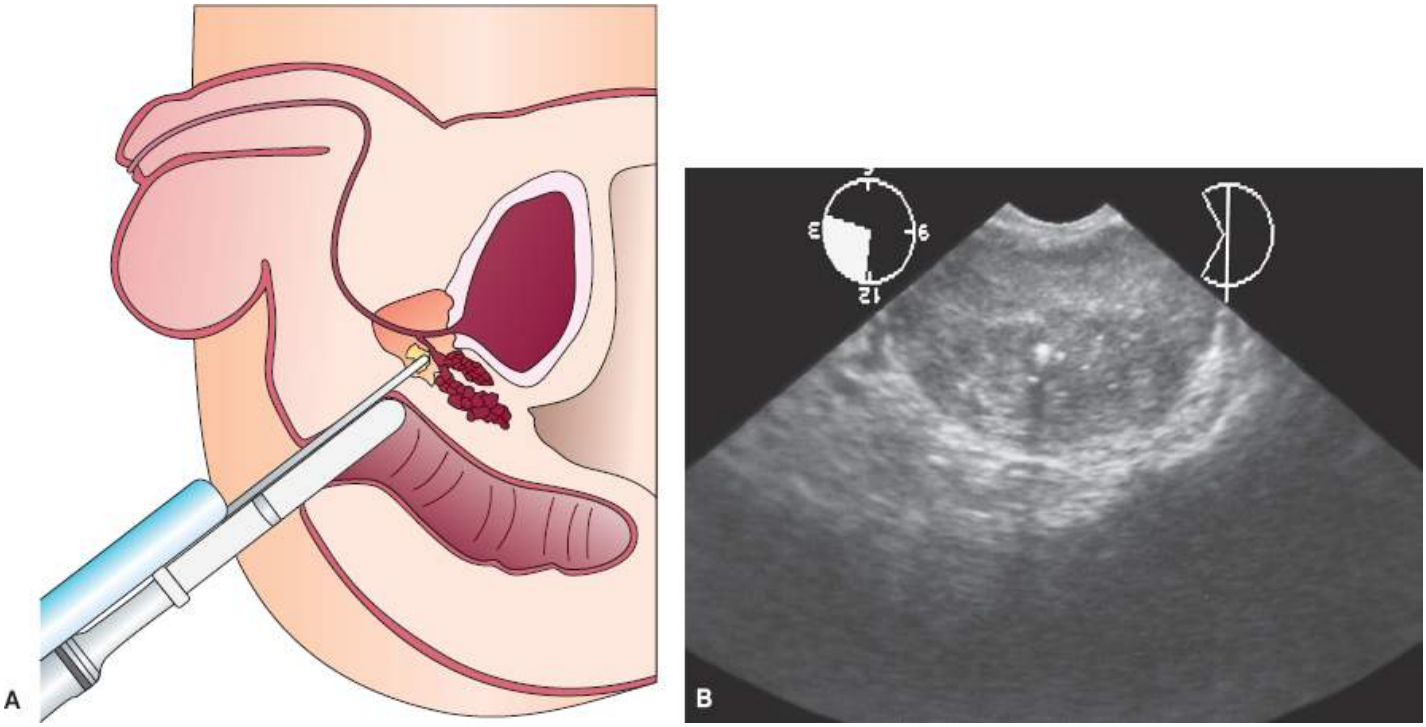

Figura 281.4 Biopsia prostática guiada por ultrassonografia transretal.

A biopsia prostática realizada por via transretal associa-se à maior incidência de complicações sépticas, que surgem em 8 a 25% dos pacientes. Quando a biopsia é realizada por essa via, cerca de 70% dos pacientes evidenciam hemoculturas positivas, porém manifestações clínicas de bacteriemia surgem em apenas alguns desses casos. Outras complicações, como hemospermia, hematúria grave e retenção urinária, são observadas, respectivamente, em 85, 20 e 10% dos pacientes, tendo sempre evolução benigna. A fim de reduzir os riscos de complicações sépticas, os pacientes devem receber, antes do procedimento, pequeno clister retal e antibioticoterapia profilática com agentes contra gram-negativos e anaeróbios. Nossa preferência tem sido o emprego de fluoroquinolonas.

Estadiamento

O estadiamento clínico (Tabela 281.4) dos pacientes com câncer de próstata é fundamental para o planejamento terapêutico desses casos. Um problema prático, nesse sentido, relaciona-se com o fato de que os métodos de estadiamento são relativamente imprecisos; 22 e 60% dos pacientes com câncer de próstata são subestagiados clinicamente.

Além do toque retal, que permite avaliar localmente a extensão do tumor, o estadiamento é feito por meio de níveis das fosfatases ácida e alcalina, dosagem do antígeno prostático específico, mapeamento ósseo, ultrassonografia transretal, tomografia computadorizada ou estudo de ressonância nuclear magnética da pelve e do retroperitônio e linfadenectomia ilíaca.

Fosfatase ácida

Em 1936, Gutman *et al*. demonstraram que pacientes com adenocarcinoma mestastático da próstata apresentam elevação dos níveis de fosfatase ácida.[8] Esta enzima se encontra elevada em 30% dos casos em estádio III e em 70% dos pacientes em estádio IV, indicando, pois, a existência de doença extraprostática regional ou metastática. Por outro lado, a especificidade desses níveis situa-se em torno de 95%, observando-se 5% de resultados falso-positivos em doenças e tumores primários dos ossos, fígado e sistema hematopoético.

Tabela 281.4 Estadiamento do câncer de próstata.

TNM	Whitmore	Definição
T_0	–	Sem evidência de tumor prostático

T_{1a}	A_1	Tumor não palpável, < 5%
T_{1b}	A_2	Tumor não palpável, > 5%
T_{1c}	–	Tumor não palpável, PSA alterado
T_{2a}	B_1	Nódulo < ½ lobo
T_{2b}	B_2	Nódulo > ½ lobo
T_{2c}	–	Nódulo bilateral
T_{3a}	C_1	Extensão periprostática mínima
T_{3b}	C_2	Invasão do colo vesical
T_{3c}	–	Invasão das vesículas seminais
T_4	–	Invasão da parede pélvica
N_0	–	Sem metástases em linfonodos
N_1	D_1	Metástases em linfonodos ilíacos
N_2	–	Metástases em linfonodos aórticos
N_3	–	Metástases em linfonodos aórticos
M_0	–	Sem metástases sistêmicas
M_1	D_2	Metástases sistêmicas

PSA = antígeno prostático específico; TNM = tumor, linfonodo regional e metástase.

Além de auxiliar no estadiamento dos casos de câncer de próstata, os níveis de fosfatase ácida sérica apresentam grande valor no seguimento dos pacientes. Níveis iniciais elevados de fosfatase ácida não têm qualquer valor prognóstico, no entanto, a redução de tais níveis, por meio da instituição do tratamento, indica melhor prognóstico, principalmente quando os valores dessa enzima se normalizam. Elevações posteriores de fosfatase ácida traduzem recrudescimento da doença.

Fosfatase alcalina

Eleva-se frequentemente em pacientes com metástases ósseas. Ao contrário do que ocorre com a fosfatase ácida, valores iniciais elevados de fosfatase alcalina parecem se relacionar com pior prognóstico. Por outro lado, com a instituição do tratamento, variações não têm maior significado clínico, já que a remissão da doença pode ser acompanhada de redução ou elevação dos níveis dessa proteína.

Antígeno prostático específico

Os níveis de PSA no sangue dependem diretamente do volume de tecido prostático benigno ou maligno existente. Em hiperplasia benigna da próstata, cada grama de tecido eleva o nível sérico de PSA em 0,31 ng/mℓ. Nos casos de adenocarcinoma da próstata, cada grama de tecido neoplásico aumenta o nível sérico de PSA em 3,5 ng/mℓ, indicando que quanto maior o valor de PSA, maior é o volume e mais avançado é o estadiamento do tumor existente no paciente. Como foi dito anteriormente, o extravasamento tumoral pela cápsula prostática (estádio T) e a doença metastática em ossos (estádio M) acompanham-se de níveis séricos de PSA que ultrapassam, respectivamente, 20 e 100 ng/mℓ.

Mapeamento ósseo

Mapeamento ósseo com fosfato de tecnécio é um método relativamente preciso para se identificar metástases ósseas em casos de câncer de próstata. As lesões costumam surgir sob a forma de áreas hipercaptantes múltiplas,

assimétricas, acometendo principalmente coluna, pelve, costelas, escápula, crânio e fêmur (Figura 281.5).

Figura 281.5 Cintigrafia óssea.

O resultado desse exame se apresenta alterado em cerca de 70% dos casos de metástases ósseas e as alterações podem preceder em até 6 meses o aparecimento radiológico da lesão, o que torna o mapeamento ósseo mais sensível que a radiografia do esqueleto. Em 10 a 50% dos pacientes com radiografia óssea normal se evidenciam metástases locais no mapeamento e apenas 2% dos casos com radiografias alteradas apresentam mapeamento normal. Resultados falso-positivos são observados em 6 a 15% dos mapeamentos e devem-se, principalmente, à existência de processos degenerativos articulares, fraturas antigas, doenças ósseas metabólicas e doença óssea de Paget. Nas lesões de natureza duvidosa, deve-se recorrer sucessivamente a estudo radiológico, análise de imagem por ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada e, quando necessário, biopsia óssea, se a área suspeita for de fácil acesso e os exames anteriores não dirimirem a dúvida.

Radiografia do esqueleto

As metástases, em câncer de próstata, são quase sempre osteoblásticas e em aproximadamente 20% dos pacientes as lesões são osteolíticas e osteoblásticas. Isso permite que esses depósitos sejam identificados radiologicamente, mas como isto somente ocorre quando mais da metade de um dado volume ósseo encontra-se acometido, as radiografias ósseas falham em 50% dos casos de metástases locais.

Além dos adenocarcinomas da próstata, outras afecções podem produzir lesões osteoblásticas no esqueleto. Aqui se incluem o carcinoma da tireoide e a doença óssea de Paget. A última situação apresenta depósitos osteoblásticos na coluna e na pelve, que se diferenciam dos casos de câncer porque, ao contrário destes, frequentemente envolvem o crânio e raramente atingem as costelas. Ademais, enquanto nos casos de câncer as

lesões são nodulares, na doença de Paget surgem trabeculação e estrias ósseas grosseiras, acompanhadas de espaçamento cortical e diminuição do diâmetro medular.

Tomografia computadorizada abdominal e pélvica

Tem sido recomendada para a avaliação da extensão local e do envolvimento dos linfonodos pélvicos, em pacientes com câncer de próstata. Apesar do entusiasmo inicial, a tomografia computadorizada (TC) não se mostrou eficiente nesse sentido, já que apenas 47% dos casos com lesões extraprostáticas são diagnosticados corretamente e o exame falha em 30% dos pacientes com metástases em linfonodos ilíacos. Dessa forma, o emprego da TC abdominal e pélvica serve apenas para definir a existência de adenomegalias ilíacas ou periaórticas mais significativas.

Ressonância nuclear magnética abdominal e pélvica

A utilidade do estudo de imagem por ressonância magnética (RM) foi investigada em pacientes com câncer de próstata, tanto no sentido de delinear a lesão primária como de estagiar localmente a doença. Da mesma forma que a TC, a RM falha quando se procura avaliar a extensão local da neoplasia e quando se pretende definir o envolvimento de linfonodos pélvicos.

Linfadenectomia ilíaca

É o método mais sensível para identificação de metástases ganglionares pélvicas. Por meio da linfadenectomia demonstrou-se que menos de 5% dos pacientes em estádio T_{1a}, 25% em T_{1b}, 15% em T_{2a}, 35% em T_{2c} e 55% em T_3 apresentam linfonodos acometidos, e esse fato tem grande importância para o prognóstico e o planejamento terapêutico.

Tratamento

Ao se planejar o tratamento do CaP, deve-se, sobretudo, levar em consideração a extensão, o grau histológico do tumor e as condições gerais do paciente. Atualmente, as opções pelo tratamento por meio da radioterapia externa ou da cirurgia são predominantes. Essas tendências são mostradas na Tabela 281.5.

As discussões a respeito do regime de observação (*watchful waiting*) *versus* prostatectomia radical são mais bem fundamentadas após avaliarmos o trabalho de Holmberg *et al.*, que realizaram estudo prospectivo randomizado demonstrando, após 8 anos de seguimento, que a cirurgia reduziu a mortalidade câncer-específica e o desenvolvimento de metástases em 50%[10] (Tabela 281.6). Pela primeira vez surgiu uma evidência clara de que o tratamento cirúrgico reduz o risco de morte por CaP (Figuras 281.6 e 281.7).

A braquiterapia (Figura 281.8), realizada pelo implante de sementes radioativas dentro da glândula prostática, apresenta seus melhores resultados em tumores de baixo risco, PSA < 10, volume prostático abaixo de 40 g e escore de Gleason até 6. É contraindicada aos pacientes com história pregressa de cirurgia prostática.

Quando o câncer atinge os envoltórios da próstata (estádio T_3), costuma-se indicar tratamento radioterápico associado à terapêutica hormonal antiandrogênica. Por fim, quando o tumor se estende para outros órgãos (estádios T_1 -T_3, N_+, M_+), a doença é tratada com castração ou hormônios antiandrogênicos.

O grau histológico do tumor também deve ser levado em conta quando se planeja o tratamento dos casos de câncer de próstata, uma vez que as lesões bem diferenciadas (escore de Gleason 2 a 4) tendem a ter comportamento mais indolente e, por isso, podem ser tratadas de forma mais conservadora. Por outro lado, as neoplasias indiferenciadas (escores de Gleason 8 a 10) são extremamente agressivas e respondem mal às diferentes opções de tratamento (Figura 281.9). Isso justifica a adoção de cirurgia ou radioterapia com terapêutica hormonal adjuvante.

A possibilidade do diagnóstico precoce pode favorecer os homens tratados de CaP, uma vez que as chances de cura da doença ocorrem indiscutivelmente quando a doença é restrita à glândula prostática, conforme demonstram as curvas de sobrevida em 5 e 10 anos (Figura 281.10) relacionadas com o estádio patológico dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo. Ademais, a melhor maneira de prever este estádio é a utilização de nomogramas com o uso de parâmetros pré-operatórios, como o valor do PSA, a porcentagem de fragmentos

acometidos por neoplasia na biopsia e o escore de Gleason da biopsia (Tabela 281.7), podendo também ser usado o estádio clínico.

Finalmente, a estratégia de tratamento dos casos de câncer de próstata deve levar em conta a perspectiva de vida do paciente. O tratamento conservador (p. ex., terapêutica hormonal) é justificado nos casos com perspectiva de sobrevida menor que 10 anos, seja pela idade avançada do paciente, seja pela existência de doenças complexas associadas. Quando as condições gerais e a idade prenunciam chances razoáveis de sobrevida de mais de 10 anos, o tratamento curativo radical deve ser adotado.

Uma observação aparentemente desconcertante foi feita recentemente, gerando algum debate entre médicos. Estudos realizados nos EUA, na Inglaterra e na Suécia demonstraram que grupos de pacientes acompanhados sem qualquer tratamento inicial evoluíram de forma favorável, com aparecimento de metástases em apenas 25% dos casos e óbito por câncer em 6 a 16%. Em decorrência disso, nesses estudos chegou-se a questionar a necessidade de tratamento dos pacientes com câncer de próstata. Hoje em dia está comprovada a superioridade da prostatectomia radical sobre a conduta observacional na sobrevida câncer-específica e livre de doença (ver Figuras 281.6 e 281.7).

Uma análise mais detalhada desses trabalhos revela que a maioria dos pacientes estudados tinha idade muito avançada e portava tumores bem diferenciados, sob forma de focos microscópicos. Estas lesões tendem a crescer lentamente, fazendo com que eventuais manifestações clínicas surjam somente após 8 ou 10 anos. Em outras palavras, estes tumores não chegavam a causar problemas simplesmente porque seus portadores eram muito idosos e não viviam o suficiente para isso. Além disso, muitos desses pacientes apresentaram progressão do tumor e continuaram vivos apenas porque passaram a receber tratamento hormonal.

Tabela 281.5 Distribuição pré-tratamento e modalidade terapêutica empregada.[9]

Parâmetros	Todos Nº (%)	RT Nº (%)	PR Nº (%)	*p*
Idade (anos)				**< 0,001**
< 65	806 (48)	116 (26)	640 (61)	
≥ 65	876 (52)	462 (74)	414 (39)	
Raça				**< 0,001**
Negra	252 (15)	148 (24)	104 (10)	
Branca	1.430 (85)	480 (76)	950 (90)	
RTU-P				**< 0,001**
Não	1.613 (96)	576 (92)	1.037 (98)	
Sim	69 (4)	52 (8)	17 (2)	
Estádio				**< 0,001**
$T_1 – T_{2a}$	1.343 (80)	445 (71)	898 (85)	
$T_{2b} – T_{2c}$	339 (20)	183 (29)	156 (15)	
PSA inicial				**< 0,001**
< 4 ng/mℓ	165 (10)	43 (7)	122 (12)	
> 4 a < 10 ng/mℓ	956 (57)	320 (51)	636 (60)	
> 10 a < 20 ng/mℓ	388 (23)	169 (27)	219 (21)	
> 20 ng/mℓ	173 (10)	96 (15)	77 (7)	
Gleason da biopsia				**< 0,001**
≤ 6	1.170 (70)	391 (62)	779 (74)	

7	392 (23)	176 (28)	216 (20)	
≤ 8	120 (7)	61 (10)	59 (6)	
Bloqueio androgênico				**= 0,002**
Não	1.362 (81)	484 (77)	878 (83)	
Sim	320 (19)	144 (23)	176 (17)	
Total	1.682 (100)	628 (100)	1.054 (100)	

PSA = antígeno prostático específico; PR = prostatectomia radical; RT = radioterapia; RTU-P = ressecção transuretral da próstata.

Tabela 281.6 Desfecho de prostatectomia radical (PR) *versus* observação, em 645 homens com câncer de próstata (seguimento mediano de 10 anos).[11]

Parâmetros	Observação (%) Nº = 348	PR (%)Nº = 347	*p*
Mortalidade câncer-específica	14,9	9,6	0,01
Metástase a distância	25,4	15,2	0,004
Progressão local	44,3	19,2	< 0,001

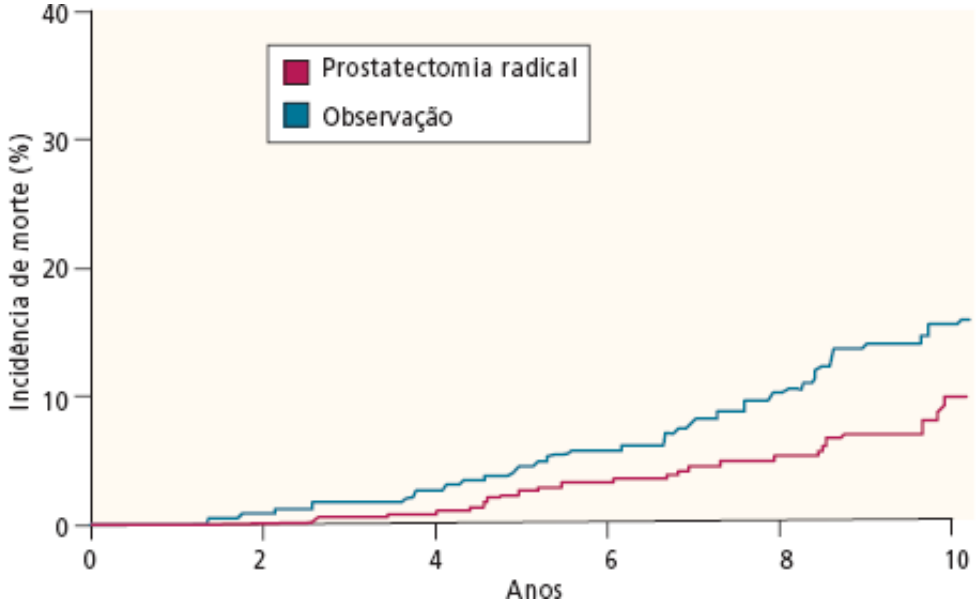

Figura 281.6 Sobrevida câncer-específica: prostatectomia radical *versus* observação.[11]

De qualquer forma, tais estudos tiveram o mérito de demonstrar que alguns homens com câncer de próstata, talvez 10 a 20% deles, não precisam ser tratados. Incluem-se aqui os pacientes que têm menos de 10 anos de perspectiva de vida pela frente, que apresentam níveis de PSA baixos e tumores de baixo grau histológico (Gleason 2 a 4). Nos demais casos, com doença de maior significado, deve-se realizar alguma forma de tratamento objetivo, que tanto pode ser a cirurgia radical como a radioterapia ou a terapêutica hormonal. Cabe enfatizar que a opção pelo não tratamento (*watchful waiting*) deve ser adotada com cautela em pacientes motivados e acompanhados cuidadosamente. Somente deve ser empregada nos casos que não tiverem componente grau 4 e/ou 5 de Gleason na biopsia, PSA inicial < 10, menos de três fragmentos comprometidos na biopsia e densidade do PSA menor que 15. A adoção dessa estratégia em paciente com neoplasia mais agressiva pode transformar a doença curável em não curável. Por uma triste fatalidade, o Dr. Willet Whitmore, um dos proponentes do não tratamento do câncer de próstata, morreu de doença generalizada 4 anos após ter optado por não tratar um pequena lesão identificada em sua próstata.

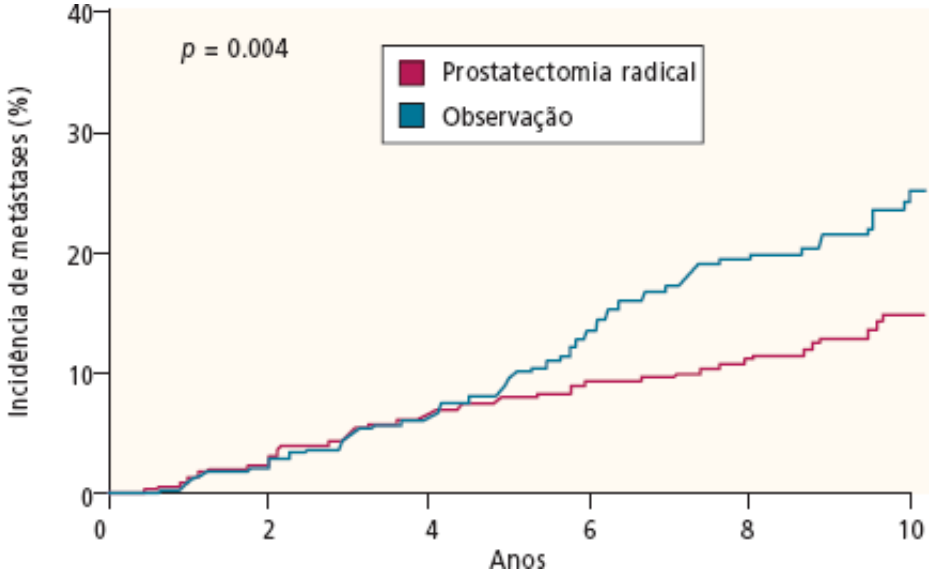

Figura 281.7 Incidência de metástases: prostatectomia radical *versus* observação.[11]

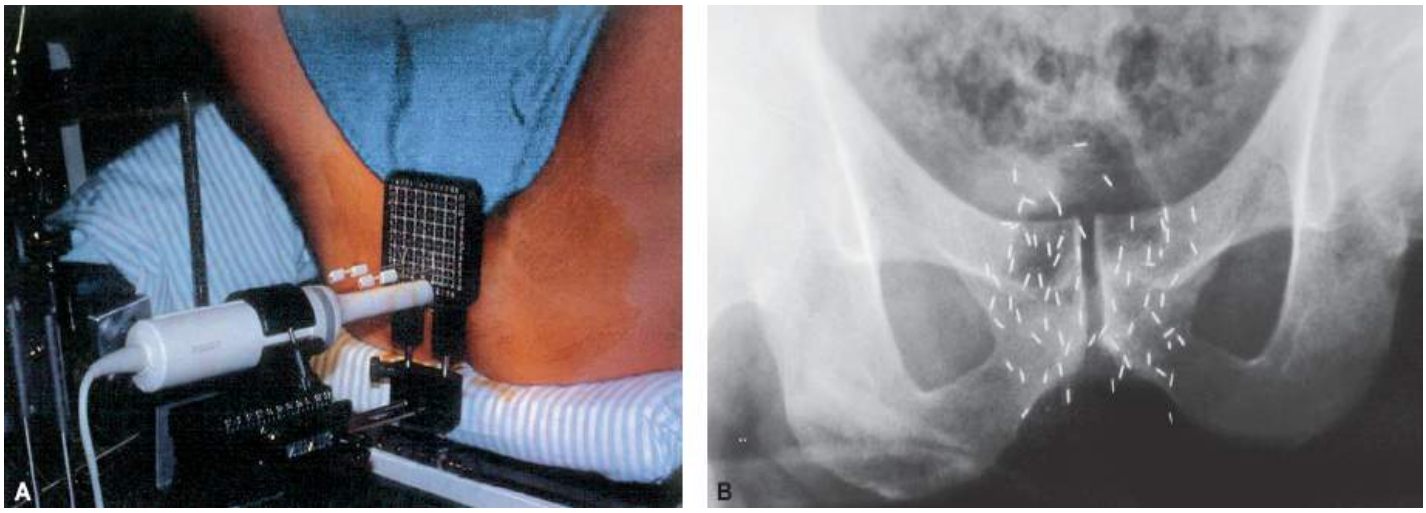

Figura 281.8 **A.** Braquiterapia da próstata e implante de sementes. **B.** Radiografia evidenciando as sementes de iodo distribuídas na próstata.

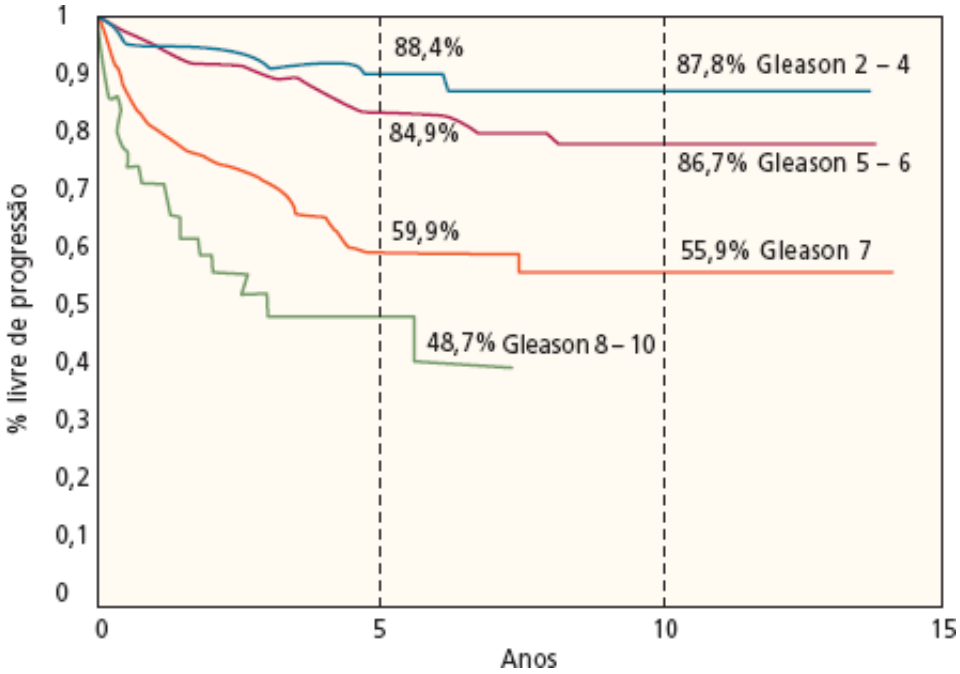

Figura 281.9 Alto escore de Gleason e progressão do câncer de próstata.[12]

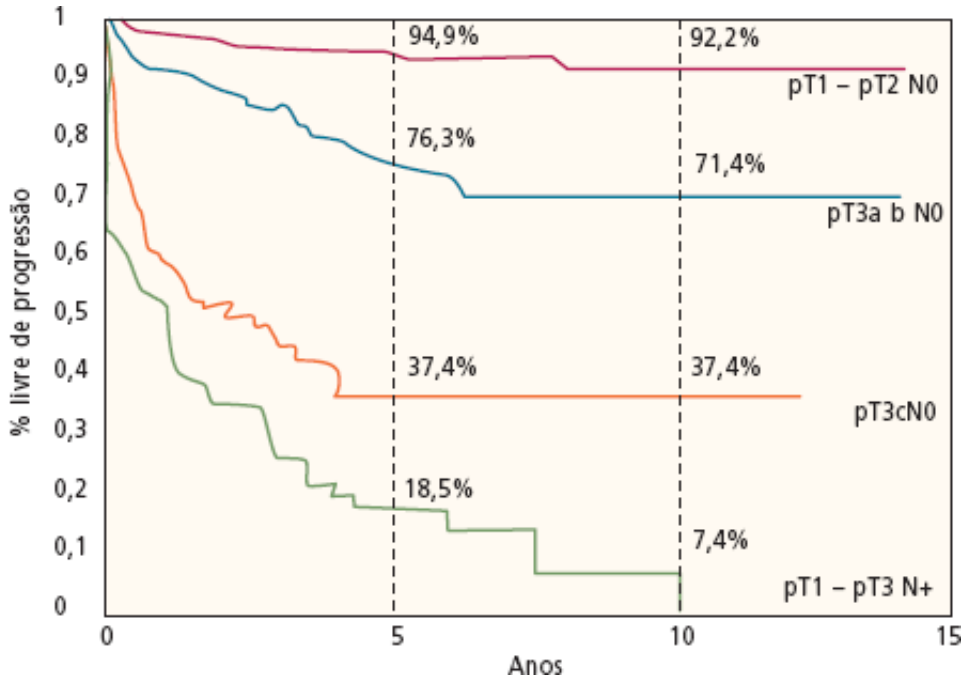

Figura 281.10 Estádio patológico e progressão do câncer de próstata.[12]

Tratamento do câncer de próstata localizado

Uma grande controvérsia envolve o tratamento dos pacientes com câncer localizado da próstata. Cirurgiões e radioterapeutas proclamam que a cirurgia radical e a radioterapia, respectivamente, representam os métodos ideais para se tratar tais casos, referindo índices de sobrevida de 10 anos entre 60 e 95%. Em uma tentativa de esclarecer essa polêmica, a American Urological Association constituiu, em 1994, um painel de especialistas incumbido de rever todos os estudos publicados a respeito do assunto na literatura médica. Foram encontrados 12.501 artigos que lidavam com tratamento de câncer localizado da próstata, mas apenas 165 obedeciam aos critérios científicos que davam credibilidade aos seus resultados.[14] A conclusão deste painel foi de 89 a 93% dos pacientes submetidos à prostatectomia radical e 60 a 86% dos casos tratados com radioterapia externa estavam curados após 10 anos de acompanhamento (Figura 281.11). O painel deu importância à avaliação feita após 10 anos, porque após 5 anos quase todos os pacientes com câncer localizado da próstata estão vivos, qualquer que seja o tratamento aplicado. Outra conclusão óbvia dessa pesquisa: apenas 2% dos estudos científicos comparando cirurgia e radioterapia eram confiáveis. Em outras palavras, a quase totalidade das conclusões publicadas na literatura médica sobre o tema são inconsistentes. Sempre existirão trabalhos demonstrando que a cirurgia ou a radioterapia são extremamente eficientes ou, ao contrário, que não são dotadas de maior eficácia clínica.

Estudos atuais mostram algumas evidências de que o valor terapêutico da radioterapia externa é inferior ao da cirurgia (Figura 281.12). Existe, hoje, um consenso de que a cura do câncer localizado da próstata somente poderá ocorrer se os níveis de PSA no sangue caírem para valores abaixo de 1, depois do tratamento. Enquanto esse fenômeno é visto em 90% dos pacientes submetidos à prostatectomia radical, ocorre em apenas 40% dos casos tratados com radioterapia, segundo dados do M. D. Anderson Cancer Center, de Houston. Em segundo lugar, a cirurgia pode curar pacientes que têm PSA inicial até 50 ng/mℓ, mas, de acordo com estudos realizados na Filadélfia e em Boston, a radioterapia externa só age quando o PSA inicial é inferior a 15 ou 20 ng/mℓ. Em terceiro lugar, observou-se que 60 a 70% dos casos submetidos a tratamento radioterápico evidenciam focos neoplásicos na próstata, quando a glândula é biopsiada depois de 2 anos de tratamento. Embora se divulgue que essas lesões possam ser biologicamente inativas, de comportamento indolente, estudo realizado na Universidade de Baylor demonstrou que os riscos de aparecimento de doença metastática são três a quatro vezes maiores nos pacientes com biopsias positivas do que naqueles com biopsias negativas.

Novas formas de radioterapia têm sido exploradas clinicamente, incluindo-se a radioterapia conformada, a braquiterapia (aplicação de sementes radioativas de iodo na próstata) e a associação de radioterapia com tratamento hormonal neoadjuvante. Os resultados precoces com esses métodos, depois de 3 ou 4 anos, têm sido favoráveis, de modo que é impossível afirmar, no momento, se essas técnicas são superiores à radioterapia convencional. Enquanto não surgirem avaliações com 10 anos de acompanhamento, tais alternativas devem ser consideradas

experimentais.

Aspectos desfavoráveis também existem em relação à cirurgia radical. Embora seu valor curativo seja inquestionável, a prostatectomia radical pode provocar impotência sexual e incontinência urinária, comprometendo a qualidade de vida do paciente. A impotência, que se caracteriza por perda das ereções penianas, surge em 95% dos casos operados com mais de 70 anos de idade, em 50 a 60% dos indivíduos com 55 a 65 anos e em 15 a 20% dos pacientes com menos de 55 anos. Incontinência urinária moderada ou grave surge em 20 a 40% dos pacientes submetidos à cirurgia em centros não especializados, mas acomete apenas 2 a 4% dos casos quando a intervenção é realizada por equipes habilitadas.

Tabela 281.7 Nomograma: previsão de doença órgão-confinada conforme níveis pré-operatórios de antígeno prostático específico (PSA), escore de Gleason da biopsia e porcentagem de fragmentos positivos.*[13]

	Escore de Gleason 2 a 6 PSA (ng/dℓ)			
Percentual (%)	**0 a 4**	**4,1 a 10**	**10,1 a 20**	**> 20**
0 a 25	86 (78 a 93)	80 (75 a 85)	75 (68 a 82)	78 (65 a 87)
25,1 a 50	82 (74 a 90)	75 (69 a 80)	69 (61 a 75)	71 (59 a 82)
50,1 a 75	80 (67 a 90)	72 (63 a 80)	66 (55 a 76)	68 (53 a 82)
75,1 a 100	72 (55 a 85)	59 (46 a 71)	50 (37 a 63)	51 (34 a 67)
	Escore de Gleason 7 PSA (ng/mℓ)			
Percentual (%)	**0 a 4**	**4,1 a 10**	**10,1 a 20**	**> 20**
0 a 25	69 (55 a 83)	59 (48 a 69)	51 (39 a 63)	53 (35 a 70)
25,1 a 50	63 (50 a 77)	51 (42 a 60)	42 (31 a 52)	43 (28 a 60)
50,1 a 75	59 (43 a 76)	47 (36 a 59)	39 (27 a 51)	40 (25 a 58)
75,1 a 100	46 (29 a 68)	31 (21 a 44)	22 (13 a 34)	– –
	Escore de Gleason 8 a 10 PSA (ng/mℓ)			
Percentual (%)	**0 a 4**	**4,1 a 10**	**10,1 a 20**	**> 20**
0 a 25	70 (53 a 84)	59 (47 a 71)	52 (38 a 65)	– –
25,1 a 50	64 (46 a 79)	52 (38 a 64)	43 (30 a 56)	45 (27 a 63)

50,1 a 75	– –	48 (33 a 62)	40 (25 a 55)	42 (25 a 61)
75,1 a 100	33 (20 a 48)	24 (13 a 38)	24 (13 a 38)	24 (12 a 42)

*Números representam probabilidade prevista em porcentagem (intervalos de confiança de 95%). Dados insuficientes para cálculo da probabilidade.

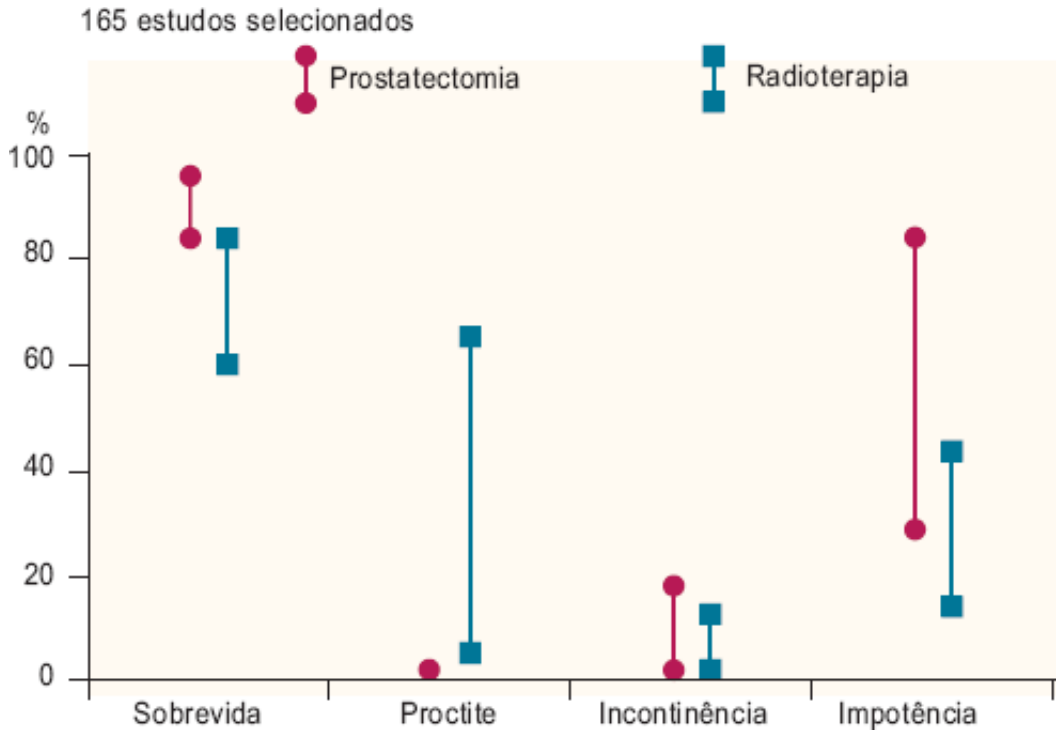

Figura 281.11 Probabilidade de sobrevida e incidência de efeitos colaterais depois de cirurgia radical e de radioterapia, em pacientes com câncer de próstata localizado.

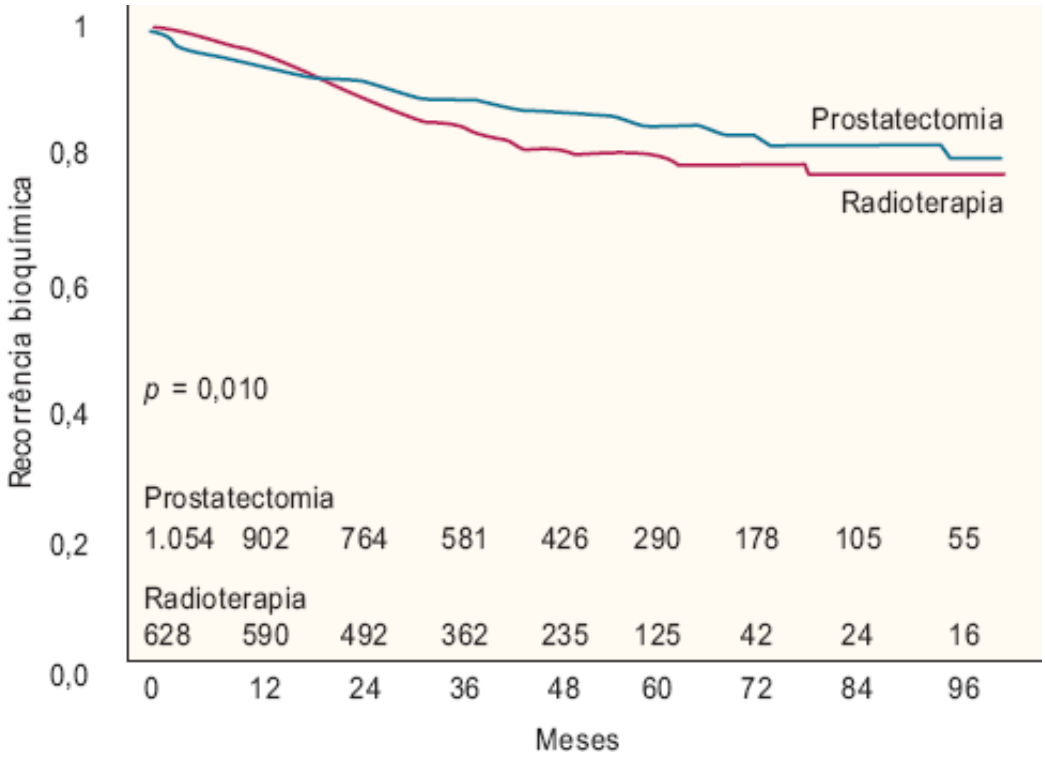

Figura 281.12 Sobrevida livre de recorrência bioquímica após prostatectomia radical e radioterapia.[14]

A radioterapia externa, apesar da sua característica não invasiva, também se acompanha de efeitos indesejáveis. Entre 30 e 40% dos pacientes desenvolvem impotência sexual, que surge 1 ou 2 anos depois do tratamento e, por

isso, nem sempre é atribuída à radioterapia. Além disso, 20 a 40% apresentam reação actínica em reto, ânus e bexiga durante o tratamento, que tende a melhorar em 1 ou 2 meses, mas que pode perpetuar-se em cerca de 10 a 15% dos pacientes.

A possibilidade de um segundo tratamento de CaP localizado após terapia inicial com a radioterapia é de 34%, após a crioterapia é de 88% e após prostatectomia radical é de 22%, depois dos primeiros 3 anos do tratamento inicial.

Dados comparando a eficácia da prostatectomia radical com a radioterapia externa no CaP localizado, em um único centro com grande experiência, são mostrados na Figura 281.12.

Tratamento do câncer de próstata disseminado

A dependência hormonal do câncer de próstata foi estabelecida há quase 5 décadas por Huggins, Stevens e Hodges, a partir de estudos experimentais nos quais os autores verificaram que a administração de testosterona estimulava a secreção e o crescimento da próstata e, inversamente, que a castração ou a administração de estrogênios tinha efeitos opostos. Essa descoberta, que rendeu a Huggins o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, em 1966, representa até hoje a base sobre a qual se fundamenta o tratamento dos pacientes com câncer disseminado da próstata (CDP). Apesar de sucessivas tentativas de se controlar a doença, em suas fases mais avançadas, por outros meios, a terapêutica endócrina ainda é o único método eficiente e objetivo para deter a sua evolução.

A próstata normal e as neoplasias da próstata sofrem influências hormonais, em função dos mecanismos sensíveis à ação da testosterona em seu aparato celular. Por ação da 5a-redutase, a testosterona é transformada no citoplasma das células prostáticas em di-hidrotestosterona (DHT), que se liga a um receptor, e é transportada ao núcleo celular, onde favorece as sínteses de RNA e DNA (Figura 281.13). Isso estimula a função e a proliferação das células prostáticas, ao passo que a redução dos níveis de testosterona inibe seu metabolismo e sua divisão.

Nas neoplasias da próstata existem dois contingentes diferentes de células, um com o aparato de metabolização da testosterona preservado (células andrógeno-sensíveis) e outro sem este aparato (células andrógeno-resistentes). A proporção desses dois contingentes celulares varia em cada tumor e isso torna imprevisível a resposta das neoplasias da próstata à ação da testosterona. Nos tumores com grande número de células andrógeno-sensíveis pode-se obter um bloqueio da atividade celular por meio de medidas que suprimem os níveis plasmáticos de testosterona, ao passo que tal efeito não é constatado em escassa população de células andrógeno-sensíveis.

Sob o ponto de vista clínico, a supressão da atividade androgênica pode ser realizada de diferentes formas (Figura 281.14):

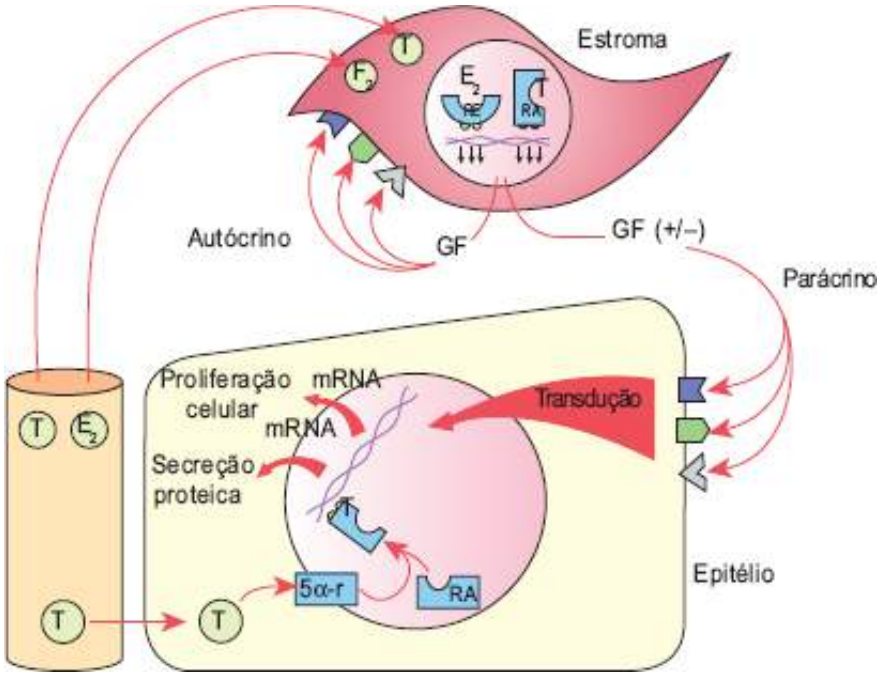

Figura 281.13 Controles endócrino, parácrino e autócrino de proliferação e trofismo das células epiteliais prostáticas. 5a-r = 5a-redutase; E_2 = estrógenos; GF = fatores de crescimento; RA = receptores androgênicos; RE = receptores estrogênicos; mRNA = ácido ribonucleico mensageiro; T = testosterona.

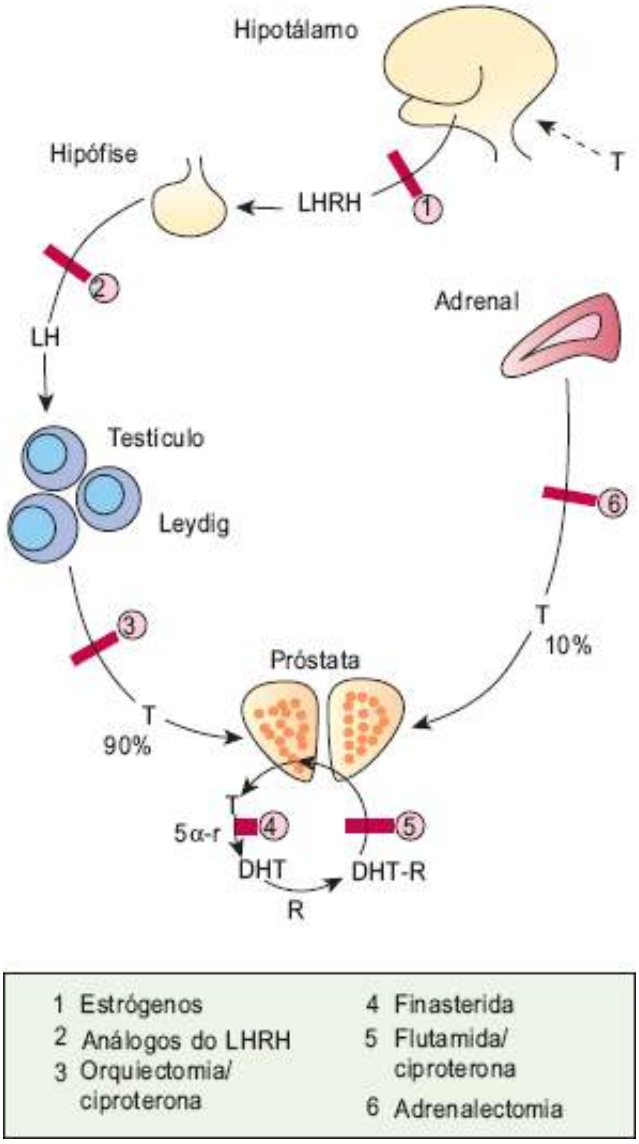

Figura 281.14 Formas de ablação da atividade androgênica do plasma. 5a-r = 5a-redutase; DHT = di-hidrotestosterona; DHT-R = receptor de di-hidrotestosterona; LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio liberador do hormônio luteinizante; T = testosterona.

- Orquiectomia bilateral
- Supressão da liberação hipofisária de hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH)
- Bloqueio da ação periférica da testosterona
- Bloqueio da síntese de testosterona
- Bloqueio androgênico completo
- Hipofisectomia e adrenalectomia.

Embora se atribua a essas modalidades a mesma eficiência terapêutica, a vivência clínica tem indicado que a orquiectomia e a estrogenoterapia representam as alternativas mais eficazes ao se tratarem esses casos. Os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) têm eficiência um pouco menor e os antiandrogênicos periféricos são os menos atuantes do ponto de vista clínico.

Como os métodos apresentam efeitos colaterais e inconvenientes de maior significado, o tratamento dos pacientes com CaP deve ser personalizado. Dessa forma, pacientes institucionalizados, com recursos financeiros limitados e dificuldade de acesso a cuidados médicos, são mais bem tratados com a orquiectomia, que os protege de forma definitiva. Nos pacientes sem afecções cardiovasculares e que não aceitam a castração, pode-se recorrer aos estrogênios, como, por exemplo, o dietilestilbestrol, 2 mg/dia. Estes pacientes devem receber irradiação (3 vezes, 350 rad), no sentido de se prevenir a ginecomastia; o efeito da radioterapia apenas se manifesta se o tratamento for realizado antes do início do estrogênio. Além disso, com o objetivo de reduzir a incidência de fenômenos tromboembólicos, deve-se administrar ácido acetilsalicílico (AAS), 100 mg/dia, continuamente.

Nos pacientes com maior disponibilidade econômica, a terapêutica antiandrogênica pode ser realizada com os

análogos do LHRH que, além de não provocarem ginecomastia ou complicações cardiovasculares, são de fácil administração: injeções repetidas a cada 1, 2 ou 3 meses. Cerca de 60% dos pacientes tratados apresentam ondas de calor (*hot flashes*) que, quando intensas, podem ser suprimidas pelo fornecimento de estrogênio oral (0,3 mg/dia de dietilestilbestrol) ou de progesterona parenteral (medroxiprogesterona *depot*, 1 ampola, por via intramuscular [IM], a cada 15 dias).

A primeira injeção do análogo produz aumento imediato dos níveis de testosterona, que pode exacerbar quadros dolorosos e precipitar retenção urinária ou paraplegia em pacientes com tumores primários volumosos ou com compressão metastática incipiente de medula espinal. Essas intercorrências e a elevação precoce dos níveis de testosterona são abolidas com o emprego de antiandrogênicos (flutamida, nilutamida, ciproterona ou bicalutamida) iniciados 10 dias antes e mantidos até 10 dias depois da primeira injeção do análogo.

A utilização isolada dos antiandrogênicos periféricos representa a modalidade menos atuante em casos de CaP, no entanto, sob o ponto de vista clínico, o emprego desses agentes é indicado em pacientes que desejam preservar a atividade sexual. Realmente, a flutamida (3 comprimidos ao dia), a nilutamida (3 comprimidos ao dia) e a bicalutamida (1 comprimido ao dia) permitem que cerca de 50% dos pacientes tratados se mantenham sexualmente ativos, já que os níveis séricos de testosterona permanecem elevados durante a administração destas medicações. Os antiandrogênicos periféricos causam ginecomastia e, ocasionalmente, diarreia ou hepatite tóxica. A última complicação pode se instalar de forma silenciosa, evoluindo para quadros significativos de lesão hepática. Por isso, todos os pacientes tratados com esses agentes devem submeter-se a aferições frequentes da função hepática.

Há pouco mais de 10 anos, um grupo de especialistas canadenses liderados por Labrie emitiu o conceito de que o "bloqueio androgênico completo" (BAC), que significava abolir os andrógenos provenientes não apenas dos testículos, mas também das adrenais, acompanhava-se de respostas objetivas e de sobrevida muito superiores às observadas com a ablação exclusiva dos andrógenos testiculares (monoterapia).[15] Com isso difundiu-se o emprego da abordagem combinada, realizada por meio de orquiectomia ou de análogos do LHRH (bloqueio testicular) em associação a um antiandrogênico periférico (bloqueio adrenal). Dois estudos, publicados nos EUA e na Europa, em 1989 e 1993, confirmaram maior eficiência do BAC em relação à monoterapia nos casos com doença metastática mínima, e contribuíram para a disseminação dessa estratégia terapêutica em clínica. De forma inesperada, um novo trabalho publicado posteriormente pelo mesmo grupo norte-americano, que recomendou a utilização do BAC, demonstrou que essa abordagem, quando confrontada com a monoterapia, não melhorou a evolução e a sobrevida dos casos de CaP. Nesse novo estudo foram comparados 681 pacientes tratados por meio de orquiectomia e placebo com 690 pacientes que receberam orquiectomia e flutamida (Tabela 281.8). A mediana de sobrevida foi, respectivamente, de 30 e 31 meses nesses dois grupos e nenhuma diferença foi também observada quando se analisaram os pacientes com doença metastática mínima, em que as medianas de sobrevida foram de 50 e 51 meses. Com a publicação desse trabalho, desenhado e desenvolvido com grande rigor, deixaram de existir razões para se empregar o BAC em câncer de próstata, inclusive porque a adição do antiandrogênico periférico aumenta a frequência de efeitos colaterais e os custos do tratamento.

A terapêutica intermitente representa outra estratégia que vem sendo testada nos casos de CaP e consiste em fornecer a medicação antiandrogênica por 8 a 10 meses, interromper o tratamento e reiniciá-lo quando o PSA se eleva a níveis mais significativos. A utilização dessa abordagem apoia-se na ideia, que foi comprovada experimentalmente, de que a interrupção da terapêutica permite a reprodução do tumor por células hormônio-sensíveis e estas, por competição, dificultariam a proliferação das células hormônio-resistentes, o que, quando ocorre, torna a doença hormônio-refratária. Sob o ponto de vista clínico, a terapêutica intermitente teria a vantagem adicional de abolir temporariamente os inconvenientes do tratamento hormonal, permitindo, por exemplo, o reinício da vida sexual. Resultados preliminares com esse tipo de estratégia, em casos de CaP, não estão demonstrando aumento no tempo livre de doença, indicando que o tratamento intermitente talvez não venha a ter papel clínico relevante.

Tabela 281.8 Estudo dos grupos SWOG e ECOG, sobre o valor do bloqueio androgênico completo em câncer metastático da próstata (favorável – doença mínima).[16,17]

Grupos	Nº	Progressão (meses)	Sobrevida (meses)
		Todos/Favorável	Todos/Favorável

Orquiectomia + placebo	681	18/36*	30/51*
Orquiectomia + flutamida	690	21/49*	31/52*

*Diferença não significativa.

Em resumo, apesar das novas medicações e das novas estratégias, a orquiectomia e a estrogenoterapia, introduzidas há cerca de 60 anos, para tratamento do câncer de próstata, continuam sendo as opções mais eficientes de tratamento conservador da doença.

Tratamento do câncer hormônio-refratário

A grande maioria das neoplasias malignas da próstata responde, de início, à ablação androgênica, mas com o tempo os tumores adquirem autonomia e passam a proliferar mesmo na ausência da testosterona. Nesta nova situação, surgem alterações genéticas nos sítios andrógeno-sensíveis (mutações e deleções) e nos genes apoptóticos, com aumento na expressão de produtos que aceleram a divisão celular, como o p21 e o bcl-2, e desaparecimento de proteínas reparadoras, como p51. Ademais, a ocorrência de mutações nos receptores androgênicos podem tornar esses elementos ativos mesmo na ausência de testosterona, levando-os a estimular a proliferação celular por expressão descontrolada dos genes andrógeno-sensíveis.

A emergência de clones celulares irresponsíveis ao tratamento antiandrogênico explica os índices precários de respostas, quando a terapêutica endócrina de segunda linha é introduzida em pacientes que falharam do tratamento primário. Assim, novas estratégias, como bloqueio adrenal, terapêutica citotóxica combinada, inibição dos fatores de crescimento e terapia genética, vêm sendo exploradas clinicamente.

Antiandrogen withdrawal syndrome

Um fenômeno biológico bastante interessante foi observado recentemente, com implicações etiopatogênicas e terapêuticas relevantes nos casos de câncer de próstata hormônio-refratários. Kelly e Scher descreveram um grupo de pacientes com progressão tumoral na vigência de bloqueio androgênico com análogo do LHRH e flutamida, que responderam com queda do PSA e melhora clínica à suspensão desta última.[18] Estudos subsequentes demonstraram que esse fenômeno, inicialmente denominado *flutamide withdrawal syndrome*, ocorre em mais de 40% dos pacientes com progressão da doença na vigência de tratamento com a flutamida. Ademais, esse fenômeno foi também observado após a suspensão de outros compostos antiandrogênicos, como a nilutamida, a ciproterona, a medroxiprogesterona, a bicalutamida e o dietilestilbestrol, o que fez com que ele passasse a ser chamado de *antiandrogen withdrawal syndrome*.

Tratamento endócrino de segunda linha

Estrógenos em altas doses

Pacientes com escape ao tratamento endócrino convencional podem responder a estrógenos em altas doses, administrados por via parenteral (fosfato de estilbestrol 1 g IV, diariamente, por 7 dias; depois 1 g IV, 1 ou 2 vezes/semana). Esse esquema produz respostas objetivas ou a estabilização temporária da doença em até 30% dos pacientes e sua atuação se fundamenta em uma possível ação citotóxica direta do estrogênio em altas doses sobre as células prostáticas. Cerca de 50% dos pacientes evidenciam edema e retenção hidrossalina e 8% apresentam trombose venosa de membros inferiores. Por isso, diuréticos e ácido acetilsalicílico devem ser administrados a esses pacientes.

Orquiectomia

Em pacientes com progressão às drogas antiandrogênicas, pode-se recorrer à orquiectomia bilateral, que acompanha respostas objetivas em 20 a 30% dos casos. A orquiectomia teria o valor de eliminar, de forma confiável, a produção de andrógenos testiculares, já que o escape à terapêutica endócrina primária pode resultar da ingestão irregular e insuficiente da medicação oral. Além disso, em alguns pacientes que recebem análogos do

LHRH, pode não haver queda da testosterona sérica, talvez por absorção inadequada da droga, com perda da sua eficácia clínica.

Bloqueio adrenal

Glicocorticoides

Têm sido empregados em doses baixas, para suprimir a produção de andrógenos adrenais e eliminar sua influência sobre o crescimento prostático. Storlie *et al.*, analisando pacientes com escape à orquiectomia, demonstraram que a administração de dexametasona (0,75 mg, 2 ou 3 vezes/dia) promove melhora clínica e queda dos níveis de PSA (> 50%), respectivamente, em 63 e 61% dos casos.[19] Em alguns desses pacientes se observou regressão de lesões ósseas, indicando atuação real desse método em casos de câncer de próstata refratário. Os corticosteroides também são bastante eficientes no controle de dores ósseas devido às metástases locais, mas, nessa situação, doses mais elevadas de glicocorticoides devem ser empregadas (dexametasona 8 mg, IM, 2 ou 3 vezes/dia).

Cetoconazol

É um derivado imidazólico antifúngico que inibe a síntese de testosterona no testículo e na adrenal. Sua utilização em doses elevadas (400 mg, 3 vezes/dia VO) permite supressão imediata dos níveis de testosterona, com resposta objetiva em 30 a 80% dos pacientes com CaP. Apesar da sua eficiência, o emprego do cetoconazol apresenta dois inconvenientes: efeitos colaterais em quase todos os pacientes, representados por astenia e anorexia (60%), náuseas e vômitos (36%), eczema e queda de pelos (41%), e edema de membros inferiores (10%), o que obriga à suspensão do tratamento em cerca da metade dos casos. Ademais, os níveis de testosterona tendem a elevar-se após o quinto mês de tratamento, permitindo eventual reativação da doença.

Quimioterapia citotóxica

O adenocarcinoma da próstata é pouco sensível aos agentes antineoplásicos disponíveis, de modo que a quimioterapia citotóxica tradicional não é empregada com muito entusiasmo nesses casos. As remissões após quimioterapia parecem ser um pouco mais frequentes quando se utilizam ciclofosfamida, adriamicina, etoposida e cisplatina, mas a toxicidade desses esquemas compromete sua modesta eficiência clínica.

Uma nova estratégia para o tratamento dos casos de CaP hormônio-refratários é representada pela associação de compostos que agem na matriz inibindo a divisão celular. Incluem-se aqui as associações de vimblastina com estramustina, que alteram a estrutura da matriz nuclear.

A vimblastina é um alcaloide de vinca que tem a capacidade de inibir a mitose por bloquear a forma do microtúbulo. A estramustina, um agente constituído de mostarda nitrogenada ligada ao estradiol, potencializa a ação citotóxica da vimblastina por se ligar às proteínas constituintes do microtúbulo, interrompendo, com isso, a mitose celular. Se utilizados individualmente, esses dois compostos têm pouca eficácia para combater o câncer de próstata, mas seu emprego combinado (vimblastina 4 mg/m^2 IV, 1 vez/semana, por 6 semanas; e estramustina 600 mg/m^2 VO, diariamente, por 7 semanas, em ciclos de 8 semanas) tem um efeito aditivo, produzindo remissão tumoral em um número significativo de pacientes (Tabela 281.9).

Como se observa na Tabela 281.9, respostas objetivas e queda do PSA ocorrem, respectivamente, em cerca de 30% e em mais de 50% dos casos, havendo também melhora de dor óssea em 43%. No estudo de Hudes, cerca de 20% dos pacientes permaneciam em remissão da doença após 12 meses de seguimento.

A associação de etoposida com estramustina também tem um efeito citotóxico aditivo para combater o câncer de próstata, em função da ligação desses agentes com a matriz proteica nuclear, inibindo a replicação do DNA. Avaliação inicial realizada por Pienta *et al.*, em 52 pacientes com escape ao tratamento hormonal, evidenciou regressão completa de lesões metastáticas em 15% dos casos e resposta parcial em 30% depois da administração dessa combinação (etoposida 50 mg/m^2/dia VO, por 21 dias, a cada 28 dias).[22] Os níveis de PSA decresceram significativamente em 21 dos 52 pacientes (54%) e depois de 12 meses cerca de 65% dos casos com resposta objetiva estavam vivos, em contraposição a apenas 15% daqueles sem resposta à quimioterapia. Embora a administração de etoposida e de estramustina possa ser feita VO e, portanto, de forma mais cômoda para o paciente,

esse esquema parece ser mais tóxico e dispendioso do que a associação de vimblastina com estramustina.

Tabela 281.9 Resposta à utilização de vimblastina e estramustina, em câncer de próstata hormônio-refratário.

Autores	Nº	Respostas objetivas	Queda PSA (> 50%)	Melhora da dor
Hudes *et al.*[21]	36	11 (31%)	61%	43%
Sella *et al.*[20]	19	12 (63%)	71%	–

PSA = antígeno prostático específico.

A utilização de esquemas utilizando taxanos (paclitaxel ou docetaxel) associados a estramustina e carboplatina apresenta taxa de resposta global de 50 a 70% dos casos, sendo importante naqueles pacientes com doença visceral ou com comportamento agressivo. Já naqueles pacientes com doença indolente, podemos utilizar esquemas orais com ciclofosfamida e prednisona, os quais são de baixo custo e bem tolerados.

Nos indivíduos com doença óssea predominante associada a dor intensa, há um benefício com a associação de mitoxantrona e prednisona. A cada 3 semanas apresentam redução do PSA em mais de 50% dos casos e melhora da qualidade de vida em um terço deles.

Tratamento gênico

A utilização de vacinas tumorais geneticamente programadas tem sido explorada em diversos casos de neoplasias, incluindo o câncer de próstata. Células tumorais, inativadas por irradiação, são cultivadas *in vitro* e, em seguida, transduzidas com genes codificadores de fatores imunoestimulantes, como interleucina 2 ou fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF). Obtêm-se, assim, células modificadas que são administradas aos pacientes sob a forma de vacina autóloga. Essas células desencadeiam, no local da injeção, uma reação imune potente e prolongada, com produção de linfócitos T altamente sensibilizados contra os antígenos específicos de tumor, dotando o hospedeiro de uma ferramenta antineoplásica vigorosa.

Estudos preliminares de fase I, em seres humanos, demonstraram que o fornecimento da vacina autóloga se acompanha de transdução genética eficiente em 35% dos pacientes e de secreção de GM-CSF, que perdura por pelo menos 6 dias, em todos os casos testados. Experimentalmente, a administração dessa vacina em ratos portadores de tumor de próstata andrógeno-resistente (*dunning*) retarda o desenvolvimento da neoplasia em todos os animais e impede seu aparecimento em um terço, ao contrário do que acontece no grupo não tratado, no qual o tumor se manifesta precocemente em todos os animais.

Esses dados indicam que o emprego de vacinas tumorais, geneticamente programadas, representa uma terapêutica viável em pacientes com câncer de próstata disseminado. Sob o ponto de vista clínico, tais casos costumam apresentar grande massa tumoral, ao contrário dos modelos experimentais, nos quais o volume neoplásico é pequeno. Por esse motivo é provável que as vacinas possam ter um papel mais relevante como método terapêutico adjuvante, sendo indicadas junto com o bloqueio androgênico ou depois da cirurgia radical, em casos com doença residual mínima.

Tratamento de situações especiais

Retenção urinária

Nos pacientes com doença metastática e retenção urinária, a ressecção transuretral da próstata (RTU-P) pode ser feita de forma segura e eficiente. Contudo, quando a retenção surge em casos de tumores localizados, alguns contraindicam a RTU-P, com o argumento de que o procedimento poderia provocar a disseminação da neoplasia, comprometendo a evolução do paciente. Essa possibilidade foi cogitada pela primeira vez por Jonasson *et al.*, que detectaram células prostáticas malignas no sangue periférico após massagens ou RTU-P, em pacientes com neoplasia local.[23] Apesar dessas evidências, trabalhos recentes demonstraram que tanto o aparecimento de

metástases quanto os índices de sobrevida se equivalem em pacientes com neoplasias localizadas tratados ou não com RTU-P. Ao que parece, esse procedimento não compromete a evolução dos pacientes com câncer de próstata. É provável que alguns casos de evolução mais precária reflitam a própria agressividade da neoplasia, uma vez que a retenção urinária relaciona-se, em geral, com doença em estádio T_3-T_4 (invasão do colo vesical e tumor localmente avançado).

Recorrência após prostatectomia radical

Elevação dos níveis do PSA após a realização de prostatectomia radical indica recorrência da doença, que pode ser local ou sistêmica. Quando o toque da loja prostática e a biopsia da anastomose vesicouretral evidenciam tumor, os pacientes podem ser tratados por radioterapia local ou terapêutica antiandrogênica. Quando a recidiva é local, o PSA tende a elevar-se lentamente depois de 2 anos da cirurgia; por outro lado, quando o PSA não cai a níveis indetectáveis ou eleva-se logo no primeiro ano, o risco de recidiva é sistêmico. A radioterapia está indicada aos casos em que o estudo sistêmico do paciente (ossos, retroperitônio) não evidencia metástases. Por outro lado, quando há doença metastática deve-se instituir tratamento hormonal. Utiliza-se para o controle da doença metastática mínima, ou seja, naqueles casos cuja avaliação sistêmica não mostra doença, o tratamento sequencial por meio da finasterida (5 mg/dia) associada à flutamida (250 mg/dia), apresentando queda do PSA e preservação da função erétil na maioria dos pacientes, por conseguinte, mantendo a qualidade de vida. Essa mesma abordagem também deve ser adotada nos casos de tumores aparentemente localizados apenas na loja, porém de alto grau (Gleason 8 a 10) ou cujo espécime cirúrgico revelou invasão das vesículas seminais. Nestas situações, a progressão da doença se faz quase sempre por via sistêmica, mesmo quando não existem evidências clínicas ou de imagem demonstrando depósitos tumorais a distância. O emprego de radioterapia exclusiva nos casos de recidiva na loja prostática é insuficiente para controlar a doença.

Recorrência local após radioterapia exclusiva

Entre 20 e 50% dos pacientes com câncer localizado da próstata submetidos à radioterapia apresentam biopsia positiva para neoplasia depois de 2 anos do tratamento. Embora a prostatectomia radical seja recomendada em tal situação por alguns autores, esta orientação costuma ser pouco consistente, por vários motivos:

- Cerca de 40% dos pacientes evidenciam margens cirúrgicas positivas, o que prenuncia persistência local da neoplasia após a intervenção
- Entre 26 e 75% destes pacientes apresentam invasão vesical ou linfonodos positivos, o que compromete os resultados da cirurgia
- Em alguns pacientes, a prostatectomia não pode ser completada por falta de condições locais, em outros torna-se necessária a remoção da bexiga, com todos os inconvenientes decorrentes, como, por exemplo, a instalação de uma derivação urinária externa
- Elevado índice de complicações intraoperatórias, como lesões de reto e ureter ou sangramento, e maior incidência de complicações pós-operatórias, como infecção local, incontinência urinária, esclerose do colo vesical ou linfedema
- Ausência de estudos comparativos comprovando qualquer superioridade terapêutica da prostatectomia sobre outras formas de tratamento, como a manipulação endócrina.

Nesse sentido, 8 de 24 pacientes tratados cirurgicamente por Pontes *et al.* apresentavam-se vivos e sem evidência de doença, mas apenas 4 deles tinham seguimento superior a 4 anos.[24]

Embora seja inquestionável que a prostatectomia possa beneficiar alguns pacientes com persistência local da neoplasia após radioterapia, é razoável que seja utilizada apenas em casos selecionados.

Dor óssea

Em pacientes com dores localizadas devido às metástases ósseas, a utilização de radioterapia externa (3.000 a 3.500 rad) promove remissão completa ou parcial do quadro em, respectivamente, 40 e 35% dos casos. Nos pacientes com dores ósseas generalizadas resultantes de metástases múltiplas, pode-se recorrer a diferentes

alternativas terapêuticas:

- Glicocorticoides (dexametasona, 8 mg, por via intramuscular, 2 a 3 vezes/dia), que parecem atuar de duas formas: inibindo a produção de andrógenos adrenais e agindo como anti-inflamatórios diretamente nas lesões ósseas
- Difosfonatos que representam compostos citotóxicos para os osteoclastos e, com isso, reduzem o processo de destruição óssea imposto pela lesão metastática. O emprego clínico destes compostos não produz regressão objetiva das dimensões das metástases, mas pode promover melhora significativa de dores ósseas
- Estrôncio-89 intravenoso cuja ação paliativa sobre dores ósseas é observada em 50 a 70% dos pacientes e que, quando associado a alguns quimioterápicos, parece potencializar a ação citotóxica antitumoral
- Samário-153 promove respostas paliativas transitórias de 4 meses em 70% dos pacientes
- Irradiação hemicorpórea feita em duas etapas, abrangendo sucessivamente as metades superior (600 rad) e inferior do corpo (800 a 1.000 rad). Embora este tratamento quase sempre se acompanhe de efeitos colaterais significativos, como náuseas, vômitos e, principalmente, leucopenia e plaquetopenia, o intervalo de 4 a 6 semanas entre a irradiação de ambos os hemicorpos permite que medula óssea da parte irradiada seja repopulacionada pelas células provenientes da medula não irradiada, atenuando a toxicidade hematopoética.

Cerca de 30% dos pacientes evidenciam melhora completa da dor e nos demais casos costumar haver atenuação do quadro doloroso, com redução da necessidade de analgésicos. Em 70 a 80% dos casos a resposta mantém-se até o óbito do paciente.

Obstrução ureteral

Nos pacientes virgens de tratamento, os quadros de obstrução ureteral podem regredir rapidamente com a instituição de terapêutica endócrina e, nesse sentido, a orquiectomia parece ser superior à administração de estrógenos. Por outro lado, nos pacientes submetidos a qualquer forma de tratamento antiandrogênico, o emprego de radioterapia (5.000 a 6.000 rad) sobre a loja prostática e a base vesical melhora o quadro de hidronefrose em um contingente apreciável de pacientes. Como a resolução do processo obstrutivo ureteral pode levar várias semanas ou meses, nos pacientes com hidronefrose bilateral deve-se realizar nefrostomia em um dos lados, de modo a se corrigir ou evitar quadros de uremia.

Sangramento incoercível

Pacientes com sangramento importante devido à própria neoplasia devem ser inicialmente submetidos a uma tentativa de controle endoscópico transuretral. Quando esse procedimento é insuficiente para conter o sangramento, os pacientes podem ser tratados com irradiação local (4.000 a 5.000 rad), que geralmente interrompe ou atenua o quadro.

Prevenção

Até o momento, a prevenção do câncer de próstata não pode ser feita de forma eficiente porque ainda não são conhecidos os fatores que modificam a maquinaria celular, tornando-a maligna.

Hábitos alimentares talvez possam reduzir os riscos de CaP. Para tanto tem-se recomendado alimentação com baixo teor de gordura animal, comum nos países onde a incidência da doença é baixa (apenas 15% do total de calorias sob forma de gordura). A ingestão abundante de tomate e seus derivados parece diminuir em 35% os riscos de câncer de próstata, segundo estudo realizado na Universidade de Harvard. O efeito benéfico do tomate resultaria de grandes quantidades de licopeno, um betacaroteno natural, em sua estrutura. Finalmente, a complementação dietética com antioxidantes, como a vitamina E (a-tocoferol), na dose de 800 mg/dia, reduziu em 32% a incidência clínica do CaP e 41% da mortalidade, em comparação ao grupo-placebo. De acordo com dados do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nova York, o selênio (200 µg ao dia) talvez tenha um efeito protetor contra o câncer de próstata, já sendo apresentados estudos demonstrando redução de 63% da incidência de CaP.

Como a testosterona contribui para o crescimento do câncer de próstata, é possível que o bloqueio parcial deste hormônio possa reduzir a incidência da doença. Com essa perspectiva, o National Cancer Institute, dos EUA,

estabeleceu um projeto para explorar o eventual papel da finasterida na prevenção dos tumores malignos da próstata. Essa medicação bloqueia a enzima 5a-redutase, responsável pela ação da testosterona na célula prostática, e não interfere significativamente na função sexual do paciente, o que é comum quando se utilizam outros antagonistas da testosterona. Esse projeto avaliou 18.822 homens norte-americanos a partir dos 55 anos, que foram sorteados para receber, durante 7 anos, finasterida (5 mg/dia) ou placebo. Todos os indivíduos foram submetidos à biopsia prostática no final do estudo, para determinar se a inibição da testosterona poderia prevenir o aparecimento do câncer de próstata. Foi demonstrado que a finasterida reduziu a chance de câncer de próstata. Porém, naqueles pacientes que tiveram CaP, este foi mais grave (Tabela 281.10).

Tabela 281.10 Papel da finasterida na prevenção do câncer de próstata (CaP).[25]

	Finasterida	**Placebo**	
Nº	4.368	4.692	***p***
Diagnóstico de CaP	18,4%	24,4%	< 0,001
Gleason 7, 8, 9, 10	37%	22,2%	< 0,001

Capítulo 282

Câncer de Testículo

Luciano João Nesrallah, Miguel Srougi e Marcos Dall'Oglio

Tumores de testículo no adulto

Os tumores malignos do testículo ocorrem de forma infrequente, mas adquirem grande relevância clínica por acometerem indivíduos jovens. Ademais, constituem doença consistentemente curável, já que atualmente cerca de 90% dos pacientes sobrevivem à doença. Cerca de 95% desses casos corresponde aos tumores germinativos, que constituem as lesões de maior interesse clínico.

Classificação e epidemiologia

Responsável por 0,6% dos tumores que envolvem os homens, representa o câncer mais frequente em indivíduos com idade entre 15 e 35 anos. Os tumores germinativos do testículo (TGT) são divididos em dois grupos, de acordo com o comportamento biológico da lesão: seminomas e não seminomas (Figura 282.1). Os seminomas, responsáveis por cerca de 45% dos casos, acometem indivíduos entre 25 e 40 anos, e os tumores não seminomatosos, que incluem o carcinoma embrionário, os teratocarcinomas, os teratomas e os coriocarcinomas, correspondem a cerca de 55% dos casos e incidem em indivíduos entre 18 e 30 anos. Por motivos desconhecidos, os TGT são mais raros em negros, estimando-se que a proporção de casos brancos/negros seja de 5:1. Tumores germinativos do testículo surgem em 1:50.000 homens e esta incidência aumenta para cerca de 1:1.000 a 1:10.000 em casos de criptorquidia ou atrofia testicular.

Etiologia

Os mecanismos implicados no desenvolvimento dos TGT são desconhecidos, sabendo-se que a doença é muito mais comum em indivíduos com criptorquidia ou atrofia testicular. Também constituem fatores de risco para a doença, infecções pelo HIV e a história de ingestão materna de estrógenos no início do período gestacional. A ocorrência de TGT em membros de uma mesma família estimulou a pesquisa de alterações genéticas implicadas no desenvolvimento destes tumores. Dessa forma, verificou-se que todos os pacientes com TGT evidenciam um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12-i (12p), com excesso de material genético localizado neste segmento, o que sugere a presença de proto-oncogene local. A esse defeito associam-se, frequentemente, perdas de segmentos cromossômicos no braço longo do cromossomo 12-12q, indicando a existência de genes supressores nesta região.

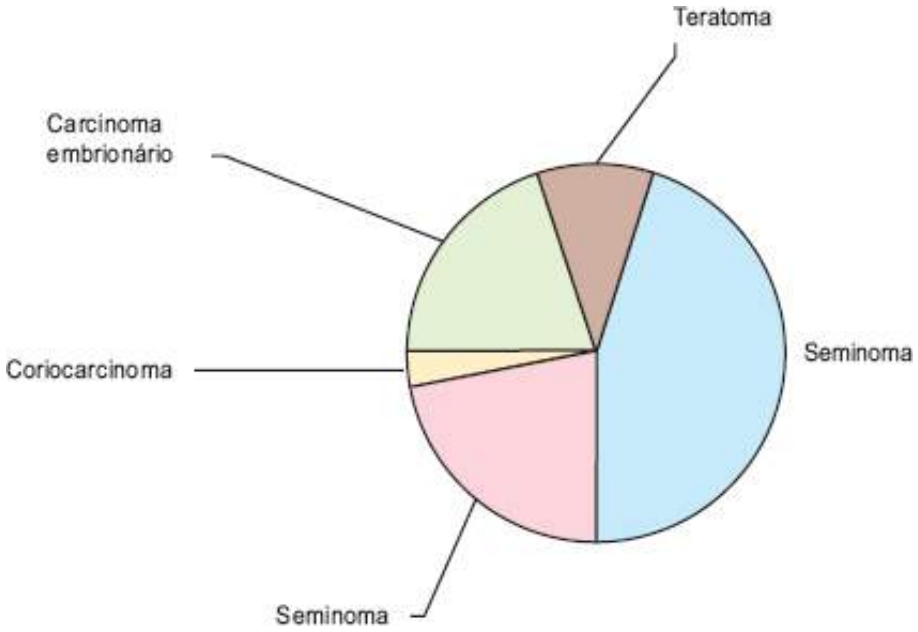

Figura 282.1 Frequência dos diversos tipos de neoplasias testiculares.

História natural

Na apresentação inicial, cerca de 85% dos TGT evidenciam doença localizada e 15% demonstram metástases a distância. Este último fenômeno é três vezes mais comum nos tumores não seminomatosos, que tendem a ser mais agressivos que os seminomas (Tabela 282.1). O desenvolvimento de metástases nesses pacientes obedece a um padrão constante de comportamento e inicia-se por envolvimento linfático do cordão espermático, com aparecimento de depósitos tumorais nos linfonodos periaórticos localizados ao nível dos vasos renais (Figura 282.2). Deste ponto, a neoplasia progride cranialmente em direção ao mediastino e pulmão ou caudalmente, em direção aos vasos ilíacos. A disseminação hematogênica se faz principalmente para o pulmão e ocorre preferencialmente nos casos de coriocarcinoma. Raramente são acometidos outros órgãos e, quando isto acontece, surgem lesões no fígado e no cérebro. As metástases, tanto linfáticas como hematogênicas, manifestam-se quase sempre antes de 2 anos do diagnóstico inicial nos tumores não seminomatosos e antes de 5 anos nos seminomas. Dessa forma, os pacientes podem ser considerados curados quando ultrapassam esses períodos sem recorrência da doença. A análise do subtipo histológico nos casos de tumor germinativo do testículo tem várias implicações prognósticas e terapêuticas. Com certa frequência os tumores não seminomatosos surgem associados a seminomas. Nesses casos, o tratamento deve ser orientado de acordo com as regras adotadas em tumores não seminomatosos, que constituem o componente mais agressivo e que determinam a evolução do paciente. Essa mesma orientação deve ser instituída nos casos de seminomas com alfafetoproteína elevada. Como os seminomas puros nunca produzem esse marcador, níveis aumentados de alfafetoproteína indicam a presença de elementos não eminomatosos no tumor, não identificados pelo patologista. Os seminomas apresentam uma variante menos frequente chamada seminoma espermatocítico (4% do total), que incide em homens mais idosos (média de 60 anos), e que tem um comportamento biológico extremamente favorável, já que não produz metástases. Esses pacientes são curados com a orquiectomia, não havendo necessidade de se administrar qualquer tratamento complementar. Os teratomas maduros, constituídos por elementos celulares diferenciados, podem-se acompanhar de metástases em 10 a 30% dos pacientes adultos, contrastando com a evolução totalmente benigna que se evidencia nas crianças. Devem, portanto, ser tratados, em adultos, como os demais tumores não seminomatosos. Os coriocarcinomas puros caracterizam um subtipo bastante agressivo, de crescimento extremamente rápido e que produz metástases hematogênicas difusas. Estes pacientes em geral necessitam de terapêutica sistêmica mesmo quando a doença se apresenta inicialmente sob forma localizada. O prognóstico dos pacientes com TGT depende não apenas do tipo histológico da lesão, mas também da extensão inicial da doença, definida pelo estadiamento clínico (Figura 282.3). Sob o ponto de vista prático tem-se utilizado a classificação de Boden, definida na Tabela 282.2. A sobrevida de dez anos oscila entre 90 e 100% nos casos de TGT em estágio I, entre 85 e 90% nos pacientes com TGT em estágio II e entre 60 e 85% nos TGT em estágio III.

Tabela 282.1 Influência da histologia do tumor primário na sobrevida de pacientes com tumor

germinativo do testículo.

Histologia	Frequência (%)	Sobrevida de 10 anos (%)
Seminoma	45 a 50	92
Teratocarcinoma	20 a 25	74
Teratoma	8 a 10	72
Carcinoma embrionário	15 a 20	64
Coriocarcinoma	0 a 1	44

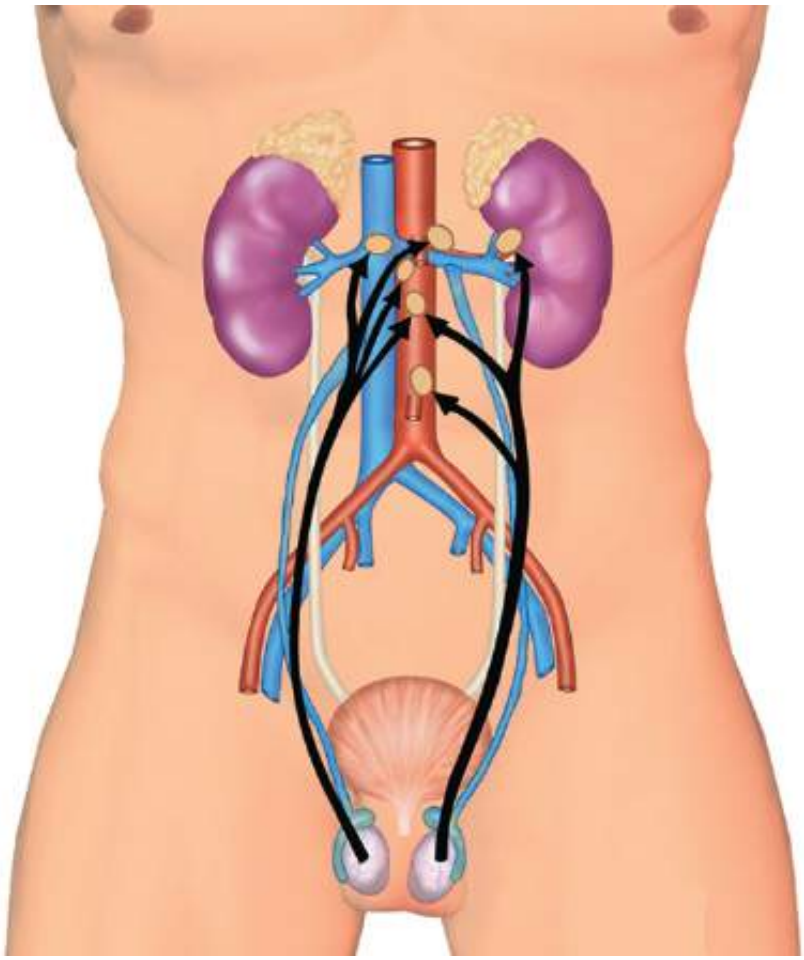

Figura 282.2 Padrão de disseminação linfática dos tumores germinativos do testículo.

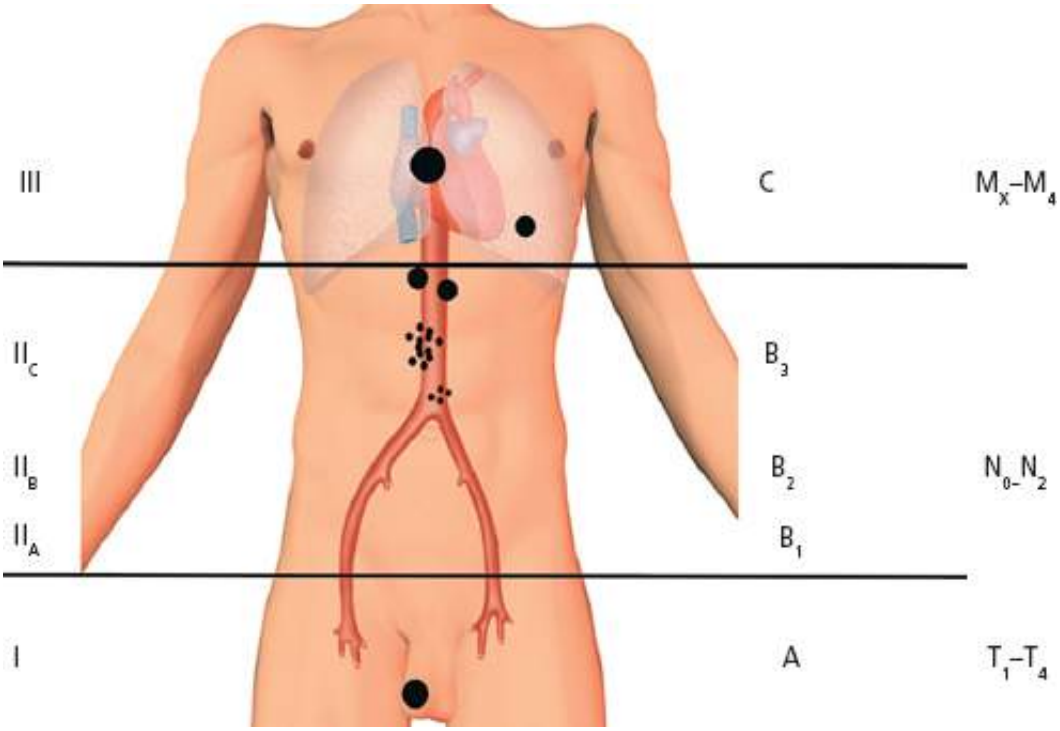

Figura 282.3 Sistemas de estadiamento das neoplasias testiculares.

Clínica e diagnóstico

Os TGT manifestam-se sob forma de aumento recente e indolor de volume do testículo. Em 4 a 21% dos casos existe história de trauma local, prevalecendo atualmente o consenso de que o trauma não representa a causa do tumor, mas apenas chama a atenção do paciente para um processo já em desenvolvimento. Em alguns casos o quadro se inicia com dor aguda testicular, em decorrência de infarto e hemorragia tumoral, levando ao diagnóstico incorreto de orquiepididimite aguda. Por isso, todo paciente jovem, com manifestações escrotais que não melhoram após dez dias de tratamento com antibióticos, deve ser reavaliado cuidadosamente e submetido a estudo de ultrassonografia para descartar-se neoplasia local. Sintomas iniciais devidos à presença de metástases abdominais ou torácicas são encontrados em 4 a 14% dos pacientes, incluindo-se aqui dor abdominal ou lombar intensas, desconforto respiratório ou massas cervicais. Ao exame físico, os pacientes com TGT evidenciam massa testicular dura e pesada, que rebaixa o hemiescroto acometido, e hidrocele, presente em 10 a 20% dos casos. Ginecomastia é encontrada em 2 a 10% dos pacientes e tende a desaparecer com a remissão da doença. O diagnóstico dos TGT é feito, inicialmente, com a caracterização da lesão testicular primária, realizada através de exames de ultrassonografia local. Esse método de imagem permite definir com bastante precisão a presença de tumores testiculares, que aparecem sob forma de lesões hipoecoicas homogêneas (seminomas) ou heterogêneas (não seminomas).

Tabela 282.2 Estadiamento dos tumores germinativos do testículo.

Estádio (Boden)	Definição
I – Tumor intraescrotal	
Ia	Lesão intratesticular
Ib	Invasão do cordão
II – Metástases em nodos retroperitoneais	
IIa	Metástases microscópicas
IIb	Metástases < 2 cm
IIc	Metástases > 2 cm
III – Metástases supradiafragmáticas/viscerais	

IIIa	Metástases pulmonares
IIIb	Metástases mediastinais ou viscerais

Tabela 282.3 Frequência de elevação de marcadores séricos em pacientes com tumores germinativos do testículo.

Histologia	Nº casos	Elevação sérica AFP	Elevação sérica β-HCG	Elevação sérica Ambos
Seminoma	130	0%	8%	8%
Não seminomas	226	65%	57%	84%

Adaptada de Srougi, 1995. AFP = alfafetoproteína; b-HCG = gonadotrofina coriônica humana, fração beta.

Os TGT têm a capacidade de sintetizar glicoproteínas atípicas que servem para caracterizar e definir a atividade de neoplasias locais. Cerca de 8% dos seminomas produzem pequenas quantidades de gonadotrofina coriônica fração b (b-HCG) e aproximadamente 85% dos tumores não seminomatosos secretam grandes quantidades de b-HCG e/ou de alfafetoproteína (AFP) (Tabela 282.3). Em pacientes com o tumor primário não tratado, elevação acentuada da b-HCG e da AFP indica, com certeza, a presença de elementos não seminomatosos na lesão. A persistência de altos níveis desses marcadores depois do tratamento inicial define, de forma quase certa, a presença de doença metastática, mesmo quando isto não puder ser caracterizado pelos métodos de imagem. Raramente os resultados falso-positivos acompanham as medidas dos marcadores tumorais, incluindo-se aqui hepatite tóxica, tumores primários do fígado ou tumores digestivos (falso-positivos para AFP) e aumento dos níveis de LH hiposifário por hipogonadismo ou por consumo de marijuana (falso-positivos para b-HCG). Os níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL) elevam-se em 80% dos pacientes com TGT, incluindo os com seminomas. Apesar de inespecífico, este marcador acaba tendo grande valor prático, já que ele permite monitorar pacientes com seminoma e também definir a extensão e prognóstico da doença, uma vez que os níveis séricos são proporcionais à massa tumoral. A avaliação da extensão da doença (estadiamento clínico) é feita através de tomografia computadorizada do abdome e tórax e de radiografias de tórax. Com esses métodos podem ser identificados depósitos tumorais nos linfonodos retroperitoneais e em pulmão ou mediastino. Vale enfatizar que linfonodos com mais do que 2 cm em região dos vasos renais indicam a presença quase certa de metástases locais. Quando os linfonodos têm entre 1 e 2 cm, a chance de existirem focos de doença metastática é de 50 a 70%. A linfografia bipodálica, bastante empregada no passado, deixou de ser utilizada em função do elevado número de resultados falso-negativos e do caráter invasivo do procedimento.

Tratamento

Tratamento do tumor primário

A lesão testicular primária deve ser removida através de orquiectomia realizada por via inguinal, com ressecção alta do cordão espermático. Quando a intervenção é executada por incisão escrotal, existe risco de derramamento de células neoplásicas, com recidiva local da neoplasia em 10 a 20% dos pacientes. Nos casos de violação dos envoltórios escrotais impõe-se tratamento preventivo, que em seminomas é feito através de radioterapia aplicada sobre o hemiescroto e região inguinal homolateral, e em tumores não seminomatosos compreende a ressecção cirúrgica do hemiescroto correspondente. Em pacientes com doença metastática já presente de início, o tratamento quimioterápico elimina os riscos de recidiva local e, por isso, as medidas acima descritas tornam-se desnecessárias.

Tratamento dos seminomas

Metástases microscópicas em linfonodos retroperitoneais são encontradas em cerca de 10% dos pacientes com seminoma em estágio clínico I. Como os seminomas puros são bastante radiossensíveis, a radioterapia representa a principal forma de tratamento dos linfonodos retroperitoneais nos casos de doença local mínima, que incluem os estágios I e IIA. Nos pacientes com estágios IIb, IIc e III a radioterapia nem sempre elimina as lesões metastáticas,

o que torna a quimioterapia citotóxica o método terapêutico de eleição para esses casos. O tratamento quimioterápico de primeira linha mais utilizado no momento incorpora a cisplatina, o ectoposido e a bleomicina (PEB), e seu emprego em casos de seminoma acompanha-se de respostas completas e duradouras em 95% dos pacientes.

Tratamento dos tumores não seminomatosos

Os tumores não seminomatosos são relativamente radiorresistentes, de modo que radioterapia não está indicada nestes casos. Os pacientes com doença em estágio I podem ser mantidos sob vigilância clínica, sem tratamento adjuvante, indicando-se linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia citotóxica se surgirem evidências de metástases retroperitoneais ou a distância. Alguns pacientes em estágio I apresentam riscos elevados de portarem doença retroperitoneal microscópica, incluindo-se aqui os tumores primários com invasão do cordão, as neoplasias primárias acompanhadas de invasão vascular, os casos de carcinoma embrionário puro e os pacientes com marcadores séricos iniciais acima de 500. Nesses casos deve-se realizar linfadenectomia retroperitoneal, que demonstra a presença de metástases microscópicas em 40 a 50% dos pacientes. Neoplasias em estágios IIb, IIc e III podem ser eficientemente controladas com quimioterapia citotóxica, que promove regressão completa das metástases em 60 a 95% dos casos. O esquema PEB (cisplatina, ectoposido e bleomicina) é recomendado como tratamento de primeira linha, podendo-se recorrer às associações de ectoposido, ifosfamida e cisplatina (VIP), de taxol, ifosfamida e cisplatina (TIP) ou de carboplatina, ectoposido e ciclofosfamida em altas doses (com transplante de medula) nos pacientes com doença de alto risco (Tabela 282.4) ou com persistência/progressão da neoplasia após o emprego do esquema de primeira linha. Massas residuais após a quimioterapia devem ser ressecadas cirurgicamente, já que cerca de 50 a 60% delas evidenciam elementos tumorais viáveis malignos ou benignos, cuja remoção contribui para curar um contingente significativo destes casos (Tabela 282.5).

Tabela 282.4 Critérios que definem o risco clínico em tumores germinativos do testículo (Universidade de Indiana).

Risco clínico	Marcadores	Doença abdominal	Doença torácica
Baixo risco	Elevados	Não palpável e/ou somente abdominal	< 5 lesões/campo Lesões < 2 cm Metástase única > 2 cm
Alto risco	Normais	Massas palpáveis e doença torácica	> 10 lesões/campo Lesões > 3 cm Metástases viscerais

Tabela 282.5 Esquemas quimioterápicos utilizados em pacientes portadores de TGT.

Agentes	Produtos	Doses	Duração	Efeitos colaterais principais
EP				
Ectoposido	Vepeside	100 mg/m^2	Dias 1 a 5	Alopecia, leucopenia, náuseas
Cisplatina	Platiran Cisplatina	20 mg/m^2	Dias 1 a 5	Anemia, insuficiência renal e náuseas/vômito
PEB				
Bleomicina	Blenoxame	30 unidades	Dias 2,9,16	Pneumonite, reações alérgicas
Ectoposido	Vepeside	100 mg/m^2	Dias 1 a 5	–
Cisplatina	Platiran Cisplatina	20 mg/m^2	Dias 1 a 5	–

VIP				
Ectoposido	Vepeside	75 mg/m^2	Dias 1 a 5	–
Ifosfamida	Holoxane Ifos	1200 mg/m^2	Dias 1 a 5	Leucopenia, cistite hemorrágica, náuseas/vômito
Cisplatina	Platiran Cisplatina	20 mg/m^2	Dias 1 a 5	–
QT altas doses + transplante medula				
Carboplatina	Paraplatin	500 mg/m^2/dia	3 dias	Insuficiência renal, leucopenia, plaqutopenia
Ectoposido	Vepeside	400 mg/m^2/dia	3 dias	Mucosite, leucopenia, alopecia
Ciclofosfamida	Genuxal	50 mg/kg	30 dias	Cistite hemorrágica, náuseas/vômitos, leucopenia
TIP				
Cisplatina	Platiran Cisplatina	20 mg/m^2	30 dias	–
Ifosfamida	Holoxane Ifos	1.200/m^2	Dias 2 a 6	
Paclitaxel	Taxol Taxotere	175 a 200 mg/m^2	Dia 1	Alopecia, dores musculares, articulares, leucopenia

Parte 7 | Tumores Ósseos

Capítulo 283

Lesões Ósseas Tumorais e Pseudotumorais

Pedro Péricles Ribeiro Baptista e David Gabriel Bellan

Introdução

O diagnóstico preciso é fundamental para se instituir o tratamento adequado. Para sistematizar nosso raciocínio, diante de uma lesão óssea, deve-se primeiramente procurar enquadrar a afecção dentro de um dos cinco grandes capítulos da Patologia, que são:

- Malformações congênitas
- Distúrbios circulatórios
- Processos degenerativos
- Inflamatórios
- Neoplásicos.

Se o caso tiver sido enquadrado no capítulo das lesões ósseas, deve-se definir com precisão o diagnóstico. Para se fazer o diagnóstico, é necessário conhecer e aprender o universo dos tumores ósseos descritos. Entretanto, já são de nosso conhecimento todas as neoplasias musculoesqueléticas. Só é necessário mantê-las em nossa "memória RAM" (*random access memory*), ou memória de acesso aleatório.

Costumamos transmitir, em nossas aulas, que o cérebro pode guardar as informações aleatoriamente. Entretanto, se à assimilação do conhecimento procurarmos fazê-lo de forma ordenada este será *armazenado* em *pastas*, estas em *gavetas* e teremos um *arquivo*. Dessa forma, podem-se resgatar os dados mais facilmente.

Vamos portanto auxiliá-lo a construir esse *arquivo*. Primeiramente, é preciso relembrar que a neoplasia se origina de célula já existente em nosso organismo, célula esta que ao se reproduzir sofre alteração de seu código genético, por fatores diversos (irradiação, vírus, translocações etc.) e esta passará então a ser a *célula-mãe* da neoplasia.

Como na faculdade já se aprendeu histologia, somos portanto conhecedores de todas as possíveis neoplasias. É necessário apenas acrescentar alguns conceitos para, com segurança, nomear e classificar todos os tumores conhecidos.

Reservaram-se os termos *carcinoma* para as neoplasias malignas, cujas células primitivas originem-se do folheto ectodérmico, e *sarcoma* para as do mesoderma.

O passo importante é verificar que região anatômica está alterada, pois a partir da conscientização da estrutura normal que está modificada é que é feita a presunção diagnóstica.

Se tomarmos como exemplo a coxa, efetuando um exercício, recordando todas as células que a compõem, começando pela pele e aprofundando-nos pelo subcutâneo, músculos etc., até a medula óssea do fêmur, serão revistas todas as células do aparelho locomotor, sendo portanto possível nomear todas as neoplasias musculoesqueléticas.

Façamos este exercício. Começando pela pele, derivada do ectoderma, são recordados o *carcinoma espinocelular*, o *basocelular* e o *melanoma*, neoplasias estas que são mais frequentemente abordadas pelos dermatologistas, cirurgiões plásticos e só raramente necessitam do auxílio do ortopedista.

Abaixo da pele todas as estruturas são derivadas do mesoderma; portanto se acrescenta o sufixo *oma* para as

lesões benignas e *sarcoma* para as malignas.

Continuando este exercício, abaixo da pele temos o tecido celular subcutâneo (gordura), cuja célula mais representativa é o lipócito. Se a lesão constituir-se de células semelhantes ao lipócito típico, ter-se-á um *lipoma* e, sendo constituída por células desordenadas, com mitoses atípicas, o *lipossarcoma*. Neste mesmo subcutâneo temos os fibroblastos, os fibro-histiócitos e consequentemente o *fibroma fibrossarcoma fibro-histiocitoma* de baixo e de alto grau de malignidade.

Outra estrutura que compõe a nossa coxa são os músculos estriados (músculos voluntários) derivando assim o *rabdomiossarcoma*. A musculatura lisa, encontrada no aparelho locomotor, situa-se ao redor dos vasos e, embora seja raro, também é encontrado o *liomiossarcoma*.

O tecido nervoso é representado aqui pelos axônios (a célula nervosa propriamente dita encontra-se no cérebro e medula espinal). Estes axônios possuem em sua bainha de revestimento a célula de Schwann, da qual pode originar-se o *schwannoma*.

Nos tecidos moles, recordemos, ainda, aqueles derivados do sistema linfático, o *linfangioma* e *linfangiossarcoma*; do tecido vascular o *hemangioma* e o *angiossarcoma*.

O osso é revestido pelo periósteo, cuja função é de formar tecido ósseo, além de proteger, inervar e nutrir. O trauma pode levar à formação de hematoma subperiosteal que se ocorrer ossificação madura, homogênea pode traduzir-se como *periosteoma* (*osteoma*). Desta mesma superfície óssea pode derivar o osteossarcoma de superfície de baixo grau de malignidade conhecido como *osteossarcoma paraosteal* (grau I), bem como o de alto grau (*high grade*).

Em nosso exercício, atingimos agora a região medular do osso, que é composta de gordura, podendo então ocorrer o *lipossarcoma* intraósseo, e pela medula óssea, da qual poderemos ter todas as neoplasias do SRE (sistema reticuloendotelial), tais como o *mieloma plasmocitário*, o *linfoma linfocítico* e o *sarcoma de Ewing*.

Há diferentes células precursoras da histologia da ossificação endocondral. Uma delas é constituída de vários núcleos, responsável pela reabsorção óssea, o osteoclasto e consequentemente o osteoclastoma, mais conhecido como *tumor de células gigantes*. Do condroblasto o *condroblastoma*; do osteoblasto o *osteoblastoma*; do condrócito o *condroma*, o *condrossarcoma* e assim sucessivamente é possível deduzir todas as neoplasias esqueléticas descritas. Bastará nomeá-las a partir do conhecimento da célula normal acrescentando *oma* à lesão benigna e *sarcoma* à maligna.

Julgamos esta introdução importante, pois assim se disporá de um bom auxílio para o diagnóstico.

A Organização Mundial da Saúde agrupa essas lesões segundo o tecido que elas tentam reproduzir, classificando-as segundo a Tabela 283.1.

Todas essas lesões citadas têm *particularidades clínicas*, *características de imagem* e *aspectos histológicos* que precisam ser analisados em conjunto para a distinção de cada uma delas.

Isto é fundamental, pois podemos ter lesões radiológicas e/ou histologicamente semelhantes, porém com diferentes diagnósticos.

Dessa forma, deve-se sempre correlacionar os estudos de imagem e a histologia com o quadro clínico, para um diagnóstico correto (Figura 283.1).

Em razão da generalidade desse compêndio, procuraremos dar ênfase às lesões ósseas mais frequentes. Iniciando pelo grupo das lesões benignas, a primeira afecção que chama a atenção é o osteoma.

Tabela 283.1 Classificação da Organização Mundial da Saúde.

I – Tumores formadores de tecido ósseo	Benignos: osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma
	Intermediários: osteoblastoma agressivo
	Malignos: osteossarcoma central. Variantes: paraosteal, periosteal alto grau (*high grade*)
II – Tumores formadores de cartilagem	Benignos: condroma (*encondroma*); osteocondroma (*exostose óssea*), solitário ou múltiplo; condroblastoma; fibroma condromixoide

	Malignos: condrossarcoma primário, condrossarcoma justacortical, condrossarcoma mesenquimal, condrossarcoma desdiferenciado, condrossarcoma de células claras
III – Tumores de células gigantes (osteoclastoma)	–
IV – Tumores da medula óssea	Malignos: sarcoma de Ewing, linfoma linfocítico (*antigo reticulossarcoma*), mieloma plasmocitário, tumor neuroectodérmico primitivo periférico (PNET)
V – Tumores vasculares	Benignos: hemangioma, linfangioma, tumor de glomo
	Intermediários: hemangioendotelioma, hemangiopericitoma
	Malignos: angiossarcoma
VI – Tumores do tecido conjuntivo	Benignos: fibroma, lipoma, fibro-histiocitoma
	Malignos: fibrossarcoma, lipossarcoma, fibro-histiocitoma maligno, liomiossarcoma, sarcoma indiferenciado
VII – Outros tumores	Benignos: schwannoma, neurofibroma
	Malignos: cordoma, adamantinoma dos ossos longos
VIII – Tumores metastáticos no esqueleto	Carcinomas (mama, próstata, pulmão, tireoide, rim)
	Melanoma
	Neuroblastoma
IX – Lesões pseudotumorais	Cisto ósseo simples (COS)
	Cisto ósseo aneurismático (COA)
	Cisto ósseo justarticular (gânglio intraósseo)
	Defeito fibroso metafisário (fibroma não ossificante)
	Displasia fibrosa
	Granuloma eosinófilo
	Miosite ossificante
	Tumor marrom do hiperparatireoidismo
	Cisto epidermoide intraósseo
	Granuloma reparador de células gigantes

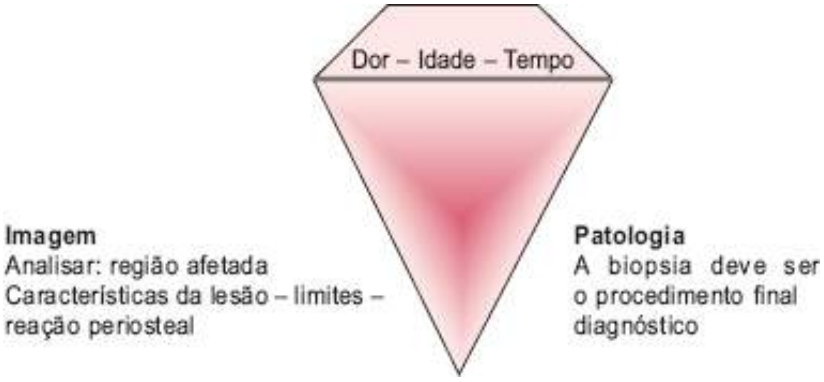

Figura 283.1 Propedêutica diagnóstica.

O *osteoma* é lesão benigna, de crescimento lento, com tecido ósseo maduro, de estrutura lamelar, bem

diferenciado. É osso, *denso*, dentro do osso, seja na região *cortical* ou *medular*.

Pode manifestar-se de três formas clínicas distintas:

- Exostoses (osso denso, homogêneo, com aspecto de marfim): é o osteoma convencional, restrito aos osso de origem intramembranosa (ossos da face, calota craniana) (Figura 283.2)
- Parosteal (justacortical): ocorre na face externa dos ossos longos ou curtos (Figura 283.3)
- Medular: conhecido como enostose ou ilhota óssea. Lesões histologicamente semelhantes a osso maduro, densa e homogênea, sem quadro clínico significativo e geralmente decorrente de achado radiográfico (Figura 283.4).

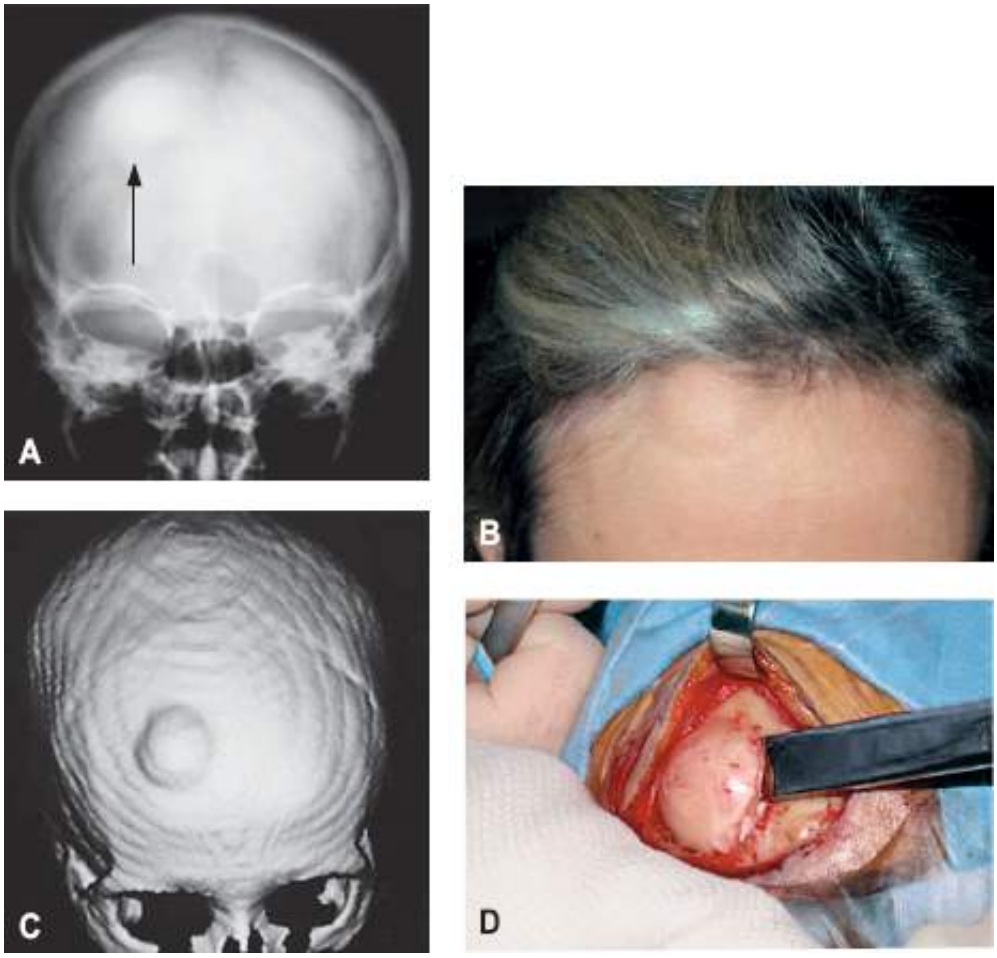

Figura 283.2 **A.** Osteoma frontal. **B.** Aspecto clínico. **C.** Reconstrução tomográfica. **D.** Exérese.

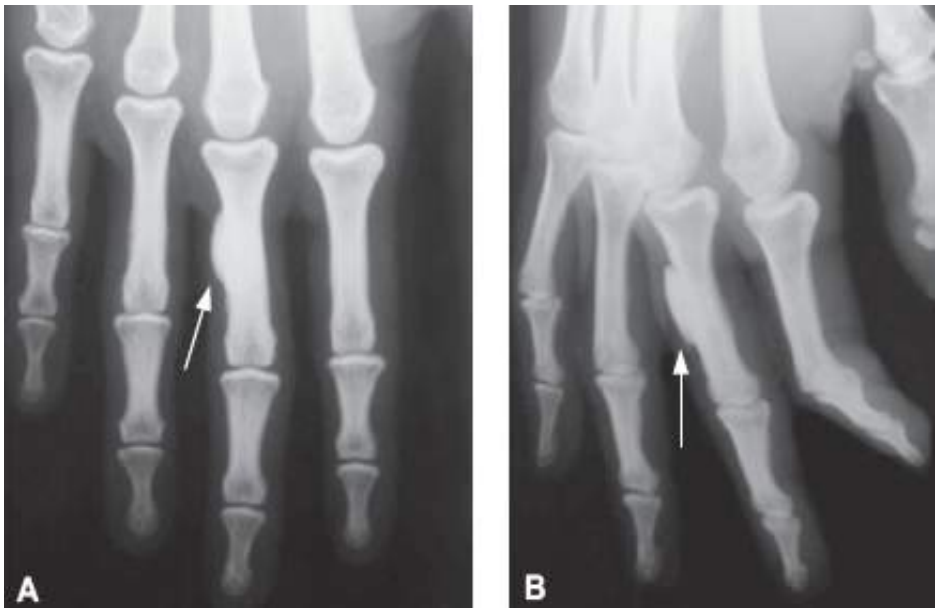

Figura 283.3 Osteoma da falange proximal.

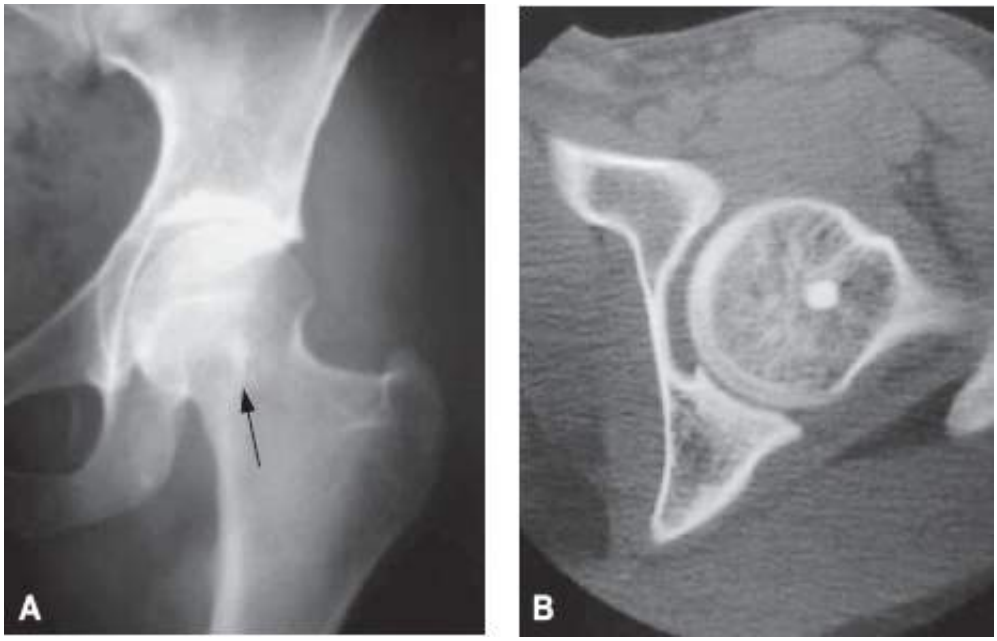

Figura 283.4 **A.** Enostose no colo do fêmur. **B.** Aspecto tomográfico.

Apresenta como diagnósticos diferenciais, tanto do ponto de vista clínico, histológico e radiográfico, as seguintes afecções: esclerose óssea (de causa inflamatória ou pós-traumática), hiperostoses, meningioma e osteoma osteoide.

O tratamento consiste na observação quando assintomáticos ou na ressecção cirúrgica, quando houver indicação por alteração estética ou funcional (compressão).

O tumor benigno formador de osso mais frequente é o osteoma osteoide.

O *osteoma osteoide* é uma lesão osteoblástica benigna, com menos de 1 cm, de limites precisos e com esclerose óssea reacional ao redor de tecido osteoide, com estroma altamente vascularizado e osso histologicamente maduro.

É lesão que se localiza preferencialmente na cortical dos ossos longos ou no pedículo da coluna vertebral (ossos compactos). Pode ocorrer em três diferentes localizações no osso:

- Cortical: a grande maioria (Figura 283.5)
- Medular: ou esponjoso (endosteal) (Figura 283.6)
- Subperiosteal (Figura 283.7).

Incide na primeira e na segunda década da vida, ocorrendo duas vezes mais no sexo masculino. O quadro clínico é de dor noturna (dor leve que a criança não manifesta enquanto brinca), que melhora com a administração de salicilatos. Pode ocorrer tumefação local (Figura 283.8) e quadro de artralgia.

Faz diagnóstico diferencial com *osteoma, osteoblastoma e abscesso de Brodie* (sequestro de osteomielite crônica).

O tratamento consiste na ressecção do nicho central (Figura 283.9). Não é necessário remover toda a esclerose ao redor. Quando a falha óssea, provocada na ressecção, representar risco para fratura, como no colo do fêmur (Figura 283.10), deve-se colocar enxerto ósseo. A ablação por radiofrequência do nicho da lesão, realizada percutaneamente, vem sendo utilizada nos últimos anos, sendo uma alternativa nas lesões de difícil acesso cirúrgico.

Figura 283.5 **A.** Osteoma osteoide da cortical medial do rádio. **B.** Detalhe do nicho ressecado.

Figura 283.6 **A.** Osteoma osteoide na região central da metáfise do fêmur. **B.** Tomografia computadorizada evidenciando a localização medular. **C.** Osteoma osteoide medular do tálus.

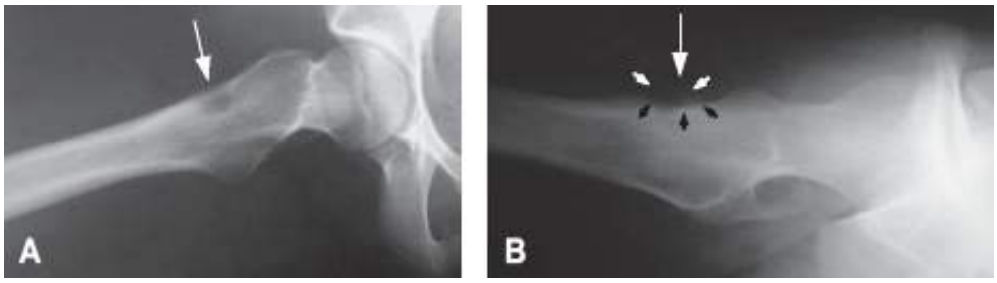

Figura 283.7 **A.** Osteoma osteoide extracortical do fêmur. **B.** Situação subperiosteal.

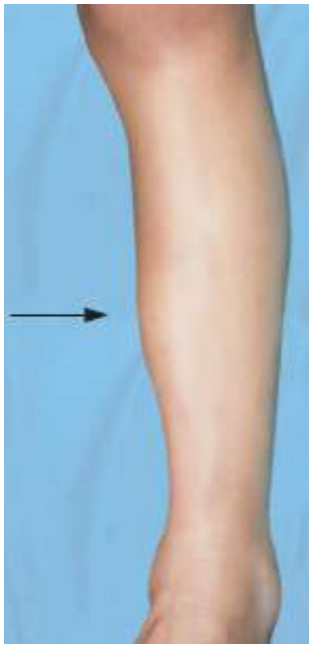

Figura 283.8 Aspecto clínico da lesão tibial.

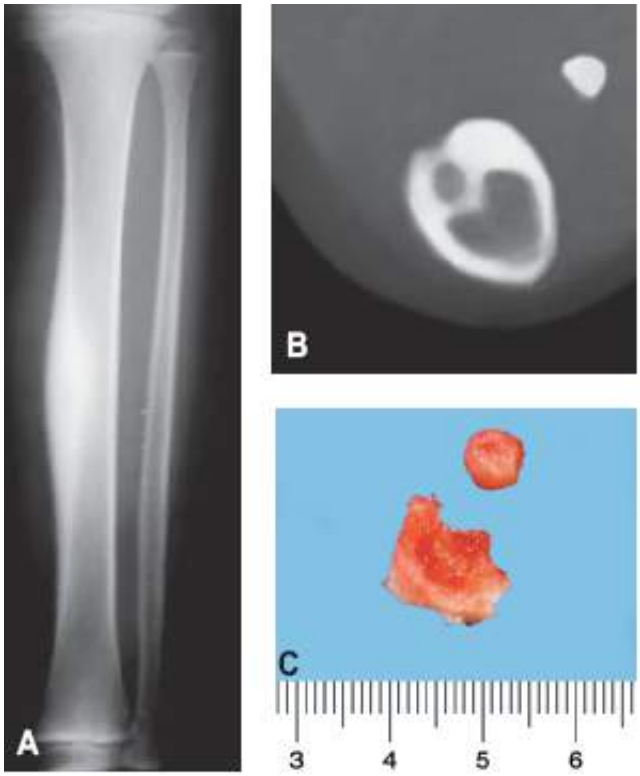

Figura 283.9 **A.** Esclerose medial na tíbia, com nicho central. **B.** Área de rarefação e esclerose óssea ao redor, caracterizando o nicho. **C.** Osso esclerótico reacional e o tumor.

Outro tumor benigno, também formador de osso, é o osteoblastoma.

O *osteoblastoma* é lesão osteoblástica benigna, localmente agressiva, com estrutura histológica similar à do osteoma osteoide, porém sem esclerose óssea reacional e de maior tamanho, geralmente com mais de 1,5 cm.

Radiograficamente, apresenta grandes áreas de rarefação óssea com poucos focos mais densos de ossificação.

Apresenta duas formas clínicas:

- Osteoblastoma genuíno: o mais frequente, localizando-se no pedículo da coluna vertebral (Figura 283.11) e mais raramente na metáfise dos ossos longos
- Osteoblastoma agressivo (maligno): (Figura 283.12). Incide na primeira e segunda décadas da vida.

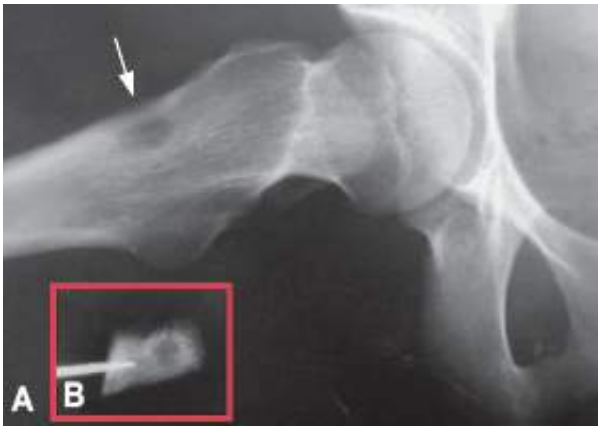

Figura 283.10 **A.** Osteoma osteoide do colo femoral. **B.** Ressecção mínima do nicho.

Figura 283.11 **A.** Osteoblastoma do pedículo vertebral. **B.** Área de erosão e de neoformação óssea.

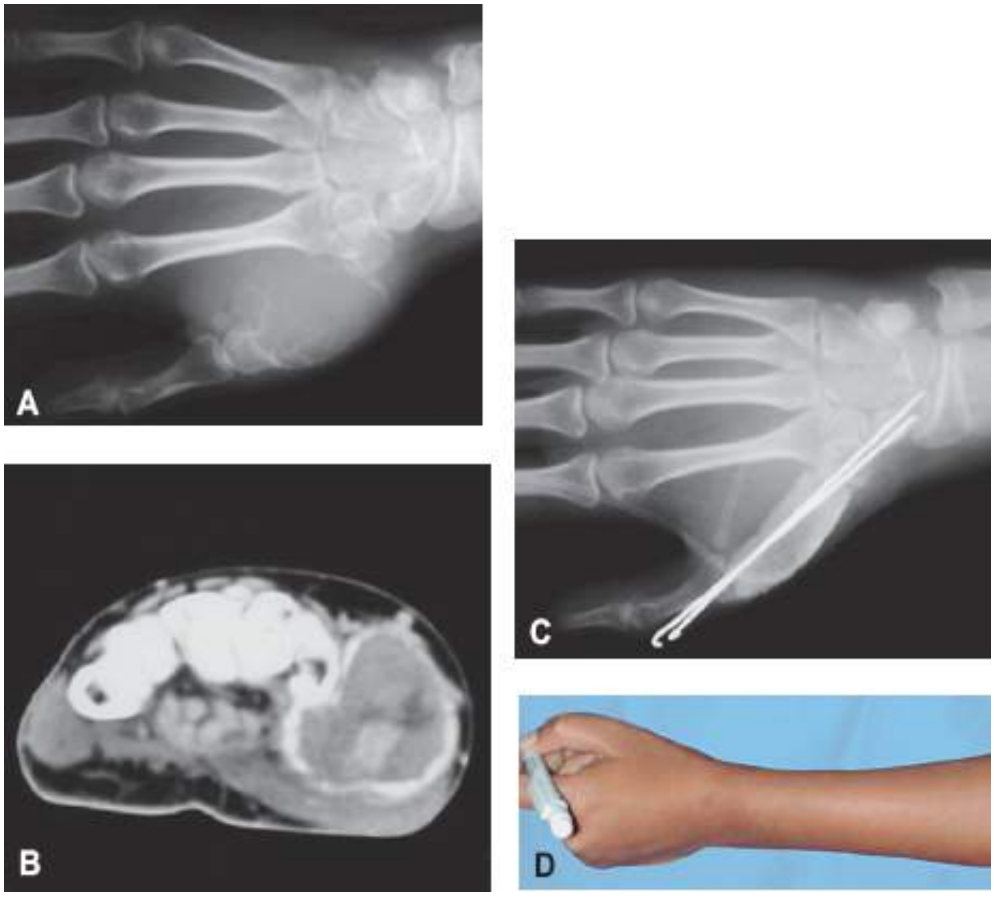

Figura 283.12 **A.** Lesão agressiva no primeiro metacarpo. **B.** Erosão óssea e insuflação. **C.** Reconstrução como enxerto ósseo do ilíaco. **D.** Função pós-operatória.

O quadro clínico é de dor intensa, podendo levar a fraturas e déficit funcional e neurológico quando na coluna vertebral, às vezes com escoliose antálgica.

Faz diagnóstico diferencial com: osteoma osteoide, cisto ósseo aneurismático e osteossarcoma.

O tratamento consiste na ressecção em bloco da lesão e enxerto ósseo, quando necessário, reservando-se a curetagem criteriosa para regiões como a coluna vertebral, em que geralmente não é possível ressecar em bloco. O uso de adjuvante local (fenol, eletrotermia) vem sendo empregado cada vez mais, procurando-se evitar a recidiva.

Passaremos a discorrer agora sobre as lesões ósseas benignas de origem cartilaginosa, iniciando pelo condroma. O *condroma* é tumor benigno, formador de cartilagem que afeta principalmente os ossos curtos das mãos e dos pés (Figura 283.13). Pode ocorrer como lesão solitária ou afetar vários ossos, caracterizando a encondromatose.

A encondromatose unilateral é uma discondroplasia conhecida como doença de Ollier (Figura 283.14). A síndrome de Maffucci é caracterizada por encondromas múltiplos associados a hemangiomas.

O encondroma pode ocorrer ocasionalmente nos ossos longos (principalmente fêmur distal) (Figura 283.15), úmero proximal e tíbia. Nessas localizações faz diagnóstico diferencial com infarto ósseo (geralmente indolor, achado radiográfico) e com o condrossarcoma central (sintomático, que provoca erosão da cortical interna do osso). Nessa situação, o diagnóstico histológico entre condroma e condrossarcoma de grau I é muito difícil. É preferível observar clínica e radiograficamente, comparando as imagens, antes de se adotar qualquer procedimento. Os comportamentos clínico e radiográfico da lesão é que devem orientar a conduta.

Figura 283.13 Condroma da falange proximal do quinto dedo, com focos de calcificação.

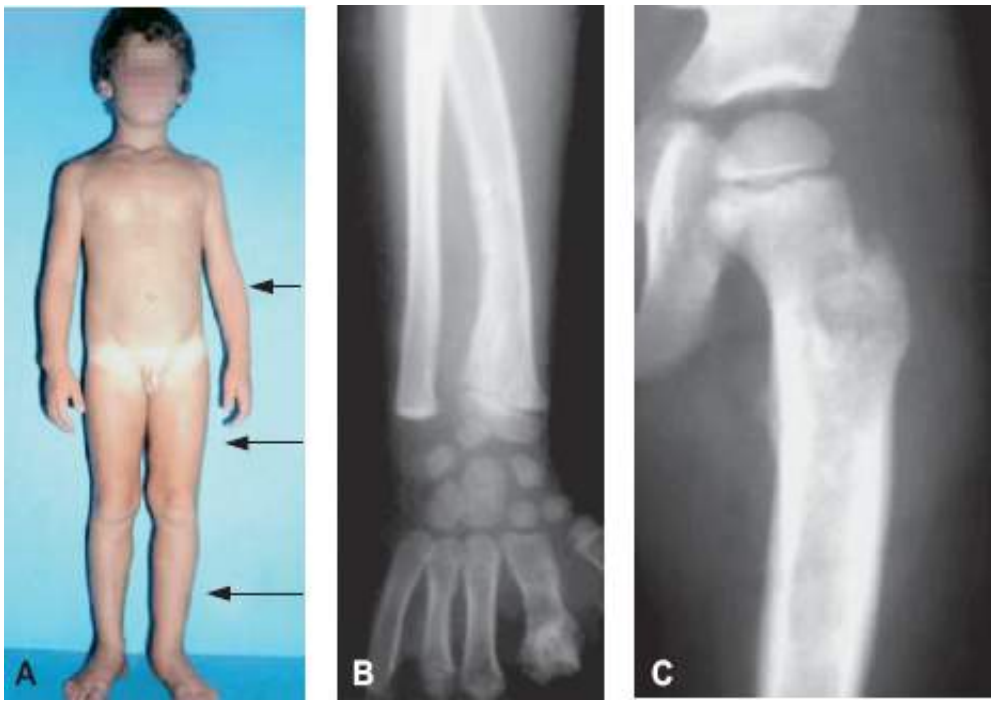

Figura 283.14 **A.** Doença de Ollier (encondromatose unilateral). **B.** Lesões nos metacarpianos e rádio com deformidade. **C.** Múltiplas lesões no fêmur.

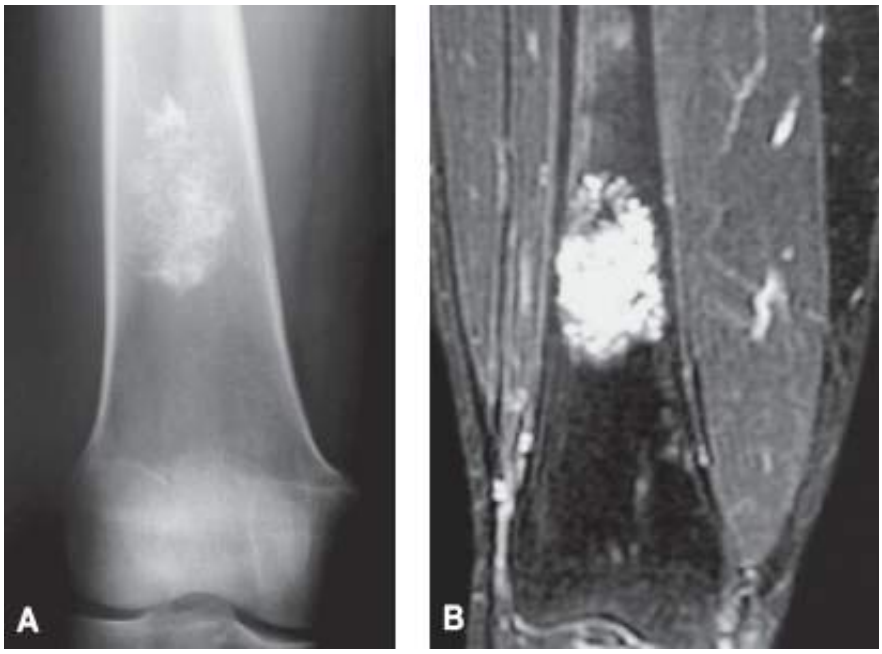

Figura 283.15 **A.** Encondroma em osso longo, focos de calcificação. **B.** Ressonância nuclear magnética evidenciando o aspecto heterogêneo (cartilagem e calcificações).

O condroma radiograficamente apresenta-se como lesão de rarefação, às vezes com focos de calcificação e podendo causar alguma deformidade.

O tratamento do condroma é a curetagem da lesão e a colocação de enxerto, se necessário. Quando ocorre na superfície externa dos ossos é chamado de condroma justacortical e deve ser tratado cirurgicamente por ressecção parietal (Figura 283.16).

Outra lesão benigna que merece destaque é o osteocondroma.

O *osteocondroma* também é conhecido como exostose osteocartilaginosa. Representa a lesão óssea benigna mais frequente. Sua incidência é ainda maior que a referida na literatura pois muitos pacientes apresentam osteocondromas assintomáticos.

Ocorre na primeira e segunda décadas da vida, na região metafisária dos ossos longos, caracterizando-se radiograficamente por apresentar tumor formador de cartilagem e de osso. Caracteristicamente, o osso esponjoso central da exostose continua-se com a medular do osso afetado e a camada densa, cortical do tumor, continua-se com a cortical normal do osso. Na superfície desta lesão há uma faixa de cartilagem (Figura 283.17 A), por onde a lesão cresce (por isso, o nome *osteocondroma: tumor formador de cartilagem e de osso*).

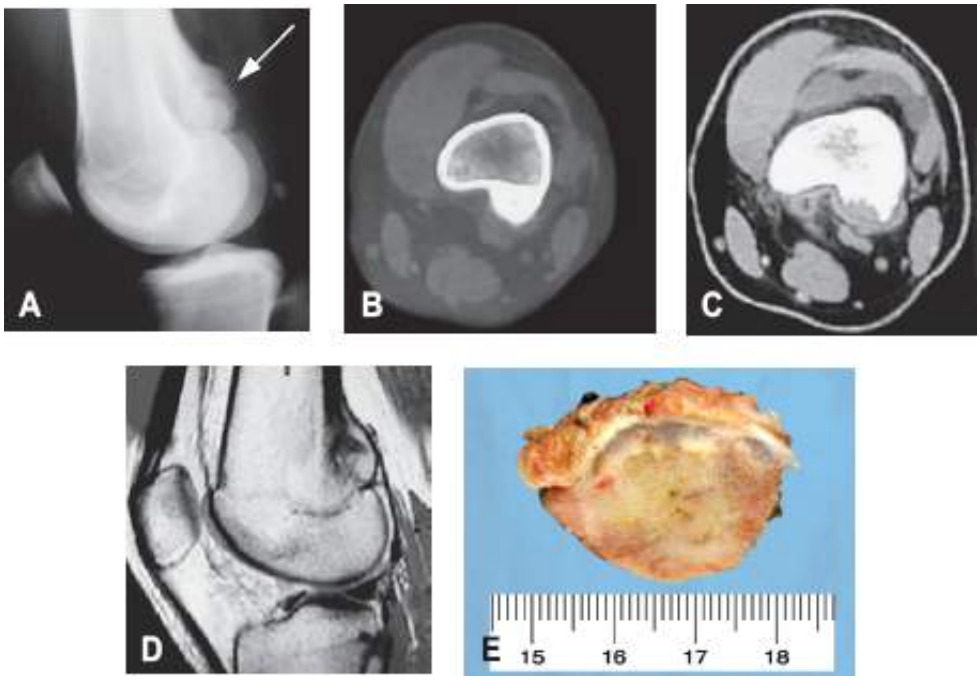

Figura 283.16 **A.** Condroma justacortical do fêmur. **B.** Tomografia computadorizada com osso cortical delimitando a lesão. **C.** Evidência de superfície da lesão sem mineralização. **D.** Ressonância nuclear magnética mostrando o aspecto heterogêneo do tumor. **E.** Corte do condroma justacortical ressecado, detalhe cartilaginoso da lesão.

Apresenta-se com forma de base séssil (base alargada) (Figura 283.17 B) ou pediculada (Figura 283.17 C).

Pode ser único ou múltiplo (osteocondromatose hereditária).

Os osteocondromas são de tratamento cirúrgico (*ressecção*), quando alteram a estética, comprimem estruturas vasculonervosas ou limitam a função. Geralmente crescem enquanto o paciente encontra-se em fase de crescimento.

Quando um osteocondroma aumenta de tamanho, depois de terminada a maturidade esquelética pode significar bursite pós-traumática ou malignização para condrossarcoma e deve ser ressecado com margem oncológica.

A grande maioria dos osteocondromas cessará o crescimento com a maturidade esquelética. Pode apresentar malignização em 1% das lesões isoladas e até 10% das lesões múltiplas. Em algumas raras situações poderão sofrer remodelação com o desenvolvimento do esqueleto e tornarem-se imperceptíveis espontaneamente.

Dentre as lesões cartilaginosas benignas não podemos esquecer do condroblastoma.

O *condroblastoma* é neoplasia benigna formadora de cartilagem, correspondendo aproximadamente a 1,8% dos tumores ósseos. Acomete preferencialmente a epífise dos ossos longos, como lesão de rarefação óssea, com focos de calcificação, em pacientes do sexo masculino, na primeira e segunda décadas da vida, portanto com a placa de crescimento aberta.

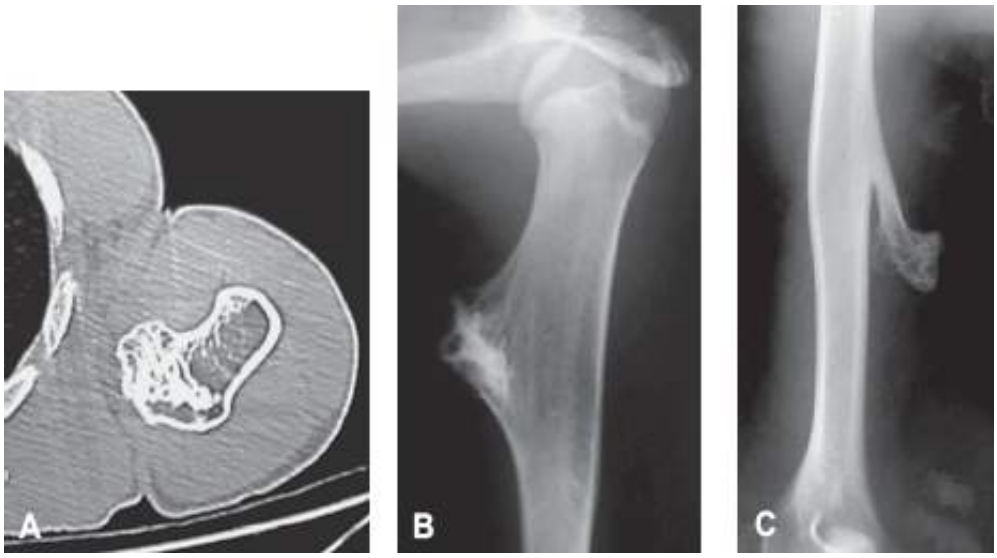

Figura 283.17 **A.** Tomografia computadorizada de osteocondroma do úmero; detalhe da cortical do osso continuando-se com a cortical da lesão e a medular do osso misturando-se com a medular da lesão. **B.** Osteocondroma séssil. **C.**

Osteocondroma pediculado.

Codman, em 1931, descreveu-o como uma forma diferente de manifestação do *tumor de células gigantes calcificado* do úmero proximal. Posteriormente constatou-se tratar de um tumor diferente do tumor gigantocelular.

Esta lesão, por ocorrer intra-articular, pode apresentar quadro clínico semelhante à artrite. Apresenta agressividade local como erosão da cortical, da placa de crescimento e invasão articular (Figura 283.18).

Quando há manifestação radiográfica de agressividade local, geralmente está associado a áreas de cisto ósseo aneurismático.

O tratamento consiste na curetagem intralesional seguida de adjuvante local (fenol, eletrotermia, nitrogênio líquido etc.) e colocação de enxerto ósseo. Em lesões muito avançadas pode ser necessária a ressecção segmentar seguida de colocação de prótese ou artrodese.

O prognóstico pode ser reservado tanto quanto a recidiva local quanto a complicações ortopédicas, como degeneração articular e déficit do crescimento.

Esta lesão pode, excepcionalmente, provocar metástases pulmonares com histologia idêntica ao condroblastoma benigno, sem atipias, cujo tratamento pode consistir na exérese das metástases apenas, pois não respondem a quimioterapia ou radioterapia.

A quarta lesão tumoral cartilaginosa benigna é o fibroma condromixoide.

O *fibroma condromixoide* é lesão de rarefação óssea, localizada excentricamente na metáfise dos ossos longos, lobulada, com halo interno de esclerose óssea que delimita do osso normal, apresentando erosão da cortical e certa agressividade local (Figura 283.19). Pode haver calcificações no seu interior, característica de todas as lesões cartilaginosas.

Histologicamente, apresenta pleomorfismo celular com áreas de tecido condroide, fibroso e abundante material mixoide com células gigantes multinucleadas. Também pode ocorrer em associação com cisto ósseo aneurismático. Localiza-se mais frequentemente na metáfise proximal da tíbia, afetando adolescentes e adultos jovens.

O tratamento é cirúrgico, devendo-se realizar a ressecção parcial parietal, acompanhada de adjuvante local (fenol, eletrotermia, nitrogênio líquido) e enxerto ósseo, quando é possível. A ressecção segmentar pode estar indicada nos casos mais avançados e a curetagem pode ser empregada em regiões articulares, de forma criteriosa para evitar-se a recidiva.

A próxima neoplasia que vamos discorrer, o tumor de células gigantes, não forma osso nem cartilagem. Tem como principal aspecto a reabsorção óssea.

O *tumor de células gigantes* é neoplasia de natureza mesenquimal, caracterizada por proliferação de células gigantes multinucleadas – gigantócitos – que se assemelham aos osteoclastos, em meio a estroma de células mononucleadas.

Em razão desse aspecto histológico, presente em diversos outros processos, o tumor gigantocelular poderia confundir-se necessitando muitas vezes da análise dos aspectos clínico e radiográfico, para a confirmação do seu diagnóstico.

O tumor gigantocelular é também conhecido pela sigla TCG, tumor de células gigantes, pelos nomes de tumor de células gigantes e osteoclastoma.

A manifestação principal é a dor local intermitente, acompanhada ou não de aumento de volume da região afetada e limitação dos movimentos da articulação vizinha. O tempo de história, em média de 6 a 12 meses, é variável de caso a caso e depende do osso afetado.

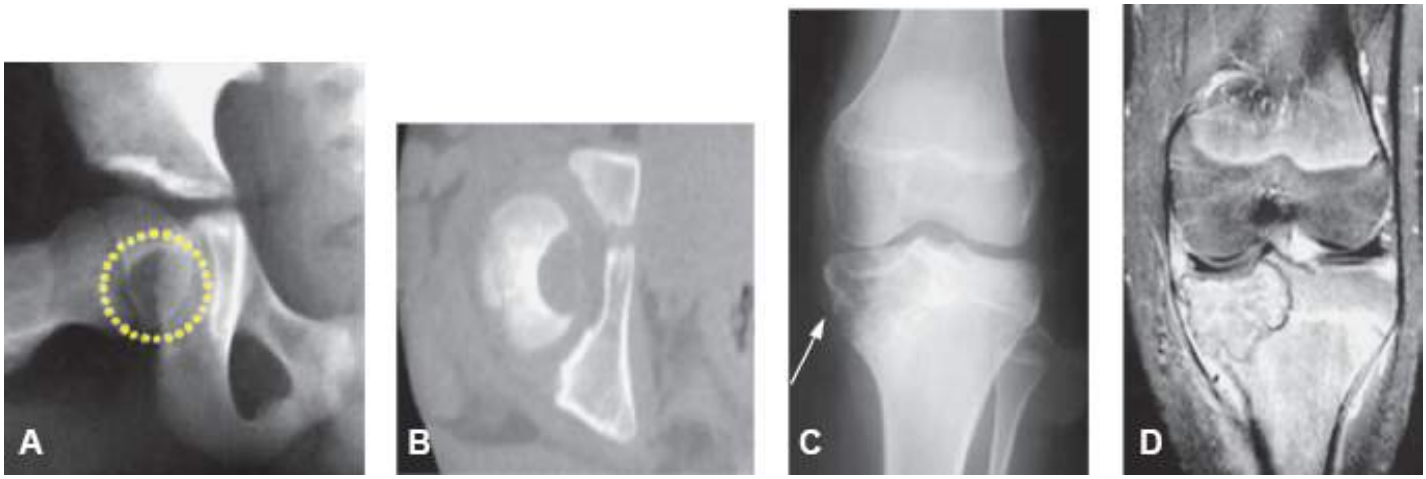

Figura 283.18 **A.** Condroblastoma da epífise femoral. **B.** Erosão da cortical à tomografia computadorizada. **C.** Condroblastoma da epífise tibial. **D.** Ressonância nuclear magnética com lesão da placa de crescimento.

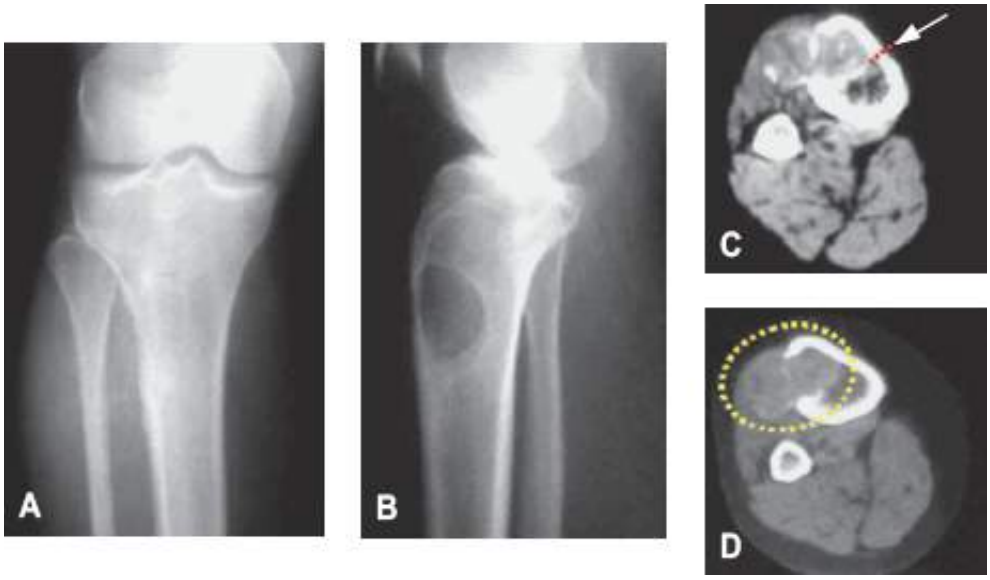

Figura 283.19 **A.** Fibroma condromixoide da tíbia. **B.** Erosão da cortical. **C.** Halo de esclerose e focos de calcificação. **D.** Agressividade local do tumor (lesão extracortical).

Alguns doentes procuram tratamento em virtude da dor, outros pela percepção do tumor ou por fratura patológica. Não é rara a referência a trauma mais ou menos intenso como início da história clínica. Como na maioria das vezes o tumor é epifisário, é frequente o comprometimento clínico da articulação vizinha, com progressiva impotência funcional. Pode ocorrer derrame articular e quadro clínico simulando processos meniscais ou de artrite.

Nos tumores localizados na coluna vertebral e no sacro, além da dor e aumento de volume podem ocorrer manifestações neurológicas. O volume às vezes é enorme, predominando sobre os demais sintomas.

O tumor gigantocelular em geral acomete um só osso. Quando há lesões em vários ossos deve-se verificar a possibilidade de tratar-se de *tumor marrom do hiperparatireoidismo*, cujas lesões apresentam aspectos radiográficos semelhantes, mas são múltiplas e o paciente apresenta alteração sanguínea do cálcio e do fósforo.

O tumor de células gigantes é classicamente conhecido como tumor da epífise de ossos longos, mais frequentes na região do joelho, isto é, na epífise distal do fêmur e proximal da tíbia e, em seguida por ordem de frequência, na região proximal do úmero e distal do rádio. No esqueleto axial é raro e, quando ocorre, tem predominância no sacro. Ocorre na terceira e quarta décadas da vida, comprometendo igualmente ambos os sexos.

Radiograficamente, é descrito como lesão epifisária caracterizada por rarefação óssea, de início excêntrica, inicialmente respeitando os limites da cortical. Com a evolução, pode ocorrer ruptura da cortical e comprometimento articular (Figura 283.20).

Histologicamente as células gigantes e o estroma são os elementos mais importantes deste tumor. Caracteriza-se por apresentar numerosas células gigantes que se assemelham aos osteoclastos em meio a estroma de células

fusiformes.

Os principais diagnósticos diferenciais clínico, radiográfico e anatomopatológico são com cisto ósseo aneurismático, osteossarcoma telangiectásico e condroblastoma.

O tratamento do tumor de células gigantes atualmente está bem estabelecido. Deve-se optar, sempre que possível, pela ressecção segmentar da lesão, com margem de segurança oncológica tanto óssea como nas partes moles. Dessa forma, o cirurgião propiciará a maior oportunidade de cura, sem riscos de recorrência.

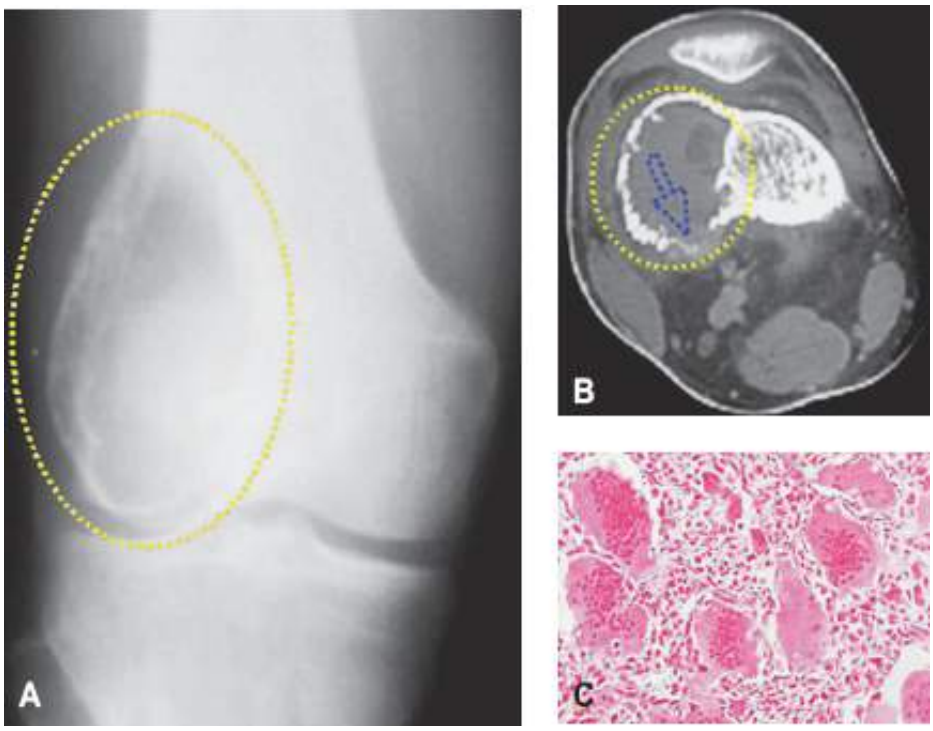

Figura 283.20 **A.** Tumor gigantocelular do côndilo femoral, atingindo a superfície articular. **B.** Erosão da cortical. **C.** Células gigantes multinucleadas.

Entretanto, em regiões em que a ressecção segmentar não é factível, coluna cervical por exemplo, deve-se realizar a curetagem endocavitária mais criteriosa possível e complementar com terapia adjuvante, tais como o *laser* CO, o fenol diluído em álcool a 4%, o nitrogênio líquido e a eletrotermia. O metilmetacrilato tem baixo efeito adjuvante e, quando empregado para preenchimento da cavidade, deve ser precedido por uma das terapias mencionadas.

No passado, a curetagem apresentava altos índices de recidiva em virtude de não se fazerem aberturas amplas para uma limpeza eficaz e pelo não uso de adjuvantes locais. Hoje, quando se indica a curetagem endocavitária, preconiza-se a execução de grande janela óssea para permitir ao cirurgião uma ampla visão da cavidade. É realizada ainda uma complementação dessa curetagem com o emprego do bisturi elétrico (eletrotermia).

Essa técnica da eletrotermia é bastante eficaz pois, com a ponta curvada do bisturi consegue-se atingir áreas de acesso mais difícil. Este bisturi, além da cauterização, realiza também uma complementação da curetagem, à medida que aquelas células tumorais, remanescentes nas pequenas *cáries* da parede óssea, são destruídas e vão desprendendo-se, permitindo sua mais fácil remoção.

Complementa-se a curetagem, após o emprego da eletrotermia, com a fresagem da cavidade. Utiliza-se para isso o *lentodril*, com fresa odontológica esférica.

Na região do joelho (extremidade distal do fêmur e proximal da tíbia), local de maior incidência do tumor de células gigantes, indica-se geralmente a curetagem endocavitária, seguida da eletrotermia e fresagem com *lentodril*. Isto porque a ressecção segmentar dessa região implicaria artrodese ou substituição por endopróteses ou enxertos homólogos. A artrodese da articulação do joelho é a que ocasiona maior limitação para o paciente e deve ser evitada. As substituições em pacientes jovens podem traduzir-se em problemas em um futuro próximo, e sua indicação deve ser criteriosa.

Dessa forma, é indicada primeiramente a terapêutica mais conservadora: curetagem seguida de adjuvância para essa região, exceto em casos avançados, já com destruição importante da estrutura óssea, em que tanto a função

quanto o controle local da doença venham a ser comprometidos.

Resta ainda um breve comentário quanto ao preenchimento da cavidade tratada. Este pode ser feito com enxerto ósseo autólogo, heterólogo ou com metilmetacrilato, cada um deles com suas vantagem e desvantagens.

O metilmetacrilato permite visualizar eventuais recidivas com facilidade, é de fácil emprego e permite carga mais precocemente, entretanto não é solução biológica e podem ocorrer fraturas na região.

O enxerto ósseo é uma solução biológica e definitiva, entretanto dificulta a visualização de possível recidiva precoce, que pode se confundir com reabsorção/integração do enxerto e ainda requer 6 meses em média para carga total. O enxerto homólogo tem maior período de integração, nem sempre está disponível, mas por outro lado encurta o tempo cirúrgico. O enxerto autólogo tem a vantagem da biocompatibilidade e da integração mais rápida, porém prolonga o tempo cirúrgico.

Para ilustrar essa revisão das principais afecções ósseas benignas não se pode esquecer o grupo das *lesões ósseas pseudotumorais*. Estas lesões mimetizam tumores ósseos, mas não são neoplasias verdadeiras.

O *cisto ósseo simples* é uma cavidade, inicialmente unicameral, preenchida por líquido claro circundado por uma membrana, com tecido conjuntivo vascularizado, mostrando células gigantes osteoclásticas, podendo haver algumas áreas de hemorragia ou fissuras com conteúdo rico em colesterol. Ocorre entre 5 e 15 anos, com leve predominância no sexo masculino. Acomete a região metafisária proximal do úmero e do fêmur, com mais frequência. Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, tem-se visualizado contraste no interior de vasos quando a cavidade é infiltrada, o que nos faz pressupor tratar-se de um fenômeno vascular.

A fratura muitas vezes é a primeira manifestação do cisto, que com frequência vinha evoluindo de forma assintomática.

Aparece como lesão radioluzente na região metafisária dos ossos longos, de localização central, não ultrapassando a largura da linha epifisária (Figura 283.21 A). Com o crescimento, o cisto ósseo simples vai distanciando-se da placa de crescimento, ocupando posição metadiafisária (Figura 283.21 B), podendo provocar erosão e fraturar a cortical.

Seu tratamento geralmente é não operatório, realizado classicamente com uma série de três infiltrações com corticoide, a intervalos de 4 semanas. Em ossos de carga, região do colo femoral, deve-se considerar a possibilidade de tratamento cirúrgico, com curetagem e enxerto ósseo.

Outra importante lesão pseudotumoral que merece destaque é o granuloma eosinófilo.

O *granuloma eosinófilo* é lesão pseudotumoral, também de etiologia desconhecida, caracterizada por intensa proliferação de elementos retículo-histiocitários com variável número de eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e células gigantes multinucleadas. Apresenta frequentes zonas de necrose, como também a presença de numerosas células gordurosas.

Dentre as reticuloendotelioses, o granuloma eosinófilo apresenta-se como lesão única ou eventualmente múltipla, restrita ao esqueleto, acometendo preferencialmente as regiões diafisária e metafisária dos ossos longos. Essas lesões únicas podem ter uma resolução espontânea ao longo do tempo, variando de meses a anos. Raramente são incapacitantes ou causam fratura patológica. O tratamento de escolha para a maioria dos casos é a infusão intracavitária de corticoide no momento da biopsia, ficando a curetagem e enxertia para casos específicos.

A reticuloendoteliose na forma múltipla caracteriza a moléstia de Hand-Schuller-Christian que apresenta lesões múltiplas na calota craniana (Figura 283.22 E) e frequentemente comprometem outros tecidos, podendo ocorrer diabetes insípido (em razão de comprometimento da glândula parapituitária), exoftalmia e lesões no fígado e no baço.

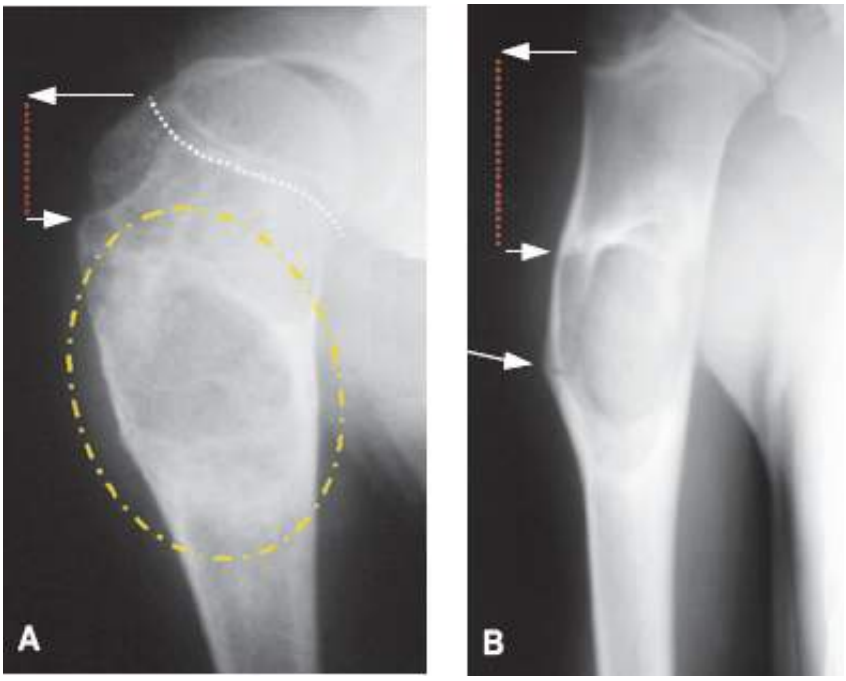

Figura 283.21 **A.** Cisto ósseo simples da região metafisária do úmero. Lesão lítica central, limites precisos. **B.** Com o desenvolvimento da criança, a lesão distancia-se da placa de crescimento (situação mais diafisária). Observar que a largura da lesão não ultrapassa a largura da porção metafisária, característica do cisto ósseo simples.

Na forma mais grave, Letterer-Siwe, os achados clínicos frequentes são a febre, otite média, história frequente de infecções bacterianas e, em alguns casos, observam-se anemia, hepatosplenomegalia, quadros de hemorragia sem causa aparente, linfadenopatia e lesões ósseas disseminadas. A evolução é frequentemente fatal em função de grave comprometimento sistêmico.

O aspecto radiográfico do granuloma eosinófilo propriamente dito é de lesão radioluzente, com formato arredondado ou ovoide, com bordos delimitados e bem definidos, na região diafisária dos ossos longos (Figura 283.22 A) e, às vezes, na região metafisária (Figura 283.22 B), causando erosão da cortical e reação periosteal tipo *casca de cebola* (Figura 283.22 C), simulando a reação periosteal do sarcoma de Ewing, porém, em casos de granuloma eosinófilo, é do tipo lamelar grossa (Figura 283.22 A e C).

Quando acomete a coluna vertebral, provoca colapso da *vértebra plana de Calvé* (Figura 283.22 D), mas raramente leva a comprometimento neurológico.

Nas lesões únicas o tratamento é a curetagem e enxerto ósseo quando necessário. A radioterapia é uma alternativa terapêutica nos casos irressecáveis, podendo ainda complementar a cirurgia nos casos de margens comprometidas.

Agora se discorrerá sobre os dois principais tumores ósseos malignos da infância.

O mais frequente deles, o *osteossarcoma*, é neoplasia imatura formadora de osteoide e osso neoplásico produzido pelos osteoblastos malignos, com estroma fortemente sarcomatoso. Histologicamente pode apresentar-se como osteoblástico, condroblástico, fibroblástico ou telangiectásico, conforme seja a semelhança de suas células neoplásicas em presença de osso tumoral neoformado (Figura 283.23). É a neoplasia óssea primitiva mais frequente da infância.

Atinge jovens na primeira e segunda décadas da vida, afetando a região metafisária dos ossos longos, próximo à placa de crescimento. Clinicamente, apresenta *dor* na região afetada, *calor* pela hiperemia, *tumor* pelo aumento de volume local acrescidos de alguma *limitação funcional*.

Radiograficamente, apresenta lesão na região metafisária, caracterizada por áreas de neoformação óssea entremeadas por áreas de rarefação óssea, de limites imprecisos, com erosão da cortical e reação periosteal lamelar fina, formando triângulo de Codman (Figura 283.24). A presença do mesmo denota a existência de tumor extracortical (Figura 283.25).

O triângulo de Codman evidenciado na Figura 283.24 é um sinal radiográfico que ocorre em outras afecções, como a osteomielite, granuloma eosinófilo, sarcoma de Ewing e outros tumores. Pode aparecer sempre que uma lesão ocorra dentro de um osso e cresça para fora deste. A lesão (*ou pus na osteomielite*) ao ultrapassar a cortical do osso provoca um descolamento do periósteo que estava aderido à cortical. Há crescimento, portanto da lesão e

este descolamento estimula o periósteo a produzir osso. Dessa forma, ocorre camada de mineralização formando uma *neocortical*. Este processo pode ocorrer sucessivas vezes formando verdadeiras camadas (lamelas) (Figura 283.26). Estas camadas podem ser finas (reação periosteal lamelar fina – caracterizando velocidade de crescimento da lesão) ou grossas (reação periosteal lamelar grossa – caracterizando lentidão no crescimento). Com a evolução da lesão, ocorre uma ruptura dessa tentativa de *barreira* e aparece radiograficamente um triângulo delimitado *externamente pelo periósteo* (que foi sucessivamente descolado e afastado da cortical óssea), *internamente pela cortical* do osso e na *base pelo tumor* em expansão (Figura 283.27).

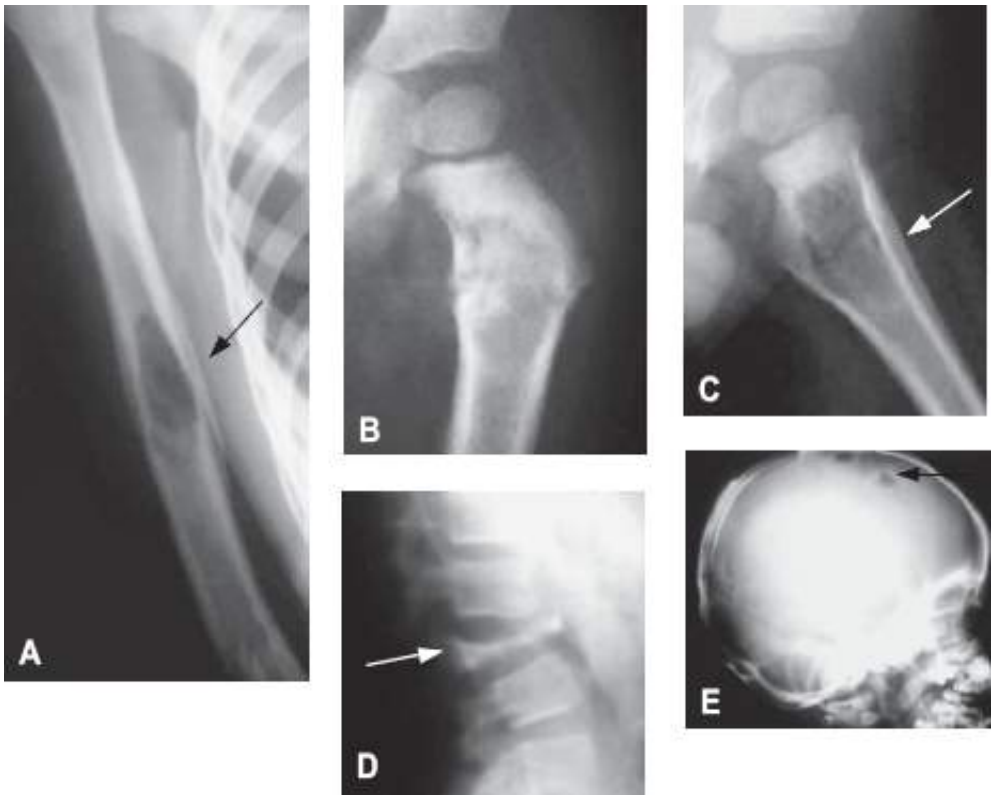

Figura 283.22 **A.** Granuloma eosinófilo na região metafisária do úmero. Lesão lítica uniforme, limites precisos, reação periosteal lamelar grossa, sem evidência de tumor extracortical. **B.** Granuloma eosinófilo de localização metafisária do fêmur. **C.** Detalhe da reação periosteal lamelar grossa (diferente da lamelar fina das lesões malignas). **D.** Vértebra plana de Calvé. **E.** Lesões líticas no crânio, caracterizando a doença de Hand-Schuller-Christian.

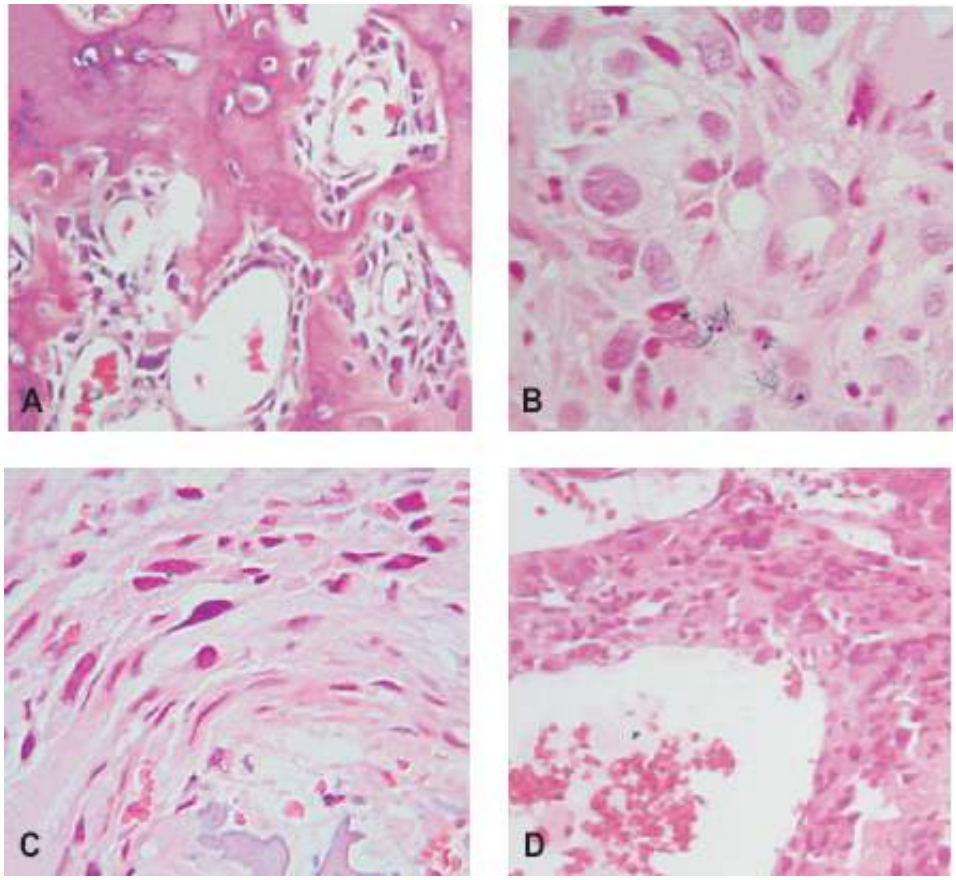

Figura 283.23 Osteossarcomas: **A.** Osteoblástico. **B.** Condroblástico. **C.** Fibroblástico. **D.** Telangiectásico. Em todas as imagens há produção de osso neoformado.

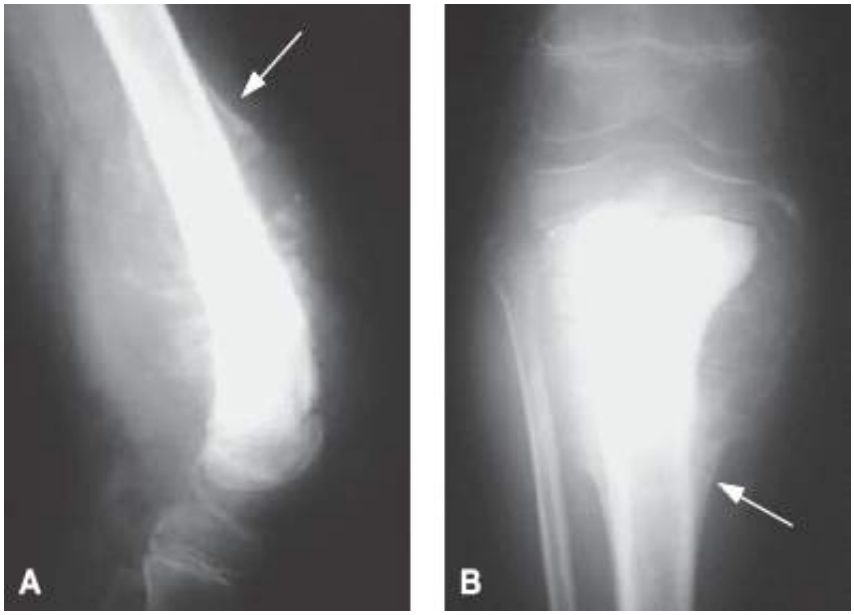

Figura 283.24 **A.** Osteossarcoma do fêmur – lesão produtora de osso, limites imprecisos, tumor extracortical, triângulo de Codman, localização metafisária, adolescente. **B.** Idem na tíbia – detalhe da reação periosteal lamelar fina.

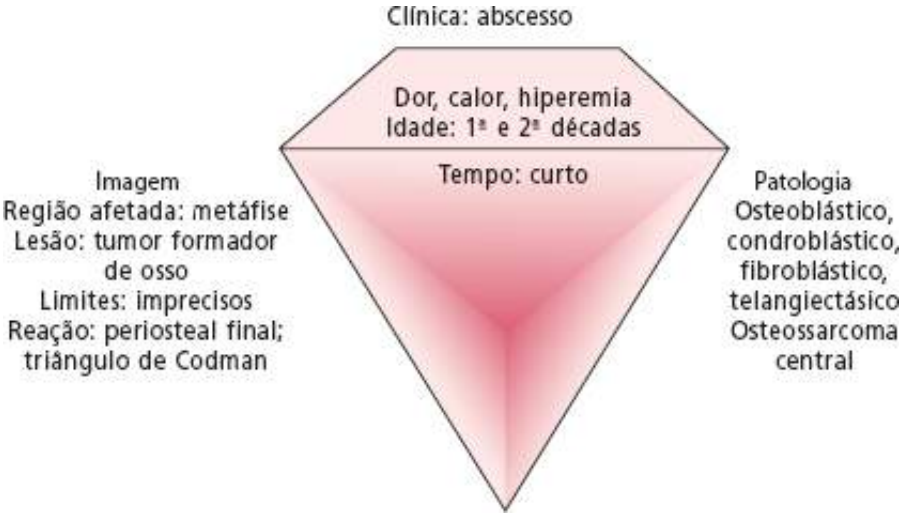

Figura 283.25 Diagnóstico: por imagem e patologia.

O estudo por imagem da lesão pode ser mais detalhado pela tomografia (ver Figura 283.26 C) que permite avaliar a erosão da cortical do osso e o comprometimento extracortical. A ressonância nuclear magnética é importante para delimitar a extensão do tumor, tanto na medular como extracortical (ver Figura 283.26 D a F). Este exame permite ainda avaliar a relação do tumor com as partes moles (músculos, vasos e nervos) e é fundamental para o planejamento cirúrgico.

O tratamento atual do osteossarcoma consiste na poliquimioterapia pré-operatória, durante cerca de seis ciclos, seguida da ressecção do tumor e completando-se com a quimioterapia pós-operatória.

Atualmente, é possível ressecar o tumor (Figura 283.28 A a C) e reconstruir o segmento afetado com próteses ou com soluções biológica (Figura 283.28 D) (enxerto ósseo autólogo e/ou homólogo). As cirurgias ablativas (amputações) são reservadas aos casos de tumor avançado, de grande volume, comprometendo pele e/ou feixe vasculonervoso ou ainda naqueles casos que não apresentaram boa resposta à quimioterapia pré-operatória e cuja ressecção conservadora (com preservação do membro) implique risco de recidiva local da lesão.

O segundo tumor ósseo mais frequente da infância é o tumor de Ewing.

O *sarcoma de Ewing* é tumor maligno composto por células indiferenciadas, pequenas e redondas. Apresenta maior incidência na primeira e segunda décadas da vida, sendo raro após a terceira, com uma preponderância de 2:1 no sexo masculino.

Há muita controvérsia quanto à célula de origem do sarcoma de Ewing, no entanto estudos mais recentes defendem origem neuroectodérmica.

O tumor de Ewing acomete principalmente a região metafisária dos ossos tubulares longos e a pelve. Macroscopicamente, a lesão óssea é caracterizada por uma coloração cinza-esbranquiçada, de consistência mole. Este tumor ultrapassa precocemente a cortical, causando a elevação do periósteo com formação subperiosteal de osso novo, característico dessa doença, apresentando uma imagem radiográfica com aspecto de reação periosteal em *casca de cebola*.

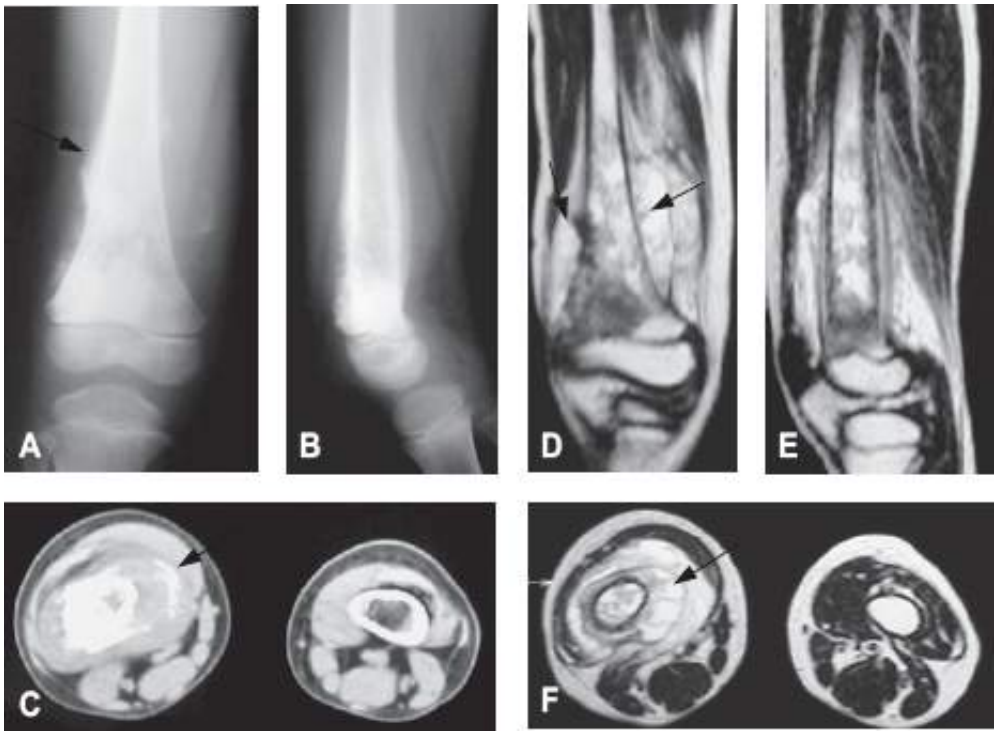

Figura 283.26 **A.** Osteossarcoma com triângulo de Codman. **B.** Reação periosteal lamelar fina. **C.** Tumor produtor de osso. **D.** Lesão heterogênea, limites imprecisos. **E.** Epífise sem lesão. **F.** Lesão extracortical.

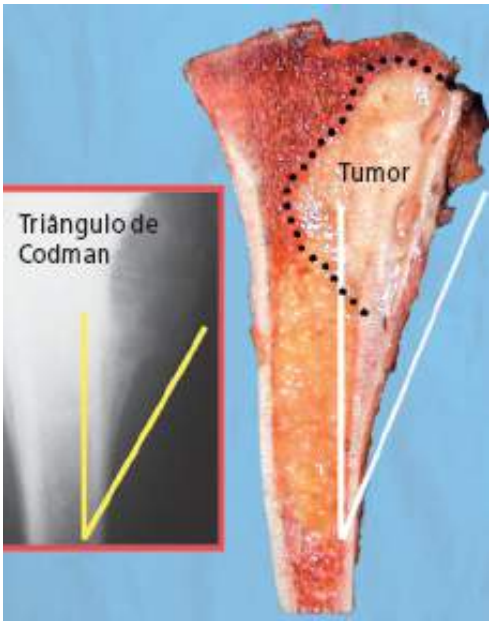

Figura 283.27 Triângulo de Codman (presente em osteossarcoma, osteomielite, sarcoma de Ewing e granuloma eosinófilo).

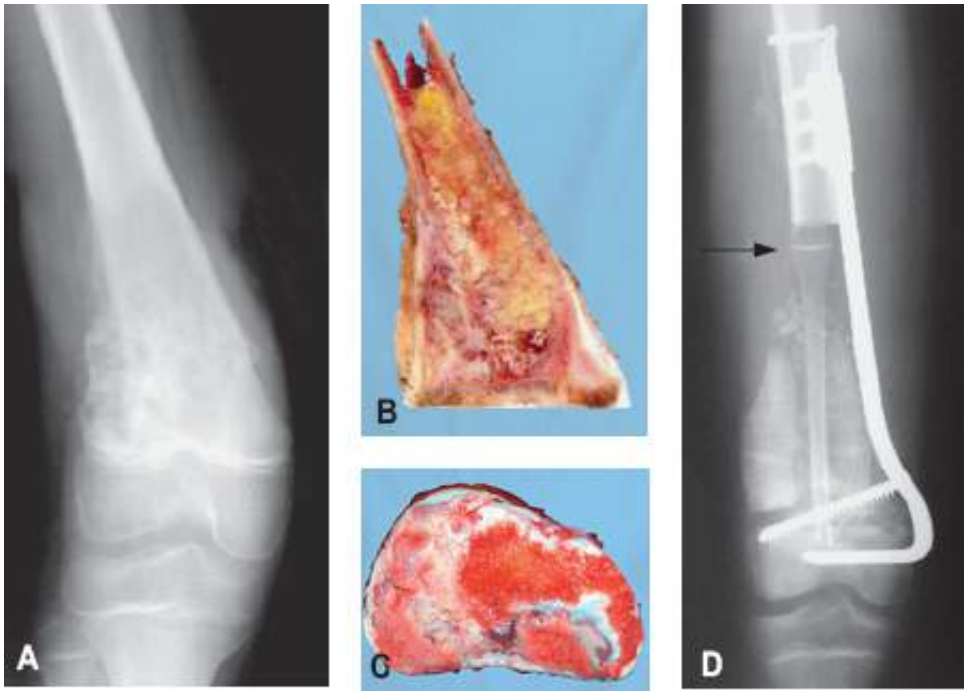

Figura 283.28 **A.** Osteossarcoma com fratura. **B.** Ressecção transfisária. **C.** Corte axial da placa de crescimento. **D.** Reconstrução com fíbula vascularizada, preservando sua placa fisária, enxerto homólogo e dispositivo extensível.

Histologicamente, é composto por numerosas células uniformemente distribuídas, pequenas e redondas, semelhantes a linfócitos, porém de maior tamanho (Figura 283.29 A). A técnica de impregnação argêntica no estudo histológico revela escassez de fibras de reticulina (Figura 283.29 C), sendo estas encontradas apenas ao redor de vasos; ao contrário dos linfomas, nos quais se observa rica trama de reticulina. No citoplasma das células do sarcoma de Ewing identifica-se abundante quantidade de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid Schiff*) (Figura 283.29 B). No estudo imuno-histoquímico apresenta reação positiva para o CD 99 (Figura 283.29 D).

As manifestações clínicas do sarcoma de Ewing são: dor, tumefação, hipersensibilidade da parte afetada, circulação colateral, temperatura local elevada e aumento na velocidade de hemossedimentação, podendo mascarar-se como quadro de osteomielite. No início, é possível que as alterações radiográficas sejam pequenas e mal definidas. Com a progressão da doença, o tumor induz formação de grandes áreas de lise óssea ao corroerem as trabéculas esponjosas e, a seguir, a cortical de dentro para fora, dando à radiografia um aspecto de *roído de traça* (Figura 283.30).

O diagnóstico diferencial é feito com o osteossarcoma, o granuloma eosinófilo, o rabdomiossarcoma e a osteomielite.

O tratamento atual consiste em poliquimioterapia pré-operatória, cirurgia de ressecção da lesão seguida de poliquimioterapia pós-operatória. No tratamento cirúrgico, após a ressecção da lesão, pode-se realizar a reconstrução do segmento com endopróteses, enxerto ósseo homólogo e enxerto autólogo.

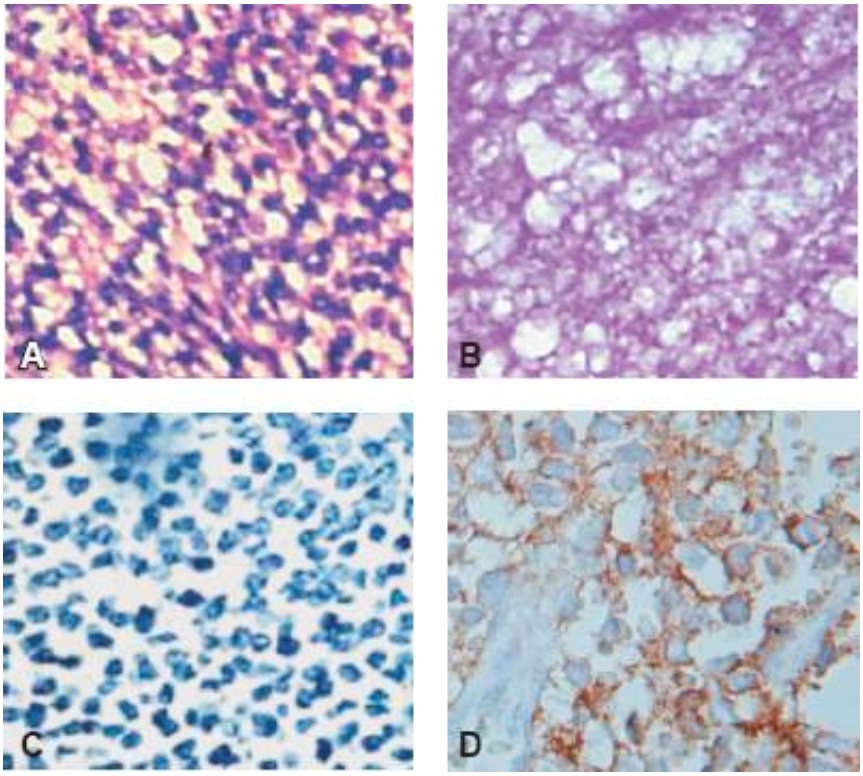

Figura 283.29 **A.** Sarcoma de Ewing – células pequenas e redondas. **B.** PAS-positivo. **C.** Reticulina negativa. **D.** CD 99-positivo. PAS = ácido periódico de Schiff.

Figura 283.30 **A.** Tumor de Ewing da tíbia. **B.** Reação periosteal lamelar fina. **C.** Significativa quantidade de tumor extracortical.

A avaliação da resposta à quimioterapia pré-operatória orienta o tratamento, tem valor prognóstico e é feita com o estudo do material ressecado na cirurgia. Foi primeiramente descrita para a avaliação dos osteossarcomas, sendo atualmente também empregada para os casos de sarcoma de Ewing. Essa avaliação anatomopatológica é realizada com o estudo histológico de vários cortes da peça cirúrgica e classificada em quatro graus, a saber:

- Grau I: até 50% de necrose tumoral
- Grau II: entre 50 e 90% de necrose tumoral
- Grau III: acima de 90% de necrose tumoral
- Grau IV: ausência de neoplasia histologicamente viável.

Atualmente, com as excelentes respostas ao tratamento quimioterápico e às expectativas de *cura* da doença (pacientes com mais de 15 anos de tratamento, vivos e clinicamente bem), procura-se sempre que possível realizar tratamento cirúrgico com soluções biológicas, pois são definitivas e evitam as complicações decorrentes das endopróteses ou enxertos homólogos, cuja durabilidade é limitada.

Enquanto o sarcoma de Ewing e o osteossarcoma são tumores da infância e da adolescência, o condrossarcoma é um tumor maligno que atinge mais o adulto.

O *condrossarcoma* é tumor maligno formador de cartilagem, distinguindo-se do condroma por sua alta celularidade, grande polimorfismo e numerosas células ovoides com núcleos grandes ou duplos e variável índice de mitoses, o que o diferenciará em graus I, II, e III. Histologicamente, pode ainda aparecer como condrossarcoma mesenquimal, desdiferenciado ou de células claras.

Ocorre em pacientes na terceira, quarta e quinta décadas da vida e afeta principalmente as raízes dos membros, cinturas pélvica e escapular, bem como a região epifisária dos ossos em geral (Figura 283.31). Outra localização, já comentada no capítulo de condroma, é o condrossarcoma central da região metafisária proximal do úmero, da tíbia e distal do fêmur (diferencia-se do condroma e do infarto ósseo por provocar erosão da cortical interna).

Pode ocorrer ainda como condrossarcoma secundário a osteocondromatose, doença de Paget e encondromatose.

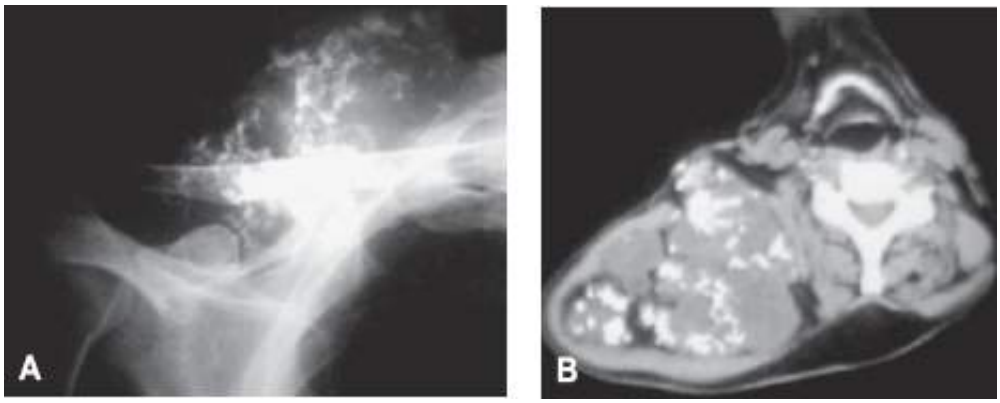

Figura 283.31 **A.** Condrossarcoma da escápula. **B.** Focos de calcificação e tumor extracortical.

A malignização da osteocondromatose é diagnosticada por crescimento da lesão após a puberdade, calcificações irregulares e aumento da capa cartilaginosa.

Radiograficamente, caracteriza-se por tumores de grande volume, de crescimento lento, com áreas de rarefação óssea e múltiplos focos irregulares de calcificação, limites imprecisos e espessa camada de cartilagem neoplásica (Figura 283.32).

O tratamento é cirúrgico e consiste na ressecção completa da lesão.

Finalmente, serão tecidos alguns comentários sobre as *metástases ósseas*.

As metástases ósseas representam a lesão óssea maligna mais frequente. Isto porque o osso representa um filtro. O pulmão é o maior filtro de nosso organismo, por onde passa toda a circulação e, portanto qualquer êmbolo metastático, que atinja a circulação venosa, tem alta probabilidade de sofrer parada no pulmão e desenvolver lesões metastáticas. Daí ser o pulmão a maior sede de metástases de nosso organismo. O fígado representa um filtro para o aparelho digestivo, que, pela circulação porta, recebe êmbolos metastáticos daquele aparelho.

O tecido esquelético representa o terceiro grande filtro, que por sua circulação sinusoidal lenta favorece o abrigo dos êmbolos metastáticos que porventura cheguem ao osso.

Atualmente, com o aumento da sobrevida dos pacientes portadores de diferentes neoplasias, decorrente de diagnósticos cada vez mais precoces, avanços da quimioterapia com variedade de drogas cada vez mais eficazes, aliado ao controle dos efeitos colaterais, o número de pacientes com a doença primitiva controlada e que vêm a ter metástases para o esqueleto é cada vez maior.

Os tumores que com mais frequência produzem metástases ósseas são o carcinoma de mama na mulher, de próstata no homem, e do pulmão, rim e tireoide em ambos.

As lesões ósseas que mais frequentemente produzem manifestações clínicas, com necessidade de cirurgia ortopédica, ocorrem no fêmur, úmero, vértebras, pelve, escápula e tíbia, nesta ordem.

A história natural dessa afecção cursa com dor e geralmente o diagnóstico pode ser feito em decorrência de fratura em osso patológico causando impotência funcional, limitação para as atividades da vida diária, dependência de terceiros, escaras e falência de múltiplos órgãos por estar o paciente acamado.

A atuação do ortopedista oncológico visa operar a lesão metastática o mais precocemente possível, visando aliviar a dor, restabelecer a função e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Para isso, são realizadas cirurgias de ressecção e reconstrução com osteossínteses com cimento ou endopróteses.

A radioterapia pode ser eventualmente empregada como medida paliativa, visando ao alívio da dor para os pacientes que não apresentam condições clínicas para cirurgia.

Em relação ao *mieloma múltiplo*, que é o tumor primitivo mais frequente do osso, um tumor do SRE, temos a acrescentar que ele é tratado com quimioterapia e tem grande sensibilidade também à radioterapia. Entretanto, nos casos que evoluem com lesões ósseas significativas ou com risco de fratura, a conduta cirúrgica ortopédica é semelhante ao tratamento das metástases ósseas.

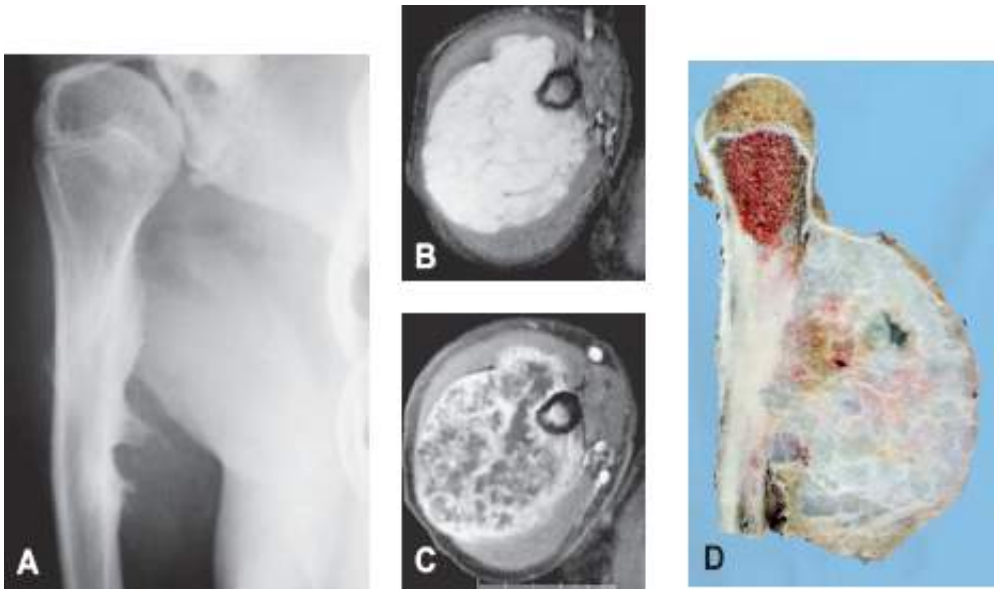

Figura 283.32 **A.** Condrossarcoma do úmero secundário a osteocondromatose. **B.** Tumor extracortical. **C.** Tumor heterogêneo com focos de calcificação. **D.** Aspecto cartilaginoso imaturo do tumor.

Capítulo 284

Sarcomas de Partes Moles

Ademar Lopes e Fábio de Oliveira Ferreira

Conceito

Os sarcomas de partes moles (SPM) têm um conceito histogênico e outro topográfico. Do ponto de vista histogênico, são neoplasias malignas oriundas da célula mesenquimal primitiva, excetuando-se os tumores ósseos, as leucemias e os linfomas. Assim sendo, na concepção atual, não faz sentido dizer que o rabdomiossarcoma e o lipossarcoma são tumores oriundos, respectivamente, de fibra muscular estriada e adipócito e, sim, da célula mesenquimal primitiva que, sofrendo alterações em seu código genético, passa a produzir tecido muscular estriado e adiposo atípicos (Figura 284.1).[1]

Quanto à topografia, estas são lesões localizadas entre a epiderme e as vísceras, excluindo-se os ossos. Este conceito é de natureza estrita porque, *lato sensu*, têm-se também os sarcomas viscerais e ósseos. Os tumores dos nervos periféricos, embora oriundos do ectoderma, por apresentarem aspectos clínicos e terapêuticos semelhantes aos SPM, são estudados em conjunto com estes.

Epidemiologia

São tumores raros. Nos EUA, a estimativa do número de novos casos estimados para o ano de 2002 foi de 8.700.[2] Considerando-se que os fatores geográficos e raciais parecem não ter importância na etiologia dessas neoplasias e, respeitando-se as taxas demográficas dos dois países, o número anual de novos casos, no Brasil, seria em torno de 5.000. Para ressaltar esta raridade, vale lembrar que o número de novos casos estimados de carcinoma de próstata e mama, nos EUA, nesse mesmo ano, foi de 205.000 e 187.000, respectivamente.[2] O fato de serem tumores raros, faz com que os conhecimentos gerais dos médicos sobre o assunto sejam bastante pobres. Isto contribui, na maioria das vezes, para retardar o diagnóstico e levar a condutas inapropriadas.[3] Esses fatores são responsáveis por menores taxas de cura e, muitas vezes, pela piora na qualidade de vida consequente à necessidade de cirurgias mutiladoras.

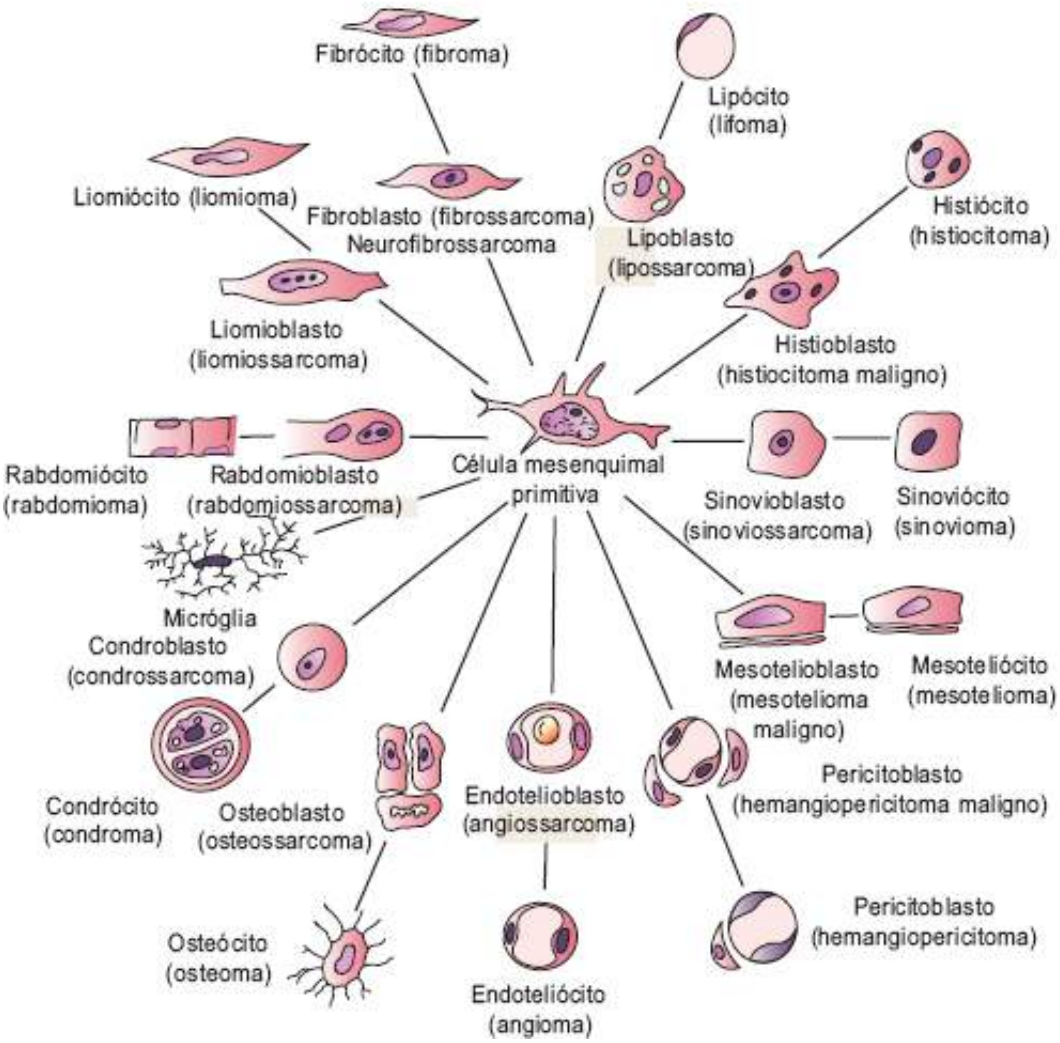

Figura 284.1 Histogênese das neoplasias mesenquimais.[1]

Nos 628 casos atendidos em nossa Instituição, no período de 1953 a 1970, 315 (50,2%) eram masculinos e 313 (49,8%) femininos, não havendo, portanto, diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo.[4] O fator racial também não teve influência na incidência dessas lesões. Estes tumores incidem em todas as regiões do corpo, porém, há nítida predominância para as extremidades e, entre estas, para os membros inferiores, como pode ser visto na Tabela 284.1.

Como se vê, as lesões de membros inferiores, por si sós, são quase a metade dos 628 casos de sarcomas.[4] Nos membros inferiores, a coxa foi o local mais acometido, com 128/262 (49%) casos e, nos membros superiores, o braço foi afetado em 57/142 (40%) pacientes.

Etiopatogenia

As causas dos sarcomas não são conhecidas. Alguns fatores de risco são bem conhecidos, tais como: linfedema crônico, irradiação prévia, neurofibromatose e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).[3] Os angiossarcomas com frequência se associam ao linfedema crônico (Figura 284.2).

Os SPM e outros tumores radioinduzidos, após longo período de latência, são fatos bem documentados na literatura (Figura 284.3).[3] A associação do sarcoma de Kaposi com AIDS, embora não obrigatória, é frequente.

Tabela 284.1 Localização de sarcomas de partes moles, em 628 casos do Hospital do Câncer A. C. Camargo (1953-1970).[12]

Localização	Nº de casos	Percentual (%)
Cabeça e pescoço	92	14

Tronco	132	21
Membros superiores	142	23
Membros inferiores	262	42
Total	628	100

Figura 284.2 Linfangiossarcoma do membro superior após linfedema crônico, decorrente de mastectomia radical com linfadenectomia axilar e radioterapia pós-operatória por carcinoma de mama.

Figura 284.3 Angiossarcoma de região mamária e peitoral, decorrente de radioterapia após ressecção segmentar por carcinoma de mama.

A neurofibromatose tipo 1, doença autossômica dominante, frequentemente associada ao neurofibrossarcoma, acomete 1.300 nascidos vivos nos EUA (Figura 284.4). A National Neurofibromatosis Foundation é a organização que estuda, classifica e dá suporte permanente, tanto a profissionais, como a portadores de neurofibromatoses. Pode ser acessada na Internet no endereço www.neurofibromatosis.org.

Alterações biomoleculares, tais como translocações, perda de heterozigose e mutações em genes supressores de tumores têm sido descritas em vários tipos de sarcomas.[3]

Em um estudo da expressão histoquímica de AgNOR e imuno-histoquímica de Ki-67 e *p*53 em pacientes portadores de lipossarcomas de extremidades, realizado em nossa instituição, quando se compara a frequência de aumento da expressão nuclear de *p*53, segundo a origem do material, esta foi significativamente maior no material originário de tumores recidivados. Sabe-se que tumores primários classificados inicialmente como de baixo grau, mediante recidivas, podem apresentar modificações das características histológicas e serem então classificados como de alto grau. Esse achado pressupõe que a mutação de *p*53 pode corresponder a um dos passos envolvidos na gênese dos SPM, em associação com outras alterações moleculares envolvidas no processo de aparecimento e progressão dos SPM.

Em futuro não muito distante, o melhor conhecimento dos aspectos biomoleculares destes tumores terá papel importante no diagnóstico, estadiamento e terapêutica mais refinada.

Fisiopatologia

A velocidade de crescimento dos SPM está na dependência do seu grau de malignidade histológica. Os sarcomas bem diferenciados crescem mais lentamente que os de alto grau de malignidade. É preciso tomar muito cuidado com o diagnóstico de fibromatose, pois, na maioria das vezes, trata-se de um fibrossarcoma de baixo grau de malignidade, de crescimento muito lento e altamente recidivante, quando tratado com ressecções econômicas.

A disseminação dos sarcomas faz-se, principalmente, por via sanguínea e para os pulmões, sendo a presença de metástases um fator de mau prognóstico (Figura 284.5).

A disseminação por via linfática é rara. Weingrand e Rosemberg, revendo 3.000 casos, verificaram que somente 5,8% deles desenvolveram metástases linfonodais durante o curso da doença.[5,6] Como regra geral, as metástases linfonodais ocorrem em tumores de alto grau de malignidade e os tipos histológicos mais associados à doença linfonodal são: sarcoma epitelioide, angiossarcoma e rabdomiossarcoma embrionário.

Figura 284.4 Portadora de neurofibromatose múltipla. Doença autossômica dominante e predisponente para neurofibrossarcoma.

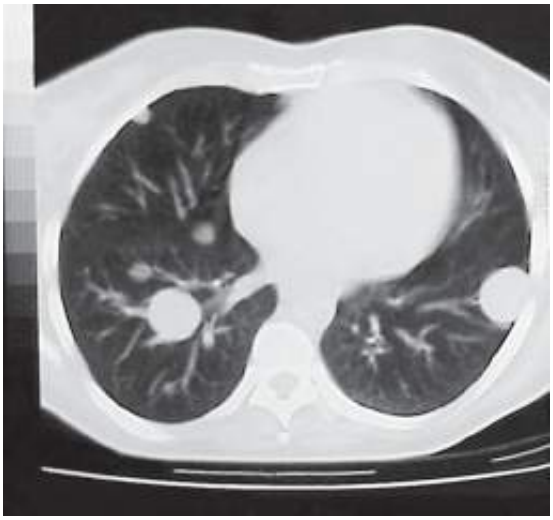

Figura 284.5 Tomografia computadorizada de tórax mostrando múltiplas metástases pulmonares em paciente com sarcoma de coxa.

Anatomia patológica

Biopsia

Este procedimento consiste em obter-se material para estudo histopatológico. Os principais tipos de biopsias são: excisional, incisional e com agulha. As duas primeiras, também chamadas de biopsias abertas, têm a vantagem de oferecer maior quantidade de tecido.

A biopsia excisional é indicada para tumores pequenos e superficiais. Nesta, remove-se todo o tumor para exame anatomopatológico. Vale lembrar que esse procedimento não tem valor terapêutico.

A biopsia incisional é usada para tumores maiores, superficiais ou profundos. Neste caso, remove-se um fragmento representativo da lesão.

Nas biopsias abertas, alguns cuidados técnicos devem ser tomados para não se contribuir para a disseminação da doença e não prejudicar a cirurgia definitiva.

Nas biopsias de tumores localizados nos membros, a incisão deve ser longitudinal, ou seja, no sentido das fibras musculares, pois, durante a cirurgia definitiva, toda a cicatriz deverá ser removida em bloco com a peça.

As biopsias feitas com incisões transversais, quando da cirurgia definitiva, frequentemente nos obrigam à ressecção de maior quantidade de pele e tecido celular subcutâneo, o que pode contribuir para piorar os resultados estéticos, retardar a cicatrização e, com isso, postergar tratamentos adjuvantes de importância nos controles local e sistêmico da doença.

Nas biopsias, deve-se evitar a porção central do tumor, pois este é o local em que existe maior quantidade de necrose e hemorragia sendo, portanto, material de má qualidade para estudo anatomopatológico.

Nas biopsias abertas, deve-se fazer hemostasia rigorosa e evitar dissecção de retalhos. A formação de hematomas e a maior divulsão dos tecidos contribuem para a disseminação local da doença.

Outra modalidade de biopsia é por punção. A biopsia por punção aspirativa com agulha fina obtém material para exame citológico, ou pode ser usada aquela em que se obtêm fragmentos de tecido com agulha grossa do tipo Trucut®, mas exige patologistas experientes.

A biopsia com agulha fina deve ser evitada, pois não fornece material suficiente para determinar o grau de malignidade histológico, o que é fundamental para o planejamento terapêutico dos SPM.

As biopsias por punção, guiadas por tomografia computadorizada ou ultrassonografia, nos tumores intracavitários ou de difícil acesso, têm a vantagem de evitar procedimentos cirúrgicos agressivos.

As biopsias por punção com agulha grossa, quando realizadas em instituições que contam com profissionais experientes na área de imaginologia invasiva e anatomia patológica, têm a vantagem de serem procedimentos menos agressivos e de menor custo. Apesar de algumas controvérsias, estudos recentes têm mostrado alto grau de sensibilidade e especificidade para o exame histopatológico oriundo de punção com agulha grossa.[7]

Aspectos anatomopatológicos

A histogênese de muitos desses tumores tem sido constantemente revisada nas últimas décadas, em razão do emprego de técnicas diagnósticas sofisticadas, como a imuno-histoquímica, a citogenética e a microscopia eletrônica. Isto tem levado a constantes revisões e modificações da classificação desses tumores, obrigando o patologista geral a uma constante atualização sobre o tema.

A Tabela 284.2 mostra uma versão simplificada da classificação geral dos tumores malignos e benignos de partes moles, de acordo com a origem histológica dos mesmos.[8]

Uma das características importantes dos SPM é apresentar uma falsa cápsula, através da qual as células neoplásicas permeiam e infiltram os tecidos normais adjacentes. Essa falsa cápsula nada mais é que uma reação inflamatória peritumoral. O conhecimento desse fato é importantíssimo no planejamento de uma cirurgia adequada e, com isso, evitar recidiva, que é sempre fator de prognóstico desfavorável.[9]

No estudo anatomopatológico, a determinação do grau de malignidade é o fator mais relevante no planejamento terapêutico. O tipo histológico tem papel secundário, embora, alguns deles, por si sós, já determinem o grau de malignidade. Determinar o tipo histológico e o grau de malignidade nos sarcomas não é tarefa fácil, nem mesmo para patologistas experientes. Atualmente, não há um sistema de graduação universalmente aceito. Os parâmetros

mais usados pelos patologistas para a graduação dos SPM são: diferenciação celular, celularidade, vascularização, quantidade de necrose e número de mitoses.

Na prática, verifica-se que a histologia não é confiável para separar graus 2 de 3 e 3 de 4. O que realmente importa no planejamento terapêutico é que o patologista classifique o tumor em alto ou baixo grau de malignidade.

Para fins terapêuticos em geral, os tumores classificados como grau 1 de malignidade são aqueles de baixo grau e os demais de alto grau. Na maioria das vezes, o grau de malignidade é dado pelo estudo de apenas um fragmento do tumor e isto, obrigatoriamente, não corresponde a toda realidade da lesão. Isso pode explicar respostas terapêuticas diferentes das esperadas, em algumas situações.

Quadros clínico e diagnóstico

No diagnóstico dos SPM, é imprescindível considerar a história natural da doença, os sintomas, o exame físico, os exames complementares e, finalmente, a biopsia com exame anatomopatológico. Estes tumores incidem em todas as idades. É o quinto tumor maligno mais frequente na criança, sendo superado apenas pelas leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfomas e pelo neuroblastoma.

A sintomatologia dos pacientes com SPM é variável, porque são vários os tipos de tumor que podem ocorrer em praticamente todos os locais anatômicos. A principal manifestação clínica é a queixa de tumor com ou sem dor. As lesões superficiais dos membros e do tronco são percebidas precocemente pelos pacientes, porém, aquelas intratorácicas e retroperitoneais só apresentam sintomatologia tardiamente, dificultando o diagnóstico precoce. O tempo de queixa clínica dos pacientes com sarcomas é muito variável e, nos 628 casos da nossa Instituição, variou de alguns dias a 708 meses.

Nas extremidades, os SPM apresentam-se como um abaulamento sob a pele e à medida que crescem, esta se distende, adelgaçando-se e tornando-se lisa e brilhante. À medida que o tumor progride, em função de fenômenos compressivos ou invasão direta, a pele adquire tonalidade escura, caracterizando o aparecimento de necrose seguida de ulceração (Figura 284.6).

O exame físico desses pacientes deve ser o mais completo possível. No exame locorregional, é importante verificar o tamanho do tumor, localização, relação com a pele, com o plano osteomúsculo-aponeurótico e feixe vasculonervoso principal. Ainda, é importante avaliar se o tumor é superficial ou profundo. No primeiro caso, ele se localiza acima da fáscia e, no segundo, abaixo dela. Alguns tumores são superficiais desde o princípio, como o dermatofibrossarcoma e o sarcoma de Kaposi.

Cerca de 80% dos SPM localizam-se em membros, tronco, cabeça e pescoço, o que, na maioria das vezes, os torna visíveis e ou palpáveis. Se considerada a história natural da doença, anamnese e exame físico, quase sempre é possível fazer um diagnóstico clínico com grande possibilidade de acerto, no entanto, o diagnóstico definitivo é dado pela biopsia e exame anatomopatológico.

Tabela 284.2 Classificação histológica dos sarcomas de partes moles.[19]

I – Sarcoma de origem fibrosa	A. Fibromatoses
	A.1 Superficiais
	• Fibromatose palmar (doença de Dupuytren)
	• Fibromatose plantar (doença de Ledderhose)
	• Fibromatose peniana (doença de Peyronie)
	A.2 Profundas
	• Tumor desmoide extra-abdominal
	• Tumor desmoide abdominal
	• Tumor desmoide intra-abdominal
	• Fibromatose infantil do tipo desmoide
	• Células gigantes

	B. Fibrossarcomas B.1 Forma adulta B.2 Forma infantil e/ou congênita B.3 Forma inflamatória
II – Sarcomas fibro-histiocíticos	A. Baixo grau de malignidade A.1 Fibroxantoma atípico A.2 Dermatofibrossarcoma protuberans A.3 Fibroblastoma de células gigantes A.4 Tumor fibro-histiocítico plexiforme A.5 Fibro-histiocitoma maligno angiomatoide B. Alto grau de malignidade B.1 Fibro-histiocitoma maligno • Plemórfico/estoriforme • Mixoide (mixofibrossarcoma) • Células gigantes • Inflamatório
III – Sarcomas de diferenciação adipocítica	A. Lipossarcoma A.1 Bem diferenciado A.2 Mixoide A.3 Células redondas A.4 Pleomórfico A.5 Desdiferenciado
IV – Sarcomas de diferenciação para músculo liso	A. Liomiossarcoma A.1 Cutâneo A.2 Subcutâneo/intramuscular A.3 Vascular A.4 Intra-abdominal A.5 Epitelioide (liomioblastoma maligno)
V – Sarcomas de diferenciação para músculo estriado	A. Rabdomiossarcomas A.1 Embrionário A.2 Botroide A.3 Células fusiformes A.4 Alveolar A.5 Pleomórfico
VI – Sarcomas vasculares e perivasculares	A. Hemangioendotelioma epitelioide B. Angiossarcoma C. Sarcoma de Kaposi

	D. Sarcoma perivascular D.1 Hemangiopericitoma
VII – Sinoviossarcoma	–
VIII – Sarcomas de diferenciação para nervo periférico	A. Tumor maligno de bainha do nervo periférico B. Sarcoma de células claras de partes moles C. Sarcoma de Ewing extraesquelético/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)
IX – Sarcomas de diferenciação óssea	A. Condrossarcoma mesenquimal B. Condrossarcoma extraesquelético mixoide C. Osteossarcoma extraesquelético
X – Sarcomas de histogênese incerta e cartilaginosa	A. Sarcoma epitelioide B. Sarcoma alveolar de partes moles C. Tumor desmoplásico de pequenas células

Figura 284.6 Sarcoma da coxa direita. Necrose e ulceração da pele por crescimento da lesão.

Estadiamento

O estadiamento consiste em avaliar a extensão da doença no órgão ou estrutura de origem aos órgãos e/ou estruturas adjacentes, aos linfonodos regionais e a distância.

No estadiamento dos SPM, é fundamental considerar a história natural da doença, o exame físico, os exames complementares e o exame histopatológico com o grau de malignidade.

Os exames complementares são extremamente importantes na avaliação do tumor primário, bem como nas suas possíveis metástases, sendo eles fundamentais no estadiamento e no planejamento terapêutico.

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são os métodos mais importantes para avaliar os SPM de extremidades. Esses exames podem fornecer o tamanho do tumor, localização, relação com o grupo muscular, delineando-o em relação ao osso e ao feixe vasculonervoso principal e a outros tecidos.[10]

A ressonância nuclear magnética oferece um pouco mais de detalhes, quando comparada à tomografia computadorizada. Com os dados fornecidos pela ressonância, a arteriografia tem sido método pouco usado na avaliação dos sarcomas.

A avaliação pulmonar é fundamental no estadiamento dos sarcomas, já que as metástases ocorrem, principalmente, para os pulmões. É importante lembrar que as metástases pulmonares, na maioria das vezes, são silenciosas dos pontos de vista sintomatológico e propedêutico. A tomografia computadorizada é o método mais sensível na detecção de metástases pulmonares, devendo ser o método obrigatório no estadiamento.

Existem basicamente três tipos de estadiamento para os SPM.

O mais usado deles é o sistema TNMG, adotado pela União Internacional contra o Câncer (UICC).[11] Este sistema, para descrever a extensão anatômica da doença e o seu grau de malignidade, baseia-se na determinação de quatro componentes:

- T: tamanho do tumor primário
- N: presença ou ausência de linfonodos regionais
- M: presença ou ausência de metástases a distância
- G: grau de malignidade histológica.

Combinações dos componentes T, N, M, G são agrupadas para definir a extensão crescente do tumor em quatro estádios (Tabela 284.3).

A última classificação da UICC, de 1997, além dos quatro fatores (TNMG), adicionou o fato do tumor ser superficial ou profundo. A razão dessa inclusão é que os tumores superficiais são de melhor prognóstico que os profundos.

A classificação proposta por Hadju e adotada no Hospital Memorial Sloan-Kettering, de Nova York, leva em consideração o grau de malignidade do tumor, seu tamanho e se é superficial ou profundo.

Enneking *et al.* propuseram, em 1981, outra classificação que, além do grau de malignidade, leva em consideração se o tumor é intracompartimental ou extracompartimental.[12] Intracompartimental é qualquer lesão confinada aos compartimentos musculofaciais bem definidos, tais como um grupo funcional de músculos (p. ex., quadríceps, glúteos, panturrilha).

Extracompartimentais são os tumores que se originam ou se estendem além dos espaços ou planos extrafasciais, por exemplo, axila, região inguinal, espaços poplíteo ou intraorbital.

Tabela 284.3 Estadiamento dos sarcomas de partes moles pelo sistema TNMG.[11]

T – Tumor primário	Tx Tumor primário não pode ser avaliado T0 Não há evidência de tumor primário T1 Tumor com 5 cm ou menos em sua maior dimensão T1a = tumor superficial T1b = tumor profundo T2 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão T2a = tumor superficial T2b = tumor profundo
N – Nódulo linfático	NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais N1 Metástase em linfonodos regionais
M – Metástase a distância	MX Presença de metástases a distância não pode ser avaliada M0 Ausência de metástase a distância M1 Metástase a distância
G – Grau histológico de malignidade	GX Grau de diferenciação não pode ser avaliado G1 Bem diferenciado G2 Moderadamente diferenciado

			G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado	
Agrupamento por estádios				
Estádio IA	G1,2	T1a	N0	M0
	G1,2	T1b	N0	M0
Estádio IB	G1,2	T2a	N0	M0
Estádio IIA	G1,2	T2b	N0	M0
Estádio IIB	G3,4	T1a	N0	M0
	G3,4	T1b	N0	M0
Estádio IIC	G3,4	T2a	N0	M0
Estádio III	G3,4	T2b	N0	M0
Estádio IV	Qualquer G	Qualquer T	N1	M0
Qualquer metástase	Qualquer G	Qualquer T	Qualquer N0	M1

Essa classificação é importante no planejamento cirúrgico, já que nas lesões intracompartimentais, remove-se o tumor em monobloco com os tecidos de todo o compartimento, conseguindo-se dessa forma uma boa margem de segurança. Nas lesões extracompartimentais, o tumor frequentemente origina-se ou estende-se até próximo ao feixe vasculonervoso principal, osso ou articulação, não sendo possível uma ressecção adequada, a menos que essas estruturas sejam sacrificadas.

Essa classificação tem sido pouco usada, principalmente pelo fato de o conceito de compartimento não se aplicar a todos os locais anatômicos em que os SPM podem se localizar.

Tratamento

Princípios terapêuticos

A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são as formas de tratamento dos SPM. A excisão local, ou seja, a ressecção do tumor junto à sua falsa cápsula, à maneira do que se faz para os lipomas e outros tumores benignos, foi o primeiro tipo de ressecção usado, porém, acompanhado de taxas de recorrências locais inaceitáveis. A falsa cápsula frequentemente simula uma separação quase total entre o tumor e os tecidos adjacentes. Isto faz com que cirurgiões inexperientes adotem este procedimento como terapêutica para os SPM, quando na realidade, ele só tem valor como biopsia.

A ressecção com margens adequadas e a confirmação anatomopatológica de margens livres são essenciais para minimizar o risco de recorrências locais.

Infelizmente, a maioria dos pacientes com SPM chega aos centros de tratamento multidisciplinar, já tendo sido submetidos a procedimentos terapêuticos inadequados, caracterizando o pouco conhecimento dos primeiros médicos que, em geral, atendem esses pacientes.[3]

Dos 628 casos atendidos no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer, no período de 1953 a 1970, 58,8% já haviam recebido alguma forma inadequada de tratamento.[4]

Para caracterizar ainda mais o pouco conhecimento sobre esses tumores, vale lembrar que alguns casos chegaram à instituição tratados como portadores de abscessos, processos inflamatórios, hematomas e, até mesmo, para exérese sem exame anatomopatológico.

O cirurgião especializado no tratamento desses tumores deve conhecer bem a história natural da doença, ter formação global em oncologia que lhe permita avaliar a indicação e a oportunidade da associação de outras armas terapêuticas, bem como a habilidade técnica para executar o ato cirúrgico, dentro dos princípios da cirurgia oncológica atual.

Os tipos de ressecções para os SPM podem variar desde uma ressecção local ampliada até as amputações e desarticulações. No planejamento das ressecções, alguns fatores frequentemente são mais importantes que o tamanho do tumor. São eles: localização, relação com órgãos e/ou estruturas adjacentes, da intenção curativa ou paliativa e da possibilidade de minimizar a extensão da ressecção em função de outras modalidades de tratamento.

Para demonstrar a pouca eficiência do tamanho do tumor no planejamento da cirurgia, pode-se considerar um sarcoma de 3 cm no seu maior diâmetro (T1), se localizado na face lateral da coxa, seria passível de ressecção adequada, ao passo que, se localizado junto ao feixe vasculonervoso femoral, não o seria.

Embora haja muitas variações quanto aos tipos de cirurgias para os SPM, há um princípio básico para sua ressecção: o princípio da ressecção tridimensional. Segundo essa orientação, deve-se ressecar o tumor em bloco, contendo tecido normal no seu contorno, nos sentidos longitudinal, transversal e em profundidade. Neste princípio, o tumor deve ser ressecado com margem macroscópica mínima de 1 a 2 cm e o exame anatomopatológico deve mostrar margens livres.

Nos tumores superficiais, a margem de pele deve ser ampla, o que não se justifica em tumores de localização profunda. O dermatofibrossarcoma é um tumor de pele com altos índices de recorrências locais, quando tratado com ressecções inadequadas. As menores taxas de recorrências locais, após a ressecção desse tumor, são encontradas com margem mínima de pele igual ou maior que 3 cm.

Em profundidade, a ressecção, nesses casos, deve incluir a fáscia profunda ou a aponeurose e, quando necessário, pela extensão profunda do tumor, englobar estruturas subjacentes a ela.

Como regra geral, em SPM de membros, a margem no sentido longitudinal deve ser mais ampla do que no sentido lateral e profundo, pois, permite margem mais adequada e não tem a limitação imposta pelo osso e feixe vasculonervoso.

Quando um ou mais músculos estão envolvidos pelo tumor, estes devem ser ressecados da origem à inserção, pois, os resultados funcionais não são diferentes, quando se compara a ressecção completa com a parcial. A maioria dos SPM não infiltra o osso, assim sendo, a ressecção de segmentos ósseos não é comum. Quando esta ocorre, a ressecção em monobloco do segmento ósseo envolvido com a peça operatória está indicada. Se o tumor não é de origem neurogênica, geralmente os grandes nervos podem ser preservados. A infiltração de grandes vasos, arteriais ou venosos, não é frequente. Habitualmente, essas estruturas são deslocadas pelo tumor. A nosso ver, a infiltração de grandes vasos não é contraindicação para cirurgias preservadoras de membros e nem mesmo fator limitante para ressecção de tumores intracavitários.[9] Quando segmentos arteriais ou venosos estiverem infiltrados, e for possível a ressecção sem deixar tumor residual, eles devem ser ressecados em monobloco com o tumor. Eventualmente, este procedimento pode ser necessário para se conseguir ressecção completa mesmo em tumores retroperitoneais (Figura 284.7).

Segmentos venosos são ressecados com maior frequência em razão de presença de trombos ou êmbolos tumorais. Os segmentos das grandes artérias necessitam substituição por próteses, o que nem sempre ocorre com os segmentos venosos, porque frequentemente já se desenvolveu circulação colateral que dispensa a substituição vascular. A maior objeção ao uso de próteses vasculares venosas relaciona-se aos altos índices de trombose, em função de baixo fluxo. Esses índices podem ser minimizados pelas próteses de politetrafluoroetileno (Gortex).

A Tabela 284.4 resume os principais tipos de cirurgias que podem ser realizadas para os SPM.[9]

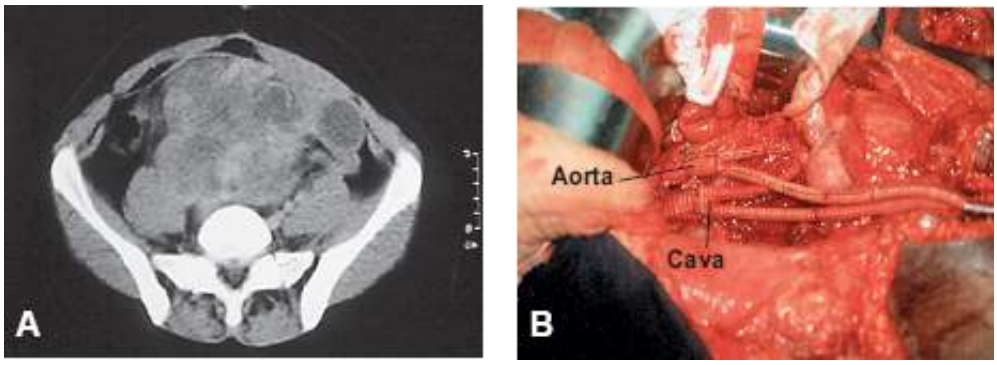

Figura 284.7 A. Tomografia computadorizada de abdome mostrando extenso sarcoma do retroperitônio (tumor de bainha de nervo periférico de baixo grau de malignidade), com franco envolvimento da aorta e da veia cava inferior. **B.** Leito operatório após a ressecção em monobloco, mostrando a substituição vascular por próteses de Dacron®.

Tabela 284.4 Tipos de cirurgias para os sarcomas de partes moles.[13]

Tipos de cirurgia	Grupo	Subgrupos
Cirurgia adequada	Ressecção local ampliada obedece ao princípio da ressecção tridimensional com margem macroscópica mínima de 1 a 2 cm	Ressecção compartimental Ressecção de grupo muscular Ressecção + linfadenectomia Continuidade A distância Ressecção múltipla Amputações e desarticulações Cirurgia de Tikhoff-Linberg Hemipelvectomia interna: total ou parcial Outras
Cirurgia inadequada	Não obedece ao princípio da ressecção tridimensional; margem macroscópica mínima menor que 1 cm	Qualquer uma das anteriores com margem microscopicamente comprometida Excisão local Ressecção marginal Ressecção intralesional

Como se vê, esses procedimentos podem ser classificados em adequados e inadequados. No primeiro caso, obedece-se ao princípio da ressecção tridimensional, o que não ocorre nas cirurgias inadequadas.

Na ressecção local ampliada, remove-se o tumor com bastante tecido normal no seu contorno, nos sentidos longitudinal, transversal e profundo (Figura 284.8).

A ressecção compartimental consiste na ressecção de todo o compartimento anatômico envolvido pelo tumor.

As linfadenectomias são procedimentos raros para os SPM, pois as metástases são mais frequentes para os pulmões. As linfadenectomias em SPM de adultos estão restritas aos casos em que o tumor primário está centrado em área de drenagem linfática e sua ressecção implica a realização da linfadenectomia, ou quando existe linfonodo clinicamente tumoral (Figura 284.9).

Na ressecção múltipla, resseca-se o tumor em monobloco com uma ou mais estruturas e/ou órgão que se pressupõe macroscopicamente infiltrados. Esse procedimento é mais comum em SPM do retroperitônio.

As amputações e desarticulações, hoje, são procedimentos pouco indicados e se reservam a grandes tumores não rádio e quimiorresponsivos e sem possibilidade de ressecção adequada.

A cirurgia de Tikhoff-Linberg é indicada para grandes tumores da região escapuloumeral, que deixam livre o feixe vasculonervoso, e não são passíveis de ressecções menos extensas.[13,14] Essa cirurgia, na sua forma clássica, consiste na ressecção da escápula, terço externo da clavícula, terço proximal do úmero em monobloco com o tumor e as partes que o envolvem, preservando-se o membro. Os resultados estéticos e funcionais desse procedimento são gratificantes, quando comparados à amputação interescapulotorácica (Figura 284.10).

Embora seja procedimento cirúrgico de indicação rara, precisa ser mais bem divulgado em nosso meio.

Outra cirurgia de indicação pouco frequente em SPM é a hemipelvectomia interna. Nela, remove-se parte ou a totalidade do osso ilíaco em monobloco com o tumor, preservando-se o membro, com resultados incomparáveis à amputação interilioabdominal. É mais frequentemente indicada para o tratamento de tumores ósseos da cintura pélvica (Figura 284.11).

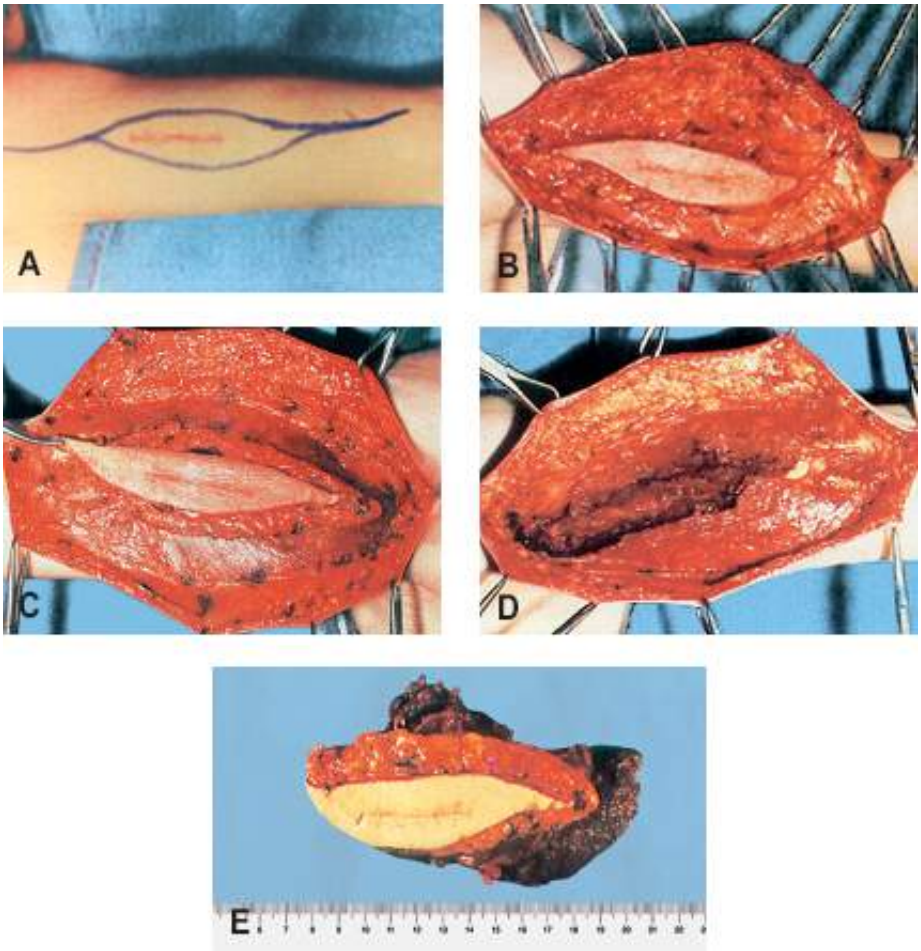

Figura 284.8 **A.** Fibrossarcoma de localização profunda no braço. Incisão para ressecção tridimensional incluindo a cicatriz da biopsia. **B.** Retalhos deslocados entre as fáscias superficial e profunda, permitindo amplas margens laterais. **C.** Após secção da fáscia, veem-se a musculatura e o retalho mais fino nas proximidades do tumor e mais espesso a sua distância. **D.** Leito operatório, observando-se o úmero em profundidade. **E.** Peça operatória resultante da ressecção em bloco do tumor, cicatriz da biopsia e extensa quantidade de tecidos normais no seu contorno.

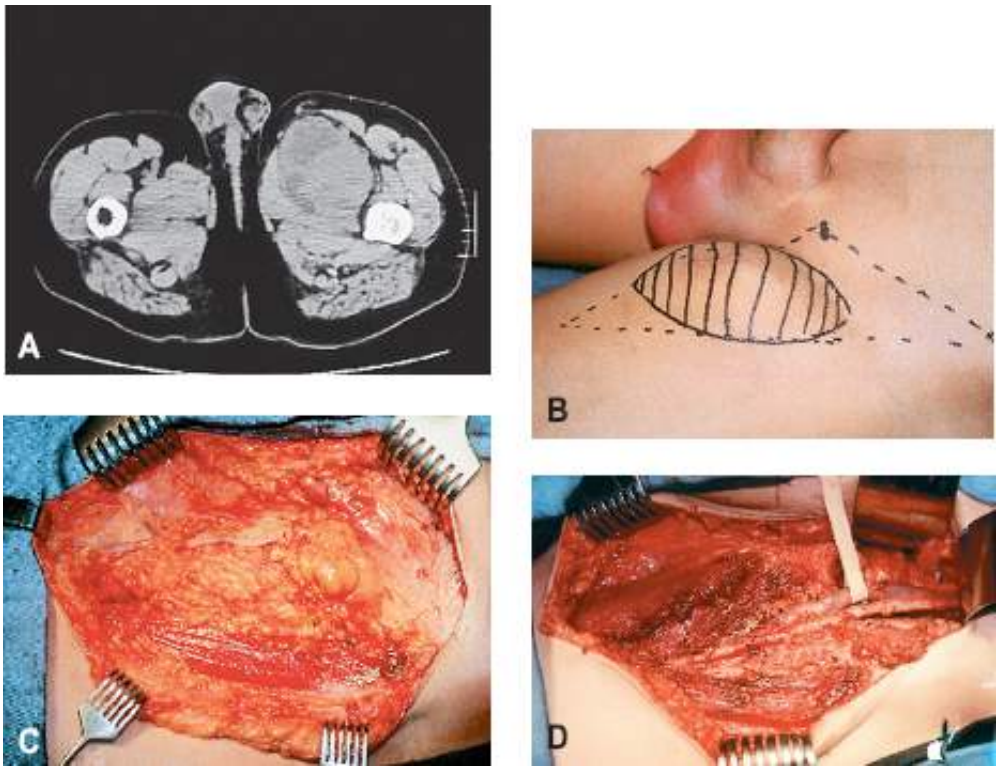

Figura 284.9 **A.** Tomografia computadorizada da região pélvica mostrando lipossarcoma da região inguinal em contato com o feixe vasculonervoso e cadeia linfonodal. **B.** Abaulamento determinado pelo tumor na região inguinal e demarcação da área correspondente à linfadenectomia. **C.** Ressecção tridimensional englobando a cicatriz da biopsia. Retalhos deslocados entre as fáscias superficial e profunda, permitindo amplas margens laterais. **D.** Leito operatório após ressecção em monobloco, com linfadenectomia inguinoilíaca. Feixe vasculonervoso preservado.

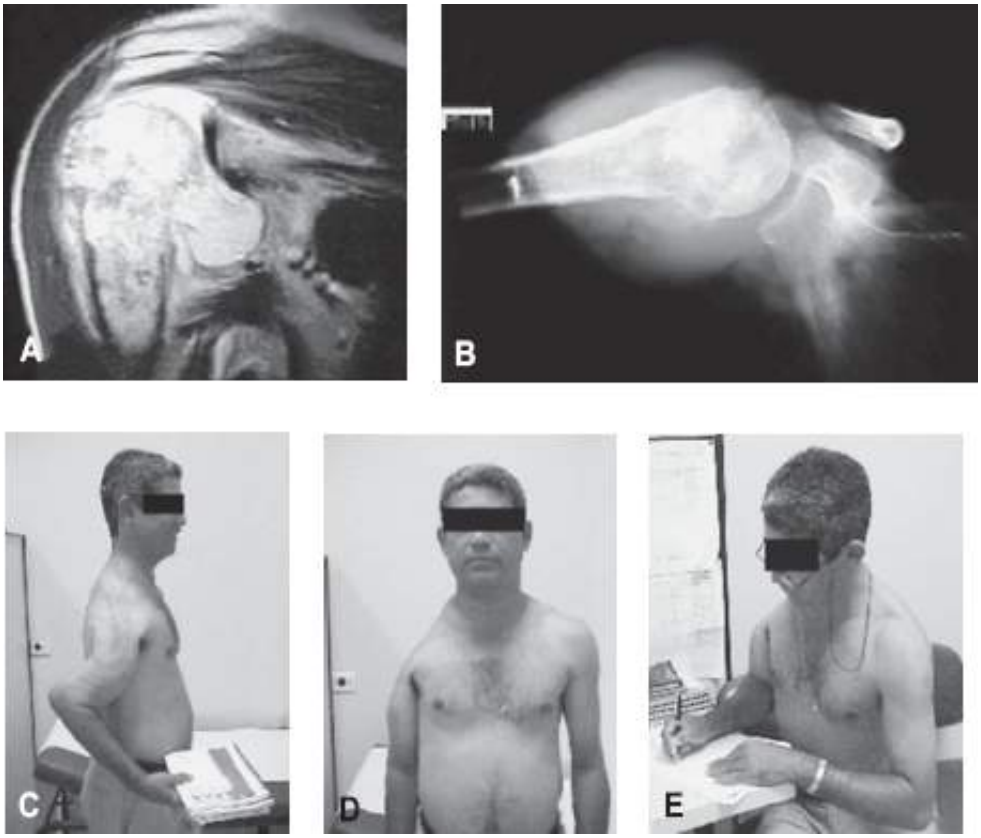

Figura 284.10 **A.** Ressonância nuclear magnética mostrando condrossarcoma da região escapuloumeral. **B.** Radiografia da peça operatória mostrando a perda de substância óssea após cirurgia de Tikhoff-Linberg (escápula, terço externo da clavícula, terço proximal do úmero). **C** a **E.** Resultados estéticos e funcionais gratificantes quando comparados à amputação interescapulotorácica.

A excisão local consiste na remoção do tumor, visualizando-se parcial ou totalmente a sua superfície.

Na ressecção intralesional, fica tumor residual visível no leito operatório.

Na ressecção marginal, o tumor é removido fazendo-se a dissecção sobre a porção externa da pseudocápsula. Nesse procedimento, na maioria das vezes, a margem microscópica está comprometida (Figura 284.12).

Estes três últimos procedimentos cirúrgicos são inadequados e devem ser evitados.

Tratamento multidisciplinar

Nos SPM de adultos, o tratamento multidisciplinar, embora não tenha gerado impacto na sobrevida, contribui significativamente para a melhora da qualidade de vida pela preservação de membros.[15,16] O grupo de tratamento multidisciplinar permitiu que se passasse da era da cirurgia radical isolada, com altas taxas de amputações e desarticulações, para a era moderna, com altos índices de preservação de membros.

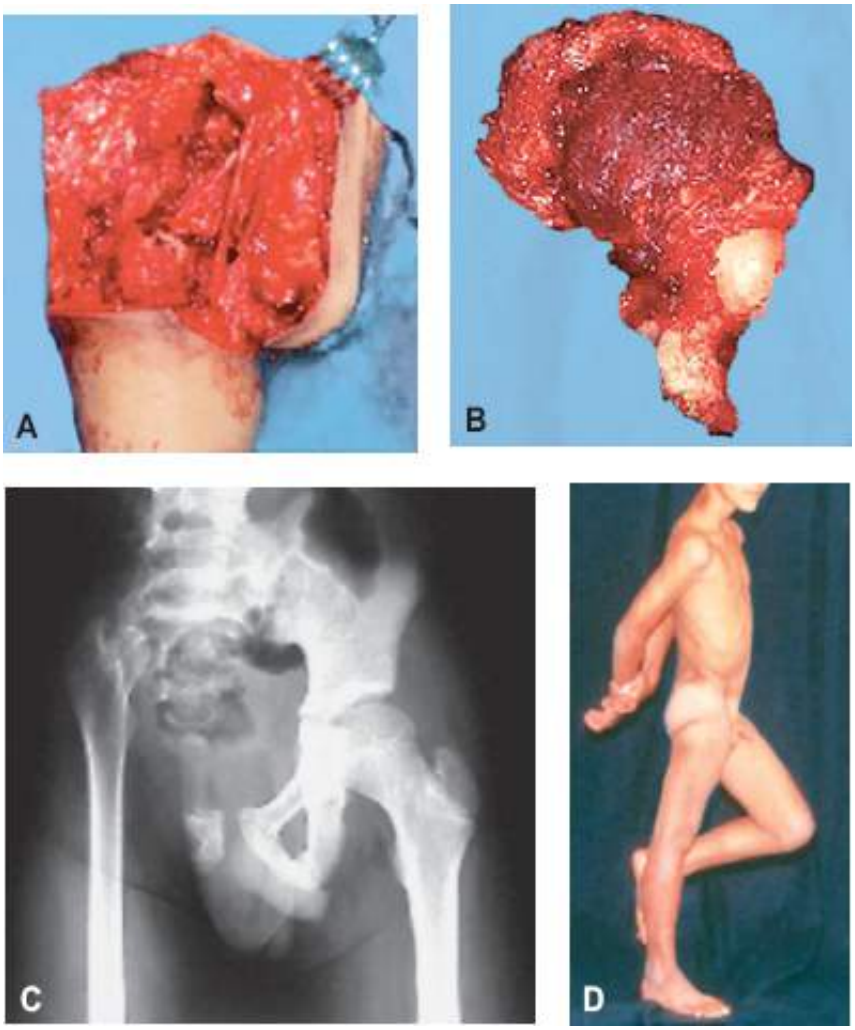

Figura 284.11 **A.** Leito operatório após hemipelvectomia interna total (remoção da totalidade do osso ilíaco em monobloco com o tumor, com preservação do membro) para tumor de Ewing que comprometia a asa do ilíaco e o acetábulo. **B.** Peça operatória representada pelo osso ilíaco. **C.** Radiografia no pós-operatório tardio mostrando perda de substância óssea. **D.** Apoio modopodálico no lado operado, 6 meses após a operação.

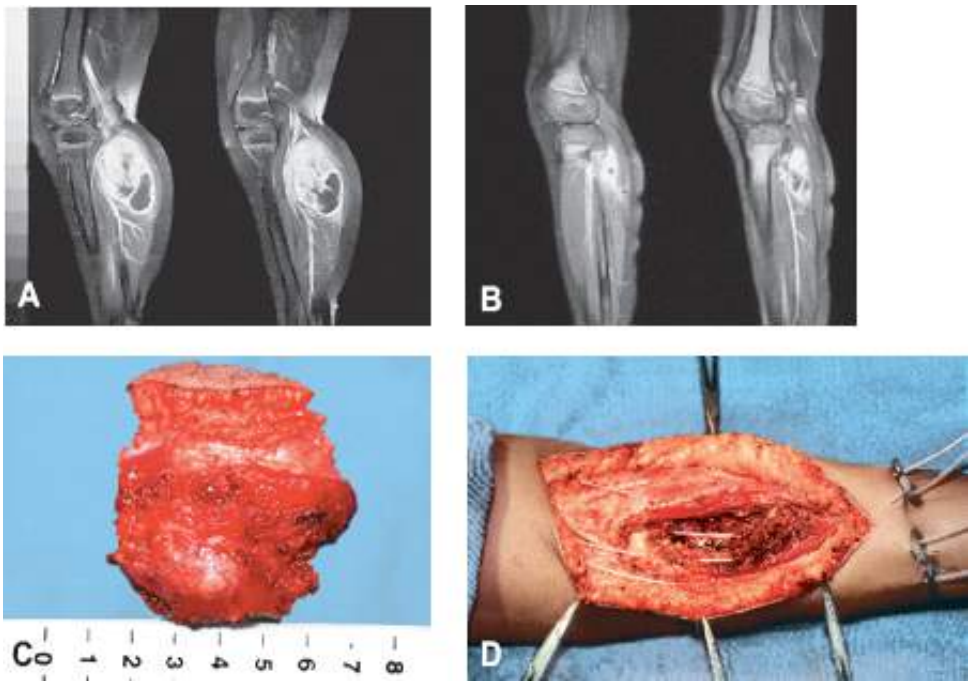

Figura 284.12 **A.** Angiorressonância mostrando sarcoma de partes moles em íntima relação com o feixe vascular em criança de 5 anos. **B.** O mesmo exame 6 meses após quimioterapia, mostrando diminuição da lesão. **C.** Peça operatória após ressecção marginal. Observar a pseudocápsula do tumor exposta. **D.** Colocação de cateteres de braquiterapia para complementação do tratamento local.

As taxas de amputações e desarticulações realizadas em centros de referência até meados da década de 1970

variavam de 32 a 47%.[15–18] A razão é que até essa época, esses tumores eram considerados resistentes a radioterapia e quimioterapia e, assim sendo, sempre que estivessem juntos, ou se aproximassem do osso ou feixe vasculonervoso, o paciente era submetido a amputação ou desarticulação.

Na década de 1970, iniciou-se o tratamento multidisciplinar dos SPM em vários centros de referência. O racional para tal procedimento foi que a associação da rádio e da quimioterapia à cirurgia poderia permitir a realização de cirurgias preservadoras de membros, sem prejuízo do controle local da doença, e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida. Essa hipótese foi amplamente testada e o uso pré-operatório e intraoperatório da irradiação, da braquiterapia, a radioterapia pós-operatória e a combinação de quimioterapia intra-arterial ou sistêmica com radioterapia seguida de cirurgia, tornaram a hipótese inicial uma realidade.[17] Na Figura 284.13, verifica-se um exemplo de radioterapia intraoperatória.

As taxas de amputações e desarticulações nos dias atuais, dentro de instituições que dispõem de reais condições de abordagem multidisciplinar, variam de 5 a 10%.

O potencial metastático dos SPM é de 5 a 15% nos tumores de baixo grau, de 25 a 30% naqueles de grau intermediário e 50 a 60% nos de alto grau.[18] Assim sendo, as metástases a distância constituem um grande desafio à terapêutica desses pacientes e mais uma razão para se fazer tratamento multidisciplinar e preservação de membros, nos portadores de tumores de graus intermediário e alto.

A radioterapia pode ser usada tanto no pós como no pré-operatório. As principais vantagens de usá-la no pós-operatório são: não há retardo na cirurgia, evita as complicações da ferida operatória decorrentes da irradiação, toda a peça operatória é fornecida ao patologista, facilitando e permitindo uma definição mais clara e confiável do grau de malignidade. Além dessas vantagens, a extensão do tumor pode ser determinada com maior precisão durante a cirurgia e clipes metálicos devem ser colocados delimitando o leito tumoral, o que permitirá ao radioterapeuta maior concentração de dose na área demarcada e menor nas áreas circunjacentes ao tumor.

As principais vantagens da irradiação pré-operatória são: o planejamento dos campos baseia-se apenas no volume tumoral, não há retardo no seu início, bem como, não há interferência dos efeitos da cirurgia, como fibrose e deficiência de vascularização na área a ser irradiada. A maior vantagem em fazê-la é promover a necrose de células neoplásicas na periferia do tumor, próxima às margens de ressecção e, com isto, contribuir para menores taxas de recorrência, pois o campo cirúrgico fica mais limpo. As células da periferia do tumor são mais oxigenadas e, portanto, mais sensíveis à ação da radioterapia (Figura 284.14).

Os trabalhos de Suit *et al.*[19] são claros em mostrar que, nos grandes tumores, de localização profunda, a irradiação pré-operatória é mais efetiva na prevenção de recorrências, quando comparada à irradiação pós-operatória. Assim sendo, nas lesões não passíveis de ressecções adequadas, quer seja pelo seu tamanho ou localização, é preciso que o cirurgião seja parcimonioso e opte primeiro por reduzir o volume tumoral, destruir as células tumorais da periferia da lesão e realizar, *a posteriori*, a cirurgia em melhores condições de assepsia oncológica.[16] Muitas vezes, ressecar primariamente um grande sarcoma, não passível de ressecção adequada, satisfaz o ego do cirurgião e resolve, momentaneamente, a ansiedade do paciente e da família, mas, quase sempre, não é a melhor abordagem terapêutica.

Figura 284.13 Radioterapia intraoperatória com acelerador linear para complementação do tratamento imediatamente após ressecção de liomiossarcoma pélvico com margens exíguas.

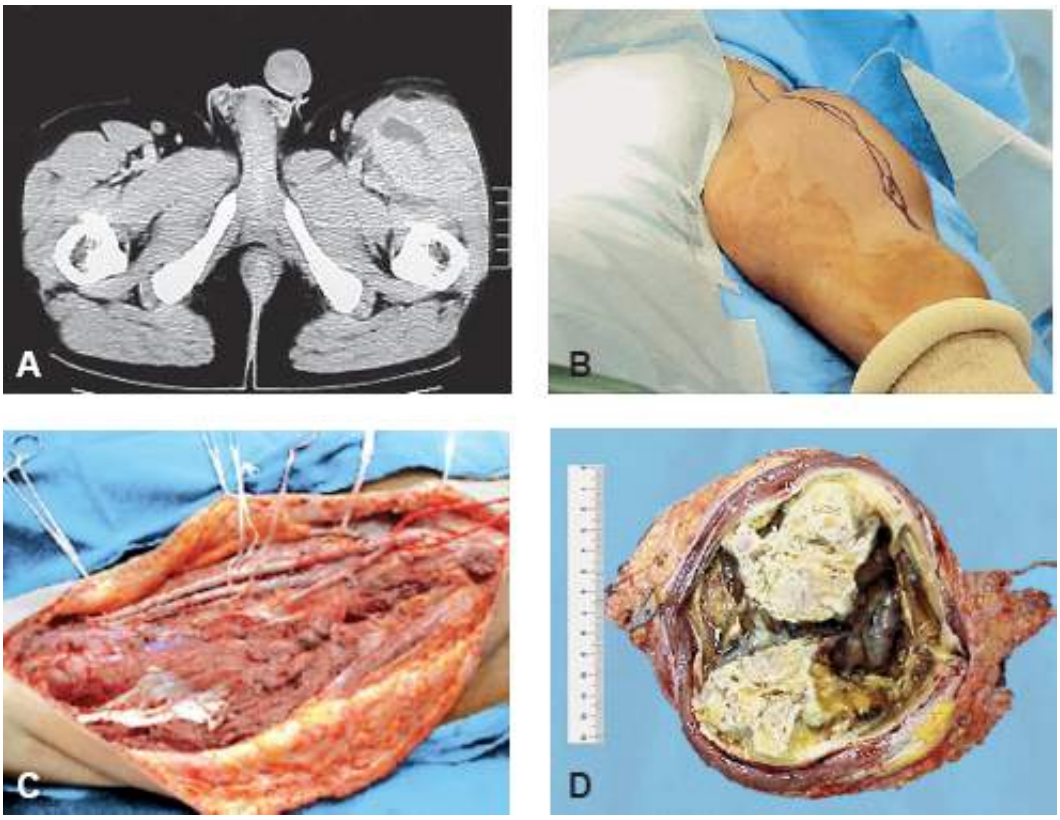

Figura 284.14 **A.** Tomografia computadorizada mostrando lipossarcoma da região inguinal esquerda após radioquimioterapia neoadjuvante. **B.** Paciente na mesa de operação, com extenso tumor ocupando todo o compartimento anteromedial da coxa. **C.** Leito operatório após ressecção marginal associada a linfadenectomia inguinocrural e preservação do feixe vasculonervoso. **D.** Peça operatória mostrando extensas áreas de necrose (ausência de células viáveis no exame anatomopatológico).

Aqueles tumores passíveis de ressecção adequada devem ser ressecados primariamente sem nenhum tratamento prévio, e o uso da rádio e/ou quimioterapia ficará na dependência do tamanho do tumor, do seu grau de malignidade, localização e situação microscópica das margens.

Existem pelo menos três razões para o uso da quimioterapia associada à radioterapia pré-operatória nos tumores de alto grau de malignidade:

- Em função do alto índice de metástases, é possível que o tratamento sistêmico precoce seja benéfico
- Se o quimioterápico for efetivo, ele contribui para reduzir o volume tumoral, permitindo cirurgia oncologicamente adequada
- Após a ressecção, é possível avaliar a maior ou menor efetividade da droga, em função da necrose tumoral – a quimioterapia pré-operatória fornece resposta biológica da sensibilidade tumoral.[20]

Trabalhos pioneiros da Universidade da Califórnia mostraram que pacientes portadores de grandes tumores de alto grau candidatos a amputações, se tratados somente pela cirurgia, tiveram taxas de preservação de membros variando de 91 a 96% com o uso de quimioterapia intra-arterial (Qtia) e radioterapia pré-operatórias.[18] A droga mais usada foi a doxorrubicina, na dose de 30 mg/dia em infusão contínua durante 3 dias, seguida de radioterapia e posteriormente de cirurgia. A dose de radioterapia concomitante à quimioterapia intra-arterial deve ser em torno de 2.500 cGy, para diminuir os efeitos colaterais decorrentes da ação potencializadora da droga sobre a irradiação.

Trabalhos mais recentes têm mostrado que a quimioterapia sistêmica com doxorrubicina (doxo) ou doxo e cisplatina ou doxo, ifosfamida e dacarbazina (DTIC) associada à radioterapia pré-operatória tem resultados tão bons quanto a Qtia, porém associados a altas taxas de toxicidade.[17,18]

Um trabalho interessante foi publicado recentemente por Henshaw *et al.* relatando o uso, no pré-operatório, de doxorrubicina e cisplatina, em grandes tumores de alto grau de extremidades, não associado à radioterapia; a taxa de preservação de membros foi de 94%, a média de necrose foi de 95% e as sobrevidas livres de doença e global aos 5

e 10 anos foram de 80 e 88%, respectivamente.[21] Para esses autores, a radioterapia pode ser um procedimento desnecessário, se houver boa resposta com a quimioterapia pré-operatória e as margens cirúrgicas estiverem livres. A nosso ver, esse trabalho é promissor e deve ser repetido em outros centros, porque pode evitar os desagradáveis efeitos locais da radioterapia no pré ou pós-operatório e, além disso, parece ser um esquema efetivo no tratamento de doença micrometastática.

Trabalhos visando a altas taxas de controle locorregional com cirurgia preservadora de membros, baixos índices de complicações da ferida operatória e controle da doença micrometastática pulmonar passaram a questionar a real necessidade da radioterapia na fase inicial de tratamento. Estudos com quimioterapia de indução seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante, em pacientes de alto risco, administrada por via intravenosa ou intra-arterial, demonstraram altos índices de preservação de membros, com elevadas taxas de controle local, sobrevida global e sobrevida livre de doença.[22] Um estudo multicêntrico randomizado fase II valida essas conclusões, demonstrando taxas de resposta local com quimioterapia exclusiva semelhantes às obtidas com a associação de radioterapia pré-operatória, sem comprometimento do planejamento cirúrgico.[23] A quimioterapia pré-operatória oferece taxas de resposta local objetiva de 50%.[24,25] O impacto na sobrevida com essa estratégia não está claro, no entanto a quimioterapia neoadjuvante permite selecionar pacientes respondedores sem prejudicar a realização da cirurgia.[26]

Três drogas (doxorrubicina, dacarbazina e ifosfamida) demonstraram taxas de resposta maiores que 20% em doença metastática, porém o uso de quimioterapia adjuvante em sarcomas de partes moles permanece controverso.[27] Resultados de metanálise (1.568 pacientes provenientes de 14 ensaios clínicos randomizados, esquemas embasados em doxorrubicina) demonstraram benefício de 7% de sobrevida em 10 anos para o subgrupo com sarcomas localizados de extremidades.[28] Alguns autores passaram a recomendar o emprego de quimioterapia pós-operatória em pacientes portadores de tumores de alto risco (alto grau, profundos e maiores que 5 cm), enquanto outros, considerando falhas na seleção dos estudos, não adotaram essa proposta fora de protocolos investigacionais.[29,30]

Um estudo italiano prospectivo randomizado comparou o emprego de quimioterapia adjuvante com base em cinco ciclos da combinação de doxorrubicina (60 mg/m^2 nos dias 1 e 2, totalizando 120 mg/m^2 por ciclo) e ifosfamida (1,8 g/m^2 nos dias 1 a 5, totalizando 9 g/m^2 por ciclo) com um grupo-controle, selecionando apenas pacientes com SPM de alto grau de extremidades (n = 104). A sobrevida global mediana foi de 75 meses para o grupo tratado e de 46 meses para o grupo-controle (p = 0,03) (seguimento de 59 meses). O benefício absoluto foi de 13% em 2 anos e aumentou para 19% em 4 anos (p = 0,04).[31] O estudo recebeu críticas em função de diferenças entre os grupos e devido ao fato de a taxa de recaída pulmonar ter sido similar entre os dois braços, apesar da diferença significativa de sobrevida global.[32] Outro estudo demonstrou diferença significativa de sobrevida específica após 1 ano de tratamento, a favor da quimioterapia. Porém, após 5 anos, o benefício não foi mais verificado.[33]

A melhora na abordagem dos pacientes portadores de SPM só ocorrerá quando os médicos reconhecerem a necessidade de centralizar os cuidados com esses pacientes, em centros de referência, que trabalham com protocolos cooperativos e padronizados.

Patologistas, oncologistas clínicos, radioterapeutas e cirurgiões (oncologistas e ortopedistas especializados nesses tumores), trabalhando em conjunto, muito têm a contribuir para melhorar ainda mais as taxas de sobrevida e de preservação de membros.

Prognóstico

O prognóstico dos portadores de SPM está relacionado com os fatores dependentes do tratamento, do tumor e dos pacientes. Os que chegam aos centros de referência com recorrência e os que têm margens micro e macroscopicamente comprometidas têm risco relativo significativamente maior para recorrência local e morte pela doença. Isso demonstra a grande importância da primeira cirurgia no controle da doença.

Em análise retrospectiva de 91 pacientes portadores de lipossarcomas de extremidades, tratados em nossa instituição no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1996, os fatores que influenciaram o risco de recidiva local foram a manipulação prévia do tumor, o tipo de ressecção no que se refere à obtenção de margem cirúrgica adequada, o comprometimento microscópico das margens na avaliação anatomopatológica e o subtipo histológico de lipossarcoma. Como já discutido anteriormente, a realização da biopsia de maneira adequada tem grande importância no planejamento cirúrgico. Neste estudo, quando comparadas as taxas de sobrevida livre de recidiva

local entre os pacientes previamente submetidos a biopsias ou cirurgias inadequadas e os pacientes intactos ao diagnóstico, verifica-se que os índices de recidiva foram consideravelmente maiores no primeiro grupo, demonstrando a importância da realização da biopsia e da primeira operação de maneira adequada para diminuir os riscos de recidivas locais. É importante ressaltar que esse resultado foi obtido mesmo excluindo-se os pacientes que se apresentaram com recidivas, demonstrando que biopsias mal feitas ou cirurgias inadequadas, por si sós influenciaram o risco de recidiva local. Além disso, quando comparados os pacientes intactos com o grupo de pacientes não intactos, incluindo os previamente submetidos a biopsia ou cirurgia inadequada e aqueles com recidiva local à admissão, as taxas de sobrevida livre de recidiva local foram significativamente piores para o segundo grupo. A nosso ver, o diagnóstico de recidiva à admissão em centro especializado é considerado um fator relacionado com maior risco de nova recidiva em função da maior dificuldade de obtenção de margem adequada nas reoperações e de possível contaminação do leito operatório com células neoplásicas em cirurgias previamente realizadas fora dos padrões oncológicos.

O tipo de ressecção em relação à margem cirúrgica é outro fator prognóstico importante relacionado com o risco de recidiva local. O comprometimento macroscópico das margens (margem inadequada), assim como as ressecções marginais são fatores adversos para recidiva local, fundamentalmente dependentes das relações topográficas do tumor, mas também do cirurgião.

Os pacientes mais jovens têm prognóstico um pouco melhor que os mais idosos. Esses pacientes, quando portadores de tumores de alto grau e, especialmente, do grupo do rabdomiossarcoma, parecem ser os poucos a se beneficiarem da quimioterapia adjuvante.

Uma série de 1.041 pacientes adultos com lesões em extremidades foi analisada, através de técnicas uni e multivariadas, para se determinarem fatores prognósticos (Tabela 284.5).[34]

A taxa de sobrevida em 5 anos para esse grupo de pacientes foi de 76%, com seguimento médio de 3,95 anos. O alto grau de malignidade histológica e a localização profunda foram fatores que influenciaram significativamente a mortalidade específica pela doença. O grau de malignidade foi o fator prognóstico mais importante.

Como referido anteriormente, para o planejamento terapêutico, a divisão em alto grau e baixo graus é suficiente. As lesões de baixo grau têm potencial de metástases menor que 15% e aquelas de alto grau, um risco maior que 50%.

Historicamente, o tamanho tem sido considerado como de pouca importância no comportamento biológico, mas, progressivamente, tem-se observado que as lesões de grande tamanho associam-se à recorrência tardia. A localização profunda, ou seja, abaixo da fáscia também é fator determinante de mau prognóstico.

Os SPM constituem um grupo complexo e heterogêneo de tumores que, mesmo dentro de subgrupos de pacientes com características clínicas e anatomopatológicas semelhantes, apresentam, por vezes, evolução e prognóstico diferentes. Isso deve estar ocorrendo porque os sistemas de estadiamento desses tumores não consideram aspectos biomoleculares que talvez sejam úteis para agrupá-los de maneira diferente e, assim, contribuir para melhor definir o prognóstico.

Estudos recentes têm procurado correlacionar os genes p53, Rb, h-mdm-2, o Ki-67 e a ploidia do DNA com o prognóstico em SPM. Os resultados ainda são controversos, na maioria das vezes; no entanto, tem se demonstrado que os sarcomas classificados dentro de subgrupos semelhantes apresentam características biomoleculares diferentes, o que pode justificar comportamento biológico e resposta terapêuticas diferentes.

Tabela 284.5 Fatores prognósticos para mortalidade específica pela doença em sarcomas de partes moles.[11]

Variável	Categoria	Univariada Valor – P	Modelo de COX Valor – P	Risco relatico IC
Idade	≤ 50 anos > 50 anos	0,0025	–	–
Apresentação	Sem recorrência Com recorrência	0,57	0,0033	1,5 (1,02 a 2,2)

Tamanho	< 5 cm ≥ 5 cm	0,0001	0,0001	2,1 (1,5 a 3)
Profundidade	Superficial Profundo	0,0001	0,0002	2,8 (1,6 a 4,8)
Grau	Baixo Alto	0,00014	0,0001	4 (2,5 a 6,6)
Margens cirúrgicas microscópicas	Negativas Positivas	0,0014	0,0011	1,7 (1,2 a 2,3)

IC = intervalo de confiança.

Parte 9 | Quimioterapia

Capítulo 285

Oncologia Geral

Denise N. Rangel Pestana, Nise Hitomi Yamaguchi, Gilberto Schwartsmann e Gabriel Marques dos Anjos

Introdução

A Oncologia Clínica oferece uma oportunidade ímpar para o médico e profissionais de saúde: é o desafio presente em cada consulta, em cada protocolo de pesquisa, em cada atitude com o paciente e com os seus familiares. Devido ao grande conhecimento presente hoje em dia na biologia molecular e genética do câncer, bem como na compreensão do sistema imunológico e do microambiente tumoral, temos uma miríade de interfaces que torna a medicina translacional uma realidade cada vez mais presente. A medicina translacional pressupõe a capacidade de traduzir um conceito molecular, de mutações da célula, em tratamentos capazes de se contraporem a estas mutações ou desbalanços dos elementos que fazem com que as células tumorais cresçam. Ao se bloquear um gene que promova a proliferação celular, nada mais estamos fazendo do que indo ao âmago da questão do maquinário celular. Ainda temos armas insuficientes, mas a prova do conceito reside no fato de que, a partir da interferência de pequenas áreas conhecidas dos receptores celulares e dos genes facilitadores do crescimento celular, podemos induzir a morte celular programada, assim chamada de apoptose. Isto pode fazer com que os tumores diminuam ou sejam controlados.

Aquele que tem uma curiosidade inata, encontra na oncologia clínica um terreno fértil para a busca de novos paradigmas e da construção de pontes com um futuro cada vez mais próximo, onde a cura do câncer será mais e mais possível. Certamente que a cirurgia cura a doença precoce, que a quimioterapia preventiva também consegue estabelecer uma possibilidade de controle e de cura maior das micrometástases, que o conceito de dormência das células tumorais faz com que muitas vezes sejamos surpreendidos por recidivas tardias. Todos estes conceitos se inter-relacionam cada vez mais com o conhecimento molecular, em que o estudo do genoma inteiro, do exossoma, que é a parte mais lida do DNA, com o DNA que fica menos lido, também chamado de "fantasma", promove novas avenidas para a descoberta científica que vem mitigar as dores e os sofrimentos dos pacientes com câncer. O desafio da descoberta é totalmente recompensado quando vemos um paciente com leucemia responder a uma droga oral de alvo molecular, assim como quando um tumor de pulmão regride muito ao ser confrontado com uma droga-alvo, de mecanismos inteligentes, que inibe genes e receptores de fatores de crescimento de forma específica.

Este capítulo pretende ser uma inspiração para aqueles que se interessam pela Oncologia Clínica e um instrumento para que se descortinem possibilidades de qualidade para os tratamentos dos pacientes com câncer.

Epidemiologia

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima para os anos de 2012 e 2013 o diagnóstico de 518.510 casos novos por ano. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago em homens e cânceres de pele não melanoma, mama, colo de útero, cólon e reto e glândula tireoide em mulheres. Ressaltam-se algumas diferenças importantes: o número de casos novos e de óbitos na região Sudeste é pelo menos cinco vezes maior que nas demais regiões, o que pode estar associado em parte à densidade populacional da região, e provavelmente também à obtenção de dados mais precisos. Quando avaliada a distribuição de casos por localização do sítio primário em cada região, podemos observar que o número de casos novos de câncer de mama em mulheres na região Nordeste é cerca de um quinto do número de novos diagnósticos na região

Sudeste, enquanto o número de casos novos de câncer de colo do útero representa pouco mais que a metade. Um dos fatores determinantes dessa disparidade de incidência pode ser o impacto de campanhas de prevenção, como a adotada já há alguns anos pelo Ministério da Saúde de realização do teste de Papanicolaou e eventualmente as campanhas de prevenção de doenças sexualmente transmissíveis[1,2] (Tabelas 285.1 e 285.2 e Figura 285.1).

No mundo, os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam 10.318.000 casos novos de câncer, com 7.831.000 mortes. A expectativa é de que o número de casos novos venha a dobrar em 20 anos, se não houver medidas de controle eficientes. Chama a atenção o fato de que o número de mortes por câncer representa quase 80% da incidência, o que deve em parte refletir o fato de que, ainda, em muitas partes do mundo o câncer é diagnosticado em seu estádio mais adiantado, quando a maior parte dos pacientes não pode ser curada. Mesmo os tratamentos mais sofisticados são adotados para melhorar a qualidade de vida do paciente e eventualmente proporcionam um ganho pequeno em termos de sobrevida, limitado a menos de 6 meses para a maioria das doenças. Além do problema epidemiológico, estes dados são também alarmantes do ponto de vista econômico, já que o custo *per capita* do tratamento do câncer avançado é muitas vezes maior que o custo das ações preventivas e de diagnóstico precoce. Estima-se que 70% das mortes por câncer ocorram em países de baixa e média renda. São encorajadores entretanto os dados que mostram que as neoplasias mais incidentes tanto no Brasil quanto no mundo são passíveis de redução, controle e cura por meio de ações que visem à prevenção e ao diagnóstico precoce.

Tabela 285.1 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma.*

Localização primária	Casos novos	Percentual (%)
Homem		
Próstata	60.180	30,8
Traqueia, brônquio e pulmão	17.210	8,8
Cólon e reto	14.180	7,3
Estômago	12.670	6,5
Cavidade oral	9.990	5,1
Esôfago	7.770	4,0
Bexiga	6.210	3,2
Laringe	6.110	3,1
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7
Sistema nervoso central	4.820	2,5
Mulher		
Mama	52.680	27,9
Colo do útero	17.570	9,3
Cólon e reto	15.960	8,4
Glândula tireoide	10.590	5,6
Traqueia, brônquio e pulmão	10.110	5,3
Estômago	7.420	3,9
Ovário	6.190	3,3
Corpo do útero	4.520	2,4
Sistema nervoso central	4.450	2,4

Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Tabela 285.2 Incidência e mortalidade para todas as idades, prevalência em 5 anos para população adulta (taxa por 100.000).

Câncer	Incidência			Mortalidade			Prevalência em 5 anos		
	Número	(%)	Taxa	Número	(%)	Taxa	Número	(%)	Prop.
Lábios e cavidade oral	8.982	2,8	4,8	3.700	1,9	2,0	22.336	2,9	15,8
Esôfago	9.354	2,9	5,1	7.999	4,2	4,3	10.195	1,3	7,2
Estômago	20.466	6,4	10,9	16.832	8,9	8,9	34.380	4,5	24,3
Colorretal	2.1768	6,8	11,6	11.763	6,2	6,1	55.236	7,2	39,1
Pâncreas	7.168	2,2	3,8	7.071	3,7	3,8	5.066	0,7	3,6
Pulmão	24.832	7,7	13.6	22.747	12,0	12,4	24.477	3,2	17,3
Melanoma de pele	3.600	1,1	1,9	1.281	0,7	0,7	9.921	1,3	7,0
Mama	42.566	13,3	42,3	12.573	6,6	12,3	154.777	20,1	213,3
Colo uterino	24.562	7,7	24,5	11.055	5,8	10,9	80.309	10,4	110,7
Ovário	5.530	1,7	5,6	2.982	1,6	3,0	14.849	1,9	20,5
Próstata	41.602	13,0	50,3	14.428	7,6	16,3	121.895	15,8	177,2
Todos tipos, menos pele não melanoma	320.955	100,0	171,3	190.014	100,0	100,4	769.477	100,0	544,3

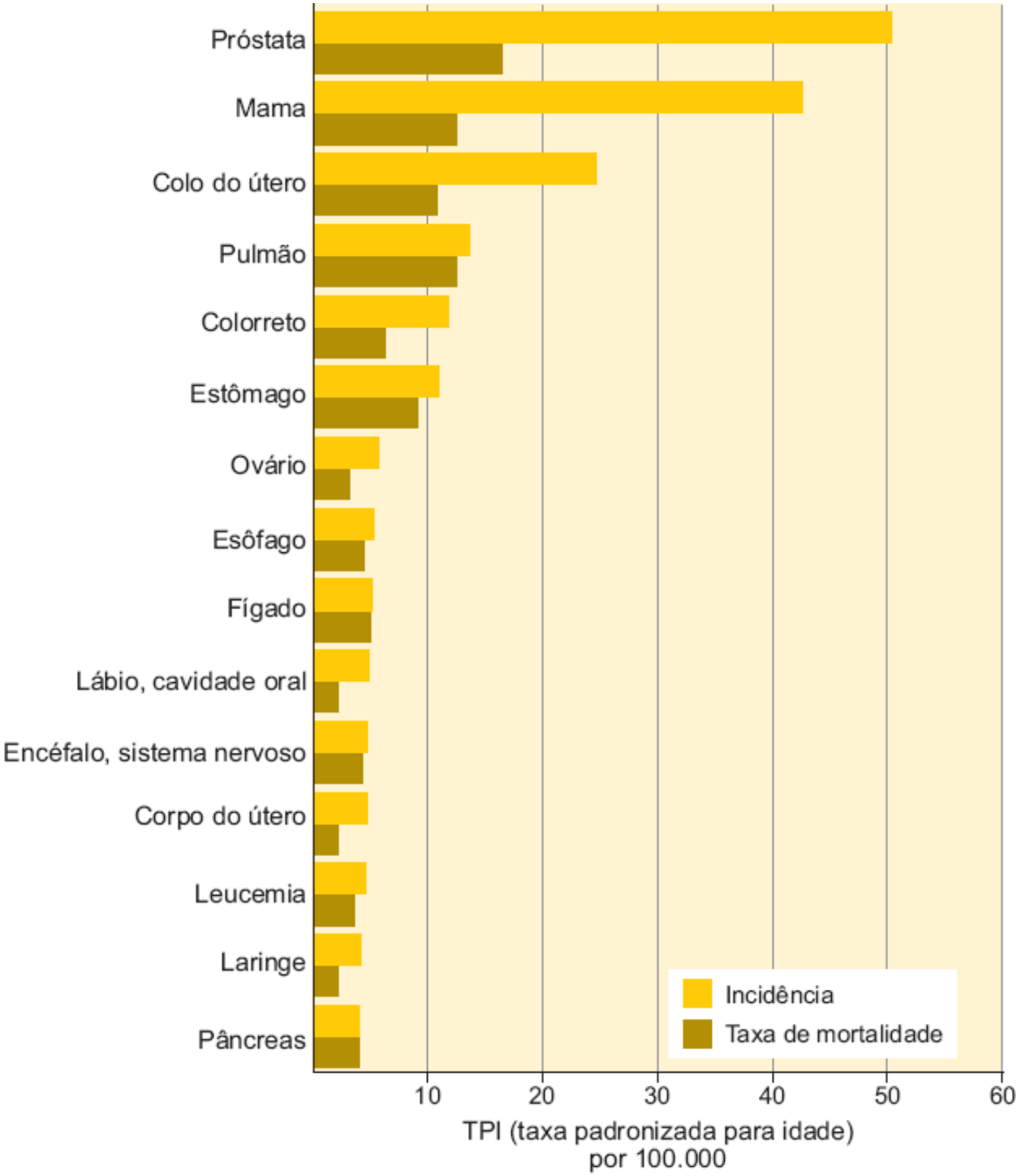

Figura 285.1 Incidência e taxas de mortalidade padronizadas para idade: homens e mulheres.

Etiologia

O aparecimento do câncer é determinado por um conjunto de fatores que compreende estilo de vida, fatores ambientais e suscetibilidade genética. Segundo dados da OMS, 80 a 90% das neoplasias estão associadas hábitos, dieta e causas ambientais.

Destaca-se o tabagismo como a causa mais frequentemente associada a vários tipos de câncer, entre eles pulmão, cabeça e pescoço, bexiga, próstata, esôfago, estômago e também como associado a 22% das mortes por câncer no mundo e 77% das mortes por câncer de pulmão. O consumo de álcool também é fator predisponente ao câncer principalmente de esôfago, cabeça e pescoço, estômago, fígado e outros.

Vírus como papilomavírus, Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), vírus da leucemia/linfoma de células T humanas – HTLV I e II, hepatite B estão associados ao desenvolvimento de neoplasias em indivíduos expostos principalmente a transmissões vertical e sexual.

Estão entre os carcinógenos industriais ambientais: asbesto, aminas aromáticas, éteres biclometilados, betanaftaleno e benzedrina, hidrocarbonetos policíclicos, níquel, drogas (p. ex., alquilantes e ciclofosfamida), cloreto de vinil, álcool isopropílico, dieta rica em gordura.

Biologia tumoral

O processo de crescimento das neoplasias malignas pode parecer ao *observador* ocasional anárquico e sem controle. Entretanto, uma análise mais cuidadosa revelará a presença de regras de crescimento semelhantes àquelas presentes nas células normais, mas aberrantes e em desarmonia com as necessidades funcionais existentes na saúde. Este padrão de proliferação anormal, associado à capacidade de invasão dos tecidos vizinhos e à formação de metástases, acaba por comprometer a integridade do indivíduo.

A carcinogênese envolve um acúmulo progressivo de defeitos genéticos, os quais incidem justamente sobre as mensagens contidas nos genes normalmente envolvidos no controle da proliferação, diferenciação e morte celular. Dada a sua alta instabilidade genética, estes clones neoplásicos sofrem progressivas mutações, produzindo uma população tumoral altamente heterogênea, com grande capacidade de proliferação, invasão e crescimento em órgãos distantes, bem como resistência ao tratamento. Todo o conjunto de mutações acumuladas pode demorar décadas para aparecer e é bem descrito em neoplasias de incidência familiar, como o câncer de cólon em portadores de polipose familiar; entretanto, uma das características desta síndrome é a presença da instabilidade de microssatélites, causada pela mutação nos genes MSH, responsáveis por reparos de erros de pareamento do DNA.

Cada tumor expressa em sua membrana um conjunto de moléculas que conferem propriedades importantes para seu crescimento e comportamento. Assim, as moléculas de adesão são responsáveis por manter as células tumorais coesas em seu local de origem e é necessária a redução de sua expressão para que as células neoplásicas entrem em circulação e iniciem o processo de crescimento em tecidos diferentes dos de origem. Este processo é denominado metastatização, sendo característico dos tumores malignos. O largo espectro de comportamentos bizarros associados à malignidade tem seu suporte em proteínas novas ou variantes produzidas pelas células tumorais.

Quando as células metastáticas quebram seu contato com as demais células do tecido de origem e superam as barreiras de movimentação celular com a membrana basal e outros, entram na circulação e podem estabelecer-se em locais distantes do tecido ou órgão original; neste processo podem ainda romper cápsulas e invadir tecidos vizinhos.

Frequentemente, as células tumorais sintetizam níveis elevados de receptores específicos para proteínas e polissacarídios que compõem a membrana basal: colágenos, proteoglicanos e glicosaminoglicanos e secretam enzimas que digerem essas proteínas. Muitas células neoplásicas secretam uma protease denominada ativador de plasminogênio, que cliva um peptídio associado a proteína chamado plasminogênio, convertendo-o na protease ativa plasmina. A secreção de pequenas quantidades do ativador de plasminogênio tecidual causa grande aumento na concentração local de proteases por ativação de plasminogênio do soro normal. O aumento desta atividade protease está associado ao processo de metastatização facilitando a digestão e penetração da membrana basal. Desta forma, as células neoplásicas entram em circulação; entretanto, menos de 1 em 10.000 células sobrevivem para colonizar outro tecido e constituir um tumor metastático. Para que isso ocorra, a célula tumoral deve ter a capacidade de aderir ao revestimento endotelial de um capilar e migrar através dele para o tecido adjacente.

O crescimento do tumor requer formação de novos vasos e tanto os tumores primários quanto os metastáticos requerem o recrutamento de novos vasos para crescer. Sem suprimento sanguíneo um tumor pode chegar a ter cerca de 10^6 células (cerca de 2 mm de diâmetro). A partir desse ponto a multiplicação de células na periferia do tumor é contrabalançada pela morte de células do centro do tumor por suprimento inadequado de nutrientes. Tumores desse porte, a não ser que secretem hormônios, têm baixa probabilidade de morbidade. A maior parte dos tumores malignos induz a formação de novos vasos linfáticos e sanguíneos, que invadem o tumor, nutrindo-o e permitindo que células tumorais circulem pelo organismo disseminando a doença; esse processo de angiogênese tumoral facilita então o crescimento do tumor, aumenta sua capacidade de invasão e instalação de metástases.

A cascata de eventos que constituem a angiogênese tumoral inicia-se pela degradação da lâmina basal que circunda um capilar, migração das células endoteliais para o tumor, divisão dessas células dentro do tumor e formação de uma nova membrana basal ao longo dos vasos neoformados, que vão nutrir o tumor permitindo o seu crescimento e facilitar o acesso de células metastáticas à circulação sistêmica. Esses passos são dependentes da secreção de fatores de crescimento sintetizados pelas células do tumor e por outras que o circundam, como o fator básico de crescimento fibroblástico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), fator de crescimento transformador alfa

(TGF-α, *transforming growth factor alpha*) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).

Medidas preventivas

Tratamentos profiláticos

População geral

É fundamental para o controle do desenvolvimento do câncer o empenho governamental com o envolvimento de entidades não governamentais na educação populacional por intermédio de campanhas que englobem antitabagismo, dieta saudável, estímulo à prática de sexo seguro e orientação nutricional e exercícios físicos.

Outras formas eficientes de controle do câncer na população são os exames clínicos rotineiros, no mínimo anuais, entre os quais o Papanicolaou para as mulheres, uso de preservativo para prevenção de DST, exame clínico das mamas e mamografia anual a partir dos 40 anos, exame digital da próstata e de antígeno prostático específico (PSA) para os homens acima de 45 anos e erradicação da transmissão vertical de HIV.

Populações de risco

Destaca-se a vacinação contra hepatite B para profissionais da saúde e estão em avaliação outras vacinas como a anti-HPV para mulheres que iniciam a vida sexual (trabalho referencial, sendo um dos hospitais públicos referenciados o Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE).

O aconselhamento genético, permite a avaliação do risco de desenvolvimento de câncer em famílias com síndrome de polipose familiar e câncer colorretal familiar sem polipose, podendo-se indicar a realização de colonoscopia, assim como adotar medidas de vigilância clínica em famílias portadoras das outras síndromes.

Quadro clínico

Diagnóstico

Embora não sejam patognomônicos de câncer, chamam a atenção frequentemente na anamnese inicial desses pacientes por alta frequência: inapetência, emagrecimento inexplicável, dores de difícil controle e etiologia indeterminada, febres recorrentes, aparecimento de nódulos palpáveis, infecções de repetição que não desaparecem com o tratamento, sangramento, alterações do hábito intestinal, alterações da voz e da deglutição.

Investigação com métodos auxiliares

Clínicos, laboratoriais, radiológicos, invasivos e não invasivos, citológicos e anatomopatológicos, endoscópicos.

Classificação e estadiamento

Além do diagnóstico do tipo de tumor, com base em sua localização e tipo histológico, são fundamentais para estabelecimento de prognóstico e planejamento terapêutico o conhecimento do seu estádio de evolução, o que engloba a extensão do mesmo tanto em tamanho quanto em invasão de outros tecidos.

O emprego de um sistema único de classificação e estadiamento do câncer é também crucial para estudos científicos e epidemiológicos, permitindo a uniformização dos dados. A UICC, União Internacional contra o Câncer, fornece a classificação adotada internacionalmente chamada de TNM. Esta classificação é aplicável após o diagnóstico histológico e considera os seguintes critérios clínicos:

- T: a extensão do tumor primário
- N: a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais
- M: a ausência ou presença de metástase a distância.

A cada um desses dados é atribuído um número quando avaliável, indicativo da extensão da doença: T1 a 4; N0 a 3, M0 ou 1; ao descrever casos em que qualquer das categorias não possa ser avaliada, emprega-se a letra X para

aquela localização. A classificação clínica pré-tratamento associa os dados de exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biopsia, exploração cirúrgica e outros exames relevantes.

A classificação patológica (classificação histopatológica pós-cirúrgica), designada pTNM, embasa-se nas evidências obtidas antes do tratamento, suplementada ou modificada pela evidência adicional conseguida por meio de cirurgia e exame histopatológico. A avaliação histopatológica do tumor primário (pT) exige a ressecção do tumor primário ou biopsia adequada para avaliar a maior categoria pT. A avaliação histopatológica dos linfonodos regionais (pN) exige a remoção representativa de nódulos para comprovar a ausência de metástase em linfonodos regionais (pN0) e suficiente para avaliar a maior categoria pN. A investigação histopatológica de metástase a distância (pM) implica avaliação histológica.

O estádio depende do agrupamento dessas categorias e varia de acordo com o órgão comprometido; em algumas localizações, compreende ainda outras informações, como marcadores tumorais (p. ex., nos tumores de células germinativas); o grau de diferenciação, descrito pela letra G, de acordo com a avaliação histológica: varia de X (o grau de diferenciação não pode ser avaliado); G1 (bem diferenciado); G2 (moderadamente diferenciado); G3 (pouco diferenciado); G4 (indiferenciado). O carcinoma *in situ* é categorizado como estádio 0; casos com metástase a distância, estádio IV (exceto em determinadas localizações, como os carcinomas papilífero e folicular da tireoide).

Quando for impossível a confirmação por intermédio de microscopia, o caso deve ser relatado separadamente.

No caso de tumores múltiplos simultâneos em um órgão, o tumor com a maior categoria T deve ser classificado e a multiplicidade ou o número de tumores devem ser indicados entre parênteses, por exemplo, T2 (m) ou T2 (5). Em cânceres bilaterais simultâneos de órgãos pares, cada tumor deve ser classificado independentemente. Em tumores da tireoide, fígado, tuba uterina e ovário, a multiplicidade é um critério da classificação T.

A presença de margens cirúrgicas insuficientes ou comprometidas, invasões neural, linfática e vascular, multifocalidade são considerados fatores adversos, podendo ser elementos importantes na estratégia de tratamento e embora não haja obrigatoriedade de sua inclusão, podem ser assim graduados e incluídos: L = invasão linfática; LX = a invasão linfática não pode ser avaliada; L0 = ausência de invasão linfática; L1 = invasão linfática; V = invasão venosa; VX = a invasão venosa não pode ser avaliada; V0 = ausência de invasão venosa; V1 = invasão venosa microscópica; V2 = invasão venosa macroscópica.

Tumores recidivados, quando estadiados após um intervalo livre de doença, são identificados pelo prefixo *r* (p. ex., rT2N0 M0 ou rpT3 pN1 pMX). Naqueles casos nos quais a classificação é realizada durante ou após uma terapêutica multimodal inicial, as categorias TNM, ou pTNM, são identificadas por um prefixo *y*. O prefixo *a* indica que a classificação é primariamente determinada por necropsia. Também pode ser associado à classificação TNM o fator C, ou fator de certeza, que reflete a validade da classificação de acordo com os métodos diagnósticos empregados. C1 = evidência obtida por métodos diagnósticos padrão (p. ex., inspeção, palpação e radiografias convencionais, e endoscopia para tumores de certos órgãos); C2 = evidência obtida por métodos diagnósticos especiais (p. ex., radiografias em projeções especiais, tomografias, tomografia computadorizada [TC], ultrassonografia, linfografia, angiografia, cintigrafia, ressonância nuclear magnética [RNM], endoscopia, biopsia e citologia); C3 = evidência obtida por exploração cirúrgica, incluindo biopsia e citologia; C4 = evidência da extensão da doença, obtida após cirurgia definitiva e exame histopatológico da peça operatória; C5 = evidência obtida por necropsia. A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento é descrita pelo símbolo R. Seu uso é opcional. RX = a presença de tumor residual não pode ser avaliada; R0 = ausência de tumor residual; R1 = tumor residual microscópico; R2 = tumor residual macroscópico.

Marcadores tumorais

São moléculas associadas a neoplasias, podendo ser constituintes da superfície da célula tumoral, um produto secretado pelo tumor *ou ainda* os marcadores séricos biológicos podem ser empregados para auxílio no diagnóstico, estadiamento e monitoramento da evolução tumoral. De modo geral, com exceção do PSA não devem ser utilizados para o diagnóstico. Ainda, como regra geral, quando elevados ao início do tratamento, podem ser utilizados para o seguimento e monitoramento terapêutico. Entre os mais empregados na prática clínica, podem-se citar:

- Alfafetoproteína: associada ao hepatocarcinoma e câncer de células germinativas, tem valor no diagnóstico, estadiamento e monitoramento de evolução em ambos, tendo também impacto no prognóstico dos tumores de células germinativas

- Catecolaminas: podem estar elevadas em neuroblastomas, feocromocitomas e tumores neuroendócrinos
- β2-microglobulinas: quando elevadas em mieloma múltiplo e linfomas, podem ser empregadas para monitoramento terapêutico
- CA 125: associado ao câncer de ovário, nessas pacientes pode ser empregado para seguimento da doença. Pode estar elevado em outras condições como câncer de pulmão de células não pequenas, neo-plasia trofoblástica gestacional, carcinoma e sarcoma endometrial, neoplasia de estômago
- CA 15-3: associado ao câncer de mama, pode ser usado para seguimento
- CA 19-9: em câncer colorretal os níveis séricos desse marcador podem ser empregados em seguimento, especialmente em combinação com o antígeno carcinoembriônico (CEA)
- CA 72-4: em câncer de estômago e ovário pode ser empregado para prognóstico e seguimento
- CEA: associado a neoplasias de ovário, mama, colorretal, estômago, fígado, pulmão não pequenas células, medular de tireoide, pode ser empregado para seguimento e em alguns desses tumores tem valor como elemento do prognóstico
- Tireoglobulina: é elemento importante no diagnóstico e seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide
- PSA total: em câncer de próstata é de valor no diagnóstico, estadiamento, e seguimento, tendo impacto também no prognóstico. Atualmente tem sido empregado também em programas de *screening* em associação ao toque retal e biopsia prostática quando necessário.

Princípios terapêuticos

Alguns princípios básicos devem ser observados para delineamento da estratégia terapêutica do câncer:

- A doença localizada pode ser curada
- Desempenho do paciente
- Comorbidades
- Evidências de aumento de sobrevida e sobrevida livre de doença, obtidas em estudos clínicos prospectivos, de grande amostragem e quando comparativos randomizados
- Morbidade e mortalidade do procedimento escolhido
- Comportamento biológico do tumor
- Outros fatores prognósticos – farmacogenômica
- Pacientes com doença avançada podem ser sobreviventes por tempo prolongado com tratamento multimodal
- A melhor qualidade de vida deve ser assegurada durante todo o tratamento.

Quimioterapia

Drogas quimioterápicas clássicas

Por algumas décadas, as informações científicas sobre o comportamento biológico das neoplasias se concentraram no processo de proliferação celular. Os modelos utilizados na identificação de drogas antineoplásicas se basearam em tumores *in vitro* ou implantados em roedores, de alta capacidade proliferativa, e as drogas de interesse, aquelas capazes de inibir o crescimento tumoral nesses modelos. Consequentemente, os agentes quimioterápicos clássicos, na sua grande maioria, inibem a mitose e a síntese de ácidos nucleicos essenciais para a duplicação celular. As principais classes de quimioterápicos englobam os antimetabólitos (p. ex., 5-FU, Ara-C, 6-MP, metotrexato), os inibidores de topoisomerase I (topotecana e irinotecano) e II (etoposida, doxorrubicina, daunorrubicina e epirrubicina), os agentes alquilantes (ciclofosfamida, bussulfano, ifosfamida, clorambucila, cisplatina, carboplatina, carmustina, lomustina) e os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina e vinorelbina).

Tendo em vista que as drogas quimioterápicas clássicas não possuem uma clara especificidade pelas células tumorais, os seus efeitos adversos mais comuns tendem a incidir sobre os tecidos normais com alta taxa de renovação, como a medula óssea, as células de revestimento (mucosas) e os folículos pilosos. Daí decorre seu baixo índice terapêutico.

Imunoterapia

Os principais tratamentos para o câncer envolvem cirurgia, quimio e radioterapia; entretanto, a manipulação das respostas biológicas antineoplásicas naturais vem sendo ampliada tanto como o tratamento associado aos tratamentos convencionais quanto tratamento exclusivo em alguns casos. O desenvolvimento da biotecnologia e da biologia molecular proporcionaram, por um lado, a melhor compreensão das interações entre os componentes do sistema imune e por outro lado, o reconhecimento de moléculas efetoras, a identificação de alvos terapêuticos.

Diante do conceito de que o aparecimento do câncer é resultado de múltiplas mutações cumulativas que envolvem a modificação do fenótipo de clones de células que deixaram de ser suscetíveis aos controles naturais desde o controle fisiológico do ciclo celular, reparo de erros de duplicação e pareamento do DNA, e adquiriram capacidade de invasão e metastatização, desenvolveram-se várias abordagens com o sentido de bloquear sua multiplicação; por exemplo, ao nível de bloqueio da transmissão de sinais fundamentais para a multiplicação celular na membrana celular e no citoplasma; indução de diferenciação com restauração da capacidade de apoptose.

Este conjunto de conhecimentos facilitou a elaboração de novas drogas específicas que podem ser agrupadas como tratamentos com alvos tumorais específicos que englobam receptores de hormônios e fatores de crescimento, moléculas sinalizadoras intracelulares, receptores nucleares e fatores de transcrição importantes, assim como inibidores de enzimas envolvidas nesses processos. Contamos também com outras estratégias de tratamento biológico com efeito antitumoral direto e específico, como no caso de anticorpos monoclonais associados a radionuclídeos, toxinas, vírus ou quimioterápicos.

Outros tratamentos envolvem o recrutamento e ampliação da resposta imunológica do hospedeiro, como citocinas, peptídios tumorais e imunoterapia adotiva com células efetoras ou apresentadoras de antígenos, ou ainda as combinações desses efeitos. Ambas as abordagens são atraentes pois envolvem mecanismos de ação e perfil de toxicidade diferentes da quimio e radioterapia, podendo ser empregados em associação a estes ou em situações nas quais já se mostraram ineficientes.

A indicação e o monitoramento desse tipo de tratamento envolvem novos paradigmas, que compreendem uma visão do paciente enquanto possível respondedor e do tumor; o alvo de interesse em cada uma das abordagens será associado às diversas modalidades terapêuticas. No que se refere à avaliação inicial, muitas vezes, é fundamental conhecer o fenótipo específico do tumor, isto é: as moléculas expressas na superfície celular que serão alvo do tratamento. Quanto aos critérios de resposta, em algumas circunstâncias, o que pode ser mais importante que a redução volumétrica da massa tumoral é a modificação das características do tumor, indicando por exemplo a perda de atividade. Sob esta ótica, a tomografia computadorizada associada à cintigrafia de fluorodeoxiglicose (PET-TC) veio acrescentar um avanço importante na interpretação dos resultados, pois enquanto ainda são identificadas massas ou nódulos pelos métodos tradicionais, o PET-TC permite identificar a atividade tumoral.

Tratamentos antitumorais com alvos específicos

Os tratamentos antitumorais clássicos são inespecíficos e, portanto, ativos nos tecidos neoplásicos, muitas vezes de forma independente do tipo celular e sim de suas características de crescimento; por isso, também exercem seus efeitos colaterais nos tecidos normais, principalmente aqueles com altas taxas de renovação. O emprego de drogas específicas para cada tipo de tumor vem sendo praticado com sucesso no escopo das neoplasias de próstata, mama e útero, empregando-se hormônios e antagonistas dos mesmos e de seus receptores. Recentemente, tem sido aplicado com resultados encorajadores, na prática clínica, o conhecimento do perfil fenotípico do tumor, destacando-se os relacionados a seguir.

Inibidores de mTOR

Rapamicina (sirolimo; Rapamune®) foi isolada da bactéria *Streptomyces hygroscopicus* na década de 1970 e foi posteriormente utilizada como imunossupressor após transplante renal. É o protótipo de inibidor da proteína-alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR), uma proteinoquinase envolvida na progressão, proliferação e angiogênese. Tanto a rapamicina como seus compostos análogos, tensirolimo e everolimo, formam um complexo proteíco com a proteína FK inibindo a ativação da cascata de sinalização dependente de mTOR.

Atualmente, everolimo e tensirolimo são indicados no tratamento de câncer de rim metastático e estão em

avaliação quanto a sua eficácia em outros tipos de tumores.[3]

Terapia hormonal

Agentes hormonais são comumente usados como tratamento de canceres responsivos como câncer de mama, próstata e carcinomas endometriais. Também são utilizados como tratamentos de síndromes paraneoplásicas como síndrome carcinoide e sintomas causados pelo câncer como anorexia (Tabela 285.3).[4]

Anticorpos monoclonais

São imunoglobulinas com alta especificidade para moléculas de superfície expressas em células neoplásicas. Apesar desse tipo de tratamento ser empregado em estudos clínicos desde a década de 1980, nos últimos anos, há geração de anticorpos *humanizados*, isto é, que mantêm a região hipervariável obtida a partir da imunização de animais experimentais incorporada à fração constante humana, com menor capacidade de gerar autoanticorpos neutralizadores nos pacientes e melhores resultados de citotoxicidade por meio da capacidade de ativar o sistema complemento e recrutar resposta de citotoxicidade mediada por linfócitos *killer* e *natural killer* (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated citotoxicity*, anticorpo dependente de citotoxicidade celular). Para emprego desse tipo de tratamento é fundamental a identificação do alvo terapêutico no tumor; para isso emprega-se a imuno-histoquímica incluindo a molécula-alvo.

Tabela 285.3 Exemplos de terapias hormonais.

Classe	Droga
Inibidor de estrogênio	Tamoxifeno
	Raloxifeno
Inibidor de aromatase	Anastrozol
	Letrozol
	Exemestano
Infrarregulação de receptores de estrogênio	Fulvestranto
Agonista GnRH	Goserelina
	Leuprolida
Antiandrogênico	Flutamida
	Bicalutamida
Análogo de somatostatina	Octreotida
Agentes progestágenos	Megestrol
	Medroxiprogesterona

Anticorpos monoclonais anti-CD20

O rituximabe (MabThera®) faz parte do arsenal terapêutico rotineiro no tratamento de linfomas não Hodgkin difusos de grandes células em associação ao esquema de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorrubicina), Oncovin® (vincristina) e prednisona) com resultados superiores aos da quimioterapia exclusiva, comprovados em estudos clínicos randomizados com grande número de pacientes e o aumento de remissões completas e sobrevida livre de doença. Este tratamento está disponível no Brasil e eventualmente pode acrescentar discreta toxicidade ao emprego da quimioterapia exclusiva, principalmente relacionada com aumento da neutropenia e eventuais reações alérgicas durante a infusão em geral de manejo rotineiro e não associado a aumento significativo de morbimortalidade. Também é tratamento de escolha em associação à quimioterapia em linfomas indolentes e já

tem papel comprovado nesse grupo de pacientes o emprego de doses de manutenção ao término do tratamento quimioterápico. Seu espectro de atividade vem sendo confirmado também em linfomas de baixo grau e leucemia linfoide crônica B em estudos de fase II.[5]

Anticorpo anti-VEGF

Bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo quimérico que inibe o fator de crescimento do endotélio vascular, inibindo a angiogênese e resultando em atividade antitumoral em várias neoplasias humanas. Além disso, é capaz de normalizar o suprimento sanguíneo tumoral, permitindo uma entrega mais efetiva da quimioterapia no tumor.

Bevacizumabe é aprovado para uso em câncer colorretal metastático e câncer de pulmão não pequenas células após demonstração de benefício em sobrevida global em estudos de fase III quando utilizado em associação com quimioterapia. Bevacizumabe, nestes estudos, demonstrou associação com maior incidência de sangramento em relação aos grupos controle.[7–9]

Anticorpo anti-EGFR-1

O cetuximabe (Erbitux®) é um anticorpo humanizado que possui como alvo o EGFR, ligando-se a ele com uma afinidade dez vezes maior que o próprio EGF e inibindo a ativação tirosinoquinase deste receptor, além disso, é responsável pela internalização do receptor e consequentemente infrarregulação do mesmo. Cetuximabe atualmente é aprovado para tratamento de câncer colorretal metastático e câncer de cabeça e pescoço.[10]

Panitumumabe (Vectibix®) é um anticorpo totalmente humanizado que também inibe a ativação de EGFR através do bloqueio competitivo deste receptor. É atualmente aprovado para uso em câncer de cólon metastático, tendo-se demonstrado melhor em comparação ao placebo em estudo de fase III com 463 pacientes.[11]

Tanto para cetuximabe como para panitumumabe, a eficácia se restringe a paciente sem mutação de KRAS (KRAS selvagem) por ausência de benefício em estudos de fase II.

Anticorpo anti-HER-2

Trastuzumabe (Herceptin®) já é empregado em nosso meio para o tratamento de neoplasia de mama metastática que expressa altos índices do receptor de fator de crescimento epidérmico HER-2, com base em evidências de respostas de aumento de sobrevida média e tempo para progressão da doença em pacientes tratadas com monoterapia ou em associação a taxanos.[7] Aproximadamente 25% dos tumores de mama expressam altos níveis de HER-2 quando classificados por imuno-histoquímica. Para discernir entre os tumores apenas positivos na imuno-histoquímica e aqueles candidatos ao tratamento, emprega-se o indicador de positividade: os tumores positivos em imuno-histoquímica são aqueles que têm sua expressão positiva em 3+ e 4+, os indicados por 2+ podem se revelar alvos terapêuticos se sua positividade for confirmada por meio de teste de FISH (*fluorescent in situ hybridization*).

Grande estudo de fase III avaliando uso de trastuzumabe na adjuvância de câncer de mama em alto risco demonstrou aumento absoluto na sobrevida em 5 anos de 8,4% com uso de trastuzumabe por 1 ano. Atualmente, trastuzumabe vem sendo utilizado na prática clínica tanto como parte do tratamento adjuvante como do tratamento neoadjuvante.[12,13]

Pertuzumabe (Perjeta®) é um anticorpo monoclonal antagonista de HER-2, porém acredita-se que pertuzumab ligue-se a uma região diferente do receptor, impedindo sua dimerização com receptores HER-1, HER-3 e HER-4. Deste modo, possuindo um efeito complementar ao trastuzumabe. Essa hipótese parece estar sendo confirmada, já que estudo avaliando a combinação de trastuzumabe e pertuzumabe com quimioterapia em pacientes com câncer de mama demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão mediana de 6,1 meses com a combinação de antcorpos em estudo de fase III.[14]

Anticorpo anti-CTLA-4

Ipilimumabe é um anticorpo humanizado que se liga ao antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) que atua como estímulo inibitório nas células citotóxicas, fazendo com que o tecido tumoral não seja percebido como alvo pelas células tumorais. Esta droga se mostrou eficaz em melanoma metastático e está atualmente sendo testada em câncer de pulmão e câncer de próstata, entre outros. Esta droga é um bom exemplo de como a associação de mais de um mecanismo de ação vem trazendo benefícios no tratamento do câncer (associação entre anticorpo

monoclonal e terapia imune).[15]

Imunoconjugados

Anticorpos que não sejam capazes de gerar efeitos antitumorais por si sós, podem ainda ser efetivos servindo como transportadores específicos de drogas citotóxicas. Diversos anticorpos monoclonais já foram utilizados em pesquisa de forma conjugada com quimioterapia, toxinas, radioisótopos e citocinas. Na teoria, esse efeito sinérgico pode ser importante e os primeiros estudos clínicos de imunoconjugados na clínica utilizados com sucesso começam a ser publicados como a associação de DM1 (mertansina, agente citotóxico) com trastuzumabe (T-DM1).[16]

Inibidores de tirosinoquinase

Imatinibe

O imatinibe (Glivec®) foi desenvolvido a partir do entendimento da patogênese molecular da leucemia mielocítica crônica (LMC). Esta pequena molécula liga-se à tirosinoquinase Bcr-Abl, resultante da translocação recíproca (9;22), que produz o cromossomo Philadelphia, presente em quase todos os pacientes e necessário à transformação leucêmica. A eficiente inibição da leucemogênese, incluindo respostas clínicas, citogenéticas e moleculares demonstradas em todas as fases da LMC em estudos de fase II em observação de 30 meses estão sumarizadas na Tabela 285.4. Os estudos de fase III comparando imatinibe com a associação IFN/Ara-C como tratamento de primeira linha para pacientes portadores de LMC diagnosticados em fase crônica, além de confirmarem essas respostas como superiores ao tratamento convencional, também reiteraram o perfil favorável de tolerância da droga, sendo indicada a dose padrão de 400 mg/dia.

Além de ser um potente inibidor da atividade da tirosinoquinase Bcr-Abl, o imatinibe tem também a capacidade de inibir a proliferação e/ou induzir apoptose por meio dos receptores tipo III KIT, ARG e PDGF-R, o que vem estimulando o emprego do mesmo em outras doenças, como as neoplasias gastrintestinais de origem estromal (GIST). Os resultados recentes do tratamento de pacientes com doença disseminada após 14 meses de observação desses pacientes não identificaram diferenças entre as doses de 400 ou 800 mg/dia e as respostas objetivas associadas a doença estável atingem 75% dos pacientes, com sobrevida média em 6 meses estimada em 80%; o que representa uma mudança de paradigma para esse grupo de pacientes em que estudos anteriores não mostraram resultados satisfatórios com reintervenção, radioterapia e quimioterapia. Atualmente o uso de imatinibe se mostrou benéfico também na adjuvancia de pacientes com GIST ressecado com alto risco de recorrência, estando em discussão sua aprovação para adjuvância por 1 a 2 anos.[17, 18]

A demonstração da atividade do imatinibe em GIST indica ainda uma esperança para o tratamento de outros tumores sólidos desde que o alvo seja identificado; estudos clínicos vêm sendo conduzidos em glioblastoma e meningioma, melanoma, câncer de pulmão, ovário, colorretal, oligodendroglioma, leucemia linfocítica aguda (LLA), sarcomas de partes moles e tumores neuroendócrinos.

Gefitinibe

Iressa® também é um inibidor seletivo da atividade tirosinoquinase, com atividade demonstrada primeiramente em pacientes com câncer de pulmão refratário à platina, tendo sido aprovado como agente a ser empregado nesta doença. Foi aprovado, após demonstração de controle da doença em 45 a 53,4% dos pacientes, incluindo 8 a 9,6% de respostas em pacientes com falha terapêutica, a regimes de quimioterapia, entre os quais a platina e a associação desta com taxano, ressaltando-se benefício em alívio dos sintomas e qualidade de vida em estudo de fase III.[19]

Da mesma forma que o imatinibe, constitui-se em tratamento de uso oral e diário com perfil de efeitos colaterais com poucos casos de dermatite e diarreia leves. Atualmente, está em fase de investigação clínica para câncer de pulmão de células não pequenas, mama, fígado, cabeça e pescoço, colorretal, neuroendócrino e urotelial e têm sido demonstradas respostas favoráveis em estudos de fase II.[20]

Erlotinibe

Erlotinibe (Tarceva®) tem perfil farmacológico muito semelhante ao Iressa®: é um competidor altamente

específico e reversível de adenosina trifosfato (ATP) da tirosinoquinase HER-1/EGFR.

Erlotinibe é utilizado em tratamento de câncer de pulmão não pequenas células metastático após demonstração de benefício em estudo de fase III, duplo-cego e randomizado com 731 pacientes quando comparado com placebo.

Também existe aprovação para uso em pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático em associação com quimioterapia, após benefício discreto em estudo de fase III com 569 pacientes.[21–23]

Tabela 285.4 Inibidores de tirosinoquinase.

Resposta	Fase crônica (após falha de interferona) (%)	Fase acelerada (%)	Crise blástica (%)
Hematológica completa	96	64	9
Citogenética maior	64	28	16
Citogenética completa	45	20	7
Progressão da doença	13	50	90

Tanto com gefitinibe ou erlotinibe, o tratamento em primeira linha no câncer de pulmão metastático só é aprovado em paciente com mutação de EGFR, sendo esse grupo de pacientes os que mais se beneficiam do bloqueio de EGFR. Nos tratamentos em segunda e terceira linha, admite-se o uso em pacientes com EGFR não mutado ou desconhecido.

Sunitinibe (Sutent®) é uma molécula inibidora de tirosinoquinases envolvidas na proliferação e angiogênese tumoral como receptores VEGF-1, 2 e 3, PDGF, Flt-3, c-kit e RET.

Aprovado como tratamento de cancer de rim metastático ou localmente avançado e no tratamento de GIST.[24]

Sorafenibe

Sorafenibe (Nexavar®) é um inibidor tirosinoquinase que atua na proliferação celular através da inibição de Raf, c-kit e Flt-3 e atua, também, na angiogênese através de inibição de receptores VEGF-2 e 3 e inibição de PDGFR.

Atualmente está aprovado para uso em pacientes com câncer renal metastático ou localmente avançado e para pacientes com hepatocarcinoma avançado. Existe uma série de estudos em andamento avaliando sua eficácia em câncer de tireoide e glioblastoma.[25]

Pazopanibe

Pazopanibe (Votrient®) é um inibidor tirosinoquinase tendo como alvo receptores VEGF-1, 2 e 3, PDGFR e c-kit. É aprovado no Brasil para tratamento de câncer de rim localmente avançado ou metastático baseado em estudo de fase III com 435 paciente, quando foi comparado com placebo.[26]

Inibidores de proteassomos

Bortezomibe

O controle fisiológico do ciclo celular envolve sinalização proteica intracelular para crescimento, diferenciação, funcionamento e morte celular programada (apoptose); todo este processo é regulado pela transcrição, translação e degradação de proteínas e erros podem levar a respostas aberrantes em alguma das fases e culminar em tumorigênese. Até pouco tempo atrás reconheciam-se apenas os lisossomos como organelas intracelulares de degradação proteica. Entretanto, este não é um processo simples e várias vias participam de seu controle. Um exemplo da sofisticação do sistema é a degradação das proteases; elas devem ser segregadas fisicamente ou mantidas sob controle para evitar a degradação indiscriminada de peptídios e proteínas que devem ser destruídas distintamente de polipeptídios ainda em processo de dobramento. Os proteassomos são elementos importantes da homeostase intracelular: são complexos multiproteicos responsáveis pela degradação de proteínas, localizados tanto no citoplasma quanto no núcleo. Vários de seus substratos estão desregulados em células neoplásicas, como as

ciclinas, caspases, bcl2 e NFkb, entretanto não foram associados a neoplasias defeitos na estrutura dos proteassomos. Bortezomibe (Velcade®) é a primeira classe de inibidores de proteassomos utilizados em mieloma múltiplo e atua inibindo a ativação de NFkB e a produção de interleucina-6.[27]

Perspectivas futuras

Certamente haverá, em breve, uma avaliação molecular mais precisa da célula tumoral e a escolha dos tratamentos ocorrerá mais baseada no perfil molecular e genético das drogas e não tanto pelo órgão de origem, já que muitas vezes, as células metastáticas se diferenciam das originais. A rebiopsia de sítios metastáticos vai se tornar cada vez mais comum e a utilização de farmacogenômica na escolha das drogas será mandatória. Também serão comuns as combinações de diversas classes e estruturas terapêuticas. Por exemplo, o uso de drogas de alvo molecular em conjunto com a imunoterapia. Assim o objetivo é a integração dos conceitos mais modernos da prevenção, do aconselhamento genético, da cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo, terapias rediferenciadoras e da imunoterapia. O desenvolvimento científico da compreensão dos fenômenos epigenéticos e da homeostase dos seres vivos em muito contribuirá para que compreendamos os processos que levam à perda da diferenciação celular e da oncogênese, bem como dos mecanismos possíveis de resgate da qualidade do processo da manutenção da vida equilibrada e com qualidade.

Capítulo 286

Bases da Quimioterapia

Gilberto Schwartsmann, Daniela Cornelio e Paula R. Pohlmann

Introdução

Apesar de os processos neoplásicos serem conhecidos há séculos, pouco se sabia sobre os mecanismos biológicos de transformação e progressão tumoral antes do advento da medicina molecular. Até a metade do século passado, o tratamento do câncer era basicamente de domínio dos cirurgiões. A radioterapia passou a ser uma ferramenta útil para os controles local e regional da doença, porém, à semelhança da cirurgia, não erradicava metástases. Um tratamento efetivo para a maioria dos pacientes precisava alcançar todos os órgãos do corpo. Desde então, muitos esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de drogas e, mais recentemente, de moléculas biológicas e terapias imunológicas.

O mecanismo de crescimento das neoplasias malignas pode parecer, ao observador ocasional, anárquico e sem controle. Entretanto, uma análise mais cuidadosa revelará a presença de regras de crescimento semelhantes àquelas presentes nas células normais, mas aberrantes e em desarmonia com as necessidades funcionais existentes na saúde. Esse padrão de proliferação anormal, autossustentada, associada à imortalização, capacidade de invasão dos tecidos vizinhos e à formação de metástases, acaba por ocupar os espaços das células normais em seus sítios anatômicos e a distância, comprometendo as funções normais do organismo e podendo levar à morte do indivíduo.

O processo de carcinogênese envolve um acúmulo progressivo de anormalidades genéticas, as quais incidem justamente sobre as mensagens contidas nos genes normalmente envolvidos no controle da proliferação, diferenciação e morte celular. Em razão de sua alta instabilidade genética, esses clones neoplásicos sofrem progressivas mutações, produzindo uma população tumoral altamente heterogênea, com grande capacidade de proliferação, invasão e crescimento em órgãos distantes, bem como resistência ao tratamento.

Modelos experimentais de crescimento tumoral

As curvas de crescimento tumoral são um instrumento útil para o estudo das modificações no número de células de uma população tumoral ao longo do tempo. Em teoria, uma divisão celular de sucesso produz duas células-filhas normais. No caso de ambas as células-filhas entrarem novamente no ciclo celular, um padrão de crescimento exponencial será observado, isto é, uma célula gerará duas células, as quais geram quatro células, oito, 16, 32 e assim por diante. Nesse caso, não havendo nenhuma perda celular por apoptose ou descamação, a sua fração de crescimento seria de 100%, ou seja, a população celular duplicaria a cada ciclo.

Infelizmente, os tumores malignos em crescimento exponencial são mais complexos e sujeitos a múltiplas variáveis, pois algumas das células-filhas podem reentrar em processo mitótico, enquanto outras podem permanecer em estado quiescente ou sofrerem diferenciação ou morte por apoptose. Isso faz com que existam populações distintas do ponto de vista cinético na intimidade de um mesmo tumor. Neste caso, o crescimento tumoral será o resultado desse balanço entre as frações proliferativa, não proliferativa e de perda celular. A presença de células do estroma, fluidos, sangue ou outros materiais no interior da lesão são também fatores que interferem no volume tumoral.

Ainda que o crescimento exponencial do tumor seja percebido pelo médico em uma escala aritmética ou em termos reais, a sua representação gráfica mais utilizada em experimentação científica é semilogarítmica (Figura 286.1). Ao médico, o crescimento tumoral absoluto é sempre cada vez maior, à medida que o tumor cresce, a despeito de ter a sua taxa de crescimento constante.

Por exemplo, um tumor que apresente ao exame de imagem um volume de 0,001 ℓ e que duplique em 1 mês e passe a ter 0,002 ℓ, nem chega a ser mensurável. Com o passar de vários meses, ele chega a 1 ℓ e passa a ser detectável. No mês seguinte, ele duplica novamente e passa a 2 ℓ, o que por essa razão parece um aumento dramático ao exame de imagem. Em resumo, ainda que o crescimento absoluto pareça assustador, a taxa de crescimento foi mais ou menos constante, e em uma escala semilogarítmica se comporta como uma linha quase reta.

A maioria dos tumores experimentais não segue um padrão de crescimento exponencial clássico. À medida que o tumor cresce, sua taxa de crescimento tende a diminuir progressivamente. Como a taxa de crescimento se reduz, o tempo de duplicação se torna cada vez mais longo, de modo que o tumor parece quase não mais crescer. Esta é a chamada fase de platô no crescimento tumoral. Este tipo de crescimento segue um modelo semelhante a uma função matemática denominada equação gompertziana (Figura 286.2). Ao contrário do crescimento exponencial, a fração de crescimento não é constante, mas diminui à medida que o tumor cresce. Esta é a maior razão da diminuição no ritmo de crescimento tumoral. Vários tumores humanos se comportam de forma semelhante a este modelo, como o mieloma múltiplo, o carcinoma de testículo, o carcinoma de mama e de cólon e reto.

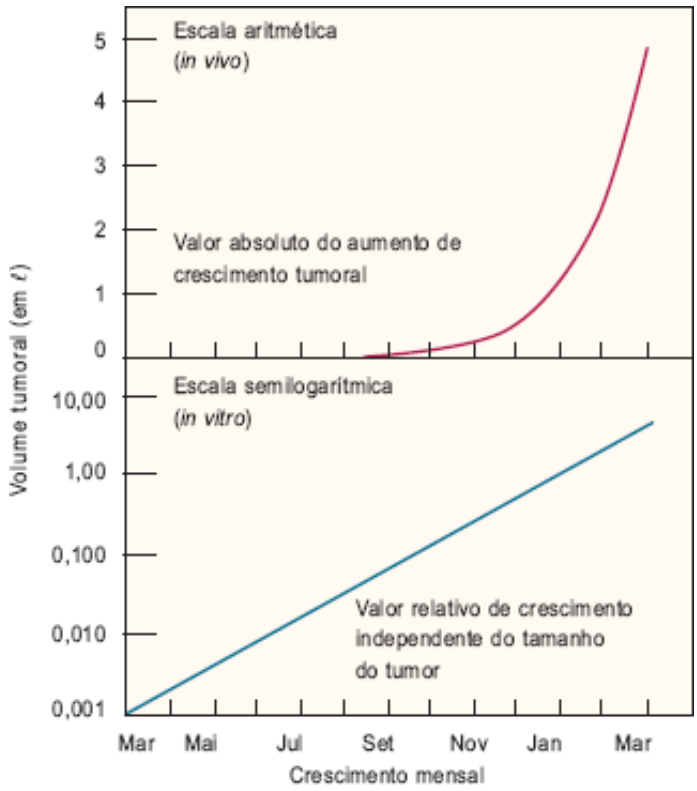

Figura 286.1 Modelos de crescimento tumoral exponencial em escalas aritméticas e semilogarítmica.

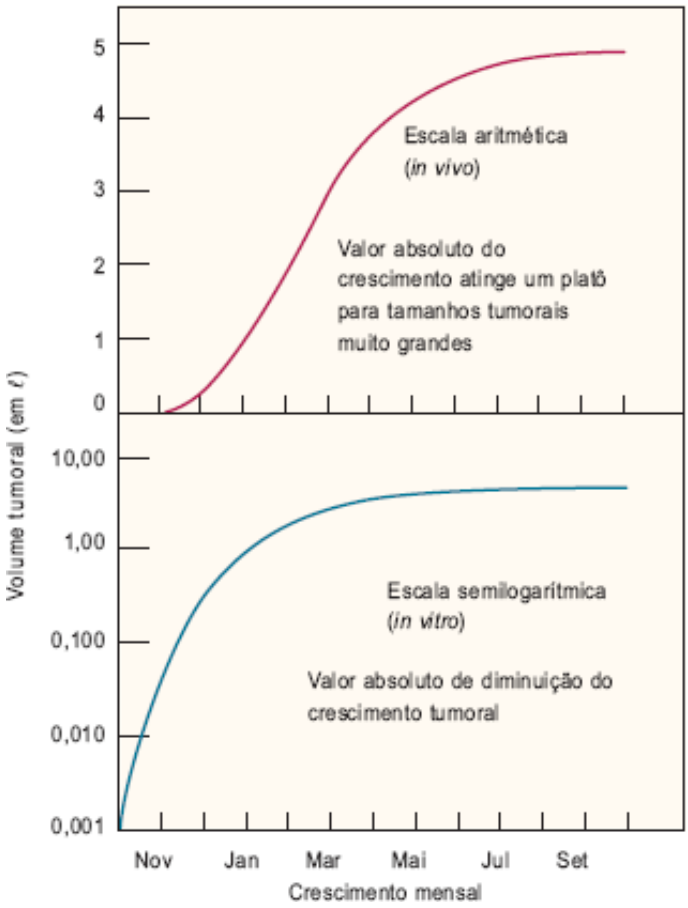

Figura 286.2 Modelos de crescimento de tipo gompertziano em escalas aritmética e semilogarítmica.

Uma característica fundamental do padrão gompertziano de crescimento é o curto período *silencioso* que antecede o diagnóstico do tumor. Em um padrão de crescimento exponencial, quando o tumor está com 1 ℓ, ele duplica em curto espaço de tempo, atingindo 2 ℓ. O mesmo tumor leva um longo tempo para chegar de 0,001 ℓ até 1 ℓ. No modelo gompertziano, por sua vez, este período de tempo é bem menor, o que o aproxima mais da realidade clínica.

Curvas de crescimento em resposta à quimioterapia

Para tumores em crescimento exponencial, o maior impacto do tratamento se dá no fator de perda celular, com efeitos menos observáveis no tempo de ciclo celular ou fração de crescimento. Isso resulta em destruição não de quantidades absolutas de células tumorais, mas de frações ou percentuais mais ou menos constantes a cada ciclo de tratamento. Por exemplo, certa dose da quimioterapia A é capaz de destruir 900.000 células de uma população de 1.000.000 de células tumorais, ou seja, 90% da população tumoral, deixando portanto 100.000 células viáveis. Se a mesma dose for utilizada novamente em um novo ciclo de tratamento, a destruição de 90% das células deixará 10.000 células e assim por diante. Esse modelo de destruição logarítmica e não absoluta, ou aritmética, é denominado *modelo de Skipper-Schabel* (Figura 286.3).

Este princípio da destruição tumoral logarítmica e a necessidade de intervalos para a recuperação dos tecidos sadios pelos danos da quimioterapia constitui a base do tratamento quimioterápico cíclico. Em teoria, nos tumores curáveis com quimioterapia, o paciente é submetido a um número de ciclos de tratamento suficientes para produzir o desaparecimento completo das evidências de doença, seguidos de 2 a 3 ciclos adicionais para erradicar populações de células tumorais microscópicas, ou seja, não detectáveis pelos métodos de estadiamento disponíveis (Figuras 286.4 e 286.5).

É importante que se considere que as medições de volume tumoral são pouco acuradas e não refletem necessariamente o total da população de células tumorais viáveis presentes na lesão. Um tumor pode se reduzir em 75% em resposta à quimioterapia, mas isto não significa que os 25% restantes sejam constituídos somente por células tumorais. Como o percentual de células tumorais viáveis não pode ser facilmente medido por meio de métodos laboratoriais, tumores com um pequeno componente de células tumorais viáveis pode passar inicialmente despercebido, mas ser o responsável pela recidiva tardia da doença, ao tempo em que as suas sucessivas

duplicações levaram novamente a um volume que produza sintomas ou seja novamente detectável ao estadiamento (ver Figura 286.5).

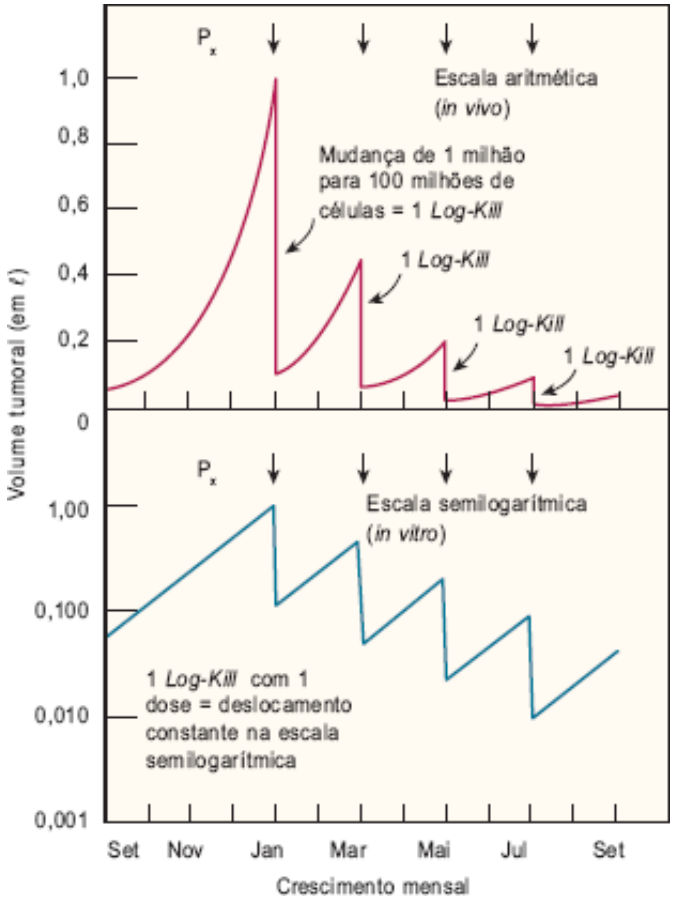

Figura 286.3 Modelo de destruição tumoral percentual em escalas aritmética e semilogarítmica.

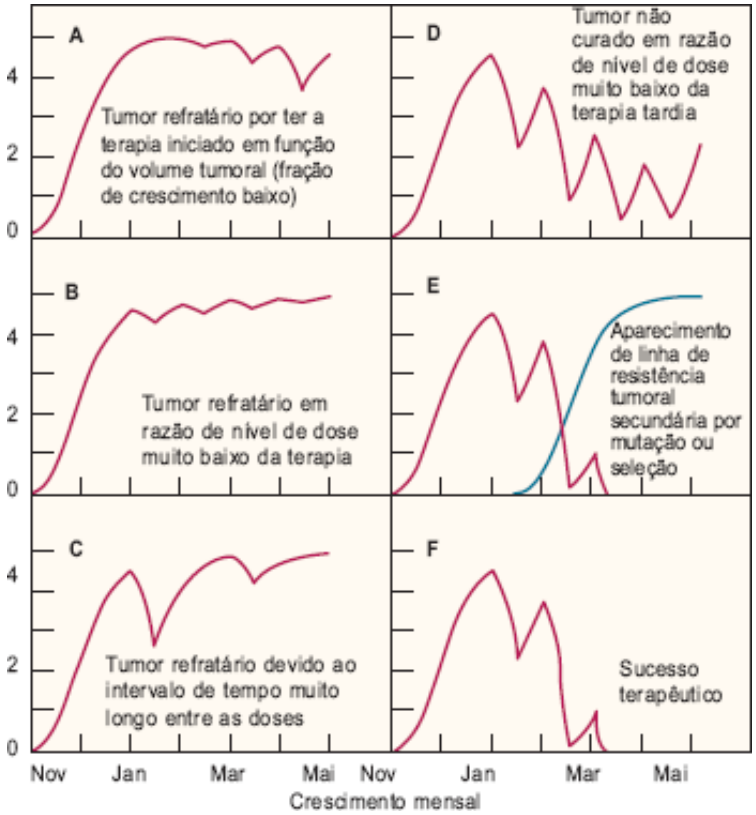

Figura 286.4 Exemplo de resposta tumoral à quimioterapia em escalas aritméticas: razões de falha e sucesso.

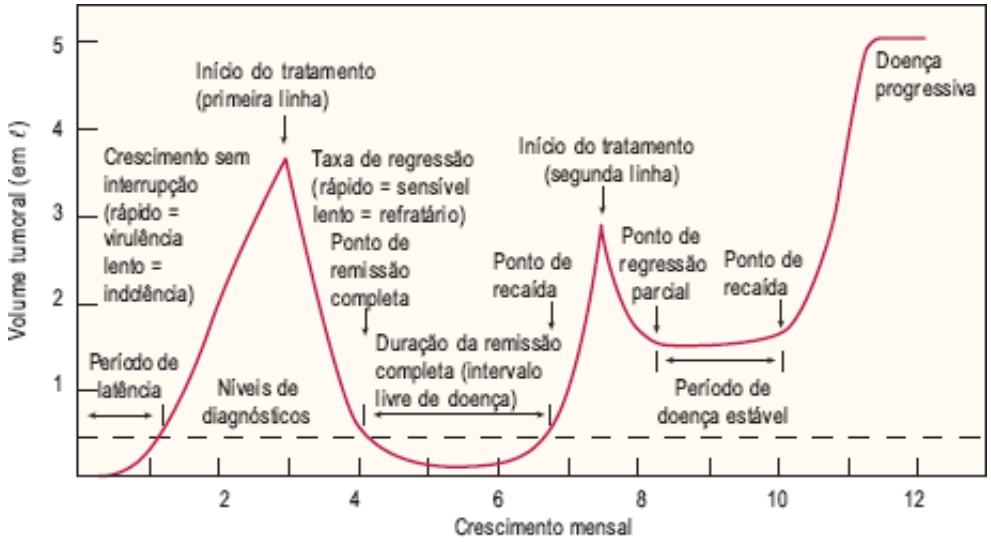

Figura 286.5 Situações clínicas hipotéticas na história natural de uma neoplasia maligna.

A remissão completa da doença significa o desaparecimento total das evidências da neoplasia. Isto pode significar a cura da doença ou uma "falsa remissão completa", que se revelará como falha após o período de tempo necessário para esta se fazer detectável clinicamente. A cura de fato será confirmada pela presença de platô na curva de sobrevida dos pacientes, que revelará que o tempo passa e o percentual de mortes não aumenta na população estudada. Esse fenômeno é observado em vários tumores curáveis com quimioterapia, como no exemplo da leucemia linfoblástica da criança (Figura 286.6). Em contraste, a incurabilidade fica aparente em tumores cujo tratamento não é capaz de produzir platô nas curvas de sobrevida ao longo do tempo, significando que sempre há perda de pacientes pela doença ao longo do período de observação.

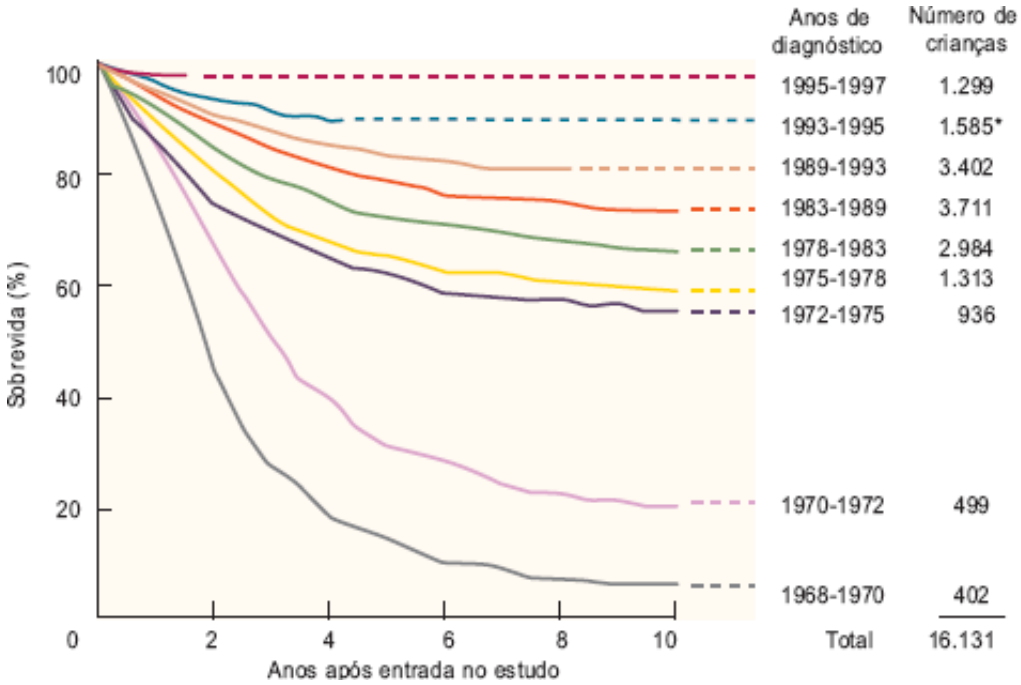

Figura 286.6 Incidência anual: sobrevida de pacientes com leucemia linfoblástica de 1968 a 1997. * = não inclui bebês.

As remissões parciais correspondem a reduções em um grande número de clones tumorais, mas com a persistência de clones tumorais resistentes. Esses clones resistentes mantêm sua atividade proliferativa, produzindo com o tempo a falha clínica. Quando a falha clínica ocorre durante ou logo após uma remissão parcial, isso sugere que exista uma predominância de clones resistentes no tumor. Em contraste, a falha tardia sugere que, mesmo com a destruição de grande parte dos clones tumorais com a quimioterapia, os clones resistentes em pequeno número continuaram proliferando ou duplicando lentamente, ou que a destruição de clones sensíveis não foi total, havendo o ressurgimento de populações tumorais a partir de alguns clones viáveis.

Relações entre número de células tumorais, resistência e curabilidade com quimioterapia

Em modelos experimentais, observa-se uma relação inversa entre o número total de células tumorais e a sua curabilidade com quimioterapia. Para um mesmo tratamento, quanto maior o inóculo de células tumorais, menor a curabilidade da neoplasia, ou seja, uma menor população tumoral parece favorecer o efeito do tratamento.

Dentre as razões que buscam explicar esse fenômeno, podem ser consideradas as seguintes:

- Quanto maior o número de células tumorais ao início do tratamento, maior a chance de que tenham surgido clones resistentes ao tratamento nessa população tumoral
- Quanto maior o volume tumoral, menor a penetração da quimioterapia nas regiões mais centrais e menos vascularizadas do tumor
- Quanto maior o tumor, menor sua fração proliferativa, ou seja, menor o número de células duplicando o seu material genético, e, por conseguinte, menor chance de serem afetadas por drogas antiproliferativas.

Essas relações dão sustentação à hipótese de que:

- Quanto mais precoce o tratamento quimioterápico, maior a chance de destruição completa dos clones tumorais
- Na existência de vários agentes quimioterápicos ativos, a sua combinação e/ou uso alternado poderiam aumentar a chance de controle de tumores de maior volume, ou seja, de maior risco quanto à presença de clones resistentes.

A seguir, estão descritas as várias estratégias de tratamento quimioterápico empregadas na prática oncológica.

Os princípios de cinética tumoral sugerem que, nos tumores sensíveis à quimioterapia, é crítico para a curabilidade que uma intensidade de dose adequada seja administrada. As reduções na intensidade de dose estão associadas a uma diminuição nas taxas de cura, mesmo quando as taxas de remissões completas são preservadas. Por exemplo, uma redução de 20% na dose de ciclofosfamida pode levar a uma perda percentual de 50% nas taxas de cura em tumores experimentais. Na prática clínica, a intensidade de cada droga de um regime pode ser calculada por sua dose em mg/m^2 por intervalos semanais (p. ex., uma dose de 90 mg/m^2 a cada 21 dias produz uma intensidade de dose de 30 mg/m^2/semana).

Tipos de tratamentos quimioterápicos

Tratamento curativo

Embasa-se na observação de que o tratamento sistêmico é capaz de produzir a remissão completa da doença, o que pode ser comprovado pelo platô na curva de sobrevida.

São exemplos o esquema BEP* em carcinoma embrionário de testículo, carcinoma da gestação (coriocarcinoma); o esquema daunomicina/vincristina/prednisona na leucemia linfoblástica da criança; o esquema ABVD* na doença de Hodgkin; e o esquema CHOP nos linfomas não Hodgkin de grau intermediário.

Tratamento adjuvante

Baseia-se no tratamento sistêmico complementar imediatamente após o tratamento locorregional da doença, visando destruir potenciais micrometástases não detectáveis pelos métodos diagnósticos convencionais. São exemplos o esquema CMF* ou AC* em câncer de mama estádio II ou o esquema 5-FU/leucovorina em câncer colorretal estádio C de Duke.

Tratamento neoadjuvante

Embasa-se no tratamento sistêmico prévio ao tratamento locorregional da doença, visando diminuir o volume do tumor e a mutilação cirúrgica, ao mesmo tempo em que se aproveita a melhor vascularização tumoral e se estima o efeito das drogas na massa tumoral. Esta estratégia também pode ser vantajosa pela exposição precoce das potenciais micrometástases ao tratamento sistêmico. São exemplos o esquema 5-FU/DDP* em câncer de pulmão não de pequenas células em estádio III ou em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado; o esquema MVAC* em câncer de bexiga localmente avançado ou o esquema 5-FU/DDP ou 5-FU/mitomicina C em câncer de canal anal; o esquema AC ou CMF* em câncer de mama EIIIA/EIIIB e câncer avançado de ovário (taxol carboplatina).

Atualmente, usa-se paclitaxel-ciclofosfamida e, após cirurgia, seis ciclos de CMF. Pode-se usar também esquema neoadjuvante com quatro ciclos de AC, cirurgia, radioterapia e quatro ciclos de paclitaxel-ciclofosfamida.

Tratamento paliativo

Embasa-se na premissa de que a neoplasia é incurável com as modalidades de tratamento disponíveis e o tratamento sistêmico pode oferecer vantagens no controle de sintomas da doença. São exemplos os esquemas CMF e AC em câncer de mama em estádio IV; o esquema DDP/taxol em câncer de pulmão não de pequenas células em estádio IV; ou o esquema com gencitabina em câncer de pâncreas em estádio IV.

Drogas quimioterápicas clássicas

Por algumas décadas, as informações científicas sobre o comportamento biológico das neoplasias se concentraram no processo de proliferação celular. Os modelos utilizados na identificação de drogas antineoplásicas embasaram-se em tumores *in vitro* ou implantados em roedores, de alta capacidade proliferativa, e as drogas de interesse, aquelas capazes de inibir o crescimento tumoral nesses modelos. Consequentemente, os agentes quimioterápicos clássicos, na sua grande maioria, inibem a mitose e a síntese de ácidos nucleicos essenciais para a duplicação celular, como está ilustrado na Figura 286.7. As principais classes de quimioterápicos englobam os antimetabólitos (p. ex., 5-FU, Ara-C, 6-MP, metotrexato), os inibidores de topoisomerase I (topotecana e irinotecano) e II (etoposida, doxorrubicina, daunorrubicina e epirrubicina), os agentes alquilantes (ciclofosfamida, bussulfano, ifosfamida, clorambucila, cisplatina, carboplatina, carmustina, lomustina) e os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina e vinorelbina).

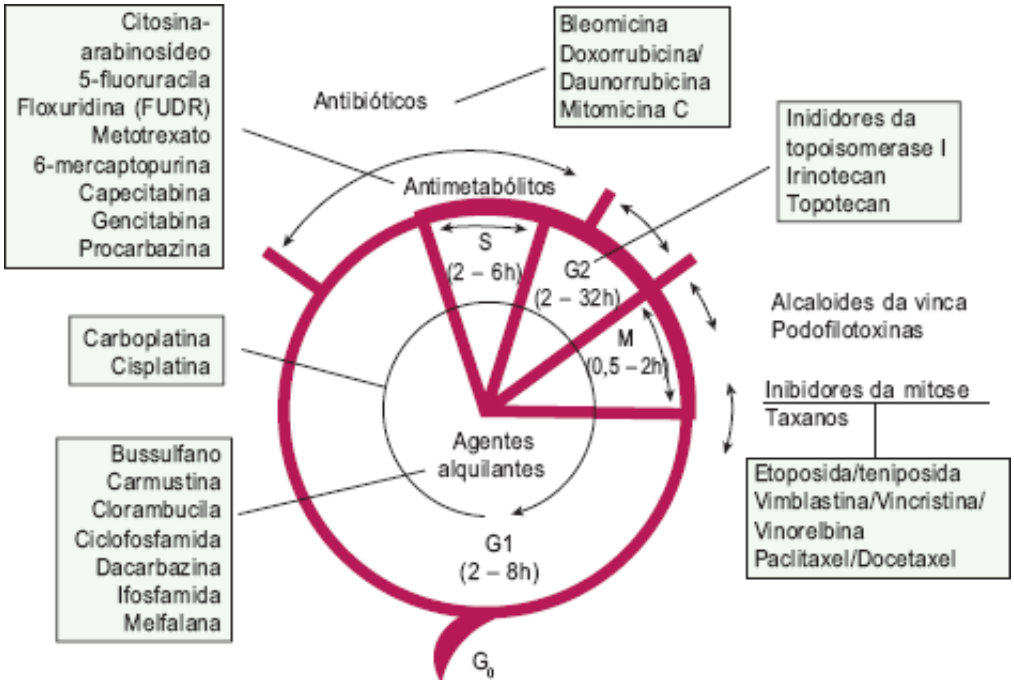

Figura 286.7 Relação entre o número de células tumorais e o diagnóstico.

Tendo em vista que as drogas quimioterápicas clássicas não possuem uma clara especificidade pelas células tumorais, seus efeitos adversos mais comuns tendem a incidir sobre os tecidos normais com alta taxa de renovação, como a medula óssea, as células de revestimento e os folículos pilosos. Daí decorre seu baixo índice terapêutico. Um resumo dos principais efeitos adversos das drogas quimioterápicas clássicas pode ser visto na Tabela 286.1.

Uso de drogas em combinações

Há determinados princípios básicos para a escolha de medicamentos para compor uma combinação. De uma forma geral, incluem-se medicamentos que tenham demonstrado eficácia quando utilizados isoladamente, com atenção especial para medicamentos que são capazes de induzir respostas completas. Além disso, o ideal é incluir medicamentos com mecanismos de ação diferentes, permitindo efeito aditivo ou mesmo sinérgico da combinação

sobre o tumor. Para permitir o uso de doses mais elevadas de cada composto, procura-se combinar medicamentos com toxicidade limitante de doses diferentes. O intervalo livre de tratamento (intervalo entre os ciclos) deve ser o mais curto possível para permitir recuperação dos tecidos normais mais sensíveis. Além disso, medicamentos com diferentes padrões conhecidos de resistência devem ser combinados, para minimizar a possibilidade de resistência cruzada. A combinação de drogas quimioterápicas já provou ser mais eficaz do que a monoterapia, em um número significativo de neoplasias de alta incidência, tanto na sobrevida geral como na sobrevida livre da doença. A seguir e na Tabela 286.1 estão exemplificados tipos de cânceres avançados de acordo com a sua sensibilidade ao tratamento quimioterápico:

- Tumores potencialmente curáveis pela quimioterapia, mesmo em casos avançados:
  - Coriocarcinoma
  - Doença de Hodgkin
  - Leucemia linfocítica aguda (em crianças e adultos)
  - Leucemia mieloide aguda
  - Linfoma de Burkitt
  - Linfoma folicular misto
  - Linfoma difuso de grandes células
  - Tumor de Wilms
  - Linfoma linfoblástico (em crianças e adultos)

Tabela 286.1 Efeitos colaterais mais importantes das drogas antineoplásicas.

Asparaginase	Náuseas e vômitos; reações de hipersensibilidade; febre; hepatotoxicidade; disfunções pancreáticas endócrina e exócrina; depressão; sonolência, fadiga, confusão e alucinações
Bleomicina	Náuseas e vômitos ocasionais; alopecia, estomatite, eritema, edema, hiperpigmentação e descamação da pele; fibrose pulmonar; febre
Bussulfano	Mielossupressão após 2 semanas do início da terapia; amenorreia; fibrose intersticial pulmonar rara; hiperpigmentação
Carmustina	Náuseas e vômitos 2 h após a terapia; hiperpigmentação da pele após contato acidental; *flush* facial e sensação de queimação no local, devido ao álcool usado para reconstituir a droga; alopecia; hepatotoxicidade é incomum, mas pode ser grave; mielossupressão tardia (3 a 6 semanas após)
Clorambucila	Amenorreia, azospermia; mielossupressão dose-limitados; náuseas e vômitos dose-limitados; náuseas e vômitos são incomuns, assim como toxicidade mucocutânea
Cisplatina	Mielossupressão leve a moderada; náuseas e vômitos extremamente intensos; nefrotoxicidade pode ocorrer, especialmente se atenção adequada não é dada à hidratação e à diurese; anafilaxia pode ocorrer após muitas doses; ototoxicidade
Ciclofosfamida	Mielossupressão dose-limitada, sendo mais intensa do 7º ao 14º dia; náuseas e vômitos são frequentes após grandes doses parenterais, podendo ocorrer tardiamente alopecia (iniciando 2 a 3 semanas após); escurecimento da pele; cistite hemorrágica ou não; amenorreia e azospermia
Citarabina	Náuseas e vômitos, mielossupressão com maior intensidade do 10º ao 14º dia; toxicidade cerebelar em geral leve e reversível; conjuntivite; diarreia; disfunção hepática transitória; estomatite; amenorreia
Dacarbazina	Mielossupressão leve a moderada; náuseas e vômitos intensos que podem durar até 12 h; lesão por extravasamento; disfunção hepática
Dactinomicina	Mielossupressão com maior intensidade do 14º ao 21º dia; náuseas e vômitos

	intensos; mucosite; eritema; hiperpigmentação e descamação da pele, os quais são potencializados por prévia radioterapia, alopecia, lesão por extravasamento
Daunorrubicina	Náuseas e vômitos; mielossupressão, especialmente do 7º ao 14º dia; alopecia, lesão local por extravasamento; insuficiência cardíaca congestiva altamente dependente da dose cumulativa, a qual não deve exceder 550 mg/m^2; urina de cor avermelhada; tromboflebite
Doxorrubicina	Náuseas e vômitos leves a moderados; mielossupressão mais intensa do 7º ao 14º dia; estomatite; alopecia; lesão por extravasamento; hiperpigmentação da pele; insuficiência cardíaca congestiva, a qual depende da dose cumulativa, que não deve ultrapassar 550 mg/m^2; urina avermelhada; tromboflebite
Etoposida	Mielossupressão, mais intensa do 7º ao 14º dia; náuseas e vômitos de média intensidade; hipotensão se a droga é administrada em menos de 30 min
Fluoruracila	Mielossupressão, mais intensa do 7º ao 14º dia; náuseas e vômitos pouco intensos; estomatite; hiperpigmentação
Hidroxiureia	Mielossupressão em altas doses; náuseas e vômitos em altas doses; rash maculopapular; disfunção hepática temporária; amenorreia e azospermia
Irinotecan	Mielossupressão; náuseas e vômitos; mucosite, alopecia; diarreia grave (necessita o uso de medicações preventivas do tipo altas doses de loperamida)
Lomustina	Mielossupressão ocorre 3 a 6 semanas após administração; náuseas e vômitos; alopecia; leve disfunção hepática
Mecloretamina	Mielossupressão especialmente do 7º ao 14º dia; náuseas e vômitos; lesão e até necrose por extravasamento; tromboflebite; amenorreia e azospermia; mucosite e alopecia
Melfalana	Mielossupressão, especialmente do 10º ao 21º dia; mucosite; amenorreia e azospermia; leucemia não linfocítica aguda, a qual é rara, mas bem documentada
6-MP	Mielossupressão leve; estomatite em altas doses; disfunção hepática
Metotrexato	Mielossupressão, com maior intensidade entre o 7º e o 14º dia; alopecia; náuseas e vômitos; estomatite; disfunção hepática; fibrose hepática em doses crônicas baixas; convulsões
Mitomicina C	Mielossupressão séria e cumulativa; náuseas e vômitos leves a moderados; estomatite; alopecia; extravasamento; toxicidade pulmonar é incomum, mas pode ser intensa
Procarbazina	Mielossupressão; náuseas e vômitos; parestesias, cefaleia, depressão, confusão, alucinações, insônia
Toptecan	Mielossupressão; mucosite; náuseas e vômitos; alopecia; diarreia
Paclitaxel	Mielossupressão moderada; mialgia; alopecia; neurotoxicidade; fenômenos alérgicos
Temozolamida	Mielossupressão grave, náuseas e vômitos
Teniposide	Alopecia
Vimblastina	Mielossupressão, mais intensa do 7º ao 10º dia; náuseas e vômitos são comuns, mas não graves; alopecia; estomatite; neurotoxicidade manifestada por constipação intestinal, íleo adinâmico, neuropatia periférica, dor abdominal
Vincristina	Mielossupressão leve; alopecia; lesão por extravasamento local; parestesias e diminuição dos reflexos tendíneos profundos

    - Neoplasia de pequenas células do pulmão
    - Neoplasia de testículo
    - Neuroblastoma
    - Neuroepitelioma periférico
    - Rabdomiossarcoma embrionário
    - Sarcoma de Ewing
- Tumores avançados responsivos à quimioterapia com impacto potencial de aumento de sobrevida:*
    - Leucemia mieloide crônica
    - Leucemia linfocítica crônica
    - Mieloma múltiplo
    - Neoplasia de bexiga
    - Neoplasia de mama
    - Neoplasia de ovário
- Tumores responsivos à quimioterapia sem impacto claro na sobrevida:
    - Neoplasia de cabeça e pescoço
    - Neoplasia de cérvice
    - Neoplasia do endométrio
    - Neoplasia de glândulas salivares
    - Neoplasia de próstata
    - Sarcomas de partes moles
- Tumores pouco sensíveis à quimioterapia em estádios avançados:
    - Melanoma maligno
    - Neoplasia colorretal
    - Neoplasia de pâncreas
    - Neoplasia de rim
    - Neoplasia de tireoide
    - Neoplasia de vulva e pênis
    - Neoplasia hepatocelular
    - Neoplasia não pequena em células do pulmão.

Ciclo celular

A proliferação e a progressão do ciclo celular estão vinculadas funcionalmente à expressão de genes associados ao controle do crescimento das células. Esses genes produzem uma série de fatores que promovem uma sinalização multidirecional entre os diversos segmentos das cascatas regulatórias da divisão celular que operam seletivamente em células e tecidos. Nos processos normais da saúde, observa-se uma integração tanto positiva quanto negativa dos sinais reguladores de crescimento, na dependência do contexto biológico em questão. Já na carcinogênese diversas mutações genéticas são responsáveis pelo rompimento do equilíbrio entre crescimento celular e apoptose.

O ciclo celular eucariótico foi descrito há mais de 40 anos. A exemplo do que ocorre nas bactérias, a proliferação celular em mamíferos requer períodos curtos para síntese do DNA (fase S) e para divisão mitótica (fase M). Há, entretanto, dois períodos mais longos, denominados G1, pós-mitótico, pré-sintético e G2, pré-mitótico. Vários experimentos comprovam a existência de mecanismos bioquímicos regulatórios do ciclo celular, associados ao controle do crescimento e da progressão do ciclo celular. O mais interessante é que esses mecanismos têm alta taxa de conservação em termos filogenéticos, estando presentes em organismos simples, como fungos e protozoários, e complexos, como anfíbios e mamíferos.

Entre esses mecanismos foram descritos pontos de restrição no ciclo celular. Os pontos de restrição do final das fases G1 e G2 são necessários para atestar a competência da célula em entrar nas fases S e M. Além disso, foram identificados pontos de checagem que controlam o ciclo por meio das fases G1 e G2, nos quais a capacidade da célula entrar em divisão é monitorada. Nesses pontos de regulação do ciclo celular, a célula decide se deve continuar o processo de proliferação, se o crescimento deve ser interrompido ou se a apoptose deve ser

desencadeada.

Estudos subsequentes demonstraram progressivamente o grau de complexidade dos mecanismos de vigilância que regem as decisões quanto à progressão do ciclo celular em um ponto de checagem. Existem inúmeros pontos de checagem durante a fase S que monitoram os eventos regulatórios associados à replicação do DNA, biossíntese de histonas e fidelidade da montagem da cromatina. A fase M (mitose) também é controlada por uma série de pontos de checagem que são responsivos a fatores bioquímicos e estruturais relativos à condensação dos cromossomos, montagem das ferramentas para mitose, alinhamento cromossômico, movimentação dos cromossomos e citocinese.

Dentre os mecanismos operantes durante o ciclo celular está a cascata de fatores regulatórios relacionados com as ciclinas. Essa cascata faz a transdução de sinais mediados por fatores de crescimento em eventos fosforilativos discretos, controlando a expressão dos genes responsáveis pelo início da proliferação e pela competência para a progressão do ciclo celular. As ciclinas dependentes de quinases (CDK) são uma família de proteínas que controla a sequência de eventos no ciclo celular, permitindo a progressão de uma fase para outra apenas quando for ativada.

Assim, para que haja divisão celular, é necessário haver fidelidade nos mecanismos que regem o metabolismo do DNA, a organização da cromatina e a produção de fatores regulatórios. As ciclinas são sintetizadas e ativadas conforme a etapa no ciclo celular e funcionam como subunidades reguladoras das CDK. As CDK por sua vez fosforilam um amplo espectro de proteínas estruturais e fatores de transcrição que controlam a progressão do ciclo celular. As ciclinas e as CDK respondem à regulação das vias de sinalização dependentes de fosforilação associadas a atividades dos genes de resposta precoce, os quais são ativados na célula após estímulo mitogênico.

A fosforilação dependente das ciclinas é ligada funcionalmente a ativação e supressão dos genes supressores de tumor *p*53 e RB, os quais medeiam eventos relacionados com a transcrição envolvidos com a passagem para a fase S do ciclo celular. Há evidências de que a atividade do complexo ciclina-CDK esteja relacionada com a parada do crescimento nos pontos de checagem de G1 e G2, quando, após dano no DNA, ocorrem processos de edição e de reparo. É nesses pontos que o processo de apoptose pode ser desencadeado como mecanismo inevitável de suicídio celular.

Durante G1 a expressão de genes associados à biossíntese de desoxinucleotídios está ativada (*i. e.*, timidina quinase, timidilato sintetase, di-hidrofolato redutase) na preparação para a síntese de DNA. Conforme as células progridem no ciclo durante G1, alguns fatores regulatórios necessários para o início da replicação do DNA são expressos e/ou ativados em sequência.

Após a estimulação das células quiescentes a proliferar, no início de G1 a expressão de genes de resposta precoce é induzida.

Na fase S, a replicação do DNA acontece ao mesmo tempo que a expressão do gene de histonas, fornecendo as proteínas cromossômicas básicas (H1, H4, H3, H2A e H2B) para empacotamento do DNA recém-replicado em moléculas de cromatina.

Durante G2 os fatores regulatórios da mitose são sintetizados. Ocorrem modificações na estrutura da cromatina para suportar a condensação dos cromossomos que ocorrerá na mitose. A mitose envolve um remodelamento sequencial da arquitetura do genoma, de uma cromatina frouxamente empacotada, para cromossomos altamente condensados, e depois, de volta para cromatina, com montagem e posterior desmontagem das ferramentas celulares necessárias para a mitose, assim como ruptura seguida de regeneração da membrana nuclear. Em seguida, ocorre uma completa modificação nos fatores intracelulares relacionados a:

- Reinício do ciclo celular, para proliferação
- Quiescência
- Diferenciação celular.

O reconhecimento da presença de deficiências em vários pontos do ciclo celular nas células malignas fez com que se pesquisassem possíveis alvos com potencialidade terapêutica. Estes alvos seriam úteis para o tratamento de neoplasias originadas em qualquer órgão. Além disso, entre os mecanismos de resistência a drogas antineoplásicas está a resistência ao desencadeamento de apoptose. Algumas vezes, as células neoplásicas não chegam a reconhecer a falta de fidelidade no DNA replicado, o que resulta em células-filhas com alterações genéticas progressivas. Outras vezes, o sistema de vigilância funciona, mas a célula falha em desencadear os mecanismos de reparo ou de apoptose, perpetuando-se o processo proliferativo de linhagens neoplásicas.

Mecanismos de resistência à quimioterapia

Apesar de a quimioterapia estar entre as opções mais eficazes de tratamento do câncer, com muita frequência o tratamento falha. Isso ocorre por inúmeras razões. Essa resistência pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é mais frequentemente causada por propriedades inerentes do tumor ou por obstáculos farmacológicos. Entre essas causas estão:

- Má absorção, interferência de fatores dietéticos
- Dosagem inadequada
- Interações medicamentosas
- Existência de santuários farmacológicos nos quais a penetração das drogas é dificultada (sistema nervoso central ou testículos) ou fatores relacionados com a cinética tumoral como:
    - Tumores grandes, com fração em crescimento reduzida
    - Tumores com áreas hipóxicas, com perfusão dificultada, e maior fração de células em G0.

Outras causas de falha são decorrentes de:

- Menor captação do medicamento pela célula tumoral
- Pouca ativação do medicamento
- Aumento do seu catabolismo
- Perda da função de genes supressores de tumor (RB, p53)
- Expressão exagerada de sinais estimuladores da proliferação celular (c-myc)
- Aumento dos níveis de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2)
- Aumento dos sinais extracelulares para sobrevivência celular (TGF-β).

A resistência adquirida, em contraste, é observada em pacientes que apresentam recidiva da doença algum tempo após um tratamento quimioterápico inicialmente bem-sucedido. Neste caso, um novo tumor surge a partir de um pequeno grupo microscópico de células resistentes que escaparam ao primeiro tratamento. Esse tumor é refratário ao regime de tratamento empregado originalmente, em função da aquisição de certas propriedades pela nova população de células tumorais. Trata-se do crescimento de uma pequena população de células mutantes dentro do tumor, preexistentes, resistentes às drogas utilizadas no tratamento. Vários mecanismos de resistência a drogas já foram descritos (Tabela 286.2). Entre eles estão:

- Reconhecimento dos fatores genéticos relacionados com a progressão da neoplasia tem relação direta com as causas subjacentes de resistência intrínseca aos medicamentos

Tabela 286.2 Mecanismos de resistência a drogas quimioterápicas.

Mecanismo	Agente antineoplásico
Aumento do efluxo de medicamentos (MRD)	Doxorrubicina, alcaloides da vinca, etoposida, paclitaxel
Diminuição do influxo de medicamentos	Mostarda nitrogenada, metotrexato
Diminuição da ativação da droga	5-fluoruracila, citosina arabinosídeo, 6-mercaptopurina
Aumento do reparo do DNA	Cisplatina
Diminuição da ligação da droga ao seu alvo por excesso de substratos naturais	5-fluoruracila
Amplificação genética	Metotrexato (di-hidrofolatorredutase), 5-fluoruracila (timidilato sintase), doxorrubicina (glicoproteína P – Pgp)

- A frequência com que essas células resistentes a medicamentos específicos podem surgir em um tumor poderá

depender de uma série de fatores, entre os quais, o grau de aneuploidia tumoral e a instabilidade relativa do genoma das células tumorais

- O aparecimento de células resistentes a drogas varia de 1 em 10^4 a 1 em 10^6 divisões celulares em uma população de células tumorais.

Uma vez que os tumores humanos são difíceis de diagnosticar em quantidades inferiores a 10^9 células, isso significa que já ocorreu um grande número de divisões celulares ao diagnóstico, havendo grande heterogeneidade mesmo nessas fases ditas *mais iniciais* da doença (Figura 286.8).

Agentes anticâncer mais seletivos

Há várias décadas existem observações que sugerem vantagens no índice terapêutico mediante abordagens anticâncer com um caráter mais seletivo. Talvez o melhor exemplo histórico seja a introdução de tratamentos de base hormonal em pacientes com câncer de mama e próstata. Nesses pacientes, observaram-se respostas tumorais significativas, com ganhos indiscutíveis na qualidade de vida, pelo uso de manipulações de base hormonal em pacientes selecionados.

Em muitos desses pacientes, os tumores podem abrigar clones neoplásicos dependentes de estimulação hormonal para o seu crescimento e sobrevivência. Por exemplo, nas células de câncer de mama estrógeno e/ou progesterona-dependentes, a supressão do estímulo mediado por esses hormônios, mediante inibição de suas vias de estimulação, pode produzir efeitos terapêuticos significativos e à custa de baixa toxicidade.

O mesmo fenômeno pode ser observado com a supressão do efeito androgênico em tumores de próstata testosterona-dependentes. De modo que há um forte precedente quanto às potenciais vantagens terapêuticas e maior especificidade dos tratamentos com base nas características biológicas do tumor.

Avanços na biologia molecular das neoplasias

Nos últimos 20 anos, várias propriedades fundamentais das neoplasias foram mais bem caracterizadas, como, por exemplo, a produção de fatores de crescimento e fatores angiogênicos, os defeitos nos mecanismos de apoptose e de diferenciação celular, as moléculas de sinalização e proteínas do ciclo celular, entre outras, como se observa a seguir:

- Principais características do câncer
  - Autossuficiência em fatores de crescimento
  - Inibição de fatores antiproliferativos
  - Inibição da diferenciação
  - Angiogênese tumoral
  - Alteração da sinalização intracelular
- Defeitos na vigilância imunológica.

Essas propriedades estão sendo alvo de uma série de intervenções terapêuticas experimentais, potencialmente mais seletivas, ou seja, dirigidas mais especificamente ao processo neoplásico e menos aos tecidos normais do organismo. As inovações tecnológicas, como a química combinatória, têm proporcionado o estudo *in vitro* de milhares de estruturas singulares para rastreamento de inibidores. Também moléculas estão sendo otimizadas para outras propriedades, como maior especificidade ou biodisponibilidade. As características desejáveis dessas novas drogas anticâncer são estabilidade metabólica, meia-vida longa, boa absorção via oral (VO), perfil de toxicidade favorável em doses biologicamente efetivas, com efeitos limitados na medula óssea e epitélio intestinal.

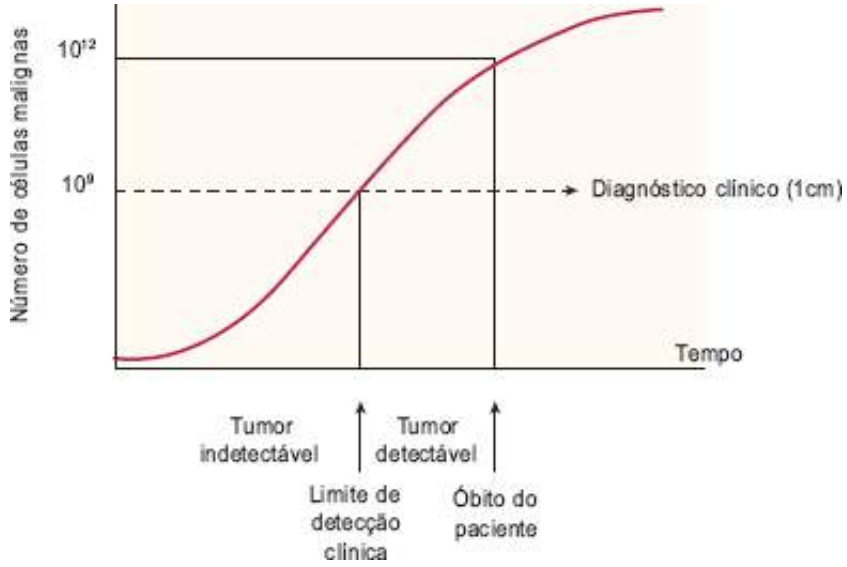

Figura 286.8 Relação entre o número de células tumorais e a detecção da doença.

Alguns compostos com tais características desejáveis já fazem parte de nossa realidade. O medicamento Glivec® (STI-571), um inibidor específico de tirosinoquinase, com alta afinidade para BCR-ABL, c-KIT e fator de crescimento derivado de plaquetas, apresenta efeito antitumoral pronunciado em leucemia mieloide crônica e neoplasias gastrintestinais de origem estromal (GIST). Inibidores de múltiplas quinases, envolvendo a via de sinalizacao pelo VEGF, têm tido atividade significativa em pacientes com neoplasias de rim e carcinoma hepatocelular (p. ex., sunitinibe e sorafenibe). Outros inibidores de quinases já aprovadas para uso clínico são o erlotinibe e o gefitinibe, os quais bloqueiam a sinalizacão pela via de estimulação através do fator de crescimento epidérmico (EGFR), nos casos de adenocarcinomas de pulmão com a presença de mutacões ativadoras de EGFR; ou o crizotinibe nos casos da presenca de mutações no gene ALK. O anticorpo antirreceptor do EGRF cetuximabe (Erbitux®) pode ser utilizado em pacientes com câncer de cólon na ausência de mutação do gene Ras. Os anticorpos monoclonais anti-CD20 e anti-CD33 são ativos em linfomas e leucemias, respectivamente. O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo que tem como alvo o receptor do fator de crescimento HER-2, sendo utilizado no tratamento do câncer de mama. O anticorpo anti-VEGF (bevacizumabe) pode ser utilizado em pacientes com câncer de cólon, pulmão, rim ou gliomas. Mais recentemente, imunoconjugados, combinando um anticorpo específico a uma toxina ou quimioterápico, têm sido desenvolvidos, alguns com resultados clínicos promissores na doença de Hodgkin, certos tipos de linfomas e mais recentemente em câncer de mama HER-2-positivo. Esses são alguns exemplos dessa nova geração de medicamentos mais seletivos e de alta eficácia.

*ABVD = adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vimblastina e dacarbazina; AC = adriamicina e ciclofosfamida; BEP = bleomicina, etoposida, cisplatina, CHOP = ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorrubicina), vincristina (Oncovin®) e prednisona; CMF = ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila; 5-FU/DDP = 5-fluoruracila e cisplatina (diaminodicloreto de platina); MVAC = metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina.

*Acrescentar os tumores listados na Tabela 286.2, quando sensíveis, mas sem obtenção da cura.

Capítulo 287

Emergências Oncológicas em Unidade de Terapia Intensiva

Reinaldo Ilha de Vilhena e Orlando Luís de Andrade Santarém

Introdução

As doenças oncológicas tiveram nos últimos anos avanços significativos, tanto na avaliação da possibilidade de cura, quanto na melhora da sobrevida dos pacientes. Levando-se em consideração tal fato, é de extrema importância o conhecimento das emergências oncológicas e seus respectivos tratamentos.

De maneira mais simplista, podem-se dividir as emergências oncológicas em:

- Acometimento cardíaco
- Processos infecciosos
- Acometimento neurológico
- Alterações metabólicas
- Alterações hematológicas
- Alterações respiratórias.

Acometimento cardíaco

Tamponamento cardíaco

Por definição, é o acúmulo de líquido entre o pericárdio visceral e o parietal, o que aumenta a pressão intrapericárdica, acarretando diminuição do enchimento atrial direito com consequente queda do débito cardíaco. O pericárdio apresenta várias funções, entre as quais podem ser citadas:

- Diminuir o atrito entre o coração e os demais órgãos vizinhos, notadamente diminuindo o impacto mecânico dos movimentos do coração sobre os pulmões
- Manter o coração e os grandes vasos da base em sua posição dentro do mediastino, impedindo grandes deslocamentos cardíacos, assim como angulações dos vasos da base que poderiam dificultar a circulação de retorno ao coração
- Facilitar o enchimento ventricular
- Proteção contra agentes infecciosos.

Existem alguns fatores que são responsáveis pelos derrames pericárdicos exercerem efeitos deletérios à função ventricular. O mais importante é a velocidade com que o líquido se forma. Pequenos volumes com acúmulo rápido podem levar ao quadro de tamponamento, enquanto volumes maiores, até 2.000 mℓ, podem não levar de imediato à disfunção da função ventricular. Tal fato decorre de distensibilidade do pericárdio parietal, o qual se adapta ao aumento de volume. Se tal expansão for muito rápida, não haverá tempo para tal adaptação, ocorrendo alteração do enchimento atrial e consequente diminuição do débito cardíaco.

Os derrames pericárdicos podem ser originados por doenças neoplásicas primárias do pericárdio ou secundárias, metástases a distância. Em relação aos primários, pode-se citar o mesotelioma pericárdico, que pode ser responsável pelo acúmulo rápido de líquido e consequente tamponamento. As causas mais comuns de acometimento pericárdico por doenças neoplásicas são metástases de tumores de pulmão, mamas, leucemias, doença de Hodgkin e

não Hodgkin, melanomas e sarcomas.

Com o desenvolvimento de novas técnicas de tratamento de tumores, a radioterapia apresenta-se como nova causa de acometimento pericárdico. Tal acometimento pode se apresentar de forma aguda ou crônica e a média de aparecimento dos sinais é de aproximadamente 1 ano. A forma aguda apresenta processo inflamatório do pericárdio com formação de líquido, que é autolimitado, não levando, na maior parte dos casos, ao tamponamento pericárdico. Nas formas crônicas, o processo fibrótico do pericárdio e a formação de volume podem levar ao quadro de tamponamento.

Manifestações clínicas

Os pacientes podem se apresentar pálidos, cianóticos, confusos ou inconscientes, com distensão jugular, pulso paradoxal, dispneia, tosse e hipotensão arterial sistólica. O sinal de Kussmaul, que consiste em abafamento de bulhas cardíacas, aumento da silhueta cardíaca à radiografia, taquicardia e pulso paradoxal, é um achado clínico muito comum na evolução do tamponamento.

Diagnóstico

Eletrocardiograma

Normalmente apresenta complexos de baixa voltagem, taquicardia sinusal e elevação do segmento ST em várias derivações. A alternância elétrica é considerada, por alguns, como sinal patognomônico da doença. Aproximadamente dois terços dos pacientes com tamponamento cardíaco apresentam pulso alternante.

Imagem

A radiografia de tórax apresenta alargamento da silhueta cardíaca, normalmente com campos pulmonares normais. Importante ressaltar que a radiografia de tórax normal não afasta o diagnóstico da patologia.

O ecocardiograma é sem dúvida o melhor método diagnóstico, pois é de fácil execução, não invasivo, pode ser realizado à beira do leito, proporciona boa visibilidade do pericárdio e apresenta a função ventricular de forma dinâmica.

A tomografia computadorizada de tórax também tem grande importância na identificação de derrame pericárdico.

Tratamento

A primeira conduta frente ao tamponamento pericárdico é a retirada de líquido do saco pericárdico por pericardiocentese. A retirada de pequenos volumes, aproximadamente 40 a 50 mℓ, pode recuperar a função cardíaca, dando tempo para intervenções mais específicas. Como os derrames pericárdicos tumorais têm características de se refazerem rapidamente, aproximadamente em 24 h, é necessário que outras condutas de caráter mais definitivo sejam adotadas sem demora. Nesse tópico, pode-se citar a realização de janela pericárdica para drenagem contínua, radioterapia, quimioterapia intrapericárdica e pericardiectomia.

Síndrome da veia cava superior

A síndrome da veia cava superior (SVCS) é uma obstrução ao fluxo de sangue na veia cava superior, com consequente comprometimento do retorno venoso dos membros inferiores, parede do tórax e cabeça, o que determina os sinais e sintomas da doença. O processo pode ser agudo ou subagudo, causado por compressão extrínseca, infiltração tumoral ou trombose. Em aproximadamente 95% dos casos, está associada a neoplasias, com predomínio do linfoma e dos carcinomas pulmonares espinocelular e de pequenas células.

Dentre as causas benignas, o aneurisma de aorta torácico é o mais frequente.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos são caracterizados por hipertensão venosa na área de drenagem da veia cava superior, variando de acordo com o grau de obstrução, podendo ocorrer edema periorbital, sufusão conjuntival, edema facial, que é mais evidente nas primeiras horas da manhã. Com a evolução e consequente aumento da pressão venosa local,

ocorrem estase jugular, edema facial e de tronco, face pletórica, taquipneia, edema de membros superiores e cianose.

Nos casos graves o paciente pode apresentar cefaleia, visão turva, alteração do estado mental, coma, papiledema, convulsões, hemorragia cerebral e morte.

Pode haver *shunt* portocaval provocando hipertensão portal, que propicia o aparecimento de varizes de esôfago de veias colaterais tortuosas no tórax e abdome.

Diagnóstico

Procedimentos diagnósticos invasivos, como a broncoscopia, mediastinoscopia, biopsia de linfonodos torácicos e toracotomia, são utilizados para diagnóstico e avaliação da extensão da doença.

A radiografia de tórax pode revelar adenopatia peri-hilar ou lesão pulmonar em 10% dos casos. Pode haver derrame pleural, que é mais frequente à direita.

A venografia é relativamente contraindicada, em razão das complicações hemorrágicas.

A ressonância nuclear magnética mostra ausência de fluxo no interior da veia.

Tratamento

Medidas para alívio temporário dos sintomas devem ser imediatamente instituídas:

- Decúbito elevado: uso de diuréticos, que deve ser parcimonioso para não provocar hipovolemia, com consequente diminuição do retorno venoso e falência circulatória. Os corticosteroides possuem efeito limitado, devendo ser usados se houver comprometimento respiratório
- A radioterapia é a principal forma de tratamento. Em casos graves, pode ser realizada mesmo sem diagnóstico etiológico
- A quimioterapia é utilizada principalmente nos casos de linfoma ou carcinoma pulmonar de pequenas células
- A persistência dos sintomas sugere trombose venosa
- A terapêutica cirúrgica consiste na colocação de um *stent* transluminal percutâneo com restabelecimento do fluxo venoso.

Alterações metabólicas

Hipercalcemia

A hipercalcemia ocorre entre 20 e 40% dos pacientes portadores de neoplasias, estando associada a tumores sólidos ou doenças hematológicas. Dos tumores sólidos o que está mais associado é o de células escamosas, enquanto do ponto de vista hematológico podem-se citar o mieloma múltiplo e as leucemias.

A hipercalcemia de origem neoplásica tem como possíveis causas a invasão óssea ou a produção de fatores humorais, principalmente hormônio paratireóideo-*like* e prostaglandinas. Não é necessário o acometimento ósseo para evolução da hipercalcemia, fato que vai de encontro aos dados da literatura, os quais identificam alta incidência de hipercalcemia em pacientes portadores de tumores de células escamosas, tendo esse tumor um pequeno acometimento ósseo. Em contrapartida, tumores pulmonares de pequenas células acometem a parte óssea em 20 a 50% dos casos e raramente apresentam hipercalcemia.

Manifestações clínicas

Letargia, diminuição dos reflexos tendíneos, confusão, coma, constipação intestinal, náuseas, vômitos, diminuição do complexo QT e onda T alargada, são os principais sintomas e sinais da hipercalcemia.

Diagnóstico

O diagnóstico é obtido a partir da dosagem sérica do cálcio. Observar que o cálcio total leva em consideração os níveis de albumina plasmática, não sendo portanto o melhor parâmetro. O resultado que melhor expressa alterações dos níveis de cálcio é a dosagem do cálcio iônico.

Tratamento

O tratamento embasa-se na redução ou eliminação tumoral, aumento do *clearance* renal para o cálcio ou inibição da reabsorção óssea. Evitar medidas que aumentam o cálcio sérico, como o uso de vitaminas A e D, e diuréticos tiazídicos. Prevenir a obstipação intestinal.

A primeira conduta terapêutica consiste na reposição volêmica vigorosa com fluidos isotônicos; sua efetividade isolada é de aproximadamente 30% dos casos. O uso de diuréticos de alça pode ser útil, pois aumenta a eliminação do cálcio pelos rins. Importante ressaltar que tal medida pode aumentar o quadro de desidratação, prejudicando o estado hemodinâmico.

O pamidronato dissódico é um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos, sendo utilizado na dose de 60 mg por 4 h, para níveis de cálcio menores que 13,5 mg/dℓ e 90 mg por 4 h, quando os níveis forem superiores a 13,5 mg/dℓ. Ressalta-se que os níveis de cálcio começam a diminuir após 24 a 48 h, com tendência à normalização dentro de 3 a 5 dias. O uso do pamidronato é contraindicado nos casos de insuficiência renal, salvo se a causa da insuficiência for a hipercalcemia.

Normalmente, os pacientes em uso dessa droga apresentam quadro febril passageiro.

A calcitonina faz parte do arsenal terapêutico, tendo como mecanismo principal impedir a reabsorção óssea. Sua ação se faz presente em até 24 h, tendo porém a possibilidade de taquifilaxia. Doses de 3 a 6 U/kg por via intravenosa (IV), ou 100 a 400 U por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC).

A mitramicina, um quimioterápico que diminui os níveis de osteoclastos com consequente controle da hipercalcemia, é aplicada na dose de 25 g/kg IV, levando ao declínio dos níveis de cálcio em aproximadamente 4 ou 5 dias. Tem toxicidade renal, hepática e sobre a medula óssea, podendo levar à imunossupressão. Esta droga não está disponível no Brasil.

Os corticoides têm ação dentro de dias ou semanas, estando mais indicados em casos de controle a longo prazo. Estes têm maior indicação nos casos de câncer de mama, mieloma e linfoma.

O uso de fosfato intravenoso, o qual diminui rapidamente os níveis de cálcio sérico, está fora do arsenal de tratamento da hipercalcemia. Tal fato se deve às complicações inerentes ao tratamento, tais como: hipotensão, insuficiência renal e morte.

Hiperuricemia

A hiperuricemia é causada pelo aumento da produção de ácido úrico ou pela diminuição de sua excreção. O aumento de sua produção tem como base a rápida dissolução dos tecidos neoplásicos após quimioterapia ou radioterapia, principalmente em linfomas, leucemias e mieloma múltiplo. O aumento dos níveis de ácido úrico proporciona a precipitação de cristais no túbulo distal, levando ao quadro de insuficiência renal aguda. Quadros de oligúria após quimioterapia ou radioterapia sugerem a presença de aumento de ácido úrico e estão associados a quadros de insuficiência renal aguda.

Manifestações clínicas

A hiperuricemia pode ocorrer com ou sem sinais clínicos. Os principais sintomas são náuseas, vômitos, letargia e oligúria, sendo a insuficiência renal uma complicação muito comum.

Tratamento

O ponto fundamental do tratamento é a prevenção. Pacientes com risco aumentado de hiperuricemia são aqueles que serão submetidos a quimioterapia e radioterapia, devendo ser tratados precocemente com alopurinol, 300 mg, 1 vez/dia, com início 2 dias antes do procedimento, associado à hidratação com solução isotônica. Se após os ciclos de quimioterapia os níveis de ácido úrico se apresentarem aumentados, dever-se-á introduzir furosemida associada à alcalinização da urina e hidratação rigorosa, na intenção de se evitar obstrução renal.

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético

A síndrome pode ser causada por neoplasias ou outras doenças ou drogas não relacionadas com tumores. Entre as diversas doenças, podem-se citar: acidente vascular cerebral, tuberculose, pneumonia, abscesso pulmonar. Em

relação às drogas: opioides, tiazídicos clorpropamina, ciclofosfamida e vincristina.

A síndrome é ocasionada por liberação de um fator humoral que, no caso, é secretado por tumores. Com essa liberação há aumento dos níveis de vasopressina, que é responsável pela reabsorção de água, tendo ao mesmo tempo reabsorção de sódio diminuída. Por esse fato, ocorrem hiponatremia dilucional e aumento do sódio urinário. Esse aumento da volemia distende a parede atrial ocasionando a liberação de fator atrial antidiurético. Importante ressaltar que a síndrome é ocasionada pelo aumento da vasopressina e da infusão de líquidos, comum na unidade de terapia intensiva (UTI).

Manifestações clínicas

Os sintomas dependem do tempo de instalação da hiponatremia. Os pacientes podem apresentar anorexia, náuseas e mialgias. Quando os níveis atingem valores menores que 120 mEq/ℓ advém quadro neurológico, que vai de confusão até coma.

Diagnóstico

Pacientes com hiponatremia e euvolêmicos, apresentando quadro tumoral, principalmente aqueles relacionados com o pulmão e sistema nervoso central, devem ter o diagnóstico de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) aventada. Há aumento do sódio urinário > 40 mEq/ℓ e sódio plasmático abaixo de 135 mEq/ℓ.

Tratamento

O fundamento do tratamento é a correção da causa básica. No caso específico de tumores é a utilização de quimioterapia ou radioterapia. Caso a hiponatremia seja importante, adota-se restrição hídrica de 1.000 mℓ/dia. Nos casos em que os níveis de sódio sejam menores que 120 mEq/ℓ e o nível de consciência esteja muito rebaixado, adota-se o uso de solução hipertônica a 3% associada ao uso de furosemida. Importante ressaltar que a correção dos níveis de sódio deve ser lenta e paulatina, não devendo aumentar os níveis até 130 mEq/ℓ antes de 48 h, pois há risco de mielinólise pontina. Nesses casos, pode ser utilizada a demeclociclina, droga do grupo das tetraciclinas que tem capacidade de induzir o diabetes insípido nefrogênico. Esta droga não está liberada no Brasil.

Acometimento neurológico

Ocorre em cerca de 15 a 20% dos pacientes com câncer. As principais emergências deste tipo são:

- Herniação cerebral
- Convulsões
- Compressão do canal medular
- Infecções do sistema nervoso central
- Encefalopatias metabólica e tóxica.

Herniação cerebral

Ocorre quando há aumento da pressão intracraniana (PIC), ocasionado por processos expansivos primários ou metastáticos do sistema nervoso central (sendo os de pulmão, mama, rins, cólon, testículo, útero e melanoma os mais frequentes tumores metastáticos); ou ainda por hemorragia tumoral.

Quadro clínico

De acordo com a área herniada, três síndromes clínicas são descritas:

- Síndrome uncal: ocasionada por massa em lobo temporal, com compressão do mesencéfalo. Manifesta-se com rápida perda da consciência, midríase unilateral e hemiparesia ipsilateral
- Síndrome central: ocorre movimentação do diencéfalo. Manifesta-se com lenta deterioração do nível de consciência e cefaleia que, se não tratada a tempo, evolui para alteração do padrão respiratório, com respiração de Cheyne-Stokes, miose com arreatividade pupilar

- Síndrome tonsilar: ocasionada por massa em fossa posterior, deslocando as amígdalas cerebelares. Manifesta-se com cefaleia occipital, vômitos, soluços, rápida deterioração mental e do padrão respiratório.

Tratamento

Os principais procedimentos são:

- Intubação orotraqueal imediata, com leve hiperventilação, a fim de manter a PCO_2 entre 25 e 30 mmHg, para produzir vasoconstrição cerebral e baixar a PIC em até 50%, evitar hiperventilação exagerada, pois níveis muito baixos de PCO_2 causam isquemia encefálica
- Manitol na dose de 0,5 a 1 g/kg de peso, intravascular, sendo esta dose repetida a cada 4 ou 6 h
- Dexametasona, na dose de 12 a 24 mg, intravascular, para diminuir o edema cerebral em pacientes com tumores do sistema nervoso central, entretanto, não mostra bons resultados nos casos graves
- Cirurgia para retirada do tumor ou drenagem cirúrgica de hematomas e de hidrocefalia, logo que possível
- Quimioterapia e radioterapia para tratamento das metástases
- Antibioticoterapia para os abscessos
- Monitoramento em unidade de terapia intensiva até a estabilização do quadro.

Convulsões

- Devem ser prontamente controladas a fim de prevenir lesão cerebral, aumento da PIC e broncoaspiração do conteúdo gástrico. Elas produzem aumento do metabolismo cerebral por aumentar o fluxo sanguíneo, o que pode gerar aumento da PIC.
- Podem ser ocasionadas por metástases cerebrais, distúrbios tóxicos ou metabólicos (hiponatremia, uremia) problemas vasculares (especialmente hemorragias intracerebrais e hematoma subdural) e infecções.
- Devem ser solicitados exames laboratoriais, como hemograma, dosagem de eletrólitos, glicemia, ureia sérica, cálcio iônico e magnésio, provas de função hepática, gasometria arterial, coagulograma e culturas apropriadas, além de tomografia computadorizada de crânio e punção lombar, quando necessário.

Tratamento

Varia de acordo com a causa específica (como, por exemplo, distúrbios metabólicos que devem ser corrigidos) e o estado clínico do paciente. Deve ser instituído um tratamento específico para a neoplasia. Manter as vias respiratórias pérvias.

Infecções do sistema nervoso central

Os pacientes oncológicos são mais suscetíveis a infecções em decorrência de imunodepressão secundária a tratamentos, como quimioterapia, corticoterapia, radioterapia e esplenectomia.

Ocorrem principalmente em pacientes com leucemia, linfoma ou câncer de cabeça e pescoço, sendo resultantes de fístulas ou invasão tumoral ao sistema nervoso central. Manifestam-se sob a forma de meningite, abscesso cerebral e encefalite.

Meningite

O quadro clínico resume-se a febre, cefaleia, alteração do estado mental; meningismo pode estar ausente. O diagnóstico é realizado por tomografia computadorizada de crânio; punção lombar, com contagens total e diferencial de células, cultura com antibiograma para fungos e bactérias, dosagem de glicose e proteínas, dosagem de antígenos e citologia oncótica. A ausência de leucócitos não afasta meningite, especialmente em pacientes neutropênicos.

Abscesso cerebral

O quadro clínico é aumento da PIC, com cefaleia, vômito, papiledema e hipertermia. O diagnóstico é por tomografia computadorizada de crânio; no início, mostra a presença de massa bem definida, com baixa densidade na região central. Com a evolução do abscesso, visualiza-se claramente um halo de contraste. Pode ser evidenciado

edema e efeito de massa. A punção lombar não é indicada, pois não é útil ao diagnóstico, podendo ainda precipitar herniação central. O tratamento inclui altas doses de antibiótico e controle da PIC.

Encefalite

É rara em pacientes com câncer. Frequentemente é provocada pelo herpes-vírus zóster e *Toxoplasma gondii*.

O quadro clínico é semelhante ao da meningite. A tomografia computadorizada de crânio é normal, ou mostra edema generalizado.

Encefalopatia

A encefalopatia tóxica ou metabólica sempre deve ser investigada em pacientes oncológicos que apresentem alteração aguda ou subaguda do estado mental sem febre ou dor de cabeça.

O quadro clínico resume-se aos seguintes sintomas:

- Confusão mental
- Alteração comportamental
- Diminuição do nível de consciência
- A instalação dos sintomas pode ser aguda ou insidiosa
- A encefalopatia pode resultar do uso de drogas quimioterápicas e narcóticas, além de condições nutricionais anormais.

O tratamento é específico para a causa encontrada.

Alterações hematológicas

Coagulação intravascular disseminada

A coagulação intravascular disseminada é a principal coagulopatia encontrada em pacientes com câncer. É mais comumente associada a melanoma, leucemia mieloide aguda, em especial o subtipo promielocítico; e adenocarcinomas mucoprodutores.

A coagulação intravascular disseminada decorre de ativação geral do sistema de coagulação, com formação de pequenos trombos, resultando no consumo de plaquetas e fatores de coagulação, o que determina a fase hemorrágica da doença. Pró-coagulantes induzem a fase trombótica, que produz isquemia e dano tecidual.

Quadro clínico

Os pacientes podem apresentar eventos hemorrágicos ou trombóticos, sendo estes menos frequentes, podendo ser vistos apenas quando houver obstrução ao fluxo sanguíneo.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais são:

- Aumento do tempo de protrombina
- Aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada
- Aumento do tempo de trombina
- Plaquetopenia
- Aumento dos produtos de degradação da fibrina (dímero D)
- Presença de esquizócitos no sangue periférico
- Em uma fase crônica, as anormalidades laboratoriais podem ser discretas.

Tratamento

É essencial o controle da neoplasia de base, desde que possível.

O uso de heparina é controverso, mas geralmente é feito em pacientes com predomínio dos fenômenos trombóticos.

Para estabilização do quadro, são utilizados derivados sanguíneos: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, crioprecipitado e plasma fresco congelado.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome ocorre mais comumente entre o primeiro e o quinto dia pós-quimioterapia ou radioterapia, principalmente em tumores de crescimento rápido e altamente sensíveis ao tratamento quimioterápico. Normalmente, observa-se tal síndrome após quimioterapia em leucemias e linfomas, particularmente o de Burkitt.

Há aumento do risco da lise tumoral quando da presença de tumores sólidos associados a hiperuricemia ou insuficiência renal.

Pacientes com lise tumoral apresentam alterações metabólicas, tais como: hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia. Esta última é a principal responsável pela insuficiência renal, comumente encontrada na síndrome.

Tratamento

A base do tratamento é preventiva. Em pacientes com maior chance de desenvolver a síndrome devem ser monitorados os níveis de potássio e ácido úrico antes da intervenção com quimioterápicos. Deve-se associar alopurinol, 300 mg/dia, 2 dias antes do procedimento e aumentar a hidratação, em média 1 a 2 mℓ/kg/h. Após a instalação da síndrome, o tratamento embasa-se no controle dos níveis de potássio e ácido úrico, sendo a hemodiálise uma opção.

Processos infecciosos

Os quadros infecciosos são muito comuns, pois os pacientes com neoplasia apresentam diminuição da imunidade, associada ao uso de quimioterápicos. Esses processos infecciosos podem se manifestar após ciclos de quimioterapia ou procedimentos cirúrgicos. Os locais mais comuns de infecção são: pulmões, urina e cateteres.

Diagnóstico

Identificação de foco infeccioso, alterações da leucometria e culturas, associadas ou não às alterações sistêmicas, como alterações da temperatura, taquicardia e taquipneia.

Tratamento

A base do tratamento é o controle do processo infeccioso mediante a utilização de antibióticos apropriados.

Nos casos de choque séptico, a utilização de monitoramento invasivo é de grande utilidade, uma vez que facilita a infusão de grandes volumes, auxilia na dosagem de drogas vasoativas e monitora vários parâmetros hemodinâmicos que são essenciais para o suprimento adequado de nutrientes para a célula.

Alterações respiratórias

As emergências respiratórias em oncologia são de grande prevalência, instalam-se de forma insidiosa, com contínua progressão, precipitando um quadro de franca insuficiência respiratória e morte, se não corrigida a tempo.

Manifestam-se sob a forma de:

- Obstrução tumoral das vias respiratórias
- Linfangite carcinomatosa
- Leucostase pulmonar.

Obstrução tumoral das vias respiratórias

Geralmente é ocasionada por tumor primário pulmonar ou de cabeça e pescoço; mais raramente pode ser ocasionada por metástases endobrônquicas.

O quadro clínico resume-se a dispneia inspiratória, tosse, hemoptise e agitação psicomotora.

O tratamento consiste em:

- Traqueostomia de urgência está indicada em obstruções de vias respiratórias altas
- Braquiterapia aplicada por via endobrônquica, a partir de um cateter locado por broncoscopia, é a terapia de escolha para massa tumoral intraluminal
- Radioterapia convencional (externa) deve ser usada nos casos de obstrução brônquica ou por compressões extrínsecas.

Linfangite carcinomatosa

É um quadro de grande gravidade, que ocorre por comprometimento dos vasos linfáticos pulmonares. Ocorre geralmente em pacientes com carcinoma de mama, pulmão, próstata, pâncreas e estômago.

O quadro clínico apresenta dispneia aos mínimos esforços, tosse intensa improdutiva.

O diagnóstico inclui:

- Radiografia de tórax, que pode ser normal ou apresentar infiltrado intersticial difuso
- Gasometria arterial acusa hipoxemia importante
- Broncoscopia com biopsia transbrônquica faz o diagnóstico.

O tratamento é realizado com suporte ventilatório em unidade de terapia intensiva, dexametasona em doses elevadas e quimioterapia específica para o tumor.

Leucostase pulmonar

Ocorre em pacientes com neoplasia de sistema hematopoético, em que existe um grande número de células imaturas circulantes, causando dificuldade de fluxo sanguíneo capilar e aumento da pressão local, o que ocorre principalmente nos pulmões e no cérebro.

O quadro clínico inclui dispneia; hipoxemia; confusão mental; tontura; ataxia; diagnóstico; hemograma, que mostra leucocitose importante (superior a 60.000 leucócitos) com predomínio de blastos; e radiografia de tórax, que mostra infiltrados nodulares difusos.

O tratamento é realizado com leucoaférese para melhora dos sintomas e quimioterapia específica.

Parte 10 | Radioterapia

Capítulo 288

Radioterapia | Considerações

João Victor Salvajoli e Maria Letícia Gobo Silva

Introdução

Com a descoberta dos raios X em 1895 por Röentgen, da radioatividade por Becquerel em 1896, e do rádio em 1898 por Marie Curie, surgiu uma nova modalidade no tratamento do câncer: a radioterapia. Esta é definida como o uso terapêutico das radiações ionizantes, podendo ser empregada de forma isolada ou combinada a cirurgia e quimioterapia para o tratamento das neoplasias malignas, e também para algumas lesões benignas como meningiomas e malformações arteriovenosas (MAVs), por exemplo.[1]

Ocupa lugar de destaque na oncologia, já que aproximadamente 60% dos pacientes portadores de neoplasias irão utilizá-la em uma das suas diferentes modalidades.

Seu principal objetivo é administrar uma dose precisa de irradiação a um volume definido, com o mínimo de dano aos tecidos normais adjacentes, resultando na erradicação do tumor, melhor qualidade de vida e aumento das taxas de sobrevida.[2]

Princípios básicos

Considerações físicas

O primeiro relato da utilização de radiações ionizantes para o tratamento de doenças data de 1896, em uma paciente portadora de câncer de mama. Muitos efeitos adversos ocorreram devido ao seu uso empírico, até que em 1934 surgiram as bases para a radioterapia, fracionada e protraída, com Regaud e Coutard.[3,4]

Duas são as modalidades clínicas utilizadas na radioterapia: a braquiterapia e a teleterapia. Na primeira, fontes radioativas na forma de agulhas, sementes ou fios, são colocadas em contato com o volume-alvo ou no seu interior; enquanto na segunda são posicionadas a uma determinada distância do paciente. São exemplos de braquiterapia os implantes intersticiais e intracavitários, utilizados no tratamento dos tumores ginecológicos, de cabeça e pescoço, próstata etc. (Figura 288.1). Exemplos dos equipamentos mais comuns de teleterapia são as unidades de cobalto-60 e os aceleradores lineares de partículas (Figura 288.2).[1,5,6]

Os tipos de radiação mais utilizados são as eletromagnéticas (raios X ou gama); e as corpusculares (elétrons, partículas beta, prótons, nêutrons), que possuem massa de repouso.

As unidades de raios X podem ser divididas de acordo com sua energia e consequente capacidade de penetração tecidual, em:

- De contato (de 40 a 50 kV)
- Superficial (50 a 150 kV)
- Ortovoltagem (150 a 500 kV)
- Aceleradores lineares (4 a 25 MV).[6,7,8]

Os raios X, com energias medidas em kV (quilovoltagem) têm poder de penetração limitado, e são utilizados no tratamento de tecidos superficiais, como pele e mucosas (Figura 288.3). Já aqueles expressos em MV (megavoltagem), são utilizados no tratamento de lesões mais profundas, e possuem a vantagem de poupar a pele

dos seus efeitos.[1,6,8]

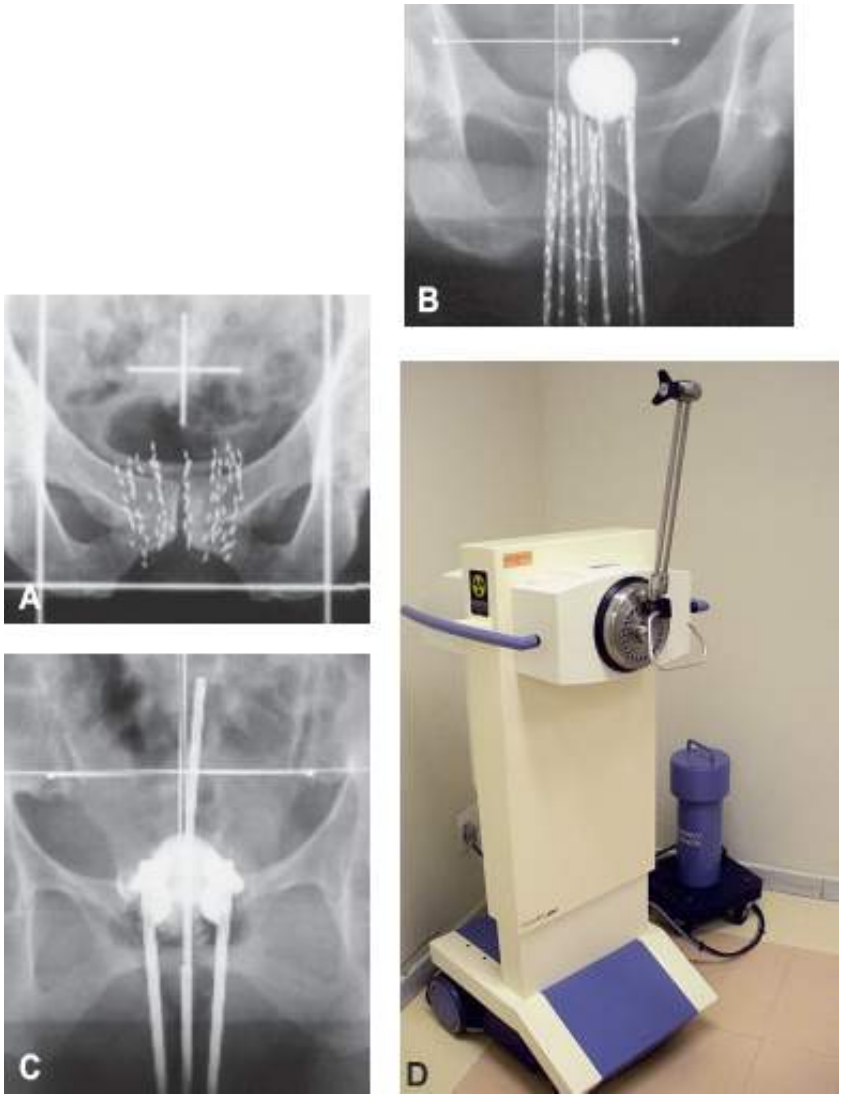

Figura 288.1 Exemplos das diferentes modalidades de braquiterapia. **A.** Radiografia de implante permanente de próstata com sementes de iodo 125. **B.** Radiografia de implante de agulhas para braquiterapia de alta taxa de dose. **C.** Conjunto de aplicadores vaginais utilizados em braquiterapia ginecológica. **D.** Aparelho para braquiterapia de alta taxa de dose (*container* das fontes de Ir 192 – GammaMed®).

Figura 288.2 Aparelhos utilizados em radioterapia. **A.** Telecobalto Gammatron S (Siemens®). **B.** Acelerador Linear Varian® 21 ix, que dispõe de duas energias de fótons, 5 de elétrons, colimador *multileaf* e sistema de imagem por MV *on-board*.

Figura 288.3 Exemplo de lesão cutânea tratada com raios X de ortovoltagem. **A.** Lesão em panturrilha esquerda (aspecto pré-tratamento). **B.** Sessenta dias após o tratamento, com recuperação local dos efeitos colaterais e boa resposta ao tratamento.

Os elétrons depositam o máximo de sua energia logo abaixo da superfície da pele, e sua energia decai rapidamente à medida que avança na profundidade. São também utilizados no tratamento de lesões de pele ou

tecidos superficiais.[1,6,8]

Raios gama são radiações eletromagnéticas geradas por isótopos. A fonte mais utilizada em teleterapia é o cobalto 60, com meia-vida de 5,24 anos, sendo necessária a reposição periódica da fonte radioativa, pelo decaimento do isótopo e diminuição do seu rendimento.[1,6,8]

Outra forma de radioterapia externa é através da utilização de prótons e nêutrons. Os prótons são partículas positivamente carregadas, e possuem a vantagem de depositar sua energia de forma pequena e constante ao longo do feixe, até o fim de seu alcance, onde a energia residual é perdida ao longo de uma curta distância (efeito conhecido como *Bragg peak*), evitando a deposição de energia após o alvo. Isto limita a dose recebida nos tecidos normais.[7] Devido a seus altos custos, poucos serviços atualmente utilizam aceleradores de prótons no mundo, inexistindo na América Latina.

Os nêutrons são partículas pesadas, neutras, e, portanto, altamente penetrantes quando comparados com partículas de mesma massa e energia. São indiretamente ionizantes, e perdem sua energia através da interação com prótons no núcleo da célula, depositando grande quantidade de energia próximo ao sítio inicial de interação.[1,6,7]

Nêutrons e prótons possuem elevado efeito biológico efetivo (RBE – *relative biologic effectiveness*) se comparados com fótons, ou seja, alta taxa de morte celular por unidade de dose (Figura 288.4).[3]

Na braquiterapia, fontes radioativas são utilizadas próximas ou em contato direto com os tecidos-alvo. A absorção da dose varia de acordo com o inverso do quadrado da distância (1/raio^2), o que permite que altas doses sejam liberadas no tecido a ser tratado em curto período de tempo, poupando os órgãos normais adjacentes (Figura 288.5). A prescrição das doses em braquiterapia pode ser feita em dias (baixa taxa de dose – BTD), ou minutos (alta taxa de dose – ATD). Suas fontes podem ser locadas temporariamente, como no uso das fontes de irídio 192 em braquiterapia de alta taxa de dose (BATD) nos tumores de colo uterino; ou permanente, como as fontes de iodo 125 no tratamento dos tumores de próstata.[1,6,8]

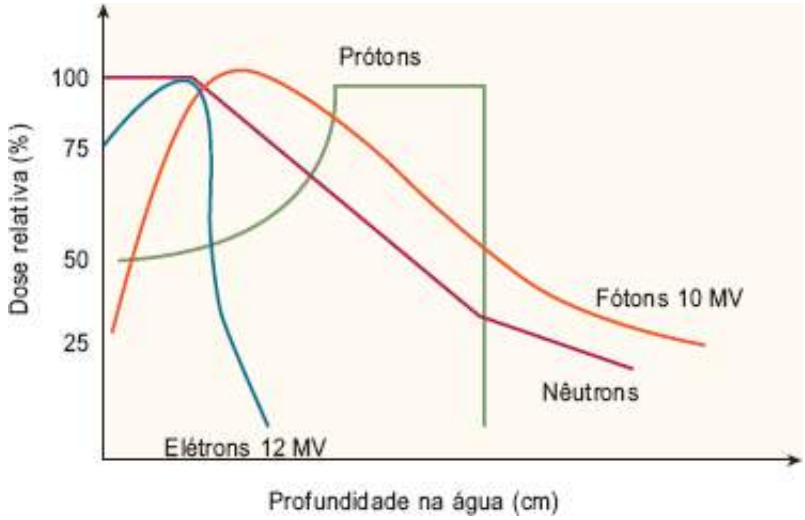

Figura 288.4 Curvas comparando percentuais de dose em profundidade (PDPs) para fótons, elétrons, prótons e nêutrons.

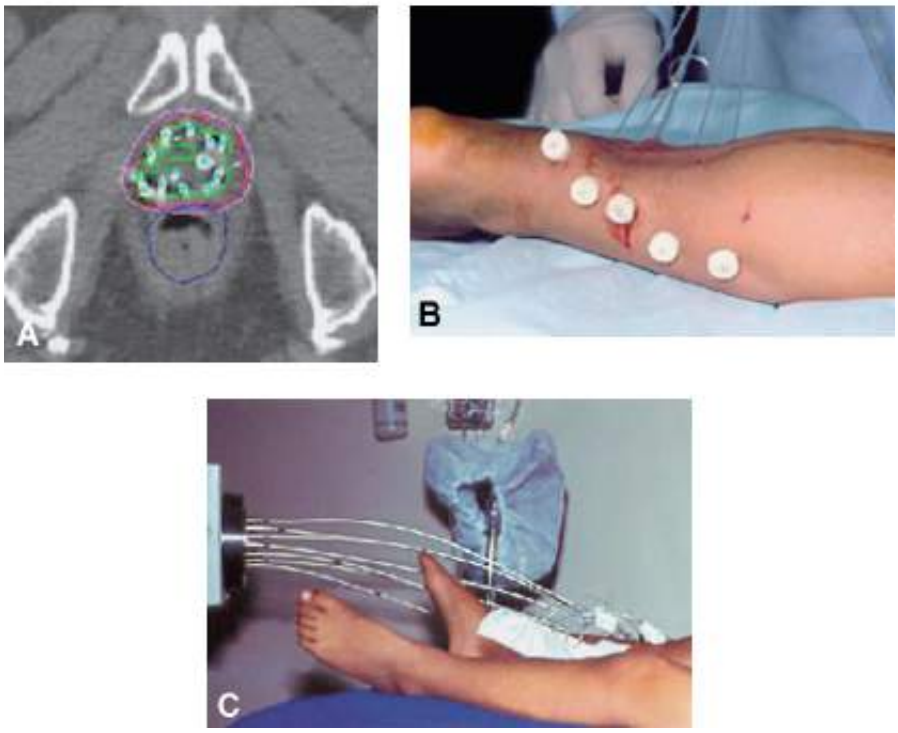

Figura 288.5 Curvas de isodoses e exemplo de implante intersticial de braquiterapia. **A.** Implante permanente de próstata com sementes radioativas. **B.** Colocação de cateteres intersticiais de BATD no tratamento de sarcoma de partes moles. **C.** Conexão dos cateteres com o *container* das fontes de irídio 192.

Aspectos técnicos

Várias manobras podem ser utilizadas para diminuir a toxicidade nos tecidos normais, incluindo planejamento técnico e irradiação precisos, um volume menor recebendo doses maiores e exclusão de órgãos sensíveis dos campos de irradiação.

A combinação de tipos de feixe e sua energia, arranjo de campos, blocos de colimação (ou *multileaf*) e sistema de imobilização são cruciais no planejamento e em sua reprodução diária.

Para o planejamento técnico, na maioria das vezes, necessitamos do contorno da região do paciente em um plano onde se encontra o volume a ser irradiado, o que geralmente é obtido em seu plano transversal. Pode ser realizado por meio de tomografia computadorizada, o que nos fornece maior precisão na localização dos volumes a serem tratados/protegidos.[1,2,5,8]

A composição de campos é baseada na obtenção de curvas de isodoses adequadas, cobrindo toda a região a ser irradiada com a dose prescrita. Para tal, é realizada sua somatória, de acordo com o número de campos e suas contribuições. Desde arranjos simples, como um campo direto, campos paralelos opostos, até arranjos de seis campos oblíquos ou não coplanares são passíveis de serem realizados com os artifícios disponíveis (Figura 288.6).[7]

O posicionamento do paciente é um dos itens mais importantes em um tratamento, já que toda a precisão de um planejamento técnico não terá valor se o posicionamento do paciente não for condizente com o proposto ou passível de reprodução diária (Figura 288.7).[2]

Bases para prescrição do tratamento

A Comissão Internacional de Unidades e Medidas da Radiação (ICRU números 50 e 62) definiu os volumes de interesse no planejamento do tratamento, sendo:[9,10]

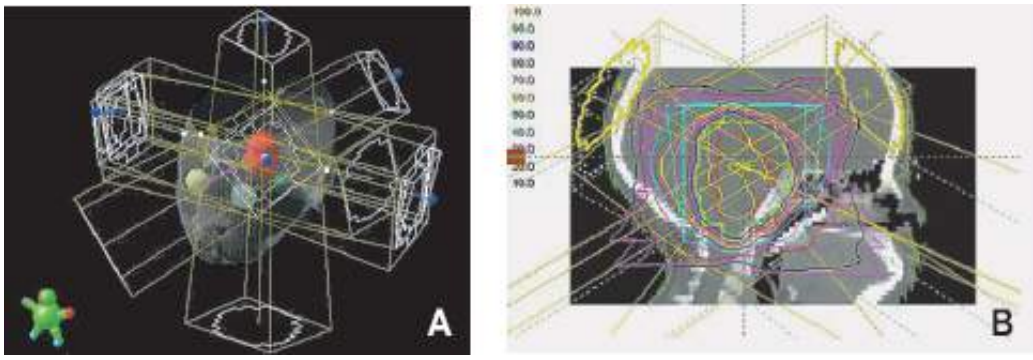

Figura 288.6 **A.** Arranjo de campos não coplanares no tratamento de tumor de tronco cerebral. Quanto maiores as portas de entradas dos feixes, mais restritas ao volume-alvo do planejamento (PTV, do inglês *planning target volume*) ficam as curvas de isodoses (**B**), e menores são os efeitos colaterais resultantes da interação com tecidos normais adjacentes.

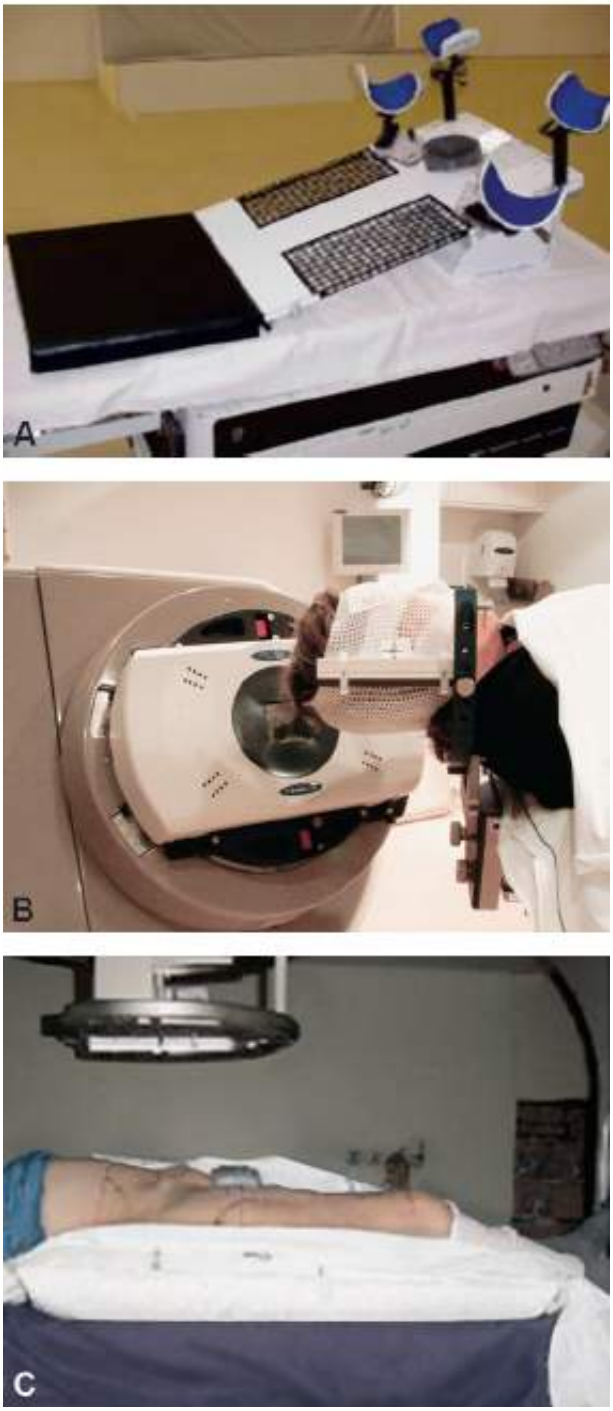

Figura 288.7 Exemplos de imobilizadores. **A.** Rampa utilizada para o posicionamento no tratamento de tumores de mama, **B.** Máscara para imobilização BrainLab® utilizada nos tratamentos estereotáxicos fracionados. **C.** VAC-FIX®, colchão moldável utilizado principalmente para tronco e membros inferiores.

- GTV (gross *tumor volume*): toda doença macroscópica detectável, incluindo linfonodos regionais aumentados, detectada por exames de imagem (ultrassom, tomografia, ressonância magnética, PET) ou exame clínico
- CTV (*clinical target volume*): que consiste no GTV mais as regiões consideradas de alto risco para doença microscópica
- PTV (*planning target volume*): fornece margem ao CTV, prevendo variações no posicionamento diário e movimentos anatômicos durante o tratamento, sendo o único parâmetro geométrico dos três mencionados.

A prescrição da radioterapia baseia-se nos seguintes princípios:[5–7]

- Avaliação da extensão completa da doença, ou seja, seu estágio, por meio de exames complementares; conhecimento das características patológicas da doença (sua história natural), incluindo áreas de risco potencial para progressão
- Definição do objetivo do tratamento, se curativo ou paliativo
- Seleção das modalidades adequadas de tratamento (apenas irradiação, ou associada a cirurgia e/ou quimioterapia)
- Determinação da dose ótima de irradiação para o volume a ser tratado, que é realizada de acordo com o sítio anatômico, tipo histológico, estágio, potencial de envolvimento nodal, e outras características do tumor, além das estruturas normais presentes na região
- Avaliação das condições gerais do paciente, tolerância ao tratamento, resposta tumoral e dos tecidos normais na área de tratamento.

Além de definir o tratamento do paciente, juntamente com cirurgiões e oncologistas clínicos, o rádio-oncologista deve trabalhar junto com físicos, dosimetristas e técnicos no sentido de garantir acurácia, reprodutibilidade e o melhor custo-benefício dos planos de tratamento. A Figura 288.8 representa a rotina no tratamento de um paciente no Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

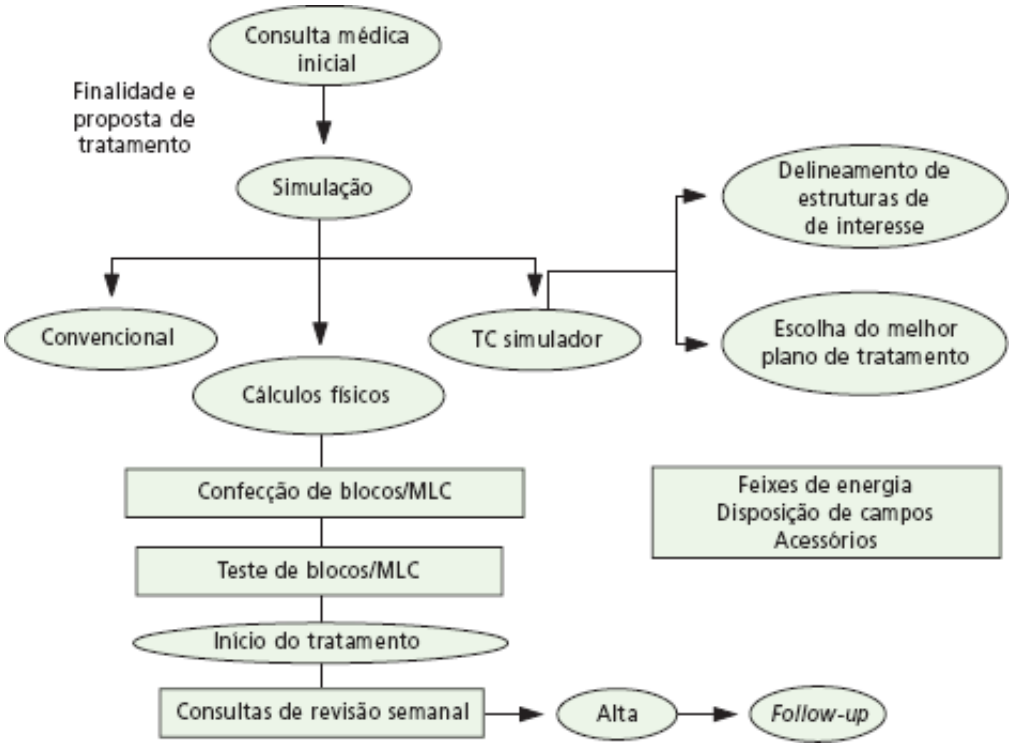

Figura 288.8 Organograma da rotina dos pacientes no Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo. MLC = colimador multilâminas.

Simulação é utilizada para identificar o volume tumoral e estruturas sensíveis precisamente, e para documentar a configuração dos portais e o volume-alvo a ser irradiado. Dois tipos de simulação podem ser utilizados: *convencional*, com aparelho que trabalha nas mesmas condições de distância das unidades terapêuticas, com capacidade de realizar fluoroscopia e radiografias diagnósticas; ou *CT-simulador*, dotado de sistema de *laser* e mesa plana para reproduzir a posição de tratamento. Através de cortes finos (2 a 5 mm) são obtidas as imagens das áreas de interesse (tumor e estruturas críticas vizinhas) e definidos o GTV, CTV e PTV, além dos órgãos presentes

nos campos de tratamento.[1,5]

O controle de qualidade é uma parte vital na prática da radioterapia. Filmes de localização periódicos (portais) são importantes para garantir a precisão do tratamento no seu posicionamento diário. Essa verificação também pode ser realizada por meio de imagens *on-line* (portais eletrônicos). A frequência da realização dos portais pode ser aumentada, a depender de fatores como sítio de tratamento, peso do paciente e sua habilidade para se manter em uma posição fixa. Acessórios como blocos de proteção, moldes, máscaras, aparatos para imobilização e filtros compensadores são extremamente importantes no planejamento para uma distribuição de dose adequada.[1,5]

Várias medidas podem ser utilizadas para diminuir a toxicidade em tecidos normais, incluindo técnicas precisas de planejamento e tratamento, um volume cada vez menor recebendo doses maiores, e manobras utilizadas para excluir tecidos normais dos campos de irradiação. Com a ênfase na preservação de órgãos, o planejamento se torna crucial para atingir máxima probabilidade de controle local, com mínimos efeitos colaterais e estéticos.

Considerações clínicas

Além de seu intuito curativo a radioterapia desempenha papel importante na paliação e/ou prevenção de sintomas de progressão da doença, como: alívio da dor; restauração da patência luminal; integridade óssea; e da função de um órgão.

A finalidade do tratamento deve ser estabelecida já na formulação da proposta terapêutica, sendo: *curativa*, se o paciente tem probabilidade de sobrevida a longo prazo após o tratamento adequado, mesmo que essa chance seja pequena; *paliativa*, se não há expectativa de sobrevida por períodos maiores, considerando que sintomas que produzem desconforto e diminuição da qualidade de vida do paciente requerem tratamento, não devendo ocorrer efeitos colaterais maiores.[6,7]

No contexto curativo, é extremamente importante que o radioterapeuta consiga a maior dose possível no volume tumoral, garantindo maior taxa de controle da doença e os menores níveis aceitáveis de qualquer sequela grave nos tecidos normais adjacentes, sendo alguns efeitos colaterais do tratamento aceitáveis, mesmo que não desejados.

Dentro do tratamento multidisciplinar do câncer, a radioterapia pode ocupar diferentes lugares, associada ou não a outras modalidades terapêuticas, como cirurgia e/ou quimioterapia.[7,11]

O racional da utilização da *radioterapia pré-operatória* (neoadjuvante) baseia-se na erradicação de doença subclínica ou microscópica além das margens de ressecção cirúrgica, diminuição de implantes tumorais pela redução do número de células viáveis no campo operatório, esterilização de linfonodos metastáticos, e aumento da ressecabilidade das lesões. Por outro lado, pode interferir com a cicatrização dos tecidos normais, o que é mínimo se as doses utilizadas são menores que 45 a 50 Gy (grays) em 5 semanas. Empregada no tratamento dos tumores de reto (aumentando o índice de cirurgias preservadoras do esfíncter anal) e em sarcomas de partes moles (para a obtenção de margens cirúrgicas livres).[6,7]

Já a radioterapia pós-operatória (adjuvante) fundamenta-se na eliminação de tumor residual no campo operatório, erradicação de doença subclínica adjacente, e na possibilidade de doses maiores que na radioterapia neoadjuvante. Exemplos: tumores de cabeça e pescoço, mama, endométrio.[6,7]

A interação rádio-quimioterapia (RT-QT) tem sido usada na tentativa de melhorar o índice terapêutico do tratamento, seja por aumento do controle local do tumor primário; ou mantendo o mesmo índice de controle local e melhorando a sobrevida geral, por controle de focos micrometastáticos a distância.[6,7]

Três conceitos principais regem o uso da combinação RT-QT: (1) em doenças muito sensíveis à quimioterapia (carcinoma de pequenas células de pulmão, leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkin) mas que pode haver falha local em sítios onde o acesso da droga se faz de maneira pouco eficaz (santuários – testículos e SNC) ou em casos de doença muito volumosa (*bulky*); (2) casos em que a radioterapia falha em conseguir o controle local efetivo da doença; (3) pacientes com doença aparentemente localizada ao diagnóstico, mas que já podem ter micrometástases disseminadas, vindo a falhar posteriormente por metástases a distância.[11–13]

Existem inúmeros mecanismos pelos quais a QT poderia aumentar a resposta terapêutica à RT. Cerca de 1 a 40% das células tumorais são hipóxicas e, portanto, menos sensíveis à RT. Assim, diminuição da massa tumoral pela QT pode melhorar a oxigenação celular e facilitar a ação da RT. Outras drogas poderiam atuar como sensibilizantes (cisplatina) ou serem mais tóxicas para as células hipóxicas (mitomicina C). Outras causas para essa

interação: modificações da curva dose-resposta da RT, do ombro da curva dose-resposta da RT por inibição do reparo celular pós-radiação; inibição da repopulação tumoral durante RT fracionada; prevenção da emergência de clones celulares resistentes; diminuição do volume tumoral, possibilitando maiores doses de RT em campos menores.[11–13]

A toxicidade da combinação QT-RT requer cuidado especial, já que o dano aos tecidos normais está em geral aumentado nessa modalidade de tratamento, por vários fatores: aumento da toxicidade da QT pela RT; aumento da toxicidade da RT pela QT e somatória de toxicidades distintas. Os efeitos colaterais mais temidos da QT são os imediatos, em tecidos de proliferação rápida (mucosa e medula óssea), com resultantes mucosite, diarreia e pancitopenia. Já a toxicidade mais importante da radioterapia é causada por dano a tecidos de proliferação mais lenta, como cérebro, pulmão e fígado, e são de aparecimento mais tardio.[11,12]

Deve-se reservar a combinação RT-QT apenas para casos em que já exista comprovação de seus benefícios com prazos longos de seguimento. Na rotina diária, afora os casos em que a combinação QT-RT já pode ser considerada tratamento padrão, as duas modalidades devem ser usadas com intervalos de tempo suficientes para que haja reparo do dano tissular agudo. Atenção especial deve ser dada ao uso de doxorrubicina com a radioterapia pela cardiotoxicidade aumentada em seu uso concomitante.[12]

A combinação de duas ou três das modalidades citadas é frequentemente utilizada para aumentar o controle tumoral e a sobrevida dos pacientes. Isto é feito através de uma cooperação espacial, na qual um agente é ativo contra células tumorais que não foram destruídas por outro agente, ou seja, adição dos efeitos antitumorais de dois ou mais agentes.

Princípios de radiobiologia

Quando aplicada aos tecidos, a radiação interage de duas maneiras distintas: de forma *direta*, atingindo os componentes celulares do DNA, como proteínas e lipídios, provocando alterações estruturais, o que responde por 30% do efeito biológico; ou *indireta*, produzindo radicais livres a partir da água intracelular, responsável por 70% dos danos, devido ao fato de a água ocupar parcela substancial da composição celular. O principal radical livre resultante dessa interação é a hidroxila (OH), que pode se recombinar com outros radicais livres ou reagir com moléculas orgânicas.[3,8]

Importante propriedade física das radiações ionizantes, que interfere no efeito biológico, é a transferência linear de energia (LET), definida como a taxa de energia liberada pela radiação pela unidade de caminho percorrido. As radiações corpusculares (nêutrons) apresentam alta densidade de ionização em pequeno trajeto, e são consideradas de alta LET. As eletromagnéticas (raios X e gama) ionizam esparsamente, percorrendo maior trajeto, e são consideradas de baixa LET. Portanto, as radiações de alta LET têm maior eficácia de morte celular e efeito de oxigênio menor.[3,7]

O DNA é um dos alvos mais importantes para o efeito citotóxico da radiação, manifestado por quebras moleculares, únicas ou duplas, que podem ser reparadas, resultando (ou não) na morte celular.

A radiação causa morte celular por dano direto via quebras duplas no DNA, ou causando danos subletais ou potencialmente letais. O reparo do dano subletal é definido pelo aumento na sobrevida celular que ocorre quando uma única dose de raios X é dividida em duas frações idênticas. O reparo do dano potencialmente letal é definido pelo aumento na sobrevida celular que ocorre pela modificação nas condições de crescimento (p. ex., oxigenação) durante uma única exposição a raios X.[7]

É de relevância clínica a morte celular com finalidades terapêuticas, quer seja por falência reprodutiva (chamada morte clonogênica), que se caracteriza pela perda da capacidade de divisão celular; ou apoptose, o caminho inverso da mitose, em que são produzidas enzimas que hidrolisam o DNA.

Os tecidos normais têm alta capacidade de se recuperarem dos danos subletais e potencialmente letais induzidos pela radiação. Os danos aos tecidos normais podem ser causados pelo efeito da radiação na microvasculatura dos tecidos de suporte (células estromais ou parenquimatosas).

Existem ainda diferenças na resposta radiobiológica entre o tecido normal e o tumoral, bem como entre os diferentes tecidos normais: os de *resposta rápida* são aqueles que apresentam as manifestações clínicas de lesão em curto período de tempo depois da irradiação (pele, mucosas, tecido hematopoético); os de *resposta lenta*, ou tardia, são aqueles que apresentam alterações em tempo mais prolongado (ósseo, conjuntivo, muscular e nervoso), e que

possuem baixa capacidade proliferativa.[3]

A dose mínima de tolerância é definida como DT 5/5, que representa a dose de radiação que poderia causar um mínimo de 5% de complicações graves em um período de 5 anos após o tratamento. Taxas de complicações graves em tratamentos com intenção curativa podem variar de 5 a 10%; e complicações moderadas de 10 a 25%, a depender da dose de irradiação recebida e órgãos de risco presentes no local. A DT 50/5 é a dose que quando administrada a uma população de pacientes resulta em no máximo 50% de complicações graves em 5 anos.[3,7]

O fracionamento da dose está embasado no fato que, dividindo-se a dose de irradiação, poupam-se os tecidos normais, devido ao reparo do dano subletal entre as frações, e também devido à repopulação das células. Ao mesmo tempo, dividindo-se a dose em frações, aumenta-se a lesão nas células tumorais em consequência da reoxigenação e redistribuição celular nas fases sensíveis do ciclo, baseado nos quatro "R" da radiobiologia:[3]

- Reparo do dano subletal, que poupa os tecidos normais do efeito da irradiação
- Redistribuição no ciclo celular das células tumorais, principalmente nas fases de maior sensibilidade (G2 e M)
- Repopulação tecidual, em determinado período de tempo
- Reoxigenação das células em hipoxia (efeito dependente de O_2).

A radioterapia pode ser prescrita baseada em diferentes esquemas de fracionamento.

O convencional, sendo definido como 30 a 40 sessões diárias em um período de 7 a 8 semanas. As doses totais variam de 60 a 75 Gy, em frações de 180 a 200 cGy/dia. Os outros tipos são definidos pelo tempo total de tratamento e doses finais comparadas com o convencional.

Hipofracionamento é definido por um curto período de tempo, e dose final menor, designada para obter uma mesma chance de controle tumoral. A grande dificuldade em seu emprego é o efeito de altas doses por fração nos tecidos normais, o que impede que ocorra o reparo dos danos subletais, poupando-os menos de efeitos colaterais. Exemplos: cursos com 10 frações de 300 cGy.[3,7,14]

O hiperfracionamento consiste no uso de doses menores por fração, da ordem de 1,1 a 1,2 Gy, o que permite a utilização de doses finais maiores durante o mesmo período de tratamento do convencional. O paciente sofre maiores efeitos agudos, como resultado da maior dose final empregada, mas tem as mesmas chances de complicações nos tecidos de resposta lenta (tardias). O período de tempo utilizado entre as frações é geralmente de 6 h, para permitir o reparo tecidual tardio. Exemplo: hiperfracionamento utilizado em tumores de cabeça e pescoço, com dose final de 76,4 Gy distribuídos em 7 semanas; duas frações diárias de 120 cGy.[3,7,14]

Interrupções no tratamento resultam em menor chance de controle tumoral para uma mesma dose recebida. A dose total de irradiação para determinada chance de controle tumoral deve ser aumentada quando o fracionamento é realizado em um período superior a 4 semanas, devido à repopulação celular.

A descrição da relação entre as células que continuam com capacidade reprodutiva após irradiação e aquelas que não sobrevivem é feita pela utilização das curvas de sobrevida celular, sendo o modelo linear quadrático o mais aceito para tal explicação. Ele propõe que os eventos induzidos pela radiação são consequentes a dois componentes: linear, ou letal, proporcional à dose de irradiação; e quadrático, em que o número de eventos letais é proporcional ao quadrado da dose (dois eventos subletais interagem para produzir um letal).[3]

Avanços tecnológicos

Os avanços da informática e do estudo das imagens ocorridos na década de 1980 permitiram que os tratamentos com radiações ionizantes, tanto na radioterapia externa como na braquiterapia, ganhassem em precisão e exatidão. A introdução da tomografia computadorizada no final da década de 1970 forneceu aos rádio-oncologistas informações anatômicas cruciais (passíveis de reconstrução em três dimensões) para o planejamento do tratamento, que antes eram reconstruídas manualmente em planos bidimensionais, com questionável acurácia.[2,15–19]

O planejamento tridimensional (3D) oferece várias vantagens se comparado com o planejamento convencional (em duas dimensões). Primeiro, permite o delineamento preciso da região anatômica a ser tratada, fazendo com que os tecidos normais adjacentes recebam menos radiação. Segundo, a habilidade de poupar os tecidos normais permite o uso da hipótese de que a dose recebida pelo tecido-alvo pode ser incrementada sem consequente aumento nas taxas de complicações. Em casos de tumores cerebrais, hepáticos, pulmonares ou da próstata, tem-se demonstrado

aumento nas taxas de dose de 10 a 20%; e, já que na maioria dos tumores a probabilidade de controle tumoral é uma função da taxa de dose recebida, o incremento de dose conseguido com o planejamento 3D se traduz em maior controle local e consequentemente em maiores taxas de cura.[2,16–19]

Portanto, duas são as estratégias básicas para aumentar a eficácia da radioterapia: a redução do volume de tratamento; e o aumento da resposta diferencial entre tumor e tecidos normais, através da utilização de drogas quimioterápicas, agentes biológicos, e técnicas genéticas ou proteômicas.[17–19]

Importante uso da técnica 3D de planejamento na radioterapia externa foi o desenvolvimento da radioterapia conformada, radiocirurgia e IMRT.

A primeira identifica o tumor e aplica um tratamento fracionado preciso, poupando ao máximo os tecidos normais ao redor do tumor.[17–19]

A radiocirurgia aplica uma dose de radiação única a um pequeno tumor intracraniano (de até 5 cm) e evita a aplicação de doses altas de radiação nos tecidos normais vizinhos. Tem sido aplicada com raios gama de cobalto 60 (Gamma Knife®), raios X de alta energia (aceleradores lineares) e aceleradores lineares de prótons, sendo utilizada principalmente no tratamento de malformações arteriovenosas e nos tumores intracranianos (benignos ou malignos, incluindo metástases, neurinomas do acústico e adenomas hipofisários).[15–19]

A *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) é uma modalidade na qual a intensidade do feixe varia de acordo com o campo de tratamento, ou seja, o tumor é tratado com vários pequenos feixes de diferentes intensidades, obtidos com o uso de um colimador *multileaf* dinâmico, o que torna a dose no tumor uniforme, e nos tecidos adjacentes significativamente menor **(** Figura 288.9). Utilizada tanto com feixes de fótons quanto prótons, neste caso conhecida como *intensity-modulated proton therapy* (IMPT).[2,15–19]

A intensidade do feixe é otimizada por meio de algoritmos computadorizados, considerando-se não apenas as dimensões do alvo e/ou tecidos normais, mas pontos limitadores de dose. Esse processo é baseado no método de planejamento inverso, no qual é definida a dose mínima nas estruturas-alvo e a dose máxima nos tecidos normais adjacentes, produzindo gradientes de dose para cumprir as prescrições. Exemplos importantes de sua utilização têm sido em tratamento de tumores de cabeça e pescoço (pela proximidade com a medula e proteção de glândulas salivares), SNC e próstata (poupando reto e bexiga).[15–19]

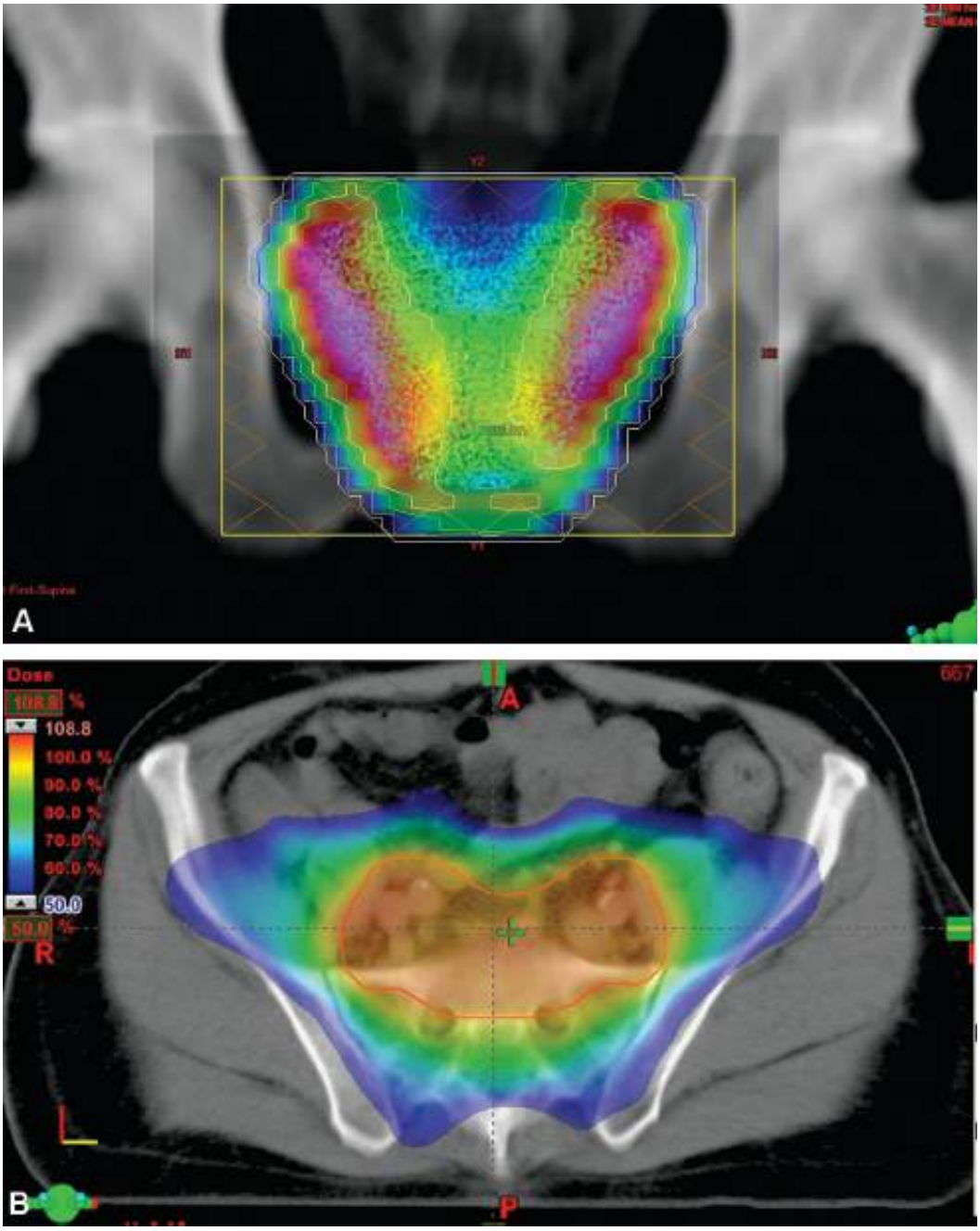

Figura 288.9 Exemplos de modulação da intensidade do feixe (**A**) em planejamento de IMRT de próstata (observar na variação da intensidade dos tons dentro do campo de tratamento) e isodose resultante (**B**) de planejamento de radioterapia pélvica com IMRT (formato de "ferradura").

O refinamento das técnicas de radioterapia tem acompanhado a evolução dos equipamentos de diagnóstico por imagem, que cada vez se encontram mais presentes nas diferentes fases do planejamento e da administração do tratamento. As técnicas atuais não se adequam às variações diárias da área a ser tratada de forma apropriada. Inovações têm surgido para resolver alguns destes problemas, como a movimentação inter e intrafração do leito tumoral (devido aos movimentos respiratórios, anatomia não rígida, perda de peso corporal e pela própria redução do tumor durante o tratamento), que obriga a utilização de margens maiores e consequente exposição de volumes maiores de tecidos normais. A IGRT (*image-guided radiation therapy*) nada mais é do que a habilidade de localizar a doença macro e microscópica de forma acurada, através de radiografias, USG, ou TC nas salas de tratamento, individualizando a mesma de acordo com as variações descritas.

O número de pacientes tratados com radioterapia tem crescido vertiginosamente nos últimos anos, graças à disseminação tecnológica e à possibilidade de tratamento minimamente invasivo com resultados equiparáveis a outros tratamentos. As inovações permitiram aumentar a dose entregue e, consequentemente, as taxas de cura, com resultados comparáveis aos de outros tratamentos para diversos tipos de câncer.

Técnicas recentes, como a chamada radioterapia em quatro dimensões (RT-4D), que permite monitorar a movimentação interna de órgãos, tem emergido e se difundido. A arcoterapia volumétrica modulada, do inglês, VMAT, também é uma inovação recente e promete pôr fim a algumas das críticas feitas à IMRT "convencional",

diminuindo o tempo de tratamento e reduzindo possíveis efeitos colaterais a longo prazo, como o surgimento de neoplasias radioinduzidas.

A definição das margens anatômicas e do *status* funcional do alvo será mais precisa com o aumento da utilização da fusão de imagens produzidas por diferentes tecnologias (TC, RM, PET e espectroscopia), permitindo a combinação dos limites anatômicos com áreas de maior atividade funcional. Intrinsecamente, métodos 3D de definição vão substituir a convencional delimitação das estruturas corte a corte; além da possibilidade de se medir a condição metabólica e fisiológica do alvo, utilizando os recursos de imagens já mencionados, medidas diretas e indiretas de PO_2, pressão do fluido intersticial, pH, a cinética da proliferação celular e o número clonogênico.

A combinação de todos esses dados nos dará a possibilidade de distribuir a radiação de acordo com o número e sensibilidade dos clonogenes. O resultado será uma distribuição heterogênea de dose dentro de um mesmo volume tumoral.[15–19]

Outra estratégia sob investigação para otimizar a distribuição de dose é a administração de drogas, metabólitos que possuem alta concentração nos tecidos tumorais, ligados a isótopos radioativos, em uma quantidade suficiente para inativar as células-alvo.

Na área física, o desenvolvimento de *softwares* e *hardwares* para o planejamento otimizado se fará necessário. Os médicos fornecerão o GTV, CTV, PTV e os limites de doses nos tecidos e estruturas normais para o planejamento. Os passos seguintes serão: a seleção dos feixes (prótons, fótons ou elétrons, ou a combinação de dois destes); definição do número e arranjo de campos mais adequados (se coplanares ou não), dinâmicos ou estáticos; o cálculo da dose pelo sistema; visualização dos melhores planos de tratamento, com seus respectivos histogramas dose-volume.[15–19]

O futuro parece rico, com potencial para aumentos clinicamente significantes na eficácia da radioterapia para os pacientes com câncer. Isso inclui duas classes de avanços: a primeira com maior aproximação do volume de tratamento ao alvo definido; a segunda pela utilização de meios químicos ou biológicos para aumentar a resposta diferencial entre tecido tumoral/normal. Do uso de melhores e maiores distribuições de doses resultarão o aumento nas taxas de controle tumoral e menor incidência de morbidades relacionadas com o tratamento.[18,19]

Capítulo 289

Tomografia por Emissão de Pósitrons

José Soares Júnior, Maria Clementina Pinto Giorgi, Marisa Izaki e José Cláudio Meneghetti

Introdução

A tomografia por emissão de pósitrons é referida na literatura pela sigla PET (*positron emission tomography*). PET é um equipamento que foi desenhado e arquitetado especialmente para a detecção de isótopos emissores de pósitrons ($^{+1}b_0$), que são partículas com massa igual à dos elétrons, porém com carga elétrica positiva e que ao sofrerem aniquilação originam dois fótons de 511 keV em direções diametralmente opostas. São exemplos isótopos emissores de pósitron: ^{13}N (meia-vida de 10 min),^{15}O (meia-vida de 2 min), ^{18}F (meia-vida de 110 min) e ^{11}C (meia-vida de 20 min). A meia-vida (T½) curta destes emissores de pósitron faz com que seja necessário que o equipamento que produz os isótopos (ciclotron) esteja localizado muito próximo ao local de utilização. Por outro lado, os elementos químicos como o nitrogênio, oxigênio, flúor e carbono são mais facilmente incorporados às estruturas moleculares ou substâncias químicas presentes no corpo humano, caracterizando-se como traçadores de moléculas orgânicas. Diante das possibilidades potenciais de análises metabólicas inerentes ao uso destes elementos, foi desenvolvida uma tecnologia especial para a obtenção de imagens cintigráficas que representassem determinados fenômenos orgânicos: PET.

Atualmente dispomos de equipamentos denominados de PET-TC em que, além da aquisição da imagem de pósitrons, é feita uma aquisição combinada de uma tomografia radiológica. Isto permite a fusão da imagem funcional com a imagem anatômica, introduzindo novas perspectivas diagnósticas, principalmente na área oncológica com a definição precisa da atividade metabólica neoplásica (viabilidade tumoral) e sua localização topográfica precisa. Este tomógrafo é constituído por múltiplos anéis com centenas de detectores estacionários de radiação formando um cilindro de diâmetro suficiente para comportar pacientes adultos. O PET possui um sistema de colimação eletrônica com circuito de coincidência que detecta os fótons oriundos de uma aniquilação pósitron/elétron e elimina os eventos não simultâneos. As propriedades físicas destes radioisótopos e os artifícios técnicos do aparelho permitem imagens com alta resolução espacial e correção da atenuação provocada pela interposição dos órgãos. Estas características proporcionam medidas, a partir das imagens cintigráficas dos órgãos e sistemas, de quantificação absoluta da atividade das substâncias marcadas pelos traçadores emissores de pósitrons. Importante frisar que as moléculas orgânicas que participam do metabolismo animal, quando marcadas por estes elementos, não apresentam alterações na estrutura química, atividade ou comportamento biológico.

A evolução das pesquisas com PET caminhou rapidamente e suas aplicações clínicas passaram a ser fortemente consideradas. O uso de glicose marcada com flúor-18 (^{18}FDG) revolucionou a abordagem e estadiamento de várias neoplasias malignas. Diagnósticos e condutas baseados apenas em métodos anatômicos foram alterados com expressivos resultados na relação custo/benefício. As imagens de FDG em neurologia e psiquiatria progrediram ampliando o espectro de informações de cunho clínico. O estudo da viabilidade do músculo cardíaco com FDG, importante informação após infarto do miocárdio, passou a ser considerado *gold standard* devido a sua alta especificidade prognóstica quanto à conduta cirúrgica.

Um dos mais recentes saltos tecnológicos na evolução da Medicina Nuclear consistiu na criação de equipamentos híbridos PET-TC, nos quais as imagens metabólicas da PET são fundidas às imagens anatômicas da TC (tomografia computadorizada), obtidas em aquisição simultânea na mesma mesa de exame. O advento de PET-TC revolucionou o uso e promoveu crescente aceitação clínica do exame, pois além de permitir imediata correlação anatômica dos achados metabólicos, permite uma aquisição das imagens de corpo inteiro em tempo bastante curto devido à correção de atenuação ser feita utilizando-se as próprias imagens da TC.

PET-TC tem importantes e crescentes aplicações na Cardiologia e Neurologia, mas é na Oncologia que o

impacto do exame é mais evidente na fase atual do conhecimento. O número de casos novos anuais de câncer é da ordem de 15 milhões e dentre as informações obtidas das imagens PET e PET-TC incluem-se a avaliação de lesões suspeitas de malignidade como no caso de nódulo pulmonar solitário; a estimativa do grau de malignidade de diversos tumores; o estadiamento inicial de tumores; a detecção de recorrência tumoral; o reestadiamento após recidivas; a avaliação precoce da resposta a tratamentos quimioterápicos; a distinção entre necrose/fibrose e tumor viável em muitas situações clínicas; a orientação do local mais adequado para a realização de biopsias; o planejamento radioterápico, dentre outros.

No Brasil a disseminação da tecnologia PET-TC vem experimentando um grande salto nos últimos 2 anos, com aumento considerável do número de equipamentos instalados nas diferentes regiões do país. Estima-se que até o final de 2012 serão cerca de 100 equipamentos PET-TC em operação no país. Atualmente no Brasil utiliza-se o radiofármaco FDG-F18 (fluordeoxiglicose marcada com flúor-18), e embora o mesmo seja o mais utilizado internacionalmente e apresente excelentes resultados na condução de pacientes oncológicos, outros radiofármacos podem ser utilizados em PET-TC, como, por exemplo, a colina marcada com carbono-11 ou flúor-18 utilizada em câncer de próstata, análogos do octreotídio marcados com gálio-68 para avaliação de tumores neuroendócrinos, dentre outros.

Princípio de ação de ^{18}F-FDG

A flúor-desoxiglicose (FDG) é um análogo da glicose e serve de traçador para analisar o seu metabolismo. Portanto, a distribuição de FDG não está limitada apenas aos tecidos malignos e entra nas células pelo mesmo mecanismo de transporte da glicose e internamente fosforilada pela hexoquinase em FDG-6-fosfato. Em tecidos com baixa concentração de glicose-6-fosfatase, como o cérebro, miocárdio e a maioria das células malignas, o FDG-6-fosfato não continua o metabolismo enzimático, se acumulando no interior da célula proporcionalmente à taxa de glicólise. Para interpretar imagens de FDG é necessário estar familiarizado com sua distribuição normal, incluindo variações fisiológicas e condições benignas de acúmulo de FDG. Em tecidos neoplásicos é frequente o aumento de hexoquinase II, enzima que participa do processo glicolítico em que há conversão da glicose para lactato. O radiofármaco flúor-desoxiglicose apresenta a mesma biodistribuição da glicose, permitindo a diferenciação de lesões benignas e malignas com alto grau de acurácia. Estudos demonstram que a intensidade de captação de ^{18}F-FDG pela lesão se relaciona com o grau de malignidade.

Aplicações de ^{18}F-FDG em oncologia

As aplicações de ^{18}F-FDG são:

- Detecção do câncer primário
- Diferenciação de lesões benignas e malignas
- Avaliação do grau de malignidade
- Estadiamento da doença (corpo inteiro)
- Avaliação de lesões observadas à TC e à RM
- Planejamento da abordagem terapêutica
- Monitoramento da resposta ao tratamento
- Detecção de recidiva local ou metastática.

Na última década foram realizados vários estudos multicêntricos utilizando ^{18}F-FDG. Os objetivos principais visavam à análise do custo/benefício e ao impacto na propedêutica oncológica. Estes estudos incluíram câncer de tireoide, mama, pulmão, cólon, próstata, ovário, músculo esquelético, linfoma, melanoma e carcinoma de cabeça e pescoço.

^{18}F-FDG é frequentemente utilizada para caracterizar o comportamento metabólico de lesões indeterminadas em imagens anatômicas (TC, RM, US). Imagens metabólicas de corpo inteiro são extremamente úteis no estadiamento de tumores. A conduta clínica pode ser alterada quando lesões, não antes identificadas, se apresentam ao estudo metabólico. Cirurgias podem ser suspensas ou modificadas, refletindo diretamente no custo/benefício relacionado com a conduta terapêutica.

As imagens de PET têm sido também utilizadas na pesquisa e desenvolvimento de novos agentes

quimioterápicos devido à capacidade de medir e quantificar o metabolismo das lesões tumorais e as alterações induzidas pela terapia. Na prática clínica a ^{18}F-FDG é usada para verificar a resposta ao quimioterápico e monitorar possível recidiva futura. Imagens anatômicas realizadas em pacientes submetidos à radioraterapia frequentemente apresentam dificuldade no diagnóstico diferencial de viabilidade tumoral e radionecrose. O estudo com ^{18}F-FDG é utilizado nessa diferenciação assim como no diagnóstico de recidiva locorregional e metástases a distância.

A seguir incluímos as principais aplicações de PET e PET-TC nos tumores mais comuns. Queremos enfatizar que a utilização de PET em oncologia está em constante evolução e que possivelmente em outras edições serão acrescentadas mais informações às aqui expostas e em outras ainda hoje pouco estudadas e que carecem de maior profundidade nas informações.

PET e PET-TC no câncer de pulmão

O câncer de pulmão é o câncer mais comum no mundo. Corresponde a cerca de 12,3% dos casos novos de câncer e resulta em milhões de mortes a cada ano. Em aproximadamente 10% dos pacientes o diagnóstico é feito incidentalmente pelos achados da radiografia de tórax ou da tomografia computadorizada (TC), realizados por outros motivos. Estima-se que apenas 20 a 35% dos pacientes com câncer pulmonar são considerados candidatos à ressecção cirúrgica à apresentação.[1] Neste cenário torna-se importante o diagnóstico precoce além de um estadiamento acurado para se estabelecer a conduta mais adequada. A tomografia por emissão de pósitron (PET) com FDG vem sendo utilizada com sucesso na caracterização de lesões pulmonares (nódulo pulmonar solitário), no estadiamento nodal mediastinal, na detecção de metástases a distância, na avaliação da resposta ao tratamento e na avaliação de recorrência. As informações metabólicas oferecidas pela PET complementam as observações feitas pelos métodos estruturais e melhoram a evolução dos pacientes em muitas circunstâncias. Estas informações muitas vezes levam a mudanças na conduta e no tratamento dos pacientes. Como resultado, o uso de FDG-PET vem ganhando um papel maior na avaliação de pacientes com doenças torácicas.

Caracterização de nódulos pulmonares solitários

Cerca de 130.000 nódulos pulmonares (NP) são descobertos por ano nos EUA. Aproximadamente 75% dos NP são achados acidentalmente em radiografia de rotina. Sinais e sintomas indicativos de doenças pulmonares estão presentes em apenas 20 a 25% dos pacientes portadores de nódulos pulmonares solitários (NPS). Em termos de diagnóstico diferencial, mais de 80 entidades diferentes são conhecidas como causa de nódulo pulmonar, sendo o câncer pulmonar primário e granulomas benignos as patologias mais comuns responsáveis por estes nódulos, abrangendo cerca de 80% dos casos.[2]

A caracterização do NPS passa por dados clínicos, padrão da imagem à TC, citologia do escarro, broncoscopia com biopsia, biopsia transtorácica por agulha ultrafina até a videotoracoscopia e a toracotomia. Mesmo com grandes avanços tecnológicos, a TC mostra dificuldades na caracterização dos NPS pelos critérios morfológicos e em 2/3 dos pacientes a TC não é capaz de diferenciar entre lesão benigna de maligna.

O FDG-PET é um método não invasivo com alta sensibilidade e acurácia para o diagnóstico do NPS.[3] Em geral as neoplasias pulmonares apresentam elevado metabolismo glicolítico, o que se traduz em captação elevada de FDG na lesão caracterizando um estudo sugestivo de malignidade (Figura 289.1). Em contrapartida, uma PET negativa se caracteriza pela ausência de captação de FDG na lesão. É importante ressaltar que uma PET negativa representa menos de 5% de probabilidade de câncer em um NPS.

A Tabela 289.1 mostra dados de sensibilidade e especificidade da PET no diagnóstico de NPS. É importante salientar que a FDG-PET fornece dados mais confiáveis para o diagnóstico não invasivo de malignidade em pacientes com nódulos pulmonares < 3 cm.

É importante, contudo, pontuar na prática clínica, onde a PET tem se mostrado mais útil e custo-efetiva na avaliação de pacientes com NPS. Esta situação ocorre em pacientes com probabilidade clínica intermediária para câncer de pulmão, ou seja, aqueles que apresentam 20 a 80% de chance de ter câncer pulmonar, e que apresentam nódulo pulmonar de tamanho igual ou maior que 1 cm. Este grupo de pacientes necessita de um teste para mudar a probabilidade de câncer para muito baixa ou alta. A PET é o teste ideal nesta situação. Se a PET for negativa, a chance de câncer é muito baixa e o paciente deverá ser seguido clinicamente com controles tomográficos aos 6, 12 e

24 meses. Se a PET for positiva, o paciente deverá ser encaminhado à investigação para tumor. É importante lembrar que a PET é um estudo de corpo inteiro e, que, no caso de exame positivo para lesão malígna, o estadiamento já está feito pela própria PET, conforme discorreremos posteriormente.[9]

Existem outras situações nas quais seria útil a realização da PET: (1) pacientes com probabilidade intermediária de câncer pulmonar com lesão menor que 1 cm. Neste grupo de pacientes, uma PET positiva elevaria a probabilidade de câncer para muito alta, sendo de grande valia na conduta. Contudo, estima-se um índice de falso-negativo de 20 a 30% nesta situação e a PET só se justificaria se o médico e o paciente concordarem em fazer acompanhamento evolutivo no caso de um resultado de PET negativo; (2) pacientes com probabilidade clínica baixa para câncer de pulmão e com lesão maior ou igual a 1 cm. A PET se justificaria como método não invasivo que iria corroborar a probabilidade clínica ou alterá-la completamente; (3) pacientes com alta probabilidade clínica de câncer de pulmão. Nestes casos a PET teria como finalidade determinar a extensão da doença, ou seja, estabelecer o estadiamento nodal e de metástase a distância; (4) pacientes portadores de 2 ou mais nódulos pulmonares em segmentos topograficamente diferentes, sendo que um ou ambos os nódulos não podem ser abordados por biopsia. Nesta situação os achados da PET são fundamentais para se estabelecer a conduta, pois a mesma pode variar se todos os nódulos mostrarem-se positivos à PET ou se apenas um deles for positivo; (5) finalmente deve-se lembrar da utilidade da PET toda vez que houver discordância entre a probabilidade pré-teste e o aspecto do nódulo à TC.

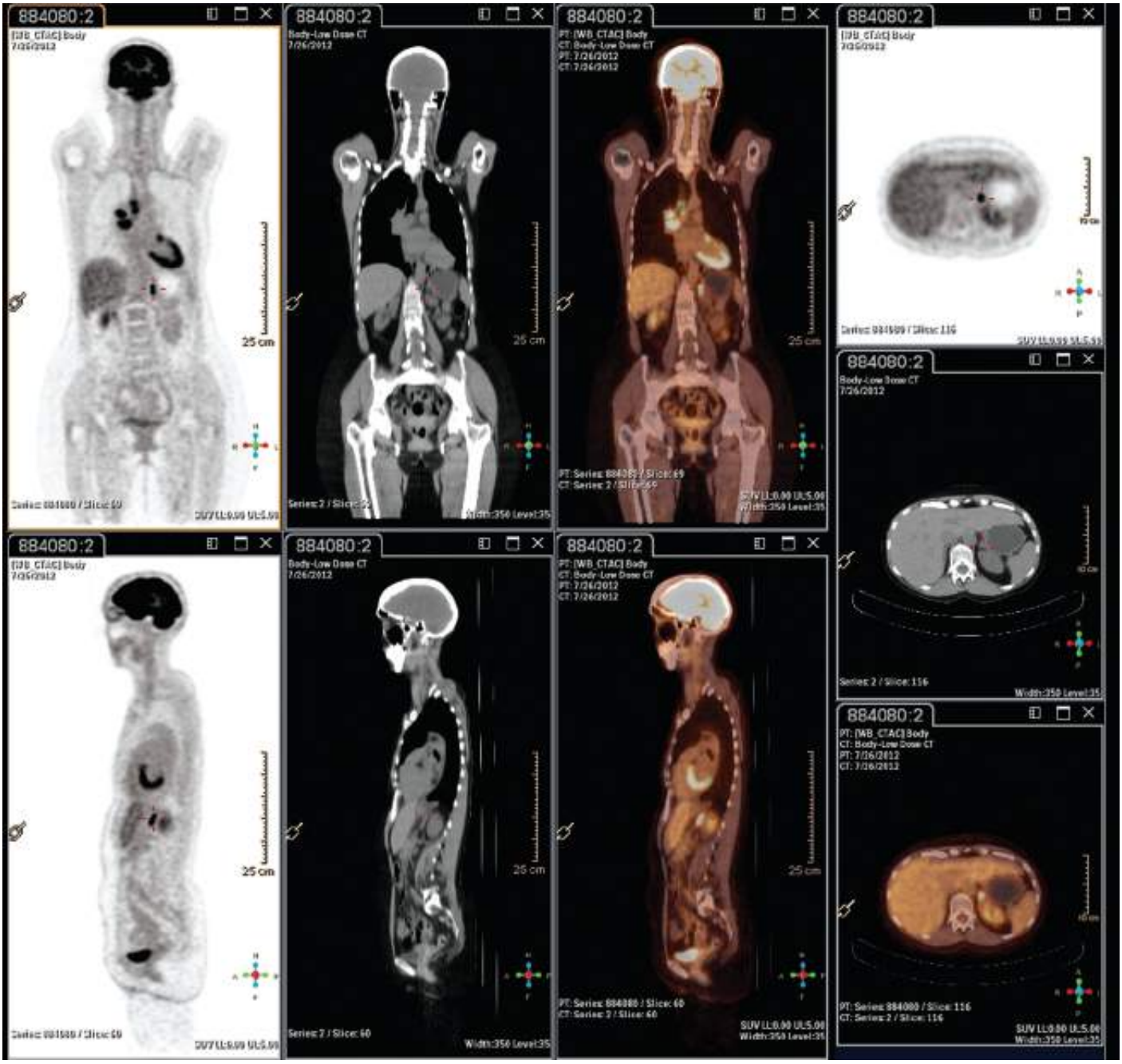

Figura 289.1 Exame PET-TC realizado para estadiamento em paciente do sexo feminino portadora de adenocarcinoma de pulmão direito. Cortes coronais (*C*): observa-se captação acentuada de FDG na região hilar do pulmão direito (tumor primário) e em linfonodos da cadeia paratraqueal inferior direita e da região per-hilar direita (acometimento secundário

linfonodal mediastinal). Cortes sagitais (*S*) e axiais (*A*): evidencia-se área focal com captação acentuada de FDG em nódulo na adrenal esquerda medindo 1,5 cm(indicativo de acometimento metastático à distância). Cortes coronais: C1 (PET), C2 (TC), C3 (fusão de imagens PET-TC). Cortes sagitais: S1 (PET), S2 (TC), S3 (fusão de imagens PET-TC). Cortes axiais: A1 (PET), A2 (TC), A3 (fusão de imagens PET-TC).

Tabela 289.1 Avaliação de NPS pela FDG-PET. Estudos prospectivos com mais de 35 casos.

Autor	Ano	Casos	Prevalência (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Bury[4]	1996	50	66	100	88
Duhaylongsod[5]	1995	47	65	100	81
Gupta[6]	1996	61	73	93	87
Lowe[7]	1998	89	67	91	89
Pitman[8]	2002	36	58	90	93

Apesar de amplamente utilizada na caracterização de NPS, a FDG-PET apresenta resultados falso-positivos e falso-negativos. Achados falso-positivos para malignidade podem ocorrer em processos inflamatórios em geral, doenças infecciosas (doenças granulomatosas como a tuberculose, histoplasmose etc.) e ainda em processos iatrogênicos ou artefatos.[10] Falso-negativos podem ocorrer no carcinoma bronquioloalveolar, carcinoide e em lesões menores que 7 mm. A aquisição das imagens em dois tempos, ou seja, adquire-se a primeira imagem 1 h após a injeção venosa de FDG e a outra imagem 1 a 2 h após a primeira aquisição, pode melhorar a sensibilidade e especificidade para a detecção de nódulos pulmonares malignos. Isso ocorre porque as lesões malignas tendem a aumentar a captação de FDG com o tempo, o que pode-se quantificar através do SUV (*standardized uptake value*). As lesões benignas, ao contrário, apresentam-se estáveis ou mesmo diminuem a captação de FDG com o tempo.[11]

Além de promover a caracterização das lesões pulmonares conforme discorremos antes, o grau de captação de FDG pelo tumor apresenta implicações prognósticas, sendo que vários autores demonstraram que quanto maior a captação de FDG no tumor, medida pelo SUV, pior o prognóstico e menor a sobrevida do paciente. Os achados de SUV têm demonstrado ter valor prognóstico independente em pacientes portadores de câncer de pulmão.[12]

Tomografia por emissão de pósitrons no câncer de pulmão

O câncer de pulmão é o câncer mais comum no mundo ocidental, sendo a causa mais frequente de morte por câncer em países desenvolvidos. Sua incidência vem aumentando progressivamente, com cerca de 3 milhões de novos casos por ano no mundo. Infelizmente a maioria dos pacientes portadores de câncer pulmonar morre em aproximadamente 2 anos, e os tumores pulmonares apresentam sobrevida em 5 anos de apenas 15%.[12]

Os métodos de imagem anatômicos, como a radiografia e a tomografia computadorizada, são ferramentas fundamentais utilizadas na avaliação e seguimento de pacientes com câncer de pulmão. Contudo, os mesmos não conseguem caracterizar a natureza das alterações observadas. Na última década, os avanços das imagens de PET mudaram significativamente o papel tradicional das técnicas radiológicas convencionais no seguimento de pacientes com câncer de pulmão suspeitado ou comprovado. A FDG-PET vem sendo utilizada com sucesso na determinação da natureza da lesão pulmonar, no estadiamento do câncer de pulmão, na avaliação de recorrência, na avaliação da resposta à terapia, podendo ainda ser utilizada para planejamento do tratamento radioterápico e na seleção do melhor local para realização da biopsia. É importante salientar que a maioria dos dados sobre PET e câncer de pulmão refere-se a tumores de não pequenas células (NSCLC), que representam a maior parte dos casos de neoplasia pulmonar.

Papel da FDG-PET no estadiamento do câncer de pulmão

Em pacientes com câncer de pulmão, o estadiamento acurado é crítico para o planejamento terapêutico. A FDG-PET é um método não invasivo efetivo no estadiamento linfonodal hilar e mediastinal em pacientes com câncer de pulmão e tem se mostrado superior à tomografia computadorizada.[13] Uma meta-análise recente estabeleceu a

superioridade da PET sobre a TC no estadiamento linfonodal, com sensibilidade entre 85 e 96% para a PET e 64 a 70% para a TC. A especificidade aproximada é de 95% para a PET e de 79% para a TC.[14] Como limitação dos métodos anatômicos temos o fato de que linfonodos aumentados podem não conter doença, assim como linfonodos menores que 1 cm podem ser positivos. Linfonodos aumentados pela TC e negativos à PET estão livres de envolvimento metastático em cerca de 92% dos casos, o que implica alto valor preditivo negativo da PET para metástases em linfonodos mediastinais no câncer de pulmão. Portanto, os critérios morfológicos – baseados na TC/RM (ressonância magnética) – para determinação de doença nodal não são tão acurados como os métodos funcionais – FDG-PET – no estadiamento linfonodal no câncer de pulmão.[15]

O diagnóstico de metástase a distância também é crítico para a conduta em pacientes portadores de tumor de pulmão, sendo que a presença de metástase a distância contraindica a cirurgia curativa. Com relação ao estadiamento M, ou seja, à detecção de metástases a distância, o exame PET de corpo inteiro tem se mostrado altamente acurado e superior à TC. A sensibilidade da PET para detecção de metástases em adrenais é de 100% e a especificidade de 80 a 94%.[16] A PET pode ter, contudo, um papel limitado na avaliação de metástase cerebral devido à intensa captação de FDG nas estruturas corticais normais. É importante também ressaltar que a PET-TC, ou seja, a combinação das imagens de PET e da TC em um único equipamento, permite maior acurácia na avaliação de metástases tanto a distância como em linfonodos regionais.[17]

Um ponto de extrema importância é o impacto da PET na conduta dos pacientes portadores de câncer de pulmão. A análise de vários estudos na literatura tem demonstrado que a mudança no estadiamento linfonodal e no estadiamento a distância propiciada pela PET leva a uma mudança na conduta em até 41% dos casos.[18] É importante ressaltar que em cerca de 20% dos casos, a mudança de conduta baseada nos achados da PET foi para uma opção não cirúrgica, ou seja, a PET favoreceu uma redução significativa do número de cirurgias desnecessárias em pacientes portadores de câncer de pulmão (Figura 289.2).

Em estudo nacional realizado no Serviço de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP juntamente com o Serviço de Pneumologia do HCFMUSP avaliou-se o impacto da utilização da PET com FDG no estadiamento de 83 pacientes portadores de NSCLC. As decisões terapêuticas determinadas por métodos de diagnóstico e estadiamento convencionais foram comparadas ao manejo orientado pela PET-FDG, observando-se mudança de estadiamento pela PET em 61 dos 83 casos (74%), aumentando a identificação de linfonodos e/ou metástases (*upstaging*) em 60 pacientes ou excluindo sua presença em outros dois pacientes (*downstanging*). A conduta baseada na PET-FDG evitou a realização de cirurgias desnecessárias em 45% dos pacientes. Além disso, levando-se em consideração o estadiamento proporcionado pelo estudo PET-FDG, foi possível determinar uma economia dos recursos financeiros totais. Desta forma, ao revelar metástases desconhecidas, a PET possibilitou evitar um grande número de cirurgias desnecessárias, prevenindo dor e desgastes adicionais a pacientes já fragilizados, além de permitir uma economia sustancial de recursos financeiros. É importante enfatizar que a economia de recursos somada à efetividade clínica justificariam a inclusão do exame FDG-PET-TC na tabela de procedimentos do SUS para estadiamento de pacientes portadores de câncer de pulmão.[19]

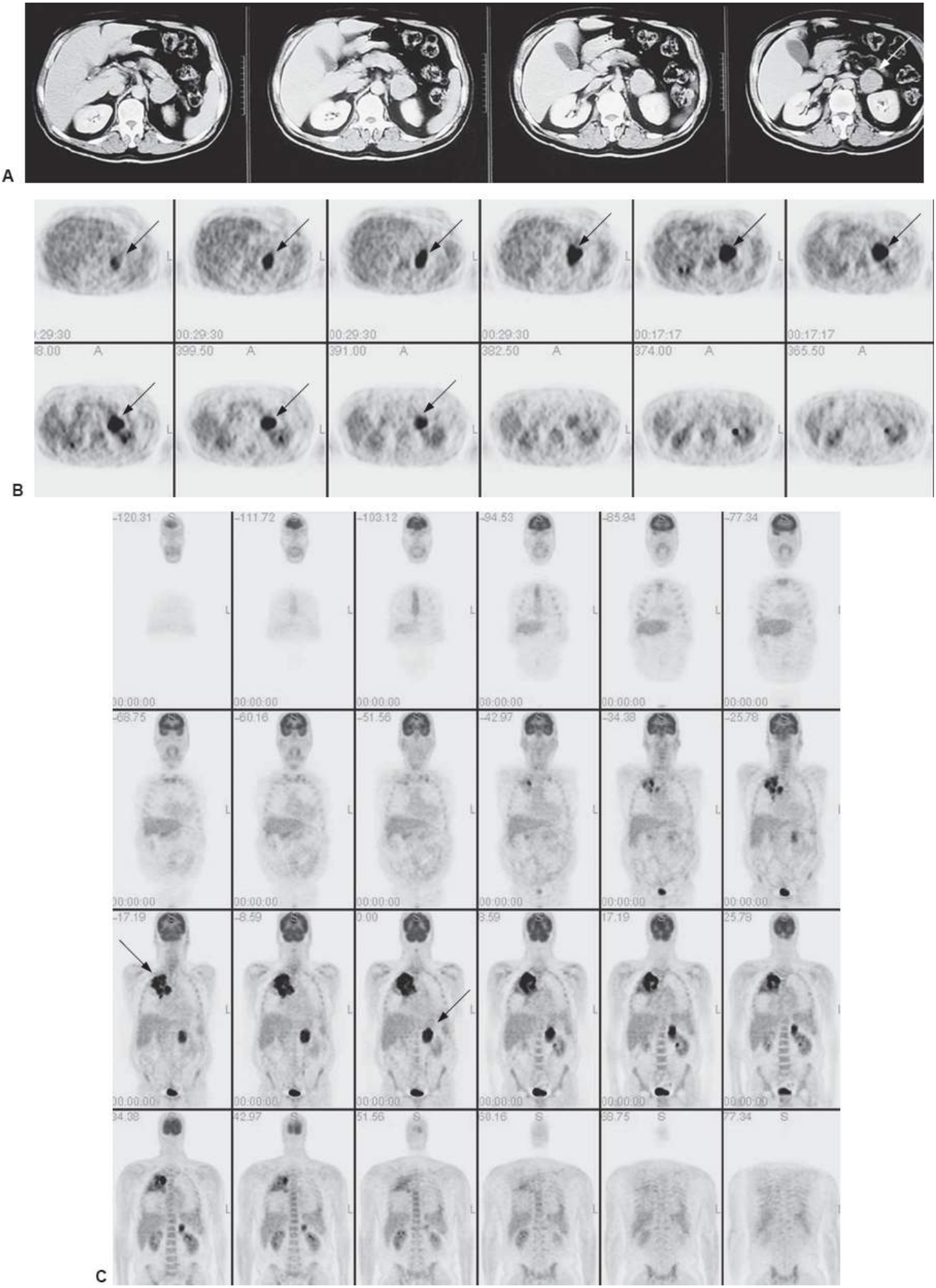

Figura 289.2 Paciente com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão direito. **A.** Massa indeterminada na adrenal esquerda (*setas*) à tomografia computadorizada. Tomografia por emissão de pósitrons (PET), em corte transversal (**B**), solicitada para estadiamento, demonstrou captação intensa de flúor-desoxiglicose (FDG) na adrenal esquerda (*setas*), um indicativo de lesão metastática. O achado da PET provocou mudança na conduta: a biopsia da adrenal foi evitada e o paciente foi submetido à quimioterapia e não à cirurgia, que era desnecessária. **C.** Cortes coronais de PET, evidenciando

captação intensa de FDG no tumor primário – pulmão direito (*seta*) e na adrenal esquerda (*seta*).

Papel da tomografia por emissão de pósitrons no diagnóstico de recorrência tumoral

Aproximadamente 50% dos pacientes com NSCLC ressecado apresentam recorrência tumoral durante o curso da doença. As recorrências de tumores pulmonares apresentam metabolismo de glicose aumentado similar ao tumor primário, o que favorece a detecção pela FDG-PET que mostra alta especificidade na diferenciação entre tumor viável e cicatriz/fibrose após procedimento cirúrgico ou radioterápico. Esta diferenciação é muito difícil pelos métodos anatômicos convencionais, tais como tomografia computadorizada e ressonância magnética.

O FDG-PET pode detectar recorrência local de carcinomas pulmonares previamente tratados com sensibilidade de 98 a 100% e especificidade de 87%, valores significativamente superiores aos obtidos por outros métodos de imagem.[20] Este potencial da PET permite a detecção precoce de recorrência e ajuda a selecionar pacientes para uma segunda tentativa de cura.

Papel da tomografia por emissão de pósitrons no planejamento da radioterapia

O papel da PET em pacientes candidatos à radioterapia deve ser avaliado sobre dois aspectos, fundamentalmente. O primeiro é que a seleção do tratamento (paliativo ou curativo) depende da presença de metástases a distância. A PET de corpo inteiro pode ser usada com sucesso para a seleção adequada de pacientes que devem ou não ser submetidos à cirurgia curativa e, consequentemente, indicar mais adequadamente o tratamento radioterápico. Pacientes com doença avançada são candidatos à radioterapia e a frequência de detecção de metástase a distância – desconhecida previamente pela FDG-PET – é alta nesta população.[21]

O segundo aspecto importante a ser analisado é o impacto da FDG-PET sobre o planejamento da radioterapia em si, ou seja, a PET é extremamente útil na avaliação da extensão precisa do tecido tumoral, o que juntamente com a TC ajuda na identificação acurada dos sítios comprometidos nos pulmões e em linfonodos mediastinais. A determinação acurada do volume tumoral é de extrema importância para o planejamento do campo radioterápico. Estudos comparativos entre PET e TC demonstraram que quando se utiliza a informação metabólica, o volume tumoral pode mudar em até 56% dos pacientes.[22] A avaliação mais precisa do volume tumoral favorece o planejamento radioterápico em si, assim como resulta em redução da variabilidade interobservador. O uso da PET-TC, equipamento que acopla as imagens da PET e da TC em aquisição praticamente simultânea, tem se demonstrado ideal para esta finalidade. Conforme demonstrado em vários estudos, o uso da PET deve ser implementado em radioterapia com os objetivos de reduzir a dose de radiação nos tecidos normais e ao mesmo tempo permitir altas doses no tumor.[23]

Papel da tomografia por emissão de pósitrons no monitoramento da resposta à terapia

As imagens estruturais apresentam limitações na avaliação da resposta à terapia em NSCLC após rádio ou quimioterapia. Por exemplo, o tamanho do tumor à TC pode não ser claramente definido devido a atelectasia, fibrose ou inflamação. Da mesma forma, linfonodos aumentados podem não conter metástase e, ao contrário, aqueles não considerados malignos pelos métodos convencionais (menores que 1 cm) podem conter células tumorais. Além disso, as alterações metabólicas frequentemente precedem as alterações morfológicas. A FDG-PET representa, portanto, uma ferramenta importante e muito útil na avaliação da resposta terapêutica em tumores pulmonares, com muitas vantagens sobre a TC demonstradas em vários estudos da literatura. Uma queda na atividade metabólica detectada pela PET é um indicador confiável de resposta precoce à terapia e, ao contrário, a manutenção da atividade metabólica identifica pacientes que não respondem ao tratamento. O diagnóstico de não resposta à terapia pode diminuir a morbidade e custos da terapia nestes pacientes.[24] Uma atividade persistente de FDG no sítio tumoral primário após quimio ou radioterapia indica tumor viável residual na maioria dos pacientes com câncer pulmonar.[25]

Custo-benefício da tomografia por emissão de pósitrons

Diferentes estudos dos EUA, Europa, Japão e Austrália chegaram à mesma conclusão, que a FDG-PET é custo-efetiva na diferenciação de nódulos pulmonares, assim como no estadiamento pré-operatório de NSCLC.[26,27]

Tumor pulmonar de pequenas células

O tumor pulmonar de pequenas células (SCLC) constitui um tipo de tumor mais agressivo. Cerca de 60 a 70% dos pacientes apresentam doença extensa ao diagnóstico e o tratamento é feito com rádio e quimioterapia. Nos últimos 2 anos vários estudos têm focado o uso de FDG-PET no SCLC. Estes estudos demonstraram que a PET tem impacto na conduta clínica: mudança no estadiamento inicial em cerca de 27% dos pacientes (em geral diagnosticando estadiamento mais avançado que pela clínica/métodos convencionais);[28] mudança de conduta em até 29% dos casos; mudança no reestadiamento em cerca de 15% dos casos.[29] A PET também tem se demonstrado útil no planejamento da radioterapia neste grupo de pacientes.

A FDG-PET é um método de imagem não invasivo que pode ser utilizado com sucesso na avaliação da natureza da lesão pulmonar; na avaliação de envolvimento linfonodal mediastinal; na detecção de metástase a distância; na avaliação de recorrência tumoral; no monitoramento da resposta à terapia; no planejamento do tratamento radioterápico.

Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada na avaliação de tumores gastrintestinais

Muitas publicações enfatizam a importância da utilização da FDG na avaliação dos tumores do sistema digestivo, no diagnóstico inicial, reestadiamento ou seguimento terapêutico dessas afecções, e destacam sua superioridade em relação às estratégias convencionais, principalmente no estadiamento a distância e no impacto dos achados na condução desses pacientes.[30]

Câncer esofágico

O câncer esofágico é relativamente incomum, porém associa-se a mau prognóstico pela pobreza de sintomas iniciais, o que costuma acarretar seu diagnóstico tardio.

O diagnóstico inicial é basicamente realizado por meio de endoscopia digestiva com biopsia. Em pacientes com estádio 0 a sobrevida em 5 anos pode ser de 75%, mas em estádio IV a sobrevida pode ser de 0%. Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma de células escamosas (50 a 70%) e o adenocarcinoma (30 a 50%).

Como ocorre em vários tumores epiteliais malignos, o câncer esofágico demonstra alto consumo de glicose no seu metabolismo, portanto apresenta padrão de intensa captação de FDG, com sensibilidade na detecção de tumor primário de 90 a 100% (Figura 289.3). Falso-positivos podem acontecer em casos de esofagite ou outros processos inflamatórios. Entretanto, nas esofagites, a intensidade de captação de FDG costuma ser menor e o padrão, mais difuso; nos tumores, a intensidade de captação de FDG é maior e o padrão, mais focal. Falso-negativos ocorrem em situações de tumores muito pequenos, tumores localizados na transição esofagogástrica (de padrão difuso) ou em alguns tipos histológicos, como os carcinomas mucinosos.

Figura 289.3 Esôfago: caso de neoplasia esofágica avaliado com tomografia por emissão de pósitrons. **A.** Plano axial. **B** e **C.** Planos coronais. A *seta azul* demonstra a intensa hipercaptação de flúor-desoxiglicose no tumor primário. A *seta verde* (*pontilhada*) corresponde à identificação de um linfonodo mediastinal com acometimento secundário pelo tumor.

No estadiamento inicial clássico (TNM) utilizam-se US endoscópica e TC; porém, essa avaliação pode ser equivocada em 30 a 40% dos casos. A captação muito intensa de FDG na região do tumor primário pode dificultar a avaliação da invasão local (estádio T) e das regiões próximas ao tumor na detecção de metástases linfonodais locorregionais (estádio N). Na avaliação do acometimento linfonodal regional a FDG-PET apresenta sensibilidade ao redor de 67% e especificidade de 97%.[31]

Imagens de fusão PET-TC podem fornecer informações importantes em relação ao nível de invasão transmural do tumor em direção ao mediastino ou tecidos gordurosos adjacentes, auxiliando assim no planejamento cirúrgico. Podem ainda melhorar a sensibilidade no estadiamento nodal quando comparadas à TC isoladamente, pois permitem identificar precocemente a presença de tumores em linfonodos de tamanho normal, antes da presença de adenomegalias características.

Os achados do estudo com FDG-PET podem ter significado prognóstico nos tumores esofágicos. Em pacientes com aparente doença localizada pela PET, a sobrevida em 30 meses é de 60%, contrastando com sobrevida de 20% quando a PET demonstra acometimento a distância.

Os estudos com FDG-PET são mais precisos quando comparados à TC isoladamente no que se refere à detecção de metástases a distância (estádio M). A FDG-PET apresentou acurácia de 84% na detecção de envolvimento metastático a distância, enquanto a TC isoladamente demonstrou acurácia de 63%. Os achados do estudo com FDG-PET são capazes de alterar o estadiamento inicial presumido dos pacientes em 17 a 22% dos casos, na maioria das vezes detectando lesões a distância não observadas por outros métodos, direcionando assim a uma conduta terapêutica mais adequada e evitando cirurgias desnecessárias. A utilização das imagens de fusão PET-TC pode ser importante na localização topográfica precisa de linfonodos comprometidos em relação ao diafragma, pois, no estadiamento tumoral, conforme a localização supra ou infradiafragmática desses linfonodos, teremos estádio N1 ou M1.

Quando da opção pela utilização pré-cirúrgica de terapia neoadjuvante com o objetivo de reduzir o volume e a extensão do tumor, o estudo sequencial com FDG antes e 2 semanas após o início da terapia pode, por meio da quantificação do grau de captação do tumor (SUV), diferenciar áreas com viabilidade tumoral de áreas fibróticas ou cicatriciais, demonstrando precocemente o resultado da terapia e possibilitando a modificação do planejamento terapêutico.

Na avaliação de recidiva pós-cirúrgica dos tumores esofágicos, a FDG-PET demonstrou acurácia de 82 a 87%, valores superiores quando comparados às modalidades convencionais, que, por se basearem em alterações anatômicas, apresentam limitações na avaliação de áreas cicatriciais. A FDG-PET adiciona informações aos achados pelos métodos convencionais em 27% dos casos, com boa sensibilidade tanto para recidivas locorregionais como para metástases a distância.[32]

As principais aplicações do exame em pacientes portadores de câncer esofágico incluem: estadiamento inicial nos casos em que não houver evidência de metástases à TC e o acompanhamento pós-tratamento quimiorradioterápico.

Carcinoma colorretal

O câncer de cólon e reto é o quarto mais prevalente no mundo e o segundo no *ranking* de mortalidade por câncer. O prognóstico desse tipo de tumor depende do diagnóstico precoce, sendo a sobrevida média cumulativa em 5 anos de aproximadamente 44%.

O diagnóstico inicial é obtido por meio de colonoscopia com biopsia. O estudo com FDG-PET tem se destacado como modalidade promissora na avaliação metabólica desse tipo de tumor, em especial no reestadiamento de pacientes já submetidos a intervenção cirúrgica local, no planejamento de ressecção de possível metástase única, no diagnóstico diferencial entre cicatriz e tumor residual, no seguimento de pacientes após cirurgia curativa, nas situações de aumento na dosagem de antígeno carcinoembrionário com imagens convencionais (US, TC e RM) normais, em casos de alterações duvidosas nas imagens convencionais (principalmente fígado e pulmões) e na avaliação de resposta terapêutica. A FDG-PET apresenta alta sensibilidade na detecção do tumor primário, porém a baixa resolução espacial dos sistemas PET e a captação muito intensa pelo tumor dificultam a análise do tamanho real do tumor e do grau de invasão da parede intestinal. A utilização da PET-TC pode adicionar informações anatômicas preciosas nesse tipo de avaliação, mas envolvimento linfonodal local associado é comum, na forma de microinvasões que fazem com que a sensibilidade da FDG-PET na detecção de metástases linfonodais locais seja baixa (29%), similar à observada na TC. Muitas vezes, define-se o estadiamento TN desses carcinomas durante o ato cirúrgico.

Cerca de 10 a 15% dos pacientes já apresentam metástases hepáticas no momento do diagnóstico. A FDG-PET revela-se superior à TC na detecção dessas metástases hepáticas, com sensibilidade de 88% e especificidade de 100%, comparadas à sensibilidade de 38% e especificidade de 97% da TC.

No estudo de Delbeke *et al.*, a utilização da FDG-PET no estadiamento inicial alterou a estratégia de tratamento proposta inicialmente em 28% dos casos, evitando, em dois terços deles, cirurgias desnecessárias pela detecção de locais de disseminação antes desconhecidos.[33] Nos estudos com FDG, falso-positivos podem ocorrer por conta da presença de abscessos, fístulas, diverticulite, outros processos inflamatórios e, ocasionalmente, adenomas.[34] Falso-negativos podem ocorrer em tipos histológicos com baixa avidez à FDG. A utilização de imagens de fusão (metabolismo/anatomia) da PET-TC permite reduzir a frequência do achado de lesões equívocas ou duvidosas em até 50% das situações.

Dentre os 70% de pacientes que se submetem a uma suposta cirurgia curativa, cerca de 40% apresentam recidiva em 2 anos. Os locais mais comuns de recidiva são o fígado (20%), o local cirúrgico (12,5%) e os pulmões (8%). Cerca de um quarto das recidivas acontece de modo isolado, restrito a um único local, o que permite a possibilidade de reintervenção cirúrgica com intuito curativo.

A utilização da FDG-PET na avaliação da recidiva de tumores de cólon e reto é um dos temas mais estudados na literatura e constitui hoje uma das principais indicações do exame. Comparando-se com os algoritmos convencionais (antígeno carcinoembrionário e TC) de seguimento desses pacientes, os achados da FDG-PET podem fornecer informações adicionais que modificam em 29% a conduta a ser tomada nesses pacientes.[35]

O procedimento cirúrgico e radioterápico induz à formação de cicatriz, com modificações morfológicas que dificultam a avaliação da ocorrência de recidiva neoplásica no local inicial do tumor pela TC (sensibilidade de 65%). Já o estudo metabólico com FDG-PET apresenta sensibilidade de 97% na definição de atividade neoplásica local. O diagnóstico de envolvimento peritoneal pode ser particularmente difícil e há evidência da superioridade da FDG-PET em relação à TC na detecção dessa situação. A ocorrência de reação inflamatória nessa região pode criar situações de falso-positivos. Com a utilização das imagens de fusão PET-TC, há melhora na diferenciação, com processos inflamatórios levando a um ganho na especificidade que pode chegar a 97%. Na detecção de metástases a distância (estádio M), as sensibilidades da FDG-PET e da TC são similares apenas na determinação da presença de metástases pulmonares. Já nas regiões abdominal, pélvica e retroperitoneal, até um terço das lesões diagnosticadas pela FDG-PET podem não ser demonstradas pela TC.

A confirmação de metástase hepática isolada tem papel particularmente importante nessa afecção. A ressecção cirúrgica de metástases hepáticas tem caráter curativo, com sobrevida em 5 anos superior a 40%. Na detecção de metástases hepáticas, a PET mostra-se significativamente superior aos métodos convencionais. Uma metanálise comparando a FDG-PET, a TC, a US e a RM na avaliação de metástases hepáticas por tumores do trato gastrintestinal (esôfago, estômago e cólon) demonstrou especificidade equivalente em torno de 85% entre os métodos; porém, a sensibilidade da PET (90%) destacou-se sobre as demais (76% para RM, 72% para TC e 55%

para US).[36] Em cerca de 20% dessa população, a conduta pode ser modificada com base nos achados da FDG-PET, principalmente pela descoberta de locais metastáticos extra-hepáticos não detectados previamente.

Não existe estratégia padronizada de seguimento desses pacientes no pós-cirúrgico, mas costuma-se realizar o acompanhamento com base na elevação dos marcadores tumorais séricos, como dosagem do antígeno carcinoembrionário, que apresenta boa especificidade (70 a 84%) na detecção de recidiva tumoral, mas sem detectar a localização da recidiva. Nessas situações, é importante lembrar que o estudo com FDG-PET é realizado de corpo inteiro e não de modo segmentado, como em outros métodos. Em situações em que se observa elevação do antígeno carcinoembrionário sem evidência clínica ou por outros métodos de localização da recidiva, a FDG-PET pode ser fundamental (Figura 289.4). A FDG-PET apresenta valor preditivo positivo de 89 a 95% na determinação da recidiva nessas situações. A PET pode demonstrar corretamente a presença de tumor ativo em pelo menos dois terços dos pacientes com elevação de antígeno carcinoembrionário e TC negativa.

Em tumores de estádio avançado, a FDG-PET é eficiente no seguimento dos resultados dos tratamentos rádio e quimioterápico. Habitualmente, após a radioterapia, observa-se decréscimo no grau de captação tumoral; persistência na captação de FDG pelo tumor cerca de 6 meses depois de finalizada a radioterapia indica recidiva tumoral. A resposta de pacientes com carcinoma de cólon e metástases hepáticas à quimioterapia também pode ser avaliada com a FDG-PET. Estudos preliminares demonstram que, ao se avaliar a redução ou não do grau de captação de FDG, após quimioterapia com 5-fluoruracila, é possível discriminar pacientes responsivos ou não ao tratamento utilizado. Resultados iniciais semelhantes são observados utilizando-se a FDG-PET na avaliação de outras possibilidades terapêuticas, como quimioembolização, embolização com ^{90}Y-microesferas, crioablação, ablação por radiofrequência etc.

Nos EUA e na Europa, a utilização dos estudos com FDG-PET já se tornou rotineira na avaliação de pacientes com carcinoma colorretal em vista de sua eficiência comprovada e sua excelente relação custo-benefício.

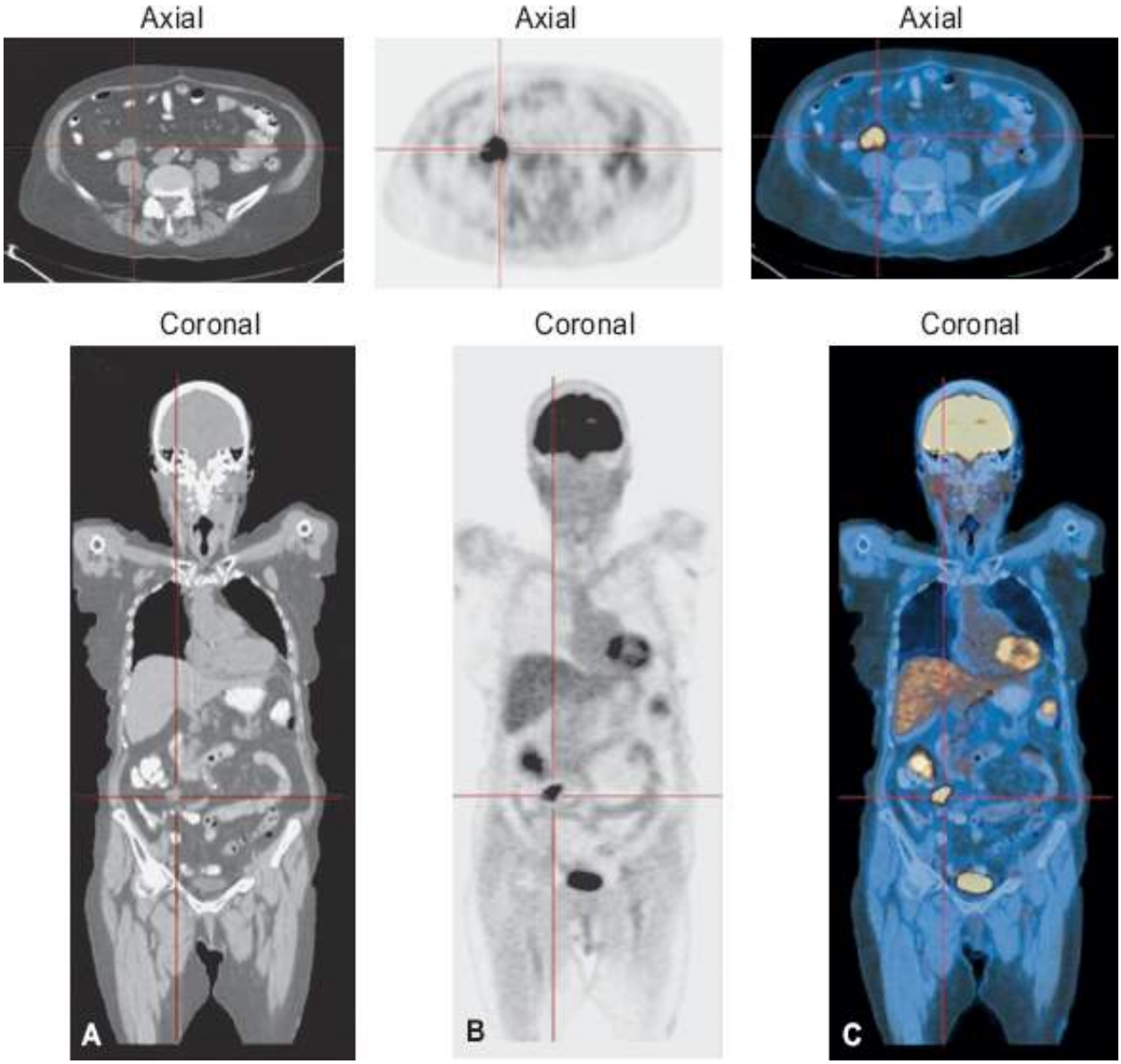

Figura 289.4 Cólon: caso de neoplasia de cólon avaliada com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada (TC). Paciente previamente operada que, no seguimento, evoluiu com aumento de antígeno carcinoembrionário. Observam-se os planos axial e coronal. **A.** Imagem da TC. **B.** Imagem da PET. **C.** Imagens de fusão. Nota-se intensa captação de flúor-desoxiglicose em linfonodos mesentéricos na região do flanco direito, compatível com metástase tumoral. Cedida pela Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Israelita Albert Einstein.

Tumor estromal gastrintestinal

O tumor estromal gastrintestinal (GIST) é uma doença relativamente rara, correspondendo a 0,1 a 3% dos tumores do trato gastrintestinal. Trata-se de um tumor mesenquimal, cuja localização inicial mais frequente é o estômago (50 a 60%), seguida do intestino delgado (25 a 30%), cólon e esôfago. Cerca de 70% dos tumores estromais gastrintestinais são benignos e 30% são malignos. Os locais de invasão ou metástases mais comuns são fígado, peritônio, pulmão, pleura e retroperitônio. Inicialmente, esses tumores eram identificados como liomiomas; em 1990, com a utilização de técnicas de microscopia eletrônica e imuno-histoquímica, foi possível a diferenciação do tumor estromal gastrintestinal como entidade distinta de outras neoplasias mesenquimais. A única opção terapêutica era a cirúrgica; porém, recentemente, com base em técnicas de terapia molecular, desenvolveu-se o mesilato de imatinibe (Glivec®), que atua contra a tirosinoquinase e demonstra ser muito eficaz no tratamento do tumor estromal gastrintestinal.

Estudos iniciais demonstram que a FDG-PET é muito eficiente na avaliação da resposta desse tipo de tumor à terapia com imatinibe. Utilizando-se a FDG-PET é possível avaliar o resultado terapêutico mais precocemente que com a TC. No estudo de Gayed *et al.*, os achados da FDG-PET precederam em 2 meses os achados da TC em 22,5% dos pacientes.[37] Mesmo 1 semana após o início da terapia, há redução significativa na captação de FDG pelo tumor, enquanto as alterações volumétricas só foram detectáveis à TC com 8 semanas de tratamento. A FDG-PET apresentou sensibilidade de 93% na distinção precoce entre pacientes responsivos e não responsivos à terapia.[38] A utilização de PET-TC combinando informações funcionais e morfológicas pode propiciar dados adicionais na avaliação do estadiamento inicial e resposta à terapia do tumor estromal gastrintestinal quando comparada à utilização desses métodos separadamente, permitindo a correta caracterização em 95% dos pacientes com 1 mês e em 100% com 3 a 6 meses de terapia.[39]

Em síntese, o exame PET-TC pode ser utilizado para estadiamento e reestadiamento de portadores de GIST, além de ser um dos métodos de escolha para avaliação de resposta terapêutica em pacientes tratados com imatinibe, nos quais a resposta metabólica avaliada pela ^{18}F-FDG PET pode antecipar em semanas a resposta dada por métodos anatômicos.

Outros tumores | Cânceres gástrico, pancreático, hepático e de vias biliares

O câncer de estômago é o terceiro tumor maligno mais frequente no mundo, apesar da diminuição da sua incidência nos últimos 60 anos. Os tipos histológicos mais comuns são adenocarcinoma (95%), linfoma e liomiossarcoma. O prognóstico do câncer de estômago costuma ser ruim, reflexo do diagnóstico na maioria das vezes tardio, em decorrência da pobreza da sintomatologia inicial. Mesmo após tratamento cirúrgico com finalidade curativa, o número de recidivas é muito alto.

Divergindo dos excelentes resultados obtidos com o estudo de FDG-PET em outros tipos de tumores do trato gastrintestinal, a sensibilidade da FDG-PET no diagnóstico e estadiamento do adenocarcinoma gástrico é muito variável na literatura, de 41 a 80%. A baixa sensibilidade pode estar relacionada com o tamanho do tumor, ao tipo de invasão (difusa), ao baixo metabolismo com pouca avidez à FDG e à presença de alguns tipos histológicos específicos, como o carcinoma gástrico em anel de sinete e o tipo mucinoso. A FDG-PET pode ser eficiente na detecção de metástases linfonodais a distância, hepáticas e pulmonares, mas os resultados não foram satisfatórios no diagnóstico de ascite, peritonite e pleurite carcinomatosas, de metástases ósseas e na avaliação de linfonodos regionais. Os estudos sobre a utilização da FDG-PET na avaliação de recidiva pós-cirúrgica demonstram resultados superiores à TC, porém ainda não satisfatórios na prática clínica.

O câncer de pâncreas no Brasil representa 2% de todos os tipos de neoplasia, respondendo por 4% do total de mortes por câncer. Sua incidência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 60 anos. O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma (90%). A topografia do pâncreas na cavidade abdominal e a ausência de

sintomas iniciais específicos dificultam a detecção precoce do tumor, que apresenta caráter muito agressivo, resultando em alta taxa de mortalidade. A sobrevida média 2 anos após o diagnóstico é de somente 10%.

Muitas vezes, suspeita-se da doença pelo achado incidental de uma lesão pancreática, geralmente cística, em US abdominal ou TC. O marcador tumoral sérico CA19-9 é relativamente sensível no diagnóstico de carcinoma pancreático, porém apresenta baixa especificidade, pois pode estar elevado em situações de pancreatites e outras afecções pancreáticas crônicas. Estudos com FDG-PET têm sido utilizados na caracterização desses achados, discriminando lesões malignas de benignas, mas o método não está totalmente validado para esse fim, pois resultados falso-positivos podem ocorrer em alguns tipos de adenomas, sobretudo em casos de pancreatites. Falso-negativos habitualmente se correlacionam a tipos histológicos de carcinomas de baixa celularidade, lesões muito pequenas (< 1 cm) e pacientes com hiperglicemia. Uma das utilidades da FDG-PET nos portadores de neoplasia pancreática é permitir estadiamento inicial mais preciso. Embora a sensibilidade da FDG-PET na detecção de metástases a distância seja muito variável na literatura (36 a 83%), em 38 a 40% dos pacientes os achados da FDG-PET podem alterar o estadiamento inicial, evitando procedimentos cirúrgicos desnecessários, em geral decorrentes do achado de lesões metastáticas a distância previamente desconhecidas. Os achados mais frequentes são metástases hepáticas, ósseas e implantes peritoneais. A detecção de metástases hepáticas é particularmente importante por ser um fator de contraindicação cirúrgica. Nos pacientes pós-tratamento cirúrgico ou radioterápico, a FDG-PET pode ser útil no diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral e fibrose, no diagnóstico diferencial de novas lesões hepáticas não passíveis de biopsia e em situações de elevação inexplicável de marcadores tumorais séricos como o CA19-9. Outras possibilidades de utilização, como a avaliação de resultados terapêuticos (rádio e quimioterapia) e o valor prognóstico dos achados da FDG-PET, estão sendo avaliadas. Embora os resultados sejam promissores, essas possibilidades ainda necessitam de maior respaldo bibliográfico antes de serem incorporadas à prática clínica.

O câncer de fígado é o oitavo mais comum no mundo. Cerca de 4% das mortes por câncer no Brasil, anualmente, são causadas por câncer de fígado. Os tumores primários hepáticos são nomeados de acordo com o tipo de célula onde se desenvolvem (carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e angiossarcoma). Os carcinomas hepatocelulares apresentam grande diversidade metabólica sob o ponto de vista de consumo glicolítico, pela variabilidade da atividade da enzima glicose-6-fosfatase. Tumores mais indiferenciados podem ter metabolismo de FDG muito aumentado, mas tumores de baixo grau e aqueles bem diferenciados apresentam intensidades de captação de FDG muito variáveis, dificultando o diagnóstico diferencial com lesões benignas. Assim, os resultados da FDG-PET apresentam baixa sensibilidade (55%) no diagnóstico de hepatocarcinomas. Os colangiocarcinomas e os carcinomas de vesícula biliar apresentam baixa atividade da glicose-6-fosfatase; portanto, tendem a apresentar alta captação de FDG. A sensibilidade da FDG-PET na detecção de colangiocarcinomas varia entre 61 e 80%, e a sensibilidade da FDG-PET parece ser maior na identificação de lesões nodulares em comparação a lesões infiltrativas. Havendo esse tumor, o rastreamento de corpo inteiro permite detectar lesões secundárias desconhecidas que podem modificar a condução dos casos em até 30% das vezes. Falso-negativos podem ocorrer no colangiocarcinoma tipo mucinoso.

Aplicações clínicas do estudo de PET e PET-TC com FDG no melanoma

A importância da avaliação de portadores de melanoma com FDG depende do estágio da doença e varia com cada componente do estadiamento TMN.[40] Nos portadores da doença em estágio inicial, a PET não tem se mostrado útil, pois a sobrevida é alta e depende do tratamento adequado da lesão primária. Mesmo nas lesões mais invasivas, a profundidade dificilmente ultrapassa 5 mm, limite da resolução dos equipamentos atuais. Nessa fase, a exérese cirúrgica da lesão pode levar à cura. Nos casos mais avançados, em especial no estádio IV, a PET pode ser útil na detecção de metástases nos diferentes órgãos.

Na fase em que o tumor está restrito à derme, a disseminação ocorre pela via linfática. No passado, a dissecção durante a cirurgia para se verificar quais linfonodos estavam comprometidos levava à realização de cirurgias extensas. Atualmente, a pesquisa do linfonodo sentinela permite intervenções cirúrgicas menos agressivas. Esse procedimento já se estabeleceu como método seguro e acurado na avaliação da disseminação da doença para os linfonodos regionais, tendo também papel prognóstico.[41]

Embora a avaliação local da doença e dos linfonodos regionais não seja adequadamente realizada por meio de PET, esse método pode contribuir muito para a avaliação de doença metastática. O melanoma se dissemina para

regiões muito diversas e, por isso, a PET tem mostrado sensibilidade maior que a TC para detectar a presença e a extensão da doença metastática nos estudos realizados até agora. A sensibilidade e a especificidade da PET estão em torno de 94 e 83%, respectivamente, para lesões metastáticas.[42] Alguns estudos mostram aumento da sobrevida em 3 e 5 anos quando lesões pulmonares são retiradas cirurgicamente, desde que não haja outras lesões metastáticas nos estudos com FDG, porém esse benefício não se verifica na análise da sobrevida de 7 anos.[43] Ainda há poucos estudos para uma análise definitiva do poder prognóstico da PET nessa doença.

O papel da PET na avaliação da eficácia do tratamento em portadores de melanoma ainda não está totalmente definido. Alguns poucos estudos evidenciam melhora após terapias experimentais. Por exemplo, ocorre diminuição do número de lesões com a perfusão isolada de um membro com *melfalana* com ou sem fator de necrose tumoral.[44]

Pode-se utilizar FDG-PET na avaliação da recorrência da doença da mesma maneira que no estadiamento inicial. A utilização de PET na avaliação da recidiva evidencia lesões sobre as quais não havia suspeita em até 20% dos casos, mas existem poucos dados disponíveis e o número de pacientes estudados é relativamente pequeno para uma conclusão definitiva.[45]

As principais aplicações da PET-TC em portadores de melanoma maligno são:

- Estadiamento de pacientes de alto risco (Breslow > 1,5 mm)
- Reestadiamento de pacientes com melanoma de alto risco ou candidatos a metastectomia, exceto para lesões muito pequenas (< 3 mm de diâmetro) e lesões em SNC.

PET e PET-TC em linfomas

A história natural dos diferentes subtipos de linfoma é heterogênea, o que influencia os objetivos do tratamento e as estratégias terapêuticas. As diferenças entre os subtipos de linfoma determina o tipo de informação desejada para o diagnóstico, estadiamento e seguimento dos pacientes.[46] Nos linfomas em geral, neoplasias que apresentam elevado índice de cura através da quimioterapia e/ou radioterapia, o estadiamento acurado, a avaliação precisa da resposta à terapia e a detecção precoce de recorrências constituem necessidades fundamentais para o manejo clínico adequado dos pacientes.[47] A PET utilizando ^{18}F-FDG é um método não invasivo que muito tem auxiliado na condução adequada de pacientes portadores de linfoma.[48] As informações obtidas com a PET são de caráter metabólico, ou seja, não se baseiam em alterações anatômicas como os métodos convencionalmente utilizados na avaliação de pacientes com linfomas (tomografia computadorizada e ressonância magnética). Por esta razão, a PET constitui uma arma poderosa na condução de pacientes portadores de linfoma, tendo papel fundamental no estadiamento, avaliação da resposta à terapia e na avaliação de recorrência.

Estadiamento

O estadiamento inicial acurado é fundamental para a instituição da terapêutica mais adequada e para se estabelecer o prognóstico de pacientes portadores de linfoma. Tanto o sub quanto o superestadiamento podem ter consequências desastrosas na condução clínica dos pacientes. O subestadiamento pode levar à instituição de terapia inadequada, com consequente menor índice de remissão e cura. Em contrapartida, o superestadiamento pode levar a tratamentos agressivos e/ou investigações desnecessárias e os pacientes serão inadequadamente classificados como de pior prognóstico.

A PET tem se demonstrado um método de grande valor no estadiamento adequado de pacientes portadores de linfoma. Quando comparada com a tomografia computadorizada e mesmo com a cintigrafia com gálio-67, métodos convencionalmente utilizados para estadiamento de pacientes com linfoma, a PET se demonstrou superior tanto quando se avaliou sítio a sítio de comprometimento pela doença, quanto quando se avaliou paciente a paciente.[49,50]

Contudo, a PET tem se demonstrado mais útil na avaliação da extensão da doença, ou seja, no diagnóstico de envolvimento extranodal, que tem expressão difícil nos métodos anatômicos convencionais e cujo achado tem impacto significativo, alterando o estadiamento e consequentemente a conduta. A PET apresenta maior capacidade que a tomografia computadorizada para detecção de envolvimento linfomatoso do baço, fígado e da medula óssea. A FDG-PET detecta até 57% mais sítios extranodais de doença do que a tomografia computadorizada. Além disso, detecta envolvimento linfomatoso do baço com 67% mais frequência do que a TC. É importante ressaltar que em até 30% dos pacientes, o aumento de volume do baço não está relacionado com a malignidade.[51]

Com relação ao diagnóstico de envolvimento da medula óssea, os dados existentes são muito promissores, mostrando superioridade absoluta da PET com relação à TC e resultados bastante concordantes com relação à biopsia da medula óssea.[52]

Estudo brasileiro realizado no Serviço de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP em colaboração com o Serviço de Hematologia do HCFMUSP, Brasil, avaliou o papel da PET-FDG no estadiamento de 82 pacientes com LH. A PET-FDG apresentou excelentes resultados em termos de sensibilidade e especificidade na detecção de LH tanto em cadeias linfonodais quanto nos órgãos extranodais. Além dos resultados superiores da PET em relação à TC, a PET indicou ainda acometimento de doença na medula óssea em 100% dos pacientes com biopsia de medula óssea positiva para LH. Sugeriu ainda acometimento de medula óssea em outros quatro pacientes com biopsia negativa, sendo que três destes tiveram a confirmação de doença em atividade por ressonância magnética e/ou biopsia no local indicado pela PET. Tendo em vista que no Brasil a incidência de estádios avançados é expressivamente maior em relação aos países da Europa e América do Norte, questionou-se a realização da PET-FDG, um exame dispendioso, na avaliação de uma população já sabidamente de estádio avançado pelos métodos convencionais. No entanto, mesmo assim observou-se um número expressivo de mudança de estádio dos pacientes quando a PET foi incorporada ao estadiamento convencional, na ordem de 31%, sendo que 20% mudaram para estádio mais avançado e 11% foram definidos como estádios mais precoces. Ainda, caso fosse incorporada na prática clínica, a PET-FDG apresentaria impacto significativo na conduta terapêutica, resultando em mudança de tratamento em 15% dos pacientes.[53]

Efeitos do estadiamento primário na conduta

Nem toda mudança no estadiamento tem como consequência alteração na conduta dos pacientes com linfoma. Uma mudança no estadiamento tem mais chance de alterar a conduta em subtipos de linfoma nos quais o tratamento é dado com fins curativos. Dados de literatura mostram que quando se utiliza FDG-PET a mudança de estadiamento pode ocorrer em até 48% dos casos e mudança de conduta em até 62% dos casos, conforme a Tabela 289.2.[47,54,55]

Tabela 289.2 Mudança no estadiamento e na conduta em pacientes portadores de linfoma quando se utiliza FDG-PET, segundo diferentes autores.

Mudança de estadiamento	*Upstaging*	*Downstaging*	Mudança de conduta
48% (LH)	41%	7%	25%
44% (LH/LNH)	21%	23%	30%

LH = linfoma de Hodgkin; LNH = linfoma não Hodgkin.

A PET tem se demonstrado uma técnica não invasiva eficiente, custo-efetiva, com alta sensibilidade, especificidade e acurácia para estadiamento de pacientes na maioria dos tipos histológicos de LH e LNH.

Podemos sumarizar o papel da PET no estadiamento de linfomas conforme a seguir:

- Linfoma de Hodgkin (LH): a PET deve ser feita em todos os pacientes, particularmente naqueles em estádio I ou II, nos quais a mudança de estadiamento vai alterar a conduta terapêutica
- Linfoma não Hodgkin (LNH) agressivo: a PET é útil para fornecer a linha básica (exame pré-tratamento) para a avaliação da resposta à terapia. Também tem valor em pacientes em estádio I, nos quais ciclos mais curtos de quimioterapia podem ser considerados
- Linfoma não Hodgkin (LNH) indolente ou de baixo grau: a PET está indicada no subtipo folicular; seu uso no estadiamento inicial é controverso nos subtipos linfocítico, células do manto e MALT.

Avaliação da resposta à terapia

A avaliação da resposta ao tratamento constitui um aspecto-chave na condução clínica de pacientes portadores de linfoma. A FDG-PET é um método fundamental para a avaliação da resposta à terapia, pois as informações

oferecidas baseiam-se no metabolismo glicolítico de células tumorais e não em dados morfológicos, como poderemos observar no decorrer deste capítulo. De uma maneira didática, podemos dividir o emprego da PET na avaliação da resposta à terapia em: avaliação de massas residuais, avaliação precoce da resposta ao tratamento e avaliação ao final do tratamento.

Avaliação de massas residuais

Massas residuais estão presentes em até 85% dos pacientes tratados por LH e em 40 a 50% dos pacientes tratados por LNH, sendo que apenas 25% destas massas representam recorrência. A maioria destas massas é uma mistura de tecido fibrótico e necrótico, mas uma porcentagem delas pode conter doença residual. Desta forma, a presença de massa residual constitui um grande desafio clínico no qual a PET apresenta um papel de extrema importância, pois é capaz de diferenciar cicatriz de doença residual. É importante ressaltar que os métodos anatômicos, como a TC, não são capazes de diferenciar entre cicatriz/fibrose de massa tumoral residual, uma vez que tanto a massa cicatricial quanto a massa tumoral residual podem ter aspecto tomográfico semelhante.[56] Além disso, mudanças no volume da massa tumoral não são nem sensíveis nem específicas o suficiente para uma definição acurada da resposta do tumor à terapia. A presença ou ausência de captação de FDG é um indicador do efeito tumoricida da quimioterapia em pacientes portadores de linfoma.

Portanto, a presença de captação de FDG em massa residual pós-terapia constitui achado positivo para doença residual em atividade, devendo o paciente ter seu tratamento continuado e/ou substituído. Ao contrário, um resultado de FDG-PET negativo em massa residual é altamente indicativo de ausência de tumor ativo, devendo o paciente ser considerado livre de doença.[57]

Avaliação precoce da resposta ao tratamento

A avaliação precoce da resposta à terapia através da FDG-PET em pacientes portadores de linfoma tem merecido crescente destaque na literatura médica. A rapidez da resposta durante o tratamento parece ser um fator preditor acurado de resposta futura, sendo a diminuição da captação de FDG no tumor indicativa de altos índices de cura. Além disso, pode-se diferenciar tão precocemente quanto em 1 ou 2 ciclos de quimioterapia, pacientes que respondem daqueles que não respondem à terapia, permitindo que os não responsivos tenham seu esquema terapêutico mudado precocemente na tentativa de se alcançarem maiores índices de cura.

A forma pela qual se avalia resposta precoce à terapia pela PET baseia-se na quantificação da atividade glicolítica no tumor, o que é medido através do SUV (*standardized uptake value*). Uma queda significativa de SUV entre o estudo obtido antes e o obtido após 1 ou 2 ciclos de quimioterapia representa uma boa resposta, enquanto uma queda pouco significativa ou mesmo a manutenção da atividade inicial representa uma resposta inadequada ao tratamento.

Dados de literatura sugerem que uma PET obtida após 1 ou 2 ciclos de quimioterapia é preditiva de prognóstico a longo prazo.[58] Como já dito anteriormente, a avaliação precoce da resposta terapêutica através da FDG-PET tem sido realizada e valorizada de uma forma crescente na literatura, pois permite a instituição precoce de terapia de segunda linha em pacientes que não estão respondendo adequadamente ao tratamento, o que aumenta sobremaneira as chances de cura. Da mesma forma, a constatação de uma resposta satisfatória à terapia tranquiliza o clínico quanto à manutenção do esquema terapêutico escolhido.[59,60]

Avaliação após o término da terapia

A PET apresenta alto valor preditivo após o tratamento de linfoma. Em geral, uma FDG-PET positiva ao final do tratamento traduz alto risco de recidiva, independentemente dos achados da tomografia computadorizada. Entretanto, a interpretação diferenciada da PET nos diferentes tipos de linfoma pode melhorar a avaliação correta da resposta ao tratamento. Dados cumulativos de diferentes tipos de linfoma sugerem que o valor preditivo da PET depende do prognóstico pré-terapia e da prevalência de falha ao tratamento. No LH, o qual apresenta resposta mais favorável do que LNH, uma PET negativa ao final do tratamento está altamente relacionada com remissão completa prolongada. Ao passo que em pacientes portadores de LNH agressivos, nos quais a incidência de recidiva é alta, uma PET positiva ao final do tratamento de primeira linha é altamente preditiva de falha no tratamento.[61]

A seguir, resumo do uso da PET na avaliação de resposta à terapia:

- LH
  - PET negativa: altamente preditiva de sobrevida livre de doença a longo-prazo
  - PET positiva ao final de terapia: deve ser interpretada com cautela (a chance de falso-positivo deve ser considerada)
  - Principal uso: avaliação de massa residual
- LNH agressivo
  - PET positiva: altamente preditiva de persistência de doença ou recidiva
  - PET negativa: não exclui doença residual mínima e posterior recidiva. Requer seguimento cuidadoso
- LNH de baixo grau
  - Alto índice de falso-negativo.

Avaliação de recidiva

Após resposta satisfatória à terapia de primeira linha, cerca de 10 a 30% dos pacientes ainda apresentarão recorrência. As recorrências acontecem em geral 12 a 18 meses após o início do tratamento. As recorrências de LH ainda são sensíveis a quimio ou radioterapia, o que torna o seguimento rotineiro destes pacientes ainda mais importante. Assim, um método capaz de detectar recidiva precocemente é de grande valia, pois permite o tratamento da recorrência, com melhora da sobrevida.[62]

A Tabela 289.3 mostra sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e a acurácia da PET quando comparada à TC e à US no diagnóstico de recidiva em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin.[63]

Tabela 289.3 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia da PET e TC/US no diagnóstico de recidiva em LH e LNH.

Exame	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
PET	91%	81%	79%	92%	85%
TC/US	88%	35%	48%	81%	56%

Vários trabalhos na literatura demonstram o uso da PET na detecção precoce de recorrência. Merece destaque o trabalho de Jerusalem *et al.* que mostraram que a PET foi capaz de diagnosticar precocemente todas as recorrências, ou seja, antes delas aparecerem nos métodos radiológicos convencionais e nos métodos de diagnóstico clinicolaboratoriais. A detecção precoce da recidiva permite aos pacientes receberem quimioterapia de resgate com doença mínima, em vez de receberem nova quimioterapia em vigência de recidiva franca.[64]

No maior estudo brasileiro, Cerci *et al.* avaliaram 130 pacientes com HL. Após o término do tratamento os pacientes foram reestadiados segundo os critérios da IGW baseados na avaliação por TC. Os 50 pacientes em CRu e RP foram submetidos à PET-FDG. Pacientes com PET negativa foram acompanhados clinicamente e aqueles com PET positiva foram submetidos à biopsia. A sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e negativo da PET-FDG foram de 100, 92, 92,3 e 100% (acurácia de 95,9%). O custo da estratégia de reestadiamento sem PET seria de R$ 350.050,00 e de R$ 283.235,00 com a PET incorporada nesse cenário de reestadiamento, economizando 19%. Dadas as probabilidades observadas, apesar de seu custo a PET-FDG é altamente rentável e reduziria os custos para o programa de saúde pública no Brasil.[65]

Avaliação antes do transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) em geral é realizado em pacientes refratários ao tratamento e/ou que apresentaram recidiva em um período inferior a 12 meses da terapia. A presença e a quantidade de tumor no momento de se instituir a terapia de segunda linha representam fatores importantes para os resultados desta nova terapia, estando diretamente relacionados com a evolução futura.

Vários estudos têm demonstrado o valor da PET na avaliação que precede o TMO. Em estudo de Becherer *et*

al. a sobrevida livre de doença em 1 ano e a sobrevida geral foram de 100% para PET negativa, enquanto as mesmas foram de 18 e 55%, respectivamente, para achados positivos à PET. O altíssimo valor preditivo positivo da PET antes da terapia de altas doses seguida de TMO se traduzirá em importantes e decisivas mudanças na conduta clínica dos pacientes candidatos ao TMO. Uma PET positiva traduz um risco tão alto de falha no tratamento que estes pacientes deveriam ser selecionados para outros tipos de terapia que não o TMO. A PET tem se demonstrado extremamente útil nesta situação, tendo também sido considerada um método custo-efetivo, uma vez que pode evitar um procedimento desnecessário.[66–68]

Resumo

A FDG-PET pode ser utilizada com vantagens no estadiamento, reestadiamento, na avaliação da resposta à terapia, na pesquisa de recidiva e na avaliação pré-TMO em pacientes portadores de linfoma. O caráter metabólico da informação oferecida pela PET permite ao clínico uma condução mais adequada dos casos, favorecendo a tomada de decisões no que se refere principalmente a mudanças precoces nos esquemas terapêuticos, o que influenciará diretamente a sobrevida dos pacientes.

É necessário fazer referência à PET-TC, equipamento que alia no mesmo aparelho as imagens da PET e as imagens da tomografia computadorizada, as quais são adquiridas quase que simultaneamente. A PET-TC permite a correlação anatômica de estruturas que captam FDG, sejam elas fisiológicas ou patológicas. Desta forma, eventuais achados falso-positivos devido à captação fisiológica de glicose em estruturas normais podem ser corretamente interpretados como verdadeiro-negativos através da técnica PET-TC. Além disso, a localização anatômica exata da captação de glicose pelo tumor permite a otimização do campo para a radioterapia, outra grande aplicação da PET-TC em linfomas.

Avaliação dos tumores de cabeça e pescoço com FDG-PET-TC

Os tumores de cabeça e pescoço (excluindo-se os tumores cerebrais) constituem um grupo heterogêneo de lesões localizadas na boca, cavidade oral, laringe, faringe e língua (Figura 289.5). Por sua localização, o diagnóstico costuma ser estabelecido por meio de acesso direto à lesão, exame físico e biopsia. As imagens obtidas com FDG não apresentam contribuição significativa no diagnóstico inicial, mas são particularmente úteis em regiões onde os exames de imagem convencionais oferecem dificuldades.[69] Exemplos disso são os aumentos linfonodais e as áreas previamente tratadas, quando a diferenciação entre recorrência da doença e sequelas pós-terapia se torna difícil.

A extensão do tumor primário e a invasão das estruturas adjacentes são detectadas com os métodos convencionais de imagem (TC e RM), os quais são altamente sensíveis para detectar a lesão primária (67 a 88%), mas apresentam baixa especificidade (50 a 75%). A FDG tem sensibilidade semelhante (71 a 95%) e maior especificidade (67 a 100%).[70] A imagem de PET com FDG combinada com TC ou RM (imagem de fusão) pode definir melhor a ocorrência de malignidade em casos selecionados. A intensidade da captação mostra valor prognóstico, sendo mais intensa na doença mais avançada.[71] O SUV tem se mostrado útil e, em valor maior que 10, é altamente indicativo de mau prognóstico.[72]

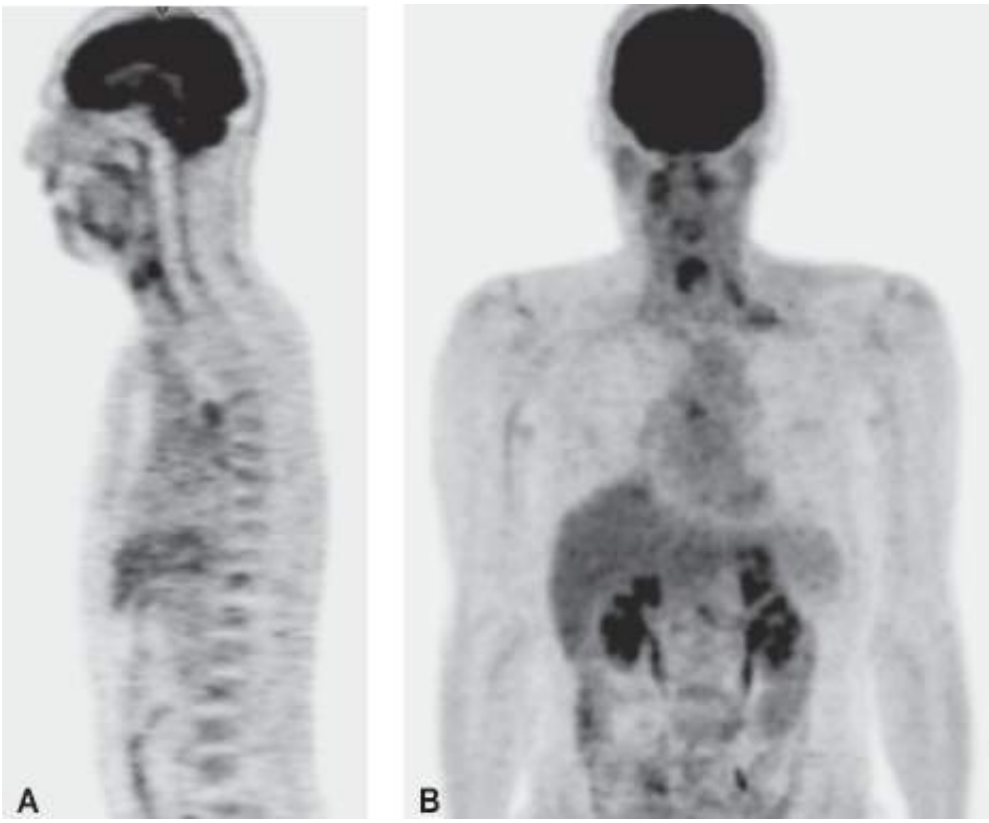

Figura 289.5 Paciente do sexo masculino, de 56 anos, com história pregressa de hemifaringolaringectomia e esvaziamento cervical à esquerda por carcinoma espinocelular, submetido à radioterapia há 1 ano. **A.** Projeção sagital. **B.** Projeção anterior. Surgimento de lesão contralateral, com ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada mostrando espessamento da prega ariepiglótica e falsa prega vocal à direita e espessamento duvidoso à esquerda. Havia dúvida entre sequela terapêutica e lesão maligna. As imagens de tomografia por emissão de pósitrons com flúor-desoxiglicose mostraram captação em região cervical à direita (**B**) e à esquerda (**A**) e linfonodo mediastinal também captante.

Linfonodos comprometidos pela doença indicam redução da sobrevida. A palpação clínica é falsamente negativa em 5 a 44% dos pacientes, enquanto as imagens convencionais mostram sensibilidade de 36 a 95% e especificidade de 58 a 97%. A TC e a RM consideram o tamanho do linfonodo indicativo de invasão, porém mais de 40% das metástases são encontradas em linfonodos com menos de 1 cm. A característica metabólica da imagem com PET permite detectar lesões em linfonodos de tamanho normal e excluir o acometimento naqueles aumentados apenas por reação inespecífica, com sensibilidade de 70 a 100% e especificidade de 84 a 100%.[73,74]

Nos pacientes que apresentam estadiamento N0, a realização de estudo de FDG-PET pode evitar uma cirurgia mais ampla e radioterapia, pois 70% não apresentam invasão linfonodal.[75]

Cerca de 10% dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço apresentam um segundo tumor primário na região de cabeça e pescoço e 1% pode ter outro tumor primário no pulmão. A detecção de segundo primário tem sido evidenciada em 1 a 2% dos pacientes e metástases a distância, em 12 a 21% dos casos. Muitas das lesões demonstradas à PET não são detectadas por outras modalidades de imagem e esses achados modificam diretamente a conduta.

A associação da PET na avaliação inicial dos portadores de tumores de cabeça e pescoço mostra mudanças no planejamento terapêutico, resultando em adição de radioterapia em cerca de 20% dos pacientes. Isso ocorre porque os pacientes que se apresentam com doença linfonodal limitada podem ser tratados com cirurgia mais extensa. Por outro lado, os que apresentam comprometimento linfonodal mais abrangente requerem associação de radioterapia.

O tratamento dos tumores de cabeça e pescoço causa deformidades anatômicas da região.

O acesso para biopsia pode ser difícil e, em alguns casos, podem ocorrer complicações durante o procedimento. A sensibilidade da PET para detectar recorrência da doença é ao redor de 80 a 100% e a especificidade é de 61 a 81%.[76] A associação dos dados de TC e RM ajuda na melhor localização das lesões. A utilização de equipamentos combinados de PET-TC pode ser especialmente importante nas lesões de menor tamanho e permite melhor localização das lesões. O SUV tem sido utilizado para seguimento após o início da terapia. O aumento em 1 unidade no SUV se associa a aumento no risco de recidiva em 11% e morte em 14%. A captação da FDG 1 a 3 semanas

após o início da terapia (radioterapia com ou sem quimioterapia) reflete a resposta precoce e o controle local do tumor; nessa fase, a intensidade da captação se correlaciona com a sobrevida (seguimento médio de 3 anos).

Apenas 1% dos tumores de cabeça e pescoço se apresentam como linfonodo maligno sem tumor primário conhecido. Vários estudos mostraram que, com a PET, é possível identificar o tumor primário em 40 a 60% dos casos, sendo especialmente útil quando os achados histopatológicos linfonodais são indiferenciados. As possíveis razões para um estudo com PET ser negativo incluem tumor pequeno (embora tumores até 4 a 5 mm possam ser detectados, dependendo da intensidade de captação de FDG), tumores com baixa taxa metabólica (císticos, necróticos) ou pequenos tumores acidentalmente removidos durante a exploração da região cervical. Eventualmente, uma lesão metastática localizada muito próxima do tumor primário pode não ser detectada como lesão isolada.

As aplicações principais da ^{18}F-FDG-PET-TC no câncer de cabeça e pescoço incluem:

- Estadiamento principalmente para a definição de conduta cirúrgica com abordagem uni ou bilateral
- Detecção de doença residual ou recorrente
- Detecção de tumor primário de origem desconhecida em pacientes com doença metastática.

Neoplasias de tireoide

As lesões tireoidianas representam uma situação particular em relação a suas características histológicas quando se considera sua avaliação com FDG.[77] O papel da PET no diagnóstico dos tumores bem diferenciados é limitado, semelhante ao que já foi descrito para os tumores de cabeça e pescoço. O diagnóstico e o tratamento são realizados com iodo-131 quando os níveis de tireoglobulina aumentam. Quando ocorre desdiferenciação de um tumor papilar ou folicular, as células tumorais perdem a habilidade de acumular o iodo e devem ser utilizados outros métodos de imagem.

O tumor de células de Hurthle é uma exceção. É clinicamente mais agressivo, quase nunca apresenta captação de iodo radioativo e apresenta captação intensa de FDG. O exame de FDG-PET mostrou mais metástases a distância ou doença local mais extensa que os métodos anatômicos ou a cintigrafia com iodo-131 em estudo em portadores de tumor de células de Hurthle, tendo papel importante na conduta dos pacientes. A sensibilidade foi de 92%.[78]

As lesões tireoidianas malignas são geralmente acompanhadas no pós-operatório com os níveis de tireoglobulina. Nos pacientes que apresentam baixo risco de recidiva, a cintigrafia de corpo inteiro com iodo-131 é considerada desnecessária. Existe controvérsia sobre a conduta em pacientes que apresentam altos níveis de tireoglobulina e pesquisa com iodo-131 negativa. Em muitos desses pacientes, o tratamento com iodo radioativo resulta em diminuição dos níveis de tireo-globulina e posterior cintigrafia positiva. A imagem com FDG pode ser utilizada para detectar lesões que não captam iodeto radioativo, permitindo melhor conduta nesses pacientes.[79]

Ocasionalmente verifica-se captação intensa de FDG nos exames realizados para outros fins. A captação difusa costuma estar associada à tireoidite, enquanto a captação focal está relacionada com tumor maligno da tireoide em 27 a 50% dos casos.[80] O diagnóstico histológico deve ser obtido em portadores de alterações focais nos quais se prevê mudança na conduta terapêutica dependendo dessa informação.

Aplicações clínicas do estudo com tomografia por emissão de pósitrons com FDG nos tumores cerebrais

Diferentes particularidades fisiológicas ou bioquímicas dos tumores primários cerebrais em relação ao tecido cerebral normal permitem a visualização das lesões com PET: perfusão tecidual, desarranjo da barreira hematencefálica e desarranjo metabólico tumoral.

A avaliação das lesões cerebrais pode ser realizada com vários tipos de traçadores, sendo a FDG o traçador metabólico mais utilizado.

A RM é altamente eficiente na identificação e avaliação do tamanho dos tumores cerebrais (mesmo de lesões pequenas), mas muitas vezes não permite diferenciar tecido tumoral viável e mudanças morfológicas pós-cirúrgicas, como gliose ou edema cerebral associado ao tumor. Por outro lado, a imagem com radioisótopos permite traçar os processos metabólicos e bioquímicos que ocorrem nas células.[81] A aquisição simultânea de imagens com RM e PET é o método ideal, porém a PET isoladamente também fornece informações valiosas para a conduta clínica nos

diferentes tipos de tumores cerebrais.

A maioria dos estudos com PET realizados para detectar o tumor primário também fornece informações sobre o grau do tumor. Os astrocitomas apresentam grau de captação de FDG que tem sido relacionado com o grau de malignidade. Assim, astrocitomas de baixo grau apresentam pouca captação de FDG; os anaplásicos e os gliomas multiformes exibem intensas captações de FDG.[82] Entretanto, os oligodendrogliomas e os astrocitomas pilocíticos de baixo grau mostram intensa avidez pela FDG. Intensas captações nesses tumores não implicam, necessariamente, lesões pouco diferenciadas.

A biopsia pode ser guiada pela imagem de PET, sendo mais eficiente que as guiadas pela TC na localização de tecido tumoral.[83]

Na maioria das vezes, o diagnóstico diferencial entre tumor maligno e lesões não malignas é estabelecido pela RM. Em pacientes aidéticos que apresentam manifestações clínicas de lesões intracerebrais, a FDG-PET pode ser utilizada para discriminar toxoplasmose de linfoma: captação intensa de FDG é altamente sugestiva de linfoma.[84]

Na fase precoce após a terapia, a FDG pode ser utilizada para diferenciar resto tumoral de alterações pós-radioterápicas ou pós-cirúrgicas.[85] Nos pacientes submetidos a rádio ou quimioterapia por tumores cerebrais malignos, a RM não distingue progressão tumoral de dano por radiação ou necrose. Aumento do metabolismo de FDG sugere tecido tumoral viável, enquanto a ausência de captação sugere necrose (Figura 289.6). Kim *et al.* mostraram sensibilidade de 80% e especificidade de 94% para recorrência tumoral.[86]

Em resumo, as principais situações clínicas nas quais o exame PET, PET-TC com FDG pode trazer informações importantes para a condução dos pacientes portadores de tumores do SNC são: reestadiamento de glioblastoma multiforme, de astrocitoma anaplásico e oligodendroglioima anaplásico; pacientes com lesão(ões) suspeita(s) no SNC, indefinida(s) pelos métodos de imagem convencionais.

Câncer de mama

O câncer de mama é o mais comum no sexo feminino, principalmente na faixa entre 40 e 55 anos. O diagnóstico precoce e o estadiamento inicial são fundamentais na decisão terapêutica e, por conseguinte, na chance de cura. Pela sua importância epidemiológica, muitas publicações analisam a importância do uso da FDG nessa doença.[87–89]

Na avaliação diagnóstica de nódulos mamários, a FDG-PET apresenta sensibilidade da ordem de 91% na detecção de tumores em nódulos mamários maiores que 1 cm, porém a sensibilidade cai para 57% em nódulos menores que 1 cm. Além disso, tumores bem diferenciados, como o carcinoma tubular, carcinomas *in situ*, carcinomas lobulares e carcinoma ductal infiltrativo, podem apresentar resultados falso-negativos. A especificidade do estudo FDG-PET no diferencial de nódulos mamários é alta (90%), embora falso-positivos possam ocorrer por quadros inflamatórios.

No estadiamento inicial, a FDG-PET mostra-se útil na avaliação do envolvimento nodal da cadeia axilar; porém, até o presente momento, não substitui a pesquisa de linfonodo sentinela. Já na avaliação da cadeia mamária interna, que é difícil por outros métodos, e na detecção de metástases a distância, que modificam o estadiamento e, consequentemente, a conduta terapêutica, a FDG-PET mostra-se eficiente, com sensibilidade de 84 a 93% e valor preditivo negativo de 90%.

Cerca de 7 a 30% das pacientes desenvolvem recorrência após o tratamento inicial. Na avaliação de recorrência e envolvimento metastático, o estudo com FDG mostra-se particularmente importante, pois os métodos convencionais demonstram dificuldades na diferenciação de cicatriz e tumor viável. Na demonstração de envolvimento a distância (Figura 289.7), a sensibilidade da FDG-PET varia de 80 a 97% e a especificidade, de 75 a 94%, com falso-negativos na ordem de 10%. Boa parte das pacientes submete-se ao estudo com FDG-PET por conta de achados duvidosos na investigação convencional (TC, US, cintigrafia óssea e marcadores séricos). A FDG-PET é de grande valia em situações de elevação de marcadores séricos e exames de imagem negativos. O câncer de mama caracteriza-se como um tumor que frequentemente apresenta acometimento ósseo secundário, com alterações osteolíticas e osteoblásticas. A FDG-PET e, em particular, a PET-TC, apresentam-se como estudos adicionais à cintigrafia óssea na avaliação de metástases para esqueleto. A partir dos achados do estudo com FDG, a modificação do estádio clínico pode ocorrer em 36 a 67% das pacientes, com consequente modificação de conduta em 32 a 58% dos casos.

Como ocorre com outros tipos de neoplasia, a quantificação da captação de FDG pelo tumor pode ser utilizada

como marcador de resposta à terapia, precoce ou tardiamente, bem como predizer a resposta à terapia de metástases a distância.

Figura 289.6 Imagens de tomografia por emissão de pósitrons obtidas após a administração de flúor-desoxiglicose, nas projeções coronal (**A**) e transversa (**B**), em portador de astrocitoma de baixo grau em região parietal esquerda, diagnosticado 5 anos antes da realização do exame. Dois anos após o diagnóstico, o paciente submeteu-se à radiocirurgia. As imagens de flúor-desoxiglicose evidenciam área focal hipermetabólica com atividade tumoral.

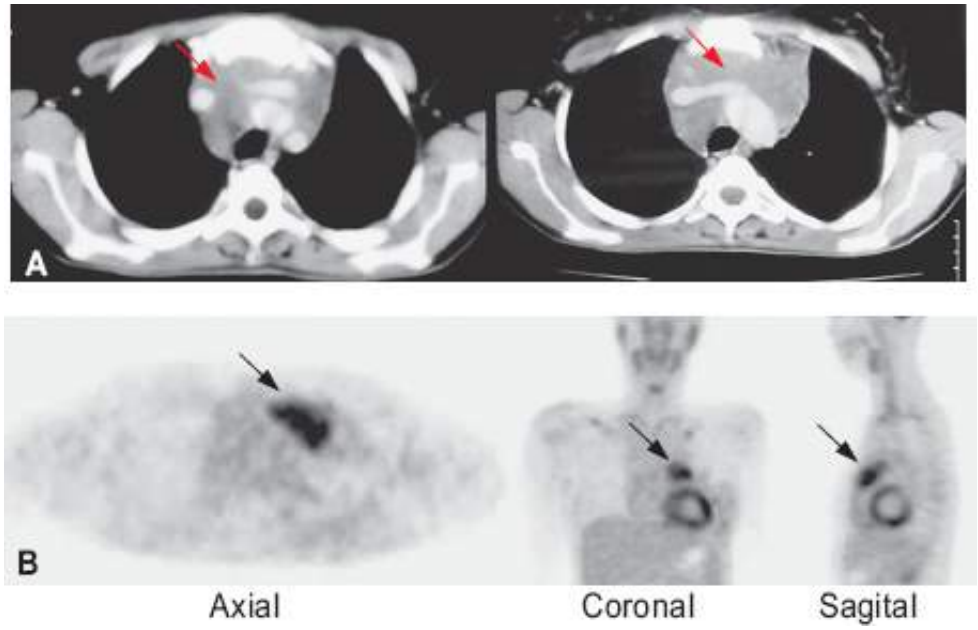

Figura 289.7 Caso de câncer de mama. Estudo com tomografia por emissão de pósitrons com flúor-desoxiglicose, para reestadiamento pós-operatório. Os cortes coronais demonstram comprometimento no conglomerado ganglionar da região mesentérica, lesões hepáticas e lesões ósseas.

Neoplasias do sistema reprodutor feminino

A real aplicabilidade e o impacto do estudo com FDG-PET nesse tipo de tumor ainda não está totalmente definida. Discutiremos a seguir os principais pontos de utilização do estudo na avaliação da neoplasia de ovário, de colo uterino e útero disponíveis na literatura até o presente momento.[90,91]

A neoplasia de ovário, embora não seja a mais frequente, destaca-se pela sua alta mortalidade, decorrente do diagnóstico tardio e da alta recorrência pós-tratamento. O estudo com FDG-PET parece ter melhor acurácia que a TC no estadiamento desses tumores, mas a maioria das pesquisas com FDG-PET concentra-se na importância do estudo na avaliação da presença de recidiva tumoral. Estudos usando FDG-PET demonstraram acurácia ao redor de 85% na detecção de recidivas, principalmente nos casos com elevação de marcadores tumorais séricos (CA-125) com estudos de imagem negativos ou duvidosos.

Alguns estudos iniciais também demonstram o papel significativo da FDG-PET na avaliação da resposta precoce à terapia e como indicador prognóstico.

A neoplasia do colo uterino é o terceiro tumor mais comum no sexo feminino. Sua disseminação inicial é predominantemente local (tecidos adjacentes e linfonodos regionais); com menor frequência, ocorre disseminação hematogênica para pulmões, fígado e ossos.

Na avaliação inicial, há grande variação na literatura quanto à sensibilidade da FDG-PET na avaliação de acometimento linfonodal locorregional, principalmente relacionado com o tamanho do linfonodo acometido. O uso de PET-TC parece melhorar a sensibilidade do estudo na avaliação locorregional e nos casos de recorrência pós-tratamento.

O câncer de endométrio e o sarcoma uterino são tumores pouco frequentes nos quais o estudo com FDG-PET pode acrescentar informações e modificar o estadiamento a partir do achado de alterações secundárias não vistas por outros métodos.

Neoplasias do trato geniturinário

Discutiremos a importância da FDG-PET nos principais tumores do sistema geniturinário: câncer de próstata, tumor testicular, carcinoma renal e câncer de bexiga.[92–94]

O câncer de próstata é o tumor mais frequente no sexo masculino. A suspeita clínica baseia-se no exame físico e na elevação do marcador sérico antígeno prostático específico (PSA, *prostatic specific antigen*), sendo o diagnóstico firmado por biopsia guiada por US. Em mais de 75% dos casos, a doença é localizada no momento do diagnóstico. Diferentemente de outros tipos de tumor, o câncer de próstata não demonstra maior consumo de

glicose, portanto não acumula FDG de modo significativo, o que resulta em baixa sensibilidade do estudo no diagnóstico e estadiamento desse tumor. Outros tipos de radiofármaco que não FDG mostram resultados significativos na avaliação dessa doença, como ^{11}C-acetato, ^{11}C-colina, ^{11}C-metionina e ^{18}F-FDHT.

O tumor testicular é muito raro, porém comum em homens jovens (de 15 a 35 anos). A FDG-PET apresenta acurácia acima de 90% no estadiamento e restadiamento dessa doença e é particularmente útil na detecção de tumor viável em massa residual após tratamento. Mudanças de conduta fundamentadas nos achados da FDG-PET podem acontecer em 22% no estadiamento inicial e 51% na avaliação de recorrência.

O carcinoma renal corresponde a cerca de 3% dos cânceres em adultos e, nos casos de doença disseminada, a sobrevida é muito baixa. A FDG-PET não apresenta ganho em acurácia no diagnóstico e estadiamento inicial quando comparada à TC, principalmente pelo fato de a FDG ser excretada por via urinária, dificultando a diferenciação entre áreas anormalmente captantes e retenção em sistema calicial. Na detecção de metástases a distância, a FDG-PET apresenta baixa sensibilidade, embora o achado positivo seja altamente suspeito, pois o estudo apresenta alto valor preditivo positivo. A FDG-PET pode adicionar informações nos casos de achado de lesões duvidosas por outros métodos.

O câncer de bexiga é o quarto mais frequente nos homens. Do mesmo modo que nos tumores renais, o acúmulo fisiológico da FDG na bexiga dificulta significativamente a avaliação local, prejudicando o uso do estudo no diagnóstico e estadiamento regional. O uso da PET-TC pode ser útil na avaliação de recidiva local após terapia.

Neoplasias ósseas

A possibilidade de adquirir imagens do corpo inteiro torna a FDG-PET útil nos tumores ósseos e de partes moles, em especial nas lesões metastáticas, no linfoma maligno (metastático ou primário ósseo), no sarcoma ósseo e no mieloma.[95]

As lesões metastáticas são o tipo mais frequente de tumores ósseos malignos e ocorrem em 30 a 70% de todos os portadores de câncer. Os sintomas ocorrem quando a lesão aumenta de tamanho e causa destruição extensa, podendo levar a fratura ou colapso, compressão dos nervos espinais ou invasão das raízes nervosas. A sensibilidade da FDG-PET para detectar metástases ósseas varia de 62 a 100% e a especificidade é de 96 a 100%. As lesões líticas geralmente apresentam captação mais intensa de FDG que as escleróticas (que são menos agressivas) e, se o tumor primário não é ávido por FDG, a FDG-PET não é considerada adequada para avaliar o envolvimento ósseo. Por outro lado, algumas lesões ósseas benignas podem captar FDG. Nesses casos, uso de PET-TC pode auxiliar a determinar a natureza benigna das lesões por sua aparência à TC.

Em relação ao envolvimento ósseo pelo linfoma (que ocorre em 15% dos linfomas de Hodgkin e 25 a 40% dos não Hodgkin) ou quando a lesão é primariamente óssea, o papel da FDG-PET está principalmente no diagnóstico não invasivo e na avaliação antes e após instituição da terapia. Após os ciclos iniciais de quimioterapia, a persistência da captação de FDG indica má resposta e mau prognóstico, sugerindo necessidade de mudança no esquema terapêutico. Após a terapia, o período mais indicado para realização do exame é de 4 a 6 semanas do fim do tratamento.

O mieloma múltiplo é uma neoplasia caracterizada pela presença de uma proteína monoclonal (proteína M) no sangue ou na urina; seu diagnóstico é obtido por meio de radiografia de esqueleto e aspiração da medula. Porém, para ocorrer alteração radiológica, é necessário 50% de destruição óssea. Quatro tipos de mielomas múltiplos foram descritos com base em radiografias: lesão lítica solitária (plasmocitoma), envolvimento ósseo difuso do esqueleto (mielomatose), osteopenia difusa sem lesões líticas bem definidas e mieloma esclerosante. A FDG-PET apresenta sensibilidade de até 93% na avaliação do mieloma múltiplo, detectando lesões não mostradas por outros métodos, incluindo envolvimento medular, sugerindo ser útil nesse tumor.[96,97]

Em geral, os osteossarcomas são ávidos por FDG, porém o grau de captação não corresponde ao grau histológico tumoral, o que limita a utilidade do método na sua avaliação. Entretanto, tem-se demonstrado que essas lesões apresentam áreas de consumo heterogêneo de FDG, as quais podem representar áreas de agressividade variável. Em relação ao monitoramento após a terapia, a mudança na captação de FDG se correlaciona significativamente com a regressão histológica tumoral, contribuindo para a avaliação da resposta terapêutica.[98,99]

Capítulo 290

Cuidados Paliativos

Marysia Mara Rodrigues do Prado De Carlo e Nereida Kilza da Costa Lima

Introdução

Os processos de morte e morrer são mais do que eventos biológicos; a morte é uma experiência humana universal, que tem uma dimensão pessoal e social, filosófica, antropológica, pedagógica, espiritual e religiosa. Questões sobre o significado da morte e sobre o que acontece depois dela são preocupações centrais em todas as sociedades e culturas desde os tempos mais remotos.

No passado os homens enfrentavam a morte como um processo natural e inexorável, como objeto exclusivo da religião. Hoje, na tentativa de garantir uma vida mais longa e segura, a morte se transformou em objeto da ciência e criou-se a ilusão de que ela pode ser indefinidamente evitada através do uso de recursos tecnológicos.

Quando os recursos terapêuticos do modelo curativo se esgotam, evidenciam-se os limites da vida, dos saberes, da prática médica e das demais profissões. A "onipotência" dos profissionais de saúde é destruída diante dos pacientes na fase final da vida, que se tornam um símbolo de "impotência" no prolongamento da vida. Dessa forma, evidenciam-se suas limitações em relação ao oferecimento de respostas apropriadas às necessidades das pessoas que estão fora de possibilidades de cura.[1]

Nas últimas décadas vêm ocorrendo mudanças importantes no perfil epidemiológico da população em geral, devido ao aumento da sobrevida em condições clínicas que antes eram fatais e ao rápido envelhecimento populacional, com o aumento na expectativa média de vida da população. Essas novas condições vêm associadas ao ainda limitado desenvolvimento da atenção básica, como também à complexificação da assistência, como consequência dos avanços tecnológicos ocorridos.

Entretanto, nem os serviços de atenção à saúde, nem seus profissionais, estão preparados para lidar com o aumento da ocorrência de doenças crônico-degenerativas potencialmente fatais e com o número de pacientes em condições crônico-degenerativas potencialmente fatais – em cuidados paliativos – que estão morrendo nos diferentes equipamentos de saúde, de diferentes níveis de complexidade, ou em seus domicílios, por vezes desassistidos e socialmente abandonados.

Constata-se, portanto, a necessidade de criação de serviços e/ou programas assistenciais de cuidados paliativos, que sejam humanizados e com competência técnica, para o cuidado a pacientes que estejam fora de possibilidades curativas. Espera-se que, desse modo, a pessoa adoecida possa viver tão ativa e intensamente quanto for possível, com conforto, dignidade e respeito, até sua morte, e que sua família também possa ser acolhida e confortada.

Cuidados paliativos

O termo "paliativo" decorre do latim "*pallium",* que significa manto ou capote, correspondendo à ideia de cuidar ou proteger aqueles que necessitam de cuidados, mesmo que não possam ser curados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os *cuidados paliativos* podem ser conceituados como um:

> Conjunto de medidas capazes de prover uma melhor qualidade de vida ao doente portador de uma doença que ameace a continuidade da vida e seus familiares através do alívio da dor e dos sintomas estressantes, utilizando uma abordagem que inclui o suporte emocional, social e espiritual aos doentes e seus familiares desde o diagnóstico da doença ao final da vida e estendendo-se ao período de luto.[2]

Essa filosofia de cuidado constitui-se como uma resposta organizada à necessidade de tratar, cuidar e apoiar ativamente os doentes com enfermidades crônico-degenerativas potencialmente fatais, desde seu diagnóstico e não necessariamente em fase final de vida, e seus familiares. A pessoa doente e sua família formam uma unidade de cuidados, que deve ser o centro gerador das decisões da equipe. A família também precisa ser cuidada devido às múltiplas dificuldades de enfrentamento, o estresse, esgotamento dos recursos (financeiros e emocionais), ansiedade e depressão, às mudanças e adaptações que tiveram que fazer, inclusive no período luto.

Os cuidados paliativos devem ser implementados, necessariamente, por uma equipe multiprofissional e interdisciplinar, formada por profissionais oriundos de diferentes campos de conhecimento, com formação paliativista de qualidade, com capacitação técnica e humanística.

Para a Organização Mundial da Saúde (2004),[2] o tratamento paliativo inicia-se junto com as demais terapias com intenção curativa; pode ser prestado em qualquer etapa da evolução da doença, desde o diagnóstico até a morte, incluindo o apoio no período de luto. A Figura 290.1, a seguir, apresenta o modelo atual a partir do qual deve ser compreendido o processo de oferecimento dos cuidados paliativos.

Os cuidados paliativos centram-se na importância da dignidade da pessoa, ainda que doente, vulnerável e com limitações, aceitando a morte como uma etapa natural da vida que, até por isso, deve ser vivida intensamente até ao fim. Proveem conforto e bem-estar, asseguram a melhor qualidade de vida possível aos doentes e seus familiares, os quais devem ser incorporados ativamente aos cuidados e atendidos inclusive durante a fase de luto. Os profissionais devem entender o enfermo e sua família como o centro gerador das decisões e ter como enfoque central a ajuda a essa pessoa doente para que ela possa viver tão ativa e intensamente quanto possível até sua morte, com dignidade e respeito, aceitando esse estágio como uma etapa natural da vida.

Podem ser considerados como cuidados preventivos, pois previnem sofrimentos associadas à doença crônica e terminal, motivados pelos desconfortos físicos, psicossociais e espirituais, decorrentes do adoecimento, dos sintomas de difícil controle e pelas múltiplas perdas (físicas e psicossociais) vividas. Podem também prevenir ou reduzir o risco de luto patológico por parte de sua família.[3]

Para serem incorporados efetivamente ao Sistema Único de Saúde (SUS), os cuidados paliativos devem ser entendidos como uma política pública de atenção integral. As diretrizes governamentais e locais devem também promover o estabelecimento de uma rede assistencial que envolva tanto os equipamentos de saúde como os recursos da assistência social, baseada na integração entre equipamentos e programas pertinentes aos diferentes níveis de complexidade da atenção (básica, de média e elevada complexidade).

A Worldwide Palliative Care Alliance (WPCA) e a Organização Mundial da Saúde publicaram o relatório *The global atlas of palliative care at the end of life* (2014),[4] que apresenta uma estimativa de que, a cada ano, cerca de 20 milhões de pessoas precisam de cuidados paliativos no final vida, dos quais (69%) são adultos com mais 60 anos de idade e 6% são crianças, mas estima também que cerca de 20 milhões a mais necessitam de cuidados paliativos nos anos anteriores à morte. Além disso, 78% dos adultos com necessidade de cuidados paliativos no fim da vida vivem em países de baixa e média renda e cerca de 90% morrem de doenças não transmissíveis, como as doenças cardiovasculares, câncer e doenças pulmonares obstrutivas crônicas. A maioria das crianças (98%) que necessitam de cuidados paliativos no final da vida pertence a países de baixa e média renda, e delas 83% estão nas faixas de renda mais baixas.

Este atlas global apresenta uma categorização dos países de acordo com o oferecimento dos cuidados paliativos. Seu objetivo é promover a inclusão dos cuidados paliativos nas agendas nacionais, regionais e mundiais de discussões sobre saúde de adultos e crianças. A Figura 290.2, a seguir, demonstra a distribuição global dos grupos de acordo com os níveis de desenvolvimento dos cuidados paliativos.

No artigo *Mapping levels of palliative care development*,[5] Lynch *et al*. (2013) descreveram a distribuição dos países por grupos de acordo com o oferecimento dos cuidados, apresentada na Tabela 290.1.

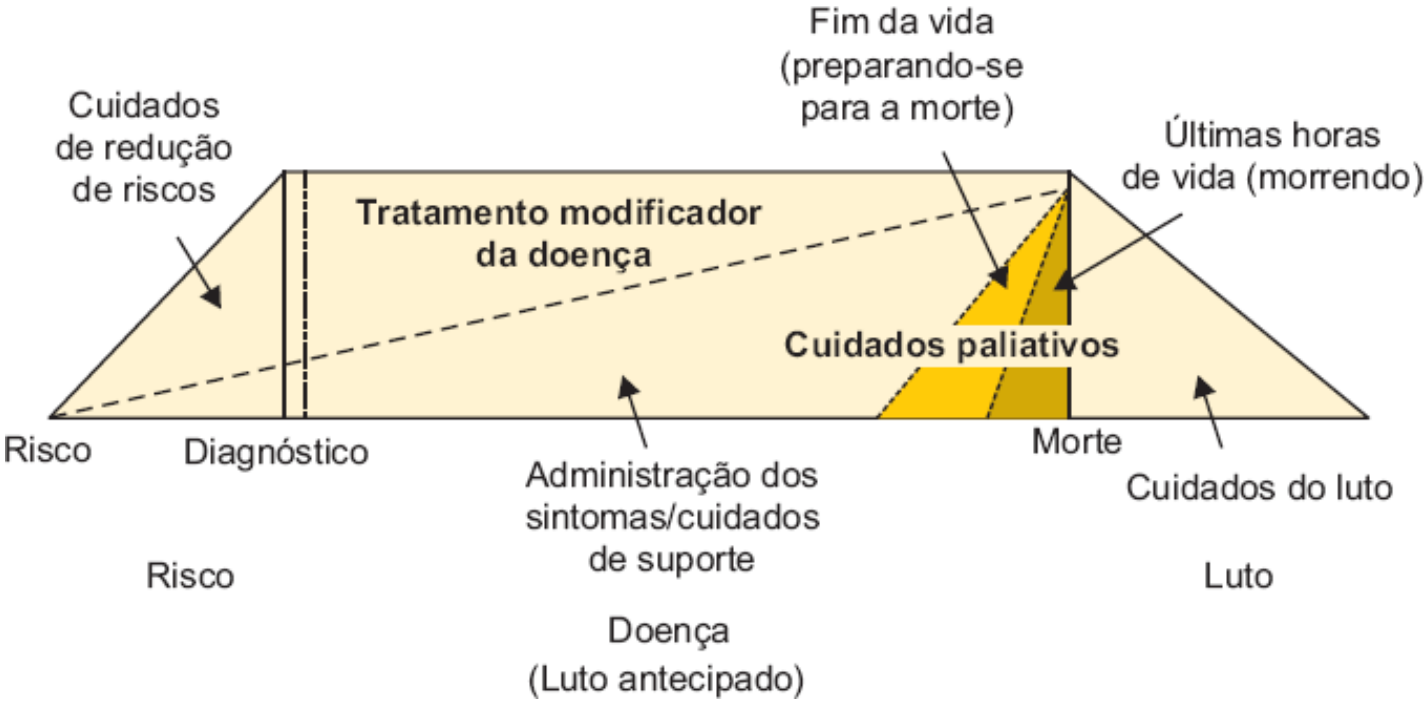

Figura 290.1 Cuidados Paliativos: modelo atual. (Fonte: Cancer Pain Relief and Palliative Care, Report of a WHO Expert Committee. Publication#100804. Geneva: World Health Organization, 1990.)

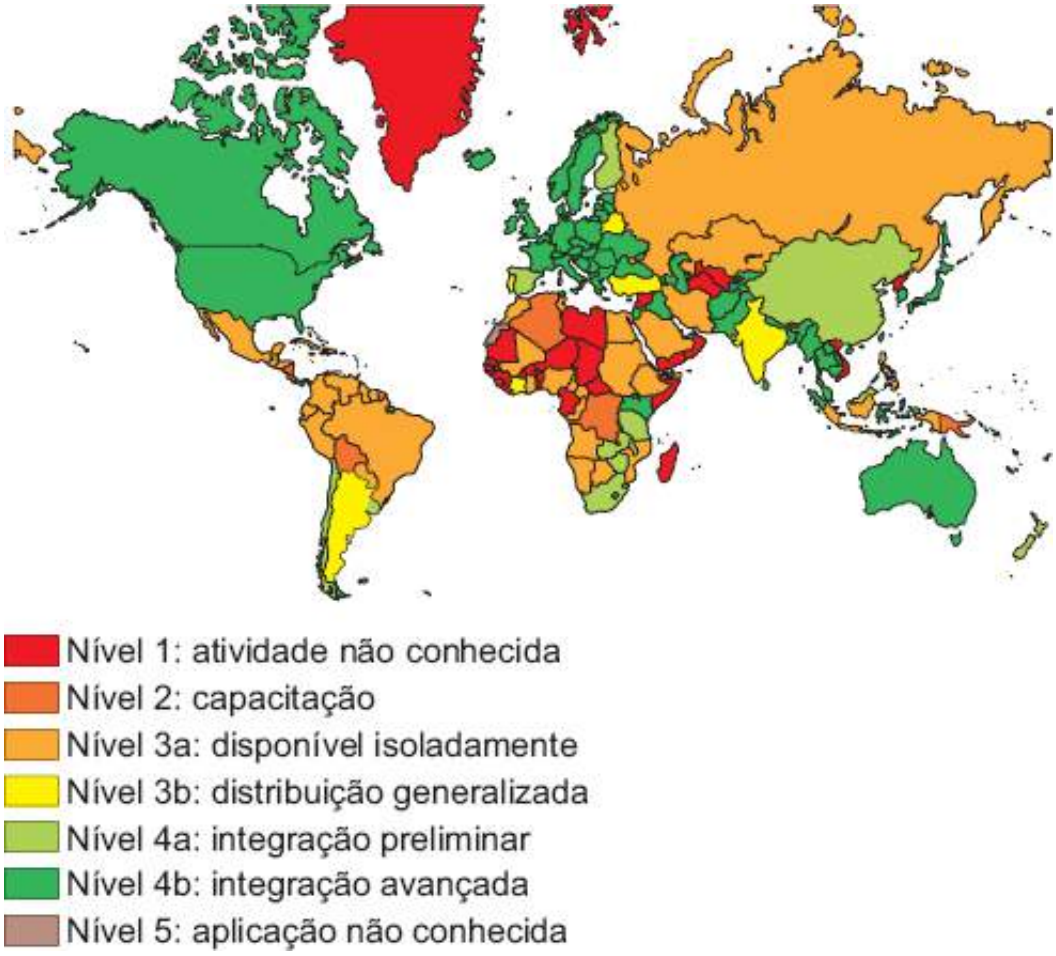

Figura 290.2 Distribuição global de acordo com o oferecimento dos cuidados paliativos.[4]

Segundo esses mesmos autores,[5] o Grupo 4b, com integração avançada, é composto por países como: Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Hong Kong, Islândia, Irlanda, Itália, Japão, Noruega, Polônia, Cingapura, Suécia, Suíça, Uganda, Reino Unido e EUA. O Brasil pertence ao Grupo 3a, caracterizado pela prestação isolada de cuidados paliativos, juntamente com outros países como: Angola, Armênia, Botsuana, Bulgária, Camboja, Colômbia, Congo, Cuba, Equador, Egito, El Salvador, Estônia, Etiópia, Irã, Iraque, México, Paquistão, Panamá, Paraguai, Peru, Rússia, Ruanda, Tunísia, Venezuela, Vietnã, dentre outros.

Conforme o relatório *The quality of death: Ranking end-of-life care across the world* (2010),[6] realizado pela consultoria Economist Intelligence Unit, entre os 40 países avaliados, o Brasil foi considerado o 38º colocado de acordo com o Índice de Qualidade de Morte, que mede o ambiente atual de serviços de cuidados de fim de vida. Entre as quatro categorias avaliadas, o Brasil foi classificado em:

- Meio ambiente básico de cuidados à saúde no final da vida: 35º colocação
- Disponibilidade de cuidados no final da vida: 36º colocação

Tabela 290.1 Grupos de acordo com o oferecimento dos cuidados paliativos.[4]

Grupo 1	Nenhuma atividade conhecida N = 75 (32%): nenhuma atividade de cuidados paliativos foi identificada neste grupo de países
Grupo 2	Capacidade em construção N = 23 (10%): são identificadas iniciativas destinadas a criar a capacidade organizativa, força de trabalho e política para o desenvolvimento dos cuidados paliativos, embora nenhum serviço ainda tenha sido estabelecido
Grupo 3a	Prestação isolada N = 74 (31,6%): países com prestação isolada e desigual de cuidados paliativos; o financiamento e a disponibilidade de morfina são limitados; pequeno número de serviços de cuidados paliativos comparado ao número da população
Grupo 3b	Prestação generalizada N = 17 (7,3%): este grupo de países é caracterizado pelo desenvolvimento ativo e crescimento dos cuidados paliativos; múltiplas fontes de financiamento e disponibilidade da morfina; iniciativas de formação e educação pelas organizações de cuidados paliativos
Grupo 4a	Integração preliminar N = 25 (10,7%): países em fase inicial de integração de serviços de cuidados paliativos, com variedade de provedores; conscientização dos profissionais de saúde e das comunidades locais sobre cuidados paliativos; disponibilidade de morfina e outros medicamentos para o alívio da dor; impacto limitado dos cuidados paliativos sobre a política de saúde; iniciativas de formação e educação e interesse no estabelecimento de uma associação nacional de cuidados paliativos
Grupo 4b	Integração avançada N = 20 (8,6%): países onde os serviços de cuidados paliativos estão em uma fase de integração avançada de serviços; desenvolvimento de uma massa crítica ativa; fornecimento de ampla e abrangente variedade de prestadores de cuidados paliativos; ampla conscientização dos cuidados paliativos por parte dos profissionais de saúde pública; desenvolvimento de centros de ensino reconhecidos e ligação com as universidades; existência de uma associação nacional de cuidados paliativos

- Custos dos cuidados no final da vida: 38º colocação
- Qualidade dos cuidados no final da vida: 39º colocação.

Esse estudo apontou a necessidade de um maior financiamento para os cuidados de fim de vida e superação de outras barreiras, como tabus culturais e falta de compreensão dos cuidados de fim de vida, para melhorar a acessibilidade e a qualidade desse atendimento. Conclui, por fim, que o aumento na disponibilidade de tratamento paliativo – principalmente realizado em casa ou na comunidade – reduz gastos em saúde associados à internação em hospitais e tratamentos de urgência.

Em outra importante pesquisa sobre cuidados paliativos, cujos resultados foram publicados no *New England Journal of Medicine*[7] e tiveram grande impacto mundial, Temel *et al*. (2010) concluíram que pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático, que receberam cuidados paliativos precoces e durante todo o seu tratamento, não só tiveram melhor qualidade de vida, como também sobreviveram mais do que aqueles que

receberam o tratamento padrão (sem cuidados paliativos). Dos 151 pacientes que foram submetidos à randomização, 107 (86% dos pacientes restantes) completaram as avaliações propostas no estudo. O grupo de cuidados paliativos precoces recebeu cuidado menos agressivo no final da vida do que aqueles do grupo de cuidados padrão (33% × 54%, P = 0,05) e mesmo assim tiveram uma sobrevida média maior (11,6 meses × 8,9 meses, p = 0,02), com melhoras significativas na qualidade de vida e humor, em comparação com pacientes que receberam o tratamento padrão.

Bioética e cuidados paliativos

Considerações éticas são fundamentais na prestação da assistência em cuidados paliativos e, para entender os conflitos bioéticos inerentes a esse tipo de cuidado, devem ser destacados alguns princípios importantes:

- A *eutanásia* traz à tona dois princípios que se chocam: por um lado, a autonomia do paciente que quer cuidar de seu próprio processo de morte e, por outro, o princípio da sacralidade da vida, postulada pelas principais religiões que consideram como transgressão a disposição sobre o próprio corpo
- A *distanásia* significa prolongamento artificial e exagerado do processo de morte, com sofrimento do doente, sem perspectiva de cura ou melhora. Pode ser empregado como sinônimo de "obstinação terapêutica", como na Europa, e "tratamento inútil" ou "futilidade médica" (*medical futility*), como nos EUA
- A *mistanásia* é a morte como um fato sociopolítico: miséria, violência e exclusão, antes do seu tempo. A forma mais comum de mistanásia é a omissão de socorro estrutural, com a ausência ou a precariedade de serviços de atendimento à saúde que levam à morte pessoas com doenças que poderiam ser tratadas, padecendo dores e sofrimentos em princípio evitáveis. É talvez a grande e mais urgente questão ética que se levanta diante do doente pobre na fase avançada de sua enfermidade
- A *ortotanásia* pode ser entendida como possibilidade de suspensão de meios artificiais para prolongamento da vida quando esta não é mais possível, não é um ato ilícito se não significar encurtamento da vida (é o oposto da eutanásia). É o princípio fundamental sobre o qual se baseiam os cuidados paliativos. De acordo com os princípios éticos, tão logo seja definido que não se pode mais salvar a vida do paciente, os esforços devem ser dirigidos no sentido de promover e priorizar o seu conforto, bem-estar e qualidade de vida, para diminuir o seu sofrimento e evitar o prolongamento de sua vida "a qualquer custo".

Portanto, o cuidado paliativo, baseado na ortotanásia, não é abandono terapêutico, nem promoção do óbito (como proposto pela eutanásia) – é promoção de qualidade de vida do paciente, enquanto houver vida, e de sua família, mesmo durante o período de luto.

Coloca-se, então, uma importante questão: até que ponto deve-se prolongar o processo de morte, "investir" no prolongamento da vida a todo custo (distanásia) se não há mais possibilidade de cura?

O novo Código de Ética Médica brasileiro (2009)[8] reforça o caráter antiético da distanásia, entendida como o prolongamento artificial do processo de morte, com sofrimento e sem perspectiva de cura, e inclui a necessidade do oferecimento dos cuidados paliativos:

> Capítulo 1, Inciso XXII – Nas situações clínicas irreversíveis e terminais, o médico evitará a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e propiciará aos pacientes sob sua atenção todos os cuidados paliativos apropriados.

Os cuidados paliativos norteiam-se pelo conceito de morte digna, visando à promoção da qualidade de vida, o cuidado centralizado na pessoa adoecida e na sua família (enquanto unidade de cuidados), no alívio do sofrimento, decisão compartilhada, comunicação clara e ambiente acolhedor. Entretanto, mesmo com princípios bem estabelecidos, conflitos bioéticos são cotidianamente vivenciados pelos profissionais de saúde em cuidados paliativos, tais como os que foram descritos por Abreu (2014):[9]

- Conflitos sobre as indicações terapêuticas, como: erros na compreensão sobre o que são os cuidados paliativos, divergências nas condutas, futilidade terapêutica, questionamento sobre efetividade de intervenções cuja utilidade é comprovada em outros contextos assistenciais e uso de antibióticos, medicamentos em altas doses, ventilação invasiva e alimentação ou hidratação artificial
- Conflitos sobre as preferências do paciente, com respeito a autonomia e participação da pessoa adoecida no

processo de tomada de decisões, veracidade e direito à informação, habilidade de comunicação, problema do cerco do silêncio, documentação das preferências do paciente, escolha do local de tratamento e morte

- Questões relativas à qualidade de vida, com divergências entre equipe e paciente e família na avaliação sobre a qualidade de vida e qualidade de morte
- Questões relativas a aspectos contextuais, tais como disponibilidade de recursos para assistência e cuidados, discordâncias e conflitos de interesses entre paciente e família, dificuldades do trabalho em equipe, pesquisa e ensino clínico e consultoria em ética.

Apesar das dificuldades éticas e barreiras para sua implementação, pacientes gravemente enfermos que frequentam programas de cuidados paliativos têm grande possibilidade de terem aliviados seus sintomas incapacitantes e sua dor, diminuindo as internações indesejadas e o cuidado agressivo no processo de fim de vida. Porém, há ainda uma escassez de profissionais que prestam esse tipo de serviço e há necessidade de formação específica para o cuidado a esses pacientes, tanto para o oferecimento de medidas de conforto quanto para o respeito aos direitos e às diretivas antecipadas de vontade, através das quais o paciente declara seu desejo e deve ser respeitado no processo de final da vida.

Multidimensionalidade do cuidado, manejo de dor e controle de outros sintomas

A cura não é o principal objetivo da atuação em cuidados paliativos. Estes buscam promover bem-estar e qualidade de vida e prevenir sofrimentos motivados por sintomas de difícil controle e pelas múltiplas perdas (físicas e psicossociais) vividas. Fatores multidimensionais devem ser respeitados no processo de enfrentamento das condições crônicas ou crônico-degenerativas potencialmente fatais, principalmente na fase final de vida do paciente.

O manejo da dor e de sintomas e a busca do conforto do paciente e seus familiares e cuidadores, considerando as dimensões física, psicossocial e espiritual, em uma perspectiva multiprofissional são processos importantes a serem oferecidos, principalmente para aqueles com doença avançada.

Um dos princípios da abordagem integral do paciente em cuidados paliativos é a necessidade de controlar e aliviar os sintomas desagradáveis, principalmente os sintomas físicos e a dor. Para atuar de forma plena nas esferas psíquica, social e espiritual, é necessário que o indivíduo tenha condições de expressar-se, ouvir, pensar, o que é muito difícil em presença de intensa dor ou dispneia. Pacientes com maior sofrimento generalizado (dor total) referiram, mais frequentemente, sofrimento atual por sintoma físico, evidenciando a grande influência destes sintomas na qualidade de vida.[10]

O sofrimento físico é muito relatado e conhecido na oncologia, mas também acomete grande parte dos pacientes com doenças crônicas e degenerativas, principalmente nas últimas semanas de vida. Lynn *et al.*,[11] avaliando pacientes não oncológicos gravemente doentes, verificaram que dentre os 55% que estavam conscientes nos últimos 3 dias de vida, 40% apresentavam dor intensa e 80% queixavam-se de fadiga.

A escala de Edmonton (Edmonton Symptom Assessment Scale – ESAS)[12] avalia a presença e a intensidade de diversos sintomas, por meio de escala numérica de 0 a 10 de 8 sintomas: dor, cansaço (fadiga), falta de apetite (anorexia), sensação de bem-estar diminuída, depressão, tontura, ansiedade e dispneia.

Dor

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano, segundo a Associação Internacional de Estudos da Dor. Esta experiência dolorosa é regulada por diversos fatores biológicos, emocionais, sociais e culturais. A dor pode ser aguda ou crônica, intermitente ou contínua.

São descritos quatro tipos de dor: somática, visceral, neuropática e mista. A dor somática surge da ativação de nociceptores cutâneos ou profundos, geralmente de caráter intenso, persistente e bem localizada. Um exemplo seria a dor de metástases ósseas. A dor visceral ocorre quando nociceptores das vísceras são comprimidos, estirados ou infiltrados pela neoplasia. É uma dor mal localizada, profunda, opressiva, muitas vezes acompanhada de disfunções

autonômicas: náuseas, vômitos e sudorese. A dor neuropática pode ocorrer por lesão física (infiltração tumoral, compressão), química (por medicamentos) ou por radioterapia. É uma dor geralmente em queimação, com irradiação, podendo haver alterações de sensibilidade e paroxismos, descritos pelos pacientes como "choques". A dor mista agrega os diferentes componentes citados.

A escala visual analógica da dor (EVA), em que o número zero significa ausência de dor e o número 10 indica a pior dor já sentida pelo indivíduo, pode ser usada para adultos com cognição preservada. A adição das faces manifestando dor progressiva auxilia na utilização desta escala por crianças e pacientes com menor compreensão. Em pacientes incapazes de se comunicarem, utilizamos as informações dos cuidadores, reações neurovegetativas ou comportamentais para estimar a presença de dor.

O tratamento farmacológico segue a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (Figura 290.3).

O objetivo desta escada é orientar a prescrição segundo a intensidade da dor e de forma escalonada. Sempre que possível, a via oral (VO) deve ser preferida. Para a dor leve, em paciente adulto ainda sem tratamento, inicia-se dipirona 1 g de 6 em 6 h (VO ou intravenosa [IV]), ou paracetamol 750 mg de 6 em 6 h (VO), podendo-se associar as duas medicações. Também podem ser utilizados anti-inflamatórios, principalmente quando o componente inflamatório de dor é detectado, porém é importante avaliar o potencial efeito colateral de lesão gástrica ou renal, principalmente em idosos. Quando a dor é moderada (pontuação de 5 a 7), pode-se tentar analgésicos em caso de início de tratamento, utilizando-se os opioides fracos a seguir, quando a dor não estiver controlada, em associação aos analgésicos. A codeína (geralmente associada ao paracetamol) é prescrita na dose de 30 mg a cada 6 h (VO), podendo ser usada até de 4 em 4 h, mas sem associação com paracetamol, pois não é recomendada dose maior do que 4 g de paracetamol ao dia. O tramadol é utilizado de 50 a 100 mg de 8 em 8 h (VO, subcutânea [SC] ou IV) até o máximo de 100 mg de 6 em 6 h.

No caso de dor intensa (8 a 10 pontos na EVA) ou dor que não respondeu às medicações anteriores, utilizam-se os opioides fortes, iniciando-se geralmente com a morfina. Suspendem-se os opioides fracos, mas devem ser mantidos os analgésicos.

Existe ainda um temor, tanto por parte dos profissionais da saúde, como pelos pacientes e familiares, de iniciar a morfina. Entretanto é importante desmistificar seu uso, pois a depressão respiratória, tão temida, não ocorre quando são utilizadas doses corretas e progressivas. A dependência é rara e não precisa ser uma preocupação em pacientes com limitação do tempo de vida. Muitos pacientes associam o uso de morfina com o fato de estarem muito graves, mas deve ser elucidado que o que está intensa é a dor, não necessariamente a gravidade da doença.

A dose inicial de morfina é de 10 mg de 4 em 4 h (VO), utilizando-se a metade da dose (5 mg) em caso de uso SC ou um terço da dose, quando o uso for IV, mantendo-se intervalos de 4 em 4 h ou infusão contínua da dose total diária. É importante lembrar que pacientes com insuficiência renal vão eliminar a morfina mais lentamente, sendo necessário aumentar o intervalo de administração do medicamento. Recomenda-se sempre a prescrição de doses de resgate, que poderão ser solicitadas pelo paciente nos intervalos da administração, em caso de dor, que podem ser iguais às doses prescritas em cada horário. Os principais efeitos colaterais da morfina são náuseas e vômitos (é adequado prescrever medicação para ser utilizada em caso de necessidade) e constipação intestinal (se o paciente não estiver com diarreia, já se recomenda prescrever laxativo, além da maior ingestão de líquidos). É importante considerar a neurotoxicidade pelo opioide, como sonolência excessiva, mioclonias e rebaixamento do nível de consciência. Quando estes eventos ocorrem, deve-se reduzir a dose de morfina ou considerar a rotação de opioides, utilizando-se metadona, ou oxicodona ou fentanila. Para fazer a rotação de opioides existem várias formas descritas e tabelas com a equivalência de doses dos medicamentos. É necessário consultá-las, para adequada mudança.

Os medicamentos adjuvantes são aqueles que não têm como principal ação o efeito de analgesia, como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes, mas que contribuem para o controle da dor, principalmente neuropática, propiciando que menores doses de opioides sejam utilizadas. Os corticosteroides também são adjuvantes, uma vez que auxiliam a redução da inflamação e permitem melhor ação dos opioides em seus receptores. Podemos ainda incluir nesta categoria os neurolépticos, benzodiazepínicos, bifosfonatos, entre outros.

A abordagem não medicamentosa da dor inclui muitas modalidades: acupuntura, massagem, medidas de calor ou frio local, musicoterapia, técnicas de relaxamento, entre várias outras.

Síndrome da anorexia-caquexia

Esta síndrome apresenta o quadro clínico de perda de apetite, perda de peso, com perda da massa muscular e adiposa. Ocorre em pacientes com câncer, variando a incidência de 15 a 40%, como também em pacientes com qualquer doença grave em fase avançada, podendo chegar a 80%. Acredita-se que a caquexia, nos pacientes com câncer, ocorra por alterações metabólicas, com aumento de citocinas inflamatórias e o fator de necrose tumoral. Não existem, até o momento, medidas realmente eficazes para reverter uma caquexia primária instalada. É importante iniciar a intervenção de forma precoce, no início da anorexia, o que inclui estratégias nutricionais, como servir pequenas porções várias vezes, evitar os odores gerados no momento do preparo dos alimentos, quando causarem incômodo, valorizar preferências etc. Pode-se procurar causas secundárias de anorexia, como lentidão do esvaziamento gástrico que pode ser controlada com bromoprida ou metoclopramida. As intervenções farmacológicas para esta síndrome incluem o uso de acetato de megestrol, inibidores de citocinas (talidomida), agentes anabólicos e antidepressivos tricíclicos. O acetato de megestrol aumenta o apetite na dose inicial de 160 mg/dia. O efeito colateral, por ser um progestógeno, pode ser a trombose venosa profunda, hipertensão e hiperglicemia.

Figura 290.3 Escada analgésica da Organização Mundial da Saúde. AINH = anti-inflamatórios não hormonais; EVA = escala visual analógica.

Muitas famílias acreditam que a morte do paciente ocorrerá porque ele não se alimenta. É importante informar aos familiares e ao próprio paciente que a doença de base provoca as alterações de apetite e perda de massa muscular, para que não haja o sentimento de culpa do paciente por não comer adequadamente e o desespero da família.

Fadiga

A fadiga é definida como um cansaço crônico, desproporcional ao esforço realizado e que não melhora com o descanso. Pode acontecer em decorrência de doenças não oncológicas e oncológicas. No último caso, a fadiga pode ser secundária à própria neoplasia, como aos tratamentos quimioterápicos e de radioterapia. Como consequência deste sintoma, muitos pacientes ficam mais isolados e podem piorar o humor. Estratégias de reabilitação auxiliam o manejo, utilizando-se técnicas de preservação de energia, ou seja, os indivíduos são auxiliados a priorizar o gasto energético com atividades mais importantes para eles, a intercalar atividades com descanso e não se excluírem do convívio social. Exercícios físicos gradativos podem auxiliar na redução dos sintomas. Deve-se fazer uma investigação simples laboratorial, para avaliar anemia, hipotireoidismo, distúrbios eletrolíticos, disfunção renal e hepática, que podem ter abordagem específica. Em cuidados paliativos, pode-se utilizar o metilfenidato, que é um estimulante do sistema nervoso central, na dose de 5 a 20 mg/dia por via oral (VO).[13] Antidepressivos, como, por exemplo, a paroxetina, podem melhorar sintomas, apesar de os resultados de pesquisas anteriores não serem conclusivos. Quando o paciente está em fase mais avançada de doença e necessita de uma resposta rápida, os corticosteroides podem ser administrados (dose de 5 a 20 mg de prednisona VO), lembrando-se que o uso

prolongado pode causar fadiga.

Dispneia

A dispneia é um sintoma subjetivo, pois precisa haver o desconforto respiratório para que ela exista. Alguns indivíduos com pneumopatias crônicas apresentam taquipneia ao exame, mas não referem desconforto. A dispneia é muito comum em pacientes em cuidados paliativos e merece abordagem específica nas diferentes etapas da doença. Quando o paciente encontra-se em bom estado funcional, a queixa de dispneia deve ser abordada como em qualquer paciente, investigando a causa e propiciando tratamento dirigido para a causa (p. ex., pneumonia, derrame pleural, embolia pulmonar, atelectasia etc.). Também devem ser implementados os tratamentos específicos para insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Na fase final de vida, principalmente em pacientes oncológicos, nos quais é mais fácil ter a percepção da limitação do tempo de vida, não há sentido em submetê-los a procedimentos diagnósticos que causem desconforto e que serão inúteis. Pode-se cuidar para que o incômodo seja aliviado, utilizando-se doses baixas de morfina (2,5 mg de 4 em 4 h VO ou SC), doses baixas de benzodiazepínicos, quando houver ansiedade pelo sintoma desagradável, utilizando-se reposição de oxigênio apenas em casos com hipoxia. Medidas não farmacológicas como uso de ventilador ou abertura de janelas, que propiciam o movimento do ar próximo à face do paciente, têm comprovação de benefício, pois são ativados mecanorreceptores que diminuirão a percepção do desconforto. É importante que a equipe trabalhe unida e com tranquilidade nos casos de dispneia, pois o indivíduo e a família tenderão a manifestar grande aflição.

Náuseas e vômitos

Sintomas frequentes em cuidados paliativos, as náuseas e vômitos podem ter causas muito diferentes, que vão exigir tratamentos diversos.[14]

Quando existe uma estase gástrica, justifica-se o uso de pró-cinéticos, podendo utilizar-se a metoclopramida, 10 mg SC, de 8 em 8 h ou 6 em 6 h. Não pode ser utilizado em caso de obstrução intestinal.

Em casos de obstrução intestinal com dor em cólica e vômitos secundários, pode-se utilizar a escopolamina 20 mg de 6 em 6 h SC ou IV, com o intuito de reduzir as cólicas e diminuir a secreção de líquidos, além de dexametasona 8 a 16 mg/dia VO ou IV.

O uso de opioides, bem como hipercalcemia, uremia, entre outros distúrbios metabólicos, pode provocar náuseas e vômitos pela ação na área postrema localizada no piso do quarto ventrículo, que é uma zona de gatilho quimiorreceptora. O tratamento deve ser realizado com medicamentos que agem neste local, bloqueando receptores dopaminérgicos: metoclopramida e haloperidol (2,5 mg SC, podendo chegar a 10 mg/dia). Como outra opção, quando estes medicamentos não forem eficazes, pode-se utilizar antagonistas 5-HT3.

Em caso de metástases cerebrais, causando hipertensão intracraniana e vômitos, utilizam-se corticosteroides e neurolépticos.

Quando a situação de náuseas e vômitos está relacionada com liberação maciça de serotonina por quimioterapia, radioterapia ou distensão abdominal com obstrução, utilizam-se os antagonistas 5-HT3 (ondansetrona 24 mg VO ou 8 mg IV; granisetrona 2 mg VO ou 1 mg IV).

Delirium ou estado confusional agudo

O quadro de *delirium* é muito frequente em pacientes em cuidados paliativos, especialmente nos últimos dias de vida. Pode ser definido como alteração na atenção de instalação aguda e curso flutuante nas 24 h, acrescido de pensamento desorganizado (agitação) ou alteração da consciência (*delirium* hipoativo). Quando ocorre em fases mais precoces da doença, deve ser buscada a causa e realizado tratamento específico para distúrbios hidreletrolíticos, infecções, lesões do sistema nervoso central, medicamentos etc. Quando o indivíduo está em fase final de vida, o importante é reduzir o sofrimento do paciente e dos familiares. A presença de pessoas conhecidas e queridas auxilia tanto na prevenção como no tratamento. Não se deve realizar procedimentos invasivos, restrições físicas, deixando o ambiente tranquilo. A medicação mais utilizada é o haloperidol, que pode ser feito VO, SC ou IV, na dose de 0,5 a 10 mg/dia.

Sedação paliativa

Quando os sintomas descritos não são controlados, apesar de todos os esforços terapêuticos, pode-se implementar a sedação paliativa. A definição inclui o uso deliberado de medicamentos, nas doses e combinações necessárias, para reduzir a consciência de um paciente com enfermidade avançada ou terminal, tanto quanto seja preciso para aliviar adequadamente um ou mais sintomas refratários, com seu consentimento explícito, implícito ou delegado. Trata-se de uma sedação primária, pois o medicamento foi introduzido para este fim, podendo ser contínua ou intermitente, superficial ou profunda. O grande objetivo é reduzir o sofrimento, sendo que há o efeito indesejado da impossibilidade do paciente de comunicar-se e interagir com os familiares. Os sintomas refratários mais comumente descritos são a agitação psicomotora (*delirium*), a dispneia e a dor, mas pode ser indicada a sedação paliativa também para sintomas de depressão intensa, sem controle. Estudos já mostraram que a sedação paliativa bem feita não abrevia a vida.[15] A decisão de realizar a sedação paliativa deve ser, preferencialmente, da equipe de cuidados paliativos, com participação do paciente ou familiar, para pacientes oncológicos ou não oncológicos em fase avançada de doença. As drogas mais utilizadas são o midazolam (0,4 a 20 mg/hora SC ou IV), neurolépticos (clorpromazina, haloperidol) e anticonvulsivantes (fenobarbital). É importante ressaltar que as medicações em uso para dor ou outros sintomas, como a morfina, devem ser mantidas nas doses que estavam sendo utilizadas, a menos que efeitos colaterais importantes estiverem ocorrendo.

Portanto, a morfina é uma medicação que está frequentemente associada à sedação paliativa, mas não é uma droga de indicação para a sedação propriamente dita. Os opioides podem sedar, mas por efeito secundário (colateral) da medicação, não sendo indicados para este fim.

Ansiedade e depressão

A ansiedade é uma condição muito comum em pacientes em cuidados paliativos, podendo fazer parte do quadro de adaptação à doença em curso. Pode motivar o indivíduo e a família a buscar mais informações, a tomar decisões, com posterior redução da ansiedade. Quando os sintomas físicos não estão bem controlados, existe maior risco da ansiedade permaneça e se intensifique, podendo ser definido um transtorno de adaptação.

Podem ser implementadas diversas intervenções psicossociais e medicações, tais como benzodiazepínicos e antidepressivos como a sertralina e a paroxetina.[16] A ansiedade pode ser exacerbada por uso de alguns medicamentos comuns em cuidados paliativos, como os corticosteroides, neurolépticos usados como antieméticos ou mesmo os benzodiazepínicos em idosos (efeito paradoxal).

Apesar de muito frequente em pacientes em cuidados paliativos, não é verdade que a depressão seja uma condição de todos os indivíduos. Existe o mito de que todas as pessoas com câncer estão deprimidas, que esta situação é “normal” e que o tratamento não ajuda. É importante diferenciar a tristeza, esperada em alguns momentos da trajetória do paciente, da depressão, que impede que o paciente realize suas atividades habituais, que potencializa os sintomas físicos e causa intenso sofrimento.

O tratamento inclui intervenção individual ou em grupo com psicólogo, ou mesmo participação em grupos de apoio com equipe multiprofissional, além de medicações antidepressivas. A escolha da medicação deve ser baseada em sintomas associados e idade do paciente. Quando há dificuldade para dormir e perda de peso, preferem-se tricíclicos à paroxetina ou à mirtazapina, por exemplo.

Além da necessidade de controle de dor e sintomas, o adoecimento e perspectiva da finitude da vida costumam levar também ao sofrimento psicológico e ao aumento de questionamento e busca de significados para a vida e a morte, ou seja, um despertar da dimensão espiritual.

Conforto psicossocial e o sentido da vida em cuidados paliativos

Com o avanço da doença e proximidade do fim da vida, além de dor e sintomas de difícil controle, podem ocorrer também desconfortos psicossociais e espirituais, como: dificuldades no relacionamento com os familiares, de adaptação à doença e à internação, de adesão ao tratamento, de aceitação da possibilidade da morte; medos de sentir dor, de sintomas, da morte, da rejeição, da incapacidade, da dependência; perdas dos familiares, dos papéis sociais, do autocontrole, da segurança, da independência, da autoestima, do futuro; dúvidas existenciais, questionamentos espirituais, perda da fé; luto, inclusive o luto antecipatório e “morte social”, dentre outros.

Os temas da espiritualidade e do cuidado espiritual estão ganhando cada vez mais atenção nos cuidados paliativos e sua abordagem pode contribuir de modo importante para a melhoria da assistência ao paciente no final da vida. Porém, há barreiras para a implementação da assistência espiritual, que incluem a falta de tempo, fatores pessoais, culturais ou institucionais e as necessidades educacionais dos profissionais de saúde.[17] Este metaestudo confirmou a importância substancial de espiritualidade e de cuidado espiritual, como parte do fim de vida e de cuidados paliativos.

Robinson *et al*. (2006)[18] identificaram o papel da espiritualidade na perspectiva de pais de pacientes em fim de vida. Através de um estudo qualitativo, baseado em respostas de pais cujos filhos tinham morrido em UTI, notou que os temas como religiosidade e espiritualidade surgiram de uma forma amenizadora da dor da perda, incluindo virtudes como esperança, confiança e amor. Muitos pais apoiaram suas decisões na espiritualidade, o que mostrou a importância desse fator diante desse processo de fim de vida.

A espiritualidade é um fenômeno metafísico específico dos seres humanos de difícil definição; está relacionada com o transcendente, com questões sobre o significado e propósito da vida, com a concepção de que há mais na vida do que aquilo que pode ser visto ou plenamente entendido. Não é sinônimo de religiosidade, pois esta envolve um sistema de culto e doutrina que é compartilhado por um grupo, e tem características comportamentais, sociais, doutrinárias e valorais específicas. A espiritualidade é um conceito mais amplo que religião, sendo que esta pode ser entendida como uma expressão da espiritualidade.

Pode ser considerada como uma resistência interna que permite à pessoa enfrentar os desafios e adversidades que podem surgir, por exemplo, em condições de adoecimento e hospitalização. Contudo, a grande maioria dos modelos teórico-metodológicos e de atuação refere-se apenas à mente, ao corpo e aos contextos socioculturais, ignorando as referências mente-corpo-espírito que caracterizaram filosofias relativas aos cuidados em saúde desde o tempo de Hipócrates.

O sofrimento espiritual decorre da perda de significado, de sentido da vida, de esperança, podendo ser tão perturbador quanto o sofrimento físico e, por vezes, menos suportável. Quando não identificado, frequentemente é o culpado por um plano terapêutico malsucedido.

Portanto, a espiritualidade é aquilo que dá sentido à vida. É um sentimento pessoal, que estimula um interesse por si e pelos outros, um sentido de significado da vida capaz de fazer suportar o sofrimento. E como disse Cicely Saunders – "O sofrimento só é intolerável quando ninguém cuida."

Considerações finais

Como encerramento, citamos um trecho do artigo "Códigos ética e questões de final de vida: Uma leitura ética comparada", de L. Pessini,[19] que aborda com sensibilidade o que são os cuidados paliativos:

> Permanece como um grande desafio o cultivo da sabedoria de abraçar e integrar a dimensão da finitude e da mortalidade na vida (...) Entre o não abreviar e o não prolongar está o cuidar com arte e humanidade. Como fomos cuidados para nascer precisamos também ser cuidados no despedir-se da vida. Cuidar é um desafio que une competência técnico-científica e ternura humana, sem esquecer que *'a chave para se morrer bem está no bem viver!'*

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 17 | Endocrinologia

Coordenador
Alfredo Halpern

Capítulo 291 | Hipotálamo e Hipófise
Capítulo 292 | Tireoide
Capítulo 293 | Córtex Adrenal
Capítulo 294 | Anomalias do Desenvolvimento Sexual
Capítulo 295 | Doenças Osteometabólicas
Capítulo 296 | Doenças do Metabolismo Mineral
Capítulo 297 | Crescimento Normal e Baixa Estatura
Capítulo 298 | Feocromocitomas e Paragangliomas
Capítulo 299 | Climatério e Menopausa
Capítulo 300 | Andropausa
Capítulo 301 | Neoplasias Endócrinas Múltiplas
Capítulo 302 | Síndromes Poliglandulares Autoimunes
Capítulo 303 | Obesidade
Capítulo 304 | Diabetes Melito
Capítulo 305 | Dislipidemias

Capítulo 291

Hipotálamo e Hipófise

Marcello D. Bronstein, Luiz R. Salgado e Nina Rosa de Castro Musolino

Introdução e classificação

Os tumores hipofisários são neoplasias de ocorrência frequente, representando de 10 a 15% de todas as neoplasias intracranianas em material cirúrgico e sendo encontrados em até 27% de necropsias não selecionadas. Apresentam amplo espectro de comportamento biológico: embora sejam em sua quase totalidade tumores histologicamente benignos (adenomas), cerca de 5 a 20% destas neoplasias apresentam comportamento invasivo. Carcinomas hipofisários, extremamente raros, não apresentam histologia diversa dos adenomas, tendo nas metástases a distância seu único critério diagnóstico.

A classificação dos tumores hipofisários é baseada em suas características funcionais e morfológicas, como será descrito adiante:

- Microadenomas: circunscritos e invasivos
- Macroadenomas: circunscritos, invasivos e expansivos funcionais
- Secretores: prolactinoma (PRL),* acromegalia (GH), doença de Cushing (ACTH), gonadotrofinomas (LH, FSH), tirotrofinomas (TSH) e mistos
- Clinicamente "não funcionantes": sem imunoexpressão hormonal (*null cell*) e com expressão mono ou pluri-hormonal.

Essas neoplasias são denominadas "funcionantes" quando produzem hormônios em quantidade suficiente para induzir manifestações clínicas, compreendendo, em ordem decrescente de frequência: tumores lactotróficos (prolactinomas), tumores somatotróficos, tumores adrenocorticotróficos e os raros tumores produtores de hormônios glicoproteicos: gonadotrofinomas e tirotrofinomas. Os adenomas hipofisários também podem produzir mais de um hormônio, sendo a associação mais frequente a de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) e prolactina (PRL). As neoplasias hipofisárias, que não secretam quantidades mensuráveis de hormônios intactos para a circulação, não levando, portanto, a quadro de hipersecreção hormonal, são denominadas adenomas clinicamente não secretores ou "não funcionantes".

Morfologicamente, os tumores hipofisários são classificados como microadenomas (adenomas, geralmente circunscritos, com diâmetro inferior a 1 mm) e macroadenomas (diâmetro superior a 1 mm, podendo ser circunscritos à sela túrcica, expansivos ou invasivos) como já mencionado. Os microadenomas são diagnosticados pelo quadro clínico ligado à sua hipersecreção hormonal ou, quando não secretores, por achado incidental ("incidentaloma")[1], através de imagem da cabeça realizada com outro propósito, como trauma de crânio; ou ainda podem ser achados de necropsia.

Os macroadenomas são também diagnosticados por hiper ou hipossecreção hormonal, quando presentes, por meio de manifestações neurológicas, principalmente as neuro-oculares e também por achado incidental ("incidentaloma"). Podem levar à hipofunção hipofisária por comprimir a haste e com isto interferir no aporte dos hormônios hipotalâmicos para a adeno-hipófise ou por destruir tecido hipofisário. Embora não existam diferenças histológicas características com os adenomas não invasivos, esses tumores apresentam crescimento mais rápido, provocam erosão selar e infiltram estruturas vizinhas, tais como a dura-máter, osso, seio esfenoidal e seio cavernoso.

A morfologia dos adenomas hipofisários é verificada por imagem e confirmada pela cirurgia e exame anatomopatológico. É importante salientar que o grau de invasão tumoral nem sempre é facilmente caracterizado: os

adenomas hipofisários não possuem cápsula, na verdade existe uma "pseudocápsula" constituída de células adeno-hipofisárias e de rede de reticulina condensada pertencentes ao lobo anterior não adenomatoso; dessa forma, embora os macroadenomas sejam mais associados à invasão dural, também os microadenomas podem ser invasivos.

Etiopatogenia

A etiopatogenia dos tumores hipofisários ainda é pouco conhecida e os mecanismos que levam alguns adenomas a permanecerem circunscritos e de pequenas dimensões por anos, e outros a se tornarem invasivos, ainda não estão totalmente elucidados. Tanto o hipotálamo como a hipófise têm sido indicados como sítio primário da tumorigênese da glândula. Existem evidências de que tumores hipofisários podem ser induzidos por estímulo excessivo de mecanismos reguladores normais. Um exemplo disso é o desenvolvimento de tumores tirotrofocíticos em ratos, induzidos após período de hiperplasia originada por hipotireoidismo primário. Em seres humanos, apenas pequena porcentagem de tumores tirotrofocíticos se desenvolveu em pacientes com hipotireoidismo primário, o que também se verifica para tumores produtores de gonadotrofinas, em casos de hipogonadismo hipergonadotrófico. O que mais se observa nesses casos é o desenvolvimento de hiperplasia hipofisária, que geralmente regride quando se institui terapêutica de reposição. Outros argumentos a favor da etiopatogenia hipofisária baseiam-se nos raros casos de secreção anômala de fatores hipotalâmicos de liberação. O hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) produzido por tumores ectópicos, tais como carcinoides brônquicos e tumores pancreáticos, ou por tumores hipotalâmicos, como hamartomas e gangliocitomas, leva a estímulo das células somatotróficas e a hiperplasia com consequente hipersecreção de GH, mas raramente se relaciona à formação de adenomas somatotróficos. Adicionalmente, pacientes com síndrome de Cushing causada por secreção ectópica de hormônio liberador de corticotrofina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) não desenvolveram adenomas hipofisários, a despeito da presença de hiperplasia corticotrófica. Dessa forma, embora um papel permissivo do hipotálamo não possa ser excluído, existem atualmente evidências que apontam para um mecanismo hipofisário primário no desenvolvimento tumoral. Um dos principais argumentos nessa direção provém da verificação de que os adenomas hipofisários têm origem monoclonal. Além disso, o exame histológico da hipófise que circunda os adenomas ressecados cirurgicamente não revela tecido hiperplásico e as secreções hormonais dessas neoplasias são relativamente independentes do controle hipotalâmico. Com efeito, pacientes portadores de adenomas hipofisários frequentemente mostram respostas ausentes ou anômalas de hormônios hipofisários aos testes dinâmicos, respostas estas que geralmente se normalizam quando o tumor é removido cirurgicamente. Esses dados são fortes indicadores de que os adenomas hipofisários resultam da expansão clonal de um tipo de célula adeno-hipofisária que sofreu mutação. Entretanto, a redução de volume dos prolactinomas verificada com o emprego de drogas agonistas dopaminérgicas (Figura 291.1) e de tumores produtores de GH com análogos da somatostatina e, ao contrário, o crescimento de adenomas produtores de hormônio adenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) após adrenalectomia bilateral (síndrome de Nelson) é demonstração clara da importância dos neurotransmissores e dos hormônios peptídicos hipotalâmicos no controle da progressão tumoral. Também fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2, *fibroblast growth factor 2*) básico podem influenciar na regulação e na diferenciação celular.

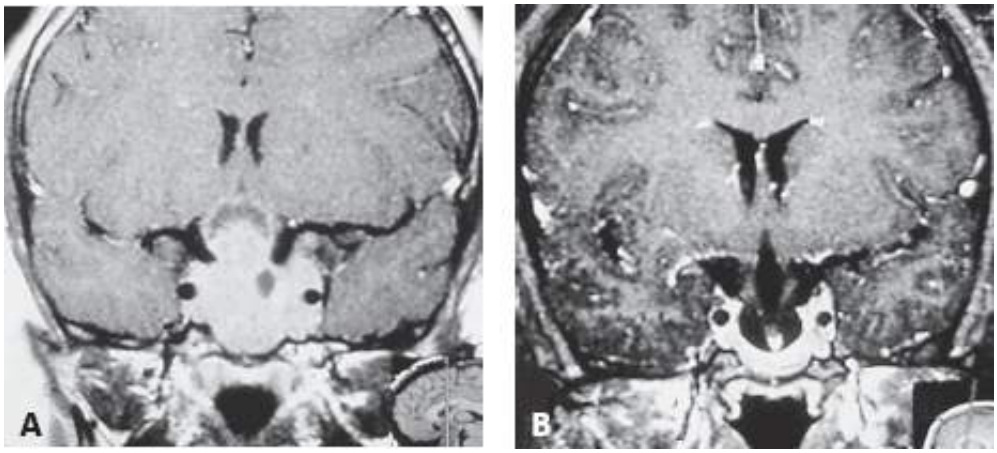

Figura 291.1 A. Ressonância nuclear magnética após gadolínio de paciente com macroprolactinoma antes do tratamento,

mostrando macroadenoma hipofisário com expansão supra, para e infrasselar, com compressão de quiasma óptico. **B.** Ressonância nuclear magnética após gadolínio durante tratamento clínico com bromocriptina, mostrando grande redução do tumor, restando apenas porção intra e parasselar, sela parcialmente preenchida por liquor com invaginação do quiasma para o interior da sela.

Muitas mutações podem estar envolvidas na tumorigênese hipofisária, tanto ativadoras de genes promotores, quanto inativadoras de genes supressores tumorais. No primeiro caso, um proto-oncogene (gene normal envolvido no controle da proliferação e diferenciação celular) é ativado por mutação. O exemplo mais importante de mutações ativadoras é a que ocorre no gene que codifica a proteína Gs, envolvida na transdução do sinal transmembrana celular. Elas ocorrem em até 40% dos adenomas produtores de GH, em cerca de 10% dos adenomas clinicamente não secretores e em 6% dos adenomas secretores de ACTH. Além disso, embora raramente, mutações em ponto de proto-oncogenes ras, estruturalmente relacionados com as proteínas G, foram descritas em tumores hipofisários.

Em relação à inativação de genes supressores tumorais, elas geralmente seguem o modelo dos dois "golpes" de Knudson (Figura 291.2). A condição mais descrita em adenomas hipofisários é a perda de heterozigosidade envolvendo a região cromossômica 11q13 na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e também na acromegalia/gigantismo familiar isolada. Também cerca de 20% dos adenomas hipofisários esporádicos associa-se à perda de heterozigosidade nas regiões 11 e 13, mas não ligadas a mutações no gene NEM1. Finalmente, verificaram-se, em tumores hipofisários de camundongos, alterações heterozigotas do gene do retinoblastoma (RB) cujo produto RB tem papel importante na regulação do ciclo celular. No entanto, essas mutações não foram verificadas em seres humanos, embora mutações em outros genes supressores tumorais localizados próximos ao RB pudessem estar envolvidas no controle da proliferação celular na espécie humana. A inativação ("silenciamento") por metilação de outro gene supressor tumoral, o p16, muito ligado à função do gene do RB, também tem sido implicada na etiopatogenia dos tumores hipofisários.

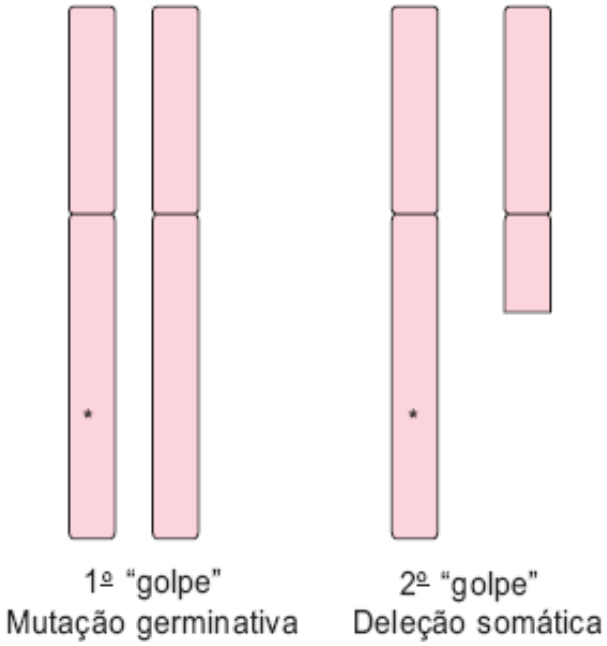

Figura 291.2 Teoria dos dois eventos de Knudson: a expressão fenotípica da mutação germinativa só é evidenciada após deleção somática no segundo alelo.

Um gene transformador tumoral (PTTG, *pituitary tumor transforming gene*) foi isolado de células tumorais hipofisárias de ratos, e participamos da clonagem do seu correspondente humano.[2] O PTTG é abundantemente expresso em vários tipos de tumores, incluindo hipófise, tireoide, cólon e mama. O PTTG é hiperexpresso em adenomas hipofisários, sendo esta expressão correlacionada com o grau de invasão tumoral, comporta-se como um transativador e potente gene transformador, estimula a produção de FGF-2 e induz angiogênese.

Em resumo, embora muitos dos mecanismos envolvidos na tumorigênese hipofisária ainda não estejam elucidados, a Figura 291.3 sumariza os conhecimentos atuais: estes tumores, na maioria adenomas, resultam da expansão monoclonal de células transformadas. Dessa transformação e proliferação participam oncogenes (em interação com fatores de crescimento celular) e genes supressores tumorais mutados. Apesar das evidências atuais indicarem gênese hipofisária primária, a participação do hipotálamo, por meio de seus hormônios hipofisiotróficos,

é fator relevante.[3–5]

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é baseado nas manifestações próprias da hipersecreção tumoral, quando existentes, das deficiências hormonais e dos sintomas decorrentes do efeito compressivo do tumor, nos macroadenomas.

A suspeita clínica deve ser complementada por imagem, sendo a ressonância magnética (RM) o método mais indicado, tanto para visualização de pequenas lesões como para avaliar a relação dos macroadenomas com estruturas vizinhas à sela túrcica, principalmente seio cavernoso e quiasma óptico. Pode ser complementada pela radiografia simples de crânio para delineamento das estruturas ósseas da região selar e visualização de calcificações. A tomografia computadorizada é indicada para pacientes muito obesos e para os portadores de aparelhos que impeçam a realização da RM.

Hiperprolactinemia e prolactinomas

Embora seja normalmente relacionada com a lactação e pelos seus efeitos nas gônadas, a prolactina (PRL) tem mais de 300 ações conhecidas, ou seja, mais do que todos os outros hormônios hipofisários combinados. A expressão do gene da PRL foi verificada em várias regiões do cérebro, miométrio, decídua, glândulas lacrimais e sudoríparas, timo, baço, linfócitos circulantes, células epiteliais mamárias e fibroblastos.[6] Enquanto a PRL hipofisária atua pela via endócrina "clássica", atingindo seus receptores nas células-alvo por meio da circulação sistêmica, aquela produzida em outros tecidos pode atuar de formas diferentes, tais como fator de crescimento, neurotransmissor, ou imunomodulador, por meio de mecanismo autócrino ou parácrino. Dessa forma, estas ações não chegam a influenciar as concentrações séricas do hormônio. Entre as funções "não clássicas" da PRL destacam-se seus efeitos no balanço hidreletrolítico, na imunorregulação, no comportamento e na proliferação celular. A PRL circulante apresenta três principais formas moleculares: a PRL monomérica (*little prolactin*, 23 kDa), a *big prolactin* (48 a 56 kDa) e a *big-big-prolactin* (> 100 kDa). A forma monomérica é a que tem maior atividade biológica, ao passo que as outras formas, mesmo sendo dosadas pelas técnicas rotineiras, parecem apresentar atividade biológica muito reduzida. Assim, a predominância da *big-big-prolactin* em alguns indivíduos faz com que estes apresentem níveis séricos elevados de PRL sem qualquer manifestação clínica de hipersecreção hormonal, tendo sido este fenômeno chamado de macroprolactinemia.[1,7]

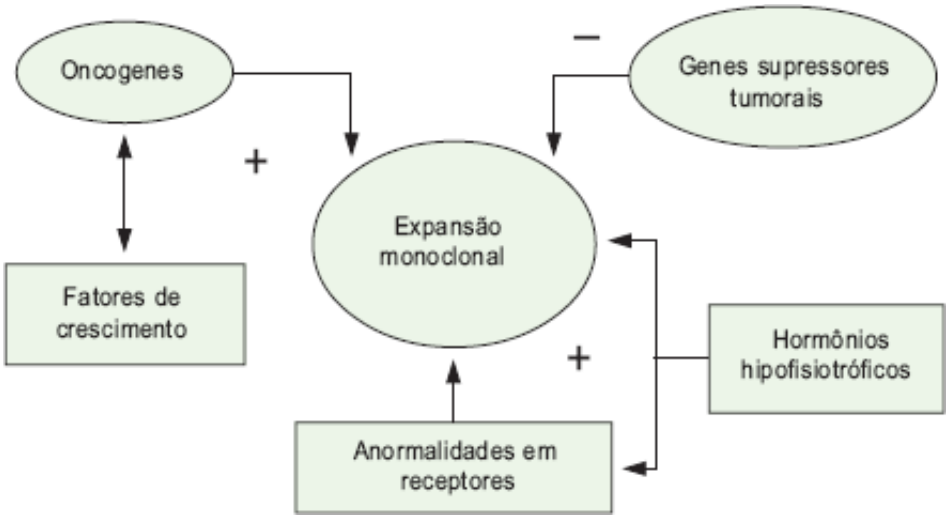

Figura 291.3 Mecanismos possivelmente envolvidos na tumorigênese hipofisária.

Regulação da secreção da prolactina

O hipotálamo é o principal regulador da síntese e secreção da PRL hipofisária. Diferindo dos outros hormônios adeno-hipofisários, a regulação da PRL é predominantemente inibitória, através da dopamina. O hormônio liberador de tireotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) tem importante efeito na secreção de PRL. O peptídio intestinal vasoativo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) também libera PRL, provavelmente por estímulo da

serotonina. A análise dos outros fatores de inibição e de liberação foge do escopo deste capítulo.

Diagnóstico diferencial da hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia de diversas etiologias é uma das principais causas de distúrbios no eixo gonadotrófico e de esterilidade. Cerca de 20% das amenorreias são associadas à elevação da PRL sérica. Outros distúrbios, como insuficiência do corpo lúteo, ciclos anovulatórios e espaniomenorreia podem ocorrer, em geral associados a níveis menos elevados do hormônio, mas não obrigatoriamente, já que a atividade biológica da PRL nem sempre corresponde ao valor de sua dosagem sérica habitual.[1-8] Homens hiperprolactinêmicos são hipogonádicos, com disfunção erétil associada à perda da libido.[9] Dessa forma, levando-se em conta que esta disfunção hormonal ocorre com frequência na idade reprodutiva, a pesquisa de hiperprolactinemia deve fazer parte da avaliação do casal infértil. Na nossa casuística de 327 pacientes (246 mulheres, 81 homens) portadores de prolactinoma, a maior prevalência foi verificada nas terceira e quarta décadas de vida. A presença de galactorreia varia de 30 a 85% nas diversas casuísticas. A coexistência de sintomatologia neurológica e ocular sugere a presença de macroadenoma. A hiperprolactinemia pode decorrer de causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas (Tabela 291.1). Drogas antagonistas dopaminérgicas, como a sulpirida, a clorpromazina, a metoclopramida e a domperidona, são as que mais elevam a prolactinemia, e seu uso deve ser afastado por meio de anamnese cuidadosa.[10] Os micro e macroprolactinomas são a causa mais prevalente de hiperprolactinemia patológica. Outras situações, como hipotireoidismo primário, insuficiência renal, síndrome dos ovários policísticos e processos expansivos hipotálamo-hipofisários (hiperprolactinemia de desconexão por impedimento do aporte de dopamina à adeno-hipófise), podem cursar com elevação dos níveis séricos de PRL. Cerca de 40% dos acromegálicos apresentam hiperprolactinemia associada, por cossecreção ou desconexão hipotálamo-hipofisária. Afastadas todas essas causas, cairíamos no diagnóstico da chamada hiperprolactinemia idiopática ou funcional, que pode corresponder a microadenomas de dimensões muito reduzidas não detectados pelos métodos de imagem.

Tabela 291.1 Principais causas de hiperprolactinemia.

Patológicas	Farmacológicas
Prolactinomas	**Drogas antagonistas dopaminérgicas**
Acromegalia	Sulpirida
Adenomas não funcionantes	Clorpromazina
Doença de Cushing, síndrome de Nelson	Haloperidol
Hipofisite linfocitária	Risperidona
Patologia hipotalâmica	Metoclopramida
Hipotireoidismo primário	Domperidona
Síndrome dos ovários policísticos	**Drogas depletoras de dopamina**
Uremia	Alfametildopa
Insuficiência hepática	Reserpina
Idiopática (“funcional”)	**Antidepressivos**
Fisiológicas	Tricíclicos
Período grávido-puerperal	Inibidores da recaptação de serotonina
Exercícios físicos	Inibidores de protease
Estresse	Cimetidina

Diagnóstico laboratorial

A dosagem de PRL frequentemente orienta o diagnóstico. De um modo geral, os microprolactinomas cursam com níveis séricos entre 50 e 300 ng/mℓ, e os macroprolactinomas entre 200 e 30.000 ng/mℓ. A hiperprolactimemia por desconexão, associada a processos expansivos como os macroadenomas "não funcionantes" e outras lesões da região hipotálamo-hipofisária, raramente excede[9] 150 ng/mℓ. Entretanto, níveis muito elevados do hormônio, geralmente acima de 2.000 g/mℓ, podem falsear o resultado, subestimando o valor da PRL: é o chamando "efeito gancho".[11] A dissociação entre a clínica e o laboratório também deve levantar a suspeita da já referida macroprolactinemia, evitando assim tratamentos muitas vezes desnecessários.[1]

Tratamento dos prolactinomas

O tratamento dos prolactinomas visa reverter as manifestações clínicas dependentes da hiperprolactinemia (alterações menstruais, esterilidade, redução da libido, galactorreia, osteoporose) e os quadros neurológico e visual provocados pela ação de massa tumoral. A terapêutica ideal deve poupar ou mesmo restaurar as demais funções hipofisárias eventualmente comprometidas. Deve ainda ser bem tolerado e ter baixo índice de recidivas.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia hipofisária pela via transesfenoidal possibilita a remoção seletiva do adenoma hipofisário com preservação da hipófise normal. Além da normalização endócrina, esta modalidade cirúrgica visa também à resolução das sintomatologias neurológica e ocular dependentes do efeito de massa dos macroadenomas hipofisários. A via transcraniana somente é utilizada para tumores de localização predominantemente extrasselar, com expansão para fora da linha média.

Em nossa série ocorreu normalização dos níveis séricos de PRL em 53% dos pacientes portadores de microprolactinomas (83%, se PRL pré-operatória < 100 ng/mℓ) e em 24% daqueles com macroprolactinomas.[8] A literatura mostra normalização da PRL em 57 a 77% dos microadenomas e em 19 a 40% dos macroadenomas. O tratamento cirúrgico propicia a rápida normalização da PRL nos casos bem-sucedidos, além da descompressão tumoral, mesmo nos casos sem normalização hormonal. No entanto, a recidiva da hiperprolactinemia ocorre em cerca de 20% dos casos.

O tratamento cirúrgico dos prolactinomas é indicado na intolerância persistente ou resistência hormonal e/ou tumoral aos agonistas dopaminérgicos (ver a seguir), crescimento do tumor em vigência de tratamento clínico, fístula liquórica e na perda visual por herniação do quiasma óptico decorrente de retração tumoral induzida por agonista dopaminérgico.[12] Por outro lado, como os melhores resultados cirúrgicos são obtidos em microadenomas com níveis de PRL não muito elevados, pode-se optar por cirurgia, nesses casos.

Tratamento medicamentoso

O tratamento com agonistas dopaminérgicos é considerado padrão-ouro tanto para micro como para macroprolactinomas. As principais drogas agonistas dopaminérgicas utilizadas no tratamento dos prolactinomas são:

- Bromocriptina (regular, forma oral de liberação lenta [SRO])
- Cabergolina
- Quinagolida (não é derivado do *ergot*)
- Lisurida
- Pergolida (aprovada apenas para doença de Parkinson).

Essas drogas atuam diretamente no receptor de dopamina, levando à inibição da síntese e da secreção de PRL. A bromocriptina (BRC), primeira droga utilizada clinicamente, leva a normalização da PRL em 64 a 100% e retorno menstrual em 57 a 100% dos casos.[13] Em nossa casuística, verificou-se normalização da PRL em cerca de 55% das pacientes com microprolactinomas em tratamento com BRC (primário ou pós-cirúrgico, dose média diária: 3,8 mg) e retorno menstrual em 98% delas. É importante ressaltar que 81% das pacientes sem normalização da PRL também voltaram a menstruar, tornando desnecessárias doses maiores da droga. Em relação ao sexo masculino, levantamento recente mostrou que de 11 homens, com microprolactinomas, tratados com BRC, 73% atingiram níveis normais de PRL e 86% normalizaram a testosterona sérica.[14]

Nos macroprolactinomas, a verificação de que a BRC também é capaz de reduzir as dimensões tumorais, tornou a cirurgia dispensável em grande parte dos casos (ver Figura 291.1). Em nossa experiência, 60% das pacientes normalizaram os níveis de PRL com BRC (dose média de 7 mg/dia); destas, 72% voltaram a menstruar. A menstruação também foi recuperada em 44% das mulheres tratadas com a droga e que não normalizaram a PRL.[8] Em relação aos homens, os níveis séricos de PRL e de testosterona normalizaram-se em 67 e 85% dos 66 pacientes portadores de macroprolactinomas, respectivamente.[14] A redução tumoral com BRC ocorreu em cerca de 80% dos nossos pacientes com macroprolactinoma. Estes resultados mostram claramente a superioridade do tratamento clínico sobre o cirúrgico, particularmente em relação aos macroprolactinomas.

Embora o tratamento com agonistas dopaminérgicos seja considerado "sintomático", publicação do nosso grupo mostra que, após tratamento a longo prazo (cerca de 4 anos) com BRC, 25,8% dos pacientes portadores de microprolactinoma e 15,9% daqueles com macroprolactinoma permaneceram com níveis normais de PRL e não apresentaram reexpansão tumoral.[15] Mais recentemente, Colao *et al.*[16] mostraram que 76% das hiperprolactinemias "idiopáticas", 70% dos microprolactinomas e 64% dos macroprolactinomas, tratados a longo prazo com cabergolina, mantiveram normoprolactinemia após a suspensão da droga. Estes dados reforçam a indicação do tratamento medicamentoso como primeira opção para os adenomas hipofisários produtores de PRL.

Intolerância persistente e resistência são os problemas mais comuns do tratamento clínico. Náuseas, vômitos e hipotensão postural, comuns no início do tratamento, podem ser minimizados pelo uso de doses crescentes de bromocriptina, durante as refeições. No entanto, intolerância persistente à BRC ocorre, na nossa experiência, em 24 e 12% das pacientes portadoras de micro e macroprolactinomas, respectivamente, e em 5% dos homens com macroprolactinomas. A melhora da tolerância pode ser obtida com a mudança para outra droga.

A cabergolina, agonista dopaminérgico de ação prolongada já disponível no Brasil, é excelente alternativa[17] à BRC (Figura 291.4). Estudados 37 pacientes com intolerância à BRC, verificou-se que apenas cinco destes mantiveram efeitos colaterais com a cabergolina.[18] Além de sua maior tolerância, este agonista dopaminérgico tem duração de ação prolongada, o que permite posologia de um comprimido de 0,5 mg 2 vezes/semana em boa parte dos pacientes e, em alguns casos, de até um comprimido a cada 10 dias. Além disso, a cabergolina tem se mostrado útil em casos de resistência parcial a outros agonistas dopaminérgicos.[19] Atualmente, a cabergolina é a principal opção para a terapêutica clínica dos prolactinomas.

Na falta de resposta ao tratamento clínico em razão de intolerância persistente ou resistência aos agonistas dopaminérgicos disponíveis, a cirurgia hipofisária estará indicada. A radioterapia convencional não é muito efetiva em prolactinomas, e os resultados com a radioterapia estereotáxica ainda são incipientes. Dessa forma, o tratamento por irradiação somente será indicado em macroprolactinomas invasivos, resistentes aos agonistas dopaminérgicos e não curados por cirurgia.

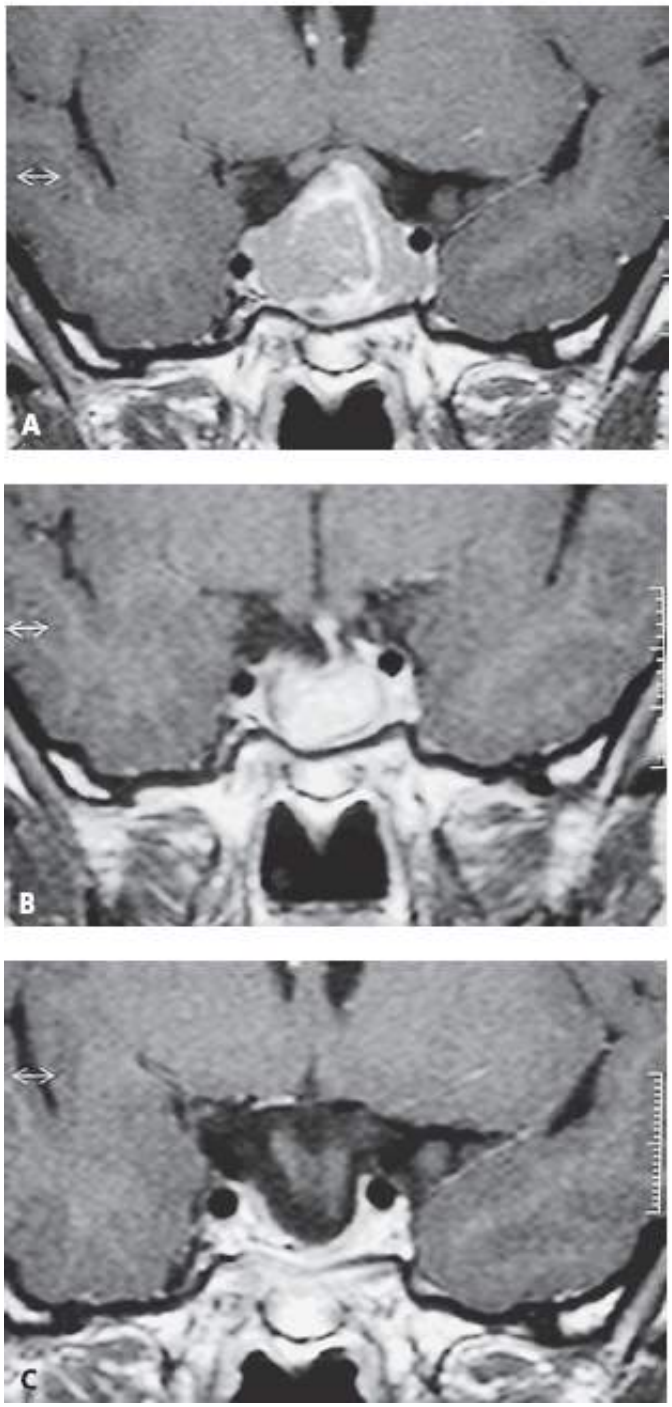

Figura 291.4 **A.** Ressonância nuclear magnética após gadolínio de paciente com macroprolactinoma antes do tratamento, mostrando macroadenoma hipofisário com expansão suprasselar, com compressão de quiasma óptico. **B.** Ressonância nuclear magnética após gadolínio, durante o 10º mês de tratamento clínico com cabergolina, mostrando grande redução do tumor que ficou restrito à sela e quiasma livre. **C.** Ressonância nuclear magnética após gadolínio, durante o segundo ano de tratamento clínico com cabergolina, mostrando redução progressiva do tumor com sela parcialmente preenchida por liquor.

Acromegalia e gigantismo

A acromegalia é doença rara com incidência anual de três casos novos por milhão e prevalência variando de 40 a 60 casos por milhão. É consequência da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e do fator tecidual de crescimento GH-dependente, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor* 1) anteriormente denominado somatomedina-C. Quando aparece na infância ou adolescência, antes do fechamento das epífises dos ossos longos, provoca crescimento linear exagerado e é denominada gigantismo ou giganto-acromegalia. Por sua morbidade, compromete a qualidade de vida dos indivíduos afetados e está relacionada com aumento, de duas a três vezes, na mortalidade, principalmente por doença cardiovascular.

É doença crônica e de evolução lenta e insidiosa e por isso de diagnóstico tardio. Na maioria dos pacientes a

história clínica sugere que a doença iniciou-se sete a dez anos antes do diagnóstico. Não apresenta diferença na prevalência entre os sexos e é mais comum entre a terceira e a quinta década de vida.

Mais de 98% dos pacientes com acromegalia são portadores de tumor hipofisário, adenoma produtor de GH, sendo os tumores ectópicos ou hipotalâmicos produtores de GHRH causa rara da doença e não serão tratados neste capítulo. A maioria dos casos é esporádica, sendo raramente familiar, como nos casos ligados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1)[20] e ao complexo de Carney.[21] Ainda mais raros são os casos de acromegalia familiar isolada.[22]

Diagnóstico

A suspeita clínica da acromegalia costuma ser baseada nas alterações faciais, como embrutecimento das feições, alargamento do nariz, aumento dos lábios e da mandíbula, espaçamento dos dentes e fronte proeminente, além de aumento das partes moles, identificado principalmente nos pés e nas mãos, característico da doença. Apesar disso, o diagnóstico, como já dito anteriormente, costuma ser tardio e muitas vezes feito por especialista consultado em razão de presença de comorbidades, como artralgias ou síndrome de túnel do carpo. Os principais sinais e sintomas associados à acromegalia são:

- Dependentes do efeito de massa do tumor
- Cefaleia
- Alteração visual
- Sintomas de apoplexia
- Paresia ou paralisia de nervos cranianos dependentes da elevação do GH/IGF-1
- Aumento de extremidades
- Sudorese excessiva
- Artralgia
- Parestesia
- Síndrome do túnel do carpo
- Apneia do sono
- Prognatismo
- Visceromegalia
- Aumento do espaçamento entre os dentes
- Hipertensão arterial
- Resistência à insulina e diabetes melito dependentes da alteração de outros hormônios hipofisários
- Galactorreia
- Amenorreia
- Disfunção sexual.

Como a maioria dos pacientes (80 a 85%) é portadora de macroadenoma já ao diagnóstico, sintomas relacionados com o efeito de massa do tumor, como cefaleia e alteração visual, são frequentes. Além disso, aumentos de órgãos, como fígado, coração e tireoide, podem ser achados comuns do exame físico.

Entre as comorbidades associadas à acromegalia merecem destaque: intolerância à glicose, diabetes, miocardiopatia e hipertensão arterial. São outras morbidades relacionadas com apneia do sono, que pode aumentar o risco de mortalidades cardiovascular e pulmonar,[23] além de outros tumores. Embora seja duvidosa a maior prevalência de tumores, de modo geral na acromegalia, pólipos e, de acordo com alguns autores, carcinoma de cólon, são mais prevalentes que na população geral e por isso a colonoscopia preventiva está indicada nos pacientes portadores de acromegalia.[24]

Diagnóstico laboratorial

A confirmação da suspeita clínica é feita pelos níveis séricos elevados de GH e de IGF-1. Os valores de IGF-1 devem sempre ser comparados com o normal para o sexo e idade. Nos casos com níveis de GH basal pouco elevados ou dentro dos limites normais, o teste de tolerância à glicose oral (oGTT, *oral glucose tolerance test*)

pode auxiliar no diagnóstico.

Na acromegalia, não há supressão do GH durante o oGTT, isto é os níveis de GH durante o teste persistem superiores a 1 ng/mℓ. O valor considerado normal para a supressão de GH pode variar com o método utilizado, assim, para os métodos mais sensíveis, como o imunorradiométrico ou a quimioluminescência, o nível normal para a supressão pode ser de apenas[25] 0,14 ng/mℓ. Além do diagnóstico de acromegalia, o oGTT vai diagnosticar intolerância à glicose ou diabetes, comorbidades comuns.

A avaliação laboratorial engloba ainda a dosagem de PRL que, quando elevada, pode significar coprodução hormonal pelo adenoma ou ainda compressão da haste hipofisária, nos casos de macroadenomas com expansão suprasselar. A avaliação das demais funções hipofisárias para diagnóstico de hipopituitarismo deve ser realizada como para os outros adenomas hipofisários.

Embora cerca de 50% dos pacientes acromegálicos apresentem resposta do GH a estímulos não usuais, como o TRH ou hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*), estes testes não são indicados para o diagnóstico. Além disso, não é bem conhecida a importância dessas respostas, chamadas de "paradoxais", no prognóstico ou no acompanhamento dos pacientes tratados.

A dosagem de GHRH só está indicada quando há suspeita de tumor produtor deste hormônio (menos de 1% dos casos), isto ocorre em casos com confirmação da acromegalia por níveis elevados de GH e IGF-1 sem imagem de tumor, mas sim de hiperplasia hipofisária.

Diagnóstico por imagem

Além da RM da região selar, que é o exame mais indicado para o diagnóstico dos adenomas hipofisários, como já mencionado, radiografias simples das mãos e dos pés podem mostrar sinais da acromegalia, como aumento das partes moles (índice do calcâneo aumentado) e dos espaços articulares entre as falanges.

Tratamento

Os objetivos do tratamento englobam normalização do GH e do IGF-1 com redução da morbimortalidade da acromegalia, reversão do quadro clínico dependente do efeito de massa tumoral, como cefaleia e perda visual e preservação ou recuperação da função hipofisária normal.

Os critérios utilizados para a consideração de normalização hormonal têm sido modificados ao longo dos anos. Atualmente, os autores julgam necessária a normalização do IGF-1 além de níveis de GH inferiores a 1 ng/mℓ, durante o oGTT, para que o paciente seja considerado "curado" ou "em remissão".[26] Esses critérios são os mesmos para a avaliação do resultado de qualquer tratamento.

As modalidades de tratamento para a acromegalia são: cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso; utilizados isoladamente ou em combinações.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico é o mais indicado na acromegalia, geralmente pela via transesfenoidal, com remoção seletiva do tumor hipofisário. A ressecção total do tumor dependerá de seu tamanho e grau de invasão. No entanto, a habilidade do cirurgião também é fator decisivo no resultado.[27,28] Embora a ressecção completa seja mais difícil nos macroadenomas, especialmente nos invasivos,[27-29] a cirurgia estará indicada para descompressão das vias ópticas e resolução do quadro visual. Mesmo sem normalização hormonal poderá haver melhora clínica por redução dos níveis séricos de GH e IGF-1. A melhora da resposta ao tratamento clínico, com agonistas da somatostatina ou da dopamina, após redução hormonal pela cirurgia é premissa ainda não confirmada por estudos controlados e randomizados.

Os resultados do tratamento cirúrgico, apresentados na literatura, variam muito, dependendo principalmente dos critérios utilizados. Publicações que utilizam os critérios mais recentes mostram normalização hormonal que varia[29] de 39 a 88% em microadenomas,[28,29] e de 12 a 53% nos macroadenomas.

Mesmo os pacientes com normalização do GH e IGF-1 devem ser acompanhados, já que existe a possibilidade de recidiva, descrita na literatura,[24,29] de 4 a 7%.

Radioterapia

A radioterapia, muito utilizada como tratamento complementar à cirurgia, tem sido cada vez menos indicada, pela maioria dos autores, após o surgimento dos análogos da somatostatina, muito eficazes no tratamento clínico dessa doença. Pode ser realizada por meio de acelerador linear, utilizando dois ou três campos, ou por planejamento estereotáxico, em doses fracionadas. A chamada radiocirurgia é realizada em dose única, sempre com arco para marcação estereotáxica, e pode utilizar radiação gama (*gamma-knife*) ou acelerador linear (LINAC, *linear accelerator*). Os grandes inconvenientes da radioterapia são: tempo prolongado para atingir os objetivos do tratamento e alta incidência de hipopituitarismo. A normalização do IGF-1 é alcançada em 5 a 42% dos casos tratados.[29,30] Outras complicações, embora mais raras, são: tumor radioinduzido e lesões actínicas. Na nossa experiência, de 50 pacientes tratados por irradiação e acompanhados por até 9 anos, 50 e 24% alcançaram níveis de GH inferiores a 2 e 1 ng/mℓ respectivamente, após tempo médio de 3 anos de tratamento.

A comparação entre os diferentes tipos de tratamento por irradiação sugere que o tempo para atingir a normalização do GH/IGF-1 é menor com a "radiocirurgia",[31] mas o número de casos tratados por este método e o tempo de seguimento ainda é pequeno para permitir conclusões em relação a sua eficácia e riscos.

A maioria dos autores tem indicado a radioterapia somente para os macroadenomas invasivos, não curados pela cirurgia e sem possibilidade, ou sem bom resultado, com tratamento clínico.

Tratamento clínico

É feito com agonistas dopaminérgicos. A BRC foi a primeira droga a ser utilizada no tratamento clínico da acromegalia, em 1974. Mais recentemente, a cabergolina demonstrou ter maior eficácia. A literatura mostra que os melhores resultados são obtidos nos pacientes com níveis séricos pouco elevados de GH, geralmente inferiores a 10 ou 20 ng/mℓ e principalmente nos casos com associação de hiperprolactinemia.[32] O grande avanço do tratamento clínico ocorreu a partir de 1984, com o surgimento de octreotida, análogo da somatostatina, com meia-vida maior e, portanto, tempo de ação mais prolongado, que a do hormônio nativo. Octreotida foi inicialmente utilizada em três injeções subcutâneas diárias, na dose individual de 100 a 300 mg. Dessa forma, leva à supressão máxima de GH cerca de 2 h após a administração e seu efeito dura de 6 a 8 h. Mais recentemente, análogos de ação prolongada foram desenvolvidos e têm sido largamente utilizados: a octreotida LAR®, que é a própria octreotida em microesferas, administrada por via intramuscular a cada 28 dias, a lanreotida SR, também administrada por via intramuscular com intervalos de 7 a 14 dias e a lanreotida autogel, administrada por via subcutânea profunda a cada 28 dias.

Os análogos da somatostatina são eficazes na redução dos sintomas relacionados com a acromegalia. Há melhora dos parâmetros cardíacos, como redução da massa de ventrículo esquerdo, da espessura do septo e da parede posterior, em 6 a 12 meses de tratamento com octreotida.[33] Além disso, ocorre redução da pressão arterial e melhora da apneia de sono.

Em relação à normalização hormonal, revisão de Freda[34] relata supressão de GH em 56 e 49% e normalização de IGF-1 em 66 e 48% dos pacientes tratados com octreotida LAR® e lanreotida SR, respectivamente.

Embora revisão de literatura relate redução tumoral, em tratamento primário, ocorrendo em cerca de 48% dos pacientes,[34] em nossa experiência, com 17 pacientes tratados primariamente com octreotida LAR®, 15 deles (88%) apresentaram redução maior que 20% do volume tumoral. Este resultado é semelhante ao obtido por Colao *et al*.[35]

O tratamento com análogos da somatostatina, inicialmente utilizado apenas após insucesso cirúrgico, tem sido indicado também como tratamento primário, seja por 3 a 6 meses, como preparo cirúrgico[36] ou como tratamento exclusivo. Os autores defendem esta indicação para os casos com pouca chance de cura cirúrgica, tumores invasivos, que apresentem boa resposta ao tratamento medicamentoso.

Os análogos da somatostatina são, de forma geral, bem tolerados. Os efeitos colaterais mais importantes são desconforto gastrintestinal e fezes amolecidas, geralmente transitórios e de pouca gravidade, além do aparecimento de cálculos biliares que ocorre em cerca de 23% dos pacientes, porém, na maioria das vezes, são assintomáticos. O desenvolvimento de intolerância à glicose, decorrente de redução dos níveis de insulina, é incomum.

Os efeitos biológicos da somatostatina ocorrem por sua ação nos receptores presentes em células hipofisárias e outros órgãos-alvo desse hormônio. São conhecidos cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR, *somatostatin subtype receptors*), sendo os subtipos 1, 2, 3 e 5 encontrados em tecidos hipofisários normal e

tumoral. Os receptores SSTR2 e SSTR5 são os mais frequentes nos tumores produtores de GH, e tanto a octreotida como a lanreotida agem pela ligação preferencial aos subtipos 2 e 5. O receptor tipo 3 (SSTR3) existe praticamente em todos os tumores hipofisários, entre os quais os não secretores, e parece ter implicação na apoptose e assim pode estar relacionado com a redução tumoral. Provavelmente, os efeitos antissecretores e antiproliferativos dependem do tipo preferencial de receptor e por isso esses efeitos podem estar dissociados durante o uso dos análogos da somatostatina. O desenvolvimento de análogos específicos dos subtipos 2 e 5 e do análogo universal SOM 230 tem trazido resultados preliminares promissores para o tratamento de adenomas somatotróficos parcialmente resistentes a octreotida e lanreotida.

Ainda mais recentemente, outra classe de medicamentos surgiu para o controle da acromegalia: os antagonistas do GH. Pegvisomanto é o nome da substância, com esta ação, já disponível comercialmente em diversos países para uso subcutâneo diário em doses de 10 a 40 mg. Foi desenvolvida por meio de nove mutações na molécula do GH, conferindo a esta droga ligação mais potente do sítio 1 e ausência de ligação do sítio 2 ao receptor do GH, impedindo assim sua dimerização e consequentemente a transdução do sinal para a região intracelular. Sua peguilação confere meia-vida mais prolongada. Os estudos de 12 meses com o pegvisomanto demonstram normalização do IGF-1 em 97% dos pacientes.[37] Os níveis séricos de GH se elevam durante os primeiros 6 meses de tratamento e não são úteis para o seguimento dos pacientes tratados com o antagonista do GH. Como, nesses casos, o tratamento não é direcionado ao tumor produtor de GH, há receio de crescimento tumoral. Van Der Lely *et al.*, em estudo publicado em 2001, relataram apenas dois casos em 131 pacientes tratados, ambos fazendo parte do grupo de 53 pacientes sem radioterapia prévia.[37] Em vista de sua grande eficácia é uma arma importante no controle da acromegalia e até o momento é indicada para os casos que não respondem aos análogos da somatostatina e não tenham sido curados pela cirurgia, mas não apresentem efeito de massa do tumor. O efeito colateral mais importante já observado foi elevação de transaminases, que se reverteu com a suspensão da medicação. Dessa forma, os pacientes tratados devem fazer controle periódico do tamanho do tumor e das enzimas hepáticas.

Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing é uma endocrinopatia resultante da secreção aumentada de cortisol e pode ser dividida em dois grandes grupos: (1) ACTH-independente, representada por doenças adrenais primárias tais como adenomas, carcinomas, hiperplasia primária nodular pigmentosa (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*) associada ou não à síndrome de Carney[38] e hiperplasias macronodulares decorrentes da expressão de receptores ilícitos,[39] mutações GNAS1 e produção de ACTH intra-adrenal;[40] (2) ACTH-dependente, representada pela doença hipofisária, a chamada doença de Cushing; por síndromes de produção ectópica de ACTH por tumores extra-hipofisários aparentes ou ocultos, por gangliocitomas e por secreção mista de CRH/ACTH por tumores ectópicos. Será tratada, neste capítulo, apenas a doença de Cushing (DC), a causa de origem hipofisária para a síndrome de mesmo nome.

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Cushing ou hipercortisolismo deve ser fundamentalmente clínico, observando-se que há uma constelação importante de sinais e sintomas mais específicos da síndrome, tais como a presença de estrias largas (> 2 cm), alterações neuropsicológicas, miopatia, diabetes melito e hipertensão arterial (Tabela 291.2). Vale ressaltar que a presença e intensidade dos sintomas são dependentes da capacidade secretória do tumor e do tempo de doença. Não esquecer a possibilidade da doença cíclica também chamada de hormonogênese periódica.[41]

Tabela 291.2 Sinais e sintomas da síndrome de Cushing.

Sinais e Sintomas	Incidência (%)
Obesidade	85
Hipertensão	75
Cefaleia	10

Pletora facial	80
Hirsutismo	75
Infecções fúngicas	50
Estrias violáceas largas	50
Acne	35
Exoftalmo	44
Hiperpigmentação	5
Alterações neuropsiquiátricas	85
Distúrbios menstruais	75
Impotência/diminuição da libido	65
Osteopenia	80
Fraqueza (miopatia esteroide)	50
Intolerância à glicose/diabetes	75/20
Calculose renal	15

Diagnóstico laboratorial de hipercortisolismo

Uma vez levantada a suspeita clínica de hipercortisolismo, a etapa subsequente seria a confirmação da produção aumentada de cortisol. Os procedimentos mais utilizados nos centros especializados são: cortisol urinário de 24 h, cortisol salivar, cortisol sérico colhido às 24 h e teste de supressão com dexametasona em dose baixa (1 ou 2 mg por via oral [VO]).

Cortisol urinário de 24 h

A avaliação das concentrações de cortisol em urina de 24 h apresenta grande sensibilidade e especificidade no diagnóstico de hipercortisolismo já que representa a produção diária de cortisol.[42] O cortisol urinário pode ser avaliado sem extração ou com extração (cortisol livre). Valores elevados podem estar presentes também na obesidade (5 a 10%), depressão endógena, gravidez, alcoolismo e diabetes melito descompensado, situações denominadas pseudocushing. Deve-se ressaltar a importância de duas ou três amostras de urina para avaliação do cortisol tendo em vista a grande variabilidade de secreção e também pela possibilidade de perda de volume durante a coleta. Falso-negativos ocorrem em cerca de 5% dos pacientes com hipercortisolismo cirurgicamente comprovado.

Cortisol salivar

O cortisol salivar guarda grande correlação com as concentrações séricas de cortisol. Dessa forma, a avaliação das concentrações de cortisol salivar, sobretudo às 24 h, tem sido de grande valia no diagnóstico de hipercortisolismo endógeno, apresentando sensibilidade entre 92 e 100%, quando associadas à supressão com dexametasona.[43] Deve-se ressaltar a facilidade da coleta que é feita em casa, em recipiente apropriado (salivete) que é enviado para dosagem no dia seguinte. Na experiência dos autores, observou-se uma correspondência, mas não um paralelismo, entre os valores de cortisol salivar, cortisol às 24 h e cortisol urinário.

Cortisol sérico às 24 h

O cortisol sérico apresenta variação circadiana de secreção com valor máximo pela manhã e nadir às 24 h. Assim, valores elevados de cortisol às 24 h ocorrem na síndrome de Cushing pela perda do ritmo. Papanicolaou relatou que pacientes com hipercortisolismo apresentavam valores de cortisol às 24 h > 7,5 mg/dℓ com uma sensibilidade[44] de 96%. No entanto, dados mais recentes mostram que valores > 1,8 mg/dℓ apresentam maior

sensibilidade e especificidade. O estresse da internação para coleta pode levar a valores falso-positivos e, ao contrário, pacientes com doença leve podem apresentar valores falso-negativos.

Teste de supressão com 1 mg de dexametasona

O teste de supressão com dexametasona 1 mg tem sido utilizado como rastreamento em casos suspeitos. Valores de cortisol entre 3,6 e 7,2 mg/dℓ eram usados como linha de corte; no entanto, dados mais recentes indicam que valores < 1,8 mg/dℓ afastam hipercortisolismo endógeno em que pese a grande variabilidade de ensaios utilizados na prática clínica. Consta da experiência dos autores e da literatura que pacientes com hipercortisolismo leve podem apresentar supressão com dexametasona, já em baixas doses, tornando esse procedimento de pouca acurácia.[45]

Diagnóstico diferencial

O grande desafio na síndrome de Cushing é o diagnóstico diferencial nas síndromes ACTH-dependentes, já que tumores extra-hipofisários que produzem ACTH podem apresentar dinâmica secretória semelhante à dos tumores hipofisários e permanecer ocultos por muitos anos. Atualmente, estão disponíveis para o diagnóstico diferencial o teste de supressão com dexametasona em dose alta (8 mg), teste de estímulo com CRH, teste de estímulo com CRH associado à dexametasona (CRH-DEXA), teste de estímulo com desmopressina (DDAVP), teste de estímulo com DDAVP associado à dexametasona (DDAVP-DEXA), cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores (IPSS) e cintigrafia com octreotida-OctreoScan®.

Teste de supressão com dexametasona em dose alta (8 mg)

O teste de supressão com dexametasona 8 mg está embasado no princípio do *feedback* negativo exercido pelos glicocorticoides adrenais sobre os corticotrofos hipofisários. Assim, glicocorticoides sintéticos potentes são utilizados por via oral ou parenteral inibindo a secreção de CRH e ACTH levando à diminuição aguda da secreção de cortisol pelas adrenais. Supondo-se que a origem dos tumores ectópicos produtores de ACTH não seja a mesma dos corticotrofos normais é razoável supor a não supressibilidade nestes últimos. No entanto, tumores ectópicos mais diferenciados, do ponto de vista neuroendócrino, tais como os carcinoides podem ser supressíveis e tumores hipofisários podem ser mais resistentes à supressão, diminuindo assim a acurácia desse procedimento. Dados de Tyrrell *et al.*[46] mostram que há grande sobreposição do percentual de supressão entre tumores hipofisários e ectópicos.

Teste de estímulo com hormônio liberador de corticotrofina e hormônio liberador de corticotrofina-dexametasona

O teste de estímulo com CRH ovino disponível para diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing apresenta acurácia de cerca de 90% quando o incremento percentual de ACTH e cortisol é de 35 e 20%, respectivamente.[45] Com o uso de CRH humano, relatos recentes mostram acurácia semelhante com incrementos percentuais de 10 e 14% para ACTH e cortisol, respectivamente. Embora esses valores de corte mostrem especificidade próxima a 100% têm sido relatados raros casos de tumores ectópicos com respostas percentuais semelhantes às da doença hipofisária. Na experiência de Giraldi *et al.* incrementos percentuais de 50 e 20% para ACTH e cortisol, respectivamente, após estímulo com CRH ovino, teriam a mesma acurácia que o cateterismo de seios petrosos inferiores. Em casos de diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e pseudo-Cushing, Yanovski *et al.*,[4] utilizando CRH ovino associado à dexametasona (CRH-DEXA 0,5 mg VO 6/6 h por 2 dias pré-teste), relataram especificidade de 100%, quando os valores de cortisol sérico são maiores que 1,4 mg/dℓ, 15 min após administração de CRH. É importante ressaltar a após a publicação de Yanovski de outros valores de corte foram reporatdos para diferentes ensaios de cortisol. Assim, quanto maior o valor de corte do cortisol sérico, maior será a especificidade.

Teste de estímulo com desmopressina e desmopressina-dexametasona

A arginina-vasopressina (AVP) é componente importante do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal já que corticotrofos normais apresentam receptores específicos para o referido peptídio. Estudo de Malerbi *et al.*[49]

utilizando os mesmos critérios de resposta ao CRH ovino mostraram que pacientes com doença de Cushing, ao contrário de controles normais, apresentaram resposta à administração de DDAVP (10 mg IV), derivado sintético da AVP. Os pacientes com DC apresentam resposta exagerada de ACTH e F à administração de CRH e desmopressina por aumento de expressão dos receptores CRH1 e V1b nos corticotrofos tumorais, respectivamente. Em normais, há resposta à administração de CRH, entretanto só um percentual dos mesmos responde à administração de desmopressina de forma dose-dependente. Estudamos 35 pacientes com DC com comprovação cirúrgica e 15 normais usando o teste de desmopressina basal (10 mg por via intravenosa [IV] em *bolus*) e repetindo o teste após 2 mg VO de dexametasona *overnight* (OVN). Observamos aumento substancial de sensibilidade e de especificidade para valores de cortisol sérico > 2,4 mg/dℓ.[50] Repetimos os testes em uma série de 155 pacientes com DC com comprovação cirúrgica e em 9 normais dos quais obtivemos os valores de ACTH plasmático em 66 e de cortisol sérico em 80 pacientes no teste basal e após administração de dexametasona 2 mg OVN para análise da curva ROC. Os valores de sensibilidade e de especificidade para incremento percentual basal de ACTH (valor de corte 69,9%) e cortisol (valor de corte 52,2%) foram 83 e 78% e 44 e 82%, respectivamente. Os valores de sensibilidade e especificidade para o teste pós-dexametasona para ACTH (valor de corte 15,6 pg/mℓ) e F (valor de corte 3,4 mg/dℓ) foram 98 e 100% e 100 e 100%, respectivamente. Vale ressaltar que para o pico do cortisol (valor de corte 15,0 mg/dℓ) a sensibilidade e especificidade foram de 74 e 82% respectivamente. Dessa forma, o teste com dexametasona parece aumentar a sensibilidade e a especificidade da resposta do F.*

É importante esclarecer que os testes DDAVP-DEXA e CRH-DEXA não têm maior especificidade do que os testes isolados (DDAVP e CRH) no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente. Newell-Price *et al*.,[51] utilizando a associação CRH-DDAVP, observaram resposta sinérgica aumentando o percentual de incremento de ACTH e cortisol (> 350 e 38%, respectivamente) e a especificidade para 100%. A reavaliação dessa associação por Tsagarakis *et al*.[52] não mostrou melhora da especificidade.

Secretagogos de hormônio do crescimento

Os secretagogos de hormônio do crescimento (GHS, *growth hormone secretagogues*) são peptídios sintéticos que a par de sua ação secretora de GH são também potentes secretagogos de ACTH e cortisol. Em trabalho de Ghigo *et al*.[53] observou-se potente ação liberadora de ACTH e cortisol da hexarelina em controles normais e pacientes com doença hipofisária e ausência de resposta em pacientes com síndrome de Cushing por tumor adrenal e produção ectópica de ACTH. Estudo mais recente de Oliveira *et al*.[54] mostrou potência equivalente do GRP-6 e DDAVP em pacientes com doença de Cushing. A possibilidade de utilização do peptídio liberador de gastrina 6 (GRP-6, *gastrin releasing peptide 6*) e hexarelina como testes de maior especificidade do que CRH e DDAVP, no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing, esvaziou-se com a recente publicação de Arnaldi *et al*., reportando paciente com carcinoide pulmonar sem resposta aos testes CRH e DDAVP e com resposta à hexarelina pela presença de receptor específico em tecido tumoral.[55]

Imagem hipofisária

Embora a tomografia computadorizada tenha sido utilizada por muito tempo no diagnóstico das lesões tumorais hipofisárias o método foi substituído pela ressonância nuclear magnética por sua maior sensibilidade, até porque a grande maioria dos tumores corticotróficos é constituída por microadenomas. No entanto, dados da literatura nos maiores centros de referência revelam que a ressonância nuclear magnética é positiva em cerca de metade dos casos de doença de Cushing cirurgicamente comprovada.[56]

Cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores

Tendo como certos a relativa inespecificidade dos testes dinâmicos utilizados na prática clínica e o fato de que a maioria dos tumores corticotróficos são pequenos, apenas 40 a 50% sendo detectados por métodos de imagem, o cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores (IPSS) tornou-se o método considerado padrão-ouro, com acurácia perto de 100% em centros especializados. O método consta da cateterização bilateral dos seios petrosos inferiores e de veia periférica com coleta simultânea de amostras de sangue para dosagem de ACTH basal e 3,5 e 10 min após administração IV de CRH ou DDAVP.[57] Gradientes central: periferia basal > 2 e após estímulo (CRH/DDAVP) > 3 seriam compatíveis com doença hipofisária e um gradiente entre seios petrosos > 1,4 permitiria a localização da lesão hipofisária. O procedimento deve ser realizado em presença de hipercortisolemia

por sua ação supressiva sobre os corticotrofos não tumorais. Dados recentes de compilação da literatura com 737 pacientes com doença de Cushing e 112 pacientes com produção ectópica de ACTH revelaram 42 falso-negativos, sete falso-positivos e sensibilidade e especificidade de 94%, respectivamente, e localização correta em 50 a 90% dos casos.[58] Na experiência dos autores, em uma primeira publicação (18 casos) com o uso de DDAVP, a sensibilidade e especificidade foram de 94,1 e 100%, respectivamente, e acurácia[59] de 94,4%. Em dados mais recentes de Machado *et al*. (não publicados), também com o uso de DDAVP, a sensibilidade e especificidade foram de 90,9 e 100%, respectivamente, e acurácia de 91,5%. Vale ressaltar a importância de realização desse procedimento com estímulo (CRH/DDAVP) para amplificação do gradiente central:periferia. Em estudo recente Machado *et al*.[60] relataram o uso de GRP-6 no IPSS em três pacientes que não apresentaram resposta aos testes de CRH e DDAVP. Em conclusão, o IPSS está indicado quando a imagem por RM da região selar não é compatível com a presença de microadenoma ou a lesão é muito pequena, podendo corresponder a incidentaloma. É importante ressaltar algumas armadilhas desse procedimento que devem ser cuidadosamente lembradas na sua indicação:

- Diagnóstico incorreto de hipercortisolismo, o chamado pseudocushing
- Hipercortisolismo não ACTH-dependente
- Hipercortisolismo não persistente
- Drenagem anômala dos seios petrosos
- Coleta em veia emissária do plexo basilar
- Presença de adenomas extra-hipofisários
- Presença de tumores ectópicos produtores de CRH.

Com relação à localização tumoral, Landolt *et al*.[61] relataram melhor acurácia do IPSS quando comparado a tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética.

Cintigrafia com octreotida | OctreoScan®

A cintigrafia com octreotida, chamada de OctreoScan®, tem sido proposta para a localização de tumores ectópicos ocultos responsáveis pela síndrome de Cushing. Na verdade, o procedimento está embasado na suposta presença de receptores de somatostatina nesses tumores. Estudo de Tabarin *et al*.[62] com 12 pacientes com produção ectópica de ACTH mostrou menor sensibilidade do OctreoScan®, quando comparado à tomografia computadorizada de cortes finos. No mesmo estudo, observaram-se falso-positivos e falso-negativos e a repetição do procedimento não tornou-se positiva em nenhum caso. Em outra publicação de Torpy *et al*.[63] com 18 pacientes nos quais realizaram 40 cintigrafias, os autores observaram falso-positivos, falso-negativos e concluíram que o método tem menor sensibilidade que a tomografia computorizada e ressonância nuclear magnética. Enfatizam também os autores que a cintigrafia, uma vez negativa, não deve ser repetida. Em trabalho recente Tsagarakis *et al*.[64] relataram que o OctreoScan® mostrou-se efetivo em demonstrar a presença de lesão pulmonar responsável pela produção ectópica de ACTH onde métodos de imagem prévios foram negativos.

Tratamento

Até a década de 1960, o tratamento da síndrome de Cushing era direcionado às adrenais, sendo a adrenalectomia bilateral o tratamento de escolha seguido da radioterapia hipofisária. O desenvolvimento da microcirurgia hipofisária transesfenoidal com adenomectomia seletiva dos tumores produtores de ACTH tornou esta modalidade o tratamento de escolha para a doença de Cushing, por permitir a preservação da função hipofisária em geral e adrenal em particular.[65,70] Entretanto, o tratamento que parecia ser definitivo mostrou ao longo do seguimento desses pacientes, casos de recorrência após períodos prolongados de remissão. O tratamento da síndrome de Cushing pode ser medicamentoso ou cirúrgico. O tratamento medicamentoso deverá ser indicado em casos graves em que há grande risco cirúrgico ou quando o diagnóstico não está estabelecido. As drogas utilizadas na prática clínica podem ter ação sobre o hipotálamo-hipófise tais como a cipro-heptadina, bromocriptina, valproato sódico e derivados da somatostatina ou direcionadas às adrenais, tais como a aminoglutetimida, metirapona e cetoconazol. O mitotano exerce efeito citotóxico sobre a adrenal, sendo utilizado mais comumente nos carcinomas adrenais, e a mefipristona (RU-486) antagonista de receptor de glicocorticoides cuja utilização tem sido pouco relatada na literatura. De todas essas drogas, talvez a mais utilizada por especialistas seja o cetoconazol em doses de 400 a 800

mg/dia. De modo geral, o bloqueio de síntese de cortisol promovido por essa droga não acarreta grande elevação das concentrações de ACTH, o que se constitui em uma grande vantagem terapêutica. Os efeitos colaterais mais importantes são os gastrintestinais com elevação das enzimas hepáticas por vezes discreta e transitória, outras vezes importante, havendo necessidade de suspensão da droga. No uso prolongado da droga observa-se queda mais acentuada nas concentrações de cortisol urinário do que de cortisol sérico.[71] O tratamento da síndrome de Cushing por produção ectópica de ACTH deve ser a exérese desses tumores com complementação por quimio e/ou radioterapia, se necessário. Na doença de Cushing, o tratamento de escolha é a cirurgia hipofisária transesfenoidal seletiva em vista das altas taxas de remissão relatadas em 50 a 85% dos casos (Tabela 291.3).

Remissão e recorrência

Deve ser enfatizado que os resultados cirúrgicos estão na dependência da experiência dos centros de referência e também dos critérios utilizados no conceito de remissão. Do ponto de vista clínico, os pacientes em remissão apresentam sinais e sintomas de insuficiência adrenal aguda, tais como artralgias e descamação da pele, além de fraqueza e hipotensão arterial e do ponto de vista hormonal valores normais ou subnormais de cortisol. É importante esclarecer que quanto mais rigoroso for o critério de linha de corte dos valores de cortisol sérico pós-cirúrgicos, menor será a taxa de remissão. O advento da cirurgia hipofisária transesfenoidal parecia ter trazido a "cura cirúrgica definitiva" da doença de Cushing, quando foram relatados casos de recorrência após períodos prolongados de remissão. Trabalhos em centros de referência têm procurado fatores preditivos de remissão e recorrência. De modo geral, a concentração de cortisol sérico após cirurgia transesfenoidal parece ser o fator preditivo mais importante de remissão, ressaltando-se que em uma quantidade significativa de trabalhos da literatura o conceito de remissão se correlaciona à normalização das concentrações de cortisol sérico e urinário e ao desaparecimento dos sinais e sintomas decorrentes do hipercortisolismo. Supondo-se que os corticotrofos não tumorais estejam suprimidos pelo hipercortisolismo, são esperados níveis subnormais de cortisol quando há sucesso cirúrgico. Conforme se observa na Tabela 291.4, os valores de linha de corte de cortisol pós-operatórios relatados na literatura são bastante diversos, o que justificaria taxas de remissão variáveis. Estudo prospectivo de Arafah *et al.*[72] mostrou que concentrações subnormais de cortisol estão relacionadas com remissões mais prolongadas e menor taxa de recorrência.

Tabela 291.3 Resultados da cirurgia transesfenoidal na doença de Cushing.

Referências	n	Remissão (%)	Recorrência (%)
Tyrrel (1978)	20	50	?
Boggan (1983)	100	72	?
Tagliaferri (1986)	23	83	11
Fahlbuch (1986)	101	74	7
Guilhaume (1988)	60	70	14
Mampalam (1988)	216	76	5
Hardy (1991)	78	82	7
Pereira (1992)	50	50	8
Tahir (1992)	34	75	20
Bochicchio (1995)	668	76	13
Sweringen (1999)	161	85	7
Invitti (1999)	236	69	17
Sweringen (1999)	161	85	7
Barbeta (2001)	68	79	21
Stevenaert (2002)	194	85,5	14,8

Shimon (2002)	82	78	5
Newell-Price (2002)	106	48/57	?
Pereira (2003)	78	72	9
Rolin (2004)	48	87.5	4,7
Machado (2008)	207	67,1	25,2
Hofmann (2008)	426	75,9	15
Hassan-Smith (2012)	80	72	11

No entanto, estudo multicêntrico italiano[73] revelou que em um subgrupo de pacientes que obteve remissão com níveis normais de cortisol sérico houve recorrência somente em um terço desses pacientes. Por outro lado, valores pós-cirúrgicos subnormais de cortisol sérico não são garantia de remissão sem recorrência,[74] conforme experiência dos autores (Tabela 291.5). Na experiência dos autores e da literatura, os valores de cortisol após estímulo por CRH ou DDAVP, no período pós-operatório, têm valor preditivo de recorrência, observando-se que incrementos podem representar remanescentes tumorais.[74] Conclui-se que pacientes portadores de doença de Cushing devem ser considerados em remissão e não definitivamente curados, devendo ser avaliados periodicamente.

Tratamento dos pacientes com falência cirúrgica e recorrências

Nos pacientes que não obtiveram sucesso cirúrgico, algumas modalidades terapêuticas têm sido propostas: reoperação, em casos de confirmação tumoral histológica (exérese parcial do tumor), tratamento medicamentoso associado à radioterapia hipofisária,[75] adrenalectomia unilateral associada à radioterapia hipofisária[76] e adrenalectomia bilateral. Nos últimos anos, a adrenalectomia bilateral tem sido preterida pela possibilidade de ocorrência de síndrome de Nelson[77] e também pelos bons resultados obtidos com adrenalectomia unilateral associada a tratamento medicamentoso ou radioterapia associada a tratamento medicamentoso. Dados da literatura mostram que a maioria dos casos de recorrência é local, inferindo-se que possa haver crescimento de remanescentes tumorais. Nos casos em que há imagem hipofisária, a cirurgia transesfenoidal estaria indicada na dependência da idade e estado clínico, ou seja, risco cirúrgico do paciente. Na ausência de imagem, a taxa de remissão é de cerca de 50% e há maior risco de hipopituitarismo. Nesses últimos casos, propostas de radioterapia associada a adrenalectomia unilateral ou a tratamento medicamentoso são válidas.

Tabela 291.4 Níveis de cortisol pós-operatórlo considerados indicativos de remissão.

Referências	Cortisol	
	Sérico (µg/dl)	Urinário (µg/24 h)
Arnott	–	< 14,5
Guilhaume	< 6	< 90
Pieters	< 7,2	–
Trainer	< 1,8	–
Toms	< 1,2	–
Nieman (NIH)*	< 7	< 15
Tindall	< 14	< 27
Nakane	< 11,7	–
Salgado (NP)*	< 8,6	< 63
Sweringen	< 5	< 12
Newell-Price (UK)*	< 1,8	–

*NIH = National Institutes of Health; NP = dados não publicados; UK = Reino Unido.

Tabela 291.5 Dados pós-operatórios hormonais e histológicos dos pacientes com síndrome de Cushing recorrente.

Pacientes	Idade (anos)	Cortisol urinário (µg/24 h)	Cortisol sérico (mg/dℓ)				
			Basal	Após estímulo	Dexametasona (1 mg)	Histologia	Recorrência (meses)
1	33	–	0,3	3,7	–	MIC/NR	120
2	39	9,9	0,7	–	–	MIC/ACTH (+)	22
3	31	11,7	1,6	18,5	–	MIC/ACTH (+)	41
4	45	5,7	2,3	12	3 (59)	MIC/ACTH (+)	84
5	48	–	6,8	24,7	2,4 (87)	MIC/ACTH (+)	101
						MIC/ACTH (+)	34
6	34	–	4	12	1 (117)	MIC/ACTH (+)	166
7	45	12,9	4	8,1	2 (18)	MIC/ACTH (+)	24
8	39	19	1,2	2,5	1,5 (22)	MIC/ACTH (+)	46
9	73	63	8,6	11,3	3 (48)	MIC/ACTH (+)	70
10	43	8	2,2	6,4	1,6 (30)	MIC/ACTH (+)	30
11	39	8,5	0,8	–	0,8 (24)	MIC/ACTH (+)	60
12	24	14	1,5	11	–	NR	24
13	28	15	4,8	10	–	MIC/ACTH (+)	84
14	20	–	1	4,9	–	MIC/ACTH (+)	36

* ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; MIC = microadenoma; NR = não realizado.

Tratamento clínico

Diversos agentes farmacológicos têm sido utilizados para o tratamento clínico mas, de modo geral, são pouco eficazes sobretudo quando se trata de hipercortisolismo grave. A Tabela 291.6 lista as drogas moduladoras da secreção de ACTH bem como as bloqueadoras da esteroidogênese adrenal.

A droga mais utilizada atualmente é o cetoconazol, agente antifúngico que interfere com enzimas do citocromo P450. Como bloqueadora de síntese adrenal tem como vantagem não promover aumento significante de ACTH em

decorrência do bloqueio de síntese. Vale ressaltar que trabalhos recentes demonstraram que os adenomas corticotróficos expressam os subtipos de receptores de somatostatina (SMT) SSRT1, SSRT2 e, sobretudo, o SSRT5. O derivado da SMT, SOM230-pasireotide, não é *down* regulado pelo hipercortisolismo e tem grande afinidade para os receptores SSTR5 expressos nos corticotrofos tumorais. Em publicação recente essa droga mostrou-se eficaz em reduzir a secreção de ACTH, parecendo promissora como terapêutica específica para a doença de Cushing por seu efeito direto no corticotrofo tumoral.

Tabela 291.6 Tratamento clínico da doença de Cushing.

Drogas moduladoras da secreção de ACTH	Agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, cabergolina
	Análogos da somatostatina: octreotide, pasireotide SOM 230
	Outros: ácido retinoico, agonistas do receptor PPAR γ
Drogas inibidoras da esteroidogênese adrenal	Cetoconazol
	Fluconazol
	Etomidato
	Mitotane (citotóxico)
	Trilostano
	Aminoglutetimida
	Metirapona
	Temozolamida

Adenomas hipofisários clinicamente "não funcionantes"

São chamados de adenomas hipofisários clinicamente "não funcionantes" os adenomas que não acarretam síndrome clínica de hipersecreção hormonal, no entanto, eles englobam os adenomas que podem apresentar, à imuno-histoquímica, grânulos de secreção hormonal, como os hormônios luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) e mesmo PRL ou GH, mas sem apresentarem aumento dos respectivos hormônios circulantes. São mais prevalentes após a quinta década da vida e de forma semelhante entre os dois sexos. São diagnosticados basicamente pelas manifestações neurológicas e neuro-oftalmológicas do efeito de massa do tumor, ou por imagem realizada com outras finalidades (incidentalomas).

Frequentemente levam à perda da função hipofisária anterior e podem apresentar hiperprolactinemia, geralmente inferior a 100 ng/mℓ, secundária à redução do aporte de dopamina à hipófise normal.

Foi possível acompanhar 77 pacientes portadores de adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, com idade entre 20 e 72 anos (média de 50 + 15 anos); 55% deles eram mulheres. A Tabela 291.7 lista os principais sinais e sintomas clínicos apresentados no diagnóstico. Alteração visual foi a queixa mais frequente, presente em 64% dos pacientes, associada ou não à cefaleia, presente em 52% dos casos. Sintomas sugestivos de apoplexia, confirmada pela cirurgia, foram a queixa inicial em 7% dos pacientes. Outras queixas incluíam sintomas de hipogonadismo em ambos os sexos e galactorreia apenas em mulheres.

Uma vez diagnosticado o adenoma hipofisário, a avaliação laboratorial deve ser realizada com o objetivo de confirmar ou afastar o tumor funcionante, e dosagens basais ou testes (teste de tolerância à insulina, ao TRH 200 mg e LHRH 100 mg) devem ser indicadas para avaliação da função hipofisária normal. Pacientes com adenomas clinicamente não funcionantes podem apresentar também secreção elevada de gonadotrofinas e de subunidade alfa. Em mulheres após a menopausa, o aumento das gonadotrofinas está presente e é indistinguível da produção tumoral; nesses casos a dosagem de subunidade alfa ou o teste do TRH poderão ser úteis, já que no caso de produção tumoral pode haver resposta paradoxal das gonadotrofinas ao TRH, além de um aumento desproporcional da subunidade alfa.[78,79]

A avaliação objetiva dos campos visuais é exame de muita importância para definir a urgência no tratamento e para diagnóstico de alterações discretas em pacientes assintomáticos ("incidentalomas").

Tratamento

O tratamento de escolha para os adenomas clinicamente "não funcionantes" é a cirurgia, geralmente pela via transesfenoidal. A adenomectomia seletiva pode descomprimir as vias ópticas e a hipófise normal. A via transcraniana está indicada nos casos com sela túrcica normal que apresentem grande expansão suprasselar ou quando a expansão está, em grande proporção, fora da linha média. Na experiência do nosso serviço, a via transesfenoidal foi a via de escolha em 96% dos casos na primeira intervenção e em 81% dos casos reoperados.

Na nossa experiência, semelhante à da literatura,[80] a melhora visual pós-operatória é obtida na maioria (72%) dos pacientes operados por via transesfenoidal. A função hipofisária deve ser reavaliada após tratamento cirúrgico porque pode haver alguma recuperação do hipopituitarismo. Arafah *et al*. notaram que a presença de PRL normal ou discretamente elevada foi relacionada com bom prognóstico para recuperação hormonal.[81]

A grande dificuldade no tratamento dos adenomas não funcionantes está na avaliação da cura, já que na maioria desses tumores não há marcador tumoral sérico. Por isso, o resultado cirúrgico é avaliado apenas pela imagem, feita entre o terceiro e o quarto mês após a cirurgia, para evitar que artefatos cirúrgicos possam ser interpretados como restos do tumor. Mesmo assim, pode haver dúvidas quanto à remoção completa do tumor e os pacientes devem ser acompanhados com imagem periódica. Nos casos com restos tumorais evidentes ou quando o cirurgião relata ressecção parcial, o tratamento por irradiação após a cirurgia é eficaz na prevenção de recidivas.[82] Foi possível demonstrar recidiva/recrescimento em 25% dos casos acompanhados sem tratamento complementar de radioterapia, após a cirurgia, em tempo médio de acompanhamento de 59 meses, contra apenas 7,3% dos casos em que a radioterapia foi utilizada, após acompanhamento que variou de 12 a 120 meses. É importante salientar que essa diferença tem significado ainda maior se for levado em conta que os dois grupos não foram randomizados e, portanto, o grupo que recebeu radioterapia continha os pacientes considerados de maior risco para crescimento tumoral. Todos esses casos foram tratados com radioterapia convencional (em três campos). A dose de radiação mais largamente utilizada varia de 4.500 a 500 cGy, dividida em doses diárias de 180 a 200 cGy. No entanto, esse procedimento leva ao hipopituitarismo em grande parte dos pacientes nos anos seguintes ao tratamento e deve ser ponderado, dependendo da idade do paciente, função hipofisária, desejo de concepção, agressividade do tumor etc.[82] Nos casos em que a ressecção do tumor foi pequena e o paciente persiste com efeito compressivo da massa tumoral, a reoperação geralmente por via transcraniana estará indicada.

Tabela 291.7 Frequência dos sinais e sintomas na ocasião do diagnóstico em 77 pacientes portadores de adenoma hipofisário clinicamente não funcionante.

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Perda visual	64
Hipogonadismo	40
Cefaleia	52
Apoplexia	7
Galactorreia (apenas mulheres)	22
Achado incidental	5
Outros	5

O tratamento medicamentoso tem mostrado pouca utilidade para os adenomas clinicamente "não funcionantes". Os agonistas dopaminérgicos, como a BRC e a cabergolina, têm sido utilizados, mas, embora possam levar à melhora visual em cerca de 10 a 32% de casos, a redução do tumor é confirmada em menos de 20% deles. Da mesma forma, os análogos da somatostatina também têm mostrado pouca eficácia nesse tipo de tumor. Plockinger *et al*. comprovaram que, apesar da demonstração de receptores em 33% dos pacientes com adenomas não funcionantes, a redução do tumor foi obtida em apenas dois de 14 pacientes tratados com dose de até 1.500 µg de

octreotida ao dia por 3 meses.[83] Dessa forma, não há até o momento nenhum tratamento clínico eficaz para esses tumores.

Os "incidentalomas" devem ser avaliados de modo especial. Na verdade, o diagnóstico etiológico só é possível com a cirurgia, mas sua indicação deve ser individualizada. Nas massas menores que 1 cm, sem suspeita clínica de tumor funcionante, a literatura dá respaldo para que o paciente seja seguido apenas clinicamente, sem indicação de tratamento ou realização de exames periódicos. Já para as massas maiores que 1 cm, os autores relatam risco de crescimento, e parte dos pacientes evolui com tumores sintomáticos ou piora hipofisária. Nesses casos, portanto, pode haver indicação de tratamento cirúrgico já no diagnóstico, ou casos selecionados podem ser seguidos com imagem e exame oftalmológico anual para indicação do tratamento, se houver evidência de crescimento do tumor.

Outras lesões da região hipotálamo-hipofisária

O diagnóstico diferencial de massa selar engloba doenças de várias etiologias, como tumoral, inflamatória ou cística, que podem apresentar sinais e sintomas semelhantes. A suspeita diagnóstica feita por meio do quadro clínico e da imagem pode orientar a melhor abordagem diagnóstica ou terapêutica para cada caso. Os principais diagnósticos diferenciais das massas selares são os apresentados a seguir.

Craniofaringeoma

Craniofaringeoma é uma neoplasia considerada originária de remanescentes da bolsa de Rathke. Embora histologicamente benignas, estas lesões podem apresentar comportamento agressivo, dependendo de sua localização e crescimento. São responsáveis por 5 a 10% das neoplasias na infância e por 2,5% dos tumores cerebrais, sendo a principal suspeita diagnóstica nas lesões tumorais da região hipotálamo-hipofisária na infância. Podem ser, aos exames de imagem, císticos, sólidos ou mistos (Figura 291.5), com ou sem calcificações.

Também podem ser diagnosticados incidentalmente, por imagem realizada por motivo não relacionado, ou por sintomas endocrinológicos, neurológicos ou ambos. Hipertensão intracraniana e rebaixamento de consciência podem estar presentes já no diagnóstico, assim como o hipopituitarismo, parcial ou total. Shin *et al*. relatam 95% de hipopituitarismo, em que 67% dos pacientes apresentam deficiência de dois ou mais eixos.[84] Além disso, tanto em nossa experiência como na literatura, geralmente ocorre piora do hipopituitarismo após tratamento cirúrgico.[84] Assim, a deficiência de GH, muito frequente, leva à queixa de baixa estatura nas crianças. Diabetes insípido pode fazer parte do quadro, tanto em crianças como em adultos, e é mais prevalente nesta doença que nos adenomas hipofisários, por isso pode ser útil no diagnóstico diferencial. A avaliação da função hipofisária tem o objetivo de orientar a reposição adequada reduzindo a morbimortalidade cirúrgica.

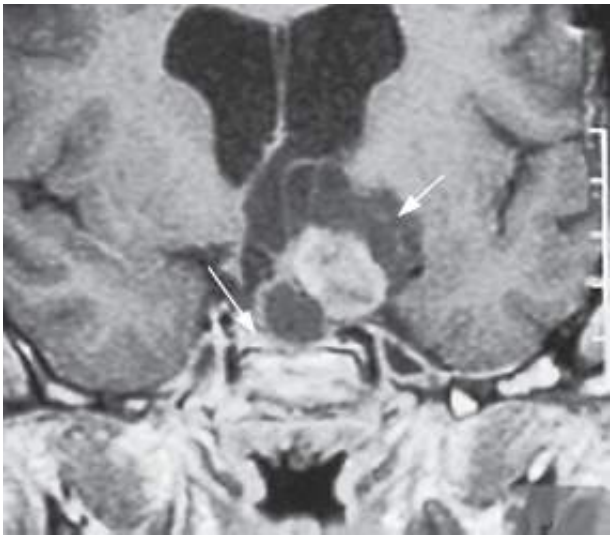

Figura 291.5 Ressonância nuclear magnética após gadolínio de paciente com craniofaringeoma misto (sólido e cístico), em regiões selar e suprasselar (*seta curta*), com parênquima hipofisário residual junto ao assoalho selar, inferior à lesão (*seta longa*).

O tratamento do craniofaringeoma é quase sempre cirúrgico. Embora a ressecção completa seja o procedimento

ideal, ele pode ser acompanhado de maior morbimortalidade, assim, alguns autores indicam ressecção parcial seguida de radioterapia, com menor morbidade, e os mesmos resultados da ressecção completa, a longo prazo. A via de acesso vai depender da localização e das características do tumor. Os piores fatores prognósticos para complicações cirúrgicas e hipotalâmica são: criança muito jovem (menos de 5 anos), hidrocefalia e tumores gigantes.

Após a cirurgia ou radioterapia, algumas crianças apresentam melhora da velocidade de crescimento, mesmo em vigência de deficiência do GH, fenômeno conhecido como rápida recuperação do crescimento (*catch-up growth*). Alguns autores acreditam que isso ocorra secundariamente a aumento de peso e dos níveis séricos de insulina.

Outras lesões císticas

Cisto da bolsa de Ratke e cisto de aracnoide não são lesões neoplásicas, mas podem apresentar efeito de massa como compressão das vias ópticas, hipopituitarismo ou diabetes insípido. A suspeita é feita pela imagem que geralmente demonstra a presença de cisto simples, bem delimitado, sem calcificações, embora a diferenciação com o craniofaringeoma possa ser dificultada em alguns casos. Além disso, o diagnóstico entre o cisto de aracnoide e o de bolsa de Ratke muitas vezes só é possível com a cirurgia. A indicação de abordagem cirúrgica depende dos sintomas dependentes do efeito de massa do cisto, como perda visual ou piora progressiva da função hipofisária. Os tumores dermoide e epidermide também apresentam características císticas, são raros e resultam da inclusão de elementos epiteliais durante o fechamento do tubo neural na vida fetal. Apresentam crescimento lento, mas o diagnóstico é feito geralmente por efeito de massa com perda visual ou quadro neurológico. A cirurgia é o tratamento indicado.

Meningioma

Os meningiomas localizados na região peri-hipofisária originam-se das clinoides anteriores, do tubérculo selar, do diafragma selar, do clivo ou do limbo esfenoidal. Podem apresentar imagem semelhante à dos adenomas hipofisários, embora geralmente apresentem realce ao contraste mais intenso, inclusive na dura-máter adjacente. O quadro clínico depende do grau de comprometimento da função hipotálamo-hipofisária, podendo levar também à hiperprolactinemia por impedir o aporte de dopamina na adeno-hipófise. Causam síndrome do seio cavernoso, com ptose palpebral, mais frequentemente que os adenomas hipofisários. O tratamento, quando indicado, é o cirúrgico por via transcraniana.

Glioma

Gliomas, hipotalâmico e óptico, são diagnosticados geralmente por queixa visual. As alterações hormonais são menos comuns, mas nas crianças pode haver associação com a neurofibromatose e nesses casos pode haver puberdade precoce. A melhor abordagem terapêutica nesses tumores é controversa. Como as lesões costumam apresentar evolução benigna com crescimento lento, vários autores sugerem seguimento clínico e abordagem cirúrgica apenas em casos de alterações neurológicas ou piora visual evolutiva.[85] Outros indicam radioterapia convencional ou estereotáxica com o objetivo de inibir o crescimento tumoral ou recidiva pós-operatória.[86]

Hamartoma

Hamartomas são lesões benignas compostas de um misto de neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. São diagnosticados geralmente na infância e podem ser encontrados durante investigação de puberdade precoce. O quadro neurológico mais sugestivo de hamartoma que pode ocorrer independente da puberdade precoce é o de síndrome convulsiva tipo gelástica. O aspecto típico desta lesão, à RM, é o de apresentar sinal semelhante ao parênquima encefálico. O tratamento na maioria dos casos é conservador, sendo indicado apenas tratamento clínico com análogos do fator de liberação de gonadotrofinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) para a puberdade precoce. A cirurgia está indicada apenas em casos de crises convulsivas sem controle medicamentoso.

Germinoma

Fazem parte deste diagnóstico tumores de comportamento variado, podendo ser benignos, como os germinomas, ou de pior prognóstico, como o coriocarcinoma e os teratomas. A presença de massa tumoral concomitante na região suprasselar e na pineal é muito sugestiva de neoplasia de células germinativas. O diabetes insípido é comum. Pode ocorrer também síndrome hipotalâmica com distúrbio da sede e do apetite e hidrocefalia. A puberdade precoce ocorre em 5% dos casos e pode resultar de produção da gonadotrofina coriônica humana (HCG, *human corionic gonadotropin*) em meninos. Dosagens de fração beta da gonadotrofina coriônica humana (p-HCG) e alfafetoproteína, no sangue periférico e no liquor, se positivas, podem auxiliar no diagnóstico e no controle terapêutico.

São tumores radiossensíveis e a melhor abordagem terapêutica ainda é controversa. Alguns autores defendem radioterapia exclusiva, quando há forte suspeita diagnóstica e redução da lesão após radioterapia "de prova" com 2.000 cGy. No entanto, a maior parte dos autores indica biopsia cirúrgica para confirmação anatomopatológica, antes da realização de rádio ou quimioterapia.

Cordoma

Cordomas são raros e originam-se de remanescentes da notocorda. São geralmente invasivos e na região selar levam à destruição do clivo. Os sintomas dependem do efeito de massa da lesão sobre as vias ópticas e seios cavernosos, ou ainda do hipopituitarismo provocado pela invasão da sela túrcica. O tratamento cirúrgico se impõe, mas o prognóstico é reservado, com recidivas frequentes. A rádio e/ou quimioterapia costumam ser ineficazes.

Carcinoma de nasofaringe

Tumores que se originam no seio esfenoidal podem invadir ou envolver a região selar. Destruição das estruturas ósseas pode ser sugestiva de carcinoma, mas muitas vezes o diagnóstico diferencial com adenoma hipofisário invasivo é feito apenas por cirurgia. O quadro endocrinológico depende do grau de invasão e destruição do tecido hipofisário normal.

Metástases

Nas metástases para a região hipotálamo-hipofisária, a hipófise posterior é o local afetado com maior frequência e por isso o diabetes insípido está presente em cerca de 70% dos casos. Os tumores com maior frequência de metástase para a região são: mama, pulmão, trato gastrintestinal e próstata. A suspeita ocorre principalmente por meio da história clínica pregressa de tumor maligno e presença de diabetes insípido.

Aneurismas

Lesões vasculares, como os aneurismas de carótida, podem fazer parte do diagnóstico diferencial de massa selar, principalmente quando trombosados. A suspeita diagnóstica com indicação de exame angiográfico é importante para indicar a melhor abordagem terapêutica. Quanto ao quadro clínico, podem apresentar qualquer queixa relacionada com o hipopituitarismo ou ainda à hiperprolactinemia, que pode estar presente por comprometimento do aporte da dopamina à hipófise anterior.

Lesões inflamatórias e granulomatosas

Raramente, a hipófise pode ser acometida por processos granulomatosos que podem apresentar imagem indistinguível dos processos neoplásicos. As lesões em outros órgãos, como adrenais, fígado e pulmões, podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Dentre estas devem ser lembradas a hipofisite linfocitária, que é classicamente diagnosticada durante a gravidez ou em período puerperal. Sarcoidose, histiocitose X e tuberculose são outras lesões granulomatosas que podem ter difícil diagnóstico diferencial por imagem, sendo às vezes indicada a biopsia cirúrgica. A presença de outras lesões sistêmicas pode auxiliar. Em todas elas, o diabetes insípido é comum, principalmente quando há envolvimento da haste hipofisária pelo processo.

Aracnoidocele ou sela "vazia" primária

A sela "vazia" primária, com invaginação de conteúdo liquórico suprasselar para o interior da cavidade selar, foi no passado, diagnóstico diferencial de tumores por levar ao alargamento da cavidade selar. Atualmente, é diagnosticada incidentalmente por exame de imagem e não costuma causar nenhum sintoma.

Diabetes insípido

Diabetes insípido é uma condição heterogênea caracterizada por polidipsia e poliúria decorrente de deficiência de arginina-vasopressina (AVP) ou deficiência da ação deste peptídio, o que caracteriza resistência à ação da AVP. A AVP é produzida no corpo dos neurônios magnocelulares dos núcleos hipotalâmicos paraventriculares localizados nas paredes do terceiro ventrículo e nos núcleos supraópticos localizados bilateralmente ao quiasma óptico. Os axônios desses núcleos produtores de AVP confluem formando o corpo da haste, que se estende posteriormente até a hipófise posterior, neuro-hipófise, onde quantidades de AVP são armazenadas em montantes suficientes para 1 mês de antidiurese normal.[88] Em resposta a estímulos osmóticos ou volêmicos, os grânulos de secreção são liberados para a circulação sanguínea. Os osmorreceptores estão localizados anteriormente ao terceiro ventrículo na região dos núcleos paraventriculares. A osmolalidade plasmática é finamente regulada e, em indivíduos normais, varia entre os valores 275 e 295 mOsm/kg, podendo ser calculada pela expressão Osm plasm = 2 sódio + glicose/18 + ureia/6 embora, de modo geral, possa ser estimada pela duplicação dos valores de sódio plasmático. Dessa forma, a secreção de AVP tem correlação linear com a osmolalidade plasmática e não linear com o volume plasmático através de receptores no tórax (átrio e aorta), de tal modo que diminuições de volume são acompanhadas de liberação de AVP por redução de sua inibição (Figura 291.6).

Assim, os reguladores mais importantes de AVP são: osmolalidade plasmática, hipovolemia, hipotensão, hipoglicemia, vômitos e dor. Deve-se ressaltar também a importância dos mediadores químicos da secreção de AVP, como: prostaglandinas, morfina, álcool e outras:

- Norepinefrina
- Dopamina
- Acetilcolina
- Serotonina
- Ácido gama-aminobutírico (GABA)
- Glicina
- Angiotensina II
- Opioides endógenos
- Substância P
- Prostaglandina
- Eletrólitos (potássio, cálcio).

Em condições normais, cerca de 180 ℓ são filtrados em 24 h, sendo 90% reabsorvidos em túbulos proximais e, portanto, 18 ℓ de fluido diluído chegam aos ductos coletores. O estímulo dos receptores V2 pelo AVP nos ductos coletores gera adenosina monofosfato cíclico, fazendo migrar os canais de água, denominados aquaporinas, do citoplasma para a superfície luminal da célula, transferindo a água do lúmen tubular para a célula. A síntese de aquaporina 2, bem como sua migração intracelular, é regulada pela AVP. As aquaporinas 3 e 4 estão localizadas na superfície basolateral, são de síntese constitutiva e não são reguladas pelas concentrações plasmáticas de AVP. O diabetes insípido é caracterizado pela presença de poliúria (> 50 mℓ/kg de peso) associada à urina diluída (< 100 mOsm), osmolalidade plasmática elevada e sede intensa com preferência por água gelada. Em crianças, a enurese pode ser um sintoma importante.

Etiologia

O diabetes insípido pode ser classificado como central, nefrogênico, polidipsia primária e gestacional. O diabetes insípido central ou neurogênico é decorrente da destruição extensa dos neurônios magnocelulares levando à diminuição expressiva da produção de AVP. Esse processo pode ser decorrente de doenças adquiridas, genéticas ou de causa idiopática:

- Psicogênico: adquirido (esquizofrenia, mania, neurose [beber compulsivo de água])
- Dipsogênico
  - Adquirido: granuloma (sarcoidose), infecção (meningite, tuberculose), autoimune (esclerose múltipla), drogas (lítio, carbamazepina), traumatismo craniano
  - Genético
  - Idiopático.

Das causas adquiridas, os traumas de crânio, os tumores ou lesões metastáticas da região hipotálamo-hipofisária e cirurgias de tumores dessa localização são as mais frequentes seguidas por processos inflamatórios, infecciosos, isquêmicos e autoimunes. A causa genética mais conhecida é transmitida de modo autossômico dominante com penetração completa, resultando em degeneração pós-natal seletiva dos neurônios produtores de AVP. Decorre de diversas mutações no gene do cromossomo 20, que codifica a produção de AVP-neurofisina II, precursor da AVP. Na forma idiopática, a degeneração dos núcleos magnocelulares ocorre em pessoas de faixa etária maior, sem história familiar ou mutações do gene que codifica o peptídio precursor do AVP-neurofisina II. O diabetes insípido nefrogênico é decorrente de resistência à ação da AVP por alterações dos seus receptores específicos nos túbulos coletores renais. Do mesmo modo, as causas podem ser adquiridas, genéticas, ou idiopáticas. Nas formas adquiridas, lembrar o uso de lítio, cisplatina, dimeclociclina e distúrbios eletrolíticos, tais como hipopotassemia e hipercalcemia. De modo geral, com exceção do lítio, a poliúria é reversível com a retirada da droga. Das causas genéticas, reconhecem-se duas formas: uma, transmitida pelo cromossomo X de modo semirrecessivo e outra, autossômica recessiva por mutações do gene que codifica a aquaporina 2. Na primeira, são descritas mutações de domínio extra, intracelular e transmembrana que codificam o receptor V2, levando à resistência frequentemente completa e ocasionalmente parcial. Na segunda, são descritas mutações do gene da aquaporina 2 levando à produção de uma proteína mutante sem função. Em homozigose, essas mutações causam resistência total, mas em heterozigose não causam transtornos demonstráveis. Embora as formas idiopáticas de diabetes insípido possam ocorrer, são raras, havendo poucas descrições na literatura em que estudos genéticos foram realizados. A polidipsia primária está representada pelos subtipos psicogênica e dipsogênica. A polidipsia psicogênica em geral ocorre em 10 a 40% dos casos de esquizofrenia, podendo ocorrer também na fase de mania de pacientes com síndrome bipolar. A polidipsia dipsogênica pode ser causada por drogas e processos inflamatórios que afetam múltiplas áreas do sistema nervoso central. Dentre os fatores mais importantes, destaca-se o uso de lítio e carbamazepina e doenças granulomatosas tais como neurossarcoidose e meningite tuberculosa. O diabetes insípido gestacional decorre do aumento do metabolismo da AVP pela aminopeptidase produzida na placenta. Pacientes com suposta doença subclínica, uma vez grávidas, podem apresentar poliúria que desaparece 2 a 3 semanas após o parto.[89]

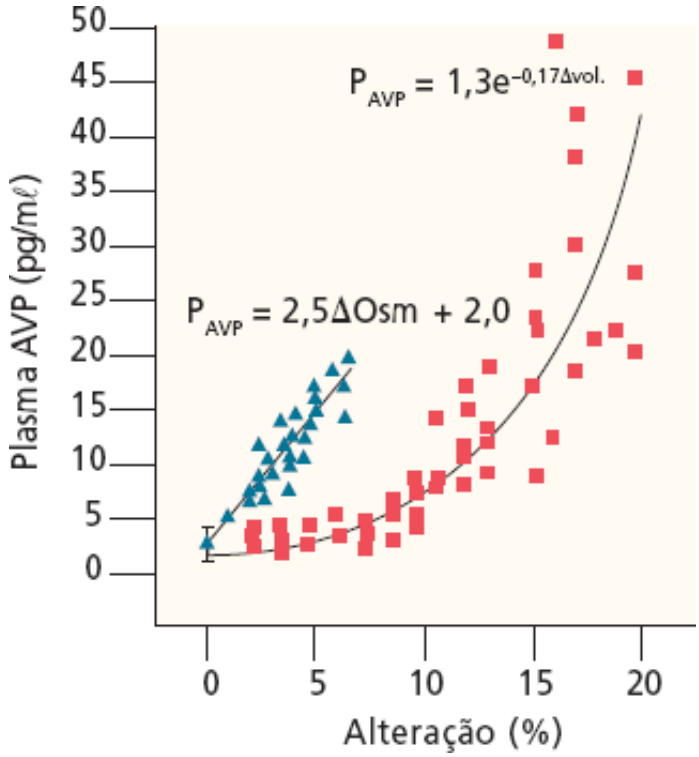

Figura 291.6 Gráfico relacionando a secreção de arginina-vasopressina com variação da osmolalidade plasmática

(*triângulos azuis* = aumento osmótico isovolêmico) e com o volume plasmático (*quadrados vermelhos* = depleção de volume isotônico). AVP = arginina-vasopressina.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos subtipos de diabetes insípido, quando em sua forma total, não representa grande problema para os profissionais da área. Assim, se no teste de privação hídrica não há concentração da urina em presença de desidratação hipertônica, pode-se excluir polidipsia psicogênica. Se no caso, a administração de derivados da AVP, em dose preconizada ocasiona aumento da osmolalidade urinária, exclui-se o diabetes insípido nefrogênico. Em casos de gravidez, o aumento de concentração urinária em resposta à dose preconizada de derivados de AVP é compatível com o diagnóstico de diabetes insípido gestacional. O diagnóstico diferencial torna-se difícil quando, após o teste de privação hídrica há algum grau de concentração urinária, podendo corresponder aos subtipos central ou nefrogênico, parciais ou dipsogênico. Nesses casos, torna-se necessária a dosagem de AVP antes e após o teste de privação hídrica. Nos pacientes em que as concentrações de AVP pré-teste já são elevadas, o diagnóstico de diabetes insípido nefrogênico pode ser estabelecido. Nos casos em que, por motivos diversos, o teste de privação hídrica não pode ser realizado, deve-se proceder ao teste de infusão salina com dosagem de AVP no início e ao final do teste. Da mesma forma, os valores plasmáticos elevados de AVP pré-teste apontam para o diagnóstico de diabetes insípido nefrogênico e valores plasmáticos de AVP, ao final da infusão salina, serão importantes para o diagnóstico diferencial entre os subtipos central parcial e polidipsia primária. O protocolo de teste de privação hídrica é o relatado por Dashe *et al.*[90] modificado; este e o da infusão com salina a 3% 0,1 mℓ/kg/min por 120 min[91] estão na Tabela 291.8. No diagnóstico diferencial das poliúrias, a imagem da região selar por ressonância nuclear magnética é complemento indispensável já que a presença do brilho em localização de neuro-hipófise, visualizado em corte sagital sem contraste paramagnético em imagem ponderada em T1, seria compatível com o diagnóstico de diabetes insípido nefrogênico ou poliúria primária. A ausência desse sinal seria compatível com o diagnóstico de doença central.[92] Vale ressaltar que a imagem não diferencia os subtipos nefrogênico e poliúria primária, podendo estar ausente em cerca de 10 a 20% dos normais.

Considerações

É importante lembrar a hipernatremia essencial adípsica, condição caracterizada por poliúria intensa com urina hipotônica na ausência de sensação de sede. Os pacientes apresentam desidratação grave com valores de sódio plasmático > 170 mEq/ℓ e a secreção de AVP não é regulada por mecanismo osmótico, mas somente por acentuadas contrações volumétricas. Acompanham essa condição defeitos da linha média, agenesia do septo pelúcido, disgenesia do corpo caloso e outras. O tratamento é feito pela ingestão de água suficiente para corrigir a deficiência volumétrica, associada aos derivados da AVP, tais como DDAVP. Outra condição importante é o diabetes insípido trifásico, cujo quadro clínico ocorre por trauma de crânio, em acidentes ou em cirurgias hipofisárias, nas quais há manipulação da região hipotálamo-hipofisária. Em uma primeira fase, ocorre poliúria por deficiência de AVP, seguida por uma fase de antidiurese de cerca de 10 dias por liberação da AVP "estocada" na neuro-hipófise. Na terceira fase, após depleção dos estoques de AVP, instala-se a poliúria persistente. É importante notar que nos casos de cirurgia hipofisária pode haver somente duas fases.

Tabela 291.8 Protocolo de teste de privação hídrica de Dashe *et al.* modificado e de infusão com salina.

Prova de concentração								
Tempo de jejum hídrico	**PA/Pu**	**Peso**	**OSM P**	**OSM U**	**Volume U**	**Nas**	**ADH**	**Conduta**
0	–	–	–	–	–	–	–	
120 min	–	–	–	–	–			
240 min	–	–	–	–	–			
360 min	–	–	–	–	–	–	–	DDAVP
60 min após				–				

DDAVP								
120 min após DDAVP			–	–				
Infusão salina								
SF a 5% 0,06 mℓ/kg, infusão em 2 h								
SF a 3% 0,01 mℓ/kg, infusão em 2 h								
Agentes	**Tempos de coleta**							
OSM P	–15	0	15	30	60	90	120	
Na	–15	0	15	30	60	90	120	
ADH	–	0	–	–	–	–	120	

ADH = hormônio antidiurético; DDAVP = acetato de desmopressina; Na = sódio; Nas = sódio sérico; OSM = osmolaridade; P = plasmática; PA = pressão arterial; Pu = pulso; SF = soro fisiológico; U = urinário(a).

Tratamento

O tratamento do diabetes insípido central consta de água e uso de DDAVP, derivado sintético da AVP, por via nasal em gotas ou *spray* em doses que variam entre 5 e 40 mg/dia divididos em duas doses, ou na forma oral (comprimidos) em doses que variam entre 0,1 e 0,2 mg 2 a 4 vezes/dia. Drogas utilizadas no passado nas formas parciais da doença central foram clorpropamida (100 a 500 mg/dia), clofibrato (500 mg 6/6 h) e carbamazepina (100 a 300 mg 2 vezes/dia); estão em desuso. No manejo do diabetes insípido que ocorre após cirurgias hipofisárias administrar 1 a 2 µg SC da forma injetável do DDAVP com monitoramento criterioso de eletrólitos e do volume urinário. Em casos de diabetes insípido nefrogênico, o uso de tiazídicos, amilorida ou associação de ambos causa contração do volume plasmático, levando a uma diminuição de volume urinário. Os inibidores das prostaglandinas também podem ser utilizados. Nos casos de diabetes gestacional, o DDAVP pode ser usado com segurança em doses semelhantes àquelas empregadas nos casos de doença central. Ao monitorar as pacientes não esquecer que em grávidas a osmolalidade plasmática é em geral mais baixa.[89] O tratamento deverá ser interrompido 2 a 3 semanas após o parto.

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) é afecção relativamente comum, caracterizada por hiponatremia e diminuição acentuada da diurese na ausência de hipovolemia, hipotensão, hipotireoidismo, insuficiência adrenal e insuficiência renal ou cardíaca.[93]

Etiologia

A secreção endógena dita inapropriada de AVP pode ser decorrente de lesões no sistema nervoso central (SNC) e região hipotálamo-hipofisária e também por infecções ou neoplasias benignas e malignas. No SNC, as lesões mais comuns são: tumores, abscesso cerebral, meningite, acidente vascular cerebral, hidrocefalia e traumas cranianos. Dentre as lesões hipotálamo-hipofisárias, a cirurgia de tumores da região frequentemente acarreta distúrbios da secreção de AVP. Com relação às infecções, vale lembrar os processos pulmonares, tais como pneumonias e afecções outras, como pneumotórax, asma e tuberculose. No campo das neoplasias, as mais comuns são carcinomas (broncogênico, pâncreas) e linfomas.[94]

Quadro clínico

As manifestações clínicas da SIADH são decorrentes de retenção hídrica com aumento de peso e hiponatremia que será responsável pelos sintomas neurológicos, algumas vezes muito graves. Dentre estes, letargia, cãibras,

anorexia, náuseas, vômitos e convulsões resultantes do edema cerebral ocasionado pela diminuição da osmolalidade plasmática. É importante lembrar que a gravidade dos sintomas neurológicos está relacionada com o grau de hiponatremia e também à rapidez com que o processo se instala. Naqueles pacientes que apresentam hiponatremia aguda (em 24 h) com valores de sódio abaixo de 120 mEq/ℓ são relatadas altas taxas de mortalidade.[95] Nos casos em que a hiponatremia instala-se gradualmente há um mecanismo de proteção cerebral em que solutos e componentes intracelulares são gradualmente ejetados da célula, restaurando seu conteúdo de água, o que levaria à proteção contra o edema cerebral. Esse mecanismo de adaptação explicaria a ausência de sinais e sintomas em alguns pacientes que desenvolvem hiponatremia crônica.[96]

Tipos de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

É importante ressaltar que não existe uma forma única de SIADH, mas diversos subtipos da síndrome. Assim, é descrita a forma errática associada a neoplasias malignas em que a secreção de AVP é independente da osmolidade plasmática, não havendo, portanto, disfunção de osmorreceptor. Um segundo subtipo é caracterizado por concentração "normal" de AVP com redução do limiar osmótico secretório (*reset osmostat*). Em um terceiro subtipo, os valores plasmáticos de AVP são maiores por um limiar secretório reduzido e se elevam para valores normais com o aumento da osmolalidade plasmática. Por último, há o subtipo caracterizado por baixos níveis de AVP em presença de hiponatremia e suas manifestações clínicas. Do ponto de vista teórico, a hiponatremia não se instala, se não houver aumento da ingestão de água que poderá ser voluntária, no caso de psicoses ou alterações metabólicas, ou mesmo involuntária, como no caso de pacientes que no pós-operatório de cirurgias recebem fluidos hipotônicos por via parenteral. A administração desses fluidos, somada a dor e náuseas que são liberadores de AVP, são condições propícias para o desenvolvimento de hiponatremia.[97]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de SIADH deve ser estabelecido pela suspeita clínica e confirmação de hiponatremia (Na < 135 mEq/ℓ) associada a osmolalidade plasmática baixa e osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg, na ausência de hipovolemia, hipotensão, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose hepática. Do ponto de vista bioquímico, as concentrações séricas de ureia, creatinina, ácido úrico e cortisol são normais e o sódio urinário, elevado (> 20 mEq/dia). É importante o diagnóstico diferencial com hiponatremia hipovolêmica por uso abusivo de diuréticos e quadros de gastroenterocolite aguda e hipervolemia, que acompanha os quadros de cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome nefrótica, nas quais há edema.[98] No diagnóstico diferencial, lembrar também da síndrome da "perda de sal cerebral" que pode estar presente em afecções do SNC e difere da SIADH por pressão venosa central baixa.

Tratamento

O tratamento da SIADH está na dependência de sua etiologia. Assim, nos pacientes portadores de neoplasia, a ressecção leva à remissão da síndrome. A retirada de drogas e o tratamento de infecções levam à remissão da síndrome nos casos específicos, sendo alguns deles autolimitantes. O que deve ser enfatizado é que o tratamento deve ser adequado à gravidade do quadro clínico e dependente do grau de hiponatremia e do tempo de instalação da mesma. Assim, quadros oligossintomáticos e com discreta hiponatremia de instalação insidiosa são corrigidos somente com restrição hídrica, monitorando-se de forma criteriosa o volume urinário e o sódio sérico. Nas hiponatremias mais graves, além da restrição hídrica, pode ser necessária a administração de sódio, para causar elevação da concentração sérica do sódio até 24 mEq/24 h e suspendendo a administração, quando a concentração sérica atingir 130 mEq/ℓ. Da maior importância é enfatizar que correções rápidas podem causar sérias complicações do SNC por desmielinização (mielinose bulbopontina), como quadriparesias, paralisia pseudobulbar, convulsões e óbito. Na hiponatremia grave, que se instala agudamente (< 24 h), são imperativas a restrição hídrica e a administração de sódio parenteral com solução salina hipertônica (3%) à velocidade de 0,1 mℓ/kg/min por 2 h, devendo-se suspender a infusão quando os níveis séricos de sódio atingem 130 mEq/ℓ, considerados seguros o suficiente para evitar eventos neurológicos mais graves. Nos casos de SIADH crônicos, a restrição não é suficiente

para corrigir a hiponatremia. Nesses casos, o uso de dimeclociclina (150 a 300 mg 2 a 3 vezes/dia) ou fludrocortisona (0,1 a 0,3 mg 2 vezes/dia) pode ser efetivo em promover diurese aquosa.[100] Os antagonistas de receptor V2 para o tratamento seletivo da SIADH já estão disponíveis em alguns países.[101] Dentre eles o mozavaptan (Japão), lixivaptana, tolvaptana e sotavaptan. O conivaptana (EUA) é um antagonista de ADH não peptídico para uso oral.

* ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

* Romanholi DLPC, Lauretti C, Cunha Neto M, Musolino NR, Cescato VAS, Freire DS, Pereira MAA, Salgado LR. Desmopressin-dexamethasone test for Cushing's disease. Abstract and Program-ENEA 2012; Viena – Austria.

Capítulo 292

Tireoide

Meyer Knobel

Conceito e fisiologia da tireoide

A função da glândula tireoide é concentrar o iodo circulante para liberá-lo aos tecidos periféricos na forma de hormônios tireóideos (HT).

Cerca de 65% do peso molecular da L-tiroxina (levotiroxina, L-T4 ou tetraiodotironina, T4) e 58% da L-tri-iodotironina (L-T3, T3) são devidos ao iodo. Consequentemente, a quantidade de iodo disponível no meio ambiente é essencial para a formação dos HT. Apesar de mecanismos adaptativos não fisiológicos contribuírem para a manutenção da síntese hormonal, a deficiência grave de iodo pode resultar em retardo mental, bócio e hipotireoidismo. O excesso aumenta a incidência do hipertireoidismo induzido pelo iodo, doença tireóidea autoimune e, talvez, câncer tireóideo.

O iodo distribui-se, irregularmente, no meio ambiente. Sua concentração nos oceanos, por exemplo, é cerca de 5 mg/ℓ. No solo terrestre, a glaciação, erosão e enchentes contribuíram para a redução deste nível. Seu consumo diário recomendado é 150 mg para adultos, 90 mg para crianças e 200 mg para as gestantes.[1] Estas doses, intencionalmente generosas, evitam a variação na eficiência da utilização individual e na disponibilidade dietética da comunidade.

Habitualmente, todo iodo que ingressa no organismo tem origem na alimentação; é reduzido a iodeto no intestino (principalmente no delgado), onde é virtual e totalmente absorvido. Aminoácidos halogenados, inclusive as iodotirosinas (monoiodotirosina [MIT] e di-iodotirosina [DIT]), T4 e T3, são transportados intactos através da parede intestinal. Os contrastes iodados radiográficos são também absorvidos, praticamente, sem desalogenação. A concentração do iodeto inorgânico no sangue é, em geral, inferior a l|Xg/dℓ. O iodeto absorvido tem um volume de distribuição igual a cerca de 38% do peso corpóreo (em quilogramas). Sua meia-vida no sangue é de apenas 8 h, pois este iodeto extracelular é removido constantemente pelos rins, de forma passiva e, ativamente, pela tireoide. O mecanismo de transporte ativo de iodeto pelas células tireóideas confere à glândula a habilidade de concentrá-lo, em níveis entre 20 e 40 vezes superiores ao circulante, em situação normal. Nesta condição, a depuração sérica tireóidea de iodeto é de 10 a 25 mℓ/min. Em adultos hígidos, a depuração renal é cerca de 40 mℓ/min e não é influenciada pelo aporte dietético de iodo. Normalmente, não há excreção fecal substancial deste halogênio. Em consequência, havendo acesso alimentar adequado, a excreção urinária de iodeto é igual à entrada de iodo e o aporte pode ser avaliado pela medida de sua excreção urinária diária. Em situação basal, pequena fração do iodeto inorgânico circulante (1 a 2%) pode ser excretada pelo suor e ar expirado; atinge cerca de 10% na sudorese grave. O iodeto é, igualmente, removido e secretado pelas glândulas salivares e estômago, mas é reabsorvido no intestino delgado sem perda significante. O leite materno é a fonte virtual de todo o iodo do recém-nascido; inclui grandes quantidades de iodeto, principalmente durante as primeiras 24 h após sua ingestão. Seu conteúdo é diretamente proporcional ao iodo dietético. Após absorção pelo intestino delgado, o iodeto é transportado do sangue à tireoide onde é concentrado, oxidado e incorporado à tireoglobulina (TG) para formar monoiodotirosina (MIT) e di-iodotirosina (DIT) e, posteriormente, T4 e T3. Depois de período variável de armazenamento no coloide, a TG é reabsorvida, suas cadeias peptídicas são rompidas e os HT são secretados na circulação, onde proteínas específicas os conduzem até os tecidos-alvo.[2]

Alguns passos da síntese e liberação dos HT abrangem aspectos fisiopatológicos relevantes (Figura 292.1), a saber: transporte tireóideo de iodeto; oxidação e incorporação do iodeto às tirosinas, envolvendo a tireoperoxidase (TPO), H_2O_2 e geração de H_2O_2; síntese da TG, cuja iodação dá origem aos HT; armazenamento dos HT no coloide; hidrólise da TG e liberação de T4 e T3 e desalogenação da MIT e DIT e reciclagem intratireóidea do

iodeto. Os efeitos metabólicos originam-se nas várias etapas do ciclo da síntese hormonal e comprometem as proteínas nelas envolvidas.[2]

Transporte tireóideo de iodeto

O transporte do iodeto através da membrana celular folicular é o primeiro passo e fator limitante do ritmo da biossíntese dos HT. Este processo é ativo, isto é, dependente de energia, saturável, requer metabolismo oxidativo e está sujeito ao nível intracelular de potássio do tireócito. Normalmente, a célula folicular gera um gradiente de concentração tireoide/soro (razão T/S) de 20 a 50. Este gradiente aumenta quando estimulado por dieta com baixo teor de iodo, pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), por imunoglobulinas estimuladoras da tireoide ou por drogas que interferem na eficiência da síntese glandular. A tireoide pode concentrar outros íons de tamanho, forma e carga similares, como o perclorato, brometo, nitrito, tiocianato e tecnécio, mas não o fluoreto. Podem servir como substratos e, portanto, atuar como inibidores competitivos ao sistema de transporte.

A glicoproteína responsável pelo transporte de iodeto, denominada simportador de sódio/iodeto, reside na membrana basolateral da célula folicular.[3] Contém 643 aminoácidos e é codificada por gene localizado no cromossomo 19pl3,2-12, denominado oficialmente de *SLC5A5 (solute carrier family 5 [sodium/iodide symporter] member 5)* ou NIS. OiV/S cotransporta um íon iodeto e dois íons sódio contra seus respectivos gradientes eletroquímicos. Parece apresentar alguma homologia com a TG, TPO e várias proteínas bacterianas e virais. Este último aspecto é consonante com a atribuição da infecção como fator desencadeador de doença tireóidea autoimune.

Mutações que afetam o gene *NIS* provocam defeito no transporte de iodeto e aparecimento de bócio em seres humanos. São critérios diagnósticos para o defeito: bócio com hipotireoidismo evidente ou compensado, pouca ou nenhuma captação de radioiodo e ausência de concentração de iodeto pelas glândulas salivares e mucosa gástrica.[3] Relatos de mutações específicas têm sido constantemente registrados na literatura.[3]

A expressão do *NIS* está aumentada na doença de Basedow-Graves, em nódulos tireóideos autônomos funcionantes ou no bócio multinodular tóxico e é normal na tireoidite autoimune.[4] Está reduzida em nódulos tireóideos "frios" ou no câncer tireóideo, provável explicação para a baixa captação de iodo encontrada em nódulos "frios" e em lesões malignas diferenciadas da tireoide.[3]

A tireoide não é o único tecido capaz de transportar iodeto. Outros tecidos, que também expressam o *NIS*, exibem esta qualidade, como as glândulas salivares, mucosa gástrica, glândulas mamárias, plexo coroide, ovários, pele e placenta.[3,4] Apesar do sabido papel funcional do *NIS* na glândula mamária em período de lactação, sua finalidade não é bem conhecida nos demais tecidos extratireóideos.

Tem sido proposto que, após o transporte ativo pela membrana basolateral do tireócito, o iodeto é conduzido através da membrana apical para o lúmen folicular, pela pendrina. Produto do gene *SLC26A4 (solute carrier family 26, member 4;* símbolos prévios *DFNB4, PDS)*, esta glicoproteína com 780 aminoácidos é outro carreador de cloreto/iodeto. Provavelmente, colaboram para o efluxo apical de iodeto canais iônicos não específicos e outros supostos transportadores proteicos passivos.

Além dos tireócitos, a pendrina se manifesta no epitélio não sensorial da orelha interna, ductos coletores corticais renais, trofoblastos placentários e endométrio uterino. Nos rins, participa *in vivo* da secreção de bicarbonato, mas alterações na pendrina não interferem, de forma importante, na função renal. Na cóclea, provavelmente, atua como transportador de cloreto, mas não está bem definido como as alterações na movimentação de cloreto causam defeitos estruturais na orelha interna e surdez.

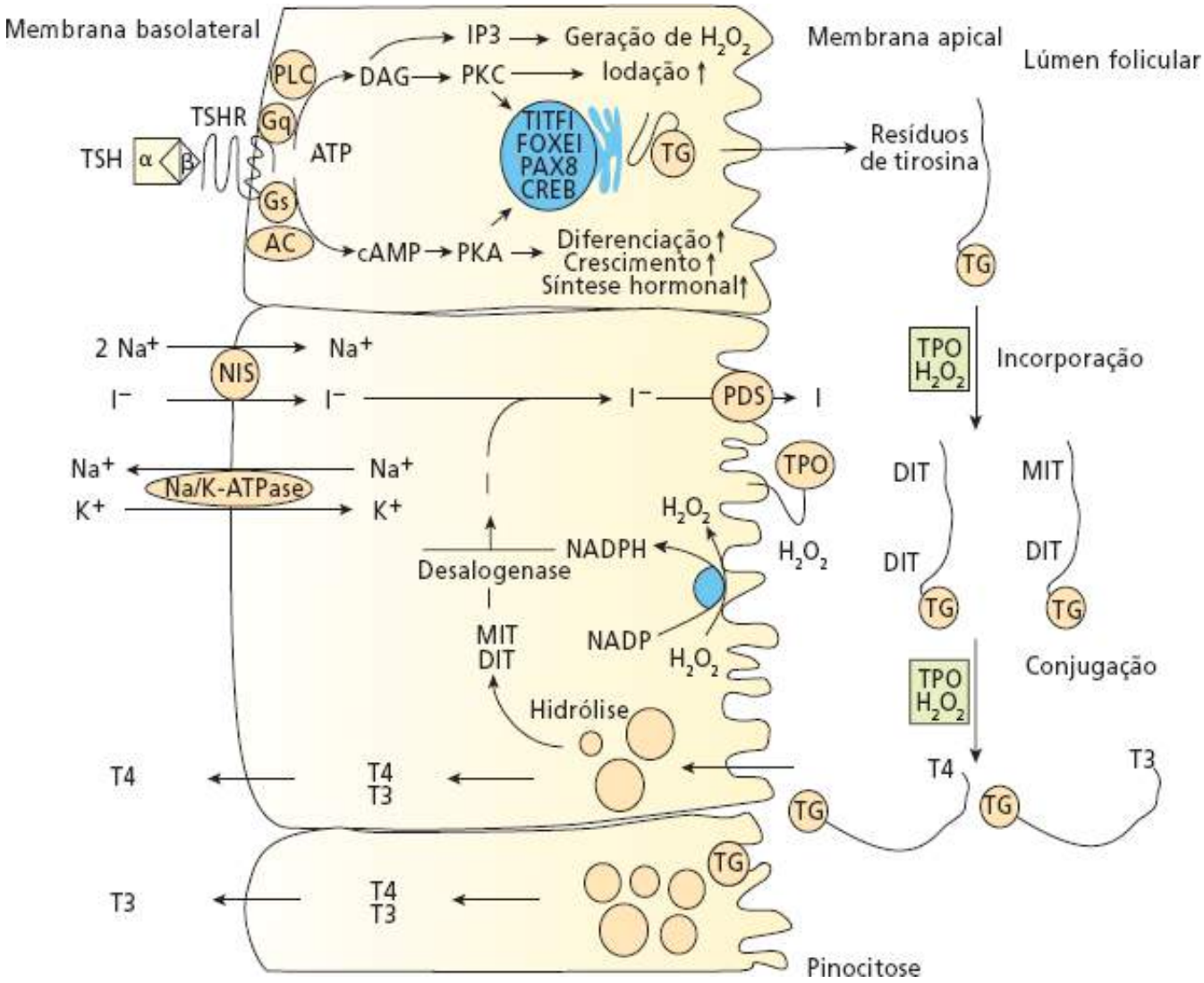

Figura 292.1 Principais aspectos envolvidos na formação dos hormônios tireóideos. O hormônio estimulante da tireoide (TSH) é o principal regulador do crescimento e da função do tireócito. Consiste em uma subunidade alfa e uma subunidade beta e estimula o receptor de TSH. Isto resulta em ativação do passo proteinoquinase A-adenosina monofosfato cíclico (PKA-cAMP). Níveis elevados de TSH também ativam o passo PLC. Fatores de transcrição nuclear, importantes para a função do tireócito, incluem *TITF1, FOXE1, PAX8e* CREB. A síntese hormonal requer transporte ativo de iodeto através da membrana basolateral com a participação do *NIS*. Na membrana apical, a TPO (tireoperoxidase) incorpora o iodeto a radicais tirosina, gerando MIT e DIT. Estes se conjugam e dão origem a tri-iodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). Estes passos requerem a presença de H_2O_2. Após a pinocitose, a T3 e T4 são secretadas no meio circulante. MIT e DIT são desalogenados por desalogenase. AC = adenilciclase; CREB = *cAMP response element-binding protein*; FOXE1 = *forkhead box E1* (*thyroid transcription factor 2*); IP3 = inositol-trifosfato; DS = pendrina; MIT e DIT = mono e di-iodotirosina; NIS = simportador de sódio/iodeto; PAX8: *paired box gene 8*; PKA = proteinoquinase A; PKC = proteinoquinase C; PLC = fosfolipase C; TG = tireoglobulina; TITF1 = *thyroid transcription factor* 7; TPO = tireoperoxidase. (Adaptada de Gillam e Kopp.)[2]

Foram identificadas várias dezenas de mutações no gene *PDS* causadoras da síndrome de Pendred, que se caracteriza por surdez congênita neurossensorial, bócio, teste do perclorato positivo e hipotireoidismo em cerca de 50% dos casos. Os afetados exibem malformação coclear, conhecida como deformidade de Mondini.[5] As mutações específicas parecem determinar a gravidade e o tipo de expressão fenotípica do distúrbio. Na tireoide, a maioria delas resulta em síntese de moléculas de pendrina que permanecem retidas no retículo endoplasmático rugoso, em vez de posicionar-se, normalmente, na membrana plasmática apical das células.

Foi registrado que o conteúdo de pendrina está aumentado em adenomas tóxicos funcionantes, pouco alterado em adenomas foliculares hipofuncionantes e reduzido, em cerca de 30%, em carcinomas papilíferos, quando comparado aos níveis encontrados nos tecidos normais. Estes dados indicam que, nas lesões benignas hipofuncionantes ou nos tumores malignos, o teor de pendrina do tecido tireóideo não está associado à atividade funcional da glândula no que diz respeito ao acúmulo e utilização de iodo.

Tireoperoxidase

Após sua captação, o iodeto é oxidado em iodo orgânico e ligado aos resíduos tirosil da matriz proteica TG. Estas etapas da síntese hormonal são dependentes da atividade da enzima-chave TPO, da geração do agente oxidante H_2O_2, da disponibilidade de substratos (iodeto e TG) e da organização espacial adequada destes componentes.

A TPO é hemeproteína ligada à membrana apical da célula folicular, ativa somente na presença de H_2O_2. Apresenta dois locais reativos adjacentes: um para a tirosina e outro para o iodeto, onde aquela e este último são oxidados. O iodeto dá origem a um intermediário ativo ainda indeterminado [radical livre iodofenol ou íon iodínio (I^+)], que se une, covalentemente, à tirosina formando iodotirosinas (MIT e DIT). A TPO catalisa também a conjugação destas últimas para a formação de T_3 e T_4.

O gene da TPO humana está localizado no cromossomo 2p24-p25 e codifica para proteína com 933 aminoácidos. Esta exibe cinco locais potenciais de glicosilação, duas pontes de dissulfeto, criando uma alça e três locais de ligação heme (Figura 292.2). A expressão dos genes da TPO, NIS, TG e do TSHR (*receptor de TSH*) é regulada por fatores tireóideos específicos de transcrição. Estes englobam o *TITF1* (*thyroid transcription factor* 7), FOXE1 (*forkhead box E1 (thyroid transcription factor* 2) e *PAX8* (*paired box gene 8*).

A TPO é sintetizada nos polissomos e transportada ao complexo de Golgi, onde é glicosilada e embalada em vesículas exocitóticas, juntamente com a TG. Estas vesículas migram e fundem-se à membrana apical, por intermédio de processo estimulado pelo TSH; a TPO localiza-se, então, nos microvilos. A atividade da TPO restringe-se à membrana apical, mas a maior parte do total de TPO tireóidea é intracelular, permanecendo retida no retículo endoplasmático e membrana perinuclear. O processo de glicosilação, que adiciona unidades de carboidratos complexos à TPO membranosa, durante seu trajeto à superfície apical, é essencial para a atividade enzimática. Mutações afetando o gene da TPO comprometem a incorporação de iodeto à TG.[6]

Suprimento de água oxigenada

A TPO não tem atividade biológica na ausência de água oxigenada (H_2O_2) e a produção de H_2O_2 *in vivo* parece ser fator limitante da ação enzimática. A geração de H_2O_2 depende de duas flavoproteínas membranosas que agem transferindo elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)* ao oxigênio molecular; além da flavoproteína NADPH oxidase o processo requer cálcio. Recentemente, a geração da H_2O_2 tireóidea foi, em parte, desvendada em nível molecular. Corresponde a um sistema duplo regulado pelos genes *DUOX1 (dual oxidase 1)* e *DUOX2 (dual oxidase* 2), colocalizados no cromossomo 15q15.3-q21, codificadores para duas glicoproteínas semelhantes (DUOX1 e DUOX2). Encontram-se, predominantemente, no polo apical dos tireócitos humanos normais (estão expressas em menor grau em bócio multinodular, tecido tireóideo hiperfuncionante e células não tireóideas); sua expressão é próxima ao normal em adenomas hipofuncionantes. A formação de H_2O_2 é estimulada pelo TSH. Mutações inativadoras do gene *DUOX2,* responsáveis por defeitos na produção de H_2O_2, podem comprometer a incorporação do iodeto.[7]

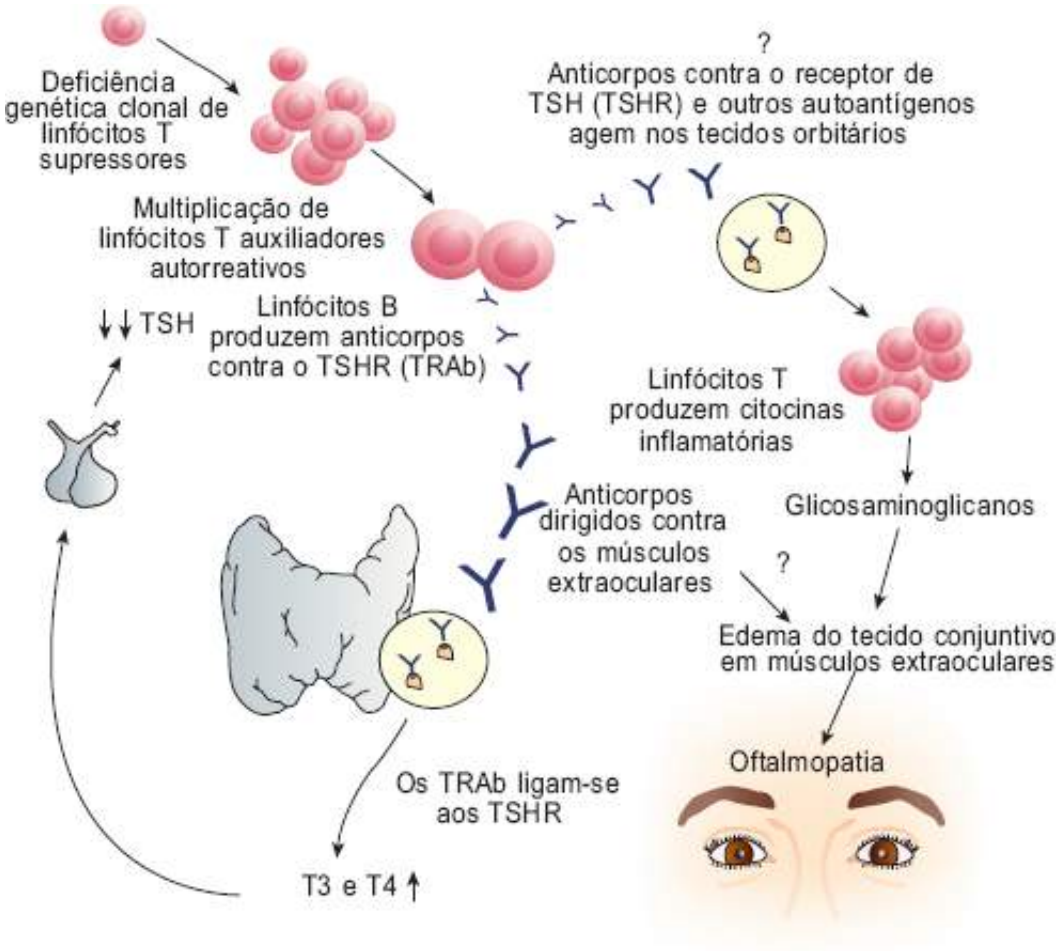

Figura 292.2 Patogenia proposta para a doença de Graves. Não está esclarecido se a doença é precipitada por clones anormais de linfócitos T autorreativos ou apresentação anormal de antígenos pelas células foliculares, independentemente ou em resposta a citocinas liberadas por linfócitos T infiltrados na glândula. A causa da oftalmopatia e dermopatia de Graves é também desconhecida, mas existem dados favoráveis à existência de reatividade cruzada entre antígenos tireóideos e antígenos teciduais orbitários e extraorbitários (especialmente fibroblastos de pré-adipocitos); outro forte candidato é o receptor de hormônio estimulante da tireoide (TSHR). TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Síntese da tireoglobulina

A célula tireóidea sintetiza a TG, que é secretada no lúmen folicular por exocitose, onde se torna o substrato para várias reações complexas catalisadas pela TPO, requerendo iodeto e H_2O_2. Constitui cerca de 75% do conteúdo proteico da tireoide. A glândula contém, normalmente, 50 a 100 mg de TG por grama de tecido. É uma glicoproteína com 660 kDa (quilodáltons), composta de duas subunidades idênticas ligadas não covalentemente, e contém cerca de 10% de carboidrato, que deriva de gene localizado no cromossomo 8 em seres humanos. Um ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) com 8,5 kb (quilobases) codifica a proteína. Este mRNA é traduzido por polirribossomos do retículo endoplasmático (RE) rugoso. A glicosilação da TG tem início no RE onde ocorre também a combinação de subunidades para formar dímeros. Este processo de maturação das cadeias peptídicas é criticamente controlado por proteínas acompanhantes,[8] cruciais para manutenção da forma espacial da proteína nativa (corretamente dobrada). O estado nativo é necessário para a atividade biológica e é predominantemente determinado pela estrutura primária ou sequência de aminoácidos. As principais são a BiP, GRP 94, ERp 72 e calnexina. Quando as moléculas de TG exibem maturação defeituosa e/ou glicosilação incorreta, mantêm-se ligadas àquelas proteínas acompanhantes e acumulam-se no RE. A glicosilação se completa no aparelho de Golgi; a síntese da TG evolui até a formação das vesículas exocitóticas, que se unem à membrana celular apical. Durante a fusão, ocorrem halogenação e conjugação da iodotirosinas. Portanto, a TG totalmente glicosilada, iodada e contendo HT, só é encontrada no lúmen folicular.

O aspecto singular da TG favorecedor da conjugação das iodotirosinas é sua estrutura primária. Apesar do conteúdo de 134 resíduos de tirosina ser pequeno, em comparação a outras proteínas, apenas a TG exibe a capacidade de realizar a conjugação. Não é casual; a T4 e T3 são formadas em domínios limitados, que exibem sequências específicas de aminoácidos, localizados próximo aos términos de cada subunidade da molécula.

O conteúdo de iodoaminoácidos da TG depende da disponibilidade de iodeto. Em situação normal de suficiência de iodo, a molécula contém cinco resíduos de MIT, cinco resíduos de DIT, 2,5 resíduos de T4 e 0,7 resíduo de T3. Os resíduos de tirosina, que são os aceptores de iodeto da TG, abrangem cerca de 3% do peso da proteína e perto de dois terços deles estão espacialmente orientados e suscetíveis à halogenação.

Incorporação do iodeto e conjugação das iodotirosinas

Na tireoide, o iodeto é rapidamente oxidado e ligado covalentemente a alguns dos resíduos de tirosina da TG. Estas duas reações ocorrem nas vesículas exocitóticas fundidas à membrana celular apical na interface célula-lúmen folicular. Tanto a conjugação como a oxidação do iodeto são catalisadas pela TPO, enzima localizada nas paredes das vesículas e aquela última reação, ainda, requer água oxigenada (H_2O_2). Este processo resulta na mono ou di-iodação de cerca de 15 dos 134 resíduos tirosina da TG.[8]

Os eventos são muito rápidos; a meia-vida da incorporação do iodeto à TG é de, aproximadamente, 2 min. A TPO atua na molécula de TG para formar T3 e T4; DIT e MIT unem-se para gerar a T3 e DIT e DIT juntam-se para gerar a T4. As proporções relativas de T3 e T4 formadas dependem da quantidade de iodeto disponível, assim como da extensão da halogenação da TG. Na suficiência de iodo, cerca de 30% das iodoproteínas são iodotironinas com razão T4/T3 de 10/1 a 20/1. Dieta com baixo teor de iodo eleva a razão MIT/DIT, a síntese de T3 e a razão T3/T4. Dieta rica em iodo diminui a razão MIT/DIT e favorece a síntese da T4. A eficiência da conjugação é, também, dependente do TSH.

Outros compostos iodados estão, ocasionalmente, presentes na glândula. A tireoalbumina é uma proteína de origem sérica iodada na tireoide. Grandes quantidades de iodoalbumina podem ser encontradas em certas doenças tireóideas, como a tireoidite de Hashimoto, defeitos metabólicos congênitos, tireotoxicose e carcinoma tireóideo. Todas exibem em comum uma estrutura glandular anormal, que pode alterar a integridade membranosa e, assim, competir com a TG (que se encontra alterada em algumas destas condições) pela iodação. A tireoide ioda também lipídios; existe particular interesse no 2-iodo-hexadecanal, que inibe a ação da NADPH oxidase, responsável pela produção de H_2O_2. Este aspecto sugere que a iodação de lipídios altera a produção de H_2O_2 e reduz a iodação da TG; admite-se que este mecanismo está envolvido no efeito Wolff-Chaikoff.

Endocitose do coloide e secreção dos hormônios tireóideos

Para exercerem seus efeitos, os HT devem ser liberados da TG e segregados na circulação. O processo de secreção hormonal requer a recaptação da TG para o interior da célula folicular (endocitose), sob controle do TSH, e sua hidrólise enzimática. Antes da liberação dos HT, gotículas de coloide são incorporadas por extensões pinocitóticas das microvilosidades da membrana apical, formando vesículas endocitóticas. Estas se fundem com lisossomos para constituir os fagolisossomos. À medida que estas partículas migram em direção à base da célula, a TG é seletivamente fracionada por várias endo (catepsinas B, L e D) e exopeptidases (dipeptidases I e II), originando intermediários proteicos hormonais e, finalmente, os HT, MIT e DIT A T3 e a T4 difundem-se para o meio extracelular e entram na circulação. Durante este processo, parte da T4 é desalogenada por uma T4-59-desalogenase para formar a T3.

Desalogenação das iodotirosinas e reciclagem intratireóidea de iodeto

O iodeto das iodotirosinas liberadas pela hidrólise da TG é rapidamente removido por desalogenase específica. A maior parte do iodeto deixado livre pelo processo é reutilizado pela tireoide, mas um pouco é transferido para a circulação. Esta desalogenação fornece mais iodeto que o transporte ativo para nova hormonogênese. Portanto, é de importância crucial na manutenção da síntese dos HT.

Metabolismo da tireoglobulina

Pequena quantidade de TG (cerca de 100 mg) escapa da degradação intratireóidea e atinge a circulação, juntamente com os HT. A concentração sérica da TG em adultos oscila de 2 a 25 ng/mℓ. Em crianças normais, a TG circulante varia desde valores indetectáveis até 80 mg/mℓ. A secreção tireóidea da TG, em parte, está submetida ao controle do TSH; seu nível eleva-se após a administração do TSH e cai durante a administração do hormônio

tireóideo. As concentrações sanguíneas podem estar aumentadas em pacientes portadores de hiperplasia tireóidea, em adenomas tireóideos e em câncer diferenciado de tireoide. A medida elevada da TG pode ser encontrada nos bócios hiperplástico congênito, bócio endêmico e bócio multinodular benigno, mas sua principal aplicação está no seguimento do câncer diferenciado da tireoide. A maior parte dos carcinomas papilíferos e foliculares é capaz de fabricar e secretar TG. Em portadores de carcinoma diferenciado da tireoide, submetidos à cirurgia e radioiodoterapia ablativa complementar, não deveria restar tecido tireóideo normal e, como resultado, não existiria produção de TG. Se for detectada no sangue, aspecto improvável após aquele tratamento, refletirá a persistência de tecido tireóideo normal ou de câncer tireóideo. A determinação da TG torna-se mais apreciável quando o indivíduo é estimulado pelo TSH. Até recentemente, isto só seria possível pela retirada do hormônio tireóideo, com consequente hipotireoidismo sintomático. Atualmente, o TSH recombinante humano pode ser administrado para aumentar a sensibilidade da avaliação da TG sérica e do cintilograma tireóideo. Os valores séricos elevados de TG encontrados em adultos e recém-nascidos, em áreas carentes de iodo, não decorrem de níveis elevados de TSH, mas se correlacionam com a relação T3/T4, sugerindo que a disponibilidade de iodo, ao afetar o grau de iodação da TG, pode ser mais importante para sua secreção que a hiperestimulação do TSH. A meia-vida sérica da TG varia, segundo a literatura, de 30 h até 13,8 dias, indicando que o assunto ainda não está, inteiramente, esclarecido. Sua depuração, presumivelmente, ocorre no fígado.

Logo que T3 e T4 são liberadas na circulação, ligam-se a três importantes proteínas séricas transportadoras: globulina ligadora de tiroxina (TBG, *thyroxin-binding globulin),* transtiretina (TTR; anteriormente denominada pré-albumina ligadora de tiroxina ou TBPA, *thyroxin-binding prealbumin*) e albumina. A TBG apresenta a maior afinidade pela T4 e T3 e a menor capacidade, enquanto a albumina exibe a menor afinidade e a maior capacidade.[9] É aceito que a T4 e T3 são inativas, enquanto unidas às proteínas circulantes; somente as frações livres (não ligadas) são capazes de fixar-se a receptores específicos de HT nos tecidos periféricos e possuem atividade biológica. Normalmente, cerca de 0,03% da T4 e 0,5% da T3 encontram-se nas formas livres.

Variações na estrutura ou produção das proteínas transportadoras podem ser herdadas ou adquiridas. Embora essas circunstâncias afetem as quantidades totais de HT, em geral, não comprometem as concentrações séricas hormonais livres e nem a função tireóidea. Entretanto, as alterações na capacidade de ligação das proteínas transportadoras afetam a medida da concentração hormonal total e podem complicar o diagnóstico do hipotireoidismo. Por exemplo, níveis elevados de HT totais se associam ao excesso de TBG na hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar e hipertiroxemia por alterações da TTR, enquanto níveis diminuídos de HT são encontrados em pacientes com deficiência de TBG. Como os indivíduos com níveis séricos anormais de proteínas transportadoras não exibem sintomas de disfunção tireóidea e nem alterações morfológicas glandulares, são erroneamente considerados como portadores de doença tireóidea e tratados de modo impróprio.[9] Portanto, em pacientes com resultados atípicos em testes de função tireóidea, é importante considerar a possibilidade de anormalidades nas proteínas transportadoras e selecionar métodos mais diretos de análise de HT livres. A Tabela 292.1 relaciona fatores e condições que alteram as proteínas transportadoras e podem dificultar o diagnóstico de hipotireoidismo.

Ações do hormônio tireóideo

A maioria das ações do HT é mediada pela interação da T3 com receptores proteicos nucleares específicos. Os receptores de HT (RT) pertencem a uma família de fatores de transcrição nucleares responsivos ao HT similares, em estrutura e mecanismo de ação, aos receptores de hormônios esteroides. Após a união do HT ao seu RT, os complexos HT-RT ligam-se a regiões reguladoras (elementos de resposta ao HT ou ERT) em genes-alvo exclusivos e iniciam vários eventos que levam ao aumento da transcrição do DNA, tradução do mRNA e síntese proteica. Existem duas classes principais de RT, designados alfa e beta, codificados por genes distintos localizados nos cromossomos 17 e 3, respectivamente. Diferem nos padrões de expressão, distribuição tecidual e afinidade por T3.[10] Cada gene original produz, por processamento alternativo, dois mRNA: RT alfa-1 e RT alfa-2 (este último não tem a capacidade de ligar-se a T3) e RT beta-1 e RT beta-2. Enquanto a hipófise, fígado e rim expressam grandes concentrações de RT, o baço e as gônadas exibem baixos níveis, justificando as ações variáveis do HT. Há divergência se o HT exerce ações não genômicas (não dependentes de RT), mas existem evidências favoráveis a esta hipótese.[11]

Ocasionalmente, mutações genéticas podem alterar a capacidade do RT em ligar T3, bloqueando de forma

variável a ação do HT em nível celular. Estas mutações exibem caráter habitual familiar e produzem a síndrome clínica de resistência à ação do HT.[12]

Controle da síntese hormonal tireóidea

A glândula tireoide é controlada pela atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A hipófise anterior produz o TSH, glicoproteína que interage com receptores específicos nas células tireóideas e estimula a síntese e secreção dos HT. A síntese e liberação hipofisária do TSH é influenciada pelos HT e pelo peptídio hipotalâmico liberador de TSH (TRH). A atividade da tireoide é regulada por processo neuroendócrino de retroalimentação (*feedback*) negativa, pelo qual o HT interage com receptores específicos nos tireotrofócitos para inibir a secreção de TSH e no hipotálamo para inibir a secreção do TRH. O HT provoca diminuição (dose relativa) da resposta do TSH ao TRH. As evidências indicam também, que a função tireóidea é controlada por *feedback* negativo, em que o HT inibe a resposta da glândula ao TSH.

Tabela 292.1 Aspectos que interferem nas proteínas transportadoras de hormônio tireóideo e seus efeitos no diagnóstico de hipotireoidismo.

Redução de T4 total e T3 total		Elevação de T4 total e T3 total	
Diminuição da TBG	Andrógenos; glicocorticoides; hormônio de crescimento; síndrome nefrótica; síndromes congênitas	**Elevação da TBG**	Síndromes congênitas; estrógenos; gravidez; hepatite; hepatoma; clofibrato; fenotiazina; infecção pelo HIV; opiáceos
Inibição competitiva da ligação do HT à TBG	Salicilatos; furosemida; heparina; hidantoína; doenças não tireóideas	**Aumento na ligação da transtiretina**	Síndromes hereditárias; tumores pancreáticos e hepáticos

HT = hormônios tireóideos; T3 = tri-iodotironina; T4 = tetraiodotironina; TBG = globulina ligadora de tiroxina.

As interações do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide mantêm estável a quantidade de HT no meio circulante. Portanto, níveis anormais de TSH sempre indicam a presença de doença tireóidea subjacente.

Além do TSH, outros fatores importantes exercem controle na síntese hormonal, destacando-se a disponibilidade de iodo e a organização estrutural do tireócito. Quantidades inadequadas de iodo conduzem a produção insuficiente de HT, estímulo do TSH e bócio compensatório. O excesso de iodo inibe, agudamente, a síntese hormonal (efeito Wolff-Chaikoff) pela provável inibição da geração de H_2O_2 e bloqueio da iodação da TG. Como já mencionado, um mecanismo proposto como mediador deste efeito é que o iodo em excesso atua sobre lipídios tireóideos, como o 2-iodo-hexadecanal, para favorecer aquela inibição.

O TSH atua, virtualmente, em cada passo da síntese e liberação de HT. Todos os efeitos parecem ser mediados pelo fator nuclear específico CREB (*cAMP response element-binding protein*). Em resumo, o TSH estimula a produção do *NIS,* TPO, TG e H_2O_2; promove a glicosilação; aumenta a produção de T3 em relação a T4; altera a prioridade de iodação e hormonogênese entre as tirosilas; aumenta a atividade da desiodase 59 iodotironina; aumenta a atividade das catepsinas B e L (não da catepsina D) nos lisossomos e promove a rápida interiorização celular do coloide. Estes eventos têm como efeito final o aumento da disponibilidade celular de iodo, para gerar e liberar maior quantidade do HT mais eficaz (T3).

Vários estudos têm focalizado os componentes da célula tireóidea. Revelam um sistema complexo de controle e comunicação entre os elementos, como por exemplo, a interação dos fatores de transcrição entre si, com a TG e com o cobre.

Disfunções da tireoide

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo refere-se à situação metabólica resultante da diminuição da produção e da redução dos níveis circulantes dos HT e reversível com a reposição hormonal deficiente. Exibe espectro clínico variável; depende da idade do paciente, sexo, condição física e do grau da deficiência.

Epidemiologia

É um distúrbio relativamente comum, com prevalência aproximada de 2% na população adulta feminina e 0,2% na masculina.[13] Adultos idosos, particularmente, acima de 60 anos de idade, apresentam incidência mais elevada de doença subclínica que os jovens; a prevalência é cerca de 6% em mulheres e 2% em homens. Geralmente, resulta de doença tireóidea primária, mas em casos raros surge de doença hipotálamo-hipofisária (hipotireoidismo central) ou resistência tissular generalizada ao HT. Alguns fatores de risco favorecem o desenvolvimento de hipotireoidismo, a saber: idade superior a 60 anos, sexo feminino, bócio, doença nodular tireóidea, ocorrência pregressa de tireoidite, história familiar de doença tireóidea, doença autoimune não tireóidea, irradiação cervical externa ou tratamento prévio com ^{131}I.

Etiologia

O hipotireoidismo é classificado como primário (Tabela 292.2) quando decorre de produção reduzida de HT pela tireoide. É a forma mais predominante em adultos nas populações iodo-deficientes e iodo-suficientes. A causa mais comum do distúrbio é a destruição da tireoide por doença autoimune ou por terapias ablativas (tratamento com ^{131}I ou irradiação externa para tratamento de câncer da cabeça ou cervical). Pode ser ainda provocado por fatores que afetam negativamente a síntese hormonal, como deficiência ou excesso de iodo, defeitos congênitos da hormonogênese. Agentes farmacológicos, como lítio e amiodarona, podem inibir a síntese hormonal. Causas mais raras de hipotireoidismo incluem hemocromatose, sarcoidose e amiloidose.

As síndromes secundária e terciária (ver Tabela 292.2) são, frequentemente, agrupadas sob a designação de hipotireoidismo central resultante de doença hipofisária ou hipotalâmica. Ao contrário do hipotireoidismo primário, o secundário é ocasionado por disfunção da hipófise, que resulta em secreção diminuída de TSH biologicamente ativo. Além disso, um tumor hipofisário pode vir acompanhado de diminuição da síntese de ACTH, hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*), hormônio fohculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) e hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*). Estão entre as causas de hipotireoidismo secundário: insuficiência hipofisária e adenomas hipofisários (que diminuem a capacidade dos tireotrofocitos de sintetizar TSH), cirurgia hipofisária, irradiação externa em área cervical e pescoço (para tratamento de tumores hipofisários, nasofaríngeos ou laríngeos). Raramente, deriva de amiloidose, sarcoidose e hemocromatose. A hipofisite autoimune pode, também, provocar hipotireoidismo secundário, principalmente em mulheres em situação pós-parto.

O hipotireoidismo terciário é originado por disfunção hipotalâmica e resulta de diminuição da oferta de TRH à hipófise. Embora ocorra, em geral, em conjunto com a doença hipofisária, pode surgir isoladamente.

Tireoidite autoimune

A tireoidite autoimune crônica ou de Hashimoto (TH) é a causa mais comum de hipotireoidismo primário.[15] Sua incidência, que parece estar, aparentemente, aumentando, é de cerca de 0,3 a 5 casos por 1.000 indivíduos por ano e ocorre 15 a 20 vezes mais frequentemente em mulheres que homens. É uma doença autoimune de origem parcialmente genética, associada a anormalidades específicas dos linfócitos T e B[16] que resulta na produção de autoanticorpos dirigidos contra a TPO e/ou TG. Do ponto de vista patogenético, além de atuarem como marcadores da doença, sua presença sustenta a pressuposição de que o distúrbio representa alteração na imunorregulação, procedente de defeito parcial na imunossupressão antígeno-específica, em combinação com fatores ambientais não específicos.

A maioria dos pacientes com TH exibe tireoide aumentada de volume, títulos moderadamente ou bastante elevados de autoanticorpos (anti-TPO e/ou anti-TG), captação baixa e distribuição irregular de radionuclídeo ao cintilograma. O bócio, de consistência firme, pode regredir, mas, em geral, persiste com o tempo. A TH pode ser identificada pelo exame citológico obtido por PAAF. Em geral, durante o progresso da doença, os pacientes evoluem com hipotireoidismo subclínico por período longo e variável de tempo. Exibem nível de TSH normal ou elevado; se normal, os pacientes devem ser avaliados de forma regular, talvez uma vez ao ano, para acompanhamento da evolução do TSH, cujo aumento poderá ser indicativo de hipotireoidismo estabelecido. Isto

parece ocorrer na proporção de 1 a 3% ao ano, especialmente em indivíduos com mais de 50 anos. Aos 60 anos, a probabilidade de ocorrência de nível elevado de TSH é de, aproximadamente, 10 a 15% em mulheres e 3 a 5% em homens. As manifestações de hipotireoidismo podem estar presentes em 20% dos inicialmente avaliados, ou desenvolver-se com o transcorrer do tempo. A progressão do eutireoidismo para o hipotireoidismo tem sido considerada irreversível em decorrência da destruição celular e redução do conteúdo glandular de iodo. Entretanto, cerca de 25% dos hipotireóideos podem retornar espontaneamente à função normal após vários anos. Esta sequência parece refletir o efeito inicial de títulos elevados de anticorpos bloqueadores que decaem com o tempo, permitindo a recuperação da função tireóidea.[17] Os portadores de TH são, particularmente, suscetíveis ao desenvolvimento de hipertireoidismos clínico e bioquímico após a administração de iodo (tanto na forma de contrastes radiológicos utilizados em tomografia computadorizada, como na forma exógena).

Tabela 292.2 Etiologia do hipotireoidismo.

Tipo		Distúrbio
Hipotireoidismo primário	Redução do tecido tireóideo	Tireoide autoimune; terapia com 131I; irradiação cervical externa; tireoidectomia
	Doenças infiltrativas	Neoplasia; leucemia; sarcoidose; hemocromatose; amiloidose; infecção por *Mycobacterium tuberculosis*; infecção por *Pneumocystis carinii*; cistinose
	Produção ou eficiência diminuída do HT	Medicamentos: lítio; amiodarona; iodo; contrastes iodados; drogas antitireóideas (propiltiouracila, metimazol, perclorato); interleucina-2; interleucina-alfa
Hipotireoidismo central (secundário e/ou terciário)		Doença hipotalâmica/hipofisária

HT = hormônio tireóideo.

A avaliação apropriada do paciente com TH inclui a medida de T4 livre, T3 total, TSH e anticorpos anti-TPO e anti-TG. É importante obter história e realizar exame físico acurados. Se a tireoide estiver aumentada ou se o diagnóstico for duvidoso, além do exame ultrassonográfico da tireoide, pode ser justificável realizar a PAAF. Estes procedimentos são úteis tanto para garantir um diagnóstico específico seguro, como para identificar nódulos tireóideos e acompanhar sua progressão.

O risco para desenvolvimento de linfoma tireóideo é elevado nos portadores de TH. Portanto, se um paciente sob acompanhamento prolongado apresentar dificuldade súbita de deglutição ou desenvolver bócio, a ocorrência de linfoma deve ser excluída, especialmente naqueles com mais de 40 anos de idade, mediante PAAF.

A TH pode estar associada a outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren, esclerodermia e insuficiência adrenal. Embora sua base genética não tenha sido bem identificada ou caracterizada, a TH ocorre com elevada agregação familiar e outros membros podem ser predispostos a desenvolver doença autoimune da tireoide.[17]

Existem várias semelhanças entre a TH e a doença de Graves (DG). A plêiade de anticorpos expressos na TH é análoga aos associados à DG. Os anticorpos que estimulam ou bloqueiam o TSHR estão expressos de forma isolada ou conjunta na DG e TH. Ambas podem coexistir em um mesmo indivíduo; neste caso, a expressão clínica dependerá da predominância de uma delas.

Os sintomas de DG e TH se sobrepõem com frequência. Por exemplo, a oftalmopatia presente na DG também ocorre em pacientes com TH. Além disso, a doença tireóidea autoimune pode se manifestar com hipertireoidismo em um indivíduo, e com hipotireoidismo nos filhos ou parentes de primeiro grau do paciente. Se, no transcorrer do tempo, houver aumento do título de estimulador de anticorpos dirigidos contra o TSHR (TRAb estimulador), o

indivíduo hipotireóideo pode tornar-se hipertireóideo. Por outro lado, um paciente com DG ativa apresentando, inicialmente, título elevado de anticorpos estimuladores TRAb, pode desenvolver anticorpos bloqueadores e, eventualmente, tornar-se hipotireóideo.

Tem sido descrita uma síndrome rara, potencialmente fatal, com patogênese desconhecida, denominada encefalopatia de Hashimoto. É narrada pelos neurologistas como estado mórbido presente em pacientes com evidência sorológica de doença tireóidea autoimune, caracterizado por alteração de consciência, confusão, episódios de epilepsia focal ou generalizada, mioclonia e incidentes semelhantes à deterioração cerebral pós-isquêmica; persiste após a normalização da função tireóidea e responde a terapia imunossupressora com glicocorticoide.[16] O assunto é controverso, mas acredita-se que não é provocada por disfunção tireóidea ou por títulos altos de autoanticorpos antitireóideos. Admite-se representar uma associação de encefalopatia autoimune incomum com uma doença tireóidea autoimune comum. A designação encefalopatia de Hashimoto é inadequada e tem sido recomendado evitar utilizá-la, pois não há ainda nexo fisiopatológico estabelecido entre os anticorpos antitireóideos ou a TH e a síndrome cerebral. Seu diagnóstico deve ser considerado em pacientes com tireoidite autoimune potencial ou pregressa, que apresentem manifestações neuropsiquiátricas atípicas e não respondem à terapêutica convencional.

Hipotireoidismo pós-cirúrgico e pós-irradiação

A maioria dos pacientes submetidos à tireoidectomia como terapia para o hipertireoidismo provocado pela moléstia de Graves e pelo bócio multinodular tóxico, desenvolvem hipotireoidismo durante o primeiro ano pós-tratamento. Esta ocorrência dependerá da quantidade de tecido tireóideo removido e aumenta com a coexistência de TH.

Outra causa importante de hipotireoidismo é a radioiodoterapia para o bócio esporádico não tóxico e para o hipertireoidismo da doença de Graves. Seu acontecimento está diretamente relacionado com a dose de iodo radioativo e os sintomas podem surgir imediatamente ou algum tempo após a terapêutica actínica. Várias estratégias terapêuticas alternativas foram desenvolvidas para tentar diminuí-lo, mas estas têm provocado a persistência do hipertireoidismo. A frequência do hipotireoidismo induzido por irradiação externa depende da dose recebida pela tireoide. É comum após esta modalidade de terapia para linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, especialmente quando a glândula não é protegida.

Hipotireoidismo transitório

Em aproximadamente 1 a 5% dos pacientes portadores de TH e tireoidite pós-parto, a insuficiência tireóidea, além de discreta ou assintomática, é temporária e regride espontaneamente após algumas semanas ou meses. Doses farmacológicas de citocinas podem, também, provocar hipotireoidismo transitório, que desaparece após a suspensão do tratamento.

Hipotireoidismo por amiodarona

A amiodarona é uma droga importante para o tratamento de arritmias ventriculares e supraventriculares. Trata-se de um benzofurano lipofílico que se acumula no tecido adiposo, miocárdio, fígado, córnea, pulmões e na tireoide.[17] Devido a esse efeito, o equilíbrio entre a ingestão oral e excreção urinária ocorre em cerca de 30 dias, e sua meia-vida é longa, situando-se entre 30 e 100 dias, provavelmente, influenciada pela função tireóidea. Após sua retirada, o iodo urinário normaliza-se em 6 meses, mas pode ser necessário mais de 1 ano para a tireoide liberar-se do efeito da amiodarona.

As alterações provocadas pela amiodarona podem ser explicadas por:

- Alto conteúdo de iodo (37%) (uma dose de 200 mg/dia fornece 6.000 µg de iodo)
- Semelhança entre as moléculas de amiodarona e tiroxina (amiodarona é inibidor competitivo das enzimas envolvidas na conversão periférica e hipofisária de T4 a T3 e catabolismo de T4)
- Propriedades antiadrenérgicas capazes de reduzir a ação periférica dos HT (redução da ligação de T4 com RT nucleares). Em consequência, causa hipertiroxinemia sem qualquer manifestação de disfunção tireóidea.

Particularmente no fígado, a amiodarona inibe a atividade da desiodase 59 tipo 1, provavelmente por um mecanismo de antagonismo competitivo devido à similaridade de estrutura com a T4. Essa enzima é responsável

pela remoção do átomo de iodo do anel externo da T4 para dar origem à tri-iodotironina (T3) e do anel externo da T3 reversa para produzir 3,3-di-iodotironina (T2). Além disso, o fármaco inibe ainda a entrada dos hormônios tiróideos nos tecidos periféricos.[17]

Ambos os mecanismos conduzem a um aumento das concentrações séricas de T4 e a uma diminuição das concentrações de T3 em indivíduo eutireóideos medicados com amiodarona durante períodos prolongados.

A administração de amiodarona está associada ainda a alterações dose e tempo-dependentes nas concentrações séricas de TSH. Com a utilização de doses elevadas de amiodarona, pode ocorrer um aumento das concentrações de TSH nos primeiros meses de tratamento, mas esta alteração é geralmente transitória. Isso é devido à supressão inicial da expressão hormonal tireóidea causada pela elevada quantidade de iodo liberada durante o metabolismo da amiodarona (efeito Wolff-Chaikoff). Consequentemente, há uma redução do retrocontrole negativo sobre a secreção de TSH. Essa elevação inicial da TSH pode resultar também da inibição da enzima desiodase 59 tipo 2, responsável pela conversão da T4 em T3 na hipófise e consequentemente pela manutenção dos níveis intracelulares de T3 no SNC. Posteriormente, verifica-se o escape a esse efeito com normalização do TSH, o que, em condições normais, salvaguarda o desenvolvimento de hipotireoidismo.

Além dos efeitos mencionados sobre as atividades enzimáticas relevantes à fisiologia hipófise-tireoide, a amiodarona e seus metabólitos exercem efeito citotóxico direto sobre os tireócitos; em conformidade, pode provocar tireoidite destrutiva em pacientes sem doença tireóidea (ver Tireotoxicose induzida por amiodorona mais adiante). Em locais com abundância relativa de iodo, a tireotoxicidade da amiodarona manifesta-se comumente com hipotireoidismo; na presença de deficiência de iodo, o hipertireoidismo é mais comum (Tabela 292.3).

A amiodarona pode estar envolvida em fenômenos de autoimunidade tireóidea devido à formação de autoantígenos induzida pelo fármaco com a geração subsequente de reações de autoimunidade celular.[17]

Seus efeitos clínicos na função tireóidea dependem da condição funcional tireóidea individual subjacente. Em indivíduos normais eutireóideos, as alterações agudas da terapia incluem: elevação das concentrações séricas de T4 e T4 livre entre 20 e 40% durante o primeiro mês; redução de 30% nas concentrações de T3 nas primeiras semanas; aumento nas concentrações séricas da T3 reversa (rT3) em 20% e elevação discreta da concentração de TSH, que pode exceder às vezes o limite superior do normal. Após 3 a 6 meses de tratamento, ocorre um estado de equilíbrio em que o TSH sérico se normaliza; as concentrações de T4, T4 livre e rT3 permanecem discretamente elevadas ou no limite superior do normal, e as concentrações séricas de T3 conservam-se no limite inferior da normalidade (Tabela 292.4).

O hipotireoidismo induzido por amiodarona (HIA) ocorre com frequência maior em mulheres que em homens, em pacientes com tireoides aparentemente normais e em pacientes com anormalidades tireóideas preexistentes. Nesta última situação, a presença de autoanticorpos tireóideos circulantes parece ser particularmente relevante, indicando que a TH é fator de risco estabelecido para a ocorrência de HIA.[17] O distúrbio tem apresentação variada. A maioria dos indivíduos com HIA exibe TSH alto. Como a amiodarona inibe a conversão de T4 em T3, o nível de T4 pode estar mais elevado que o comumente observado. Estudos prospectivos revelaram que, dependendo dos critérios diagnósticos, de inclusão ou exclusão de disfunções tireóideas presentes antes da utilização do medicamento e do consumo de iodo da comunidade avaliada, a prevalência do HIA oscila entre 3,7 e 22% da população tratada com amiodarona. Em geral, o hipotireoidismo ocorre precocemente; em média, durante os primeiros 10 meses após a introdução da droga e mais raramente, após 18 meses.

Tabela 292.3 Mecanismos da ação da amiodarona na tireoide.

Mecanismo de ação	Efeito
Inibição da desiodase 5′ tipo 1	Elevação da T4
Diminuição da T3	Aumento da rT3
Inibição da desiodase 5′ tipo 2	Elevação do TSH
Inibição do aporte celular de HT	Diminuição da produção periférica de T3
Citotoxicidade tireóidea	Liberação de HT pré-formados
Interação com receptores de HT	Diminuição da transcrição dos genes responsivos

	aos HT
Indução do estado de hipotireoidismo tissular	–

HT = hormônios tireóideos; rT3 = T3 reversa; T4 = tetraiodotironina; T3 = tri-iodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Tabela 292.4 Alterações funcionais laboratoriais em indivíduos eutireóideos tratados com amiodarona.

Hormônio	Terapia a curto prazo	Terapia a longo prazo
T4	Aumento	Aumento discreto*/limite superior do normal
T3	Diminuição	Diminuição discreta/limite inferior do normal
T3 reversa	Aumento	Aumento
TSH	Aumento*	Normal**
T3 sulfato	Aumento	

*Com doses elevadas de amiodarona (> 400 mg/dia). **Períodos com concentrações séricas de hormônio estimulante da tireoide discretamente diminuídas ou elevadas. T3 = tri-iodotironina; T4 = tetraiodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Nos pacientes sem doença tireóidea, a remissão do hipotireoidismo tende a ser espontânea após a retirada da amiodarona. Entretanto, este processo pode ser acelerado pelo uso do perclorato de potássio – 1 g/dia VO – por período curto – 10 a 30 dias. A terapia do HIA encontra-se resumida na Tabela 292.5.

Função tireóidea em doenças psiquiátricas

Tem sido registrado que o hipotireoidismo pode associar-se a vários distúrbios psiquiátricos, em particular, psicose aguda e depressão. A prevalência de hipotireoidismo subclínico em doenças depressivas varia de 8 a 17%; os anticorpos antitireóideos estão elevados em 9 a 20% dos pacientes deprimidos. Como esta incidência é maior que a na população em geral, a associação entre disfunção tireóidea e depressão não parece ser fortuita. Embora vários estudos tenham demonstrado que pacientes deprimidos podem exibir hipotireoidismo, permanece incerto se esta anormalidade é clinicamente significante ou se influencia a eficácia do tratamento antidepressivo.

Diversos relatos sugerem que a triagem da função tireóidea tem validade em pacientes psiquiátricos, ao passo que outros não confirmam. Estudo recente prospectivo, abordando pacientes deprimidos em nível ambulatorial, concluiu que as anormalidades tireóideas são incomuns e a presença de alterações sutis não influencia o tratamento. Esta observação desafia a crença comum da necessidade de obter testes laboratoriais de função tireóidea em pacientes deprimidos em avaliação inicial, mesmo sem apresentar sinais e sintomas de disfunção glandular. É oportuno mencionar que durante o hipotireoidismo, os efeitos dos medicamentos antidepressivos podem ser bastante potencializados em decorrência do hipometabolismo generalizado.

Desde 1949, o carbonato de lítio tem sido amplamente utilizado no tratamento de pacientes bipolares. O lítio concentra-se na tireoide três vezes mais que no sangue, reduz a proteólise da TG e a formação das vesículas de coloide, diminui a produção hormonal tireóidea (= 40%) e provoca o acúmulo glandular de iodo (efeito Wolff-Chaikoff). As alterações glandulares provocadas pelo seu uso englobam a geração de bócio, hipotireoidismo, hipertireoidismo e, provavelmente, câncer tireóideo.

O primeiro efeito adverso descrito em indivíduos sob tratamento com lítio é a bociogênese, cuja prevalência tem sido estimada entre 7 e 50%. Esta discrepância pode ser explicada pelas diferenças na origem geográfica dos afetados, consumo de iodo e tabaco e meios utilizados para detecção do aumento glandular (exame clínico ou por ultrassom). O acúmulo de iodo na tireoide, presença de autoimunidade tireóidea, sexo feminino e elevação do nível de TSH contribuem para a formação do bócio. A incidência de hipotireoidismo clássico é de cerca de 2% ao ano e sua prevalência avaliada entre 8 e 19%, dez vezes mais frequente que na população geral. A maioria dos casos ocorre na forma de hipotireoidismo subclínico e alterações autoimunes da tireoide favorecem o hipotireoidismo

lítio-induzido e a prevalência dos anticorpos antitireóideos relaciona-se com a duração do tratamento. O aparecimento paradoxal de hipertireoidismo é menos comum. Expressa-se de maneira variável; pode acontecer desde a forma subclínica até grave, acompanhado de bócio nodular ou difuso e exoftalmo endócrino. O primeiro caso de câncer de tireoide atribuído ao uso crônico de lítio foi registrado na literatura norte-americana em 1980. Posteriormente, outros três casos foram publicados, sugerindo a etiologia litiogênica.[18] Um destes últimos pacientes tinha antecedente de irradiação da região da cabeça e pescoço para tratamento de acne e apresentava hiperparatireoidismo concomitante ao carcinoma tireóideo. Nos quatro pacientes portadores de bócio o câncer demonstrado foi do tipo papilífero.

Tabela 292.5 Manuseio do hipotireoidismo induzido pela amiodarona.

Situação	Tratamento
Anormalidades tireóideas subjacentes*	Reposição com L-T4
Ausência de anormalidades tireóideas	–
Amiodarona necessária	Reposição com L-T4
Amiodarona pode ser descontinuada	Seguimento; uso de KClO4 por período curto

*Principalmente tireoide autoimune. $KClO_4$ = perclorato de potássio; L-T4 = tiroxina.

Síndrome da doença não tireóidea

A síndrome da doença não tireóidea (SDNT), também conhecida como síndrome da T3 baixa, ocorre em indivíduos hospitalizados com alterações sistêmicas, agudas ou crônicas, de gravidade variável, como: infarto do miocárdio, pós-cirurgia, doenças neoplásicas, doenças febris, diabetes melito, septicemia, queimaduras extensas, insuficiência renal crônica, entre outras. Os pacientes exibem resultados laboratoriais funcionais anormais da tireoide na ausência de doença tireóidea primária.[19] Por alteração da conversão do T4 em T3, geralmente, apresentam níveis baixos ou indetectáveis de T3 não acompanhados por níveis elevados de TSH. Como estes níveis são, em geral, normais, os indivíduos são considerados eutireóideos. Quando a doença é muito grave, os níveis de T4, T3 e TSH podem estar diminuídos.

Acredita-se que a diminuição na conversão de T4 em T3 seja um mecanismo adaptativo limitativo da atividade metabólica durante a doença, pois valores normais persistentes de T3 teriam efeito catabólico prejudicial ao paciente.[19] Além disso, existe evidência de que a diminuição da síntese de TRH desempenha papel importante na patogênese da síndrome. Os níveis de T4 total variam bastante; apesar de habitualmente encontrados na faixa normal, podem estar bem reduzidos (< 1 a 2 mg/dℓ) ou até elevados. O T4 livre oscila entre normal e diminuído. O tratamento dos pacientes portadores de SDNT com hormônio tireóideo não parece favorecer sua recuperação mais rápida.

Sensibilidade reduzida ao hormônio tireóideo

Nesse tópico, o termo “sensibilidade reduzida ao hormônio tireóideo” será usado para descrever qualquer processo prejudicial à eficiência do hormônio tireóideo (HT), enquanto o termo “resistência ao HT” (RHT) se limitará à síndrome provocada pela diminuição da ação intracelular do T3, forma ativa do HT. A RHT pode ser produzida por diferentes mecanismos, incluindo mutações do gene codificador para o receptor b (*RT*β), conforme indicado adiante.

Resistência ao hormônio tireóideo

Como já mencionado, são necessárias, pelo menos, seis etapas para que os hormônios tireóideos (HT) secretados exerçam seus efeitos nos tecidos-alvo. Até o presente, se identificaram mutações interferentes com 3 destes passos. O primeiro defeito reconhecido, causador de resistência aos HT, envolve o gene codificador para o receptor b (*RT*β) e recebeu o acrônimo RHT ou resistência ao HT. Ocorre em ,1 entre 40.000 recém-nascidos e foram discriminados mais de 100 indivíduos afetados, originários de cerca de 340 famílias; persiste desconhecido

em 15% dos sujeitos com RHT.

A expressão dos efeitos do HT requer a presença intracelular de quantidade adequada do hormônio ativo T3. Sua ação rápida não genômica ocorre na membrana plasmática e citoplasma e envolve canais iônicos, fosforilação oxidativa e segundos mensageiros. Contudo, o efeito principal e melhor estudado requer a translocação do hormônio ao núcleo, onde interage com RTs para regular (ativar ou reprimir) a transcrição dos genes-alvo. Estes contêm sequências específicas próximas ou nas regiões promotoras (elementos de resposta ao HT ou ERTs). Na ausência do HT, os RTs interagem e se associam a outras moléculas, especialmente o corregulador retinoide X (RXR), e correpressores. Todavia, outras proteínas nucleares, como receptores do ácido retinoico (RAR) e vitamina D (VDR), interatuam com os RTs exercendo funções reguladoras. RXRs podem promover a transativação formando tanto homodímeros (RXR-RXR) como heterodímeros com RARs, VDRs (RXR-RAR, RXR-VDR, RXR-RT). Estes complexos exibem um efeito silenciador em genes positivamente regulados pelo HT. Ligando-se ao RT, o T3 induz alteração conformacional na molécula, desencadeando vários processos. Resumidamente, estes incluem: liberação do correpressor, recrutamento de coativadores e diversas outras proteínas – algumas com atividade acetiladora de histonas, e estimulação da transcrição dos genes-alvo. Em genes positivamente controlados, isto resulta no afrouxamento da estrutura do nucleossomo (unidade estrutural básica repetitiva da cromatina composta por 200 pares de bases de DNA enroladas em um octâmero de histona) tornando o DNA mais acessível aos fatores de transcrição e fatores gerais iniciadores da transcrição, que medeiam a ligação da RNA polimerase II.[10,11]

Etiologia e variantes

A maioria dos indivíduos com RHT são portadores de mutações no gene *RT*β, o que explica a refratariedade dos tecidos-alvo ao HT e a as alterações da função tireóidea. No passado, a RHT era subdividida em resistência generalizada ao HT, resistência hipofisária ao HT e resistência tissular periférica ao HT. Esta classificação, baseada em sintomas e sinais, carece de base lógica, pois as duas primeiras são encontradas em indivíduos com a mesma mutação, e a última representa o desenvolvimento de tolerância à ingestão de excesso de HT.[12]

Embora a interação anormal entre um particular RT mutante e um cofator proteico poderia explicar algumas das discrepâncias entre o grau de comprometimento da ligação do T3 e a magnitude do defeito funcional, a base molecular da heterogeneidade do fenótipo RHT em indivíduos com a mesma mutação permanece desconhecida. Esta variação fenotípica pode ter caráter tanto inter como intrafamiliar. Observações em famílias com a mesma mutação *RT*β sugerem que a variabilidade genética de outros fatores poderia modular o fenótipo da RHT.

Em 2012, pesquisadores do Reino Unido relataram o caso de um indivíduo portador de mutação dominante negativa no gene *RT*α. O afetado apresentava características clínicas típicas de hipotireoidismo, mas com valores limítrofes de T4 e os níveis elevados de T3. O eixo hipotálamo-hipofisário respondeu ao HT exógeno, mas os tecidos muscular esquelético, gastrintestinal e miocárdico eram resistentes. Esta sensibilidade diferencial para ação do HT é consistente com a expressão diferencial tecidual do subtipo *RT*α.

O evento "RHT não RT", refere-se a indivíduos com o fenótipo RHT nos quais foram excluídas mutações tanto no gene *RT*β quanto no *RT*α; ocorre em 15% das famílias com o distúrbio. A herança é autossômica dominante com predominância no sexo feminino de 2,5:1. Não é distinguível clínica e bioquimicamente da RHT clássica, e parece que mutações em um dos cofatores, que interagem com os receptores, pode ser responsável pela resistência nestas famílias.

Incidência e herança da resistência ao hormônio tireóideo

A incidência precisa da RHT é desconhecida, pois a condição não pode ser detectada pela triagem rotineira do hipotireoidismo. Uma busca neonatal, envolvendo população de cerca de 80.000 indivíduos, para revelar níveis séricos elevados de T4, encontrou 1 ocorrência entre 40.000 recém-nascidos. Foram descritos até o presente mais de 1.000 casos em cerca de 370 famílias, em que não foram detectadas mutações no gene *RT*β em ,7%.

Na maioria delas, a síndrome é transmitida por herança autossômica dominante; em uma família com deleção completa do *RT*β, a herança foi recessiva. A RHT acomete ambos os sexos com frequência igual e apresenta ampla distribuição geográfica e racial.

Genes RT e mutações

Nos seres humanos, dois RTs altamente homólogos, denominados *RT*α e *RT*β, são codificados por genes localizados nos cromossomos 17 e 3, respectivamente. Ambos os genes produzem 2 isoformas: α1 e α2, por *splicing* alternativo do RNA mensageiro (mRNA), e β1 e β2, por iniciação da transcrição em locais diferentes na região promotora (*alternative transcription start sites*). O RTα2 liga-se aos ERTs, mas não interage com o HT e consequentemente não atua como receptor propriamente dito.

Aspectos clínicos e evolução da doença

Uma característica da síndrome de RHT é a pobreza de manifestações clínicas específicas. Os sintomas e sinais predominantes são: bócio, comportamento hiperativo, distúrbios de aprendizado, atraso no desenvolvimento físico e taquicardia sinusal. O encontro de níveis elevados de HT em associação com TSH circulante não suprimido, em geral, conduz ao diagnóstico.

A maioria dos indivíduos mantém um estado metabólico normal à custa dos níveis elevados de HT. Esta compensação para a hipossensibilidade hormonal varia entre os afetados e entre os diferentes tecidos. Em consequência, as evidências clínicas e laboratoriais da deficiência e excesso frequentemente coexistem. Por exemplo, crescimento atrasado, maturação óssea retardada e distúrbios de aprendizado sugestivos de hipotireoidismo, podem estar presentes junto com hiperatividade e taquicardia, compatíveis com tireotoxicose. Os aspectos clínicos habituais e respectivas frequências estão assinalados na Tabela 292.6.

A alteração predominante é o bócio, encontrado em 66 a 95% dos casos. O aumento glandular é, em geral, difuso. A nodularidade e assimetria ocorrem em bócios recidivantes após cirurgia. A taquicardia sinusal é também bastante comum e, juntamente com o bócio, frequentemente leva ao diagnóstico errôneo de tireotoxicose autoimune.

Cerca de 50% dos portadores de RHT possuem algum grau de dificuldade de aprendizado com ou sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (DAH). Por outro lado, a ocorrência de RHT em crianças com DAH é extremamente rara. Vinte e cinco por cento apresentam quociente intelectual (QI) menor que 85, mas o retardo mental acentuado (QI < 60) foi encontrado em apenas 3% dos casos. Surdo-mudez e incapacidade para diferençar cores ocorreu em 3 membros afetados de uma única família com deleção no *RT*β.

O curso da doença é tão variável quanto sua apresentação. A maioria dos indivíduos apresenta desenvolvimento e crescimento normais à custa dos níveis elevados de HT e pequeno bócio. Outros mostram graus inconstantes de retardo de crescimento e mental. Os sintomas de hiperatividade tendem a melhorar com a idade. Como o bócio em geral reaparece após a cirurgia, alguns indivíduos afetados têm sido submetidos de forma repetitiva a tireoidectomias parciais ou tratamentos com radioiodo.

Tabela 292.6 Aspectos clínicos da RHT | Frequência de sintomas e sinais.

Aspectos clínicos	Frequência (%)
Glândula tireoide	
Bócio	66 a 95
Coração	
Taquicardia	33 a 75
Sistema nervoso	
Distúrbios emocionais	60
Comportamento hipercinético	33 a 68
Dificuldade de aprendizado	30
Retardo mental (QI < 70)	4 a 16
Perda da audição (neurossensorial)	10 a 22
Desenvolvimento e crescimento	
Baixa estatura (< 5%)	18 a 25

Idade óssea atrasada > 2 DP	29 a 47
IMC baixo (em crianças)	33
Infecções recorrentes de ouvido e garganta	55

QI = quociente intelectual; DP = desvio padrão; IMC = índice de massa corporal.

A RHT contribuiu para o falecimento de somente uma criança, que era homozigótica para uma mutação dominante do *RT*β e apresentava frequência cardíaca de repouso de 190 bpm. A morte ocorreu como resultado de um choque cardiogênico decorrente de pneumonia estafilocócica.

Achados laboratoriais

No indivíduo não tratado, os achados de valor sérico elevado de T4 livre e de TSH não suprimido são requisitos necessários para o diagnóstico de RHT. Habitualmente, acompanham-se por níveis séricos elevados de T3; a concentração de rT3 encontra-se também aumentada. Os níveis circulantes de T4 e T3 podem situar-se entre pouco ou bem acima do limite superior do normal, mas são concordantes, resultando em relação normal T3:T4. Isto contrasta com o aumento desproporcional da T3 sérica, característico da tireotoxicose autoimune. A concentração sérica da tireoglobulina (TG) tende também a ser elevada, refletindo o nível de TSH induzido pela hiperatividade tireóidea. A resposta do TSH ao TRH é normal ou exagerada, dependendo do nível sérico basal do TSH. Este apresenta bioatividade relativamente elevada, o que explica o desenvolvimento do bócio por ele induzido, apesar dos níveis normais de TSH imunorreativo. A captação de radioiodo encontra-se elevada e não decresce sob influência do perclorato. Os anticorpos anti-TPO e anti-TG são em geral negativos, mas quando presentes são indicativos de doença tireóidea autoimune.

A avaliação para detecção de outras alterações endócrinas tem revelado resultados negativos. Embora de baixa sensibilidade, as medidas basais de índices que traduzem a ação de T3 nos tecidos periféricos são normais. Com o intuito de melhorar a capacidade de reação e qualidade destes parâmetros, foi sugerido um protocolo padrão de curta duração para avaliação dos indivíduos com RHT. Consiste na administração de doses progressivas de LT3 de 50, 100 e 200 mg 2 vezes/dia, cada uma por 3 dias consecutivos, comparando-se qualquer alteração nos índices aos valores basais e respostas em indivíduos normais. A estimulação atenuada da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), ferritina e supressão reduzida de TSH, colesterol e creatinofosfoquinase (CPK) são compatíveis com RHT.

O diagnóstico definitivo baseia-se na amplificação, sequenciamento do gene *RT*β e no reconhecimento das mutações. Esta informação é útil no aconselhamento familiar e diagnóstico precoce da RHT, que pode ser realizado mesmo *in utero*. De fato, mutações podem criar ou alterar sítios específicos na sequência nucleotídica do gene, reconhecidos de forma exclusiva por enzimas de restrição. Portanto, a análise por digestão com estas últimas permite o reconhecimento rápido de determinada mutação, pela produção de fragmentos de DNA de tamanhos diferentes em comparação ao indivíduo normal.

Base molecular do distúrbio e suas manifestações variáveis

A grande maioria dos casos de RHT é familiar (75%), enquanto a incidência dos esporádicos é 15%.[12] Consoante com a herança autossômica dominante, os indivíduos afetados são heterozigotos para mutações no gene *RT*β. Por exemplo, aqueles que expressam apenas um alelo *RT*β normal ou *wild type* (*RT*βwt), mesmo com a deleção do outro, são normais, enquanto os que expressam um alelo *RT*β mutante (*RT*βm) apresentam RHT. Isto explica por que a herança da RHT é dominante, quando o distúrbio é causado por RTbms é recessivo em indivíduos portadores de deleção do RTb. A presença do RTbm interfere na função do RTbwt, segundo fenômeno dominante negativo; as mutações afetam o domínio ligante do RT reduzindo sua capacidade em unir-se à T3, e comprometendo sua habilidade de ativar ou reprimir o gene-alvo.

Para exercer o efeito dominante negativo, os RTbms com capacidade T3 ligante comprometida requerem a integridade do domínio DBD e a aptidão em dimerizar-se com um parceiro normal homólogo ou heterólogo. Os RTbms interferem na função do RTbwt ocupando ERTs nos genes-alvo e pelo comprometimento do RTbwt na homodimerização. É por esta razão que não foram identificadas mutações nos CpGs localizados em regiões do RTb envolvidas na homodimerização. Aquele efeito negativo pode ser também exercido por intermédio da associação do

RTbm a um cofator, seja por maior afinidade ao correpressor ou por redução da associação ao coativador. Igualmente, os RTbms com total incapacidade de ligar a T3 podem produzir disfunção mínima se a associação ao correpressor estiver diminuída.

Múltiplos mecanismos são responsáveis pelo fenótipo variável da RHT. Homozigóticos desprovidos de RTb apresentam surdez e incapacidade para diferençar cores, mesmo que a magnitude das alterações funcionais tireóideas sejam comparáveis aos heterozigotos com RTbs. Isto é devido a total ausência da ação mediada pelo RTb, cuja presença é necessária para o desenvolvimento coclear e fotorreceptor. De modo oposto, nos homozigóticos portadores de RTbms, as manifestações ósseas e cerebrais de hipotireoidismo grave podem ser explicadas pelo efeito de silenciamento provocado pela dose dupla dos RTbms. Esta situação também interfere na função do RTa, que não ocorre com a deleção do RTb.

As diferenças na magnitude da resistência hormonal nos vários tecidos são consequentes aos níveis de expressão absoluta e relativa dos RTa e RTb. Por exemplo, o hipotálamo e hipófise, que são dependentes de RTb, manifestam a privação hormonal concernente, enquanto o coração, subordinado ao RTa, exibe sinais de excesso hormonal na forma de taquicardia.

Tratamento

Nenhum tratamento é capaz de corrigir totalmente o defeito. O mais importante é evitar intervir com o objetivo de normalizar os níveis de HT. A taquicardia sinusal pode ser controlada com o betabloqueador atenolol. O diagnóstico pré-natal e o aconselhamento são particularmente importantes nas famílias cujos membros afetados possuem retardo de crescimento e mental. Felizmente, na maioria dos portadores de RHT, a resistência parcial tissular ao HT é compensada de forma adequada pelo aumento endógeno do suprimento hormonal, tornando o tratamento desnecessário. Isto não acontece em indivíduos com reserva tireóidea limitada consequente a terapia ablativa prévia. Nestes, o nível sérico de TSH pode ser utilizado como guia para o ajuste medicamentoso. Ocasionalmente, a compensação é incompleta e requer a administração judiciosa de doses suprafisiológicas de LT4. Em crianças, recomenda-se prestar particular atenção ao crescimento, muturação óssea e desenvolvimento mental. Sugere-se que a LT4 seja fornecida em doses incrementais. O metabolismo basal, balanço nitrogenado e a SHBG devem ser monitorados a cada dose, e a idade óssea e crescimento a longo prazo. O desenvolvimento de um estado catabólico é indicativo de sobretratamento.

Raramente, algumas crianças exibem desenvolvimento deficiente acompanhado por hipermetabolismo e taquicardia acentuada não controlados pelo betabloqueador. Isto tem sido observado em determinados tipos de mutações *frameshift*. Nestes casos, pode ser útil a redução temporária do nível circulante de HT com somatostatina. Se este recurso for ineficaz, recomenda-se o fornecimento criterioso de drogas antitireóideas ou ácido tri-iodotiroacético.

Levantamento recente realizado com mães portadoras de RHT demonstrou ocorrer grau elevado de abortamento e maior frequência de recém-nascidos normais com baixo peso. Ainda não está definido se é recomendável intervir no início da gestação. Todavia, as mães afetadas devem ser acompanhadas durante a gravidez para evitar que a concentração sérica de T4 livre não se eleve mais que 20% acima do limite superior do normal. A intervenção *in utero* tem sido questionada.

O tratamento com doses suprafisiológicas de LT3 (levotri-iodotironina), em dias alternados, permite reduzir o tamanho do bócio sem provocar efeitos colaterais. Eleva-se a dosagem até obter a supressão do TSH e da TG.

Defeito no transporte celular do hormônio tireóideo

Transportadores membranosos de hormônio tireóideo

O equilíbrio entre as frações livre e intracelular dos HT propaga a hipótese da existência de difusão celular hormonal passiva. Entretanto, a identificação e caracterização das várias classes de moléculas com diferentes cinéticas e substratos preferenciais mudou este conceito. Estas proteínas pertencem a diversas famílias de carregadores solúveis, ânions orgânicos, aminoácidos, e transportadores monocarboxilatos (MCT). Sua importância foi demonstrada de forma convincente pelo encontro de defeito hereditário no transporte celular dos HT causado por mutações no gene SLC16A2 (*solute carrier family 16, member 2*) ou MCT8 (*monocarboxylic acid transporter 8*). Até o momento, identificaram-se 2 transportadores que parecem ser verdadeiramente específicos para o HT, a

saber, o SLCO1C1 (*solute carrier organic anion transporter family, member 1C1*) codificado por gene localizado no cromossomo 12, p12.2, que exibe preferência por T4, e o MCT8, localizado no cromossomo Xq13.2 que, ao menos em humanos, encerra predileção por T3.[12]

Etiologia e variantes

A síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) foi a primeira a ser descrita (em 1944) entre os estados mórbidos de retardo mental ligados ao sexo e regionalmente mapeados no cromossomo X (em 1990). Identificaram-se várias famílias com a SAHD, nas quais estudos de *linkage* situaram o *locus* genético no Xq13.2. Em todas, constatou-se que mutações no *MCT8* eram responsáveis pela SAHD, em que os afetados, além das alterações neuropsiquiátricas, apresentavam, também, irregularidades na função tireóidea.

Apesar da variabilidade das manifestações clínicas entre as famílias com mutações no *MCT8*, não foi encontrada correlação entre o genótipo e fenótipo. Dada a existência de outros carreadores de HT, cuja distribuição tissular é inconstante, pode-se antecipar que defeitos moleculares específicos resultarão em fenótipos distintos.

Herança genética e incidência

Como a herança é ligada ao cromossomo X, apenas os homens afetados manifestam anormalidades psicomotoras e alteração da função tireóidea. Como resultado, todas as filhas herdarão o cromossomo X com a mutação e serão, portanto, portadoras assintomáticas apresentando eventualmente alteração na função tireóidea. Nenhum filho homem herdará o cromossomo X do pai e, assim, os filhos homens não são afetados. As mães de afetados podem ser portadoras assintomáticas da mutação, nesse caso elas possuem 50% de chance de transmitir a mutação em cada gravidez: todos os homens que herdarem a mutação serão afetados; as filhas que herdarem a mutação serão portadoras assintomáticas. Outros famíliares maternos do afetado podem apresentar risco de desenvolvimento da doença (homens) ou de serem portadores assintomáticos (mulheres) e devem ser orientados quanto a estas possibilidades.

Ocorre em asiáticos, ameríndios e caucasianos com origem étnica diversa. Foram identificadas mutações *de novo* em cinco ocasiões.

A incidência do defeito no transporte celular do HT (DTCHT) de reconhecimento recente é desconhecida. A identificação de cerca de 25 famílias em menos de 3 anos indica que a síndrome é mais comum do que se suspeitava. Na população podem ser mantidas mutações genéticas espontâneas, porque as mulheres portadoras assintomáticas não são submetidas a seleção negativa.

Gene MCT8 e mutações

O *MCT8* tem 6 éxons e o primeiro íntron muito longo (mais de 600 kb). Pertence à família de genes oficialmente denominados *SLC16* (*solute carrier family 16*), cujos produtos catalisam o transporte de monocarboxilatos, como o lactato, piruvato e corpos cetônicos. Mediante sítios promotores alternativos, dá origem a 2 proteínas, respectivamente com 613 e 539 aminoácidos, contendo 12 domínios transmembranosos e domínios amino e carboxiterminais intracelulares.

Conforme assinalado, a literatura registra cerca de 25 famílias com mutações genéticas distribuídas pela região codificadora do *MCT8*. Em 10 famílias encontraram-se substituições pontuais de simples aminoácidos causando mutações *missense* (*alteração de um ou mais códons produzindo diferentes aminoácidos*), em 4 famílias detectaram-se mutações *nonsense* (a substituição gera um códon prematuro de terminação – UAA, UAG ou UGA – no RNA). Relataram-se deleções ou inserção de aminoácidos em 2 famílias, e mutação intrônica (afeta o processo de *splicing* pela criação de novo local de corte para o íntron) em uma. Em um indivíduo demonstrou-se extensão de 64 aminoácidos na região carboxiterminal da molécula MCT8. Encontraram-se deleções de 10 ou mais nucleotídios em 4 famílias. A mesma mutação ocorreu em duas ocasiões. A mesma mutação ocorreu em dois indivíduos, pertencentes a duas famílias não relacionadas.

Aspectos clínicos e evolução da doença

O *MCT8* desempenha papel essencial no SNC pela participação no suprimento de T3 aos neurônios (Figura 292.3). Embora as mutações provoquem grave hipotireoidismo cerebral, os efeitos parecem ser modestos ou ausentes em outros tecidos.

Os portadores de DTCHT do sexo masculino, geralmente, são encaminhados para investigação médica durante a infância ou início da adolescência em virtude das anormalidades no desenvolvimento neurológico. Incluem: retardo no desenvolvimento motor com prejuízo da marcha que se deteriora progressivamente, hipotonia central, quadriplegia espástica, movimentos discinéticos não epilépticos, nistagmo rotacional, fala e audição comprometidas. A alteração cognitiva é grave. Os indivíduos nunca desenvolvem a fala e, na melhor das hipóteses, adquirem a habilidade de emitir sons ininteligíveis. Exibem comportamento não agressivo. Com a evolução da idade a microcefalia se torna aparente e o crescimento linear prossegue normalmente. Não manifestam aspectos típicos de hipotireoidismo.

Apesar da ocorrência de morte precoce em algumas famílias, frequentemente por pneumonia aspirativa, alguns indivíduos atingem mais de 70 anos de idade. As mulheres carreadoras não manifestam qualquer alteração psicomotora descrita, mas algumas podem apresentar retardo intelectual e mental.

Achados laboratoriais

Embora não patognomônicos, caracteristicamente os afetados exibem valores séricos elevados de T3, moderamente baixos de T4 e T4 livre, diminuídos de rT3 e normais ou elevados de TSH (ver Figura 292.2). As mulheres heterozigotas carreadoras exibem concentrações de HT intermediárias entre as presentes nos homens afetados e familiares normais.

Todos os demais exames de bioquímica de sangue e urina apresentam-se normais, inclusive os aminoácidos orgânicos, carnitina e piruvato.

A ressonância magnética do cérebro é frequentemente normal, porém foram demonstradas alterações atróficas do cerebro, do tálamo e dos gânglios basais, atribuídas a provável desmielinização.

A administração de doses incrementais de LT3, segundo o protocolo utilizado para o estudo de indivíduos com RHT, mostrou sensibilidade hipofisária diminuída ao hormônio.

A cultura de fibroblastos de 2 homens portadores de deficiência no *MCT8* demonstrou redução significativa da captação de T4 e T3. Na média, esta oscilou entre 8 e 25% em relação aos 100% obtidos com fibroblastos normais. A atividade enzimática da DIO2 foi 6 a 8 vezes maior. Os fibroblastos das mulheres carreadoras forneceram resultados intermediários entre os homens afetados e indivíduos normais.

Base molecular do distúrbio

Parece não haver dúvida que o dano molecular do *MCT8* é a base genética do defeito no transporte celular dos HT. Em 12 mutações diversas, a análise da captação celular de T3 mostrou ausência de atividade em quatro: duas mutações *misssense* e duas mutações *nonsense*. Em 3 mutações, a captação variou de 2 a 5%. Nas 5 restantes, do tipo *missense*, oscilou entre 9 e 30% em comparação ao controle normal.

Segundo as informações clínicas, bioquímicas e *in vitro* disponíveis, não existe relação evidente entre o grau de alteração do transporte de T3 mediado pelo *MCT8* comprometido e o nível sérico do hormônio. Provavelmente, isto decorre de transtorno no metabolismo das iodotironinas refletido na produção de T3, conforme demonstrado em camundongos com bloqueio da expressão do *Mct8* (*Mct8* KO). Exceto pela morte precoce, nenhum outro achado clínico parece correlacionar-se com o grau de prejuízo funcional ou físico da proteína MCT8. Além disso, poderiam colaborar para explicar a falta de correlação fenótipo/genótipo: fatores genéticos diversos, expressão tissular variável do *MCT8* e outros transportadores celulares membranosos.

Tratamento

No momento, as opções terapêuticas para os indivíduos afetados por mutações no *MCT8* são limitadas. As medidas de suporte incluem o uso de dispositivos ortopédicos para evitar contraturas por vício de postura que poderiam levar ao tratamento cirúrgico. A dieta deve ser ajustada para evitar aspiração. A distonia pode ser melhorada com anticolinérgicos, levodopa ou carbamazepina. A babagem pode ser melhorada com glicopirolato ou escopolamina. Os episódios epilépticos devem ser tratados com anticonvulsivantes habituais. Quando refratários, a introdução de dieta cetogênica tem trazido sucesso, assim como a administração de doses suprafisiológicas de LT4. Entretanto, a experiência com estes tratamentos encontra-se limitada a poucos casos.

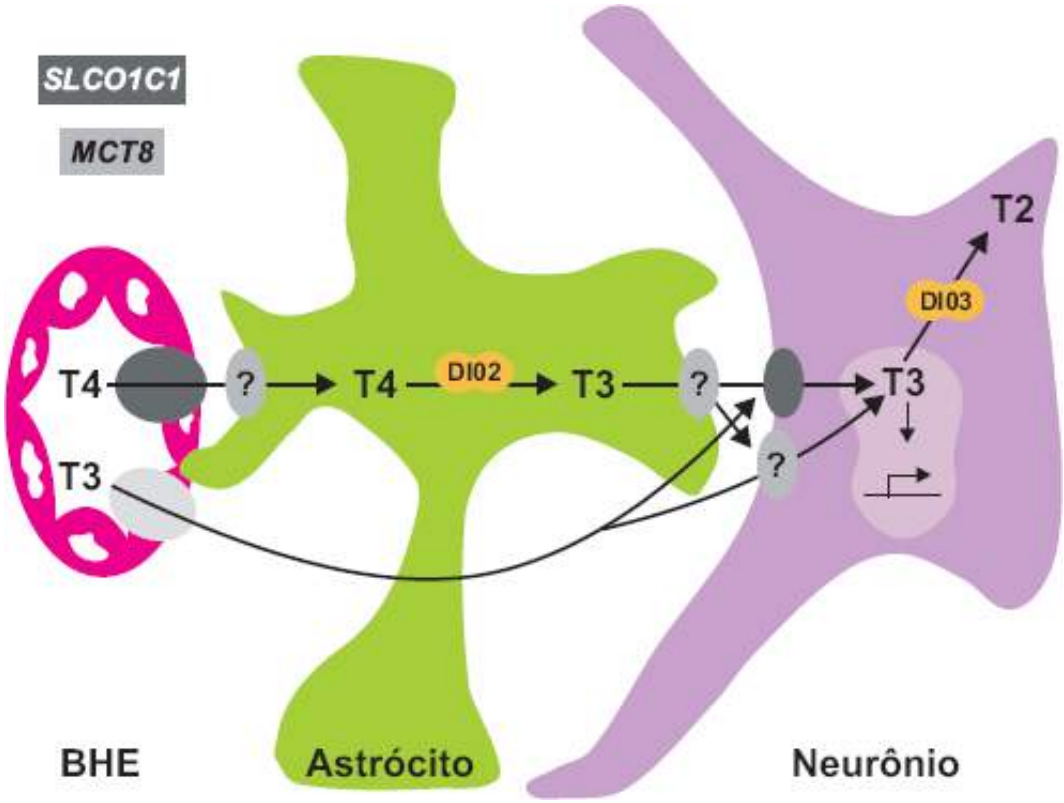

Figura 292.3 Modelo esquemático das vias de transporte de HT no cérebro. O transportador SLCO1C1 expresso por células endoteliais transporta a T4 a partir de sangue para o fluido extracelular no SNC. Entra, então, nos astrócitos, por um mecanismo ainda desconhecido, para ser convertido para a forma hormonal ativa T3 pela DIO2 localizada intracelularmente. A seguir a T3 é retomada pelos neurônios, onde regula a expressão genética e é finalmente inativada pela DIO3. Esta importação neuronal é mediada pelo transportador MCT8. BHE = barreira hematencefálica; SLCO1C1 = *solute carrier organic anion transporter family, member 1C1*; MCT8 = *monocarboxylic acid transporter 8*. (Adaptada de Refetoff e Dumitrescu.)[12]

A detecção de T4 baixa ou TSH elevado por triagem neonatal tem conduzido ao tratamento com LT4. Contudo, não tem sido observada melhora com o uso do hormônio em doses fisiológicas, provavelmente devido à captação hormonal comprometida nos tecidos MCT8-dependentes. Durante a gravidez, administração de LT4 ou análogos do HT (capazes de contornar o defeito molecular pelo uso de transportadores alternativos), encerra potencial terapêutico que está sendo testado em roedores deficientes em Mct8.

Defeito no metabolismo do hormônio tireóideo

Metabolismo intracelular do hormônio tireóideo

A demanda de HT varia conforme o tecido ou tipo celular e de forma temporal. O controle de sua entrada na célula por meio de transportadores membranosos parece ser insuficiente para o suprimento hormonal apropriado. O controle apurado adicional é obtido pela produção de HT ativo ou por sua inativação no local de ação. As DIO1 e DIO2 são 5'-desiodases de iodotironinas que catalisam a ativação do HT pela conversão de T4 a T3. A 5-desiodase DIO3 é a principal inativadora do HT pela transformação de T4 a rT3 e T3 a T2.

As desiodases são selenoproteínas (Seps) que contêm o aminoácido selenocisteína (Sec), cuja presença é necessária no centro ativo para a atividade enzimática. O mecanismo de síntese das Seps encontra-se resumido a seguir. As desiodases expressam-se de maneira diferenciada nos tecidos onde são reguladas – em nível transcricional, traducional ou metabólico – por alterações no meio intracelular. A atividade da DIO2 pode ser rapidamente alterada, pois sua meia-vida é 15 vezes menor que a da DIO1 e DIO3. A inativação daquela primeira é acelerada por T4, por meio do processo reversível de ubiquitinação – modificação pós-traducional da proteína para degradação, pela ligação covalente de um ou mais monômeros da pequena proteína ubiquitina.

Etiologia e variantes

Até recentemente, todos os defeitos conhecidos do metabolismo do HT constatados em humanos eram adquiridos. O mais frequente provoca a síndrome da T3 baixa, observada nas doenças não tireóideas. Em 2005, foi

descrito o primeiro distúrbio hereditário do metabolismo das iodotironinas, provocado pela redução da síntese das Seps, particularmente, das desiodases, decorrente de mutação no gene *SECISBP2* (*selenocysteine sequence-binding protein 2*) ou *SBP2* (*SECIS-binding protein 2*).[12]

Incidência e herança

A incidência dos defeitos hereditários do metabolismo do HT é desconhecida, pois as primeiras 2 famílias foram descritas há cerca de 5 anos. Além disso, o distúrbio comprometeu apenas 1 dos 12 genes conhecidos envolvidos na síntese e degradação das desiodases. A herança do defeito no *SBP2* tem caráter recessivo. Os pais dos indivíduos afetados já descritos são beduínos da Arábia Saudita, africanos e irlandeses.

Gene SECISBP2, produto, função e mutações

O DNA complementar (cDNA) – DNA sintetizado por uma molécula de RNA mensageiro em uma reação catalisada pela enzima transcriptase reversa – do gene humano *SECISBP2* foi clonado em 2002. Encerra 17 éxons e localiza-se no cromossomo 9q22.2; a proteína contém 854 aminoácidos.

São necessários alguns elementos para a incorporação da Sec: sequências de mRNA da selenoproteína ([códon UGA e sequência de inserção de selenocisteína [Sis]) e fatores transativadores (EEFSEC [*eukaryotic elongation factor, selenocysteine-tRNA-specific* ou *elongation factor for selenoprotein translation*], tRNASEC e SBP2) produzidos em outros genes. A Sec é incorporada por meio da recodificação do códon UGA presente nos mRNAs das Seps. Este processo é ditado pela presença da Sis, estrutura característica de RNA, cuja forma idealizada se assemelha a um grampo de cabelos, presente na região 39 não traduzida. A SBP2 se liga à Sis, recruta EEFSEC, proteína necessária para alongamento de cadeias polipeptídicas durante a síntese proteica, que por sua vez traz o tRNASEC (RNA transportador ou de transferência – que reconhece tanto a enzima que liga o aminoácido correto, quanto o códon do mRNA) ao códon UDG, para incorporação da enzima Sec na cadeia da proteina nascente.

Identificaram-se, pelo menos, 3 mutações no gene *SBP2*, em famílias não relacionadas. Em uma, os indivíduos afetados eram homozigotos para a mutação. Em outra, a criança afetada era heterozigota composta para a mutação, expressando um transcrito 25% menor que o normal.

Aspectos clínicos

Os afetados com defeito no metabolismo do HT (DMHT) das 2 famílias possuíam baixa estatura e idade óssea atrasada, o que levou à investigação da função tireóidea. As gravidezes e os partos foram normais, mas a triagem neonatal em uma das crianças mostrou TSH elevado e T4 normal. O desenvolvimento prosseguiu normalmente, mas a puberdade estava retardada. O audiograma demonstrou audição normal. As manifestações clínicas durante a vida adulta não são conhecidas, pois a idade dos indivíduos, em 2010, oscilava entre 5 e 18 anos.

Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais característicos presentes no DMHT são T4 elevada, T3 baixa, rT3 elevado e TSH sérico discretamente elevado. Não foi detectada nenhuma outra alteração hormonal e, apesar do crescimento retardado, as concentrações séricas de IGF1 (fator de crescimento do tipo insulina 1), foram normais.

A suposição de que as alterações nos testes de função tireóidea seriam consequência da conversão comprometida do T4 a T3 foi sustentada pelo uso de doses crescentes de LT4 e LT3 para suprimir o TSH. Em comparação aos parentes normais, as crianças afetadas necessitaram de maiores doses e concentrações séricas de T4, mas não de T3, para reduzir os respectivos TSHs.

Fibroblastos obtidos da pele dos envolvidos mostraram atividade enzimática reduzida da DIO2, seja basal ou estimulada pelo cAMP, em confrontação com fibroblastos de indivíduos não afetados. Entretanto, ambos os níveis do mRNA e da DIO2 não diferiram dos normais.

Como a SBP2 tem caráter epistático, isto é, suprime a expressão de outras Seps codificadas por outros genes situados em *loci* diferentes, a atividade diminuída da DIO2 devido a um defeito recessivo, provavelmente, se reflete em outras selenoproteínas. De fato, a glutationa peroxidase sérica achava-se 7,5 vezes reduzida e 3,3 vezes menor nos fibroblastos dos afetados que nos normais. Além disso, os níveis circulantes da selenoproteína P encontravam-se igualmente reduzidos de forma expressiva.

Base molecular do distúrbio

As avaliações clínicas e laboratoriais estabeleceram que as alterações encontradas podem ser explicadas de forma adequada pelas mutações do *SBP2*. A questão era: como poderia um gene defeituoso, envolvido na síntese de uma classe de proteínas, manifestar-se essencialmente por função tireóidea anormal? Primeiramente, o defeito ocorre de maneira parcial em todos os sujeitos acometidos. Em segundo lugar, existe uma conservação hierárquica de Seps ante a redução de selênio. Esta ordem supostamente é ocasionada pelos graus de degradação específicos e pela demanda de uma particular selenoproteína. Portanto, a DIO2 lesada com menor meia-vida e maior exigência funcional poderia ser a primeira a falhar quando o processo de incorporação da selenocisteína torna-se ineficiente.

É marcante que os indivíduos afetados exibem fenótipo tireóideo similar ao presente em camundongos com disrupção genética combinada dirigida do *Dio1* e *Dio2*. Estes roedores apresentam concentrações séricas elevadas de T4 e TSH, baixas de T3 e rT3 evidentemente elevadas. Além disso, assim como os camundongos machos *Dio2* KO, eles mostram retardo de crescimento. Ao contrário dos roedores, as crianças afetadas têm audição normal, provavelmente devido a deficiência parcial de desiodases, incluindo DIO2 e DIO3 baixas.

Tratamento

Não existe tratamento específico. Em um estudo, a administração de até 400 mcg de selênio normalizou sua concentração sérica, mas não teve nenhum efeito sobre a atividade da selenoproteína desiodase DIO2 nem sobre a concentração de glutationa peroxidase, e não corrigiu as alterações dos valores séricos de T3. O crescimento linear retardado pode ser corrigido com LT3.

Diagnóstico diferencial

A coexistência de TSH sérico não suprimido (normal ou discretamente elevado) com concentrações elevadas de T4, T3, ou ambos, é característica das 3 síndromes de sensibilidade reduzida ao HT (Tabela 292.7). Recomenda-se a medida dos níveis de HT livres para a exclusão de alterações no transporte proteico sérico hormonal, antes da realização de exames adicionais. As anormalidades laboratoriais devem ser confirmadas por medidas repetidas, em intervalos de semanas ou meses, para excluir variações transitórias provocadas por doenças não tireóideas ou drogas. Outras causas raras de concentração elevada de HT, como a presença de anticorpos antitironinas, podem ser consideradas quando a pesquisa de anti-TPO e anti-TG for positiva. Convém assinalar que no defeito no transporte celular do hormônio tireóideo decorrente de mutações no *MCT8*, as concentrações séricas de T4 encontram-se em geral diminuídas.

Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico caracteriza-se pela combinação de níveis séricos normais, hormônios tireóideos totais e livres e níveis séricos elevados de TSH, em que os anticorpos anti-TG e anti-TPO estão, frequentemente, presentes.[20] Se considerado como uma continuidade entre o eutireoidismo e o hipotireoidismo estabelecido, verifica-se que a designação subclínica é inadequada; o termo insuficiência tireóidea mínima, talvez, fosse mais apropriado. Isto porque o paciente com hipotireoidismo subclínico pode apresentar tanto sinais e sintomas típicos de insuficiência tireóidea quanto inespecíficos ou sutis. Em consonância, as tentativas de identificação de pacientes com base em sintomas tireóideos exclusivos têm sido infrutíferas. Assim, o diagnóstico deste distúrbio, em geral, é feito segundo resultados laboratoriais. Alguns pacientes exibem T4/T3 totais e livres normais e TSH pouco elevado, por exemplo, na faixa de 5 a 10 μU/mℓ, enquanto outros apresentam TSH entre 20 e 30 μU/mℓ.

Estudos longitudinais recentes demonstraram que, em indivíduos normais, as variações particulares nos níveis séricos de T4, T3 e TSH, em amostras mensais avaliadas ao longo de 1 ano, são muito estritas, indicando que cada um exibe função tireóidea peculiar. Além disso, revelaram que as faixas laboratoriais de variação normal, derivadas de estudos populacionais, são mais amplas que a variação individual. Desta maneira, um resultado dentro dos limites da faixa de referência laboratorial não é, necessariamente, normal para determinado indivíduo. Os dados indicam que a distinção entre doença tireóidea subclínica e estabelecida (TSH e T_4 e/ou T3 séricos anormais) é um tanto arbitrária, porque depende da situação do *"set point"* normal, própria e restrita do paciente para T4 e T3 na faixa de referência laboratorial mais abrangente.

O hipotireoidismo subclínico predomina em, aproximadamente, 8% das mulheres e em 3% dos homens,[20] atingindo 15% do sexo feminino acima dos 60 anos de idade e cerca de 8% dos homens idosos. Estudo realizado

em pacientes com mais de 60 anos, portadores de TSH elevado e de títulos de anticorpos antitireóideos, demonstrou que um terço deles desenvolveu hipotireoidismo clínico em 4 anos (8% ao ano). O hipotireoidismo subclínico é mais comum em pacientes com diabetes melito tipo 1 e, provavelmente, em indivíduos com outras doenças autoimunes. Dois por cento de mulheres grávidas portadoras de títulos elevados de anticorpos antitireóideos exibem hipotireoidismo subclínico. Proporção substancial de indivíduos com hipotireoidismo subclínico pode evoluir para o hipotireoidismo evidente. Em pacientes acompanhados por 20 anos, a incidência de hipotireoidismo clínico em mulheres com TSH sérico elevado e títulos aumentados de anticorpos antitireóideos foi de 4,3% ao ano.[20] As causas de hipotireoidismo subclínico são as mesmas do hipotireoidismo clínico.

Tabela 292.7 Alterações das medidas de função tireóidea nas síndromes de sensibilidade diminuída ao hormônio tireóideo.

Síndrome	Gene	T4L	T3L	rT3	TSH	Outras manifestações
RHT	*RT*β	↑↑	↑N	↑↑	N d↑	DAH; taquicardia; bócio
DTCHT	*MCT*8	↓	↑↑	↓	N d↑	Alterações psicomotoras graves
DMHT	*SBP*2	↑	↓	↑↑	N d↑	Retardo de crescimento; infertilidade masculina

DTCHT = defeito no transporte celular do hormônio tireóideo; DMHT = defeito no metabolismo do hormônio tireóideo; DAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; RHT = resistência ao hormônio tireóideo; *RT*β = receptor β do hormônio tireóideo; *MCT8* = *monocarboxylic acid transporter 8*; *SBP2* = *SECIS-binding protein 2*; N = normal; d↑ = discretamente aumentado; ↓ = diminuído; ↑ = aumentado; T4L = T4 livre; T3L = T3 livre; rT3 = T3 reversa.

Tem sido proposto que o hipotireoidismo subclínico provoca alterações no metabolismo lipídico. O colesterol total sérico nem sempre se encontra elevado, mas o LDL-colesterol, com frequência, está. O HDL está diminuído e a apolipoproteína A pode achar-se aumentada. O hipotireoidismo subclínico associa-se à alteração de função ventricular diastólica em repouso, disfunção sistólica ao esforço e risco elevado para aterosclerose e infarto do miocárdio. Os seguintes achados foram também descritos em pacientes com hipotireoidismo subclínico: frequência elevada de sintomas neuromusculares (fraqueza, fadiga, parestesias e cãibras), disfunção muscular caracterizada por liberação excessiva de lactato durante o exercício, neuropatia periférica, pressão intraocular elevada reversível com o tratamento com T4, densidade óssea preservada após curto período terapêutico com T4 e sugestão de relação entre hipotireoidismo subclínico e alterações neuropsiquiátricas.

Coma mixedematoso

O coma mixedematoso é uma forma grave de hipotireoidismo associada a elevada taxa de mortalidade, variável entre 30 e 60%.[13] Em geral, o distúrbio é visto em pacientes com história de hipotireoidismo e expostos a situações estressantes, como cirurgia ou frio intenso. Outros eventos coexistentes, como acidentes cerebrovasculares, infecções, doenças respiratórias, hipotermia, trauma e uso de medicamentos (analgésicos, tranquilizantes, anestésicos, narcóticos, amiodarona e lítio) também podem precipitar o coma mixedematoso. Os aspectos clínicos principais, em adição às manifestações de hipotireoidismo já mencionadas, englobam hipotermia, alteração da consciência, delírio, hipoventilação (resultante de insuficiência respiratória e hipercapnia), disfunção cardíaca (bradicardia, baixo débito cardíaco, hipotensão), obstipação e retenção urinária. As alterações eletrolíticas, como hiponatremia, ocorrem em pacientes em situação crítica e decorrem de retenção excessiva de fluidos. A elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) sugerem rabdomiólise. Outras anormalidades laboratoriais encontradas incluem hipoglicemia, dislipidemia, anemia, creatinina elevada, transaminases elevadas, leucopenia e acidose respiratória.

Quadro clínico

Para considerar o diagnóstico de hipotireoidismo é importante um elevado índice de suspeita ao analisar os dados clínicos e laboratoriais de pacientes acima da quarta década da vida. Em algumas situações, mesmo na

ausência de sintomas e sinais óbvios de hipotireoidismo, está indicada a realização dos testes de função tireóidea para exclusão do distúrbio. Compreendem menorragia, prolactina elevada, elevação de creatinofosfoquinase (CPK, *creatine phosphokinase*), lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low-density lipoprotein*) e aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT), síndrome do túnel do carpo, déficit de crescimento, puberdade precoce ou atrasada, infertilidade, impotência, anosmia, ageusia (ausência de sensibilidade gustativa), depressão ou comportamento psicótico, ataxia cerebelar, hipercolesterolemia, efusão pleural, pericárdica ou ascítica e coma. A expressão clínica dos pacientes com hipotireoidismo varia conforme a idade inicial, duração e intensidade da deficiência do HT. Se não corrigida, os recém-nascidos exibem atraso de crescimento e desenvolvimento cerebral anormal; as crianças evoluem com baixa estatura e retardo mental. A triagem neonatal, por ser procedimento padrão em nível internacional, favorece o diagnóstico precoce. Os afetados tratados, antes do aparecimento dos sintomas, apresentam coeficiente de inteligência semelhante ao dos indivíduos normais. Em adultos, oscila desde uma elevação assintomática na concentração do TSH ao hipotireoidismo grave e, em situações raras, ao coma mixedematoso. O quadro de hipotireoidismo é menos evidente e melhor tolerado quando ocorre redução gradual da função tireóidea (como na maioria dos casos de hipotireoidismo primário). Quando a deficiência aparece de forma aguda, como após tireoidectomia ou suspensão abrupta da medicação substitutiva, é menos suportável e mais patente.

A maioria das manifestações do hipotireoidismo reflete a redução generalizada dos processos metabólicos, o acúmulo de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico no interstício de vários tecidos e encontra-se resumida na Tabela 292.8.

É importante observar que os sintomas podem ser inespecíficos no período inicial do hipotireoidismo e não ocorrem necessariamente em sequência. São eles: mialgia, artralgia, cãibras musculares, pele seca, dores de cabeça, menorragia, unhas quebradiças, cabelos finos, palidez, macroglossia relativa e sintomas da síndrome do túnel do carpo. Podem ser, igualmente, encontrados reflexos tendíneos profundos com o característico atraso da fase de relaxamento. À medida que o hipotireoidismo torna-se mais evidente, podem surgir rouquidão, edema periférico, obstipação intestinal, dispneia e ganho de peso. Outras manifestações abrangem efusão pericárdica, ascite, queda da audição, hipertensão diastólica, galactorreia, hipotermia, juntamente com neuropatia, ataxia e apneia do sono. As alterações psiquiátricas compreendem depressão, alteração cognitiva, demência, alteração de personalidade e, raramente, psicose evidente; invariavelmente regridem com a reposição hormonal tireóidea.

Algumas ocorrências pouco usuais podem induzir o paciente a procurar assistência médica.[13] Têm sido descritos episódios de urticária em portadores de tireoidite autoimune. Ocasionalmente os afetados exibem anemia, coagulopatia acompanhada de equimose, miopatia e vários sintomas reumatológicos. A anemia pode representar carência de ferro decorrente de menorragia e, em algumas circunstâncias, se deve a deficiência concomitante de vitamina B_{12}. A macrocitose é característica bem conhecida no hipotireoidismo.

A miopatia pode ser o aspecto dominante em alguns pacientes com hipotireoidismo. A literatura menciona que indivíduos hipotireóideos submetidos a eletroneuromiografia (ENMG) apresentaram elevada prevalência (87,5%) de resultados anormais, com 46,6% dos indivíduos exibindo alterações consistentes com miopatia e 43% com síndrome do túnel do carpo. Sintomas tais como artralgia, rigidez, parestesia, edema articular e pseudogota podem estar presentes em pacientes com hipotireoidismo estabelecido; a hiperuricemia e efusões serosas envolvendo pleura, pericárdio, peritônio e sinóvia também foram referidas.[13] Outros distúrbios autoimunes podem coexistir ou ocorrer com mais frequência em portadores de tireoidite de Hashimoto. Compreendem anemia perniciosa, vitiligo, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica ativa, síndromes semelhantes a polimiosite e esclerose sistémica.

Tabela 292.8 Principais sintomas e sinais do hipotireoidismo.

Sintomas	Sinais
Fadiga e fraqueza	Movimentos e fala lentos
Intolerância ao frio	Reflexos tendíneos profundos retardados
Dispneia ao exercício	
Ganho de peso	Bradicardia

Disfunção cognitiva	Hipercarotenemia
Obstipação	Pele áspera
Apetite reduzido	Fácies mixedematosa
Pele seca	Edema periorbitário
Rouquidão	Macroglossia
Edema	Hipertensão diastólica
Hipoacusia	Efusão pericárdica e pleural
Mialgia e parestesia	Ascite
Depressão	Insuficiência cardíaca congestiva
Artralgia	Demência
Menorragia	Galactorreia

Dislipidemia e hiper-homocisteinemia têm sido descritas no hipotireoidismo e podem contribuir para a aceleração da aterosclerose e manifestações prematuras de doença arterial coronariana. Tipicamente, são encontrados níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high-density lipoprotein*).[14]

É conveniente assinalar que, atualmente, os aspectos clínicos clássicos do hipotireoidismo são encontrados menos frequentemente que no passado. A disponibilidade de recursos laboratoriais adequados tem permitido sua detecção precoce. Os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar sintomas discretos por ocasião do diagnóstico. O início do tratamento neste estádio previne a evolução para situação de deficiência hormonal mais grave e, clinicamente, mais evidente.

Diagnóstico

Como os sintomas do hipotireoidismo podem ser sutis, os testes laboratoriais são necessários para avaliar a disfunção tireóidea. A confirmação laboratorial do diagnóstico de hipotireoidismo consiste em medir a T4 livre e o TSH. Além disso, quando a função hipotálamo-hipofisária é normal, os níveis de TSH correlacionam-se com os níveis séricos de T4 livre de maneira log/linear inversa. Considerando-se a relação custo/benefício é preferível medir a T4 livre à T4 total, pois isto elimina a possibilidade da influência de níveis anormais de globulinas transportadoras. Como a medida de T3 livre encerra custo elevado e disponibilidade limitada, a opção é determinar a T3 total. Entretanto, a T3 total não é marcador sensível da situação funcional tireóidea, pois se encontra dentro dos limites normais em cerca de 20% dos pacientes com hipotireoidismo estabelecido. A disponibilidade e utilização de ensaios de terceira geração (capazes de detectar e discriminar nível de TSH da ordem de 0,01 μU/mℓ) para medida do TSH, limita o uso do teste de estímulo pelo TRH para fazer o diagnóstico de hipotireoidismo em pacientes com eixo hipotálamo-hipófise-tireoide intacto.

O diagnóstico do hipotireoidismo primário é confirmado pelo nível reduzido de T4 livre e elevado de TSH. Pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentam T4 livre normal ou no limite inferior do normal e TSH elevado. A determinação do hipotireoidismo secundário é mais difícil, pois o TSH pode apresentar-se reduzido, normal ou ligeiramente elevado. O hipotireoidismo secundário sintomático tipicamente mostra níveis diminuídos de T4 livre e T3 e TSH baixo ou indetectável. Deve-se considerar que os resultados do imunoensaio refletem a quantidade de TSH imunologicamente detectável, mas sua atividade biológica nem sempre se correlaciona com a imunorreatividade. O exemplo clássico ocorre em pacientes portadores de tumores hipofisários ou hipotalâmicos em que são encontrados níveis normais de TSH combinados com níveis baixos de T4 livre e sintomas de hipotireoidismo. A consideração do nível normal de TSH pode conduzir à exclusão incorreta de hipotireoidismo. Neste cenário, a quantidade de TSH imunorreativo é superior e discordante do nível de TSH biologicamente ativo. Isto ocorre por anormalidades na biossíntese do TSH, que envolvem alterações funcionais relevantes em sua glicosilação ou na sequência de aminoácidos. O hipotireoidismo secundário resultante de mutações no receptor de TRH caracteriza-se por níveis baixos de TSH e HT. Estes pacientes não exibem resposta ao TSH exógeno. A avaliação de outros hormônios hipofisários (prolactina, hormônio de crescimento, hormônio adrenorticotrófico

[ACTH, *adrenocorticotropic hormone*] e gonadotrofinas) e a realização de exames por imagem (tomografia computadorizada ou ressonância eletromagnética do cérebro) podem complementar o diagnóstico. O uso do teste TRH tem declinado, mas tem utilidade na demonstração de hiper-resposta do TSH em hipotireoidismo pré-clínico. Seu emprego na diferenciação de causas de hipotireoidismo central (hipofisária *versus* hipotalâmica) é questionável e considerado pouco confiável.

Outro teste potencialmente útil na avaliação de pacientes suspeitos de hipotireoidismo é a ultrassonografia cervical, que pode detectar nódulos ou doença infiltrativa. Em tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto, TH), o exame demonstra a variação do volume glandular e o padrão ecográfico mostra ecotextura heterogênea (relativos ao grau de fibrose e infiltração linfocitária) e redução difusa de ecogeneidade do parênquima, característica de doença tireóidea autoimune.

Habitualmente, os exames radiológicos não são essenciais, exceto no hipotireoidismo associado ao bócio subesternal. A medida da captação e estudos cintigráficos, usando tanto o tecnécio 99m (^{99m}Tc), ^{123}I ou ^{131}I, são em geral desnecessários, mas ocasionalmente podem ajudar na diferenciação entre a TH e outras doenças envolvendo a tireoide. A captação de radioiodo encontra-se reduzida nos hipotireóideos, particularmente, em portadores de TH. Em algumas situações, a avaliação histológica de biopsia de tecido tireóideo por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) pode ser requisitada para confirmação diagnóstica.

Entre os testes laboratoriais adicionais úteis no diagnóstico de hipotireoidismo está a medida de anticorpos antitireóideos (anti-TG e anti-TPO). A obtenção de títulos positivos de anticorpos antitireóideos pode indicar a existência de TH, mas em geral não influencia o tratamento do hipotireoidismo estabelecido. O encontro destes anticorpos pode igualmente sugerir a coexistência de doença poliglandular autoimune.

Tratamento

Os objetivos do tratamento são atenuar os sintomas do hipotireoidismo e fornecer hormônio suficiente para colocar o nível sérico elevado de TSH no valor médio dos limites de referência (0,5 a 3,5 μU/mℓ). No presente, a medicação de eleição é a levotiroxina (LT4). Na maioria dos pacientes adultos jovens com hipotireoidismo primário, a dose média requerida de LT4 é 1,6 μg/kg/dia, caindo para 1,0 μg/kg/dia em pacientes idosos. A etiologia do hipotireoidismo pode influenciar a dose de reposição. Pacientes submetidos a tireoidectomia total ou portadores de tireoidite autoimune crônica podem necessitar de doses maiores. A dose para crianças é calculada conforme a faixa etária, a saber: dose inicial: 10 a 15 μg/kg/dia, 0 a 3 meses: 8 a 12 μg/kg/dia, 3 a 6 meses: 7 a 10 μg/kg/dia: 6 a 12 meses: 6 a 8 μg/kg/dia, 1 a 3 anos: 4 a 6 μg/kg/dia; 3 a 10 anos: 3 a 5 μg/kg/dia; 10 a 16 anos: 2 a 4 μg/kg/dia. O seguimento dos pacientes adultos é feito por avaliação laboratorial da função tireóidea realizada 4 a 6 semanas após a dose inicial para verificar a estabilização dos níveis hormonais. Estabelecida a dose de manutenção, que geralmente permanece inalterada, a função tireóidea é estimada a cada 6 a 12 meses. Em crianças, a retificação, se necessária, deve ocorrer 4 semanas após a dose inicial. No primeiro ano, a cada 1 a 2 meses; no segundo e terceiro anos: a cada 2 a 3 meses. A partir do quarto ano, a cada 3 a 12 meses até o término do crescimento e puberdade.

Existem várias marcas de LT4 no mercado. Como os pacientes podem apresentar alteração da função tireóidea quando houver substituição da medicação, é aconselhável reavaliar a situação, em resposta ao tratamento, para eventual ajuste de dose. A estimativa do TSH sérico é, provavelmente, o melhor indicador da reposição adequada.

Recentemente, a literatura registrou a proposição do uso de combinação de LT3 e LT para o tratamento de hipotireoidismo em alguns pacientes, que referem persistência dos sintomas sob emprego isolado de LT4. Esta abordagem baseia-se na hipótese de que nem todos os tecidos são igualmente capazes de converter T4 a T3.[21] Entretanto, os resultados deste estudo foram questionados, pois a relação LT3/LT4 utilizada foi suprafisiológica; ao passo que alguns pacientes apresentaram depressão, outros foram sobremedicados, exibindo concentração sérica suprimida de TSH. Além disso, dois estudos subsequentes não confirmaram estes achados. São necessárias pesquisas adicionais para confirmar estes achados e avaliar os possíveis efeitos benéficos ou adversos da associação, antes de privilegiar seu uso indiscriminado. A experiência clínica indica que a utilização crônica de LT3 não é recomendada por sua meia-vida curta, por favorecer a ocorrência de arritmias cardíacas e por provocar ampla flutuação nos níveis séricos de T3.

O trato gastrintestinal exerce função importante na fisiologia tireóidea. A absorção da LT4 é de, aproximadamente, 80% após administração oral. Como a alimentação pode retardar a absorção de T4 em alguns

indivíduos, recomenda-se ingerir a LT4 com o estômago vazio. Igualmente, interfere na assimilação o uso concomitante de produtos à base de soja. Existem estudos em animais e seres humanos sugerindo relação entre o consumo de suplemento dietético proteico de soja contendo isoflavonas e geração de bócio. Além disso, os dados indicam que o efeito nocivo das isoflavonas sobre a tireoide depende ainda do aporte de iodo, da existência de alteração da função glandular e da eventual influência de outros fatores dietéticos bociogênicos. Algumas drogas interferem na absorção da LT4. Estas englobam: sulfato ferroso, sucralfato, sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol), hidróxido de alumínio, inibidores da bomba de prótons (omeprasol) e carbonato de cálcio. O uso simultâneo dessas substâncias pode requerer o aumento da dose de LT4. O mesmo ocorre com os agentes que aumentam a metabolização da LT4, como a fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e sertralina.

Tratamento do hipotireoidismo subclínico

Os potenciais benefícios e riscos do tratamento do hipotireoidismo subclínico têm sido objeto de debate constante. Questiona-se, por exemplo, se pacientes com TSH entre 5 e 10 µU/mℓ devem receber reposição com LT4. Alguns estudos duplos-cegos controlados indicam que portadores de hipotireoidismo subclínico apresentam melhora sutil de sintomas, como função psicomotora, após uso de tiroxina, enquanto outro menciona não ter encontrado benefício terapêutico. Existe concordância entre muitos autores de que indivíduos com nível de TSH acima de 10 µU/mℓ devem ser medicados, mas não há consenso sobre como proceder nos casos com TSH entre 5 e 10 µU/mℓ. Uma sugestão seria medir a T4 livre e o TSH durante alguns meses para verificar a constância dos resultados e excluir a possibilidade de hipotireoidismo transitório. Se os valores de TSH forem consistentes e, especialmente, se os títulos de anticorpos tireóideos estiverem elevados, o tratamento com LT4 pode ser considerado. Se a decisão, entre o médico e o paciente, for não tratar, recomenda-se avaliar a função tireóidea em intervalos regulares. Em geral, uma vez iniciado, o tratamento com LT4 continua indefinidamente.

Tratamento do coma mixedematoso

O tratamento do coma mixedematoso deve ser realizado em unidade de cuidados intensivos com reposição hormonal imediata, terapia do fator precipitante e medidas gerais.

É difícil definir o prognóstico para os pacientes com coma mixedematoso em vista do pequeno número de casos registrados na literatura. Os aspectos associados ao mau prognóstico englobam idade avançada, bradicardia e hipotermia persistente.

As medidas gerais são:

- Fatores precipitantes: busca do evento precipitante; como frequentemente o coma é provocado por infecção bacteriana evidente ou oculta, recomenda-se usar antibióticos de largo espectro
- Tratamento específico: LT4* IV (dose inicial de 200 a 500 µg ou 2 µg/kg, seguida de dose diária de 50 a 100 µg); quando o TSH* e T4* livre estiverem normalizados, a administração pode ser feita VO. Alternativa: sonda nasogástrica (dose inicial: 500 µg; dose de manutenção: 50 a 100 µg/dia)
- Medidas gerais
  - Insuficiência respiratória: observar a função respiratória, intubação endotraqueal e ventilação assistida, se necessário
  - Hipotensão: fluidoterapia (solução de glicose a 5 a 10% em solução salina normal), transfusões
  - Hipoglicemia (glicose intravenosa)
  - Hiponatremia grave (< 120 mEq/ℓ): solução salina hipertônica em dose de 0,5 a 1 mEq/ℓ/h mantendo 130 mEq/ℓ nas primeiras 24 h
  - Insuficiência adrenal: hidrocortisona (ou análogo) dose inicial 100 mg IV; a seguir 50 a 100 mg/8 h; suspender quando o cortisol estiver em nível adequado ao paciente
  - Hipotermia: aquecimento passivo.

Hipertireoidismo e tireotoxicose

E importante distinguir entre hipertireoidismo e tireotoxicose. Embora sejam usados como sinônimos, exibem

significados diferentes. Hipertireoidismo refere-se a uma tireoide hiperativa, enquanto tireotoxicose refere-se à síndrome causada por excesso de HT. Os pacientes com hipertireoidismo em geral têm tireotoxicose, mas aqueles com tireotoxicose nem sempre apresentam hipertireoidismo. Por exemplo, em portadores de tireotoxicose causada por superdosagem de HT, a tireoide está suprimida. Em pacientes com tireoidite a glândula não está hiperativa; ao contrário, está liberando HT na circulação em consequência da inflamação.

Em geral, pacientes com tireotoxicose causada por hipertireoidismo requerem alguma forma de tratamento antitireóideo. Em portadores de tireotoxicose, mas não hipertireoidismo, a atenção deve ser dirigida à causa primária, visando reduzir a dose de HT.[22]

Por motivos didáticos, julgamos conveniente dividir a tireotoxicose em decorrência de hipertireodismo e não associada a hipertireoidismo (Tabela 292.9).

Tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo

Doença de Graves

A doença de Graves (DG) é uma síndrome caracterizada por hipertireoidismo, oftalmopatia, dermopatia localizada (mixedema pré-tibial) e, raramente, acropaquia. Em geral, o bócio e o excesso de HT são os aspectos predominantes, mas não é necessária a presença de todos os componentes da síndrome para tornar o paciente portador da DG. Em geral, a DG abrange duas categorias principais de manifestações clínicas. As específicas da DG causadas pela autoimunidade são o exoftalmo, estimulação e aumento da tireoide e alterações dermatológicas. A outra categoria é provocada pelo hipertireoidismo.

Os detalhes do distúrbio foram descritos inicialmente por Caleb Parry (1755-1822), mas o crédito foi atribuído ao médico irlandês Robert Graves que os publicou em 1835, cerca de dez anos depois. O epônimo doença de Basedow, em geral, é utilizado no continente europeu em reconhecimento pela exposição feita por Karl A. von Basedow (1799-1854).

Patogênese

As evidências existentes reforçam o conceito de que o hipertireoidismo da DG é causado por imunoglobulinas ou anticorpos estimuladores da tireoide (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*), dirigidos contra o TSHR nos tireócitos.[23] A produção de TSI é dependente das células T e vários epítopos no domínio extracelular do TSHR são por elas reconhecidos. Estas TSI mimetizam a ação do TSH provocando o excesso de produção de HT, hiperplasia e hipertrofia dos folículos tireóideos. Não está determinado se a DG é iniciada por clones anormais de linfócitos T auxiliares autorreativos (produzidos por ausência genética clonal de linfócitos T supressores), ou pela apresentação do antígeno anormal às células foliculares tireóideas, independente ou em resposta a citocinas (interferona gama, interleucina-1 e fator de necrose tumoral a) liberadas por células T, células dendríticas e macrófagos infiltrados na glândula (ver Figura 292.2).

Tabela 292.9 Causas de tireotoxicose.

Tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo	Tireotoxicose não associada ao hipertireoidismo
Secreção inadequada de TSH (hipertireoidismo central)	Doença inflamatória
Adenoma hipofisário produtor de TSH	Tireoidite subaguda
Resistência ao HT	Tireoidite crônica de Hashimoto (fase hipertireóidea)
Estimulador tireóideo anormal	Uso de amiodarona
Doença de Graves-Basedow	Origem extratireóidea de HT
Tumor trofoblástico (mola hidatiforme)	Tireotoxicose factícia ou exógena Tecido tireóideo ectópico
Autonomia tireóidea intrínseca	Metástases funcionantes ativas de carcinoma

	tireóideo folicular
Adenoma tóxico (moléstia de Plummer)	*Struma ovarii* (neoplasia ovariana)
Bócio multinodular tóxico	

HT = hormônio tireóideo. TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Fatores genéticos, ambientais e constitucionais interagem, segundo mecanismos desconhecidos, para provocar a doença autoimune. Não parece haver envolvimento de um gene específico e ocorre concordância em gêmeos idênticos em apenas 20% dos casos. Foi relatada propensão ao desenvolvimento da DG agregada a polimorfismos do gene *CTLA-4* (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) em brancos e japoneses. Apesar da associação variável, com alelos do antígeno humano leucocitário (HLA) conforme o grupo racial, o risco de DG em familiares HLA-idênticos de indivíduos afetados é inferior ao de gêmeos homozigóticos, indicando o envolvimento de genes não HLA-relacionados.[23] A DG predomina cerca de 10 vezes mais em mulheres que homens, talvez, em parte, em razão dos efeitos moduladores dos estrogênios no sistema imunológico. Sugere-se que certos eventos adversos (como perda de ente querido, divórcio, perda de emprego) podem desencadear a doença. O tabagismo tem sido bastante relacionado com ocorrência de oftalmopatia e hipertireoidismo. Em ambientes iodo-deficientes, a exposição ao iodo suplementar pode precipitar a DG em alguns indivíduos, mediante o fenômeno de Jod-Basedow. A terapia com lítio, em geral associada ao hipotireoidismo e bócio, tem sido implicada na indução do hipertireoidismo, incluindo o da DG, provavelmente por meio dos efeitos imunológicos da droga. Os registros sobre DG resultante da terapia com interferona beta não têm sido reforçados por estudos prospectivos. A interferona alfa, principal agente terapêutico em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, pode desencadear doenças tireóideas autoimunes, em particular DG, em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Sessenta a 80% dos portadores de hipertireoidismo exibem DG, dependendo de fatores regionais, particularmente, o aporte de iodo. A incidência anual em mulheres é de 0,5 a cada 1.000, com maior risco de ocorrência entre 40 e 60 anos; é oito a dez vezes menos frequente em homens e incomum em crianças. A prevalência de DG é semelhante em brancos e asiáticos e menor em negros.

Existe evidência substancial unindo a DG à TH. Estas doenças podem concentrar-se na mesma família ou coexistir em um mesmo paciente. Anticorpos "predominantemente Hashimoto", dirigidos contra a TG e TPO, podem estar presentes na circulação dos portadores de DG. Raras vezes, estes anticorpos, que se ligam ao TSHR bloqueando a ação do TSH (anticorpos bloqueadores de TSH) se desenvolvem durante o curso da doença, explicando a melhora da função tireóidea observada no portador de DG.

Manifestações extratireóideas

A oftalmopatia clinicamente evidente ocorre em cerca de 50% dos pacientes com DG, e pode preceder, coincidir ou suceder a disfunção tireóidea. A etiologia da oftalmopatia de Graves (OG) não está bem esclarecida, mas o processo resulta de inter-relação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Genes *HLA* podem causar a tendência do paciente ao distúrbio e sua gravidade, mas os fatores ambientais, vários ainda desconhecidos, determinam seu curso.[23] A OG parece evoluir consoante um ciclo composto de processos mecânico, imunológico e celular. Assim como ocorre no hipertireoidismo da DG, a OG parece ter origem autoimune em resposta a antígenos presentes nos fibroblastos retrorbitários e adipócitos. No presente, acredita-se que autoanticorpos dirigidos contra a tireoide sejam capazes de ligar-se aos tecidos orbitais. Os candidatos mais relevantes para mediar o processo são os anticorpos dirigidos contra o TSHR (TRAb) que podem se ligar à gordura orbital e, talvez, músculos extraoculares causando edema e inflamação, além de aumento da gordura orbital e tecido conjuntivo. Os TSHR associados a estas células promovem a infiltração dos tecidos retrorbitários por linfócitos T ativados contra aqueles receptores. Estão presentes linfócitos T ativados auxiliadores/indutores (CD4+) e supressores/citotóxicos (CD8+), com predominância destes últimos. Estes linfócitos liberam citocinas, como a interferona gama e interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-4 ou IL-5. As citocinas estimulam os fibroblastos para produzir glicosaminoglicanos hidrofílicos [GGA] (principalmente, ácido hialurônico ou AH), que se acumulam produzindo edema. O edema dos músculos retrorbitários e tecido adiposo provoca protrusão dos globos oculares (exoftalmo/proptose) e disfunção muscular extraocular, com consequente diplopia. A alteração visual na percepção de cores pode ser o primeiro sinal de neuropatia óptica provocada por compressão do nervo óptico no ápice da órbita. Vários outros autoantígenos intracelulares candidatos, presentes em músculos oculares, têm sido estudados, como potenciais autoantígenos na

OG, a saber, a subunidade flavoproteína (Fp) da succinato desidrogenase mitocondrial e a proteína FOXP1, fator transcricional expresso no núcleo de várias células normais e neoplásicas. Seus respectivos anticorpos, que se formam, secundariamente, após liberação do antígeno por dano celular, podem ser marcadores clínicos úteis da doença. Recentemente, foi confirmada a presença local de TG intacta e demonstrado que se liga aos tecidos orbitais em pacientes com oftalmopatia. Os autores sugerem que a TG poderia funcionar como coantígeno na patogênese do distúrbio. Este achado fortalece a hipótese segundo a qual a TG poderia deslocar-se da tireoide às órbitas via canais linfáticos cervicais e lá atuar como autoantígeno na OG.

Um a quatro por cento dos pacientes com OG poderão apresentar, também, dermopatia ou mixedema pré-tibial (DPT), localizada, em geral, sobre a área pré-tibial e/ou dorso dos pés.[23] Nestes locais, ocorre deposição de GGA na derme, provocando prurido e, às vezes, dor. Os linfócitos T infiltram a pele, onde os fibroblastos exibem TSHR; estes linfócitos liberam citocinas que estimulam a produção de AH. O aumento tissular de AH eleva a carga osmótica e causa edema; raramente, é observado linfedema. A lesão consiste em espessamento da pele com pápulas ou placas elevadas hiperpigmentadas violáceas. Os pacientes com DPT exibem níveis elevados de TRAb por motivo ainda não esclarecido. Apesar da DPT clinicamente aparente ser rara, sua maior evidência subclínica pode ser demonstrada por ultrassonografia dérmica da região pré-tibial, em 76% dos pacientes com DG. Um trauma local pode iniciar ou agravar este distúrbio.

Em até 2% dos pacientes com DG e, quase sempre, na presença da OG, existe associação de baqueteamento e osteoartropatia dos dedos das mãos e pés, com ou sem formação óssea periostal, com o hipertireoidismo e DPT. Aqueles dois fenômenos constituem a acropaquia da DG (ADG). As lesões afetam predominantemente a porção distal dos ossos e a reação dos tecidos moles é firme, indolor e sem rubor e calor locais. Foi registrado que apenas 11 entre 150 pacientes (7%) com DPT exibiram ADG. A DPT é indicativa de doença tireóidea autoimune grave; a acropaquia, provavelmente, sugere forma ainda mais séria. Assim como as demais manifestações extratireóideas da DG, parece que a ADG está patogenicamente relacionada com o aumento da síntese e deposição de GGA por fibroblastos locais estimulados pelo processo autoimune. O antígeno comum pode ser o TSHR.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da DG podem ser divididas entre as usuais a qualquer forma de hipertireoidismo e as específicas da DG. A intensidade, duração da DG e a idade do paciente determinam a apresentação do distúrbio.[23] Os sintomas mais habituais são nervosismo, cansaço, palpitações, intolerância ao calor e perda de peso; estão presentes em mais da metade dos pacientes com a doença. Com o aumento da idade, a perda de peso e apetite diminuído tornam-se mais comuns, enquanto a irritabilidade e intolerância ao calor ficam mais incomuns. A fibrilação atrial é rara em pacientes com menos de 50 anos, mas ocorre em cerca de 20% dos idosos. Aproximadamente 90% dos pacientes com idade inferior a 50 anos exibem bócio difuso, de consistência firme e com tamanho variável. A presença de comorbidades pode também afetar a queixa principal. A piora da labilidade emocional em portador de doença psiquiátrica preexistente, ou piora da angina ou insuficiência cardíaca em indivíduo com doença coronariana, podem ser a pista para a suspeita de hipertireoidismo sobreposto. Em paciente diabético insulinodependente, o hipertireoidismo pode piorar a intolerância à glicose, por aumentar a necessidade de insulina, ou raramente, pode provocar hipoglicemia. O hipertireoidismo pode precipitar crise adrenal em indivíduos predispostos. A ocorrência de outra(s) doença(s) autoimune(s) no paciente ou em familiares pode sugerir o diagnóstico. O encontro de paralisia periódica hipopotassêmica (especialmente em orientais) indica a necessidade de excluir a existência de DG precipitante.

A OG clinicamente evidente ocorre em cerca de 60% dos pacientes com hipertireoidismo; em sua maioria, os sinais visuais ocorrem 1 ano antes ou após o diagnóstico do hipertireoidismo. Entretanto, os estudos por imagem podem comprovar a OG, na forma de aumento dos músculos extraoculares, na maior parte dos pacientes sem a manifestação ocular evidente. Os homens mais velhos exibem maior risco de doença ocular. A OG é menos frequente em asiáticos que em brancos. Pode ocorrer em portadores de tireoidite de Hashimoto.

Os sinais mais frequentes de OG são retração palpebral e edema periorbitário. O exoftalmo (proptose) ocorre em perto de 30% dos pacientes e a diplopia em 5 a 10%. A compressão do nervo óptico ocorre raramente, e pode provocar perda visual. Clinicamente, estima-se a atividade da doença ocular atribuindo-se um ponto a cada uma das seguintes manifestações: dor retrocular, dor à movimentação ocular, eritema palpebral, eritema conjuntival, quemose, edema da carúncula e edema palpebral. Uma contagem maior ou igual a quatro indica OG em atividade.

Esses sintomas estão descritos como mais detalhes:[23]

- Manifestações de hipertireoidismo
  - Sintomas
    Hiperatividade, irritabilidade, insônia, ansiedade
    Intolerância ao calor, sudorese excessiva
    Palpitações
    Fadiga, fraqueza
    Dispneia ao exercício (exacerbação de asma)
    Perda de peso (com hiperfagia)
    Ganho ponderal (raro)
    Prurido
    Sede e poliúria
    Hiperdefecação
    Oligomenorreia/amenorreia, perda de libido
    Disfunção erétil
    Dispepsia, náuseas
  - Sinais
    Taquicardia sinusal, fibrilação atrial
    Tremores finos, hipercinesia, hiper-reflexia
    Pele quente e úmida
    Eritema palmar, onicólise
    Queda de cabelos
    Miopatia proximal
    Insuficiência cardíaca congestiva (alto débito)
    Paralisia periódica
- Manifestações da doença de Graves
  - Bócio difuso
  - Oftalmopatia
  - Sintomas
    - Desconforto ocular, sensação de areia nos olhos
    - Retração palpebral (quemose)
    - Desconforto doloroso retro-ocular
    - Diminuição da acuidade visual
    - Lacrimejamento
    - Diplopia
    - Dermopatia localizada (mixedema pré-tibial)
    - Acropaquia tireóidea
  - Sinais
    - Edema periorbital
    - Eritema conjuntival
    - Edema conjuntival
    - Proptose
    - Oftalmoplegia
    - Perda da visão para cores (neuropatia óptica)
    - Papiledema (neuropatia óptica).

Diagnóstico

O diagnóstico da DG, na maioria das vezes, pode ser feito a partir das manifestações clínicas presentes e da avaliação da função tireóidea.[23] A medida do TSH por ensaio sensível é um excelente parâmetro de triagem do

hipertireoidismo, pois pequenos incrementos na produção de HT suprimem os níveis circulantes de TSH. Se o nível de TSH estiver deprimido, está indicada a medida de T4 livre; por economia de tempo, ambos devem ser determinados, quando o diagnóstico é suspeitado. Se o TSH é baixo e a T4 livre encontra-se normal, recomenda-se medir a T3 livre, pois em raras ocasiões, os pacientes podem exibir apenas produção excessiva de T3, situação denominada toxicose por T3. Apesar de não ser específico da DG, o encontro de anticorpos anti-TG e, especialmente, anti-TPO confirma a doença tireóidea autoimune. Em geral, o cintilograma e captação de iodo radioativo – ^{131}I (CRAI) de 24 h não é necessário para o diagnóstico, exceto quando se planeja o tratamento com iodo radioativo, ou quando se suspeita de outras causas de tireotoxicose, como a TH (em que a CRAI está deprimida, enquanto na DG está elevada). A TH e a DG podem ocorrer em diferentes ocasiões em um mesmo paciente.[216] Eventualmente, a medida dos níveis circulantes de anticorpos anti-TSHR (TRAb) pode substituir a CRAI para confirmação do diagnóstico, mas existe controvérsia sobre sua utilidade. Isto decorre, em parte, da insensibilidade dos ensaios antigos, superada pelas novas técnicas que utilizam TSHR recombinante. O custo é outro fator. Assim, a realização da medida para TRAb tem sido limitada a situações especiais, como avaliar mulheres grávidas com história passada ou presente de DG, avaliar o risco de disfunção tireóidea fetal ou neonatal ou investigar a etiologia do hipertireoidismo, quando o diagnóstico não é clinicamente óbvio. Como a doença nodular tireóidea associada à DG pode exibir maior probabilidade de malignidade e agressividade, se cancerosos, recomenda-se o cintilograma em todos os pacientes com DG portadores de nódulos. Os que apresentarem cintilograma com lesão fotopênica ("fria") devem ser submetidos ao exame por ultrassom para confirmar a presença de nódulo e à biopsia aspirativa por agulha fina. Em pacientes nos quais o cintilograma revela captação irregular com áreas autônomas ("quentes") e áreas "frias", a presença de títulos elevados de TRAb pode ser a única evidência de coexistência de DG (em um bócio multinodular simples preexistente) em oposição a um bócio multinodular tóxico, especialmente em pacientes idosos.

Na maioria dos pacientes com DG que exibem oftalmopatia bilateral, não é necessária nenhuma investigação adicional. Entretanto, em pacientes com oftalmopatia unilateral ou eutireóidea, a TC ou RM das órbitas revelam o aumento característico dos músculos extraoculares e aumento da gordura retrorbitária, elementos de importância básica para se considerar o diagnóstico do distúrbio.

Tratamento do hipertireoidismo

Os comentários seguintes referem-se ao tratamento da DG, mas são aplicáveis, de forma variável, ao tratamento de todas as formas de tireotoxicose. Até o momento, as tentativas de tratamento dirigido à produção autoimune de anticorpos estimuladores da tireoide têm sido infrutíferas. Reciprocamente, tem sido descrito o surgimento de hipertireoidismo autoimune em pacientes submetidos a imunossupressão, demonstrando a heterogeneidade da resposta imunológica. Todas as modalidades terapêuticas são orientadas à tireoide ou às manifestações da produção excessiva de HT. Os recursos utilizados internacionalmente são as drogas antitireóideas (DAT), iodo radioativo (RAI) e a cirurgia.

Drogas antitireóideas

Duas tionamidas estão disponíveis para a terapêutica medicamentosa da DG e outras formas de tireotoxicose: metimazol (MMI) e propiltiouracila (PTU). Ambas agem inibindo a síntese de HT e a PTU, em concentrações elevadas, bloqueia a enzima 59-desiodase, que converte a T4 em T3. Este efeito pode ser vantajoso em pacientes muito tóxicos, mas naqueles menos afetados, a meia-vida mais longa do MMI permite utilizar doses menores, favorecendo o uso deste último como a droga antitireóidea (DAT) de escolha.

Cerca de 30 a 40% dos pacientes tratados com DAT apresentam remissão prolongada, mas não permanente.[23] Os aspectos considerados favoráveis são: sexo feminino, idade superior a 40 anos, títulos elevados de anti-TPO, bócio pequeno, hipertireoidismo em grau moderado e TRAb negativo. Os desfavoráveis são: presença de oftalmopatia, bócio volumoso e paciente jovem. Raramente são necessárias doses iniciais elevadas de DAT. A PTU é, habitualmente, introduzida com dose de 100 a 150 mg cada 8 h, e a dose reduzida a 50 mg, 2 ou 3 vezes/dia, quando é atingido o eutireoidismo.

O MMI é, em geral, iniciado com 5 a 15 mg, 2 vezes/dia, podendo atingir 30 mg, 2 vezes/dia, em pacientes muito tóxicos; a dose de manutenção varia entre 5 e 10 mg/dia. Embora sem benefício comprovado, alguns especialistas preferem usar uma dose fixa de DAT (p. ex., 30 mg de MMI) associada a LT4 para evitar o

hipotireoidismo. Recomenda-se manter a DAT por 1 a 2 anos, antes de determinar se houve remissão imunológica. Em até 13% dos usuários, as DAT podem provocar efeitos colaterais como prurido, reações urticariformes, artralgias, febre, aftas, náuseas e icterícia, que desaparecem com a suspensão da droga. Em 0,2 a 0,5% dos usuários ocorrem reações graves como agranulocitose, anemia aplásica, vasculite e hepatotoxicidade, principalmente com o PTU. Pode haver reação cruzada entre as DAT em cerca de 50% dos indivíduos.

Radioiodo

A experiência com a administração terapêutica de RAI para tireotoxicose estende-se por mais de 50 anos: é considerado um recurso seguro, eficiente e com melhor relação custo-benefício que as demais modalidades. O RAI, na forma de ^{131}I, é administrado por via oral em solução ou em cápsula. Ingressa rapidamente na tireoide e, via emissões beta, ocasiona tireoidite radioativa e fibrose, produzindo eutireoidismo em 6 a 8 semanas.

Muitos especialistas são favoráveis a esta modalidade como terapia inicial preferencial em adultos. Por outro lado, alguns recomendam tratar o primeiro episódio de hipertireoidismo da DG com DAT, indicando o RAI para o hipertireoidismo recorrente a pacientes acima de 50 anos, em virtude do risco de maior incidência de fibrilação atrial nesta faixa etária.[23] Apesar do potencial risco de indução de câncer tireóideo a longo prazo, tem sido preconizado como terapêutica ideal em crianças com DG. De fato, a frequência de câncer tireóideo, relatada como mais comum em pacientes com DG que na população em geral, tem sido maior em indivíduos tratados com DAT ou cirurgia que com RAI. Contudo, existe uma relutância generalizada em expor indivíduos muito jovens aos riscos eventuais da radiação. A radioterapia é condenada durante a gravidez ou em mulheres que estão amamentando. As pacientes devem ser advertidas para evitar a concepção por 3 a 6 meses após o tratamento. Não existe risco teratogênico estabelecido para o RAI, mas o uso inadvertido após a 10ª a 12ª semanas de gestação, quando a tireoide já se desenvolveu, pode levar ao hipotireoidismo congênito. A oftalmopatia pode exacerbar-se após o RAI, especialmente em fumantes, mas isto pode ser prevenido pelo fornecimento concomitante de glicocorticoide (p. ex., prednisona 40 mg/dia ou 0,5 mg/kg/dia), iniciado no dia seguinte à dose, com redução progressiva em 2 a 3 meses.

A administração de DAT imediatamente antes ou após o RAI pode reduzir sua eficiência terapêutica. Este problema diz respeito, particularmente, à PTU que exibe efeito radioprotetor por até 55 dias. Portanto, o MMI deve ser a DAT preferida. Os pacientes com tireotoxicose branda ou moderada podem receber o RAI sem necessitar de pré-tratamento com DAT, mas recomenda-se associar um betabloqueador (p. ex., propranolol 20 a 80 mg VO, cada 6 a 8 h) para prevenir o aumento da frequência cardíaca ou outros sintomas adrenérgicos. Em pacientes muito tóxicos, especialmente os mais velhos portadores de comorbidades, é aconselhável utilizar DAT com o intuito de obter situação de/ou próxima do eutireoidismo. A droga é, então, suspensa 7 a 14 dias antes da administração do RAI. Como já assinalado, o uso de PTU anterior ao RAI pode prejudicar seu efeito terapêutico; a medicação preferida deve ser o MMI. Se os sintomas da tireotoxicose persistirem, o uso da tionamida pode ser retomado, embora com possibilidade de redução do grau de cura, se iniciada antes de 2 semanas após dose de RAI (especialmente se inferior a 370 MBq). Embora o objetivo ideal dessa modalidade seja obter o eutireoidismo, isto raramente ocorre. As tentativas de se estabelecer uma dose ótima de RAI para minimizar o surgimento de hipotireoidismo têm resultado em insucesso terapêutico ou hipertireoidismo subclínico persistente. A maioria dos endocrinologistas é favorável a doses superiores para obter êxito. A abordagem com doses semifixas, isto é, 185 MBq (5 mCi) para glândulas com pequeno volume, 370 MBq (10 mCi) para glândulas de volume médio e 555 MBq (15 mCi) para glândulas volumosas, tem sido considerada efetiva. Por outro lado, implica risco considerável de incidência de hipotireoidismo futuro; após dez anos encontra-se em 50%, independente da dose utilizada, e a partir daí na razão de 3 a 5% ao ano, em consequência de infiltração linfocitária e destruição tissular. Os fatores que influenciam a resistência ao RAI e implicam dose mais elevada são: idade superior a 40 anos, sexo feminino, hipertireoidismo grave, bócio com volume médio ou grande (com mais de 40 g; visível), tratamento prévio com DAT (especialmente com PTU). Perto de 1% dos pacientes submetidos ao RAI podem apresentar tireoidite por radiação 5 a 10 dias após o tratamento, com dor na região tireóidea, eventualmente associada a hipertireoidismo provocado pela liberação de HT. Geralmente, os anti-inflamatórios não esteroides são suficientes para obter analgesia; prednisona (20 a 40 mg/dia) raramente é necessária.

Cirurgia

Atualmente, o tratamento cirúrgico da DG é empregado em minoria dos pacientes. As indicações englobam os indivíduos tireotóxicos alérgicos às tionamidas e incapazes de submeter-se a RAI por gravidez, coexistência de

nódulo tireóideo de natureza indeterminada, tireomegalia com sintomas compressivos ou por escolha própria. Embora seja preferível a tireoidectomia subtotal precedida por tratamento com DAT para tentar obter o eutireoidismo, isto pode não ser possível. É preconizado o uso isolado de propranolol ou esmolol ou em combinação com iodeto de potássio. A incidência das complicações depende, essencialmente, da habilidade do cirurgião. Além do hipotireoidismo permanente, as complicações cirúrgicas compreendem baixa incidência de mortalidade (menor que 1% nos grandes centros), ocorrência de dano ao nervo recorrente laríngeo e hipoparatireoidismo permanente. A hipocalcemia transitória ocorre em cerca de 25% das pós-tireoidectomias e pode ser corrigida pela suplementação oral de cálcio e vitamina D, se necessário. Quando a hipocalcemia é sintomática ou o cálcio ionizado encontra-se abaixo de 1 mg/dℓ, deve ser fornecido cálcio intravenoso.

Tratamento da oftalmopatia

Em geral, os pacientes com oftalmopatia leve ou moderada não requerem intervenção terapêutica adicional, além do restabelecimento do eutireoidismo e uso de lubrificantes oculares tópicos. Para os portadores de doença mais grave, o tratamento clínico baseia-se em corticosteroides. Os benefícios da radiação orbitária têm sido contestados. Advoga-se, para os casos mais resistentes, o uso de drogas imunossupressoras, como a ciclosporina (que apresenta elevado risco-benefício) e o metotrexato. Os análogos de ação curta ou prolongada da sandostatina são adjuvantes terapêuticos efetivos, particularmente, em pacientes com cintigrafia positiva das órbitas com octreotida. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para os que apresentam proptose grave, neuropatia óptica, diplopia significante ou abertura palpebral ampla persistente.

Bócio multinodular tóxico

O bócio multinodular tóxico (BMT), também conhecido como doença de Plummer, é a segunda causa mais comum de hipertireoidismo. O BMT é, relativamente, raro em áreas iodo suficientes, mas é muito frequente em regiões iodo-deficientes. Predomina em pacientes do sexo feminino com mais de 50 anos, como a DG. O BMT surge a partir do bócio multinodular não tóxico, quando os nódulos tornam-se autônomos, após longo período de evolução. O hipertireoidismo pode acontecer abruptamente após exposição ao iodo, mediante o fenômeno de Jod-Basedow. O BMT não se associa com oftalmopatia ou dermopatia, mas os bócios tendem a ser volumosos e provocar sintomas compressivos. Em geral, os pacientes apresentam-se moderadamente tireotóxicos, mas com predominância de manifestações cardíacas, como fibrilação atrial, talvez em decorrência da faixa etária dos afetados. Vários fatores etiológicos contribuem para a formação do bócio multinodular autônomo e, eventualmente, tóxico: a heterogeneidade funcional inerente dos nódulos tireóideos, fatores de crescimento locais, agentes bociogênicos, disponibilidade de iodo, anormalidades genéticas. Assim como ocorre nos adenomas solitários hiperfuncionantes, alguns (mas não todos) nódulos podem ter origem monoclonal e conter células que ostentam mutações no TSHR, levando à ativação constitutiva (independente de TSH) da cascata do AMP cíclico.[24] Nódulos não funcionantes presentes na mesma glândula não exibem as mutações do TSHR, indicando que estas são somáticas, isto é, restritas apenas à lesão funcionante. As mutações conferem vantagem funcional e de crescimento às células onde surgem, levando ao desenvolvimento de adenoma. Embora a maior incidência esteja relacionada com a carência de iodo, não existe evidência comprovando que o baixo consumo de iodo aumente a frequência de mutações no TSHR. É digno de nota que os pacientes com BMT, avaliados para detecção de mutações semelhantes, apresentaram polimorfismos do TSHR envolvendo a extremidade carboxiterminal, tanto no DNA genômico quanto nodular. Ao contrário das mutações somáticas encontradas em nódulos funcionantes autônomos, estas mutações foram, da mesma forma, localizadas em outras linhagens celulares, indicando um caráter germinativo. Uma delas, a D727E (substituição de ácido aspártico por ácido glutâmico no códon 727), encontrava-se presente com maior frequência em pacientes com BMT que em indivíduos normais. Este achado sugere que o polimorfismo poderia predispor ao desenvolvimento da doença.

A ocorrência de heterozigosidade para a variante D727E do TSHR não é suficiente para o desenvolvimento da doença, porque aproximadamente 10% dos indivíduos normais apresentam este polimorfismo. Admite-se que este acontecimento possa causar propensão ao crescimento e função tireóidea anormais, na presença de outros fatores ambientais e genéticos. São possíveis mediadores do crescimento glandular a endotelina 1 (ET-1), cuja produção está elevada em tireoides hiperplásicas de rato. Isto sugere que a geração de ET-1 poderia estar envolvida no crescimento e vascularidade tireóidea. Tireoides de pacientes com BMT (e adenoma tóxico) exibem coloração fortemente positiva do estroma, mas negativa dos tireócitos, para a ET-1. Esta descoberta não foi constatada no

tecido tireóideo normal e no carcinoma papilífero. Seu significado não está esclarecido, mas a ET-1, além de ser vasoconstritora, é um mitógeno para o endotélio vascular, células musculares lisas e tireócitos. Sistemas *in vitro* demonstraram estimulação das células foliculares pelo fator de crescimento semelhante à insulina 1, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento de fibroblastos. Resistência ao ou concentração reduzida de fator de transformação de crescimento beta 1 foram também associados ao crescimento da célula folicular. Entretanto, a função destes vários fatores no crescimento e a função secretora do BMT não estão ainda devidamente esclarecidas.

Diagnóstico

O diagnóstico do BMT é em geral, clínico, apoiado por dados laboratoriais. Os pacientes encontram-se frequentemente assintomáticos ou pouco tóxicos, mas apresentam bócio ao exame físico e, às vezes, alterações laboratoriais de função tireóidea. Os dados laboratoriais incluem TSH suprimido, com níveis normais, ou no limite superior do normal, de T3 e T4 livres. Os achados de ultrassonografia (US) são úteis para discriminar nódulos discretos, não palpáveis ao exame da tireoide, e determinar se os nódulos são císticos ou sólidos. A US pode ser útil para guiar a PAAF de nódulo predominante suspeito de malignidade. A cintigrafia está indicada quando o diagnóstico não pode ser feito com base na história e exame físico. A captação tireóidea ajuda a distinguir a tireoidite do BMT ou bócio difuso tóxico. No BMT, o achado cintigráfico é de distribuição heterogênea do traçador. A ablação da glândula tireóidea com ^{131}I pode ser considerada, se a captação estiver elevada. As imagens cintigráficas podem ser obtidas com o ^{123}I ou ^{99m}Tc, que são isótopos com meias-vidas mais curtas e permitem menor exposição radioativa do paciente, em comparação ao ^{131}I. Em pacientes com BMT, o cintilograma revela distribuição heterogênea, com algumas áreas exibindo maior e outras exibindo menor captação do radiotraçador. O exame também é válido para determinar a presença de extensão subesternal da glândula tireoide. Outra modalidade de imagem como a TC do pescoço permite estabelecer se a traqueia está patente, se existe desvio traqueal ou compressão de outras estruturas cervicais. A TC e RM do tórax permitem detectar bócios multinodulares como achados incidentais, especialmente aqueles com componente subesternal. Convém assinalar que a TC com contraste iodado pode induzir o hipertireoidismo em indivíduos portadores de bócio multinodular simples pelo efeito Jod-Basedow.

Tratamento

O tratamento do BMT inclui as tionamidas, remoção cirúrgica, ablação com RAI e injeção percutânea de etanol.

Drogas antitireóideas

Embora seja possível a DG evoluir com remissão permanente durante a terapia com DAT, isto não ocorre com o BMT. Esta forma de tratamento é utilizada para trazer o paciente a uma situação de eutireoidismo, antes de submetê-lo a cirurgia ou RAI, que são considerados as modalidades preferenciais. Pode-se optar em tratar temporariamente um paciente idoso portador de hipertireoidismo brando com pequena dose de MMI (5 a 10 mg), administrada 1 vez/dia; por ser paliativo, é provável que no futuro seja necessário realizar um tratamento definitivo.

Radioiodo

A maioria dos portadores de BMT são tratados com RAI, sendo o ^{131}I o isótopo de escolha. Se os sintomas forem muito brandos, o paciente pode ser submetido a um pré-tratamento com MMI até se obter o eutireoidismo. Como, em geral, a CRAI é baixa e o bócio geralmente volumoso, são requeridas doses superiores de ^{131}I para o sucesso terapêutico. Apesar de não estar formalmente aprovado para a finalidade, nesta situação pode ser utilizado o TSH recombinante para estimular a captação de RAI e redução da dose administrada de ^{131}I.[24] Recomenda-se limitar o consumo dietético de iodo, 7 dias antes e durante o tratamento, para elevar ao máximo o efeito terapêutico. Se o paciente estiver sob MMI, este pode ser descontinuado quando a restrição iódica for iniciada. Embora alguns especialistas baseiem a dosimetria em vários fatores, como o volume estimado da glândula, a CRAI e a radiação desejada por grama de tireoide, outros preferem administrar dose empírica de ^{131}I. Assim como na DG, a consequência do tratamento é o surgimento de hipotireoidismo.

Cirurgia

Quando o bócio do portador de BMT tem grande volume e provoca sintomas compressivos, ou o paciente

recusa o tratamento com o RAI, a tireoidectomia pode ser indicada. A remoção total da glândula é advogada por alguns, enquanto outros recomendam a remoção parcial. Indica-se o tratamento pré-operatório com DAT, mas não com iodo, que tem o potencial de exacerbar o hipertireoidismo. É importante contar com cirurgião experiente, para reduzir a morbidade e mortalidade.

Injeção percutânea de etanol

Apesar de frequentemente descrita como recurso terapêutico indicado para o adenoma tóxico, a injeção percutânea de etanol (IPE) tem sido usada no BMT. Foram tratados 17/117 pacientes com BMT com IPE; após 5 anos de acompanhamento, 88,2% foram considerados efetivamente curados. Apenas um paciente entre os 17 apresentou hipotireoidismo após o tratamento. Os resultados indicam que a IPE pode ser utilizada com sucesso no tratamento do BMT.

Adenoma tóxico

O adenoma tóxico funcionante autônomo é causa rara de hipertireoidismo. Exibe prevalência mundial variável. Aparentemente, sua maior incidência geográfica tem vinculação com a deficiência de iodo.[24] O hipertireoidismo relacionado com o nódulo autônomo afeta mais mulheres que homens e prevalece em indivíduos com mais de 60 anos. Os adenomas tóxicos são expansões monoclonais de tireócitos, que exibem maior habilidade inerente de captação de iodo e síntese de HT, independente de TSH. Podem ser causados tanto por mutações somáticas ativadoras do TSHR (predominantes na terceira alça intracelular e no sexto segmento transmembranoso do receptor) ou mutações somáticas ativadoras da subunidade alfa da proteína G (Gs alfa), resultando na inibição da atividade da ATPase. Ambas provocam a ativação constitutiva da adenilciclase-AMP cíclico. Entretanto, porcentagem considerável destes nódulos não apresenta mutações do TSHR ou da proteína Gs alfa detectáveis e, nestes casos, a anormalidade genética responsável pela sua patogênese não foi ainda identificada. Outro aspecto relevante é a dificuldade em se estabelecer correlação entre os aspectos clínicos e bioquímicos da doença com a presença ou ausência da mutação. Cabe mencionar que existe registro discordante na literatura demonstrando que o adenoma tóxico pode abrigar mutação no domínio extracelular do TSHR causadora de hipertireoidismo congênito.

Diagnóstico

A maioria dos adenomas tóxicos apresenta diâmetro superior a 3 cm e pode ser identificado à palpação. Quando a produção hormonal do nódulo excede o limite normal glandular, o nível de TSH será suprimido. Em adição à T4 total ou T4 livre é importante determinar o nível de T3 total ou T3 livre, pois em alguns casos o nódulo secreta primariamente T3; neste caso a T4 ou T4 livre serão normais ou baixas.

Apesar da indicação de realização de PAAF na avaliação inicial da lesão nodular única, se for constatado TSH suprimido, o cintilograma deverá ser considerado como procedimento diagnóstico preliminar. Com o uso de ^{99m}Tc, ^{123}I ou ^{131}I, o adenoma tóxico surge como área variável entre “morna” e “quente”, dependendo do grau de depressão do tecido tireóideo adjacente. Como o risco de malignidade associado à lesão é, virtualmente, inexistente, a PAAF pode ser dispensada.[24]

Assim como em qualquer outra lesão nodular solitária, a US não acrescenta nenhuma informação ao diagnóstico funcional. Um estudo sugere que em nódulos “quentes”, em comparação aos “frios”, existe aumento de vascularidade, segundo avaliação do fluxo sanguíneo por ecodoppler colorido.

Tratamento

As opções terapêuticas são as mesmas de outras formas de hipertireoidismo, a saber: tionamidas, RAI e cirurgia. Além disso, a IPE tem evoluído como outra possibilidade válida de tratamento.

Como no BMT, as DAT não oferecem resultado definitivo. O ^{131}I tem sido usado com sucesso para tratar estes nódulos, mas a dose de radiação permanece controversa. Alguns especialistas preconizam dose elevada para diminuir a recorrência de hipertireoidismo, enquanto outros relatam o uso eficiente de dose baixa (média de 10,3 mCi); seu uso em pacientes jovens é questionado. Pela possibilidade de aparecimento de hipotireoidismo pós-RAI, muitos defendem a remoção cirúrgica dos adenomas tóxicos. A nodulectomia ou a lobectomia são considerados os procedimentos indicados. A experiência com a IPE guiada por US sem anestesia em 387 casos de nódulos tóxicos foi assinalada por alguns autores na literatura. Mencionaram que foram necessárias de quatro a oito sessões, 89,6%

apresentaram cura parcial ou completa e 58,7% dos casos evoluíram para a cura completa. Durante período de 5 anos de observação não houve recorrências e o hipotireoidismo incidiu em 0,3%. Além da inconveniência de múltiplas aplicações, os efeitos colaterais englobaram dor local, hematomas, febre, excerbação transitória, às vezes, significante do hipertireoidismo e disfonia temporária, aparentemente, em decorrência de dano do nervo recorrente laríngeo provocado pelo vazamento tireóideo do etanol.

Tumores trofoblásticos

A mola hidatiforme é outra causa rara de hipertireoidismo. Ocorre em cerca de uma em 2.000 gravidezes nos EUA e sua incidência é 10 vezes maior em países asiáticos e América Latina. O coriocarcinoma aparece em aproximadamente uma em 60.000 gravidezes, com perto de 40% dos casos sobrevindo em mulheres previamente diagnosticadas como portadoras de mola hidatiforme. Estes tumores secretam grande quantidade de gonadotrofina coriônica humana (HCG) com propriedades estimuladoras da tireoide, e quando o nível sérico excede 200 UI/mℓ, pode surgir o hipertireoidismo. O desenvolvimento do hipertireoidismo dependerá também da natureza das isoformas da HCG produzidas. Embora com prevalência variável, tem sido registrado que a ocorrência de hipertireoidismo relacionado com os tumores trofoblásticos é da ordem de 50%. A remoção cirúrgica da mola ou a quimioterapia apropriada do coriocarcinoma curam o hipertireoidismo.

Tireotoxicose não associada a hipertireoidismo

Tireoidite subaguda

Esta entidade conhecida como tireoidite de De Quervain, tireoidite dolorosa, tireoidite de células gigantes e tireoidite granulomatosa é causada por comprometimento tireóideo pós-infecção viral do trato respiratório superior.[15] O início pode ser súbito ou gradual, com dor irradiada para os ouvidos (simulando otite), mandíbula ou área occipital. A tireoide, em geral, encontra-se endurecida e a dor pode ser desencadeada por movimentação da cabeça ou deglutição. Os sintomas sistêmicos são comuns e podem ser indisposição geral, febre, mialgia e cansaço. Esta condição é mais comum em mulheres que em homens e ocorre raramente em crianças e idosos. O pico de incidência acontece na quarta e quinta décadas de vida. Pequeno número de pacientes poderá apresentar tireotoxicose, aliada aos sintomas clínicos usuais.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico pode ser facilmente suspeitado, quando os sinais e sintomas habituais estão presentes, mas pode ser confundido com os estádios iniciais da tireoidite aguda supurativa bacteriana. Alguns pacientes não apresentam a dor típica e a rigidez glandular e a condição pode assemelhar-se à tireoidite silenciosa. O episódio de tireoidite subaguda é geralmente autolimitado, com duração de 6 a 12 semanas, podendo estender-se por períodos de até 1 ano. As manifestações de tireotoxicose, quando presentes, regridem em cerca de 6 semanas. O processo de recuperação da função glandular pode passar por fase de hipotireoidismo transitório, que pode perdurar por até 2 meses. A velocidade de hemossedimentação geralmente encontra-se bastante elevada durante a fase aguda do distúrbio. A CRAI está caracteristicamente diminuída. A US tireóidea demonstra parênquima glandular difusamente hipoecogênico. A PAAF produz em geral as células gigantes características.

Tratamento

Geralmente o ácido acetilsalicílico, ou outro anti-inflamatório não esteroide, alivia a dor moderada. Para situação mais grave pode ser necessário o uso de glicocorticoide. Utiliza-se a prednisona 40 mg a 60 mg 1 vez/dia, reduzindo a dose progressivamente no transcorrer de 4 semanas (a retirada precoce poderá favorecer o retorno da dor). A dor deve desaparecer em cerca de 1 a 2 dias. Se isso não acontecer, o diagnóstico deve ser questionado. A tireotoxicose não exige tratamento específico; os betabloqueadores podem ser úteis para obter conforto sintomático.

Tireoidite de Hashimoto

Ocasionalmente a TH acompanha-se de tireotoxicose moderada, principalmente na fase inicial da moléstia. Após o período tireotóxico, que pode perdurar por meses, cerca de 40% dos pacientes evoluem para hipotireoidismo, mas alguns retornam à condição de eutireoidismo.

Diagnóstico

Assim como em outras formas de tireotoxicose, estão presentes valores suprimidos de TSH e níveis sanguíneos elevados de HT. A inflamação da tireoide provoca liberação de antígenos no meio circulante e produção de anticorpos. Estes anticorpos não são a causa do processo inflamatório autoimune; refletem apenas o dano glandular. Os títulos de anti-TPO encontram-se elevados em mais da metade dos afetados e os de anti-TG em cerca de 25% deles. Existe forte preponderância da TH no sexo feminino. Apesar da elevada incidência do distúrbio em familiares dos pacientes, assim como outras doenças autoimunes, não foi demonstrada existência de componente genético na etiologia da TH até o presente. Poucos fatores hereditários de risco foram identificados de forma consistente. Estes fatores incluem os genes *HLA* e *CTLA-4*, mas são desconhecidos os mecanismos pelos quais estes conferem aumento de suscetibilidade à TH.[15]

A maioria dos pacientes apresenta bócio, classicamente, firme, com consistência aumentada, móvel à deglutição, às vezes acompanhado de desconforto doloroso local e com superfície irregular à palpação. O diagnóstico é feito com base em dados clínicos. A associação de bócio e hipotireoidismo é geralmente diagnóstica de TH, mas pode ser encontrada em defeito de síntese de HT ou RHT. A dor à palpação pode estar presente. A coexistência de bócio multinodular e HT não é rara e é sugerida pela presença de glândula grosseiramente nodular em paciente com hipotireoidismo moderado e títulos de autoanticorpos tireóideos positivos. Quando a PAAF é realizada, o aspecto citológico da TH é distinto e demonstra linfócitos, macrófagos, coloide escasso e poucas células epiteliais, que podem apresentar aspecto de células de Hurthle. Neste contexto, estas células não representam um adenoma. Entretanto, se as células de Hurthle são abundantes, dominam o esfregaço, e existem poucos linfócitos e macrófagos, a biopsia deve ser interpretada como possível neoplasia de células de Hurthle. Na tireoidite de De Quervain encontram-se células gigantes intrafoliculares. Em geral, o cintilograma tireóideo não é necessário, mas pode ser útil. Caracteristicamente, a imagem é de captação difusamente irregular ou heterogênea – com áreas focais sem acúmulo isotópico – em glândula com aumento de volume, contrastando com as áreas "frias" e "quentes" presentes no bócio multinodular. A US pode evidenciar uma glândula aumentada com textura normal e hipoecogeneidade difusa, muitas vezes simulando nódulos mal definidos.

Tratamento

Quando a tireotoxicose resulta da TH, costuma ser transitória e não exige terapia adicional, além do propranolol ou outros betabloqueadores para melhora sintomática. Se os sintomas persistirem por período superior a 3 ou 4 meses, é aconselhável realizar avaliação complementar para excluir DG ou BMT. A cirurgia pode ser usada como método terapêutico da TH quando persistirem dor local significante, desconforto cosmético ou sintomas compressivos, após tentativa de tratamento conservador adequado. Na Tabela 292.10 apresentam-se, para comparação, alguns aspectos característicos das várias formas de tireoidites.

Tireotoxicose factícia

A automedicação com HT para controlar o ganho secundário de peso é causa ocasional de tireotoxicose. Os pacientes afetados são aqueles para os quais o HT foi prescrito por motivos legítimos, mas consomem quantidades excessivas do medicamento. A maioria apresenta alteração psiquiátrica subjacente. Outros podem desconhecer estar fazendo uso de HT como parte de tratamento dietético inescrupuloso. Em 1980, houve uma epidemia de tireotoxicose no meio-oeste americano por consumo de carne na forma de hambúrguer contaminado com tireoide bovina. O quadro clínico da tireotoxicose factícia dependerá da quantidade e duração da ingestão hormonal. Comumente, os níveis de TSH e CRAI encontram-se suprimidos. A T4 circulante atinge valor acima do limite superior da normalidade, mas estará deprimida se houver consumo preferencial de LT3 em vez de LT4. A detecção de TG sérica baixa serve como evidência de fonte exógena de HT.

Tabela 292.10 Aspectos característicos das tireoidites.

Forma da tireoidite	Etiologia presumida	Padrão clássico de disfunção tireóidea	Outras manifestações clínicas	Tratamento
Autoimune	Autoimunidade	Hipotireoidismo	Bócio firme,	LT4 para o

	mediada por células T		pequeno ou médio	hipotireiodismo
Linfocitária (indolor, silenciosa, pós-parto)	Autoimunidade mediada por células T?	Tireotoxicose transitória seguida por hipotireoidismo	Bócio pequeno indolor	Observação; betabloqueador para a tireotoxicose; LT4 para o hipotireoidismo
Subaguda (De Quervain)	Infecção virótica?	Tireotoxicose transitória seguida por hipotireoidismo	Bócio firme e doloroso	AINE ou glicocorticoide; betabloqueador para a tireotoxicose; LT4 para o hipotireoidismo
Aguda (supurativa)	Infecção bacteriana, fúngica, ou por protozoário	Disfunção tireóidea rara	Bócio doloroso	Terapia com antibiótico; drenagem cirúrgica
Riedel (invasiva fibrosa)	Fibrose idiopática?; autoimune?	Hipotireoidismo em um terço dos pacientes	Massa aderida, endurecida e aumentada	Cirurgia; glicocorticoides; tamoxifeno

AINE = anti-inflamatório não esteroide; LT4 = levotiroxina.

Struma ovarii

Uma causa extremamente rara de tireotoxicose é o teratoma ovariano contendo tecido tireóideo funcionante, que corresponde a cerca de 2% dos tumores ovarianos. Estes tumores são de origem epitelial, e podem conter cabelos, pele, dentes e osso, entre outros tecidos. Quinze por cento de todos os teratomas contêm tecido tireóideo. Extraordinariamente surge antes da quinta ou sexta décadas da vida. Para ser classificado como *struma ovarii*, o tecido tireóideo deve ser histologicamente predominante na lesão. A malignidade ocorre em cerca de 5% dos casos com metástases descritas em fígado e peritônio. A maioria das lesões benignas acumula iodo e ocasionalmente produz quantidades significantes de HT, pois se assemelha ao tecido tireóideo normal. As malignas comportam-se como carcinomas tireóideos, demonstrando captação pobre de iodo, e habitualmente, não secretam HT. Predominam as lesões malignas papilíferas sobre as foliculares. Assim, o manuseio destas deve ser similar ao carcinoma tireóideo, exceto que naquelas tanto o tumor ovariano primário como a tireoide devem ser removidos, para que a terapia com ^{131}I possa ser realizada sob situação de hipotireoidismo. Raramente, as metástases do *struma* maligno podem produzir quantidades suficientes de HT para manter o TSH sérico próximo ou abaixo do normal, após a remoção do tumor primário e tireoidectomia. Nestes casos, o tratamento das metástases com RAI pode ser ineficiente em virtude da baixa captação de iodo pelo tumor residual. A captação dos radiodo pelas metástases pode ser aumentada sob estimulação de TSH recombinante para otimizar os níveis de TSH antes se fazer o cintilograma e tratamento com ^{131}I.

Metástases funcionantes de câncer tireóideo

Outra causa invulgar de tireotoxicose são as metástases funcionantes de câncer tireóideo, especialmente em pulmões, mas também descritas em fígado e ossos. O tratamento das metástases pulmonares e hepáticas com ^{131}I pode ser efetuado somente após a tireoidectomia total. As ósseas não respondem bem ao tratamento actínico e devem ser abordadas cirurgicamente.

Ingestão de iodo

São requeridos cerca de 150 mg de iodo diariamente para a síntese de HT. Em geral, a tireoide pode manter sua função normal mesmo em exposição a grandes quantidades de iodo. Os indivíduos sob risco de desenvolvimento de hipertireoidismo causado por iodo englobam portadores de bócio por deficiência iódica, bócio multinodular não tóxico e pacientes eutireóideos tratados previamente com DAT por DG.

Tireotoxicose induzida por amiodarona

A amiodarona exibe tendência peculiar para provocar disfunção tireóidea, pois uma dose diária de 400 mg encerra 150 mg de iodo e, aproximadamente, 10% são liberados na forma livre. A prevalência de tireotoxicose amiodarona induzida (TAI) varia entre 1 e 13% dos pacientes tratados.[17] Foram descritos dois subtipos de TAI: o tipo I é encontrado em indivíduos suscetíveis, portadores de BMT, adenoma funcionante ou DG latente e desencadeada pelo excesso de iodo (efeito de Jod-Basedow); o tipo II corresponde a uma forma de tireoidite destrutiva provocada por efeito tóxico direto da droga. Pode ser encontrado em pacientes com tireoide normal, em que o hipertireoidismo ocorre pela liberação de HT pré-formado, ou em portadores de tireoidite linfocitária ou subaguda (Tabela 292.11).

Alguns portadores de TAI tipo I desenvolvem forma refratária de tireotoxicose, cujo tratamento pode ser difícil. O RAI costuma ser ineficaz (devido à grande quantidade de iodo e em casos de baixa captação glandular); isso também pode acontecer com as tionamidas. Eventualmente, a tireoidectomia pode ser a alternativa capaz de produzir o efeito terapêutico desejado.

Nos casos de TAI tipo I, conforme a situação cardiológica, a amiodarona pode ser retirada ou mantida por algum tempo após a introdução da DAT. Na TAI tipo II, isso é desnecessário; os casos recorrentes deste tipo são raros.

Situações especiais

Tireotoxicose na gravidez

A gravidez é complicada pela DG em cerca de uma em 500 mulheres. A DG é importante causa de morbidades materna e fetal, pois o hipertireoidismo não tratado é causa de aborto, parto prematuro, recém-nascido com baixo peso e eclâmpsia. Portanto, recomenda-se às mulheres hipertireóideas que desejam engravidar, obter situação de eutireoidismo antes da concepção. Como o RAI é contraindicado e a tireoidectomia é considerada como última opção para as mulheres, que não toleram as tionamidas devido a alergia ou agranulocitose, as DAT (metimazol ou MMI e propiltiouracila ou PTU) constituem o tratamento de eleição. A preparação pré-operatória com iodetos não é indicada, porque cruzam a placenta e podem causar bócio e hipotireoidismo transitório neonatais, mas os betabloqueadores podem ser utilizados. Igualmente, o excesso de PTU ou MMI podem provocar hipotireoidismo e bócio fetais; estas drogas devem ser tituladas para uso da menor dose necessária para obter controle tireóideo materno. Ambas são igualmente efetivas. Tanto o MMI e PTU, provavelmente, atravessam a placenta com igual cinética de transferência e têm efeitos similares sobre o feto. Em aproximadamente metade dos recém-nascidos, cujas mães receberam PTU ou MMI durante a gravidez e que tiveram as concentrações séricas de T4 dentro do intervalo normal (não grávidas), a função da tireoide se encontrava reduzida ao nascimento. Apesar destas observações, dois estudos relataram que as pontuações de QI das crianças expostas às DATs *in utero* (que estavam em eutiroidismo no nascimento) foram normais.

Tabela 292.11 Classificação da tireotoxicose induzida por amiodarona (TAI).

Parâmetros	TAI tipo I	TAI tipo II
Bócio	Frequentemente presente	Habitualmente ausente
Autoanticorpos tireóideos	Frequentemente presentes	Habitualmente ausentes
Níveis séricos de interleucina-6	Normais ou discretamente elevados	Bastante aumentados
Captação de ^{123}I ou ^{131}I	Baixa; normal; elevada	Baixa; ausente
Cintilograma	Possível	Impossível

Padrão ultrassonográfico de fluxo sanguíneo por Doppler colorido	Hipervascularização	Hipovascularização; hipoecogenicidade
Resposta terapêutica às tianomidas	Sim	Não
Resposta terapêutica ao perclorato	Sim	Não
Resposta terapêutica aos glicocorticoides	Não	Sim
Terapia cirúrgica	Sim, às vezes	Raramente necessária
Radioterapia	Possível benefício	Não
Evolução	Regressão espontânea	Regressão espontânea, às vezes com hipotereoidismo transitório

Adaptada de Martino *et al*.

O MMI tem sido associado a possíveis efeitos teratogênicos em recém-nascidos de mães tratadas com (ou expostas a) esta DAT, incluindo *aplasia cutis*, um defeito no couro cabeludo. Malformações congênitas mais graves, como fístulas traqueoesofágica e atresia de cóanas, foram observadas com o uso materno de MMI, mas não com a PTU. No entanto, em um estudo populacional realizado em Taiwan em 2011, não detectou-se aumento do risco de anomalias congênitas em bebês de mulheres com hipertireoidismo tratadas com PTU ou MMI.

No passado, a PTU foi considerada a droga de escolha para as mulheres com hipertireoidismo durante a gravidez, devido às preocupações sobre os possíveis efeitos teratogênicos do MMI. No entanto, relatos de insuficiência hepática grave relacionada com a PTU levantaram dúvidas sobre seu uso rotineiro nesta situação. Para as mulheres grávidas com hipertireoidismo, sugere-se que o uso de PTU seja limitado ao primeiro trimestre apenas. Embora os efeitos teratogênicos do MMI não se encontram bem provados, são potencialmente graves e estão provavelmente confinados ao primeiro trimestre durante a organogênese. Após o primeiro trimestre, o risco potencial de hepatotoxicidade associada à PTU, embora extremamente rara, acredita-se que superem os do MMI. As mulheres sob uso de MMI que constatam estar grávidas, devem substituí-lo pela PTU, no momento do teste positivo de gravidez. No segundo trimestre, sugere-se a mudança da PTU para uma dose equivalente de MMI. Embora a razão das potências de ambos seja incerta, a experiência clínica propõe que o MMI é cerca de 20 a 30 vezes mais potente que a PTU miligrama por miligrama. Portanto, 300 mg de PTU seriam aproximadamente equivalentes a 10 ou 15 mg de MMI. A avaliação funcional da tireoide deve ser realizada de 2 a 4 semanas após a mudança paro o MMI, para certificar-se da manutenção de um estado eutireóideo. O acompanhamento posterior deve ser realizado a cada 4 semanas. Após a mudança, é necessário um cuidado extra para evitar o sobretratamento e o hipotireoidismo fetal. A dosagem da DAT é ajustada durante o curso da gravidez, com o intuito de manter os níveis de HT livres no terço superior da faixa normal. É indicado o acompanhamento do TRAb durante a gravidez, pois títulos elevados podem favorecer o desenvolvimento de hipertireoidismo neonatal.

A insuficiência hepática associada à PTU, que pode ocorrer em qualquer momento durante o curso do tratamento, tem um início súbito e um comportamento rapidamente progressivo. Os indivíduos devem ser aconselhados a deixar a medicação e contactar seu médico se apresentarem fraqueza, mal-estar, náuseas e vômitos, icterícia, urina escura ou fezes de cor clara. O MMI também tem sido associado à doença de fígado, mas, habitualmente, decorre de disfunção colestática e não de inflamação hepatocelular. Assim, se recomenda que não se utilize a PTU como droga de primeira linha tanto em crianças como adultos.

A PTU é menos solúvel do que MMI e se liga mais às proteínas do plasma, enquanto o MMI circula livre no sangue, de modo que, relativamente, afeta mais a criança via leite materno. No entanto, há pouca diferença nas concentrações séricas de hormônios da tireoide ou de função da tireoide em recém-nascidos de mães que receberam doses moderadas de qualquer uma das drogas. Dadas as preocupações com a potencial hepatotoxicidade PTU-induzida, sugere-se o uso de MMI para mães que amamentam. Como exemplo, em um estudo abrangendo 139 mulheres lactantes, utilizando até 20 mg/dia desta tionamida, a função da tireoide, crescimento e desenvolvimento das suas respectivas crianças foram normais. A droga deve ser administrada na sequência de uma alimentação em doses divididas. Quando a dose materna de MMI for superior a 20 mg/dia, as crianças devem ter a função da

tireoide avaliada após um e 3 meses.

Tireotoxicose em idosos

Os pacientes idosos, com frequência, não exibem os sinais e sintomas típicos de tireotoxicose; esta situação é referida como hipertireoidismo apático. Um estudo recente comparou 19 sinais clássicos de hipertireoidismo entre pacientes idosos (n = 34; idade média = 80,2 anos) e jovens (n = 50; idade média = 37,4 anos). O bócio estava presente em 94% dos indivíduos jovens e em apenas 50% dos idosos. Em idosos, a anorexia e fibrilação atrial foram mais comuns, enquanto reflexos hiperativos, sudorese excessiva, intolerância ao calor, nervosismo, polidipsia e apetite aumentado foram mais incomuns. Três sinais encontravam-se bastante associados à tireotoxicose: apatia, taquicardia e perda de peso. Os resultados sugerem a necessidade de triagem de doença tireóidea em pacientes idosos.

O hipertireoidismo se apresenta nos idosos com sinais e sintomas menos evidentes que nos jovens; daí a denominação hipertireoidismo mascarado ou apático. Esta forma ocorre em cerca de 10 a 15% dos pacientes geriátricos com tireotoxicose. Os aspectos clínicos predominantes do hipertireoidismo apático são:

- Apatia
- Depressão
- Raciocínio lento
- Fraqueza muscular proximal
- Diarreia
- Edema de extremidades inferiores
- Pálpebras caídas
- Alterações cardiovasculares.

O hipertireoidismo apático parece decorrer da atenuação do tônus adrenérgico com a idade, alteração do sistema nervoso autônomo e resistência tissular aos efeitos dos hormônios tireóideos. Os afetados idosos, em geral, não exibem tremores, sinais oculares, pele úmida, intolerância ao calor ou nervosismo; a taquicardia sinusal é menos comum e ocorre maior incidência de arritmias supraventriculares (particularmente, a fibrilação atrial) (Tabela 292.12).

Com frequência, as manifestações clínicas estão associadas a complicações cardiológicas, inclusive insuficiência cardíaca refratária. O hipertireoidismo é observado em 13 a 30% dos pacientes com fibrilação atrial e a prevalência dessa arritmia em pacientes tireotóxicos oscila entre 9 e 25%, em oposição aos 0,4% da população geral. O encontro de nível baixo de TSH triplica o risco futuro de desenvolvimento de fibrilação atrial. Sessenta e um indivíduos clinicamente eutireóideos com 60 anos ou mais, portadores de ritmo sinusal e com TSH sérico < 0,1 μU/mℓ, originários do estudo de Framingham, foram acompanhados por dez anos para determinar a prevalência de fibrilação atrial. A incidência acumulada foi de 28% naqueles com TSH baixo e 11% no grupo com valores normais (0,4 a 5,0 μU/mℓ). Este dado enfatiza os possíveis riscos cardíacos dos pacientes submetidos à terapia supressiva de TSH com hormônios tireóideos.[22]

Perda de peso inexplicada junto a manifestações gastrintestinais (diarreia, obstipação, náuseas, vômito, anorexia) podem dominar o quadro clínico. Mania e depressão têm sido descritas como manifestações primárias da tireotoxicose em idosos.

Outra preocupação de interesse é o efeito do hipertireoidismo no esqueleto do idoso, propenso à diminuição da massa óssea e à osteoporose. Na tireotoxicose evidente ocorre incremento tanto da formação como reabsorção óssea devido ao aumento da atividade osteoblástica e osteoclástica no osso cortical e medular. Isto provoca aumento do *turnover* ósseo e agravamento de osteopenia preeexistente. Os marcadores da reabsorção óssea (cálcio sérico, hidroxiprolina urinária), formação óssea (fosfatase alcalina sérica e osteocalcina) e degradação do colágeno ósseo (piridinolina urinária) estão elevados. Em mulheres idosas, em pós-menopausa, sob tratamento com tiroxina, as evidências indicam que dois fatores principais podem favorecer a diminuição da densidade óssea: história pregressa de hipertireoidismo e o uso de doses supressivas de LT4 (TSH sérico < 0,1 μU/mℓ). Apesar das controvérsias, o monitoramento cuidadoso da terapia supressiva parece prevenir a perda óssea em mulheres na pré-menopausa e em homens. Aparentemente, não há aumento da frequência de fraturas ósseas na ausência de hipertireoidismo prévio.

Tabela 292.12 Aspectos clínicos da tireotoxicose em idosos em comparação aos adultos jovens.

Tipo	Sinais e sintomas	Incidência (%)	
		Pacientes idosos	Pacientes jovens
Comuns em idosos	Taquicardia	71	96
	Fadiga	56	84
	Emagrecimento	50	51
Incomuns em idosos	Tremores	44	84
	Nervosismo	31	84
	Reflexos hiperativos	28	96
	Sudorese exacerbada	24	95
	Polidipsia	21	67
	Intolerância ao calor	15	92
	Apetite aumentado	0	57
Incomuns em idosos, mas mais frequentes que nos jovens	Fibrilação atrial	35	2
	Anorexia	32	4

As características do hipertireoidismo em idosos podem ser resumidas como segue:

- Dez a 17% dos pacientes tireotóxicos têm idade igual ou superior a 60 anos
- O bócio nodular tóxico é mais comum que a doença de Graves em idosos
- Cerca de 50% dos pacientes tireotóxicos acima de 60 anos exibem bócio nodular
- Cerca de 20% dos indivíduos idosos com hipertireoidismo apresentam glândula tireoide não palpável ou com volume normal
- Os sinais oftalmológicos do hipertireoidismo estão presentes com menor frequência em idosos
- Cerca de 80% dos pacientes tireotóxicos ostentam anormalidades cardiovasculares (palpitações, 60%; insuficiência cardíaca congestiva, 66%; angina, 20%; fibrilação atrial, 20%)
- Anorexia é comum; perda de peso e atrofia muscular são em geral marcantes
- Embora a diarreia seja rara, pode ser referida melhora da obstipação preexistente
- O tremor presente é confundido de modo frequente com o tremor senil
- A tireotoxicose por T3, causada por nódulo tireóideo autônomo, ocorre de forma comum em idosos.

Hipertireoidismo subclínico

O hipertireoidismo subclínico (HS) persistente caracteriza-se pela presença de concentração de TSH entre 0,1 e 4,5 μU/mℓ e HT livres circulantes normais. A consequência clínica do HS ainda não foi devidamente estabelecida. Os pacientes afetados exibem poucos e inespecíficos sinais e sintomas de hipertireoidismo. Consonante, correlaciona-se com aumento da perda óssea na DG com HS e pode afetar a morfologia e a função cardíaca, assim como a qualidade de vida em pacientes jovens e de meia-idade. O HS encontra-se frequentemente presente em pacientes tratados com doses de LT4 supressivas de TSH para doença nodular tireóidea ou tratamento pós-operatório para carcinoma diferenciado de tireoide, com o intuito de prevenir a progressão, local ou metastática, da doença (HS exógeno). Entretanto, tem sido encontrado em pacientes portadores de nódulo tireóideo hiperfuncionante, BMT e em DG subclínica (HS endógeno). Sua prevalência, segundo levantamentos clínicos realizados em grandes comunidades, varia entre 2 e 16%. A diferença nos valores relatados pode ser explicada pela diversidade na sensibilidade nos ensaios de TSH e pelo aporte variado de iodo nas populações estudadas. Particularmente, o HS endógeno representa doença de ocorrência comum em áreas com deficiência de iodo.

O tratamento do HS endógeno é outro assunto controverso. Em revisão recente, o autor assinala que, na

ausência de doença tireóidea clinicamente evidente, é difícil decidir se o TSH suprimido resulta de doença não tireóidea e medicamento, função tireóidea autônoma ou fase inicial de tireoidite, mesmo após realização de exames complementares. Sugere que se após 8 semanas, o TSH se normaliza ou se eleva, pode ser concluído que o paciente está se recuperando de doença não tireóidea ou apresentou fase hipertireóidea de tireoidite. Se o padrão original continua presente, então a escolha seria entre tratamento com DAT, uso de betabloqueadores ou controle clínico continuado. Todavia, como pode ocorrer remissão espontânea em 40% dos casos durante o seguimento, o tratamento do HS deve ser individualizado e determinado pelo julgamento clínico. Como não existe evidência substancial do benefício terapêutico do HS, é aconselhável proceder com cautela.

Crise tireotóxica

A crise tireotóxica ou tempestade tireotóxica é a exacerbação aguda da tireotoxicose que encerra elevado índice de mortalidade (até 50% em meio hospitalar), se não for prontamente reconhecida e tratada. Ocorre mais frequentemente em pacientes com DG, mas pode ser encontrada em combinação com BMT tóxico ou outras causas menos comuns de hipertireoidismo. Embora nem sempre identificados ou presentes, alguns eventos precipitantes ou doenças intercorrentes contribuem para seu aparecimento. Pelo menos dois mecanismos fisiopatológicos essenciais parecem conduzir o hipertireoidismo grave para crise tireotóxica. Um relaciona-se ao aumento súbito de HT circulantes liberados pela glândula. Pode ser provocado por cirurgia tireóidea, retirada de DAT, terapia com RAI, palpação tireóidea vigorosa, uso de contrastes iodados. O segundo mecanismo resulta da elevação repentina na disponibilidade de HT livre no organismo, pela redução da capacidade de ligação das proteínas transportadoras de HT. Isto ocorre, por exemplo, na combinação de hipertireoidismo acentuado com cirurgias não tireóideas, infecção, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar, trabalho de parto, cetoacidose diabética, agressão emocional e trauma. O diagnóstico da crise tireotóxica é feito com base clínica. As manifestações principais são febre elevada com sudorese profusa, taquicardia (às vezes, com frequência superior a 140 bpm), agitação, confusão, delírio ou psicose, que pode evoluir para estupor e coma. Os critérios para o diagnóstico do distúrbio foram tabulados de forma a permitir a distinção semiquantitativa entre a tireotoxicose não complicada, crise tireotóxica iminente e crise tireotóxica estabelecida (Tabela 292.13).

Bócio

A prevalência populacional do bócio varia inversamente com o aporte alimentar de iodo. Estima-se em 100 milhões o número de indivíduos sob carência iódica e em um bilhão aqueles submetidos a suficiência limítrofe. Consequentemente, em algumas regiões, o bócio é praticamente universal, afetando as mulheres em particular, enquanto em regiões suficientes em iodo, o bócio incide em menos de 5% da população.[1]

Tabela 292.13 Critérios diagnósticos para a crise tireotóxica.

Tipo de crise	Pontos
Disfunção termorreguladora (temperatura [ºC])	
37,2 a 37,7	5
37,8 a 38,2	10
38,3 a 38,8	15
38,9 a 39,3	20
39,4 a 39,9	25
> 40	30
Disfunção cardiovascular (taquicardia [bpm])	
99 a 109	5
110 a 119	10
120 a 129	15

130 a 139	20
> 139	25
Efeitos no sistema nervoso central	
Leve: agitação	10
Moderado: delírio, psicose, letargia extrema	20
Grave: convulsões, coma	30
Insuficiência cardíaca congestiva	
Edema podal	5
Roncos pulmonares bibasilares	10
Edema pulmonar	15
Fibrilação atrial	20
Disfunção hepática e gastrintestinal	
Moderada: diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal	10
Grave: icterícia de causa indefinida	20
História de causa precipitante	
Positiva	10
Crise tireotóxica	> 44 pontos
Crise tireotóxica iminente	25 a 44 pontos
Tireotoxicose não complicada	> 25 pontos

Internacionalmente, o suprimento inadequado de iodo é a causa mais comum de aumento do volume tireóideo. Em consonância, o aumento modesto da tireoide que ocorre durante a gravidez, o chamado bócio da gravidez, restringe-se às mulheres que habitam áreas deficientes em iodo. Nestas, o consumo de tabaco tem sido igualmente associado ao desenvolvimento de bócio. Além da deficiência iódica, alguns estudos mostraram que outros fatores bocigênicos presentes na água ou substâncias dietéticas podem contribuir, elevando a ocorrência da hiperplasia glandular.

Mutações envolvendo os genes codificadores para proteína-chave envolvidas na síntese hormonal tireóidea, como TG e TPO, podem resultar em bócio compensatório. A ativação do receptor de TSH (TSHR) pelo TSH previsivelmente causa bócio difuso, conforme encontrado no hipotireoidismo primário por tireoidite autoimune, provocado por drogas ou por adenoma hipofisário produtor de TSH e resistência ao hormônio tireóideo. O TSHR pode ser estimulado de forma aberrante por imunoglobulinas estimuladoras da tireoide ou níveis elevados de HCG ou por ativação constitutiva, quando uma mutação afeta o TSHR.

Na maioria dos indivíduos sob suprimento adequado de iodo, a incidência de hiperplasia glandular, condição de caráter ora aparentemente hereditário ora esporádico, a causa molecular permanece desconhecida.

A ativação das vias bioquímicas sinalizadoras do crescimento do tireócito, atividade e níveis locais anormais de fatores de crescimento intratireóideos podem estar envolvidos. O bócio pode também surgir da infiltração glandular por células inflamatórias, como leucócitos e células gigantes multinucleadas presentes na tireoidite subaguda, ou células tumorais, como nos carcinomas anaplásicos ou papilíferos difusos. Em síntese, o bócio pode estar associado ao hipotireoidismo, eutireoidismo (bócio simples) ou hipertireoidismo (bócio tóxico). Pode ser manifestação de doença benigna hiperplástica, maligna ou inflamatória. Na maioria delas o aumento da tireoide, inicialmente difuso, torna-se multinodular com o tempo. Para todos esses casos, recomenda-se como tratamento da crise tireotóxica:

- Inibição da formação de hormônio tireóideo

    - Metimazol: 20 mg/4 h (via oral [VO] ou sonda nasogástrica) ou
    - Propiltiouracila: 200 mg/4 h (VO ou sonda nasogástrica)
- Inibição da liberação de hormônio tireóideo
    - Iodo
        - Lugol: 10 gotas 3 vezes/dia VO ou por sonda nasogástrica
        - Iodeto de potássio: 5 gotas a cada 6 h VO ou por sonda nasogástrica
        - Iodeto de sódio: 0,5 a 1 g IV a cada 12 h
    - Carbonato de lítio: 300 mg a cada 6 h
- Bloqueio adrenérgico
    - Propranolol:
        - 40 a 80 mg VO a cada 4 a 6 h
        - 0,5 a 1 mg IV a cada 5 a 10 min ou
    - Esmolol: 250 a 500 mg/kg IV seguidos por infusão IV de 50 a 100 mg/kg/min
- Alternativa ao bloqueio adrenérgico: bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem: 30 a 60 mg a cada 4 a 6 h/dia)
- Medidas de suporte
    - Hidrocortisona: 100 mg IV; repetir a cada 8 h, completando 300 mg/dia
    - Dexametasona: 2 mg IV a cada 6 h ou 0,5 mg VO a cada 6 h
- Tratamento da hipertermia: antipiréticos (paracetamol)
- Correção da desidratação: reposição de líquidos, incluindo dextrose a 5%, eletrólito e vitaminas
- Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva: digoxina
- Terapia do fator precipitante.

Diagnóstico

Na avaliação do paciente com bócio três aspectos práticos são mais relevantes que o diagnóstico etiológico. Primeiro, verificar se a glândula aumentada está provocando dor ou outros sintomas locais resultantes de comprometimento das estruturas adjacentes ou se está causando desconforto estético. Segundo, saber se o bócio se acompanha de alteração funcional tireóidea que requer tratamento, e terceiro, determinar se o aumento glandular decorre de malignidade.

Manifestações clínicas

Os sintomas relativos ao bócio refletem o impacto glandular nas estruturas contíguas. Uma sensação de aumento cervical, aperto local ou dor pode ocorrer quando a glândula distende sua cápsula, que apresenta inervação sensorial, e comprime os tecidos adjacentes e estruturas. A dor da tireoide pode irradiar-se para a mandíbula ou orelhas. A compressão traqueal pode provocar tosse; a invasão traqueal por câncer tireóideo pode provocar hemoptise. A compressão esofágica pode provocar disfagia e, raramente, odinofagia. A compressão do nervo recorrente laríngeo resulta em rouquidão, voz fraca e disfagia para líquidos; a disfunção bilateral do nervo pode também causar dispneia por obstrução da passagem do ar.

Exame físico

Além da inspeção e palpação glandulares, outros achados físicos podem fornecer formações importantes. A ausculta de murmúrio local sugere tanto uma glândula hipervascular da doença de Graves como compressão de vasos cervicais. O ingurgitamento venoso e pletora facial que se desenvolvem quando o paciente com os braços estendidos aproxima as mãos acima da cabeça (sinal de Pemberton) implicam a quase obstrução da abertura torácica pelo bócio. Devem ser igualmente pesquisadas manifestações de hipo ou hipertireoidismo.

Avaliação laboratorial e exames por imagem

Em todos os pacientes com bócio, a função tireóidea deve ser verificada pela medida das concentrações séricas de TSH e T4 livre. Embora não fundamental, a determinação dos títulos dos autoanticorpos circulantes, especialmente do anti-TPO, é recomendável para estabelecer o diagnóstico de tireoidite autoimune, causa mais comum de bócio difuso em populações suficientes em iodo. Cabe assinalar que o encontro de títulos negativos de

autoanticorpos em alguns pacientes não exclui o diagnóstico.

A ultrassonografia pode ser útil na confirmação do bócio, definição do volume glandular, determinação da existência de heterogeneidade difusa característica da tireoidite autoimune ou nódulos discretos e identificação de adenopatia cervical potencialmente a ele relacionada. Raios X da região cervical inferior e do tórax podem mostrar desvio traqueal e sugerir extensão mediastinal do bócio, melhor delimitada pela TC ou RM que ainda permitem avaliar sua relação com a traqueia e estruturas adjacentes. A decisão de utilizar ou não constrastes iodados na TC deve ser cuidadosamente avaliada, pois estes agentes podem precipitar hipertireoidismo em pacientes com bócio multinodular e interferir na subsequente radioiodoterapia pós-operatória em indivíduos com diagnóstico comprovado de câncer tireóideo. A imagem radioisotópica raramente é necessária na avaliação inicial dos pacientes com bócio, mas pode confirmar se a massa mediastinal superior concentradora de iodo tem origem tireóidea. Contudo, a CRAI e a cintigrafia são úteis no diagnóstico diferencial de tireotoxicose com bócio. A avaliação da função respiratória torna possível determinar se a dispneia em paciente com compressão traqueal é provocada pelo bócio. Apesar da PAAF desempenhar importante papel no diagnóstico diferencial dos nódulos tireóideos, só é necessária em pequeno número de casos de bócio difuso na impossibilidade de caracterizá-los por meio de achados clínicos, laboratoriais ou por imagem.

Tratamento

Bócio multinodular simples

Terapia com tiroxina

Admite-se que a supressão do TSH, obtida durante o tratamento com HT, possa retardar ou até reverter o crescimento da glândula tireoide ou do nódulo tireóideo benigno. De fato, o efeito benéfico do HT no bócio difuso tem sido demonstrado em vários experimentos controlados.[25] Os resultados indicam que pode ser conseguida redução do bócio entre 15 e 40% em cerca de 3 meses, mas a glândula retorna ao tamanho original logo após a suspensão do tratamento. Apesar do efeito ser mais convincente em bócio difuso que nodular, pode-se esperar redução satisfatória apenas em uma minoria de pacientes. Meta-análise recente reforça a observação de que nódulos benignos não suprimidos podem crescer, e manter o TSH em nível baixo com LT4 pode prevenir o aumento dos nódulos em alguns pacientes. Recentemente, alguns autores mostraram que em indivíduos tratados com placebo, os nódulos solitários clinicamente palpáveis cresceram em cerca de 18 meses, segundo avaliação ultrassonográfica. Além disso, no estudo, a supressão do TSH com LT4 evitou o aumento nodular, reduziu seu tamanho e a incidência de lesões adicionais sonograficamente detectáveis.

Apesar do exposto, questiona-se o benefício terapêutico supressivo rotineiro do bócio multinodular simples com LT4. Por outro lado, segundo as evidências, deve-se reconhecer que quando a supressão é omitida, alguns nódulos tireóideos benignos podem crescer, mesmo com PAAF negativa. Com base nos efeitos biológicos conhecidos do TSH e possivelmente outras trofinas nas células tireóideas com mecanismo receptor convencional preservado, parece razoável antecipar que quando o TSH encontra-se ou torna-se alto ou no limite superior do normal, poderá advir aumento glandular e/ou nodular, criando um problema diagnóstico. Portanto, para estes pacientes, defende-se prescrever tratamento substitutivo ou subsupressor. A substituição significa quantidade de LT4 suficiente para reduzir o TSH para níveis normais; a subsupressão implica manter o TSH no limite inferior do normal, 0,5 a 1,0 μU/ℓ, mas não bloqueado (menor que 0,1 μU/ℓ) e observar o resultado durante 6 a 12 meses. A evolução da lesão sob LT4 é indicação para tratamento cirúrgico.[25]

Cirurgia

Vários especialistas advogam a cirurgia para o bócio volumoso e quando há suspeita de malignidade tireóidea. O procedimento tem como vantagens redução importante da glândula volumosa, melhora sintomática rápida e obtenção do diagnóstico anatomopatológico definitivo. Entre as desvantagens, destacam-se a lesão do nervo laríngeo recorrente e das paratireoides. O dano permanente dessas estruturas ocorre em menos de 2% dos pacientes em unidades especializadas; geralmente estão relacionadas com o volume do bócio e extensão da resseção. Podem ocorrer complicações respiratórias. Além disso, grandes bócios exibem desenvolvimento subesternal em cerca de 5 a 17% dos casos encaminhados à tireoidectomia. Nesta situação, pode ocorrer traqueomalacia pós-operatória, necessitando intubação. Um aspecto pertinente é a aparente elevada incidência (10 a 17%) de carcinomas tireóideos nesses bócios. Muito provavelmente, estes números são influenciados pelos critérios de seleção dos pacientes, pois

a prevalência de malignidade em nódulos frios presentes em bócio multinodular não difere significantemente da observada em nódulos solitários.[25] A abordagem diagnóstica deve ser semelhante à investigação do nódulo frio único. Os pacientes portadores de carcinoma papilífero ou folicular são em geral tratados com tireoidectomia total ou quase total, seguida de tratamento ablativo com RAI.

A recidiva do bócio ocorre em 15 a 40% dos pacientes acompanhados. O risco é inversamente correspondente ao volume do remanescente pós-operatório. Em virtude desta elevada probabilidade, parece ser justificada a medida profilática do uso pós-operatório de L-T4.

A reoperação para o bócio recorrente é responsável por cerca de 10% das tireoidectomias e aumenta de 3 a 10 vezes o risco de lesão permanente das cordas vocais ou hipoparatireoidismo. O reaparecimento do distúrbio pode ser completamente evitado com a adoção da tireoidectomia total como tratamento inicial.

Radioiodo

Tem sido demonstrado nas últimas duas décadas que o ^{131}I é uma terapia efetiva para redução do volume tireóideo em pacientes com bócio nodular tóxico e não tóxico. Nestes últimos, o tratamento promove, não invariavelmente, redução significante do tamanho do bócio, melhora dos sintomas compressivos e função respiratória.[25] Cinquenta por cento do benefício terapêutico surgem em 3 meses; uma segunda dose de ^{131}I pode causar redução similar à primeira. Esta modalidade é especialmente atraente em pacientes idosos que exibem elevado risco operatório ou que recusam a cirurgia. Entretanto, em pacientes com bócio nodular não tóxico, a captação de iodo radioativo (CRAI) encontra-se habitualmente baixa, em particular em áreas com elevado aporte de iodo. Como resultado, são necessárias doses elevadas de ^{131}I para redução volumétrica, provocando ônus radioativo relativamente alto para os órgãos extratireóideos. Além disso, a eficácia do tratamento sobre a glândula como um todo sofre a interferência da captação irregular do ^{131}I em áreas pouco funcionantes presentes no bócio multinodular. Em bócios de grande volume (maior que 100 cm^3) é necessário usar doses consideráveis de ^{131}I, que requerem hospitalização e isolamento. Como opção pode ser adotada uma terapia fracionada em ambiente ambulatorial; as doses devem ser fornecidas em intervalos longos de tempo para evitar a insensibilidade tireóidea ao procedimento.

O advento do TSH humano recombinante (rhTSH), com o potencial de dobrar a CRAI, permitiu superar este obstáculo.[25] O pré-tratamento com rhTSH causa uma distribuição glandular mais homogénea do radioisótopo, estimulando mais a CRAI nas áreas “frias” que nas “quentes”, especialmente em pacientes com níveis baixos de TSH. Estas observações sugerem que a administração de rhTSH precedendo o tratamento com ^{131}I para a diminuição do volume do bócio permite reduzir as doses de radioiodo, entre 50 e 60%, sem diminuir a dose de radiação absorvida pela tireoide e a eficácia da terapia.

A desvantagem da radioiodoterapia para o bócio nodular, tendo como objetivo doses de ^{131}I de cerca de 100 a 150 mCi por grama de tecido tireóideo em 24 h é que a redução média do volume tireóideo não supera 40% no primeiro ano e 50 a 60% após 3 a 5 anos.[25] Além disso, nem todos os pacientes respondem de forma positiva. Pouco se sabe sobre o grau de recorrência após o tratamento. Alguns autores verificaram que 8% dos pacientes exibiram reaparecimento do crescimento do bócio 3 a 5 anos após a terapia, aparentemente em consequência ao tamanho glandular e/ou da baixa dose de ^{131}I administrada. Admitem que este aspecto possa ser superado pelo aumento da dose administrada, embora com risco de elevação da radiação extratireóidea, e pelo estímulo da CRAI pelo pré-tratamento com rhTSH.

Pode ser antecipado que uma maior dose de RAI retida pela tireoide poderá causar efeitos desfavoráveis mais intensos, como a tireoidite induzida pela radiação, esofagite, exacerbação da tireotoxicose e perda de peso, além do aumento agudo da tireoide com exacerbação da compressão traqueal. Um efeito adverso tardio do tratamento é o desenvolvimento de hipotireoidismo permanente, provavelmente relacionado com maior dose de RAI retido na tireoide e ocorrendo mais comumente em pacientes com menor bócio inicial e na presença de títulos elevados de anticorpos anti-TPO; a incidência do hipotireoidismo varia entre 20 e 60% em 5 a 8 anos pós-tratamento. Outro aspecto tranquilizador é que um estudo recente, envolvendo mais de 5.000 pacientes tratados com ^{131}I para doenças nodulares tireóideas tóxicas em 27 anos de acompanhamento, mostrou não existir aumento significante de câncer tireóideo.[25] Antes do rhTSH ser considerado como recurso auxiliar para melhorar a eficácia da radioiodoterapia no tratamento do bócio simples, é necessário determinar a dose ótima para a finalidade. A literatura informa doses diversas que variam desde 0,01 mg até 0,45 mg, IM, indicando que o assunto ainda não está resolvido.

Doença nodular e câncer tireóideo

Os nódulos tireóideos são de ocorrência muito comum e apesar da maioria (95%) ser benigna, o receio de malignidade é a principal preocupação do médico e do paciente. O primeiro desafio para o especialista é identificar e tratar clinicamente os nódulos benignos e selecionar para cirurgia aqueles com risco elevado de malignidade (minoria; 5%). A designação doença nodular tireóidea (DNT) é preferível, pois pelo menos 50% dos nódulos únicos patentes ao exame físico são na realidade os predominantes em uma glândula multinodular, quando avaliados à US.[25] A DNT pode ser descrita como anormalidade palpável presente em uma glândula aparentemente normal, caracterizada por crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma área ou várias áreas do tecido tireóideo, independentemente de suas características patológicas e funcionais. Compreende espectro que abrange desde a glândula normal até o aumento difuso uninodular, multinodular ou cístico da tireoide, conforme a técnica de avaliação. A prevalência dos nódulos na população varia conforme a metodologia e critérios utilizados no levantamento. Em adultos dos EUA, os nódulos solitários predominam entre 4 e 7% pela palpação, prevalecem entre 30 e 50%, segundo avaliação ultrassonográfica, e atinge preponderância, essencialmente em idosos, de cerca de 50% em necropsias. Esta porcentagem pode ser maior, em áreas com aporte marginal de iodo. A doença nodular torna-se ainda mais frequente que o sugerido, quando se considera que nódulos com menos de 1 cm de diâmetro não são abordados com segurança pela palpação. Independentemente do método de detecção empregado, os nódulos tireóideos são mais frequentes no sexo feminino que no masculino e em idosos.

Os nódulos tireóideos não caracterizam uma doença única, mas são a manifestação clínica de várias doenças (Tabela 292.14). Nódulos não neoplásicos resultam de hiperplasia glandular que surge espontaneamente ou sucedem tireoidectomia parcial; raramente, a hemiagenesia tireóidea pode apresentar-se como hiperplasia do lobo existente, mimetizando um nódulo. TH ou tireoidite subaguda podem exprimir-se como falsos nódulos na ultrassonografia.

Tabela 292.14 Possíveis etiologias das lesões nodulares tireóideas.

Extratireóideas	Intratireóideas
Cisto epidermoide	Adenoma tireóideo
Linfadenopatia	Cisto coloide
Laringocele, broncocele	Bócio multinodular
Aneurisma	Tireoidite
Cisto branquial	Carcinoma tireóideo
Higroma cístico	Hemiagenesia tireóidea
Adenoma, cisto ou carcinoma paratireóideo	Cirurgia tireóidea prévia
Cisto tireoglosso	Fibrose
	Tuberculoma
	Linfoma
	Doença metastática
	Doença amiloidótica

A prevalência de câncer em nódulos tireóideos é de aproximadamente 4 a 6%. Estudos prévios indicaram preponderância maior (10 a 30%), provavelmente em função do critério de seleção dos pacientes. Tecidos tireóideos obtidos cirurgicamente demonstraram que a predominância do câncer oculto da tireoide ocorre entre 1,5 e 10%. Além disso, o câncer tireóideo contribui com apenas 0,4% entre todas as demais causas de morte por câncer.

A patogênese da DNT foi revista de forma abrangente em outras publicações.[24] A concentração familiar da DNT tem sido reconhecida, mas a análise genética clássica não demonstrou um modo simples de transmissão mendeliana. A DNT se afigura de origem multifatorial, com o fenótipo clínico representando o efeito de todos os fatores contribuintes genéticos e ambientais (Figura 292.4).

A deficiência de iodo parece ser o principal fator ambiental contribuinte tanto para o bócio endêmico como esporádico. De fato, o volume tireóideo correlaciona-se negativamente com a excreção urinária de iodo. Fatores constitucionais, como o sexo, estão envolvidos na etiologia, porque a relação de mulheres:homens em regiões de bócio não endêmico oscila entre 5:1 e 10:1. Outros fatores de risco sugeridos incluem o tabagismo, bocígenos naturais, estresse emocional, certas drogas e infecções.

Existem evidências sugerindo componente genético na ocorrência do bócio simples, mas os estudos que avaliaram a influência de um gene candidato específico mostraram resultados conflitantes. Os registros mencionam mutação puntiforme da TG no cromossomo 8 associada ao bócio esporádico; não confirmada por outros, região de interesse no cromossomo 14, denominada bócio multinodular 1 (MNG-1) ligação entre DG e outro *locus* (denominado DG-1) do mesmo cromossomo e forma denominante de bócio multinodular relacionada com o cromossomo Xp22 – este achado aguarda confirmação.

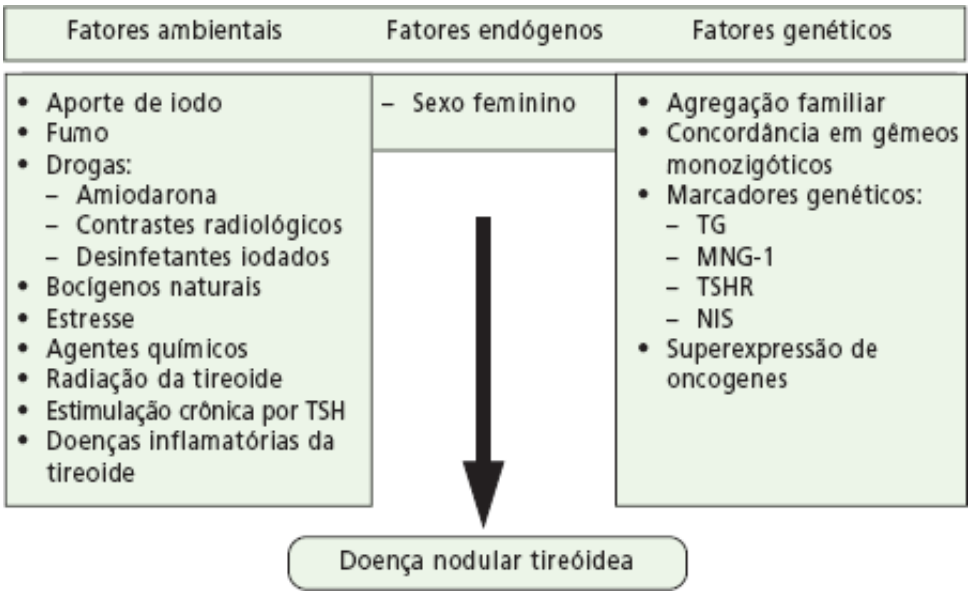

Figura 292.4 Etiologia da doença nodular tireóidea (DNT). O desenvolvimento da DNT parece envolver interação complexa entre fatores ambientais, genéticos e endógenos. Não está esclarecido como e em que grau os genes que conferem suscetibilidade interagem com os fatores de risco ambientais. TSH = hormônio estimulante da tireoide. (Adaptada de Hegedus *et al.*)[22]

A maioria dos adenomas foliculares, carcinomas foliculares e anaplásicos, parece ter origem monoclonal. Não se sabe se as lesões papilíferas multifocais são clonalmente relacionadas ou se resultam de clones independentes, pois os estudos até o momento têm mostrado resultados conflitantes. Os nódulos coloides podem ser tanto mono ou policlonais. Assim, os tumores representam o crescimento persistente da progenia de uma célula que, de alguma maneira, escapou dos mecanismos de manutenção da divisão celular normal, que ocorre, aproximadamente, uma vez a cada 8,5 anos. Isto indica que os tireócitos se dividem cerca de cinco vezes durante a idade adulta e o estado de equilíbrio da massa de células tireóideas resulta de um balanço entre a multiplicação e a perda celular.

Acredita-se que o processo de oncogênese compreenda vários eventos induzidos por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento. Em nível factual estes fatores podem ser considerados como iniciadores e promotores. Os iniciadores incluem as substâncias químicas e irradiação que induzem tumores, e os promotores são agentes que aumentam o seu crescimento. No homem, o único iniciador conhecido é o tratamento com raios X, e, além do TSH elevado, não se tem noção de outros promotores.

Os estádios iniciais do desenvolvimento dos tumores tireóideos parecem ser consequência da ativação ou expressão *de novo* de vários proto-oncogenes e receptores de fatores de crescimento, como o *RAS ou HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog), RET, TRK (tyrosine-kinase receptor)*, *GSP* e o *TSHR*.[26] Os genes naturais cujas proteínas são capazes de promover a divisão celular são proto-oncogenes. Estes, quando submetidos a um dano genético duradouro (ganho de função, ativação permanente ou superexpressão), são capazes de induzir a transformação celular e o crescimento tumoral. Os oncogenes são as versões mutantes dos proto-oncogenes. Dezenas de oncogenes foram identificados no genoma humano. A maior parte deles relaciona-se a fatores normais de crescimento, com genes controladores da divisão celular e com receptores hormonais. Em geral, estes genes, quando atuantes, promovem o crescimento e divisão celular e deprimem a diferenciação. A ativação de um deles pode não ser suficiente para produzir malignidade, mas se acompanhada pela expressão de outro oncogene, ou pela ocorrência de mutação genética, a célula pode adquirir um potencial maligno. Alterações no padrão de expressão destes genes estão associadas ao desenvolvimento de neoplasias diferenciadas, compreendendo os adenomas tóxicos benignos (GSP e TSHR), os carcinomas foliculares (RAS) e papilíferos (RET/PTC, TRK). Os tumores de células oxifílicas ou de células de Hürthle tradicionalmente têm sido considerados como variantes das neoplasias

foliculares. Recentemente, vários grupos de pesquisadores contestaram esta noção. Baseados em aspectos morfológicos nucleares, verificaram que subgrupos de tumores de Hürthle assemelham-se a carcinomas tireóideos papilíferos. Isto é consoante com as observações de que a maioria dos carcinomas e adenomas de Hüthle encerram rearranjos *RET/PTC* e exibem imuno-histoquímica para o *RET*.[26] Os rearranjos cromossômicos encontrados nestes tumores correlacionam-se com recorrência tumoral. Alguns genes impedem a formação de tumor; são denominados também antioncogenes. Isto ocorre por intermédio dos seus produtos proteicos que inibem a mitose. Comportam-se como recessivos, isto é, enquanto a célula conservar um alelo normal, a supressão tumoral contínua. Quando, em outra etapa, este alelo normal é também danificado (geralmente por deleção genômica), ocorre o que se denomina perda de heterozigosidade (LOH, *loss of heterozigosity*). Tem sido atribuído a este mecanismo adquirido, de perda de controle do crescimento celular, a predisposição para um fenótipo de malignidade. Por outro lado, os oncogenes comportam-se como dominantes; um alelo defeituoso pode predispor a célula para formação tumoral. Deleção no gene supressor de tumor *p53* está associada às formas pouco diferenciadas e mais agressivas de câncer tireóideo, indicando que são eventos mais tardios na evolução da lesão. Fatores epigenéticos ambientais específicos (deficiência de iodo, radiações ionizantes) desempenham papel crucial na promoção do desenvolvimento do câncer tireóideo, influenciando tanto os aspectos genotípicos como fenotípicos.

Grande porcentagem de lesões genéticas causadoras de câncer tireóideo originam-se de rearranjos genéticos e translocações cromossômicas, como *RET/PTC (rearranged during transfection/papillary thyroid câncer)*, *TRK*, *PAX8/PPAR gamma*, eventos raros na maioria dos tumores epiteliais. Este aspecto torna a patogênese molecular do câncer tireóideo excepcional. A LOH é uma alteração citogenética frequentemente encontrada no carcinoma diferenciado da tireoide. O braço curto (p) do cromossomo 3 (3p) é o local mais comum de ocorrência de LOH em carcinomas foliculares e papilíferos; os braços longos (q) dos cromossomos 10 e 11 e o braço curto do cromossomo 17 estão também envolvidos na perda alélica, especialmente no carcinoma folicular. Estas considerações sugerem que nas regiões suprimidas de vários genes localizam-se *loci* de genes supressores de tumor (Figura 292.5).

Estudos em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A) [características clínicas: carcinoma medular da tireoide (CMT) (100%), feocromocitoma (8 a 60%), hiperparatireoidismo (5 a 20%)] e tipo 2B (NEM 2B) [características clínicas: CMT (100%), feocromocitoma (50%), aspecto marfanoide (100%), neuromas de mucosas e ganglioneuromatose do intestino (100%)] e carcinoma medular da tireoide familiar (CMTF) detectaram mutações germinativas no oncogene *RET,* presente na sub-banda q11,2 do cromossomo 10 (10q11,2). O RET codifica para um receptor celular membranoso de fator de crescimento, com função tirosinoquinase. Na maioria dos pacientes com NEM 2A, as mutações estão localizadas nos códons 609, 611, 618, 620 e 630 nos éxons 10 e 11. Envolvem substituições de outros aminoácidos por cisteína, e acredita-se causarem ativação do gene por ocasionarem dimerização decorrente de formação de ligação dissulfídica aberrante. Alterações semelhantes são encontradas no CMTF. Em pacientes portadores da síndrome NEM 2B, as mutações envolvem a substituição do aminoácido treonina por metionina no códon 918 do éxon 16, e parecem induzir alteração em fosforilação de substrato. Mutações somáticas do *RET* são encontradas em cerca da metade dos pacientes com CMT esporádico e, quase sempre, localizam-se no códon 918. As mutações presentes neste códon implicam prognóstico pobre. Raras vezes, os carcinomas tireóideos ocorrem como parte de várias síndromes familiares, ocasionados pela perda hereditária de genes supressores de tumores. Os registros de ocorrência de tumores tireóideos familiares indicam que sua transmissão segue padrão dominante. Os tumores papilíferos podem acontecer como síndrome familiar independente, mas em geral surgem como elemento componente de doenças complexas. Mutações germinativas inativadoras do gene *PTEN (phosphatase and tensin homolog [mutated in multiple advanced cancers 1])*, que codifica para uma fosfatase com dupla especificidade, têm sido encontradas em cerca de 80% dos pacientes com doença de Cowden, síndrome que inclui múltiplos hamartomas, tumores e lesões hiperplásticas, que podem se desenvolver em qualquer órgão, especialmente em mulheres. O carcinoma da tireoide pode ocorrer em pacientes com polipose adenomatosa familiar do colo, na ausência de inativação bialélica do gene *APC (adenomatosis polyposis coli)*. O câncer papilífero associa-se também com a síndrome de Gardner (pólipos em intestino delgado e grosso, osteomas, fibromas e lipomas; mutação no gene *APC* em cromossomo 5q21). Tem sido relatado que a síndrome de Carney[27] (doença autossômica dominante, que inclui nódulos adrenais pigmentados, adenomas hipofisários, pigmentação de pele e mixomas cardíacos) é causada, em parte, por mutações inativadoras de gene codificador para a subunidade IA da PKA (proteinoquinase A) dependente de AMP cíclico (*PKARIA*), resultando em sua ativação inadequada. O complexo de Carney pode compreender neoplasias endócrinas benignas e malignas,

como o carcinoma folicular da tireoide. O carcinoma tireóideo papilífero pode se associar com neoplasia renal papilífera em uma síndrome tumoral hereditária distinta; o gene predisponente foi localizado no cromossomo 1q21 (Tabela 292.15).

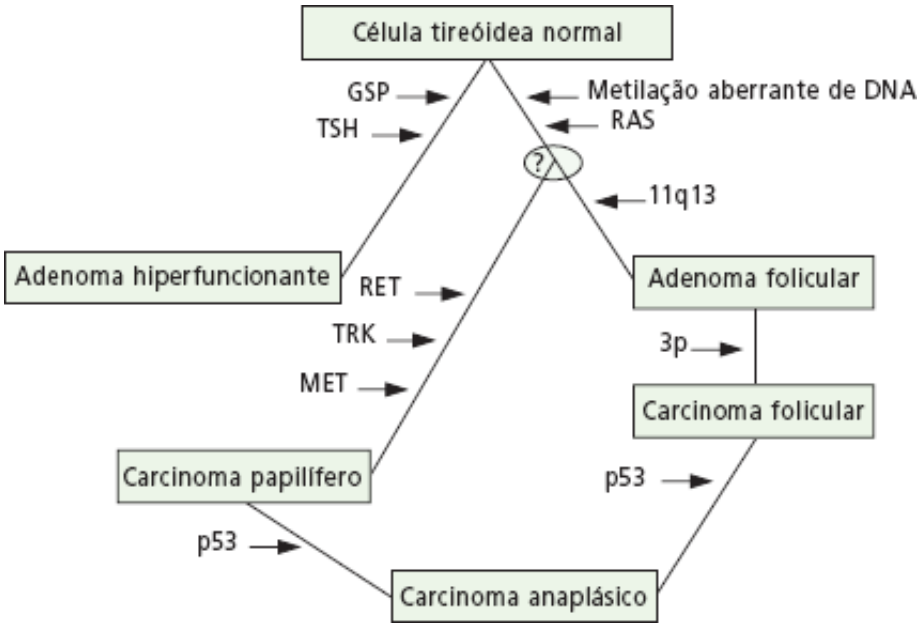

Figura 292.5 Alterações genéticas em tumores tireóideos. Possível ativação de oncogenes (MET, RAS), mutação ativadora da proteína G (GSP) ou deleção de gene repressor de tumor (p53) entre outras ocorrências atuam na indução do carcinoma tireóideo. As evidências sugerem uma sucessão de eventos cuja participação relativa induz ao aparecimento dos vários fenótipos tumorais. GSP = *alpha subunit of the stimulatory G protein*; MET = *tyrosine kinase receptor*, *hepatocyte growth factor receptor*; RAS = *human equivalent to rat sarcoma oncogene*; RET = *tyrosine kinase receptor*, *rearranged during transfection*; TRK = receptor de tirosinoquinase; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

O impacto relativo das diferentes formas de radiação ionizante na formação de tumores tireóideos tem sido objeto de considerável interesse, principalmente em decorrência de uso comum do ^{131}I no diagnóstico e tratamento de doenças tireóideas benignas. Segundo as evidências, as doses terapêuticas de RAI ou não estão relacionadas com a indução de tumores tireóideos em seres humanos, ou o fazem com baixa probabilidade. O risco relativo de desenvolvimento de câncer após exposição à radiação interna tem sido considerado menor que aquele da radiação externa. O mesmo pode não ser verdadeiro para as neoplasias benignas. A radiação incita a formação de adenomas foliculares benignos, tanto em roedores como em seres humanos. Apesar do(s) alvo(s) genético(s) da radiação nestes últimos ser(em) desconhecido(s), existem evidências favorecendo a ocorrência de mutações do gene *K-RAS* em adenomas presentes em ratos.

Tabela 292.15 Prevalência aproximada das mutações genéticas no câncer tireóideo, conforme o tipo do tumor.

Tipo de tumor	Prevalência (%)
Carcinoma papilífero	
BRAF	45
RET/PTC	20
RAS	10
TRK	< 5
Carcinoma folicular	
RAS	45
PAX8-PPAR gamma	35
PICK3CA	< 10

PTEN	< 10
Carcinoma pouco diferenciado	
RAS	35
Betacatenina (CTNNB1)	20
p53	20
BRAF	15
Carcinoma anaplásico	
p53	70
Betacatenina (CTNNB1)	65
RAS	55
BRAF	20
PIK3CA	20
PTEN	> 10
Carcinoma medular	
RET (formas familiares)	> 95
RET (esporádico)	40

BRAF = *v-raf murine sarcoma viral oncorage homolog B1*; CTNNB1 = *catenin* (*cadherin-associated protein*), beta 1, 88 kDa, p53 = *tumor protein p53*; PAX8-PPAR gamma = *pareid box 8-peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; RET/PTC = *rearranged during transfection/papillary thryoid cancer*; PIK3CA = *phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide*; PTEN = *phosphatase and tensin homolog*; RAS = *human rat sarcoma viral oncogene homolog*; TRK = *tropomyosin receptor tyrosine kinase*. (Adaptada de Nikiforova e Nikiforov.)[26]

Em seres humanos, a estimulação crônica da tireoide pelo TSH, provavelmente, pode ser considerada como um fator carcinogenético. Existem vários registros na literatura descrevendo casos de portadores de hipotireoidismo congênito e bócios hiperplásticos, que desenvolveram carcinomas tireóideos, principalmente do tipo folicular. Em levantamento retrospectivo na literatura, realizado em 109 pacientes com disormonogênese submetidos a tireoidectomia, a incidência de câncer tireóideo foi de 11%; 4/12 pacientes com câncer exibiram metástases pulmonares e/ou ósseas.

A nodularidade tireóidea e câncer ocorrem igualmente como sequela de radiação externa. O uso prévio, na infância, de radiação X na cabeça, pescoço e tórax aumentou a frequência do câncer tireóideo em 100 vezes, com incidência proporcional à dose utilizada. Por alguma razão, as mulheres são mais propensas que os homens a desenvolver tumores causados por radiação e tanto fatores étnicos e familiares podem influenciar seu desenvolvimento.

Embora não tenha sido estabelecida relação específica, é provável que os efeitos carcinogênicos da secreção de TSH, irradiação e outros iniciadores ou promotores de tumores tireóideos ocorram pela alteração da expressão da atividade de oncogenes ou genes supressores de tumor.

Em resumo, a causa da maioria dos cânceres tireóideos é desconhecida. Existe predisposição genética ao câncer papilifero nas síndromes de polipose adenomatosa familiar (mutação do gene *APC*) ou síndrome de Cowden (mutações do gene *PTEN*). Pode também ocorrer como câncer papilífero isolado familiar.

De maneira geral, entretanto, os casos familiares representam menos de 10% de todos os cânceres tireóideos. A irradiação externa da tireoide ou exposição acidental ao radioiodo favorecem o desenvolvimento de tumores benignos e malignos. Demonstrou-se que a exposição ao radioiodo produz rearranjo cromossômico característico que origina o oncogene *RET/PT.* O avanço e agressividade clínica dos cânceres tireóideos têm sido associados a uma sequência de eventos moleculares, que inclui mutação do gene *BRAF* e perda do gene supressor de tumor *p53.* Existe controvérsia sobre a evidência relacionando o desenvolvimento do câncer tireóideo a partir de lesões

tireóideas benignas preexistentes; parição e terapia estrogênica em mulheres; exposição terapêutica prévia ao radioiodo e fatores dietéticos, como o aporte iódico. Contudo, a contribuição dietética de iodo influencia a distribuição dos tipos histológicos, promovendo maior incidência do câncer papilífero em populações sob influência iódica de gêneros alimentícios.

Avaliação clínica

Apesar da falta de especificidade e sensibilidade da história clínica e do exame físico, alguns elementos podem ser considerados mais sugestivos de malignidade que outros.

História

Em geral, os nódulos são assintomáticos, mas, ocasionalmente, podem ser dolorosos ou, mais raramente, provocar dificuldade à deglutição ou dispneia, em virtude do tamanho e situação anatômica. Verificou-se que 17% dos pacientes com DNT exibem hipertireoidismo subclínico bioquímico e alguns deles apresentam sintomas compatíveis com hiperfunção tireóidea.

Os aspectos clínicos encontrados na doença nodular tireóidea são:

- História familiar de doença tireóidea benigna frequente
- Lesão cervical anterior de crescimento lento
- Uni ou multinodularidade ao exame físico
- Aumento de volume durante a gravidez
- Queixas cosméticas
- Assimetria, desvio e/ou compressão traqueal
- Obstrução ocasional de via respiratória superior, dispneia, tosse e disfagia
- Dor súbita e transitória ou aumento secundário a hemorragia
- Hipertireoidismo de desenvolvimento gradual
- Síndrome de obstrução da veia cava superior (rara)
- Paralisia do nervo recorrente (rara)
- Síndrome de Horner (rara)
- Ocorrência de adenopatia.

Na década de 1990, foram apresentados dados interessantes sobre a correlação entre aspectos clínicos e o resultado histológico final de nódulos removidos cirurgicamente, em 169 pacientes portadores de doença tireóidea nodular. Neste estudo, os aspectos clínicos foram classificados como altamente, moderadamente ou pouco sugestivos de câncer tireóideo. Em pacientes nos quais estavam presentes os aspectos altamente sugestivos, houve 71% de incidência de malignidade, enquanto naqueles com aspectos de moderada e baixa sugestão, houve 14 e 11% de incidência de câncer, respectivamente. Além disso, a ocorrência de dois ou mais aspectos clínicos altamente suspeitos no mesmo indivíduo relacionou-se com 100% de probabilidade de câncer. Por outro lado, a presença de dois ou mais aspectos indicativos de suspeita moderada ou baixa não melhorou a predição clínica da doença. Estes autores concluíram que a concentração familiar do carcinoma tireóideo, crescimento rápido da lesão, consistência endurecida do nódulo, fixação às estruturas adjacentes, paralisia da corda vocal, rouquidão de início agudo e acometimento dos linfonodos regionais são achados clínicos importantes e devem ser valorizados. Contudo, o estudo não foi capaz de demonstrar se a idade inferior a 20 anos ou superior a 60 anos, história prévia de irradiação cervical, unicidade do nódulo no homem, imobilidade tireóidea ou tamanho grande da lesão poderiam ter validade preditiva; as lesões malignas ocorrem em proporção maior no sexo masculino que no feminino.

Adicionalmente, a literatura registra que o aparecimento de nódulos entre as idades de 60 e 70 anos, particularmente em homens, ou de lesão de crescimento rápido associada a disfagia ou dispneia, implicam elevada probabilidade de malignidade. A exposição de pacientes com linfoma ou câncer de cabeça e pescoço, a baixas ou altas doses de radiação externa, aumenta a incidência de nódulos benignos e malignos. Pode-se acrescentar que um nódulo tireóideo presente no indivíduo com história familiar de câncer medular ou polipose familiar (síndrome de Gardner) tem grande chance de ser maligno.

Os elementos sugestivos de risco de malignidade na doença nodular tireóidea são:

- Risco elevado
  - Idade menor que 20 anos ou maior que 40 anos
  - Sexo masculino
  - Tamanho nodular maior que 2 cm
  - Cisto maior do que 4 cm ou cisto complexo
  - Adenopatia regional
  - Presença de metástases distantes (pulmonares ou ósseas)
  - História de irradiação prévia de cabeça ou pescoço
  - Lesão de crescimento rápido
  - Desenvolvimento de rouquidão, disfagia progressiva ou falta de ar
  - Fixação às estruturas cervicais adjacentes
  - Microcalcificações (à ultrassonografia)
  - História familiar de câncer tireóideo papilífero
  - História familiar de câncer medular ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2
- Risco diminuído
  - Nódulos "quentes" autônomos
  - Sexo feminino
  - Nódulos incidentais menores do que 1 cm detectados à US
  - Pacientes grávidas portadoras de nódulos tireóideos
  - Glândulas multinodulares com nódulos menores do que 1 cm
  - Nódulos flutuantes ou com consistência amolecida
  - Tireoidite de Hashimoto.

Exame físico

Um exame cuidadoso da tireoide e da região cervical pode ser bastante útil para determinar se a lesão sugere malignidade. Particularmente, a palpação sistemática da glândula permitirá verificar a consistência do nódulo, se existem sinais de invasão local ou se os linfonodos regionais encontram-se acometidos. A unicidade nodular é outro aspecto importante, pois o câncer prevalece, mais frequentemente, em pacientes com lesão solitária. Apesar da presença de multinodularidade à palpação ser, em geral, interpretada como indicativa de benignidade, têm sido registradas frequências semelhantes de câncer em nódulos únicos ou múltiplos; dados mais recentes indicam incidência de câncer variável entre 5 e 10%. Outro estudo demonstrou 31% de incidência de câncer tireóideo associado ao bócio multinodular, mas esta prevalência elevada pode ser atribuída à seleção dos pacientes. Aparentemente, a prevalência de malignidade em nódulos "frios" presentes em bócio multinodular não difere significantemente da encontrada para o nódulo "frio" solitário. Portanto, um nódulo dominante, que apresenta consistência diferente de outros existentes, deve ser avaliado de maneira semelhante ao nódulo solitário. A lesão situada na linha média, em projeção do osso hioide e móvel com a protrusão da língua, sugere a ocorrência de cisto do ducto tireoglosso.

As características físicas da lesão como endurecimento, irregularidade e fixação às estruturas subjacentes podem ser consideradas dados propedêuticos significantes de suspeita de malignidade. Contudo, alguns cânceres de tireoide apresentam consistência fibroelástica, enquanto nódulos benignos encontram-se firmes em razão de calcificações ou pela associação com tireoidite crônica.

Nódulos com diâmetro igual ou superior a 1 cm são, geralmente, acessíveis ao exame clínico, a menos que estejam em localização anatômica profunda. Consonante, alguns autores demonstraram, mediante estudo comparativo entre diagnóstico clínico e ultrassonográfico, que 50% das lesões com dimensão de 1 a 2 cm e cerca de um terço dos nódulos com mais de 2 cm não foram percebidos à palpação.

Avaliação laboratorial

O nível sérico de TSH é um importante determinante da função tireóidea e é considerado um teste útil na avaliação inicial da DNT. A medida dos HT não acrescenta informação adicional neste aspecto, quando o nível de TSH é normal. A estimativa dos títulos de anticorpos tireóideos (anti-TPO) parece ser relevante, pois títulos

positivos de anticorpos tireóideos são encontrados em 10% da população, e, consequentemente, a autoimunidade pode coexistir com a DNT. Além disso, o conhecimento dos títulos de anti-TPO é conveniente para a terapia com ^{131}I, porque estes anticorpos constituem fator de risco para tireoidite, hipotireoidismo e transição para a DG. Apesar da TG sérica correlacionar-se com o nível de aporte de iodo e/ou tamanho da tireoide, este marcador não é muito acurado, em nível individual, para apresentar valor diagnóstico independente na DNT; o nível sérico da TG pode estar elevado tanto nas lesões tireóideas benignas e malignas. Entretanto, pode ser útil quando foi estabelecido o diagnóstico de câncer tireóideo. Embora o assunto seja controverso,[28,29] o uso rotineiro da medida de calcitonina sérica em pacientes com DNT é questionável. Além disso, deve ser reservada aos pacientes com risco elevado de câncer medular da tireoide. Contudo, se for encontrado um nível basal acima de 10 pg/mℓ, deve ser realizada investigação adicional. O antígeno carcinoembrionário (CEA, *carcinoembryonic antigen*) encontra-se em níveis elevados em vários tumores, incluindo o CMT. Quando combinado com a avaliação da calcitonina, o CEA é um excelente marcador de doença residual ou metastática. Os níveis deste antígeno correlacionam-se bem com a gravidade da lesão.

Os pacientes com CMT, de origem esporádica ou familiar, devem submeter-se à análise do DNA para identificação de mutações do proto-oncogene *RET*. Se a mutação for encontrada, todos os membros da família devem submeter-se à triagem da mesma alteração genética o mais cedo possível. Em virtude do elevado risco de desenvolvimento de CMT, aconselha-se aos carreadores do gene sujeitar-se à tireoidectomia profilática, que é curativa na maioria dos casos. Os familiares sem a mutação exibem essencialmente o mesmo risco da população em geral.

Em síntese, o câncer tireóideo não produz hipo ou hipertireoidismo; em geral, os nódulos malignos e benignos estão associados à função tireóidea normal.

Diagnóstico por imagem

Cintigrafia radioisotópica

Foi o procedimento mais usado na avaliação dos nódulos tireóideos até a introdução da ultrassonografia tireóidea; a resolução cintigráfica é inferior à da sonografia. No presente, a cintigrafia tem pouca aplicação na avaliação anatomotopográfica da DNT. Contudo, é muito útil na determinação da característica funcional dos nódulos. Aqueles com CRAI elevada quase nunca encerram malignidade, mas há relatos de exceções. São mais comumente usados os isótopos do iodo (^{123}I ou ^{131}I) e o tecnécio (^{99m}Tc). Os primeiros são os preferidos, pois sua captação reflete a habilidade do nódulo em transportar e incorporar o iodo, enquanto o segundo traduz apenas sua capacidade de transporte. Além disso, o cintilograma com ^{99m}Tc pode indicar captação falsamente positiva em 3 a 8% das lesões nodulares. Por isso, os nódulos considerados funcionantes ao cintilograma com ^{99m}Tc devem ser reavaliados com isótopos de iodo. Os nódulos são classificados como hipofuncionantes ou "frios" (CRAI diminuída), hiperfuncionantes ou "quentes" (CRAI aumentada no nódulo com supressão de captação no tecido adjacente) ou normofuncionantes ou "mornos" (CRAI similar ao tecido adjacente). O valor da cintigrafia poderia estar na identificação dos nódulos frios, os quais se consideram exibir maior probabilidade de malignidade que os funcionantes. Segundo este procedimento, cerca de 80 a 90% dos nódulos são "frios" ou nativos 10% são "mornos" e perto de 5% são "quentes"; a incidência de câncer nos primeiros oscila entre 8 e 15%. Portanto a maioria dos nódulos tireóideos é "fria" e benigna. Consequentemente, o cintilograma não permite distinguir os malignos dos benignos, mas pode ter serventia em definir a funcionalidade do nódulo em paciente hipertireóideo (DG ou BMT), avaliar a desempenho dos nódulos em um bócio multinodular ou em nódulos cujo resultado citológico foi indefinido. Neste caso, se qualificado como "morno", pode ser considerado como benigno. Além disso, os nódulos hiperfuncionantes são, em geral, benignos. Conforme referido, para provocar hipertireoidismo os nódulos solitários hipercaptantes precisam atingir diâmetro superior a 3 cm.

Nódulos "frios" dominantes em BMT ou DG podem ser malignos. Esta última circunstância é, particularmente, preocupante, pois a literatura registra que estes cânceres podem ser bastante agressivos. Por outro lado, um nódulo dominante "frio" em paciente portador de TH pode representar um carcinoma papilífero ou linfoma tireóideo.

A cintigrafia radioisotópica é recurso adjuvante importante na avaliação da doença tumoral metastática e no tratamento do câncer tireóideo.[28,29] Embora de sensibilidade variável, sua especificidade para o seguimento é elevado (96 a 100%). Como as metástases são menos eficientes que o tecido normal na captação de iodo, não são em geral detectadas, enquanto o tecido normal não tiver sido removido; isto é em geral obtido pela cirurgia seguida

de ablação actínica. A CRAI é processo dependente de TSH tanto em lesões benignas como malignas. A disponibilidade do TSH humano recombinante (rhTSH) tornou possível manter o paciente sob tratamento substitutivo durante a avaliação, sem os inconvenientes do hipotireoidismo, que ocorre quando a LT4 é interrompida. A maior parte dos pacientes com baixo risco não requer tratamento com RAI, mas a PCI e a terapia ablativa podem ser opções apropriadas para alguns. Em carcinomas tireóideos, realiza-se a cintigrafia de corpo inteiro (PCI) com ^{131}I de 5 a 6 semanas após a cirurgia. Os levantamentos subsequentes podem ser realizados de 3 a 6 meses. Quando o exame é negativo e a TG sérica é inferior a 2 ng/mℓ, a PCI pode ser repetida em 3 a 5 anos, dependendo do risco de malignidade avaliado, por exemplo, pela classificação TNM dos tumores tireóideos.

Ultrassonografia

A ultrassonografia de alta resolução é o recurso mais sensível para a visualização da tireoide, paratireoide e linfonodos cervicais. Em 63% dos pacientes encaminhados ao especialista por apresentarem anormalidades tireóideas palpáveis, a sonografia revelou achados diferentes dos observados ao exame físico. Os equipamentos de uso corrente exibem sensibilidade suficiente para identificar nódulos da ordem de 2 a 5 mm, habitualmente impalpáveis. Com frequência, os nódulos tireóideos são encontrados em circunstância acidental durante exames ultrassonográficos do pescoço não relacionados com a tireoide. Estes "incidentalomas" tireóideos apresentam, em geral, diâmetros inferiores a 1,5 cm e não são palpáveis. Apesar da maioria destes nódulos ser benigna, seu achado recomenda seguimento regular para avaliar o grau de crescimento. Alguns autores não consideram este aspecto evolutivo vantajoso na distinção entre lesões malignas e benignas. Outros indicam que a incidência de carcinoma nestes nódulos clinicamente não detectáveis é a mesma que em nódulos maiores e recomendam, sempre que possível, realizar a PAAF;[28,29] segundo meta-análise recente, o risco de malignidade em "incidentalomas" variou de 0,5 a 13%. Por outro lado, a elevada sensibilidade pode também levar a detecção de nódulos impalpáveis clinicamente insignificantes, provocar ansiedade nos pacientes e determinar avaliação complementar desnecessária. A sonografia permite calcular o volume glandular, dirigir a agulha para PAAF de lesões de difícil acesso, detectar a recidiva de câncer na região cervical e linfonodos, distinguir a lesão nodular cística da sólida ou da mista com acurácia elevada, estimar seu volume com precisão, medir a regressão volumétrica ou crescimentos glandular e nodular e determinar se este último decorre de degeneração cística ou hemorrágica. Alguns autores constataram, após revisão da literatura, que 70% dos nódulos tireóideos caracterizaram-se como sólidos, 20% como císticos e 10% como mistos ou heterogêneos. Os nódulos puramente císticos são extremamente raros (3%). Apesar do componente cístico sugerir benignidade aparente, a literatura demonstra a incidência da doença em 17% das lesões predominantemente císticas e a prevalência de 33% de câncer em nódulos mistos. O encontro de lesão cística aumenta a indicação de realização de PAAF. Os aspectos sugestivos de lesão benigna englobam: limites definidos e regulares, presença de halo ecogênico, textura normal ou hiperecogênica em comparação ao tecido adjacente, presença de calcificação grosseira ou em casca de ovo, ausência de linfadenopatia regional e baixo fluxo intranodular por Doppler. Os indicativos de malignidade são: padrão hipoecogênico, limites irregulares ou indefinidos, microcalcificações (frequentemente presentes no carcinoma papilífero),[28,29] halo ausente, irregular ou espesso, fluxo intravascular significante pelo Doppler. A US fornece também informação sobre o tecido tireóideo extranodular, que pode ser útil no diagnóstico diferencial: um padrão típico de hipoecogeneidade difusa é praticamente sinônimo de TH.

Outros exames de imagem

A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) praticamente, não oferecem nenhuma vantagem na avaliação inicial do paciente com nódulo tireóideo. Entretanto, a TC ou a RM podem ser úteis na determinação da extensão subesternal do bócio mergulhante e da presença ou do grau da compressão traqueal. Estes métodos têm pouco valor na diferenciação entre lesões malignas e benignas tireóideas, mas algumas técnicas novas são promissoras neste sentido. O aumento do metabolismo da glicose medido por tomografia por emissão de pósitrons com [^{18}F]-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) parece distinguir nódulos malignos de benignos. Um estudo recente mostrou que perto de 50% dos nódulos tireóideos detectados incidentalmente por FDG-PET encerravam câncer.

A TC é vantajosa no seguimento e avaliação dos pacientes com câncer recidivado da tireoide, quanto ao alcance das metástases nodais, traqueais, invasão vascular e delinear a extensão do envolvimento retroesternal, quando presente.

Punção aspirativa por agulha fina

A biopsia aspirativa tornou-se recurso essencial na avaliação do nódulo solitário e do nódulo dominante no bócio multinodular, pois seu emprego diminuiu significantemente o número de pacientes submetidos à tireoidectomia e, praticamente, duplicou o encontro de carcinoma.

Adequadamente realizada, apresenta resultados falsos-positivos da ordem de até 3% e falso-negativos de, aproximadamente, 5 a 10%, sendo o maior percentual encontrado, principalmente, em neoplasias císticas. Apesar da nomenclatura da classificação variar entre as instituições, geralmente, os resultados citopatológicos dos esfregaços obtidos pela PAAF pertencem a uma das quatro categorias diagnósticas:

- Benigno ou negativo (69%; variação: 53 a 90%)
- Maligno ou positivo (4%; variação: 1 a 10%)
- Suspeito ou indeterminado (10%; variação: 5 a 23%)
- Não diagnóstico, inadequado ou insatisfatório (17%; variação: 15 a 20%) para o diagnóstico.

Contando com citopatologistas experientes, a técnica pode atingir acurácia diagnóstica de até 95%. A literatura recomenda reaspirar, quando a amostra tenha sido considerada inadequada. Em revisão recente de 153 pacientes com PAAF não diagnóstica, 60 foram submetidos à reaspiração. Destes, 38% permaneceram sem diagnóstico. Entre o grupo encaminhado a cirurgia, 37% exibiram malignidade. Os autores concluem que a PAAF não diagnóstica não deve ser considerada benigna e a reaspiração, se não for informativa, deve enfatizar o tratamento cirúrgico. Por outro lado, os pacientes portadores de lesões benignas não operados devem ser reavaliados cada 6 a 12 meses para verificar a existência de alguma alteração no caráter da lesão, particularmente crescimento do nódulo. Sugere-se efetuar nova biopsia após 2 a 3 anos e a seguir, outra vez após 5 a 8 anos para documentar a natureza benigna da lesão. O resultado da reaspiração do nódulo benigno foi investigado e apenas três dos 216 pacientes tiveram o diagnóstico modificado de benigno para carcinoma papilífero, por ocasião da segunda biopsia. Argumenta-se que a PAAF subsequente de nódulos clinicamente suspeitos pode corrigir o resultado inicial falso-negativo, mas a repetição do procedimento não foi válida para DNT clinicamente estável.

Os tipos primários histológicos do câncer tireóideo abrangem os cânceres derivados da célula folicular e lesões tireóideas oriundas das células parafoliculares. Os tumores derivados das células foliculares abrangem os tipos bem diferenciados do carcinoma papilífero, encontrado em cerca de 80% das lesões tireóideas malignas, e os carcinomas foliculares, encontrados em 10 a 15% das lesões. O câncer de células de Hürthle é uma variante destes últimos. O outro tipo principal é o carcinoma indiferenciado anaplásico, que ocorre em cerca de 5% dos tumores tireóideos. O CMT origina-se nas células parafoliculares e é encontrado em perto de 5% dos pacientes com malignidade tireóidea. Cerca de três quartos dos pacientes com CMT exibem a forma esporádica, enquanto os demais 25% apresentam um tipo hereditário, que pode ser componente das síndromes de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2).

Pode existir alguma dificuldade em distinguir a lesão benigna da maligna quando a citologia revela proliferação folicular ou existência de grande quantidade de células de Hürthle. A PAAF não é capaz de diferenciar entre o adenoma e o carcinoma folicular, pois esta distinção baseia-se na presença de invasão capsular ou vascular, que não pode ser detectada em um esfregaço celular. Nestes casos, a verificação histológica da lesão é obrigatória. Mesmo assim, ocorre confirmação de malignidade em apenas 10 a 20% dos nódulos com histologia folicular. Várias técnicas utilizando marcadores moleculares específicos para câncer têm sido utilizadas para melhorar a acurácia da interpretação da citologia da PAAF ou histologia.[28] A coloração com anticorpos dirigidos contra a TPO, TG ou antígenos das células T é razoavelmente rotineira. Tem sido mencionado que a superexpressão dos genes ciclina D1 e p27 prediz o comportamento metastático nos carcinomas papilíferos. A manifestação do *c-MET* (oncogene com atividade tirosinoquinase intrínseca), galectina-3, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), TB10 (*thymosin beta-10*), gene *hTERT* (*human telomerase reverse transcriptase*) codificador para a transcriptase reversa da telomerase humana, gene *TSG101* (*tumor susceptibility gene 101*), *catepsina Be* HMGI (*high mobility group* 7) tem sido correlacionada com aumento da probabilidade de malignidade. Até o momento, nenhum destes procedimentos gerou credibilidade suficiente para incluí-los como rotineiros no exame da patologia tireóidea.

Outra vantagem da PAAF é a aspiração terapêutica do nódulo tireóideo cístico, para reduzir seu tamanho ou procurar obter a resolução completa da lesão. Vários grupos italianos têm utilizado com êxito injeções percutâneas de etanol no tratamento de nódulos císticos, quentes e frios.

Tratamento

Nódulo único sólido não tóxico

A abordagem terapêutica em geral assemelha-se àquela do bócio multinodular simples e serão mencionados aqui apenas os aspectos recentes sobre o assunto.

O etanol absoluto (70 a 100%) pode provocar ablação tissular permanente decorrente de necrose coaguladora e trombose de pequenos vasos locais. Os registros indicam que uma pequena dose de etanol injetada (IPE) em nódulos sólidos solitários "frios" provoca alívio sintomático em 50% dos pacientes, baseado em redução volumétrica da lesão de aproximadamente 50%. Injeções repetidas (7 ou mais) resultam em redução de até 80% do volume nodular. Uma limitação da IPE é a necessidade de repetição do procedimento para prevenir o crescimento da lesão. Além disso, o procedimento é em geral doloroso, mesmo com eventual uso de anestesia local, e ocorrem em alguns casos complicações como aderência periglandular (dificultando cirurgia subsequente em caso de falha da IPE), disfonia ou febre discreta. Pode ocorrer resposta autoimune com o desenvolvimento de anticorpos tireóideos em quase 10% dos pacientes tratados. Para minimizar o risco das complicações decorrentes do aumento súbito da pressão intra e extranodular, provocado pelo escape do etanol, sugere-se que cada dose não ultraprasse 20% do volume nodular pré-tratamento.

Recentemente, introduziu-se a modalidade de fotocoagulação intersticial a *laser* guiada por US (FIL). Os resultados terapêuticos relatados foram semelhantes à IPE e houve redução de 46% do volume do nódulo e melhora significante dos sintomas locais em 16 pacientes tratados pela FIL.[25] Exceto pela ocorrência dor local transitória, o tratamento foi bem tolerado. A vantagem da destruição térmica é que a difusão da energia, e consequente ablação tecidual, pode ser controlada, ao contrário do que ocorre com a IPE. São necessários estudos adicionais antes do possível uso futuro da técnica.

Nódulo único cístico

Quinze a 25% dos nódulos tireóideos únicos, avaliados pela US, são císticos ou predominantemente císticos, mas contêm material sólido em seu interior; a existência de nódulos puramente císticos é raríssima. A preocupação principal com este tipo de lesão é a ocorrência de malignidade; a incidência registrada na literatura é bastante inconsistente, seja pelos dados retrospectivos obtidos em pacientes selecionados ou pelos diferentes critérios de escolha para indicação cirúrgica. Apesar da referência de menor incidência de malignidade em lesões císticas comparativamente às sólidas, alguns trabalhos demonstram prevalência de 10 a 30% de câncer em nódulos císticos.

Como a maior parte dos cistos é benigna, o tratamento de escolha é a aspiração simples da lesão. Entretanto, o grau de recidiva oscila entre 10 e 80%, dependendo do número de aspirações e do volume da lesão, isto é, quanto maior o volume, maior é risco de reaparecimento. Alguns nódulos císticos benignos regridem espontaneamente com o tempo, o que torna o tratamento supérfluo. As indicações terapêuticas são os sintomas de compressão ou motivo cosmético. Cistos considerados pequenos (menores que 2 a 3 cm^3) não exigem terapia e devem ser observados. Os maiores devem ser submetidos a aspiração e PAAF. Raramente (1 a 3%), os cistos podem ter origem paratireóidea. Nestes o fluido é frequentemente transparente como água. O diagnóstico baseia-se no achado de concentração elevada de PTH e nível baixo ou indetectável de TG no aspirado.

Terapia com tiroxina

Alguns autores demonstraram, por estudo de dupla incógnita e aleatório realizado em 20 pacientes, que o tratamento com LT4 não trouxe qualquer benefício sobre a recorrência de cistos tireóideos após aspiração, em comparação aos pacientes tratados com placebo. Portanto, as evidências não recomendam a terapêutica com LT4 em lesões císticas benignas.

Cirurgia

Deve ser considerada, quando estão presentes os aspectos clínicos sugestivos de risco de malignidade mencionados anteriormente. Alguns especialistas preconizam a lobectomia tireóidea para verificação histológica mesmo com citologia benigna. Outros recomendam a cirurgia nos casos de citologia suspeita ou não diagnóstica persistente, após aspirações repetidas da parede e do conteúdo sólido da lesão. Esta abordagem é reforçada quando os cistos maiores de 3 cm^3 recidivam após a aspiração; é referido que mais de 10% deles encerram câncer da

tireoide.

Nódulo único sólido hiperfuncionante

Esse assunto foi abordado na seção de tireotoxicose provocada por hipertireoidismo.

Câncer tireóideo

As modalidades habitualmente empregadas no tratamento dos pacientes com cânceres tireóideos de origem epitelial são tireoidectomia cirúrgica, radioiodo e terapia hormonal supressiva.[28,29] O desafio é determinar o grau de agressividade da terapia, pois os pacientes exibem em geral doença com comportamento bastante variado.

Quando o diagnóstico é estabelecido pré-operatoriamente, o procedimento de escolha é a tireoidectomia total ou quase total. A justificativa para a excisão bilateral é que o câncer papilífero, forma mais comum de malignidade tireóidea, é em geral multifocal, envolvendo o lobo contralateral em pelo menos 20% dos casos; demonstrou-se que essa abordagem acompanha-se de nível baixo de recorrência. Além disso, a remoção total ou quase total da glândula normal coloca o paciente em situação apropriada para monitoramento duradouro pela medida da TG sérica e aquisição de imagem radioisotópica. Quando o câncer tireóideo é diagnosticado após lobectomia, estas potenciais vantagens precisam ser comparadas com os riscos e inconveniência de completar a tireoidectomia. Para os pacientes portadores de câncer papilífero microscópico ou folicular minimamente invasivo, a cirurgia unilateral pode ser considerada. Exceto pela detecção pré-operatória de metástases regionais, recomenda-se a excisão linfonodal seletiva do compartimento central cervical. Por outro lado, quando se detecta envolvimento nodal extenso antes ou durante a cirurgia, é justificável dissecção radical do pescoço.

No pós-operatório, é aconselhável a terapêutica actínica com ^{131}I para erradicar a doença residual e ablação do tecido remanescente que poderá limitar a acurácia do controle por meio da TG sérica e cintilograma. O valor do tratamento auxiliar com radioiodo na redução do risco de recorrência do tumor foi demonstrado em estudos observacionais e retrospectivos em pacientes com estágios mais avançados da doença. Os principais fatores relacionados com o aumento do risco de recorrência são idade avançada, tamanho da lesão, invasão extratireóidea, ressecção tumoral incompleta e metástases nodais. Além disso, alguns subtipos histológicos de câncer tireóideo são mais propensos a ressurgir como de células altas, células colunares, variantes insulares do câncer papilífero e cânceres foliculares com invasão vascular. Tradicionalmente, os pacientes suspendem a terapia hormonal substitutiva pós-operatória com o intuito de aumentar o TSH endógeno e facilitar a captação de radioiodo pelo tecido tireóideo residual. Este procedimento é eficaz, mas causa previsível hipotireoidismo clínico. Foi demonstrado que a terapia actínica pode também produzir o efeito desejado em pacientes eutireóideos que recebem rhTSH.

Os pacientes requerem terapia com LT4 por período de tempo longo tanto para repor o hormônio tireóideo como para suprimir o TSH para reduzir o risco de recorrência tumoral. Tipicamente, a dose de LT4 é aumentada até a menor dose capaz de manter a concentração sérica do TSH inferior a 0,1 μU/mℓ. Naqueles com sintomas de tireotoxicose ou com baixo risco de recidiva, a concentração-alvo do TSH pode ser ajustada para a faixa de 0,1 a 0,5 μU/mℓ.

Para que se consigam bons resultados os pacientes necessitam de seguimento a longo prazo para detecção de eventual reaparecimento da doença, que pode ocorrer anos após a terapia inicial. A determinação sérica da TG tornou-se a medida de escolha para revelar o tumor. Esta proteína específica da tireoide deve ser indetectável na circulação de pacientes sem câncer residual ou que tiveram a ablação total do tecido normal. Se presente – seja sob restrição da terapia hormonal ou administração de rhTSH – deve-se lançar mão de técnicas de imagem para localizar a doença residual. A ultrassonografia cervical e a PAAF de adenopatia suspeita são os passos iniciais mais produtivos, seguidos por TC do tórax e tomografia por emissão positrônica com ^{18}F-fluorodesoxiglicose nos pacientes com TG > 10 ng/mℓ. A PCI com ^{123}I ou ^{131}I é outra técnica de monitoramento particularmente útil na identificação do tecido tireóideo normal como fonte da TG circulante e na localização de tecido canceroso residual ávido por iodo responsivo à terapia com radioiodo. A imagem radioisotópica também requer estimulação do TSH endógeno pela suspensão da medicação substitutiva ou administração do rhTSH.

Podem ser necessárias outras formas adicionais de tratamento para os portadores de câncer avançado de tireoide.[28,29] O radioiodo pode ser administrado na doença metastática inoperável ávida por iodo, como metástases pulmonares em pacientes jovens portadores de câncer papilífero e câncer folicular metastático em pacientes mais

velhos. A reoperação está indicada para remover a doença cervical recidivada e ocasionalmente outras lesões metastáticas distantes solitárias ou que implicam risco de provocar complicações. A radioterapia externa pode ser utilizada no tratamento da doença cervical que não pode ser operada, de lesões ósseas dolorosas ou de metástases pulmonares causadoras de dificuldade respiratória ou hemoptise. A quimioterapia para estes tumores oferece apenas nível de resposta parcial e tem efeitos colaterais significativos.

No câncer medular da tireoide impõe-se inicialmente a retirada total da tireoide seguida de terapia hormonal substitutiva sem supressão do TSH.[27] Os pacientes são acompanhados com medidas seriais de calcitonina e antígeno carcinoembrionário séricos. Algumas vezes são empregadas cirurgias frequentes, radioterapia externa e quimioterapia – relativamente ineficaz. O linfoma tireóideo, que é primário na metade dos casos, é diagnosticável por biopsia e tratado, algumas vezes com bons resultados, com quimioterapia e radioterapia combinadas. O câncer tireóideo anaplásico, caracteristicamente não operável, é também medicado com radioterapia externa e quimioterapia. Entretanto, excepcionalmente em alguns casos estas intervenções alteram o prognóstico cruel.

Podem surgir complicações resultantes do câncer ou de seu tratamento. A invasão cervical local do nervo laríngeo recorrente é capaz de provocar rouquidão temporária ou permanente, disfagia e dispneia. A progressão do tumor pode causar obstrução esofágica e nutrição deficiente. As metástases pulmonares podem ocasionar insuficiência respiratória, fraturas ósseas, lesões paraespinais, paraparesia e outras consequências neurológicas com a disseminação cerebral. Em pacientes com câncer folicular e raramente nos portadores de carcinoma papilífero, as metástases funcionantes podem provocar tireotoxicose. É oportuno assinalar que as causas imediatas de morte mais importantes produzidas pelo carcinoma tireóideo referidas na literatura são: insuficiência respiratória devida a proeminente infiltração metastática pulmonar, hemorragia maciça e obstrução traqueal consequente ao descontrole tumoral local e insuficiência circulatória resultante de compressão da veia cava por metástases mediastinais ou esternais amplas.[30] Em consequência, em pacientes com carcinoma tireóideo avançado, pode ser justificável adotar algumas medidas paliativas para melhorar a qualidade de vida ou talvez a sobrevida, a saber: traqueostomia para estenose traqueal, descompressão e fixação do canal espinal nas metástases vertebrais, ressecção de metástases esternais ou mediastinais para compressão da veia cava e remoção do tumor metastático cerebral.

A tireoidectomia pode produzir dano do nervo laríngeo recorrente ou hipoparatireoidismo. O tratamento com radioiodo pode causar gastrite, sialoadenite com sintomas de boca seca, perda da sensação do sabor e cáries dentárias. Doses terapêuticas elevadas cumulativas de ^{131}I têm sido associadas ao risco aumentado de leucemia.

Por fim, o crescimento indolente da maioria dos tumores tireóideos e a eficiência das terapias disponíveis resultam em baixa mortalidade e níveis de sobrevivência de 98% para os papilíferos, 92% para os foliculares e 80% para os carcinomas medulares. Entretanto, a recorrência clínica é comum; por exemplo, cerca de um terço dos cânceres papilíferos recidivam. O câncer medular extracervical é incurável, mas geralmente cursa de forma lentamente progressiva. Os carcinomas epiteliais pouco diferenciados e os anaplásicos infelizmente encontram-se entre as doenças malignas mais agressivas e resistentes ao tratamento.

*LT4 = levotiroxina; T4 = tiroxina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Capítulo 293

Córtex Adrenal

Regina do Carmo Silva, Martha Katherine P. Huayllas e Ana Lúcia de Almeida Kater

Introdução

Anatomia

O córtex adrenal deriva das células mesenquimais. A adrenal (suprarrenal) fetal já é evidente a partir da sexta semana de gestação, mas até o primeiro ano de vida, ela é composta de apenas duas zonas distintas: a interna (fetal) e a externa, que se diferenciará na adrenal adulta. Após o parto, a zona fetal regride e a zona externa prolifera e se diferencia em uma camada externa (zona glomerulosa), uma interna (zona fasciculada) e uma mais interna (zona reticulada), a qual só se torna evidente após o primeiro ano de vida. Essa diferenciação do córtex adrenal em zonas distintas é dependente da expressão temporal de fatores de transcrição, entre eles o fator esteroidogênico-1 (SF-1).[1]

A glândula adrenal adulta é uma estrutura piramidal que pesa aproximadamente 4 g. A zona glomerulosa constitui 15% do córtex e suas células com pequenos núcleos estão dispostas em ninhos esféricos. A zona fasciculada representa 75% do córtex e é composta de células grandes, repletas de lipídios, as quais formam cordões radiais. A zona reticulada está entre a zona fasciculada e a medula adrenal e apresenta células irregulares com pouco conteúdo lipídico.[1]

O suprimento arterial é mantido por até 12 pequenos ramos arteriais provenientes da aorta, frênica inferior, renal e artérias intercostais, os quais formam um plexo arteriolar subcapsular, do qual saem capilares radiais que penetram profundamente no córtex. Na zona reticulada, um plexo sinusoidal denso é criado, o qual termina em uma veia central. A veia adrenal direita é curta e drena diretamente na veia cava inferior. A veia adrenal esquerda é mais longa e geralmente drena na veia renal esquerda.[1]

Esteroidogênese

Três tipos principais de hormônios são produzidos pelo córtex adrenal: glicocorticoides (cortisol e costicosterona), mineralocorticoides (aldosterona, desoxicorticosterona [DOC]) e esteroides sexuais (principalmente andrógenos). Todos os hormônios esteroides são derivados do colesterol, o qual possui a estrutura ciclopentanoperidrofenantreno (três anéis ciclo-hexano e um único anel ciclopentano). A maior parte do colesterol é proveniente da circulação, sob a forma de LDL-colesterol, o qual é captado por receptores específicos da superfície das células adrenocorticais. A adrenal também pode utilizar o HDL-colesterol; além disso, colesterol pode ser gerado, *de novo*, dentro do córtex adrenal, a partir da acetil coenzima A.[1]

A etapa limitante da esteroidogênese é o transporte do colesterol intracelular da membrana mitocondrial externa para a interna, principalmente pela proteína de regulação aguda da esteroidogênese (StAR), mas também por receptores benzodiazepínico-símiles. Na mitocôndria, o colesterol é convertido a pregnenolona pela colesterol desmolase (ou enzima clivadora da cadeia lateral do colesterol [SCC]), uma enzima citocromo P450. No citoplasma, pregnenolona é transformada em progesterona pela isoenzima do tipo II da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3b-HSD), através de uma reação que envolve desidrogenação do grupo 3-hidroxila e isomerização da dupla ligação no carbono C5. Progesterona é hidroxilada a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), através da enzima citocromo P450 17α-hidroxilase (17OH), a qual também possui atividade 17,20-liase, o que leva à produção de androgênios adrenais C19 (desidroepiandrosterona [DHEA] e androstenediona). DHEA é sulfatado apenas na zona reticulada para formar SDHEA. Em humanos, a conversão de 17OHP para androstenediona é pequena, sendo mais importante a conversão de DHEA para androstenediona pela 3β-HSD. Esta também converte 17-

hidroxipregnenolona em 17-OHP, mas seu substrato preferido é a pregnenolona (Figura 293.1).[1]

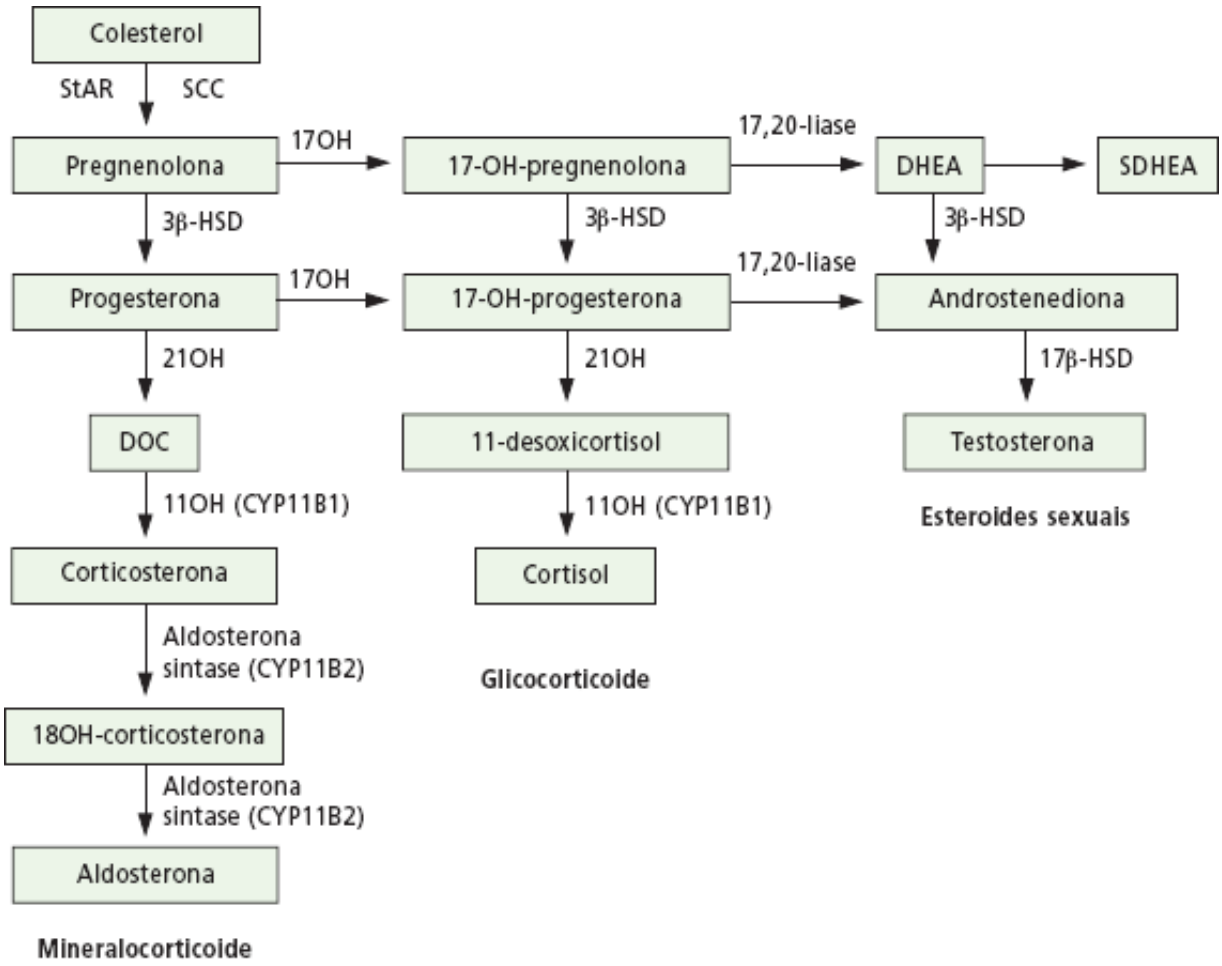

Figura 293.1 Esteroidogênese adrenal. Após captação do colesterol pela mitocôndria das células adrenocorticais, mediada pela proteína de regulação aguda da esteroidogênese (StAR), aldosterona, cortisol e andrógenos são sintetizados por meio da ação coordenada de uma série de enzimas esteroidogênicas de maneira zona específica. 11OH = 11β-hidroxilase; 17β-HSD = 17β-hidroxiesteroide desidrogenase; 17OH = 17α-hidroxilase; 21-OH = 21-hidroxilase; 3β-HSD = 3β-hidroxiesteroide desidrogenase; DHEA = desidroepiandrosterona; DOC = desoxicorticosterona; SCC = colesterol desmolase; SDHEA = sulfato de desidroepiandrosterona.

A 17-hidroxilação é um pré-requisito para a síntese de glicocorticoides, sendo que a zona glomerulosa não expressa a 17OH. A 21-hidroxilação da progesterona (zona glomerulosa) ou 17-OHP (zona fasciculada) é feita pela 21-hidroxilase (21OH), levando à formação de DOC ou 11-desoxicortisol (S), respectivamente. A etapa final da biossíntese do cortisol acontece na mitocôndria e envolve a conversão de S para cortisol pela 11β-hidroxilase (11OH, CYP11B1). Na zona glomerulosa esta enzima converte DOC em corticosterona. Entretanto, a enzima CYP11B2 ou aldosterona sintase também pode fazer esta reação e, além disso, é necessária para a conversão de corticosterona para aldosterona, através do intermediário 18-OH corticosterona. Portanto, a CYP11B2, cuja expressão é restrita à zona glomerulosa, é capaz de fazer 11β-hidroxilação, 18-hidroxilação e 18-metil-oxidação para formar a estrutura C11-18 hemiacetal da aldosterona (ver Figura 293.1).[1]

A SCC e as enzimas CYP11B localizam-se na mitocôndria e necessitam de um sistema de doação de elétrons, constituído pela adrenodoxina e adrenodoxina redutase, para oxidar e hidroxilar os esteroides. Diferentemente, a 17OH e a 21OH localizam-se no retículo endoplasmático e seu sistema de doação de elétrons envolve uma flavoproteína, P450 oxidorredutase (POR) ou citocromo b_5.[1,2] O citocromo *b5* é uma hemoproteína específica da zona reticulada e também é expresso nas gônadas.[2] A regulação da atividade 17,20-liase e, consequentemente, da produção de androgênios, depende de fatores que facilitem o fluxo de elétrons para a 17OH, tais como alta concentração de POR, a presença do citocromo *b5* e a fosforilação de uma serina da 17OH.[2,3]

Os glicocorticoides são secretados em quantidades relativamente grandes (cortisol 10 a 20 mg/dia), a partir da zona fasciculada, sob o controle do ACTH. Os mineralocorticoides são secretados em quantidades pequenas (aldosterona 100 a 150 mg/dia), a partir da zona glomerulosa, principalmente sob o controle da angiotensina II. Os androgênios adrenais (DHEA, SDHEA e androstenediona) são secretados em quantidades muito abundantes pelo

córtex adrenal adulto (> 20 mg/dia).[1]

Na adrenal fetal, a esteroidogênese ocorre primariamente dentro da zona fetal interna. Devido à relativa ausência da 3β-HSD e à alta atividade da sulfotransferase, os principais produtos esteroidogênicos são DHEA e SDHEA, os quais são aromatizados a estrógenos pelos trofoblastos da placenta.[1]

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é o principal hormônio que estimula a biossíntese dos glicocorticoides. Ele é um peptídio de 39 aminoácidos, sintetizado na hipófise anterior, após clivagem de seu precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC). A secreção da POMC é controlada pelo hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e pela arginina vasopressina (AVP). Controle adicional é feito através do ritmo circadiano endógeno, estresse e retroalimentação negativa pelo cortisol. As citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral a) também aumentam a secreção de ACTH por ação direta ou através do aumento do efeito do CRH, evidenciando uma interação imunoendócrina.[1]

O ACTH é secretado de forma pulsátil, com ritmo circadiano, sendo que seus níveis são maiores ao acordar e declinam durante o dia, atingindo o nadir durante a noite. Esse ritmo também depende do ciclo dia-noite e sono-vigília.[1] O ACTH se liga ao receptor 2 da melanocortina, um receptor acoplado à proteína G, ocasionando estímulo da adenilciclase e aumento dos níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico. Agudamente, o ACTH estimula a esteroidogênese devido ao aumento do transporte de colesterol mediado pela StAR. Cronicamente (dentro de 24 a 26 h de exposição), ele aumenta a síntese de todas as enzimas esteroidogênicas e da adrenodoxina (efeitos ao nível da transcrição gênica). Ele também aumenta a síntese dos receptores de LDL e HDL e, possivelmente, também da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, enzima limitante na biossíntese do colesterol. O ACTH também aumenta o peso adrenal, por induzir tanto hiperplasia como hipertrofia.[1]

Os glicocorticoides inibem a transcrição do gene da POMC na hipófise anterior, a síntese do RNA mensageiro e a secreção hipotalâmica de CRH e AVP. Esse efeito de retroalimentação negativa depende da dose, potência, meia-vida e duração da administração do glicocorticoide, tendo importantes consequências fisiológicas e diagnósticas. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por doses farmacológicas de glicocorticoides pode persistir por muitos meses após a interrupção da terapia.[1]

Eixo renina-angiotensina-aldosterona

A aldosterona é secretada apenas pela zona glomerulosa sob o controle de três secretagogos: angiotensina II, potássio e, em menor grau, ACTH.[1]

A renina é secretada pelas células epiteliais do aparelho justaglomerular dentro da mácula densa do túbulo renal, em resposta à pressão arteriolar renal, pressão oncótica e estímulo simpático (norepinefrina). Portanto, baixa pressão de perfusão ou baixo conteúdo de sódio no fluido tubular (hemorragia, estenose da artéria renal, desidratação ou perda de sal) aumentam a secreção de renina. A secreção de renina também é modulada pelas prostaglandinas. A renina cliva o angiotensinogênio hepático em angiotensina I, a qual é convertida em angiotensina II (AII), em nível pulmonar, pela enzima conversora da angiotensina. A AII é um potente estímulo para a secreção de aldosterona e um potente vasoconstritor. Tanto a AII como o potássio estimulam a secreção de aldosterona através do aumento da transcrição do gene CYP11B2.[1]

Secreção de androgênios adrenais

Os androgênios adrenais representam mais de 50% dos androgênios circulantes nas mulheres na pré-menopausa. Nos homens, a contribuição é muito menor devido à produção androgênica testicular. A adrenal adulta secreta cerca de 4 mg/dia de DHEA, 7 a 15 mg/dia de SDHEA, 1,5 mg/dia de androstenediona e 0,05 mg/dia de testosterona. Embora o DHEA seja um esteroide sexual fraco, ele pode ser convertido a androgênios e estrogênios nos tecidos periféricos. O ACTH estimula a secreção de androgênios. DHEA (mas não o SDHEA, devido à sua grande meia-vida plasmática) e androstenediona apresentam ritmo circadiano similar ao cortisol. A biossíntese dos androgênios adrenais depende das atividades da 3β-HSD e da 17OH (em particular da atividade 17,20-liase da 17OH).[1–3]

Ação dos hormônios corticosteroides

Cerca de 90% do cortisol circulante está ligado à globulina ligadora do cortisol (CBG). Apenas a fração livre do cortisol possui atividade biológica, após a ligação a receptores intracelulares (RGa). A ligação do cortisol ao RGa resulta em ativação do complexo esteroide-RGa, com dissociação das proteínas de choque térmico 70 e 90 e translocação do complexo esteroide-RGa para o núcleo, onde a transcrição gênica é estimulada ou reprimida após ligação dos complexos RGa dimerizados-ligante a sequências específicas de DNA na região promotora dos genes-alvo (elementos responsivos aos glicocorticoides).[1]

A aldosterona liga-se ao receptor mineralocorticoide (RM) no citoplasma, com translocação do complexo hormônio-RM para o núcleo das células-alvo do néfron distal, cólon distal e glândulas salivares, onde ocasiona estímulo do transporte epitelial de sódio, através da indução do canal de sódio (membrana apical) e da Na^+, K^+-adenosina trifosfatase (membrana basolatera).[1]

Os RG e RM apresentam homologia considerável e os RM têm a mesma afinidade pela aldosterona, corticosterona e cortisol. A especificidade do RM é conferida pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (11b-HSD) do tipo 2, a qual inativa o cortisol, permitindo que a aldosterona se ligue ao RM.[1,2]

Tanto glico como mineralocorticoides possuem ações não genômicas, mediadas por receptores de membrana ainda não bem caracterizados.[1]

Efeitos dos glicocorticoides

Metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios

Os glicocorticoides aumentam as concentrações sanguíneas de glicose. No fígado, estimulam a deposição de glicogênio e a gliconeogênese e, nos tecidos muscular e adiposo, inibem a captação e utilização da glicose. No tecido adiposo, há ativação da lipólise, com liberação de ácidos graxos livres para a circulação, aumento dos níveis circulantes do colesterol total e triglicerídios e queda dos níveis de HDL-colesterol. Os glicocorticoides também têm efeito permissivo sobre as catecolaminas e o glucagon. O efeito resultante é um aumento na resistência insulínica e aumento das concentrações sanguíneas de glicose, à custa do catabolismo proteico e lipídico.[1]

Os glicocorticoides estimulam a diferenciação dos adipócitos e promovem a adipogênese, com deposição de tecido adiposo visceral, o que se relaciona à maior expressão do RG e da isoenzima do tipo 1 da 11β-HSD (a qual converte cortisona em cortisol) no tecido adiposo omental, quando comparado ao tecido adiposo subcutâneo.[1]

Pele, músculo e tecido conectivo

Na pele e no tecido conectivo, os glicocorticoides inibem a divisão das células da epiderme e a síntese de DNA e reduzem a síntese e produção do colágeno. No músculo, causam atrofia das fibras musculares do tipo 2.[1]

Metabolismo do cálcio

Os glicocorticoides inibem a função dos osteoblastos, levando à diminuição da formação óssea e da massa óssea. Além disso, eles também induzem um balanço de cálcio negativo devido a inibição da absorção intestinal e aumento da excreção renal de cálcio. Consequentemente, a secreção do paratormônio aumenta.[1]

Controle da pressão arterial e da homeostase de sódio e água

Os glicocorticoides aumentam a pressão arterial através de vários mecanismos. Na musculatura lisa vascular, eles aumentam a sensibilidade a agentes pressóricos, tais como as catecolaminas e a AII, enquanto reduzem a dilatação endotelial mediada pelo óxido nítrico. A síntese de angiotensinogênio também é aumentada pelos glicocorticoides. Dependendo da atividade da 11β-HSD do tipo 2 nos rins, o cortisol pode agir no néfron distal, no RM, levando a retenção de sódio e perda de potássio. Os glicocorticoides também aumentam a taxa de filtração glomerular, o transporte epitelial de sódio no túbulo proximal e o *clearance* de água livre (antagonismo à ação da vasopressina).[1]

Ações anti-inflamatórias e no sistema imune

Os glicocorticoides suprimem as respostas imunológicas. No sangue periférico, reduzem agudamente a contagem de linfócitos através de sua redistribuição do compartimento intravascular para o baço, linfonodos e medula óssea. A contagem de neutrófilos aumenta e a de eosinófilos cai. Eles agem diretamente sobre os linfócitos T e B, inibindo a síntese de imunoglobulinas e estimulando a apoptose dos linfócitos. A inibição da produção de linfocinas é mediada pela inibição da ação do fator nuclear kB (NF-kB). Os glicocorticoides também inibem a diferenciação dos monócitos em macrófagos, a fagocitose e a atividade citotóxica dos macrófagos. Além disso, eles impedem a ação da histamina e a síntese de prostaglandinas, devido à indução de lipocortinas, as quais inibem a atividade da fosfolipase A2.[1]

Sistema nervoso central e humor

RG são expressos no hipocampo, hipotálamo, cerebelo e córtex cerebral. Os glicocorticoides causam morte neuronal, principalmente ao nível de hipocampo. Podem levar a depressão, euforia, psicose, apatia e letargia. Em nível ocular, eles aumentam a pressão intraocular, devido ao aumento da produção do humor aquoso.[1]

Trato gastrintestinal

Os glicocorticoides, quando administrados cronicamente, aumentam o risco de desenvolvimento de úlcera péptica e pancreatite com necrose gordurosa.[1]

Crescimento e desenvolvimento

Os glicocorticoides, em excesso, inibem o crescimento linear do esqueleto, provavelmente como resultado de seus efeitos catabóllicos no tecido conectivo, músculo e osso e da inibição dos efeitos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1)*. Eles estimulam a maturação pulmonar através da síntese de proteínas surfactantes. Também estimulam a enzima feniletanolamina N-metiltransferase, que converte norepinefrina em epinefrina na medula adrenal.[1]

Efeitos endócrinos

Os glicocorticoides suprimem o eixo tireoidiano, por ação direta sobre a secreção de hormônio tireoestimulante (TSH). Também inibem a conversão de tiroxina para tri-iodotironina. Agem centralmente para inibir a pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas, com consequente inibição da liberação de hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH). Além disso, diminuem a secreção de GH.[1]

Usos terapêuticos

Atualmente, os glicocorticoides são utilizados para tratar uma variedade de doenças humanas, entre elas: insuficiência adrenal, hiperplasias adrenais congênitas, oftalmopatia de Graves, pênfigo, dermatites, leucemias, linfomas, anemias hemolíticas, púrpura trombocitopênica idiopática, retocolite ulcerativa, doença de Crohn, hepatites crônicas ativas, síndrome nefrótica, vasculites, edema cerebral, hipertensão intracraniana, asma, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, miastenia *gravis* etc. Também são utilizados nos transplantes.[1]

Doenças adrenocorticais

Excesso de glicocorticoide

Síndrome de Cushing

Descrita em 1912, por Harvey Cushing, a síndrome de Cushing (SC) consiste em sinais e sintomas associados à exposição prolongada a níveis inapropriadamente elevados de glicocorticoides, tanto endógenos como exógenos.[1,4,5]

A SC iatrogênica é comum e ocorre na maioria dos pacientes tratados cronicamente com corticosteroides. O hipercortisolismo endógeno é raro e resulta em perda do mecanismo de retroalimentação normal do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circadiano normal da secreção de cortisol.[1,5]

A SC endógena pode ser classificada em ACTH-dependente e ACTH-independente (Tabela 293.1).[4] A SC ACTH-dependente pode ser causada por adenoma hipofisário (doença de Cushing – DC), secreção ectópica de ACTH por tumor não hipofisário (carcinoma pulmonar de pequenas células, tumores carcinoides dos brônquios, timo e pâncreas, carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma), secreção ectópica de CRH e hiperplasia adrenal macronodular. A SC ACTH-independente resulta de adenoma ou carcinoma da adrenal, displasia adrenal nodular pigmentada primária (complexo de Carney), síndrome de McCune-Albright, hiperplasia adrenal macronodular e expressão aberrante de receptores (polipeptídio inibitório gástrico – GIP, TSH, arginina vasopressina, angiotensina II, LH/gonadotrofina coriônica humana (HCG), interleucina-1, serotonina e receptor b adrenérgico) na adrenal.[1,4,5]

Tabela 293.1 Classificação da síndrome de Cushing.

ACTH-dependente	ACTH-independente
Doença de Cushing	Adenoma ou carcinoma adrenal
Síndrome do ACTH ectópico	Displasia adrenal nodular pigmentada primária
Síndrome do CRH ectópico	Síndrome de McCune-Albright
Hiperplasia adrenal macronodular	Expressão aberrante de receptores no córtex adrenal

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina.

▸ **Epidemiologia, etiopatogenia e anatomia patológica.** Estima-se que a incidência da DC seja de 5 a 10 casos por milhão de habitantes por ano. Ela representa 70% dos casos de SC em adultos, afetando predominantemente mulheres, entre 20 e 40 anos de idade. As glândulas adrenais dos pacientes com DC mostram hiperplasia adrenocortical bilateral, com aumento das zonas fasciculada e reticulada. Na maioria dos casos de DC, são observados microadenomas hipofisários (macroadenomas estão presentes em 10% dos casos). Uma característica da DC é a relativa resistência da secreção de ACTH à inibição normal pelos glicocorticoides (*set-point* mais alto que o normal para a inibição pelo cortisol). Por motivos desconhecidos, alguns tumores secretores de ACTH podem exibir secreção cíclica e intermitente.[1]

Em 15% dos casos, a SC é causada pela síndrome do ACTH ectópico (SACTHE), a qual é mais comum nos homens.[1] No caso dos carcinomas brônquicos de pequenas células, os sintomas em geral estão presentes há menos de 3 meses, as manifestações metabólicas de excesso glicocorticoide são rápidas e progressivas (hiperpigmentação cutânea, perda de peso, miopatia, intolerância à glicose, alcalose hipopotassêmica e edema periférico). No entanto, em 20% dos casos, a SACTHE é oculta, decorrente de tumores indolentes, mimetizando o quadro clínico da DC.[5–7] Os tumores associados à SACTHE derivam de tecidos neuroendócrinos, cujas células têm a capacidade de captar e descarboxilar os precursores das aminas biogênicas (células APUD). A produção ectópica de ACTH não é responsiva à retroalimentação normal pelos glicocorticoides, devido à presença de receptores glicocorticoides defeituosos ou a uma alteração do mecanismo de sinalização por esses receptores.[1]

Em 10 a 40% dos pacientes com DC, ocorre hiperplasia adrenal bilateral, sendo que os sintomas estão presentes por um longo período de tempo. A hiperplasia adrenal macronodular (um ou mais nódulos com vários centímetros de diâmetro e hiperplasia internodular) resulta de estímulo crônico da adrenal pelo ACTH, o que pode levar à formação de adenoma adrenal autônomo. Portanto, quanto mais hiperplasiadas se tornam as adrenais de um paciente com DC, mais elas secretam cortisol, podendo haver supressão do próprio ACTH.[1]

As etiologias adrenais primárias são responsáveis por 15 a 20% dos casos de SC endógena em adultos e por 65% dos casos em crianças pré-púberes. Tumores unilaterais estão presentes em 90 a 98% dos casos. Nos adultos, os adenomas correspondem a 80% dos casos de SC ACTH-independente, enquanto nas crianças os carcinomas são três a quatro vezes mais frequentes que os adenomas (adenomas 15% e carcinomas 50%).[1,4] O início dos sintomas é gradual nos pacientes com adenomas e rápido naqueles com carcinomas, os quais podem apresentar dor abdominal e tumor palpável e, no caso do sexo feminino, sinais de virilização. Nos adenomas secretores de cortisol unicamente, o hirsutismo é incomum.

Menos de 10% dos casos de SC ACTH-independente são secundários a lesões adrenais bilaterais. A displasia

adrenal nodular pigmentada primária ou displasia adrenal micronodular é familial em 20% dos casos. Associa-se a outros tumores, tais como mixomas, schwannomas, lesões cutâneas pigmentadas e tumores endócrinos (complexo de Carney) e está ligada a genes do cromossomo 2p16 ou a mutações do gene que codifica a subunidade regulatória 1-a da proteinoquinase A (cromossomo 17q24). As adrenais não estão aumentadas e apresentam vários pequenos nódulos marrons ou negros em córtex atrófico. Em 50% dos casos, a doença se manifesta antes dos 15 anos de idade.[1,4]

Na síndrome de McCune Albright, mutações somáticas ativadoras da proteína Gsa levam à formação de nódulos adrenais, nos quais é observada ativação constitutiva da adenilciclase e produção excessiva de cortisol.[1,4] A hiperplasia adrenal macronodular bilateral ACTH-independente é uma causa rara de SC (menos de 1% de todas as causas endógenas).[1,4] A patogênese pode envolver mutação ativadora do receptor do ACTH acoplado à proteína G ou a expressão aberrante de diversos receptores no córtex adrenal.[1]

▸ **Quadro clínico e fisiopatologia.** O quadro clínico clássico da SC com obesidade centrípeta, fácies em lua cheia, giba de búfalo, hipertricose na face e pletora é bem conhecido (Tabela 293.2).[1,4] Outros sintomas associados ao hipercortisolismo incluem irregularidade menstrual, amenorreia, perda de libido, hirsutismo (indicando excesso androgênico concomitante), acne, alterações neuropsicológicas (depressão, letargia, paranoia, psicose, insônia, alteração da função cognitiva e memória) e hiperpigmentação (esta última apenas nas SC ACTH-dependentes, devido à hiperestimulação dos receptores dos melanócitos pelo ACTH). As equimoses espontâneas ou aos mínimos traumas, as estrias violáceas largas (maiores que 1,0 cm, no abdome, coxas, mamas e braços) e a miopatia proximal (com concentrações séricas normais de creatinoquinase) são bastante específicas da SC.[1,4,5]

Tabela 293.2 Quadro clínico da síndrome de Cushing.

Sinais e sintomas	Porcentagem
Obesidade	85
Hipertensão arterial	75
Cefaleia	10
Pletora facial	80
Hirsutismo	75
Infecções fúngicas	50
Estrias violáceas largas	50
Acne	35
Exoftalmo	44
Hiperpigmentação (se síndrome de Cushing ACTH-dependente)	5
Alterações neuropsiquiátricas	85
Distúrbios menstruais	75
Impotência/diminuição da libido	65
Osteopenia	80
Miopatia esteroide	50
Intolerância à glicose/diabetes melito	75/20
Litíase renal	15

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

Hipertensão arterial é outra característica proeminente, ocorrendo em até 75% dos casos de SC endógena. Relaciona-se ao aumento do angiotensinogênio e da concentração de epinefrina, à inibição da degradação das

catecolaminas, à diminuição de substâncias vasodilatadoras (cininas e prostaglandinas), ao aumento da reatividade vascular e da atividade mineralocorticoide. Alcalose hipopotassêmica (devido à inibição da 11OH, aumento da produção de DOC na zona fasciculada e à saturação da 11β-HSD do tipo 2 pelo excesso de cortisol, o qual passa a interagir com o receptor mineralocorticoide) é encontrada em 10 a 15% dos pacientes com DC e em 95% daqueles com secreção ectópica de ACTH.[1]

A intolerância à glicose e o diabetes melito ocorrem em 75 e 20% dos casos, respectivamente, e são secundários à diminuição da captação periférica de glicose (diminuição do transportador de glicose GLUT4) e ao aumento da gliconeogênese hepática. A síntese de lipoproteínas hepáticas é estimulada e hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia são frequentemente observadas.[1]

O excesso de cortisol inibe o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, causando um hipogonadismo hipogonadotrófico, além de poder inibir diretamente a função das células de Leydig. Em crianças, a parada do crescimento linear se deve à supressão do GH, secundária ao aumento do tônus somatostatinérgico, à diminuição da atividade da IGF-1 e à diminuição da síntese do colágeno.[1]

A osteoporose deve-se predominantemente à diminuição da formação óssea e pode se manifestar com colapso de vértebras e fratura indolor de costela. Também podem estar presentes hipercalciúria com cálculos renais e necrose asséptica da cabeça do fêmur (esta mais frequente na SC exógena).[1]

As infecções são comuns nos pacientes com SC. Reativação de tuberculose, infecções fúngicas da pele e unhas por *Tinea versicolor* e infecções oportunistas por *Pneumocystis carinii* têm sido descritas [1]. Os efeitos oculares incluem aumento da pressão intraocular e exoftalmo em um terço dos pacientes (devido ao aumento da deposição de gordura retrorbital). Cataratas são pouco frequentes na SC endógena (diferentemente da exógena), exceto quando complicação do diabetes.[1]

▸ **Pseudocushing.** Corresponde à presença de algumas características clínicas da SC verdadeira, juntamente com alguma evidência de hipercortisolismo, sendo que a resolução da condição primária subjacente resulta em desaparecimento dos estigmas cushingoides. O hipercortisolismo associado ao pseudocushing parece ser mediado centralmente, pelo aumento da secreção hipotalâmica de CRH, no contexto de um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que responde apropriadamente à retroalimentação negativa exercida pelo cortisol. Pode ser secundário a alcoolismo, depressão endógena e obesidade mórbida.[1]

▸ **Diagnóstico laboratorial da SC.** A investigação laboratorial da SC deve ser feita em duas etapas. A primeira consiste em afastar o uso exógeno de glicocorticoides (na qual os níveis de cortisol e ACTH são indetectáveis), descartar estados de pseudocushing e documentar o hipercortisolismo endógeno, através da utilização de testes bioquímicos altamente sensíveis. A segunda consiste em definir a etiologia da SC, se ACTH-dependente ou independente (Tabela 293.3, Figura 293.2).[1,4,5]

Diagnóstico do hipercortisolismo endógeno

▸ **Cortisol livre urinário (CLU).** Sob condições normais, aproximadamente 5 a 10% do cortisol é livre e fisiologicamente ativo. O restante circula ligado à albumina e, predominantemente, à CBG (globulina ligadora do cortisol ou transcortina). Esse cortisol passa pelos rins e, embora a maioria seja reabsorvida nos túbulos, o restante (1 a 2%) é excretado inalterado. Os níveis de CLU aumentam rapidamente quando as concentrações séricas de cortisol atingem 25 mg/dℓ, excedendo a capacidade de ligação da CBG.[1,4,5]

A dosagem do CLU representa a integração diária da secreção de cortisol, sendo o indicador mais sensível de hipercortisolismo, principalmente porque não sofre influências de alterações na concentração da CBG (a qual aumenta na gestação e estados hiperestrogênicos e diminui na síndrome nefrótica, insuficiência hepática e hipotireoidismo). Entretanto, apesar de ser um procedimento de triagem amplamente utilizado para o diagnóstico da SC, apresenta o inconveniente da coleta de urina de 24 h e a necessidade da avaliação simultânea da taxa de filtração glomerular do paciente.[1]

Devido à possibilidade de hipercortisolismo intermitente, devem ser feitas duas ou três dosagens consecutivas. Resultados anormais correspondem ao aumento excedendo em quatro vezes o limite superior do método, em geral acima de 100 µg/24 h (radioimunoensaio) ou acima de 50 mg/24 h (HPLC, *high performance liquid chromatography*).[1,4,5] A dosagem do CLU apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 93 a 98% para o diagnóstico da SC. Valores falsamente elevados de CLU são descritos em 1 a 3% dos casos (estresse, alcoolismo, depressão endógena, síndrome dos ovários policísticos, gravidez normal, obesidade e uso de carbamazepina e

digoxina – com HPLC), sendo que resultados falso-negativos ocorrem em cerca de 6% dos casos (coleta inadequada, taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mℓ/min SC subclínica com hipercortisolismo leve ou hormoniogênese periódica).[1,4,5] Pequenos aumentos da produção de cortisol no nadir circadiano podem não ser detectados por este exame.[5]

Tabela 293.3 Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing.

Diagnóstico do hipercortisolismo	Diagnóstico etiológico
Cortisol livre em urina de 24 h	ACTH plasmático Teste de supressão com dose alta de dexametasona (8 mg)
Ritmo circadiano (cortisol sérico ou salivar às 23 h)	Teste da metirapona
Teste de supressão com dose baixa de dexametasona (1 e 2 mg)	Teste com CRH ou DDAVP Cateterismo bilateral do seio petroso inferior

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; DDAVP = 1-deamino-8D-arginina-vasopressina.

A utilização da HPLC permite distinguir os casos de SC iatrogênica (uso de glicocorticoide exógeno), em que o CLU está suprimido e prednisolona ou prednisona são detectadas.[1,5] No entanto, a administração de fibratos pode causar falsas elevações do CLU, mesmo quando este é dosado através de HPLC. A introdução recente da espectrometria de massa combinada a cromatografia gasosa ou HPLC minimiza os problemas causados por substâncias que interferem com as dosagens feitas pela HPLC.[1,5]

▸ **Avaliação do ritmo circadiano do cortisol.** Sob circunstâncias normais, os níveis séricos de cortisol começam a aumentar entre 3 e 4 h da manhã, atingem o pico entre 7 e 9 h da manhã e o nadir às 24 h (< 2 µg/dℓ).

A verificação de níveis séricos de cortisol persistentemente elevados, com apenas mínimas variações diárias, é uma das alterações mais precoces da SC. Como pode haver sobreposição dos níveis de cortisol às 9 h da manhã entre indivíduos normais e aqueles com SC, amostras colhidas nessa hora são pouco discriminativas. Às 23 h, apenas 3,4% dos pacientes com SC apresentam valores de cortisol dentro da faixa normal; portanto, as determinações do cortisol a esta hora são mais sensíveis e específicas. Valores de cortisol sérico às 23 h inferiores a 1,8 mg/dℓ excluem SC, com sensibilidade de 93 a 100% e especificidade de 88 a 100%. Valores de cortisol sérico às 23 h superiores a 7,5 mg/dℓ são encontrados em 94% dos pacientes com SC, mas não naqueles com pseudocushing.[1,4,5]

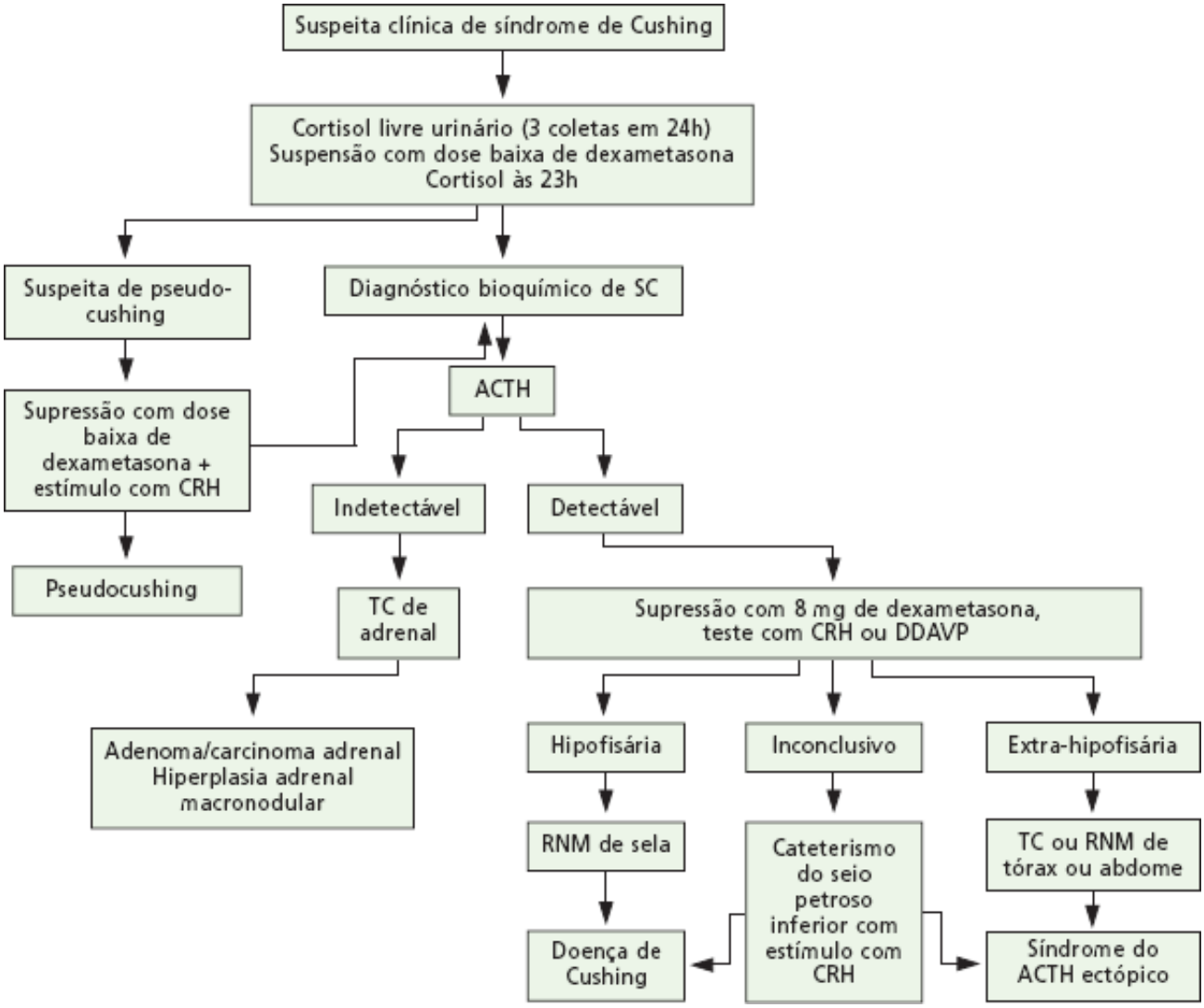

Figura 293.2 Investigação de pacientes com suspeita clínica de síndrome de Cushing. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; DDAVP = 1-deamino-8D-arginina-vasopressina; RNM = ressonância nuclear magnética; SC = síndrome de Cushing; TC = tomografia computadorizada.

Vários fatores, tais como estresse da venopunção, doença intercorrente e hospitalização, podem levar a resultados falso-positivos, assim como alcoolismo e depressão. Na SC periódica também pode haver ciclos de excesso de produção de cortisol extremamente variáveis.[1] Idealmente, os pacientes devem ser hospitalizados por 24 a 48 h antes da avaliação do cortisol sérico às 23 h.

▸ **Cortisol livre salivar (CLS) às 23 h.** A dosagem do CLS às 23 h é altamente correlacionada com o cortisol livre no plasma, independe das flutuações da CBG e do fluxo de saliva. As amostras são obtidas com técnicas não invasivas (expectoração direta ou uso do dispositivo de coleta Salivette) e permanecem estáveis em temperatura ambiente por 1 semana. O valor de corte para a dosagem do CLS é 250 ng/dℓ (sensibilidade de 92% para o diagnóstico da SC). Por ser um exame altamente sensível e que pode ser facilmente repetido, este é o teste de triagem mais útil.[1,4]

▸ **Teste de supressão do cortisol com 1 mg de dexametasona.** A administração de dexametasona, glicocorticoide sintético que não interfere na maioria dos radioimunoensaios para a dosagem do cortisol sérico, resulta em supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em indivíduos normais, com queda dos níveis de cortisol.[4]

A administração de 1 mg de dexametasona às 23 h e coleta de amostra de sangue para dosar o cortisol sérico, entre 8 e 9 h da manhã do dia seguinte, tem sido utilizada como teste de triagem.[1,4] Valores de cortisol sérico após supressão com dexametasona inferiores ou iguais a 1,8 µg/dℓ definitivamente excluem o diagnóstico de SC. Este teste apresenta alta sensibilidade (91 a 97%), levando ao aparecimento de resultados falso-positivos.[4,5]

Variações na absorção e metabolismo da dexametasona podem influenciar os resultados. Portanto, para tentar reduzir o número de falso-positivos, dosagens simultâneas do cortisol e dexametasona no soro (as concentrações de dexametasona devem ser iguais ou superiores a 140 ng/dℓ) devem ser realizadas para verificar a aderência do

paciente.[8]

Drogas como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, estatinas, rifampicina e troglitazona induzem enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo acelerado da dexametasona, o que pode resultar em falso-positivos.[1,4,5,8] Cinquenta por cento das pacientes gestantes ou em uso de anticoncepcionais orais também apresentam resultados falso-positivos, uma vez que os estrógenos aumentam a concentração de CBG e, portanto, o nível de cortisol total medido pelo radioimunoensaio.[1] Outras causas de resultados falso-positivos são: doença psiquiátrica, alcoolismo, estresse e resistência aos glicocorticoides.[1,9] Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal crônica e hipotiroidismo.[1,8]

Rollin e Czepielewsk[9] sugerem iniciar a triagem da SC com o teste de supressão do cortisol após 1 mg de dexametasona. Caso o cortisol sérico pós-dexametasona situe-se entre 1,8 e 5 µg/dℓ, a investigação deverá prosseguir com dosagem do cortisol livre urinário de 24 h e cortisol sérico à meia-noite. Nos casos em que o cortisol permanecer acima de 5 µg/dℓ, avaliação complementar para confirmar SC será obrigatória.

▸ **Teste de supressão do cortisol sérico com 2 mg de dexametasona.** Este teste foi inicialmente utilizado por Liddle, em 1960, com dosagem de metabólitos urinários (17OHCS).[1] Dexametasona é administrada na dose de 0,5 mg a cada 6 h durante 48 h (nas crianças 20 mg/kg/dia ou 5 µg/kg/dose).[4] Amostras de sangue para dosagem do cortisol sérico são obtidas pela manhã e 2 h após a última dose de dexametasona. A maioria dos autores utiliza como valor de corte de 5 µg/dℓ.[1,4,5]

Vários estudos têm relatado grande variabilidade na sensibilidade (74 a 100%) e especificidade (56 a 69%) deste teste, sendo que até 25% dos pacientes com pseudocushing podem não apresentar supressão dos níveis de cortisol e aproximadamente 24% dos pacientes com hipercortisolismo leve devido à DC podem apresentar valores quase indetectáveis de cortisol após a supressão.[9]

Resposta paradoxal à dexametasona (aumento dos níveis de cortisol) identifica a displasia adrenal nodular pigmentada primária e se deve ao aumento da expressão do receptor glicocorticoide nos nódulos.[1]

▸ **Teste com dexametasona e CRH.** Distinguir pacientes com SC daqueles com pseudocushing pode ser difícil. O teste com dexametasona e CRH apresenta a vantagem da sensibilidade dos pacientes com SC a ambos os medicamentos combinados, a fim de fornecer maior certeza diagnóstica. Dexametasona (0,5 mg a cada 6 h) é administrada oito vezes, com a primeira dose ao meio dia e a última às 6 h. CRH (1 µg/kg) é administrado intravenosamente às 8 h (duas horas após a última dose de dexametasona). Uma concentração de cortisol sérico acima de 1,4 µg/dℓ, 15 min após a administração do CRH, identifica corretamente os pacientes com SC (sensibilidade de 100% e especificidade de 100%). Indivíduos com pseudocushing, os quais estão sob estimulação crônica do CRH, não apresentam resposta ao CRH exógeno após a administração de dexametasona, não atingindo valores de cortisol sérico superiores a 1,4 µg/dℓ.[4]

▸ **Outros testes.** Nos indivíduos normais e naqueles com pseudocushing, hipoglicemia induzida pela insulina (0,15 U/kg de peso intravenosa, com glicemia atingindo valores inferiores a 40 mg/dℓ) resulta em aumento de 150 a 300% dos níveis de ACTH plasmático e de cortisol sérico. Diferentemente, 90% dos pacientes com SC não respondem a este teste.[1]

Definição da etiologia do hipercortisolismo endógeno

Após a confirmação laboratorial do hipercortisolismo, é necessário estabelecer a etiologia da SC, se ACTH-dependente ou independente.

▸ **Dosagem do ACTH plasmático.** Utilizando-se ensaios imunorradiométricos, níveis de ACTH indetectáveis (inferiores a 10 pg/mℓ) confirmam a presença de um tumor adrenal produtor de cortisol (sensibilidade de 100% e especificidade de 100%). Níveis de ACTH situados na faixa inferior da normalidade (entre 10 e 20 pg/mℓ) deverão ser repetidos, pois também podem indicar outras etiologias adrenais de SC, tais como hiperplasia macro ou micronodular das adrenais e, mais raramente, adenoma hipofisário secretor de ACTH. Diferentemente, na DC e na SACTHE, as concentrações de ACTH estão inapropriadamente elevadas. Deve ser enfatizado que, na DC, os níveis de ACTH estão no limite superior da normalidade ou moderadamente elevados (27 a 210 pg/mℓ) e que na SACTHE, os níveis de ACTH geralmente ultrapassam 300 pg/mℓ. Entretanto, quando os tumores produtores de ACTH são ocultos (carcinoides), pode haver sobreposição dos valores de ACTH com os encontrados na DC.[1,4,5] As dosagens de ACTH por ensaios imunorradiométricos são mais específicas que aquelas obtidas por radioimunoensaios, mas não detectam precursores de ACTH em pacientes com a SACTHE.[1]

▸ **Sulfato de desidroepiandrosterona (SDHEA).** No adenoma adrenal (produtor exclusivamente de glicocorticoides), o SDHEA apresenta-se suprimido ou até mesmo indetectável, devido à supressão do ACTH e, consequentemente, do restante da glândula. No carcinoma adrenal, o SDHEA costuma estar muito elevado, pois o tumor também produz andrógenos. Nos casos de SC dependente de ACTH, os níveis de SDHEA costumam estar normais ou elevados.[1,9]

▸ **Teste de supressão do cortisol com 8 mg de dexametasona.** O teste com dose alta de dexametasona (clássico: 2 mg VO a cada 6 h por 2 dias ou *overnight*: 8 mg VO, em dose única, às 23 h) é utilizado para o diagnóstico diferencial das SC ACTH-dependentes.

Na DC, há diminuição da sensibilidade dos corticotrofos à retroalimentação negativa exercida por pequenas concentrações de glicocorticoides, mas altas doses levam a redução maior ou igual a 50% das concentrações basais de cortisol sérico. Isso não é observado nos casos de tumores adrenais ou na SACTHE. O teste *overnight* apresenta sensibilidade de 57 a 92% e especificidade de 57 a 100% para o diagnóstico da DC.[4]

Resultados falso-negativos podem ocorrer em até 12% dos pacientes com DC, sendo necessária a utilização de doses ainda mais elevadas de dexametasona (16 ou 24 mg/dia) para que haja supressão adequada dos níveis séricos de cortisol. Os tumores corticotróficos podem exibir graus variáveis de supressibilidade, sendo que os macroadenomas são menos supressíveis, possivelmente devido à diminuição da densidade de receptores de glicocorticoides. Os tumores com secreção ectópica de ACTH não expressam receptores para glicocorticoides e, portanto, são resistentes à supressão com altas doses de dexametasona. Entretanto, cerca de 20% desses tumores (sobretudo os carcinoides brônquicos) e até um terço das hiperplasias adrenais macronodulares podem apresentar supressão dos níveis de cortisol (falso-positivos).[4,5,9]

Um nível de supressão de 90% é encontrado em mais de 70% dos pacientes com DC, quando se utiliza a dosagem do CLU (sensibilidade de 69% e especificidade de 100%). Supressão maior que 65% em relação ao basal é necessária para diagnosticar a DC, quando se utiliza o CLS (sensibilidade de 90% e especificidade de 100%).[4,5,9]

▸ **Teste com metirapona.** A metirapona inibe a enzima 11β-hidroxilase e bloqueia a conversão de 11-deoxicortisol (composto S) para cortisol e de DOC para corticosterona. Esse efeito diminui a concentração de cortisol sérico e, através do *feedback* negativo, aumenta a secreção de ACTH, o qual estimula a secreção de esteroides adrenais antes do bloqueio enzimático. Nos pacientes com DC, a administração de metirapona na dose de 750 mg VO a cada 4 h por 24 h, leva a um aumento exagerado dos níveis de ACTH (acima de 200 pg/mℓ) e de 11-deoxicortisol (acima de 7 mg/dℓ). Em geral, os pacientes com SACTHE não apresentam esta resposta, embora exceções possam ser observadas.[1,4]

▸ **Teste de estímulo com CRH.** O CRH ovino (oCRH) é um peptídio composto de 41 aminoácidos, discretamente mais eficiente que o CRH humano (hCRH) em estimular a liberação de ACTH. O teste envolve a injeção intravenosa, *in bolus*, de 1 µg/kg de peso (ou dose única de 100 µg) de oCRH e coleta de sangue nos tempos – 15 min, 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min para dosagem de ACTH e cortisol. Embora seja geralmente bem tolerado, rubor facial, opressão torácica, taquicardia, hipotensão e gosto metálico na boca podem ser observados. Em indivíduos normais, o oCRH produz aumento dos níveis de ACTH e de cortisol de aproximadamente 15 a 20%. Nos pacientes com DC, essa resposta costuma ser exagerada, com aumento de 50% ou mais nos níveis de ACTH e/ou aumento de 20% ou mais nos de níveis de cortisol em relação aos valores basais (sensibilidade de 86% e especificidade de 95% para as respostas do ACTH e sensibilidade de 91% e especificidade de 95% para as respostas do cortisol).

Ausência de resposta é observada nos pacientes com tumores adrenais e naqueles com a SACTHE (devido à falta de expressão de receptores para CRH nos tumores e à supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal), no entanto, resultados falso-positivos têm sido descritos em até 20% dos casos (devido à presença de receptores para CRH nos tumores produtores de ACTH). Da mesma forma, 7 a 14% dos pacientes com DC podem não responder ao CRH.[1,4]

▸ **Teste de estímulo com DDAVP.** A vasopressina (AVP) estimula a secreção de ACTH e potencializa os efeitos do CRH. A desmopressina (1-deamino-8D-arginina-vasopressina – DDAVP) é um análogo sintético de longa duração da AVP, com especificidade para o receptor V2 renal e pouca atividade pressórica, mediada pelo receptor V1. A DDAVP parece não apresentar propriedade de liberar ACTH em indivíduos normais, mas causa liberação do ACTH e cortisol na maioria dos pacientes com DC.[1]

A administração de 5 a 10 µg de DDAVP nasal estéril, intravenosa, *in bolus*, pode ajudar na diferenciação das

causas de SC dependentes de ACTH.[1,4,10] Este teste é mais barato e facilmente disponível que o teste com oCRH. Os adenomas hipofisários produtores de ACTH expressam maior número de receptores V3, o que justificaria um maior aumento dos níveis de ACTH (128 ± 79%) após a administração de DDAVP em pacientes com DC. No entanto, receptores V2 e V3 também podem estar presentes em tumores carcinoides produtores de ACTH.[1,4–6,10] Portanto, o DDAVP aumenta a secreção de ACTH em 80 a 90% dos pacientes com DC, embora 20 a 50% dos tumores com produção ectópica de ACTH também possam responder a este estímulo (este teste é menos sensível e específico que o teste com oCRH).[1,4–6,10]

▸ **Cateterismo do seio petroso inferior.** O cateterismo do seio petroso inferior é utilizado para: (1) confirmar ou descartar que a hipófise seja a fonte produtora do ACTH, especialmente nos casos em que os exames de imagem são negativos; e (2) tentar identificar o lado do tumor hipofisário para guiar a abordagem neurocirúrgica.[1]

A técnica envolve a coleta simultânea de sangue dos dois seios petrosos inferiores, os quais drenam o efluente venoso hipofisário, e coleta de sangue periférica, para dosagem do ACTH. Angiografia digital de subtração deve ser utilizada para verificar a localização exata do cateter e a anatomia do seio petroso.[1] A razão basal dos valores de ACTH obtidos das amostras centrais e periférica maior ou igual a 2 é indicativa de DC. Como a secreção de ACTH é intermitente, alguns pacientes com DC podem apresentar uma razão basal inferior a este limite, motivo pelo qual o estímulo com CRH é utilizado para aumentar a sensibilidade do exame. Após administração de 100 mg de CRH intravenoso, amostras de plasma para dosagem de ACTH são obtidas de veia periférica e dos seios petrosos inferiores bilateralmente, nos tempos 3, 5, 10 e 15 min. Um pico da razão central/periférica maior ou igual a 3, que ocorre 3 a 5 min após a injeção do CRH, é indicativo de DC. Aplicando-se os critérios descritos antes, este exame tem uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 100%. Resultados falso-negativos ocorrem em 4% dos casos, enquanto os falso-positivos são extremamente incomuns, podendo resultar da secreção cíclica do ACTH, ou, teoricamente, do tratamento com agentes que diminuem o cortisol (os corticotrofos normais deixam de estar suprimidos e respondem ao CRH).[1] Recentemente, foi proposto que a normalização para o nível de prolactina da razão ACTH no seio petroso inferior/ACTH no sangue periférico possa ajudar a identificar pacientes com DC, mesmo na ausência de gradiente hipofisário de ACTH durante o cateterismo do seio petroso inferior (razão ACTH seio petroso/periférica < 3 após CRH), uma vez que a prolactina é um índice do efluente venoso hipofisário.[11]

A utilização do cateterismo bilateral do seio petroso inferior para a localização de um microadenoma hipofisário é mais controversa. Uma razão entre os seios maior ou igual a 1,4 parece ser consistente com a localização ipsolateral do microadenoma, com acurácia diagnóstica de 78%. A estimulação simultânea com CRH não melhora de forma significante esta acurácia. No entanto, recomenda-se que o cirurgião faça uma exploração completa da hipófise, porque cerca de 22% dos tumores podem não ser localizados. Indivíduos normais apresentam gradientes unilaterais apesar dos seios petrosos inferiores anatomicamente simétricos (a hipófise normal tem um lado dominante). Em pacientes com DC, entretanto, os corticotrofos normais devem estar completamente suprimidos e, portanto, a existência de um lado da hipófise dominante não deve afetar os resultados. De uma maneira geral, os resultados da lateralização não são suficientes em pacientes com DC que possuam uma drenagem assimétrica, nos pacientes com adenomas de linha média, na hiperplasia dos corticotrofos e nos macroadenomas.[12] Assim, tanto a posição dos cateteres como a simetria da drenagem venosa podem influenciar o valor do gradiente entre seios. De acordo com Lefournier *et al.*,[12] o cateterismo bilateral do seio petroso inferior foi capaz de predizer a lateralização do microadenoma em apenas 57% dos pacientes com DC. Houve melhora da predição para 71% quando ambos, venogramas e cateteres, foram simétricos (acurácia de 86% nos pacientes com ambos os cateteres nos seios petrosos inferiores, comparada a 50% nos pacientes com ambos os cateteres nos seios cavernosos).

Embora este exame seja bem tolerado, a maioria dos pacientes relata desconforto na região das orelhas, no momento da colocação dos cateteres. As complicações são raras e potencialmente graves, tais como lesão vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar.[1,9,11] Alguns autores têm sugerido que centros com experiência limitada no cateterismo do seio petroso inferior façam o cateterismo bilateral da veia jugular interna, que é mais seguro e de execução mais simples, embora menos acurado.[13]

▸ **Caracterização da presença de receptores anômalos no córtex adrenal.** Vários testes de supressão ou estímulo dos receptores anômalos podem ser utilizados. Por exemplo, a presença de receptores beta-adrenérgicos no córtex adrenal pode ser avaliada através do teste de hipoglicemia induzida por insulina ou uso de betabloqueadores. A resposta ao GnRH pode ajudar a detectar a presença de receptores de LH, FSH ou GnRH. Quanto aos receptores de GIP, podem ser investigados com base na resposta do cortisol após a ingestão de glicose,

lipídios e proteínas VO: os níveis de cortisol costumam ser baixos em jejum e altos após as refeições.[1,14]

Diagnóstico por imagem

▸ **Hipófise.** A tomografia computadorizada (TC) de sela apresenta sensibilidade de apenas 47% e especificidade de 74% para a identificação de microadenomas hipofisários, sendo que a ressonância magnética (RM) é apenas um pouco melhor que a TC, com sensibilidade de 50 a 70% e especificidade de 87%. Na TC, os microadenomas se apresentam como lesão hipodensa, em geral sem realce após a administração do contraste. Na RM, a maioria dos microadenomas apresenta sinal hipointenso, sem realce após a administração do gadolínio. As imagens pré-contraste são essenciais porque cerca de 5% dos microadrenomas captam o meio de contraste com gadolínio e se apresentam com sinal isointenso à RM. Todo resultado de imagem deve ser interpretado no contexto das avaliações bioquímicas discutidas anteriormente, uma vez que incidentalomas hipofisários têm sido descritos em cerca de 10% das pessoas entre 30 e 40 anos de idade.[1]

▸ **Adrenal.** A TC de adrenal desempenha papel importante no diagnóstico dos adenomas e carcinomas adrenais causadores de SC. A distinção entre adenoma e carcinoma se baseia na evidência de invasão vascular ou metástases, mas tumores maiores que 4 cm de diâmetro devem ser considerados malignos. Uma vez que um tumor adrenal secretor de cortisol resulta em supressão da secreção de ACTH, o restante da glândula ipsolateral e aquela contralateral devem parecer atróficos e, se qualquer grau de hipertrofia estiver presente, a possibilidade de hiperplasia macronodular assimética deve ser considerada. Hiperplasia macronodular pode existir na DC e, em todos os casos de SC dependente de ACTH, as adrenais podem estar hiperplasiadas.[1] A TC é considerada o método de escolha para a avaliação adrenal.[1]

A cintigrafia adrenal com ^{131}I-6b-iodometil-19-norcolesterol (iodocolesterol, marcador de captação adrenocortical de colesterol) também pode ser utilizada. Nos pacientes com adenoma, há captação pelo adenoma e não pela adrenal contralateral suprimida. Nos casos de hiperplasia adrenocortical macronodular, ela permite identificar o envolvimento adrenal bilateral. Diferentemente, os carcinomas não se mostram captantes.[1]

▸ **Secreção ectópica.** Pacientes com SACTHE devem ser submetidos a TC ou RM de tórax, pescoço, abdome e pelve, com imagens a cada 0,5 cm, para detectar pequenos carcinoides produtores de ACTH.[1] Muitos tumores neuroendócrinos que causam a SACTHE expressam alto número de receptores de alta afinidade para a somatostatina e podem ser visualizados através da administração do análogo de somatostatina (octreotida) marcado com ^{111}In.[1,6]

▸ **Síndrome de Cushing periódica.** Os tumores secretores de ACTH (em geral os hipofisários, mas também os tumores com secreção ectópica de ACTH) podem exibir secreção cíclica e intermitente. Nos casos de hormonogênese periódica, várias amostras para dosagem do cortisol sérico às 23 h, assim como múltiplas amostras para avaliação do CLU podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico.[1]

▸ **Tratamento clínico e cirúrgico.** Certamente a cirurgia (adenomectomia hipofisária via transesfenoidal na DC, exérese tumoral na SACTHE e adrenalectomia nos tumores adrenais) é o tratamento de escolha na SC.[1]

Tanto hipofisectomia anterior total como adrenalectomia bilateral poderão ser efetivas para reverter o hipercortisolismo em pacientes que apresentarem recidiva após cirurgia transesfenoidal.

Radioterapia não é recomendada como tratamento primário, mas é reservada para pacientes que não respondem à microcirurgia hipofisária, aqueles submetidos a adrenalectomia bilateral ou aqueles com síndrome de Nelson estabelecida.[1] Radiação hipofisária leva à cura ou à melhora do hipercortisolismo em aproximadamente 50% dos pacientes com DC.[15] Com 4.000 a 5.000 rad administrados em frações de 200 rad durante 1 mês, efeitos colaterais (danos ao nervo óptico, necrose cerebral, osteossarcoma, fibrossarcoma, meningiomas da região selar) são raros. Até 2 anos podem ser necessários para que a radioterapia atinja efeito terapêutico completo. Enquanto a dinâmica secretória de GH e cortisol ficam frequentemente alteradas após a radioterapia, hipogonadismo, hipoadrenalismo ou hipotireoidismo ocorrem em menos de 20% dos pacientes. Em pacientes pediátricos, radioterapia hipofisária é efetiva e tem efeito terapêutico relativamente rápido após falha terapêutica com a cirurgia transesfenoidal. A deficiência de GH ocorre em 86% dos pacientes, mas seguimento a longo prazo sugere haver recuperação da secreção de GH e preservação de outras funções da hipófise anterior, o que torna a radioterapia um tratamento de segunda escolha eficaz. Portanto, radioterapia hipofisária para retratamento de falência neurocirúrgica tem mostrado bons resultados tanto em adultos como em crianças.

Embora a radioterapia não previna o crescimento do adenoma hipofisário de pacientes submetidos a

adrenalectomia bilateral, possivelmente ela possa retardar o aparecimento da síndrome de Nelson.[1,16]

Terapêutica medicamentosa do hipercortisolismo pode ser utilizada enquanto se realiza a investigação etiológica da SC, enquanto se aguarda o resultado da radioterapia, para se atingir remissão clínica e bioquímica em pacientes com DC com pouca chance de cura pela cirurgia transesfenoidal ou, ainda, como tratamento paliativo de doenças malignas. A farmacoterapia do hipercortisolismo pode ser dividida em quatro grupos: inibidores da esteroidogênese, neuromoduladores da liberação de ACTH, análogos da somatostatina e bloqueadores do receptor glicocorticoide.

Inibidores da esteroidogênese

▸ **Mitotano (op' DDD; 9 orto, paradiclorodifenil dicloroetano).** O mitotano é um isômero do inseticida p,p' DDD, congênere do inseticida DDT, que ocasiona atrofia adrenal em cães. Seus mecanismos de ação incluem atividade adrenolítica, modificação do metabolismo periférico dos esteroides e inibição direta da esteroidogênese.[5] Inicialmente, foi utilizado para o tratamento do carcinoma adrenal (em casos de doença avançada ou como terapia adjuvante)[17] e, posteriormente, da DC (dose inicial de 12 g/dia). Doses menores (0,5 a 4,0 g/dia) ocasionam menos efeitos colaterais neurológicos ou gastrintestinais.

Outros efeitos adversos associados à utilização do mitotano são ginecomastia, eritema cutâneo, aumento dos níveis da fosfatase alcalina e transaminases séricas, hipercolesterolemia e hipoadrenalismo. Seu uso está indicado em pacientes com DC em associação com radioterapia hipofisária, quando não houver cura após adenomectomia hipofisária. A mitotanemia deve ser mantida entre 14 e 20 mg/L.[17] Diminuição dos níveis de cortisol é observada após 2 a 4 semanas de tratamento e também há aceleração do metabolismo dos esteroides exógenos.[1,4]

▸ **Metirapona.** Em baixas concentrações, esta droga inibe competitivamente a enzima 11β-hidroxilase e, em concentrações maiores, inibe também a colesterol desmolase. É preferencialmente utilizada no tratamento clínico da SC ACTH-independente, uma vez que nesta condição, as células produtoras de cortisol aparentemente não sofrem a ação do ACTH, que poderia vencer o bloqueio enzimático. Mais recentemente, seu uso, na dose de 2 g/dia, associado à radioterapia, ocasionou remissão em 80% dos pacientes com DC. O bloqueio enzimático da 11β-hidroxilase ocasiona aumento de precursores androgênicos e mineralocorticoides, com consequente hipertensão, acne e hirsutismo na terapêutica a longo prazo.[1,5,18]

▸ **Aminoglutetimida.** Esta droga atua por inibição da conversão de colesterol em pregnenolona e inibe, portanto, a secreção de estrógeno, aldosterona e cortisol. Pode também reduzir a capacidade de concentração de iodo na tireoide e a liberação do T4, ocasionando hipotireoidismo. Na dose de 0,5 a 2 g/dia, pode reduzir a secreção de cortisol. Os efeitos colaterais são dose-dependentes e incluem sedação (30%), náuseas ou anorexia (12%), febre e *rash* maculopapular transitório (18%).[1,5,18]

▸ **Cetoconazol.** É um antimicótico oral imidazólico, potente inibidor da transformação de lanesterol a ergosterol, inibindo o desenvolvimento da membrana fúngica. Através da inibição dos sistemas enzimáticos citocromo P450 em vários órgãos (fígado, rim, adrenal, testículos e ovários), o cetoconazol inibe as enzimas 17,20-liase, 11β-hidroxilase e a remoção da cadeia lateral do colesterol. É altamente eficaz para baixar o nível de cortisol em pacientes com DC. As doses efetivas variam de 200 a 1.200 mg/dia, mas a maioria dos estudos relata uma resposta bioquímica com 600 a 800 mg/dia. A diminuição ou normalização da excreção urinária de cortisol, paralelamente à melhora clínica de pacientes com DC, nem sempre é acompanhada de elevação dos níveis sanguíneos de ACTH, o que pode sugerir uma concomitante ação hipofisária. Os níveis de ACTH não parecem ultrapassar o bloqueio da esteroidogênese induzido pelo cetoconazol na DC.[1,5,18]

Paralelamente à queda do cortisol, ocorre diminuição dos níveis circulantes de andrógenos. O cetoconazol é um bloqueador da síntese de colesterol, podendo reduzir também o nível de colesterol circulante, contrariamente ao que ocorre com o emprego do op'DDD.[1,5] Os efeitos colaterais não são dose-dependentes e incluem elevação das transaminases, ginecomastia, desconforto gastrintestinal, edema e *rash* cutâneo. Seu uso tem sido associado a uma incidência de 10 a 15% de colestase, a qual tipicamente desaparece após a descontinuação do tratamento. Dano hepático grave ocorre em 1:15.000 indivíduos. A hepatite induzida pelo cetoconazol começa dentro de 60 dias após o início do tratamento e desaparece dentro de 3 meses após a sua interrupção. Aparentemente, elevação dos níveis das enzimas hepáticas até três vezes o normal não requer interrupção da mediação e, quando necessário, a suspensão do tratamento reverte rapidamente a alteração enzimática.[1,5,18]

Por agir diretamente na síntese de cortisol, o cetoconazol tem sido empregado para diminuição da secreção deste

hormônio em pacientes portadores de todas as causas de SC endógena, principalmente no preparo pré-operatório ou em pacientes não responsivos à terapêutica cirúrgica (p. ex., após cirurgia transesfenoidal) e naqueles com carcinoma adrenocortical (geralmente associado a outras medicações). Hipoadrenalismo relacionado com o uso do cetoconazol tem sido descrito com doses de 200 a 400 mg/dia.[1,5,18]

A associação de cetoconazol 400 mg/dia e octreotida subcutânea 100 µg a cada 8 h tem sido utilizada para normalizar o hipercortisolismo na SC dependente de ACTH. Em pacientes com SACTHE, a octreotida exibe um efeito inibidor na secreção de ACTH, tendo papel relevante no tratamento do hipercortisolismo destes pacientes. Esse efeito se deve à presença de receptores de somastotatina e octreotida na maioria dos tumores neuroendócrinos. A associação de cetoconazol, diminuindo a produção de glicocorticoide em pacientes com DC, poderia também aumentar a expressão de receptores para octreotida nas membranas dos corticotrofos normais e tumorais, explicando, durante a associação, maior queda dos níveis de ACTH.[18]

▸ **Trilostano.** É um inibidor fraco da esteroidogênese, mesmo em doses de até 1.440 mg. Efeitos colaterais incluem diarreia e parestesias. Na monitoramento do tratamento, as concentrações de trilostano devem ser avaliadas por cromatografia líquida, pois pode ser detectado em radioimunoensaios para 17-hidroxicorticoides, estrógeno e testosterona.

▸ **Etomidato.** A administração parenteral do agente hipnótico etomidado diminui imediatamente a esteroidogênese adrenal e pode ser utilizada para o controle agudo de hipercortisolismo grave.[5,18]

▸ **Neuromoduladores.** Ciclicidade do quadro clínico e laboratorial, assim como recidiva após remissão cirúrgica e remissão espontânea têm sido descritas na DC, sugerindo a presença de influências neuro-humorais no desenvolvimento do hipercortisolismo. No entanto, embora neuromoduladores (tais como bromocriptina, ciproheptadina e ácido valproico) possam ser utilizados no preparo pré-operatório dos pacientes, a fim de diminuir a incidência de complicações decorrentes do hipercortisolismo, eles não devem ser utilizados para o tratamento crônico da DC.[18]

▸ **Análogo da somastotatina.** Recentemente, um análogo da somatostatina com alta afinidade para o receptor subtipo 5 (SOM 230; pasireotide), na dose de 600 a 1.200 µg 2 vezes/dia, reduziu significantemente os níveis de cortisol sérico, salivar e urinário, os níveis de ACTH plasmáticos e os sinais e sintomas de DC, embora tenha se associado a efeitos adversos gastrintestinais, litíase biliar e aumento dos níveis glicêmicos (em 73% dos pacientes tratados, devido à diminuição da secreção de insulina e incretina).[19]

▸ **Antagonista do receptor glicocorticoide.** A experiência clínica limitada com o antagonista do receptor de progesterona e glicocorticoide, mifepristona (RU-486), na dose de 200 mg VO a cada 12 h, sugere que ele possa levar a melhora das manifestações do hipercortisolismo. Alguns pacientes chegaram a apresentar quadro clínico compatível com crise addisoniana, a qual respondeu à redução da dose do RU-486. A eficácia a longo prazo e os efeitos colaterais do bloqueio do receptor de glicocorticoide e progesterona ainda não foram determinados.

▸ **Tratamento medicamentoso da hiperplasia adrenal macronodular ACTH-independente.** Betabloqueadores e leuprolida podem ser utilizados, respectivamente, para o tratamento de SC secundária à expressão anômala de receptores beta-adrenérgicos ou de LH e gonadotrofina coriônica. Antagonistas do receptor AT-1 da angiotensina II, bromocriptina e T4 podem ser utilizados para tratamento da expressão anômala de receptores de angiotensina II, prolactina e TSH no córtex adrenal, respectivamente. Octreotida pode ser útil no tratamento da SC secundária à expressão anômala do receptor de GIP no córtex adrenal.[14]

▸ **Critérios bioquímicos de remissão da síndrome de Cushing.** Remissão pode ser definida como presença de sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência adrenal após cirurgia transesfenoidal, dependência de reposição gicocorticoide por pelo menos 6 meses de pós-operatório ou independência de reposição, na ausência de sinais bioquímicos de hipercortisolismo (supressão do cortisol após 1 mg de dexametasona), além de regressão dos estigmas clínicos causados pelo excesso de glicocorticoides.

A maioria dos grandes centros médicos relata uma taxa de remissão de 60 a 83% nos casos de microadenomas e 50% nos macroadenomas. Concentrações de cortisol sérico inferiores a 1,8 mg/dℓ, dentro de 2 semanas após a cirurgia, são consideradas um bom índice de remissão, embora recidivas muito tardias ainda possam ocorrer. O cortisol é em geral medido 5 a 14 dias após a cirurgia e pelo menos 24 h após a última dose de hidrocortisona. Adotando-se este critério, a taxa de remissão cirúrgica é de apenas 40 a 65%, mesmo com os cirurgiões mais experientes; além disso, este nível de corte falhou em predizer a recorrência a longo prazo em 11 a 15% dos pacientes.[20]

A taxa de recorrência da DC, a longo prazo, variou de 9 a 17%. A persistência ou recorrência tumoral, e não

anormalidades difusas dos corticotrofos, é responsável pela maioria das recidivas após cirurgia transesfenoidal.

Cabe ressaltar que terapia glicocorticoide só deve ser introduzida na presença de evidência clínica e/ou laboratorial de insuficiência adrenal e que seguimento a longo prazo é sempre necessário, pois a DC pode recidivar mesmo em pacientes com níveis de cortisol pós-operatórios indetectáveis.

▸ **Síndrome de Nelson.** Hiperpigmentação cutânea, níveis elevados de ACTH, crescimento de tumor hipofisário preexistente, ocasionalmente com sinais e sintomas neuroftalmológicos (devido à expansão supra e parasselar do tumor) constituem a síndrome de Nelson, complicação observada em até 42% dos pacientes com DC submetidos a adrenalectomia bilateral.[1]

A prevalência da síndrome de Nelson varia entre 8 e 38%, 1 ano após a adrenalectomia bilateral. Expansão do tumor hipofisário não é essencial para o diagnóstico desta síndrome, estando presente em apenas 50% dos pacientes, diferentemente da hiperpigmentação cutânea e da ausência de supressibilidade do ACTH plasmático.[16,19,20]

Um ano após a adrenalectomia bilateral, hiperpigmentação cutânea e níveis de ACTH plasmático superiores a 500 pg/mℓ são preditivos do desenvolvimento da síndrome de Nelson.[16] No entanto, deve-se enfatizar que os níveis plasmáticos de ACTH estão em geral acima de 800 pg/mℓ, 24 h após a última dose de reposição glicocorticoide em qualquer paciente com insuficiência adrenocortical primária, mesmo na ausência de tumor hipofisário (doença de Addison).[16]

Radioterapia convencional pode reduzir os níveis circulantes de ACTH, mas seu impacto sobre os efeitos de massa locais são inconclusivos, uma vez que, em alguns pacientes, crescimento tumoral progressivo continua a ocorrer após radioterapia. Terapia neurofarmacológica, com valproato de sódio ou agonistas dopaminérgicos, é raramente eficaz.

Cirurgia hipofisária é um tratamento eficaz para os efeitos de massa do crescimento tumoral associado à síndrome de Nelson, além de apresentar benefícios a longo prazo, com mínimos efeitos colaterais (exceto aumento da prevalência de pan-hipopituitarismo). Cerca de 50% dos pacientes operados apresentaram normalização da pigmentação cutânea e dos níveis plasmáticos de ACTH (inferior a 200 pg/mℓ) duas horas após a dose matinal de hidrocortisona, além de ausência de tumor.[16]

▸ **Síndrome de Cushing subclínica.** É encontrada em 5 a 30% dos pacientes com incidentalomas de adrenal com diâmetro superior a 2 cm e se caracteriza por graus variados de hipersecreção autônoma de cortisol, em geral menos intensos que os observados na SC. Os pacientes não apresentam os sintomas clínicos específicos da SC, mas podem apresentar características da síndrome plurimetabólica, tais como sobrepeso, aumento da relação cintura/quadril, hipertensão arterial e hiperglicemia, além de aumento do risco cardiovascular. Triagem de pacientes com diabetes melito do tipo 2 obesos revelou uma prevalência de SC oculta de 2 a 5%, atribuída a DC e a adenoma adrenal produtor de cortisol. Da mesma forma, 3% dos pacientes com osteoporose apresentam hipercortisolismo leve.[5] No entanto, a triagem rotineira para SC em pacientes diabéticos não apresenta boa relação custo-benefício. Essa investigação deve ser feita em todos os pacientes com incidentaloma adrenal, crianças com déficit de crescimento, pacientes com piora progressiva dos estigmas de SC e naqueles que apresentem osteoporose e hipertensão simultaneamente.[21]

▸ **Prognóstico.** Paradoxalmente, após a correção do hipercortisolismo, os pacientes sentem-se, com frequência, piores. Descamação cutânea, artropatia da retirada dos esteroides, letargia profunda e alterações do humor podem ocorrer e demorar semanas ou meses para desaparecer. Isso pode ser resolvido com terapia transitória de reposição glicocorticoide. As características da SC desaparecem em um período de 2 a 12 meses. A hipertensão e o diabetes melito melhoram, mas podem não desaparecer totalmente. A osteopenia melhora rapidamente nos primeiros 2 anos após o tratamento. Fraturas vertebrais e necrose asséptica são irreversíveis, resultando em deformidades permanentes. Obesidade visceral e miopatia são reversíveis. A função sexual e reprodutiva retorna ao normal dentro de 6 meses, uma vez que a função da hipófise anterior não tenha sido comprometida.[1]

No entanto, mesmo com o manuseio moderno da SC, uma prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular persiste por muitos anos após cura aparente. Mortalidade, a longo prazo, foi atribuída a doença cardiovascular (55% dos casos), síndrome de Nelson (20%) e crise addisoniana.[1] A taxa de mortalidade está aumentada nos pacientes com DC, apesar da melhora significante do índice de massa corpórea e níveis pressóricos após o tratamento efetivo e é maior ainda naqueles indivíduos com doença persistente ou recorrente comparada aos pacientes que obtiveram cura após tratamento inicial.[22]

Síndrome de resistência aos glicocorticoides

Um pequeno número de pacientes pode apresentar aumento da secreção de cortisol, mas ausência dos estigmas da SC, devido à hipossensibilidade ao cortisol de todos os tecidos do organismo, incluindo o hipotálamo e a hipófise. Esses pacientes são resistentes à supressão do cortisol com baixas doses de dexametasona, mas respondem a doses altas. Os níveis de ACTH estão elevados, levando ao aumento da produção adrenal de andrógenos e desoxicorticosterona (DOC). Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar fadiga crônica, hipertensão, alcalose hipopotassêmica, acne, hirsutismo, oligomenorreia, oligoanovulação e infertilidade (mulheres), alterações da espermatogênese (homens), adrenarca precoce (crianças). A densidade mineral óssea, diferentemente da observada na SC, está preservada, ou até aumentada devido ao excesso androgênico. Além disso, há manutenção do ritmo circadiano do cortisol. Mutações pontuais no domínio de ligação do esteroide do receptor glicocorticoide, com consequente redução da afinidade de ligação pelo glicocorticoide, estão presentes em muitos desses pacientes. O tratamento requer doses altas de glicocorticoides sintéticos que possuam baixa atividade mineralocorticoide, tais como a dexametasona (1 a 3 mg/dia), a fim de suprimir a hipersecreção de ACTH e normalizar a secreção adrenal de mineralocorticoides e andrógenos.[1]

Deficiência de glicocorticoide

Insuficiência do córtex adrenal

A insuficiência adrenocortical se subdivide em primária e secundária e pode se manisfestar, clinicamente, de forma aguda ou crônica. A insuficiência adrenocortical secundária é causada pela deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e/ou do hormônio liberador do ACTH (CRH), ao nível do hipotálamo-hipófise e resulta em atrofia adrenocortical, especialmente das camadas fasciculada e reticulada. A camada glomerulosa, produtora de aldosterona, por ser controlada principalmente pelo sistema renina-angiotensina, encontra-se preservada.[1]

A insuficiência adrenocortical primária é o resultado de afecções que ocasionam destruição de 90% ou mais do córtex adrenal ou reduzida síntese esteroide, com consequente produção subnormal de cortisol, aldosterona e esteroides sexuais. Suas várias etiologias podem ser agrupadas em três categorias: (1) *destruição adrenal* (autoimune, secundária à infecção tuberculosa, fúngica ou viral, infiltração por neoplasias primárias ou metastáticas, hemorragia ou trombose adrenal, amiloidose, sarcoidose, hemocromatose e adrenoleucodistrofia); (2) *disgenesia ou hipolasia adrenal* (mutação dos genes DAX-1, SF-1 e do gene do receptor do ACTH); e (3) *alteração da esteroidogênese* (deficiência das enzimas 21OH, 3β-HSD e StAR, deleções do DNA mitocondrial e defeitos da biossíntese do colesterol).[23–25]

A insuficiência adrenocortical primária crônica (originalmente descrita por Thomas Addison, em 1855) é rara, com prevalência estimada entre 39 e 117 casos por milhão de habitantes. É em geral fatal, caso não seja diagnosticada e tratada adequadamente.[25]

Insuficiência adrenocortical primária Doença de Addison

Doença de Addison decorrente de destruição do tecido adrenocortical

Principais causas da insuficiência adenocortical primária:

- Crônica
  - Adrenalite autoimune (isolada ou como parte das síndromes poliglandulares autoimunes)
  - Tuberculose
  - Infecções fúngicas sistêmicas
  - Síndrome de imunodeficiência adquirida
  - Carcinomas metastáticos
  - Linfoma, melanoma
  - Adrenoleucodistrofia
  - Amiloidose
  - Sarcoidose

- Hemocromatose
- Aguda
  - Hemorragia, necrose ou trombose na meningococcemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou outros tipos de sepse (*Pseudomonas* spp.), distúrbios da coagulação ou como resultado de terapia anticoagulante
  - Síndrome antifosfolipídio.

▸ **Doença de Addison autoimune.** A doença de Addison (DA), anteriormente denominada idiopática, é uma doença de natureza autoimune, resultante da destruição do córtex adrenal por linfócitos T autorreativos. É responsável por 45 a 94% dos casos de DA.[25,26]

Na adrenalite autoimune, as glândulas adrenais são atróficas. Inicialmente, há alteração da estrutura cortical e presença de extenso infiltrado de células mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos). Posteriormente, as poucas células adrenocorticais remanescentes são progressivamente substituídas por tecido conectivo e necrose. A medula permanece intacta. Estudos recentes sobre a natureza do infiltrado linfocitário presente no córtex adrenal mostraram que linfócitos T $CD4^+$ (a maioria deles ativados, com expressão do receptor para interleucina-2) predominam. Linfócitos T $CD8^+$ e células B $CD22^+$ também estão presentes, mas em menor número.[25]

Cerca de 40% dos pacientes com DA autoimune apresentam outras doenças autoimunes associadas e 4 a 17% deles apresentam evidência de autoimunidade contra outros órgãos em nível sorológico, sendo positivos para um ou mais autoanticorpos órgão-específicos não adrenais.[27] A associação de doenças autoimunes é classificada em quatro tipos principais de síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs), sendo que a DA autoimune é um dos principais componentes das SPAs 1, 2 e 4 e não faz parte da SPA 3 (Tabela 293.4).

A SPA 1 caracteriza-se pela presença de pelo menos dois dos seguintes componentes principais, os quais ocorrem em uma ordem cronológica precisa: candidíase mucocutânea crônica (antes dos 5 anos de idade), seguida de hipoparatireoidismo (antes dos 10 anos) e DA (antes dos 15 anos). É extremamente rara, exceto entre os judeus iranianos, na Finlândia e na Sardenha, onde a prevalência estimada é de 1/9.000, 1/14.400 e 1/25.000 habitantes, respectivamente.[27]

Outras doenças imunomediadas ou não podem fazer parte da SPA 1, entre elas: hipogonadismo hipergonadotrófico (24 a 60%), diabetes melito do tipo 1 (DM1, 0 a 12%), tireoidite crônica (2 a 36%), hipofisite linfocítica (7%), gastrite crônica atrófica (13 a 26%), anemia perniciosa (0 a 15%), doença celíaca, síndromes de má absorção (6 a 22%), hepatite crônica ativa (5 a 31%), vitiligo (8 a 25%), alopecia (13 a 72%), síndrome de Sjögren (12 a 18%), distrofia do ectoderma (10 a 52%, caracterizada por ceratoconjuntivite, distrofia ungueal e formação defeituosa do esmalte dentário), defeitos da célula T a *Candida albicans*, deficiência de IgA, hipergamaglobulinemia policlonal, carcinoma epitelial da mucosa oral e do esôfago, adenocarcinoma do estômago, calcificações dos gânglios da base e das membranas timpânicas e opacidade subcapsular do cristalino.[27,28]

A SPA 1 ocorre esporadicamente ou entre irmãos, sendo herdada de forma autossômica recessiva. Embora os primeiros estudos não tivessem encontrado associação desta síndrome com antígenos do sistema HLA, estudos posteriores relataram uma frequência aumentada do HLA-A28 nos pacientes em relação aos controles normais e do HLA-A3 nas pacientes com falência ovariana em relação àquelas com função ovariana normal.[27] Os antígenos HLA de classe II têm papel determinante no fenótipo da síndrome (DA está associada a HLA-DRB1*03, alopecia a HLA-DRB1*04–DQB1*0302 e DM1 é inversamente correlacionado com a presença do HLA-DRB1*15-DQB1*0602).[27]

O gene *AIRE* (regulador da autoimunidade) é responsável pela SPA 1. Localiza-se no braço longo do cromossomo 21 (21q22.3) e codifica uma proteína de 545 aminoácidos, que funciona como regulador da transcrição nuclear e da expressão tímica de vários autoantígenos teciduais periféricos (p. ex., proinsulina) com consequente seleção negativa ou indução de anergia dos timócitos autorreativos.[27,28] Como o gene *AIRE* é expresso em níveis relativamente altos no timo, nas células epiteliais medulares e nas células da linhagem monocítico-dendrítica (ambas representantes da população de células apresentadoras de antígenos), mutações nesse gene podem ser responsáveis pela quebra da tolerância imunológica.[27]

A SPA 2, também conhecida como síndrome de Schmidt, apresenta prevalência de 1,4 a 2,0 por 100.000 habitantes. Afeta mais frequentemente mulheres de meia-idade (entre 20 e 40 anos). Caracteriza-se pela presença de DA (100% dos casos) em associação com doenças tireoidianas autoimunes (69 a 82%) e/ou DM1 (30 a 52%). O DM1 e a doença de Graves geralmente se desenvolvem antes da DA e a tireoidite de Hashimoto aparece

simultaneamente ou após o início da DA.[27]

Tabela 293.4 Síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) 1 e 2.

SPA 1	SPA 2
Doença de Addison	Doença de Addison
Candidíase mucocutânea crônica	Diabetes melito do tipo 1 e/ou doenças tireóideas autoimunes
Hipoparatireoidismo	Doenças tireóideas autoimunes
Falência gonadal (24 a 60%)	Falência gonadal (4 a 9%)
Síndrome de má absorção	Doença celíaca
Hepatite crônica ativa	Anemia perniciosa
Distrofia do ectoderma	Vitiligo
Crianças (ambos os sexos)	20 a 40 anos (mulheres)
Autossômica recessiva	Autossômica dominante
Gene AIRE (21qq22.3)	Sistema HLA, gene CTLA-4 (2qq33)

HLA = antígeno leucocitário humano.

Outras doenças autoimunes também podem estar presentes na SPA 2, entre elas: hipogonadismo hipergonadotrófico (4 a 9%), vitiligo (4,5 a 11%), alopecia (1 a 4%), hepatite crônica (4%), gastrite crônica atrófica com ou sem anemia perniciosa (4,5 a 11%) e hipofisite.[27]

A SPA 2 geralmente ocorre em várias gerações da mesma família, sendo herdada de forma autossômica dominante, com penetrância incompleta. Os genes responsáveis pelo desenvolvimento desta síndrome estão ligados a alelos de risco nas classes I e II do sistema HLA (6p), entre eles A1, B8, DR3-DQ2/DRB1*0404/DQ8.[27] Recentemente, foi demonstrado que o alelo HLA-B15 é protetor para o desenvolvimento de DA, mesmo nos indivíduos heterozigotos HLA-DR3/4-B8 portadores de autoanticorpos anti-21OH.[29] Os genes do sistema HLA são necessários, mas não suficientes, para o desenvolvimento da doença. Fatores ambientais, tais como infecções, drogas, alimentos ou estresse podem agir como cofatores.[25]

A apresentação de autoantígenos adrenocorticais por células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B) aos linfócitos T *helper* $CD4^+$ autorreativos, em associação com moléculas do HLA de classe II e outras moléculas coestimulatórias, é o primeiro passo para o início da doença. A ativação dos linfócitos T *helper* 1 (Th1) leva à produção de interleucina-2 e outras linfocinas, que induzem tanto a ativação dos linfócitos T citotóxicos como dos linfócitos B, capazes de secretar autoanticorpos anticórtex adrenal específicos. Dano celular resultante da liberação local de citocinas pelas células T do infiltrado, além da geração de radicais livres de oxigênio, parece ser a causa mais provável da perpetuação da destruição de córtex adrenal.[25,27]

Polimorfismos do gene *CTLA-4*, o qual se localiza no cromossomo 2q33 e codifica uma molécula coestimulatória (importante regulador negativo para a ativação das células T), também têm sido descritos em associação com a DA nesta síndrome.[25]

A SPA 4 é uma síndrome rara, caracterizada pela associação de doenças autoimunes não incluídas nas outras categorias de SPAs, como por exemplo: DA associada a um ou mais componentes menores (hipogonadismo, gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa, doença celíaca, miastenia *gravis*, vitiligo, alopecia, hipofisite etc.), mas excluindo os componentes maiores característicos das SPAs 1 e 2 (candidíase crônica, hipoparatiroidismo, doenças autoimunes tireoidianas e DM1).[27]

▸ **Fisiopatologia e história natural da doença de Addison autoimune.** As três principais enzimas reconhecidas como antígenos-alvo na DA autoimune são membros da família de enzimas citocromo P450, localizadas no retículo endoplasmático (21-hidroxilase – 21OH e 17α-hidroxilase – 17OH) ou na mitocôndria (colesterol desmolase – SCC) das células. A 21OH é específica do córtex adrenal, a 17OH é expressa na adrenal e

gônadas e a SCC está presente nas adrenais, gônadas e placenta. Estas enzimas estão envolvidas com a síntese dos principais hormônios esteroides derivados do colesterol: cortisol, aldosterona, DHEA e androstenediona.[27]

A 21OH é considerada o principal autoantígeno na DA.[30–31] No entanto, a SCC e a 17OH também podem desencadear a resposta autoimune, principalmente nos pacientes com SPA 1 e na DA associadas à falência ovariana precoce.[27,30]

Autoanticorpos anti-21OH (21OHAc) estão presentes em 64 a 89%[27,30,31] dos pacientes com DA de etiologia autoimune e reagem com um epítopo conformacional, formado pelas regiões central e carboxiterminal da enzima (sítios de ligação do esteroide e do heme, respectivamente), as quais são importantes tanto para a imunorreatividade quanto para a atividade enzimática.[32] Estudos *in vitro* demonstraram que os 21OHAc inibem a interação entre a P450 redutase e a 21OH, o que impede a rápida transferência de elétrons entre elas.[33] No entanto, o papel desses anticorpos na patogênese da DA ainda não está estabelecido. Provavelmente, eles são apenas marcadores sorológicos produzidos em resposta à liberação de 21OH e peptídios a ela relacionados, após a destruição das células adrenocorticais pelos linfócitos T, apesar de terem alta afinidade pelo antígeno, e parecem resultar de um processo seletivo, oligoclonal e epítopo-específico.[30]

A doença de Addison é uma doença crônica, com um longo período pré-clínico silencioso. O aparecimento dos 21OHAc precede o início clínico da DA e a evolução para doença clínica passa por quatro estágios funcionais diferentes.[27] A fase potencial (estágio 0) é caracterizada pela presença de suscetibilidade genética e/ou presença de 21OHAc, na ausência de qualquer alteração detectável da função adrenocortical. Posteriormente, disfunção adrenocortical subclínica se desenvolve (estágios 1 a 3). No estágio 1, a primeira evidência bioquímica de falência adrenal subclínica é indicada pelo aumento da atividade plasmática da renina, na presença de níveis normais ou baixos de aldosterona, sugerindo que a zona glomerulosa é inicialmente afetada ou pode ser mais sensível à agressão autoimune. Da mesma forma, a zona fasciculada pode ser protegida do ataque linfocitário por um período mais longo, devido às altas concentrações de hormônios corticosteroides produzidas localmente e/ou maior habilidade de regeneração. Após vários meses ou anos, disfunção da zona fasciculada se torna evidente, como mostrado pela diminuição da resposta do cortisol 60 min após estímulo rápido com 250 mg de ACTH intravenoso (estágio 2), e, posteriormente, pelo aumento dos níveis plasmáticos de ACTH (estágio 3). Nesta fase, situações que necessitem de aumento da secreção de cortisol (traumas, infecções, cirurgias, gravidez ou outros eventos relacionados com o estresse) podem facilmente precipitar falência adrenocortical. Finalmente, uma diminuição evidente dos níveis basais de cortisol associada a um grande aumento dos níveis de ACTH ocorre, juntamente com o início dos sintomas de insuficiência adrenocortical (estágio 4) (Figura 293.3).[27]

A remissão dos sinais bioquímicos de disfunção adrenal ocorre em até 50% dos pacientes com DA potencial ou no estágio 1, associada ao desaparecimento ou negativação dos 21OHAc. Cabe ressaltar que os níveis de 21OHAc se correlacionam com o grau de disfunção adrenal em indivíduos com insuficiência adrenal pré-clínica. A síntese de altos níveis de 21OHAc está associada à ativação de uma fase destrutiva irreversível do processo autoimune, a qual coincide com os estágios 2 e 3.[34]

▸ **Doença de Addison de causa infecciosa.** No Brasil, outra causa importante de DA é a paracoccidioidomicose, micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasilensis,* que afeta predominantemente homens, com mais de 30 anos, habitantes de áreas rurais. O acometimento adrenal, em achados de necropsia, ocorre em 50% a 80% dos casos. Hipofunção do córtex adrenal é frequente na paracoccidioidomicose disseminada (14 a 44% dos casos) e DA sintomática ocorre em 5 a 14% dos casos.[25,35] Nos EUA, a infecção micótica mais comumente associada à DA é a histoplasmose (cerca de 50% dos pacientes com histoplasmose disseminada); causas menos usuais incluem blastomicose norte-americana, coccidioidomicose e criptococose.[36,37]

A tuberculose é uma infecção bacteriana comum em nosso meio, e, na forma disseminada, também pode comprometer as adrenais, embora com menor frequência que a paracoccicioidomicose. Dezessete a 20% dos casos de DA são secundários à tuberculose.[25] O trofismo pela adrenal é decorrente da supressão da imunidade celular na adrenal, determinada pela elevada concentração intraglandular de glicocorticoides (20 a 40 vezes maior que na circulação periférica). Do ponto de vista anatomopatológico, na tuberculose ativa, as adrenais estão aumentadas (assim como nas micoses sistêmicas) e apresentam massa caseosa. Posteriormente, as glândulas atrofiam, podendo apresentar calcificações.[25,35]

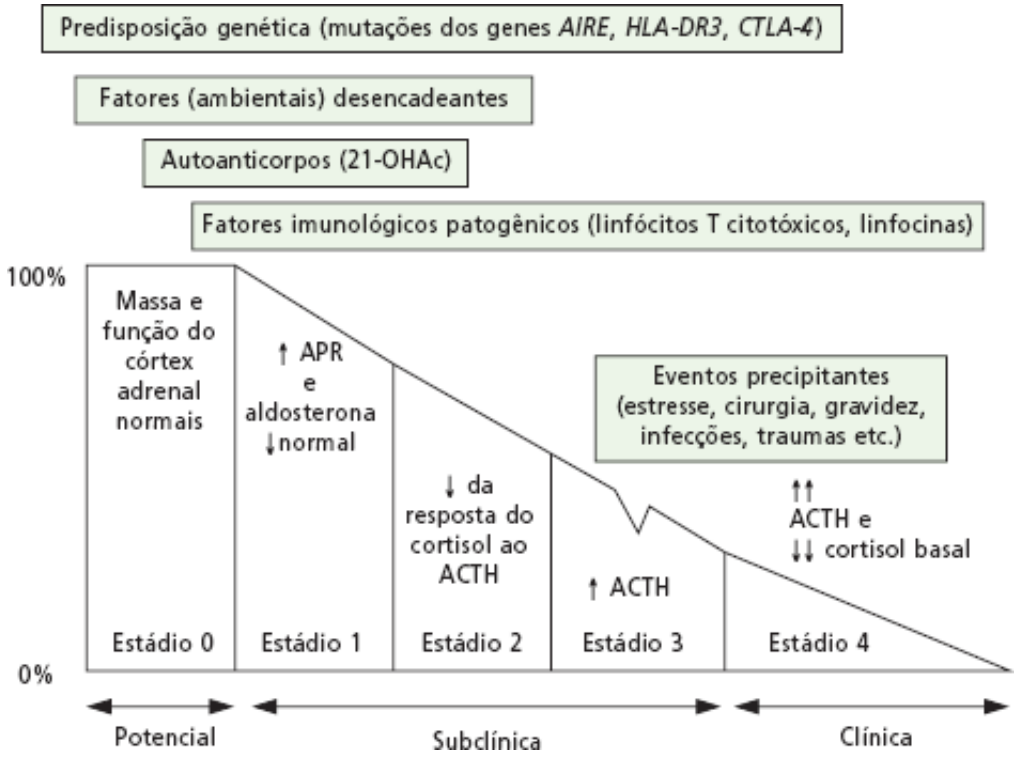

Figura 293.3 História natural da adrenalite autoimune.[17] ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; APR = atividade plasmática da renina.

Outra causa de DA é a síndrome de imunodeficiência humana adquirida (AIDS), na qual a adrenal é destruída por agentes causadores de infecções oportunistas (citomegalovírus, *Mycobacterium avium–intracelulare*, *Cryptococcus neoformans*, bactérias e protozoários) ou por sarcoma de Kaposi, em até 5% dos pacientes nos estágios tardios da doença. Dezoito por cento dos pacientes com AIDS apresentam hipofunção do córtex adrenal e, à necropsia, necrose adrenocortical extensa.[25,35]

▸ **Doença de Addison causada por infiltração neoplásica.** Metástases para as adrenais são comuns, ocorrendo em até 70% dos pacientes com câncer de pulmão ou mama disseminados. Linfomas, melanomas e metástase de carcinoma de rim, estômago e cólon também podem acometer as adrenais. No entanto, insuficiência adrenocortical é pouco frequente, exceto nos casos de lesões bilaterais.[37]

▸ **Doença de Addison secundária a adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia.** A adrenoleucodistrofia e a adrenomieloneuropatia são doenças de herança recessiva ligada ao X, causadas por mutação no gene ALD (Xq28). A produção de uma proteína transportadora peroxissomal anormal impede a oxidação dos ácidos graxos de cadeia muito longa, levando ao seu acúmulo na substância branca cerebral e no córtex adrenal, com consequente desmielinização do sistema nervoso e insuficiência adrenocortical primária.[37]

As crianças do sexo masculino com adrenoleucodistrofia apresentam convulsões, demência, cegueira cortical, coma e morte, em geral antes que a puberdade esteja completa. A adrenomieloneuropatia acomete homens jovens, os quais apresentam paralisia espástica, DA e falência gonadal. A DA está presente em 30% dos pacientes com adrenoleucodistrofia e envolvimento cerebral, em 40% daqueles com adrenomieloneuropatia e pode ser a única manifestação da doença em até 8% dos casos. Em 80 a 90% dos casos, os sinais endócrinos precedem os sintomas neurológicos.[24]

▸ **Disgenesia ou hipoplasia adrenal.** As síndromes de resistência ao ACTH são raras e caracterizadas pela insensibilidade adrenal ao estímulo do ACTH, na presença de desenvolvimento normal da glândula. A deficiência familiar de glicocorticoide e a síndrome de Allgrove ou síndrome de tríplice A fazem parte das síndromes de resistência ao ACTH. A deficiência familiar de glicocorticoide é uma doença autossômica decorrente de mutações no receptor de ACTH. Manifesta-se como deficiência isolada de glicocorticoide no primeiro ano de vida, incluindo hipoglicemia, icterícia neonatal, hiperpigmentação cutânea, estatura elevada (com avanço da idade óssea) e ausência de adrenarca. A síndrome de tríplice A (acalasia de cárdia, alácrima e insuficiência adrenal primária) também pode estar associada a ataxia, retardo mental, dismorfismo facial e baixa estatura, sendo decorrente de mutações no gene que codifica a proteína ALADIN (*alacrima – achalasia – adrenal insufficiency – reurological disorder*), localizado no cromossomo 12q13.[24]

A hipoplasia adrenal congênita é uma desordem recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene DAX-1 (Xp21), que codifica um receptor nuclear órfão expresso nos testículos, ovários, adrenal, núcleo ventromedial hipotalâmico e hipófise. As manifestações de insuficiência adrenocortical primária podem ocorrer nos primeiros meses de vida, durante a infância ou, mais tardiamente, na vida adulta, e incluem: hipoglicemia neonatal, hiponatremia, hiperpotassemia, deficiência pôndero-estatural, vômitos, hiperpigmentação cutânea, apneia e convulsões. Hipogonadismo hipogonadotrófico torna-se aparente durante a adolescência, com puberdade atrasada. Pode estar associada à perda auditiva para alta frequência, distrofia muscular de Duchenne e deficiência de glicerol-quinase, constituindo a síndrome de deleção dos genes contíguos.[24]

▸ **Doença de Addison secundária a alterações da esteroidogênese.** Deficiência combinada de glico e mineralocorticoide também pode ser observada em algumas formas de hiperplasia adrenal congênita, tais como a hiperplasia lipoide (causada por mutações da proteína StAR) e as deficiências graves da 3β-HSD e da 21OH.[2,24]

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz é uma síndrome metabólica autossômica recessiva, caracterizada por alterações faciais, microcefalia, alterações dos membros, atraso do desenvolvimento, deficiência mental moderada a grave e alterações da função adrenal e gonadal. Esta síndrome é causada por mutações do gene da 7-desidrocolesterol redutase, com consequente redução da conversão de 7-desidrocolesterol para colesterol, precursor dos esteroides adrenais e gônadas.[24]

Várias drogas também podem causar hipoadrenocorticismo, devido à inibição da síntese esteroide (cetoconazol, o,p'-DDD) ou à indução de oxigenases hepáticas, com aumento da depuração plasmática do cortisol (rifampicina, fenitoína e barbituratos). O cetoconazol inibe seletivamente várias enzimas mitocondriais citocromos P450-dependentes. O bloqueio da esteroidogênese é dose-dependente e reversível 8 a 16 h após a interrupção da terapia.[37]

▸ **Insuficiência adrenocortical secundária.** As causas de insuficiência adrenocortical secundária estão listadas a seguir:

- Início lento e gradual
  - Tumor hipofisário ou metastático
  - Craniofaringeoma
  - Cirurgia ou radioterapia hipofisária
  - Hipofisite linfocítica
  - Sarcoidose
  - Histiocitose X
  - Símdrome da sela vazia
  - Tumores hipotalâmicos
  - Terapia prolongada com glicocorticoides
- Início agudo
  - Necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan)
  - Necrose ou sangramento em macroadenoma hipofisário
  - Lesões da haste hipofisária
  - Cirurgia adrenal ou hipofisária para síndrome de Cushing (transitória).

Pacientes com desordens hipofisárias e/ou hipotalâmicas, especialmente lesões que ocupam espaço, raramente apresentam deficiência isolada de ACTH; outros eixos hormonais costumam estar envolvidos. Diferentemente, a terapia prolongada com glicocorticoides é a causa mais comum de insuficiência adrenocortical secundária isolada.[37] A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é tanto maior quanto maior a dose de glicocorticoide utilizada (principalmente de ação prolongada – dexametasona) e a duração do tratamento (geralmente mais de 3 meses), assim como com administração da droga no período da tarde ou à noite. A supressão relativa do eixo pode durar cerca de 1 ano após a interrupção da terapia. Como o hipotálamo e a hipófise se recuperam primeiro, os níveis de ACTH se elevam antes; nos meses subsequentes, o córtex adrenal se recupera gradualmente e a produção de cortisol retorna aos níveis normais.

▸ **Quadro clínico da insuficiência adrenocortical.** A maioria dos sintomas de deficiência glicocorticoide – cansaço, fraqueza, perda de peso, anorexia, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, diarreia e hipoglicemia de jejum (devido à reduzida gliconeogênese hepática) – são inespecíficos e em geral ocorrem insidiosamente, tanto na insuficiência adrenocortical primária como na secundária[35] (Tabela 293.5).

A hipotensão é mais marcante na insuficiência adrenocortical primária, devido à deficiência de aldosterona e à hipovolemia; no entanto, também está presente na insuficiência adrenocortical secundária, como resultado de diminuição da expressão dos receptores de catecolaminas em nível vascular. Hiponatremia dilucional é frequente e ocorre tanto na insuficiência adrenocortical primária como na secundária, devido a deficiência de cortisol, aumento da secreção de hormônio antidiurético e redução do *clearance* de água livre nos rins. Na insuficiência adrenocortical primária, a deficiência de aldosterona, com consequente perda renal de sódio, também contribui para a hiponatremia. A hiperpotassemia ocorre exclusivamente na insuficiência adrenocortical primária (devido à deficiência de aldosterona) e pode ocasionar fraqueza muscular profunda e arritmias cardíacas.[35]

Tabela 293.5 Manifestações clínicas da insuficiência adrenocortical.

Sinal/Sintoma	Frequência (%)	Primária	Secundária
Fraqueza e fadiga	94	+	+
Hiperpigmentação cutaneomucosa	91	+	–
Anorexia e perda de peso	88	+	+
Hipotensão postural	81	+	+
Hiponatremia	67	+	+
Náusea e vômito	66	+	+
Hipercalemia	55	+	–
Diarreia e dor abdominal	23	+	+
Hipoglicemia de jejum	19	+	+

Diminuição dos pelos axilares e pubianos está em geral ausente em pacientes com deficiência isolada de ACTH. Mulheres com DA, no entanto, podem perder pelos em locais andrógeno-dependentes, devido à diminuição da produção de andrógenos adrenais. Nos homens com DA, isso passa despercebido, devido à preponderância da secreção androgênica testicular. Diminuição de libido também pode estar presente, tanto na insuficiência adrenocortical primária como na secundária. Em mulheres com doença de Addison, amenorreia pode ser devida tanto à debilidade do estado geral como a uma ooforite autoimune associada.[23]

O sinal mais específico da insuficiência adrenocortical primária é a hiperpigmentação cutaneomucosa, causada pelas altas concentrações plasmáticas de ACTH, o qual se liga ao receptor 2 da melanocortina, estimulando os melanócitos. Hiperpigmentação ocorre frequentemente em toda a superfície corporal, sendo mais evidente nas superfícies extensoras (articulações metacarpofalangianas e interfalangianas do dorso das mãos), joelhos, cotovelos, dobras das mãos, mucosa bucal e cicatrizes.[23,35]

Diagnóstico da insuficiência adrenocortical

▸ **Avaliação bioquímica.** As seguintes anormalidades bioquímicas podem levar ao diagnóstico da insuficiência adrenocortical: hiponatremia, hiperpotassemia, acidose metabólica, aumento da concentração plasmática de creatinina (as últimas três na insuficiência adrenocortical primária), hipoglicemia, hipercalcemia (rara) anemia normocítica leve (devido à deficiência de cortisol e andrógenos), linfocitose e eosinofilia.[23]

Avaliação hormonal

▸ **Cortisol sérico basal.** A dosagem de cortisol sérico é função da concentração da globulina ligadora de corticosteroides (CBG), a qual pode aumentar na presença de estrogenoterapia.[35]

Entre 8 e 9 h da manhã, os níveis normais de cortisol sérico estão entre 5 e 25 µg/dℓ. Níveis de cortisol inferiores a 3 µg/dℓ são anormais e dispensam outros testes, exceto a diferenciação entre insuficiência adrenocortical primária e secundária. Níveis de cortisol sérico maiores ou iguais a 19 µg/dℓ excluem a presença de insuficiência adrenocortical; pacientes com níveis de cortisol entre 3 e 19 µg/dℓ necessitam de testes dinâmicos.[35] A

dosagem de cortisol sérico basal, como triagem, fornece informação conclusiva em apenas uma minoria dos casos. Deve ser utilizada apenas quando o nível de suspeição é baixo, terapia glicocorticoide imediata não está sendo considerada e um retardo no diagnóstico pode ser seguro.[35]

▸ **ACTH plásmatico.** O nível plasmático basal de ACTH é o melhor exame para distinguir a insuficiência adrenocortical primária (DA) da secundária. Na DA, as concentrações plasmáticas de ACTH invariavelmente excedem 100 pg/mℓ (podendo atingir níveis de 3.000 a 5.000 pg/mℓ), mesmo que os níveis de cortisol estejam na faixa normal. Diferentemente, na insuficiência adrenocortical secundária, os níveis plasmáticos de ACTH estão baixos ou no limite da inferior da normalidade.[35]

▸ **Aldosterona sérica e atividade plasmática da renina.** Na DA, a dosagem da atividade plasmática da renina reflete o grau de deficiência mineralocorticoide e está elevada em virtualmente todos os pacientes não tratados, na presença de níveis séricos baixos ou até mesmo normais de aldosterona.[35]

▸ **Cortisol livre urinário.** A dosagem do cortisol livre urinário não sofre influência dos níveis de CBG, mas não é útil para diagnóstico da insuficiência adrenocortical, por estar normal em até 20% dos casos.[35]

▸ **Teste rápido de estímulo com dose alta de ACTH.** O teste rápido de estímulo com altas doses (250 mg) de ACTH apresenta sensibilidade de quase 100% para o diagnóstico da DA sintomática.[38] ACTH é injetado por via intravenosa ou intramuscular, antes das 10 h da manhã, e o cortisol sérico é dosado antes e 60 min após a injeção. A glândula adrenal normal é maximamente estimulada por 100 pg/mℓ nos testes agudos; a dose de 250 mg é suprafisiológica e produz níveis plasmáticos de ACTH superiores a 10.000 pg/mℓ.[38]

A função adrenal é considerada normal se a concentração do cortisol sérico basal ou do cortisol após estímulo for maior ou igual a 20 mg/dℓ. Na DA, o ACTH exógeno não estimula a secreção de cortisol porque o córtex adrenal já está maximamente estimulado pelo ACTH endógeno.[35] Um vez que o ACTH estimula agudamente a secreção de aldosterona seus níveis séricos, 60 min após o estímulo, diferenciam a insuficiência adrenocortical primária (pouca ou nenhuma elevação da aldosterona) da secundária (a aldosterona responde normalmente).[23]

Este teste avalia a integridade funcional das adrenais e dá apenas uma noção indireta da função hipotalâmico-hipofisária. Seu resultado, no entanto, também pode ser anormal na insuficiência adrenocortical secundária grave, devido à atrofia adrenocortical.[35,38] Em contrapartida, resultados normais não afastam insuficiência adrenocortical secundária leve ou de início recente, nas quais não há atrofia do córtex adrenal. Portanto, este teste é considerado inadequado para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo pouco sensível para o diagnóstico de formas leves de insuficiência adrenocortical secundária.[38]

▸ **Teste rápido de estímulo com dose baixa de ACTH.** O teste de estímulo com baixas doses de ACTH (0,5 μg/m^2 de superfície corpórea ou 1 μg intravenoso) vem sendo utilizado na tentativa de se aumentar a sensibilidade diagnóstica em pacientes com insuficiência adrenocortical secundária leve.[38] No entanto, alguns estudos têm mostrado que esse teste não é mais sensível que o teste com altas doses de ACTH e que o valor de corte para a resposta do cortisol também deve ser maior (25 μg/dℓ aos 30 min), a fim de aumentar sua sensibilidade.[38] A utilização do incremento do cortisol aos 15 min (superior a 3,6 μg/dℓ nos indivíduos normais) parece ser mais sensível e específica para o diagnóstico da insuficiência adrenocortical secundária, uma vez que as adrenais perdem a capacidade de responder prontamente ao estímulo com ACTH, embora mantenham capacidade de resposta total preservada.[38] Na realização deste teste, coleta de sangue no tempo exato, assim como diluição correta da ampola de 250 μg de ACTH, são importantes para evitar erros diagnósticos.[38]

Resposta subnormal ao teste com baixas doses de ACTH também tem sido descrita em até 45% dos pacientes com DA autoimune subclínica (21OHAc positivos).[39,40]

▸ **Teste prolongado de estímulo com ACTH.** Avalia a capacidade adrenocortical em sintetizar cortisol *de novo*, sob estímulo prolongado, sendo utilizado para distinguir a insuficiência adrenocortical primária da secundária.[35] Após 48 ou 72 h de administração contínua de ACTH (IV ou intramuscular, com preparados de depósito – cortrosina *depot*, 200 UI IM, a cada 8 h por 3 dias), indivíduos normais apresentam elevação dos níveis séricos de cortisol, em geral acima de 40 μg/dℓ; portadores de insuficiência adrenocortical secundária mostram respostas subnormais e pacientes com DA apresentam valores quase sempre indetectáveis (geralmente inferiores a 5 μg/dℓ). Este teste é útil para avaliar pacientes já em uso prolongado de corticosteroides ou com patologias associadas que podem conjuntamente levar ao hipocortisolismo (tuberculose e adenoma hipofisário).[35]

▸ **Teste da hipoglicemia, da metirapona e estímulo com CRH.** Estes testes avaliam a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A hipoglicemia (glicose plasmática < 40 mg/dℓ) induzida pela injeção intravenosa de

0,1 a 0,15 U de insulina regular por kg de peso é um estímulo potente e indireto da produção de cortisol. Sinais de ativação do sistema nervoso simpático (taquicardia, sudorese e tremor) podem ocorrer. O teste é contraindicado em idosos, coronariopatas ou convulsivos e requer a presença de um médico para monitorar os sintomas adrenérgicos e de neuroglicopenia. Insuficiência adrenocortical é demonstrada por pico de cortisol sérico inferior a 20 mg/dℓ na vigência de hipoglicemia sintomática.[35]

O teste da metirapona (750 mg VO a cada 4 h, por 24 h) pode ser utilizado quando o teste com insulina for contraindicado. A metirapona inibe a enzima 11β-hidroxilase, que converte 11-desoxicortisol (composto S) em cortisol. Em indivíduos normais, o declínio do cortisol sérico (< 8 μg/dℓ) estimula a produção de ACTH (> 150 pg/mℓ) e acúmulo de composto S (> 7 μg/dℓ). Na insuficiência adrenocortical secundária, não há aumento de ACTH e do composto S. Este teste deverá ser empregado apenas no paciente hospitalizado.[35]

A administração de CRH sintético ovino (oCRH, 1 μg/kg de peso, intravenoso, *in bolus*) estimula a produção hipofisária de ACTH. Este teste diferencia doença hipotalâmica da hipofisária. Ausência de resposta do ACTH ao CRH sugere fortemente doença hipofisária, enquanto resposta exagerada e prolongada confirma doença hipotalâmica. Este teste não deverá ser utilizado enquanto o paciente estiver fazendo uso de terapia com glicocorticoides.[35]

▸ **Exames complementares.** Vários procedimentos poderão auxiliar na diferenciação das formas de insuficiência adrenocortical, no estabelecimento da etiologia da DA, assim como na indicação de terapia específica para a doença de base.[35]

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são úteis para visualizar as adrenais. Doenças infiltrativas e infecciosas resultam em aumento do tamanho glandular, enquanto redução de tamanho pode ser vista na adrenalite autoimune e na insuficiência adrenocortical secundária. O achado de calcificação em topografia adrenal é fortemente sugestivo de uma etiologia granulomatosa e exclui a autoimunidade como causa da DA.[35] Alterações estruturais da hipófise e hipotálamo, visualizadas através de TC ou RM, fortalecem o diagnóstico da insuficiência adrenocortical secundária.[35]

Punção-biopsia de massas adrenais, guiada por TC ou ultrassom, permite a análise histopatológica do tecido adrenocortical e, portanto, a descrição da etiologia específica da DA. Na prática clínica, ainda é pouco realizada, por ser um procedimento invasivo. Radiografia simples de tórax, teste com tuberculina (PPD), sorologia para micoses profundas e para o vírus HIV também ajudam a estabelecer a etiologia da DA.[35]

Autoanticorpos anticórtex adrenal (ACA), detectados através de imunofluorescência indireta ou da técnica da proteína-A imunoperoxidase, em cortes criostáticos de adrenal humana ou bovina, estão presentes no soro de 63 a 83% dos portadores de DA autoimune.[26] Recentemente, esses ensaios semiquantitativos e laboriosos foram substituídos por radioensaios sensíveis e específicos, os quais utilizam 21OH SCC e 17OH humanas recombinantes marcadas com ^{35}S ou ^{125}I.[31] 21OHAc estão presentes em 64 a 89% das DAs autoimunes isoladas, em 64% das SPAs 1 e em 85 a 96% das SPAs 2.[27,31] Como a 21OH é o principal autoantígeno adrenocortical, a detecção de 21OHAc deve ser o primeiro passo na investigação imunológica de um paciente com DA. A dosagem de anticorpos anti-SCC e anti-17OH poderá ser realizada nos pacientes com 21OHAc negativos e/ou para avaliar a extensão da autoimunidade adrenal e gonadal.[31]

A dosagem de ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (C26:O, C26/C22 e C24/C22), no plasma, através de cromatografia gasosa, é importante para o diagnóstico da adrenoleucodistrofia.[37]

▸ **Diagnóstico diferencial da doença de Addison.** A DA deve ser diferenciada de todas as condições que produzem hiperpigmentação cutânea, distúrbios gastrintestinais e fadiga crônica. A hiperpigmentação da hemocromatose não envolve as membranas mucosas e se caracteriza pela presença de hemossiderina nas glândulas sudoríparas; a da porfiria cutânea tarda é facilmente reconhecida pela grande quantidade de uroporfirina na urina, fezes e plasma. Metais pesados, tais como zinco e mercúrio, podem pigmentar a margem gengival, mas não causam pigmentação bucal.[41,42]

Tratamento da insuficiência adrenocortical

O tratamento da insuficiência adenocortical consiste na reposição continuada de glicocorticoides, isoladamente ou em associação com mineralocorticoides. A terapêutica substitutiva tem como objetivo atingir níveis plasmáticos de corticosteroides semelhantes aos observados em indivíduos normais. A reposição de glicocorticoide deve refletir a taxa de secreção diária de cortisol, mimetizar o seu ritmo circadiano e utilizar a menor dose possível de

glicocorticoide que mantenha o paciente sem sintomas de hipocortisolismo.

Na ausência de estresse, a maioria dos adultos com insuficiência adrenocortical costumava ser tratada com 20 a 30 mg/dia de hidrocortisona (cortisol, substância natural, preferida para o tratamento) ou dose equivalente de outro glicocorticoide (acetato de cortisona, prednisona, prednisolona ou dexametasona)[23] (Tabela 293.6). Recentemente, no entanto, foi demonstrado que, na ausência de estresse, a taxa de secreção diária de cortisol é menor (6 mg/m^2 de superfície corpórea/dia *vs.* 12 a 15 mg/m^2 de superfície corpórea/dia). Portanto, atualmente, os pacientes são tratados com 15 a 25 mg/dia de hidrocortisona, divididos em duas (2/3 pela manhã e 1/3 no início da tarde) ou três doses (três frações iguais).[23] Pode haver necessidade de se aumentar a dose de reposição na presença de drogas que acelerem o metabolismo do cortisol (tiroxina) ou induzam enzimas hepáticas (rifampicina).[35]

Tanto a dose total como o perfil de liberação da hidrocortisona e do tempo de exposição ao cortisol sérico são importantes para a adequação do tratamento. Ultimamente, vem sendo testada uma hidrocortisona de liberação modificada, que permite alta exposição ao cortisol durante as primeiras 4 h da manhã e níveis gradualmente menores ao longo do dia, com intervalo livre de cortisol durante a noite, e que pode ser administrada uma única vez ao dia, pela manhã. Esta hidrocortisona de liberação modificada propicia melhor reprodução do ritmo circadiano fisiológico do cortisol e leva à redução do peso corpóreo e da pressão arterial e à melhora do metabolismo da glicose, particularmente nos pacientes portadores de diabetes melito concomitante, quando comparada à administração da hidrocortisona convencional 3 vezes/dia. Os menores níveis de cortisol sérico entre as 22 h e as 4 h da manhã também levam à melhora da qualidade do sono e à maior sensação de bem-estar dos pacientes.[43]

Como a hidrocortisona tem atividade mineralocorticoide de cerca de 1/125 a 1/400 a da fludrocortisona (Florinefe®), mineralocorticoide sintético oral, sua administração fornece atividade mineralocorticoide suficiente em uma minoria de pacientes com DA. No entanto, a maioria dos pacientes ou aqueles tratados com prednisona ou dexametasona requerem a administração de 0,05 a 0,2 mg de fludrocortisona (dose única matinal) VO, diariamente ou em dias alternados, em presença de aporte normal de sódio (120 a 150 mEq/dia). Em determinadas situações podem ser formuladas preparações à base de sais de desoxicorticosterona para administração parenteral (acetato [DOCA], para uso diário, ou enantato [preparação de depósito], administrado a intervalos de 2 ou 3 semanas).[23]

A administração de preparados androgênicos à base de sais de testosterona ou derivados está indicada, particularmente em mulheres jovens, para a restauração da libido e atividade sexual normais, manutenção adequada da pilificação axilar e pubiana e para a promoção de efeitos anabólicos. A administração de 50 mg/dia de desidroepiandrosterona (DHEA) VO, em dose única, mantém concentrações de DHEA e de seu sulfato (SDHEA) semelhantes às de mulheres normais, melhorando o bem-estar geral e a sexualidade dessas pacientes, além de reduzir o risco de osteoporose na pós-menopausa. O DHEA tem efeito direto sobre o sistema nervoso central e é transformado em andrógenos potentes em uma variedade de tecidos.[23,41]

Pacientes com tuberculose ou paracoccidioidomicose e adrenais aumentadas na TC (sinal de infecção ativa) têm indicação de tratamento específico com drogas antituberculose ou antifúngicas.[35]

Terapêutica substitutiva glicocorticoide (iso-hormonal) também pode se introduzida precocemente na fase pré-clínica da DA autoimune, visando reduzir a função das células adrenocorticais e, consequentemente, a expressão antigênica, de forma a alentecer ou até mesmo interromper o processo autoimune, retardando o início clínico da doença.[44] Recentemente, tem se recomendado introduzir terapia com glicocorticoide já no estágio 2 (resposta subnormal do cortisol ao estímulo com ACTH exógeno) da insuficiência adrenal autoimune subclínica, com o objetivo de prevenir crise adrenal durante estresse ou infecção.[42]

▸ **Controle da eficácia da terapêutica substitutiva.** Clinicamente, reposição glicocorticoide adequada resulta em melhora da inapetência, anorexia, aumento de peso, normalização da glicemia de jejum e do valor absoluto de eosinófilos e linfócitos e, no caso da DA, regressão da hiperpigmentação cutaneomucosa. Reposição excessiva pode levar ao ganho de peso, aparecimento de estigmas cushingoides, hipertensão, aumento do risco cardiovascular, diabetes melito, osteoporose e, em crianças, parada do crescimento. Os riscos de um subtratamento podem ser fatais, com o desenvolvimento de uma crise adrenal em situações de estresse; os pacientes podem apresentar fadiga crônica, hipotensão postural sintomática e hipoglicemia noturna.[35]

Dosagens de cortisol sérico ou urinário só poderão ser utilizadas para avaliar a reposição glicocorticoide em pacientes tratados com hidrocortisona ou acetato de cortisona; naqueles tratados com prednisolona, prednisona e dexametasona, a avaliação deverá ser clínica. O cortisol sérico fornece pouca informação a respeito das concentrações de hidrocortisona nas 24 h, sendo útil apenas para identificar as características de absorção dos

glicocorticoides.[35] A dosagem do cortisol livre urinário se correlaciona mais com a fração de cortisol circulante que excede a capacidade de ligação da CBG. Pacientes que apresentam níveis elevados de cortisol livre urinário provavelmente estão recebendo excesso de reposição e devem ser avaliados através da curva diária de cortisol. No entanto, análise detalhada da reposição glicocorticoide, mesmo quando se utiliza a curva do cortisol, não é ideal devido às potenciais modulações da CBG pelos esteroides sexuais.[35]

Em relação à DA, pode haver excesso intermitente dos níveis de ACTH plasmático, principalmente com a utilização de glicocorticoides de ação rápida. Portanto, o ACTH plasmático nem sempre reflete a adequação da terapia de reposição a longo prazo. Níveis elevados podem indicar reposição glicocorticoide inadequada, autonomia hipofisária (com aparecimento de tumor em pacientes mal controlados) e até mesmo refletir uma reposição insuficiente de mineralocorticoide.[35] Se a concentração de ACTH estiver abaixo do limite inferior da normalidade, provavelmente o paciente está recebendo excesso de reposição.[35]

Tabela 293.6 Meia-vida biológica, potência relativa e doses diárias de reposição de glicocorticoides empregados na prática clínica.

Esteroide	Ação/Meia-vida biológica (h)	Equivalência de dose glicocorticoide (mg)	Atividade glicocorticoide (deposição de glicogênio hepático em relação ao cortisol)	Atividade mineralocorticoide (retenção de sódio em relação à aldosterona)	Dose média diária de reposição VO
Cortisol ou hidrocorticosona	Rápida/8 a 12	20	100	0,25	10 a 15 mg/m^2
Cortisona	Rápida/8 a 12	25	80	0,2	20 mg/m^2
Prednisona	Intermediária/12 a 36	4,5 a 5	400	0,1	2,5 a 4 mg/m^2
Prednisolona	Intermediária/12 a 36	5	500	< 0,1	2 mg/m^2
Dexametasona	Prolongada/36 a 72	0,75	3.000	0	0,25 a 0,40 mg/m^2
Betametasona	Prolongada/36 a 72	0,6	2.500	0	0,4 mg/m^2

VO = via oral.

Na doença de Addison, reposição insuficiente de mineralocorticoide se associa a hipotensão postural, elevação da concentração plasmática de potássio e aumento da atividade plasmática da renina, enquanto o tratamento excessivo resulta em hipertensão, edema e hipopotassemia. A fim de evitar dose excessiva de fludrocortisona, a atividade plasmática da renina deve ser mantida no limite superior da normalidade.[35] A dosagem de peptídio atrial natriurérico também pode ser útil para o controle da dose de mineralocorticoide, uma vez que esse peptídio é mais sensível para detectar tratamento excessivo.[35]

▸ **Acompanhamento e preparo cirúrgico de pacientes com insuficiência adrenocortical.** O paciente deverá ser informado de que é portador de uma doença crônica e potencialmente fatal e de que necessita de terapia diária. Idealmente, deverá portar uma identificação apropriada e facilmente visível, contendo informações e instruções sobre o tratamento de emergência de sua doença.[35]

Pode ocorrer recuperação da função adrenocortical em alguns casos de adrenalite secundária à tuberculose ou à paracoccidioidomicose, após tratamento com drogas específicas, na dependência da quantidade de tecido adrenocortical residual viável na época do diagnóstico e da precocidade de introdução da terapêutica.[35]

Na presença de estresse moderado (infecções de vias respiratórias superiores, extração dentária etc.), a dose de

manutenção de glicocorticoide deverá ser dobrada ou até triplicada, podendo ser restabelecida após 1 a 2 dias, caso os sintomas tenham desaparecido. Vômitos ou diarreia podem requerer hospitalização, uma vez que a terapia oral é ineficaz. Situações de estresse importante, que necessitem de hospitalização, deverão ser tratadas com hidrocortisona IV, 10 mg/hora. Com estas doses elevadas, não há necessidade de suplementação com mineralocorticoides.[23,45]

Pacientes que serão submetidos a grandes cirurgias deverão receber, no pré-operatório, 100 mg de hemissuccinato de hidrocortisona IV, *in bolus*, seguidos de 10 mg/hora IV. No pós-operatório, administrar 100 mg IV ou intramuscular a cada 8 h, até que o paciente esteja clinicamente estável; esta dose deve, então, ser reduzida gradualmente nos 3 a 5 dias seguintes, até atingir a dose de manutenção. No caso de DA, reintroduzir fludrocortisona quando o paciente estiver tomando medicação VO.[23,45]

▸ **Insuficiência adrenocortical aguda (crise drenal).** Qualquer portador de insuficiência adrenocortical crônica está sujeito a apresentar uma crise adrenal, a qual pode ser precipitada por processos febris tóxico-infecciosos, trauma, cirurgia e interrupção abrupta da terapia glicocorticoide. Causas menos frequentes incluem a destruição intensa de ambas as glândulas como resultado da coagulação intravascular disseminada associada a quadro de septicemia grave (especialmente meningococcemia – síndrome de Waterhouse-Friderichsen – e *Pseudomonas* spp.), síndrome antifosfolipídio, hemorragia adrenal causada por terapia com anticoagulantes e adrenalectomia total bilateral por indicações diversas (ver Tabela 293.4).[46] Crise adrenal também pode ser precipitada em indivíduos portadores de hipotireoidismo e insuficiência adrenocortical, nos quais a reposição de tiroxina precedeu a de glicocorticoides ou, ainda, em pacientes com insuficiência adrenocortical tratados com rifampicina nos quais não se aumentou a dose de glicocorticoide.[46]

A crise adrenal é um exemplo clássico de emergência endócrina com risco à vida para o paciente. Requer tratamento imediato, quando suspeitada clinicamente. Apresenta-se com início rápido de hipotensão e taquicardia, podendo evoluir para choque refratário à expansão de volume ou uso de drogas vasoativas, falência de múltiplos órgãos, coma e morte. Intensa prostração, vômitos, dores abdominais, hipertermia (secundária ao hipocortisolismo *per se* ou à infecção) podem estar presentes. Cabe ressaltar que todo paciente crítico, que se apresente em choque refratário à expansão de volume ou a agentes vasopressores, deve ser considerado candidato potencial ao tratamento de emergência de insuficiência adrenocortical.[46,47]

Coleta de sangue para dosagem de cortisol (basal e/ou após estímulo rápido com ACTH), ACTH, sódio, potássio e glicemia deve ser obtida, e o tratamento iniciado imediatamente, sem esperar pela confirmação laboratorial do hipocortisolismo.[46]

O tratamento consiste na administração de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) IV, acrescida de solução de glicose a 5%, a fim de corrigir o déficit de volume, a hiponatremia e a hipoglicemia. Essa administração deve ser feita tão rapidamente quanto o quadro clínico demandar, com a possível adição de solução hipertônica de NaCl e/ou glicose, à medida que haja, respectivamente, hiponatremia e hipoglicemia severas.[46]

Em termos de reposição hormonal, pode-se optar pela administração de 4 mg de dexametasona IV e a cada 6 h, uma vez que este glicocorticoide não possui reatividade cruzada com o cortisol, na maioria dos ensaios, permitindo a realização do teste rápido de estímulo com ACTH. Entretanto, a maioria dos autores dispensa este teste em situações de estresse e inicia dose de ataque de 200 mg de hemissuccinato ou fosfato de hidrocortisona IV, *in bolus*, e, posteriormente, 100 a 200 mg, adicionados aos líquidos de reposição, a cada 6 ou 8 h. A administração de mineralocorticoide não é habitualmente necessária, pois os níveis elevados de hidrocortisona, na presença da abundante quantidade de sódio oferecida, proporcionam atividade mineralocorticoide adequada nesse período inicial do tratamento. Adicionalmente, causas desencadeantes, como infecções e traumas, devem ser convenientemente tratadas. A persistência do estado de choque, que se mostra refratário às medidas de emergência propostas, autoriza a utilização de substâncias vasoativas como: glicocorticoides, agora em doses farmacológicas (500 a 2.000 mg IV) ou aminas vasopressoras (dopamina, norepinefrina, metaraminol etc.).[23,46]

A transição do período agudo para a fase de reposição crônica deve ser feita durante os 3 a 5 dias subsequentes. Nesse período, à medida que o paciente for melhorando, pode-se reduzir gradualmente a dose de hidrocortisona (aproximadamente metade da dose do período anterior, a intervalos de 1 a 2 dias), até que se atinja a dose habitual de reposição. Em contraste com o tratamento de emergência, a fase crônica de reposição esteroide na DA deverá, necessariamente, incluir a administração de mineralocorticoide para que se obtenha um balanço eletrolítico normal.[46]

▸ **Prognóstico.** O prognóstico da DA é bom, na dependência da doença de base que, obviamente, deverá ser tratada convenientemente. Pacientes com DA devem portar sempre recipiente contendo hidrocortisona solúvel para administração parenteral em casos de emergência.[23] Recentemente, entretanto, foi observado que o risco de morte é duas vezes maior nos pacientes com DA que na população geral e que a maior taxa de mortalidade se deve a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias.[47]

Diagnóstico de insuficiência adrenocortical em paciente graves

Pacientes com insuficiência adrenocortical internados em unidade de terapia intensiva em geral apresentam níveis séricos de cortisol total (colhido a qualquer hora do dia) inferior a 10 µg/dℓ. Níveis de cortisol superiores a 34 µg/dℓ excluem a presença de insuficiência adrenal relativa. Níveis de cortisol entre 10 e 34 µg/dℓ indicam a necessidade da realização do teste rápido de estímulo com 250 µg de ACTH, sendo que um incremento do cortisol superior a 16,8 µg/dℓ exclui a presença de insuficiência adrenal no paciente grave e um incremento inferior a 9 µg/dℓ confirma.[48,49]

Hiperplasias adrenais congênitas

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, que se caracteriza pelo comprometimento da esteroidogênese adrenocortical. A deficiência de enzimas que participam da síntese de cortisol faz com que os níveis reduzidos desse hormônio ativem, por mecanismo de *feedback*, a produção do hormônio hipotalâmico liberador de corticotrofina (CRH), e consequentemente a de corticotrofina (ACTH). A ativação hipotálamo-hipofisária resulta em hiperplasia das camadas do córtex adrenal e estímulo das porções não comprometidas da esteroidogênese.[50]

As enzimas envolvidas na síntese de cortisol, e na fisiopatologia da HAC, são: 21-hidroxilase (21OH), 11β-hidroxilase (11OH), 17α-hidroxilase (17OH), 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3b-HSD) e proteína de regulação aguda da esteroidogênese (StAR) (ver Figura 293.1).

A apresentação clínica e as alterações bioquímicas dependem da enzima envolvida e da gravidade da redução da atividade enzimática. A maioria dos casos se manifesta na vida intrauterina, com alterações já evidentes no período perinatal, sendo denominadas formas clássicas. Porém, os sintomas podem ser mais brandos e surgir em idades mais avançadas; estas formas de apresentação são denominadas de formas não clássicas ou tardias.[50]

Deficiência da 21-hidroxilase

A deficiência da 21-hidroxilase (D21-OH) é a deficiência enzimática mais frequente, responsável por cerca de 90% dos casos de HAC. É causada por mutações do gene *CYP21A2,* localizado no braço curto do cromossomo 6. A 21OH mutante não catalisa a 21-hidroxilação da progesterona a DOC e da 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol na biossíntese dos mineralocorticoides e glicocorticoides, respectivamente. 17-hidroxiprogesterona e, preferencialmente, DHEA são transformadas em androstenediona e testosterona, resultando em virilização pré-natal grave da genitália de fetos femininos. O excesso de andrógeno também pode ser oriundo da via alternativa de formação da di-hidrotestosterona a partir da 17-hidroxiprogesterona acumulada.[2,51,52]

A D21-OH é classificada de acordo com seu espectro fenotípico. Sua forma clássica é subdividida em dois tipos: perdedora de sal e virilizante simples. A D21-OH perdedora de sal decorre de grandes deleções ou conversões gênicas e é mais grave (no máximo 2% da atividade enzimática), caracterizando-se por defeito na biossíntese da aldosterona e cortisol. Diferentemente, na D21-OH virilizante simples (mutação I172N, com 3 a 7% da atividade enzimática), a produção de aldosterona está preservada, mas ocorre virilização intrauterina. A D21-OH forma não clássica ou tardia (mutações V281 L e P30 L, com 20 a 50% da atividade enzimática, respectivamente) pode ser assintomática ou estar associada a excesso de andrógenos no período pós-natal.[50,53]

A forma clássica de D21-OH apresenta incidência aproximada de 1:16.000 nascidos vivos e heterozigose em 1:50 indivíduos. Já a forma tardia está presente em 0,2% da população, podendo chegar até 2% entre judeus do leste europeu.[53]

▸ **Forma virilizante simples ou "parcial".** A síntese de cortisol está prejudicada, mas a produção de aldosterona está preservada, mantendo o balanço do sódio. A exposição intrauterina ao hiperandrogenismo faz com

que os recém-nascidos do sexo feminino (46,XX) apresentem genitália ambígua (desordem do desenvolvimento sexual 46,XX), com virilização progressiva, crescimento linear acentuado e avanço da idade óssea. Nos meninos, o excesso de andrógenos resulta em macrogenitossomia e testículos com volume reduzido, uma vez que os andrógenos são de origem adrenal (pseudopuberdade precoce isossexual). Pode ocorrer ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em puberdade precoce e estatura final prejudicada em ambos os sexos.[54] Esquematicamente:

↓ do cortisol → ↑ do ACTH → hiperplasia adrenal → ↑ de precursores do cortisol (17-OH-progesterona) e de andrógenos (androstenediona, testosterona e S-DHEA) → virilização da genitália externa e/avanço da idade óssea.

▸ **Forma perdedora de sal, grave ou "total".** Aproximadamente 75% dos casos de pacientes com D21OH apresentam defeito grave na hidroxilação da progesterona no córtex adrenal, o que impede a síntese de cortisol e de aldosterona. Ocorre, então, perda na regulação da homeostase do sódio, hipovolemia e hiper-reninemia. Tais pacientes também não excretam potássio, desenvolvendo hiperpotassemia. A deficiência de cortisol resulta em função cardíaca diminuída, resposta vascular às catecolaminas prejudicada, defeito na taxa de filtração glomerular e aumento do hormônio antidiurético. Portanto, a deficiência concomitante de cortisol e aldosterona causa desidratação hiponatrêmica e choque em pacientes não tratados, especialmente durante a segunda semana de vida. Desse modo, só o diagnóstico precoce, ainda na primeira semana de vida, e a introdução do tratamento adequado permitem sobrevida normal desses pacientes. A exposição excessiva aos precursores androgênicos durante a vida intrauterina pode levar à virilização da genitália externa nos pacientes do sexo feminino.[54]

▸ **Forma não clássica.** A produção de cortisol e aldosterona encontra-se preservada, havendo aumento leve a moderado de precursores androgênicos. A gravidade dos sinais e sintomas varia extensamente, podendo-se encontrar até indivíduos assintomáticos, detectados apenas em estudos familiares. Algumas crianças crescem com velocidade acelerada, apresentam avanço da idade óssea ou pubarca precoce. Em adultos, o hirsurtismo é a manifestação mais comum (60%), seguido por oligomenorreia (54%), acne (33%) e infertilidade (30%).[50,52,53]

▸ **Diagnóstico laboratorial.** A principal característica bioquímica da D21-OH consiste na elevação do precursor imediato, 17α-hidroxiprogesterona (17-OHP), substrato da enzima 21-OH.[53] Normalmente, níveis basais extremamente elevados da 17-OHP (acima de 10.000 ng/dℓ) são suficientes para se estabelecer o diagnóstico das formas clássicas. Valores basais de 17-OHP inferiores ou iguais a 200 ng/dℓ virtualmente excluem o diagnóstico de D21-OH, enquanto níveis iguais ou superiores a 500 ng/dℓ confirmam o diagnóstico da forma não clássica.

Uma vez que 20% das pacientes com hiperandrogenismo de causa não adrenal apresentam níveis de 17 OHP, na fase folicular, entre 200 ng/dℓ e 500 ng/dℓ, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com a forma não clássica da D21OH, através do teste de estímulo rápido com $ACTH_{1-24}$ (cosintropina, Cortrosyn®, Synacthène®; 0,25 mg IV *in bolus*). Neste teste, a concentração de 17OHP é dosada 60 min após a administração do $ACTH_{1-24}$. De acordo com White e Speiser,[53] resposta de 17OHP maior ou igual a 1.000 ng/dℓ é diagnóstica da forma não clássica. No entanto, esse valor de corte pode não ser suficiente para diferenciar totalmente os indivíduos com os dois alelos afetados daqueles heterozigotos.[54,55,56]

O teste de estímulo rápido com $ACTH_{1-24}$ é geralmente desnecessário nas formas clássicas, nas quais a resposta da 17OHP costuma ultrapassar 50.000 ng/dℓ. Este teste é útil nos casos de recém-nascidos com genitália ambígua e forte suspeita clínica de D21OH, mas que apresentam níveis séricos (ou no papel de filtro) de 17OHP não diagnósticos. O teste deverá ser realizado somente após 24 h de vida, a fim de diminuir a possibilidade de resultados falso-positivos.[53]

Os níveis dos andrógenos (androstenediona, testosterona e SDHEA) também são elevados. A excreção urinária dos metabólitos dos andrógenos (17-cetoesteroides) e da 17-OHP (pregnanetriol) também está aumentada. A determinação dos níveis de 21-desoxicortisol (resultado da hidroxilação da 17OHP pela enzima 11OH) também pode ser usada para o diagnóstico da D21OH. Os níveis de 21-desoxicortisol estão elevados, semelhantemente àqueles de 17-OHP.[57]

Na forma perdedora de sal, a atividade plasmática da renina mostra-se elevada, assim como os níveis de potássio, em consequência dos baixos níveis de aldosterona.

▸ **Tratamento.** O tratamento da D21OH requer a administração crônica de glicocorticoides, a fim de prevenir o estímulo excessivo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, diminuir os níveis de esteroides adrenais e, consequentemente, evitar a hiperplasia do córtex adrenal, impedir a progressão da virilização e normalizar o ritmo de crescimento linear.

Em crianças, a droga de escolha é a hidrorcortisona, administrada em doses de 10 a 15 mg/m^2/dia. Esta dose pode ser dividida em duas ou, preferencialmente, três doses diárias iguais ou diferentes (2/3 + 1/3 ou 1/4 + 1/2 + 1/2), sendo a maior dose pela manhã, obedecendo ao ritmo circadiano do cortisol.[57] Tal droga tem meia-vida curta e causa menos supressão do crescimento e outros efeitos colaterais relacionados com o uso de corticosteroides de longa duração, tais como a dexametasona e a prednisona.[50,53,54,57]

Com objetivo de trazer comodidade posológica, evitar inconvenientes na manipulação e administração da medicação (no Brasil, não há apresentações de hidrocortisona oral disponíveis comercialmente), nosso grupo vem estudando o uso da prednisolona 2,5 a 3 mg/dia, em dose única matinal ou dividida em duas doses. Apesar da meia-vida biológica mais prolongada e da potência glicocorticoide 4,5 vezes maior, seus efeitos adversos (como supressão do crescimento) são similares aos da hidrocortisona.[57]

Adolescentes e adultos podem ser tratados com prednisona (5 a 7,5 mg divididos em duas doses) ou dexametasona (0,25 a 0,5 mg/dia, em dose única).

Os pacientes com forma perdedora de sal requerem reposição de mineralocorticoide (fludrocortisona 0,1 a 0,2 mg/dia) e suplementação de cloreto de sódio (1 a 2 g/dia). Reposição mineralocorticoide também pode ser necessária nos pacientes com forma virilizante simples, apesar dos níveis normais de aldosterona. A associação de mineralocorticoide ao tratamento aumenta a supressão adrenocortical e reduz a dose de glicocorticoide necessária para manutenção dos andrógenos em concentrações aceitáveis. A dosagem da atividade plasmática da renina (APR) é um bom índice para avaliação do balanço de sódio. Hipertensão, supressão da APR e hipopotassemia indicam doses excessivas de mineralocorticoide.[54,57]

Comparados com a população geral, os pacientes adultos com D21OH apresentam menor estatura, obesidade, hipercolesterolemia, menores taxas de fertilidade e pior qualidade de vida, o que enfatiza a necessidade de tratamento por uma equipe multiprofissional composta por endocrinologista, ginecologista, geneticista, psicólogo e urologista, sendo que as doses de glicocorticoides deverão ser as mais fisiológicas possíveis.[21]

Situações especiais

- *Estresse*
  - Em situações de estresse, a dose terapêutica de glicocorticoide deverá ser temporariamente duplicada ou triplicada
- *Crise adrenal*
  - Administrar 100 mg/m^2 de hidrocortisona IV, *in bolus*, seguidos de 50 mg/m^2 a cada 8 h, com redução gradual da dose, dependendo da clínica do paciente
  - Soro fisiológico 0,9% (10 a 20 mℓ/kg/h) e glicose hipertônica (50%) também podem ser necessários
- *Cirurgias*
  - Administrar hemissuccinato sódico de hidrocortisona (100 mg/m^2 IV, *in bolus*)
  - No pós-operatório, administrar 50 mg/m^2 de hemissuccinato de hidrocortisona a cada 8 h, com redução gradual da dose, e posterior instituição da dose habitual VO
- *Correção cirúrgica da genitália externa*
  - Correção cirúrgica da genitália externa feminina (na dependência do grau de virilização) deve ser realizada até os 18 meses de idade, possibilitando melhor adequação psicossexual. Na época da puberdade, pode ser necessária correção definitiva, através de vaginoplastia ou neovagina, a fim de permitir atividade sexual normal.[57]

Deficiência de 11β-hidroxilase

A deficiência de 11-OH é responsável por 5 a 8% dos casos de HAC na maioria das populações, com frequência de 1/100.000 nascidos vivos. A ausência da atividade da 11OH impede a conversão de 11-desoxicortisol (composto S) e desoxicorticosterona (DOC) em cortisol (F) e corticosterona (B), respectivamente. Isso resulta em estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com excesso de produção dos esteroides precursores ao bloqueio enzimático. Ocorre então, estímulo das vias de produção androgênica, aumento do DOC (*com hipertensão mineralocorticoide*) e do composto S.[57]

Cerca de dois terços dos pacientes com formas graves da doença apresentam hipertensão arterial já nos primeiros anos de vida. Hipopotassemia pode ocorrer com menor frequência. Como a DOC e seus metabólitos são agonistas mineralocorticoides potentes, a APR e a aldosterona estão diminuídas.[58]

Meninas afetadas nascem com vários graus de virilização da genitália externa. No período pós-natal, pode haver aceleração do crescimento, maturação óssea precoce (com prejuízo da estatura final), pubarca precoce e até mesmo puberdade precoce.

O diagnóstico é feito através de níveis elevados (basais e após estímulo com $ACTH_{1-24}$) do composto S. Foram descritas formas não clássicas, nas quais os níveis do composto S estão acima de três vezes o percentil 95 para a idade.

O tratamento envolve reposição de glicocorticoide (hidrocortisona – 15 $mg/m^2/dia$). Geralmente, ocorre normalização dos níveis pressóricos após o início da terapêutica, sem que haja necessidade de introduzir medicações anti-hipertensivas.[57,58]

Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase

A enzima 3β-HSD é essencial para a síntese de todas as classes de esteroides: progestógenos, glicocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos e andrógenos. Ela participa da conversão dos Δ5-esteroides, (pregnenolona/Δ5-P, 17OH-pregnenolona/Δ5-17 P, desidroepiandrosterona/DHEA, androstenediol), em seus respectivos Δ4-esteroides (progesterona, 17OH-progesterona/17OHP, androstenediona/Δ4-A e testosterona). A deficiência de 3β-HSD é um tipo de HAC menos prevalente que os citados anteriormente, sendo classificada em formas clássica (perdedora e não perdedora de sal) e não clássica.[56,59,60]

No sexo masculino, a forma clássica manifesta-se com genitália externa ambígua (desordem do desenvolvimento sexual 46,XY), devido à deficiência testicular de testosterona. Já as meninas apresentam genitália externa virilizada (desordem do desenvolvimento sexual 46,XX) devido à ação de andrógenos mais fracos, como DHEA e androstenediol. A forma perdedora de sal resulta da deficiência de aldosterona. Durante a adolescência, os meninos apresentam graus variados de hipogonadismo e as meninas apresentam hirsutismo, acne e ovários policísticos.[60]

Na última década, foi descrita forma não clássica da deficiência da 3β-HSD em mulheres hirsutas (com ou sem alteração menstrual) e meninas com pubarca precoce, baseando-se na resposta dos Δ5-esteroides ao estímulo agudo com ACTH: Δ5 a 17 P/17OHP, Δ5 a 17 P/F, DHEA/Δ4-A acima de dois desvios padrão acima da faixa normal para idade. Porém, estudos moleculares não identificaram mutações nos genes codificadores da enzima na grande maioria dos casos de forma não clássica. A patogênese para a diminuição da atividade enzimática não decorrente de mutação ainda não é bem conhecida e o diagnóstico de formas não clássicas de deficiência da 3β-HSD permanece controverso.[2,60]

Deficiência de 17α-hidroxilase

Essa enzima catalisa a 17α-hidroxilação da pregnenolona e progesterona, permitindo a síntese de glicocorticoide e andrógenos nas camadas fasciculada e reticulada. Sua atividade está ausente na camada glomerular, onde a esteroidogênese é dirigida para produção de aldosterona.

Com a deficiência da 17OH, a produção de cortisol e andrógenos está bloqueada, resultando em níveis altos de ACTH e estímulo acentuado da via não 17-hidroxilada ("via mineralocorticoide") da camada fasciculada. Dessa forma, ocorre produção de DOC, 18-OHDOC, B, e 18OHB em grandes quantidades. O excesso de DOC suprime o sistema renina-angiotensina e, em consequência, a produção de aldosterona.[61] Os níveis de progesterona também encontram-se elevados nesses pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico.

Virilização nunca ocorre na deficiência de 17OH, independentemente do sexo genético. Os pacientes de ambos os sexos são criados como mulheres (desordem do desenvolvimento sexual 46,XY, antigamente denominado pseudo-hemafroditismo masculino em pacientes 46,XY) e apresentam hipertensão e hipopotassemia, devido à secreção aumentada de DOC. Além da hipertensão mineralocorticoide, as manifestações típicas são amenorreia e atraso puberal, proporções eunucoides e atraso da idade óssea (resultantes da ausência de esteroides sexuais tanto nas adrenais como nas gônadas).[61]

A deficiência de 17OH é dada como rara (< 1% dos casos de HAC). No entanto, estudo multicêntrico brasileiro mostrou que sua frequência é semelhante à da deficiência da 11OH.[62]

O tratamento consiste na reposição de glicocorticoides. A resposta ao tratamento é caracterizada por normalização de DOC, B e seus derivados, redução dos níveis pressóricos e melhora da hipopotassemia; no entanto, alguns pacientes podem necessitar de outros agentes anti-hipertensivos, como a espironolactona isolada ou associada a bloqueadores do canal de cálcio ou antagonistas do receptor da angiotensina II. Além disso, terapia de reposição estrogênica é necessária a partir da puberdade.[61]

Deficiência da proteína de regulação aguda da esteroidogênese ou hiperplasia lipoídica

A StAR permite o transporte do colesterol para o interior da mitocôndria, onde a enzima colesterol desmolase vai convertê-lo em pregnenolona, ocorrendo, a partir daí, a síntese de todos os esteroides adrenais. A sua deficiência acarreta acúmulo de colesterol no interior das células, impedindo a produção de qualquer outro esteroide. Os pacientes afetados apresentam insuficiência adrenal grave, de difícil tratamento e hiperpigmentação. Pacientes 46,XY apresentam genitália externa feminina (desordem do desenvolvimento sexual 46,XY, antigamente denominado pseudo-hermafroditismo masculino). A morte é precoce, ainda no período neonatal ou na infância.[57]

Deficiência da P450 oxidorredutase

Todas as enzimas P450 microssomais, incluindo a 17OH, a 21OH e a aromatase recebem elétrons da POR, uma flavoproteína ligada à membrana. A deficiência da POR se caracteriza pelas deficiências combinadas de 17OH e 21OH.[2]

Clinicamente, os indivíduos afetados de ambos os sexos apresentam genitália ambígua, eletrólitos e função mineralocorticoide normais, resposta subnormal do cortisol ao estímulo com ACTH, altas concentrações de 17-OHP e baixos níveis de precursores dos esteroides sexuais. Virilização parcial é observada nos pacientes 46, XX e pode ser explicada pela conversão 17-OHP em di-hidrotestosterona através da via alternativa de biossíntese de andrógenos, sem utilizar androstenediona e testosterona como intermediários. Como a aromatase placentária também necessita da POR, algumas mães de pacientes com deficiência da POR apresentam virilização durante a gestação. Nos pacientes 46,XY, a genitália externa é incompletamente desenvolvida e virilizada, uma vez que a atividade 17,20 liase da 17-OH é especialmente sensível a perturbações do transporte de elétrons e o defeito também afeta a esteroidogênese testicular fetal.[2]

Mutações autossômicas recessivas da POR também se associam à síndrome de Antley-Bixler, caracterizada por craniossinostose, braquicefalia, sinostose radioulnar ou radioumeral, aracnodactilia, hipoplasia de face e proptose.[2]

Hiperaldosteronismo primário

Conceito

Descrito pela primeira vez por Conn, em 1955, o hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma causa potencialmente curável de hipertensão arterial, em que produção excessiva de aldosterona existe de forma independente ou semi-independente do sistema renina-angiotensina (SRA).

Epidemiologia

Se, em uma população específica de hipertensos, considerarmos o diagnóstico de HAP apenas quando o conjunto de sinais e sintomas estiver evidente (presença obrigatória de hipopotassemia associada à hipertensão arterial), encontraremos uma prevalência inferior a 1%. Entretanto, a hipopotassemia pode estar ausente em aproximadamente 7,6% dos HAP. Recentemente, a utilização da relação aldosterona:atividade plasmática da renina (RAR) para rastreamento, tem mostrado que a prevalência do HAP, entre os hipertensos, pode ser maior do que 10%, sugerindo que essa possa ser a causa mais comum de hipertensão secundária.[63,64]

O HAP tem sido descrito em pacientes de todas as idades, inclusive em crianças, as quais podem apresentar o

hiperaldosteronismo supressível por dexametasona (HASD).[64,65]

O HAP pode resultar de várias causas, sendo que as mais comuns são o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenocortical bilateral (também chamada de hiperaldosteronismo idiopático, HAI) (Tabela 293.7). Os APA são mais frequentes em mulheres, entre 30 e 50 anos, enquanto o HAI afeta igualmente homens e mulheres de idade mais avançada.[63]

Etiopatogenia e anatomopatológico

▸ **Adenoma produtor de aldosterona (APA).** Os APAs correspondem a 50 a 60% dos casos de HAP e se caracterizam por completa autonomia frente ao SRA e por razoável dependência do ACTH.[63] Os aldosteronomas são geralmente menores do que 2 cm, têm coloração amarela clara e não são encapsulados.[63] Mutações somáticas no canal de potássio *KCNJ5* foram demonstradas em 40% dos APAs. Os canais *KCNJ5* mutados apresentam condutância aumentada para o sódio e a entrada anormal de sódio nas células leva à despolarização crônica da membrana e ativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes, resultando em produção constitutiva de aldosterona e proliferação contínua das células da zona glomerulosa.[21,66]

▸ **Adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina (APA-RA).** Neste subgrupo, correspondente a cerca de 8% dos casos de HAP, há preservação, em número e afinidade, dos receptores para angiotensina II nas células tumorais. Dessa forma, esse tipo de adenoma apresenta comportamento bioquímico semelhante ao do HAI, respondendo a manobras que intervêm no SRA.[63]

▸ **Carcinoma produtor de aldosterona (CaPA).** É uma entidade incomum, responsável por menos de 2% dos casos de HAP. Estes carcinomas são produtores de altos níveis de aldosterona, assim como de andrógenos, cortisol e precursores esteroides. Geralmente, são maiores do que 3 cm e apresentam áreas de necrose, calcificações e células com núcleos pleomórficos. Frequentemente, cursam com metástases a distância.[63]

▸ **Tumor ectópico produtor de aldosterona (TePA).** A produção ectópica de aldosterona por tumores extra-adrenais é muito rara. Os arrenoblastomas de ovário correspondem à origem mais frequente de produção ectópica de aldosterona.[63]

▸ **Hiperaldosteronismo idiopático (HAI).** Importantes evidências sugerem que o excesso de aldosterona no HAI é dependente da maior sensibilidade das células da camada glomerulosa à angiotensina II.[63] Também tem sido sugerido que o HAI seja uma forma de hipertensão essencial com renina baixa. A zona glomerulosa apresenta-se com hiperplasia focal ou difusa, a qual acomete as duas glândulas e, mais raramente, pode ser unilateral. Os nódulos podem ser microscópicos ou ter mais do que 2 cm de diâmetro.[63,67]

Tabela 293.7 Subtipos de hiperaldosteronismo primário.

Subtipo	Porcentagem
Adenoma produtor de aldosterona	50 a 60
Hiperaldosteronismo idiopático	40 a 50
Adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina	8
Hiperplasia adrenal primária	6
Carcinoma produtor de aldosterona	< 2
Hiperaldosteronismo supressível por dexametasona ou hiperaldosteronismo familiar tipo 1	2
Hiperaldosteronismo familiar tipo 2	Desconhecida
Tumor ectópico produtor de aldosterona	Muito raro

▸ **Hiperplasia adrenal primária (HAPr).** Este subgrupo corresponde a 6% dos casos de HAP. Os pacientes apresentam hiperplasia adrenal bilateral, porém com comportamento bioquímico autônomo – independente do SRA, semelhante aos APA. Nesta forma de HAP, os níveis de aldosterona e de seus precursores são mais elevados em relação aos observados no HAI.[63]

▸ **Hiperaldosteonismo supressível por dexametasona ou hiperaldosteronismo familiar do tipo I (HASD).** Esta é uma forma rara de hiperaldosteronismo, de herança autossômica dominante, devida à presença de um gene quimérico, formado pela combinação do CYP11B1 com CYP11B2, o que resulta em expressão ectópica da enzima aldosterona sintase na zona fasciculada. Dessa forma, a secreção de aldosterona passa a ser regulada pelo ACTH (e não mais pela angiotensina II), podendo ser suprimida por glicocorticóide.[68]

▸ **Hiperaldosteronismo familiar do tipo 2.** Esta forma de HAP ocorre por transmissão autossômica dominante, não se descartando herança ligada ao cromossomo X. Em uma mesma família, podem coexistir casos de APA e de hiperplasia.[69]

Fisiopatologia

A aldosterona atravessa a membrana celular e se liga a um receptor proteico citoplasmático, presente nos rins, coração, mucosa gastrintestinal, glândulas salivares e sudoríparas. Nas células do túbulo contornado distal e nos ductos coletores renais (através do aumento da expressão dos canais epiteliais de sódio na membrana luminal e da expressão da Na^+-K^+- adenosina trifosfato na membrana basolateral), estimula a reabsorção de sódio e a secreção de potássio e hidrogênio, o que ocasiona expansão do líquido extracelular, aumento do débito cardíaco, hipertensão arterial, hipopotassemia, hipomagnesemia e alcalose metabólica. Inicialmente, a hipertensão é volume-dependente, no entanto, posteriormente, pode haver aumento da resistência vascular periférica, relacionada com o aumento da sensibilidade às catecolaminas. A intensidade da hipopotassemia e da alcalose depende da ingestão de sódio: quanto maior a ingestão, mais grave será a hipopotassemia. Por outro lado, se a dieta for hipossódica, a hipopotassemia pode estar ausente.[69,70]

Quadro clínico

Uma vez que o potássio é um íon predominantemente intracelular, com grande reserva corporal, é possível a manutenção de níveis sanguíneos normais por período relativamente grande de tempo, apesar da hipersecreção de aldosterona. Dessa forma, a hipopotassemia aparece tardiamente na história natural do HAP e pode se manifestar com parestesias, cãibras, fraqueza muscular, paralisia flácida, poliúria (diabetes insípido nefrogênico) e arritmias cardíacas, ou, na maioria das vezes, ser assintomática. Os sinais de Chvostek e Trousseau podem estar presentes e se relacionam à alcalose e à hipopotassemia. A secreção de insulina pode ser prejudicada pela depleção do potássio intracelular, levando à intolerância à glicose e ao diabetes melito.[63]

A presença de edema é rara, o que pode ser explicado pelo fenômeno de "escape" do sódio, que acontece após ganho de aproximadamente 2% do peso corporal.[63] Alguns estudos relataram uma incidência aumentada de cistos renais nos pacientes com HAP.[70]

Ocorre descenso noturno da pressão arterial no HAP, porém com menor intensidade. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser leve ou, predominantemente, moderada a grave. Entretanto, já foram descritos pacientes normotensos (especialmente na vigência de dieta hipossódica). Os níveis pressóricos no HAI tendem a ser mais elevados que no APA.[63]

A lesão de órgãos-alvo (sistema cardiovascular, rins e cérebro) no HAP pode ser fruto da ação direta da aldosterona, independentemente de seu efeito na pressão arterial. A hipertrofia do ventrículo esquerdo (com fibrose cardiovascular) observada no HAP é desproporcional ao nível pressórico, quando comparada à encontrada em indivíduos com hipertensão essencial.[64]

Diagnóstico

Todos os hipertensos devem ser rastreados para HAP, em especial os jovens e aqueles de difícil controle.

▸ **Rastreamento.** Na Tabela 293.8, estão listadas as situações que podem interferir nos testes de rastreamento.[71]

▸ **Potássio sérico.** A presença de hipopotassemia espontânea discreta (entre 3,2 e 3,5 mEq/ℓ) ou hipopotassemia acentuada (< 3,0 mEq/ℓ), em uso de diurético, deve levar à suspeita de HAP. A hipopotassemia causada por excesso mineralocorticoide está associada à presença de caliurese inapropriada (> 30 mEq/24 h). Durante o período de investigação deve-se recomendar o uso liberal de sal de cozinha, uma vez que a restrição de sódio retarda a secreção de potássio, mascarando concentrações limítrofes deste íon. Se o sódio urinário de 24 h for menor do que

100 mEq, deve-se orientar ingestão de 6 g de NaCl por dia por 4 a 5 dias. Além dos fatores dietéticos, erros de procedimento durante a coleta, podem determinar níveis normais ou até mesmo elevados de potássio em pacientes com HAP. É importante ressaltar que níveis normais de potássio não excluem o diagnóstico de HAP.[71]

▸ **Atividade plasmática da renina (APR).** Este ensaio consiste na dosagem, através de radioimunoensaio, da angiotensina I gerada *in vitro* a partir do angiotensinogênio, sob a ação proteolítica da renina. Os pacientes devem ser orientados a manter uma dieta padrão (120 a 150 mEq de sódio e 60 a 70 mEq de potássio por dia). Os níveis de APR flutuam de acordo com a postura, sendo que os valores de referência para indivíduos normais são de 0,3 a 0,8 ng/mℓ/h (deitado após repouso), 0,5 a 2,5 ng/mℓ/h (em pé e em atividade) e 3,0 a 7,0 ng/mℓ/h (após 5 dias em dieta hipossódica). No entanto, no HAP, os níveis de APR estão sempre suprimidos.[71]

▸ **Renina direta.** Há ensaios imunorradiométricos para a dosagem da própria renina, que não sofrem interferência das variações das concentrações de angiotensinogênio. Os valores de referência são de 5 a 50 µU/mℓ (deitado) e de 8 a 80 µU/mℓ (em pé). No HAP os níveis são inferiores a 3 µU/mL.[72]

▸ **Aldosterona urinária e plasmática.** A excreção urinária de aldosterona avalia tanto a fração livre como seus metabólitos urinários, refletindo a taxa de excreção diária; possui maior valor diagnóstico que uma única determinação da aldosterona plasmática. Os valores de referência para a dosagem da aldosterona urinária variam de 5 a 20 µg/24 h (com dieta normal). Os valores de referência para a aldosterona plasmática são: 4 a 15 ng/dℓ (deitado e em repouso), 7 a 25 ng/dℓ (em pé e em atividade) e 10 a 35 ng/dℓ (com dieta hipossódica). A combinação de níveis (plasmáticos ou urinários) elevados de aldosterona associada a níveis suprimidos de APR (< 1 ng/mℓ/h), em paciente hipertenso, é patognomônica de HAP. Cabe ressaltar que, na presença de hipopotassemia grave, os níveis de aldosterona podem estar normais, mesmo em pacientes com HAP.[63]

Tabela 293.8 Causas de erro na interpretação dos parâmetros de rastreamento do hiperaldosterismo.[71]

Parâmetro	Valores altos	Valores baixos
Potássio	• Dieta assódica • Suplemento de KCl • Garroteamento, hemólise • Tamponagem venosa (falso-negativo)	• Diuréticos tiazídicos • Laxativos • Dieta rica em sódio • Dieta pobre em sódio (falso-positivo)
APR	• Diréticos tiazídicos • Hemorragia, desidratação • Glicocorticoides • Estrógenos, gravidez • Insuficiência renal (falso-negativo)	• Temperatura ambiente • Demora na separação • Betabloqueadores • Idade avançada • Insuficiência renal (falso-positivo)
RAR	• Betabloqueadores • Idade avançada • Insuficiência renal (falso-positivo)	• Diuréticos • Antagonistas di-hidropiridínicos dos canais de cálcio • Insuficiência renal (falso-negativo)

APR = atividade plasmática da renina; KCl = cloreto de potássio; RAR = relação aldosterona plasmática:atividade plasmática da renina.

▸ **Relação aldosterona (ng/dℓ):APR (ng/mℓ/h).** Desde o início dos anos 1990, essa relação (RAR) tem sido utilizada como teste de rastreamento na investigação de HAP, mesmo em pacientes normocalêmicos. A coleta pode ser realizada pela manhã, com o paciente em pé (e 2 a 4 h após ter-se levantado), durante visita ambulatorial de rotina, sem obrigatoriedade de preparo prévio, jejum ou retirada de medicações. Assim, conforme a RAR, podemos escalonar a probabilidade de HAP em: improvável (RAR < 15); duvidoso (RAR entre 20 e 25); suspeito (RAR entre 25 e 30); provável (RAR entre 30 e 40) e certeza (RAR > 40).[71]

▸ **Comprovação do HAP: testes de supressão da aldosterona.** Esses testes são utilizados para

confirmar a autonomia da secreção de aldosterona, sendo úteis especialmente nos casos subclínicos (normocalêmicos ou mesmo normotensos). Nos casos típicos de HAP (RAR > 40), esses testes não são necessários.

Nos pacientes com HAP, independente da etiologia, não ocorre supressão dos níveis de aldosterona (> 10 ng/dℓ), enquanto nos hipertensos essenciais com renina normal ou baixa, os níveis de aldosterona ficam inferiores a 5 ng/dℓ.[63, 70]

Para a realização dos testes, os anti-hipertensivos e a espironolactona devem ser suspensos 2 a 4 semanas e 6 semanas antes do exame, respectivamente. Os medicamentos que menos interferem são os bloqueadores a-adrenérgicos.

▸ **Infusão de solução salina.** Aldosterona plasmática é medida antes e depois de infusão de 2 ℓ de NaCl a 0,9% em um período de 4 h. Esse teste é útil em diferenciar indivíduos com hipertensão essencial daqueles com HAP.[63,70]

▸ **Administração de fludrocortisona.** Consiste na administração de fludrocortisona 0,1 mg a cada 6 h por 4 dias, com coleta de aldosterona plasmática antes e na manhã seguinte ao término da medicação ou de aldosterona urinária na véspera e no terceiro dia do uso da medicação.[63]

Etiologia do hiperaldosteronismo primário | Adenona produtor de aldosterona versus hiperaldosteronismo idiopático

▸ **Níveis basais de aldosterona.** São mais elevados no APA (> 25 ng/dℓ) do que no HAI (< 25 ng/dℓ).[63]

▸ **Teste da postura.** Avalia-se a concentração de aldosterona plasmática basal (após 40 min em repouso) e após 2 h na posição ortostática, com ou sem deambulação, desde que não se deite ou afaste os pés do chão. Isoladamente, este é o procedimento mais sensível e específico para diagnóstico diferencial entre HAI e APA.[71]

No HAI, ocorre aumento dos níveis de aldosterona (acima de 30% em relação ao valor basal), devido a uma hipersensibilidade das células da camada glomerulosa à angiotensina II. Diferentemente, nos APA, não ocorre elevação adicional, havendo até mesmo queda dos valores de aldosterona, devido à ausência de receptores para angiotensina II nesses tumores (e também pelo fato da renina estar mais suprimida nesses casos).[63,71]

Uma vez que tanto o APA quanto o HAI respondem às variações do ACTH, cortisol também deve ser dosado durante o teste, a fim de monitorar variações endógenas do ACTH. Caso haja elevação do cortisol, deve-se subtrair seu incremento percentual daquele obtido com a aldosterona; se ainda assim houver elevação dos níveis de aldosterona acima de 30%, considera-se o teste negativo para APA.[63,71]

Os pacientes com APA–RA (15% dos APA) apresentam elevação da aldosterona. Da mesma forma, pacientes HAPr (20% das hiperplasias) não apresentam elevação da aldosterona.

▸ **Teste com espironolactona.** Consiste na administração, por via oral, de espironolactona, 100 a 300 mg/dia, por no mínimo 2 semanas. Com o uso desta medicação, ocorre normalização da pressão arterial e do potássio e, após 1 a 2 meses, normalização da APR.[71] Pacientes com HAI ou APA–Ra apresentam elevação significativa dos níveis de aldosterona plasmática e urinária, enquanto no APA, a concentração de aldosterona praticamente não se altera.[73]

▸ **Dosagem de precursores da aldosterona.** Níveis elevados de DOC e corticosterona (geralmente, na faixa de 40 a 60 ng/dℓ) reforçam o diagnóstico de APA. Níveis de 18-hidroxicorticosterona acima de 100 ng/dℓ são característicos de APA.[63]

▸ **Dosagem de esteroides híbridos (18-hidroxicortisol e 18-oxocortisol).** Esses esteroides híbridos são formados a partir do cortisol, sob ação da aldosterona sintase. Eles podem ser dosados no plasma ou em urina de 24 h e estão elevados no APA e no HASD, sendo normais no APA–RA.[74]

Diagnóstico por imagem

O diagnóstico hormonal prévio é indispensável antes da realização de exames de imagem, uma vez que tumores adrenais incidentais podem ser encontrados em mais de 10% das necropsias e a presença de nódulo adrenal não significa que ele seja funcionante.[63]

▸ **Tomografia computadorizada.** É o método de escolha, proporcionando a detecção de tumores em 80 a 90%

dos casos. Com cortes seriados a cada 3 mm, pode-se detectar tumores com menos de 7 mm de diâmetro.

▸ **Cintigrafia.** Podem ser utilizados para imagem das adrenais o [^{131}I]-iodometil-19-norcolesterol (NP 59) e o [^{131}I]-19-iodocolesterol, com acurácia diagnóstica variando de 53 a 72%.

▸ **Cateterismo seletivo das veias adrenais.** Este exame invasivo está indicado quando a avaliação bioquímica é compatível com APA, mas o estudo de imagem é inconclusivo ou negativo. A presença de lateralização é compatível com APA e a ausência de lateralização sugere o diagnóstico de HAPr. No entanto, cabe lembrar que pode haver adenomas bilaterais.[63,74,75]

Tratamento clínico

Dieta com um conteúdo de sódio menor do que 80 mEq por dia é um adjuvante na terapia. A administração de espironolactona (SPL), na dose de 100 a 400 mg/dia, durante 4 semanas ou mais, resulta na normalização da pressão arterial e dos níveis de potássio na maioria dos casos de HAP. Eventualmente podem ser necessárias doses acima de 400 mg/dia.[63] Recentemente, foi descrito o caso de paciente portador de APA tratado por 9 anos com espironolactona, o qual apresentou remissão espontânea do hiperaldosteronismo primário e melhora da hipertrofia miocárdica, mesmo 5 anos após a interrupção do tratamento. A espironolactona influencia a modulação epigenética do *CYP11B2* e, além de ser antagonista do receptor mineralocorticoide, leva à formação de corpúsculos de inclusão intracelulares, os quais interferem com a atividade esteroidogênica.[76]

O uso de SPL no pré-operatório permite a recuperação da zona glomerulosa da glândula contralateral, redução da pressão arterial e controle dos níveis de potássio. Além disso, a normalização dos níveis pressóricos no pré-operatório, com 100 mg/dia de SPL, é um indicador de que haverá normalização da pressão arterial após a cirurgia.[63]

A SPL apresenta efeitos antiandrogênicos, o que pode levar à hipermenorragia na mulher e à ginecomastia e disfunção erétil no homem. Se esses efeitos colaterais forem acentuados, pode ser tentado o uso de amilorida (antagonista do canal epitelial de sódio), em doses de até 40 mg/dia, ou da eplerenona (antagonista seletivo do receptor mineralocorticoide, sem efeitos antiandrogênicos e agonistas da progesterona).[21,63,75]

No HASD, emprega-se a dexametasona (2 mg/dia – 1,5 mg ao deitar e 0,5 mg ao acordar), para suprimir a secreção de ACTH e, consequentemente, da aldosterona, com reversão do quadro clínico em 2 semanas. A dose de manutenção deve ser a menor possível, podendo ser necessária a associação de SPL ou amilorida.[75]

Tratamento cirúrgico

- *APA*: O tratamento definitivo é através da remoção cirúrgica do tumor, que pode ser feita por via laparoscópica. Este tipo de cirurgia permite a retirada apenas do adenoma, poupando o restante da glândula, e abrevia o período de convalescença.[63,75] Nos casos em que a cirurgia é recusada ou em que há grande risco, pode-se manter o uso crônico de 50 a 100 mg de SPL por dia. A taxa de cura a longo prazo de pacientes com APA tratados por adrenalectomia unilateral chega a 69%.[63,75] Alguns pacientes podem apresentar um período de déficit mineralocorticoide (hiponatremia, hiperpotassemia e acidose) no pós-operatório, em função da supressão da zona glomerulosa contralateral. Geralmente a recuperação ocorre em 4 a 6 meses após a cirurgia, não sendo necessário outro tratamento além da ingestão adequada de sódio
- *APA-RA*: Esse subtipo de HAP também deve ser tratado cirurgicamente
- *CaPA*: A adrenalectomia é o tratamento utilizado, podendo ser apenas paliativo. O adrenolítico mitotano pode trazer algum benefício. A sobrevida média é de 14 meses e, em 5 anos, a taxa de sobrevida é de 24%[63]
- *TePA*: O prognóstico depende da origem e do comportamento biológico do tumor com secreção ectópica de aldosterona, o qual deve ser removido
- *HAPr*: Embora o tratamento com SPL seja em geral eficaz para normalizar os níveis de potássio e reduzir a pressão arterial, a cirurgia deve ser oferecida como uma alternativa ao tratamento clínico[63]
- *Hiperaldsteronismo idiopático*: Neste subtipo de HAP, o tratamento cirúrgico não traz bons resultados. A SPL corrige a hipopotassemia, mas não normaliza os níveis pressóricos, sendo necessária a associação de outros anti-hipertensivos, preferencialmente os antagonistas dos canais de cálcio. Outra classe de drogas que tem se mostrado eficaz no controle da hipertensão arterial nesses pacientes são os inibidores da enzima conversora da angiotensina.[75]

Pseudoaldosteronismo

É uma síndrome caracterizada por hiper-reatividade mineralocorticoide, hipertensão arterial, hipopotassemia e renina suprimida, mas com aldosterona também suprimida. Deve-se a situações que ocasionam aumento da produção de desoxicorticosterona (DOC) pela zona fasciculada, tais como os tumores produtores de DOC, as hiperplasias adrenais congênitas por deficiência da 17OH ou 11OH, a síndrome de resistência periférica ao cortisol e a síndrome de Cushing. O pseudoaldosteronismo também pode ser decorrente da síndrome do excesso aparente de mineralocorticoides, em que a atividade da enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (11b-HSD) está diminuída, levando a uma diminuição da oxidação do cortisol, o qual passa a ocupar o receptor mineralocorticoide renal. Um outro diagnóstico diferencial a ser lembrado é a síndrome de Liddle, desordem autossômica dominante, causada por mutação constitutiva ativadora do canal epitelial de sódio, a qual resulta em aumento da reabsorção de sódio no néfron distal, hipertensão, hipopotassemia e APR suprimida, na presença de baixos níveis de aldosterona.[63,70]

Carcinoma do córtex adrenal

Introdução

O carcinoma do córtex adrenal é uma entidade rara, com incidência de 0,5 a 2 casos por milhão de habitantes por ano.[103] Apresenta dois picos de incidência: na primeira década (65% em crianças com menos de 5 anos de idade) e entre a quarta e quinta décadas de vida.[104] Há predomínio de acometimento do sexo feminino (5,3:1), principalmente em crianças menores de 4 anos.[104]

É importante ressaltar sua grande incidência em crianças do sudeste brasileiro, estimada em 3,4 a 4,2 por milhão de crianças com menos de 15 anos de idade. A incidência, nesta faixa etária, é dez vezes maior, nessa região, quando comparada à incidência mundial (0,3 a 0,38 caso por milhão de crianças); essa maior morbidade regional parece estar relacionada com o uso de agrotóxicos.[104]

Características clínicas

Os carcinomas adrenais podem se apresentar como massas não funcionantes ou funcionantes. Estas são caracterizadas pela presença do quadro clínico da síndrome de Cushing, virilização, feminização (rara), hiperaldosteronismo primário (raro) ou síndrome mista (síndrome de Cushing mais virilização).

Os carcinomas não funcionantes não secretam excessos hormonais ou produzem precursores e/ou hormônios ativos em quantidades insuficientes para a manifestação de características clínicas. Os carcinomas de adrenal não funcionantes geralmente ocorrem em pacientes com mais de 30 anos de idade. Correspondem a aproximadamente 50% dos casos de carcinomas de adrenal no adulto, sendo raramente encontrados em crianças.[103] Os pacientes acometidos podem apresentar dor abdominal, massa abdominal palpável (50%), perda de peso e sintomas gastrintestinais inespecíficos (anorexia, náuseas, flatulência, empachamento); uma outra forma de apresentação é como incidentaloma em pacientes totalmente assintomáticos. Pode, ainda, ser suspeitado por sintomas secundários às metástases, que geralmente ocorrem no fígado (85%), pulmão (60%), linfonodos retroperitoneais (10%) e ossos (10%).[103]

A maioria das crianças portadoras de carcinoma adrenal apresenta virilização e pseudopuberdade precoce. Nos meninos, o grande aumento de androgênios adrenais leva à macrogenitossomia (sem aumento testicular). A parada do crescimento linear, observada em crianças com hipercortisolismo, é em geral mascarada na presença do hiperandrogenismo (no qual a idade óssea está aumentada). A segunda síndrome mais comum, em crianças, é a síndrome mista (síndrome de Cushing mais virilização); a síndrome de Cushing isolada é rara. Nos adultos, a forma funcionante mais comum é a síndrome de Cushing mais virilização, sendo mais rara a ocorrência de virilização ou síndrome de Cushing isoladas.[103] Hipertensão é um sintoma frequentemente encontrado em pacientes com carcinoma do córtex adrenal e pode estar relacionada com o excesso de glico e/ou mineralocorticoide ou à ativação do sistema renina-angiotensina por compressão tumoral sobre a vascularização renal. Manifestações mais raras como hipoglicemia secundária à produção de IGF-2, acromegalia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético também podem ocorrer.[103]

Alterações laboratoriais

As anormalidades laboratoriais correlacionam-se com a síndrome clínica manifesta. Na síndrome de Cushing, o hipercortisolismo é acompanhado de níveis plasmáticos suprimidos de ACTH. Hipopotassemia e hiperglicemia podem estar presentes.[2]

Na síndrome de virilização, pode haver aumento de testosterona, androstenediona, desidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (S-DHEA). Este, por sua vez, encontra-se bastante elevado (acima de 700 mg/d ℓ) em aproximadamente 50 a 90% dos pacientes com carcinoma do córtex adrenal, funcionando como um marcador tumoral.[103,104]

Os pacientes com carcinoma adrenal também podem apresentar aumento dos níveis de 17-hidroxiprogesterona e 11-desoxicortisol, decorrente de um distúrbio da esteroidogênese intratumoral, com bloqueio enzimático funcional.

Na síndrome de feminização, há aumento dos níveis séricos de estradiol e/ou estrona e, no hiperaldosteronismo, encontramos aumento da relação aldosterona-atividade plasmática de renina.[81]

Alterações radiológicas

Os carcinomas adrenais em geral se apresentam como massas unilaterais de grandes dimensões (acima de 4 cm de diâmetro ao diagnóstico), contendo áreas de hemorragia, necrose, bordas irregulares e, eventualmente, invasão de vasos e tecidos adjacentes. Linfadenomegalia e metástases a distância são achados frequentes na época do diagnóstico.

Os exames radiológicos úteis ao diagnóstico do carcinoma do córtex adrenal são: ultrassonografia (US), TC e RM de adrenal.

A US é um exame simples, de baixo custo, capaz de visualizar grande parte dos carcinomas de adrenal, uma vez que estes em geral possuem grandes dimensões. É um bom exame para avaliar invasão de veia cava, porém, não deve ser usada isoladamente.

A TC de adrenal é considerada o exame radiológico de primeira escolha para a visualização dos carcinomas. Fornece informações sobre o tamanho da lesão, sua homogeneidade, a presença de calcificações, áreas de necrose, invasão local e de vasos sanguíneos. É o principal exame para caracterização de metástases.

A RM é o melhor exame para detectar invasão vascular; reproduz com fidedignidade as características da lesão e é útil no diagnóstico diferencial entre carcinoma adrenal e feocromocitoma.[103]

Em relação à cintigrafia adrenal com iodocolesterol, os carcinomas não se mostram captantes.[9]

Quadro anatomopatológico

É difícil a distinção histológica entre tumores adrenais benignos e malignos. A classificação mais aceita é a proposta por Weiss, composta por critérios macro e microscópicos. Preditores macroscópicos de malignidade são: peso superior a 500 g, superfície de corte lobulada, presença de áreas de necrose e/ou calcificações e hemorragia intratumoral. Dentre os critérios microscópicos, podemos citar: alto grau de atipia celular, índice mitótico acima de 5 por 50 campos de grande aumento, figuras de mitose atípica, citoplasma da célula tumoral eosinofílico em mais de 75% das células tumorais, desarranjo da arquitetura tumoral, necrose, invasão de estruturas venosas ou sinusoidais e invasão capsular.[103] No entanto, a presença de metástases é o único critério definitivo para definição de malignidade.

Análise de DNA por citometria de fluxo pode auxiliar no diagnóstico de malignidade; aneuploidia já foi descrita em até 96% dos carcinomas.[103]

Estadiamento

O estadiamento do carcinoma do córtex adrenal engloba análise do tamanho tumoral, acometimento de linfonodos, invasão de órgãos adjacentes e presença de metástases a distância (Tabela 293.9).

Patogênese

Alterações genéticas parecem estar envolvidas no desenvolvimento dos tumores adrenais. Predisposição genética é encontrada em até 50% dos pacientes que desenvolvem esse tipo de tumor, destacando-se alterações da proteína G, mutações inativadoras do gene supressor tumoral p53, aberrações cromossômicas e superexpressão de IGF-2 (*insulin-like growth factor 2*), do receptor de ACTH e do receptor tipo 1 da angiotensina II.[103]

A síndrome de Li-Fraumeni é uma patologia rara, de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, associada a mutações germinativas no gene supressor tumoral p53, localizado no cromossomo 17p. Esta síndrome predispõe ao aparecimento de diversas neoplasias, entre elas: carcinoma de adrenal, sarcomas, adenocarcinoma de mama, leucemia, neoplasia cerebral e, eventualmente, melanoma, carcinoma de pulmão, pâncreas e próstata e tumores de células germinativas.

Tabela 293.9 Estadiamento dos carcinomas do córtex adrenal.

Estádio	TNM	Descrição
I	T1, N0, M0	Tumor < 5 cm, confinado à adrenal
II	T2, N0, M0	Tumor > 5 cm, confinado à adrenal
III	T1 ou T2, N1, M0	Tumor confinado à adrenal, com envolvimento de linfonodos locais
	T3, N0, M0	Tumor que se estende além da adrenal, sem invasão de órgãos adjacentes
IV	T3 ou T4, N1, M0	Tumor que se estende além da adrenal, com ou sem invasão de órgãos adjacentes e envolvimento de linfonodos
	Qualquer T, M1	Qualquer tumor com metástases

TNM = tumor, linfonodo, metástase.

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é um distúrbio do crescimento associado à perda alélica do cromossomo 11p15. Caracteriza-se por macroglossia, onfalocele, hemi-hipertrofia, notando-se também uma incidência aumentada de tumor de Wilms e de adenocarcinoma do córtex adrenal.

Prognóstico

O prognóstico está intimamente relacionado com o estádio inicial da doença. Os estádios I e II geralmente têm bom prognóstico, quando submetidos ao tratamento cirúrgico precoce, alcançando a cura em grande parte dos pacientes. Infelizmente, 70% dos diagnósticos são feitos tardiamente, nos estádios III e IV, nos quais as possibilidades terapêuticas curativas são praticamente inexistentes.[105] A sobrevida dos pacientes com estádio IV é virtualmente nula após 1 ano de seguimento.

Tratamento

A cirurgia é o tratamento de escolha nos estádios I e II, obtendo 90% de sobrevida em 5 anos. Há controvérsias no que se refere ao aumento de sobrevida nos estádios III e IV com a cirurgia, mas parece haver melhora do quadro clínico com a retirada do maior volume tumoral possível. Ressecção de toda a massa é preconizada, muitas vezes sendo necessária a realização de esplenectomia, nefrectomia e/ou a ressecção de trombos intravenosos (decorrente de invasão tumoral).

O mitotano (o,p'-DDD), derivado de inseticidas com ação adrenolítica, é a droga mais utilizada no tratamento do carcinoma adrenal. Ele age nas mitocôndrias das células adrenais, inibindo a enzima 11-beta-hidroxilase e a quebra da cadeia lateral do colesterol, além de promover necrose celular.[103] O uso de altas doses de mitotano (12 a 14 g/dia) reverte o hipercortisolismo em 50 a 60% dos pacientes, porém, a redução do volume tumoral é alcançada em apenas 20% dos casos. O uso desta droga parece ser ineficaz em aumentar a sobrevida dos pacientes com

estádios avançados da doença e não está indicado como tratamento adjuvante nos estádios I e II.

Efeitos colaterais do mitotano são altamente prevalentes, dose-dependentes, e envolvem principalmente os setores neurológico e gastrintestinal. Fraqueza, sonolência, confusão mental, letargia e cefaleia ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes. Anorexia, náuseas e diarreia são sintomas frequentes, enquanto *rash* cutâneo, retinopatia e cistite intersticial são menos comuns.

A associação de quimioterápicos citotóxicos ao mitotano está indicada em pacientes com progressão da doença em vigência de tratamento ou em pacientes com doença metastática ao diagnóstico, com taxa de resposta de 20 a 30%, sem haver evidências de aumento de sobrevida.

O suramina é um adrenotóxico derivado de naftilureia polissulfonado, que pode ser empregado como adjuvante no tratamento do carcinoma adrenocortical. Seus efeitos colaterais incluem coagulopatia, trombocitopenia, polineuropatia e reações alérgicas dermatológicas. Seu mecanismo adrenotóxico engloba interferência direta na ação do ACTH no córtex adrenal, alterando funções da membrana celular e inativando enzimas da esteroidogênese.

Incidentaloma adrenal

Incidentaloma adrenal é definido como o encontro de um nódulo maior que 1 cm ou massa adrenal, uni ou bilateral, em exames de imagem abdominal tais como tomografia de abdome, ressonância magnética e ultrassonografia em pacientes que realizam estes exames sem o propósito de investigação de patologia adrenal.[106–108] Esta patologia tem sua prevalência entre 2 e 4% e estudos em necropsia demonstram este achado em até 10% e tem sido objeto de estudo nos últimos 20 anos.[109]

Em cerca de 85% dos casos a lesão é benigna e não secreta hormônios, sendo chamado adenoma não funcionante. Entretanto em 15% dos pacientes a produção hormonal pode estar presente: hiperaldosteronismo primário (em 1 a 10%), síndrome de Cushing (5 a 10%), feocromocitoma (4 a 7% e em um estudo coreano 20%), carcinoma adrenal.[110] Após a descoberta de um incidentaloma adrenal 2 questões devem ser avaliadas:

- O tumor é produtor de hormônios?
- A lesão é maligna?

Avaliação do status funcional

Embora a maioria dos incidentalomas adrenais sejam adenomas não secretores, a avaliação laboratorial deve ser feita em todos os pacientes na tentativa de se identificarem os tumores funcionantes, mesmo que não ocorra quadro clínico sugestivo de patologia adrenal.[111–113] Alguns pacientes portadores de incidentaloma adrenal podem apresentar discreta elevação da excreção urinária de cortisol, baixos níveis de ACTH sérico, perda do ritmo circadiano de cortisol e falta de supressão do cortisol a dexametasona.[114] De fato, insuficiência adrenal após adrenalectomia ocorre nestes pacientes e pode persistir por meses até que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal volte a se normalizar.[115] O achado de atrofia na glândula adrenal contralateral ao incidentaloma na tomografia ou ressonância bem como SDHEA diminuído também sugerem adenoma produtor de cortisol. A Tabela 293.10 mostra a prevalência de incidentalomas adrenais em diferentes séries e as Figuras 293.4 e 293.5 mostram incidentaloma em adrenal direita.

Avaliação de malignidade

O tamanho do tumor pode ser usado como critério para suspeita de malignidade e tumores acima de 4 cm devem ser ressecados após avaliação rigorosa que exclua feocromocitoma.[115–116] Portadores de incidentalomas adrenais devem ser acompanhados com exames de imagem e exames hormonais pois há relato de pacientes que evoluem com crescimento da lesão e produção de hormônios durante o seguimento. Embora tomografia computadorizada tenha boa acurácia para identificar lesões adrenais é importante lembrar que o aumento do seu uso traz um risco maior de exposição a radiação ionizante e consequentemente provável risco de desenvolver neoplasia. Nos EUA tem sido estimado que 0,4% de todos os canceres podem ser atribuídos a radiação proveniente de exames tomográficos.[117] Assim, a ressonância magnética também pode ser usada no seguimento destes pacientes, pois em lesões de origem medular o hipersinal em T2 sugere feocromocitoma ou tumor de linhagem cromafim. Na tomografia, os adenomas

aparecem como lesões homogêneas e hipodensas (densidade < 10 HU) devido ao seu alto teor de gordura e após a injeção de contraste ocorre um rápido clareamento do mesmo (> 50%) o que não é observado em lesões malignas e metastáticas.[118] O mielolipoma tem densidade negativa geralmente ao redor de – 40 HU e é uma das lesões cujo achado radiológico se correlaciona com o patológico em 100% dos casos. As metástases podem ser secundárias a câncer de pulmão, mama, colón, rim e melanoma ou linfoma e são causas comuns de incidentaloma adrenal em pacientes oncológicos e há alguma controvérsia em incluir este achado como causa de incidentaloma, uma vez que em pacientes portadores de neoplasia o estadiamento faz parte do protocolo de tratamento.

Tabela 293.10 Prevalência de incidentaloma adrenal em diferentes séries.

Tipo de tumor	Prevalência (%)	
	Mantero e Arnaldi[106]	Kloos et al.[108]
Adenomas adrenais não secretores	76	70 a 94
Tumores secretores		
Adenomas secretores de cortisol	14	0 a 14
Aldosteronomas	1	0 a 7
Feocromocitomas	3,4	0 a 11
Carcinomas adrenais	1	0 a 25
Outros		
Mielolipomas	2	7 a 15
Cistos	1	4 a 22
Ganglioneuromas	1	0 a 6
Metastáses		
Pacientes não selecionados	1	0 a 21
Pacientes oncológicos		32 a 73

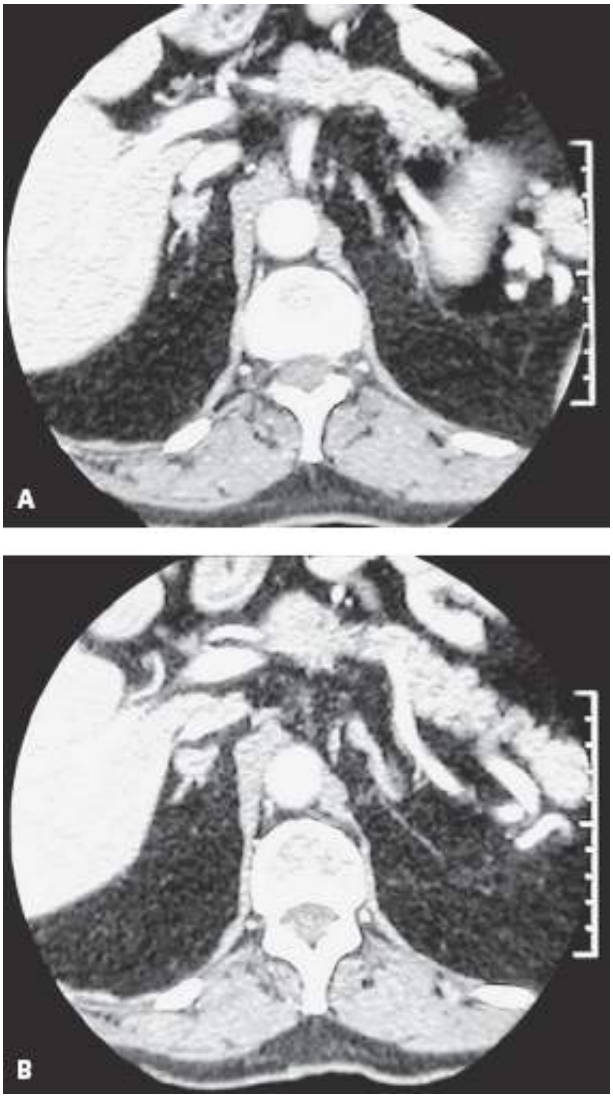

Figura 293.4 Incidentaloma em adrenal direita (provável adenoma não funcionante).

Em geral, as lesões metastáticas são bilaterais, com bordos irregulares, pouco homogêneas, com focos de necrose ou hemorragia e apresentam realce heterogêneo após injeção de contraste.[119] Na suspeita de metástase uma biopsia aspirativa guiada por tomografia ou US pode ser realizada e complicações podem ocorrer em 2,5 a 15% tais como: hemorragia, dor, pneumotórax, hematomas hepático, adrenal, renal e pancreatite.[120]

Manuseio clínico e tratamento

Na maioria dos casos trata-se de adenoma clinicamente não funcionante e a investigação deve incluir história clínica, antecedentes de neoplasia e atenção especial para patologias comuns na população geral tais como obesidade, diabetes e hipertensão arterial, as quais podem fazer parte da síndrome de Cushing. A insuficiência adrenal também deve ser investigada pois lesões em forma de massa podem ocorrer no linfoma adrenal, nas doenças infecciosas (tuberculose, paracoccidiomicose, histoplasmose) e principalmente em idosos, não sendo valorizado o quadro clínico.

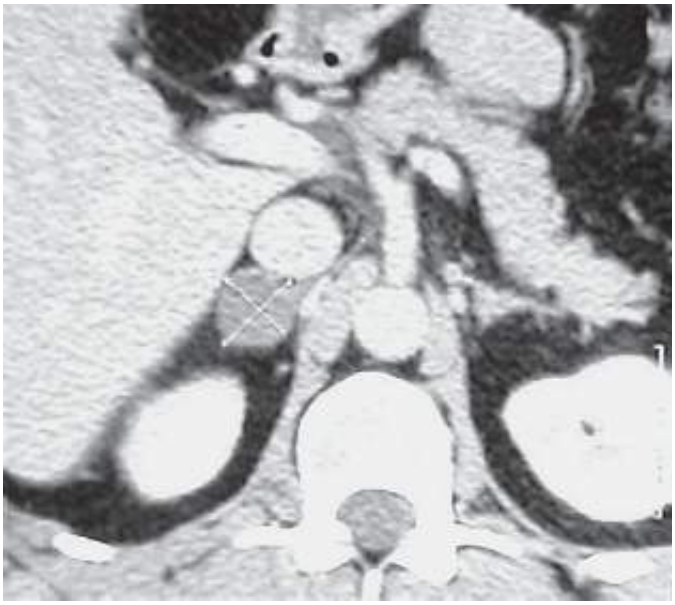

Figura 293.5 Incidentaloma em adrenal direita.

No exame físico é importante observar sinais de hiperandrogenismo, estrias avermelhadas sugestivas de síndrome de Cushing. Recomenda-se avaliação laboratorial, a qual deve incluir: medida de aldosterona sérica e atividade plasmática de renina em pacientes hipertensos, supressão com dexametasona 1 mg *overnight*, medida de cortisol salivar e cortisol livre urinário em todos os pacientes, dosagem de metanefrinas plasmáticas e urinárias, catecolaminas plasmáticas e urinárias, medida de ACTH, 17OHP e SDHEA em todos os portadores de incidentaloma adrenal. Carcinomas adrenais têm melhor prognóstico quando encontrados no início em com menores diâmetros (Mc Farlene 1). Recentemente tem sido observada uma associação de síndrome metabólica em portadores de incidentaloma adrenal com piora nos perfis lipídico e glicídico com aumentado risco cardiovascular nessa população, não se definindo claramente a causa desta associação.[121]

A ressecção cirúrgica de uma lesão adrenal benigna deve ser feita por laparoscopia. A adrenalectomia por via laparoscópica é a primeira opção na maioria dos centros, diminuindo o tempo de internação e recuperação quando comparada com a via aberta.[122]

O seguimento de pacientes portadores de incidentaloma adrenal com menos de 4 cm deve ser com repetição do exame de imagem em 6 meses e 1 ano, juntamente com a avaliação para síndrome de Cushing e feocromocitoma e, em caso de crescimento da lesão ou produção excessiva hormonal, a ressecção está indicada.

Controvérsias

O seguimento a longo prazo desta patologia não é conhecido e somente este controle poderá responder as seguintes questões:

- Qual a porcentagem de incidentalomas funcionantes?
- Quais lesões aumentam acima de 4 cmℓ
- O aumento no tamanho da lesão leva à produção hormonal?
- Quando este fenômeno ocorre?
- Existe um momento seguro em que se possa parar o seguimento?
- Existe algum dado de imagem que possa indicar um teste específico?

Capítulo 294

Anomalias do Desenvolvimento Sexual

Elaine Maria F. Costa e Sorahia Domenice

Introdução

O estabelecimento do sexo cromossômico do zigoto no momento da fertilização inicia o desenvolvimento sexual nos mamíferos. A interação de genes, fatores transcricionais, hormônios e receptores hormonais participa das diversas fases deste complexo processo.

O desenvolvimento sexual é dividido didaticamente em duas etapas distintas e consecutivas denominadas determinação e diferenciação sexual.

O termo determinação sexual refere-se ao desenvolvimento do sexo gonadal, que no feto humano masculino inicia-se nas primeiras 6 a 7 semanas de gestação, enquanto no feto feminino ocorre mais tardiamente, entre a 10ª e a 11ª semana de gestação.

O termo diferenciação sexual refere-se a todos os processos que se seguem ao desenvolvimento da gônada, como o desenvolvimento das genitálias interna e externa. A diferenciação sexual é regulada pela ação ou pela falta da ação dos hormônios gonadais.

No processo de desenvolvimento sexual, a puberdade caracteriza um período de transição, no qual ocorrem o aparecimento e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, o início da fertilidade e o estirão de crescimento. Essas transformações ocorrem secundariamente à secreção dos esteroides sexuais gonadais.

Embriologia do desenvolvimento gonadal

Nas primeiras semanas de gestação, o primórdio gonadal desenvolve-se a partir de uma condensação do tecido mesenquimal localizado medialmente aos mesonéfrons, seguido por espessamento e proliferação do epitélio celômico que penetra no mesênquima subjacente. O primórdio gonadal não contém células germinativas nessa fase do processo. As células germinativas primordiais migram por movimentos ameboides do endoderma do saco vitelino para a gônada indiferenciada entre a quinta e a sexta semana de gestação, invadindo o cordão sexual primário em desenvolvimento. Neste estágio de desenvolvimento, a gônada compreende uma porção cortical externa e uma porção medular interna, não se observando nessa fase diferenças morfológicas entre as gônadas masculinas e femininas.

Desenvolvimento da gônada masculina

O primeiro evento que estabelece o início do desenvolvimento testicular é o aparecimento das células precursoras das células de Sertoli, a partir da diferenciação das células somáticas do epitélio celômico. Logo após o aparecimento dessas células precursoras no primórdio gonadal, as células pré-Sertoli proliferam e se agregam ao redor das células germinativas primitivas, alinhando-se em estruturas semelhantes a cordões, que posteriormente darão origem aos túbulos seminíferos. Este processo organizacional parece ser regulado pelas células de Sertoli.

Cerca de 1 semana após o aparecimento das células de Sertoli, as células esteroídicas de Leydig diferenciam-se a partir das células intersticiais primitivas originárias do mesonéfron. Este processo também é regulado por influências parácrinas das células de Sertoli.

Desenvolvimento da gônada feminina

O desenvolvimento ovariano normal, diferentemente do processo de desenvolvimento gonadal masculino, depende da presença das células germinativas. A ausência das células germinativas no primórdio gonadal feminino determina a degeneração do tecido, resultando em uma fita fibrosa não funcional. Antes da 10ª semana de gestação, a única característica que define o tecido ovariano é a ausência de elementos testiculares. Após este período, o desenvolvimento dos cordões sexuais medulares primários torna a estrutura ovariana distinta. Os cordões sexuais corticais secundários constituem as estruturas de suporte para as células germinativas migradas. A partir da 16ª semana um arranjo celular em ninhos origina a formação dos folículos primordiais. Os folículos primordiais contendo os oócitos diploides vão permanecer quiescentes até a puberdade. As células foliculares se originam das mesmas linhagens precursoras das células de Sertoli e as células da teca das precursoras das células de Leydig.

A cronologia do desenvolvimento testicular e ovariano é bastante diferente; enquanto o processo de formação testicular já está quase completo na 8ª semana de gestação, o desenvolvimento ovariano somente estará completo no final da gestação.

Embriologia do desenvolvimento genital

Desenvolvimento da genitália interna

O trato genital interno primitivo é indistinguível entre os sexos até a sétima semana de gestação. O feto possui dois sistemas de ductos internos: os ductos paramesonéfricos (ductos de Müller) e os ductos mesonéfricos (ductos de Wolff) (Figura 294.1). A partir da 8ª semana de gestação, a secreção hormonal pelos testículos fetais induz a masculinização das estruturas da genitália interna pela ação predominantemente local da testosterona nos ductos de Wolff. A diferenciação da genitália interna masculina, que ocorre entre a 8ª e a 13ª semana, se completa com a formação do epidídimo, ductos deferentes e vesículas seminais (ver Figura 294.1). No período compreendido entre a 8ª e a 10ª semana ocorre a inibição da "feminilização" dos ductos internos. A ação local do hormônio antimülleriano (HAM) secretado pelas células de Sertoli determina a regressão dos ductos de Müller.

Na ausência dos hormônios testiculares, os ductos de Wolff involuem originando a porção inferior da vagina e os ductos de Müller se diferenciam em útero, tubas uterinas e porção superior da vagina, determinando o desenvolvimento da genitáha interna feminina (ver Figura 294.1).

Desenvolvimento da genitália externa

A genitália externa também se desenvolve a partir de estruturas inicialmente comuns aos dois sexos. Na quarta semana de gestação, esta estrutura comum é representada pelo tubérculo genital. Duas pregas medianas, as pregas uretrais, flanqueiam o seio urogenital e duas pregas maiores, as pregas labioescrotais, se dispõem mais lateralmente (ver Figura 294.1).

De forma semelhante ao trato genital interno, a ação hormonal masculiniza a genitália externa (Figura 294.2). A testosterona secretada pelos testículos fetais é convertida perifericamente pela ação da enzima 5-alfarredutase-2 em di-hidrotestosterona, que age nos tecidos precursores da genitália externa. Sob a ação da di-hidrotestosterona, o tubérculo genital origina a glande peniana e as pregas uretrais fundem-se ventralmente, formando o corpo peniano. As pregas labioescrotais crescem, unindo-se na linha mediana formando a bolsa escrotal, enquanto a partir do seio urogenital se formarão a próstata e a uretra prostática. A próstata se forma a partir de evaginações da uretra que penetram no mesênquima subjacente. O processo de formação da genitália externa masculina se completa por volta da 12ª semana de gestação.

No intervalo entre a 12ª e a 24ª semana de gestação ocorre a migração dos testículos da sua posição original, na região lombar, até o anel inguinal interno acima da bolsa escrotal. A descida dos testículos através do canal inguinal até o escroto inicia-se na 28ª semana e se completará na maioria dos fetos a termo.

Na ausência de ação androgênica ocorre o desenvolvimento da genitália externa feminina (ver Figura 294.2). O tubérculo genital alonga-se levemente, formando o clitóris. O seio urogenital permanece aberto e um septo vesicovaginal é formado entre as porções genital e uretral do seio, separando a abertura da vagina posterior e a da uretra anteriormente. As pregas uretrais desenvolvem-se nos lábios menores, enquanto as pregas labioescrotais aumentam sem se fundirem, dando origem aos grandes lábios. Esses eventos ocorrem entre a 7ª e a 12ª semana de

gestação.

Classificação das anomalias do desenvolvimento sexual

Diversos critérios foram utilizados no decorrer do tempo na tentativa de se estabelecer uma classificação didática dos distúrbios da determinação e diferenciação sexual. Em 2005, as sociedades americana e europeia de endocrinologia realizaram uma revisão da classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual, o que gerou a publicação de um consenso com orientações na abordagem de pacientes portadores de anomalias do desenvolvimento sexual e das respectivas famílias, bem como a proposta de uma nova nomenclatura a ser adotada.[2] A identificação de novas etiologias genéticas das anormalidades sexuais reforça a necessidade de modificações na classificação dessas anomalias. Seguindo as orientações deste consenso, termos como hermafrodita verdadeiro, pseudo-hermafroditismo e sexo reverso devem ser abandonados. A classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) é:

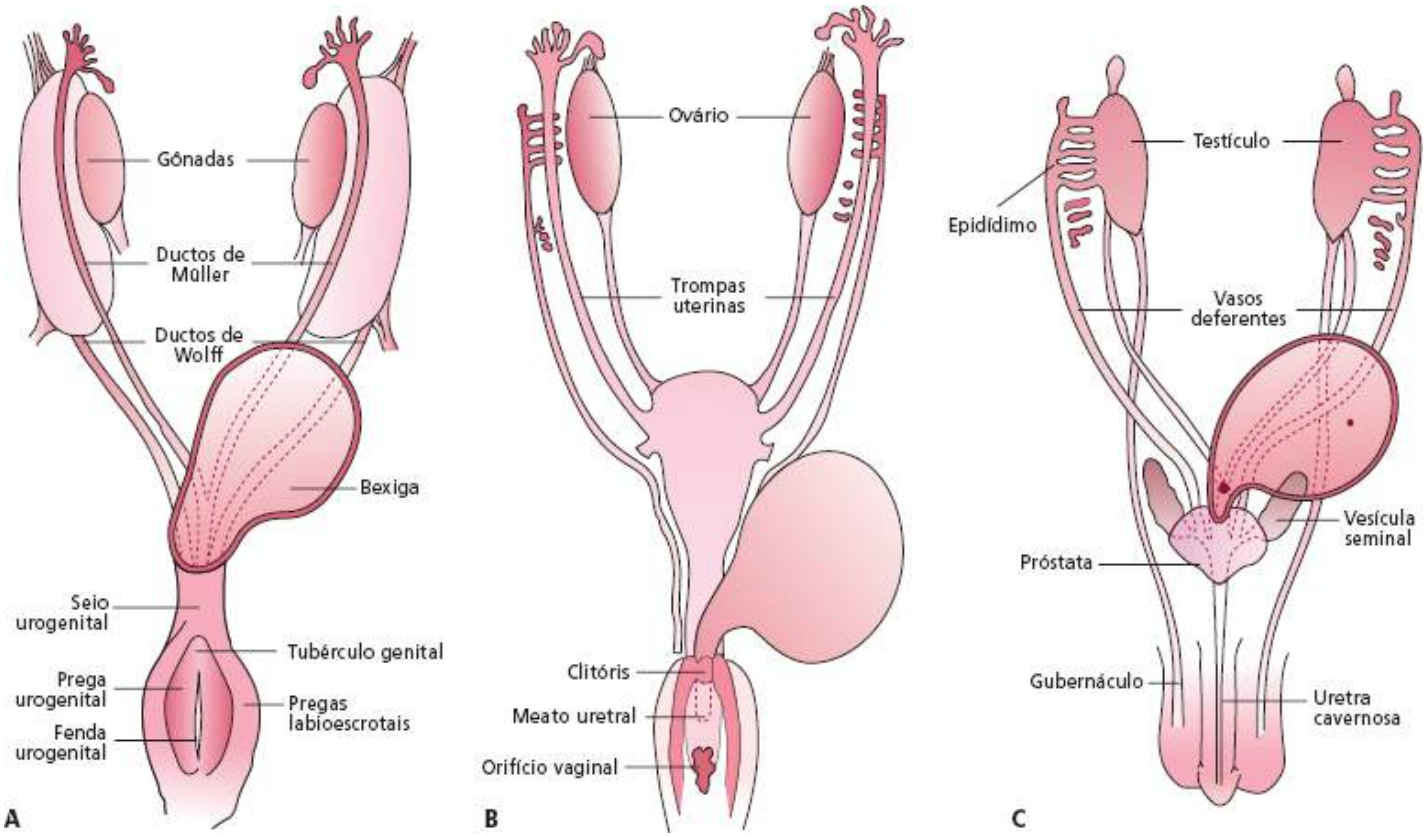

Figura 294.1 Esquema da diferenciação embrionária das genitálias internas feminina e masculina. **A.** Genitália interna bipotencial, presença dos ductos de Müller e ductos de Wolff. **B.** No sexo feminino, os ductos de Müller se diferenciam em trompas e útero. A porção superior da vagina é formada a partir dos ductos de Müller e Wolff. **C.** No sexo masculino, os ductos de Wolff se diferenciam em epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal e os ductos de Müller sofrem atrofia. (Adaptada de Grumbach *et al.*[1])

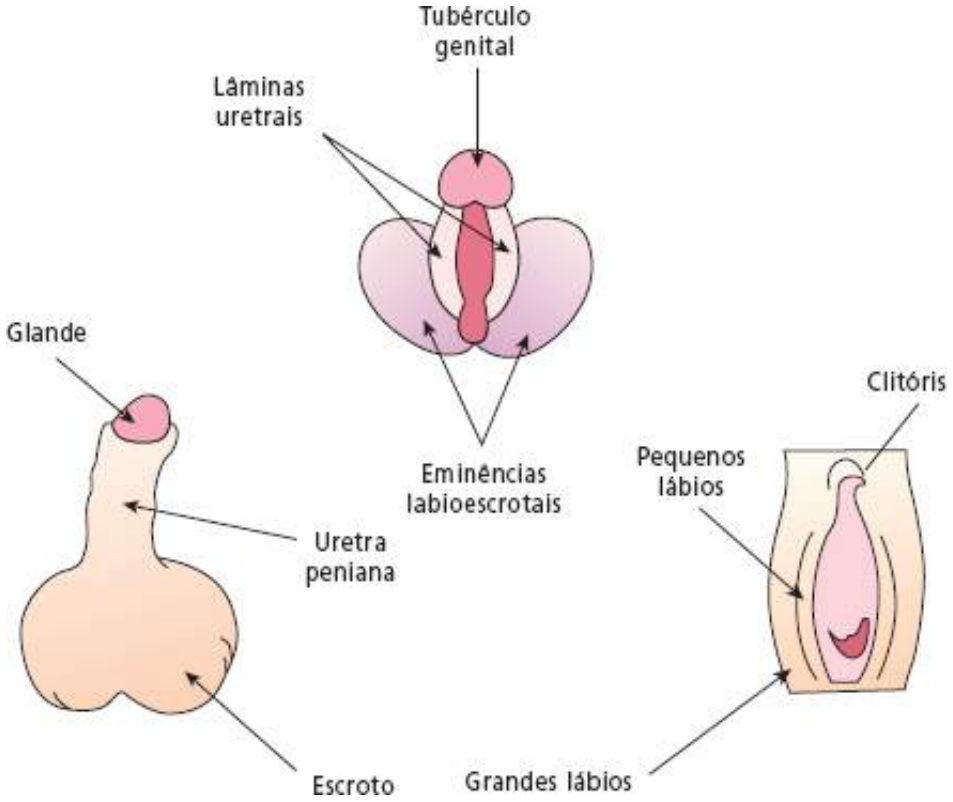

Figura 294.2 Esquema da diferenciação da genitália externa. No sexo masculino, sob a ação da di-hidrotestosterona, o tubérculo genital se diferencia na glande do pênis, pregas urogenitais ou lâminas uretrais no corpo peniano, eminências labioescrotais na bolsa escrotal e seio urogenital em uretra prostática. No sexo feminino, o tubérculo genital se diferencia em clitóris, pregas urogenitais em pequenos lábios, eminências labioescrotais em grandes lábios e seio urogenital na porção inferior da vagina.

- DDS 46,XY
  - Por anormalidades do desenvolvimento gonadal
  - Por anormalidades na síntese, ação ou metabolização da testosterona
  - Por defeito na síntese ou ação do hormônio antimülleriano
  - Não genético associado à ingestão materna de drogas
  - Associado ao baixo peso ao nascimento
  - Associado a malformações múltiplas
  - Indeterminado
- DDS 46,XX
  - Por anormalidades do desenvolvimento gonadal
  - Por excesso de andrógenos: fetais, fetoplacentários, maternos
  - Associado a malformações múltiplas
  - Indeterminado
- DDS por anormalidades cromossômicas
  - Disgenesia gonadal 45,X e suas variantes (45,X)
  - Disgenesia dos túbulos seminíferos (47,XXY)
  - Disgenesia gonadal mista (45,X/46,XY)
  - DDS ovário-testicular (46,XX/46,XY)

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX

As causas de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX estão relacionadas a seguir:

- Por anormalidades do desenvolvimento gonadal
  - Disgenesia gonadal 46,XX
  - DDS testicular

    - DDS ovário-testicular
- Por excesso de andrógenos
    - Fetais
        - Hiperplasia adrenal congênita (HAC): deficiência de 21-hidroxilase, deficiência de 11-beta-hidroxilase, deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 2
    - Resistência aos glicocorticoides
    - Fetoplacentários: deficiência da P450-oxidorredutase, deficiência da aromatase placentária
    - Maternos
        - Ingestão materna de drogas virilizantes (andrógenos ou progestagenios sintéticos)
        - Produção excessiva de andrógenos (tumores da glândula suprarrenal, tumores ovarianos, HAC virilizante não tratada)
- Associado a malformações múltiplas
- Indeterminado.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX associado a anormalidades do desenvolvimento gonadal

O termo disgenesia gonadal 46,XX refere-se a pacientes com fenótipo feminino e cariótipo 46,XX que apresentam gônadas rudimentares (discutido na seção de *Hipogonadismo Hipergonadotrófico*).

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX testicular

Homens com cariótipo 46,XX foram primeiramente descritos em 1964 e chamados de homens XX, na nova nomenclatura DDS testicular.[3] A frequência dessa síndrome é estimada em 1 para 20.000 meninos recém-nascidos.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes com DDS testicular são em geral descritos como indivíduos que apresentam aspectos clínicos e hormonais semelhantes aos dos pacientes com síndrome de Klinefelter, diferindo destes basicamente por possuírem cariótipo 46,XX. Os pacientes com DDS testicular normalmente não possuem hábito eunucoide ou alterações mentais, frequentemente descritos nos pacientes com síndrome de Klinefelter. A maioria dos pacientes (85%) apresenta um fenótipo masculino normal ao nascimento e são diagnosticados habitualmente após a puberdade pela presença de ginecomastia, hipogonadismo ou infertilidade.

Os pacientes com DDS testicular são classificados em duas categorias de acordo com seu fenótipo: DDS testicular clássico, que possuem genitália externa masculina normal; e DDS testicular com genitália externa ambígua, que apresentam criptorquidia, hipospadia ou ambiguidade genital. Quanto à genitália interna relata-se que geralmente ocorre o desenvolvimento normal dos ductos de Wolff e involução das estruturas müllerianas nos pacientes com DDS testicular clássico, enquanto os pacientes com ambiguidade genital externa podem apresentar um misto de derivados müllerianos e wolffianos. A maioria dos pacientes com DDS testicular não apresenta o desenvolvimento puberal espontâneo normal, os pelos corpóreos e axilares são geralmente escassos e os pelos pubianos apresentam um padrão de distribuição feminino. Ginecomastia ocorre em aproximadamente um terço dos casos e azospermia está sempre presente.

O aspecto gonadal revela testículos imaturos ou disgenéticos com aplasia germinativa e células de Sertoli normais ou hiperplásicas e hiperplasia das células de Leydig.

Na faixa etária pós-puberal os níveis séricos de testosterona apresentam-se geralmente diminuídos e as gonadotrofinas elevadas.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial desses pacientes deve ser feito com DDS ovário-testicular, no qual é frequente o cariótipo 46,XX. Apenas o estudo anatomopatológico estabelece o diagnóstico.

Etiopatogenia

O fenótipo masculino em pacientes com DDS testicular pode ser consequente a pelo menos três mecanismos diferentes: (1) a translocação de material genético do cromossomo Y para um cromossomo X ou um autossomo; (2) uma mutação em um gene autossômico ou ligado ao X na via determinante testicular; e (3) presença de um mosaicismo críptico do cromossomo Y.

A ocorrência de troca de material entre os cromossomos paternos X e Y, durante a meiose, com transferência de fragmentos do cromossomo Y para o X foi sugerida na década de 1960 como a causa desta doença. Posteriormente, esta hipótese foi confirmada pela demonstração da presença de sequências específicas do Y no cromossomo X de pacientes 46,XX com DDS. A diferenciação masculina em indivíduos 46,XX foi creditada à transferência de um fator determinante testicular (TDF, *testis-determining factor*) presente no cromossomo Y. A identificação do gene *SRY* no braço curto do cromossomo Y no início da década de 1990 permitiu o esclarecimento de uma importante etapa no processo de determinação da gônada embrionária masculina. Ao gene *SRY* foi atribuído o papel de TDF.[4]

Na forma clássica de DDS testicular a presença de material do cromossomo Y no genoma é identificada em 90% dos pacientes, especialmente o gene *SRY;* enquanto os pacientes com DDS testicular com ambiguidade genital em geral não apresentam material de Y detectável. A presença de mosaicismos crípticos de Y não é confirmada na maioria dos pacientes com DDS testicular.

Casos familiares de DDS testicular e também a coexistência de pacientes com DDS testicular e DDS ovário-testicular na mesma irmandade sugerem que estas doenças correspondem a um espectro da mesma doença. A maioria dos casos familiares descritos é de pacientes SRY-negativos sugerindo mutações em outros genes relacionados com a determinação do sexo e não localizados no Y. Raros relatos descrevem anormalidades nos genes *SOX9* (duplicação), *SOX3* (duplicação), *RSPO1* (mutação inativadora) identificadas em pacientes portadores de DDS testicular ou DDS ovário-testicular SRY-negativos.

Tratamento

O tratamento consiste na reposição androgênica para os pacientes que apresentam redução na secreção de testosterona.

A reposição androgênica pode ser feita, utilizando-se ésteres de testosterona na forma injetável ou testosterona na forma de gel.

Se o diagnóstico é feito no indivíduo adulto, a dose de início de reposição dos ésteres de testosterona na maioria dos casos é de 100 mg IM a cada 2 semanas por 6 meses e a seguir a dose de manutenção de 200 a 250 mg IM com intervalos de 2 ou 3 semanas em média. Na criança, o início da reposição hormonal deve ocorrer por volta dos 11 anos de idade, introduzindo-se a medicação em doses de 25 a 50 mg IM mensal. A dose deve ser aumentada de acordo com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e com o avanço de idade óssea, que deve ser acompanhada durante o tratamento. A dose da medicação é gradualmente aumentada até a reposição plena do adulto.

Distúrbio do desenvolvimento sexual ovário-testicular

O diagnóstico de DDS ovário-testicular, anteriormente denominado hermafroditismo verdadeiro (HV), é estabelecido pela presença em um mesmo indivíduo de tecido testicular com túbulos seminíferos e de tecido ovariano contendo folículos de Graaf.

Os dois tecidos podem estar presentes na mesma gônada (ovotéstis) ou em gônadas separadas. A situação mais frequentemente encontrada nos pacientes com DDS ovário-testicular é a presença de ovotéstis. O diagnóstico desta doença é exclusivamente histológico. A frequência da doença está estimada em 1:20.000 indivíduos.

Características clínicas e hormonais

O achado clínico mais frequente é de ambiguidade genital. Um amplo espectro de apresentação fenotípica pode ocorrer, sendo a apresentação da genitália externa masculina normal raramente observada. Na avaliação da genitália interna são identificadas estruturas müllerianas e wolffianas. A genitália interna em geral reflete a natureza funcional predominante da gônada ipsilateral. Em associação com um ovotéstis, a genitália interna pode mostrar

elementos de ambas as origens müllerianas e wolffianas do mesmo lado.

O aspecto histológico do tecido ovariano é normal em contraste com o aspecto disgenético do tecido testicular, que apresenta habitualmente fibrose intersticial e esclerose tubular indiferentemente da sua origem; de um ovotéstis ou de um testículo isolado.

O padrão cromossômico encontrado mais frequentemente, seja no sangue periférico ou em outros tecidos avaliados, é o de uma única linhagem celular 46,XX (70% dos casos). A presença de quimera e mosaicismos, assim como o padrão cromossômico 46,XY também são descritos. Casos familiares de DDS ovário-testicular foram descritos na literatura, bem como casos de DDS testicular e DDS ovário-testicular em uma mesma irmandade, sugerindo uma mesma origem genética para essas doenças.

O padrão de desenvolvimento puberal reflete a função das gônadas. Na faixa etária pós-puberal, os níveis séricos de testosterona apresentam-se geralmente diminuídos. A secreção estrogênica geralmente é preservada.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial desses pacientes deve ser feito com todas as situações de ambiguidade genital. O cariótipo auxilia muito no direcionamento do diferencial. O cariótipo 46,XX é o mais frequentemente observado nos pacientes com DDS ovário-testicular determinando o diferencial com o DDS testicular. Na presença do cariótipo 46,XY o diagnóstico diferencial se faz com todas as causas de distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY (DDS 46,XY).

Apenas o estudo anatomopatológico é definitivo para o diagnóstico de DDS ovário-testicular, baseado na identificação de folículos ovarianos e de túbulos seminíferos.

Etiopatogenia

A etiologia do DDS ovário-testicular não foi ainda completamente esclarecida. A presença de mosaicismos cromossômicos e de quimerismos pode originar a doença. Sequências do cromossomo Y, inclusive o gene *SRY,* são identificadas em DDS ovário-testicular 46,XX, porém em um pequeno número de pacientes. Raros casos descritos identificaram a etiologia gênica de pacientes DDS ovário-testicular, alguns casos apresentavam quadros sindrômicos. Entre os genes envolvidos estão o *SOX9*, *RSPO1* e *DMRT1*.

Tratamento

A suspeita do diagnóstico de DDS ovário-testicular em um recém-nascido com genitália ambígua deve ser sempre lembrada (Figura 294.3). Nesses casos, o encaminhamento adequado na elucidação diagnóstica, acompanhado pela orientação e apoio multidisciplinar da família, pode permitir a opção de feminilização da criança, o que possibilita na maioria dos casos a preservação de fertilidade do indivíduo.

A falta de um diagnóstico etiológico precoce nos pacientes com ambiguidade genital muitas vezes determina que o sexo de criação assumido pela família seja o masculino. Nesses casos, o tratamento cirúrgico e hormonal de masculinização da genitália pode não obter um resultado plenamente satisfatório.

Nos pacientes que são avaliados mais tardiamente, os procedimentos cirúrgicos de adequação da genitália devem ser realizados após a avaliação da identidade sexual do indivíduo. A reposição hormonal complementar, se necessária, deve ser iniciada na idade puberal.

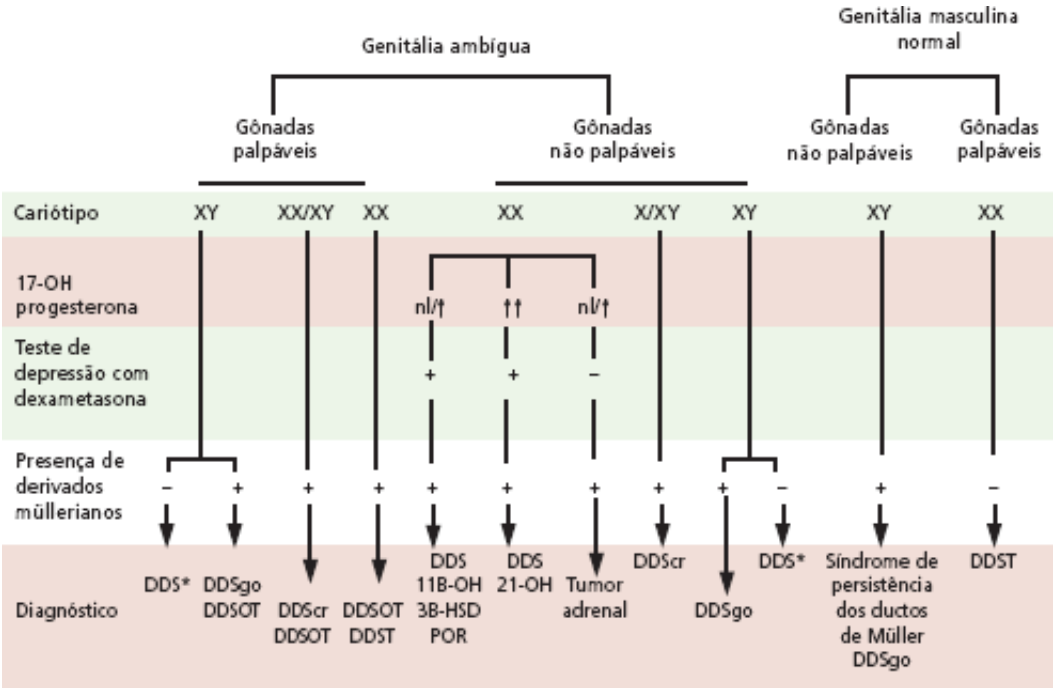

Figura 294.3 Roteiro do diagnóstico diferencial de pacientes portadores de genitália ambígua. DDS = distúrbios do desenvolvimento sexual; DDS* = distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY por anormalidades na síntese, ação ou metabolização da testosterona; DDSgo = DDS 46,XX por anomalias do desenvolvimento gonadal; DDScr = DDS por presença de anormalidades cromossômicas; DDSOT = DDS ovário-testicular; DDST = DDS testicular; DDS 21-OH = DDS 46,XX por deficiência da enzima 21-hidroxilase; DDS 11β-OH = DDS 46,XX por deficiência da enzima 11 beta-hidroxilase; DDS 3β-OH = DDS 46,XX por deficiência da enzima 3 beta-hidroxilase; DDS POR = DDS 46,XX por deficiência da P450 oxidorredutase.

A reposição hormonal masculina segue as mesmas recomendações descritas anteriormente para os pacientes com DDS 46,XX testicular.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX por excesso de andrógenos

A exposição do feto feminino à ação androgênica determina a virilização da genitália externa, porém sem interferir na formação da genitália interna e no desenvolvimento gonadal. O período da gestação em que ocorre a exposição aos andrógenos vai determinar o grau de virilização dos genitais externos. Assim, se a exposição aos andrógenos acontecer nas primeiras semanas de gestação, a genitália externa pode se apresentar completamente masculinizada. Por outro lado, após a 12ª semana de vida o efeito androgênico determinará apenas uma hipertrofia do clitóris.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX por excesso de andrógenos fetais

Hiperplasia adrenal congênita virilizante

A hiperplasia adrenal congênita (HAC), uma doença autossômica recessiva, é decorrente de alterações da atividade das enzimas que participam da síntese do cortisol. As manifestações podem ser causadas pela deficiência do cortisol, associado em alguns casos à falta de aldosterona, e pelo acúmulo de precursores hormonais. Seis tipos de deficiências enzimáticas da esteroidogênese adrenal são conhecidos, três dos quais podem determinar virilização da genitália externa: deficiência da 21-hidroxilase, deficiência da 11-beta-hidroxilase e deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.

A hiperplasia adrenal congênita virilizante é a causa mais comum de DDS 46,XX e de ambiguidade genital (ver Figura 294.3).

Deficiência de 21-hidroxilase

A deficiência de 21-hidroxilase (21-OH) é o mais frequente dos defeitos enzimáticos da esteroidogênese adrenal, sendo responsável por 95% dos casos de HAC.[5]

A enzima 21-OH participa da síntese dos glicocorticoides e dos mineralocorticoides. Sua ação é converter a progesterona em desoxicorticosterona (DOC) e 17-OH-progesterona (17-OH-P) em 11-desoxicortisol (S), que por sua vez é convertido em cortisol pela ação da enzima 11-beta-hidroxilase. A redução da atividade de 21-OH com consequente redução da síntese de cortisol resulta em estimulação crónica do córtex adrenal pelo hormônio hipofisário adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone),* que determina uma hiperplasia do córtex adrenal e o excesso de produção dos precursores do cortisol. Estes precursores em excesso são desviados para a biossíntese dos andrógenos, que não necessitam da atividade de 21-OH. A hipersecreção androgênica é responsável pelo quadro de virilização.

Características clínicas e hormonais

A deficiência de 21-OH é classificada em duas formas clínicas: a forma clássica que inclui os subgrupos perdedores de sal e virilizantes simples; e a forma não clássica que inclui os subgrupos sintomáticos e assintomáticos ou crípticos.

A forma clássica virilizante simples caracteriza-se pela virilização pré-natal da genitália externa no sexo feminino. A virilização da genitália externa pode variar desde uma hipertrofia do clitóris com discreta fusão posterior dos grandes lábios até a fusão labioescrotal completa com uretra peniana. A genitália interna feminina é normal. Os casos de virilização completa da genitália externa podem ser confundidos com crianças do sexo masculino portadoras de criptorquidia bilateral.

No período pós-natal, a virilização se manifesta em ambos os sexos por aumento peniano ou do clitóris, pubarca precoce e avanço da idade óssea com prejuízo da estatura final.

Na forma clássica perdedora de sal, além da hiperprodução androgênica e sua repercussão clínica, ocorre uma deficiência grave da produção de aldosterona, o que causa desidratação acompanhada por hiponatremia e hiperpotassemia. Geralmente este quadro clínico se manifesta nas primeiras semanas de vida, levando a óbito se a criança não for tratada precocemente.

A forma não clássica sintomática não apresenta virilização pré-natal e os sintomas podem se iniciar em diferentes idades, como pubarca precoce, amenorreia, hirsutismo, acne e infertilidade.

Na HAC 21-OH forma clássica, os níveis plasmáticos de 17-OH progesterona apresentam-se extremamente elevados. Os andrógenos, desidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), androstenediona e testosterona também estão elevados. Na forma virilizante simples os níveis de aldosterona e de atividade de renina plasmática estão aumentados, em decorrência de um efeito natriurético de 17-OH progesterona em excesso. Na forma perdedora de sal os níveis de renina plasmática estão aumentados. As dosagens dos eletrólitos sódio (hiponatremia) e potássio (hiperpotassemia) são exames importantes no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes perdedores de sal.

Os níveis de cortisol estão diminuídos e não se elevam após estímulo com ACTH. Os níveis de ACTH estão aumentados.

Etiopatogenia

A HAC 21-OH é causada por mutações no gene codificador da enzima mitocondrial P450 c21.

Tratamento

O tratamento da HAC 21-OH é feito pela reposição dos hormônios glico e mineralocorticoides. As doses dos hormônios devem ser ajustadas para cada paciente de acordo com os sinais clínicos e laboratoriais observados durante o acompanhamento médico.

A reposição mineralocorticoide é feita com 9-alfafluoroidrocortisona na dose de 50 a 150 mcg/dia. Em relação aos glicocorticoides, durante o período de crescimento os corticoides de curta duração (hidrocortisona e acetato de cortisona) devem ser preferidos aos de ação prolongada (prednisona e dexametasona) pelos efeitos no crescimento. A dose média diária é de 10 e 18 mg/m^2 de superfície corpórea de hidrocortisona e de acetato de cortisona,

respectivamente.

É importante o acompanhamento do ritmo de crescimento e da maturação óssea das crianças em tratamento. A normalização dos andrógenos séricos (androstenediona e testosterona) e queda dos níveis de 17-OH progesterona são índices de um tratamento adequado. A reposição dos mineralocorticoides é monitorada pelos níveis de pressão arterial sistêmica e pelas dosagens dos eletrólitos sódio e potássio e dos hormônios aldosterona e atividade de renina plasmática.

Na HAC 21-OH perdedora de sal a crise de desidratação frequentemente ocorre em torno da segunda semana de vida. O reconhecimento precoce da doença e o rápido início do tratamento de reposição hormonal são fundamentais para preservação da vida da criança.

Nas crianças que iniciam o tratamento tardiamente é comum o desenvolvimento de puberdade precoce verdadeira secundária à maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal induzido pela exposição prolongada aos andrógenos adrenais. Nesses casos, associa-se o tratamento de bloqueio da puberdade.

A correção cirúrgica da ambiguidade genital deve ser realizada antes dos 2 anos de idade, período em que a criança passa a ter consciência do seu sexo. A cirurgia consiste na clitoroplastia com preservação da glande clitoriana e abertura do seio urogenital com isolamento da uretra e vagina.

Deficiência de 11-beta-hidroxilase

A deficiência de 11-beta-hidroxilase (11-beta-OH) é responsável por 5 a 8% dos casos de HAC.

Na deficiência de 11-beta-OH o desoxicortisol não é convertido em cortisol, assim como a desoxicorticosterona (DOC) não é transformada em corticosterona. A produção diminuída de cortisol determina o aumento do ACTH e consequente produção excessiva dos andrógenos adrenais que virilizam o feto. O aumento da desoxicorticosterona promove hipertensão arterial sistêmica associada à hipopotassemia.

Características clínicas e hormonais

O grau de deficiência da enzima 11-beta-OH é variável, podendo levar a diferentes apresentações clínicas. A perda de sal na deficiência de 11-beta-OH pode ocorrer na infância, quando os níveis de DOC ainda são relativamente baixos e há maior vulnerabilidade à perda de sal. A introdução do tratamento com glicocorticoides também pode precipitar uma crise de perda de sal pela supressão da DOC.

Formas leves de deficiência podem determinar pubarca precoce ou hirsutismo associado ou não à hipertensão arterial.

Os níveis basais do hormônio 11-desoxicortisol estão muito elevados assim como os níveis de desoxicorticosterona, androstenediona e testosterona. Os níveis basais de cortisol são normais ou baixos e não se elevam em resposta ao estímulo com ACTH. Os níveis séricos de aldosterona e atividade de renina plasmática estão suprimidos.

Etiopatogenia

A enzima 11-beta-OH é uma das enzimas da família do citocromo P450 chamada CYP11. Em seres humanos, duas isoenzimas são responsáveis pela atividade 11-beta-OH, uma responsável pela síntese de cortisol (CYP11B1) e a outra pela aldosterona (CYP11B2), localizadas respectivamente nas camadas fasciculada e glomerulosa. Mutações foram descritas no gene *CYP11B1* em pacientes portadores de HAC.

Tratamento

Consiste na reposição de glicocorticoides de forma semelhante à descrita na deficiência de 21-OH. O início do tratamento pode desencadear sintomas de insuficiência mineralocorticoide. A introdução dos glicocorticoides determina a normalização dos níveis de DOC, porém a elevação dos níveis de aldosterona e renina cronicamente suprimidos pode se fazer mais lentamente, gerando um estado de insuficiência hormonal temporária. Neste período é necessário suplemento de mineralocorticoide.

Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo II

A HAC decorrente da deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta-HSD) é uma doença rara.

A enzima 3-beta-HSD catalisa a conversão dos delta-5-esteroides para os delta-4-esteroides, sendo esta atividade enzimática fundamental para todas as classes de esteroides ativos (glico, mineralocorticoides, andrógenos, progestógenos e estrógenos). A deficiência da 3-beta-HSD impede a síntese de esteroides tanto na adrenal como nas gônadas.

A deficiência de 3-beta-HSD na sua forma clássica induz ao aumento da produção dos esteroides de configuração delta-5: pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA e S-DHEA. Os dois últimos com fraca atividade androgênica.

Características clínicas e hormonais

Como a produção de andrógenos é diminuída, os fetos do sexo masculino têm desenvolvimento incompleto da genitália externa masculina, resultando em ambiguidade genital (DDS 46,XY por deficiência de 3-beta-HSD). Por sua vez, fetos do sexo feminino apresentam desenvolvimento normal da genitália externa ou presença de sinais de virilização branda como clitoromegalia (DDS 46,XX por deficiência de 3-beta-HSD). O acúmulo de DHEA circulante e sua conversão periférica para andrógenos mais potentes é o responsável pela virilização. Na forma clássica da deficiência de 3-beta-HSD pode ou não ocorrer perda de sal.

Os pacientes portadores de HAC por deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase apresentam níveis plasmáticos elevados de delta-5-esteroides (pregnenolona, 17-OH pregnenolona, DHEA e S-DHEA). A secreção de cortisol está diminuída na condição basal, bem como em resposta ao estímulo com ACTH exógeno.

Etiopatogenia

Genes diferentes codificam as isoenzimas 3-beta-HSD1, expressa nos tecidos periféricos, e 3-beta-HSD2 expressa na suprarrenal e gônadas. Mutações foram descritas no gene *HSD3B2* em pacientes portadores de HAC.

Tratamento

Consiste na reposição de glicocorticoides de forma semelhante à descrita na deficiência da 21-OH.

A correção cirúrgica da ambiguidade genital no sexo masculino deve ser realizada. A virilização da genitália externa é geralmente leve, não necessitando de correção cirúrgica.

Síndrome da resistência generalizada aos glicocorticoides

A resistência generalizada aos glicocorticoides resulta da incapacidade dos glicocorticoides exercerem seus efeitos nos tecidos-alvo. É uma doença rara, podendo ser familiar ou esporádica.

Características clínicas e hormonais

A apresentação clínica é variável e alguns pacientes são assintomáticos. Nos casos sintomáticos são geralmente observados: presença de hipertensão arterial acompanhada por alcalose metabólica e/ou sinais de virilização na mulher. A presença de ambiguidade genital em meninas e o desenvolvimento de pubarca precoce também foram descritos. No homem podem ocorrer alterações da espermatogênese e infertilidade. Os pacientes portadores da síndrome da resistência generalizada aos glicocorticoides apresentam níveis elevados de cortisol basal não supressível com dexametasona, ACTH elevado e hipersecreção de mineralocorticoides e andrógenos adrenais, porém estes pacientes não apresentam os sinais clínicos da síndrome de Cushing.

Etiopatogenia

A resistência generalizada aos glicocorticoides é caracterizada pela resistência dos tecidos ao cortisol, incluindo o tecido hipotalâmico e o hipofisário, secundário a anormalidades funcionais do receptor dos glicocorticoides (GR, *glycocorticoid receptor*). Devido às alterações funcionais dos GR, o mecanismo de retroalimentação exercido pelo cortisol no hipotálamo e hipófise fica comprometido, resultando na secreção anormalmente elevada de ACTH. A hipersecreção de ACTH estimula o córtex adrenal, aumentando a secreção de cortisol, bem como de mineralocorticoides e andrógenos.

Tratamento

O tratamento destes pacientes é realizado com doses elevadas de dexametasona (1 a 3 mg/dia).

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX induzido por excesso de andrógenos de origem fetoplacentária

Deficiência de P450-oxidorredutase

O citocromo P450-oxidorredutase (P450-OR) age como um doador de elétrons nas reações catalisadas pelas enzimas mitocondriais CYP17 e CYP21 participando da esteroidogênese adrenal e gonadal.

Características clínicas e hormonais

Na menina a deficiência da P450-OR caracteriza-se pela presença de genitália ambígua devido a exposição androgênica intraútero.

Etiopatogenia

Mutações no gene P450-OR foram descritas em pacientes com amplo espectro de manifestação clínica: pacientes 46,XX e 46,XY portadores de genitália ambígua por alteração da esteroidogênese associada ou não à síndrome de Antley-Bixler.

Tratamento

O tratamento cirúrgico visa à correção da ambiguidade genital com a adequação da genitália ao sexo social. O tratamento hormonal inclui a reposição de glicocorticoides além da introdução de estrogênios a partir do período puberal.

Deficiência da aromatase

A deficiência da aromatase placentária é uma doença autossômica recessiva que determina virilização materna durante a gestação, além da masculinização da genitália externa no feto feminino.

Características clínicas e hormonais

A deficiência da aromatase leva a menor conversão dos andrógenos fetais em estrógenos com consequente masculinização da genitália externa do feto feminino a partir do segundo trimestre da gestação. A história de virilização materna durante a gestação com aumento nos níveis de testosterona, androstenediona, S-DHEA e di-hidrotestosterona acompanhados por baixos níveis de estriol plasmático e urinário materno confirma o diagnóstico.

As alterações hormonais do recém-nascido caracterizam-se por níveis aumentados de testosterona, androstenediona e gonadotrofinas.

Estas pacientes apresentam ausência de desenvolvimento puberal com atraso na maturação esquelética, além da presença de ovários multicísticos. Estes achados são consequentes aos baixos níveis séricos de estrogênios devido à incapacidade de conversão de testosterona e androstenediona em estrogênios pela falta da atividade enzimática da aromatase tecidual. Os níveis elevados de hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) determinam uma hiperestimulação gonadal.

Etiopatogenia

A deficiência da aromatase placentária é causada por uma mutação do gene *CYP19*, que codifica a enzima aromatase.

Tratamento

O tratamento destes pacientes com estrogênios resulta em rápida maturação esquelética, ocorrendo o estirão de

crescimento e o desenvolvimento mamário e menarca além do aumento de densidade mineral óssea. Os níveis elevados de LH e FSH são suprimidos com a reposição estrogênica, com consequente regressão dos cistos ovarianos.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX por excesso de andrógenos maternos | Produção ou ingestão materna de substâncias virilizantes

A virilização da genitália externa feminina pode ocorrer quando a mãe recebe testosterona ou progestógenos sintéticos com ação androgênica durante o primeiro trimestre da gestação. Em ocasiões mais raras, a virilização do feto decorre de doenças maternas com excesso de produção de andrógenos como tumores virilizantes (arrenoblastomas, tumores de suprarrenal) ou hiperplasia adrenal congênita virilizante não tratada. Os luteomas, pseudotumores ovarianos que se desenvolvem durante a gestação e regridem após o parto, estão associados também com virilização fetal.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX associado a malformações

Anomalias dos genitais externos simulando virilização induzida por andrógenos foram descritas associadas a ânus imperfurado, malformações intestinais e urinárias e principalmente agenesia renal.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX indeterminado

Ocasionalmente ocorre o aparecimento de genitália ambígua em crianças do sexo feminino sem alterações hormonais ou cromossômicas e para as quais não se estabelece a causa da anormalidade genital. Embora a presença de um luteoma durante a gravidez não possa ser completamente afastada, a maioria dos casos é classificada como DDS 46,XX indeterminado.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY

As causas de DDS 46,XY são (Figura 294.4):

- Por anormalidades do desenvolvimento gonadal
  - Agenesia testicular
  - Disgenesia gonadal 46,XY
  - Disgenesia gonadal 46, XY associada a quadros sindrômicos
  - DDS ovário-testicular
- Por anormalidades na síntese, ação ou metabolização da testosterona
  - Defeito no receptor de hormônio (hipoplasia das células de Leydig)
  - Defeito da síntese de testosterona
  - Defeito no metabolismo da testosterona (deficiência de 5-alfarredutase 2)
  - Defeito na ação da testosterona (síndrome da insensibilidade androgênica)
- Por defeito na síntese ou ação do hormônio antimülleriano (síndrome da persistência dos ductos de Müller)
- Não genético associado à ingestão materna de drogas

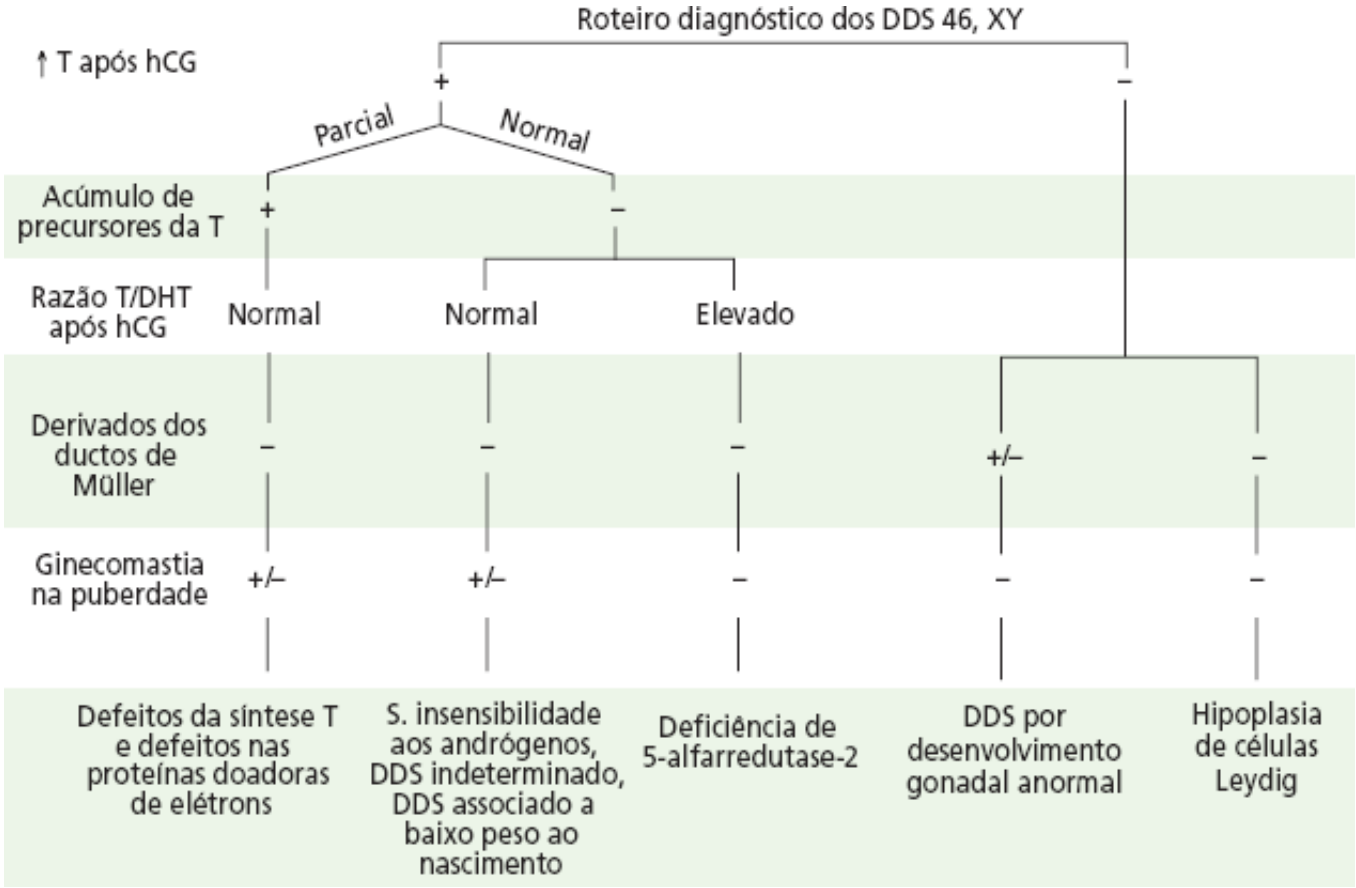

Figura 294.4 Roteiro do diagnóstico diferencial dos distúrbios de desenvolvimento sexual (DDS) 46, XY; hCG = gonadotrofina coriônica humana; S = síndrome; T = testosterona.

- Associado ao baixo peso ao nascimento
- Associado a malformações múltiplas
- Indeterminado.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY associado a anormalidades no desenvolvimento gonadal

Disgenesias gonadais

O termo disgenesia gonadal é utilizado para descrever uma variedade de entidades clínicas, nas quais o desenvolvimento da gônada fetal é anormal.[6] Pela classificação proposta por Berkovitz, que se baseia na etiopatogenia da doença, disgenesia gonadal 46,XY compreende: a forma completa (DGC), também denominada forma pura, a forma parcial (DGP), e da agenesia testicular.

Características clínicas e hormonais

A disgenesia gonadal completa é definida pela ausência de testículos com presença de ambas as gônadas em fita, estruturas müllerianas bilaterais e um fenótipo feminino normal. Os pacientes se apresentam com infantilismo sexual e hábito eunucoide, porém com ausência de estigmas corpóreos.

A disgenesia gonadal parcial é caracterizada por diferenciação testicular parcial com presença de gônadas disgenéticas, um misto de derivados müllerianos e wolffianos e genitália externa ambígua. Um subgrupo destes pacientes apresenta, além de anormalidades na formação dos ductos sexuais internos, ausência de tecido gonadal em um ou ambos os lados.

Casos de disgenesia gonadal familiar foram descritos na literatura.

Laboratorialmente, os pacientes com DGC apresentam níveis elevados de LH e principalmente FSH e níveis baixos de testosterona basal. O estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG, *human chorionic gonadotrophin)* não determina incremento nos níveis de testosterona. Por outro lado, os pacientes portadores de

DGP apresentam níveis elevados de LH e de FSH e níveis variáveis de testosterona basal. O incremento de testosterona após estímulo com hCG nesses grupos de cientes também pode ser variável, dependo da reserva de tecido testicular de cada paciente.

Para uma investigação adequada da função das células de Leydig nos pacientes pré-púberes um estímulo exógeno com hCG ou hormônio luteinizante (LH) é necessário, visto que nesse período da vida a secreção de testosterona não se encontra naturalmente estimulada. Vários protocolos com esquemas padronizados de doses e intervalos de administração de hCG são descritos.

Diagnóstico diferencial

Alterações estruturais do cromossomo Y ou a presença de mosaicismos 45,X/46,XY devem ser excluídas (ver Figura 294.3).

Etiopatogenia

A disgenesia gonadal XY é decorrente de distúrbios da organogênese testicular.

Inúmeros genes participam das diferentes etapas da formação da gônada masculina e alterações nestes genes estão implicadas na malformação gonadal.

A presença de mutações do gene *SRY* constitui uma das etiologias moleculares das DG 46,XY. A frequência de mutações descritas no *SRY* nos casos de DGC 46,XY se aproxima de 15%.

Mutações no gene *SF1/NR5A1* têm sido identificadas em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes portadores de disgenesia gonadal.

Várias alterações gênicas foram identificadas em pacientes portadores de disgenesias gonadais XY, algumas determinam síndromes clínicas nas quais a presença de gônadas disgenéticas faz parte do quadro clínico.[7]

Tratamento

A maioria dos pacientes apresenta sexo social feminino, devido ao aspecto da genitália externa feminina (DGC) ou pouco virilizada. A gonadectomia está indicada pelo risco aumentado de desenvolvimento tumoral nesse tecido disgenético. A reposição hormonal com estrogênios e progesterona deve ser iniciada no período puberal.

Nos pacientes criados no sexo social masculino, a masculinização da genitália está indicada, com a colocação de próteses testiculares. A reposição androgênica inicia-se na idade puberal.

Tumores gonadais

Os pacientes portadores de disgenesia gonadal 46,XY apresentam alta incidência de tumores gonadais, especialmente gonadoblastoma e disgerminoma. O desenvolvimento desses tumores geralmente ocorre após a idade puberal. Clinicamente, o desenvolvimento de ginecomastia nesses pacientes pode indicar a presença de um tumor produtor de estrogênio (gonadoblastoma).

A gonadectomia bilateral profilática geralmente é recomendada nesses pacientes, na tentativa de prevenir o risco da degeneração maligna dos tecidos disgenéticos. A possibilidade de um acompanhamento muito próximo de uma gônada palpável e hormonalmente funcionante, reavaliada por métodos de imagem periodicamente poderia evitar o tratamento cirúrgico radical. No entanto, esse procedimento é questionável, visto o risco potencial.

Postula-se a existência de um gene no cromossomo Y (gene *GBY)* que predisporia as gônadas disgenéticas a sofrerem malignização. O estudo de pacientes portadores de gonadoblastoma sugere que o gene *GBY* esteja localizado próximo à região centromérica ou no braço longo do cromossomo Y.

A associação de disgenesia gonadal XY com outras características sindrômicas é frequente.[6,7]

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por duplicação do locus dosage sensitive sex reversal (locus DSS)

A identificação de pacientes com DDS 46,XY portadores de duplicações de porções do braço curto do cromossomo X (região Xp21.2 a 22.1) permitiu relacionar este *locus* denominado DSS *(dosage sensitive sex*

reversal) ao desenvolvimento gonadal. Esses pacientes apresentam genitália externa e interna feminina ou ambígua, gônadas disgenéticas ou ausentes, associadas a retardo mental, palato fendido e dismorfismo facial.[7]

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por alterações do fene fator esteroidogênico 1 (gene SF1 ou NR5A1)

O gene *SF1* é um importante regulador da função endócrina no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e do córtex suprarrenal. O estudo de pacientes 46,XY portadores de disgenesia gonadal e insuficiência suprarrenal permitiu relacionar mutações do gene *SF1* ao desenvolvimento de DDS 46,XY.[7] Vários pacientes portadores de disgenesia gonadal 46,XY sem insuficiência suprarrenal com mutação identificada no gene *SF1* foram descritos. Em vários pacientes as mutações foram herdadas da mãe. Estas mulheres apresentam um risco potencial para o desenvolvimento de falência ovariana prematura. Mutações no gene *SF1* também foram identificadas em homens inférteis.[8]

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por alterações do gene supressor do tumor de Wilms (gene WT1)

A associação de doença renal e disgenesia gonadal é observada em algumas condições clínicas.[7]

Mutações no gene *WT1* humano estão envolvidas em três diferentes síndromes. A síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformações geniturinárias e retardo mental) caracteriza-se por malformações geniturinárias leves, predisposição para o desenvolvimento de tumores renais na infância, além de aniridia e retardo mental. Na síndrome de Denys-Drash, os pacientes apresentam graves e frequentes malformações urogenitais associadas a insuficiência renal e tumor de Wilms, que tende a se desenvolver na primeira década de vida. Indivíduos XY com a síndrome de Denys-Drash mostram genitália ambígua ou feminina e gônadas disgenéticas. Na síndrome de Frasier, os pacientes 46,XY apresentam-se com genitália externa feminina normal, gônadas em fita e desenvolvem uma glomerulopatia progressiva. Nesses pacientes, observa-se um risco maior de desenvolvimento de gonadoblastoma.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY associado à displasia campomélica (gene S0X9)

A síndrome da displasia campomélica é caracterizada por graves e múltiplas malformações esqueléticas associadas a disgenesia gonadal e DDS 46,XY. Mutações no gene *SOX9* estão relacionadas com o desenvolvimento da doença.[7]

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY associado a outras alterações gênicas

Vários outros genes envolvidos no processo de determinação gonadal estão implicados na gênese do DDS 46,XY.[7] Foram relatadas anormalidades nos genes *WNT4/RSPO1, DMRTl, GATA4/FOG2, CBX2, DHH, MAP3 K1, ATR-X* em pacientes com gônadas disgenéticas.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por defeito no receptor do LH/CG (hipoplasia das células de Leydig)

O DDS 46,XY por defeito no receptor do LH/CG (LHCGR) foi descrito na década de 1970. Nessa doença autossômica recessiva, as células de Leydig apresentam incapacidade de secretar testosterona e seus precursores. Como já foi comentado, a secreção androgênica testicular durante a vida intrauterina é crítica para o desenvolvimento normal das genitálias interna e externa masculinas. A deficiência da produção de testosterona determina a falência da virilização intrauterina e puberal do indivíduo afetado. Por outro lado, a função normal das células de Sertoli com uma produção normal do hormônio antimulleriano determina a involução dos ductos de Müller.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes portadores de defeito no gene do LHCGR forma completa apresentam fenótipo feminino, alguns com discreta virilização da genitália externa (fusão de pequenos lábios e hipertrofia de clitóris), orifício perineal único ou introito vaginal isolado do orifício uretral, testículos inguinais ou intra-abdominais. O diagnóstico é geralmente feito na puberdade por ausência de desenvolvimento puberal e amenorreia primária. É rara a ocorrência de ginecomastia na puberdade. Os derivados müllerianos estão ausentes e os derivados wolffianos geralmente presentes.

A biopsia testicular mostra desenvolvimento dos túbulos seminíferos com espermatogênese incompleta e ausência ou raras células de Leydig no interstício.

Nos pacientes pós-púberes observam-se níveis elevados de LH e valores de testosterona e de seus precursores baixos, que não se elevam após administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Os níveis basais de FSH podem estar normais. Nos pacientes pré-púberes, a falta de incremento nos níveis de testosterona após estímulo com hCG pode ser indicativa do diagnóstico.

Etiopatogenia

Os hormônios gonadotrofina coriônica e LH agem estimulando o mesmo receptor transmembrânico de LH, um receptor acoplado à proteína G. A hipoplasia das células de Leydig pode resultar da ausência das células precursoras mesenquimais, que se diferenciam nas células de Leydig maduras, ou de um defeito nos receptores de hCG/LH nas células de Leydig.

Mutações no receptor de hCG/LH foram descritas na literatura em pacientes que apresentam um amplo espectro de apresentação da doença (desde micropênis até fenótipo feminino).[9]

Diagnóstico diferencial

Os principais diferenciais devem ser feitos com DDS 46,XY associado a anormalidade do desenvolvimento gonadal e DDS 46,XY por defeitos de síntese de testosterona.

A confirmação diagnóstica baseia-se nos achados de estudos histológicos de biopsia gonadal e no diagnóstico molecular.

Tratamento

O tratamento cirúrgico consiste em orquiectomia e correção da genitália externa, quando necessário. Dilatação vaginal e reposição hormonal com estrógenos complementam o tratamento nos casos com identificação sexual feminina.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por defeito na síntese de testosterona

Na esteroidogênese testicular, a síntese normal de testosterona pode ser bloqueada pela presença de defeitos das enzimas que participam de cinco etapas desse processo. Três destes defeitos enzimáticos estão associados à hiperplasia adrenal congênita. Na síndrome da hiperplasia adrenal, a síntese de cortisol ou de cortisol e aldosterona está bloqueada por alterações na função das enzimas que participam da esteroidogênese suprarrenal. As manifestações clínicas são decorrentes da falta de cortisol, em alguns casos associada à falta de aldosterona, além do acúmulo dos hormônios precursores.[6,9]

As doenças descritas a seguir são decorrentes de defeitos enzimáticos da esteroidogênese gonadal. Todas são doenças autossômicas recessivas e necessitam de um aconselhamento genético familiar, quando diagnosticadas (Figura 294.5).

Defeitos de síntese de testosterona associados a defeitos de síntese de corticosteroides | Hiperplasia adrenal congênita lipídica

Deficiência da proteína StAR e deficiência da P450 scc

A primeira etapa da conversão do colesterol em pregnenolona é a hidroxilação do carbono 20 com subsequente

clivagem da cadeia lateral na posição 20-22. Esta reação, catalisada por uma enzima mitocondrial do grupo do citocromo P450 (P450 scc ou P45011A), associada à fosfoproteína mitocondrial StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), é fundamental para a regulação da biossíntese de todos os esteroides adrenais e gonadais. O bloqueio dessa etapa inicial da esteroidogênese impede a produção de cortisol, mineralocorticoides e andrógenos.

Esta forma muito grave de hiperplasia adrenal congênita foi descrita em 1955 por Prader em crianças com insuficiência adrenal e acúmulo de lipídios nas adrenais e gônadas.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes são fenotipicamente femininos e apresentam grave perda de sal, que pode ser fatal se não for precocemente tratada. Os afetados do sexo masculino apresentam genitália externa feminina ou discretamente virilizada com ou sem criptorquidia e genitália interna masculina hipodesenvolvida.[9] Formas parciais da doença têm sido descritas.

Os pacientes portadores de HAC lipoídica apresentam níveis elevados de ACTH e renina e níveis baixos de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos.

Etiopatogenia

A doença foi atribuída à deficiência da enzima P450 scc e da proteína StAR. Raros casos de mutação no gene da P450 scc foram identificados. Os estudos moleculares realizados no gene que codifica a proteína StAR identificaram mutações na maioria dos afetados. Mutações nos genes *CYP11A1* e no gene que codifica a proteína StAR foram identificadas.[6]

Tratamento

A reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária e segue o protocolo descrito no tratamento da deficiência de 21-hidroxilase com perda de sal (DDS 46,XX). Nos pacientes 46,XY afetados e criados no sexo feminino estão indicadas a orquiectomia e a reposição de estrógenos a partir da idade correspondente ao início da puberdade.

Deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo II

Essa deficiência enzimática descrita por Bongiovanni em 1964 afeta as etapas iniciais da biossíntese dos esteroides adrenais e gonadais.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes masculinos portadores dessa deficiência apresentam insuficiência adrenal associada à presença de genitália externa ambígua. Geralmente o pênis é pouco desenvolvido com hipospadia permeal, bolsa escrotal bífida e vagina em fundo cego. Formas parciais de deficiência 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase com perda de sal discreta ou ausente foram descritas.

A deficiência enzimática tende a ser menos grave no tecido testicular do que na glândula suprarrenal. Assim, na puberdade, a secreção de testosterona gonadal assume valores próximos aos normais, permitindo o desenvolvimento espontâneo dos caracteres sexuais secundários. A grande maioria dos pacientes desenvolve ginecomastia na puberdade.[7]

Os pacientes portadores de HAC por deficiência 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase apresentam níveis plasmáticos elevados de delta-5-esteroides (pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, DHEA e S-DHEA). A secreção de cortisol está diminuída na condição basal bem como em resposta ao estímulo com ACTH exógeno.

Etiopatogenia

Diferentes mutações foram descritas no gene *HSD3B2* em pacientes portadores de HAC.[6]

Tratamento

A reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária e segue o protocolo descrito (deficiência de

21-hidroxilase com perda de sal).

A correção cirúrgica da genitália externa deve ser realizada precocemente, quando necessário. Nos pacientes 46,XY afetados e criados no sexo feminino estão indicadas a orquiectomia e a reposição de estrógenos a partir da idade correspondente ao início da puberdade.

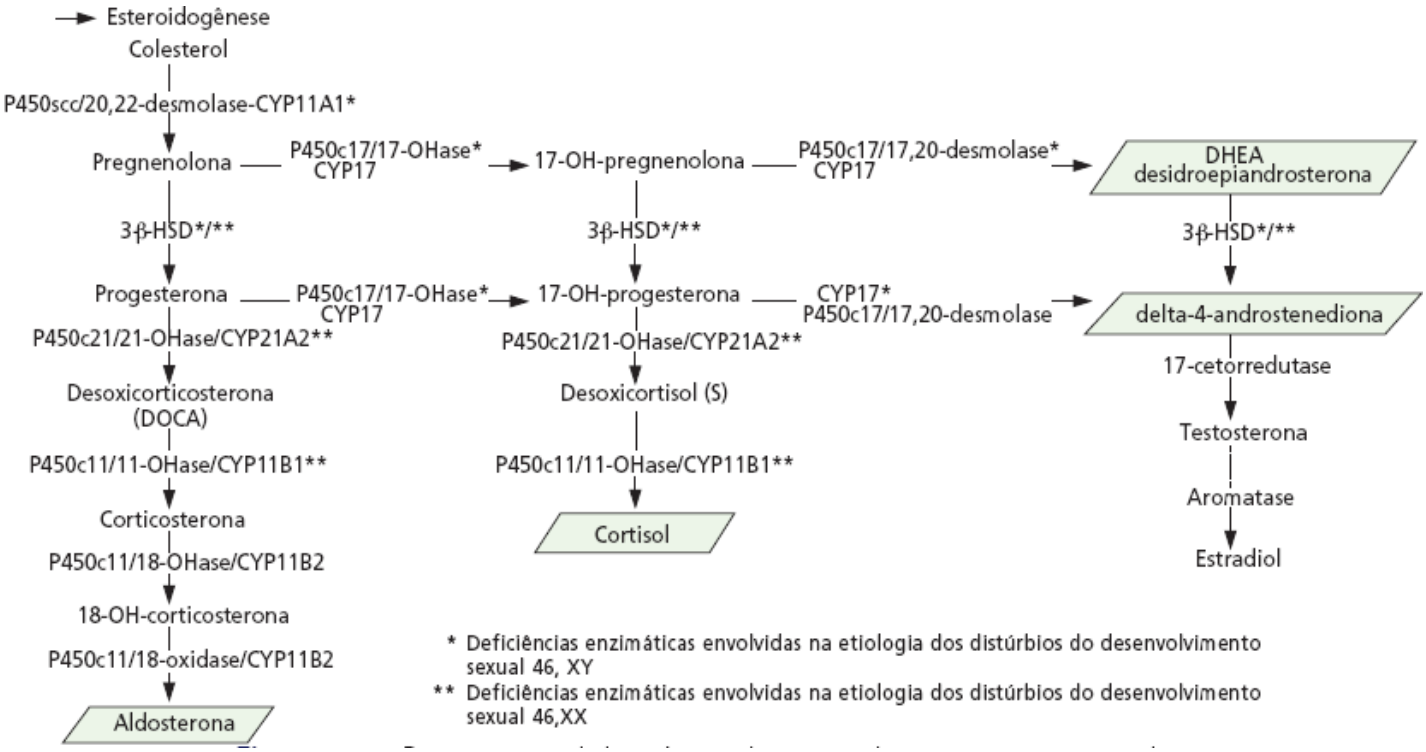

Figura 294.5 Principais vias da biossíntese dos esteroides suprarrenais e gonadais.

Deficiência da 17-alfa-hidroxilase

A 17-hidroxilação não participa da via dos mineralocorticoides, assim somente a produção de cortisol e andrógenos está prejudicada nesse defeito enzimático.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam genitália externa feminina ou discretamente virilizada com vagina em fundo cego. Os testículos geralmente são criptorquídicos e os genitais internos masculinos hipoplásicos. Estes pacientes geralmente não apresentam sinais de insuficiência de glicocorticoides, por provável efeito da corticosterona. Hipertensão arterial, geralmente associada à hipopotassemia, é também característica da doença; porém nas formas parciais estas manifestações podem estar ausentes.

Os níveis plasmáticos de progesterona, corticosterona e 18-OH-corticosterona estão elevados, enquanto os valores de aldosterona, 17-OH-progesterona, cortisol, andrógenos e estrógenos estão diminuídos.

Etiopatogenia

As enzimas 17,20-liase e de 17-hidroxilase são codificadas pelo gene da CYP17, que é membro da família do citocromo P-450. A associação de deficiência de 17,20-liase e de 17-hidroxilase é descrita na literatura. Quando ocorrem defeitos enzimáticos múltiplos, o diagnóstico por meio da relação plasmática do precursor pelo produto da ação enzimática nem sempre é possível, sendo a confirmação diagnóstica realizada pela dosagem dos metabólitos urinários de cada hormônio.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com a forma completa de disgenesia gonadal XX e XY. No entanto, a presença de hipertensão arterial e a ausência de desenvolvimento de pelos pubianos após a puberdade sugerem o diagnóstico da deficiência enzimática da 17-hidroxilase.

Tratamento

A reposição hormonal, com baixas doses de glicocorticoide, corrige a hipertensão e a hipopotassemia desses pacientes.

Os pacientes 46,XY criados no sexo feminino são submetidos à gonadectomia e recebem reposição de estrógenos na idade puberal. Por outro lado, a reposição androgênica é geralmente necessária nos pacientes mantidos no sexo masculino.

Defeitos isolados da síntese de testosterona

Dois defeitos da esteroidogênese testicular não associados à deficiência da produção hormonal suprarrenal foram descritos: deficiência da CYP17 (atividade 17,20-liase) e deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase-3.[6]

O diagnóstico dos pacientes portadores de defeitos de síntese de testosterona na idade puberal é feito pela dosagem basal dos esteroides gonadais. Nesta situação, o nível de testosterona basal é baixo, acompanhado por valores aumentados dos precursores hormonais ao nível do bloqueio enzimático. Este padrão pode ser confirmado pelo teste de estímulo com hCG, que exacerba o acúmulo dos precursores frente a um discreto incremento dos valores de testosterona. Nos pacientes pré-púberes, o teste de estímulo com hCG é fundamental para o diagnóstico.

Deficiência da 17,20-liase

Casos raros de deficiência isolada enzima 17,20-liase foram confirmados.[7] A deficiência isolada da enzima 17,20-liase tem sido questionada, uma vez que a atividade 17,20-liase e 17-hidroxilase é catalisada por uma única enzima da família do citocromo P450 (P450 cl7). No entanto, casos raros de deficência isolada foram confirmados.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam genitália externa ambígua caracterizada por micropênis, hipospadia perineal e criptorquidismo. Ginecomastia pode ocorrer na puberdade.

Níveis aumentados de 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona são acompanhados por níveis diminuídos de androstenediona, desidroepiandrosterona e testosterona. O teste de estímulo com hCG resulta em elevação discreta dos níveis de androstenediona e testosterona e aumento dos níveis dos precursores 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui a forma incompleta de deficiência de receptor androgênico, deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase e deficiência da 5-alfarredutase.

Tratamento

Nos pacientes com sexo social masculino é necessária a realização da correção da genitália externa, além da reposição de testosterona na puberdade. Nos casos registrados no sexo feminino estão indicadas a orquiectomia e a reposição com estrogênios na puberdade.

Deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo III

Esta doença resulta de um defeito enzimático na última etapa da esteroidogênese, em que a androstenediona é convertida em testosterona e estrona em estradiol.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam genitália externa feminina ou ambígua ao nascimento, criptorquidia e presença de vagina em fundo cego. Na puberdade, ocorre uma virilização significativa da genitália externa e o desenvolvimento de ginecomastia é facultativo. A existência de outras 17-beta-HSD isoenzimas ativas em tecidos extragonadais possibilitaria a conversão periférica de androstenediona em testosterona e consequente virilização na puberdade.[6,10]

O diagnóstico laboratorial é baseado na presença de níveis elevados de androstenediona e estrona, acompanhado por níveis baixos de testosterona e estradiol. As relações androstenediona/testosterona e estrona/estradiol aumentadas indicam a dificuldade na conversão dos 17-cetoesteroides em 17-hidroxiesteroides pela presença da deficiência enzimática. Na puberdade, alguns pacientes apresentam níveis elevados de LH acompanhados por níveis de testosterona próximos dos limites normais. Nos pacientes pré-púberes, o teste de estímulo com hCG deve ser realizado para confirmar o diagnóstico, visto que os valores hormonais basais não se apresentam alterados.

Tratamento

Nos pacientes com sexo social masculino realiza-se a correção da genitália externa, assim como a reposição de testosterona, nos casos necessários. Nos casos registrados no sexo feminino estão indicadas a orquiectomia e a reposição de estrógenos estrogênios na puberdade.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por defeito no metabolismo de testosterona

Deficiência da 5-alfarredutase tipo II

Esta forma rara de DDS 46,XY descrita em 1974 por Perez-Palacios é causada por uma deficiência na enzima que determina a conversão de testosterona para o metabólito ativo di-hidrotestosterona (DHT). Duas enzimas 5-alfarredutase catalisam esta reação. A doença, de caráter autossômico recessivo, é secundária a alterações no gene que codifica a enzima 5-alfarredutase 2 (SRD5 A2).

O hormônio DHT é o responsável pela masculinização da genitália externa e pelo crescimento prostático.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam genitália externa ambígua e micropênis. A genitália interna masculina é normal, apresenta uma próstata hipoplásica e os testículos, geralmente localizados na região inguinal, apresentam uma diferenciação normal com a espermatogênese normal ou reduzida. A virilização ocorre na puberdade, porém as características dependentes da ação de DHT desenvolvimento de pelos corpóreos e faciais, entradas temporais, acne e aumento da próstata estão comprometidas. A ausência de desenvolvimento de ginecomastia é característica do quadro clínico da deficiência da 5-alfarredutase-2.[11]

Nos indivíduos pré-púberes os valores basais de DHT são semelhantes aos valores de indivíduos normais, porém após um estímulo com hCG, a elevação da DHT é menor e a relação testosterona-DHT maior nas crianças afetadas em relação às normais da mesma faixa etária. Nos pacientes pós-púberes, em condições basais, os níveis de testosterona são normais ou elevados, os valores de DHT diminuídos e a relação testosterona-DHT elevada.

O estudo da relação dos metabólitos urinários 5-beta/5-alfa reduzidos é um método preciso para avaliar a atividade da enzima 5-alfarredutase 2. Esta metodologia permite o estudo de pacientes pré-púberes em condições basais e de pacientes gonadectomizados, porém poucos laboratórios realizam esta técnica.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui a deficiência da 17-beta-HSD3 e a síndrome da insensibilidade androgênica parcial. No entanto, nessas duas entidades a presença de ginecomastia é muito comum, o que pode ser um dado importante no exame clínico para sugerir o diagnóstico.

Tratamento

A maioria dos pacientes é criada no sexo social feminino em função das características da genitália externa pouco virilizada ao nascimento. Na puberdade, os pacientes que não foram submetidos a orquiectomia sofrem um processo de virilização importante e podem assumir o sexo social masculino. Uma cuidadosa avaliação psicológica deve ser realizada antes do início de qualquer tratamento cirúrgico ou hormonal nesses pacientes.

Nos pacientes mantidos no sexo masculino, além da correção cirúrgica da genitália externa (correção de criptorquidia, hipospadia) a utilização de altas doses de testosterona injetável ou de DHT tópica deve ser empregada por período de 6 meses. Com o tratamento hormonal ocorre melhora do desempenho sexual dos pacientes, aumento

de pilificação corpórea, porém sem a obtenção da normalização do tamanho peniano. Nos pacientes com identificação sexual feminina, estão indicadas a orquiectomia, a correção da genitália externa e a reposição hormonal com estrogênios na puberdade.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por defeito na ação de testosterona

O DDS 46,XY devido à síndrome de insensibilidade androgênica caracteriza-se por pacientes portadores de cariótipo 46,XY, que apresentam testículos com desenvolvimento normal e capacidade de secreção androgênica normal porém com bloqueio da ação androgênica nos tecidos-alvo. É uma doença que tem um padrão de herança recessiva ligada ao X.[6,12]

Características clínicas e hormonais

A síndrome de insensibilidade androgênica é classificada em forma completa, quando existe ausência total de ação androgênica, e forma parcial, quando ocorrem graus variáveis de bloqueio da ação. Mutações no gene do receptor androgênico são responsáveis pela maioria dos casos de insensibilidade androgênica nas formas completa e parcial.[12] Formas leves de insensibilidade, que apresentam genitália masculina e micropênis ou apenas infertilidade, também foram descritas.

Síndrome de insensibilidade androgênica forma completa

Características clínicas e hormonais

As características da doença anteriormente denominada de feminilização testicular compreendem: fenótipo feminino, desenvolvimento normal das mamas, pelos axilares e pubianos esparsos ou ausentes, genitália externa feminina com vagina em fundo cego, ductos internos ausentes ou hipodesenvolvidos e gônadas intra-abdominais ou inguinais. As gônadas apresentam túbulos seminíferos em geral sem espermatogênese e aumento do número das células intersticiais. Na puberdade, os pacientes apresentam desenvolvimento mamário completo e amenorreia primária.

Após a puberdade, as gonadotrofinas apresentam-se normais ou elevadas e o nível de testosterona normal ou elevado. Os precursores hormonais da testosterona encontram-se normais e os níveis de DHT podem ser diminuídos, secundariamente à deficiência de ação da enzima 5-alfarredutase 2 não estimulada pela falta de ação da testosterona. Em pacientes pré-púberes, o teste de estímulo com hCG é necessário e um incremento normal dos valores de testosterona sem acúmulo dos seus precursores é observado nesses pacientes.

Etiopatogenia

Os estudos genéticos indicam que a forma de transmissão da doença segue um padrão de herança recessiva ligada ao X. Mutações no gene do receptor androgênico são identificadas na maioria desses pacientes.[12]

Tratamento

Os pacientes com síndrome de insensibilidade androgênica, forma completa, são criados no sexo feminino e apresentam a identidade sexual feminina. A reposição hormonal se faz com estrógenos. A gonadectomia deve ser realizada.

Síndrome de insensibilidade androgênica forma parcial

Características clínicas e hormonais

A apresentação clínica da forma parcial de insensibilidade androgênica é bastante heterogênea. Esses pacientes apresentam genitália ambígua, que pode variar de um discreto aumento do clitóris até uma genitália fortemente masculinizada com presença de micropênis e hipospadia. Os testículos estão presentes no canal inguinal ou nas pregas labioescrotais, menos frequentemente são intra-abdominais. O desenvolvimento de mamas ocorre na puberdade.

Após a puberdade, os níveis de LH apresentam-se normais ou elevados e os níveis de testosterona são também

normais ou elevados. Os precursores hormonais da testosterona encontram-se normais e os níveis de DHT podem ser diminuídos.

Tratamento

Os pacientes portadores das formas parciais de insensibilidade androgênica são criados como meninos ou meninas de acordo com o aspecto de sua genitália externa. Ambas as situações necessitam correção cirúrgica para adequação dos genitais ao sexo de identificação.

A gonadectomia e a feminilização da genitália são realizadas durante a infância nos casos de identidade sexual feminina, complementando-se o tratamento com reposição estrogênica. Nos casos registrados no sexo masculino deve ser realizada a correção da genitália externa na infância. Na puberdade, a reposição androgênica com doses elevadas de testosterona é iniciada, porém a resposta ao tratamento em geral é limitada.

Recém-nascidos com microfalo, sem resposta adequada a um teste terapêutico com andrógenos (DHT ou testosterona) poderiam ser registrados e criados no sexo feminino, se houver plena aceitação da família. Esta difícil decisão visa melhorar a qualidade de vida do paciente adulto, visto que as respostas ao uso de altas doses de androgênios é geralmente insuficiente para determinar uma efetiva masculinização nos paciente portadores de resistência periférica aos andrógenos.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY por defeito da síntese ou ação do hormônio antimülleriano

Síndrome da persistência dos ductos de Müller

O desenvolvimento de uma genitália interna feminina em indivíduos geneticamente masculinos ocorre devido a uma incapacidade das células de Sertoli sintetizarem ou secretarem o hormônio antimülleriano (HAM) no testículo fetal. A falta de ação do HAM nos tecidos-alvo por alterações no receptor do hormônio é também causa da doença.[13] Essas duas formas da doença apresentam o mesmo fenótipo e são referidas como tipos I e II, respectivamente.

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam genitália externa masculina normal quase sempre associada a criptorquidia bilateral e hérnia inguinal. A função das células de Leydig é preservada, porém a azoospermia é comum secundária à malformação dos ductos deferentes e epidídimos. Geralmente é no momento da correção cirúrgica que se verifica a presença de útero, trompas e da parte superior da vagina.

Normalmente, os níveis de HAM são mensuráveis durante a infância e decrescem na puberdade. Pacientes com a síndrome de persistência dos ductos de Müller apresentam níveis baixos de HAM desde o nascimento, enquanto nos pacientes com alterações no gene do receptor do HAM os níveis hormonais apresentam-se elevados.

Tratamento

O tratamento inclui a correção cirúrgica da criptorquidia. Nos pacientes em que a orquipexia não é possível, deve ser realizada a orquiectomia, visto a maior incidência de tumores em testículos criptorquídicos. A retirada dos genitais internos femininos deve ser realizada, porém, sem determinar a perda de fertilidade do paciente.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY associado a malformações

A ambiguidade genital está associada a várias síndromes que apresentam malformações múltiplas, especialmente das vias urinárias e intestinais.

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz, causada pela deficiência da enzima 7-desidrocolesterol redutase, caracteriza-se pela presença de malformações congênitas múltiplas e ambiguidade da genitália externa.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY não genético por ingestão materna de estrogênios e progestógenos

O uso de progestógenos sintéticos e de seus análogos tem sido implicado no desenvolvimento de hipospadia de diferentes graus em vários pacientes com DDS 46,XY. Por outro lado, o desenvolvimento de DDS 46,XY consequente ao uso de estrogênios durante a gestação não está confirmado.

Distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY associado ao retardo de crescimento intrauterino

Cerca de 30 a 40% dos casos de DDS 46,XY permanecem sem diagnóstico etiológico. A presença de retardo de crescimento intrauterino sem evidência de endocrinopatia ou malformações associadas é um achado clínico frequente nas formas não genéticas de DDS 46,XY. O estudo de gêmeos monozigóticos portadores de hipospadia e baixo peso ao nascimento sugere essa associação.[14] A diminuição da secreção de testosterona e/ou DHT durante o período pré-natal ou uma resistência do seio urogenital à ação androgênica são as hipóteses sugeridas.

Distúrbio do desenvolvimento sexual associado a anormalidades cromossômicas

- **Síndrome de Turner e suas variantes.** Discutida na seção *Hipogonadismo Hipergonadotrófico*.
- **Síndrome de Klinefelter e suas variantes.** Discutida na seção *Hipogonadismo Hipergonadotrófico*.
- **Distúrbio do desenvolvimento sexual ovário-testicular 46,XX/46,XY.** Discutido na seção *Distúrbio do Desenvolvimento Sexual Ovário-testicular*.
- **Distúrbio do desenvolvimento sexual 45,X/46,XY.** Neste grupo de pacientes a apresentação é extremamente variável, porém a presença de genitália ambígua é muito frequente. Graus variados de masculinização da genitália externa e interna são observados. Os pacientes apresentam desenvolvimento gonadal assimétrico, geralmente associado a uma assimetria no desenvolvimento dos ductos müllerianos. Estigmas somáticos semelhantes aos encontrados na síndrome de Turner são frequentemente encontrados.

O desenvolvimento gonadal varia de gônadas em fita a testículos disgenéticos. O risco dos pacientes com mosaicismos 45,X/46,XY desenvolverem neoplasias gonadais é bem conhecido e a remoção profilática da gônada em fita ou testículo criptorquídico está indicada.

Os pacientes apresentam níveis elevados de LH e FSH e níveis baixos de testosterona.

Anomalias da puberdade

Introdução

A puberdade é a última etapa do processo de desenvolvimento sexual e depende da maturação do eixo hipotálamo hipófise-gonadal. Esta fase ocorre no período de transição entre a infância e a vida adulta, sendo evidenciada pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários e do estirão de crescimento e pela aquisição das funções reprodutivas. A maturação sexual e reprodutiva neste período depende do aumento da secreção pulsátil do fator de liberação de gonadotrofinas (GnRH, *gonadotrophin-releasing hormone)* na circulação porto-hipofisária, que resulta na secreção das gonadotrofinas, hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH) na circulação periférica e finalmente na secreção gonadal dos esteroides sexuais.

A secreção de GnRH encontra-se elevada nas fases neonatal e puberal. Postula-se que a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na fase neonatal seja decorrente da imaturidade do sistema neuronal inibitório. Na fase pré-puberal, entretanto, o GnRH é secretado em baixas concentrações em função da inibição exercida por diversos neurotransmissores, entre eles, os opioides, o ácido gama-aminobutírico e o neuropeptídio Y. Na fase puberal, a redução dos efeitos inibitórios exercida por tais fatores reativa os pulsos de GnRH, culminando no estímulo necessário para a liberação das gonadotrofinas hipofisárias e consequentemente dos esteroides sexuais pelas gônadas.

A puberdade ocorre em um intervalo etário amplamente variável, obedecendo a uma distribuição normal, cujos limites foram definidos por estudos populacionais. Os pontos extremos dessa distribuição correspondentes a mais ou menos 2,5 desvios padrão (DP) em relação à média etária do início puberal definem os estados patológicos: puberdade atrasada e precoce, respectivamente.

Puberdade precoce

Até recentemente considerava-se puberdade precoce o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, antes dos 8 anos, no sexo feminino e, antes dos 9 anos, no sexo masculino.[15] Dados atuais indicam que o limite de idade em meninos normais permanece 9 anos, mas o limite inferior para meninas caucasianas normais é de 7 anos e para meninas da raça negra é de 6 anos. Estes limites devem ser considerados na ausência de sinais e sintomas de doença neurológica ou outras doenças crônicas que possam causar precocidade sexual.

Os distúrbios puberais causam, frequentemente, danos físicos e psicológicos nas crianças afetadas e suas famílias. O diagnóstico correto entre as diversas etiologias dos distúrbios puberais permite a escolha de um tratamento adequado com impacto na progressão puberal, estatura final, função reprodutiva e saúde mental.

Classificação

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou puberdade precoce verdadeira ocorre quando o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários é consequência da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e a puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou pseudopuberdade precoce ocorre devido a uma produção autônoma dos esteroides sexuais. Na puberdade dependente de gonadotrofinas, a secreção pulsátil de LH tem um padrão puberal e sofre elevação após administração de GnRH.

Além dessas duas formas distintas de precocidade sexual, variantes do desenvolvimento puberal, caracterizadas pelo aparecimento isolado e prematuro dos caracteres sexuais secundários, podem ocorrer. Denomina-se telarca precoce o desenvolvimento isolado das mamas; pubarca precoce, o desenvolvimento isolado de pelos pubianos e menarca precoce, a ocorrência isolada de sangramento vaginal.

Etiologia

O diagnóstico diferencial entre puberdades precoces dependente e independente de gonadotrofinas tem implicação direta na opção terapêutica, devendo constituir o primeiro passo diante do quadro clínico de precocidade sexual (Tabela 294.1). A etiologia da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas inclui as listadas a seguir:

- Idiopática
- Tumores do sistema nervoso central: hamartomas hipotalâmicos, gliomas óptico ou hipotalâmico, astrocitomas, ependimomas, neurofibromas, cistos suprasselares e disgerminomas
- Processos inflamatórios: encefalites, meningites, abscessos cerebrais, granulomas de tuberculose ou sarcoidose
- Trauma craniano
- Hidrocefalia
- Mielomeningocele
- Lesão vascular
- Irradiação craniana
- Cisto aracnoide
- Asfixia perinatal
- Após tratamento tardio da hiperplasia adrenal congênita ou qualquer outra exposição crônica prévia aos esteroides sexuais.

Do ponto de vista clínico, a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas sempre mimetiza o desenvolvimento puberal fisiológico, porém em idade cronológica inadequada. No sexo masculino, o aumento do volume testicular representa a primeira manifestação clínica de puberdade dependente de gonadotrofinas. No sexo feminino, o aumento da velocidade de crescimento e o desenvolvimento mamário são os eventos iniciais. O padrão de desenvolvimento é denominado isossexual. Em contrapartida, a puberdade precoce independente de gonadotrofinas pode levar ao padrão isossexual ou ocasionar feminização de meninos decorrente da secreção excessiva de estradiol, ou a virilização de meninas em virtude da produção elevada de androgênios; tal condição é denominada contra ou heterossexual. Em ambas as formas de puberdade precoce, as concentrações elevadas dos esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando com a fusão prematura das epífises ósseas. Tal situação resulta em estatura exagerada na infância, seguida pela baixa estatura na idade adulta nos casos não tratados.

Tabela 294.1 Principais causas da puberdade precoce independente de gonadotrofinas.

Meninos	Meninas	Em ambos os sexos
Tumores secretores de hCG	Cistos ovarianos	Hiperplasia adrenal
Tumores das células de Leydig	Neoplasias ovarianas	Neoplasia adrenal
Testotoxicose		Hipotireoidismo Síndrome de McCune-Albright Síndrome de resistência ao cortisol iatrogênica

hCG = gonadotrofina coriônica humana.

A ocorrência de puberdade precoce é mais frequente no sexo feminino, principalmente a forma dependente de gonadotrofinas idiopática.[15] Diversas causas neurológicas, incluindo tumores do sistema nervoso central (SNC), defeitos do desenvolvimento cerebral, inflamações e traumas, podem determinar precocidade sexual. No sexo masculino, as anomalias neurológicas são responsáveis por dois terços dos casos de puberdade precoce e os tumores do SNC representam aproximadamente 50% dos casos. Estes dados indicam a necessidade de uma eficiente investigação neurológica nos pacientes portadores de precocidade sexual, especialmente os do sexo masculino.

A história clínica cuidadosa pode inferir dados relevantes no diagnóstico diferencial. O tempo de aparecimento e o ritmo de evolução dos caracteres sexuais secundários, uso de medicamentos que contenham esteroides, relatos de traumas, infecções do SNC e história familiar são informações importantes.

O exame físico compreende a descrição dos caracteres sexuais secundários, abrangendo a medida dos testículos nos meninos e o desenvolvimento mamário nas meninas, classificando-os de acordo com os critérios de Tanner (estádios 1 a 5). O volume testicular superior a 3 mℓ ou a medida de seu maior diâmetro acima de 2,5 cm indica estímulo gonadal. Os pelos pubianos devem ser avaliados em ambos os sexos e classificados de acordo com os critérios de Tanner (estádios 1 a 5). Os dados de peso e altura devem ser aferidos e avaliados. O DP de altura e peso para a idade cronológica e a idade estatural devem ser calculados a partir de curvas de crescimento e tabelas apropriadas. Meninas com puberdade precoce apresentam tendência à obesidade sem relação aparente com o tratamento. Outros aspectos físicos como a presença de acne, oleosidade excessiva da pele e do cabelo, pelos axilares, odor corpóreo, desenvolvimento muscular, presença de massas abdominais e pélvicas, devem ser observados. A presença de lesões cutâneas pode auxiliar no diagnóstico de condições específicas, como por exemplo a síndrome de McCune-Albright (puberdade independente de gonadotrofinas) caracterizada pela presença de cistos ovarianos autônomos, presença de mancha "café com leite" e displasia fibrosa poliostótica ou neurofibromatose (puberdade dependente de gonadotrofinas) caracterizada por lesões cutâneas e glioma de SNC.

A adrenarca frequentemente não acompanha a gonadarca em meninas com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas com idade inferior a 5 ou 6 anos. Porém, quando o início da puberdade precoce ocorre após os 6 anos de idade, a adrenarca ocorre também mais precocemente para a idade cronológica.[16]

Avaliação hormonal

As medidas hormonais em condição basal e após estímulo com GnRH exógeno são extremamente úteis no diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual. O teste de estímulo das gonadotrofinas com GnRH exógeno é realizado pela administração de 100 mcg de GnRH IV, com coletas de LH e FSH nos tempos –30, 0, 15, 30, 45, 60 e 90 min. Vários trabalhos demonstraram que esta avaliação pode ser simplificada, utilizando-se apenas um ou dois tempos para avaliar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, tornando o teste mais prático e menos dispendioso. A metodologia utilizada para tais dosagens tem implicações na análise dos resultados obtidos e deve sempre ser informada. Com o advento de métodos laboratoriais que utilizam anticorpos monoclonais (imunofluorométrico, quimioluminescência), de maior sensibilidade e especificidade, pode-se determinar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal por meio de valores basais. Concentrações basais de LH superiores a 0,6 UI/ℓ

para meninos e meninas são consideradas suficientes para estabelecer o diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, dispensando nesses casos o teste de estímulo com GnRH. Quando o estímulo com GnRH exógeno torna-se necessário, as concentrações de pico de LH acima de 9,6 UI/ℓ nos meninos e acima de 6,9 UI/ℓ nas meninas indicam o diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas. Esses valores de corte foram estabelecidos para o método imunofluorométrico (IFMA), a partir de uma população de indivíduos brasileiros normais. Em meninos e meninas com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, a evidência de concentrações elevadas de LH basal e após estímulo com GnRH tem valor preditivo positivo e especificidade de 100%.

Os valores de FSH, tanto em condição basal quanto após estímulo com GnRH, não são úteis para o diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual, exceto quando estão suprimidos, indicando puberdade precoce independente de gonadotrofinas.

A dosagem de testosterona no sexo masculino e de estradiol no sexo feminino, em condições basais, deve sempre ser realizada. A testosterona é um excelente marcador de precocidade sexual no sexo masculino, uma vez que níveis pré-puberais deste hormônio excluem o diagnóstico de puberdade precoce isossexual nos meninos. Em contraposição, no sexo feminino, concentrações baixas do estradiol não afastam o diagnóstico de puberdade precoce, já que uma porcentagem significativa de meninas com precocidade sexual apresenta estradiol na faixa de valor pré-puberal. A identificação de concentrações elevadas de estradiol na presença de concentrações baixas ou suprimidas de gonadotrofinas sugere puberdade precoce independente de gonadotrofinas.

A dosagem das concentrações da gonadotrofina coriônica humana (hCG) deve ser realizada com o objetivo de diagnosticar tumores gonadais e extragonadais produtores de hCG. Outras dosagens importantes incluem hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone),* tetraiodotironina (T4) livre e precursores dos andrógenos adrenais.

Alternativamente, em vista da indisponibilidade comercial da gonadorrelina (GnRH de ação curta), uma dosagem de LH após 30 a 120 min da primeira aplicação do análogo de GnRH de ação prolongada pode substituir o teste de estímulo clássico com GnRH.

Imagens

A radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, permite a avaliação da idade óssea através dos diferentes métodos disponíveis (Greulich e Pyle e Tanner), sendo ferramenta obrigatória na previsão da estatura final e no seguimento da eficácia terapêutica. Nos casos de precocidade sexual, independente da etiologia, a idade óssea mostra-se avançada em relação à idade cronológica, exceto na condição de hipotireoidismo.

No sexo feminino, a ultrassonografia pélvica permite a verificação das dimensões ovarianas e a detecção de cistos e processos neoplásicos. A avaliação anatômica do SNC, nos casos de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, é realizada preferencialmente pelo exame de ressonância nuclear magnética. A glândula hipófise apresenta-se hipertrofiada na puberdade fisiológica e está também aumentada de tamanho nos pacientes com puberdade precoce de origem central. Raramente o achado de sela vazia pode estar associado a puberdade precoce dependente de gonadotrofina. A avaliação do SNC com ressonância nuclear magnética é obrigatória nos casos de puberdade dependente de gonadotrofinas, em ambos os sexos, em vista da possibilidade do diagnóstico de tumores do sistema nervoso central, especialmente dos hamartomas hipotalâmicos.

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas | Hamartomas

O hamartoma hipotalâmico representa uma malformação congênita, não neoplásica, constituída por uma massa heterotópica de tecido hipotalâmico, localizada na base do cérebro, no assoalho do terceiro ventrículo, próximo ao *tuber cinerium* ou dos corpos mamilares. Aproximadamente 2 a 28% dos pacientes com puberdade precoce apresentam hamartomas hipotalâmicos. Clinicamente, os hamartomas hipotalâmicos podem ser assintomáticos, e quando sintomáticos, a manifestação clínica de precocidade sexual ocorre em aproximadamente 80% dos casos, e caracteriza-se por início prematuro dos caracteres sexuais secundários, geralmente antes dos 3 anos de idade cronológica. Manifestações neurológicas podem estar associadas a puberdade precoce, sendo a mais comum a epilepsia gelástica, caracterizada por crises de riso imotivado, podendo variar entre crises focais até crises tônico-clônicas. O tamanho e forma do hamartoma podem estar correlacionados com as manifestações neurológicas. Mahachoklertwattana *et al.*[11] demonstraram que os sintomas neurológicos foram ausentes nos hamartomas menores

que 10 mm e presentes naqueles com comprimento acima de 25 mm. Além das crises convulsivas, são descritas alterações comportamentais, alterações cognitivas de grau variável e retardo mental. O diagnóstico dos hamartomas hipotalâmicos baseia-se nos achados obtidos na ressonância nuclear magnética do SNC. Este exame permite caracterizar os hamartomas como sésseis (intra-hipotalâmicos) ou pedunculados (para-hipotalâmicos). Os hamartomas apresentam-se como uma massa de intensidade semelhante ao hipotálamo normal, sem realce após contraste (Figura 294.6).

Puberdade precoce e deficiência de hormônio do crescimento

A associação de deficiência de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone)* e puberdade precoce dependente de gonadotrofinas pode ocorrer em crianças submetidas à radioterapia do SNC em associação ou não com tumores e anormalidades centrais. A deficiência de GH pode não ser clinicamente reconhecida em decorrência de aumento da velocidade de crescimento induzida pela elevação dos esteroides gonadais. É notável que crianças com deficiência de GH e puberdade precoce cresçam mais rapidamente do que aquelas com deficiência isolada de GH. O tratamento combinado de GH e agonista de GnRH está indicado nesses pacientes e resulta em ganhos significativos na estatura final em relação ao tratamento isolado com GnRH.

Puberdade independente de gonadotrofinas

Nesse grupo de doenças, a secreção de testosterona e estradiol é independente do pulso gerador de GnRH. Os pacientes afetados não apresentam resposta de LH puberal após estímulo com GnRH e não respondem à administração crônica de agonista de GnRH. Diversas condições estão associadas à puberdade independente de gonadotrofinas, entre os quais tumores secretores de hCG, tumores adrenais e gonadais, testotoxicose, hipotireoidismo e uso exógeno de esteroides sexuais (exposição iatrogênica).

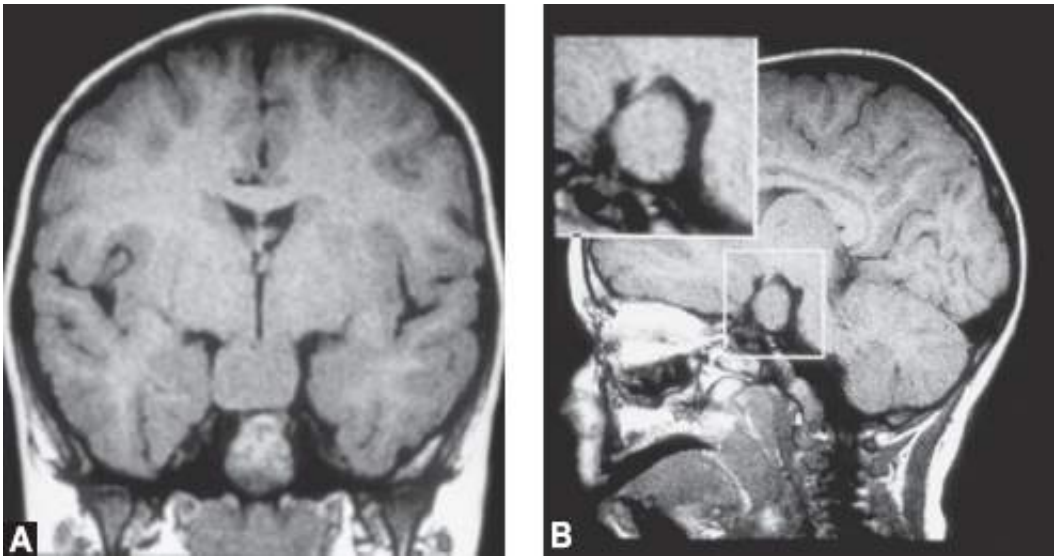

Figura 294.6 A e **B.** Ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central (cortes coronal e sagital), massa isodensa homogênea e volumosa (18 mm) em paciente com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, compatível com o diagnóstico de hamartoma hipotalâmico.

Diversos tipos de tumores podem secretar hCG. Meninos com tumores secretores de hCG apresentam aumento testicular de forma semelhante à descrita para puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, dificultando o diagnóstico diferencial inicial entre essas duas entidades clínicas. As concentrações de hCG estão elevadas sem aumento das gonadotrofinas. Hepatomas e hepatoblastomas são potenciais tumores secretores de hCG. Teratomas, corioepiteliomas ou tumores de células germinativas da região hipotalâmica ou localizados no mediastino, pulmões, gônadas e retroperitônio e tumores localizados na região pineal podem causar precocidade sexual em meninos. A prevalência de neoplasias de células embrionárias que secretam hCG, especialmente de localização mediastinal, é maior em meninos com a síndrome de Klinefelter. Aproximadamente 20% dos tumores de células germinativas no mediastino ocorrem em meninos com a síndrome de Klinefelter (47,XXY e mosaicos), sendo esta frequência 30 a 50 vezes maior que em meninos não afetados pela síndrome. A dosagem da alfafetoproteína é um marcador

alternativo útil para tumores do seio endodérmicos ou tumores de células germinativas. Em meninas, os tumores secretores de hCG não causam precocidade sexual, exceto quando localizados no sistema nervoso central em razão da ativação do pulso gerador de GnRH.

A puberdade independente de gonadotrofinas pode ser causada por uma forma rara de puberdade precoce com herança autossômica dominante, que afeta exclusivamente o sexo masculino, denominada testotoxicose ou puberdade precoce limitada ao sexo masculino de origem familiar. Mutações ativadoras do receptor do LH, germinativas, representam a base molecular dessa rara condição. Os meninos afetados apresentam desenvolvimento sexual secundário, caracterizado por aumento peniano e testicular bilateral, desde o nascimento ou os primeiros anos de vida.[18] Crescimento linear avançado e desenvolvimento muscular proeminente fazem parte do quadro clínico. Os testículos apresentam maturação prematura das células de Leydig.

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas secundária

A exposição crônica aos esteroides sexuais resulta em aceleração do crescimento linear, da idade óssea e da maturação hipotalâmica. O tratamento eficiente da doença primária com redução dos esteroides sexuais pode ser seguido da ativação dos pulsos de GnRH, caracterizando a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas secundária. Essa condição ocorre geralmente quando a idade óssea é de 10 a 13 anos. O principal exemplo dessa condição é a puberdade precoce central que se segue ao tratamento tardio da hiperplasia adrenal congênita.

▸ **Tratamento.** O diagnóstico etiológico da puberdade precoce é fundamental para definir a terapêutica. Os objetivos do tratamento são amplos, abordando tanto os aspectos clínicos quanto os psicológicos, tais como: detectar e tratar lesões expansivas intracranianas, interromper a maturação sexual até a idade normal para o início da puberdade, regredir ou estabilizar os caracteres sexuais presentes, suprimir a aceleração da maturação esquelética, prevenir os problemas emocionais da criança, aliviar a ansiedade dos pais, reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual, prevenir gestações, preservar a fertilidade e diminuir o risco de câncer de mama associado à menarca precoce.

Os análogos do GnRH de ação prolongada constituem o tratamento clínico de escolha da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas. São análogos sintéticos do decapeptídio natural GnRH. Alterações químicas, envolvendo os aminoácidos situados nas posições 6 e 10, resultam em maior potência e ação mais duradoura. Vários análogos de GnRH estão disponíveis para o tratamento da puberdade precoce: acetato de leuprolida, gosserrelina, triptorrelina, nafarelina, dentre outros. A efetividade e a segurança dos análogos de GnRH no tratamento a longo prazo da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, tanto idiopática quanto decorrente de alterações orgânicas, como os hamartomas hipotalâmicos, têm sido relatadas em inúmeras publicações.

O local de ação de tais agentes é hipofisário, levando a uma redução do número de receptores do GnRH na hipófise. Ocorre um estímulo inicial da síntese e secreção de gonadotrofinas, e quando administrados cronicamente levam à supressão da produção de gonadotrofinas, retirando o efeito estimulatório do LH e do FSH sobre as gônadas e consequentemente suprimindo a produção dos esteroides sexuais. O resultado da administração crônica dos análogos de GnRH é avaliado clinicamente pela regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, normalização da velocidade de crescimento e redução do avanço da idade óssea.

A via de administração e a dose utilizada para o bloqueio efetivo do processo puberal dependem do análogo a ser utilizado. As formulações disponíveis podem ser para administração intramuscular, subcutânea ou nasal. A dose ideal é aquela que permite supressão parcial das gonadotrofinas, em níveis pré-puberais, em vez da supressão completa das gonadotrofinas. Para simplificar o manejo, o acetato de leuprolida, na dose de 3,75 mg (SC ou intramuscular) a cada 28 dias, tem sido amplamente utilizado com resultados satisfatórios. A comprovação da segurança e eficácia dos análogos de GnRH de aplicação trimestral, com o triplo da dose dos análogos de uso mensal (Lupron® 11,25 mg ou Zoladex® 10,8 mg) torna esta opção mais confortável para o paciente.[19]

O monitoramento do tratamento é feito por exame clínico, avaliação hormonal e imagens. O exame clínico deve objetivar a verificação da estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários, análise da velocidade de crescimento e exame do local da aplicação do análogo. Nas meninas, a redução do volume mamário e de sua tonicidade, bem como a interrupção dos ciclos menstruais são sinais importantes. Nos meninos, a redução do volume testicular, da acne, menor frequência de ereções e melhora no comportamento agressivo constituem dados da efetividade clínica do bloqueio puberal.

A avaliação hormonal durante o tratamento com análogos de GnRH compreende as dosagens basais e pós-

estímulo com GnRH. As dosagens basais, principalmente de LH e dos esteroides sexuais, feitas com métodos sensíveis e específicos, são úteis para a avaliação da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A redução de LH (< 0,6 U/ℓ, pelo método IFMA) e esteroides sexuais, estradiol (< 10 pg/mℓ) nas meninas e testosterona (< 14 ng/dℓ) nos meninos indica supressão adequada. Recomenda-se a avaliação em condição basal, a cada 3 meses, e um teste de estímulo com GnRH exógeno a cada 6 meses. No teste de estímulo com GnRH, atenta-se principalmente para a resposta do LH, devendo estar em valores pré-puberais ou completamente suprimidos. Algumas alternativas simplificadas para o monitoramento do tratamento têm sido propostas, como: uma dosagem de LH, após a aplicação do acetato de leuprolida, entre os tempos 30 e 120 min, pode ser útil na avaliação da eficácia do tratamento.[16]

No sexo feminino a avaliação por imagens, por meio de ultrassonografia pélvica, é especialmente importante, onde a redução dos volumes uterino e ovariano pode ser observada. Raios X de punho e mão devem ser realizados periodicamente para avaliação da idade óssea.

São efeitos colaterais dos análogos de GnRH: (1) reação alérgica local, com prejuízo na absorção do medicamento e consequente falha na supressão hormonal, presente em 3 a 5% dos casos; (2) sintomas de hipoestrogenismo no sexo feminino; (3) redução na taxa de aquisição de massa óssea; e (4) ganho de peso.

A idade cronológica de suspensão do tratamento deve ser considerada analisando conjuntamente a idade óssea, o perfil psicológico e o desejo do paciente e dos familiares. Os melhores resultados são obtidos com a suspensão do tratamento com análogos de GnRH entre 12 e 12,5 anos de idade óssea nas meninas e entre 13 e 13,5 anos nos meninos.

Puberdade atrasada

Conceito

Puberdade atrasada ou infantilismo sexual é a ausência dos caracteres sexuais secundários em meninas com idade superior a 13 anos e 14 anos nos meninos. O atraso puberal também deve ser considerado em meninas que não apresentaram menarca até a idade de 16 anos ou quando a menarca não ocorreu após 5 anos do início puberal.

Considerações gerais

A puberdade atrasada pode ser relacionada com a deficiência isolada das gonadotrofinas ou associada a outras deficiências hormonais hipofisárias, a falência gonadal ou ainda, secundária a várias doenças sistêmicas endocrinológicas ou não como: hipotoreoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia, deficiência isolada do hormônio do crescimento, distúrbios metabólicos, doença celíaca, desnutrição, anorexia nervosa, diabetes juvenil, exercício físico intenso, infecções crônicas. A etiologia do atraso puberal já pode ser suspeitada na história clínica, na qual devem ser avaliados os dados referentes ao crescimento linear, ganho de peso, idade de aparecimento dos caracteres sexuais secundários, alterações olfatórias, sintomas neurológicos, traumas, hábitos alimentares, atividade física, história familiar e a presença de doenças e tratamentos anteriores (incluindo radioterapia e quimioterapia). No exame físico, observar altura, peso, envergadura, relação púbis-chão/púbis-vértice, presença de estigmas físicos, estádios de desenvolvimento segundo os critérios de Tanner, presença ou não de ginecomastia e presença de anormalidades visuais.

A avaliação laboratorial geral consiste em: hemograma completo, exames bioquímicos, T4 livre, hormônio estimulante da tireoide (TSH), LH, FSH, testosterona ou estradiol, S-DHEA, cortisol, prolactina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) e idade óssea. Radiografia simples e/ou a ressonância nuclear magnética do SNC são exames de imagem úteis nos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, principalmente associado a outras deficiências hormonais. O cariótipo deve ser solicitado para meninas baixas e meninos com ginecomastia e hipogonadismo hipergonadotrófico.

Classificação

De acordo com os níveis de gonadotrofinas, a puberdade atrasada pode ser classificada em três grandes grupos: (1) atraso constitucional (idiopático) do crescimento e da puberdade caracterizado pelo atraso na ativação do pulso

gerador de GnRH; (2) hipogonadismo hipogonadotrófico caracterizado pela diminuição da síntese e secreção das gonadotrofinas; e (3) hipogonadismo hipergonadotrófico ou falência gonadal primária com consequente aumento da secreção das gonadotrofinas, como expicado anteriormente.

Atraso constitucional do crescimento e da puberdade

Conceito

É uma variação do normal e ocorre quando indivíduos saudáveis entram espontaneamente na puberdade após os 13 anos para as meninas e 14 anos para os meninos. Estes adolescentes geralmente têm boa saúde e bom padrão nutricional, mas crescem lentamente desde a infância. É mais comum nos meninos.

Etiopatogenia

O atraso constitucional do crescimento e da puberdade é resultado do atraso na reativação do pulso gerador de GnRH, determinando uma deficiência funcional da secreção desse hormônio e consequentemente de LH e FSH para a idade cronológica, mas não para o estágio de desenvolvimento fisiológico desses indivíduos. Os fatores que regulam a reativação do pulso gerador de GnRH na puberdade ainda não são completamente conhecidos.

Características clínicas e hormonais

Os indivíduos com atraso constitucional do crescimento e da puberdade geralmente são baixos para a idade cronológica, porém a velocidade de crescimento e a idade estatural são compatíveis com a idade óssea, que é atrasada. Frequentemente esses pacientes não atingem a sua estatura-alvo, determinando uma altura final prejudicada, ficando abaixo da altura genética prevista ou no seu limite inferior, com poucos pacientes excedendo a altura-alvo. Em geral esses indivíduos, quando adultos, apresentam 2,4 cm abaixo da estatura prevista.

A velocidade de crescimento antes do início da puberdade é baixa para a idade cronológica e é causada pela diminuição transitória e funcional da secreção de GH. Em circunstâncias normais, a produção de GH aumenta de duas a quatro vezes em paralelo ao estirão puberal. Sabe-se atualmente que existe uma interação entre a IGF-1 e as gonadotrofinas nos ovários e testículos, de modo que a deficiência dos esteroides sexuais causa uma aparente deficiência de GH e redução na secreção de IGF-1, havendo normalização com a evolução da puberdade.

A adrenarca e a gonadarca também ocorrem tardiamente, indicando um atraso geral de maturação. A história de atraso puberal na família indica o diagnóstico.

Nesses pacientes, a idade óssea se correlaciona melhor com a época do início do estádio puberal do que com a idade cronológica; em geral, ao atingirem a idade óssea de 12 a 14 anos para os meninos e 11 a 13 anos para as meninas, os primeiros caracteres sexuais secundários tornam-se evidentes. Ao contrário do que ocorre no hipogonadismo hipogonadotrófico, esses pacientes não apresentam alterações do olfato e a criptorquidia nos meninos é incomum.

Os níveis dos hormônios gonadais (estradiol nas meninas e testosterona nos meninos) e das gonadotrofinas (LH e FSH) estão baixos para a idade cronológica, mas à medida que ocorre o avanço da maturação óssea, a secreção pulsátil das gonadotrofinas e os níveis dos hormônios gonadais se elevam, refletindo a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A resposta do LH ao estímulo com GnRH se torna púbere aproximadamente 1 ano antes dos sinais físicos de puberdade.

A presença ou ausência de resposta das gonadotrofinas no teste de estímulo com GnRH não contribui para o diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico e atraso constitucional de crescimento e desenvolvimento. Em contrapartida, a resposta puberal do LH, após estímulo com GnRH, pode ser indicativa de atraso constitucional. No entanto, enfatiza-se que nenhum teste endocrinológico é capaz de distinguir o atraso constitucional da puberdade e do crescimento do hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tratamento e prognóstico

A terapêutica expectante é uma alternativa correta para esses pacientes, no entanto, em geral não é possível

aguardar por muito tempo o início espontâneo da puberdade, pois esses pacientes, principalmente os meninos, sofrem constrangimentos no meio onde vivem.

Os principais objetivos da terapêutica com andrógenos ou estrógenos exógenos nesses casos são: promover a adaptação social, induzir o aparecimento de caracteres sexuais secundários aliviando a ansiedade do paciente, induzir libido e potência, induzir o estirão do crescimento e induzir fertilidade.

Nos meninos, inicia-se a terapêutica com 100 mg IM de ésteres de testosterona a cada 30 dias por 3 meses e observa-se se há progressão espontânea da puberdade com aumento testicular e elevação dos níveis plasmáticos de testosterona endógena. Geralmente esse esquema resulta em virilização suficiente, porém ocasionalmente é necessário repetir-se o esquema após 3 a 6 meses. Nas meninas, utilizam-se estrógenos conjugados, na dose de 0,15 a 0,3 mg/dia VO por 3 a 6 meses, que geralmente são suficientes para o início do desenvolvimento mamário. A idade ideal da indução da puberdade é em torno de 12 ou 13 anos de idade óssea em ambos os sexos.

A falta de progressão espontânea da puberdade após a indução terapêutica torna o diagnóstico de atraso puberal constitucional menos provável que o de hipogonadismo hipogonadotrófico, havendo a necessidade da manutenção da terapêutica hormonal.

O tratamento com hormônios sexuais exógenos não melhora a estatura final dessas crianças, por isso tem sido proposta a terapia com GH, nesses casos. Ainda com o propósito de aumentar a estatura final dos meninos com atraso constitucional do crescimento e da puberdade, e sabendo-se da relação do estradiol na maturação esquelética, tem-se sugerido o uso de agentes inibidores da aromatase que poderiam aumentar a estatura final sem afetar o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.[21]

A densidade óssea volumétrica é normal em homens adultos jovens com história de atraso constitucional.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Conceito

O hipogonadismo hipogonadotrófico é um infantilismo sexual que se caracteriza pela deficiência das gonadotrofinas (LH e FSH) determinada por alterações na secreção e pulsatilidade do GnRH a partir dos neurônios hipotalâmicos ou por deficiência na secreção hipofisária de LH e FSH, resultando em produção diminuída dos esteroides sexuais.

Ao contrário dos pacientes com atraso constitucional da puberdade, os hipogonádicos apresentam estatura normal ou alta, exceto quando a deficiência do GH está associada; nesses casos os pacientes apresentam baixa estatura e velocidade de crescimento diminuída, principalmente na época do estirão puberal. Nos casos em que não há deficiência de GH associada, a idade óssea avança normalmente até a idade de início da puberdade e não progride pela falta dos esteroides sexuais, determinando a estatura elevada.

Etiopatogenia

A deficiência das gonadotrofinas pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais hipofisárias (pan-hipopituitarismo) e de origem genética ou adquirida. As principais causas do hipogonadismo hipogonadotrófico, que serão discutidas a seguir, são:

- Etiologia do atraso puberal. Atraso constitucional do crescimento e da puberdade
  - Hipogonadismo hipogonadotrófico
    - Lesões do SNC*
      - Tumores do SNC
      - Tumores hipofisários
      - Síndrome de Hand-Schüller-Christian ou histiocitose X
      - Malformações congênitas
      - Radioterapia
      - Processos inflamatórios
      - Traumas
      - Lesões vasculares

- Deficiência isolada de gonadotrofinas
  - Síndrome de Kallman – gene *KAL* (com anosmia)
  - Alterações no gene do receptor de GnRH*
  - Associado à hipoplasia adrenal congênita (gene DAX-1)
  - Associado à obesidade (PC-1, leptina e seu receptor)
  - Alterações nos genes *LHB* e *FSHS*
- Miscelâneas: hipogonadismo transitório
  - Doença crônica
  - Desnutrição
  - Anorexia nervosa
  - Exercícios extenuantes
  - Amenorreia psicológica
- Outras condições
  - Anormalidades anatômicas
  - Síndrome de Prader-Willi
  - Síndrome de Lawrence-Moon
  - Síndrome de Bardet-Biedl
  - Síndrome de Bloom
  - Síndrome LEOPARD (lentigens múltiplas, cardiopatia assintomática e fácies grosseira, estenose pulmonar, surdez sensorineural, alterações esqueléticas, hipertelorismo ocular e anormalidades da genitália)
  - Síndrome ataxia-telangiectasia
  - Síndrome cérebro-hepatorrenal
  - Síndrome de Noonan
  - Resistência androgênica
- Defeitos das enzimas esteroidogênicas

- Hipogonadismo hipergonadotrófico
  - Síndrome de Turner e suas variantes
  - Síndrome de Klinefelter
  - Falência gonadal bilateral
    - Falência testicular primária
    - Anorquia ou criptorquidia
    - Falência ovariana primária
    - Irradiação
    - Terapia citotóxica
    - Trauma/cirurgia
    - Infecções
    - Castrações

Lesões do sistema nervoso central

Tumores do sistema nervoso central

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) que levam ao hipogonadismo localizam-se na região hipotálamo-hipofisária e estão associados ao pan-hipopituitarismo, pois determinam alterações na síntese e secreção de dois ou mais hormônios estimuladores da hipófise ou mesmo na síntese de hormônios hipofisários, como é o caso dos adenomas produtores de prolactina.

Craniofaringeoma

O craniofaringeoma é o tumor mais frequente dentre os tumores associados ao pan-hipopituitarismo e infantilismo sexual. Origina-se de restos epiteliais da bolsa de Rathke, geralmente está localizado na região suprasselar e mais raramente na nasofaringe e terceiro ventrículo. É mais frequente na adolescência com pico de

incidência entre 6 e 14 anos.[22] São tumores encapsulados de tamanho variável, apresentam-se em geral como tumores císticos da região suprasselar com ou sem invasão da sela túrcica (Figura 294.7). As manifestações clínicas estão relacionadas com a localização e expansão do tumor.

Características clínicas e hormonais

Fazem parte do quadro clínico a cefaleia e os distúrbios visuais (alterações de campo visual, atrofia óptica ou papiledema) que indicam crescimento tumoral e compressão do nervo óptico, a baixa estatura, o atraso puberal, o hipotireoidismo e a poliúria bem como a polidipsia (relacionados com o diabetes insípido). A avaliação laboratorial geralmente mostra deficiência de um ou mais hormônios da hipófise e a avaliação hormonal basal e após estímulo pelo teste combinado (ITT, TRH e GnRH) indica que a deficiência de GH é a mais frequente, seguida das deficiências de LH/FSH, ACTH e TSH.

Avaliação por imagem

A calcificação supra ou intrasselar ocorre em cerca de 70% dos pacientes, as quais podem ser detectadas pela radiografia simples de crânio. A tomografia computadorizada de crânio detecta pequenas calcificações não visualizadas à radiografia simples e demonstra se o tumor é cístico, sólido ou misto; já a ressonância nuclear magnética com contraste não é capaz de detectar calcificações, porém delimita o tumor com precisão, define suas relações anatômicas e características e ainda é um método sensível na detecção de hidrocefalia.

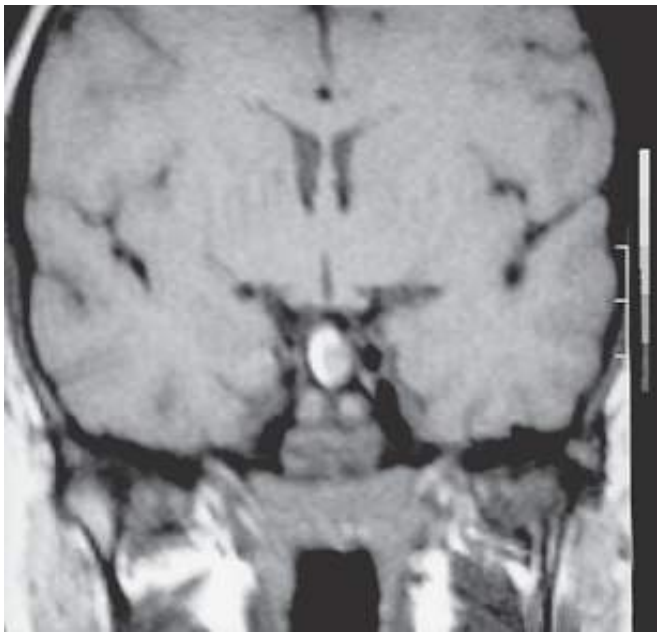

Figura 294.7 Ressonância nuclear magnética da hipófise: corte coronal em T1 mostrando uma imagem tumoral supra-hipofisária correspondendo a um craniofaringeoma.

Tratamento e prognóstico

O tratamento compreende a remoção cirúrgica do tumor associada ou não à radioterapia e reposição hormonal adequada. Tumores menores intrasselares podem ser retirados por via transesfenoidal e os tumores maiores ou suprasselares requerem craniotomia, demonstrando que a abordagem terapêutica deve ser individualizada. O resultado do tratamento cirúrgico é variável na literatura, a remoção total do tumor sem radioterapia associada apresenta taxa de recorrência de 42% e o pan-hipopituitarismo é mais frequente nos pacientes tratados com cirurgia radical do que naqueles tratados com cirurgia conservadora e radioterapia.[23] Quando comparada à remoção completa do tumor, a radioterapia associada à remoção parcial do tumor melhora dramaticamente o prognóstico neurológico e endocrinológico desses pacientes. Quando o pan-hipopituitarismo torna-se evidente, a reposição das deficiências hormonais se faz necessária.

Germinomas

Também denominados pinealomas, pinealomas ectópicos, teratomas atípicos ou disgerminomas. São tumores de

células germinativas que podem se localizar posteriormente ao terceiro ventrículo, na região suprasselar ou em ambas. São tumores muito raros e diagnosticados na segunda década da vida.

Características clínicas e hormonais

A alteração endócrina mais frequente é o diabetes insípido, seguido da deficiência do GH, das gonadotrofinas, do TSH, hiperprolactinemia e da deficiência do ACTH. Raramente são produtores de hCG, cursando com quadro clínico de puberdade precoce em meninos.

Avaliação por imagem. Na tomografia computadorizada (TC) aparecem como massas hipo, iso ou hiperdensas, homogêneas ou não com aumento da captação do contraste. A ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste é útil na detecção de tumores pequenos e alterações da sela túrcica.

Tratamento e prognóstico

Esses tumores são altamente radiossensíveis, com remissão, em 55 a 90% dos casos irradiados, porém os efeitos deletérios tardios envolvendo o sistema musculoesquelético, endócrino, cardiovascular, gastrintestinal, geniturinário, pulmonar e neurológico são frequentes após a radioterapia.[24] A cirurgia nesses casos é raramente indicada e nos casos de recorrência do tumor ou tumores mistos está indicada a radioterapia associada à quimioterapia.

Outros tumores do SNC podem causar infantilismo sexual, como os gliomas ópticos ou hipotalâmicos e astrocitomas, que são tumores que aparecem isoladamente ou como parte da neurofibromatose (doença de von Recklinghausen).

Tumores hipofisários

São raros na infância e ocorrem mais frequentemente na adolescência e idade adulta. Dentre os adenomas hipofisários que ocorrem antes da idade adulta, os mais frequentes são os prolactinomas (50%), seguidos dos adenomas cromófobos (30%) e dos produtores de GH (20%).

Características clínicas e hormonais

Nas mulheres, os sintomas mais comuns são a irregularidade menstrual e amenorreia primária ou secundária dependendo da idade da instalação do tumor. Os prolactinomas geralmente se apresentam clinicamente com amenorreia primária nas meninas e ginecomastia e hipogonadismo nos meninos associados a níveis elevados de prolactina no sangue. Outro adenoma frequente nos adultos jovens é o produtor de ACTH, cujo diagnóstico é feito através da detecção de níveis elevados de cortisol e ACTH no sangue.

A ressonância nuclear magnética é o método de escolha para o diagnóstico por imagem desses tumores.

Tratamento e prognóstico

O tratamento de escolha é medicamentoso (agonista de dopamina, a bromoergocriptina) no caso dos prolactinomas. Alguns autores defendem a retirada por via transesfenoidal até mesmo nos casos de microprolactinomas, reservando o tratamento medicamentoso apenas para os casos de remoção incompleta do tumor ou para reduzir o tamanho tumoral dos macroprolactinomas antes da cirurgia. No caso dos adenomas produtores de ACTH o tratamento é a remoção cirúrgica. A puberdade progride normalmente após a cura em ambos os casos, desde que não haja um hipogonadismo permanente instalado.

Síndrome de Hand-Schüller-Christian ou histiocitose X

É uma alteração proliferativa dos histiócitos de Langerhans ou seus precursores e caracteriza-se pela infiltração lipídica dos histiócitos da pele, vísceras e ossos. A infiltração do hipotálamo ou da hipófise pode determinar diabetes insípido, deficiência de GH ou puberdade atrasada. Outras lesões podem aparecer, dependendo do órgão afetado. O tratamento é paliativo e é realizado com corticoides, agentes antineoplásicos e radiação, pois 50% dos pacientes apresentam progressão do quadro clínico e sequelas apesar do tratamento.

Malformações congênitas

As malformações da linha média do SNC e da cabeça que mais comumente estão associadas ao hipogonadismo são: a displasia septo-óptica, causada por um desenvolvimento anormal do prosencéfalo em que o nervo óptico é afetado, podendo manifestar-se como nistagmo ou até cegueira, e a hipófise pode ser hipoplásica, talvez pela diminuição da secreção dos fatores hipotalâmicos estimuladores. O septo pelúcido, na maioria dos casos, está ausente ou hipoplásico à RNM. Além da deficiência das gonadotrofinas, os defeitos da linha média podem ainda causar deficiência de GH, diabetes insípido, deficiência de ACTH e TSH.

Diversos fatores de transcrição e sinalização estão envolvidos no mecanismo de formação da hipófise e da diferenciação celular para a secreção dos diferentes hormônios hipofisários. Os defeitos da linha média são causados por mutações nos genes da família homeobox que participam desde a formação inicial da hipófise até a diferenciação das diferentes linhagens celulares. Até o momento, foram descritas mutações nos genes *HESX-J, LHX3 e PROP-1* em pacientes com deficiência de gonadotrofinas associada às deficiências de GH e TSH.

Radioterapia

O hipopituitarismo induzido por irradiação da cabeça para tratamento de tumores do SNC é uma complicação comum e de instalação gradual. A deficiência hormonal mais comum é a do GH seguida pela deficiência das gonadotrofinas. Existe uma relação entre a intensidade do hipopituitarismo e a dose utilizada de radiação; doses mais baixas como 18 Gy mostram menor incidência de atraso puberal e de morbidade a longo prazo do que doses mais altas como 24 Gy.

Processos inflamatórios, lesões do sistema nervoso central, lesões vasculares e traumas da cabeça.

Meningite tuberculosa ou por sarcoidose podem causar deficiências hormonais hipofisárias, porém, raramente estão relacionadas com atraso puberal, sendo o diabetes insípido a manifestação endócrina mais comum. A hidrocefalia também pode estar relacionada com o hipogonadismo ou atraso puberal que é reversível após a descompressão.

Deficiência isolada das gonadotrofinas

O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado é caracterizado pela deficiência seletiva das gonadotrofinas causada por alterações do hipotálamo envolvendo o pulso gerador de GnRH ou alterações dos gonadotrofos sem lesão anatômica.

A síndrome de Kallmann (SK) é a forma mais comum da deficiência isolada das gonadotrofinas com incidência estimada de 1/10.000 homens e 1/50.000 mulheres e ocorre quando a deficiência das gonadotrofinas está associada a alterações do olfato. A outra forma de deficiência isolada das gonadotrofinas é o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) que ocorre quando a função olfatória é normal.

Tanto a SK como o HHI podem ocorrer sob a forma familiar ou esporádica e a herança, nas formas familiares de SK, pode ser autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X. A forma menos comum é a SK ligada ao X, porém durante muitas décadas, o único gene conhecido relacionado com a SK era o gene *KAL,* localizado no cromossomo X na região Xp22-3.

A complexa organização e regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal humano torna-o suscetível a diversas disfunções, visto o grande número de alterações genéticas identificadas em proteínas reguladoras desse eixo, as quais levam a graus variáveis de hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) congênito. Um crescente lista de genes está envolvida na etiologia do HHI, sugerindo a heterogeneidade e a complexidade da base genética dessa condição. Distúrbios na rota de migração dos neurônios secretores de GnRH e dos neurônios olfatórios formam a base clinicopatológica da síndrome de Kallmann. Mutações nos genes *KAL1*, *FGFR1/FGF8, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1* e *WDR11* foram associadas a defeitos de migração neuronal, causando a síndrome de Kallmann, no entanto, mutações em alguns desses genes também foram identificadas no HHI sem alterações olfatórias demonstrando a heterogeneidade genética do hipogonadismo hipogonadotrófico.[24]

Recentemente, defeitos nos genes do receptor tipo 1 do fibroblasto (FGFR1), do receptor 2 da proquineticina (PROKR2) e seu ligante (PROK) foram também associados à síndrome de Kallmann.

No HHI sem anormalidades olfatórias, até o momento, a única forma de herança descrita é a autossômica

recessiva causada principalmente por mutações inativadoras no gene do receptor do GnRH *(GnRHR),* que está localizado na região 4q13.2-3. Mutações inativadoras do gene do receptor acoplado à proteína G, GPR54, foram raramente identificadas (5%) em pacientes com a forma esporádica ou familiar de HHI e olfato normal.

Mutações no gene KAL são encontradas em apenas 14% dos casos familiares e 11% dos esporádicos de SK e mutações no gene do receptor do GnRH são encontradas em cerca de 14% dos casos de HHI, reforçando a hipótese que genes autossômicos são responsáveis pela maioria dos casos de SK e que outros genes estão envolvidos na etiologia do HHI.[25-26] Recentemente, mutações inativadoras no gene *FGFRJ,* que codifica o receptor 1 do fator de crescimento de fibroblastos, foram identificadas em pacientes com a forma dominante da SK. Anomalias faciais, como palato e lábios fendidos e agenesia dental, foram relatadas em alguns pacientes afetados, assim como sincinesia bimanual em uma família estudada.

A deficiência na secreção de GnRH hipotalâmico associada à anosmia na SK ocorre em virtude de uma alteração genética na migração dos neurônios olfatórios e produtores de GnRH da placa olfatória para o hipotálamo, determinando agenesia ou hipoplasia dos bulbos e sulcos olfatórios.

Características clínicas e hormonais

O fenótipo dos pacientes com HHI e SK é heterogêneo, variando de hipogonadismo completo a parcial.

Ao contrário daqueles com atraso constitucional do crescimento e da puberdade, os pacientes portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico apresentam estatura normal ou elevada com idade óssea atrasada. As mulheres apresentam amenorreia primária, a telarca pode ser espontânea ou ausente e os volumes uterino e ovariano são reduzidos para a idade cronológica. Os homens apresentam micropênis (menor ou igual a –2 DP), ausência de pelos faciais e pubarca tardia. Os testículos são reduzidos para a idade adulta, podendo ser compatíveis com o diâmetro pré-puberal (1,2 a 2,4 cm) ou intrapuberal (2,5 a 3,9 cm), dependendo do grau da deficiência de GnRH. A ginecomastia e a criptorquidia são incomuns. A anosmia ou hiposmia está presente em todos os pacientes com SK, porém nem sempre é referida pelo paciente. Em nossa casuística, 25% dos pacientes afetados não referiram alterações do olfato, portanto a avaliação objetiva do olfato através do teste específico, *The Smell Identification Test (www.smelltest.com)* é necessária para caracterizar a presença de alterações olfatórias nesses pacientes.

Os valores de LH e FSH basais e após estímulo com GnRH são indistinguíveis dos valores observados nos indivíduos pré-púberes normais, em ambos os sexos, mesmo utilizando-se métodos de dosagem altamente sensíveis (IFMA-autoDelfia), porém a pulsatilidade do GnRH está alterada, sendo apulsátil em 73% dos casos e com pulsos de baixa amplitude em 27%.[26] Os níveis dos demais hormônios hipofisários são normais.

Os níveis de testoterona e estradiol podem não estar em valores pré-puberais em alguns casos, porém estão muito abaixo dos níveis adultos normais em todos os pacientes. Casos de reversibilidade do HHI congênito foram relatados por vários autores em pacientes com HHI e síndrome de Kallmann, incluindo pacientes com mutações comprovadamente deletérias nos genes *KAL1*, *GnRHR* e *FGFR1*. Nesses casos, a reversão do quadro foi atribuída a uma sensibilização e ativação tardia do eixo gonadotrófico após reposição androgênica. Essa variante clínica deve ser suspeitada em pacientes com aumento do volume testicular ao longo do tratamento.[24]

Avaliação por imagem

A ressonância nuclear magnética é um método importante no diagnóstico diferencial entre SK e HHI, pois permite a identificação de anormalidades nos sulcos e bulbos olfatórios, desde que seja realizada corretamente, com cortes coronais e axiais em T sem contraste desde o centro da órbita até o hipotálamo (Figura 294.8).

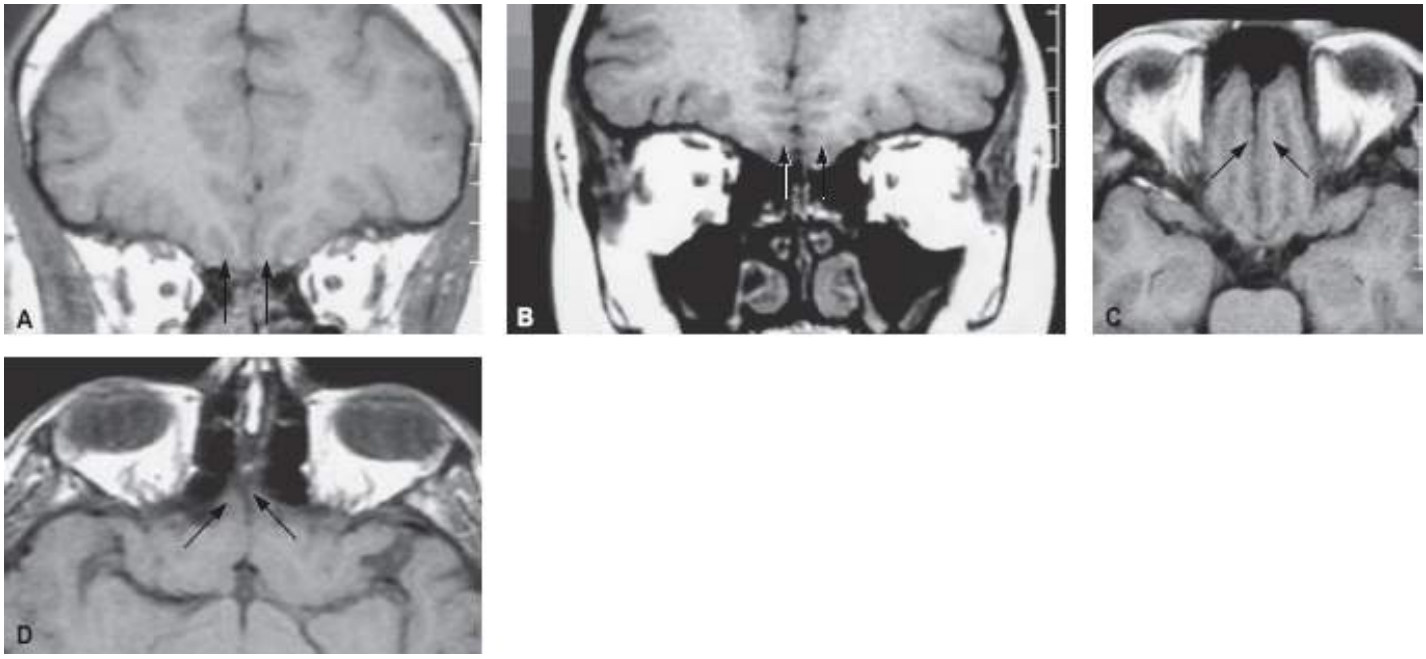

Figura 294.8 Ressonância nuclear magnética do rinencéfalo: cortes coronais mostrando bulbos olfatórios normais (**A**) e ausência de bulbos olfatórios em um paciente com síndrome de Kailmann (**B**). Ressonância nuclear magnética do rinencéfalo: cortes sagitais mostrando sulcos olfatórios normais (**C**) e ausência de sulcos olfatórios em um paciente com síndrome de Kallmann (**D**).

Outras formas de deficiência isolada das gonadotrofinas

Associada a hipoplasia adrenal congênita

O hipogonadismo hipogonadotrófico associado a hipoplasia adrenal congênita está relacionado com mutações no gene *DAX1* que está localizado no braço curto do cromossomo X. É uma doença rara com herança recessiva ligada ao X e caracteriza-se por alterações na organogênese adrenal e hipofisária.

Características clínicas e laboratoriais

Tipicamente, os meninos apresentam sinais e sintomas de insuficiência adrenal global, ou seja, deficiência na secreção de cortisol, S-DHEA e aldosterona que pode se manifestar logo ao nascimento, associada à ausência de caracteres sexuais secundários na idade esperada para o início da puberdade. Existem variações da apresentação clínica de acordo com a natureza da mutação no gene *DAX1,* podendo se apresentar como hipogonadismo hipogonadotrófico e leve falência adrenal tardia, hipogonadismo hipogonadotrófico com fertilidade e função adrenal normais.[27] Porém, é improvável que mutações no gene *DAX-1* sejam causas comuns de hipogonadismo hipogonadotrófico ou puberdade atrasada na ausência de insuficiência adrenal associada.

Os níveis plasmáticos de ACTH e renina estão elevados e os níveis de cortisol e aldosterona estão baixos, assim como os níveis de LH, FSH e testosterona estão baixos na época da puberdade.

Associado à obesidade

O pró-hormônio convertase 1 (PC-1) converte proinsulina em insulina. Um único caso de mutação do gene *PC-1* foi descrito em uma mulher de 43 anos com obesidade grave na infância (36 kg aos 3 anos), amenorreia primária e defeito na conversão de proinsulina em insulina.[28]

Recentemente foram descritas mutações nos genes da leptina e de seu receptor em pacientes com obesidade, hiperinsulinemia, ginecomastia e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Deficiência isolada de hormônio luteinizante ou hormônio foliculoestimulante.

A deficiência isolada do LH (síndrome do eunuco fértil), está associada à deficiência na produção de testosterona e de variados graus de espermatogênese. Pode ser idiopática, secundária a tumores hipotalâmicos e raramente relacionada com mutações no gene da subunidade beta do LH (LHb) que determinam a síntese de LH bioinativo. O único caso descrito na literatura de deficiência isolada de LH devido à mutação no gene da subunidade

beta do LH era de um homem com atraso puberal, níveis elevados de LH imunorreativo, porém bioinativo, níveis normais de FSH e baixos níveis de testosterona.

A deficiência isolada de FSH pode ser causada por mutações no gene da subunidade beta do FSH (FSHb). As mulheres afetadas apresentam-se com atraso puberal, amenorreia primária e infertilidade, porém com adrenarca normal. Os níveis séricos de FSH são indetectáveis, as concentrações de LH são elevadas e os níveis de estradiol baixos. Os homens afetados apresentam: puberdade normal ou atrasada, azoospermia, testículos pequenos, níveis séricos de FSH indetectáveis, níveis de LH normais ou altos e níveis de testosterona normais ou baixos.

Doenças crônicas

Várias doenças sistêmicas e crônicas e a má nutrição estão associadas à diminuição na síntese e secreção de gonadotrofinas. Doenças como fibrose cística, doença de Crohn, diabetes melito descompensado, doença de Cushing, doença inflamatória crônica, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodefwiency syndrome)* e hipotireoidismo estão associadas a atraso da maturação sexual.

O exercício extenuante, praticado por atletas, é uma causa conhecida de puberdade atrasada e amenorreia primária hipotalâmica em decorrência de inibição do pulso gerador de GnRH causada pelo baixo peso.

A anorexia nervosa caracteriza-se por uma relação ingesta calórica/gasto energético diminuída, associada a uma marcada hipoleptinemia, comprometendo o processo puberal.

Em geral, o emagrecimento de qualquer causa levando a um peso abaixo de 80% do peso ideal para a altura pode provocar a deficiência das gonadotrofinas. A restauração do peso restabelece o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Distúrbios psicossociais, situações de estresse social também podem inibir o crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência.

Síndrome de Prader-Willi

É uma doença com herança autossômica dominante, e tem como características a hipotonia fetal e do lactente, dificuldade de sucção na lactância, hiperfagia com evolução para obesidade patológica na infância, intolerância aos carboidratos, baixa estatura, olhos amendoados, boca triangular, mãos e pés pequenos, retardo mental, instabilidade emocional e hipogonadismo hipogonadotrófico causado por disfunção hipotalâmica. Nas meninas, a menarca é tardia e os meninos apresentam micropênis e criptorquidia. É uma doença rara com frequência de 1:20.000 e é causada por alterações no braço curto do cromossomo 15. Cerca de 70% dos pacientes com Prader-Willi apresentam deleção da região 15q11-q13 do alelo paterno e 20 a 25% dos casos têm dissomia uniparental materna (ambos alelos derivados da mãe).

Síndromes de Laurence-Moon e Bardet-Biedl

São distúrbios com herança autossômica recessiva, e em ambas os pacientes apresentam hipogonadismo de várias etiologias, obesidade, baixa estatura, retardo mental e retinite pigmentosa. Elas se diferenciam entre si pelo aparecimento de polidactilia na síndrome de Bardet-Biedl e paraplegia espástica na síndrome de Laurence-Moon.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Conceito

A falência gonadal primária é caracterizada pela deficiência na secreção dos esteroides sexuais gonadais levando a uma diminuição da retroalimentação negativa e consequente elevação das concentrações de gonadotrofinas.

Etiopatogenia

As causas mais comuns da falência gonadal primária são as disgenesias gonadais relacionadas com a anormalidade cromossômicas que serão discutidas a seguir.

Síndrome de Turner e suas variantes

A síndrome de Turner é a causa mais comum de falência gonadal primária no sexo feminino, com uma incidência de 1:2.500 meninas nascidas vivas, em que há perda parcial ou completa do segundo cromossomo sexual.

Características clínicas e hormonais

O cariótipo 45,X está associado à baixa estatura, que pode ser observada desde o nascimento, devido ao retardo de crescimento intrauterino, infantilismo sexual e anormalidades somáticas típicas. Aproximadamente 60% das meninas com síndrome de Turner apresentam cariótipo 45,X, enquanto as demais são mosaicos, deleções ou possuem cromossomo em anel que podem determinar variações fenotípicas. A estatura final está relacionada com o cariótipo. Em nosso serviço, observa-se que a média de estatura final das pacientes com cariótipo 45,X foi de 137,3 cm, enquanto nas pacientes que apresentavam mosaicismos a média de estatura final de 144,7 cm.

A baixa estatura, assim como as deformidades de Madelung do punho estão relacionadas com a perda do material genético localizado na região pseudoautossômica do braço curto dos cromossomos X (Xp22) e Y (Yp11.3), onde está localizado o gene *SHOX (short stature homeobox-containing gene)*. Por estar localizado na região pseudoautossômica dos cromossomos X e Y, esse gene escapa à inativação do X, por isso a haploinsuficiência do *SHOX* é responsável pela baixa estatura e certas deformidades ósseas por vezes encontradas em pacientes com síndrome de Turner.[29,30] Dentre os estigmas somáticos da síndrome de Turner observam-se micrognatia, boca pequena, palato em ogiva, anormalidades dentárias, epicanto, ptose, orelhas proeminentes, pescoço curto e alado (*pterygium colli*) e implantação dos cabelos em forma de tridente e baixa. As anormalidades esqueléticas são diversas, tais como tórax em escudo com mamilos afastados e aréolas hipoplásicas, *cubitus valgum,* encurtamento do quarto metacarpo e metatarso, *genu valgum,* osteoporose, deformidades de Madelung, alteração da drenagem do orelha média, resultando em otites de repetição e comprometimento da audição. No sistema cardiovascular, é importante identificar a presença de coarctação da aorta e/ou válvula aórtica bicúspide, pois pode estar relacionada com hipertensão e ruptura aórtica. Na pele, observam-se *nevus,* queloides e linfedema de extremidades, que podem ser identificados já nas recém-nascidas. Nos rins, podem ocorrer anomalias de rotação, rim em ferradura, duplicação ou hidronefrose. No sistema gastrintestinal podem ocorrer telangiectasias e hemangiomas que raramente levam a hemorragias importantes. Finalmente, doenças autoimunes, incluindo tireoidite, artrite reumatoide e diabetes melito tipo 2 podem estar presentes nessas pacientes.

Devido à falência ovariana primária, os níveis de gonadotrofinas são elevados desde os primeiros anos de vida e os valores de FSH são de 3 a 10 vezes mais elevados que os níveis de LH. Estes níveis são suprimidos durante o período de quiescência do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e atingem valores bastante elevados em torno de 11 ou 12 anos de idade. Os ovários são disgenéticos, em fita e fibrosos, e o útero infantil. As características sexuais da puberdade podem aparecer em graus variados, em 20 a 30% das meninas com síndrome de Turner, e menarca espontânea pode ocorrer em 15%. Os mosaicismos como 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX ou 45,X/46,XX/47,XXX estão associados a tais variações fenotípicas, de acordo com a localização e extensão da perda de material genético.

Disgenesia gonadal 46,XX

- **Características clínicas e hormonais.** Os pacientes portadores de disgenesia gonadal XX apresentam infantilismo sexual que pode ser completo ou parcial e gônadas em fita ou ovários hipoplásicos, nas formas parciais. Ao contrário das pacientes com síndrome de Turner, a estatura é normal ou alta.

Disgenesia gonadal 46,XY

Essa forma de hipogonadismo hipergonadotrófico também determina um fenótipo feminino com infantilismo sexual, porém em indivíduos 46,XY, e por esse motivo é discutida na seção de alterações da diferenciação sexual.

Outras causas de falência ovariana primária

A radioterapia, quando inclui os ovários no campo de irradiação, leva à falência ovariana primária, assim como a quimioterapia também pode causar danos nas células germinativas.

A ooforite autoimune é outra causa rara de falência ovariana primária e geralmente está associada a outras endocrinopatias autoimunes.

Dentre as causas genéticas relacionadas com o hipogonadismo hipergonadotrófico destacam-se: a falência ovariana primária relacionada com mutações no gene do receptor do FSH (*FSHR*), a falência ovariana associada a haploinsuficiência do gene *FOXL2* que está expresso nas células foliculares e mutações nesse gene determinam aumento da atresia folicular, falência ovariana primária associada a distúrbios da glicosilação e síndrome de Frasier (disgenesia gonadal associada insuficiência renal crônica).

Síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de insuficiência gonadal primária no sexo masculino, com uma frequência de um em 500 a 1.000 meninos nascidos vivos. O cariótipo é tipicamente 47,XXY, mas o mosaicismo cromossômico pode ocorrer. O diagnóstico é geralmente realizado na adolescência ou idade adulta.

▸ **Características clínicas e hormonais.** Na maioria dos casos, algum grau de desenvolvimento puberal pode ocorrer em idade adequada para o início da puberdade, mas os testículos são pequenos e fibróticos, a genitália externa não se desenvolve adequadamente e a presença de azoospermia é característica. Ginecomastia também é um sinal característico que ocorre devido ao aumento da relação estradiol/testosterona. Os pacientes são geralmente altos e com proporções eunucoides. Podem apresentar redução do desenvolvimento intelectual, especialmente na linguagem e alterações de comportamento. Quanto maior o número de cromossomos X, maior o grau de retardo mental e anormalidades do desenvolvimento genital. Os níveis de gonadotrofinas se elevam após os 12 anos de idade.

A síndrome de Klinefelter pode estar associada a outras anormalidades, como doença valvar aórtica, aneurismas, carcinoma de mamas, leucemia aguda, linfomas e tumores mediastinais. Existe um risco maior de diabetes melito e doenças da tireoide nesses pacientes.

Outras causas de falência testicular primária

Agentes quimioterápicos utilizados para o tratamento de doenças neoplásicas, como a ciclofosfamida, pode causar danos no tecido testicular que podem ou não ser reversíveis. A radioterapia também pode causar falência testicular primária quando os testículos estão no campo de radiação, doses de 0,35 Gy podem levar à azoospermia temporária e doses mais elevadas, como 15 Gy, podem causar disfunção das células de Leydig.

A criptorquidia pode ser outra causa de falência testicular primária se o tratamento não for adequado. A orquipexia é recomendada dos 12 aos 18 meses, se não houver descida testicular.

Os defeitos da biossíntese da testosterona e a síndrome de resistência ao LH determinam um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico, porém associado ao DDS 46, XY, discutido na seção de diferenciação sexual.

O diagnóstico do hipogonadismo hipergonadotrófico pode ser facilmente realizado através da dosagem das gonadotrofinas em pacientes com idade puberal, porém, o diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico e atraso puberal constitucional pode ser difícil e necessitar de um acompanhamento prolongado, visto que cerca de 40% dos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico acompanhados na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) apresentaram desenvolvimento puberal parcial sem uso de qualquer medicação.

Tratamento do hipogonadismo

A terapêutica hormonal do hipogonadismo consiste na reposição dos esteroides sexuais e das outras deficiências hormonais quando for associado ao pan-hipopituitarismo, precedido da terapêutica cirúrgica quando o hipogonadismo for secundário a um tumor da região hipotálamo-hipofisária como discutido anteriormente.

Os principais objetivos da reposição hormonal no hipogonadismo são induzir e manter o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários; induzir e manter a libido e a potência, prevenir ou corrigir a osteoporose, induzir fertilidade e promover adaptação social.

No sexo masculino, a idade ideal do início da reposição androgênica é em torno de 12 a 13 anos de idade cronológica e antes dos 14 anos de idade óssea (antes do início do período crítico de ganho de massa óssea). São

utilizados os ésteres de testosterona aplicados IM na dose inicial de 50 mg/mês por 6 a 12 meses, que geralmente é suficiente para o aparecimento de pelos faciais e corpóreos e engrossamento da voz; em seguida a dose é aumentada gradativamente nos 4 anos subsequentes até atingir a dose final que corresponde a 200 a 250 mg aplicadas IM a cada 2 a 3 semanas ou eventualmente uma vez por mês (de acordo com os níveis de testosterona que paciente apresenta do último dia do intervalo entre as injeções). A testosterona trimestral é uma excelente opção terapêutica para os pacientes que já desenvolveram completamente os caracteres sexuais (tratamento de manutenção). A via transdérmica é uma opção atual de administração androgênica para pacientes com hipogonadismo, com elevada tolerabilidade e eficácia. Géis e adesivos de testosterona estão disponíveis com vantagens em relação a biodisponibilidade, facilidade de administração e conforto, embora o custo ainda elevado desses produtos limite seu uso mais amplo. A via transdérmica deve ser recomendada a pacientes com anomalias da coagulação e sangramentos, impedidos do uso injetável. Reações de hipersensibilidade cutânea (2 a 12%) podem ocorrer, especialmente em pacientes com história de atopia. No entanto, apenas as preparações intramusculares estão disponíveis no Brasil.

Pacientes em reposição androgênica devem ser questionados quanto a mudanças da libido, função sexual, disposição física, humor, presença de acne e ganho de peso. Além do monitoramento dos níveis de testosterona, LH e FSH, os perfis lipídico e hepático, assim como hemograma completo são recomendados periodicamente. Radiografias do punho e mão esquerda devem ser solicitadas a cada 6 meses para crianças e adolescentes para seguimento da maturação óssea. Em pacientes com mais de 40 anos, medidas de antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specifw antigen)* e exames urológicos devem ser realizados.

A ginecomastia é um efeito colateral frequente no início do tratamento e geralmente tem regressão espontânea. Quando as mamas atingem o estádio IV ou V de Tanner invariavelmente a conduta é cirúrgica (mamoplastia), pois a regressão espontânea não ocorre. A hCG (gonadotrofina coriônica) pode ser utilizada para maturação gonadal, porém torna-se inviável pelo alto custo.

Quando há o desejo do paciente em indução de fertilidade (espermatogênese), utiliza-se a combinação de hCG (gonadotrofina coriônica) e gonadotrofina de mulheres menopausadas (HMG, *human menopausal gonadotrophin).* Inicia-se com hCG na dose de 5.000 UI, a cada 5 a 7 dias, até que os níveis de testosterona sejam maiores ou iguais a 150 ng/dℓ; em seguida, associa-se HMG (FSH) na dose de 1.000 UI 3 vezes/semana por, no mínimo, 3 meses, e só então avalia-se a espermatogênese através do espermograma. Atualmente, temos disponível em nosso meio o LH e o FSH recombinantes que estão sendo utilizados seguindo o mesmo esquema terapêutico descrito, no entanto, o alto custo limita o uso destas apresentações. O esquema é continuado até que se atinja um nível ótimo de espermatozódes no ejaculado.

No sexo feminino, a idade ideal do início da reposição estrogênica é em torno de 11 a 12 anos de idade cronológica e antes dos 13 anos de idade óssea. Se a paciente estiver em uso de GH, o início da reposição com estrógenos pode ser retardado para que o ganho de estatura seja maior, quando desejado. As medicações disponíveis são: estrógenos naturais conjugados: estrona, 17-alfaestradiol e 17-betaestradiol; estrógenos sintéticos: valerato de estradiol, etinilestradiol e progestógenos: acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, desogestrel etc. O esquema proposto pela Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento é o uso contínuo de estrogênios conjugados em baixas doses. A dose inicial é 0,07 a 0,15 mg por 1 a 2 anos, que geralmente é suficiente para o desenvolvimento mamário até o estádio III de Tanner; em seguida aumenta-se a dose para 0,03 mg por 6 meses a 1 ano e então passa-se para a dose final de 0,625 mg e associa-se acetato de medroxiprogesterona na dose de 5 a 10 mg do primeiro ao 12º dia do mês para que a paciente apresente ciclos menstruais.

Quando há o desejo de fertilidade inicia-se a terapia com FSH na dose de aproximadamente 75 UI 3 vezes/semana até a formação de folículos ovulatórios que devem ser visualizados pela ultrassonografia, seguida de dose única de 5.000 UI de hCG para induzir ovulação.

O GnRH pulsátil aplicado através de bombas de infusão pode ser utilizado para maturação gonadal e indução de fertilidade em ambos os sexos, mas não é uma prática na nossa rotina devido ao alto custo da bomba e da medicação.

Importante lembrar que o tratamento para indução de fertilidade só está indicado nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Na síndrome de Turner, além da terapêutica de reposição hormonal, está indicado o uso do GH na dose de 0,1 a 0,15 U/kg/dia nas pacientes com idade óssea até 13 a 14 anos e, nesses casos, deve-se retardar o início da reposição

estrogênica para não prejudicar a estatura final.

*GnRH = hormônio liberado de gonodorofinas; SNC = sistema nervoso central.

Capítulo 295

Doenças Osteometabólicas

Bruno Ferraz de Souza, Regina Matsunaga Martin e Pedro Henrique Corrêa

Introdução

As doenças osteometabólicas (DOM) são alterações generalizadas do esqueleto decorrentes do desequilíbrio entre formação e reabsorção ósseas, com comprometimento das funções biomecânica e metabólica do osso. A função biomecânica é responsável pelo suporte e locomoção do organismo além de proteção do sistema nervoso e medula óssea. A função metabólica é mantida pelo conteúdo mineral do osso que contribui para a regulação da composição do fluido extracelular, especialmente a concentração de cálcio iônico, fosfato e pH sérico.[1] As principais DOM são osteoporose, osteomalacia e hiperparatireoidismo.

O osso vem sendo progressivamente definido como um importante órgão endócrino, principalmente pela caracterização do papel de dois hormônios produzidos e secretados pelo tecido ósseo: o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23, *fibroblast growth factor 23*), secretado por osteoblastos e osteócitos como regulador da homeostase de fósforo; e a osteocalcina, que participa na regulação do metabolismo energético corporal integrando a comunicação entre gordura, pâncreas e osso.

A participação do osso no metabolismo energético parece envolver principalmente:

- Leptina, produzida por adipócitos periféricos, atuando via serotonina no sistema nervoso central e autônomo de forma a aumentar o gasto energético, diminuir o apetite, e diminuir a massa óssea
- Osteocalcina, produzida por osteoblastos e circulando em sua forma hipocarboxilada para estimular a secreção de insulina e proliferação de células beta no pâncreas, o aumento do gasto energético no músculo, e o aumento da sensibilidade periférica à insulina
- Insulina, produzida pelas células beta pancreáticas e atuando no osteoblasto de forma a ativar osteoclastos e induzir a reabsorção óssea. A liberação de osteocalcina hipocarboxilada decorrente do aumento de reabsorção óssea induzido por insulina resulta em aumento da secreção e sensibilidade à insulina, delineando uma alça endócrina de retroalimentação positiva envolvendo estes órgãos.[2]

Embora a caracterização desta nova fisiologia óssea ainda se baseie principalmente em observações de modelos animais, evidências de sua importância em humanos já despontam. Sendo assim, é importante considerar estes novos mecanismos ao se apreciar o universo das doenças osteometabólicas.

Remodelação óssea

O osso é um tecido dinâmico, e sua formação e reabsorção são processos contínuos durante toda a vida do organismo. Durante o crescimento, reabsorção e formação produzem mudanças no tamanho e forma do osso através do processo conhecido como modelagem, no qual reabsorção e formação ocorrem em locais diferentes e, portanto, não são acopladas. Concomitantemente, ocorre o processo de remodelação óssea: a formação óssea acontece somente nos locais onde anteriormente houve reabsorção, o novo osso ocupa o mesmo local anatômico do antigo. A remodelação óssea é um processo contínuo de atividade óssea e tem por finalidade manter a microestrutura óssea, garantindo sua constante adaptação às exigências mecânicas e funcionais do esqueleto e também manter um adequado suprimento de osso jovem com densidade mineral baixa para participar na homeostase mineral.[3]

O ciclo da remodelação é composto pelas fases de ativação, reabsorção, reversa e formação (Figura 295.1) e ocorre em unidades funcionais, as unidades metabólicas ósseas (BMU, *basic multicellular units*), que se encontram

distribuídas por todo o esqueleto. O estudo das doenças do metabolismo ósseo revelou que a manutenção da massa óssea não é controlada apenas por variações na atividade de osteoclastos e osteoblastos mas também por variações na longevidade destes tipos celulares, com importantes repercussões do controle da apoptose ou morte celular programada.

A remodelação se inicia com a conversão de uma região inativa em um sítio de remodelação ativa. Esta fase, chamada de ativação, ocorre por retração dos osteoblastos de superfície, expondo a matriz óssea e liberando fatores de sinalização locais que induzem a proliferação de novos vasos sanguíneos que vão permitir o aporte de células de reabsorção.[4] O controle do início do ciclo de remodelação óssea é principalmente mecânico. Os osteoblastos de superfície estão sob controle dos sensores localizados no sistema osteócito-canalicular. A atividade destes sensores normalmente inibe a separação dos osteoblastos de superfície. Havendo lesão dos osteócitos, o estímulo inibitório desaparece e tem início a remodelação. A remodelação também pode ser iniciada por hormônios ou citocinas atuando nos osteoblastos de superfície e desencadeando a ativação.

A fase de reabsorção, que dura aproximadamente 2 semanas, é realizada pelos osteoclastos. Os osteoclastos se ligam à superfície óssea e secretam enzimas ácidas e hidrolíticas que removem mineral e matriz, liberando fragmentos minerais ósseos e de colágeno. O conhecimento das bases moleculares da diferenciação e função de osteoclastos avançou consideravelmente nos últimos anos, ficando bem estabelecido que: (1) precursores de osteoclastos expressam na membrana plasmática o receptor ativador de NFkB, chamado RANK; (2) osteoblastos expressam na membrana plasmática o ligante de RANK, chamado RANKL, e que a ligação RANK-RANKL resulta em diferenciação e atividade de osteoclastos; (3) o controle fisiológico deste processo de ativação é feito pelo próprio osteoblasto, que secreta osteoprotegerina no microambiente ósseo, a fim de ocupar os RANKL de membrana, impedindo sua ligação a RANK e consequente ativação de osteoclastos e da reabsorção.[5] Este conhecimento permitiu o desenvolvimento de novas perspectivas de tratamento em doenças osteometabólicas, como será discutido adiante.

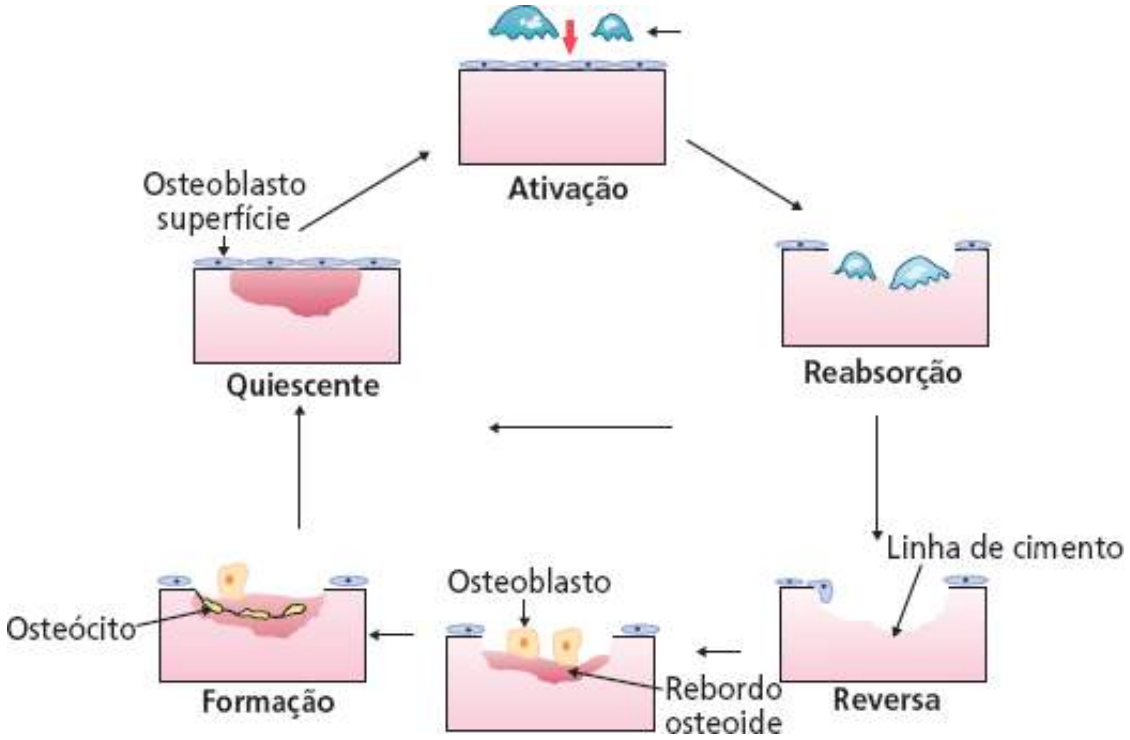

Figura 295.1 Remodelação óssea.

A atividade reabsortiva do osteoclasto ocorre até sua apoptose, seguindo-se a fase reversa. A fase reversa corresponde ao intervalo entre o fim da reabsorção e o começo da formação óssea propriamente dita, no qual a superfície do osso reabsorvido é recoberta por células mononucleares da linhagem de monócitos e macrófagos que preparam a superfície para novos osteoblastos iniciarem a formação.

A fase de formação óssea prolonga-se por 4 meses, até que o osso reabsorvido seja completamente substituído. A formação óssea ocorre em duas etapas, uma de formação da matriz óssea e a seguinte de mineralização desta matriz, separadas no tempo e no espaço. As células responsáveis pela formação óssea são os osteoblastos, células cuboides com citoplasma basófilo. Os mecanismos moleculares que regem a diferenciação e função dos

osteoblastos vêm sendo desvendados, e envolvem complexa interação entre as vias de sinalização Wnt e das proteínas morfogênicas ósseas, BMPs. O comprometimento de fatores que participam nestas vias, como os receptores LRP5 e a proteína inibitória esclerostina, tem sido associado a diversas síndromes genéticas cursando com alteração de massa óssea.

Os osteoblastos produzem a matriz ou rebordo osteoide, com espessura média de 8 a 10 mm, em um processo que envolve a síntese de colágeno, glicoproteínas, proteoglicanos e demais componentes da substância fundamental. O rebordo osteoide formado determina o volume do novo osso, mas não sua densidade. Conforme os osteoblastos completam a síntese da matriz óssea e se distanciam da linha de cimento, eles vão sendo achatados. Alguns se tornam osteoblastos de superfície, outros se tornam osteócitos, mas a maioria morre por apoptose.

A frente de mineralização corresponde à região de aproximadamente 3 µm de espessura entre osso mineralizado e o rebordo osteoide. A espessura do rebordo osteoide corresponde ao intervalo entre a deposição da matriz e a sua subsequente mineralização, que demora 20 dias em média (MLT, *mineralization lag time*). O acúmulo de mineral ocorre em função do tempo, em um processo contínuo que pode ser dividido em dois estágios. Durante as 12 primeiras horas, 60% do mineral é depositado, constituindo a mineralização primária. Subsequentemente, a mineralização ocorre muito mais lentamente, podendo durar até 2 meses (mineralização secundária). A mineralização primária está sob controle das células locais, tanto osteoblastos de superfície quanto osteoblastos que ficaram no rebordo osteoide. A mineralização secundária é provavelmente governada pela composição química da fase fluida do osso.

Uma vez completada a formação óssea, há um prolongado período de repouso com pouca atividade celular naquela unidade óssea, até que um novo ciclo de remodelação se inicie. A cada 10 s surge uma BMU de tal forma que, a cada ano, 3 a 4 milhões da BMU são iniciadas. Pode-se especular que o esqueleto é renovado a cada 10 anos.[6] Alterações no número de unidades remodeladoras, na eficácia e na duração de cada fase do processo de remodelação representam a base fisiopatológica das DOM.

Do ponto de vista estrutural, o conteúdo ósseo do esqueleto é composto por osso cortical e osso trabecular (esponjoso). A proporção entre osso cortical e trabecular resulta em uma combinação vantajosa de resistência e leveza, que possibilita suportar cargas com muita eficiência. Além disso, a maleabilidade óssea dada pela proporção entre material mineralizado e não mineralizado propicia ao tecido ósseo certo grau de deformabilidade que viabiliza o suporte de cargas sem se fraturar.

O osso cortical é denso e compacto, e constitui a face externa de todos os ossos, correspondendo a 80% do esqueleto. Sua função principal é prover força mecânica e proteção, mas pode também participar da resposta metabólica, particularmente quando há déficit mineral acentuado ou prolongado. O osso trabecular é encontrado no interior dos ossos longos, particularmente nas extremidades, nos corpos vertebrais e nas porções internas da pélvis e demais ossos grandes planos. Mesmo exercendo função mecânica nas vértebras, o osso trabecular é mais voltado à atividade metabólica e provê a resposta inicial em estados de deficiência mineral aguda. Por ser mais metabolicamente ativo do que o osso cortical, o osso trabecular é inicialmente acometido em qualquer DOM, de tal forma que a perda óssea ocorre primeiro em ossos predominantemente trabeculares.

Histomorfometria óssea

A histomorfometria óssea é um método diagnóstico que permite quantificar o processo de formação e reabsorção ósseas, e portanto caracterizar as DOM em bases morfológicas. A principal indicação de biopsia óssea com estudo histomorfométrico é na investigação diagnóstica de osteomalacia.

O osso ilíaco é o local usual para a biopsia óssea devido ao fácil acesso e à menor influência das forças mecânicas na remodelação óssea. A biopsia é realizada ambulatorialmente e tem poucas complicações. Como há necessidade de preservar o osso calcificado, o fragmento é embebido em metilmetacrilato e seccionado com micrótomo de alto impacto. As colorações utilizadas (azul de toluidina, Goldner, Solocromo e von Kossa) permitem nítida diferenciação entre o rebordo osteoide e o osso calcificado.

A histomorfometria estática aplicada ao tecido ósseo possibilita a quantificação dos parâmetros de formação e reabsorção óssea. Com a utilização da marcação com tetraciclina há possibilidade de estudo dinâmico da formação óssea, principalmente a mineralização óssea.

Osteoporose

Introdução

O termo osteoporose foi introduzido na Europa no século 19 para descrever o achado histológico de porosidade do osso. Hoje se reconhece a osteoporose como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por comprometimento da resistência óssea predispondo a um maior risco de fraturas.[7]

A resistência óssea resulta da integração entre quantidade e qualidade de osso. Como não há até o momento método preciso de medida de resistência que leve em conta ambos parâmetros, se aceita como indicador da resistência a medida de densidade mineral óssea (BMD, *bone mineral density*), que contribui por aproximadamente 50 a 70% da resistência. Sendo assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define o diagnóstico de osteoporose baseado na medida de densidade óssea por densitometria óssea.

A osteoporose é a DOM mais comum e constitui um grave problema de saúde pública, em vista da crescente longevidade populacional e do alto custo associado a sua morbidade. Tem evolução lenta e progressiva e seu caráter insidioso faz com que, em geral, não seja diagnosticada até que ocorram fraturas, principalmente nos ossos do quadril, da coluna vertebral e do punho. A prevalência de osteoporose e a incidência de fraturas variam de acordo com o sexo e a raça. As mulheres brancas na pós-menopausa apresentam maior incidência de fraturas. Estima-se que cerca de 40% das mulheres e 13% dos homens norte-americanos poderão sofrer uma ou mais fraturas relacionadas com a osteoporose após os 50 anos de idade; não há dados epidemiológicos sobre a incidência de fraturas no Brasil. Os locais de fratura mais comumente relacionados com osteoporose são o quadril (colo do fêmur), vértebras e o antebraço distal (fratura de Colles). A incidência de fraturas nesses sítios varia de acordo com a idade, de maneira diferente para homens e mulheres.

Fisiopatologia

A osteoporose é uma doença multifatorial, com comprometimento da quantidade e qualidade do osso.[5] A quantidade óssea é determinada pelo pico de massa óssea e subsequente perda. A qualidade óssea depende da geometria do osso, remodelação, acúmulo de fraturas por dano de fadiga, mineralização e da qualidade da matriz. A patogênese da fratura é complexa, e envolve diminuição de massa óssea e anormalidades na qualidade do osso como principais fatores determinantes de fragilidade.

O pico de massa óssea corresponde à máxima quantidade de osso adquirida durante o período de crescimento do esqueleto. Os fatores que determinam o pico de massa óssea ainda são apenas parcialmente conhecidos. As influências genéticas são claramente importantes, já que diferenças de massa óssea são observadas entre raças e massa óssea é mais concordante entre gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos. Mesmo que parte deste efeito seja mediado pelo tamanho do esqueleto, a associação genética já foi demonstrada para polimorfismos em genes relacionados com o desenvolvimento e função do osso, como o receptor de vitamina D. Dentre os fatores ambientais influenciando o pico de massa óssea destacam-se dieta (especialmente a ingestão de cálcio) e exercício físico durante infância e adolescência, e o início da puberdade. Um pico de massa óssea insuficiente é um importante predisponente ao desenvolvimento de osteoporose.

Análise por tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT) revela que já na terceira década de vida, após o pico de massa óssea ser alcançado, a massa de osso trabecular começa a declinar em ambos os sexos. Esta perda progressiva de osso trabecular é acentuada no período perimenopausa nas mulheres. Já a massa de osso cortical permanece relativamente estável desde o pico de massa óssea até aproximadamente 65 anos de idade em ambos os sexos, quando se instala perda progressiva.

Durante os primeiros 5 a 10 anos após a menopausa, a mulher perde osso trabecular mais rapidamente do que osso cortical, com taxas de 2 a 4% e 1 a 2% de perda ao ano, respectivamente. Uma mulher pode perder 10 a 15% de seu osso cortical e 25 a 30% de seu osso trabecular durante este período, entretanto as taxas de perda óssea variam consideravelmente entre mulheres, por mecanismos ainda desconhecidos. Após o período de instalação da menopausa, a perda óssea continua em ritmo mais gradual ao longo da vida. A osteopenia que resulta do envelhecimento normal ocorre em mulheres e em homens.

O mecanismo pelo qual a deficiência de estrógeno leva à perda óssea não está completamente estabelecido. Evidências sugerem que a deficiência estrogênica leva a aumento da reabsorção óssea através do aumento da

produção de citocinas estimulatórias, como interleucina (IL) 1 e 6 e fator de necrose tumoral (TNF), e da diminuição da produção de osteoprotegerina, membro solúvel da família TNF que reduz a osteoclastogênese ao se ligar e ocupar RANKL. A deficiência estrogênica também pode levar a diminuição da formação de osso pela redução de fatores de crescimento como IGF-1 e TGF-b.

A diminuição da massa óssea com o envelhecimento decorre principalmente de balanço negativo na unidade de remodelação, pela menor atividade dos osteoblastos ou menor formação destes. Além disso, é comum a deficiência de vitamina D nesta faixa etária, acarretando hiperparatireoidismo secundário e acentuando a perda de massa óssea por aumento de reabsorção.

Em relação à qualidade óssea, alguns conceitos relevantes para a fisiopatologia da osteoporose vêm sendo identificados.[8]

A geometria do osso é importante na determinação da resistência. Por exemplo, fraturas de colo de fêmur estão correlacionadas com o comprimento do eixo do fêmur; acredita-se que o menor comprimento do fêmur explique a observação de menor ocorrência de fraturas de colo de fêmur em mulheres japonesas em relação a ocidentais.

Todos os materiais estruturais se desgastam e enfraquecem, constituindo o dano por fadiga. Como o osso é um tecido estrutural, está sujeito a este tipo de dano. A remodelação óssea minimiza o impacto do desgaste por fadiga, reparando fraturas de fadiga que ocorrem no osso normal. Assim, fraturas por dano de fadiga podem se acumular se ocorrerem em ritmo mais rápido do que o processo de remodelação possa reparar.

Por outro lado, remodelação óssea aumentada é associada a uma maior taxa de perda óssea e pode constituir um fator de risco para fratura independente da densidade mineral óssea, possivelmente em razão do número aumentado dos locais de osso em remodelação. A maior concentração de unidades de remodelação pode ocorrer em locais submetidos a força de estresse produzindo pontos frágeis que possibilitam a microfratura óssea. O aumento de microfraturas leva a desorganização da microestrutura.

A intensidade da deformação óssea depende da magnitude da força aplicada e também da resistência dos materiais que compõe o osso, principalmente da proporcionalidade entre cristais de hidroxiapatita e colágeno tipo I. Este balanço é finamente regulado, de tal forma que tanto o colágeno pouco mineralizado quanto aquele demasiadamente mineralizado apresentam menor resistência ao traumatismo.

Por fim, o conceito de qualidade da matriz óssea é importante na fisiopatologia da osteoporose. As propriedades mecânicas da matriz, como resistência à tração e viscoelasticidade, são determinadas principalmente pelo padrão de formação de ligações cruzadas (*cross-links*) entre as fibras de colágeno, a proteína mais abundante na matriz óssea. O processo de maturação do colágeno possibilita a formação de maior número de *cross-links*, dando maior resistência ao osso. Em condições de remodelação aumentada há formação de menor número de *cross-links*.

Fatores de risco

A perda óssea pode ser diminuída ou até interrompida se fatores de risco forem identificados, e medidas apropriadas forem instituídas. Nas mulheres, os seguintes fatores de risco de fratura devem ser considerados: idade acima de 65 anos, antecedentes familiares de osteoporose, baixo peso (índice de massa corpórea < 19 kg/m^2), história pessoal de fratura por fragilidade óssea e uso de glicocorticoide, como será detalhado adiante. A existência de vários fatores de risco no mesmo indivíduo multiplica a probabilidade de fratura osteoporótica.

As quedas têm grande impacto na determinação do risco de fratura por osteoporose, principalmente em idosos. A avaliação da acuidade visual e o uso de medicamentos que atuem no sistema nervoso afetando o equilíbrio devem ser investigados. Desse modo, os fatores de risco para fraturas osteoporóticas são:*

- Idade acima de 65 anos
- Sexo feminino
- Origem étnica caucasoide ou asiática
- Baixo índice de massa corpórea (IMC) ≤ 19 kg/m^2
- Fratura de fragilidade prévia (principalmente quadril, punho ou vértebra)
- História familiar de fratura de quadril
- Uso de glicocorticoides (por 3 ou mais meses)
- Tabagismo atual

- Alcoolismo
- Causas de osteoporose secundária (ver a seguir)
- Risco de quedas.

Causas

Do ponto de vista etiológico, a osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária:

- Osteoporose primária: juvenil, involutiva (pós-menopausa, senil)
- Osteoporose secundária
  - Doenças endocrinológicas: síndrome de Cushing, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipogonadismo
  - Artrite reumatoide
  - Doença celíaca
  - Síndromes de má absorção
  - Doença pulmonar obstrutiva crônica
  - Doença neurológica crônica
  - AIDS/HIV
  - Neoplasias: mieloma múltiplo, linfoproliferativas e leucemias
  - Doenças hereditárias do tecido conjuntivo: osteogênese imperfeita, homocistinúria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan
  - Medicações (diversas, em especial corticoides e anticonvulsivantes).

Na osteoporose primária não são conhecidas as causas que produzem a perda de massa óssea. Neste grupo estão incluídas osteoporose juvenil e involutiva. A osteoporose juvenil é rara, e acomete jovens entre 8 e 14 anos, evoluindo com fraturas vertebrais em alguns anos. Frequentemente ocorre remissão espontânea. Postula-se que alguns indivíduos com osteoporose juvenil possam ter formas leves de *osteogenesis imperfecta*, e portanto a melhor caracterização de defeitos moleculares associados a esta doença poderá ser bastante informativa no futuro. Na osteoporose primária involutiva, a existência de alguns fatores causais não implica o total esclarecimento fisiopatológico. A osteoporose involutiva é classificada como pós-menopausa ou senil. Embora a deficiência estrogênica seja importante na gênese da osteoporose pós-menopausa, não é a única causa, uma vez que apenas aproximadamente 30% das mulheres pós-menopausa desenvolvem osteoporose.

As osteoporoses secundárias são bastante prevalentes, e acometem igualmente homens e mulheres em diferentes faixas etárias. Um grande número de doenças pode levar a osteoporose secundária independente dos efeitos da menopausa na mulher e do envelhecimento em ambos os sexos.

Estados de deficiência estrogênica como hiperprolactinemia, anorexia nervosa, ou amenorreia hipotalâmica cursam com perda óssea. Outras doenças endócrinas, como hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e a deficiência de hormônio de crescimento são causas secundárias importantes de osteoporose. A osteoporose secundária em pacientes com doenças da medula óssea pode ser devida a efeitos locais de citocinas no osso remodelado. Doenças do tecido conectivo, como *osteogenesis imperfecta*, podem comprometer o pico de massa óssea no adulto e levar a osteoporose. Diversas medicações, como glicocorticoides, ciclosporina, levotiroxina em doses supressivas, e anticonvulsivantes podem levar a osteoporose. Ainda, a reabsorção óssea é acelerada em indivíduos submetidos a imobilização prolongada, podendo comprometer a massa óssea.

Diagnóstico

O diagnóstico de osteoporose é feito pela ocorrência de fratura de fragilidade ou, precocemente, pela medida densitométrica da densidade mineral óssea. Na avaliação de um paciente com osteoporose deve-se integrar história clínica, exame físico e exames complementares com o intuito de identificar fatores de risco e excluir causas secundárias.

A diminuição da massa óssea é assintomática; portanto, a osteoporose tem evolução silenciosa e só se torna evidente por ocasião das fraturas, que ocorrem mais frequentemente nas vértebras, terço distal do rádio, fêmur e

úmero. Caracteriza-se fratura de fragilidade como aquela decorrente de queda da própria altura ou de trauma que não causaria dano ao osso normal.

A história deve incluir avaliação detalhada dos hábitos alimentares, em especial a ingestão de alimentos ricos em cálcio, da exposição ao sol e da quantidade e qualidade de atividade física. Também devem ser investigados tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, modificações no peso e altura, história menstrual e sintomas de hipogonadismo, além de outras doenças associadas ou medicações que possam afetar o esqueleto e o metabolismo mineral.

A fratura vertebral é a manifestação clínica mais comum da osteoporose, e em dois terços dos casos é assintomática, sendo detectada como achado incidental em radiografia do tórax ou abdome. Muitos pacientes permanecem assintomáticos até que diversas fraturas ocorram, resultando em deformidade significativa. Estas alterações vertebrais podem determinar limitação de movimentos, restringindo atividades cotidianas como vestir-se e sair de casa, assim como gerar distorção da percepção corporal, levando a redução do bem-estar, e até mesmo depressão e ansiedade. A osteoporose não tratada pode tornar-se doença extremamente dolorosa, incapacitante, com importante repercussão sobre a qualidade de vida.

As fraturas do antebraço são comuns entre as mulheres a partir da meia-idade, sendo causadas por queda sobre a mão. Embora as fraturas do antebraço sejam muito menos grave que as do quadril, uma fração dos pacientes não recupera mobilidade sem o auxílio de fisioterapia.

As fraturas de quadril são relativamente comuns na osteoporose, afetando 15% das mulheres e 5% dos homens após os 80 anos. Tipicamente, as fraturas femorais são decorrentes de queda, podendo, no entanto, acontecer espontaneamente. Aproximadamente metade das fraturas de quadril são trocantéricas e as demais ocorrem no colo do fêmur, mas a proporção de fraturas trocantéricas aumenta com a idade nas mulheres. A fratura de quadril tem alta morbi-mortalidade: 12% dos pacientes morrem 3 meses após fratura de quadril, 50% morrem após 1 ano e os 50% que se recuperam podem perder sua liberdade, tornando-se dependentes de familiares ou de atenção especial.

No exame físico do paciente com suspeita de osteoporose deve-se prestar atenção especial à medição da altura, avaliação de deformidades da coluna vertebral, da força motora e do equilíbrio, e em sinais clínicos das doenças associadas que possam causar osteoporose secundária.

Exames de imagem

Densitometria óssea

A densitometria óssea por raios X com dupla energia (DXA) é o principal exame complementar no diagnóstico de osteoporose. A técnica baseia-se na atenuação pelo corpo do paciente de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raios X com dois níveis de energia. Este feixe atravessa o indivíduo no sentido posteroanterior, sendo a leitura do detector submetida a análise computadorizada. A diferença na atenuação entre tecido ósseo e tecido mole (músculos, órgãos viscerais e gordura) possibilita a construção de uma imagem da área de interesse. O *software* calcula a densidade areal em g/cm^2. O método é sensível, preciso, rápido, seguro e não invasivo.

A densidade areal medida pode ser comparada a padrões de normalidade, em relação ao pico de massa óssea (adultos jovens) e em relação à população normal de mesma idade, sexo e raça. Os resultados destas comparações são referidos em desvio padrão (DP) em relação às médias da população normal de adultos jovens (*T-score*) e de indivíduos da mesma idade (*Z-score*).

Para o diagnóstico de osteopenia ou osteoporose, a OMS padronizou em 1994 a interpretação dos resultados em função do *T-score*: valores de *T-score* entre –1 e –2,5 DP indicam osteopenia, enquanto valores inferiores a –2,5 DP indicam osteoporose. A presença de fratura com *T-score* abaixo de –2,5 DP caracteriza a osteoporose estabelecida.

A medida da densidade mineral óssea permite estimar o risco relativo de fratura de um indivíduo comparado à população controle, porém não permite discriminar aqueles que de fato terão fratura óssea. O risco de fratura aumenta conforme a densidade mineral óssea diminui; este risco é contínuo já que não há um limite preciso determinando risco de fratura. A correta interpretação do exame é fundamental para se instituir o início do tratamento. Entretanto, a indicação de tratamento da osteoporose deve levar em consideração outros fatores de risco além da medida isolada da densidade mineral óssea. Ressalte-se ainda que a densitometria tem limitações, já não permite diferenciar osteoporose de osteomalacia, por exemplo, uma vez que os resultados são calculados estritamente em função do conteúdo mineral ósseo.

Indicações de densitometria óssea

O período da perimenopausa é uma boa oportunidade para iniciar a discussão sobre os fatores de risco para a osteoporose e considerar a indicação da medida de densidade mineral óssea. Entretanto, diversos fatores como custo, disponibilidade e facilidade de uso do equipamento de densitometria óssea pesam na decisão da indicação do exame. No momento, preconiza-se uma abordagem seletiva indicando a realização da densitometria óssea para a população sob maior risco:[9]

- Mulheres com 65 anos ou mais
- Homens com 70 anos ou mais
- Mulheres com menos de 65 anos na pós-menopausa e homens de 50 a 70 anos com fatores de risco (p. ex., histórico familiar de osteoporose ou IMC < 19 kg/m^2)
- Adultos com fraturas de fragilidade
- Adultos com doença ou condição associada a baixa massa óssea ou perda óssea (hiperparatireoidismo primário, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, amenorreia primária, falência ovariana prematura, amenorreia secundária, ooforectomia)
- Adultos em uso de medicação associada a perda de massa óssea (p. ex., corticoides ou anticonvulsivantes)
- Pacientes nos quais a terapia farmacológica para tratamento de osteoporose esteja sendo considerada
- Pacientes em tratamento, para monitoramento de eficácia.

Radiografia de coluna torácica e lombar

As radiografias de coluna torácica e lombar devem ser realizadas para a avaliação de fraturas. O diagnóstico de osteoporose baseado puramente em alterações radiográficas é tardio, pois quando estas estão presentes já houve perda de 30 a 40% da massa óssea. A fratura vertebral pode ser diagnosticada quando deformidade vertebral radiográfica estiver associada a quadro clínico de dor de início agudo. Os principais achados radiográficos são: redução difusa da densidade óssea, acentuação das corticais ósseas dos corpos vertebrais, acentuação do trabeculado ósseo vertical e alterações das formas dos corpos vertebrais – vértebras bicôncavas, achatadas, acunhadas ou comprimidas (*crush vertebrae*), que refletem diferentes graus de fratura. Estes achados também podem ser encontrados em outras doenças ósseas, como a osteomalacia. Fratura isolada de um corpo vertebral entre T1 e T7, com demais vértebras de aspecto normal, é sugestiva de neoplasia maligna. Da forma análoga, acunhamento apenas posterior ou envolvimento de pedículo vertebral sugere a possibilidade de lesão tumoral.

Outros

A densidade mineral óssea também pode ser avaliada por ultrassonometria óssea de calcâneo e por tomografia computadorizada. Na ultrassonometria são medidas as mudanças de velocidade e atenuação do ultrassom, provocadas pela orientação do osso trabecular e composição orgânica do tecido ósseo; sua utilização é limitada uma vez que não são bem definidos os valores de referência para o diagnóstico de osteoporose.

A tomografia computadorizada quantitativa tridimensional periférica (pQCT), por sua vez, possibilita avaliar separadamente osso trabecular e cortical, aferir a densidade mineral óssea volumétrica e caracterizar aspectos da geometria e microarquitetura do osso, integrando parâmetros de qualidade óssea à análise do risco de fratura. Os avanços tecnológicos tornam este método bastante promissor, mas por enquanto seu uso permanece restrito a pesquisa, em nosso meio.

Exames laboratoriais

A avaliação laboratorial deve ser orientada para excluir causas de osteoporose secundária. Não há consenso definitivo sobre os exames laboratoriais que devem ser solicitados. Rotineiramente, recomenda-se realizar as seguintes determinações sanguíneas: cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D (25OHD), fosfatase alcalina, hemograma, VHS, TSH, eletroforese de proteínas e creatinina; para os homens, também está indicada a dosagem de testosterona. Além disso, recomenda-se ainda a dosagem de cálcio e creatinina na urina de 24 h.

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo não estabelecem o diagnóstico de osteoporose, sendo úteis na avaliação da resposta ao tratamento. Dispõe-se hoje da determinação sérica de diversos marcadores, que podem ser de formação ou de reabsorção óssea. Os marcadores de formação correspondem a produtos decorrentes da ação de

osteoblastos; os principais marcadores de formação são fosfatase alcalina total, osteocalcina e o pró-peptídio aminoterminal (P1NP). O marcador de reabsorção óssea mais utilizado é o telopeptídio carboxiterminal (CTX), produto da degradação do colágeno tipo I.

Tratamento

O objetivo do tratamento da osteoporose é evitar as fraturas. Portanto, o tratamento ideal da osteoporose é preventivo e baseia-se na otimização do pico de massa óssea na juventude e em medidas que impeçam a perda da massa óssea. A terapêutica abrange o tratamento de fraturas e doenças subjacentes (causas de osteoporose secundária), e envolve medidas não farmacológicas, adequação do aporte de cálcio e vitamina D e tratamento farmacológico.

Não farmacológico

As principais medidas não farmacológicas incluem intervenção sobre a dieta, exercício, comportamento e orientação da suspensão do uso de tabaco.

Na dieta, preconiza-se ingestão adequada de calorias (para evitar desnutrição), cálcio e vitamina D (discutidos em detalhes adiante). A ingestão de proteínas é também importante, particularmente em pacientes que já tiveram fraturas osteoporóticas. O consumo elevado de sal pode prejudicar a massa óssea por aumentar a calciúria. Na doença celíaca, dieta livre de glúten pode resultar em melhoria da densidade mineral óssea. Por fim, com a crescente realização de cirurgias bariátricas, atenção especial deve ser dada aos macro e micronutrientes da dieta destes pacientes no pós-operatório.

A atividade física deve ser sempre estimulada, explicando-se seus benefícios aos pacientes. Os exercícios recomendados são aqueles contra a força da gravidade, como caminhadas e corridas leves, durante 40 min e em 3 a 4 dias por semana. A atividade física visa também à intensificação da força muscular procurando melhorar o equilíbrio, evitando as quedas. Os pacientes não devem realizar atividades que aumentem o risco de queda, que resultem em alto impacto nas articulações ou que envolvam flexão da coluna.

A maioria das fraturas de quadril e antebraço é causada por quedas que poderiam ser evitadas se cuidados simples fossem tomados: instalação de corrimões nas escadas e nos banheiros; fixação de tapetes soltos e fios elétricos; boa iluminação com luzes de emergência; uso de sapatos com salto baixo e sola de borracha; evitar pisos escorregadios; utilização de bengala ou andador, se necessário; remoção de objetos soltos no meio da sala e nas passagens.

Por fim, deve-se sempre recomendar que todos os pacientes parem de fumar, não só pelo benefício à saúde geral, mas também pela clara associação entre tabagismo e osteoporose.

Aporte de cálcio e vitamina D

A quantidade de cálcio ingerida diminui com a avançar da idade, e sua absorção declina após os 70 anos. A deficiência de cálcio estimula a secreção do hormônio da paratireoide, ocasionando um hiperparatireoidismo secundário que aumenta a reabsorção óssea. Desta forma, pacientes com osteoporose, ou em risco de osteoporose, devem ter aporte de cálcio e vitamina D adequados.

A ingestão de 1.000 a 1.300 mg de cálcio por dia pode diminuir a velocidade da perda de osso, especialmente em mulheres no período da menopausa e naquelas com idade avançada.[10] A quantidade de cálcio na dieta habitual dos pacientes deve, portanto, ser cuidadosamente avaliada. Se a quantidade de cálcio na dieta for aquém do ideal, a suplementação com sais de cálcio deve ser prescrita.

O carbonato de cálcio é o suplemento mais utilizado devido a ampla disponibilidade e baixo custo. A absorção do carbonato de cálcio é melhor quando administrado juntamente com as refeições, uma vez que os alimentos estimulam a secreção gástrica e retardam o esvaziamento gástrico, facilitando a solubilização do sal. A absorção do citrato de cálcio é menos dependente da presença de secreção gástrica, podendo ser ingerido longe das refeições. Os efeitos colaterais mais comuns dos suplementos de cálcio são flatulência e constipação intestinal que podem ocorrer com carbonato de cálcio e, mais raramente, com citrato de cálcio. O risco de nefrolitíase deve ser avaliado em pacientes com história prévia de calculose ou hipercalciúria (excreção de cálcio urinário em 24 h maior do que 4 mg/kg de peso) que não possa ser controlada pela associação de diurético tiazídico.

Na osteoporose senil é comum se observar menor absorção intestinal de cálcio, redução na síntese de vitamina D, redução na produção de calcitriol (1,25[OH]$_2$D) e, consequentemente, desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. De acordo com o Instituto de Medicina dos EUA (IOM, Institute of Medicine), a suplementação de 800 UI de colecalciferol por dia, sem necessidade de dosagem sérica de 25OHD, é recomendada. Doses maiores podem ser utilizadas quando a dosagem de 25OHD for inferior a 30 ng/mℓ. Nos casos mais graves pode-se utilizar o calcitriol em doses diárias que variam de 0,25 a 0,50 mcg/dia, devendo-se então monitorar cálcio e creatinina a cada 3 meses, pois o risco de hipercalcemia ou hipercalciúria é elevado.

Farmacológico

As medicações que atuam sobre o tecido ósseo podem ser, *grosso modo*, classificadas em estimuladoras da formação óssea ou inibidoras da reabsorção óssea. Em geral, são mais frequentemente utilizadas as drogas antirreabsortivas: bisfosfonatos, raloxifeno, estrógenos e calcitonina. Entretanto, estimuladores de formação óssea como teriparatida e drogas de efeito misto como o ranelato de estrôncio vêm ganhando espaço na terapêutica da osteoporose.

O processo de decisão sobre a instituição do tratamento farmacológico de pacientes com osteoporose deve estar baseado na análise do risco de fratura e na eficácia e tolerabilidade da medicação a ser prescrita. Portanto, deve-se considerar cuidadosamente a presença ou não de fratura prévias por fragilidade, idade, existência de fatores de risco clínicos e magnitude de perda de osso avaliada por densidade mineral óssea. A oferta de cálcio e vitamina D deve ser sempre adequada, e a aderência ao tratamento a ser instituído deve ser incentivada através de discussão do risco de fratura, dos objetivos da terapia e dos efeitos adversos das medicações.

A existência de fratura por fragilidade óssea indica a necessidade de tratamento medicamentoso. Pacientes com fraturas vertebrais ou de quadril devem ser sempre tratados, já que o risco de fraturas vertebrais adicionais é muito alto, ao redor de 20% nos 12 meses seguintes. O tratamento de primeira linha é, em geral, com bisfosfonato. O ranelato de estrôncio pode ser utilizado nas mulheres que apresentam intolerância ao bisfosfonato. A teriparatida está indicada em pacientes que apresentaram fraturas durante o tratamento com o bisfosfonato ou em pacientes com elevado risco de fratura. O raloxifeno é uma alternativa especialmente interessante em mulheres mais jovens.

Mulheres com mais de 65 anos que apresentem à densitometria óssea índice T abaixo de –2,5 DP em coluna ou quadril têm osteoporose densitométrica e devem ser tratadas a menos que a expectativa de vida seja curta ou o risco de fratura seja baixo. Por exemplo, mulheres com mais de 80 anos sem risco adicional de fraturas podem ser tratadas apenas com otimização de cálcio e vitamina D.

O tratamento de mulheres com osteopenia (índice T entre –1 e –2,5) é discutível. A decisão de tratar ou não deve ser embasada no risco de fratura individual, envolvendo a magnitude do déficit de densidade mineral óssea e fatores de risco adicionais como idade, história familiar de fratura de quadril, baixo peso corpóreo e aumento da reabsorção óssea indicado por marcador bioquímico.

Bisfosfonatos

Bisfosfonatos são análogos estruturais de pirofosfato apresentando estrutura química P-C-P. A presença do átomo de carbono ligando os dois grupamentos fosfato proporciona resistência à hidrólise enzimática. Os bisfosfonatos têm alta afinidade pela hidroxiapatita óssea, especialmente nos pontos de remodelação óssea, onde se depositam por longos períodos.[11] Após captura por osteoclastos, bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea através de redução da osteoclastogênese e da atividade dos osteoclastos, também acelerando sua apoptose.

Bisfosfonatos podem ser classificados em dois grupos de acordo com seu modo de ação. Aqueles que se assemelham ao pirofosfato (como clodronato e etidronato) têm ação citotóxica via adenosina trifosfato (ATP), enquanto bisfosfonatos nitrogenados, mais potentes, como alendronato, risendronato, ibandronato e ácido zoledrônico, induzem apoptose de osteoclastos através de efeitos no metabolismo do mevalonato, interferindo com a prenilação de proteínas.

A absorção intestinal de bisfosfonatos é baixa, correspondendo a apenas 1 a 3% da dose ingerida, sendo prejudicada pela ingestão concomitante de alimentos, cálcio, ferro, café, chá e sucos de frutas. Por isso, a administração oral de bisfosfonatos deve ser feita em jejum, com água, só sendo permitida a ingestão de alimentos após um intervalo de 30 min. O *clearance* dos bisfosfonatos é rápido, sendo que cerca de 50% se depositam no osso, preferencialmente em áreas de reabsorção, e 50% são eliminados na urina. A meia-vida dos bisfosfonatos no

osso é provavelmente de muitos anos.

Os bisfosfonatos orais disponíveis para o tratamento da osteoporose são alendronato, risedronato e ibandronato.[12] O alendronato de sódio é utilizado na dose de 10 mg/dia ou 70 mg em dose semanal única. A dose única semanal é melhor aceita pelo paciente, facilitando sua aderência ao tratamento. Estudos prévios mostraram que a utilização de alendronato de sódio por 3 anos resulta em aumento de densidade mineral óssea de 8,8% na coluna lombar e 5,9% no fêmur e redução de aproximadamente 50% do risco de fratura.

O risedronato de sódio possui eficácia comprovada na prevenção de fraturas osteoporóticas na dose de 5 mg/dia ou 35 mg 1 vez/semana. Em estudos populacionais, os efeitos adversos descritos foram semelhantes aos do grupo placebo. Alendronato e risedronato resultam em maior redução do risco de fratura em mulheres com osteoporose mais grave. Já o ibandronato de sódio tem como vantagem posologia mensal, na dose de 150 mg uma vez ao mês.

Como já foi dito, bisfosfonatos são o tratamento de escolha para osteoporose, particularmente quando há indícios de remodelação aumentada. Estudos histomorfométricos de biopsia óssea de pacientes em tratamento com bisfosfonatos mostram diminuição acentuada da frequência de ativação e ausência de osteomalacia. A duração ideal do tratamento é desconhecida, embora o uso contínuo da medicação por 7 anos tenha sido bem tolerado. Recentemente, propôs-se que o tratamento possa ser descontinuado em pacientes sem fratura de fragilidade vertebral nos quais índice T maior do que –2,0 em colo de fêmur seja alcançado após 3 a 5 anos de tratamento.[13]

O efeito colateral mais frequente dos bisfosfonatos orais é a esofagite; os sintomas normalmente aparecem no primeiro mês de terapia. Para minimizar o risco de esofagite recomenda-se ingestão do bisfosfonato com um copo de água, permanecendo em pé por pelo menos 30 min antes do café da manhã. Bisfosfonatos atravessam a placenta, causando efeito deletério sobre o feto. Por isso, são contraindicados durante a gravidez e lactação, e sua indicação em mulher em idade fértil deve ser bem analisada.

Em pacientes com intolerância ao uso oral de bisfosfonato pode-se utilizar ácido zoledrônico por via introvenosa (IV), na dose de 5 mg uma vez ao ano. Nesta posologia, ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, e melhorou densidade óssea, porém com efeito adverso de maior ocorrência de fibrilação atrial.[14] A utilização de ácido zoledrônico em até 90 dias após cirurgia de fratura osteoporótica de quadril melhora a sobrevida e reduz a ocorrência de novas fraturas. Na paciente com osteoporose, a possibilidade de necrose de mandíbula com o uso de ácido zoledrônico é muito baixa, entretanto este raro efeito colateral deve ser informado à paciente.

Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio (RE) é utilizado no tratamento da osteoporose por sua ação mista inibindo reabsorção e estimulando formação óssea. O mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido. Postula-se que sua ação seja no receptor sensor de cálcio (CaSR) aumentando a atividade e número de osteoblastos e acelerando a apoptose de osteoclastos.[15] Estudos prévios mostram aumento da densidade mineral óssea de 14,4% na coluna lombar e 8,3% no colo femoral após 36 meses de tratamento com RE. Alimentos, leite e derivados reduzem a absorção de RE, e portanto recomenda-se que a medicação seja tomada preferencialmente ao deitar, duas horas após o jantar, na dose de 2 g/dia. A absorção de tetraciclinas ou quinolonas orais é inibida pelo RE, cuja administração deve ser temporariamente interrompida durante o uso destes agentes. O RE é em geral bem tolerado e os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e diarreia. Alguns estudos mostraram risco aumentado de fenômenos tromboembólicos com o uso de RE.

Teriparatida (PTH 1-34 recombinante humano)

A secreção contínua de PTH tem ação catabólica no esqueleto, como observado no hiperparatireoidismo primário. No entanto, se o PTH é administrado em dose baixa e de forma intermitente, observa-se ação anabólica, principalmente em osso trabecular. A teriparatida é formada pelos primeiros 34 aminoácidos da molécula de PTH humano e atua reduzindo a apoptose e estimulando a atividade de osteoblastos, aumentando assim a formação óssea.[16] Injeções subcutâneas diárias de baixa dose de teriparatida (20 mg, pela manhã) aumentam a massa óssea e, após 24 meses de uso, reduzem a ocorrência de fraturas vertebrais em cerca de 65% e de fraturas não vertebrais em mais de 50%. Devido ao mecanismo de ação, a teriparatida é particularmente indicada no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides.

A principal limitação ao seu uso é o alto custo, restringindo-se a casos de moderada a alta gravidade, com

fraturas já presentes ou alto risco de fraturas. O tratamento com teriparatida está contraindicado na presença de hipercalcemia e em estados de alta remodelação óssea, como na fase de crescimento, na presença de metástases ósseas ou na doença de Paget.

Os principais efeitos colaterais são hipercalciúria e, mais raramente, hipercalcemia. A concentração de vitamina D deve ser suficiente para evitar hiperparatireoidismo secundário. Após o término do tratamento é necessário o uso de medicação antirreabsortiva; não se recomenda o uso associado de bisfosfonato e teriparatida, entretanto.

Moduladores seletivos de receptores estrogênicos e estrógenos

O raloxifeno é um modulador seletivo de receptores estrogênicos (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) que se liga ao receptor estrogênico com alta afinidade, exercendo tanto efeito agonista quanto antagonista, de maneira tecido-específica. O raloxifeno apresenta ação estrogênica agonista no metabolismo lipídico e ósseo, e antagonista no tecido mamário.

No tratamento da mulher pós-menopausa com osteoporose, raloxifeno resulta em redução de 30 a 40% dos títulos séricos de marcadores de remodelação óssea após 1 ano e aumenta a densidade mineral óssea em 2 a 3% após 3 anos. Entretanto, observou-se redução do risco de fraturas vertebrais apenas. Em relação aos efeitos colaterais, raloxifeno costuma ser bem tolerado, sendo descrito discreto aumento de cãibras nos membros inferiores e do risco de tromboembolismo equivalente a estrogenoterapia.

Há alguns anos atrás a reposição estrogênica era o tratamento de escolha da osteoporose pós-menopausa. Entretanto, desde a apresentação dos resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) reportando maior incidência de câncer de mama e doenças cardiovasculares associadas a este tratamento,[17] o tratamento da osteoporose com estrógeno não é recomendado. Estrógenos são comprovadamente eficientes na redução de fraturas osteoporóticas: o uso de estrógenos conjugados na dose de 0,625 mg/dia reduziu em 33% as fraturas de fêmur proximal no WHI, além de reduções de fraturas vertebrais já bem demonstradas em outros estudos. A dose ideal, ou nível sérico de estrógeno para efeito ótimo sobre o osso, porém, não estão definidos. Doses menores, atualmente preconizadas, são capazes de reduzir a perda óssea decorrente da menopausa; entretanto faltam estudos sobre redução do risco de fraturas.

Denosumab

O conhecimento da via de diferenciação e ativação de osteoclastos envolvendo RANK, RANKL e osteoprotegerina permitiu o advento de uma nova e promissora forma de tratar osteoporose. Denosumab é um anticorpo monoclonal humano anti-RANKL de alta afinidade e especificidade, capaz de mimetizar a atuação da osteoprotegerina endógena ao ocupar RANKL exposto na membrana de osteoblastos, evitando a interação com RANK e consequente ativação de osteoclastos. Estudos recentes utilizando denosumab por via subcutânea (SC) a cada 6 meses mostraram resultados animadores no tratamento da osteoporose pós-menopausa, com redução de 68 e 40% de fraturas de vértebra e quadril, respectivamente, após 3 anos de tratamento.[18] A droga parece ser bem tolerada, com boa aderência devido à facilidade de autoaplicação apenas duas vezes ao ano, e sem efeitos colaterais graves até o momento.

Calcitonina

A calcitonina é um peptídio produzido pelas células C da tireoide, que atua no osso inibindo diretamente a atividade de osteoclastos. Pode ser, portanto, utilizada em pacientes com osteoporose que apresentem bioquímica indicativa de remodelação óssea aumentada. Além disso, a calcitonina tem ação analgésica, atuando no sistema nervoso central, liberando endorfinas.

Calcitonina pode ser administrada por via subcutânea ou intranasal; os efeitos colaterais são principalmente distúrbios gastrintestinais, diarreia, *flush* facial e parestesias. Estes efeitos são relacionados principalmente com a administração subcutânea e parecem insignificantes quando utilizada a via intranasal. A dose mínima intranasal necessária para efeito sobre a massa óssea é de 200 U por dia, associada a ingestão adequada de cálcio. Estudos realizados com calcitonina mostraram efeito protetor sobre fraturas vertebrais, mas foram inconclusivos sobre fraturas de fêmur proximal.

Outros

Anabolizantes, derivados sintéticos da testosterona com menor efeito androgênico, são capazes de estimular a formação óssea, mas o ganho efetivo na densidade óssea é pequeno. A melhora clínica referida deve-se provavelmente ao aumento da massa muscular e à melhora do estado geral dos pacientes. Seu uso pode ser indicado em pacientes idosos com musculatura reduzida. A dose preconizada de decanoato de nandrolona é 50 mg intramuscular a cada 21 dias e os principais efeitos colaterais são mudança do timbre de voz e hirsutismo. O uso de anabolizantes está formalmente contraindicado em mulheres jovens ou portadoras de dislipidemias.

Diuréticos tiazídicos reduzem reabsorção tubular de cálcio e poderiam potencialmente diminuir a perda óssea, mas seu papel no manejo da osteoporose não está bem estabelecido.

Por fim, vertebroplastia percutânea e cifoplastia, procedimentos envolvendo injeção de polimetilmetacrilato no corpo vertebral, são usadas para o tratamento de deformidades por compressão vertebral. Em geral a resposta a curto prazo é favorável, entretanto não existem dados da evolução a longo prazo.

Avaliação do tratamento

Existem várias abordagens para monitoramento da terapia. Tradicionalmente, o monitoramento é feito pela medida da densidade óssea da coluna e fêmur após 1 ano de tratamento. Se existir diminuição significativa em ambos os locais depois de 1 ano, a terapia deve ser modificada. Se existir perda em um local e nenhuma mudança ou um aumento no outro local, o tratamento deve ser mantido e as medidas repetidas em 1 ano.

Recentemente, tem sido recomendada uma abordagem combinando a dosagem de marcadores bioquímicos de remodelação óssea com a medida de densidade mineral óssea. Para tanto, é necessário aferir a densidade de osso mineral e marcadores antes do início do tratamento. Após 3 a 6 meses de tratamento, repete-se a dosagem do marcador. Diminuição de marcador de reabsorção (p. ex., CTX) superior a 30% do valor basal indica que a medicação está provavelmente tendo o efeito desejado e que a terapia deva ser continuada por 1 ano, até que se avalie a densidade mineral óssea.

É fundamental se avaliar a presença de fraturas vertebrais através de radiografias da coluna torácica e lombar em perfil antes e após tratamento.

A avaliação da eficácia do tratamento deve ser feita 3 anos após sua instituição, e incluir a pesquisa de fraturas, inclusive com radiografia para detecção de fraturas assintomáticas, e a evolução da medida de densidade mineral óssea por densitometria. Se eficaz, o tratamento pode ser mantido até 5 anos.[13] Nos pacientes com fatores de risco, o tratamento pode ser mantido até 10 anos.[19]

Osteoporose induzida por glicocorticoide

A osteoporose induzida por uso crônico de glicocorticoides em doses diárias iguais ou superiores a 7,5 mg de prednisona (ou equivalente) representa a causa mais frequente de osteoporose secundária. A perda de massa óssea ocorre de forma acelerada nos primeiros 6 meses de tratamento e persiste durante o uso do corticoide em ritmo mais lento. Do ponto de vista fisiopatológico, esta perda envolve predominantemente a redução da formação óssea por apoptose de osteócitos e um discreto aumento na reabsorção óssea, prejudicando a qualidade óssea.[20] Além da ação direta do glicocorticoide no metabolismo ósseo, outros fatores agravantes, como redução de esteroides sexuais e miopatia com fraqueza muscular, aumentam o risco de fraturas. Ainda, diminuição da absorção intestinal e aumento da excreção renal de cálcio frequentemente acompanham o uso de doses elevadas desses esteroides.

Recomenda-se, então, a realização de densitometria óssea antes da instituição de glicocorticoterapia por mais de 3 meses. O uso da menor dose possível de corticoide, e pelo menor tempo possível, deve ser encorajado, dando-se preferência às formas de meia-vida mais curta. A atividade física deve ser estimulada, com o objetivo de preservar a massa muscular. A ingestão de cálcio deve ser otimizada para os valores preconizados (1 a 1,5 g de cálcio elementar por dia), se necessário pela suplementação com sais de cálcio. A calciúria também deve ser controlada e reduzida com o auxílio de diuréticos tiazídicos caso supere 4 mg/kg peso/dia. Por esse mesmo motivo, recomenda-se também restrição de sódio na dieta. A correção dos níveis de esteroides sexuais através de reposição hormonal, tanto no homem como na mulher, também é importante na prevenção e no tratamento da osteoporose por glicocorticoide. Ainda como medida profilática, recomenda-se o uso da vitamina D, em doses de 800 a 1.000 UI/dia, com o objetivo de aumentar a absorção intestinal de cálcio. Por fim, está indicado o uso de bisfosfonatos ou teriparatida na prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide.

Osteoporose em homens

A osteoporose do homem é geralmente diagnosticada quando ocorre fratura por fragilidade. As principais causas são o uso crônico de glicocorticoides, o hipogonadismo e o alcoolismo, que justificam, juntos, aproximadamente 60% dos casos de osteoporose em homens. Entretanto, cerca de 40% dos casos permanecem atribuíveis à causa idiopática. Em homens com mais de 70 anos de idade, a osteoporose senil é principal causa de osteoporose, como na mulher.

O critério densitométrico ideal para definição de osteoporose em homens ainda é debatido. Devido à falta de robustez de dados normativos de referência do conteúdo mineral ósseo de homens jovens saudáveis, aceita-se o diagnóstico de osteoporose em homens quando BMD é inferior a –2,5 DP do valor médio de *mulheres* jovens e saudáveis. Do ponto de vista de tratamento, bisfosfonatos ou teriparatida podem ser utilizados, já que se observou redução do risco de fraturas com o uso destas medicações. A reposição de testosterona deve ser limitada a pacientes com hipogonadismo sintomático, e não substitui a terapia com bisfosfonato ou teriparatida. Por fim, a perda de massa muscular (sarcopenia) e consequente aumento do risco de queda parecem ser mais relevantes no risco de fratura do homem com osteoporose, e por isso ênfase redobrada deve ser dada à orientação de prática de atividade física com o intuito de melhorar força muscular e equilíbrio.

Raquitismo e osteomalacia

Introdução

Mineralização óssea é o processo de deposição de apatita na matriz orgânica, responsável pelas funções metabólica e biomecânica do osso. As DOM decorrentes de mineralização deficiente são o raquitismo e a osteomalacia. O raquitismo é caracterizado pela diminuição da mineralização da placa epifisária (placa de crescimento). Já a osteomalacia ocorre por redução da mineralização do osso cortical e trabecular. A criança, portanto, pode apresentar raquitismo e osteomalacia mas já o adulto, somente osteomalacia.[21] Tanto no raquitismo quanto na osteomalacia ocorre acúmulo de matriz óssea não mineralizada, denominada osteoide.

Para que ocorra mineralização do esqueleto é necessária a presença de cálcio e fosfato em quantidades suficientes nas áreas de mineralização. Também são necessários: atividade normal de osteoblastos e condrócitos, matriz colágena sintetizada em velocidade adequada e de composição normal, e controle dos inibidores da mineralização, como proteoglicanos ou pirofosfato inorgânico.

Os mecanismos de mineralização são complexos e ainda não foram totalmente esclarecidos. A calcificação inicia-se pela formação do núcleo crítico, a menor combinação estável de íons com estrutura de material cristalino que pode persistir em solução. Este núcleo é composto de cálcio e fosfato na forma de apatita. Dois mecanismos para a calcificação têm sido descritos, um predominante na cartilagem e osso não lamelar (osso *woven*) e o outro no osso lamelar.

Mineralização da cartilagem

A placa de crescimento é responsável pelo crescimento e desenvolvimento dos ossos longos. É um tecido heterogêneo, composto de condrócitos em diferentes estágios de diferenciação e atividade metabólica. Similaridades no aspecto morfológico de condrócitos em uma determinada região da placa refletem a sincronização da atividade funcional de condrócitos vizinhos, permitindo a divisão da placa de crescimento em três zonas funcionais: zona de reserva, zona proliferativa e zona hipertrófica. A formação do núcleo crítico ocorre em vesículas da matriz de condrócitos da zona hipertrófica. Tais vesículas promovem a mineralização por transportar e concentrar fosfato de cálcio e por remover inibidores da mineralização. No raquitismo, a calcificação deficiente da placa de crescimento resulta em atraso na maturação das células cartilaginosas, e consequente aumento de volume da placa.

Mineralização do osso lamelar

O osso é formado em dois estágios sucessivos, formação de matriz e mineralização, separados no tempo e espaço. A dificuldade em se demonstrar a presença de vesículas da matriz no osso lamelar faz com que o entendimento da calcificação nesse tecido ainda seja incompleto. A maior parte dos estudos sobre o controle da mineralização do osso lamelar tem focado em mecanismos moleculares que facilitem ou inibam a formação do

núcleo crítico nas regiões de calcificação ativa. Assim, fatores como colágeno, osteocalcina, FGF23 e osteonectina têm sido propostos como importantes reguladores do processo de formação da apatita.

Tradicionalmente, considera-se o aumento do rebordo osteoide (hiperosteoidose) como o achado morfológico mais característico da osteomalacia. Entretanto, esta hiperosteoidose não é suficiente para o diagnóstico já que excesso de rebordo osteoide pode ser encontrado em pacientes com velocidade normal de mineralização quando a síntese da matriz óssea está acelerada, como ocorre na doença de Paget, no hipertireoidismo e no hiperparatireoidismo. O aumento do rebordo osteoide na osteomalacia decorre de mineralização lenta e deficiente, portanto para o diagnóstico é necessária a presença de rebordo osteoide aumentado em associação a defeito na mineralização. O processo de mineralização pode ser avaliado pela medida da frente de mineralização, uma medida estática, ou através da histomorfometria dinâmica, através de marcação com tetraciclina. Sendo assim, o diagnóstico de osteomalacia em fase inicial é dado pelo aumento do rebordo osteoide acompanhado de aumento do intervalo de tempo para a mineralização.

Classificação e etiopatogenia

Raquitismo e osteomalacia podem ser causados por diversas doenças e estados que interfiram no processo de mineralização da matriz osteoide, sendo didaticamente agrupados em formas calciopênicas, fosfopênicas ou com disponibilidade normal de minerais, como descrito a seguir:

- Formas calciopênicas
  - Deficiência de cálcio
  - Deficiência de vitamina D
    - Síntese inadequada
      - Baixa exposição solar; má absorção
      - Deficiência de 25OHD: hepatopatias; uso de anticonvulsivantes
      - Deficiência de 1,25$(OH)_2$D: insuficiência renal crônica; raquitismo dependente de vitamina D tipo 1 (VDDR1)
    - Resistência periférica: raquitismo dependente de vitamina D tipo 2 (VDDR2)
- Formas fosfopênicas
  - Má absorção
  - Perda renal
    - Causas genéticas
      - Ligado ao cromossomo X (*PHEX*)
      - Autossômico dominante (*FGF23*)
      - Autossômico recessivo (*DMP1*, *ENPP1*)
      - Autossômico recessivo com hipercalciúria (*SLC34A3*)
    - Doenças tubulares renais: síndrome de Fanconi
    - Oncogênicas
- Formas com disponibilidade normal de mineral
  - Defeito primário de mineralização
    - Causas genéticas (hipofosfatasia e outras)
    - Induzidas por medicação
  - Síntese de matriz anormal
    - *Fibrogenesesis imperfecta ossium*
    - Osteomalacia axial
  - Acidose metabólica.

A forma calciopênica abrange as doenças que comprometem a disponibilidade de cálcio e/ou vitamina D. Pacientes com forma calciopênica apresentam concentração sérica de cálcio no limite inferior da normalidade ou diminuída, hiperparatiroidismo secundário e remodelação óssea aumentada. As doenças calciopênicas geralmente são adquiridas, secundárias a insuficiência renal ou má absorção intestinal. Anormalidades genéticas no metabolismo da vitamina D também podem, raramente, determinar raquitismo e osteomalacia hipocalcêmicos.

A forma fosfopênica compreende distúrbios com perda renal exacerbada de fosfato, resultando em hipofosfatemia com calcemia normal. Em contraste com os distúrbios calciopênicos, as concentrações séricas de PTH e remodelação óssea são geralmente normais.

Nas situações de raquitismo/osteomalacia com disponibilidade normal de mineral, a calcificação anormal da cartilagem e osso resulta da presença na circulação de inibidores da mineralização óssea (frequentemente medicações) ou de defeito genético do colágeno ósseo.

Formas calciopênicas

A ingestão deficiente de cálcio no período de crescimento pode gerar raquitismo.[22] Por séculos, a principal causa de raquitismo e osteomalacia têm sido a deficiência de vitamina D, por privação nutricional ou falta de exposição ao sol, mas sua incidência tem diminuído nos últimos anos nas regiões onde o leite e alimentos são suplementados com vitamina D. Ainda assim, a síntese de vitamina D já é deficiente em indivíduos que utilizem filtro solar com fator de proteção superior a oito.

Doenças hereditárias do metabolismo de vitamina D são raras, podendo decorrer de defeitos na enzima 1a-hidroxilase renal, gerando níveis insuficientes de calcitriol (raquitismo dependente de vitamina D tipo 1, VDDR1), ou no receptor de vitamina D, gerando resistência periférica à ação do calcitriol (raquitismo dependente de vitamina D tipo 2, VDDR2).[23] Diversas doenças mais comuns, entretanto, podem interferir com o metabolismo de vitamina D. A absorção diminuída de vitamina D pode decorrer de doenças intestinais e hepáticas, e o uso crônico de anticonvulsivantes pode ocasionar inativação hepática de calciferol. A produção diminuída de calcitriol decorrente de perda funcional renal é a principal causa do raquitismo e osteomalacia observados na insuficiência renal.

Nos indivíduos idosos, o metabolismo da vitamina D é deficiente devido a: menor síntese cutânea de colecalciferol por redução da exposição solar; menor ingestão alimentar de vitamina D; redução da hidroxilação renal; e diminuição da expressão de receptores intestinais de vitamina D. A combinação destes fatores pode resultar em deficiência de vitamina D e consequente osteomalacia; a análise histomorfométrica dinâmica de pacientes idosos com fraturas de fêmur em São Paulo revelou a presença de osteomalacia em 25% dos pacientes estudados.[24]

A osteomalacia manifesta-se clinicamente quando a deficiência de vitamina D é acentuada e o hiperparatireoidismo secundário é relevante. Entretanto, mesmo déficits menos pronunciados já podem comprometer a mineralização óssea. Nesse sentido, recomenda-se atenção ao nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25OHD) como indicador de saúde osteometabólica. Níveis abaixo de 10 ng/mℓ indicam deficiência de vitamina D com provável repercussão osteometabólica. Já a definição de limites de suficiência ou de valores desejáveis de 25OHD é controversa. Enquanto alguns especialistas propõem que níveis séricos abaixo de 30 ng/mℓ já indiquem insuficiência,[25] o IOM estabelece níveis séricos de 25OHD iguais ou superiores a 20 ng/mℓ como indicadores de suficiência de vitamina D.[10]

Formas fosfopênicas

Os distúrbios hipofosfatêmicos que comprometem a mineralização óssea englobam diversas doenças, hereditárias e adquiridas, nas quais há diminuição da reabsorção de fosfato na borda em escova do túbulo proximal renal.

A maior parte das formas hereditárias de raquitismo hipofosfatêmico cursa com excesso de FGF23 circulante, que atua no túbulo proximal renal reduzindo a reabsorção de fosfato.[26] O quadro bioquímico é marcado por hipofosfatemia e níveis normais ou inapropriadamente baixos de $1,25(OH)_2D$.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (XLH, *X-linked hypophosphatemic rickets*) é a mais comum das doenças fosfopênicas hereditárias (1:20.000 nascidos vivos). A identificação de defeitos no gene *PHEX* como causa de XLH permitiu a melhor compreensão da fisiopatologia desta doença. O gene *PHEX* codifica uma endopeptidase expressa em osteócitos, osteoblastos, odontoblastos, condroblastos da placa de crescimento e células da paratireoide. Nas células ósseas e da cartilagem de crescimento, esta endopeptidase atua regulando a mineralização, a síntese e posicionamento de proteínas de matriz óssea, e inibindo a síntese de FGF23. Portanto, em pacientes portadores de defeitos no *PHEX* há aumento dos níveis de FGF23 circulante e defeito da mineralização.

Embora XLH represente a forma mais frequente de raquitismo hipofosfatêmico hereditário, outras formas genéticas também são reconhecidas. O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante é causado por mutações

no FGF23 com ganho de função; nestes casos, o FGF23 mutado é resistente à metabolização, aumentando sua concentração circulante e atividade metabólica. Mutações inativadoras em dois outros genes resultando em excesso de FGF23 circulante já foram descritas como causa de raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR, *autosomal recessive hypophosphatemic rickets*). ARHR tipo 1 é causado por mutações no gene *DMP1*, que codifica uma fosfoproteína da matriz extracelular, e ARHR tipo 2 é causado por mutações no gene *ENPP1*, que codifica uma enzima geradora de pirofosfato. Os mecanismos pelos quais PHEX, DMP1 e ENPP1 regulam a expressão de FGF23 em osteócitos não são completamente conhecidos.

Já no raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria, a hipofosfatemia decorrente da perda renal de fósforo leva a aumento apropriado da atividade de 1a-hidroxilase renal e dos níveis séricos de $1,25(OH)_2D$, permitindo o diagnóstico diferencial com as formas com excesso de FGF23 circulante. O aumento sérico de $1,25(OH)_2D$ acarreta em maior absorção intestinal de cálcio e, consequentemente, hipercalciúria e nefrolitíase. Recentemente, defeitos no gene *SLC34A3*, que codifica o cotransportador renal de sódio e fosfato tipo 2 c, foram identificados como causadores da forma recessiva de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria.

Dentre as formas adquiridas de hipofosfatemia por perda renal, destaca-se a osteomalacia oncogênica por tumor produtor de fator fosfatúrico (fosfatonina). O FGF23 é a fosfatonina mais comumente produzida por estes tumores. Assim, a dosagem sérica de FGF23 está frequentemente aumentada, e diminui com a retirada do tumor. Diversos tumores ósseos e de partes moles foram associados a osteomalacia oncogênica: mesenquimais, hemangiomas, angiossarcomas, condrossarcomas, carcinoma de próstata, schwannoma e tumores neuroendócrinos. É uma síndrome rara e de difícil diagnóstico já que os tumores são, em geral, pequenos e de crescimento lento.

A mineralização deficiente na síndrome de Fanconi é devida à hipofosfatemia associada a acidose tubular renal tipo II e à síntese deficiente de calcitriol pela célula do túbulo proximal. A síndrome de Fanconi é a disfunção do túbulo proximal mais comum, cursando com graus variados de perda de fosfato, glicose, bicarbonato e aminoácidos. Pode ser hereditária ou adquirida pelo uso de medicações, intoxicação por metais pesados ou doenças que comprometam o túbulo proximal.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do raquitismo variam com a idade de aparecimento e podem envolver diversos órgãos e sistemas. Destas, as mais importantes são: deformidades esqueléticas, suscetibilidade a fraturas, fraqueza muscular e distúrbios do crescimento.

Nos lactentes, as manifestações de sistema nervoso incluem irritabilidade, insônia, e sudorese no segmento cefálico principalmente após as refeições. O desenvolvimento ponderoestatural e neuropsicomotor costuma estar comprometido, associado a atividade muscular diminuída que pode se manifestar como fraqueza muscular. Menor resistência a processos infecciosos respiratórios e intestinais também é observada.

As manifestações ósseas mais características decorrem do acometimento das zonas de crescimento. No período neonatal, o crânio cresce mais rapidamente, e portanto pacientes com raquitismo apresentam fontanelas abertas e craniotabes. No primeiro ano, o tórax pode se apresentar em quilha ou em pombo, com rosário raquítico. Em membros superiores, os punhos podem se apresentar alargados, enquanto as manifestações em membros inferiores só aparecem quando a criança começa a andar. As metáfises dos ossos longos, especialmente joelho e tornozelo, apresentam-se alargadas e pode-se observar encurvamento de tíbia, fíbula e fêmur, originando geno varo ou valgo. Essas alterações são as principais responsáveis pela baixa estatura dos pacientes. Fraturas podem ocorrer e a dentição pode ser retardada com esmalte deficiente.

Fraqueza muscular proximal pode ocorrer no raquitismo por deficiência da vitamina D, mas não é comum no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X ou na deficiência de cálcio. Nos casos graves de deficiência de vitamina D, a hipocalcemia pode ser suficiente para ocasionar hipotonia e até tetania.

A avaliação da história familiar é de fundamental importância quando se suspeita de causas genéticas hereditárias; a determinação etiológica dessas causas possibilita o aconselhamento genético.

Quando a osteomalacia se inicia no adulto, as manifestações clínicas são sutis e podem ser atribuíveis ao aparelho locomotor ou ao sistema nervoso. Os sintomas clássicos são dor óssea, fraqueza muscular e dificuldade para caminhar. A dor óssea é difusa, às vezes localizada na região lombar com irradiação para coxa, região dorsal e costelas, e geralmente melhora, mas não desaparece, com o repouso. A fraqueza, principalmente proximal, interfere

no caminhar e com o progredir da doença chega a impedir a deambulação. A atrofia muscular é leve em relação a fraqueza e o tônus muscular está diminuído.

Nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário, a perda óssea é o principal fator associado à ocorrência de fraturas. Geralmente as fraturas se localizam no esterno e nas costelas, determinando deformidade torácica, e nas vértebras, cujo colapso resulta em perda de estatura. A diáfise dos ossos longos constitui outro sítio suscetível a fraturas de fragilidade.

Raquitismo e osteomalacia devem ser sempre pesquisados nas doenças que causem alterações no metabolismo da vitamina D e do fosfato, como na má absorção intestinal, insuficiência renal ou em pacientes que utilizem medicamentos que interfiram nestes sistemas, principalmente anticonvulsivantes. Os pacientes com fraqueza muscular ou dor óssea incaracterística devem ser avaliados, assim como crianças com história de irritabilidade, crescimento e desenvolvimento deficientes e convulsões.

Diagnóstico

O diagnóstico de raquitismo e osteomalacia compreende a interpretação dos dados clínicos, bioquímicos radiológicos e histológicos.

Bioquímico

A avaliação bioquímica pode permitir o diagnóstico de raquitismo e de osteomalacia, e apontar sua etiologia (Figura 295.2). A tríade bioquímica clássica consiste em hipofosfatemia, fosfatase alcalina elevada e calcemia normal ou levemente diminuída; geralmente a fosfatase alcalina guarda relação com a intensidade da doença.

A avaliação bioquímica deve ser completada com determinação da excreção urinária de cálcio em 24 h, que está geralmente abaixo do normal. O encontro de cálcio urinário aumentado sugere raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria.

A caracterização etiológica das duas principais causas de raquitismo e osteomalacia (deficiência de vitamina D e hipofosfatemia) é feita pela presença do hiperparatireoidismo, investigada através da dosagem do hormônio da paratireoide (PTH).

Nos portadores de deficiência de vitamina D, há hiperparatireoidismo secundário. A determinação sérica de metabólitos da vitamina D, 25OHD e $1,25(OH)_2D$, irá apontar a causa do raquitismo/osteomalacia nesses casos. Na ausência de hiperparatireoidismo secundário, o achado de fosfato sérico diminuído irá apontar para causa hipofosfatêmica. A dosagem sérica de FGF23 pode permitir o diagnóstico da osteomalacia oncogênica.

A função renal deverá ser analisada para afastar doença renal, com análise do pH urinário para excluir tubulopatia renal. Em todos os pacientes com raquitismo ou osteomalacia por deficiência de vitamina D deve-se solicitar a dosagem de anticorpos antiendomísio e antigliadina para se excluir doença celíaca como causa de má absorção intestinal.

Diagnóstico radiológico

A avaliação radiológica permite diagnosticar o raquitismo e acompanhar a evolução com o tratamento. O diagnóstico de raquitismo é feito pela observação de alterações radiológicas típicas na placa de crescimento, principalmente punho e joelho: alargamento da diáfise desenhando imagem em taça com concavidade para a articulação, e irregularidade da linha diafisoepifisária, conhecida como imagem em pente. Os centros de calcificação estão reduzidos em tamanho e densidade, e as margens da cortical estão mal definidas. Pode-se encontrar ainda encurvamento diafisário e a presença de fratura em galho verde. O diagnóstico diferencial radiológico de raquitismo deve ser feito com condrodisplasia metafisária, na qual não há alterações bioquímicas.

A osteomalacia pode ocorrer sem alterações radiológicas. É característico, mas não patognomônico, o achado de pseudofraturas, também conhecidas como zonas de *Looser*. Pseudofraturas geralmente ocorrem em ossos submetidos a carga, são múltiplas e em geral bilaterais e simétricas. Embora possam ocorrer em qualquer osso são mais frequentes no ramo do púbis, colo do fêmur, borda externa da escápula, costelas e metatarsos. O aspecto é de uma fratura perpendicular à cortical, com calo pouco calcificado. Pseudofraturas costumam ser encontradas em pacientes com osteomalacia acentuada e de longa duração. Além da radiografia simples, a cintigrafia óssea também é útil na identificação de pseudofraturas.

A investigação radiológica da osteomalacia oncogênica é difícil, já que os tumores são geralmente pequenos e podem estar localizados em qualquer segmento do organismo. Assim, recomenda-se iniciar a investigação com tomografia computadorizada ou ressonância magnética do segmento cefálico, particularmente de seios da face, por ser sítio frequente. Alguns destes tumores expressam receptores de somatostatina, justificando a realização de cintigrafia com octreotida, se disponível.

Em pacientes com suspeita de osteomalacia, o achado de reabsorção subperiostal, principalmente em mãos, clavículas e diáfise cortical, é indicativo de hiperparatireoidismo e pode auxiliar a caracterização etiológica.

Em geral, na osteomalacia há rarefação óssea generalizada e o diagnóstico diferencial deve incluir outras osteopenias: osteoporose, hiperparatireoidismo primário e osteodistrotia renal. A densitometria óssea não permite diferenciar osteoporose de osteomalacia. Em pacientes idosos com osteoporose e com dosagens elevadas de fosfatase alcalina (além de duas vezes acima do valor de referência) na ausência de hepatopatia, deve-se sempre investigar osteomalacia associada.

Histomorfometria óssea

A análise histomorfométrica está indicada quando as dosagens bioquímicas não são características, principalmente no início da doença. Utiliza-se para o diagnóstico os critérios de Parfitt: espessura do rebordo osteoide maior que 15 mm com intervalo de tempo para a mineralização maior do que 100 dias e volume osteoide maior que 10%. A histomorfometria óssea dinâmica poderá evidenciar aumento de atividade reabsortiva, sugerindo maior produção de PTH na osteomalacia com hiperparatireoidismo secundário.[24] Na avaliação de resposta ao tratamento, utiliza-se histomorfometria dinâmica para averiguar a normalização do processo de mineralização.

Tratamento

A prevenção do raquitismo e da osteomalacia é feita pela adequada ingestão de alimentos que contenham cálcio, fósforo e vitamina D e por exposição diária à luz solar. Nos pacientes com quadros decorrentes da falta destes fatores, correção da dieta e exposição solar são, em geral, suficientes.

Desta forma, a medida terapêutica inicial é a correção da causa desencadeadora. A resposta terapêutica é em geral satisfatória, sendo o resultado tanto melhor quanto mais cedo for instituído tratamento.

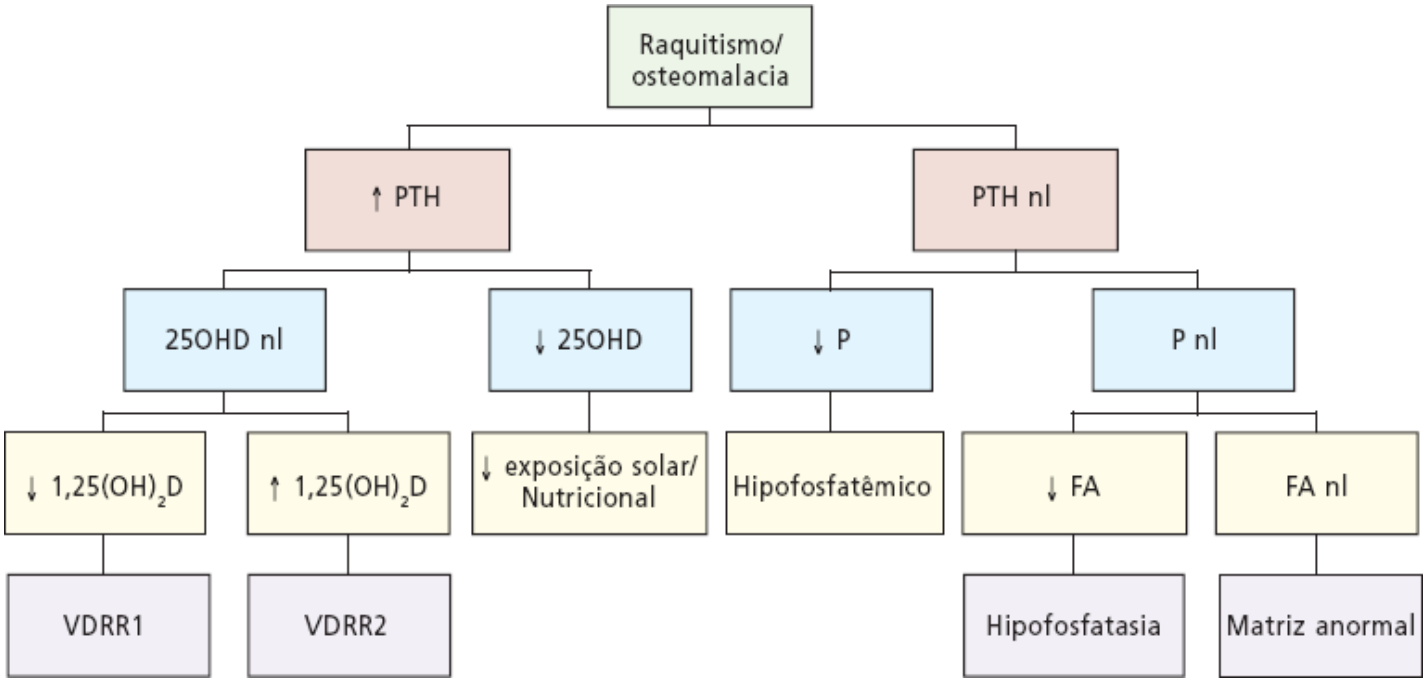

Figura 295.2 Avaliação laboratorial do paciente com raquitismo ou osteomalacia. 25OHD = 25 hidroxivitamina D; $1,25(OH)_2D$ = 1,25 di-hidroxivitamina D; FA = fosfatase alcalina; nl = normal; P = fosfato; VDDR1 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 1; VDDR2 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 2.

Na deficiência de vitamina D, utiliza-se calciferol ou calcitriol. Colecalciferol (vitamina D_3) VO (1 mg = 40.000 UI) pode ser administrado de duas formas: doses diárias de 1.500 a 5.000 UI por 4 a 6 semanas com descanso de 2

semanas até cura completa ou dose única de 600.000 UI que pode ser repetida após 4 a 6 meses. Calcitriol ($1,25[OH]_2D$) está disponível em cápsulas de 0,25 mg; em geral utiliza-se doses de 0,25 a 2,0 mg/dia.

O raquitismo dependente de vitamina D tipo 1 (VDDR1) deve ser tratado com calcitriol e suplementação de cálcio oral. A dose inicial é de 2 a 3 mg/dia, mantida até que haja cura da doença óssea (geralmente 2 a 5 meses), seguida de manutenção com 0,25 a 2 mg/dia indefinidamente.

Já o tratamento do raquitismo dependente de vitamina D tipo 2 (VDDR2), que cursa com resistência periférica à vitamina D, é principalmente baseado em altas doses de cálcio por via oral (VO), associado a doses elevadas de calcitriol (6 a 10 mg/dia). Mesmo com doses desta magnitude não ocorre normalização bioquímica ou radiológica; tratamento com cálcio intravenoso por tempo prolongado pode resultar em regressão das lesões raquíticas.

O tratamento do raquitismo hipofosfatêmico requer administração diária de fosfato e vitamina D VO, devendo ser instituído precocemente para preservar o crescimento linear e impedir a progressão de deformidades ósseas.[27] A dose de fosfato é 30 a 60 mg/kg/dia, fracionada em 4 tomadas diárias (a cada 6 h). O fosfato não é de fácil aceitação, provocando intolerância gastrintestinal, vômitos e diarreia; assim, a introdução deve ser gradual para minimizar efeitos colaterais. Pode, ainda, ocorrer hiperparatireoidismo, já que a administração de fosfato diminui a concentração sanguínea de cálcio iônico. Para evitar esta complicação, utiliza-se calcitriol (20 a 60 ng/kg/dia) associado ao fosfato. Quando o uso de calcitriol não for possível, pode-se utilizar calciferol em doses de 25.000 a 50.000 UI/dia, chegando até 100.000 UI/dia em casos refratários. Estas doses devem ser individualizadas a fim de manter cálcio, PTH, fosfatase alcalina e cálcio urinário dentro da normalidade. O fósforo sérico permanece diminuído, pois nenhum tratamento corrige a perda renal de fosfato. Deve-se ter cuidado em evitar intoxicação por vitamina D. Caso ocorra, a dose da vitamina D (calcitriol ou calciferol) deve ser reduzida ou sua administração interrompida.

O retardo no crescimento é um sério problema em crianças com raquitismo. No entanto, o tratamento precoce possibilita um desenvolvimento adequado. Nos casos em que a velocidade de crescimento continua diminuída apesar de tratamento apropriado, pode-se associar hormônio de crescimento (GH). É comum a regressão do raquitismo hipofosfatêmico na adolescência, fazendo com que, muitas vezes, os pacientes abandonem o tratamento. A indicação cirúrgica de correção das deformidades deve ser feita após a estabilização da doença óssea, podendo ser mais precoce se a deformidade for grave.

O tratamento da hipofosfatemia oncogênica é a exérese do tumor. Nos casos em que não se consiga localizar o tumor, ou que seja feita exérese parcial, deve-se utilizar esquema terapêutico com fosfato e calcitriol. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico familial com hipercalciúria, pode-se utilizar hidroclorotiazida com o intuito de diminuir a calciúria e calculose renal. No tratamento dos raquitismos associados a acidose tubular renal são utilizados agentes alcalinizantes, particularmente bicarbonato de sódio.

*Baseado na ferramenta de análise do risco de fratura da Organização Mundial da Saúde (WHO-FRAX®).

Capítulo 296

Doenças do Metabolismo Mineral

Regina Matsunaga Martin, Bruno Ferraz de Souza e Pedro Henrique Corrêa

Introdução

A manutenção das concentrações extra e intracelulares de cálcio e fósforo, dentro da faixa de normalidade, depende do controle dos fluxos de cálcio e fósforo nos rins, trato gastrintestinal e ossos. Esses fluxos são coordenados pela ação do paratormônio (PTH, *parathyroid hormone*), da vitamina D, do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23, *fibroblast growth factor 23*) e da calcitonina.

O hiperparatireoidismo primário e o hipoparatireoidismo são as principais doenças do metabolismo mineral e estão relacionadas com o metabolismo do cálcio.

Homeostase do cálcio e do fósforo

O conteúdo de cálcio total do organismo de um adulto normal é de aproximadamente 1.000 g, dos quais cerca de 99% localizam-se no esqueleto; menos de 1% desse total encontra-se nos fluidos extra e intracelular. O cálcio contido nos ossos está associado às fibrilas de colágeno e outros componentes da matriz óssea sob a forma de hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$].

O cálcio na circulação encontra-se sob a forma de: íons livres (em torno de 51%) também conhecido como cálcio iônico; íons ligados a proteínas plasmáticas (cerca de 40%, principalmente ligado à albumina) e, em menor grau (aproximadamente 9%), íons ligados a complexos difusíveis. Em condições fisiológicas, o cálcio sérico total varia de 8,6 a 10,2 mg/dℓ e o cálcio iônico, de 4,6 a 5,3 mg/dℓ. Embora o cálcio iônico seja o mais importante fisiologicamente e possa ser medido diretamente, com o uso de eletrodos específicos, a dosagem do cálcio total é mais estável e menos sujeita a interferentes tais como o pH sérico, a temperatura, e a concentração de outros íons, em especial o magnésio. Em estados de acidose, por exemplo, existe uma menor interação entre o cálcio iônico e o cálcio associado a proteínas de modo que o cálcio iônico tende a estar aumentado; analogamente, em estados de alcalose, os valores de cálcio iônico tendem a estarem reduzidos. Os métodos de dosagem do cálcio total medem a quantidade de cálcio livre e ligado à albumina, sofrendo interferência das alterações das concentrações sanguíneas dessa proteína. Na ausência de alteração dos níveis de albumina, aceita-se a determinação do cálcio total como índice do metabolismo mineral. Em casos de diminuição ou aumento significativo da albumina, deve-se optar pela determinação de cálcio iônico. Quando não for possível determinar o cálcio iônico, realiza-se a determinação de albumina sérica e corrige-se o cálcio total utilizando-se a seguinte fórmula: Ca total corrigido = Ca total + 0,8 × (4 – albumina); em que o cálcio é expresso em mg/dℓ e a albumina em g/dℓ.

A homeostase do cálcio é controlada, principalmente, pelo receptor sensor de cálcio (CASR, *sensing-calcium receptors*) que possui a capacidade de perceber pequenas, porém fisiologicamente significativas alterações nas concentrações plasmáticas do cálcio iônico, possibilitando assim, uma resposta adequada que ajuste sua concentração para dentro dos limites de normalidade através de variações na secreção de PTH.[1] Esta alça de retroalimentação permite a definição do conceito de *set point* do cálcio que representa o valor de cálcio sérico capaz de promover cerca de 50% da secreção máxima de PTH[2] (Figura 296.1). Este conceito é importante quando se estuda o hiperparatireoidismo primário.

Assim, na vigência de hipercalcemia, os CASRs presentes nas células paratireoidianas reduzem a secreção de PTH, enquanto os CASRs presentes nos túbulos renais reduzem a reabsorção de cálcio; concomitantemente, a redução dos níveis de PTH promoverá a redução da mobilização do cálcio a partir do osso e da síntese da vitamina

D ativa [$1,25(OH)_2D_3$, calcitriol] com consequente redução da absorção do cálcio pelo intestino, resultando em normalização da calcemia. De maneira oposta, na vigência de hipocalcemia, os CASRs paratireoidianos determinam aumento dos níveis de PTH enquanto os CASRs renais aumentam a reabsorção de cálcio, permitindo a correção da calcemia.

Uma dieta adequada em cálcio deve conter de 1.000 a 1.200 mg de cálcio elementar por dia. Parte do cálcio ingerido (200 a 400 mg/dia) é absorvido principalmente pelo intestino delgado por mecanismos ativo (ou transcelular, dependente de calcitriol) e passivo (paracelular). A absorção passiva não é saturável e absorve cerca de 5% do cálcio ingerido. Já a absorção ativa requer a presença de canais iônicos específicos (principalmente TRPV6) na porção apical das células intestinais bem como de proteínas intracelulares como a calbindina; a expressão destas proteínas sofre influência do calcitriol e promove a absorção de 20 a 70% do cálcio ingerido. Aproximadamente 8 a 10 g/dia de cálcio são filtrados pelos rins, dos quais apenas 2 a 3% serão excretados na urina. A maior parte do cálcio filtrado (65%) é reabsorvida nos túbulos proximais de modo passivo; trata-se de uma via paracelular acoplada à reabsorção concomitante de sódio. Na porção ascendente da alça de Henle, outros 20% do cálcio filtrado são reabsorvidos por via paracelular na presença da paracelina-1, enquanto sua reabsorção é inibida em concentrações elevadas de cálcio e magnésio, via CASR, independente de PTH ou vitamina D. Finalmente, aproximadamente 10% do cálcio filtrado é reabsorvido nos túbulos distais de modo transcelular; a entrada e transporte do cálcio na célula renal ocorrem por intermédio de canais iônicos específicos (TRPV5) e de proteínas intracelulares como a calbindina, além um gradiente de cálcio mantido por transportadores de cálcio ATPase-dependentes e bombas trocadoras de Na^+/Ca^{2+}; este mecanismo está sob controle do PTH. Também é nos túbulos distais que os diuréticos tiazídicos agem promovendo aumento da reabsorção de cálcio. Por outro lado, dietas ricas em sódio e o uso de diuréticos de alça aumentam a calciúria.[3]

As concentrações de cálcio também sofrem interferência de outro elemento fundamental para o tecido ósseo: o fósforo. Este possui alta afinidade pelo cálcio formando sais de fosfato de cálcio que são a principal matéria-prima dos cristais de hidroxiapatita depositados na matriz óssea. O fosfato é componente de grande número de macromoléculas intracelulares, incluindo fosfolipídios, ácidos nucleicos e fosfoproteínas. O fosfato sérico existe sob três formas: 45% iônico, 45% complexado a sódio, cálcio e magnésio e 10% ligado a proteínas. As concentrações de fosfato extracelular são expressas em relação ao fósforo e os valores fisiológicos dos adultos encontram-se entre 2,5 a 4,5 mg/dℓ; para as crianças os valores são mais altos e dependentes da faixa etária. O produto das concentrações de cálcio e fósforo séricos tende a ser constante. A concentração sérica de fosfato é importante para a manutenção de um produto iônico adequado para a mineralização óssea.

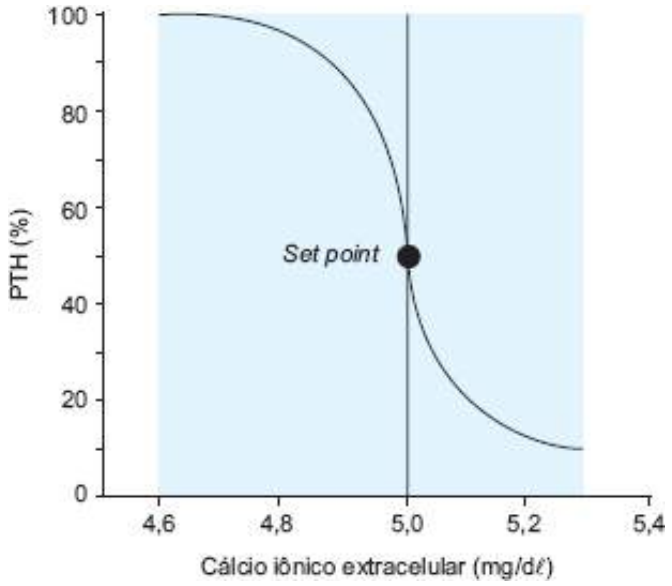

Figura 296.1 *Set point* do cálcio e a relação entre suas concentrações extracelulares e a secreção de PTH.

O fosfato é amplamente disponível na alimentação e eficientemente absorvido passivamente pelo intestino delgado (65%); na presença de calcitriol, a absorção de fosfato pode chegar a até 90% do conteúdo ingerido e envolve a participação de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-}. Aproximadamente 4 a 6 g/dia de fosfato são filtrados pelos rins, dos quais 85 a 90% serão reabsorvidos. O principal sítio de regulação do fósforo é no túbulo proximal

onde se localizam os cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a e NaPi-2c) que podem ser internalizados e destruídos na vigência de concentrações elevadas tanto de PTH como de FGF23, resultando em aumento da fosfatúria. A hiperfosfatemia é um dos estímulos mais importantes para a secreção de FGF23 pelos ossos, enquanto a hipofosfatemia estimula a produção renal de calcitriol pelo túbulo proximal e reduz as concentrações de FGF23.[3]

Controle hormonal

Os principais hormônios relacionados com a homeostase de cálcio e com o fósforo são: PTH, vitamina D, FGF23 e calcitonina.

Paratormônio

O paratormônio (PTH) é sintetizado pelas células principais da paratireoide e sua função primordial é manter a concentração sérica de cálcio, evitando a hipocalcemia. As células principais são capazes de secretar rapidamente o hormônio armazenado e, quando cronicamente estimuladas, podem proliferar. Essas características das células paratireoidianas permitem adaptações a curto, médio e longo prazos com a finalidade de manter a homeostase do cálcio.

O PTH é sintetizado como uma grande molécula precursora com 115 aminoácidos (aa), denominada pré-pró-paratormônio, sendo sequencialmente reduzida durante o seu processamento intracelular em pró-paratormônio (peptídio de 90 aa) até o peptídio secretado constituído por 84 aa. São os primeiros 34 aa do PTH 1-84 os responsáveis pela sua atividade biológica. A metabolização do PTH ocorre, na maior parte, no fígado (70%), nos rins (20%) e, em menor quantidade, em outros tecidos, como o osso, resultando em meia-vida de aproximadamente 4 min na circulação periférica.

O principal estímulo para a produção e secreção aguda de PTH é a hipocalcemia e esta interação é mediada pelos CASRs paratireoidianos. A vitamina D é outro regulador importante da produção e secreção de PTH: o calcitriol inibe a síntese e secreção de PTH, além de inibir a proliferação das células da paratireoide. A hiperfosfatemia é considerada como um fator estimulador da secreção de PTH, principalmente na insuficiência renal crônica.

Apesar do principal ligante dos CASRs ser o cálcio, estes receptores aceitam outros íons e peptídios como agonistas, entre eles o magnésio. Por isso, a hipomagnesemia discreta estimula a secreção de PTH. Paradoxalmente, a hipomagnesemia intensa inibe a secreção de PTH, por motivos ainda pouco conhecidos.[3]

O efeito biológico do PTH é o aumento na concentração sérica de cálcio por conta de suas ações ósseas e renais. As ações do PTH no tecido ósseo variam de acordo com as suas concentrações plasmáticas. Em concentrações fisiológicas, em humanos, a secreção intermitente do PTH tem efeito ósseo anabólico, com manutenção e/ou aumento da massa óssea trabecular. Já sua secreção contínua e/ou aumentada apresenta efeito catabólico particularmente no osso cortical. O PTH promove aumento da reabsorção óssea de forma indireta, por meio de ativação de osteoclastos mediada por osteoblastos. Os osteoblastos possuem receptores para PTH que, quando estimulados de forma contínua, levam à síntese de RANK-L, que irá se ligar ao RANK presente na superfície de osteoclastos, estimulando a osteoclastogênese e sua atividade.[3]

Nos túbulos proximais renais, o PTH diminui a reabsorção de fósforo e aumenta a síntese de 1 alfa-hidroxilase (1a-OH) que converte a 25 hidroxivitamina D em 1,25 di-hidroxivitamina D (calcitriol); nos túbulos distais, seu efeito é a reabsorção de cálcio. O intestino é um órgão-alvo indireto de PTH: o calcitriol produzido nos rins sob estímulo de PTH atua aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Desta forma, a resultante dos efeitos ósseos, renais e intestinal de PTH são a elevação da calcemia e a diminuição da fosfatemia.[3]

Vitamina D

A vitamina D é principalmente sintetizada na pele por ação de raios ultravioleta, mas também pode ser obtida pela dieta, em menor quantidade (peixes gordurosos, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau e produtos lácteos). A vitamina D proveniente da síntese em animais é a vitamina D_3, também denomindada colecalciferol; a de origem vegetal é vitamina D_2 ou ergocalciferol.

A síntese da vitamina D é realizada principalmente na pele. A partir da exposição aos raios ultravioleta, o 7-di-

hidrocolesterol (7-DHC) presente na derme e epiderme é transformado em vitamina D_3. Existe uma relação inversa entre a concentração de vitamina D_3 e a idade. Adultos jovens produzem duas ou três vezes mais vitamina D cutânea que os idosos. A melanina é um protetor de sol natural e compete com o 7-DHC pelos fótons de raios ultravioleta. Pessoas com pele mais escura exigem exposição mais prolongada à luz solar para produzir a mesma quantidade de vitamina D que indivíduos com pele mais clara. O vidro e as roupas absorvem os raios ultravioleta e diminuem a síntese da vitamina D. O uso tópico de protetores solares também reduz a produção cutânea de vitamina D. Considera-se que exposição de braços e pernas ao sol por 5 a 30 min (dependendo da estação, latitude e cor da pele) antes das 10:00 e após as 15:00 h 2 vezes na semana seja suficiente para manter a concentração sérica de 25 hidroxivitamina D (25OHD) dentro da normalidade.[4]

A vitamina D produzida na pele é transportada no plasma ligada à sua proteína ligadora (DBP, *vitamin D-binding protein*) até o fígado, onde sofre hidroxilação, dando origem a 25OHD ou calcidiol. A maior parte da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Desse modo, a concentração sérica de 25OHD reflete a reserva corporal de vitamina D. A meia-vida da 25OHD é de aproximadamente de 2 a 3 semanas e depende da concentração de DBP. Para se tornar ativa, a 25OHD necessita de uma segunda hidroxilação que ocorre nos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da 1a-OH, transformando-se em 1,25 di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] ou calcitriol. Essa passagem renal, ao contrário da hepática, é estreitamente regulada por vários fatores. A elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1a-OH. Além das células dos túbulos renais proximais, outras células produzem 1a-OH, incluindo monócitos, queratinócitos e as células principais da paratireoide. O calcitriol representa a forma ativa da vitamina D; sua inativação ocorre pela ação da 24-hidroxilase que é expressa na maioria dos tecidos. O calcitriol retrorregula sua produção, inibindo a atividade da 1a-OH e estimulando a 24-hidroxilase.

O calcitriol é um hormônio que circula em concentrações cerca de 1.000 vezes inferiores ao seu precursor (25OHD). Seus efeitos biológicos são mediados pelo receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) e, entre suas ações, destaca-se o aumento da expressão de transportadores intestinais de cálcio e calbindina, contribuindo significativamente para a absorção intestinal de cálcio.

Nos ossos, o calcitriol atua em osteoblastos aumentando a expressão de proteínas da matriz óssea como a osteocalcina e a osteopontina, e reduzindo a transcrição do colágeno I. Além disso, o calcitriol, assim como o PTH, eleva a produção de RANK-L promovendo diferenciação e aumento de atividade de osteoclastos.[3]

Fator de crescimento de fibroblastos 23

A descoberta de que osteoblastos e osteócitos são o principal sítio de produção e secreção de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) fez com que os ossos fossem vistos não só como o maior reservatório de cálcio e fosfato, mas também um órgão endócrino capaz de interagir com os demais órgãos envolvidos na homeostase mineral. As principais funções do FGF23 são: agir como contrarregulador do calcitriol e coordenar a homeostase do fósforo permitindo a mineralização óssea adequada.[5]

Os principais estímulos para a liberação de FGF23 são a hiperfosfatemia e o excesso de calcitriol. Na presença de excesso de $1,25(OH)_2D$, esperam-se hipercalcemia e hiperfosfatemia como resultado do aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato e pela elevação da reabsorção óssea mediada pelo RANK-L. Se por um lado o aumento do cálcio suprime o PTH reduzindo a produção $1,25(OH)_2D$, por outro lado, impede o efeito fosfatúrico do PTH. Para prevenir a hiperfosfatemia, o organismo aumenta a produção de FGF23 que atua em nível renal através do complexo FGF23-Klotho-FGFR1 capaz de aumentar a internalização e destruição dos transportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a e NaPi-2c) localizados nos túbulos proximais e cujo efeito final é promover o aumento da fosfatúria. Enquanto a ação renal do FGF23 é melhor conhecida, sua ações óssea e nas paratireoides ainda não são muito bem compreendidas. Nas paratireoides, FGF23 parece regular negativamente a expressão e secreção de PTH tanto *in vivo* como *in vitro*.[5]

Calcitonina

A calcitonina é um peptídio composto por 32 aa, produzido pelas células parafoliculares da tireoide, que em várias espécies de mamíferos atua como um antagonista do PTH. No entanto, em humanos, pelo menos no que se

refere à homeostase do cálcio, a calcitonina parece ter um significado fisiológico limitado. Sua ação hipocalcêmica resulta da inibição da reabsorção óssea por receptores específicos localizados nos osteoclastos e, indiretamente, do aumento da excreção renal de cálcio. Por este motivo, tem aplicação terapêutica no tratamento adjuvante da hipercalcemia grave e na doença óssea de Paget. No entanto, para este fim, utiliza-se a calcitonina de salmão, que é 10 a 100 vezes mais potente em reduzir o cálcio que as de origem mamífera. Além disso, a calcitonina apresenta significado clínico pelo seu papel como marcador tumoral nos carcinomas medulares de tireoide.[3]

Em humanos, os valores circulantes de calcitonina são menores do que os encontrados em muitas outras espécies animais. Mesmo variações extremas na produção de calcitonina como falta (pacientes submetidos à tireoidectomia total com reposição apenas de levotiroxina) ou excesso (pacientes com carcinoma medular de tireoide) não produzem mudanças no metabolismo de cálcio e fosfato.[3]

Hiperparatireoidismo primário

Definição e histórico

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é definido como uma doença primária das paratireoides cursando com secreção aumentada ou inapropriada de PTH, resultando em hipercalcemia crônica. No entanto, este conceito deve ser ampliado com o reconhecimento de sua apresentação normocalcêmica.

O HPP tornou-se uma das doenças endócrinas mais frequentes com o advento da dosagem automatizada de cálcio e do reconhecimento da sua apresentação assintomática. Estima-se que a prevalência seja da ordem 1:1.000 indivíduos, podendo variar de acordo com o país analisado.[6]

Na década de 1930, o quadro clássico de HPP (forma hipercalcêmica sintomática) foi caracterizado por Füller Albright pela presença de sintomas relacionados com a hipercalcemia e com repercussões principalmente ósseas e/ou renais. No início da década de 1970, a automatização das rotinas laboratoriais bioquímicas, além de possibilitar o diagnóstico precoce do HPP, contribuiu para a detecção crescente da sua apresentação clínica assintomática com hipercalcemia discreta que é hoje em dia sua forma mais comum. Na forma assintomática, o paciente apresenta sintomas vagos, não havendo indícios de doença óssea e/ou renal, e o diagnóstico depende fundamentalmente dos exames laboratoriais.

A partir dos anos 1990, reconheceu-se a forma normocalcêmica do HPP, que se caracteriza pela presença de calcemia persistentemente normal e níveis circulantes elevados de PTH. Neste caso é importante descartar a presença de hiperparatireoidismo secundário, cuja principal etiologia é a deficiência de vitamina D, particularmente se o indivíduo apresenta valores de 25OHD inferiores a 30 ng/mℓ.[7]

Etiologia

Cerca de 80 a 85% dos casos de HPP originam-se de adenomas únicos de paratireoides, 15% dos casos envolvem doença paratireoidiana multiglandular ou hiperplasia e, menos de 1% dos casos são causados por carcinomas.

Os adenomas únicos esporádicos de paratireoide ocorrem em qualquer idade, mas são mais prevalentes após os 50 anos e nas mulheres, em uma proporção de 3:1. As apresentações hiperplásicas e multiglandulares geralmente envolvem uma causa genética e por isso costumam ser familiares. Entre as causas genéticas com base molecular definida destacam-se: a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A), a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), o hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG) e a síndrome hiperparatireoidismo associada a tumor de mandíbula (HPT-JT, *HyperParaThyroidism-Jaw Tumor*). O hiperparatireoidismo primário, etiologicamente, é classificado como:

- Esporádico
  - Adenoma
  - Hiperplasia
  - Carcinoma
- Familiar
  - Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1)

- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A)
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)
- Hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG)
- Síndrome de hiperparatireoidismo com tumor de mandíbula (HPT-JT).

A NEM1 é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene *MEN1* que codifica a proteína nuclear *Menin*, um supressor tumoral. Caracteriza-se pela associação predominante de HPP, adenoma de hipófise anterior e neoplasias da ilhota pancreática, podendo também ocorrer outras neoplasias (lipomas, gastrinomas, tumores carcinoides e de córtex adrenal). O HPP é o principal componente da síndrome, atingindo quase 100% de penetrância por volta dos 50 anos de idade, e, geralmente, sua manifestação inicial. Ao contrário do HPP esporádico, apresenta-se como hiperplasia ou múltiplos adenomas de paratireoide, sem predominância entre os sexos e atingindo uma faixa etária mais jovem (entre 20 e 30 anos). Já na *NEM 2A* predominam o carcinoma medular de tireoide (100%) e o feocromocitoma (50%), sendo que o HPP está presente em apenas 10 a 30% dos casos. Esta doença também apresenta herança autossômica dominante, resultado de mutações germinativas no gene *RET* com ganho de função.

A HHF corresponde a 1 a 2% dos casos de hipercalcemia assintomática e ocorre por mutações inativadoras no CASR (receptor do sensor do cálcio) em heterozigose; quando ambos os alelos são comprometidos (mutação em homozigose ou heterozigose composta), o quadro clínico é mais grave e manifesta-se nos primeiros meses de vida, sendo denominado de *HPTNG*. Mutações inativadoras do CASR em heterozigose aumentam o *set point* do cálcio, de modo que a supressão do PTH ocorre com calcemias mais elevadas; em geral, a hipercalcemia é leve com valores de PTH no limite superior da normalidade. Em nível renal, o defeito gera aumento da reabsorção tubular de cálcio com consequente hipocalciúria. A HFF é suspeitada quando a razão entre o *clearance* de cálcio e o *clearance* de creatinina (Cl Ca/Cl Cr) for inferior a 0,01. O diagnóstico é importante porque, diferente das outras causas de HPP, o curso é benigno e o tratamento cirúrgico não está indicado. Nas mutações inativadoras do CASR em homozigose o *set point* do cálcio está bastante aumentado, a secreção de PTH é contínua, bem como o estímulo para a hiperplasia paratireoidiana, resultando em concentrações elevadas de PTH e hipercalcemia grave (geralmente > 15 mg/dℓ). Do ponto de vista clínico, a criança apresenta hipotonia, alterações respiratórias, desmineralização óssea com múltiplas fraturas merecendo paratireoidectomia o mais precoce possível.[8]

O HPT-JT é uma doença autossômica dominante rara, causada por mutações no gene *HRPT2*, que codifica a proteína parafibromina, um supressor tumoral. Caracteriza-se por tumores de paratireoide (90%); fibromas ossificantes de mandíbula ou maxila (30%), que são distintos dos "tumores marrons", e lesões renais (10%) como cistos bilaterais, hamartomas ou tumor de Wilms. Em geral, o hiperparatireoidismo do HPT-JT manifesta-se em adultos jovens; em até 15% dos casos, esta manifestação ocorre na forma de carcinoma de paratireoide.

Das causas de HPP, o carcinoma de paratireoide é o mais raro, representando cerca de 1% dos casos, e acometendo igualmente ambos os sexos. Frequentemente se apresenta como uma massa aderente aos tecidos subjacentes, de coloração acinzentada, com a presença de traves fibrosas, invasão capsular e vascular. O diagnóstico inequívoco é dado na presença de metástases que costumam ser ganglionares ou a distância (pulmões, fígado, ossos e SNC). Na ausência de metástases, o diagnóstico histopatológico é difícil, já que o carcinoma e o adenoma atípico podem compartilhar características microscópicas. A partir da observação de que pacientes com mutações germinativas no *HRPT2* têm risco aumentado para carcinoma de paratireoide, propõe-se que imuno-histoquímica negativa para parafibromina possa ser utilizada como ferramenta diagnóstica adicional nos casos suspeitos de carcinoma de paratireoide esporádico.[9]

Fisiopatologia

Em linhas gerais, o HPP é resultado do surgimento de células paratireoidianas anormais responsáveis pela mudança no *set point* do cálcio, que passa a ser mais elevado (Figura 296.2). Estudos *in vitro* mostram que a secreção de PTH é suprimida por níveis elevados de cálcio, quando utilizadas células isoladas de adenomas da paratireoide, indicando um transtorno metabólico da célula adenomatosa. Por outro lado, observou-se a supressão do PTH por concentrações normais de cálcio quando utilizadas células de hiperplasia das paratireoides. Portanto, na hiperplasia da paratireoide, a perda da autorregulação pelo cálcio é atribuída ao número aumentado de células da paratireoide.[10]

As bases moleculares do HPP permanecem pouco esclarecidas. A origem clonal da maior parte dos adenomas de paratireoide sugere que defeitos em genes envolvidos no controle do crescimento celular paratireoidiano estejam envolvidos, conferindo uma vantagem biológica seletiva.

A origem clonal da maior parte dos adenomas de paratireoide sugere a participação de genes envolvidos no controle do crescimento celular paratireoidiano capazes de conferir uma vantagem biológica seletiva. Neste sentido, já foram identificados: hiperexpressão do oncogene ciclina D1, perda de heterozigose do *MEN1* e a ativação da via Wnt/b-catenina, entre outros fenômenos moleculares.

Independente da etiologia, o aumento persistente do PTH sérico no HPP resulta em hipercalcemia por suas ações óssea, intestinal e renal. Em nível ósseo, o PTH estimula a reabsorção óssea elevando as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Nos rins, o PTH: inibe a reabsorção de fósforo nos túbulos proximais promovendo aumento da fosfatúria; eleva a reabsorção de cálcio nos túbulos distais e estimula a atividade da 1a-OH, aumentando a conversão da 25OHD em calcitriol. Por sua vez, o calcitriol eleva a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Essas ações combinadas resultam em hipercalcemia com fósforo sérico normal ou reduzido. Na presença de hipercalcemia, a carga filtrada de cálcio pode exceder a capacidade tubular de reabsorção, determinando hipercalciúria (Figura 296.3).

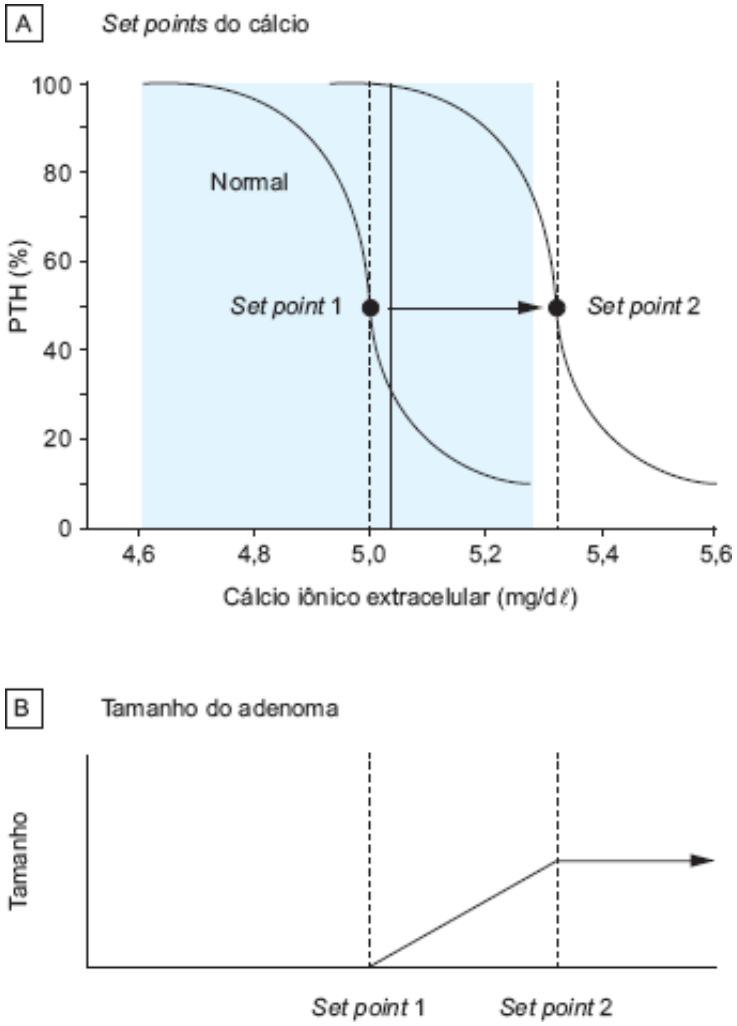

Figura 296.2 Hiperparatireoidismo primário (HPP): deslocamento do *set point* do cálcio para a direita (**A**) e crescimento tumoral paratireoidiano (**B**). Adaptada de Strewler.[2]

Ainda que não se conheça exatamente o papel da vitamina D na fisiopatologia do HPP, algumas evidências merecem destaque: (a) fenótipos piores de HPP (adenomas de paratireoide maiores, valores de PTH mais elevados e doença óssea mais grave) estão relacionados com valores mais baixos de vitamina D; (b) pacientes com HPP e deficiência grave de vitamina D não corrigida apresentam maior risco de hipocalcemia e fome óssea no pós-operatório de paratireoidectomia; (c) mesmo em áreas endêmicas para hipovitaminose D, pacientes com HPP apresentam níveis de vitamina D inferiores à média da população, indicando que a própria doença deva lançar mão de mecanismos que envolvam a redução das concentrações de 25OHD.[11]

Quadro clínico

No HPP, o quadro clínico é variável a depender da intensidade da hipercalcemia e dos efeitos do PTH elevado em seus órgãos-alvo:

- Quadro clínico relacionado com o aumento de PTH e hipercalcemia
  - Manifestações renais
    - Poliúria, polidipsia
    - Hipercalciúria
    - Nefrolitíase
    - Nefrocalcinose
    - Insuficiência renal
  - Manifestações osteomusculares
    - Dor óssea e/ou articular
    - Fraturas de fragilidade
    - Deformidades
    - Lesões líticas (“tumores marrons”)
    - Fraqueza em musculatura proximal, hipotonia
  - Manifestações gastrintestinais
    - Anorexia e vômito
    - Obstipação intestinal
    - Úlcera péptica
    - Pancreatite aguda
  - Manifestações neuropsiquiátricas
    - Distúrbio do sono, irritabilidade
    - Diminuição da memória, depressão
    - Letargia, confusão mental, desorientação e coma
  - Manifestações cardiovasculares
    - Arritmia cardíaca, encurtamento do intervalo QT
    - Hipertensão arterial sistêmica.

Nos rins, a hipercalcemia pode resultar em poliúria e polidipsia (diabetes insípido nefrogênico) levando a hipovolemia com consequente redução da taxa de filtração glomerular e perda da função renal. A hipercalciúria, por sua vez, pode levar a litíase renal. Além disso, a deposição de sais de cálcio no parênquima renal leva a nefrocalcinose e nefropatia tubulointersticial crônica, contribuindo consideravelmente para o comprometimento de função renal nestes pacientes.

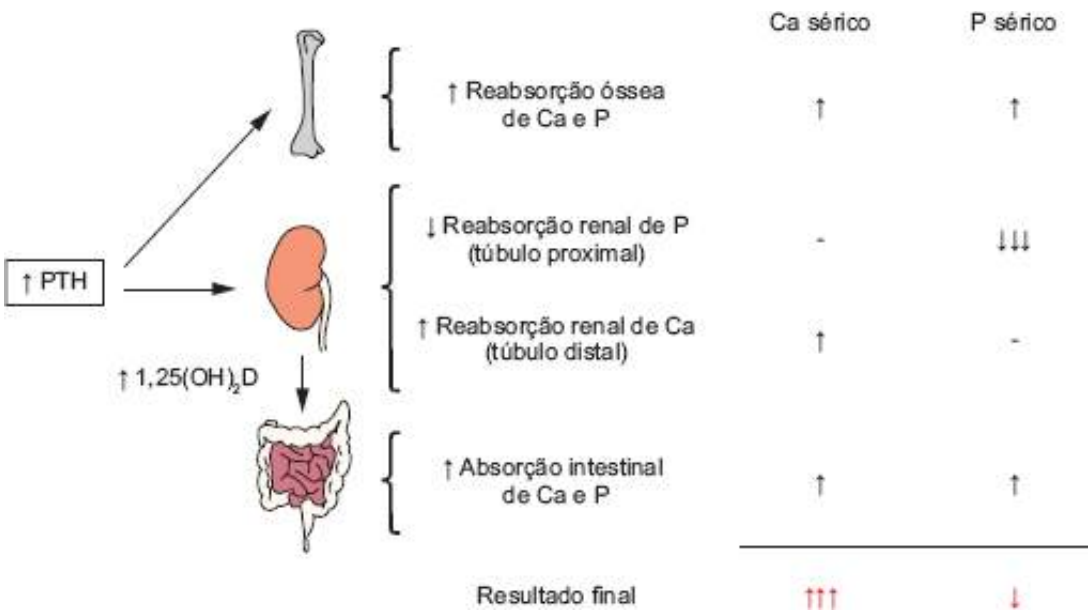

Figura 296.3 Fisiopatologia do hiperparatireoidismo primário.

As manifestações osteomusculares mais habituais são as fraturas e dores ósseas associadas à fraqueza muscular proximal principalmente comprometendo os membros inferiores. Deformidades ósseas, fraturas patológicas e tumores ósseos, observadas em geral nos ossos longos, são achados indicativos de hiperparatireoidismo mais grave e relativamente incomuns atualmente. O tumor ósseo, também conhecido como "tumor marrom", foi assim denominado porque, do ponto de vista histológico, corresponde a uma área de reabsorção óssea preenchida por tecido fibroso bastante vascularizado, onde pode ocorrer hemorragia e haver acúmulo de hemossiderina, que apresenta coloração marrom; estas lesões podem ser palpáveis e, embora raras, são bastante sugestivas de HPP.

O advento da densitometria óssea (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) permitiu reconhecer o acometimento ósseo de formas menos graves ou assintomáticas de HPP. Indivíduos com HPP têm caracteristicamente maior comprometimento do osso cortical, sendo de particular interesse a avaliação densitométrica do terço distal do antebraço além dos sítios comumente avaliados pela DO (coluna lombar e fêmur proximal). Como o terço distal do rádio é composto principalmente por osso cortical, geralmente é nesta região que encontramos menor massa óssea nos pacientes com HPP. É importante ressaltar, entretanto, que a diminuição de densidade mineral óssea encontrada nos indivíduos com HPP não corresponde de forma clara a risco de fratura aumentado nesta população – diferentemente do observado na osteoporose pós-menopausa, por exemplo – sugerindo que efeitos do PTH na qualidade óssea sejam relevantes.

No trato gastrintestinal, a hipercalcemia pode levar a anorexia, náuseas, vômitos e obstipação, estando também associada à pancreatite alitiásica. A incidência de úlcera péptica é maior do que na população em geral, principalmente nos casos de NEM1, nos quais a hipercalcemia contribui para o aumento da produção de gastrina pelos gastrinomas.

Sintomas inespecíficos como fadiga, perda da iniciativa, dificuldade de concentração, perda de memória, depressão, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono podem ser as primeiras ou únicas manifestações de hipercalcemia em pacientes idosos, justificando sua investigação. Alterações cognitivas isoladamente não são consideradas como critério para indicação cirúrgica no paciente com HPP. Porém, a melhora dos sintomas no pós-operatório sugere, em muitos casos, que eram decorrentes da doença.

À semelhança das manifestações neurocognitivas, a relação com a doença cardiovascular é incerta, mas a prevalência de HAS é duas vezes maior no paciente com HPP e, na maior parte dos casos, persiste mesmo após a paratireoidectomia. Hipertrofia ventricular esquerda, alterações da condução cardíaca e disfunção diastólica também têm sido associadas a hipercalcemia, embora estes dados sejam controversos.[12]

Quando os níveis de cálcio sérico atingem valores muito elevados, pode ocorrer a crise hipercalcêmica, uma emergência caracterizada por desidratação importante, anorexia, vômitos, arritmias cardíacas e alteração do nível de consciência em graus variados (de confusão mental até coma). Nestes casos, a pressão arterial não é um bom parâmetro para avaliar a desidratação, pois a hipercalcemia aumenta o tônus vascular, evitando a hipotensão e mascarando o grau de hipovolemia.

O exame físico do paciente com HPP costuma ser normal, principalmente se o paciente é assintomático. Entretanto, podemos encontrar: fraqueza muscular proximal com necessidade de apoio para se levantar; deformidades ósseas secundárias a fraturas; edema articular até abaulamento ósseo acompanhado por dor e calor local nos casos de "tumor marrom". No indivíduo normal, as paratireoides não são palpáveis, assim como na maioria dos adenomas de paratireoide; portanto, a ocorrência de massa cervical palpável sugere carcinoma de paratireoide.

A investigação etiológica do HPP pode ser direcionada por dados da anamnese e exame físico. A faixa etária é relevante, já que o HPP esporádico é mais prevalente após a 5ª década de vida e no sexo feminino; em pacientes jovens, a investigação deve ser direcionada para o HPP de causa familial. Manifestações esqueléticas e/ou renais mais exuberantes e rápida instalação, na presença de massa cervical palpável, sugerem carcinoma. A ocorrência de casos semelhantes na família, bem como a associação com doença hipofisária ou tumores gastrintestinais, direcionam a investigação para HPP familial. O antecedente familiar de hipercalcemia associado à falha do tratamento cirúrgico sugere a HHF, que costuma ser assintomática e detectada ocasionalmente em exame de rotina.

Diagnóstico diferencial das hipercalcemias

Na investigação do paciente com hipercalcemia, o exame mais importante a ser solicitado é o PTH, que irá distinguir as hipercalcemias PTH-dependentes das PTH-independentes, como mostrado a seguir:

- Diagnóstico diferencial das hipercalcemias
  - Hipercalcemias PTH-dependentes
    - HPP
    - HPP ectópico
    - HPP induzido por lítio
  - Hipercalcemias PTH-independentes
    - Associado a neoplasias
      - Mecanismo humoral (produção de PTH-rp, citocinas etc.)
      - Metástases ósseas líticas
      - Linfomas produtores de $1,25(OH)_2D$
    - Doenças endócrinas não paratireoidianas
      - Tireotoxicose
      - Insuficiência adrenal
      - Feocromocitoma
    - Intoxicação por vitamina D
    - Sarcoidose
    - Síndrome de Jansen (mutação ativadora no receptor PTH).

A principal causa de *hipercalcemia PTH-dependente* é o HPP, incluindo HPP ectópico e HPP induzido por lítio. O HPP ectópico é uma condição extremamente rara na qual células tumorais produzem PTH (menos de dez casos dessa natureza já foram documentados). A gênese do HPP induzido por lítio não é muito bem compreendida; alguns autores acreditam que o HPP é uma condição preexistente e que o lítio exacerbaria esta condição ao inibir o CASR das células paratireoidianas. Isto explicaria por que a suspensão da medicação não necessariamente resulta em normalização da calcemia.

Nas *hipercalcemias PTH-independentes*, o excesso de cálcio suprime a secreção do PTH. Nesta categoria, a causa mais comum é hipercalcemia secundária a neoplasias, sendo que em cerca de 80% dos casos o mecanismo é humoral (produção de PTH-rp por tumores de esôfago, pulmão etc.). Aproximadamente 20% dos casos resultam de metástases ósseas líticas (p. ex., mieloma múltiplo, câncer de mama e linfoma) e, em menos de 1% a hipercalcemia decorre da produção de calcitriol por linfomas. Além da hipercalcemia associada a malignidade, outras causas de hipercalcemia PTH-independente incluem: a intoxicação por vitamina D, doenças granulomatosas como a sarcoidose (produção de calcitriol pelo granuloma), síndrome de Jansen (mutação ativadora do receptor de PTH) e doenças endócrinas não paratireoidianas como a tireotoxicose (aumento da reabsorção óssea), insuficiência adrenal (menor carga filtrada de cálcio e aumento da sua reabsorção tubular) e feocromocitoma (produção de PTH-rp).

Diagnóstico do hiperparatireoidismo primário

Avaliação laboratorial

O diagnóstico de HPP é laboratorial e se caracteriza pela presença de hipercalcemia associada a concentrações plasmáticas elevadas ou inapropriadamente normais de PTH: em condições normais, na vigência de hipercalcemia esperam-se valores de PTH abaixo do tercil superior do intervalo de referência.[11] Por exemplo, se os valores de referência para as dosagens de PTH intacto forem de 10 a 62 pg/mℓ, seu tercil superior incluirá valores de 45 a 62 pg/mℓ e, portanto, valores de PTH acima de 45 pg/mℓ serão considerados elevados na presença de hipercalcemia.

O HPP normocalcêmico caracteriza-se pela presença de calcemia persistentemente normal e níveis circulantes aumentados de PTH na ausência deficiência de vitamina D e/ou doença renal crônica. Recomenda-se seguimento de pelo menos 1 ano com dosagens de PTH e cálcio séricos para definição diagnóstica, já que uma parcela dos casos de HPP pode manifestar hipercalcemia apenas após 1 ano de seguimento.[13,14]

É importante lembrar que vários fatores influenciam a dosagem do cálcio sérico, tornando necessária a confirmação da hipercalcemia através de duas a três dosagens adicionais antes de prosseguir a investigação.

Algumas medicações são classicamente associadas à hipercalcemia, como os diuréticos tiazídicos e o lítio, e devem ser retiradas sempre que possível, para reavaliação do paciente. O cálcio total pode variar de acordo com as concentrações séricas de albumina ou com o pH sanguíneo.

Além do cálcio e do PTH, a fosfatemia é em geral avaliada e costuma estar no limite inferior da normalidade ou reduzida, em função do efeito fosfatúrico do PTH. O excesso de PTH interfere também no equilíbrio acidobásico, podendo levar a acidose hiperclorêmica com diminuição da concentração de bicarbonato. Os valores da 25OHD costumam ser normais ou reduzidos.

A estimativa da função renal tem sido realizada com base na medida do ritmo de filtração glomerular (RFG) de creatinina, calculada através de uma equação apresentada no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Esta fórmula leva em consideração a dosagem sérica de creatinina, idade, raça e sexo do paciente. Embora o cálculo do RFG de creatinina tenha suas limitações, valor inferior a 60 mℓ/min/1,73 m^2 constitui um dos parâmetros para indicação cirúrgica em pacientes com HPP assintomático.

Com relação às dosagens urinárias, são relevantes as medidas de cálcio e creatinina na urina de 24 h ou em amostra isolada após 2 h de jejum. Com exceção dos pacientes com alteração significativa da função renal, usuários de diuréticos tiazídicos e em casos de HHF, a calciúria apresenta-se aumentada ou em concentrações normais. A avaliação concomitante do cálcio e da creatinina séricos, bem como do cálcio e da creatinina urinários, permite o cálculo do *clearance* de cálcio (Cl Ca)/*clearance* de creatinina (Cl Cr) e valores inferiores a 0,01 falam a favor de HHF.

A repercussão óssea do HPP pode ser inferida através da dosagem dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Fosfatase alcalina (fração óssea), osteocalcina e P1NP (propeptídio aminoterminal do procolágeno tipo I) são marcadores da formação óssea, enquanto CTx (telopeptídio carboxiterminal do colágeno tipo I), um produto da degradação do colágeno tipo I, é um marcador da reabsorção óssea. Marcadores ósseos elevados sugerem aumento da remodelação óssea, indicando repercussão óssea do HPP.

O uso de alguns medicamentos, não raro, pode constituir um fator de confusão na avaliação do paciente hipercalcêmico. Enquanto diuréticos tiazídicos costumam levar à hipocalciúria e podem revelar casos de hipercalcemia incipiente, diuréticos de alça aumentam a calciúria e o lítio pode levar à hipercalcemia.

Exames de imagem

Os exames radiológicos são utilizados tanto para identificação de lesões ósseas e renais decorrentes do HPP, bem como para a localização da paratireoide doente.

A avaliação do comprometimento renal pelo HPP pode ser iniciada com a realização de uma *ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias* para pesquisa de nefrolitíase renal (pode ser assintomática) e de nefrocalcinose. Embora a *tomografia computadorizada (TC) de rins* seja mais sensível, seu custo é superior e utiliza radiação ionizante.

Utilizada com muita frequência na pesquisa de metástases ósseas, a *cintigrafia óssea com ^{99m}Tc-MDP* (metil difosfonato marcado com tecnécio) é um exame capaz de avaliar todo o esqueleto, de rápida execução, baixo custo, disponível em muitos centros, que não utiliza radiação ionizante e com sensibilidade superior à radiografia simples na identificação de áreas com remodelação óssea aumentada. Por isso, no HPP, o ^{99m}Tc-MDP costuma se concentrar na calota craniana, em áreas de fraturas recentes e nas regiões nas quais haja formação de "tumores marrons".

Para melhor caracterização anatômica das lesões ósseas, utiliza-se a *radiografia simples*. O achado mais comum no HPP é a rarefação óssea que atinge todo o esqueleto. Classicamente são analisadas as radiografias de crânio (aspecto em "sal e pimenta"), de mãos (reabsorção subperiostal observada especialmente nas faces mediais das falanges médias) e panorâmica de face (perda da lâmina dura dos alvéolos dentários) em busca de sinais radiológicos de reabsorção óssea. Cistos ósseos ou áreas líticas correspondem a regiões radiotransparentes e estão localizadas principalmente nos ossos longos e na pelve.

A *densitometria óssea* permite avaliar a massa óssea com maior precisão, sendo útil na indicação do tratamento cirúrgico do paciente com HPP. Além de detectar variações precoces da massa óssea, é importante como parâmetro evolutivo no processo de mineralização após a paratireoidectomia. É de particular interesse a avaliação densitométrica do terço distal do antebraço por ser um sítio de representação de osso cortical.

Histomorfometria óssea

A análise histomorfométrica da biopsia óssea de crista ilíaca marcada com tetraciclina permite caracterizar melhor as repercussões ósseas do HPP. Trata-se de um exame invasivo e disponível em poucos centros, normalmente voltado para a pesquisa científica. Seus achados mais comuns englobam: comprometimento do osso cortical cuja espessura pode estar reduzida, manutenção do volume trabecular ósseo geralmente sem redução das traves ósseas ou perda de conectividade e índices que indicam alto *turnover* e acelerada remodelação óssea. Em casos mais graves, é possível a constatação da presença de osteíte fibrosa intensa com substituição de cavidade medular por fibrose e aumento do rebordo osteoide em decorrência de mineralização deficiente, caracterizando osteomalacia.[15]

Exames para a localização da(s) paratireoide(s) hiperfuncionante(s)

A localização das paratireoides patológicas pode ser realizada através de exames de imagem com o objetivo de auxiliar o trabalho do cirurgião. Entre estes, temos a cintigrafia com ^{99m}Tc-MIBI (*metoxi isobutil isonitrila* marcado com tecnécio) ou sestamibi, a ultrassonografia (USG) cervical, a TC e a ressonância magnética (RM) cervical e/ou torácica. Estes exames são obrigatórios na reoperação dos casos de HPP persistente ou recorrente, além de serem muito úteis na identificação de paratireoides ectópicas na região cervical ou no mediastino.

A sensibilidade da *cintigrafia com ^{99m}Tc-MIBI* é de cerca de 82% para localização de adenomas e de cerca de 60% para a localização de glândulas hiperplásicas. Por ser um exame funcional, a cintigrafia com MIBI tem a grande vantagem de identificar paratireoides ectópicas, principalmente as de localização no mediastino. Alguns casos de exames falso-negativos têm sido descritos em adenomas que apresentam uma eliminação muito rápida do radiofármaco, levando à ausência de captação nas fases tardias do exame. Por outro lado, a presença de nódulos tireoidianos pode ser fonte de falso-positivos, reduzindo a especificidade desta técnica. Nestes casos, após a realização da imagem tardia, complementa-se o exame com a infusão de ^{99m}Tc-pertecnetato que apresenta maior afinidade por tecido tireoidiano; a hipercaptação de pertecnetato pela lesão indica origem tireoidiana, portanto.

As paratireoides normais geralmente não são visualizadas na *USG cervical*, em vista de suas pequenas dimensões e por se localizarem habitualmente em posição posterior à tireoide. As lesões hiperplásicas e os adenomas típicos da paratireoide correspondem a massas ovaladas anecoicas ou hipoecoicas com dimensões superiores a 10 mm no maior diâmetro. Comumente, o *adenoma da paratireoide superior* localiza-se posteriormente ao polo superior ou terço médio da tireoide enquanto o *adenoma da paratireoide inferior* localiza-se posteriormente ao polo inferior da tireoide, na porção mais caudal do pescoço ou no mediastino superior; pode ainda estar localizado lateralmente à carótida ou à linha mediana, em posição retroesofágica ou retrotraqueal (estas duas últimas inacessíveis à USG). A USG cervical é particularmente efetiva na localização de lesões de maiores dimensões, com sensibilidade estimada de 60 a 83%.

Atualmente, cintigrafia de paratireoides com MIBI e a USG cervical devem ser solicitadas em todos os pacientes com diagnóstico de HPP, pois cerca de 85% dos adenomas solitários da paratireoide podem ser localizados previamente à cirurgia, permitindo a exploração cervical unilateral aliada a dosagens intraoperatórias de PTH (cirurgia minimamente invasiva). A exploração unilateral economiza tempo de cirurgia, diminui a morbidade do procedimento, reduzindo as complicações potenciais, além de reduzir o tempo de recuperação pós-cirúrgica, com diminuição de custos. Além disso, o exame de USG cervical possibilita a avaliação tireoidiana, sendo que 40% dos pacientes com HPP têm anormalidades tireoidianas incidentais. A TC ou a RM cervical e/ou torácica podem ser úteis em alguns casos para a localização das paratireoides, principalmente, se ectópicas.

Além dos métodos de imagem, em casos de identificação de imagens nodulares duvidosas, pode ser realizada a *punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com dosagem de PTH* a partir do lavado da punção.

Tratamento e prognóstico

O tratamento definitivo é a cirurgia e todos os pacientes com HPP são candidatos potenciais à paratireoidectomia. A cirurgia consiste na retirada da paratireoide hiperfuncionante e, na hiperplasia associada às NEMs, no nosso serviço, o procedimento recomendado é paratireoidectomia total associada ao implante de fragmentos de paratireoide no antebraço não dominante. Esta abordagem evita o hipoparatireoidismo definitivo e, no caso de recidiva do HPP, facilita a detecção da fonte produtora de PTH e a reabordagem cirúrgica.

Tratamento cirúrgico

Não há dúvida quanto à indicação cirúrgica do paciente sintomático, mas em relação aos portadores de HPP assintomático a indicação cirúrgica permanece controversa. De acordo com o último encontro internacional de 2008 ("Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism"), recomendações para paratireoidectomia em pacientes assintomáticos foram traçadas[16] e são:

- Indicações de cirurgia em HPP assintomático
  - Idade inferior a 50 anos
  - Calcemia total 1,0 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
  - RFG* de creatinina < 60 mℓ/min/1,73 m^2 (MDRD)*
  - Densitometria óssea com índice T abaixo de – 2,5 DP* em qualquer sítio.

Na cirurgia convencional, é realizada a exploração cervical bilateral, sob anestesia geral, com a identificação de todas as glândulas. Essa sistemática permite índice de sucesso de 95%, dependendo da experiência da equipe cirúrgica. Entretanto, quando há uma operação cervical anterior, mesmo os cirurgiões mais experientes podem ter dificuldade em localizar uma paratireoide. Na reoperação, o tecido cicatricial distorce os planos anatômicos aumentando o risco de complicações pós-operatórias. Deve-se enfatizar que são comuns as variações de topografia das paratireoides, bem como a presença de glândulas supranumerárias. Quando há certeza do diagnóstico e não se encontram anormalidades nas paratireoides cervicais, está indicada a pesquisa da glândula paratireoide no mediastino.

Conforme discutido, a localização de um adenoma único da paratireoide por cintigrafia com MIBI e USG cervical concordantes associada a dosagens intraoperatórias de PTH permite a cirurgia minimamente invasiva com abordagem cirúrgica unilateral e incisões menores, sob anestesia local e/ou regional, com alta no mesmo dia.

Na cirurgia convencional, a exploração das paratireoides normais e a remoção da glândula doente podem resultar em hipoparatireoidismo transitório (hipocalcemia e hiperfosfatemia), sendo que o nadir dos valores do cálcio costuma ocorrer entre 24 e 36 h após o procedimento enquanto o PTH atinge valores normais em aproximadamente 30 h após a cirurgia. Em pacientes submetidos à paratireoidectomia total com implante de fragmentos de paratireoide em antebraço, o hipoparatireoidismo é esperado e, cerca de 3 semanas após a cirurgia, em média, são detectados valores sistêmicos de PTH quando o implante é bem-sucedido.

Dependendo do grau do envolvimento ósseo, a hipocalcemia pode ocorrer pela rápida deposição esquelética de cálcio e fosfato, e pode ser corrigida com a administração parenteral de cálcio. Diferente da hipocalcemia decorrente do hipoparatireoidismo, ela cursa com hipofosfatemia, já que a deposição deste íon também está aumentada nos ossos. Este quadro é conhecido como a "síndrome da fome óssea" e se caracteriza pela manutenção de hipocalcemia e hipofosfatemia a partir do terceiro dia após o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo. Dependendo da gravidade e sintomatologia da hipocalcemia, além da reposição do cálcio (IV ou oral), é utilizado o calcitriol. O emprego de fosfato pode ocasionar calcificações ectópicas e, por este motivo, deve ser evitado, sendo recomendado quando as concentrações séricas de fosfato estiverem abaixo de 1,0 mg/dℓ.

Do ponto de vista de prognóstico, nos pacientes com comprometimento ósseo, observa-se recuperação da densidade mineral óssea (DMO) logo após o tratamento cirúrgico e durante os três primeiros anos seguintes. Em relação às repercussões renais, há redução na incidência de litíase renal de até 90% em alguns estudos. No entanto, idade jovem, litíase renal prévia, alterações estruturais dos ureteres e hipercalciúria após a paratireoidectomia constituem fatores de risco para recidiva de litíase mesmo após o tratamento do HPP. A perda de função renal no paciente com HPP, assim como a condrocalcinose e a pseudogota não apresentam melhora após o tratamento cirúrgico do HPP; no entanto, a manutenção do HPP constitui fator de piora para estas manifestações.

Com relação às alterações cardiovasculares, os estudos são controversos e embora nem sempre haja melhora da hipertensão após o tratamento cirúrgico, alguns pacientes apresentam melhoram da hipertrofia de ventrículo esquerdo e apresentam redução da velocidade de progressão de calcificações em valvas aórtica e mitral. Pela dificuldade de se selecionar um grupo controle apropriado, faltam estudos adequados que avaliem o índice de melhora das manifestações neuropsiquiátricas dos pacientes com HPP após o tratamento cirúrgico.

Tratamento clínico

Se o paciente não deseja a cirurgia, não preenche critérios para o tratamento cirúrgico para o HPP assintomático ou não tem condições clínicas para o mesmo, é realizado o seguimento clínico. Os objetivos desse acompanhamento incluem o reconhecimento de uma piora da hipercalcemia, diminuição da massa óssea, piora da função renal e o aparecimento de calculose renal. O paciente deve ser avaliado a cada 6 meses e orientado a evitar condições que elevam a calcemia como desidratação, imobilização ou uso de tiazídico. Recomenda-se uma ingestão moderada de cálcio (800 mg/dia) e suplementação com vitamina D com o objetivo de atingir valores de 25OHD acima de 20 ng/dℓ. Os pacientes devem ser orientados a procurar auxílio médico em situações de desidratação ou de aparecimento de algum sintoma sugestivo de piora da hipercalcemia.

O tratamento medicamentoso pode controlar os efeitos deletérios do HPP, mas não traz a sua cura. Como muitas pacientes acometidas estão no climatério, fator que piora a perda óssea, a terapia de reposição hormonal deve ser sempre considerada, caso não existam contraindicações. A reposição estrogênica, os bisfosfonatos, o raloxifeno têm se mostrado efetivos em reduzir a remodelação óssea e aumentar a DMO, mas não há dados disponíveis em relação à redução do risco de fratura. Por outro lado, nenhum destes agentes reduz significativamente os níveis séricos de cálcio e PTH e também não conferem proteção em relação às repercussões renais do HPP.

Recentemente, os calcimiméticos, fármacos que mimetizam o cálcio e alteram a função do CASR reduzindo a secreção do PTH, têm constituído uma classe terapêutica promissora para o tratamento clínico do HPP. No entanto, embora estudos em pacientes com HPP que fizeram uso de cinacalcete evidenciem a diminuição do PTH, normocalcemia e aumento da fosfatemia, não houve redução da remodelação óssea ou aumento do DMO.

A evolução do paciente com HPP tratado clinicamente ainda é incerta. Em um estudo que acompanhou pacientes com mais de 15 anos de HPP, 100% dos pacientes com HPP sintomático e 37% dos pacientes com HPP assintomáticos evoluíram com progressão da doença. Com base nestes estudos prospectivos é que se procura identificar, particularmente no grupo de pacientes com HPP assintomáticos, quem são os pacientes de risco para a progressão da doença e são redefinidas as recomendações do tratamento cirúrgico.

Hipoparatireoidismo

Definição

O hipoparatireoidismo é uma doença osteometabólica decorrente da deficiência da secreção ou da resistência à ação do PTH. Como consequência, ocorre diminuição das concentrações séricas de cálcio, responsável pelo surgimento das manifestações clínicas da doença.

Etiologia

As causas de hipoparatireoidismo podem ser divididas em dois grupos principais. No primeiro estão os distúrbios em que ocorre deficiência de PTH e no segundo, os que desenvolvem manifestações de hipoparatireoidismo por resistência periférica à ação do PTH, também conhecido como pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) como mencionado anteriormente.

Hipoparatireoidismo por deficiência de paratormônio

Comprometimento da produção de paratormônio

Estima-se que, nas mãos de cirurgiões experientes, apenas 0,9 a 1,6% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total evoluam com hipoparatireoidismo definitivo. O hipoparatireoidismo pós-operatório é geralmente transitório e os pacientes se recuperam em um período de 3 semanas a 6 meses; entretanto, parte destes pacientes evolui com hipoparatireoidismo definitivo provavelmente como consequência da ressecção inadvertida ou da desvascularização das paratireoides. Esta é a causa mais frequente de hipoparatireoidismo.[17]

A paratireoide pode ser lesada por mecanismo autoimune de forma isolada ou associada a outras deficiências endócrinas como ocorre na síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA1). A tríade clássica da SPA1 compreende: candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo (presente em mais de 80% dos casos) e insuficiência adrenal; suas manifestações são precoces, surgindo durante a infância e adolescência. Trata-se de uma doença autossômica recessiva decorrente de mutação inativadora no gene *AIRE*, que codifica um fator de transcrição

importante para a resposta imunológica. Esta condição predispõe ao desenvolvimento de anticorpos contra a NALP5 (em torno de 50%), uma proteína altamente expressa pelas paratireoides.

O hipoparatireoidismo por infiltração glandular é devido à deposição de metais pesados, como o ferro (hemocromatose e talassemia) e o cobre (doença de Wilson), ou a doenças granulomatosas e neoplasias. Em geral, o quadro clínico da doença primária costuma ser evidente. O hipoparatireoidismo também foi descrito em um número pequeno de pacientes que receberam radiação extensa na região cervical e, excepcionalmente, após tratamento com iodo radioativo.

Embora várias doenças genéticas possam causar hipoparatireoidismo, elas são pouco frequentes. São descritas basicamente duas formas de mutações no gene do PTH; em uma delas, a produção do PTH está drasticamente comprometida enquanto na outra, são produzidas moléculas anômalas que ficam retidas nas células paratireoidianas, levando à apoptose. No caso das mutações envolvendo fatores de transcrição e reguladores da organogênese paratireoidiana, o hipoparatireoidismo pode se apresentar de forma isolada (mutações no *PTH*, *GCMB* e *SOX3*) ou como parte de síndromes genéticas (mutações no *TBX1*, *GATA3* e *TBCE*). Adicionalmente existem as formas sindrômicas com manifestações neurológicas, todas elas envolvendo mutações em DNA mitocondrial, a saber: síndrome: Kearns-Sayre, MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) e MTPDS (*mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome*).[18]

Alteração da regulação da secreção de PTH

As alterações da regulação da secreção do PTH podem ser resultantes de mutações ativadoras no CASR (receptor sensor do cálcio) ou da presença de anticorpos ativadores do CASR.[19]

As mutações ativadoras no CASR fazem com que concentrações mais baixas de cálcio ionizado sejam capazes de reduzir ambas: a secreção do PTH pelas paratireoides e a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, resultando em hipocalcemia hipercalciúrica. Esta doença apresenta herança autossômica dominante, podendo se manifestar em qualquer faixa etária, embora seja mais comum que seus sintomas surjam nos primeiros anos de vida. Já foi descrito o desenvolvimento de anticorpos ativadores do CASR levando ao mesmo fenótipo dos pacientes com mutações ativadoras no CASR; entretanto, o quadro pode ser transitório e/ou acompanhado por outras doenças autoimunes, tais como as doenças de Graves e de Addison.

Situações como hipomagnesemia, hipermagnesemia e hiperparatireoidismo materno também podem reduzir a secreção do PTH na ausência de doença paratireoidiana. No caso do hiperparatireoidismo materno, a paratireoide fetal é inibida pela passagem transplacentária de cálcio, uma vez que se sabe que o PTH não cruza a barreira placentária. Desta forma, o recém-nascido está sujeito a um hipoparatireoidismo transitório.

Hipoparatireoidismo por resistência à ação do paratormônio | Pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) constitui um grupo de doenças nas quais há resistência tecidual às ações biológicas do PTH, resultando em hipocalcemia e hiperfosfatemia. A resistência ao PTH foi inicialmente avaliada pelo teste de Ellsworth-Howard que analisa a excreção urinária de AMP cíclico (cAMP) e fosfato após a infusão de PTH bovino. De acordo com esta resposta, o PHP pode ser classificado em tipo 1, quando ambas as excreções de cAMP e fósforo estão prejudicadas e em tipo 2, quando a excreção de cAMP é normal, mas a resposta fosfatúrica está alterada. Por sua vez, o PHP 1 pode ser subdividido nos tipos: 1a, 1b e 1c. As diferenças entre os tipos de PHP são apresentadas na Tabela 296.1.

Pacientes com *PHP 1a* caracteristicamente apresentam estigmas fenotípicos, tais como: baixa estatura, face arredondada, obesidade, braquidactilia (encurtamento dos dedos das mãos e dos pés, principalmente do quarto e do quinto), ossificações subcutâneas e retardo mental que foram reunidos sob o nome de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). Além da resistência ao PTH, eles podem exibir outras resistências hormonais. Esta doença é resultado de mutações heterozigotas inativadoras no gene *GNAS*, na região codificadora do transcrito que origina a subunidade alfa da proteína G estimulatória ($G_s\alpha$), um intermediário importante na via de sinalização intracelular do PTH e de muitos outros hormônios.[20]

Em uma família com casos de PHP 1a, o reconhecimento de indivíduos com o fenótipo da OHA, na ausência de resistências hormonais, fez com que esta condição passasse a ser denominada de pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP). Embora pacientes com *PPHP* apresentem a mesma mutação encontrada em seus familiares com PHP 1a, é

sua origem parental que define a existência de resistências hormonais; ou seja, enquanto a herança materna da mutação leva ao PHP 1a, a herança paterna leva ao PPHP.

Devido ao padrão de expressão tecidual de $G_s\alpha$, pacientes com PHP 1a apresentam resistência ao PTH, podendo ou não apresentar outras resistências hormonais particularmente relacionadas com o hormônio estimulador da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) e hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*).

Tabela 296.1 Caracterização dos pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e do pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP).

Características	PHP 1a	PHP 1b	PHP 1c	PHP 2	PPHP
Hipocalcemia, hiperfosfatemia e aumento do PTH	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
Resposta do cAMP urinário ao PTH	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Resposta fosfatúrica ao PTH	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
OHA	Presente*	Ausente*	Presente*	Ausente	Presente
Outras resistências hormonais	Presente*	Ausente*	Presente*	Ausente	Ausente
Atividade da $G_s\alpha$	Reduzida	Normal	Normal	Normal	Reduzida
Mutação na $G_s\alpha$	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente

*Há exceções. CAMP = monofasfato de adenosina cíclico; OHA = osteodistrofia hereditária de Albright; PTH = paratormônio.

A classificação do *PHP 1b* foi inicialmente criada para agrupar pacientes que se distinguiam do PHP 1a pela: ausência dos estigmas da OHA, conservação da atividade da $G_s\alpha$ e ausência de mutações na região codificadora do transcrito que origina a $G_s\alpha$. A caracterização de ausência de resistência óssea ao PTH com base em estudos *in vitro*, e investigação posterior revelou que a base molecular do PHP 1b reside em alterações nos padrões de metilação na região regulatória do *GNAS* gerando redução da expressão da $G_s\alpha$. Entretanto, o quadro clínico de pacientes com PHP 1b pode ser bastante variável, dificultando a diferenciação clínica entre PHP 1a e 1b.

Por sua vez, a categoria *PHP 1c* foi criada para contemplar os casos de PHP que se comportavam fenotipicamente como os PHP 1a, mas que não tinham redução de atividade da $G_s\alpha$. Mais tarde, demonstrou-se que esses casos resultavam de mutações na $G_s\alpha$ que prejudicavam a transmissão do sinal, mas não a interação da $G_s\alpha$ com a adenilil ciclase, justificando a preservação da atividade da $G_s\alpha$ *in vitro*. Portanto, atualmente discute-se que casos de PHP 1c devam ser classificados como PHP 1a.

Os pacientes portadores de *PHP 2* apresentam fenótipo clínico incaracterístico, resposta urinária normal do cAMP e resposta fosfatúrica diminuída à administração de PTH. Estes achados sugerem que a atividade da $G_s\alpha$ seja normal, mas que o cAMP gerado ou o comprometimento de outra via intracelular (p. ex., via proteína Gq) sejam incapazes de ativar alvos que resultem na internalização dos transportadores de sódio e fosfato. Até o momento, não foi identificada base genética ou padrão de herança familiar para o PHP 2 e, como indivíduos com deficiência de vitamina D podem apresentar quadro clínico e bioquímico semelhante, alguns autores acreditam que a maioria dos casos de PHP 2 representem casos de deficiência de vitamina D não suspeitada.[21]

Fisiopatologia

No *hipoparatireoidismo por deficiência da produção de PTH*, observam-se reduções: na reabsorção óssea e tubular renal de cálcio bem como da produção de 1,25 $(OH)_2D$, com consequente diminuição na absorção intestinal de cálcio. A resultante destes efeitos é uma hipocalcemia que, ao determinar uma baixa carga filtrável de cálcio,

promove uma excreção urinária de cálcio diminuída. Em relação à fosfatemia, a falta de PTH determina redução da reabsorção tubular de fosfato com consequente hiperfosfatemia, efeito este que não chega a ser contrabalançado pela redução da reabsorção óssea e absorção intestinal de fosfato (Figura 296.4).

No *hipoparatireoidismo por resistência à ação do PTH*, algumas peculiaridades merecem destaque. No que se refere à resistência renal ao PTH, sabe-se que ela é restrita ao túbulo proximal; por isso, não se espera redução na reabsorção de cálcio. Isto explica por que pacientes com PHP não costumam desenvolver hipercalciúria com o tratamento à base de suplementos com cálcio e vitamina D. No que se refere à resistência óssea ao PTH, ela pode estar ausente e, nestes casos, existe uma menor tendência à hipocalcemia e pode haver lesões ósseas a exemplo do que ocorre no hiperparatireoidismo.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do hipoparatireoidismo dependem basicamente da hipocalcemia, da velocidade de queda do cálcio e da hiperfosfatemia crônica. Essas manifestações podem estar:

- Relacionadas com a hipocalcemia de instalação aguda
  - Parestesias
  - Contraturas musculares
  - Tetania
  - Laringospasmo

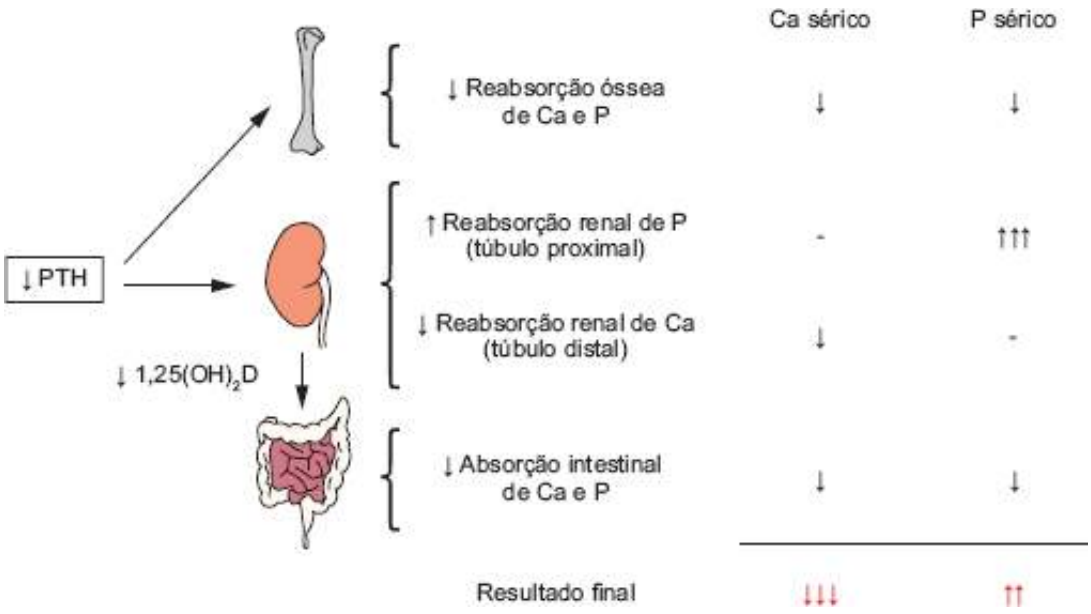

Figura 296.4 Fisiopatologia do hipoparatireoidismo por deficiência de PTH.

  - Convulsões
- Relacionadas com a hipocalcemia de instalação crônica e/ou produto de hiperfosfatemia
  - Pele seca, cabelos grossos, unhas quebradiças
  - Catarata
  - Hipoplasia dentária
  - Déficits cognitivos
  - Hiper-reflexia; hipertensão intracraniana
  - Calcificações em SNC: convulsões, alterações de marcha.

Os sintomas iniciais do hipoparatireoidismo de instalação aguda são parestesias em extremidades e perioral. A intensidade dos sintomas varia, dependendo do grau de hipocalcemia e da velocidade de sua instalação. Caso a hipocalcemia se intensifique, além das parestesias, surgem as contraturas musculares e a tetania. A tetania pode ser acompanhada de sudorese, cólicas abdominais, vômitos e laringospasmo devidos, provavelmente, à disfunção do sistema nervoso autônomo. Estes sintomas tornam-se mais evidentes diante de situações associadas à

hiperventilação, como esforços físicos, uma vez que a alcalose respiratória reduz a concentração do cálcio iônico.

Quando a hipocalcemia se instala de modo insidioso, costuma haver adaptação do organismo e os sintomas surgem apenas durante períodos de aumento de demanda de cálcio (gestação e lactação; ciclo menstrual e estados de alcalose) ou durante o uso de drogas que reduzem a calcemia.

No hipoparatireoidismo crônico, sinais de hipocalcemia latente podem ser pesquisados através das manobras de Chvostek e de Trousseau. *O sinal de Chvostek* é considerado positivo quando ocorre contração muscular facial ipsolateral desencadeada pela percussão do nervo facial em seu trajeto anteriormente ao pavilhão auricular; este sinal não é patognomônico de hipocalcemia visto que cerca de 10% da população pode apresentar este sinal na vigência de calcemia normal. O *sinal de Trousseau* é avaliado aplicando-se uma compressão braquial cerca de 20 mmHg acima da pressão sistólica durante três minutos e é considerado positivo quando ocorre espasmo da musculatura carpopedal (flexão do punho e articulação metacarpofalangiana e adução do polegar) também conhecido por postura da "mão do parteiro".

O comprometimento visual costuma ser decorrente da catarata e está presente em 50% dos pacientes não tratados, podendo aparecer precocemente ou após vários anos e a sua patogênese ainda é obscura. As unhas podem ser finas e frágeis; a pele costuma ser seca e propensa à candidíase; pode haver perda de pelos (sobrancelhas) e os reflexos tendinosos profundos podem estar exacerbados. Papiledema e aumento da pressão intracraniana ocasionalmente são vistos e, quando associado a quadro convulsivo, pode trazer confusão com tumor cerebral.

A hiperfosfatemia persistente associada à hipocalcemia pode induzir a calcificações no SNC (sistema nervoso central), particularmente nos gânglios da base, cerebelo e periventriculares. Estas calcificações podem ser assintomáticas ou se manifestar como sintomas extrapiramidais semelhantes à doença de Parkinson ou à coreia.

As manifestações cardíacas podem ser apenas eletrocardiográficas (aumento do intervalo QT) até arritmias. Na hipocalcemia acentuada, a insuficiência cardíaca pode tornar-se refratária às medidas terapêuticas usuais.

Pacientes com hipoparatireoidismo de longa data podem apresentar déficits cognitivos significativos, anormalidades psiquiátricas, labilidade emocional, ansiedade e depressão. Nos pacientes com PHP, além do comprometimento cognitivo, pode haver retardo mental em 50 a 75% dos afetados, motivo pelo qual alguns autores incluem esta característica como parte do fenótipo da OHA. Nestes casos, acredita-se que o retardo mental está associado à deficiência da proteína $G_s\alpha$, contudo, seu mecanismo exato e o motivo de surgir em apenas uma parcela dos afetados permanecem incertos. Outros fatores, como hipotireoidismo, também podem contribuir para o retardo mental em pacientes com OHA. Detecção e tratamento precoces não parecem prevenir o retardo mental, reforçando a importância da deficiência da $G_s\alpha$ como anormalidade primária do retardo mental nestes pacientes.

A hipocalcemia durante o desenvolvimento dos dentes poderá ocasionar retardo na erupção dos dentes, prejuízo da formação do esmalte, raízes defeituosas e hipoplasia dos dentes.

Quanto à avaliação etiológica, deve-se pesquisar história de cirurgia cervical, com dados sobre as intercorrências durante o ato cirúrgico e o tempo para o aparecimento dos sintomas. Visto que o comprometimento das paratireoides pode ocorrer após radioterapia ou em doenças infiltrativas e de depósito, informações sobre as mesmas também devem ser questionadas, além de dados a respeito da presença de sintomas relacionados com doenças autoimunes.

O hipoparatireoidismo que tem início nos primeiros anos de vida, em geral, é decorrente de problemas genéticos e a associação com outras manifestações pode direcionar o diagnóstico etiológico. Deve-se questionar a presença de quadro semelhante na família, padrão de herança familiar e consanguinidade, uma vez que o hipoparatireoidismo pode ser de origem genética.

A história natural do PHP é variável. Embora ele seja congênito, a hipocalcemia não está presente ao nascimento e as alterações bioquímicas ocorrem durante a infância após os 3 anos de idade. O quadro clínico da hipocalcemia é variável e, muitas vezes, só se suspeita do diagnóstico após as crises convulsivas que não respondem ao tratamento antiepiléptico ou pela presença de calcificações no SNC. Outros pacientes são diagnosticados em vista dos estigmas da OHA: face arredondada, baixa estatura, obesidade, ossificações subcutâneas e braquidactilia. Outras resistências hormonais, particularmente às gonadotrofinas, ao TSH e ao GHRH também podem acontecer.

Diagnóstico diferencial das hipocalcemias

O diagnóstico diferencial do hipoparatireoidismo deve ser feito com as outras causas de hipocalcemia. A avaliação inicial deve ser feita com a dosagem de cálcio total ou iônico. Para a correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido de acordo com a albumina sérica conforme fórmula apresentada na seção introdutória. Após a identificação de hipocalcemia, devem ser solicitadas as seguintes dosagens: PTH, fósforo e magnésio séricos, calciúria em urina de 24 h e função renal para serem analisadas em conjunto com os dados clínicos (Figura 296.5).

A causa mais frequente de hipocalcemia é a doença renal crônica, que deve ser pesquisada em todos os pacientes hipocalcêmicos. A concentração sérica de magnésio diminuída associada à hipocalcemia sugere um hipoparatireoidismo por alteração da regulação da secreção de PTH e exames devem ser solicitados para elucidar a causa da hipomagnesemia. A hipocalcemia associada a hipofosfatemia e PTH sérico elevado é encontrada na deficiência de vitamina D. Nestes casos, concentrações reduzidas de 25OHD esclarecem o diagnóstico. A dosagem do calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] só deve ser solicitada se a hipótese for deficiência da 1a-hidroxilase ou de resistência ao calcitriol. No caso de deficiência de 1a-OH, os valores costumam estar reduzidos e a doença correspondente é o raquitismo resistente à vitamina D tipo 1 (VDRR1), enquanto na resistência ao calcitriol, desenvolve-se o raquitismo resistente à vitamina D tipo 2 (VDRR2).

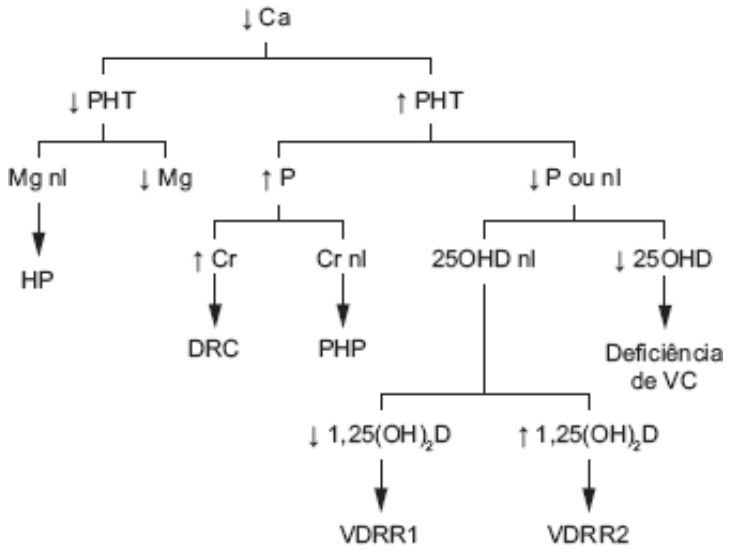

Figura 296.5 Fluxograma para a avaliação de hipocalcemia e diagnóstico diferencial do hipoparatireoidismo. Ca = cálcio; PTH = paratormônio; Mg = magnésio; nl = normal; P = fósforo; HP = hipoparatireoidismo; Cr = creatinina; 25OHD = 25 hidroxivitamina D; DRC = doença renal crônica; PHP = pseudo-hipoparatireoidismo; $1,25(OH)_2D$ = 1,25 di-hidroxivitamina D; VDRR1 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 1; VDRR2 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 2.

Diagnóstico do hipoparatireoidismo

Avaliação laboratorial

O diagnóstico de hipoparatireoidismo é realizado nos pacientes que apresentam hipocalcemia, hiperfosfatemia e função renal dentro da normalidade na ausência de hipomagnesemia. Em relação aos valores de PTH, concentrações séricas elevadas indicam resistência à sua ação enquanto níveis reduzidos ou inapropriadamente normais, na presença de hipocalcemia, indicam deficiência de produção; Fukumoto *et al.* consideram valores de PTH intacto abaixo de 30 pg/mℓ (método de dosagem de PTH com ensaios de segunda geração) como indicativos desta última categoria de hipoparatireoidismo.[22]

Nos casos de deficiência de PTH, dependendo da causa, a instalação da doença pode ser insidiosa e estar em curso, de modo que os valores de PTH e cálcio podem ainda estar dentro da faixa de normalidade. Nestas situações, os pacientes podem se queixar de sintomas relacionados com a hipocalcemia apenas em situações de maior demanda metabólica de cálcio como, por exemplo, durante o desempenho de uma atividade física aeróbica.

Para avaliar a reserva paratireoidiana de PTH, recomenda-se o *teste de estímulo de PTH com a administração de bicarbonato* intravenoso.[23] A infusão aguda de pequena quantidade de bicarbonato de sódio causa uma discreta e transitória elevação do pH sérico com consequente queda dos níveis de cálcio iônico que é estímulo para a liberação de PTH. Segundo o teste, deve-se infundir 35 mℓ de solução de bicarbonato de sódio 8,4% por m^2 de superfície

corporal, durante 2 min, em acesso venoso periférico. São realizadas dosagens de cálcio total, cálcio iônico e PTH nos tempos: 0, 3, 5, 10 e 30 min após a infusão do bicarbonato. Recomenda-se que o teste tenha supervisão médica, não seja realizado em indivíduos com hipocalcemia sintomática e que sejam suspensos o uso de cálcio e/ou vitamina D no dia do teste. O teste é seguro, havendo alguns relatos de parestesias transitórias; em casos de sintomas de hipocalcemia mais importantes, os mesmos são abortados com a administração de uma ampola de gliconato de cálcio 10% IV durante intervalo de cerca de 10 min.

Indivíduos com reserva paratireoidiana normal cursam com incremento dos níveis de PTH superior a duas vezes o valor basal; a elevação costuma ser precoce (em até 10 min) com rápido retorno aos níveis iniciais de PTH; as dosagens de cálcio tendem a cair e demoram mais para se recuperar. Pacientes com reserva de PTH reduzida/hipoparatiroidismo apresentam incremento reduzido (inferior ao dobro do valor basal de PTH) ou abolido de PTH.[23]

Do ponto de vista laboratorial, pacientes com hipoparatireoidismo por mutação ativadora no CASR podem apresentar valores de PTH inapropriadamente normais na presença de hipocalcemia, à semelhança dos pacientes com hipoparatireoidismo parcial (reserva paratireoidiana comprometida) até níveis indosáveis de PTH. Trata-se de uma condição genética rara com comprometimento da produção e secreção de PTH na ausência de dano estrutural das células paratireoidianas e, nestas circunstâncias, até o momento, não há informações da resposta esperada ao teste de estímulo de PTH com bicarbonato ou mesmo se esta condição pode ser discriminada com este recurso. Em geral, estes pacientes exibem excreção urinária de cálcio com valores dentro da normalidade, mas considerada elevada em relação à hipocalcemia e costumam cursar com hipercalciúria especialmente se tratado com vitamina D. Diferente da HHF, não há valores de Cl Ca/Cr que sugiram o diagnóstico. Portanto, embora os exames laboratoriais possam sugerir o diagnóstico ainda mais quando associados à história familiar (herança autossômica dominante), o diagnóstico de certeza é realizado com o auxílio da biologia molecular.

O hipoparatireoidismo desencadeado pela produção de anticorpos ativadores do CASR é indistinguível de sua forma genética, exceto pela detecção de autoanticorpos que está restrita a centros de pesquisa; no entanto, a presença de outras autoimunidades pode sugerir o diagnóstico.

O PHP caracteriza-se por hipocalcemia, hiperfosfatemia, normomagnesemia, creatinina normal e PTH aumentado. O teste clássico de infusão de PTH para o diagnóstico de PHP é o teste de Ellsworth-Howard e, mesmo com as modificações posteriores (uso de PTH 1-34 recombinante humano no lugar do PTH bovino), não é realizado na prática. Devido à possibilidade da presença resistências nos setores tireoidiano, gonadal e hipofisário somatotrófico, estes setores merecem ser pesquisados.

Exames de imagem

Nos pacientes com hipoparatireoidismo, a presença de calcificações no SNC sugere que a doença se instalou há alguns anos e é facilmente detectada por TC de crânio, dispensando o uso de contraste (Figura 296.6). A radiografia das mãos e pés dos pacientes com PHP serve para avaliar o encurtamento do metacarpo e metatarso (braquidactilia).

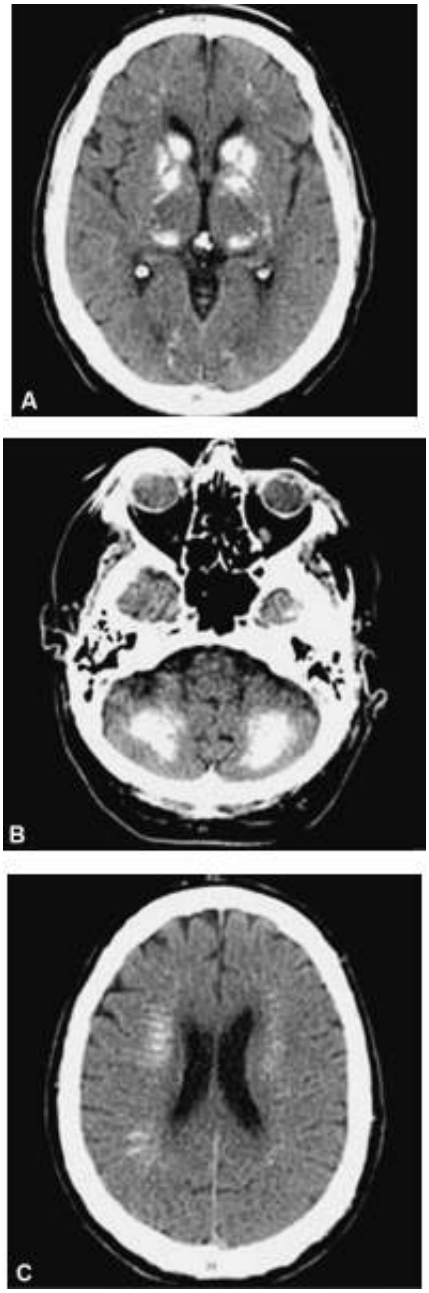

Figura 296.6 Calcificações no sistema nervoso central: em gânglios da base (**A**); cerebelares (**B**) e periventriculares (**C**).

Tratamento e prognóstico

O objetivo do tratamento do hipoparatireoidismo é controlar as manifestações clínicas da doença com a normalização da calcemia e evitar o aparecimento de suas complicações crônicas. Medidas gerais incluem correção da hipomagnesemia e do hipotireoidismo, quando presentes, uma vez que estas condições dificultam o tratamento do hipoparatireoidismo.

O tratamento do hipoparatireoidismo é:

- Crise hipocalcêmica (tetania, convulsões, laringospasmo)
  - Gliconato de cálcio 10%: 10 a 20 mℓ + SF 0,9% 100 mℓ; infusão IV em 20 min
- Hipocalcemia grave (Ca total < 7,5 mg/dℓ)
  - Gliconato de cálcio 10% 100 mℓ + SF 0,9% 900 mℓ ℓ 0,93 mg/mℓ de cálcio elementar
  - Infusão IV contínua 0,3 a 1,0 mg/kg/h ℓ 25 a 50 mℓ/h (máximo 100 mg/h)
  - Suspender quando Ca > 8,5 mg/dℓ
- Hipocalcemia crônica
  - Sais de cálcio: carbonato (depende da acidez gástrica), lactato ou citrato de cálcio
  - 1 a 3 g/dia de cálcio elementar (máximo de 1 g/refeição)
  - Vitamina D

        - 0,25 a 2 µg/dia de calcitriol (1,25 di-hidroxivitamina D_3) ou
        - 0,5 a 4 µg/dia de alfacalcidiol (1a-hidroxivitamina D_3) ou
        - 25.000 a 100.000 UI/dia de colecalciferol (vitamina D_3)
    - Tereparatida (PTH recombinante humano): 20 µg 12/12 h
- Hipomagnesemia
    - Correção aguda IV:
        - Sulfato de magnésio 10, 20 ou 50% (máximo de 100 mEq/dia)
    - Correção crônica VO:
        - Pidolato ou cloreto de magnésio (produtos comerciais)
        - Carbonato ou óxido de magnésio (manipulação)
- Hipercalciúria
    - Diuréticos tiazídicos: 12,5 a 50 mg/dia de hidroclorotiazida
- Hiperfosfatemia
    - Restrição alimentar.

O prognóstico do hipoparatireoidismo é tanto melhor quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico e instituído o tratamento. As alterações dentárias e a catarata são permanentes. As calcificações cerebrais também são irreversíveis, podendo ser silenciosas ou deixar sequelas. O monitoramento periódico do tratamento através de exames laboratoriais e de imagem, assim como suas respectivas adequações, também implica bom prognóstico.

Hipocalcemia aguda

A urgência no tratamento da hipocalcemia aguda depende da natureza e gravidade dos sintomas, além dos níveis séricos de cálcio. Os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio total é menor que 7,5 mg/dℓ. Sintomas graves como convulsões, laringospasmo, broncospasmo, falência cardíaca e estado mental alterado requerem tratamento com *cálcio intravenoso* (IV), mesmo que os níveis plasmáticos de cálcio estejam apenas levemente reduzidos. As soluções disponíveis são gliconato de cálcio a 10% (90 mg de cálcio por ampola de 10 mℓ) e cloreto de cálcio a 10% (272 mg de cálcio por ampola de 10 mℓ). A medicação de escolha é o gliconato de cálcio a 10%, diluído em soro glicosado a 5% ou soro fisiológico. A velocidade de aplicação deve ser lenta, superior a 10 min, e o cuidado deve ser redobrado em pacientes digitalizados, pois a hipercalcemia predispõe a intoxicação digitálica e arritmias. A infusão IV em *bolus* deve ser repetida até que cessem os sintomas graves de hipocalcemia, momento em que se inicia a infusão IV contínua, já que a administração em *bolus* somente eleva os níveis de cálcio sérico transitoriamente. Para a infusão contínua, prepara-se uma solução com 10 ampolas de gliconato de cálcio a 10% adicionadas a 900 mℓ de solução de glicose a 5% ou soro fisiológico que fornecerá 0,93 mg/mℓ de cálcio elementar. Soluções com mais de 2 mg/mℓ de cálcio devem ser evitadas em acesso periférico dado o risco de flebites.

Recomenda-se que a velocidade de infusão seja de 0,3 a 1,0 mg/kg/h (máximo de 100 mg/h) de cálcio elementar e a taxa de infusão deve ser ajustada para que o cálcio sérico seja mantido entre 8 e 9 mg/dℓ.[24] Seis horas após início da infusão contínua de cálcio, pode ser feito um ajuste na velocidade de infusão do cálcio com base em uma nova calcemia. Se calcemia superior a 8,5 mg/dℓ, reduz-se a infusão em 50%; se a infusão for inferior a 15 mℓ/h, pode-se suspendê-la. Se a calcemia estiver entre 7,5 e 8,5 mg/dℓ, mantém-se a mesma velocidade de infusão de cálcio. Caso a calcemia seja inferior a 7,5 mg/dℓ, aumentar a velocidade de infusão até 1,0 mg/kg/h. A solução a ser infundida não pode conter bicarbonato ou fosfato, a fim de se evitar a formação de sais insolúveis de cálcio.

Logo que possível, devem ser introduzidos suplementos orais de cálcio, para fornecer de 1 a 3 g/dia de cálcio elementar. A reposição de *vitamina D* também é recomendada nesses pacientes e o calcitriol é a medicação de escolha, pois tem início mais rápido (dose de 0,25 a 2,0 mg/dia) e tempo de ação curto e, portanto, facilmente titulável. Alternativamente utiliza-se o colecalciferol nas doses de 50.000 UI a 150.000 UI/dia.

Hipocalcemia crônica

O tratamento da hipoparatireoidismo consiste na reposição de sais de cálcio e vitamina D visando eliminar os sintomas e sinais da hipocalcemia e restaurar os níveis séricos de cálcio. Contudo, o fator limitante para restauração da calcemia é o aparecimento de hipercalciúria, com predisposição à formação de calculose renal e/ou nefrocalcinose.

Na maior parte dos casos de hipoparatireoidismo, é necessário o consumo de 1 a 3 g de cálcio por dia, o que pode ser alcançado através da ingestão de alimentos ricos neste íon ou através do uso de suplementos orais. Entre as principais fontes dietéticas de cálcio estão os laticínios cujo consumo deve ser estimulado desde que não haja hiperfosfatemia, visto que estes alimentos também apresentam alto conteúdo de fósforo.

Os *sais de cálcio* são administrados em doses fracionadas e nos casos mais leves são suficientes para a correção da hipocalcemia. O carbonato de cálcio (1.250 mg de carbonato de cálcio = 500 mg de cálcio elementar) é o mais utilizado por ser o mais facilmente encontrado e o mais barato. Deve ser administrado às refeições, pois sua solubilização depende da acidez gástrica. A absorção do lactato e do citrato de cálcio não é dependente da acidez gástrica, podendo ser usado independente da alimentação. De modo geral, as apresentações comerciais dos sais de cálcio fornecem de 500 ou 600 mg de cálcio elementar por comprimido, cápsula ou *sachet*, e o máximo recomendado por refeição é de 1.200 mg. O consumo de laticínios deve ser incentivado a fim de reduzir as necessidades de suplementação de cálcio, desde que não haja hiperfosfatemia.

A reposição de *vitamina D* ideal é com o uso do calcitriol (cápsulas de 0,25 µg). Nos casos de hipoparatireoidismo total e definitivo, a dose varia de 0,5 a 2,0 µg/dia. Esta medicação é eficiente e apresenta baixo risco de intoxicação devido a sua meia-vida curta. Alternativamente, utiliza-se o alfacalcidiol (cápsulas de 0,25 e 1,0 µg) que, após a sua absorção, é metabolizado no fígado e circula como calcitriol. A sua dose é 1 a 4 µg/dia. Outra forma terapêutica é o uso de vitamina D sob a forma de colecalciferol na dose de 25.000 a 100.000 UI/dia ou doses até maiores. No entanto, esta forma depende de uma primeira hidroxilação hepática e uma segunda hidroxilação renal e consequentemente da integridade destes órgãos. A vantagem é o custo mais baixo, porém o grande inconveniente é o risco de intoxicação, que pode ser grave e prolongada. O paciente deve ser informado dos sintomas de intoxicação por vitamina D, decorrentes de hipercalcemia, que incluem poliúria, polidipsia, constipação intestinal, anorexia, náuseas e vômitos.

O hipoparatireoidismo é uma das poucas endocrinopatias onde a reposição do hormônio faltante ainda não é prontamente disponível. O *PTH 1-34 recombinante humano ou teriparatida* foi desenvolvimento com base nas suas propriedades anabólicas para o tratamento da osteoporose. Trata-se de uma molécula lábil motivo pelo qual o seu uso oral não é possível. Embora o uso para o tratamento do hipoparatireoidismo ainda não tenha sido aprovado pela FDA nos EUA, por falta de estudos a longo prazo em humanos e pelo risco potencial de osteossarcoma, a dose preconizada é de 20 mg/dose, duas aplicações injetáveis ao dia. Em função do alto custo e baixa comodidade para aplicação, seu uso deve ser considerado nos casos de hipercalciúria e hiperfosfatemia intratáveis. Ressalta-se que o tratamento com PTH estaria apenas indicado em casos de hipoparatireoidismo por deficiência, e não naqueles por resistência ao PTH. O paciente deve ser informado dos riscos e efeitos colaterais e consentir com o tratamento.

O tratamento do paciente com PHP pode ser monitorado com a dosagem do PTH sérico, que deve atingir níveis dentro da faixa de normalidade.

Nos pacientes com hipoparatireoidismo por alteração no CASR, o tratamento tem por objetivo controlar as manifestações da hipocalcemia sem necessariamente corrigi-la pois sua correção incorre em hipercalciúria. A droga de escolha são os tiazídicos; a vitamina D deve ser evitada, pois costuma agravar a hipercalciúria.

Com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento e prevenir suas complicações, o controle laboratorial nos primeiros meses é mensal; devendo, no entanto, ser reavaliado em intervalos de 3 a 6 meses após a compensação da dose.

Hipomagnesemia

Na vigência de hipocalcemia, sempre deve ser dosada a magnesemia. A hipomagnesemia aguda ou grave deve ser corrigida por via IV com soluções de cloreto ou sulfato de magnésio (apresentações podem ser a 10, 20 ou 50%). Cada ampola de sulfato de magnésio a 10% fornece 8,1 mEq de magnésio e a dose máxima diária de magnésio recomendada é de 100 mEq para indivíduos com função renal normal.[3] Alternativamente, a administração do sulfato de magnésio pode ser intramuscular. A reposição de magnésio para perdedores crônicos (p. ex., presença de ileostomia de alto débito) ou em casos de hipomagnesemia discreta pode ser feita com o pidolato ou com o cloreto de magnésio (disponíveis comercialmente) ou com manipulações à base de carbonato ou óxido de magnésio para uso oral totalizando 40 a 60 mEq/dia; em doses superiores, um efeito indesejado frequente é a ocorrência de diarreia.

Hipercalciúria

A falta de ação renal do PTH, que ocorre nos pacientes com hipoparatireoidismo, impede seu efeito de reabsorção de cálcio no túbulo distal. Por isso, um dos efeitos indesejados do tratamento da hipocalcemia é a hipercalciúria. Excepcionalmente não ocorre nos pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo porque a resistência renal ao PTH é restrita ao túbulo proximal, mas não ao túbulo distal.

A hipercalciúria pode ser agravada por fatores como, por exemplo, o consumo abusivo de cloreto de sódio (natriurese acima de 150 mEq/dia está associada a aumento da calciúria) e o diabetes melito descompensado. Também pode ser um dos primeiros sinais de intoxicação por vitamina D e/ou administração excessiva de cálcio, motivo pelo qual a calcemia deva ser levada em consideração. Caso a hipercalciúria persista, após correção destes fatores, recomenda-se a introdução de um diurético tiazídico como a hidroclorotiazida até, em geral, 50 mg/dia.

Pelo fato da hipercalciúria crônica predispor ao surgimento de nefrolitíase e nefrocalcinose, preconiza-se a realização de ultrassonografia de rins e vias urinárias a cada 2 anos ou anualmente quando houver história de calculose ou hipercalciúria de difícil controle.

Hiperfosfatemia

O objetivo do tratamento do hipoparatireoidismo em adultos é manter o fosfato sérico abaixo do limite superior da normalidade a fim de evitar complicações cardiovasculares.[25]

A medida inicial consiste na redução do consumo de alimentos ricos em fosfato, como laticínios, carnes, ovos e refrigerantes à base de cola. No caso dos laticínios, como também são fontes de cálcio, sua restrição implica aumento das necessidades de suplementos a base de cálcio. Caso haja persistência da hiperfosfatemia, são utilizados medicamentos que produzam quelação do fosfato no intestino, diminuindo sua absorção.

*RFG = ritmo de filtração glomerular; DP = desvio padrão; MDRD = cálculo realizado de acordo com o estudo *Modification of Diet in Renal Disease*.

Capítulo 296

Doenças do Metabolismo Mineral

Regina Matsunaga Martin, Bruno Ferraz de Souza e Pedro Henrique Corrêa

Introdução

A manutenção das concentrações extra e intracelulares de cálcio e fósforo, dentro da faixa de normalidade, depende do controle dos fluxos de cálcio e fósforo nos rins, trato gastrintestinal e ossos. Esses fluxos são coordenados pela ação do paratormônio (PTH, *parathyroid hormone*), da vitamina D, do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23, *fibroblast growth factor 23*) e da calcitonina.

O hiperparatireoidismo primário e o hipoparatireoidismo são as principais doenças do metabolismo mineral e estão relacionadas com o metabolismo do cálcio.

Homeostase do cálcio e do fósforo

O conteúdo de cálcio total do organismo de um adulto normal é de aproximadamente 1.000 g, dos quais cerca de 99% localizam-se no esqueleto; menos de 1% desse total encontra-se nos fluidos extra e intracelular. O cálcio contido nos ossos está associado às fibrilas de colágeno e outros componentes da matriz óssea sob a forma de hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$].

O cálcio na circulação encontra-se sob a forma de: íons livres (em torno de 51%) também conhecido como cálcio iônico; íons ligados a proteínas plasmáticas (cerca de 40%, principalmente ligado à albumina) e, em menor grau (aproximadamente 9%), íons ligados a complexos difusíveis. Em condições fisiológicas, o cálcio sérico total varia de 8,6 a 10,2 mg/dℓ e o cálcio iônico, de 4,6 a 5,3 mg/dℓ. Embora o cálcio iônico seja o mais importante fisiologicamente e possa ser medido diretamente, com o uso de eletrodos específicos, a dosagem do cálcio total é mais estável e menos sujeita a interferentes tais como o pH sérico, a temperatura, e a concentração de outros íons, em especial o magnésio. Em estados de acidose, por exemplo, existe uma menor interação entre o cálcio iônico e o cálcio associado a proteínas de modo que o cálcio iônico tende a estar aumentado; analogamente, em estados de alcalose, os valores de cálcio iônico tendem a estarem reduzidos. Os métodos de dosagem do cálcio total medem a quantidade de cálcio livre e ligado à albumina, sofrendo interferência das alterações das concentrações sanguíneas dessa proteína. Na ausência de alteração dos níveis de albumina, aceita-se a determinação do cálcio total como índice do metabolismo mineral. Em casos de diminuição ou aumento significativo da albumina, deve-se optar pela determinação de cálcio iônico. Quando não for possível determinar o cálcio iônico, realiza-se a determinação de albumina sérica e corrige-se o cálcio total utilizando-se a seguinte fórmula: Ca total corrigido = Ca total + 0,8 × (4 – albumina); em que o cálcio é expresso em mg/dℓ e a albumina em g/dℓ.

A homeostase do cálcio é controlada, principalmente, pelo receptor sensor de cálcio (CASR, *sensing-calcium receptors*) que possui a capacidade de perceber pequenas, porém fisiologicamente significativas alterações nas concentrações plasmáticas do cálcio iônico, possibilitando assim, uma resposta adequada que ajuste sua concentração para dentro dos limites de normalidade através de variações na secreção de PTH.[1] Esta alça de retroalimentação permite a definição do conceito de *set point* do cálcio que representa o valor de cálcio sérico capaz de promover cerca de 50% da secreção máxima de PTH[2] (Figura 296.1). Este conceito é importante quando se estuda o hiperparatireoidismo primário.

Assim, na vigência de hipercalcemia, os CASRs presentes nas células paratireoidianas reduzem a secreção de PTH, enquanto os CASRs presentes nos túbulos renais reduzem a reabsorção de cálcio; concomitantemente, a redução dos níveis de PTH promoverá a redução da mobilização do cálcio a partir do osso e da síntese da vitamina

D ativa [$1,25(OH)_2D_3$, calcitriol] com consequente redução da absorção do cálcio pelo intestino, resultando em normalização da calcemia. De maneira oposta, na vigência de hipocalcemia, os CASRs paratireoidianos determinam aumento dos níveis de PTH enquanto os CASRs renais aumentam a reabsorção de cálcio, permitindo a correção da calcemia.

Uma dieta adequada em cálcio deve conter de 1.000 a 1.200 mg de cálcio elementar por dia. Parte do cálcio ingerido (200 a 400 mg/dia) é absorvido principalmente pelo intestino delgado por mecanismos ativo (ou transcelular, dependente de calcitriol) e passivo (paracelular). A absorção passiva não é saturável e absorve cerca de 5% do cálcio ingerido. Já a absorção ativa requer a presença de canais iônicos específicos (principalmente TRPV6) na porção apical das células intestinais bem como de proteínas intracelulares como a calbindina; a expressão destas proteínas sofre influência do calcitriol e promove a absorção de 20 a 70% do cálcio ingerido. Aproximadamente 8 a 10 g/dia de cálcio são filtrados pelos rins, dos quais apenas 2 a 3% serão excretados na urina. A maior parte do cálcio filtrado (65%) é reabsorvida nos túbulos proximais de modo passivo; trata-se de uma via paracelular acoplada à reabsorção concomitante de sódio. Na porção ascendente da alça de Henle, outros 20% do cálcio filtrado são reabsorvidos por via paracelular na presença da paracelina-1, enquanto sua reabsorção é inibida em concentrações elevadas de cálcio e magnésio, via CASR, independente de PTH ou vitamina D. Finalmente, aproximadamente 10% do cálcio filtrado é reabsorvido nos túbulos distais de modo transcelular; a entrada e transporte do cálcio na célula renal ocorrem por intermédio de canais iônicos específicos (TRPV5) e de proteínas intracelulares como a calbindina, além um gradiente de cálcio mantido por transportadores de cálcio ATPase-dependentes e bombas trocadoras de Na^+/Ca^{2+}; este mecanismo está sob controle do PTH. Também é nos túbulos distais que os diuréticos tiazídicos agem promovendo aumento da reabsorção de cálcio. Por outro lado, dietas ricas em sódio e o uso de diuréticos de alça aumentam a calciúria.[3]

As concentrações de cálcio também sofrem interferência de outro elemento fundamental para o tecido ósseo: o fósforo. Este possui alta afinidade pelo cálcio formando sais de fosfato de cálcio que são a principal matéria-prima dos cristais de hidroxiapatita depositados na matriz óssea. O fosfato é componente de grande número de macromoléculas intracelulares, incluindo fosfolipídios, ácidos nucleicos e fosfoproteínas. O fosfato sérico existe sob três formas: 45% iônico, 45% complexado a sódio, cálcio e magnésio e 10% ligado a proteínas. As concentrações de fosfato extracelular são expressas em relação ao fósforo e os valores fisiológicos dos adultos encontram-se entre 2,5 a 4,5 mg/dℓ; para as crianças os valores são mais altos e dependentes da faixa etária. O produto das concentrações de cálcio e fósforo séricos tende a ser constante. A concentração sérica de fosfato é importante para a manutenção de um produto iônico adequado para a mineralização óssea.

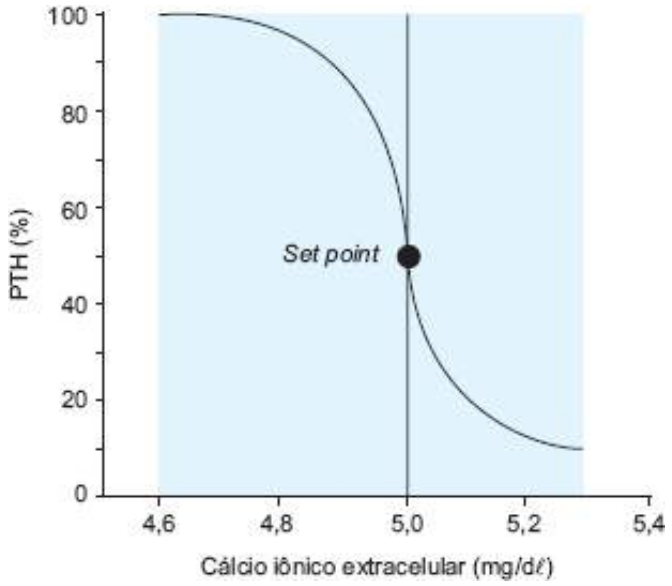

Figura 296.1 *Set point* do cálcio e a relação entre suas concentrações extracelulares e a secreção de PTH.

O fosfato é amplamente disponível na alimentação e eficientemente absorvido passivamente pelo intestino delgado (65%); na presença de calcitriol, a absorção de fosfato pode chegar a até 90% do conteúdo ingerido e envolve a participação de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-}. Aproximadamente 4 a 6 g/dia de fosfato são filtrados pelos rins, dos quais 85 a 90% serão reabsorvidos. O principal sítio de regulação do fósforo é no túbulo proximal

onde se localizam os cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a e NaPi-2c) que podem ser internalizados e destruídos na vigência de concentrações elevadas tanto de PTH como de FGF23, resultando em aumento da fosfatúria. A hiperfosfatemia é um dos estímulos mais importantes para a secreção de FGF23 pelos ossos, enquanto a hipofosfatemia estimula a produção renal de calcitriol pelo túbulo proximal e reduz as concentrações de FGF23.[3]

Controle hormonal

Os principais hormônios relacionados com a homeostase de cálcio e com o fósforo são: PTH, vitamina D, FGF23 e calcitonina.

Paratormônio

O paratormônio (PTH) é sintetizado pelas células principais da paratireoide e sua função primordial é manter a concentração sérica de cálcio, evitando a hipocalcemia. As células principais são capazes de secretar rapidamente o hormônio armazenado e, quando cronicamente estimuladas, podem proliferar. Essas características das células paratireoidianas permitem adaptações a curto, médio e longo prazos com a finalidade de manter a homeostase do cálcio.

O PTH é sintetizado como uma grande molécula precursora com 115 aminoácidos (aa), denominada pré-pró-paratormônio, sendo sequencialmente reduzida durante o seu processamento intracelular em pró-paratormônio (peptídio de 90 aa) até o peptídio secretado constituído por 84 aa. São os primeiros 34 aa do PTH 1-84 os responsáveis pela sua atividade biológica. A metabolização do PTH ocorre, na maior parte, no fígado (70%), nos rins (20%) e, em menor quantidade, em outros tecidos, como o osso, resultando em meia-vida de aproximadamente 4 min na circulação periférica.

O principal estímulo para a produção e secreção aguda de PTH é a hipocalcemia e esta interação é mediada pelos CASRs paratireoidianos. A vitamina D é outro regulador importante da produção e secreção de PTH: o calcitriol inibe a síntese e secreção de PTH, além de inibir a proliferação das células da paratireoide. A hiperfosfatemia é considerada como um fator estimulador da secreção de PTH, principalmente na insuficiência renal crônica.

Apesar do principal ligante dos CASRs ser o cálcio, estes receptores aceitam outros íons e peptídios como agonistas, entre eles o magnésio. Por isso, a hipomagnesemia discreta estimula a secreção de PTH. Paradoxalmente, a hipomagnesemia intensa inibe a secreção de PTH, por motivos ainda pouco conhecidos.[3]

O efeito biológico do PTH é o aumento na concentração sérica de cálcio por conta de suas ações ósseas e renais. As ações do PTH no tecido ósseo variam de acordo com as suas concentrações plasmáticas. Em concentrações fisiológicas, em humanos, a secreção intermitente do PTH tem efeito ósseo anabólico, com manutenção e/ou aumento da massa óssea trabecular. Já sua secreção contínua e/ou aumentada apresenta efeito catabólico particularmente no osso cortical. O PTH promove aumento da reabsorção óssea de forma indireta, por meio de ativação de osteoclastos mediada por osteoblastos. Os osteoblastos possuem receptores para PTH que, quando estimulados de forma contínua, levam à síntese de RANK-L, que irá se ligar ao RANK presente na superfície de osteoclastos, estimulando a osteoclastogênese e sua atividade.[3]

Nos túbulos proximais renais, o PTH diminui a reabsorção de fósforo e aumenta a síntese de 1 alfa-hidroxilase (1a-OH) que converte a 25 hidroxivitamina D em 1,25 di-hidroxivitamina D (calcitriol); nos túbulos distais, seu efeito é a reabsorção de cálcio. O intestino é um órgão-alvo indireto de PTH: o calcitriol produzido nos rins sob estímulo de PTH atua aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Desta forma, a resultante dos efeitos ósseos, renais e intestinal de PTH são a elevação da calcemia e a diminuição da fosfatemia.[3]

Vitamina D

A vitamina D é principalmente sintetizada na pele por ação de raios ultravioleta, mas também pode ser obtida pela dieta, em menor quantidade (peixes gordurosos, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau e produtos lácteos). A vitamina D proveniente da síntese em animais é a vitamina D_3, também denomindada colecalciferol; a de origem vegetal é vitamina D_2 ou ergocalciferol.

A síntese da vitamina D é realizada principalmente na pele. A partir da exposição aos raios ultravioleta, o 7-di-

hidrocolesterol (7-DHC) presente na derme e epiderme é transformado em vitamina D_3. Existe uma relação inversa entre a concentração de vitamina D_3 e a idade. Adultos jovens produzem duas ou três vezes mais vitamina D cutânea que os idosos. A melanina é um protetor de sol natural e compete com o 7-DHC pelos fótons de raios ultravioleta. Pessoas com pele mais escura exigem exposição mais prolongada à luz solar para produzir a mesma quantidade de vitamina D que indivíduos com pele mais clara. O vidro e as roupas absorvem os raios ultravioleta e diminuem a síntese da vitamina D. O uso tópico de protetores solares também reduz a produção cutânea de vitamina D. Considera-se que exposição de braços e pernas ao sol por 5 a 30 min (dependendo da estação, latitude e cor da pele) antes das 10:00 e após as 15:00 h 2 vezes na semana seja suficiente para manter a concentração sérica de 25 hidroxivitamina D (25OHD) dentro da normalidade.[4]

A vitamina D produzida na pele é transportada no plasma ligada à sua proteína ligadora (DBP, *vitamin D-binding protein*) até o fígado, onde sofre hidroxilação, dando origem a 25OHD ou calcidiol. A maior parte da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Desse modo, a concentração sérica de 25OHD reflete a reserva corporal de vitamina D. A meia-vida da 25OHD é de aproximadamente de 2 a 3 semanas e depende da concentração de DBP. Para se tornar ativa, a 25OHD necessita de uma segunda hidroxilação que ocorre nos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da 1a-OH, transformando-se em 1,25 di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] ou calcitriol. Essa passagem renal, ao contrário da hepática, é estreitamente regulada por vários fatores. A elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1a-OH. Além das células dos túbulos renais proximais, outras células produzem 1a-OH, incluindo monócitos, queratinócitos e as células principais da paratireoide. O calcitriol representa a forma ativa da vitamina D; sua inativação ocorre pela ação da 24-hidroxilase que é expressa na maioria dos tecidos. O calcitriol retrorregula sua produção, inibindo a atividade da 1a-OH e estimulando a 24-hidroxilase.

O calcitriol é um hormônio que circula em concentrações cerca de 1.000 vezes inferiores ao seu precursor (25OHD). Seus efeitos biológicos são mediados pelo receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) e, entre suas ações, destaca-se o aumento da expressão de transportadores intestinais de cálcio e calbindina, contribuindo significativamente para a absorção intestinal de cálcio.

Nos ossos, o calcitriol atua em osteoblastos aumentando a expressão de proteínas da matriz óssea como a osteocalcina e a osteopontina, e reduzindo a transcrição do colágeno I. Além disso, o calcitriol, assim como o PTH, eleva a produção de RANK-L promovendo diferenciação e aumento de atividade de osteoclastos.[3]

Fator de crescimento de fibroblastos 23

A descoberta de que osteoblastos e osteócitos são o principal sítio de produção e secreção de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) fez com que os ossos fossem vistos não só como o maior reservatório de cálcio e fosfato, mas também um órgão endócrino capaz de interagir com os demais órgãos envolvidos na homeostase mineral. As principais funções do FGF23 são: agir como contrarregulador do calcitriol e coordenar a homeostase do fósforo permitindo a mineralização óssea adequada.[5]

Os principais estímulos para a liberação de FGF23 são a hiperfosfatemia e o excesso de calcitriol. Na presença de excesso de $1,25(OH)_2D$, esperam-se hipercalcemia e hiperfosfatemia como resultado do aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato e pela elevação da reabsorção óssea mediada pelo RANK-L. Se por um lado o aumento do cálcio suprime o PTH reduzindo a produção $1,25(OH)_2D$, por outro lado, impede o efeito fosfatúrico do PTH. Para prevenir a hiperfosfatemia, o organismo aumenta a produção de FGF23 que atua em nível renal através do complexo FGF23-Klotho-FGFR1 capaz de aumentar a internalização e destruição dos transportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a e NaPi-2c) localizados nos túbulos proximais e cujo efeito final é promover o aumento da fosfatúria. Enquanto a ação renal do FGF23 é melhor conhecida, sua ações óssea e nas paratireoides ainda não são muito bem compreendidas. Nas paratireoides, FGF23 parece regular negativamente a expressão e secreção de PTH tanto *in vivo* como *in vitro*.[5]

Calcitonina

A calcitonina é um peptídio composto por 32 aa, produzido pelas células parafoliculares da tireoide, que em várias espécies de mamíferos atua como um antagonista do PTH. No entanto, em humanos, pelo menos no que se

refere à homeostase do cálcio, a calcitonina parece ter um significado fisiológico limitado. Sua ação hipocalcêmica resulta da inibição da reabsorção óssea por receptores específicos localizados nos osteoclastos e, indiretamente, do aumento da excreção renal de cálcio. Por este motivo, tem aplicação terapêutica no tratamento adjuvante da hipercalcemia grave e na doença óssea de Paget. No entanto, para este fim, utiliza-se a calcitonina de salmão, que é 10 a 100 vezes mais potente em reduzir o cálcio que as de origem mamífera. Além disso, a calcitonina apresenta significado clínico pelo seu papel como marcador tumoral nos carcinomas medulares de tireoide.[3]

Em humanos, os valores circulantes de calcitonina são menores do que os encontrados em muitas outras espécies animais. Mesmo variações extremas na produção de calcitonina como falta (pacientes submetidos à tireoidectomia total com reposição apenas de levotiroxina) ou excesso (pacientes com carcinoma medular de tireoide) não produzem mudanças no metabolismo de cálcio e fosfato.[3]

Hiperparatireoidismo primário

Definição e histórico

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é definido como uma doença primária das paratireoides cursando com secreção aumentada ou inapropriada de PTH, resultando em hipercalcemia crônica. No entanto, este conceito deve ser ampliado com o reconhecimento de sua apresentação normocalcêmica.

O HPP tornou-se uma das doenças endócrinas mais frequentes com o advento da dosagem automatizada de cálcio e do reconhecimento da sua apresentação assintomática. Estima-se que a prevalência seja da ordem 1:1.000 indivíduos, podendo variar de acordo com o país analisado.[6]

Na década de 1930, o quadro clássico de HPP (forma hipercalcêmica sintomática) foi caracterizado por Füller Albright pela presença de sintomas relacionados com a hipercalcemia e com repercussões principalmente ósseas e/ou renais. No início da década de 1970, a automatização das rotinas laboratoriais bioquímicas, além de possibilitar o diagnóstico precoce do HPP, contribuiu para a detecção crescente da sua apresentação clínica assintomática com hipercalcemia discreta que é hoje em dia sua forma mais comum. Na forma assintomática, o paciente apresenta sintomas vagos, não havendo indícios de doença óssea e/ou renal, e o diagnóstico depende fundamentalmente dos exames laboratoriais.

A partir dos anos 1990, reconheceu-se a forma normocalcêmica do HPP, que se caracteriza pela presença de calcemia persistentemente normal e níveis circulantes elevados de PTH. Neste caso é importante descartar a presença de hiperparatireoidismo secundário, cuja principal etiologia é a deficiência de vitamina D, particularmente se o indivíduo apresenta valores de 25OHD inferiores a 30 ng/mℓ.[7]

Etiologia

Cerca de 80 a 85% dos casos de HPP originam-se de adenomas únicos de paratireoides, 15% dos casos envolvem doença paratireoidiana multiglandular ou hiperplasia e, menos de 1% dos casos são causados por carcinomas.

Os adenomas únicos esporádicos de paratireoide ocorrem em qualquer idade, mas são mais prevalentes após os 50 anos e nas mulheres, em uma proporção de 3:1. As apresentações hiperplásicas e multiglandulares geralmente envolvem uma causa genética e por isso costumam ser familiares. Entre as causas genéticas com base molecular definida destacam-se: a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A), a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), o hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG) e a síndrome hiperparatireoidismo associada a tumor de mandíbula (HPT-JT, *HyperParaThyroidism-Jaw Tumor*). O hiperparatireoidismo primário, etiologicamente, é classificado como:

- Esporádico
  - Adenoma
  - Hiperplasia
  - Carcinoma
- Familiar
  - Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1)

- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A)
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)
- Hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG)
- Síndrome de hiperparatireoidismo com tumor de mandíbula (HPT-JT).

A NEM1 é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene *MEN1* que codifica a proteína nuclear *Menin*, um supressor tumoral. Caracteriza-se pela associação predominante de HPP, adenoma de hipófise anterior e neoplasias da ilhota pancreática, podendo também ocorrer outras neoplasias (lipomas, gastrinomas, tumores carcinoides e de córtex adrenal). O HPP é o principal componente da síndrome, atingindo quase 100% de penetrância por volta dos 50 anos de idade, e, geralmente, sua manifestação inicial. Ao contrário do HPP esporádico, apresenta-se como hiperplasia ou múltiplos adenomas de paratireoide, sem predominância entre os sexos e atingindo uma faixa etária mais jovem (entre 20 e 30 anos). Já na *NEM 2A* predominam o carcinoma medular de tireoide (100%) e o feocromocitoma (50%), sendo que o HPP está presente em apenas 10 a 30% dos casos. Esta doença também apresenta herança autossômica dominante, resultado de mutações germinativas no gene *RET* com ganho de função.

A HHF corresponde a 1 a 2% dos casos de hipercalcemia assintomática e ocorre por mutações inativadoras no CASR (receptor do sensor do cálcio) em heterozigose; quando ambos os alelos são comprometidos (mutação em homozigose ou heterozigose composta), o quadro clínico é mais grave e manifesta-se nos primeiros meses de vida, sendo denominado de *HPTNG*. Mutações inativadoras do CASR em heterozigose aumentam o *set point* do cálcio, de modo que a supressão do PTH ocorre com calcemias mais elevadas; em geral, a hipercalcemia é leve com valores de PTH no limite superior da normalidade. Em nível renal, o defeito gera aumento da reabsorção tubular de cálcio com consequente hipocalciúria. A HFF é suspeitada quando a razão entre o *clearance* de cálcio e o *clearance* de creatinina (Cl Ca/Cl Cr) for inferior a 0,01. O diagnóstico é importante porque, diferente das outras causas de HPP, o curso é benigno e o tratamento cirúrgico não está indicado. Nas mutações inativadoras do CASR em homozigose o *set point* do cálcio está bastante aumentado, a secreção de PTH é contínua, bem como o estímulo para a hiperplasia paratireoidiana, resultando em concentrações elevadas de PTH e hipercalcemia grave (geralmente > 15 mg/dℓ). Do ponto de vista clínico, a criança apresenta hipotonia, alterações respiratórias, desmineralização óssea com múltiplas fraturas merecendo paratireoidectomia o mais precoce possível.[8]

O HPT-JT é uma doença autossômica dominante rara, causada por mutações no gene *HRPT2*, que codifica a proteína parafibromina, um supressor tumoral. Caracteriza-se por tumores de paratireoide (90%); fibromas ossificantes de mandíbula ou maxila (30%), que são distintos dos "tumores marrons", e lesões renais (10%) como cistos bilaterais, hamartomas ou tumor de Wilms. Em geral, o hiperparatireoidismo do HPT-JT manifesta-se em adultos jovens; em até 15% dos casos, esta manifestação ocorre na forma de carcinoma de paratireoide.

Das causas de HPP, o carcinoma de paratireoide é o mais raro, representando cerca de 1% dos casos, e acometendo igualmente ambos os sexos. Frequentemente se apresenta como uma massa aderente aos tecidos subjacentes, de coloração acinzentada, com a presença de traves fibrosas, invasão capsular e vascular. O diagnóstico inequívoco é dado na presença de metástases que costumam ser ganglionares ou a distância (pulmões, fígado, ossos e SNC). Na ausência de metástases, o diagnóstico histopatológico é difícil, já que o carcinoma e o adenoma atípico podem compartilhar características microscópicas. A partir da observação de que pacientes com mutações germinativas no *HRPT2* têm risco aumentado para carcinoma de paratireoide, propõe-se que imuno-histoquímica negativa para parafibromina possa ser utilizada como ferramenta diagnóstica adicional nos casos suspeitos de carcinoma de paratireoide esporádico.[9]

Fisiopatologia

Em linhas gerais, o HPP é resultado do surgimento de células paratireoidianas anormais responsáveis pela mudança no *set point* do cálcio, que passa a ser mais elevado (Figura 296.2). Estudos *in vitro* mostram que a secreção de PTH é suprimida por níveis elevados de cálcio, quando utilizadas células isoladas de adenomas da paratireoide, indicando um transtorno metabólico da célula adenomatosa. Por outro lado, observou-se a supressão do PTH por concentrações normais de cálcio quando utilizadas células de hiperplasia das paratireoides. Portanto, na hiperplasia da paratireoide, a perda da autorregulação pelo cálcio é atribuída ao número aumentado de células da paratireoide.[10]

As bases moleculares do HPP permanecem pouco esclarecidas. A origem clonal da maior parte dos adenomas de paratireoide sugere que defeitos em genes envolvidos no controle do crescimento celular paratireoidiano estejam envolvidos, conferindo uma vantagem biológica seletiva.

A origem clonal da maior parte dos adenomas de paratireoide sugere a participação de genes envolvidos no controle do crescimento celular paratireoidiano capazes de conferir uma vantagem biológica seletiva. Neste sentido, já foram identificados: hiperexpressão do oncogene ciclina D1, perda de heterozigose do *MEN1* e a ativação da via Wnt/b-catenina, entre outros fenômenos moleculares.

Independente da etiologia, o aumento persistente do PTH sérico no HPP resulta em hipercalcemia por suas ações óssea, intestinal e renal. Em nível ósseo, o PTH estimula a reabsorção óssea elevando as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Nos rins, o PTH: inibe a reabsorção de fósforo nos túbulos proximais promovendo aumento da fosfatúria; eleva a reabsorção de cálcio nos túbulos distais e estimula a atividade da 1a-OH, aumentando a conversão da 25OHD em calcitriol. Por sua vez, o calcitriol eleva a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Essas ações combinadas resultam em hipercalcemia com fósforo sérico normal ou reduzido. Na presença de hipercalcemia, a carga filtrada de cálcio pode exceder a capacidade tubular de reabsorção, determinando hipercalciúria (Figura 296.3).

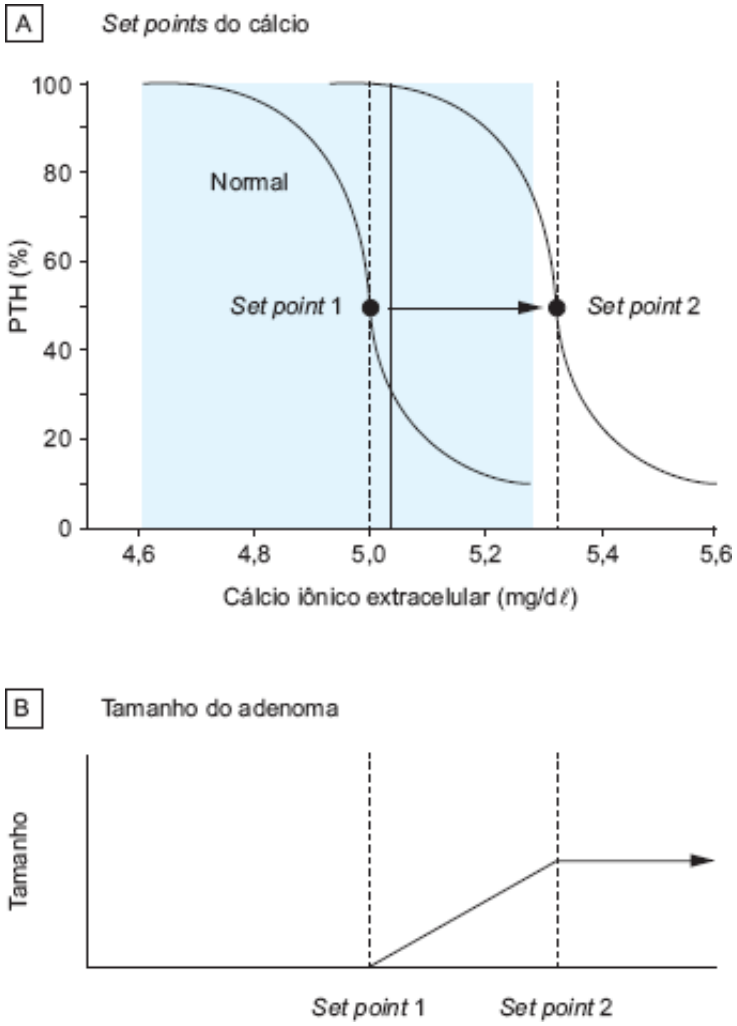

Figura 296.2 Hiperparatireoidismo primário (HPP): deslocamento do *set point* do cálcio para a direita (**A**) e crescimento tumoral paratireoidiano (**B**). Adaptada de Strewler.[2]

Ainda que não se conheça exatamente o papel da vitamina D na fisiopatologia do HPP, algumas evidências merecem destaque: (a) fenótipos piores de HPP (adenomas de paratireoide maiores, valores de PTH mais elevados e doença óssea mais grave) estão relacionados com valores mais baixos de vitamina D; (b) pacientes com HPP e deficiência grave de vitamina D não corrigida apresentam maior risco de hipocalcemia e fome óssea no pós-operatório de paratireoidectomia; (c) mesmo em áreas endêmicas para hipovitaminose D, pacientes com HPP apresentam níveis de vitamina D inferiores à média da população, indicando que a própria doença deva lançar mão de mecanismos que envolvam a redução das concentrações de 25OHD.[11]

Quadro clínico

No HPP, o quadro clínico é variável a depender da intensidade da hipercalcemia e dos efeitos do PTH elevado em seus órgãos-alvo:

- Quadro clínico relacionado com o aumento de PTH e hipercalcemia
  - Manifestações renais
    - Poliúria, polidipsia
    - Hipercalciúria
    - Nefrolitíase
    - Nefrocalcinose
    - Insuficiência renal
  - Manifestações osteomusculares
    - Dor óssea e/ou articular
    - Fraturas de fragilidade
    - Deformidades
    - Lesões líticas (“tumores marrons”)
    - Fraqueza em musculatura proximal, hipotonia
  - Manifestações gastrintestinais
    - Anorexia e vômito
    - Obstipação intestinal
    - Úlcera péptica
    - Pancreatite aguda
  - Manifestações neuropsiquiátricas
    - Distúrbio do sono, irritabilidade
    - Diminuição da memória, depressão
    - Letargia, confusão mental, desorientação e coma
  - Manifestações cardiovasculares
    - Arritmia cardíaca, encurtamento do intervalo QT
    - Hipertensão arterial sistêmica.

Nos rins, a hipercalcemia pode resultar em poliúria e polidipsia (diabetes insípido nefrogênico) levando a hipovolemia com consequente redução da taxa de filtração glomerular e perda da função renal. A hipercalciúria, por sua vez, pode levar a litíase renal. Além disso, a deposição de sais de cálcio no parênquima renal leva a nefrocalcinose e nefropatia tubulointersticial crônica, contribuindo consideravelmente para o comprometimento de função renal nestes pacientes.

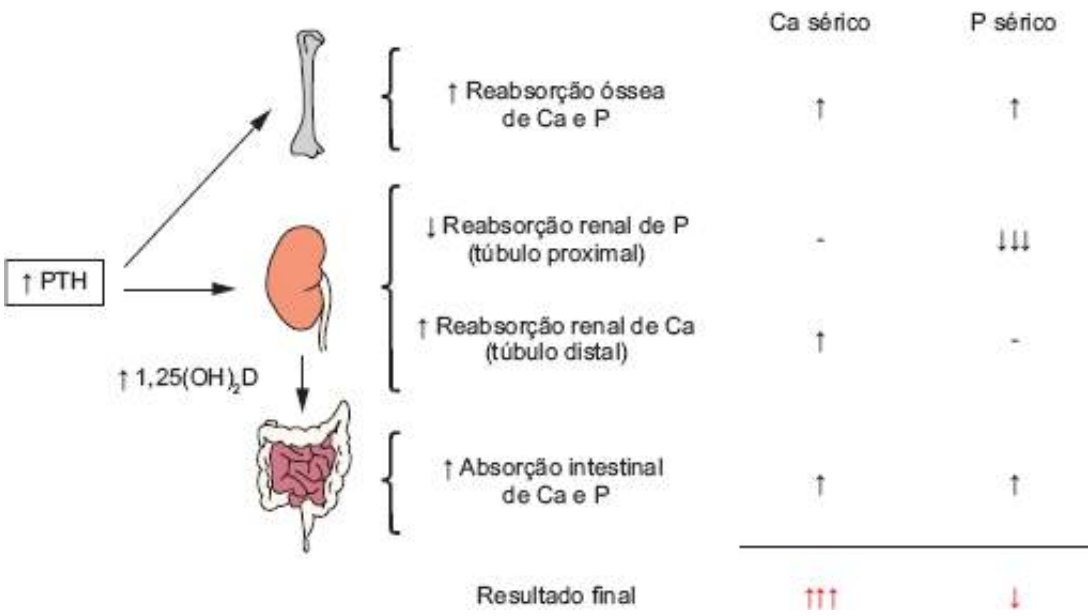

Figura 296.3 Fisiopatologia do hiperparatireoidismo primário.

As manifestações osteomusculares mais habituais são as fraturas e dores ósseas associadas à fraqueza muscular proximal principalmente comprometendo os membros inferiores. Deformidades ósseas, fraturas patológicas e tumores ósseos, observadas em geral nos ossos longos, são achados indicativos de hiperparatireoidismo mais grave e relativamente incomuns atualmente. O tumor ósseo, também conhecido como "tumor marrom", foi assim denominado porque, do ponto de vista histológico, corresponde a uma área de reabsorção óssea preenchida por tecido fibroso bastante vascularizado, onde pode ocorrer hemorragia e haver acúmulo de hemossiderina, que apresenta coloração marrom; estas lesões podem ser palpáveis e, embora raras, são bastante sugestivas de HPP.

O advento da densitometria óssea (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) permitiu reconhecer o acometimento ósseo de formas menos graves ou assintomáticas de HPP. Indivíduos com HPP têm caracteristicamente maior comprometimento do osso cortical, sendo de particular interesse a avaliação densitométrica do terço distal do antebraço além dos sítios comumente avaliados pela DO (coluna lombar e fêmur proximal). Como o terço distal do rádio é composto principalmente por osso cortical, geralmente é nesta região que encontramos menor massa óssea nos pacientes com HPP. É importante ressaltar, entretanto, que a diminuição de densidade mineral óssea encontrada nos indivíduos com HPP não corresponde de forma clara a risco de fratura aumentado nesta população – diferentemente do observado na osteoporose pós-menopausa, por exemplo – sugerindo que efeitos do PTH na qualidade óssea sejam relevantes.

No trato gastrintestinal, a hipercalcemia pode levar a anorexia, náuseas, vômitos e obstipação, estando também associada à pancreatite alitiásica. A incidência de úlcera péptica é maior do que na população em geral, principalmente nos casos de NEM1, nos quais a hipercalcemia contribui para o aumento da produção de gastrina pelos gastrinomas.

Sintomas inespecíficos como fadiga, perda da iniciativa, dificuldade de concentração, perda de memória, depressão, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono podem ser as primeiras ou únicas manifestações de hipercalcemia em pacientes idosos, justificando sua investigação. Alterações cognitivas isoladamente não são consideradas como critério para indicação cirúrgica no paciente com HPP. Porém, a melhora dos sintomas no pós-operatório sugere, em muitos casos, que eram decorrentes da doença.

À semelhança das manifestações neurocognitivas, a relação com a doença cardiovascular é incerta, mas a prevalência de HAS é duas vezes maior no paciente com HPP e, na maior parte dos casos, persiste mesmo após a paratireoidectomia. Hipertrofia ventricular esquerda, alterações da condução cardíaca e disfunção diastólica também têm sido associadas a hipercalcemia, embora estes dados sejam controversos.[12]

Quando os níveis de cálcio sérico atingem valores muito elevados, pode ocorrer a crise hipercalcêmica, uma emergência caracterizada por desidratação importante, anorexia, vômitos, arritmias cardíacas e alteração do nível de consciência em graus variados (de confusão mental até coma). Nestes casos, a pressão arterial não é um bom parâmetro para avaliar a desidratação, pois a hipercalcemia aumenta o tônus vascular, evitando a hipotensão e mascarando o grau de hipovolemia.

O exame físico do paciente com HPP costuma ser normal, principalmente se o paciente é assintomático. Entretanto, podemos encontrar: fraqueza muscular proximal com necessidade de apoio para se levantar; deformidades ósseas secundárias a fraturas; edema articular até abaulamento ósseo acompanhado por dor e calor local nos casos de "tumor marrom". No indivíduo normal, as paratireoides não são palpáveis, assim como na maioria dos adenomas de paratireoide; portanto, a ocorrência de massa cervical palpável sugere carcinoma de paratireoide.

A investigação etiológica do HPP pode ser direcionada por dados da anamnese e exame físico. A faixa etária é relevante, já que o HPP esporádico é mais prevalente após a 5ª década de vida e no sexo feminino; em pacientes jovens, a investigação deve ser direcionada para o HPP de causa familial. Manifestações esqueléticas e/ou renais mais exuberantes e rápida instalação, na presença de massa cervical palpável, sugerem carcinoma. A ocorrência de casos semelhantes na família, bem como a associação com doença hipofisária ou tumores gastrintestinais, direcionam a investigação para HPP familial. O antecedente familiar de hipercalcemia associado à falha do tratamento cirúrgico sugere a HHF, que costuma ser assintomática e detectada ocasionalmente em exame de rotina.

Diagnóstico diferencial das hipercalcemias

Na investigação do paciente com hipercalcemia, o exame mais importante a ser solicitado é o PTH, que irá distinguir as hipercalcemias PTH-dependentes das PTH-independentes, como mostrado a seguir:

- Diagnóstico diferencial das hipercalcemias
  - Hipercalcemias PTH-dependentes
    - HPP
    - HPP ectópico
    - HPP induzido por lítio
  - Hipercalcemias PTH-independentes
    - Associado a neoplasias
      - Mecanismo humoral (produção de PTH-rp, citocinas etc.)
      - Metástases ósseas líticas
      - Linfomas produtores de $1,25(OH)_2D$
    - Doenças endócrinas não paratireoidianas
      - Tireotoxicose
      - Insuficiência adrenal
      - Feocromocitoma
    - Intoxicação por vitamina D
    - Sarcoidose
    - Síndrome de Jansen (mutação ativadora no receptor PTH).

A principal causa de *hipercalcemia PTH-dependente* é o HPP, incluindo HPP ectópico e HPP induzido por lítio. O HPP ectópico é uma condição extremamente rara na qual células tumorais produzem PTH (menos de dez casos dessa natureza já foram documentados). A gênese do HPP induzido por lítio não é muito bem compreendida; alguns autores acreditam que o HPP é uma condição preexistente e que o lítio exacerbaria esta condição ao inibir o CASR das células paratireoidianas. Isto explicaria por que a suspensão da medicação não necessariamente resulta em normalização da calcemia.

Nas *hipercalcemias PTH-independentes*, o excesso de cálcio suprime a secreção do PTH. Nesta categoria, a causa mais comum é hipercalcemia secundária a neoplasias, sendo que em cerca de 80% dos casos o mecanismo é humoral (produção de PTH-rp por tumores de esôfago, pulmão etc.). Aproximadamente 20% dos casos resultam de metástases ósseas líticas (p. ex., mieloma múltiplo, câncer de mama e linfoma) e, em menos de 1% a hipercalcemia decorre da produção de calcitriol por linfomas. Além da hipercalcemia associada a malignidade, outras causas de hipercalcemia PTH-independente incluem: a intoxicação por vitamina D, doenças granulomatosas como a sarcoidose (produção de calcitriol pelo granuloma), síndrome de Jansen (mutação ativadora do receptor de PTH) e doenças endócrinas não paratireoidianas como a tireotoxicose (aumento da reabsorção óssea), insuficiência adrenal (menor carga filtrada de cálcio e aumento da sua reabsorção tubular) e feocromocitoma (produção de PTH-rp).

Diagnóstico do hiperparatireoidismo primário

Avaliação laboratorial

O diagnóstico de HPP é laboratorial e se caracteriza pela presença de hipercalcemia associada a concentrações plasmáticas elevadas ou inapropriadamente normais de PTH: em condições normais, na vigência de hipercalcemia esperam-se valores de PTH abaixo do tercil superior do intervalo de referência.[11] Por exemplo, se os valores de referência para as dosagens de PTH intacto forem de 10 a 62 pg/mℓ, seu tercil superior incluirá valores de 45 a 62 pg/mℓ e, portanto, valores de PTH acima de 45 pg/mℓ serão considerados elevados na presença de hipercalcemia.

O HPP normocalcêmico caracteriza-se pela presença de calcemia persistentemente normal e níveis circulantes aumentados de PTH na ausência deficiência de vitamina D e/ou doença renal crônica. Recomenda-se seguimento de pelo menos 1 ano com dosagens de PTH e cálcio séricos para definição diagnóstica, já que uma parcela dos casos de HPP pode manifestar hipercalcemia apenas após 1 ano de seguimento.[13,14]

É importante lembrar que vários fatores influenciam a dosagem do cálcio sérico, tornando necessária a confirmação da hipercalcemia através de duas a três dosagens adicionais antes de prosseguir a investigação.

Algumas medicações são classicamente associadas à hipercalcemia, como os diuréticos tiazídicos e o lítio, e devem ser retiradas sempre que possível, para reavaliação do paciente. O cálcio total pode variar de acordo com as concentrações séricas de albumina ou com o pH sanguíneo.

Além do cálcio e do PTH, a fosfatemia é em geral avaliada e costuma estar no limite inferior da normalidade ou reduzida, em função do efeito fosfatúrico do PTH. O excesso de PTH interfere também no equilíbrio acidobásico, podendo levar a acidose hiperclorêmica com diminuição da concentração de bicarbonato. Os valores da 25OHD costumam ser normais ou reduzidos.

A estimativa da função renal tem sido realizada com base na medida do ritmo de filtração glomerular (RFG) de creatinina, calculada através de uma equação apresentada no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Esta fórmula leva em consideração a dosagem sérica de creatinina, idade, raça e sexo do paciente. Embora o cálculo do RFG de creatinina tenha suas limitações, valor inferior a 60 mℓ/min/1,73 m^2 constitui um dos parâmetros para indicação cirúrgica em pacientes com HPP assintomático.

Com relação às dosagens urinárias, são relevantes as medidas de cálcio e creatinina na urina de 24 h ou em amostra isolada após 2 h de jejum. Com exceção dos pacientes com alteração significativa da função renal, usuários de diuréticos tiazídicos e em casos de HHF, a calciúria apresenta-se aumentada ou em concentrações normais. A avaliação concomitante do cálcio e da creatinina séricos, bem como do cálcio e da creatinina urinários, permite o cálculo do *clearance* de cálcio (Cl Ca)/*clearance* de creatinina (Cl Cr) e valores inferiores a 0,01 falam a favor de HHF.

A repercussão óssea do HPP pode ser inferida através da dosagem dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Fosfatase alcalina (fração óssea), osteocalcina e P1NP (propeptídio aminoterminal do procolágeno tipo I) são marcadores da formação óssea, enquanto CTx (telopeptídio carboxiterminal do colágeno tipo I), um produto da degradação do colágeno tipo I, é um marcador da reabsorção óssea. Marcadores ósseos elevados sugerem aumento da remodelação óssea, indicando repercussão óssea do HPP.

O uso de alguns medicamentos, não raro, pode constituir um fator de confusão na avaliação do paciente hipercalcêmico. Enquanto diuréticos tiazídicos costumam levar à hipocalciúria e podem revelar casos de hipercalcemia incipiente, diuréticos de alça aumentam a calciúria e o lítio pode levar à hipercalcemia.

Exames de imagem

Os exames radiológicos são utilizados tanto para identificação de lesões ósseas e renais decorrentes do HPP, bem como para a localização da paratireoide doente.

A avaliação do comprometimento renal pelo HPP pode ser iniciada com a realização de uma *ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias* para pesquisa de nefrolitíase renal (pode ser assintomática) e de nefrocalcinose. Embora a *tomografia computadorizada (TC) de rins* seja mais sensível, seu custo é superior e utiliza radiação ionizante.

Utilizada com muita frequência na pesquisa de metástases ósseas, a *cintigrafia óssea com ^{99m}Tc-MDP* (metil difosfonato marcado com tecnécio) é um exame capaz de avaliar todo o esqueleto, de rápida execução, baixo custo, disponível em muitos centros, que não utiliza radiação ionizante e com sensibilidade superior à radiografia simples na identificação de áreas com remodelação óssea aumentada. Por isso, no HPP, o ^{99m}Tc-MDP costuma se concentrar na calota craniana, em áreas de fraturas recentes e nas regiões nas quais haja formação de "tumores marrons".

Para melhor caracterização anatômica das lesões ósseas, utiliza-se a *radiografia simples*. O achado mais comum no HPP é a rarefação óssea que atinge todo o esqueleto. Classicamente são analisadas as radiografias de crânio (aspecto em "sal e pimenta"), de mãos (reabsorção subperiostal observada especialmente nas faces mediais das falanges médias) e panorâmica de face (perda da lâmina dura dos alvéolos dentários) em busca de sinais radiológicos de reabsorção óssea. Cistos ósseos ou áreas líticas correspondem a regiões radiotransparentes e estão localizadas principalmente nos ossos longos e na pelve.

A *densitometria óssea* permite avaliar a massa óssea com maior precisão, sendo útil na indicação do tratamento cirúrgico do paciente com HPP. Além de detectar variações precoces da massa óssea, é importante como parâmetro evolutivo no processo de mineralização após a paratireoidectomia. É de particular interesse a avaliação densitométrica do terço distal do antebraço por ser um sítio de representação de osso cortical.

Histomorfometria óssea

A análise histomorfométrica da biopsia óssea de crista ilíaca marcada com tetraciclina permite caracterizar melhor as repercussões ósseas do HPP. Trata-se de um exame invasivo e disponível em poucos centros, normalmente voltado para a pesquisa científica. Seus achados mais comuns englobam: comprometimento do osso cortical cuja espessura pode estar reduzida, manutenção do volume trabecular ósseo geralmente sem redução das traves ósseas ou perda de conectividade e índices que indicam alto *turnover* e acelerada remodelação óssea. Em casos mais graves, é possível a constatação da presença de osteíte fibrosa intensa com substituição de cavidade medular por fibrose e aumento do rebordo osteoide em decorrência de mineralização deficiente, caracterizando osteomalacia.[15]

Exames para a localização da(s) paratireoide(s) hiperfuncionante(s)

A localização das paratireoides patológicas pode ser realizada através de exames de imagem com o objetivo de auxiliar o trabalho do cirurgião. Entre estes, temos a cintigrafia com ^{99m}Tc-MIBI (*metoxi isobutil isonitrila* marcado com tecnécio) ou sestamibi, a ultrassonografia (USG) cervical, a TC e a ressonância magnética (RM) cervical e/ou torácica. Estes exames são obrigatórios na reoperação dos casos de HPP persistente ou recorrente, além de serem muito úteis na identificação de paratireoides ectópicas na região cervical ou no mediastino.

A sensibilidade da *cintigrafia com ^{99m}Tc-MIBI* é de cerca de 82% para localização de adenomas e de cerca de 60% para a localização de glândulas hiperplásicas. Por ser um exame funcional, a cintigrafia com MIBI tem a grande vantagem de identificar paratireoides ectópicas, principalmente as de localização no mediastino. Alguns casos de exames falso-negativos têm sido descritos em adenomas que apresentam uma eliminação muito rápida do radiofármaco, levando à ausência de captação nas fases tardias do exame. Por outro lado, a presença de nódulos tireoidianos pode ser fonte de falso-positivos, reduzindo a especificidade desta técnica. Nestes casos, após a realização da imagem tardia, complementa-se o exame com a infusão de ^{99m}Tc-pertecnetato que apresenta maior afinidade por tecido tireoidiano; a hipercaptação de pertecnetato pela lesão indica origem tireoidiana, portanto.

As paratireoides normais geralmente não são visualizadas na *USG cervical*, em vista de suas pequenas dimensões e por se localizarem habitualmente em posição posterior à tireoide. As lesões hiperplásicas e os adenomas típicos da paratireoide correspondem a massas ovaladas anecoicas ou hipoecoicas com dimensões superiores a 10 mm no maior diâmetro. Comumente, o *adenoma da paratireoide superior* localiza-se posteriormente ao polo superior ou terço médio da tireoide enquanto o *adenoma da paratireoide inferior* localiza-se posteriormente ao polo inferior da tireoide, na porção mais caudal do pescoço ou no mediastino superior; pode ainda estar localizado lateralmente à carótida ou à linha mediana, em posição retroesofágica ou retrotraqueal (estas duas últimas inacessíveis à USG). A USG cervical é particularmente efetiva na localização de lesões de maiores dimensões, com sensibilidade estimada de 60 a 83%.

Atualmente, cintigrafia de paratireoides com MIBI e a USG cervical devem ser solicitadas em todos os pacientes com diagnóstico de HPP, pois cerca de 85% dos adenomas solitários da paratireoide podem ser localizados previamente à cirurgia, permitindo a exploração cervical unilateral aliada a dosagens intraoperatórias de PTH (cirurgia minimamente invasiva). A exploração unilateral economiza tempo de cirurgia, diminui a morbidade do procedimento, reduzindo as complicações potenciais, além de reduzir o tempo de recuperação pós-cirúrgica, com diminuição de custos. Além disso, o exame de USG cervical possibilita a avaliação tireoidiana, sendo que 40% dos pacientes com HPP têm anormalidades tireoidianas incidentais. A TC ou a RM cervical e/ou torácica podem ser úteis em alguns casos para a localização das paratireoides, principalmente, se ectópicas.

Além dos métodos de imagem, em casos de identificação de imagens nodulares duvidosas, pode ser realizada a *punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com dosagem de PTH* a partir do lavado da punção.

Tratamento e prognóstico

O tratamento definitivo é a cirurgia e todos os pacientes com HPP são candidatos potenciais à paratireoidectomia. A cirurgia consiste na retirada da paratireoide hiperfuncionante e, na hiperplasia associada às NEMs, no nosso serviço, o procedimento recomendado é paratireoidectomia total associada ao implante de fragmentos de paratireoide no antebraço não dominante. Esta abordagem evita o hipoparatireoidismo definitivo e, no caso de recidiva do HPP, facilita a detecção da fonte produtora de PTH e a reabordagem cirúrgica.

Tratamento cirúrgico

Não há dúvida quanto à indicação cirúrgica do paciente sintomático, mas em relação aos portadores de HPP assintomático a indicação cirúrgica permanece controversa. De acordo com o último encontro internacional de 2008 ("Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism"), recomendações para paratireoidectomia em pacientes assintomáticos foram traçadas[16] e são:

- Indicações de cirurgia em HPP assintomático
  - Idade inferior a 50 anos
  - Calcemia total 1,0 mg/dℓ acima do limite superior da normalidade
  - RFG* de creatinina < 60 mℓ/min/1,73 m^2 (MDRD)*
  - Densitometria óssea com índice T abaixo de – 2,5 DP* em qualquer sítio.

Na cirurgia convencional, é realizada a exploração cervical bilateral, sob anestesia geral, com a identificação de todas as glândulas. Essa sistemática permite índice de sucesso de 95%, dependendo da experiência da equipe cirúrgica. Entretanto, quando há uma operação cervical anterior, mesmo os cirurgiões mais experientes podem ter dificuldade em localizar uma paratireoide. Na reoperação, o tecido cicatricial distorce os planos anatômicos aumentando o risco de complicações pós-operatórias. Deve-se enfatizar que são comuns as variações de topografia das paratireoides, bem como a presença de glândulas supranumerárias. Quando há certeza do diagnóstico e não se encontram anormalidades nas paratireoides cervicais, está indicada a pesquisa da glândula paratireoide no mediastino.

Conforme discutido, a localização de um adenoma único da paratireoide por cintigrafia com MIBI e USG cervical concordantes associada a dosagens intraoperatórias de PTH permite a cirurgia minimamente invasiva com abordagem cirúrgica unilateral e incisões menores, sob anestesia local e/ou regional, com alta no mesmo dia.

Na cirurgia convencional, a exploração das paratireoides normais e a remoção da glândula doente podem resultar em hipoparatireoidismo transitório (hipocalcemia e hiperfosfatemia), sendo que o nadir dos valores do cálcio costuma ocorrer entre 24 e 36 h após o procedimento enquanto o PTH atinge valores normais em aproximadamente 30 h após a cirurgia. Em pacientes submetidos à paratireoidectomia total com implante de fragmentos de paratireoide em antebraço, o hipoparatireoidismo é esperado e, cerca de 3 semanas após a cirurgia, em média, são detectados valores sistêmicos de PTH quando o implante é bem-sucedido.

Dependendo do grau do envolvimento ósseo, a hipocalcemia pode ocorrer pela rápida deposição esquelética de cálcio e fosfato, e pode ser corrigida com a administração parenteral de cálcio. Diferente da hipocalcemia decorrente do hipoparatireoidismo, ela cursa com hipofosfatemia, já que a deposição deste íon também está aumentada nos ossos. Este quadro é conhecido como a "síndrome da fome óssea" e se caracteriza pela manutenção de hipocalcemia e hipofosfatemia a partir do terceiro dia após o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo. Dependendo da gravidade e sintomatologia da hipocalcemia, além da reposição do cálcio (IV ou oral), é utilizado o calcitriol. O emprego de fosfato pode ocasionar calcificações ectópicas e, por este motivo, deve ser evitado, sendo recomendado quando as concentrações séricas de fosfato estiverem abaixo de 1,0 mg/dℓ.

Do ponto de vista de prognóstico, nos pacientes com comprometimento ósseo, observa-se recuperação da densidade mineral óssea (DMO) logo após o tratamento cirúrgico e durante os três primeiros anos seguintes. Em relação às repercussões renais, há redução na incidência de litíase renal de até 90% em alguns estudos. No entanto, idade jovem, litíase renal prévia, alterações estruturais dos ureteres e hipercalciúria após a paratireoidectomia constituem fatores de risco para recidiva de litíase mesmo após o tratamento do HPP. A perda de função renal no paciente com HPP, assim como a condrocalcinose e a pseudogota não apresentam melhora após o tratamento cirúrgico do HPP; no entanto, a manutenção do HPP constitui fator de piora para estas manifestações.

Com relação às alterações cardiovasculares, os estudos são controversos e embora nem sempre haja melhora da hipertensão após o tratamento cirúrgico, alguns pacientes apresentam melhoram da hipertrofia de ventrículo esquerdo e apresentam redução da velocidade de progressão de calcificações em valvas aórtica e mitral. Pela dificuldade de se selecionar um grupo controle apropriado, faltam estudos adequados que avaliem o índice de melhora das manifestações neuropsiquiátricas dos pacientes com HPP após o tratamento cirúrgico.

Tratamento clínico

Se o paciente não deseja a cirurgia, não preenche critérios para o tratamento cirúrgico para o HPP assintomático ou não tem condições clínicas para o mesmo, é realizado o seguimento clínico. Os objetivos desse acompanhamento incluem o reconhecimento de uma piora da hipercalcemia, diminuição da massa óssea, piora da função renal e o aparecimento de calculose renal. O paciente deve ser avaliado a cada 6 meses e orientado a evitar condições que elevam a calcemia como desidratação, imobilização ou uso de tiazídico. Recomenda-se uma ingestão moderada de cálcio (800 mg/dia) e suplementação com vitamina D com o objetivo de atingir valores de 25OHD acima de 20 ng/dℓ. Os pacientes devem ser orientados a procurar auxílio médico em situações de desidratação ou de aparecimento de algum sintoma sugestivo de piora da hipercalcemia.

O tratamento medicamentoso pode controlar os efeitos deletérios do HPP, mas não traz a sua cura. Como muitas pacientes acometidas estão no climatério, fator que piora a perda óssea, a terapia de reposição hormonal deve ser sempre considerada, caso não existam contraindicações. A reposição estrogênica, os bisfosfonatos, o raloxifeno têm se mostrado efetivos em reduzir a remodelação óssea e aumentar a DMO, mas não há dados disponíveis em relação à redução do risco de fratura. Por outro lado, nenhum destes agentes reduz significativamente os níveis séricos de cálcio e PTH e também não conferem proteção em relação às repercussões renais do HPP.

Recentemente, os calcimiméticos, fármacos que mimetizam o cálcio e alteram a função do CASR reduzindo a secreção do PTH, têm constituído uma classe terapêutica promissora para o tratamento clínico do HPP. No entanto, embora estudos em pacientes com HPP que fizeram uso de cinacalcete evidenciem a diminuição do PTH, normocalcemia e aumento da fosfatemia, não houve redução da remodelação óssea ou aumento do DMO.

A evolução do paciente com HPP tratado clinicamente ainda é incerta. Em um estudo que acompanhou pacientes com mais de 15 anos de HPP, 100% dos pacientes com HPP sintomático e 37% dos pacientes com HPP assintomáticos evoluíram com progressão da doença. Com base nestes estudos prospectivos é que se procura identificar, particularmente no grupo de pacientes com HPP assintomáticos, quem são os pacientes de risco para a progressão da doença e são redefinidas as recomendações do tratamento cirúrgico.

Hipoparatireoidismo

Definição

O hipoparatireoidismo é uma doença osteometabólica decorrente da deficiência da secreção ou da resistência à ação do PTH. Como consequência, ocorre diminuição das concentrações séricas de cálcio, responsável pelo surgimento das manifestações clínicas da doença.

Etiologia

As causas de hipoparatireoidismo podem ser divididas em dois grupos principais. No primeiro estão os distúrbios em que ocorre deficiência de PTH e no segundo, os que desenvolvem manifestações de hipoparatireoidismo por resistência periférica à ação do PTH, também conhecido como pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) como mencionado anteriormente.

Hipoparatireoidismo por deficiência de paratormônio

Comprometimento da produção de paratormônio

Estima-se que, nas mãos de cirurgiões experientes, apenas 0,9 a 1,6% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total evoluam com hipoparatireoidismo definitivo. O hipoparatireoidismo pós-operatório é geralmente transitório e os pacientes se recuperam em um período de 3 semanas a 6 meses; entretanto, parte destes pacientes evolui com hipoparatireoidismo definitivo provavelmente como consequência da ressecção inadvertida ou da desvascularização das paratireoides. Esta é a causa mais frequente de hipoparatireoidismo.[17]

A paratireoide pode ser lesada por mecanismo autoimune de forma isolada ou associada a outras deficiências endócrinas como ocorre na síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA1). A tríade clássica da SPA1 compreende: candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo (presente em mais de 80% dos casos) e insuficiência adrenal; suas manifestações são precoces, surgindo durante a infância e adolescência. Trata-se de uma doença autossômica recessiva decorrente de mutação inativadora no gene *AIRE*, que codifica um fator de transcrição

importante para a resposta imunológica. Esta condição predispõe ao desenvolvimento de anticorpos contra a NALP5 (em torno de 50%), uma proteína altamente expressa pelas paratireoides.

O hipoparatireoidismo por infiltração glandular é devido à deposição de metais pesados, como o ferro (hemocromatose e talassemia) e o cobre (doença de Wilson), ou a doenças granulomatosas e neoplasias. Em geral, o quadro clínico da doença primária costuma ser evidente. O hipoparatireoidismo também foi descrito em um número pequeno de pacientes que receberam radiação extensa na região cervical e, excepcionalmente, após tratamento com iodo radioativo.

Embora várias doenças genéticas possam causar hipoparatireoidismo, elas são pouco frequentes. São descritas basicamente duas formas de mutações no gene do PTH; em uma delas, a produção do PTH está drasticamente comprometida enquanto na outra, são produzidas moléculas anômalas que ficam retidas nas células paratireoidianas, levando à apoptose. No caso das mutações envolvendo fatores de transcrição e reguladores da organogênese paratireoidiana, o hipoparatireoidismo pode se apresentar de forma isolada (mutações no *PTH*, *GCMB* e *SOX3*) ou como parte de síndromes genéticas (mutações no *TBX1*, *GATA3* e *TBCE*). Adicionalmente existem as formas sindrômicas com manifestações neurológicas, todas elas envolvendo mutações em DNA mitocondrial, a saber: síndrome: Kearns-Sayre, MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) e MTPDS (*mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome*).[18]

Alteração da regulação da secreção de PTH

As alterações da regulação da secreção do PTH podem ser resultantes de mutações ativadoras no CASR (receptor sensor do cálcio) ou da presença de anticorpos ativadores do CASR.[19]

As mutações ativadoras no CASR fazem com que concentrações mais baixas de cálcio ionizado sejam capazes de reduzir ambas: a secreção do PTH pelas paratireoides e a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, resultando em hipocalcemia hipercalciúrica. Esta doença apresenta herança autossômica dominante, podendo se manifestar em qualquer faixa etária, embora seja mais comum que seus sintomas surjam nos primeiros anos de vida. Já foi descrito o desenvolvimento de anticorpos ativadores do CASR levando ao mesmo fenótipo dos pacientes com mutações ativadoras no CASR; entretanto, o quadro pode ser transitório e/ou acompanhado por outras doenças autoimunes, tais como as doenças de Graves e de Addison.

Situações como hipomagnesemia, hipermagnesemia e hiperparatireoidismo materno também podem reduzir a secreção do PTH na ausência de doença paratireoidiana. No caso do hiperparatireoidismo materno, a paratireoide fetal é inibida pela passagem transplacentária de cálcio, uma vez que se sabe que o PTH não cruza a barreira placentária. Desta forma, o recém-nascido está sujeito a um hipoparatireoidismo transitório.

Hipoparatireoidismo por resistência à ação do paratormônio | Pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) constitui um grupo de doenças nas quais há resistência tecidual às ações biológicas do PTH, resultando em hipocalcemia e hiperfosfatemia. A resistência ao PTH foi inicialmente avaliada pelo teste de Ellsworth-Howard que analisa a excreção urinária de AMP cíclico (cAMP) e fosfato após a infusão de PTH bovino. De acordo com esta resposta, o PHP pode ser classificado em tipo 1, quando ambas as excreções de cAMP e fósforo estão prejudicadas e em tipo 2, quando a excreção de cAMP é normal, mas a resposta fosfatúrica está alterada. Por sua vez, o PHP 1 pode ser subdividido nos tipos: 1a, 1b e 1c. As diferenças entre os tipos de PHP são apresentadas na Tabela 296.1.

Pacientes com *PHP 1a* caracteristicamente apresentam estigmas fenotípicos, tais como: baixa estatura, face arredondada, obesidade, braquidactilia (encurtamento dos dedos das mãos e dos pés, principalmente do quarto e do quinto), ossificações subcutâneas e retardo mental que foram reunidos sob o nome de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). Além da resistência ao PTH, eles podem exibir outras resistências hormonais. Esta doença é resultado de mutações heterozigotas inativadoras no gene *GNAS*, na região codificadora do transcrito que origina a subunidade alfa da proteína G estimulatória ($G_s\alpha$), um intermediário importante na via de sinalização intracelular do PTH e de muitos outros hormônios.[20]

Em uma família com casos de PHP 1a, o reconhecimento de indivíduos com o fenótipo da OHA, na ausência de resistências hormonais, fez com que esta condição passasse a ser denominada de pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP). Embora pacientes com *PPHP* apresentem a mesma mutação encontrada em seus familiares com PHP 1a, é

sua origem parental que define a existência de resistências hormonais; ou seja, enquanto a herança materna da mutação leva ao PHP 1a, a herança paterna leva ao PPHP.

Devido ao padrão de expressão tecidual de $G_s\alpha$, pacientes com PHP 1a apresentam resistência ao PTH, podendo ou não apresentar outras resistências hormonais particularmente relacionadas com o hormônio estimulador da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) e hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*).

Tabela 296.1 Caracterização dos pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) e do pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP).

Características	PHP 1a	PHP 1b	PHP 1c	PHP 2	PPHP
Hipocalcemia, hiperfosfatemia e aumento do PTH	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
Resposta do cAMP urinário ao PTH	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Resposta fosfatúrica ao PTH	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
OHA	Presente*	Ausente*	Presente*	Ausente	Presente
Outras resistências hormonais	Presente*	Ausente*	Presente*	Ausente	Ausente
Atividade da $G_s\alpha$	Reduzida	Normal	Normal	Normal	Reduzida
Mutação na $G_s\alpha$	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente

*Há exceções. CAMP = monofasfato de adenosina cíclico; OHA = osteodistrofia hereditária de Albright; PTH = paratormônio.

A classificação do *PHP 1b* foi inicialmente criada para agrupar pacientes que se distinguiam do PHP 1a pela: ausência dos estigmas da OHA, conservação da atividade da $G_s\alpha$ e ausência de mutações na região codificadora do transcrito que origina a $G_s\alpha$. A caracterização de ausência de resistência óssea ao PTH com base em estudos *in vitro*, e investigação posterior revelou que a base molecular do PHP 1b reside em alterações nos padrões de metilação na região regulatória do *GNAS* gerando redução da expressão da $G_s\alpha$. Entretanto, o quadro clínico de pacientes com PHP 1b pode ser bastante variável, dificultando a diferenciação clínica entre PHP 1a e 1b.

Por sua vez, a categoria *PHP 1c* foi criada para contemplar os casos de PHP que se comportavam fenotipicamente como os PHP 1a, mas que não tinham redução de atividade da $G_s\alpha$. Mais tarde, demonstrou-se que esses casos resultavam de mutações na $G_s\alpha$ que prejudicavam a transmissão do sinal, mas não a interação da $G_s\alpha$ com a adenilil ciclase, justificando a preservação da atividade da $G_s\alpha$ *in vitro*. Portanto, atualmente discute-se que casos de PHP 1c devam ser classificados como PHP 1a.

Os pacientes portadores de *PHP 2* apresentam fenótipo clínico incaracterístico, resposta urinária normal do cAMP e resposta fosfatúrica diminuída à administração de PTH. Estes achados sugerem que a atividade da $G_s\alpha$ seja normal, mas que o cAMP gerado ou o comprometimento de outra via intracelular (p. ex., via proteína Gq) sejam incapazes de ativar alvos que resultem na internalização dos transportadores de sódio e fosfato. Até o momento, não foi identificada base genética ou padrão de herança familiar para o PHP 2 e, como indivíduos com deficiência de vitamina D podem apresentar quadro clínico e bioquímico semelhante, alguns autores acreditam que a maioria dos casos de PHP 2 representem casos de deficiência de vitamina D não suspeitada.[21]

Fisiopatologia

No *hipoparatireoidismo por deficiência da produção de PTH*, observam-se reduções: na reabsorção óssea e tubular renal de cálcio bem como da produção de 1,25 $(OH)_2D$, com consequente diminuição na absorção intestinal de cálcio. A resultante destes efeitos é uma hipocalcemia que, ao determinar uma baixa carga filtrável de cálcio,

promove uma excreção urinária de cálcio diminuída. Em relação à fosfatemia, a falta de PTH determina redução da reabsorção tubular de fosfato com consequente hiperfosfatemia, efeito este que não chega a ser contrabalançado pela redução da reabsorção óssea e absorção intestinal de fosfato (Figura 296.4).

No *hipoparatireoidismo por resistência à ação do PTH*, algumas peculiaridades merecem destaque. No que se refere à resistência renal ao PTH, sabe-se que ela é restrita ao túbulo proximal; por isso, não se espera redução na reabsorção de cálcio. Isto explica por que pacientes com PHP não costumam desenvolver hipercalciúria com o tratamento à base de suplementos com cálcio e vitamina D. No que se refere à resistência óssea ao PTH, ela pode estar ausente e, nestes casos, existe uma menor tendência à hipocalcemia e pode haver lesões ósseas a exemplo do que ocorre no hiperparatireoidismo.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do hipoparatireoidismo dependem basicamente da hipocalcemia, da velocidade de queda do cálcio e da hiperfosfatemia crônica. Essas manifestações podem estar:

- Relacionadas com a hipocalcemia de instalação aguda
  - Parestesias
  - Contraturas musculares
  - Tetania
  - Laringospasmo

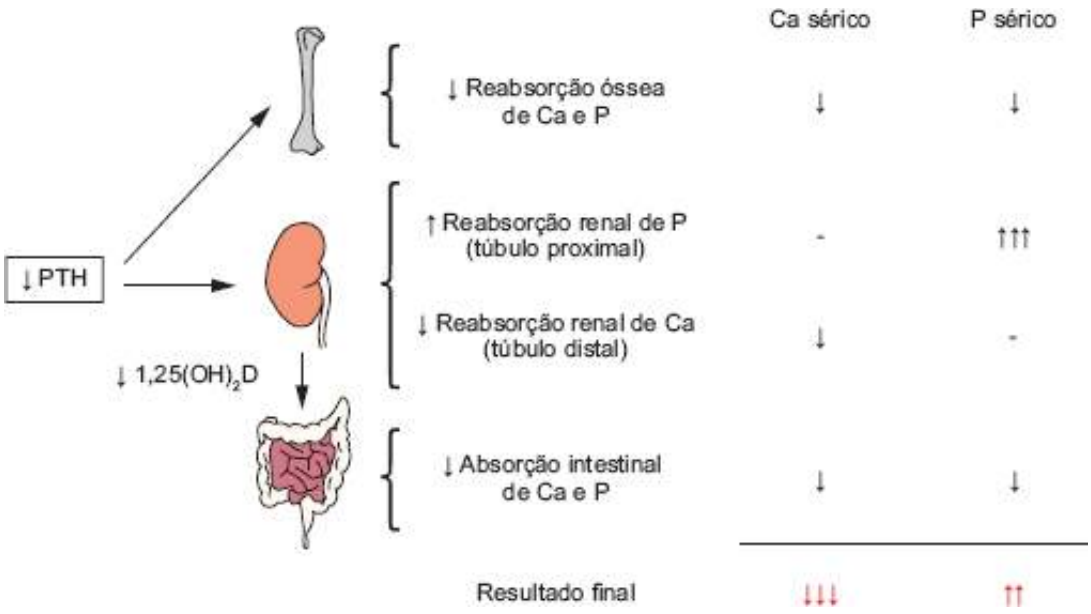

Figura 296.4 Fisiopatologia do hipoparatireoidismo por deficiência de PTH.

  - Convulsões
- Relacionadas com a hipocalcemia de instalação crônica e/ou produto de hiperfosfatemia
  - Pele seca, cabelos grossos, unhas quebradiças
  - Catarata
  - Hipoplasia dentária
  - Déficits cognitivos
  - Hiper-reflexia; hipertensão intracraniana
  - Calcificações em SNC: convulsões, alterações de marcha.

Os sintomas iniciais do hipoparatireoidismo de instalação aguda são parestesias em extremidades e perioral. A intensidade dos sintomas varia, dependendo do grau de hipocalcemia e da velocidade de sua instalação. Caso a hipocalcemia se intensifique, além das parestesias, surgem as contraturas musculares e a tetania. A tetania pode ser acompanhada de sudorese, cólicas abdominais, vômitos e laringospasmo devidos, provavelmente, à disfunção do sistema nervoso autônomo. Estes sintomas tornam-se mais evidentes diante de situações associadas à

hiperventilação, como esforços físicos, uma vez que a alcalose respiratória reduz a concentração do cálcio iônico.

Quando a hipocalcemia se instala de modo insidioso, costuma haver adaptação do organismo e os sintomas surgem apenas durante períodos de aumento de demanda de cálcio (gestação e lactação; ciclo menstrual e estados de alcalose) ou durante o uso de drogas que reduzem a calcemia.

No hipoparatireoidismo crônico, sinais de hipocalcemia latente podem ser pesquisados através das manobras de Chvostek e de Trousseau. *O sinal de Chvostek* é considerado positivo quando ocorre contração muscular facial ipsolateral desencadeada pela percussão do nervo facial em seu trajeto anteriormente ao pavilhão auricular; este sinal não é patognomônico de hipocalcemia visto que cerca de 10% da população pode apresentar este sinal na vigência de calcemia normal. O *sinal de Trousseau* é avaliado aplicando-se uma compressão braquial cerca de 20 mmHg acima da pressão sistólica durante três minutos e é considerado positivo quando ocorre espasmo da musculatura carpopedal (flexão do punho e articulação metacarpofalangiana e adução do polegar) também conhecido por postura da "mão do parteiro".

O comprometimento visual costuma ser decorrente da catarata e está presente em 50% dos pacientes não tratados, podendo aparecer precocemente ou após vários anos e a sua patogênese ainda é obscura. As unhas podem ser finas e frágeis; a pele costuma ser seca e propensa à candidíase; pode haver perda de pelos (sobrancelhas) e os reflexos tendinosos profundos podem estar exacerbados. Papiledema e aumento da pressão intracraniana ocasionalmente são vistos e, quando associado a quadro convulsivo, pode trazer confusão com tumor cerebral.

A hiperfosfatemia persistente associada à hipocalcemia pode induzir a calcificações no SNC (sistema nervoso central), particularmente nos gânglios da base, cerebelo e periventriculares. Estas calcificações podem ser assintomáticas ou se manifestar como sintomas extrapiramidais semelhantes à doença de Parkinson ou à coreia.

As manifestações cardíacas podem ser apenas eletrocardiográficas (aumento do intervalo QT) até arritmias. Na hipocalcemia acentuada, a insuficiência cardíaca pode tornar-se refratária às medidas terapêuticas usuais.

Pacientes com hipoparatireoidismo de longa data podem apresentar déficits cognitivos significativos, anormalidades psiquiátricas, labilidade emocional, ansiedade e depressão. Nos pacientes com PHP, além do comprometimento cognitivo, pode haver retardo mental em 50 a 75% dos afetados, motivo pelo qual alguns autores incluem esta característica como parte do fenótipo da OHA. Nestes casos, acredita-se que o retardo mental está associado à deficiência da proteína $G_s\alpha$, contudo, seu mecanismo exato e o motivo de surgir em apenas uma parcela dos afetados permanecem incertos. Outros fatores, como hipotireoidismo, também podem contribuir para o retardo mental em pacientes com OHA. Detecção e tratamento precoces não parecem prevenir o retardo mental, reforçando a importância da deficiência da $G_s\alpha$ como anormalidade primária do retardo mental nestes pacientes.

A hipocalcemia durante o desenvolvimento dos dentes poderá ocasionar retardo na erupção dos dentes, prejuízo da formação do esmalte, raízes defeituosas e hipoplasia dos dentes.

Quanto à avaliação etiológica, deve-se pesquisar história de cirurgia cervical, com dados sobre as intercorrências durante o ato cirúrgico e o tempo para o aparecimento dos sintomas. Visto que o comprometimento das paratireoides pode ocorrer após radioterapia ou em doenças infiltrativas e de depósito, informações sobre as mesmas também devem ser questionadas, além de dados a respeito da presença de sintomas relacionados com doenças autoimunes.

O hipoparatireoidismo que tem início nos primeiros anos de vida, em geral, é decorrente de problemas genéticos e a associação com outras manifestações pode direcionar o diagnóstico etiológico. Deve-se questionar a presença de quadro semelhante na família, padrão de herança familiar e consanguinidade, uma vez que o hipoparatireoidismo pode ser de origem genética.

A história natural do PHP é variável. Embora ele seja congênito, a hipocalcemia não está presente ao nascimento e as alterações bioquímicas ocorrem durante a infância após os 3 anos de idade. O quadro clínico da hipocalcemia é variável e, muitas vezes, só se suspeita do diagnóstico após as crises convulsivas que não respondem ao tratamento antiepiléptico ou pela presença de calcificações no SNC. Outros pacientes são diagnosticados em vista dos estigmas da OHA: face arredondada, baixa estatura, obesidade, ossificações subcutâneas e braquidactilia. Outras resistências hormonais, particularmente às gonadotrofinas, ao TSH e ao GHRH também podem acontecer.

Diagnóstico diferencial das hipocalcemias

O diagnóstico diferencial do hipoparatireoidismo deve ser feito com as outras causas de hipocalcemia. A avaliação inicial deve ser feita com a dosagem de cálcio total ou iônico. Para a correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido de acordo com a albumina sérica conforme fórmula apresentada na seção introdutória. Após a identificação de hipocalcemia, devem ser solicitadas as seguintes dosagens: PTH, fósforo e magnésio séricos, calciúria em urina de 24 h e função renal para serem analisadas em conjunto com os dados clínicos (Figura 296.5).

A causa mais frequente de hipocalcemia é a doença renal crônica, que deve ser pesquisada em todos os pacientes hipocalcêmicos. A concentração sérica de magnésio diminuída associada à hipocalcemia sugere um hipoparatireoidismo por alteração da regulação da secreção de PTH e exames devem ser solicitados para elucidar a causa da hipomagnesemia. A hipocalcemia associada a hipofosfatemia e PTH sérico elevado é encontrada na deficiência de vitamina D. Nestes casos, concentrações reduzidas de 25OHD esclarecem o diagnóstico. A dosagem do calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] só deve ser solicitada se a hipótese for deficiência da 1a-hidroxilase ou de resistência ao calcitriol. No caso de deficiência de 1a-OH, os valores costumam estar reduzidos e a doença correspondente é o raquitismo resistente à vitamina D tipo 1 (VDRR1), enquanto na resistência ao calcitriol, desenvolve-se o raquitismo resistente à vitamina D tipo 2 (VDRR2).

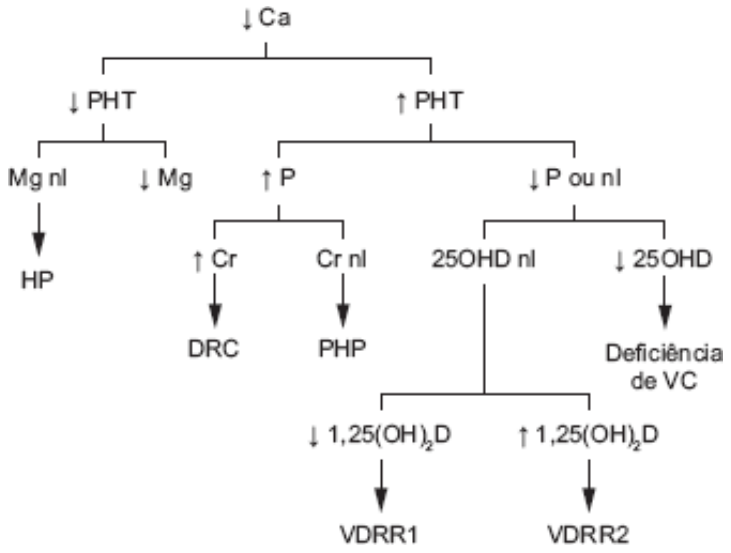

Figura 296.5 Fluxograma para a avaliação de hipocalcemia e diagnóstico diferencial do hipoparatireoidismo. Ca = cálcio; PTH = paratormônio; Mg = magnésio; nl = normal; P = fósforo; HP = hipoparatireoidismo; Cr = creatinina; 25OHD = 25 hidroxivitamina D; DRC = doença renal crônica; PHP = pseudo-hipoparatireoidismo; $1,25(OH)_2D$ = 1,25 di-hidroxivitamina D; VDRR1 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 1; VDRR2 = raquitismo resistente à vitamina D tipo 2.

Diagnóstico do hipoparatireoidismo

Avaliação laboratorial

O diagnóstico de hipoparatireoidismo é realizado nos pacientes que apresentam hipocalcemia, hiperfosfatemia e função renal dentro da normalidade na ausência de hipomagnesemia. Em relação aos valores de PTH, concentrações séricas elevadas indicam resistência à sua ação enquanto níveis reduzidos ou inapropriadamente normais, na presença de hipocalcemia, indicam deficiência de produção; Fukumoto *et al.* consideram valores de PTH intacto abaixo de 30 pg/mℓ (método de dosagem de PTH com ensaios de segunda geração) como indicativos desta última categoria de hipoparatireoidismo.[22]

Nos casos de deficiência de PTH, dependendo da causa, a instalação da doença pode ser insidiosa e estar em curso, de modo que os valores de PTH e cálcio podem ainda estar dentro da faixa de normalidade. Nestas situações, os pacientes podem se queixar de sintomas relacionados com a hipocalcemia apenas em situações de maior demanda metabólica de cálcio como, por exemplo, durante o desempenho de uma atividade física aeróbica.

Para avaliar a reserva paratireoidiana de PTH, recomenda-se o *teste de estímulo de PTH com a administração de bicarbonato* intravenoso.[23] A infusão aguda de pequena quantidade de bicarbonato de sódio causa uma discreta e transitória elevação do pH sérico com consequente queda dos níveis de cálcio iônico que é estímulo para a liberação de PTH. Segundo o teste, deve-se infundir 35 mℓ de solução de bicarbonato de sódio 8,4% por m^2 de superfície

corporal, durante 2 min, em acesso venoso periférico. São realizadas dosagens de cálcio total, cálcio iônico e PTH nos tempos: 0, 3, 5, 10 e 30 min após a infusão do bicarbonato. Recomenda-se que o teste tenha supervisão médica, não seja realizado em indivíduos com hipocalcemia sintomática e que sejam suspensos o uso de cálcio e/ou vitamina D no dia do teste. O teste é seguro, havendo alguns relatos de parestesias transitórias; em casos de sintomas de hipocalcemia mais importantes, os mesmos são abortados com a administração de uma ampola de gliconato de cálcio 10% IV durante intervalo de cerca de 10 min.

Indivíduos com reserva paratireoidiana normal cursam com incremento dos níveis de PTH superior a duas vezes o valor basal; a elevação costuma ser precoce (em até 10 min) com rápido retorno aos níveis iniciais de PTH; as dosagens de cálcio tendem a cair e demoram mais para se recuperar. Pacientes com reserva de PTH reduzida/hipoparatiroidismo apresentam incremento reduzido (inferior ao dobro do valor basal de PTH) ou abolido de PTH.[23]

Do ponto de vista laboratorial, pacientes com hipoparatireoidismo por mutação ativadora no CASR podem apresentar valores de PTH inapropriadamente normais na presença de hipocalcemia, à semelhança dos pacientes com hipoparatireoidismo parcial (reserva paratireoidiana comprometida) até níveis indosáveis de PTH. Trata-se de uma condição genética rara com comprometimento da produção e secreção de PTH na ausência de dano estrutural das células paratireoidianas e, nestas circunstâncias, até o momento, não há informações da resposta esperada ao teste de estímulo de PTH com bicarbonato ou mesmo se esta condição pode ser discriminada com este recurso. Em geral, estes pacientes exibem excreção urinária de cálcio com valores dentro da normalidade, mas considerada elevada em relação à hipocalcemia e costumam cursar com hipercalciúria especialmente se tratado com vitamina D. Diferente da HHF, não há valores de Cl Ca/Cr que sugiram o diagnóstico. Portanto, embora os exames laboratoriais possam sugerir o diagnóstico ainda mais quando associados à história familiar (herança autossômica dominante), o diagnóstico de certeza é realizado com o auxílio da biologia molecular.

O hipoparatireoidismo desencadeado pela produção de anticorpos ativadores do CASR é indistinguível de sua forma genética, exceto pela detecção de autoanticorpos que está restrita a centros de pesquisa; no entanto, a presença de outras autoimunidades pode sugerir o diagnóstico.

O PHP caracteriza-se por hipocalcemia, hiperfosfatemia, normomagnesemia, creatinina normal e PTH aumentado. O teste clássico de infusão de PTH para o diagnóstico de PHP é o teste de Ellsworth-Howard e, mesmo com as modificações posteriores (uso de PTH 1-34 recombinante humano no lugar do PTH bovino), não é realizado na prática. Devido à possibilidade da presença resistências nos setores tireoidiano, gonadal e hipofisário somatotrófico, estes setores merecem ser pesquisados.

Exames de imagem

Nos pacientes com hipoparatireoidismo, a presença de calcificações no SNC sugere que a doença se instalou há alguns anos e é facilmente detectada por TC de crânio, dispensando o uso de contraste (Figura 296.6). A radiografia das mãos e pés dos pacientes com PHP serve para avaliar o encurtamento do metacarpo e metatarso (braquidactilia).

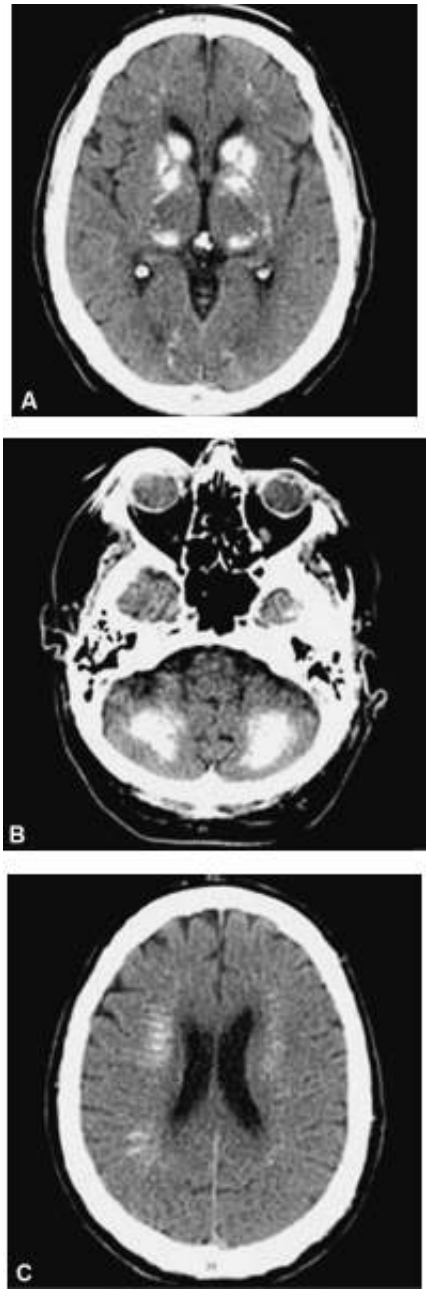

Figura 296.6 Calcificações no sistema nervoso central: em gânglios da base (**A**); cerebelares (**B**) e periventriculares (**C**).

Tratamento e prognóstico

O objetivo do tratamento do hipoparatireoidismo é controlar as manifestações clínicas da doença com a normalização da calcemia e evitar o aparecimento de suas complicações crônicas. Medidas gerais incluem correção da hipomagnesemia e do hipotireoidismo, quando presentes, uma vez que estas condições dificultam o tratamento do hipoparatireoidismo.

O tratamento do hipoparatireoidismo é:

- Crise hipocalcêmica (tetania, convulsões, laringospasmo)
  - Gliconato de cálcio 10%: 10 a 20 mℓ + SF 0,9% 100 mℓ; infusão IV em 20 min
- Hipocalcemia grave (Ca total < 7,5 mg/dℓ)
  - Gliconato de cálcio 10% 100 mℓ + SF 0,9% 900 mℓ ℓ 0,93 mg/mℓ de cálcio elementar
  - Infusão IV contínua 0,3 a 1,0 mg/kg/h ℓ 25 a 50 mℓ/h (máximo 100 mg/h)
  - Suspender quando Ca > 8,5 mg/dℓ
- Hipocalcemia crônica
  - Sais de cálcio: carbonato (depende da acidez gástrica), lactato ou citrato de cálcio
  - 1 a 3 g/dia de cálcio elementar (máximo de 1 g/refeição)
  - Vitamina D

        - 0,25 a 2 µg/dia de calcitriol (1,25 di-hidroxivitamina D_3) ou
        - 0,5 a 4 µg/dia de alfacalcidiol (1a-hidroxivitamina D_3) ou
        - 25.000 a 100.000 UI/dia de colecalciferol (vitamina D_3)
    - Tereparatida (PTH recombinante humano): 20 µg 12/12 h
- Hipomagnesemia
    - Correção aguda IV:
        - Sulfato de magnésio 10, 20 ou 50% (máximo de 100 mEq/dia)
    - Correção crônica VO:
        - Pidolato ou cloreto de magnésio (produtos comerciais)
        - Carbonato ou óxido de magnésio (manipulação)
- Hipercalciúria
    - Diuréticos tiazídicos: 12,5 a 50 mg/dia de hidroclorotiazida
- Hiperfosfatemia
    - Restrição alimentar.

O prognóstico do hipoparatireoidismo é tanto melhor quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico e instituído o tratamento. As alterações dentárias e a catarata são permanentes. As calcificações cerebrais também são irreversíveis, podendo ser silenciosas ou deixar sequelas. O monitoramento periódico do tratamento através de exames laboratoriais e de imagem, assim como suas respectivas adequações, também implica bom prognóstico.

Hipocalcemia aguda

A urgência no tratamento da hipocalcemia aguda depende da natureza e gravidade dos sintomas, além dos níveis séricos de cálcio. Os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio total é menor que 7,5 mg/dℓ. Sintomas graves como convulsões, laringospasmo, broncospasmo, falência cardíaca e estado mental alterado requerem tratamento com *cálcio intravenoso* (IV), mesmo que os níveis plasmáticos de cálcio estejam apenas levemente reduzidos. As soluções disponíveis são gliconato de cálcio a 10% (90 mg de cálcio por ampola de 10 mℓ) e cloreto de cálcio a 10% (272 mg de cálcio por ampola de 10 mℓ). A medicação de escolha é o gliconato de cálcio a 10%, diluído em soro glicosado a 5% ou soro fisiológico. A velocidade de aplicação deve ser lenta, superior a 10 min, e o cuidado deve ser redobrado em pacientes digitalizados, pois a hipercalcemia predispõe a intoxicação digitálica e arritmias. A infusão IV em *bolus* deve ser repetida até que cessem os sintomas graves de hipocalcemia, momento em que se inicia a infusão IV contínua, já que a administração em *bolus* somente eleva os níveis de cálcio sérico transitoriamente. Para a infusão contínua, prepara-se uma solução com 10 ampolas de gliconato de cálcio a 10% adicionadas a 900 mℓ de solução de glicose a 5% ou soro fisiológico que fornecerá 0,93 mg/mℓ de cálcio elementar. Soluções com mais de 2 mg/mℓ de cálcio devem ser evitadas em acesso periférico dado o risco de flebites.

Recomenda-se que a velocidade de infusão seja de 0,3 a 1,0 mg/kg/h (máximo de 100 mg/h) de cálcio elementar e a taxa de infusão deve ser ajustada para que o cálcio sérico seja mantido entre 8 e 9 mg/dℓ.[24] Seis horas após início da infusão contínua de cálcio, pode ser feito um ajuste na velocidade de infusão do cálcio com base em uma nova calcemia. Se calcemia superior a 8,5 mg/dℓ, reduz-se a infusão em 50%; se a infusão for inferior a 15 mℓ/h, pode-se suspendê-la. Se a calcemia estiver entre 7,5 e 8,5 mg/dℓ, mantém-se a mesma velocidade de infusão de cálcio. Caso a calcemia seja inferior a 7,5 mg/dℓ, aumentar a velocidade de infusão até 1,0 mg/kg/h. A solução a ser infundida não pode conter bicarbonato ou fosfato, a fim de se evitar a formação de sais insolúveis de cálcio.

Logo que possível, devem ser introduzidos suplementos orais de cálcio, para fornecer de 1 a 3 g/dia de cálcio elementar. A reposição de *vitamina D* também é recomendada nesses pacientes e o calcitriol é a medicação de escolha, pois tem início mais rápido (dose de 0,25 a 2,0 mg/dia) e tempo de ação curto e, portanto, facilmente titulável. Alternativamente utiliza-se o colecalciferol nas doses de 50.000 UI a 150.000 UI/dia.

Hipocalcemia crônica

O tratamento da hipoparatireoidismo consiste na reposição de sais de cálcio e vitamina D visando eliminar os sintomas e sinais da hipocalcemia e restaurar os níveis séricos de cálcio. Contudo, o fator limitante para restauração da calcemia é o aparecimento de hipercalciúria, com predisposição à formação de calculose renal e/ou nefrocalcinose.

Na maior parte dos casos de hipoparatireoidismo, é necessário o consumo de 1 a 3 g de cálcio por dia, o que pode ser alcançado através da ingestão de alimentos ricos neste íon ou através do uso de suplementos orais. Entre as principais fontes dietéticas de cálcio estão os laticínios cujo consumo deve ser estimulado desde que não haja hiperfosfatemia, visto que estes alimentos também apresentam alto conteúdo de fósforo.

Os *sais de cálcio* são administrados em doses fracionadas e nos casos mais leves são suficientes para a correção da hipocalcemia. O carbonato de cálcio (1.250 mg de carbonato de cálcio = 500 mg de cálcio elementar) é o mais utilizado por ser o mais facilmente encontrado e o mais barato. Deve ser administrado às refeições, pois sua solubilização depende da acidez gástrica. A absorção do lactato e do citrato de cálcio não é dependente da acidez gástrica, podendo ser usado independente da alimentação. De modo geral, as apresentações comerciais dos sais de cálcio fornecem de 500 ou 600 mg de cálcio elementar por comprimido, cápsula ou *sachet*, e o máximo recomendado por refeição é de 1.200 mg. O consumo de laticínios deve ser incentivado a fim de reduzir as necessidades de suplementação de cálcio, desde que não haja hiperfosfatemia.

A reposição de *vitamina D* ideal é com o uso do calcitriol (cápsulas de 0,25 µg). Nos casos de hipoparatireoidismo total e definitivo, a dose varia de 0,5 a 2,0 µg/dia. Esta medicação é eficiente e apresenta baixo risco de intoxicação devido a sua meia-vida curta. Alternativamente, utiliza-se o alfacalcidiol (cápsulas de 0,25 e 1,0 µg) que, após a sua absorção, é metabolizado no fígado e circula como calcitriol. A sua dose é 1 a 4 µg/dia. Outra forma terapêutica é o uso de vitamina D sob a forma de colecalciferol na dose de 25.000 a 100.000 UI/dia ou doses até maiores. No entanto, esta forma depende de uma primeira hidroxilação hepática e uma segunda hidroxilação renal e consequentemente da integridade destes órgãos. A vantagem é o custo mais baixo, porém o grande inconveniente é o risco de intoxicação, que pode ser grave e prolongada. O paciente deve ser informado dos sintomas de intoxicação por vitamina D, decorrentes de hipercalcemia, que incluem poliúria, polidipsia, constipação intestinal, anorexia, náuseas e vômitos.

O hipoparatireoidismo é uma das poucas endocrinopatias onde a reposição do hormônio faltante ainda não é prontamente disponível. O *PTH 1-34 recombinante humano ou teriparatida* foi desenvolvimento com base nas suas propriedades anabólicas para o tratamento da osteoporose. Trata-se de uma molécula lábil motivo pelo qual o seu uso oral não é possível. Embora o uso para o tratamento do hipoparatireoidismo ainda não tenha sido aprovado pela FDA nos EUA, por falta de estudos a longo prazo em humanos e pelo risco potencial de osteossarcoma, a dose preconizada é de 20 mg/dose, duas aplicações injetáveis ao dia. Em função do alto custo e baixa comodidade para aplicação, seu uso deve ser considerado nos casos de hipercalciúria e hiperfosfatemia intratáveis. Ressalta-se que o tratamento com PTH estaria apenas indicado em casos de hipoparatireoidismo por deficiência, e não naqueles por resistência ao PTH. O paciente deve ser informado dos riscos e efeitos colaterais e consentir com o tratamento.

O tratamento do paciente com PHP pode ser monitorado com a dosagem do PTH sérico, que deve atingir níveis dentro da faixa de normalidade.

Nos pacientes com hipoparatireoidismo por alteração no CASR, o tratamento tem por objetivo controlar as manifestações da hipocalcemia sem necessariamente corrigi-la pois sua correção incorre em hipercalciúria. A droga de escolha são os tiazídicos; a vitamina D deve ser evitada, pois costuma agravar a hipercalciúria.

Com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento e prevenir suas complicações, o controle laboratorial nos primeiros meses é mensal; devendo, no entanto, ser reavaliado em intervalos de 3 a 6 meses após a compensação da dose.

Hipomagnesemia

Na vigência de hipocalcemia, sempre deve ser dosada a magnesemia. A hipomagnesemia aguda ou grave deve ser corrigida por via IV com soluções de cloreto ou sulfato de magnésio (apresentações podem ser a 10, 20 ou 50%). Cada ampola de sulfato de magnésio a 10% fornece 8,1 mEq de magnésio e a dose máxima diária de magnésio recomendada é de 100 mEq para indivíduos com função renal normal.[3] Alternativamente, a administração do sulfato de magnésio pode ser intramuscular. A reposição de magnésio para perdedores crônicos (p. ex., presença de ileostomia de alto débito) ou em casos de hipomagnesemia discreta pode ser feita com o pidolato ou com o cloreto de magnésio (disponíveis comercialmente) ou com manipulações à base de carbonato ou óxido de magnésio para uso oral totalizando 40 a 60 mEq/dia; em doses superiores, um efeito indesejado frequente é a ocorrência de diarreia.

Hipercalciúria

A falta de ação renal do PTH, que ocorre nos pacientes com hipoparatireoidismo, impede seu efeito de reabsorção de cálcio no túbulo distal. Por isso, um dos efeitos indesejados do tratamento da hipocalcemia é a hipercalciúria. Excepcionalmente não ocorre nos pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo porque a resistência renal ao PTH é restrita ao túbulo proximal, mas não ao túbulo distal.

A hipercalciúria pode ser agravada por fatores como, por exemplo, o consumo abusivo de cloreto de sódio (natriurese acima de 150 mEq/dia está associada a aumento da calciúria) e o diabetes melito descompensado. Também pode ser um dos primeiros sinais de intoxicação por vitamina D e/ou administração excessiva de cálcio, motivo pelo qual a calcemia deva ser levada em consideração. Caso a hipercalciúria persista, após correção destes fatores, recomenda-se a introdução de um diurético tiazídico como a hidroclorotiazida até, em geral, 50 mg/dia.

Pelo fato da hipercalciúria crônica predispor ao surgimento de nefrolitíase e nefrocalcinose, preconiza-se a realização de ultrassonografia de rins e vias urinárias a cada 2 anos ou anualmente quando houver história de calculose ou hipercalciúria de difícil controle.

Hiperfosfatemia

O objetivo do tratamento do hipoparatireoidismo em adultos é manter o fosfato sérico abaixo do limite superior da normalidade a fim de evitar complicações cardiovasculares.[25]

A medida inicial consiste na redução do consumo de alimentos ricos em fosfato, como laticínios, carnes, ovos e refrigerantes à base de cola. No caso dos laticínios, como também são fontes de cálcio, sua restrição implica aumento das necessidades de suplementos a base de cálcio. Caso haja persistência da hiperfosfatemia, são utilizados medicamentos que produzam quelação do fosfato no intestino, diminuindo sua absorção.

*RFG = ritmo de filtração glomerular; DP = desvio padrão; MDRD = cálculo realizado de acordo com o estudo *Modification of Diet in Renal Disease*.

Capítulo 298

Feocromocitomas e Paragangliomas

Maria Adelaide Albergaria Pereira, Daniel Soares Freire e Antonio Marmo Lucon

Definição e prevalência

Feocromocitomas (FEOs) e paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos raros que se originam em células derivadas da crista neural, distribuídas ao longo da medula espinal e na glândula adrenal. São tumores, em geral, produtores de catecolaminas e responsáveis por quadro clínico de hipertensão arterial e outros sintomas adrenérgicos. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde denominou de FEO os tumores de localização adrenal e de PGL os extra-adrenais. Os PGLs, assim definidos, podem ter origem simpática, semelhante aos tumores da medula adrenal, ou parassimpática. Na maioria das vezes, os tumores de origem simpática estão localizados nas cadeias paravertebrais toracoabdominal e pélvica, na bexiga e no órgão de Zuckerkandl (conglomerado de tecido derivado da crista neural localizado na região periaórtica, na altura da emergência das artérias ilíacas), enquanto aqueles de origem parassimpática localizam-se no território cervical e base do crânio, na vizinhança de artérias e nervos (carótida, jugular, nervos vagais e timpânicos). Os FEOs e PGLs produtores de catecolaminas são também chamados de tumores de células cromafins, nome que se refere à cor marrom-escura que o tecido tumoral apresenta após coloração com sais de cromo, decorrente da oxidação das catecolaminas. Os FEOs e PGLs simpáticos são, em geral, tumores funcionantes enquanto os PGLs parassimpáticos são tumores não funcionantes.[1–8]

Estimava-se que cerca de 0,1% dos pacientes hipertensos fossem portadores de FEO/PGL. Entretanto, avaliações de populações de hipertensos, de material de necropsia e de pacientes portadores de incidentalomas adrenais têm demonstrado uma prevalência um pouco maior dessa doença.[9–15] Estudos de necropsia demonstram que muitos tumores, não diagnosticados durante a vida porque eram assintomáticos ou porque não foram devidamente investigados, podem ser responsáveis pelo óbito do paciente.[16] Embora os FEO/PGL representem uma causa rara de hipertensão, o diagnóstico desses tumores é de fundamental importância porque: (1) oferece oportunidade de cura cirúrgica da hipertensão arterial; (2) cerca de 10 a 20% desses tumores são malignos e seu diagnóstico precoce é importante, no sentido de se evitar evolução metastática; (3) esses tumores podem indicar a presença de síndromes genéticas e, dessa forma, ser a primeira pista para a descoberta outros tumores, como o carcinoma medular de tireoide na síndrome das neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 (NEM 2A e 2B) ou como tumores cerebrais e renais na síndrome de von Hippel-Lindau (VHL); (4) finalmente, os FEOs/PGLs podem provocar crises adrenérgicas associadas a grande morbidade e mortalidade cardiovasculares, de tal forma que a não identificação do tumor pode ser fatal para o paciente.

O Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP fez estudo retrospectivo de 156 casos desses tumores atendidos nesse hospital nos últimos 32 anos. Vamos apresentar, neste capítulo, os dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e evolutivos desses pacientes e, sempre que necessário, incluiremos os da literatura

Quadro clínico

O tumor ocorre em todas as faixas etárias, embora seja uma doença mais frequente na vida adulta, preferencialmente, entre a 3ª e 4ª décadas de vida. Na nossa casuística, a idade dos pacientes variou de 8 a 79 anos, sem predomínio evidente de um gênero, sendo 55,1% dos pacientes do sexo feminino e 44,9% do sexo masculino (Figura 298.1). É interessante observar que estudos que avaliaram feocromocitomas detectados na investigação de incidentalomas adrenais mostraram que esses tumores ocorrem em uma faixa etária mais avançada. A quase totalidade (86%) dos nossos pacientes era da raça branca, com apenas 11% da raça negra e 3% da raça amarela.

A história clínica teve duração variável de 6 dias a 24 anos com média de 4 ± 4,5 anos. Portanto, duração

prolongada da história clínica não deve afastar a possibilidade do diagnóstico desse tumor.

A maioria dos sintomas e sinais encontrados em pacientes portadores de FEO/PGL é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas, embora nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com as concentrações plasmáticas destes hormônios. Essa falta de correlação foi muito bem demonstrada em trabalho de Bravo *et al.*,[17] no qual se observou que havia pacientes com o mesmo nível de pressão arterial e concentrações diferentes de catecolaminas, bem como pacientes com concentrações semelhantes de catecolaminas e níveis de pressão arterial diversos, desde a normalidade até hipertensão grave. Vários fatores podem explicar a inexistência dessa relação, que esperaríamos ser direta. Em primeiro lugar, pode haver diferenças individuais na sensibilidade dos vasos periféricos as catecolaminas. Em segundo lugar, é sabido que a liberação constante de catecolaminas leva a diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos, fenômeno esse descrito como regulação para baixo (*down regulation*), e que poderia explicar a ocorrência de concentrações elevadas de catecolaminas e pressão arterial normal. Em terceiro lugar, a vasoconstrição mantida pode levar a uma resposta adaptativa de diminuição da volemia, o que tenderia a baixar a pressão arterial, mesmo frente a elevação das catecolaminas. Embora hipovolemia não tenha sido documentada na maioria dos portadores de FEO/PGL, ela poderia explicar tanto a falta de correlação entre as concentrações de catecolaminas e a pressão arterial, bem como a ocorrência de hipotensão postural, relativamente comum nesses pacientes[18]. Em quarto lugar, o tumor pode produzir substâncias vasodilatadoras ou outras vasoconstritoras, como o neuropeptídio Y, e as suas ações se somariam aos efeitos das catecolaminas, modificando a resposta dos vasos e, portanto, o efeito final sobre a pressão arterial. Finalmente, sabemos que o sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão arterial dos pacientes com FEO/PGL, fenômeno esse claramente demonstrado pela resposta de queda da pressão arterial após a administração de agonista a_2 de ação central (clonidina), que atua inibindo o tônus simpático. Esta participação ativa do sistema simpático se deve, provavemente, ao fato de que as catecolaminas liberadas pelo tumor, além de serem metabolizadas localmente, também são estocadas no neurônio pós-ganglionar simpático. Portanto, qualquer fator que ative o sistema simpático poderá provocar crises hipertensivas importantes sem aumentar proporcionalmente as catecolaminas circulantes porque a norepinefrina liberada na placa efetora, como neurotransmissor, não altera, de forma significativa, as concentrações circulantes do hormônio, mas provoca vasoconstrição importante devido sua grande eficácia biológica. Este fenômeno de ativação do sistema nervoso simpático (SNS) pode explicar parte da dissociação entre as catecolaminas circulantes e a pressão arterial e também justifica porque fatores que atuam no sistema nervoso central (hipoglicemia, estresse, anestesia etc.) podem provocar crises de hipertensão arterial em pacientes com FEO/PGL.[17,18]

A apresentação clínica em 119 (76%) dos nossos pacientes foi de síndrome hiperadrenérgica (hipertensão arterial associada ou não a outros sintomas dependentes da produção tumoral de catecolaminas). Em 34 (22%) não havia síndrome hiperadrenérgica associada e em apenas 3 pacientes (2%), não foi possível o resgate da história clínica.

Dos 119 pacientes com sinais e sintomas sugestivos de síndrome hiperadrenérgica, 74% se apresentavam com hipertensão arterial mantida, à qual se somavam crises adrenérgicas, 17% tinham hipertensão mantida sem crises e 9% manifestavam paroxismos adrenérgicos mas com valores de pressão arterial normais nos períodos intercrises. Um dado clínico característico do feocromocitoma é a labilidade da hipertensão arterial, mesmo nos pacientes portadores de hipertensão mantida.

Os principais sintomas relatados durante as crises foram palpitação (81%), sudorese (78%) e cefaleia (74%). Todos os pacientes com crises adrenérgicas apresentavam um ou mais desses sintomas: 42% tinham os três, 33% tinham dois e 25%, um. Portanto, a ocorrência de paroxismos de hipertensão arterial associados a sudorese, cefaleia e/ou palpitação é bastante sugestiva da presença do tumor e tem elevado valor preditivo para este diagnóstico. Emagrecimento significativo esteve presente em 42% dos pacientes da casuística. Outros sintomas e/ou sinais, em ordem decrescente de frequência, foram: náuseas, palidez, tremores, tontura, dor abdominal, vômitos, dispneia, dor torácica (tipo angina), embaçamento visual, convulsão, *flushing*, poliúria pós-crise, urticária, acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH), calafrios, dor óssea e pseudo-obstrução intestinal. Sintomas como nervosismo e ansiedade foram, frequentemente, relatados durante os paroxismos. O paciente que se apresentou com AVCH exemplifica a grave morbidade que os paroxismos adrenérgicos podem ter. É interessante notar que rubor facial foi observado em um caso e reação de tipo urticariforme em outro. As reações do tipo *flushing* (vermelhidão com afogueamento) são consideradas raras na presença de feocromocitoma, sendo que, na maioria das vezes, o que ocorre é palidez e, ocasionalmente, cianose, decorrentes da vasoconstrição periférica. Entretanto, em algumas

circunstâncias, pode haver aumento de fluxo sanguíneo para a pele, devido à liberação de substâncias vasodilatadoras (p. ex., histamina) pelo tumor, ou à vasodilatação reativa que se segue à vasoconstrição prévia. Além dessa sintomatologia, obstipação intestinal e perda de peso foram dados frequentemente relatados na história clínica e um dos pacientes apresentou, como manifestação principal, quadro de pseudo-obstrução intestinal. Outro sintoma incomum é febre de origem indeterminada acompanhada de neutrofilia e ativação de marcadores inflamatórios;[19] uma paciente se apresentou com febre baixa, leucocitose importante e elevação da proteína C reativa (PCR), que remitiram após a retirada do tumor. Mesmo na ausência de febre, rara nos pacientes desta casuística, não é incomum os pacientes apresentarem leucocitose e provas de fase aguda positivas. Os paroxismos adrenérgicos ocorreram com uma frequência variável, de esporádicos a várias vezes por dia; a duração de cada episódio também variou de minutos a horas sendo, em geral, menor que 15 min. Essas crises podem ser desencadeadas por inúmeros fatores como palpação abdominal, aumento da pressão abdominal durante evacuação, micção nos feocromocitomas vesicais, uso de drogas (metoclopramida, quimioterápicos, glucagon) e problemas emocionais. Não foi possível a identificação do fator desencadeante na maioria dos nossos pacientes, à exceção daqueles com tumores vesicais (nos quais os paroxismos eram provocados pela micção) e em um paciente com FEO associado a linfoma não Hodgkin (no qual crises adrenérgicas graves ocorreram durante a quimioterapia).

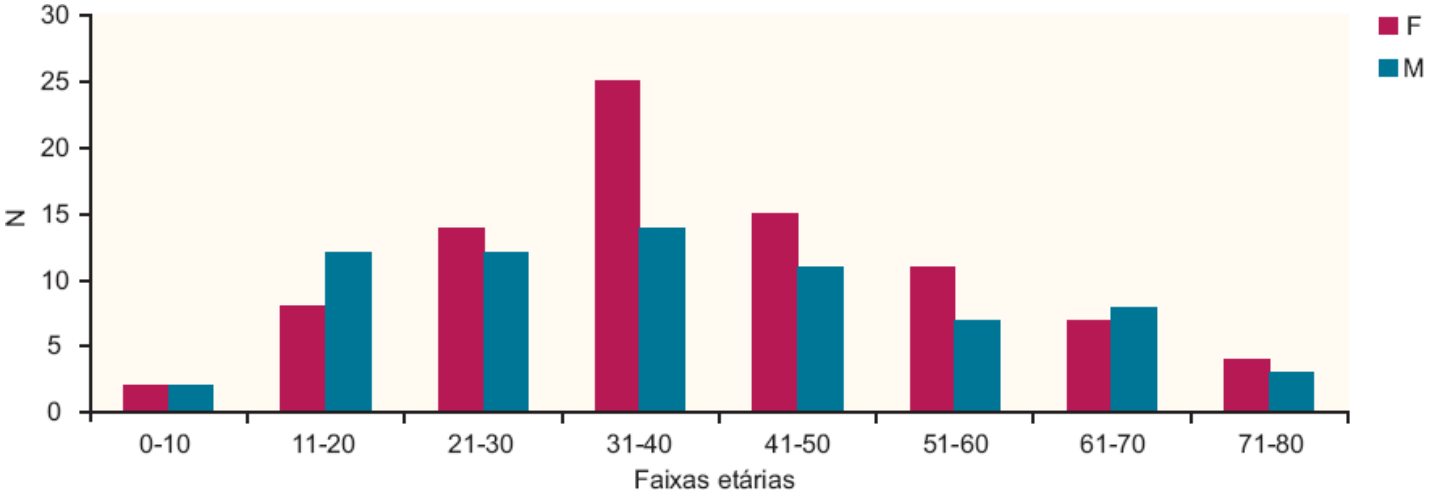

Figura 298.1 Distribuição dos pacientes com FEO/PGL de acordo com as faixas etárias. F = feminino; M = masculino; N = número de pacientes.

Embora sinais e sintomas decorrentes do excesso de catecolaminas dominem o quadro clínico, isto nem sempre acontece. Uma proporção cada vez maior desses tumores são descobertos incidentalmente, durante procedimentos de imagem realizados por outras suspeitas clínicas e durante a investigação radiológica do tumor em pacientes assintomáticos portadores de mutação germinativa nos genes associados a FEO/PGL.[13–16] Por outro lado, os tumores podem produzir outros peptídios e aminas, incluindo peptídio intestinal vasoativo (VIP), somatostatina, calcitonina, vasopressina, ACTH, histamina, serotonina, eritropoetina, peptídio relacionado com o paratormônio (PTHrp) etc. Embora algumas dessas substâncias possam modular, ou mesmo neutralizar, o efeito das catecolaminas, a sua produção, em geral, não tem tradução clínica, revelando-se apenas em estudos imuno-histoquímicos do tumor. Entretanto, a sua produção pode dominar o quadro clínico ou introduzir um sinal ou sintoma pouco usual. Exemplos disso são tumores produtores de outras aminas vasoativas que provocam quadros alérgicos e tendência a hipotensão postural, de ACTH levando a síndrome de Cushing, de fatores eritropoéticos com consequente policitemia e de PTHrp com hipercalcemia.[20–23] Cinco pacientes atendidos no HCFMUSP apresentaram quadro clínico de síndrome de Cushing; três eram portadores de tumores produtores de catecolaminas e ACTH e dois tinham tumores produtores exclusivamente de ACTH. Um paciente tinha um tumor produtor de catecolaminas, eritropoetina e PTHrp. Ocasionalmente, os FEOs/PGLs podem se apresentar em decorrência do crescimento do tumor ou da presença de metástases.

Dos nossos pacientes sem síndrome hiperadrenérgica (n =34), o diagnóstico de feocromocitoma foi feito nas seguintes situações: na investigação de incidentaloma adrenal (n = 13); no rastreamento de síndromes genéticas (n = 10); durante rastreamento de metástases de outros tumores (n = 4); na pesquisa de neoplasias em pacientes com dor abdominal ou síndrome consumptiva (n = 3); na investigação de síndrome de Cushing dependente de ACTH (n = 2); na avaliação de nódulo cervical (n = 1); na investigação de paciente com diarreia portador de tumor adrenal

produtor de VIP (n = 1).

No exame físico, além da hipertensão arterial (presente em 95% dos pacientes com síndrome hiperadrenérgica) e dos sinais presentes nas crises adrenérgicas, observou-se hipotensão arterial postural em 39% dos pacientes, nos quais esse dado foi pesquisado. As explicações para a ocorrência desse fenômeno são: (1) diminuição da volemia decorrente da vasoconstrição mantida e da sudorese persistente; (2) diminuição da sensibilidade e do número dos receptores adrenérgicos devido à produção elevada de catecolaminas (dessensibilização adrenérgica); (3) produção de substâncias vasodilatadoras. Como já foi referido, praticamente todos os pacientes atendidos no HCFMUSP eram hipertensos, mesmo aqueles com hipotensão postural importante. Apenas três pacientes apresentavam paroxismos adrenérgicos com pressão arterial diastólica normal ou diminuída; essa condição tem sido descrita nos raros tumores que produzem apenas, ou predominantemente, epinefrina. Apenas dois pacientes apresentavam sinais de insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegalia no exame radiológico. Entretanto, anormalidades eletrocardiográficas, como alterações da repolarização e sobrecarga ventricular esquerda ocorreram com frequência nos nossos pacientes. O comprometimento cardíaco no feocromocitoma se deve ao aumento da pós-carga (miocardiopatia hipertensiva), à lesão miocárdica devido ao efeito lesivo direto das catecolaminas na musculatura cardíaca e à isquemia decorrente da vasoconstrição. Essa miocardite se manifesta por arritmias, insuficiência cardíaca ou alterações eletrocardiográficas inespecíficas e, na maioria das vezes, assintomáticas.[24] Entretanto, é importante considerar que insuficiência cardíaca grave e mesmo choque cardiogênico podem ser uma forma de apresentação do FEO/PGL e este diagnóstico é de fundamental importância para o tratamento apropriado desta condição.[1,25] Pacientes com tumores malignos por serem, em geral, maiores, podem apresentar massa palpável no abdome, o que foi observado em três pacientes da nossa casuística. O exame do fundo de olho revelou anormalidades relacionadas com a hipertensão (aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar etc.) em 52% dos pacientes; apenas um paciente, cujo quadro clínico era de acidente vascular cerebral hemorrágico, apresentava edema de papila bilateral. Um sinal, referido com relativa frequência na literatura e que foi observado em apenas um dos nossos pacientes, como já foi referido, é a febre.

É importante lembrar a associação existente, embora ainda não totalmente explicada, entre FEO/PGL e calculose biliar; esse diagnóstico deve ser feito, de preferência, antes da retirada do tumor, já que a correção dos dois problemas pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico. Dos 156 pacientes da casuística, 8 (5%) apresentavam calculose biliar.

Três pacientes apresentaram feocromocitoma de um lado e adenoma do córtex adrenal contralateral. Em um dos pacientes o tumor cortical era produtor de andrógenos e nos outros dois o tumor não era funcionante. Associações desse tipo, embora já tenham sido relatadas na literatura, são raramente descritas.[26]

Diagnóstico

O diagnóstico de FEO/PGL pode ser dividido em três etapas: (1) diagnóstico clínico; (2) diagnóstico bioquímico; (3) diagnóstico topográfico.

Diagnóstico clínico

A suspeita clínica de FEO/PGL, embora seja facilmente levantada nos pacientes com quadro clínico característico, pode não ser cogitada nos casos atípicos ou assintomáticos, e o tumor pode não ser detectado, com consequências, por vezes, letais para o paciente. A fim de evitar esta ocorrência, a principal atitude que o médico pode tomar é proceder às investigações necessárias que excluam ou confirmem a existência desses tumores, mesmo quando a probabilidade de sua existência seja remota.

No diagnóstico diferencial de feocromocitoma devemos considerar várias condições clínicas: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intracraniana, epilepsia diencefálica, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, hipertensão por inibidores da monoamina oxidase (MAO), hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal e outras. A maioria dessas doenças e condições podem ser facilmente identificadas ou excluídas pela história clinica e exames laboratoriais corriqueiros. Uma entidade clinicopatológica, descrita raramente na literatura, é a hiperplasia adrenomedular primária isolada, que se

apresenta com quadro clínico e laboratorial de feocromocitoma em pacientes sem síndrome hereditária (na qual a hiperplasia precede o desenvolvimento do tumor mas não se traduz do ponto de vista clínico).[27–29] Outra condição, com quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao feocromocitoma, é a falência barorreflexa.[30,31] Em condições normais, estimulação central do sistema SNS gera, via estímulo dos barorreceptores localizados nos grandes vasos da região cervical, ativação de arco reflexo que bloqueia a geração do estímulo simpático. Na disfunção dos barorreceptores provocada, em geral, por cirurgia e/ou radioterapia prévias, mas podendo ser idiopática, esse arco reflexo não se efetua e o organismo fica exposto a ativação simpática que não pode ser adequadamente contida. A estimulação constante do SNS pode levar a hiperplasia secundária da medula adrenal, que nada mais é do que o corpo celular de um neurônio pós-ganglionar simpático. O diagnóstico dessa entidade só pode ser feito quando excluímos, com certeza, a possibilidade de FEO/PGL. Tivemos a oportunidade de acompanhar dois pacientes com falência barorreflexa, idiopática em um deles e secundária a cirurgia e radioterapia cervical no outro. O sistema simpático também está hiperativo em todos os pacientes portadores de FEO/PGL produtores de catecolaminas e, consequentemente, também pode haver hiperplasia medular em casos de PGL. Portanto, pacientes com deficiência de barroreflexo ou com PGL funcionantes podem apresentar hiperplasia medular, secundária a estimulação constante do SNS, e essas duas possibilidades diagnósticas devem ser consideradas naqueles pacientes nos quais não foi possível a identificação topográfica do tumor, antes de considerar o diagnóstico de hiperplasia medular primária, uma doença que, embora possa ocorrer, é extremamente rara.

Paroxismos de hipertensão representam um problema clínico frequente que requer o diagnóstico diferencial com FEO/PGL. Essa condição, que se apresenta com crises hipertensivas acompanhadas de outros sinais e sintomas de hiperatividade adrenérgica, avaliação laboratorial que pode ou não indicar a presença de FEO/PGL, mas sem evidência topográfica de tumor, é denominada de pseudofeocromocitoma.[32–35] Ela pode ser primária ou secundária a várias doenças ou condições, como hipoglicemia, apneia do sono, epilepsia e deficiência de barorreflexo, ou ao uso de drogas. O pseudofeocromocitoma primário representa uma ativação do SNS, em geral, associada a fator desencadeante emocional (ataques de pânico e ansiedade), que o paciente pode ou não referir. Frequentemente o paciente tem elevações nas concentrações de catecolaminas plasmáticas no período da crise mas, frequentemente, tem catecolaminas e metabólitos urinários normais.[32–34]

Devem ser selecionados para o rastreamento bioquímico de FEO/PGL, qualquer paciente que tenha manifestações, mesmo que sutis, da presença do tumor. Os pacientes que requerem, obrigatoriamente, a investigação bioquímica são aqueles com: (1) paroxismos de palpitações, cefaleia e sudorese, com ou sem hipertensão arterial; (2) história familiar de feocromocitoma, com manifestações das síndromes genéticas ou com familiares portadores dessas síndromes (NEM 2A, VHL, NF1 e paragangliomas familiais); (3) incidentaloma adrenal; (4) crises de hipertensão ou arritmias motivadas por intubação, cirurgia, anestesia ou parto ou com hipotensão arterial inexplicável após cirurgia; (5) crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados por coito, micção, exercícios, mudança de posição; (6) crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados pelo uso de drogas (betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiazídicos, histamina, glucagon, tiramina, TRH, ACTH, quimioterápicos, corticoides); (7) hipertensão arterial grave (definida como mau controle com ao menos três drogas anti-hipertensivas); (8) hipertensão com hipotensão postural.

Diagnóstico bioquímico

O objetivo da avaliação laboratorial em pacientes com FEO/PGL é demonstrar a produção excessiva de catecolaminas, principalmente norepinefrina (NE) e epinefrina (E), e de dopamina (DA). Na grande maioria das vezes, isso é possível por meio da determinação das catecolaminas e dos seus metabólitos no plasma ou na urina.[36–38]

Para que se entenda melhor essa avaliação, é conveniente fazer uma breve revisão sobre o metabolismo das catecolaminas (Figura 298.2). Esses compostos são sintetizados no interior das células adrenérgicas, a partir do aminoácido tirosina, por meio de processos sequenciais de hidroxilação e descarboxilação, sendo a enzima limitante dessa cadeia biossintética a tirosina hidroxilase (TH). A DA é precursora dos principais hormônios, NE e E. Nos neurônios pós-ganglionares simpáticos, a NE é o produto final da biossíntese das catecolaminas. Já na medula adrenal, a expressão da enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT) catalisa a conversão de NE em E. Essa enzima, de localização citoplasmática, está presente na medula adrenal e, em quantidades mínimas, em outros tecidos como miocárdio e cérebro. Por este motivo pode-se compreender por que os tumores que produzem apenas

epinefrina localizam-se, geralmente, na adrenal, sendo excepcional a localização extra-adrenal. Em condições basais, a E representa 80 a 85% das catecolaminas produzidas pela medula adrenal, o restante correspondendo a NE; somente em situações de estresse importante, a adrenal produz quantidades maiores de NE. Em contrapartida, no FEO/PGL, a produção de NE é, em geral, superior à produção de E. As catecolaminas são metabolizadas até produtos biologicamente inativos por processos de oxidação e metilação, sendo o primeiro catalisado pela enzima monoaminoxidase (MAO), e o segundo pela catecol-*O*-metiltransferase (COMT). A MAO é uma enzima mitocondrial amplamente distribuída em vários tecidos, e particularmente abundante no cérebro, fígado, rins e terminações nervosas adrenérgicas. A COMT, embora também possua distribuição ubíqua com concentrações elevadas em fígado e rins, não é encontrada nas terminações nervosas adrenérgicas. Existem duas possibilidades para o metabolismo das catecolaminas. Inicialmente, NE e E podem ser *O*-metiladas e convertidas a normetanefrina (NMn) e metanefrina (Mn), respectivamente. A ação da COMT sobre a DA a converte no composto metoxitiramina (MTY). A seguir elas serão oxidadas pelo MAO, dando origem, após alguns passos intermediários, ao ácido vanilmandélico (VMA). Alternativamente, as catecolaminas podem ser primariamente oxidadas pela MAO e dar origem a um composto intermediário (3,4 di-hidroximandélico), o qual será convertido pela COMT em VMA. Esse composto é, portanto, o produto final do catabolismo das catecolaminas, independentemente da via utilizada.[36–38]

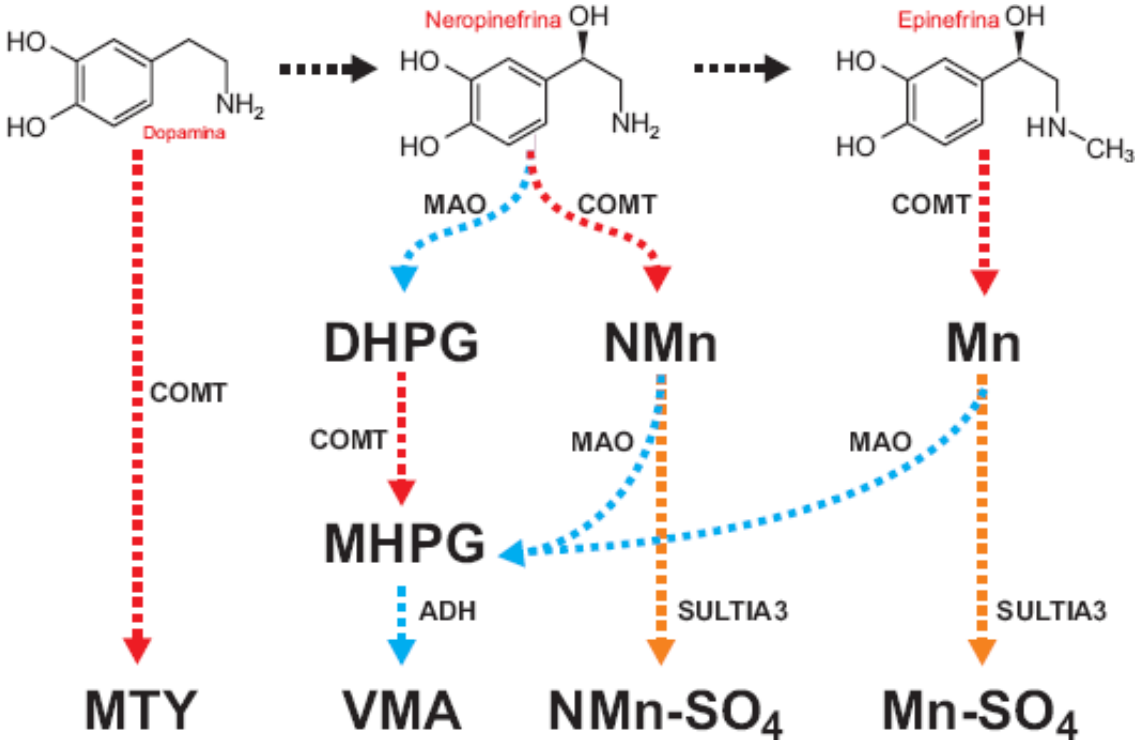

Figura 298.2 Vias de metabolização das catecolaminas. COMT = catecol-*O*-metiltransferase; MAO = monoamina oxidase; DHPG = 3,4-dri-hidrofenilglicol; MHPG = 3-metoxi, 4-hidroxifenilglicol; NMn = normetanefrina; Mn = metanefrina; MTY = metoxitiramina; VMA = ácido vanil-mandélico; ADH = aldeído-desidrogenase; SULTIA3 = sulfotransferase; NMn-SO_4 = normetanefrina sulfatada; Mn-SO_4 = metanefrina sulfatada.

As células cromafins expressam a enzima COMT, o que possibilita a metabolização da catecolaminas em Mn, NMn e MTY. Desta forma, o tumor pode iniciar a metabolização das catecolaminas em seus produtos intermediários inativos, antes da liberação das mesmas. Por este motivo, a determinação desses compostos tem sensibilidade maior no diagnóstico bioquímico de FEO/PGL e permite que ele seja feito mesmo em pacientes assintomáticos. Desde 1995, vários grupos têm estudado a sensibilidade e especificidade das determinações plasmáticas de Mn e NMn, chamadas genericamente de metanefrinas, e concluíram que embora elas tenham sensibilidade muito elevada, próxima de 100%, a sua especificidade não é comparável.[36–41] Embora a determinação das metanefrinas plasmáticas livres tenha sensibilidade elevada no diagnóstico de FEO/PGL, ela tem especificidade inferior às catecolaminas urinárias e metanefrinas urinárias fracionadas;[42] isto faz com que este teste seja útil para os pacientes com alto risco de FEO/PGL (quadro clínico típico de FEO/PGL, portadores de síndromes genéticas associadas ao FEO/PGL, incidentaloma adrenal com características radiológicas de feocromocitoma), já que, nessas condições, um teste de alta sensibilidade está plenamente justificado; entretanto, no cenário clínico mais comumente observado, de pacientes com baixa probabilidade de feocromocitoma (hipertensão de difícil controle, paroxismos

não típicos, incidentaloma adrenal sem características radiológicas de feocromocitoma), as determinações urinárias de catecolaminas e metanefrinas fracionadas têm um desempenho diagnóstico superior às metanefrinas plasmáticas livres, por conduzirem a um número menor de resultados falso-positivos.[36–38,42]

Uma vez que as catecolaminas são produzidas normalmente pelos nervos simpáticos e pela medula adrenal, concentrações marginalmente elevadas desses hormônios não são específicas de FEO/PGL e podem indicar, apenas, atividade aumentada do SNS. A sensibilidade diagnóstica dos vários testes disponíveis varia, a depender da metodologia empregada nas dosagens e se estas se referem às catecolaminas ou aos seus metabólitos. A experiência de vários autores com as catecolaminas plasmáticas revela que existe cruzamento importante entre os valores de pacientes portadores de FEO/PGL e indivíduos normais; esta questão relacionada com a baixa especificidade pode ser contornada elevando-se o limite superior a partir do qual o teste é considerado alterado; entretanto, esta medida prejudica a sensibilidade do método consideravelmente.

Alguns fatos devem ser considerados quando é realizada a avaliação laboratorial:

- Os tumores são heterogêneos e têm padrões qualitativos variáveis de secreção. Embora a maioria dos tumores secretem, preferencialmente, NE, alguns podem secretar apenas E. Alguns tumores não secretam o hormônio ativo mas, apenas, as metanefrinas, enquanto outros não metabolizam as catecolaminas e secretam os hormônios ativos e não seus metabólitos. Portanto, é interessante que se faça a determinação de pelo menos um metabólito (preferencialmente a NMn) e de uma catecolamina (preferencialmente a NE)
- Os tumores apresentam variações temporais na sua secreção. Assim, na determinação das catecolaminas em um período de normotensão e ausência de sintomas podemos pode não detectar a sua hiperprodução; é o caso daqueles tumores raros, com produção verdadeiramente episódica de catecolaminas, nos quais o diagnóstico só pode ser feito durante ou após uma crise adrenérgica. Entretanto, a maioria dos tumores produz quantidades excessivas de catecolaminas, mesmo nos intervalos assintomáticos, e a utilização de amostras de urina coletadas durante intervalos de tempo menores e mesmo a determinação de catecolaminas plasmáticas, e principalmente de metanefrinas plasmáticas em períodos assintomáticos ou mesmo de normotensão, não reduz, de maneira significativa, a sensibilidade dos testes; nos poucos casos de secreção hormonal episódica, a determinação das catecolaminas em amostras de urina ou sangue coletadas após a crise adrenérgica pode ser de grande valor diagnóstico
- Medicações podem interferir com as concentrações plasmáticas e urinárias das catecolaminas. Os principais medicamentos que aumentam as concentrações das catecolaminas e seus metabólitos são os antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, buspirona (aumenta metanefrinas urinárias) e benzodiazepínicos. Inibidores da MAO elevam as catecolaminas e metanefrinas e diminuem o VMA, enquanto a fenoxibenzamina e os betabloqueadores aumentam as catecolaminas e metanefrinas. Esses medicamentos devem ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes da avaliação. Medicamentos alternativos para tratamento da hipertensão são bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores de receptores adrenérgicos. Agentes como L-DOPA, diuréticos, descongestionantes nasais e alfametildopa também devem ser interrompidos. O paracetamol interfere na dosagem das metanefrinas plasmáticas e urinárias, aumentando falsamente o resultado dos exames. Esta droga deve se interrompida por um período mínimo de 5 dias antes da coleta da amostra. Alguns compostos radiopacos, usados em meio de contraste, como a metilglucamina, podem diminuir as concentrações de metanefrinas urinárias
- As catecolaminas plasmáticas devem ser coletadas em repouso, pelo menos 20 min após a venopunção. As determinações urinárias de NE, E, metanefrinas e VMA são feitas, em geral, em amostras de urina coletada durante 24 h. Para aferir a qualidade da coleta, é necessário que o valor da creatinina urinária seja determinado concomitantemente
- Uma variedade grande de condições estressantes (insuficência cardíaca, infarto do miocárdio, hipoglicemia, hipotensão, hipertensão intracraniana, hipoxia, acidose, pseudofeocromocitoma...) pode elevar, principalmente, as catecolaminas plasmáticas, o que torna bastante problemático o diagnóstico do tumor nessas condições. Idealmente, a condição clínica grave deve ser compensada antes da realização do exame
- Finalmente, embora o FEO/PGL seja um tumor, na maioria das vezes, produtor de catecolaminas, ele pode produzir outros hormônios, aminas e peptídios. Em função de todos esses fatos nenhum teste bioquímico tem acurácia de 100% no diagnóstico de feocromocitoma.

As determinações mais frequentemente realizadas para o diagnóstico de FEO/PRL são: catecolaminas plasmáticas (NE+E), catecolaminas urinárias (NE+E), metanefrinas urinárias totais ou fracionadas (NMn+Mn) e

VMA urinário. A determinação das metanefrinas plasmáticas livres (NMn+Mn) é o método mais sensível no diagnóstico mas não é amplamente disponível. Recomenda-se, para melhor acurácia no diagnóstico bioquímico do feocromocitoma, a combinação de dois dos métodos disponíveis e que cada um deles seja repetido pelo menos duas vezes. A determinação da DA ou do seu metabólito (MTY) pode ser importante para o diagnóstico de tumores raros que secretam predominantemente este hormônio; esses tumores, em geral, não são associados aos sintomas cardiovasculares clássicos e são, em comparação aos tumores que não secretam DA, mais frequentemente extra-adrenais e malignos.[43]

As recomendações atuais para o diagnóstico bioquímico de FEO/PGL é que, inicialmente, sejam feitas as determinações de metanefrinas totais ou, preferencialmente, fracionadas no sangue ou urina de 24 h, de acordo com a disponibilidade.[36–38] Valores acima de 3 a 4 vezes o limite superior da normalidade estão associados a 100% de probalidade da existência do tumor.

Valores normais desses compostos excluem o diagnóstico na vigência de hipertensão ou "paroxismos", mas não o fazem na ausência de sinais de sintomas adrenérgicos. Valores intermediários, entre o limite superior e 3 a 4 vezes o mesmo, estão na "zona cinzenta" e podem representar resultados falso-positivos.[36] A confirmação do diagnóstico pode ser feita com a determinação de outros compostos ou realizando-se outros testes como veremos a seguir.

Na quase totalidade dos casos, as dosagens basais das calecolaminas e dos seus metabólitos são suficientes para o diagnóstico. Em raras situações, é necessário recorrer aos testes de supressão ou provocativos. O teste de supressão mais indicado é o teste da clonidina, que tem o objetivo de detectar produção autônoma, tumoral, de catecolaminas e excluir os falso-positivos.[44,45] Está indicado em pacientes hipertensos, com catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas pouco elevadas e com diagnóstico clínico duvidoso; nesse teste, determinamos a norepinefrina ou normetanefrina plasmática antes, 1 e 2 h após a administração oral de 0,3 mg de clonidina. A droga, um agonista a_2-adrenérgico central, atua bloqueando o tônus simpático e, consequentemente, diminuindo a liberação de catecolaminas pelo SNS. No indivíduo sem tumor observa-se diminuição da NE plasmática (para valores abaixo de 500 pg/mℓ, ou queda de 50% a partir do basal) e da NMn plasmática (para valores abaixo de 112 pg/mℓ, ou queda de 40% a partir do basal). No paciente com FEO/PGL, a produção de catecolaminas é autônoma e não sofre a ação do sistema nervoso central; nesses indivíduos, a administração de clonidina não provoca diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de NE ou NMn, embora possa diminuir a pressão arterial). Um estudo comparou as dosagens plasmáticas de norepinefrina e normetanefrina no teste da clonidina e concluiu que ambas são específicas para o diagnóstico (especificidade [Es] = 94% *vs*. 96%, respectivamente), mas a normetanefrina é mais sensível (sensibilidade [S] =71% *vs*. 96%, respectivamente). Assim, a dosagem de NMn deve ser usada, sempre que disponível.[36]

Outro teste ocasionalmente indicado é o teste de estímulo com glucagon; esse hormônio estimula a produção tumoral de catecolaminas, mas não atua, de forma significativa, na liberação normal de catecolaminas e, portanto, provoca aumento importante desses compostos apenas nos indivíduos portadores de feocromocitoma. Nesse teste, são determinadas as concentrações plasmáticas das catecolaminas antes e após (1, 2 e 3 min) a administração intravenosa de 1 mg de glucagon. Nos pacientes com FEO/PGL, observa-se elevação acentuada das catecolaminas plasmáticas, para valores acima de 2.000 pg/mℓ.[46] Recomenda-se que este teste só seja realizado em pacientes com pressão arterial normal e concentrações não diagnósticas de catecolaminas, mas com quadro clínico muito sugestivo de feocromocitoma. Deve-se monitorar a pressão arterial durante o teste provocativo e, caso haja aumento excessivo sintomático da pressão, ela pode ser tratada pela administração intravenosa de nitroprussiato de sódio; de outra forma, pode-se prevenir o aumento da pressão durante o teste através da adminstração prévia de bloqueadores de canais de cálcio. Um estudo da Mayo Clinic avaliou o desempenho do teste do glucagon em 542 pacientes com dosagens normais de catecolaminas e metanefrinas nos quais o clínico julgou que o diagnóstico de FEO/PGL ainda era possível; em nenhum destes casos, o teste confirmou o diagnóstico.[46]

Alguns compostos como a cromogranina A (CgA) são estocados e cossecretados com as catecolaminas e também podem ser úteis na avaliação laboratorial do FEO/PGL. A determinação de CgA no soro tem boa sensibilidade (65 a 86%) para o diagnóstico desses tumores, mas é pouco específica, sendo muito influenciada pela função renal e pelo uso concomitante de drogas, principalmente os inibidores de bomba de prótons e bloqueadores H_2; o uso dessas drogas deve ser sempre considerado para a interpretação correta do exame). Condições clínicas como insuficiência renal, gastrite atrófica e artrite reumatoide também podem elevar a CgA. Nos pacientes com concentrações elevadas de catecolaminas e metanefrinas, porém não diagnósticas de FEO/PGL ("zona cinzenta"), a

presença de CgA elevada pode auxiliar a identificar o portador de tumor.[36,47,48]

Nos 156 pacientes atendidos no HCFMUSP (Figura 298.3), os exames utilizados para diagnóstico bioquímico de FEO/PGL foram:

- Determinações em urina de 24 h: metanefrinas totais (n = 110); VMA (n = 93); NE (n = 80); E (n = 80); DA (n = 80)
- Determinações plasmáticas: NE (n = 76); E (n = 76); DA (n = 76).

Na nossa casuística, o teste mais sensível foi a dosagem de catecolaminas plasmáticas, seguido pelas metanefrinas urinárias totais de 24 h. Contudo, o primeiro exame apresentou elevada taxa de resultados falso-positivos (baixa especificidade), o que comprometeu significativamente seu desempenho. As determinações de catecolaminas e VMA em urina de 24 h apresentaram sensibilidade inferior e excelente especificidade. O exame que atingiu simultaneamente as mais altas sensibilidade e especificidade foi a determinação de metanefrinas urinárias totais. Os resultados dos índices de desempenho encontrados no HCFMUSP são semelhantes aos descritos na literatura para os mesmos testes, e inferiores às dosagens de metanefrinas plasmáticas livres e metanefrinas urinárias fracionadas.

Para aumentar a sensibilidade (com intuito de não deixar de diagnosticar uma doença potencialmente letal), recomenda-se a realização de dois exames (catecolaminas + metanefrinas). Como mostra a Tabela 298.1, a avaliação concomitante das catecolaminas urinárias de 24 h com as metanefrinas urinárias teve desempenho superior à avaliação das catecolaminas plasmáticas + metanefrinas urinárias, pois esta última apresentou menor E. Assim, para o diagnóstico bioquímico de FEO/PGL, recomendamos como exames iniciais as determinações urinárias de 24 h de metanefrinas e catecolaminas.

Mesmo utilizando dois testes (metanefrinas urinárias totais + catecolaminas urinárias de 24 h), existe a possibilidade de resultados falso-negativos, que foram mais prevalentes nos indivíduos sem sintomas de excesso de catecolaminas (durante a investigação de incidentalomas adrenais ou o rastreamento bioquímico de membros de famílias com síndromes genéticas associadas a FEO/PGL). Assim, se estes testes forem negativos mas a suspeita clínica for significativa, recomenda-se a realização de exames mais sensíveis (como as metanefrinas urinárias fracionadas ou as metanefrinas plasmáticas livres) ou ainda, a realização de testes provocativos como o teste do glucagon.

Diagnóstico topográfico

Após o diagnóstico bioquímico do FEO/PGL, procede-se ao diagnóstico topográfico. A decisão quanto à abordagem cirúrgica do FEO/PGL depende da localização do tumor e só pode ser tomada após se obter evidência radiológica do mesmo, já que este pode ser adrenal ou extra-adrenal, único ou múltiplo, localizado ou metastático. Como os FEO/PGL são, em geral, tumores grandes, sua identificação com métodos radiológicos convencionais não é difícil, à exceção dos tumores com localizações incomuns.

Como a maior parte dos tumores cromafins são feocromocitomas e a maioria dos PGL funcionantes estão em região abdominal, o primeiro exame para o diagnóstico topográfico é a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome. Não sendo identificados tumores nesta região, procede-se à investigação em região torácica, pélvica e cervical, nesta ordem. Na TC sem contraste, os FEO/PGL se comportam como lesões pobres em conteúdo lipídico (atenuação > 10 unidades Hounsfield) e que captam contraste. Na RM, são lesões hipervascularizadas que captam contraste e que exibem, tipicamente, hipersinal nas sequências ponderadas em T2, embora esta característica também esteja presente em carcinomas corticais adrenais e metástases para as adrenais. A principal limitação dos dois exames é a sua especificidade; embora esta seja superior para a RM, o achado de um tumor adrenal em paciente com diagnóstico bioquímico positivo não representa, necessariamente, um feocromocitoma, uma vez que pode se tratar de um incidentaloma não funcionante associado a um tumor extra-adrenal que não foi identificado. Outra vantagem da RM sobre a TC é que ela é mais sensível na identificação dos tumores extra-adrenais (especialmente os torácicos), não envolve o uso de radiação ionizante e pode ser realizada durante a gestação. Esses exames são altamente sensíveis na detecção dos tumores adrenais ou abdominais, mas a RM é superior na localização dos extra-adrenais, particularmente os torácicos (intracardíacos)[2,3,49].

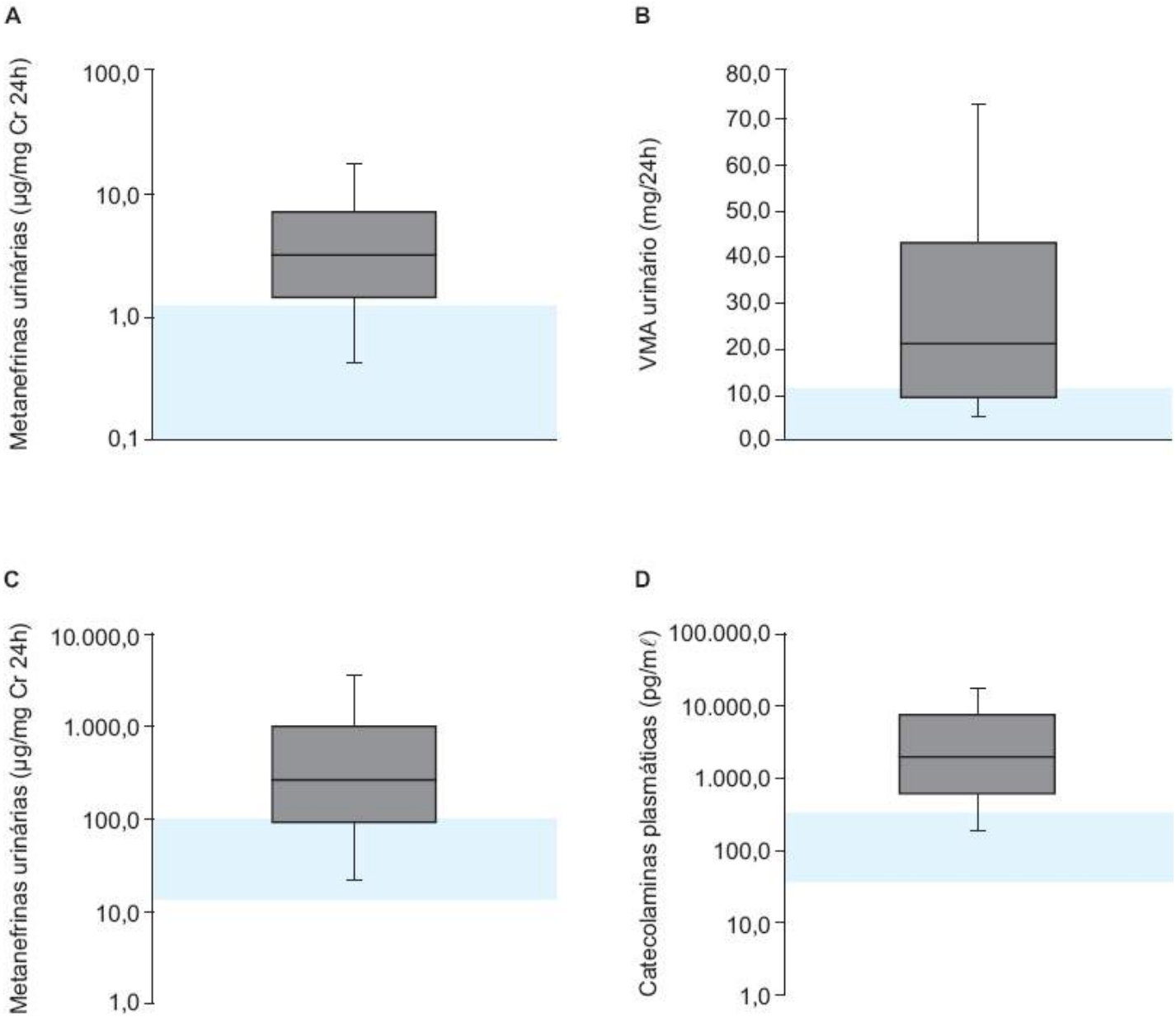

Figura 298.3 *Box-whisker plots* dos exames utilizados para o diagnóstico de 156 pacientes com FEO/PGL atendidos no HCFMUSP. A barra transversal representa a mediana, as caixas representam os percentis p25 e p75 e as barras de erro os percentis p5 e p95. As áreas hachuradas em azul representam os valores da normalidade (V.N). **A.** Metanefrinas urinárias totais (média ± DP = 6,0 ± 7,5 µg/mg Cr 24 h; mediana = 3,3 µg/mg Cr 24 h; V.N. = 0,05 a 1,2 µg/mg Cr 24 h). **B.** VMA urinário 24 h (média ± DP = 28,5 ± 22,5 mg/24 h; mediana = 21,3 mg/24 h; V.N. = 2 a 12 mg/24 h). **C.** Catecolaminas urinárias (E+NE) (média ± DP = 954 ± 1.642 µg/24 h; mediana = 273 µg/24 h; V.N. = 20 a 100 µg/24 h). **D.** Catecolaminas plasmáticas (E+NE) (média ± DP = 5.446 ± 8.468 pg/mℓ; mediana = 2.288 pg/mℓ; V.N. = 40 a 343 pg/mℓ).

Tabela 298.1 Índices de desempenho das combinações de exames realizados no HCFMUSP para diagnóstico de FEO/PGL.

Combinações	S	Es	VPP	VPN	RV+	A
Metanefrinas urinárias totais + catecolaminas urinárias 24 h	86,3%	94,4%	90,0%	92,2%	15,4	91,4%
Metanefrinas urinárias totais + catecolaminas plasmáticas	87,3%	71,0%	68,1%	88,8%	3,0	77,8%

S = sensibilidade; Es = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RV+ = razão de

verossimilhança para resultado positivo; A = acurácia. Para os cálculos dos índices de desempenho foram utilizados os seguintes pontos de corte: metanefrinas urinárias totais 24 h > 1,2 µg/mg Cr, catecolaminas urinárias 24 h > 100 µg/24 h e catecolaminas plasmáticas > 343 pg/mℓ.

Além dos exames topográficos, exames funcionais podem auxiliar a localização dos FEO/PGL. Quatro grupos de radiotraçadores podem ser utilizados para localizar os tumores cromafins: (1) catecolaminas ou análogos de catecolaminas marcadas ($^{123/131}$I-*meta*-iodobenzilgua-nidina [^{123}I/^{131}I-*m*IBG], ^{11}C-epinefrina, ^{11}C-hidroxiefedrina, ^{11}C-fenile-frina, ^{18}F-dopamina, ^{11}C-isoproterenol e ^{11}C-isoprenalina); (2) precursor de catecolaminas (^{18}F/^{11}C-di-hidroxifenilalanina [^{18}F/^{11}C-DOPA]); (3) análogos de somatostina (^{123}I-Tyr3-octreotida, ^{111}In-DOTATOC, ^{90}Y-DOTATOC, ^{86}Y-DOTATOC, ^{114m}In-octreotida, ^{90}Y-DOTA-lanreotida, ^{111}In-DOTA-lanreotida e ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-octreotida); (4) ^{18}F-fluordeoxiglicose (^{18}F-FDG).

De todos os compostos disponíveis, ^{123}I/^{131}I-*m*IBG é o mais utilizado nos estudos funcionais do FEO/PGL. Por ser um análogo do falso neutransmissor guanetidina, ela é captada pelos tecidos que expressam transportadores de catecolaminas e concentrada nas vesículas adrenérgicas, sendo utilizado rotineiramente para diagnóstico topográfico de FEO/PGL e de outros tumores (neuroblastomas, tumores carcinoides e carcinoma medular da tireoide).[50–52] A vantagem do mapeamento com *m*IBG sobre os exames radiológicos convencionais (TC e RM) é o fato de que o primeiro fornece um dado funcional além do anatômico e, portanto, é um método mais específico; ocasionalmente o método se mostra mais sensível na detecção de tumores pequenos (< 2 cm) e multifocais, nem sempre revelados pela tomografia computadorizada. Dessa forma, o mapeamento de corpo inteiro com ^{131}I/^{123}I-*m*IBG pode facilitar o diagnóstico de feocromocitomas extra-adrenais e de lesões metastáticas.[50–52] Para finalidades diagnósticas, a ^{123}I-*m*IBG se mostrou superior à ^{131}I-*m*IBG por emitir menor energia (159 keV *vs.* 364 keV), não emitir partículas b e ter menor meia-vida (13,2 h *vs.* 8,06 dias). Isso resulta em melhor qualidade da imagem e menor irradiação do paciente; logo, sempre que disponível, é recomendável o uso da ^{123}I-*m*IBG. Foi demonstrado que a sensibilidade para os tumores adrenais é significativamente maior que para os tumores extra-adrenais e que é maior para os tumores maiores.[50] Estudo recente que avaliou pacientes com FEO/PGL com imagem negativa no ^{123}I-*m*IBG observou alta prevalência de doença metastática nesta população (62%), bem como de mutação no gene da subunidade B da succinato desidrogenase (*SDHB*), que foi identificada em 52%.[53] Assim, a presença de imagem negativa com ^{123}I-*m*IBG em pacientes com FEO ≥ 5 cm ou PGL pode representar maior risco de doença metastática ou de mutação *SDHB*.

Em geral, reservam-se os outros traçadores para os FEO/PGL que não captam *m*IBG, pelo custo do exame e menor disponibilidade daqueles radiofármacos. Estes exames têm especial utilidade para identificação de doença metastática e localização de tumores extra-adrenais. Neste cenário, os exames mais utilizados são a cintigrafia/SPECT com análogos de somatostatina marcados radioativamente e a PET-TC com ^{18}F-FDG.

Os FEO/PGL podem expressar receptores de somatostatina (SSTRs), especialmente os subtipos 2, 3 e 5, o que permite o uso de análogos da somatostatina marcados radioativamente, principalmente o ^{111}In-DTPA-octreotida (OctreoScan®) e o ^{68}Ga-DOTATOC. A sensibilidade do exame na detecção de tumores cromafins é variável, sendo baixa para FEOs benignos (25%) e elevada para a detecção de doença metastática (88%). Em portadores de PGL, a sensibilidade observada foi elevada, variando de 90 a 100%.[54–57]

O uso da PET-TC com ^{18}F-FDG se baseia no elevado metabolismo glicolítico apresentado pelos FEO/PGL. Embora o exame não seja específico, apresenta alta sensibilidade para a detecção de FEOs, PGLs e metástases.[58,59] O valor de captação padronizado (SUV) é maior em tumores de portadores das mutações nos genes *VHL* e *SDHx*, o que provavelmente se relaciona ao aumento da captação de glicose e do metabolismo glicolítico que acompanha o estado de pseudo-hipoxia que caracteriza estas síndromes.

Dos outros traçadores estudados, convém destacar ^{18}F-DOPA, disponível apenas em alguns centros especializados. A di-hidroxifenilalanina (DOPA) é o precursor de todas as catecolaminas endógenas, e é captada através do transportador sódio-independente de grandes aminoácidos neutros tipo 1 (LAT1), sendo rapidamente convertida a DA.[60] Estudos demonstraram maior sensibilidade e especificidade para a ^{18}F-DOPA em comparação com a ^{123}I-*m*IBG e, atualmente, ele é considerado o traçador de escolha para realização de PET-TC nos pacientes com PGLs familiares associados a mutações *SDHC*, *SDHD* e *SDHAF2*. Para os portadores de mutações *SDHB*, os mesmos autores recomendam a PET-TC com ^{18}F-FDG como o exame de primeira escolha.[61,62]

Na identificação topográfica do tumor devemos lembrar que ele se localiza na adrenal (FEO) na maioria dos

pacientes, mas pode se apresentar em localizações extra-adrenais (PGL) desde a base do crânio até a pelve. Estudo relatando a experiência da Mayo Clinic com 236 pacientes portadores de 297 paragangliomas revelou que 69% destes localizavam-se na cabeça e pescoço, 21,5% no abdome (a maioria em regiões periaórticas, pericavais e perirrenais e no órgão de Zuckerkandl), e 9,5% no tórax (mediastino, nas câmaras cardíacas ou no parênquima pulmonar). Por outro lado, quando são considerados apenas os tumores funcionantes, a sua maioria está localizada no abdome, seguido pelo tórax (mediastino ou coração) e, mais raramente, na cabeça e pescoço (4%). Neste estudo, a RM foi o método mais sensível no diagnóstico (S = 100%). A cintigrafia com $^{123/131}$I-*m*IBG, embora tenha apresentado baixa sensibilidade (S = 61%), é um método altamente específico e pode ser a única imagem positiva em alguns casos de paragangliomas.[63] Este estudo, entretanto, não avaliou outros traçadores que se mostraram superiores à $^{123/131}$I-*m*IBG na localização de PGLs, como ^{18}F-FDG ou ^{18}F-DOPA.

A observação geral demonstra que os tumores esporádicos são, na maioria das vezes, únicos e localizados em uma das glândulas adrenais; muito raramente, tumores esporádicos são múltiplos ou bilaterais, e em 10 a 15% dos casos são extra-adrenais. Em contrapartida, nas síndromes genéticas, os tumores são com maior frequência, bilaterais, extra-adrenais e múltiplos. Os tumores múltiplos não são, necessariamente, sincrônicos; assim, como o segundo tumor pode surgir anos após o primeiro, os pacientes com essas síndromes devem ser acompanhados durante toda a vida.

A detecção de tumores múltiplos pode representar um desafio diagnóstico, já que a identificação do primeiro tumor pode fazer o médico considerar que o diagnóstico foi completo, impedindo-o de identificar um segundo tumor. Assim, alguns autores recomendam que, mesmo após uma RM ou TC diagnóstica, o mapeamento com $^{131/123}$I-*m*IBG deva ser feito, tanto por ser mais específico (confirmando a natureza do tumor já identificado), como para permitir a identificação de um eventual segundo tumor. Como foi sugerido por Miskulin *et al.*,[64] recomendamos a realização do $^{131/123}$I-*m*IBG antes da cirurgia nas seguintes condições: (1) pacientes com tumores adrenais que não sejam típicos para FEO no exame de RM; (2) pacientes jovens, em que é mais frequente a ocorrência de tumores múltiplos; (3) pacientes com PGLs, em que é mais frequente a multifocalidade do tumor; (4) pacientes com síndromes genéticas, como *VHL*, *SDHD* e *SDHB*, nas quais é mais frequente a existente de tumores múltiplos e extra-adrenais. O exame funcional não é necessário nos pacientes com dados clínicos e bioquímicos inquestionáveis de FEO, sem história familiar e com imagem característica de tumor adrenal unilateral na RM. Como a maioria dos pacientes se enquadra nessa categoria, em geral não está indicada a realização do mapeamento com $^{123/131}$I-*m*IBG, para a detecção de multifocalidade.

Na casuística do HCFMUSP, os exames utilizados para diagnóstico topográfico de FEO/PGL foram a ultrassonografia (US), RM, TC e cintigrafia com ^{131}I-*m*IBG. A US era utilizada principalmente no início da década de 1970, quando a TC não era sempre disponível e não existia RM no nosso meio. A US foi realizada em sessenta pacientes e revelou o tumor em 85% dos casos, com 9 resultados falso-negativos (6 com tumores adrenais e três com tumores intracardíacos [ecocardiograma transtorácico]); em um dos pacientes com tumor intracardíaco, o ecocardiograma transesofágico foi positivo. A TC, realizada em 89 pacientes, foi negativa em três pacientes, dois portadores de tumores intracardíacos e 1, membro de uma familia com NEM 2A e portador de um tumor adrenal pequeno e assintomático. O exame foi positivo em 96,6% dos pacientes, 13 deles com tumores extra-adrenais abdominais, um com tumor no mediastino posterior e 1 com PGL cervical. A taxa de resultados falso-negativos foi de 3,4%, representados, principalmente, pelos tumores intracardíacos. Frequentemente, foram observados tumores de densidade tomográfica heterogênea devido à presença de necrose intratumoral (Figura 298.4 A). A RM, realizada em 86 pacientes, foi positiva em 100% dos casos. Nas sequências ponderadas em T2, observou-se hipersinal do tumor em 84% dos casos e iso-/hipossinal em 9%; em 7%, a interpretação quanto à avaliação do sinal em T2 foi duvidosa (Figura 298.4 B e C). Portanto, a RM se mostrou superior à TC na identificação topográfica dos tumores, especialmente daqueles de localização intracardíaca.

A cintigrafia de corpo inteiro com ^{131}I-*m*IBG foi realizada em 65 pacientes e obteve sucesso em localizar o tumor em 54 (S = 83,1%). Os onze resultados falso-negativos ocorreram em 6 pacientes com tumores adrenais e 5 com tumores extra-adrenais, sendo que a RM conseguiu identificar o tumor em todos estes casos (Figura 298.4 D). Como observado por outros autores, a sensibilidade da ^{131}I-*m*IBG foi mais alta para os FEOs em comparação com os PGLs (88,7% vs. 58,3%; $p = 0,0235$).

A PET-TC com ^{18}F-FDG foi realizada em apenas dois pacientes com tumores adrenais não metastáticos; o exame foi francamente positivo em um caso e duvidoso no outro. A sensibilidade dos exames utilizados no

diagnóstico topográfico de FEO/PGL no HCFMUSP está descrita a seguir:

- Ultrassonografia: 85%
- Meta-iodobenzilguanidina: 83,1%
- Tomografia computadorizada: 96,6%
- Ressonância magnética: 100%

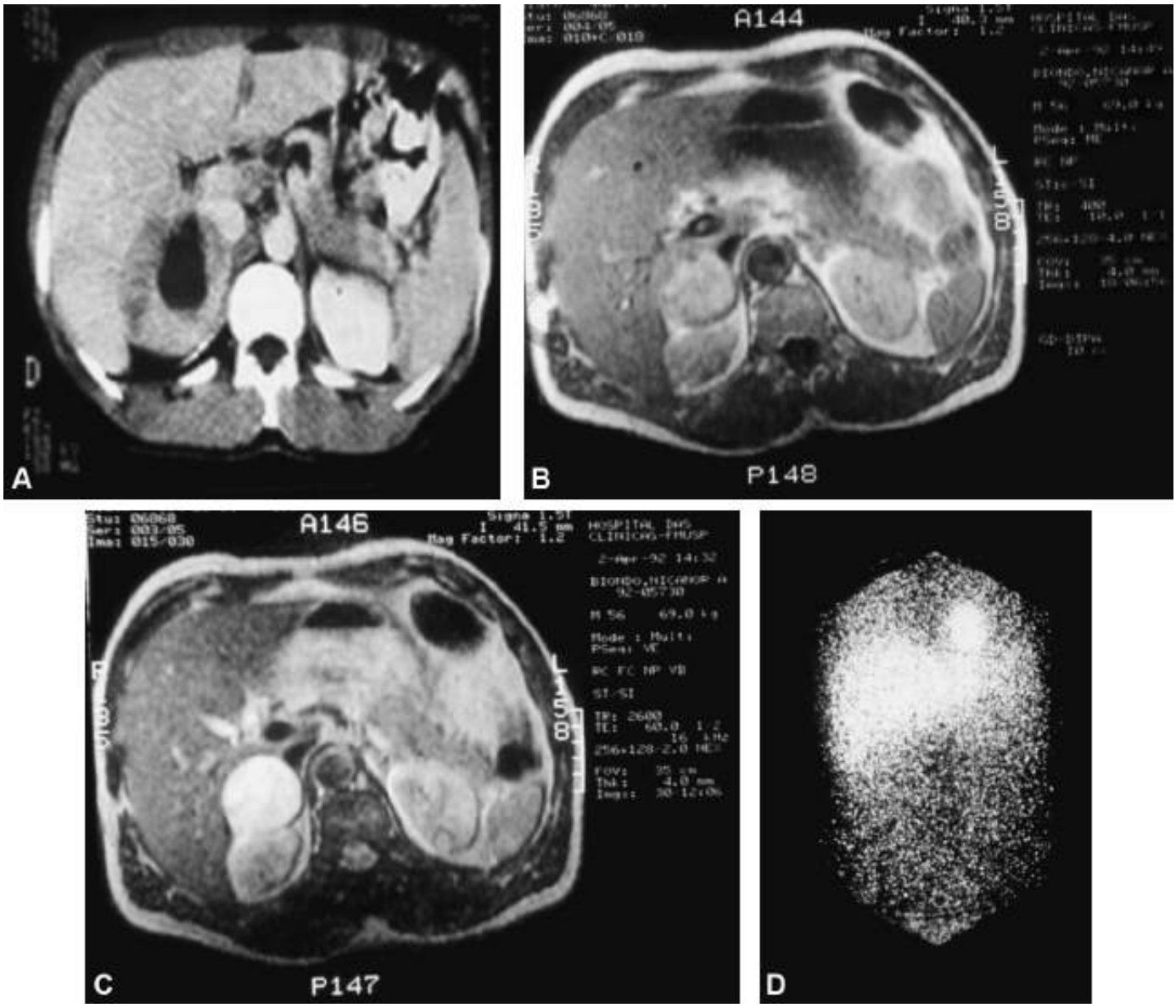

Figura 298.4 **A.** Tomografia computadorizada. **B.** Ressonância magnética (T1). **C.** Ressonância magnética (T2). **D.** Mapeamento com ^{131}I-*m*IBG, mostrando tumor captante no mediastino posterior.

Em relação à localização tumoral, 83,3% dos tumores eram de localização adrenal, 15,4% eram extra-adrenais e dois pacientes apresentaram, simultaneamente, tumores adrenais e extra-adrenais. Feocromocitomas múltiplos ocorreram em 21 pacientes: 19 com tumores adrenais bilaterais e dois com FEO + PGL. Dos pacientes com tumores bilaterais 13 eram portadores de NEM 2A, 4 tinham síndrome de von Hippel-Lindau e 1 era portador de neurofibromatose tipo 1. Em 3 casos, ainda não foram identificadas mutações nos genes de suscetibilidade de FEO/PGL. Em concordância com os dados da literatura, a maioria dos tumores extra-adrenais estavam localizados no abdome, particularmente nas regiões perirrenais (n = 13) e no órgão de Zuckerkandl (n =3). Também foram diagnosticados PGL na bexiga (n = 3), tórax (intracardíaco, n = 2; mediastino posterior, n = 1), pâncreas (n = 2) e pescoço (n = 1).

O tamanho dos tumores, considerando o valor do seu maior diâmetro, foi de 6,4 ± 4,1 cm (mediana, 5,5 cm; *range*, 1 a 27 cm) e o peso foi de 235 ± 627 g (mediana, 76,5 g; *range*, 5 a 4.000 g). O tamanho dos tumores benignos foi significativamente menor que o dos tumores malignos: 5,9 ± 3,9 cm (mediana, 5,0 cm) *vs.* 9,5 ± 4,2 cm (mediana, 8,4 cm), com valor de $p < 0,0001$ (Figura 298.5). Apesar da diferença encontrada, observou-se cruzamento significativo do tamanho dos tumores benignos e malignos. Além disso, 68,4% dos tumores malignos e

23,1% dos benignos tinham diâmetro tumoral ≥ 8 cm e apenas tumores benignos tinham diâmetro ≤ 4 cm. Na faixa com diâmetro entre 4,5 e 8,0, 90% dos tumores eram benignos. O maior tumor da casuística media 27 cm e pesava 4 kg, e se apresentou como um tumor extra-adrenal de localização pancreática. Doze meses após a cirurgia, o paciente não apresenta evidência de recorrência ou disseminação tumoral. Os menores tumores foram aqueles diagnosticados no rastreamento das síndromes familiares.

Feocromocitoma associado a síndromes genéticas

Na maioria das vezes, o feocromocitoma é um tumor isolado e esporádico. Entretanto, ele pode se apresentar como uma doença genética, com herança do tipo autossômico dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias.

Atualmente são conhecidos 10 genes de suscetibilidade para FEO/PGL e cerca de 30% dos portadores destes tumores apresentam mutações germinativas em algum desses genes[65–68] (ver Tabela 298.1). As síndromes das neoplasias endócrinas múltiplas são, tradicionalmente, divididas em neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) e tipo 2 (NEM 2), esta última subdividida em neoplasia endócrina múltipla subtipo 2A (NEM 2A), subtipo 2B (NEM 2B) e carcinoma medular de tireoide (CMT) isolado. Os FEOs, em geral, não fazem parte da NEM 1, mas são componentes da NEM 2A e NEM 2B. A NEM 2 é uma síndrome de herança autossômica dominante e ocorre em virtude de mutações germinativas do proto-oncogene *RET*, situado no cromossomo 10q11. A NEM 2A inclui o CMT, adenomas de paratireoides e FEO, enquanto os portadores de NEM 2B apresentam CMT, ganglioneuromatose intestinal e de mucosa, FEO e hábito marfanoide. Nos dois subtipos da NEM 2, o FEO está presente em 50% e o CMT em, aproximadamente, 100% dos casos. Geralmente o CMT é a primeira manifestação da síndrome, ocorrendo entre 5 e 25 anos de idade.[69] Assim, o CMT em geral precede ou é concomitante ao FEO, sendo que cerca de 5 a 10% dos pacientes com o tumor o desenvolvem da síndrome NEM 2.[65] As mutações responsáveis por 80 a 85% dos FEOs da NEM 2A estão situadas no códon 634, seguidas pelas mutações no códon 620 e, raramente, nos códons 609, 611, 618 e 631. Na NEM 2B, as mutaçãoes no códon 918 são as mais associadas ao FEO.[69] Os tumores na NEM 2 são adrenais, frequentemente bilaterais e, em geral, são benignos e produtores de NE e E.

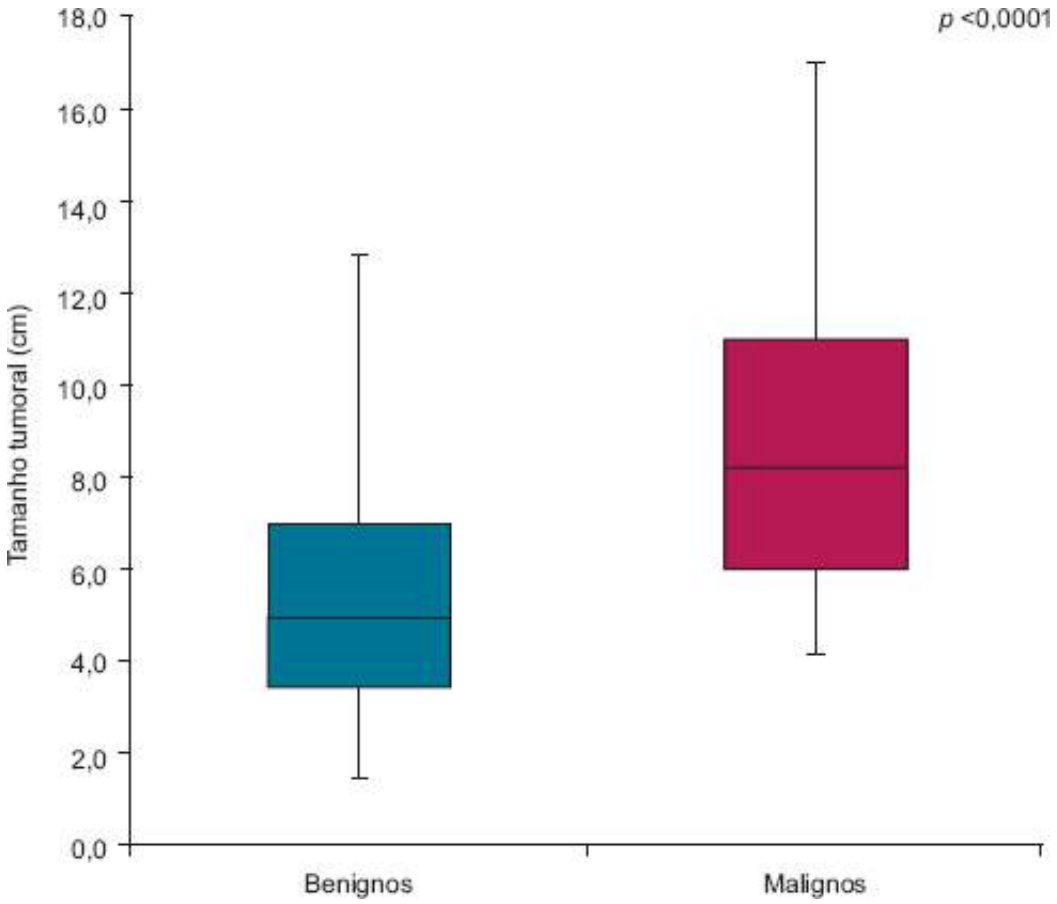

Figura 298.5 Tamanho (maior diâmetro da peça cirúrgica) dos tumores benignos e malignos. A barra transversal representa a mediana, as caixas representam os percentis p25 e p75 e as barras de erro os percentis p5 e p95.

O tumor cromafim pode se associar, mais raramente (1 a 5% dos casos), a neurofibromatose do tipo 1 (*NF1*) cujo diagnóstico é clínico e, em geral, não oferece problemas. Ao contrário do que ocorre nas outras síndrome hereditárias, como será discutido adiante, o tumor na *NF1* ocorre em pacientes com idade superior e é em geral adrenal e bilateral, mas pode ser extra-adrenal.[68,70,71]

O gene *VHL* é um gene supressor de tumor localizado na região 3p25-26. Já foram descritos vários tipos de mutações no gene *VHL*, sendo mais comuns as mutações *missense*, *nonsense*, microdeleções e inserções, e mais raras as grandes deleções.[68,72,73] Mutações no gene *VHL* causam aumento do fator HIF-1a (*hypoxia-inducible factor*-1a) e estado de pseudo-hipoxia celular, com estímulo para a expressão de fatores angiogênicos e proliferativos. A síndrome de von Hippel-Lindau tem herança autossômica dominante e se manifesta por uma variedade de tumores benignos e malignos, como os hemangioblastomas do cérebro e medula espinal, angiomas de retina, carcinomas e cistos renais, cistos e tumores neuroendócrinos de pâncreas e cistadenomas de epidídimo e ligamento largo. O FEO/PGL ocorre em 10 a 20% dos portadores da síndrome de von Hippel-Lindau. Clinicamente, a síndrome é classificada como tipo 1 (VHL 1), a mais comum e na qual não ocorre feocromocitoma, e tipo 2 (VHL 2), na qual esse tumor pode ocorrer. O VHL 2 ainda é subdividido em três tipos: VHL 2A (pacientes com baixo risco para o desenvolvimento de carcinoma de rim); VHL 2B (pacientes com alto risco para o desenvolvimento de carcinoma de rim); e VHL 2C (pacientes que se apresentam apenas com FEO/PGL). A idade média de apresentação do FEO/PGL nos portadores da síndrome de von Hippel-Lindau é em torno de 30 anos. Os FEOs são, frequentemente, bilaterais e podem ocorrer PGLs únicos ou múltiplos. Apenas 5% dos tumores são malignos e eles são produtores apenas de NE.[68,72,73]

Mutações no genes que codificam as várias subunidades da succinato desidrogenase (*SDHx*), complexo de enzimas mitocondriais envolvidas na respiração mitocondrial e no ciclo de Krebs, já foram identificadas em pacientes com paragangliomas familiais. Mutações *SHDx* causam acúmulo de succinato e de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que resulta em estabilização do HIF-1, ativando as vias sinalizadas por hipoxia à semelhança do que ocorre nas mutações *VHL*. Esta condição também é herdada de forma autossômica dominante e, até o momento, foram descritas 5 síndromes associadas a paragangliomas familiais: PGL-1, por mutações no gene *SDHD* (subunidade D da SDH), localizado na região 11q23; PGL-2, por mutações no gene da SDHAF2 (que codifica uma proteína necessária para a flavinação da subunidade A da SDH), localizado na região 11q13; PGL-3, por mutaçõs no gene *SDHC* (subunidade C da SDH), localizado na região 1q21; PGL-4, por mutações no gene *SDHB* (subunidade B da SDH), localizado na região 1p21; PGL-5, por mutações no gene *SDHA* (subunidade A da SDH), localizado na região 5p15. Mutações *SDHC* e *SDHD* são as mais prováveis em pacientes com PGL não funcionantes de cabeça e pescoço. Ocasionalmente, pacientes com mutação *SDHD* possuem tumores abdominais ou torácicos. Mutações *SDHB* estão mais associadas a PGL funcionantes abdominais, pélvicos ou torácicos, e a tumores malignos; sabemos hoje que 50% dos pacientes com PGL malignos são portadores de mutação no gene *SDHB*. Mutações no *SDHAF2* são causas raras de PGLs de cabeça e pescoço.[65–68]

Mais recentemente, foi descrito um novo gene de suscetibilidade a tumores de células cromafins, o TMEM127.[74] Localizado na região 2q11, esse gene codifica uma proteína transmembrânica que está associada à atividade de receptores com atividade tirosinoquinase, sendo considerado um gene supressor de tumor. A maioria dos pacientes descritos com a mutação são portadores de FEO uni ou bilaterais, embora já tenham sido descritos pacientes com PGLs; a malignidade parece ser rara.[75,76]

Outro gene de susceptilidade ao FEO é gene *MAX* (*MYC-associated factor X*), localizado na região 14q23.3;[77] esse gene codifica uma proteína (proteína MAX) que é importante na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular.[78] Mutações no gene *MAX* estão asociadas a FEO e PGL, com incidência de malignidade que pode chegar a 25%.

Mutações em outros genes (*KIF1B* e *PHD2*) já foram descritas em pacientes com FEO e podem ampliar o número de genes de suscetibilidade.[68]

Estabelecer que um paciente com feocromocitoma tem uma dessas síndromes (von Hippel-Lindau, NEM 2A, NEM 2B, neurofibromatose tipo 1, síndrome de paragangliomas familiais e síndrome de feocromocitomas familiais) é importante, tanto para o paciente como para a sua família. A identificação da NEM 2 é fundamental já que o CMT é um tumor maligno com potencial metastático, sendo responsável pelo óbito dos portadores da síndrome em uma porcentagem significativa dos pacientes, principalmente nos portadores de NEM 2B; a identificação do hiperparatireodismo também é de interesse porque, embora esta condição raramente seja causa de

óbito, ela contribui para a morbidade por doença óssea e litíase renal. A identificação da síndrome de von Hippel-Lindau é importante porque o angioma de retina é causa de cegueira, os tumores do SNC podem levar a transtornos motores importantes e a hipertensão intracraniana, os carcinomas de rim podem ter comportamento agressivo, assim como os tumores neuroendócrinos do pâncreas; portanto, o diagnóstico precoce de qualquer uma dessas doenças pode mitigar a morbidade associada à síndrome. Pacientes com mutações nos genes SDHx podem ser portadores de PGLs malignos que requerem o diagnóstico e tratamento precoces, e de PGLs de cabeça e pescoço, cujo tratamento é tanto mais difícil quando mais tardio o diagnóstico.

Atualmente, sabemos que uma porcentagem considerável dos pacientes com FEO/PGL são portadores de mutações em algum dos genes de suscetibilidade.[65–68] Um estudo recente mostrou que 32% dos pacientes portadores de FEO/PGL são portadores de mutações germinativas, sendo a mais frequente no gene *VHL*, seguida pelos genes *RET*, *SDHD* e *SDHB*. As mutações *NF1*, *SDHC*, *SDHAF2*, *TMEM127* e *MAX* são mais raras.[68] Conclui-se que todo paciente com FEO/PGL, mesmo sem outros tumores associados e sem história familiar, devem ser pesquisados no sentido de se identificarem essas mutações e, dessa forma, fazer o diagnóstico dessas síndromes. Pacientes com algum dos componentes de uma dessas síndromes devem ser investigados para FEO/PGL, porque, como já foi exposto, este é um tumor com alta morbi-mortalidade. Portanto, o diagnóstico de FEO em indivíduos assintomáticos é de fundamental importância no sentido de se evitarem situações agudas graves e, principalmente, imprevisíveis. A apresentação clínica do FEO/PGL hereditário é a mesma do esporádico. Chamamos a atenção para a idade média de apresentação do FEO/PGL que é menor nos pacientes com VHL (18,3 anos) e com paragangliomas familiares (PGL-4 [*SDHB*], 25,6 anos; PGL-1 [*SDHD*], 28,7 anos), intermediária nos pacientes com NEM 2 (36,4 anos), e maior nos pacientes com FEOs esporádicos (43,9 anos).[65]

No nosso serviço, foram identificados 34 pacientes com síndromes genéticas (21,8%). Destes, 19 eram pertencentes a 15 famílias, com NEM 2A. A maioria dos pacientes com NEM 2A (68,4%) apresentava feocromocitoma bilateral. Um deles apresentava feocromocitoma com produção ectópica de ACTH e síndrome de Cushing e os outros tinham tumores produtores de catecolaminas. Oito pacientes, pertencentes a 6 famílias, eram portadores de síndrome de von Hippel-Lindau; cinco eram portadores de tumores adrenais bilaterais, 3 de tumores adrenais unilaterais e nenhum tinha tumor extra-adrenal. Cinco pacientes, pertencentes a uma mesma família, tinham feocromocitomas adrenais unilaterais, sem outras características da síndrome de von Hippel-Lindau. Um paciente era portador de neurofibromatose tipo 1. Uma paciente com PGL abdominal era portadora de mutação no gene da *SDHB*.

O rastreamento para a detecção de doença genética pode ser clínico ou molecular. O primeiro é bastante trabalhoso, custoso e requer a realização de vários exames na tentativa de se identificar CMT, hiperparatireoidismo primário, angiomas de retina e do sistema nervoso central, tumores dos rins e pâncreas e outros PGLs. Para a identificação, são realizadas determinações plasmáticas de calcitonina, cálcio e fósforo, além de realização de exame de fundo de olho e de estudos de imagem do crânio, abdome e pescoço). O rastreamento molecular é mais simples, porém não está disponível em todos os serviços.

A fim de racionalizar os recursos disponíveis, muitos centros recomendam a seleção dos pacientes com maior risco de síndromes genéticas, nos quais o rastreamento molecular seria justificável: (1) pacientes com quadro clínico, laboratorial ou radiológico sugestivo de síndrome genética; (2) história familiar positiva de FEO ou PGL; (3) idade ≤ 50 anos; (4) tumor adrenal bilateral; (5) tumores extra-adrenais ou metastáticos; (6) tumores produtores de DA ou MTY.

Alguns dados clínicos podem sugerir uma ou outra síndrome e, dessa forma, podem guiar a pesquisa genética. É sabido, por exemplo, que na NEM 2 os tumores cromafins são adrenais e, frequentemente, bilaterais, inexistindo doença extra-adrenal. A idade do diagnóstico do FEO nessa síndrome é entre 30 e 40 anos. Já os pacientes com síndrome de von Hippel-Lindau têm os FEOs identificados em idade mais precoce e também podem ser portadores de tumores adrenais bilaterais, embora possam ter tumor extra-adrenal; em geral, estes pacientes têm tumores produtores apenas de NE. As mutações nos genes *SDHD* e *SDHB* ocorrem, principalmente, em pacientes muito jovens e portadores de PGLs. Recentemente, um estudo que avaliou a produção de catecolaminas e de seus metabólitos e a expressão tumoral do mRNA das enzimas envolvidas na síntese de catecolaminas (TH e PNMT) nos pacientes com NEM 2 e VHL demonstrou que os FEOs na NEM 2 têm uma alta expressão da TH e da PNMT, enquanto os tumores dos pacientes com mutação no gene *VHL* expressam, em menor proporção, a TH e não expressam a PNMT. Isto confere um fenótipo bioquímico misto para o tumor da NEM 2 (NE + E) e um fenótipo bioquímico noradrenérgico para o tumor da VHL. A determinação plasmática desses compostos mostrou

concentrações maiores de NE nos pacientes com von Hippel-Lindau e menores nos pacientes com NEM 2, indicando que nesses últimos pacientes a liberação de catecolaminas pelo tumor é, provavelmente, diferente. Em relação às metanefrinas plasmáticas, observou-se nos pacientes com VHL o aumento da normetanefrina, e nos pacientes com NEM 2 o aumento da normetanefrina e da metanefrina. A importância prática dessas informações é que elas podem dirigir a pesquisa genética. Finalmente, é interessante que seja chamada atenção para o fato de que a doença maligna é rara em todas as síndromes genéticas, exceto naquelas associadas a mutações no genes *SDHB*. Portanto, é possível guiar a pesquisa genética baseada nos dados clínicos e bioquímicos:[79–81] frente a um paciente jovem com tumor extra-adrenal maligno ou produtor de DA ou MTY, o primeiro gene a ser investigado é o *SDHB*; no caso de um paciente jovem com doença extra-adrenal aparentemente não maligna, deve-se investigar inicialmente os genes *VHL* e *SDHD*; em se tratando de um paciente jovem com tumor adrenal (uni- ou bilateral) produtor exclusivamente de NE, o primeiro gene a ser estudado é o *VHL*. Finalmente, se o paciente apresentar doença adrenal bilateral e produção de NE e E, deve ser estudado inicialmente o gene *RET*. Uma vez identificada a mutação o rastreamento molecular deve ser feito nos familiares de primeiro grau. Aqueles com identificação positiva devem ser submetidos ao rastreamento clínico dos vários componentes da síndrome genética.

Tratamento

Tratamento clínico

O tratamento pré-operatório dos pacientes com FEO/PGL é realizado com os objetivos de tratar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência crises adrenérgicas e de corrigir eventual hipovolemia (nem sempre documentada nos pacientes), e a dessensibilização adrenérgica. Esse tratamento previne as crises durante sua vigência. Como ele deve ser suspenso antes da cirurgia para se evitar hipotensão após a retirada do tumor, não é seu objetivo prevenir crises hipertensivas durante o pré-operatório imediato e o intraoperatório. As crises durante este período, em geral, acontecem devido ao manuseio do paciente, à administração de drogas anestésicas no pré-operatório e ao manuseio intraoperatório do tumor.[82,83] Após a retirada do tumor e queda imediata das catecolaminas o paciente pode apresentar hipotensão arterial grave e mesmo choque devido a diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos (*down-regulation*), com consequente plegia dos vasos ou hipovolemia devido a vasoconstrição prévia mantida.[82–84] Isto deverá ser tratado com administração de volume e, se necessário, com drogas vasoativas. O preparo do paciente com drogas vasodilatadoras durante período mínimo de 15 dias antes da cirurgia deve ser suficiente para corrigir, de forma fisiológica, a eventual hipovolemia e diminuir a insensibidade dos receptores adrenérgicos. Alguns autores recomendam a administração profilática de líquido parenteral no pré-operatório, embora isto não seja praticado por todos. A nossa opinião é a de que a administração rotineira e indiscriminada de volume pode levar à sobrecarga hídrica com consequências potencialmente letais para o paciente. Entretanto, volume deve ser dado para os pacientes que permanecem com hipotensão postural e mantêm hematócrito elevado, apesar do tratamento clínico. Todos os pacientes devem receber dieta rica em sal no período pré-operatório, com o objetivo de auxiliar na correção da volemia.

A droga tradicionalmente recomendada na literatura para o tratmento clínico do FEO/PGL é a fenoxibenzamina, bloqueador alfa-adrenérgico inespecífico (a_1/a_2), não competitivo e de ação prolongada.[82,83] Mais recentemente, tem sido recomendado o uso de prazosina ou de doxazosina, bloqueadores específicos a_1, competitivos e com tempo de ação mais breve; devido a essas características, a prazosina produz, em comparação com a fenoxibenzamina, menos taquicardia reflexa, permite ajuste mais rápido da dose e é associada a menor risco de hipotensão no pós-operatório imediato; além disso, ele é um medicamento mais disponível comercialmente e com preço mais acessível. Para reduzir o problema de hipotensão arterial após a retirada do tumor devido ao efeito residual da droga, a fenoxibenzamina deve ser suspensa 48 h antes do ato cirúrgico e a prazosina, 8 h.

Outras drogas podem ser utilizadas, associadas ou substituindo os bloqueadores alfa-adrenérgicos, no manejo clínico e no preparo pré-operatório dos pacientes com FEO/PGL. Os bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm se mostrado igualmente eficazes no controle destes pacientes, e podem ser utilizados.[82,83] Os bloqueadores de canais de cálcio têm a vantagen de não produzirem hipotensão grave ou hipotensão postural, e portanto, podem ser usados com segurança nos pacientes com paroxismos adrenérgicos e pressão arterial normal nos períodos intercrise. Pacientes normotensos e sem crises adrenérgicas não necessitam usar hipotensores no período pré-operatório.[85]

No HCFMUSP, os pacientes foram tratados com fenoxibenzamina 20 a 60 mg/dia ou, mais frequentemente, com prazosina 3 a 12 mg/dia, dependendo da disponibilidade das medicações. Todos os pacientes responderam à fenoxibenzamina, e apenas 1 paciente não respondeu à prazosina (até a dose de 8 mg) e, nesse caso, a introdução de fenoxibenzamina controlou a pressão arterial. A administração de betabloqueadores é contraindicada como terapêutica inicial da hipertensão, em pacientes portadores de FEO. O bloqueio do receptor b amplifica a resposta alfa-adrenérgica, podendo agravar o quadro de hipertensão e de outros sintomas dependentes do estímulo alfa-adrenérgico. As indicações para o uso de betabloqueadores são a persistência ou o aparecimento de taquicardia ou arritmias cardíacas. Nesses casos, os betabloqueadores devem introduzidos somente após o uso de a-bloqueadores.[82,83,86] Em poucos pacientes da casuística foi necessária a administrarão de betabloqueador para correção de taquicardia; a droga utilizada foi o propranolol nas doses de 40 a 80 mg/dia. Outra medicação que pode ser utilizada no preparo pré-operatório e no tratamento clínico do FEO/PGL é a metirosina (Demser®), um inibidor da síntese das catecolaminas que atua inibindo a enzima tirosina-hidroxilase.[86] Devido aos seus efeitos colaterais e sua pouca disponibilidade esta droga é reservada para pacientes que não podem ser operados.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento definitivo do FEO/PGL.[1–3] Até 1980, a mortalidade cirúrgica era alta, superior a 15%[87–89], mas relatos mais recentes da experiência de vários centros têm demonstrado queda importante da mortalidade intraoperatória, estando nos dias de hoje ao redor de 1 a 3%.[82,83,90] Esta importante redução do risco cirúrgico está ligada ao uso adequado de drogas hipotensoras, tanto no pré- como no intraoperatório, aos cuidados no manuseio anestésico, à menor invasividade das cirurgias e ao controle hemodinâmico rigoroso do paciente no peroperatório.[82]

O tratamento pré-operatório, por um período mínimo de 15 dias, com drogas a-bloqueadoras e/ou bloqueadores de canais de cálcio, juntamente com uma dieta com ingestão livre de sal para favorecer a reposição volêmica, tem o objetivo de evitar a hipotensão ou choque no pós-operatório. A cirurgia deve ser realizada por equipe altamente treinada e familiarizada com as técnicas cirúrgica e anestésica, e com o tratamento das intercorrências intra e pós-operatórias que, com frequência, ocorrem. Durante o procedimento cirúrgico, seja ele aberto ou laparoscópico, a pressão arterial média invasiva, a pressão venosa central, o ritmo e a frequência cardíaca devem ser continuamente monitorados. As reações hipertensivas que ocorrem, quase que inevitavelmente, durante o manuseio cirúrgico do tumor devem ser tratadas com a infusão intravenosa de drogas de ação imediata, como o α-bloqueador adrenérgico fentolamina (Regitina®) ou o vasodilatador de ação direta, nitroprussiato de sódio (Nipride®).[82,83,87] A ocorrência de taquicardia e arritmias deve ser tratada com a administração intravenosa de betabloqueadores de curta ação. A administração de volume, principalmente após a retirada do tumor, deve ser efetuada quando os níveis de pressão arterial média e de pressão venosa central indicarem a presença de hipovolemia.[82,83] A maioria dos pacientes com hipotensão no pós-operatório responde bem à administração de volume, sendo raramente necessária a de drogas vasoativas. Outra ocorrência possível nas primeiras 24 a 48 h do pós-operatório é a hipoglicemia, decorrente de liberação maior de insulina que, antes da cirurgia, estava bloqueada pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas endócrino. Para se prevenir esta eventualidade, é recomendado controle de glicemia capilar nas primeiras 48 h do pós-operatório.

A adrenalectomia total em pacientes portadores de FEO bilateral, principalmente em pacientes portadores de síndromes genéticas (por mutações nos genes *RET*, *VHL* ou *NF1*) corrige a hipertensão e os outros sintomas decorrentes do excesso de catecolaminas, mas deixa como sequela definitiva a insuficiência adrenal primária (IAP). Por este motivo, existe discussão sobre qual seria o tratamento ideal (adrenalectomia bilateral ou unilateral) em pacientes portadores de síndromes genéticas que se apresentam com tumor unilateral. É importante considerar que a hiperplasia medular difusa precede o desenvolvimento do tumor, e apenas quando ele surge é que o paciente expressa sinais e sintomas decorrentes do excesso de catecolaminas. Os defensores da adrenalectomia bilateral argumentam que, uma vez que a doença medular é difusa e bilateral, o desenvolvimento posterior de tumor contralateral é bastante provável; isso, aliado ao fato de que o feocromocitoma é um tumor com alta morbi-mortalidade, justifica o tratamento preventivo. Em contrapartida, os autores que defendem uma conduta mais conservadora propõem a adrenalectomia unilateral para os portadores de síndromes genéticas com tumores unilaterais, considerando que o risco do desenvolvimento de um tumor contralateral deve ser pesado contra o risco da IAP, que tem morbidade e tratamento bastante problemático. A partir da experiência existente com o seguimento

dos pacientes conclui-se que, quando existe o envolvimento de apenas uma glândula, deve-se proceder à adrenalectomia unilateral e adotar conduta expectante, com a realização periódica de testes bioquímicos e radiológicos, para se detectar o desenvolvimento de tumor contralateral. O racional para se adotar esta conduta se baseia em três pontos: (1) muitos pacientes não desenvolvem o segundo tumor durante tempo de seguimento prolongado; (2) não existe complicação cardiovascular se não existe doença macroscópica; (3) existe morbi-mortalidade associada a IAP.[91–93] Em pacientes com tumores adrenais bilaterais é possível a realização de adrenalectomia parcial, uni- ou bilateral, deixando-se um resto do córtex adrenal normal para se prevenir insuficiência adrenal;[94] quando isto não for tecnicamente possível, procede-se à adrenalectomia bilateral. Nos casos de adrenalectomia parcial é conveniente manter vigilância sobre eventual recorrência do tumor.[95]

Até alguns anos atrás, a cirurgia para retirada do tumor adrenal era feita, apenas, por via aberta (transabdominal ou, preferencialmente, por lombotomia ou toracofrenolaparotomia). A técnica laparoscópica para o tratamento cirúrgico do FEO introduziu um método cirúrgico seguro e menos invasivo para o tratamento desse tumor.[1–3]

Dos 156 pacientes, apenas dois não foram operados: um porque faleceu em decorrência de episódio de acidente vascular cerebral hemorrágico e o diagnóstico de feocromocitoma foi realizado na necropsia, e outro porque se apresentou com feocromocitoma metastático agressivo.

Diagnóstico de benignidade e malignidade

O FEO/PGL é, em geral, um tumor benigno. O diagnóstico de doença maligna deve ser feito, apenas, na presença de metástases, isto é, na presença do tumor em locais onde normalmente não existe tecido cromafin, como gânglios linfáticos, fígado, pulmões e ossos.[96–99] Dados da literatura indicam que 10 a 20% dos tumores são malignos, e esta variação depende, pelo menos parcialmente, do fato de que não existe consenso claro na definição de malignidade. Na casuística do HCFMUSP, 20 pacientes (12,8%) apresentavam tumores malignos (13 FEOs e 7 PGLs), com metástases nas seguintes localizações: 55% dos pacientes tiveram acometimento de gânglios regionais, 55% de ossos, 20% dos pulmões, 25% do fígado e 25% apresentaram recorrência local do tumor. Um percentual de 25% dos pacientes tinham trombose de veia cava inferior (TVCI).

Os tumores malignos não diferem dos benignos na apresentação clínica, exceto quando os sintomas estão relacionados com malignidade, como dor abdominal, dor óssea e déficit neurológico secundário ao acometimento metastático. Metástases podem ocorrer ao diagnóstico ou durante o seguimento (até 20 anos). Embora não haja nenhum excelente preditor de malignidade, alguns dados clínicos, laboratoriais e histológicos podem sugerir um comportamento mais agressivo do tumor e podem orientar a pesquisa de recorrência com maior frequência. Do ponto de vista clínico os tumores maiores e os paragangliomas, principalmente aqueles localizados no abdome e mediastino, são mais malignos.[100] Em relação às variáveis bioquímicas, os tumores malignos costumam secretar mais NE, e por serem mais indiferenciados, também produzem maiores quantidades do seu hormônio precursor, a DA; a presença de concentrações elevadas de DA e de MTY em pacientes com FEO/PGL é sugestiva de malignidade.[101,102] A cromogranina A (CgA) pode ser um marcador importante de malignidade, já que tumores maiores e metastáticos podem estar associados a concentrações muito elevadas desta proteína.[101] Os PGLs têm um potencial maior de malignização do que os FEOs, atingindo cerca de 38%.[96,100] Os tumores de portadores de síndromes genéticas raramente são malignos, exceto aqueles associados a mutações no gene *SDHB*.[103,104]

Do ponto de vista macroscópico, os tumores malignos tendem a ser maiores que os benignos, embora exista considerável sobreposição entre os grupos. De qualquer forma, o clínico deve se preocupar com a possibilidade de doença maligna principalmente nos pacientes com tumores com maior diâmetro ≥ 6 cm. Na experiência do HCFMUSP, tumores com diâmetro inferior a 4 cm raramente são malignos (ver Figura 298.5). Os dados histológicos não conseguem predizer com certeza o comportamento biológico de um tumor que se apresenta inicialmente localizado. Um dos métodos mais utilizados para essa finalidade é o escore histológico proposto por Thompson *et al.* em 2002, denominado de *PASS* (*Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scales Score*), que consiste na avaliação de 12 critérios histológicos.[105] Segundo este estudo, tumores com PASS > 6 têm maior probabilidade de apresentar comportamento maligno, enquanto tumores com PASS < 4 têm comportamento benigno e aqueles com PASS entre 4 e 6 têm risco intermediário.[105,106] A disponibilidade de marcadores moleculares específicos pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre benignidade e malignidade; esses marcadores são vários e podem ser identificados por estudos imuno-histoquímicos ou pela biologia molecular. Um destes marcadores é o

antigeno nuclear Ki-67, cuja presença nas células tumorais em quantidade maior que 3% se associa com maior chance de comportamento maligno.[107] Outros marcadores também são promisores na identificação de tumores com potencial de malignidade: fatores de transcrição (*Snail*), a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), peptídio derivado da secretogranina II, N-caderina, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e telomerase.[108–112]

Resumindo, os principais dados preditivos de malignidade são: produção tumoral de DA ou MTY, tumores > 4 cm, localização extra-adrenal do tumor, histologia com PASS > 6, imuno-histoquímica com Ki-67 > 3% e mutações no gene *SDHB*.

A identificação da recorrência do tumor pode ser realizada pelos mesmos métodos discutidos no diagnóstico topográfico de FEO/PGL, como TC, RM e cintigrafias de corpo inteiro com $^{123/131}$I-*m*IBG e a cintigrafia óssea com o traçador MDP-^{99m}Tc. Este último exame se mostra especialmente útil na detecção de metástases ósseas porque no processo de disseminação, o tumor pode se desdiferenciar a ponto de deixar de captar *m*IBG. Como discutido anteriormente, outros traçadores podem ser úteis no diagnóstico de metástases de FEO/PGL (análogos de somatostatina, ^{18}F-FDG e ^{18}F-DOPA).[48,113,114]

Foi possível identificar dois grupos de pacientes com doença maligna e evolução distinta: o primeiro apresentou progressão rápida e agresssiva da doença, e o outro exibiu uma evolução arrastada e indolente. Ocasionalmente, o diagnóstico de doença maligna só foi feito anos após a cirurgia do tumor primário. Os pacientes com doença maligna devem ser submetidos a exame periódico com $^{123/131}$I-*m*IBG a fim de descartar doença metastática ou recorrente; a realização desses exames após a cirurgia do tumor primário pode aumentar a sensibilidade para detecção de doença metastática. O tratamento da doença disseminada é problemático. A cirurgia tem papel importante no tratamento de metástases locorregionais ou a distância. Contudo, nesses últimos casos, ela não é, em geral, curativa. A retirada cirúrgica de parte da doença tumoral pode melhorar sintomas locais ou dependentes do excesso de catecolaminas, e pode auxiliar na resposta da doença residual ao ^{131}I-*m*IBG terapêutico. Na presença de metástases hepáticas, a embolização arterial, quimioembolização e a ablação com radiofrequência podem auxiliar no tratamento.[115]

Vários centros têm relatado o uso, com relativo sucesso, do ^{131}I-*m*IBG em doses mais elevadas que aquelas utilizadas na exploração topográfica do tumor, no tratamento do FEO/PGL metastático. Os pacientes selecionados para esse tratamento são aqueles que apresentam captação do traçador nos exames diagnósticos. Doses únicas ou fracionadas de 200 a 1.400 mCi têm sido utilizadas.[99,116,117] Este tratamento, embora possa causar toxicidade medular grave, é geralmente bem tolerado, sendo os principais efeitos colaterais leucopenia e trombocitopenia transitórias. A documentação de que o tumor possui receptores de somatostatina pela adminstração de análogos marcados permite o uso do ^{90}Y-DOTATOC e do ^{177}Lu-DOTA-Tyr3-octreotato no tratamento.[99,118–120]

O uso de quimioterápicos tem papel no tratamento da doença sistêmica, não responsível às medidas anteriormente citadas. Vários esquemas quimioterápicos são propostos mas o mais utilizado é a combinação de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) e tem conduzido a resultados duvidosos.[99,121,122]

Evolução e prognóstico

As crises adrenérgicas devem cessar, imediatamente, após a retirada do tumor. Entretanto, a persistência de hipertensão arterial no pós-operatório pode ser transitória, devido ao estoque excessivo de catecolaminas presentes nas terminações adrenérgicas simpáticas. Este fato deve ser levado em consideração na interpretação da hipertensão e de valores persistentemente elevados de metanefrinas no pós-operatório imediato. Assim, o controle laboratorial deve ser realizado pelo menos 2 semanas após a retirada do tumor. Decorrido esse prazo, a manutenção da hipertensão, acompanhada de valores elevados de catecolaminas e/ou de seus metabólitos, sugere persistência de focos de tumor, que devem ser explorados com mapeamento de corpo inteiro com ^{123}I/^{131}I-*m*IBG. Em alguns casos, a hipertensão persiste sem evidência bioquímica ou topográfica de doença residual; essa eventualidade pode ocorrer, à semelhança do que acontece em qualquer caso de hipertensão secundária, após a eliminação da causa.

Devido à natureza indolente de muitos FEO/PGL malignos, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados após a cirurgia do tumor primário, do ponto de vista clínico e laboratorial e radiológico anualmente nos primeiros 5 anos e a cada dois ou três anos, posteriormente. Nos pacientes com síndromes genéticas, o acompanhamento deve ser feito por toda a vida, devido à maior incidência de multiplicidade tumoral e, portanto, maior possibilidade de recorrência.

Dos 136 pacientes com FEO/PGL benignos, apenas um não foi operado porque faleceu de acidente vascular cerebral hemorrágico. Os outros pacientes tiveram seguimento pós-operatório que variou de 1 a 348 meses. A maioria dos pacientes ficou com pressão arterial normal após a cirurgia, e os poucos que se mantiveram hipertensos tinham bioquímica normal e apresentaram maior facilidade no controle medicamentoso da pressão arterial.

Dos 20 pacientes com FEO/PGL malignos, apenas dois não foram operados porque tinham doença metastática avançada na ocasião do diagnóstico. Dos operados, um paciente perdeu o seguimento e os outros 17 foram seguidos por períodos variáveis de 1 a 10 anos. Três pacientes (2 portadores de PGL e 1 de FEO) foram a óbito em decorrência de doença metastática, 2, 4 e 6 anos após o cirurgia; um destes pacientes tinha PGL recorrente e altamente invasivo. Outro apresentou metástases ganglionares, pulmonares hepáticas e ósseas e o último, recorrência local, além de metástases ósseas e hepáticas. Os 14 pacientes restantes tinham metástases ganglionares e/ou TVCI por ocasião do diagnóstico, ou desenvolveram doença metastática no seguimento. Cinco desses pacientes que tiveram metástases ganglionares e/ou TCVI retiradas por ocasião da cirurgia, encontram-se assintomáticos e sem sinais de recidiva da doença após seguimento de 1 a 10 anos. Nove pacientes desenvolveram metástases a distância (pulmonares, ósseas e hepáticas), com ou sem recidiva local do tumor, em um período de seguimento de 6 meses a 5 anos após a cirurgia, sendo que um deles tinha metástases ganglionares por ocasião da cirurgia, enquanto os outros não as apresentavam. Mesmo os pacientes com doença metastática estão sendo acompanhados com doença estável.

A evolução clínica desses pacientes atesta que a doença metastática não é sinônimo de evolução catastrófica inexorável, embora os pacientes com doença maligna, como relata a literatura e como testemunha a experiência do HCFMUSP, tenham um prognóstico mais reservado (Figura 298.6). Foi possível verificar, após análise da evolução dos pacientes que foram submetidos a exérese do tumor primário e de gânglios peritumorais acometidos, que a presença de metástases ganglionares regionais não é um dado que compromete, necessariamente, o prognóstico. Em função desses achados, recomendamos a exploração cuidadosa de metástases ganglionares regionais por ocasião da retirada do tumor primário, com o objetivo de se retirarem todos os possíveis focos de tumor.

Conclusões

Podemos concluir, a partir da revisão dos casos acompanhados no HCFMUSP e dos dados da literatura, que o diagnóstico de FEO/PGL é de fundamental importância no sentido de se prevenir a ocorrência de eventos com alta morbi-mortalidade. Embora novos testes bioquímicos, como as determinações plasmáticas de metanefrinas livres, tenham sensibilidade muito alta no diagnóstico, testes mais disponíveis, como as determinações de metanefrinas urinárias totais e catecolaminas urinárias ainda demonstram grande valor no diagnóstico. De qualquer forma, resultados falso-negativos e falso-positivos podem ser identificados com os testes de estímulo e depressão e com a exclusão do uso de droga. A RM é o método de imagem mais sensível na identificação topográfica do tumor. Nos pacientes com feocromocitoma é imprescindível que sejam afastadas as síndromes hereditárias, pela pesquisa clínica e pelo estudo das mutações (RET, VHL, NF1, SDHx, TMEM127 e MAX). O tratamento do tumor, exceto quando houver contraindicações, é sempre cirúgico e deve ser precedido pelo tratamento clínico. Os pacientes com doença esporádica devem ser acompanhados por período de tempo prolongado, no sentido de se detectar um outro tumor ou doença maligna, e aqueles com doença hereditária devem ser acompanhados por toda a vida, devido a maior possibilidade da ocorrência dos tumores múltiplos.

A

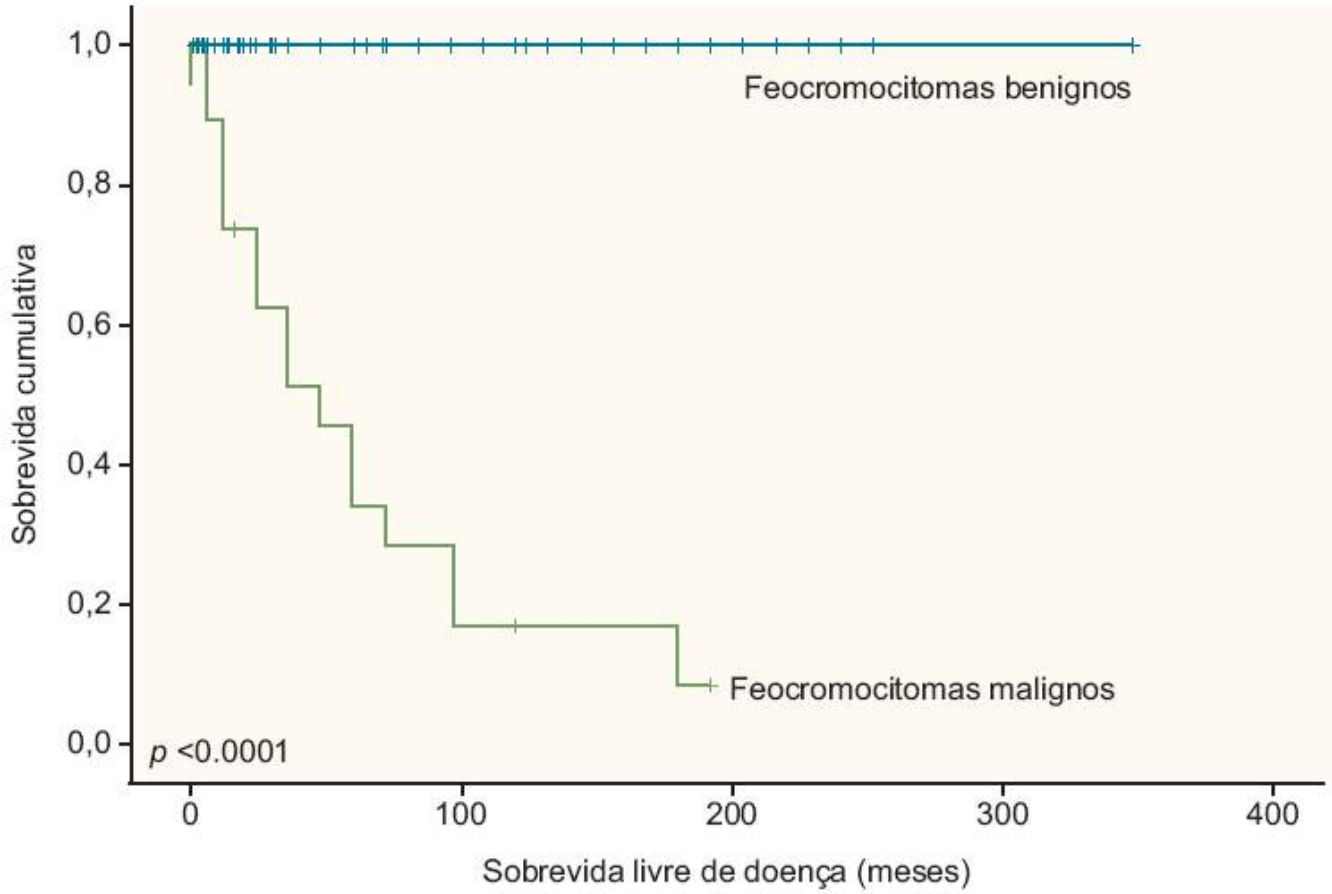

B

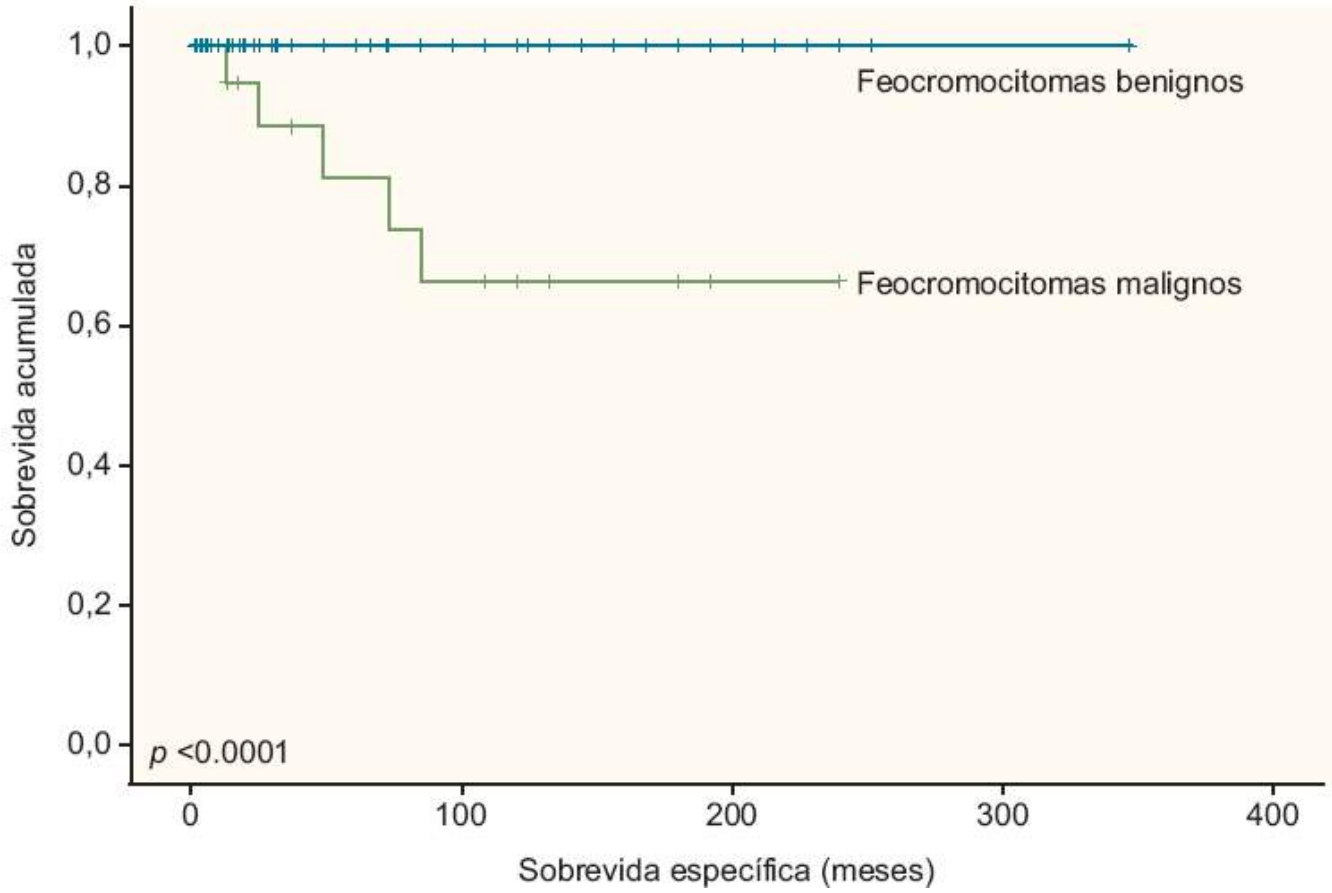

Figura 298.6 Curvas de sobrevida dos pacientes com feocromocitomas atendidos no HCFMUSP. **A.** Sobrevida livre de doença. **B.** Sobrevida específica.

Capítulo 299

Climatério e Menopausa

Nilson Roberto de Melo, Luciano de Melo Pompei, Rogério Bonassi Machado e César Eduardo Fernandes

Introdução

O climatério pode ser definido como o período de transição entre a fase reprodutiva ou menacme e a fase não reprodutiva ou senilidade, termo derivado do grego significando "período de crise ou mudança" (*klimacton* = crise). Inicia-se em torno dos 40 anos de idade e termina ao redor dos 65 anos, durante o qual ocorre a menopausa.

Esse período divide-se em duas fases: uma chamada de pré-menopausal do climatério, que vai dos 40 anos até a menopausa na qual, em geral não ocorre qualquer sinal clínico, embora seja acompanhada por mínimas alterações endócrinas; outra chamada de fase pós-menopausal do climatério, que se inicia com a menopausa e vai até os 65: anos de idade (início da senilidade). Não se deve confundir esses dois períodos com os termos pré-menopausa e pós-menopausa, que são considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como os períodos que vão desde o início da vida fértil até a menopausa e desde a menopausa até o final da vida, respectivamente.[1]

A menopausa (do grego *mens* = mês; *pausis* = pausa) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[1] como a parada permanente da menstruação, em consequência da perda definitiva da atividade folicular ovariana, ocorrendo, na maioria dos países industrializados, em torno dos 50 anos de idade (48 a 52 anos). Admite-se que já deva ter ocorrido um período de pelo menos 12 meses de ausência de fluxo, para que seja considerada como a última menstruação, ou seja, o seu diagnóstico é eminentemente retrospectivo.

O termo perimenopausa é utilizado para descrever o período que se inicia com os primeiros sintomas ou indicações de aproximação da menopausa (que, em geral, ocorrem em torno dos 45 anos) e vai até 12 meses depois, isso em virtude da necessidade de um período de latência de 1 ano para que a última menstruação seja considerada menopausa.

O termo transição menopausal é descrito como o período que vai do início da perimenopausa até a menopausa. Segundo McKinlay *et al.*,[2] iniciar-se-ia em torno dos 45 anos indo até os 50 anos de idade. Pelo fato de a perimenopausa se confundir com esse período é também chamada de transição menopausal, sendo os dois termos, na prática, considerados equivalentes (Figura 299.1).

Durante a perimenopausa, ocorrem importantes modificações endócrinas, clínicas e metabólicas no organismo da mulher, relevantes para as abordagens diagnóstica e terapêutica das alterações desse período da vida.

Importância

A sociedade brasileira e de grande parte dos países está se tornando retangular, ou seja, um grande número de indivíduos atinge as faixas etárias mais avançadas. A esperança de vida geral ao nascer no Brasil é hoje de 71,9 anos, contra 66,6 em 1990. Especificamente para mulheres é de 75,8 anos, o que faz com que um contingente cada vez maior de mulheres viva por um grande espaço de tempo, um terço ou talvez até quase metade de sua vida, após a menopausa.[3]

Com a longevidade e a aplicação da moderna tecnologia disponível para a promoção da saúde, reduziram-se, de maneira significativa, as mortes em decorrência de doenças infecciosas agudas; decresceu o número de mortes por doenças degenerativas e resta ainda apreciável morbiletalidade em decorrência de doenças cardiovasculares. Disto resulta a redução das mortes prematuras, restando as doenças crônicas, as doenças ambientais, a morte violenta e as doenças próprias do envelhecimento, como o objetivo principal dos provedores de saúde, na atualidade.

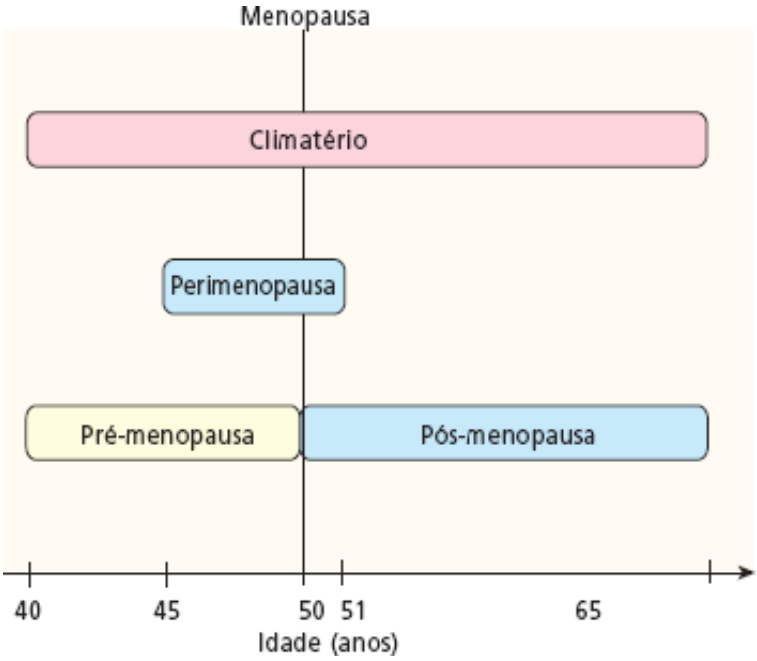

Figura 299.1 Fases do climatério.

Ao mesmo tempo em que a preocupação com o "viver mais" vem-se fazendo sentir, percebe-se a necessidade de envidar esforços em direção ao "viver melhor". Ao lado da promoção de uma crescente expectativa de vida, trabalha-se cada vez mais pela consecução de uma vida de melhor qualidade. Para tanto, é necessário conhecer e bem entender a história natural das doenças que incidem na pós-menopausa, bem como o fato de que outras se agravam com o "estado menopausal", marcado pelos chamados problemas da fragilidade: enfraquecimento da visão e da audição, diminuição da memória e da função cognitiva, redução do vigor e das reservas do organismo.

Entende-se por qualidade de vida, o viver em sua plenitude mediante eliminação, redução ou controle dos fatores que lhe são adversos. A qualidade de vida não é fato abstrato; pelo contrário, é perceptível e mensurável, seja por meio de indicadores clínicos (como o índice de Kuperman), seja pela apreciação de parâmetros tão diversos quanto o "índice de bem-estar geral psicológico", a "escala de disfunção do sono", o "questionário sobre a saúde feminina", o "perfil da saúde de Nottingham", a "escala sexual de McCoy" etc.,[4] pois esta é a meta da assistência à mulher climatérica: oferecer-lhe melhor qualidade de vida ou, em outras palavras, maximizar a "expectativa de vida ativa", a duração do bem-estar funcional, a manutenção de sua independência nas atividades da vida diária.

Quadro clínico do climatério e menopausa

Identificação da falência ovariana

Do ponto de vista fisiopatológico, o climatério se caracteriza pela deficiência dos hormônios esteroides ovarianos em decorrência do esgotamento funcional das gônadas resultante da exaustão folicular. É, por muitos, considerada uma endocrinopatia. Apesar de ser um fenômeno fisiológico, de natureza genética, suas consequências podem ser patológicas, de manifestação sistêmica e não somente sobre o aparelho geniturinário. Nem sempre é sintomático, do ponto de vista de manifestações neurovegetativas, mas, de maneira silenciosa, leva a repercussões deletérias para o aparelho cardiovascular, metabolismo ósseo, sistema nervoso central e, também, aceleração do processo de envelhecimento orgânico.

O déficit hormonal secundário à falência ovariana geralmente é acompanhado de sintomatologia clínica, que pode ser dividida em três grupos: alterações do ciclo menstrual, sintomatologia climatérica aguda e fenômenos atróficos urogenitais.[5]

Alterações menstruais

Os ciclos menstruais tornam-se altamente variáveis em regularidade e característica do fluxo. Essas alterações devem-se à diminuição da população folicular e resistência dos folículos remanescentes à ação das gonadotrofinas, especialmente o hormônio foliculoestimulante (FSH). Os níveis aumentados de FSH, em consequência da redução

da secreção de inibina, vão causar uma hiperestimulação folicular, com maturação acelerada e ovulação precoce, resultando em encurtamento da fase folicular e ciclos com intervalos menores (menos de 21 dias). Pode, da mesma forma, ocorrer ovulação seguida de defeitos na fase lútea com baixos níveis de progesterona. A expressão clínica dessas alterações são os ciclos proios ou polimenorreicos, com fluxo diminuído ou aumentado.

A anovulação, que ocorre em 40% dos ciclos nesta fase da vida, pode ser consequência de uma persistência folicular longa, que leva a ciclos mais espaçados (maiores de 38 dias) e, quando ocorre a atresia do folículo, segue-se uma privação estrogênica. A expressão clínica é o ciclo espanio-amenorreico, com fluxo aumentado em duração e intensidade (hipermenorragia). A anovulação com persistência curta dos folículos, resulta em ciclos encurtados (menores de 21 dias), cuja expressão clínica é também o ciclo proio-polimenorreico.[6]

Estudos clínicos de mulheres na menopausa mostram que aproximadamente 90% delas apresentam irregularidade menstrual durante os anos perimenopausais e somente 10 a 12% das mulheres na pré-menopausa apresentam amenorreia constantemente.[7] A irregularidade menstrual parece ser, no entanto, o único marcador que se pode utilizar para definir e estabelecer o que se denomina transição da menopausa.

Sintomas climatéricos

A sintomatologia climatérica aguda apresenta ampla variação com os diferentes grupos etários e étnicos, níveis socioeconômicos e educacionais. São representados pelos bem conhecidos sintomas neurovegetativos ou vasomotores, como as ondas de calor ou fogachos, não específicos do climatério, mas observados na maioria das mulheres nesta fase.

As ondas de calor ou fogachos constituem o sintoma mais característico do climatério. Manifestam-se como sensação transitória, súbita e intensa, de calor nas partes superiores do corpo – porção superior do tronco, pescoço e face. A pele se torna hiperemiada nas regiões afetadas, com sudorese importante, sobretudo na região da face e nuca, podendo também ocorrer palpitações. São mais comuns no período noturno, podendo interromper o sono e levar à insônia. Algumas condições podem ser consideradas desencadeantes, por exemplo, bebidas e alimentos quentes, álcool, estresse emocional, alta temperatura ambiente e roupas quentes. A duração e frequência podem variar amplamente. Duram de alguns segundos até muitos minutos, sendo a duração média de alguns minutos. Quanto à sua frequência, podem ser esporádicos ou ocorrer até 20 vezes/dia.

Os fogachos podem aparecer em cerca de 40% das mulheres que ainda menstruam. Por outro lado, 60 a 85% das mulheres climatéricas os apresentam, persistindo por mais de 5 anos em 57% delas e mais de 15 anos em até 10%.[8,9]

Atrofia urogenital

As queixas decorrentes dos fenômenos atróficos geniturinários geralmente são de ocorrência mais tardia, manifestando-se alguns anos após instalada a falência ovariana. A frequência e a intensidade dos sintomas dependem da rapidez com que se instala o hipoestrogenismo. As pacientes referem, com frequência, prurido vaginal, sensação de ardência, episódios de sangramento por lesões das mucosas, secura vaginal e dispareunia. Os sintomas urinários mais comumente relatados são polaciúria, micção dolorosa, urgência e incontinência urinária de esforço. As infecções urinárias ocorrem com maior frequência, assim como síndrome uretral.

Igualmente, a maioria dos problemas sexuais relacionados com o climatério resulta das alterações atróficas geniturinárias e comportamentais, que ocorrem com a redução dos esteroides ovarianos. Entre as modificações comportamentais temos um menor interesse e desejo sexual, ausência de fantasias, diminuição da sensibilidade clitoridiana, diminuição da frequência da capacidade orgástica.[10]

Sintomas psíquicos do climatério e menopausa

As manifestações neuropsíquicas, apesar de aparecerem na perimenopausa, também estão presentes em outros momentos da vida da mulher, particularmente em situações de estresse ou de conflitos. Torna-se, portanto, muito difícil a comprovação de que somente o hipoestrogenismo seja a sua etiologia. É provável que esses sintomas tenham uma origem multifatorial – ambiental, sociocultural e individual.[6]

As diferenças entre homens e mulheres, quanto a prevalência, evolução e tratamento dos transtornos mentais,

parecem ser acentuadas quando ocorre a exposição às flutuações hormonais. Alguns subgrupos de mulheres são mais vulneráveis ao surgimento dos sintomas depressivos durante fases críticas de oscilações hormonais, como os períodos pré-menstruais, o puerpério e a perimenopausa.[11]

A associação entre falência ovariana e sintomatologia psíquica não parece ser direta, ainda que se observe que mulheres com antecedentes depressivos desenvolvam mais alterações hormonais ao longo do período climatérico, sendo a depressão um fator de risco associado ao desenvolvimento precoce de características perimenopausais, como sintomas vasomotores e irregularidades menstruais.

Fatores extrínsecos como estilo de vida, atividade profissional, exercícios físicos e dieta, podem determinar diferenças com relação a esses sintomas neuropsíquicos. Os aspectos socioculturais desempenham um importante papel na gênese dessas manifestações. Em algumas partes do mundo, a expectativa da sociedade sobre este período de vida da mulher é mais bem vista ou até valorizada. Contudo, naquelas sociedades onde se dá maior valor aos aspectos estéticos e à jovialidade, a exemplo do Brasil, pode ocorrer uma avaliação negativa em relação a esta fase da vida, influenciando a reação emocional da mulher durante o climatério.

Apesar das limitações, a maior parte dos estudos populacionais sugere maior prevalência de transtornos depressivos na perimenopausa, ao contrário do que ocorre na pós-menopausa, com resultados ainda contraditórios e inconclusivos nos diversos estudos controlados.

Critérios diagnósticos

A propedêutica do climatério deve ser balizada por aspectos práticos que possam dar ao clínico tanto uma visão geral quanto pormenorizada da saúde das mulheres clirnatéricas.

Assim, o rastreamento das doenças degenerativas e neoplásicas que mais incidem nessa faixa etária tem como objetivo caracterizar a síndrome climatérica (Figura 299.2).

Na anamnese, é importante saber a idade em que a menopausa ocorreu, para relacionar os sintomas do ponto de vista cronológico, assim como em relação ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e à osteoporose.

Na síndrome climatérica, deve-se avaliar o seguinte:

- Os sintomas neurovegetativos (ondas de calor, sudorese, nervosismo, irritabilidade, cefaleia, insônia, transtornos do sono, memória, depressão e palpitação)
- Os sintomas geniturinários (prurido, secura vaginal, prolapso, disúria, polaciúria e incontinência urinária de esforço)
- Os sintomas osteoarticulares (mialgias, artralgias e lombalgia)
- Os sintomas da esfera sexual (alteração do desejo, frequência e satisfação sexual e dispareunia).

A solicitação de exames complementares deve obedecer aos critérios clínicos. As dosagens hormonais devem ser reservadas a situações especiais (p. ex., pacientes histerectomizadas, com hipotireoidismo ou suspeita de falência ovariana). Os fatores de risco para doenças cardiovasculares devem ser avaliados por anamnese, exame físico e estudo do perfil lipídico. A osteopenia e a osteoporose devem ser rastreadas por anamnese (fatores de risco), exame físico e densitometria óssea.

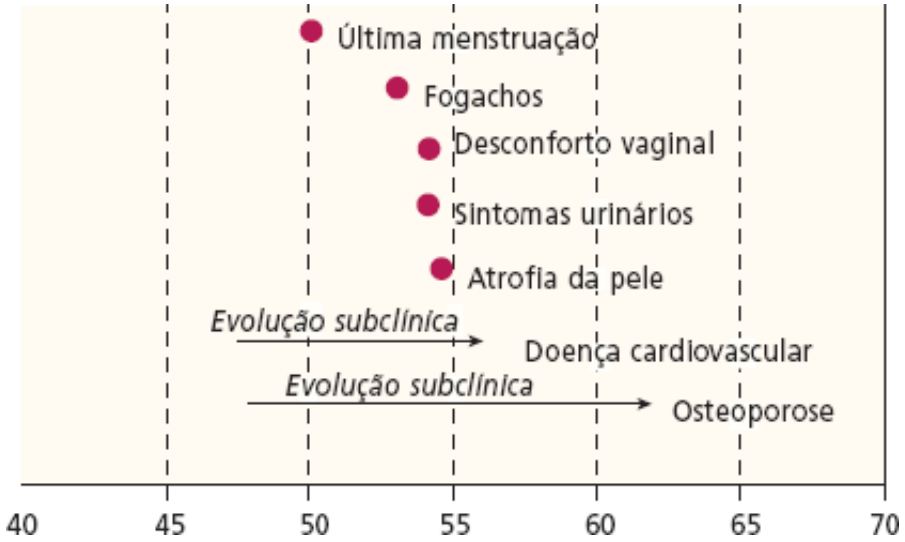

Figura 299.2 Evolução temporal da síndrome do climatério.

O rastreamento das neoplasias deve ser realizado por anamnese (grupos de risco), exame físico e exames complementares. Para o endométrio, recomenda-se teste do progestógeno (2 anos de pós-menopausa), ultrassonografia endovaginal, histeroscopia com biopsia dirigida, biopsia do endométrio e curetagem uterina.

Sendo o câncer de mama o mais frequente entre as mulheres no climatério, é obrigatória a realização de mamografia antes de iniciar a terapêutica hormonal (TH) com repetição anual (eventualmente semestral em casos especiais). A ultrassonografia mamária fica reservada para complementar a mamografia em situações específicas e não serve para rastreamento de câncer de mama.

A citopatologia cervicovaginal oncológica deve ser considerada uma rotina em pacientes climatéricas.

A presença de neoplasia ovariana pode ser investigada pelos fatores de risco, por exame físico e ultrassonografia transvaginal.

A neoplasia de cólon e reto deve ser rastreada por meio dos fatores de risco e por toque retal. O valor da pesquisa de sangue oculto é discutível.

Terapêutica hormonal do climatério

Na perimenopausa, a correção dos distúrbios menstruais é necessária para prevenir o efeito do estímulo estrogênico persistente, próprio dos ciclos anovulatórios, que podem determinar lesões proliferativas ou hiperplásicas do endométrio, ou para diminuir a quantidade e a duração do sangramento menstrual, que se traduz em motivo de queixa de grande parte das pacientes.

Os sintomas vasomotores são, em geral, as alterações mais denominativas de hipoestrogenismo próprio do climatério e também, os mais desconfortáveis, ainda que respondam à estrogenioterapia em poucas semanas de tratamento. Igualmente, as alterações neuropsíquicas (depressão, insônia, nervosismo etc.) podem se iniciar ou se intensificar no climatério; em geral, sensíveis ao tratamento hormonal.[12]

A sexualidade pode estar comprometida por alterações decorrentes do hipoestrogenismo, tais como dispareunia por deficiência de lubrificação vaginal, diminuição da libido ou sangramento com a relação sexual. Desconforto, ardor e infecções vaginais recorrentes podem decorrer da atrofia genital. Essas perturbações são atenuadas ou revertidas com a TH.[10]

Do mesmo modo, em decorrência de atrofia urogenital, pode haver sintomas urinários, como perda de urina aos esforços, disúria, noctúria, urgência miccional, polaciúria, sensação de esvaziamento vesical incompleto e quadros de infecções urinárias de repetição.[13]

O prolapso genital (uretrocistocele, retocele e prolapso uterino) também pode se acentuar, após alguns anos de hipoestrogenismo, determinado por frouxidão ligamentar dos aparelhos de suspensão e sustentação. O tratamento hormonal pode reverter ou atenuar essas alterações, uma vez que o uroepitélio e o tecido de revestimento dos ligamentos têm receptores de estrogênios.[13]

A estrogenioterapia participa do combate ao envelhecimento da pele e de seus anexos, uma vez que a atividade

dos fibroblastos se encontra estreitamente relacionada com os estrogênios. O colágeno, produzido pelos fibroblastos, por sua vez, corresponde à principal molécula associada a turgor, elasticidade e resistência da superfície cutânea.[14]

Além dos sintomas citados, as mulheres na pós-menopausa também estão expostas a consequências silenciosas da deficiência estrogênica: as doenças cardiovasculares e as alterações do metabolismo ósseo.

A doença arterial coronária é a principal causa de óbito natural, principalmente nos países desenvolvidos, mas também em grande parte daqueles em desenvolvimento. Nos EUA é a mais frequente, superando as mortes por câncer, acidentes automobilísticos e diabetes melito.[15] A incidência de doenças cardiovasculares aumenta progressivamente, nas mulheres na pós-menopausa, de forma que o perfil de risco das mulheres nesta fase se assemelha ao masculino.[16]

Até meados da década passada os estudos observacionais mostraram que a TH poderia oferecer proteção cardiovascular às mulheres na pós-menopausa. Após 1998, com a publicação de alguns estudos questionando o papel da terapia de reposição hormonal na prevenção secundária das doenças cardiovasculares, e depois do Women's Health Initiative (WHI),[17] em 2002, contrapondo-se aos efeitos de cardioproteção primária da terapêutica hormonal, estabeleceu-se grande conflito sobre o conhecimento vigente até então de prevenção das doenças cardiovasculares pela terapia de reposição hormonal.

Os estudos observacionais e controlados são contraditórios em relação à TH e aos aspectos cardiovasculares. Há vários estudos observacionais demonstrando um efeito positivo da TH na prevenção primária de doença cardiovascular. O Nurses' Health Study,[18] por exemplo, notabilizou-se como um dos principais ao mostrar redução do risco relativo de eventos coronarianos em usuárias de terapia hormonal, um efeito cardioprotetor dessa terapêutica. Estudos com animais e observacionais em humanos mostraram a TH associada a vários benefícios de proteção cardiovascular sistêmicos relacionados com os lipídios, tais como a redução do colesterol total, de LDL-colesterol (LDL-C), da lipoproteína (a) (Lp [a]) e aumento de HDL-colesterol (HDL-C). A TH pode melhorar o metabolismo de carboidratos e diminuir a homocisteína. Os efeitos imediatos e de curta duração do estrogênio são: vasodilatação, elevação do óxido nítrico, da prostaciclina e redução do tromboxano A2, da endotelina e da oxidação da LDL-C.

As ações estrogênicas de longa duração englobam a diminuição da aterosclerose, da proliferação celular do endotélio e da musculatura lisa, bem como a redução da deposição de gordura visceral. Os progestógenos, porém, a depender do tipo, dose, tempo, via de administração e regime terapêutico empregado, podem minimizar, anular ou produzir efeitos opostos aos benefícios de cardioproteção promovidos pelos estrogênios, razão pela qual deve-se optar por progestógenos que ofereçam menor risco cardiovascular.

Ao contrário do que se via até então, na grande maioria dos estudos observacionais existentes, o estudo controlado WHI mostrou resultados desfavoráveis da TH estroprogestativa baseada em 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados (EEC) e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), na forma combinada contínua, sobre o risco cardiovascular. Este estudo incluiu pacientes com média de idade elevada, hipertensas, obesas ou tabagistas/ex-tabagistas, fatores altamente expressivos para o aumento de risco de doença cardiovascular. Os resultados do outro ramo do estudo WHI,[19] que reuniu apenas mulheres histerectomizadas. submetidas ao uso de EEC na dose de 0,625 mg/dia VO ou placebo, não mostraram aumento na incidência de doença cardiovascular, apenas elevação na frequência de acidente vascular cerebral. Ao contrário, neste ramo do estudo, observa-se uma redução, ainda que não estatisticamente significativa, dos eventos cardíacos coronarianos. O papel da terapêutica hormonal na prevenção primária das doenças cardiovasculares continua, assim, uma questão em aberto, embora não seja mais possível empregá-la nos dias atuais com essa indicação.

Um aspecto importante da terapia de reposição hormonal *versus* risco cardiovascular é a chamada "janela de oportunidade", que pressupõe a existência de um período oportuno para se iniciar a TH com finalidade preventiva sobre as consequências deletérias da deficiência estrogênica; ultrapassada esta fase, ou perdida essa oportunidade, a terapêutica hormonal não mais seria eficaz.

Não existem ensaios clínicos em mulheres comparando os efeitos da TH em diferentes etapas do período pós-menopausal. Mas há experimento em primatas que oferece bons indícios dos efeitos benéficos da terapêutica estrogênica na gênese das placas ateroscleróticas. Analisando momentos diferentes do hipoestrogenismo induzido por castração, ele mostra que, quanto maior o tempo decorrido de hipoestrogenismo, maior o risco cardiovascular e menor o efeito da terapia de reposição hormonal em termos de prevenção. Há também experimentação com ratas

mostrando que o intervalo entre menopausa e início da terapêutica é de grande importância.

No caso do estudo WHI, a gigantesca maioria das mulheres estavam na fase de pós-menopausa havia muitos anos. Quase 70% delas estavam na faixa etária acima dos 60 anos. A maioria nunca tivera feito uso da TH da pós-menopausa. Nas análises de subgrupos no ramo só de EEC contra placebo, o estudo WHI encontrou redução na ocorrência de doença coronariana na faixa etária de 50 a 59 anos, embora sem significância estatística, enquanto houve aumento nas mais elevadas. Esta análise reforça a ideia da importância do momento de início da hormonoterapia da pós-menopausa e pode ajudar a explicar o porquê da diversidade de resultados entre este estudo e o Nurses' Health Study[20] (Tabela 299.1).

Uma publicação recente do grupo do estudo WHI confirmou tendência de redução de risco de doença coronariana em subgrupo de mulheres que iniciaram a TH pouco tempo após a menopausa.[21]

Tais observações oferecem indicações relevantes quanto à conveniência do início precoce da TH. Ao que tudo indica, os estrogênios administrados tardiamente, no período pós-menopausal, não exercem efeitos benéficos sobre a evolução das placas. Ao contrário, tais efeitos sobre as lesões ateroscleróticas seriam significativos no início do processo instalado de hipoestrogenismo.

Considerando as razões expostas, não se pode afirmar que a terapêutica hormonal só represente riscos cardiovasculares e não ofereça qualquer benefício de proteção. Apesar da necessidade de confirmação por estudos controlados, parece que essa terapia bem individualizada e corretamente empregada poderia ser de grande valor na prevenção primária das doenças cardiovasculares. Mas, no momento, diante da ausência de comprovação da proteção primária de doença cardiovascular pela TH, não se pode indicá-la em suas diferentes modalidades para este fim. Os resultados do WHI, do mesmo modo, não podem ser extrapolados para outros tipos de hormônios (estrogênios e progestógenos), outros regimes terapêuticos, outras vias e outras doses. Também não existem estudos sobre os efeitos da TH em doença cardiovascular nas mulheres com falência ovariana precoce.[22]

A via de administração hormonal também é importante e, neste sentido, o recente estudo Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) mostrou que o estrogênio oral aumentou o risco de tromboembolismo enquanto o transdérmico não causou este efeito.[23]

Tabela 299.1 Diferenças entre populações estudadas pelo Nurse's Health Study e pelo Women's Health Initiative e que podem explicar as diferenças de resultado entre eles.[20]

Parâmetros	Nurse's Health Study	Women's Health Initiative
Idade (inclusão)	30 a 63 anos	50 a 79 anos
Início do uso de hormônios	Logo após menopausa	Anos ou décadas depois
Sintomas climatéricos	Maioria	Mínima parcela
Tabagistas atuais ou pregressas	60%	50%
Hipertensas	18%	28%
Obesidade/sobrepeso	38%	70%
Diabetes	3%	4%

Outrossim, após a menopausa, 30% das mulheres apresentam perda de massa óssea determinando osteopenia ou osteoporose com risco de fraturas. Essa perda ocorre, predominantemente, no osso trabecular (coluna lombar, colo do fêmur, rádio distal) e acentua-se nas mulheres de risco (raça branca, hispânicas e asiáticas, com história familiar, baixa estatura, magra, dieta pobre em cálcio ou vitamina D, café, tabagismo, álcool, sedentarismo, corticosteroides etc.).

A deficiência estrogênica promove maior reabsorção óssea por meio da ação aumentada do osteoclasto. A terapêutica estrogênica visa prevenir essa perda de massa óssea nas mulheres de risco e naquelas que já apresentam perda acentuada do conteúdo mineral ósseo, atuando na estabilização da perda ou, em alguns casos, propiciando a formação da matriz óssea, por inibição da atividade do osteoclasto, ou seja, reduzindo o *turnover* ósseo.[24]

Os estudos referentes aos esteroides sexuais vêm permitindo reconhecer outros benefícios do tratamento hormonal, a exemplo da prevenção de doenças degenerativas do sistema nervoso central, como a doença de

Alzheimer. Contribui para menor incidência de câncer de cólon, melhora a saúde oral, evitando gengivite e descalcificação ou perda de dentes.

Admite-se como perspectiva que, além dos efeitos mencionados, devam existir outros ainda por serem desvendados, que possivelmente devam interferir na saúde das mulheres no período do climatério.

As relações da TH com o risco de câncer de mama sempre foram controversas. O consenso da Sociedade Brasileira do Climatério (SOBRAC), sobre TH na peri- e na pós-menopausa, refere que a maior parte dos estudos aponta que a terapia hormonal combinada com estrogênios e progestógenos aumenta o risco de desenvolver câncer de mama e que não existe comprovação de que a terapêutica estrogênica isolada aumente esse risco nos primeiros 7 anos de tratamento. Mister se faz aqui registrar que o excesso de risco, segundo o estudo WHI no seu ramo estroprogestativo, foi de oito novos casos em cada 10.000 usuárias de hormônios/ano, sobre os 30 novos casos em cada 10.000 usuárias de placebo/ano, ocasionando um risco relativo de 1,26.[17] Em contrapartida, ainda que se observasse uma diminuição do número de casos de câncer de mama incidentes no grupo de usuárias de estrogênios isolados, não se conseguiu significância estatística que comprovasse essa tendência de redução do risco.[19]

O Million Women Study (MWS) encontrou risco relativo para terapêutica estrogênica isolada de 1,3, para a estroprogestativa foi de 2,0 e de 1,45 para a tibolona. Todavia, tratou-se de estudo observacional e acredita-se que houve viés de prescrição da tibolona, substância preferida pelos médicos para mulheres consideradas de maior risco para a doença. Esses números corresponderam, em termos de excesso de risco para mulheres aos 65 anos, a 1,5 ou a 5 casos extras a cada 10.000 mulheres usando TH de estrogênio isolado por 5 ou 10 anos, respectivamente; e a 6 ou 19 casos extras a cada 10.000 mulheres usando TH estroprogestativa por 5 ou 10 anos, respectivamente.[25]

O consenso da SOBRAC registra que não existe indicação segura para terapia hormonal com estrogênio, progestógenos ou tibolona nas pacientes tratadas de câncer de mama.[22]

Atualmente, existem poucas contraindicações à TH na pós-menopausa. Entre estas, as pacientes com câncer de mama ou endométrio, as portadoras de insuficiência hepática ou renal grave ou ainda, doença em atividade nesses órgãos, diabetes melito descompensado e aquelas que apresentam fenômenos tromboembólicos na vigência de tratamento hormonal. Merecem análise individual as pacientes com antecedentes pessoais de tromboembolismo, miomas uterinos, endometriose ou colelitíase. Constitui-se ainda material de controvérsia o uso em pacientes tratadas de câncer de endométrio e mama com longo intervalo livre de doença, parecendo prevalecer a corrente que sistematicamente contraindica seu uso nessas circunstâncias.[22]

Formas de administração da terapia de reposição hormonal

Empregam-se habitualmente em terapia de reposição hormonal, os estrogênios, os progestógenos e os androgênios, usados isoladamente ou em associação. Com os avanços nas pesquisas metabólicas, endócrinas, bioquímicas e molecular, certos preceitos foram estabelecidos.

Os estrogênios a serem utilizados devem ser naturais, ou melhor, de fonte natural (p. ex., estrogênios equinos conjugados), ou que tenham estrutura química semelhante ao estrogênio da mulher (estradiol). Há preferência para as menores doses que promovam os benefícios considerados.

Os esquemas terapêuticos devem conter sempre estrogênios e progestógenos em mulheres com útero, os últimos com a finalidade de bloquear a ação proliferativa estrogênica em nível endometrial.

Os androgênios podem ser empregados em casos e situações específicas, encontrando suas principais indicações nos distúrbios sexuais e sendo utilizados sempre na presença de terapêutica estrogênica ou estroprogestativa concomitante.

As vias de administração dos hormônios dependem da melhor aceitação pelas pacientes, dos efeitos colaterais e de doenças associadas (dislipidemias, diabetes, hipertensão etc.).

Deve-se destacar, ao se considerar a TH no climatério, a bioequivalência dos estrogênios e progestógenos sobre os diferentes órgãos, tecidos-alvo e aspectos metabólicos. Assinale-se que os efeitos observados são dependentes de dose, tempo de uso, associação e vias de administração.

Vias de administração, doses e esquemas terapêuticos

Recentemente, tem-se discutido muito a respeito da via de administração de estrogênios e progestógenos. Essencialmente, duas são as vias de administração: oral e parenteral, representada, a última, pelas vias transdérmica, percutânea, vaginal, intramuscular, nasal, sublingual e implantes.

A via vaginal de estrogênios é utilizada visando ao tratamento da atrofia urogenital. Às vezes, também são utilizadas em associação com os esquemas estroprogestativos, caso se observe secura vaginal. Usam-se o estriol (1 a 2 mg/dia) ou o promestriene (10 mg/dia), este com a vantagem de ter ação essencialmente local, durante 30 a 60 dias inicialmente e, depois, a depender da evolução, para manutenção, de 2 a 3 vezes/semana.

Os efeitos dos esteroides nos tecidos-alvo dependem de absorção, metabolismo e quantidade administrada. Variam de paciente para paciente e, às vezes, na mesma mulher, a depender de alimentação, a via de administração e horário de ingestão, recomendando-se sempre a utilização das doses mínimas necessárias.

Os regimes combinados cíclicos (estrogênios e progestógenos) são mais utilizados na perimenopausa e pós-menopausa precoce, enquanto os combinados contínuos, preferencialmente, são utilizados na pós-menopausa mais tardia. A configuração de vários esquemas terapêuticos está exposta na Figura 299.3.

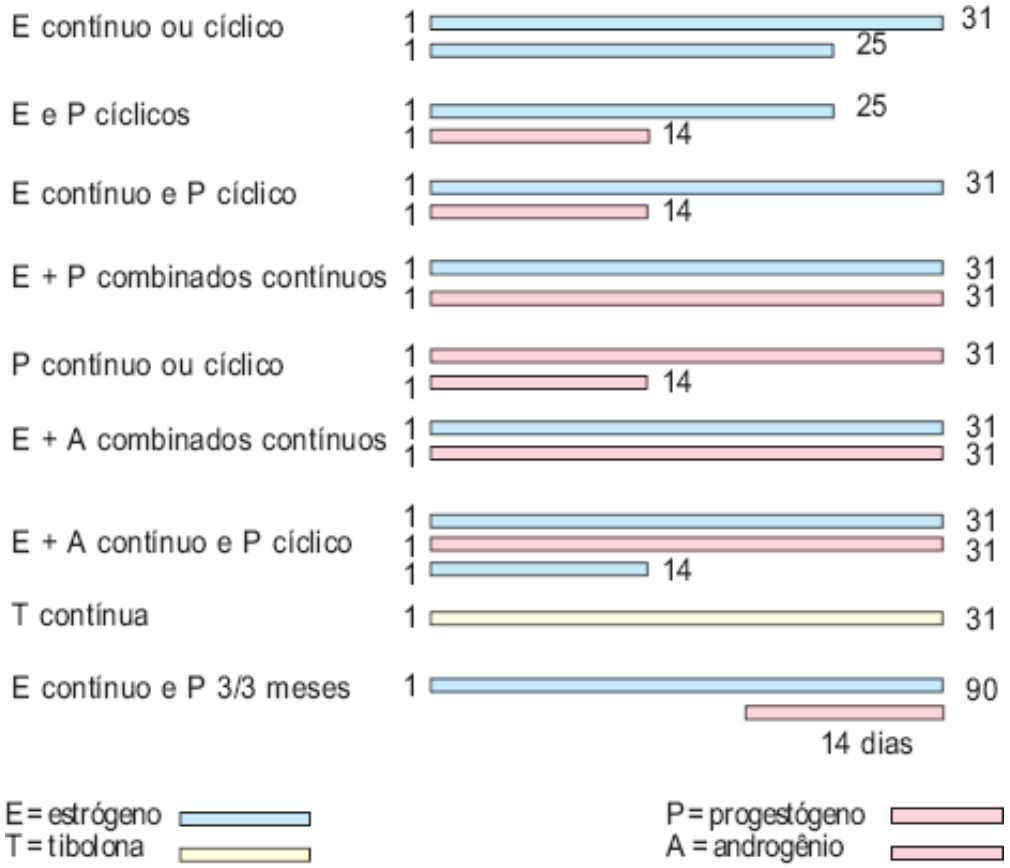

Figura 299.3 Esquemas terapêuticos de reposição hormonal.

A administração cíclica dos progestógenos acarreta, em boa parte das pacientes, o retorno do fluxo menstrual, não aceito por algumas, que tendem, por esta razão, a descontinuar o tratamento. Ademais, estes hormônios, a par de alguns inconvenientes metabólicos citados, podem produzir efeitos colaterais, por vezes dificilmente contornáveis. Alinham-se, entre estes, depressão, irritabilidade, distensão abdominal e cefaleia, similares aos observados na síndrome do transtorno pré-menstrual (tipo e dose-dependentes).

Assim, a associação de estrogênios contínuos e série de progestógenos a cada 3 ou 4 meses tem sido proposta a pacientes com intolerância ao uso mensal cíclico de progestógenos ou que não aceitem ritmo de sangramentos mensais. Recomenda-se administrar o progestógeno a cada 3 ou 4 meses para que esses inconvenientes se tornem menos frequentes. Deve ser observado que, nesse regime, o progestógeno é administrado em maior dose e por 14 dias. Não se observou aumento de hiperplasia endometrial com esse esquema, porém, ele foi incapaz de reverter um endométrio hiperplásico já existente.[26]

Os efeitos antimitóticos dos progestógenos e seu uso continuado, à semelhança do observado em usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados, leva à atrofia endometrial. Esta constatação oferece a base de racionalidade para o emprego contínuo de progestógenos em associação com estrogênios na TH. O endométrio,

tornando-se atrófico, a paciente deverá se manter em amenorreia, pois, em teoria, não há tecido para descamar. Estes esquemas são denominados combinado-contínuos.

Outro fator importante é que a atrofia endometrial pode ser alcançada com pequenas doses de progestógenos. As pequenas doses desses hormônios podem minimizar seu impacto metabólico desfavorável e os efeitos colaterais indesejáveis, físicos e psicológicos.

Embora seja esperado que as pacientes se mantenham em amenorreia com esses esquemas terapêuticos, a maioria dos estudos relata que de um terço a metade das pacientes apresenta sangramento vaginal acíclico, nos três primeiros meses desse esquema terapêutico. O sangramento tende a ser de pequena intensidade, mas pode ser para algumas inaceitável o suficiente para o abandono dessa modalidade terapêutica. Em raros casos, o sangramento pode ser de maior intensidade, contribuindo para o mesmo desfecho. Tende o sangramento a ser maior também nas pacientes mais próximas da menopausa.[27]

Faz-se também necessário ressaltar, por outro lado, que após a menopausa, a par da queda da produção estrogênica em cerca de 80%, ocorre simultaneamente a diminuição da produção androgênica em mais ou menos 50%, comparada ao período reprodutivo. Nas mulheres ooforectomizadas bilateralmente, a queda de estrogênios e androgênios é mais intensa. Nestes casos, estrogênios e androgênios podem ser administrados combinados e continuamente.

A associação estroandrogênica é utilizada, especialmente, quando a paciente tem sintomas resistentes à estrogenioterapia isolada, quando se deseja um aumento da libido e do bem-estar geral, melhora de energia e em pacientes ooforectomizadas bilateralmente.[28] Assinala-se a necessidade de adição de progestógenos ao esquema, por 12 a 14 dias, mensalmente, em pacientes com útero.

A tibolona também pode ser empregada em terapêutica de reposição hormonal. É um progestógeno derivado do noretinodrel que, ao ser metabolizado, dá origem a um composto com ação estrogênica, progestogênica e androgênica.

É empregada continuamente, na dose de 2,5 mg/dia. A maioria das mulheres fica em amenorreia, mas algumas podem apresentar sangramento uterino acíclico. Observa-se melhora da sintomatologia climatérica e aumento da densidade óssea em pacientes na pós-menopausa.[29]

O cálcio é o constituinte mineral mais importante do tecido ósseo. A ingestão de cálcio ao longo da vida é um fator essencial e determinante do pico de massa óssea e redutor do risco de fratura osteoporótica. Deve ser fornecido preferencialmente por meio de suas fontes alimentares ainda que a maioria das mulheres não consiga seguir essa orientação. Nestas circunstâncias, recomendam-se os suplementos de cálcio.

As necessidades de cálcio sofrem profundas variações individuais e com a idade das pacientes. De igual modo, o estado hormonal, os constituintes da dieta e fármacos, além dos fatores genéticos, influenciam as necessidades de cálcio, fazendo com que algumas pessoas requeiram especial atenção com relação à ingestão de cálcio. Assim, devem ser observados na administração do cálcio:

- Mulheres peri e pós-menopáusicas
- Mulheres com amenorreia induzida por exercício
- Mulheres com anorexia nervosa
- Pessoas em convalescença. Pós-trauma ou grandes cirurgias
- Pessoas com certos hábitos alimentares ou estilo de vida
    - Alta ingestão de proteínas
    - Alta ingestão de fibras
    - Alta ingestão de sódio
    - Alta ingestão de cafeína
    - Vegetarianos
    - Usuários de antiácidos com alumínio.

O instituto nacional de saúde norte-americano, através de reunião de especialistas – National Institutes of Health Consensus Development Conference on Optimal Calcium Intake,[30] estabeleceu com base nas informações disponíveis, as necessidades de cálcio para as pessoas em diferentes situações e faixas de idade (Tabela 299.2).

Tabela 299.2 Ingestão diária recomendada de cálcio (mg/dia) para mulheres em diferentes situações.[30]

Condição da mulher	mg/dia
Entre 25 e 50 anos	1.000
Grávidas ou lactentes	1.200 a 1.500
Na pós-menopausa (sob terapia hormonal)	1.000
Na pós-menopausa (sem terapia hormonal)	1.500
Acima dos 65 anos*	1.500

*Necessidades estimadas também para homens (futuras pesquisas são necessárias para este grupo etário).

Outros fármacos podem ser usados na prevenção ou no tratamento de doenças que incidem com maior frequência no período do climatério. Entre estes, alinham-se os bisfosfonatos, os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (SERM), os antidepressivos e as estatinas, a depender de indicações específicas que fundamentem a sua indicação.

Capítulo 300

Andropausa

Sami Liberman

> Se as degenerescências, se as alterações senis são doenças, dia virá em que será possível curá-las... a questão não é certamente se injeções (de extratos testiculares aquosos) rejuvenescem... a questão é saber se podem atingir o vigor de uma pessoa jovem, e para mim isso parece seguro (Brown-Séquard, 1889).

Introdução

Em 1889, Brown-Séquard apresenta à Societé de Biologie Française o primeiro relato de experiências com extrato aquoso de testículo de cães, com o qual se havia injetado para combater a velhice. Os resultados foram positivos; refere um grande aumento de vigor.[1]

Nos primeiros anos do século 20, Eugene Steinach verifica que a laqueação dos canais deferentes leva à atrofia do epitélio seminífero e à hiperplasia das células de Leydig.[2]

Em 1920, S. A. Voronoff transplanta, pela primeira vez, testículos de chimpanzé em homens, promovendo aumento de testosterona.[2]

Em comparação com o termo climatério, utilizado para a mulher, Werner[3] em 1939, utilizou pela primeira vez o termo climatério masculino, para denominar as alterações que se verificam durante o envelhecimento de indivíduos do sexo masculino. Tem-se também utilizado a expressão menopausa masculina. Estas denominações são confusas e incorretas. Recentemente, grande parte dos autores vem utilizando andropausa; parece ser o melhor termo.

O envelhecimento acompanha-se de redução da produtividade, diminuição do vigor físico e psíquico e falência das funções endócrinas, a saber testicular, adrenal e da secreção do hormônio do crescimento. Associa-se, ainda, a aumento de incidência de doenças crônicas, a polimedicação e doenças sociais (alcoolismo, drogas, tabagismo etc.).

Na mulher, o declínio da função gonadal, com a idade, assinala-se pela falência ovariana, com anovulação e amenorreia. Há uma falência inicial da produção de estrogênios. A partir da última menstruação, a mulher está em menopausa (ou pós-menopausa). A diminuição hormonal na menopausa acompanha-se de sinais e sintomas: afrontamentos, irritabilidade, depressão, desinteresse sexual, secura vaginal etc.

No homem, pelo contrário, a alteração gonadal com a idade é de muito mais difícil interpretação. Primeiro, porque não existe um fenômeno que seja a manifestação imediata do declínio hormonal, como acontece na mulher com o desaparecimento das menstruações. Depois, porque os sintomas e sinais de diminuição hormonal são muito mais leves e ainda não muito bem conhecidos e estudados. Por último, não é certo que todos os homens sofram um declínio hormonal, com consequentes manifestações. No homem, não existe nenhuma alteração de órgão, sinal ou sintoma que possa marcar a alteração gonadal do envelhecimento.

A partir dos 40 aos 50 anos, em alguns homens é evidente um declínio progressivo da função testicular, que se acompanha de sintomas e sinais, ainda não bem estudados. Contudo, em uma grande porcentagem, essas alterações só são evidentes em idades mais avançadas ou não se manifestam.

Por comparação com a mulher que entre 40 e 55 anos atinge a menopausa (*meno* = menstruação; *pausis* = cessação), no homem, os acontecimentos ligados ao envelhecimento gonadal foram chamados de andropausa (*andros* = masculino; *pausis* = cessação).

Como é evidente, não existe uma verdadeira andropausa. O que parece existir é uma diminuição lenta e progressiva da testosterona (T). Tendo seu início por volta dos 40 anos de idade, esta progressiva diminuição dos androgênios leva muitos autores a preferir o uso de deficiência progressiva de androgênio em homens envelhecendo

(PADAM, *progressive androgen deficiency in aging male*) – ou só ADM (*androgen deficiency in aging male*) em substituição ao termo andropausa.

O estudo da menopausa e de seu tratamento com terapêutica hormonal de substituição tem sido feito exaustivamente há várias décadas. Nos últimos anos, foi possível melhorar os tratamentos, empregando doses mais corretas de estrogênios e progestógenos, com poucas ações acessórias; porém ainda existe imensa polêmica.

No homem, pelo contrário, só nos últimos anos iniciaram-se os estudos sobre a andropausa e seu tratamento. O estudo de terapêutica hormonal de substituição na andropausa tem merecido, nos últimos tempos, grande atenção do meio médico e estudos prospectivos prolongados estão em andamento.

Uma das razões do grande interesse pelo estudo de menopausa e andropausa é o aumento da esperança de vida neste último século. A população está cada vez mais envelhecida; não só o número de pessoas com mais de 65 anos (idosos) tem aumentado de década para década, mas também, o grupo de indivíduos com mais de 80 anos (muito idosos). Durante o envelhecimento, para além do declínio da função gonadal no homem (andropausa), outras hipofunções hormonais vão progressivamente, se estabelecendo: a deficiência de hormônio do crescimento (conhecida por somatopausa) e dos hormônios da adrenal (andropausa).

Epidemiologia

Em ambos os sexos, o envelhecimento é acompanhado por declínio na função reprodutiva. Ao contrário do que ocorre no sexo feminino, em que a falência ovariana é abrupta, no sexo masculino o processo se dá de forma mais lenta e gradual.

Muitos estudos têm avaliado as alterações nos níveis de testosterona (T). Os níveis de T variam de acordo com o estado geral da saúde dos indivíduos, tabagismo, etilismo, obesidade e momento da coleta. Apesar de alguns estudos mais antigos não terem demonstrado uma queda nos níveis de T com o envelhecimento, atualmente é conhecido o fato do declínio dos níveis de T se iniciar a partir dos 20 a 30 anos.[4–6] Os indivíduos jovens apresentam níveis de T maiores no período matinal do que no período noturno; este ritmo circadiano é praticamente perdido no envelhecimento.[7] Também interessante é o fato do aumento dos níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), enquanto os níveis de T livre e T não ligada à SHBG diminuem mais do que os níveis de T total.[4,8]

Como é conhecido o fato de que todas as mulheres passem pela menopausa, não é conhecido se todos os homens vão desenvolver um declínio dos níveis de testosterona. Estimativas indicam que 50% dos homens sadios, com idades entre 50 e 70 anos, apresentam níveis de T bioativa abaixo do limite da normalidade, quando comparados a homens com idades entre 20 e 40 anos.[9] Contudo, existem bem poucos trabalhos que acompanham as variações nos níveis de T, ao longo da vida dos homens, o que torna desconhecida a real incidência da redução de T, ao longo do tempo.

No momento, há apenas dois trabalhos longitudinais, representados por um estudo com 66 indivíduos com idade entre 41 e 61 anos, seguidos por 13 anos,[10] e outro com 77 homens, com idades entre 61 e 87 anos, seguidos por 15 anos.[11] No acompanhamento realizado por Harman[8] verificou-se que os níveis de T e T livre diminuíram progressivamente a partir da terceira década até a nona década. A magnitude dessa queda foi de 3,2 ng/dℓ por ano para os níveis de T total (Figura 300.1). Em estudos longitudinais, a queda nos níveis de T total e T livre foi de 0,4 e 1,2% ao ano, respectivamente.[12]

Quadro clínico

Durante o processo de envelhecimento, pode ser identificada uma série de alterações e muitas vezes sua avaliação no sentido de fazer parte ou não do processo normal do envelhecimento se torna muito difícil. Um exemplo deste fato diz respeito às alterações que ocorrem na composição corpórea. Estudos longitudinais têm mostrado que a massa gordurosa aumenta entre 18 e 36%, dos 18 aos 85 anos, com predomínio no depósito de gordura intra-abdominal.

Adicione-se a essa transformação o fato de que um homem, aos 70 anos, possui 12 kg a menos de massa magra do que em comparação aos seus 25 anos.[13] As alterações na composição corpórea podem ter consequências no metabolismo, porém o impacto dessas alterações sobre a saúde geral e o estado funcional dos indivíduos ainda não

é claro.

O processo de envelhecimento é acompanhado por um declínio na tolerância à glicose, porém, a contribuição dada a este processo pelo aumento da gordura abdominal, neste grupo etário, não é conhecida. A diminuição da massa e força musculares é importante preditor de problemas funcionais futuros. O quadro clínico da sarcopenia (perda da massa muscular associada à idade) é complementado pela presença frequente de quedas, fraturas, osteoporose, perdas de mobilidade e autonomia e independência.

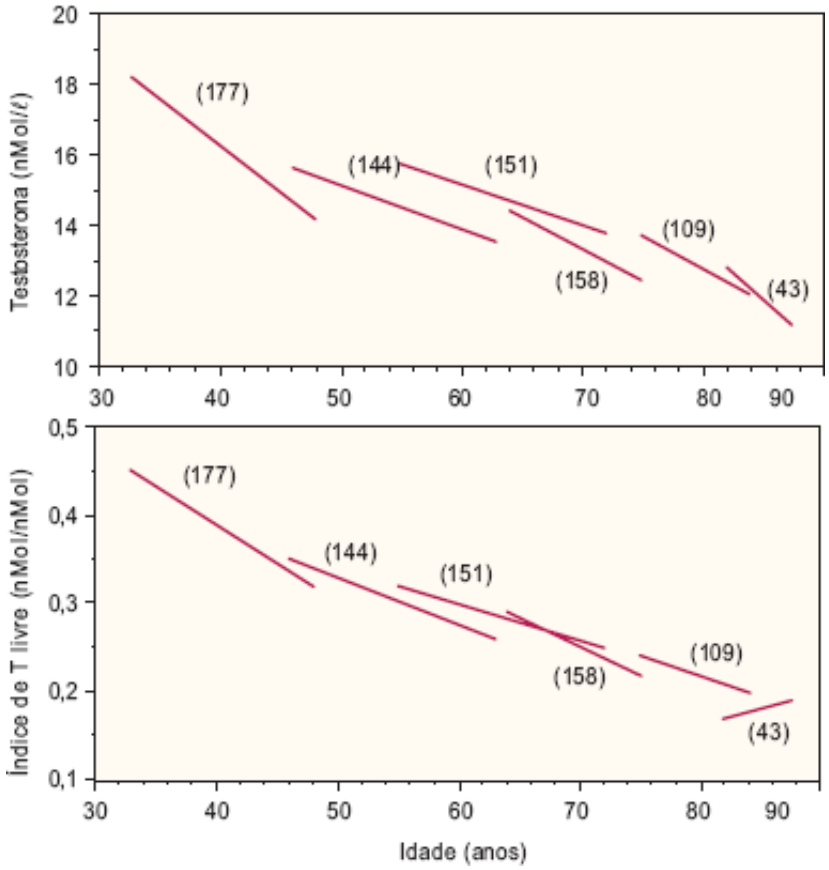

Figura 300.1 Efeito longitudinal da idade nos níveis de testosterona (T) total e índice de T livre (T total-SBHG). Os números entre parênteses indicam o número de indivíduos em cada coorte. SHBG = globulina ligadora dos hormônios sexuais.

A diminuição progressiva dos níveis de T associa-se ao declínio de múltiplas funções, produzindo uma verdadeira síndrome que engloba alterações cognitivas, astenia, fadiga crônica, fraqueza muscular, depressão. A seguir, são especificados os sintomas decorrentes da deficiência parcial de T que pode acometer os idosos:

- Sintomas vasomotores
- Alterações afetivas e cognitivas
- Alterações na composição corpórea
- Sexualidade.

As queixas referidas pelo homem são muitas vezes esporádicas e inespecíficas. Essas queixas são frequentemente atribuídas a doenças crônicas ou à polifarmácia utilizada pela população idosa.

O questionário desenvolvido na Universidade de St. Louis tem sido utilizado para melhor se caracterizar a presença da síndrome da deficiência parcial de testosterona. Consideram-se as respostas positivas para a 1ª e 7ª questões e/ou positivas em três outras perguntas como sugestivas para o diagnóstico de PADAM:

- Tem diminuição da libido?
- Tem falta de energia?
- Tem força e/ou resistência?
- Diminuiu a sua altura?
- Notou desinteresse pela vida?

- Tem estado triste ou mal-humorado?
- Tem apresentado diminuição nas ereções?
- Tem notado prejuízo na capacidade física?
- Adormece logo após o jantar?
- Tem notado uma queda no seu rendimento no trabalho?

Diagnóstico

No sexo feminino, a falência das funções gonadais é caracterizada pela ausência de ovulação e do ciclo menstrual. A deficiência de estrogênios também é caracterizada pelo surgimento de sintomas vasomotores. Contudo, a dosagem de estrogênio durante a fase folicular do ciclo menstrual e, novamente, após a menopausa não reflete necessariamente a magnitude dos sintomas decorrentes da menopausa.

A determinação do hipogonadismo associado à idade (andropausa) não é tão simples nos homens como nas mulheres. É possível que este decréscimo não aconteça em todos os homens, podendo ocorrer somente como uma alteração resultante de patologias associadas. Assim, a questão: que avaliação laboratorial (T total, T livre, metabólitos) exprime melhor o *status* androgênico, é de difícil resposta. Estudos populacionais estimam porcentagens de homens com vários graus de hipogonadismo definidos a partir dos níveis de T total ou pela relação T total-SHBG (Figura 300.2). Harman[8] define o hipogonadismo como presente em indivíduos com níveis de T total abaixo de 325 ng/dℓ (11,3 nmol/ℓ) ou T total-SHBG menor que 0,153 nmol/nmol. Utilizando-se esses critérios, verificou-se que a incidência de hipogonadismo é muito baixa em indivíduos com idade inferior a 49 anos, aumentando progressivamente aos 50, 60, 70 e 80 anos para cifras de 12, 19, 28 e 49%, quando utilizado o valor da T total como parâmetro diagnóstico. Por outro lado, quando se utilizavam os valores da relação T total-SHBG, encontravam-se taxas de 9,34, 68 e 91 para as mesmas idades. O diagnóstico de andropausa não é mais bem sustentado, quando se associa a dosagem de gonadotrofinas, pelo fato de apresentarem um pequeno, porém significativo aumento.[14,15]

Com base em dados da literatura, a avaliação laboratorial dos indivíduos com suspeita de deficiência de T poderia ser iniciada com a avaliação do nível sérico da T total. Quando essa dosagem revelar níveis menores que 200 ng/dℓ, o diagnóstico já pode ser confirmado e esses indivíduos irão se beneficiar da reposição hormonal. Contudo, nos casos em que os níveis séricos de T total estiverem entre 200 e 300 ng/dℓ, existirá uma dúvida no diagnóstico e não há consenso na literatura quanto ao real benefício do tratamento. Esses indivíduos deverão ser mais bem investigados com dosagens de T livre e exclusão de alterações secundárias a doenças sistêmicas. Nos casos em que os níveis de T total estiverem abaixo de 200 ng/dℓ, a avaliação dos níveis de gonadotrofinas e prolactina deverá ser realizada.

Tratamento

Várias formas de apresentação de testosterona existem no mercado:

- Testosterona intramuscular: propionato, enantato, cipionato, undecanoato, buciclato
- Testosterona oral: undecanoato
- Testosterona sublingual
- Testosterona transdérmica
- Testosterona em implantes.

As formas injetáveis, compostas pelo enantato de testosterona e cipionato de testosterona, são as formas mais usadas na prática clínica. Devem ser utilizadas em intervalos de 2 a 3 semanas, pelo fato de produzirem níveis suprafisiológicos no início de sua ação e posteriormente níveis mais próximos do fisiológico.

Os implantes subdérmicos de testosterona produzem um comportamento similar aos injetáveis, porém a variação entre os níveis suprafisiológicos e os fisiológicos se estende por um período mais longo, chegando a até 6 meses.

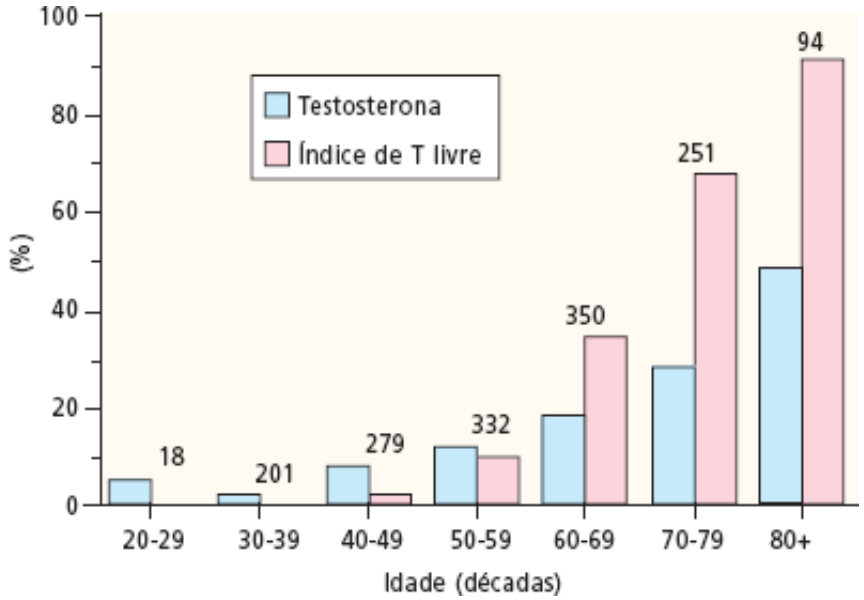

Figura 300.2 Hipogonadismo em homens. As barras indicam a porcentagem de homens, em intervalos de 10 anos, a partir da terceira até a nona década, com pelo menos uma dosagem de testosterona (T) menor que 325 ng/dℓ ou T-SBHG menor que 0,153. Os números acima de cada barra indicam o número de homens estudados em cada período.[8] SHBG = globulina ligadora dos hormônios sexuais.

A apresentação oral, representada pelo undecanoato de testosterona, produz picos séricos muito curtos, obrigando à utilização de várias tomadas ao dia, além do potencial risco de hepatotoxicidade.

Finalmente, a apresentação transdérmica (adesivos ou gel) produz níveis séricos que oscilam entre os limites inferior e médio da variação, sendo considerados a maneira mais fisiológica de reposição de testosterona.

Efeitos da reposição de testosterona

Composição corpórea

Com relação às alterações na composição corpórea decorrentes da administração de T, a principal questão diz respeito ao risco de se querer produzir uma versão idosa do Mr. Universo ou de um atleta olímpico. Estudos mostram que a reposição de T aumenta a massa e a força muscular com diminuição do tecido adiposo total e visceral.[9,16,17] O resultado desses estudos em idosos é consistente e mostra diminuição na massa gordurosa na faixa de 6,4 a 14% e aumento da massa magra da ordem de 3,2 a 5,0%. Em idosos obesos, a utilização de T produziu uma diminuição de 9,1% na gordura visceral com diminuição da glicose plasmática.[18] Em termos de alterações na força muscular, alguns trabalhos têm demonstrado efeitos benéficos da reposição de T. Até o momento, não foram encontrados na literatura estudos que avaliem a reposição de T em idosos frágeis e com doenças crônicas.

Risco cardiovascular

A maioria dos estudos longitudinais demonstra uma relação positiva entre os níveis plasmáticos de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) e T. Em contraste, a reposição de T para jovens com hipogonadismo ou homens eugonádicos produziu uma diminuição dos níveis de HDL-colesterol (5 a 15%).[19] A magnitude do decréscimo dos níveis de HDL tende a ser maior quanto maiores forem os níveis basais de T e em geral os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*) e triglicerídios se mantêm inalterados. Estudos com seguimento prolongado de 6 a 12 anos não evidenciaram qualquer correlação entre a mortalidade cardiovascular e os níveis de T total ou livre.[20,21]

Por outro lado, níveis baixos de T têm sido considerados como um fator de risco cardiovascular independente por vários autores.[22,23] Além de seu efeito no metabolismo lipídico, a testosterona pode agir como um regulador de outros fatores de risco cardiovascular. Estudos em animais demonstram que os androgênios têm ação vasodilatadora.

Função sexual e comportamento

A administração de T tem sido utilizada na tentativa de modificar as alterações da função sexual, do desempenho sexual e da libido. Foram descritas com a reposição de T a melhora do número e qualidade das ereções noturnas. A reposição com T tem mostrado incremento na sensação de bem-estar, qualidade do sono, astenia, humor, ansiedade e da depressão.

Alguns autores descreveram ação positiva da reposição com T na função cognitiva;[24] outros, porém, não encontraram efeito benéfico.[9]

Efeitos colaterais

Muito frequentemente, os possíveis efeitos deletérios da administração de T por tempo prolongado inibem os clínicos a prescreverem esse tipo de terapêutica. O principal efeito indesejável da reposição de T diz respeito ao discutível aumento do risco de desenvolvimento de patologia neoplásica de próstata ou precipitação ou piora da hiperplasia prostática benigna (HPB). Até o momento, não existem dados conclusivos a respeito da influência da reposição de T no aumento da incidência de patologias benigna ou maligna da próstata. Dois trabalhos não mostraram relação entre níveis endógenos de T e o desenvolvimento de carcinoma de próstata.[25,26]

São outros efeitos colaterais o aumento dos níveis do hematócrito, piora da síndrome da apneia do sono, tendência ao desenvolvimento de quadros de trombose e ao aparecimento de edema em membros inferiores.

Capítulo 301

Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Tipo 1

Delmar Muniz Lourenço Junior, Rodrigo Almeida Toledo e Sergio P. A. Toledo

Introdução

As neoplasias endócrinas múltiplas (MENs) podem ser esporádicas ou familiares e caracterizam-se pela associação de ao menos dois tumores endócrinos em um mesmo indivíduo[1]. As MENs são representadas pelas seguintes síndromes genéticas: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1), neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2), síndrome de von Hippel Lindau, complexo de Carney e neurofibromatose tipo 1. Neste capítulo daremos enfoque à MEN1 em que o componente endócrino da síndrome, como na MEN2, é preponderante no fenótipo. A MEN2, com penetrância completa de carcinoma medular de tireoide, bem como outras síndromes que apresentam tumores endócrinos com prevalências mais baixas serão abordadas em outros capítulos.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Conceito

A MEN1 é doença de ocorrência preponderantemente familiar e eventualmente esporádica, com igual incidência em ambos os sexos, em diferentes etnias, ou áreas geográficas. A MEN1 é em geral familiar e transmitida por padrão de herança autossômico dominante, com elevada penetrância. Caracteriza-se por considerável variabilidade fenotípica, documentada por diferente expressão e agressividade tumorais, tanto interfamiliar quanto intrafamiliar.[2] A prevalência estimada da MEN1 é de 1/30.000 habitantes.[3]

O diagnóstico clínico de MEN1 no caso-índice requer o reconhecimento de tumores em pelo menos duas das três glândulas endócrinas-alvo principais (paratireoide, pâncreas endócrino/duodeno e hipófise). Para o diagnóstico clínico de MEN1 familiar é necessário o reconhecimento de um caso de MEN1 com no mínimo um parente de primeiro grau com tumor em pelo menos uma das três glândulas endócrinas citadas.[2] Finalmente, o diagnóstico de MEN1 pode ser genético.[4] Uma mutação germinativa no gene *MEN1* pode ser identificada principalmente em: (1) caso com MEN1 típica (presença de tumores frequentes em MEN1, encontrados em pelo menos duas glândulas endócrinas principais, com história familiar positiva); e (2) em familiares de paciente com MEN1 com pelo menos um dos tumores endócrinos relacionados com a MEN1 sintomáticos (p. ex., familiar com macroprolactinoma) ou assintomáticos (p. ex., hiperparatireoidismo assintomático). Também, mutações germinativas podem ser encontradas em menor frequência em: (3) caso com MEN1 atípica (associação de tumores menos frequentes, como hiperparatireoidismo e acromegalia); (4) casos isolados com pelo menos um dos tumores relacionados com a MEN1 sem os critérios clínicos delineados (p. ex., caso isolado com gastrinoma; com hiperparatireoidismo diagnosticado em idade jovem ou; com hiperparatireoidismo e tumor neuroendócrino brônquico); (5) em variantes fenotípicas de MEN1, como hiperparatireoidismo (HPT) familial isolado (presença de familiares com HPT sem qualquer outro tumor relacionado com a MEN1).

Tumores neuroendócrinos, tais como os tímicos e os brônquicos, e adenoma/hiperplasia das glândulas adrenais (tumores não secretores), também podem estar presentes. Além disto, várias outras neoplasias relacionadas com a MEN1 foram descritas, como tumores do sistema nervoso central (meningiomas, ependimomas), tumores dérmicos (angiofibromas, colagenomas, lipomas etc.); liomiomas, angiomiolipomas, entre outros.[4–6]

A prevalência dos principais tumores endócrinos e não endócrinos relacionados com a MEN1 é delineada a

seguir:

- Tumores endócrinos
  - Adenoma/hiperplasia de paratireoides (90 a 100%)
  - Tumores enteropancreáticos (30 a 75%)
    - Gastrinoma (40 a 50%)
    - Insulinoma (10%)
    - Pancreático não funcionante* (20 a 55%), com a inclusão do tumor secretor de polipepitídio pancreático (PPoma)
    - Outros: glucagonoma,* vipoma* etc. (< 1%)
  - Adenomas hipofisários (15 a 50%)
    - Prolactinomas (20%)
    - GH + PRL, GH, não funcionante (5% cada)
    - ACTH (2%)
    - TSH (raro)
  - Outros tumores neuroendócrinos
    - Tímico (2%)*
    - Brônquico (2%)*
    - Gástrico (10%)
  - Tumores adenocorticais (25 a 70%), na maioria, não funcionante
  - Feocromocitoma (< 1%)
  - Tumores não endócrinos
- Tumores dérmicos (30 a 85%)
    - Lipomas cutâneos/viscerais (30%)
    - Angiofibromas (85%)
    - Colagenomas (70%)
  - Tumores do sistema nervoso central
    - Ependinomas (1%)
    - Meningiomas (5 a 8%)
  - Tumores do tecido muscular
    - Liomiomas uterinos, esofágicos e pulmonares (10%).

Etiologia

O gene responsável pela síndrome, denominado gene *MEN1*, foi clonado e sequenciado por dois grupos independentes.[7,8] Está localizado no cromossomo 11, tem 9 kb e contém 10 éxons. O éxon 1 e 832 bases do éxon 10 não são traduzidos. O gene *MEN*1 codifica um transcrito de 2,8 kb que corresponde a uma proteína com função supressora tumoral, denominada MENIN. Esta proteína constituída de 610 aminoácidos, é de localização intranuclear e com expressão em vários tecidos, interagindo com múltiplos fatores de transcrição, de processamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) e de estabilidade genômica, além de genes promotores. Sua interação mais conhecida é com fator JunD, o qual é importante no controle do ciclo celular.[3,9]

Cerca de 1.300 mutações germinativas e somáticas no gene *MEN1* foram descritas (www.hgmd.org), não havendo *hot spots* ou qualquer correlação genótipo-fenótipo. As mutações encontradas são, na sua maioria, do tipo *non sense* ou *frameshift*, gerando uma proteína anômala e, por conseguinte, perda de sua função supressora tumoral.[2–4,9–12]

Em 10 a 20% dos casos com MEN1 não é encontrada uma mutação germinativa *MEN1*. Recentemente, mutações germinativas foram identificadas em outros genes que atuam como inibidores de quinases dependente de ciclinas (p15, p18, p21 e p27). Estes genes são responsáveis por MEN1 em até 2 a 3% dos casos sem mutação germinativa *MEN1*. Casos com mutação germinativa p27 foram denominados como MEN4.[4]

Quadro clínico

▸ **Hiperparatireoidismo.** O hiperparatireoidismo (HPT) é a manifestação clínica mais frequente da MEN1 (73% a 100%), apresentando penetrância quase completa aos 50 anos. Costuma ser a primeira manifestação clínica isolada ou em associação com outros tumores em 50 e 65% dos casos, respectivamente.[5,13,14]

O HPT associado à MEN1 (HPT/MEN1) difere do HPT primário (HPTp) esporádico por: ter aparecimento mais precoce; apresentar preponderância de hiperplasia multiglandular em vez de adenomas; incidir igualmente em ambos os sexos; estar associado a outros tumores; e apresentar maior prevalência de recidiva pós-cirúrgica[2,4,15,16] (Tabela 301.1).

O diagnóstico clínico e laboratorial de HPT/MEN1 não difere daquele definido para o *HPTp* esporádico.[2] Entretanto, é de fundamental importância que, diante do diagnóstico de HPTp, seja feito o diagnóstico diferencial entre o *HPTp* esporádico e o familiar, uma vez que a estratégia cirúrgica preconizada é bastante diferente nestas duas condições[15] (ver Tabela 301.1).

A desmineralização óssea é precoce em pacientes com HPT/MEN1 podendo ser evidente já na 2ª e 3ª décadas de vida.[17–19] A proteção aparente do osso trabecular (coluna vertebral), observada frequentemente em HPTp esporádico, não parece estar presente em casos com HPT/MEN1.[17–19] Como ocorre em HPTp esporádico, há uma desmineralização precoce do osso cortical (ossos longos).[18,19] Estudo sobre a história natural da doença óssea em pacientes com HPT/MEN1 revelou que a desmineralização óssea é precoce e progressiva acometendo gradualmente todos os sítios ósseos com maior gravidade em osso cortical (1/3 proximal do radio distal) e trabecular (coluna vertebral).[19]

Embora pacientes com HPT/MEN1 possam ter um período de hipercalcemia assintomática, nefrolitíase parece ser muito frequente com a maioria dos pacientes apresentando a primeira crise renal até a 3ª década de vida.[19]

Um estudo recente revelou que o HPT/MEN1 associado ao gastrinoma é uma forma mais virulenta de HPT caracterizada por valores mais elevados de PTH, maior perda óssea, maior prevalência de nefrolitíase e de recorrência após cirurgia.[20] Outro estudo, comparando HPT/MEN1 e esporádico revelou que a desmineralização óssea é mais acentuada em HPT/MEN1 do que em casos esporádicos e que há maior prevalência de pacientes com níveis séricos de PTH normais e inapropriados para a hipercalcemia.[21] Uma metanálise detalhando a doença óssea e renal em HPT/MEN1 foi recentemente publicada.[22]

Tabela 301.1 Diferenças entre hiperparatireoidismo (HPT) associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (HPT/MEN1) e HPT primário (HPTp) esporádico.

Achados	HPT/MEN1	HPTP esporádico
Transmissão	Autossômico dominante	Não familiar
Idade de início de hipercalcemia	2ª e 3ª décadas (12 a 30 anos)	5a e 7a décadas (40 a70 anos)
Sexo (F:M)	1:1	3:1
Diagnóstico laboratorial	Indistinguível	Indistinguível
Outros tumores endócrinos	Frequente	Ausente
Interação adversa com gastrinoma	Presente	Ausente
Patologia	Hiperplasia (multiglandular)	Adenoma único (uniglandular)
Cintigrafia (localização)	60%	90%
Tratamento cirúrgico	Paratireoidectomia subtotal ou paratireoidectomia total com implante em antebraço	Adenomectomia

Timectomia profilática transcervical	Sim	Não
Recorrência tardia	40 a 60% (10 a 12 anos após cirurgia)	4 a 16%
Hipoparatireoidismo permanente	10 a 30%	1 a 8%

Os principais objetivos da cirurgia de HPT/MEN1 são obter e manter norrmocalcemia por longo período, evitar a hipocalcemia iatrogênica e outras complicações pós-cirúrgicas e facilitar eventual cirurgia futura em razão de possível recorrência do HPT.[16] Assim, há duas abordagens cirúrgicas que podem ser realizadas no tratamento do HPT/MEN1:

- Paratireoidectomia total (exérese das 4 glândulas) seguida de autotransplante heterotópico imediato de tecido paratireóideo no antebraço não dominante
- Paratireoidectomia subtotal (exérese de três glândulas e meia), mantendo tecido paratireóideo viável em região cervical.[2,4,16,23]

Nas duas abordagens cirúrgicas, o tecido paratireóideo remanescente é criopreservado. A timectomia profilática é em geral transcervical. Esta manobra cirúrgica tem como objetivo prevenir eventuais tumores carcinoides tímicos que possam ocorrer (cerca de 2%) e retirar possíveis paratireoides supranumerárias intratímicas.[15,16] Esta abordagem é importante uma vez que paratireoides supranumerárias estão localizadas geralmente no timo ou próximo dele. Além disto, estudos sobre presença de paratireoides supranumerárias em HPT/MEN1 revelam prevalência entre 12,2 e 30%, aumentando o risco potencial de recorrência do HPT.[24]

A maioria dos Serviços especializados tem maior experiência e manejo com paratireoideictomia subtotal sendo, geralmente, o procedimento cirúrgico preferencial.[3,25] Outros centros, incluindo o nosso, optaram pela paratireoidectomia total e apresentam resultados cirúrgicos satisfatórios quando comparados à paratireoidectomia subtotal.[25] Assim, com paratireoidectomia total, a taxa de recorrência foi menor em nossa casuística (15%). Por outro lado, há um risco maior de hipoparatireoidismo permanente (28%).[25]

Como lembrete, afirme-se que a conduta cirúrgica usual no HPTp esporádico é a retirada de uma única glândula paratireoide.[2,4,16,23]

Não há definição consensual na literatura sobre o momento ideal para condução do paciente com HPT/MEN1 para cirurgia. Os critérios usados para tratamento cirúrgico de HPTp esporádico assintomático podem ser aplicados para HPT/MEN1, excluindo o critério de idade inferior a 50 anos, uma vez que, por este critério praticamente todos pacientes com HPT/MEN1 teriam indicação cirúrgica. Assim, níveis séricos de cálcio persistentemente acima de 1 mg/dia do valor de normalidade, desmineralização óssea importante e redução do *clearance* de creatinina deveriam ser considerados na avaliação de indicação cirúrgica. Estudo avaliando densidade mineral óssea pré- e pós-cirurgia revelou melhora, a curto prazo, da massa óssea em pacientes com HPT/MEN1.[26] Recentemente, o uso de calcimiméticos foi conduzido em pacientes com HPT/MEN1 que rejeitaram tratamento cirúrgico obtendo controle satisfatório da calcemia, sem melhora da densidade óssea e, assim, podem ser uma alternativa terapêutica em alguns casos.[27]

▸ **Tumores neuroendócrinos pancreaticoduodenais.** Os tumores neuroendócrinos pancreaticoduodenais (PETs) representam a segunda lesão tumoral mais frequente na MEN1 com prevalência em rastreamentos clínicos variando entre 30 e 75%.[2,4,14] Estes tumores podem ser a primeira manifestação clínica de MEN1 em 10% dos casos.[28–30]

Os PETs são a principal causa de mortalidade relacionada com a doença. Podem ser funcionantes ou não funcionantes, geralmente caracterizando-se por numerosos microadenomas dispersos no pâncreas e no duodeno. Ao longo da vida, apenas uma minoria destes microtumores crescerá e tornar-se-á clinicamente relevante.[31]

Estudos de rastreamento clínico documentam que os sintomas endócrinos dos PETs associados à MEN1 costumam ocorrer tardiamente, de modo que se observam metástases em 30 a 50% dos pacientes com a síndrome clínica ou com tumores maiores de 3 cm.[31] Métodos de localização destes tumores, como a ultrassonografia endoscópica, a cintigrafia com ^{111}índio-octreotida (OctreoScan®) ou testes funcionais como o de refeição-padrão, podem detectar estes tumores com até 10 anos de antecedência do início dos sintomas.[32] Apesar de poderem ter

evolução maligna, os PETs apresentam comportamento e agressividade bastante variáveis. Assim, podem ocorrer desde casos com evolução altamente maligna até casos com longa sobrevida e curso indolente do tumor, mesmo já havendo metástases regionais e a distância.[31]

▸ **Gastrinomas.** Os gastrinomas são tumores endócrinos secretores de gastrina que podem ser esporádicos ou relacionados com a MEN1. Os gastrinomas são relacionados com a MEN1 em cerca de 25% dos casos.[2]

O gastrinoma é o PET funcionante mais frequente na MEN1, apresentando penetrância de 50% aos 50 anos de idade.[5]

Os gastrinomas em geral (40 a 60%) são malignos. Aqueles associados à MEN1 costumam ser menos malignos que os esporádicos, havendo, entretanto, controvérsias a este respeito.[2] As diferenças entre gastrinoma/MEN1 e gastrinoma esporádico estão ilustradas na Tabela 301.2.

O diagnóstico de gastrinoma classicamente tem sido feito pela associação de:

- pH gástrico inferior a 2
- Hipersecreção ácida gástrica (> 15 mmol/hora)
- Hipergastrinemia (gastrina > 1.000 pg/mℓ – duas dosagens em dias diferentes).

Em geral, 1/3 dos pacientes apresentam o critério de gastrinemia diagnóstica de gastrinoma. Os 2/3 restantes, que têm hipergastrinemia em níveis intermediários (entre 100 e 1.000 pg/mℓ), terão o diagnóstico de gastrinoma excluído se apresentarem pH alcalino (gastrite atrófica, gastrite por *H. pylori*, drogas antissecretórias, vagotomia, insuficiência renal e gastrectomia). Caso o pH seja ácido, a exclusão de história cirúrgica prévia (ressecção de intestino delgado; obstrução gástrica crônica) praticamente confirma o diagnóstico de gastrinoma. Nestes casos, entretanto, a realização de testes funcionais provocativos é necessária para excluir o diagnóstico das síndromes antrais. Os testes de estímulo com secretina ou infusão de cálcio são os de maior sensibilidade e especificidade.[33]

O tratamento preconizado pela maioria dos autores para o gastrinoma relacionado com a MEN1 baseia-se na administração de bloqueadores de bomba de prótons para controle da hipersecreção ácida gástrica (gastrectomia química), seguido do tratamento cirúrgico cuja abordagem é bastante controversa.[2,4,6] Como a cura total do gastrinoma/MEN1 raramente é alcançada, muitas vezes o objetivo principal da cirurgia pancreática na MEN1 tem sido a redução de metástases hepáticas. Há maior consenso para cirurgia quando os tumores pancreáticos e/ou duodenais na MEN1 são maiores que 2 cm, uma vez que a probabilidade de metástases é maior nesta condição.[4,34] Os gastrinomas na MEN1 dificilmente apresentam localização pancreática. Estas neoplasias, em geral, são maiores e determinam metástases hepáticas (> 60%) com mais frequência que aquelas localizados no duodeno (< 10%). Entretanto, ao diagnóstico, 40% de ambos os tumores já apresentam metástases para linfonodos regionais.[31,35]

Tabela 301.2 Diferenças entre gastrinomas associados à neoplasia endócrina múltipla tipo (MEN1) e gastrinomas esporádicos.

Achados	Gastrinoma/MEN1	Gastrinoma esporádico
Transmissão	Autossômica dominante	Não familiar
Idade de início de hipergastrinemia	4ª e 5ª décadas (30 a 50 anos); em geral, antes dos 40 anos (50 a 60%)	5a e 6a décadas (50 a 60 anos); em geral, após os 40 anos
Predominância sexual (F:M)	1:1	Discreto predomínio no sexo masculino
Diagnóstico laboratorial	Indistinguível	Indistinguível
Outros tumores endócrinos associados	Frequentemente	Ausente
Patologia	Múltiplos adenomas	Adenoma isolado
Localização	Predominantemente no duodeno (> 90%)	Triângulo do gastrinoma; algo mais prevalente no duodeno

Tratamento	Controle da hiperacidez gástrica; pancreatectomia subtotal/distal + enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas + duodenotomia com exérese de tumores duodenais	Controle da hiperacidez gástrica; exérese do tumor duodenal ou pancreático
Cura	< 25%	40 a 60%

Em virtude da ausência de conhecimento adequado da história natural do gastrinoma, a abordagem cirúrgica destes casos tem sido muito variada. Devido à frequente multiplicidade de nódulos em gastrinoma relacionados com a MEN1, a estratégia cirúrgica mais recomendada é a pancreatectomia corpo-caudal, associada à enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas e dissecção de nódulos linfáticos regionais (especialmente do tronco celíaco e ligamento hepático). A pancreatectomia corpo-caudal tem finalidade de:

- Ser profilática, por meio da redução do surgimento de novos tumores
- Ser terapêutica, por intermédio da exérese de gastrinomas pancreáticos menos prevalentes e de tumores pancreáticos não funcionantes, muitas vezes associados tanto ao gastrinoma quanto ao insulinoma.

Além disto, deve-se proceder à duodenotomia com a finalidade de explorar e detectar tumores duodenais, seguida de sua enucleação.[6,35]

Quanto a esses tumores, o Consenso internacional de 2001 e as *guidelines* recentemente publicadas sobre MEN1:[2,4]

- Confirmam a utilidade do uso crônico dos bloqueadores da secreção ácida gástrica para gastrinomas em doses maiores que as habitualmente usadas. Assim, bloqueadores de bomba de prótons como, por exemplo, o omeprazol deve ser administrado na dose entre 80 e 120 mg/dia
- Confirmou ser o tratamento cirúrgico controverso, em vista da multiplicidade de nódulos e ausência de conhecimento de fatores biológicos que interferem na progressão tumoral e no prognóstico
- O estadiamento por meio de exames de imagens depende da escolha da estratégia cirúrgica.[2,4]

O uso de análogos da somatostatina é útil no controle da secreção ácida gástrica pela redução efetiva da gastrinemia. Um efeito antiproliferativo do análogo de somatostatina foi bem documentado em tumores neuroendócrinos intestinais pelo aumento do tempo livre de progressão tumoral, melhora da qualidade de vida e controle de síndrome carcinoide. Estes dados têm sido estendidos para outros tumores neuroendócrinos.

A maioria dos autores concorda que a paratireoidectomia deve ser o procedimento cirúrgico inicial em pacientes com MEN1 que apresentem HPT e gastrinoma. Isso porque esta conduta resolve a hipergastrinemia secundária à hipercalcemia, além de diminuir a secreção ácida gástrica, com redução da dose das medicações bloqueadoras da secreção gástrica.[16]

▸ **Insulinoma.** O insulinoma na MEN1 é o tumor pancreático funcionante mais prevalente (35%) depois dos gastrinomas. Uma minoria dos pacientes com insulinoma (< 10%) está relacionada com a MEN1. Os insulinomas raramente são a primeira manifestação clínica da MEN1.[2] As diferenças clínicas entre insulinomas relacionados com a MEN1 e os esporádicos encontram-se ilustradas na Tabela 301.3.

O tratamento de ambos os tipos de insulinoma é eminentemente cirúrgico. O procedimento de escolha na MEN1 é a pancreatectomia subtotal distal em nível da veia porta, com enucleação de outras possíveis lesões na cabeça do pâncreas, auxiliado pelo exame ultrasonográfico intraoperatório.[6,31,36]

▸ **Tumores pancreáticos não funcionantes.** A importância do diagnóstico de tumores pancreáticos não funcionantes (TPNF) tem sido enfatizada nos últimos 7 anos. Em geral, estes tumores são diagnosticados na 4ª ou 5ª décadas de vida, podendo ser encontrados isoladamente ou associados a tumor pancreático funcionante.[32,37]

Tabela 301.3 Diferenças entre insulinoma/MEN1 e insulinoma esporádico.

Achados	Insulinoma/MEN1	Insulinoma esporádico

Transmissão	Autossômica dominante	Não familiar
Idade de início de hipergastrinemia	3ª e 4ª décadas (30 a 50 anos)	5ª década (> 50 anos)
Proporção sexual (F:M)	1:1	1:1
Malignidade	25%	10 a 15%
Localização	Pâncreas	Pâncreas (99%)
Nódulos	Múltiplos (associação com tumores não funcionantes)	Solitário (90%)
Tratamento	Pancreatectomia subtotal + enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas	Exérese de nódulo pancreático único
Recorrência	Frequente	Rara

A penetrância dos TPNFs é de 34% aos 50 anos de idade, sendo um dos PETs mais frequentes na MEN1. Apresentam potencial maligno que se relaciona diretamente com o tamanho do tumor. Assim, metástases ocorrem em: 4% dos casos com tumores menores de 1 cm; 10%, com tumores entre 1 e 2 cm; 18% entre 2 e 3 cm e; 43% acima de 3 cm. A sobrevida de pacientes com TPNF é menor que a de pacientes com MEN1 sem PET. A maioria dos autores sugere a realização de pancreatectomia subtotal e enucleação para todos os tumores acima de 2 cm.[6,32,37] Recentemente, *guidelines* sugeriram tratamento cirúrgico para TPNFs maiores de 1 cm.[4]

Nos últimos dez anos houve grandes avanços no conhecimento de vias intracelulares responsáveis pelo desenvolvimento de PETs como expressão de receptores tirosinoquinase (TKR), ativação de serina-treonina quinases (mTor), de receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e de fator de crescimento do endotélio vascular (EGFR). Disto, novas drogas foram desenvolvidas direcionadas para o bloqueio destas vias intracelulares responsáveis pelo controle da proliferação celular (terapia-alvo). Assim, o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados com sunitinibe, um inibidor de TKR, possibilitou um aumento da sobrevida global e duplicação da sobrevida livre de progressão. Também, tumor neuroendócrino avançado de baixo grau ou de grau intermediário tratados com everolimo, um inibidor da via mTor, também duplicou a sobrevida livre de progressão. Embora, estes estudos tenham praticamente sido desenvolvidos com tumores esporádicos, estes resultados têm um potencial elevado de serem reprodutíveis em pacientes com PET associado a MEN1.[4]

Outra estratégia útil para o tratamento de PETs corresponde a terapia com radionuclídeos com o lutécio ou o ítrio ligado à diferentes análogos da somatostatina (dotatato, dotanoc etc.). Os resultados obtidos com esta abordagem terapêutica direcionada para PETs inoperáveis são promissores, uma vez que apresentam taxa de resposta objetiva (remissão tumoral parcial ou completa) de 30% e aumentam significativamente tanto a sobrevida livre de progressão da doença (32%) como a sobrevida global (46%).[38]

▸ **Adenomas hipofisários.** Os tumores hipofisários relacionados com a MEN1 (17 a 65 anos) e os esporádicos (13 a 75 anos) costumam ser detectados em faixas etárias similares, com predomínio da quarta década. Menos de 5% dos adenomas hipofisários em geral e 2 a 3% dos prolactinomas são relacionados com a MEN1.[30]

Os tumores hipofisários podem representar a primeira manifestação clínica da MEN1, entre 10 e 25% dos casos.[29,30]

A prevalência de tumores hipofisários varia entre 10 e 60%. Dados de necropsia identificaram a presença de até 50 a 65% destes tumores, enquanto seu diagnóstico clínico acontece em prevalências menores (16 a 42%). Os adenomas hipofisários ocorrem em todas as idades (5 a 83 anos), havendo prevalências similares nas faixas etárias antes e após 40 anos de idade. A idade média ao diagnóstico (38 anos) é também similar em ambos os tipos de tumor.[28,30]

O diagnóstico de adenomas hipofisários relacionados com a MEN1 segue os mesmos padrões clínicos e laboratoriais estabelecidos na literatura para diagnóstico dos adenomas esporádicos[2,4] (Tabela 301.4).

Dos vários subtipos de tumores hipofisários, os prolactinomas são os mais frequentes na MEN1 (62%), seguidos por adenomas não secretores (15%), adenomas cossecretores (10%), adenomas secretores de hormônio de

crescimento (GH, *growth hormone*) (9%) e de hormônio adrenocorticotrófico (*ACTH*, *adrenocortIcotropic hormone*) (4%).[30] Todos os tipos de tumores hipofisários já foram descritos na MEN1, exceto o gonadotropinoma verdadeiro.[2]

Os tumores hipofisários relacionados com a MEN1 diferem dos esporádicos por apresentarem maior prevalência de macroadenomas (84% *versus* 24%); serem mais agressivos e apresentarem menores respostas terapêuticas, caracterizadas pela menor taxa de normalização hormonal (42% *versus* 90%)[30] (ver Tabela 301.4).

Os tratamentos dos tumores hipofisários associados à MEN1 não diferem daqueles empregados para tumores hipofisários esporádicos.[2,4]

▸ **Tumor carcinoide tímico e brônquico.** A maioria dos estudos revela incidência de 7% de tumores carcinoides na MEN1. Dentre os carcinoides tímicos em geral, observa-se que 25% são relacionados com a MEN1, o que sugere que todo paciente com esta neoplasia deveria ser rastreado para MEN1.[39] Os carcinoides tímicos têm elevado grau de malignidade (> 90%) e ocorrem em menos de 3% dos pacientes com MEN1; quase todos os acometidos são homens (> 95%) tabagistas (> 70%) entre as 3ª e 5ª décadas de vida (a maioria acima de 40 anos). Pelo menos um terço destes pacientes é assintomático ao diagnóstico, mesmo já apresentando metástases a distância. Estes tumores constituem uma das principais causas de mortalidade relacionada com a MEN1.[39,40]

Os carcinoides brônquicos associados à MEN1 têm características diferentes daquelas dos tímicos:

- São mais comuns que os tímicos (31% *versus* 5%), considerando biopsias e achados radiológicos
- São mais frequentes no sexo feminino e apresentam menor grau de malignidade (26%)
- Costumam ser múltiplos, de ocorrência sincrônica ou assincrônica e de comportamento geralmente indolente.[41]

O tratamento de escolha para os carcinoides tímicos é a cirurgia; radioterapia e a quimioterapia não são eficazes. Análogos da somatostatina constituem o melhor tratamento para o controle de sintomas como *flushing* e diarreia reduzindo-os em 70 e 60% dos casos, respectivamente. Como grande parte dos pacientes com tumores tímicos já apresenta metástases no momento do diagnóstico (30 a 40%), há consenso que se faça timectomia profilática nos casos com MEN1 quando submetidos à paratireoidectomia em decorrência de HPT.[2,4,39,40] Em relação aos tumores carcinoides brônquicos, a conduta preconizada é o seguimento periódico com TC de tórax em razão de sua história natural aparentemente indolente, da multiplicidade de nódulos pulmonares, do tamanho limitado e da localização periférica. A indicação cirúrgica baseia-se na sintomatologia clínica ou no grau de expansão tumoral local.[41]

Tabela 301.4 Diferenças entre adenomas hipofisários/MEN1 e esporádicos.

Achados	Adenoma/MEN1	Adenoma esporádico
Transmissão	Autossômica dominante	Não familiar
Idade de diagnóstico	4ª e 5ª décadas	4ª e 5ª décadas
Proporção sexual (F:M)	F>M	F>M
Diagnóstico laboratorial	Indistinguível	Indistinguível
Outros tumores endócrinos associados	Frequentes	Ausente
Adenomas múltiplos	4%	0,1%
Adenomas pluri-hormonais	39%	22%
Tamanho	Macroadenoma (85%)	Microadenoma (58%)
Tratamento com normalização da hipersecreção hipofisária	42%	90%

Rastreamento clínico

Em 2001, O Consenso sugeriu a realização de um protocolo de rastreamento clínico e genético para a MEN1.

Este protocolo clínico é direcionado a:

- Todos os indivíduos portadores de mutação germinativa no gene *MEN1*
- Pacientes afetados ou sob-risco nos quais mutações gênicas não puderam ser caracterizadas.

Já o rastreamento gênico é dirigido aos parentes em primeiro e segundo graus de pacientes com MEN1 (sob risco de 50% de apresentarem a mutação).[2,5] Em vista da elevada penetrância da doença, preconiza-se que o rastreamento clínico seja realizado durante toda a vida dos portadores de mutação no gene *MEN1*. Muito recentemente, novas *guidelines* foram publicadas. A Tabela 301.5 apresenta o rastreamento clínico sugerido por estas *guidelines*. Uma das principais mudanças ocorridas em relação ao Consenso de 2001 foi a antecipação de 10 anos no início de imagens direcionadas para o diagnóstico de TPNF.[2,4]

Rastreamento de mutações no gene MEN1

As indicações para realização de rastreamento gênico para MEN1 são:

- Paciente com diagnóstico clínico de MEN1
- Parentes de 1º grau de paciente com MEN1
- Paciente com menos que 30 a 40 anos de idade apresentando adenoma ou tumores múltiplos de paratireoide
- Paciente com HPT recorrente
- Paciente com gastrinomas ou tumores neuroendócrinos pancreáticos múltiplos em qualquer idade
- Paciente com história de HPT familiar isolado
- Paciente com MEN1 atípica: como associação de 2 tumores não usuais relacionados com a MEN1 (p. ex., HPT e tumor carcinoide tímico ou brônquico; HPT e tumor adrenal etc.).

Tabela 301.5 Rastreamento clínico de indivíduos portadores de mutação germinativa no gene *MEN1*.

Tumor	Idade de início do rastreamento (anos)	Testes bioquímicos anuais	Testes de imagem a cada 2 ou 3 anos
Hiperparatireoidismo	8	Cálcio, PTH,	Nenhum
Gastrinoma	20	Gastrina, pH gástrico	Nenhum
Insulinoma	5	Glicose, insulina	Nenhum
Tumores pancreáticos	10	Polipeptídio pancreático	Ressonância magnética, tomografia computadorizada ou ultrassonograia
Não funcionantes		Cromogranina	Endoscópico (anual)
Tumores hipofisários	5	Prolactina, IGF1	Ressonância magnética (3/3 anos)
Tumores carcinoides tímicos e brônquicos	15	Nenhum	Tomografia computadorizada ou ressonância magnética (1 a 2 anos)
Tumores adrenais	10	Exames hormonais se houve evidência clínica e/ou com tumores > 1 cm	Ressonância magnética

Dosagens de glucagon e de VIP (peptídio intestinal vasoativo) podem ser realizadas em pacientes com suspeita clínica destes tumores raros. PTH = hormônio paratireóideo. IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina. (Adaptada de

Schussheim.)[5]

O rastreamento gênico familiar discrimina os parentes portadores de mutação *MEN1*, que devem ser encaminhados ao rastreamento clínico periódico, dos não portadores de mutação *MEN1*, que devem ser excluídos de tal rastreamento.[2,4,11,29,42]

O diagnóstico gênico familiar dos parentes sintomáticos pode também discriminar indivíduos com tumores com causa familiar (portadores de mutação *MEN1*) daqueles com tumores sem causa familiar (não portadores de mutação *MEN1*). Por exemplo, um membro de família MEN1 com diagnóstico de um dos tumores relacionados com a MEN1 (prolactinoma, HPT etc.) sem albergar a mutação *MEN1* identificada em sua família é caracterizado como fenocópia. Casos de fenocópias não necessitam de rastreamento clínico periódico para outros tumores relacionados com a MEN1. A identificação de fenocópias é muito importante uma vez que o tratamento do tumor esporádico destes casos pode divergir do tratamento preconizado para os tumores familiares da MEN1. Além disto, exclui seus descendentes da necessidade de serem rastreados para mutação no gene *MEN1*.[2,4,11,29,42]

Outro ponto importante referente ao rastreamento gênico da MEN1 diz respeito ao tratamento cirúrgico. Diferentemente do preconizado para a MEN2 (indivíduos portadores de mutação no proto-oncogene *RET*), nos casos com mutação no gene *MEN1* não se recomenda imediatamente cirurgia preventiva. Nestes casos, a indicação cirúrgica deve basear-se nos exames clínicos, laboratoriais e de imagem, e não nos resultados genéticos.[2,4,5]

MEN1 no Brasil

Em 2001, iniciamos a análise gênica de famílias com MEN1. Na Figura 301.1, mostramos eletroferograma de sequenciamento gênico de extensa família brasileira apresentando uma mutação germinativa no exon 2 do gene *MEN1* (29). O achado desta mesma mutação germinativa (308 delC) em 3 casos-índice aparentemente não relacionados conduziu ao estudo com marcadores de microsatélites para a região contendo o gene *MEN1* (11q13). O mesmo padrão destes marcadores, aliado à análise genealógica extensa, permitiu o reconhecimento de um efeito fundador. Seus ancestrais eram italianos que residiam na região do Veneto e imigraram para o Brasil em 1888. O rastreamento gênico permitiu a identificação de uma das maiores famílias com MEN1 até então relatadas com 50 membros diretamente relacionados com a doença desde a primeira até a sétima geração.[18]

Em 2007, descrevemos 12 mutações germinativas no gene *MEN1* em 14 famílias brasileiras, sendo que 7 dentre estas eram mutações novas.[11] Adicionalmente, analisamos o impacto em nosso meio da implantação de um programa de monitoramento clínico de casos com MEN1, associado ao rastreamento gênico. Pacientes diagnosticados através da análise de mutação no gene *MEN1* eram predominantemente assintomáticos (45,4%), apresentando nos exames clínicos e laboratoriais um ou nenhum tumor relacionado com a MEN1. Isto contrastou com o grupo de casos-índice e de familiares já afetados, cujo diagnóstico clínico precedeu o diagnóstico gênico, os quais eram todos sintomáticos (100%), havendo predomínio da ocorrência de 2 a 3 tumores relacionados com a MEN1.[42]

Tipo 2

Adriana B. Nunes, Marilza C. L.Ezabella e César Y. Hayashida

Introdução

O Dr. John Sipple descreveu primeiro a associação de feocromocitoma com carcinoma de tireoide, em 1961.[1] Em seguida, Williams[2] (1965), Schimke e Hartman (1965)[3] acrescentaram que essa associação referia-se ao carcinoma do tipo medular de tireoide e apresentava herança autossômica dominante. A composição com os neuromas mucosos foi observada por Williams (1966).[4] A neoplasia endócrina múltipla tipo 2 sempre desperta significativo interesse clínico, apesar de pouco frequente, pois o seu reconhecimento é fundamental para o sucesso do tratamento e para avaliação dos membros da família. Enormes avanços têm ocorrido no seu entendimento, com progressiva repercussão justamente nesses aspectos.

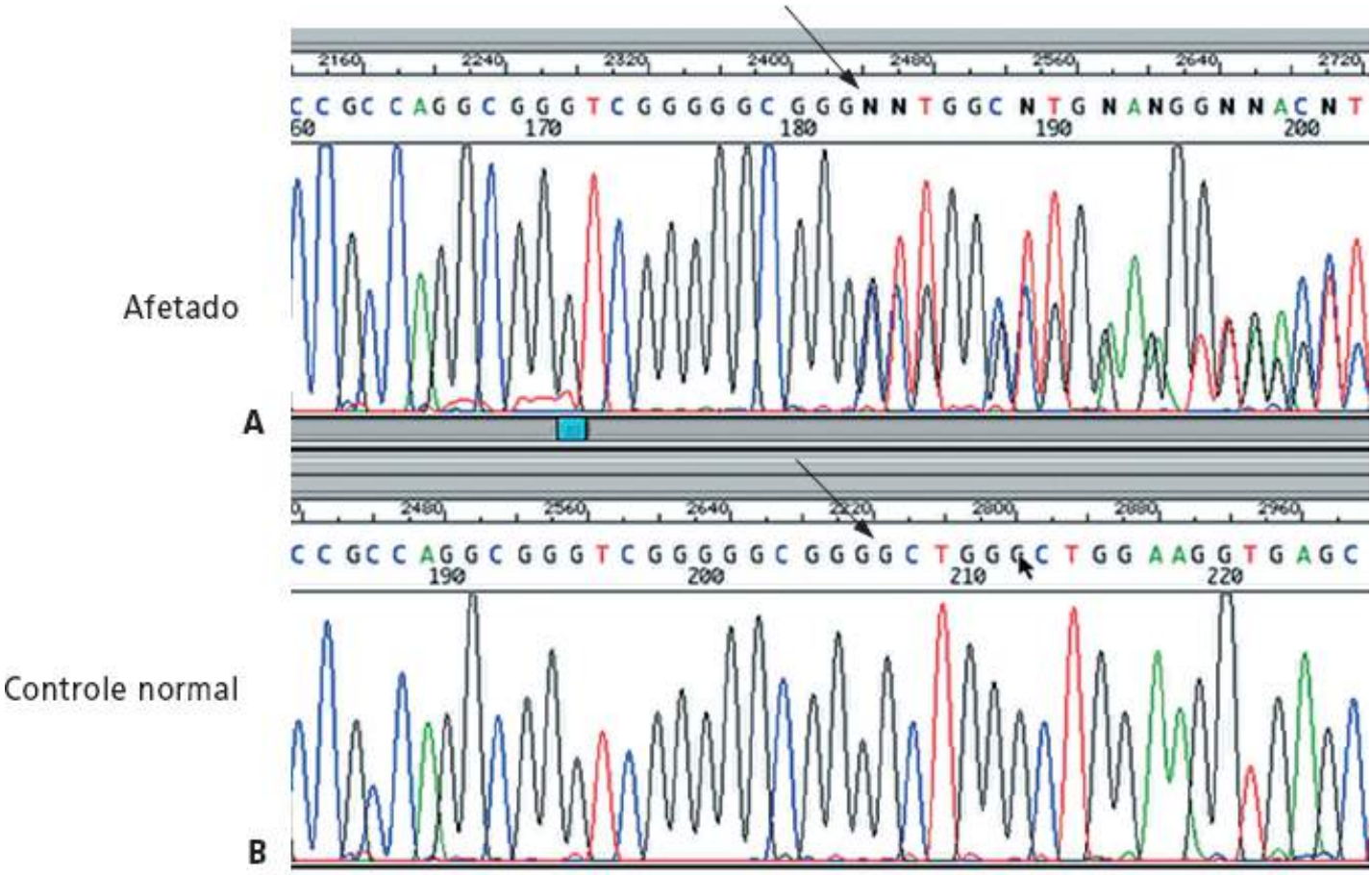

Figura 301.1 Eletroferograma ilustrando mutação germinativa do tipo *frameshift* no gene *MEN1*. **A.** Padrão de mutação encontrada em caso-índice, familiares afetados e portadores assintomáticos. **B.** Padrão eletroforético normal; a alteração gênica é indicada pela *seta*.[29]

Conceito

Claramente distinta da NEM tipo 1, a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2) envolve tumores em células parafoliculares da tireoide, na medula adrenal e em paratireoides. Anormalidades do desenvolvimento também podem estar presentes. O termo neoplasia endócrina múltipla tipo 2 é usado para designar um conjunto de síndromes tumorais clinicamente distintas, de herança autossômica dominante, com alto grau de penetrância e expressividade variável. Essas apresentações clínicas sempre incluem a predisposição ao carcinoma medular de tireoide, sozinho ou em diversas combinações com os demais componentes: feocromocitoma e hiperparatireodismo. Outros componentes variantes incluem neuromas mucosos, ganglioneuromas, anormalidades esqueléticas, líquen amiloide cutâneo e doença de Hirschsprung. Cada uma dessas combinações de tecidos afetados é herdada em separado e juntas compreendem 25% dos casos de carcinoma medular de tireoide (CMT).

Classificação

Essa variabilidade de fenótipos tornou necessária uma classificação operacional[5] em pelo menos três subtipos principais baseando-se na ocorrência das outras patologias.

Quando, dentro de uma família, a predisposição ao CMT é expressa associada a hiperparatireoidismo e/ou feocromocitoma, é classificada como NEM tipo 2A. Quando o CMT é o único fenótipo na família, estando presente em mais de quatro indivíduos, é denominado carcinoma medular de tireoide familiar (CMTF). Quando o CMT vem acompanhado de anormalidades esqueléticas, ganglioneuromas, neuromas mucosos, hábito marfanoide e feocromocitoma, constitui a NEM tipo 2B. Esta classificação está representada na Tabela 301.6.

Epidemiologia

Dados sobre a epidemiologia de NEM2 são pouco relatados. Estas síndromes têm sido observadas em

praticamente todos os grupos étnicos ao redor do mundo e afetam ambos os sexos com frequência semelhante. Contudo, a incidência desta enfermidade na população geral ainda não é conhecida. São diagnosticados 700 novos casos por ano nos EUA, com frequência aproximada de 1 caso em 30.000-50.000 pessoas.[6]

Em geral, manifesta-se como NEM2A (60 a 90% dos casos), sendo a NEM2B uma forma bastante rara (2 a 5%). O diagnóstico de CMTF é feito em 35% dos casos.

Praticamente 100% dos pacientes apresentam CMT. O hiperparatireoidismo (HPT) é encontrado em 10 a 25% dos pacientes NEM2A. O feocromocitoma (FEO), por sua vez, é encontrado em 40% dos pacientes NEM2A e na mesma proporção dos NEM2B.

O caráter autossômico dominante possibilita que essa doença se estenda em proporções geométricas dentro da população. Por isso, a investigação dos familiares afetados e o desenvolvimento de técnicas adequadas para a sua detecção adquirem especial relevância.

Etiopatogenia

Componente genético

A causa genética das síndromes e variantes NEM2 envolve mutações no proto-oncogene *RET,*[6–8] no *locus* 10q11.2.

Tabela 301.6 Classificação dos fenótipos NEM2.

Tipo/Subtipo	Características
NEM2A	Carcinoma medular de tireoide (CMT) + feocromocitoma (FEO), hiperparatireoidismo (HPT) ou ambos.
NEM2A (1)	CMT, FEO e HPT
NEM2A (2)	CMT e FEO, excluído o diagnóstico de HPT
NEM2A (3)	CMT e HPT, excluído o diagnóstico de FEO
NEM2B	CMT com ou sem FEO e com anormalidades fenotípicas, geralmente sem HPT
CMTF	CMT em pelo menos quatro membros da família, excluídos os diagnósticos de FEO e HPT no afetado ou em membros sob risco
Outros	Famílias com menos de quatro membros com CMT; nenhuma evidência objetiva de FEO ou HPT ou famílias com diagnóstico histopatológico não confirmado.

Adaptada de Eng C. N Eng J Med.[6] A nomenclatura atual preconiza o uso do termo neoplasias em vez de adenomatoses, numerais arábicos em vez de romanos e letras maiúsculas. Assim, NEM 2A em vez de NEM tipo 2A, por exemplo.

O gene *RET* estende-se por 50 kb e contém 21 éxons, todos codificantes. Este gene origina, devido a *splicing* alternativo, dez diferentes transcritos de RNAm com tamanhos que variam de 3,9 a 7,0 kb, e que possuem um longo domínio extracelular, uma região transmembrana e dois domínios tirosina quinase citoplasmáticos. O domínio extracelular é codificado por dez éxons e o domínio transmembrânico por um éxon (éxon 11). A sequência extracelular inclui uma região com homologia às caderinas e uma grande região contendo 28 resíduos de cisteína, importantes na formação das pontes dissulfídicas intramoleculares e na determinação da estrutura terciária da proteína RET. O domínio tirosina quinase responde pela fosforilação de resíduos de tirosina envolvidos na ativação das vias de sinalização intracelular (Figura 301.2).

A proteína RET é um receptor de superfície do tipo tirosina quinase envolvido na regulação de crescimento, sobrevida, diferenciação e migração de células da linhagem da crista neural células C, medula adrenal, gânglios parassimpáticos, simpáticos e entéricos, paratireoides e broto ureteral. No organismo adulto dificilmente este gene é expresso.

Sob condições normais, o receptor RET é ativado através de um complexo multicomponente envolvendo membros de dois grupos distintos de proteínas: um ligante solúvel, pertencente à família GDNF (fator de crescimento e diferenciação neuronal), e um correceptor ligado à superfície celular, da família GFR-a.[9] Estas proteínas formam um heterotetrâmero composto por GDNFR-α, responsável pela capacidade ligante, e por *RET*, o componente sinalizador. Não obstante a necessidade deste tetrâmero complexo para ativar a sinalização via Ret, as mutações associadas a NEM2 têm sido encontradas apenas no gene *RET*.

A transdução de sinal via RET-TK inicia com a dimerização acionada pelo ligante, induzindo a atividade tirosina quinase e autofosforilação do domínio citoplasmático. O receptor ativado parece acoplado a diversas vias bioquímicas a jusante que levariam a respostas celulares pleiotrópicas. Pelo menos três diferentes vias são ativadas: JNK, MAPK e fosfolipase C gama. A especificidade é influenciada por processos intrínsecos a cada tipo celular.

Uma abordagem alternativa para a análise da função do *RET* é a criação de camundongos geneticamente modificados contendo mutações ativadoras e inativadoras. Camundongos *knock out* homozigóticos morrem ao nascer com agenesia renal e aganglioneuromatose entérica, porém com células C e adrenais normais. Camundongos transgênicos trazendo mutações ativadoras NEM2A expressam hiperplasia de células C e de adrenais.[10]

As mutações germinativas de *RET* associadas às NEM2 resultam em ganho de função. Diferentemente dos genes de suscetibilidade da maioria das síndromes neoplásicas hereditárias, devidas a mutações que inativam proteínas supressoras de tumor, o *RET* é um proto-oncogene, o que significa que uma única mutação ativadora em um dos alelos deve ser suficiente para causar transformação neoplásica, o que já foi comprovado *in vitro*. Eventos genéticos adicionais parecem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão do fenótipo transformado *in vivo*. A perda do alelo *RET* normal ou amplificação do alelo *RET* mutante também são encontradas em número significativo desses tumores.

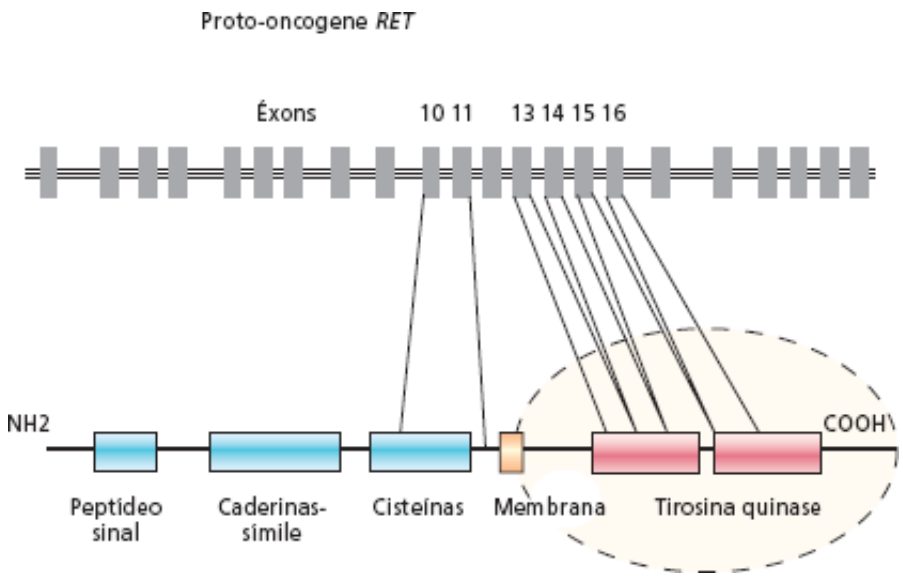

Figura 301.2 Representação gráfica dos domínios da proteína RET e da localização das mutações mais frequentemente associadas a NEM2.[6]

Apesar de todos os éxons serem codificantes, as mutações ativadoras causadoras de NEM 2 se agrupam em éxons de regiões de particular importância para a função da molécula. Assim, na região extracelular, no domínio rico em cisteínas – fundamental para que ocorra a ligação ao ligante e dimerização – pré-requisito para ativação, é onde estão 80% das mutações relacionadas a NEM 2. As demais mutações descritas estão em sítios de função catalítica tirosina quinase ou em alça de reconhecimento de substrato intracelular. Foram identificadas 39 mutações germinativas diferentes em RET. Também foram estudados polimorfismos e outros alelos de baixa penetrância, mas seu efeito final ainda não foi elucidado.

Relação genótipo-fenótipo

A natureza e a localização das mutações no gene *RET* parecem estar relacionadas com a manifestação fenotípica da doença[5,12] Em torno de 98% das mutações descritas que predispõem a NEM2A e 88% dos CMTF envolvem substituições em uma das regiões[11] altamente conservadas localizadas no domínio extracelular do *RET*, codificado

pelos éxons 10 e 11. Particularmente a mutação na cisteína 634, éxon 11, é a mais frequentemente encontrada e tem sido associada ao surgimento de FEO e HPT. Menos frequentemente, mutações *missense* afetando o domínio catalítico tirosina quinase são descritas nos éxons 13, 14 e 15, correspondentes aos códons 768, 804 e 891. Estas três últimas mutações estão associadas principalmente com o fenótipo CMTF.[112,13] Uma duplicação de 9 pb no éxon 8 foi associada a este fenótipo:[15,18] as mutações germinativas predisponentes ao NEM2B estão localizadas em 95% dos pacientes[19] em um único códon, o 918 (éxon 16). Recentemente, mutações duplas no proto-oncogene *RET* foram relatadas em casos com início tardio do[20] paciente NEM 2A portador de FEO com produção ectópica de calcitonina[31] (Tabela 301.7).

Por outro lado, mutações inativadoras no *RET* têm sido relacionadas com a doença de Hirschsprung.[9,21] Mais de 100 mutações em RET foram descritas nas famílias em que os fenótipos do CMT hereditário e o megacólon agangliônico cossegregam. Nessas famílias, as mutações ocorrem principalmente nos códons 609, 618 e 620. Como se pode observar, no mínimo quatro diferentes fenótipos são resultantes de mutações em um mesmo gene.

Podem também ocorrer mutações no *RET* do tipo não germinativas. Vinte e cinco por cento dos CMT esporádicos[23] têm mutação somática em *RET*, e estas são localizadas mais frequentemente no éxon 16 (códon 918), podendo também ocorrer no éxon 13 e 15 (códons 768 e 804, 883 e 891), e apenas raramente nos éxons 10 e 11 (códons 609, 618, 620, 631, 611 e 634). Recentemente, foram relatadas uma inserção-deleção no éxon 11 e uma deleção no éxon 10. As mutações somáticas no códon 918 estão associadas a maior agressividade tumoral e maior frequência de metástases.[21]

Tabela 301.7 Localização de mutações no proto-oncogene.

Mutações	Localização	
Fenótipo	Éxon	Códon
NEM2a	8	
	10	609, 611, 618,620
	11	634*
	13	790
	14	
NEM2B	15	883
	16	918, 922
CMTF	8	9 pb del
	10	609, 611, 618, 620
	11	630, 634
	13	768, 790, 791
	14	804
	15	891
NEM2A +Hirschsprung	10	609, 618, 620
NEM2A + LAC	11	634

*A troca de cisteína 634 por arginina ocorre em 50% dos casos de neoplasia endócrina múltipla tipo 2A; CMTF = carcinoma medular de tireoide familiar; LAC = líquen amiloide cutâneo. NEM2A e 2B = neoplasias endócrinas múltiplas tipos 2A e 2B; *RET* = correlação com o fenótipo.

Estudos *in vitro* com *RET* mutado mostram dois tipos de transformação. O primeiro envolve mutações nas cisteínas e produz uma dimerização de RET independente do ligante, com ativação da cascata de sinalização. O segundo tipo envolve mutações no domínio tirosina quinase e provoca autofosforilação de RET sem dimerização,

com fosforilação do demais substratos. Esta diferença pode explicar a variação de fenótipos.

Esta relação genótipo/fenótipo tem sido direcionada também para aspectos como idade ao diagnóstico e/ou a presença de metástases, que são importantes fatores prognósticos, conforme já descrito. Os estudos *in vitro* demonstrando diferenças na intensidade de ativação oncogênica de acordo com o tipo de mutação possibilitaram inclusive uma classificação das mutações como: (a) de alto risco: nos códons 609, 611, 618, 620, 634, que são mutações nas quais se recomenda intervenção terapêutica mais precoce, e (b) mutações de menor risco, nos códons 609, 768, 790, 791, 804 e 891, geralmente com início mais tardio da doença e – especula-se – cuja tireoidectomia poderia ser postergada.

Parece que a origem geográfica dos portadores de NEM2 tem relação com o padrão de mutações apresentado. Por exemplo, encontra-se predomínio de C634Y na Espanha, C634S na Hungria e outras em afro-americanos.[23] No nosso meio, observamos a mutação C634R em 38,4% das famílias acompanhadas com NEM2 no Hospital das Clínicas da USP[12] (Figura 301.3).

A tendência ao agrupamento das mutações em regiões *hot spots* do gene, a alta frequência com que são encontradas nos pacientes e as relações do genótipo com o fenótipo propiciam uma alta eficiência, eficácia, acurácia e reprodutibilidade dos testes genéticos. A análise de DNA para a detecção de mutações germinativas no proto-oncogene *RET* tem se mostrado um método altamente eficiente para a identificação de indivíduos portadores das formas hereditárias do CMT.[11,34]

Anatomia patológica

A histogênese da célula C, a sua histopatologia e a macroscopia do carcinoma medular da tireoide serão descritas a seguir. A patologia do feocromocitoma e do hiperparatireoidismo está descrita juntamente com a apresentação destes, em outra parte deste livro, nos respectivos capítulos.

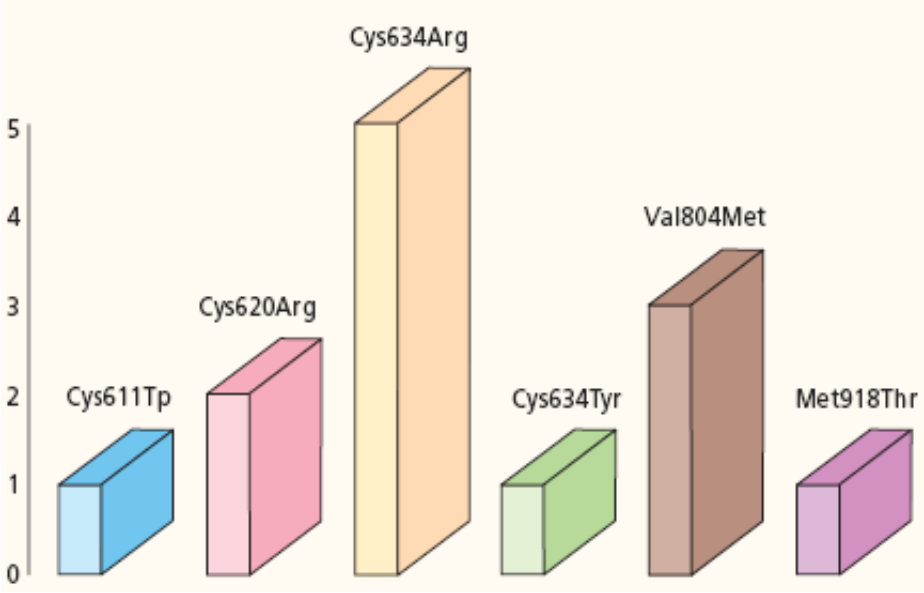

Figura 301.3 Rastreamento genético realizado em 165 indivíduos de 13 famílias NEM2 brasileiras, detectando 61 indivíduos portadores de mutação em *RET*, inclusive crianças assintomáticas. Assim como em outras casuísticas, nessa amostra também houve maior frequência de mutação na cisteína 634 e foi com essa mutação que se encontrou associação na maior parte dos casos de HPT e FEO. Identificam-se algumas famílias (30%) com mutação na Valina 804, éxon 14. Observamos que nesses casos o início dos tumores era mais tardio e com crescimento mais indolente.[20]

Histogênese

As células C migram da crista neural para os corpos ultimobranquiais das bolsas faríngeas durante a ontogênese. Em humanos, estas células continuam a migrar até serem incorporadas aos lobos laterais da tireoide. Estudos com técnicas citoquímicas mostram que as células do corpo ultimobranquial são originárias da crista neural, apresentando características APUD. Tumores originários destas células APUD podem produzir hormônios e outras substâncias normalmente não produzidos pelas células correspondentes não tumorais.[26] A calcitonina (CT) é

o principal polipeptídio secretado pelas células C normais. O carcinoma medular da tireoide pode, entretanto, secretar outras substâncias, porém apenas a calcitonina e CEA com relevância clínica.[25] Desse modo, os produtos excretados pelo carcinoma medular da tireoide são:

- Calcitonina
- Outros hormônios polipeptídios
  - ACTH*
  - Endorfinas
  - Somatostatina
  - VIP*
- Aminas bioativas e enzimas
  - Dopamina
  - Dopadescarboxilase
  - Histaminase
  - Serotonina
- Outras substâncias
  - CEA*
  - Melanina
  - Fator de crescimento do nervo
  - Prostaglandinas.

Histopatologia

Anatomia das células C

No adulto, as células C representam cerca de 0,1% do epitélio glandular da tireoide. A maior parte destas está localizada na profundidade dos lobos laterais, ao longo dos dois terços superiores dos seus eixos centrais. O seu formato é poligonal ou fusiforme. Contrariando a sua denominação inicial (de células parafoliculares), não apresentam, em geral, situação parafolicular, mas intrafolicular, entre a membrana basal e o epitélio folicular. Podem se apresentar isoladas ou em pequenos grupos de até 5 a 10 células. Algumas tireoides normais podem, entretanto, apresentar grupos com um grande número de células "C", podendo ser confundidas com a hiperplasia destas células.

Hiperplasia das células C

O aumento no número e no tamanho das células C caracteriza a hiperplasia destas células. Estas células hiperplásicas podem rodear e até substituir as células foliculares, podendo ocupar todo o espaço folicular. Esta hiperplasia precede e está presente na variedade familiar do CMT.[23] A hiperplasia de células C (HCC) é um importante dado diagnóstico desta forma familiar, sendo uma pré-condição para o desenvolvimento do CMT.[53,54] Entretanto, recentemente tem-se descrito presença de HCC em diversas condições que não a forma familiar do CMT, incluindo CMT esporádico,[55] tumores da tireoide de origem folicular,[27] na tireoidite linfocítica crônica e até mesmo em indivíduos normais. Estes achados sugerem que se deve ter grande cuidado ao se tentar correlacionar a HCC com uma condição clínica específica.

Carcinoma medular da tireoide

Classicamente, as células tumorais são fusiformes ou poligonais. O seu arranjo pode ser variável, mas em geral não apresenta estrutura papilar ou folicular. Apresentam citoplasma abundante, eosinofílico, em geral granulado. Os núcleos frequentemente são excêntricos, não raramente com figuras binucleadas, porém com figuras mitóticas esparsas. A presença de substância amiloide, embora não obrigatória, é tida como característica típica do CMT, além da presença de colágeno.

A variabilidade do aspecto histológico do CMT faz com que o seu diagnóstico dependa da demonstração de CT no tumor, pela imuno-histoquímica (Figura 301.4). O diagnóstico depende, portanto, de demonstração da CT nas células tumorais.

Macroscopia

Os CMT são de consistência endurecida, em geral brancos ou branco-acinzentados. Ocasionalmente podem apresentar hemorragia ou fibrose. Apesar da ausência de cápsula, frequentemente são bem circunscritos, raramente apresentando padrão infiltrativo difuso.

O CMT familiar localiza-se, em geral, entre os terços superior e médio dos lobos tireoidianos, sendo, em regra, multicêntrico, exceto quando detectado em fase bastante precoce. A presença de tumor em ambos os lobos da tireoide, de maneira mais ou menos simétrica, é, portanto, uma das características do CMT familiar. O carcinoma medular da tireoide esporádico é, por outro lado, uma lesão unicêntrica, frequentemente localizada na parte central dos lobos da tireoide.[59]

Quadro clínico

Em geral as características clínicas e bioquímicas dos tumores componentes das síndromes NEM2 não diferem expressivamente daquelas de cada tumor quando este ocorre isoladamente. Não há marcadores bioquímicos que permitam fazer a distinção entre casos esporádicos e familiais. A identificação de tumores familiares em uma faixa etária inferior à dos casos esporádicos possivelmente decorre do alto grau de suspeita clínica e triagem dos indivíduos sob risco. Todavia, a concomitância de múltiplas endocrinopatias pode ter implicações específicas no que diz respeito à conduta.

Uma vez que o padrão de herança é autossômico dominante, metade dos familiares de um caso de CMT hereditário está sob risco de apresentar este carcinoma.

Cerca de 25% dos pacientes com CMT apresentam uma dessas síndromes NEM2. Uma vez que CMT é raro, a ocorrência de dois casos de CMT em uma única família origina a suspeita de síndrome familial. Por sua vez, até 23% dos FEO também se originam de uma doença familial: NEM2 ou von-Hippel-Lindau.

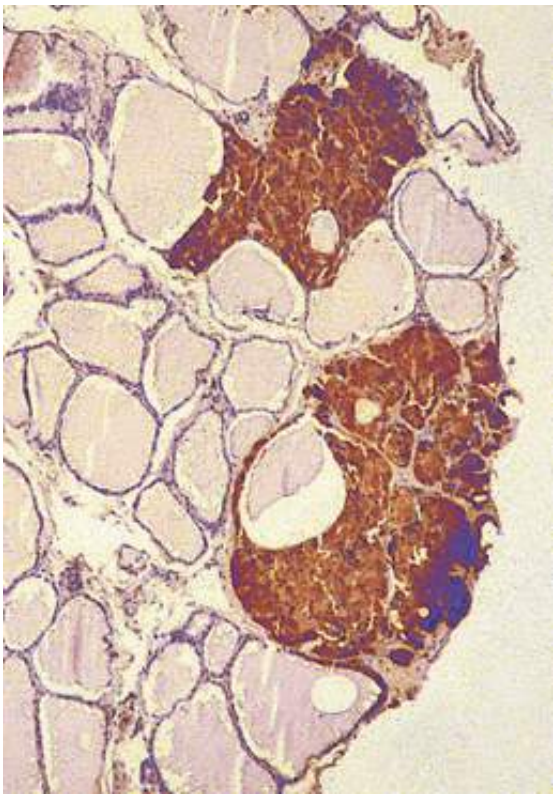

Figura 301.4 Imuno-histoquímica para calcitonina demonstrando dois focos de carcinoma medular da tireoide derivados de hiperplasia de células C em paciente com a forma familiar do tumor (neoplasia endócrina múltipla tipo 2 A).

Um aspecto que se destaca na história familiar é a detecção de mutação *de novo* em 50% dos pacientes NEM2B, o que é bem diferente dos 95% dos NEM2A que apresentam sempre um dos pais afetados. Para o diagnóstico de CMTF é fundamental o antecedente de no mínimo quatro casos de CMT na família, e os achados genéticos justificam essa preocupação.

Após o advento da disponibilidade de rastreamento precoce, a apresentação clínica tem sido geralmente a de indivíduos com nódulo tireoidiano ou hiperplasia de células C. Posteriormente serão diagnosticados FEO em 50% e HPT em 25% desses casos.[22]

Doença das células C

O CMT desenvolve-se nas células C da tireoide, derivadas da crista neural e não relacionadas embriologicamente com as células foliculares da tireoide. A hiperplasia de células C (HCC) e a multicentricidade do CMT são características de distinção entre forma esporádica e hereditária. As células C têm grande atividade biossintética e vários hormônios e aminas biogênicas são secretados pelo CMT, sendo o mais importante a calcitonina, cuja dosagem sérica serve como excelente marcador tumoral para diagnóstico e acompanhamento, estando relacionada com o tamanho tumoral.[24] Testes de estímulo para calcitonina são usados para detectar a presença de hiperplasia de célula C, a lesão primordial. O antígeno carcinoembrionario (CEA) é secretado pelo CMT e também pode ser usado com marcador de reconhecimento ou monitorização do tumor.

A evolução de HCC para CMT microscópico tem duração variável e não se sabe em que ponto desta evolução as metástases se iniciam. Cerca de 50% dos indivíduos com nódulo tireoidiano palpável (≥ 1 cm) à época do diagnóstico já apresentam metástases em linfonodos cervicais. Essas metástases podem ocorrer em linfonodos cervicais e mediastinais ou em órgãos a distância, principalmente pulmões, fígado, ossos e cérebro. É importante ressaltar que 25% dos pacientes com metástases ganglionares cervicais, sem evidencia de outras metástases a distância, podem ser curados por uma ressecção cirúrgica com esvaziamento ganglionar cervical, salientando a importância nessa doença do diagnóstico realizado num estádio precoce.

O CMT geralmente é a primeira manifestação, surgindo nas 2ª e 3ª décadas de vida. Na NEM 2B o CMT ocorre mais cedo e é mais agressivo. Quando a NEM 2B é diagnosticada, mesmo em bebês, o tratamento cirúrgico deve ser realizado o mais rápido possível.

Doença em medula adrenal

O feocromocitoma ocorre em metade dos pacientes NEM2A e num percentual semelhante daqueles com NEM2B. Quando componente da NEM2, manifesta-se geralmente na 4ª e 5ª décadas de vida. São bilaterais e raramente são malignos.

Algumas peculiaridades podem ter implicações diagnósticas e terapêuticas. O FEO na NEM2 é bilateral em pelo menos 50% dos pacientes, enquanto em apenas 10% dos esporádicos. Em virtude da multicentricidade característica da NEM2, acredita-se que potencialmente todos os casos de envolvimento adrenal nesta entidade apresentem comprometimento bilateral, ainda que a detecção unilateral resulte da assincronia de seu desenvolvimento nas glândulas. Geralmente, o tumor surge na outra glândula após 8 a 10 anos.

Outro ponto importante é a localização invariável do FEO na medula adrenal. Os raros relatos de FEO extra-adrenal nessa síndrome surgem de resquícios de tecido adrenal ou representam recorrência de um FEO na região anatômica da glândula adrenal.

O tecido expressa a enzima feniletanolamina-N-metil-transferase, que catalisa a metilação da norepinefrina para epinefrina. Por conseguinte, o tipo de catecolamina produzida pelo FEO associado à NEM2 é tipicamente a epinefrina, ocasionando palpitações, ansiedade, cefaleia e inquietação, na ausência de hipertensão. A relação norepinefrina para epinefrina é mais baixa nas formas genéticas do FEO do que na forma esporádica.

É incomum o FEO preceder o desenvolvimento do CMT ou ser a manifestação inicial da NEM2. Alguns autores inclusive acreditam que os FEO familiares podem ter comportamento mais indolente e menos sintomático que as variantes esporádicas. Com o rastreamento familiar, identificam-se alguns pacientes que não apresentavam sintomas do tumor. Pacientes sob acompanhamento sistemático apresentam FEO evidente cerca de 10 anos após HCC ou CMT.

O objetivo mais importante da investigação do FEO é a identificação e tratamento dos pacientes, antes que desenvolvam manifestações clínicas do tumor que ponham em risco sua vida. Em paciente nos quais a doença não é diagnosticada, uma crise hipertensiva pode ser induzida por cirurgia ou parto. Considerando a penetrância do FEO, um acompanhamento mais prolongado é recomendado em famílias classificadas como CMTF/outras, principalmente naquelas cujo genótipo seja sugestivo de NEM2A. Quando um caso com CMT é identificado como

portador de uma mutação *RET* no domínio das cisteínas, surge a questão se estamos lidando com fenótipo CMTF ou NEM2A. A definição correta do fenótipo, consequentemente, tem grande impacto na conduta a seguir.

Uma vez que os sintomas clínicos de FEO são frequentemente discretos ou até ausentes em pacientes NEM2, a investigação bioquímica sistemática é necessária. Segundo FRANK-RAUE, os FEO assintomáticos apresentam-se mais frequentemente como tumor unilateral e com catecolaminas urinárias e plasmáticas não muito elevadas. O rastreamento de FEO deve ser feito anualmente até os 35 anos, basicamente com dosagens urinárias de epinefrina, norepinefrina, metanefrina e ácido vanilmandélico, embora as medidas de metanefrina e normetanefrina plasmáticas sejam mais sensíveis. Os métodos de imagem tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e 131-metaiodobenzilguanidina (MIBG) estão indicados apenas se houver alteração desses valores, mas há autores que preconizam sua realização a cada 2 e 3 anos.

Doença na paratireoide

A baixa frequência – 10 a 25% dos casos – dificulta o estudo da história natural do HPT na NEM2. Em algumas famílias o HPT é pouco encontrado, enquanto em outras ele ocorre frequentemente e numa idade precoce. Observa-se amiúde a ausência de HPT no seguimento de indivíduos afetados que foram submetidos a tireoidectomia precoce (HCC). Não está claro se esta observação tem significado fisiopatológico ou resulta da perda inevitável de tecido paratiroidiano durante o procedimento.

Clinicamente há grande semelhança com os casos esporádicos, embora seja relatada uma frequência maior de HPT assintomáticos na NEM 2.[65]

A hiperplasia de múltiplas paratireoides é mais frequentemente encontrada que os adenomas múltiplos. Durante revisões de análises histopatológicas de paratireoides, observa-se a prevalência da adenomatose sobre um pano de fundo de hiperplasia, de modo análogo à hiperplasia de células C e à hiperplasia de células cromafins.

O diagnóstico é estabelecido pelo achado de PTH sérico alto ou inapropriadamente normal na presença de hipercalcemia.

NEM2B

A associação de CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatose mucosa, anormalidades esqueléticas marfanoides na ausência de hiperparatireoidismo é classificada como NEM2B.

A característica mais marcante dessa síndrome clínica é a presença dos neuromas mucosos que ocorrem na extremidade da língua, em lábios, na conjuntiva palpebral e no trato gastrintestinal. Nas crianças as manifestações mais comuns são relacionadas ao trato gastrintestinal: diarreia, obstrução intestinal e megacólon. As anormalidades marfanoides incluem alteração na relação púbis-chão e púbis-vértice, anormalidades torácicas, braços e dedos longos e finos, hiperextensibilidade de juntas e anormalidades das epífises. As outras manifestações marfanoides são raras.

O CMT na NEM2B tem penetrância de 100%, surge numa idade precoce e a doença metastática tem sido descrita antes dos dez anos de idade. O tumor tem um curso muito agressivo e o prognóstico é geralmente pobre. O feocromocitoma é encontrado em cerca de 50% dos indivíduos afetados e não difere muito daqueles associados ao NEM2A. O hiperparatireoidismo ocorre raramente e o líquen amiloide cutâneo não tem sido descrito em associação ao NEM2B.

Algumas manifestações clínicas estão ausentes em casos relatados, inclusive dentro de uma mesma família, sugerindo uma penetrância incompleta com expressividade variável. A NEM2B corresponde a cerca de 5% de todos os casos de NEM2. A taxa reprodutiva de pacientes NEM2B é baixa, provavelmente devido à elevada mortalidade, impotência por problemas neurológicos, infertilidade e baixa taxa de casamentos.

Carcinoma medular da tireoide familiar

Em aproximadamente 10 a 15% a forma hereditária do CMT ocorre sem outras manifestações da NEM2A, podendo até ser confundido com CMT esporádico.

O padrão de herança e as características clínicas dessa variante não diferem daquelas do NEM2A, exceto que o CMT tende a surgir mais tarde e em geral é menos agressivo. A classificação de uma família nessa categoria

deveria ser feita apenas após rastreamento em várias gerações da família. A penetrância do feocromocitoma e doença paratireoidiana é 50% ou menos, e classificar uma família pequena com diagnóstico CMTF pode resultar de uma investigação inadequada de feocromocitoma. Acredita-se que o CMTF seria uma NEM2A de início tardio resultando em baixa penetrância do feocromocitoma.

Líquen amiloide cutâneo

A literatura relata famílias nas quais uma lesão pruriginosa uni ou bilateral localizada no dorso superior (dermátomos C6 a T5) tem sido associada com NEM2A.[30]

As características clínicas da NEM2A nessas famílias não diferem de modo reconhecível das outras NEM2A, exceto pela lesão da pele. Os pacientes descrevem períodos intermitentes de prurido intenso no qual eles escarificam a pele dessa região. Os sintomas iniciam-se na infância em algumas famílias e podem preceder o surgimento do CMT, contudo em outras famílias a lesão de pele surge posteriormente. A biopsia da forma avançada da lesão demonstra achados típicos de líquen amiloide cutâneo, com depósito amiloide nas papilas dérmicas. A hipótese mais aceita é que a anormalidade primária seja um distúrbio neurológico levando ao prurido e que a lesão de pele e deposição amiloide são secundários a irritação crônica. Especula-se que um distúrbio da diferenciação da crista neural leve a um aumento da atividade neuronal sensitiva.

Doença de Hirschsprung

A doença de Hirschsprung (HSCR) é um distúrbio do desenvolvimento do sistema nervoso entérico caracterizado pela ausência de gânglios dos plexos mioentéricos e submucosos ao longo de uma extensão variável do intestino distal. A hipótese etiopatogênica mais aceita é baseada num defeito de migração craniocaudal dos neuroblastos que se originam da crista neural, os quais, sob circunstâncias normais, alcançam o intestino delgado na sétima semana de gestação e o reto na 12ª semana.

O HSCR compartilha algumas manifestações gastrintestinais que incluem megacólon, obstrução e atonia colônica. A diferença é que na NEM2B há ganglioneuromatose em todo o trato gastrintestinal, enquanto na HSCR a aganglioneuromatose pode ser encontrada em segmentos de tamanho variável ao longo do intestino. A distinção clínica entre HSCR/NEM2A e NEM2B baseada apenas na sintomatologia gastrintestinal pode ser difícil.

Diagnóstico

Avaliação inicial

Os pacientes apresentam sintomas relacionados ao CMT, HPT ou FEO. Um dado importante na anamnese é a presença de antecedentes familiares de neoplasias múltiplas. A apresentação clínica varia com a idade do paciente. Assim, um paciente jovem portador da mutação de *RET* provavelmente será assintomático: geralmente tem apenas HCC ainda sem progressão para CMT. Uma possível história de diarreia pode estar relacionada ao nível elevado de calcitonina ou prostaglandina. Outros sintomas podem incluir hipertensão, episódios de sudorese, *rash* cutâneo e sintomas cervicais compressivos. Pacientes com hipercalcemia podem apresentar constipação, poliúria, polidipsia, problemas de memória, depressão, nefrolitíase, baixa densidade óssea, intolerância gástrica, refluxo gastresofágico, fadiga ou podem não ter sintomas. Um prurido localizado na região dorsal superior pode ser relatado. Constipação crônica é um achado frequente na NEM2B e decorre da hiperplasia de gânglios autonômicos intrínsecos na parede intestinal.

Os sinais de NEM2 são variáveis e muitas vezes sutis. Massa cervical ou nódulo tireoidiano dominante podem ser palpáveis, assim como linfonodos anteriores indolores, com crescimento progressivo, que podem significar metástases. A pressão arterial e frequência cardíaca podem estar elevadas, se o FEO estiver presente. É importante investigar lesões escarificadas ou pruriginosas na região dorsal interescapular. Uma anormalidade semelhante à síndrome de Marfan é encontrada em vários pacientes com NEM2B. Este hábito marfanoide pode ser observado como corpo alto e delgado, com braços e pernas longos, desproporção entre segmentos superior e inferior, desenvolvimento muscular inadequado (membros finos com frouxidão articular e hipotonia muscular), hiperflexibilidade de articulações, cifose dorsal, palato arqueado, *pectus excavatum*, *pectus carinatum* e pé cavo bilateral. Neuromas de pálpebras, de conjuntiva, nasal, mucosa da laringe, língua, lábios, são achados frequentes.

Paciente também tem lábios hipertrofiados proeminentes levando a uma fácies típica. Os neuromas também ocorrem nos plexos mioentérico e submucoso (ganglioneuromatose), e são relatados neuroma de cauda equina e de nervo ciático.

Avaliação laboratorial

O diagnóstico bioquímico é semelhante ao do paciente com doença esporádica. O FEO é identificado por elevação de epinefrina, norepinefrina ou VMA urinários. Dosagens plasmáticas de normetanefrina e metanefrina têm maior sensibilidade para detectar FEO do que a dosagem urinária. O VMA urinário pode estar normal no início da doença; contudo, em tumores maiores e com história mais longa, há elevação de epinefrina, norepinefrina, metanefrina e normetanefrina urinários. O diagnóstico é confirmado pela tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética de abdome, se houver catecolaminas anormais. Embora a TC (na presença de anormalidades de catecolaminas) seja útil, menos cara, e ofereça uma boa resolução, a ressonância é mais específica, com o hipersinal com ponderação em T2. O mapeamento com MIBG pode ser necessário. Pacientes com CMT clínico têm níveis elevados de calcitonina. Níveis de calcitonina elevados no basal ou após teste provocativo podem indicar uma avaliação de tórax e abdome para doença metastática através de TC, ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons, mapeamento com octreotida e outros radioisótopos, e algumas vezes laparoscopia, possibilitando o estadiamento TNM. O rastreamento anual de HPT com dosagens de cálcio e PTH pode ser feito desde os 10 anos de idade.

A punção aspirativa com agulha fina é usada principalmente no paciente índice que apresenta nódulo tireoideano quando o clínico considera o CMT pouco provável. É recomendável evitar remoção de células de massa tireoideana para citologia em paciente NEM2 que tem diagnóstico previamente confirmado por análise genética ou níveis elevados de calcitonina.

Tanto na forma hereditária como na esporádica, o diagnóstico do CMT decorre, frequentemente, do rastreamento bioquímico, especialmente por meio de testes de estímulo de secreção de calcitonina. Em pacientes com CMT subclínico ou HCC os níveis basais de calcitonina podem estar normais, mas há elevação em resposta a esses testes. Assim, nas formas familiares do CMT o diagnóstico pode ser feito mais precocemente nos parentes "sob risco" dos indivíduos afetados, após a localização do caso-índice. Este exame é caro, bastante desagradável para o paciente e precisa ser repetido anualmente desde os 5 anos até os 40 anos de idade. Um resultado do teste mostrando elevação indica a presença de HCC ou CMT que deve ser tratado cirurgicamente. O teste consiste de infusão por 1 min de gluconato de cálcio (2 mg de cálcio elementar/kg). Os níveis de calcitonina são medidos aos 0, 2, 5 e 10 min e geralmente atingem um pico aos 2 ou 5 min. O clínico deve estar a par do método de dosagem utilizado, pois o intervalo normal pode variar. Em geral, mulheres normais têm nível pós-estímulo inferior a 29 pg/mℓ e em homens o limite normal é 106 pg/mℓ. Resultados falso-positivos são incomuns, ocorrendo em um pequeno número de pacientes que têm hiperplasia de células C. Contudo é importante ressaltar que existe uma sobreposição considerável entre a variação sérica normal de calcitonina após um teste provocativo e aquela observada em pacientes com anormalidades iniciais da célula C, um achado que não era totalmente reconhecido até que o teste para mutações do *RET* se tornasse disponível e que ocorre principalmente em crianças, uma faixa etária especialmente crítica.

Entretanto, a principal desvantagem do teste bioquímico é a de não distinguir entre o indivíduo não portador de NEM2, portanto sem risco para a doença, daquele assintomático no momento mas que, no futuro, iria apresentar o fenótipo. Nesse sentido, o teste genético consegue identificar o portador de mutação com extrema acurácia, principalmente na NEM2A. Quando comparado ao rastreamento bioquímico com dosagem de calcitonina podemos ainda citar algumas vantagens: não depende da idade, o desconforto físico é mínimo, o diagnóstico é definitivo, consegue excluir os negativos e possibilita estratégia para tratamento preventivo e cura. Entretanto, tecnicamente é laborioso e pode haver falso-negativos. Por conseguinte, o teste genético deve incluir todos os éxons relevantes a serem sequenciados se a mutação do *RET* da família é desconhecida. Se a mutação não for identificada nos éxons 10, 11 ou 16, recomenda-se encaminhar a um laboratório que examine os outros éxons antes de concluir que nenhuma mutação está presente. Isto é particularmente importante para famílias com CMTF, com maior chance de apresentar mutação no éxon 13, 14 ou 15.

A crescente disponibilidade do teste DNA tem melhorado muito o rastreamento das famílias, reduzindo a indicação do teste de calcitonina às raras famílias em que a mutação não foi identificada. Todavia, a dosagem

calcitonina é bastante útil para monitorar o acompanhamento tumoral do CMT e indicar se existe doença persistente ou recorrente.

Rastreamento em carcinoma medular da tireoide esporádico

Pacientes com diagnóstico de CMT ou FEO devem ser investigados quanto à presença de NEM2. Devido à penetrância incompleta do gene, nem a idade avançada ao diagnóstico, nem a ausência de pais afetados, seriam indicadores totalmente confiáveis de doença realmente esporádica, inclusive parâmetros histopatológicos[34] não têm valor significativo quando se considera o paciente individualmente.

Alguns rastreamentos sistemáticos clínicos e bioquímicos realizados em famílias de pacientes com CMT aparentemente esporádico mostram que 10 a 15% desses indivíduos apresentam NEM2. Além disso, a análise do *RET* pode identificar mutações germinativas em indivíduos com CMT presumidamente esporádico que corresponderiam a mutações *de novo* ou casos NEM2 com rastreamento familiar inadequado. Sob ponto de vista clínico é muito importante a distinção dos CMT que são provavelmente esporádicos daqueles hereditários. Especialmente porque a identificação de um caso hereditário pode ter um efeito multiplicador, levando ao diagnóstico de casos insuspeitos na família e tratamento precoce efetivo. A decisão de pesquisar mutações germinativas no *RET* e VHL em pacientes com FEO aparentemente esporádico é algo mais complicado do que o teste para CMT, e sua utilidade ainda não foi definida.

Diagnóstico diferencial

O FEO hereditário pode ocorrer com as seguintes condições:

- Síndrome de von Hippel Lindau (VHL)
- Doença de von Recklinghausen (neurofibromatose)
- Síndrome Sturge-Weber
- Esclerose tuberosa
- Síndrome paraganglioma.

Daí a importância de testar RET, VHL, NF1.

O HPT hereditário pode ocorrer com as seguintes condições:

- NEM-1
- Hiperparatireoidismo familiar
- Hipercalcemia hipocalciúrica familial.

Tratamento

Ao contrário do carcinoma papilífero e do folicular, existe pouca controvérsia acerca da conduta no CMT: “a oportunidade de cura existe quando a cirurgia é realizada num estádio precoce da doença” (Wells).[32] Os protocolos de radioterapia e quimioterapia convencionais não alcançam boa resposta, bem como alguns variantes. Expectativas promissoras em relação à terapia gênica e agentes moleculares específicos têm surgido com a divulgação de estudos experimentais.[34]

Após avaliação e tratamento das condições endócrinas associadas (tais como FEO), todos os pacientes são encaminhados à tireoidectomia total, com dissecção central completa e remoção de todos os linfonodos, de modo semelhante ao da doença esporádica. Para pacientes com envolvimento dos linfonodos centrais, a dessecação modificada ipsolateral ou bilateral deve ser considerada. A importância da limpeza ganglionar deve-se à alta probabilidade de metástases para gânglios cervicais mesmo com doença intratireoidiana microscópica. O objetivo é realizar a cirurgia antes que haja qualquer sinal clínico da doença, procurando uma maior chance de cura. Um esforço é feito no sentido de não deixar tecido residual nem cápsula. O insucesso em remover todo o tecido tireoidiano inevitavelmente leva à recorrência. Pacientes com hiperplasia de células C e CMT microscópico têm índice razoável de cura pela tireoidectomia, ao passo que CMT em estádios mais avançados raramente curam. O tratamento clínico pré-operatório pode incluir inibidores de prostaglandinas para aliviar a diarreia que pode estar

associada ao CMT.

A indicação de tireoidectomia em indivíduo assintomático portador de mutação do gene *RET* tem sido muito discutida. A disponibilidade do rastreamento genético em crianças de famílias NEM2 torna a tireoidectomia profilática possível. A maioria dos grupos recomenda a intervenção, apoiada pelos relatos de metástases em crianças com idade inferior a 5 anos. Esse argumento sobrepujou os receios pelo risco cirúrgico nesta faixa etária. A indicação é preferencialmente baseada na caracterização molecular do paciente.[35]

Assim, existe uma concordância geral de que deva ser oferecida a tireoidectomia total a todos os pacientes portadores de mutação em *RET*. Além disso, uma atenção especial é dedicada à relação entre mutação num códon específico e a agressividade do CMT, de modo que talvez estas diferenças devessem ser consideradas no processo de tomada de decisão sobre a tireoidectomia total precoce. As mutações de *RET* poderiam ser estratificadas em três níveis de risco para CMT, portanto o tipo e extensão do procedimento cirúrgico podem ser baseados no conhecimento do códon mutado e/ou do padrão familiar. Para mutações de alto risco, o consenso mais recente[30] sugere 5 anos como a idade máxima ideal para cirurgia em NEM2A e 1 ano para NEM2B, ressaltando que na NEM2B a ressecção de linfonodos deve ser extensa. Ainda não há um consenso sobre a idade em que a ressecção ganglionar seria desnecessária. Não está estabelecido ainda se uma conduta expectante aumenta o risco de doença metastática, embora o relato de um seguimento, a longo prazo, de crianças com mutação no códon 634 demonstre que 85 a 90% permaneceram livres de doença até 25 anos após a tireoidectomia total, que foi realizada em torno dos 13 anos.

A presença de FEO não diagnosticado pode aumentar substancialmente a morbidade, e inclusive causar a morte durante a cirurgia de tireoide ou paratireoide. Disto decorre a importância de considerar esse diagnóstico como um componente possível da NEM2A e, se presente, remover o tumor antes de remover outros tumores endócrinos. Se o feocromocitoma for identificado o seu tratamento cirúrgico deve preceder sempre qualquer procedimento cervical, evitando uma potencial crise hipertensiva após a indução da anestesia.

Pacientes com FEO unilateral devem se submeter a adrenalectomia unilateral. Embora o FEO na NEM2 seja frequentemente bilateral, a lesão contralateral pode levar anos para se manifestar. Felizmente, o FEO nestes pacientes é geralmente benigno. A cirurgia deve ser indicada para os pacientes com comprovada secreção elevada de catecolaminas e com tumor identificado ou sintomas. A adrenalectomia profilática é uma medida controversa, considerando-se os riscos do procedimento e a baixa probabilidade de expressão de FEO nas famílias. O tratamento pré-operatório do paciente com FEO inclui um tratamento com alfabloqueador por pelo menos 2 semanas, após o que se considera a administração de um betabloqueador e/ou a-metiltirosina. Há relatos de tratamento bem-sucedido com bloqueadores de canal de cálcio. O aprimoramento da qualidade da imagem e da técnica laparoscópica reduziu muito a morbidade do tratamento cirúrgico. O diagnóstico mais precoce e o tratamento com bloqueadores adrenérgicos diminuiu o risco cardiovascular. A morte por insuficiência adrenal por adrenalectomia bilateral tornou-se mais frequente que por FEO, desencorajando a adrenalectomia bilateral e enfatizando a importância da orientação do paciente no seguimento pós-cirúrgico. A adrenalectomia subtotal pode ser tentada para preservar função, mas o risco de recorrência é maior. Os pacientes devem fazer monitoração bioquímica anual para detectar FEO recorrente na glândula restante.

Os pacientes com calcemia muito elevada devem ser primeiramente hidratados e posteriormente tratados com diuréticos. A paratireoidectomia deve ser realizada o mais cedo possível, de preferência com a calcemia inferior a 14 mg/dℓ. O tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo é feito por ocasião da tireoidectomia total para CMT e semelhante ao do HPT esporádico: paratireoidectomia subtotal ou total com autotransplante no músculo do braço não dominante. A recorrência é rara mesmo em seguimentos prolongados.

O tratamento cirúrgico em pacientes normocalcêmico é controverso. Deve-se ressaltar que o HPT raramente ocorre após tireoidectomia total em indivíduos com HCC detectada por rastreamento, mesmo quando as paratireoides são deixadas no local.

Acompanhamento pós-cirurgia

Os pacientes com diagnóstico confirmado de CMT devem ser seguidos com dosagens periódicas de calcitonina basal/pós-estímulo e CEA para investigar doença residual ou recorrente. A dosagem de calcitonina sérica e ultrassonografia cervical está indicada 3 meses após a cirurgia; antes disso pode haver aumento inespecífico de calcitonina. Pode ser útil fazer um teste de estímulo 1 ano após a cirurgia. A elevação do nível da calcitonina, após

a tireoidectomia, é um indicativo de recorrência. Sob a melhor das circunstâncias, a cirurgia removerá toda a tireoide e todos os linfonodos no pescoço, o que impede a disseminação das metástases. Neste caso, a calcitonina pós-operatória iria para zero. Frequentemente isso não é o caso, e o nível de calcitonina permanece elevado, mas menos elevado que no pré-operatório. Estes níveis devem ser checados a cada 6 meses, e quando eles começam a subir, um exame mais cuidadoso é feito a fim de descobrir a origem.[32]

A reposição hormonal, após tireoidectomia total e adrenalectomia é necessária, com monitorização cuidadosa da dose e feitos colaterais dos medicamentos. Pacientes que desenvolvem hipoparatiroidismo pós-cirúrgico precisam de cálcio suplementar e/ou vitamina D.

O paciente deve ser orientado quanto à proposta de seguimento para reduzir as complicações das doenças. O acompanhamento contínuo por toda a vida visa investigar doença recorrente. Após a investigação inicial devem ser avaliados a cada 6 meses e depois anualmente se estiverem assintomáticos. Nessas avaliações devem estar incluídos exame físico, catecolaminas, metanefrinas e VMA urinário, CEA, calcitonina, teste do cálcio. Em caso de suspeita de FEO, provavelmente é na glândula remanescente, por isso a avaliação deve incluir uma TC ou ressonância ou MIBG para afastar recorrência no local ressecado ou em sítio extra-adrenal. O ultrassom cervical de rotina está indicado em qualquer evidência de recorrência. Muitos pacientes permanecem assintomáticos com níveis de calcitonina elevados por até 20 anos. Também é importante encaminhar para serviço de aconselhamento genético para discutir o teste genético e opções de planejamento familiar.

Tratamento da doença metastática ou recorrente

A morbidade e mortalidade em pacientes com NEM2 estão relacionadas principalmente ao CMT recorrente. Um seguimento com calcitonina normal por 5 a 10 anos pode ser indicativo de cura, sendo a idade ao diagnóstico o fator preditivo mais importante para sobrevida.[33]

O tratamento para doença recorrente em pacientes com essas síndromes genéticas é semelhante aos casos esporádicos. A indicação de tratamento sistêmico pode ser baseada no grau de envolvimento ganglionar, no nível de calcitonina, tipo de mutação RET e estadiamento tumoral. Antes da reexploração cervical a avaliação deve ser feita para excluir metástase a distância. Além da TC, avaliar RM de pescoço, tórax, e abdome. Em alguns casos pode ser necessário mapeamento com tálio, MIBG, octreotida, FDG(^{18}F)PET e cateterismo venoso seletivo. Raramente é visto um paciente com elevação da calcitonina e pesquisa negativa de metástases; supõe-se que tenha doença cervical indolente; neste caso o curso clínico não pode ser presumido e pode estar indicada uma segunda intervenção mais agressiva.

Parece haver um papel pequeno para radioterapia externa neste pacientes. Há poucos dados sobre o uso de quimioterapia combinada em pacientes com doença sistêmica. Várias combinações têm tido sucesso limitado. Os resultados com inibidores de tirosina quinase têm sido encorajadores. O vandetanibe foi a primeira droga desse grupo aprovada para tratamento de CMT metastático irressecável, embora os efeitos colaterais e o impacto sobre a curva de sobrevivência ainda necessitem maior aprofundamento. A cirurgia pode ser realizada por grupos experientes, com baixa morbidade. Estudos em grupos experientes e com pacientes selecionados relatam de 15 a 20% de normalização de calcitonina.

* Potencialmente maligno superior a 25%. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico. GH = hormônio do crescimento. PRL = prolactina. TSH = hormônio estimulador da tireoide.

*ACTH = hormônio adrenocorticotrófico. VIP = polipeptídio intestinal vasoativo. CEA = antígeno carcinoembriogênico.

Capítulo 302

Síndromes Poliglandulares Autoimunes

Regina do Carmo Silva e Sergio Atala Dib

Introdução

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs) caracterizam-se pela associação de duas ou mais doenças autoimunes órgão-específicas em um mesmo indivíduo. Estima-se que cerca de um quarto dos pacientes com uma única doença autoimune órgão-específica possa ter, ou desenvolver, outras doenças autoimunes durante sua vida.[1]

A combinação das doenças autoimunes não é casual, havendo associações preferenciais. Em 1980, Neufeld *et al*.[2] classificaram as SPAs em quatro tipos principais. A doença de Addison (DA) autoimune é um dos principais componentes das SPAs dos tipos 1, 2 e 4 (Tabela 302.1).[3]

Modelos animais de SPA

Poucos modelos animais de SPA espontânea ou experimentalmente induzida foram documentados. Camundongos infectados com o reovírus do tipo 1 desenvolvem SPA que envolve as ilhotas pancreáticas, a hipófise anterior e a mucosa gástrica; os autoanticorpos órgão-específicos detectados nesse modelo animal reagem com os respectivos hormônios produzidos pelos órgãos afetados e não reconhecem antígenos citoplasmáticos.[3]

Após infecção com citomegalovírus, algumas espécies de camundongos podem desenvolver uma SPA semelhante à do tipo 2, com o aparecimento de autoanticorpos circulantes reativos contra o córtex adrenal, a tireoide, o estômago, as ilhotas pancreáticas e os ovários, assim como apresentar infiltrado linfocitário nos órgãos acometidos. No entanto, a doença permanece subclínica.[3]

Camundongos atímicos desenvolvem autoimunidade contra a tireoide, o estômago e as gônadas, após transferência de suspensão de células esplênicas depletadas de células T reguladoras provindas de camundongos com SPA.[3] Gastrite e ooforite autoimunes também podem ser induzidas em camundongos tratados com ciclosporina A no período neonatal, devido à deficiência seletiva de células T reguladoras.[3]

Uma linhagem de galinha obesa costuma desenvolver tireoidite autoimune espontânea e, às vezes, autoanticorpos anticórtex adrenal, embora a SPA do tipo 2 não seja observada a nível clínico.[3] O camundongo diabético não obeso é um modelo animal de diabetes melito do tipo 1 espontâneo, no qual imunidades humoral e celular contra a tireoide, o córtex adrenal e as glândulas salivares têm sido descritas.[3]

Patogênese da síndrome poliglandular autoimune

Vários mecanismos imunológicos podem estar envolvidos na patogênese das doenças autoimunes, em indivíduos geneticamente suscetíveis, tais como liberação de antígenos sequestrados, alterações das proteínas da membrana celular do hospedeiro induzidas por vírus, reatividade cruzada entre agentes ambientais e antígenos do hospedeiro, *bypass* de células T, ou alterações de células linfoides ou células imunorreguladoras.[1,3] Todas essas teorias, entretanto, não conseguem explicar a cascata de agressão autoimune contra múltiplos órgãos em um único indivíduo.

Tabela 302.1 Classificação das síndromes poliglandulares autoimunes (SPA).

SPA	Componentes

Tipo 1	Candidíase mucocutânea crônica, hipoparatireoidismo crônico, DA autoimune (pelo menos dois componentes)
Tipo 2	DA autoimune + doenças autoimunes da tireoide e/ou diabetes melito tipo 1 (DA deve sempre estar presente)
Tipo 3	Doenças autoimunes tireóideas + outras doenças autoimunes (exceto DA autoimune, hipoparatireoidismo e candidíase)
Tipo 4	Duas ou mais doenças autoimunes órgão-específicas (em combinações diferentes de SPA 1, 2 ou 3)

DA = doença de Addison.

Tem sido sugerido que o desenvolvimento de respostas autoimunes múltiplas possa ser devido a epítopos compartilhados entre agentes ambientais e um antígeno comum presente em vários tecidos endócrinos.[1,3]

Alternativamente, pode-se considerar que a SPA seja o resultado de múltiplos defeitos na tolerância imunológica órgão-específica, como, por exemplo, na deficiência de células T reguladoras, as quais normalmente são responsáveis pela inibição da expansão de clones de linfócitos autorreativos. Ainda não se sabe, entretanto, como ocorre essa perda seletiva e espontânea da tolerância imunológica.[1,3]

Também foi aventada a hipótese de que órgãos derivados da mesma camada germinativa expressam antígenos comuns camada-específicos, os quais poderiam servir como alvos para as respostas autoimunes na SPA. Dessa forma, a SPA do tipo 2 seria o resultado de autoimunidade antimesoderma (córtex adrenal) e antiendoderma (tireoide e pâncreas).[1,3]

Síndromes poliglandulares autoimunes tipo 1

A SPA do tipo 1 ou síndrome de Whitaker ou poliendocrinopatia autoimune associada a candidíase e distrofia do ectoderma caracteriza-se pela presença de pelo menos dois dos três componentes principais: candidíase mucocutânea crônica, hipoparatireoidismo crônico e DA autoimune (Tabelas 302.1 e 302.2).[4] É extremamente rara, exceto entre judeus iranianos, na Finlândia e na Sardenha, onde a prevalência estimada é de 1/9.000, 1/14.400 e 1/25.000 habitantes, respectivamente.[3] Essa prevalência maior em algumas populações quando comparada com o resto do mundo pode estar relacionada com o efeito do gene fundador.[3]

A relação sexo feminino:masculino varia em diferentes relatos entre 0,8 e 2,4.[3,4] Geralmente, a primeira manifestação ocorre na infância e as três doenças principais aparecem nos primeiros 20 anos de vida, enquanto outras doenças acompanhantes podem continuar a aparecer até a quinta década.[4]

Imunogenética

A SPA do tipo 1 é uma condição que pode ocorrer esporadicamente ou entre irmãos e é herdada de forma autossômica recessiva.[4] Alguns estudos relataram uma frequência aumentada do antígeno maior de histocompatibilidade (HLA)-A28 nos pacientes quando comparados aos controles normais e do HLA-A3 nas pacientes com falência ovariana (em relação àquelas com função ovariana normal).[4] Associações com o HLA-DR5 foram observadas em judeus iranianos e em pacientes italianos.[3]

Tabela 302.2 Principais diferenças entre as síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) tipos 1 e 2.

SPA do tipo 1	SPA do tipo 2
Autossômica recessiva (só irmãos afetados)	Poligênica – autossômica dominante (múltiplas gerações afetadas)
Gene *AIRE* (21q22.3)	HLA-DR3/DQ2 e HLA-DR4/DQ8
Incidência igual entre os sexos	Predomínio do sexo feminino

Início na infância ou juventude	Pico de incidência entre 20 e 60 anos
Candidíase presente	Candidíase ausente
Hipoparatireoidismo destrutivo	Hipoparatireoidismo mediado por anticorpos (raro)
Diabetes melito tipo 1 raro (4 a 18%)	Diabetes melito tipo 1 (52%)
Doenças tireóideas autoimunes pouco frequentes (11%)	Doenças tireóideas autoimunes muito frequentes (69%)
Falência gonadal (17 a 50%)	Falência gonadal (3 a 5%)

O gene responsável pela síndrome, gene *AIRE* (regulador da autoimunidade) foi recentemente identificado e localizado no cromossomo 21q22.3. O gene *AIRE* se expressa em níveis relativamente altos no timo (células epiteliais medulares e células da linhagem dendrítico-monocítica, ambas células apresentadoras de antígenos) e, em menores níveis, no baço, linfonodos, pâncreas, córtex adrenal e células mononucleares do sangue periférico.[3–6] O produto proteico do gene *AIRE* constitui-se de 545 aminoácidos e está envolvido na regulação da transcrição gênica e na expressão tímica de vários autoantígenos teciduais periféricos (p. ex., proinsulina) com consequente seleção negativa ou indução de anergia dos timócitos autorreativos, além de aparentemente também selecionar células T reguladoras específicas.[5,6] Além disso, a proteína AIRE é um fator pró-apoptótico, expresso no estágio final de maturação das células epiteliais tímicas medulares, e também pode estar envolvida no controle da maturação e função das células dendríticas periféricas.[5,6] Do ponto de vista imunológico, há infiltrado linfocitário dos órgãos-alvo e aparecimento de autoanticorpos séricos contra uma variedade de antígenos teciduais, os quais se correlacionam com o desenvolvimento da falência funcional.[5]

Até o presente momento, 42 mutações associadas à SPA do tipo 1 (e responsáveis pela quebra da tolerância imunológica) em vários grupos raciais foram identificadas no gene *AIRE*. Destas, cinco parecem ser mais importantes (R257X, *del13*, R139X, Y85C e W78R).[3] A mutação R257X (éxon 6) está presente em 89% dos cromossomos dos finlandeses e em 33% dos cromossomos dos não finlandeses, sendo a mutação mais frequente em pacientes de vários grupos étnicos e associada a alta frequência de candidíase mucocutânea.[3] A mutação R139X (éxon 3) representa a mutação mais comum em pacientes da Sardenha e a W78R (éxon 2) é relativamente comum em pacientes do sul da Itália.[3,5] Cerca de 28% dos pacientes do norte da Itália apresentam a mutação *del13* no éxon 8.[3] Apenas uma mutação foi detectada nos judeus iranianos, a Y85C (éxon 2).[3]

Não foi estabelecida uma relação clara entre genótipo e fenótipo, exceto uma prevalência maior de candidíase e a mutação R257X.[5] Determinantes do sistema HLA de classe II podem modificar o fenótipo resultante de um gene *AIRE* defeituoso. Dessa forma, a DA é associada ao HLA-DRB1*03 e a alopecia ao HLA-DRB1*04-DQB1*0302; diferentemente, observou-se correlação negativa entre a presença de diabetes melito do tipo 1 e o HLA-DRB1*15-DQB1*0602. Foi sugerido que o HLA-DQB1*0301 desempenhe um papel importante na gravidade do fenótipo da SPA do tipo 1 nos pacientes da Sardenha.[5]

Aspectos clínicos

Os três componentes principais aparecem em uma ordem cronológica precisa. Na maioria dos casos, a candidíase é a primeira manifestação clínica, em geral antes dos 5 anos de idade, seguida pelo hipoparatireoidismo (geralmente antes dos 10 anos de idade) e, mais tarde, pela DA (antes dos 15 anos de idade).[4] Os três componentes estão presentes simultaneamente em apenas um terço até a metade dos casos, portanto, a ausência desta tríade clássica não exclui o diagnóstico da SPA do tipo 1.[4] Quanto mais precoce o aparecimento do primeiro componente, maior a probabilidade do desenvolvimento de múltiplos componentes.[3,4]

Candidíase mucocutânea crônica e defeito da célula T

A candidíase crônica, presente em 17 a 100% dos pacientes com SPA do tipo 1, é considerada a expressão clínica de uma deficiência imunológica seletiva das células T à *Candida albicans*, combinada a uma reposta normal das células B aos antígenos da *Candida*, o que previne o aparecimento de candidíase sistêmica. Pode acometer as unhas, a pele, a língua e as membranas mucosas, podendo ocasionar esofagite com dor retroesternal, dor

abdominal, meteorismo e diarreia. Alguns pacientes podem desenvolver carcinoma epitelial de mucosa oral, esôfago e estômago. Anergia aos antígenos da *Candida* é comumente encontrada nos pacientes com SPA do tipo 1, assim como anergia à tuberculina. Suscetibilidade contra a candidíase pode estar relacionada com a presença de autoanticorpos neutralizadores contra as interleucinas 17A, 17F e 22 e à perda concomitante das células Th17 e Th22.[5]

Hipoparatireoidismo

Afeta 70 a 100% dos pacientes com SPA do tipo 1. Durante o período neonatal é importante diferenciar o hipoparatireoidismo autoimune da síndrome de Di George (ausência de desenvolvimento do tecido paratireoidiano e graus variáveis de hipoplasia tímica). Cerca de metade dos pacientes com hipoparatireoidismo no contexto da SPA do tipo 1 apresentam autoanticorpos reativos contra o domínio extracelular do receptor sensor de cálcio e 49 a 64% deles apresentam anticorpos anti-NALP5 (*parathyroid-specific NACHT leucine-rich-repeat protein 5*) (Tabela 302.3).[3,5–7]

Doença de Addison

A DA ocorre em 60 a 100% dos pacientes com SPA do tipo 1. A necropsia dos pacientes revela glândulas adrenais atrofiadas com extenso infiltrado linfocitário.[3] Autoanticorpos anticórtex adrenal detectados por imunofluorescência indireta (ACA-IFI) estão presentes em 100% dos pacientes na época do diagnóstico e em 78% deles após 8 anos de duração da doença.[4] Autoanticorpos anticélulas produtoras de esteroides (ACPE, reativos contra as células adrenocorticais, as células de Leydig dos testículos, as células da teca dos ovários e os sinciciotrofoblastos da placenta) estão sempre associados aos ACA-IFI, sendo considerados marcadores sorológicos de hipogonadismo hipergonadotrófico, predominantemente no sexo feminino.[3] A enzima esteroidogênica 21-hidroxilase (P450 c21, expressa unicamente nas adrenais) é o principal antígeno-alvo dos ACA-IFI, enquanto os ACPE reconhecem outros autoantígenos, tais como a 17a-hidroxilase (P450 c17, expressa nas adrenais e nas gônadas) e a colesterol desmolase (P450 scc, expressa nas adrenais, gônadas e placenta) (Tabela 302.3).[8–10] Autoanticorpos anti-P450 c21 (P450 c21Ac) estão presentes em 78% dos pacientes com SPA do tipo 1 e autoanticorpos anti-P450 c17 e anti-P450 scc são encontrados em 55% e 45% dos casos de SPA do tipo 1, respectivamente.[11,12] Oitenta por cento dos soros dos pacientes com SPA do tipo 1 reagem contra uma ou mais enzimas citocromo P450.[12]

Tabela 302.3 Principais autoantígenos nas síndromes poliglandulares autoimunes.

Doença	Autoantígeno	Tecido/célula
Doença de Addison	P450 c21, P450 scc, P450C17	Córtex adrenal
Hipogonadismo hipergonadototrófico/falência ovariana precoce	P450 scc, P450 c17, 3β HSD	Células da teca e granulosa (ovários), células de Leydig (testículos) e sinciciotrofoblastos (placenta)
Tireoidite de Hashimoto	Peroxidase, tiroglobulina, receptor do TSH (bloqueio)	Tireoide
Doença de Graves	Receptor do TSH (estímulo)	Tireoide
Hipoparatireoidismo	Receptor sensor de cálcio	Paratireoides
Diabetes melito tipo 1	GAD65, IA2, insulina, descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos	Células beta pancreáticas
Vitiligo	Tirosinase, SOX9 e SOX10	Melanócitos
Alopecia *areata*	Tirosina-hidroxilase	Couro cabeludo

Acloridria	H^+,K^+-ATPase	Células parietais gástricas
Anemia perniciosa	Fator intrínseco	Células principais gástricas
Hepatite crônica ativa	P450D6, 2C9, P4501A2, descarboxilase dos aminoácidos, L-aromáticos	Hepatócitos
Doença celíaca	Gliadina, endomísio, transglutaminase	Intestino delgado
Hipofisite	Alfaenolase	Hipófise
Má absorção	Triptofano-hidroxilase, histidina descarboxilase	Células cromafins do intestino e células enterocromafins-símiles do fundo do gástrico

Manifestações clínicas menores

Outras doenças imunomediadas ou não podem fazer parte da SPA 1, conforme a seguir.

▸ **Endocrinopatias.** O hipogonadismo hipergonadotrófico está presente em 24 a 60% dos pacientes com SPA do tipo 1. Nas mulheres, a falência gonadal pode ocorrer antes dos 40 anos de idade (amenorreia secundária/falência ovariana precoce) ou até mesmo antes da puberdade (amenorreia primária). Todos os pacientes afetados são positivos para ACPE e anticorpos anti-P450 scc estão presentes em 75% das mulheres.[3,4] De acordo com Winqvist *et al.*,[13] um outro antígeno-alvo dos ACPE é uma proteína de 51 kDa de função desconhecida, localizada no retículo endoplasmático das células da granulosa e placenta. Autoanticorpos anti-3b-hidroxiesteroide desidrogenase também têm sido descritos em pacientes com falência ovariana precoce associada à DA e à SPA do tipo 1.[14] A proteína TSGA10 expressa nos testículos também é alvo das reações imunes no hipogonadismo masculino. No entanto, a barreira sangue-testículo protege as células de Leydig do ataque autoimune e a prevalência do hipogonadismo hipergonadotrófico é três vezes mais comum nas mulheres.[3,6]

O diabetes melito do tipo 1 é raro, estando presente em até 18% dos pacientes com SPA do tipo 1. Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos anticélulas das ilhotas, antidescarboxilase do ácido glutâmico isoforma 65 (GAD65), antiproteína tirosina fosfatase (IA2) e anti-insulina (ver Tabela 302.3).[6] Um antígeno de 51 kDa das células das ilhotas, identificado como a descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos, também foi observado no soro de 50 a 60% dos pacientes com SPA do tipo 1 sem diabetes melito.[15] Devido à alta frequência de autoanticorpos anti-GAD65 na SPA do tipo 1 e o baixo risco de desenvolver diabetes melito do tipo 1 nessa população (41% dos pacientes positivos para autoanticorpos anti-GAD65 não têm diabetes), verificou-se que esses autoanticorpos reagem com diferentes epítopos do GAD65 (epítopos lineares), quando comparados aos anticorpos de pacientes com diabetes melito do tipo 1 clássico.[4,16] Provavelmente devido à presença de marcadores sorológicos inespecíficos de autoimunidade pancreática e à ausência de marcadores genéticos de suscetibilidade para o diabetes melito do tipo 1, essa endocrinopatia seja pouco frequente na SPA do tipo 1.[4,16]

A tireoidite crônica está presente em 2 a 36% dos casos de SPA do tipo 1 e autoanticorpos antitiroperoxidase, antitiroglobulina e bloqueadores do receptor do TSH são detectáveis na maioria dos pacientes (ver Tabela 302.3).[3,4]

A hipofisite linfocítica está presente em 7% dos casos de SPA do tipo 1.[3] Pode se manifestar como deficiência única ou múltipla de hormônios hipofisários. Deficiência de GH, diabetes insípido e hipogonadismo hipogonadotrófico têm sido descritos. Autoanticorpos anticélulas produtoras de prolactina e anticélulas secretoras de AVP podem ser demonstrados no soro desses pacientes.[4] Autoanticorpos anti-hipófise, quando presentes em títulos superiores a 1/8, são marcadores de hipofisite linfocítica, a qual pode se manifestar como deficiência isolada de GH, sugerindo que os somatotrofos são afetados precocemente no processo autoimune.[17] Recentemente, um antígeno de 49 kDa, identificado como a a-enolase, foi detectado em 79% dos pacientes com hipofisite linfocítica e também nos pacientes com SPA do tipo 1. A a-enolase pode ser considerada um dos alvos dos anticorpos anti-hipófise (ver Tabela 302.3).[18]

▸ **Doenças autoimunes gastrintestinais.** A gastrite crônica atrófica está presente em 13 a 26% dos pacientes com SPA do tipo 1, os quais em geral são positivos para autoanticorpos anticélulas parietais e para autoanticorpos

anti-H^+,K^+-ATPase (ver Tabela 302.3). A anemia perniciosa é encontrada em até 15% dos pacientes, os quais geralmente apresentam anticorpos antifator intrínseco.[3,4]

▸ **Síndromes de má absorção.** Podem ser encontradas em 6 a 22% dos pacientes com SPA do tipo 1.[3–6] A má absorção e/ou esteatorreia pode ser causada por uma variedade de causas, entre elas a doença celíaca, a qual se associa à presença de anticorpos antiendomísio, gliadina e transglutaminase (ver Tabela 302.3).[3] Autoanticorpos antitriptofano hidroxilase são encontrados em 48% dos pacientes com SPA do tipo 1, os quais não apresentam células enterocromafins produtoras de serotonina no duodeno.[19] Outra enzima envolvida na biossíntese de neurotransmissores, a histidina-descarboxilase, enzima dependente de piridoxal fosfato, também foi identificada como autoantígeno das células enterocromafins-símiles do fundo gástrico produtoras de histamina (ver Tabela 302.3).[20] Este anticorpo se correlaciona com a presença de disfunção gastroentérica (má absorção, obstipação e diarreia). A deficiência idiopática de colecistocinina também foi descrita na SPA do tipo 1, indicando que a disfunção intestinal nesta síndrome é bastante complexa.[3–6]

▸ **Doenças hepáticas.** A hepatite crônica ativa pode estar presente em 5 a 31% dos casos, e pode variar de assintomática a fulminante. Muitos casos apresentam marcadores sorológicos de doença hepática autoimune, tais como autoanticorpos contra microssomos de fígado e rins (LKM-Ac), antimúsculo liso e antimitocôndria.[3] Recentemente, demonstrou-se que o soro desses pacientes reconhece os citocromos hepáticos P4501A2, 2A6, 2C9 e D6 como antígenos, além da descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos (ver Tabela 302.3).[21] Colelitíase pode estar presente em 44% dos pacientes e ser ocasionada pela má absorção e diminuição da concentração de ácido biliar na vesícula.[3,4]

▸ **Doenças cutâneas autoimunes.** Vitiligo foi relatado em 8 a 25% dos pacientes e, diferentemente do vitiligo isolado, associa-se a autoanticorpos antimelanócito fixadores de complemento.[3] Os antígenos-alvo desses anticorpos são a tirosinase[22] e os fatores de transcrição SOX9 e 10 (ver Tabela 302.3).[22,23] Alopecia, envolvendo o couro cabeludo, cílios, sobrancelhas, axilas e púbis pode ser encontrada em 13 a 72% dos casos.[3,4] O principal antígeno envolvido no desenvolvimento da alopecia é a enzima tirosina-hidroxilase (ver Tabela 302.3).[22]

▸ **Exocrinopatias autoimunes.** Síndrome de Sjögren pode ser observada em 12 a 18% dos casos.[3,4]

▸ **Distrofia do ectoderma.** Está presente em 10 a 52% dos pacientes e se caracteriza por ceratoconjuntivite, distrofia ungueal e formação defeituosa do esmalte dentário. A distrofia do ectoderma não está relacionada com alterações do balanço de cálcio.[3,4]

▸ **Defeitos imunológicos.** Anergia cutânea generalizada pode estar presente e parece resultar da produção deficiente do fator de inibição da migração dos leucócitos. Apresentação ineficaz dos antígenos da *Candida* e defeito da célula T em resposta à *Candida albicans* estão geralmente presentes. Deficiência de IgA e hipergamaglobulinemia policlonal podem também ser observadas.[3,4] Suscetibilidade contra a candidíase pode estar relacionada com a presença de autoanticorpos neutralizadores contra as interleucinas 17A, 17F e 22.[5,6]

▸ **Asplenia adquirida.** Parece ser ocasionada pela destruição autoimune mediada ou insulto vascular envolvendo o baço. Pode ser suspeitada com base em esfregaços do sangue periférico que apresentam corpúsculos de Howell-Jolly, trombocitose, anisocitose, poiquiocitose e células-alvo, não se observando, nesses pacientes, alterações das populações de células T, B ou *natural killer*.[3]

▸ **Outras.** Calcificações dos gânglios da base, membranas timpânicas e opacidade subcapsular do cristalino podem ser observadas.[3] Raramente, os pacientes apresentam polineuropatia inflamatória crônica desmielinizante, osteodisplasia metafisária, nefrite tubulointersticial, nefrocalcinose, hipertensão arterial, infecções respiratórias recorrentes (bronquiolite e bronquiectasia autoimunes) e hipertensão pulmonar.[5,6] Anticorpos anti-KCNRG (regulador do canal de potássio) foram descritos em sete de oito pacientes com SPA do tipo 1 e sintomas respiratórios.[24]

Diagnóstico da fase prodrômica e autoanticorpos anti-interferona

Cem por cento dos pacientes finlandeses e noruegueses com ambos os genes *AIRE* mutados apresentam autoanticorpos anti-interferona, os quais precedem o aparecimento da candidíase e outras desordens autoimunes, sendo úteis para o diagnóstico da fase prodrômica da doença, além de permitir a detecção de SPA do tipo 1 com apresentação atípica ou com candidíase isolada. Além disso, os autoanticorpos anti-interferona podem ter utilidade prognóstica, pois predizem o início da SAP do tipo 1.[25]

Tratamento

O tratamento da insuficiência adrenocortical primária e do hipoparatireoidismo não difere daquele utilizado para as duas doenças isoladamente, no entanto, pode ser complicado pela má absorção.

O tratamento periódico com itraconazol apresenta bons resultados nos casos de infeção das unhas, mas não nos casos de infecção das mucosas.[3] A candidíase mucocutânea responde bem ao fluconazol ou cetoconazol por via oral (VO). Os pacientes precisam ser monitorados cuidadosamente, uma vez que o cetoconazol pode inibir a esteroidogênese adrenal e gonadal e precipitar uma crise adrenal. O cetoconazol também se associa com elevação transitória das enzimas hepáticas e, ocasionalmente, hepatite. Com relação ao fluconazol, associa-se menos frequentemente à hepatite e, nas doses recomendadas, não inibe a síntese dos hormônios esteroides.[26]

A hipocalcemia tem sido associada a esteatorreia intermitente característica da SPA do tipo 1 e as terapias que normalizam os níveis séricos de cálcio têm sido benéficas. O tratamento inclui reposição de magnésio para hipomagnesemia. Fatores etiológicos específicos, tais como insuficiência pancreática, infecção por *Giardia lamblia* e linfangiectasia requerem terapia individualizada. Pacientes severamente afetados podem beneficiar-se de terapia imunossupressora com ciclosporina.[26]

Triagem para permitir a detecção precoce das novas doenças antes do aparecimento dos sinais e sintomas clínicos é recomendada, incluindo a pesquisa dos autoanticorpos, dosagem de eletrólitos, cálcio e fósforo, testes de função tireoidiana e hepática, esfregaço do sangue periférico e medida dos níveis plasmáticos de vitamina B12.[26]

Pacientes de risco para o desenvolvimento de falência adrenal (altos títulos de ACA-IFI e/ou P450 c21Ac e HLA-DR3) deverão ser avaliados periodicamente através de dosagem da atividade plasmática da renina, níveis plasmáticos de ACTH e níveis séricos de cortisol basal e uma hora após estímulo rápido com 250 mg de $ACTH_{1-24}$ por via intravenosa (IV).[3,27]

Avaliação do asplenismo será feita através de ultrassonografia do abdome e de exame do esfregaço do sangue periférico. Os pacientes afetados deverão ser vacinados contra pneumococos.[3,6,26]

Sobrevida

A sobrevida dos pacientes afetados tem melhorado e a taxa de mortalidade varia entre 10 e 13%. As principais causas de óbito são: crise adrenal, cetoacidose diabética, hepatite fulminante, hipocalcemia e carcinoma de mucosa oral.[3]

Síndromes poliglandulares autoimunes do tipo 2

A SPA do tipo 2, também conhecida como síndrome de Schmidt, é uma condição rara com prevalência de 1,4 a 2,0 por 100.000 habitantes. Acomete predominantemente o sexo feminino, em uma razão de 2 a 3,7:1, e é mais comum entre os 20 e 60 anos de idade (ver Tabela 302.2). Caracteriza-se pela presença de DA autoimune associada às doenças tireoidianas autoimunes e/ou diabetes melito do tipo 1 (ver Tabela 302.2). A DA está presente em 100% dos pacientes, as doenças autoimunes tireoidianas em 69 a 82% e o diabetes melito do tipo 1 em 30 a 52% dos casos.[1,3]

Na época do diagnóstico da DA, a maioria dos pacientes apresenta ACA-IFI e/ou P450 c21Ac. Os pacientes com diabetes e aqueles com tireoidite crônica são positivos, respectivamente, para autoanticorpos anticélulas das ilhotas, GAD65Ac ou IA2Ac e autoanticorpos antiperoxidade e/ou antitiroglobulina.[1,3]

Os componentes da SPA do tipo 2 tendem a se desenvolver com uma sequência específica: o diabetes melito do tipo 1 geralmente se desenvolve antes da DA, enquanto as doenças tireoidianas autoimunes podem aparecer antes, simultaneamente ou após a DA (a doença de Graves tende a aparecer antes e a tiroidite de Hashimoto tende a se desenvolver simultaneamente ou após o início da DA).[3] A doença de Graves em geral se desenvolve antes do diabetes melito do tipo 1 e a tireoidite de Hashimoto, depois.[28]

Síndromes poliglandulares autoimunes do tipo 2 incompletas

De acordo com o relato original de Neufeld *et al.*,[2] um paciente com diabetes melito do tipo 1 e doença

tireoidiana autoimune poderia ser considerado portador de SPA do tipo 2 se um irmão apresentasse a SPA do tipo 2 completa (DA + diabetes melito do tipo 1 e/ou doença autoimune tireoidiana). Betterle *et al.*,[3] entretanto, consideram que um paciente com diabetes melito do tipo 1 e ACA-IFI ou um paciente com DA e autoanticorpos antitireoide e/ou anticélulas das ilhotas deverá ser considerado portador de SPA do tipo 2 incompleta, independentemente da história familiar.

A SPA do tipo 2 incompleta ainda pode ser subdividida em subclínica ou potencial. SPA do tipo 2 incompleta e subclínica é definida pela presença de uma doença clínica característica da síndrome com a presença de um ou mais marcadores sorológicos de outro componente, mas na presença de alteração subclínica do órgão-alvo (hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos, tolerância à glicose diminuída e hipoadrenalismo subclínico). Da mesma forma, pacientes portadores de ACA-IFI + anticorpos antitireoidianos e/ou anticélulas das ilhotas e hipotireoidismo ou hipertireoidismo subclínicos e/ou tolerância à glicose diminuída e/ou hipoadrenalismo subclínico também podem ser considerados portadores de SPA do tipo 2 incompleta e subclínica. Os pacientes com uma doença autoimune clínica e marcadores sorológicos de outra doença fundamental, mas com função normal dos órgãos-alvos, são considerados portadores de SPA do tipo 2 incompleta em potencial.[3]

Outras manifestações clínicas

Outras doenças autoimunes podem fazer parte da SPA do tipo 2, entre elas: hipogonadismo hipergonadotrófico (4 a 9%), vitiligo (4,5 a 11%), alopecia (1 a 4%), hepatite crônica (4%), gastrite crônica atrófica com ou sem anemia perniciosa (4,5 a 11%) e hipofisite.[3]

Imunogenética

A SPA do tipo 2 geralmente afeta várias gerações da mesma família de forma autossômica dominante, com penetrância incompleta (ver Tabela 302.2). A suscetibilidade é provavelmente determinanda por múltiplos *loci* gênicos (predominantemente o sistema HLA, no braço curto do cromossomo 6), que interagem com fatores ambientais.[29]

O sistema HLA tem um papel-chave na determinação das respostas da célula T aos antígenos e vários alelos HLA podem estar associados a várias doenças autoimunes mediadas pela imunidade celular, principalmente o haplótipo HLA-A1, B8, DR3, DQA1*0501, DQB1*0201 e HLA-DR4, DQA1*0301 e DQB1*0302.[3,29] O haplótipo HLA-DR4, DQB1*0302 está aumentado nos pacientes com DA e diabetes melito do tipo 1 e o alelo HLA-DR5 naqueles com DA e doenças tiroidianas autoimunes.[3,30] O maior risco para DA e diabetes melito do tipo 1 na SPA do tipo 2 é conferido pela heterozigosidade DR3 (DQA1*0501, DQB1*0201) e DR4 (DQA1*0301, DQB1*0302).[29] O subtipo DRB1*0404 é encontrado mais frequentemente nos pacientes com DA familiar.[3,31] O alelo HLA-B15 é protetor para o desenvolvimento da DA clínica, mesmo naqueles indivíduos com HLA-DR3-B8/DRB1*0404 portadores de P450 c21Ac.[32]

A associação da DA como parte da SPA do tipo 2 com outros genes dentro do complexo HLA também foi estudada. Os polimorfismos do gene do TNF, localizado na classe III da região HLA, estão em desequilíbrio de ligação com genes da classe II do sistema HLA.[3] Da mesma forma, polimorfismos do gene ativo da 21-hidroxilase ou deleção de 30 kb na classe III do HLA, envolvendo o gene C4A do complemento e o pseudogene da 21-hidroxilase, estão sempre associados aos determinantes de risco da classe II do HLA.[33,34] O polimorfismo do gene relacionado com a cadeia de classe I do sistema maior de histocompatibilidade, localizado centromericamente ao gene do HLA-B (MIC-A5.1), também é o resultado de desequilíbrio de ligação com HLA-DR3/DQ2.[35]

O gene CTLA-4, localizado no cromossomo 2q33, codifica uma molécula coestimulatória, a qual é um importante regulador negativo para a ativação das células T. Um polimorfismo do éxon 1 desse gene, que codifica a presença de uma alanina na posição 17 da proteína, pode conferir suscetibilidade para a tiroidite de Hashimoto e, em um subgrupo de pacientes portadores do alelo HLA-DQA1*0501, também estar significantemente associado à DA.[36,37]

Outros genes que podem estar envolvidos na patogênese da SPA do tipo 2 são o *PTPN22* (envolvido na sinalização do receptor da célula T através da interação com quinases regulatórias) e o *MHC2TA* (gene localizado no cromossomo 16 p13, que codifica o transativador do MHC de classe II, responsável pela expressão constitutiva dessa proteína nas células apresentadoras de antígenos).[30,38]

Autoanticorpos órgão-específicos

Os ACA-IFI estão presentes em 89% dos pacientes com SPA do tipo 2 e os P450 c21Ac (detectados por imunoprecipitação, utilizando a 21-hidroxilase humana recombinante marcada com ^{35}S, expressa através de transcrição e tradução acopladas *in vitro*) em 91% dos pacientes.[3] Na nossa experiência, ao avaliarmos pacientes com DA como parte da SPA do tipo 2, encontramos positividade para ACA-IFI e P450 c21Ac em 75 e 85% dos casos, respectivamente. Trinta e oito por cento desses pacientes eram positivos para P450 sccAc, 15% para P450 c17Ac, 15% para GAD65Ac e 85% para autoanticorpos antiperoxidase.[39,40] Também detectamos a presença de P450 c21Ac em 3% dos portadores de doença de Graves e em 2% dos portadores de tiroidite de Hashimoto (SPA do tipo 2 incompleta em potencial).[41]

Tratamento

As considerações terapêuticas relacionadas especificamente à SPA do tipo 2 são:

- O diagnóstico precoce feito durante o longo período pré-clínico (através da detecção dos autoanticorpos circulantes) e a introdução de terapêuticas preventivas, com drogas imunossupressoras ou imunomoduladoras, vêm sendo avaliados em estudos clínicos. A ciclosporina é capaz de preservar secreção residual de insulina em pacientes com diabetes melito pré-clínico, mas a nefrotoxicidade e o potencial oncogênico impedem o seu uso generalizado. Novos agentes imunossupressores, tais como o micofenalato mofetila e o sirolimo, assim como o daclizumabe (antirreceptor de interleucina 2) e os anticorpos monoclonais anti-CD3, parecem ser mais eficazes e seguros, mas ainda estão sendo testados em pacientes com diabetes melito do tipo 1 de início recente.[30] Os anticorpos monoclonais anti-CD3, quando utilizados dentro de 6 semanas do diagnóstico do diabetes melito do tipo 1, podem diminuir a deterioração da produção de insulina e melhorar o controle metabólico devido às suas ações diretas nas células T patogênicas e/ou indução de populações de células reguladoras.[42] Altas doses de nicotinamida e o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) parecem ter pouco efeito na prevenção do diabetes melito do tipo 1.[30] No camundongo NOD, administração oral ou subcutânea de insulina ou vacinação com a cadeia peptídica B da insulina podem prevenir o início do diabetes melito do tipo 1, devido ao descanso da célula b, de forma a protegê-la da destruição imune (redução da expressão antigênica), ou através da indução de um deslocamento da resposta das células T de Th1 (destrutivas) para Th2. Embora o tratamento do camundongo NOD com insulina parenteral previna o diabetes e a insulite, imunização com a cadeia B da insulina previne o diabetes, mas não a insulite. Portanto, a insulina intacta pode ter efeitos sinérgicos, produzindo tanto a repouso da células b como a imunomodulação.[43] Entretanto, no Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes (DPT-1), a terapia com insulina subcutânea para indivíduos de alto risco para diabetes melito do tipo 1 (prevenção secundária) não retardou ou preveniu o aparecimento da doença.[44] A administração de tiroxina (juntamente com drogas antitireoidianas) para pacientes com doença de Graves parece diminuir a taxa de recidiva do hipertireoidismo e, no caso de pacientes com tireoidite de Hashimoto, levar ao desaparecimento dos autoanticorpos e manutenção do estado eutireoidiano em uma minoria de pacientes, mesmo após sua suspensão.[45] No entanto, essa proteção não foi confirmada em estudos subsequentes, sugerindo que outros fatores podem influenciar a ocorrência da doença, tais como ingesta de iodo.[30] Em pacientes com DA pré-clínica, reversibilidade da disfunção adrenal pode ser induzida por corticoterapia em dose imunossupresssora, apesar de títulos elevados de ACA-IFI (1:32-1:64).[46] Também a terapia substitutiva com glicocorticoides (terapia iso-hormonal) pode ser utilizada de forma profilática, para reduzir a função das células adrenocorticais e a expressão antigênica, de forma a alentecer ou até mesmo interromper o processo autoimune, retardando o início clínico da doença. No momento, entretanto, o valor dessa estratégia terapêutica não está bem estabelecido[47]
- Como a terapia com tiroxina pode precipitar uma crise adrenal aguda em pacientes com insuficiência adrenocortical primária não tratada e hipotireoidismo primário, é necessária avaliação da função adrenal em todo paciente hipotireóideo com suspeita de SPA do tipo 2, antes de iniciar a terapia de reposição com tiroxina. É necessário lembrar também que hipoglicemia (com diminuição da necessidade da dose de insulina) em paciente diabético do tipo 1 pode ser um dos primeiros sinais de insuficiência adrenocortical primária.[30]

Síndromes poliglandulares autoimunes do tipo 3

Corresponde à associação de doença tireoidiana autoimune e outras doenças autoimunes, na ausência de DA

e/ou hipoparatireoidismo (ver Tabela 302.1).[3] ACA-IFI e P450 c21Ac foram identificados em 11 e 6%, respectivamente, dos pacientes com SPA do tipo 3 (diabetes melito do tipo 1 e doenças tireoidianas autoimunes), os quais passaram a ser considerados como portadores de SPA do tipo 2 incompleta.[3]

Síndormes poliglandulares autoimunes do tipo 4

A SPA do tipo 4 é uma síndrome rara, caracterizada pela associação de doenças autoimunes não incluídas nas outras categorias de SPAs, como por exemplo: DA associada a um ou mais componentes menores (hipogonadismo, gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa, doença celíaca, miastenia *gravis*, vitiligo, alopecia, hipofisite etc.), mas excluindo os componentes maiores característicos das SPAs dos tipos 1 e 2 (candidíase crônica, hipoparatireoidismo, doenças autoimunes tireoidianas e diabetes melito do tipo 1).[3]

Outras síndromes de deficiência poliglandular autoimunes

Autoanticorpos antirreceptor de insulina

Aproximadamente um terço dos pacientes com resistência insulínica do tipo B e acantose *nigricans* apresentam uma doença autoimune associada. Apesar do grau de hiperglicemia e resistência insulínica, a cetoacidose é incomum. Os pacientes também podem apresentar hipoglicemia grave, relacionada, possivelmente, aos efeitos insulina-símiles dos anticorpos antirreceptor de insulina, os quais foram demonstrados *in vitro*.[26]

Síndrome polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações na pele

Caracteriza-se por discrasia de plasmócitos, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia (diabetes melito – 50% e hipogonadismo hipergonadotrófico – 70%), presença de proteína M e alterações cutâneas. A síndrome POEMS parece ser secundária a imunoglobulinas circulantes, sendo que as citocinas IL-1b, IL-6, TNFa e o fator de crescimento endotelial vascular também estão implicados na sua patogênese.[26]

Síndrome Kearns-Sayre

Também conhecida como doença oculocraniossomática ou doença neuromuscular oculocraniossomática, caracteriza-se por oftalmoplegia e fraqueza muscular progressiva, em associação com várias endocrinopatias, entre elas: hipoparatireoidismo, falência gonadal primária, diabetes melito e hipopituitarismo. Anticorpos anti-hipófise anterior e músculo estriado têm sido descritos.[26]

Tumores tímicos

O timo exerce um papel central na ontogenia da imunidade mediada por células. A síndrome de DiGeorge caracteriza-se pela aplasia congênita de timo e paratireoides e se manifesta por tetania secundária à hipocalcemia e infecções graves devido à supressão da imunidade mediada pelas células T.[26]

Os timomas podem se associar a várias doenças autoimunes. Miastenia *gravis* ocorre em 44% dos pacientes, aplasia de células vermelhas em 20%, hipoglobulinemia em 6%, doença tireoidiana autoimune em 2% e insuficiência adrenocortical em 0,2% deles. Candidíase mucocutânea crônica em adultos também está associada aos timomas, os quais são geralmente malignos. Remissão temporária da doença autoimune pode ocorrer após a ressecção do tumor.[26]

Trissomia 21

A síndrome de Down está associada ao desenvolvimento de diabetes melito do tipo 1 e de tireoidite de Hashimoto, assim como alterações das células T. Não está bem estabelecido se a alteração cromossômica influencia o desenvolvimento da autoimunidade ou se parte da suscetibilidade para autoimunidade está associada a desordens

cromossômicas.[26]

Rubéola congênita

Os pacientes com rubéola congênita apresentam cerca de 20% de risco de desenvolver diabetes melito do tipo 1 (principalmente aqueles com HLA-DR3 e DR4) e uma predisposição para o desenvolvimento de hipotireoidismo. Não se sabe se a infecção viral do feto aumenta a probabilidade de autoimunidade subsequente devido aos seus efeitos permanentes sobre o sistema imune em desenvolvimento.[26]

Poliendocrinopatia, disfunção imune e diarreia ligadas ao X

É uma imunodeficiência ligada ao X, composta por enteropatia autoimune, poliendocrinopatia (incluindo diabetes melito), dermatite atópica e infecções fatais, causada por mutações do gene FOXp3, o qual codifica um fator de transcrição importante para a maturação das células T reguladoras CD4+/CD25+. Como essas células normalmente suprimem a ativação das outras células T, mutações no gene *FOXp3* resultam na incapacidade de gerar células T reguladoras. Transplante de medula óssea e imunossupressão com sirolimo parecem ter efeitos benéficos em pacientes com esta síndrome.[26]

Síndrome de Wolfram

A síndrome de Wolfram é uma doença autossômica recessiva rara, também conhecida como DIDMOAD, ou seja, diabetes insípido, diabetes melito, atrofia óptica bilateral progressiva e surdez (*deafness*) neurossensorial. Deve-se à alteração da proteína wolframina (WFS1), codificada por um gene no braço curto do cromossomo 4. Parece ser um processo neurodegenerativo lentamente progressivo. Diabetes melito de causa não autoimune com início na infância é em geral a primeira manifestação.[48]

Capítulo 303

Obesidade

Marcio C. Mancini, Maria Edna de Melo, Adriana Angelucci e Alfredo Halpern

Introdução

Obesidade é uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções alarmantemente epidêmicas, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. Segundo a OMS, 23,5% da população mundial apresenta sobrepeso e 9,8%, obesidade. Mais de 65% da população dos EUA apresenta excesso de peso, sendo que mais de 35% são obesos. No Brasil, os dados mais recentes mostram que cerca de metade da população tem sobrepeso e mais de 10% são obesos. A prevalência é alta também nas faixas etárias mais jovens: crianças e adolescentes estão cada vez mais acima do peso ideal, piorando a perspectiva para o futuro. A obesidade acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas, como diabetes melito, dislipidemia, doenças cárdio e cerebrovasculares, alterações da coagulação, doenças articulares degenerativas, neoplasias estrogênio-dependentes, neoplasia de vesícula biliar, esteatose hepática com ou sem cirrose, apneia do sono etc. (Tabela 303.1). Pacientes obesos e com obesidade grave, também chamada de obesidade mórbida, têm esse risco magnificado, com aumento expressivo da mortalidade (250% em relação a pacientes não obesos). É justamente o avanço do conhecimento médico sobre o aumento da morbimortalidade que enfatiza a necessidade de intervenção médica no tratamento da obesidade.

Diagnóstico

O limite entre peso normal (peso da população associado à menor mortalidade para altura) é arbitrário, podendo haver diferenças entre as populações estudadas. Pode-se estabelecer basicamente dois tipos de diagnósticos frente a um paciente obeso: um quantitativo, que se refere à massa corpórea ou à massa de tecido adiposo e um qualitativo, que se refere à distribuição de gordura corpórea ou à presença de adiposidade visceral.

Os métodos quantitativos mais utilizados para diagnosticar obesidade são:

- Tabelas de peso *versus* altura
- Índice de massa corpórea
- Somatório das medidas de pregas cutâneas
- Impedância bioelétrica de frequência única

Tabela 303.1 Classificação da obesidade segundo índice de massa corpórea (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde).

IMC (kg/m^2)	Classificação	Grau de obesidade	Risco de doença
< 18,5	Magreza	0	Elevado
< 18,5 a 24,9	Normal	0	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30 a 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 a 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

- Espectroscopia bioelétrica de frequência múltipla*
- Condutibilidade elétrica corpórea total*
- Absorciometria dual de raios X*
- Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)*
- Potássio corpóreo total*
- Água duplamente marcada.*

Os métodos qualitativos mais utilizados para diagnosticar obesidade são:

- Medida do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca
- Relação cintura-quadril
- Absorciometria dual de raios X**
- Ultrassonografia**
- TC e RM.**

Diagnóstico quantitativo

Na prática clínica, o cálculo do índice de massa corpórea (IMC ou BMI, *body mass index*), também conhecido por índice de Quetelet, que é o peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em metros) é ainda o mais utilizado (ver Tabela 303.1). O IMC tem cálculo simples e rápido, apresentando boa correlação com a adiposidade corpórea. Além de não distinguir gordura central de gordura periférica, o IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo superestimar o grau de obesidade em indivíduos musculosos.

Em crianças, além do peso, o índice de massa corpórea também varia com a altura e com a idade, não sendo o seu uso satisfatório. Preferimos o uso do IMC percentual (%IMC), que independe da altura e da idade da criança e se apoia em tabelas de percentuais de peso e de altura. Essas tabelas também podem ser utilizadas, bem como o cálculo simples do IMC, com limites apropriados para cada idade. Desse modo, o diagnóstico de obesidade em crianças e adolescentes é feito a partir de:

- Índice de massa corpórea percentual (%IMC)
- %IMC = (peso/altura^2) = (percentil 50 para a idade peso/percentil 50 para altura) 100%
- Resultado: > 110% = sobrepeso; > 120% = obesidade.

A princípio aplicado apenas em nível experimental, mas vem ganhando aceitabilidade na prática clínica pelo desenvolvimento de aparelhos menores e mais baratos; a impedância bioelétrica de frequência única é altamente precisa e de fácil utilização, permitindo avaliar com precisão a massa adiposa e a massa de tecidos magros. A impedância bioelétrica substituiu com vantagem o método da somatória da medida da espessura das pregas cutâneas que possui variabilidade inter e intraexaminador inaceitáveis. Aceitam-se como valores normais < 25% de tecido adiposo para homens e < 33% de tecido adiposo para mulheres.

Diagnóstico qualitativo

O uso do IMC, porém, ignora a distribuição de gordura corpórea. O excesso de gordura pode estar mais concentrado na região abdominal ou no tronco, o que define obesidade tipo androide, superior (de *upper*), central, abdominal, ou em maçã (*apple*), mais frequente mas não exclusiva no sexo masculino, ou pode estar mais concentrado na região dos quadris, o que define obesidade tipo ginoide, inferior, periférica ou subcutânea, glúteo-femoral, ou em pera, mais frequente mas não exclusiva do sexo feminino. A obesidade androide apresenta maior correlação com complicações cardiovasculares e metabólicas que a obesidade ginoide, que apresenta como doenças mais associadas complicações vasculares periféricas e problemas ortopédicos e estéticos.

O cálculo da relação cintura-quadril é definido pela divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris ao nível dos trocânteres femorais com o indivíduo em decúbito dorsal. Índices superiores a 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem distribuição central de gordura e estatisticamente se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral ou por tal medida por métodos de imagem como

tomografia ou ressonância magnética, como mencionado anteriormente. Estes métodos podem avaliar com precisão a quantidade de gordura corpórea medida pela área de gordura ao nível de L4-L5 ou por avaliação volumétrica por múltiplos cortes abdominais em tomografia espiral. Além de extremamente oneroso para uso rotineiro na prática clínica, há um impeditivo adicional importante, que é o fato de não ser possível acomodar parte dos indivíduos obesos nos aparelhos convencionais. Mais recentemente, a medida isolada da circunferência da cintura tem-se mostrado suficiente para estabelecer risco, sendo considerados os limites normais a circunferência menor que 95 cm para homens e menor que 80 cm para mulheres. O risco de existir pelo menos um fator clássico de risco coronariano aumenta substancialmente quando a medida em homens ultrapassa 104 cm (*odds ratio* = 4,6) e em mulheres ultrapassa 88 cm (*odds ratio* = 2,6).

Diagnóstico de doenças associadas

Vários estudos epidemiológicos fornecem evidências para conexão de obesidade a diversas comorbidades, que devem ser ativamente pesquisadas na anamnese e através de exames complementares.

Destacam-se outros fatores de risco cardiovascular (além da obesidade *per se*), como: hipertrofia ventricular esquerda, com ou sem insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia (aumento de colesterol total, de triglicerídios e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL, *low density lipoprotein*] e redução de colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL, *high density lipoprotein*]), diabetes melito ou intolerância a glicose, hiperinsulinemia, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise (aumento da apolipoproteína B, do inibidor do ativador do plasminogênio [PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*] e fibrinogênio), hiperuricemia com ou sem gota, que podem levar a doença aterotrombótica e doença coronariana precoces.

Além disso, outras doenças podem estar presentes por ocasião da avaliação inicial do paciente obeso. Entre as doenças digestivas, destacam-se a colelitíase e a esteatose hepática.

A esteatose pode levar a alterações histopatológicas importantes, elevação de transaminases, gamaglutamiltransferase e alteração de função hepática, com cirrose.

Estudos populacionais mostram aumento do risco de neoplasia relacionado com obesidade, particularmente neoplasias de mama, de endométrio, de vesícula biliar e de próstata.

Mulheres obesas têm chance maior de apresentar infertilidade, doença hipertensiva durante a gestação, doença tromboembólica durante a gestação, e diabetes gestacional. Filhos de mães obesas durante a gestação têm maior probabilidade de apresentar obesidade durante a infância e a idade adulta.

Obesos apresentam comprometimentos da função pulmonar, com redução dos volumes pulmonares e anormalidades restritivas à expirometria. Além disso, obesidade pode levar ao desenvolvimento de síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono que, por sua vez, constitui-se em fator de risco significante para doença cardiovascular e morte prematura.

Doenças articulares degenerativas e distúrbios psicológicos são mais comuns no obeso, assim como transtornos alimentares como o distúrbio do comer compulsivo (*binge eating disorder*) e em alguns casos bulimia nervosa.

Diagnóstico etiológico

Síndromes genéticas raras como Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen e Alström apresentam obesidade em seu quadro clínico, estando em geral também associadas a retardo mental e hipogonadismo.

Foram identificadas famílias com defeitos genéticos, levando à deficiência na produção de leptina, e com deficiência do receptor de leptina, levando à obesidade grave na infância.

Hipotireoidismo, hiperinsulinização no tratamento de diabetes melito, insulinoma, alterações hipotálamo-hipofisárias (secundárias a destruição por tumores, cirurgia, radioterapia ou infecção do sistema nervoso, mas raramente idiopáticas) constituem-se em causas endócrinas de ganho de peso, que nem sempre justificam a obesidade em sua plenitude.

Essas formas de obesidade genética ou de causa orgânica óbvia representam uma minoria absoluta em relação ao total de obesos. Em populações selecionadas, porém, como obesos mórbidos desde os primeiros meses de vida, mutações da via de sinalização da homeostase energética, como por exemplo, do receptor de melanocortinas 4 (MC4R, *melanocortin-4 receptor*), podem representar uma porcentagem expressiva dos casos.

A imensa maioria dos casos de obesidade, entretanto, tem etiologia multifatorial. Diversos fatores genéticos, ambientais e comportamentais influenciam o balanço energético e o controle do peso.

Tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade deve ser direcionado à melhora do bem-estar e da saúde metabólica do indivíduo, diminuindo os riscos de doença na vida futura. Embora com frequência a obtenção de resultados cosméticos seja parte das expectativas do paciente, este não é o objetivo primário do tratamento.

O conceito de melhora da saúde metabólica do paciente tem por base que a perda de peso é apenas a fase inicial do tratamento, sendo o objetivo principal a manutenção do peso perdido.

Muito embora os estudos a longo prazo mostrem que a manutenção do peso perdido a longo prazo seja raramente conseguida em tratamentos não cirúrgicos da obesidade, foi apenas em anos recentes que o tratamento farmacológico a longo prazo em casos selecionados para a obesidade tem sido aceito.

A ideia de sucesso no tratamento da obesidade tem sido profundamente influenciada por evidências acumuladas de que perdas modestas de peso podem produzir ganhos significativos para a saúde. Perdas da ordem de 5 a 10% podem melhorar a pressão arterial, as alterações das lipoproteínas, o número de apneias e hipopneias durante o sono e o diabetes.

Deve-se, portanto, redefinir e legitimar como sucesso em um tratamento para obesidade "reduzir a gravidade da obesidade" em vez de "normalizar o peso corpóreo". Dessa forma, até mesmo a estabilização sem perda de peso representa um modesto sucesso, comparado com a história natural de ganho de peso progressivo. Deve-se encorajar objetivos "atingíveis" com expectativas realistas, em vez de criticar falhas que levam a pensamentos negativos, evitando com isso que pacientes obesos se desapontem com um tratamento que no seu entendimento não está funcionando, quando na verdade está. Os objetivos não se aplicam somente ao peso em si, mas também a outros comportamentos desejáveis, como aumento de atividade física espontânea ou programada, que podem se relacionar diretamente à melhora das condições mórbidas associadas. Enfatizando os benefícios de perda de peso modesta e manutenção, os pacientes estarão mais propensos a enfrentar as mensagens apregoadas pela mídia e o apelo comercial de produtos potencialmente danosos que prometem perdas grandes e rápidas de peso.

Perdas maiores de peso podem ser conseguidas com intervenções cirúrgicas e, potencialmente, com farmacoterapia, desde que o risco: benefício seja válido para justificar estes tratamentos.

Tratamento dietético

A maior parte dos tratamentos dietéticos da obesidade envolve redução da ingestão de energia. Embora pareça simples aderir a um programa com essas características, na prática, a maior parte dos pacientes obesos apresentam muita dificuldade a longo prazo.

A utilização de diários alimentares, onde o paciente registra a quantidade e a qualidade de alimento ingerido é útil tanto para avaliação dos hábitos alimentares do paciente antes do início do tratamento (identificando, por exemplo, refeições irregulares, períodos de jejum e restrição alimentar, beliscar frequente e *binges* ou compulsões), como para avaliação da adesão do mesmo ao esquema dietoterápico proposto. A escolha do melhor agente farmacológico, quando indicado, baseia-se fortemente nessas informações.

O diário pode ainda ser útil para colher informações adicionais, como estado de humor ou circunstâncias relacionadas com a ingestão do alimento e monitoramento da atividade física, indicando a necessidade de mudanças comportamentais. Ele encoraja o envolvimento ativo do paciente no tratamento, que passa a se sentir responsável pelo próprio sucesso, aumentando a motivação e as mudanças de estilo de vida.

Associando ao diário alimentar uma tabela de contagem de calorias, favorece-se o entendimento por parte dos pacientes do conteúdo energético e da composição dos alimentos, que passam a controlar sua própria ingestão.

Deve-se incentivar o consumo de alimentos pobres em gordura, uma vez que alimentos gordurosos, além de serem mais calóricos, são mais propensos a se depositar como tecido adiposo quando comparados a carboidratos e proteínas, além de alimentos gordurosos propiciarem um consumo excessivo de calorias.

Da mesma forma, incentiva-se o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas e vegetais e carboidratos integrais como pão, macarrão, arroz e feijão.

Tratamento comportamental

O tratamento cognitivo-comportamental pode fazer parte de qualquer tratamento da obesidade, independente do uso de outros adjuvantes como medicação antiobesidade.

Baseia-se em avaliar e adequar a motivação do paciente (expondo custos e benefícios das mudanças propostas), avaliar e adequar desajustes do comportamento alimentar (como *binges* ou compulsões alimentares, *night eating* ou hiperfagia prandial noturna, velocidade e estado de humor durante a alimentação, alimentação secundária a apelos de ordem emocional) e mesmo transtornos do comportamento alimentar propriamente ditos (como *binge eating disorder* ou transtorno do comer compulsivo e bulimia nervosa), avaliar e adequar o grau de atividade física (espontânea, como aumentar atividades físicas não programadas, como reduzir o tempo em que se permanece sentado, aumentando as caminhadas, o uso de escada e reduzir o uso de automóvel para trajetos curtos, ou programadas, como instituir um programa de atividade física supervisionada).

Os elementos do tratamento cognitivo-comportamental objetivam controlar o estímulo à alimentação, ou os gatilhos que deflagram o início da ingestão de alimento, além de aumentar o autocontrole. As técnicas utilizadas em tratamentos cognitivo-comportamentais são:

- Manter um diário alimentar
- Tentar sentir as qualidades do alimento (olfato, aspecto etc.)
- Evitar a alimentação automática
- Não fazer nada diferente enquanto come (ver televisão, ler etc.)
- Alimentar-se em local adequado
- Fazer a refeição pausadamente, sem pressa
- Mastigar lentamente os alimentos
- Pousar os talheres entre os bocados
- Servir-se de porções menores, uma porção de cada vez
- Remover as travessas da mesa
- Deixar restos no prato
- Sair da mesa após alimentar-se
- Não se privar de nenhum alimento
- Não comprar alimentos em jejum
- Utilizar listas durante as compras
- Concentrar-se no comportamento e não no peso
- Não ter pressa em perder peso
- Policiar-se de seus impulsos, distinguir fome de desejo
- Programar suas refeições com antecedência
- Aumentar as caminhadas, usar escadas sempre que possível
- Ter em mente que medicações são adjuvantes e não a base do tratamento
- Não interromper o tratamento ao atingir o peso desejado
- Lembrar-se de que se retomados os hábitos alimentares anteriores, engordará novamente.

Exercício e atividade física

A atividade física não programada e o exercício (atividade física programada) são recomendados como uma estratégia importante para prevenção da obesidade e também como um método adjunto efetivo no tratamento.

Vários estudos epidemiológicos dão suporte à noção de que um nível elevado de atividade física protege contra ganho de peso e obesidade. O exercício aeróbico (como andar de bicicleta, caminhar, correr, nadar) pode promover perda de peso e de massa adiposa, que é mais pronunciada em indivíduos obesos. Exercícios de resistência (como musculação, ginástica localizada) têm efeito menor sobre o peso, porém aumentam a massa livre de gordura (músculo). Em combinação com uma dieta com restrição calórica, a perda de peso com exercício é pequena, porém adicional à perda da dieta.

O exercício de resistência pode ajudar a preservar a massa livre de gordura durante a dieta hipocalórica.

Além disso, o exercício regular é um importante preditor de manutenção de peso com sucesso após o período de perda de peso.

Tratamentos “alternativos”

Por outro lado, os procedimentos autointitulados “terapias alternativas” não comprovados cientificamente, em geral compartilham algumas características, tais como: tendem a ser desenvolvidos e promovidos à margem de recursos, aparelhagem e associações científicas; seus investigadores e proponentes geralmente não possuem credenciais clínicas e/ou científicas sólidas; a razão fundamental e a base lógica dessas terapias frequentemente contêm aplicações errôneas e/ou interpretações pessoais equivocadas de dados da literatura científica; os investigadores e proponentes frequentemente dão afirmações exageradas e irreais dessas modalidades; essas terapias têm alto potencial de serem financeiramente proveitosas para aqueles que as desenvolveram, promoveram ou apoiaram; são geralmente propagadas e transmitidas fora de canais de comunicação científica e clínica e os detalhes das terapias são geralmente secretos; seus proponentes com frequência desencorajam e/ou recusam consulta e/ou revisão dos seus métodos por médicos ou cientistas de reputação; seus investigadores e organizadores por vezes afirmam que há uma conspiração médica e/ou científica contra eles.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da obesidade é uma área de bruscas mudanças e desenvolvimento de novos produtos e propostas de tratamento. A informação apresentada nessa revisão oferece uma visão dos agentes fisiológicos, da terapêutica corrente, bem como de medicamentos amplamente usados e que não mais se encontram disponíveis, além de medicamentosos promissores ainda em fase de estudo.

Por muito tempo, o tratamento farmacológico da obesidade foi visto como uma opção terapêutica controversa e sujeita a inúmeras críticas. Isso se deve a vários fatores; entre eles, erros no uso racional dos agentes disponíveis, generalização da prescrição de medicamentos, abusos na comercialização de cápsulas manipuladas, desvalorização da orientação do tratamento clássico (orientação dietética hipocalórica, aumento de atividade física programada ou não programada, técnicas de modificação comportamental). Esse tratamento está sofrendo atualmente uma reavaliação, principalmente no que diz respeito ao conceito emergente de uso a longo prazo de medicações antiobesidade como adjuvante de outras terapias para perda de peso, ou, ainda mais importante, no sentido de ajudar a manter o peso corpóreo ao longo do tempo.

Não existe uma estratégia particular ou medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro. O indivíduo obeso deve ser avaliado profundamente, em relação a erros em hábitos alimentares e de atividade física, presença de sintomas depressivos, presença de complicações ou doenças associadas à obesidade, possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais.

A escolha de um medicamento antiobesidade deve basear-se também na experiência prévia do indivíduo (paciente), no uso anterior de medicamentos, muito embora a falência de um tratamento prévio não justifique a não utilização de um determinado agente posteriormente.

Em qualquer discussão sobre o uso racional de medicamentos antiobesidade é importante entender alguns conceitos: (1) o tratamento farmacológico só se justifica em conjunto com orientação dietética e mudanças de estilo de vida. Os agentes farmacológicos só ajudam a aumentar a adesão dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais; (2) o tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade – quando descontinuado, ocorre novo ganho de peso. Como qualquer outro tratamento em medicina, os medicamentos não funcionam quando não são tomados, isto é, deve-se esperar recuperação do peso perdido quando os medicamentos são suspensos; (3) as medicações antiobesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua; (4) o tratamento e a escolha medicamentosa são moldados para cada paciente. Os riscos associados ao uso de uma droga devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade; (5) o tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão.

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um IMC maior que 30 ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso, com IMC superior a 25, em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais comprovou-se infrutífero.[1] Agentes farmacológicos antiobesidade não são recomendados para uso em crianças, uma vez que até o

presente momento não há dados suficientes sobre seus efeitos nessa faixa etária.

Um medicamento útil para tratamento da obesidade deve possuir as seguintes características: (1) demonstrar efeito em reduzir o peso corpóreo e levar à melhora das doenças dependentes do excesso de peso; (2) ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios; (3) não ter propriedades de adição; (4) apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo; (5) possuir mecanismo de ação conhecido; (6) idealmente ter um custo razoável.[2]

Obesidade é uma doença crônica e estigmatizada. Nesse contexto, a doença é definida da mesma forma que hipertensão e hipercolesterolemia são definidas como doenças.[2] Cada doença é um fator associado a risco aumentado de uma série de doenças-alvo definidas. Para hipertensão, os alvos são insuficiência cardíaca, insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Para hipercolesterolemia, são aterosclerose e doença arterial coronariana. Para obesidade, as doenças-alvo são diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, certas formas de câncer, apneia do sono e osteoartrite, entre outras.

Com o reconhecimento da obesidade como doença epidêmica que aflige globalmente a população emerge a necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis.

O cerne do tratamento atual da obesidade embasa-se em terapias comportamentais dirigidas no sentido de modificação das atividades e hábitos relacionados com a alimentação, exercício para aumentar o gasto calórico e orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias e, particularmente, de gordura.

Os tratamentos com agentes farmacológicos são considerados um adjuvante dessa terapêutica básica.

É possível classificar os tratamentos farmacológicos da obesidade existentes e promissores de acordo com o conhecimento atual de controle e regulação da adiposidade corpórea.

Um primeiro mecanismo envolve substâncias que reduzem a ingestão energética. Uma segunda estratégia seria desviar o metabolismo normal de substâncias ou macronutrientes. Uma terceira opção é aumentar o gasto energético, utilizando dessa forma mais calorias.

Os fármacos antiobesidade aprovados para uso no Brasil são sibutramina e orlistate.

Critérios de avaliação da eficácia de tratamentos antiobesidade

Vários critérios foram propostos para avaliar a resposta a tratamentos antiobesidade, desde 1928. Esses critérios, porém, apresentavam falhas uma vez que não individualizavam os pacientes em relação a sexo e grau de obesidade, de modo que se esperava uma perda de peso semelhante para mulheres com pequeno excesso ponderal e para homens muito corpulentos, por exemplo.

Tentou-se definir critérios que relacionavam a quantidade de perda de peso com o peso inicial do indivíduo, como o *índice de redução*, que foi usado durante alguns anos. Atualmente, os critérios mais usados para avaliação da eficácia de tratamentos antiobesidade são os da Food and Drug Administration (FDA) norte-americana e do Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) europeu. A FDA cita como critério uma perda de peso maior que 5% em relação ao placebo e que seja estatisticamente significativa, enquanto o CPMP sugere uma perda superior a 10% em relação ao placebo. Além disso, as agências sugerem um período de teste tipo *run-in*, análise de categoria dos resultados (pacientes que perderam mais de 5 ou 10% do peso inicial) e melhora das comorbidades que acompanham a obesidade. Estes e outros critérios secundários estão arrolados na Tabela 303.2. A diferença básica entre os critérios usados pelas agências norte-americana e europeia é o vigor dado às recomendações ancilares, maior na agência europeia, que engloba modificações comportamentais no aconselhamento inicial do paciente nos estudos a longo prazo, o que aumenta a perda de peso do grupo placebo, dificultando a detecção de efeitos do princípio ativo. Se os pacientes estudados perdem peso rapidamente com um programa de modificações comportamentais ou uma dieta de calorias muito baixas, fica mais difícil observar efeitos adicionais de um medicamento antiobesidade.

A história natural do peso corpóreo em pessoas com excesso de peso é um ganho de cerca de 0,25 kg por ano.[3] Um objetivo muito bom com uma visão populacional do problema seria a simples prevenção de qualquer aumento adicional de peso. Já para indivíduos com obesidade, uma perda de peso de 5% mantida pode ser considerado um critério mínimo de sucesso. Uma perda mantida de 5 a 10% do peso inicial com ou sem melhora parcial de fatores de risco seria uma resposta razoável a boa, enquanto as perdas além de 15% com normalização dos fatores de risco e redução do IMC abaixo de 25 kg/m^2 seriam excelentes e ideais, porém raramente atingíveis na prática clínica.

Na maioria dos estudos, a perda máxima de peso é, em geral, atingida em 20 a 24 semanas. Em uma revisão de

estudos clínicos, Bray calculou que em 6, 12 e 18 semanas, a perda de peso correspondia, em média, a 44, 72 e 89% da perda de peso em 24 semanas.

Agentes farmacológicos moduladores da homeostase energética

Agentes pré-absortivos

Derivados betafenetilamínicos e fenilpropanolamínicos

Todos os medicamentos anorexiantes de ação central, exceto o mazindol, são derivados da betafenetilamina. O esqueleto betafenetilamínico é também a estrutura dos neurotransmissores dopamina, norepinefrina (NE) e epinefrina (monoaminas).

Modificações químicas da estrutura química da anfetamina (alfametil-betafenetilamina) levaram à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas variadas.

Em um polo situam-se derivados betafenetilamínicos que influenciam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica (podendo agir estimulando a liberação e/ou bloqueando a recaptação), como dietilpropiona e fentermina, que estimulam a liberação de NE da terminação nervosa, aumentando a quantidade de NE que interage com receptores pós-sinápticos. No polo oposto encontram-se as substâncias que afetam a liberação e a receptação de serotonina, como a dexfenfluramina e seu isômero levógiro, a *l*-fenfluramina ou fenfluramina. No meio, situa-se a sibutramina, que bloqueia a recaptação de NE e serotonina.

Tabela 303.2 Critérios regulatórios de estabelecimento de eficácia de agentes farmacológicos antiobesidade.

Tipo de estudo	Critérios segundo a FDA	Critérios segundo o CPMP
Estudos a curto prazo	**Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, classificado por dose, identificador de mínima dose efetiva**	**Não especificado**
Duração	3 a 6 meses	Não especificado
Inclusão	IMC > 30 kg/m^2	Não especificado
Aviso ancilar	Recomendações semelhantes em relação a dieta, exercício e comportamento	Uso de terapia não farmacológica efetiva
Objetivo primário	Perda de peso significativamente maior que placebo	Perda de peso correspondente à perda de gordura
Número de pacientes	Cerca de 200, de ambos os sexos, incluindo minorias étnicas	Não especificado
Tolerabilidade	Sim	Sim
Modo de ação	Sim	Sim
Farmacocinética	Sim	Sim
Estudos de toxicologia	Sim	Sim
Estudos de interação de drogas	Sim	Sim
Estudos a longo prazo	**Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliação de eficácia e segurança**	**Aberto ou duplo-cego randomizado de 12 meses, com avaliação de eficácia e segurança de 24 semanas**

Duração	Ano 1: duplo-cego; ano 2: duplo-cego ou aberto	Pelo menos 1 ano
Inclusão	IMC > 30 kg/m^2 ou IMC > 27 kg/m^2 com comorbidades	IMC > 30 kg/m^2 ou IMC > 27 kg/m^2 com comorbidades
Aviso ancilar	Dieta moderadamente restrita e exercício	Dieta para redução de peso, medidas comportamentais, exercício
Teste *run-in*	Identificação de respondedores a placebo, estratificação; 6 semanas	Sim
Avaliação	Peso, gordura corpórea e distribuição de gordura	Peso, gordura corpórea e distribuição de gordura
Objetivos primários	Perda de peso significativamente maior que placebo e 5% maior em 12 meses	Perda de peso significativamente maior que placebo em 12 meses e 10% abaixo do basal
Objetivos secundários	Número significativamente maior atingindo > 5% de perda de peso Manutenção da perda de peso Alteração significativa da gordura corpórea e da distribuição (passível de estratificação por distribuição de gordura, fatores de risco, gravidade, duração, idade) Melhoria de fatores de risco cardiovascular Melhoria do perfil metabólico Melhoria da qualidade de vida	Número significativamente maior atingindo > 10% de perda de peso Manutenção da perda de peso Melhora dos parâmetros bioquímicos Redução do risco cardiovascular Diminuição da pressão arterial Diminuição de episódios de apneia Perda de gordura corpórea e/ou gordura visceral Melhoria da mobilidade articular Melhora das infertilidades masculina e feminina Melhoria da qualidade de vida

CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products; FDA = Food and Drug Administration; IMC = índice de massa corpórea.

A sibutramina, que bloqueia a recaptação de NE e de serotonina, reduz a ingestão alimentar e também estimula a termogênese em tecido adiposo marrom em animais de experimentação.[4]

Farmacocinética clínica

Estudos indicam que o femproporex é metabolicamente desalquilado em anfetamina em animais, e seu uso resulta em testes positivos para anfetamina em seres humanos. Apesar disso, os efeitos estimulatórios do sistema nervoso central são menos notórios na prática clínica.

Efeitos cardiovasculares

A presença de efeitos cardiovasculares simpaticomiméticos com o uso de substâncias betafenetilamínicas é previsível, uma vez que a estrutura básica dessas substâncias é comum às monoaminas NE, epinefrina e dopamina. Após sua administração aguda (excetuando-se a fenfluramina e a dexfenfluramina), ocorre um pequeno efeito estimulatório sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial.

O tratamento com sibutramina leva a uma pequena elevação proporcional à dose, de 3 a 5 mmHg na pressão arterial diastólica e de dois a quatro batimentos por minuto na frequência cardíaca.

A perda de peso leva à redução da pressão arterial em boa parte dos pacientes e reduções clinicamente

significativas e prolongadas da pressão arterial podem ser conseguidas, mesmo com perdas modestas de peso (p. ex., redução de 5% do peso). Os mecanismos dessa resposta hipotensora da perda de peso não são completamente compreendidos, mas provavelmente envolvem queda do nível de insulina, seguida de redução da atividade do sistema nervoso simpático com resposta natriurética.

A dexfenfluramina e a fenfluramina levam à redução da pressão arterial em pacientes obesos normotensos, hipertensos e mesmo em estudos a curto prazo envolvendo prevenção de perda de peso. Estudos usando mapeamento ambulatorial da pressão arterial demonstraram que esse efeito hipotensor intrínseco ocorria durante o dia, não modificando os níveis tensionais durante a noite. A dexfenfluramina causa redução da renina e da norepinefrina plasmáticas independentemente da perda ponderal.

Efeitos endócrinos e metabólicos

A perda de peso que ocorre com o uso de sibutramina e restrição calórica associa-se à melhora no controle metabólico de pacientes obesos com diabetes tipo 2.

Estudos em humanos avaliando o efeito termogênico

Os dados em seres humanos em relação a efeito termogênico são contraditórios em estudos com a sibutramina. Em um estudo, não houve diferença entre a medida da taxa metabólica basal e 3 h após administração de sibutramina ou placebo, nem após tratamento com sibutramina por 8 semanas. Porém, quando foi medido o gasto calórico durante 5 h, houve um aumento da termogênese, tanto em jejum como após alimentação, nas últimas 3,5 h da administração de sibutramina, efeito que não pode ser observado no primeiro estudo.

Estudos clínicos e relatos de casos em seres humanos

Dietilpropiona, femproporex e mazindol foram retirados do mercado brasileiro em 2011, por decisão da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), contrariamente à posição das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).[5]

A sibutramina, embora também seja um derivado fenetilamínico, apresenta um perfil bastante diferente e uma tolerabilidade muito melhor. Na Tabela 303.3 estão listados os estudos com mais de 10 semanas de duração com sibutramina, com até 2 anos de duração.[6] Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia, boca seca, constipação intestinal, insônia, rinite e faringite que ocorreram em 10 a 30% dos pacientes em uso de sibutramina. Nas doses de 5 a 20 mg/dia, a elevação média da pressão arterial diastólica e sistólica foi 1 a 3 mmHg e da frequência cardíaca foi quatro a cinco batimentos por minuto. Em pacientes com hipertensão controlada, o número de pacientes que tiveram elevação clinicamente importante da pressão arterial (maior que 10 mmHg) em três visitas sucessivas foi comparável nos grupos sibutramina e placebo, embora a hipertensão tenha sido o efeito adverso que mais comumente causou desistências no estudo. Atualmente no Brasil, a sibutramina em dose de até 15 mg/dia está aprovada como terapia adjuvante, como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 em um prazo máximo de 2 anos, devendo ser acompanhado por um programa de reeducação alimentar e atividade física compatível com as condições do usuário. A eficácia do tratamento da obesidade deve ser medida pela perda de peso de pelo menos de 5 a 10% do peso corporal inicial acompanhado da diminuição de parâmetros metabólicos considerados fatores de risco da obesidade. Contrariando as diretrizes de tratamento farmacológico, a Anvisa definiu como contraindicações do uso da sibutramina: IMC menor do que 30 kg/m^2, histórico de diabetes melito tipo 2 com pelo menos outro fator de risco (*i. e.*, hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria) e idade menor que 18 anos. São contraindicações universalmente aceitas: histórico de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório); hipertensão controlada inadequadamente, > 145/90 mmHg; com idade acima de 65 (sessenta e cinco) anos; pacientes com histórico ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia; ou em uso de outros medicamentos de ação central para redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos.

Tabela 303.3 Estudos com sibutramina.

ΔT semana	N P/SA	Dose mg/dia	Variação de peso (P)	Variação de peso (SA)	Comentários
12	56/47	5	–1,7%	–2,9%	Multicêntrico
12	59/49	10		–6%	
12	62/52	15		–5,5%	
24	149/95	5	–1,2%	–3,9%	Multicêntrico fase III
24	151/107	10		–6,1%	
24	150/99	15		–7,4%	
24	152/98	20		–8,8%	
24	146/96	30		–9,4%	
52	161/80	10	–2,5%	–7,1%	
52	161/93	15		–7,9%	
52	181/48	10	+0,2%	–6,4%	
104	352/115	10 a 20	–4,9 kg	–8,9 kg	Estudo STORM

N = número de pacientes no estudo; P = placebo; PC = prega cutânea; SA = substância ativa; STORM = Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance; T = tempo de estudo.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Embora tanto a fluoxetina como a sertralina sejam inibidores seletivos da recaptação de serotonina, elas não possuem estrutura química semelhante. A fluoxetina é um derivado oxitrifluorfenil da fenilpropanolamina e a sertralina é um derivado naftilamínico. A fluoxetina e a sertralina são inibidores seletivos da recaptação de serotonina no terminal pré-sináptico, com indicação para tratamento de depressão e bulimia nervosa, mas sem indicação formal de uso no tratamento da obesidade.

Tanto a fluoxetina como a sertralina reduzem a ingestão alimentar experimentalmente em animais. Em experimentos clínicos para aprovação desses medicamentos como antidepressivos, foi observada perda de peso. Com a sertralina, que parece diferenciar-se por uma maior ação da droga em receptores muscarínicos, a perda de peso era de 0,45 a 0,91 kg em estudos de acompanhamento que duravam 8 a 16 semanas.

Estudos em seres humanos avaliando a ingestão alimentar

Durante experimentos clínicos que avaliaram a ingestão alimentar, foi observado efeito desses medicamentos sobre a quantidade de alimento ingerido pelos pacientes.

Efeitos endócrinos e metabólicos

Um estudo em diabéticos mostrou que pacientes tratados com fluoxetina perdiam mais peso e reduziam suas necessidades de insulina.

Estudos clínicos em seres humanos

O principal problema com a fluoxetina como agente antiobesidade é a recuperação de peso observada em estudos a longo prazo. Em geral, após os primeiros 6 meses de tratamento, o peso gradualmente se eleva, a despeito da continuação de uso da medicação. Um estudo avaliando perda de peso com sertralina não mostrou diferenças em relação ao grupo placebo, mas em outro estudo, a sertralina aumentou a perda de peso de pacientes submetidos a tratamento cognitivo-comportamental.

Os estudos duplos-cegos com pelo menos dez semanas de duração com fluoxetina são apresentados na Tabela 303.4. A utilização de fluoxetina no tratamento de obesidade esteve mais associada a sintomas gastrintestinais,

distúrbios do sono, diminuição de libido, sudorese, tremor, amnésia e sede.[7]

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina não são, portanto, agentes antiobesidade eficientes, embora seja indubitável o fato de que podem ser úteis em pacientes obesos depressivos ou com outras comorbidades em que esses antidepressivos sejam tratamentos mais apropriados, como por exemplo em pacientes com apneia do sono, pelo fato da fluoxetina levar a uma redução da fase de movimento rápido dos olhos (REM, *rapid eyes movement*), quando ocorre a maior parte dos episódios de apneia obstrutiva.

Bloqueadores do receptor canabinoide

Em animais, o bloqueio do receptor canabinoide (CB1) leva a perda de peso e resistência ao desenvolvimento de obesidade. O rimonabanto é um bloqueador seletivo desse receptor. O primeiro estudo com a droga, de 1 ano de duração, em uma coorte de pacientes obesos, mostrou que o rimonabanto nas doses de 5 mg e de 20 mg em dose única diária, associado a dieta hipocalórica levou a perda de peso, respectivamente, em relação ao placebo, de –3,4 kg e de –6,6 kg. Mais pacientes tratados com rimonabanto perderam pelo menos 5 ou 10%, havendo ainda melhora dos níveis de HDL, triglicerídios, resistência à insulina e prevalência de síndrome metabólica (Tabela 303.5).[8–11] O rimonabanto entrou no mercado em 2006, porém em 2008 o fabricante retirou-o do mercado mundialmente devido aos efeitos colaterais psiquiátricos, com aumento do risco de suicídio.

Tabela 303.4 Estudos com fluoxetina.

Substância ativa	ΔT semana	N P/SA	Dose (mg/dia)	ΔPeso (P)	ΔPeso (SA)	Comentários
Fluoxetina	12	19/23	60	8,3 kg	7,3 kg	Cruzado
	12	20/18	60	– 2,4 kg	– 5,9 kg	RNM de gordura visceral
	24	24/24	60	– 0,8 kg	– 4,2 kg	Diabéticos tipo 2
	24	11/13	60	0	– 3,9 kg	Diabéticos > 60 anos
	52	22/23	60	+ 0,6 kg	– 17 kg	Compulsivos (BED)
	52	22/23	60	– 4,6 kg	– 8,2 kg	
	52	228/230	60	– 2,1 kg	– 1,7 kg	Multicêntrico

BED = distúrbio do comer compulsivo; N = número de pacientes no estudo; P = placebo; RNM = ressonância nuclear magnética; SA = substância ativa; T = tempo de estudo.

Modificadores pós-absortivos do metabolismo de nutrientes

Análogos da lipstatina

A lipstatina é um composto produzido por um fungo, *Streptomyces toxytricini*. O orlistate é um análogo mais estável e parcialmente hidrolisado da lipstatina (tetra-hidrolipstatina).

Farmacocinética clínica

O orlistate é um potente inibidor de lipases gastrintestinais (GI). As lipases catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicerídios, produzindo ácidos graxos livres e monoglicérides. O orlistate liga-se de maneira irreversível no local ativo da lipase através de ligação covalente. Cerca de um terço dos triglicerídios ingeridos permanece não digerido e não é absorvido pelo intestino delgado, atravessando o trato GI e sendo eliminado nas fezes.

O orlistate não possui atividade sistêmica, sendo desprezível a absorção pelo trato GI em doses de até 800 mg e irrelevante do ponto de vista farmacológico a atividade inibidora de lipase (de 1.000 a 2.500 vezes menor que a do orlistate).

Estudos em seres humanos avaliando a ingestão alimentar

O orlistate não possui efeito sobre circuitos neuronais reguladores do apetite. Porém, o efeito farmacológico do orlistate (evidenciado pela quantidade de gordura nas fezes) estimula a adesão a longo prazo a um consumo de alimentos com menor teor de gordura.[12]

Efeitos cardiovasculares

A perda de peso que ocorre com orlistate está associada a reduções significativas da pressão arterial sistólica e diastólica (–4,9 *versus* –2,4 mmHg e –3,7 *versus* –1,8 mmHg, respectivamente, *versus* placebo, $p < 0,05$). Uma metanálise de cinco estudos demonstrou que pacientes com hipertensão sistólica isolada (PA sistólica > 140 mmHg) apresentam reduções maiores (–10,9 *versus* –5,1 mmHg, $p < 0,05$).[13]

Efeitos endócrinos e metabólicos

Como mencionado anteriormente, a perda de peso leva à correção de vários distúrbios associados à obesidade. Isso ocorre mesmo com perda ponderal modesta, mas a melhora se acentua com perdas maiores intencionais de peso corpóreo.

O uso de orlistate em combinação com restrição calórico-gordurosa associa-se a reduções significativas em pacientes obesos sem diabetes, da insulinemia (–5,05% *versus* +19,1%, *versus* placebo, p igual a 0,001) e da glicemia (–0,92% *versus* +2,33%, $p < 0,05$). Um estudo de 1 ano em diabéticos controlados com sulfonilureias proporcionou redução significativa da glicemia, do nível de hemoglobina glicosilada e do número de pacientes que lograram interromper o tratamento com agentes hipoglicemiantes orais,[14] dados que foram confirmados por um estudo multicêntrico latino-americano de 6 meses de duração do qual participamos. Em nosso estudo, o uso de orlistate associou-se a maior perda de peso e a melhora significativa dos níveis de glicemia de jejum ($p = 0,036$), pós-prandial ($p = 0,05$) e de hemoglobina glicosilada ($p = 0,04$). Além desses parâmetros, foram observados benefícios no perfil lipídico, com reduções de colesterol total ($p = 0,0001$), da fração LDL do colesterol ($p = 0,002$) e redução da circunferência abdominal ($p < 0,05$).

Estudos clínicos em seres humanos

Os primeiros estudos clínicos com orlistate tiveram duração de 12 semanas e foram realizados com várias dosagens, de 10 mg, administradas 3 vezes/dia até 120 mg 3 vezes/dia. Um outro estudo, desta vez com 6 meses de duração, foi realizado com doses de 30, 60, 120 e 240 mg 3 vezes/dia. Houve diferença significativa a partir da dose de 60 mg (dose total diária de 180 mg), sendo atingido um platô na dose de 120 mg (dose total diária de 360 mg). Não houve perda maior de peso com doses maiores. A Tabela 303.6 apresenta os estudos clínicos com pelo menos 10 semanas de duração realizados com orlistate, incluindo vários estudos de longa duração e em pacientes diabéticos. Em todos os estudos analisados, não existem diferenças na frequência de efeitos adversos não GI entre os grupos orlistate e placebo. Os efeitos GI são relacionados com o mecanismo de ação do orlistate (fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal) e em geral são de curta duração e ocorrem em frequência muito menor após as primeiras semanas de tratamento. Esse fenômeno parece estar relacionado com a maior adesão, a longo prazo, a um consumo de alimentos com menor teor de gordura.

Novas perspectivas de tratamento com os atuais agentes farmacológicos

Associações de dois agentes farmacológicos

Os autores analisaram a eficácia e tolerabilidade de sibutramina e orlistate nas doses habitualmente usadas em 214 pacientes (121 mulheres e 93 homens) que utilizaram esta associação por até 6 meses. As características dos pacientes na avaliação inicial, após 3 meses e após 6 meses, são mostradas na Tabela 303.7. A associação de sibutramina e orlistate no tratamento da obesidade nitidamente, nesse estudo, promoveu uma redução de peso bem

maior que a relatada em estudos clínicos randomizados e a tolerabilidade da associação foi muito razoável.[15]

Tabela 303.5 Estudos com rimonabanto.

ΔT Semanas	N P/SA	Dose (mg/dia)	ΔPeso (P)	ΔPeso (SA)	Comentários
54	305/599	20	– 1,8 kg	– 6,8 kg	Rio-Europe
108	607/1222	20	ND	– 7,4 kg	Rio-North America
54	342/346	20	– 1,6 kg	– 6,9 kg	Rio-Lipidis (dislipidêmicos)
54	231/229	20	– 1,4 kg	– 5,3 kg	Rio-Diabetes (diabéticos)

*Não contabilizados pacientes que tomaram 5 mg/dia. N = número de pacientes no estudo; ND = não disponível; P = placebo; RIO = *rimonabant in obesity*; SA = substância ativa; T = tempo de estudo.

Tabela 303.6 Estudos com orlistate.

Substância ativa	ΔT Semana	N P/SA	Dose mg/dia	ΔPeso (P)	ΔPeso (SA)	Comentários
Orlistate	12	19/20	150	– 2,1 kg	– 4,3 kg	Primeiro estudo clínico
	12	39/37	30	– 3,2 kg	– 3,6 kg	Estudo de várias doses
		39/45	180	– 3,2 kg	– 3,9 kg	
		39/47	360	–3,2 kg	– 4,8 kg	Δpeso SS p < 0,01
	24	136/134	90	– 6,5%	– 8,5%	NS; estudo de várias doses
		136/135	120	– 6,5%	– 8,8%	Δpeso SS p < 0,002
		136/136	360	– 6,5%	– 8,8%	Δpeso SS p < 0,002
		136/135	720	– 6,5%	– 9,3%	Δpeso SS p < 0,002
	52	23/23	360	– 2,6%	– 8,4%	Δpeso SS p < 0,001
	52	113/115	360	– 5,4%	– 8,5%	
	52	186/190	360	– 4,6%	– 5,9%	Risco coronariano
	104	343/345	360	– 6,1%	– 10,2%	Δpeso no final do 1º ano
	104	223/657	360	– 4,5%	– 7,6%	Δpeso SS p < 0,001
	104	265/266	180	– 4,1 kg	– 7,1 kg	Δpeso no final do 1º ano

		265/264	360	– 4,1 kg	– 7,9 kg	
	104	243/242	180	– 6,6%	– 8,6%	Δpeso no final do 1º ano
		243/244	360	– 6,6%	– 9,7%	
	104	316/359	360	– 3,8 kg	– 6,7 kg	Progressão para DTG
	104	36/36	360	– 8,6 kg	– 13,1 kg	
	52	159/162	360	– 4,3%	– 6,2%	Diabéticos SS p < 0,001
	24	174/164	360	– 3%	– 4,7%	Diabéticos SS p < 0,001

DTG = diminuição da tolerância à glicose; N = número de pacientes no estudo; NS = não significativo; P = placebo; SA = substância ativa; SS = estatisticamente significativo; T = tempo de estudo.

Outro autor também comparou o uso de sibutramina 15 mg/dia, modificações do estilo de vida (MEV), sibutramina 15 mg/dia combinada ao orlistate e MEV. Após 1 ano de tratamento, a perda de peso média foi de 12,1 ± 9,8 kg para a terapia combinada, 5,0 ± 7,4 kg para sibutramina isolada, 6,7 ± 7,9 kg para MEV isolada e 7,5 ± 8,0 kg para sibutramina associada a MEV.

Uso de agentes farmacológicos no tratamento da obesidade infantil

A abordagem clínica atual da obesidade infantil envolve basicamente terapias cognitivo-comportamentais dirigidas a mudanças de padrões alimentares e de atividade física.

É muito provável que o aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade leve ao desenvolvimento de medicações apropriadas tanto para adultos como para crianças, derivadas possivelmente de substâncias que regulam a fisiologia da economia metabólica. Não obstante os agentes farmacológicos atuais na sua totalidade não estejam aprovados para tratamento da obesidade na infância, o orlistate é aprovado para uso em adolescentes a partir dos 12 anos não responsivos à mudança no estilo de vida. Embora haja evidência científica consistente do uso de sibutramina em pacientes pediátricos, seu uso não é aprovado pela Anvisa.[16] A metformina, antidiabético oral, pode ajudar no tratamento da obesidade de adolescentes obesos com ou sem diabetes, embora sua eficácia clínica seja limitada.

Tabela 303.7 Avaliação de pacientes de clínica privada utilizando a associação de sibutramina e orlistate por até 6 meses.

Avaliação	N	Peso médio (kg)	Peso perdido (kg)	Peso perdido %
Inicial	214	108,2	–	–
3 meses	100	99,6	10,5 (+ 1,3 a – 32,9)	– 8% (+ 1,5 a – 24%)
6 meses	36	92,1	– 15,5 (– 0,4 a – 39,6)	– 14,9% (– 0,4 a – 26,6%)

N = número de pacientes.

Novas perspectivas de tratamento

Perspectivas em andamento

A pesquisa em relação aos peptídios hipotalâmicos tem-se concentrado na busca de antagonistas do neuropeptídio Y. No entanto, o problema de administração de peptídios que têm meia-vida curta na corrente

sanguínea e necessitam cruzar a barreira hemoliquórica para sua ação adiciona obstáculos logísticos importantes.[17] Um outro possível alvo farmacológico é o receptor de melanocortinas, que não teria o inconveniente de um agonista necessariamente peptídico.[18]

O mesmo problema de labilidade do peptídio na corrente sanguínea aplica-se à pesquisa com peptídios intestinais, como a colecistocinina e com citocinas, como a própria leptina.[19]

Soma-se aos obstáculos ao uso da leptina, no tratamento da obesidade, o fato de ser ela elevada na obesidade humana, o que é considerado um estado de resistência à leptina.[20]

Têm sido extensamente estudados compostos termogênicos, como os agonistas sintéticos do receptor adrenérgico beta 3, ainda sem sucesso no sentido de elevar o gasto calórico sem, em paralelo, desencadear efeitos secundários de estimulação adrenérgica.[21] Outra classe de compostos termogênicos são os agentes desacopladores das proteínas desacopladoras da membrana mitocondrial (UCP, *uncoupling proteins* 1, 2 etc.).[22]

Agentes em fase de pré-lançamento

Diversos agentes em monoterapia ou em combinação estão sendo estudados com resultados promissores para o tratamento da obesidade. A Tabela 303.8 mostra os agentes em estudo e seus respectivos mecanismos de ação. Destaca-se o liraglutide, que já foi liberado para uso como antidiabético, mas cuja indicação como tratamento antiobesidade ainda não foi aprovada. O liraglutide é um análogo do GLP-1 (*glucagon-like peptide* 1), que inibe o apetite, retarda o esvaziamento gástrico e reduz o aporte energético tanto em diabéticos quanto em não diabéticos. Seu uso é subcutâneo, 1 vez/dia, e os efeitos colaterais principais são gastrintestinais (sobretudo náuseas), em geral leves e transitórios. A Tabela 303.9 resume os principais ensaios clínicos com estas drogas propostas, mostrando os resultados comparativos em termos de porcentagem de perda de peso superior ao placebo (PPSP).[23]

Tabela 303.8 Novas perspectivas no tratamento farmacológico da obesidade | Drogas propostas e mecanismo de ação.

Droga(s)	Mecanismo de ação
Lorcaserina	Agonista serotoninérgico seletivo receptor 5-HT2 c
Tesofensina	Inibidor da recaptação de norepinefrina, dopamina e serotonina
Liraglutide	Análogo do GLP-1 (retarda esvaziamento gástrico, aumenta a saciedade e reduz o apetite
Cetilistate	Inibidor das lipases pancreática e gastrintestinal
Bupropiona + Naltrexona	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimulante da POMC)/naltrexona: antagonista do receptor opioide (impede a autoinibição da β-endorfina sobre a via da POMC
Bupropiona + Zonisamida	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimulante da POMC)/Zonisamida: aumento dos níveis de serotonina e dopamina (estimulante da POMC)
Fentermina + Topiramato	Fentermina: aumento da liberação de norepinefrina/Topiramato: mecanismo desconhecido (em modelos animais, inibe o apetite e aumenta a termogênese e a oxidação das gorduras
Pramlintide + Metreleptina	Pramlintide: análogo da amilina, aumenta a saciedade e reduz a ingestão alimentar/Metreleptina: reverte os efeitos de redução do gasto energético causados pela perda de peso; ação sinérgica ao pramlintide

POMC = pró-opiomelanocortina, anorexígeno endógeno. (Adaptada de Faria, AM.)[23]

Tratamento cirúrgico

A cirurgia bariátrica em centro especializado deve ser considerada em pacientes obesos grau III ou em obesos

grau II com doenças associadas a excesso de peso e resistentes ao tratamento clínico. As principais técnicas utilizadas podem ser divididas em técnicas restritivas, disabsortivas ou mistas.

Em nosso meio é particularmente utilizada a cirurgia de gastroplastia com derivação gastrojejunal e reconstrução em Y-de-Roux, chamada técnica de Fobi-Capela, que se constitui na diminuição da câmara gástrica (20 mℓ) e anastomose gastrojejunal. Todo o fundo gástrico, o duodeno e cerca de 50 cm do jejuno são excluídos do trânsito normal de forma que as enzimas digestivas misturam-se tardiamente aos alimentos.

O jejuno é anastomosado terminolateralmente a uma alça jejunal. Esta cirurgia leva a uma redução de cerca de 40% do peso (ou 60% do excesso de peso) em 1 ano e a manutenção dessa perda após 1 ano. Em mãos experientes, a mortalidade cirúrgica é inferior a 0,5%. A reposição de polivitamínicos e às vezes de vitamina B_{12}, ferro e cálcio pelo resto da vida é necessária.

Tabela 303.9 Novas perspectivas no tratamento farmacológico da obesidade | Resumo dos principais ensaios clínicos.

Droga(s)	Estudos	No de pacientes	Duração (semanas)	PPSP (%)
Lorcaserina	BLOOM (fase 3)	3.182	52	3,6
	BLOSSOM (fase 3)	4.008	52	3,1
Tesofensina	TIPO-1 (fase 2)	203	24	9,2 (0,5 mg)
Liraglutide	Fase 2	564	20	4,5 (3,0 mg)
Cetilistate	Fase 2	612	12	1,3 (120 mg)
Bupropiona +	COR-I (fase 3)	1.742	60	4,8
Naltrexona	COR-II (fase 3)	1.496	60	5,2
Bupropiona + Zonisamida	Fase 2	320	24	6,1
Fentermina +	EQUIP (fase 3)	1.267	56	9,4 (dose alta)
Topiramato	CONQUER (fase 3)	2.487	56	8,6 (dose alta)
Pramlintide + Metreleptina	Fase 2	139	24	–

PPSP = porcentagem de perda de peso superior ao placebo. (Adaptada de Faria, AM.)[23]

As cirurgias disabsortivas mais comuns são a derivação biliopancreática (técnica de Scopinaro) e o *duodenal switch*, que, apesar de pequenas diferenças técnicas, têm em comum a redução da câmara gástrica a cerca de 150 mℓ, a reconstrução de uma longa alça biliopancreática que inclui todo o jejuno e parte do íleo. A anastomose do estômago com o intestino delgado é realizada com o íleo, cerca de 50 a 100 cm da válvula ileocecal. Em pacientes muito compulsivos esta técnica é mais utilizada. Esta cirurgia leva a uma redução de cerca de 50% do peso (ou 70% do excesso de peso) em 1 ano e a manutenção desta perda após 1 ano. Em nosso grupo foi aplicada com relativo sucesso em três pacientes obesos mórbidos com síndrome de Prader-Willi e em um paciente com síndrome de Down. A reposição vitamínica, de ferro, cálcio e vitamina B_{12} é mandatória.

A colocação de banda gástrica por laparoscopia (*lap band*) é uma técnica que limita a ingestão de alimento (restritiva), simples, com índice de mortalidade cirúrgica de 0,2%, mas que deve ser usada em pacientes com hábito alimentar hiperfágico limitado às refeições. Esta cirurgia leva a uma redução de cerca de 25% do peso (ou 40 a 50% do excesso de peso) em 1 ano e, se não houver uma seleção adequada de pacientes, a recuperação de peso a longo prazo pode ocorrer. Seu uso em pacientes que ingerem alimentos ricos em açúcar é limitado, já que alimentos doces líquidos hipercalóricos passam com facilidade pela limitação imposta pela banda.

As cirurgias bariátricas vêm sendo cada vez mais realizadas e são, a nosso ver, o tratamento de eleição para o obeso grave com patologias associadas e/ou resistentes a tentativas sérias de tratamento clínico.

*Métodos de uso experimental, de custo elevado e de uso limitado na prática clínica.

**Métodos de uso experimental e de uso limitado na prática clínica.

Capítulo 304

Diabetes Melito

Regina C. M. S. Moisés, Giovanna C. P. Abrahão, Marcio F. Vendramini, João Roberto de Sá, Fernando M. A. Giuffrida, Antonio R. Chacra e Sergio Atala Dib

Conceito

O diabetes melito é o resultado de uma secreção inapropriada de insulina pelas células beta pancreáticas, de defeitos na ação da insulina ou a associação desses dois distúrbios. Não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, com etiologias diversas, que apresentam em comum a hiperglicemia crônica acompanhada de alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. A hiperglicemia a longo prazo está associada a alterações teciduais, denominadas complicações crônicas do diabetes. Atualmente estas complicações estão divididas em dois grandes grupos; as micronagiopatias que compreendem a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia; e as macroangiopatias que se manifestam clinicamente como doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença vascular periférica.

Classificação

A classificação atual do diabetes embasa-se em sua etiologia e não no tipo de tratamento, portanto, os termos diabetes melito insulinodependente e diabetes melito insulinoindependente devem ser abandonados. A classificação aqui utilizada é a recomendada pela Organização Mundial da Saúde, American Diabetes Association[1] e Sociedade Brasileira de Diabetes, a qual engloba quatro classes clínicas: diabetes melito tipos 1 e 2, outros tipos específicos de diabetes e diabetes gestacional. Ainda existem duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose oral diminuída. Tais categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes melito e doenças cardiovasculares.[1]

Classificação etiológica do diabetes melito

- Diabetes melito tipo 1
  - 1A – autoimune
  - 1B – Idiopáticos
- Diabetes melito tipo 2
- Diabetes gestacional.

Outros tipos de diabetes melito

- Diabetes melito tipo 1
- Defeitos genéticos na função da célula beta
  - MODY* 1 (gene *HNF4A)*
  - MODY 2 (gene *GCK*)
  - MODY 3 (gene *HNF1A*)
  - MODY 4 (gene *PDX1*)
  - MODY 5 (gene *HNF1B*)
  - MODY 6 (gene *NEUROD1*)
  - MODY 7 (gene *CEL*)

    - Diabetes mitocondrial
    - Outros
- Defeitos genéticos na ação da insulina
    - Resistência à insulina tipo A
    - Leprechaunismo
    - Síndrome de Rabson-Mendenhall
    - Diabetes lipoatrófico
    - Outros
- Doenças do pâncreas exócrino
    - Pancreatite
    - Pancreatectomia ou trauma
    - Neoplasia
    - Fibrose cística
    - Pancreatopatia fibrocaculosa
    - Hemocromatose
    - Outros
- Endocrinopatias
    - Acromegalia
    - Síndrome de Cushing
    - Glucagonoma
    - Feocromocitoma
    - Somatostatinoma
    - Aldosteronoma
    - Hipertireoidismo
    - Outros
- Induzido por drogas ou agentes químicos
    - Determinadas toxinas
    - Pentamidina
    - Ácido nicotínico
    - Glicocorticoides
    - Hormônio tireóideo
    - Diazóxido
    - Agonistas beta-adrenergéticos
    - Tiazídicos
    - Interferona-alfa
    - Outros
- Infecções
    - Rubéola congênita
    - Citomegalovírus
    - Outros
- Formas incomuns de diabetes autoimune
    - Síndrome do homem rígido
    - Anticorpos antirreceptor de insulina
    - Outros
- Outras síndromes genéticas por vezes associadas a diabetes melito
    - Síndrome de Down
    - Síndrome de Klinefelter
    - Síndrome de Turner
    - Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)*

- Ataxia de Friedreich
- Coreia de Huntington
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedel
- Distrofia miotônica
- Síndrome de Prader-Willi
- Porfiria
- Outros.

O diabetes melito tipo 1, a forma presente em 5 a 10% dos casos, é resultante de uma destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, o processo de destruição é autoimunomediado e os marcadores desse processo imune são os autoanticorpos: anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina fosfatase (IA-2 e ICA512) e antitransportador de zinco tipo 8 (ZnT8). Esses anticorpos podem estar presentes anos ou meses antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos, quando a hiperglicemia é detectada, mas tendem a desaparecer com o decorrer dos anos. A velocidade de destruição das células beta é variável, sendo geralmente mais rápida nas crianças. A forma lentamente progressiva da doença ocorre geralmente em adultos, e é referida como LADA (acrônimo de *latent autoimmune diabetes in adults* ou diabetes autoimune latente em adultos). Aproximadamente 60% da predisposição e proteção genética para o diabetes melito tipo 1 está associada a determinados genes do sistema do antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*).

O diabetes melito tipo 1 idiopático corresponde a uma minoria dos casos. Caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta. Os indivíduos com essa forma de diabetes melito podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina. Como a avaliação dos autoanticorpos não está disponível em todos os centros, a classificação etiológica do diabetes melito tipo 1 nas subcategorias autoimune e idiopática pode não ser sempre possível.

O diabetes melito tipo 2, a forma mais comum de diabetes (correspondendo de 90 a 95% dos casos), caracteriza-se por distúrbios na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os distúrbios estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. Esse tipo de diabetes geralmente resulta da interação entre fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais. Pacientes com diabetes melito tipo 2 geralmente apresentam obesidade ou sobrepeso ao diagnóstico.

A doença é mais frequentemente diagnosticada na idade adulta, em geral após os 40 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade. Na última década, principalmente nos EUA e em alguns países europeus e da Ásia, tem-se observado um aumento do diagnóstico de diabetes melito tipo 2 em crianças e adolescentes. Os pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 não requerem insulina exógena para sua sobrevivência, embora muitos deles necessitem de tratamento com insulina para um melhor controle glicêmico com a evolução da doença. A cetoacidose é rara, mas pode ocorrer quando associada a outras comorbidades, tais como infecções. Diferentemente do diabetes melito tipo 1 autoimune, não há marcadores específicos para o diabetes melito tipo 2. Existem provavelmente mecanismos diferentes que resultam nessa forma de diabetes e, com a identificação futura de processos patogênicos específicos ou defeitos genéticos, o número de pessoas com essa forma de diabetes melito diminuirá à custa de uma mudança para uma classificação mais definitiva em "outros tipos específicos de diabetes melito".

A classificação "outros tipos de diabetes melito" engloba formas menos frequentes de diabetes melito, nas quais se consegue identificar os defeitos ou processos etiológicos da doença. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria os defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, as doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas anteriormente.

O diabetes gestacional é qualquer intolerância aos carboidratos iniciada ou diagnosticada durante a gestação e que pode ou não persistir após o parto. Entretanto naquelas pacientes de alto risco em que o diagnóstico de diabetes é feito na visita inicial de pré-natal, recomenda-se que sejam classificadas não como diabetes gestacional mas como diabetes melito preexistente. Os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional são: idade avançada, obesidade, sedentarismo, síndrome dos ovários policícticos, história familiar de diabetes melito, história prévia de intolerância à glicose, história prévia de feto macrossômico, grupo étnico com alto risco para diabetes melito tipo 2 e gestação prévia com diabetes gestacional. As complicações do diabetes gestacional podem ser macrossomia fetal, hipoglicemia, icterícia, policitemia e hipocalcemia neonatal. De forma semelhante ao diabetes

melito tipo 2, o diabetes gestacional está associado tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função da célula beta. Pode estar presente em 1 a 14% das gestações, dependendo da população estudada. Seis a doze semanas após o parto, as pacientes com diabetes gestacional devem ser reavaliadas. A maioria delas retornará à normoglicemia, contudo há um risco de 17 a 63% de progressão para diabetes melito tipo 2 nos anos subsequentes.

Epidemiologia

A medida mais informativa sobre a frequência de diabetes melito na população é a taxa de incidência e, para computá-la, novos casos de diabetes devem ser reconhecidos e contados. O diabetes melito tipo 1 é mais facilmente reconhecido, conseguindo-se computar, virtualmente, todos os novos casos. Por outro lado, o diabetes melito tipo 2 depende da gravidade dos sintomas, da escolha dos critérios diagnósticos e da acurácia diagnóstica do sistema médico para o reconhecimento de novos casos.

Dados atuais (2012) mostram que 371 milhões de indivíduos em todo o mundo apresentam diabetes melito e 187 milhões de casos de diabetes melito permanecem a serem diagnosticados. Sendo que 80% desses indivíduos vivem em países de baixa ou média renda (www.idf.org/diabetesatlas/).

O diabetes melito tipo 1 geralmente é diagnosticado em individuos abaixo de 30 anos, com os principais picos de incidência na primeira infância e na adolescência, mas pode ocorrer em qualquer idade. Existe uma grande variação (aproximadamente 350 vezes) na incidência do DM tipo 1 entre as diferentes regiões do mundo variando de 0,1/100.000/ano na China e Venezuela a 36,5/100.000 na Finlândia e 36,8/100.000 na Sardenha. As taxas mais altas (> 20/100.000/ano) ocorrem nos Países Nórdicos, Reino Unido, Canadá, Nova Zelândia, Portugal e Sardenha. Na ultima década tem ocorrido um aumento anual médio de aproximadamente 3,4% na incidência do diabetes melito tipo 1, sendo que o aumento maior ocorre na faixa etária mais jovem (0 a 4 anos) e é igual a 6,3%.[2]

No Brasil, a taxa de incidência de diabetes melito tipo 1 foi avaliada no estado de São Paulo no período de 1987 a 1991, na população de faixa etária inferior a 15 anos, verificando-se uma média anual de 7,6 casos por 100.000 habitantes. Dados atuais (2011) mostram que um aumento na incidência do DM tipo 1 também ocorreu em uma cidade (Bauru) do estado de São Paulo nos últimos 10 anos, de 2,8/100.000/ano para 18,5/100.000/ano.

Dados sobre taxas de incidência de diabetes melito tipo 2 são escassos, portanto, a epidemiologia será descrita suplementando com dados de prevalência. A incidência de diabetes melito tipo 2 aumenta progressivamente com a idade, portanto, o risco cumulativo de um indivíduo vir a ter diabetes aos 70 anos de idade é 11% para diabetes melito tipo 2, enquanto para diabetes melito tipo 1 é de 1%. Nos EUA, a prevalência de diabetes diagnosticado em adultos, segundo os critérios da American Diabetes Association em 1997, foi de 5,7%, O risco de desenvolver diabetes tipo 2 também varia de acordo com o índice de massa corpórea (IMC). A taxa de incidência aumenta de 13 para 104/100.000 por ano, em mulheres com IMC inferior a 22 kg/m^2, quando comparadas àquelas com IMC entre 25 e 26,9 kg/m^2. No grupo com IMC entre 27 e 28,9, a incidência foi de 200/100.000, elevando-se para 1.190/100.000 pessoas por ano em pacientes com mais de 35 kg/m^2.

No Brasil, em 2010, a prevalência de diabetes melito na população adulta foi de 9,9%, havendo um predomínio nas regiões Sul e Sudeste, com taxas de 10,5% e 10,7%, respectivamente (www.tabnet.datasus.gov.br). Dados do Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciaram a influência da idade na prevalência do diabetes melito e observou um incremento de 3,5% na faixa etária de 35 a 44 anos para 22% na de 65 anos ou mais. A prevalência nas faixas etárias intermediárias é de 8,3% entre 45 e 54 anos e de 16,4% entre 55 e 64 anos.

Em consequência da microangioptia, o diabetes melito é a causa principal de novos casos de cegueira em indivíduos de 20 a 74 anos, e a principal causa de doença renal em estádio terminal. Mais de 60% dos pacientes com diabetes melito apresentam algum grau de neuropatia e a doença arterial periférica associada à neuropatia é responsável por 50% das amputações não traumáticas nos EUA. O risco de complicações cardiovasculares é de 2 a 6 vezes maior em indivíduos com diabetes melito. Todas essas complicações do diabetes melito revelam a alta morbidade associada à doença, provocando um grande impacto na saúde pública.

Etiopatogenia e fisiopatologia

Diabetes melito tipo 1

Na classificação atual do diabetes melito, o diabetes melito tipo 1 corresponde ao diabetes associado à

destruição das células beta pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina. Do ponto de vista etiológico, o diabetes melito tipo 1 é subdividido em tipo 1A (em decorrência de uma agressão autoimune pancreática) e tipo 1B (idiopático). No diabetes melito tipo 1A, ocorre destruição das células beta pancreáticas por um processo autoimune, desencadeado por um fator ambiental em indivíduos com suscetibilidade genética.

O DM tipo 1A compreende duas formas monogênicas que são extremamente raras e a forma mais comum que é poligênica. As duas formas monogênicas são acompanhadas por outras alterações autoimunes devido à falta de mecanismos regulatórios comuns a várias doenças do sistema imunológico. Um dessas duas formas é a IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*), na qual mutações no fator de transcrição para o Foxp3 levam à disfunção das células T reguladoras (Tregs) e reações autoimunes contra diferentes órgãos. Aproximadamente 80% das crianças afetadas desenvolvem diabetes autoimune e geralmente falecem precocemente devido a outras alterações autoimunes. A outra forma de diabetes melito tipo 1A monogênico é o diabetes que faz parte da síndrome poliendócrina autoimune tipo 1 (APS-1 ou APECED – *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Mutações no fator de transcrição AIRE (*autoimmune regulator*) levam a graves alterações autoimunes e em aproximadamente 20% dos casos ao diabetes melito tipo 1A. Esta deficiência no AIRE inibe a expressão de moléculas periféricas, por exemplo a insulina, no timo. Estas alterações permitem que células T autorreativas contra essas moléculas escapem da deleção tímica e evadam para a periferia.

O desenvolvimento do diabetes melito tipo 1A poligênico que é a forma mais comum deste tipo de diabetes pode ser dividido em seis estágios que se iniciam com a suscetibilidade genética e evoluem em velocidades diferentes, em relação inversa à faixa etária, até o diabetes clínico.

Estágio 1 | Predisposição genética

No momento, mais de 50 *loci* genéticos têm sido confirmados que podem levar à predisposição genética para o desenvolvimento do diabetes melito tipo 1A poligênico. Apesar do grande número de *loci*, apenas três levam a um risco significativo: os genes do complexo de histocompatibilidade HLA (*human leucocyte antigen*), o gene da insulina e o gene que codifica a molécula influenciando a sinalização de receptores do linfócito T (*PTPN22*).

A região do sistema HLA (IDDM1), localizada no cromossomo 6 p21, é o principal determinante da suscetibilidade genética para muitas doenças autoimunes, incluindo o diabetes melito tipo 1A. O risco máximo é dado para os indivíduos heterozigotos DR3/4-DQ8 (DR3 é DRB1*03-DQB1*0201, DR4 é DRB1*04-DQB1*0302, DQ8 é DQA1*0301,DQB1*0302). O haplotipo DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 é encontrado em 20% da população geral, mas em apenas 1% dos pacientes com DM tipo 1A, e confere proteção contra a doença. No Brasil, o HLA DR3 e DR4 também estão associados a maior risco de diabetes melito tipo 1A, entretanto com relação aos fatores de proteção os dados são heterogêneos.

O segundo maior *locus* de suscetibilidade para o DM tipo 1 A é o *locus* IDDM2. Localiza-se na região 5' do gene da insulina, no cromossomo 11, em região minissatélite não transcrita e é uma região polimórfica composta de 14 a 15 pares de base de oligonucleotídios que se repetem (*variable number of tandem repeats* – VTNR). Compreendem três classes de alelos, de acordo com o seu tamanho, determinado pelo número de unidades repetidas. Polimorfismos nessa região estão associados a maior risco (repetições mais curtas – *VNTR type I*) ou a proteção (repetições mais longas – *VNTR type III*) ao diabetes melito tipo 1A. A justificativa é que o *VNTR type I* induz uma menor trancrição da insulina e seus precursores no timo reduzindo a tolerância a essas moléculas, e a *VNTR type III* facilitaria a eliminação de células T insulinorreativas pelo timo.

O terceiro gene envolvido na suscetibilidade para o diabetes melito tipo 1A, e relativamente novo, é o *PTPN22* que codifica uma tirosina fosfatase linfocitária (LYP). Entretanto, o mecanismo como isso ocorre permanece em discussão.

Além destes três genes uma variação alélica na região que codifica a síntese do receptor-a da interleucina-2 (IL2RA) e o gene CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) no cromossomo 2q33, denominado *IDDM 12*, também têm sido muito estudados. Este último codifica um receptor expresso nas células T ativadas e polimorfismos nesse gene estão associados à síndrome poliglandular autoimune composta pela doença de Addison, doença celíaca, doença de Graves e diabetes melito tipo 1A.

Estágio 2 | Eventos precipitantes

A concordância de apenas 50%, entre gêmeos monozigóticos, no desenvolvimento do diabetes melito tipo1 A,

sugere a presença de fatores ambientais na etiologia da doença. Os fatores de risco ambientais para a eclosão do diabetes melito tipo 1A são classificados em três grupos: infecções virais (p. ex., rubéola, Coxsackie e citomegalovírus); alimentares (introdução precoce do leite de vaca e deficiência de vitamina D) e toxinas (nitrosaminas). O impacto de determinado fator ambiental pode ser diferente segundo a suscetibilidade genética.

A observação de um padrão sazonal na incidência do diabetes melito tipo 1A, com um pico no outono, levou à suspeita do envolvimento de vírus na gênese da doença. Os vírus podem estar envolvidos na patogênese da doença por ação direta na célula beta levando a sua destruição ou através de indução de resposta imune contra estas células. Por outro lado, existem estudos mostrando que em determinadas condições experimentais o vírus Coxsackie B pode proteger da doença em suporte da "hipótese higiênica". Esta proteção pode ocorrer por dois mecanismos distintos que incluem o aumento de células T reguladoras e inibição de determinados receptores de linfócitos.

A introdução precoce de leite de vaca (antes dos 3 meses de idade) tem sido estudada como fator de risco para o diabetes melito tipo 1A, entretanto, até o momento, faltam dados convincentes nesse sentido.

Em camundongos diabéticos não obesos (NOD), modelo animal clássico para estudo do diabetes tipo 1 autoimune, a administração de 1,25 di-hidroxivitamina D3 preveniu o desenvolvimento do diabetes e da insulite autoimune. A suplementação de vitamina D no primeiro ano de vida, para a prevenção do raquitismo, está associada a menor risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 1, em países nórdicos. A vitamina D inibe significantemente a diferenciação de células dendríticas e ativação imunológica. Em um estudo recente nós mostramos que a associação do colecalciferol à teurapêutica insulínica no diabetes melito tipo 1A de dignóstico recente resultou em um meio imunológico protetor e diminuição na velocidade de queda da função das células beta pancreáticas.

Nitratos são encontrados em vegetais e os nitritos em produtos derivados de carnes. Os nitratos são reduzidos a nitritos no intestino e depois podem ser transformados em compostos N-nitrosos. Estudos em animais têm demonstrado que esses compostos são tóxicos para as células beta. Na Suécia, em um estudo caso-controle, foi observada uma associação entre alto consumo de nitrosaminas e aumento de risco no desenvolvimento de diabetes melito tipo 1A.

Estágio 3 | Alterações autoimunes

Acredita-se que em indivíduos com suscetibilidade genética, a presença de um determinado fator ambiental associado a uma falta de regulação do sistema imunológico (desequilíbrio entre células T autorreativas efetoras e células T reguladoras) leva ao desenvolvimento de graus variáveis de insulite e eventualmente a uma queda na massa de células beta.

A apresentação de autoantígenos específicos das células beta por células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T *helper* CD4+ autorreativos, em associação com moléculas do HLA de classe II, é o primeiro passo para o início da doença. Os macrófagos secretam interleucina-12 que estimula os linfócitos T *helper* 1 (Th1) a secretar interferona-gama (IFN-γ) e interleucina-2 (IL-2). A IFN-γ estimula a secreção por macrófagos de fator de necrose tumoral-a (TNF-α), IL-1 e radicais livres que são tóxicos para as células beta pancreáticas. As citocinas também promovem a apoptose das células beta pancreáticas diretamente ou por aumento da expressão do receptor Fas na superfície dessas células, tornando-as mais sensíveis à apoptose mediada pelas células T.

As citocinas envolvidas na resposta Th1(IL-2 e IFN-γ) também induzem a ativação e migração de células T citotóxicas CD8+, aumentando o infiltrado dessas células nas ilhotas. As células CD8+, ao reconhecer autoantígenos específicos, juntamente com as moléculas HLA classe I, causam dano celular através da liberação de perfurina e granzina B, além de favorecer a apoptose Fas-mediada.

Recentemente tem sido verificado que algumas citocinas da resposta Th2 também podem causar dano às células beta pancreáticas.

Este processo autoimune é acompanhado pela produção de autoanticorpos anti-ilhotas. Os principais autoanticorpos (anticorpos anti-ilhotas ou ICA) no diabetes melito tipo 1A reagem contra quatro principais antígenos das ilhotas: antígeno associado ao insulinoma-2 (IA-2, ICA512), insulina (IAA), descarboxilase do ácido glutâmico-65 (GADA-65) e transportador de zinco-8 (ZnT8). Com exceção do anti-ZnT8 os outros já são utilizados na prática clinica de rotina.

Atualmente existem três grandes estudos de seguimento de indivíduos de risco para o desenvolvimento do diabetes melito tipo 1A desde o nascimento e com duração variando de 5,5 a 11,1 anos. Estes estudos são

concordantes nos seguintes pontos: (1) Os autoanticorpos anti-ilhotas podem ser detectados a partir dos 6 meses de idade. (2) Os anticorpos anti-insulina surgem em primeiro lugar seguidos quase que imediatamente pelos anticorpos anti-GAD e posteriormente pelos anticorpos anti-IA2 e antitransportador de Zn++. (3) A progressão para o diabetes é precedida por um aumento da reatividade contra vários antígenos das ilhotas. (4) A progressão para a produção dos vários autoanticorpos anti-ilhotas e diabetes é mais rápida nos mais jovens e com genótipos HLA de alto risco.

Uma infiltração das ilhotas pancreáticas por linfócitos T CD4 e CD8, linfócitos B e macrófagos, com predominância dos linfócitos T CD8, caracteriza a insulite e posterior redução da massa das células beta.

Estágio 4 | Diminuição progressiva da secreção de insulina

Observa-se diminuição progressiva da secreção de insulina durante um período variável de meses a anos antes da apresentação clínica da doença, quando ocorre perda da primeira fase de secreção de insulina e períodos de hiperglicemia pós-prandial subclínicos podem surgir esporadicamente ou em situações de estresse. Estas alterações evoluem com velocidades diferentes em cada indivíduo e são inversamente proporcionais a sua idade cronológica. Nesse sentido temos o denominado diabetes autoimune latente do adulto (LADA) cuja velocidade de perda das células beta é mais lenta e pode apresentar uma fase independente de insulina exógena nos primeiros 6 meses a 1 ano do diagnóstico clínico.

Estágio 5 | Diabetes clinicamente manisfesto

Quando 60 a 90% das células beta pancreáticas estão destruídas ou disfuncionais observam-se os sintomas clássicos de polidipsia, poliúria, polifagia e emagrecimento.

Estágio 6 | Perda total da reserva insulínica

Nos três primeiros anos do diagnóstico clínico ocorre perda progressiva da secreção residual de insulina e após esse período observa-se que o controle glicêmico torna-se mais difícil e instável e a secreção de peptídio-C (que é secretado equimolarmente à insulina e marcador de função da celula beta pancreática) está ausente.

Diabetes melito tipo 2

O diabetes melito tipo 2 é caracterizado pela clássica tríade de disfunção da célula beta pancreática, produção excessiva de glicose pelo fígado e resistência à ação da insulina definida pelo comprometimento do *clearance* de glicose mediado pela insulina no músculo esquelético. Entretanto, os conhecimentos até o momento não apresentam uma conexão fisiológica entre esses órgãos, mas começam a mostrar como a adiposidade excessiva leva à resistência à insulina.

Predisposição genética

O diabetes melito tipo 2 é bem conhecido como uma doença genética pelos clínicos, que observam o seu aparecimento em famílias e em grupos étnicos de risco elevado para a doença. A ligação genética foi demonstrada claramente quando, há mais de duas décadas, um estudo com 200 gêmeos no Reino Unido mostrou uma concordância de 100% para a doença entre eles. Atualmente, o diabetes melito tipo 2 é reconhecido como uma doença poligênica, significando que, em um único indivíduo, a presença simultânea de vários genes alterados é necessária para o desenvolvimento da doença. Além disso, o diabetes melito tipo 2 é também provavelmente multigênico, o que significa que diferentes combinações de alterações genéticas podem existir entre os pacientes portadores dessa forma de diabetes. Apesar da contribuição genética ser bem reconhecida, a influência de fatores ambientais e de estilo de vida não deve ser subestimada. Estudos demonstram que o padrão alimentar e o sedentarismo causam grande impacto no desenvolvimento do diabetes melito tipo 2. Portanto, defeitos genéticos associados a fatores ambientais são responsáveis pela resistência e deficiência de insulina observadas no diabetes melito tipo 2.

O diabetes melito tipo 2 é uma doença multifatorial em que os genes não apenas interagem entre si, mas também com fatores ambientais, e essa complexa interação dificulta a identificação dos fatores de suscetibilidade genética para a doença. Nas últimas décadas, uma série de genes envolvidos na secreção de insulina, na sensibilidade à insulina, no metabolismo e transporte de glicose têm sido implicados como potenciais genes

candidatos ao diabetes melito tipo 2. Entretanto, poucas associações gene-doença têm sido replicadas a um nível de significância que possa sugerir um papel na etiologia da doença. Existe a possibilidade de que os mesmos genes, que causam as formas mendelianas mais raras de diabetes, quando apresentam mudanças menos deletérias (e talvez mais comuns) contribuam significativamente para a suscetibilidade às formas comuns de diabetes melito tipo 2. Em geral, dois métodos têm sido utilizados para o estudo de fatores genéticos envolvidos em uma doença específica: abordagem pelo gene candidato e rastreamento de todo o genoma. A abordagem pelo gene candidato examina genes específicos, que têm algum papel na fisiopatologia da doença, enquanto o rastreamento de todo o genoma não pressupõe o conhecimento da função do gene, tenta localizar o gene envolvido mediante pesquisa sistemática em todo o genoma. Variantes em muitos genes candidatos, tais como genes que regulam a lipólise e o metabolismo de ácidos graxos (receptor beta-adrenérgico, lipase hormônio-sensível), genes que afetam a sensibilidade à insulina (TNF-alfa, PPAR-gama, adiponectina, PGC-1, IRS-1) e genes que afetam a função das células beta (Kir 6.2, SUR 1, UCP-2), entre outros, foram extensivamente estudados nas duas últimas décadas. Porém, no presente, variantes nos genes PPAR-gama-2 e Kir 6.2 parecem ser os que apresentam resultados mais consistentes entre os diferentes estudos. Uma variante comum no gene PPAR-gama-2 *(peroxisome proliferator activated receptor),* membro da família dos receptores nucleares, que resulta na substituição de prolina por alanina na posição 12 (Pro 12Ala) foi associada ao diabetes melito em diversos estudos. O alelo prolina mais comum (presente em 85% dos caucasianos e 95% dos japoneses) parece aumentar o risco de desenvolvimento do diabetes. Dados de metanálises mostram que o alelo alanina leva a uma redução de risco de 21 a 27%.[3] Nas células beta pancreáticas, o canal de potássio sensível a adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*) controla a secreção de insulina. Esse canal é composto por duas subunidades: a subunidade denominada Kir 6.2 e o receptor de sulfonilureia (SUR). Essas subunidades são codificadas por diferentes genes de localização adjacente no cromossomo 11. Análise da variante E23 K (troca de guanina por adenina, resultando em substituição do ácido glutâmico por lisina no códon 23) no gene Kir 6.2 em várias populações de caucasianos e dados de metanálise indicam que o risco de diabetes melito tipo 2 é maior entre os homozigotos KK, provavelmente por meio de diminuição da secreção de insulina. O risco conferido por essas variantes é pequeno, porém graças à alta frequência dos alelos de risco, passam a ter maior importância em termos populacionais.

O TCF7 L2 (*transcription factor-7-like* 2) é o mais importante gene de suscetibilidade para o diabetes melito tipo 2 identificado até o momento. Em 2006, pesquisadores do grupo de CODE relataram que variantes intrônicas no TCF7 L2 foram significativamente associadas a diabetes melito tipo 2.[4] Verificou-se um aumento de risco para o diabetes melito tipo 2 de 1,45 em heterozigotos e de 2,41 em homozigotos carreadores do alelo de risco em populações da Islândia, Dinamarca e dos EUA. Isso corresponde a um risco populacional atribuído de 21%. Essa associação tem sido reproduzida em populações com diversidade étnica e geográfica. O TCF7 L2 exerce regulação sobre o proglucagon que é o precursor do hormônio insulinotrópico, peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), que por sua vez exerce um papel crítico na homeostase glicêmica através de um aumento na secreção de insulina. Recentemente, Lyssenko *et al.* mostraram que a secreção de insulina em carreadores do alelo de risco é reduzida a uma variedade de estímulos e, como não se verificou diminuição dos níveis de incretina, infere-se que exista uma hiporresponsividade da célula beta à secreção de incretina em vez de uma secreção reduzida de incretina.[5]

Fatores ambientais

Um conceito importante é o de que, na maioria dos casos de diabetes melito tipo 2, os genes promovem suscetibilidade à intolerância a glicose, mas o desenvolvimento do fenótipo diabetes depende também de fatores ambientais. Alguns desses fatores são óbvios (obesidade e sedentarismo) e já foram comprovados, mas outros permanecem em discussão.

O conceito de que as mudanças ambientais promovam o aparecimento do diabetes foi ressaltado há alguns anos quando populações que passaram por mudanças em seu estilo de vida (índios Pima no sudeste dos EUA, tribos nômades do Saara, aborígines australianos e muitos outros) sofreram uma explosão na incidência de diabetes melito tipo 2, e o retorno de alguns desses grupos ao estilo de vida tradicional provocou a reversão desse processo. Uma conclusão imediata desses dados é a de que não é possível alterar nossa predisposição genética, mas inúmeros estudos têm demonstrado que o diabetes pode ser retardado ou prevenido por mudanças nos hábitos alimentares e programas de exercícios físicos.

Fisiopatologia

Conforme já referido anteriormente, o diabetes melito tipo 2 é uma doença complexa, caracterizada por resistência à insulina e disfunção da célula beta pancreática. A resistência insulínica precede, e é o melhor preditor para o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2. É definida como uma resposta biológica subnormal à insulina e manifesta-se por diminuição do transporte de glicose estimulado pela insulina em tecido adiposo e músculos esqueléticos e pela supressão inadequada da produção hepática de glicose e da gliconeogênese nos estados de jejum e pós-prandial. A sensibilidade insulínica é influenciada por vários fatores, tais como idade, peso, raça, obesidade (especialmente a visceral), atividade física e por alguns medicamentos. A insulina exerce seus efeitos metabólicos mediante ligação e ativação de um receptor específico de membrana com atividade de tirosinoquinase. Após a ativação do receptor, os substratos celulares do receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrate*) são fosforilados em resíduos de tirosina induzindo à cascata de transmissão do sinal insulínico. Nos estados de resistência à insulina, em oposição ao efeito positivo da fosforilação em tirosina, do receptor de insulina e de seus substratos, ocorre a desfosforilação por proteínas-tirosinas fosfatases e fosforilação em resíduos serina e treonina, assim como a degradação acelerada de IRS-1. Outra alteração presente na resistência à insulina é relacionada com as ações da glicosamina (proveniente do metabolismo da glicose) tanto ao nível do fígado como do músculo, dificultando a ação da insulina. Um aspecto muito estudado recentemente é o papel da disfunção da mitocôndria muscular, causando resistência à insulina. Isso foi ressaltado em um trabalho recente, que estudou filhos de pacientes com diabetes melito tipo 2 com peso adequado, euglicêmicos e com resistência à insulina de pacientes com diabetes melito tipo 2, demonstrando, por meio de uma nova tecnologia com ressonância nuclear magnética, que esses indivíduos apresentavam uma função mitocondrial na musculatura esquelética comprometida. Os autores propõem que essas alterações possam explicar o acúmulo muscular de triglicerídios e a deficiência na captação de glicose, que caracteriza a resistência à insulina no diabetes melito tipo 2, em razão de diminuição na oxidação dos ácidos graxos e produção de ATP. Outras alterações, nesse sentido, encontradas nos pacientes com diabetes melito tipo 2 são: diminuição na concentração de mitocôndrias musculares, aumento no número de fibras musculares não oxidativas e na ativação de genes, que regulam a biogênese das mitocôndrias. Por último, muito tem sido estudado com relação à resistência à insulina induzida pelos ácidos graxos e ao papel da inflamação nessa condição.

A obesidade visceral está fortemente correlacionada com a resistência insulínica e a causa dessa relação ainda não é totalmente conhecida. Entretanto, sabe-se atualmente que o tecido adiposo visceral é um órgão endócrino, que produz vários hormônios, como a resistina, a adiponectina e a leptina, além de peptídios pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosisfactor alpha),* que possuem efeitos dramáticos no metabolismo da glicose e na ação da insulina. Uma boa revisão sobre a patogênese do diabetes melito tipo 2 pode ser encontrada em publicação recente de De Fronzo.[6]

Além da resistência à insulina, no desenvolvimento do diabetes melito tipo 2, ocorre também uma disfunção das células beta pancreáticas. Em estudo longitudinal, realizado com os índios Pima, população de alto risco para o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2, verificou-se que os indivíduos que se tornaram diabéticos apresentavam diminuição da secreção de insulina e piora na sensibilidade insulínica, enquanto os que não evoluíram para o diabetes apresentavam diminuição semelhante na sensibilidade, porém maior secreção de insulina.

O processo de secreção de insulina envolve o transporte de glicose para o interior da célula beta por meio da proteína transportadora GLUT-2 e fosforilação via glucoquinase. Na mitocôndria, a metabolização do piruvato leva à geração de ATP, aumento da razão ADT/ATP e fechamento dos canais de potássio. O fechamento dos canais de potássio leva a despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio. O influxo de cálcio induz à exocitose dos grânulos de insulina. Em condições normais, a secreção de insulina é bifásica. A primeira fase inicia-se imediatamente após o estímulo, atinge um pico em 10 min e termina em cerca de 20 min e seu efeito é uma mudança no metabolismo hepático de glicose: de um estado de produção para um estado de captação. A segunda fase inicia-se em 15 a 20 min, atinge um pico, mantendo-se enquanto houver estímulo. O indicador mais precoce de disfunção das células beta é um retardo na resposta aguda à glicose. Em portadores de diabetes melito tipo 2 há uma perda da primeira fase de secreção de insulina cerca de 5 anos antes do aparecimento da hiperglicemia de jejum. Os mecanismos que induzem aos defeitos de secreção de insulina nos indivíduos com diabetes melito tipo 2 não são conhecidos, mas sabe-se que a hiperglicemia e o aumento dos ácidos graxos livres contribuem para essa disfunção, havendo melhora após correção dessas alterações metabólicas. Entretanto, dados obtidos por meio do estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostram que essa disfunção é progressiva.

Nas ilhotas pancreáticas dos indivíduos portadores de diabetes melito tipo 2, não é observada nenhuma alteração

específica, tal como o infiltrado inflamatório (insulite), presente no diabetes melito tipo 1. Verifica-se um depósito amiloide de um peptídio denominado amilina, cujo papel na fisiopatologia da doença ainda não está esclarecido. Dados obtidos em estudos com camundongos indicam que o processo de formação do polipeptídio amiloide, e não a sua ação direta, induz à apoptose nas células beta pancreáticas. Estudos anatomopatológicos têm demonstrado aumento na apoptose das células beta no diabetes melito tipo 2, como uma das causas da redução na massa dessas células.

Em síntese, a disfunção das células beta pancreáticas e a resistência à ação da insulina coexistem no diabetes melito tipo 2 manifesto. Alguns estudos sugerem que a resistência à insulina é a alteração inicial e provoca um defeito secundário na célula beta por meio de sua "exaustão". Alternativamente, a hiperinsulinemia poderia ser a lesão inicial e a resistência à insulina uma defesa contra essa situação. Uma terceira possibilidade é que tanto a resistência à insulina quanto as alterações nas células beta poderiam ser secundárias a uma outra alteração comum, tal como os níveis elevados de ácidos graxos livres. A coexistência de ácidos graxos livres elevados e hiperinsulinemia é um dos primeiros sinais da resistência à ação antilipolítica da insulina nos adipócitos, que pode ser seguida de resistência à ação glicorregulatória da insulina no músculo.

A compreensão da cronologia e da inter-relação entre esses mecanismos é importante para o desenvolvimento de terapêuticas com alvos específicos nas diferentes fases do diabetes melito tipo 2.

Outros tipos específicos de diabetes melito

Defeitos genéticos na função das células beta

▸ **MODY.** Há várias formas monogênicas de diabetes associadas a defeitos na função das células beta, sendo o diabetes da maturidade no jovem (MODY, *maturity-onset diabetes of the young)* a forma mais comum. O MODY caracteriza-se pela idade precoce de aparecimento, em geral antes dos 25 anos de idade, e pela herança do tipo autossômica dominante, verificada pela presença de indivíduos afetados em três gerações. Representa 1 a 5% de todos os casos de diabetes e o defeito primário é uma diminuição da secreção de insulina. É clínica e geneticamente heterogêneo e pelo menos 13 diferentes subtipos de MODY já foram identificados decorrentes de mutações nos seguintes genes: *HNF4A* (MODY 1*), GCK* (MODY 2), *HNF1A* (MODY 3), *PDX1* (MODY 4), *HNF1B* (MODY 5), *NEUROD1* (MODY 6), *KLF1* (MODY 7*), CEL* (MODY 8), *PAX4* (MODY 9), *INS* (MODY 10), *BLK* (MODY 11), *ABCC8* (MODY 12), *KCNJ11* (MODY 13).[7] Esses subtipos apresentam diferenças na idade de apresentação da doença, padrão de hiperglicemia, resposta ao tratamento e manifestações extrapancreáticas associadas. As causas mais comuns de MODY são decorrentes de mutações nos genes *HNF1A* (MODY 3) e *GCK* (MODY 2). Mutações nos gene *HNF4A* (MODY 1) representam cerca de 5% dos casos de MODY, enquanto mutações no gene *HNF1B* (MODY 5) cerca de 2% dos casos. Mutações em outros genes são subtipos mais raros.[7]

Pacientes com mutações nos genes *HNF1A* e *HNF4A* apresentam uma falência progressiva da função das celulas beta resultando em hiperglicemia que aumenta no decorrer da vida. Uma característica dos pacientes afetados por mutações nesses dois genes é a sensibilidade à terapia com sulfonilureias, permitindo a transferência de insulina para esses agentes orais. Ainda, portadores de mutações no gene *HNF1A* apresentam caracteristicamente glicosúria antes do desenvolvimento do diabetes. A frequência de complicações crônicas do diabetes, de forma semelhante aos portadores de diabetes melito tipo 1 ou tipo 2, é relacionada com o controle glicêmico.

A glicoquinase é uma enzima que catalisa a fosforilação de glicose em glicose-6-fosfato, o primeiro passo da via glicolítica. É expressa apenas no fígado e células beta pancreáticas. Pode ser considerada o principal componente do sensor de glicose, uma vez que a taxa de metabolismo da glicose e a secreção de insulina estão intimamente associados, sendo ambos determinados pelas concentrações plasmáticas de glicose. Em nível de células beta, o defeito na glicoquinase leva à hiperglicemia por meio de aumento do limiar dos níveis de glicose circulantes, que induzem a secreção de insulina. No fígado, a diminuição da fosforilação da glicose induz a diminuição da síntese de glicogênio e a aumento da gliconeogênese após as refeições, exacerbando a hiperglicemia pós-prandial. Mutações em heterozigose no gene *GCK* levam ao MODY, enquanto as mutações em homozigose causam deficiência completa dessa enzima levando ao diabetes neonatal permanente. O MODY decorrente de mutações no gene *GCK* caracteriza-se por hiperglicemia leve e não progressiva. Apesar dessa hiperglicemia leve estar presente desde o nascimento, a maioria dos pacientes é assintomática e geralmente não necessita de tratamento com agentes orais ou insulina. Raramente desenvolvem complicações crônicas do diabetes. Estima-se que menos de 50% dos carreadores da mutação tenham diabetes manifesto.

HNF1B é um fator de transcrição, estruturalmente relacionado com o HNF-1-alfa, sendo ambos expressos nas ilhotas pancreáticas, atuando em conjunto nesse tecido para regular a expressão gênica. Mutações no gene *HNF1B* caracterizam-se pelo desenvolvimento de doença renal (cistos, displasia ou malformações do trato renal), anormalidades no trato genital feminino e diabetes de início precoce. As alterações renais, especialmente cistos renais, estão presentes em praticamente todos os pacientes. Essas alterações podem ser diagnosticadas *in utero* e precedem o desenvolvimento do diabetes. Atualmente, essa condição é referida como síndrome de cistos renais e diabetes. Frequentemente esses pacientes procuram os nefrologistas antes dos endocrinologistas.

Em termos gerais, o MODY não está associado a obesidade, autoimunidade ou tendência à cetose e os diferentes subtipos apresentam manifestações clínicas diferentes e graus variáveis de agressividade da doença.

▸ **Diabetes mitocondrial.** Várias anormalidades em ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) mitocondrial têm sido descritas em associação com diabetes, porém a mais comumente relatada é a substituição de A por G na posição 3243 no RNAt Leu (UUR). Como resultado, um subtipo de diabetes de herança materna associado à surdez, também referido como MIDD *(maternally inherited diabetes and deafness),* tem sido reconhecido. O diabetes mitocondrial caracteriza-se por transmissão materna e a maioria dos pacientes são classificados como portadores de diabetes melito tipo 2, porém, em geral tendem a ser mais magros e a necessitar de tratamento com insulina com maior frequência do que o classicamente observado. Há, porém, relatos de casos inicialmente diagnosticados como diabetes tipo 1 em razão do início abrupto dos sintomas, idade de aparecimento e gravidade da doença. Entretanto, na maioria dos casos, os marcadores imunológicos do diabetes tipo 1 não estão presentes nesse tipo de diabetes. A presença de surdez ou disacusia neurossensorial é um achado importante, sendo relatado em até 98% dos indivíduos afetados. Além disso, esses pacientes podem exibir sinais e sintomas de envolvimento em outros órgãos, tais como cardiomiopatia e distúrbios de condução, alterações neuromusculares e nefropatia. O defeito no diabetes mitocondrial reside nas células beta pancreáticas. Qualquer alteração nas vias bioquímicas, ligando a captação de glicose e a geração de ATP, tem o potencial para alterar a eficiência com que a glicose estimula a secreção de insulina. Estudos *in vitro* demonstram que a remoção do DNA mitocondrial das células beta pancreáticas leva a perda da secreção de insulina induzida pela glicose.

▸ **Diabetes neonatal.** É uma forma monogênica de diabetes diagnosticado nos seis primeiros meses de vida.[8] Em aproximadamente metade dos casos o diabetes neonatal é transitório, entrando em remissão em média dentro de 3 meses e podendo recidivar durante a infância ou adolescência, enquanto na outra metade dos casos o diabetes é permanente. A maioria dos casos de diabetes neonatal transitório é causado por anormalidades no cromossomo 6. Também mutações ativadoras nos genes *KCNJ11* e *ABCC8* que codificam, respectivamente, as subunidades Kir 6.2 e SUR1 do canal de potássio ATP-dependente podem ser causa de diabetes neonatal transitório. As mutações ativadoras nos genes que codificam as subunidades Kir 6.2 e SUR1 tornam o canal de potássio ATP-dependente não responsivo, levando a hiperpolarização da membrana plasmática da célula beta e consequentemente prevenindo a secreção de insulina. Diabetes neonatal permanente é causado por mutações no gene *KCNJ11* (30 a 60% dos casos), gene da insulina (15 a 20% dos casos), *ABCC8* (10 a 15%) e menos frequentemente por outros genes.[8,9] A maioria dos pacientes afetados apresenta baixo peso ao nascimento (em média 2,5 kg), indicando uma deficiência de insulina intraútero e alterações neurológicas tais como retardo no desenvolvimento, fraqueza muscular e epilepsia podem estar presentes em cerca de 20% dos casos associados a mutações nos genes *KCNJ11* e *ABCC8.* A identificação de mutações nos genes que codificam as subunidades do canal de potássio ATP-dependente em pacientes portadores de diabetes neonatal tem implicações terapêuticas. As sulfonilureas ligam-se à subunidade SUR1 e provocam o fechamento do canal independente das concentrações de ATP, promovendo a secreção de insulina. A maioria dos pacientes portadores de diabetes neonatal associado a mutações nos genes *KCNJ11* ou *ABCC8* podem ter a terapia com insulina transferida para sulfonilurea e apresentarem melhora no controle metabólico.

Defeitos genéticos na ação da insulina

▸ **Síndromes de resistência à insulina extrema.** Nas últimas décadas, tem sido demonstrado que várias síndromes associadas à resistência à insulina são decorrentes de mutações no gene do receptor de insulina. Clinicamente, há três síndromes causadas por mutações no gene do receptor de insulina: resistência à insulina tipo A, leprechaunismo e síndrome de Rabson-Mendenhall. A resistência à insulina tipo A é definida pela presença da tríade de resistência à insulina, acantose *nigricans* e hiperandrogenismo na ausência de obesidade ou lipoatrofia. O leprechaunismo caracteriza-se por retardo nos crescimentos intrauterino e pós-natal, diminuição do tecido adiposo

subcutâneo e acantose *nigricans*. O prognóstico é pobre e poucas crianças sobrevivem após o primeiro ano de vida. A síndrome de Rabson-Mendenhall é associada a baixa estatura, abdome protuberante, anormalidades nos dentes e unhas, assim como hiperplasia pineal. Leprechaunismo e síndrome de Rabson-Mendenhall são transmitidos de forma autossômica recessiva, ou seja, os indivíduos afetados herdam os dois alelos mutantes. Mais de 70 mutações já foram identificadas no gene do receptor de insulina, e a gravidade do defeito na função do receptor parece correlacionar-se com a gravidade da síndrome clínica. As mutações mais graves causam leprechaunismo, enquanto as menos graves causam resistência à insulina tipo A. A síndrome de Rabson-Mendenhall é associada a defeitos intermediários em gravidade.

- **Lipodistrofias.** São condições raras caracterizadas por perda seletiva do tecido adiposo. São geralmente associadas a complicações metabólicas, tais como diabetes melito, resistência à insulina e dislipidemia. Podem ser adquiridas ou familiares; generalizadas ou parciais. A lipodistrofia generalizada congênita, ou síndrome de Berardinelli-Seip, é de herança autossômica recessiva e caracteriza-se por ausência quase completa de tecido adiposo desde o nascimento ou na infância. Os pacientes com essa condição apresentam na infância um crescimento linear acelerado e avanço da idade óssea. Posteriormente há o desenvolvimento de acantose *nigricans* e esteatose hepática. O DM geralmente desenvolve-se durante a adolescência. As lipodistrofias generalizadas são classificadas em dois tipos principais de acordo com suas bases moleculares. A lipodistrofia generalizada tipo 1 é associada a mutações no gene AGPAT2, localizado no cromossomo 9q34. A enzima AGPAT2 (*1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2*), produto deste gene, está envolvida na biossíntese de triglicerídios e fosfolipídios, sendo crítica para a função normal dos adipócitos. Os indivíduos afetados apresentam diminuição importante do tecido adiposo metabolicamente ativo (subcutâneo, intra-abdominal, intratorácico e intermuscular) com preservação do tecido adiposo mecânico (couro cabeludo, retro-orbital, regiões palmar e plantar e periarticular). Lipodistrofia generalizada tipo 2 é associada a mutações no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13. A proteína codificada por esse gene, denominada seipina, possivelmente tem papel na diferenciação dos adipócitos e formação das gotículas de gordura. Os indivíduos afetados apresentam diminuição tanto do tecido adiposo metabolicamente ativo quanto do tecido adiposo mecânico. Ainda, dois outros genes foram associados a lipodistrofias generalizadas: *CAV1* e *PTRF*.

As lipodistrofias parciais familiares são formas heterogêneas de herança autossômica dominante. A síndrome de Dunnigan, forma mais comum, caracteriza-se pela perda progressiva de gordura nos braços e pernas durante a puberdade e posteriormente nas regiões abdominal e torácica com preservação ou mesmo aumento de tecido adiposo na face e pescoço. O diabetes melito geralmente desenvolve-se após a segunda década de vida associado a resistência à insulina e dislipidemia. Resulta de mutações em heterozigose no gene *LMNA*, que codifica as lamininas A e C, mapeado no cromossomo 1q21-q23. Algumas famílias, com lipodistrofia parcial e sequência normal do gene *LMNA*, foram identificadas com mutações em diferentes genes como o PPAR-gama (*peroxisome proliferator-activated receptor*), AKT-2 (*v-AKT murine thymoma oncogene homolog 2*), CIDEC (*cell death-inducing DNA fragmentation factor a-like effector c*) e PLIN-1 (*perilipin*).[10]

Quadro clínico

Diabetes melito tipo 1

A manifestação clínica do diabetes melito tipo 1 ocorre quando já existe perda substancial de massa das células beta (80 a 90%) e qualquer condição que aumente a demanda de insulina, como é o caso de puberdade, quadro infeccioso, trauma ou doença endócrina de hiperfunção. O fenótipo clássico do diabetes melito tipo 1 é aquele de uma criança ou adolescente com peso adequado ou magro. Entretanto, nos últimos anos, com o aumento da prevalência de obesidade na infância e adolescência, cerca de 25% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 recém-diagnosticados são obesos.

Inicialmente, ocorre hiperglicemia pós-prandial e, à medida que a secreção de insulina se deteriora, ocorre a hiperglicemia de jejum. Quando as concentrações plasmáticas de glicose excedem o limiar renal de reabsorção (cerca de 180 mg/dℓ) ocorre a glicosúria, resultando em diurese osmótica e aparecimento dos sintomas clássicos de poliúria e polidipsia compensatória. Esses sintomas associam-se à enurese em crianças de menos idade. Se o diagnóstico não for feito e o tratamento instituído, há progressão dos sintomas e desenvolvimento de perda ponderal. A hiperglicemia crônica geralmente também causa candidíase perineal em ambos os sexos. A apresentação em cetoacidose varia de 26 a 67% dos casos, entre os diferentes centros estudados, sendo mais elevada em crianças com idade inferior a 5 anos. A duração do período sintomático até o diagnóstico é, em geral,

inferior a 4 semanas, sendo menor que 2 semanas em apenas 25% dos casos. Após a correção da hiperglicemia, acidose metabólica e cetose, pode haver redução importante das necessidades de insulina exógena e o bom controle metabólico é facilmente atingido. É a fase de remissão do diabetes ou período de lua de mel, que pode ter a duração de semanas, meses ou mais raramente 1 a 2 anos. Uma definição recente para o período de remissão parcial em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 corresponde a uma necessidade de insulina < 0,5 U kg/dia, HbA1 c < 7,5% e peptídio-C, pós-estímulo com dieta VO, superior a 0,9 ng/mℓ.[11] Entretanto, essa fase é sempre temporária e inevitavelmente haverá aumento das necessidades de insulina após esse período.

O LADA, ou diabetes melito tipo 1 lentamente progressivo do adulto (LADA), ocorre geralmente entre 30 e 50 anos de idade (em média aos 35 anos). Diferencia-se do diabetes melito tipo 2 por apresentar menor IMC, presença de anticorpos anti-GAD e história pessoal ou familiar de outra doença autoimune. O diabetes é inicialmente controlado com dieta e drogas orais, mas depois de um período de meses ou anos, há necessidade de utilização de insulina. Em alguns pacientes, ocorre tendência à cetose. Seu reconhecimento clínico nem sempre é fácil e estima-se que cerca de 50% dos pacientes classificados como diabetes melito tipo 2 não obesos são, na verdade, portadores de LADA.

Diabetes melito tipo 2

Os pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 geralmente são obesos (80% dos casos) ou apresentam história de obesidade por ocasião do diagnóstico; entretanto, esse tipo de diabetes melito pode ocorrer também em indivíduos não obesos, principalmente entre os idosos. A apresentação clínica do diabetes melito tipo 2 é variável. Muitos pacientes apresentam-se com sintomas de hiperglicemia, ou seja, poliúria e polidipsia presentes durante vários meses antes do diagnóstico. Perda de peso, fadiga e visão embaçada são também sintomas frequentes. Como a hiperglicemia no diabetes melito tipo 2 desenvolve-se gradualmente, o indivíduo pode permanecer sem diagnóstico por vários anos, sendo este diagnóstico feito pela presença de complicações crônicas, tais como microangiopatia ou macroangiopatia. O diagnóstico de diabetes melito tipo 2 pode ser feito em indivíduos aparentemente assintomáticos mediante exames laboratoriais de rotina ou avaliação pré-operatória. No estudo multicêntrico brasileiro de prevalência de diabetes melito, verificou-se que 46% dos casos não tinham diagnóstico. Portadores de diabetes melito tipo 2 não apresentam predisposição ao desenvolvimento de cetoacidose, exceto em situações de estresse, tais como infecções, traumas ou cirurgias. A prevalência de diabetes melito tipo 2 aumenta entre familiares em primeiro grau de pacientes com a doença (risco relativo três a quatro vezes maior do que na população geral) e com a idade.

Diagnóstico laboratorial

O diabetes melito pode ser diagnosticado de quatro condições, segundo as recomendações da Associação Americana de Diabetes, Organização Mundial da Saúde e Sociedade Brasileira de Diabetes:

- Sintomas clássicos, que compreendem poliúria, polidipsia e emagrecimento, associados a uma glicemia ao acaso igual ou superior a 200 mg/dℓ. Glicemia ao acaso é definida como aquela realizada em qualquer horário e independente do tempo decorrido desde a última refeição
- Glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dℓ. Define-se jejum como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 h
- Glicemia 2 h após ingestão oral de 75 g de glicose anidra igual ou superior a 200 mg/dℓ
- Hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%.

Na ausência de sintomas de hiperglicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do mesmo teste em outro dia, ou a presença de duas destas condições já confirma o diagnóstico.

Em vista de sua facilidade e menor custo, a glicemia de jejum é a forma preferencial para o diagnóstico. Entretanto, se o teste oral de tolerância à glicose for realizado, deve ser precedido de pelo menos 3 dias de dieta irrestrita, contendo uma quantidade igual ou superior a 150 g de carboidrato/dia e atividade física habitual. No dia do teste, após jejum de 8 a 12 h, administram-se pela manhã 75 g de glicose anidra dissolvida em 250 a 300 mℓ de água. Para crianças, a sobrecarga de glicose deve ser 1,75 g/kg de peso corpóreo até o máximo de 75 g de glicose.

Existem ainda estados metabólicos intermediários entre a tolerância à glicose normal e o diabetes melito,

referidos como de risco aumentado para diabetes ou pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e diminuição da tolerância à glicose. Os indivíduos nessas categorias apresentam também um risco maior de desenvolvimento doença macrovascular. A glicemia de jejum alterada refere-se a valores de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dℓ de acordo com a Associação Americana de Diabetes ou 110 a 125 mg/dℓ, de acordo com a Organização Mundial da Saúde e tolerância à glicose diminuída para valores de glicemia na segunda hora pós-sobrecarga de glicose entre 140 e 199 mg/dℓ. Na Tabela 304.1 são apresentados os critérios diagnósticos para as diferentes categorias de tolerância a glicose. Indivíduos com valores de HbA1c entre 5,7 a 6,4% também são considerados de alto risco para o desenvolvimento de diabetes melito.

Em relação ao diagnóstico de diabetes melito gestacional, o rastreamento deve ser o mais precoce possível naquelas gestantes de risco, ou seja, na presença de obesidade, história prévia de intolerância à glicose, antecedente de macrossomia, história obstétrica de abortamentos ou fetos com malformações, síndrome de ovários policísticos ou história familiar de diabetes. Atualmente recomenda-se a realização de glicemia de jejum já ao diagnóstico da gestação; se esta for igual ou superior a 92 mg/dℓ, deve-se confirmar com uma segunda avaliação, e mantendo-se o valor igual ou superior a 92 mg/dℓ está feito o diagnóstico de diabetes gestacional. Quando a glicemia de jejum for inferior a 92 mg/dℓ faz-se o teste de tolerância oral a glicose com 75 g de glicose anidra, entre a 24ª e 28ª semana de gestação, com dosagens de glicemias em jejum, 1 e 2 h após a sobrecarga de glicose e interpreta-se de acordo com as recomendações[12] para o diagnóstico de diabetes gestacional que são apresentadas a seguir.

Tabela 304.1 Critérios diagnósticos de diabetes melito.

Categorias	Glicemia jejum (mg/dℓ)	Glicemia segunda hora pós-glicose (mg/dℓ)	Glicemia ao acaso (mg/dℓ)
Tolerância à glicose normal	< 100 (ADA) e < 110 (OMS)	< 140	
Glicemia de jejum alterada	100 a 125 (ADA) 100 a 125 (OMS)	–	
Tolerância à glicose diminuida	–	140 a 199	
Diabetes melito	≥ 126 ou	≥ 200 ou	≥ 200 com sintomas

ADA = Associação Americana de Diabetes; OMS = Organização Mundial da Saúde.

Alternativamente nas pacientes com fatores de risco, mas com glicemia de jejum entre 85 e 92 mg/dℓ pode ser feito o TTGO nos mesmos padrões e critérios já citados. É importante salientar que o diagnóstico de diabetes já no primeiro trimestre da gestação sugere um diabetes preexistente tal como diabetes tipo 2 do jovem, diabetes do tipo 1, MODY ou outros tipos mais raros. O diagnóstico é feito quando qualquer um dos valores atinge ou excede os níveis críticos.

Critérios para diagnóstico de diabetes gestacional:

- Glicemia jejum: ≥ 92 mg/dℓ
- 1 h após sobrecarga de glicose: ≥ 180 mg/dℓ
- 2 h após sobrecarga de glicose: ≥ 153 mg/dℓ.

Tratamento

O diabetes melito é uma doença heterogênea que além da hiperglicemia frequentemente se associa a outras alterações metabólicas e cardiovasculares. Por essa razão, seu tratamento sempre requer uma abordagem ampla e multifatorial, desde educação e mudanças no estilo de vida até intervenções farmacológicas específicas. A participação do paciente é fundamental no sucesso do tratamento. O diabetes melito é provavelmente a doença na qual a educação e a informação mais interferem nos parâmetros de controle e, por conseguinte, no prognóstico e qualidade de vida.

Objetivos

O tratamento do diabetes melito tem como principal objetivo trazer o paciente o mais próximo possível da normalidade, no que se refere ao metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas e consequente compensação dos sintomas clínicos; prevenção das complicações metabólicas agudas: cetoacidose, coma hiperosmolar e hipoglicemia; adaptação psicossocial (educação do paciente diabético) e prevenção das complicações crônicas. A doença não é curável, porém controlável.

O parâmetro laboratorial mais utilizado para avaliação do controle da glicemia, no momento, é a hemoglobina glicada ou hemoglobina A1c, que estima a glicemia média do período de 3 a 4 meses anterior à coleta. Estudos prospectivos importantes demonstraram correlação de seus níveis com a ocorrência de complicações crônicas a longo prazo.

No diabetes melito tipo, 1 na infância, o crescimento e o desenvolvimento normais são primordiais. Devemos evitar hipoglicemias nessa faixa etária, uma vez que têm maior efeito deletério sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), principalmente antes dos 8 a 9 anos de idade. Os objetivos para o controle glicêmico de acordo com faixa etária estão na Tabela 304.2.

Dieta

A dieta é parte fundamental do tratamento em todos os pacientes com diabetes melito, devendo ser entendida como um planejamento cuidadoso e balanceado da alimentação, mas nunca como uma simples listagem de proibições e limitações alimentares. Deve ser individualizada para as condições sociais, econômicas e culturais, bem como estar em harmonia com a rotina diária do indivíduo, mas existe uma série de conceitos e orientações gerais a serem considerados.

Tabela 304.2 Objetivos para controle metabólico no diabetes melito.

Glicemia/HbA1c	Crianças em idade pré-escolar	Crianças em idade escolar	Adolescentes e adultos
Pré-refeição	100 a 180 mg/dℓ	90 a 180 mg/dℓ	90 a 130 mg/dℓ
À noite ao deitar	110 a 200 mg/dℓ	100 a 180 mg/dℓ	90 a 150 mg/dℓ
HbA1c (valor normal até 6%)	7,5 a 8,5%	< 8%	< 7%*

* Valor HbA1c até 8% pode ser apropriado para pacientes com história de hipoglicemia grave, sobrevida curta, complicações crônicas micro ou macrovasculares avançadas, grande número de comorbidades, idosos, dificuldade de educação e autocontrole.

A composição da dieta não difere significativamente daquela do indivíduo não diabético. Apesar da restrição de carboidratos de absorção rápida ser indicada em alguns casos (ver adiante), a redução total de carboidratos na dieta em relação aos outros nutrientes não constitui prática correta. O total de calorias diárias deve ser fornecido por meio de 15 a 20% de proteínas e 40 a 50% na forma de hidratos de carbono e 30 a 40% de gorduras. A quantidade de gordura saturada não deve ultrapassar um terço do total de lipídios e a ingestão de colesterol deve ser mantida abaixo de 300 mg/dia. Deve ser estimulado o consumo de fibras.

No indivíduo magro, a dieta deve ser normocalórica (tanto no diabetes melito tipo 1 quanto no diabetes melito tipo 2). Dietas hipocalóricas devem ser utilizadas quando a perda de peso também for um dos objetivos, mas não com o intuito exclusivo de controlar a glicemia. A maioria dos pacientes com diabetes melito tipo 2, por serem obesos, necessitam de restrição calórica. Os açúcares simples, por terem absorção rápida, devem ser evitados no diabetes melito tipo 2. No diabetes melito tipo 1, podem ser utilizados com cautela em situações especiais desde que dentro do total de calorias e da quantidade de carboidratos recomendados diariamente, e também se o esquema de insulina utilizado permitir os ajustes necessários para sua ingestão. As recomendações para o total de calorias diárias estão relacionadas a seguir e na Tabela 304.3:

- Calorias basais

    - 20-25 kcal/kg de peso desejável
- Calorias adicionais às necessidades basais de acordo com o nível de atividade
    - Sedentários: adicionar 30%
    - Atividade moderada: adicionar 50%
    - Atividade intensa: adicionar 100%
- Ajustes*
    - Adicionar 300 kcal/dia na gravidez
    - Adicionar 500 kcal/dia na lactação
    - Adicionar 500 kcal/dia para ganhar 0,5 kg/semana
    - Subtrair 500 kcal/dia para perder 0,5 kg/semana.

Tabela 304.3 Estimativa da necessidade calórica diária em crianças e adolescentes.

Idade (anos)	Calorias diárias
0 a 12	1.000 kcal para o primeiro ano de idade + 100 kcal/ano acima de 1 ano
12 a 15 anos	
Mulher	1.500 a 2.000 kcal + 100 kcal acima dos 12 anos
Homem	2.000 a 2.500 kcal + 100 kcal/ano acima dos 12 anos
15 a 20 anos	
Mulher	29 a 33 kcal/kg de peso ideal
Homem	33 a 40 kcal/k de peso ideal

* Ajustes aproximados, mudanças de peso devem ser monitoradas e comparadas à ingestão calórica.

Nos pacientes com deficiência de insulina, que se encontram em estado de catabolismo (p. ex., após período de descompensação diabética ou mesmo ao diagnóstico), o anabolismo é mais importante que o controle rígido da glicemia no primeiro momento de sua abordagem. Desse modo, deve ser utilizada dieta livre, sem hidrato de carbono de absorção rápida, e insulina ajustada aos níveis glicêmicos até que o paciente retorne ao peso adequado.

Exercícios

Na resposta fisiológica ao exercício no indivíduo não diabético ocorre utilização de glicogênio e triglicerídios musculares, bem como ácidos graxos livres derivados da lipólise. A utilização da glicose circulante também aumenta e são necessários alguns mecanismos para manutenção de uma glicemia constante, fundamental para o funcionamento adequado do SNC. Durante o exercício, aumenta a produção hepática de glicose, graças à diminuição da insulinemia e ao aumento de hormônios contrarreguladores (principalmente glucagon).

Nos pacientes com diabetes melito, alguns desses mecanismos hormonais não funcionam adequadamente. Quando há pouca insulina circulante, em razão de reposição exógena inadequada, a liberação excessiva dos hormônios contrarreguladores da insulina, durante o exercício, pode aumentar rapidamente os valores da glicemia e também dos corpos cetônicos e eventualmente precipitar descompensação da glicemia. Por outro lado, a presença de valores elevados de insulinemia, em função de suplementação exógena excessiva, pode atenuar ou mesmo evitar a mobilização de glicose de outros substratos dos tecidos, precipitando hipoglicemia durante o exercício.

A atividade física é um instrumento dentro da terapêutica, mas a exemplo de qualquer outro tratamento deve ser bem compreendida e avaliada antes de ser aplicada. Do ponto de vista prático, isso significa que a equipe multiprofissional necessita estar apta para analisar os riscos e benefícios da atividade física para aquele paciente em particular. Nesse sentido, a equipe não deve ficar limitada ao médico, enfermeira, nutricionista e psicóloga, sendo fundamental a participação também de um profissional com formação em fisiologia do exercício.

A prescrição de uma atividade física ou de um programa de exercício regular deve ser precedida por uma avaliação médica e testes diagnósticos apropriados. A história clínica e o exame físico cuidadosos devem focalizar

os sinais e sintomas referentes a macro e microangiopatias diabéticas.

Todos os pacientes com diabetes melito tipo 2 devem ser submetidos à avaliação cardiovascular antes da prescrição do exercicio. Os pacientes com diabetes melito tipo 1 devem ser submetidos à avaliação cardiovascular nas seguintes situações: idade superior a 35 anos, idade superior a 25 anos e mais de 15 anos de diagnóstico clínico da doença, presença de qualquer outro fator de risco adicional para coronariopatia, presença de microangiopatia (retinopatia proliferativa, nefropatia ou neuropatia periferica ou autonômica) clinica. Para os pacientes com retinopatia diabética proliferativa, exercícios vigorosos podem precipitar hemorragia vítrea ou descolamento de retina. Esses indivíduos devem evitar exercícios anaeróbicos e atividade física de estiramento, de impacto ou que contenham manobras semelhantes à de Valsalva. Os pacientes com nefropatia clínica devem ter um bom monitoramento da pressão arterial durante os exercícios.

Um período de aquecimento entre 5 e 10 min deve fazer parte de qualquer atividade física. Os pacientes com diabetes melito devem ser orientados para evitar a atividade física, quando glicemia for superior a 250 mg/dℓ com cetose, e com cautela, se a glicemia for superior a 300 mg/dℓ na ausência de cetose, e ingerir uma quantidade extra de hidrato de carbono, se a glicemia for inferior a 100 mg/dℓ. Mediante o monitoramento da glicemia antes e após o exercício, o paciente pode identificar as alterações na dose de insulina e na alimentação necessárias para aquele exercício e aprender sobre a resposta da glicemia aos diferentes tipos de exercício. Crianças com diabetes melito, geralmente apresentam níveis imprevisíveis de atividade física, de modo que alimentos com base em hidratos de carbono devem estar disponíveis durante e após os exercícios.

Além dos efeitos sobre a glicemia, a atividade física pode melhorar o perfil lipídico, reduzir a pressão arterial e melhorar o desempenho cardiovascular. É recomendado que os pacientes com diabetes melito tenham cerca de 30 min de atividade física moderada na maioria dos dias da semana. O ajuste dos esquemas terapêuticos permite uma participação segura em formas de atividade física consistentes com o estilo de vida cultural e fase do diabetes em que o paciente se encontra.

Antidiabéticos orais

Metformina

Da classe das biguanidas, a metformina atua na resistência à ação da insulina, principalmente em nível hepático. Seu mecanismo molecular de ação ainda é incerto. É indicada nas situações em que queremos aumento da sensibilidade à insulina, sendo geralmente a primeira escolha para monoterapia no diabetes melito do tipo 2. Inibe a produção hepática e aumenta a captação periférica de glicose, apresentando também certa ação anorexígena. A metformina reduz a hiperglicemia sem aumentar a secreção insulínica; por isso é considerada a droga anti-hiperglicemiante com menor risco de provocar hipoglicemia. A perda de peso, o efeito secundário mais pronunciado da metformina, geralmente não é suficiente para atingir as metas necessárias para a maioria dos pacientes. É importante notar que, apesar de ser indicada na presença de fatores clínicos de resistência à insulina (obesidade, dislipidemia), geralmente não é efetiva em uso isolado contra estes. Essas outras alterações metabólicas necessitam geralmente de intervenções específicas, sejam farmacológicas ou comportamentais.

A metformina é contraindicada na insuficiência renal com *clearance de creatinina* < 30 mℓ/min e nos pacientes com *clearance* de creatinina entre 70 e 30 mℓ/min recomenda-se utilizar 50% da dose estimada. Nos casos de doença hepática, não deve ser utilizada se as transaminases estiverem acima de três vezes o valor superior da normalidade. É contraindicada nas complicações agudas do diabetes melito, em cirurgia, infecção, história pregressa de acidose láctica, em concomitância com a ingestão de álcool, em emergências clínicas, particularmente colapso periférico, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, sepse, desidratação, em qualquer condição associada à hipoxia ou em qualquer outra condição que predisponha à acidose láctica. Deve ser suspensa 48 h antes de qualquer procedimento que utilize contraste intravenoso (tomografia, arteriografia, cinecoronariografia).

Os efeitos adversos do tratamento com a metformina são: diminuição do apetite, náuseas e diarreia. Os sintomas diminuem com o tempo e/ou com a diminuição da dose e podem requerer suspensão do tratamento em 3 a 5% dos casos.

Sulfonilureias

As sulfonilureias (SU) são secretagogos de insulina, ou seja, estimulam a secreção pancreática de insulina mediante ligação a canais de potássio na membrana celular da célula beta. Isso causa despolarização da membrana e secreção dos grânulos de insulina armazenados. A ação dessa classe de drogas exige que esteja presente certo grau de reserva pancreática de insulina para ser estimulada.

Essas drogas possuem uma estrutura molecular comum e diferem entre si em determinados radicais. Isso acarreta diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas para cada uma das sulfonilureias. É importante notar que o poder hipoglicemiante das diferentes drogas não difere significativamente nas suas respectivas doses máximas. Se não há resposta ao tratamento com uma delas, não está indicada na prática clínica sua substituição por droga da mesma classe (a não ser que motivada por contraindicação ou efeito colateral específicos). Do mesmo modo não há benefícios em associar duas sulfonilureias.

Os tipos mais utilizados são: glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida (segunda geração). A clorpropamida (primeira geração), raramente utilizada atualmente, é pouco seletiva na sua ligação aos canais de potássio, tendo ação tanto na célula beta quanto no músculo cardíaco. É contraindicada em pacientes cardiopatas, por essa razão e também por contribuir para retenção hídrica, já que estimula a liberação de hormônio antidiurético. Sua meia-vida longa aumenta a chance de hipoglicemia, dificultando seu uso em pacientes idosos ou com insuficiência renal. A glibenclamida pode ser utilizada como primeira escolha dentro dessa classe em pacientes sem cardiopatia (também não é seletiva para células beta). As últimas sulfonilureias de segunda geração desenvolvidas são mais seletivas (principalmente a gliclazida), sendo a primeira escolha em pacientes com cardiopatia ou mesmo nos demais pacientes quando disponíveis. Têm meia-vida maior, propiciando uma posologia mais cômoda, sem no entanto aumentar a incidência de hipoglicemia.

Os principais parâmetros para avaliar o tratamento ou mesmo estimar a resposta às sulfonilureias antes de introdução são a glicemia e o peso. Pacientes com glicemias persistentemente acima de 250 mg/dℓ na vigência de doses submáximas de sulfonilureias têm menor probabilidade de resposta, podendo apresentar falência ao hipoglicemiante. Nesses casos, faz-se necessária associação ou mesmo sua substituição por insulina.[13]

Repaglinida

Do grupo do ácido carbamoilmetil-benzoico, a repaglinida estimula a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, fechando os canais de K^+ sensíveis ao ATP na membrana dessas células. Isso inibe o efluxo de íons potássio e despolariza a membrana celular, causando influxo dos íons cálcio extracelular para o meio intracelular. O aumento no cálcio intracelular estimula a secreção de insulina. A repaglinida liga-se a um receptor diferente daqueles das sulfonilureias nas células beta. A ação insulinoestimulante da repaglinida é glicose-dependente. Após a ingestão VO da repaglinida, esta atinge a concentração máxima após 30 min e tem meia-vida plasmática de 60 a 90 min.

A repaglinida é metabolizada no fígado e assim excretada: 90% pelas vias biliares, nas fezes, e 8% pelos rins, na urina. Apenas traços da repaglinida podem ser detectados em circulação 5 h após a administração por via oral em indivíduos normais. A repaglinida está indicada no tratamento inicial dos individuos com diabéticos do tipo 2, quando a hiperglicemia pós-prandial pode ser a alteração principal e não está mais sendo controlada satisfatoriamente com dieta, redução do peso e exercício. Pode ser usada como monoterapia ou associada às biguanidas e às glitazonas. A dose inicial recomendada é de 0,5 a 1,0 mg antes das principais refeições. A dose máxima preconizada é de 4 mg antes de cada refeição e a dose máxima diária não deve exceder 16 mg.

A repaglinida tem perfil de segurança semelhante ao das sulfonilureias, mas com menor incidência de hipoglicemias, pois seu uso deve ser ligado à refeição. Quando esta é retardada ou eliminada, deve-se fazer o mesmo com a medicação. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados em estudos controlados são: hipoglicemias leves, distúrbios visuais transitórios e alterações gastrintestinais leves (diarreia ou náuseas).

Uma das vantagens preconizadas para o uso da repaglinida é a sua flexibilidade na relação dose-refeição.[13]

Nateglinida

A nateglinida é um composto derivado da fenilalanina e tem como ação principal o restabelecimento da primeira fase de secreção de insulina. A ação, mediada por interação rápida e transitória com os canais de K^+ das células beta pancreáticas, provoca aumento significativo na secreção de insulina durante os primeiros 15 min após uma refeição. O resultado final é a redução nos picos de glicemia pós-prandiais.

Duas propriedades importantes da nateglinida são: a seletividade, 300 vezes superior para as células beta pancreáticas em relação aos canais de K^+ cardiovasculares, e o potencial reduzido em estimular a secreção de insulina em meios com baixas concentrações de glicose. Aquela pode resultar em menor interação com mecanismos de proteção à isquemia do miocárdio e esta em menor risco de hipoglicemia interprandial ou noturna.

A nateglinida atinge a sua concentração máxima na circulação dentro de 30 a 60 min após a ingestão oral. A administração pode ser feita 30 min ou imediatamente antes das refeições. Os principais metabólitos são três a seis vezes menos potentes do que o composto principal. A maior parte da nateglinida e de seus metabólitos é excretada pela urina (83%) e pelas fezes (10%). A meia-vida da nateglinida é em média de 1,5 h, e não há acúmulo do composto após doses múltiplas diárias.

A nateglinida pode ser utilizada, à semelhança da repaglinida, como monoterapia ou em terapia combinada com metformina e glitazonas. Do ponto de vista fisiológico, não há sentido na associação glinida/sulfonilurea. A dose habitual é de 120 mg antes das principais refeições. O monitoramento da dose é realizado por meio da medida da glicemia 2 h após as refeições, e também da HbA1c. Quando a resposta adequada não for obtida, a dose pode ser aumentada para 180 mg antes das refeições. Por outro lado, em alguns pacientes com menor grau de descompensação metabólica podem ser suficientes 60 mg de nateglinida antes das refeições. O perfil de segurança da droga é o mesmo entre a população geral e em idosos.[13]

Inibidores da alfaglicosidase

Os inibidores da alfaglicosidase (acarbose) são indicados no tratamento do diabetes melito tipo 2 obeso e não obeso. A acarbose é um oligossacarídio complexo, administrado por via oral imediatamente antes das refeições, que retarda a digestão dos carboidratos, reduzindo o aumento da concentração de glicose no sangue após as refeições. Em consequência de redução da glicemia pós-prandial (por isso é chamado de droga anti-hiperglicemiante), reduz a médio prazo o nível de hemoglobina glicada.

Ao contrário das sulfonilureias, a acarbose não aumenta a secreção de insulina. A ação anti-hiperglicemiante advém de inibição competitiva da alfaglicosidase ligada à membrana intestinal. A acarbose pode ser utilizada com as sulfonilureias, fazendo diminuir seus efeitos insulinotrópicos e de ganho ponderal. Foi aprovado no Brasil apenas para uso no diabetes melito tipo 2. Como a acarbose inibe a absorção da sacarose (açúcar comum), deve-se ter cautela em caso de pacientes do tipo 2, que estejam com insulina ou sulfonilureias, dado que a ocorrência de hipoglicemia não poderá ser tratada com sacarose. Deve-se, nessas circunstâncias, administrar glicose oral. Dor abdominal, diarreia e flatulência são os efeitos adversos principais. Deve-se iniciar com doses pequenas (25 mg imediatamente antes das refeições) e aumentá-las progressivamente.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (também chamadas de glitazonas) são agonistas do receptor ativador-proliferador de peroxissomos gama (PPAR-gama, *peroxissome proliferator-activator receptor gamma),* da família dos receptores nucleares. Aumentam a sensibilidade à insulina em diversos tecidos, principalmente muscular e adiposo. Ligando-se aos receptores anteriormente mencionados, formam complexo que regula a expressão de vários genes envolvidos no metabolismo de glicose, nesses tecidos, o que promove redução da glicemia e da hiperinsulinemia no diabetes melito tipo 2. Outros fatores, como hiperproinsulinemia e triglicerídios, também são reduzidos com o uso das glitazonas.

Atualmente, a única glitazona disponível comercialmente é o cloridrato de pioglitazona. A pioglitazona, além de ativar o receptor PPAR-gama tem mostrado alguma ativação secundária do receptor PPAR-alfa. A ativação PPAR-alfa tem sido relacionada com alguns aspectos do metabolismo lipídico. Em monoterapia, ou quando adicionada a sulfonilureia ou metformina, a pioglitazona pode diminuir também os níveis de triglicerídios e promover aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol, *high density lipoprotein cholesterol).*

A pioglitazona é indicada como adjuvante de dieta e exercício no tratamento da hiperglicemia do diabetes melito tipo 2. Pode ser usada como monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, metformina ou insulina, quando necessário, para o controle glicêmico. A pioglitazona deve ser administrada 1 vez/dia e independentemente das refeições, na dose de 15 a 45 mg/dia. Geralmente, não é suficiente para tratar de maneira adequada os outros componentes da síndrome metabólica, que precisam de intervenções específicas.

Os principais efeitos colaterais das tiazolidinedionas são: ganho de peso e edema em razão de retenção hídrica,

por isso devem ser utilizadas com cautela em portadores de insuficiência cardíaca. Seu perfil de segurança para hepatotoxicidade é bom, mas o monitoramento das transaminases é necessário. Há evidências de que podem reduzir a densidade mineral óssea e aumentar o risco de fraturas, principalmente em mulheres,[14] devendo ser evitadas em pacientes com fatores de risco para essas condições. Há, ainda, estudos demonstrando associação do uso de pioglitazona com o desenvolvimento de tumores de bexiga,[15,16] o que levou recentemente à restrição ou mesmo suspensão de seu uso em alguns países, aconselhando-se um citológico oncótico urinário e um ultrassom vesical anual nos seus usuários. Essa classe de drogas é de grande utilidade no controle das alterações metabólicas nos pacientes com diabetes lipoatrófico.

Análogos do peptídio semelhante ao glucagon 1 e inibidores da dipeptidil peptidase IV

As incretinas são hormônios gastrintestinais que regulam a resposta metabólica do trato digestivo ao alimento. Têm especial importância na secreção endócrina do pâncreas, daí sua importância no diabetes melito tipo 2. Quando a glicose entra em contato com a mucosa digestiva, desencadeia uma resposta metabólica (principalmente na forma de secreção de insulina) maior do que aquela estimulada pela mesma quantidade de glicose oferecida IV. A este fenômeno dá-se o nome de efeito incretina.

Uma das principais incretinas envolvidas no metabolismo glicêmico é o peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1)*. É oriundo do processamento pós-transcrição do pró-glucagon nas células enteroendócrinas L do íleo distal (o processamento do pró-glucagon nas ilhotas pancreáticas dá origem ao próprio glucagon). Tem como principais efeitos estimular a biossíntese e secreção de insulina, diminuir a ingestão alimentar, diminuir a motilidade intestinal e inibir a secreção de glucagon. Em estudos experimentais apresenta ainda efeito trófico sobre o pâncreas, promovendo proliferação de células beta. Apresenta meia-vida plasmática de 1 a 2 min, sendo degradado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), largamente expressa no organismo.

No diabetes melito tipo 2, a secreção de GLP-1 encontra-se diminuída, porém a resposta dos indivíduos à sua ação encontra-se preservada, o que o torna um alvo terapêutico interessante para o tratamento da doença. A meia-vida muito curta do peptídio dificulta seu uso clínico, o que levou ao desenvolvimento de análogos resistentes à degradação enzimática pela DPP-IV, assim como inibidores desta enzima. Serão detalhados a seguir os medicamentos já disponíveis para uso clínico em nosso meio.

Exenatida

A exenatida é um análogo do GLP-1 resistente à degradação pela DPP-IV. É uma versão sintética da exendina-4, peptídio isolado da saliva do lagarto *Heloderma suspectum,* que apresenta homologia de 53% de seus aminoácidos com o GLP-1 humano. É utilizado em preparação injetável subcutânea, na dose de 5 ou 10 mcg, 2 vezes/dia. Reduz significativamente a hemoglobina A1c (ao redor de 1%) e promove perda de peso média de aproximadamente 1,5 kg quando comparada ao placebo e de 5 kg se comparada à insulina, quando utilizada por um período superior a 12 semanas. Devido ao seu mecanismo glicose-dependente de funcionamento, não aumenta a incidência de hipoglicemias graves. Seus principais efeitos colaterais são náuseas e vômitos, que ocorrem três vezes mais em usuários da medicação do que com placebo.

Liraglutida

A liraglutida é um análogo do GLP-1 para administração subcutânea, 1 vez/dia. Pode ser usada em monoterapia ou associada a antidiabéticos orais em adultos com diabetes melito tipo 2. A dose inicial é de 0,6 mg/dia durante 1 semana, para reduzir efeitos colaterais gastrintestinais. A seguir, a dose é elevada para 1,2 mg/dia, podendo-se chegar ao máximo de 1,8 mg/dia naqueles pacientes que ainda não atingiram um bom controle glicêmico. Seu uso está relacionado com significante redução do peso (–1,4 a –3,5 kg) quando comparada ao placebo, sitagliptina, glimepirida ou insulina. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia, os quais tendem a ser mais acentuados no início do tratamento. Até o momento, não foi possível estabelecer uma relação causal, porém os análogos de GLP-1 têm sido associados a pancretite e, portanto, esse diagnóstico deve ser considerado, e a droga descontinuada, em casos de dor abdominal grave e persistente. Em roedores, a administração de liraglutida esteve associada à ocorrência de tumores de células C tireoidianas, porém ainda não está clara a sua associação com câncer

medular de tireoide em seres humanos.[17]

Inibidores da DPP-IV

A sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina e a linagliptina são inibidores da DPP-IV, que atuam promovendo aumento dos níveis endógenos de GLP-1. Ao contrário da exenatida e liraglutida, são medicamentos de uso oral. Podem ser utilizados como monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais (sulfonilureias, metformina e tiazolidinedionas) e promovem redução na hemoglobina glicada da ordem de 0,7%. A sitagliptina é utilizada na dose de 100 mg, 1 vez/dia. A dose da vildagliptina é de 50 mg duas vezes por dia. Já a saxagliptina e a linagliptina são administradas em doses únicas de 5 mg/dia. Os inibidores da DPP-IV foram bem tolerados em estudos a curto prazo. São neutros em relação ao peso e têm baixo potencial para causar hipoglicemia. Há, no entanto, relatos de pancreatite e hepatotoxicidade associados a essas drogas.

Insulina

Preparações de insulina

Atualmente, existe um grande número de preparações insulínicas disponíveis para o tratamento do diabetes melito. A grande maioria das insulinas utilizadas tem como base a insulina humana. Esta pode ser obtida por síntese pela técnica de DNA recombinante (biossintética), por meio de *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae.*

Todas as formas de insulina possuem efeitos fisiológicos idênticos. Entretanto, dependendo da natureza química de uma preparação em particular, elas podem diferir com relação à rapidez do início, ao tempo que leva para atingir o seu pico e à duração da ação, desde a sua aplicação. As insulinas atualmente disponíveis, do ponto de vista farmacocinético, podem ser divididas em quatro grandes categorias.

- **Insulina de ação ultrarrápida.** Nesse grupo, encontram-se os análogos de insulina (Lispro, Aspart e Glulisina) desenvolvidos nos últimos anos a partir da molécula de insulina humana.

A insulina Lispro (Humalog®) foi o primeiro análogo da insulina humana de ação ultrarrápida desenvolvido. Nesse análogo, o aminoácido prolina, na posição 28, troca de posição com o aminoácido lisina, na posição 29 da cadeia beta, modificando a estrutura espacial da cadeia de insulina. O rearranjo desses aminoácidos reduziu a capacidade de autoagregação da insulina no tecido celular subcutâneo, resultando em um análogo de comportamento semelhante ao da insulina monomérica. Isso resulta em uma absorção mais rápida da insulina e uma curta duração de sua ação em relação à insulina regular, quando administrada por via subcutânea. Seu pico de ação é significativamente maior e mais precoce que o da insulina regular. Quando injetada imediatamente antes das refeições, a Lispro restringe as flutuações da glicemia pós-prandial de maneira mais eficaz que o da insulina regular, aplicada 30 min antes da alimentação. Mesmo que o análogo seja injetado após 15 min de iniciada a refeição, os efeitos hipoglicemiantes são equivalentes aos da regular, aplicada 30 min antes da alimentação. Comparando os análogos de ação ultrarrápida com a insulina regular, estes mostram menor variabilidade de absorção no local da injeção e menor variação intra ou entre pacientes. Em razão das diferenças farmacocinéticas, se o paciente se exercitar no período pós-prandial imediato (1 a 3 h), uma menor dose de análogo será necessária antes das refeições, ao passo que se ele se exercitar no período tardio (3 a 5 h após) vai requerer pouca ou nenhuma mudança na dose de insulina. Para as crianças, os análogos de ação ultrarrápida, além de vantagens, quando comparados à insulina regular (menor glicemia pós-prandial, pronunciada redução da hipoglicemia noturna), apresentam a vantagem de maior flexibilidade no horário de aplicação, isto é, permite o uso da insulina após a refeição, evitando o risco de aplicar a insulina em uma criança que desiste de finalizar seu prato na refeição. Quando administradas por via intravenosa, o perfil farmacocinético da insulina Lispro e da insulina humana regular é semelhante.

A afinidade da insulina Lispro pelo receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) equivale a aproximadamente uma a uma vez e meia a da insulina de ação regular, sendo aproximadamente 1.000 vezes inferior ao do próprio IGF-1. Estudos de mutagenicidade, toxicidade e carcinogenicidade em animais não têm demonstrado efeitos diferentes daqueles encontrados na insulina regular humana.

A insulina Aspart (Novorapid®) foi o segundo análogo da insulina humana de ação ultrarrápida disponível no

mercado. Nesse análogo, o aminoácido aspartato substitui a prolina na posição 28 da cadeia B. Essa mudança introduz uma carga negativa que diminui a autoagregação das moléculas. A afinidade para o receptor de insulina e a potência metabólica desse análogo são muito semelhantes às da insulina humana, com uma afinidade para o receptor de IGF-1 e potência mitogênica reduzidas. As concentrações plasmáticas de Lispro aumentam mais rapidamente que as de Aspart e o pico é mais precoce. A insulina Aspart apresenta um declínio na sua concentração um pouco mais lento. O uso clínico dos dois análogos é equivalente e suas doses e horários de aplicação devem ser sempre individualizados.

Um novo análogo de insulina de ação ultrarrápida, desenvolvido recentemente, é a Glulisina (Aprida®), semelhante à insulina humana com exceção da troca da asparagina pela lisina na posição B3 e da lisina pelo ácido glutâmico na posição B29.

Avaliando comparativamente as três insulinas ultrarrápidas, apesar da insulina Glulisina mostrar uma absorção mais rápida comparada a Lispro e Aspart esta diferença permanece por no máximo 1 h, após o que os resultados se tornam semelhantes entre todas as insulinas.

Em termos de eficácia e perfil de segurança a Glulisina se mostrou semelhante a Lispro no tratamento tanto em crianças e adolescentes como em adultos com a terapia *basal-bolus*.[18]

Exceto no caso da bomba de infusão de insulina, os análogos de ação ultrarrápida são utilizados apenas como insulina prandial (através da contagem de carboidratos) ou suplementar (através do fator de correção).

Quando analisado qual a insulina ultrarrápida que melhor se apresenta para uso em bomba de infusão quanto a precipitação e oclusão, a Aspart foi a que demonstrou a melhor estabilidade química com menor taxa de oclusão em comparação as demais insulinas (Aspart 9,2% *versus* Lispro 15,7% *versus* Glulisina 40,9%).[19]

▸ **Insulina de ação rápida.** A insulina de ação rápida, simples ou regular, foi a primeira insulina a ser utilizada. Apesar de ser considerada uma insulina de refeição, com pico de ação entre 1 e 2 h e retorno ao basal em 6 a 8 h, mantém algum grau de atividade após a absorção dos alimentos. Em função de seu início de ação um pouco mais lento, é necessário que seja aplicada de 30 a 60 min antes das refeições. Essa foi a tentativa de adequar a farmacocinética da absorção de insulina com o pico da absorção de hidrato de carbono após a refeição. Desse modo, esse retardo na absorção da insulina regular pode limitar a sua efetividade no controle da glicemia pós-prandial. Em alguns casos, temos observado que a associação da insulina regular com a insulina ultrarrápida, nas refeições, é efetiva em controlar as glicemias dos períodos pós-prandiais e dos intervalos interprandiais.

A comparação entre as insulinas de ação ultrarrápida e de ação rápida no esquema *basal-bolus* tem mostrado uma redução nas hipoglicemias, principalmente as noturnas, e uma semelhança no controle da hemoglobina glicada.

▸ **Insulinas de ação intermediária NPH (neutral protamine Hagerdon).** A insulina NPH ou isófana foi desenvolvida em 1946. A ação da insulina humana NPH tem início em 1 a 3 h, pico em 5 a 7 h e duração entre 13 e 16 h após a aplicação subcutânea, o que é mais rápido que a insulina NPH animal. Devido ao seu perfil farmacocinético, os modelos terapêuticos convencionais (Insulina NPH 1 ou 2 vezes/dia) não conseguem simular um padrão adequado de insulina basal, com risco de hipoglicemia no pico de ação da insulina e escapes de hiperglicemia após 10 a 14 h da sua aplicação subcutânea. Além disso, no regime terapêutico com insulina NPH associada à regular antes do jantar (entre 18 e 21 h), há aumento do risco de hipoglicemia noturna e hiperglicemia de jejum. Nesse sentido, como será discutido posteriormente, quando utilizamos um esquema com duas doses de NPH é aconselhável que a 1ª seja de manhã e a 2ª à noite, ao deitar.

As insulinas intermediárias não conseguem fornecer o perfil de insulina basal adequado, quando aplicadas em dose única ou mesmo 2 vezes/dia. Em pacientes com regime *basal-bolus* consistindo em insulina regular pré-prandial e NPH antes de deitar, a conversão para os análogos de ação ultrarrápida nas refeições necessitou de aumento da NPH e redução da dose do análogo pré-jantar. Em um trabalho, verificamos que, em adolescentes, a introdução de doses adicionais de NPH no almoço melhorou a efetividade pós-prandial dos análogos de ação ultrarrápida ou da regular no controle glicêmico, a longo prazo, com menos flutuações da glicemia e menor frequência de hipoglicemias.

▸ **Insulina de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca).** A necessidade de uma insulina basal, de perfil menos variável e mais consistente, com um período de ação prolongado levou ao desenvolvimento da insulina Glargina (Lantus®). Esse foi o primeiro análogo de insulina humana de ação longa desenvolvido. Nesse análogo, a molécula de insulina sofreu uma modificação com a substituição do aminoácido glicina na posição 21 da cadeia A pela asparagina e a adição de duas moléculas de arginina na posição 30 da cadeia B. Essas alterações

provocaram uma mudança no ponto isoelétrico da insulina e no seu pH que se tornou ácido. Por essas razões, esse análogo se precipita, quando entra em contato com o meio neutro do tecido celular subcutâneo do organismo humano, e é liberado lentamente, o que é responsável pelo seu longo tempo de ação. Essa é uma insulina em solução clara, em meio ácido e não pode ser misturada a outras insulinas, mas tem a vantagem de não necessitar de ressuspensão, o que elimina um importante fator de variabilidade. No entanto, por ser uma formulação ácida, alguns pacientes relatam dor no local da aplicação. Estudos com base em células de osteossarcoma demonstraram que a insulina Glargina tem afinidade com o receptor de IGF-1 seis a oito vezes superior à da insulina humana nativa. Contudo, em cultura de células musculoesqueléticas humanas, a afinidade da Glargina pelo receptor de IGF-1 foi substancialmente (200 vezes) menor que o ligante fisiológico, IGF-1. No mesmo sentido, a insulina Glargina não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos. Essas observações, junto com a observação de que a insulina Glargina não demonstrou *in vivo* uma afinidade intrínseca com o IGF-1 durante 3 semanas de tratamento com insulina Glargina, em pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2, sugerem fortemente que a maior afinidade pelo receptor de IGF-1, em células de osteossarcoma, não tem significado clínico.

Comparada à NPH, a insulina Glargina resulta em prolongada absorção e mostra discreto pico de início da ação. A velocidade de absorção da insulina nos diferentes locais de aplicação não se mostrou diferente, como também não há sinais de que a mesma se acumula após múltiplas injeções. Também não há alteração do padrão de ação independente dos horários de aplicação (pela manhã, no jantar ou à noite ao deitar). Estudos farmacodinâmicos mostram que a ação da insulina Glargina dura em média 22 a 24 h, no entanto, na população pediátrica mais estudos são necessários para verificar se esse comportamento é o mesmo. Apesar dos estudos não encontrarem diferenças significativas no controle glicêmico, quando a Glargina foi comparada a pacientes, utilizando quatro injeções de NPH ao dia como reposição de insulina basal, houve queda expressiva no risco de hipoglicemia no horário noturno. Os análogos de ação lenta, usados como insulina basal, combinados aos análogos de ação ultrarrápida (Lispro ou Aspart), nas refeições, são provavelmente o modelo terapêutico mais fisiológico de reposição de insulina disponível para pacientes que não utilizam bomba subcutânea de infusão contínua de insulina.

A insulina Detemir foi outro análogo de insulina de ação longa desenvolvido, mas utilizando uma técnica diferente das anteriores, ou seja, a ligação à albumina. Um ácido graxo alifático foi "acilado" ao aminoácido B29 (lisina) e o aminoácido B30 (treonina) foi removido. Essas alterações resultaram na possibilidade de ocorrer uma ligação reversível entre a albumina e o ácido graxo acilado, introduzido na molécula da insulina. Após a aplicação subcutânea e sua passagem para a corrente sanguínea, 98% da Detemir se liga à albumina, circula ligada a essa proteína e somente a fração livre está disponível para interagir com o receptor da insulina. A liberação gradual da sua fração ligada, da albumina, permite a manutenção e prolongamento da ação da Detemir. O perfil de ação da insulina Detemir é caracterizado por um pico de atividade entre 6 e 8 h e duração de ação em torno de 24 h após sua aplicação subcutânea.

Um estudo *in vitro* em células de osteossarcoma mostrou uma afinidade pelo receptor de IGF-1 e potencial mitogênico da insulina Detemir reduzido em relação à insulina humana. A insulina Detemir é solúvel em pH neutro, por isso, seus depósitos no subcutâneo permanecem líquidos em contraste com os depósitos cristalinos da NPH e da Glargina. Consequentemente, ocupam uma maior área de superfície, o que reduz a variabilidade de absorção. Comparada à NPH, a insulina Detemir é absorvida mais lentamente e não apresenta pico de ação pronunciado. Além disso, tem demonstrado menor variabilidade intrapaciente e menor risco de hipoglicemia.

A insulina Degludeca é uma nova geração de insulina de ação ultralonga que forma múltiplos hexâmeros solúveis no seu local de aplicação subcutâneo. A diferença entre a insulina humana e a insulina Degludeca é a deleção do resíduo ThrB30 da sua molécula e a adição de um radiação diácido lipídico (*hexadecandioyl*), ligado a LysB29, via um espaçador de ácido glutâmico. Uma vez que o fenol na formulação farmacêutica se dispersa após a injeção, as porções acil das suas cadeias fazem com que se formem grandes multi-hexâmeros solúveis, criando o depósito subcutâneo. Enquanto os íons zinco se difundem lentamente desse complexo, permitem que os monômeros da insulina se tornem mais solúveis e se difundam para a corrente sanguínea de uma maneira lenta e contínua. Este processo provoca uma longa duração e menor variabilidade intrapaciente da absorção da insulina, o que na prática clínica pode refletir-se em uma menor variabilidade glicêmica. A insulina Degludeca tem um início de ação de 5 a 15 min, um pico pouco pronunciado de 30 a 60 min e uma duração de mais de 24 h. A insulina Degludeca está em fase final de aprovação para uso nos EUA e deverá estar disponível no Brasil brevemente.

▸ **Pré-misturas de insulinas.** Com o objetivo de melhorar a adesão e a operacionalidade dos pacientes, que utilizam as misturas de insulina (com diferentes períodos de ação), há duas décadas surgiu outra categoria de

preparações de insulina, o grupo das insulinas pré-misturadas.

A única formulação de pré-mistura de insulina NPH com regular disponível atualmente em nosso meio é a 70/30 (70% NPH/30% Regular). No final da década de 1990, novas formulações de pré-mistura, agora com os análogos de ação rápida, foram desenvolvidas. A Humalog Mix® 75/25 é constituída de 75% de NPL *(neutral protamine Lispro,* equivalente a uma insulina monomérica com um perfil de atividade semelhante ao da insulina NPH) e 25% de insulina Lispro e Humalog Mix® 50/50 constituída de 50% de NPL e 50% de Lispro. A NovoMix® 70/30 com 70% PIA *(protaminated insulin Aspart)* e 30% Aspart. Comparando essas novas pré-misturas com a antiga 70% NPH/30% regular, houve redução da hiperglicemia pós-prandial e uma queda dos níveis de hipoglicemia noturna, entretanto, não houve diferenças na hemoglobina glicada. O uso de pré-misturas diminui a operacionalidade de ajuste entre as necessidades nas refeições e os basais, por isso não são recomendadas para a população pediátrica, a não ser que todos os outros esquemas tenham falhado. As preparações de insulinas pré-misturas podem ser consideradas em adolescentes com problemas de adaptação ao preparo das insulinas, com o objetivo de diminuir as suas tarefas diárias em relação ao diabetes melito. Do mesmo modo, quando a insulina é administrada por familiares e estes tenham dificuldades em compreender as etapas necessárias para a mistura adequada das insulinas. No diabetes melito tipo 2, a indicação das pré-misturas é mais ampla, principalmente quando as hiperglicemias pós-prandiais são as que necessitam ser corrigidas.

Na Tabela 304.4 são apresentadas as preparações de insulina disponíveis no Brasil e na Tabela 304.5, o perfil das diferentes preparações de insulina.

▸ **Vias alternativas para aplicação de insulina.** Algumas vias de aplicação de insulina alternativas à injetável encontram-se em estudo atualmente, dentre elas, as vias perioral, sublingual, retal, nasal e transdérmica, todas já em fase clínica de estudo.

A via inalatória (pulmonar) é a mais estudada até o momento. Uma formulação chegou inclusive a ser lançada (Exubera®), porém foi retirada do mercado em outubro de 2007, segundo informações do fabricante, por motivos econômicos. Outras formulações já estão em fase 3 de estudo e devem estar disponíveis em breve para uso clínico.

Terapia insulínica no diabetes melito tipo 1

O esquema terapêutico com insulina no paciente com diabetes melito tipo 1 deve ser individualizado, levando em consideração: idade, fase de crescimento e desenvolvimento, frequência e intensidade da atividade física, nível socioeconômico e intelectual, infraestrutura familiar e objetivos do tratamento. Antes de iniciar o tratamento com insulina, o paciente deve receber informações básicas, como tipos, aplicação e conservação das insulinas, sintomas e sinais de hiperglicemia, cetose e hipoglicemia e conduta inicial nessas situações e em outras intercorrências agudas. Classicamente, pode-se dividir o tratamento com insulina no diabetes melito tipo 1, em convencional ou intensivo.

▸ **Tratamento insulínico convencional.** No esquema convencional são incluídos os pacientes que utilizam uma a duas aplicações de insulina NPH ao dia, associada ou não à insulina rápida. Esse modelo terapêutico, tão utilizado até a década de 1980, está associado a níveis mais elevados da HbA1c e maior risco de complicações microvasculares e, por isso, tem sido abandonado. Na década de 1990, para evitar a hipoglicemia noturna tão comum após a aplicação de insulina NPH, associada à regular ao jantar, separou-se a insulina NPH da regular ao jantar, transferindo a insulina NPH para o horário de dormir *(bedtime),* como já foi comentado anteriormente, por ocasião da descrição das insulinas de ação intermediária.

Tabela 304.4 Preparações de insulina disponíveis no Brasil.

Insulinas	Fabricantes		
	Aventis	Lilly	Novo Nordisk
Ultrarrápida (UR)	Glulisina (Aprida®)	Lispro (Humalog®)	Aspart (Novo Rapid®)
Rápida		Humulin R®	Novolin R®
Intermediária			

NPH (N)		Humulin N®	Novolin N®
Prolongada	Glargina (Lantus®)		Detemir (Levemir®)
Pré-misturas			
(N + R) 70/30		Humulin 70/30®	
(UR + NPA) 70/30			Novo Mix 30®
(UR + NPL) 75/25 50/50		Humalog Mix® 25 Humalog Mix® 50	

NP = *neutral protamine*; NPH = *neutral protamine Hagedorn*; NPL = *neutral protamine Lispro*; R = *regular*; NPA = *neutral protamine Aspart*.

Tabela 304.5 Período e tempo de ação das preparações de insulina.

Insulina	Início	Pico	Duração efetiva	
Ultrarrápida				
Lispro	5 a 15′		30 a 90′	5 h
Aspart				
Glulisina				
Rápida				
Regular	30 a 60′		2 a 3 h	5 a 8 h
Intermediária				
NPH*	2 a 4 h		4 a 10 h	10 a 16 h
Lenta				
Glargina	1 a 2 h		Sem pico	20 a 24 h
Determir	1 a 3 h		Sem pico	18 h
Pré-mistura				
70% NPH/30% R	30 a 60′		Duplo	10 a 16 h
75% NPL/25% Lispro	5 a 15′		Duplo	10 a 16 h
50% NPL/50% Lispro	5 a 15′		Duplo	10 a 16 h
70% NPA/30% Aspart	5 a 15′		Duplo	10 a 16 h

NP = *neutral protamine*; NPH = *neutral protamine Hagedorn*; NPL = *neutral protamine Lispro*; R = *regular*; NPA = *neutral protamine Aspart*.

Embora não exista uma fórmula determinada para se estabelecer as necessidades diárias de insulina das crianças com diabetes melito tipo 1, aquelas que estão na faixa pré-puberal e não se apresentaram em cetoacidose diabética (CAD) podem necessitar de 0,25 a 0,5 U/kg/dia e nas com CAD como manifestação inicial da doença de 0,5 a 0,75 U/kg/dia. Esta também é a necessidade média para adolescentes que não apresentavam CAD no início e, quando isso ocorre, é de 0,75 a 1,0 U/kg/dia.

Reafirmamos que os esquemas com duas aplicações fixas de insulina não são recomendados para o diabetes melito tipo 1. Com esses esquemas, é baixa a probabilidade de se atingir um controle glicêmico adequado graças a uma flexibilidade insuficiente para os ajustes da insulina. Entretanto, dentro dos primeiros 2 anos de diagnóstico do diabetes melito tipo 1, em algumas situações, como naquelas em que a apresentação da doença não foi em CAD, o que pode sugerir uma capacidade residual de peptídio C maior, é possível se conseguir um bom controle glicêmico com duas aplicações diárias de insulina de ação intermediária. Em um período de algumas semanas após o início da terapêutica com insulina, pode-se ter uma redução acentuada nas necessidades de insulina, chegando a menos de 0,5 U/kg/dia ou mesmo inferior a 0,25 U/kg/dia para se manter um bom controle da glicemia (HbA1c < 7,0%). Como já comentado antes, essa fase é denominada "lua de mel" e está relacionada com a melhora da ação da insulina, pela retirada dos efeitos tóxicos da hiperglicemia, e pela presença de uma secreção residual de insulina. Essa fase dura em média 6 meses, mas pode ser mais prolongada, tendo já relato de casos com duração de anos de remissão da doença. Nessa fase, é recomendado manter a insulina, mesmo que em pequenas doses, por questões educativas, em razão de seu efeito geral e discutido potencial imunomodulador. Entretanto, sabe-se que a destruição autoimune das células beta prossegue e leva a aumento dos valores da glicemia e das necessidades de insulina exógena, em um período de semanas, meses ou anos, quando a necessidade e o número de aplicações diárias necessárias para manter um bom controle aumenta.

▸ **Tratamento insulínico intensivo.** O tratamento intensivo, comparado ao convencional com insulina em um estudo multicêntrico americano (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) retardou o início e colaborou para a dimuição da progressão das complicações crônicas do diabetes, tanto em adolescentes como em adultos com diabetes melito tipo 1. Nesse estudo, os valores de HbA1c foram significativamente menores nos pacientes em tratamento intensivo do que naqueles em tratamento convencional e adultos de ambos os grupos.

É de interesse que estudos de seguimento após o término do DCCT, como o Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)[20] mostraram que apesar dos dois grupos (intensivo e convencional) terem controle glicêmico equivalente (8,4 *versus* 8,5%), 4 anos após o DCCT, a exposição prévia ao tratamento intensivo estava associada à manutenção de menor risco de ocorrência de retinopatia e nefropatia diabética (memória metabólica). Desse modo, a instituição, o mais precoce possível, do tratamento intensivo da glicemia é inequívoca para todos os pacientes com diabetes melito tipo 1.

Nos últimos anos, o surgimento dos análogos de insulina tanto de ação ultrarrápida como de ação longa veio colaborar nesse sentido.

No entanto, em determinados grupos, como crianças com menos de 12 anos, indivíduos idosos, pacientes com doença cárdio ou cerebrovascular significativas, com doença renal terminal ou portadores de hipoglicemia assintomática, o tratamento intensivo com insulina deve ser analisado com cautela, ou algumas vezes contraindicado. Tem sido também relatado que a instituição de tratamento intensivo agressivo, para pacientes com retinopatia proliferativa ou não proliferativa grave, pode acelerar a progressão da retinopatia após o início do tratamento. De modo que uma avaliação da retina e se necessário um tratamento oftalmológico deveria ser considerado antes de instituir o tratamento intensivo nesses pacientes.

O conceito de tratamento insulínico intensivo engloba, além de uma reposição mais fisiológica da insulina (*basal-bolus* ou infusão contínua), o monitoramento da glicemia (pelo menos 3 a 4 vezes/dia), orientação nutricional com a contagem de carboidratos, o treinamento para o autoajuste das doses de insulina e a solução dos problemas diários com suplementação de insulina. Pode-se até acrescentar a esse conceito a realização de exercícios regulares.

▸ **Regime de múltiplas doses de insulina (MDI) ou basal-bolus.** O modelo *basal-bolus* procura simular o padrão fisiológico de secreção de insulina em resposta à ingestão alimentar, mediante aplicação de insulina de ação rápida (regular) ou análogos de ação ultrarrápida (Lispro, Aspart ou Glulisina), antes das refeições, e da secreção de insulina basal por meio da NPH (de preferência três ou mais aplicações/dia) ou dos análogos de ação longa (Glargina ou Detemir). Além disso, engloba doses extras de insulina suplementar para correção de eventuais flutuações das glicemias. Existem várias possibilidades terapêuticas de reposição insulínica para o regime *basal-bolus*, levando em consideração, como já comentado anteriormente, a idade do paciente, a fase em que se encontra dentro da história natural da doença, a rotina diária (escola-trabalho-atividade física), padrão alimentar, níveis educacional e socioeconômico. Assim, para um paciente A, pode-se utilizar a insulina regular antes (30 a 60 min) das refeições e a NPH no café e ao deitar; para o paciente B, seguir o mesmo modelo, substituindo a regular pela Lispro, Aspart ou Glulisina, às refeições; para o paciente C, utilizar NPH mais Lispro/Aspart/Glulisina (ou regular)

no café e almoço, Lispro/Aspart/Glulisina ao jantar, e NPH, à noite, ao deitar; para o paciente D, optar por NPH mais Lispro/Aspart/Glulisina no café-almoço-jantar e NPH, à noite, ao deitar; e finalmente para o paciente E, utilizar Lispro/Aspart/Glulisina (ou Regular) às refeições e Glargina ou Detemir em dose única.

Alguns trabalhos mostraram que, com a substituição da insulina regular pelas insulinas de ação ultrarrápida, apesar de haver diminuição significativa nas hipoglicemias, não se observou uma diferença significativa da HbA1c entre as duas preparações de insulina. A menor duração de ação dos análogos de ação ultrarrápida pode permitir um "escape hiperglicêmico" antes da próxima refeição, que pode ser evitado adicionando-se um pouco de NPH à insulina de ação rápida, antes das refeições. Isso ficou bem demonstrado em um trabalho em que o autor comparou dois regimes de reposição de insulina basal: Lispro nas refeições associada à NPH, 4 vezes/dia, ou Glargina em dose única. Ambos os modelos resultaram em bom controle glicêmico (HbA1c: 6,9% com NPH e 6,8% com Glargina), ausência de hipoglicemia grave, além de baixa frequência de hipoglicemia leve. Entretanto, com Glargina, foram obtidos menores valores de glicemia de jejum, pré e pós-prandial.

Os análogos de insulina de ação longa têm demonstrado algumas vantagens, como insulina basal. A conveniência da utilização em dose única (apesar de alguns pacientes com a Detemir necessitarem de duas doses diárias), o fato de não apresentarem pico de ação e com isso diminuírem de modo significativo a gravidade e frequência das hipoglicemias, a vantagem da maior flexibilidade de vida na utilização dessas insulinas (o paciente pode omitir uma refeição ou atrasá-la sem riscos), associadas às insulinas de ação ultrarrápida, têm sido as razões para a preferência de muitos médicos e pacientes para esse modelo terapêutico. A dose inicial preconizada da insulina Glargina deve ser de dois terços do total das doses de NPH utilizadas no regime de MDI, buscando um alvo de glicemia de jejum entre 80 e 120 mg/dℓ.

Na Tabela 304.6 é apresentado um resumo dos esquemas que podem ser utilizados na terapêutica com múltiplas doses de insulina.

▸ **Bomba de infusão de insulina subcutânea contínua (BIISC).** A BIISC é um dispositivo portátil que contém um reservatório de insulina, microcateteres para autoaplicação subcutânea e um sistema com capacidade de infundir insulina subcutânea contínua de forma controlada eletronicamente. Utiliza-se insulina ultrarrápida, infundindo uma dosagem basal contínua que é programada de maneira ajustável para cada paciente e *bolus* de insulina prandiais ou eventuais.

A BIISC está indicada nos pacientes com hipoglicemia grave e recorrente, hipoglicemias assintomáticas, grande variabilidade glicêmica, pacientes com fenômeno do alvorecer (grandes hiperglicemias no alvorecer) exacerbado, na pré e durante a gestação, no controle glicêmico inadequado no pós-transplante de órgão, nas complicações crônicas do diabetes melito precoces e em evolução, na falência dos esquemas de múltiplas doses de insulina em atingir os objetivos propostos e naqueles pacientes motivados que desejam obter um melhor controle glicêmico e flexibilidade no estilo de vida.

Terapia insulínica no diabetes melito tipo 2

A terapia insulínica no diabetes melito tipo 2 difere daquela do diabetes melito tipo 1 principalmente porque o primeiro apresenta-se extremamente heterogêneo, no que se refere à deficiência de insulina. Isso faz com que o espectro de apresentação clínica seja amplo e variado. Desse modo, a reposição exógena da insulina pode ir desde dose única e pequena associada às medicações orais até reposição plena à semelhança do diabetes melito tipo 1.

A deficiência de insulina no diabetes melito tipo 2 tem caráter progressivo, e após 10 anos de diagnóstico a maioria dos pacientes necessitará de insulina. Observa-se que a insulinização no diabetes melito tem sido tardia, com valores altos de glicemia e HbA1c, doses pequenas de insulina e perda de peso excessiva. Por essas razões, deve-se insulinizar o paciente com diabetes melito tipo 2, tendo em mente objetivos precisos de controle, sem permitir que o controle se deteriore antes de otimizá-lo.

O tratamento com insulina é indicado em todos os pacientes com diabetes melito tipo 2, nos quais não se consegue controle adequado com otimização da dieta, atividade física e medicação oral. É importante ter cuidado com o ganho de peso, que pode se intensificar com a introdução da insulina. Entretanto, isso ocorre como parte da reversão do estado catabólico em que o paciente se encontrava.

Deve-se iniciar com dose (10 U ou 0,2 U/kg de peso corporal) de insulina NPH, Glargina ou Determir à noite ao deitar *(bedtime*), tendo como primeiro objetivo o controle da glicemia de jejum (80 a 120 mg/dℓ). Não existe dose máxima para insulina noturna; esta está relacionada com o grau de deficiência insulínica e ao de resistência à

ação da insulina no fígado. A dose utilizada deve ser aquela que controla adequadamente a glicemia de jejum, sem causar hipoglicemia, podendo até ultrapassar 50 ou 60 U nos pacientes mais resistentes à insulina.

Tabela 304.6 Sugestões de esquemas de aplicações diárias múltiplas de insulina.

Antes do desjejum (manhã)	Antes do almoço	Antes do jantar	À noite ao deitar
Bolus	*Bolus*	*Bolus*	Basal*
Basal** + *Bolus*	*Bolus*	*Bolus*	Basal*
Basal* + *Bolus*		*Bolus*	Basal*
Basal* + *Bolus*	Basal*+ *Bolus*	*Bolus*	Basal*

Bolus = Insulina Regular, Lispro ou Aspart. *Basal = Insulina NPH. **Basal = Glargina ou Detemir.

Nestes pacientes deve-se manter a combinação de medicação oral (principalmente a metformina) e insulina noturna, se os níveis de HbA1c estiverem controlados. Se mesmo com controle do jejum os valores de HbA1c permanecem altos, deve-se iniciar com insulina durante o dia. No diabetes melito tipo 2, a primeira dose de insulina pode ser uma mistura de NPH e rápida antes do almoço, com o objetivo de controlar as glicemias pós-prandiais do almoço e do jantar. Pode-se ainda introduzir NPH pela manhã ou insulina rápida nas refeições, progredindo o tratamento até que os objetivos sejam atingidos.

Efeitos colaterais do tratamento com insulina

▸ **Hipoglicemia.** A maioria dos pacientes apresenta sintomas ou sinais de hipoglicemia quando valores da glicose plasmática são iguais ou inferiores a 70 mg/dℓ. Entretanto, episódios repetidos de hipoglicemia grave, longo tempo de diagnóstico do diabetes melito e neuropatia autonômica são fatores de risco para hipoglicemias assintomáticas graves. Um período de controle rigoroso, evitando as hipoglicemias, pode provocar o retorno dos sintomas e sinais associados à hipoglicemia.

A hipoglicemia pode ser classificada em leve, moderada e grave. Na hipoglicemia leve e moderada o próprio paciente consegue resolver os sintomas por meio de alimentação. Nestas condições não há perda de consciência e a hipoglicemia pode ser tratada com carboidratos VO. Na hipoglicemia grave (glicemia < 40 mg/dℓ), ocorrem distúrbios de conduta, perda de consciência, acompanhada ou não de convulsão, mas em alguns pacientes pode ser assintomática.

A hipoglicemia é a complicação mais frequente e temida do tratamento com insulina. No DCCT, a frequência de hipoglicemia grave foi três vezes maior no grupo em tratamento intensivo. O risco de hipoglicemia grave estava inversamente relacionado com os valores de HbA1c.

Nos pacientes que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia grave ou moderada, deve-se fazer uma revisão cuidadosa da relação entre o esquema de insulina e o seu plano de alimentação e de exercício, de sua técnica de preparo e aplicação de insulina, dos locais de aplicação, de suas funções tireoidiana, adrenal e renal, além de pesquisar doença celíaca. Devemos lembrar que os pacientes com diabetes melito tipo 1 autoimune estão em risco maior de desenvolver outras doenças autoimune como a tireoidite de Hashimoto, a insuficiência adrenal autoimune e a doença celíaca.

Embora a insulina possa causar hipoglicemia, paradoxalmente o excesso de insulina pode estar associado à hiperglicemia. O paradoxo, conhecido como efeito Somogyi, é primariamente consequência de hipoglicemia aguda com liberação secundária de fatores hiperglicemiantes (cortisol, glucagon, catecolaminas), resultando em hiperglicemia com glicosúrias e às vezes com cetonúria. Essa hiperglicemia de rebote é ainda agravada pelo excesso de calorias recebidas pelo organismo, que frequentemente acompanha os episódios de hipoglicemia. O tratamento consiste obviamente em diminuir a dose de insulina. Este efeito, entretanto, tem sido discutido e muitas vezes os pacientes nessa condição necessitam de uma melhor adequação da insulinoterapia ao seu padrão hipo-hiperglicemia.

A hipoglicemia deve ser sempre tratada de maneira controlada e sistematizada, para que a ingestão excessiva de carboidratos e consequente hiperglicemia sejam evitadas. Com valores de glicemia capilar entre 40 e 70 mg/dℓ, o paciente deve ser tratado com carboidratos complexos. Se a glicemia for menor que 40 mg/dℓ, deve-se utilizar

açúcar simples. Devem ser realizadas novas medidas, a cada 15 min, e o tratamento deve ser repetido de acordo com a glicemia, até que haja normalização. Se uma das refeições estiver próxima, pode ser prudente adiantá-la e ajustar a insulina ou a medicação prandial, se necessário. Nos casos de hipoglicemia grave, deve-se aplicar glucagon IM e encaminhar o indivíduo ao hospital para administração de glicose intravenosa se necessário.

- **Lipoatrofia e lipo-hipertrofia.** A utilização atual de preparações insulínicas com elevado grau de pureza diminuiu acentuadamente os casos de lipoatrofia nos locais de aplicação. Atualmente os casos mais frequentes são de lipo-hipertrofia em razão de aplicação repetida de insulina no mesmo local. Esses locais, com as aplicações repetidas, vão se tornando menos dolorosos, pelo desenvolvimento de tecido fibroso, e ganham a preferência dos pacientes. No entanto, a absorção de insulina desses locais pode se tornar irregular e imprevisível. A rotação do local de aplicação pode impedir o desenvolvimento de lipo-hipertrofia. Deixando-se de aplicar insulina, nesses locais, o excesso de tecido adiposo pode regredir com o tempo.
- **Aumento de peso.** Os efeitos lipogênicos da insulina associados à diminuição da glicosúria (perda de calorias na urina) e a ingestão de carboidratos para correção das hipoglicemia são fatores que podem levar a ganho de peso durante o uso da insulina. Um programa regular de dieta e de exercícios podem colaborar para evitar esse outro potencial efeito colateral do uso da insulina.
- **Outros.** A hipersensibilidade retardada e as reações alérgicas à insulina são incomuns com as insulinas animais e menos ainda com as insulinas humanas. Embora a insulina Lispro represente uma insulina modificada não parece ser mais imunogênica que a insulina humana regular. Entretanto, têm sido referidos casos de reações alérgicas (mediada por IgE) com a Lispro. A alergia à insulina mediada por IgE, quando moderada, geralmente é tratada com anti-histamínicos e, quando grave, com corticoides e posterior dessensibilização à insulina, de acordo com protocolos já estabelecidos.

O edema insulínico pode ocorrer em pacientes com diagnóstico recente de diabetes melito e valores elevados de glicemia, quando iniciam a insulinoterapia, ou em pacientes cronicamente descompensados, que iniciam um tratamento intensivo com insulina. O edema pode ser restrito aos pés e à área pré-tibial, mas pode ser generalizado, incluindo a face e chegar à anasarca. O edema e a retenção de líquido geralmente são autolimitados e podem se resolver em alguns dias, a não ser que se acompanhe de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

Os mecanismos pelos quais o edema ocorre podem ser correção da depleção crônica de volume pela reposição de insulina e hidratação, níveis elevados de hormônio antidiurético associados à hiperglicemia crónica, ação renal direta da insulina, levando à retenção de sódio e água livre e queda dos níveis elevados de glucagon (associados ao mau controle glicêmico), que inibem os efeitos da aldosterona.

Transplante

Duas modalidades de transplante têm sido estudadas para o tratamento do diabetes melito, ambas bastante promissoras: o transplante de ilhotas e o transplante de pâncreas, que pode ser combinado ao transplante renal ou isolado.

O transplante de ilhotas é realizado com pâncreas de doador cadáver, que passa por processo de digestão e separação das ilhotas. Estas são injetadas na veia porta e se alojam nos sinusoides hepáticos, onde passam a produzir insulina. Tem sido indicado para pacientes com diabetes melito tipo 1 há mais de 5 anos, entre 18 e 65 anos de idade, com IMC inferior a 28 kg/m^2, controle subótimo em razão de hipoglicemias graves assintomáticas, necessidades de insulina abaixo de 0,7 U/kg/dia, porém com peptídio C negativo. A indicação do transplante deve ser precedida da falha dos outros recursos (controle intensivo com múltiplas doses de insulina e bomba de infusão), pois a relação risco-benefício deve ser favorável, já que a imunossupressão é necessária. O seguimento de 5 anos de 65 pacientes transplantados mostrou que a maioria (aproximadamente 80%) apresentava peptídio C presente, mas apenas 10% mantiveram insulinoindependência. O transplante de ilhotas tem efeito principalmente sobre a instabilidade da glicemia e na prevenção de hipoglicemias graves.

O transplante de pâncreas total pode ser combinado ao de rim ou isolado. Cada um com uma indicação apropriada, levando em consideração os riscos e benefícios da imunossupressão necessária. Os candidatos ao transplante de pâncreas simultâneo, pâncreas e rim, a modalidade mais frequentemente realizada atualmente, são indivíduos com menos de 60 anos, com diabetes melito do tipo 1 ou insulinodeficiente, de baixo risco cardiovascular, ausência de macroangiopatia diabética associada a amputações, história de adesão aos procedimentos terapêuticos satisfatória, insuficiência renal crônica terminal e progressão das complicações, que não

pode ser estabilizada por métodos terapêuticos não invasivos.

Os candidatos ao transplante isolado de pâncreas geralmente são os portadores de diabetes melito do tipo 1, mais jovens que os anteriores, que apresentem uma labilidade do controle da glicemia e hipoglicemias assintomáticas resistentes a outros esquemas terapêuticos, além de um *clearance* de creatinina igual ou superior 70 mℓ/min. Transplantes bem-sucedidos melhoram a qualidade de vida.

O efeito do transplante simultâneo pâncreas-rim pode ser acentuado nos pacientes urêmicos, uma vez que pacientes que o recebem referem melhor qualidade de vida do que os indivíduos que recebem o rim isolado.

A sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante simultâneo foi de 98%, em 1 ano, em uma série de 1.883 pacientes. A sobrevida do enxerto de rim foi de 94% e do pâncreas, 89%. Além de corrigir a hiperglicemia e liberar o paciente do uso de insulina, o transplante também tem efeito benéfico sobre a evolução das complicações crônicas.

A imunossupressão é semelhante à utilizada para outros órgãos sólidos. Rejeição é a principal causa de perda do enxerto, em razão de dificuldades em sua detecção precoce. Atualmente, a frequência de rejeição está em torno de 10 a 40%.

Complicações agudas

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as principais e mais graves complicações hiperglicêmicas agudas do diabetes melito. Ocorrem tanto no diabetes melito tipo 1 como no diabetes melito tipo 2, entretanto a CAD ocorre com maior frequência no diabetes melito tipo 1 e o EHH é mais frequente no diabetes melito tipo 2. Não são processos fisiopatológicos diametralmente opostos, podendo sob certos aspectos ser considerados parte de um contínuo. Porém, para fins práticos, serão tratados separadamente.

Cetoacidose diabética

Fisiopatologia

A deficiência de insulina, que pode ser relativa ou absoluta, causa aumento da glicemia mediante aumento da glicogenólise, aumento da gliconeogênese e diminuição da utilização periférica de glicose. A gliconeogênese utiliza como substratos lactato proveniente da glicogenólise muscular, glicerol proveniente de lipólise e aminoácidos provenientes da proteólise e diminuição de síntese proteica. Além disso, a insulinopenia é associada a aumento de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento), levando à maior atividade de enzimas gliconeogênicas como PEPCK, frutose 1,6-bifosfatase, piruvato carboxilase e glicose 6-fosfatase. O cortisol aumenta a oferta de aminoácidos devido ao maior catabolismo proteico. Glucagon e catecolaminas, por sua vez, induzem a ativação da enzima glicogênio fosforilase, que leva a aumento da glicogenólise. O aumento na relação glucagon:insulina inibe a produção de frutose 2,6-bifosfato com consequente diminuição da glicólise. Em adição, a elevação das catecolaminas, do hormônio do crescimento, do cortisol, dos ácidos graxos livres, a depleção de eletrólitos e a acidose interferem na ação da insulina nos órgãos-alvo.

Tanto na CAD quanto no EHH, a hiperglicemia provoca uma diurese osmótica em virtude de glicosúria, resultando em perda de água e eletrólitos, hipovolemia, desidratação e diminuição da taxa de filtração glomerular, os quais agravam a hiperglicemia.

A lipólise, além de fornecer substrato para a gliconeogênese, tem importante participação na cetogênese. A deficiência de insulina e os hormônios contrarreguladores (principalmente a epinefrina) levam à ativação da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo, acarretando efluxo de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação, tanto pela lipólise quanto pela inibição da síntese de triglicerídios.[21] No fígado, o metabolismo lipídico é desviado para a oxidação dos AGL, que são transformados em corpos cetônicos em vez de serem reesterificados e secretados na forma de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, *very low density lipoprotein).* Esse processo é regulado pelo glucagon, que provoca queda nas concentrações hepáticas de malonil-CoA. Mediante o bloqueio da glicólise, o glucagon diminui a disponibilidade dos intermediários metabólicos (oxaloacetato e citrato) necessários para a síntese de malonil-CoA. A diminuição dos níveis de malonil-CoA resulta em desinibição da carnitina palmitoil-transferase (CPT) I, favorecendo a oxidação dos ácidos graxos em corpos cetônicos (acido acetoacético, beta-hidroxibutirato e acetona). Esse aumento da produção de corpos cetônicos é acompanhado de diminuição em sua metabolização, agravando com isso a hipercetonemia e a produção de íons H^+ que se acumulam e quando

ultrapassam a capacidade tamponante do organismo geram a acidose metabólica. Além do glucagon, outros hormônios contrarreguladores também participam do aumento da lipólise e da cetogênese.

A CAD é também acompanhada de distúrbios hidreletrolíticos, além dos metabólicos já citados. A hiperglicemia leva a aumento da diurese osmótica, com consequente perda de água e eletrólitos. Induz também a aumento da osmolaridade extracelular, provocando deslocamento de água do intra para o extracelular com consequente desidratação celular e, na fase inicial do processo, expansão do espaço extracelular e pequena diluição da concentração de sódio plasmático. Juntamente com o deslocamento de água ocorre também um deslocamento de potássio do intra para o extracelular, exacerbado pela presença de acidose. Além disso, a entrada de K^+ para as células é diminuída na presença de insulinopenia e acidose. A diurese osmótica provoca uma diminuição da reabsorção de água e NaCl no túbulo proximal e na alça de Henle e os cetoácidos, que são formados durante a CAD, promovem excreção adicional de íons carregados positivamente (Na^+, K^+, Ca^{++}, NH_4^+, Mg^+) para manter a neutralidade elétrica. Ocorrem perdas renais importantes de potássio em razão de diurese osmótica e cetonúria. A depleção de volume provoca a diminuição da taxa de filtração glomerular com subsequente retenção de glicose e cetoânions no plasma. Além da diurese osmótica, outros fatores que podem contribuir para a desidratação são o uso de diuréticos, náuseas e vômitos, diarreia, febre e diminuição da ingesta hídrica. Geralmente o grau de desidratação é maior no EHH do que na CAD em razão de seu início e evolução mais gradual e maior período de descompensação metabólica. Em geral, o balanço hídrico está negativo em 5 a 7 ℓ na CAD e de 8 a 10 ℓ no EHH.

Diagnóstico

▸ **Apresentação clínica.** Os sintomas são de instalação rápida, variando de algumas horas a cerca de 2 dias, e englobam poliúria, polidipsia, vômitos e desconforto abdominal (mais comum em crianças). A presença de acidose metabólica estimula o centro medular da respiração induzindo à respiração de Kussmaul. Outros achados englobam o hálito cetônico e sinais de desidratação, tais como diminuição do turgor da pele, mucosas secas, taquicardia e hipotensão. A temperatura em geral é abaixo do normal, podendo chegar até 34°C. Se a febre estiver presente, é provável a existência de infecção. O estado mental pode variar desde alerta até letargia profunda. Na chegada ao hospital, cerca de 50% portadores de CAD estão alertas e apenas 10% dos casos são hospitalizados com perda de consciência.

▸ **Avaliação laboratorial.** Os seguintes critérios laboratoriais são utilizados no diagnóstico da CAD: glicemia superior a 250 mg/dℓ, pH arterial inferior a 7,3, bicarbonato sérico inferior a 18 mEq/ℓ e moderado grau de cetonemia e/ou cetonúria. A maioria dos pacientes com CAD apresentam leucocitose, que é proporcional à cetonemia. As concentrações séricas de potássio são normais ou elevadas, apesar do déficit corporal total, em função de seu deslocamento do intra para o extracelular em decorrência da acidose metabólica, deficiência de insulina e hipertonicidade. As concentrações séricas de sódio são geralmente baixas na CAD em decorrência de fluxo de água do intra para o extracelular em virtude de hiperglicemia. Segundo os parâmetros laboratoriais, a CAD pode ainda ser dividida em leve, moderada e grave. A forma leve apresenta-se com pH arterial entre 7,25 e 7,30, bicarbonato sérico entre 15 e 18 mEq/ℓ e *anion gap* > 10. Na forma moderada, o pH arterial encontra-se entre 7,0 e 7,24, com bicarbonato entre 10 e 15 mEq/ℓ e *anion gap* > 12. Na forma grave, por sua vez, temos pH abaixo de 7,0, bicarbonato sérico abaixo de 10 mEq/ℓ e *anion gap* > 12. É importante ressaltar que o nível de consciência geralmente acompanha a gravidade determinada pelos parâmetros laboratoriais e apresenta uma relação direta com o grau de acidose.

Fatores precipitantes

Nos pacientes com diabetes melito tipo 1, a omissão de insulina e as infecções são as causas mais comuns de CAD. Educação em diabetes é uma abordagem eficaz em prevenir a CAD por omissão de insulina, ainda frequente em nosso meio. As infecções mais comumente encontradas são as pneumonias e infecções do trato urinário, que correspondem a 30 a 50% desses casos. Até 20% dos casos de CAD ocorrem ao diagnóstico do quadro de diabetes; em uma casuística recente no nosso Centro de Diabetes verificamos que a CAD estava presente em 17% dos pacientes com diabetes do tipo 1 ao diagnóstico. Outras condições, tais como abuso de álcool, infarto do miocárdio, uso de drogas que afetam o metabolismo dos carboidratos (p. ex., corticoides, betabloqueadores, tiazídicos) podem precipitar o desenvolvimento de CAD. Quando problemas mecânicos nas bombas de infusão contínua de insulina interrompem o fluxo de insulina nos pacientes com diabetes melito do tipo 1, sobre esta modalidade de terapia, pode ocorrer CAD.

Tratamento

O tratamento da CAD tem por objetivo repor as perdas de fluidos, corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica, corrigir as alterações nos eletrólitos, identificar e tratar as causas precipitantes.

▸ **Reposição de fluidos.** O objetivo é a reposição do volume intra e extracelular mediante administração intravenosa de solução salina isotônica e redução da glicemia. A solução para reposição inicial deve ser soro fisiológico (0,9% NaCl), na velocidade de 15 a 20 mℓ/kg de peso/h. Nas horas subsequentes, deve ser utilizada solução de NaCl a 0,45% se o sódio corrigido estiver elevado (Na^+ > 155 mEq/ℓ); com sódio normal ou baixo deve-se continuar com soro a 0,9%. Em ambos os casos, a velocidade de infusão deve estar em torno de 4 a 14 mℓ/kg de peso/h. Volume suficiente deve ser administrado para repor o déficit total que perfaz cerca de 3 a 5 ℓ na CAD e as perdas urinárias que ocorrem durante o tratamento. Quando a glicemia atingir valores em torno de 180 a 200 mg/dℓ deve-se associar soro glicosado a 5% ou reduzir em 50% a infusão de insulina. Isso permite a continuação da administração de insulina até o controle da cetogênese na CAD. Em pacientes com menos de 20 anos, a reposição de fluidos deve seguir os padrões anteriormente mencionados na primeira hora, mas a hidratação inicial não deve exceder 50 mℓ/kg de peso nas primeiras 4 h, para evitar edema cerebral. A reposição do déficit total de fluidos deve ser calculada para aproximadamente 48 h (cerca de 5 mℓ/kg/h) e as mudanças na osmolalidade plasmática não devem exceder 3 mOsm/kg/h.

▸ **Administração de insulina.** A administração de insulina promove uma redução na liberação de glucagon pelas células alfa pancreáticas, contrarregula os efeitos do glucagon na produção hepática de corpos cetônicos, inibe a lipólise e aumenta a captação de glicose em músculo e tecido adiposo. Deve-se administrar insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápida IV, sendo de preferência por meio de infusão contínua. Quando não é possível a administração de infusão contínua (ausência de bomba de infusão, monitoramento inadequado), uma alternativa é a administração intermitente de pequenas doses IM ou intravenosa. A dose recomendada de insulina para adultos é de 0,15 U/kg em *bolus* inicial, seguida de infusão contínua de 0,1 U/kg/h. Em crianças não é recomendável o *bolus* inicial, deve-se iniciar com a infusão de insulina regular (0,1 U/kg/h). O objetivo é se atingir uma taxa de declínio da glicemia de 50 a 75 mg/dℓ/h. Se a glicemia não cair na velocidade desejada, checar a hidratação, o grau de acidose ou infecção não tratada e se estas condições estiverem corretamente abordadas, a velocidade de infusão de insulina pode ser dobrada a cada hora até se atingir o declínio desejado. Quando a glicemia atingir valores em torno de 180 a 200 mg/dℓ pode-se diminuir a infusão de insulina para 0,05 a 0,1 U/kg/h e glicose (5 a 10%) deve ser adicionada ao fluido intravenoso, como já comentado. Esses valores de glicemia devem ser mantidos mediante ajuste na administração de insulina ou concentração de glicose até a resolução da acidose na CAD ou hiperosmolaridade no EHH. O critério para resolução da CAD é glicemia inferior a 200 mg/dℓ, bicarbonato sérico igual ou superior a 18 mEq/ℓ e pH venoso superior a 7,3. Com a resolução do quadro, iniciar o regime de insulina SC, porém uma sobreposição por 2 a 3 h com a infusão intravenosa deve ocorrer para assegurar níveis plasmáticos adequados de insulina.

▸ **Reposição de potássio.** Apesar do déficit de potássio corporal total, cerca de 3 a 5 mEq/kg na CAD, os pacientes frequentemente têm concentrações elevadas de potássio plasmático, sendo a presença de normo ou hipopotassemia uma indicação de déficit de potássio mais importante. Durante o tratamento com insulina, correção da acidose e hidratação, os níveis plasmáticos de potássio invariavelmente cairão. A quantidade e a taxa de reposição de potássio são guiadas pelas concentrações plasmáticas e nível de função renal. Alguns autores recomendam que quando a concentração de K^+ inicial estiver em torno de 3 mgEq/ℓ, ao diagnóstico da CAD, é aconselhável fazer uma hidratação inicial com reposição de potássio antes de se iniciar a insulinoterapia. Nos pacientes com bom fluxo urinário, 20 a 40 mEq de potássio devem ser adicionados a cada litro de fluido intravenoso para manter os níveis plasmáticos de K^+ na faixa de entre 4 e 5 mEq/ℓ. Por outro lado, nos pacientes com concentração plasmática de $K^+ \geq 5{,}5$ mEq/ℓ ao diagnóstico, deve-se retardar o início da administração de K^+ e iniciar esta reposição apenas quando a concentração de potássio começar a cair e na presença de um fluxo urinário adequado. Pois é importante lembrar que podemos estar na presença de uma CAD em um paciente com diabetes melito e insuficiência renal.

▸ **Reposição de fosfato.** Até o presente não há evidências mostrando que a depleção de fosfato tenha papel importante no desenvolvimento ou tratamento da CAD. Entretanto, para evitar depressão respiratória, insuficiência cardíaca ou rabdomiólise em razão de hipofosfatemia, a reposição cuidadosa pode ser indicada em pacientes com disfunção cardíaca, anemia ou depressão respiratória e naqueles com fosfatemia inferior a 1 mg/dℓ.

▸ **Uso de bicarbonato.** O uso de bicarbonato para a correção da acidose na CAD, na maioria das vezes, não é

necessário desde que de acordo com a fisiopatologia do processo, a administração de insulina levará à interrupção da produção de corpos cetônicos e, consequentemente, de radicais ácidos. Porém, em situações, tais como acidose importante (pH inferior a 6,9), associando-se a má resposta à insulinoterapia, com diminuição da contratilidade miocárdica e refratariedade vascular à ação adrenérgica, má perfusão periférica ou choque, recomenda-se a administração de bicarbonato. Quando necessário, 44 a 88 mEq de $NaHCO_3$ devem ser diluídos em soro a 0,45% NaCl. Deve-se calcular o déficit de bicarbonato pela fórmula: $(18 - HCO_3) \times 0,4 \times$ (peso corporal em kg). Metade da quantidade calculada deve ser administrada por via intravenosa em 1 a 2 h. Os níveis de bicarbonato devem ser reavaliados e só então nova reposição ser administrada. O bicarbonato deve ser administrado em veia calibrosa uma vez que a infusão de bicarbonato extravenoso pode levar a necrose do subcutâneo.

Estado hiperglicêmico hiperosmolar

Fisiopatologia

No estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) também ocorre aumento da glicemia mediante aumento de glicogenólise, de gliconeogênese e diminuição da utilização periférica de glicose, em razão de deficiência de insulina. Da mesma forma que na CAD, a insulinopenia é associada a aumento de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento). Especula-se que a deficiência de insulina seja suficiente para impedir a utilização adequada da glicose pelos tecidos, mas que não seja intensa o suficiente para facilitar a lipólise, produção de corpos cetônicos e consequente acidose metabólica como na CAD. Entretanto, as evidências para essa diferença quantitativa entre EHH e CAD, no que concerne à deficiência de insulina, não são consistentes. A diurese osmótica decorrente de glicosúria também resulta em perda de água e eletrólitos e desidratação no EHH. Entretanto, como sua evolução é mais insidiosa que a da CAD (período de alguns dias até semanas), geralmente o déficit de água é maior. A hipovolemia leva a desidratação e diminuição da taxa de filtração glomerular, agravando a hiperglicemia. Forma-se um ciclo vicioso que induz a valores de glicemia e osmolalidade maiores que os encontrados na CAD.[21]

Diagnóstico

- **Apresentação clínica.** No EHH, geralmente o nível de consciência é mais rebaixado do que na CAD, pois a desidratação e a osmolalidade são maiores, causando efeito mais intenso sobre o SNC. Há sinais clínicos de desidratação, mas não de acidose (hálito cetônico e alterações respiratórias). Devemos estar atentos a sintomas e sinais clínicos de outras patologias, que podem coexistir com o EHH e mesmo ser fator precipitante.
- **Avaliação laboratorial.** O critério diagnóstico laboratorial do EHH consiste em glicemia superior a 600 mg/dℓ e osmolalidade plasmática acima de 320 mOsm/ℓ. O pH deve ser maior que 7,3 e o bicarbonato maior que 15 mmol/ℓ, caso contrário pode tratar-se de CAD, com componente hiperosmolar no paciente com diabetes melito tipo 2. Geralmente a cetonúria ou cetonemia, quando presentes, são leves.

Fatores precipitantes

Infecção é fator precipitante importante também no EHH. A omissão de medicação ou insulina aumenta o risco em pacientes incapazes de reposição hídrica adequada por conta própria (particularmente idosos). Apesar das semelhanças fisiopatológicas com CAD, o EHH ocorre mais no diabetes melito tipo 2, portanto em outra faixa etária, com outras comorbidades. Por isso, devem ser considerados como fatores precipitantes infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), intoxicação por medicações e álcool, agudização de insuficiência renal crônica.

Tratamento

O tratamento do EHH em linhas gerais é semelhante ao da CAD. A escolha da concentração de sódio nos fluidos utilizados para hidratação segue o mesmo princípio da CAD com um monitoramento hemodinâmico mais cuidadoso da volemia para evitar sobrecarga cardíaca, mas também não pode ser inadequada induzindo à insuficiência renal do tipo pré-renal. O ritmo de diminuição na osmolalidade é fundamental (3 mOsm/kg/h), pois com osmolalidades plasmáticas maiores é maior também o risco de edema cerebral com o tratamento intempestivo. Do mesmo modo temos que estar alerta para os fenômenos tromboembólicos nesses pacientes e muitas vezes

instituir medidas preventivas para tal.

A insulina deve ser administrada nas mesmas doses que na CAD e titulada de maneira semelhante. Quando a glicemia estivar abaixo de 200 mg/dℓ, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0,05 a 0,1 U/kg/h e o soro glicosado a 5 a 10% deve ser iniciado. A insulina deve ser mantida até que se resolvam a hiperosmolaridade e o rebaixamento de nível de consciência. É aconselhável manter o paciente com insulina de ação lenta após a fase aguda até a primeira consulta ambulatorial.

Complicações crônicas

A terapêutica atualmente disponível é capaz de prevenir as complicações agudas do diabetes melito com eficiência satisfatória, mas não é capaz de restaurar a *homeostase* metabólica. O resultado desse tratamento imperfeito é o desenvolvimento de um meio que engloba várias combinações de alterações metabólicas, hormonais e fisiológicas denominado *meio diabético.* Entre estas estão: hiperinsulinemia, hiperglicemia, variabilidade glicêmica, hiperlipidemia, alterações no fluxo e na coagulação sanguínea e formação de produtos de glicação que, no conjunto, caracteriza a *exposição ao diabetes melito.* Em consequência dessa exposição, podem ocorrer diversas alterações funcionais e morfológicas que produzem complicações crônicas da doença.

Na classificação atual, essas complicações são divididas em macroangiopatias e microangiopatias. As primeiras compreendem as doenças cardiovasculares (cerebrovascular, coronárias e periféricas) e entre as resultantes das microangiopatias estão a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia.

Doença cardiovascular no indivíduo com diabetes melito

É a principal causa de morte em diabéticos e importante causa de morbidade. A doença cardiovascular (DCV) é mais grave e apresenta maior morbimortalidade em diabéticos que na população geral, em parte devido a uma série de diferenças fisiopatológicas. Além disso, apesar do diabetes melito tipo 2 ser um fator de risco independente para seu desenvolvimento, outros importantes fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, coexistem frequentemente com o diabetes melito, aumentando sensivelmente a incidência de DCV nessa doença.

Os indivíduos com diabetes melito apresentam uma incidência duas a três vezes maior de DCV, quando comparados à população geral; aproximadamente 65 a 75% dos pacientes com diabetes melito terão a DCV como causa de morte. Os avanços no tratamento dos diversos fatores de risco conhecidos para DCV proporcionaram diminuição significativa na mortalidade cardiovascular da população não diabética de ambos os sexos nas últimas três décadas, enquanto o mesmo não ocorre com os portadores de diabetes melito. Houve uma diminuição bem menor na mortalidade cardiovascular em homens com diabetes melito e até um aumento na população feminina.

Enquanto o diabetes melito e o conjunto de condições que o acompanham com a evolução da doença, tais como o aumento de peso, a hipertensão arterial, a dislipidemia e as alterações na coagulação sanguínea, são considerados um fator de risco importante na DCV, a relação do controle glicêmico com DCV não é tão nítida, como no caso das microangiopatias. Os grandes estudos prospectivos sobre o tratamento do diabetes melito tipos 1 e 2 demonstraram redução de retinopatia e nefropatia proporcional à queda da HbA1c, mas o mesmo não aconteceu com eventos cardiovasculares. O Diabetes Control and Complications Trial, por exemplo, falhou em demonstrar benefício do tratamento intensivo na redução de complicações cardiovasculares na sua primeira etapa do estudo. Somente um subestudo com seguimento total de 22 anos foi capaz de comprovar a efetividade do controle glicêmico intensivo na prevenção de eventos cardiovasculares. Pacientes com diabetes melito, mesmo com bom controle, apresentam risco cardiovascular muito elevado quando comparados à população geral. O simples fato de ser diabético confere ao indivíduo o mesmo risco de IAM de um indivíduo não diabético com IAM prévio, assim como maior mortalidade após o infarto. Portanto, as complicações macrovasculares dependem não somente da glicemia, mas também dos outros fatores associados como comentado antes.

Os estudos ligando processo inflamatório de baixo grau a doença arterial coronariana e aterosclerose, diabetes melito e resistência à insulina dão substrato à ideia de uma origem comum para o diabetes melito e doença arterial coronariana. De fato, um grande estudo de coorte prospectivo demonstrou que o risco cardiovascular de pacientes que futuramente se tornarão diabéticos já se encontra aumentado desde até 15 anos antes do diagnóstico clínico. Apesar de as vias metabólicas e bioquímicas, que ligam todos esses processos, ainda carecerem de mais estudo,

demonstrou-se efetivamente que alguns marcadores inflamatórios são marcadores de risco para doença arterial coronariana e IAM.

Tanto no diabetes melito tipo 1 como no diabetes melito tipo 2, as complicações macrovasculares estão mais associadas a marcadores de resistência à insulina que com os valores de HbA1c.

A macroangiopatia diabética difere da aterosclerose não diabética tanto do ponto de vista fisiopatológico como clínico. O endotélio de pacientes diabéticos apresenta menor produção de óxido nítrico (NO), tanto pela hiperglicemia como por resistência à insulina ao nível das células endoteliais, além de aumento na produção de vasoconstritores como a endotelina-1. Anormalidades em células musculares lisas e na função plaquetária também contribuem para essas diferenças. Clinicamente, a macroangiopatia diabética apresenta-se mais agressiva em diversos locais. A doença arterial periférica tende a ser mais distal em indivíduos com diabetes melito (distribuição poplíteo-tibial), limitando as possibilidades de revascularização, levando por sua vez a doença mais sintomática e maior incidência de amputação, enquanto a não diabética tem uma distribuição predominantemente aortofemoral.

A aterosclerose coronária é mais grave em diabéticos e apresenta mais frequentemente a necessidade de revascularização. A revascularização percutânea apresenta piores resultados que a revascularização cirúrgica graças ao maior risco de reestenose e eventos adversos em pacientes com diabetes melito. O tipo de diabetes melito não tem influenciado a escolha da modalidade de intervenção na doença coronária.

Apesar de todos os fatos expostos anteriormente, não se pode menosprezar o papel da glicemia na patogênese da macroangiopatia, ou mesmo do bom controle glicêmico em sua prevenção, pois existem grandes evidências na literatura sobre o efeito do mau controle metabólico na doença coronária em ambos os tipos de diabetes melito. Entretanto, estudos mais recentes que objetivaram o controle estrito (HbA1c < 6,5%) em pacientes com diabetes melito do tipo 2 de longa evolução e com alto risco para DCV[22] mostraram resultados preocupantes, já que a mortalidade foi maior no grupo em que foi realizado o tratamento intensivo. Até hoje existem várias hipóteses para este resultado, mas nenhuma que explique completamente esses resultados. Portanto, em pacientes diabéticos de alto risco para DCV, com longo tempo de evolução, devemos procurar o melhor controle glicêmico possível, entretanto evitando ao máximo as hipoglicemias e adequando os alvos de controle ao paciente, ou seja, individualizando a terapia.

Pacientes portadores de diabetes melito podem apresentar todas as manifestações clínicas de DCV presentes em não diabéticos, porém ocorre entre esses pacientes considerável incidência de isquemia miocárdica silenciosa. Por essa razão, existem algumas particularidades a serem consideradas na investigação diagnóstica da coronariopatia silenciosa no diabético. Ocorre em 4 a 57% dos diabéticos, sendo preditor independente de mortalidade. No diabético, o grau de comprometimento miocárdico é fator de risco mais importante que os sintomas, reforçando a importância de uma investigação acurada.

Todos os pacientes com diabetes melito tipo 1, com mais de 30 anos de idade ou com mais de 10 anos de diagnóstico, bem como todos os portadores de diabetes melito 2, devem ser avaliados quanto à presença de cororariopatia. Deve ser dada especial atenção àqueles em pré-operatório de cirurgias não cardíacas de grande porte ou de transplante renal, aos que forem realizar exercício físico vigoroso e aos portadores de outros fatores de risco (hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia).

O eletrocardiograma (ECG) de repouso deve ser realizado como investigação preliminar, pois pode detectar algumas alterações relacionadas com a isquemia miocárdica crônica, porém algumas dessas são pouco específicas. Além disso, um ECG normal não exclui doença coronária, sendo necessários testes provocativos de isquemia.

O teste ergométrico (ECG de esforço em esteira) é um método bastante utilizado para diagnóstico inicial de coronariopatia silenciosa no diabético, em função do baixo custo, alta reprodutibilidade e sensibilidade/especificidade satisfatórias, podendo ser realizado como rotina segundo as indicações anteriores. Entretanto, seu valor é limitado nos casos com alterações prévias de ECG (isquemia ou bloqueios de ramo), revascularizados e portadores de doença vascular periférica, bem como nas mulheres. Uma alternativa interessante em indivíduos com diabetes melito do tipo 2 é a realização do escore de cálcio coronariano, por tomografia computadorizada, e que apresenta a vantagem de não utilizar contraste. Caso o paciente tenha escore de cálcio aumentado a investigação prosseguiria. As possibilidades seriam a utilização de testes com estresse físico ou farmacológico. A angiotomocoronariografia é uma possibilidade mas devemos lembrar que a quantidade de contraste utilizado ainda é grande e muitos pacientes diabéticos apresentam doença renal crônica. A cintigrafia miocárdica com MIBI-dipiridamol é útil nesses casos. Tem valor tanto diagnóstico como prognóstico para eventos

coronarianos futuros. É indicada também quando o resultado do teste ergométrico é duvidoso. O valor preditivo positivo para lesão coronária de ambos os testes associados é maior que o de cada um isoladamente. O ecocardigrama sob estresse pode ser realizado com esforço físico ou estímulo farmacológico com dobutamina ou dipiridamol. É mais sensível e específico que o teste ergométrico isolado, tendo indicação e acurácia semelhantes às da cintigrafia.

É fundamental a avaliação anual dos pacientes diabéticos de acordo com as indicações e a sequência diagnóstica descritas. Caso seja confirmada isquemia miocárdica na investigação não invasiva inicial (mesmo no ECG de repouso em alguns casos), impõe-se a realização de cinecoronariografia com o objetivo de avaliar a extensão da lesão, realizar o planejamento terapêutico ou mesmo intervenções nesse sentido.

A prevenção de DCV no diabetes melito deve sempre ter uma abordagem multifatorial, com tratamento efetivo do diabetes melito, HAS, dislipidemia e uso de ácido acetilsalicílico (AAS). A HAS deve ser tratada com modificação de estilo de vida com pressão arterial sistólica entre 130 e 139 mmHg e pressão arterial diastólica entre 80 e 89 mmHg. A medicação deve ser introduzida se a pressão arterial sistólica for igual ou superior a 140 mmHg, ou a pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg, de preferência um agente que comprovadamente reduza a incidência de eventos cardiovasculares (IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina, ARA, antagonista do receptor de angiotensina, betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio).

A abordagem da dislipidemia compreende modificações dietéticas de estilo de vida, efetivas na melhora do perfil lipídico. Em diabéticos com mais de 40 anos e colesterol total acima de 135 mg/dℓ, mesmo sem DCV, terapia com estatinas visando à redução de 30 a 40% na lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein)* independente do valor basal, é recomendada, tendo como meta primária LDL inferior a 100 mg/dℓ. Enquanto nos pacientes com diabetes melito e evento cardiovascular prévio o alvo do LDL-colesterol é de 70 mg/dℓ.

Ácido acetilsalicílico na dose de 75 a 162 mg/dia está indicado na prevenção primária de eventos cardiovasculares em diabéticos com risco aumentado de DCV (risco > 10% em 10 anos). Estes incluem a maioria dos homens com mais de 50 anos ou mulheres com mais de 60 anos que tenham pelo menos um grande fator de risco adicional (história familiar de doença coronariana, hipertensão arterial, fumo, dislipidemia ou albuminúria). A terapia com ácido acetilsalicílico (75 a 162 mg/dia) também está indicada como prevenção secundária nos pacientes com DCV prévia. Nos pacientes com alergia prévia ao ácido acetilsalicílico recomenda-se o uso de clopidrogel 75 mg/dia. A combinação de ácido acetilsalicílico (75 a 162 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia) está indicada durante o primeiro ano após o evento da síndrome cororariana aguda. A presença de retinopatia não é contraindicação à terapêutica com ácido acetilsalicílico para cardioproteção desde que o uso desta terapia não aumente o risco de hemorragia retiniana.

Os pacientes com risco entre 5 e 10% de DCV em 10 anos e outros fatores de risco importantes devem ser analisados individualmente. Enquanto nos individuos com diabetes e risco de ≤ 5% de DCV em 10 anos sem outro fator de risco importante adicional o ácido acetilsalicílico não deveria ser recomendado pelo risco potencial de sangramento ultrapassar os seus beneficios.

A cessação do tabagismo deve ser recomendada a todos os pacientes.[23]

Nefropatia diabética

A nefropatia ocorre em 20 a 40% dos diabéticos e é a principal causa de insuficiência renal (IR) terminal. Tradicionalmente sua presença foi associada aos 5 estágios da doença, descritos a seguir, que entretanto aplicam-se melhor aos portadores de diabetes tipo 1. Inicia-se de maneira assintomática, com aumento da taxa de filtração glomerular consequente à exposição do glomérulo renal à hiperglicemia. Passa por uma fase de normoalbuminúria em que se inicia o espessamento da membrana basal denominada silenciosa e evolui então para microalbuminúria, que é a excreção persistente de albumina na faixa de 30-299 mg em 24 h. Essas fases guardam correlação anatomopatológica com as alterações estruturais do glomérulo. A cronologia das alterações glomerulares encontra-se detalhada na Tabela 304.7.

O diagnóstico e classificação clínicos da nefropatia são feitos mediante excreção urinária de albumina (albuminúria), conforme se explica adiante:

- Microalbuminúria
  - 20-199 mg/min

- 30-299 mg/24 h
- 30-299 mg/g

- Macroalbuminúria
  - ≥ 200 mg/min
  - ≥ 300 mg/24 h
  - ≥ 300 mg/g
  - Proteinúria > 0,5 g/24 h.

Tabela 304.7 Classificação das alterações renais na nefropatia diabética.

Estádio	Cronologia	Alteração estrtural
Hipretrofia-hiperfunção renais agudas	Presente ao diagnóstico de diabetes melito	Aumento de tamanho glomerular e renal
Normoalbuminúria	Primeiros 5 anos	Espessamento da MB
Microalbuminúria, nefropatia incipiente	Após 6 a 15 anos*	Maior espessamento da MB e expansão mesangial
Proteinúria, nefropatia estabelecida	Após 15 a 25 anos*	Glomurulosclerose (lesão de Kimmestiel-Wilson)
Insuficiência renal terminal	Após 25 a 30 anos	Fechamento glomerulopatia avançada

*Aproximadamente 35% dos pacientes. MB = membrana basal.

Nos casos em que a microalbuminúria evolui para macroalbuminúria (excreção de albumina igual ou superior a 300 mg/24 h), geralmente evolui para IR em questão de anos. Nessa fase já ocorre lesão da membrana basal. É importante ressaltar, no entanto, que a excreção urinária de albumina é um marcador de disfunção glomerular, não tendo correspondência exata com a lesão estrutural. Desse modo, a reversibilidade da microalbuminúria e a progressão da macroalbuminúria para IR não são conceitos absolutos, podendo se sobrepor.

Deve-se realizar investigação no mínimo anual para microalbuminúria em todos os diabéticos do tipo 1 com mais de 5 anos de diagnóstico e pós-púberes e em todos aqueles do tipo 2 desde o diagnóstico.

A KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) e as Sociedades de Nefrologia utilizam, com o objetivo de refinar a classificação do portador da doença renal crônica, o cálculo estimado do ritmo de filtração glomerular, sendo que no Brasil, a fórmula mais utilizada para adultos é a de Cockroft-Gault. Na Tabela 304.8 podemos verificar esta classificação e como a mesma pode impactar no tratamento, como por exemplo, na escolha dos medicamentos orais.

Assim, as anormalidades na excreção de albuminúria e no ritmo de filtração glomerular são manifestações complementares, mais do que obrigatórias na doença renal crônica diabética. Estudos recentes tem demonstrado que a remissão da microalbuminúria é comum e descrita em até 50% de pacientes com diabetes melito tipo 2, sendo superior a 25% nos com diabetes melito tipo 1. Dados de literatura mostram que cerca de 20% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 classificados como portadores de doença renal crônica estágio 3 mantêm-se normoalbuminúricos e no diabetes melito tipo 1, apesar desta porcentagem não ser tão bem estabelecida, tampouco é baixa.[24]

As intervenções mais importantes para a prevenção da nefropatia diabética são controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial.[20] Pacientes com micro ou macroalbuminúria devem receber inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina 2, pois ambas as classes de drogas comprovadamente diminuem a progressão da nefropatia. São a primeira escolha para tratamento da HAS no diabético nesses casos. Além disso, os IECA previnem a progressão da microalbuminúria em pacientes normotensos com diabetes melito tipo 1. O controle da dislipidemia e da anemia também é fator importante para retardar a evolução para a insuficiência renal terminal. Nesses pacientes uma dieta hipoproteica e a vigilância estrita no uso de anti-inflamatorios, antibióticos nefrotóxicos e contrastes são importantes. Como também é necessário

lembrar que esses pacientes apresentam fatores de risco para hipoglicemias, neuropatia autonômica e doença cardiovascular.

Tabela 304.8 Classificação da função renal em relação ao ritmo de filtração glomerular (RFG) e albuminúria.

Classificação	Função renal	RFG (mℓ/min/1,73 m^2)
1	Normal ou aumentada	> 90
2	Alteração leve	60 a 89
3	Moderada	30 a 59
4	Grave	15 a 29
5	Falência renal	< 15
Estágio	**Albuminúria**	**Albuminúria (mg/g)***
1	Normal	< 30
2	Microalbuminúria	30 a 299
3	Macroalbuminúria	> 300

*Relação microalbuminúria/creatinina em amostra isolada de urina.

Retinopatia diabética

Retinopatia diabética é uma complicação microvascular específica do diabetes melito, fortemente correlacionada com a duração da doença. A hiperglicemia e a hipertensão arterial são os fatores mais importantes no seu desenvolvimento. Estima-se que a retinopatia seja a principal causa de novos casos de cegueira na população de 20 a 74 anos.

Grandes estudos prospectivos demonstraram a importância do controle intensivo da glicemia, pressão arterial e dislipidemia na prevenção primária e secundária dessa complicação. Outros fatores parecem piorar a retinopatia, como é o caso da gestação, mas essa piora é transitória, não havendo diferença entre pacientes que passaram ou não por gestação após algum tempo de seguimento.

Todos os diabéticos devem passar por exame oftalmológico, dentro de 5 anos após o diagnóstico nos pré-puberes com diabetes melito tipo 1, e logo após o diagnóstico nos diabetes melito tipo 1 pós-púberes e no diabetes melito tipo 2. Os exames subsequentes devem ser anuais, a não ser que já haja retinopatia, ocasião na qual podem ser indicados exames mais frequentes. A retinopatia diabética é classificada como mostrado na Tabela 304.9.

O tratamento da retinopatia diabética por fotocoagulação é efetivo na prevenção da perda visual nos casos de alto risco. Pacientes com edema macular clinicamente significante, retinopatia diabética não proliferativa grave ou qualquer grau de retinopatia diabética proliferativa devem ser encaminhados a um centro com capacidade de manejo e tratamento da retinopatia diabética sempre que possível. Um antifator de crescimento endotelial está indicado no tratamento edema macular diabético.

Em razão de existência de mais de um critério para a classificação da retinopatia diabética é aconselhável, sempre que possível, que o seguimento seja pelo mesmo oftalmologista. Do mesmo modo, esse deve manter contato com o clínico para a realização do tratamento da retinopatia diabética no paciente em bom controle metabólico e pressão arterial. Como existe a possibilidade de evolução da retinopatia diabética na gestação durante a otimização do controle da glicemia e as sessões de hemodiálise, essas condições devem vir acompanhadas de tratamento para retinopatia diabética, se necessário.

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma complicação microvascular do diabetes melito, sendo a causa de neuropatia mais comum no ocidente. Sua prevalência é estimada em 20 a 30% dos pacientes diabéticos. Como a retinopatia, a

neuropatia diabética está associada principalmente ao tempo de duração do diabetes melito, o controle glicêmico tem importante papel na sua prevenção e controle. É importante causa de morbimortalidade em ambos os tipos de diabetes melito, pois é o principal fator causal envolvido nas úlceras plantares, no pé diabético e nas amputações. Sua patogênese envolve primeiramente vasoconstrição da microcirculação nervosa, através do aumento da atividade vasoconstritora do endotélio. Ocorre também aumento do estresse oxidativo mediante a origem de radicais livres, advindos da reação da glicose com espécies reativas de oxigênio ou de seu próprio metabolismo. Os produtos da glicação avançada (AGE, *advanced glycated end-products*), por sua vez, alteram a estrutura e função de proteínas essenciais para o funcionamento neuronal, e juntamente com a via dos polióis contribuem para o aumento do estresse oxidativo. Isso estimula a atividade da proteinoquinase C (PKC), que também contribui para a diminuição do fluxo sanguíneo na microcirculação neuronal, além de diminuir a velocidade de condução nervosa mediante inibição da Na-K-ATPase, acelerando o processo. Graças à forte evidência pré-clínica, inibidores da PKC-beta estão em estudos clínicos de fases 2 e 3 para o tratamento de complicações microvasculares do diabetes melito.

Tabela 304.9 Classificação da retinopatia diabética.

Classificação	Achados por oftalmoscopia direta
Ausência de retinopatia	Sem anormalidades
RDNP leve	Microaneurismas isolados
RDNP moderada	Aumento do número de microaneurismas mas inferior ao da RDNP grave
RDNP grave	Um ou mais dos seguintes mas sem sinais de RDP
	> 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes
	Tortuosidade venosa definida em 2 ou mais quadrantes
	Anormalidades microvasculares intrarretinianas proeminentes em mais de 1 quadrante
RDP	Um ou mais dos seguintes:
	Neovascularização
	Hemorragia vítrea/pré-retiniana

RDNP = retinopatia diabética não proliferativa; RDP = retinopatia diabética proliferativa.

As neuropatias diabéticas compreendem na verdade um conjunto de alterações em nervos motores, sensitivos e autônomos, causadas pela hiperglicemia crônica, com amplo espectro de apresentação clínica. Podem ser focais ou generalizadas. A neuropatia diabética é classificada conforme descrito a seguir:

- Neuropatia subclínica
  - Testes eletrodiagnósticos anormais
    - Velocidade de condução nervosa diminuída
    - Amplitude diminuída dos potenciais de ação evocados musculares ou nervosos
  - Exame neurológico anormal
    - Testes vibratórios e táteis
    - Testes de sensibilidade térmica
    - Outros
  - Testes autônomos anormais
    - Reflexos cardiovasculares anormais
    - Reflexos cardiovasculares alterados
    - Respostas bioquímicas anormais à hipoglicemia
  - Neuropatia clínica

    - Neuropatia somática difusa
    - Polineuropatia distal simétrica sensorimotora
        - Neuropatia principalmente de fibras pequenas
        - Neuropatia principalmente de fibras grandes
        - Mista
  - Neuropatia autonômica
    - Cardiovascular
    - Função pupilar anormal
    - Gastrintestinal
        - Gastroparesia
        - Constipação intestinal
        - Diarreia diabética
        - Incontinência anorretal
    - Geniturinária
        - Disfunção vesical
        - Disfunção erétil
  - Neuropatia focal
    - Mononeuropatia isolada
    - Mononeuropatia múltipla
    - Amiotrofia.

Dentre os subtipos descritos anteriormente, as mais comuns são a polineuropatia diabética sensorimotora e a neuropatia autonômica, abordadas a seguir.

A polineuropatia diabética sensorimotora é caracterizada clinicamente por alteração da sensibilidade (tátil, vibratória, térmica, dolorosa e propriocepção), diminuição de reflexos tendíneos, diminuição de trofismo muscular e dos fâneros. O diagnóstico deve ser feito na prática clínica mediante exame neurológico completo, dando-se especial atenção a abordagens com base em evidências, como o exame da sensibilidade plantar com monofilamento de Semmes-Weinstein, da sensibilidade vibratória com diapasão (128 Hz), da sensibilidade térmica e dos reflexos aquileus e patelares, pois são exames efetivos para avaliação inicial e simples de realizar na prática clínica.

Como citado anteriormente, a neuropatia tem importância crucial na fisiopatologia do pé diabético. A perda de sensibilidade tátil e dolorosa possibilita a formação e perpetuação de úlceras de pressão. A perda de trofismo muscular e as alterações do tecido conjuntivo causadas pela hiperglicemia podem causar deformidades, como a artropatia de Charcot, que acentuam o desequilíbrio entre as zonas de pressão plantar. As alterações de trofismo cutâneo, causadas tanto pela neuropatia, como por microangiopatia cutânea, dificultam a cicatrização. O papel da doença vascular periférica não é primário na patogênese do pé diabético, como se pensava anteriormente, mas tem contribuição importante. Os principais fatores de risco gerais para úlceras e amputação nos pacientes diabéticos são: mais de 10 anos de diabetes melito, sexo masculino, mau controle glicêmico, retinopatia, nefropatia e DCV. Os principais fatores de risco locais são: neuropatia periférica com perda de sensibilidade protetora, biomecânica alterada, evidência de pressão aumentada (eritema, calos com hemorragia), deformidade óssea, doença vascular periférica, história de úlceras ou amputações, onicopatias graves.

Todos os pacientes diabéticos devem passar por exame anual dos pés, com avaliação neurológica, estrutural e biomecânica, vascular e da pele. Indivíduos com algum fator de risco devem ter avaliações mais frequentes e os pacientes já com neuropatia devem ter seus pés avaliados em todas as consultas médicas.

A abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar. O paciente deve ser educado quanto aos riscos, à progressão e a possíveis intercorrências no pé diabético. Os pacientes com alteração circulatória devem ser encaminhados ao especialista. Tanto a prevenção primária como secundária de úlceras plantares deve ser efetiva. Além do exame periódico, os pacientes devem ser orientados para prevenção nas atividades diárias, englobando o uso de calçados adequados. As úlceras já existentes devem receber especial atenção e o bom controle metabólico é fundamental.

A neuropatia autonômica pode afetar praticamente todas as funções autonômicas do organismo. A neuropatia autonômica cardiovascular pode induzir a taquicardia fixa de repouso, intolerância ao exercício, infarto silencioso, hipotensão ortostática e morte súbita. No sistema digestivo leva a disfunção de motilidade esofágica, gastroparesia,

diarreia ou constipação intestinal (podendo se alternar no mesmo indivíduo), incontinência fecal e atonia da vesícula biliar. As alterações geniturinárias principais são: disfunção erétil, ejaculação retrógrada e distúrbios vesicais. A neuropatia contribui para a ocorrência de hipoglicemia assintomática quando afeta o sistema nervoso simpático, pois os sintomas adrenérgicos são eliminados. Ao atingir as glândulas sudoríparas, causa sudorese facial, intolerância ao calor e sudorese gustatória.

Os tratamentos das neuropatias periféricas devem ter como objetivos aspectos etiológicos e sintomáticos. Para alívio da dor, vários tipos de drogas podem ser utilizadas, em especial os antidepressivos (p. ex., os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina), drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, gabapentina, topiramato e pregabalina), AINH e analgésicos opioides. A terapêutica etiológica tem como objetivo modificar os mecanismos fisiopatológicos que levam à neuropatia e que em grande parte são comuns às suas diferentes formas. Certas drogas são conhecidas por atuarem em mais de um dos diferentes mecanismos fisiopatológicos. Este é o caso da acetil-L-carnitina (ALC), que pode ser considerada tanto uma terapêutica sintomática quanto uma terapêutica etiológica. A ALC atua através de vários mecanismos, induzindo a regeneração de fibras neurais lesionadas, reduzindo o estresse oxidativo, dando suporte à síntese de DNA na mitocôndria e aumentando as concentrações do fator de crescimento neural nos neurônios.

Os antidepressivos tricíclicos e os anticonvulsivantes tradicionais são melhores para o controle da dor a curto prazo dos que os anticonvulsivantes de nova geração. Recentemente foi publicada uma excelente revisão abordando o tratamento, como também o diagnóstico clínico e classificação desta que é a complicação crônica mais frequente do diabetes melito.[25]

*MODY = diabetes de maturidade no jovem.

*DIDMOAD = diabetes insípido e melito, atrofia neurossensorial.

Capítulo 305

Dislipidemias

Eder Quintão, Edna R. Nakandakare e Marisa Passarelli

Importância dos lipídios e de outros fatores de risco na doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) apresenta elevada prevalência na população mundial, como atesta o número de casos avaliados em 1990 (14 milhões) e sua perspectiva para 2.020 (25 milhões) nos países orientais e ocidentais.[1]

Os fatores de risco para esta doença são divididos em maiores e menores e, ainda, em mutáveis e imutáveis. São considerados maiores e mutáveis: diabetes melito, hipertensão arterial, hábito de fumar e hipercolesterolemia, sendo mutável, em parte, o colesterol reduzido na lipoproteína de densidade alta (HDL-C, *high density lipoprotein-cholesterol*). Os fatores de risco maiores e imutáveis são: idade, sexo masculino e a existência de DCV prévia ou na família. Obesidade, inatividade física e fatores psicossociais são fatores de risco menores e mutáveis, ao lado de alterações bioquímicas, como hiper-homocisteinemia, hiperfibrinogenemia, aumento de lipoproteína (a) [LP(a)] e de proteína C reativa, que podem ser mudados em graus variáveis, mas de efeitos ainda desconhecidos na proteção cardiovascular. A melhor tradução dessas relações maiores é o clássico Estudo Framingham, nos EUA, mostrando o efeito aditivo de fatores de risco sobre a mortalidade cardiovascular, devido a várias associações entre hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes melito, HDL-C baixo, hábito de fumar e presença de alteração eletrocardiográfica.

Estudos populacionais, como o Framingham e o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), demonstraram que a hipercolesterolemia acelera o desenvolvimento da aterosclerose. Em associação, inúmeros estudos clínicos de prevenções primária e secundária, comprovam que os tratamentos hipolipemiantes conseguem reduzir o risco de DCV.

A concentração plasmática de apolipoproteína B (apoB), a qual reflete *o número* lipoproteínas potencialmente aterogênicas, e a relação apoB/apoA-I apresentam relação direta com o risco de doença cardiovascular de acordo com os estudos AMORIS, INTERHEART, entre outros.[2,3]

Nos últimos anos, observou-se que as alterações no metabolismo de lipídios associadas à síndrome metabólica contribuem para o maior risco de morte por DCV.

O Estudo MRFIT, com 25 anos de seguimento de 4.809 casos de diabetes melito e de 4.625 casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) (35 a 75 anos), revelou que diabetes melito e casos com IAM foram preditores semelhantes de *mortalidade* total e cardiovascular.[4]

O estudo populacional National Health and Nutrition Examination Survey II (NHANES II) *evidenciou* a mortalidade de causa coronariana, de causas cardiovasculares e mortalidade total nos EUA. Esta aumentou, progressivamente, a partir de casos-controle, para casos de síndrome metabólica (SM) sem diabetes melito, SM com diabetes melito, diabetes melito isolado, doença cardiovascular prévia e, finalmente, associação desta com diabetes melito prévio.[5]

No estudo Women's Health Initiative (WHI) de reposição hormonal na menopausa, observou-se que a terapia de reposição hormonal acelerou o desenvolvimento de doença coronariana nas participantes com intolerância à glicose.[6]

Importante lembrar que, em vários ensaios de prevenção com uso de hipolipemizantes, foi elevada a proporção de casos com síndrome metabólica, representando 25%. No estudo Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) a prevalência da síndrome metabólica atingiu 25% da população masculina. Estes casos corresponderam à metade da população em geral que apresenta risco cardiovascular elevado, considerado acima de 20%.

No NHANES III foi observado que os casos de SM efetivamente apresentam um conjunto de riscos relativos aumentados, após ajustes para vários fatores. Entre estes fatores de risco estão: apo A-I reduzida (risco relativo [RR] igual a 2,27), apo B elevada (RR igual a 2,97), índice HOMA de resistência à insulina (RR igual a 5,25), doença renal crônica (RR igual a 2,27), e fatores de inflamação elevados, tais como glóbulos brancos (RR igual a 1,55) e proteína C reativa (RR igual a 1,46).[7]

Em contraposição à extensa literatura epidemiológica internacional são raros os ensaios populacionais no Brasil, como o estudo Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil (AFIRMAR). Com todas as limitações, em vista da

tendenciosidade do tipo de população investigada (hospitalar), AFIRMAR é o melhor quadro epidemiológico disponível em nosso meio.[8] Consistiu no levantamento de pacientes admitidos em 104 hospitais brasileiros, em um período de 3 anos, com evidências eletrocardiográficas de infarto do miocárdio, em comparação a controles admitidos para *checkup* clínico. Revela a importância em ordem decrescente: hábito de fumar, diabetes melito, obesidade visceral (que é um dos componentes da síndrome metabólica), presença de doença coronariana na família, elevação do colesterol de lipoproteína de densidade baixa (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*) e hipertensão arterial. Esta sequência varia entre os diversos estudos epidemiológicos, porém, essencialmente os fatores de risco maiores são os mesmos nas populações consideradas. Álcool surge, invariavelmente, como fator protetor apenas para doença cardiovascular e a renda familiar baixa, embora de menor importância, não pode ser negligenciada como componente de risco.

Composição e estrutura das lipoproteínas

Os lipídios são representados, principalmente, por triglicerídios, fosfolipídios e colesterol. Estas substâncias são insolúveis no meio aquoso, de modo que seu transporte na circulação linfática e sanguínea só é possível pela formação das lipoproteínas (LP), agregados macromoleculares de lipídios e proteínas (Figura 305.1). As lipoproteínas são formadas por um núcleo hidrofóbico que contém moléculas de lipídios neutros, como colesterol esterificado e triglicerídios, além de vitaminas lipossolúveis, e uma superfície hidrofílica na qual se inserem a molécula de colesterol livre, ou não esterificado, e os fosfolipídios. Estes últimos, por sua natureza anfipática, garantem a afinidade entre o núcleo hidrofóbico e o meio aquoso adjacente. Além disso, diversas apolipoproteínas (apo) formam a superfície das LP, garantindo-lhes solubilidade e arcabouço estrutural, bem como direcionamento metabólico.

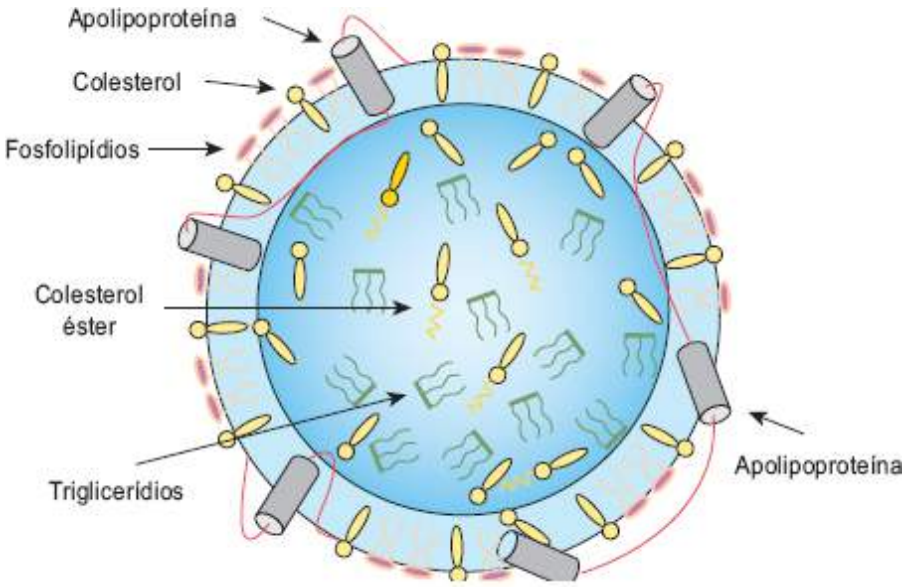

Figura 305.1 Estrutura geral de uma lipoproteína.

As LP são classificadas em cinco tipos principais de acordo com sua composição em lipídios e apolipoproteínas, o que, em última instância, caracteriza partículas com densidade e tamanhos diferentes. Os quilomícrons (QM) são as maiores partículas (*aproximadamente 1* m*m de diâmetro, ou seja, 1/7 de uma hemácia*), com densidade inferior a 1,006 g/mℓ, caracterizados pelo mais elevado conteúdo de triglicerídios advindos da dieta. As lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, *very low density lipoprotein*) são partículas também grandes, porém um pouco menores que os QM, também isoladas na densidade inferior a 1,006 g/mℓ, de modo que a separação entre elas depende do tempo de ultracentrifugação. A seguir, encontram-se as lipoproteínas (LP) de densidade intermediária (IDL, *intermediate density lipoprotein*) isoladas na faixa de d = 1,006 a 1,019 g/mℓ e LDL, isoladas na faixa de d = 1,019 a 1,063 g/mℓ. As LDL são as principais carreadoras de colesterol na circulação, provendo os tecidos periféricos com esse esterol. Finalmente, as HDL são mais ricas em proteínas, portanto, com conteúdo lipídico reduzido, formado principalmente por fosfolipídios, daí seu menor tamanho e maior densidade (d = 1,063 a 1,21 g/mℓ) (Figura 305.2).

As apolipoproteínas, representadas principalmente pelas famílias das apo A, B, C e E, atuam na formação e exportação das LP, em seu reconhecimento por receptores celulares, e como cofatores para proteínas e enzimas envolvidas no metabolismo dos lipídios no plasma e nos tecidos. As apo A são as principais constituintes das HDL, modulam a retirada de colesterol celular e possuem ações anti-inflamatórias. As apo C regulam a atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL) periférica, com a apo CII estimulando e a apo CIII inibindo. As apo E estimulam a captação de QM, VLDL e LDL por receptores celulares específicos, principalmente no fígado. As apo B, sendo a maior a B-100 de VLDL e LDL, e a B-48 dos

QM, são as apo-LP estruturais mais importantes por se manterem fixas em suas LP correspondentes. Finalmente, apolipoproteína (a) forma um complexo covalente com a apoB da LDL, chamado LP (a), considerada pró-aterogênica.

O colesterol distribuído nas frações de LP podem ser avaliadas de maneira simplificada pela fórmula de Friedewald que consiste em medir o colesterol total e o HDL-C, este último após precipitação em conjunto das LP que contêm apo B (LDL e VLDL). Para se obter a medida do LDL-C calcula-se, aproximadamente, o valor do VLDL-C, representado por triglicerídios/5. Assim, LDL-C = colesterol total – HDL-C – triglicerídio/5.

No cálculo de Friedewald, o limite máximo de 400 mg/dℓ de trigliceridemia é proposto para avaliar o VLDL-C. Acima desse valor, observa-se discordância em relação aos métodos quantitativos realizados após separação desta fração de lipoproteína por ultracentrifugação analítica. A precipitação de apo-B lipoproteínas do plasma é a base para a medida do HDL-C, a qual sofre influência direta da trigliceridemia elevada.

Importante variação biológica ocorre por alteração do peso corpóreo a curto prazo, gravidez, uso de álcool, atividade física intensa, mas principalmente patologias secundárias, notadamente diabetes melito e hipotireoidismo, além de drogas que repercutem sobre o metabolismo das LP, como fármacos anti-hipertensivos (betabloqueadores e diuréticos tiazídicos), hipoglicemiantes orais e, obviamente, as hipolipemiantes. Nessas situações, a trigliceridemia (sempre refletindo QM, VLDL, ou ambos) pode variar em larga escala, em 2 a 3 dias, ou mesmo em horas. Já a oscilação da colesterolemia em pessoas saudáveis, sem que haja mudança simultânea significativa na trigliceridemia e no peso, leva alguns dias, no máximo poucas semanas, a não ser que ocorram problemas metodológicos.

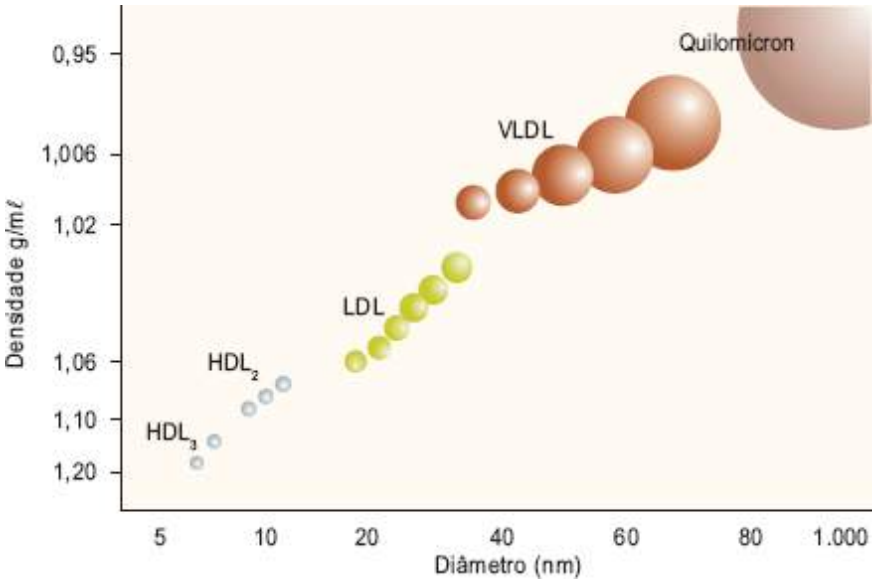

Figura 305.2 Principais classes de lipoproteínas. HDL = lipoproteína de densidade alta; LDL = lipoproteína de densidade baixa; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Metabolismo geral das lipoproteínas

Os QM são formados no intestino sendo lançados na circulação linfática. Além de seu principal componente proteico (apo B-48), possuem proteínas dos grupos A, C e E. Pelo ducto torácico, atingem a circulação sanguínea**,** onde sofrem a ação da LPL que hidrolisa triglicerídios, com liberação de monoglicérides e ácidos graxos. Este evento favorece a redução do tamanho dos QM, então designados QM remanescentes. Estes são, rapidamente, removidos da circulação graças, principalmente, ao reconhecimento pelos receptores B/E, pelos receptores ligados à proteína (proteína similar ao receptor de LDL [LRP, *low density lipoprotein receptor-related protein*]), E e alfa-2-macroglobulinas do fígado.

O fígado lança à circulação as VLDL que, de modo análogo aos QM, sofrem ação da LPL, transformando-se em remanescentes de VLDL ou IDL e, finalmente, em LDL. Este é um processo gradual que reduz, aos poucos, o tamanho das LP dentro de uma mesma classe até sua conversão em outra classe de LP. Embora, nesse contexto, o evento primário seja a hidrólise dos triglicerídios pela LPL, concomitantemente ocorrem trocas de colesterol, fosfolipídios e proteínas entre as LP. Assim, a LDL formada no final dessa cascata metabólica é bastante enriquecida em colesterol esterificado, embora mantenha o principal componente *proteico* advindo das VLDL (apo B-100) e, em quantidade bem menor, outras apolipoproteínas: apo E, apo C, mas sem apo A (Figura 305.3).

Com exceção das apo B, as demais apolipoproteínas podem deslocar-se parcialmente entre as várias LP durante seu metabolismo no plasma, pelo fato de terem peso molecular consideravelmente inferior e serem anfifílicas. Exceto nos casos de hipertrigliceridemia, que podem também caracterizar aumento da apo B-48, a medida de apo B em jejum, pelos métodos comuns (turbidimetria, nefelometria e imunodifusão), reflete principalmente apo B-100 presente em LDL e, em maior

proporção, em VLDL. Com isso, a relação colesterol "não HDL-C"/apo-B dá uma ideia do tamanho das VLDL e LDL: as partículas com relação menor têm maior densidade e são mais aterogênicas segundo vários estudos epidemiológicos.[9]

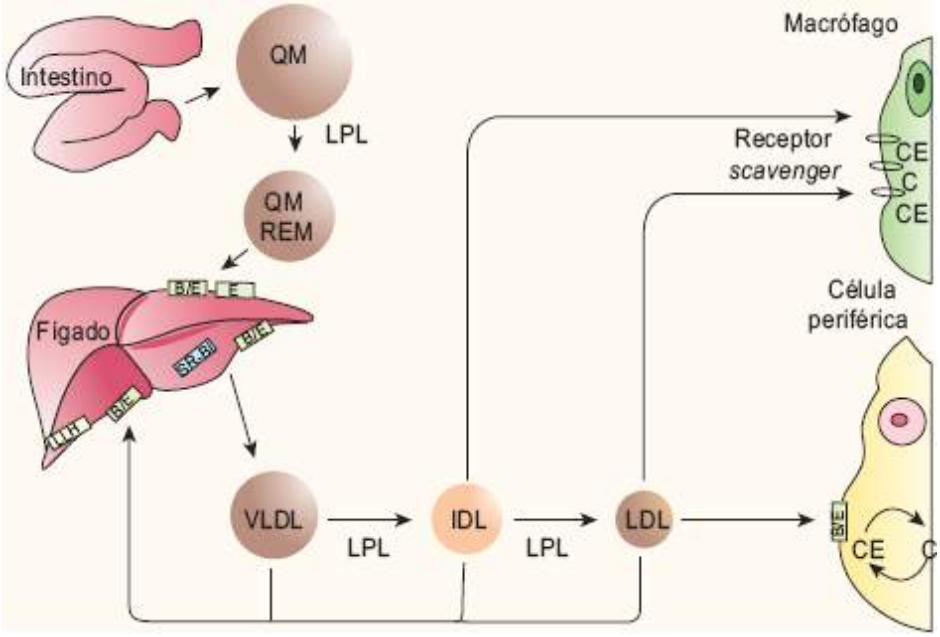

Figura 305.3 Metabolismo das lipoproteínas que contêm apo B. B/E = receptor B/E; C = colesterol; CE = colesterol esterificado; E = receptor E; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de densidade baixa; LLH = lipoproteína lipase hepática; LPL = lipoproteína lipase periférica; QM = quilomícrons; REM = remanescentes; SR-BI = receptor *scavenger* BI; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

A trigliceridemia discrimina a abundância de partículas de LDL menores e mais densas (tipo B) em relação àquelas maiores e menos densas (tipo A). Em outras palavras, quanto mais elevada a trigliceridemia, maior a formação de LDL do tipo B, a qual condiciona aumento no risco aterogênico.[10] Nesse aspecto, o risco para doença aterosclerótica depende da combinação de quantidade de LDL e de seu tamanho. As partículas menores são mais facilmente oxidáveis, pelo fato da molécula de apo B estar mais exposta ao meio aquoso, o que aumenta sua suscetibilidade à ação oxidante de peróxidos, formados na parede arterial, a partir dos ácidos graxos poli-insaturados (POLI) dos fosfolipídios das LDL.

As lipoproteínas de densidade alta (HDL) são LP com origens múltiplas, o que dificulta sobremaneira o estudo de seu envolvimento em diferentes condições fisiopatológicas (Figura 305.4). Elas são geradas durante o metabolismo das VLDL e QM pela LPL e, em menor escala, pela produção hepática e intestinal de apo A. No processo de hidrólise de triglicerídio pela LPL, ocorre projeção de componentes de superfície das LP, como colesterol não esterificado, fosfolipídios e proteínas (apo C e apo A), decorrente da diminuição no volume dessas partículas. Essas projeções, como se fossem dedos de luva, destacam-se rapidamente das partículas grandes, dando origem às pré-beta HDL ou HDL nascentes. Estas apresentam estrutura lamelar rica em fosfolipídios e colesterol não esterificado e são ótimas receptoras de colesterol celular.

A remoção do excesso de colesterol dos tecidos, incluindo-se a íntima arterial, pelas apo A-I e subfrações de HDL caracteriza a primeira etapa do transporte reverso de colesterol (Figura 305.5). Alterações neste sistema em diferentes condições metabólicas associam-se, em geral, ao desenvolvimento de aterosclerose.

As apo A-I dissociadas e as partículas nascentes de HDL interagem, com o transportador ABCA-1 *(ATP-binding cassette transporter-A1)*, o qual transfere, à custa de hidrólise de ATP, colesterol da membrana plasmática para estes aceptores. Uma vez na HDL, o colesterol sofre ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT, *lecithin-cholesterol acyltransferase*) transformando-se em colesterol esterificado que se desloca para o núcleo hidrofóbico da partícula. Caso contrário, ocorreria recaptação celular do colesterol não esterificado ou trocas inespecíficas com eritrócitos, albumina e demais membranas celulares. Durante o processo de esterificação, a LCAT, que se encontra associada à estrutura das HDL, utiliza, em geral, ácido linoleico advindo dos fosfolipídios, principalmente fosfatidilcolina. À medida que recebem colesterol esterificado, as HDL aumentam gradativamente de tamanho, assumindo o formato quase esférico, sendo denominadas HDL-3. Mediante troca de componentes lipídicos com outras LP no compartimento plasmático, as HDL-3 enriquecem-se em triglicerídios e são denominadas HDL-2. As HDL2 também removem colesterol celular por meio da interação com o receptor ABCG-1.

A expressão de ABCA-1 e ABCG-1 é positivamente modulada pelo conteúdo intracelular de colesterol, graças à ativação do recetor nuclear LXR (*liver X receptor*). No entanto, mecanismos de regulação pós-transcricional e traducional contribuem para o conteúdo final de ABCA-1 nas células, o que é importante em condições metabólicas associadas ao estresse oxidativo celular.

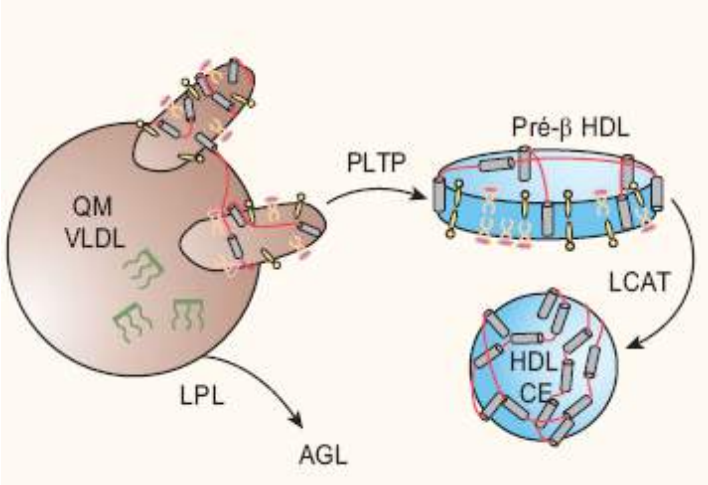

Figura 305.4 Formação de HDL. AGL = ácidos graxos livres; CE = colesterol esterificado; HDL = lipoproteína de densidade alta; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; LPL = lipoproteína lipase periférica; PLTP = proteína de transferência de fosfolipídios; QM = quilomícrons; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

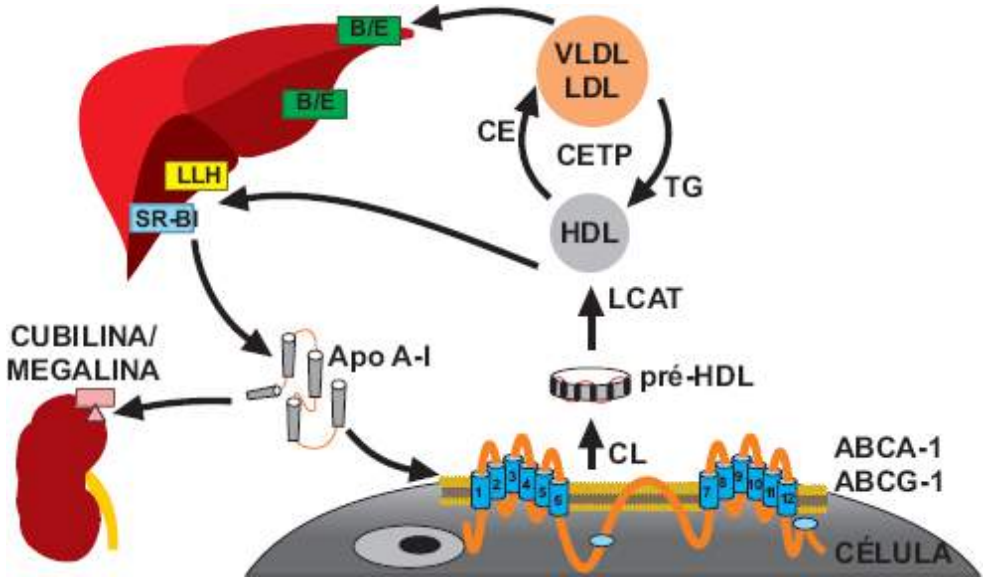

Figura 305.5 Transporte reverso de colesterol. ABCA-1 = *ATP-binding cassette transporter-A1*; Apo A-I = apolipoproteína A-I; B/E = receptor B/E; CE = colesterol esterificado; CETP = proteína de transferência de colesterol esterificado; CL = colesterol livre; HDL = lipoproteína de densidade alta; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; LDL = lipoproteína de densidade baixa; LLH = lipoproteína lipase hepática; SR-BI = receptor *scavenger* BI; TG = triglicerídios; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

O colesterol esterificado das HDL pode, então, seguir duas rotas: a primeira é chamada de via direta do transporte reverso de colesterol; caracteriza-se pela remoção seletiva de colesterol esterificado das HDL pelos receptores SR-BI do fígado, em detrimento de seus componentes proteicos que, então, retornam à periferia reiniciando o ciclo de remoção de colesterol celular. Quanto maior a expressão do receptor SR-BI, maior a excreção de colesterol hepático para a bile. A segunda via, a qual é prevalente em seres humanos, refere-se à transferência de colesterol esterificado das HDL para as LP que contêm apo B. Este processo é intermediado pela proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP, *cholesterol ester transfer protein*) que transfere colesterol esterificado das HDL para as VLDL e LDL e triglicerídios destas últimas, para as HDL. Uma vez contendo mais triglicerídios, as HDL-2 tornam-se melhores substratos para a enzima lipoproteína lipase hepática (LLH) que hidrolisa triglicerídios e fosfolipídios, favorecendo a captação subsequente de colesterol esterificado pelos receptores SR-BI. Por outro lado, as VLDL e LDL ricas em colesterol esterificado podem ser eficientemente removidas pelos receptores B/E do fígado. Ambas as vias são consideradas antiaterogênicas, já que integram o sistema de retirada de colesterol periférico que garante sua eliminação biliar. Neste ciclo, as apo A-I livres liberadas na circulação são captadas e degradadas principalmente pelos rins (complexo receptor cubilina/megalina).

O detalhamento, *in vivo* e *in vitro*, do metabolismo das HDL e de suas propriedades antiaterogênicas vai ao encontro de resultados de importantes estudos populacionais prospectivos. Neles se demonstra uma associação inversa entre HDL e doença aterosclerótica, ainda mais forte do que a associação positiva entre esta doença e as concentrações plasmáticas de LDL-C. Grande parte do papel antiaterogênico das HDL relaciona-se à sua atuação no transporte reverso de colesterol, embora outras ações protetoras sejam descritas e devam ser muito importantes. Dentre elas, destaca-se a redução da oxidação das LDL no interstício celular, graças à atividade de enzimas associadas à estrutura da HDL, como a paraoxonase e o fator

ativador de plaquetas acetil hidrolase (PAF-acetil hidrolase, *platelet activating factor*). Além disso, são demonstradas atividades anti-inflamatórias, antitrombogênicas e vasodilatadoras das HDL. Recentemente, a análise do proteoma da HDL evidenciou também a associação de proteínas relacionadas com a inibição de proteólise e ativação de complemento, caracterizando o papel desta lipoproteína na estabilização da placa aterosclerótica e resposta imunológica.[11] Assim sendo, as ações das HDL são múltiplas na proteção contra a aterosclerose prematura.

A funcionalidade das diferentes subfrações de HDL na prevenção da aterosclerose é distinta. Diferentes abordagens metodológicas permitem a caracterização de distintos subtipos de HDL. No entanto, a exata sobreposição dessas partículas, isoladas por métodos diferentes, não é perfeita, o que dificulta a extrapolação dos dados. Por meio de sua mobilidade eletroforética, as frações de HDL podem ser, genericamente, subdivididas em pré b-1, pré b-2, pré a, a-1, a-2 e a-3. As frações a-2 e as a-3 HDL contêm apolipoproteína A-I e A-II em sua composição, e as outras subclasses contêm somente apolipoproteína A-I. A concentração de partículas grandes de HDL (a-1 e a-2, contendo apolipoproteína A-I e A-II, respectivamente) é inversamente correlacionada com doença coronariana. Por outro lado, a concentração de HDL pequenas que contêm apolipoproteína A-I, principalmente a pré b-1, é positivamente associada à doença coronariana em estudos de prevenções primária e secundária. Indivíduos com doença coronariana instalada apresentam diminuição e aumento significativos de a-1 e pré b-1, respectivamente. Na doença de Tangier, em que é observado prejuízo na remoção de lipídios celulares por mutações no receptor de HDL, ABCA-1, há predomínio de pequenas partículas de HDL (pré b-HDL) no plasma. Caracteristicamente em tal doença, a manifestação de aterosclerose precoce é prevalente. Em portadores de diabetes melito, prevalecem pequenas partículas de HDL no plasma, cuja concentração associa-se positivamente com a aterosclerose de carótida.[12,13]

Outros componentes do metabolismo das lipoproteínas envolvidos na aterogênese

Tem havido interesse renovado dos pesquisadores no papel dos triglicerídios como fator de risco para doença cardiovascular. Os estudos clínicos com o objetivo de reduzir as concentrações de triglicerídios e elevar as de HDL-C esclarecerão a sua importância terapêutica visto que este problema ainda não foi elucidado.[14]

Investigações populacionais com intervenções utilizando fármacos que atuam sobre a hipertrigliceridemia são esclarecedoras a respeito do papel da trigliceridemia como risco para a DCV.[10,15] No estudo de prevenção secundária Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) (n = 3.090) o tratamento com bezafibrato, por 6 anos, foi associado a uma redução não significativa de 7,3% do risco de infarto do miocárdio e morte súbita.[16] O bezafibrato elevou o HDL-C em 18% e reduziu os triglicerídios em 21%. Uma reavaliação, entretanto, mostrou que os pacientes com triglicerídios elevados (maior que 200 mg/dℓ) beneficiaram-se do tratamento.

Os dados do Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) reforçam a hipótese de que a elevação do HDL-C pode reduzir o risco de DCV. Os participantes deste estudo eram homens diabéticos e não diabéticos com HDL-C abaixo de 40 mg/dℓ e LDL-colesterol abaixo de 140 mg/dℓ. Comparado ao placebo, o tratamento com genfibrozila reduziu 22% as mortes por evento coronariano ou infarto do miocárdio não fatal e 24% as mortes por evento coronariano, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral confirmado. Um ano após a randomização, as concentrações de colesterol total e triglicerídio foram 4 e 31% menores nos pacientes usando genfibrozila em relação ao placebo, enquanto o HDL-C era 6% mais elevado. Os valores de LDL nunca diferiram significativamente entre os grupos. Os investigadores concluíram que a redução nos eventos coronarianos foi associada a aumento do HDL-C.[17] Um estudo recente mostrou aumento importante de HDL-C,[18] graças à combinação de ácido nicotínico e estatina.[19]

Na presença de hipertrigliceridemia, é facilitada a formação de LDL pequenas, mais aterogênicas (tipo B) devido a sequência de dois mecanismos: maior ganho de triglicerídio pelas LDL por ação da CETP e maior atividade da enzima LLH sobre as LDL enriquecidas em triglicerídios.

As partículas menores (tipo B) são mais facilmente oxidáveis pelo fato da molécula de apo B ficar mais exposta ao meio aquoso na íntima arterial. Nesse caso, ela é mais suscetível à ação de oxidantes na parede arterial.

LP(a) ou LP little a

É uma LP que migra na fração pré-beta da eletroforese, mas que à ultracentrifugação encontra-se na faixa de densidade acima de 1,006 g/mℓ. É uma LDL na qual a apoB está associada covalentemente, por pontes bissulfeto, a uma proteína de alto peso molecular designada apo (a). Sua origem não era compreendida pelo fato de não estar presente na VLDL, precursora da LDL. Posteriormente, se demonstrou que a apo (a) é sintetizada no fígado e se une à apoB da LDL na membrana externa do hepatócito ou no plasma, por mecanismo ainda desconhecido. Ao contrário da LDL, a LP (a) não é removida pelos receptores hepáticos conhecidos e é metabolizada nos rins.

A razão da aterogenicidade da LP (a) é pouco conhecida. Há muita analogia estrutural com o plasminogênio, precursor da enzima plasmina que acarreta conversão de fibrinogênio em fibrina. Admite-se que a LP (a), embora inativa, compete com o plasminogênio pelo mesmo inibidor do fator ativador de plasmina tecidual, assim favorecendo a formação de plasmina e, consequentemente, produção de fibrina.

Metabolismo celular das lipoproteínas

As LDL são as principais fornecedoras de colesterol para os tecidos periféricos, graças ao seu reconhecimento, principalmente, pelos receptores B/E. Por outro lado, seu envolvimento na gênese da aterosclerose relaciona-se à sua captação pelos receptores *scavenger*, presentes em macrófagos e em vários tecidos, inclusive no fígado e no sistema hematopoético. Na parede arterial, tais receptores favorecem a formação de células espumosas, ricas em colesterol e material ceroide.

A principal fonte de colesterol nas células advém da síntese deste esterol a partir de acetilcoenzima A (acetil CoA), em uma série de reações enzimáticas. A enzima-chave deste processo e que, portanto, regula o fluxo ao longo da via metabólica é a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que converte HMG-CoA em ácido mevalônico. De fato, a inibição competitiva da HMG-CoA redutase é a base para a terapia farmacológica da hipercolesterolemia pelas estatinas.

Uma vez formado, o colesterol pode ser armazenado no citosol na forma esterificada. Há um ciclo constante de esterificação do colesterol – principalmente com ácido oleico – e hidrólise de CE. Nestes processos, atuam as enzimas acil colesterol-aciltransferase (ACAT) e colesterol éster hidrolase neutra. Este balanço metabólico necessita ser controlado de maneira muito sensível, pois o aumento na disponibilidade de colesterol livre leva a seu acúmulo nas membranas celulares, ocasionando ruptura das mesmas em razão do elevado ponto de fusão do colesterol não esterificado. Além disso, o acúmulo de colesterol livre induz o estresse do retículo endoplasmático, o qual, em última instância, culmina em apoptose celular. Na forma esterificada, pode haver acúmulo de colesterol como gotículas de cristal líquido, visto que seu ponto de fusão é pouco acima da temperatura do corpo.

O colesterol não esterificado é necessário para diferentes funções, que englobam síntese de hormônios esteroídicos, sais biliares, membranas celulares e vitamina D. A concentração intracelular de colesterol é, então, mantida dentro de uma faixa bem restrita de equilíbrio. Quando a célula se enriquece em colesterol, seja a partir de sua síntese ou da captação de LDL pelo receptor B/E, são desencadeados processos de regulação que se refletem na diminuição da atividade da HMG-CoA redutase e expressão dos receptores B/E, com aumento da síntese e atividade da enzima ACAT. Estes eventos impedem, portanto, a síntese e a entrada adicional de colesterol para a célula. O inverso ocorre mediante depleção do conteúdo celular de colesterol, com aumento da HMG-CoA redutase, dos receptores de membrana para LDL e redução da ACAT citosólica.

A base fisiológica do processo que garante a homeostasia do colesterol permite compreender a ação dos inibidores da HMG-CoA redutase. Com a diminuição da síntese de colesterol, portanto de seu conteúdo intracelular, aumenta a síntese de receptores B/E, reduzindo-se a concentração sérica de LDLcolesterol. De maneira análoga, os sequestradores de ácidos biliares aumentam a conversão de colesterol em ácido biliar no hepatócito. Em consequência, diminui a concentração intracelular de esteroide, com aumento da expressão dos receptores B/E que, em última instância, levam também à redução na concentração plasmática de colesterol.

Homeostase do colesterol celular

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na homeostasia celular do colesterol foi possível graças à identificação, por M. S. Brown e J. L. Goldstein, do fator de transcrição proteína de ligação a elemento responsivo a esterol (SREBP, *sterol regulatory element binding protein*).

As SREBP são proteínas de cerca de 1.150 aminoácidos ligadas às membranas do retículo endoplasmático em íntima associação com proteína ativadora de clivagem de SREBP (SCAP, *SREBP cleavage – activing protein*) e envelope nuclear. A estrutura geral é composta por uma porção aminoterminal, projetada para o citosol, que se une à extremidade carboxiterminal por meio de uma alça que se projeta para o lúmen do retículo. Esta atravessa a membrana do retículo, graças à presença de segmentos altamente hidrofóbicos. O domínio aminoterminal é o fragmento ativo que, uma vez liberado, atua como fator de transcrição gênica (Figura 305.6).

Já foram descritos três tipos de SREBP (1a, 1c e 2) que compartilham de grande homologia estrutural. Embora todos atuem no controle geral da biossíntese e captação lipídica, há uma atuação preferencial de SREBP-2 sobre genes que codificam enzimas-chave na biossíntese do colesterol, como HMG-CoA sintetase e redutase e esqualeno sintetase, bem como o receptor de LDL (B/E). Por outro lado, SREBP-1c modula, preferencialmente, a expressão de enzimas-chave envolvidas na síntese de ácidos graxos e, daí, de triglicerídios e fosfolipídios. Embora SREBP 1a seja bastante ativo no controle da produção de ácidos graxos, sua expressão hepática é limitada. Hormônios que interferem no metabolismo lipídico, como insulina e glucagon e drogas hipolipemizantes, atuam, seletiva e diferentemente, sobre essas proteínas.

A ativação de SREBP depende de sua migração, direcionada pela via subcutâneaAP, para o complexo de Golgi. A SCAP apresenta domínios sensíveis a esterois que, quando ligados ao colesterol ou a seus derivados oxigenados (óxidos de colesterol), impedem o direcionamento do SREBP ao Golgi. Isso ocorre devido ao forte ancoramento da SCAP à proteína INSIG no retículo endoplasmático. Além disso, na presença de esteróis, a INSIG se liga à enzima HMG-CoA redutase, facilitando a degradação desta.

Por outro lado, na ausência de esteróis, o complexo SCAP/SREBP migra ao Golgi, onde o SREBP sofre duas clivagens proteolíticas subsequentes, mediadas pelas enzimas *site 1 protease* (S1 P) e *site 2 protease* (S2 P). O fragmento ativo migra para o núcleo, onde estimula a transcrição de genes envolvidos no metabolismo lipídico, dentre eles, o receptor B/E e a HMG-CoA redutase. Essa minuciosa regulação permite ajustes estreitos na regulação intracelular do colesterol.

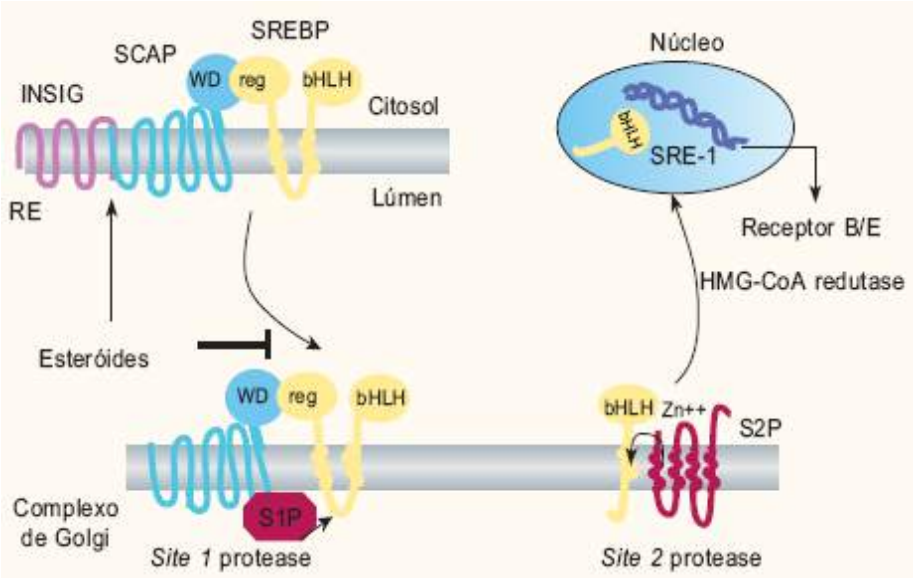

Figura 305.6 Via de ativação de proteína de ligação ao elemento responsivo a esteroide (SREBP). HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; SCAP = proteína ativadora de clivagem de SREBP.

Além dos SREBP outros fatores de transcrição interagem para manter o controle das concentrações intracelulares de colesterol. O receptor X do fígado (LXR, *liver X receptor*) é um destes fatores, interagindo com óxidos de colesterol no citosol. Uma vez dimerizado com o receptor de ácido retinoico (proteína de receptor de ácido retinoico [RXP]) modula a expressão de proteínas envolvidas na metabolização de lipídios, dentre eles os receptores de HDL (ABCA-1, ATP *binding cassette protein 1*) e ABCG-1, CETP, proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP, *phospholipid transfer protein*) e polipeptídio do colesterol 7-alfa-hidroxilase (CYP7A1, *cholesterol 7-alphahidroxylase*), entre outras. Em particular, o aumento da expressão dos receptores de HDL, denominados ABCA-1, suscitado pelo aporte de LDL-colesterol às células, favorece a posterior saída de colesterol em excesso da célula e previne a formação de células espumosas a partir de macrófagos na parede arterial.

Os LXR também são responsáveis pelo aumento da expressão da enzima CYP7A1 que converte colesterol a ácido biliar, favorecendo portanto sua eliminação na bile.

Ligantes farmacológicos de LXR/RXR estão em amplo desenvolvimento. Não obstante, em decorrência do estímulo de LXR por agonistas potentes, observa-se uma elevação concomitante do conteúdo hepático de triglicerídios, ocasionada pela elevação do ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) mensageiro (mRNA) de SREBP-1c. Tal efeito, em muitas situações, acaba por ser indesejável e contribui para a formação de fígado gorduroso.

Considerando-se a modulação da expressão de SREBP-1c pelos LXR é preciso ter em mente a imbricada rede de comunicação entre os diferentes fatores de transcrição que regulam o metabolismo de lipídios, proteínas e carboidratos e de seus correpressores ou ativadores. No caso, conforme anteriormente mencionado, o conteúdo intracelular de colesterol, indiretamente, pode regular a síntese de ácidos graxos e, em última instância, a sensibilidade à insulina, pois como se verá adiante, a ação da insulina no fígado é, em grande parte, modulada pelo SREBP-1c.

Além das proteínas citadas acima, outras atuam na modulação do metabolismo lipídico no hepatócito, como FXR (*farnesoid X receptor*), proteína ligadora de elementos responsivos a carboidratos (ChREBP, *carbohydrate responsive element binding protein*), receptores ativados por proliferadores peroxissomais (PPAR, *peroxisome proliferator activated receptor*) e receptor do hormônio tireóideo (TR, *thyroid hormone receptor*), adenosina monofosfato quinase (AMPK, *adenosine monophosphate quinase*) etc.

Os macrófagos localizados na parede arterial expressam quantidades diminutas de receptor B/E e, portanto, não são passíveis a todo este processo de regulação, daí serem células-alvo para a gênese da aterosclerose. Além disso, essas células

expressam diferentes tipos de receptores que reconhecem partículas modificadas, como hemácias envelhecidas, bactérias e LDL modificadas, por exemplo, por glicação, oxidação, dessialização ou associação com imunocomplexos, o que contribui para o acúmulo de colesterol e formação de células espumosas. Há uma entrada contínua de LDL na parede arterial, onde é intensamente metabolizada. Isto é, primariamente, determinado pela concentração desta LP no plasma. Os macrófagos têm elevada capacidade de esterificar colesterol via ACAT, mas também podem livrar-se do excesso de colesterol, exportando-o via HDL ou produzindo apo E que é exportada como precursor de LP contendo fosfolipídios.

A principal via de regulação do conteúdo de lipídios em macrófagos advém da remoção de colesterol e óxidos de colesterol pelas apo A-I e HDL. Conforme já salientado, a expressão de receptores de HDL, dos tipos ABCA-1 e ABCG-1, é positivamente regulada pela entrada de colesterol proveniente das LDL, o qual gera óxidos de colesterol, ligantes naturais do receptor nuclear LXR. Camundongos *knock out* para ABCA-1 desenvolvem aterosclerose precoce;[19] em oposição, a expressão de ABCA-1, seletivamente em macrófagos, embora não altere o HDL-colesterol no plasma, diminui a área de lesão aterosclerótica em animais hiperlipidêmicos.[20]

O receptor ABCG-1 promove a exportação de colesterol e, principalmente, de óxidos de colesterol para grandes partículas de HDL. Macrófagos isolados de animais *knock out* para o ABCG-1 apresentam acúmulo de óxidos de colesterol – especialmente 7-cetocolesterol – os quais induzem apoptose.

Além de ABCA-1 e ABCG-1, o colesterol celular pode ser removido por difusão, graças à interação dos componentes lipídicos da HDL com a superfície celular. Este é um processo lento, o qual pode ser facilitado pelo receptor SR-BI. No fígado, conforme já salientado, este receptor participa da captação seletiva de colesterol esterificado das HDL, dando desfecho ao transporte reverso de colesterol. Em células periféricas e em macrófagos, inclusive na íntima arterial, este receptor estimula a saída de colesterol livre a favor de gradiente de concentração para as partículas de HDL. Pouco se conhece sobre o controle da expressão de SR-B1 (*scavenger receptor class B type 1*), embora pareça ser influenciado pelos receptores nucleares LXR.

Os PPAR dos tipos alfa, beta e delta também modulam positivamente a expressão dos receptores ABCA-1 e SR-BI, muitas vezes por aumentarem o mRNA de LXR. Assim, diversas drogas utilizadas no tratamento das dislipidemias e/ou da resistência periférica à insulina podem, de acordo com o tipo celular, exercerem efeito benéfico sobre a remoção de colesterol pelas HDL.

Fisiologia dos ácidos graxos livres

Os ácidos graxos livres (AGL) liberados pela LPL, como também pelo tecido adiposo graças à ação de lipases hormônio-sensíveis, são transportados quase exclusivamente pela albumina e constituem importante substrato energético, além de fonte de formação de gordura pertencente às VLDL, produzidas no fígado.

Calcula-se que, em um adulto saudável em jejum, apenas 20 a 25% dos AGL circulantes advêm da ação da LPL sobre o conjunto de VLDL e QM; a maior parte é, então, proveniente de lipólise de triglicerídios do tecido adiposo, estimulada por lipases hormônio-sensíveis, graças à diminuição da ação da insulina nessa fase.

Em indivíduos saudáveis, os QM são fonte importante de AGL na circulação. Cerca de 36% dos AGL liberados dos QM pela LPL vão para a circulação sistêmica, são captados pelo fígado, músculo e coração para prover energia. Por outro lado, uma proporção menor dos QM é captada, diretamente, no tecido muscular estriado sem sofrer hidrólise, utilizando receptores análogos aos da VLDL.

No jejum, a LPL diminui no tecido adiposo e aumenta no músculo, principalmente no cardíaco; o oposto ocorre no estado alimentar. Dessa forma, na fase alimentar, mais ácido graxo livre (AGL) dos QM está disponível para ser armazenado, enquanto no jejum mais AGL será usado como fonte de energia. Não obstante, a captação de AGL é maior no músculo que no adiposo.

Cerca de 95% dos triglicerídios provenientes das VLDL são captados sem conversão em AGL, de forma que as VLDL constituem fonte bem menor de AGL, quando comparadas aos QM.

Em uma estimativa de fluxo total de AGL no plasma em jejum, da ordem de 6 mM/kg/min, apenas 0,4 mM advém de hidrólise de VLDL-triglicerídio. Na fase alimentar, devido à diminuição da ação da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo e à hidrólise dos QM, a hidrólise de VLDL-triglicerídio cai 75 a 90% em razão de competição pela enzima LPL com os QM que entram no plasma em maior quantidade. Dependendo, é claro, da ingestão de gordura pode-se avaliar na fase alimentar que os triglicerídios entram no plasma como 70 a 90 g na forma de QM e talvez cerca de 20 a 30 g como VLDL. No jejum é muito menor a participação de triglicerídios advindos de VLDL.

Classificação das dislipidemias

As dislipidemias são classificadas em primárias e secundárias, de acordo com sua etiologia, isoladas ou decorrentes de

outras doenças ou intervenções medicamentosas, respectivamente. Além disso, podem ser classificadas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou hiperlipidemia mista, quando o defeito metabólico, respectivamente, se reflete em concentração maior de colesterol ou triglicerídios de forma isolada ou conjunta (Tabela 305.1).

Fisiopatologia das dislipidemias primárias

A hipercolesterolemia familial (HF), doença autossômica dominante, é uma das formas mais graves de hiperlipidemia. Na forma heterozigota, observa-se concentração plasmática de colesterol duas vezes acima do limite de normalidade e, na homozigótica, de três a seis vezes. O defeito primário nessa condição se refere a mutações no gene do receptor de LDL, culminando em defeitos em sua síntese, transporte pelo retículo endoplasmático e complexo de Golgi, ligação à partícula de LDL, e internalização e dissociação da partícula de LDL.

Tabela 305.1 Principais causas das dislipidemias primárias e sua incidência na população.

Dislipidemias	Primárias	Causas genéticas	Incidência
Hipercolesterolemias	Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Heterozigótica 1:500 Homozgótica 1:1.000.000
		Apo B-100	1:1.000
		PCSK9	Raríssima
	Hiperlipidemia familiar combinada	Não identificada	1 a 2%
	Hipercolesterolemia poligênica	Não identificada	1 a 5%
	Hipercolesterolemia autossômica recessiva	ARH	Raríssima
Hipertrigliceridemias	Hiperlipidemia famlial combinada	Não identificada	1 a 2%
	Hipertrigliceridemia familiar	Não identificada	1:300
	Hiperquilomicronemia familiar	LPL Apo C-II Fator 1 de maturação de lipase 1 (LMF1), proteína de ligação de HDL ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1) Apolipoproteína A-V	1:1.000.000
Dislipidemias mistas	Hiperlipidemia famliar combinada	Não identificada	1 a 2%
	Disbetalipoproteinemia	Apo E	Raríssima
Hipoalfalipoproteinemias	Hipoalfalipoproteinemia familiar	Não identificada	1:400
	Deficiência familiar de apo A-I	Apo A-I	Rara
	Apo A-I Milão	Apo A-I	Raríssima
	Deficiência familiar de LCAT	LCAT	Raríssima
	Fish-eye disease	LCAT	Raríssima
	Doença de Tangier	ABCA-1	Raríssima

Elevações no LDL-C, decorrentes da redução em 50% no *clearance* de LDL, também podem ser observadas em condições associadas ao defeito familial de apo B-100. A hipercolesterolemia autossômica recessiva é representada por

mutações na proteína (ARH, *autossomal recessive hypercholesterolemia*), com consequente prejuízo da internalização do complexo LDL-receptor. Nessas duas formas, a elevação plasmática de LDL-C fica em torno de duas vezes o valor normal.

O desenvolvimento de xantomas tendinosos e tuberosos e arco córneo são sinais clínicos característicos das hipercolesterolemias primárias, os quais refletem acúmulo de colesterol em macrófagos infiltrados nos tendões e na pele. Na forma homozigótica da hipercolesterolemia familial, a ocorrência de manifestação clínica de doenças arteriais isquêmicas ocorre antes dos 20 anos de idade.

Mutações ativadoras no gene da proteína PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) que provocam aumento do catabolismo do receptor de LDL também foram identificadas como causa de hipercolesterolemia. A PCSK9 é uma protease que degrada o receptor LDL. Em resposta à redução do conteúdo citoplasmático de colesterol, SREBP são ativados, induzindo a síntese do receptor LDL e, ao mesmo tempo, aumentando a expressão de PCSK9. Este mecanismo parece ser contrarregulatório, degradando o receptor de LDL, o que evita a captação excessiva de colesterol.[21] O mecanismo pelo qual a mutação na PCSK9 causa a hipercolesterolemia ainda não está totalmente esclarecido. O aumento da expressão de PCSK9 em camundongos provoca elevação na concentração de LDL-C, de maneira semelhante aos animais deficientes em receptor de LDL. Apesar do mRNA do receptor de LDL não estar alterado, a proteína final é reduzida.[22]

A hiperlipidemia familial combinada (HFC) é a forma mais comum das hiperlipidemias genéticas, aumentando de 1,7 a 10 vezes o risco de DCV. Caracteriza-se por aumento da produção de apo B, com elevação de LDL-C e VLDL, e presença de partículas pequenas e densas de LDL. A variabilidade de apresentação dos lipídios plasmáticos dificulta a sua identificação clínica, podendo ocorrer hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia, redução de HDL e aumento de apo B. Sua caracterização genética é heterogênea e oligogênica e se baseia na alteração no *cluster* apoAI/CIII/AIV/AV e no gene da LPL. As proteínas codificadas por este *cluster* são responsáveis pelo controle de síntese de proteínas presentes em partículas ricas em triglicerídios e em HDL. O aumento de apo CIII está associado à redução da atividade de LPL, diminuindo o catabolismo de VLDL. As alterações gênicas da HFC não são totalmente manifestadas antes da terceira década de vida, portanto, crianças portadoras da herança genética não apresentam a doença.

A hipertrigliceridemia familial (HTGF) é caracterizada por aumento de VLDL, com elevação dos TG plasmáticos entre 200 e 500 mg/dℓ e redução de HDL-C. Na HTGF ocorre aumento da produção de TG, porém, sem alteração de apo B. Portanto, são produzidas VLDL maiores e mais ricas em TG. O defeito genético não é conhecido e pode estar associado à mesma alteração da HFC. A HTGF possui herança autossômica dominante e o diagnóstico é feito somente após a puberdade e, na maioria das vezes, é difícil distingui-la da HFC.

A hiperquilomicronemia manifesta-se por hipertrigliceridemia grave (triglicerídios plasmáticos > 1.000 mg/dℓ), presente desde a infância, cujas complicações mais frequentes são pancreatite aguda e dor abdominal recorrentes. As causas principais são as deficiências da lipoproteína lipase e da apo CII, que é cofator da LPL. Mutações nos genes de proteínas e enzimas que regulam a atividade da LPL, foram identificadas, como fator de maturação de lipase 1 (LMF1), proteína 1 de ligação a HDL ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1) or apolipoprotein A-V (APOA5). A LMF1 é uma proteína transmembrana envolvida na maturação da LPL. A LPL é secretada para a luz capilar e adere-se ao endotélio por proteoglicanos de sulfato de heparan. Sugere-se que LMF1 e apo A-V são importantes na interação da apo C-II com a LPL, enquanto a GPIHBPI facilita a interação da LPL aos QM.[34] Pela falta da atividade da LPL, os TG dos quilomícrons e das VLDL não são hidrolisados, reduzindo o catabolismo destas partículas. Hipertrigliceridemia acima de 1.000 mg/dℓ indica presença de QM, que podem ser detectados pela observação do plasma leitoso. Xantomas eruptivos em regiões dorsal, glútea, braços, mãos e coxas, além de hepatoesplenomegalia, são observados com frequência.

Disbetalipoproteinemia familial ou hiperlipemia do tipo III, rara na população, caracteriza-se pelo acúmulo de partículas remanescentes com maior conteúdo de colesterol. Manifesta-se por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia moderada a grave, cujos valores variam entre 300 e 400 mg/dℓ. As alterações metabólicas são exacerbadas pela coexistência de obesidade, diabetes melito ou ingestão de álcool. A presença de xantomas é frequente em quase 50% dos indivíduos portadores de dislipidemia, caracterizada pela formação de xantoma palmar como sinal patognomônico da doença, presente de forma plana nas linhas das palmas das mãos. Xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos também são comuns, além da ocorrência de doença aterosclerótica prematura. A etiologia da disbetalipoproteinemia está associada ao fenótipo apo E2/E2 ou com a presença de mutação na apolipoproteína E. Essas alterações acarretam redução da remoção de LP remanescentes, devido à menor ligação das partículas aos receptores específicos. Pelo fato de as partículas permanecerem maior tempo em circulação, ocorre redução no conteúdo de TG em razão da hidrólise pela LPL, o que deixa as LP relativamente com maior conteúdo de colesterol.

As hipoalfalipoproteinemias manifestam-se por redução acentuada na concentração de HDL-C. As hipoalfalipoproteinemias primárias são raras em decorrências da herança autossômica recessiva, excetuando a hipoalfalipoproteinemia familal com herança autossômica dominante. Na hipoalfalipoproteinemia familial a concentração de HDL-C é abaixo de 30 mg/dℓ nos homens e 40 mg/dℓ nas mulheres, porém sem identificação da causa genética. Os portadores da deficiência familial de apo A-I apresentam HDL-C extremamente reduzido, abaixo de 5 mg/dℓ, cujas

alterações genéticas podem ocorrer no gene da apo A-I ou no cluster apo AI/CIII/AIV/AV.[35]

A apo A-I Milão foi identificada em uma população com concentração de HDL-C muito baixa e baixa incidência de doença cardiovascular prematura. A substituição R173C na apo A-I Milão promove a formação de homodímeros por ligação dissulfeto ou heterodímeros com apo A-II, aumentando a capacidade de remover colesterol celular por meio do transportador ABCA-1.[36]

A deficiência de LCAT pode ser diagnosticada clinicamente, em portadores de HDL-C extremamente baixa associada à opacidade das córneas, anemia e proteinúria que podem evoluir para insuficiência renal crônica, além do aumento na concentração plasmática de colesterol livre e fosfolipídios. Existem duas formas de manifestação da deficiência de LCAT, a deficiência familial de LCAT onde ocorre a perda de atividade de esterificação do colesterol na HDL e LDL (redução de HDL-C e LDL-C) e *fish eye disease* com perda apenas da atividade na HDL (redução apenas de HDL-C).[37]

A doença de Tangier caracteriza-se pela presença de mutação no gene do ABCA-1, transportador de colesterol celular para HDL. Manifesta-se pelo HDL-C muito baixo, LDL-C reduzido, hipertrigliceridemia moderada, hepatoesplenomegalia, neuropatia e aumento acentuado das amígdalas com coloração alaranjada, decorrente de grande infiltrado de macrófagos repletos em colesterol.[38]

Causas comuns de dislipidemias secundárias

Uma boa anamnese e exame físico cuidadoso são fundamentais para o diagnóstico etiológico da dislipidemia. As principais causas secundárias mais comuns são apresentadas a seguir:

- Aumento do LDL colesterol
  - Hipotireoidismo
  - Síndrome nefrótica
  - Hepatopatia
  - Colestase
  - Anorexia
- Aumento de triglicerídios
  - Síndrome metabólica
  - Consumo excessivo de álcool
  - Obesidade
  - Gravidez
  - Hipotireoidismo
  - Insuficiência renal
  - Inibidores de protease
  - Diuréticos
  - Betabloqueadores
  - Estrógenos
  - Anticoncepcionais orais
  - Síndrome de Cushing
  - Diabetes melito
  - Síndrome de imunodeficiência adquirida
  - Glicocorticoides
  - Derivados do ácido retinoico
- Diminuição do HDL-colesterol
  - Síndrome metabólica
  - Sedentarismo
  - Tabagismo
  - Diabetes melito
  - Obesidade
  - Hipertrigliceridemia.

Fisiopatologia da dislipidemia na síndrome metabólica

Papel dos ácidos graxos livres na resistência à insulina

A elevação da concentração de AGL no plasma precede as alterações de LP descritas e constitui o marcador da síndrome metabólica por excelência. A elevação dos AGL restringe a ação da LPL, pelo fato de sua maior concentração na interface partícula-enzima bloquear a interação da LPL com QM e VLDL. Consequentemente à elevação das partículas ricas em triglicerídios, há maior aporte das mesmas ao fígado e estímulo à produção de lipoproteína lipase hepática (LLH). Dessa forma, o aumento do LLH contribui ainda mais para a formação de LDL e HDL pequenas.[24] O suprimento elevado de ácidos graxos ao tecido muscular leva a acúmulo de triglicerídios inter e intramiocelular, sendo este descrito como o mecanismo primário na gênese e na perpetuação da resistência à insulina e das alterações no metabolismo de lipoproteínas descritas anteriormente.

Na década de 1960, o grupo de P. Randle propôs o mecanismo bioquímico por meio do qual os ácidos graxos frenariam o metabolismo da glicose, com base na inibição alostérica de enzimas da via glicolítica.[25] Em última instância, esses eventos favoreceriam o acúmulo de glicose livre citosólica, não metabolizada, pela célula. Entretanto, Shulman *et al.,*[26] apoiados por evidências obtidas a partir de estudos com ressonância magnética acoplada à espectroscopia de massa, propuseram o modelo pelo qual derivados dos ácidos graxos interferem na cascata de sinalização do receptor de insulina. Diacilglicerol, ceramidas e ácido graxo CoA, gerados a partir de ácidos graxos, estimulam a atividade de um subtipo de proteinoquinase C (PKC-teta), a qual compete com a via de fosforilação em resíduos de tirosina do receptor de insulina. Neste caso, a fosforilação passa a ocorrer, preferencialmente, em resíduos de serina e treonina, desacoplando a via de sinalização do receptor com efetores intracelulares. Em consequência, é reduzida a produção e a translocação de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4) para a superfície celular. De fato, nesses estudos observou-se menor conteúdo intracelular de glicose, o que reflete defeito primário na sinalização da insulina sobre os GLUT4 da fibra muscular, ou seja, na entrada de glicose na célula.[26]

O menor aporte de glicose ao adipócito produz menor quantidade de glicerol-3 P para síntese de triglicerídios. Em função deste fato, passa a predominar a ação oposta que é a lipólise controlada pelas lipases hormônio-sensíveis, com maior quantidade de AGL sendo liberada para a circulação. Conforme exposto, isso reduz a captação de glicose pelos tecidos insulinodependentes. Essa alteração parece predominar no tecido adiposo visceral, que talvez seja mais sensível à ação lipolítica das catecolaminas. De fato, a resistência à insulina traduz aumento no tecido adiposo visceral. Mulheres com mais tecido adiposo visceral apresentam pior sensibilidade à insulina, o que conduz à alteração na trigliceridemia, LDL-C e HDL-C.

Bases moleculares da dislipidemia na síndrome metabólica

Os SREBP são importantes ativadores da síntese lipídica no fígado e atuam como mediadores da ação da insulina nesse órgão. Dessa forma, alterações em sua atividade, na vigência de hiperinsulinemia podem contribuir para a elevação dos lipídios plasmáticos.

Utilizando-se animais transgênicos para SREBP-1a truncado, caracteristicamente expressando apenas a porção aminoterminal ativa dessa proteína, observa-se aumento intenso no tamanho do fígado, com elevação na concentração de triglicerídios e colesterol nos hepatócitos de 20 e 6 vezes, respectivamente. Na análise histológica também se verifica um maior acúmulo celular de lipídios, caracterizado pelo considerável aumento do mRNA para várias enzimas das vias de síntese de colesterol e triglicerídios. Eleva-se, também, o mRNA para o receptor de LDL, o que agrava o fígado gorduroso por levar à maior captação de VLDL. Interessante que o mRNA para as apolipoproteínas A-I, B e E não se altera.

Duas vias principais de ação da insulina são consideradas no quadro de resistência e são determinantes para o estabelecimento e/ou progressão da dislipidemia na hiperinsulinemia crônica: (1) a ativação de SREBP-1 c, por via insulinossensível e IRS-2 (IRS, *insulin receptor substrate*)-2 independente, portanto, favorecendo a síntese de ácidos graxos; (2) uma via insulinorresistente, isto é, mesmo na presença de hiperglicemia e hiperinsulinemia ela se caracteriza pela redução de IRS-2 e da cascata de fosforilação subsequente, que envolvem fosfatidil inositol-3 quinase e proteinoquinase B (ou Akt). A insulina diminui a expressão e a atividade de enzimas gliconeogênicas e glicogenolíticas, respectivamente, fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK, *phosphenolpyruvate carboxyquinase*) e glicose-6-fosfatase (G6 Pase, *glucose-6-phosphatase*) com resultante elevação na produção de glicose. Uma outra via é estimulada por SREBP-1c, provocando aumento da atividade da glicoquinase hepática e da síntese de glicogênio. Esta via facilita a incorporação de glicose em glicerol-3-P com maior síntese de triglicerídios, que é simultânea ao fato do hepatócito liberar mais glicose na circulação pela via IRS-2-dependente (Figura 305.7).

Em modelos experimentais observa-se, em decorrência da resistência à insulina, redução simultânea na expressão de IRS 1 e 2. Avaliando-se a função específica destas proteínas sobre a função hepática, demonstrou-se que o IRS-1 encontra-se preferencialmente envolvido na modulação das enzimas gliconeogênicas. Por outro lado, IRS-2 regula preferencialmente enzimas lipogênicas e é determinante para o acúmulo hepático de lipídios. Animais com redução estável da expressão de ambos os substratos do receptor de insulina apresentam resistência sistêmica à ação da insulina, intolerância à glicose e esteatose hepática, decorrentes de redução na ativação da Akt e fosforilação de Foxo (*forkhead transcription factor 1*).

A redução na sensibilidade à insulina no fígado eleva a glicemia pós-prandial e a produção hepática de glicose,

exacerbando os efeitos deletérios da hiperglicemia e hiperinsulinemia crônicas, já estabelecidas no curso do diabetes melito tipo 2.

Na vigência de hiperglicemia crônica, eleva-se a produção compensatória de insulina a qual é, em sua maior parte, clareada pelo sistema porta hepático, de modo a promover redução na via de sinalização mediada pelo IRS-2 no fígado. Conforme exposto, isto leva à maior produção de glicose e, simultaneamente, na via IRS-2 independente, promove maior síntese de ácidos graxos, via SREBP 1 c. O aumento de ácidos graxos livres no plasma, por sua vez, contribui adicionalmente para inibir a produção de insulina pelo pâncreas, constituindo um efeito hepatotóxico, que implica um ciclo vicioso na ação insulínica no hepatócito (Figura 305.8).

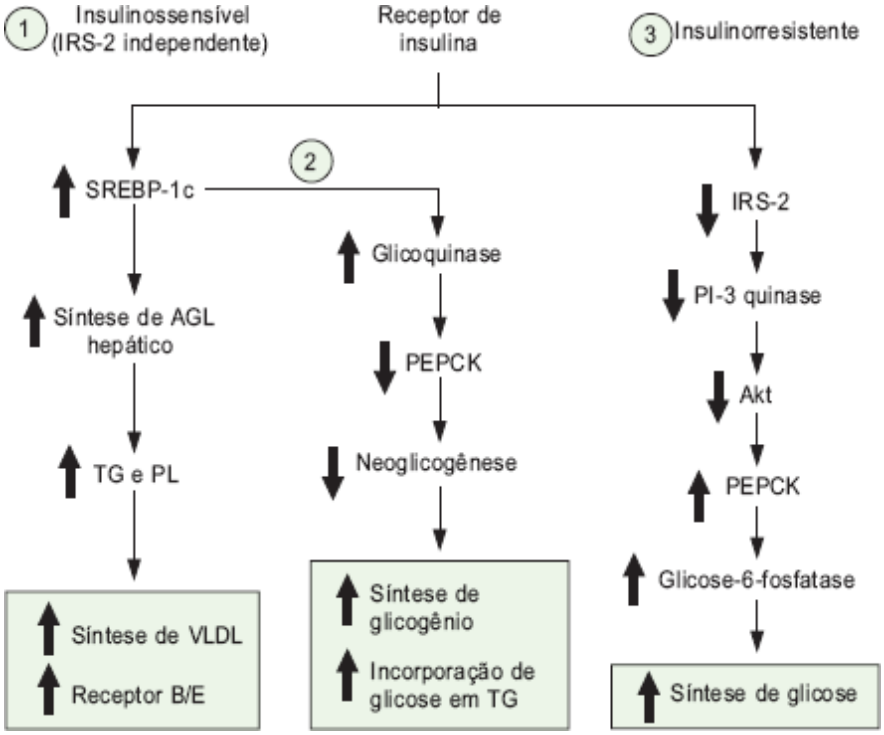

Figura 305.7 Bases da resistência hepática à insulina no diabetes melito tipo 2. **1.** Via insulinossensível: não existe resistência à insulina; a produção de ácidos graxos é estimulada na dependência do aporte de insulina ao hepatócito. A exportação de triglicerídios e fosfolipídios como VLDL é, em parte, acompanhada por maior produção de colesterol e de receptores B/E, os quais reconhecem as VLDL. Em consequência, há infiltração gordurosa no fígado por excesso de produção e captação. **2.** SREBP-1c estimula a fosforilação de glicose no hepatócito: mas o substrato ainda vai formar TG e glicogênio. **3.** A via IRS-2 torna-se resistente à insulina na dependência de seu aporte ao receptor por diminuir a produção de IRS-2. A neoglicogênese é estimulada com o aumento da liberação hepática de glicose. *Conclusão:* o fígado fornece mais glicose à circulação e, ao mesmo tempo, a produção de AG facilita a incorporação de glicose em triglicerídios e glicogênio. AGL = ácidos graxos livres; B/E = receptor B/E; IRS-2 = substrato do receptor de insulina tipo 2; TG = triglicerídio.

A captação de ácidos graxos pela musculatura devido à sua maior oferta é o mecanismo central na resistência insulínica. Esta captação é muito mais rápida e ativa quando comparada à da glicose e se deve tanto à maior difusão passiva de AGL pela membrana celular, não dependente de energia, quanto a receptores específicos e transportadores facilitadores como CD36 e proteínas citosólicas ligantes de ácidos graxos.

O glucagon, por sua ação fisiológica oposta à da insulina, reduz a expressão de SREBP-1c, em hepatócitos, mesmo na presença de insulina. Em ratos com diabetes, induzido por estreptozotocina, observa-se uma redução no conteúdo do mRNA de SREBP-1c, o qual é restaurado após administração de insulina. Nos animais diabéticos, eleva-se o mRNA da PEPCK, o qual se reduz após insulina. De modo oposto, o tratamento com insulina nesses ratos restaura o conteúdo do mRNA para a enzima ácido graxo sintetase, diminuído no diabetes descompensado (por falta de insulina).

De modo análogo, no jejum as concentrações de SREBP-1c e AG sintetase estão reduzidas, enquanto G6 Pase e PEPCK estão aumentadas. Após alimentação ocorre o inverso.

Em algumas situações experimentais observa-se reversão da inibição de IRS-2 no fígado pela administração de leptina. Neste aspecto, a possível modulação da sensibilidade hepática à insulina pela leptina tem sido investigada, embora não existam estudos conclusivos.

Definição da população-alvo e objetivos do tratamento

Frente a um caso com alteração das lipoproteínas é fundamental conhecer sua prevalência, o significado de seu risco relativo na prática médica, visto que essas informações dão ao médico uma noção melhor do grau de intervenção exigido

(Tabela 305.2).

Uma forma mais abrangente de deduzir o tipo de intervenção requerido é por meio da análise de vários fatores de risco na população como um todo. Esta visão gerou consensos internacionais, como o consenso sobre tratamento de dislipidemias norte-americano, do National Cholesterol Education Program, Third Adult Treatment Panel (ATP III), publicado em 2001 e 2002 e revisado em julho de 2004. Seus principais aspectos são apresentados a seguir.[28,29]

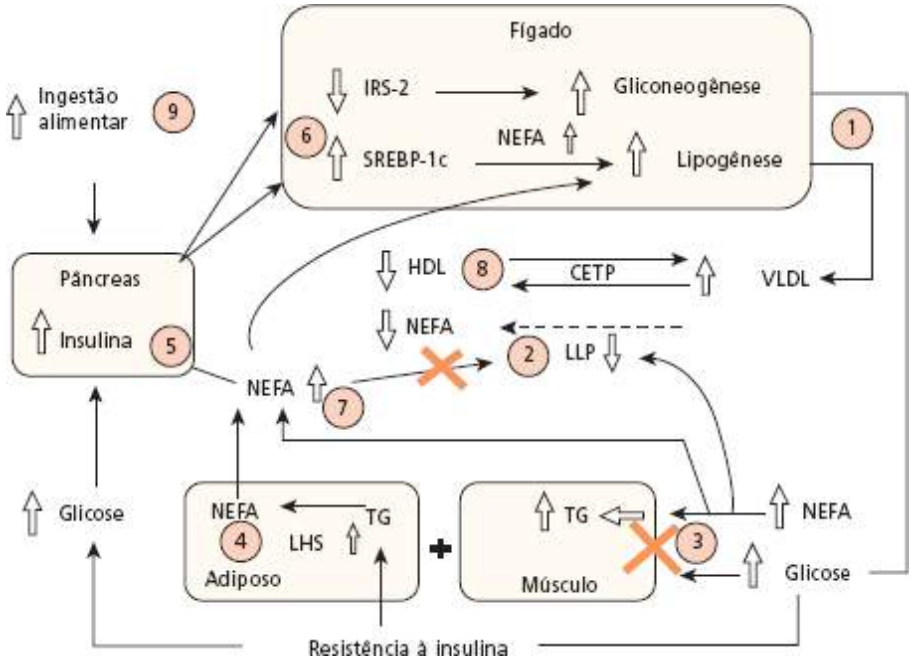

Figura 305.8 Fisiopatologia da resistência à insulina na síndrome metabólica. **1.** A resistência à insulina decorre de maior produção e exportação hepática de triglicerídios (VLDL) e glicose. Pela ação da lipoproteína lipase (LPL) são liberados AGL que se ligam à albumina. Porém, como a LPL está diminuída na maior parte dos casos, gera-se menos AGL por esta via (**2**). **3.** Glicose e AGL competem pela metabolização na musculatura estriada. Metabólitos de ácidos graxos diminuem a via de sinalização do receptor de insulina. **4.** O menor aporte de glicose ao adipócito produz menos glicerol-3-P para síntese de TG; predomina então a ação lipolítica das lipases hormônio-sensíveis (LHS); mais AGL é liberado para a circulação, o que aumenta a competição com a glicose nos vários tecidos. A musculatura estriada (coração inclusive) acumula triglicerídios: além da oferta maior de AGL, outra razão é a existência de receptores para VLDL no adipócito e na musculatura. **5.** Aumenta a disponibilidade de glicose para estimular a produção de insulina. Hiperglicemia e aumento de AGL podem contribuir para lipo e glicotoxicidade na célula B do pâncreas. Maior aporte de insulina ao fígado fecha o ciclo da resistência à insulina via IRS-2 hepático (**6**). **7.** AGL diminui a ação da enzima LPL. Produção de LPL no adipócito também cai por ser dependente da utilização celular de glicose. **8.** VLDL-triglicerídios aumentam no plasma, o que leva à diminuição da concentração de HDL-C por mecanismo dependente de CETP. **9.** A produção de insulina é estimulada por ingestão alimentar excessiva, bem como pela diminuição da leptina; porém, esta ocorre em modelos experimentais, em camundongos ob/ob e na lipodistrofia humana. Na síndrome metabólica, não se sabe o papel exato da leptina e da adiponectina. Administração de leptina corrige a resistência insulínica em modelos experimentais.[27] AGL = ácidos graxos livres; CETP = proteína de transferência de colesterol esterificado; HDL = lipoproteína de densidade alta; HDL-c = HDL-colesterol; IRS-2 = substrato do receptor de insulina tipo 2; NEFA = ácidos graxos não esterificados; SREBP1c = proteína de ligação ao elemento responsivo a esteroide 1c; TG = triglicerídios; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa.

Tabela 305.2 Exemplos práticos de risco relativo a que se submetem os pacientes.

Parâmetros	Prevalência	Risco relativo
Hipercolesterolemia familiar monozigótica	1:400 ou 500	35
Defeito de apo B-100 familiar	1:700	3,5
Dislipidemia tipo III	1:4.000	40
Presença do gene apo E4	24%	1,53
HDL colesterol < 35 mg/dℓ	23%	2,39
LDL colestrol > 130 mg/dℓ	67%	1,34
LDL colesterol > 160 mg/dℓ	3%	1,41

apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de alta densidade.

Diagnóstico de dislipidemia

O ATP III considera que todo adulto de 20 anos ou mais deve submeter-se à dosagem de perfil lipídico e, se não houver alterações, a cada 5 anos. O perfil lipídico deve ser colhido em jejum e deve conter colesterol total, HDL-C e triglicerídios. A classificação de acordo com os valores está apresentada na Tabela 305.3.

Quando a concentração de triglicerídios estiver acima de 200 mg/dℓ, deve-se calcular, também, o valor do colesterol não pertencente ao HDL. Em pacientes com trigliceridemia elevada o "colesterol não HDL" é um alvo secundário de tratamento. O objetivo deste valor para prevenção é o do LDL-colesterol acrescido de 30 mg/dℓ.

Classificação de risco para desenvolvimento de doença coronariana

A primeira etapa é a identificação de doença coronariana aterosclerótica ou equivalente, como se resume a seguir:

- Doença arterial coronária
- Doença arterial periférica equivalente à doença arterial coronária
- Aneurisma de aorta abdominal – equivalente à doença arterial coronária
- Doença arterial carotídea (ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral de origem carotídea ou obstrução de carótida > 50%) – equivalente à doença arterial coronária
- Diabetes melito – equivalente à doença arterial coronária.

A segunda etapa é a identificação da presença dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular que modificam as metas de LDL colesterol segundo o ATP III, como se observa adiante:

- Tabagismo
- HAS* (≥ 140/90 mmHg ou uso anti-hipertensivo)
- HDL colesterol baixo (< 40 mg/dℓ)
- Idade (≥ 45 anos, homens; ≥ 55 anos, mulheres)
- História familiar de doença arterial coronária em parente de primeiro grau.

Outros fatores adicionais podem influenciar o risco de desenvolvimento de DCV. Eles incluem os fatores relacionados com o estilo de vida (obesidade, sedentarismo e dieta aterogênica) e os fatores de risco emergentes, também chamados de menores: lipoproteína (a), homocisteína, fatores pró-inflamatórios como a proteína C reativa de alta sensibilidade, e pró-trombóticos, como hiperfibrinogenemia. Os fatores de risco relacionados com o estilo de vida devem ser tratados, enquanto os emergentes podem ajudar na decisão da intensidade da terapêutica.

Os pacientes que não apresentam diagnóstico de DCV ou de equivalentes e que apresentam menos de dois fatores principais de risco, além de LDL-colesterol elevado, são classificados na categoria de baixo risco.

A terceira etapa é a pontuação de risco com uso de tabelas como a de Framingham. A tabela de Framingham não deve ser usada para pacientes com diagnóstico de DCV, visto ter como objetivo a avaliação do risco primário e não secundário de DCV. Convém salientar, também, que esta tabela embora muito prática deve ser encarada com certas reservas, a saber: (1) ela se limita a uma população muito especial em uma localidade norte-americana e não tem a mesma sensibilidade para representar os riscos de minorias como afro-americanos ou hispânicos no próprio país, e talvez, menos ainda no Brasil; (2) observa-se que é imprecisa ao representar riscos cardiovasculares de pacientes severamente hipercolesterolêmicos, simplesmente pelo fato de se desviarem muito à direita da distribuição estatisticamente normal dos lipídios na população. Com isto, tende a subestimar os riscos evidentes destes casos.

Os pacientes que não apresentam diagnóstico de DCV ou de equivalentes, mas que apresentam dois ou mais fatores de risco além de LDL-colesterol elevado devem ser classificados em risco de desenvolvimento de eventos coronarianos em 10 anos utilizando-se as tabelas de risco de Framingham para cada sexo.[30] Pode-se determinar pelas três o grau de risco para os pacientes: maior que 20% (que equivale a risco de doença coronariana), de 10 a 20% e abaixo de 10%, considerado de baixo risco.

Tabela 305.3 Valores de referência de lipídios plasmáticos.

Dosagem (mg/dℓ)	Classificação
LDL colesterol	
< 100	
(< 70 para pacientes com risco muito alto)	Ótimo

100 a 129	Adequado
130 a 159	Discretamente elevado
160 a 189	Elevado
≥ 190	Muito elevado
Colesterol total	
< 200	Desejável
200 a 239	Discretamente elevado
≥ 240	Elevado
HDL colesterol	
< 40	Baixo
≥ 60	Desejável
Triglicerídios	
< 150	Desejável
150 a 199	Discretamente elevado
200 a 499	Elevado
≥ 500	Muito elevado
Colesterol não HDL	
< 130	
(< 100 para pacientes com risco muito alto)	Ótimo
130 a 159	Adequado
160 a 189	Discretamente elevado
190 a 219	Elevado
≥ 220	Muito elevado

Para os pacientes sem qualquer ou com apenas um fator de risco, além de LDL elevado, a pontuação pela tabela não é necessária porque o seu risco é menor que 10%, à exceção dos hipercolesterolêmicos graves como explicado anteriormente.

A quarta etapa é a classificação em categorias de risco. Em resumo, o ATP III revisado em julho de 2004 estabelece quatro categorias de risco:

- *Elevado*: casos com doença coronariana, equivalentes de doença coronariana e presença de dois ou mais fatores de risco com mais de 20% de risco de desenvolvimento de eventos coronarianos em 10 anos
- *Moderadamente elevado*: com dois ou mais fatores de risco e 10 a 20% de risco em 10 anos
- *Moderado*: com dois ou mais fatores de risco e menos de 10% de risco em 10 anos
- *Baixo*: um ou nenhum fatores de risco.

Tabelas de risco cardiovascular embasadas na investigação de Framingham estão disponíveis no artigo Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).[29]

Estabelecimento de objetivos de tratamento embasado no risco

Mudança de estilo de vida permanece como prioridade no tratamento. Observa-se a eficácia da redução de risco em pacientes com concentrações relativamente baixas de LDL-C. A Tabela 305.4 mostra o algoritmo de objetivos do tratamento e classificação com valores de corte de LDL-C para implementação destas medidas.

Tabela 305.4 Valores de corte de LDL-colesterol para início de tratamento medicamentoso e não medicamentoso e os objetivos de tratamento de acordo com a classificação de risco.

Categoria de risco	Objetivo de LDL colesterol (mg/dℓ)	Início da terapia não medicamentosa (mg/dℓ)	Implementação da terapia medicamentosa (mg/dℓ)
Alto	< 100	≥ 100	≥ 100 (início imediato)
Doença arterial coronária	Opcional: < 70	Opcional: em qualquer nível	< 100 opcional (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida
Equivalentes de doença arterial coronária			
Risco em 10 anos > 20%			
Moderadamente elevado	< 130	≥ 130	≥ 130 (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
2 ou mais fatores de risco	Opcional: < 100	Opcional em qualquer nível	
Risco em 10 anos 10 a 20%			100 a 129: opcional (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
Moderado	< 130	≥ 130	≥ 160 (após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
2 ou mais fatores de risco	Opcional: em qualquer nível		
Risco em 10 anos < 10%			
Baixo	< 160	≥ 160	≥ 190 (após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
0 a 1 fator de risco		Opcional: em qualquer nível	160 a 189 (após 12 semanas de mudança de estilo de vida)

*Com base no ATP II revisado em 07/2004.[29]

Para pacientes de alto risco, o objetivo é LDL-C abaixo de 100 mg/dℓ. Entretanto, manter abaixo de 70 mg/dℓ é uma opção terapêutica em função da presença de:

- Fatores de risco múltiplos, especialmente diabetes melito
- Fatores de risco não controlados, especialmente tabagismo
- Múltiplos fatores de risco da síndrome metabólica, especialmente TG igual ou acima de 200 mg/dℓ e colesterol "não HDL" igual ou acima de 130 mg/dℓ com HDL-C abaixo de 40 mg/dℓ
- Pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Controle alimentar da dislipidemia

Os principais elementos de alteração de estilo de vida que resultam em melhora da dislipidemia são: redução de ingestão de gordura saturada, *trans* e colesterol; aumento de atividade física; perda de peso; cessação de tabagismo; controle do consumo de álcool e aumento da ingestão de fibras e de ésteres de fitoesteróis.

A composição da dieta em relação à ingestão calórica diária deve ser de 25 a 35% de gorduras, sendo até 20% de monoinsaturadas, até 10% de poli-insaturadas, até menos de 7% de saturadas e menos de 200 mg/dia de colesterol (Tabela 305.5). No entanto, observa-se que esta distribuição calórica está muito próxima dos hábitos em geral da população brasileira, embora esta observação não exclua a necessidade de se fazer sempre um breve inquérito alimentar.[31] Apesar de não existir ainda um valor percentual estabelecido de ingestão diária de gordura *trans*, recomenda-se sua restrição na alimentação.

Tabela 305.5 Composição nutricional da dieta recomendada pelo ATP III.[30]

Nutriente	Ingestão recomendada

Total de gorduras	25 a 35% do total de calorias
Gorduras saturadas	< 7% do total de calorias
Gorduras poli-insaturadas	Até 10% do total de calorias
Gorduras monoinsaturadas	Até 20% de calorias
Colesterol	< 200 mg/dia
Carboidratos	50 a 60% do total de calorias
Proteínas	15% do total de calorias
Fibras	20 a 30 g/dia
Total de calorias	Ajustar dependendo do objetivo de peso; atividade física é recomendada e deve levar a gasto de ao menos 200 kcal/dia

Fitoesteróis

Vegetais contêm fitoesteróis que, praticamente, não são absorvidos pelo intestino humano. Os fitoesteróis, como também sua forma reduzida industrialmente (fitostanóis), bloqueiam a absorção intestinal de colesterol por competir na formação da micela no lúmen intestinal. A ingestão habitual diária de fitoesteróis é de, aproximadamente, 300 a 500 mg. Para se obter uma redução de LDL-C próxima a 10%, é indispensável uma ingestão de, pelo menos, 2 g que é provida apenas com alimentos enriquecidos neste produto.[32] As evidências obtidas de estudos de intervenção sugerem seu uso na proteção contra doença cardiovascular.[39]

Controle alimentar da trigliceridemia

A situação mais comum é a hipertrigliceridemia ser rapidamente corrigida pela diminuição do excesso de peso corpóreo. Isto é atribuído à diminuição da produção hepática de VLDL. Não obstante, paradoxalmente pode haver elevação do LDL-colesterol, possivelmente decorrente de diminuição dos receptores a esta LP.

É interessante observar que, para cada caso, parece haver um limiar de peso que, ao ser ultrapassado, determina elevação abrupta da trigliceridemia. Portanto, há muita analogia no comportamento da trigliceridemia com o da glicemia em razão de variação do peso corpóreo, frequentemente observado quando as duas alterações coexistem. A outra situação menos comum na prática é que a hipertrigliceridemia mantém-se após a regularização do peso. Consegue-se, então, sensível melhora ou normalização com diminuição drástica, embora isocalórica, da gordura alimentar: possivelmente são casos de defeitos genéticos heterozigotos da LPL ou de apo-LP, como apo C-II e apo C-III, reguladoras do metabolismo das LP ricas em triglicerídios.

Óleo de peixe (ômega-3)

O óleo de peixe é outra intervenção dietética na prevenção primária da DCV mas que requer mais evidências. Os ácidos graxos (ácido eicosapentaenoico – EPA, ácido docosaexaenoico – DHA e em alguns casos alfalinolênico) existentes no óleo de peixe estão associados a diminuição da trigliceridemia, redução da incidência de morte súbita e infarto do miocárdio, do risco de arritmias e inibição da agregação plaquetária.[31] No entanto, a análise do estudo *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* (ORIGIN trial) não comprovou a redução de risco de eventos cardiovasculares em diabéticos adultos após a suplementação de ômega-3.[40]

Os ácidos graxos ômega-3 podem ser utilizados na hipertrigliceridemia grave causada por deficiência de lipoproteína lipase e na hipertrigliceridemia, em gestantes e crianças. Podem reduzir os triglicerídios em até 30 a 40% desde que ingeridos em altas doses (pelo menos 10 g/dia) o que implica custo muito elevado, sem vantagem sobre fibratos e ácido nicotínico.

Álcool

Em relação a bebidas alcoólicas, pacientes apresentando hipertrigliceridemia devem eliminar seu consumo e os com hipercolesterolemia isolada devem controlar a sua ingestão, particularmente quando em uso de fármacos hipolipemiantes. Raramente o alcoolismo pode provocar hipercolesterolemia isolada, em função da presença simultânea de alterações no metabolismo das porfirinas. Embora alguns estudos observacionais tenham indicado relação entre consumo moderado de

álcool e número reduzido de eventos cardiovasculares, os efeitos adversos do álcool superam os seus possíveis benefícios e, portanto, o álcool não deve ser recomendado como uma substância protetora ao coração.

Tratamento farmacológico das dislipidemias

Um resumo das características das principais drogas hipolipemiantes está na Tabela 305.6.

Medicamentos indicados para redução da colesterolemia

Estatinas

As estatinas são os principais agentes para o tratamento das hipercolesterolemias. Atuam inibindo a HMG CoA redutase, enzima que controla a síntese de colesterol, e em consequência, aumenta a produção de receptores de LDL e a captação de LDL plasmáticas.

Em geral, são bem toleradas, seguras e apresentam grande eficiência na redução da colesterolemia, assim como na taxa de eventos cardiovasculares. Alguns cuidados devem ser tomados para se evitarem os efeitos adversos mais graves, como a rabdomiólise e hepatopatia. Recomenda-se o controle das transaminases hepáticas ao início do tratamento e se houver elevação acima de 3 vezes o valor de referência, deve-se investigar a causa. Em casos de esteatose hepática podem-se prescrever as estatinas. Durante o uso da medicação recomenda-se reavaliar as transaminases após 12 semanas ou na alteração da dose. Elevações acima de 3 vezes o limite da referência e se o paciente apresentar sintomas como letargia e icterícia deve-se suspender a medicação. O uso das estatinas pode predispor ao aparecimento de miopatias, que se manifestam por mialgias (dores musculares sem alteração da CK), miosite (dor ou fraqueza muscular com elevação de CK) ou rabdomiólise (sintomas musculares com elevação de CK acima de 10 vezes o valor de referência, associado a mioglobinúria e elevação de creatinina). As mialgias são os sintomas mais frequentes, enquanto a rabdomiólise é um evento raro; deve-se observar a presença de fatores predisponentes com hipotireoidismo não controlado, doença renal ou hepática, miopatias de outras etiologias e principalmente a associação de outros medicamentos, entre eles fibratos (especificamente, genfibrozila), antifúngicos imidazólicos, imunossupressores (ciclosporina), inibidores de proteases, entre outros.

A associação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento de diabetes foi observada em análises de diversos estudos populacionais, comparando uso de estatinas com placebo ou dose baixa com dose alta de estatina. Apesar dessa evidência a redução de eventos cardiovasculares ainda supera o risco do desenvolvimento de diabetes. Até o momento, não há restrição do uso de estatina em decorrência desta associação.

Tabela 305.6 Principais drogas que alteram metabolismo de lipoproteínas.[30,33]

Parâmetros	Quelante de sais biliares	Ácido nicotínico	Estatinas	Fibratos	Ezetimiba
Fármacos e doses recomendados	Colestiramina: 4 a 24 g (média 12 g)	Ácido nicotínico de liberação programada (Niaspan®): 500 mg a 2 g Média 1,5 a 2 g	Rosuvastatina: 5 a 40 mg Atorvastatina: 10 a 80 mg Sinvastatina: 5 a 80 mg Pravastatina: 10 a 40 mg Fluvastatina: 20 a 80 mg Lovastatina: 10 a 80 mg	Bezafibrato: 200 a 600 mg Bezafibrato retard: 400 mg Genfibrozila: 600 a 1.200 mg Ciprofibrato: 100 mg Fenofibrato: 200 a 250 mg	10 mg
Ação principal	Diminuição de LDL-colesterol	Diminuição de TG Aumento de HDL-colesterol	Diminuição de LDL-colesterol	Diminuição de TG Aumento de HDL-colesterol Efeitos	Diminuição de LDL-colesterol

				variáveis em LDL-colesterol	
Efeitos sobre lipídios	LDL ↓ 15 a 30% HDL ↑ 3 a 5% TG: pode haver aumento	TG: ↓ 20 a 50% HDL: ↑ 15 a 35% LDL: ↓ 20 a 30%	LDL: ↓ 20 a 60% HDL: ↑ 5 a 15% TG: ↓ 10 a 40%	TG: ↓ 20 a 50% HDL: ↑ 5 a 20% LDL: efeito variável ↓, em geral ↓ 10 a 15%	LDL: ↓ 15 a 20% HDL: ↑ 3% TG: ↓ 10%
Contraindicações maiores	TG > 400 mg/dℓ Obstrução biliar Disbetalipoproteinemia familiar	Hepatopatia Úlcera péptica Gota	Hepatopatia Gravidez e lactação Miopatias	Insuficiência renal ou hepática Cirrose biliar primária	Hipersensibilidade à droga Gravidez e lactação (relativas)
Precauções	Pode piorar a hipertrigliceridemia (TG > 200 mg/dℓ)	Pode piorar a hiperglicemia e a hiperuricemia	Uso concomitante de fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina Potenciação do efeito de anticoagulantes orais	Uso concomitante de estatina pode levar à miopatia	
Efeitos colaterais mais comuns	Sintomas gastrintestinais Obstipação Absorção diminuída de outras drogas	Rubor facial e urticária Hepatotoxicidade Hiperuricemia Alterações gastrintestinais	Miopatia Aumento de enzimas hepáticas Gastrintestinais Calculose biliar	Potenciação do efeito de anticoagulantes orais	Lombalgia Altralgia

*Acipimox foi excluído devido aos seus efeitos hepatotóxicos. HDL = lipoproteínas de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídio.

Ezetimiba

Ezetimiba atua reduzindo a absorção de colesterol intestinal, por inibir o transportador específico de esteróis, a *Niemann Pick C1 like 1* (NPC1 L1), localizado na borda em escova dos enterócitos da região duodeno jejunal. O seu efeito na redução plasmática de LDL-colesterol é em média de 18% na dose de 10 mg/dia, menor em comparação com as estatinas, porém a associação de ambas potencializa o efeito. De maneira geral, a ezetimiba é bem tolerada podendo ocorrer mialgia e raramente eleva a CK.

Quelantes de sais biliares

A colestiramina é a única resina quelante de sais biliares comercialmente disponível no Brasil. Atua bloqueando a absorção dos sais biliares na região ileocecal; isto se reflete no fígado pelo aumento da conversão do colesterol em ácidos biliares. A maior utilização do colesterol hepático aumenta a síntese de receptores de LDL, provocando o aumento na captação de LDL plasmática. Atualmente, o colesevelam é outra resina disponível, porém fora do mercado brasileiro, com maior eficácia e tolerabilidade; sua vantagem também é a sua apresentação em cápsulas. Por não serem absorvidas, as resinas quelantes de sais biliares podem ser administradas durante a gestação e em crianças menores de 10 anos de idade. Reduz a colesterolemia em cerca de 20% e os efeitos colaterais mais frequentes são obstipação intestinal, redução na absorção de outros medicamentos e hipertrigliceridemia.

Fármacos em desenvolvimento

Mimopersen

Mimopersen é um oligonucleotídio antissenso inibidor da síntese de apo B-100 no fígado. É uma nova droga com potencial para o tratamento das hipercolesterolemias que se encontra em fase III de estudo clínico. Na dose de 200 mg administrados por via subcutânea, demonstrou redução importante da colesterolemia, apo B e LP(a) nos indivíduos portadores de hipercolesterolemia familial homozigótica[41] e heterozigota portadores de doença coronariana.[42] Os efeitos colaterais mais frequentes foram eritema no local da aplicação, mal-estar leve e elevação de TGP, sem alteração nas bilirrubinas e fosfatase alcalina.

Inibidor de PCSK9

Uma nova abordagem com potencial terapêutico é a inibição da PCSK9. Anticorpos anti-PCSK9 (AMG 145 e SAR2365539)[43] estão sendo desenvolvidos com resultados promissores. A PCSK9 degrada o receptor de LDL intracelular regulando a captação de colesterol. Mutações com perda de função no gene da PCSK9 aumentam o número de receptores de LDL na superfície celular. Estudo em fase II com AMG 145, anticorpo monoclonal humano que se liga ao PCSK9 com alta afinidade, administrado a cada 4 semanas, apresentou redução em torno de 50% de LDL-C em pacientes portadores de hipercolesterolemia familial heterozigota associados a atorvastinas.[44]

Lomitapide

Lomitapide é um inibidor da proteína de transporte microssomal de triglicerídios (MTP), uma proteína importante na produção e secreção das VLDL e dos quilomícrons. A eficácia na redução de LDL-C foi observada em modelos animais de hipercolesterolemia (coelho *Watnabe* e camundongos *knockout* para o receptor de LDL) e em indivíduos portadores de hipercolesterolemia familial. A administração oral de em média 40 mg/dia de lomotapide em indivíduos adultos portadores de hipercolesterolemia familial homozigótica reduziu LDL-C em torno de 50% em 26 semanas e 38% em 78 semanas de tratamento.[45] Os sintomas gastrintestinais foram os efeitos adversos mais frequentes, ocorrendo em cerca de 80% dos pacientes, e 30% apresentaram elevação das transaminases hepáticas acima de 3 vezes o limite superior. Aumento no acúmulo de gordura no fígado de 1% a quase 9% foi observado ao longo do estudo.

Medicamentos indicados para redução da trigliceridemia

Fibratos

Reduzem a trigliceridemia pela ativação do PPAR-alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*), receptor nuclear que modula a produção de enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos, aumenta a produção da LPL e reduz a produção de apo C-III. Além disso, os fibratos aumentam a concentração de HDL decorrente da maior atividade da LPL, síntese de apo A-I e apo A-II. O efeito na concentração de LDL-C é variável. Os efeitos colaterais mais frequentes são sintomas gastrintestinais, mialgias e elevação de creatinina sérica. Os mesmos cuidados tomados no uso das estatinas devem ser mantidos no uso de fibratos, principalmente nas associações de medicamentos. Entre os fibratos, a genfibrozila é que apresenta maior interação com as estatinas.

Ácido nicotínico

O ácido nicotínico é um derivado da vitamina B, reduz em cerca de 50% da trigliceridemia e eleva o HDL-C em até 35%. Apesar de ser um agente hipolipemiante antigo o seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. Um mecanismo proposto é a inibição da lipase hormônio-sensível nos adipócitos, reduzindo o fluxo de ácidos graxos para o fígado e, consequentemente, diminuindo a secreção de VLDL e a concentração plasmática de triglicerídios. Foi identificado o receptor acoplado à proteína G 109 (GPR109A) com alta afinidade ao ácido nicotínico, localizado na membrana plasmática dos adipócitos e células imunológicas. A ligação com esse receptor reduz a produção de cAMP, que por sua vez diminui a fosforilação da PKA (fosfoquinase A); em consequência também reduz a fosforilação da perilipina, impedindo a ação de lipase hormônio-sensível sobre os triglicerídios nas gotículas de gordura. Ação direta na síntese de triglicerídios também foi demonstrada, pela inibição da DGAT2.[46] Redução no catabolismo da apo A-I e da atividade da CETP contribuem para a elevação na concentração de HDL-C no tratamento com ácido nicotínico. A maior restrição na utilização do ácido nicotínico é decorrente de seus efeitos adversos como rubor facial, prurido, palpitação, intolerância gástrica. Além disso, aumento das concentrações plasmáticas de glicose, insulina basal e ácido úrico é frequentemente observado.

Fármacos em desenvolvimento

Alipogene tiparvovec (AAV1-LPL S447X)

A terapia gênica está sendo utilizada para o tratamento da hiperquilomicronemia familial, doença decorrente da ausência da atividade da LPL. O desenvolvimento do *adeno-associated viral vector* (AAV)1-LPLS447X é uma tentativa para inserção de cópias extras funcionantes do gene da LPL para a produção de enzimas. A terapia é realizada por múltiplas injeções intramusculares no indivíduo sob anestesia. Redução da trigliceridemia foi observada após 3 a 12 semanas da administração e o efeito foi estável por aproximadamente 5 meses.[47]

Medicamentos indicados para elevação do HDL-C

Diversas classes de medicamentos encontram-se em desenvolvimento para elevar a concentração de HDL-C, entre elas, destacam-se as apresentadas a seguir.

Inibidores de CETP

A proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) desempenha importante papel no transporte reverso de colesterol por promover a troca de colesterol esterificado da HDL por triglicerídios das lipoproteínas que contêm apo B (VLDL, LDL). A utilização de agentes inibidores da CETP eleva a concentração de HDL-C, o que pode ser benéfico na redução de risco cardiovascular.[48] Agentes inibidores da CETP desenvolvidos, até o momento, são: torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib e evacetrapib. O torcetrapib foi o primeiro a ser avaliado em estudo clínico em fase III; elevou em 72% o HDL-C e reduziu em 25% o LDL-C, porém o torcetrapib aumentou risco de eventos cardiovasculares, levando à suspensão do estudo.[49] Observou-se também elevação da pressão arterial, aumento da concentração de aldosterona e alteração eletrocardiográfica com prolongamento do seguimento QT.

Dalcetrapib provocou aumento de 30% do HDL-C, sem efeito na concentração de LDL-C, pressão arterial e neuro-hormônios circulantes. No entanto, o estudo clínico em fase III também foi interrompido pela falta de benefício na redução de eventos cardiovasculares. Estudos com anacetrapib demonstraram elevação em cerca de 140% na concentração de HDL-C, em doses de 100 mg/dia, e redução em 40% no LDL-C, sem alterar a pressão arterial, as concentrações séricas de aldosterona e de eletrólitos. Estudo clínico para avaliação de eventos cardiovasculares (DEFINE) ainda está em curso.[50] Outros novos inibidores de CETP, evacetrapib e BAY 60-5521, estão em desenvolvimento. Esses resultados com inibidores de CETP ainda não podem ser considerados como definitivos para sua utilização na elevação da concentração de HDL-C e prevenção de eventos cardiovasculares. Outros estudos clínicos ainda em andamento apontarão a eficácia ou não desse grupo de medicamento.

Proteínas miméticas de apo A-I

Outra abordagem terapêutica para o aumento de HDL plasmática é o uso dos peptídios miméticos de apo A-I. Estudos demonstram que esses peptídios apresentam grande capacidade de remover o colesterol celular e reduzir a aterosclerose em modelos animais e em infusões intracoronarianas. Estudos em humanos demonstram que não ocorre alteração na concentração de HDL, porém apresentam menor índice inflamatório. Alguns peptídios já foram produzidos desde 1985, observando-se que a incorporação de resíduos de fenilalanina na molécula melhora a estabilidade. Diversos peptídios estão sendo testados na lesão aterosclerótica em humanos, entre eles a isoforma L-4F, que deve ser administrada parenteralmente (IV ou SC), enquanto a D-4F pode ser administrada por via oral.[51]

Resveratrol (RVX-208)

O resveratrol (RVX-208) é um agente de uso oral capaz de aumentar a síntese hepática de apo A-I e, consequentemente, a concentração plasmática de HDL. O mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, observando-se que em seres humanos ocorre aumento da fração de pré-beta HDL e do efluxo de colesterol mediado por ABCA-1. No estudo *Apo A-I Synthesis Stimulation Evaluation in patients Requiring Treatment for coronary artery disease* (ASSERT), pacientes com coronariopatia tratados com estatinas, a associação do RVX-208 por 12 semanas aumentou a apo A-I (0,1 a 5,6%) e HDL-C (3,2 a 8,3%) comparados com placebo. Não houve alteração nas concentrações de LDL-C, apo B e triglicerídios.[52]

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

*HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Seção 18 | Doenças do Sistema Imunológico

Coordenador
Alberto José da Silva Duarte

Capítulo 306 | Mecanismos Envolvidos na Resposta Imunológica
Capítulo 307 | Complexo Principal de Histocompatibilidade
Capítulo 308 | Laboratório nas Doenças Imunológicas
Capítulo 309 | Imunodeficiências Primárias
Capítulo 310 | Imunodeficiência Adquirida
Capítulo 311 | Doenças Alérgicas
Capítulo 312 | Doenças Imunológicas do Sistema Digestivo
Capítulo 313 | Imunossenescência
Capítulo 314 | Suscetibilidade a Doenças e o Complexo Principal de Histocompatibilidade
Capítulo 315 | Transplantes de Órgãos

Capítulo 306

Mecanismos Envolvidos na Resposta Imunológica

Sistema Imunológico | Desenvolvimento, Organização e Controle

Jefferson Russo Victor, Cyro Alves de Brito e Maria Notomi Sato

Organização do sistema imune

Composto por diversas populações de células, órgãos e vasos linfáticos, o sistema imune tem como função a manutenção da homeostasia dos tecidos frente a estímulos antigênicos. Para tanto, a identificação desses estímulos ocorre pelo reconhecimento específico de moléculas geralmente proteicas, denominadas antígenos, o que pode resultar na formação de uma resposta imune.

A resposta imune pode ser classificada em inata ou adaptativa. A resposta imune inata tem como característica não sofrer modificação após repetidas exposições a um mesmo patógeno, além disso, está sempre presente e não é capaz de discriminar mecanismos efetores entre diferentes patógenos. Já a resposta imune adaptativa é caracterizada por envolver a seleção clonal de linfócitos e a formação de memória imunológica, discriminando mecanismos efetores entre diferentes patógenos, e pode conferir resistência a uma infecção secundária. Aos antígenos indutores de resposta imune adaptativa se dá o nome de imunógenos.

Ao longo deste capítulo, discutiremos os principais componentes e funções do sistema imune, bem como as propriedades das respostas imunes e as principais doenças causadas pelo desequilíbrio de sua ativação.

Células do sistema imune

Todas as células do sistema imune são originadas de células pluripotentes residentes na medula óssea. Estas células precursoras podem derivar duas linhagens celulares: a mieloide e a linfoide.

Na linhagem mieloide há a diferenciação de monócitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos e células dendríticas. A linhagem linfoide deriva as células NK (*natural killer*), além dos linfócitos T e B, responsáveis pelo reconhecimento específico dos antígenos por meio de seus receptores.

Os monócitos são células incompletamente diferenciadas presentes no sangue periférico, mas quando instalados no tecido completa-se sua diferenciação, tornando-se macrófagos. Os macrófagos são células fagocíticas que dispõem de receptores que reconhecem padrões de moléculas normalmente ausentes nos vertebrados. São importantes na captura, degradação e exposição dos antígenos na superfície celular de forma reconhecível pelos receptores dos linfócitos T antígeno-específicos.

Os microrganismos fagocitados pelos macrófagos são degradados por moléculas tóxicas presentes nos lisossomos como o ácido hipocloroso, superóxidos, metabólitos do ácido araquidônico e óxido nítrico (NO, *nitric oxide*). Em resposta à fagocitose, os macrófagos produzem, ainda, moléculas pró-inflamatórias e quimiotáticas como interleucina-1 (IL-1), interferona-α (IFN-α), IFN-β e fator de necrose tumoral-α (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*).[1] Os neutrófilos também têm grande capacidade fagocítica e microbicida, porém têm curta vida média após a fagocitose.

Os eosinófilos são leucócitos envolvidos nas respostas a infecções parasitárias e reações de hipersensibilidade

imediata de tipo 1 e são estimulados principalmente pela IL-5. Têm baixa capacidade fagocítica, mas exercem atividade microbicida pela liberação de proteínas catiônicas e metabólitos de oxigênio reativo para o fluido extracelular.

Os basófilos e os mastócitos são células inflamatórias responsáveis pela liberação de mediadores químicos envolvidos na hipersensibilidade imediata (p. ex., histamina, leucotrieno, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas [PAF, *platelet-activating factor*], citocinas, quimiocinas) pela ativação por fatores liberados no tecido lesionado ou por receptores de alta afinidade para imunoglobulina E (IgE), o FcεRI.

Os basófilos estão presentes no sangue periférico enquanto os mastócitos são encontrados somente nos tecidos, especialmente nos espaços perivasculares e tecidos conectivos da pele, intestino, trato respiratório e gastrintestinal. Os mastócitos podem ser subdivididos em dois grupos principais MC_T e MC_{TC}, de acordo com o conteúdo de triptase ou quimase nos grânulos.[2] Os mastócitos MC_{TC} contêm triptase e quimase, além de carboxipeptidase e catepsina G. Estão localizados predominantemente na pele e submucosa do intestino delgado. Os mastócitos MC_T contêm apenas triptase e são predominantes na mucosa das vias respiratórias e do intestino delgado.

Uma das citocinas importantes na ativação de basófilos e mastócitos é a IL-3. Essa citocina promove maior produção e liberação de mediadores químicos, além de induzir a secreção de citocinas envolvidas em uma resposta de padrão Th2 (T *helper* 2) como a IL-4 e IL-13.

As células dendríticas são leucócitos especializados na captura, transporte, processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos T. Em razão de sua morfologia e do prolongado tempo de exposição dos antígenos na membrana, entre outras propriedades funcionais, essas células são as principais apresentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*) principalmente em respostas imunes primárias.

As células dendríticas podem ser divididas em alguns subtipos baseando-se na expressão de diferentes marcadores, entretanto essas classificações não estão totalmente estabelecidas. Podemos destacar as células dendríticas mieloides (mDC, *myeloid dendritic cells*) e células dendríticas plasmocitoides (pDC, *plasmacytoid dendritic cells*). Estas células podem ser distinguidas pela expressão de diferentes marcadores celulares, principalmente durante o estágio de precursores. As células precursoras de mDC expressam moléculas, como CD11b, CD11c e CD14, enquanto as pDC expressam CD4.[3] As células de Langerhans, localizadas na epiderme, constituem um grupo separado de células dendríticas. São caracterizadas pela presença de grânulos de Birbeck bem como pela expressão de CD1a e langerina.

As células dendríticas plasmocitoides receberam esta denominação em razão da semelhança morfológica de seu precursor com os plasmócitos e atualmente é sugerido que essas células sejam de origem linfoide. As mDC e pDC também diferem em relação às suas características funcionais e ao padrão de reconhecimento de antígenos.[3] As mDC expressam o *toll-like receptor 4* (TLR-4), receptor responsável pelo reconhecimento de lipopolissacarídios (LPS) de bactérias gram-negativas, e são eficientes fagócitos; as pDC, por outro lado, expressam o TLR-9, receptor envolvido no reconhecimento da sequência CpG presente em ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) bacteriano, e apresentam grande produção de IFN-α e IFN-β quando ativadas.[4]

As células NK, embora de origem linfoide, não apresentam receptores antígeno-específicos e estão, portanto, envolvidos na resposta imune inata. Essas células são capazes de reconhecer, por meio de receptores invariáveis, e induzir a morte de células tumorais ou infectadas por patógenos intracelulares.[1]

As células NK são ativadas por citocinas produzidas por macrófagos, como IFN-α, IFN-β e, principalmente, a IL-12. A IL-12 em sinergia com a IL-18 ou TNF-α, induz a produção de IFN-γ pelas células NK. A secreção de IFN-γ pelas células NK é crucial na ativação de macrófagos e no controle de certas infecções durante a fase precoce da resposta imune, e também influenciam no direcionamento da resposta mediada por linfócitos T.

Os linfócitos são os protagonistas da resposta imune adaptativa. São potencialmente capazes de responder contra qualquer antígeno, graças ao extenso repertório de receptores cuja formação será discutida posteriormente. As duas principais populações de linfócitos são os linfócitos T e B.

Os linfócitos T são ativados pelo reconhecimento de antígenos por meio de seu receptor (TCR, *T cell receptor*), este fenômeno depende da expressão de fragmentos de antígenos (peptídios) associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) de classe I ou II, na superfície de outras células, fenômeno conhecido como apresentação de antígenos.

Os linfócitos T são subdivididos em populações funcionalmente distintas, os linfócitos T auxiliares (Th, do

inglês, *T helper*) e os linfócitos T citotóxicos (Tc), caracterizados pela expressão das moléculas CD4 e CD8, respectivamente. A ativação de ambas as populações forma células de memória, funcionalmente distintas, e células efetoras cuja atividade é discutida a seguir.

Os linfócitos Th, em resposta à estimulação antigênica, tornam-se efetores e têm como principal característica produzir citocinas, estas têm a função de regular a proliferação, ativação e diferenciação dos linfócitos T, linfócitos B e leucócitos inflamatórios.

Os linfócitos Tc têm como principal função efetora induzir a apoptose em células infectadas por vírus ou bactérias citoplasmáticas, processo que será discutido posteriormente.

Além disso, os linfócitos T também são capazes de regular a resposta imune. Para tanto existem subpopulações especializadas denominadas linfócitos T reguladores (Treg) as quais são capazes de inibir a ativação de outros linfócitos T. As principais populações de linfócitos Treg são os linfócitos T $CD4^{+}CD25^{+}FoxP3^{+}$, cuja atividade inibidora é dependente de contato, os linfócitos Tr1, caracterizados pela alta produção da citocina IL-10, e os linfócitos Th3 caracterizados pela alta produção de citocina TGF-β.[5] Essas células estão envolvidas nos mecanismos de tolerância, agravamento de respostas autoimunes e hipersensibilidade.

Os linfócitos B são ativados por seu receptor (BCR, *B cell receptor*) e de reconhecimento independente das moléculas MHC. Após sua ativação, os linfócitos B também dão origem a células de memória e efetoras. Alguns linfócitos B efetores passam a secretar anticorpo imediatamente enquanto outros endocitam, processam, apresentam o antígeno para linfócitos T e posteriormente passam a secretar anticorpos.

Os linfócitos B secretores de anticorpos são denominados plasmócitos; essas células têm baixa ou nenhuma capacidade de divisão mitótica, não expressam moléculas de MHC e apresentam baixa quantidade de anticorpos fixados à sua membrana.

Uma subpopulação de linfócitos B, os chamados linfócitos B-1, pode ser distinguida por meio da expressão de marcadores celulares. O fenótipo dos linfócitos B-1 é caracterizado pela expressão de $CD45^{low}$, IgM^{high}, $CD23^{-}$, $CD43^{+}$ e IgD^{low}, podendo ser classificados em B-1a ($CD5^{+}$) e B-1β ($CD5^{-}$). Esses linfócitos são encontrados em maior quantidade nas cavidades peritoneal e pleural, mas constituem apenas cerca de 5% dos linfócitos B esplênicos.[6]

Essas células são capazes de responder contra certos antígenos T-independentes de tipo 2 e produzem consideráveis quantidades de anticorpos naturais na ausência de estímulo antigênico. Por causa dessas características os linfócitos B-1, juntamente com os linfócitos T γ:δ, são considerados o elo evolutivo entre a imunidade inata e a adaptativa.

Os linfócitos B também têm ainda subpopulações com potencial regulador, são os linfócitos Breg. Estas células são capazes de regular a ativação de linfócitos T de forma dependente e independente de contato, em geral são caracterizadas por expressarem a molécula CD1d e produzirem IL-10.[7]

Órgãos linfoides

A medula óssea e o timo são os órgãos nos quais são gerados os linfócitos e, portanto, são chamados órgãos linfoides primários ou centrais. O destino dos linfócitos maduros são os órgãos linfoides secundários ou periféricos, local onde se iniciam as respostas adaptativas e onde os linfócitos são mantidos. Os órgãos linfoides secundários são: baço, linfonodos e os tecidos linfoides associados à mucosa, que incluem as placas de Peyer, tonsilas, adenoide e apêndice cecal.

Os linfonodos são estruturas linfoides altamente organizadas, encontrados em pontos de convergência dos vasos linfáticos. Os principais fatores que induzem a sua formação são a IL-7, TNF-α, linfotoxina-α (LTα) e LTβ, visto que os animais com depleção genética dessas citocinas ou de seus receptores são desprovidos de linfonodos e placas de Peyer.[8]

Os vasos linfáticos aferentes drenam o fluido dos tecidos conjuntivos, carreando APC e antígenos solúveis dos tecidos infectados. Este fluido, produzido continuamente pela filtração do sangue, é chamado linfa, e é drenado pelos linfonodos até o ducto torácico, através do qual a linfa retorna à corrente sanguínea.

O linfonodo é um órgão compartimentalizado, o córtex é composto por uma camada mais externa de linfócitos B organizados em folículos linfoides e por uma área paracortical constituída por células dendríticas e principalmente linfócitos T. Durante uma resposta imune ocorre a formação de centros germinativos na região dos

folículos linfoides, áreas de intensa proliferação de linfócitos B. A medula é formada por cordões de macrófagos e plasmócitos, conhecidos como cordões medulares.[1]

Os linfócitos virgens estão em constante circulação entre o compartimento vascular e o compartimento linfático, eles entram no linfonodo pela corrente sanguínea através de vênulas especializadas (vênulas de endotélio alto – HEV, do inglês, *high endotelial venules*) e saem na linfa através dos vasos linfáticos eferentes.

A recirculação dos linfócitos envolve uma série de moléculas expressas tanto nos linfócitos como no endotélio e células do estroma. A selectina L (CD62 L), expressa em linfócitos T virgens, liga-se a moléculas chamadas adressinas. As adressinas CD34 e GlyCAM-1 são expressas pelas HEV, nos linfonodos, enquanto a adressina MadCAM-1 é expressa no endotélio de mucosas, auxiliando no direcionamento dos linfócitos aos tecidos linfoides associados às mucosas. A participação de duas outras famílias de moléculas, as integrinas e superfamília das Ig, possibilita que os linfócitos atravessem a barreira endotelial para o tecido linfoide.[1,8]

O baço é um órgão situado atrás do estômago, responsável pela captação de antígenos presentes na circulação sanguínea. Também tem a função de eliminar hemácias senescentes. O baço dispõe de uma estrutura organizada, porém um pouco distinta daquela observada nos linfonodos.

A entrada do antígeno e de células no baço se dá através de uma rede de vasos originados de ramificações das artérias esplênicas, os sinusoides. Macrófagos e células dendríticas captam antígenos e microrganismos carreados pela circulação nos sinusoides.

Os linfócitos localizam-se em torno das arteríolas que penetram no baço. A camada linfocitária que envolve as arteríolas contém principalmente linfócitos T e é chamada de bainha periarteriolar. Essa bainha é revestida por nódulos correspondentes a folículos linfoides com predomínio de linfócitos B.

O tecido linfoide associado à mucosa (MALT, do inglês, *mucosa-associated lymphoid tissue*) é constituído de diversos agregados linfocitários, distribuídos pelo organismo, que protegem os tratos naso-orofaríngeo, respiratório, gastrintestinal e geniturinário. São estruturas responsáveis pela coleta de antígenos das superfícies epiteliais. Uma característica peculiar do MALT é a presença de grande quantidade de linfócitos B e plasmócitos secretores de IgA, anticorpo predominante nas secreções.

Embora sejam diferentes em alguns aspectos, os linfonodos, baço e MALT demonstram as mesmas divisões básicas. Cada um deles exerce a mesma função de capturar o antígeno do local de infecção, apresentá-los aos linfócitos circulantes e, assim, dar início à resposta imune adaptativa.

Diversidade de receptores de linfócitos

A geração de diversidade ocorre durante o processo de maturação dos linfócitos T e B. As células precursoras de linfócitos T migram da medula óssea para o timo, em que ocorre o processo de amadurecimento. As populações precursoras de linfócitos T já saem da medula óssea comprometidas com essa linhagem, mas não expressam o TCR ou moléculas acessórias.

Ao penetrarem no timo, essas células migram do córtex até a região medular do órgão e são liberados como linfócitos T maduros. Nesse período, ocorrem rearranjos gênicos, processo denominado recombinação somática, responsáveis pela formação do TCR com especificidades aleatórias, conferindo a cada clone de linfócito T uma única especificidade. Esse processo envolve a ação da enzima recombinase sobre os genes codificadores das cadeias dos receptores produzindo diversidade.

Durante o rearranjo podem surgir dois tipos de TCR, aqueles compostos por cadeias do tipo α e β (TCRα:β), ou cadeias γ e δ (TCRγ:δ). Os linfócitos que expressam TCR αβ são predominantes (> 95%) e têm funções distintas dos que expressam TCR γδ, os quais são abundantes na fase embrionária e situam-se em órgãos linfoides secundários na fase adulta.

Cada cadeia de TCR é subdividida em duas unidades, uma variável (V) e uma constante (C). Para sua formação, essas cadeias sofrem um processo de rearranjo gênico, conhecido como recombinação somática. As cadeias α e γ são formadas a partir de diversos segmentos dos genes V e J, enquanto as cadeias β e δ originam-se de diversos segmentos dos genes V, D e J. O número de genes J é maior em linfócitos T em comparação aos linfócitos B, conferindo-lhe maior diversidade juncional, porém o TCR não sofre troca dos segmentos dos genes codificadores de regiões C e não está sujeito à mutação somática.[1]

Em um processo denominado educação tímica, ocorre a diferenciação do fenótipo dos linfócitos T maduros com

TCR αβ em linfócitos T $CD4^+$ (Th) ou T $CD8^+$ (Tc) por um mecanismo de seleção positiva, pelo qual somente as células que interagem com um MHC próprio, presentes nas células do estroma tímico, amadurecem. As células que interagem com as moléculas próprias de MHC de classe I (MHC-I) tornam-se linfócitos Tc, enquanto aquelas que interagem com moléculas próprias de MHC-II tornam-se linfócitos Th. Um segundo processo de seleção negativa elimina os clones autorreativos assegurando que os linfócitos T sejam autotolerantes.[1] Os linfócitos T maduros com TCR γδ não são submetidos aos processos de seleção intratímica e são denominados Tγ:δ.

O BCR é composto por algumas moléculas da família das Ig, entre elas, uma molécula de anticorpo ligada à membrana. Os linfócitos B se diferenciam na medula óssea onde também passam pelo processo de recombinação somática, o qual dá origem à diversidade das moléculas de anticorpo e consequentemente do BCR, e assim como os linfócitos T têm especificidade clonal única.

A molécula de anticorpo é composta por cadeias L (leve – *light*) e H (pesada – *heavy*), além daquelas que codificam diversos segmentos dos genes V (*variable*), J (*joining*) e C (*constant*) das cadeias L. A cadeia L é responsável pela definição dos isótipos κ ou λ, resultando em sequências VJCκ ou VJCλ.

Para a formação de cadeias H, é necessária a recombinação de diversos segmentos dos genes V, D, J e C, que definirá os isótipos α, δ, ε, γ ou μ de Ig, resultando nas sequências VDJCα,VDJCδ,VDJCε,VDJCγ ou VDJCμ.

As regiões variáveis dos anticorpos ocorrem com tal diversidade que permitem ao organismo o reconhecimento de qualquer proteína da natureza. Os responsáveis por esse fenômeno são: a diversidade de segmentos dos genes VJ e VDJ; a diversidade juncional entre segmentos de genes VJ e VDJ; a associação combinatória entre cadeias L e H; a mutação somática. A mutação somática de segmentos dos genes da região V causa alteração do local combinatório, caracterizando a maturação de afinidade ao antígeno.

Durante o estágio pró-B ocorre o rearranjo da cadeia H, resultando na formação do receptor pré-B. A expressão do receptor pré-B induz o rearranjo da cadeia L e caracteriza o estágio pré-B, o qual termina em uma célula B imatura que expressa um BCR composto por um anticorpo da classe IgM.

Essas células B imaturas, ao serem estimuladas pelo antígeno, morrem ou são inativadas, em um processo de seleção negativa, eliminando grande parte dos linfócitos B autorreativos. Os linfócitos B sobreviventes que não reconhecem antígenos próprios maturam para expressar IgD, além de IgM, e direcionam-se à periferia.

Após a recombinação gênica e síntese da IgM, o linfócito B pode passar pelo processo de mudança de classe de anticorpo ou *switch*. O BCR mantém a combinação entre segmentos de cadeias L e VDJ da cadeia H trocando o segmento Cμ por segmentos de outros isótipos sob a influência de citocinas.

Imunidade inata

A primeira linha de defesa do organismo contra infecções é composta por suas barreiras naturais formadas pelas superfícies epiteliais da pele e mucosas, fluidos corporais e flora bacteriana normal.

A pele confere proteção ao organismo por meio da descamação natural, flora normal e secreção de substâncias, como ácidos graxos, lisozimas e ácido láctico, que resultam em um pH ácido capaz de causar efeitos letais ou citostáticos, dificultando a instalação e penetração de patógenos.[1,8]

Uma das barreiras da mucosa do trato digestivo são as enzimas presentes na saliva, com ação bactericida e bacteriostática, e o fluxo contínuo para o estômago onde o pH é extremamente ácido (pH = 1). No intestino, fatores como o muco, o peristaltismo e a flora normal abundante conferem resistência contra a grande maioria das infecções.

A principal defesa do trato respiratório é a remoção mecânica realizada pela superfície ciliar que conduz o muco até a faringe onde é deglutido. Em casos de persistência do patógeno, ocorre a fagocitose pelos macrófagos alveolares.

Na mucosa do trato geniturinário, o pH ácido dificulta a instalação de patógenos somada à remoção mecânica pelo fluxo urinário. A conjuntiva dos olhos tem como mecanismo de defesa a secreção lacrimal, rica em lisozimas que auxilia a remoção de microrganismos.

A perda da integridade de qualquer uma dessas barreiras, com ou sem infecção, leva ao desencadeamento da imunidade inata. Os elementos que participam da imunidade inata incluem o sistema complemento, mediadores inflamatórios, quimiocinas, citocinas, os receptores que reconhecem padrões moleculares de antígenos, peptídios

antimicrobianos e algumas populações celulares imunes.

O sistema complemento é um grupo formado por mais de 30 proteínas plasmáticas solúveis ou ligadas à membrana celular. Estas proteínas podem ser ativadas por três diferentes vias, a alternativa, a da lectina ligadora de manose (MBL, do inglês, *mannose binding lectin*) e a clássica. Estas resultam em uma via terminal comum, com a formação do complexo de ataque à membrana ou MAC (*membrane attack complex*). Este complexo é responsável pela lise celular e pela formação de proteínas regulatórias com funções biológicas envolvidas na resposta imune como a fagocitose, quimiotaxia, solubilização de imunocomplexos, formação de anticorpos etc.[1,9]

Os componentes do sistema complemento são sintetizados principalmente no fígado, mas os macrófagos e granulócitos também são capazes de sintetizar componentes, como C1q e C7, respectivamente.

As vias alternativa e da MBL participam diretamente da imunidade inata. A via alternativa inicia-se com a hidrólise espontânea do componente C3 produzindo o C3(H_2O). Um fator presente no plasma, o fator B (fB), liga-se a esse componente e é clivado formando C3(H_2O)Bb. Este componente cliva outra molécula de C3 formando a subunidade C3b que se liga ao fragmento b de outro fB. O C3bBb e associa-se a outra subunidade C3b formando o C3bBb3b, uma C5 convertase que leva à formação de MAC.

Na via da MBL, esta lectina, que se encontra associada às serinoproteases MASP-1 (*mannose-associated serine protease 1*) e MASP-2, se liga aos carboidratos que contêm manose sobre a superfície dos patógenos, ativando as convertases de C4 e C2, formando o componente C4b2b, que cliva C3 formando o C4b2b3b, uma C5 convertase que leva à formação de MAC.

A via terminal comum, ou MAC, inicia-se com a clivagem da molécula C5 e formação do componente C5b que, fixado à membrana da célula, favorece a adesão dos componentes C6, C7 e C8 que têm atividade lítica sobre alguns microrganismos. Posteriormente, ligam-se de 1 a 19 moléculas de C9, que se polimerizam, formando um poro na membrana celular responsável pelo desequilíbrio osmótico e lise da célula-alvo.

A via clássica do sistema complemento depende da presença de anticorpos IgG ou IgM específicos. O primeiro componente, o C1, é composto pelas subunidades C1q, que se liga aos domínios CH2 de IgG ou CH3 de IgM, e C1r e C1s, que são responsáveis pela formação do local catalítico para C2 e C4. Com a formação de C4b2b, há a clivagem de C3 produzindo C4b2b3b, uma C5 convertase que leva à formação de MAC.

A ativação do sistema complemento exige um rígido controle para evitar a ação sobre as células do indivíduo e o consumo desnecessário de seus componentes. Para isso, existem diferentes proteínas solúveis ou presentes em membranas celulares capazes de regular sua ativação.

As proteínas regulatórias solúveis são: o inibidor de C1, capaz de se ligar ao local catalítico do C1 e inibir sua atividade, o fator I (fI) que cliva os componentes C4b e C3b, o fator H (fH) e C4BP que atuam como cofatores do fI, a vitronectina e a clusterina que competem com a ligação do C8, a properdina ou fator P (fP) que aumenta a meia-vida de C3bBb e o inibidor de anafilotoxina (carboxipeptidase N), responsável pela inativação de C3a, C4a e C5a.

As proteínas regulatórias presentes na membrana celular são: DAF (*decay accelerating factor*), que diminui a atividade funcional das convertases de C3 e de C5, MCP (*membrane cofactor protein*), que atua como cofator de fI, CR1 (*complement receptor-1*), que acelera o declínio das convertases de C3 e C5 e atua como cofator de fIe, HRF (*homologous restriction factor*) e protectina (CD59), que impedem a formação de MAC.

Embora a principal característica do sistema complemento seja a formação de MAC sua ação biológica mais importante ocorre pela interação de seus componentes com receptores específicos (CR, *complement receptors*) expressos por diferentes populações de células.

Os receptores CR1 (CD35) são expressos na membrana de eritrócitos, colaborando na remoção de complexos imunes, e em fagócitos facilitando a fagocitose de antígenos opsonizados por C3b e C4b. Os receptores CR2 (CD21), expressos por células dendríticas foliculares e linfócitos B, compõem o correceptor de linfócitos B (CD19, CD21 e CD81), capaz de minimizar a quantidade de antígeno necessária para a produção de anticorpos, e podem ser utilizados como entrada do vírus Epstein-Barr, causador da mononucleose.[10]

Os receptores CR3 (CD11b/18) e CR4 (CD11c/18) são expressos por macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleares e células dendríticas e têm como função facilitar a fagocitose. Os receptores de C5a e de C3a, presentes em células endoteliais, mastócitos e fagócitos, podem induzir a ativação da proteína G e provavelmente estão envolvidos nos mecanismos de regeneração hepática, apoptose neuronal, hematopoese e migração celular.

Outros fatores que participam da resposta inata constituem os mediadores inflamatórios, as quimiocinas e as citocinas, fatores produzidos na vigência da resposta inflamatória ao agente agressor. Esta resposta tem como objetivo isolar e destruir o agente causador e regenerar o tecido. Inicia-se com a contração ou dilatação da musculatura de revestimento das arteríolas e a dilatação das vênulas por contração dos filamentos de actina e miosina das células endoteliais. Esse mecanismo é decorrente da ação de mediadores produzidos por mastócitos e macrófagos locais, entre eles, a histamina, os mediadores lipídicos (leucotrienos B4 – LTB4, LTC4 e LTD4, prostaglandinas e PAF) e neuropeptídios (substância P e CGRP [peptídio relacionado com o gene da calcitonina, *calcitonin gene related peptide*]). Em paralelo com esse evento, ocorre a ativação da cascata de coagulação (produção de peptídios quimiotáticos), do sistema fibrinolítico (ativação de complemento) e do sistema das cininas (produção de bradicinina).[1,9,10]

A alteração do fluxo sanguíneo possibilita a aproximação dos leucócitos do sangue ao endotélio, iniciando um processo de "rolamento" pela interação entre as moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais (E-selectina, expressa em células endoteliais ativadas, e P-selectina, expressão constitutiva) com as moléculas dos leucócitos (L-selectinas). Em seguida, a ação de LTB4, PAF e IL-8 promove a mudança conformacional das integrinas expressas em leucócitos (LFA-1 ou CD11a/18 e Mac-1 ou CD11b/18), possibilitando a firme interação com as moléculas de adesão intercelular tipos 1 e 2 (ICAM-1, *intercelular adhesion molecule 1*) e ICAM-2 expressas pelas células endoteliais. A interação do leucócito com moléculas PECAM (*platelet endotelial cell adhesion molecule*) possibilita sua passagem para o tecido por diapedese em direção ao foco inflamatório. Nesse momento, as quimiocinas presentes influenciam no padrão de migração celular, como IL-8 e NAP-2 (*neutrophil-activating peptide 2*) são importantes para a migração de neutrófilos, o MIP-1α (*macrophage inflammatory protein* 1α), MIP-1β e MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) para monócitos e RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*) e a eotaxina para os eosinófilos.

A ativação das células envolvidas na resposta inata induz a secreção de várias citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 e TNF-a. A IL-1 age no endotélio vascular aumentando a adesão leucocitária, e na medula óssea aumentando a produção de leucócitos. Em sinergia com a IL-18 desencadeiam a sinalização intracelular com ativação via fatores de transcrição nucleares *kappa* B (NF-κB, *nuclear factor kappa B*) que induz a produção de citocinas e quimiocinas.[1,11]

A IL-1 e o TNF-α ligam-se a receptores termorreguladores do hipotálamo causando a febre. O TNF-α aumenta a permeabilidade vascular do endotélio possibilitando o acúmulo de imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento no tecido infectado. Esta citocina também é capaz de inibir o apetite e causar perda de peso, como na caquexia.

A IL-6 é responsável pela estimulação e diferenciação de linfócitos B e, em conjunto com a IL-1 e o TNF-α age, no fígado estimulando a síntese de proteínas de fase aguda. A IL-8 é importante na migração celular para o tecido infectado, principalmente de neutrófilos, e a IL-12 é responsável pela ativação de células NK.

Outras citocinas envolvidas na resposta inata são IFN-α e IFN-β, que têm capacidade de inibir a replicação viral, ativar células NK e aumentar a expressão de moléculas MHC-I de células infectadas, aumentando sua suscetibilidade ao ataque pelas células Tc.

Como resultado do processo evolutivo, todos os organismos multicelulares desenvolveram mecanismos de reconhecimento de organismos invasores por receptores específicos a estruturas comuns à maioria dos patógenos. Estes padrões moleculares associados a patógenos são denominados MAMP (*microbe-associated molecular patterns*).[12] São produtos altamente conservados produzidos por diversos microrganismos, como LPS de paredes de bactérias, peptidoglicanos (PGN), ácido lipoteicoico (LTA, *lipoteichoic acid*), motivos não metilados citosina-fosfato-guanina (CpG), dupla fita do ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) do RNA-vírus e mananas das paredes dos fungos.

As moléculas e receptores capazes de interagir com MAMP são denominados receptores/moléculas de reconhecimento de padrão ou PRR/PRM (*pattern-recognition receptors/molecules*).

Os PRR são responsáveis pela interação célula/antígeno no foco inflamatório, colaborando na fagocitose, secreção de citocinas e sinalização intracelular. Os macrófagos expressam o receptor de manose (CD206), uma lectina do tipo C que se liga a certas moléculas de açúcar de bactérias e alguns vírus, como o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV, *human immunodeficiency virus*). Expressam também os receptores de varredura (MSR1 ou CD204) capazes de reconhecer polímeros aniônicos e lipoproteínas acetiladas de baixa

densidade, estruturas também presentes nas células do hospedeiro, porém protegidas pelo ácido siálico. Os macrófagos também expressam o receptor CD14, receptor para LPS e o receptor de glicanos.

Os PRR envolvem um grupo de receptores denominados TLR.[13,14] Existem pelo menos 10 famílias de receptores TLR (TLR1-TLR10) descritos. Os receptores TLR-4 são essenciais na formação de respostas a LPS. Algumas moléculas, como CD14, Mac-1, MD-2 e RP105, encontram-se associadas aos receptores TLR-4, formando um complexo receptor de LPS provavelmente diferenciado entre populações de células. Além disso, TLR4 parece ser importante em respostas ao vírus sincicial respiratório (RSV, *respiratory syncytial virus*).

O TLR-2 reconhece alguns tipos de LPS, lipoproteínas de bactérias gram-positivas e gram-negativas, PGN de bactérias gram-positivas, antígenos de micobactérias, espiroquetas e fungos. Os receptores TLR1 e TLR6 são homólogos e colaboram na ativação da célula pelo receptor TLR2 de forma seletiva. Este reconhecimento foi demonstrado para TLR1 na resposta a componentes de *Neisseria meningitidis* e para TLR6 na resposta a PGN de *Staphylococcus aureus*.

O receptor TLR9, presente nos endossomos celulares, reconhece motivos CpG não metilados comuns no DNA de bactérias, estimulando a produção de citocinas inflamatórias.[14] O TLR9 demonstra uma cinética de ativação de macrófagos lenta em comparação ao estímulo com LPS, o que sugere uma via de ativação diferenciada. Os TLR5 participam do reconhecimento de bactérias flageladas, como *Listeria monocytogenes*, reconhecendo especificamente a flagelina.[12]

A sinalização intracelular de receptores TLR é similar à do receptor de IL-1, utiliza a proteína adaptadora MyD88, levando à ativação de quinases e à translocação de NF-κB para o núcleo, ativando genes específicos.

Proteínas solúveis também constituem as PRM envolvidas na imunidade inata. O CD14 solúvel pode se complexar com a proteína LBP (*LPS binding protein*) e redirecionar o complexo para o TLR-4, possibilitando o reconhecimento do LPS, além de ter atividade microbicida e opsonizadora de bactérias gram-negativas.

Outras PRM solúveis incluem a proteína C reativa (CRP, *C-reactive protein*) capaz de opsonizar e facilitar a ativação da via clássica do sistema complemento, a lisozima que atua sobre os proteoglicanos da parede das bactérias resultando em lise osmótica, e a MBL que é responsável pela ativação de uma das vias do sistema complemento.

Outro importante grupo de moléculas envolvidas na imunidade inata são os peptídios catiônicos classificados no grupo das defensinas. No homem, as α e β-defensinas são capazes de exercer efeito microbicida contra bactérias, fungos e vírus envelopados.

As a-defensinas, produzidas por neutrófilos, células epiteliais e células intestinais de Paneth, ligam-se na membrana externa de bactérias aumentando sua permeabilidade e morte celular. Estas defensinas induzem a secreção de IL-8, LTB4, IFN-γ, IL-6 e IL-10, estando assim envolvidas no processo inflamatório e na regeneração de tecidos.[15]

As β-defensinas, produzidas por células epiteliais, têm um mecanismo de ação semelhante ao das α-defensinas. Recentemente, demonstrou-se que outro tipo de peptídios isolados em símios, as θ-defensinas, tem atividade *in vitro* contra o vírus HIV por um mecanismo ainda não definido.

Participam também da imunidade inata as moléculas denominadas surfactantes pulmonares (SP-A, SP-B, SP-C e SP-D), as quais são primariamente secretadas por células alveolares do tipo 2. SP-A e SP-D, aparentemente, estão envolvidas na agregação e fagocitose de vírus, bactérias e fungos.[12]

A resposta imune inata depende de células capazes de reconhecer diretamente os antígenos, como os fagócitos, células NK, linfócitos T NK, linfócitos Tγ:δ e linfócitos B-1.

Os fagócitos compreendem os neutrófilos e monócitos/macrófagos, que reconhecem os patógenos opsonizados com anticorpos e C3b ou pelos receptores CD14 e CD204. Com a fagocitose, os antígenos internalizados formam uma vesícula membranosa, denominada fagossomo, que se une a vesículas pré-formadas (lisossomos) ricas em substâncias que colaboram na eliminação do patógeno.

Essas substâncias são produzidas principalmente pelo processo de respiração oxidativa (nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato – NADPH oxidases lisossomais e outras enzimas) em que são formados diversos produtos citotóxicos derivados do oxigênio como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o oxigênio (O_2) livre, o radical hidroxila (OH) e o ácido hipocloroso (HOCl). Também são produzidos óxidos de nitrogênio (NO), peptídios antimicrobianos (catiônicos), lisozima, hidrolases ácidas e competidores, como a lactoferrina, um

quelante de ferro. Os macrófagos também são responsáveis pela secreção de IL-12, citocina importante na ativação celular.

As células NK têm a função de matar células infectadas por meio da liberação de perforinas e granzimas presentes em seus grânulos citoplasmáticos. Essas substâncias citotóxicas são liberadas juntamente com proteoglicanos de alto peso molecular e lenta difusão, responsáveis pela proteção da célula agressora. Além disso, as células NK podem mediar a apoptose da célula-alvo via a expressão do ligante de Fas (FasL ou CD178).[1,11]

As células NK são potencialmente secretoras de IFN-γ, que é vital para o controle da infecção por patógenos intracelulares como herpes-vírus, *Leishmania* e *Listeria monocytogenes* antes da ativação de linfócitos T antígeno-específicos.

Um subgrupo especializado de linfócitos T, os linfócitos T NK1.1 ou T NK contam com um restrito repertório TCRα:β e expressam receptores marcadores de células NK, também participa da imunidade inata. Os antígenos, em geral glicolipídios, são apresentados por moléculas CD1 semelhantes a moléculas MHC-I. A ativação dos linfócitos T NK ocorre precocemente em várias infecções e são capazes de secretar IL-4 contribuindo para o desenvolvimento de células Th2 e produção de anticorpos IgE.[1]

Os linfócitos Tγ:δ localizam-se principalmente ao longo do epitélio e no intestino delgado. Estas células possuem um restrito repertório TCR e são capazes de reconhecer antígenos sem a participação de moléculas MHC; são secretoras de fatores de crescimento e têm atividade citolítica, participando assim do controle da proliferação e diferenciação de células epiteliais.[1,11] Os linfócitos Tγ:δ virgens ou ativados têm similaridades funcionais com linfócitos Tα:β e representam os linfócitos que amadurecem mais precocemente em seres humanos. Após o primeiro ano de vida, os linfócitos Tγ:δ virgens já não são mais detectáveis no sangue periférico. Essas células são ativadas em infecções por *Plasmodium falciparum* e, aparentemente, exercem função imunorregulatória nos locais inflamatórios de lesões teciduais de pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD, *inflammatory bowel diseases*).

Os linfócitos B1 assemelham-se aos linfócitos Tγ:δ por possuírem um restrito repertório de receptores de antígenos. São encontrados principalmente nas cavidades peritoneal e pleural e se renovam na periferia. Produzem anticorpos precocemente (48 h), do isótipo IgM de baixa afinidade, capazes de reconhecer antígenos polissacarídios de bactérias.[6] Em camundongos, o papel desses linfócitos é importante em algumas infecções bacterianas por *Streptococcus pneumoniae* e no recrutamento de células para o estabelecimento da sensibilidade de contato.[16]

As APC, como macrófagos e células dendríticas, são as células diretamente responsáveis pela formação de um elo para o desencadeamento da resposta imune adaptativa. Para isso, peptídios ou fragmentos de antígenos fagocitados e digeridos, conjugados a moléculas de MHC-I ou MHC-II, são expressos em sua membrana celular possibilitando a interação com linfócitos T por meio de seus receptores TCR no interior de órgãos linfoides secundários, iniciando a resposta imune específica.

Resposta imune adaptativa | Mecanismos efetores

As principais características da resposta imune adaptativa são especificidade e memória. Ao contrário das respostas imunes inatas, as respostas imunes adaptativas não se iniciam no foco infeccioso, mas nos tecidos linfoides periféricos. Para que isso ocorra, é necessário que as APC, como macrófagos e células dendríticas, migrem do foco infeccioso até o tecido linfoide mais próximo, carreando partículas do antígeno que serão, então, apresentadas aos linfócitos T.

Diferente dos linfócitos B, os linfócitos T reconhecem o antígeno somente quando esse está associado a moléculas do MHC expressas na superfície celular. As moléculas do MHC são glicoproteínas codificadas por genes altamente polimórficos, também chamados, no homem, de genes de HLA (*human leucocyte antigen*).

Existem dois tipos de moléculas de MHC, de classes I e II, que diferem em relação à estrutura e padrão de expressão nas células do organismo. As moléculas do MHC-I são formadas por duas cadeias polipeptídicas: uma cadeia maior a, composta por três domínios, associada de forma não covalente a uma cadeia menor chamada microglobulina β_2. O MHC-I é expresso em todas as células nucleadas do organismo, associando-se a peptídios presentes no citosol, como de moléculas de patógenos de multiplicação citosólica, principalmente vírus, para apresentá-los aos linfócitos T $CD8^+$.[11]

Todas as proteínas celulares feitas no citosol são translocadas para o retículo endoplasmático no qual se dobram

corretamente antes de serem transportadas à superfície. Antes de associar-se a um peptídio, a molécula de MHC-I é instável, sendo retida no retículo em um estado parcialmente pregueado. O translocamento e a ligação dos peptídios às moléculas de MHC-I envolvem várias proteínas acessórias, dentre as quais podemos destacar as proteínas transportadoras associadas ao processamento de antígeno 1 e 2 (TAP-1 e TAP-2, *transporters associated with antigen processing 1 and 2*). Essas moléculas formam um heterodímero responsável pelo transporte de peptídios do citosol ao retículo. A depleção ou inibição de TAP-1 ou TAP-2 impede a formação de uma molécula de MHC-I estável e sua posterior exposição na superfície celular. Isto pode ser utilizado como mecanismo de escape por patógenos como o herpes-vírus simples, o qual produz uma proteína que se liga a TAP e inibe-o, impedindo o transporte de peptídios virais para o retículo endoplasmático.[1,8,10]

As moléculas de MHC-II, por outro lado**,** são expressas nas APC e linfócitos T ativados. São compostas por um complexo não covalente de duas cadeias, a e b, com dois domínios cada uma, que atravessam a membrana. Estas moléculas ligam-se a peptídios provenientes da degradação de antígenos nos compartimentos vesiculares de macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, que serão apresentados aos linfócitos T $CD4^+$.

As moléculas de MHC-II, de modo semelhante às moléculas de MHC-I, são translocadas ao retículo endoplasmático antes de serem enviadas à superfície celular. Porém, as moléculas de MHC-II são associadas a uma proteína conhecida como cadeia invariável (Ii), cuja função é bloquear o sulco de ligação do peptídio, impedindo a ligação de peptídios do citosol, e estabilizar a molécula de MHC-II para sua liberação do retículo endoplasmático para um compartimento endossômico.

A cadeia invariável é clivada nos endossomos acidificados, deixando apenas um pequeno fragmento CLIP (*class II-associated invariant chain peptide*) que ainda impede a ligação de outros peptídios. Para que ocorra a ligação dos fragmentos do antígeno endocitado às moléculas de MHC-II, uma molécula semelhante às de classe II, chamada HLA-DM, catalisa a liberação do CLIP tornando possível a ligação de peptídios antigênicos ao sulco das moléculas de MHC-II.

Os superantígenos são um grupo distinto de antígenos capazes de ativar linfócitos T de modo inespecífico e sem processamento por uma APC. Estes antígenos ligam-se à região externa do sulco de ligação a peptídios de moléculas de MHC-II, interagindo com a região Vb do receptor TCR, ativando o linfócito T independente de sua especificidade. Os superantígenos bacterianos ligam-se principalmente à alça CDR2 da região Vb.

As regiões V do receptor TCR envolvidas na resposta a superantígenos são pouco diversas, observa-se cerca de 20 a 50 segmentos diferentes em TCR de seres humanos, possibilitando a ativação de 2 a 20% dos linfócitos T.

Os superantígenos não induzem a formação de respostas imunes adaptativas. Por causa da alta estimulação de células Th e produção de citocinas, esses antígenos induzem toxicidade sistêmica e inibição da resposta específica contribuindo para a patogenicidade microbiana. As enterotoxinas estafilocócicas (SE, *staphylococcal enterotoxins*) e a toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*) são superantígenos causadores de intoxicação alimentar e da síndrome do choque tóxico, respectivamente.

A interação do complexo peptídio:MHC com um TCR específico é o primeiro evento necessário para a ativação do linfócito T. Entretanto, para que ocorra uma eficiente ativação da resposta imune é necessária a participação de moléculas acessórias, importantes nas interações dos linfócitos com as APC. A ligação das moléculas LFA-1, CD2 e ICAM-3 expressas por linfócitos T, e ICAM-1 e 2, LFA-3 e DC-SIGN pelas APC possibilita que os linfócitos T entrem em contato com grande número de moléculas de MHC na superfície da APC, em busca do peptídio específico.

Outro grupo de moléculas envolvidas na ativação celular é o das moléculas coestimuladoras. Além do reconhecimento do antígeno via TCR, é necessário, para a ativação celular, um "segundo sinal" ou sinal coestimulador. A ausência da interação com as moléculas coestimuladoras pode tornar o linfócito T anérgico ou promover a deleção por apoptose. A anergia caracteriza-se pela incapacidade do linfócito produzir IL-2, mesmo após um estímulo antigênico, impedindo a proliferação de clones específicos e a produção de células efetoras.

A via coestimuladora mais bem caracterizada é a das moléculas B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), expressas na membrana das APC, as quais interagem com os receptores CD28 e CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, CD152) dos linfócitos T.

A B7.2 é expressa constitutivamente na maioria das APC, que sob estímulos aumentam sua expressão, enquanto a B7.1 é expressa somente após a ativação. O receptor CD28 é expresso constitutivamente por linfócitos T *naïve* e ativados.[1,17] A ligação da molécula B7 ao CD28 produz um sinal estimulador que, em sinergismo com o

sinal do TCR, resulta em proliferação, diferenciação e função efetora do linfócito T. A via de sinalização intracelular do CD28 inicia-se com a cascata da quinase MAP e resulta na ativação do fator de transcrição Jun, enquanto a via do receptor de antígeno induz a síntese dos fatores de transcrição Fos. A combinação destas vias leva à formação de heterodímeros de Fos e Jun, os quais compõem o fator de transcrição AP-1, que regula a ativação de vários genes envolvidos no crescimento celular. Alguns eventos resultantes da sinalização pelo CD28 são a produção de IL-2 e a expressão da molécula antiapoptótica Bcl-xL.

Enquanto os sinais fornecidos pelo CD28 potencializam a sinalização via TCR, a interação com o receptor CTLA-4 produz sinais inibitórios. CTLA-4 é expresso em linfócitos T ativados, apresenta cerca de 30% de homologia com o CD28 e interage com os ligantes B7, porém com maior afinidade. A ligação do CTLA-4 a uma molécula B7 produz um sinal negativo, o qual inibe a produção de IL-2 e a progressão do ciclo celular.[15] O balanço entre a sinalização do CD28 e do CTLA-4 é importante no controle da resposta imune, prevenindo uma resposta exacerbada e regulando a tolerância periférica, animais deficientes na expressão de CTLA-4 desenvolvem doença linfoproliferativa espontânea fatal.[18]

A segunda molécula inibitória é a PD-1 (*programmed death 1*), expressa por células ativadas, incluindo linfócitos T e B e células mieloides. A ação da PD-1 está relacionada com a ativação da molécula SHP-2, responsável pela desfosforilação de moléculas sinalizadoras envolvidas na cascata de sinalização do TCR, resultando na inibição da proliferação e da secreção de citocinas efetoras.[17,19] Os ligantes do PD-1, PD-L1 e PD-L2, são expressos tanto em órgãos linfoides como em não linfoides, sendo observado um aumento da expressão de PD-L1 em certas células tumorais. O ligante PD-L1 parece estar envolvido na ação regulatória dos linfócitos T $CD4^+/CD25^+$, apesar de não ser a principal via de supressão exercida por essas células.

Outro membro da família do CD28 é o ICOS (*inducible T-cell co-stimulator*). A sua expressão não é constitutiva em linfócitos T *naïve*, porém é rapidamente induzida via TCR e CD28. O ligante do ICOS (ICOSL, *ICOS-ligand*) não apenas é expresso nas células hematopoéticas, mas também em células de outros tecidos. A sinalização via ICOS é mais importante na regulação da produção de citocinas pelos linfócitos T efetores do que propriamente na ativação e expansão celular.[17,19] A ligação do ICOS com o seu ligante induz a produção de IL-4, IFN-γ e, principalmente, IL-10, além de promover maior expressão do ligante do CD40 (CD40L). Esta molécula exerce um papel central na indução da troca de isótipo de imunoglobulina dos linfócitos B (*switch*) e no aumento da expressão de moléculas B7 nas APC.

A molécula OX40 (CD134) é expressa por linfócitos T cerca de 12 a 24 h após a ativação, apresentando pico em torno de 2 a 3 dias, implicando em um modo tardio de ação. O ligante do OX40 (OX40 ℓ) é expresso por APC e células epiteliais ativadas, tendo sua expressão aumentada por sinais via TLR, imunoglobulinas e CD40.[20,21] A sinalização por OX40 não influencia na fase inicial de ativação dos linfócitos, mas tem grande importância na proliferação e sobrevivência dessas células durante a fase efetora e de memória por meio da indução de moléculas antiapoptóticas Bcl-xL, Bcl-2 e Bfl-1. A ação do OX40 está mais relacionada com os linfócitos Th, enquanto a molécula 4-1BB (CD137), cujo ligante 4-1BBL é expresso também por APC, parece exercer os mesmos efeitos sobre os linfócitos Tc (Figura 306.1).

Uma vez ativado, o linfócito T inicia a fase de proliferação, induzida pela produção autócrina de IL-2. Nesta fase, ocorre um aumento da expressão da cadeia a do receptor de IL-2 e maior afinidade do receptor pela citocina. Após um período de rápido crescimento, que pode variar entre 3 e 7 dias, os linfócitos T se diferenciam em células efetoras que irão desempenhar funções especializadas como linfócito T auxiliar ou citotóxico.[1,11]

Os linfócitos T efetores apresentam uma série de alterações fenotípicas e funcionais que os distinguem dos linfócitos T *naïve*. A mudança na expressão de algumas moléculas de adesão, tais como a diminuição de CD62 L e aumento de CD2, LFA-1 e CD44, cessa a recirculação através dos linfonodos e provoca a migração dos linfócitos T efetores para o foco infeccioso e outros tecidos não linfoides.

Após o contato com o antígeno, diferente dos linfócitos T virgens, os linfócitos T efetores não necessitam de um sinal coestimulador para executarem sua função na resposta imune. Isto é importante para os linfócitos Tc que agem sobre as células infectadas que, na maioria das vezes, não expressam grande quantidade de moléculas coestimuladoras.

O papel dos linfócitos Tc é eliminar os patógenos que se multiplicam no citoplasma de células hospedeiras, uma vez que estes não são acessíveis aos anticorpos e podem ser eliminados somente com a destruição das células infectadas. Os linfócitos Tc efetores eliminam suas células-alvo pela indução à apoptose.

O mecanismo pelo qual os linfócitos Tc agem são semelhantes aos das células NK, mas diferem no reconhecimento do alvo e no direcionamento da citotoxicidade. A indução da apoptose pelos linfócitos Tc pode ocorrer por duas vias principais, ambas iniciadas pelo reconhecimento específico dos complexos peptídio:MHC-I pelo TCR.[1,11]

A exocitose granular é um processo de secreção diretamente controlado pelo TCR e resulta na liberação de perforina e granzimas, de forma polarizada, na região de sinapse entre o linfócito e a célula-alvo. A entrada das granzimas na célula-alvo pode ocorrer por meio de endocitose mediada por receptores ou de poros formados pelas perforinas polimerizadas. As granzimas podem, dessa forma, levar à ativação das caspases, uma família de proteases cisteínicas que clivam resíduos de acido aspártico de proteínas, de maneira direta ou por dano mitocondrial. Além disso, as granzimas podem ocasionar a morte celular de forma independentemente da via das caspases.[1,11]

A indução de apoptose via FasL/Fas requer a transcrição do FasL (CD178), após a ativação via TCR e posterior expressão na superfície do linfócito Tc, este pode ligar-se ao receptor Fas (CD95) da célula-alvo. Essa ligação promove a ativação das caspases e apoptose. O FasL pode ser expresso em grânulos podendo, portanto, ser utilizado pela via de exocitose granular.

Além de exercerem função citotóxica, os linfócitos Tc secretam citocinas como IFN-γ, TNF-α e TNF-β. IFN-γ, além de inibir a replicação viral, também induz a expressão de moléculas MHC-I, facilitando o reconhecimento de células infectadas. O TNF-α e o TNF-β podem agir em sinergia com IFN-γ na ativação de macrófagos. Assim, os linfócitos Tc agem de várias maneiras promovendo e auxiliando a eliminação de patógenos citosólicos.[1,11]

As citocinas secretadas pelas células envolvidas na resposta inata são determinantes na resposta Th, contudo muitos fatores influenciam na resposta imune adaptativa, como a via de entrada do antígeno no organismo, dose antigênica e coestimuladores.

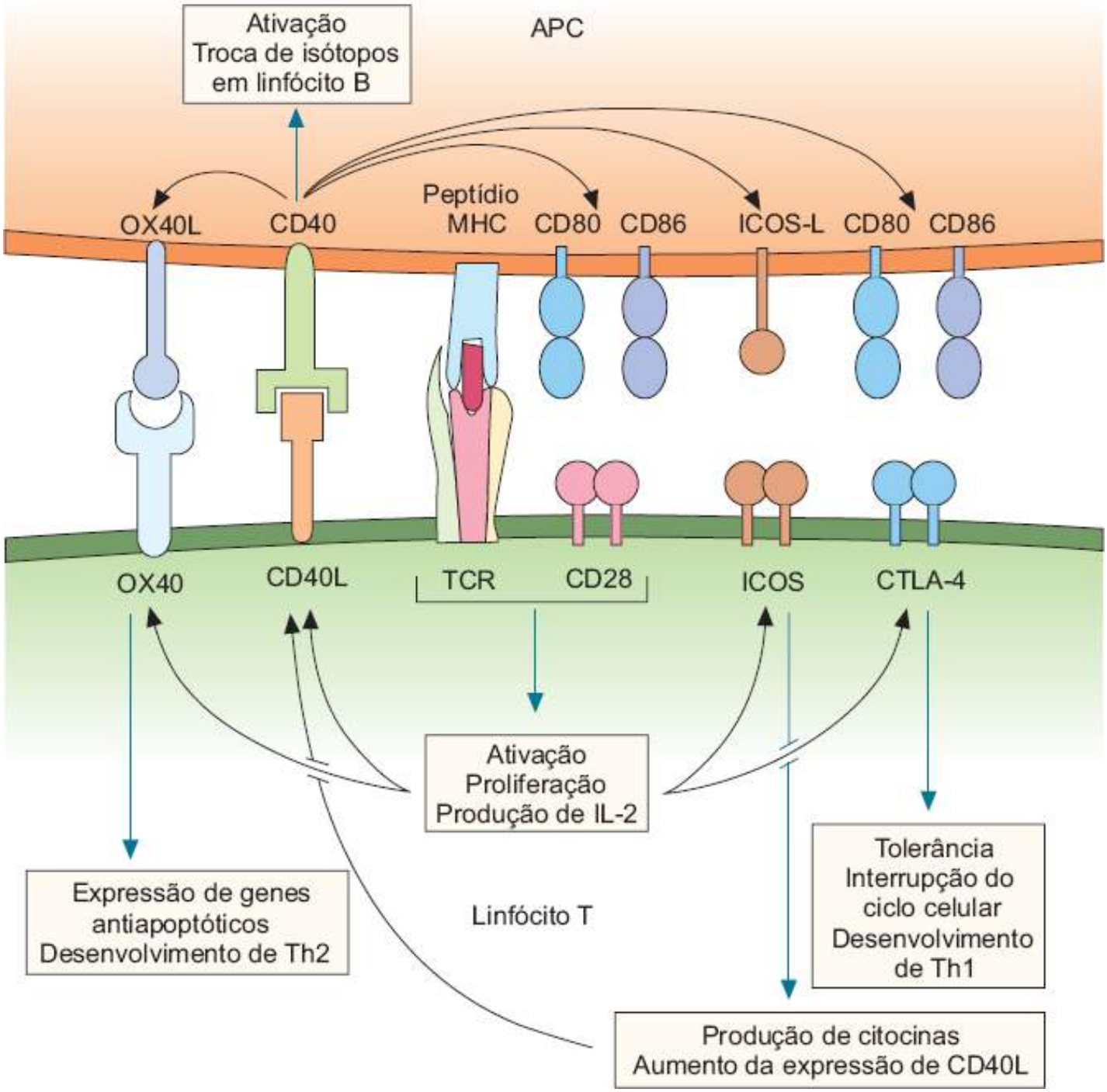

Figura 306.1 Interação entre a célula apresentadora de antígenos (APC) e o linfócito T. A eficiente apresentação do antígeno e controle da ativação do linfócito depende de sinais coestimuladores mediados por ligantes e receptores presentes na membrana celular. A interação MHC/TCR (complexo de histocompatibilidade principal/receptor da célula T) e B7/CD28 é o evento inicial na ativação do linfócito T e indução ou aumento da expressão das demais moléculas coestimuladoras.

As citocinas são classificadas por similaridade estrutural em três principais classes: hematopoetinas (classe I – IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos – GM-CSF, *granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor*), IFN (classe II – IFN-α, IFN-β e IFN-γ) e família TNF (TNF-α, TNF-β, LT-β, FasL [CD178] e CD40L [CD154]). Algumas citocinas não têm classificação em família (p. ex., TGF-β, IL-10, IL-12 e IL-18). As citocinas das classes I e II são encontradas na forma solúvel e algumas citocinas da família TNF são encontradas associadas à superfície celular.[1]

A família dos receptores para citocinas da classe I contém dois subgrupos, o de receptores que apresentam uma cadeia β em comum ou βc (IL-3R, IL-5R, GM-CSFR) e os que apresentam uma cadeia g comum ou γc (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R e IL-15R), possibilitando uma interação alternativa para as citocinas dessa família. Os receptores de citocinas de classe II (IFN-αR, IFN-βR, IFN-γR e IL-10R) representam uma família pequena com semelhança estrutural com os receptores da classe I.[1]

A sinalização intracelular dos receptores das classes I e II envolvem tirosinas quinases citoplasmáticas da

família Janus (JAK) que têm como alvo os fatores ativadores da transdução de sinal de transcrição (STAT, *signal transducers and activators of transcription*), responsáveis pela ativação dos genes de citocinas específicos no núcleo. Essa via sinalização pode ser inibida por proteínas citoplasmáticas denominadas SOCS (*suppressor of cytokine signaling*).[22]

Os receptores de TNF (TNFR, *TNF-receptors*) constituem a terceira família de receptores, relacionada com a família de citocinas TNF. Os receptores TNFR-I e TNFR-II podem interagir com TNF-α ou TNF-β, e os receptores Fas e CD40 interagem respectivamente com seus ligantes FasL e CD40L.[21] Os receptores Fas e TNFR-I estão associados a domínios letais capazes de induzir apoptose celular, porém outros receptores, como o CD40, estão associados a proteínas chamadas TRAFS (*TNF-receptor associated factors*) envolvidos na ativação de macrófagos e linfócitos B.

Os linfócitos T $CD4^+$ podem se diferenciar em linfócitos Th1 ou Th2, de acordo com o padrão de secreção de citocinas, os linfócitos Th1 secretam principalmente IFN-γ, IL-2 e TNF-β e os linfócitos Th2 IL-4, IL-5 e IL-10. Algumas citocinas, como IL-3, TNF-α e GM-CSF, podem ser secretadas por linfócitos de padrão Th1 e Th2.[23]

O fator de transcrição *T-bet* exerce um importante papel na formação de linfócitos Th1. Este fator é induzido rapidamente em linfócitos T virgens a partir da sinalização induzida por IFN-γ, mediada pelo STAT1. Além de induzir a produção de IFN-γ, o *T-bet* é responsável pela indução da expressão da subunidade β2 do receptor de IL-12 e por sua estabilização na superfície celular.[23,24]

Após a diferenciação dos linfócitos Th1, a produção de IFN-γ pode ser induzida pela ligação do peptídio ao TCR ou pela ação da IL-12 e IL-18. A IL-18 aumenta a produção de IFN-γ pelos linfócitos Th1, porém é incapaz de direcionar o desenvolvimento de linfócitos *naïve* como ocorre com a IL-12.[23,25] A IL-27 é fortemente sinérgica com a IL-12 para a indução da produção de IFN-γ pelos linfócitos T *naïve*. A combinação de IL-12 e IL-18 pode estimular a produção de IFN-γ pelos linfócitos Th diferenciados mesmo na ausência da sinalização via TCR.[26] A IL-18 e a IL-23 são citocinas que atuam na fase tardia de diferenciação dos linfócitos Th1, sendo essenciais para fixar, amplificar e manter as funções efetoras Th1. A secreção de IFN-γ pode ocorrer por outros tipos celulares, como linfócitos Tc, células NK e células dendríticas, em resposta a patógenos bacterianos.

De forma geral, os linfócitos Th1 estimulam uma resposta imune celular caracterizada principalmente pela ativação de macrófagos. Esse processo é mediado por moléculas efetoras solúveis ou de superfície celular de linfócitos T como IFN-γ, GM-CSF, TNF-α, CD40L e FasL.[27] Os macrófagos ativados são potentes células antibacterianas pela produção de espécies reativas derivadas de oxigênio (ROS, *reactive oxygen species*) e NO, além de peptídios antibacterianos e proteases. A ativação destas células aumenta a expressão de moléculas de MHC-II e B7, dos receptores TNFR e CD40, melhorando a apresentação de antígenos aos linfócitos T e amplificando a resposta imune.

Entre as citocinas secretadas por linfócitos Th1, IFN-γ é capaz de induzir o *switch* para IgG1 e IgG3 em humanos, inibir o crescimento de clones Th2 e ativar células NK. O TNF-β inibe linfócitos B e é letal para linfócitos T, fibroblastos e células tumorais, além de estimular a formação de NO em macrófagos e neutrófilos. A IL-2 é capaz de estimular a proliferação de linfócitos T, ativar células NK e de promover a síntese de cadeia J por linfócitos B.

A IL-4 secretada por basófilos e linfócitos T NK, é responsável pela diferenciação de linfócitos Th2, envolvendo a fosforilação de STAT6 que leva ao aumento da expressão dos genes *c-MAF* e *GATA3*.[23,26] O *c-MAF* é um fator de transcrição específico de linfócitos Th2 que regula a síntese de IL-4. O *GATA3* parece não ter um papel crucial na transcrição do gene IL-4, entretanto está envolvido na formação da competência transcricional de genes de citocinas do tipo Th2, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13.

Os linfócitos Th2 produzem citocinas que estimulam principalmente a resposta imune humoral, ou seja a produção de anticorpos. A IL-4 induz o *switch* para IgE, aumenta a expressão de moléculas de MHC-II em linfócitos B, estimula os linfócitos T, aumenta a proliferação de mastócitos e inibe a ativação de macrófagos.

A IL-5 estimula o crescimento e a diferenciação de eosinófilos. A IL-10 aumenta a expressão de moléculas de MHC-II em linfócitos B, coestimula o crescimento de mastócitos, inibe a diferenciação de linfócitos Th1 e a secreção de citocinas por macrófagos.

Os linfócitos Th secretores de TGF-β, em especial os linfócitos dos tecidos linfoides associados às mucosas, são também denominados linfócitos Th3.[27] O TGF-β é capaz de induzir o *switch* para IgA, inibir macrófagos, ativar neutrófilos e inibir e/ou estimular o crescimento de outras células, como linfócitos, portanto apresentando

ampla atividade regulatória das funções Th1 e Th2.

Outro grupo de linfócitos tem mostrado importância na regulação da produção de citocinas, os linfócitos Th17.[28] Caracterizados por produzirem IL-17, o papel desses linfócitos sobre a regulação da resposta imune ainda é discutido, aparentemente a produção de IL-17 pode inibir ou exacerbar respostas imunes, dependendo do tecido acometido e patogênese do doença.

Por fim, são descritos ainda linfócitos Th secretores de IL-22, chamados Th22. A IL-22 tem atividade principalmente sobre células epiteliais e hepatócitos, colaborando com mecanismos antimicrobianos, regeneração e produção de quimiocinas.[29]

Para que ocorra a ativação dos linfócitos B dois sinais serão necessários. O primeiro sinal é fornecido pela ligação do antígeno solúvel ao BCR. O complexo antígeno:BCR é internalizado, degradado, seguindo a apresentação dos fragmentos aos linfócitos Th, via MHC-II. Os linfócitos Th efetores, que reconhecem o complexo peptídio:MHC-II, fornecem o segundo sinal necessário por meio da interação do CD40L com o CD40 expresso pelos linfócitos B. O correceptor de células B, um complexo de moléculas de superfície, composto por CD19:CD21:CD81, também pode ativar os linfócitos B e potencializar a sinalização dos BCR. A molécula CD21 é um receptor para o fragmento C3d do complemento, dessa forma, os antígenos recobertos por esse fragmento tornam possível a ligação cruzada com o CD21. Esse evento resulta na fosforilação dos resíduos de tirosina do CD19 e desencadeamento da sinalização intracelular.

Os linfócitos B ativados proliferam e sofrem hipermutação somática nos genes da região V das imunoglobulinas. A hipermutação somática pode resultar em receptores de menor afinidade pelo antígeno, diminuindo sua habilidade de apresentação e interação com linfócitos Th. Isso ocasiona a morte do linfócito B por apoptose. Por outro lado, a hipermutação somática pode aumentar a afinidade do BCR, melhorando a interação com o linfócito Th e, assim, promover sua proliferação e sobrevivência. As células sobreviventes sofrem repetidos ciclos de mutação e seleção, durante os quais podem se diferenciar em células de memória ou em plasmócitos.[1,11]

As citocinas determinam o *switch* para diferentes isótipos de imunoglobulinas, entretanto a sinalização induzida pelas citocinas não é suficiente, necessitando a interação do CD40 do linfócito B com a molécula CD40L do linfócito Th. Na imunodeficiência humoral grave, conhecida como imunodeficiência hiper-IgM, indivíduos não expressam CD40L funcional e não produzem IgG.

Cinco classes de imunoglobulinas ou isótipos de anticorpos são conhecidas: IgG (subclasses IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), IgA (subclasses IgA1 e IgA2), IgM, IgE e IgD. Cada molécula de Ig é composta por duas cadeias polipeptídicas leves (L) unidas por pontes dissulfídricas a duas cadeias pesadas (H). As extremidades NH_2-terminais formam dois locais antigênicos ou combinatórios compostos por, no mínimo, três regiões hipervariáveis denominadas CDR1, CDR2 e CDR3. As pontes dissulfídricas intracadeia formam alças estruturais denominadas domínios. Cada cadeia L possui um domínio variável (VL) e uma constante (CL), e a cadeia H um domínio variável (VH) e três ou quatro constantes (CH1, CH2, CH3 e CH4).[1,9,11]

As cadeias L e H das Ig, devido ao seu polimorfismo, apresentam alótipos distintos entre os grupos populacionais de uma mesma espécie, os quais são herdados por leis mendelianas simples, expressas por exclusão alélica. O polimorfismo também confere aos anticorpos sua distinção idiotípica, constituída por determinantes antigênicos presentes nos domínios variáveis das Ig. O idiótipo é exclusivo de cada clone de linfócitos B e responsável por sua especificidade.

A estrutura dos anticorpos é composta pela porção Fab (*fragment antigen binding*) e Fc (*fragment crystallizable*). Os fragmentos Fab de receptores BCR desencadeiam a ativação, multiplicação e maturação do linfócito B. Os fragmentos Fab dos anticorpos são responsáveis pela neutralização de toxinas de bactérias como *Clostridium tetani* e *Corynebacterium diphtheriae*.[1,9]

Os fragmentos Fc de anticorpos complexados a antígenos são capazes de interagir com receptores específicos (FcγRII/III) expressos na membrana celular. Este mecanismo facilita o processo de fagocitose e digestão, mas também pode inibir a atividade de linfócitos B (FcγRIIB) ou ativar o sistema complemento (IgG ou IgM). Anticorpos que reagem contra antígenos na superfície de células-alvo interagem pela porção Fc aos receptores de células citotóxicas para mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpo ou ADCC (*antibody-dependent cell-mediated citotoxicity*).[1,9,11]

Embora a produção de anticorpos contra antígenos proteicos se baseie na interação de linfócitos T e B, os antígenos T-independentes (TI) induzem a produção de anticorpos não relacionada com a apresentação aos

linfócitos T.

Os antígenos TI são classificados em dois grupos, TI-1 e TI-2, e em razão de suas características na estimulação dos linfócitos B. Os antígenos TI-1, como os LPS, são chamados de mitógenos de linfócitos B e estimulam a proliferação de linfócitos B maduros e imaturos. Os antígenos TI-2 não estimulam células imaturas, não têm atividade mitogênica e necessitam da presença de linfócitos T. Os TI-2 apresentam epítopos repetitivos que, em densidades baixas, não ativam linfócitos B e, em densidades altas, induzem anergia.[1]

A resposta de anticorpos primária é formada por plasmócitos derivados de um número relativamente elevado de linfócitos B precursores. Os anticorpos são, na sua maioria, da classe IgM e de afinidade relativamente baixa. A resposta secundária consiste em moléculas produzidas por um número menor de linfócitos B precursores, os quais passaram pelas etapas de hipermutação somática e de expansão clonal. Seus receptores e anticorpos, de classes como IgG e IgA, são de alta afinidade para o antígeno, contribuindo para a indução de uma resposta humoral mais efetiva.

Certamente a memória imunológica é a principal consequência da resposta imune adaptativa. Esse fenômeno ocorre pela produção de linfócitos T e B específicos de vida longa, denominados linfócitos de memória. O mecanismo pelo qual se determina a diferenciação em células efetoras ou de memória não está bem estabelecido. Algumas citocinas, como IL-4, IL-7 e, principalmente IL-15, desempenham um importante papel na geração de linfócitos de memória, principalmente dos linfócitos T $CD8^+$.[11,30]

As respostas de memória, chamadas de secundárias, terciárias etc., diferem das respostas primárias em diversos aspectos. Primeiramente, a frequência de linfócitos de memória antígeno-específicos é muito maior do que a dos linfócitos *naïve*. Esta elevada frequência é uma vantagem, pois apenas alguns ciclos celulares são suficientes para se ter grandes quantidades de linfócitos efetores. Além disso, os linfócitos T de memória são capazes de migrar para tecidos inflamados e se acumular em tecidos da mucosa, possibilitando um rápido contato com o patógeno.[1,11,31]

Alguns marcadores de superfície celular auxiliam na identificação de células efetoras ou de memória. Os linfócitos T *naïve*, por exemplo, expressam a molécula CD45RA, uma tirosina fosfatase transmembrana com três éxons variáveis (A, B e C). O CD45RA não se associa ao TCR nem aos correceptores. Por outro lado, nos linfócitos T de memória, os éxons variáveis são removidos durante a transcrição, resultando na expressão de uma isoforma conhecida como CD45R0. Esta isoforma é capaz de associar-se ao TCR e ao correceptor, resultando em efetiva transdução de sinais.[1]

Todos estes fatores fazem com que a resposta de memória seja mais rápida e eficiente, aumentando a capacidade de resposta do organismo contra os patógenos encontrados previamente (Figura 306.2).

Desequilíbrio da resposta imune

Um dos principais mecanismos de controle da resposta imunológica é denominado tolerância imunológica. Este fenômeno é caracterizado pela ausência de reatividade a antígenos próprios.

Os mecanismos envolvidos na tolerância iniciam-se nos processos de seleção clonal responsáveis pela formação da autotolerância. Em órgãos linfoides primários, os antígenos próprios são apresentados aos linfócitos, que por sua vez são selecionados negativamente (deleção clonal), impedindo a maturação de células autorreativas. Na periferia, os linfócitos autorreativos que passaram pela seleção na medula óssea e timo, estão sujeitos à inativação devido à apresentação de antígenos próprios por células não APC (deficientes em sinais coestimuladores), induzindo anergia ou morte do linfócito.[1,11]

Alguns antígenos próprios são tolerados por causa de sua localização, por exemplo, os locais de privilégio imunológico, como a córnea e os testículos, não permitem a formação de respostas imunes mesmo em presença de linfócitos.

O mecanismo de supressão ativa mediada por citocinas envolve a ativação de linfócitos Th1 e Th2 de mesma especificidade; com isso, as citocinas secretadas por clones de diferentes padrões inibem-se mutuamente, mantendo o equilíbrio entre a imunidade celular (Th1) e a humoral (Th2). Além disso, os linfócitos Treg constituem populações celulares capazes de regular a resposta imune a antígenos próprios ou a flora intestinal e estão envolvidos também na tolerância materna aos antígenos do feto. Modelos experimentais evidenciaram que a ausência dessas populações está relacionada com a ocorrência da autoimunidade.[32,33] A supressão mediada pelas

células Treg ($CD4^{+}CD25^{+}FOXP3+$) é dependente de contato e provavelmente ocorre devido à expressão de TGF-β na membrana.[33]

A falha dos mecanismos de controle da autotolerância possibilita que o sistema imune identifique e responda aos antígenos próprios causando uma doença autoimune. É importante ressaltar que nessas doenças não há diferença quanto à efetuação da resposta imune, apenas quanto ao reconhecimento. A suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes é controlada por fatores ambientais, mas também genéticos, principalmente ligados aos genes codificadores de moléculas de MHC.

A etiologia das doenças autoimunes é muito variada e pode ser classificada como órgão-específica, como a doença de Graves, na qual são produzidos anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) expressos pelas células da tireoide, ou sistêmicas, como no lúpus eritematoso sistêmico, no qual são produzidos anticorpos contra antígenos onipresentes e abundantes em todas as células do organismo (p. ex., anticromatina).[1,11]

O desequilíbrio dos mecanismos regulatórios, somado à influência de fatores genéticos e ambientais, torna possível o desencadeamento de reações de hipersensibilidade. De acordo com os mecanismos imunopatogênicos, as reações de hipersensibilidade podem ser classificadas em quatro grupos.

As reações de hipersensibilidade imediata do tipo 1 (anafiláticas) são mediadas por anticorpos IgE-específicos após contato subsequente com antígeno inócuo. Os antígenos indutores de reações de hipersensibilidade são chamados alergênios. A interação de um antígeno polivalente com moléculas de IgE fixadas a receptores específicos (FcεR), expressos na membrana de mastócitos ou basófilos, desencadeia a sinalização intracelular causando a liberação de mediadores inflamatórios e o estabelecimento da reação alérgica anafilática.[1,9,11]

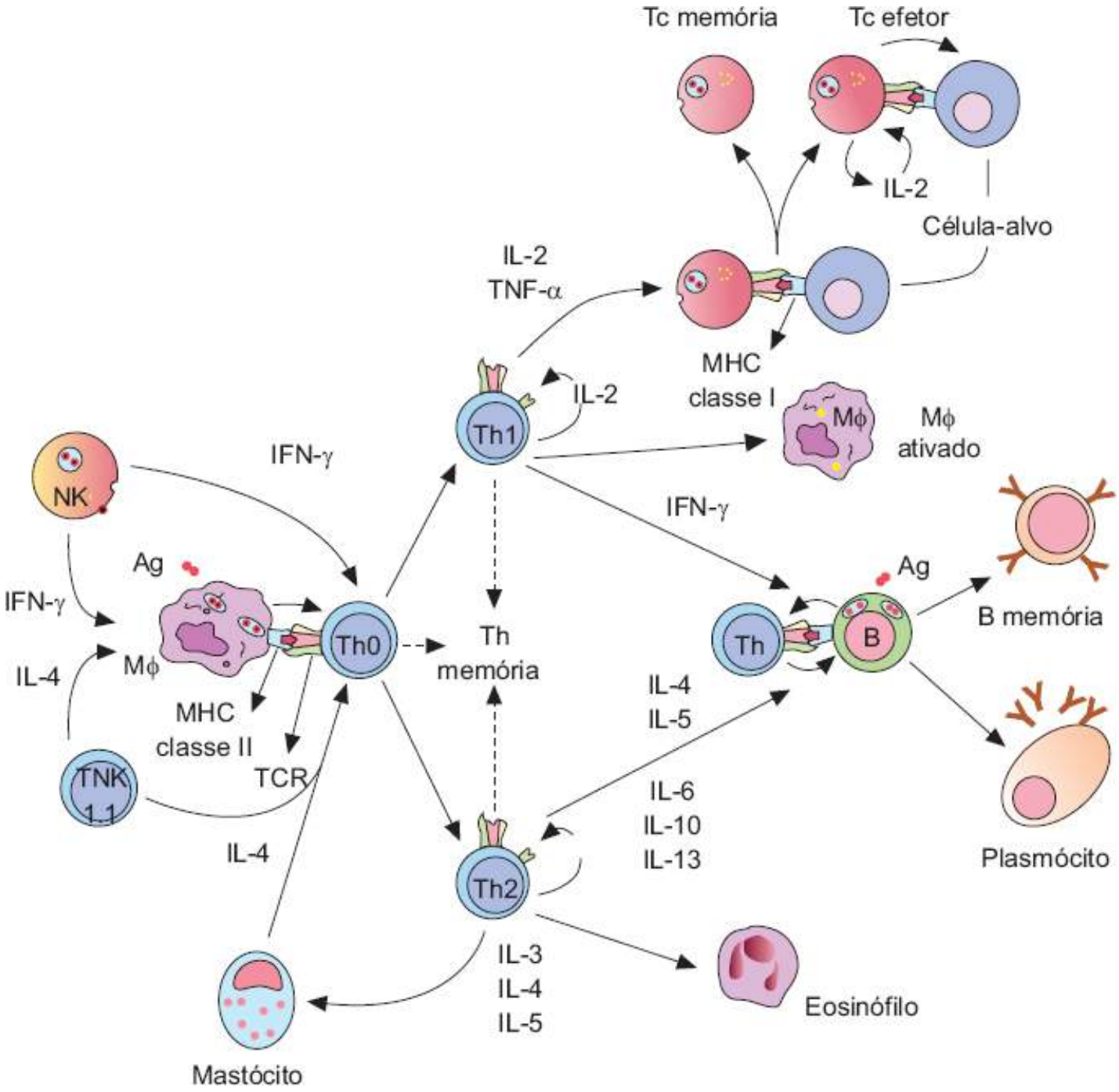

Figura 306.2 Organização, ativação, direcionamento e efetuação da resposta imune adaptativa. As citocinas têm papel primordial nas interações celulares e no balanço entre as respostas celular (Tc e MØ) e humoral (linfócito B). MØ = macrófago; Ag = antígeno; IFN = interferona; IL = interleucina; MHC = moléculas do complexo principal de histocompatibilidade; NK = *natural killer*; Tc = linfócitos T citotóxicos; TCR = receptor de antígeno de linfócito T; Th1 = linfócitos T auxiliares; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

Basicamente existem dois tipos de reações anafiláticas que levam a diferentes manifestações de acordo com o alergênio e a via de entrada: reações locais como urticária aguda (via subcutânea) e rinite alérgica (via inalada); e reações sistêmicas induzidas por fármacos e venenos (via intravenosa).

As reações de hipersensibilidade imediata do tipo 2 são caracterizadas pela formação de anticorpos IgG contra antígenos presentes na membrana celular. Alguns fármacos (p. ex., penicilina), podem se ligar à superfície de plaquetas ou hemácias. Com a produção de anticorpos IgG-específicos, há opsonização e eliminação das células, mediada principalmente por macrófagos esplênicos via receptor FcγR. Essas reações levam a quadros de anemia hemolítica ou trombocitopenia.

As reações de tipo 3 são mediadas por anticorpos IgG complexados a antígenos solúveis, que se depositam nas paredes de vasos sanguíneos. Esses imunocomplexos podem ativar o sistema complemento liberando C5a, que tem propriedade quimiotática e anafilática, ou interagir com receptores FcγRIII presentes em mastócitos, causando desgranulação, liberação de mediadores e formação da reação inflamatória.

As reações de hipersensibilidade tardia de tipo 4, são mediadas por linfócitos T específicos que migram para o local onde se encontra o antígeno, (p. ex., o níquel na dermatite de contato), formando uma pápula eritematosa. As células APC locais, como as de Langerhans na pele, processam o antígeno e ativam especificamente linfócitos Th1, Th2 ou CTL de memória. Neste processo, há ativação e produção de citocinas inflamatórias, como IFN-γ, que induzem os queratinócitos a secretarem citocinas (IL-1, IL-6, TNF-α e GM-CSF) e quimiocinas (IL-8, IP-9, IP-10 e MIG) responsáveis pelo aumento da resposta inflamatória. Este processo é visível após 24 a 48 h do contato com o antígeno.[1,11]

O desequilíbrio da imunidade pode causar não só estados de autorreatividade ou hipersensibilidade, mas também de hiporreatividade como observado nas doenças classificadas como imunodeficiências. Essas doenças são caracterizadas por respostas imunes ineficazes no controle de infecções. As imunodeficiências podem acometer a imunidade celular e humoral envolvidas nas respostas inatas e adaptativas. Sua etiologia é extremamente diversa e está relacionada com disfunções de origem genética (imunodeficiências primárias), ou serem decorrentes de outros processos como infecções por vírus, distúrbios metabólicos e substâncias tóxicas (imunodeficiências secundárias) (Figura 306.3).

A Pele como Órgão de Defesa Imunológica

Dewton de Moraes Vasconcelos e Alberto José da Silva Duarte

A vida celular em nosso planeta depende das membranas celulares, que separam o meio ambiente interno do externo e as diferentes organelas celulares, possibilitando a compartimentalização necessária entre o material nucleico de estoque (DNA) e o de uso (RNA mensageiro), das enzimas proteolíticas e nucleolíticas etc. Dentre inúmeras funções, essas membranas apresentam mecanismos que possibilitam que diferentes concentrações de água e de eletrólitos permaneçam estáveis nesses compartimentos.

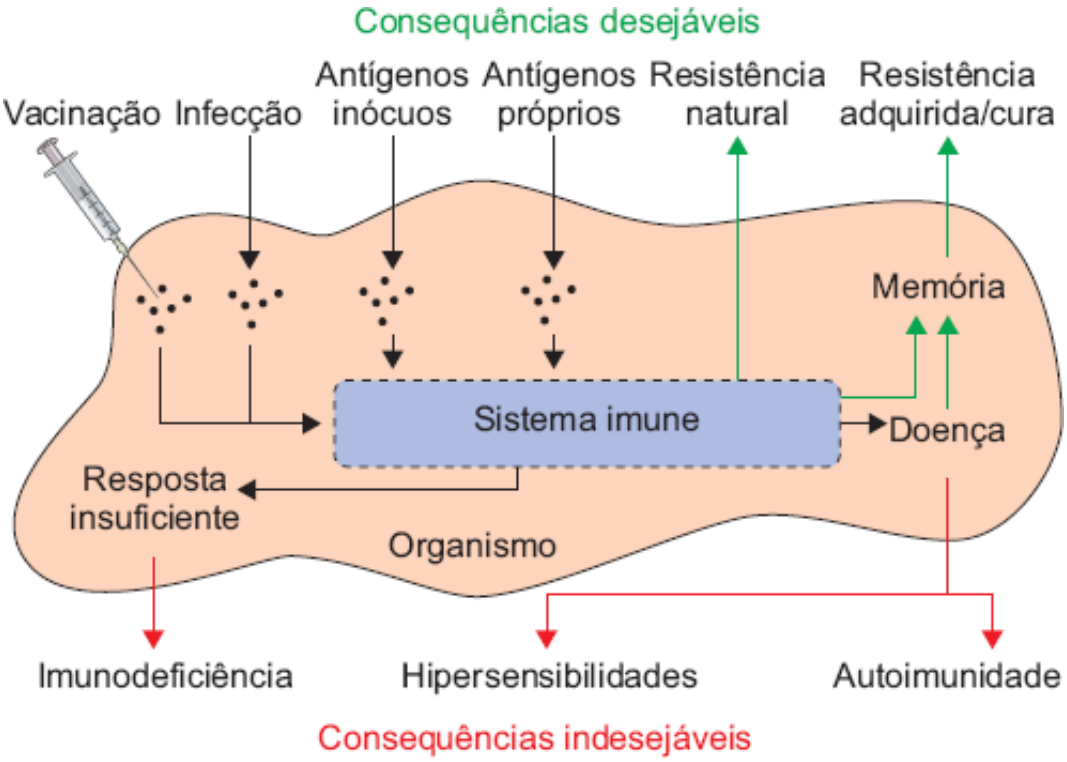

Figura 306.3 Reações desejáveis e indesejáveis do sistema imune frente às principais fontes de estímulo. O papel da imunidade é caracterizado pelo reconhecimento e formação de resistência a antígeno indutor, porém devido a características genéticas ou ambientais alguns dos mecanismos de controle ou formação da resposta imune podem causar dano ao organismo.

Com a migração dos seres vivos da água para o meio seco, houve a necessidade do desenvolvimento de uma barreira que tornasse possível o isolamento entre o meio intracelular aquoso do ambiente relativamente seco, para proteger tanto da perda de água quanto da penetração de microrganismos.

A pele dos mamíferos é uma estrutura multilamelar que nos protege dos danos causados pelas forças mecânicas, variações de temperatura, radiação ultravioleta, corrente elétrica de baixa voltagem, perda de água e traumas, decorrentes de suas funções sensoriais e táteis. Para exercer tais funções, a pele apresenta:

- Mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, eicosanoides, leucotrienos, histamina, citocinas e complemento
- Antioxidantes, como a glutationa, oxidases, vitamina C, e o sistema de citocromo P450
- Proteínas de choque térmico, importantes no sensoriamento de danos à estrutura do DNA
- Moléculas absorvedoras de radiação ultravioleta (UV), como melanina, vitamina D e metabólitos da vitamina C
- Moléculas retentoras de água, denominados fatores hidratantes naturais
- Enzimas metabolizadoras da xenobiota, como mecanismos de glicuronidação, sulfatação e hidroxilação
- Sistemas antimicrobianos, como os lipídios, acidificação, proteínas quelantes de ferro, complemento e proteínas de baixo peso molecular.

A camada mais interna da pele humana é a camada de gordura subcutânea. Esta camada é isolante, reduzindo a movimentação de calor de dentro ou de fora do organismo, absorve energia dos traumas mecânicos e é ativa no metabolismo energético geral (Figura 306.4). Acima dessa camada existe a derme, que é composta de complexos de colágeno e glicosaminoglicanas, também protegendo dos traumas. A epiderme, que recobre a superfície da pele, é composta de diversas camadas de queratinócitos vivos e do estrato córneo, composto de queratinócitos mortos. As glândulas sudoríparas e os vasos sanguíneos da pele auxiliam na regulação da temperatura corporal, enquanto as glândulas sebáceas provêm um transporte de proteínas e lipídios para a superfície da pele. As fibras nervosas aferentes e eferentes, que são quimiossensitivas, mecanossensitivas e termossensitivas, agem como um sistema de alerta contra possíveis traumas externos.

A estrutura do estrato córneo é similar em todos os epitélios queratinizados, composto de células ricas em proteínas envolvidas em uma matriz intercelular lipídica contínua, descrita como tijolos e argamassa.[1,2] Essa estrutura provê grande rigidez estrutural e a enorme capacidade das células do estrato córneo em capturar água,[3] decorrente de diversos fatores: a formação de um envelope de células individuais, altamente resistentes a danos físicos e químicos; a interdigitação das células adjacentes; a interconexão das células adjacentes por meio dos desmossomos; e a elasticidade (deformabilidade) do estrato córneo. Essa elasticidade também depende do conteúdo de água do tecido e do ambiente. As proteínas do estrato córneo, lipídios como as ceramidas e derivados de baixo peso molecular do metabolismo da querato-hialina (filagrina), que são produtos hidratantes naturais, se ligam à água mantendo-a no estrato córneo, preservando a elasticidade da pele.

Os lipídios da pele apresentam importante função de barreiras, fato que pode ser observado a partir das diferentes quantidades de lipídios nas diversas regiões da pele.[4] Essas diferenças explicam a suscetibilidade a dermatites de contato por substâncias hidrofílicas (p. ex., níquel) nas áreas pobres em lipídios, como as palmas e plantas,[5,6] e a substâncias lipofílicas (como derivados de plantas como a aroeira) nas áreas ricas em lipídios,[7] como a face, axilas e períneo.[8,9] Além disso, mudanças na composição lipídica da pele em doenças, como dermatite atópica[10] e ictiose vulgar,[11] são fundamentais na função de barreira.

É interessante notar que a pele é um dos principais locais de síntese de colesterol, por volta de 20 a 25% do total do organismo, além de produzir uma ampla gama de lipídios. Dessa forma, podemos concluir que a pele é um local extremamente ativo de síntese de lipídios, e 60 a 70% do total da síntese ocorre na camada basal.

No caso de quebra da barreira cutânea, há uma "explosão" da síntese de lipídios, de modo que 12 h após a lesão, a função de barreira está recuperada em torno de 50%; a recuperação total ocorre entre 72 e 96 h.[12]

A ruptura da barreira cutânea resulta no deslocamento passivo de íons inibitórios (Ca^{++}, K^{+}, Mg^{++} etc.) que bloqueiam a recuperação da pele.[13] Esses achados são relevantes, visto que a incidência de dermatites, como os eczemas das mãos, é maior nos locais onde o suprimento de água é rico em minerais.[14]

A pele secreta um grande número de modificadores da resposta biológica,[15] e, em resposta à quebra da barreira vários desses mediadores, eles são produzidos em quantidades significativamente maiores.[16-18] Dentre esses, temos citocinas, como IL-1α e TNF-α, quimiocinas, como IL-8, NO, neuropeptídios, histamina e eicosanoides, como prostaglandinas e leucotrienos. Recentemente, sugeriu-se que a difusão de fatores modificadores da resposta biológica para a derme pode iniciar ou propagar uma resposta inflamatória,[18,19] induzindo a migração de células de

Langerhans para a epiderme.[20] Como exemplo, podemos citar a exposição à radiação UV, que induz a liberação de citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF-α, para a circulação,[21] induzindo sintomas sistêmicos como febre e astenia. Além disso, esses sinais podem exacerbar a hiperproliferação da epiderme e a inflamação diretamente, potencializando a alteração da barreira. Esse círculo vicioso é provavelmente operante em várias dermatoses, como na psoríase, cicatrizes hipertróficas e queloides, além de uma variedade de eczemas. Finalmente, a cascata de citocinas pode levar a fibrose e proliferação de células endoteliais.[22]

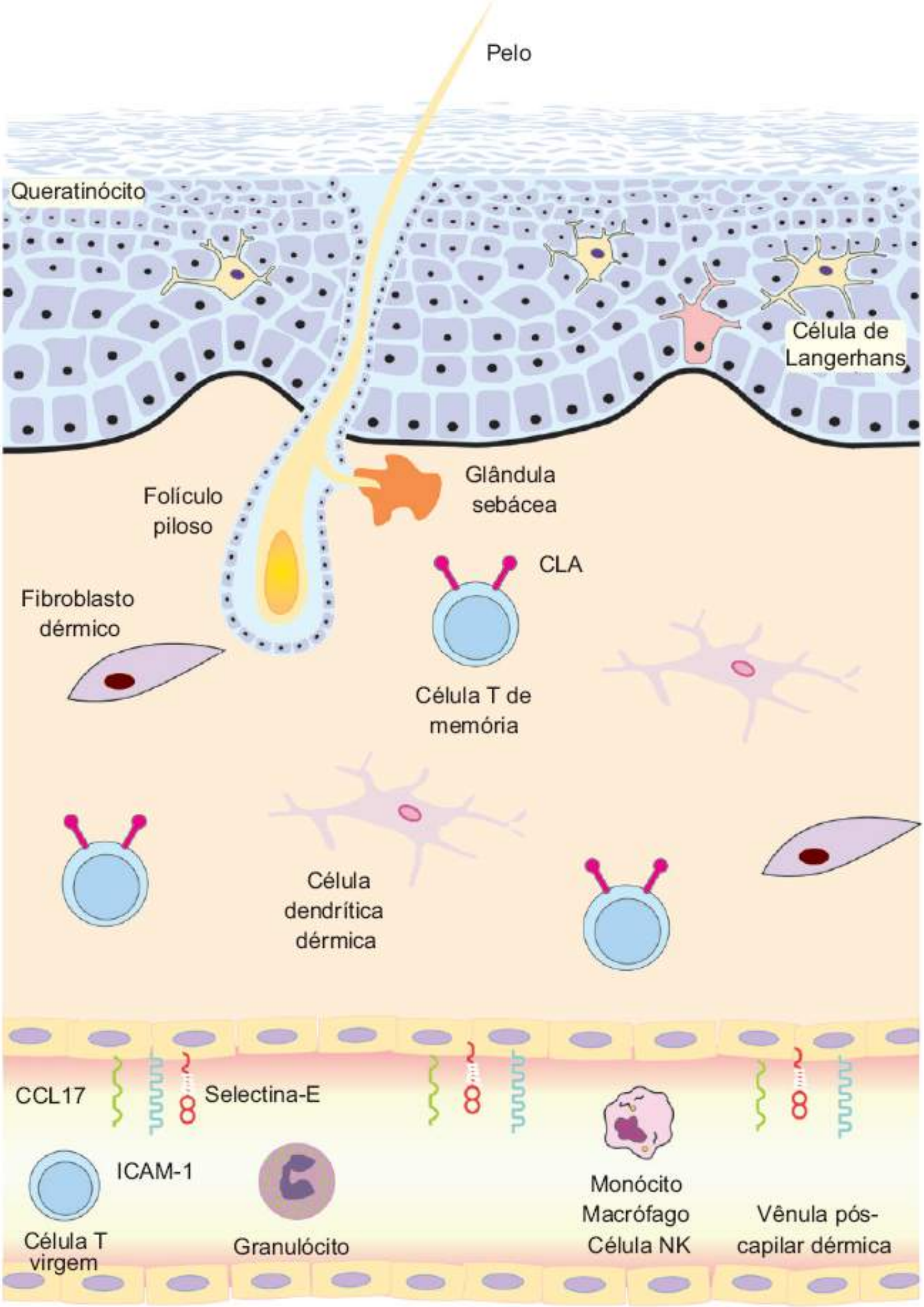

Figura 306.4 Elementos da resposta imunológica na pele normal: a pele humana é composta de três compartimentos distintos relevantes para suas funções imunológicas. A primeira é a epiderme, constituída de células epiteliais queratinizadas, que funcionam como uma barreira física e um sistema de alerta precoce. As células imunológicas residentes na epiderme incluem as de Langerhans, que são células dendríticas especializadas, e os linfócitos

intraepiteliais. A segunda é a derme, composta principalmente de tecido conjuntivo produzido pelos fibroblastos dérmicos. As células do sistema imunológico residentes na derme não inflamada compreendem as células dendríticas dérmicas, os mastócitos e um pequeno número de células T de memória CLA+. Na terceira, as vênulas pós-capilares da derme apresentam baixos níveis de selectina-E (CD62-E), do ligante de quimiocina CC17 (CCL17) e da molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1, CD54). Essas moléculas participam da marginação e da emigração basal de células T de memória (CLA+) para a pele não inflamada. As células T CLA–, incluindo as células virgens e as efetoras de memória direcionadas para outros tecidos, além dos granulócitos e outras células imunológicas, não possuem os receptores apropriados para ligarem-se aos vasos da derme e emigrarem para a pele não inflamada. CLA = antígeno linfocitário cutâneo; NK = *natural killer*.

A pele apresenta, além de suas funções como barreira, diversos mecanismos de defesa, tanto decorrentes da imunidade inata quanto da adaptativa. Dessa forma, é importante imaginar que as células residentes da pele funcionam como sentinelas para os sinais de perigo (Figura 306.5).[23] Os queratinócitos e as células de Langerhans na epiderme, além dos mastócitos, células dendríticas e macrófagos da derme fornecem um sistema de alarme rápido, liberando peptídios antimicrobianos, proteínas quimiotáticas e citocinas.[21,24-27] Os queratinócitos produzem grandes quantidades de IL-1α, TNF e peptídios antimicrobianos, como as β-defensinas, em resposta a vários estímulos, incluindo traumas cinéticos e térmicos, radiação UV, citocinas e neuropeptídios.[19,21,28,29] Esses produtos têm efeitos importantes nas células da resposta inata da pele, promovendo aumento da expressão de outros mediadores e recrutamento de células imunológicas adicionais a partir do sangue.[30] Entretanto, a indução de inflamação local na pele depende de um equilíbrio de agonistas, como IL-1α, IL-1β, caspase-1 e IL-1R1, e de antagonistas, como a IL-1Ra e IL-1R2.[21,24,31] Tanto as barreiras epiteliais quanto as células da imunidade inata residentes na pele expressam receptores de reconhecimento de padrões que identificam componentes específicos associados a patógenos e podem desencadear cascatas de ativação. Dentre estes, temos os receptores da família *toll* (TLR)[32-36] que se ligam a padrões moleculares associados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular pattern*), como LPS, lipoproteínas bacterianas, flagelina, mananas de fungos e motivos CpG não metilados no DNA. A ativação de células dendríticas por meio dos TLR resulta em produção de citocinas pró-inflamatórias e peptídios antimicrobianos, síntese aumentada de NO e potencialização da morte bacteriana, além de aumento da apresentação de antígenos (Takeda). A ligação dos ligantes dos TLR é associada ao recrutamento de proteínas adaptadoras similares às utilizadas pelo receptor da IL-1 e ativação subsequente das vias de sinalização de NF-κB (Takeda). A via de NF-κB é vista como um elo entre a imunidade inata e a adaptativa. Na pele, o NF-κB regula a expressão de inúmeros genes envolvidos na inicialização da resposta inflamatória, inclusive das moléculas de adesão, quimiocinas e citocinas, como IL-1 e TNF, metaloproteases da matriz, sintetase de NO e enzimas que controlam a síntese de prostanoides.[37] Outra maneira pela qual os queratinócitos combatem os micróbios é liberando citocinas pró-inflamatórias por meio da ativação de um grande complexo multiproteico no citoplasma denominado inflamassomo.[38] O inflamassomo, por sua vez ativa, a enzima caspase-1, a qual cliva a pró-interleucina 1β (pró-IL-1β) e pró-IL-18, armazenada nos queratinócitos, nas formas ativas dessas citocinas. Os queratinócitos ativados liberam a IL-1,[39] possibilitando às células epiteliais vizinhas responderem amplificando o sinal por meio da produção de IL-1α, TNF e IL-6. Além dos efeitos diretos desses compostos nos patógenos e células anormais, produtos da resposta imune inata direcionam o recrutamento de leucócitos adicionais para o local da ativação. Em humanos, genes regulados por NF-k6B incluem moléculas de adesão endotelial, como E-selectina (CD62-E) e P-selectina (CD62-P), ICAM-1, moléculas de adesão a células vasculares do tipo 1 (VCAM-1 *vascular cell adhesion molecule 1*) e várias quimiocinas e citocinas.[40] Coletivamente, essas moléculas são consideradas necessárias e suficientes para iniciar a cascata que leva à diapedese de leucócitos que recruta os leucócitos circulantes a partir da periferia.[41] É importante ressaltar que tanto células da imunidade inata, como neutrófilos e células NK, quanto adaptativa, como os linfócitos T efetores, participam desse infiltrado. Os mastócitos também apresentam papel importante na resposta imunológica cutânea, produzindo leucotrienos e citocinas, como IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, TNF e GM-CSF, em resposta a vários ligantes de TLR.[42-44] Esses e outros produtos têm importante papel no início e na manutenção da resposta inata e na produção de resposta imune adaptativa.

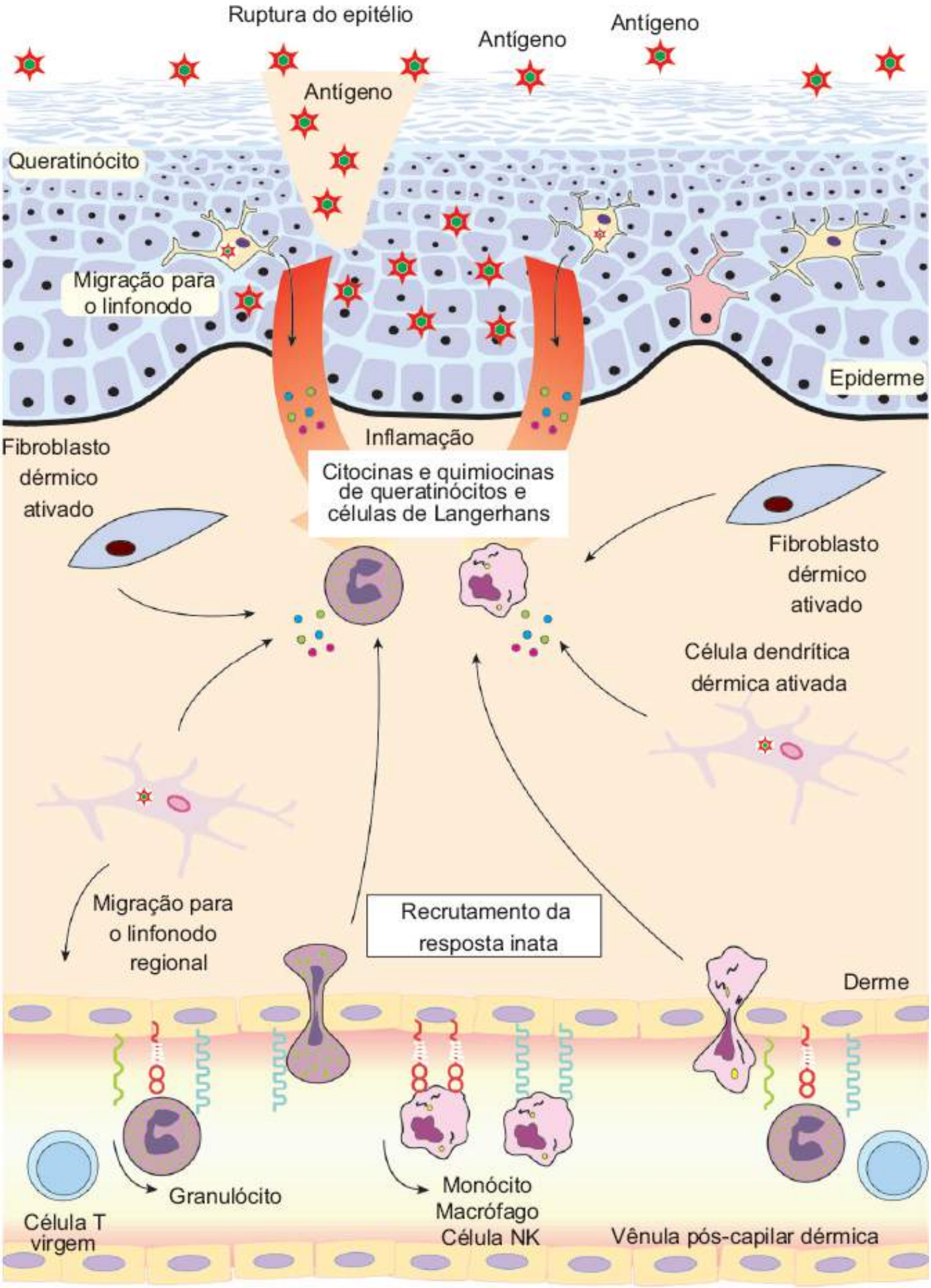

Figura 306.5 Mecanismos da imunidade inata na pele: danos às células epiteliais ou invasão por patógenos induz à liberação de citocinas e à ativação tanto das células da pele (queratinócitos e fibroblastos) quanto das células imunológicas residentes na pele, como as células de Langerhans, as dendríticas dérmicas e os mastócitos, estimulando cascatas de ativação. As células de Langerhans e as dendríticas dérmicas são estimuladas a maturar e emigrar do tecido ao linfonodo regional, carreando o antígeno para a apresentação às células T virgens e de memória. Citocinas e

quimiocinas produzidas em resposta a essa cascata de ativação atuam no endotélio local pelas vias mediadas pelo fator nuclear κB (NF-κB) para estimular a expressão de moléculas de adesão como a E-selectina, a P-selectina e a molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1), e direcionam o recrutamento de componentes adicionais da imunidade inata de acordo com os sinais específicos gerados – por exemplo, neutrófilos, eosinófilos e células. citotóxicas naturais (NK, *natural killer*).

O sistema imune adaptativo, baseado em linfócitos T e B que expressam receptores específicos para antígenos, garante aos vertebrados um repertório mais amplo e flexível de respostas a patógenos, além de memória dos encontros anteriores a um dado patógeno (Figura 306.6). A vigilância imunológica adaptativa requer que as células T corretas estejam no local certo, na hora certa. Na interface cutânea, esse processo ocorre em três níveis. A vigilância primária incorpora os mecanismos que levam os antígenos do ambiente às APC e estas aos linfócitos T nos linfonodos regionais. A vigilância secundária envolve a produção e distribuição de células T antígeno-específicas efetoras de memória expressando receptores que direcionam a sua migração para o local onde o antígeno foi encontrado inicialmente. A vigilância terciária compreende os elementos de vida longa da imunidade adquirida, como as células de memória central e efetora, que podem se direcionar a outros locais que o inicialmente atingido pelo antígeno que desencadeou a resposta imunológica. Cada um desses modos de vigilância imunológica é uma maneira de aumentar as chances de cada linfócito T achar o antígeno para o qual seu receptor de célula T seja específico e desenvolver uma resposta imunológica. Em primeiro lugar, aumentando a eficiência da exposição de células T virgens (*naïve*) aos antígenos; em segundo lugar, direcionando a resposta efetora ao tecido mais apropriado, e em terceiro lugar expandindo a cobertura a outros tecidos. As células dendríticas ativadas, sejam elas derivadas de células de Langerhans ou de células dendríticas dérmicas,[45-46] são APC profissionais altamente eficientes que direcionam a maturação de células T *naïve* a um fenótipo de memória ou efetores.[47] Nos locais de agressão da pele por patógenos, as células são ativadas por meio de mecanismos inatos, como os receptores da família *toll* e exposição a citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF, liberadas no local da lesão. As APC ativadas rapidamente englobam partículas estranhas e maturam quando emigram pelos vasos linfáticos aferentes para os linfonodos regionais (Figura 306.7).[48,49] Esse processo de maturação potencializa o processamento de antígenos e regula positivamente a expressão de moléculas do MHC e coestimulatórias, como CD80 e CD86.[49] A função dos linfonodos regionais é promover o contato entre antígenos derivados de uma região da pele (transportados pelas células dendríticas que migraram através dos linfáticos aferentes) e o sistema imune adaptativo (células T que adentraram o linfonodo por meio das vênulas de endotélio alto). As células T virgens (*naïve*), que encontram seu antígeno cognato apresentado por uma célula dendrítica madura ativada, iniciam a proliferação e expansão clonal, produzem fatores tróficos autócrinos e se diferenciam em células T efetoras ou de memória.

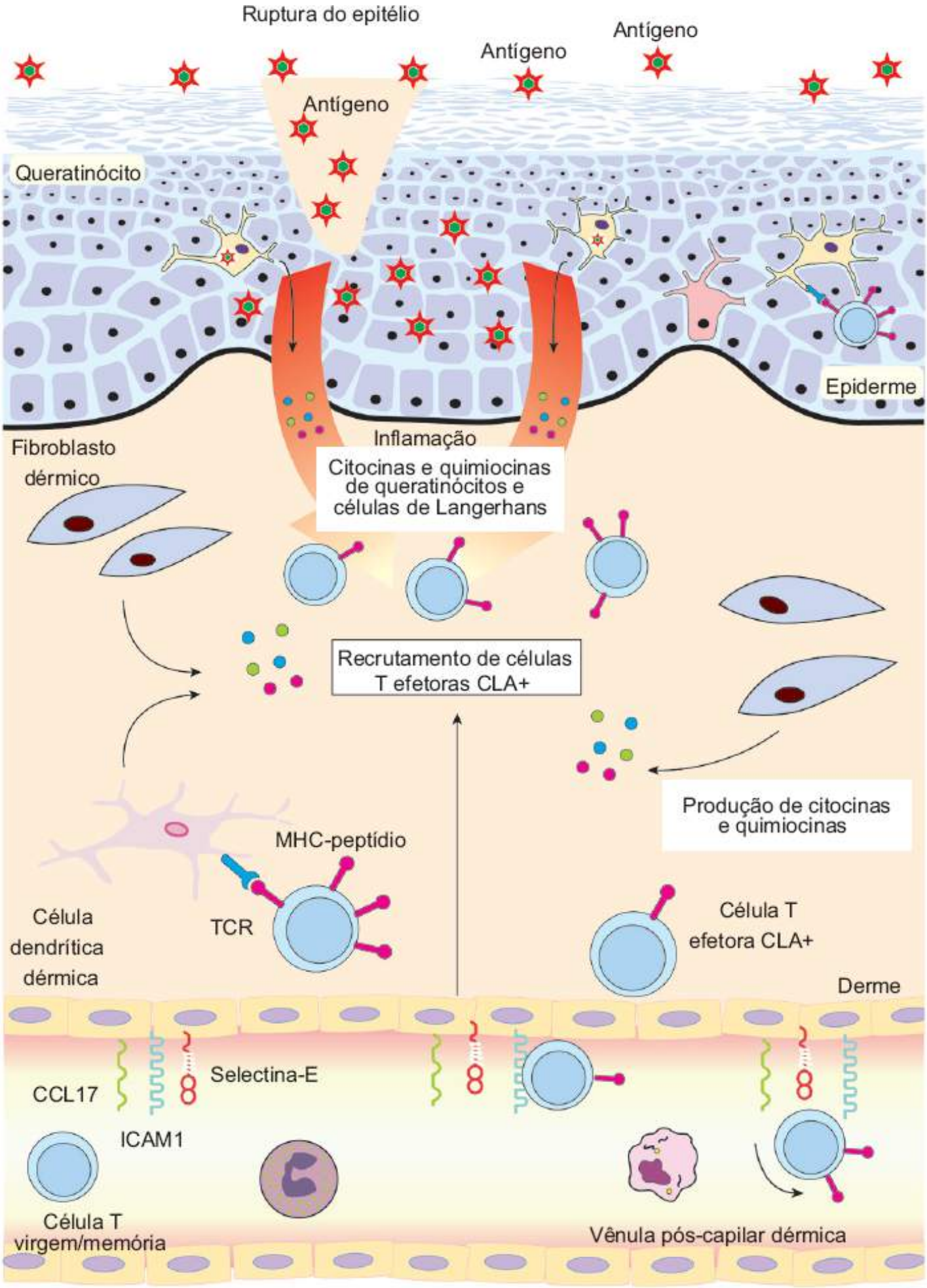

Figura 306.6 Resposta imunológica adaptativa na pele: as células T circulantes que expressam o antígeno linfocitário cutâneo (CLA) representam uma biblioteca de células T de memória de antígeno de linfócito com receptores T (TCR) previamente encontrados na pele. As citocinas liberadas pelos queratinócitos, fibroblastos e células apresentadoras de antígenos residentes estimulam a regulação da expressão de selectina-E e moléculas de adesão do tipo 1 (ICAM-1) por meio das vias de ativação intercelular dependentes de NF-kB. Produção e apresentação de quimiocinas específicas para

células T, tais como o ligante de quimiocinas CC17, CCL22 e CCL27 no endotélio local, resultam no recrutamento de células T CLA+ de modo não antígeno específico. As células T, ao entrar no tecido e encontrar seu antígeno específico apresentado por macrófagos ou células dendríticas, serão ativadas a proliferar e desenvolver suas funções específicas. As células T que não encontrarem seu antígeno cognato, na verdade a maioria das células recrutadas, entrarão pelos linfáticos e retornarão à circulação sistêmica. CCL17 = ligante de quimiocina CC17; NF-kB = fator nuclear kB.

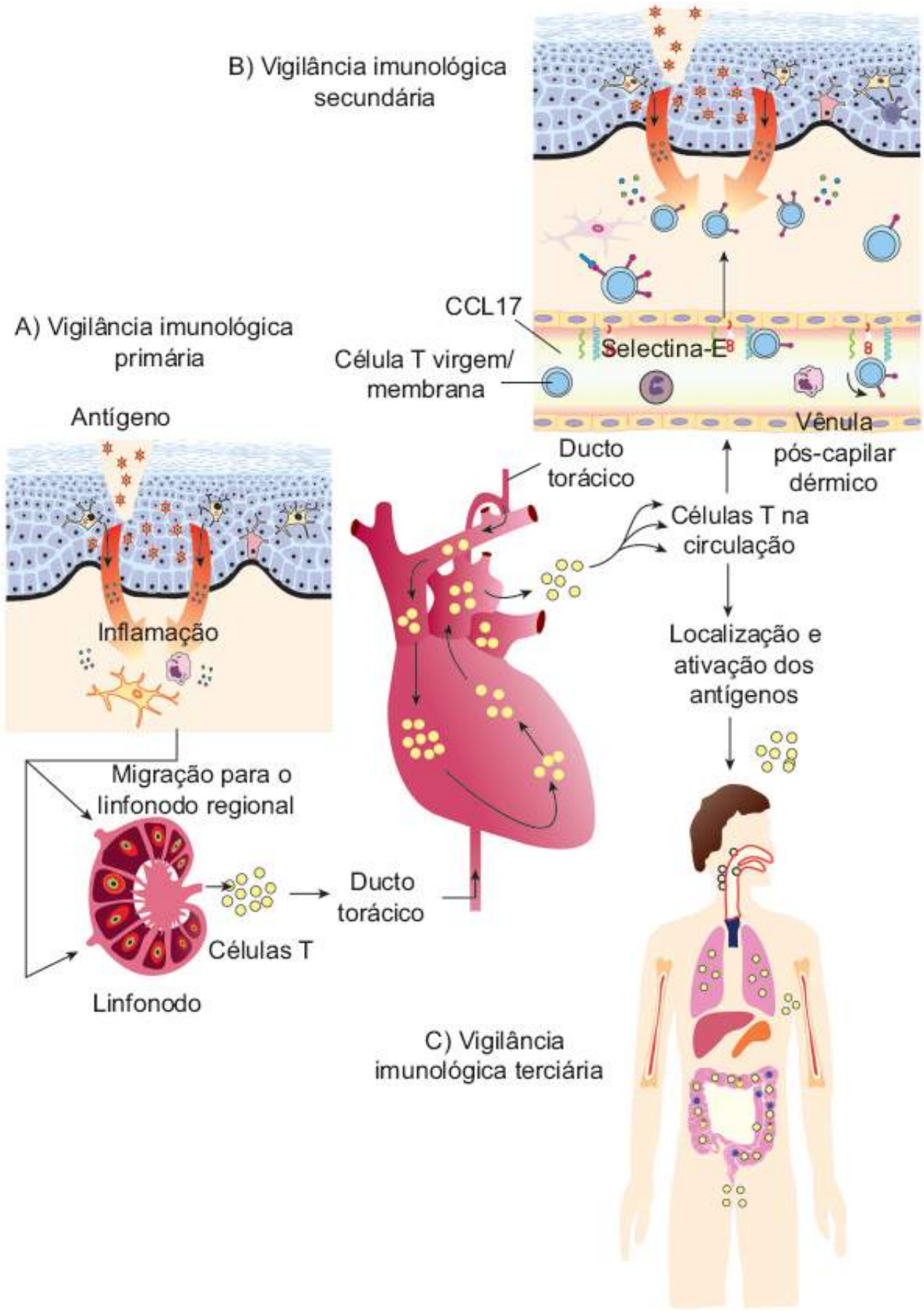

Figura 306.7 Mecanismos de vigilância imunológica na pele. **A.** A vigilância imunológica primária é o processo pelo qual a resposta imunológica inata garante a ativação da resposta imunológica adaptativa. Os antígenos encontrados na pele são transportados pelas células dendríticas através dos linfáticos aferentes para os linfonodos regionais de drenagem e

apresentadas a linfócitos T virgens e de memória. As células T que encontrarem um antígeno relevante proliferam e se diferenciam em células efetoras, expressando moléculas de direcionamento para o tecido drenado pelo linfonodo. **B.** A vigilância imunológica secundária provê um mecanismo que garante resposta imunológica adaptativa rápida e efetiva aos antígenos encontrados previamente. A inflamação tecidual potencializa a resposta imunológica inata e o recrutamento de linfócitos T de memória efetora específicos ou não específicos para os antígenos. Os específicos são ativados e os não específicos retornam para a circulação sistêmica. **C.** A vigilância imunológica terciária representa um mecanismo pelo qual o sistema imunológico consegue reconhecer antígenos encontrados em tecidos diferentes do local em que foram originalmente en contrados. CLA = antígeno linfocitário cutâneo; ICAM-1 = molécula de adesão intercelular do tipo 1; CCL17 = ligante de quimiocina CC17; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; TCR = receptor de antígeno do linfócito T.

A vigilância imunológica secundária é desencadeada quando as células T ativadas nos linfonodos regionais resultam na produção de células efetoras antígeno-específicas que expressam receptores de *homing* (direcionamento) para o local de desencadeamento da ativação inicial.[50,51] Dessa forma, existe uma tendência de retorno dessas células especificamente ativadas para o local de início da reação. As células T recrutadas para o local de inflamação encontram uma gama de mediadores inflamatórios deflagrados pela imunidade inata, assim como células dendríticas dérmicas e epidérmicas ativadas que podem apresentar antígenos e prover sinais coestimulatórios às células T que apresentarem os receptores adequados.[52,53]

Em relação ao recrutamento de células T para a pele, o primeiro passo nesse processo é a aproximação e rolamento das células nas vênulas pós-capilares que expressam selectina P ou E. As células T oriundas da pele podem ser reconhecidas pela presença do antígeno linfocitário cutâneo (CLA, *cutaneous lymphocyte antigen*) que se liga à selectina E. O CLA é expresso em aproximadamente 30% das células T de memória e está praticamente ausente em células T virgens.[54] As células T encontradas nas lesões inflamatórias cutâneas são principalmente $CD45RO^{+}CLA^{+}$, enquanto poucas células T de outros locais expressam o CLA.[54,55] Os fatores que induzem a expressão de CLA pelas células T são pouco conhecidos, mas parecem relacionar-se aos ambientes especializados presentes nos tecidos linfoides secundários. Isto é, o microambiente nos linfonodos regionais da pele promove a expressão de CLA pelas células T efetoras recentemente ativadas, enquanto as das placas de Peyer favorecem a expressão de a4b7 (um receptor de *homing* do trato gastrintestinal) pelas células T efetoras jovens.[56-58] Estudos sobre a indução de CLA *in vitro* indicaram que a expressão é potencializada pela ativação de CD3 na presença de IL-12 e não é restrita a subtipos fenotípicos e funcionais de células T.[59,60] Todavia, os fatores que medeiam sua expressão *in vivo* ainda não são conhecidos. Embora CLA e a4b7 sejam mediadores da aproximação e rolamento em distintos leitos vasculares, a ativação dessas células também ocorre de forma tecido-específica. Várias quimiocinas e seus receptores são associados ao *homing* das células T na pele,[61-63] incluindo o receptor para quimiocinas CC-4 (CCR4) e seus ligantes CCL17 (quimiocina do timo e regulada pela ativação, TARC, do inglês, *thymus and activation-regulated* chemokine) e CCL22 (quimiocina derivada do macrófago, MDC, do inglês, *macrophage-derived chemokine*). A expressão constitutiva e induzida de CCL17 no aspecto luminal das vênulas pós-capilares da pele foi demonstrada, e as células CLA^{+} tipicamente coexpressam CCR4. As interações de CCR4-CCL17 podem levar à interrupção do rolamento das células T, se forem apresentadas a um ligante de integrina. CCL27 (quimiocina atrativa de células T cutâneas, CTACK, do inglês, *cutaneous T-cell attracting chemokine*), também foi implicada no *homing* para a pele. Esta quimiocina, produzida preferencialmente por queratinócitos cutâneos, liga-se a CCR10 e é quimiotática para células T *in vitro.*[64] CCR10 é expressa somente por um subtipo de células T CLA^{+}, e seu papel na indução da parada das células T nas vênulas pós-capilares na pele não foi demonstrado. Outros trabalhos indicam que CCR8 pode ser importante para o *homing* na pele,[65] embora a expressão desse receptor de quimiocina seja mais variável. Na maioria das situações, parece que as células T de memória da pele expressam CLA, CCR4 e o LFA-1 (do inglês, *lymphocyte function-associated antigen-1*, antígeno de função leucocitária 1, CD11a/CD18) se acumulam na pele, onde E-selectina, CCL17 e CD54 (ICAM-1) são constitutivamente expressas, podendo ainda ser induzidas pela ativação das vênulas pós-capilares. As citocinas produzidas pelas células T que são recrutadas aos locais de inflamação podem influenciar o conteúdo do infiltrado em formação por meio da modificação do equilíbrio de quimiocinas produzidas. Por exemplo, a IFN-γ pode induzir os queratinócitos a produzir CXCL10 (proteína indutível por IFN-10, IP-10 [*interferon-gamma inducible-protein-10*]), CXCL9 (monocina induzida por IFN-γ, MIG) e CXCL11 (quimioatrativo a das células T induzido por IFN, ITAC, do inglês, *interferon inducible T-cell alpha chemoattractant*), que atuam recrutando células T que expressam o receptor de quimiocina CXCR3.[66]

Muitos patógenos desenvolveram mecanismos de entrada específicos para os tecidos. A persistência de células

T de memória com especificidade de antígeno e tecido na circulação sanguínea prepara o sistema imunológico para possíveis interações futuras com o mesmo patógeno, provendo uma população de células efetoras pré-direcionadas para o local mais provável de exposição a esse patógeno em particular. Embora as células T de memória cutâneas sejam uma espécie de corporação que pode ser chamada aos tecidos inflamados, existem evidências de um *homing* constitutivo dessas células T para a pele.[64] As células T recuperadas da pele não inflamada expressam altos níveis de CLA e CCR4, além de outros receptores de quimiocinas.[67,68] Mesmo na ausência de inflamação, podem-se observar leucócitos aproximando-se e rolando constitutivamente em baixos níveis de selectina expressos nas vênulas pós-capilares da derme.[69,70]

A excepcional acessibilidade da pele a torna um modelo ideal para responder a questões fundamentais a respeito da imunidade do hospedeiro. Isso, em combinação com os avanços tecnológicos, levou a um interesse considerável na pesquisa da pele, nos últimos anos. Recentemente, alguns achados contribuíram para o conceito de que a pele é um órgão multifuncional envolvido na promoção da saúde como um todo. As vantagens de hospedar uma flora comensal estão sendo desvendadas em conjunto com a contribuição que as células da imunidade inata fazem à produção de respostas imunológicas benéficas e patogênicas. A identificação de vários tipos de células residentes na pele, cada uma com características e habilidades específicas, expandiu a rede imunológica cutânea e suas funções. Esses achados atualmente têm se traduzido em novas opções terapêuticas para diversas doenças imunológicas que afetam a pele.

Mucosa e seu Papel na Defesa do Organismo

Ana Elisa Fusaro e Maria Notomi Sato

Introdução

No corpo humano de um adulto, as mucosas do trato respiratório, do intestino e do trato urogenital compreendem uma superfície de aproximadamente 40 m^2, constituindo o maior órgão linfoide do organismo (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*). A superfície do MALT é recoberta por uma camada de células epiteliais que separam os órgãos internos de um ambiente rico em patógenos, as quais são orquestradas por um complexo sistema de defesas.[1-3]

Os locais do MALT incluem o epitélio e os folículos linfoides do tecido linfoide associado ao nariz e às tonsilas (NALT, *nasal associated lymphoid tissue*), à laringe (LALT, *larynx associated lymphoid tissue*), ao trato respiratório broncopulmonar (BALT, *bronchus associated lymphoid tissue*) e ao trato gastrintestinal (GALT, *gut associated lymphoid tissue*). Os locais periféricos do sistema imune de mucosa compreendem o tecido linfoide do ducto lacrimal (TALT, *tear duct associated lymphoid tissue*), das glândulas salivares (SALT, *salivary associated lymphoid tissue*), a cavidade interna do ouvido, as glândulas mamárias com seus produtos da lactação e o trato urogenital.

Esses locais estão em íntimo e constante contato com o microambiente externo e são compostos por elementos importantes na defesa do organismo aos patógenos, como o epitélio mucociliar e a IgA secretora no epitélio e na lâmina própria dos locais GALT, BALT e NALT. Nestes tecidos linfoides, ocorrem o início da resposta imune, a ativação e a diferenciação das células imunes com produção de citocinas pró-inflamatórias e/ou imunorregulatórias, quimiocinas e outros mediadores.

O BALT participa da defesa primária do organismo a antígenos inalantes e, portanto, é um dos órgãos linfoides mais especializado que contribui para manter a esterilidade do ar inalado evitando a sensibilização aos antígenos aéreos. A presença de anticorpos do isótipo IgA secretora é crucial na defesa das vias respiratórias.

O NALT é representado pelas glândulas salivares e outros tecidos glandulares presentes no anel de Waldeyer como as tonsilas do palato e da língua. As tonsilas consistem de vários componentes linfoides incluindo centros germinativos foliculares, folículos linfoides especializados, células dendríticas, células M (*microfold cells*), células B de memória e células T e B dispersas sobre o epitélio. A diferenciação celular nesses órgãos acarreta na geração de plasmócitos secretores de anticorpos das classes IgG e IgA.[4]

Algumas evidências sugerem a existência de tecido linfoide organizado na laringe humana (LALT). Agregados

linfoides anexos à epiglote na laringe têm sido observados em mais de 80% das crianças. Neste tecido, há o predomínio de células B e células T CD4+ aderidas no epitélio da laringe. Pouca ou nenhuma informação é conhecida sobre o papel do LALT no processamento e na apresentação antigênica, bem como, no desenvolvimento da resposta imune das vias respiratórias superiores.

O GALT é o mais definido sistema do MALT e contém cerca de 10^{12} linfócitos residentes em seu epitélio e a maior produção de anticorpos (principalmente IgA) do que qualquer outro local imunológico do organismo. O GALT é composto por placas de Peyer, vilosidades compostas por células epiteliais, linfócitos intraepiteliais e linfócitos dispersos sobre a lâmina própria do intestino e também por gânglios mesentéricos. Este sistema não somente promove a resistência do organismo contra agentes infecciosos como também é capaz de diferenciar substâncias prejudiciais das inócuas ao hospedeiro.

A função primária do intestino é a absorção de nutrientes alimentares. O intestino frequentemente é exposto a uma ampla variedade de antígenos derivados dos alimentos, a bactérias residentes no trato gastrintestinal e a microrganismos invasores. O intestino transporta macromoléculas que são vitais para o seu desenvolvimento e crescimento, como os fatores de crescimento de células epiteliais secretados pelas glândulas salivares e pelas células transferidas pelo leite materno.

As barreiras do trato gastrintestinal consistem em estruturas que são extrínsecas ao intestino e acabam sendo determinadas pelas características do microambiente presente no trato gastrintestinal. Essas barreiras incluem a acidez do estômago, os movimentos peristálticos, o muco e uma ampla variedade de proteínas secretadas pelas células epiteliais do tecido intestinal.

A mucosa gastrintestinal é recoberta por uma contínua camada de muco que serve de barreira física, representando o primeiro fator de defesa pré-epitelial do trato gastrintestinal. O principal componente do muco é a glicoproteína mucina que participa da manutenção da integridade da mucosa desse compartimento.

O tempo necessário para adequada absorção de nutrientes é determinado pela velocidade dos movimentos peristálticos ocorridos no trato gastrintestinal. Os padrões de motilidade podem alterar-se com a idade e com as doenças gastrintestinais, interferindo na integridade da barreira intestinal e na absorção de antígenos. A formação de complexos antígeno/muco associada aos movimentos peristálticos auxilia na expulsão de patógenos agressores ao sistema imune.

A barreira intrínseca do trato gastrintestinal consiste em estruturas físicas, em particular as *tight junction* entre as células epiteliais do trato gastrintestinal, as quais são permeáveis para a entrada de material estranho. Essas células compõem uma desenvolvida estrutura que formam microvilosidades de extensa superfície do trato gastrintestinal, constituindo uma importante barreira protetora.

Um importante mecanismo de defesa associado às mucosas é a flora residente no trato gastrintestinal. O intestino de um indivíduo normal contém de 300 a 500 espécies diferentes de bactérias, um número 10 vezes superior ao número de células eucariontes do corpo humano. O estômago e o intestino delgado apresentam poucas espécies de bactérias aderidas em seu epitélio em decorrência da composição do microambiente (acidez estomacal, bile e as secreções pancreáticas). Em contraste, o intestino delgado contém um complexo e dinâmico ecossistema com alta densidade de bactérias vivas que alcançam concentrações de 10^{11} ou de 10^{12} bactéria/g de epitélio intestinal.

A flora é composta por uma variedade de bactérias anaeróbicas dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus* e também de bactérias aeróbicas, como a *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* e *Proteus*.

A composição da flora intestinal de um indivíduo pode variar em algumas condições como nas diarreias, no uso prolongado de antibióticos ou em algumas intervenções na dieta alimentar. As principais funções da flora intestinal são: fermentar os resíduos da dieta alimentar e do muco endógeno produzido pelo epitélio, produzir vitamina K, absorver íons e proteger o epitélio intestinal contra patógenos invasivos ao organismo.

A flora também exerce influência no amadurecimento do GALT, considerando que animais axênicos, na condição livre de flora (*germfree*), apresentam baixo número de células linfoides na mucosa, estruturas foliculares pequenas e baixa concentração de anticorpos circulantes de todos os isótipos. A flora intestinal também influencia no estabelecimento da tolerância oral, em que as respostas sistêmicas podem ser abolidas após a ingestão de determinados antígenos proteicos. A indução da tolerância oral em camundongos com flora normal persiste por vários meses, enquanto nos animais *germfree* é mantida por poucos dias.[5]

A contribuição da flora para o desenvolvimento e função do sistema imune parece ser fundamental. O sistema imune é capaz de discriminar entre os patógenos e a flora pelo reconhecimento de moléculas bacterianas simbióticas no processo que produz a colonização comensal. Alguns modelos hipotéticos relacionam a influência das bactérias comensais da flora com a evolução do sistema imunológico adaptativo. Esse conceito deriva da gnotobiologia (do grego: conhecer a vida), para desvendar como bactérias comensais podem promover o desenvolvimento e função da imunidade adaptativa. A atuação do sistema imune inato, desde o reconhecimento de MAMP, via receptores TLR de algumas espécies de bactérias do microbioma humano, pode moldar as células do sistema imune com potencial regulador (células T regulatórias) e pró-inflamatório (células Th17). As moléculas produzidas pelo microbioma em conjunto com as moléculas derivadas do genoma humano determinam esse equilíbrio. O seu desequilíbrio pode levar a doenças autoimunes.[6]

Os receptores de células que reconhecem padrões específicos de moléculas (MAMP) existentes em bactérias, fungos, vírus e micobactérias, são os receptores TLR e os NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*), os quais são expressos nas células epiteliais, endoteliais, monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos. Uma vez ativados pelas moléculas bacterianas, esses receptores desencadeiam sequências de reações em cadeia com o objetivo de induzir uma resposta imune capaz de manter o equilíbrio na mucosa intestinal.

Em humanos, já foram identificados 10 tipos de TLR. Os MAMP reconhecidos pelos TLR incluem lipídios, lipoproteínas, proteínas e ácidos nucleicos de uma diversidade de micróbios, que incluem bactérias, vírus, parasitas e fungos. O reconhecimento dos MAMP por TLR ocorre em vários compartimentos celulares, incluindo a membrana plasmática, endossomos, lisossomos e endolisossomos. Os TLR-1, 2, 4, 5 e 6 localizam-se na superfície das células e possibilita o reconhecimento de micróbios extracelulares, enquanto os TLR-3, 7, 8 e 9 são sensores de partículas virais e estão localizados em membranas endossomais. As células epiteliais do intestino expressam constitutivamente TLR-3 e TLR-5 e baixos níveis de TLR-2 e TLR-4. Em contraste, a expressão de TLR-4 nas células epiteliais do intestino está elevada na colite ulcerativa e na doença de Crohn, enquanto a expressão de TLR-2 e TLR-4 está seletivamente aumentada nos macrófagos intestinais. A ligação dos TLR aos seus ligantes é um mecanismo essencial para iniciar a resposta inflamatória aguda e ativação do sistema imune adaptativo pelas mucosas, pois influencia em fagocitose, produção de citocinas pró-inflamatórias, na regulação de moléculas coestimulatórias nas APC e na maturação de células dendríticas. Contudo, a ativação dos TLR das células do epitélio intestinal por bactérias comensais exerce um papel essencial na homeostasia local protegendo a lesão tecidual e o controle da tolerância no intestino.[7]

Os receptores NOD (NOD1 e NOD2) são sensores intracelulares de componentes peptidoglicano bacteriano, como muramil dipeptídio pelo NOD2 e o g-D-meso-DAP (iEDAP) um ligante para NOD1. Mutações nos genes CARD15 e CARD4, os quais codificam as proteínas NOD2 e NOD1, respectivamente, estão associadas a maior ocorrência de doenças inflamatórias intestinais. A metanálise de 42 estudos mostrou uma incidência de 2,3 vezes maior no desenvolvimento de doença de Crohn em indivíduos heterozigotos apenas para um alelo do gene NOD2/CARD15, enquanto em portadores de mutações nos dois alelos (homozigotos) esse risco amplia-se para 17 vezes.[8] Esses dados deixam evidente que as alterações na resposta imune inata do hospedeiro facilitam a infecção da lâmina própria promovendo, assim, um processo inflamatório crônico nesses indivíduos.

Outros agentes que atuam diretamente contra organismos invasores no trato gastrintestinal incluem lactoferrina, lizosima, fosfolipase A2 secretora e algumas moléculas biologicamente ativas, expressas pelas células de Paneth intestinal ou outras células epiteliais, particularmente as defensinas.

As defensinas são membros de uma família de peptídios antimicrobianos que contribuem para a ação antimicrobiana da mucosa intestinal e da pele. As alfadefensinas são geralmente pré-sintetizadas e armazenadas nos grânulos dos neutrófilos (em humanos, mas não em camundongos) e nas células de Paneth do intestino delgado. As betadefensinas, em contraste, são produzidas por células epiteliais e não são estocadas em grânulos citoplasmáticos.

As defensinas apresentam atividade contra uma vasta gama de bactérias gram-negativas e positivas e o protozoário *Giardia lamblia,* no entanto certas bactérias, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Brucella* spp., são resistentes à sua ação. As defensinas também contribuem para a imunomodulação, regulação hormonal e na reparação tecidual do trato gastrintestinal.

Organização do tecido linfoide associado ao trato gastrintestinal

O GALT é uma rede imunológica bem organizada que conta com mecanismos antagonistas capazes de oferecer

não só a proteção ao hospedeiro contra os antígenos alimentares ingeridos, mas também de prevenir a reatividade do sistema imune a vários antígenos.

O GALT pode ser dividido em locais efetores, o qual consiste em linfócitos dispersos no epitélio e na lâmina própria da mucosa e de tecidos organizados, como as placas de Peyer e os linfonodos mesentéricos, nos intestinos delgado e grosso.

As placas de Peyer são nódulos existentes entre as vilosidades do intestino, mais abundantes na região íleo distal, sendo considerada a área primária do GALT, onde se iniciam as reações imunes específicas. As placas de Peyer contêm todas as células necessárias para induzir e regular as respostas imunes e uma estrutura funcional que facilita o desenvolvimento da imunidade. As placas de Peyer são coleções de grandes folículos de linfócitos B circundados por áreas de linfócitos T, separadas do lúmen intestinal por uma simples camada de células epiteliais denominada epitélio associado ao folículo (FAE, *follicle-associated epithelium*). O FAE difere do epitélio que recobre as mucosas por produzir menores níveis de enzima digestiva e por apresentar menor borda ciliada. É caracterizado pela intensa presença de células B, células T, macrófagos e células dendríticas. O número e o tamanho dos folículos das placas de Peyer diminuem com a idade.

Nas placas de Peyer são encontradas as células M especializadas em captura e transporte dos antígenos através da barreira da mucosa intestinal (Figura 306.8). As células M diferem dos enterócitos por não apresentarem membrana ciliar e conterem um grande número de vesículas que facilitam a endocitose e a fagocitose de partículas. O transporte de antígenos solúveis e particulados é o primeiro passo para a indução de uma resposta imune de mucosa. As células M não processam antígenos, não expressam moléculas de MHC-II e são as responsáveis pela interação entre células dendríticas e linfócitos específicos presentes nas placas de Peyer. Alguns patógenos invasores podem se ligar às células M, tais como *Salmonella* spp., *Shigella, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis* e alguns retrovírus.[4]

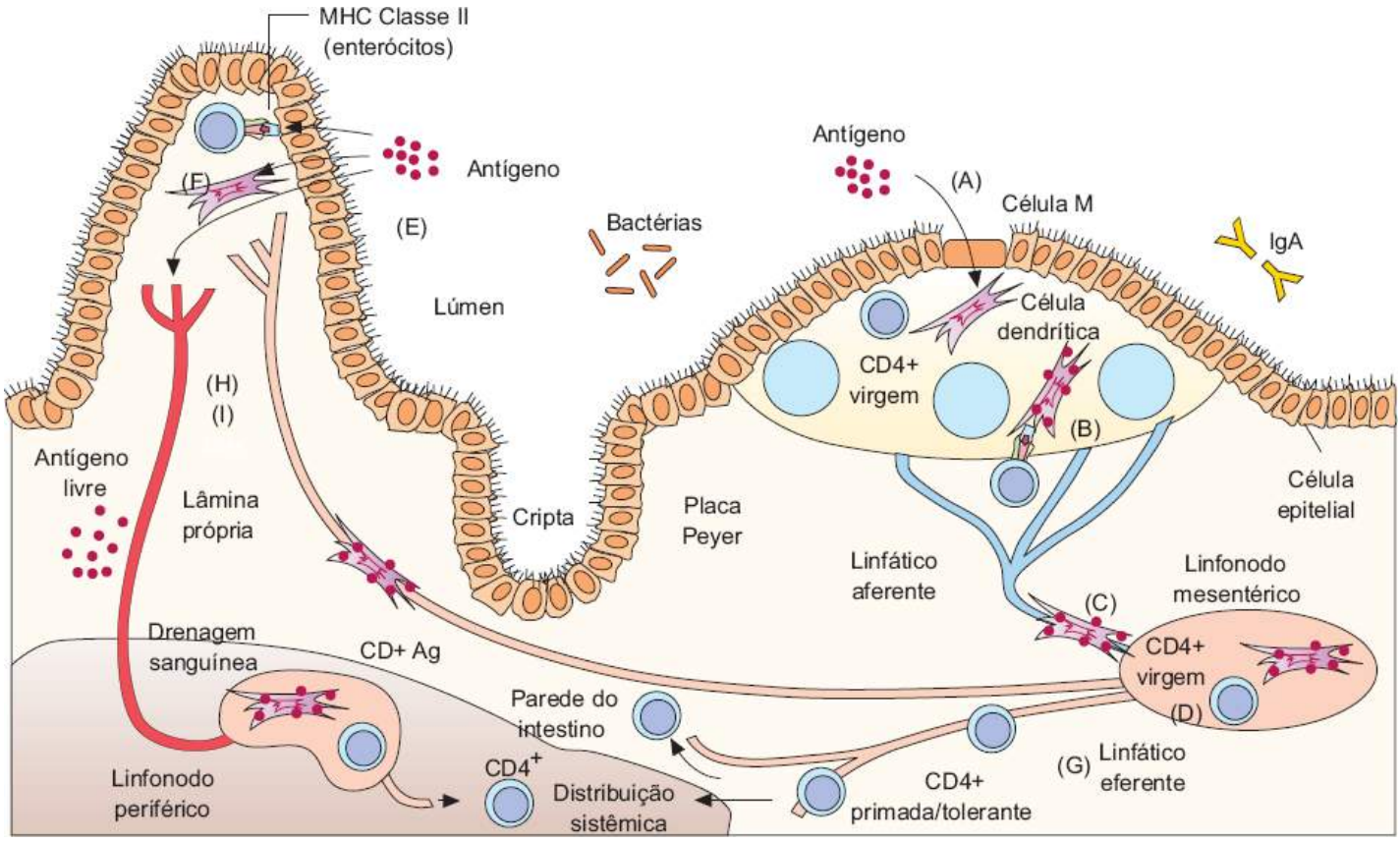

Figura 306.8 Captura de antígenos e reconhecimento pelos linfócitos T CD4⁺ do intestino. Os antígenos podem ser capturados pelas células M (*microfold cells*) presentes no epitélio associado ao folículo (FAE) (*A*) e após sua fagocitose pelas células dendríticas locais, podem ser apresentados diretamente aos linfócitos T CD4⁺ presentes nas placas de Peyer (*B*). Alternativamente, os antígenos ou as células dendríticas carregadas com o antígeno fagocitado migram das placas de Peyer, ganhando acesso aos gânglios linfáticos aferentes (*C*), sendo reconhecido pelas células T CD4⁺ específicas dos linfonodos mesentéricos (*D*). Se o antígeno for exposto diretamente através do epitélio intestinal que recobre o vilo da lâmina própria do GALT (*E*), os enterócitos que expressam MHC-II podem atuar como células apresentadoras de antígenos (APC) locais (*F*). As células T CD4⁺ específicas adquirem a expressão da integrina a4b7 e do receptor de quimiocina CCR9, deixando os linfonodos mesentéricos pelos gânglios linfáticos eferentes (*G*), sendo

distribuídas para a circulação sistêmica através do ducto torácico. O antígeno pode ganhar acesso diretamente via circulação sanguínea do intestino (*H*) e interagir com as células T nos tecidos linfoides periféricos (*I*).[3]

O transporte de antígenos não é uma atividade exclusiva das células M, os enterócitos presentes no vilo intestinal podem transportar antígenos, processá-los e apresentá-los para os linfócitos T $CD4^+$. O epitélio do vilo é considerado uma barreira impermeável para macromoléculas, mas proteínas como a ovalbumina podem ser capturadas e processadas pelos enterócitos presentes no local. Os enterócitos expressam MHC-II e normalmente não expressam moléculas coestimulatórias que são necessárias para a completa ativação de células T, portanto podem induzir as células T a um estado anérgico. A apresentação antigênica pelos enterócitos aos linfócitos T $CD4^+$ pode contribuir, em parte, para a tolerância local, ou seja, para a não resposta imune a uma grande variedade de antígenos expostos no lúmen intestinal.[3]

As células dendríticas são as principais células envolvidas na indução da resposta imune intestinal. Essas células processam e apresentam os antígenos para os linfócitos T que irão diferenciar-se em subtipos de células T efetoras, o que podem acarretar em tolerância ou potencialização da resposta imune do hospedeiro. As células T efetoras incluem os linfócitos T produtores de TGF-β, linfócitos T citotóxicos e linfócitos T que interagem com as células B IgM^+ auxiliando na troca de classe de imunoglobulina para IgA, a classe dominante de anticorpo presente no epitélio intestinal.[9] Na ausência de estímulo inflamatório, a apresentação de antígenos pelas células dendríticas pode favorecer a indução de tolerância em vez da ativação de células T. As células dendríticas das placas de Peyer secretam IL-10 e IL-4, em contraste com as células dendríticas dos linfonodos periféricos, que secretam principalmente IFN-γ e IL-12. A lâmina própria contém uma população majoritária de células dendríticas ($CD11c^+$ $CD11b^+$ $MHCII^+$), composta por duas subpopulações: as células dendríticas que expressam $CD103^+$ $CX3CR1^-$, que promovem a produção de IgA, na migração (*homing*) de linfócitos e induzem o desenvolvimento de células T regulatórias, e as células dendríticas que expressam CD103-$CX3CR1^+$ (com características de macrófagos), que promovem a produção de TNF-α, induzem colite, e atuam no desenvolvimento de células Th17.[10,11] Além disto, um importante papel das células caliciformes (células *goblet*) do intestino delgado é a mediação da passagem de antígenos solúveis de baixo peso molecular do lúmen intestinal para as células dendríticas $CD103^+$ subjacentes. A distribuição preferencial de antígenos para as células dendríticas com propriedades tolerogênicas sustenta um papel essencial da função mediada pelas células caliciformes na homeostasia imunológica intestinal.[12]

Os linfócitos T estão dispersos na lâmina própria do intestino, no lado basolateral do epitélio intestinal, no qual estão expostos a uma ampla gama de antígenos bacterianos e alimentares. A grande maioria dos linfócitos intraepiteliais tem o fenótipo $CD8^+$ e poucos são $CD4^+$ ou $CD3^+/4^-/8$. Em camundongos jovens, essas células expressam predominantemente o TCR do tipo γδ e, em humanos, a maioria dos linfócitos intraepiteliais tem TCRab, sendo apenas 10% caracterizados como γδ. Esses linfócitos expressam marcadores de ativação (CD69 e CD25), moléculas coestimuladoras (CD28), moléculas acessórias (CD2, CD45, Thy1 e CD45), moléculas de adesão (aEb7 e CD62 L) e a maioria tem o fenótipo de células de memória ($CD45RO^+$). Todos os linfócitos intraepiteliais expressam a integrina aEb7, cujo ligante é a E-caderina epitelial. A interação entre as moléculas aEb7 e a E-caderina auxilia na fixação e manutenção dos linfócitos intraepiteliais na lâmina própria do intestino.

Os linfócitos T intraepiteliais que expressam TCRgd podem diferenciar de maneira timo-independente em uma região do epitélio intestinal denominada *cryptopatches*. Este é o único local extratímico em que foi identificada a presença de precursores de linfócitos T intraepiteliais. Essas células utilizam receptores codificados pelo segmento gênico Vd1, os quais se ligam a duas moléculas semelhantes ao MHC, MIC-A e MIC-B, que são expressas pelas células epiteliais intestinais que sofreram lesão tecidual. Portanto, os linfócitos T γδ estão envolvidos no controle da resposta imune destruindo células que expressem um fenótipo anormal em consequência de estresse ou infecção.

A lâmina própria do intestino é o maior local de produção de imunoglobulinas do corpo humano, onde são encontradas grandes quantidades de células B ativadas e secretoras de anticorpos. No jejuno, cerca de 80% das células secretoras de anticorpos são produtoras de IgA, aproximadamente 18% secretam IgM e somente 3% IgG. Essa mesma proporção é observada no íleo e no cólon, embora exista menor quantidade de células secretoras de anticorpos IgM do que no intestino delgado proximal.

As citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13), bem como as citocinas Th1 (IL-2 e IFN-γ) são consideradas importantes na produção de anticorpos, mas especialmente o TGF-β produzido pelas células Th3 influencia na indução da IgA secretora presente nas mucosas.[13,14]

A IgA secretora é formada por duas moléculas de anticorpo ligadas por um peptídio chamado de "cadeia J", que também é derivado pelas células B da lâmina própria. Este complexo é ativamente transportado para o lúmen intestinal com uma proteína denominada componente secretor (S) ou receptor polimérico da IgA (pIgR, do inglês, *polymeric Ig receptor*). Quando este anticorpo atinge a superfície do enterócito, ocorre a clivagem proteolítica do domínio extracelular do receptor liberando a IgA para o lúmen intestinal.

Essa classe de anticorpo é encontrada em humanos em duas formas isotípicas, IgA1 e IgA2, predominantemente encontradas no soro e nas secreções, respectivamente. Inúmeros patógenos intestinais contêm enzimas proteolíticas capazes de digerir a IgA1, enquanto a IgA2 é mais resistente à digestão.

A principal função da IgA secretora é denominada "exclusão imune", que é a cooperação dos fatores de defesa das imunidades inata e adaptativa, que acabam impedindo a penetração de antígenos solúveis e, consequentemente, a colonização do epitélio intestinal com bactérias e vírus patogênicos.

Os linfócitos "primados" nas placas de Peyer saem através dos vasos linfáticos para os linfonodos mesentéricos, onde residem por um período não definido para a completa diferenciação. Os linfonodos mesentéricos são considerados os maiores do organismo e seu desenvolvimento é distinto das placas de Peyer e dos linfonodos periféricos. Os linfócitos que se acumulam nos linfonodos mesentéricos necessitam da expressão de moléculas de adesão, como a L-selectina e a integrina a4b7, as quais estão envolvidas no *homing* dos linfócitos para os tecidos.[15]

Posteriormente, os linfócitos migram pela circulação sanguínea, através do ducto torácico, causando a perda da expressão da L-selectina e aumento da expressão da integrina a4b7 na sua superfície, direcionando a migração dos linfócitos pela interação com o ligante MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), que é expresso em altos níveis pelas células da mucosa.[16]

Os linfonodos mesentéricos fazem parte da trajetória dos linfócitos ativados que recirculam entre as vias periféricas e de mucosa. Estes linfonodos somam-se a outras estruturas do GALT cumprindo a função de maturação e de drenagem das células ativadas na mucosa gastrintestinal.

Os linfócitos que entram na mucosa intestinal redistribuem-se em compartimentos distintos, nos quais as células B maduras secretam IgA e permanecem na lâmina própria. As células T $CD4^+$ vão se localizar na unidade vilo-cripta e as células $CD8^+$ migram para o epitélio, onde compõem 40% das células T da lâmina própria. Os linfócitos $CD8^+$ da lâmina própria exibem importante atividade citotóxica a inúmeros patógenos. As células T da lâmina própria são consideradas as células T regulatórias responsáveis pela manutenção da tolerância local. Muitas dessas propriedades são consideradas similares às das células T anérgicas presentes em outros sistemas.

Entre os subtipos de linfócitos, as células Th17 têm um importante papel na defesa do hospedeiro a infecções por bactérias extracelulares e fungos. Estas células podem também ter participação patogênica em doenças autoimunes, como na esclerose múltipla, artrite reumatoide e na psoríase.[17,18] As células Th17 secretam citocinas pró-inflamatórias, como IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 (19), e requerem a expressão do fator de transcrição RORgt para seu desenvolvimento e a presença de IL-23, TGF-β e da IL-6 para sua maturação e expansão celular. A IL-23 parece ser um fator indispensável para o efeito protetor da resposta Th17 na mucosa observado nas infecções por *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella typhimurium*.[19-21]

As células Th17 são fisiologicamente encontradas em grande número nas superfícies de mucosa, incluindo todos os segmentos intestinais, do intestino delgado ao grosso.[22] Elas auxiliam na manutenção da integridade física da barreira intestinal formada pelas células epiteliais por meio da quimiotaxia de células, como neutrófilos e macrófagos, estimulação da produção de peptídios antimicrobianos e na indução da formação das *tight junction*, promovendo maior resistência à invasão dos agentes patogênicos. Evidência disto pode ser observada em pacientes HIV-positivos que em decorrência da infecção viral perdem células Th17 e apresentam maior risco de desenvolvimento de bacteremia pela translocação bacteriana através da mucosa gastrintestinal para a circulação sanguínea.[23]

As células Th17 presentes na lâmina própria do intestino são representadas principalmente por células $CD4^+$TCRab e CD8aaTCRgd, sendo sua produção espontânea por uma provável indução pelas bactérias comensais presentes nesse microambiente, uma vez que camundongos *germfree* não apresentam essa população celular no epitélio intestinal.[24]

As doenças inflamatórias intestinais (IBD), como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa (RU), são caracterizadas por uma aberrante inflamação do trato gastrintestinal comprometendo gravemente a qualidade de vida

dos pacientes. As causas destas patologias são complexas incluindo fatores genéticos, imunológicos, alterações na composição da flora intestinal e mudanças na dieta e no estilo de vida.

O eixo das citocinas IL-23/IL-17 apresenta múltiplo papel no sistema imune intestinal, inclusive nas inflamações intestinais. A produção de citocinas das células Th17 está elevada em várias doenças intestinais,[25-27] implicadas também na inflamação desse epitélio.[28,29] Células Th17 e as citocinas IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26 são encontradas em altos níveis na mucosa inflamada de pacientes com doença de Crohn e RU, quando comparada à mucosa normal.[26,30-32]

A IL-23, uma importante citocina na manutenção das células Th17, tem papel crítico nos modelos murinos de inflamação intestinal.[33] Estudos de associação de genoma de pacientes com IBD apontam para o receptor da IL-23 (IL-23R) como um dos principais genes associados ao risco de desenvolvimento de doença de Crohn e RU,[34] e os genes da IL-10 e do receptor E-*like* para IL-17 (IL-17REL, do inglês, *interleukin-17 receptor E-like*) para o desenvolvimento de RU.[35] Em contraste, a IL-22, outra citocina do padrão Th17, apresenta um papel protetor na colite,[36,37] sugerindo que a população Th17 seja uma população heterogênea e o seu efeito inflamatório ou protetor está relacionado com a expressão de citocinas durante a diferenciação celular, acarretando vários níveis de atividade patogênica.[38]

Um subgrupo dessas células foi isolado na lâmina própria do intestino de pacientes com doença de Crohn, e não em pacientes com RU e indivíduos saudáveis, expressando o marcador de células regulatórias FoxP3, secreção de IFN-γ e atividade supressora *in vitro*.[39] É possível que o microambiente intestinal regule o equilíbrio entre as células Th17 e as células Treg, influenciando a imunidade intestinal e a tolerância.

Outra população com importante papel na regulação das respostas crônicas inflamatórias, como as infecções intestinais, são as células denominadas Th22. São células mediadoras de interações do sistema imune, em que as células do tecido inflamado secretam a citocina IL-22, e não a IL-17 ou IFN-γ, mostrando um padrão distinto dos demais subtipos celulares. A IL-22 pode ser produzida por vários tipos celulares, incluindo os leucócitos, as células T γδ, TCD8, células NK e NKT. Na doença de Crohn ocorre aumento da secreção de IL-22 na mucosa intestinal, maior migração de células epiteliais intestinais *in vitro* e a expressão de defensinas, favorecendo a proteção da mucosa intestinal.[40] A IL-22 também tem um papel crítico na produção de uma resposta inflamatória protetora contra certas bactérias extracelulares.[41,42] A IL-22 vem sendo estudada como estratégia terapêutica para as doenças inflamatórias, uma vez que o tratamento com citocina recombinante ou terapia gênica poderia inibir a destruição tecidual durante inflamação.

Mecanismos regulatórios do tecido linfoide associado ao trato gastrintestinal

Cerca de 98% das proteínas do alimento ingeridas pelo homem são bloqueadas por mecanismos protetores da barreira gastrintestinal, no entanto, uma quantidade infinitamente pequena de alergênios alimentares é absorvida e transportada para o corpo.

O sistema imune intestinal pode reagir por três vias ao encontro com um antígeno apresentado pela via oral. Primeiro, a IgA secretora local pode complexar-se ao antígeno, eliminando-o; segundo, as células do GALT podem ser ativadas provocando resposta celular e a produção de anticorpos e, terceiro, a ocorrência de um estado de tolerância imunológica sistêmica e/ou local.[43]

A tolerância oral é o mecanismo definido como supressão específica da resposta imune para um determinado antígeno após a exposição do mesmo pelas mucosas nasal e/ou oral.[2,10,44,45]

O fenômeno de tolerância oral foi descrito por Wells no começo do século, demonstrando que cobaios tornavam-se protegidos a desenvolver anafilaxia após a ingestão de ovalbumina. Esta via tem sido amplamente estudada para o tratamento de doenças autoimunes, alérgicas e na rejeição de transplantes.

Vários fatores podem comprometer o estabelecimento da tolerância oral, como idade, sistema imunológico do hospedeiro, uso de adjuvantes, via de inoculação, gravidez, natureza e concentração do antígeno utilizado para a indução da tolerância oral.[43]

O estudo de indução de tolerância oral em modelos experimentais tem demonstrado que os mecanismos de regulação estão na dependência da quantidade de antígeno utilizado no tratamento, pois altas doses favorecem a

anergia e/ou deleção clonal, enquanto as baixas doses do antígeno favorecem a supressão ativa, ou seja, a ativação de células regulatórias com capacidade de secretarem citocinas supressoras.[46-48]

Altas doses do antígeno administrado por via oral podem resultar na apresentação sistêmica do antígeno que atravessa o intestino e entra na circulação como proteína intacta ou em fragmento.[49,50] A utilização de elevadas doses de antígeno resultaria na ausência de resposta funcional das células Th1, primariamente via anergia clonal ou a deleção clonal que resulta na eliminação de células efetoras antígeno-específicas. Ambas as células Th1 e as células T regulatórias podem ser deletadas, dependendo da concentração de antígeno.

A utilização de baixas doses de antígeno resulta na produção de células regulatórias antígeno-específicas, que secretam citocinas supressoras como TGF-β, IL-4 e IL-10. Em modelo de encefalomielite alérgica, em rato, foi demonstrado que a administração de baixas doses de proteína básica de mielina é capaz de inibir o estabelecimento da patologia, bem como de ativar células regulatórias do tipo $CD8^+$ cujo efeito supressor pode ser transferido *in vivo*.

A administração oral de baixas doses de *Dermatophagoides pteronyssinus*, a camundongos previamente sensibilizados ao ácaro, é capaz de modular negativamente a resposta IgE e Th2 e também estimular a secreção de TGF-β.[51,52]

As células dendríticas desempenham um papel importante na manutenção e iniciação de tolerância imunológica. As células dendríticas têm capacidade de conduzir a conversão *de novo* das T reg $Foxp3^+$, a diferenciação das células Th17 e a produção de IgA. As células dendríticas são essenciais na indução de tolerância, considerando seu potencial na indução de células T regulatórias no intestino. As células dendríticas $CD103^+$ isoladas a partir da lâmina própria ou gânglios mesentéricos são capazes de promover a diferenciação de Foxp3 + Tregs, dependente de ácido retinoico (um metabólito da degradação da vitamina A) e TGF-β.[53,54] As células dendríticas 103^+ também são encontradas nos gânglios mesentéricos em humanos.[55]

As células T regulatórias constituem uma população fundamental na tolerância a autoantígenos e a antígenos bacterianos da flora intestinal. Essas células podem ser divididas em dois grupos, T regulatórias naturais (nTreg), as quais, expressam marcadores de ativação em sua superfície, como $CD4^+CD25^+CD45RB^{low}$, e T adaptativas, que são induzidas pelo antígeno.[56-60]

As células T naturais são induzidas no timo e requerem fortes sinais coestimuladores para serem ativadas, já as células T adaptativas são induzidas na periferia sob concentrações subótimas de sinais coestimuladores ou na presença de TGF-β e IL-10.

As células $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ constituem de 5 a 10% das células T $CD4^+$ periféricas em camundongos *naïves*, são anérgicas e secretoras de IL-4, IL-10, IL-13 e TGF-β. A depleção de células T $CD4^+CD25^+$ em camundongos resulta no desenvolvimento de doenças autoimunes, evidenciando a participação dessas células na tolerância periférica. Células Treg também foram descritas em humanos e, mais recentemente, de fenótipo T $CD8^+CD25^+$ com características e funções similares às das células T $CD4^+CD25^+$.

A atividade supressora das células Treg parece estar relacionada com a ação combinada da molécula CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) e de TGF-β1 em inibir a expressão da cadeia alfa do receptor de IL-2 (IL-2Rα) nas células-alvo. A interação do CTLA-4 na superfície das células T ativadas pelo seu ligante CD80/86 expressos nas APC induzem sinais intracelulares negativos que levam à interrupção do ciclo celular e ativação da célula T. Em modelo murino de colite, o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 é capaz de abolir a capacidade das células $CD4^+CD25^+$ em controlar a patologia, evidenciando a participação da molécula CTLA-4 das células Treg no controle da inflamação intestinal.[61,62]

Outras células com propriedades regulatórias também estão envolvidas na tolerância oral, como as células Th3 secretoras de TGF-β, as células T NK e as células T γδ.

As células T $CD4^+$ e $CD8^+$ quando estimuladas na presença de células dendríticas imaturas podem se tornar células regulatórias (Treg1) produtoras de altos níveis de IL-10 e de moderadas quantidades de TGF-β. A IL-10 é considerada uma citocina imunorregulatória capaz de inibir as funções Th1 e Th2 e a atividade das APC. É um fator essencial para o crescimento *in vitro* das células T regulatórias e em associação com o TGF-β exerce proteção contra as IBD.

O TGF-β secretado pelas células Th3, células T $CD4^+$ e T $CD8^+$, além de ser uma potente citocina supressora, é também um fator de troca de classe de imunoglobulina para IgA. As células T secretoras de TGF-β migram da

mucosa intestinal para os locais sistêmicos e quando reestimuladas pelo antígeno secretam TGF-β ou outras citocinas capazes de inibir as células Th1 e Th2.

As citocinas IL-4, IL-10 e TGF-β podem atuar em associação na regulação da resposta de outros linfócitos T presentes nos arredores que poderiam responder ao antígeno. Este fenômeno conhecido como supressão *bystander*, ocorre se a reintrodução do antígeno original for realizada associada a um antígeno não relacionado, a resposta para este segundo antígeno pode ser suprimida por um efeito *bystander*. Esta supressão é uma estratégia interessante para determinadas doenças autoimunes, nas quais os autoantígenos são desconhecidos.[63,64]

Protocolos de indução de tolerância oral têm sido estudados em algumas patologias como esclerose múltipla, artrite reumatoide, uveíte, diabetes e alergia.[46,50,51,62,64,65] Os resultados são promissores devido à baixa toxicidade ao paciente e por não exacerbarem a resposta imune, contudo, ainda são necessárias investigações mais aprofundadas para que sejam postos em uso.

Consequências da quebra da tolerância oral

A manutenção da tolerância indica seu potencial na prevenção da resposta de hipersensibilidade a proteínas alimentares e a bactérias comensais.

A falha da tolerância oral parece ser o mecanismo chave para o desenvolvimento das doenças alérgicas alimentares como na doença celíaca que é caracterizada pela intolerância permanente ao glúten. Alergia ou hipersensibilidade alimentar, são sinônimos de um grupo de doenças que são caracterizadas por uma anormal ou exagerada resposta imunológica a alergênios alimentares.[2] As respostas alérgicas tendem a envolver reações de hipersensibilidade tardia e a liberação de citocinas que atuam como determinantes na resposta imune ao alergênio alimentar.

Nas IBDs, onde os linfócitos são hiper-reativos a antígenos das bactérias presentes no TGI também é observado falhas nos mecanismos reguladores.

O uso de probióticos vem sendo indicado como tratamento preventivo das IBDs.[66] A sua indicação é sugerida, pois não têm efeito patogênico ou tóxico ao usuário e são resistentes à acidez do microambiente estomacal. Os microrganismos dos probióticos são administrados em complementos alimentares, iogurtes, cápsulas ou pó.[67]

Os probióticos são de origem microbiana acarretando para o hospedeiro um balanço adequado da flora intestinal. Os probióticos competem pelos receptores intestinais e impedem a absorção de bactérias invasivas ao hospedeiro, além de aumentar a secreção de muco e estimular a imunidade local. Os resultados obtidos com o uso dos probióticos nas IBDs são promissores, especialmente por *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus casei* na célula dendrítica, na colite ulcerosa e na inflamação crônica da bolsa ileal.[68,69] Resultados favoráveis também são observados com a utilização de probióticos na síndrome do intestino curto e na alergia alimentar, provavelmente pela diminuição da permeabilidade intestinal e por suas propriedades anti-inflamatórias.[68,70]

Considerações finais

As peculiaridades do sistema imune do trato gastrintestinal vêm despertando, cada vez mais, o interesse de estudo dos mecanismos regulatórios para desenvolver técnicas adequadas para a imunoterapia de doenças autoimunes ou inflamatórias, bem como para o aperfeiçoamento de vacinas orais eficazes.

Como demonstrado, as células Th têm papel intrigante na imunopatogenia das IBDs devido à sua plasticidade no desenvolvimento das patologias. Incluem-se também os subtipos de células dendrítica, que exibem propriedades únicas no intestino, e são vitais para o equilíbrio entre regulação e pró-inflamação. Pesquisas referentes ao desenvolvimento, caracterização e comportamento das células dendríticas/Treg/Th17/Th22 presentes nas mucosas podem promover maiores informações sobre as vias responsáveis pelo desenvolvimento de IBD e doença celíaca, possibilitando, com isso, futuros alvos terapêuticos.

Capítulo 307

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Maria Gerbase-DeLima

Introdução

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) é uma região cromossômica que foi definida originalmente em camundongos, em relação aos genes de moléculas envolvidas na reação de rejeição ao enxerto de pele. O MHC do homem, conhecido também como complexo HLA (antígeno leucocitário humano, do inglês, *human leukocyte antigen*) localiza-se no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3) e compreende cerca de 4 Mbp. Neste capítulo, trataremos exclusivamente do MHC humano, ou seja, com o seu uso nos referimos ao complexo HLA.

O complexo HLA é a região que apresenta a maior densidade de genes (mais de 220 lócus já foram identificados) e também a que alberga os genes mais polimórficos (genes HLA classes I e II), em relação a todo o genoma. Cerca de 40% dos genes do MHC participam, de uma forma ou de outra, da resposta imune.[1–4]

Os primeiros produtos codificados por genes HLA foram descobertos, na década de 1950, por meio de anticorpos que reagiam com leucócitos alogênicos (de outros indivíduos da mesma espécie), encontrados no soro de pacientes politransfundidos ou de mulheres multíparas. A seguir, foi reconhecido o papel desses antígenos na reação de rejeição a transplantes alogênicos, o que levou ao nome de antígenos de histocompatibilidade. Até hoje, apesar do grande arsenal disponível de fármacos imunossupressores, os antígenos HLA continuam a representar uma importante barreira ao sucesso dos transplantes alogênicos.[3]

A importância biológica desse sistema, entretanto, ultrapassou o campo dos transplantes e atualmente está bem estabelecido o papel das moléculas HLA na apresentação de peptídios aos linfócitos T, a primeira e fundamental etapa da resposta imune adaptativa.[5–10] Outro aspecto importante é a interação de algumas moléculas HLA com receptores de células NK (*natural killer*) que resulta em um sofisticado sistema de controle de atividades das células NK e representa uma interessante interface entre a imunidade inata e a adaptativa.[11]

Genes e moléculas do antígeno leucocitário humano

Os genes que codificam as moléculas HLA classes I e II localizam-se nas extremidades telomérica (região classe I) e centromérica (região classe II) do complexo HLA, respectivamente, enquanto a região central, denominada classe III, alberga vários genes, alguns relacionados com a resposta imune, mas não com o processo de apresentação de antígenos.[1,2]

A Figura 307.1 mostra um mapa simplificado do complexo HLA e, ao longo deste capítulo, será comentada a função dos genes ali representados.

O conjunto de genes do complexo HLA presentes em um cromossomo denomina-se haplótipo HLA e o conjunto de dois haplótipos constitui o genótipo HLA. A herança do complexo HLA é do tipo mendeliano simples, de maneira que a probabilidade de dois irmãos serem HLA-idênticos, HLA haploidênticos ou HLA distintos, isto é, de compartilharem dois, um ou nenhum dos haplótipos parentais, é de 25, 50 e 25%, respectivamente.[1]

A poligenia, isto é, a ocorrência de vários lócus (um lócus denota uma posição ocupada por um gene) MHC classes I e II garante a cada indivíduo um conjunto de moléculas capazes de apresentarem peptídios aos linfócitos T. Uma vez que os genes HLA classes I e II são codominantes, isto é, todos os genes se expressam, o indivíduo que for heterozigoto em três lócus HLA classe I e em três lócus HLA classe II apresentará seis diferentes moléculas HLA classe I e seis diferentes moléculas HLA classe II.[1]

O polimorfismo, isto é, o grande número de alelos (variedade de genes que podem ocupar, alternativamente, um lócus) garante uma enorme variedade de moléculas HLA classes I e II em nível de população. Acredita-se que as infecções representem a grande pressão evolutiva responsável pelo polimorfismo MHC. Em uma situação de epidemia com alta taxa de mortalidade, por exemplo, pelo menos alguns indivíduos sobreviveriam por terem os genes HLA adequados.

O polimorfismo dos genes HLA, já reconhecido desde os tempos em que as diferenças entre as moléculas HLA eram reveladas somente por meio de anticorpos ou cultura mista de linfócitos, só pôde ser completamente apreciado quando se empregaram técnicas de biologia molecular para a sua definição.[3–4] Atualmente, reserva-se o nome de especificidades HLA para denotar as variedades polimórficas discriminadas por técnicas sorológicas ou celulares, e o termo alelo para o gene propriamente dito. As especificidades correspondem a grupos de alelos que compartilham sequências de nucleotídios. Por exemplo, DRB1*01:01, DRB1*01:02 e DRB1*0103 referem-se a três diferentes alelos que codificam para cadeias beta de moléculas sorologicamente reconhecidas como DR1. O número de diferentes especificidades e alelos HLA classes I e II reconhecidos até o momento encontra-se na Tabela 307.1. Atualizações permanentes a respeito do polimorfismo HLA e sua nomenclatura podem ser encontradas em http://hla.alleles.org.[12]

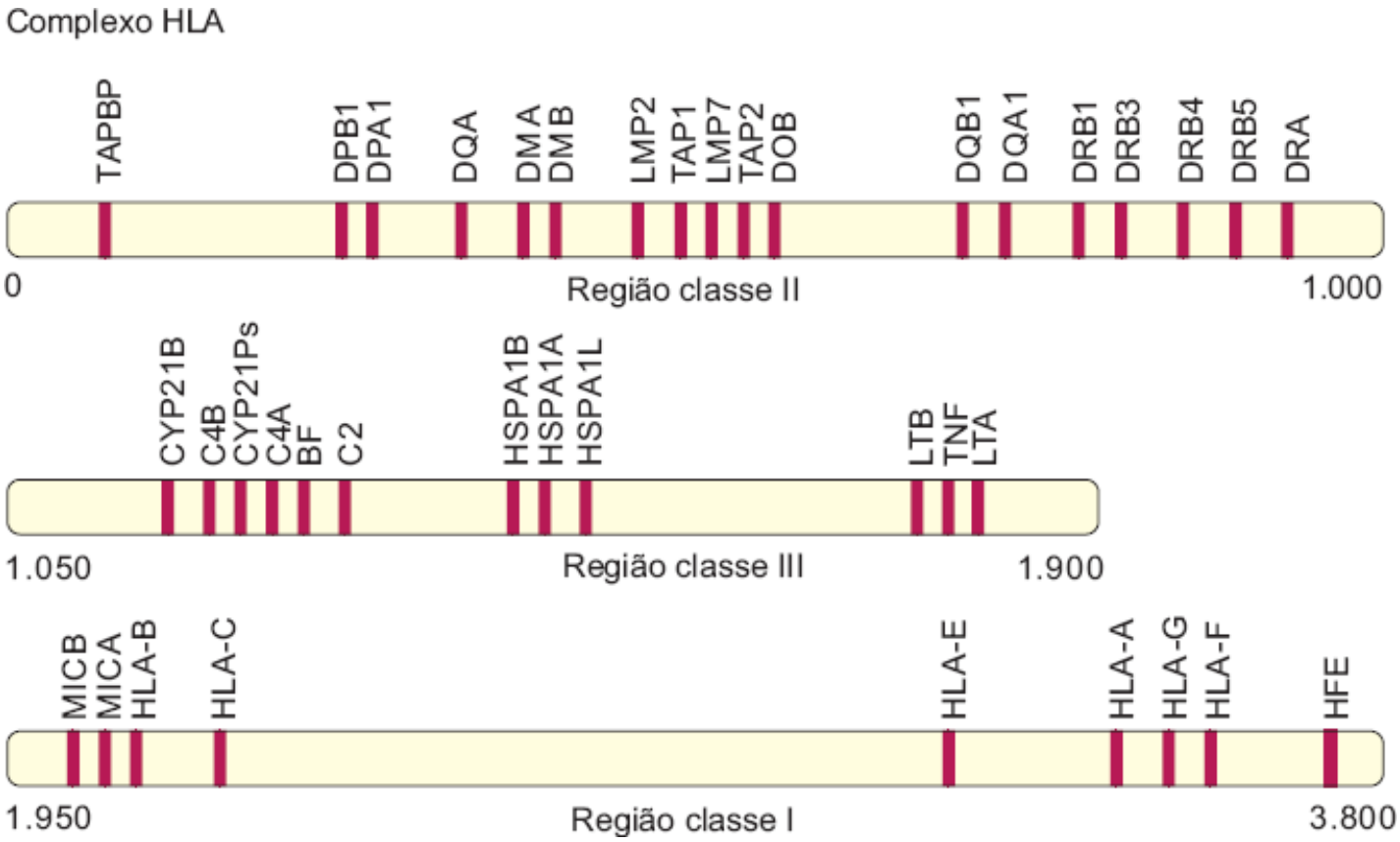

Figura 307.1 Mapa simplificado do complexo HLA (antígeno leucocitário humano). Os números representam as distâncias em quilobases (kb).

A nomenclatura dos alelos HLA passou por uma reforma recentemente, para acomodar o número crescente de alelos descritos. As normas vigentes são as seguintes: a primeira ou as quatro primeiras letras, depois de "HLA-" referem-se ao lócus (p. ex., HLA-A, ou HLA-DRB1). Esta primeira parte não sofreu alteração. Após o asterisco, o alelo é definido por até quatro conjuntos de dígitos, ou campos, separados por sinal de dois-pontos. Todos os alelos recebem uma notação com pelo menos quatro dígitos, que correspondem aos dois primeiros conjuntos de dígitos. Notações mais longas, envolvendo mais campos, são utilizadas quando necessário. O primeiro campo refere-se ao grupo de alelos e corresponde, salvo raras exceções, à especificidade definida sorologicamente; o conjunto de dígitos que se segue denota o subtipo, sendo os números correspondentes à ordem de descrição da sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Alelos que só diferem por substituições de nucleotídios sinônimas (também chamadas de substituições silenciosas ou não codificadoras) nas sequências codantes são distinguidos pelo uso de um terceiro conjunto de dígitos. Alelos que diferem somente na sequência de nucleotídios nos íntrons ou nas regiões 59 ou 39 não traduzidas são distinguidos por um quarto conjunto de dígitos. Além do

número que denota o alelo, podem ser adicionados sufixos que indicam a sua expressão. Alelos que não se expressam, também chamados de "nulos", recebem o sufixo "N"; aqueles cuja expressão é baixa recebem o sufixo "L", de *low*; o sufixo "S" é usado para denotar um alelo cuja proteína é secretada, isto é, não está presente na superfície da célula; o sufixo "C" é usado para um alelo cujo produto é expresso somente no citoplasma; aqueles sobre cuja expressão paira dúvida recebem o sufixo "A"; o sufixo "Q" denota alelos cuja expressão é questionável porque albergam uma mutação que em outros alelos afeta a expressão em níveis normais.[4,12]

Determinadas combinações de alelos de diferentes lócus do complexo HLA ocorrem em frequência maior do que a esperada, ou seja, maior do que o número obtido pela multiplicação da frequência de cada um deles. Este fenômeno é denominado desequilíbrio de ligação. Seu reconhecimento é importante para a interpretação de associações entre genes HLA e doenças, uma vez que o gene encontrado em associação pode ser o verdadeiro gene de suscetibilidade ou ser simplesmente o marcador do gene de suscetibilidade com o qual está em desequilíbrio de ligação.[1]

Tabela 307.1 Número de diferentes alelos e especificidades do antígeno leucocitário humano (HLA).

Lócus	Alelos	Proteínas	Especificidades
HLA-A	2.013	1.448	24
HLA-B	2.605	1.988	49
HLA-C	1.551	1.119	10
HLA-DRA	7	2	*
HLA-DRB1	1,159	860	14
HLA-DRB3	58	46	1 (DR52)
HLA-DRB4	15	8	1 (DR53)
HLA-DRB5	20	17	1 (DR51)
HLA-DQA1	1.260	901	*
HLA-DQB1	47	29	7
HLA-DPA1	176	126	*
HLA-DPB1	34	17	6

*Ausência de especificidade correspondente. Os números correspondentes são os oficiais de julho de 2012. (Fonte: http://hla.alleles.org/nomenclature.)

Os genes HLA-A, -B e -C codificam as moléculas denominadas HLA classe I clássicas (HLA-A, -B e -C), as quais se expressam na superfície de praticamente todas as células nucleadas, assim como em plaquetas. São compostas por uma cadeia alfa (45 kDa), codificada pelos genes HLA-A, -B ou -C, associada à b_2-microglobulina (12 kDa), codificada por um gene localizado no cromossomo 15. A cadeia alfa apresenta três domínios externos (alfa 1, alfa 2 e alfa 3), um domínio transmembrânico e uma cauda citoplasmática.[1] Estas moléculas apresentam peptídios ao receptor de célula T (TCR, *T cell receptor*) de linfócitos T $CD8^+$.[1] Os peptídios apresentados derivam, em geral, do processamento de antígenos endógenos (p. ex., antígenos virais, tumorais ou proteínas normais da própria célula), embora peptídios derivados de antígenos exógenos (p. ex., de bactérias fagocitadas) também possam ser apresentados. Algumas moléculas HLA classe I são ligantes de receptores das células NK, controlando assim a atividade dessas células.[2,11]

Além dos genes HLA-A, B, C, encontram-se na região classe I do MHC os chamados genes HLA classe I não clássicos (HLA-E, HLA-G, HLA-F). Estes genes codificam proteínas com estrutura semelhante à das moléculas HLA classe I clássicas, inclusive no tocante à sua associação com b_2-microglobulina. São menos polimórficos do que os genes HLA classe I clássicos e apresentam expressão variada, tanto no que se refere à quantidade quanto à distribuição tecidual. HLA-E expressa-se em praticamente todas as células e liga-se a receptores de células NK,

promovendo a inibição dessas células. HLA-G expressa-se em trofoblastos e células tímicas e está relacionado com a inibição de células T e NK. A expressão de HLA-F parece ser restrita aos trofoblastos extravilosos que invadiram a decídua materna. Outros genes MHC classe I não clássicos têm funções não relacionadas com o sistema imune. O gene HFE, localizado a aproximadamente 3×10^6 pares de bases telomericamente ao lócus HLA-A, codifica uma molécula que se expressa no trato intestinal e apresenta uma importante função no metabolismo do ferro, por meio de sua interação com o receptor de ferritina. Indivíduos homozigotos para mutações nesse gene apresentam hemocromatose.[2,5,11]

Na região classe II do complexo HLA situam-se os genes que codificam para as moléculas HLA-DR, DQ e DP. Estas moléculas expressam-se constitutivamente na superfície de células apresentadoras de antígeno (APC, *antigen preenting cells*) como linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. São compostas por uma cadeia alfa, de 34 kDa, e uma cadeia beta, de 29 kDa, ambas codificadas por genes do MHC. Cada uma dessas cadeias apresenta dois domínios extracelulares (alfa 1, alfa 2 e beta 1, beta 2, para as cadeias classe II alfa e beta, respectivamente), uma porção transmembrânica e uma cauda citoplasmática. Sua função é apresentar, ao TCR de linfócitos T $CD4^+$, peptídios derivados de antígenos fagocitados ou endocitados.[2,5–11]

As moléculas HLA-DR são constituídas por uma cadeia alfa não polimórfica (lócus DRA) e por uma cadeia beta, polimórfica, codificada por genes do lócus DRB1 (especificidades DR1-DR10). Em alguns haplótipos, existe um segundo lócus DRB que codifica uma cadeia beta que se associa à cadeia alfa codificada pelo gene DRA. Esses lócus, denominados DRB3, DRB4 e DRB5, codificam moléculas que correspondem às especificidades DR52, 53 e 51, respectivamente, e seu polimorfismo (alelos) só pode ser revelado por técnicas de biologia molecular. As cadeias alfa das moléculas HLA-DQ e HLA-DP são codificadas por genes dos lócus DQA1 e DPA1, respectivamente, cujo polimorfismo pode ser detectado somente por técnicas de biologia molecular. As cadeias DQ e DP beta são codificadas por genes dos lócus DQB1 e DPB1, respectivamente, ambos muito polimórficos (ver Tabela 307.1).

Na região HLA classe II encontram-se ainda genes responsáveis pela codificação de proteínas que participam do processo de apresentação de peptídios por moléculas HLA classe I (genes LMP2, LMP7 que codificam componentes do proteosssomo, genes TAP1, TAP2, tapasina) e por moléculas HLA classe II (genes DMA, DMB, DNA, DOB).

Na região classe III situam-se, entre outros, os genes responsáveis pela codificação de componentes do sistema complemento (genes C2, C4A, C4B, Bf), fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), linfotoxina alfa (LTA), linfotoxina beta (LTB), enzima 21-hidroxilase (CYP21B) e proteínas de choque térmico HSP70 (HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L).

Antígeno leucocitário humano e apresentação de antígenos

A função das moléculas MHC é apresentar peptídios derivados de antígenos intra ou extracelulares para linfócitos T. A interação entre o TCR e o peptídio apresentado por moléculas MHC produz o primeiro sinal de ativação que, em concerto com o segundo sinal, emitido por moléculas coestimulatórias, dá início à resposta imune. A propriedade dos linfócitos T de só reconhecer peptídios apresentados por moléculas MHC próprias, denominada "restrição MHC", é estabelecida durante o processo de seleção do repertório de linfócitos T no timo.[5–11]

A estrutura trimolecular, formada por MHC-peptídio-TCR, é o ponto central para o desencadeamento das respostas imunes específicas. Tanto nas moléculas HLA classe I como nas classe II, o peptídio processado aloja-se em uma região molecular em forma de fenda, limitada lateralmente por segmentos em forma de hélices alfa e tendo como fundo segmentos em forma de fitas betapregueadas. Nas moléculas HLA classe I, a fenda é mais fechada em suas extremidades e comporta peptídios contendo oito a nove aminoácidos, enquanto nas moléculas HLA classe II a fenda é mais aberta, comportando peptídios de cerca de 20 aminoácidos. As porções das moléculas HLA responsáveis pela formação desse local de ligação com os peptídios são as que apresentam a maior concentração de posições polimórficas (domínios a1 e a2, nas moléculas classe I; domínios a1 e b1, nas moléculas classe II).

As sequências de aminoácidos, específicas para cada alelo HLA levam a características próprias de conformação/cargas elétricas em determinados pontos na fenda, denominados bolsos (*pockets*). Esses locais, por sua vez, determinam a afinidade da ligação da molécula HLA com peptídios portadores de certos aminoácidos em determinadas posições (*motif*). Cada molécula HLA pode apresentar aos linfócitos T uma série de diferentes

peptídios, desde que os mesmos apresentem o *motif* adequado. Estima-se que uma célula apresente cerca de 100.000 a 300.000 moléculas HLA classe I ou II em sua superfície. Uma vez que todas as moléculas HLA expressas na superfície celular contêm peptídios, cada célula pode exibir, em sua superfície, milhares de peptídios. O número de cópias de cada tipo de peptídio apresentado por uma célula varia de centenas a milhares. Em situação normal, esses peptídios derivam de proteínas do próprio indivíduo, frequentemente representadas por proteínas que já sofreram algum grau de degradação. No caso de infecções, uma parcela dessas moléculas será ocupada por peptídios antigênicos.

De uma forma geral, as moléculas classe I apresentam antígenos produzidos pela própria célula, inclusive tumorais, ou antígenos de origem viral. Já as moléculas classe II apresentam exoantígenos, provenientes de microrganismos e proteínas fagocitados. Entretanto, durante o processamento do antígeno fagocitado pode ocorrer perda de material dos vacúolos para o citosol e, nesse caso, exoantígenos serão apresentados por moléculas classe I. A esse evento se dá o nome de apresentação cruzada. Na Figura 307.2 estão esquematizadas as principais etapas do processamento de antígeno e apresentação de peptídios.

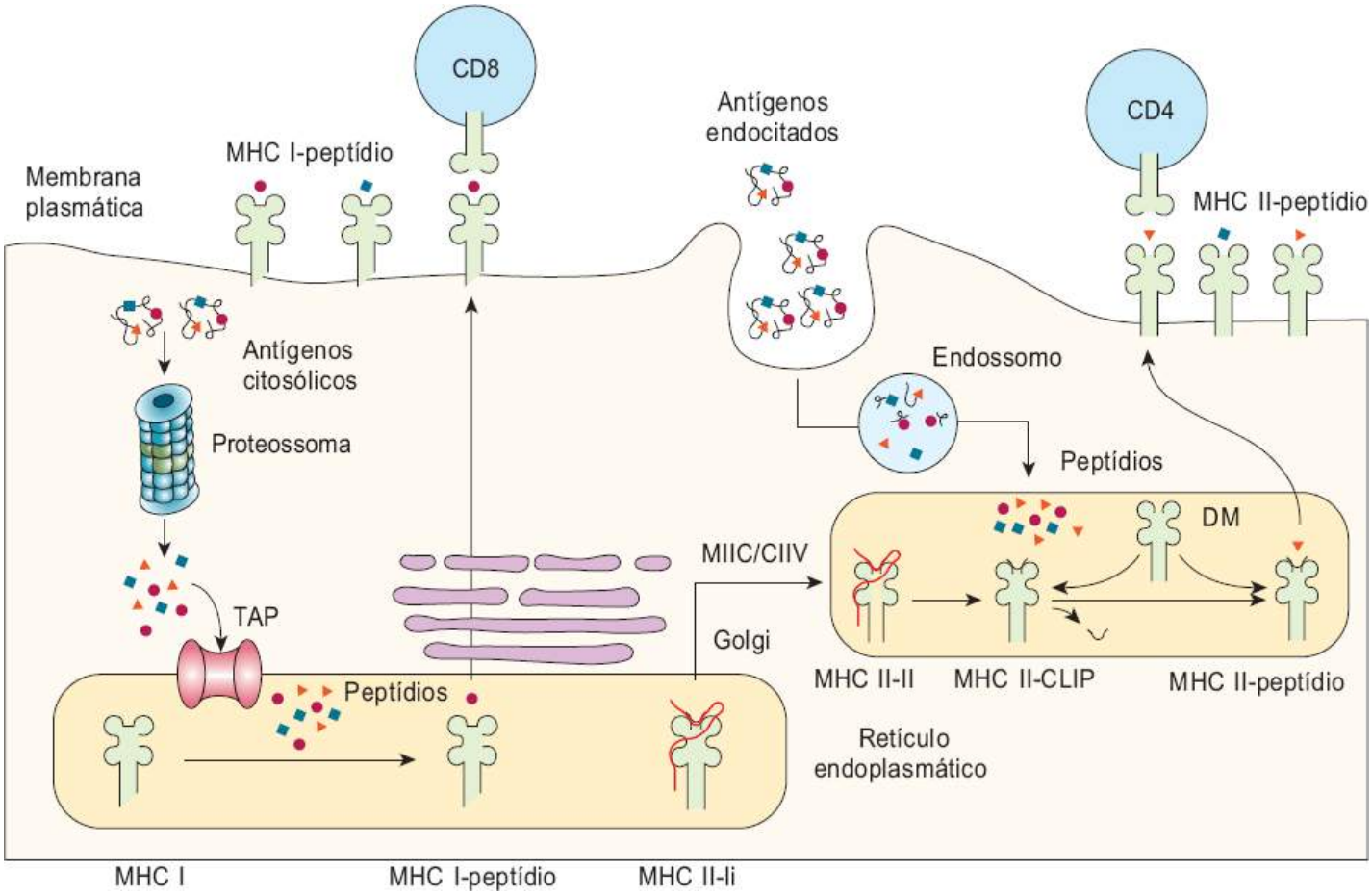

Figura 307.2 Etapas do processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos T. Antígenos citosólicos são processados pelo proteossoma e os peptídios resultantes são transportados através de TAP (*transporter associated with antigen processing*) para o retículo endoplasmático, no qual se processa a ligação com moléculas MHC classe I, aí produzidas. As moléculas MHC classe I, portadoras de peptídios, dirigem-se à membrana e são reconhecidas por linfócitos citotóxicos $CD8^+$. Por outro lado, antígenos endocitados são degradados em endossomos, enquanto moléculas de MHC classe II são produzidas no retículo endoplasmático, em conjunto com uma cadeia invariável que impede sua ligação com os peptídios desse local. Posteriormente, moléculas classe II e os peptídios processados direcionam-se para um compartimento comum constituído por MIIC (*MHC class II loading compartment*) e CIIV (*class II vesicle*). Nessas vesículas a cadeia invariável é degradada por enzimas, mas resta o CLIP (*class II associated invariant chain peptide*), ocluindo o sítio de ligação. Sob a ação de HLA-DM, o CLIP é removido e um peptídio do antígeno ocupa seu lugar. As moléculas HLA classe II portando peptídios alcançam a membrana da célula apresentadora de antígenos (APC) e são reconhecidas por células T $CD4^+$.

As moléculas MHC classe I são sintetizadas no retículo endotelial e lá mesmo associam-se a peptídios derivados do processamento pelo proteossomo (conjunto de enzimas proteolíticas) e transportados para o lúmen do RE por proteínas específicas de transporte, denominadas TAP (*transporters associated with antigen processing*) e tapasina. A molécula MHC classe I, carregada de peptídios, é então transportada para a membrana celular, através

de um sistema de transporte vesicular que envolve o aparelho de Golgi. Na superfície celular, essas moléculas vão interagir com linfócitos T $CD8^+$, produzindo o primeiro sinal para sua ativação, e também servindo de alvo para o ataque de linfócitos T $CD8^+$ que, após a ativação/diferenciação, tornam-se linfócitos citotóxicos.

Sob a influência de interferonas (IFN-α, -β, ou -γ), ocorre aumento na transcrição de todos esses genes envolvidos na apresentação por moléculas MHC classe I, assim como do gene da b_2-microglobulina. Dessa maneira as IFN, produzidas precocemente durante infecções virais, como parte da imunidade inata, aumentam a eficiência da apresentação de peptídios virais aos linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos e, consequentemente, a resposta imune adaptativa contra o vírus.

As moléculas MHC classe II, assim como as de classe I, são sintetizadas no retículo endotelial. Sua rota, entretanto, até a membrana celular é diferente. A partir do retículo endotelial, as moléculas classe II, associadas a uma cadeia invariável que impede que haja ligação de qualquer peptídio, são transportadas através de vesículas até o aparelho de Golgi (ver Figura 307.2, *à direita*). Depois fundem-se com vesículas endossomo/lissossomais que contêm peptídios resultantes do processamento de antígenos exógenos. Nesses compartimentos multilaminares, denominados MIIC (*MHC loading class II compartments*), e multivesiculares (CIIV, *class II vesicle*) ocorre a ligação com os peptídios. Para que essa ligação se efetive, é necessário que a cadeia invariável (Ii) seja clivada por enzimas aí presentes. Em uma primeira etapa, a fenda ainda permanece ocupada por um pequeno fragmento remanescente da cadeia invariável, denominado CLIP (*class II-associated invariant chain peptide*). Está a cargo das moléculas HLA-DM a posterior remoção de CLIP e sua substituição por um peptídio exógeno. Moléculas MHC classe II, carregadas com o peptídio, são então transportadas, através de um sistema de vesículas, até a membrana celular.

Esse processo varia ligeiramente de acordo com o tipo de APC. Em se tratando de linfócitos virgens de estimulação anterior, a APC será obrigatoriamente uma célula dendrítica madura, dotada de elevada concentração de moléculas coestimulatórias, e a ativação terá lugar nos linfonodos. Linfócitos efetores e de memória podem ser ativados por outros tipos de APC nos locais de reação. Macrófagos não ativados apresentam baixa concentração de moléculas MHC II clássicas (HLA-DR,-DQ,-DP) e pouca capacidade de apresentar antígenos, mas podem tornar-se APC profissionais após ativação por microrganismos e citocinas inflamatórias. A interação entre linfócitos $CD4^+$ efetores e macrófagos ativados resulta em uma troca de sinais essencial para a adequada amplificação da imunidade celular. Células B também podem funcionar como APC para linfócitos T $CD4^+$ e desse contacto resulta a produção de citocinas auxiliares para a produção de anticorpos. Diferentemente do que ocorre com células dendríticas e macrófagos, nas células B o antígeno não é fagocitado e sim interiorizado junto com o receptor específico (BCR, *B cell receptor*) que o reconheceu. Além disso, conta com moléculas DO, no compartimento MIIC, para auxiliar na ligação do peptídio exógeno às moléculas MHC classe II. Os genes MHC classe II, os genes da cadeia invariável, assim como os genes que codificam DMa, b, e DNa, mas não o de DOb, são regulados de forma coordenada. IFN-γ é uma importante indutora da expressão de todas essas moléculas, por meio da produção de um fator de transcrição denominado MHC *class II transactivator* (CIITA). CIITA funciona como uma plataforma para a ativação dos promotores de moléculas MHC classe II. A função deficiente de CIITA resulta em falha na apresentação de antígenos.

Antígeno leucocitário humano e transplantes

A compatibilidade em relação aos alelos HLA classes I e II é fundamental no transplante de células-tronco hematopoéticas, uma vez que nesse tipo de transplante pode ocorrer, além do problema de rejeição, um outro mais sério, a doença do enxerto *versus* hospedeiro.[13] Em relação a transplantes de órgãos, particularmente de rim, a compatibilidade HLA em nível de especificidades é um importante critérios de seleção de doadores.[14]

Antígeno leucocitário humano e transfusão de sangue

Pacientes que recebem múltiplas transfusões de sangue, plaquetas ou concentrado de leucócitos frequentemente desenvolvem anticorpos anti-HLA, em consequência da exposição a moléculas HLA alogênicas expressas em leucócitos e em plaquetas. A presença desses anticorpos em geral não é detectada, uma vez que raramente são responsáveis por reações transfusionais. Em alguns casos, entretanto, pacientes hipersensibilizados contra antígenos HLA podem apresentar refratariedade à transfusão de plaquetas.[15]

Antígeno leucocitário humano e suscetibilidade a doenças

O imenso polimorfismo dos lócus HLA, assim como o conhecimento sobre suas funções biológicas, vêm atraindo a atenção dos pesquisadores sobre sua influência na suscetibilidade a doenças, desde a década de 1970.[16–25]

Em 1973 foi descrita, por dois grupos de pesquisadores independentes, a extraordinária associação entre HLA-B27 e espondilite anquilosante, estando este gene presente em cerca de 90% dos pacientes e em apenas cerca de 8% dos controles. Essa associação foi comprovada em um grande número de estudos posteriores, mas o mecanismo pelo qual a molécula HLA-B27 confere suscetibilidade ainda não está esclarecido.[16] Associações de genes HLA com um grande número de outras doenças foram reconhecidas, inicialmente considerando as especificidades e, mais tarde, os alelos HLA propriamente ditos ou mesmo pequenas sequências de nucleotídios (ou as sequências de aminoácidos correspondentes) representando um pequeno segmento de um gene MHC classe I ou II.[16–24] Na Tabela 307.2 estão listadas algumas associações importantes de doenças com especificidades HLA.

Tabela 307.2 Associações entre HLA classes I e II e suscetibilidade a doenças.

Doença	Marcador	Força da associação
Espondilite anquilosante	B27	++++
Síndrome de Reiter	B27	++++
Uveíte anterior aguda	B27	+++
Artrites reativas	B27	+++
Artrite psoriásica	B27	+++
Doença de Behçet	B51	++
Psoríase vulgar	Cw6	++
Narcolepsia	DR15/DQB1*0602	++++
Artrite reumatoide	DR1, DR4	+++
Pênfigo vulgar	DR4	+++
Diabetes tipo I	DQ6	++
Doença celíaca	DQ2	+++
Dermatite herpetiforme	DR3	+++
Síndrome de Sjögren	DR3	++
Hepatite crônica ativa	DR3	++
Doença de Addison	DR3	++
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3	+
Doença de Graves	DR3	+
Miastenia gravis	DR3	+
Esclerose múltipla	DR2	++
Síndrome de Goodpasture	DR2	++

Ao contrário do que se poderia esperar, considerando o papel das moléculas MHC na resposta imune contra agentes infecciosos, são relativamente poucas as associações entre genes HLA e moléstias infecciosas, talvez porque muitos epítopos antigênicos sejam produzidos a partir de um microrganismo. Um exemplo clássico de associação entre HLA e doenças infecciosas é o da proteção conferida pela molécula HLA-B53 que, segundo algumas estimativas, reduz o risco de morte por malária cerebral em aproximadamente 40%. Esses dados originam-

se de observações realizadas na população de Gâmbia, onde a malária é endêmica, porém a taxa de mortalidade por complicações graves, como anemia e malária cerebral, é baixa. Nessa população, a frequência de HLA-B53 é muito maior do que em populações nas quais as complicações graves de malária ocorrem mais frequentemente.

A ligação preferencial de determinadas moléculas MHC classe I ou II a determinados peptídios provavelmente explica várias associações entre HLA e a suscetibilidade a doenças de cuja patogenia participam mecanismos imunológicos, como aquelas já descritas.

Outras doenças associadas a genes HLA podem ser explicadas por mecanismos que certamente não envolvem a apresentação de peptídios aos linfócitos T. Entre estas doenças podemos citar, por exemplo, aquelas associadas a defeitos nos genes da região central do MHC: hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, deficiência de C2, deficiência de C4. Outro exemplo dessa situação é a associação de mutações no gene HFE (molécula MHC classe I não clássica) à hemocromatose hereditária.

A forte associação entre narcolepsia, um distúrbio do sono, com DR2 e DQ6, mais especificamente, ao que parece, com o alelo DQB1*0602, permanece um enigma. Ao contrário do que ocorre em relação à narcolepsia do cão, a associação entre HLA e a narcolepsia não pode ser explicada por desequilíbrio de ligação entre os genes HLA e os que codificam receptores de hipocretina.

Em relação à grande maioria das doenças associadas aos genes do MHC restam ainda muitas perguntas: quais são os genes ou conjuntos de genes primariamente associados? qual é o mecanismo da associação? existe um determinado peptídio implicado na patogenia? qual é a interação do complexo HLA com outros genes e com fatores ambientais?

Antígeno leucocitário humano como ligantes de receptores de células natural killer

As células *natural killer* (NK) são morfologicamente identificadas como grandes linfócitos granulares e funcionalmente caracterizadas pela capacidade de lisar determinadas células-alvo, assim como de secretar algumas citocinas, sem necessidade de sensibilização prévia. Os mecanismos de citotoxicidade das células NK são os mesmos utilizados pelas células T citotóxicas, mas as células NK diferem das células T $CD8^+$ por serem destituídas de receptores específicos, tipo TCR, e maneira de ativação.

Os receptores das células NK pertencentes à superfamília das lectinas tipo C (receptores tipo NKC) e os receptores KIR (*immunoglobulin-like receptors*), pertencentes à superfamília das imunoglobulinas, podem ser ativadores ou inibidores e os ligantes para a maioria desses receptores são as moléculas codificadas por genes do complexo HLA.[11]

Os receptores tipo NKC são codificados por genes do complexo NKC, localizado no cromossomo 12p13. Os receptores inibidores CD94/NKG2A, assim como os receptores ativadores CD94/NKG2C, ligam-se à molécula HLA classe I não clássica HLA-E. Para que seja expressa, a molécula HLA-E deve estar carregada com um peptídio derivado de sequências líderes de outras moléculas HLA classe I, de modo que sua interação com os receptores tipo NKC possibilite um controle das células NK em relação ao nível de moléculas HLA expressas na célula.

Os receptores ativadores NKG2D reconhecem as proteínas ULBP (*UL16-binding proteins*) e as proteínas MIC (*MHC class I related*), ambas induzidas por estresse e expressas em células infectadas e em células tumorais. As proteínas MIC, codificadas pelos genes polimórficos MICA e MICB do MHC, são moléculas semelhantes ao HLA classe I, porém não se associam à b_2-microglobulina e não apresentam peptídios. Essas moléculas se expressam preferencialmente na superfície de fibroblastos e células epiteliais, sobretudo células epiteliais intestinais. Em situações de estresse celular sua expressão é acentuadamente aumentada, o que propicia a preponderância de sinais ativadores e a destruição da célula alterada, por parte da célula NK. Em linfócitos T com TCR g:d e em alguns linfócitos T $CD8^+$, a ligação entre MICA e os receptores NKG2D fornece um sinal coestimulatório, alternativo ao do CD28-B7. Os genes do complexo NKC são praticamente não polimórficos e conservados por meio da evolução.

Os genes responsáveis pela codificação dos receptores KIR encontram-se no complexo LRC (*leucocyte receptor complex*), no cromossomo 19q13.4, e caracterizam-se por polimorfismo tanto haplotípico (existem haplótipos contendo de 7 a 14 diferentes genes KIR), como alélico, resultando em um complexo sistema de moléculas de reconhecimento. O polimorfismo alélico KIR é menos extenso do que o dos genes HLA classe I, mas ocorre em

praticamente todos os genes KIR, sendo KIR3DL1 e 3DL2 os genes mais polimórficos. O significado biológico do polimorfismo alélico ainda é pouco conhecido.

Os receptores KIR apresentam dois (2D) ou três (3D) domínios extracelulares Ig-*like* e podem ser inibidores ou ativadores. A presença de uma cauda citoplasmática longa (L, *long*) com dois ITIM (*immune tyrosine-based motifs*) possibilita a transdução do sinal inibidor e caracteriza os KIR inibidores (KIR2DL, KIR3DL). Em contraste, os KIR ativadores (KIR2DS, KIR3DS) apresentam cauda citoplasmática curta (S, *short*), estando o local ativador localizado em outra molécula associada ao receptor. Os receptores KIR2DL e KIR2DS reconhecem moléculas HLA-C, sendo a ligação dos receptores inibidores de maior afinidade que a dos receptores ativadores. Em termos de ligação a receptores KIR, as moléculas HLA-C podem ser classificadas em dois grupos, de acordo com um dimorfismo na posição 80 da cadeia alfa: os HLA-C do grupo C1 (HLA-Cw01, Cw03, Cw07, Cw08), apresentam asparagina na posição 80 e são ligantes dos KIR inibidores KIR2DL2 e KIR2DL3 e do KIR ativador KIR2DS2; os pertencentes ao grupo C2 (HLA-Cw2, Cw04, Cw05, Cw06), contendo lisina na posição 80, são ligantes do KIR inibidor KIR2DL1 e do KIR ativador KIR2DS1. KIR3DL e KIR3DS ligam-se a moléculas HLA-B, que apresentam o *motif* Bw4 nas posições 77 a 83 da alfa-hélice. O sinal inibidor produzido pelos KIR2DL1 e 2DL2 é mais forte do que o produzido pelo KIR2DL3. KIR2DL4 é o receptor de HLA-G.

A expressão dos genes KIR é extremamente variável entre os clones de células NK. É muito interessante notar, entretanto, que, por um mecanismo ainda não conhecido, sempre ocorre a expressão de pelo menos um receptor KIR inibidor. Assim, cada célula NK é capaz de ser ativada por vários receptores estimulatórios (KIR, NKG2C ou NKG2D), mas pode também ser inibida por pelo menos um receptor inibidor KIR.

Polimorfismos de immunoglobulin-like receptors, de antígeno leucocitário humano e suscetibilidade a doenças

As combinações dos alelos HLA-C e KIR de cada indivíduo podem se traduzir em diferentes graus de potencial de inibição e ativação de células NK. Assim, a combinação dos genes 2DL2 a 2DL1 e HLA-C, dos grupos C1 e C2, confere capacidade inibitória alta, enquanto a combinação 2DL3, 2DL1 e HLA-C do grupo C1 associa-se à inibição fraca; a combinação 2DS2, 2DL2, 2DL1 e HLA-C do grupo C2 traduz-se em favorecimento da ativação, enquanto a combinação 2DS2, 2DL2, 2DL1 e HLA-C, dos grupos C1 e C2, é relativamente neutra quanto à ativação.[26,27]

A análise, em relação à suscetibilidade a doenças, dos diferentes tipos de combinação de genes KIR e HLA-C tem se mostrado muito interessante.[26,27]

Polimorfismos de immunoglobulin-like receptors, de antígeno leucocitário humano e gestação

Uma questão que continua a intrigar os investigadores é como o sistema imunológico da mãe não rejeita o feto, uma vez que o mesmo pode ser comparado a um transplante alogênico pela presença de antígenos HLA de origem paterna. Ao que parece, o sucesso gestacional está ligado a características muito particulares de expressão, no trofoblasto, de antígenos HLA fetais, e da composição das células de origem materna que se concentram no útero.

A expressão de moléculas HLA pelas células do trofoblasto extraviloso é absolutamente particular: não ocorre expressão de moléculas HLA classe II, assim como de moléculas HLA classe I HLA-A e HLA-B, porém há expressão de HLA-C, HLA-E e HLA-G, sendo todas essas moléculas ligantes de receptores de células NK.[27,28] No útero, por sua vez, são poucos os linfócitos T e B, e muitas as células NK. As células NK uterinas apresentam características peculiares, havendo alta expressão do marcador de superfície CD56 e função predominantemente secretora de citocinas, em vez de citotóxica.

Alguns trabalhos sugerem que a interação entre células NK maternas e HLA-C de origem fetal tem um papel fundamental na regulação do desenvolvimento da placenta, sugerindo que seja justamente esta função a responsável pela pressão seletiva que favorece o polimorfismo KIR e HLA-C. Observou-se que a combinação do genótipo materno KIR A/A (homozigose para haplótipo que contém praticamente só genes para KIR inibidores) com antígenos HLA-C fetais do grupo C2 (ligação forte com os KIR inibidores) favorece a ocorrência de pré-eclâmpsia. Para os autores, uma possível explicação para esse achado seria que o excesso de inibição das células NK uterinas

causaria uma deficiente invasão de trofoblastos fetais na parede das artérias uterinas, o que levaria a um distúrbio na remodelagem dos vasos sanguíneos placentários.[28,29] Em relação a abortos espontâneos de repetição, o papel do repertório KIR materno ainda é controverso e ainda faltam estudos sobre combinações de genes KIR maternos e genes HLA fetais.

Polimorfismos de immunoglobulin-like receptors, de antígeno leucocitário humano e transplante de medula óssea

Outro campo em que a análise conjunta dos polimorfismos HLA e KIR trouxe informações extremamente interessantes foi no transplante de células-tronco hematopoéticas. Foi observado que quando o transplante era realizado em condições de haver células NK do doador alorreativas, isto é, portadoras de receptores KIR para os quais o receptor não apresentava os ligantes HLA-C inibidores, havia erradicação mais eficiente da leucemia, além de diminuição na incidência de doença do enxerto *versus* hospedeiro e também de rejeição.[13,30]

Considerações finais

Na prática clínica de hoje, a determinação do polimorfismo HLA é muito importante no campo dos transplantes, especialmente na seleção de doadores de transplante de células-tronco hematopoéticas e de rins. Em relação à associação entre HLA e doenças, algumas são fortes o suficiente para serem utilizadas até como subsídio para o diagnóstico (p. ex., HLA-B27 e espondilite anquilosante) ou para indicar indivíduos em alto risco de apresentar a doença (p. ex., análise de familiares de pacientes diabéticos). É importante considerar, entretanto, que em sua maioria as doenças associadas aos genes HLA são multifatoriais e poligênicas, ou seja, têm um padrão de herança complexo e seria muito importante descobrir os outros polimorfismos gênicos envolvidos. Muito recentemente surgiram evidências de que a suscetibilidade/resistência a algumas doenças pode ser influenciada pela combinação de polimorfismos KIR e HLA presentes no indivíduo. Muitas pesquisas estão também sendo realizadas sobre polimorfismos genéticos fora dos complexos HLA ou KIR.

No futuro, a integração de todos os dados sobre os fatores genéticos envolvidos em determinadas doenças poderá não só fornecer informações mais precisas para determinar o risco individual, mas também contribuir para o melhor entendimento da patogenia da doença e propiciar manipulações capazes de prevenir ou tratar doenças, assim como predizer reações adversas a medicamentos.

Capítulo 308

Laboratório nas Doenças Imunológicas

Milton Maciel Júnior, Dewton de Moraes Vasconcelos e Alberto José da Silva Duarte

Introdução

Apresentaremos aqui as metodologias laboratoriais mais relevantes para a investigação e acompanhamento das doenças do sistema imunológico. As metodologias foram classificadas conforme sua aplicação, para avaliação da resposta imunológica humoral ou celular. Esse formato foi escolhido para ajudar o leitor a entender as aplicações de cada ensaio, em relação à fisiopatologia de cada componente do sistema imunológico. Somente as metodologias da área de imunologia foram abordadas. Os testes bioquímicos, microbiológicos e hematológicos usados no diagnóstico e acompanhamento das patologias do sistema imunológico são discutidos nos capítulos específicos para cada condição patológica. No final do capítulo, o texto descreve algumas das principais doenças do sistema imunológico e os testes laboratoriais usados para a sua investigação laboratorial.

É importante esclarecer que algumas das metodologias descritas têm múltiplas aplicações e, por vezes, uma única metodologia pode servir para a investigação das respostas imunológicas humoral e celular. Além disso, muitas metodologias são complementares e prosseguem a análise da amostra com produtos resultantes de ensaios anteriores. Essas características refletem a extrema complexidade e dinamismo de algumas das avaliações imunológicas.

Além da bibliografia usada, o texto reflete também a experiência laboratorial e clínica dos autores, tanto na parte diagnóstica como de pesquisa. Em sua terceira edição, o texto foi revisado, atualizado e ampliado. Embora nomes comerciais sejam citados na descrição de certas metodologias, não é intenção dos autores a recomendação de produtos ou empresas. Esperamos que o conteúdo seja útil tanto para o estudante, quanto para clínico, auxiliando em sua compreensão dos processos laboratoriais usados na avaliação das diversas patologias do sistema imunológico.

Laboratório de análises clínicas

As análises clínicas laboratoriais se constituíram, através dos tempos, em ferramenta importante no exercício da medicina. Essas duas atividades são complementares e relacionadas, auxiliando o paciente na conservação ou restabelecimento de sua saúde.

Os exames laboratoriais são úteis na prevenção de doenças, identificando e quantificando marcadores fisiológicos que antecedem a doença propriamente dita. Além disso, muitas enfermidades podem ser adequadamente monitoradas por exames laboratoriais, seja pela avaliação de parâmetros biológicos ou pela dosagem de concentrações séricas dos medicamentos empregados. Esses dados tornam possível a melhor adequação do tratamento às condições de cada paciente. As avaliações laboratoriais podem também estabelecer parâmetros de cura, essenciais para a suspensão da medicação, readequação das doses ou mudança dos medicamentos, possibilitando melhor uso do arsenal terapêutico e menor risco de efeitos indesejados.

Particularmente, a avaliação de parâmetros imunológicos é usada para a abordagem a diversos processos infecciosos e inflamatórios bem como a doenças decorrentes do desequilíbrio do sistema imunológico, como as imunodeficiências, doenças autoimunes e doenças alérgicas.

Com a crescente diversidade e complexidade dos testes laboratoriais se faz necessária uma melhor compreensão das metodologias e do significado dos resultados. Somadas a isso, informações originadas pelo Projeto Genoma Humano, juntamente com a genômica, a metagenômica* e a proteômica,** começam a trazer novas possibilidades

diagnósticas para o laboratório clínico. De fato, o aumento dos parâmetros clínicos avaliados pelo laboratório quase não encontra hoje limites nas metodologias, mas na interpretação integrada dos resultados. O próximo desafio na cooperação entre o laboratório e a clínica está em sistemas de informática que possibilitem a interpretação do vasto número de parâmetros disponíveis, dando suporte à medicina baseada em evidência.

Sistema imunológico

Tomio Tada descreveu o sistema imunológico como um supersistema, em razão da extrema complexidade e abrangência de suas funções. Por meio de "autogeração cumulativa, seleção e educação", a célula-tronco (*stem cell*) da medula óssea dá origem a todas as células do sistema imunológico.[1] Múltiplos mecanismos de defesa evoluíram para proteger o organismo contra agentes infecciosos e, ao mesmo tempo, manter a homeostasia interna. Mecanismos imunológicos estão presentes na absorção dos nutrientes da dieta pelo trato gastrintestinal, suprimindo uma reação imunológica contra os milhares de antígenos ingeridos nas refeições, ou na manutenção do tecido semialogênico (haploidêntico), como no caso da gestação. A imensa complexidade do sistema imunológico pode ser também apreciada por suas múltiplas interações com os sistemas nervoso e endócrino, interações estas estudadas pela neuroimunoendocrinologia.

Os mesmos elementos do sistema imunológico que contribuem para a homeostasia podem dar origem ou o serem o alvo de diversas patologias, como as doenças autoimunes, imunodeficiências e alergias. A caracterização e/ou quantificação dos diversos elementos celulares e humorais do sistema imunológico faz parte da abordagem diagnóstica e acompanhamento das imunopatologias.

Avaliação laboratorial do sistema imunológico

A resposta imune pode ser dividida em *inata* e *adaptativa*. Até 1997, a resposta imune inata era vista como parte de um conjunto de elementos com funções estáticas, não adaptativas e, até certo ponto, mecânicas, que representam a primeira linha de defesa contra agressões de agentes externos ao organismo. A falta de seletividade, especificidade e adaptação são as características cardinais da resposta inata. Como exemplo de elementos do sistema imunológico inato, podemos citar a pele como barreira mecânica, a lisozima encontrada em secreções como saliva e lágrimas, e o suco gástrico, capazes de destruir diversos elementos estranhos. Contudo, a identificação de receptores semelhantes a *toll** (TLR, *toll like-receptors*), capazes de distinguir diferentes padrões moleculares associados a patógenos (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*), ampliou o conceito do funcionamento do sistema imunológico inato. Até o momento, 15 TLR (1 a 15) foram descritos, embora nem todos sejam expressos no homem. Cada TLR está associado ao reconhecimento de estruturas específicas, presentes em bactérias, vírus e parasitas. Como exemplo, o TLR-4 reconhece lipopolissacarídios (LPS), o TLR-5 reconhece flagelina e o TLR-9 reconhece sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) chamadas CpG citosina-fosfato-guanina). Uma vez ativados, os receptores promovem a secreção de citocinas que contribuem para a mobilização do sistema imunológico adaptativo. Assim, embora reconhecidos como elementos do sistema imunológico inato, os TLR representam um elo importante entre as respostas inatas e adaptativas, representando a primeira linha de defesa com certa especificidade.

A resposta imunológica adaptativa pode ser dividida em *celular* e *humoral*. A primeira tem a participação direta das células do sistema imunológico e a segunda abrange as proteínas e moléculas solúveis no plasma, que atuam em diversas fases da resposta imunológica. Laboratorialmente, essa visão auxilia na avaliação dos elementos específicos de cada resposta, propiciando sua melhor compreensão. Contudo, é preciso esclarecer que, do ponto de vista fisiológico, as respostas imunes celulares e humorais são relacionadas e interdependentes em sua natureza. Os diferentes testes laboratoriais normalmente avaliam elementos isolados do sistema imunológico, tornando necessária a realização de mais de um teste para a melhor abordagem das diversas patologias.

Os testes que avaliam a função celular são mais trabalhosos e, até certo ponto, artesanais, sendo necessário, muitas vezes, ser realizados por serviços laboratoriais de pesquisa. Atualmente, porém, a disponibilidade de reagentes padronizados, muitas vezes comercializados na forma de *kits*, tem popularizado diversas técnicas de avaliação da resposta imune celular, tornando-as mais acessíveis a um maior número de serviços laboratoriais.[2]

Avaliação da resposta imune humoral

Basicamente, as avaliações da resposta imune humoral quantificam as imunoglobulinas (Ig) e identificam suas especificidades. As Ig, ou anticorpos, são proteínas sintetizadas pelos linfócitos B diferenciados em células secretoras de anticorpos (plasmócitos) em resposta à estimulação antigênica. As Ig representam aproximadamente 20% de todas as proteínas plasmáticas.

O ser humano apresenta cinco classes distintas de Ig: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. Cada uma apresenta uma composição proteica e estrutural própria que confere as características responsáveis por suas funções biológicas. Além disso, IgG e IgA podem ser divididas em subclasses ou subtipos. As principais características das Ig humanas são apresentadas na Tabela 308.1.[3]

Individualmente, as Ig têm pouca ação na defesa orgânica, porém são essenciais para outros mecanismos imunológicos. Os principais mecanismos nos quais os anticorpos têm papel fundamental são:

- Formação de imunocomplexos: cada molécula de anticorpo (monômero) apresenta dois parátopos (local de ligação com o antígeno), tornando possível a formação de complexos de antígeno-anticorpo. Esses imunocomplexos são retirados da circulação normalmente no sistema reticuloendotelial
- Opsonização: macrófagos e outras células do sistema imunológico têm receptores para Ig, principalmente IgG, e podem fagocitar mais avidamente células e partículas pré-ligadas com anticorpos, ou seja, opsonizadas. Certas frações de proteínas do sistema complemento também podem se comportar como opsoninas
- Ativação de complemento: o sistema complemento é fundamental para a defesa orgânica e uma das vias de ativação é por meio de anticorpos. Neste particular, IgM e IgG são os anticorpos ativadores do sistema complemento por excelência. Uma vez que um antígeno é opsonizado, as proteínas do complemento podem iniciar sua cascata enzimática e causar a lise de células. Esse mecanismo é importante na defesa contra bactérias e outros microrganismos patogênicos
- Imunoexclusão: muitos dos antígenos presentes nas superfícies mucosas têm sua adesão ao epitélio impedida pela ligação por anticorpos, principalmente IgA e em menor grau, IgG. Os imunocomplexos resultantes ficam presos na barreira de muco e são posteriormente expelidos.

A sorologia, ou dosagem dos níveis séricos de Ig totais ou específicas, bem como antígenos circulantes, teve seu impulso definitivo com a descrição da técnica para produção dos anticorpos monoclonais por Köhler e Milstein, em 1975. Esses dois pesquisadores receberam, posteriormente, o prêmio Nobel pela descoberta. A descoberta possibilitou a geração de clones produtores de anticorpos com especificidade conhecida, os quais podem ser usados nas diversas metodologias laboratoriais.

Entre as metodologias mais populares estão o radioimunoensaio (RIA) e o imunoensaio enzimático ou ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Enquanto o primeiro está quase totalmente abolido em nosso meio por causa das contraindicações do uso de radioisótopos, o segundo ainda é o método de escolha para diversas determinações de antígenos e anticorpos. Contudo, outras metodologias, como a quimioluminescência, eletroluminescência, nefelometria e turbidimetria, oferecem, em muitos casos, sensibilidade, especificidade e praticidade superior ao ELISA.

Uma mesma substância ou analito pode ser identificada ou quantificada por diferentes métodos e o clínico deve ter acesso aos coeficientes de *sensibilidade analítica* e *diagnóstica*, e *especificidade analítica* e *diagnóstica*, bem como ao *valor preditivo positivo* (VPP) e ao *valor preditivo negativo* (VPN) das diferentes metodologias antes da requisição dos ensaios, procurando direcionar a realização da pesquisa laboratorial pelo método que apresenta as melhores características.[4]

- **Sensibilidade analítica.** Refere-se à menor quantidade de antígeno, anticorpo, agente infeccioso ou outra substância que pode ser detectada por um ensaio. Esse valor é normalmente dependente do princípio do método empregado, por exemplo: a menor quantidade de proteína C reativa que pode ser detectada por um teste de aglutinação é 0,6 mg/mℓ (Rapitex PCR®, Dade Behring), enquanto um teste turbidimétrico é capaz de detectar até 0,05 mg/mℓ (RCRP®, Dimension, Dade Behring).
- **Especificidade analítica.** Refere-se à capacidade de uma metodologia em detectar ou medir especificamente o analito desejado, em meio a outras substâncias presentes na amostra.
- **Sensibilidade diagnóstica.** Mede quantos indivíduos sabidamente portadores da condição são evidenciados pelo método.
- **Especificidade diagnóstica.** Mede a capacidade do método em determinar quantos indivíduos

verdadeiramente negativos existem em uma população sem a doença. Idealmente, um teste deve ser específico o suficiente para identificar e/ou quantificar somente o analito desejado.

- **VPP.** Mede a chance de um resultado positivo estar correto, ou seja, indica a presença de uma determinada condição.
- **VPN.** Mede a chance de um resultado negativo ser realmente negativo, ou seja, exclui a presença de determinada condição.

Embora os valores de sensibilidade e especificidade analíticos sejam normalmente determinados pelos fabricantes dos *kits* laboratoriais, é sempre aconselhável que sejam definidos também pelos usuários do ensaio, quando possível, levando em conta as condições técnicas do laboratório. Os valores de sensibilidade e especificidade diagnósticas, VPP e VPN, a rigor, devem ser determinados pelo usuário da metodologia, considerando-se a população-alvo. Os cálculos desses índices são:

Tabela 308.1 Principais propriedades das imunoglobulinas humanas.

Propriedades	IgM	IgG				IgA		IgE	IgD
Cadeia polipeptídica	μ (mi)	γ (gama)				α (alfa)		ε (épsilon)	Δ (delta)
Número de cadeias por molécula	5 (pentâmeros)	1 (monômeros)				1 a 3 (monômeros, dímeros e trímeros)		1 (monômeros)	1 (monômeros)
Peso molecular (kDa)	900	143 a 160				159 a 447		187 a 200	177 a 185
Capacidade anafilática	–	–				–		++++	–
Atividade antiviral	+	+				+++		?	?
Valores no soro de adultos* (mg/dℓ)	0,4 a 2,2	8,0 a 16,0				1,2 a 4,0		17 a 450 ng/dℓ	0,03
Presença em secreções externas	±	+				++++		++	–
Subclasses	–	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	– –	–
Taxa de síntese	2,2	35				24		0,003	0,4
(mg/kg/dia, soro)		25	NA	3,4	NA				
Porcentagem do total	13	80				6		0,002	1
		66± 8	23± 8	7,3± 3,8	4,2± 2,6				
Meia-vida no soro (dias)	5 a 6	23	23	7	23	5 a 6,5		2,3	2,8
Transferência	–	+	±	+	+	–		–	–

pela placenta								
Ativação do complemento (via clássica)	++++	++	±	+++	–	–	–	–
Ligação em macrófagos	–	+	–	+	–	±	–	–

*Variáveis populacionais genéticas, socioeconômicas, e a metodologia empregada podem produzir diferentes valores de referência. Adaptada de Bawa e Tomar, 1996.[3]

$$\text{Sensibilidade diagnóstica} = \frac{\text{número de positivos verdadeiros}}{\text{número de positivos verdadeiros} + \text{número de falso-negativos}}$$

$$\text{Especificidade diagnóstica} = \frac{\text{número de negativos verdadeiros}}{\text{número de negativos verdadeiros} + \text{número de falso-positivos}}$$

$$\text{VPP} = \frac{\text{número de positivos verdadeiros}}{\text{número de positivos verdadeiros} + \text{número de positivos falsos}}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{número de negativos verdadeiros}}{\text{número de negativos verdadeiros} + \text{número de negativos falsos}}$$

Na prática clínica, VPP e VPN são usados para determinar a utilidade de um determinado teste em identificar a presença ou ausência de uma condição. Ambos são afetados diretamente pela prevalência da condição na população na qual o teste foi empregado. Assim, para um mesmo parâmetro, quanto menor a prevalência de uma condição em uma determinada população, menor o VPP e maior o VPN. Para maiores detalhes e exemplos, recomendamos a seguinte página na internet: www.bmj.com/cgi/content/full/327/7417/716.

A seguir, serão descritas as características das principais metodologias para pesquisa de antígenos e anticorpos.

▸ **ELISA.** Possibilita a detecção qualitativa ou quantitativa de antígenos ou anticorpos presentes na amostra. As reações ocorrem em placas plásticas ou outros suportes inertes, previamente sensibilizados com antígenos ou anticorpos. A substância de interesse presente na amostra (analito) liga-se especificamente ao antígeno ou anticorpo presente na placa. A adição de um anticorpo secundário específico marcado com uma enzima, seguido do substrato, produz uma reação de cor que é proporcional à quantidade do analito na amostra. Esses ensaios são rápidos, simples e facilmente adaptáveis para a automação laboratorial. Diversas variações do ELISA estão disponíveis comercialmente, de acordo com a substância a ser investigada. Variações na técnica, como o uso de lavagens com ureia 6N tornam possível, por exemplo, a avaliação da afinidade dos anticorpos específicos, um importante parâmetro no estudo do amadurecimento da resposta humoral em esquemas vacinais.

▸ **Quimioluminescência.** Variação dos ensaios imunoenzimáticos na qual o substrato, uma vez em contato com a enzima do anticorpo secundário, produz luz detectável e proporcional à quantidade do analito na amostra. Sua sensibilidade é igual ou superior ao ELISA e, geralmente, semi ou totalmente automatizado e, por isso, tem sido bastante empregada em nosso meio.

▸ **Nefelometria.** A formação de complexos "antígeno (analito)-anticorpo" é monitorada pela incidência de um raio luminoso na solução. À medida que a formação dos imunocomplexos ocorre, maior quantidade da luz incidente é dispersa, proporcionalmente à quantidade do analito presente na amostra.

▸ **Turbidimetria.** Princípio semelhante ao da nefelometria, porém utiliza a medida da luz absorvida na solução para quantificar a concentração do analito.

▸ **Imunofluorescência.** Anticorpos conjugados a moléculas fluorescentes podem ser empregados como sondas para a identificação de antígenos em amostras de tecidos e células. A ligação dos anticorpos é visualizada em microscópios de fluorescência, possibilitando a identificação dos antígenos e a sua localização intracelular. Normalmente, linhagens de células específicas, por exemplo, a linhagem tumoral Hep-2, são usadas como substrato para a reação. A imunofluorescência direta pesquisa antígenos e a imunofluorescência indireta pesquisa anticorpos.

▸ **Imunodifusão radial.** Trata-se de uma reação de precipitação, na qual o complexo antígeno-anticorpo ocorre em uma base de gel contendo o anticorpo específico contra o analito desejado. Normalmente, os resultados são obtidos após 12 ou 24 h, pela medição do diâmetro do círculo de precipitação. Os parâmetros mais comuns dosados por essas metodologias são: C3, C4, IgG e IgM. Esses testes apresentam sensibilidade analítica inferior aos ensaios imunoenzimáticos, turbidimétricos e nefelométricos, porém são bastante práticos e de fácil execução.

▸ **Eletroforese de proteínas.** Consiste na separação das proteínas presentes na amostra pela aplicação de um campo elétrico. A amostra (soro, plasma, líquido cefalorraquidiano [LCR] etc.) é aplicada sobre um gel de agarose, poliacrilamida ou acetato de celulose pelo qual as proteínas migram com base no seu peso molecular e carga elétrica, estabelecendo bandas que são quantificáveis após coloração. Cinco frações são reconhecidas no soro humano: albumina, alfa-1 (a-1), alfa-2 (a-2), beta (b) e gama (g). Distúrbios quantitativos e qualitativos das proteínas presentes em cada fração produzem alterações no aspecto das bandas e, consequentemente, caracterizam perfis associados às diferentes condições fisiológicas.

▸ **Imunoeletroforese.** Ensaio que une as metodologias de imunodifusão e eletroforese. As proteínas plasmáticas migram através de um gel pela aplicação de um campo elétrico e depois reagem com anticorpos específicos formando um halo de precipitação, possibilitando a determinação específica das proteínas presentes em cada fração.

▸ **Hemaglutinação.** A hemaglutinação utiliza hemácias (normalmente de aves por serem mais pesadas) sensibilizadas com o antígeno em questão para a pesquisa de anticorpos na amostra (soro, plasma, LCR etc.). Este reagente é misturado com diferentes diluições da amostra em placas de titulação com fundo em "V". A reação positiva é evidenciada pela formação de uma rede de antígeno-anticorpo que impede a precipitação das hemácias e a reação negativa é identificada pelo depósito das hemácias no fundo da placa, formando um botão. O resultado é apresentado como o título da maior diluição com reação positiva. Novos *kits* têm usado partículas de gelatina no lugar de hemácias. A metodologia é bastante sensível, porém sujeita a diversos interferentes como vibração durante a incubação, problemas na diluição e temperatura de realização do ensaio.

▸ **Aglutinação.** Os ensaios de aglutinação usam normalmente partículas de látex recobertas (sensibilizadas) com anticorpos ou antígenos e geralmente são realizados em lâminas de vidro. Possibilitam a pesquisa de antígenos ou anticorpos presentes na amostra, geralmente soro, plasma ou outro líquido orgânico. As aglutinações normalmente produzem resultados rápidos, mas têm baixa sensibilidade analítica e estão sendo substituídas por métodos com maior sensibilidade. Exemplos clássicos de ensaios de aglutinação são: pesquisa do fator reumatoide e titulação da proteína C reativa.

Avaliação da resposta imune celular

As células-tronco da medula óssea dão origem a todas as células das linhagens mielocíticas e linfocíticas, como os fagócitos polimorfonucleares (PMN) do sangue (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monócitos, linfócitos T e B, as células NK (*natural killer* – assassinas naturais) e células dendríticas, que se localizam dispersas pelo corpo. Os linfócitos B são produzidos e diferenciados dentro do microambiente medular, enquanto os pré-linfócitos T necessitam migrar para o timo, onde passam por progressiva diferenciação de seleção até sua completa maturação. Duas populações principais de linfócitos T são reconhecidas com base na expressão das moléculas CD4* e CD8.

Os linfócitos T $CD4^+$ reconhecem peptídios antigênicos expostos pelas células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês, *antigen presenting cell*) em moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) classe II. Uma vez ativados, os linfócitos T $CD4^+$ adquirem uma função auxiliar (*helper*) e podem controlar a resposta imunológica pela secreção de interleucinas (IL). De acordo com o padrão de secreção de citocinas,* pelo menos duas subpopulações de linfócitos T auxiliares (Th) podem ser definidas: linfócitos Th1, secretores principalmente de IL-2, interferona gama (IFN-γ) e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*), e linfócitos Th2, secretores de IL-4, IL-5 e IL-13.** As citocinas dos eixos Th1 e Th2 regulam as principais respostas imunológicas, ou seja, as respostas celulares (citotoxicidade) e as humorais (produção de anticorpos), respectivamente.

Mais recentemente, a existência de outras subpopulações de linfócitos T $CD4^+$ em seres humanos tem sido

sugerida com base em observações feitas em camundongos. No homem, ao contrário dos camundongos, o fenótipo dos linfócitos Treg (regulatórios) ainda está indefinido pela falta de marcadores específicos. Em camundongos, os linfócitos Treg são caracterizados como $CD4^+/CD25^+/Foxp3^+$ que têm a capacidade de modular negativamente a função de outras populações celulares. No caso dos seres humanos, os marcadores CD25 e a FoxP3 são achados transitoriamente expressos em linfócitos T após a ativação celular e, assim, não constituem marcadores específicos dos linfócitos Treg. A baixa expressão de CD127 (cadeia a do receptor de IL-7 – IL-7Ra) em células $CD4^+/CD25^+/FoxP3^+$ parece ser um fenótipo mais adequado para a caracterização dos linfócitos Treg humanos. Dados experimentais e observações feitas em doenças, como imunodeficiências, alergias e cânceres, indicam que os linfócitos Treg têm um papel importante na homeostasia do sistema imunológico. Outras subpopulações de linfócitos T $CD4^+$ de interesse incluem linfócitos Th3, secretores de TGF-β, linfócitos Tr1, secretores de IL-10 e linfócitos Th17, secretores da IL-17, descritos em 2007.

Os linfócitos T $CD8^+$ reconhecem peptídios apresentados em moléculas de MHC classe I. Uma vez ativadas, essas células secretam principalmente IFN-γ, perforina e granzima B, produtos celulares envolvidos nos processos de citotoxicidade.

Após sua ativação, duas subpopulações de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ podem ser caracterizadas com base principalmente na expressão dos marcadores CD62L e CCR7 – linfócitos T de memória central (T_{CM} – *T central memory*) e linfócitos T de memória efetora (T_{EM} – *T effector memory*). Os linfócitos T_{CM} $CD62L^+/CCR7^+$ localizam-se em tecidos linfócitos secundários, enquanto os T_{EM} $CD62L^-/CCR7^-$ são encontrados em tecidos não linfoides (pele, mucosas etc.). Essas subpopulações de linfócitos podem responder mais prontamente, no caso de um segundo desafio antigênico, de acordo com o local anatômico, intensidade e duração do estímulo.[5] A compreensão da fisiologia dessas populações tem sido objeto de estudo dos pesquisadores na área de vacinas, principalmente. O recente manuscrito de Masopust e Picker[5] oferece uma excelente revisão sobre o assunto.

A avaliação celular do sistema imunológico é bastante utilizada na caracterização e acompanhamento de doenças autoimunes e imunodeficiências, mas também em doenças alérgicas, virais, cânceres, desnutrição e trauma. As metodologias utilizadas avaliam qualitativa e quantitativamente as células presentes na amostra, que pode ser sangue periférico, LCR, aspirados, lavados etc. Em razão da fragilidade da grande parte dos tipos celulares, essas amostras devem ser obtidas e manuseadas de acordo com os melhores parâmetros técnicos. Isso envolve cuidados na coleta do material, uso de conservantes, meios de cultura e anticoagulantes apropriados, transporte, refrigeração e tempo entre coleta e análise, preferindo-se, sempre que possível, a utilização de amostras recém-obtidas. Por último, como em toda amostra laboratorial, deve-se anotar qualquer substância usada pelo paciente, medicamentosa ou não, que possa interferir nos resultados.

As principais metodologias empregadas na avaliação da resposta imunológica celular são descritas a seguir.

Citometria de fluxo

Inicialmente, a citometria de fluxo foi utilizada para substituir a imunofenotipagem* realizada por imunofluorescência** e, ainda que os primeiros citômetros de fluxo estivessem disponíveis desde o começo da década de 1970, estes eram bastante raros pelo alto custo e necessidade de técnicos extremamente bem treinados para sua operação. Os mais recentes aperfeiçoamentos nos equipamentos, bem como melhores programas de computador para aquisição das amostras, e análise dos resultados, tornaram sua operação mais simples e seu uso mais difundido. Além da imunofenotipagem, é possível investigar, pela citometria de fluxo, alterações genéticas e funcionais, antígenos intracelulares, apoptose (morte celular programada) e até mesmo a dosagem de citocinas, método conhecido como CBA (Cytokine Bead Array® – Becton, Dickinson and Company, Califórnia, EUA). Para mais detalhes sobre o uso de microesferas (*beads*), consulte adiante a metodologia de microarranjos em fase líquida.

Os citômetros são compostos de três sistemas básicos: os sistemas óptico, fluídico e o eletrônico. As células incubadas com os anticorpos monoclonais (mAc) marcados com substâncias fluorescentes (fluorocromos) são introduzidas na máquina na forma de fluxo contínuo de células, através de um canal estreito. Uma a uma, as células são atingidas por um feixe de *laser* que excita o fluorocromo (ou fluorocromos) preso pelo mAc à membrana, fazendo com que este emita um sinal luminoso, que é detectado e convertido em sinal elétrico. Assim, é possível determinar tanto a porcentagem das células positivas para cada um dos antígenos analisados, como também, quando

relevante, a intensidade do sinal emitido por cada célula (medida aproximada da quantidade de cada antígeno na superfície celular).

Uma mesma célula pode ser marcada com diferentes mAc e fluorocromos, possibilitando a avaliação de mais de um marcador ao mesmo tempo (Figura 308.1). Esta característica é muito útil para a imunofenotipagem em casos de leucemia e imunodeficiências. A maior limitação deste processo está no equipamento de citometria de fluxo disponível. Instrumentos contendo apenas um *laser* possibilitam apenas a detecção de três ou quatro fluorocromos, enquanto os mais modernos, com dois, três ou quatro *lasers*, permitem a detecção de até 18 diferentes marcações por amostra.

Em 2003, a empresa americana Amnis™ lançou um citômetro de fluxo capaz de fotografar as células durante sua contagem, produzindo imagens individuais que possibilitam o estudo de cada estrutura celular marcada, bem como suas interações. O instrumento ImageStream™ foi primeiramente utilizado para estudos de apoptose, mas certamente muitas outras áreas de biologia celular utilizarão seus recursos.[6]

Entre os avanços mais recentes na área de citometria, está o desenvolvimento de um equipamento que une a citometria de fluxo à espectrometria de massa.[7] Essa modalidade, ainda pouco difundida mesmo entre instituições de pesquisa, possibilita a avaliação de um grande número de marcadores celulares concomitantemente. Em vez de fluorocromos, a tecnologia utiliza anticorpos marcados com isótopos de metais como o neodímio (Nd), por exemplo, ^{142}Nd, ^{144}Nd, ^{145}Nd, ^{146}Nd) ou o samário (Sm) p. ex., ^{147}Sm e ^{152}Sm).

A Tabela 308.2 oferece uma lista dos marcadores de superfície celular de uso mais comum para a imunofenotipagem.[8,9]

Testes de hipersensibilidade tardia

Os testes de hipersensibilidade tardia (DTH, do inglês, *delayed-type hypersensitivity*) são realizados com injeção intradérmica (não subcutânea) de antígenos purificados. O grau de enduração no local da injeção é medido normalmente após 48 ou 72 h e reflete o recrutamento e infiltração de células mononucleares devido à produção local de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas. O ensaio mede a competência da resposta imunológica mediada por células T, assim como a memória imunológica do paciente frente a um patógeno. O teste de Mantoux para avaliação do contato com o bacilo da tuberculose é um exemplo clássico de um teste de hipersensibilidade tardia.

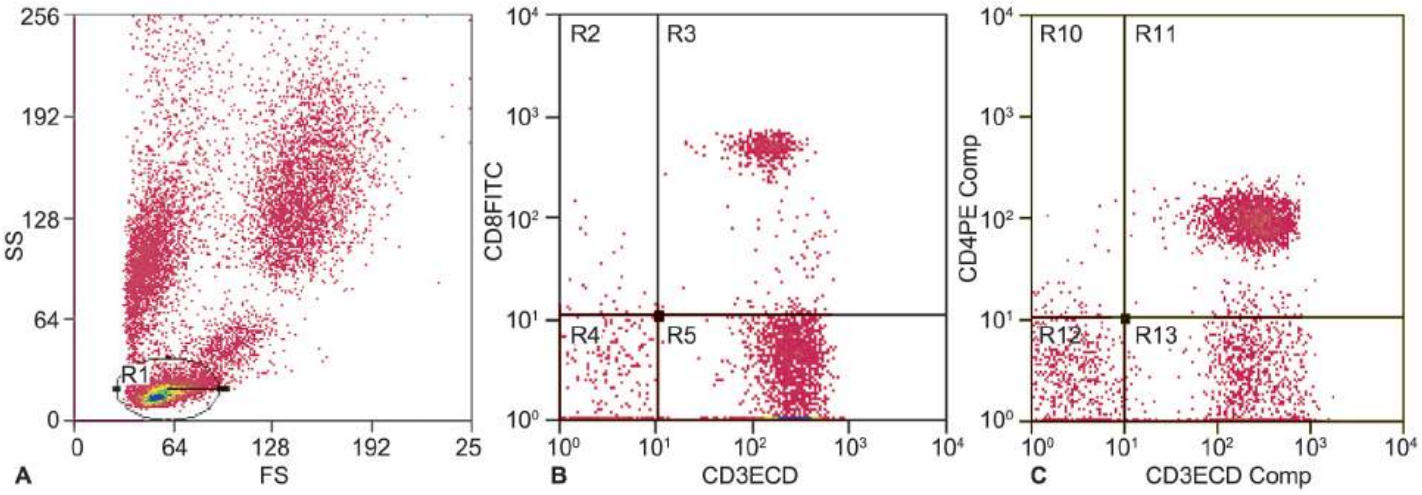

Figura 308.1 Análise de subpopulações linfocitárias por citometria de fluxo. **A.** Gráfico da distribuição celular dos leucócitos do sangue periférico quanto ao tamanho e granulosidade (FS e SS, respectivamente); a região "R1" (*gate*) delimita as células com tamanho e granulosidade características de linfócitos. **B** e **C.** Avaliação da distribuição de linfócitos do sangue periférico com base nos marcadores de superfície CD3, CD4 e CD8, marcados respectivamente com os fluorocromos ECD™ (Energy Coupled Dye, um conjugado de ficoeritrina e Texas Red), ficoeritrina (PE) e isocianato de fluoresceína (FITC); no gráfico **B**, a região "R3" corresponde à população duplamente positiva $CD3^+/CD8^+$ e a região "R11" no gráfico em **C** corresponde à população linfocitária duplamente positiva para os marcadores $CD3^+/CD4^+$. Cortesia da Dra. Noemia Orri, Laboratório de Imunologia de Alergia Clínica e Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-LIM-56.

Ensaios de ativação linfocitária

Nestes ensaios, investigam-se a ativação celular* e a capacidade de proliferação *in vitro* dos linfócitos ativados. As populações de linfócitos T e B podem ser avaliadas, porém é mais comum a requisição de ensaios de proliferação para avaliação de linfócitos T.

A ativação *in vitro* das subpopulações de linfócitos T e B pode ser conseguida por ativadores policlonais, ou mitógenos, que têm capacidade de ativar a grande maioria das células de uma subpopulação. Os ativadores mais comuns de linfócitos T são as lectinas, como a fito-hemaglutinina (PHA, *phytohemagglutinin*) e a concanavalina A (Con A). Toxinas bacterianas, como a toxina estafilocócica B (SEB, do inglês *Staphylococcus enterotoxin B*), que age como superantígeno,** ou compostos químicos, como o acetato miristato de forbol (PMA, do inglês, *phorbol myristate acetate*), que aumenta o influxo de cálcio nas células ou citocinas como IL-2 e mAc contra receptores de superfície celular, como anti-CD3 e anti-CD28, também são empregados. A estimulação *in vitro* com antígenos específicos, como a candidina (*Candida albicans*) ou antígenos de ácaros, como o *Dermatophagoides pteronyssinus*, é utilizada para avaliação de memória e sensibilização a esses agentes. Alternativamente, outros antígenos específicos também podem ser usados, como os antígenos virais ou peptídios. Os linfócitos B podem ser ativados pelo uso do mitógeno de *pokeweed* (PWM, do inglês, *pokeweed mitogen*), LPS, anticorpos contra os receptores de linfócitos B (*B cell receptor*-BCR), ligante de CD40 (CD40L ou CD154), e citocinas como IL-10, por exemplo.

Os ensaios de ativação linfocitária usam linfócitos normalmente purificados de sangue periférico, mas também podem ser usados aqueles obtidos de linfonodos ou do baço. Outras amostras incluem lavado broncoalveolar e o LCR. As células são incubadas com os estímulos por um período que varia entre 2 e 7 dias e depois são adicionadas (pulsadas) com timidina marcada com hidrogênio radioativo (^{3}H). A quantidade de timidina incorporada pela célula durante seu metabolismo é medida em um contador de radiação beta na forma de contagens por minuto (cpm). Os resultados são apresentados como índice de estimulação celular, ou seja, um quociente entre a resposta com estímulo e a resposta basal, sem estímulo. Como a resposta celular pode variar em decorrência do tempo de cultura e dose empregada na estimulação, é comum a realização paralela de uma amostra de células de um indivíduo normal, cujos resultados são usados para padronizar o ensaio. Normalmente, os resultados da proliferação *in vitro* e de DTH têm boa correlação.

Em substituição à timidina, novos marcadores não radioativos, como o diacetato de 5-(e 6)-carboxifluoresceína (CSFE, *carboxyfluorescein succinimidyl ester* – succinimidil éster)* e o Ki67,** podem ser empregados na avaliação da proliferação celular, através da sua quantificação pela citometria de fluxo, com a vantagem de permitirem a avaliação concomitante de outros marcadores celulares.

Produção de citocinas

Os linfócitos ativados produzem e secretam grandes quantidades de citocinas que agem de forma parácrina e autócrina, regulando diversas funções celulares. Algumas estimulam a resposta imune enquanto outras são supressoras. A produção das diferentes citocinas pode ser avaliada *in vitro* logo após o ensaio de proliferação celular, no sobrenadante da cultura, por ELISA. Metodologias ultrassensíveis, como a quimioluminescência e microarranjos em fase líquida (usando microesferas como suporte), permitem a dosagem das citocinas diretamente no soro ou plasma, o que pode ser útil na avaliação de processos autoimunes, alérgicos e imunodeficiências.

ELISPOT

A metodologia de ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*) pode ser usada para quantificar tanto o número de células secretoras de citocinas, como o de Ig. O seu emprego principal encontra-se nas áreas de pesquisas básica e aplicada, principalmente por seu alto custo e, até certo ponto, dificuldade de automação.

Tabela 308.2 Marcadores de superfície celular mais usados na prática médica.

CD	Células/linhagens	Principais funções
CD1	Timócitos corticais, células dendríticas, linfócitos B, epitélio	Moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I não clássicas; formas

	intestinal	especializadas de apresentação de antígenos
CD2	Linfócitos T, células *natural killer* (NK)	Ligante de LFA-3 (CD58); sinalização
CD3	Linfócitos T	Transdução de sinais do receptor de célula T (TCR); marcador de linhagem T
CD4	Linfócitos T, monócitos, macrófagos, linfócitos B infectados por EBV	Correceptor para MHC classe II; marcador para células T auxiliares; sinalização; receptor para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)
CD5	Linfócitos T, subpopulação de linfócitos B	Ligante de CD72; sinalização; marcador de subclasse para células B
CD7	Linfócitos T, células NK, precursores linfoides e mieloides	Marcador precoce de linhagem T; sinalização
CD8	Linfócitos T	Correceptor para MHC classe I; marcador de células T citotóxicas; sinalização
CD10	Precursores de linfócitos B	Endopeptidase; marcador para leucemia linfocítica aguda
CD11a	Linfócitos, células NK. Monócitos, neutrófilos	Integrina; ligante de ICAM (molécula de adesão intercelular do tipo 1)-1, ICAM-2 ou ICAM-3; adesão de leucócitos a outros leucócitos ou ao endotélio.
CD11b	Células NK, monócitos, neutrófilos	Integrina; receptor para fragmento C3bi do complemento, fibrinogênio ou fator X da coagulação
CD14	Monócitos	Receptor de LPS
CD15	Neutrófilos, monócitos, plaquetas	Adesão a CD2
CD15s	Neutrófilos, monócitos, plaquetas	Adesão a CD62E, CD62L, CD62P
CD16	Macrófagos, neutrófilos, células NK	Receptor de Fc de baixa afinidade para imunoglobulina (Ig) G; marcador de linhagem para células NK
CD18	Linfócitos T e B, monócitos, células NK	Integrina; ligante de ICAM-1 ou ICAM-2; ligação entre leucócitos e células endoteliais
CD19	Linfócitos B	Sinalização intracelular
CD20	Linfócitos B	Sinalização intracelular
CD21	Linfócitos B	Receptor para fragmento C3d do complemento, CD23 e vírus Epstein-Barr (EBV)
CD22	Linfócitos B	Liga CD45RO (nas células T) ou CD75 (nas células B); sinalização
CD23	Linfócitos B ativados, macrófagos, eosinófilos, epitélio tímico, plaquetas	Receptor de baixa afinidade para IgE; ligante para CD21
CD25	Linfócitos B e T ativados, monócitos	Receptor de baixa afinidade para IL-2; marcador de ativação de linfócitos

CD28	Linfócitos T ativados (especialmente células T CD4), timócitos	Coestimulação de células T; liga B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86) em células apresentadoras de antígenos (APC) ativadas; sinalização
CD29	Todos os tipos de células hematopoéticas e muitos outros tipos de células	Integrina; liga-se a componentes da matriz extracelular
CD34	Linfonodo HEV (vênulas do endotélio alto), células-tronco hematopoéticas, endotélio	Sialomucina; ligante para L-selectina; adressina vascular em nódulos periféricos; marcador de linhagem para células-tronco hematopoéticas
CD44	Linfócitos T, B, células NK, monócitos	Receptor de hialuronato; ligação entre leucócitos, leucócito-endotélio ou à matriz extracelular; sinalização
CD45	Todos os leucócitos	Tirosina fosfatase; múltiplas isoformas; modula a sinalização; CD45RO (linfonodo T) liga CD22 (linfonodo B); marcador para células de memória (CD45RO) versus não ativadas (CD45RA) (linfócitos T)
CD49d	Linfócitos T e B, monócitos	Integrina; interações de leucócitos e células endoteliais ligando moléculas de adesão às células vasculares do tipo 1 (VCAM-1)
CD54	Linfócitos ativados, células endoteliais	Liga LFA-1 ou CD43; receptor para rinovírus e para *Plasmodium falciparum*
CD55	Muitos tipos de células	Degrada a convertase de C3 na superfície das células; previne a ativação de complemento
CD56	Células NK	Adesão de células NK; marcador de linhagem para células NK
CD62E	Endotélio	Adesão leucócito-endotélio
CD62L	Leucócitos	Adesão leucócito-endotélio Caracterização de linfócitos de memória efetora e central
CD62P	Plaquetas, endotélio	Adesão leucócito-endotélio
CD71	Linfócitos e macrófagos ativados, células em proliferação	Receptor de transferrina
CD80	Linfócitos B, células dendríticas, macrófagos	Ligante em linfócitos T de CD28 (estímulo) ou cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) (inibição)
CD86	Linfócitos B, células dendríticas, macrófagos	Ligante em linfócitos T de CD28 (estímulo) ou CTLA-4 (inibição)
CD95	Muitos tipos de células	Induz a apoptose ligando o receptor de Fas (Fas-L)
CD102	Células endoteliais	Liga LFA-1; adesão leucócito-endotélio
CD118	Muitos tipos de células	Receptor para interferonas do tipo 1

CD119	Monócito, macrófagos, linfócito B, células endoteliais	Receptor para interferona gama (IFN-γ)

LFA-1 = antígeno de função leucocitária 1. Mais de 350 CD foram caracterizados até a 9ª Conferência Internacional sobre Antígenos Humanos de Diferenciação (março, 2010). Para uma lista atualizada de todos os CD: http://www.hcdm.org/ (página eletrônica para a Human Cell Differentiation Molecules, entidade cuja missão é caracterizar a estrutura, função e distribuição das moléculas de membrana em leucócitos e outras moléculas do sistema imunológico).[8] (Adaptada de Parslow *et al.*, 2001.)[9]

O ELISPOT une as metodologias da cultura *in vitro* de linfócitos e do ELISA. As células são cultivadas, com ou sem estímulo (mitogênico e específico) em placas pré-sensibilizadas com anticorpos específicos contra uma determinada citocina (p. ex., anti-IFN-γ). O tempo de incubação é determinado pela população investigada, variando de 16 h para células secretoras de IFN-γ, até 72 h para células secretoras de IL-4. Para a detecção de células secretoras de anticorpos, totais ou específicos, a placa é sensibilizada com anticorpos anti-Ig (p. ex., anti-IgG) ou com antígenos (p. ex., vírus inativado, proteínas), respectivamente. Após esse breve período de cultura, as células são removidas, por meio de lavagens, e segue-se uma reação imunoenzimática (semelhante à do ELISA), que revela pequenas manchas ou marcas (*spots*), cada uma correspondendo a uma célula secretora da citocina em questão (Figura 308.2). A metodologia é extremamente sensível, podendo detectar uma célula positiva (secretora) entre 10 3 10^5 ou 10 3 10^6 células usadas no ensaio. O resultado é sempre determinado pela contagem visual (normalmente com o auxílio de lentes ou microscópios) ou automatizada do número de *spots* e apresentado como um quociente entre o número de células secretoras (de citocinas ou de anticorpos) e o número de células totais usadas no ensaio. A Figura 308.3 apresenta as imagens de duas placas de ELISPOT usadas na quantificação de IFN-γ. Células produtoras de outras citocinas, como IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, ou enzimas, como granzima B, também podem ser avaliadas por ELISPOT.

Variações na metodologia permitem a quantificação direta da secreção de citocinas por subpopulações (p. ex., linfócitos $CD4^+$ ou $CD8^+$), quando a amostra é pré-processada e as células de interesse são positiva ou negativamente isoladas das demais populações presentes na amostra. Já a quantificação do número de linfócitos B de memória antígeno-específicos pode ser realizada pelo pré-cultivo dos linfócitos totais com um coquetel de estímulos policlonais, por exemplo, CpG e *pokeweed* (*Phytolacca americana*). Durante o cultivo, geralmente entre 5 e 7 dias, as células B de memória ($CD19^+/CD27^+$) são preferencialmente ativadas, possibilitando, a seguir, a quantificação das células-secretoras de anticorpos por ELISPOT com os antígenos de interesse. Essa abordagem está sendo amplamente aplicada na pesquisa de correlatos de proteção, para avaliação de respostas vacinais ou resposta natural a infecções. Talvez essa modalidade venha a ser utilizada em avaliações clínicas no futuro.

Recentemente, um *kit* comercial de ELISPOT foi aprovado na Europa e nos EUA para pesquisa e diagnóstico da infecção pelo bacilo da tuberculose (T-Spot.TB™, Oxford Immunotec, Oxford, Inglaterra).[2,10] O *kit* apresenta vantagens, quando comparado ao tradicional teste intradérmico de Mantoux (PPD, *purified protein derivatives* – derivados proteicos purificados*)*, entre elas, maior sensibilidade e especificidade, mais rapidez para o resultado final, eliminação da injeção intradérmica e da necessidade do retorno do paciente para leitura do resultado.[3]

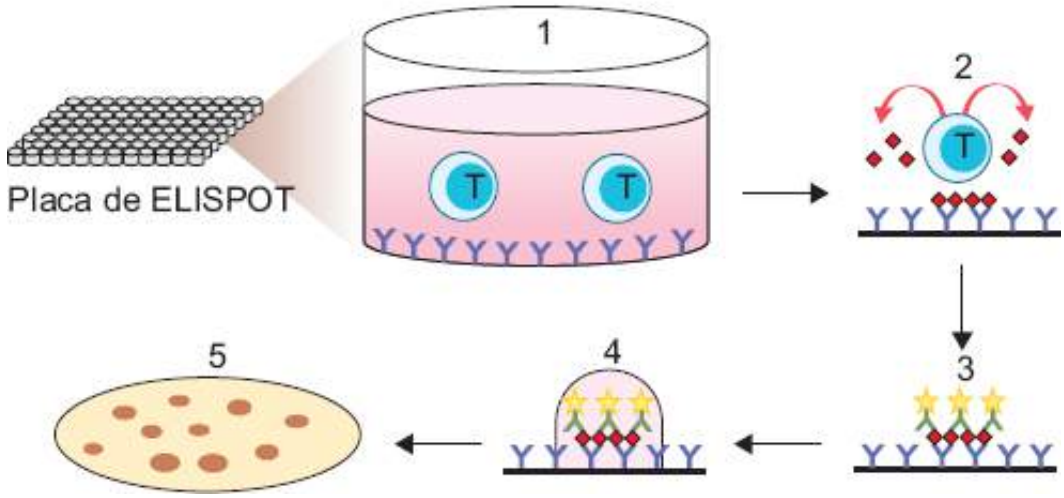

Figura 308.2 Metodologia de ELISPOT: (*1*) a placa de ELISPOT é sensibilizada com anticorpos ("Y"; p. ex., anti-IFN-γ [interferona gama]) e as células são incubadas com diferentes estímulos (p. ex., vírus inativado, peptídios, proteínas purificadas); (*2*) durante a incubação, as células são ativadas e secretam a citocina de interesse que (*3*) é capturada pelos anticorpos presentes na placa; em seguida, as células são removidas por meio de lavagens e o anticorpo secundário marcado com a enzima é adicionado; (*4*) após incubação e adicionais lavagens, os *spots* são desenvolvidos pela adição do substrato; (*5*) ao final, os *spots* podem ser observados e contados no fundo de cada poço, permitindo a quantificação do número de células secretoras de uma citocina específica, p. ex., IFN-γ) para um dado estímulo.

Avaliação da resposta citotóxica

Esses ensaios avaliam a capacidade de lise dos linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos *in vitro* (através de moléculas como perforina e granzima). O início da resposta T citotóxica precede o aparecimento de anticorpos em infecções virais e a avaliação da citotoxicidade é útil tanto nessas ocasiões, como no diagnóstico e monitoramento de tumores.[11,12]

O ensaio de citotoxicidade é realizado com células autólogas marcadas com cromo radioativo (^{51}Cr), expressando o antígeno de interesse. A citotoxicidade específica equivale à quantidade de cromo liberada das células-alvo lisadas pelas células T citotóxicas da amostra. Uma vez que a reação é dependente da restrição por MHC classe I,* esse ensaio necessita ser adaptado para cada paciente, sendo mais empregado em pesquisa, mas também se encontra disponível em serviços laboratoriais universitários.

Outras opções para estudar e avaliar qualitativa e quantitativamente os linfócitos T citotóxicos consistem no uso de tetrâmeros e nos ensaios já descritos de ELISPOT. Tetrâmeros são reagentes constituídos de quatro moléculas de HLA carregadas com um peptídio (epítopo) antigênico relevante, e normalmente marcados com um fluorocromo, para serem usados em citometria de fluxo. Eles possibilitam a avaliação da porcentagem e especificidade dos linfócitos T $CD8^+$ para o(s) peptídio(s) usado(s) e normalmente são avaliados em conjunto com a pesquisa de citocinas intracelulares, como IFN-γ, IL-2, TNF, ou mesmo perforina, o que torna possível a melhor caracterização das células com potencial citotóxico. Embora o uso de tetrâmeros tenha estabelecido a metodologia, reagentes com cinco (pentâmeros) ou mais (multímeros), e mais recentemente, os chamados dextrâmeros (Dextramers™, Immudex, Dinamarca) já estão disponíveis para algumas especificidades de HLA, possivelmente adicionando sensibilidade à metodologia. A técnica é limitada pela variedade dos epítopos e das moléculas de HLA disponíveis. A necessidade de determinação prévia da tipagem do HLA da amostra é uma desvantagem da técnica. Alternativamente, o número de células T citotóxicas específicas pode ser avaliado por ELISPOT, com o uso de antígenos ou peptídios (epítopos) específicos. A quantificação do número de células secretoras de IFN-γ, perforina ou granzima B é um parâmetro indireto do número de linfócitos citotóxicos presentes na amostra.

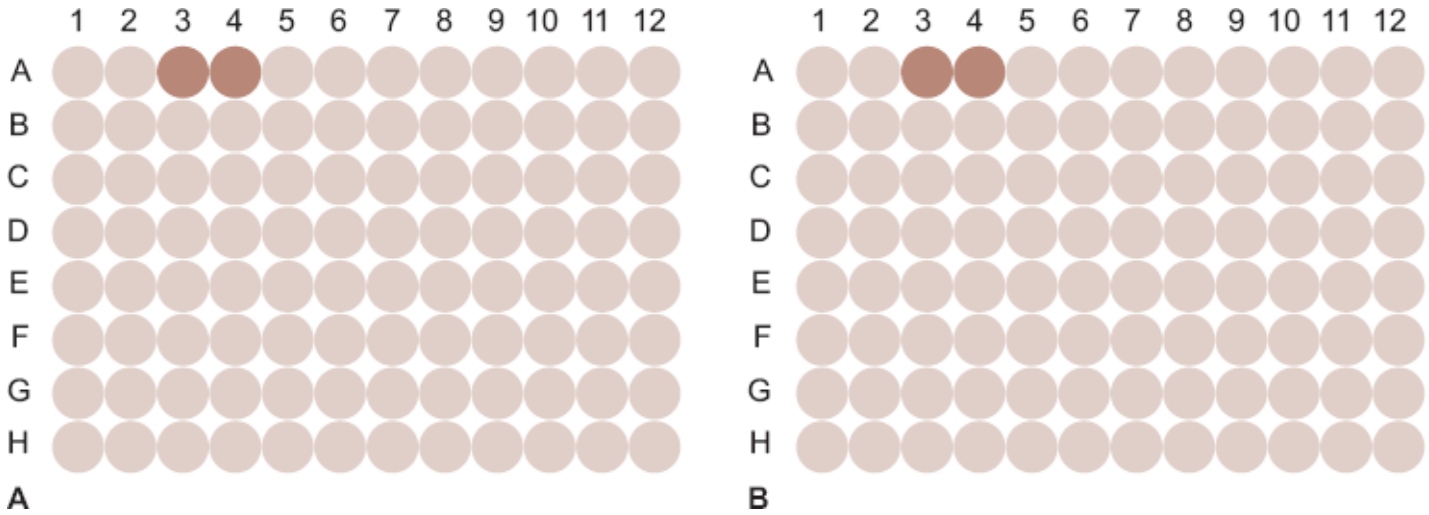

Figura 308.3 ELISPOT para avaliação do número de células secretoras de interferona gama (IFN-γ) em paciente vacinado para febre amarela. O sangue total foi coletado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) 1 mês após a vacinação. As células mononucleares foram separadas por Ficoll-Hypaque e estimuladas *in vitro* com diferentes peptídios de 15 aminoácidos presentes na sequência proteica do envelope viral do vírus da febre amarela. Cada estímulo foi testado em duplicata com 0,25 3 10^6 células por poço. Em ambas as placas, os poços A 1-2 representam células em presença de somente meio de cultura (estimulação basal); os poços A 3-4 representam a estimulação com concanavalina A (Con A; mitógeno; controle positivo); os poços A 6-7 representam a estimulação com o vírus total inativado. A placa superior mostra uma forte reação ao peptídio usado nos poços F 11-12 (duplicata) e a placa inferior mostra forte reação

nos poços C 9-10 e G 9-10. Após o ensaio, a placa é escaneada em um leitor de ELISPOT para a quantificação dos *spots* de cada poço. (Cortesia de Dr. Milton Maciel Jr., Lab. of Basic Sciences and Molecular Biology, Johns Hopkins University, Baltimore-EUA, 2004.)

As próximas metodologias são empregadas para avaliar elementos representativos do sistema imunológico inato, como atividade de células NK e fagócitos PMN.

Avaliação do sistema imunológico inato

Avaliação da atividade natural killer

As células NK fazem parte do sistema de defesa inato do organismo, pois podem lisar alvos como células tumorais e bactérias sem prévia ativação específica. Moléculas denominadas *KIR* (*killing inhibitory receptors* – receptores inibitórios de morte), presentes na superfície celular, são responsáveis pela inibição da citotoxicidade NK; na ausência de tais receptores, as células NK podem ativar os mecanismos de lise, liberando citocinas da família do fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) e proteínas líticas como granzima e perfurina.

O principal ensaio para avaliação da atividade NK consiste na cocultura das células do paciente com células K562 (linhagem de células eritroleucêmicas humanas) marcadas com ^{51}Cr. A quantidade de cromo liberada equivale à atividade lítica NK. Esse ensaio não avalia todas as funções das células NK, mas associado à citometria de fluxo, possibilita uma boa avaliação da função NK.

Avaliação da função fagocítica

A ação fagocítica depende de diversos mecanismos celulares, entre os quais a expressão de receptores, quimiotaxia e *burst* respiratório. A expressão de receptores pode ser avaliada por citometria de fluxo, com o uso de anticorpos monoclonais contra antígenos de superfície específicos para cada tipo de célula.

A morte das bactérias e fungos ingeridos pela célula por fagocitose depende da produção do ânion superóxido (O_2^-), processo chamado de *burst* oxidativo ou respiratório (explosão oxidativa). Esse processo garante a morte de bactérias e é um dos principais mecanismos da defesa inata, realizado pelos neutrófilos e macrófagos. Ele pode ser abordado pelo teste em lâmina com *nitrobluetetrazolium* (NBT) ou por citometria de fluxo com o reagente 1,2,3-di-hidrorrodamina (DHR). O reagente NBT é transformado em *formazan* por ação do oxigênio (O_2) produzido pelos PMN ativados *in vitro* com PMA, LPS ou partículas opsonizadas, produzindo um corante azul.[11] As células ativadas, em azul, são visualizadas em microscopia óptica. O resultado é qualitativo, mas pode ser quantificado por meio da dosagem espectrofotométrica do corante.

O ensaio com DHR baseia-se na formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), pela ação da enzima superóxido dismutase e consequente formação do produto fluorescente 1,2,3-rodamina, que é medido por citometria.* O uso da citometria torna o ensaio bastante sensível e possibilita a quantificação da H_2O_2 produzido e também a avaliação da função da NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato) oxidase no nível de cada célula.

Avaliação da atividade bactericida dos polimorfonucleares

Por ser um ensaio funcional, a avaliação da atividade bactericida dos PMN é bastante sensível no diagnóstico de distúrbios que afetam os leucócitos PMN. Entretanto, é um teste trabalhoso e geralmente requisitado na impossibilidade do diagnóstico pelos métodos descritos anteriormente. O teste é normalmente realizado com a bactéria *Staphylococcus aureus*, cepa 502A, embora outras bactérias e fungos possam ser empregados. Os PMN recém-isolados são incubados com bactérias previamente opsonizadas por proteínas do complemento e IgG do soro humano, em uma relação de cinco ou 10 bactérias para cada célula. Após 30 min, a adição de gentamicina causa apenas a morte das bactérias não fagocitadas. A cada meia hora, alíquotas de células são retiradas e lisadas pela adição de água destilada, liberando as bactérias fagocitadas, que são cultivadas em meio adequado. Indivíduos normais exibem dois *logs* de redução no número de bactérias viáveis após 1 h.

Em outra variação da metodologia, bactérias ou fungos são marcados com laranja de acridina, um corante vital fluorescente que se liga ao DNA íntegro. A seguir, as células fagocíticas (amostra) são postas em contato com as bactérias ou fungos marcados e o corante se torna verde, conforme o DNA é degradado. A proporção entre bactérias

vivas e mortas possibilita o cálculo do índice de fagocitose e de lise intrafagocítica.

Sistema complemento

O termo *complemento* define um conjunto de proteínas presentes no plasma e na superfície das células, com papel fundamental nos processos de defesa do organismo. Muitas dessas proteínas têm atividade enzimática zimógena, ou seja, cada componente ativado adquire capacidade enzimática sobre o próximo componente. Durante a ativação, alguns componentes são fragmentados em dois ou mais segmentos proteicos, com funções diferentes e relevantes para o processo de defesa. A *lise* direta e a *opsonização* de células, bactérias e vírus envelopados representam duas das mais reconhecidas funções do complemento. Além disso, muitos dos peptídios produzidos participam de etapas do processo inflamatório, mediando a *quimiotaxia* e a *aderência* de leucócitos ao endotélio dos vasos sanguíneos. Por último, alguns componentes ainda influenciam atividades como *ativação* e *divisão celular*.[13]

O complemento pode ser ativado por três diferentes mecanismos (Figura 308.4):

- Via clássica: a ativação da cascata enzimática é iniciada pela associação do primeiro componente do complemento C1q, juntamente com C1r e C1s, com anticorpos IgG ou IgM presentes em imunocomplexos de antígeno-anticorpo
- Via alternativa: fundamental para a defesa inata do organismo, já que a ativação ocorre independentemente de anticorpos. O componente C3 é diretamente ativado, resultando na continuação da cascata enzimática, sem a participação dos primeiros componentes da via clássica, C1, C2 e C4
- Via da lectina: resíduos de manose, presentes em cápsulas de bactérias, podem ser reconhecidos pela MBL, cuja estrutura é semelhante à do componente C1q da via clássica. A ativação continua pela associação de outros componentes denominados MASP (*MBL-associated serine protease 1*)-1, MASP-2 e MASP-3, com atividade de serina proteases semelhantes a C1r e C1s. Mais recentemente, outra proteína da família das colectinas, a ficolina, demonstrou atividade semelhante à MBL, com a diferença de se ligar a resíduos de galactose.[14] A existência desse mecanismo pode explicar, pelo menos em parte, porque a deficiência de C2 e C4 não se acompanha de um número mais elevado de infecções.

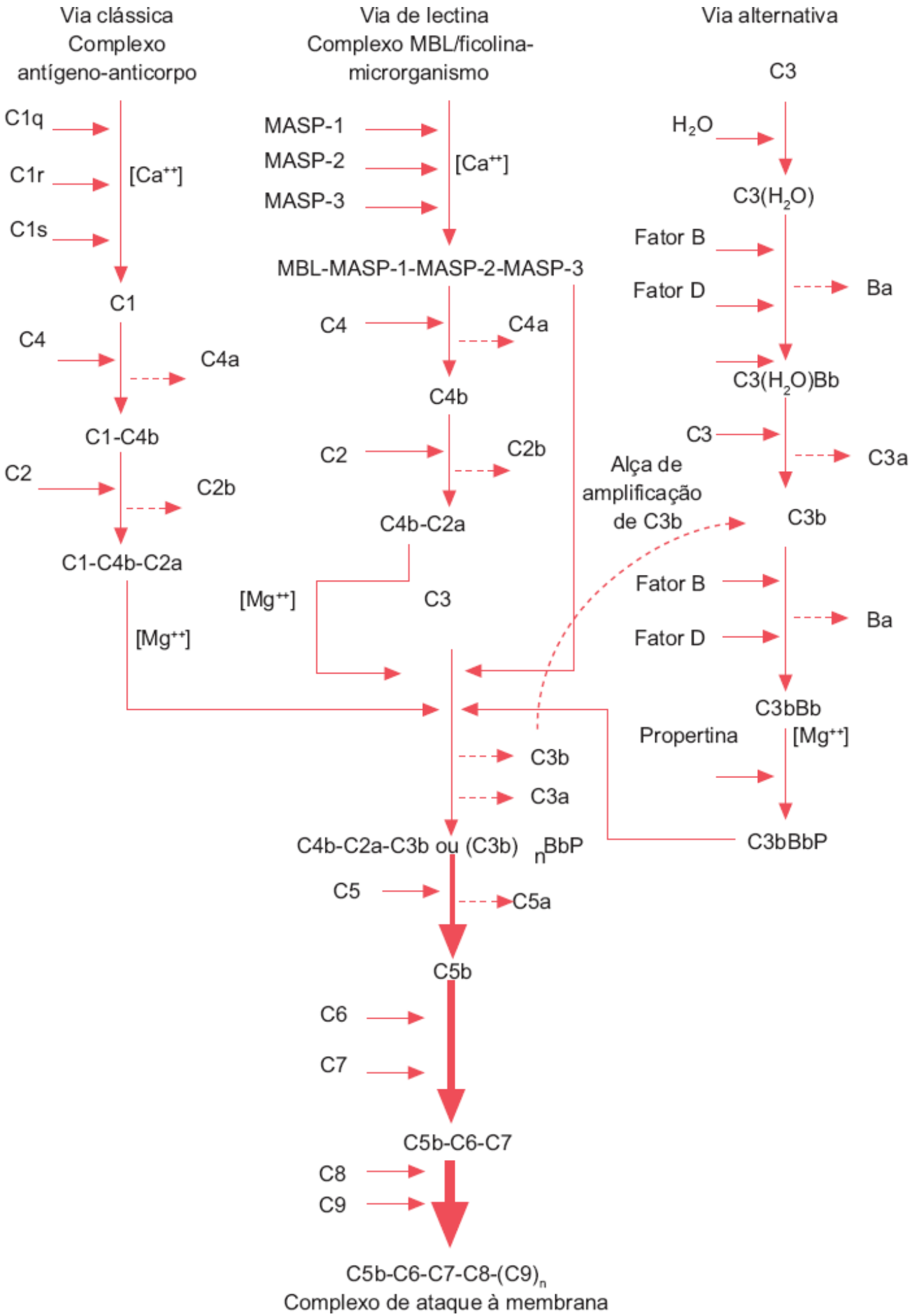

Figura 308.4 Vias de ativação do complemento.

Após a ativação inicial, todas as três vias convergem para a ativação do componente C3 e finalmente para a montagem do complexo de ataque à membrana (MAC), pela combinação dos componentes C5b-C6-C7-C8-C9. Essa estrutura forma um canal cilíndrico que perfura membranas lipídicas, possibilitando a lise osmótica da célula-alvo.

O controle da ativação do complemento é responsabilidade de proteínas presentes no plasma e na superfície celular (Tabela 308.3). A ativação inadequada da cascata pode levar a diferentes doenças como hemoglobinúria paroxística noturna e angioedema hereditário. Outras falhas de origem genética podem levar a desordens da ativação do complemento. O resultado clínico depende da proteína afetada, variando desde quadros autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a infecções bacterianas de repetição (Tabela 308.4).[15–23]

A pesquisa laboratorial das deficiências do complemento é realizada por testes que avaliam a integridade das vias de ativação e pela quantificação direta de cada uma das proteínas.[24–27]

Avaliação laboratorial do complemento

Ensaio de CH50

Avalia funcionalmente os componentes da via clássica. Eritrócitos de carneiro pré-sensibilizados com anticorpos anti-hemácias são incubados a 37°C com diluições do soro do paciente. A quantidade de hemoglobina livre é lida por meio de espectrofotômetro e comparada ao 0% de lise (hemácias em solução salina) e aos 100% de lise (hemácias em água destilada). A atividade do complemento é determinada pela diluição do soro que consegue lisar 50% das hemácias.

Tabela 308.3 Proteínas reguladoras do complemento.

Proteína	Mecanismo de ação
Solúveis no plasma	
Inibidor de C1	Dissocia o complexo C1 e inativa C1r e C1s
Fator H	Degrada C3
Fator I	Degrada C3b e C4b
Proteína ligante de C4	Degrada C4b
Proteína S	Inibe a inserção do MAC
Clusterina	Inibe a inserção do MAC
Fator J	Inibe a formação de C1qrs e a clivagem de C3 pela C3 convertase
Associados à membrana celular	
CR1 (CD35)	Degrada C3b e C4b e dissocia C3 e C5 convertases
DAF (CD55)	Dissocia C3 e C5 convertases
MCP (CD46)	Degrada C3b
CD59	Inibe a formação do MAC
HRF	Inibe a formação do MAC

CR1 = receptor 1 do complemento; DAF = fator acelerador de decaimento; MCP = proteína cofator de membrana; HRF = fator de restrição homólogo; MAC = complexo de ataque à membrana.

Ensaio de APH50

Avalia funcionalmente os componentes da via alternativa, principalmente. O soro do paciente deve ser colhido com um quelante de cálcio como o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) para assegurar a inativação da via clássica. Eritrócitos de coelho são expostos a diluições da amostra e o resultado é expresso pela recíproca da

diluição que causa 50% de lise das hemácias. Este teste avalia componentes unicamente presentes na via alternativa, como fatores B, D e properdina, mas também os componentes C3 e C5-C9 presentes na via clássica.

Avaliação individual das proteínas do complemento

É útil na suspeita da deficiência específica de um dos componentes do complemento, ou na confirmação de resultados obtidos por técnicas menos específicas. Os diversos componentes podem ser avaliados separadamente pela realização dos ensaios de CH50 e APH50 com diferentes diluições do soro e adição de soro comercial deficiente em apenas um dos componentes. Nesses ensaios, os resultados expressam a restauração da atividade do complemento pelo fator presente na amostra. A não restauração da atividade do complemento pela adição da amostra a um soro sabidamente deficiente de um único componente sugere que esse também esteja diminuído ou ausente na amostra. Alternativamente, a amostra pode ser suplementada somente com um determinado componente do complemento buscando a restauração da atividade lítica do soro.

A dosagem individual de cada componente pode ser realizada mais facilmente por ELISA,[28] imunodifusão, nefelometria ou turbidimetria, com excelente sensibilidade e precisão.

A qualidade da amostra é extremamente relevante quando se trata da avaliação do sistema complemento. Diversos componentes são termolábeis, e períodos prolongados de armazenagem ou repetidos ciclos de congelamento e degelo podem causar falsas alterações dos resultados. Essas observações são relevantes quando exames colhidos em um laboratório são executados por serviços terceirizados. Nestes casos, deve-se ter firme convicção de que a amostra foi adequadamente transportada e qualquer alteração merece uma reavaliação. Outros fatores responsáveis por resultados alterados são:

- Plasma mantido em contato com as células
- Amostra contaminada por bactérias
- Presença de imunocomplexos e crioglobulinas
- Amostras hemolisadas
- Uso de anticoagulante inadequado.

Tabela 308.4 Valores normais, padrão de herança e principais achados clínicos resultantes na deficiência de fatores do complemento.

Fator	Padrão de herança	Concentração (mg/dℓ)	Principais achados clínicos
C1q	Autossômica recessiva	70	Glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico (LES), propensão a doenças infecciosas
C1r	Provavelmente autossômica recessiva	35	Síndrome semelhante ao LES
C1s	Achada em combinação com deficiência de C1r	35	LES
C4 (C4A e C4B)	Provavelmente autossômica recessiva	450 a 750	Síndrome semelhante ao LES
C2	Autossômica recessiva	20	LES, lúpus eritematoso discoide, artrite reumatoide juvenil, glomerulonefrite, propensão a doenças infecciosas
C3	Autossômica recessiva	1.000 a 1.600	Infecções piogênicas recorrentes, glomerulonefrite
C5	Autossômica recessiva	75	Infecções disseminadas recorrentes por Neisseria, LES

C6	Autossômica recessiva	50 a 70	Infecções disseminadas recorrentes por Neisseria
C7	Autossômica recessiva	50 a 70	Infecções disseminadas recorrentes por Neisseria, fenômeno de Raynaud
C8	Autossômica recessiva	55	Infecções disseminadas recorrentes por Neisseria
C9	Autossômica recessiva	60	Propensão a doenças infecciosas
Properdina	Recessiva ligada ao X	Cerca de 25	Infecções piogênicas recorrentes, meningococcemia fulminante
Fator D	Autossômica recessiva	Cerca de 1	Infecções piogênicas recorrentes
Inibidor de C1	Autossômica dominante	200	Angiodema hereditário (HAE), maior incidência de diversas doenças autoimunes
Fator H	Autossômica recessiva	500	Glomerulonefrite
Fator I	Autossômica recessiva	35	Infecções piogênicas recorrentes
CR1	Autossômica recessiva	?	Associação entre baixa expressão de eritrócitos e LES
CR3	Autossômica recessiva	?	Leucocitose, infecções piogênicas recorrentes
DAF	?	?	Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
HRF	?	?	HPN

DAF = fator acelerador de decaimento; HRF = fator de restrição homólogo. Adaptada de Khan *et al.*, 1996;[15] Wagner e Frank, 2001.[24]

Metodologias especiais

Além dos métodos descritos anteriormente, três outras metodologias merecem ser citadas. Diferente das anteriores, as metodologias da reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) e os microarranjos (*microarrays*) em fase sólida ou líquida não podem ser categorizadas como celular ou humoral. Devido ao diagnóstico em potencial que apresentam, decidimos incluí-las neste capítulo, de forma a dar ao leitor mais subsídio no entendimento de alguns recursos disponíveis atualmente nos laboratórios de análises clínicas.

Reação em cadeia da polimerase

A descrição da PCR, na década de 1980, por Kary Mullis (Prêmio Nobel de Química em 1993) abriu novas perspectivas tanto para a pesquisa como para o diagnóstico aplicado. Desde então, a PCR se desenvolveu em poderosa ferramenta, possibilitando testes diagnósticos com praticamente 100% de sensibilidade e especificidade. A PCR está extremamente difundida em nosso meio e o que inicialmente era uma técnica trabalhosa e cara, hoje é rápida e economicamente acessível.

A PCR é utilizada como ferramenta diagnóstica para detectar e quantificar a presença de genes ou fragmentos genéticos de agentes virais e bacterianos (abordagem muito usada na pesquisa de doenças infecciosas, por exemplo, carga viral em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana [HIV, *human immunodeficiency vírus*]) e mutações na sequência de genes que codificam proteínas tais como receptores e enzimas, entre outras.

A PCR baseia-se na amplificação exponencial de segmentos de DNA contidos na amostra, pelo uso de pequenos

segmentos de DNA de fita simples – oligonucleotídios, chamados de iniciadores ou *primers*, na presença da enzima DNA polimerase. A reação ocorre em equipamentos chamados termocicladores que possibilitam que, colocados juntos em um tubo, a amostra, os *primers* e a enzima passem por ciclos alternados de diferentes temperaturas. Três etapas principais ocorrem em cada ciclo de polimerização: *desnaturação* da fita dupla de DNA (amostra), *pareamento* (ligação) dos *primers* com a sequência específica presente na amostra, e *alongamento*, ou seja, extensão dos novos segmentos de DNA (Figura 308.5). A cada ciclo, novos segmentos de DNA, com sequência idêntica à do primeiro segmento presente na amostra, são formados. Ao final, o dramático aumento no número de novos segmentos de DNA torna possível sua detecção por eletroforese, quando necessário. A abordagem mais refinada para pesquisar alterações pontuais em uma sequência gênica usa o produto da PCR para sequenciamento, procurando identificar a troca, falta ou acréscimo de pares de bases no DNA de interesse. Os usos da biologia molecular incluem o diagnóstico e a diferenciação de algumas formas de imunodeficiências, por exemplo:[29]

- Deficiência do receptor 1 de IFN-γ (IFN-γR1)
- Deficiência do receptor 2 de IFN-γ (IFN-γR2)

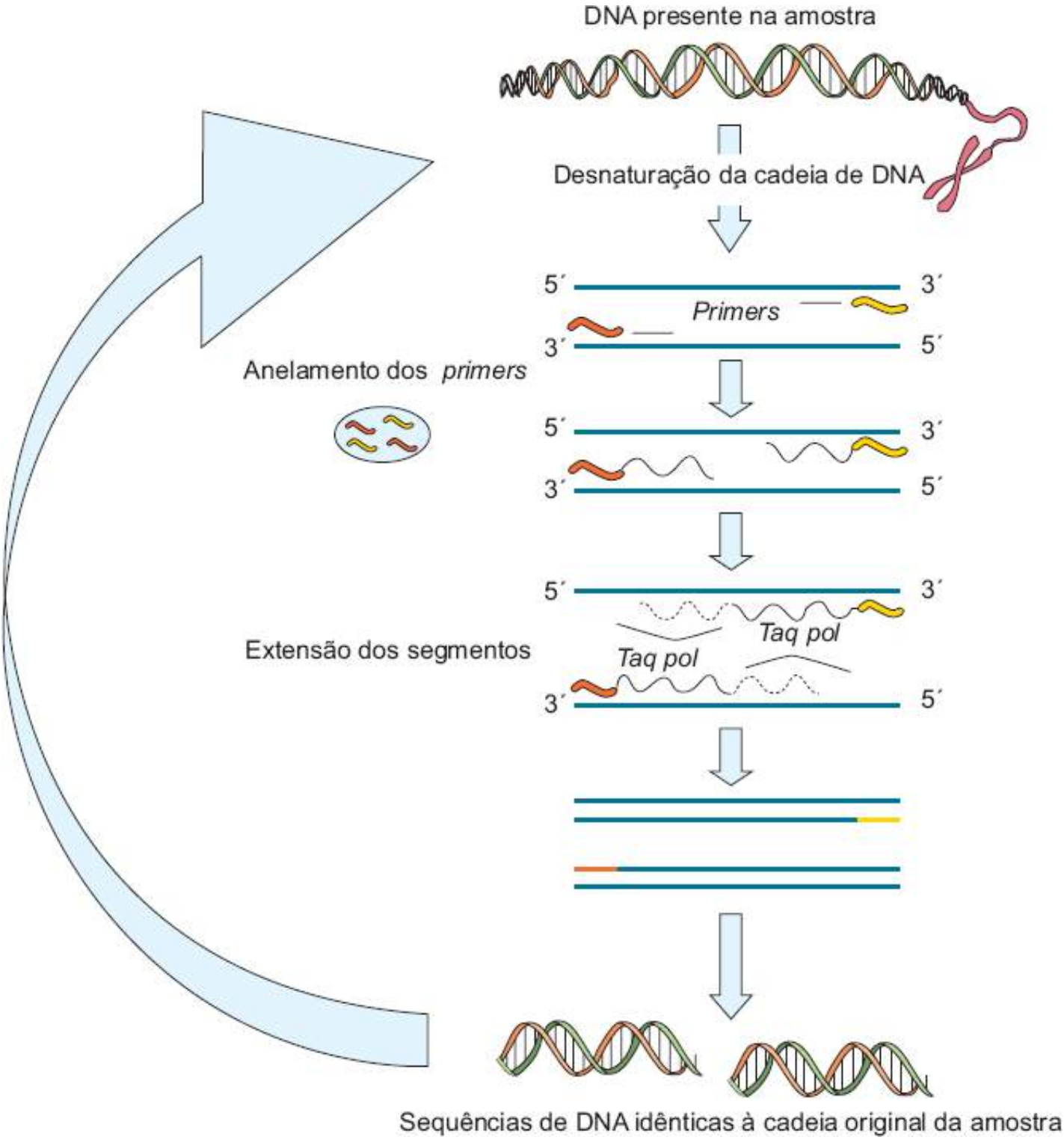

Figura 308.5 Esquema da reação de reação em cadeia da polimerase (PCR). O ácido desoxirribonucleico (DNA), presente na amostra, é misturado com os *primers,* com a enzima de polimerização em presença de um excesso das quatro bases nitrogenadas adenina, guanina, citidina e timidina, e a mistura passa por ciclos de diferentes temperaturas. Na primeira etapa, a cadeia dupla de DNA é aberta, possibilitando o pareamento dos *primers*. A seguir, a enzima Taq polimerase (Taq pol) adiciona as bases nitrogenadas, fazendo a extensão do segmento de DNA. O rendimento da reação é geométrico e a cada ciclo, 2, 4, 8, 16 (...) novas moléculas de DNA são formadas. Normalmente, após 25 a 30 ciclos, a quantidade de DNA formada permite sua fácil identificação e quantificação por hibridização (*Western blot*, Luminex™ etc.), ou sequenciamento. (Cortesia de Daniel Tapias, Laboratório de Alergia Clínica e Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-LIM-56.)

- Deficiência do receptor b1 de IL-12 e IL-23 (IL-12Rb1)
- Deficiência de uracila-DNA glicosilase (*UNG*)
- Deficiência na tirosinoquinase de Bruton (*BTK*, *Bruton's tyrosine kinase*).

Microarranjos em fase sólida

Os microarranjos em fase sólida, mais conhecidos como *microarrays*, são ensaios que possibilitam analisar múltiplos parâmetros em um mesmo ensaio.[30] Seu uso na rotina laboratorial está revolucionando a compreensão fisiopatológica, o diagnóstico e o acompanhamento de diversas situações clínicas, como neoplasias, doenças autoimunes, doenças infecciosas, alergia e imunodeficiências.

Geralmente, a investigação laboratorial de marcadores tumorais ou de autoanticorpos é restrita a poucos parâmetros. Muitos deles apresentam baixo desempenho diagnóstico em decorrência de baixas especificidade e sensibilidade diagnósticas. Os microarranjos possibilitam, em algumas de suas versões, a análise concomitante de milhares de parâmetros, para caracterizar perfis de condições orgânicas que podem ser úteis no diagnóstico e/ou no acompanhamento de certos estados fisiopatológicos.

As reações ocorrem em suportes ou lâminas de vidro (*chips*), onde as sequências de DNA são depositadas (chamadas de sondas) como pontos microscópicos, formando arranjos de milhares de "alvos" para a pesquisa do perfil de expressão gênica. No caso dos microarranjos de DNA, os segmentos presentes nos *chips* são pequenos segmentos de DNA de fita simples que serão expostos aos segmentos de cDNA (sequência de DNA resultante da retrotranscrição do ácido ribonucleico [RNA, *ribonucleic acid*] total ou mensageiro) obtidos da amostra. A reação de hibridização entre os segmentos gênicos possibilita caracterizar padrões de expressão gênica em uma determinada situação clínica ou período de tempo. Para maiores detalhes, recomendamos a seguinte página da internet: www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/microarrays.html. Outra excelente fonte de informação é a página eletrônica da empresa Affymetrix, que se estabeleceu como uma das principais produtoras mundiais de microarranjos e de ferramentas computacionais para análise dos resultados (www.affymetrix.com).

Alternativamente, os *chips* podem conter proteínas,[30] e estas podem representar antígenos, anticorpos, enzimas ou substratos. Os *chips* de antígenos permitem a caracterização da resposta humoral contra diversos alvos, o que pode ser útil no estudo de doenças autoimunes, por exemplo. Já os *chips* contendo uma coleção de anticorpos tornam possível a pesquisa de diversos antígenos presentes na amostra, potencialmente úteis na pesquisa de infecções, neoplasias etc. Os *chips* de enzimas ou substratos possibilitam que se caracterize a interação entre essas moléculas, o que é relevante no estudo de processos metabólicos intracelulares, doenças genéticas etc.

Ao contrário dos microarranjos de DNA, os microarranjos de proteínas ainda não estão disponíveis em nosso meio, mas sua capacidade de avaliar centenas ou até milhares de parâmetros ao mesmo tempo sem dúvida é promissora no sentido de aumentar muito a sensibilidade e especificidade diagnóstica em diversas patologias, como doenças autoimunes e neoplasias, inicialmente.

Microarranjos em fase líquida

A metodologia de microarranjos em fase líquida (Figura 308.6), também conhecida como multiplex, ou pelo nome comercial de Luminex™ (www.luminexcorp.com),* utiliza os princípios de imunoensaios tradicionais, semelhante ao ELISA, combinados a sistemas fluídicos e ópticos semelhantes à citometria de fluxo, para detectar e/ou quantificar simultaneamente diferentes analitos na mesma amostra.

As microesferas com diferentes intensidades de corantes na faixa do vermelho e infravermelho podem ser

marcadas com proteínas, por exemplo antígenos, anticorpos, receptores hormonais ou sequências de oligonucleotídios. Os conjuntos de microesferas podem ser adquiridos já pré-marcados, como em painéis infecciosos, alérgicos, neoplásicos, determinações de HLA, ou ser conjugados pelo usuário a proteínas ou oligonucleotídios de interesse. Durante o ensaio, o conjunto de microesferas com diferentes especificidades é incubado com as amostras (soro, líquidos orgânicos, sobrenadantes de cultura celular, DNA complementar (cDNA, *complementary DNA*) obtido de sangue ou biopsias etc., seguido da adição do sistema detector representado por fluorocromos, como a ficoeritrina, para detecção simultânea de até 500 analitos. A reação é normalmente detectada em instrumentos semelhantes a citômetros de fluxo, capazes de resolver as diferenças espectrais das microesferas e quantificar a presença do fluorocromo, proporcional à quantidade dos analitos nas amostras.

A metodologia é extremamente versátil, rápida, sensível, automatizada e permite a avaliação simultânea de múltiplos parâmetros. Além disso, a maioria das reações apresenta grande linearidade, o que, ao contrário do ELISA, tornam possível a determinação de analitos com grandes variações de concentração sem a necessidade de diluições.

Doenças imunológicas

O sistema imunológico está diretamente envolvido em três grupos principais de doenças: autoimunes, imunodeficiências e doenças alérgicas.

Os processos fisiopatológicos das doenças imunológicas podem afetar um grupo ou subgrupos de células, uma ou várias proteínas, presentes no soro, na membrana celular ou como mensageiros intracelulares. Muitas dessas desordens podem ser pesquisadas e quantificadas pelos testes laboratoriais descritos anteriormente, auxiliando no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

Autoimunidade

A resposta imune aberrante, que tem como alvo um antígeno ou uma estrutura do próprio organismo, levando ao aparecimento de sintomatologia característica, recebe o nome de autoimunidade ou doença autoimune. Assim sendo, o achado *in vitro* de indicadores de autorreatividade não é suficiente para o diagnóstico de uma doença autoimune. Em maior ou menor grau, o organismo apresenta um nível basal de reatividade contra o próprio, tanto em nível celular como humoral. De fato, esses achados representam alguns dos mecanismos que o sistema imunológico utiliza na manutenção da sua própria homeostasia. Além disso, algumas infecções virais e certos medicamentos podem ser responsáveis por achados laboratoriais de reatividade contra antígenos próprios sem a necessária presença de autoimunidade.

Diversas causas são apontadas como responsáveis pelos processos autoimunes. Apesar disso, a determinação da causa da doença na maioria dos casos é quase impossível, sendo esta, provavelmente, multifatorial. As principais causas de autoimunidade são:[31,32]

- Liberação de antígenos sequestrados
- Mimetismo molecular antigênico
- Alteração dos antígenos próprios
- Erros na tolerância central ou periférica
- Ativadores policlonais
- Predisposição genética.

As doenças autoimunes podem ser classificadas em específicas e não específicas de órgão, dependendo das estruturas envolvidas no processo (Figura 308.7). Contudo, raros processos autoimunes são limitados a um órgão ou tecido específico. O comprometimento geral do organismo depende de diversos fatores: gravidade e duração do processo, idade, sexo, integridade dos demais órgãos e sistemas, e tratamento empregado.

Na investigação da autoimunidade, os exames requisitados ao laboratório de análises clínicas colaboram na definição do diagnóstico clínico, principalmente pela caracterização de anticorpos específicos envolvidos em cada processo. Esses exames são normalmente realizados com o soro do paciente em ensaios contra antígenos específicos de cada tecido envolvido. Diversas metodologias são utilizadas nessas pesquisas, mas as mais comuns

são: imunofluorescência e ELISA.

A

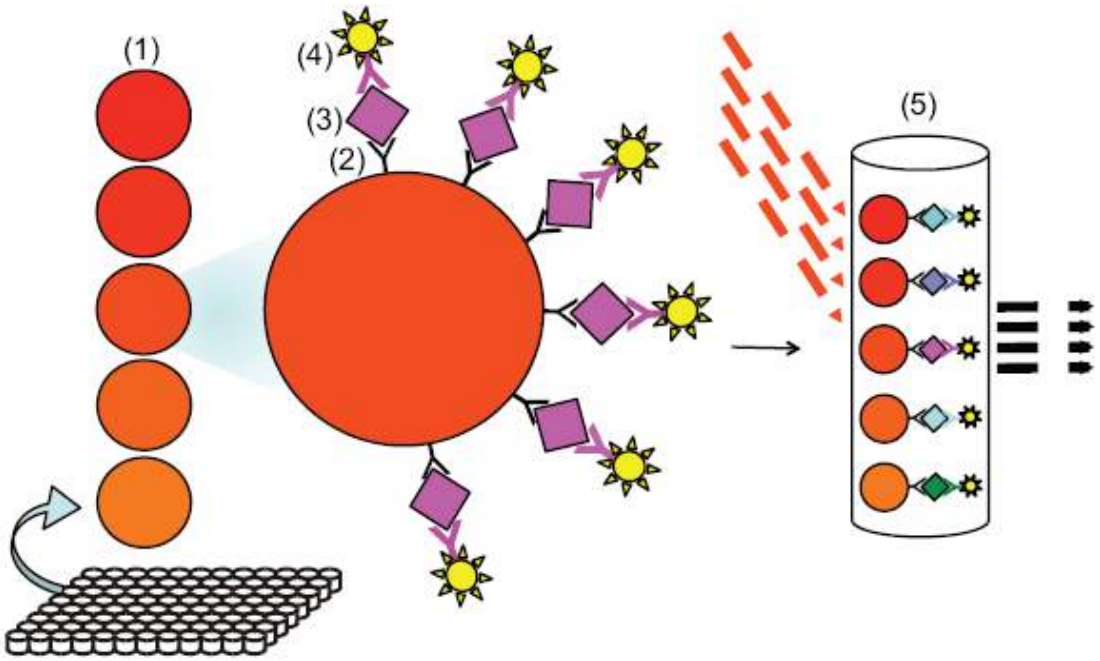

B

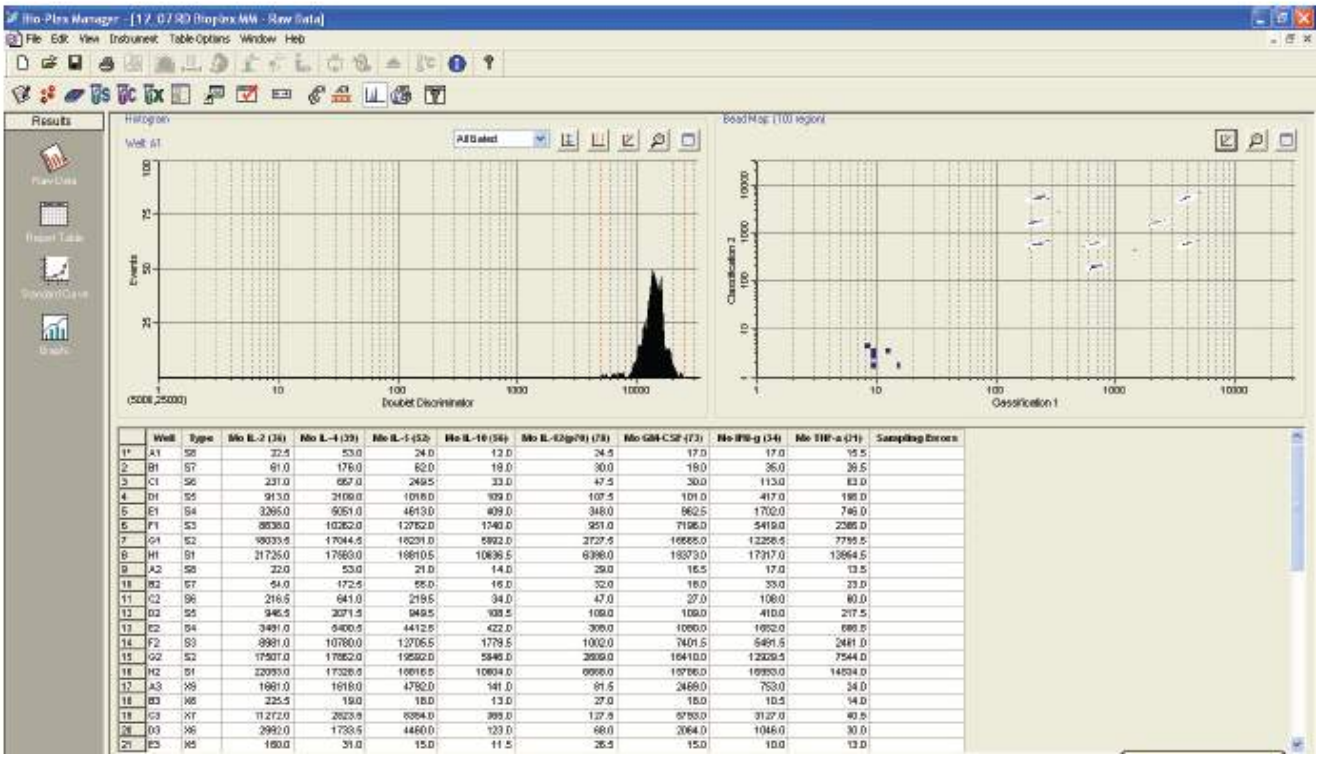

Figura 308.6 **A.** Esquema da metodologia de microarranjos em fase líquida. (*1*) Microesferas com diferentes intensidades espectrais na faixa do vermelho e infravermelho marcadas com (*2*) anticorpos (antígenos, sequências de DNA, receptores hormonais, ou enzimas) são incubadas com as (*3*) amostras (ex.: soro, líquidos orgânicos, sobrenadante de cultura celular, cDNA) em microplacas. A adição de (*4*) anticorpos secundários marcados com fluorocromos permite a identificação e quantificação da presença dos analitos nas amostras através de (*5*) sistema semelhante a citometria de fluxo. **B.** Tela para apresentação dos resultados de microarranjos em fase liquida para interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12p, GM-CSF, IFN-γ e TNF-α). Na parte superior direira, o gráfico, semelhante à aquisição de eventos em citometria de fluxo, mostra a posição das oito populações de microesferas, correspondendo aos oito parâmetros avaliados no teste. Os resultados para cada uma das amostras (coluna identificada por "*Well*") e para cada uma das interleucinas (em pg/mℓ) podem ser observados na tabela na parte inferior da figura.

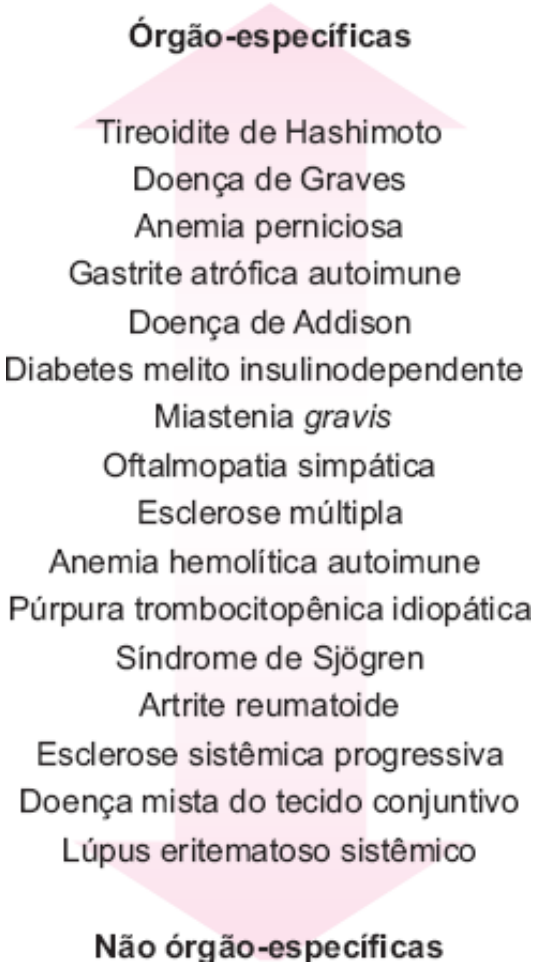

Figura 308.7 Espectro das doenças autoimunes.

Além dos exames de caráter imunológico, outros exames laboratoriais são utilizados para diagnóstico ou acompanhamento de processos autoimunitários. Exames bioquímicos como a dosagem de glicose, ureia, creatinina, ou hematológicos como hemograma e contagem de plaquetas, ou dosagens hormonais como T3 e T4, são úteis no acompanhamento dos pacientes, propiciando adequado monitoramento das funções de cada órgão envolvido.

Doenças reumáticas

Aproximadamente 100 diferentes doenças podem ser agrupadas como doenças reumáticas ou autoimunes reumáticas, ou seja, que se manifestam com inflamação e consequente perda da função de articulações e tecidos conjuntivos adjacentes (ligamentos, tendões, ossos e músculos), não raro comprometendo outros órgãos e estruturas internas.[33]

Diversos exames laboratoriais são usados para a complementação do diagnóstico clínico e acompanhamento dos pacientes. Os exames complementares ao diagnóstico clínico são principalmente orientados à pesquisa de autoanticorpos reativos contra antígenos próprios, possibilitando o diagnóstico diferencial entre entidades semelhantes. Para acompanhamento do paciente, as provas de atividade inflamatória como dosagem de proteínas do complemento (principalmente C3 e C4), proteína C reativa (CRP, do inglês, *C-reactive protein*) e velocidade de hemossedimentação (VHS) tornam possível o acesso da atividade da doença e, em muitos casos, a avaliação da resposta ao tratamento. Outros testes bioquímicos, como glicemia, uremia e creatinemia, podem ser utilizados para avaliar o comprometimento dos órgãos afetados.

Lúpus eritematoso sistêmico

LES é uma doença autoimune inflamatória crônica que afeta múltiplos órgãos e se manifesta com períodos de exacerbação e remissão. Em razão de sua exuberante manifestação clínica, o LES pode ser estudado como exemplo de doença reumática autoimune, e suas principais manifestações são:[34]

- Poliartralgia ou artrite (90%)

- *Rash* cutâneo
- Glomerulonefrite
- Dor pleurítica com ou sem envolvimento pulmonar (50%)
- Vasculite gastrintestinal
- Manifestações oculares (20 a 25%)
- Úlceras nas mucosas (15%)
- Miocardite (rara).

Apesar do envolvimento da resposta imune celular, aparentemente, os autoanticorpos são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas no LES. A presença no soro de anticorpos contra diversos componentes celulares, incluindo DNA de fita simples e fita dupla (DNAs e DNAd), histonas, ribonucleoproteínas e partículas de ribonucleoproteínas, é uma característica marcante. Por exemplo, a deposição de anticorpos na membrana basal glomerular leva à ativação das proteínas do complemento causando dano das estruturas renais, enquanto anticorpos antiplaquetas ou anti-hemácias podem causar quadros hemorrágicos e anêmicos.

Avaliação laboratorial

Resultados laboratoriais, como a leucopenia e a plaquetopenia, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) falso-positivos e valores diminuídos de proteínas do complemento (C3 e C4) podem ser encontrados em pacientes sem sintomatologia clínica precedendo a investigação laboratorial específica para LES. A pesquisa de células LE não é mais utilizada e foi completamente substituída por ensaios de maior especificidade e sensibilidade.

O LES está associado à presença de anticorpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*), também denominados fatores antinucleares (FAN), em 99% das vezes.[35–37] Contudo, talvez o engano mais frequente no uso da pesquisa de FAN seja o estabelecimento do diagnóstico pela ênfase inadequada no resultado positivo na ausência de características clínicas da doença.

O teste é realizado por imunofluorescência indireta e usa como substrato uma linhagem celular de carcinoma de laringe humano, denominada Hep-2. A utilização da linhagem celular de Hep-2 tornou a avaliação de FAN muito mais sensível, possibilitando a identificação da presença no soro de até 50 autoanticorpos diferentes, reconhecidos em 30 diferentes padrões de fluorescência nuclear e citoplasmática. Em 2000, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica padronizou os resultados do exame de FAN, por meio da publicação dos padrões básicos observados ao microscópio (Tabela 308.5).

Além do LES, outras doenças reumáticas podem ser laboratorialmente pesquisadas pelo uso da imunofluorescência indireta para autoanticorpos. Porém, os padrões observados sobre as células Hep-2 apresentam diferentes graus de associação com cada doença (Tabela 308.6).[35–37]

Como alternativa à determinação de FAN por imunofluorescência, está disponível o ELISA realizado com antígenos purificados. Estes são úteis na confirmação dos resultados após a avaliação inicial pela imunofluorescência.

Tabela 308.5 Principais padrões de fluorescência em células Hep-2 na determinação dos fatores antinucleares (FAN) e associação com doenças reumáticas.

Padrão	Antígeno	Doença
Periférico	Ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla	Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Homogêneo	DNA-histonas	LES
Pontilhado	Sm (antígeno Smith)	LES
	RNP (ribonucleoproteínas)	Doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), LES, síndrome de Sjögren(SS), escleroderma, polimiosite
	SS-A (Ro)/SS-B (La)	SS, LES

	Jo-1	Polidermatomiosite
	Mi-2	Dermatomiosite
	Scl-70/centrômero	Esclerodermia
Nuclear	RNA-núcleo específico	Esclerodermia
	PM-Scl	Polimiosite

Doenças autoimunes específicas de um órgão

Diabetes

O diabetes tipo 1 é considerado uma doença autoimune, com a presença de autoanticorpos reativos contra várias estruturas do pâncreas, incluindo o próprio hormônio insulina. Dentre os exames utilizados na investigação do diabetes, estão:

- Anticorpos anti-ilhotas: o ensaio é realizado por imunofluorescência indireta e o resultado é fornecido como título da última diluição com resultado positivo
- Anticorpos anti-insulina: esta pesquisa deve ser realizada antes da implantação da terapia de reposição de insulina. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam resultados positivos. Os anticorpos anti-insulina podem ser dosados por ensaios radioimunoprecipitométricos e ELISA
- Anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD, *glutamic acid*) – a grande maioria dos pacientes diabéticos e aproximadamente 80% dos pré-diabéticos são positivos para a pesquisa anti-GAD. Sua pesquisa pode ser realizada por ELISA.

Além do uso para o diagnóstico, esses exames em combinação com outros autoanticorpos contra estruturas pancreáticas (p. ex., anti-IA-2 e anti-IA-2b, proteínas da família das fosfatases presentes nas ilhotas pancreáticas) começam a ser usados como marcadores preditivos do diabetes. Embora estudos maiores sejam necessários para a melhor compreensão do seu valor preditivo, eles já são usados para a orientação de pacientes em risco de desenvolver diabetes tipo 1 (p. ex., parentes de pacientes diabéticos).

Tabela 308.6 Associação entre a presença de anticorpos e doença reumática.

Anticorpo	Doença	Incidência (%)
RNP	DMTC	100
	LES	35 a 50
	SS/PM-DM	5 a 10
Sm	LES	25 a 40
SS-A/Ro	LES	30
	SS	45
SS-B/la	LES	5 a 15
	SS	45
Scl-70	Esclerodermia	30
Jo-1	PM-DM	30

DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; LES = lúpus eritematoso sistêmico; SS = síndrome de Sjögren; PM-DM = polimiosite-dermatomiosite. Adaptada de Sharp *et al.*, 1971;[35] Tan, 1985.[36]

Autoimunidade da tireoide

Duas doenças de fundo imunológico são diagnosticadas: doença de Graves (hipertireoidismo) e tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo). O diagnóstico clínico e dosagem de tri-iodotironina (T3), tiroxina (T4), hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) e T3-captação fazem parte da abordagem diagnóstica inicial. A pesquisa de autoanticorpos complementa a abordagem laboratorial:

- Anticorpos antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO [*thyroid peroxidase*]): estes anticorpos reagem contra um antígeno de 105 kDa da fração microssomal das células epiteliais da tireoide, sendo detectados em ambas as doenças, de Graves e Hashimoto, com títulos correlacionados à atividade clínica da doença. A maioria dos laboratórios utiliza métodos de ELISA para sua detecção, embora ensaios de quimioluminescência (mais sensível) e hemaglutinação também sejam usados
- Anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg): anticorpos dirigidos contra a molécula de tireoglobulina (forma de armazenagem dos hormônios tireoidianos). Métodos de quimioluminescência, ELISA e hemaglutinação são os mais utilizados. Aproximadamente 80% dos pacientes com doença de Hashimoto apresentam títulos maiores que 1:1.000 na hemaglutinação, contra 60% dos pacientes com doença de Graves[37]
- Anticorpos antirreceptores de TSH (anti-rTSH): estes anticorpos se apresentam em duas populações com atividade oposta: anticorpos com capacidade estimuladora do receptor de TSH são encontrados nos casos de hipertireoidismo (doença de Graves) enquanto anticorpos bloqueadores são vistos no hipotireoidismo (doença de Hashimoto). Ao contrário dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg que são marcadores da doença autoimune da tireoide, os anticorpos anti-rTSH têm participação causal na patologia. As dosagens de anti-rTSH podem ser usadas para confirmar a doença de Graves nos casos em que outros testes laboratoriais de rotina apresentam resultados indeterminados. Além disso, sua determinação é útil no diagnóstico de tireotoxicose neonatal. Ensaios biológicos para a avaliação da atividade estimuladora dos anticorpos dependem do uso de culturas celulares e não estão disponíveis na maioria dos serviços laboratoriais. Rotineiramente, esses anticorpos são avaliados por ensaios imunoenzimáticos.

Miastenia gravis

A patologia é resultante da presença de autoanticorpos antirreceptor de acetilcolina (anti-rACh) presente nas membranas pós-sinápticas das fibras musculares. Esses anticorpos podem ser pesquisados no soro dos pacientes por métodos imunoenzimáticos.

Esclerose múltipla

A doença é resultante da desmielinização da massa branca cerebral e medula espinal. O diagnóstico reside nos achados clínicos e exclusão de outras desordens. Exames laboratoriais de fundo imunológico não contribuem para o diagnóstico da patologia, porém a análise do LCR mostra elevação da fração IgG. A eletroforese e a imunoeletroforese mostram picos monoclonais na grande maioria dos casos, contudo outras patologias também podem apresentar resultados semelhantes. A eletroforese das proteínas plasmáticas é útil na exclusão do pico monoclonal decorrente de contaminação do LCR com sangue periférico.

Anemia perniciosa

A pesquisa de anticorpos anticélulas parietais e de fator intrínseco é normalmente requisitada na investigação dessa doença. O primeiro é realizado por imunofluorescência indireta usando como substrato cortes de estômago/rim de camundongo, enquanto o último pode ser diretamente dosado no soro por RIA.

Fígado

Diversos autoanticorpos estão presentes nos casos de hepatite autoimune (HAI) e cirrose biliar primária (CBP), tornando o diagnóstico clínico diferencial essencial para a melhor avaliação dos resultados laboratoriais. O teste de FAN pode fornecer vários padrões, e 80% dos pacientes com HAI apresentam títulos de FAN superiores a 1:80. ANA também são encontrados em 60% dos pacientes com CBP. Anticorpos anticentrômetro são encontrados em 10 a 15% dos casos de CBP. Cortes de estômago/rim de camundongo para ensaios de imunofluorescência indireta são usados para pesquisa de anticorpos antimitocôndria e antimicrossoma hepático e renal (anti-LKM). Autoanticorpos antimitocôndria em título igual ou superior a 1:160 são altamente sugestivos de CBP. Anticorpos antimúsculo liso, pesquisados por imunofluorescência indireta, são encontrados em 50% dos pacientes com HAI, normalmente em

título igual ou superior a 1:80.[38]

Doença celíaca

Níveis elevados de anticorpos IgA séricos estão geralmente presentes, exceto nos pacientes com deficiência de IgA, na qual a doença parece ser mais incidente, quando comparada a um grupo de pacientes não deficientes. Quatro principais autoanticorpos presentes no soro são pesquisados na investigação da doença celíaca:[39] anticorpos IgA antitransglutaminase, antiendomísio e antigliadina, bem como anticorpos IgG antigliadina. Os autoanticorpos IgA antiendomísio são detectáveis pelo uso de imunofluorescência indireta em cortes de esôfago de macaco, mas também por novos testes de ELISA. A presença de anticorpos antitransglutaminase parece ser um marcador bastante sensível e específico para a doença. Além disso, a pesquisa de anticorpos IgG e IgA antirreticulina também é usada na investigação da doença celíaca. O acompanhamento do título dos anticorpos pode ser usado para monitorar a adesão do paciente à dieta de restrição de glúten. Anticorpos antigliadina são detectados na maioria dos pacientes com a patologia e podem ser pesquisados por ELISA, sendo também úteis para o acompanhamento da adesão à dieta. Os anticorpos antirreticulina, detectados por imunofluorescência, estão presentes em aproximadamente 40% dos pacientes adultos. A interpretação de resultados negativos na pesquisa de autoanticorpos IgA deve levar em consideração a possibilidade da presença da deficiência de IgA.

Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias são um grupo heterogêneo de doenças de caráter hereditário que afetam o sistema imunológico, causando aumento da suscetibilidade a infecções, em geral por agentes de baixa patogenicidade, doenças autoimunes e neoplasias. Atualmente existem mais de 200 imunodeficiências identificadas, e com os recentes avanços nos métodos genético-moleculares e imunológicos, novas variantes são constantemente caracterizadas, possibilitando maior precisão no diagnóstico e terapêutica mais específica e eficaz.

Como ocorre em todas as patologias, a obtenção de uma história clínica cuidadosa é necessária para a avaliação objetiva de pacientes suspeitos de imunodeficiências. Por exemplo, a hipótese de defeitos humorais de anticorpos é mais provável quando infecções, principalmente por bactérias capsuladas, surgem a partir dos 3 a 6 meses de idade, correspondendo à diminuição dos anticorpos IgG provindos da mãe via placentária. Por outro lado, a presença de infecções mais precoces indica que há defeitos em outros ramos do sistema imunológico. Assim, a queda tardia do cordão umbilical e infecções por bactérias incomuns, como *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas* sp. ou *Serratia marcescens*, sugerem distúrbios dos fagócitos. Infecções por patógenos oportunistas, principalmente intracelulares, indicam defeitos celulares dos linfócitos T, enquanto meningites ou septicemias de repetição por bactérias do gênero *Neisseria* sugerem distúrbios nos componentes terminais da cascata do complemento. Outra informação fundamental a ser obtida na história clínica leva em conta a gravidade, a frequência das infecções e a resposta à terapia habitual. Desta forma, são comuns em pacientes imunocomprometidos as infecções recorrentes, prolongadas, muito graves, afetando mais de um órgão ou sistema ou apresentando complicações inesperadas. Além disso, é fundamental que obtenhamos também a história de vacinações e suas possíveis complicações (p. ex., infecção desencadeada por vacina de patógeno vivo atenuado), assim como a história familiar, observando casos de distúrbios similares, mortes precoces na infância e consanguinidade. O passo seguinte da investigação corresponde ao exame físico dos pacientes, que podem apresentar alterações genéricas, como baixa estatura ou peso, alterações sugestivas, por exemplo, de diminuição dos órgãos linfoides tais como tonsilas palatinas e linfonodos, periodontites e gengivoestomatites ou alterações características, como as associações ataxia-telangiectasias, eczema-trombocitopenia, albinismo parcial, hipotrofia de cartilagens e pelos etc.

Embora a suspeita diagnóstica de imunodeficiências seja decorrente dos dados de história clínica e exame físico detalhados, lembrando-se sempre da investigação de distúrbios similares em familiares, o diagnóstico definitivo das imunodeficiências primárias é totalmente dependente de uma avaliação laboratorial detalhada. No entanto, o custo, a disponibilidade e, principalmente, a espoliação dos pacientes (frequentemente crianças), exigem que haja hierarquização e direcionamento da avaliação laboratorial.[40]

Em nosso meio, sugere-se a seguinte avaliação inicial (esquema resumido na Figura 308.8):

- Hemograma completo: possibilita a determinação do número e aspecto morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico

- Radiografia simples de tórax (em posteroanterior [PA] e perfil), e de *cavum*: possibilitam a observação do timo e de sequelas pulmonares, e o tecido linfoide adenoideano, respectivamente
- Níveis séricos de IgA, IgG e IgM: possibilitam a caracterização das hipogamaglobulinemias (deficiências isoladas ou de vários isótipos simultâneos)
- Avaliação da síntese ativa de anticorpos
  - Títulos de iso-hemaglutininas (IgM)
  - Dosagem de antiestreptolisina "O" (ASLO ou ASO, *anti-streptolysin O*) (IgG) ou sorologias para antígenos, aos quais o paciente tenha sido exposto naturalmente ou por vacinação, por exemplo pólio, sarampo, caxumba etc.
- Testes intradérmicos de leitura tardia com derivado proteico purificado – PPD (*purified protein derivatives*), candidina, tricofitina e varidase: caracterizam a resposta imune mediada por células T
- Sorologia para HIV: útil na maior parte dos indivíduos. Resultados falso-positivos podem ocorrer em pacientes hipogamaglobulinêmicos decorrentes da inerente perturbação da resposta humoral
- Teste com NBT: teste de triagem para *burst* oxidativo
- Quantificação de CH50: teste de triagem para a via clássica de complemento.

A investigação subsequente deverá ser dirigida ao(s) ramo(s) afetados, como segue.

- Humoral (anticorpos):[41]
  - Fenotipagem dos linfócitos B e suas subpopulações ($CD19^+$, $CD20^+$, sIg^+)*
  - Dosagem de classes e subclasses de Ig
  - Avaliação de anticorpos pré e pós-imunização com toxoides ou vacinas bacterianas polissacarídicas
  - Síntese policlonal de Ig *in vitro* induzida por *Staphylococcus aureus* Cowan I (independente de linfócitos T)
  - Síntese policlonal de Ig induzida por PWM (dependente de linfócitos T)
  - Síntese de Ig específicas induzida *in vitro* por antígenos solúveis

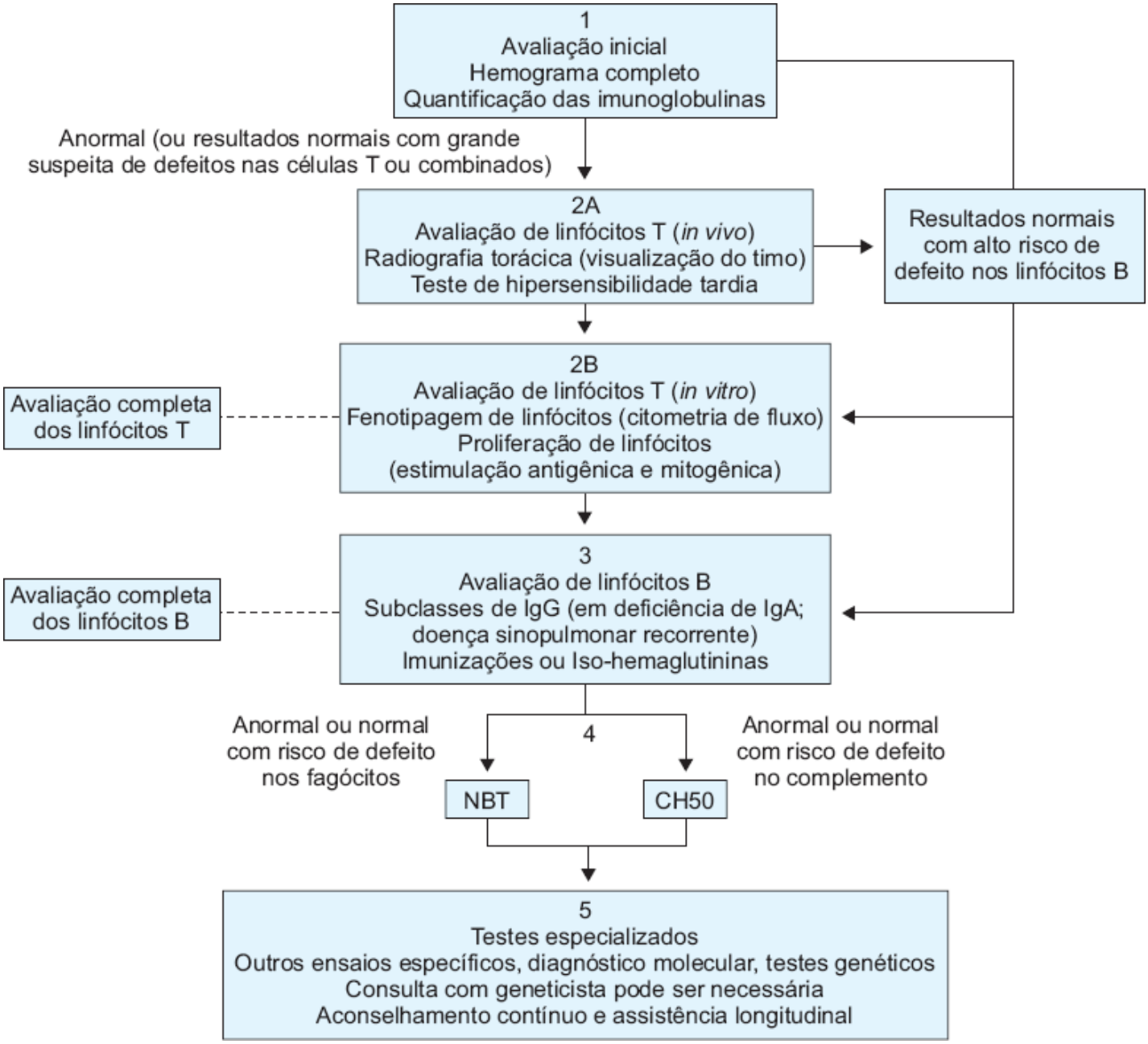

Figura 308.8 Esquema para diagnóstico de imunodeficiências primárias.

- Avaliação da expressão de genes específicos das células B por biologia molecular (utilização de ensaios de PCR* e *Western blot*)

- Celular (linfócitos T):
  - Fenotipagem de linfócitos T ($CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD45RA^+$, $CD45RO^+$ etc.)
  - Proliferação de linfócitos induzida por lectinas ou anticorpos monoclonais mitogênicos (PHA, com A, anti-CD3)
  - Proliferação de linfócitos induzida por Ag solúveis (*Candida*, PPD, toxoide tetânico etc.)
  - Produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-α etc.)
  - Responsividade a citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IFN-γ etc.)
  - Citotoxicidade mediada por linfócitos restrita ou não pelo MHC
  - Ensaios de auxílio e de supressão da síntese de Ig, da citotoxicidade celular, da mitogênese induzida por lectinas ou antígenos, na avaliação do efeito de citocinas
  - Avaliação da expressão de genes dos linfócitos T por biologia molecular
- Células NK:
  - Contagem do número de células NK e suas subpopulações ($CD16^+$, $CD56^+$, $CD57^+$)
  - Avaliação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*)

- Avaliação da citotoxicidade celular de células-alvo da eritroleucemia humana K562
- Fagócitos mono e polimorfonucleares:
  - Contagem do número de monócitos e neutrófilos, com avaliação morfológica e histoquímica
  - Teste do NBT ou quimioluminescência
  - Avaliação da migração aleatória
  - Avaliação da migração induzida por agentes quimiotáticos
  - Ensaios de capacidade microbicida
  - Fenotipagem de moléculas acessórias de adesão (CD15s, CD18, CD11a, CD11b, CD11c)
  - Avaliação da expressão de genes dos fagócitos por biologia molecular
- Sistema complemento:[26,27]
  - Quantificação da atividade hemolítica da via clássica (CH50)
  - Quantificação da atividade hemolítica da via alternativa (APH50)
  - Quantificação dos níveis das diversas proteínas da via de ativação da via clássica e da via alternativa (inicialmente C3 e C4)
  - Quantificação dos níveis das diversas proteínas do complexo de ataque à membrana (MAC, *membrane attack complex*)
  - Quantificação das proteínas reguladoras da cascata do complemento
  - Quantificação da atividade hemolítica específica para cada componente da cascata, por exemplo, C2 hemolítico
  - Avaliação da expressão de genes do sistema complemento por biologia molecular.

Doenças alérgicas

Correspondem às doenças nas quais as IgE têm papel fundamental. Asma, rinite alérgica e dermatite atópica são as principais apresentações clínicas. Outras formas incluem as reações anafiláticas e os distúrbios gastrintestinais de origem alérgica.

Embora a causa central da alergia seja ainda desconhecida, a produção desproporcional dos anticorpos IgE provavelmente tem origem genética e/ou imunológica, com influência importante do meio-ambiente, e é resultado do desequilíbrio dos mecanismos reguladores das respostas Th1 e Th2. Os linfócitos B ativados e diferenciados em plasmócitos são induzidos à troca de classe e produção de anticorpos IgE principalmente por IL-4 e IL-13. Fatores ambientais, fisiológicos e patológicos podem propiciar maior secreção de IL Th2 e/ou a menor secreção das citocinas contrarregulatórias Th1 (IFN-γ, IL-2, TNF-α etc.), resultando na implantação de clones de linfócitos Th2 que sustentam a produção de IgE. Além disso, os antígenos envolvidos nas reações alérgicas exibem características peculiares. São geralmente moléculas proteicas pequenas e encontradas comumente no meio ambiente às quais a exposição prolongada induz principalmente à produção de IgE.

Do ponto de vista socioeconômico, as doenças alérgicas, que afetam de 10 a 30% de certas populações, têm importância capital. São responsáveis por gastos em medicação empregada e hospitalização, bem como por perda de dias de trabalho e escola. Por vezes, os hábitos familiares devem ser adaptados pela presença de um filho ou parente alérgico na família.

Diversos relatórios apontam taxas crescentes de pacientes alérgicos, principalmente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. O maior número de poluentes ambientais e o menor número de infecções bacterianas e virais* nessas populações são as principais causas apontadas para esse fenômeno.

Avaliação laboratorial das doenças alérgicas

Na prática clínica, o diagnóstico das doenças alérgicas utiliza um número limitado de testes laboratoriais.[42] Embora o mecanismo inflamatório responsável pelas respostas alérgicas seja bastante estudado e grande parte de seus mediadores ser conhecida, suas dosagens têm pouco valor para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

A dosagem dos anticorpos IgE é o principal teste laboratorial na investigação das doenças alérgicas, sendo necessária a quantificação dos anticorpos IgE totais e específicos.[42,43] As metodologias mais utilizadas atualmente são: ELISA e quimioluminescência, principalmente nas suas versões automatizadas. Enquanto a metodologia

ELISA apresenta sensibilidade aceitável para a dosagem dos anticorpos IgE totais, somente ensaios com maior sensibilidade, como a quimioluminescência, possibilitam a avaliação de anticorpos IgE específicos.[44] O conhecido teste laboratorial de nome comercial RAST® (Radioallergosorbent Test, da empresa Pharmacia, Uppsala, Suécia) representa uma das metodologias precursoras, mas devido aos avanços em outras técnicas tornou-se obsoleto e hoje o termo é coloquialmente usado para indicar qualquer dosagem de IgE específica.

A concentração de IgE sérica é normalmente baixa, da ordem de nanogramas, porém a variação dos valores de referência é bastante ampla (ver Tabela 308.1) e não raramente indivíduos com manifestações alérgicas exibem valores de IgE considerados normais. Embora valores elevados sejam frequentemente encontrados em pacientes alérgicos, o achado laboratorial de um valor dentro do intervalo de referência não exclui doença alérgica. Muitos quadros alérgicos são sazonais devido à época de polinização de certas espécies vegetais, resultando em períodos de menor estimulação antigênica e, consequentemente, menores níveis plasmáticos de IgE.

Valores elevados de IgE total, por sua vez, podem ser encontrados em outras condições além das doenças alérgicas, como em infestações parasitárias. Outras causas incluem mieloma produtor de IgE, doença de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, ataxia-telangiectasia e doença do enxerto versus hospedeiro.

Os testes comerciais específicos para a dosagem de anticorpos IgE disponibilizam um grande número de antígenos a serem testados e o clínico deve basear sua requisição no histórico clínico de cada paciente. Muitas vezes, a dosagem laboratorial da IgE específica é usada para complementar ou confirmar os resultados dos testes de puntura (*prick test*), realizados no consultório médico. A determinação sorológica da especificidade dos anticorpos IgE é de suma importância para aqueles pacientes em risco de reação anafilática, pois além de possibilitar o afastamento da provável causa, não expõem o paciente aos riscos dos testes cutâneos.[41]

A presença de eosinofilia no hemograma é comum entre pacientes alérgicos e pode ser entendida como expressão da atividade dos linfócitos Th2. Também são encontrados números aumentados de eosinófilos na secreção nasal e escarro, acompanhados da presença de cristais de Charcot-Leyden* e espirais de Curschmann.**

Considerações finais

O laboratório de análises clínicas é um valioso aliado do médico no diagnóstico e acompanhamento das doenças de fundo imunológico. A cada dia, mais exames são incorporados ao cardápio laboratorial, tornando a colaboração médico-laboratório ainda mais essencial na compreensão dos resultados e melhor uso das novas tecnologias.

Os ensaios que hoje são utilizados em laboratórios de pesquisa altamente especializados brevemente serão utilizados na rotina clínica laboratorial, disponibilizando diagnósticos e acompanhamentos melhores e mais rápidos. O desafio do laboratório é oferecer esses novos exames mantendo o padrão de qualidade.

*A genômica é definida como o estudo da organização e da função dos genomas – conjunto de genes de um organismo enquanto o novíssimo campo da metagenômica é o estudo da interação e da consequência das interações de vários organismos, ao mesmo tempo, em um determinado nicho, por exemplo, as interações entre o organismo humano e as bactérias no trato gastrintestinal.

**Estudo em larga escala das proteínas de um organismo ou linhagem celular, abrangendo sua caracterização, variações temporais, patológicas ou em resposta a alterações do ambiente, bem como interações proteína-proteína.

*A primeira identificação e descrição das proteínas *toll* foi realizada em moscas do gênero *Drosophila,* no qual elas participam da imunidade contra fungos; o termo *toll* vem do alemão e significa "impressionante" ou "fantástico"; existe uma grande homologia estrutural e até certo ponto funcional entre as proteínas *toll* da *Drosophila* e as correspondentes em mamíferos, por isso as proteínas humanas foram denominadas receptores "semelhantes" a *toll*.

*A denominação CD (*cluster of differentiation*) é adotada internacionalmente para nomear moléculas presentes na superfície celular. A definição de cada novo CD ocorre em encontros internacionais onde os anticorpos específicos são apresentados e as moléculas candidatas a novos CD são definidas e nomeadas; atualmente, 350 CD estão caracterizados (http://www.hcdm.org/MoleculeInformation/tabid/54/Default.aspx).

*Citocinas são proteínas produzidas por certos tipos celulares, cuja ação é similar à dos hormônios, regulando as funções da própria célula secretora ou das células próximas. As citocinas produzidas por linfócitos são denominadas interleucinas (IL).

**As subpopulações Th1 e Th2 foram definidas inicialmente para células murinas, mas dados experimentais indicam que os linfócitos T $CD4^+$ humanos exibem comportamento semelhante.

*Uso de anticorpos específicos para antígenos de superfície celular marcados com substâncias fluorescentes e que permitem distinguir uma determinada célula ou um determinado estado de ativação celular.

**Técnica que utiliza anticorpos marcados com substâncias fluorescentes para quantificar diferentes tipos celulares, usualmente realizada em lâminas de vidro e com a ajuda de microscópio.

*CSFE é um corante vital que permite acompanhar o número de vezes que uma determinada célula sofreu divisão; a quantidade de corante intracelular é reduzida pela metade a cada divisão e o sinal luminoso detectado em citometria de fluxo é proporcional ao número de divisões.

**Ki67 é uma proteína intracelular expressa em células em proliferação e o anticorpo anti-Ki67 marcado com fluorocromo pode ser usado para evidenciar células que entram em proliferação.

*Essa avaliação pode ser realizada por citometria de fluxo, logo após a cultura e ativação das células *in vitro*.

**Superantígenos são produtos bacterianos ou virais que se ligam à molécula de MHC classe II e a uma cadeia b específica do receptor da célula T (TCR, *T cell receptor*), promovendo a sinalização intracelular e a ativação de todos os linfócitos T que têm a cadeia b em questão.

*MHC – *major histocompatibility complex* (complexo de histocompatibilidade principal) – consiste nas moléculas codificadas no cromossomo número 6 e que têm como função a apresentação antigênica; os linfócitos T $CD8^+$ e $CD4^+$ só reconhecem antígenos presentes nas moléculas MHC classes I e II, respectivamente, do próprio organismo, fenômeno chamado de restrição pelo MHC autólogo.

*O ensaio também pode ser realizado com o uso de 2',7'-dicloro-di-hidrofluoresceína (DCHF).

*Outras empresas como Bio-Rad e Millipore também comercializam versões da metodologia de microarranjos em fase sólida.

*sIg = imunoglobulina de superfície (avaliada nos linfócitos B).

*A teoria da higienização associa a melhoria das condições de higiene nos países desenvolvidos à maior incidência de atopia, levantando a hipótese de que a exposição menos frequente ou a menores quantidades de antígenos, que normalmente promovem respostas imunológicas Th1, pode facilitar a implantação de respostas Th2 que deem suporte à produção de imunoglobulina E (IgE). Recentemente, uma significante associação entre infecção com hepatite A, expressão de variantes da molécula TIM-1 e presença de atopia foi observada. Uma vez que a exposição a hepatite A é associada à baixa higiene, essa observação pode ser a primeira peça para o entendimento do aumento da incidência de atopias nos países desenvolvidos.

*PCR = reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*).

*O relato da presença de cristais de Charcot-Leyden é mais comum em exames parasitológicos positivos para parasitas intestinais, quando também representam a presença de eosinófilos nas fezes.

**Espirais de Curschmann são estruturas microscópicas com aparência de espirais torcidos encontrados no muco de pacientes com asma.[45]

Capítulo 309

Imunodeficiências Primárias

Conceitos Gerais

Dewton de Moraes Vasconcelos

Seres vivos

A vida, tal qual conhecemos, surgiu em nosso planeta há aproximadamente um bilhão e meio de anos, passando por um contínuo processo de evolução decorrente das condições de nosso meio ambiente. Os seres vivos simples, inicialmente unicelulares, foram tornando-se mais e mais complexos até chegar aos mamíferos e finalmente à espécie humana, o degrau mais alto da evolução em nosso planeta atualmente. Tal processo evolutivo provocou uma enorme diversidade de seres vivos, com capacidades e necessidades diferentes, assim como vários níveis de interações ecológicas, como comensalismo, parasitismo etc.

Mecanismos de defesa e imunidade

No contexto das interações parasíticas, temos que imaginar que para cada parasita (patógeno) existe um ou mais hospedeiros possíveis. Por outro lado, os hospedeiros "criaram", no decorrer da filogenia, mecanismos de defesa para impedir a invasão por esses patógenos que podem provocar doenças.

Esses mecanismos de defesa são denominados genericamente de sistema imunológico, e compostos de diversos tipos de células e mecanismos moduladores da atividade dessas células. Didaticamente podemos dividir a resposta imunológica em inata (independente de reconhecimento prévio por parte do sistema imune) e adaptativa (caracterizada pela capacidade de reconhecer "especificamente" os patógenos e adaptar-se, de modo a aumentar a capacidade de reconhecimento e de destruição, em um segundo contato a esse agente patogênico). Podemos ainda classificar a resposta imune em celular (dependente de células que destruirão o agente patogênico após fagocitose ou outro tipo de interação célula-patógeno) e humoral (dependente de fatores solúveis, que ocorrem no plasma e nas secreções, com capacidade de destruição ou inativação do agente patogênico).

Conforme citado, esta divisão é meramente didática, devido às íntimas relações entre os diversos ramos da resposta imunológica.

Distúrbios da imunidade e imunodeficiências

Devido à enorme complexidade estrutural dos seres vivos assim como nós, a possibilidade de erros existe, e causa distúrbios que podem afetar todos os órgãos e sistemas, inclusive o sistema imunológico.

Dentre os distúrbios que afetam o sistema imunológico existem dois grandes ramos: as reações de hipersensibilidade, que compreendem entre outras as alergias e as doenças autoimunes, e as imunodeficiências. Estas podem ser didaticamente divididas em primárias (que apresentam caráter genético-hereditário) e secundárias (decorrentes de outros processos que afetam a imunidade, como por exemplo, a desnutrição, as doenças metabólicas, as infecções etc.).

Imunodeficiências primárias são um grupo heterogêneo de distúrbios pouco conhecidos, de caráter hereditário, que afeta o sistema imunológico, e causam aumento da suscetibilidade a infecções, em geral por agentes de baixa patogenicidade, doenças autoimunes e neoplasias. Anteriormente considerava-se que essas doenças acometiam crianças quase exclusivamente, muitas vezes já no primeiro ano de vida. Atualmente tem-se observado que existem imunodeficiências muito mais seletivas, que provocam suscetibilidade a grupos específicos de patógenos. Nos últimos anos foram descritas mais de dez doenças novas ao ano, de modo que existem mais de 200 doenças diferentes identificadas, e com os recentes avanços genético-moleculares e imunológicos, novas variantes são constantemente caracterizadas, tornando possível maior precisão no diagnóstico e, consequentemente, na terapêutica que pode ser mais específica e eficaz.

O estudo das imunodeficiências primárias tem sido extremamente importante para a expansão de nossos conhecimentos sobre o sistema imunológico, o que viabiliza o entendimento dos mecanismos fisiológicos que tornam possível o controle e eliminação dos mais diversos agentes patogênicos.

Bases da resposta imunológica

Todas as células do sistema imunológico são derivadas de células-mãe pluripotenciais (*stem-cells*) linfo-hematopoéticas, assim como as demais células sanguíneas.

Didaticamente podemos dividir os mecanismos de defesa em dois grandes ramos: *inespecífico* ou *natural* e *específico* ou *adquirido*. Desse modo, os primeiros mecanismos a atuar são os inespecíficos, como as barreiras cutaneomucosas e as substâncias que estas secretam. Quando esta barreira é ultrapassada, outros fatores inespecíficos, como células NK, complemento e citocinas são envolvidos. Caso esta segunda barreira também seja rompida, os mecanismos específicos, dependentes de linfócitos T e de anticorpos produzidos pelos linfócitos B são ativados e, devido à "especificidade" deste último ramo, que apresenta caráter cognitivo, ou seja, aprende com a experiência e tem "memória", ocorre intensa potencialização e direcionamento da resposta imunológica, que pode atuar na resistência às diversas patologias a que os animais estão sujeitos.

De modo geral, podemos dizer que a resposta imune frente a um agente patogênico qualquer depende de diversos passos:

- Fase cognitiva: quando ocorre o estabelecimento do processamento e apresentação de antígenos (Ag) pelas células apresentadoras de Ag
- Fase de ativação celular: ocorre por meio da interação de receptores existentes na membrana citoplasmática dos diversos tipos celulares envolvidos na resposta imunológica com seus agonistas, por meio de contatos célula-célula ou mediador solúvel-célula. Estes contatos vão, por sua vez, levar a

internalização dos sinais produzidos na membrana, através de cascatas de proteínas transdutoras, que por fim ativarão estruturas nucleares específicas para a transcrição do DNA e subsequente síntese proteica. As proteínas produzidas podem ser importantes na divisão celular ou, por outro lado, na sua diferenciação. Caso haja secreção desses fatores proteicos, pode haver interação com novos tipos celulares e subsequente amplificação dessa resposta imunológica

- Fase de amplificação e direcionamento: ocorre pela interação celular de linfócitos T indutores/auxiliadores (geralmente CD4+) que secretarão citocinas que, em diversas combinações, levam a uma diversidade de células de padrões denominados T_1 e T_{17}, T_2 e T_9, T_3 e T_{reg} ou T_0, responsáveis por tipos diferentes respostas, fundamentais para a defesa a diversos tipos de patógenos intracelulares tais como vírus, bactérias e fungos, helmintos e processos alérgicos, imunomodulação, ou geral, inespecífica respectivamente
- Fase efetora: também ocorre interativamente e varia de acordo com o estímulo provindo dos linfócitos T auxiliadores, genericamente da seguinte maneira. No braço celular, dependem de linfócitos T citotóxicos específicos, células NK e macrófagos ativados. Por outro lado, no ramo humoral depende do sistema complemento, ativado em sua via clássica pelas imunoglobulinas dos isótipos IgM, IgG_1, IgG_2 e IgG_3, assim como de fagócitos, tanto mononucleares quanto polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, que têm receptores para as regiões Fc das Ig e também para diversas frações do sistema complemento. Dessa maneira, a ativação dessas células efetoras promove grande especificidade e amplificação da fagocitose, além de resposta inflamatória concomitante, que depende, parcialmente, da produção de radicais altamente reativos, como os superóxidos, peróxidos, oxigênio "singlet" e haletos metálicos. Esses compostos provocarão extenso dano principalmente a bactérias e fungos, e o NO_2-parasitas. É importante ressaltar que esses fagócitos "profissionais" também possuem diversas enzimas proteolíticas e nucleolíticas, que potencializam sobremaneira a capacidade destrutiva dessas células sobre os mais variados tipos de patógenos.

Considerações gerais sobre os estados de imunodeficiência primária

A partir do exposto na seção anterior, podemos depreender que defeitos em quaisquer dos passos da resposta imunitária levarão a distúrbios caracterizados pela incapacidade de combater os agentes agressores cujo controle seja dependente daquele ramo do sistema imunitário.

Dessa maneira, podemos também inferir que quanto mais precoce na diferenciação ontogenética das células, maior será o desarranjo e consequentemente mais graves as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes (Figura 309.1).

Também é importante observarmos que tanto as imunodeficiências primárias quanto as secundárias (adquiridas) resultam em um espectro similar de manifestações clínicas – infecções recorrentes ou persistentes. Além disso, a relação entre imunidade e infecção é interativa. As infecções tanto podem causar, quanto resultar de imunodeficiências. Diversos agentes infecciosos, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm efeitos específicos e inespecíficos sobre a resposta imunitária.

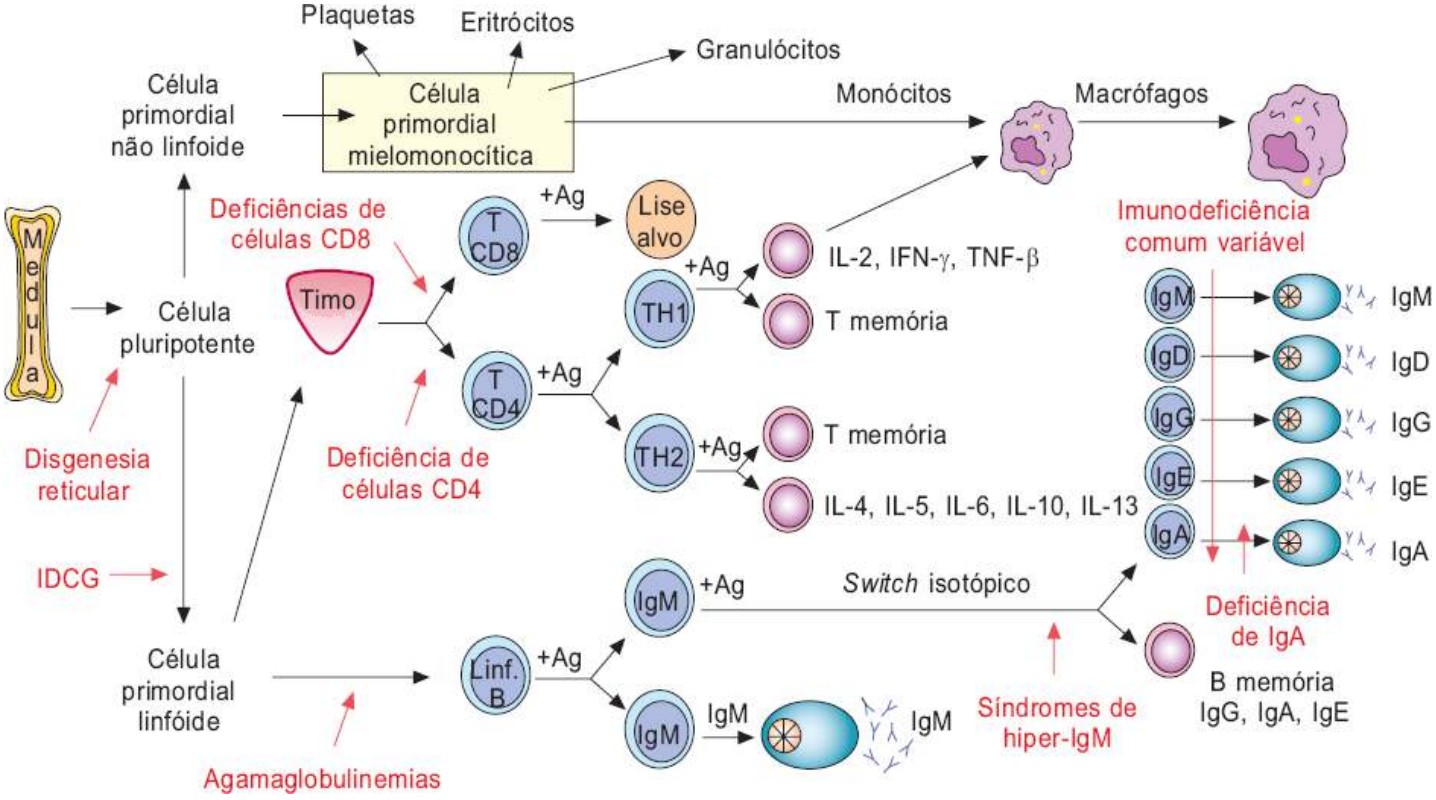

Figura 309.1 Ontogenia das células que compõem o sistema imunitário e locais de bloqueio. Pontos de bloqueio e denominação das doenças em vermelho. Ag = antígeno; IDCG = imunodeficiências combinadas graves; IFN = interferona; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral.

Investigação clínica de pacientes imunodeficientes

Como ocorre em todos os tipos de doenças, a obtenção de uma história clínica cuidadosa é necessária para a avaliação objetiva de pacientes suspeitos de apresentar imunodeficiências. Por exemplo, a ocorrência de infecções somente a partir dos 3 a 6 meses de idade, principalmente por bactérias capsuladas, leva à suspeição de defeitos humorais (de anticorpos), pelo fato de a proteção exercida pelos anticorpos do isótipo IgG provirem da mãe através da placenta. Por outro lado, a ocorrência de infecções mais precoces indica a presença de defeitos em outros ramos do sistema imunológico. Assim, a queda tardia do cordão umbilical e infecções por bactérias incomuns como *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas* sp. ou Serratia marcescens sugerem distúrbios ao nível dos fagócitos; infecções por patógenos oportunistas, mormente intracelulares indicam defeitos celulares (dos linfócitos T) e meningites ou septicemias de repetição por bactérias do gênero *Neisseria* sugerem distúrbios nos componentes terminais da cascata do complemento (Tabela 309.1). Os locais das infecções também podem sugerir o ramo defeituoso da imunidade (Tabela 309.2).

Outra informação fundamental a ser obtida na história clínica leva em conta a gravidade, a frequência das infecções e a resposta à terapia habitual. Dessa maneira, a ocorrência de infecções recorrentes, prolongadas, muito graves, que afetam mais de um órgão ou sistema ou que apresentam complicações inesperadas é comum em pacientes imunocomprometidos.

Além disso, também é fundamental que obtenhamos a história de vacinações e suas possíveis complicações (p. ex., infecção desencadeada por vacina de patógenos vivos, atenuados), assim como a história familiar, observando casos de distúrbios similares, mortes precoces na infância e consanguinidade.

Tabela 309.1 Infecções características das imunodeficiências.

Humorais	Celulares	Fagócitos	Complemento
Streptococcus sp. *Sterptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Haemophilus influenzae* *Neisseria meningitidis* *Enterobacteriaceae* Enterovirus (ECHO, Coxsackie, pólio) *Giardia lamblia*	*Herpes simples* (HHV 1/HHV 2) *Herpes zoster* (HHV 3) *Cytomegalovirus* (HHV 5) *Mycobacterium* sp. *Listeria monocytogenes Candida* sp. Fungos em geral *Pneumocystis jiroveci Cryptosporidium* sp.	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Serratia marcencens* Enterobacteriaceae Pseudomonaceae *Aspergillus* sp. *Candida* sp.	Bactérias encapsuladas em geral *Neisseria* sp.

Tabela 309.2 Locais característicos das infecções nas imunodeficiências.

Componente	Locais primários	Exemplos clínicos
Linfócitos B	Vias respiratórias superiores e pulmões Trato gastrintestinal Sistema nervoso central	Agamaglobulinemias Imunodeficiência comum variável Imunodeficiências com hiper-IgM Deficiência seletiva de IgA
Linfócitos T	Inespecíficos	Deficiência de Coronina-1a Deficiência seletiva de células CD4+
Fagócitos	Pele, mucosas (periorificiais) Vias respiratórias superiores e pulmões Linfonodos regionais	Doença granulomatosa crônica Deficiência de CD18 (LAD 1)
Complemento	Sistema nervoso central Vias respiratórias superiores e pulmões	Deficiência de C3 Deficiência de componentes do MAC

LAD 1 = defeito de adesão leucocitária do tipo 1; MAC = complexo de ataque à membrana.

O passo seguinte da investigação corresponde ao exame físico dos pacientes, que podem apresentar alterações genéricas, como baixa estatura ou peso, sugestivas como diminuição dos órgãos linfoides tais como amígdalas e linfonodos, periodontites e gengivoestomatites ou características, como por exemplo, as associações: ataxia-telangiectasias, eczema-trombocitopenia, albinismo parcial, hipotrofia de cartilagens e pelos etc.

Incidência

A incidência geral das imunodeficiências primárias pode ser estimada por volta de 1 caso a cada 3.000 nascimentos vivos, variando desde 1:985 (deficiência seletiva de IgA) até 1:500.000, nas formas raras de imunodeficiências combinadas graves. Existe grande diversidade na frequência do acometimento dos diversos ramos da imunidade (Figura 309.2).

Padrões de herança

A caracterização dos padrões de herança genética é fundamental na avaliação dos pacientes portadores de imunodeficiências primárias, que pode ser autossômico recessivo, dominante, ligado ao X ou ainda indefinido. Tal informação é muito importante no aconselhamento genético e diagnóstico precoce ou inclusive pré-natal, que tem sido cada vez mais factível e frequente.

Diversidade das imunodeficiências primárias

Para entender a enorme diversidade de doenças caracterizadas por imunodeficiência de caráter genético-hereditário, podemos observar a classificação proposta pelo Conselho de Experts em Imunodeficiências Primárias da Organização Mundial da Saúde publicada em novembro de 2011. É importante ressaltar que, a cada reunião, novas doenças são descritas ou reclassificadas, de modo que o número de distúrbios descritos aumenta rapidamente. É importante ressaltar que a nomenclatura atual tenta evitar o uso de epônimos e utiliza-se da definição da causa presumida ou da expressão mais característica da doença.

As imunodeficiências primárias são atualmente classificadas da seguinte maneira (IUIS/OMS, 2011):

- Imunodeficiências combinadas (Tabela 309.3)
- Imunodeficiências predominantemente de anticorpos (Tabela 309.4)
- Imunodeficiências com desregulação imunológica (Tabela 309.5)
- Outras imunodeficiências bem definidas (Tabela 309.6)
- Deficiências do número e função fagocítica (Tabela 309.7)
- Defeitos da imunidade inata (Tabela 309.8)
- Doenças autoinflamatórias (Tabela 309.9)
- Deficiências do sistema complemento (Tabela 309.10).

Desse modo, algumas doenças clássicas que haviam ficado de fora das classificações anteriores, tais como a imunodeficiência com timoma (síndrome de Good), distúrbio caracterizado pela hipogamaglobulinemia de todos os isótipos e manifestações autoimunes como anemia hemolítica e miastenia *gravis*, dentre outras como a síndrome linfoproliferativa ligada ao X, foram inseridas na classificação atual, esta última nas imunodeficiências com desregulação imunológica. O fato descrito anteriormente denota as grandes dificuldades no estudo e avaliação de pacientes imunodeficientes primários, que podem, dessa maneira, ser erroneamente diagnosticados e, consequentemente ser tratados equivocadamente. Para tanto, a próxima seção será voltada para o diagnóstico laboratorial das imunodeficiências primárias.

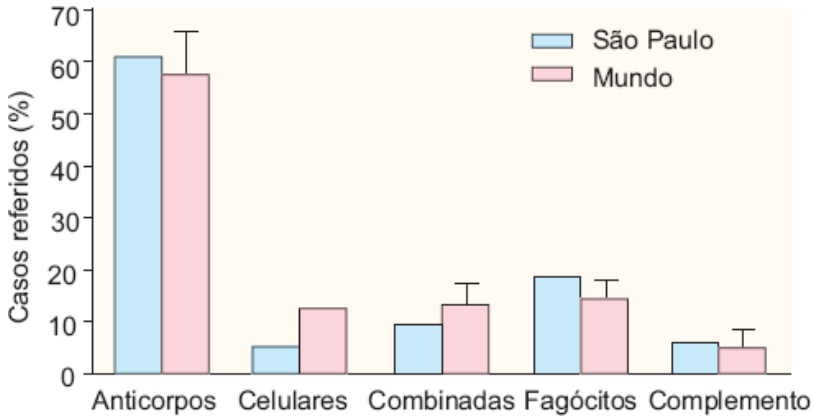

Figura 309.2 Distribuição dos ramos afetados em imunodeficiências primárias.

Tabela 309.3 Imunodeficiências combinadas e celulares.

Designação		Ig sérica	Células B circulantes	Células T circulantes	Patogênese presumida	Herança	Achados associados
IDCG (T-B-)	Disgenesia reticular (deficiência de AK2)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Defeito na adenilato quinase mitocondrial afetando as células T, B, NK e mieloides (defeito das células-tronco)	AR	Granulocitopenia, anemia trombocitopenia e surdez
	Deficiência de RAG1/2	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Mutações nos genes RAG1/RAG2	AR	–
	Deficiência de Artemis	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade
	Deficiência de DNA PKcs	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Similar à IDCG do camundongo e do cavalo árabe amplamente estudadas	AR	–
	Deficiência de adenosina deaminase (ADA)	↓↓↓	↓↓↓ progressiva	↓↓↓ progressiva	Distúrbios das células T, B e NK por metabólitos tóxicos (p. ex., dATP, s-adenosil homocisteína) devido à deficiência	AR	Anormalidades de cartilagens, neurológicas, hipoacusia, manifestações pulmonares e hepáticas

					enzimática		
IDCG (T-B+)	Deficiência da cadeia gama comum (ligada ao X)	↓↓↓	Normal ou ↑	Muito ↓↓↓	Mutações na cadeia γ dos receptores de IL-2, 4, 7, 9, 15 e 21	LX	Células NK ↓↓
	Deficiência de JAK3	↓↓↓	Normal ou ↑	Muito ↓↓↓	Mutações no gene da tirosina quinase JAK3	AR	Células NK ↓↓
	Deficiência de IL-7 Rα	↓↓↓	Normal ou ↑	Muito ↓↓↓	Mutação na cadeia α do receptor de IL-7	AR	Células NK normais
	Deficiência de CD45	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutações no gene de CD45	AR	Células NK ↓, células T γ/δ normais
	Deficiência de CD3 δ, *ε* ou ζ	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutações nos genes das cadeias CD3δ, CD3*ε*, ou CD3ζ do complexo TCR/CD3	AR	Células NK normais
	Deficiência de coronina-1A	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutação no gene de coronina-1A	AR	Células NK normais; timo detectável
	Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP)	Normal ou ↓	Normal	↓↓↓ progressiva	Defeitos das células T por metabólitos tóxicos (p. ex., dGTP) devido à deficiência enzimática	AR	Anemia hemolítica autoimune; sintomas neurológicos
	Deficiência de CD3γ	Normal	Normal	Normal, mas com expressão reduzida do TCR	Transcrição defeituosa da cadeia CD3γ	AR	Manifestações clínicas que variam de IDCG a relativamente leve
Síndrome de Omenn		↓↓; IgE ↑	Normal ou ↓	Presentes; Diversidade ↓↓	Mutações nos genes RAG1/RAG2, Artemis, IL7Rα, RMRP, ADA, DNA Ligase IV, γc, ou associada com a síndrome de DiGeorge		Eritrodermia; eosinofilia; hepatoesplenomegalia
Deficiência de DNA ligase IV		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade, microcefalia, dismorfismo facial
Deficiência de Cernunnos/NHEJ1		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade, microcefalia, retardo de crescimento intrauterino
Deficiência de CD40-L		IgM e IgD aumentadas ou normais; outros isótipos ↓	Células IgM e IgD + presentes; outras ausentes	Normais em número	Mutações no gene do ligante de CD40 (CD154) causando distúrbio de comutação isotípica e de sinalização das células dendríticas		Neutropenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Doença gastrintestinal e hepática (colangite esclerosante)

Deficiência de CD40	IgM e IgD aumentadas ou normais; outros isótipos ↓	Células IgM e IgD + presentes; outras ausentes	Normais em número		Mutações no gene de CD40 causando distúrbio de comutação isotípica e de sinalização das células dendríticas	Neutropenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Doença gastrintestinal e hepática (colangite esclerosante)
Deficiência de CD8α	Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene da cadeia a de CD8	AR	–
Deficiência de ZAP-70	Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene da quinase ZAP-70	AR	–
Deficiência de canais de Ca^{++} (ORAI-1 e STIM-1)	Normal	Normal	Normais em número	Mutações nos genes de Orai-1 ou Stim-1, componentes dos canais de cálcio	AR	Autoimunidade, displasia ectodérmica anidrótica, miopatia não progressiva
Deficiência de CHP de classe I	Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene de TAP-1, TAP-2 ou tapasina (TAP-BP)	AR	Vasculite granulomatosa
Deficiência de CHP de classe II	Normal ou ↓	Normal	CD4 ↓, CD8 normal	Mutação em genes de fatores transcripcionais (CIITA, RFX-5, RFXANK, RFXAP) para as moléculas de classe II	AR	Déficit de crescimento; diarreia crônica
Deficiência da hélice alada (*Winged helix – Nude*)	Normal	Normal	↓↓↓	Defeitos no fator de transcrição *forkhead box* N1 codificado por FOXN1, o gene mutado no camundongo *nude*	AR	Alopecia, epitélio tímico anormal, maturação prejudicada de células T
Síndrome de DiGeorge completa	↓	Normal ou ↓	↓↓↓	Deleção de 22q11.2; raros casos com deleção de 10p; mutações heterozigotas de TBX1, um fator de transcrição	AD ou de novo	Malformação conotruncal; fácies anormal; hipoparatireoidismo
Hipoplasia de cartilagem e pelos	Normal ou ↓; anticorpos variavelmente afetados	Normal ou ↓	Normal	Mutações em RMRP (RNase MRP RNA) envolvida no processamento de RNA ribossômico, replicação de DNA mitocondrial e controle do ciclo celular	AR	Nanismo de membros curtos com disostose metafisária, cabelos esparsos, falência da medula óssea, autoimunidade, suscetibilidade a linfoma, espermatogênese reduzida, displasia neuronal do intestino

Deficiência de IKAROS	↓	Ausentes	Normal, mas com proliferação reduzida	Mutação em IKAROS, uma proteína *zinc-finger* hematopoiética específica e um regulador central da diferenciação linfoide	AD *de novo*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia
Deficiência de IL-2Rα (CD25)	Normal	Normal	↓	Mutação no gene de CD25	AR	Linfoproliferação; linfadenopatia; hepatoesplenomegalia, autoimunidade (pode lembrar IPEX), proliferação de células T reduzidas
Deficiência de STAT-5b	Normal	Normal	↓	Defeitos de STAT5b, desenvolvimento e função alterada de células T gδ, T reg, e células NK, proliferação alterada de células T	AR	Nanismo insensível ao hormônio de crescimento, dismorfismos, eczema, pneumonite intersticial linfoide, autoimunidade
Deficiência de ITK	Normal ou ↓	Normal	↓	Defeito em ITK, linfoproliferação associada ao EBV	AR	–
Deficiência de MAGT1	Normal	Normal	↓ de T CD4+	Mutações em MAGT1, com fluxo de Mg^{++} alterado levando a sinalização reduzida pelo TCR	LX	Infecção por EBV; linfoma; infecções virais, respiratórias e gastrintestinais
Deficiência de DOCK8	IgM ↓, IgE ↑	Normal ou ↓	↓↓	Defeito em DOCK8, uma proteína trocadora de guanina fosfatos (GDP – GTP) para proteínas G como Ras e CDC42	AR	Células NK reduzidas, hipereosinofilia, infecções recorrentes, atopia grave, Infecções virais cutâneas extensas, estafilococcias, suscetibilidade a neoplasias
Deficiência primária de células CD4	Normal ou ↓	Normal	CD4 ↓↓, CD8 normal	Desconhecida; um caso descrito de deficiência de p56 lck; um caso de deficiência de UNC119	AR (p56 lck); AD (UNC119)	–

AD = herança autossômica dominante; AR = herança autossômica recessiva; LX = herança ligada ao X; IDCG = imunodeficiência combinada grave; EBV = vírus Epstein-Barr; CHP = complexo de histocompatibilidade principal.

Tabela 309.4 Deficiências predominantemente de anticorpos.

Designação		Ig sérica	Células B circulantes	Patogênese presumida	Herança loci	Achados associados
Redução grave de todos os isótipos com	Agamaglobulinemia ligada ao X (AGMX1)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações no gen BTK, uma tirosina quinase	LX (Xq 21.3-22)	Suscetibilidade a enterovírus, dependente da

redução ou ausência de células B				ativada pela ligação ao BCR (receptor da célula B)		ativação prejudicada de TLR9
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM1)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓		AR (14q 32.3)	–
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM2)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações no gene IGLL1 (I5/14.1)	AR (22q 11.22)	–
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM3)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações no gene *CD79A* (CD79a)	AR (19q 13.2)	–
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM4)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações do gene de slp-76 (BLNK)	AR (10q 23.22)	–
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM5)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações do gene de LRRC8	AR (9q 34.11)	Anomalias faciais
	Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AGM6)	Todos os isótipos ↓	Profundamente ↓	Mutações no gene *CD79B* (CD79b)	AR (17q 23.3)	–
	Mielodisplasia com hipogamaglobulinemia	Um ou mais isótipos ↓	Profundamente ↓	Pode ter monossomia do crom. 7, trissomia do 8, ou disqueratose congênita	Variável	Redução de células pró-B
Redução de todos os isótipos com redução ou números normais de células B	Imunodeficiência comum variável (ICV)	↓ variável de múltiplos isótipos	Normais, imaturas ou ↓	Variável; Indeterminada	Variada: AR, AD, desconhecida	Ver texto
	Deficiência de ICOS (ICV1)	↓ de IgA e IgG, IgM normal ou reduzida	Normais, imaturas ou ↓	Mutações no gene de ICOS	AR	–
	Deficiência de TACI (ICV2)	↓ de IgA e IgG, IgM normal ou reduzida	Normais, imaturas ou ↓	Mutações no gene de *TNFRSF13B* (TACI)	AD ou AR, ou complexa	Expressão clínica variável
	Deficiência de CD19 (ICV3)	↓ de IgA e IgG, IgM normal ou reduzida	Redução de células B de memória, ausência de CD19	Mutações no gene de CD19	AR	Pode ter glomerulonefrite
	Deficiência de BAFF-R (ICV4)	↓ de IgG e IgM	↓ ou imaturas	Mutações no gene de *TNFRSF13C* (BAFF-R)	AR	Expressão clínica variável
	Deficiência de CD20 (ICV5)	↓ de IgG, IgA e IgM normal ou elevada	Normais, ausência de CD20	Mutações no gene de CD20	AR	–
	Deficiência de CD81 (ICV6)	↓ de IgG, IgA e IgM normal ou reduzida	Redução de células B de memória, ausência de CD19	Mutações no gene de CD81	AR	Pode ter glomerulonefrite
	Deficiência de CD21 (ICV7)	↓ de IgG, IgA e IgM normal ou elevada	Redução de células B de memória, ausência de CD21	Mutações no gene de CD21	AR	–
	Deficiência de LRBA (ICV8)	↓ de IgG e IgA	Redução de populações	Mutações de LRBA	AR	Manifestações autoimunes e

			variadas de células B			granulomas
Redução grave de IgG e IgA com IgM normal ou elevada e números normais de células B	Deficiência de CD40L Síndrome de hiper-IgM ligada ao X	IgM e IgD ↑ ou normal Outros isótipos ↓	Células B portando IgM e IgD presentes; outras ausentes	Mutações do gene da *CD40LG* (CD154 ou TNFSF5)	LX	Infecções oportunistas, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica
	Deficiência de CD40	IgM e IgD ↑ ou normal Outros isótipos ↓	Células B portando IgM e IgD presentes; outras ausentes	Mutações do gene da *CD40* (TNFRSF5)	AR	Infecções oportunistas, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica
	Deficiência de AID	IgM e IgD ↑ ou normal Outros isótipos ↓	Células B portando IgM e IgD presentes; outras ausentes	Mutações do gene da AID	AR	Hipertrofia de linfonodos e centros germinativos
	Deficiência de UNG	IgM e IgD ↑ ou normal Outros isótipos ↓	Células B portando IgM e IgD presentes; outras ausentes	Mutações do gene da UNG	AR	Hipertrofia de linfonodos e centros germinativos
	Síndrome de hiper-IgM com displasia ectodérmica anidrótica ligada ao X	IgM e IgD ↑ ou normal Outros isótipos ↓	Células B portando IgM e IgD presentes; outras ausentes	Mutações do gene da NEMO (IKκγ)	LX	Displasia ectodérmica anidrótica
Deficiências de isótipos ou cadeias leves com números normais de células B	Deleções de genes de cadeias pesadas	IgG1, IgG2 ou IgG4 ausentes, às vezes IgE e IgA2 também ausentes	Normal ou ↓	Deleção cromossômica em 14q32	AR (14q 32.3)	Podem ser assintomáticos
	Deficiência de cadeia κ	Ig(κ) ↓; resposta anticórpica normal ou ↓	Normal ou ↓ (κ)	Mutações pontuais no cromossomo 2p11 em alguns pacientes	AR (2p 11)	Assintomáticos
	Deficiência seletiva de subclasses de IgG	↓ em um ou mais isótipos de IgG	Normais	Defeitos na diferenciação isotípica	Desconhecida	Usualmente assintomáticos, alguns pacientes têm resposta reduzida a alguns Ag e infecções virais ou bacterianas recidivantes
	Deficiência seletiva de subclasses de IgG com deficiência de IgA	↓ em um ou mais isótipos de IgG e IgA	Normais ou imaturas	Defeitos na diferenciação isotípica	Desconhecida	Infecções bacterianas recidivantes na maioria
	Deficiência de IgA	IgA1 e IgA2 ↓	Normais ou imaturas sIgA+	Falência na diferenciação terminal de células B IgA+	Variada: AR, AD ou desconhecida	Alergias e doenças autoimunes, alguns evoluem para ICV
	Deficiência de IgA (D IgA1)	IgA1 e IgA2 ↓	Normais ou imaturas sIgA+	Falência na diferenciação terminal de células B IgA+	MHCII? III? 6p21.3 MSH5?	Alergias e doenças autoimunes, alguns evoluem para ICV
	Deficiência de IgA (D IgA2)	IgA1 e IgA2 ↓	Normais ou imaturas sIgA+	Mutação em TNFRSF13B (TACI)	AR ou AD	Alergias e doenças autoimunes, alguns evoluem

						para ICV
Deficiência de anticorpos específicos com concentrações normais de Ig e células B		Normal	Normal	Desconhecida	Desconhecida	–
Hipogamaglobulinemia transitória da infância		IgG e IgA ↓	Normais	Defeito de diferenciação: maturação tardia da função auxiliadora T	Desconhecida	Frequente em famílias com outras Imunodeficiências

BTK = tirosina quinase de Bruton; BLNK = proteína ligadora de células B; AID = citidina deaminase induzida pela ativação; UNG = uracil N-glicosilase; ICOS = coestimulador indutível; TACI = ativador transmembrana e interador com CAML (modulador de cálcio e ligante da ciclofilina); BAFF-R = receptor de BAFF (fator ativador das células B); LRBA = proteína de tráfego de vesículas responsiva ao LPS contendo domínios BeACH (Beige And Chédiak-Higashi) e âncora.

Tabela 309.5 Deficiências com desregulação imunológica.

Designação		Células T circulantes	Células B circulantes	Ig sérica	Patogênese presumida	Herança	Achados associados
Imunodeficiência com hipopigmentação	Síndrome de Chédiak-Higashi	Normal	Normal	Normal	Mutações em *Lyst*, tráfego lisossomal prejudicado	AR	Albinismo parcial, infecções recorrentes, encefalopatia primária de início tardio, risco elevado de linfoma, neutropenia, lisossomos gigantes, redução de atividade NK e de células T citotóxicas, síndrome hemofagocítica
	Síndrome de Griscelli	Normal	Normal	Normal	Mutações em *Rab27a*, uma GTPase que promove o ancoramento de vesículas secretoras à membrana celular	AR	Albinismo parcial, infecções recorrentes, encefalopatia primária em alguns pacientes, redução de atividade NK e de células T citotóxicas, síndrome hemofagocítica
	Síndrome de Hermansky-Pudlak do tipo 2	Normal	Normal	Normal	Mutações em *AP3B1*, que codifica a unidade beta do complexo AP3	AR	Albinismo parcial, sangramentos, neutropenia, redução de atividade NK e de células T citotóxicas
Síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (LHF)	Deficiência de perfurina (LHF2)	Normal	Normal	Normal	Mutações em *PRF1*, que codifica a perfurina, uma proteína citolítica principal	AR	Inflamação grave, febre persistente, citopenias, esplenomegalia, redução de atividade NK e de células T citotóxicas, síndrome hemofagocítica
	Deficiência de *UNC-13D* (Munc13-4) (LHF3)	Normal	Normal	Normal	Mutações em UNC-13D, necessárias para primar as vesículas para fusão	AR	Inflamação grave, febre persistente, esplenomegalia, redução de atividade NK e de células T citotóxicas, síndrome hemofagocítica
	Deficiência de sintaxina 11 (LHF4)	Normal	Normal	Normal	Mutações em *STX11*, necessária para fusão das vesículas secretórias com a membrana celular e	AR	Inflamação grave, febre persistente, esplenomegalia, redução da ausência de atividade NK, síndrome hemofagocítica

					liberação de seu conteúdo		
	Deficiência de STXBP2 (Munc18-2) (LHF5)	Normal	Normal	Normal	Mutações em *STXBP2*, necessária para fusão das vesículas secretórias com a membrana celular e liberação de seu conteúdo	AR	Inflamação grave, febre, esplenomegalia, redução de atividade NK e de células T citotóxicas com restauração parcial após adição de IL-2, síndrome hemofagocítica, possível doença inflamatória intestinal
Síndromes linfoproliferativas (SLP)	Deficiência de SH2D1A (SLP-X1)	Normal	Normal ou reduzido	Normal ou reduzida	Mutações em *SH2D1A*, que codifica uma proteína adaptadora que regula sinais intracelulares	LX	Anormalidades clínicas e laboratoriais desencadeadas pela infecção pelo EBV, incluindo hepatite, síndrome hemofagocítica, anemia aplástica e linfoma Disgamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia, ausência ou redução de células NKT
	Deficiência de XIAP (SLPX-2)	Normal	Normal ou reduzido	Normal ou reduzida	Mutações em *XIAP*, que codifica um inibidor da apoptose	LX	Anormalidades clínicas e laboratoriais desencadeadas pela infecção pelo EBV, incluindo hepatite, síndrome hemofagocítica, esplenomegalia e colite
Síndromes com autoimunidade	ALPS-FAS	Aumento de células T duplo-negativas CD4–CD8– com TCR alfa-beta (T-DN)	Normal, com aumento de células B CD5+	Normal ou aumentada	Mutações em *TNFRSF6*, receptor de superfície para a apoptose cellular; além de mutações germinais, mutações somáticas causam fenótipo similar (ALPS-sFAS)	AD (os casos AR são raros e graves)	Esplenomegalia, adenopatias, citopenias autoimunes, aumento de risco de linfoma Apoptose de linfócitos deficiente
	ALPS-FASL	Aumento de células T-DN	Normal	Normal	Mutações em TNFSF6, ligante do receptor de apoptose CD95	AD ou AR	Esplenomegalia, adenopatias, lúpus eritematoso sistêmico, citopenias autoimunes, apoptose de linfócitos deficiente
	ALPS-CASP10	Aumento de células T-DN	Normal	Normal	Mutações em CASP10, da via intracelular de apoptose	AD	Esplenomegalia, adenopatias, autoimunidade, apoptose de linfócitos deficientes
	Defeito de caspase 8	Discreto aumento de células T-DN	Normal	Normal ou reduzida	Mutações em CASP8, das vias intracelulares de apoptose e ativação	AD	Esplenomegalia, adenopatias, infecções recorrentes virais e bacterianas, apoptose e ativação de linfócitos deficientes,

					celular		hipogamaglobulinemia
	Defeito de ativação de N-RAS ou de K-RAS	Normal ou aumento de células T-DN	Elevação de células B CD5+	Normal	Mutações somáticas em N-RAS ou K-RAS, que codificam proteína ligadora de GTP com diversas funções de sinalização; mutações ativadoras que prejudicam a apoptose mitocondrial	Esporádica	Esplenomegalia, adenopatias, linfomas e leucemias. Apoptose de linfócitos deficiente após retirada de IL-2
	Deficiência de FADD	Aumento de células T-DN	Normal	Normal	Mutações em FADD, uma proteína que codifica uma molécula adaptadora que interage com FAS e promove apoptose, inflamação e imunidade inata	AR	Hipoesplenismo funcional, infecções bacterianas e virais recorrentes, episódios recorrentes de encefalopatia e disfunção hepática. Apoptose de linfócitos deficientes
	APECED (APS-1) Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica	Normal	Normal	Normal	Mutações em *AIRE*, que codifica um regulador transcripcional necessário para estabelecer autotolerância no timo; a proteína Aire também participa da sinalização de lectinas do tipo C como a Dectina-1	AR	Autoimunidade, particularmente da paratireoide, adrenal e outros órgãos endócrinos, candidíase crônica, hipoplasia de esmalte dentário e outras anormalidades
	IPEX Imunodesregulação com poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X	Falta ou função prejudicada das células T reguladoras CD4+ CD25+ FOXP3+	Normal	IgA e igE elevadas	Mutações em *FOXP3*, que codifica um fator transcripcional de células T	LX	Enteropatia autoimune, diabetes de início precoce, anemia hemolítica, trombocitopenia, tiroidite e eczema
	Deficiência de CD25	Normal ou discretamente reduzida	Normal	Normal	Mutações no gene de IL-2Rα (CD25)	AR	Linfoproliferação, autoimunidade. Proliferação de células T prejudicada
	Deficiência de ITCH	Não avaliada (desvio para Th2 em murinos)	Não avaliada (distúrbio de células B em murinos)	Não avaliada (elevada em murinos)	Mutações em *ITCH*, uma ligase de U3 ubiquitina	AR	Autoimunidade em múltiplos órgãos, doença pulmonar crônica, distúrbio de crescimento, retardo de desenvolvimento, macrocefalia

Dentre as linfo-histiocitoses hemofagocíticas familiares (FHL), não se identificou ainda o gene afetado na FHL1. A deficiência de FADD é classificada entre as causas de ALPS, apesar de ser uma síndrome complexa que apresenta alterações em outros órgãos. Linfoproliferação induzida pelo EBV é também encontrada nas deficiências de ITK e de MAGT1 (Tabela 309.3).

Tabela 309.6 Outras imunodeficiências bem definidas.

Designação		Ig sérica e Ac	Células B circulantes	Células T circulantes	Patogênese presumida	Herança	Achados associados
Síndrome de Wiskott-Aldrich		IgM diminuída: Ac a polissacárides particularmente ↓; IgA e IgE geralmente ↑	Normais	Diminuição progressiva, resposta anormal a anti-CD3	Defeito no citoesqueleto afetando derivados da célula-tronco hematopoiética; mutações no gene *WAS*	LX	Trombocitopenia: plaquetas pequenas e disfuncionantes; eczema; neoplasias linforreticulares; doenças autoimunes. Variantes: trombocitopenia ligada ao X e neutropenia ligada ao X
Defeitos de reparo de DNA	Ataxia-telangiectasia	Frequente diminuição de IgA, IgE e subclasses de IgG; monômeros de IgM aumentados; Ac variavelmente ↓	Normais	Diminuição progressiva	Distúrbio das vias de checagem do ciclo celular levando a instabilidade cromossômica (gene AT, de uma tirosina fosfatase similar à fosfatidil-inositol 3-fosfatase (PI3P)	AR	Ataxia; telangiectasia; aumento de α-fetoproteína; neoplasias linforreticulares e outras; sensibilidade aos raios X; instabilidade cromossômica
	Ataxia-telangiectasia-símile	Ac variavelmente ↓	Normais	Diminuição progressiva	Mutações hipomórficas em *MRE11*; distúrbio das vias de checagem do ciclo celular e do reparo de quebra de dupla fita do DNA	AR	Ataxia moderada; infecções pulmonares; infecções; radiossensibilidade muito elevada
	Síndrome de Nijmegen	Frequente diminuição de IgA, IgE e subclasses de IgG; IgM aumentada; Ac variavelmente ↓	Variavelmente ↓	Diminuição progressiva	Mutações hipomórficas em *NBS1* (Nibrin); Distúrbio das vias de checagem do ciclo celular e do reparo de quebra de dupla fita do DNA	AR	Microcefalia; face de pássaro; linfomas; tumores sólidos; sensibilidade a radiação ionizante; instabilidade cromossômica
	Síndrome de Bloom	Reduzida	Normais	Normais	Mutações em *BLM*; Helicase similar a RecQ	AR	Nanismo proporcionado; face de pássaro; fotossensibilidade; falência medular; leucemia; linfoma; instabilidade cromossômica
	Imunodeficiência com instabilidade centromérica e	Hipogamaglobulinemia; deficiência variável de anticorpos	Normais ou ↓	Normais ou ↓	Mutações na DNA metiltransferase *DNMT3B*,	AR	Dismorfismo facial; macroglossia; infecções bacterianas e oportunistas; má

	anomalias faciais (ICF)				resultando em metilação de DNA defeituosa		absorção; configurações multirradiais dos cromossomos 1, 9 e 16; ausência de quebras no DNA
	Deficiência de PMS2 (deficiência da recombinação de comutação isotípica [CSR] causada por defeito de reparo de DNA)	Diminuição de IgA e IgG; IgM aumentada; respostas de Ac anormais	Células B comutadas e não comutadas reduzidas	Normais	Mutações em *PMS2*, resultando em duplas quebras de DNA nas regiões de comutação isotípica alteradas	AR	Infecções recorrentes; manchas café com leite; linfoma, carcinoma colorretal, tumor cerebral
	Síndrome de Riddle	IgG reduzida	Normais	Normais	Mutações em RNF168, resultando em reparo defeituoso de quebras de dupla-hélice de DNA	AR	Dificuldade de aprendizado e de controle motor leves, dismorfismo facial leve, estatura reduzida
Defeitos tímicos	Anomalia de DiGeorge	Normal ou diminuída	Normais	Normais ou diminuídas	Deleção de 22q11.2; raros casos com deleção de 10p; mutações heterozigotas de *TBX1*, um fator de transcrição	AD ou *de novo*	Hipoparatiroidismo; malformações cardíacas; fácies anormal
Displasias imuno-ósseas	Hipoplasia de cartilagem e pelos	Normal ou ↓; anticorpos variavelmente afetados	Normais ou ↓	Normais	Mutações em *RMRP* (RNase MRP RNA) envolvida no processamento de RNA ribossômico, replicação de DNA mitocondrial e controle do ciclo celular	AR	Nanismo de membros curtos com disostose metafisária, cabelos esparsos, falência da medula óssea, autoimunidade, suscetibilidade a linfoma, espermatogênese reduzida, displasia neuronal do intestino
	Síndrome de Schimke	Normal	Normais	↓	Mutações em *SMARCAL1*, envolvida na remodelação de cromatina	AR	Nanismo, displasia espondiloepifisária, retardo de crescimento intrauterino, nefropatia; infecções bacterianas, virais, fúngicas; pode se apresentar como IDCG; falência de medula óssea
Síndrome de Comèl–Netherton		IgE e IgA elevada; anticorpos variavelmente reduzidos	Células B comutadas e não comutadas reduzidas	Normais	Mutações em *SPINK5* resultando em falta do inibidor de proteases de serina LEKTI, expresso em células epiteliais	AR	Ictiose congênita, cabelo em bambu, diátese atópica, infecções bacterianas, déficit de crescimento

Síndromes de hiper-IgE	Síndrome de hiper-IgE AD HIES-AD (Sínd. Job)	IgE elevada; produção de anticorpos específicos reduzida	Normais	Normais Células TH17 ↓	Mutações heterozigotas dominante-negativas em *STAT3*	AD – geralmente *de novo*	Achados faciais distintivos (ponte nasal alargada), eczema, osteoporose e fraturas, escoliose, retard na queda dos dentes primários, juntas hiperextensíveis, infecções bacterianas (abscessos de pele e pneumatoceles pulmonares) causados por *Staphylococcus aureus*, candidíase
	HIES-AR					AR	Sem anormalidades esqueléticas e pulmonares
	Deficiência de Tyk2	IgE normal ou elevada	Normais	Normais, mas com múltiplos defeitos de sinalização de citocinas	Mutação em *Tyk2*		Susceptibilidade a bactérias intracelulares (micobactérias, *Salmonella*), fungos, e vírus
	Deficiência de DOCK8	IgM ↓, IgE ↓	Normais ou ↓	↓↓	Defeito em *DOCK8*, uma proteína trocadora de guanina fosfatos (GDP – GTP) para proteínas G como Ras e CDC42		Células NK reduzidas, hipereosinofilia, infecções recorrentes, atopia grave, infecções virais cutâneas extensas, estafilococcias, suscetibilidade a neoplasias
	Desconhecida	IgE ↓	Normais	Normais			Hemorragia do SNC, infecções fúngicas e virais
Doença hepática venoclusiva com imunodeficiência (VODI)		IgG, IgA, IgM ↓, centros germinativos ausentes, plasmócitos teciduais ausentes	Normais (↓ de células B de memória)	Normais (↓ de células T de memória)	Mutações em *SP110*	AR	Doença hepática venoclusiva; Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; suscetibilidade a CMV e *Candida*; trombocitopenia; hepatoesplenomegalia
Disqueratose congênita (DKC)	DKC-LX (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson)	Variável	↓ Progressiva	↓ Progressiva	Mutações na disquerina (*DKC1*)	LX	Retardo de crescimento intrauterino, microcefalia, distrofia ungueal, infecções recorrentes, envolvimento do trato digestivo, pancitopenia, número e função reduzida de células NK
	DKC-AR	Variável	Variável	Anormal	Mutações em *NOLA2* (NHP2) ou *NOLA3* (NOP10)	AR	Pancitopenia, cabelo e sobrancelhas esparsas, telangiectasia periorbital, e unhas hipoplásticas ou displásticas
	DKC-AD	Variável	Variável	Variável	Mutação em		Hiperpigmentação

					TERC Mutação em *TERT* Mutação em *TINF2*		reticular da pele, unhas distróficas, osteoporose, leucoqueratose pré-maligna da mucosa oral, hiperqueratose palmar, anemia, pancitopenia
Deficiência de IKAROS		↓	Ausentes	Normais, mas com proliferação reduzida	Mutação em *IKAROS*, uma proteína *zinc-finger* hematopoiética específica e um regulador central da diferenciação linfoide	AD de *novo*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia

STAT = transdutor de sinais e ativador da transcrição; Tyk = quinase de tirosina; DOCK8 = dedicador da citocinese 8.

Tabela 309.7 Deficiências do número e função de fagócitos.

Denominação	Células afetadas	Defeitos funcionais	Herança	Gene afetado	Características
Defeitos da diferenciação de neutrófilos					
Neutropenia congênita grave 1 (SCN1): Deficiência da elastase neutrofílica – ELANE	Neutrófilos	Diferenciação mieloide	AD	*ELANE*: resposta a proteínas mal dobradas	Subgrupo com mielodisplasia
SCN2: Deficiência de GFI1	Neutrófilos	Diferenciação mieloide	AD	*GFI1*: perda de repressão de ELANE	Linfopenia B e T
SCN3: Doença de Kostmann	Neutrófilos	Diferenciação mieloide	AR	*HAX1*: controle da apoptose	Defeitos neurológicos em alguns pacientes
SCN4: Deficiência de G6PC3	Neutrófilos e fibroblastos	Diferenciação mieloide, quimiotaxia, produção de O_2–	AR	*G6PC3*: atividade enzimática abolida da glicose-6-fosfatase, glicosilação aberrante, apoptose aumentada de PMN e fibroblastos	Defeitos cardíacos estruturais, anormalidades urogenitais, angiectasias venosas de tronco e membros
Doença de acúmulo de glicogênio tipo 1b	Neutrófilos e monócitos	Diferenciação mieloide, quimiotaxia, produção de O_2–	AR	*G6PT1*: transportador 1 da glicose 6 fosfato	Hipoglicemia de jejum, acidose lática, hiperlipidemia, hepatomegalia
Neutropenia cíclica	Neutrófilos	?	AD	*ELANE*: resposta a proteínas mal dobradas	Oscilações no número de leucócitos e plaquetas
Neutropenia ligada ao X/mielodisplasia	Neutrófilos e monócitos	Mitose	LX	*WAS*: regulador do citoesqueleto de actina (perda da autoinibição)	Monocitopenia
Deficiência de p14	Neutrófilos, linfócitos e melanócitos	Biogênese do endossomo	AR	*ROBLD3*: proteína adaptadora endossomal 14	Neutropenia, hipogamaglobulinemia, citotoxicidade CD8 ↓, albinismo parcial, déficit de crescimento
Síndrome de Barth	Neutrófilos	Diferenciação mieloide	LX	*TAZ (Taffazin)*: estrutura lipídica da membrana mitocondrial anormal	Cardiomiopatia, retardo de crescimento

Síndrome de Cohen	Neutrófilos	Diferenciação mieloide	AR	*COH1*: patogênese desconhecida	Retinopatia, retardo de desenvolvimento, dismorfismos faciais
Poiquilodermia com neutropenia	Neutrófilos	Diferenciação mieloide, produção de O_2–	AR	*C16orf57*: patogênese desconhecida	Poiquilodermia, mielodisplasia
Defeitos de motilidade					
Defeito de adesão de leucócitos tipo 1 (LAD1) (Deficiência de CD18)	Neutrófilos, monócitos, linfócitos e células NK	Motilidade, quimiotaxia, aderência, endocitose, citotoxicidade de T/NK	AR	*INTGB2*: proteína de adesão (CD18)	Cicatrização retardada; úlceras crônicas de pele, periodontite, leucocitose
Defeito de adesão de leucócitos tipo 2 (LAD2)	Neutrófilos e monócitos	Rolagem e quimiotaxia	AR	*FUCT1*: transportador de fucose-GDP	Quadro similar a LAD leve + grupo sanguíneo hh + retardo mental e de crescimento
Defeito de adesão de leucócitos tipo 3 (LAD3)	Neutrófilos, monócitos, linfócitos e células NK	Aderência e quimiotaxia	AR	*KINDLIN3*: ativação via Rap-1 das betaintegrinas 1 e 3	Quadro similar a LAD1 + tendência de sangramentos
Deficiência de Rac2	Neutrófilos	Aderência, quimiotaxia, produção de O_2^-	AD	*RAC2*: regulação do citoesqueleto de actina	Cicatrização retardada, leucocitose
Deficiência de β-actina	Neutrófilos e monócitos	Motilidade	AD	*ACTB:* actina citoplasmática	Retardo mental, baixa estatura
Periodontite juvenil localizada	Neutrófilos	Quimiotaxia induzida por formil-peptídios	AR	*FPR1:* receptor de quimiocina	Periodontite isolada
Síndrome de Papillon-Lefèvre	Neutrófilos e monócitos	Quimiotaxia	AR	*CTSC: Catepsina C:* ativação anormal de proteases da serina	Periodontite, hiperqueratose palmoplantar em alguns pacientes
Deficiência de grânulos específicos	Neutrófilos	Quimiotaxia	AR	*C/EBPE:* fator de transcrição mieloide	Neutrófilos com núcleos bilobulados
Síndrome de Shwachman-Diamond	Neutrófilos	Quimiotaxia	AR	*SBDS*: síntese de ribossomos defeituosa	Anemia, trombocitopenia, insuficiência pancreática exócrina, condrodisplasia
Defeitos da explosão oxidativa (burst respiratório)					
Doença granulomatosa crônica DGC ligada ao X (deficiência da gp91 phox)	Neutrófilos e monócitos	Morte intracelular (produção insuficiente de metabólitos reativos derivados do O_2)	LX	CYBB: proteína transportadora de elétrons (gp91phox)	Fenótipo McLeod (alguns pacientes têm deleções que se estendem ao locus contíguo Kell, apresentando distrofia muscular, retinite pigmentosa e queda tardia do cordão umbilical)
DGC autossômica recessiva: • p22 phox • p47 phox • p67 phox • p40 phox	Neutrófilos e monócitos	Morte intracelular (produção insuficiente de metabólitos reativos derivados do O_2)	AR	*CYBA*: proteína transportadora de elétrons (p22phox) *NCF1*: proteína adaptadora p47phox *NCF2*: proteína ativadora p67phox *NCF4*: proteína	–

				ativadora p40phox	
Deficiência de G6PD	Neutrófilos	Morte intracelular (produção insuficiente de metabólitos reativos derivados do O_2)	LX	*G6PD*: glicose 6-fosfato desidrogenase	Anemia hemolítica, icterícia neonatal prolongada, furunculose, abscessos
Deficiência de mieloperoxidase	Neutrófilos	Morte intracelular (produção insuficiente de haletos, p. ex., hipoclorito)	AR	*MPO*: mieloperoxidase neutrofílica	Furúnculos, abscessos e infecções mucocutâneas por Candida spp. Manifesta-se somente na vigência de outros distúrbios da imunidade (p. ex., diabetes melito)
Defeitos do eixo IL-12/IFN-γ (suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas)					
Deficiência completa de IFN-γ R1	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IFN-γ	AR	Mutações de IFN-γ R1	Micobacterioses
Deficiência parcial de IFN-γ R1	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IFN-γ	AD (dominante negativa)	Mutações de IFN-γ R1	Micobacterioses e eventuais micoses profundas
Deficiência completa de IFN-γ R2	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IFN-γ	AR	Mutações de IFN-γ R2	Micobacterioses e eventuais micoses profundas
Deficiência de IL-12 p40	Monócitos	Secreção reduzida de IFN-γ	AR	Mutações de IL-12 p40	Micobacterioses + salmoneloses
Deficiência de IL-12 Rb1	Linfócitos e células NK	Secreção reduzida de IFN-γ	AR	Mutações de IL-12 Rb1	Micobacterioses + salmoneloses + eventuais micoses profundas
Deficiência parcial de STAT-1	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IFN-γ	AD (dominante negativa)	Mutações de STAT-1 (dominante negativo sobre GAF e recessivo sobre ISGF3)	Micobacterioses
Deficiência completa de STAT-1	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IFN-γ e IFN-α	AR	Mutações de STAT-1	Micobacterioses + herpes-viroses
Deficiência da gp91 phox de macrófagos	Macrófagos	Morte intracelular (produção insuficiente de metabólitos reativos derivados do O_2)	LX	*CYBB*: proteína transportadora de elétrons (gp91phox)	Suscetibilidade isolada a micobacterioses
Deficiência de IRF-8 (forma AD)	Células dendríticas (DC) mieloides CD1c+	Diferenciação de DC mieloides do tipo 1	AD	*IRF8*: produção reduzida de IL-12 por células dendríticas mieloides CD1c+	Suscetibilidade isolada a micobacterioses
Deficiência de IRF-8 (forma AR)	Monócitos e células dendríticas mieloides	Citopenias	AR	*IRF8*: Produção reduzida de IL-12	Suscetibilidade a micobacterioses, candida, mieloproliferação
Deficiência de GATA-2 síndrome Mono-MAC	Monócitos e DC, células NK e B	Citopenias em múltiplas linhagens	AD	*GATA2*: perda de células-tronco	Susceptibilidade a micobactérias, papilomavírus, histoplasmose, proteinose alveolar, mielodisplasia/leucemia mieloide aguda/leucemia mielomonocítica crônica

Proteinose alveolar pulmonar	Macrófagos alveolares	Sinalização de GM-CSF	Mutações bialélicas em genes pseudo-autossômicos	*CSF2RA*	Proteinose alveolar

ACTB = actina beta; B = linfócitos B-; CEBPE,CCAAT = proteína potencializadora de ligação épsilon; CYBA = subunidade alfa do citocromo b; CYBB = subunidade beta do citocromo b; DC = células dendríticas; ELANE = elastase neutrofílica; GATA2 = proteína ligante de GATA 2; IFN = interferona; IFNGR1 = subunidade 1 do receptor de interferona-gama; IFNGR2 = subunidade 2 do receptor de interferona-gama; IL12B = subunidade beta (p40) da interleucina-12; IL12RB1 = receptor beta 1 da interleucina-12; IFR8 = fator regulador de interferona 8; F = fibroblastos; FPR1 = receptor 1 de formil-peptídio; FUCT1 = transportador 1 de fucose; GFI1 = independente de fatores tróficos 1; HAX1 = proteína associada a HLCS1 – X1; ITGB2 = integrina beta-2; L = linfócitos; M = monócitos–macrófagos; MDC = células dendríticas mieloides; MDS = mielodisplasia; Mel = melanócitos; Mf = macrófagos; MSMD = suscetibilidade mendeliana a doença micobacteriana; N = neutrófilos; NCF1 = fator citosólico de neutrófilos 1; NCF2 = fator citosólico de neutrófilos 2; NCF4 = fator citosólico de neutrófilos 4; NK = células citotóxicas naturais; ROBLD3 = proteína que apresenta domínio *roadblock* 3; SBDS = síndrome de Shwachman–Bodian–Diamond; STAT = transdutor de sinais e ativador da transcrição.

Tabela 309.8 Defeitos da imunidade inata.

Denominação		Células afetadas	Defeitos funcionais	Herança	Gene afetado	Características
Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID)	EDA-ID ligada ao X (deficiência de NEMO)	Linfócitos e monócitos	Via de sinalização do NF-κB	LX	*IKBKG* (NEMO) um modulador da ativação do NF-κB	Displasia ectodérmica anidrótica + deficiências de anticorpos a polissacárides + infecções variadas (micobactérias e piogênicas)
	EDA-ID autossômica dominante	Linfócitos e monócitos	Via de sinalização do NF-κB	AD	Mutação com ganho de função de *IKBA*, com ativação inadequada de NF-κB	Displasia ectodérmica anidrótica + deficiências de células T + infecções variadas
Deficiência de IRAK4		Linfócitos e monócitos	Via de sinalização de TIR-IRAK	AR	Mutação de *IRAK4*, um componente das vias de sinalização de IL-1R e TLR	Infecções bacterianas piogênicas
Deficiência de MyD88		Linfócitos e monócitos	Via de sinalização de TIR-MyD88	AR	Mutação de *MyD88*, um componente das vias de sinalização de IL-1R e TLR	Infecções bacterianas piogênicas
WHIM – Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia		Granulócitos e monócitos	Resposta aumentada do receptor de quimiocina CXCR4 ao seu ligante CXCL12 (SDF-1)	AD	Mutação com ganho de função de *CXCR4*, o receptor para CXCL12	Hipogamaglobulinemia, número reduzido de células B, neutropenia, verrugas por HPV
Epidermodisplasia verruciforme		Queratinócitos e leucócitos	–	AR	Mutações de *EVER1* e *EVER2*	Infecção por HPV do grupo B1 e câncer de pele
Encefalite por herpes simples (HSE)	Deficiência de TLR3	Células residentes do SNC e fibroblastos	Indução de IFN-α, β e λ dependente de TLR3	AD	Mutações de *TLR3*	Encefalite por herpes simples tipo 1
	Deficiência de UNC93B1	Células residentes do SNC e fibroblastos	Indução de IFN-α, β e λ dependente de UNC93B	AR	Mutações de *UNC93B1*	Encefalite por herpes simples tipo 1
	Deficiência de TRAF3	Células residentes do SNC e fibroblastos	Indução de IFN-α, β e λ dependente de TRAF3	AD	Mutações de *TRAF3*	Encefalite por herpes simples tipo 1

Predisposição a doenças fúngicas		Fagócitos mononucleares	Via de sinalização de CARD9	AR	Mutações de *CARD9*	Candidíase invasiva e dermatofitose periférica
Candidíase mucocutânea crônica (CMC)	Deficiência de IL17RA	Células epiteliais, fibroblastos, fagócitos mononucleares	Via de sinalização de IL17RA	AR	Mutações de *IL17RA*	Candidíase mucocutânea crônica
	Deficiência de IL17F	Células epiteliais, fibroblastos, fagócitos mononucleares	Dímeros contendo IL17F	AD	Mutações de *IL17F*	Candidíase mucocutânea crônica
	Deficiência parcial de STAT-1 com ganho de função	Linfócitos e monócitos	Distúrbio na sinalização por IL-17	AD	Mutações de STAT-1 com ganho de função (no domínio *coiled-coil*)	Candidíase mucocutânea crônica
Tripanossomíase		APOL-1	Tripanossomíase	AD	Mutações de APOL-1	–

NF-κB = fator nuclear κB; TIR = receptor de *Toll* e interleucina 1; IFN = interferona; HP = papiloma vírus humano; TLR = receptor *Toll-like*; IL = interleucina.

Tabela 309.9 Síndromes autoinflamatórias.

Denominação	Células afetadas	Defeitos funcionais	Herança	Gene afetado	Características
Doenças afetando o inflamassomo					
Febre familiar do Mediterrâneo	Granulócitos maduros, monócitos ativados por citocinas	Produção reduzida de pirina possibilita o processamento de IL-1 induzido por ASC e inflamação após dano subclínico da serosa; apoptose de macrófagos reduzida	AR	Mutações de *MEFV*	Febre recorrente, serosite e inflamação responsiva à colchicina. Predispõe a vasculites e doença inflamatória intestinal
Síndrome de hiper-IgD	–	Deficiência de mevalonato quinase afetando a síntese de colesterol; patogênese da doença desconhecida	AR	Mutações de *MVK*	Febre periódica e leucocitose com adenomegalias e níveis elevados de IgD e IgA
Síndrome de Muckle-Wells	PMN, monócitos	Defeito na criopirina, envolvida na apoptose de leucócitos, sinalização do NF-κB e processamento da IL-1	AD	Mutações de *CIAS1* (também chamado de *PYFAP1* ou *NALP3*)	Urticária, surdez neurossensorial, amiloidose
Síndrome autoinflamatória familiar ao frio	PMN, monócitos	Defeito na criopirina, envolvida na apoptose de leucócitos, sinalização do NF-κB e processamento da IL-1	AD	Mutações de *CIAS1* (também chamado de *PYFAP1* ou *NALP3*)	Urticária não pruriginosa, artrite, calafrios, febre e leucocitose após exposição ao frio
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) ou síndrome articular, cutânea e neurológica infantil crônica (CINCA)	PMN, condrócitos	Defeito na criopirina, envolvida na apoptose de leucócitos, sinalização do NF-κB e processamento da IL-1	AD	Mutações de *CIAS1* (também chamado de *PYFAP1* ou *NALP3*)	Rash neonatal com febre, artrite, meningite crônica e inflamação
Doenças não relacionadas ao inflamassomo					

Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS)	PMN, monócitos	Mutações do receptor de TNF de 55 kDa levando a retenção intracelular do receptor ou redução do receptor solúvel disponível para se ligar ao TNF	AD	Mutações de *TNFRSF1A*	Febre recorrente, serosite, *rash*, inflamação ocular e articular
Doença inflamatória intestinal de início precoce	Monócitos, células T ativadas	Mutação na IL-10 ou receptor de IL-10 induzindo aumento de TNF-γ e outras citocinas proinflamatórias	AR	Mutações em *IL10, IL10RA*, ou *IL10RB*	Enterocolite de início precoce, fístulas entéricas, abscessos perianais, foliculite crônica
Síndrome PAPA: artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso, acne	Tecidos hematopoiéticos, regulação positiva de células T ativadas	Distúrbio da reorganização da actina levando a compromisso da sinalização fisiológica durante a inflamação	AD	Mutações em *PSTPIP1* (também conhecida como *CD2BP1*)	–
Síndrome de Blau	Monócitos	Mutações no local de ligações de nucleotídeos de CARD15, possivelmente rompendo as interações com lipopolissacárides e sinalização do NF-κB	AD	Mutações em *NOD2* (também denominado *CARD15*)	Uveíte, sinovite granulomatosa, camptodactilia, rash, neuropatias cranianas, 30% desenvolvem doença de Crohn
Osteomielite crônica multifocal recorrente e anemia diseritropoiética congênita (síndrome de Majeed)	Neutrófilos, células da medula óssea	Indefinido	AR	Mutações em *LPIN2*	Osteomielite crônica multifocal recorrente, anemia dependente de transfusões, doença inflamatória cutânea
Deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA)	Neutrófilos e monócitos	Mutações no antagonista do receptor de IL-1 possibilitando ação contínua da interleucina 1	AR	Mutações de *IL-1RN*	Osteomielite multifocal estéril, periostite e pustulose

PMN = células polimorfonucleares; ASC = proteína associada a apoptose similar a *speck* com um domínio de recrutamento de caspases; CARD = domínio de recrutamento de caspases; CD2BP1 = proteína 1 ligadora de CD2; PSTPIP1 = proteína 1 interativa com fosfatase de prolina/serina/treonina; CIAS1 = síndrome autoinflamatória induzida pelo frio 1.

Tabela 309.10 Deficiências do sistema complemento.

Designação/Deficiência	Defeito funcional	Herança	Defeito genético	Sintomas
C1q	Ausência de atividade hemolítica do CH50, complexo de ataque à membrana (MAC) defeituoso, dissolução prejudicada de imunocomplexos, clearance prejudicado de células apopóticas	AR	Mutações em *C1QA, C1QB* e *C1QC*	Síndrome lúpus-símile, doença reumatoide, infecções
C1r*	Ausência de atividade hemolítica do CH50, MAC defeituoso, dissolução prejudicada de imunocomplexos, clearance prejudicado de células apopóticas	AR	Mutações em *C1R*	Síndrome lúpus-símile, doença reumatoide, múltiplas doenças autoimunes, infecções

C1s	Ausência de atividade hemolítica do CH50, MAC defeituoso, dissolução prejudicada de imunocomplexos, clearance prejudicado de células apopóticas	AR	Mutações em *C1S*	Síndrome lúpus-símile, múltiplas doenças autoimunes
C4	Ausência de atividade hemolítica do CH50, MAC defeituoso, dissolução prejudicada de imunocomplexos, resposta imune humoral prejudicada a antígenos de carboidratos em alguns pacientes	AR	Mutações em *C4A* ou *C4B*	Síndrome lúpus-símile, doença reumatoide, infecções C4A homozigoto: LES, diabetes tipo I C4B homozigoto: meningite bacteriana
C2	Ausência de atividade hemolítica do CH50, MAC defeituoso, dissolução prejudicada de imunocomplexos	AR	Mutações em *C2*	Síndrome lúpus-símile, vasculite, polimiosite, aterosclerose, infecções piogênicas, glomerulonefrite
C3	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, resposta imune humoral prejudicada, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C3*	Infecções piogênicas recorrentes graves; síndrome lúpus-símile, glomerulonefrite; síndrome hemolítica urêmica atípica; SNPs selecionados relacionados com degeneração macular relacionada à idade
C5	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C5α* e *C5β*	Infecções por Neisseria, síndrome lúpus-símile
C6	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C6*	Infecções por Neisseria, síndrome lúpus-símile
C7	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C7*	Infecções por Neisseria, síndrome lúpus-símile, vasculite
C8a***	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C8α*	Infecções por Neisseria, síndrome lúpus-símile
C8b	Ausência de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C8β*	Infecções por Neisseria, síndrome lúpus-símile
C9	Redução de atividade hemolítica do CH50 e APH50, MAC defeituoso, atividade bactericida defeituosa	AR	Mutações em *C9*	Infecções por Neisseria, menos grave que nas deficiências de C5, C6, C7 e C8
Inibidor de C1	Ativação espontânea das vias de complemento com consumo de C4/C2,	AD	Mutações em *C1INH*	Angioedema hereditário

	ativação espontânea do sistema de contato com geração de bradicinina do cininogênio de alto peso molecular			
Fator I	Ativação espontânea da via alternativa do complemento com consumo de C3	AR	Mutações no fator I – *CFI* – levando a catabolismo acelerado de C3	Infecções piogênicas recorrentes, glomerulonefrite, LES, síndrome hemolítico-urêmica atípica, alguns SNPs – pré-eclâmpsia grave
Fator H	Ativação espontânea da via alternativa do complemento com consumo de C3	AR	Mutações no fator H – *CFH* – levando a catabolismo acelerado de C3	Síndrome hemolítico-urêmica atípica, infecções piogênicas recorrentes, glomerulonefrite membranoproliferativa, alguns SNPs – pré-eclâmpsia grave
Fator D	Ausência de atividade hemolítica do APH50	AR	Mutações em *CFD*, prejudicando a ativação de complemento pela via alternativa	Infecções por Neisseria
Properdina	Ausência de atividade hemolítica do APH50	LX	Mutações em *PFC* – properdina, prejudicando a ativação de complemento pela via alternativa	Infecções por Neisseria
MASP1	Perda potencial de sinais de migração celular embrionários	AR	Mutações em *MASP1* levando a distúrbio da via de complemento por meio das proteases de serina associados à lectina ligadora de manose	Síndrome de dismorfismo facial, lábio e/ou palato leporino, craniossinostose, dificuldade de aprendizado e anomalias genitais, vesicorrenais e de membros
Síndrome 3MC: deficiência de COLEC11	Perda potencial de sinais de migração celular embrionários	AR	Mutações em *CLK1*, gene que codifica uma lectina do tipo C que deve servir como quimioatraente	Síndrome de dismorfismo facial, lábio e/ou palato leporino, craniossinostose, dificuldade de aprendizado e anomalias genitais, vesicorrenais e de membros
MASP2	Ausência de atividade hemolítica da via das lectinas	AR	Mutações em *MASP2* levando a distúrbio da via de complemento por meio das proteases de serina associados à lectina ligadora de manose	Infecções piogênicas; doença inflamatória pulmonar
Deficiência do receptor de complemento 3 (CR3)	Veja LAD1 na Tabela 309.8	AR	Mutações em *INTGB2*	–
Deficiência de proteína cofator de membrana (CD46)	Inibidor da via alternativa de complemento, ligação a C3b reduzida	AR	Mutações em *MCP* levando à perda da atividade do cofator necessário para a clivagem de C3B e C4B dependente de fator I	Infecções piogênicas recidivantes, glomerulonefrite, LES; síndrome hemolítico-urêmica; em alguns SNPs: pré-eclâmpsia grave
Deficiência do inibidor do complexo de ataque à membrana (CD59)	Hemácias altamente suscetíveis à lise por complemento	AR	Mutações em CD59 levando à perda deste inibidor dos complexos de ataque à membrana	Anemia hemolítica, trombose

Hemoglobinúria paroxística noturna	Hemólise mediada por complemento	Mutação adquirida ligada ao X	Doença que resulta da expansão de células-tronco hematopoiéticas portando mutações em PIGA e subsequente perda da biossíntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI) uma parte da molécula que liga as proteínas à superfície celular	Hemólise recorrente; hemoglobinúria, dor abdominal, distonias da musculatura lisa, fadiga e trombose
Deficiência de ficolina 3	Ausência de ativação de complemento pela via da Ficolina3	AR	Mutações em FCN3, levando à deposição defeituosa de complemento	Infecções piogênicas graves e recorrentes principalmente nos pulmões; enterocolite necrotizante na infância; defeito seletivo de anticorpos a polissacárides pneumocócicos

MAC = complexo de ataque à membrana; LES = lúpus eritematoso sistêmico; MBP = proteína ligadora de manose; MASP2 = protease de serina 2 associada a MBP.

Testes para avaliação da imunidade

A despeito do fato de a suspeita diagnóstica de imunodeficiências ser decorrente dos dados da história clínica e exame físico detalhados, lembrando-se sempre da investigação familiar de distúrbios similares, o diagnóstico definitivo das imunodeficiências primárias depende totalmente de uma avaliação laboratorial detalhada. No entanto, o custo, a disponibilidade e principalmente o espoliamento dos pacientes (frequentemente crianças) exigem que haja hierarquização e direcionamento da avaliação laboratorial.

Assim, em nosso meio, sugere-se a seguinte avaliação inicial:

- Determinação do número e aspecto morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico
- Radiografia simples de tórax (em PA e perfil), e de *cavum*
- Níveis séricos de IgA, IgG e IgM
- Avaliação da síntese ativa de anticorpos
  - Títulos de iso-hemaglutininas (IgM)
  - Teste de Schick ou dosagem de ASLO (IgG)
- Testes intradérmicos de leitura tardia com PPD, candidina, tricofitina e varidase
- Testes para HIV
- Dosagem de ácido úrico sérico
- Teste do NBT (nitroblue tetrazólio)
- Quantificação do CH_{50}.

A investigação subsequente deverá ser dirigida ao(s) ramo(s) afetados, a saber:

- Humoral (anticorpos): fenotipagem dos linfócitos B e suas subpopulações (CD19+, CD20+, sIg+); dosagem de classes e subclasses de Igs; avaliação de anticorpos antes e após imunização com toxoides ou vacinas polissacarídeas bacterianas; síntese policlonal de Ig induzida por *Staphylococcus aureus* Cowan I (independente de linfócitos T); síntese policlonal de Ig induzida pelo mitógeno do "Pokeweed" (dependente de linfócitos T); síntese de Ig específicas induzidas por Ag solúveis; testes de biologia molecular específicos para cada distúrbio
- Celular (linfócitos T): fenotipagem de linfócitos T (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD45RA+, CD45RO+ etc.); proliferação de linfócitos induzida por lectinas ou Ac monoclonais mitogênicos (PHA, OKT3, ConA); proliferação de linfócitos induzida por Ag solúveis (*Candida*, PPD, toxoide tetânico etc.); produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-β etc.); responsividade a citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IFN-γ etc.); citotoxicidade mediada por linfócitos (restrita ou não pelo complexo principal de histocompatibilidade); ensaios de auxílio e de supressão: da síntese de Ig, da citotoxicidade celular, da mitogênese induzida por lectinas ou Ag, na avaliação do efeito de citocinas; testes de biologia molecular específicos para cada distúrbio
- Células *natural killer*: contagem do número de células NK e suas subpopulações (CD16+, CD56+, CD57+); avaliação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC); avaliação da citotoxicidade celular de células-alvo da eritroleucemia humana K-562
- Fagócitos mono e polimorfonucleares: contagem do número de monócitos e neutrófilos, com avaliação morfológica e histoquímica; teste do NBT ou quimiluminescência; avaliação da migração aleatória; avaliação da migração induzida por agentes quimiotáticos; ensaios de capacidade microbicida; fenotipagem de moléculas acessórias de adesão (CD15s, CD18, CD11a, CD11b, CD11c); testes de biologia molecular específicos para cada distúrbio
- Sistema complemento: quantificação da atividade hemolítica da via clássica (CH_{50}); quantificação da atividade hemolítica da via alternativa (APH_{50}); quantificação dos níveis das diversas proteínas da via de ativação da via clássica e da via alternativa (inicialmente C_3 e C_4); quantificação dos níveis das diversas proteínas do complexo de ataque à membrana; quantificação das proteínas reguladoras da cascata do complemento; quantificação da atividade hemolítica específica para cada componente da cascata (p. ex., C_2 hemolítico etc.); testes de biologia molecular específicos para cada distúrbio.

Tratamento das imunodeficiências

Atualmente, as pessoas portadoras de imunodeficiências podem ser acuradamente diagnosticadas, e dessa forma tratamentos efetivos estão

disponíveis para prevenir ou controlar o dano a tecidos e órgãos. Dessa maneira, o tratamento dos distúrbios caracterizados por imunodeficiências pode ser dividido em dois grandes ramos: tratamento genérico e tratamento específico.

O tratamento genérico dos pacientes compreende alguns cuidados gerais, como por exemplo:

- Educação sobre a doença ao paciente e aos familiares
- Drenagem das secreções (fisioterapia respiratória)
- Dietas sem alimentos crus
- Evitar aglomerações de pessoas
- Tratamento precoce e agressivo das infecções e infestações, sempre com isolamento prévio dos patógenos
- Não infundir hemoderivados, a menos que previamente irradiados
- Não utilizar vacinas de patógenos vivos atenuados (p. ex., BCG, Sabin, MMR etc.).

Por outro lado, o tratamento específico deve ser realizado somente para pacientes com diagnóstico bem estabelecido, evitando assim efeitos adversos potencialmente graves de alguns dos procedimentos indicados:

- Reposição de gamaglobulinas: deve ser aplicada por via intravenosa a todos os pacientes com déficit na função anticórpica do isótipo IgG. Este tipo de tratamento é bastante seguro atualmente, previne diversos tipos de infecção, suas complicações e sequelas
- Antibioticoterapia profilática: deve ser reservada aos pacientes portadores de defeitos de fagocitose ou celulares que tenham infecções muito frequentes e graves ou a pacientes com distúrbios humorais com sequelas pulmonares graves
- Imunomoduladores: atualmente as substâncias assim denominadas são citocinas como a interferona-gama, útil para pacientes portadores de doença granulomatosa crônica ou deficiências do eixo IL-12/IFN-γama, a interleucina 2 conjugada ao polietilenoglicol, utilizada em alguns pacientes com imunodeficiência comum variável, e o G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) aos portadores de neutropenias congênitas
- Transplante de medula óssea: atualmente constitui-se no único tratamento para a maioria das imunodeficiências combinadas graves, e grandes progressos têm ocorrido, possibilitando o transplante de células primordiais hematopoéticas (*stem-cells*), garantindo a integridade do sistema imune reconstituído
- Terapia gênica somática: constitui-se no futuro tratamento da maioria das imunodeficiências primárias mais graves, sendo que atualmente já existem pacientes portadores de deficiência de adenosina deaminase e imunodeficiência combinada grave ligada ao X submetidos a esse tipo de tratamento, com resultados preliminares promissores. Várias outras doenças estão sendo estudadas, possibilitando prever a cura de inúmeros distúrbios genético-hereditários atualmente incuráveis.

Perspectivas futuras

Como disse Robert Good, um dos pioneiros no estudo das imunodeficiências primárias, estas constituem-se em "modelos experimentais da natureza que nos possibilitam entender como o sistema imune funciona" e, portanto, o estudo desse grupo de doenças raras, verdadeiras curiosidades médicas até há alguns anos, tornará possível conhecer melhor e, consequentemente, tratar melhor não só as imunodeficiências primárias como também outras doenças imunológicas e mesmo não imunológicas que afligem a humanidade.

Imunodeficiências Predominantemente Humorais

Dewton de Moraes Vasconcelos

Introdução

Nesta parte enfocaremos as imunodeficiências primárias humorais que compreendem defeitos na síntese de imunoglobulinas, proteínas que apresentam função de anticorpos e são produzidas e secretadas pelos linfócitos B.

As imunodeficiências primárias representam um desafio para os clínicos e os cientistas, atualmente há a descrição de mais de 200 distúrbios diferentes, em sua maioria monogênicos, que afetam todos os ramos da resposta imunológica. Devido à enorme diversidade dessas doenças, existem diferenças em sua frequência, fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento (Figura 309.3). Nos últimos anos, as ferramentas de biologia molecular têm elucidado as mutações dos genes de aproximadamente 10 a 15 doenças anualmente. Estes enormes avanços fazem com que a biologia molecular seja uma das áreas de maior interesse na imunologia, pelo fato de os conhecimentos advindos do estudo dessas doenças produzirem as bases do entendimento de como o sistema imune funciona, fornecendo também dados fundamentais para o diagnóstico, aconselhamento genético, definição do prognóstico e potenciais intervenções terapêuticas que podem ser tentadas nesses pacientes.

A principal característica clínica das imunodeficiências é a ocorrência de infecções recorrentes ou persistentes, podendo, no entanto, ocorrer manifestações alérgicas, autoimunes ou neoplasias.

Imunodeficiências dos linfócitos B

As deficiências dos linfócitos B (humorais) foram as primeiras a serem reconhecidas, há cerca de 50 anos (Bruton *et al.*).[4] Entretanto, a identificação do defeito ao nível molecular desse distúrbio demorou 41 anos (Tsukada *et al.*,[50] Vetrie *et al.*).[53]

Atualmente há conhecimento de cinco formas de agamaglobulinemia com virtual ausência dos linfócitos B por parada de maturação e consequente incapacidade de produzir imunoglobulinas (Ig).

Agamaglobulinemia ligada ao sexo ou AGMX1

É a forma mais comum de agamaglobulinemia, e ocorre em aproximadamente um paciente em 200.000 nascidos vivos, foi descrita por Bruton em 1952[4] a partir do caso de um menino de 8 anos de idade com infecções recorrentes, incluindo sepse causada por diversos sorotipos de pneumococos. A análise de seu soro por eletroforese demonstrou ausência da fração gamaglobulina. Ao perceber esse fato, Bruton iniciou terapia repositiva com

gamaglobulinas, demonstrando melhora clínica considerável.

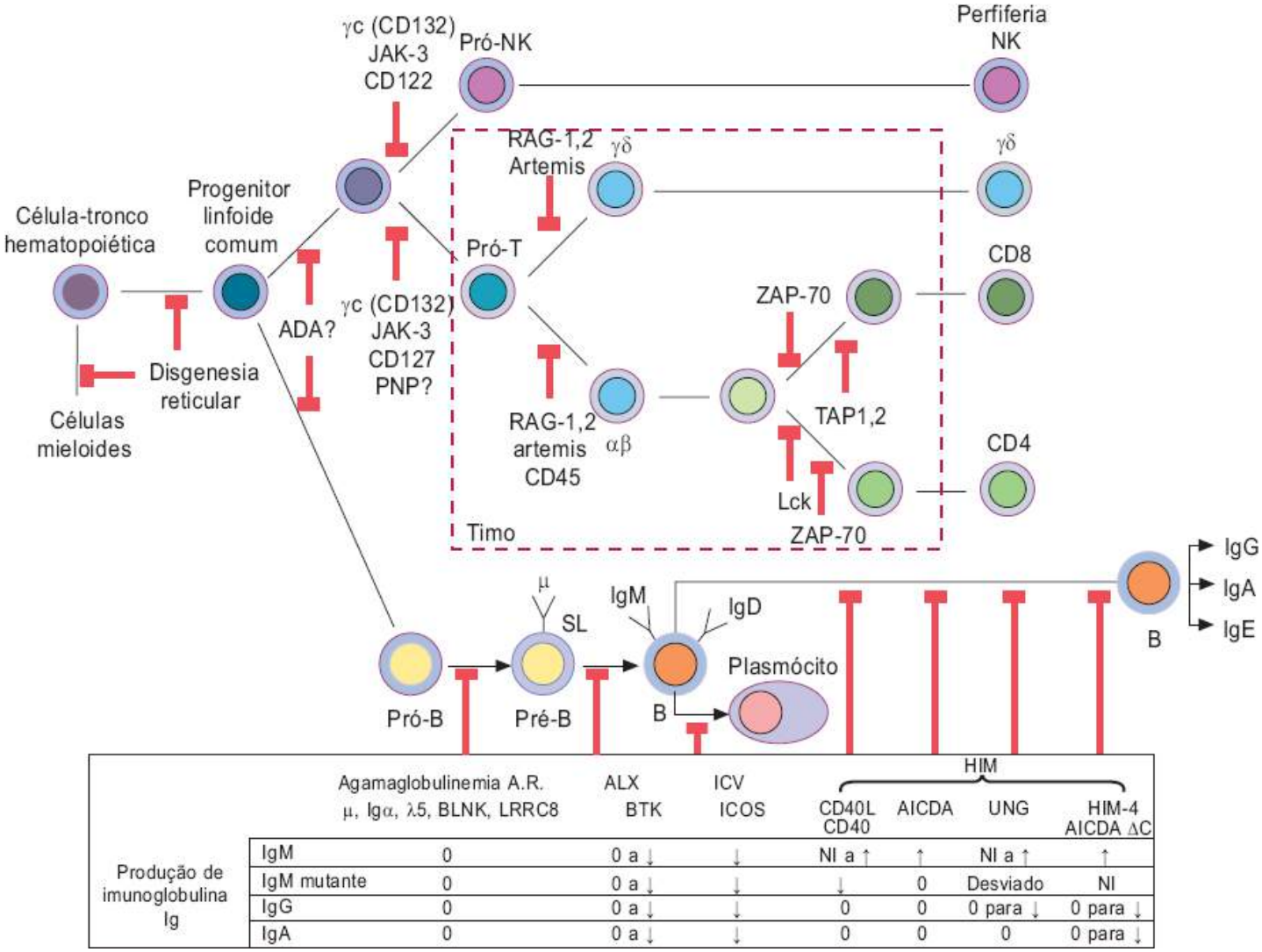

Figura 309.3 Representação esquemática da linfo-hematopoese e das imunodeficiências resultantes de bloqueio no desenvolvimento linfoide. A célula primordial hematopoética (célula-tronco; *stem-cell*) dá origem a progenitores mieloides ou linfoides, que se diferenciam em células T, NK ou B. A via de diferenciação dos linfócitos B é simplificada para pró-B, pré-B e célula B. Em *vermelho*, observam-se as moléculas mutadas e os pontos das mutações que dão origem às diversas imunodeficiências humorais e celulares ou combinadas. ADA = adenosina deaminase; AICDA = deaminase citidina induzida por ativação; ALX = amaglobulinemia ligada ao sexo; BTK = tirosinoquinase citoplasmática; HIM = hiper-IgM; ICOS = coestimulador indutível células T; ICV = imunodeficiência comum variável; NK = *natural killer*; PNP = purina nucleosídeo fosforilase; RAG = genes ativadores de recombinase 1 e 2; UNG = uracila-N-glicosilase. (Adaptada de Fischer.)[1]

Etiopatogenia

O defeito em nível molecular é decorrente de mutações em uma tirosinoquinase citoplasmática (BTK) específica dos linfócitos B.[50,53] O gene está localizado em Xq21.3 e suas mutações dão origem a uma típica doença ligada ao X, que acomete somente indivíduos do sexo masculino. As mulheres são portadoras saudáveis, não apresentando qualquer manifestação da doença, a menos que haja lionização extrema com expressão do gene afetado.

Fisiopatologia

A principal anormalidade imunológica na agamaglobulinemia ligada ao sexo (ALX) é a virtual ausência de linfócitos B no sangue e nos órgãos linfoides, com a consequente ausência de imunoglobulinas. Adenoides e amígdalas são rudimentares, e os linfonodos são reduzidos em tamanho.

Anatomia patológica

A análise histológica dos tecidos linfoides secundários demonstra ausência de centros germinativos e folículos linfoides.[17] Na lâmina própria do intestino é evidente a ausência de plasmócitos. A análise da medula óssea evidencia bloqueio de maturação entre as células pró-B (TdT^+ $C\mu^-$) e pré-B1 ($C\mu^+$). Dessa maneira, encontram-se níveis extremamente reduzidos de Igs (em geral IgA indetectável, IgG < 2 g/ℓ e IgM < 0,1 g/ℓ), respostas anticórpicas a antígenos estranhos e mesmo do sistema ABH ausentes.

Quadro clínico

O quadro clínico é caracterizado por início a partir dos 6 meses de vida, com o desaparecimento da imunoglobulina materna. As infecções mais frequentes são otites, sinusites e pneumonias por bactérias capsuladas, principalmente o *Streptococcus pneumoniae*, o *Hemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*, e infecções ou infestações gastrintestinais, geralmente por *Campylobacter jejuni* e *Giardia lamblia*, respectivamente. Em seguida encontramos meningites, septicemias e artrites sépticas. Nesse último caso existe tendência especial de artrites por *Mycoplasma* sp. Esses pacientes apresentam resistência normal às viroses, com exceção das enteroviroses, que constituem um problema devido às meningoencefalites inclusive com síndrome paralítica por Coxsackie, ECHO e mesmo o poliovírus da vacina Sabin. Tal fato se deve à sinalização pelo receptor TLR9 ser dependente de BTK.[12] Recentemente foi lançada uma substância, o pleconarila, que tem se mostrado útil no tratamento destas enteroviroses, com

tendência a apresentação de quadro crônico com eliminação prolongada dos vírus pelas secreções e excreções.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Os critérios diagnósticos para a ALX definidos pelos membros do Pan American Group for Immunodeficiency (PAGID) e da European Society for Immunodeficiency são:

- Definitivo: paciente do sexo masculino com células B CD19+ < 2% e pelo menos uma das seguintes características:
  - Mutação em BTK
  - Ausência de mRNA ou proteína BTK em neutrófilos ou monócitos
  - História familiar de agamaglobulinemia e número anormal de células B
- Provável: paciente do sexo masculino com células B CD19+ < 2% e todas as seguintes características:
  - Início de infecções bacterianas recorrentes nos primeiros 5 anos de vida
  - IgA, IgG e IgM abaixo de dois desvios padrão do índice de normalidade para a idade
  - Iso-hemaglutininas ausentes ou resposta pobre à vacinação
  - Exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia
- Possível: paciente do sexo masculino com células B CD19+ < 2% no qual outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas e pelo menos uma das seguintes características:
  - Início de infecções bacterianas recorrentes nos primeiros 5 anos de vida
  - IgA, IgG e IgM abaixo de dois desvios padrão do índice de normalidade para a idade
  - Iso-hemaglutininas ausentes ou resposta pobre à vacinação
- Apresentações atípicas: 15 a 20% dos pacientes apresentam concentrações de Igs séricas maiores que o esperado ou não são reconhecidos até os 5 anos de idade.

Tratamento

A terapia substitutiva com altas doses de gamaglobulina (IgG purificada) é essencial para a ALX, assim como para as outras formas de deficiências de Ig. A reposição deve ser realizada por via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), na dose de 400 a 600 mg/kg a cada 4 semanas. As doses devem ser personalizadas de acordo com os níveis de nadir (dosagem dos níveis de IgG imediatamente antes da próxima dose) e com as manifestações clínicas. Reações adversas podem ser associadas à infusão de IgEV, mais frequentemente cefaleias, náuseas, vômitos, rubor facial e mialgias. Manifestações mais graves como dor torácica e reações anafilactoides podem ocorrer, exigindo a supervisão de médicos experientes nesse tipo de procedimento.

A despeito da excelente resposta clínica da maioria dos pacientes, é muito importante acompanhar os pacientes com atenção, por meio da dosagem do nadir dos níveis de IgG, de testes de função hepática e de tomografia computadorizada de tórax anual.

O maior problema são realmente as enteroviroses; em nosso meio precisamos tomar extremo cuidado com a vacina de poliovírus atenuado por via oral (Sabin), que é excretada pelas fezes durante aproximadamente 5 dias em indivíduos normais, e por período muito mais prolongado nos portadores de ALX. Familiares de portadores de ALX também *não devem receber* a vacina Sabin, pelo risco de transmissão da doença ao indivíduo afetado. Dentro do novo calendário nacional de vacinações, todas as crianças receberão a vacina inativada para a poliomielite (Salk) no 2º e 4º meses de vida, enquanto a vacina atenuada oral (Sabin) será utilizada a partir do 6º mês de vida. A terapia gênica é uma perspectiva atrativa para a ALX, pelo fato de apenas os linfócitos B serem afetados e necessitarem de correção. Modelos experimentais em murinos evidenciaram que a reconstituição é obtida com 10% de células precursoras normais, sugerindo que mesmo transferências gênicas relativamente ineficientes sejam suficientes para corrigir o defeito, devido à enorme vantagem seletiva das células normais.[40]

Prognóstico

O prognóstico da ALX é atualmente muito bom, com a terapia repositiva e os tratamentos precoces e agressivos das infecções.

Agamaglobulinemias autossômicas recessivas

Os critérios de definição das agamaglobulinemias são: produção defeituosa de anticorpos associada a baixos níveis de células B circulantes. Aproximadamente 80% desses pacientes são do sexo masculino e apresentam mutações em BTK, mas indivíduos do sexo feminino e alguns do sexo masculino sem mutações em BTK são encontrados, perfazendo cerca de 10% em cada grupo. Recentemente várias dessas formas autossômicas recessivas foram elucidadas, sendo decorrentes de defeitos variados em moléculas de sinalização necessárias na diferenciação dos linfócitos B.

Desenvolvimento das células B

A partir da célula precursora linfoide, a primeira comissionada para a linhagem B é a célula pró-B precoce, identificada pela capacidade de proliferar em resposta à IL-7.[21] Essas células produzem uma cadeia leve transitória marcadora, expressa sem rearranjo gênico e importante na resposta a células do estroma da medula óssea. O próximo passo é a passagem para pró-B tardia, quando ocorre o início do rearranjo da cadeia pesada m. Esse processo de rearranjo gênico requer as enzimas associadas aos genes ativadores da recombinação (RAG 1 e RAG 2) e da deoxinucleotidil transferase terminal (TdT). Tão logo a cadeia m seja produzida, é transportada pelo complexo Igα – Igβ (CD79a – CD79b) junto com a cadeia leve transitória.[3,30] Esse complexo é fundamental para a diferenciação a células pré-B.[24,27] A progressão para células pré-B é acompanhada do término do rearranjo dos segmentos variáveis, de diversidade e de junção da cadeia pesada. A expressão desse complexo da cadeia μ completamente rearranjada, da cadeia leve transitória e de CD79a e CD79b estabelecem a formação do complexo do receptor da célula pré-B (pré-BCR). A sinalização por meio desse receptor induz o rearranjo da cadeia leve κ e λ e progressão do estágio de pré-B grande para pré-B pequena. O término do rearranjo das cadeias leves marca a passagem para a célula B imatura e possibilita a seleção específica de algumas dessas células por meio dos receptores da célula B (BCR). Essas células deixam a medula óssea e progridem para um estágio denominado transicional 1 (T1), caracterizado pela expressão de altos níveis de IgM e baixos de IgD. A maturação para T2 é associada ao aumento da expressão de IgD.[19,25] As células B maduras circulam pelos órgãos linfoides secundários e migram para os folículos linfoides do baço e linfonodos em resposta a estímulos subsequentes e sob a influência de quimiocinas produzidas por esses órgãos. Nos órgãos linfoides, vários estímulos gerados pelas células apresentadoras de antígeno ou pelas células T CD4+ estimulam as células B a entrar em proliferação, hipermutação somática e mudança de isótipo de imunoglobulina, caracterizando nesse estágio a geração de células B de memória.

Agamaglobulinemia autossômica devida a mutações na cadeia μ (AGM1)

Dentre os pacientes agamaglobulinêmicos sem mutações em BTK e que expressam níveis muito reduzidos de células B a forma mais comum é dependente de mutações nos genes da cadeia pesada μ no cromossomo 14.[56] O quadro clínico desses pacientes é bastante semelhante aos pacientes com ALX, mas tendem a apresentar início mais precoce e manifestações infecciosas mais graves.[30]

Agamaglobulinemia autossômica devida a mutações nas cadeias leves marcadoras transitórias (AGM2)

A cadeia leve marcadora, codificada pelo gene l-símile em humanos e pelo gene *VpreB,* é expressa nas células pró-B como parte do complexo pré-BCR.[28] Essa cadeia leve transitória tem várias funções, como por exemplo: testar a capacidade da cadeia pesada de ligar-se a cadeias leves antes do rearranjo destas e escoltar a cadeia pesada para a superfície celular,[24] estimular o rearranjo da cadeia leve κ[30] e funcionar na seleção e amplificação das células pró-B com genes de cadeia pesada funcionalmente rearranjados.[11] Ocorre parada de maturação ao nível de células pró-B, que impede a transição para pré-B. O quadro clínico é totalmente superponível à deficiência da cadeia μ.[29]

Agamaglobulinemia autossômica devida a mutações em CD79a (Iga) (AGM3) e CD79b (Igb) (AGM6)

As moléculas CD79a e CD79b formam o módulo de transdução de sinal presente já no estágio que precede o surgimento do receptor da célula B (BCR), provocando um bloqueio completo da maturação das células pró-B, em decorrência da incapacidade de transporte da cadeia pesada μ para a superfície celular. Mutação do gene do correceptor Igα (CD79a) foi encontrada em uma paciente com ausência de células B na periferia.[27] e apresentando manifestações clínicas bastante precoces. Recentemente encontraram-se mutações no gene do correceptor Igβ (CD79b) em dois pacientes com hipogamaglobulinemia grave e números muito reduzidos de células B no sangue periférico.[9,15]

Agamaglobulinemia autossômica devida a mutações na proteína ligadora das células B (BLNK) (AGM4)

A molécula BLNK (também denominada SLP-65 ou BASH) é limitada às células B e à série mieloide, sugerindo que seus defeitos devem resultar em fenótipos compatíveis com a vida e com um espectro estreito de doença. BLNK pertence à mesma via de transdutores de sinais que as outras proteínas responsáveis por defeitos no desenvolvimento das células B. O gene para BLNK está localizado em 10q23.22. Logo após a ligação do BCR, BLNK é rapidamente fosforilada por Syk, e serve como apoio para componentes essenciais da via de transdução de sinais do BCR. Sabe-se que a fosfolipase C gama (PLCγ), Vav, Nck, Cbl e Btk ligam tirosinas fosforiladas à região aminoterminal de BLNK através de seus domínios SH2, enquanto Grb-2 liga-se pelos domínios Sh2 e SH3. O paciente com mutações em BLNK apresentava bloqueio completo na diferenciação de células B ao nível de pró-B/pré-B.[31]

Agamaglobulinemia autossômica devida a mutações no gene LRRC8 (AGM5)

Recentemente descreveu-se o caso de uma paciente com agamaglobulinemia congênita, ausência de células B e alterações faciais discretas (pregas epicânticas, hipertelorismo discreto, palato em ogiva e orelhas de implantação baixa). A análise cariotípica dessa paciente demonstrou uma translocação equilibrada entre o cromossomo 9 e 20, t(9;20) (q33.2;q12). Nesse local encontrou-se um novo gene, *leucine-rich repeat-containing 8 (LRRC8)* truncado pela translocação. A transferência do gene truncado em células progenitoras hematopoéticas murinas inibiu o desenvolvimento das células B na transição pró-B para pré-B. O outro alelo da paciente era normal, demonstrando que a mutação de LRRC8 apresenta um caráter dominante-negativo, suprimindo a função da proteína normal.[44]

Quadro clínico, diagnóstico e tratamento

O quadro clínico desses pacientes portadores de agamaglobulinemias autossômicas recessivas é totalmente superponível ao dos portadores de ALX, contudo, aparentemente são mais graves e de surgimento de manifestações mais precoce, visto que existem pacientes portadores de ALX com quadro clínico mais leve, expressando números maiores de células B e imunoglobulinas séricas.

O diagnóstico definitivo pode ser feito por técnicas imunológicas como o *Western-blotting* ou citometria de fluxo com anticorpos específicos para as diferentes moléculas, complementado por técnicas de biologia molecular.

O tratamento é idêntico, fundamentado na reposição de imunoglobulina da classe IgG por via intravenosa ou subcutânea.

Imunodeficiência comum variável

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a forma mais comum de hipogamaglobulinemia, acomete entre um indivíduo a cada 10.000 ou 100.000 nascidos vivos nas diferentes populações, caracteriza-se por redução marcante dos níveis de IgA e IgG. Metade dos pacientes também apresenta baixos níveis de IgM. A doença ocorre igualmente em ambos os sexos e geralmente surge entre dois e cinco ou entre os 16 e os 25 anos de vida em indivíduos previamente aparentemente normais. Herança familiar é encontrada em aproximadamente 10 a 20% dos casos de ICV, com um padrão autossômico dominante com penetrância incompleta, ou autossômico recessivo. Existe forte correlação com a deficiência de IgA (DIgA), visto que alguns portadores de DIgA evoluem para ICV, e em famílias com ICV existem portadores de DIgA. A despeito de sua alta prevalência pouco se sabia sobre os distúrbios genéticos encontrados nos pacientes portadores de ICV, o que tem mudado rapidamente nos últimos anos. É importante ressaltar que pelo fato de a doença ser predominantemente humoral na maioria dos pacientes, muitos apresentam distúrbios variados da imunidade celular.

Etiopatogenia

Para a maioria das formas de ICV a etiopatogenia é desconhecida. Sabe-se apenas que existem formas de imunodeficiência clinicamente superponíveis à ICV desencadeadas por substâncias como a sulfassalazina, hidantoinatos, carbamazepina, sais de ouro, D-penicilamina e glicocorticoides. Infecção neonatal pelos vírus da rubéola ou pelo CMV podem desencadear hipogamaglobulinemia. Alguns pacientes desencadeiam o quadro após doença similar à mononucleose, geralmente na segunda ou terceira década de vida. Existe uma associação de hipogamaglobulinemia com timoma (conhecida como síndrome de Good) bastante similar à ICV, mas ocorrendo em geral na quinta ou sexta décadas da vida. Nos últimos anos houve um grande avanço no conhecimento da forma mais comum de hipogamaglobulinemia, denominada imunodeficiência comum variável (ICV), com a descoberta de que deficiência em ICOS leva a um fenótipo de ICV de aparecimento tardio, denominada ICV1.[18] Subsequentemente descreveram-se distúrbios causados por mutações no gene de TACI (TNFRSF13B),[5,43] ou ICV2; ICV3, causada por mutações no gene de CD19;[51] ICV4, causada por mutações no gene de BAFFR (TNFRSF13C);[54] ICV5, causada por mutações no gene de CD20;[23] ICV6, causada por mutações no gene de CD81;[52]

ICV7 causada por mutações no gene de CD21 (CR2);[49] e ICV8, causada por mutações no gene de LRBA.[26]

No entanto a maioria das formas de ICV continua com sua origem genética desconhecida, o mesmo acontecendo com a deficiência de IgA, a mais frequente das imunodeficiências humorais.

Fisiopatologia

O conhecimento sobre a fisiopatologia da ICV aumentou significativamente nos últimos anos, sabendo-se que existe uma parada de maturação dos linfócitos B maduros com distúrbios de transição e de comutação isotípica, que impede a transição para plasmócitos secretores de imunoglobulina.

Anatomia patológica

A ICV não apresenta alteração típica nos órgãos linfoides primários tais como medula óssea e timo, contudo pode apresentar hepatoesplenomegalia em aproximadamente um terço dos pacientes. Esses pacientes têm quadro de hiperplasia folicular linfoide, podendo também apresentar granulomas não caseosos similares à sarcoidose em órgãos linfoides secundários tais como o baço e os linfonodos. Além disso, é comum a apresentação de hiperplasia folicular linfoide nos tecidos linfoides associados às mucosas como as placas de Peyer. Observa-se a ocorrência de infiltrados ricos em linfócitos B na submucosa, contudo, apresentam total ausência de plasmócitos.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da ICV são bastante similares às das agamaglobulinemias, com algumas diferenças básicas.[13] Como citado anteriormente, é frequente o encontro de hiperplasias linfoides e hepatoesplenomegalia, que não ocorrem nas agamaglobulinemias. As infecções são basicamente as mesmas, porém pacientes com ICV apresentam suscetibilidade especial à doença inflamatória intestinal como a doença de Crohn ou a retocolite ulcerativa, além de quadros de hepatite progressiva na ausência de vírus hepatotróficos. Pacientes com ICV são mais suscetíveis a doenças autoimunes como anemia perniciosa, e citopenias como a anemia hemolítica, trombocitopenia e neutropenia. A lista de doenças autoimunes inclui também o lúpus eritematoso disseminado, a artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, doença celíaca e de Addison. Existe nítido aumento da incidência de neoplasias, mais frequentemente linfomas não Hodgkin (por volta de 30 vezes), e carcinoma gástrico (há alguns anos 50 vezes maior e atualmente similar ao risco de indivíduos sem imunodeficiência). Recentes avanços no tratamento do *H. pylori* demonstraram nítida redução da frequência de carcinoma gástrico nesses pacientes, o que confirma a importância desses agentes patogênicos na oncogênese. Mulheres portadoras de ICV apresentam maior suscetibilidade a carcinoma de colo de útero. Suspeita-se que grande parte dessas neoplasias esteja relacionada com infecções crônicas por patógenos oncogênicos como o vírus Epstein-Barr, o *Helicobacter pylori* ou papilomavírus, respectivamente.

Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico pode ser firmado por meio da dosagem dos níveis de IgA, IgG e IgM, que se encontram habitualmente reduzidos, além da ausência de resposta às imunizações. Alguns pacientes apresentam números reduzidos de linfócitos B, contudo, a maioria apresenta números normais. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam redução da relação CD4/CD8, sendo metade destes por diminuição do número de células CD4 e a outra metade por aumento das células CD8. Estes últimos são os pacientes com manifestações granulomatosas, que podem ser caracterizados imunologicamente pelo aumento da secreção de IFN-γ, possivelmente em decorrência de alguma infecção viral não adequadamente controlada. Observa-se ainda que vários desses pacientes evoluem com diminuição progressiva da resposta imune celular, avaliada por meio de testes cutâneos de imunidade tardia ou de testes de transformação linfoblástica com antígenos específicos. É importante que em pacientes de faixa etária mais elevada seja descartada a ocorrência de timoma.

Recentes avanços na caracterização fenotípica dos linfócitos B na ICV geraram novas classificações baseadas na expressão de marcadores característicos das diversas etapas de diferenciação terminal dos linfócitos B a plasmócitos. A mais recente denomina-se Euroclass[55] e define subgrupos correlacionando os marcadores celulares com fenótipos clínicos.

Diagnóstico diferencial

Um distúrbio que representa importante diagnóstico diferencial com a ICV é a síndrome linfoproliferativa ligada ao sexo, também conhecida como síndrome de Purtilo ou doença de Duncan. Deve-se também descartar as síndromes de hiper-IgM e as agamaglobulinemias, que podem ser de difícil diferenciação. Nos pacientes mais idosos é necessário descartar a ocorrência de timomas.

Tratamento e prognóstico

O tratamento dos pacientes portadores de ICV é em tudo similar ao dos agamaglobulinêmicos, baseado na reposição de imunoglobulina por via intravenosa ou subcutânea em doses elevadas (de 400 a 600 mg/kg/mês). Quando instituído precocemente, este tratamento previne as complicações do trato respiratório que dificultam sobremaneira o cuidado com pacientes, como as bronquiectasias e a fibrose pulmonar.

As infecções devem ser rápida e agressivamente tratadas com antibióticos de amplo espectro, com prévio isolamento dos patógenos. Uma vez que se tenha o agente isolado, deve-se estreitar o espectro antimicrobiano de modo a se evitar ao máximo a geração de resistência aos antibióticos prescritos. Raros pacientes com bronquiectasias podem necessitar de antibioticoterapia profilática, em geral com cotrimoxazol ou ampicilina ou amoxicilina.

O prognóstico da ICV depende do tempo despendido entre o início das manifestações e o diagnóstico, mas é pior que o dos pacientes agamaglobulinêmicos, devido ao comprometimento da imunidade celular e ao risco de neoplasias.

Deficiência de IgA

A deficiência de IgA é a mais comum das imunodeficiências primárias e acomete, aproximadamente, um indivíduo em cada 1.000 nascimentos em nosso país. Existem diferenças de frequência entre as diversas populações, sendo por volta de um em 18.500 no Japão. As características que definem esta síndrome são níveis de IgA < 5 mg/dℓ com níveis normais dos outros isótipos e imunidade celular preservada.

Etiopatogenia

Para a maioria das formas de DIgA a etiopatogenia é desconhecida. Em 25% dos pacientes encontra-se história familiar sugestiva de herança

autossômica dominante com penetrância incompleta, similar à ICV, com a qual apresenta "parentesco" clínico e imunológico. De modo similar, alguns pacientes apresentam mutações no gene de TACI. Existe ainda associação com deficiência de C4, devido a um forte desequilíbrio de ligação com o haplótipo HLA A1, B8, Cw3, DR3 com um alelo nulo de C4. Existem formas de imunodeficiência clinicamente superponíveis à DIgA desencadeadas por substância como a sulfassalazina, hidantoinatos, carbamazepina, sais de ouro, D-penicilamina e glicocorticoides. Infecção neonatal pelos vírus da rubéola ou pelo CMV podem desencadear DIgA.

Fisiopatologia

Na DIgA existe uma parada de maturação ao nível de linfócito B maduro para plasmócito secretor de IgA, porém, na maioria dos casos, não se conhecem os mecanismos defeituosos. Existem alguns indivíduos que apresentam níveis normais de IgA sérica com deficiência específica de IgA secretora. Esses pacientes apresentam deficiência do componente secretor que impede a passagem da IgA para o lado epitelial das mucosas. Existe a descrição de uma família que apresenta quebra da região distal do gene da cadeia pesada, com déficit de IgA, IgG2, IgG4 e IgE.

Quadro clínico

As manifestações da deficiência de IgA são bastante variadas, e podem ser assintomática ou apresentar infecções de repetição no trato digestivo e respiratório, além de doença inflamatória intestinal, alergias graves e manifestações autoimunes. Os processos infecciosos tendem a ser quase especificamente nas mucosas do trato digestivo (mais frequentemente giardíases e campilobacterioses) e respiratório (em geral sinusites e otites de repetição), sem evolução para septicemia. Nos pacientes em que existe associação de deficiência de IgG2 ou de C4 ocorre maior gravidade dos processos infecciosos, devido ao maior risco de pneumonias. Habitualmente existe uma tendência de melhora progressiva das manifestações com o passar do tempo, devido à possibilidade da IgM se ligar ao componente secretor e formar uma IgM de secreção, que consegue suprir quase todas as funções da IgA, mas não é tão resistente à digestão pelos componentes do trato digestivo por não ser tão glicosilada.

Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico pode ser firmado por meio da dosagem dos níveis de IgA, que se encontra reduzida (< 5 mg/dℓ), IgG e IgM, que se encontram habitualmente normais. A resposta imune celular encontra-se preservada. Observa-se ainda que vários desses pacientes evoluem com diminuição progressiva dos outros isótipos, caracterizando a evolução para ICV. Em nossa experiência por volta de 16% dos pacientes portadores de DIgA evoluíram para ICV.

Tratamento

O tratamento da DIgA é basicamente de suporte, com tratamento precoce e agressivo dos processos infecciosos e medidas de higiene e fisioterapia (lavagem nasal com salina isotônica, hidratação oral adequada, evitar aglomerações de pessoas etc.). Não se deve fazer reposição de IgG a menos que haja deficiência associada de subclasses de IgG ou deficiência de resposta a antígenos polissacarídios. O esquema de imunizações deve ser mantido, com exceção da vacina para poliomielite Sabin (oral atenuada), que deve ser substituída pela vacina Salk (parenteral inativada). O tratamento das manifestações alérgicas e autoimunes deve ser realizado da maneira clássica, como se o paciente não fosse portador de DIgA.

Prognóstico

A DIgA é uma doença benigna que evolui para melhora espontânea em aproximadamente 80% dos pacientes. Os pacientes restantes podem evoluir para ICV, devendo ser tratados como tal.

Síndrome linfoproliferativa ligada ao sexo

Esta é uma doença rara que representa importante diagnóstico diferencial com a ICV, denominada síndrome linfoproliferativa ligada ao sexo (SLPX), também conhecida como síndrome de Purtilo ou doença de Duncan,[36] que apresenta suscetibilidade extrema à infecção pelo EBV. Na maioria dos casos os meninos afetados desenvolvem mononucleose infecciosa fulminante com característica de síndrome hemofagocítica. Geralmente esse quadro é fatal em decorrência da necrose tissular maciça e falência de órgãos. Nos pacientes que sobrevivem a este episódio inicial ou não foram infectados pelo EBV, outras manifestações linfoproliferativas tais como linfomas malignos e vasculite linfoide são observadas. Na classificação atual das IDPs este grupo de doenças foi transferido para o grupo das imunodeficiências com desregulação imunológica, subgrupo das síndromes linfoproliferativas (ver Tabela 309.5).

Etiopatogenia

O gene mutado na SLPX foi identificado em 1998 por três grupos independentes (Sayos *et al.*;[45] Nichols *et al.*;[34] Coffey *et al.*),[6] sendo denominado *SAP/SH2D1A/DSHP*, localizado em Xq25. A proteína é expressa em células T, NK e talvez nas células B e codifica uma proteína adaptadora denominada SAP (de *SLAM adapter protein*), mutada em 60% dos pacientes com SLPX. Os receptores da família SLAM (de *signaling lymphocyte activation molecule*) são importantes na regulação da síntese de IFN-γ e da proliferação de linfócitos T, B e de células NK. A proteína SAP é importante na síntese de IL-10, que modula as células T citotóxicas ativadas pela infecção pelo EBV, produzindo a síndrome hemofagocítica, uma das maiores causas de óbito desses pacientes.

Mais recentemente encontrou-se a causa de uma doença bastante similar, provocada por mutações em XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis*), também denominado BIRC4, caracterizada por linfohistiocitose em nove de 12 casos e relacionada com o EBV em sete desses nove, associada à hipogamaglobulinemia em quatro pacientes.[39] Além disso, tanto deficientes de SAP quanto de XIAP apresentam redução significativa do número de células NKT que expressam o receptor Vα24/Vβ11. Todavia, diferentemente dos pacientes com mutações em SAP, estes apresentam esplenomegalia importante.

Fisiopatogenia

Contrária à forma orquestrada de resposta imune ao EBV observada nos indivíduos normais, os pacientes portadores da SLPX exibem uma resposta desregulada, caracterizada por uma resposta Th1 exagerada produzindo acúmulo de células T CD8+, NK e macrófagos, e por inabilidade de montar uma resposta anticórpica adequada contra o EBV. Este fenótipo poderia ser decorrente de um defeito na resposta Th2 contra o EBV, que poderia também gerar as disgamaglobulinemias observadas na doença causada pelas mutações no gene de SAP. Na SLPX2, a proteína XIAP inibe as

caspases 3, 7 e 9. Dessa maneira, pacientes portadores de deficiência de XIAP apresentam aumento de apoptose induzida por ativação, assim como por CD95 e TRAIL.

Quadro clínico

Antes da infecção pelo EBV, a maioria dos pacientes é clinicamente saudável, sendo que aproximadamente 5% deles apresenta hipogamaglobulinemia com IgM elevada, e a resposta imune celular normal. A exposição ao EBV pode levar a três fenótipos clínicos: mononucleose infecciosa fulminante e, em geral, fatal em 58%, doenças linfoproliferativas em 30% (geralmente linfomas de células B) e disgamaglobulinemias em 31%, com hipogamaglobulinemia podendo apresentar IgM elevada em alguns pacientes. Outras manifestações mais raras são anemia aplásica, vasculite ou granulomatose linfoide em 3% dos casos cada.[46]

Diagnóstico clínico e laboratorial

Critérios diagnósticos (ESID)

O diagnóstico definitivo de SLPX em uma nova família requer documentação de herança ligada ao X, manifestações clínicas de ao menos um dos fenótipos associados (linfoma, mononucleose fatal, imunodeficiência, anemia aplásica ou distúrbio linfo-histiocítico com mutação nos genes de *SAP/SH2D1A/DSHP* ou *XIAP/BIRC4*).

Diagnóstico provável de SLPX pode ser feito em paciente do sexo masculino que apresenta linfoma, mononucleose fatal, imunodeficiência, anemia aplásica, distúrbio linfo-histiocítico ou óbito após infecção aguda pelo EBV e primos, tios ou sobrinhos maternos com história de diagnósticos similares após infecção aguda pelo EBV.

Diagnóstico possível de SLPX pode ser feito em paciente do sexo masculino que apresenta linfoma, mononucleose fatal, imunodeficiência, anemia aplásica, distúrbio linfo-histiocítico ou óbito após infecção aguda pelo EBV.

O diagnóstico diferencial inclui outras formas de mononucleose grave, como a mononucleose infecciosa fatal esporádica e formas não ligadas ao sexo de suscetibilidade ao EBV, além de imunodeficiências como a ALX, as síndromes de hiper-IgM, a ICV e a deficiência de Fas, também denominada síndrome linfoproliferativa autoimune e caracterizada por aumento maciço dos órgãos linfoides, fenômenos autoimunes, hipergamaglobulinemia e aumento de linfócitos T $CD3^{+}CD4^{-}CD8^{-}$ já em idade precoce.

Tratamento

O tratamento da SLPX ainda é controverso. Devido às evidências de proteção dos anticorpos maternos ao neonato por 4 a 6 meses, indica-se terapia com IgEV rica em anticorpos anti-EBV para prevenir ou minimizar os efeitos da infecção. Todavia alguns pacientes faleceram de mononucleose a despeito desse tratamento. Para os pacientes com hipogamaglobulinemia indica-se reposição com IgEV para prevenir infecções virais ou bacterianas graves.

Atualmente o único tratamento eficaz é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (de cordão ou medula óssea) precoce. Futuramente a terapia gênica pode se tornar uma opção.

Prognóstico

O prognóstico da SLPX é muito ruim, a menos que seja precocemente tratado. Cerca de 70% dos meninos afetados faleceram até os 10 anos de idade; somente dois pacientes chegaram aos 40 anos de idade. As taxas de sobrevida para a mononucleose infecciosa, distúrbios linfoproliferativos, disgamaglobulinemia e anemia aplásica são de 4, 35, 55 e 50%, respectivamente. Pacientes com hipogamaglobulinemia têm um prognóstico relativamente favorável, particularmente se tratados com infusões de IgEV mensais.

Síndrome de hiper-IgM ligada ao sexo (HIMX ou HIM-1)

Outro grupo de distúrbios dos linfócitos B é denominado síndrome de hiper-IgM. Essa doença foi descrita em 1961 por Rosen[41] e denominada, na época, disgamaglobulinemia, recebendo a nomenclatura atual de imunodeficiência com hiper-IgM em 1974.[7] Com base no perfil de imunoglobulinas e na demonstração de que os linfócitos B desses pacientes expressam somente IgM e IgD, suspeitava-se de um defeito primário de *switching* isotípico dos linfócitos B. Todavia, a observação de que vários desses pacientes, principalmente os com a forma ligada ao sexo, apresentavam suscetibilidade a infecções oportunistas sugeria um defeito de linfócitos T. Nesse complexo encontramos uma forma ligada ao sexo (HIM-1) decorrente de mutações no ligante de CD40 (CD40-L ou CD154)[1] presente nos linfócitos T e fundamental na interação com os linfócitos B que induz a mudança de isótipo de IgM para outro isótipo (IgG, IgA ou IgE).

Etiopatogenia

Experimentos direcionados à caracterização dos sinais de células T auxiliadoras envolvidas na diferenciação dos linfócitos B levou à descoberta de que anticorpos monoclonais anti-CD40 são capazes de induzir diferenciação dos linfócitos B, na presença das citocinas adequadas.[42,57] A molécula CD40L (CD154) é uma molécula de superfície expressa transitoriamente nos linfócitos T, cujo gene está localizado em Xq26.3-27 e que dá origem a uma proteína da família do fator de necrose tumoral (TNF) e que tem afinidade pelo CD40, expresso nos linfócitos B. A ativação do CD40 inibe a apoptose de linfócitos B e induz o *switching* isotípico para outras classes e a hipermutação somática, dependendo das citocinas presentes no local.

Fisiopatologia

A ligação do complexo trimolecular MHC/TCR/peptídio induz a expressão de CD154 nos linfócitos T, que se ligará ao CD40 na célula apresentadora de Ag (APC). O CD80 (B7.1) é induzido na APC e liga-se ao CD28 expresso na célula T. Sinais intracelulares são ativados, possibilitando à célula T alterar seu padrão de síntese de citocinas e expressão de moléculas de superfície, tornando-se uma célula T auxiliadora ativada. Simultaneamente, a APC é preparada para produzir uma variedade de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que podem influenciar as células próximas. A interação CD40/CD154 também apresenta papel relevante na ativação de células CD8, de células NK e de células B, nas quais sua função torna-se mais evidente em decorrência do distúrbio de mudança de isótipo de Ig produzida.

Anatomia patológica

Um achado que distingue a HIM-1 das outras formas de disgamaglobulinemia primárias é a hiperplasia linfoide que provoca aumento das amígdalas, linfadenomegalias e hepatoesplenomegalia nas deficiências de AID (citidina deaminase induzida pela ativação) e UNG (uracila n-DNA glicosilase). Os linfonodos desses pacientes não apresentam centros germinativos, em consequência da interação CD40/CD154 ineficaz nas áreas extrafoliculares, que resulta em um pobre recrutamento de precursores nos centros germinativos. Esses pacientes também apresentam maior suscetibilidade a neoplasias, principalmente linfomas. Entretanto, existe na HIM-1 uma suscetibilidade a neoplasias do fígado e vias biliares não existente nas outras formas de imunodeficiência, decorrente da colangite esclerosante induzida pelo *Cryptosporidium* sp. Manifestações autoimunes como citopenias, artrites e nefrites podem ocorrer na HIM-1, mas são mais frequentes nas formas autossômicas recessivas.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes inicia sua sintomatologia ao fim do primeiro ou durante o segundo ano de vida. Infecções de repetição do trato respiratório superior e inferior são comuns, mas existe uma predisposição a pneumonias por *P. jiroveci*. Outros patógenos oportunistas tais como CMV, criptococo, histoplasma e micobactérias incluindo o BCG podem provocar doença pulmonar ou disseminada. Diarreia é outra manifestação muito comum, e pode ser aguda ou crônica requerendo, inclusive, nutrição parenteral. Infecções por *Cryptosporidium* podem provocar diarreia aquosa crônica e contribuir para alta frequência de colangite esclerosante, uma complicação grave e ocasionalmente fatal.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para a HIM-1 são:

- Definitivo: paciente de sexo masculino com concentração de IgG ao menos 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade e um dos seguintes:
  - Mutação no gene de CD154
  - Primos, tios ou sobrinhos maternos com diagnóstico confirmado de HIM-1
- Provável: paciente de sexo masculino com concentração de IgG ao menos 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade e todos os seguintes:
  - Número normal de células T e linfoproliferação de células T normal para mitógenos
  - Número normal ou elevado de células B com ausência de IgG antígeno-específica
  - Uma ou mais das seguintes infecções ou complicações: infecções bacterianas recorrentes no primeiro ano de vida; infecção por *Pneumocystis jiroveci* no primeiro ano de vida; neutropenia; diarreia relacionada com o *Cryptosporidium*; colangite esclerosante; anemia aplásica induzida por *Eritrovirus* B19
  - Ausência de marcação de CD154 em células T ativadas, por anticorpo monoclonal anti CD154 ou ligação a CD40 solúvel
- Possível: paciente do sexo masculino, com concentração de IgG ao menos 2 desvios padrões abaixo do normal para a idade, números normais de células T e B, e um ou mais dos seguintes:
  - Concentrações de IgM pelo menos dois desvios padrões acima do normal para a idade
  - Infecção por *Pneumocystis jiroveci* no primeiro ano de vida
  - Anemia aplásica induzida por *Eritrovirus* B19
  - Diarreia relacionada com o *Cryptosporidium*
  - Doença hepática grave (colangite esclerosante).

Tratamento

A base do tratamento desses pacientes é a reposição de IgEV, nas doses utilizadas para os outros pacientes (400 a 600 mg/kg/a cada 3 ou 4 semanas). Antibioticoterapia profilática pode ser necessária em alguns pacientes com sequelas pulmonares preestabelecidas. A profilaxia para pneumonia por *P. jiroveci* com cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprima) é indicada em todos os casos de HIM-1. A neutropenia pode ser resolvida com a infusão de IgEV. Nos casos em que isso não ocorra, pode ser utilizado o fator estimulador de colônias de granulócitos recombinante (G-CSF). A fase terminal da colangite esclerosante, caracterizada por insuficiência hepática, necessita de transplante de fígado para sua correção, mas existe alta taxa de recidiva da doença hepática. O transplante de medula óssea é cada vez mais indicado, pelos resultados animadores para os pacientes portadores de HIM-1. A terapia gênica não apresenta perspectiva otimista, visto que o gene de CD154 está sob rígido controle regulatório nas células T.

Prognóstico

O prognóstico da HIM-1 é pior que o das agamaglobulinemias, devido ao risco de infecções graves oportunistas, doença hepática grave e neoplasias.

Síndrome de hiper-IgM ligada ao sexo com displasia ectodérmica anidrótica (XL-EDA-ID)

Esta é uma forma de doença bastante rara, causada por mutações no gene que codifica o modulador essencial de NF-κB (NEMO ou IKKγ), que é necessário, além de outras vias de transdução, para a ativação induzida por CD40 do fator transcripcional NF-κB.[10] A família de fatores transcripcionais NF-κB é composta de homo e heterodímeros de cinco proteínas estruturalmente relacionadas e evolucionariamente conservadas (NF-κB1/p50, NF-κB2/p52, RelA [também denominado p65], RelB e c-Rel). Esses fatores transcripcionais são sequestrados no citoplasma das células em repouso por meio de associações com o inibidor das proteínas NF-κB (IκB), que pertence a uma família que inclui IκB-α, IκBβ, IκBε e os precursores de p50 e p52 (denominados p105 e p100). O complexo IKK é composto de, pelo menos, duas subunidades catalíticas relacionadas, IKKα/IKK1 e IKKβ/IKK2, e de uma subunidade reguladora essencial IKKγ/NEMO (de NF-κB *essential modulator*). A degradação dos IκBs resulta na translocação dos dímeros de NF-κB para o núcleo, onde se ligam ao DNA em locais de ligação cognatos para regular a transcrição gênica. Os dímeros de NF-κB são envolvidos no desenvolvimento e função do sistema imune, tanto na ativação de respostas inatas ou adaptativas quanto na expressão de genes relacionados com a síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e seus receptores, moléculas coestimulatórias, além da ectodisplasina, motivo pelo qual esses pacientes apresentam displasia ectodérmica.

Fisiopatologia

Devido à sua enorme importância na sinalização intracelular, observou-se que mutações amórficas de NEMO são letais para o sexo masculino

intraútero. Por outro lado, mutações hipomórficas de NEMO que não abolem a função de sinalização de NF-κB levam a XL-EDA-ID, enquanto mutações hipomórficas do códon de interrupção são associadas também a osteopetrose e linfedema (XL-OL-EDA-ID).[35]

Existe uma forma autossômica dominante de EDA-ID decorrente de mutações em IκBα observada em raríssimos pacientes com quadro clínico similar com fenótipo de hiper-IgM, porém mais grave, apresentando leucocitose com linfocitose e ausência de resposta inclusive a antígenos proteicos. A gravidade do quadro requer transplante de medula óssea.[8]

Quadro clínico

Esses pacientes geralmente sofrem de infecções bacterianas graves dos tratos respiratório e digestivo, pele, tecidos moles e ossos, além de meningite e septicemia. A maioria das infecções é por bactérias capsuladas piogênicas, porém alguns pacientes também apresentam micobacterioses ambientais, pneumocistose e citomegalovirose. Muitos pacientes apresentam redução da resposta inflamatória clínica e biológica durante os episódios infecciosos.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Todos os pacientes testados apresentam ausência de anticorpos antipolissacárides a despeito de infecção ou vacinação contra bactérias capsuladas. Vários desses pacientes demonstram baixos níveis de IgG (principalmente IgG2), altos níveis de IgM e IgA variável (fenótipo hiper-IgM). Raros pacientes apresentam função citotóxica natural (NK) reduzida, a despeito de contagens normais das células NK, B e T CD4+ e CD8+. A resposta linfoproliferativa a mitógenos e antígenos, assim como a resposta anticórpica a antígenos proteicos é normal em todos os pacientes testados.

Tratamento e prognóstico

O tratamento direcionado às manifestações imunológicas compreende o tratamento precoce e agressivo das infecções e reposição de IgG por via intravenosa. Devido ao reduzido número de pacientes, não se sabe ainda quais devem receber tratamento profilático para as infecções oportunistas. O prognóstico geral é ruim, visto que metade dos pacientes diagnosticados faleceu por infecção.

Síndromes de hiper-IgM autossômicas recessivas

A despeito da maioria dos pacientes portadores de síndrome de hiper-IgM serem do sexo masculino, existem pacientes do sexo feminino que apresentam fenótipo clínico e imunológico similar.

Etiopatogenia

O conhecimento de que mutações de CD154 originam a forma ligada ao sexo levou à imediata procura de pacientes mutantes de CD40,[14] que também apresentariam o mesmo fenótipo clínico e laboratorial. No entanto, esta forma foi a terceira variante a ser descrita, e consequentemente foi denominada síndrome de hiper-IgM do tipo 3 (HIM-3), apresentando todas as características encontradas na forma ligada ao sexo. Recentemente demonstraram-se mutações em uma deaminase da citidina (AID),[38] denominada HIM-2, e na uracila-DNA glicosilase (UNG)[20] presentes nos linfócitos B e que induzem quadros similares.

Fisiopatologia

Todas as formas autossômicas recessivas das síndromes de hiper-IgM apresentam defeitos de recombinação do *switch* isotípico, levando a níveis bastante reduzidos de IgA, IgG e IgE, enquanto os níveis de IgM e IgD são elevados. Existe também distúrbio de maturação da resposta anticórpica, pois não ocorre hipermutação somática. Na HIM-3 a mutação de CD40, fundamental na interação com os linfócitos T, explica os distúrbios imunológicos, sendo uma fenocópia da HIM-1. Por outro lado, a AID é uma enzima específica dos linfócitos B que converte a deoxicitidina (dC) a deoxiuridina (dU) em DNA de fita simples. Em seguida, os resíduos de uracila são deglicosilados pela UNG e removidos do DNA, gerando um local abásico que pode ser atacado por endonuclease apirimídica, ocasionando quebras no DNA de fita simples, produzindo mutações pontuais nas regiões variáveis dos genes de Ig, provocando a hipermutação somática. O mesmo mecanismo ocorre nas regiões de *switch* isotípico, que envolve a deleção de segmentos entre diferentes regiões de *switch*.

Anatomia patológica

Uma característica típica das deficiências de AID e de UNG é a hiperplasia marcante dos órgãos linfoides em decorrência da presença de centros germinativos gigantes (5 a 10 vezes maiores que o normal) cheios de células B em proliferação. Essas células B expressam IgM, IgD e CD38, um fenótipo previamente descrito em uma pequena subpopulação de células B correspondente às células fundadoras dos centros germinativos, suscetíveis a maturação.

Quadro clínico

Essas formas de síndrome de hiper-IgM apresentam infecções de repetição por bactérias capsuladas que envolve o trato respiratório e digestivo, similares às das outras formas. Entretanto, as deficiências de AID e de UNG apresentam manifestações mais leves, sem infecções oportunistas ou quadro hepático grave.

Tratamento e prognóstico

O tratamento de todas essas formas é similar, contudo a HIM-3 (deficiência de CD40) necessita de cuidado especial com as infecções oportunistas e pode ser tratada com transplante de células-tronco hematopoéticas, enquanto a HIM-2 e a deficiência de UNG não necessitam desse cuidado, em decorrência do quadro mais brando. O prognóstico dessas formas é variável.

Hipogamaglobulinemia transitória da infância

As células do trofoblasto humano expressam receptores para IgG e este anticorpo materno é ativamente transferido para o feto durante o terceiro trimestre da gestação. Portanto, os níveis de IgG dos recém-nascidos são semelhantes ou um pouco mais elevados que os maternos ao nascimento. No

entanto, prematuros apresentam baixos níveis de IgG, visto que a maioria dos anticorpos é transportada no terceiro trimestre da gestação. A IgG materna apresenta meia-vida de cerca de 25 dias e os lactentes desenvolvem sua própria produção de IgM, seguida de IgG e IgA. O tempo para o início e a intensidade de produção é variável, entretanto, observa-se que os níveis permanecem reduzidos dos 3 aos 7 meses de idade, caracterizando hipogamaglobulinemia fisiológica. Algumas crianças apresentam retardo na maturação da resposta de IgG, que leva a uma hipogamaglobulinemia transitória da infância, uma deficiência mais prolongada de anticorpos que é resolvida até cerca de 2 anos de idade, podendo, em alguns casos, chegar aos 5 anos de idade.

Fisiopatologia

As células B de neonatos são capazes de fazer o *switch* para outros isótipos além da IgM, existindo uma redução da interação das células T auxiliadoras com os linfócitos B. A base para a função auxiliadora inadequada com relação à produção de anticorpos não é conhecida, contudo suspeita-se que os níveis reduzidos de CD21 estejam envolvidos na fisiopatologia do distúrbio. Observou-se aumento da produção de TNF-α e TNF-β por linfócitos T CD4+ desses pacientes.[22] O tecido linfoide periférico é pobre, com poucos centros germinativos, e conteúdo de plasmócitos acentuadamente reduzido. Uma diferença importante nos pacientes que irão evoluir para hipogamaglobulinemia persistente é a frequência reduzida de células B de memória comutadas e níveis reduzidos de IgM.[33]

Quadro clínico

Algumas dessas crianças manifestam infecções de repetição típicas, com início por volta dos 6 meses, acometendo os tratos respiratório e gastrintestinal, semelhante aos deficientes de IgA. Muitas destas crianças são assintomáticas, tendo sido detectadas durante avaliação de rotina de familiares sadios de pacientes com várias formas de imunodeficiência.

Diagnóstico

Os números de células T e B circulantes são normais, assim como a resposta a ensaios funcionais. Estes pacientes parecem apresentar um retardo na maturação das células T auxiliadoras para a produção de anticorpos. A maioria das crianças responde a vacinações, mesmo antes da normalização dos níveis de imunoglobulinas. A ausência de resposta não exclui o diagnóstico, mas outras imunodeficiências devem ser investigadas. Geralmente os níveis de anticorpos séricos aumentam gradualmente, de modo que todos os pacientes apresentam níveis normais até os 4 ou 5 anos de idade. Assim, o diagnóstico definitivo pode ser estabelecido apenas após a recuperação.

Tratamento e prognóstico

As infecções podem ser controladas com o uso de antibióticos. A reposição de imunoglobulina por via intravenosa em geral não é necessária, porém pode ser administrada durante processos infecciosos graves. Crianças que apresentam pequeno aumento dos níveis de anticorpos, com curso particularmente difícil ou que não respondem à terapia com gamaglobulina, devem ser reavaliadas quanto à função imunológica, pois provavelmente evoluirão para hipogamaglobulinemia persistente. O prognóstico é excelente, devido à recuperação espontânea em todos os pacientes.

Deficiência de subclasses de IgG

Há quatro subclasses de IgG em humanos: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Suas designações decorrem de sua concentração no soro, aproximadamente 66%, 24%, 7% e 3% do total, respectivamente. A região constante da cadeia pesada de cada subclasse é codificada por um gene diferente. Cada subclasse apresenta propriedades estruturais únicas e diferentes funções na resposta imune, assim como diversas interações com o complemento e com receptores para IgG nas células fagocitárias e linfócitos. A IgG1 e a IgG3 são produzidas, principalmente, em resposta a antígenos proteicos, solúveis ou virais. Alguns vírus estimulam IgG4, como por exemplo, herpes simples e varicela-zóster, devido à sua persistência crônica. A resposta aos polissacarídios das bactérias capsuladas é quase exclusiva da subclasse IgG2.

O critério para o diagnóstico compreende níveis baixos de uma ou mais subclasses de IgG, na ocorrência de nível normal de IgG total. Em geral, exceto para deficiência de IgG1, os níveis de IgG não se encontram alterados. Os valores encontrados devem ser sempre comparados a padrões de normalidade para a faixa etária e para a população.

O estabelecimento da resposta a antígenos é muito importante na avaliação destes pacientes. A maioria das crianças foi imunizada para toxoide tetânico ou *H. influenzae* B, por exemplo, e podem-se determinar os títulos de anticorpos. Os pacientes podem ser imunizados para pneumococo ou meningoco. Entretanto, estas vacinas polissacarídeas devem ser aplicadas em crianças acima de 2 anos de idade e o resultado deve ser interpretado com cautela, pois a resposta a polissacárides é mais tardia.

A deficiência de IgG3 é mais comum em adultos e a de IgG2 em crianças, particularmente associada à resposta inadequada a antígenos polissacarídios. A deficiência isolada de IgG4 é difícil de ser interpretada, uma vez que muitos indivíduos normais apresentam valores indetectáveis. A deficiência de IgG2, frequentemente associada à deficiência de IgG4 e uma incapacidade de responder a antígenos polissacarídios tem sido relacionada com a deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas e é frequentemente associada à deficiência de IgA.

Pacientes com deficiência de subclasses de IgG comumente apresentam infecções sinopulmonares de repetição causadas por patógenos bacterianos comuns. Alguns destes pacientes também apresentam diarreia, presumivelmente de causa infecciosa.

O tratamento desses pacientes requer antibioticoterapia adequada para as infecções. Todavia, se as infecções continuam a ocorrer com uma frequência ou gravidade inaceitáveis, e se a resposta de anticorpos à imunização é escassa, o uso de gamaglobulina pode ser indicado por um período de 6 a 12 meses. Geralmente a história natural desta síndrome mostra melhora espontânea na infância tardia.

Síndrome de deficiência de resposta a antígenos polissacarídios

O desenvolvimento de anticorpos específicos é dependente da exposição antigênica, apresentação do antígeno, célula T *helper* e maturação da célula B. Estas funções seguem etapas de maturação, com os anticorpos contra antígenos proteicos produzidos inicialmente, seguidos gradativamente pela produção de anticorpos contra diferentes tipos de polissacarídios.

Os recém-nascidos produzem prontamente anticorpos contra vacinas proteicas, mas não respondem à maioria das vacinas pneumocócicas polivalentes até aproximadamente 2 anos. Atualmente a imunização com vacinas pneumocócicas é a única maneira de analisar a antigenicidade e resposta imune a antígenos polissacárides em humanos, pois as vacinas conjugadas para *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* refletem a

habilidade de responder a proteínas.

A deficiência de resposta a antígenos polissacarídios caracteriza-se por níveis de imunoglobulinas normais e resposta normal a antígenos proteicos. O critério utilizado, até o momento, é o aumento de quatro vezes dos títulos pós-vacinais em quatro dos seis antígenos testados.

Em muitos indivíduos, a falta de resposta pode não trazer repercussões clínicas, enquanto outros apresentam infecções sinopulmonares de repetição. O diagnóstico é estabelecido pela resposta inadequada a antígenos específicos, resposta normal a outros antígenos e níveis séricos normais de IgG e IgM.

A administração de gamaglobulina intravenosa pode ser necessária, evitando-se complicações pulmonares, como o desenvolvimento de bronquiectasias. A antibioticoterapia profilática também pode auxiliar no controle das infecções.

Deficiência de imunoglobulina M

A deficiência de IgM é um distúrbio raro e pode apresentar herança autossômica recessiva. O nível de IgM sérico é baixo, enquanto as concentrações de IgG e IgA são normais. Esta condição foi associada a infecções de repetição, enteropatia perdedora de proteínas, atopia e síndromes autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico.[48] As respostas à vacinação não são previsíveis. A maioria dos pacientes parece ter número normal de células B portando IgM circulantes. Um estudo encontrou inversão da relação CD4/CD8 em um grupo de quatro pacientes e relacionou uma população de células T supressoras de IgM na redução da produção de IgM. Outro estudo verificou aumento da relação CD4/CD8 em seis pacientes e sugeriu falha da maturação da célula B. Parece que esta é uma entidade heterogênea.

Deficiência de cadeia kappa

As cadeias leves de imunoglobulinas existem em duas formas: kappa e lambda. A relação normal de anticorpos que contêm cadeias kappa e lambda é de cerca de 3:2. A relação anormal entre κ/λ foi observada em muitos pacientes com hipogamaglobulinemia ou deficiência de IgA.[2] Nestes relatos, a deficiência de λ foi verificada em um paciente com infecções de repetição, anemia megaloblástica e acloridria associada a deficiência de produção de fator intrínseco, enquanto outros três pacientes apresentaram deficiência de cadeia κ. Em um paciente com deficiência total de cadeia κ observou-se mutação nos dois alelos.[47] Não está claro com que intensidade a falta relativa das cadeias kappa ou lambda contribuem para a doença nas crianças.

Imunodeficiência com timoma

A imunodeficiência com timoma, também denominada síndrome de Good, é uma causa rara de imunodeficiência combinada predominantemente humoral que ocorre em associação com timoma, em geral após a sexta década de vida. O timoma pode preceder, ser concomitante ou suceder as manifestações de imunodeficiência. Pacientes afetados pela imunodeficiência com timoma apresentam suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas, fúngicas, virais e oportunistas, além de autoimunidade hematológica e quadros miastênicos, e suscetibilidade a neoplasias. A patogênese é desconhecida, sendo que 75% dos timomas são benignos de linhagem epitelial. O prognóstico desses pacientes é pior que o dos agamaglobulinêmicos ou portadores de imunodeficiência comum variável.

Imunodeficiências Primárias Celulares e Combinadas

Dewton de Moraes Vasconcelos

Introdução

Os linfócitos T são fundamentais para a resposta imunológica direcionada a patógenos intracelulares tanto para os vírus, as bactérias intracelulares como para as micobactérias, os fungos, os parasitas intracelulares como o *Toxoplasma* e neoplasias. Para exercer a sua função, os linfócitos T apresentam diversas subpopulações com diferentes funções. Desse modo, os linfócitos T CD4 apresentam funções auxiliadoras, produzindo citocinas que modulam a função das células T CD8 citotóxicas ou monócitos-macrófagos que efetuam a lise das células-alvo infectadas. As células CD4 modulam a função das células B e induzem a mudança do isótipo de imunoglobulina por meio da interação CD154/CD40, descrita na seção anterior. Sendo assim, pode-se dizer que as células T CD4 exercem a função de um maestro da orquestra imunológica e que as imunodeficiências que afetam os linfócitos T comprometem, em sua maioria, também os linfócitos B, caracterizando imunodeficiência combinada (celular e humoral).[1]

Conceito

A denominação imunodeficiência combinada (IDC/CID) abrange um grupo bastante heterogêneo de distúrbios congênitos da imunidade decorrentes de alterações da diferenciação dos linfócitos T, em algumas doenças pode acometer os linfócitos B, as células NK e a série mieloide.[2] Atualmente temos 33 fenótipos clínicos e 43 genes relacionados com as IDCs.[3] Esses distúrbios são bastante variados quanto à gravidade do quadro, que é tanto mais grave quanto mais precoce for o defeito da diferenciação celular na ontogenia (Figura 309.4). As formas mais graves são denominadas "imunodeficiências combinadas graves" – (IDCG/SCID).[4]

Epidemiologia

Estima-se que esses distúrbios correspondam a aproximadamente 15 a 20% das imunodeficiências primárias.[5] Neste capítulo utilizaremos uma classificação com base na proposta pelo conselho da *experts* em imunodeficiências da Organização Mundial da Saúde com algumas atualizações necessárias.[3] Como já referido, atualmente são descritas mutações em 43 genes diferentes, com uma prevalência estimada por volta de um paciente em 75.000 a 100.000 nascimentos (Tabela 309.11).

Quadro clínico

As imunodeficiências combinadas são as formas mais graves de imunodeficiências primárias, devido ao papel central das células T na indução e modulação das respostas imunes específicas. As manifestações clínicas desses pacientes compreendem basicamente infecções por patógenos intracelulares oportunistas, similar aos pacientes infectados pelo HIV. Já nos primeiros meses de vida, os pacientes apresentam episódios frequentes de infecções.[6,7] O desenvolvimento inicialmente normal é logo substituído por perda de peso e retardo do crescimento que ocorrem com o início das manifestações clínicas, incluindo baixo peso, diarreia persistente, candidíase oral e infecções respiratórias recidivantes (Figura 309.5). Infecções persistentes por agentes oportunistas tais como a *Candida albicans, Pneumocystis jiroveci, Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e vírus como os herpes-vírus da varicela, CMV ou EBV, entre muitos outros, levam a infecções disseminadas que culminam com a morte do paciente. As infecções são resistentes ao tratamento e existe excreção persistente dos patógenos (ver Tabela 309.1). Exantema ou hemocitopenia são frequentes em decorrência de reações enxerto *versus* hospedeiro neonatal, por implantação de células imunocompetentes maternas no feto ou pela administração de hemoderivados celulares não irradiados (Figura 309.6).

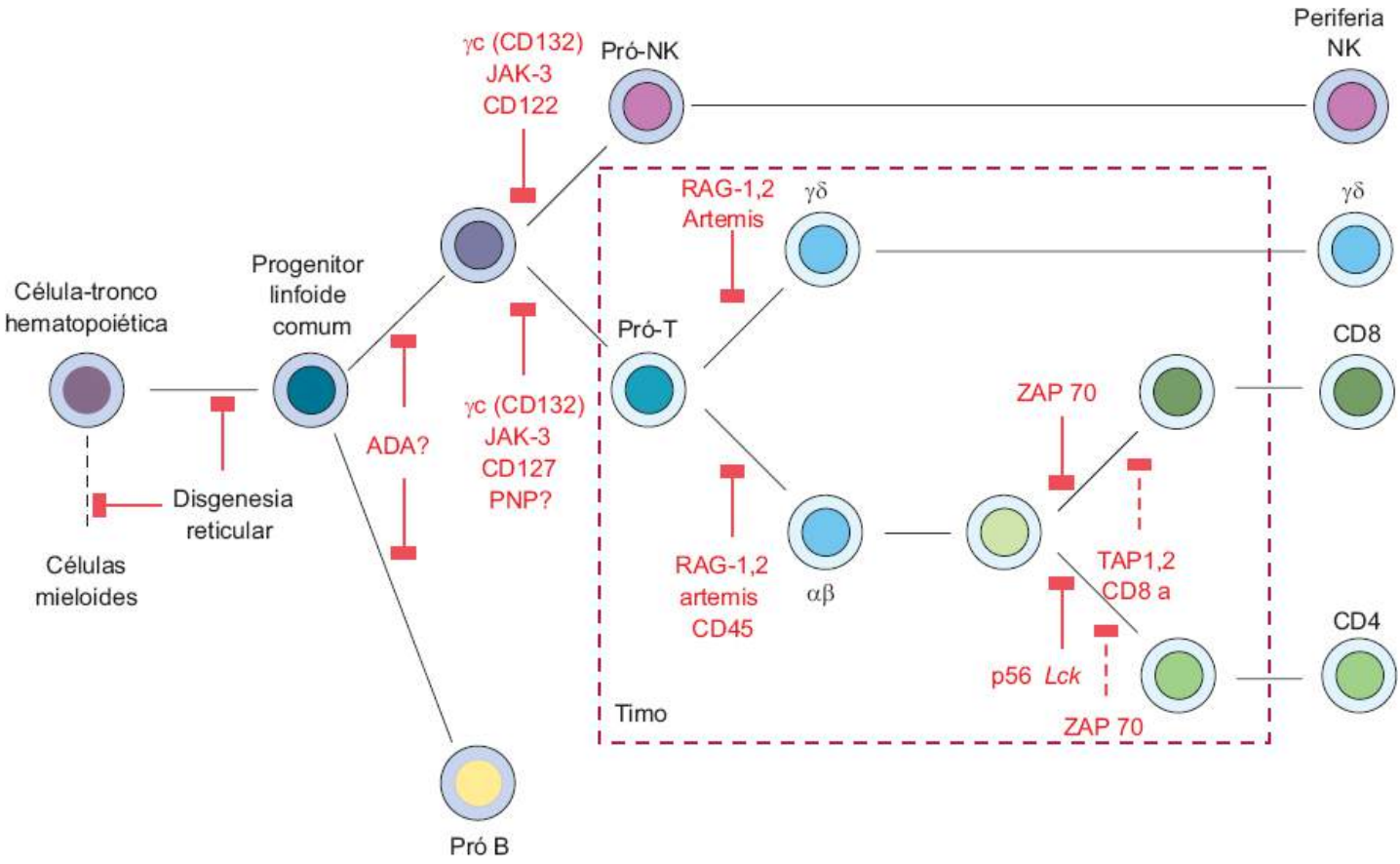

Figura 309.4 Representação esquemática da linfo-hematopoese e das imunodeficiências resultantes de bloqueio no desenvolvimento linfoide. Em *vermelho* observam-se as moléculas mutadas. As *linhas sólidas* representam inibição completa e as *linhas pontilhadas,* inibição parcial. ADA = adenosina deaminase; NK = *natural killer*; PNP = purina nucleosídio fosforilase; RAG = genes ativadores da recombinase 1 e 2. (Adaptada de Fischer, A, Lancet 357: 1863-1869, 2001 com dados até 2013.)

Diagnóstico clínico

Os achados clínicos mais comuns dos pacientes portadores de IDCG incluem atrofia de amígdalas e linfonodos, acompanhada de atrofia tímica evidente ao exame radiológico de tórax (Figura 309.7). Posteriormente pode haver desenvolvimento de febre, infiltrados cutâneos e hepatoesplenomegalia. Os achados clínicos dependem do grau de deficiência assim como do ramo afetado. Assim, os tipos de infecção (superficial ou disseminada) e os patógenos envolvidos sugerem os mecanismos imunológicos defeituosos.[2] Desse modo, a história clínica deve ser detalhada, incluindo idade de início, existência de consanguinidade familiar e de familiares afetados, resposta à terapêutica e complicações apresentadas, além de complicações a vacinações prévias com patógenos vivos atenuados das vacinas BCG, MMR e Sabin, por exemplo. O exame físico também deverá envolver todos os órgãos e sistemas, visto que existem distúrbios que associam manifestações sistêmicas. Em geral, pacientes portadores de IDCG são linfopênicos, frequentemente abaixo de 1.000 células/mm^3. É importante lembrar que o diagnóstico costuma ocorrer com alguns meses de idade, faixa na qual o número de linfócitos é fisiologicamente elevado. Assim, número de linfócitos abaixo de 2.500 deve levantar a suspeita de IDCG e promover início de investigação apropriada. Aproximadamente 50% dos casos apresentam número normal ou elevado de linfócitos B, e a grande maioria desses casos têm relação com o sexo. Apesar do número normal de células B, sua função é defeituosa, como podemos inferir pelos baixos níveis de imunoglobulinas séricas e ausência de resposta às imunizações. É importante ressaltar que esses pacientes *não podem* receber vacinas de patógenos vivos atenuados (p. ex., BCG, vacina Sabin, MMR – sarampo, caxumba, rubéola –, febre amarela) pelo risco de desenvolvimento de infecções generalizadas, assim como transfusões de hemoderivados não irradiados, devido à possibilidade de estabelecimento de doença enxerto *versus* hospedeiro neonatal.

Tratamento

As IDCGs são emergências pediátricas. O tratamento de escolha é o transplante de medula óssea, preferivelmente de doadores HLA-idênticos aparentados, sob o risco de morte no primeiro ou segundo anos de vida, por isso o diagnóstico precoce é fundamental.

Diagnóstico

O diagnóstico de uma IDCG deve ser considerado em crianças com história de infecções de repetição associadas à linfopenia. O diagnóstico precoce é essencial porque quando o paciente apresentar infecção grave, nem os esquemas terapêuticos mais agressivos são capazes de conter o processo. A investigação de uma imunodeficiência primária em particular deve seguir um enfoque sequencial, de modo a se poder conhecer com detalhes suficientes os diferentes ramos da resposta imune. Além disso, deve ser parcimoniosa de modo a não espoliar mais ainda o paciente, provocando complicações evitáveis. Essa avaliação laboratorial deve compreender exames de triagem para todos os ramos da resposta imunológica, acompanhada de exames específicos que acompanham o rápido desenvolvimento da ciência médica. Com a finalidade de entendermos as características imunológicas e clínicas das imunodeficiências combinadas e celulares, utilizaremos uma classificação fenotípica a partir das populações celulares afetadas, como descrito a seguir.[3]

Tabela 309.11 Imunodeficiências combinadas e celulares.

Designação		Ig sérica	Células B circulantes	Células T circulantes	Patogênese presumida	Herança	Achados associados
IDCG (T-B-)	Disgenesia reticular (deficiência de AK2)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Defeito na adenilato quinase mitocondrial afetando as células T, B, NK e mieloides (defeito das células-tronco)	AR	Granulocitopenia, anemia trombocitopenia e surdez
	Deficiência de adenosina deaminase (ADA)	↓↓↓	↓↓↓ progressiva	↓↓↓ progressiva	Distúrbios das células T, B e NK por metabólitos tóxicos (p. ex., dATP, s-adenosil homocisteína) devido à deficiência enzimática	AR	Anormalidades de cartilagens, neurológicas, hipoacusia, manifestações pulmonares e hepáticas
	Deficiência de RAG1/2	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Mutações nos genes RAG1/RAG2	AR	
	Deficiência de Artemis	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade
	Deficiência de DNA PKcs	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos similar à IDCG do camundongo e do cavalo árabe, amplamente estudadas	AR	Radiossensibilidade
	Deficiência de DNA ligase IV	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade, microcefalia, dismorfismo facial
	Deficiência de Cernunnos/NHEJ1	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Recombinação VDJ e reparo de DNA defeituosos	AR	Radiossensibilidade, microcefalia, retardo de crescimento intrauterino
IDCG (T-B+)	Deficiência da cadeia gama comum (ligada ao X)	↓↓↓	Normal ou ↓	Muito ↓↓↓	Mutações na cadeia γ dos receptores de IL-2, 4, 7, 9, 15 e 21	LX	Células NK ↓↓
	Deficiência de JAK3	↓↓↓	Normal ou ↓	Muito ↓↓↓	Mutações no gene da tirosina quinase JAK3	AR	Células NK ↓↓
	Deficiência de IL-7 Rα	↓↓↓	Normal ou ↓	Muito ↓↓↓	Mutação na cadeia α do	AR	Células NK normais

					receptor de IL-7		
	Deficiência de CD45	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutações no gene de CD45	AR	Células NK ↓, células T γ/δ normais
	Deficiência de CD3 δ, ε ou ζ	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutações nos genes das cadeias CD3δ, CD3ε, ou CD3ζ do complexo TCR/CD3	AR	Células NK normais
	Deficiência de coronina-1A	↓↓↓	Normal	Muito ↓↓↓	Mutação no gene de coronina-1A	AR	Células NK normais; timo detectável
	Deficiência de TRAC	Normal	Normal	RCT αβ ↓↓↓; RCT gδ ↓↓↓	Mutação na região constante da subunidade alfa do RCT	AR	Eosinofilia, IgE ↓; Autoimunidade, alergia, linfadenomegalia e hepatomegalia
	Deficiência de CD3γ	Normal	Normal	Normal, mas com expressão reduzida do TCR	Transcrição defeituosa da cadeia CD3γ	AR	Manifestações clínicas que variam de IDCG a relativamente leve
	Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP)	Normal ou ↓	Normal	↓↓↓ progressiva	Defeitos das células T por metabólitos tóxicos (p. ex., dGTP) devido à deficiência enzimática	AR	Anemia hemolítica autoimune; sintomas neurológicos
Síndrome de Omenn		↓↓; IgE ↑	Normal ou ↓	Presentes; diversidade ↓↓	Mutações nos genes RAG1/RAG2, Artemis, IL7Rα, RMRP, ADA, DNA Ligase IV, gc, ou associada com a síndrome de DiGeorge		Eritrodermia; eosinofilia; hepatoesplenomegalia
Deficiência de CD40-L		IgM e IgD aumentadas ou normais; outros isótipos ↓	Células IgM e IgD + presentes; outras ausentes	Normais em número	Mutações no gene do ligante de CD40 (CD154) causando distúrbio de comutação isotípica e de sinalização das células dendríticas		Neutropenia Trombocitopenia Anemia hemolítica doença gastrintestinal e hepática (colangite esclerosante)
Deficiência de CD40		IgM e IgD aumentadas ou normais; outros isótipos ↓	Células IgM e IgD + presentes; outras ausentes	Normais em número	Mutações no gene de CD40 causando distúrbio de comutação isotípica e de sinalização das células dendríticas		Neutropenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Doença gastrintestinal e hepática (Colangite esclerosante)
Deficiência de CD8α		Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene da cadeia α de CD8	AR	
Deficiência de ZAP-70		Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene da quinase	AR	

				ZAP-70		
Deficiência de canais de Ca^{++} (ORAI-1 e STIM-1)	Normal	Normal	Normais em número	Mutações nos genes de Orai-1 ou Stim-1, componentes dos canais de cálcio	AR	Autoimunidade, displasia ectodérmica anidrótica, miopatia não progressiva
Designação	Ig sérica	Células B circulantes	Células T circulantes	Patogênese presumida	Herança	Achados associados
Deficiência de CHP de classe I	Normal	Normal	CD8 ↓, CD4 normal	Mutações no gene de TAP-1, TAP-2 ou Tapasina (TAP-BP)	AR	Vasculite granulomatosa
Deficiência de CHP de classe II	Normal ou ↓	Normal	CD4 ↓, CD8 normal	Mutação em genes de fatores transcripcionais (CIITA, RFX-5, RFXANK, RFXAP) para as moléculas de classe II	AR	Déficit de crescimento; diarreia crônica
Deficiência da hélice alada (Winged helix – Nude)	Normal	Normal	↓↓↓	Defeitos no fator de transcrição forkhead box N1 codificado por FOXN1, o gene mutado no camundongo nude	AR	Alopecia, epitélio tímico anormal, maturação prejudicada de células T
Síndrome de DiGeorge completa	↓	Normal ou ↓	↓↓↓	Deleção de 22q11.2; raros casos com deleção de 10p; mutações heterozigotas de TBX1, um fator de transcrição	AD ou de novo	Malformação conotruncal; fácies anormal; hipoparatireoidismo
Hipoplasia de cartilagem e pelos	Normal ou ↓; anticorpos variavelmente afetados	Normal ou ↓	Normal	Mutações em RMRP (RNase MRP RNA) envolvida no processamento de RNA ribossômico, replicação de DNA mitocondrial e controle do ciclo celular	AR	Nanismo de membros curtos com disostose metafisária, cabelos esparsos, falência da medula óssea, autoimunidade, suscetibilidade a linfoma, espermatogênese reduzida, displasia neuronal do intestino
Deficiência de IKAROS	↓	Ausentes	Normal, mas com proliferação reduzida	Mutação em IKAROS, uma proteína zinc-finger hematopoiética específica e um regulador central da diferenciação linfoide	AD *de novo*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia
Deficiência de IL-2Rα (CD25)	Normal	Normal	↓	Mutação no gene de CD25	AR	Linfoproliferação; linfadenopatia; hepatoesplenomegalia, autoimunidade (pode

						lembrar IPEX), proliferação de células T reduzidas
Deficiência de STAT-5b	Normal	Normal	↓	Defeitos de STAT5b, desenvolvimento e função alterada de células T γδ, T reg, e células NK, proliferação alterada de células T	AR	Nanismo insensível ao hormônio de crescimento, dismorfismos, eczema, pneumonite intersticial linfoide, autoimunidade
Deficiência de ITK	Normal ou ↓	Normal	↓	Defeito em ITK, linfoproliferação associada ao EBV	AR	
Deficiência de MAGT1	Normal	Normal	↓ de T CD4+	Mutações em MAGT1, com fluxo de Mg^{++} alterado levando à sinalização reduzida pelo TCR	LX	Infecção por EBV; linfoma; infecções virais, respiratórias e gastrintestinais
Deficiência de DOCK8	IgM ↓, IgE ↓	Normal ou ↓	↓↓	Defeito em DOCK8, uma proteína trocadora de guanina fosfatos (GDP – GTP) para proteínas G como Ras e CDC42	AR	Células NK reduzidas, hipereosinofilia, infecções recorrentes, atopia grave, infecções virais cutâneas extensas, estafilococcias, suscetibilidade a neoplasias
Deficiência de STK4	IgM ↓, IgA, IgE e IgG ↓ Anticorpos específicos ↓	Normal ou ↓ (principalmente de memória)	↓↓ (progressiva) principalmente naïve (CD45RA+)	Defeito em STK4, uma proteína sinalizadora de proliferação e apoptose	AR	Células NK reduzidas, neutropenia intermitente, infecções recorrentes, eczema, verrugas e moluscos extensos, candidíase mucocutânea, suscetibilidade a neoplasias linfoides (EBV+)
Deficiência de RHOH	Normal	Normal	↓↓ principalmente naïve (CD45RA+) e cutâneas	Defeito em RHOH, uma GTPase de Rho expressa em células hematopoiéticas	AR	Infecções broncopulmonares, linfoma de Burkitt, distúrbios de sinalização de células T no timo e na periferia
Deficiência primária de células CD4	Normal ou ↓	Normal	CD4 ↓↓, CD8 normal	Desconhecida; raros casos descritos de deficiência de p56 lck; um caso de deficiência de UNC119	AR (p56 lck); AD (UNC119)	

AD = herança autossômica dominante; AR = herança autossômica recessiva; LX = herança ligada ao X; IDCG = imunodeficiência combinada grave; EBV = vírus Epstein-Barr; CHP = complexo de histocompatibilidade principal.

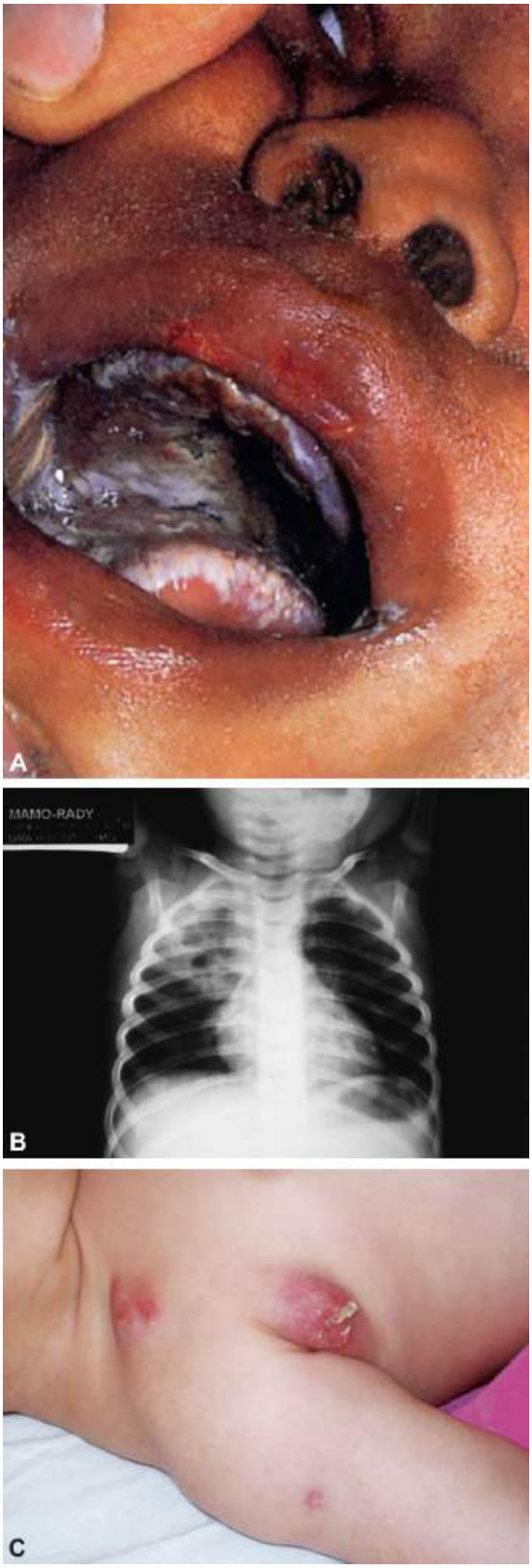

Figura 309.5 Manifestações infecciosas das imunodeficiências combinadas: **A.** Candidíase oral difusa. Veem-se placas na superfície da língua, do palato e nos cantos da boca (queilite angular). **B.** Radiografia de tórax de criança portadora de IDCG; vê-se, à direita, expansão do tecido subcutâneo em região axilar D. **C.** Imagem de condensação heterogênea com cavitação em seu interior, decorrente de micobacteriose induzida pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG) superajuntada a infecção estafilocócica; vê-se também imagem tímica extremamente reduzida.

Figura 309.6 **A.** Paciente portador de IDCG antes de transplante de células-tronco hematopoéticas. **B.** Paciente portador de IDCG com reação de enxerto contra o hospedeiro pós-transplante de células-tronco hematopoéticas. Vê-se o exantema cutâneo e o aumento de volume das articulações decorrente de resposta imunológica provocada pelas células imunocompetentes do doador contra antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro (receptor).

A caracterização do fenótipo imunológico por citometria de fluxo é importante por duas razões: (1) as estratégias de terapia para as diversas IDCGs variam consideravelmente entre os subtipos; (2) vários dos defeitos genéticos que dão origem a diversos subtipos de IDCGs já foram identificados. As diversas formas de imunodeficiências combinadas podem ser triadas por meio da fenotipagem de linfócitos, ou seja, pelos tipos celulares faltantes. Eles estão descritos a seguir:

- Ao fenótipo $T^-B^-NK^-$ correspondem dois distúrbios diferentes: a disgenesia reticular (deficiência de adenilato quinase mitocondrial – AK2) e a deficiência de adenosina deaminase (lembrando-se que nesta o déficit celular é progressivo)
- O fenótipo $T^-B^-NK^+$ compreende as deficiências de RAG1 e RAG2, a deficiência de Artemis e a deficiência da subunidade catalítica da proteinoquinase dependente de DNA (DNA PK), a deficiência da DNA-ligase 4 e de Cernunnos; é importante ressaltar que, excetuando-se as mutações de RAG, todas as outras apresentam radiossensibilidade
- O fenótipo $T^-B^+NK^-$ compreende duas doenças diferentes: a deficiência da cadeia γ comum dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 e a deficiência da proteinoquinase Jak-3. Essas doenças apresentam fenótipos idênticos por serem passos sequenciais dentro da cascata de sinalização para essas citocinas, contudo, a primeira é ligada ao sexo e a segunda é autossômica recessiva
- O quarto tipo, $T^-B^+NK^+$ pode ser decorrente da deficiência da cadeia γ do receptor de IL-7 (IL-7 Rα), da deficiência de CD45, da deficiência das cadeias α, β ou γ de CD3, da Coronina-A e de FOX-N1, o gene relacionado com o camundongo *nude* e a purina nucleosídio fosforilase (PNP); esta última, de modo similar à deficiência de ADA, tem um caráter progressivo.

Além desses quatro tipos mais evidentes à fenotipagem, existem deficiências seletivas nas populações $CD4^+$ ou $CD8^+$, relacionadas com defeitos genéticos específicos da transcrição de moléculas de classe II do CPH, das deficiências dos transportadores associados a processamento de antígeno (TAP)-1, TAP-2 ou da proteína ligadora de TAP (TAP-BP ou tapasina), da tirosinoquinase ZAP-70 ou da cadeia α de CD8, como podemos observar na Tabela 309.5. Ainda nesse grupo encontramos a síndrome de Hiper-IgM, decorrente de mutações em CD154 ou em seu ligante CD40[8] (referida no capítulo de imunodeficiências humorais), além da deficiência de CD25, de STAT-5b que participa de sua via de sinalização, de proteínas reguladoras dos canais de cálcio (Orai-1 e Stim-1) e de magnésio (MAGT1), de DOCK8 e as deficiências primárias de células CD4 (Figura 309.8). É importante ressaltar que o diagnóstico definitivo depende de técnicas de biologia molecular. Além do melhor conhecimento das diversas doenças, a identificação dos defeitos genéticos subjacentes torna possível a possibilidade de diagnóstico pré-natal, a detecção de portadores, o aconselhamento genético e o tratamento alternativo por terapia gênica. Muitas outras doenças cursam com imunodeficiências combinadas associadas a distúrbios variados.

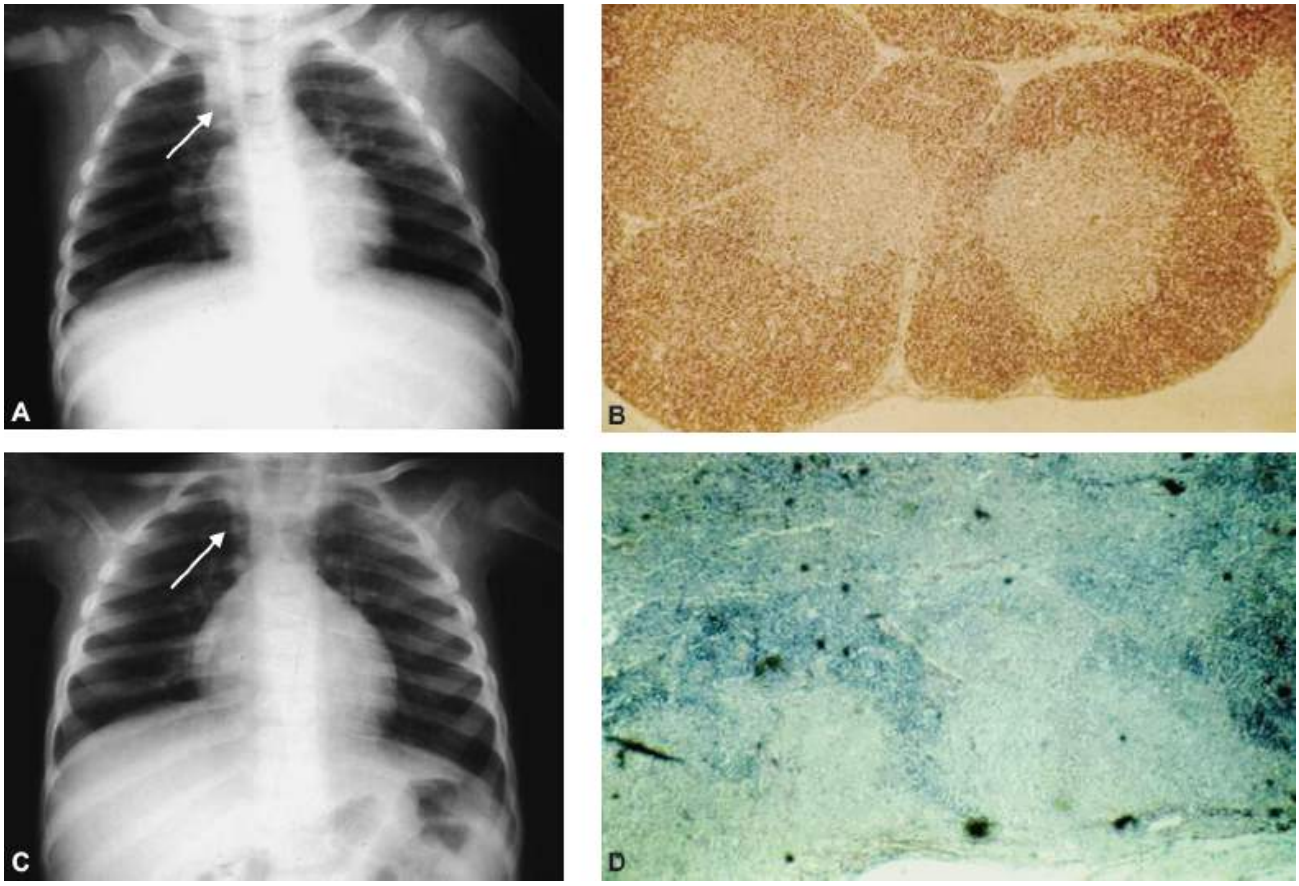

Figura 309.7 **A.** Radiografia de tórax de criança normal de 4 meses de idade. **B.** Histologia de um timo normal (HE, 100 3). **C.** Radiografia de tórax de criança portadora de IDCG de 4 meses de idade. **D.** Histologia de um timo displástico associado à imunodeficiência celular (HE, 100 3).

Imunodeficiência combinada grave com ausência de células T, B e NK

Disgenesia reticular

A disgenesia reticular é a forma mais grave e extremamente rara de IDCG; desde sua descrição inicial em 1959 foram relatados cerca de 10 casos.[7] A doença se manifesta nos primeiros dias de vida, e apresenta curso rapidamente progressivo, evoluindo para óbito por septicemia em poucos dias. Esse tipo de doença resulta de defeito na maturação nos precursores linfo-hematopoéticos, apresentando falência no desenvolvimento das linhagens linfoides (T e B) e mieloides (fagócitos mono e polimorfonucleares) sendo a maturação eritro e megacariocítica em geral normal, hipoplasia de timo e órgãos linfoides secundários. Isso faz com que seja uma doença virtualmente incompatível com a vida, de modo que provavelmente a maioria dos indivíduos afetados vá a óbito intraútero. O defeito genético-molecular foi descrito recentemente, na adenilato quinase mitocondrial (AK2),[9] tornando-a o primeiro exemplo de imunodeficiência humana ligada ao metabolismo energético, classificando-a como mitocondriopatia. O transplante de medula óssea leva à correção do problema nos raros casos observados.

Deficiência de adenosina deaminase

A deficiência de adenosina deaminase (ADA) foi a primeira imunodeficiência cujo defeito molecular foi caracterizado e é encontrada em aproximadamente 15% dos pacientes com IDCG.[10] Aproximadamente 90% dos pacientes portadores de deficiência de ADA apresentam manifestações da doença poucas semanas após o nascimento. No entanto, existem pacientes com deficiências parciais da enzima que possibilitam a sobrevida até idades mais avançadas sem manifestações de imunodeficiência.[11,12] Sendo assim, essa doença deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças e adultos com história de infecções graves e recorrentes, associadas a linfopenia e disfunção imunológica humoral e celular. É importante ressaltar que os pacientes que apresentam manifestações mais tardias podem apresentar distúrbios imunológicos caracterizados por histórias de alergia, asma, IgE elevada, deficiência de subclasses de IgG e autoimunidade. Infecções crônicas de vias respiratórias e insuficiência respiratória são em geral relatadas, assim como hepatite crônica de causa indeterminada. Alguns pacientes podem ter células NK e mesmo B, assim como mielodisplasia e hipocelularidade da medula óssea.[13]

O diagnóstico da deficiência de ADA é obtido por meio da quantificação da atividade enzimática de lisados de hemácias ou de células mononucleares obtidas pela centrifugação em um gradiente de densidade. A dosagem da ADA plasmática não possibilita o diagnóstico de deficiência de ADA. O diagnóstico molecular por sequenciamento genético atualmente é comum.

A ADA é uma enzima ubiquitária, contudo em humanos a maior atividade é encontrada em células linfoides, principalmente timócitos imaturos. A ADA converte a adenosina e deoxiadenosina em inosina e deoxi-inosina, que são subsequentemente convertidas pela purina nucleosídio fosforilase (PNP) em hipoxantina mais (deoxi) ribose 1 PO_4 que irá, por fim, originar ácido úrico (Figura 309.9). É importante ressaltar que os substratos da ADA têm inúmeros efeitos citotóxicos sobre os linfócitos, o que explica o surgimento da IDCG. O melhor tratamento para a deficiência de ADA é o transplante de medula óssea de um irmão histocompatível. Outras modalidades de transplante (haploidênticos ou compatíveis não relacionados) apresentam pior prognóstico. A deficiência de ADA apresenta outras possibilidades terapêuticas, como a reposição enzimática com ADA-PEG, que consiste em ADA bovina purificada associada covalentemente a várias fitas de monometoxipolietilenoglicol. Essa modificação possibilita o aumento da meia-vida e reduz a imunogenicidade, contudo dificulta a entrada da enzima para o interior das células. A terapia com ADA-PEG é bem tolerada e leva a bons resultados em quase todos os pacientes tratados por 6 meses ou mais.[13] A recuperação da imunidade dos linfócitos B costuma ocorrer antes dos linfócitos T, sendo mais rápida que após o transplante de medula óssea. É importante dizer que o tratamento com ADA-PEG resulta em proteção, mas não recupera totalmente a resposta imune. A outra possibilidade terapêutica para a deficiência de ADA é a terapia gênica. No início da década de 1990,

vários pacientes nos EUA e Europa entraram em protocolos de terapia gênica associados à ADA-PEG. Atualmente demonstrou-se que a suspensão gradativa da infusão de ADA-PEG possibilita uma vantagem seletiva das células que receberam o gene transduzido. Tal modificação demonstrou aumento do número de células expressando o gene da ADA, com consequente recuperação espontânea progressiva da imunidade, possibilitando prever um futuro promissor para esse tipo de terapia para inúmeras doenças genéticas graves. No entanto, a deficiência da enzima permanece em todas as linhagens não hematopoéticas, de modo que as manifestações extraimunológicas permanecem, tais como a neuropatia,[14] o risco elevado de linfomas (em aproximadamente 20% dos pacientes),[15] a proteinose alveolar pulmonar, causada por acúmulo de componentes derivados dos surfactantes nos pulmões[16] e elevada incidência de *dermatosarcoma protuberans*, um tumor raro causado pela translocação t(17;22)(q22;q13) e fusão dos genes do colágeno tipo 1 com o do fator de crescimento derivado de plaquetas.[17]

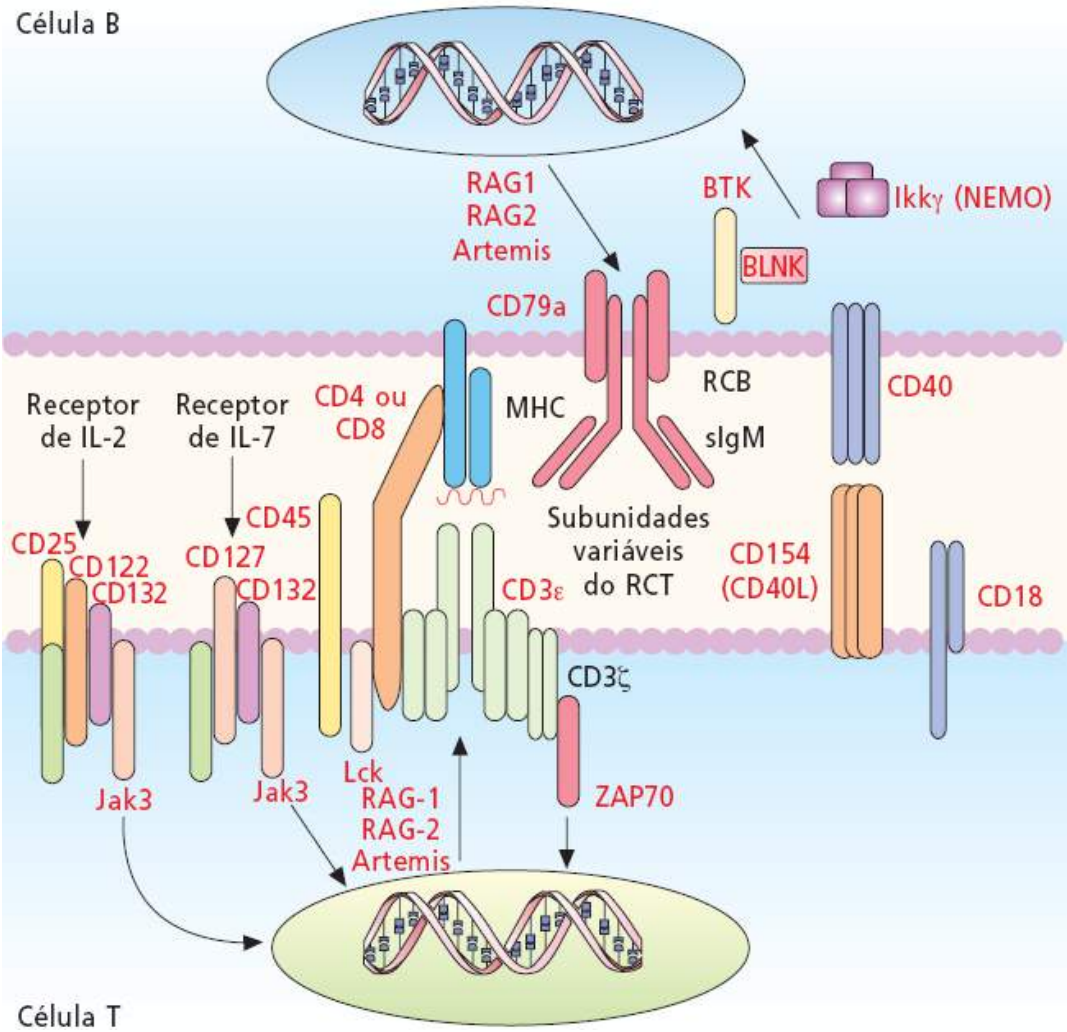

Figura 309.8 O desenvolvimento das células linfoides é dependente da expressão e sinalização por receptores de citocinas, receptores para antígenos (Ig e RCT) e moléculas acessórias de adesão. Mutações em diversos genes diferentes podem interferir no desenvolvimento e na função de diversas populações linfoides e, consequentemente, levar à imunodeficiência. As moléculas mutadas estão identificadas em *vermelho*. (Adaptada de Candotti, F *et al*., J. Clin. Invest. 109: 1261-1269, 2002 e Parvaneh, N *et al*., J. Allergy Clin. Immunol. 131: 314-323, 2013).

Imunodeficiência combinada grave com ausência de células T e B e presença de células NK

Com as exceções da disgenesia reticular, causada por mutações da adenilato quinase mitocondrial, e da deficiência de adenosina deaminase, todas as outras IDCGs com ausência ou redução expressiva de linfócitos T e B decorrem de defeitos na recombinação de segmentos V(D)J, processo pelo qual o sistema imune adaptativo produz o enorme repertório de receptores de células B (imunoglobulinas) e de células T (TCRs) capazes de reconhecer um número virtualmente infinito (por volta de 10^{17} combinações possíveis) de agentes potencialmente patogênicos.[18-20] Esses receptores contêm uma fração constante, responsável pela função efetora das moléculas, e uma região variável, responsável pelo reconhecimento "específico" dos antígenos. Como as células NK não expressam esses receptores específicos, elas são poupadas de distúrbios nessas doenças, caracterizadas pelo fenótipo T-B-NK+. Esse fenótipo é compartilhado por 20 a 30% de todas as IDCGs em humanos.

Faremos uma breve descrição do processo biológico envolvido na recombinação gênica dos segmentos V(D)J para facilitar o entendimento da patogênese dessas doenças. As regiões codificadoras dos domínios variáveis dos receptores de células T e B no DNA apresentam segmentos de DNA denominados variáveis (V), diversidade (D) e junção (J). Para cada receptor de antígeno, existem segmentos V e J, e, às vezes, segmentos D que são aleatoriamente selecionados de centenas de segmentos gênicos, e recombinados por meio de um complexo enzimático que envolve as recombinases, codificadas pelos genes RAG1 e RAG2. Esse complexo de genes ativadores da recombinação (RAG1/2) reconhece sequências sinalizadoras da recombinação (SSRs) que flanqueiam as regiões codificadoras V, D e J nas células T e B em desenvolvimento, denominados complexo estável de clivagem (CEC). Esse complexo induz a aproximação dos segmentos gênicos em um complexo que promove a remodelação da estrutura local da cromatina (Figura 309.10). A isto se segue a geração de quebras não homólogas na dupla fita de DNA (NHEJ, do inglês *non-homologous end joining*) nas SSRs. Esses segmentos terminais resultantes são rejuntados em junções de sinalização (JS) e as terminações codificantes são rejuntadas em junções codificadoras (JC). Nas duas últimas décadas o conhecimento desse sistema de recombinação gênica aumentou significativamente por meio da identificação de diversos fatores com papéis-chave nessa via, da análise de linhagens celulares mutadas e a geração de camundongos portando deleções

direcionadas a cada um desses importantes fatores.[9,10,21]

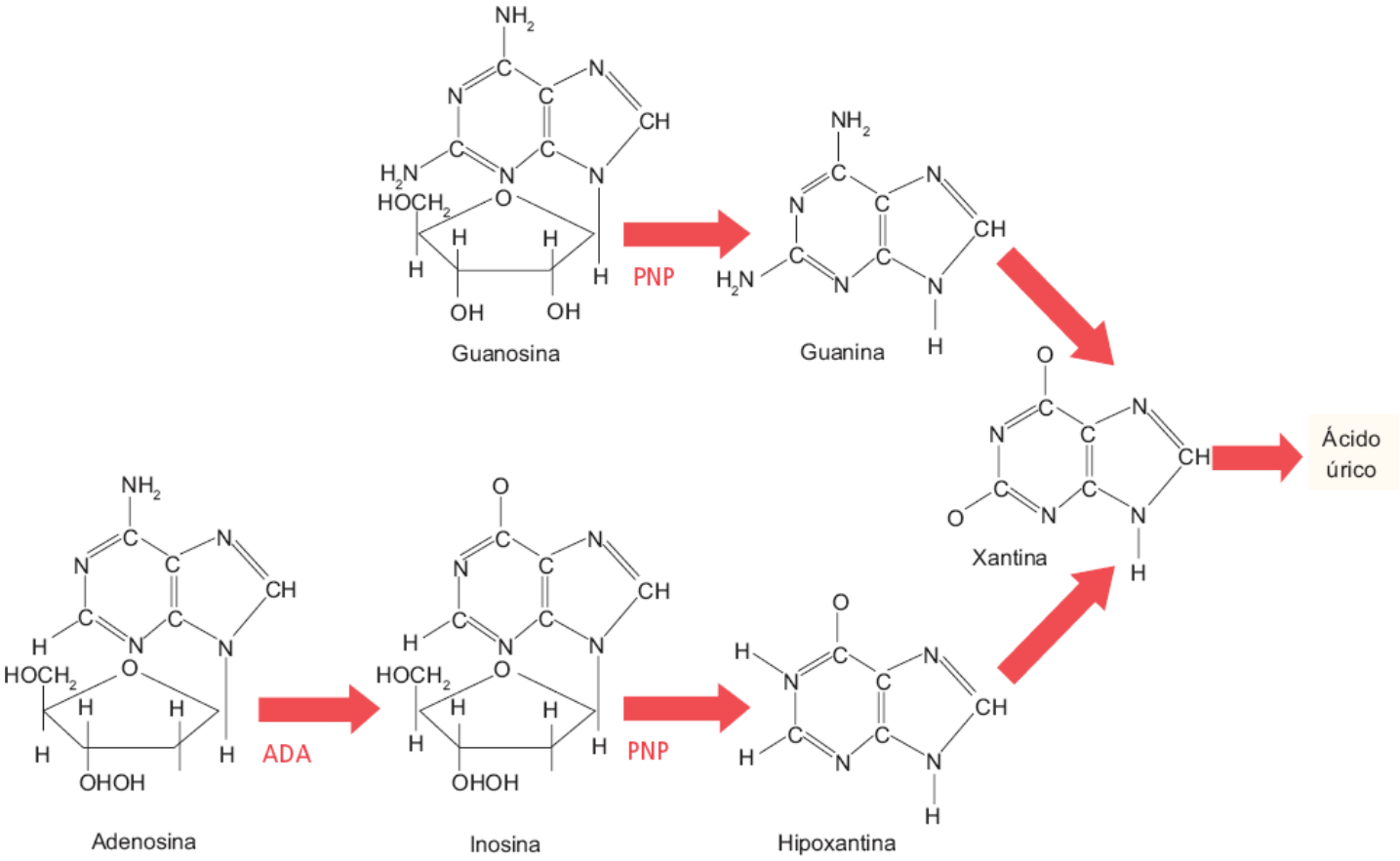

Figura 309.9 Metabolismo das purinas nas imunodeficiências primárias celulares. Deficiências das enzimas adenosina deaminase (ADA) e purina nucleosídio fosforilase (PNP) caracterizam-se por imunodeficiências devido à grande sensibilidade de precursores linfoides aos metabólitos intermediários da via de purinas. Em *vermelho* observam-se as moléculas mutadas.

As NHEJ requerem a modificação das duas terminações clivadas do DNA de modo que se tornem compatíveis entre si antes da rejunção. As moléculas DNA-PKcs, Artemis, o complexo Ku (Ku 86 e Ku 70), XRCC4, DNA ligase IV, e Cernunnos/XLF são fatores essenciais que também foram identificados na NHEJ utilizadas concomitantemente pelos sistemas de recombinação V(D)J e de reparo do DNA. Estudos de células mutantes e camundongos demonstraram suas funções essenciais, revelando também suas diferenças funcionais.[22-25] Embora tenha algumas atividades de ligação ao DNA e de quinase, a DNA-PKcs requer o envolvimento das proteínas Ku para recrutá-la às terminações de DNA e estabilizar sua ligação de modo que seja eficientemente ativada.

Imunodeficiências combinadas graves T-B-NK+ sem radiossensibilidade

Deficiência de RAG-1/RAG-2 e síndrome de Omenn

Como vimos na seção anterior, a geração de diversidade dos receptores idiotípicos dos linfócitos (imunoglobulinas nos linfócitos B e receptores de linfócitos T (RCT) dependem de um mecanismo combinatório que une segmentos gênicos diversos e depende de RAG1 e RAG2)[26] e diversas enzimas responsáveis pelo reparo de quebras nas duas fitas do DNA, como a DNA-PKcs, Artemis, Cernunnos, DNA-ligase 4 etc. (ver Figura 309.10). Desse modo, a deficiência completa dessas proteínas produz um fenótipo de IDCG com ausência de linfócitos T e B, com preservação das células NK e da série mieloide (ver Figura 309.4). Por outro lado, a deficiência parcial de diversas dessas moléculas leva a um fenótipo diverso, denominado síndrome de Omenn, que se caracteriza por presença de linfócitos T coexpressando os marcadores de ativação CD45RO, HLA-DR, CD25, CD95, CD30 e CD70, além de altos níveis de IgE, eosinofilia, eritrodermia esfoliativa e hepatoesplenomegalia. É importante ressaltar que a heterogeneidade do repertório de linfócitos é extremamente reduzida, impedindo o reconhecimento adequado dos antígenos a que estamos expostos durante a vida. As manifestações clínicas assemelham-se às de crianças portadoras de reação enxerto *versus* hospedeiro neonatal. A herança desses distúrbios é autossômica recessiva, havendo famílias que apresentam pacientes com os dois fenótipos, fato que liga esses dois distúrbios aparentemente diversos.[27-29] O diagnóstico laboratorial dessas deficiências é possível apenas por meio de técnicas de biologia molecular. O transplante de medula óssea leva à cura das duas formas do distúrbio.

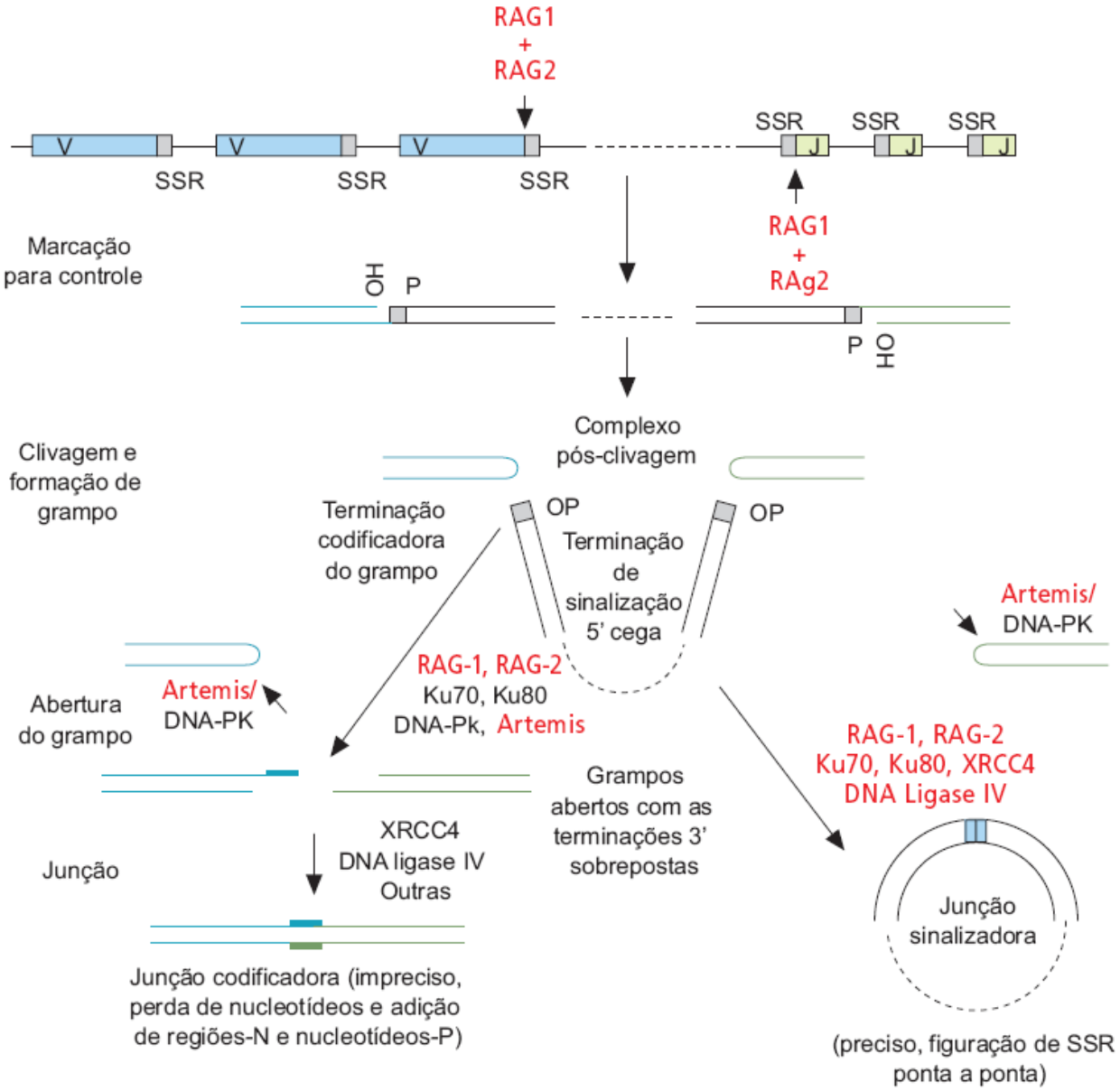

Figura 309.10 Vias da reação de recombinação dos segmentos V(D)J. Os *loci* de Ig e RCT consistem em arranjos em tandem de segmentos gênicos (V em *azul* e J em *verde*), flanqueados por uma sequência sinalizadora de recombinação (SSR). Os passos iniciais da reação (marcação, clivagem e formação do grampo) são catalisados pelas proteínas específicas de linfócitos RAG1 e RAG2, enquanto os estágios finais (abertura do grampo e junção) requerem outras proteínas além das RAGs. O "complexo pós-clivagem" contém quatro terminações de DNA e mais uma série de proteínas associadas, das quais já se identificaram em humanos mutações nas RAGs, em Artemis, na DNA ligase IV e na DNA-PKcs (*vermelho*). (Adaptada de Schlissel, MS, Cell 109: 1-4, 2002 e Cowan, M. T cell negative, B cell negative, NK cell positive severe combined immunodeficiency, Up to date, topic 3950, version 5, May 2013.)

Imunodeficiências combinadas graves T-B-NK+ com radiossensibilidade

Existem pacientes portadores de IDCG que apresentam fenótipo semelhante aos deficientes das RAGs, com deficiência da recombinação dos segmentos VDJ, contudo sem defeitos nas recombinases. Além disso, também apresentam extrema sensibilidade a radiações ionizantes.[30] Esses pacientes têm deficiência de linfócitos T e B, com células NK normais (ver Figuras 309.4 e 309.10). Esse mesmo defeito é encontrado em frequência elevada (aproximadamente um em 2.000 nascimentos) em índios norte-americanos de língua Atabasca (Navajos e Apaches). Esses nativos cruzaram a Ásia para a América do Norte pelo estreito de Bering e migraram do Alasca e Canadá para o sudoeste americano entre 1300 e 700 a.C. Esses dados sugeriram um efeito fundador prévio a essa migração[31] confirmado pelo achado de uma mutação pontual homozigótica nesses pacientes. A análise genética-molecular detectou o gene mutado no braço curto do cromossomo 10, e o gene foi finalmente identificado e denominado Artemis (ou DCLRE1C), dando origem a uma proteína que faz parte do sistema ubiquitário de reparo de quebras na dupla-hélice. Essa função de reparo é compartilhada pelo processo de recombinação dos segmentos V(D)J, explicando o distúrbio imunológico.[32] É importante ressaltar que esses pacientes são extremamente suscetíveis a neoplasias, pelo acúmulo de mutações em decorrência do defeito de reparo do DNA.

Doenças com manifestações imunológicas similares decorrem de mutações hipomórficas nos genes da DNA ligase IV (LIG4) e Cernunnos/XLF (NHEJ1), contudo, o fenótipo clínico é menos grave. Além do quadro imunológico esses pacientes apresentam retardo de crescimento, de desenvolvimento neuropsicomotor e microcefalia.[33-36]

Recentemente uma criança com IDCG T-B-NK+ e radiossensibilidade foi relatada apresentando uma mutação em DNA-PKcs.[37,38] A função catalítica da enzima era normal, contudo a mutação afetava a ligação a Artemis e resultava no fenótipo da doença. Essa é uma doença procurada em humanos há muitos anos, visto que mutações espontâneas de DNA-PKcs são encontradas em camundongos, cavalos árabes e em Jack Russell terriers.[39-41] Os animais afetados têm o fenótipo de IDCG T-B-NK+ e falecem precocemente de infecções oportunistas.

O diagnóstico genético só pode ser determinado por meio da análise das mutações dos genes de RAG1, RAG2, Artemis, LIG4 ou NHEJ1. O gene de DNA-PKcs é muito grande e a análise de mutações padrão é difícil e não prontamente disponível. Todavia, qualquer paciente com IDCG T-B-NK+

com RAG1, RAG2 e Artemis normal deve ser avaliado para outros defeitos possíveis na via de recombinação V(D)J, incluindo DNA-PKcs, DNA ligase IV e Cernunnos/XLF.

Imunodeficiências combinadas graves com células B e ausência de células T

Imunodeficiência combinada grave ligada ao cromossomo X | Deficiência da cadeia γc

Esta é a mais frequente variante de IDCG em regiões com níveis reduzidos de consanguinidade, caracterizando-se pela ausência de células T e NK com presença de células B e apresentando herança ligada ao sexo, ocorrendo, portanto, quase exclusivamente no sexo masculino.[42,43] O defeito imunológico encontrado nesses pacientes decorre de mutações no gene da cadeia gama comum (γc – CD132, IL2RG) dos receptores de citocinas (compartilhado pela IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) (ver Figura 309.8). Devido à grande importância dessas citocinas na proliferação e diferenciação de precursores linfoides pode-se antever o distúrbio imunológico provocado por esse defeito.[44]

A avaliação laboratorial demonstra ausência de células T e NK, contudo as células B apresentam-se em número normal ou elevado. A resposta a testes funcionais, como as culturas de linfócitos, evidencia redução da linfoproliferação a mitógenos para linfócitos T e B, assim como a antígenos específicos. A resposta citotóxica natural (NK) é ausente. A investigação da resposta imunológica humoral evidencia baixíssimos níveis de IgM, IgG ou IgA, assim como ausência de resposta anticórpica específica, a despeito dos números normais de linfócitos B que são disfuncionais, em decorrência do defeito em seis receptores de citocinas. Além disso, os pacientes com mutação em γc também apresentam déficit de crescimento, visto que o receptor de hormônio de crescimento também sinaliza por esta via.[45] O diagnóstico pode ser feito demonstrando-se a ausência de CD132 por citometria de fluxo, podendo-se também avaliar o déficit na fosforilação de STAT5 após ativação com a interleucina 2[46] nesta doença e na sua fenocópia, a deficiência de JAK-3.

Alguns pacientes apresentam quadro atípico, com fenótipo de síndrome de Omenn[47,48] ou doença linfoproliferativa polimórfica similar à doença de Hodgkin.[49]

A deficiência da cadeia gama comum foi a primeira doença tratada com sucesso por terapia gênica somática,[50,51] contudo cinco pacientes em 20 desenvolveram quadro de leucemia,[52,53] levando à suspensão temporária desses protocolos para se conseguir desenvolver novos vetores retrovirais com maior seletividade insercional.[54]

Imunodeficiência combinada grave T-B+ autossômica recessiva | Deficiência de JAK-3

Essa doença é uma fenocópia da doença anterior, apresentando idêntica distribuição de tipos celulares e distúrbio imunológico e corresponde a aproximadamente 6% das IDCG nos EUA.[55,56] O defeito decorre de mutações no gene da tirosinoquinase JAK-3, ligante da cadeia gama comum (γc, CD132) dos receptores de citocinas (ver Figura 309.8 e Figura 309.11). A molécula JAK-3 é um componente essencial para os sinais de citocinas originadas nos receptores que compartilham a cadeia γc.[57] A ligação dessas citocinas ao receptor leva a uma heterodimerização de γc com a outra cadeia do receptor, trazendo as moléculas JAK-3 e JAK-1 e induzindo sua ativação. A fosforilação dessas moléculas induz a formação de locais de acoplamento para os fatores transcripcionais STATs. As STATs, por outro lado, são fosforiladas em resíduos de tirosina que favorecem a formação de homo ou heterodímeros. Esses dímeros podem migrar para o núcleo onde se ligam ao promotor de genes indutores de citocinas, ativando sua transcrição. As manifestações clínicas e imunológicas, assim como o tratamento, são idênticos aos da variante ligada ao sexo, diferindo apenas pelo fato de acometer igualmente pacientes do sexo feminino. Existem alguns pacientes que apresentam perda parcial de função da molécula;[58] nessa família heterozigota composta, um dos irmãos tinha fenótipo de IDCG e o outro era quase assintomático. Uma característica comum aos pacientes portadores de mutações nos genes da cadeia gama comum e de JAK3 é a suscetibilidade a infecções cutâneas pelo HPV, mesmo após a correção da imunodeficiência pelo transplante de células-tronco hematopoéticas.[59]

Deficiência da cadeia alfa do receptor de IL-7 (IL-7 Rα)

A IL-7 é uma citocina produzida por células do estroma da medula óssea. Seu papel principal é potencializar a proliferação, sobrevida e diferenciação de timócitos, apresentando alguma atividade na proliferação de células T maduras. É importante ressaltar que, diferentemente dos camundongos, os linfócitos B humanos desenvolvem-se normalmente na ausência de IL-7. O receptor é composto de uma cadeia alfa (IL-7Rα) e uma cadeia gama comum (γc) (ver Figura 309.8). Após ligação ao receptor, a IL-7 induz a ativação de várias vias diferentes de sinalização, incluindo a via de Jak/STAT, as tirosinas-quinases da família Src $p56^{lck}$ e $p59^{fyn}$ e a fosfatidilinositol-3 quinase (ver Figura 309.11). O conjunto de genes ativados pela IL-7 não é totalmente conhecido, mas sabe-se que inclui genes envolvidos na proliferação e sobrevida de linfócitos, como o bcl-2. Essas características funcionais da IL-7 indicam que na deficiência da citocina ou de seu receptor deveria haver deficiência específica de células T, com números normais ou elevados de células B e NK. A deficiência da cadeia alfa do receptor de IL-7 (IL7RA, codificada no cromossomo 5p13) exerce uma função crítica na sinalização de citocinas necessária para o desenvolvimento das células T, encontrada em pacientes com IDCG autossômica recessiva.[60-62] Muitos pacientes com um fenótipo de IDCG clássico deficientes de IL7RA foram identificados. Esse defeito é o terceiro mais comum entre as IDCGs, e também pode apresentar fenótipo de síndrome de Omenn.[63]

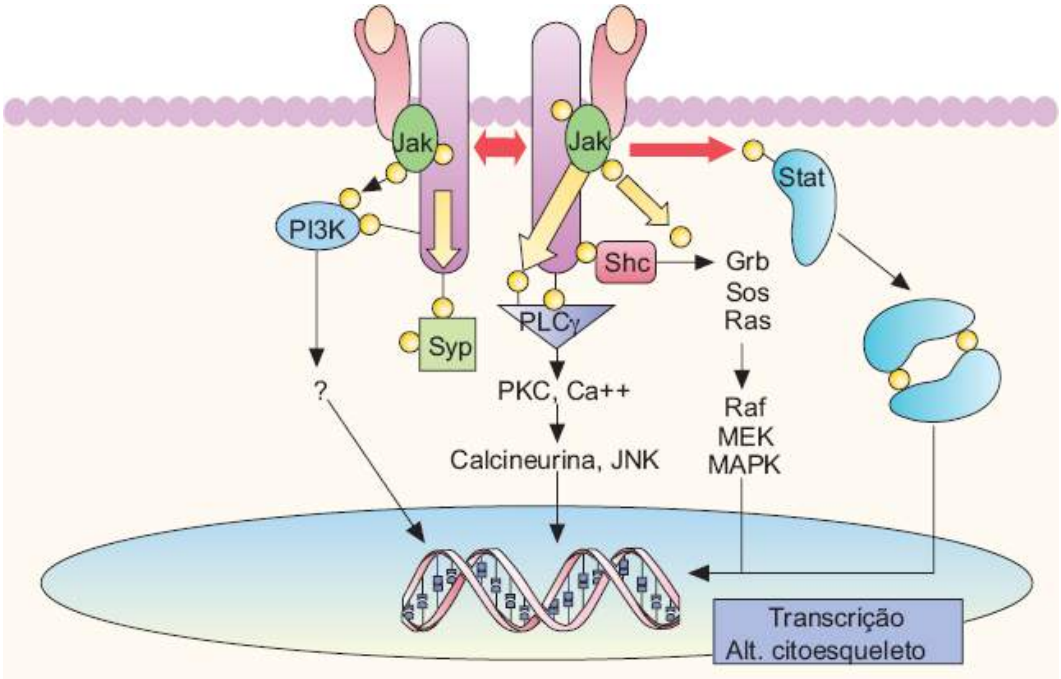

Figura 309.11 Representação esquemática da sinalização por citocinas. As citocinas ligam-se a seus receptores específicos e induzem a fosforilação recíproca das JAKs, que por sua vez fosforilarão as STATs que se dimerização e migrarão em direção ao núcleo. Paralelamente ocorre a fosforilação de proteínas quinase e de fosfolipases que irão ativar uma cascata de sinalização dando início a transcrição do DNA e indução de alterações do citoesqueleto.

O prognóstico é bastante ruim, a menos que esses pacientes sejam submetidos a transplante de medula óssea, que se mostrou curativo. É importante ressaltar que na outra possibilidade, de deficiência de produção de IL-7, o transplante de medula óssea não obteria sucesso devido ao fato de essa citocina ser secretada por células do estroma da medula, não havendo ambiente adequado para tornar possível expansão suficiente das células T do doador, levando a falência de enxertia.

Deficiência de CD45

A molécula CD45 é uma tirosina fosfatase específica das linhagens hematopoéticas, cuja função é regular as tirosinas-quinases da famíla Src necessárias para a transdução de sinais a partir do receptor para antígenos dos linfócitos T e B (ver Figura 309.8 e Figura 309.12). Apenas três pacientes foram descritos com quadro clínico de IDCG associados a mutações no gene de CD45.[64-67] Esses pacientes apresentam número normal de leucócitos e linfócitos para a faixa etária, com linfócitos B em números significativamente elevados, contudo o número de linfócitos T com RCT αβ e células NK são extremamente reduzidos. Os raros linfócitos T existentes não apresentavam marcadores de ativação. Ensaios funcionais demonstraram resposta proliferativa virtualmente ausente a lectinas mitogênicas. A avaliação fenotípica por citometria de fluxo e subsequente sequenciamento evidenciou ausência de expressão de CD45 em todos os leucócitos e também em tecidos linfoides, que demonstravam desorganização histológica e ausência de centros germinativos. A despeito do número elevado de linfócitos B, os níveis de imunoglobulinas encontravam-se extremamente reduzidos. Essa doença evidencia a importância de CD45 na ontogenia e na ativação dos linfócitos T e B, além de demonstrar que defeitos nas tirosinas-fosfatases podem levar a imunodisfunção grave.

Deficiência de CD3 gama, delta, épsilon e zeta

O reconhecimento antigênico nos linfócitos T maduros é dependente do complexo RCT/CD3. Esse complexo é composto de heterodímeros αβ, que ocorrem em 95% dos linfócitos T, ou γδ nos 5% restantes, extremamente diversificados e relacionados com o reconhecimento antigênico, associados de forma não covalente ao complexo CD3 que é invariável e composto das moléculas CD3 gama (γ), delta (δ) e épsilon (ε), e das cadeias zeta (ζ), relacionadas com a estrutura quaternária da molécula, sua expressão e transdução de sinais (ver Figura 309.8). Cascatas de sinalização são ativadas com a ligação do complexo RCT/CD3. O complexo CD3 é importante para a transdução do sinal que inicia a ativação da célula T e a diferenciação por meio de um motivo no domínio citoplasmático, denominado motivo de ativação fundamentado em tirosina do receptor imunológico (ITAM, do inglês *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*). O funcionamento adequado do CD3, RCT e das moléculas iniciais de sinalização desencadeia uma cascata distal na célula que culmina na ativação da via Ras-MAPK, indução do NF-AT e ativação do NF-kappa B, com subsequente proliferação, diferenciação e secreção de citocinas. Além disso, esse complexo molecular é fundamental na transição dos precursores dos timócitos $CD4^{-}CD8^{-}$ duplo-negativos para um estágio $CD4^{+}$ $CD8^{+}$ duplo-positivo e finalmente ao estágio maduro $CD4^{+}CD8^{-}$ e $CD4^{-}CD8^{+}$ simples-positivo durante a educação tímica, e subsequentemente na ativação dos linfócitos T maduros. Os genes CD3G, CD3D e CD3E são intimamente associados no braço longo do cromossomo 11 (11q23), enquanto CD3Z encontra-se no cromossomo 1. Devido ao papel fundamental do complexo RCT/CD3 para as células T, a deficiência dessas moléculas é surpreendente.

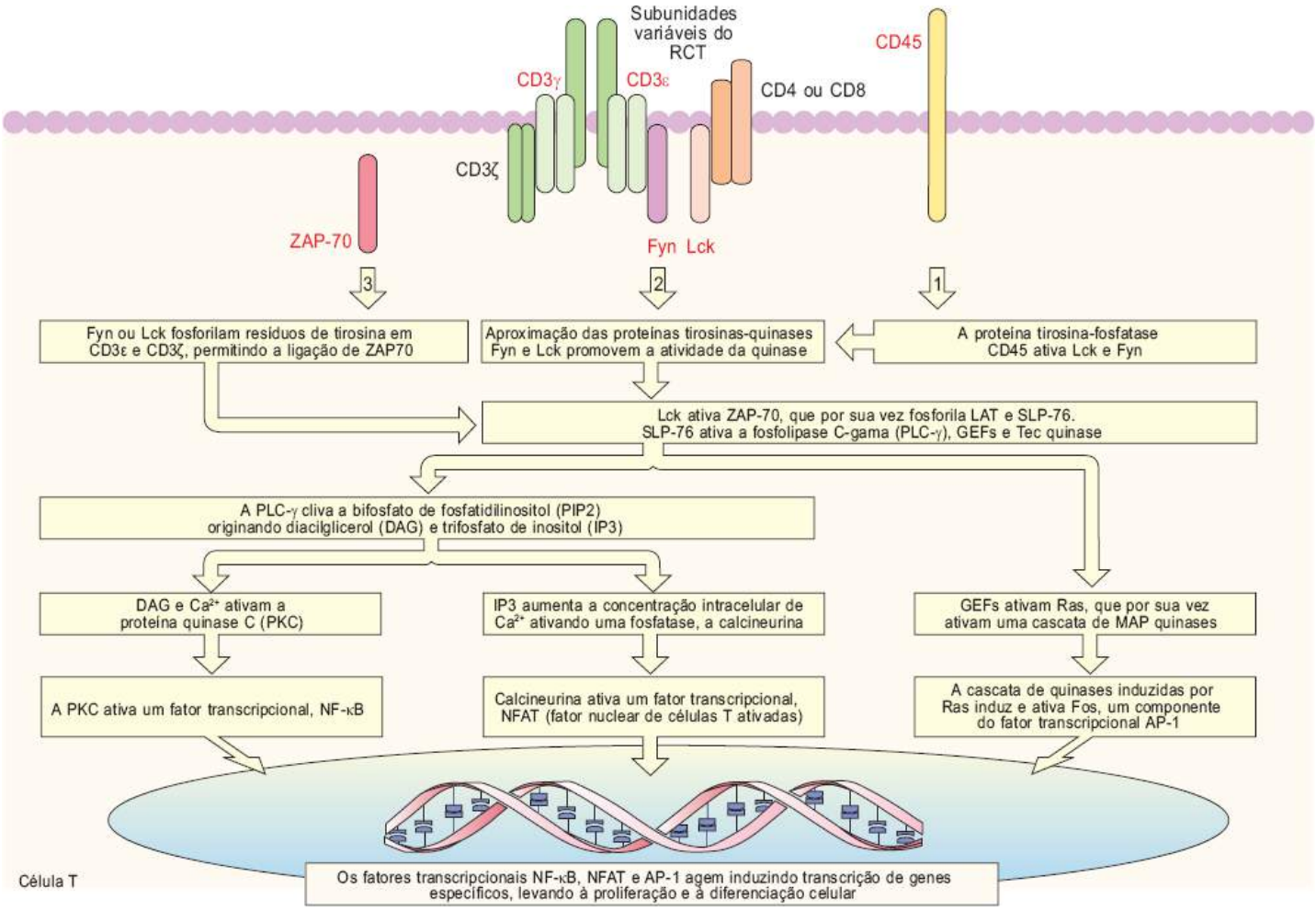

Figura 309.12 Representação esquemática da sinalização a partir do receptor da célula T (RCT). A ligação do RCT a um peptídio antigênico apresentado no contexto de uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade induz a aproximação de outras moléculas acessórias de ativação presentes no *raft*. A proteína tirosina fosfatase CD45 defosforila resíduos inativadores de p56 lck e p59 fyn, que são assim ativados e fosforilam ZAP-70 e outras moléculas, que irão ativar uma cascata de sinalização que por fim darão início à transcrição de genes específicos relacionados com a proliferação e diferenciação celular. As moléculas mutadas estão identificadas em *vermelho*. (Adaptada de Parvaneh, N *et al*., J. Allergy Clin. Immunol. 131: 314-323, 2013e.)

A deficiência de CD3 é uma imunodeficiência muito rara, e, inicialmente, foram descritas três mutações na cadeia γ e uma na cadeia ε em três famílias. A seguir, descreveremos em mais detalhes os quadros clínicos desses distúrbios. Um paciente com deficiência de CD3 γ heterozigota composta apresentava fenótipo de IDCG, com déficit de crescimento, diarreia intratável e infecções pulmonares recorrentes a partir dos 11 meses de idade. Esse garoto também tinha doença celíaca e anemia hemolítica autoimune, falecendo aos 32 meses de idade de pneumonia viral.[68] O segundo paciente, irmão do anterior, tinha o mesmo defeito molecular, mas diferentemente do irmão apresentava raras infecções leves e estava vivo aos 10 anos de idade. No entanto, esse paciente desenvolveu miocardiopatia dilatada.[69,70] Um terceiro paciente, não relacionado com os anteriores, apresentava infecções dos tratos respiratório e urinário. Aos 2 anos de idade teve varicela com resolução espontânea. Atualmente recebe imunoglobulina intravenosa e passa bem.[71] Em outro relato, dois pacientes com fenótipo de IDCG foram descritos.[72]

A deficiência de CD3 ε tipicamente se apresenta como IDCG T-B+NK+. Três pacientes de uma família consanguínea tinham IDCG com ausência completa de células T. Todos faleceram precocemente por infecções oportunistas virais.[73] Por outro lado, outra criança deficiente de CD3 ε apresentou pneumonia por *Haemophilus influenzae* aos 2 anos de idade, sem evidência de doença autoimune. Esse paciente está sendo tratado com IgIV e antibióticos profiláticos e apresenta evolução favorável.[74]

Observamos em nosso meio um paciente com imunodeficiência celular grave de aparecimento tardio, por volta dos 15 anos de idade, que apresentava expressão bastante reduzida de CD3 ε, no entanto, não foi possível realizar análise molecular do receptor. Esse paciente tinha uma irmã com expressão similar da molécula CD3 ε, contudo era assintomática. Essa paciente apresenta expansão acentuada da população de células NKT com o receptor invariável Va24/Vb11, que se liga a glicolipídios apresentados pelas moléculas de CPH não clássicas da família CD1.[75]

A principal diferença entre os pacientes com doença grave e os relativamente bem situa-se no grau de deficiência de CD3 ε. A mutação naqueles com imunodeficiência grave resulta na ausência de CD3 ε. Por outro lado, nos pacientes com quadro mais brando a expressão não é totalmente abolida. Essas diferenças nos fenótipos clínicos são centrais no debate das limitações da caracterização dos defeitos genéticos no diagnóstico das IDPs. A análise das mutações deve ser utilizada em conjunto com marcadores biológicos para o diagnóstico, mas pode ser útil para aconselhamento genético.[76]

A deficiência da cadeia δ apresenta quadro típico de IDCG, com manifestações precoces e graves e ausência virtual de linfócitos T, com número normal de células NK e linfócitos B. Os pacientes descritos apresentaram infecções virais graves precocemente.[77-79] É interessante ressaltar que nessa doença encontrou-se timo de tamanho normal, com estruturas lobulares preservadas e populações moderadas de precursores dos linfócitos T. Todavia a distinção corticomedular intralobar e os corpúsculos de Hassall eram ausentes. No relato do grupo francês de três primos, dois faleceram precocemente por complicações sistêmicas e o terceiro, identificado ao nascimento, recebeu transplante de medula óssea e está bem após 3 anos.[78,80] O mesmo tipo de manifestações foi descrito pelo grupo canadense.[77,79] Por outro lado, dois pacientes não relacionados foram identificados com mutação em CD3D afetando as células T αβ, mas não as γδ.[81] Esses pacientes apresentaram quadro de IDCG com o primeiro paciente evoluindo para óbito mas o segundo sendo transplantado; atualmente está bem aos 4 anos de idade.

A mais recentemente descrita foi a deficiência da cadeia zeta, relatada em dois pacientes com IDCG T-B+NK+. O primeiro paciente apresentou correção parcial do fenótipo como resultado de reversão somática da mutação, enquanto o outro foi transplantado com sucesso.[82,83]

Em uma única família foi observada deficiência parcial de expressão de CD3ζ. O mais velho desses pacientes apresentou quadro de asma e o mais novo infecções recorrentes, diarreia crônica com características de doença celíaca não responsiva ao glúten e desenvolvimento de anemia hemolítica autoimune evoluindo para óbito.[84]

Devido ao reduzido número de casos, não se conhecem prognóstico nem mesmo as melhores opções terapêuticas. Para os pacientes que apresentem manifestações de imunodeficiência, antibióticos e IgIV foram utilizados, aparentemente com sucesso. Transplantes de células-tronco hematopoéticas são indicados nos casos mais graves.

Deficiência da região constante da subunidade alfa do RCT

A deficiência da região constante da subunidade alfa do RCT (TRAC, de *TCR alpha subunit constant*) foi identificada em duas crianças não relacionadas de famílias consanguíneas com mutação idêntica no gene TRAC que leva a grande redução da expressão do complexo do RCT alfabeta na superfície dos linfócitos T[85] (ver Figura 309.8). As células T αβ eram ausentes e as γδ elevadas. As respostas anticórpicas a vacinas e autoantígenos eram normais. Ambos apresentavam eosinofilia e IgE elevada. Essas crianças apresentavam infecções recorrentes por agentes intracelulares que respondiam ao tratamento convencional, contudo tinham déficit de crescimento e desregulação imunológica, com manifestações autoimunes (vitiligo, alopecia areata e anemia hemolítica autoimune), eczema, linfadenopatia e hepatomegalia. Ambos foram transplantados com sucesso a partir de doadores relacionados.

Deficiência de coronina 1A

A coronina 1A, uma proteína reguladora de actina, codificada no cromossomo 16p11.2 e envolvida na regulação do citoesqueleto de actina, é essencial para a saída dos linfócitos T do timo. Mutações no gene de CORO1A levam à ausência de células T normais no sangue periférico e um fenótipo de IDCG clássico (ver Figura 309.4).[86] Diferentemente da grande maioria das IDCGs, nessa doença o timo é presente em tamanho normal.

Deficiência de purina nucleosídio fosforilase

A purina nucleosídio fosforilase (PNP) é uma enzima-chave na via de reutilização das purinas, junto com a adenosina deaminase (ADA), descrita anteriormente (ver Figura 309.9). Um dos achados mais interessantes dessas deficiências enzimáticas é sua seletividade sobre o sistema imune, a despeito da ausência em todas as células do organismo. As deficiências enzimáticas podem causar distúrbios no organismo por dois principais efeitos: falta dos produtos da reação enzimática ou acúmulo de metabólitos tóxicos. A PNP catalisa a fosforilação da inosina, deoxi-inosina, guanosina e deoxiguanosina para produzir guanina ou hipoxantina e ribose-1-fosfato ou 2-deoxiribose-1-fosfato. Essas vias de metabolismo das purinas são responsáveis pelo equilíbrio adequado entre a produção de purinas defosforiladas, desintoxicação por degradação subsequente a ácido úrico e reutilização pelo metabolismo de volta ao nível de nucleotídio. A manutenção de concentrações baixas e equilibradas de deoxinucleosídios trifosfato intracelulares é essencial para a fidelidade da síntese e reparo do DNA. Na deficiência de PNP ocorre acúmulo de dGTP responsável pela linfocitotoxicidade, pela inibição da síntese de dCTP pela ribonucleotídio redutase e subsequente inibição da síntese e reparo do DNA e indução de apoptose em nível mitocondrial.

A deficiência de PNP é uma doença rara que varia de 1 a 4% entre os pacientes portadores de IDCGs. A tríade clássica nesses pacientes inclui infecções recorrentes, fenômenos autoimunes e manifestações neurológicas diversas, em geral motoras. As manifestações de IDCG ocorrem quando a atividade da PNP é igual ou menor que 1%, entretanto, níveis de atividade até 5% levam à imunodeficiência, contudo com um curso menos grave e apresentação mais tardia.[87] As alterações laboratoriais frequentemente encontradas incluem anemia, linfopenia, diminuição da resposta linfoproliferativa a mitógenos e antígenos e ácido úrico extremamente reduzido em sangue e urina. Diagnóstico pré-natal da deficiência de PNP pode ser realizado pela medida de atividade enzimática em hemácias ou amniócitos, ou determinando o perfil de purinas no líquido amniótico.

A terapia genérica é idêntica à das outras IDCGs, porém o único tratamento que possibilita cura para os pacientes portadores de deficiência de PNP é o transplante de medula óssea de doadores histocompatíveis. Reposição enzimática com PNP-PEG pode ser útil, contudo não existem estudos devido à indisponibilidade comercial do produto. A terapia gênica foi proposta, estando em fase de experimentação em modelos animais. O prognóstico da deficiência de PNP é ruim, mesmo para os pacientes submetidos a transplante de medula óssea, devido ao fato de as manifestações neurológicas não melhorarem com esse tipo de tratamento.

Deficiência de CD8 α

A molécula CD8 é um dímero que apresenta duas cadeias, α e β, ε pode se apresentar como um homodímero aa nas células NK e linfócitos T intraepiteliais ou como um heterodímero αβ nas células T CD8+ restritas pelo CPH de classe I. A expressão de CD8 β é dependente da expressão de CD8 α, pelo fato de o peptídio CD8 β ser retido no retículo endoplasmático e degradado, na ausência de CD8 α. A molécula CD8 serve como um correceptor para o reconhecimento de peptídios associados a moléculas do CPH de classe I e auxilia a ativação de células T citotóxicas, embora sem contato direto com o peptídio antigênico (ver Figura 309.8).

A habilidade do CD8 em ser um correceptor para o RCT depende de sua capacidade de interagir com os domínios α2 e α3 do CPH de classe I e a β2-microglobulina (β2 m). Essa associação aumenta a avidez da ligação do RCT com o seu alvo do CPH de classe I. Além disso, o CD8 associa-se com a proteína tirosinoquinase $p56^{lck}$ por meio de um motivo de ligação com sua cauda citoplasmática. Esse evento leva à rápida ativação do linfócito T citotóxico por eventos de sinalização intracelular.

A expressão de CD8 é característica dos linfócitos T citotóxicos e crítica para sua progressão pelo processo de seleção positiva na educação tímica. Modelos murinos de inativação gênica de CD8 (CD8 *knock-out*) demonstraram que a maturação tímica é muito prejudicada, porém a função efetora é mantida.[88]

Descreveu-se o caso de um paciente de sexo masculino com história de infecções bacterianas de repetição e ausência total de células CD8, no qual foram descartadas as deficiências humorais, de ZAP-70 e de TAP. Os estudos da família demonstraram deficiência homozigota da cadeia α de CD8 no paciente e em duas irmãs assintomáticas.[89] A análise da sequência detectou uma mutação sem sentido no domínio imunoglobulina-símile da molécula CD8α (substituição de uma glicina por serina). Esse resíduo de glicina é conservado desde os peixes até os humanos, tanto em CD8 α como CD8 β.

É interessante ressaltar que os indivíduos deficientes apresentavam número aumentado de células T $CD4^{-}CD8^{-}RCT\alpha\beta^{+}$, com fenótipo efetor citotóxico ($CD11b^{+}CD57^{+}CD45RA^{+}CD28^{-}IFN^{+}IL\text{-}2^{-}IL\text{-}4^{-}$). As manifestações clínicas que ocorrem nos membros afetados da família não são graves,

sendo menos agressivas que as deficiências de TAP. A ocorrência de anticorpos a diversas infecções virais (CMV, herpes-zóster, herpes simples e rubéola) sugere que o paciente teve contato com esses agentes e foi imunocompetente o suficiente para debelá-las.

Deficiência de ZAP-70

A proteína ZAP-70 é membro de uma família de tirosinoquinases envolvida na transdução de sinal a partir dos receptores para antígenos expressos na membrana citoplasmática dos linfócitos T e das células NK. Diversas mutações no gene de ZAP-70 foram descritas, a maioria delas no domínio da quinase, afetando a atividade catalítica da proteína (ver Figuras 309.8 e 309.12). Existe um relato de uma mutação que leva à rápida degradação da proteína.[90] e outro de uma proteína expressa, porém não funcional.[91] Foi relatada uma mutação hipomórfica em uma região não codificadora levando a redução da expressão da proteína e fenótipo mais leve.[92]

Nosso grupo identificou um paciente com manifestações mais leves de infecções oportunistas associadas a uma mutação no domínio SH2 da proteína, com expressão e atividade catalítica reduzida, porém não ausente (Moraes-Vasconcelos, Grumach, Santi, Rizzo e Nagai, comunicação pessoal).

A expressão de ZAP-70 ocorre desde fases extremamente precoces da diferenciação dos linfócitos T. Embora tenha uma função primordial na ativação dos linfócitos T, a ativação de ZAP-70 ocorre secundariamente à ativação das tirosinoquinases da família src, como a p56-*lck* e a *p59-fyn*, que fosforilam a cadeia ζ de CD3 e, em parte, a própria ZAP-70, cujo substrato principal é a cadeia ζ. Nesse momento, várias proteínas transdutoras de sinal se associam e concorrem para a ativação das vias de ras/MAPK/Ca^{2+}/calcineurina, fundamentais para a ativação dos linfócitos T, síntese de citocinas e interações com o citoesqueleto e dependentes das proteínas Vav/SLP-76/nck, que se associam e facilitam a polimerização da actina (ver Figura 309.12). Todas essas funções fazem com que a deficiência dessa proteína leve a um estado de disfunção importante dos linfócitos T, com consequente suscetibilidade a infecções de repetição por vírus, bactérias e fungos já no primeiro ano de vida, de modo similar às outras IDCGs.[93] Um aspecto diferencial em relação às outras IDCGs é a ocorrência de timo de tamanho normal e linfonodos palpáveis, com número reduzido de linfócitos e sem delimitação corticomedular. Estudos imunocitoquímicos demonstram a ocorrência de linfócitos B nos folículos primários, contudo, a maioria dos linfócitos expressa CD2, CD3 e CD4, mas não CD8. A característica imunológica mais marcante da deficiência de ZAP-70 é a ausência ou redução significativa do número de células CD8+ no sangue e nos tecidos linfoides periféricos, conquanto o número de células CD4+, B e NK são normais. O fenótipo imunológico dos pacientes afetados sugere que a ZAP-70 é crítica para a seleção de células CD8, mas não para as CD4+ no timo, mas é fundamental para a função das duas populações na periferia,[94,95] fato que pode explicar a redução de TRECs e a possibilidade de diagnóstico neonatal por exames de triagem.

É importante notar que o número de células CD8+ é mais baixo em idades mais reduzidas, tendendo a aumentar com a idade. Em pacientes acima de 1 ano de idade, o número de células CD8+ pode chegar a cerca de 10% do total de linfócitos. A imunidade humoral encontra-se preservada. Os linfócitos T desses pacientes apresentam déficit na produção de IL-2 quando estimulados pelo RCT. A adição de IL-2 às culturas celulares restaura parcialmente a capacidade proliferativa dessas células, que, no entanto, apresentam fenótipo associado a autoimunidade, com expressão reduzida dos genes da IL-10 e do TGF-beta.[96]

A detecção de portadores é possível apenas por técnicas de biologia molecular. O único tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoéticas com excelentes resultados no caso de doadores histocompatíveis. Na ausência de doador compatível relacionado, outras fontes de células-tronco foram utilizadas, contudo os dados são escassos.

Deficiências de ORAI1/CRACM1 e STIM1

A ativação dos linfócitos após a ligação de antígenos aos receptores idiotípicos é dependente da entrada de Ca^{2+} a partir dos depósitos pela membrana plasmática por meio de canais de cálcio ativados pela liberação de Ca^{2+} (CRAC, do inglês: *Ca^{2+} release-activated Ca^{2+}*) (Gwack *et al.*).[97] ORAI1, também denominado modulador de Ca ativado pela liberação de Ca 1 (CRACM1, do inglês, *calcium release-activated calcium modulator 1*) é a subunidade formadora do poro do canal CRAC.[98] A molécula de interação estromal 1 (STIM1, de *stromal interaction molecule 1*) sente a liberação de Ca^{2+} dos depósitos no retículo endoplasmático e ativa os canais CRAC na membrana plasmática. O influxo mantido de Ca^{2+} leva à translocação do fator transcripcional NFAT (de *nuclear factor of activated T-cells*) para o núcleo, onde induz a expressão de IL-2 e outras citocinas (ver Figuras 309.8 e 309.12).

Mutações com herança autossômica recessiva em ORAI1 e STIM1 levam a uma IDP com suscetibilidade aumentada a infecções virais e bacterianas.[99-102] No contexto laboratorial ocorrem linfopenia leve e imunoglobulinas normais ou elevadas. Todavia, as respostas proliferativas de linfócitos T a mitógenos e antígenos são reduzidas e a resposta anticórpica a imunizações é prejudicada. As manifestações clínicas são similares, associando a suscetibilidade a infecções com déficits de crescimento, hipotonia muscular não progressiva e displasia de esmalte dentário. Por outro lado, pacientes com mutações de ORAI1 apresentam displasia ectodérmica hipoidrótica e os com mutações de STIM1 doenças autoimunes e hipoplasia parcial da íris.

Deficiência de TAP-1, TAP-2 e tapasina (TAP-BP)

As moléculas do CHP de classe I são compostas de uma cadeia pesada polimórfica codificada pelos genes HLA-A, B e C, associados à β2-microglobulina (β2m) (Figura 309.13). Durante sua montagem no lúmen do retículo endoplasmático, as cadeias interagem com moléculas transportadoras tais como a calnexina e a calreticulina, após o que os complexos são carregados com peptídios derivados da degradação de proteínas intracelulares. Esses peptídios são transportados do citosol para o lúmen do retículo endoplasmático por um transportador de peptídios (transportador associado ao processamento de antígenos – TAP), uma proteína composta de duas subunidades, TAP1 e TAP2. O transporte de peptídios pode ser favorecido pela interação entre a subunidade 1 da TAP e um complexo composto de cadeias pesadas de classe I, β2m e calreticulina. Na deficiência de TAP as moléculas de CHP de classe I permanecem bloqueadas entre o retículo endoplasmático e o compartimento *cis*-Golgi, local em que as cadeias pesadas do CHP I tornam-se resistentes à endopeptidase H. Assim, a maioria das moléculas de HLA classe I permanece sem peptídios antigênicos e instáveis a 37°C, consequentemente com baixa expressão na membrana. Por outro lado, a expressão de moléculas de classe I não clássicas como o CD1 é normal. É importante ressaltar que há depleção exclusivamente sobre as células CD8+αβ, com números normais de células CD8+γδ. O repertório idiotípico dos linfócitos CD8+ é oligoclonal. A resposta humoral é normal, como pode ser inferido pelos títulos de anticorpos contra patógenos virais comuns. As células NK também são aparentemente normais, contudo apresentam-se em um estado de ativação decorrente da reduzida expressão das moléculas do CPH I. Esses dados sugerem que a resposta imune celular é eficaz contra alguns vírus, pelo reconhecimento de antígenos por vias

independentes de TAP. O diagnóstico das deficiências de expressão de moléculas de classe I pode ser facilmente realizado por citometria de fluxo, porém se decorre de deficiência de TAP ou TAP-BP depende de técnicas de imunoprecipitação acompanhada de focalização isoelétrica.[103,104]

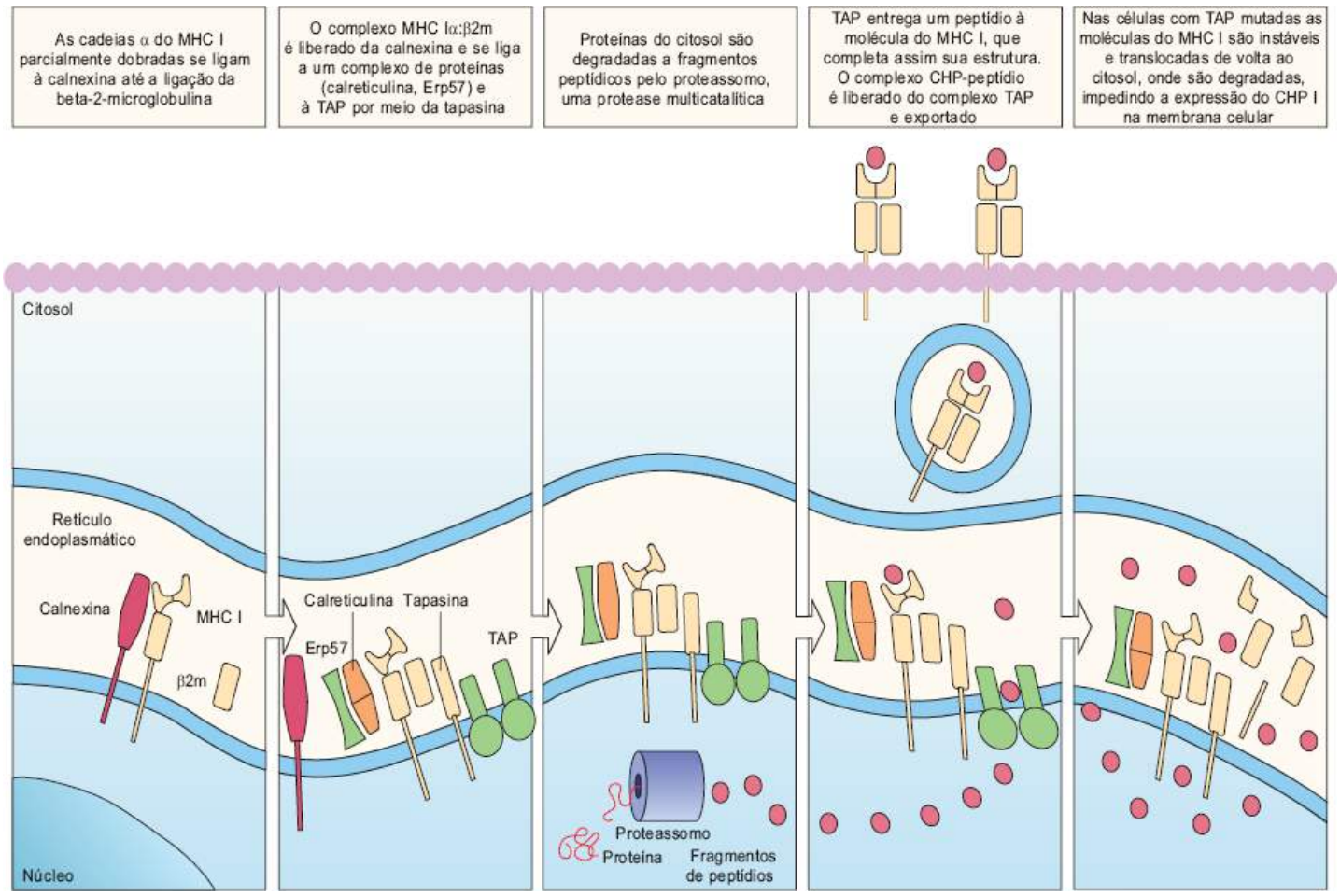

Figura 309.13 Representação esquemática da interação entre os peptídios antigênicos e as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe I (CHP I). Nota-se que as moléculas do CHP I somente são expressas na membrana após ligação ao peptídio antigênico, apresentado pelo complexo TAP-1/TAP-2/tapasina. A deficiência de TAP-1 ou TAP-2 impede a expressão de CHP I na superfície celular. (Adaptada de Cambier, JC *et al.*; Antigen presentation to T-lymphocytes. In: Janeway, CA, Travers, P; Walport, M; Shlomchik, M: Immunobiology 5, Garland Publishing, 2001.)

As deficiências de expressão de CHP I apresentam-se de três formas diversas:

- Indivíduos com redução moderada (aproximadamente 10% do normal) são assintomáticos; esses foram encontrados na investigação de um irmão doente[105,106]
- Indivíduos com redução grave (1 a 3%) são o grupo mais comum, e a principal manifestação clínica é o desenvolvimento de doença inflamatória pulmonar crônica ao final da infância, decorrentes das infecções que se restringem ao trato respiratório superior e inferior. Polipose nasal é outra manifestação frequente, assim como úlceras cutâneas decorrentes de vasculites granulomatosas necrosantes geradas pela ativação descontrolada das células NK[106,107]
- O grupo menos conhecido apresenta fenótipo de imunodeficiência combinada, com infecções oportunistas virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias no primeiro ano de vida. Esses pacientes apresentam redução grave da expressão da cadeia alfa e da beta-2 microglobulina, todavia o defeito molecular não é conhecido[104,108]
- Devido ao fato de que as complicações respiratórias e aparentemente a atividade da vasculite são diretamente dependentes das cargas bacterianas, as terapias devem ser dirigidas para diminuir a colonização do trato respiratório, com fisioterapia respiratória e antibioticoterapia quando necessário. Alguns pacientes se beneficiam da utilização de imunoglobulina intravenosa. A imunização para patógenos comuns pode ser de utilidade. Não existe terapia específica para essa doença, visto que o transplante de células-tronco hematopoéticas não seria curativo, pelo fato da expressão de moléculas de CPH de classe I ser ubiquitário nas células nucleadas do organismo.

Deficiência de moléculas do CHP de classe II

As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II são heterodímeros codificados na região D do braço curto do cromossomo 6, apresentando diversos isótipos (HLA-DP, DQ e DR). Seu principal papel é o de apresentar antígenos exógenos aos linfócitos T CD4+, induzindo e mantendo a resposta imune. Devido a esse papel crucial na resposta, é de se esperar que a deficiência da expressão dessas moléculas leve a manifestações graves de imunodeficiência combinada, caracterizada por uma extrema suscetibilidade a infecções por patógenos intracelulares, principalmente no trato respiratório e gastrintestinal. Em decorrência dessas manifestações, má absorção e déficits de crescimento vêm a seguir, geralmente levando à morte na infância precoce. A deficiência do CHP II tem modo de herança autossômico recessivo, sendo que o defeito se encontra fora do CHP, em fatores regulatórios transativadores requeridos para a expressão de genes do CHP II (Figura 309.14). Encontraram-se defeitos em quatro desses genes, *MHC2TA* (grupo A), *RFXANK* (grupo B), *RFX5* (grupos C e E), e *RFXAP* (grupo D) em diferentes famílias de doentes.[109,110] As manifestações clínicas se iniciam precocemente, por volta dos 4 meses de idade, com evolução inexorável para a morte entre os 6 meses e os 5 anos de vida. As infecções são as manifestações mais frequentes, por patógenos dos mais variados. Colite intensa e envolvimento hepático por *Cryptosporidium* são mais frequentes que nas outras formas de IDCG. Manifestações neurológicas como poliomielite, meningoencefalites por herpes

simples e meningite linfocítica crônica por enterovírus como o poliovírus vacinal foram observados nesses pacientes. As manifestações hematológicas caracterizam-se por neutropenia e citopenias autoimunes graves.

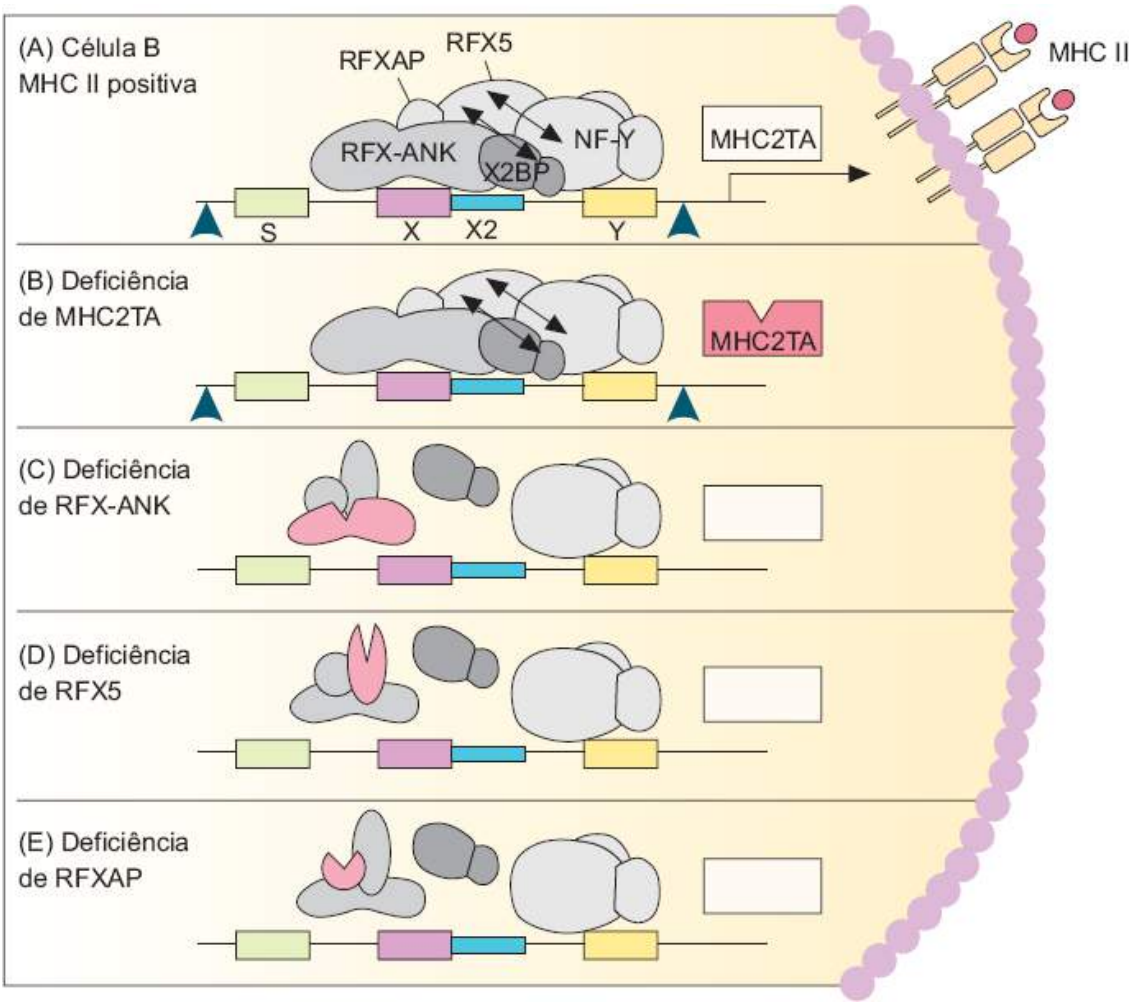

Figura 309.14 Defeitos moleculares na deficiência de expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC II). As caixas S, X, X2 e Y correspondem às regiões proximais do promotor presentes em todos os genes de CHP II. As cooperações entre as proteínas RFX, X2BP e NF-Y são indicadas por *setas bidirecionais*. As *pontas de seta* indicam a presença de locais sensíveis à DNAse I no promotor de CHP II. **A.** Ocupação do promotor de CHP II e estado transcripcional dos genes de CHP II em células B normais CHP II positivas. **B.** Mutações de MHC2TA (em *vermelho*) não modificam a ocupação do promotor nem os locais para a DNAse I; Mutações nas subunidades de RFX levam a não ocupação do promotor e ausência dos locais para a DNAse I. **C.** Mutações de RFX-ANK. **D.** Mutações de RFX5. **E.** Mutações de RFXAP (mutações identificadas em *vermelho*). (Adaptada de Reith, W. *et al*.; Molecular basis of MHC II deficiency. In: Ochs, HD, Edvard-Smith, CI & Puck, JM: Primary Immunodeficiency diseases, Oxford Univ. Press, 2007.)

Os achados laboratoriais mais relevantes decorrem da ausência de apresentação de antígenos pelas moléculas do CHP, tanto no ramo humoral quanto no celular. A maioria dos pacientes é hipogamaglobulinêmica. As respostas a imunizações são ausentes ou muito reduzidas, contudo autoanticorpos associados a doenças autoimunes foram observados em vários pacientes. Os pacientes têm números normais de linfócitos T e B circulantes. Todavia, o número de células CD4+ é reduzido, com células CD8+ normais. Surpreendentemente as células CD4+ são fenotípica e funcionalmente normais. O repertório desses linfócitos é praticamente normal. A despeito da ausência completa de moléculas do CHP II ser a regra, alguns pacientes parecem ter um fenótipo mais "suave", com níveis residuais de expressão em vários tipos de células.[111-113] Além da deficiência profunda de expressão das moléculas de CHP II, redução da expressão de moléculas do CHP de classe I foi observada em alguns pacientes, contudo o defeito molecular nesses pacientes não foi caracterizado.

Devido à gravidade da doença, o diagnóstico pré-natal é uma opção ética válida, podendo ser realizado em células trofoblásticas e biopsias de vilosidades coriônicas.[104]

O tratamento deve dirigir-se às infecções e complicações, com antibioticoterapia, IgIV e nutrição parenteral. O tratamento de escolha é o transplante de medula óssea, sem o que a morte é inevitável. A taxa de cura desses pacientes é menor que para as outras imunodeficiências, principalmente devido ao longo período necessário para a recuperação da resposta imunológica celular.

Deficiência de FOXN1 (Winged-helix nude)

O fator transcripcional FOXN1 (de *Forkhead box* N1, também denominado *Winged-helix nude*) é um membro da família de fatores transcripcionais que apresentam um domínio em forma de hélice alada. Essa proteína é necessária para o desenvolvimento de diversas células epiteliais, dentre as quais as tímicas, as capilares e ungueais, podendo estar envolvida no desenvolvimento do cérebro e tubo neural.[115] descreveram duas irmãs com imunodeficiência celular, alopecia e distrofia ungueal. Anos depois se evidenciou que elas apresentavam mutação homozigótica em FOXN1, o mesmo gene mutado no camundongo *nude.*[116] Essas meninas originavam-se de uma pequena comunidade em uma região isolada do sul da Itália e apresentavam redução de células T, principalmente CD4, com resposta anormal a mitógenos e suscetibilidade a infecções. A triagem genética de moradores da região identificou mais alguns pacientes e diversos indivíduos heterozigotos, demonstrando um efeito ancestral isolado nessa população. Identificaram mais quatro pacientes que haviam falecido de infecções graves na infância com alopecia congênita.[117] Um feto com pele anormal, anencefalia e espinha bífida, associada a aplasia tímica foi descrito.[118]

Síndrome de Di George descrita em outras imunodeficiências | Hipoplasia de cartilagem e pelos

Deficiência de Ikaros | Deficiência da cadeia γ do receptor de IL-2 (CD25)

O receptor de IL-2 compreende três cadeias polipeptídicas: α (CD25), β (CD122) e γc (CD132). Essa configuração trimérica do receptor é responsável pela característica de alta afinidade de ligação à IL-2 e resposta a baixas concentrações da citocina, sendo o complexo βγ expresso em célula T em repouso e células NK, necessitando de elevadas concentrações da citocina para induzir ativação celular (ver Figura 309.8). A maioria dos efeitos biológicos da IL-2 depende do complexo trimolecular para ocorrer, visto que as manifestações imunológicas da deficiência de IL-2, assim como da cadeia a (CD25) são idênticas.

As manifestações clínicas desse distúrbio compreendem suscetibilidade aumentada a infecções virais, bacterianas e fúngicas, associadas a diarreia e déficit de crescimento por volta dos 6 meses de idade. Algum tempo depois, inicia-se processo caracterizado por linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, contudo com evidências laboratoriais de imunodeficiência humoral e celular. Os níveis de IgM são normais, todavia a IgG é pouco reduzida, e a IgA praticamente ausente.[119,120] O número de células T CD3+ é relativamente reduzido com depleção maior das células CD4+ e repertório clonal extremamente reduzido. A resposta linfoproliferativa é reduzida a mitógenos de linfócitos T, sem resposta à adição exógena de doses elevadas de IL-2. A ausência de expressão de CD1 nos timócitos e os elevados níveis de bcl-2, molécula envolvida na proteção contra apoptose dessas células explica a manutenção de células autorreativas na periferia, decorrentes de distúrbios na seleção negativa dessas células. Esses distúrbios de apoptose explicam o quadro clínico apresentado por outro paciente com fenótipo que lembra a síndrome IPEX, relacionada com mutações do fator transcripcional FOXP3.[121]

Além disso, a melhora dos processos inflamatórios, mas não da imunodeficiência, após tratamento com glicocorticoides e ciclosporina-A apoia a hipótese da contribuição dos infiltrados celulares no dano tissular.

O tratamento desses pacientes também depende do transplante de medula óssea, que corrige todas as manifestações clínicas e laboratoriais da doença.

Deficiência de Stat-5B

A sinalização mediada por citocinas depende de cascatas de fosforilação associadas aos receptores de citocinas, expressos nas membranas citoplasmáticas das células. Esses receptores se associam a quinases da família Janus (JAKs) que uma vez ativadas fosforilam resíduos específicos de tirosina no domínio citoplasmático do receptor, o qual serve de local de atracamento para as STATs (de *signal transducer and activator of transcription*). As STATs são recrutadas ao receptor fosforilado e a seguir são fosforiladas pelas JAKs (ver Figura 309.11). As STATs fosforiladas se dimerizam, deixam o receptor e se translocam para o núcleo, onde atuam como ativadores transcripcionais para os genes de diversas moléculas efetoras ou reguladoras.

Inicialmente a deficiência de STAT5b foi associada a nanismo insensível ao hormônio de crescimento.[122] Posteriormente,[123] identificaram uma paciente argentina com baixa estatura e fronte proeminente, nariz em sela e voz aguda, associada a sinais de imunodeficiência, com infecções oportunistas por fungos e vírus. A associação das vias de sinalização de IL-2, IL-4, M-CSF e do hormônio do crescimento com STAT-5b direcionou ao diagnóstico genético da doença. A identificação de outros pacientes possibilitou melhor caracterização do quadro, que apresenta ainda autoimunidade, pneumonia intersticial, bronquiectasias e função prejudicada das células T regulatórias CD4+CD25+.[124] Outros parâmetros imunológicos, como as célullas T, B e NK, assim como a linfoproliferação, são variáveis.[125] Em nosso meio descobriu-se uma família deficiente de STAT-5b com manifestações típicas.[126]

Deficiência de ITK

A sinalização por meio do receptor de células T, assim como dos receptores de citocinas na superfície dos linfócitos T, ocorre principalmente pela fosforilação de tirosinas em substratos intracelulares. A transdução de sinais depende da associação desses receptores com tirosinoquinases intracelulares, em cascatas de sinalização que por fim atuam no núcleo induzindo a transcrição de genes relacionados com as funções celulares.

O gene da quinase de células T indutível pela IL-2 (ITK, de *IL-2-inducible T-cell kinase*) codifica uma tirosinoquinase intracelular expressa nas células T,[127] que contém domínios PH (de *pleckstrin homology*), SH3, SH2 (de *Src homology*) e quinase,[128] análoga à BTK expressa nos linfócitos B, cujo defeito leva à agamaglobulinemia ligada ao sexo (ver Imunodeficiências humorais). A proteína ITK é importante nas vias proximais de sinalização via RCT, mas apresenta também um sofisticado papel no desenvolvimento de células T convencionais e inatas no camundongo, provendo sinais para a maturação terminal, produção eficiente de citocinas e sobrevivência periférica das células iNKT (de *innate natural killer T cells*)[129] (ver Figuras 309.8 e 309.12). Interação com SLAM (de *signaling lymphocytic activation molecule*) é discutida.[130] Essa interação é muito importante, pois a deficiência de SAP (de *SLAM adapter protein*) leva à Síndrome linfoproliferativa ligada ao X do tipo 1 (SLPX1).

A deficiência de ITK é uma doença rara, de herança autossômica recessiva recentemente descrita[131] com apresentação clínica extremamente similar às SLPX do tipo 1[132] e do tipo 2,[133] incluindo linfoproliferação e linfoma Hodgkin induzidos por EBV em órgãos linfoides, fígado, rins, medula óssea e sistema nervoso central, hipogamaglobulinemia e hemofagocitose.[134]

As características imunológicas importantes da deficiência de ITK são distúrbios das células T tais como a redução de células T CD4+, aumento de células T CD8 expressando eomesodermina e redução de células iNKT expressando o receptor Valpha24+Vbeta11+, como nas SLPX. Todavia, o mecanismo exato responsável por esse distúrbio não é conhecido. As doenças linfoproliferativas são fatais sem transplante de medula, sendo este seu tratamento de escolha.

Deficiência de MAGT1

O magnésio (Mg^{2+}) é o cátion bivalente mais abundante nas células, sendo um cofator essencial para o ATP, ácidos nucleicos e diversas enzimas, na regulação de transportadores e canais iônicos, dentre outras funções. Além disso, o Mg^{2+} é um importante modulador da concentração de Ca^{2+} e do pHi, que são os principais determinantes da contração, secreção, mobilidade e proliferação celulares. O Ca^{2+}, outro metal alcalino terroso está bem estabelecido como segundo mensageiro.

No entanto, existem controvérsias se o Mg^{2+} serve como segundo mensageiro na sinalização intracelular.[135-137] Trabalhos na década de 1930 demonstraram a importância do Mg^{2+} na inflamação.[138] Mais recentemente se viu a importância do Mg^{2+} na proliferação celular[139] e na síntese de IgA e IgG.[140] Evidenciou-se que o Mg^{2+} potencializa a ativação celular de linfócitos T à fito-hemaglutinina (PHA), mas não à ionomicina, um ionóforo de cálcio.[141-143] Como a ativação por ésteres de forbol e ionomicina desvia da ativação proximal dos sinais advindos do RCT, a ótima ativação das células T requer o Mg^{2+} acima da sinalização dependente de cálcio. Em 2005,[144] clonaram o transportador de magnésio MAGT1 de humanos e camundongos, mapeando-o no cromossomo X, em Xq13.1-13.2.[145] demonstraram que um rápido influxo de Mg^{2+} era induzido pela estimulação normal de células T pelo receptor de antígeno. Avaliando um grupo de pacientes com linfopenia CD4 ligada ao X com infecções virais graves e ativação defeituosa de linfócitos T à ligação do RCT, incluindo distúrbio de ativação da fosfolipase Cγ1 e influxo de Ca^{2+} muito reduzido em células T, mas não em células B, eles identificaram pacientes com mutações no gene de MAGT1 como a causa da imunodeficiência apresentada por esses pacientes, denominada XMEN (de *X-linked immunodeficiency with magnesium defect and Epstein–Barr virus infection and neoplasia*) (ver Figuras 309.8 e 309.12).

Deficiência de DOCK8

Diversos pacientes apresentando mutações homozigóticas ou heterozigotas compostas com perda de função em um gene não caracterizado à época, denominado DOCK8, expresso nos linfócitos T e células NK foram observados e descritos recentemente.[146-148] Alguns desses pacientes eram diagnosticados como portadores de síndrome de hiper-IgE autossômica recessiva. A maioria dos pacientes apresenta redução de linfócitos, incluindo células T (predominantemente CD4+), B e NK. A função de células T[149] e NK[150,151] são defeituosas, assim como as células B são disfuncionais, com elevação de IgE e redução de IgM; os níveis de IgG, assim como a sua função são variáveis. Eosinofilia é outra característica frequente nesses pacientes. As manifestações clínicas mais comuns são as infecções do trato respiratório superior e inferior, infecções virais e bacterianas cutâneas, doenças atópicas e suscetibilidade a neoplasias cutâneas e hematológicas.[152,153] Exantemas e face rude são manifestações clínicas típicas da síndrome de hiper-IgE ausentes na deficiência de DOCK8. Além disso, o risco de neoplasias e a mortalidade são muito mais elevadas na deficiência de DOCK8. Por ser uma imunodeficiência predominantemente celular, o transplante de células-tronco hematopoéticas foi testado com sucesso e, na verdade, é a única terapia possível para essa doença.[153]

Deficiência de STK4

A serina treonina quinase 4 (STK4), também denominada "proteína similar a estéril 20-1 em mamíferos" (MST1), é parte de uma via de sinalização que controla a proliferação, a apoptose e a tumorigênese.[154] Oito pacientes em quatro famílias foram descritos com deficiências homozigóticas em STK4.[155-157] A idade de apresentação desses pacientes variou de um a dez anos de idade. Dois irmãos em uma das famílias afetadas faleceram de septicemia no primeiro ano de vida, contudo sem confirmação genética da doença. As manifestações clínicas comuns foram infecções bacterianas e virais cutâneas e respiratórias, bronquiectasia, candidíase mucocutânea, molusco contagioso extenso, infecções por HPV – tanto causadoras de epidermodisplasia verruciforme quanto não causadoras – eczema, síndrome linfoproliferativa e linfoma associados ao EBV, alterações cardíacas sutis e assintomáticas, sendo o crescimento normal nesses pacientes.

No contexto das alterações laboratoriais, os pacientes apresentavam linfopenia progressiva de células T, principalmente de células virgens (CD45RA), sendo observada elevação dos níveis de apoptose dessas células, que apresentavam repertório restrito. As células NK e B eram normais ou reduzidas (especialmente as células B de memória), no entanto, a maioria dos pacientes apresentavam hiper-IgA, IgE e IgG, com IgM normal ou reduzida, assim como os níveis de anticorpos específicos.[155,156]

Neutropenia intermitente e citopenias autoimunes foram evidenciadas. Um paciente foi tratado com sucesso por transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), contudo seus dois irmãos mais velhos faleceram de doença enxerto contra hospedeiro e complicações infecciosas pós-TCTH.

Deficiência de RHOH

Os papilomavírus humanos (HPVs) são vírus de DNA de dupla-hélice com tropismo por queratinócitos, que causam lesões epiteliais crônicas e podem evoluir para neoplasias.[158] A suscetibilidade ao HPV pode ser determinada geneticamente, como observado na epidermodisplasia verruciforme (IV). A IV é caracterizada por desenvolvimento precoce de lesões pitiriaseformes e verrugas planas refratárias ao tratamento, além de carcinomas de pele associados ao tipo β do HPV.[159] Mutações em EVER1 e EVER2 foram identificadas na maioria dos pacientes portadores de IV, mas não em todos.[160] O mecanismo de suscetibilidade ao HPV na EVER é desconhecido, porém existe nítido tropismo por queratinócitos [161] e anomalias leves nas células T dos portadores de EVER.[162] Um estudo recente explorou as bases genéticas de um fenótipo IV-símile com infecções persistentes por β-HPV e outras manifestações clínicas, como doença broncopulmonar e linfoma de Burkitt em um deles, indicando que o espectro fenotípico da doença não é restrito ao HPV.[163] Esses pacientes eram homozigotos para um alelo sem sentido do gene do membro H da família gênica homóloga a Ras (RHOH), que codifica uma GTPase de Rho atípica expressa predominantemente nas células hematopoéticas. RHOH é essencial para a sinalização do pré-RCT e do RCT e tem um papel na seleção da cadeia β e da seleção positiva no timo (ver Figuras 309.8 e 309.12).[164,165] Esses pacientes carecem de células T virgens, apresentam proporção reduzida de células T cutâneas que expressam a cadeia β71 e sinalização pelo RCT defeituosa. A combinação desses defeitos de células T pode explicar a patogênese da suscetibilidade aos β-HPV cutâneos.

Deficiência primária de células CD4

As causas de déficit de linfócitos T CD4 adquiridas são múltiplas, sendo que, em primeiro plano, temos certamente as infecções pelo HIV 1 e HIV 2, tanto que uma linfocitopenia T associada a quadro clínico de imunodeficiência deve sempre fazer pensar na ausência de outra causa evidente, na infecção pelo HIV levando a uma pesquisa sorológica para esse agente. Nos casos de déficit linfocitário T não relacionados com a infecção pelo HIV encontramos a deficiência primária de células CD4, também conhecida como linfocitopenia CD4+ idiopática.

Para o diagnóstico da deficiência primária de células CD4 em indivíduos adultos o Centro de Controle de Doenças (CDC) de Atlanta, EUA, propôs os seguintes critérios diagnósticos: (1) número absoluto de linfócitos T CD4+ < 300/dℓ ou < 20% dos linfócitos T em pelo menos duas ocasiões; (2) ausência de infecção pelo HIV 1, HIV 2, HTLV-I e HTLV-II; (3) infecções oportunistas por vírus, protozoários ou micobactérias; e (4) ausência de qualquer causa conhecida de imunossupressão tais como as neoplasias ou terapia imunossupressora.

Evidenciou-se associação da deficiência primária de células CD4 com infecções por patógenos intracelulares oportunistas, além de leucoencefalopatia multifocal progressiva e neoplasias como os linfomas não Hodgkin. Esta síndrome pode associar-se a morbidade e mortalidade

substanciais.

Pouco se conhece quanto aos mecanismos envolvidos na deficiência primária de células CD4. Devido ao fato de os linfócitos T CD4+ exercerem um papel central na modulação e controle da resposta imunológica por meio da síntese de citocinas, é concebível pensar que ao menos em parte, a disfunção imunológica nesses pacientes seja decorrente do déficit de secreção desses peptídios imunomoduladores. Verificamos que as células desses pacientes secretam baixos níveis de interleucina-2 (IL-2), possivelmente relacionados com a imunodisfunção. Estudos realizados por nosso grupo e por outros profissionais evidenciaram distúrbios de alguns marcadores de ativação celular, além de aumento de apoptose de células CD4+. Essas alterações puderam ser parcialmente revertidas *in vitro* através da adição de IL-2 recombinante.[166]

Sabe-se que defeitos na sinalização do pré-RCT e do RCT levam a desenvolvimento e função alteradas das células T (ver Figura 309.12). Um dos eventos precoces nessa sinalização que ocorre após ligação do pré-RCT é a ativação da proteinoquinase específica dos linfócitos denominada p56lck.[167,168] Essa quinase fosforila motivos de ativação com base em tirosina nos receptores imunológicos (ITAMs, de *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) nos domínios intracelulares das subunidades de CD3. Os ITAMs fosforilados recrutam a proteinoquinase associada à cadeia zeta (ZAP70) que, uma vez fosforilada pela LCK, é responsável pela ativação de eventos subsequentes, como a ativação da fosfolipase C gama 1 associada à membrana, ativação da quinase proteica ativada por mitógenos (MAPK, de *mitogen-activated protein kinase*), translocação para o núcleo do NFκB (de *nuclear factor kappa B*) e mobilização de Ca e Mg. Por essas vias, LCK controla o desenvolvimento e ativação das céluals T. Embora três casos de imunodeficiências combinadas com expressão alterada de LCK tenham sido descritos, a identificação de um defeito genético claro só foi obtida recentemente.[169-171] Essa criança apresentava diarreia de início precoce, infecções respiratórias recorrentes, déficit de crescimento, trombocitopenia autoimune e inflamação em pele e mucosas.

A avaliação laboratorial evidenciou linfopenia T CD4 e redução de células T reguladoras. Os linfócitos T residuais apresentavam repertório oligoclonal e defeito grave de sinalização pelo RCT, com fosforilação de tirosina muito reduzida e ausência de mobilização de Ca^{2+} após ativação via RCT/CD3. Além disso, as células T dessa paciente eram resistentes à morte celular induzida pela ativação. Ela apresentava uma mutação homozigota de sentido alterado (*missense*) do gene LCK. A terapia com anti-TNF foi parcialmente efetiva no tratamento da serosite e da inflamação cutânea. Ela foi submetida à TCTH aos 30 meses de idade, mas faleceu de doença venoclusiva pós-transplante.

UNC119 (de *uncoordinated 119*), um ativador de LCK, posiciona LCK na membrana plasmática por meio de uma via endossomal e inicia a atividade enzimática de LCK após estimulação do RCT.[172,173] Por meio de LCK, UNC119 regula diversas funções das células T como a formação da sinapse imunológica, a proliferação e a diferenciação em células efetoras [174] (ver Figura 309.8).

Recentemente descreveu-se mutação heterozigota com efeito dominante-negativo no gene *unc119*, uma proteína adaptadora associada à sinalização pela p56 LCK.[175,176]

A paciente apresentava história de infecções recorrentes no trato respiratório, micoses superficiais em pele e unhas, zóster e herpes simples de repetição. As células dessa paciente respondiam fracamente à estimulação pelo RCT, com prejuízo na localização e ativação de LCK resultando em proliferação reduzida. A transdução do gene mutado em células T normais reproduzia os defeitos de sinalização e proliferação, confirmando a função alterada induzida pela mutação.

Não existe proposta terapêutica consensual para esses pacientes. Relatos isolados de uso de IL-2 recombinante referem obtenção de bons resultados. Um caso submetido a transplante de medula óssea devido à associação com aplasia de medula apresentou cura da deficiência de células CD4.

Prognóstico e tratamento

O prognóstico das imunodeficiências combinadas graves é muito ruim, sendo letal nos primeiros anos de vida em decorrência das complicações infecciosas. Assim, as IDCGs são consideradas emergências pediátricas e sua suspeita é fundamental para que se institua pronto e efetivo tratamento. As imunodeficiências celulares "puras" apresentam melhor prognóstico, dependente do grau de imunodisfunção característico de cada distúrbio em particular. Devido ao fato de as síndromes caracterizadas por imunodeficiência apresentarem alguns aspectos comuns e alguns bastante específicos, a terapia também deve direcionar-se dessa maneira, como podemos ver na Tabela 309.12. Embora tratamentos com base no isolamento físico do paciente em um ambiente estéril possam prolongar a sobrevida desses pacientes (menino da bolha), somente o transplante de medula óssea é curativo.

Especial cuidado deve ser tomado em relação à administração de hemoderivados a imunodeficientes celulares. Todo sangue deve ser irradiado para prevenir reação enxerto *versus* hospedeiro. Os hemoderivados administrados a pacientes imunodeficientes devem também ser negativos para CMV e EBV. É importante ressaltar que agentes virais podem levar a doenças graves, crônicas e mesmo fatais.

O mesmo tipo de cuidado deve ser tomado em relação às vacinas: vacinas de agentes patogênicos vivos atenuados não devem ser aplicadas sob nenhuma hipótese, tais como: BCG, poliovírus oral (Sabin), varicela, rotavírus, sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela etc. A exposição ambiental a infecções também deve ser evitada.

Tabela 309.12 Tratamento dos pacientes imunodeficientes.

Cuidados gerais para o tratamento genérico dos pacientes	Educação sobre a doença ao paciente e familiares Drenagem das secreções (fisioterapia respiratória) Dietas sem alimentos crus Não aplicar vacinas de patógenos vivos (BCG, Sabin, MMR, etc.) Não infundir hemoderivados, a menos que previamente irradiados e livres de vírus (p. ex., CMV) Evitar aglomerações de pessoas Tratamento precoce e agressivo das infecções e infestações, sempre com isolamento prévio dos patógenos
Tratamento específico. Deve ser realizado somente para pacientes com diagnóstico bem estabelecido, de modo a evitar efeitos	Reposição de gamaglobulinas: deve ser aplicada por via endovenosa a todos os pacientes com déficit na função anticórpica do isótipo IgG. Este tipo de tratamento é bastante seguro atualmente, previne diversos tipos de infecção, suas complicações e

adversos potencialmente graves de alguns dos procedimentos indicados	sequelas Antibioticoterapia profilática: deve ser reservada aos pacientes que tenham infecções muito frequentes e graves. Utilizam-se o cotrimoxazol para o *Pneumocystis jiroveci*, imidazólicos para os fungos e aciclovir para os herpes-vírus Imunomoduladores: atualmente as substâncias assim denominadas são citocinas como a interferona-gama, útil para pacientes portadores de doença granulomatosa crônica e defeitos do eixo IL-12/IFN-γ, a interleucina 2 conjugada ao polietilenoglicol, utilizada em alguns pacientes com imunodeficiência comum variável e linfocitopenias CD4 primárias, e o G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) aos portadores de neutropenias congênitas Transplante de células-tronco hematopoiéticas: atualmente constitui-se no único tratamento bem estabelecido para a maioria das imunodeficiências combinadas graves. Grandes progressos têm ocorrido, possibilitando o transplante de células primordiais hematopoiéticas (stem-cells) de diversas fontes, como a medula óssea, o sangue periférico e o cordão umbilical, garantindo a integridade do sistema imune reconstituído Terapia gênica somática: constitui-se no futuro tratamento de várias das imunodeficiências primárias mais graves, sendo que atualmente já existem pacientes portadores de deficiência da cadeia gama comum de citocinas, de adenosina deaminase e doença granulomatosa crônica submetidos a esse tipo de tratamento, com resultados preliminares promissores

Antibióticos de amplo espectro podem ser úteis para pacientes que apresentem infecções bacterianas crônicas ou recorrentes. Pacientes com imunodeficiência grave devem receber sulfametoxazol-trimetoprima como profilaxia para *P. jiroveci*. Antifúngicos podem ser necessários no combate a candidíase disseminada, assim como antivirais no combate aos vírus, por exemplo, amantadina, rimantadina, oseltamivir ou zanamivir para influenza, aciclovir para herpes simples ou varicela-zóster, ribavirina para o vírus sincicial respiratório ou parainfluenza 3 pode ser essencial.

Devido à importância das células T na resposta imune humoral, a resposta anticórpica deve ser avaliada; se significativamente deficiente, o que ocorre com a maioria desses pacientes, deve-se instituir terapia com imunoglobulina intravenosa (IgIV). Imunoglobulina hiperimune para VZV deve ser administrada após exposição à varicela, e oseltamivir, amantadina ou ramatidine após exposição à gripe (influenza), pelo fato de as cepas virais circulantes de influenza não estarem contempladas nos lotes disponíveis de imunoglobulina. Agentes imunomoduladores como os hormônios tímicos, levamisol, isoprinosine e fator de transferência *são contraindicados*, por não haver evidências de benefício para os pacientes.

No caso específico da deficiência de adenosina deaminase (ADA) existe a possibilidade de tratamento com ADA-PEG (adenosina deaminase bovina conjugada ao polietilenoglicol), que a despeito do custo elevado garante bons resultados, com restauração da resposta anticórpica possibilitando, inclusive, a suspensão da reposição de IgIV e recuperação da resposta imune celular. Esse tipo de tratamento é especialmente importante para os pacientes que não tenham doador de medula óssea histocompatível ou que estejam muito graves para serem submetidos a um transplante de medula óssea.

Raríssimos casos de pacientes portadores de IDCG apresentam déficit de secreção de IL-2 com receptores normais. Nesses casos, a terapia com IL-2 recombinante pode ser benéfica.

Transplantes de células-tronco hematopoéticas utilizando medula óssea, sangue de cordão ou células-tronco de sangue periférico de adultos histocompatíveis proveem excelentes resultados, contudo dependem de um doador geneticamente idêntico, o que ocorre em aproximadamente 20% dos casos. Nesses casos, os pacientes em geral apresentam rápida reconstituição imunológica do compartimento de linfócitos T, contudo somente 50% dos casos apresentam enxertia dos linfócitos B do doador, necessitando de reposição prolongada com IgIV. A quimioterapia ablativa pré-transplante (condicionamento) não é necessária nos pacientes com ausência de células T. No entanto, pacientes com função parcial de células T requerem condicionamento para garantir que haja enxertia.

Células-tronco hematopoéticas de um irmão HLA-idêntico podem ser obtidas a partir de sangue de cordão umbilical. Em alguns casos, medula óssea ou sangue de cordão umbilical de um doador compatível não aparentado podem ser utilizados, contudo depois do transplante são necessários imunossupressores para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro, sendo que o uso dessas medicações posterga a restauração da imunidade.

Na falta de doadores HLA-idênticos, pode-se realizar transplantes haploidênticos (do pai ou da mãe) depletados de linfócitos T. A taxa de sucesso desses transplantes é menor que para os histocompatíveis, sendo ainda associada a complicações como a doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD), menor chance de enxertia dos linfócitos B e risco de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas de linfócitos B.

Atualmente vários grupos têm realizado transplantes intraútero de medula óssea, contudo os resultados não diferem em relação aos pós-natais precoces, realizados dentro dos três primeiros meses de vida, que apresentam chance de cura próxima de 95%.

Um novo enfoque para o tratamento das IDCGs é a terapia gênica, visto serem doenças muito graves, em geral monogênicas e com os genes defeituosos conhecidos e clonados, possibilitando sua expressão em vetores retrovirais que, infectando células progenitoras da medula óssea *ex-vivo* podem corrigir o defeito curando a doença após reinfusão das células transfectadas.[177]

No início da década de 1990 vários pacientes nos EUA e Europa entraram em protocolos de terapia gênica associados à ADA-PEG. Recentemente observou-se que a suspensão da infusão de ADA-PEG possibilita uma vantagem seletiva das células que receberam o gene recombinante. Tal modificação do protocolo produziu um aumento do número de células expressando o gene da ADA, com consequente recuperação progressiva da imunidade.

O primeiro exemplo bem-sucedido desse tipo de enfoque foi descrito pelo grupo de Alain Fischer para a IDCG ligada ao X.[178] Outras doenças estão sendo estudadas (p. ex., deficiência de PNP, deficiência de Jak-3, doença granulomatosa crônica por deficiência da gp91-phox e deficiência de moléculas de adesão), com resultados promissores. O surgimento de manifestações neoplásicas em cinco dos pacientes fez com que o protocolo fosse temporariamente interrompido, para o desenvolvimento de novos vetores que apresentem inserção mais seletiva no genoma.[179]

Terapias direcionadas para as mutações baseadas na utilização de compostos que podem reparar as mutações dos genes

Essas terapias incluem compostos que se desviam de mutações sem sentido, oligonucleotídios antissenso para mutações de locais de clivagem e mutações com mudança dos códons de leitura, proteínas de fusão com nucleases *zinc-finger* para mutações com mudança dos códons de leitura, e quimeraplastos para mutações com mudança de sentido (*missense*). Esses agentes farmacogenéticos estão em estágios precoces de desenvolvimento para as imunodeficiências primárias, contudo alguns resultados promissores têm sido observados tanto em imunodeficiências quanto em outras doenças genéticas graves como a síndrome de Duchenne, entre outras.

Novas técnicas de cultivo, de vetores virais e técnicas de transfecção têm aumentado a eficiência da transdução dos vetores retrovirais nas células progenitoras linfo-hematopoéticas (*stem-cells*) e a utilização de vetores de replicação autolimitada ou regulável por meios farmacológicos possibilita a inativação dos genes transfectados em caso de reação adversa, possibilitando prever um futuro promissor para esse tipo de terapia para inúmeras doenças genéticas graves.

Deficiências do Sistema Complemento

Anete Sevciovic Grumach e Michael Kirschfink

Definição

O complemento como parte do sistema imune do ser humano atua na destruição de microrganismos invasores e na eliminação de complexos imunes. O sistema complemento funcionante é, também, necessário para regeneração e reparo fisiológico do tecido. A ativação e interação do complemento com seus receptores em várias células imunes facilitam a interação com a resposta imune adaptativa.[18,40,43]

A primeira deficiência do sistema complemento no ser humano foi descrita por Silverstein, em 1960, a deficiência de C2. No ano seguinte, Donaldson e Evans relacionaram o angioedema hereditário à deficiência de inibidor de C1 esterase. Desde então, deficiências de quase todas as proteínas que compõem o sistema complemento foram relacionadas com manifestações clínicas.[1,43]

Os defeitos do complemento manifestam-se por maior suscetibilidade a infecção e doenças autoimunes.[8,37] A proteção contra a destruição tissular mediada por complemento é determinada por várias proteínas regulatórias solúveis e de membrana. Defeitos nestas proteínas levam a distúrbios graves por ativação irrestrita do sistema complemento.[13,18,21]

Epidemiologia

As primeiras descrições de deficiências de complemento no início da década de 1960 não sugeriram uma função protetora para o sistema complemento. Nos anos 1970, diversas deficiências congênitas e hereditárias do complemento foram relacionadas com infecções bacterianas graves e em pacientes com doenças autoimunes. O reconhecimento do sistema complemento e suas funções ocorreu após as descrições de síndromes de deficiência de C3 em pacientes mais suscetíveis a processos infecciosos, com achados muito semelhantes àqueles com hipogamaglobulinemia; a deficiência hereditária de C2 em pacientes com manifestações semelhantes a lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em deficiência de C3 adquirida devido a fatores nefríticos de C3 com ocorrência de glomerulonefrite.[12,34]

A prevalência das deficiências de complemento varia nas populações, mas foi estimada na ordem de 0,03%. Hassig *et al*. detectaram 14 indivíduos com níveis de C2 e C4 muito baixos em 40.000 recrutas do exército suiço; Torisu *et al*. detectaram três deficientes de C4 em 42.000 amostras de soro avaliadas no Japão; Inai e Akagaki (1983) detectaram 67 deficiências de complemento em 52.175 amostras de doadores de sangue, predominando a deficiência de C9.[7,8,22]

Considerando-se as imunodeficiências primárias, as deficiências do complemento são as menos comuns, com uma frequência variável de 1 a 7% dos casos.[11,40] A deficiência de C2 ocorre predominantemente em populações caucasianas, nos EUA, e sua frequência é estimada em 0,01%, enquanto raramente é relatada na população japonesa. Em nossa experiência, as deficiências de complemento têm sido diagnosticadas em cerca de 6% das imunodeficiências primárias.[11,35]

Etiopatogenia

Defeitos genéticos foram descritos para quase todos os componentes do complemento em humanos. A maioria das deficiências de proteínas do complemento é transmitida por herança autossômica recessiva fenotipicamente ou codominante; os heterozigotos podem ser detectados com níveis séricos da proteína deficiente de, aproximadamente, metade dos valores normais. A exceção para o modo de herança é descrita para a deficiência de properdina que é ligada ao cromossomo X. Defeitos genéticos foram, também, reconhecidos para três proteínas inibidoras do complemento: inibidor de C1 (herança autossômica dominante), fator I e fator H (autossômicas recessivas) (Tabela 309.13).[33,34,36]

Fisiopatologia

O sistema complemento está envolvido na patogênese de numerosas doenças inflamatórias não congênitas, tais como o lúpus eritematoso sistêmico e artrite autoimune. A ativação do complemento é observada em: síndrome de reação inflamatória sistêmica, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, síndrome de isquemia-reperfusão, angioedema, síndrome do extravasamento capilar, rejeição aguda e hiperaguda de enxerto, vasculite, nefrite e doenças autoimunes, trauma grave, queimadura, septicemia, entre outras.[18]

As deficiências congênitas de complemento manifestam-se por:

- Infecções de repetição: as deficiências de componentes da via terminal, properdina e MBL (lectina ligadora de manose) resultam em prejuízo na destruição de microrganismos, embora em todas as deficiências de complemento observe-se maior frequência de processos infecciosos (Tabela 309.14)[33,41]

Tabela 309.13 Deficiências congênitas do complemento: tipo de herança, localização cromossômica e principais manifestações clínicas.

Deficiência	Localização cromossômica	Manifestações clínicas

C1q	1	LES (formas graves), doença reumatoide, infecção Infecções de repetição
C1r, C1s	12	
C4	6	
C2	6	LES, síndrome semelhante a lúpus, vasculite, polimiosite, infecções de repetição; frequentemente assintomática
C3	19	Infecções piogênicas recorrentes
C5	9	Infecções por *Neisseriae* e LES (raro)
C6	5	
C7	5	
C8 alfa-gama	1/9	
C8 beta	1	
C9	5	
Fator D	19	Infecções respiratórias; infecções por *Neisseriae*
MBL	10	Infecções de repetição, autoimunidade
MASP2	3	Infecções respiratórias
C1 INH	11	Angioedema hereditário
Fator I	4	Infecções piogênicas recorrentes
Fator H	1	Síndrome hemolítico urêmica
Properdina	X	Infecções por Neisseriae

Fonte: Figueroa;[7] Densen;[8] Kilkpatrick;[16] Müller- Eberhard;[27] Stengaard-Pedersen *et al.*;[37] Volanakis e Frank.[42]

Tabela 309.14 Local da infecção e principais agentes infecciosos nas deficiências de complemento.

Tipo de infecção	Via clássica	Via alternativa	C3 (C3, H, I)	Via comum
Infecção sinopulmonar	58%	25%	57%	4%
Infecção de SNC	23%	39%	28%	72%
Infecção sanguínea	20%	38%	14%	24%
Agente infeccioso	*S. pneumoniae* (40%)	*N. meningitidis* (57%)	*S. pneumoniae; N. meningitidis* (78%)	*N. meningitidis; N. gonorrhoeae* (64%)

Adaptada de Figueroa *et al.*[7]

- Doenças autoimunes: os componentes da via clássica atuam para a dissolução de complexos imunes[5,23]
- Glomerulonefrite membranoproliferativa e síndrome hemolítico-urêmica: o consumo de C3 na deficiência de fator H ocorre por ativação contínua de C3, em decorrência de um autoanticorpo, o fator nefrítico de C3[21]
- Angioedema: a formação de bradicinina pela ativação do sistema calicreína-cinina, controlado pelo inibidor de C1, induz o edema[6,14]
- Hemoglobinúria paroxística noturna: a expressão diminuída de proteínas de membrana ligadas à âncora fosfatidil inositol torna os eritrócitos suscetíveis à destruição pelo complemento.[13,17,18]

Quadro clínico

Deficiências dos primeiros componentes da via clássica (C1, C4, C2)

As deficiências dos componentes da via clássica foram relatadas em associação com doenças imunológicas como LES, glomerulonefrite e púrpura anafilactoide.[10,23] Estes indivíduos também exibem maior suscetibilidade a infecções, predominando as infecções sinopulmonares de repetição e meningite causadas por organismos encapsulados, especialmente *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*.[8,35] A deficiência de C1q pode ocorrer com a proteína indetectável ou por uma molécula disfuncional. O quadro de lúpus inicia-se mais precocemente e é mais grave. Outras imunodeficiências podem associar-se à deficiência de C1q como a hipogamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e a imunodeficiência combinada grave. Nestas deficiências, comumente, os níveis de C1r estão acentuadamente reduzidos (< 1% do normal) e C1s estão a 20 a 50% do normal. As manifestações clínicas destes componentes são semelhantes àquelas apresentadas para a ausência de C1q.

O C4 é sintetizado como um único polipeptídio, na forma de dois isótipos codificados por dois diferentes *loci*, C4A e C4B, dentro da região do complexo de histocompatibilidade principal classe III, no cromossomo 6. Para que a deficiência total de C4 ocorra, há a necessidade de um defeito nos quatro alótipos de C4. Aproximadamente 12 a 14% da população geral é heterozigota para o alelo nulo C4AQ0 e 15 a 16% para C4BQ0. Uma prevalência 10 vezes maior de deficiência homozigota de C4A foi descrita em pacientes com LES que em indivíduos normais. Um estudo de deficiência de C4B mostrou que esta pode associar-se a meningite bacteriana causada por *Haemophilus influenzae* em crianças pequenas. Estes achados parecem sugerir que C4A estaria envolvido com a formação de imunocomplexos, enquanto o C4B estaria relacionado mais eficientemente a polissacárides tais como aqueles que estão presentes nas superfícies bacterianas.[3,42]

A deficiência de C2 é a mais comum das deficiências de complemento, com uma prevalência estimada de 1/10.000 indivíduos. Aproximadamente

40% dos pacientes com deficiência de C2 desenvolvem LES ou lúpus discoide e alguns indivíduos são assintomáticos. Outras doenças reumáticas foram descritas na deficiência de C2, incluindo glomerulonefrite, dermatomiosite, púrpura anafilactoide e vasculite. As infecções bacterianas vistas em pacientes com deficiência de C2 são comumente sistêmicas (sepse e meningite) por microrganismos encapsulados.[36,37]

Síndromes com deficiência de C3

O C3 é o mais abundante dos componentes do complemento no plasma e participa de numerosos mecanismos efetores responsáveis pela inflamação e defesa do hospedeiro. Consequentemente, não é surpreendente que a deficiência de C3 leve a distúrbios múltiplos e graves incluindo doença por imunocomplexo, resposta imune prejudicada e quimiotaxia prejudicada, opsonofagocitose reduzida e atividade bactericida sérica anormal. Estes indivíduos têm uma suscetibilidade a infecções graves e de repetição causadas primariamente por organismos encapsulados, que apresentam as primeiras manifestações muito cedo.[12,25] Cerca de 80% apresentam quadro de lúpus ou vasculite sistêmica e as lesões renais são caracterizadas por glomerulonefrite membranoproliferativa com proliferação de células mesangiais, matriz mesangial aumentada e depósito elétron-denso tanto no mesângio como nos subendotélios capilares. A deficiência de proteínas controladoras da via alternativa, fator I ou fator H, leva ao hipercatabolismo de C3 e deficiência secundária de C3. Fatores H e I são primariamente responsáveis pela regulação negativa da fase fluida na C3 convertase da via alternativa. Na ausência de uma destas proteínas, a formação espontânea da C3 convertase continua, levando ao consumo de C3 e sua depleção. Os fatores I e H são codificados pelos genes nos cromossomos 4q e 1, respectivamente. A glomerulonefrite, nefropatia por IgA e síndrome hemolítico-urêmica foram descritas em deficientes de fator H e houve ocorrência de alguns deficientes de fator H assintomáticos.[19,44]

Deficiências dos componentes da via alternativa

As deficiências de componentes da via alternativa (fatores B, D e properdina) são mais raras. Indivíduos com estas deficiências exibem acentuada propensão para infecções por microrganismos encapsulados, especialmente *N. meningitidis,* principalmente sorogrupos W-135 e Y.[7,20,28] Em algumas famílias com deficiência de properdina, a proteína é indetectável e, em outras, podem alcançar níveis de até 10% do normal; também pode-se detectar concentrações normais com proteína não funcionante. Pacientes com deficiência de properdina não parecem ter a mesma propensão para doenças reumatológicas que indivíduos com deficiências da via clássica ou de C3, porém casos isolados de LES e lúpus discoide foram descritos.[7,20,28]

Deficiência da via das lectinas

A lectina ligadora de manose (MBL), também referida anteriormente como proteína ligadora de manose (MBP) e as lectinas ativam o sistema complemento que atuam em C4 e, a seguir, C2, C3 e a via comum. As ficolinas também são capazes de ativar a via das lectinas. A MBL altera a sua conformação pela ligação a carboidratos encontrados em patógenos e torna-se funcionalmente ativa. A estrutura da MBL é similar à de C1q, com uma região semelhante a colágeno estabilizada por pontes dissulfídicas e um domínio de carboidrato de reconhecimento dependente de cálcio. A deficiência de MBL está associada a um defeito da fagocitose de partículas do fungo *Saccharomyces cerevisiae* e foi inicialmente observada em pacientes com dermatite grave, diarreia persistente e com maior frequência de processos infecciosos em adultos e em crianças determinando a gravidade do quadro.[24,41]

Dessa maneira, inúmeras situações clínicas que podem ser influenciadas foram avaliadas tais como fibrose cística, hepatite C, HIV, imunodeficiência comum variável, hanseníase, micobacterioses, entre outras. Mais recentemente, o desenvolvimento de autoimunidade foi associado à deficiência de MBL. Por outro lado, a deficiência de MBL foi descrita como protetora para infecções intracelulares como leishmaniose e micobacteriose.[31]

Descreveu-se deficiência de MASP2, serinoprotease que atua na ativação da MBL, e manifestou-se por uma maior suscetibilidade a infecções pneumocócicas. Mais recentemente, foi descrita a deficiência de ficolina 3 em paciente com infecções de repetição pulmonares com bronquiectasias, abscesso e piodermite.

Deficiências dos componentes terminais do complemento (C5–C9)

Como um mecanismo efetor principal da cascata do complemento, o complexo de ataque à membrana é responsável pela atividade bactericida sérica dependente de complemento. A infecção sistêmica de repetição causada por *N. meningitidis* ou *N. gonorrhoeae* é a única manifestação clínica associada à deficiência homozigota de C5, C6, C7, C8 ou C9. Como na deficiência de properdina, a idade mediana da primeira infecção por *Neisseriae* é na segunda década de vida (Tabela 309.15). A associação com LES, artrite reumatoide, pioderma gangrenoso e escleroderma foi também descrita em um percentual menor de pacientes. A deficiência de C9 é muito comum na população japonesa e pode manter-se assintomática.[7–9]

Deficiência de inibidor de C1 esterase (C1 INH)

O C1 INH é uma glicoproteína codificada no cromossomo 11 e inativa, *in vitro,* uma série de proteases incluindo C1r e C1s, serinoprotease associada à proteína ligadora de manose (MASP), calicreína, fatores de coagulação XIIa e XIa, plasmina e ativador de plasminogênio tecidual. Entretanto, sua principal função é a regulação do sistema complemento (C1r e C1s) e do sistema de formação de cininas (fator XII e calicreína). Pode exercer função reguladora sobre a coagulação e fibrinólise, mas é menos importante nestes sistemas. Atua, também, na regulação da via das lectinas.[4,6,21,29]

Há duas formas principais de deficiência congênita de C1 INH e ambas são de herança autossômica dominante: deficiência quantitativa e defeito funcional da proteína. Pacientes com angioedema hereditário (AH) apresentam em média 30% dos níveis circulantes normais de C1 INH. O angioedema adquirido é decorrente de doenças linfoproliferativas ou de anticorpos anti-C1INH e pode ser diferenciado do hereditário pelos baixos níveis séricos de C1q.[6]

O AH é caracterizado por episódios agudos de repetição de edema em pele e mucosas, que afetam, principalmente, as extremidades, face, laringe e trato gastrintestinal. O edema subcutâneo não é pruriginoso nem doloroso. Podem ocorrer placas eritematosas, lembrando o eritema *marginatum*, ou ausentes durante os episódios de edema. O envolvimento do trato gastrintestinal está associado a dor abdominal aguda, náuseas, vômitos e, menos frequentemente, diarreia. Estas alterações intestinais podem ser confundidas com abdome agudo e resultar em um procedimento cirúrgico desnecessário. O edema de laringe é a manifestação mais grave e antes da terapia, 25 a 30% dos pacientes morriam em decorrência deste quadro. Os ataques são desencadeados por trauma, infecção, estresse ou ciclo menstrual, mas também podem ocorrer na ausência de qualquer fator desencadeante e

apresentam duração aproximada de 24 a 72 h. Os sintomas instalam-se mais comumente na infância e agravam-se na adolescência, tendendo a melhorar nas 5ª e 6ª décadas de vida. O LES foi descrito em dois pacientes com AH sugerindo que deficiências secundárias de C2 e C4 devido ao consumo podem predispor a doenças por imunocomplexos em alguns pacientes.[4,6,21,29]

Tabela 309.15 Meningite meningocócica em pacientes com deficiência das proteínas da via comum (C5-C9) em relação aos indivíduos normais.

Características clínicas	Indivíduos normais	Deficientes
Idade média da infecção	3 anos	14-17 anos
Infecção < 5 anos	58%	10%
Fator de risco	Falta de ac protetor	Menor capacidade bactericida
Sorogrupos de N. meningitidis	Comuns	Y, w135
Infecções de repetição	Incomum	Comum
Recidiva da doença < 1 mês	Incomum	Comum
Mortalidade		10 vezes menor

Adaptada de Figueroa *et al.*[8]; Nielsen *et al.*;[28] Ross e Densen.[34]

Em 2006 identificou-se o AH tipo III, isto é, sem alteração do inibidor de C1 esterase. Sua manifestação clínica é semelhante aos tipos 1 e 2, tendo sido descrita mutação do fator XII da coagulação em 20% dos casos. A descrição inicial foi feita em pacientes do sexo feminino e em uso de anticoncepcionais. Sabe-se da relevância das alterações hormonais como desencadeante, tais como gestação, menopausa ou ciclo menstrual, porém também foi descrita no sexo masculino.[31]

Deficiências de receptores de complemento e proteínas de membrana

A expressão diminuída de CR1 (receptor de complemento 1) em eritrócitos e outros tipos celulares foi descrita em pacientes com LES ou artrite reativa por *Yersinia enterocolitica*. Evidências sugerem que estas deficiências são adquiridas por meio de mecanismos relacionados com a doença.[2,25]

A hemoglobinúria paroxística noturna é decorrente de uma mutação somática no gene que codifica para a âncora fosfatidilinositol e resulta na expressão diminuída de proteínas de membrana ligadas a esta estrutura, incluindo o fator acelerador de decaimento (CD55 ou DAF) e CD59. Estas alterações resultam em suscetibilidade dos eritrócitos à lise mediada por complemento.[13,15]

O receptor de complemento tipo 3 (CR3, CD11b/CD18, Mac-1, Mo1, OKM-1) é uma molécula de adesão heterodimérica α/β e foi o primeiro membro da família das integrinas restrita a leucócitos a ser descoberta. A deficiência deste receptor manifesta-se por quadros de infecções de repetição supurativas e retardo na queda do cordão umbilical.[2,18]

Diagnóstico

Técnicas laboratoriais simples são utilizadas na triagem das deficiências de complemento. Ensaios hemolíticos para as vias clássica e alternativa são comumente usados com este fim e representam a hemólise de complemento em 50%, CH50 e AP50, respectivamente. A dosagem de inibidor de C1 esterase e sua avaliação funcional são específicas para o diagnóstico de angioedema hereditário. O CH50 e C4 reduzidos podem ser detectados, também, no AH. A dosagem de C1q possibilita o diagnóstico diferencial com as formas adquiridas.

Quando são detectadas alterações nos exames de triagem, as proteínas possivelmente envolvidas devem ser quantificadas isoladamente para a identificação da deficiência. A avaliação mais específica, incluindo outros ensaios funcionais, é realizada em laboratórios de referência.[18,30] Para a avaliação de MBL ou MASP2, utilizam-se ensaios imunoenzimáticos.

Tratamento e prognóstico

A maioria das deficiências do complemento é tratada com a abordagem das manifestações específicas de cada caso e não há terapêutica específica que restaure as funções do complemento. As doenças autoimunes são tratadas da mesma maneira que aquelas sem deficiências de complemento e as infecções de repetição são medicadas agressivamente. Alguns pacientes podem se beneficiar de antibioticoterapia profilática ou da infusão de plasma em quadros agudos. Ainda, a imunização contra agentes capsulados diminui a frequência de processos infecciosos.[26,35]

Considerando-se as pessoas com DCTC, 57% contrairão meningococcemia ou meningite, pelo menos uma vez, e aproximadamente 40% terão mais que uma infecção. Isto contrasta com uma frequência muito baixa (0,0072%) e índice de recorrência (0,34%) de infecção meningocócica na população geral, segundo estudos americanos.[7,28,37]

O tratamento da deficiência de C1 INH é diferente das outras deficiências de complemento, pois nesta há medidas específicas para melhorar os sintomas e prevenir a recorrência. A frequência e gravidade dos ataques individuais não são sempre previsíveis e, por isso a profilaxia a longo prazo com esteroides atenuados é recomendada. Andrógenos como stanozolol e danazol são efetivos e atuam aumentando a transcrição de C1 INH. Outra classe de medicamentos utilizada para profilaxia é de agentes antifibrinolíticos: ácido tranexâmico e épsilon aminocaproico, com ação menos potente e efeitos colaterais menores, sendo indicados na infância e no sexo feminino. O ácido tranexâmico pode ser utilizado durante os ataques, entretanto, seu uso é restrito a situações com risco à vida. A epinefrina, anti-histamínicos e corticosteroides não atuam nestes pacientes. Quando a profilaxia a curto prazo for necessária para procedimentos cirúrgicos ou dentários, os andrógenos atenuados e antifibrinolíticos podem ter suas doses aumentadas ou são iniciados 1 semana antes do procedimento e mantidos por 5 a 7 dias após. A reposição com inibidor de C1 esterase é feita em outros países e, em pouco tempo, estará disponível no Brasil. O plasma fresco tem sido usado, porém, há pacientes que não respondem adequadamente. Nos últimos anos, medicamentos que atuam no sistema calicreína-bradicinina têm sido introduzidos. O icatibanto, inibidor do receptor 2 da bradicinina, está disponível em nosso país e atua no tratamento dos ataques. O ecalantide, inibidor da calicreína, ainda não comercializado no Brasil, atua nas crises e deve ser administrado sob supervisão médica devido à ocorrência de choque anafilático em dois pacientes (Tabela 309.16).

Distúrbios de Fagócitos

Anete Sevciovic Grumach e Antonio Condino Neto

Definição

Em 1898, Metchnikoff, após estabelecer as funções dos fagócitos na defesa, observou que defeitos nessas células predispõem o hospedeiro a um maior número e gravidade das infecções. Pacientes com número reduzido ou defeitos funcionais dos fagócitos têm infecções fatais ou de repetição, assim como cicatrização anormal. Podem ainda ocorrer abscessos cutâneos de repetição, periodontite, paroníquia, pneumonite, osteomielite e, ocasionalmente, septicemia.[17,25]

Os defeitos primários de fagócitos podem ser decorrentes de alterações no número ou na função destas células e resultam em maior suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas. Os processos infecciosos inicialmente acometem órgãos nos quais os fagócitos atuam como barreira, tais como pele, tratos respiratório e gastrintestinal e linfonodos adjacentes a estas áreas. Posteriormente, se os defeitos são graves as infecções mostram-se invasivas, e acometem órgãos e estruturas profundas.

Epidemiologia

Nos últimos 30 anos, distúrbios de fagócitos que envolvem a adesão, mobilização, atividade do metabolismo oxidativo e defeitos de degranulação foram reconhecidos e a maioria determinada geneticamente. Os defeitos de fagócitos graves como os distúrbios de adesão dos leucócitos e DGC ocorrem em aproximadamente 1:50.000 a 1:150.000 indivíduos. Outros defeitos de fagócitos menores tais como deficiência de mieloperoxidase têm maior incidência e ocorrem em aproximadamente 1:2.000 a 1:4.000.[41,68]

Tabela 309.16 Tratamento da deficiência de inibidor de C1 esterase (C1 INH).

Agente	Dose	Mecanismo	Efeitos colaterais
Andrógenos atenuados		Anabólicos para o gene de C1-INH	Virilização, hepatite, adenoma ou adenocarcinoma hepático
Stanozolol Danazol	1 a 4 mg/dia 50-200 mg/dia		
Antifibrinolíticos		Inibe o plasminogênio	Trombose vascular, mionecrose
Ác. ε aminocapróico	7 a 10 g/dia		
Ác. tranexâmico	1 a 2 g/dia		
Concentrado de C1-INH (derivado de plasma ou recombinante)	500 a 1.000 U ou 20 U/kg/dose; 50-100 U/kg/dose para recombinante)	Reposição	Ausente
Icatibanto	30 mg/seringa 1 a 2 seringas SC por crise nas 24 h	Inibidor de receptor 2 de bradicinina	Hiperemia e ardor local
Ecalantide	30 mg/seringa	Inibidor de calicreína	Choque anafilático
Plasma fresco	250 a 500 mℓ/1 a 2 dias	Reposição	Infecção, reação transfusional

Adaptada de Pettigrew *et al.*; Grumach; Kirschfink, 2009.

Considerando-se as imunodeficiências primárias, os distúrbios de fagócitos são descritos com uma frequência de 6 a 20% dos casos. As técnicas laboratoriais para o seu diagnóstico são trabalhosas e restritas a centros especializados, dificultando sua detecção em alguns serviços. Em nosso meio, as deficiências de fagócitos foram identificadas em aproximadamente 18% dos pacientes com imunodeficiências primárias.[34,35,42]

Etiopatogenia

Kostmann, em 1956, relatou o primeiro caso de defeito primário de fagócitos, no caso a granulocitopenia congênita de herança autossômica recessiva. Estes pacientes, também denominados portadores de agranulocitose infantil, desenvolvem precocemente infecções bacterianas graves, crônicas e eventualmente fatais.[40]

Posteriormente, o primeiro defeito qualitativo de fagócitos identificado foi a doença granulomatosa crônica (DGC) da infância, descrita por Bridges *et al.*, em 1959. Quie *et al.* (1967) demonstraram o erro inato da função fagocítica que resultava na fagocitose da bactéria e a falha em destruí-la no paciente com DGC, sendo a atividade bactericida intermediária nas mães dos afetados, comprovando a hipótese de Lyon. Estes resultados indicaram que a atividade bactericida é regulada por um gene específico, diferente do que controla outras funções.[25]

Vários distúrbios da função fagocitária foram descritos nos últimos anos e os defeitos gênicos determinados (Tabelas 309.17 a 309.21).

Fisiopatologia

A cinética da produção de fagócitos, assim como sua ativação e função, têm sido, em grande parte, elucidadas. Sob estimulação de fatores de crescimento de colônias, incluindo fatores estimulantes de células totipotentes (*stem cell* SCF), de granulócito-monócito (GM-CSF), de granulócito (G-CSF) ou interleucina–3 (IL-3), os precursores de fagócitos proliferam e se diferenciam na medula óssea. Os corticosteroides, fragmentos do complemento (C3e, C3dg) e neurotransmissores adrenérgicos (epinefrina, norepinefrina) aceleram a liberação dos fagócitos maduros para o sangue periférico onde circulam e marginam ao longo das superfícies endoteliais dos capilares. Glicoproteínas de adesão, incluindo selectinas tais como P-

selectina, L-selectina e E-selectina, assim como integrinas tais como fibronectina e receptores do complemento (CR3 e CR4), promovem a adesão dos fagócitos. As selectinas estão envolvidas no rolamento dos granulócitos na circulação sanguínea, enquanto as integrinas atuam na adesão e extravasamento dos fagócitos. Em resposta aos quimioatraentes (C5a, IL-8, fator quimiotático de monócito, leucotrienos e peptídios bacterianos), os fagócitos mobilizam-se e atingem os tecidos e os locais inflamatórios onde interagem e fagocitam os organismos-alvo, especialmente se estão opsonizados por imunoglobulinas e/ou complemento. Esta interação de fagócitos com microrganismos é seguida pela ingestão, degranulação e ativação do metabolismo oxidativo, o que leva à morte extra e intracelular do alvo e inflamação tecidual.[45] A interrupção de cada uma destas etapas da função fagocitária resulta em entidades clínicas definidas (ver Tabelas 309.17 a 309.21).

Tabela 309.17 Defeitos de diferenciação de neutrófilos.

Doença	Função alterada	Características associadas	Herança	Gene
Neutropenia congênita grave (3 formas)	Diferenciação mieloide	Subgrupo de pacientes com mielodisplasia (deficiência ELANE)	AD	*ELA2*
		Linfopenia T/B (deficiência GFI1)	AD	*GFI1*
		Neutropenia profunda (forma 3)	AD	*G-CSFR*
Doença de Kostmann	Diferenciação mieloide	Defeitos cognitivos e neurológicos	AR	*HAX1*
Neutropenia com malformações cardíacas e urogenitais	Diferenciação mieloide	Defeitos estruturais cardíacos, anormalidades urogenitais e angiectasias venosas de tronco e dorso	AR	*G6PC3*
Doença de depósito de glicogênio tipo1b	Quimiotaxia, produção de 0_2^- morte	Hipoglicemia de jejum, acidose láctica, hiperlipidemia, hepatomegalia, neutropenia	AR	*G6PT1*
Neutropenia cíclica	?	Oscilações de neutrófilos e plaquetas	AR	*ELA2*
Neutropenia/mielodisplasia ligada ao X	?	Monocitopenia	X	*WAS*
Deficiência de p14	Biogênese de endossoma	Neutropenia, hipogamaglobulinemia, citotoxicidade TCD8 diminuída, albinismo parcial, falha de crescimento	AR	*APBPIP'*
Síndrome de Barth	Diferenciação mieloide	Miocardiopatia, retardo de crescimento	LX	*Tafazzina (TAZ)*
Síndrome de Cohen	Diferenciação mieloide	Retinopatia, retardo de desenvolvimento, dismorfismo facial	AR	*COH1*
Poiquilodermia com neutropenia	Diferenciação mieloide, Produção de 02–	Poiquilodermia, mielodisplasia	AR	*C16orf57*

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Tabela 309.18 Defeitos de motilidade.

Doença	Função alterada	Características associadas	Herança	Gene
Deficiência de adesão leucocitária tipo 1 (LAD)	Aderência, quimiotaxia, endocitose, citotoxicidade T CD8/NK	Separação tardia do cordão umbilical, úlcera cutânea, periodontite, leucocitose	AR	*ITGB2*
Deficiência de adesão leucocitária tipo 2	Rolamento, quimiotaxia	LAD tipo 1 leve + grupo sanguíneo h + retardo de crescimento e de desenvolvimento	AR	*FUCT1*
Deficiência de adesão leucocitária tipo 3	Aderência	LAD tipo 1 + tendência ao sangramento	AR	*KLINDLIN3*
Deficiência de Rac 2	Aderência, quimiotaxia, produção de 02–	Leucocitose, cura de ferimento lenta	AD	*RAC2*
Deficiência de β-actina	Motilidade	Retardo mental baixa estatura	AD	*ACTB*
Periodontite localizada juvenil	Quimiotaxia induzida por formilpeptídios	Periodontite somente	AR	*FPR1*
Síndrome de Papillon-Lefrève	Quimiotaxia	Periodontite, hiperqueratose palmoplantar	AR	*CTSC*
Deficiência de grânulos específica	Quimiotaxia	Neutrófilos com núcleos bilobados	AR	*CEBPE*
Síndrome de Shwachman-Diamond	Quimiotaxia	Pancitopenia, insuficiência pancreática exócrina, condrodisplasia	AR	*SBDS*

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Tabela 309.19 Defeitos da explosão respiratória.

Doença	Função alterada	Características associadas	Herança	Gene
Doença granulomatosa crônica ligada ao X (DGC-X)	Produção de 02–, morte	Infecções bacterianas e fúngicas de repetição graves, formação de granuloma, hepatoesplenomegalia, fenótipo McLeod em um subgrupo de pacientes	X	*CYBB*
DGC autossômica	Produção de 02–, morte	Mesmo que DGC-X	AR	*CYBA, NCF1, NCF2, NCF4*

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Tabela 309.20 Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias.

Doença	Função alterada	Características associadas	Herança	Gene
Deficiência de cadeia β1 do receptor de IL-12 e IL-23	Secreção de IFN-γ	Suscetibilidade a micobactéria e Salmonella	AR	*IL12RB1*
Deficiência de IL-12p40	Secreção de IFN-γ	Suscetibilidade a micobactéria e Salmonella	AR	*IL12B*
Deficiência de receptor 1 de IFN-γ	Ligação e sinalização de IFN-γ	Suscetibilidade a micobactéria e Salmonella	AD, AR	*IFNGR1*
Deficiência de receptor 2 de IFN-γ S	Sinalização de IFN-γ	Suscetibilidade a micobactéria e Salmonella	AR	*IFNGR2*
Deficiência de STAT-1 AD	Sinalização de IFN-γ	Suscetibilidade a micobactéria e Salmonella	AD	*STAT1*
Deficiência de gp91PHOX do macrófago	Morte	Suscetibilidade a micobactéria somente	LX	*CYBB; transporte de proteína*
Deficiência de IRF8 AD	Diferenciação de células dendríticas mieloides CD1c+	Suscetibilidade a micobactéria	AD	*IRF8; produção de IL12 por CD1c+*

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Tabela 309.21 Outros defeitos.

Doença	Função alterada	Características associadas	Herança	Gene
Deficiência de IRF8 AR	Citopenias	Suscetibilidade a micobactéria, *Candida* e mieloproliferação	AR	*IRF8*; produção por IL-12
Deficiência de GATA2	Citopenias de multilinhagens	Sucetibilidade a micobactéria, papilomavírus, histoplasmose, proteinose alveolar, mielodisplasia, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mieloide aguda	AD	*GATA2*: perda de células totipotentes
Proteinose alveolar pulmonar	Sinalização de GM-CSF	Proteinose pulmonar	Mutações bialélicas em gene pseudoautossômico	*CSF2RA*

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Anatomia patológica

Como referido anteriormente, os fagócitos são células envolvidas na reação inflamatória. Nas deficiências de adesão leucocitária, apesar da leucocitose intensa, as células não conseguem atingir o local da infecção. Nos defeitos de morte intracelular como a doença granulomatosa crônica, em função da persistência de microrganismos nos fagolisossomas pode ocorrer a formação de granulomas na tentativa de conter as infecções. A característica microscópica marcante dos granulomas é a ocorrência de células gigantes multinucleadas, formadas pela fusão de monócitos e macrófagos, os quais contêm microrganismos não destruídos pela oxidase defeituosa, e ocorre algumas vezes o ingurgitamento das células formadoras dos granulomas pelo acúmulo de lipídios, semelhante às doenças de depósito.[57]

Quadro clínico

Defeitos quantitativos de fagócitos

Após aproximadamente meio século da primeira descrição de neutropenia congênita, vários defeitos gênicos foram associados aos distúrbios de neutrófilos. Os critérios diagnósticos descritos por Kostmann incluíam contagem de neutrófilos abaixo de 200 células/mm^3, infecções bacterianas graves de início precoce comumente envolvendo seios paranasais, pulmões, fígado, pele e mucosa gengival. Sem tratamento, o óbito pode ocorrer antes de 3 anos de idade.[20,40,69] Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam diminuição da densidade óssea e osteoporose. Uma pequena porcentagem apresenta defeitos cognitivos e neurológicos associados à neutropenia.

A mutação do gene HAX1 localizado no cromossomo 1q21.3 foi posteriormente identificada em 3 famílias (2007). Esta proteína mitocondrial interage seletivamente com IL-1 e com domínios N-terminais de outras proteínas, sendo importante para a manutenção do potencial mitocondrial e protegendo contra a apoptose de células mieloides.[39]

A neutropenia congênita grave acomete 3 a 4/1.000.000 de indivíduos e a herança é autossômica dominante.[25] O defeito do gene da elastase (ELA2, cromossomo 19p3.3), que codifica uma serinoprotese que atua em processos catalíticos envolvendo a tríade His-Asp-Ser, foi associado a esta neutropenia. Em neutrófilos, a elastase interfere na atividade microbicida, que, por sua vez, atua na defesa contra bactérias gram-negativas.[6,18] Caracteriza-se por neutropenia de início na infância (< 500 células/mm^3 de sangue), infecções bacterianas de repetição e distúrbios na maturação dos neutrófilos em medula óssea.

O gene GFI1, localizado no cromossomo 1p22, codifica uma proteína envolvida em processos transcricionais (inicia ou regula a RNA pol II) e de ligação a DNA e íons de zinco e foi, também, relacionado com a neutropenia crônica grave. Além da agranulocitose, outros distúrbios como a interrupção da maturação de precursores de neutrófilos na fase promielocítica, linfopenia de células T, B e hipogamaglobulinemia são observados. Person *et al*. correlacionaram as mutações deste gene com a expressão de *ELA2* após avaliar 149 pacientes neutropênicos sem mutação no gene *ELA2*, resultando em um defeito autossômico dominante.[53]

As mutações no receptor do fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSFR) foram encontradas em aproximadamente 25% dos pacientes, mas são mutações adquiridas e não eventos primários e podem estar relacionados com a progressão para síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda.[22,63]

A *neutropenia cíclica* também foi associada a defeitos no gene *ELA2* e tem herança autossômica dominante. Caracteriza-se por períodos de neutropenia, entre zero e o limite inferior da normalidade, com duração de 3 a 10 dias e que se repetem em intervalos de aproximadamente 21 dias. Monócitos, reticulócitos e plaquetas também podem apresentar períodos de oscilação, caracterizando a hematopoese cíclica. Entretanto, os períodos de redução do número de monócitos e reticulócitos acontecem durante os picos de contagem dos neutrófilos. Os períodos de plaquetopenia acompanham os de neutropenia.[52,60] A gravidade das manifestações clínicas é variável, e existem casos assintomáticos. As diferenças de fenótipos também são observadas em relação à idade, com ciclos bem definidos e ulceração de mucosa oral, linfadenopatia e infecções apenas nos períodos de neutropenia nas crianças, enquanto os adultos costumam apresentar neutropenia leve a moderada de forma crônica, sem ciclos bem definidos. Ao contrário do que ocorre na neutropenia congênita grave, não há evidências de risco para desenvolvimento de síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda nos indivíduos com neutropenia cíclica.[20,52,60]

A neutropenia/mieloperoxidase ligada ao X é uma forma variante da síndrome de Wiskott-Aldrich. A proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), codificada pelo gene WAS e seus homólogos, é reguladora importante do citoesqueleto de actina. Muitas mutações no gene WAS prejudicam o controle do citoesqueleto nos tecidos hematopoéticos, que resulta nos defeitos de desenvolvimento e funcionais que definem a síndrome de Wiskott-Aldrich ligada ao X e a trombocitopenia ligada ao X. A neutropenia congênita grave ligada ao X é causada por uma mutação L270P na região de codificação do gene da síndrome de Wiskott-Aldrich, o domínio de ligação da GTPase.[19] Esta proteína atua na transdução de sinal.[19] Os pacientes apresentam infecções graves e de repetição nos primeiros meses de vida, neutropenia (< 500 células/mm^3), monocitopenia e linfopenia. Muitas vezes a enfermidade é diagnosticada em idade avançada devido ao fenótipo infeccioso relativamente leve. Refere-se que estes pacientes têm risco maior de desenvolver leucemia.

Outros defeitos gênicos associados a neutropenia estão descritos na Tabela 309.17.

Defeitos de motilidade

Para que ocorra adequada expressão e função de moléculas de adesão na superfície dos fagócitos é necessário que as duas subunidades estejam presentes. Mutações no gene que codifica a subunidade b_2 das integrinas leucocitárias impedem a associação entre as subunidades a e b, que alteram a expressão e a função das integrinas. Assim, há comprometimento da adesão dos fagócitos ao endotélio, da quimiotaxia e da fagocitose de partículas opsonizadas com a fração 3b do complemento.[26–28] Este defeito é descrito na deficiência de molécula de adesão tipo 1 (LAD 1). Esta imunodeficiência manifesta-se logo após o nascimento, com onfalite e atraso na queda do coto umbilical. Uma característica importante dos quadros infecciosos é a ausência de secreção purulenta, apesar da leucocitose persistente e com predomínio de granulócitos. Os principais locais acometidos pelos processos infecciosos são as vias respiratórias superiores e inferiores, sendo também comuns as lesões ulcerativas em língua e faringe, gengivite e periodontite. A cicatrização também está comprometida nestes casos e as lesões podem evoluir para ulcerações crônicas. Os principais agentes infecciosos da LAD-1 são as bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sp. e *Proteus* sp., além de fungos, como a *Candida albicans* e *Aspergillus* sp. O nível de expressão e a funcionalidade da molécula de CD18 correlacionam-se com a gravidade do quadro clínico.[16,26,28]

A LAD 2 é uma enfermidade autossômica recessiva com mutação no gene *FUCT1*, que codifica um transportador de GDP-fucose, interferindo no suprimento intracelular de GDP-fucose para o complexo de Golgi.[61] O quadro clínico é semelhante ao da LAD 1, acrescido de baixa estatura, retardo mental e fenótipo sanguíneo do grupo Bombay.[26] Nesta doença encontra-se comprometida a adesão de fagócitos mediada pelas selectinas em vez das integrinas (LAD 1), resultado da ausência do ligante *syalil-Lewis* (sLe^x) para as selectinas E e P do endotélio vascular ativado.[5,28] Pacientes tratados com fucose por via oral apresentam correção da expressão de sLe^x na superfície dos neutrófilos e redução do número de neutrófilos circulantes para próximo da normalidade. A reposição de fucose deve ser feita com cautela.

A LAD 3 é uma enfermidade autossômica recessiva ligada ao gene *KLINDLIN3*, que causa defeito na regulação da ativação de Rap-1 das β1 a 3 integrinas dos neutrófilos, macrófagos, linfócitos, células NK e plaquetas, comprometendo o processo de pavimentação dos leucócitos ao endotélio vascular e agregação plaquetária. Também obsrva-se trombastenia de Glanzmann nesses pacientes. O quadro clínico da LAD 3 é semelhante ao da LAD 1, acrescido de distúrbios hemorrágicos.[29]

Os neutrófilos utilizam diversas proteínas sinalizadoras e vias para integrar suas funções de proteção do hospedeiro. A proteína Rac2, por exemplo, está envolvida na regulação e ativação do sistema NADPH oxidase, fase de rolamento, captura pela L-selectina e quimiotaxia.[36] *Mutações na proteína Rac2* resultam em um defeito imunológico cujo fenótipo é representado por características comuns à doença granulomatosa crônica (DGC), deficiência de molécula de adesão e disfunção da actina.[4,65]

A *periodontite juvenil (PJ)* é uma enfermidade autossômica recessiva causada por mutação no gene *FPR1* que codifica um receptor de quimiocina responsável pela quimiotaxia induzida por formilpeptídios bacterianos. Caracteriza-se por perda óssea grave generalizada ou localizada em molares e incisivos, que se inicia na adolescência e está associada a defeitos da quimiotaxia de neutrófilos.[32] No exame físico dos pacientes portadores de PJ observa-se inflamação gengival leve, entretanto, o exame radiológico revela o padrão característico de intensa perda óssea alveolar localizada, que progride para o padrão generalizado. O *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, principal patógeno de PJ, não é encontrado em indivíduos saudáveis e nem em regiões normais da gengiva de pacientes com PJ.[32]

Deficiência específica de grânulo

A doença específica de grânulos é caracterizada pela perda de grânulos específicos ou secundários durante o processo de maturação dos neutrófilos. Estes grânulos estocam proteínas exocitadas durante e após o processo de fagocitose para garantir a morte e digestão de microrganismos e sua ausência determina a ocorrência de infecções graves e de repetição em pele e pulmões, causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e enterobactérias.[10,50]

Mutações no gene CEBPE, que codifica um fator de transcrição (CCAAT/*enhancer binding protein-epsilon*) expresso principalmente durante o processo de maturação dos granulócitos, parece ser responsável pelo desenvolvimento da DGE.[33] Esta proteína pertence à família das proteínas *zíperes* de fatores de transcrição e é expressa quase exclusivamente em células de linhagem mieloide.[17]

Síndrome de Shwachman-Diamond

A síndrome de Shwachman-Diamond é uma doença autossômica recessiva rara, descrita pela primeira vez em 1964. É a segunda causa hereditária mais comum de insuficiência pancreática após a fibrose cística e a terceira causa hereditária de insuficiência da medula óssea após a anemia de Fanconi e anemia de Blackfan-Diamond. Caracteriza-se por neutropenia crônica associada a esteatorreia, insuficiência pancreática, baixa estatura, eletrólitos no suor normal, ausência de doença pulmonar, anormalidades esqueléticas (discondroplasia metafisária), trombocitopenia, anemia leve e, em alguns casos, hipogamaglobulinemia. É possível detectar distúrbios hepáticos e psicomotores e/ou problemas secundários à disfunção de medula óssea. Déficit de quimiotaxia foi observado na maioria dos pacientes com síndrome de Shwachman. Em geral, os sintomas iniciam-se no período neonatal, evoluem com infecções cutâneas e sinopulmonares crônicas ou recidivantes.[20,25] Em 2002, foi identificado o *locus* na banda 7q11 e, posteriormente, o gene caracterizado foi designado síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS) e um pseudogene com 97% de homologia ao SBDS foi também descrito.[15]

Defeito de morte intracelular ou na explosão respiratória | Doença granulomatosa crônica

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária rara (incide em 1:250.000 nascidos vivos)[48,67] em que há alteração no sistema NADPH oxidase fagocítico humano, responsável pela explosão respiratória e produção de reativos intermediários do oxigênio.[8,55] Dessa maneira, o paciente apresenta infecções graves e recidivantes na pele, vias respiratórias, no trato gastrintestinal e nos respectivos linfonodos que drenam estas áreas; além de infecções acometendo fígado, ossos, sistema nervoso central e pâncreas.[31] Na DGC, os quadros sépticos não são a regra e estão principalmente relacionados com eventos terminais.[31] A formação de granulomas ocorre nos órgãos acometidos e quando se formam ao redor de vísceras ocas, como órgãos do trato gastrintestinal ou urinário, determinam quadro clínico de obstrução.[56] Os principais microrganismos responsáveis pelas infecções são as bactérias catalase-positivas, como *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos, e fungos como *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*.[9] A maioria dos pacientes com DGC apresenta infecções graves e desde o primeiro ano de vida, com diferenças em relação ao padrão genético da doença, pois pacientes com a forma autossômica recessiva tendem a apresentar quadro clínico menos grave, com início mais tardio dos sintomas.[66] Aftas de repetição em mucosa oral e manifestações autoimunes, tais como lúpus discoide, são comuns em portadoras do gene mutante da DGC ligada ao sexo. Como a inativação ao acaso de cada cromossomo X resulta em proporções similares de fagócitos normais e anormais, geralmente as portadoras não apresentam maior suscetibilidade a infecções. Entretanto, o desenvolvimento do fenótipo de DGC em função da distribuição desequilibrada da inativação do cromossomo X em portadoras já foi documentado em pacientes com menos de 10% de granulócitos normais[9] (Figura 309.15).

O defeito molecular da DGC reside na ausência, baixa expressão ou mau funcionamento de um dos componentes do sistema NADPH oxidase. Na forma ligada ao sexo, é afetada a cadeia pesada do citocromo b_{558}, no caso, o componente gp91-*phox* (56% dos casos), por mutação do gene CYBB.[21] Nesta forma, pode ocorrer o fenótipo McLeod que resulta em hemólise compensada, acantocitose e alterações neuromusculares degenerativas progressivas.[56] Nas formas autossômicas recessivas podem ser afetados os genes dos componentes citosólicos do sistema NADPH oxidase: *NCF1* (proteína adaptadora p47phox, 33% dos casos); *NCF2* (proteína ativadora p67phox, 5% dos casos); *CYBA* (p22phox, cadeia leve do citocromo p_{558}, 6% dos casos) e *NCF4* (p40phox).[25]

Figura 309.15 Lesão cutânea em paciente com doença granulomatosa crônica.

Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias

Estes defeitos agrupam pacientes com suscetibilidade a micobactérias que resultam em reações à BCG, e infecções por micobactérias atípicas. Salmonelose foi descrita em aproximadamente metade dos casos e, mais recentemente, associou-se a infecções por paracoccidioides. Não é confinada a um único grupo étnico ou região geográfica. A prevalência de infecção por BCG disseminada na França foi estimada em, pelo menos, 0,59 por milhão de crianças vacinadas.[2,3,11,24,47]

A base genética da síndrome não é a mesma em todas as famílias afetadas. Na maioria dos casos familiares, a herança é autossômica dominante ou recessiva, é descrita para o defeito completo do IFNGR1 (39% dos casos) e o defeito parcial e completo de STAT1 (5% dos casos). Para os defeitos

completos e parciais de IL12IL23 β1 (40% dos casos), a herança é autossômica recessiva.

Oito genes estão mutados nesta síndrome: IFNγR1 e IFNγR2, codificando para as duas cadeias de receptores para IFN-γ, uma citocina secretada por células T e NK; STAT1, codificando uma molécula essencial na via de sinalização para IFN-γR; IL12P40, codificando a subunidade p40 de IL-12, uma citocina potente indutora de IFN-γ secretada por macrófagos e células dendríticas; IL12RB1, codificando para a cadeia β1 do receptor para IL-12, expresso nas células NK e T, IRF8, GATA2 e CYBB[2,3,11,24,47] (ver Tabela 309.18). O IFN-γ é uma citocina produzida por células NK e linfócitos T ativados que se acopla a um receptor específico com duas subunidades (R1 e R2), existente na superfície dos macrófagos e que participa da sinalização intracelular via JAK1, JAK2/STAT1, que resulta na produção de IL-12. Por sua vez, a IL-12 atua em seu receptor específico com 2 subunidades (β1 e β2) e induz a síntese e liberação de IFN-γ via sinalização JAK (β1-TYK2 e β2-JAK2)/STAT4. A IL-12 é composta por duas subunidades, p35 e p40, formando a IL12p70. A IL-23 é produzida por macrófagos ativados, e compartilha a subunidade p40 comum. O STAT1 é um transdutor de sinal para IFN do tipo I e II.

O defeito completo de *IFNGR1* causa deficiência completa do receptor tipo 1 de IFN-γ nos genes *IFNGR1 e IFNGR2,* associados a fenótipos clínicos graves. Descreve-se a suscetibilidade a micobactérias atípicas (*Mycobacterium avium, M. szulgai, M. chelonae, M. abscessus, M. pergrinum, M. smegmatis, M. fortuitum* pelo *BCG*) e infecção disseminada pelo BCG. Nos defeitos parciais, o aparecimento pode ser mais tardio e moderado. Os defeitos que acometem IFNGR2 são semelhantes àqueles vistos em portadores do defeito parcial. No defeito do receptor de IL12IL23β1 há a produção normal de IL-12 e baixa de IFN-γ pelo baixo estímulo de IL-12. Ocorre suscetibilidade a micobactérias, *Salmonella* e BCG. Para a deficiência de IL12p40 descreveu-se suscetibilidade a micobactérias, *Salmonella* e *Nocardia*.[2,25]

Diagnóstico

A avaliação das funções fagocitárias é uma prática restrita a poucos laboratórios. Os ensaios existentes são, em sua maior parte, trabalhosos e limitados quanto ao número de amostras analisadas em um mesmo teste, necessitando também, de profissional especializado. Estes fatores elevam o custo operacional dos exames. Desta maneira, faz-se necessário o estabelecimento de critérios que possibilitem uma triagem inicial dos casos com suspeita clínica de deficiência ligada aos fagócitos antes de seu encaminhamento para avaliação destas células por métodos mais avançados. É aconselhável associar exames hematológicos e bioquímicos mais simples com algumas características clínicas, que, em certos casos, possibilitam chegar a um diagnóstico ou orientar o clínico na solicitação de testes específicos para a identificação de determinadas anomalias.[35]

Defeitos quantitativos de fagócitos

O diagnóstico dos defeitos quantitativos de fagócitos é feito por um leucograma e, se necessário, um mielograma. Para o diagnóstico da neutropenia cíclica é necessário que se demonstrem dois ciclos de neutropenia por meio da realização de hemogramas seriados, 2 vezes/semana, durante 6 semanas.[18]

Deficiência de adesão leucocitária

Nas deficiências de adesão leucocitária I e II avalia-se a expressão de CD18 e CD15a, respectivamente, por citometria de fluxo. Verifica-se, também, defeito de quimiotaxia, aderência e citotoxicidade ligada às células T e NK. Em ambas deficiências de adesão leucocitária, a leucocitose é persistente e alta. Laboratorialmente, indivíduos com deficiência de Rac2 apresentam leucocitose, defeito de quimiotaxia de neutrófilos, alteração nas fases de captura e rolamento através do ligante GlyCAM-1 da L-selectina, deficiência de adesão leve a moderada e diminuição da produção de ânion superóxido.[16,65]

Deficiência específica de grânulo e síndrome de Shwachman-Diamond

O diagnóstico da deficiência de grânulos específicos (DGE) em crianças com infecções recorrentes pode ser sugerido ao se constatar, por observação em microscópio comum, ausência desses grânulos em neutrófilos corados pelo corante de Wright e com núcleo bilobulado (semelhante à anomalia de Pelger-Huet). Níveis reduzidos de fosfatase alcalina, observados por testes citoquímicos, podem reforçar a suspeita da DGE; contudo, sua confirmação por meio de microscopia eletrônica é importante. Em conjunto com estes estudos morfológicos preliminares é possível quantificar bioquimicamente ou imunologicamente a lactoferrina, a proteína ligante de B12 e defensina, que estão significativamente reduzidas na DGE.[21]

Verifica-se atividade quimiotática deficiente em periodontite localizada juvenil (PLJ), LAD 1, LAD 2, deficiência de grânulos específicos (DGE), síndrome de Shwachman-Diamond e até na doença granulomatosa crônica.[21]

Defeitos de morte intracelular ou na explosão respiratória

O diagnóstico da DGC tem como base as manifestações clínicas da doença e a comprovação laboratorial da falha na produção de reativos intermediários do oxigênio e identificação do defeito genético-molecular.[12,34] O teste do *nitroblue tetrazolium* (NBT) é o método mais simples e econômico para o diagnóstico de DGC.[54] O teste do NBT positivo, isto é, normal, ocorre quando o corante NBT, amarelo e solúvel, é reduzido pelo superóxido, transformando-se em partículas azuis e insolúveis de formazan. Este método possibilita a identificação de portadoras sãs do gene da DGC ligada ao sexo, bem como de pacientes com formas variantes de DGC ($X91^-$ ou $X91^+$). Nestes dois últimos casos, os fagócitos mostram coloração homogênea e tênue. Portanto, ao interpretar este teste, deve-se considerar a proporção de células positivas e a intensidade da redução do NBT no seu interior. Ensaios por citometria de fluxo para avaliação da atividade NADPH oxidase utilizam a 123 di-hidrorodamina (DHR) aderida às membranas dos granulócitos, avaliando a capacidade de emissão de fluorescência pela DHR em contato com os reativos intermediários do oxigênio.[55] O teste da DHR propicia não só medidas simultâneas da liberação de superóxido, mas também, dados sobre sua distribuição no interior das células; entretanto, este método requer equipamento mais sofisticado, o que implica maior custo, não se adequando à situação de muitos serviços de nosso país. Assim como ocorre no teste de redução do NBT, também é possível identificar portadoras no teste da DHR. Outros testes laboratoriais bioquímicos específicos incluem a determinação da liberação de superóxido, peróxido de hidrogênio e quimioluminescência. Para o diagnóstico definitivo recomenda-se identificar o gene alterado e sua mutação correspondente.[35,55]

Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias

Os defeitos micobactericidas são diagnosticados ao se avaliar a expressão do receptor de IFN-γ, receptor de IL-12 e a liberação das citocinas IFN-γ e IL-12. O sequenciamento gênico possibilita o diagnóstico definitivo.[11,25]

Tratamento e prognóstico

Abordagem geral

Cuidados gerais comuns às outras imunodeficiências devem ser estabelecidos nos pacientes com deficiências de fagócitos. É importante ressaltar os cuidados com a pele e, principalmente, com os dentes, para que não se tornem focos de infecção. Propõe-se que durmam na sua própria cama, preferencialmente em quarto individual e que se mantenham longe do contato com indivíduos com infecção. A exposição desnecessária à infecção deve ser evitada. Recomenda-se que não fumem ou não tenham contato com fumantes.[13]

Como os quadros pulmonares são responsáveis por grande parte das complicações desenvolvidas em muitas formas de imunodeficiências, um cuidado especial deve ser dedicado ao trato respiratório. A maioria das imunodeficiências manifesta-se com pneumonias e devem ser tratadas imediatamente para que se evitem as complicações. Quando o paciente desenvolve infiltrados pulmonares não responsivos à antibioticoterapia, um lavado broncoalveolar ou biopsia pulmonar podem ser recomendados. Nos imunodeficientes que desenvolveram doença pulmonar crônica, um programa de fisioterapia respiratória deve ser proposto.

Pacientes com distúrbios de neutrófilos são mais suscetíveis a infecções cutâneas, portanto, cuidados locais e antibioticoterapia podem ser necessários. A busca dos agentes etiológicos é recomendada e, para tanto, realizam-se culturas de orofaringe, secreções ou hemoculturas sempre que possível. Se não houver resposta ao tratamento com antibióticos, deve-se considerar a possibilidade de infecção fúngica, por micobactéria, vírus ou protozoários (*P. carinii*). O isolamento do agente infeccioso é relevante no direcionamento da terapêutica a ser instituída nos casos de infecção.

O esquema vacinal é aplicado com restrições para cada imunodeficiência. Pacientes com distúrbios de fagócitos como na DGC, evita-se a aplicação da vacina BCG, pelo risco de disseminação vacinal.

Terapêutica específica

Na síndrome de Kostmann, o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinante (rHUG-CSF) apresenta bons resultados, com aumento do número de células circulantes até cerca de 1,0 3 10^3/mm^3.[23,69] Em casos graves e refratários é indicado o transplante de medula óssea.[23]

Este fator pode ser utilizado na *neutropenia cíclica*, porém, os ciclos de neutropenia não são eliminados, aumenta o intervalo e diminui a sua duração, sendo utilizado apenas nos pacientes sintomáticos. A dose ideal de rHUG-CSF mantém os níveis de neutrófilos acima de 500 células/mm^3 e foi estabelecida entre 1 e 5 mg/kg/dia. O transplante de medula óssea é uma alternativa para os casos mais graves e não responsivos à medicação.[30] Na *deficiência de Rac2*, o transplante de medula óssea obteve bons resultados. Outra possibilidade para o tratamento destes indivíduos seria a transfusão de granulócitos.[65]

Na *deficiência de adesão leucocitária*, LAD 1, o tratamento definitivo é realizado pelo transplante de medula óssea e na LAD 2, pacientes tratados com fucose por via oral apresentam correção da expressão das selectinas E e P na superfície dos neutrófilos, bem como redução do número de neutrófilos circulantes para próximo da normalidade. Entretanto, a reposição de fucose deve ser feita com cautela pois ela é absorvida tanto por leucócitos quanto por hemácias e pode produzir expressão de antígenos H na superfície destas. Como as crianças portadoras de LAD 2 têm altos níveis de anticorpo anti-H, pode ocorrer hemólise intravascular grave.[16,43]

O prognóstico de pacientes com DGC melhorou significativamente desde o relato inicial da doença. Os pilares do tratamento da DGC são: prevenção das infecções por meio de imunizações e remoção das fontes de patógenos; uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprima; uso profilático de interferona-gama humana recombinante; uso precoce e agressivo de antibióticos parenterais e drenagem cirúrgica ou ressecção de focos infecciosos persistentes.[7,31,45]

Existem várias medidas gerais de prevenção às infecções. Todos os pacientes devem receber as imunizações de rotina (incluídas as vacinas de vírus vivos atenuados), bem como a vacina anual contra influenza. Vacinas contendo bactérias vivas atenuadas, por exemplo, BCG, são contraindicadas. Ferimentos acidentais de pele devem ser imediatamente lavados com água, sabão e peróxido de hidrogênio. O risco de abscessos perirretais pode ser diminuído por meio de cuidadosa higiene, dieta rica em fibras e banho de assento em água morna com sabão. Em relação às infecções pulmonares, devem ser evitados o tabagismo e fontes de esporos de *Aspergillus* ou outros fungos como umidificadores do ar ambiente, plantas intradomiciliares, focos de infiltrações e goteiras. Assistência odontológica é recomendada pelo menos duas vezes ao ano, além de cuidadosa higiene bucal e dentária, pelo menos 3 vezes/dia.[49]

A profilaxia com tripmetoprima-sulfametoxazol (5 mg/kg/dia, via oral em duas doses, até o máximo de 160 mg de trimetoprima ao dia) reduz pela metade a incidência de infecções bacterianas em pacientes com DGC. Pacientes alérgicos a sulfa devem usar dicloxacilina (25 a 50 mg/kg/dia) ou rifampicina (10 a 20 mg/kg/dia em uma ou duas doses).[45] A profilaxia das infecções fúngicas pode ser feita com itraconazol.[49]

A interferona-gama humana recombinante está indicada na dose de 50 µg/m^2 de superfície corporal, por via subcutânea, 3 vezes/semana, com redução do risco relativo de infecções graves em 70%. Os efeitos colaterais mais frequentes são cefaleia moderada, febre baixa e outros sintomas constitucionais poucas horas após sua administração. O mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, baseia-se na estimulação do sistema NADPH oxidase defeituoso, agindo particularmente bem nas formas variantes e autossômicas recessivas de DGC.[7,14,62]

Dentre as perspectivas de cura, o transplante de medula óssea pode ser indicado em casos selecionados, durante a fase estável e livre de infecções da doença. Além do transplante convencional, com mieloablação, tem sido realizado para estes pacientes o chamado "minitransplante", em que a imunossupressão não acarreta mieloablação. Entretanto, os dois métodos não estão isentos de complicações, tanto na fase de indução de imunossupressão quanto após o transplante. Estudos de grupos de pacientes submetidos a um ou outro tipo de tratamento mostram que o procedimento deve ser realizado com doado HLA-idêntico.[30,38,59]

O programa de terapia gênica evoluiu dramaticamente e está sendo aplicado para a forma autossômica recessiva. Malech *et al*. apresentaram 5 pacientes adultos com DGC por alteração na p47-*phox* submetidos a terapia gênica, com melhora da função do sistema NADPH oxidase após o procedimento.[44,51,68]

Prevenção

A prevenção das imunodeficiências deve ser feita por meio do aconselhamento genético para famílias com risco e o diagnóstico pré-natal da doença. Entretanto, apesar dos esforços, pouco resultado tem sido obtido na prevalência das imunodeficiências. Na prática, o esclarecimento da família sobre a possibilidade de ocorrência da imunodeficiência no concepto não modifica a decisão de uma nova gestação.

O diagnóstico pré-natal da imunodeficiência pode auxiliar em uma abordagem precoce dos pacientes como na realização de transplante com células de cordão ou transplante de medula óssea *in utero*. Para a deficiência de adesão leucocitária, os leucócitos expressam CD18 em sua superfície a partir da 20º semana de gestação, portanto, a cordocentese realizada a partir desta época pode estabelecer o diagnóstico pré-natal.[64]

Defeitos da Imunidade Inata

Dalton Luis Bertolini, Noac Chuffi Barros e Dewton de Moraes Vasconcelos

O novo grupo de defeitos da imunidade inata foi criado na classificação de 2006, incluindo as displasias ectodérmicas anidróticas, a deficiência de IRAK-4, a deficiência de WHIM e a epidermodisplasia verruciforme. Esse grupo caracteriza-se por um estreito espectro de suscetibilidade de agentes infecciosos e vem recebendo a inclusão de diversas outras doenças com suscetibilidade a bactérias piogênicas, herpes-vírus e *Candida*. Muitos desses defeitos são associados a problemas na pele. Apresentamos a seguir as doenças desse grupo presentes na última classificação, de 2011, com algumas adições de doenças subsequentemente descritas (Tabela 309.8).

Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência

A displasia ectodérmica anidrótica (DEA) com imunodeficiência faz parte de um grande grupo de doenças hereditárias que se manifestam como anormalidades de desenvolvimento da pele e seus apêndices, tais como cabelos, unhas, dentes, glândulas sudoríparas e outras estruturas ectodérmicas. A DEA é caracterizada por ausência parcial ou completa de glândulas sudoríparas, que resulta em redução ou ausência de transpiração, levando a hiperpirexia e intolerância ao calor. Os pacientes também têm características faciais com proeminência frontal, nariz em forma de sela, cabelos esparsos (hipotricose). Hipodontia, dentes cônicos, ou anodontia também são frequentemente descritos (Figura 309.16). Portadores do sexo feminino podem também ter anormalidades menores[1] (Figura 309.17).

O NF-kappa-B é um fator de transcrição que regula a expressão de um grande número de genes associados às respostas inflamatórias e imunes a patógenos, tais como genes que codificam proteínas de fase aguda, moléculas de adesão e citocinas, mas também regula o desenvolvimento de outros tecidos tais como pele, cabelos e dentes. A atividade do NF-kappa-B é controlada pelos inibidores alfa e beta (NFKBIA e NFKBIB), também chamado de inibidor de kappa-B (I-kappa-B alfa e beta, IKBA e IKBB). NF-kappa-B é ativado quando o inibidor é degradado depois da fosforilação pela I-kappa-B quinase (IKK). IKK é um heterodímero de cadeias alfa, beta e gama (Figura 309.18).

A displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID, OMIM 300291) tem sido associada a mutações em dois genes envolvidos na ativação do fator de transcrição NF-kappa B[2–4] A mais comum é ligada ao X e causada por mutações no gene conhecido como NEMO (*NF-kappa essential modulator*, também conhecido como IKK-gama).[5]

Indivíduos com mutações *hipomórficas* (com perda parcial de função) em NEMO têm graves infecções bacterianas precocemente na infância e infecções micobacterianas atípicas.[6] A ausência de função de NF-κB é incompatível com a vida. Alguns pacientes com mutações de NEMO também têm osteopetrose e linfedema associados a displasia ectodérmica e imunodeficiência.[7]

Enquanto todas as mutações em NEMO resultam em imunodeficiência, elas nem sempre levam a displasia ectodérmica.[8–10] Pacientes masculinos com infecções micobacterianas atípicas e achados laboratoriais consistentes com mutação de NEMO devem ser investigados (Tabela 309.22). Achados imunológicos da deficiência de NEMO incluem disgamaglobulinemia com produção deficiente de anticorpos específicos (particularmente em resposta a antígenos polissacarídios), níveis elevados de IgM e IgA e baixa função de células NK.[3–6] Alguns consideram a deficiência de NEMO uma forma de síndrome de hiper-IgM, embora seja mais comum pacientes com deficiência de NEMO apresentarem níveis elevados de IgA do que IgM.

Figura 309.16 Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (NEMO). Características clínicas. **A.** Pele seca, eczematizada pela hipoidrose. **B.**

Cabelos esparsos e leve dismorfismo facial com proeminência frontal. **C.** Dentes cônicos (taurodontia). **D.** Radiografia panorâmica de arcada dentária evidenciando os dentes cônicos.

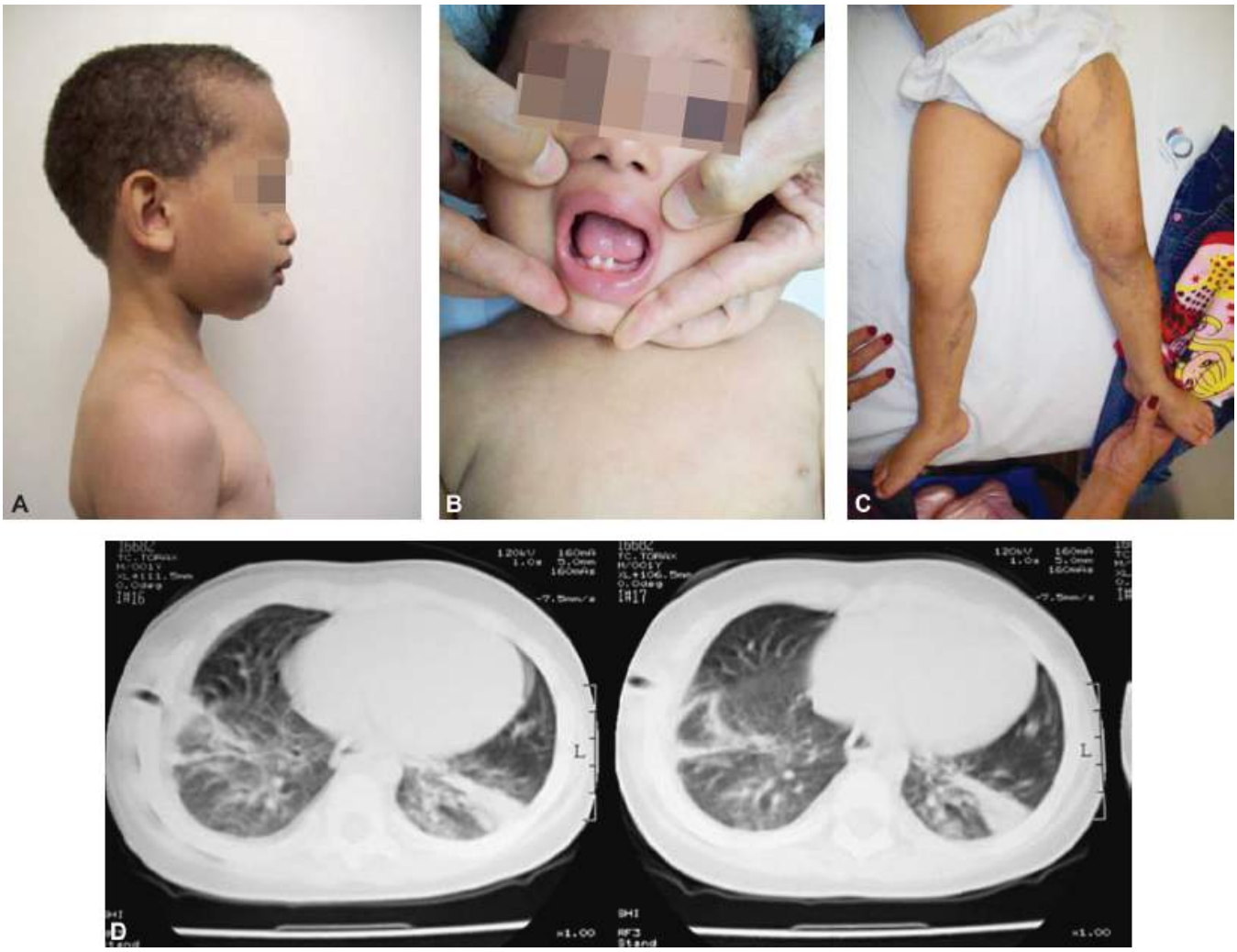

Figura 309.17 Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (NEMO). **A.** Pele seca, cabelos esparsos e leve dismorfismo facial com proeminência frontal. **B.** Paciente do sexo feminino, com pele seca, hipodontia (dentes em número reduzido) e taurodontia. **C.** Incontinência pigmentar (que ocorre somente no sexo feminino). **D.** Tomografia computadorizada de tórax evidenciando pneumonia grave com lesão cavitária à direita.

Alguns pacientes têm sido descritos com uma forma autossômica dominante de displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência de célula T devido a mutações no gene do inibidor alfa do NF-kappa-B (NFKBIA, OMIM 612132). O fenótipo é muito similar à deficiência de NEMO. Linfocitose persistente, geralmente com uma distribuição normal de células T, B e NK, respostas normais de células T a mitógenos e produção prejudicada de citocinas reguladas por NFKBIA são achados laboratoriais comuns em pacientes com deficiência de NFKBIA (IKBA). No entanto, os níveis de imunoglobulina e respostas celulares a antígenos são variáveis.[11–14]

Análise da função do receptor *Toll-like* pode revelar defeitos decorrentes da sinalização prejudicada de NF-kappa-B em pacientes com achados clínicos e laboratoriais característicos. A análise genética deve ser realizada se a função do receptor *Toll-like* for anormal. A definição do diagnóstico molecular é importante para a terapêutica definitiva e o aconselhamento genético.

O tratamento é fundamentado na tentativa de manter a estabilidade da temperatura.[15] Exercícios físicos extenuantes e climas quentes devem ser evitados. Roupas frescas e *spray* de água podem ser úteis em ambientes quentes.

Está indicada a reposição por imunoglobulina em pacientes com deficiência de NEMO ou NFKBIA.[8,9] Em alguns pacientes, infecções bacterianas significantes ainda podem ocorrer, a despeito do tratamento com imunoglobulina. O tratamento de infecções micobacterianas ativas é ajustado de acordo com a gravidade da doença e sensibilidade a antimicrobianos.

Profilaxia antiviral crônica para herpes é frequentemente usada para pacientes que evoluem com infecções herpéticas.

Tabela 309.22 Manifestações clínicas e alterações imunológicas relacionadas a deficiencia de NEMO (mutações hipomórficas).

Quadro clínico e deficiência imunológica	Incidência
Displasia ectodérmica	40/52 (77%)
Osteopetrose	5/65 (8%)
Linfedema	5/65 (8%)
Doença inflamatória autoimune inflamatória	14/66 (23%)
Susceptibilidade a infecções	60/61 (98%)
Infecção bacteriana	45/52 (86%)
Infecção por micobactéria	23/52 (44%)

Pneumonia por Pneumocystis	4/52 (8%)
Infecção por DNA-vírus	11/52 (21%)
Meningite	12/61 (21%)
Pneumonia	19/61 (31%)
Sepse/bacteremia	20/61 (33%)
Abscessos	18/61 (30%)
Hipogamaglobulinemia	24/41 (59%)
Deficiência de anticorpos específicos	18/28 (64%)
Deficiência de resposta a polissacarídeos	13/16 (94%)
Deficiência de citotoxicidade para célula NK	10/10 (100%)

Adaptada de Hanson *et al.* J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1169-77.

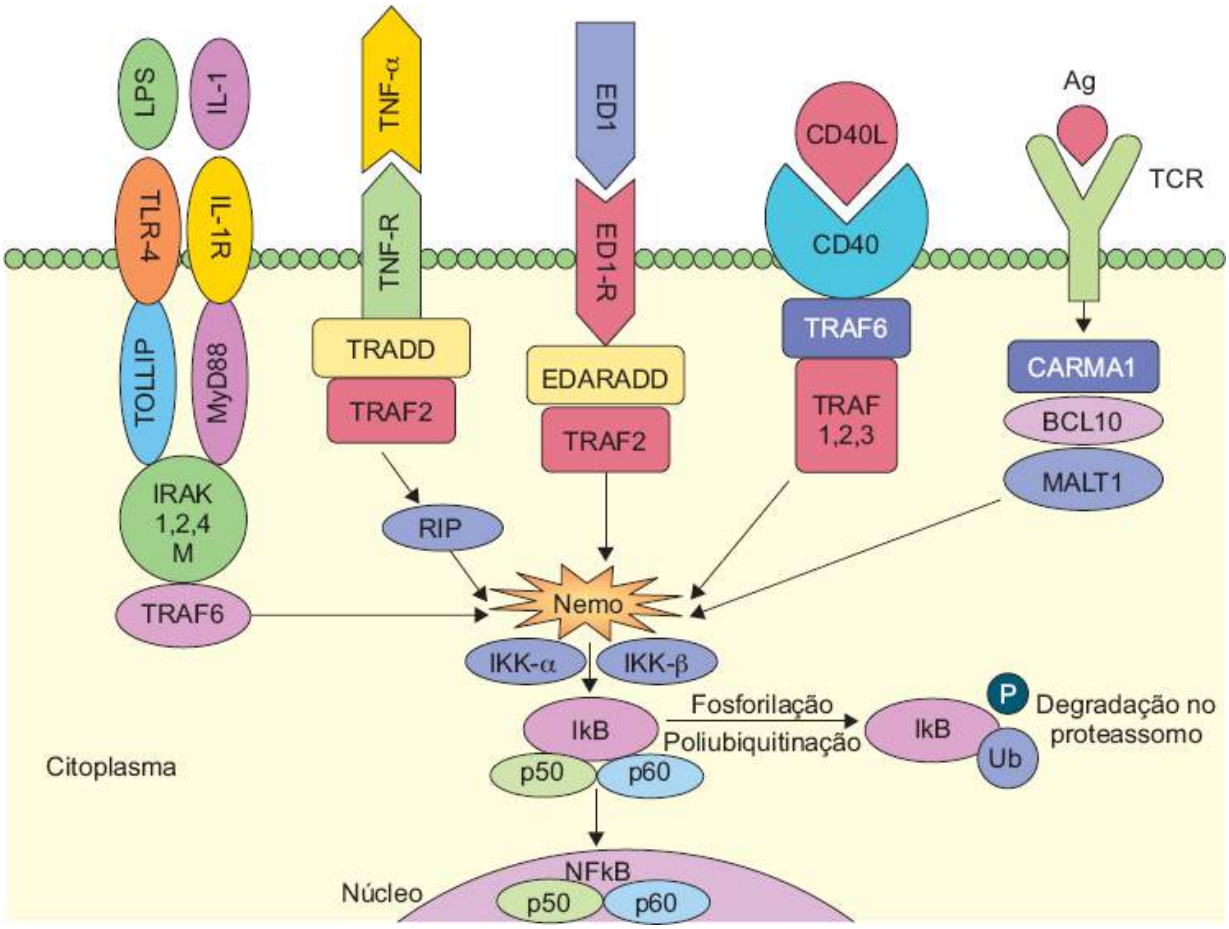

Figura 309.18 Vias de sinalização dependentes do fator transcripcional NF-κB. Sinais produzidos pelos receptores similares a *Toll* (TLRs) e das interleucinas 1 e 18, que sinalizam via MyD88 e IRAK (à esquerda) que são ativados por meio dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) na imunidade inata; sinais produzidos pelos receptores da família do TNF-R, dentre os quais os da ectodisplasina (ED1-R) associada à diferenciação celular de epitélios e dos dentes, dentre outros órgãos, e do CD40, relacionado com a imunidade adaptativa e associado à comunicação entre as células apresentadoras de antígenos (APCs) e os linfócitos T CD4 e entre essas e os linfócitos B, produzindo a comutação isotípica, ou seja, a troca de classe das imunoglobulinas, entre muitos outros receptores fundamentais na imunidade inata e adaptativa; mesmo a sinalização específica produzida pelo receptor da célula T (TCR) depende da atividade transcripcional do NF-κB. Defeitos em duas moléculas dessa via já foram descritos, a saber: o modulador essencial do NF-κB (NEMO) também conhecido como IKKg, gene fundamental para a diferenciação de órgãos e tecidos e a sobrevivência dos animais. Esse gene é localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28). Dessa maneira, podemos deduzir que mutações amórficas (com perda completa de função) em indivíduos do sexo masculino são incompatíveis com a vida. Assim, apenas meninos com mutações hipomórficas (com perda parcial de função) podem sobreviver, com danos mais ou menos graves de acordo com a mutação. O outro gene que apresenta mutação conhecida é o IκBα, um regulador negativo do complexo IKK. Mutações hipermórficas (com ganho de função) que impedem a degradação do complexo IKK levam a ativação parcial do NF-κB e uma doença muito similar à deficiência de NEMO, só que com herança autossômica dominante.

O tempo de sobrevida varia da infância precoce a adolescência, e muitos pacientes falecem na primeira infância. A gravidade da evolução de muitos pacientes deve levar em consideração o tratamento por transplante de células hematopoéticas, especialmente em pacientes que têm doador irmão HLA idêntico e que ainda não tiveram infecção micobacteriana. O transplante não melhora a displasia ectodérmica. Pacientes com deficiência de NEMO têm sido transplantados com sucesso, embora possam não ter a resolução de todas as manifestações clínicas da doença.[16]

Deficiência de IRAK-4

A maioria dos receptores similares a *Toll* (TLRs) e de IL-1 (IL-1Rs) sinalizam por meio de MyD88 (de *myeloid differentiation primary response* 88) e IRAK-4 (de *interleukin-1 receptor-associated kinase* 4) (ver Figura 309.18). Pacientes portadores de mutações nesses genes, herdados de forma autossômica recessiva, sofrem de infecções potencialmente letais causadas por um pequeno espectro de espécies de bactérias, embora a incidência e a

gravidade dessas infecções diminuam com a idade, denotando que a imunidade mediada por essa via é mais importante na infância precoce. Uma característica típica desses pacientes é a ausência de sinais de inflamação (febre, elevação de proteína C reativa e VHS) nas fases iniciais das infecções, que se elevam tardiamente e consequentemente apresentam distúrbios tanto da imunidade inata quanto adaptativa.

As evidências acumuladas por um número significativo de pacientes publicados (52 com deficiência de IRAK-4 e 24 de MyD88) possibilitam conclusões firmes sobre o fenótipo infeccioso desses pacientes.[17–24] Infecções piogênicas são a regra nesses pacientes. As infecções mais frequentes são as meningites, septicemias, artrites e osteomielites, e as bactérias mais comuns são o *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Não existem descrições desses pacientes na China, América do Sul ou no subcontinente indiano. É possível que nessas áreas do mundo haja mais infecções por bactérias gram-negativas, como sugerido por relatos de infecção invasiva por *Shigella* spp. em surtos endêmicos de diarreia.[25,26] No entanto, diferentemente dos modelos murinos de nocaute desses genes, que apresentam suscetibilidade a infecções experimentais por vírus, micobactérias, parasitas como o *Toxoplasma*, além de fungos como o *Pneumocystis* e outros, os pacientes descritos, apesar de expostos a esses patógenos, não apresentaram infecções invasivas por esses agentes. Isso sugere que IRAK-4 e MyD88 não são necessários para a defesa contra esses microrganismos, contrariando as expectativas baseadas nos resultados obtidos em modelos murinos.[19] Concluindo, MyD88 e IRAK-4 são indispensáveis para a sobrevivência na fase de lactente e infância precoce e, antes do advento das vacinas e antibióticos, a maioria (se não todas as crianças com esses defeitos) devem ter falecido nos primeiros anos de vida. Todavia, vários indivíduos com esses defeitos genéticos que receberam antibióticos profiláticos e em alguns casos reposição de IgG sobreviveram até a adolescência e até mesmo a idade adulta. Muitos desses pacientes pararam de tomar antibióticos profiláticos regularmente e não desenvolveram infecções piogênicas, sugerindo que a sinalização dependente de MyD88 e IRAK-4 são dispensáveis para a sobrevida depois da adolescência.

Síndrome WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia)

A síndrome WHIM é uma imunodeficiência rara (menos de 40 casos descritos até hoje) denominada pelo acrônimo em que cada letra corresponde a uma das características principais da doença (W = *warts* [verrugas]; H = hipogamaglobulinemia; I = infecções; M = mielocatexia [retenção dos neutrófilos na medula óssea]).

Os sintomas geralmente se iniciam na infância precoce, com infecções bacterianas como infecções respiratórias e celulites que respondem bem à terapia antimicrobiana, acompanhada de verrugas disseminadas que geralmente se tornam persistentes a despeito de tratamentos em geral eficazes. As verrugas que afetam a região genital podem finalmente evoluir para câncer. A doença é herdada de forma autossômica dominante e decorre de mutações no gene de CXCR4, um receptor de quimiocina de linfócitos T (CXCL12, também denominada SDF-1 ou *stromal derived factor 1*) (Figura 309.19). A primeira descrição dessa doença aparentemente foi em 1977,[27] sendo a caracterização e denominação obtidas 13 anos depois.[28] No entanto, o defeito genético só foi conhecido em 2003, quando Hernandez *et al*.[29] identificaram uma mutação com perda do domínio da cauda citoplasmática do gene de CXCR4. A proteína truncada do receptor resulta na incapacidade de regulação negativa após estimulação. Dessa maneira, o receptor permanece em um estado ativado.[30] A síndrome WHIM é uma das únicas causadas por mutação em receptor de quimiocina, tornando-a interessante como modelo para o entendimento da sinalização e tráfego celulares.

Em outra família estudada com herança aparentemente autossômica recessiva sem mutações nos dois alelos de CXCR4, observou-se redução significativa da expressão da proteína e do RNA mensageiro de GRK3[31] contudo não se encontrou mutação no gene dessa proteína.

Os achados laboratoriais típicos são neutropenia (< 300/μℓ) com hiperplasia da série mieloide, desvio para a direita com hipersegmentação de neutrófilos e vacuolização citoplasmática, linfopenia variável predominantemente de linfócitos B de memória (CD19+CD27+). A administração de G-CSF, epinefrina ou glicocorticoides causa rápido aumento dos números de neutrófilos. A hipogamaglobulinemia é variável e afeta todos os isótipos. A imunização consegue induzir resposta anticórpica.

O tratamento requer reposição de imunoglobulina por via intravenosa, fatores tróficos para neutrófilos (G-CSF ou GM-CSF), vacinações e antibióticos profiláticos para reduzir o risco de infecções.[32]

Epidermodisplasia verruciforme

A epidermodisplasia verruciforme (IV) é uma genodermatose rara associada a elevado risco de câncer de pele.[33] A IV decorre de suscetibilidade específica a alguns genótipos de HPV, tipicamente os tipos 5 e 8[34] que são encontrados em 80% da população normal como infecções assintomáticas,[35] e ao potencial oncogênico de alguns deles, principalmente o HPV5. As infecções por HPV resultam no crescimento de máculas e pápulas descamativas na face, no pescoço e no corpo, recorrentes especialmente na região genital, ou lesões verrucosas, queratóticas e seborreicas, e pápulas planas róseas particularmente nas mãos, nos pés e na face. Geralmente as lesões cutâneas são disseminadas pelo corpo, mas existem casos com apenas poucas lesões limitadas a uma extremidade.[36,37]

A forma benigna da IV apresenta apenas lesões verrucosas, planas pelo corpo, enquanto a forma maligna apresenta lesões polimórficas e desenvolvimento de múltiplos tumores cutâneos, em decorrência do fato de que os pacientes são incapazes de rejeitar as lesões e carcinomas espinocelulares se desenvolvem em aproximadamente metade dos pacientes, principalmente nas áreas expostas ao sol.

A causa genética da doença é a ocorrência de mutações nos genes EVER1 ou EVER2, localizados lado a lado no cromossomo 17.[38] A função desses genes não é bem conhecida, contudo exercem um papel na regulagem da distribuição de zinco no núcleo celular. O zinco é um cofator necessário para muitas proteínas virais, e a atividade do complexo EVER1/EVER2 parece restringir o acesso das proteínas virais aos depósitos celulares de zinco, limitando sua proliferação.[39] Recentemente foi descrito que mutações de RHOH (*ras homolog gene family member H*) apresentam suscetibilidade a infecções por HPV.

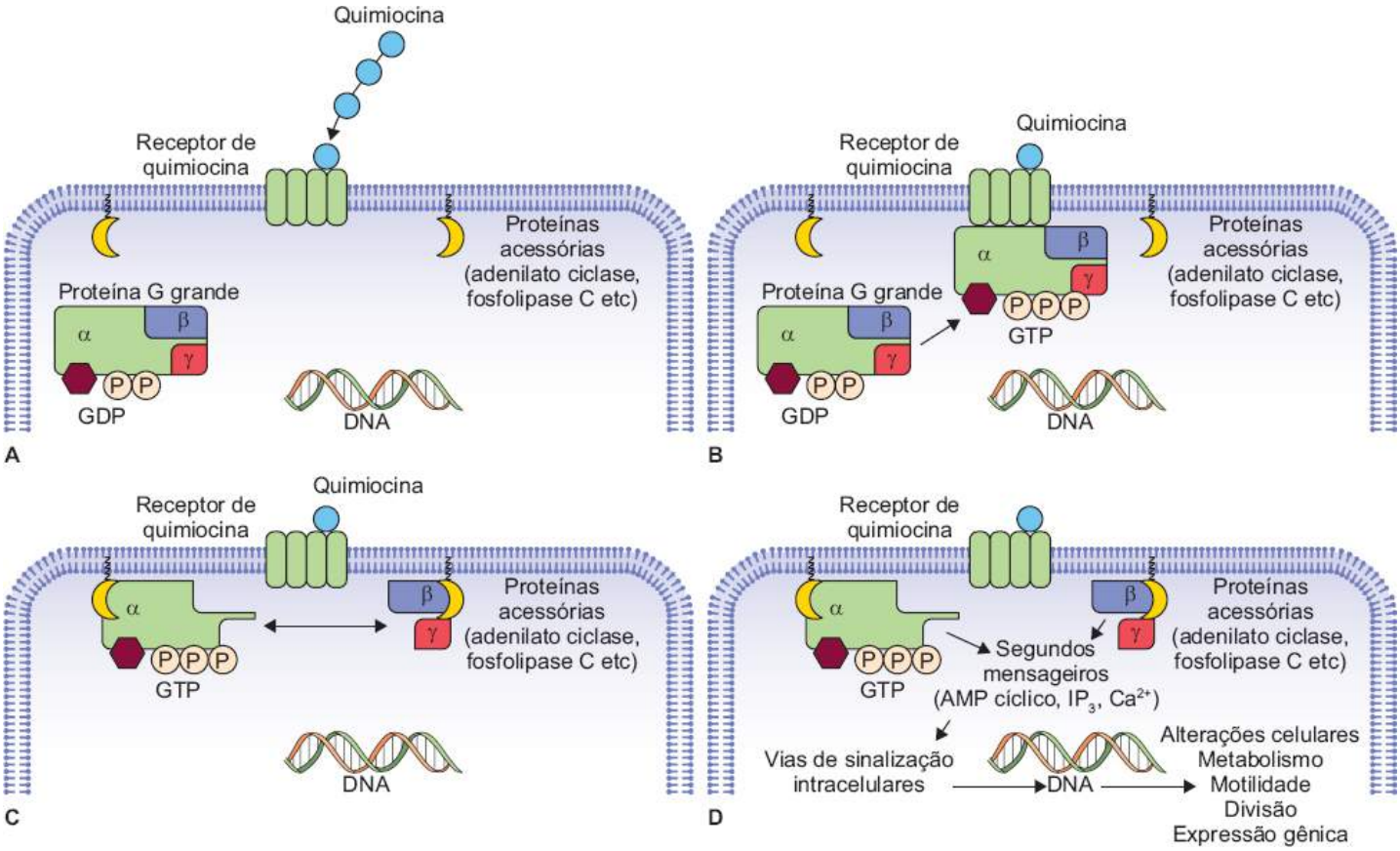

Figura 309.19 Os receptores de quimiocinas fazem parte de uma família de receptores associados a proteínas G. **A.** Uma vez que a quimiocina se ligue a seu receptor, a proteína G ligada ao GDP se liga ao receptor (**B**), levando à fosforilação do nucleosídio a GTP. **C.** Podemos ver que essa fosforilação faz com que a proteína G se dissocie, ligando-se a proteínas acessórias da ativação celular, como a adenilato ciclase e a fosfolipase C, entre outras. Essa interação promove a geração de segundos mensageiros (**D**) que ativam vias de sinalização e consequente transcrição de genes no DNA responsáveis por motilidade celular, ativação de metabolismo, divisão celular etc.

Não existe tratamento efetivo para a IV. Vários tratamentos foram sugeridos, sendo a acitretina o mais eficaz, devido aos efeitos antiproliferativos e indutores de diferenciação. A associação com interferona melhora a resposta antiviral. Todavia, o mais importante é a educação do paciente, diagnóstico precoce e excisão das lesões tumorais para prevenir o desenvolvimento de neoplasias.

Encefalite por herpes-vírus

A família Herpesviridae de vírus DNA de dupla-hélice apresenta vírus capazes de infectar a maioria das espécies animais. O herpes-vírus simples (HSV) tem duas espécies (HSV-1 e HSV-2) e tem alta prevalência em populações do mundo todo. O HSV-1 é geralmente associado a infecções da mucosa oral e o HSV-2 a infecções genitais. A infecção primária é frequentemente assintomática, exceto quando envolve mucosa oral e pele. A partir do local primário de infecção, HSV-1 penetra através das terminações epiteliais dos nervos sensoriais e alcança os nervos trigêmeos faciais pelo gânglio trigeminal, onde a infecção latente é estabelecida. A reativação do HSV-1, frequentemente na forma de herpes labial, pode ocorrer em 20 a 40% da população.

O vírus HSV-1 raramente infecta o sistema nervoso central (SNC) resultando em encefalite (EHS), com uma incidência de 4 por 1.000.000 por ano. Na encefalite, o HSV-1 invade e replica em neurônios e células gliais, onde ocorrem infecções necrosantes focais, afetando primariamente região temporal e subfrontal do encéfalo. Se não tratada, a encefalite pelo HSV-1 é fatal em pelo menos 70% dos casos, embora a mortalidade e morbidade tenham sido drasticamente reduzidas com a terapia antiviral. Aproximadamente um terço de todos os casos de encefalite por herpes simples ocorre em indivíduos abaixo dos 20 anos. Entre as crianças, EHS tem seu pico entre 3 meses e 3 anos de idade, e coincide com o tempo da infecção primária.

As interferonas do tipo 1 (IFN-α/b e moléculas relacionadas) são essenciais na proteção a infecções experimentais em modelos murinos. O *Toll-like receptor 3* (TLR3) especificamente induz a múltiplos eventos intracelulares responsáveis pela imunidade inata contra uma série de infecções virais (Figura 309.20).

Recentemente imunodeficiências primárias afetando a produção (TLR3, UNC93B, TRAF3, TRIF, TBK-1) de IFNs do tipo 1, ou a resposta a estímulos dessas citocinas por meio de seus receptores (TYK-2 e STAT-1) foram descritas. Pacientes com mutações com perda de função em TYK-2[40] e STAT-1[41] são suscetíveis a vários vírus, inclusive os da família Herpesviridae (Figura 309.21). Por outro lado, pacientes com distúrbios na produção de IFN a/b apresentam encefalite por HSV-1 isolada.

Há vários anos eram observadas famílias com suscetibilidade elevada a meningoencefalite herpética.[42–45] Observando a alta taxa de consanguinidade nessas famílias, Casrouge *et al.*[46] postularam que a suscetibilidade pode ser herdada como resultado de distúrbios da imunidade específica ao HSV-1. Esses pesquisadores investigaram a produção de IFN estimuladas pelo HSV-1 em crianças saudáveis com episódios esporádicos de EHS e observaram que as células desses pacientes produziram baixos níveis de IFN-alfa, IFN-beta e IFN-lambda em comparação aos controles sadios.

Lafaille *et al.*[47] testaram a hipótese de que a patogênese da encefalite por herpes simples envolve células não hematopoéticas residentes no SNC. A imunidade intrínseca diminuída ao HSV-1 dependente do estímulo de IFN-alfa/beta, através de TLR3,[48] TRAF-3,[49] TRIF,[50] UNC93B[46] e TBK-1,[51] no SNC, em neurônios e oligodendrócitos em particular, pode subsidiar a patogênese do HSE em crianças com deficiências relacionadas com a via de TLR3.

Candidíase mucocutânea crônica

A *Candida albicans,* um organismo comensal do trato gastrintestinal e genital de indivíduos saudáveis, é um dos mais prevalentes agentes patogênicos em portadores de IDP. O tipo de manifestação clínica depende do tipo de distúrbio imunológico, de modo que a *C. albicans* causa doença disseminada (candidemia) nos defeitos de neutrófilos, e candidíase mucocutânea, tipicamente crônica (CMC)[52] nos distúrbios dos linfócitos T.[53,54] A CMC é clinicamente bastante heterogênea, caracterizando-se por infecções recorrentes e/ou persistentes da mucosa do trato gastrintestinal, pele e unhas, geralmente por *C. albicans*.[54,55] Em geral distúrbios secundários da imunidade como a infecção pelo HIV, o diabetes melito, uremia e uso de imunossupressores estão relacionados com esse tipo de manifestação.

Raramente a CMC decorre de alguns defeitos genéticos raros recentemente descritos, vários dos quais associados a distúrbios de desenvolvimento de células produtoras de IL-17 (Th17). A primeira dessas doenças a ser elucidada geneticamente foi a APECED, que tem mutações em AIRE,[56,57] um fator transcripcional que regula a reatividade imunológica a antígenos próprios, apresentando autoimunidade e candidíase mucocutânea, que decorre de distúrbios de sinalização por Dectina-1[58] (Figura 309.22). Muitos anos se passaram até que a próxima doença fosse elucidada, causada por mutações autossômicas recessivas em CARD-9.[59] Na mesma época descreveram-se mutações em Dectina-1 como causa de uma forma leve de CMC,[60] sendo motivo de grande discussão em decorrência de que a variante alélica descrita como causadora de doença é, na verdade, um polimorfismo no gene de Dectina-1 comum no sul da África. Posteriormente um grande avanço foi feito com a descrição de que mutações com ganho de função de STAT-1 apresentam uma forma autossômica dominante de CMC.[61,62] Essa é nitidamente uma variante mais frequente e grave da doença, com manifestações autoimunes[63] e suscetibilidade a fungos de micoses profundas.[64] Além disso, a CMC é uma das principais infecções nos pacientes portadores de mutações em STAT-3. O ponto comum a esses distúrbios é a redução do desenvolvimento de células Th17 (Figura 309.23) uma citocina fundamental na potencialização da granulopoese e do recrutamento de neutrófilos para o local da inflamação, especialmente na pele e mucosas. Além disso, os pacientes com APECED e principalmente os pacientes com timoma e CMC costumam apresentar autoanticorpos neutralizantes contra as citocinas IL-17A, IL-17F e IL-22, sugerindo que essas citocinas têm um papel fundamental na imunidade mucocutânea à *Candida albicans*.

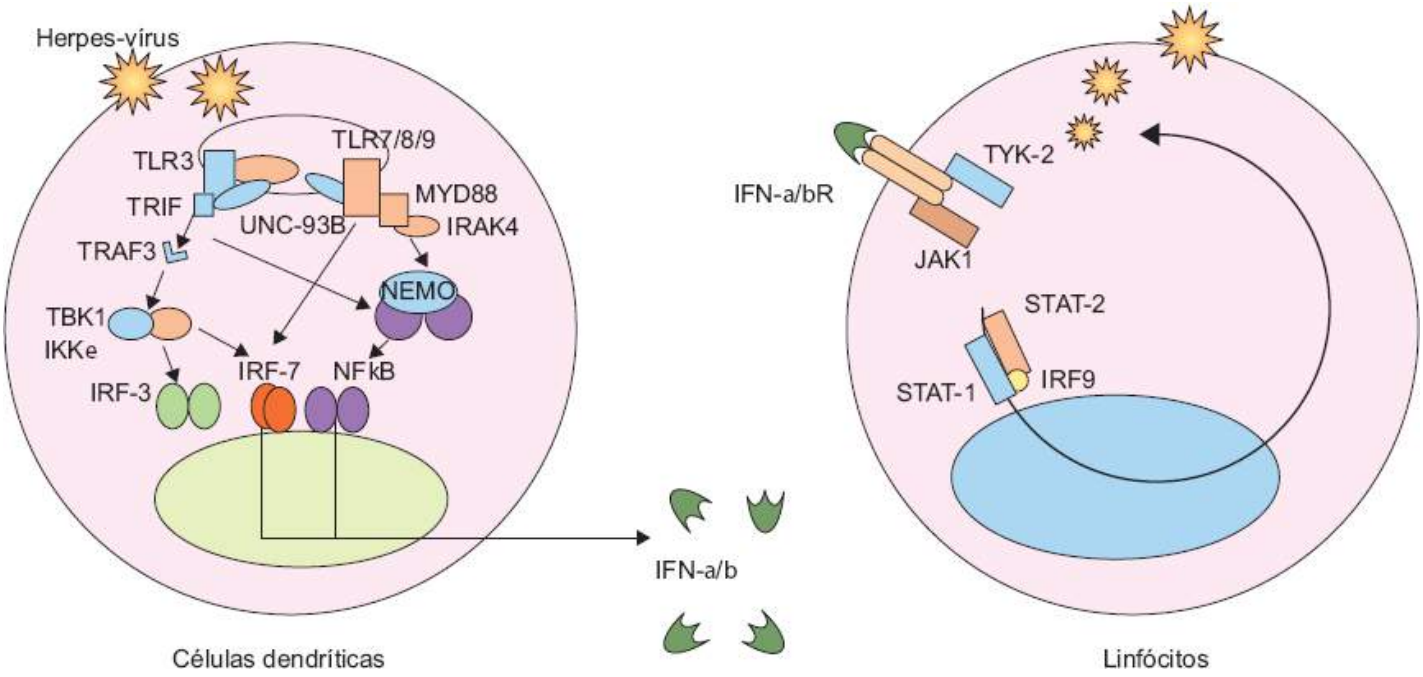

Figura 309.20 A produção e secreção de interferonas do tipo 1 (IFN-α e β) depende da ativação da via iniciada pela ligação do receptor TLR3-RNA de dupla-hélice (dsRNA) virais, dentro das vesículas endossomais. A via de sinalização de TLR3 é diferente da via de todos os outros TLRs, que dependem de MyD88 e IRAK-4. A via de TLR3 sinaliza via UNC93b, TRIF, TRAF3, TBK1, chegando finalmente a IRF-3 que induz a produção de interferonas do tipo 1. Defeitos em todas essas cinco moléculas citadas anteriormente foram observadas em pacientes que apresentaram meningoencefalite herpética. É importante ressaltar que TLR3 é predominantemente expresso nas células dendríticas e no cérebro; nos neurônios, em astrócitos e na glia, motivo da seletividade desses defeitos ser relacionada apenas às infecções herpéticas no SNC. As IFNs do tipo 1 ligam-se a receptores expressos nos linfócitos e sinalizam por meio das Janus quinases TYK-2 e JAK1, que fosforilam as STATs 1 e 2. Mutações nos genes de Tyk-2 e STAT-1 já foram observadas em humanos, levando a suscetibilidade a infecções virais (TYK-2) micobacterianas e fúngicas (STAT-1), dependendo do domínio alterado da molécula (ver Figura 309.21).

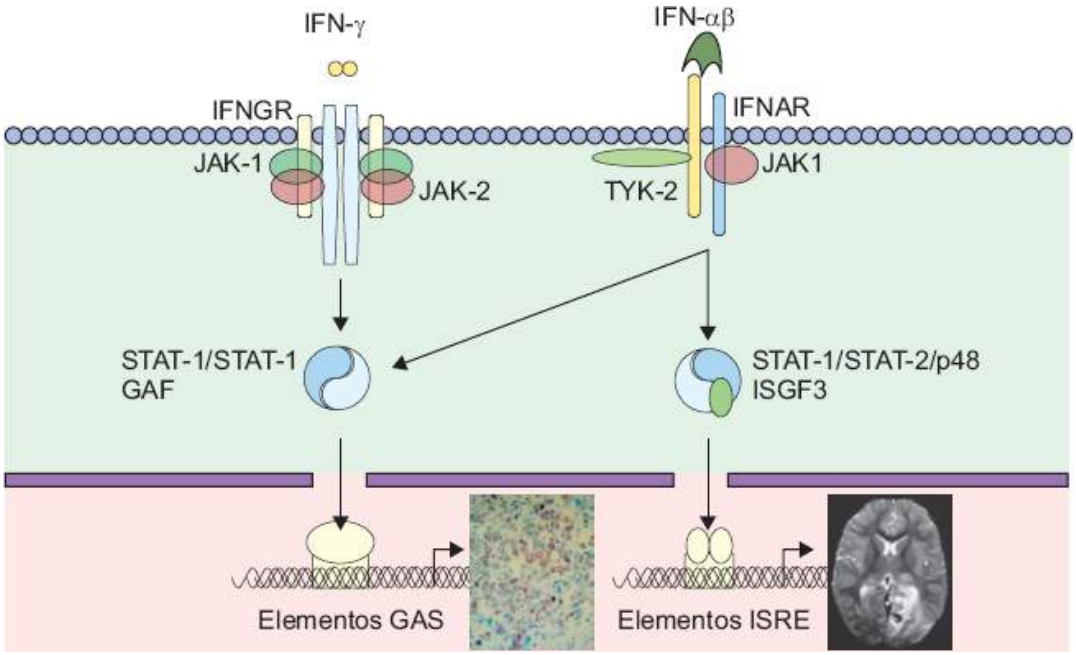

Figura 309.21 Vias de sinalização das IFNs do tipo I (αβ) e do tipo II (γ). Pode-se observar o compartilhamento da Janus quinase TYK-2 e da molécula transativadora STAT-1 nas duas vias. Homodímeros de STAT-1 são envolvidos na sinalização de IFN-γ e se ligam ao promotor GAS (*interferon-gamma activating sequence*) para induzir a expressão de genes estimulados pela interferona (ISGs) fundamentais para a ativação de macrófagos. Na sinalização de IFNs do tipo I, heterodímeros de STAT-1/STAT-2 combinam-se com IRF9 (fator de resposta a interferona 9) para formar ISGF3 (fator gênico estimulado pela IFN) que se liga a ISRE (elemento de resposta estimulado pela interferona) para induzir a expressão de ISGs fundamentais na resposta antiviral.

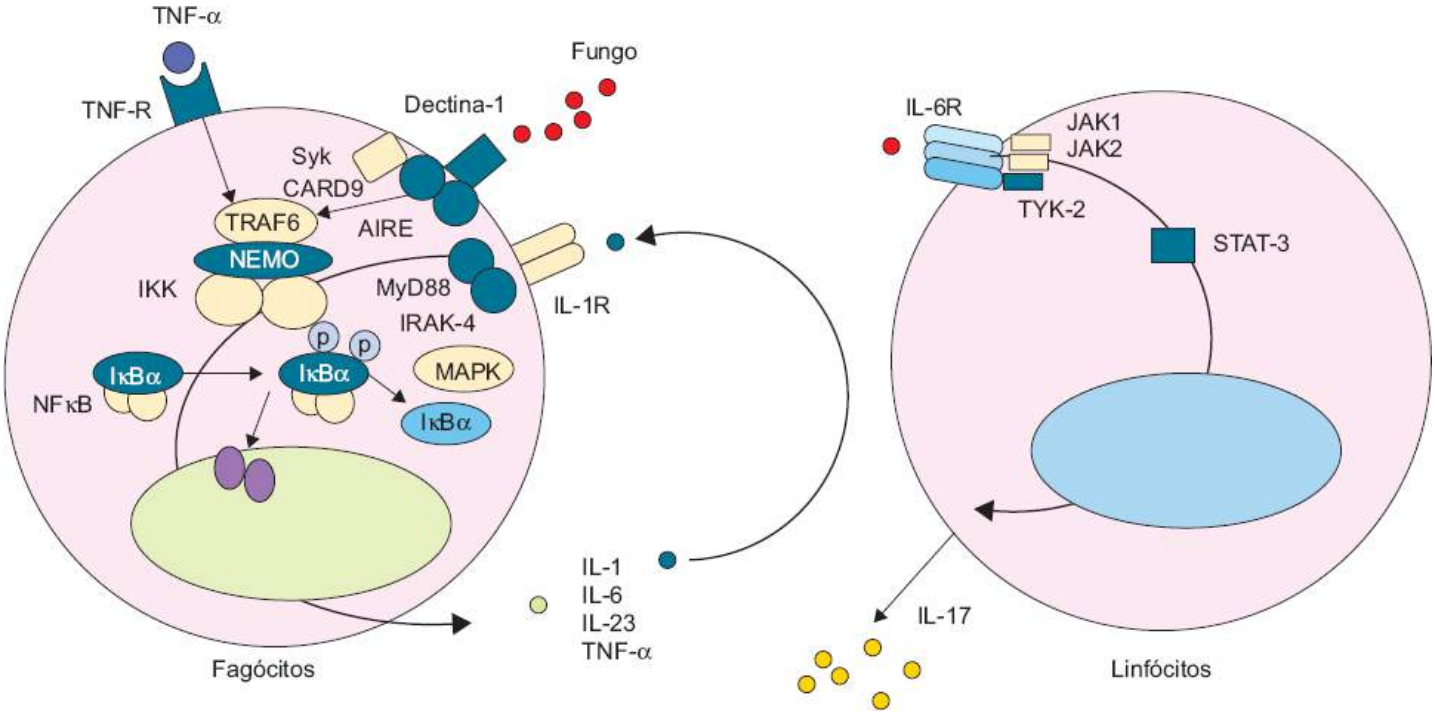

Figura 309.22 Vias de sinalização relacionadas com a atividade antifúngica. A sinalização de lectinas do tipo C como a Dectina-1 é dependente de CARD-9, Aire, Syk e TRAF-6, ativando finalmente a via de NF-κB. A célula apresentadora de antígeno (APC) produz e secreta várias citocinas como a IL-1, IL-6, IL-23, TNF-α entre outras, que induzem a diferenciação de linfócitos T *naïve* (virgens) a Th17, produzindo IL-17 e IL-22, entre outras citocinas fundamentais para a defesa a fungos como a *Candida* spp. e o *Aspergillus* spp., entre outros.

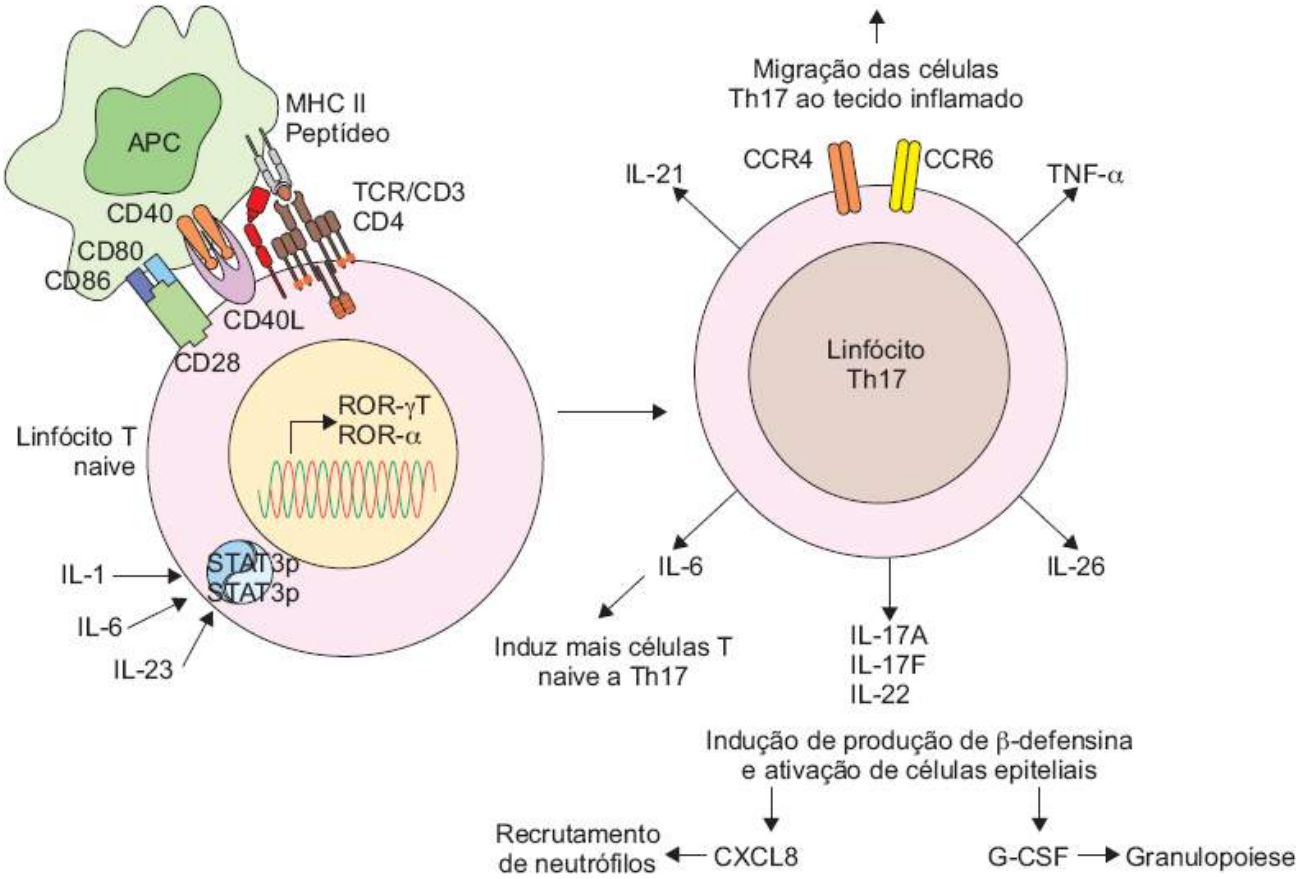

Figura 309.23 A diferenciação de células T naive a Th17 depende dos fatores transcripcionais ROR (*Retinoid orphan receptor*) γT e ROR-α, ativados pelas citocinas proinflamatórias IL-1, IL-6 e IL-23, que sinalizam via homodímeros de STAT-3. Em decorrência desses estímulos ocorre a diferenciação a Th17, produzindo e secretando IL-17A, IL-17F, IL-22, além de IL-6, IL-21, IL-26 e TNF-α. As citocinas da família IL-17 induzem a sínteses de β-defensina, que induzem a síntese de G-CSF e CXCL8, e promovem a granulopoese e o recrutamento de neutrófilos nos locais inflamatórios. A expressão dos receptores de quimiocinas CCR4 e CCR6 direcionam essas células para a pele e mucosas, locais preferenciais de fungos como a *Candida*.

Imunodeficiências Primárias com Desregulação Imunológica

Ariel Levy e Dewton de Moraes Vasconcelos

O nome imunodeficiência primária foi tradicionalmente vinculado a defeitos no sistema imune que acarretassem falhas intrínsecas e primárias no bloqueio, na contenção, na neutralização ou na eliminação de patógenos. As síndromes que serão descritas neste capítulo trazem à luz a importância deste sistema, não somente em sua principal função – a defesa, mas na manutenção da homeostase do organismo.

São síndromes que cursam com algum grau de desregulação imune, podendo ser exclusiva deste sistema, como nas síndromes linfoproliferativas, ou provocando desregulação de outros órgãos e sistemas como na síndrome de Chédiak-Higashi, que cursa com albinismo parcial além da disfunção imunológica. A desregulação tem consequências diversas no organismo, desde a diminuição da produção de determinada citocina ou anticorpo, até a autoimunidade, sendo que esta última pode ser provocada por diversos mecanismos celulares. Algumas síndromes geram déficit tanto na tolerância central, quanto na periférica, como a APECED. Outras, como a IPEX, produzem uma diminuição da tolerância periférica pela falta de uma importantíssima célula, o linfócito T regulador. Já as síndromes linfoproliferativas necessitam de um gatilho para iniciar sua desregulação, como a infecção por EBV. A desregulação mais letal, a síndrome hemofagocítica, é o resultado final das linfohistiocitoses familiares.

Todas estas síndromes, que serão descritas neste capítulo, têm importância ímpar no entendimento de algumas vias metabólicas, por serem monogênicas, produzindo indivíduos *knock-out* dos genes afetados, verdadeiros experimentos da natureza. E com eles, e para eles, aprender para estudar, conhecer, tratar e curar. E se isso não for possível, apenas conhecer e confortar.

Imunodeficiência com hipopigmentação

Existem três doenças que cursam com imunodeficiência e albinismo parcial: síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli e síndrome de Hermansky-Pudlak. Todas têm em comum a alteração do tráfego de organelas, gerando o albinismo parcial pela má distribuição da melanina e pela disfunção de polimorfonucleares e principalmente linfócitos T, mais especificamente CD8+ e CD56+. São síndromes raras, monogênicas de herança autossômica recessiva.

Síndrome de Chédiak-Higashi

A síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) foi primeiro descrita por Beguez-Cesar em 1943[1] e depois por Chédiak (1952)[2] e Higashi (1954).[3] É uma síndrome autossômica recessiva rara que cursa com alteração da proteína *Lyst*, uma das proteínas responsáveis no tráfego intracelular de organelas, mais especificamente na fusão lisossomal. Acarreta alteração nos melanócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas, resultando clinicamente em albinismo parcial, imunodeficiência e plaquetopenia, respectivamente. Tem seu modelo animal no camundongo *beige* (*bg*), embora apareça em outros mamíferos tais como gatos, ovelhas, raposas e na baleia Orca. A SCH é uma síndrome rara com uma estimativa nos EUA de 3 por 15.500 admissões hospitalares,[4] embora pareça mais rara mundialmente.

Manifestações clínicas

O grande marco clínico da SCH e que a faz facilmente reconhecida durante ainda a infância é o albinismo parcial, caracterizado pelo cabelo mais claro que os dos familiares. (Figura 309.24) Além do cabelo, a pigmentação da pele e da íris é alterada, causando muitas vezes ilhas de hiperpigmentação em áreas de hipopigmentação na pele e fotofobia por hipopigmentação retiniana.[5,6]

Figura 309.24 Paciente portadora de doença de Chédiak-Higashi. Vê-se a cor da pele com áreas hiperpigmentadas e hipopigmentadas e dos cabelos, acinzentados. Comparando com a cor da pele e cabelos da mãe torna-se bem visível a alteração da pigmentação.

A imunodeficiência associada à síndrome é de penetrância variável, e relacionada principalmente à disfunção de fagócitos polimorfonucleares. Os locais mais comumente acometidos são pele e mucosas e o sistema respiratório; neste é importante observar os pneumococos nas pneumonias de repetição. Na pele, o *S. aureus* é o organismo mais comumente associado às infecções e pode causar desde piodermas superficiais a abscessos profundos e ulcerações.[7]

A disfunção da coagulação resulta em leves sangramentos de mucosas e maior facilidade em lesões transformarem-se em hematomas, devido a uma diminuição da reserva plaquetária,[8] embora sangramentos graves ocorram na fase acelerada da doença.

Manifestações neurológicas são frequentes, principalmente para os pacientes que chegaram à adolescência e à fase adulta. As manifestações incluem convulsões, encefalopatia, declínio intelectual progressivo e neuropatia periférica progressiva com tremor, fraqueza, distúrbios da marcha e finalmente a morte.[9,10]

Aproximadamente 85% dos pacientes progridem para a fase acelerada da doença, caracterizada por uma síndrome linfoproliferativa com infiltrado linfo-histiocitário, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e alterações da coagulação.[11] Apesar de ser definida como um linfoma antigamente, ela se parece com a síndrome hemofagocítica familiar e acredita-se que seja desencadeada pelo vírus Epstein-Barr.[12] Em geral, essa síndrome é fatal.

Diagnóstico

A clínica é a desencadeadora da suspeita, tendo o diagnóstico confirmado em esfregaço periférico com grânulos gigantes em polimofonucleares (Figura 309.25).

Outros achados laboratoriais são neutropenia, plaquetopenia, diminuição de função das células NK e hipergamaglobulinemia secundária às diversas infecções.

Tratamento e prognóstico

Não há tratamento específico para a SCH e seu prognóstico é muito ruim. Em uma série de casos antes do transplante de medula óssea, Blume e Wolff acharam a mortalidade de 66% antes de 3,1 anos.

O transplante de células hematopoéticas é o tratamento de eleição para a síndrome, revertendo a imunodeficiência e a coagulopatia, porém não a neuropatia e nem o albinismo parcial.[13–15] O tratamento das infecções é fundamentado na introdução precoce e agressiva de antibioticoterapia. A fase acelerada é tratada com imunoglobulinas, quimioterapia e antivirais[16] e curada com transplante.[15]

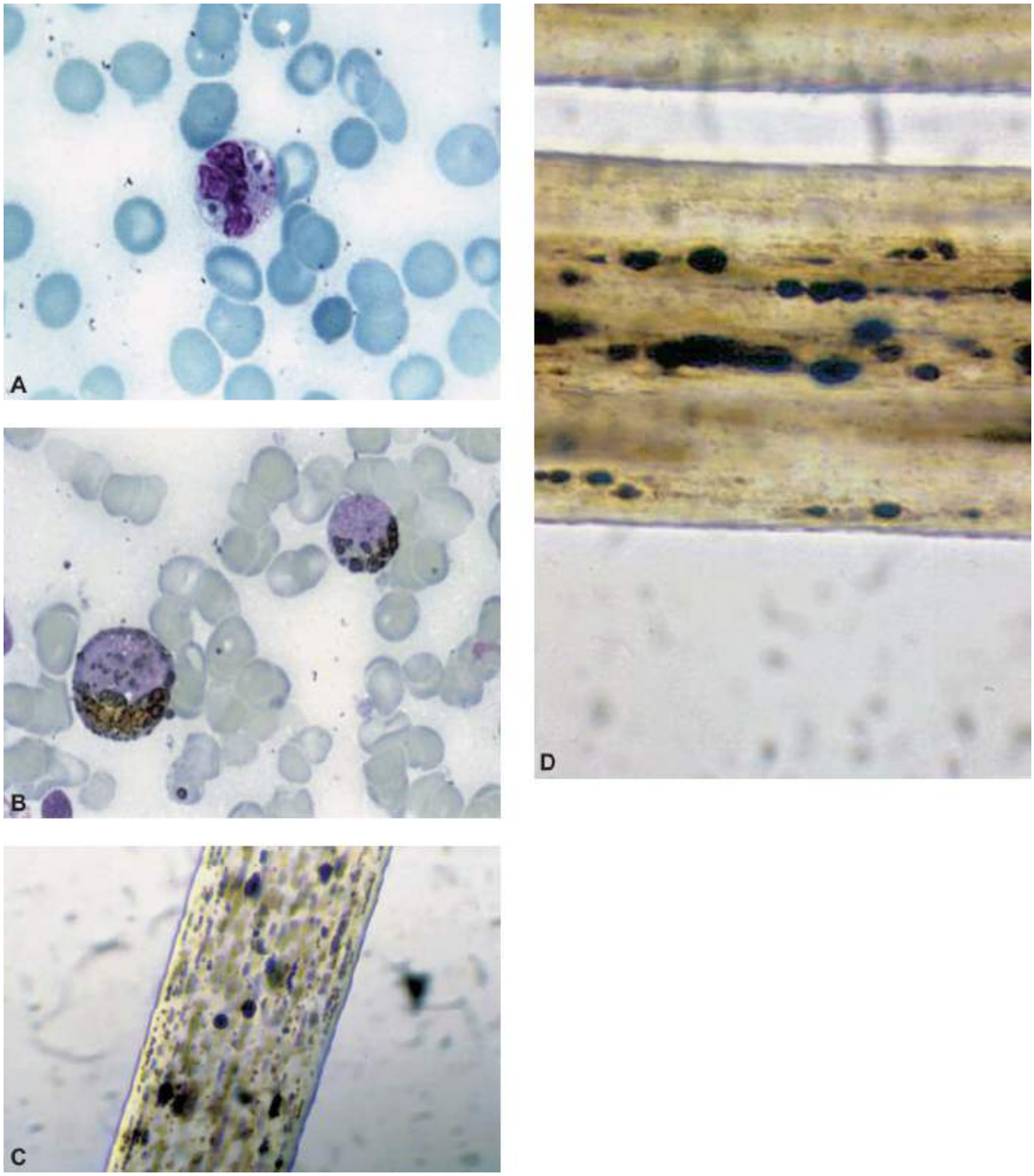

Figura 309.25 Células de Chédiak-Higashi. **A** e **B.** São observados fagócitos com grânulos gigantes típicos da doença, decorrentes do distúrbio de fusão dos lisossomos com as vesículas exocíticas. **C** e **D.** Fios de cabelo de paciente, com os grânulos gigantes que podem auxiliar no diagnóstico das IDP com albinismo parcial.

Síndrome de Griscelli

A síndrome de Griscelli (SG) é uma doença autossômica recessiva rara, fenotipicamente caracterizada por albinismo parcial, fazendo diagnóstico diferencial com as síndromes de Chédiak-Higashi e Hermansky-Pudlak (Figura 309.26). Genotipicamente sustenta três diferentes mutações genéticas determinando seus três subtipos. Mutação no gene MYO5A determina SG1, mutação no gene RAB27A determina SG2 e mutação no MLPH determina SG3 (Figura 309.27).

Manifestações clínicas

O cabelo acinzentado é o grande marco da SG, sendo comum aos 3 subtipos. A SG1 ainda cursa com grave neuropatia, hipotonia muscular, ausência de coordenação de movimentos voluntários e déficit neuropsicomotor.[17] Já a SG2 tem como espectro clínico a imunodeficiência e as síndromes hemofagocíticas, corrigidas ambas com transplante de células-tronco hematopoéticas. O terceiro e mais brando subtipo, a SG3, cursa apenas com albinismo parcial.

As características da imunodeficiência da SG2 são semelhantes às da síndrome de Chédiak-Higashi, com pele, mucosa e sistema respiratório acometidos principalmente por *S. pneumoniae* e *S. aureus*. O diferencial das duas síndromes é a progressão neurológica da SCH, ausente na SG2 e seu diagnóstico no esfregaço periférico.

Diagnóstico

O diagnóstico de SG se inicia na avaliação microscópica do cabelo do paciente.[18] Tanto a microscopia óptica quanto a eletrônica revelam um padrão característico de acúmulo irregular de grandes grânulos de pigmento em vez de pequenos grânulos igualmente distribuídos. A confirmação diagnóstica é obtida após evidenciada mutação genética no paciente.

Figura 309.26 Foto de paciente portador de doença de Griscelli. Observa-se a cor da pele, com áreas hipopigmentadas e os cabelos prateados (Cortesia da Prof.ª Magda Carneiro-Sampaio.)

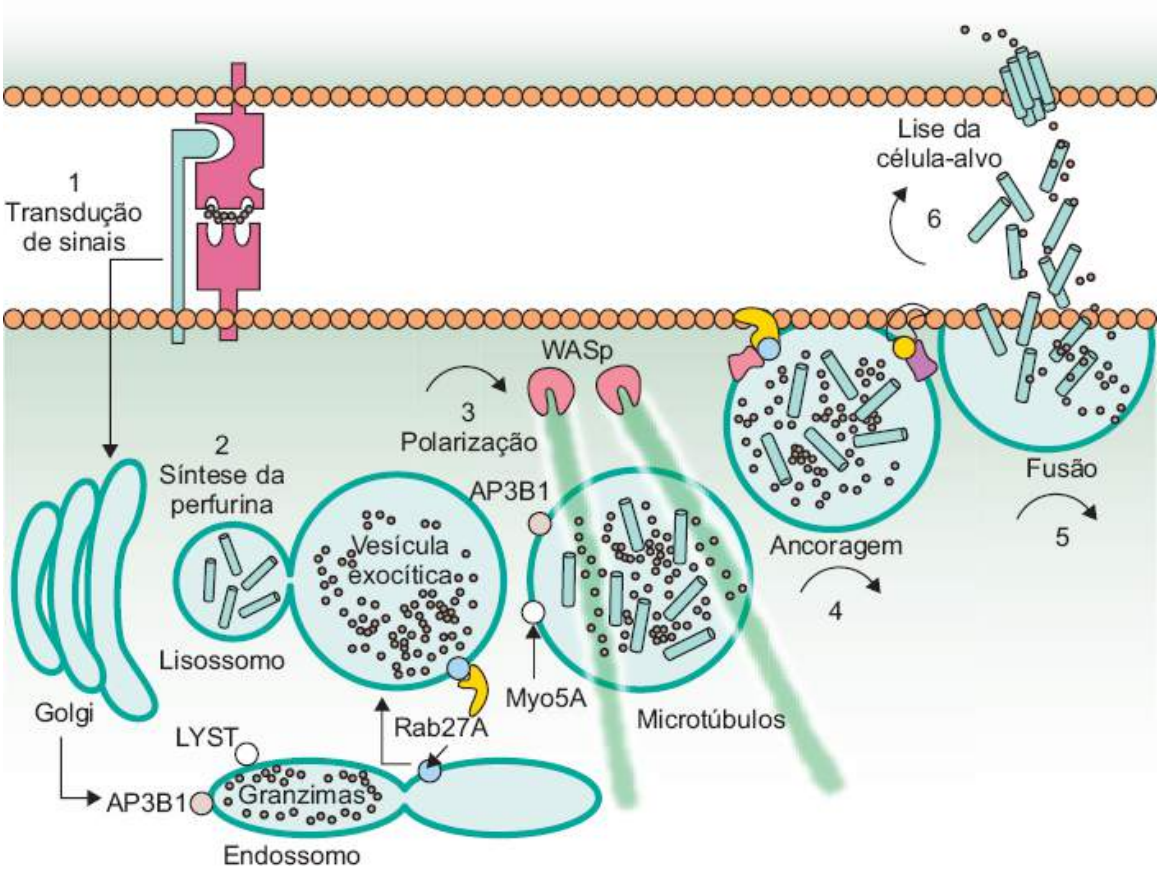

Figura 309.27 A FHLH também se associa a algumas síndromes com distúrbios de pigmentação, quando as proteínas alteradas se associam a formação e degranulação de vesículas exocíticas contendo perfurina e granzimas. Na síndrome de Hermansky-Pudlak do tipo II, as mutações em AP3B1 afetam a distribuição das proteínas nos endossomos e também a polarização das vesículas exocíticas (VE) para a membrana celular. De modo similar, a síndrome de Wiskott-Aldrich (ver outras imunodeficiências) apresenta mutações na proteína WASp associada à formação do citoesqueleto e afeta a polarização das VE. A síndrome de Griscelli do tipo 2 tem defeitos em Rab27, necessária para a ancoragem da VE na membrana celular. A síndrome de Griscelli do tipo 1 tem defeitos

na miosina 5a (Myo5a) que afetam a polarização e mobilização das VE. Na síndrome de Chédiak-Higashi os defeitos da proteína LYST afetam a distribuição das proteínas nos endossomos. A incapacidade das células citotóxicas em controlar a infecção intracelular leva à estimulação excessiva dos fagócitos por citocinas proinflamatórias. (Adaptada de Immunopedia.org.)

Tratamento

O único subtipo que necessita de tratamento curativo é o SG2, em que o transplante de células hematopoéticas cura a imunodeficiência e a imunodesregulação.

Síndrome de Hermansky-Pudlak

Esta rara síndrome descrita em 1959 por dois médicos da antiga república da Tchecoslováquia tem herança autossômica recessiva. Suas principais características são o albinismo oculomotor parcial (fazendo diagnóstico diferencial com SCH e SG), um prolongamento do tempo de sangramento, redução da atividade NK levando a leve quadro de imunodeficiência. Embora rara pelo mundo, nos porto-riquenhos acomete 1 em cada 2.000 indivíduos e tem alta incidência em vilas isoladas nos Alpes Suíços.[19]

Assim como SCH e SG, sua patogênese consiste em alteração genética que determina o tráfego intracelular de organelas (ver Figura 309.27). Existem 8 descrições de mutações, HPS1-HPS8.[20] Além da neutropenia, há déficit de reserva de plaquetas.

Manifestações clínicas

Além do albinismo oculomotor parcial, há aumento no tempo de sangramento. Entre a quarta e quinta décadas de vida, há nos HPS1 e 4, principalmente, uma séria e ainda pouco entendida complicação denominada fibrose pulmonar, cuja cura completa ocorre com transplante pulmonar.

Tratamento e prognóstico

Não há cura para esta doença. Para o tratamento da coagulopatia, a desmopressina (dDAVP) pode ser usada profilaticamente e durante cirurgias, fator VII ativado ou transfusão de plaquetas são opções.[21–23]

Síndromes linfoproliferativas

Doença linfoproliferativa ligada ao X

A doença linfoproliferativa ligada ao X (XLP), também conhecida como doença de Duncan, é uma patologia rara com grave desregulação imunológica secundária, em geral, mas não exclusivamente, à infecção pelo EBV (vírus Epstein-Barr).

Foi primeiramente descrita na família Duncan,[24,25] em que 6 de 18 homens morreram após infeccção por EBV. A XLP afeta 1 a 3 a cada milhão de nascidos do sexo masculino. Sua herança é ligada ao X por mutação do gene SAP (*SLAM associated protein*), também chamado de SH2D1A. Outra alteração que historicamente era creditada a esta síndrome, as mutações em XIAP (inibidor de apoptose ligado ao X)[26,27] (XLP2) está melhor configurada na síndrome de linfo-histiocitose familiar ligada ao X.

Manifestações clínicas

Clinicamente a doença pode se manifestar de três maneiras. A primeira e mais comum é uma infecção fulminante por EBV.[28,29] A segunda, e com melhor prognóstico, é uma disgamaglobulinemia. A terceira se enquadra em doença linfoproliferativa. A idade de apresentação é de aproximadamente 2,5 anos.[30] Geralmente o paciente tem vida normal previamente à apresentação clínica.

Mononucleose fulminante, a manifestação clínica mais comum e de pior prognóstico, também está classificada como síndrome da linfo-histiocitose humana, ou simplesmente síndrome hemofagocítica, que será abordada mais adiante. Cabe citar sua altíssima mortalidade que historicamente girava em torno de 95%, com uma diminuição para 65% após a introdução do uso de quimioterapia associada à corticoterapia dos protocolos HLH.[31]

A disgamaglobulinemia ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com XLP e é a de melhor prognóstico com mortalidade em torno de 5%.[29] Estes pacientes cursam com hipogamaglobulinemia à custa de IgG1 e IgG3, enquanto IgA e IgM permanecem elevadas. Uma hipótese para o fenômeno seria a inabilidade de troca de classe de IgM para IgG.[29,32,33] A disgamaglobulinemia pode evoluir para redução de todas as classes de imunoglobulinas.

A doença linfoproliferativa mais associada a XLP é o linfoma de Burkitt.[34,35] Outros linfomas B também podem ocorrer, a maioria extranodal, com 75% das vezes ocorrendo em região ileocecal. Provavelmente sua patogênese ocorre devido à proliferação excessiva de células B por diminuição da supressão de linfócitos T.[32] A mortalidade em uma série de casos[31] foi estimada em 8%.

Outras manifestações menos comuns como vasculite linfocítica, anemia aplásica e granulomatose linfomatoide ocorrem em menos de 3% dos pacientes.[34,36–38]

Diagnóstico

Todo paciente masculino com histórico familiar de XLP, com diagnóstico de CIVD, linfoma B, hipogamaglobulinemia, ou que tenha tido uma síndrome hemofagocítica deve ser pesquisado para XLP. O padrão-ouro para o diagnóstico é a pesquisa da mutação genética SAP/SH2D1A. Porém, como o teste de mapeamento pode demorar semanas, deve ser realizado um teste funcional por citometria de fluxo testando a expressão da proteína SAP.

Tratamento e prognóstico

Dependendo do momento que o tratamento é iniciado, ele pode ser terapêutico, curativo ou profilático.

Curativo, em todos os casos, é o transplante de células hematopoéticas. Porém, o momento adequado para fazê-lo depende do momento da doença.

Em casos de síndrome hemofagocítica, é adequado e diminuiu a mortalidade, o tratamento com base em protocolo específico como o HLH 2004, que institui o uso de imunossupressão com quimioterápicos e corticosteroides. Após o controle clínico e remissão do quadro no paciente, faz-se necessário o transplante de células-tronco hematopoéticas.[39–41] O linfoma deve ser eficazmente tratado e é desejável que se tenha remissão clínica antes do transplante.

Em caso de disgamaglobulinemia, o tratamento é realizado com reposição de gamaglobulina e controles clínico e laboratorial frequentes pela possibilidade de evolução da doença para hipogamaglobulinemia ou neoplasias. Em casos de linfoma, o paciente deve ser tratado com protocolos específicos para cada tipo de linfoma e, uma vez controlado, o transplante de células hematopoéticas deve ser instituído.

O tratamento profilático visa ao paciente que ainda não teve nenhuma destas variantes clínicas e tem a mutação genética, ou ainda, alteração na proteína SAP. Rituximabe (anticorpo monoclonal anti CD19 – célula B) associado à reposição de imunoglobulina previne a infecção grave por EBV e a piora clínica após a infecção com evolução para uma das formas clínicas supracitadas.[42] É importante lembrar que este tratamento é profilático e deve ser instituído até o transplante de células hematopoéticas, único tratamento curativo da doença.

Em uma série histórica, pré-transplante, em 1998, a mortalidade era de 70% para pacientes até 10 anos e 100% para pacientes até 40 anos.[30] Em 2011, a sobrevida geral era de 71%, 81% dos pacientes que tiveram transplante de células hematopoéticas sobreviveram contra 62% dos que não tiveram.[31] O pior prognóstico continua para os pacientes que tiveram síndrome hemofagocítica. Embora alta, a mortalidade diminuiu com o protocolo específico, de 95% para 65 a 50% para pacientes transplantados e 19% para os que não transplantaram.

Síndrome de linfo-histiocitose familiar

Síndrome hemofagocítica ou linfo-histiocitose humana (HLH) é uma síndrome caracterizada por ativação desordenada de linfócitos T e macrófagos. Sua patogênese se traduz por uma tempestade de citocinas. O sistema imune entra em reverberação de respostas contra organismos exógenos ou situações e, embora muitas vezes os supere, perpetua a liberação de citocinas e mantém perenes infiltrados linfo-histiocitários por orgãos e tecidos. Os linfócitos T citotóxicos e as células NK, com sua disfunção, além de não fazerem o *clearance* do microrganismo invasor, ainda inibem a retroalimentação negativa e estimulam o aumento da resposta inflamatória.

A HLH é dividida em primária ou secundária, com base na sua etiologia e em seu tratamento. As secundárias são respostas imunes de pacientes imunocompetentes a agressões diversas ao organismo, sem fator genético predisponente. As primárias têm fator predisponente genético, e ainda são subdivididas em familiares ou imunodeficiência, compreendendo este último grupo a SCH, SG, XLP. A familiar, tema desta seção, tem como única característica clínica a síndrome hemofagocítica. Acomete entre 70 e 80% dos indivíduos ainda no primeiro ano de vida e não necessita de gatilho (agressões infecciosas, químicas, hormonais ou neoplásicas). Sua mortalidade é altíssima com uma expectativa de vida de 2 meses pós HLH se não tiverem tratamento.

Manifestações clínicas

A HLH, sendo uma síndrome, deve preencher critérios para sua definição. Portanto, 5 destes 8 definem a síndrome:

- Febre
- Esplenomegalia
- Bi ou tricitopenia (Hb < 9%, plaquetas < 100.000/dℓ, neutrófilos < 1000/dℓ)
- Hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia (triglicerídios > 300 ou fibrinogênio < 1,5 g/ℓ)
- Ferritina > 500 pg/ℓ
- CD25 solúvel > 2.400 U/mℓ
- Atividade NK diminuída ou ausente
- Figuras de hemofagocitose na medula, liquor ou linfonodos.

A HLH familiar, no entanto, não precisa preencher qualquer destes, com base apenas nas mutações genéticas dos seus cinco subtipos. Além disso, as manifestações clínicas são virtualmente idênticas para qualquer um dos defeitos genéticos.

Diagnóstico

O diagnóstico de HLH familiar (FHLH) é fundamentado em mutações genéticas associadas ao quadro (Figura 309.28). FHLH1 apresenta mutação em gene ainda desconhecido localizado no cromossomo 9q21.3-22. FHLH2 apresenta mutação em *PRF1*, que codifica a perforina, uma proteína citolítica principal. FHLH3 tem mutação em *UNC-13D*, necessária para primar as vesículas para fusão. FHLH4 caracteriza-se por mutação em *STX11*, necessária para fusão das vesículas secretórias com a membrana celular e liberação de seu conteúdo. E FHLH5 com mutação em *STXBP2*, necessária para a fusão das vesículas secretórias com a membrana celular e liberação de seu conteúdo.

Previamente ao quadro de síndrome hemofagocítica os pacientes são aparentemente hígidos, sem sinais ou sintomas. Seus exames laboratoriais são normais à exceção da atividade NK que está diminuída ou ausente.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da HLH se baseia no protocolo de 2004[43] com administração de imunossupressores, corticosteroides e quimioterápicos. Após a fase de manutenção do tratamento e com o paciente em remissão completa estável, é imperativo o transplante de células hematopoéticas para aumento da sobrevida dos pacientes. Antes da instituição do protocolo a mortalidade era de 100% em 3 anos, melhorado para 51%. Aos pacientes que conseguem chegar ao transplante, a sobrevida livre da doença é de aproximadamente 70%.[44,45]

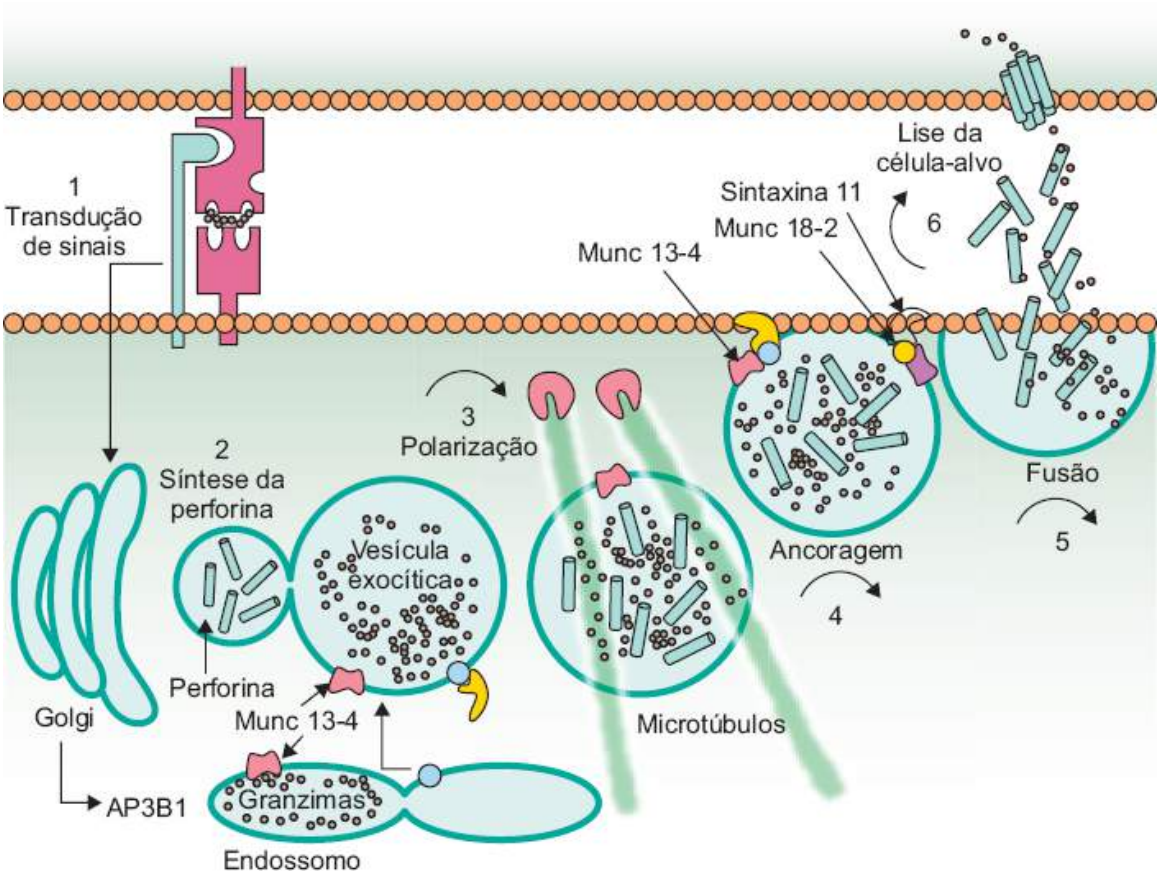

Figura 309.28 Na linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHLH), diversas proteínas que afetam a formação e degranulação das vesículas exocíticas contêm perforina e granzimas presentes nas células T citotóxicas e "matadoras" naturais (*natural killers*). A forma mais comum de FHLH apresenta defeitos no gene da perforina. Nas FHLH dos tipos 3, 4 e 5, as proteínas alteradas Munc 13-4, sintaxina 11 e Munc 18-2, respectivamente, são envolvidas na ancoragem que precede a fusão da vesícula exocítica à membrana celular da sinapse imunológica entre a célula citotóxica e a célula-alvo. Essas síndromes também se caracterizam por controle inadequado de infecções intracelulares e consequente tempestade de citocinas e hemofagocitose. (Adaptada de Immunopedia.org.)

Síndromes com autoimunidade

As síndromes com autoimunidade ressaltam a importância da homeostase linfocitária e da tolerância aos antígenos próprios. Temos descritas síndromes com alteração da tolerância central e periférica, como a APECED (poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica), diminuição da tolerância periférica por deficiência de células T regulatórias, no caso da IPEX e da deficiência de CD25, diminuição da anergia linfocitária por deficiência de ubiquitinização, que ocorre na deficiência de ITCH, além de deficiências da apoptose linfocitária. Assim como quando o elefante envelhece e fica para trás para não atrapalhar sua manada, terminando por morrer sozinho, o linfócito defeituoso ou velho, seja ele hiper-reativo ou hiporreativo, ou ainda reativo contra autoantígenos, também tem um processo de auto ou heterodestruição chamada apoptose. Quando há algum defeito neste mecanismo, temos um acúmulo destas células, levando a distorções anatômicas, produção de células autorreativas e linfomas.

Síndrome linfoproliferativa autoimune

Apoptose é o processo de morte celular programada que ocorre em organismos multicelulares. Em contraste com a necrose, que é uma forma traumática de morte celular resultante de dano agudo à célula, a apoptose é instrumental na organogênese e na regulação das respostas imunológicas. A pesquisa sobre apoptose vem aumentando significativamente nos últimos anos. Além de sua importância como fenômeno biológico, distúrbios nos mecanismos de apoptose têm sido implicados em grande variedade de doenças. O excesso de apoptose causa atrofia, enquanto a deficiência resulta em proliferação celular descontrolada, como ocorre em diversos tipos de neoplasias.

A síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) é caracterizada por um defeito da apoptose linfocitária, produzindo acúmulo crônico de linfócitos e, portanto, linfadenopatia e/ou esplenomegalia crônicas não malignas. Ocorre em ambos os sexos e em pacientes de diversas etnias. Alguns defeitos genéticos já estabelecidos provocam a síndrome (Figura 309.29). O defeito em FAS (CD95 ou TNFRSF6), FAS ligante (CD178 ou TNFRSF6), proveniente da alteração dos gene *TNFRSF*6 e *TNFSF6*, respectivamente, é normalmente autossômico dominante, sendo que os recessivos são mais raros e graves. Defeitos de Fas ocorrem em aproximadamente 70% dos casos, com significativo percentual de mutações somáticas, e afetam apenas algumas linhagens ou mesmo alguns clones celulares. Também são autossômicas dominantes as alterações em *CASP8* e *CASP10.* As alterações de FADD são recessivas e as de *N-RAS* ou *K-RAS* são esporádicas, sempre de origem somática, pelo fato de as mutações herdadas desses genes serem incompatíveis com a vida. Por serem muito raras, sua incidência nunca foi estimada. Recentemente a classificação de ALPS foi revista, direcionando a nomenclatura com o gene afetado, como apresentado a seguir (nomenclatura revisada em 2010):[46]

- ALPS-FAS: Fas. Mutações germinativas de FAS. Setenta por cento dos pacientes. Autossômica dominante. Mutações dominantes negativas e por haploinsuficiência descritas[47]
- ALPS-sFAS: Fas. Mutações somáticas de FAS no compartimento de células T duplo-negativas.[48] Ocorre em 10% dos pacientes
- ALPS-FASL: Fas ligante. Mutações germinativas de FASL. Três casos relatados
- ALPS-CASP10: Caspase 10. Mutações germinativas de CASP10. Dois por cento dos pacientes
- ALPS-U: Indefinida. Vinte por cento dos pacientes
- CEDS: feficiência de caspase 8. Não é mais considerada um subtipo de ALPS, mas sim uma doença distinta
- RALD: NRAS, KRAS. Mutações somáticas em NRAS e KRAS no compartimento de linfócitos. Não é mais considerada um subtipo de ALPS,

mas sim uma doença distinta.[49,50]

Manifestações clínicas

Linfoproliferação, autoimunidade e malignização são três pilares desta doença que nem sempre ocorrem em todos os pacientes.

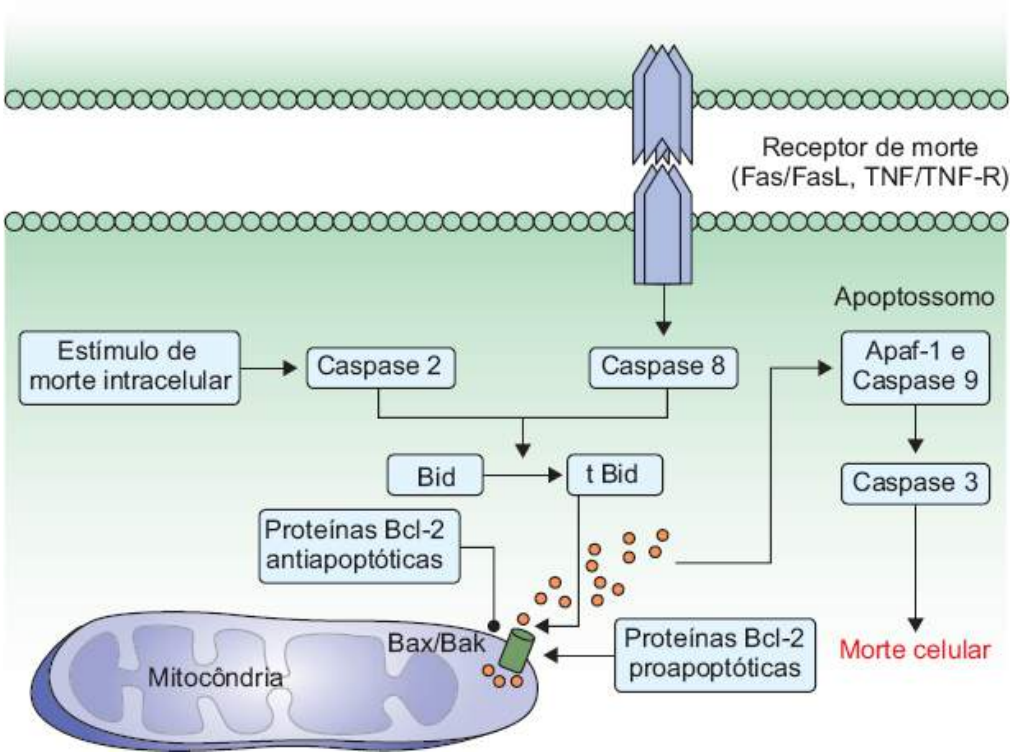

Figura 309.29 Esquema simplificado da indução de apoptose (morte celular programada) após ativação da via extrínseca. A apoptose pela via extrínseca depende da ativação por Fas e seu ligante (ou TNF e seu receptor) que sinalizam por meio de cascatas de sinalização dependentes de proteases de aspartato dependentes de cisteína denominadas caspases. Existem caspases iniciadoras (8, 9, 10, 2) e efetoras (3, 7, 6). Outro ator fundamental no processo da apoptose é a mitocôndria, que expressa diversos membros da família Bcl-2, tanto pró (BAD, BAK, BAX, Bid) quanto antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-XL). Ao final desse processo ocorrem paralisação das bombas iônicas de membrana, bloqueio da respiração mitocondrial e clivagens no DNA em pequenos fragmentos, impedindo a transmissão do genoma do agente patogênico.

A linfoproliferação é o sinal clínico mais evidente da síndrome e ocorre em praticamente todos os pacientes que quase sempre desenvolvem esplenomegalia até os 5 anos de idade. Após esta idade, o tamanho pode flutuar, mas normalmente permanece entre 2 e 4 centímetros do rebordo costal direito.[51] As cadeias linfonodais cervicais e axilares são as mais acometidas, muitas vezes tomando proporções deformantes. Esses linfonodos também flutuam com o tempo, diminuindo na adolescência e na fase adulta. Linfonodos mediastinais e retroperitoneais também podem estar aumentados nos exames de imagem.[52] Esses linfonodos tendem a, paradoxalmente, diminuir durante as infecções.[53]

A ocorrência de autoimunidade na ALPS ocorre em torno de 70% dos pacientes. É tipicamente voltada contra elementos figurados do sangue. Anemia hemolítica autoimune ocorre em cerca de 50%, a púrpura trombocitopênica autoimune em 47% e a neutropenia em 23%, embora a última possa ser subdiagnosticada. Outras autoimunidades, mais raras, envolvem: hepatite, neurite ótica, tireoidite, glomerulonefrite, Guillain-Barré e encefalomielites.[45,54]

Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin são as principais neoplasias na ALPS. Outros linfomas, quase todos exclusivamente de linfócitos B, também podem acometer estes pacientes como Burkitt ou linfoma folicular. Um estudo multicêntrico mostra que o risco de linfoma não Hodgkin nestes pacientes é quatorze vezes maior que na população geral enquanto o linfoma de Hodgkin, 51 vezes maior.[55] Nos pacientes seguidos pelo NIH o total de linfomas foi de 9%.[46]

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza de ALPS requer um acúmulo de linfócitos não malignos (esplenomegalia, linfadenopatia não infecciosa), defeito de apoptose linfocitária e aumento de linfócitos T duplo-negativos (DNT), pelo menos nos defeitos extrínsecos da apoptose (Fas/FasL). Muitas são as localidades onde estas provas diagnósticas não estão disponíveis. Portanto, outros achados laboratoriais corroboram o diagnóstico como autoimunidade sanguínea, alterações no gene *TNFRSF6* e história familiar. Os novos critérios de ALPS estão descritos a seguir:

- Necessários
  - Linfoproliferação crônica não maligna (> 6 meses de linfadenopatia e/ou esplenomegalia)
  - Células T duplo-negativas com TCR alfabeta elevadas no sangue periférico
- Acessórios
  - Acessórios primários: apoptose mediada por Fas defeituosa *in vitro*; mutação em gene causador de ALPS somática ou germinativa (FAS, FASL, CASP10)
  - Acessórios secundários:
    - Biomarcadores elevados: sFASL no plasma > 200 pg/mℓ; L-10 no plasma > 20 pg/mℓ; vitamina B12 no plasma ou soro > 1.500 ng/ℓ; IL-18 no plasma > 500 pg/mℓ
    - Achados imuno-histoquímicos na biopsia consistentes com ALPS, determinados por hematopatologista experiente
    - Citopenias autoimunes e hipergamaglobulinemia policlonal

- História familiar de ALPS ou de linfoproliferação não maligna

- Diagnóstico definitivo: critérios necessários mais um critério acessório primário
- Diagnóstico provável: critérios necessários mais um critério acessório secundário
- ALPS com diagnóstico definitivo e provável devem ser tratados da mesma maneira e os pacientes aconselhados como tendo ALPS definitivo ou provável.

Tratamento e prognóstico

A maioria dos pacientes com ALPS tem uma expectativa de vida análoga à população de onde vivem. A linfadenopatia normalmente diminui com o passar dos anos, embora possam ter recaídas mesmo em adultos. A autoimunidade também melhora quando o paciente entra na adolescência e pode até cessar na vida adulta, mas, como na linfadenopatia, podem ocorrer recorrências. Durante a infância, episódios de citopenias autoimunes em geral respondem a curtos cursos de corticosteroides, contudo a toxicidade do uso prolongado deve ser lembrada. A resposta à imunoglobulina intravenosa não é tão boa como nas outras citopenias autoimunes. Nas manifestações mais graves, vincristina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e pulsos de corticosteroides foram usados com resultados precários. Atualmente se utilizam o micofenolato mofetila, a substância mais empregada para os pacientes que necessitam de tratamento prolongado, e o sirolimo, que apesar de apresentar algumas vantagens como a remissão completa da autoimunidade, das células T duplo-negativas e redução do risco de transformação neoplásica, necessita de monitoramento dos níveis terapêuticos. Em paciente com deficiência completa de Fas, cujas manifestações autoimunes são muito graves, imunoglobulina antitimócito e quimioterapia já foram usadas, porém com resposta apenas momentânea.[56] Transplante de medula óssea se mostrou eficiente para estes pacientes em um estudo,[57] e pode ser considerado para pacientes com complicações graves e recorrentes, refratário a terapias imunossupressoras menos agressivas.

Poliendrocrinopatia, enteropatia ligada ao X

Poliendrocrinopatia, enteropatia ligada ao X (IPEX), foi descrita por Powell em 1982 em 5 gerações de pacientes masculinos de uma família. Seu defeito genético está em um fator de transcrição, FOXP3, que tem papel central na geração de células T regulatórias (CD4+CD25+FOXP3 High). A falta destas células é a responsável direta pelo aparecimento precoce de múltiplas autoimunidades nos pacientes afetados por esta síndrome. Seu análogo animal é o *scurfy mouse* identificado 23 anos antes da primeira descrição de Powell.[58] Sua verdadeira incidência é desconhecida entre os humanos por seu subdiagnóstico.

Manifestações clínicas

De início precoce na vida, normalmente no primeiro ano de vida, a doença conta com inúmeros fenômenos autoimunes. O diabetes tipo I precoce, por vezes neonatal, decorrente de infiltração linfocítica no pâncreas é frequentemente o achado inicial, acometendo mais de 70% de todos os doentes.[59] Outras manifestações clínicas comuns são enteropatia por atrofia vilosa e infiltrado linfocítico, tireoidopatia autoimune e dermatite por infiltrado linfocítico.

Ainda é incerto se as frequentes infecções que acometem estes pacientes têm origem no defeito genético ou são secundárias às múltiplas portas de entrada (dermatites, enteropatia), à desnutrição crônica, à neutropenia autoimune e às muitas internações que estes pacientes sofrem na vida. Outras manifestações autoimunes frequentes são a anemia hemolítica e a hepatite. Outras autoimunidades como a insuficiência adrenal, a glomerulonefrite e a meningite asséptica, entre outras, ocorrem com menor frequência.

Diagnóstico

O diagnóstico de IPEX se confirma com a mutação no gene *FOXP3* localizado no braço curto do cromossomo X (Xp11.23) que consiste em 11 éxons.[60] Por ser trabalhosa e muitas vezes demorada, a análise genética, a citometria de fluxo com marcação para CD25 e Foxp3 nas populações de linfócitos T CD4 é de grande ajuda, revelando que os linfócitos CD4+CD25+Foxp3 high estão diminuídos ou ausentes.

Tratamento e prognóstico

Após a confirmação do diagnóstico, o tratamento deve ser prontamente realizado, incluindo, muitas vezes, nutrição parenteral (dada a enteropatia) e imunossupressão, além do suporte às intercorrências clínicas (insulina para diabetes, tiroxina para o hipotireoidismo, entre outras). A imunossupressão já foi realizada com sucesso com ciclosporina e tacrolimo.[61,62] Sirolimo é mais bem tolerado e parece ser menos nefrotóxico.[63] O transplante de células hematopoéticas é o tratamento curativo e deve ser realizado assim que o paciente apresentar possibilidade e houver doador compatível.

Quando o transplante não é realizado o prognóstico destes pacientes é ruim. Embora a penetrância seja variável e o curso clínico dependa do acometimento de diferentes patologias, normalmente estes pacientes têm sobrevida menor que dez anos e raros pacientes chegam à terceira década de vida.[64,65] O transplante deve ser realizado o quanto antes, pois embora haja reversão do quadro de base, as lesões dos diversos órgãos permanecem, como o diabetes.

Poliendocrinopatia autoimune, candidíase e displasia ectodérmica

Poliendocrinopatia autoimune, candidíase e displasia ectodérmica (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia*) formam o acrônimo desta doença autossômica recessiva. Sua patogênese reside em mutações no gene *AIRE*. Sua proteína tem sido apontada como importante transativador transcripcional, tendo atuação tanto no núcleo celular quanto no citoplasma.[66] Especificamente na parte imunológica, tem papel fundamental tanto na tolerância central quanto na periférica.[60] Além disso, recentemente descrevemos um mecanismo pelo qual esses pacientes apresentam suscetibilidade a infecções por *Candida*, relacionado com a mutação no gene *AIRE* que exerce ainda a função de um transdutor de sinais para a sinalização por lectinas do tipo C como a Dectina-1.[67]

Esta doença foi primeiramente descrita por Thorpe e Handley em 1929 e tem sua frequência aumentada em populações isoladas como os finlandeses (1/25.000), sardenhos (1/14.500) e nos judeus iranianos (1/9.000).[68]

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da APECED são altamente variáveis. Cada população circunscrita apresenta preferencialmente um fenótipo. Todas têm em comum componentes de autoagressão e destruição de tecidos, principalmente nas células endócrinas, defeito parcial na resposta celular e distrofias ectodérmicas, sendo essas duas últimas não frequentes nos judeus iranianos. A tríade patognomônica, também chamada de tríade de Whitaker, compreende hipoparatireoidismo, falência adrenal e candidíase mucocutânea crônica. Embora patognomônica, a tríade não é necessária para a suspeita diagnóstica. Outras formas de endocrinopatias que podem fazer parte da doença são: atrofia gonadal, atrofia de células gástricas parietais, e diabetes tipo I.[69]

A candidíase pode ser leve, recorrente, acometendo somente a mucosa oral, ou pode ser crônica, portanto, carcinogênica, afetando mucosa oral, esôfago, intestino e mucosa perianal[70] (ver Figura 309.28). Imunidade humoral contra a *Candida* é normal, tendo a parte celular deficitária.[71] Candidíase generalizada foi descrita em pacientes utilizando medicação imunossupressora.[72] Formas mais graves, como a candidíase pulmonar, também já foram descritas.

A manifestação ectodérmica mais comum é a displasia de esmalte dentário. Outras alterações são alopecia, vitiligo e urticária crônica (Figura 309.30).

Tratamento e prognóstico

O tratamento destes pacientes se baseia nas lesões orgânicas já sofridas. Vitamina D e cálcio devem ser repostos, antifúngicos para a *Candida*, insulina para os diabéticos, assim como tratamento para as demais endocrinopatias. Se bem tratadas, a expectativa de vida é levemente menor do que a população normal. No entanto, alguns fenômenos podem ser fulminantes como carcinoma epidermoide da mucosa oral e esofágica, hipocalcemia e hepatite fulminante.[68]

Deficiência de ITCH

Síndrome descrita em humanos pela primeira vez em 2010,[74] a deficiência de ITCH causa um defeito na ubiquitinização, que é uma modificação de proteína pós-traducional. A ubiquitinização está envolvida em diversos processos celulares como gliogênese e neurogênese[75] assim como tolerância imunológica por uma alteração de sinalização mudando o equilíbrio de ativação para anergia.[78] Em outras palavras, sua alteração, além de mudar o desenvolvimento cognitivo e motor, ainda diminui a tolerância imunológica, causando fenômenos autoimunes.

Essa síndrome foi descrita em dez crianças Amish nos EUA com alteração homozigótica localizada no cromossomo 20q11, alterando ITCH que codifica a E3 ubiquitinase.

Manifestações clínicas

A síndrome se manifesta na criança por um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com hipotonia, déficit de ganho ponderoestatural, dismorfismos faciais, macrocefalia, fibrose pulmonar, além de diversas autoimunidades. As alterações faciais mais comumente observadas foram fronte olímpica, dolicocefalia, proptose ocular, retrognatia, além de baixa inserção auricular. Hepatoesplenomegalias também foram achados comuns. Das manifestações autoimunes as mais comuns foram o hipotireoidismo, hepatite e enteropatia. Diabetes melito foi descrito em um paciente.

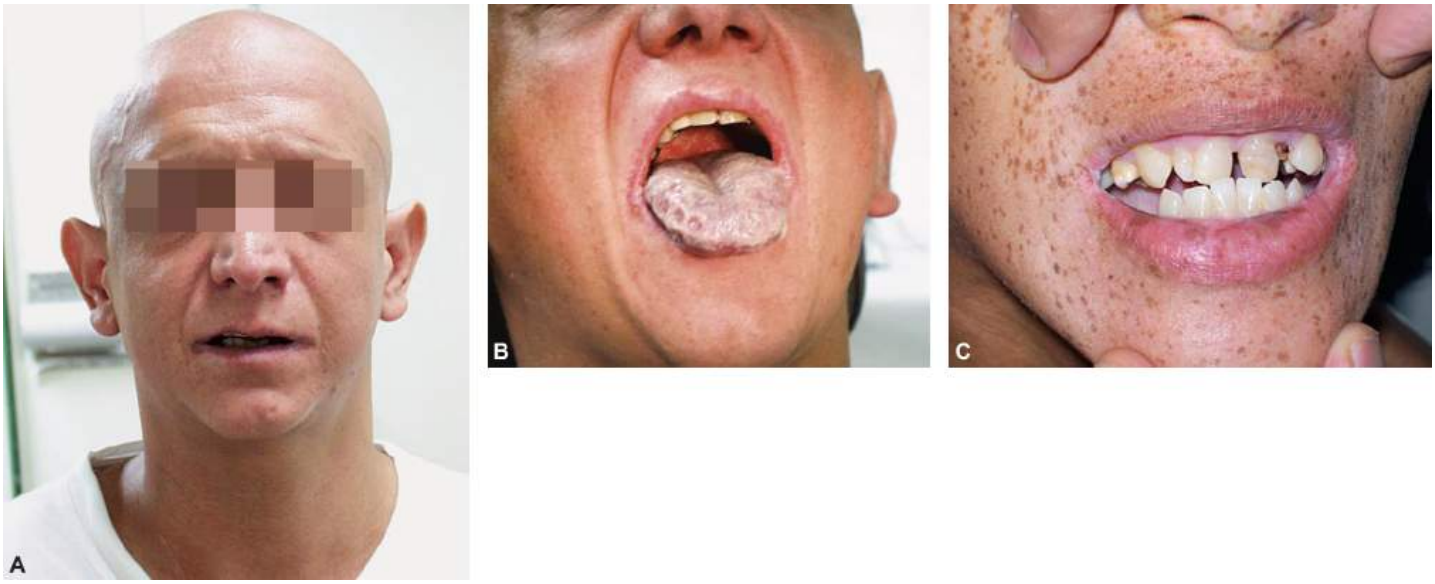

Figura 309.30 Fotos de pacientes portadores de APECED (poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica). **A.** Alopecia universal (autoimune) e queilite angular. **B.** Queilite angular e candidíase afetando toda a superfície da língua. **C.** Além da queilite angular, observam-se distrofia de esmalte dentário e as máculas hipercrômicas cutâneas decorrentes do hipoadrenalismo primário autoimune.

Fibrose pulmonar acomete 90% dos pacientes descritos, comporta-se clinicamente como asma, e seu aspecto anatomopatológico revela pneumonite intersticial mediada por infiltrado de polimorfonucleares.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da síndrome se baseia nos achados clínicos. Tiroxina para os hipotireóideos, corticoterapia tanto para os pacientes com hepatite autoimune quanto para os pacientes com fibrose pulmonar. Para esses últimos, deve-se utilizar broncodilatadores e terapia antimicrobiana. Dos dez pacientes descritos o mais velho tinha 23 anos, e a sobrevida aos 3 anos era de 70%.

Síndromes Autoinflamatórias

Thiago de Almeida Bezerra

Introdução

Síndromes autoinflamatórias são um grupo de doenças caracterizadas por inflamação generalizada recorrente, nas quais não se detectam causas infecciosas ou autoimunes.[1,2] O termo foi primeiramente usado para as síndromes febris periódicas de herança mendeliana.

O conceito de síndromes autoinflamatórias tem expandido e agora também inclui um número crescente de doenças poligênicas e multifatoriais, porém esse capítulo irá focar nas doenças autoinflamatórias de herança mendeliana. As síndromes autoinflamatórias são consequência de uma desregulação mais da imunidade inata do que do sistema imune adaptativo, e as doenças foram classificadas de acordo com a Tabela 309.9.

Durante as crises, sintomas comuns nas síndromes autoinflamatórias são: mal-estar, febre, artrite/artralgia, dores abdominais e *rash* cutâneo. O início do quadro geralmente é percebido durante a infância ou adolescência. No período intercrítico, os pacientes são geralmente assintomáticos, porém podem apresentar inflamação subclínica.

Os receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) são um grupo de moléculas responsáveis pela detecção de sinais de perigo e estão envolvidos na primeira linha de defesa. Os receptores *Toll-like* (TLRs) extracelulares foram descobertos há aproximadamente 10 anos. Poucos anos depois, os receptores *NOD-like* (nlRs) intracelulares foram descobertos. Dois NLRs, NALP3 (do inglês NACHT, *leucine-rich repeat- and PYRIN domain-containing protein* 3), também chamado de criopirina e de CIAS1, e NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain protein* 2), têm sido mostrados como associados às síndromes autoinflamatórias.[3,4] O inflamassoma NALP3 pode ser ativado por toxinas microbianas, RNA de bactérias, ácido úrico e ATP.[5] Todavia, ainda há muito a ser aprendido com relação à patogênese e ao tratamento das síndromes autoinflamatórias.

A percepção e o conhecimento das doenças autoinflamatórias é importante. Pacientes com essas doenças precisam ser reconhecidos, diagnosticados e avaliados para o risco de amiloidose, a principal sequela a longo prazo. Eles também precisam receber tratamento apropriado, com o objetivo de evitar a amiloidose e melhorar a qualidade de vida.

A investigação da suspeita de doenças autoinflamatórias é frequentemente um desafio. Como em muitas áreas da medicina, o pilar é uma boa história clínica e um exame físico minucioso. Muitas condições podem mimetizar doenças autoinflamatórias. Infecções ocultas ou recorrentes (p. ex., infecções virais frequentes, malária, brucelose, e *Borrelia recurrentis*) são importantes diagnósticos diferenciais assim como as doenças malignas e doenças autoimunes atípicas. Imunodeficiências tais como a neutropenia cíclica têm de ser consideradas. É crucial determinar se há uma resposta inflamatória marcante durante os ataques. Se não, os pacientes provavelmente não sofrem de doenças autoinflamatórias. É importante detalhar o histórico familiar e a etinicidade. O diário familiar é frequentemente válido. Sinais e sintomas irão direcionar para o diagnóstico mais provável, mas existem sobreposições na apresentação clínica de diferentes doenças. Além do mais, existem muitos pacientes com suspeita de doenças autoinflamatórias que não se "encaixam" em nenhuma doença conhecida. O entendimento dessas doenças "indiferenciadas" precisa melhorar. Porém, o aumento do conhecimento das muitas doenças autoinflamatórias em combinação com o desenvolvimento dos inibidores de citocinas tem levado a uma substancial melhora no tratamento (Figura 309.31).

Doenças que afetam o inflamassomo

Febre familiar do Mediterrâneo

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é observada desde os tempos bíblicos, mas foi descrita como uma entidade clínica por volta de 1940 e o nome FFM foi dado em 1958. A FFM é a mais comum das doenças autoinflamatórias hereditárias e estima-se que cerca de 120.000 pacientes sejam afetados no mundo. A doença é encontrada, principalmente, na área do Mediterrâneo oriental (especialmente Judeus, Armênios, Turcos e Árabes). A FFM pode ser encontrada em outros grupos étnicos ao longo do Mar Mediterrâneo, porém em menor incidência.[6–8] A doença é incomum em outros grupos étnicos e geralmente ocorre em crianças ou adolescentes, sendo que 50% dos casos têm início antes dos 10 anos de idade e 90% antes dos 20 anos de idade.

Etiologia

FFM é uma doença de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene MEFV, *ME*diterranean *F*e*V*er, localizado no cromossomo 16. FFM foi a primeira doença autoinflamatória a ter um gene identificado (1997).[9,10] MEFV codifica uma proteína, a pirina, que é principalmente expressa em granulócitos, monócitos e fibroblastos sinoviais. Essa proteína é de suma importância para regulação da imunidade inata. Existem dois possíveis mecanismos para a ação da pirina. Na hipótese do sequestro, é suposto que a pirina nativa tem um efeito inibitório no inflamassoma da criopirina (NALP3) por meio de uma ligação competitiva de ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*) e pró-caspase-1 assim como a ligação da caspase-1.[11,12] A hipótese do inflamassoma da pirina sugere que a pirina pode formar um inflamassoma pela ligação a ASC e outra proteína adaptadora com a finalidade de quebrar a pró-caspase-1 e ativar a IL-1β.[13]

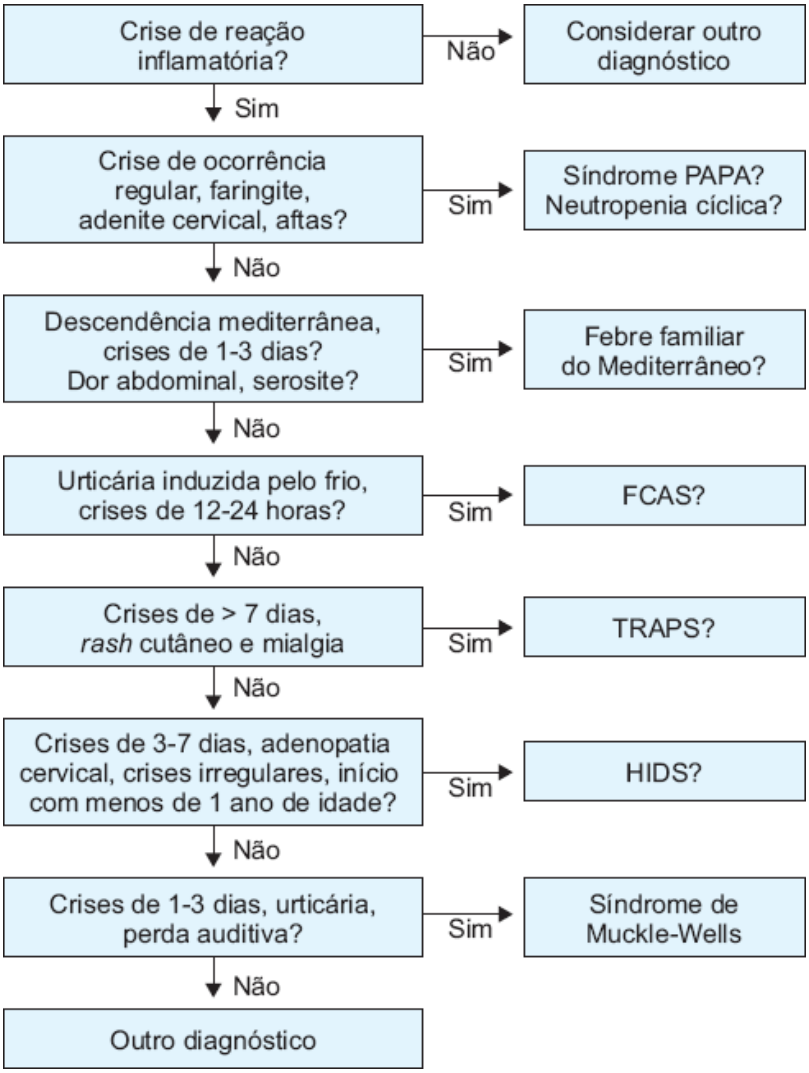

Figura 309.31 Fluxograma para auxílio diagnóstico das síndromes autoinflamatórias.

Manifestações clínicas

Os sintomas da FFM são crises recorrentes e autolimitadas (12 a 72 h) de febre e serosite. A manifestação mais frequente além da febre é a peritonite (90%). Dor abdominal pode simular apendicite e muitos pacientes são apendicectomizados antes do diagnóstico de FFM ser feito. Artrite aguda também é comum, geralmente acometendo uma ou poucas articulações grandes (tornozelos, joelhos, quadril ou articulação sacroilíaca). A artrite geralmente é não erosiva, mas pode, em raros casos, ser erosiva e crônica. Pleurite é vista em aproximadamente 15 a 30% dos pacientes[14] e é comumente unilateral e com dor ventilatória dependente. Pericardite e orquite também podem ocorrer. Um eritema erisipela-*like* durante as crises é observado em 25% dos pacientes pediátricos.[15] O eritema é frequentemente associado à artrite e comumente localizado entre o joelho e o tornozelo, no dorso do pé, ou na região do tornozelo. Poliarterite nodosa e púrpura de Henoch-Schönlein são associadas a FFM.[16]

Há uma curta, porém marcante resposta inflamatória durante as crises evidenciadas pelo aumento da PCR (proteína C reativa), da VHS (velocidade de hemossedimentação) e pela SAA (amiloide sérica A). Recentemente, foi demonstrado que no período intercrítico há uma inflamação subclínica[17,18] que também pode afetar a qualidade de vida dos pacientes.[19]

O principal risco da FFM é o desenvolvimento de amiloidose renal, que pode levar à falência renal. A SAA é a precursora dos depósitos amiloides na FFM. Os níveis de SAA aumentam durante as crises e geralmente normalizam no período intercrítico.[20] Porém, em um número significante de pacientes, os níveis de SAA não se normalizam.[17,18] A mutação M694V em MEFV e o genótipo SAA1 são fatores de risco para amiloidose.[21–24] A análise da SAA pode ser uma importante ferramenta no diagnóstico e no monitoramento das FFMs.[25] Pacientes com a mutação E184Q são associados a um fenótipo menos grave que pode ser explicado pela localização da mutação que fica em um éxon diferente das demais mutações.

Diagnóstico

O diagnóstico da FFM é fundamentado em critérios clínicos que inclui sintomas frequentes (p. ex., dor abdominal e torácica), história familiar e boa resposta ao tratamento com colchicina.[26] Um conjunto de critérios foi elaborado com o intuito de facilitar o diagnóstico. Esse conjunto requer a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: febre (> 38°C); dor abdominal; dor torácica; artrite e história familiar de FFM. Esse conjunto de critérios tem especificidade de 94% e sensibilidade de 86% na população turca.[27] Além do mais, o achado de mutações no gene MEFV é mandatório para definir o diagnóstico de FFM.[28] Durante as crises, exames laboratoriais evidenciam leucocitose e provas de atividade inflamatória como PCR e VHS aumentados.

Tratamento

A colchicina permanece como tratamento de primeira escolha para FFM e, em muitos casos, induz a remissão completa ou diminui a frequência, duração ou gravidade das crises. Além do mais, a colchicina pode prevenir, atrasar ou reverter a amiloidose renal e seu uso é considerado seguro mesmo durante a gestação.[29] Efeitos colaterais incluem diarreia e dor abdominal frequentemente devido à intolerância à lactose induzida pela colchicina, *rash* cutâneo, leucopenia, trombocitopenia, neuropatia, miopatia e lesão hepática.[29,30] Para os pacientes que não respondem ou não toleram a colchicina,

o uso de medicação anti-IL-1 pode ser uma opção.[31,32] Outros regimes de tratamento incluem: interferona-alfa[33,34] talidomida[35] e substâncias inibidoras do TNF como etanercept[36,37] e infliximabe.[38,39]

Deficiência de mevalonato quinase | Síndrome febril periódica com hiperimunoglobulinemia D e acidúria mevalônica

A síndrome febril periódica com hiperimunoglobulinemia D (HIDS, OMIM#260920) foi definida há mais de duas décadas e foi dado esse nome devido a uma IgD elevada e febre periódica. Acidúria mevalônica (AMV, OMIN#251170) é uma doença mais grave, com retardo mental e características dismórficas em adição aos sintomas da HIDS. As duas doenças apresentam defeito na mesma enzima (mevalonato quinase). O nome deficiência de malovato quinase (DMK) é utilizado em ambas as doenças. DMK é um erro incomum, inato, da biossíntese do colesterol. A maioria dos pacientes com HIDS são europeus, em particular da Holanda e França.

Etiologia

DMK é causada por uma mutação no gene da mevalonato quinase localizado no cromossomo 12 e tem uma herança autossômica recessiva.[40,41] A mutação leva a uma atividade reduzida da mevalonato quinase. Essa enzima faz parte da biossíntese do colesterol, do farnesil e dos isoprenoides. Na AMV, a atividade da mevalonato quinase é praticamente zero[42] e na HIDS, 1 a 10%,[40,41] que leva a um acúmulo de mevalonato no soro e na urina. Na AMV, o mevalonato é continuamente muito alto enquanto na HIDS é normal entre as crises e moderadamente aumentado durante os ataques. Existem aproximadamente 40 mutações causadoras de doença conhecidas.[43] HIDS é associada a uma mutação “grave” e uma “leve” (quase sempre V377I) em contraste com AMV que é relacionada com duas mutações “graves”. A atividade da V377I é termo-dependente, levando a uma diminuição da atividade com o aumento da temperatura[44] que pode explicar parcialmente as crises periódicas das HIDS. A razão pela qual as mutações na MVK levam a doenças autoinflamatórias ainda não é totalmente clara. Existe muita discussão se a doença é causada pelo aumento do mevalonato ou pelo decréscimo dos subprodutos produzidos pela via da biossíntese do colesterol. Há também um aumento na produção de IL-1β na HIDS e um efeito anedótico do anakinra, bloqueador de IL-1.[45] A razão para isso é incerta, mas sugere-se que as mesmas vias das CAPS e da FFM podem estar envolvidas.

Manifestações clínicas

Um amplo espectro de apresentação clínica é visto, partindo da forma mais benigna de HIDS até a mais grave AMV. HIDS foi primeiramente descrita em 1984.[46] Geralmente os sintomas se iniciam antes de completar 1 ano de idade[47] e são caracterizados por episódios de febre e inflamação recorrentes a cada 2 a 8 semanas e com duração de 3 a 7 dias.[48] Outros sintomas comuns durante as crises são: *rash* cutâneo, linfadenopatia cervical, artrite/artralgia, diarreia e dor abdominal. Às vezes há hepatomegalia e úlceras orais ou genitais. Provas de fase aguda são amplificadas durante os episódios e IgD e IgA são aumentadas entre e durante as crises em 80% dos casos. Crises em pacientes com HIDS podem ser provocadas por vacinas e estresse. AMV é caracterizada pelos mesmos sintomas inflamatórios da HIDS, mas também apresenta características dismórficas, sintomas neurológicos, retardo mental e falha de crescimento[42] (Figura 309.32).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito em pacientes com suspeita de MKD pela análise de possíveis mutações no gene MVK ou pela mensuração da atividade da mevalonato quinase. Mevalonato é discretamente elevado durante as crises, mas não no período intercrítico das HIDS. É importante que o laboratório seja capaz de analisar o mevalonato em baixas concentrações. Os métodos usuais para detecção de aminoacidúria não são suficientemente sensíveis para analisar os níveis baixos, mas significantemente elevados, do mevalonato na HIDS. Esse problema não é encontrado na AMV, em que o mevalonato é continuamente muito elevado. A razão para o aumento policlonal da IgD e IgA não é conhecida e o aumento é visto em muitas outras doenças inflamatórias incluindo FFM e PFAPA.

Figura 309.32 Linfadenopatia cervical em paciente com síndrome de hiper-IgD.

Tratamento

Não há uma terapia estabelecida. Muitos agentes anti-inflamatórios (p. ex., colchicina, AINEs, corticosteroides e talidomida) foram testados para o tratamento da HIDS sem efeito muito satisfatório. Sinvastatina, um inibidor da HMG-CoA redutase, tem mostrado um efeito redutor no número de dias de crise na HIDS.[49] Etanercepte tem sido tentado, mas com resultados variados. Foi obtido sucesso com anakinra, um agente anti-IL-1, em poucos pacientes.[31,50,51] Em 2012, Galeotti *et al.* testaram a eficácia de substâncias anti-IL1 (anakinra e canaquinumabe) em 11 pacientes com HIDS. Resposta completa e parcial foram observadas em 4 e 7 pacientes, respectivamente.[52] Recentemente dois pacientes com AMV foram tratados com sucesso através do transplante de células-tronco hematopoéticas.[53,54]

Síndrome periódica associada à criopirina (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndrome*) | Síndrome neurológica cutâneo-articular crônica da infância, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatória familiar ao frio

Até recentemente elas eram definidas como três doenças de herança autossômica dominantes distintas: síndrome neurológica cutâneo-articular crônica da infância (CINCA, *chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) também conhecida como doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID – *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), síndrome de Muckle-Wells (SMW, OMIM#191900), e síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS – *familial cold autoinflammatory syndrome*, OMIM#120100), também conhecida como urticária familiar ao frio (FCU – *familial cold urticaria*). Todavia, todas apresentam mutações no mesmo gene e são consideradas como um *continuum* clínico. O nome CAPS, usado para as três condições, indica que a mesma proteína, a criopirina, está afetada nessas doenças. Todas são raras. Parece que a síndrome de Muckle-Wells é mais comum na Europa e FCAS na América do Norte.[55]

Etiologia

As três doenças são causadas pela mutação no gene CIAS1 (*cold-induced autoinflammatory syndrome* 1) que também é conhecido como NALP3 ou PYPAF1. O gene é localizado no cromossomo 1. O gene da FCAS e da SMW foi descoberto em 2001.[56] O gene da CINCA/NOMID foi descoberto em 2002[57,58] e mostrou-se ser o mesmo da FCAS e SMW. No total, mais de 50 mutações causadoras de doença são conhecidas, sendo perto de 90% delas no éxon 3. Algumas das mutações são associadas a uma doença, mas sobreposições são comuns.[59] O gene codifica a proteína criopirina, que é principalmente expressa nos neutrófilos, monócitos e condrócitos. A criopirina forma um complexo conhecido como inflamassoma da criopirina (= inflamassoma NALP3), juntamente com ASC e cardinal.[3,4] Esse complexo quebra a pró-caspase-1 para ativar a caspase-1 que por sua vez ativa a IL-1β. As mutações em CAPS são de ganho de função do inflamassoma NALP3. Todavia, o entendimento da função da criopirina mutada permanece incerto. Há dados conflitantes com relação a apoptose e regulação do NF-κB (fator nuclear kappa B) na CAPS. Nem todos os pacientes com a apresentação clínica de CAPS têm mutações em CIAS1 (NALP3) e mutações em outros genes, como o NALP12 são possíveis.

Manifestações clínicas

Embora essas doenças tenham sido classificadas como três doenças diferentes, elas frequentemente apresentam sobreposição de sintomas como febre, *rash* urticariforme, artrite/artralgia e reação inflamatória aguda. Essas doenças podem ser consideradas como um *continuum* com a FCAS como a forma mais branda, SMW a forma moderada e CINCA como a mais grave. Existem formas sobrepostas de CINCA/SMW e SMW/FCAS.

FCAS foi primeiramente descrita em 1940. FCAS é caracterizada por crises de febre associadas a *rash* urticariforme, artralgia e conjuntivite

induzidas pelo frio.[60] Os sintomas geralmente aparecem antes dos 6 meses de idade. A média de tempo entre a exposição ao frio e início dos sintomas é de 2 a 3 h e o episódio geralmente dura menos de 24 h. Isso se contrasta com a urticária mais comum ao frio que desenvolve os sintomas imediatamente após a exposição a baixas temperaturas. O risco para o desenvolvimento de amiloidose é menos que na SMW.

A SMW foi primeiramente descrita em 1962.[61] A síndrome é caracterizada por crises episódicas com *rash* urticariforme, febre, mal-estar, conjuntivite, artralgia e perda auditiva neurossensorial progressiva.[62,63] A duração das crises é maior que na FCAS, média de 24 a 72 h de duração. A doença em geral se manifesta durante a infância, mas a perda auditiva geralmente se inicia na adolescência. Cerca de 25% dos pacientes irão desenvolver amiloidose.[64]

CINCA foi inicialmente descrita em 1981[65] e NOMID em 1983.[66] Posteriormente se tornaram a mesma doença e os termos CINCA/NOMID são usados indistintamente. Em adição à febre há o espectro clínico da tríade de sintomas cutâneos, neurológicos e articulares. O *rash* cutâneo urticariforme não pruriginoso geralmente se desenvolve no período neonatal ou na infância precoce. Os sintomas neurológicos, que variam consideravelmente entre os pacientes, pode incluir meningite asséptica crônica, papiledema com atrofia do nervo óptico, uveíte, convulsões, atrofia cerebral, retardo mental e perda auditiva neurossensorial. As manifestações articulares diferem da artrite idiopática juvenil por ser uma artropatia deformante com supercrescimento ósseo que afeta especialmente os joelhos, mas também acomete tornozelos, cotovelos, punhos e mãos.[67] Há uma inflamação crônica com aumento do VHS, da proteína C reativa e da SAA, mas as crises ocorrem a intervalos irregulares. Aproximadamente 20% dos pacientes não tratados não sobreviverão até a fase adulta.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos. Sobreposições entre as doenças são comuns e o fenótipo pode variar mesmo em uma família. A mutação em CIAS1 é achada em apenas metade dos casos de CINCA/NOMID.[55] Pacientes com e sem mutações em CIAS1 possuem fenótipos similares. As taxas de pacientes com mutações positivas em CIAS1 são maiores em pacientes com SMW e FCAS do que em pacientes com CINCA.

Tratamento

Até recentemente, o tratamento de CAPS era principalmente de suporte. Corticosteroides, substâncias modificadoras de doença antirreumática e terapia anti-TNF foram utilizadas com algum efeito. Todavia, a introdução de substâncias anti-IL-1 (anakinra, rilonacept e canaquinumabe) tem evidenciado sucesso considerável no tratamento desses pacientes.[68–74] A recuperação da perda auditiva foi relatada em um paciente com SMW após tratamento com anakinra,[75] que pode prevenir os sintomas de FCAS.[76]

Doenças não relacionadas com o inflamassomo

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS, *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*) (OMIM#142680) foi formalmente conhecida como febre familiar da Hibérnia (Irlanda) devido à hereditariedade e à região geográfica onde os primeiros casos foram descritos.[77] A doença foi renomeada como TRAPS quando descobriu-se que era causada por mutação no gene do receptor do TNF.[2] TRAPS é provavelmente a doença autoinflamatória de herança autossômica dominante mais frequente. Todavia, ainda é uma doença incomum. A maioria dos casos relatados vem da Europa.

Etiologia

TRAPS é causada pela mutação no gene do receptor 1A da superfamília do fator de necrose tumoral (TNFRSF1A) que codifica o receptor 1 do TNF. O gene para a doença, localizado no cromossomo 12, foi descoberto em 1999.[2] Mais de 100 diferentes mutações causadoras de doença foram descobertas em TRAPS.[28] Duas mutações, R92Q e P46L, são consideradas como polimorfismos ou associadas a um fenótipo mais leve[78] e ocorrem em 1 a 2% dos caucasianos e africanos, respectivamente. Na descrição inicial de TRAPS foi visto que havia um defeito de clivagem do receptor de TNF que levava a uma concentração sérica diminuída do receptor solúvel do TNF.[2] Todavia, isso se aplica apenas para algumas mutações de TRAPS e provavelmente não relacionadas com a patogênese. A nova teoria é que há um dobramento alterado do domínio extracelular do receptor 1 mutante do TNF levando à retenção no retículo endoplasmático, de modo que TRAPS pode resultar de consequências da retenção anormal do receptor 1 mutante do TNF[79] aumentando a resposta inflamatória intracelular.

Manifestações clínicas

TRAPS é caracterizada por episódios longos (> 1 semana) de febre acompanhada por dor abdominal, artralgia, mialgia, *rash* cutâneo, artrite, pleurite, conjuntivite e edema periorbital.[1,2,80,81] Os sintomas clínicos e a gravidade são variáveis. A idade média de início do quadro é de 3 anos, mas a variação é ampla (2 semanas a 50 anos). As crises duram em média 3 semanas, mas pode variar de vários dias a mais de 1 mês. A mialgia é frequentemente migratória com um *rash* sobrejacente.

Diagnóstico

Suspeita-se de TRAPS em pacientes com crises longas (> 1 semana) recorrentes, mialgia com *rash* eritematoso sobrejacente, manifestações oculares e história familiar sugestiva de herança autossômica dominante. Provas de fase aguda estão aumentadas durante as crises. Níveis reduzidos do receptor de TNF solúvel são vistos em muitos, mas não todos os pacientes. Os sintomas de TRAPS são muito variáveis e o diagnóstico é fundamentado na análise genética do DNA. Ainda não se conhece como interpretar pacientes com sinais e sintomas de doença autoinflamatória que possuem os polimorfismos (ou mutações de baixa penetrância) R92Q e P46L.

Tratamento

Corticosteroides são efetivos no tratamento de TRAPS, mas doses altas inaceitáveis são frequentemente necessárias. Etanercepte, um anti-TNF, tem sido usado com algum sucesso, mas não em todos os casos.[82] Infliximabe, um anticorpo murino humanizado anti-TNF, parece ser efetivo para alguns pacientes, contudo reações inflamatórias paradoxais têm sido observadas.[83,84] Relatos recentes do uso de substâncias anti-IL-1 (anakinra e canakinumabe) apresentaram resultados promissores.[82,85–87]

Doença inflamatória intestinal de início precoce

A doença inflamatória intestinal de início precoce (DII-IP) infantil é causada por mutações autossômicas recessivas nos genes codificadores da IL-10 (OMIM#612381) e IL-10R (OMIM#613148) (OMIM#612567).[88,89] No total, seis mutações causadoras de doença em cada gene de IL-10R (IL-10RA e IL-10RB) e duas mutações no gene da IL-10 foram descritas.[28]

Apresentação clínica e diagnóstico

Pacientes com DII-IP se apresentam com enterocolite grave, caracterizada por diarreia sanguinolenta, abscessos colônicos, fístulas perianais e úlceras orais.[88,90] Os sintomas geralmente se iniciam no primeiro ano de vida, antes dos 3 meses de idade. Adicionalmente, eles apresentam baixo ganho de peso, retardo do desenvolvimento e febre recorrente. As manifestações musculoesqueléticas incluem artrite aguda recorrente das grandes articulações, especialmente joelhos. Foliculite recorrente tem sido observada em 75% dos pacientes.[90] Infecções de repetição, como otite média, pneumonia, artrite séptica e abscessos renais podem indicar um defeito de resposta imunológica em pacientes com DII-IP.[88,90]

Tratamento

Uma vez que a DII-IP é uma doença grave e frequentemente refratária aos tratamentos padrões com imunossupressores, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem sido proposto como tratamento curativo.[91] O TCTH foi realizado em 9 de 29 pacientes descritos com deficiência de IL-10 e uma remissão clínica completa foi alcançada em 8 pacientes.[90–92]

Síndrome com artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA – *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*)

Síndrome com artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA, *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*) (OMIM#604416) é uma doença de herança autossômica dominante caracterizada por artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne.[93] A doença é muito rara, sendo conhecida em poucas famílias.[93–97]

Etiologia

Um *locus* de doença para PAPA foi mapeado no cromossomo 15 em 2000.[96,97] A gene da doença foi identificado 2 anos depois em CD2BP1 (CD2-*binding protein* 1) (= PSTPIP1, *proline serine threonine phosphatase interacting protein* 1), no cromossomo 15. Sete mutações diferentes são conhecidas até o momento.[98] O mecanismo pelo qual essas mutações causam inflamação não é conhecido. Todavia, a proteína CD2BP1 liga-se a pirina, a proteína afetada na FFM, e pode causar inflamação pela mesma via da imunidade inata da FFM.[99]

Manifestações clínicas

A primeira manifestação a aparecer geralmente é uma artrite piogênica oligoarticular que ocorre entre 1 e 16 anos de idade.[93] A artrite, geralmente erosiva, pode acontecer espontaneamente, mas algumas vezes ocorre após um trauma leve. Geralmente os sintomas articulares serão menos pronunciados com a idade. Acne se desenvolve posteriormente, frequentemente na puberdade. A acne geralmente é grave e cística. Lesões ulcerativas semelhantes a pioderma gangrenoso ocorrem em alguns pacientes. Outras manifestações incluem abscessos estéreis em locais de injeção e pancitopenia após administração de substâncias contendo sulfa (Figura 309.33).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos e pode ser confirmado pela análise genética. A doença pode ser suspeitada se houver casos familiares, sugerindo herança autossômica dominante.

Tratamento

Não há um tratamento estabelecido para essa rara doença. PAPA é apenas parcialmente responsiva ao tratamento com corticosteroides orais e intrarticulares. Terapia com anti-TNF tem mostrado resultados variados.[94,100,101] Parece haver uma boa resposta terapêutica com uso de substâncias anti-IL-1.[98,99,102]

Síndrome de Blau

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica que afeta principalmente pacientes entre 20 e 40 anos de idade. Os sintomas nos adultos geralmente envolvem a tríade de manifestações em pulmões, linfonodos e olhos. Na população pediátrica, duas formas distintas têm sido identificadas.[103,104] Crianças em idade escolar e adolescentes têm manifestações clínicas similares aos adultos e envolvem pulmões e linfonodos. Crianças jovens (< 5 anos) geralmente apresentam a tríade de artrite, uveíte e dermatite. Essa doença é geralmente referida como sarcoidose de início precoce. Síndrome de Blau (OMIM#186580), uma rara doença de herança autossômica dominante com inflamação granulomatosa,[105,106] foi descrita há 20 anos e os sintomas são quase idênticos aos da sarcoidose de início precoce.[103,107,108] A sarcoidose de início precoce esporádica (sem história familiar da síndrome) foi recentemente demonstrada como sendo a mesma doença que a síndrome de Blau.[109–111]

Etiologia

A síndrome de Blau é causada pela mutação no gene da CARD15 (*caspase recruitment domain family* 15), também conhecida como NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain protein* 2), no cromossomo 16.[112] As duas mutações mais prevalentes são R334W e R334Q,[113,114] mas outras mutações têm sido achadas em poucos pacientes. A localização das mutações na síndrome de Blau é na região NACHT em contraste com a doença de Crohn em que as mutações são achadas na região LRR (*leucine rich repeat*). O mecanismo para a doença não é completamente compreendido, mas é provavelmente envolvido na regulação da apoptose e na resposta imune inata ao lipopolissacáride bacteriano via ativação de NF-κB.[111] Na síndrome de Blau, há um ganho de função na proteína mutada em contraste com a doença de Crohn onde há perda de função. Estudos recentes têm evidenciado que as mesmas mutações são achadas na sarcoidose de início precoce e na síndrome de Blau.[109,110,113] Essas mutações não

estão presentes em crianças mais velhas e adultos com sarcoidose.

Figura 309.33 Pioderma gangrenoso em braço de paciente com síndrome PAPA.

Manifestações clínicas

A dermatite é uma erupção cutânea com pápulas pequenas. O exantema também tem sido descrito como dermatose ictiosiforme. Esse tipo de lesão cutânea raramente é visualizado na forma adulta da sarcoidose. A dermatite pode ser intermitente em contraste à sarcoidose dos adultos. Os sintomas articulares incluem sinovites e tenossinovites que frequentemente são poliarticulares. É possível que camptodactilia se desenvolva e a uveíte é a principal causa de morbidade. Aproximadamente 1/3 dos pacientes desenvolvem perdas visuais que vão de moderadas a graves. Em adição a esse núcleo de sintomas, granuloma hepático, eritema nodoso e vasculite podem acontecer.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos incluindo os principais sintomas (dermatite, artrite e uveíte) e início geralmente antes dos 5 anos de idade. O diagnóstico pode ser confirmado pela análise do gene no DNA. Todos os pacientes do registro internacional (síndrome de Blau e sarcoidose de início precoce) que tiveram todos os sintomas principais (forma clássica) apresentaram mutações no gene NOD2, ao contrário daqueles com formas atípicas (todos os principais sintomas ausentes). Todavia, outros trabalhos têm relatado que 50 a 90% dos pacientes com sarcoidose de início precoce e síndrome de Blau têm uma mutação causadora de doença.[110,114] Pacientes com a forma atípica podem também ter uma mutação causadora de doença.[115] O nome "artrite granulomatosa pediátrica" foi proposto para ambas, a síndrome de Blau e a sarcoidose de início precoce,[113] mas não tem sido amplamente aceito.

Tratamento

Os corticosteroides têm sido usados para o tratamento, mas recaídas são comuns após a retirada. Agentes poupadores de esteroides podem ser necessários. Estudos de casos têm mostrado eficácia com a terapia anti-TNF.[116] Agentes bloqueadores de IL-1 mostraram-se inefetivos.

Osteomielite crônica multifocal recorrente e anemia diseritropoética congênita (síndrome de Majeed)

Osteomielite crônica multifocal recorrente (OCMR) (OMIM# 259680) é caracterizada por osteomielite não bacteriana e febre recorrentes.[117] O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos que incluem episódios recorrentes, lesões ósseas multifocais, achados radiológicos típicos e ausência de resposta a antibióticos.[118] A localização das lesões ósseas é tipicamente nas metáfises dos ossos longos, mas também podem ocorrer na mandíbula, esterno, clavícula e vértebras.[118–120]

OCMR é frequentemente associada a pústulas palmo-plantares, síndrome de Sweet e psoríase.[120–122] Doenças inflamatórias são comuns em parentes de primeiro grau (mais de 50%).[123] A etiologia é desconhecida, mas há evidência de que fatores genéticos podem estar envolvidos, devido à presença de membros da família afetados e ao relato de um gene de suscetibilidade localizado no cromossomo 18.[124] Mutações em LPIN2 no cromossomo 18 causam doença autossômica recessiva, a síndrome de Majeed (OCMR e a anemia diseritropoética, OMIM#609628),[125] e mutações em PSTPIP2 causam a forma murina, osteomielite multifocal crônica, da OCMR.[126]

Os pacientes podem se beneficiar do tratamento com AINEs, corticosteroides, interferona-gama, bifosfonatos, substâncias anti-TNF e agentes anti-IL-1 (anakinra e canakinumab).[123,127–129]

Deficiência do antagonista do receptor de IL-1

Deficiência do antagonista do receptor de IL-1 (DIRA) (OMIM#612852) foi primeiramente descrita em 2009, apresenta herança autossômica recessiva e é causada por mutações com perda de função no gene IL1RN, que codifica o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra).[130,131] Nove mutações causadoras de doença foram relatadas até o momento, sendo três mutações com mudança de sentido, três sem sentido, duas pequenas deleções (2 e 15 pb) e uma grande deleção genômica (175 kb).[28,132]

Apresentação clínica e diagnóstico

Os pacientes apresentam dermatite pustular de início precoce, osteomielite multifocal e periostite, associadas a elevação marcante das provas de fase inflamatória.[130,131] Lesões pustulares cutâneas podem ser esparsas, ocorrer em agrupamentos ou se desenvolver em uma dermatite grave generalizada que em alguns momentos podem ser semelhantes à ictiose. Achados histológicos na biopsia de pele incluem pústulas córneas, acantose e hiperqueratose.[130,133] Alterações em unhas tais como as onicomadeses são observadas em crianças muito jovens não tratadas.[130] Até o momento, todos

os pacientes identificados com DIRA apresentaram osteomielite, que é clinicamente caracterizada por dor à manipulação e edema periarticular. Características radiológicas típicas incluem costelas e clavículas alargadas e lesões osteolíticas multifocais que são visualizadas principalmente em ossos longos.[130,131,133–135] Ossificação heterotópica ou ocultação do periósteo ao redor da metáfise proximal do fêmur é observada em crianças muito jovens. A febre é frequentemente baixa ou pode ser ausente na DIRA e estar relacionada com infecções cutâneas secundárias em pacientes não tratados.[130,134] Manifestações menos frequentemente observadas em DIRA incluem doença pulmonar intersticial, subluxação atlanto-axial devido à destruição do processo odontoide[133] e, raramente, vasculite do SNC.

Tratamento

Tratamento com IL-Ra recombinante (anakinra) é usado em DIRA com resultados impressionantes. O uso de anakinra leva a uma rápida resolução dos sintomas e normalização das provas de fase inflamatória e previne a recorrência das lesões cutâneas e das manifestações ósseas.[130,131,133,135,136]

Miscelânea

Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical

Febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA, *periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*) é um acrônimo para as características mais comuns da doença. A incidência da síndrome PFAPA não é conhecida, mas é muito mais comum que as febres periódicas hereditárias.

A causa dessa doença é completamente desconhecida. É considerada uma doença não hereditária, mas a observação clínica é que em uma pequena proporção dos casos, um dos pais tiveram sintomas similares na infância. Um pequeno estudo revelou aumento de mediadores pró-inflamatórios, mesmo entre as crises febris, sugerindo uma desregulação da resposta imune na síndrome PFAPA, com a ativação contínua de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) e reduzida resposta anti-inflamatória (IL-4).[137]

A primeira descrição da síndrome foi feita em 1987[138] e o acrônimo PFAPA, foi realizado 2 anos depois.[139] A característica mais discriminatória é que as crises são regulares com um intervalo específico para cada criança. As crises recorrentes de febre têm um intervalo de 2 a 8 semanas e com duração de 3 a 7 dias.[139–142] A febre é acompanhada de faringite, adenite cervical e/ou aftas. Provas de fase inflamatória (PCR, VHS e SAA) aumentam consideravelmente durante as crises, mas normalizam no período intercrítico. As crianças ficam completamente assintomáticas entre as crises. Os sintomas geralmente desaparecem em poucos anos.[140,142] Uma observação clínica é que crianças com síndrome PFAPA adquirem menos infecções virais que outras crianças da mesma idade.

O diagnóstico é feito com base nos critérios clínicos[139] que incluem crises periódicas febris com início da doença antes dos 5 anos, faringite, adenite cervical e aftas. O diagnóstico diferencial importante é a neutropenia cíclica, que é muito mais incomum. Infecções recorrentes devem ser consideradas, ao menos no início da doença, como diagnóstico diferencial.

O tratamento é principalmente de suporte com a utilização de AINEs. Corticosteroides geralmente acabam com a crise em poucas horas.[142] Todavia, usar corticoesteroides para cada episódio pode resultar em um intervalo mais curto entre as crises. Amigdalectomia tem mostrado resolução da doença em 80 a 90% dos casos.[143,144] Esse tratamento tem sido confrontado devido a falta de estudos com casos-controle e devido ao curso da doença que possui resolução espontânea.[145]

Imunodeficiências Primárias Associadas a outras Doenças ou Síndromes

Paolo Ruggero Errante, Anete Sevciovic Grumach e Dewton de Moraes Vasconcelos

As imunodeficiências primárias, frequentemente, têm uma importante base genética que resultam em diferentes distúrbios imunes associados a infecções, enfermidades autoimunes e neoplasias em pacientes com quadros sindrômicos. Uma vez que estes defeitos genéticos são de caráter congênito e hereditário, as crianças são os pacientes predominantes. Em alguns pacientes, a maior ocorrência de infecções deve-se não só a alterações da imunidade inata e/ou adaptativa, mas também a alterações estruturais, distúrbios nutricionais, aspiração e defeitos de deglutição. Segundo a International Union of Immunological Societies (IUIS), as síndromes bem definidas com imunodeficiência foram classificadas em: síndrome de Wiskott-Aldrich; síndromes de instabilidade cromossômica ou reparo defeituoso; defeitos tímicos; displasias imuno-ósseas; síndrome de Comel-Netherton; síndrome de hiper-IgE; doença hepática veno-oclusiva com imunodeficiência; disqueratoses congênitas e deficiência de IKAROS[1] (Tabela 309.23).

Síndrome de Wiskott-Aldrich

A *síndrome de Wiskott-Aldrich* (SWA) é uma imunodeficiência primária ligada ao cromossomo X decorrente da mutação do gene *WAS* localizado no cromossomo Xp11.23. Este gene codifica a proteína SWAP, responsável pela transdução de sinal da superfície celular para o citoesqueleto de actina, estando associado ao processo de locomoção celular, sinalização, formação de sinapse imunológica, fagocitose e apoptose. As mutações do gene *WAS* podem levar a manifestações clínicas graves (SWA clássica), leves (trombocitopenia ligada ao cromossomo vezes/XLT) ou neutropenia ligada ao cromossomo X (neutropenia e mielodisplasia sem trombocitopenia ou imunodeficiência). Sua apresentação clínica é variável, com sintomas surgindo logo após o nascimento ou nos primeiros anos de vida. Pacientes com SWA apresentam plaquetas pequenas, sem grânulos específicos, número reduzido de organelas no citoplasma, defeitos de agregação e trombocitopoese ineficaz. É comum o surgimento de petéquias, hematomas, hemorragias, melena, e em casos graves de trombocitopenia (< 15.000 plaquetas/mm^3 de sangue), a hemorragia do SNC. Também são observados eczema, infecções recorrentes, enfermidades autoimunes (anemia hemolítica, vasculite, nefropatia, púrpura semelhante à de Henoch-Schonlein, doença inflamatória intestinal) e neoplasias (linfoma, leucemia). À avaliação da resposta imune, a resposta linfoproliferativa a mitógenos e teste cutâneo de hipersensibilidade tardia encontram-se diminuídos. Os níveis de IgA e IgE estão aumentados, IgG normal, e IgM levemente diminuído. A atividade citotóxica de células NK e T CD8$^+$ encontra-se prejudicada. As infecções são comuns a partir dos 6 meses de idade, com o desenvolvimento de otite média, sinusite, pneumonia e diarreia. Infecções virais são comuns, principalmente por varicela, herpes simples e molusco contagioso.[23,25]

Tabela 309.23 Classificação das síndromes bem definidas com imunodeficiência.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	–
Defeitos no reparo do DNA	Ataxia-telangiectasia (A-T) *Ataxia-telangiectasia-like disease* (ATLD) Síndrome de fragilidade de Nijimegen Síndrome de Bloom Imunodeficiência com instabilidade centromérica e anormalidades faciais (ICF) Deficiência de PMS2 Síndrome de Riddle
Defeitos tímicos	Síndrome de DiGeorge
Displasias imuno-ósseas	Hipoplasia cabelo/cartilagem Síndrome de Schimke
Síndrome Comel-Netherton	–
Síndrome de hiper-IgE (HIES)	Síndrome de hiper-IgE autossômica dominante (síndrome de Job) Síndrome de hiper-IgE autossômica recessiva: deficiência de TYK-2; deficiência de DOCK8
Doença hepática veno-oclusiva com imunodeficiência (VODI)	–
Disqueratose congênita (DKC)	Disqueratose congênita ligada ao cromossomo X (XL-DKC) Disqueratose congênita autossômica recessiva (AR-DKC) Disqueratose congênita autossômica dominante (AD-DKC)
Deficiência de Ikaros	–

Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

Síndromes de instabilidade cromossômica ou reparo defeituoso

Neste grupo encontram-se vários distúrbios raros caracterizados por imunodeficiência associada a instabilidade cromossômica, defeitos no reparo do DNA e controle do ciclo celular, o que leva ao aumento da suscetibilidade a neoplasias. A herança descrita para este grupo é autossômica recessiva e, destaca-se, do ponto de vista imunológico, o comprometimento da imunidade celular e humoral (Tabela 309.24).

A ataxia-telangiectasia (A-T) é uma enfermidade com herança autossômica recessiva, causada por mutação do gene *ATM* localizado no cromossomo 11q22-23, que codifica a proteinoquinase Ser/Thr, importante para a sinalização e detecção de danos e reparo do DNA. Pacientes com A-T apresentam maior suscetibilidade a neoplasias linforreticulares (leucemias). As principais manifestações são ataxia cerebelar de caráter progressivo, sinais cerebelares apendiculares (dismetria, disartria, iniciação e realização lenta de movimentos), oculomotores (nistagmo, fixação desconjurada do olhar) e diminuição dos reflexos tendinosos profundos com o passar da idade. Telangiectasia em conjuntiva bulbar, ponte do nariz, fossas antecubital e poplítea, orelhas e dorso das mãos e pés, que costumam surgir após os 4 anos de idade. As alterações cutâneas incluem cabelos grisalhos, atrofia cutânea, queratose e hipo ou hiperpigmentação. Aplasia ou hipoplasia tímica com ausência de corpúsculos de Hassal é um achado comum. As alterações imunes envolvem tanto a imunidade celular quanto humoral; 50% dos pacientes apresentam linfopenia de células $TCD4^+$; resposta linfoproliferativa diminuída a mitógenos policlonais, antígenos proteicos e teste de hipersensibilidade tardia negativo. Pode ocorrer deficiência de IgA, IgE e IgG2 com aumento dos níveis de IgM, e resposta vacinal a antígenos virais e bacterianos diminuída. São comuns infecções sinopulmonares. Os níveis séricos de alfafetoproteína (AFP) encontram-se elevados, sendo, inclusive, considerado um marcador da doença.[2,21,28]

A *doença semelhante à ataxia-telangiectasia* (ATLD) é uma enfermidade com herança autossômica recessiva com mutação do gene *MREA11*, localizado no cromossomo 11q21 que acarreta distúrbios na sinalização de detecção de danos e reparo do DNA. Pacientes com ATLD apresentam ataxia moderada, hipogamaglobulinemia, infecções sinopulmonares, e maior suscetibilidade a danos do DNA por exposição à radiação ionizante a semelhança dos pacientes com A-T.[12]

A *síndrome de fragilidade de Nijmegen* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva causada por mutação do gene *NBS1* localizado no cromossomo 8q21.3 que codifica a proteína Nibrin, responsável pela sinalização na detecção de dano e reparo do DNA e que favorece o desenvolvimento de instabilidade cromossômica espontânea, imunodeficiência e neoplasias. Achados citogenéticos são idênticos aos da A-T, porém, a apresentação clínica é distinta. Não se verifica ataxia ou elevação sérica dos níveis de AFP. As características da doença incluem microcefalia com inclinação da fronte, mandíbula pequena com nariz relativamente grande e inclinação para cima das fissuras palpebrais, retardo mental progressivo, infecções de repetição (bronquiectasia, pneumonia, otite média, mastoidite e sinusite) e neoplasias (leucemia, linfoma). As alterações imunes incluem linfopenia de células T e B, níveis reduzidos de IgA, IgE e IgG e variáveis de IgM (reduzido, normal ou elevado), redução do número de células B e T $CD4^+$, com relação $CD4^+/CD8^+$ diminuída, número de células citotóxicas naturais elevado e resposta linfoproliferativa a mitógenos policlonais e antígenos proteicos diminuída.[29,32]

A *síndrome de Bloom* é uma enfermidade autossômica recessiva com mutação do gene *BLM* localizado no cromossomo 15q26.1 que codifica um DNA helicase RecQ *protein-like-3*, e causa instabilidade cromossômica e desenvolvimento de leucemia e linfoma. Os pacientes apresentam baixa estatura, fácies típica (hipotrofia malar), fotossensibilidade, eritema telangiectásico em faces e imunodeficiência afetando principalmente o ramo humoral (inicialmente IgM e depois as outras classes de imunoglobulinas) e depois o ramo celular.[18,19]

A *imunodeficiência com instabilidade centromérica e anormalidades faciais* (ICF) é uma enfermidade com herança autossômica recessiva com mutação do gene *DNMT3B* (ICF1) localizado no cromossomo 20q11.21 que codifica um DNA metiltransferase, importante no processo de metilação do DNA; ou do gene *ZBTB24* (ICF2), localizado no cromossomo 6q21. Pacientes com ICF1 apresentam hipogamaglobulinemia sem linfopenia de

células B, instabilidade centromérica, e dismorfismo facial (alargamento da base do nariz, telecanto, pregas epicânticas, orelhas de implantação baixa, fronte elevada ou protrusão da língua e macroglossia). Alguns pacientes apresentam má absorção e retardo do desenvolvimento e psicomotor. São descritos rearranjos de DNA localizados nas regiões adjacentes aos cromossomos 1, 9 e 16 após estimulação dos linfócitos *in vitro* com fito-hemaglutinina (PHA). Também são observados citopenias, infecções bacterianas oportunistas, má absorção intestinal de nutrientes e suscetibilidade a neoplasias. Pacientes com ICF2 apresentam hipogamaglobulinemia e deficiência variável na produção de anticorpos em associação com instabilidade centromérica dos cromossomos 1, 9, 16 e diminuição da frequência de mutação somática em genes de imunoglobulinas.[9,15]

Tabela 309.24 Características das síndromes bem definidas com imunodeficiência.

Doença	Alteração imune	Apresentação clínica	Herança	Cromossomo	Gene
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Linfopenia de células T, redução de IgM e anticorpos antipolissacarídicos, aumento de IgA e IgE	Trombocitopenia, eczema, nefropatia por deposição de IgA, neutropenia	XL	Xp11.23	*WAS*
Ataxia-telangiectasia (A-T)	Linfopenia de células T, redução de IgA, IgE e subclasses de IgG	Ataxia, telangiectasia, infecção pulmonar, sensibilidade cromossômica a radiação, aumento de alfafetoproteína	AR	11q22-23	*ATM*
Ataxia-telangiectasia-like disease (ATLD)	Linfopenia de células T, hipogamaglobulinemia variável	Ataxia moderada, infecção pulmonar, sensibilidade cromossômica à radiação	AR	11q21	*MRE11*
Síndrome de fragilidade de Nijimegen	Linfopenia de células T e B, redução de IgA, IgE e subclasses de IgG, aumento de IgM	Microcefalia, linfoma, instabilidade cromossomal	AR	8q21.3	*NBS1*
Síndrome de Bloom	Hipogamaglobulinemia	Baixa estatura, fácies típica, fotossensibilidade, instabilidade cromossomal	AR	15q26.1	*BLM*
Imunodeficiência com instabilidade centromérica e anormalidades faciais (ICF)	Número de células T normal ou reduzido, hipogamaglobulinemia	Dismorfismo facial, macroglossia, infecções oportunistas, citopenia, neoplasias, instabilidade centromérica dos cromossomos 1, 9, 16	AR	20q11.21 6q21	*DNMT3B* *ZBTB24*
Deficiência de PMS2	Diminuição dos níveis de IgA e IgG e aumento de IgM	Discromias café-au-lait, infecções recorrentes, linfoma, carcinoma colorretal, tumor cerebral	AR	7p22.1	*PMS2*
Síndrome de Riddle	Diminuição dos níveis de IgG	Redução do controle motor, dificuldade no aprendizado, dismorfismo facial moderado, baixa estatura	AR	3q29	RNF168
Síndrome de DiGeorge	Linfopenia de células T e da resposta linfoproliferativa, diminuição dos níveis de IgG	Dismorfirmo facial, hipoparatireoidismo, deleção 22q11.2	AD	22q11.2	*Deleção 22q11.2* *BX1*
Hipoplasia cartilagem/cabelos	Linfopenia de célula T CD4, hipogamaglobulinemia variável	Displasia esquelética, nanismo, cabelos finos, espermatogênese imperfeita, anemia, autoimunidade, câncer, displasia intestinal neuronal	AR	9p21-p13	*RMRP*
Síndrome de Schimke	Linfopenia de células T	Baixa estatura, displasia esquelética, retardo do crescimento intrauterino, nefropatia, trombocitopenia	AR	2q35	*SMARCAL1*
Síndrome Comel-Netherton	Aumento dos níveis de IgE, redução variável de IgA	“Cabelo em bambu”, ictiose cutânea, eritrodermia generalizada, diátese atópica	AR	5q32	*SPINK5*
Síndrome de hiper-IgE	Redução do número de células Th17, aumento dos níveis de BAFF em linfócitos B, aumento de IgE Aumento de IgE	Alterações ósseas, faciais, articulares e dentárias, infecções por Staphylococcus aureus e Candida albicans, pneumonia e eczema	AD AR AR	17q21.2 19p13.2 9p24.3	*STAT3* *TYK2* *DOCK8*

	Linfopenia de células T e B, aumento de IgE e diminuição de IgM	Infecção por micobactérias, Salmonella, fungos, vírus Infecções respiratórias, infecção cutânea por estafilococos, vírus, câncer, atopia, anafilaxia			
Doença hepática veno-oclusiva com imunodeficiência (VODI)	Diminuição do número de células T e B de memória, hipogamaglobulinemia, ausência de centros germinativos em tecidos linfoides	Oclusão vascular hepática, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, pneumonia por Pneumocystis jiroveci, infecção por citomegalovírus e C. albicans	AR	2q37.1	*SP110*
Disqueratose congênita	Diminuição progressiva do número de células T e B Diminuição do número de células T Número de células T, B e anticorpos variável	Retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, pigmentação cutânea anormal, distrofia nasal Cabelos e cílios escassos, telangiectasia periorbital, displasia/hipoplasia nasal, pancitopenia Hiperpigmentação reticular da pele, hiperqueratose palmar, distrofia nasal, osteoporose, leucoqueratose da boca, anemia, pancitopenia	XL AR AD	Xq28 5q35.3 15q14 3q26.2 5p15.33 14q12	*DKC1* *NOLA2* *NOLA3* *TERC* *TERT* *TINF2*
Deficiência de Ikaros	Baixa resposta linfoproliferativa, ausência de células B e NK	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	AD	7p12.2	IKAROS

XL = ligada ao cromossomo X; AR = autossômica recessiva; AD = autossômica dominante; BAFF = fator de ativação de células B. Adaptada de Al-Herz *et al.*[1]

A *deficiência PMS2* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva com mutação do gene *PMS2*, localizado no cromossomo 7p22.1, causando defeito na frequência de mutação somática em genes de imunoglobulinas. As características clínicas são: discromias tipo *café-au-lait* ou despigmentação cutânea, infecções recorrentes e desenvolvimento de tumores (linfoma, carcinoma colorretal, tumores cerebrais). As alterações imunes incluem resposta humoral prejudicada pelos baixos níveis de IgA, IgG e aumento de IgM.[17,24]

A *síndrome de Riddle* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva causada pela mutação do gene *RNF168* localizado no cromossomo 3q29, provocando defeitos no reparo em quebras da fita dupla de DNA. As características clínicas incluem redução do controle motor e dificuldade no aprendizado, dismorfismo facial moderado e baixa estatura. A alteração imune envolve baixos níveis de IgG.[30,31]

Defeitos tímicos

A *síndrome de DiGeorge* (SDG) é uma enfermidade congênita com defeito predominante de células T, causada por defeito embrionário das células da crista neural da terceira e quarta bolsas faríngeas que originam o timo, as glândulas paratireoides e parte do arco aórtico. A principal causa da SDG é a deleção do cromossomo 22q11.2, na banda 1 da região 1, observado em 90 a 95% dos pacientes com SDG. Considerando-se que esta deleção envolve até 3 megabases (Mb), mais de 35 diferentes genes estão envolvidos, sendo também descrita mutação do gene *TBX1*. Mais de 90% dos portadores apresentam mutação nova, e 6 a 10% padrão de herança familiar. O fenótipo de SDG é variável e dependente do defeito tímico, sendo classificado como total, completo ou parcial. As manifestações clínicas incluem hipoparatireoidismo, dismorfirmo facial (hipertelorismo, inclinação antimongoloide dos olhos, orelhas chanfradas com baixa implantação e micrognatia), defeitos palatais (fenda palatina total ou parcial), dismorfismos das vias respiratórias (insuficiência velofaríngea, fístula traqueoesofágica, laringomalacia, traqueomalacia, broncomalacia), alterações renais (hidronefrose, agenesia renal, displasia renal policística), retardo mental, tetania hipocalcêmica, defeitos cardíacos (tetralogia de Fallot, defeito do septo ventricular, anel vascular e *truncus arteriosus*) e do arco aórtico (arco aórtico cervical, duplicado, dextroposto ou com origem na artéria subclávia). Na SDG, as alterações imunes são linfopenia de células T e baixa resposta linfoproliferativa a mitógenos policlonais. Isto é verificado na forma total da SDG, cujos pacientes apresentam maior suscetibilidade a infecções virais (adenovírus, rotavírus, parainfluenza, citomegalovírus) e fúngicas, desenvolvimento de doenças autoimunes (artrite reumatoide juvenil, citopenia autoimune, psoríase, vitiligo, enteropatia autoimune) e neoplasias (linfoma). Na forma parcial da SDG, o número de células T encontra-se normal, da mesma maneira que a resposta linfoproliferativa a mitógenos policlonais, embora a produção de anticorpos polissacarídicos após imunização seja reduzida.[6,11,14,37]

Displasias imuno-ósseas

Várias imunodeficiências estão associadas ao déficit de crescimento. A baixa estatura desproporcional ocorre quando os membros são curtos em comparação com o tronco ou quando o tronco é curto em relação aos membros ou uma combinação dos dois. Esta desproporção é considerada um tipo de nanismo ou uma consequência de displasia esquelética, cujos pacientes sindrômicos apresentam imunodeficiência. Exemplos desta categoria são descritos na Tabela 309.24.

A *hipoplasia cartilagem-cabelos* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva com mutação do gene *RMRP* (codifica uma RNAse MRP RNA) localizado no cromossomo 9p21-p13, envolvido no processamento do RNA ribossômico, replicação do DNA mitocondrial e controle do ciclo celular. É classificada como uma variante da síndrome de nanismo de braços curtos. Pacientes com hipoplasia cartilagem/cabelos apresentam displasia

esquelética com nanismo, cabelos finos e esparsos, displasia neuronal intestinal, aumento do risco para o desenvolvimento de enfermidades autoimunes e câncer, espermatogênese imperfeita, anemia e neutropenia. É comum linfopenia de célula T $CD4^+$ e hipogamaglobulinemia variável com ou sem acometimento do número de linfócitos B. A resposta linfoproliferativa a mitógenos policlonais encontra-se reduzida na maioria dos pacientes. Infecções de repetição são frequentes, e é comum envolver o trato respiratório. Pneumonia por varicela é descrita em 11 a 32% dos casos. A suscetibilidade a infecções tende a se resolver na vida adulta, apesar das alterações imunes.[3,33]

A *síndrome de Schimke* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva, com mutação do gene *SMARCAL1*, localizado no cromomossomo 2q35, responsável pelo remodelamento da cromatina nuclear. Pacientes com esta síndrome apresentam retardo do crescimento intrauterino, baixa estatura, displasia esquelética e da medula óssea, máculas hiperpigmentadas, proteinúria com insuficiência renal progressiva, arteriopatia com isquemia cerebral progressiva, trombocitopenia e hipotiroidismo. A linfopenia de células T é comum e favorece o surgimento de infecções bacterianas, fúngicas e virais.[4,10]

Síndrome de Comel-Netherton

A *síndrome de Comel-Netherton* é uma enfermidade com herança autossômica recessiva e mutação no gene *SPINK5* localizado no cromossomo 5q32, que causa perda do inibidor serino protease LEKTI, expresso em células epiteliais. Pacientes, principalmente do sexo feminino, apresentam alterações do cabelo ("cabelo em bambu" ou tricorrexe nodosa), ictiose cutânea, eritrodermia generalizada e diátese atópica. Os níveis de IgE encontram-se aumentados e favorecem o aparecimento de manifestações atópicas. Algumas crianças com a síndrome desenvolvem desidratação hipernatrêmica progressiva, déficit do crescimento e enteropatia, complicações que podem ser fatais. As alterações imunes incluem aumento dos níveis de IgE e redução de IgA, que favorecem o desenvolvimento de infecções bacterianas.[7,8]

Síndrome de hiper-IgE

A *síndrome de Hiper-IgE* (HIES) é uma enfermidade caracterizada por níveis séricos elevados de IgE (> 2000 UI/mm^3 de sangue), eosinofilia, alteração de quimiotaxia de neutrófilos, diminuição da produção de IFN-γ por linfócitos T, abscessos estafilocócicos da pele, eczema e pneumonia recorrente com formação de pneumatoceles. A herança pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. A forma autossômica dominante (síndrome de Job) é causada por mutações do gene *STAT3*, localizado no cromossomo 17q21.2. Os pacientes apresentam alterações ósseas (fragilidade óssea com fraturas patológicas e escoliose), anormalidades faciais (assimetria facial, testa proeminente, olhos profundos, ponte nasal larga, ponta nasal carnuda e leve prognatismo), articulares (frouxidão ligamentar com hipermobilidade) e dentárias (redução da reabsorção das raízes dos dentes primários e retenção prolongada de dentes decíduos). Os sintomas aparecem no início da vida na forma de infecções cutâneas por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, pneumonia e eczema. As alterações imunes incluem interrupção do desenvolvimento de células Th17, aumento dos níveis do fator de ativação de células B (BAFF) em linfócitos B e diminuição na produção de anticorpos específicos com aumento dos níveis de IgE.[20,22] A forma autossômica recessiva é causada por mutação do gene *TYK2*, localizado no cromossomo 19p13.2 que codifica uma tirosinoquinase, causando aumento da suscetibilidade a infecções por micobactérias atípicas, *Salmonella* spp., fungos e vírus.[36] Outra forma autossômica recessiva pode ser causada por mutação do gene *DOCK8* localizado no cromossomo 9p24.3, que atua como fator de troca de nucleotídios guanina, importante para a reorganização da actina do citoesqueleto celular. Mutações em *DOCK8* acarretam linfopenia de células T, B e NK.[38] Existe uma maior suscetibilidade a infecção por vírus (herpes simples, papilomavírus, vírus do molusco contagioso, varicela-zóster), e desenvolvimento de tumores (leucemia/linfoma de células T e linfoma de Burkitt). Também são comuns infecções do trato respiratório, cutâneas, atopia e anafilaxia (Tabela 309.24).

Doença hepática veno-oclusiva com imunodeficência

A *doença hepática veno-oclusiva com imunodeficiência* (VOD) é uma enfermidade com herança autossômica recessiva causada por mutação no gene *SP110* localizado no cromossomo 2q37.1, que causa fibrose e oclusão vascular hepática, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, infecção por citomegalovírus e *C. albicans*. As alterações imunes incluem diminuição do número de células T e B de memória, hipogamaglobulinemia e ausência de centros germinativos em tecidos linfoides e de plasmócitos.[26]

Disqueratose congênita

A *disqueratose congênita* (DKC) é uma doença que pode estar ligada ao cromossomo X (XL-DKC), ser autossômica dominante (AD-DKC) ou autossômica recessiva (AR-DKC). Na XL-DKC ocorre mutação no gene *DKC1* localizado no cromossomo Xq28, cujos pacientes apresentam retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, pigmentação cutânea anormal, distrofia nasal e ungueal, leucoplastia mucosa e anormalidades não cutâneas (dentária, gastrintestinal, geniturinária, neurológica, oftálmica, pulmonar e esquelética). As alterações imunes incluem diminuição progressiva do número de linfócitos T e B e anticorpos circulantes, levando ao surgimento de infecções recorrentes. A mortalidade precoce é primariamente causada por aplasia de medula óssea (67% dos casos), predisposição a doenças malignas (6% de óbitos por carcinomas epiteliais do trato gastrintestinal e pele) e complicações pulmonares fatais (18% dos óbitos, metade dos quais pós-transplante de medula óssea). O restante dos óbitos (9%) ocorre por causas não relacionadas.[16] Na AD-DKC, ocorre mutação nos genes *TERC* (cromossomo 3q26.2),[13] *TERT* (cromossomo 5p15.33)[5] e *TINF2*[27] (cromossomo 14q12), acarretando defeitos nas telomerases, enzimas que têm como função adicionar sequências específicas e repetitivas de DNA a extremidade 3' dos cromossomos, sendo responsável pela manutenção dos telômeros. Manifestações clínicas incluem hiperpigmentação reticular da pele, hiperqueratose palmar, distrofia nasal, osteoporose, leucoqueratose da boca, anemia e pancitopenia. Na AR-DKC ocorre mutação do gene *NOLA2* (*NHP2)* localizado no cromossomo 5q35.3[34] ou no gene *NOLA3* (*NOP10*) localizado no cromossomo 15q14.[35] Na AR-DKC os pacientes apresentam cabelos e cílios escassos, telangiectasia periorbital proeminente, displasia/hipoplasia nasal e pancitopenia. Na AD-DKC e AR-DKC, o número de células T, B e níveis séricos de anticorpos são variáveis.[1]

Deficiência de Ikaros

A *deficiência de Ikaros* é uma enfermidade rara com herança autossômica dominante e mutação do gene *Ikaros,* localizado no cromossomo 7p12.2 que codifica uma proteína *zinc-finger*, fundamental para a diferenciação linfoide. A apresentação clínica inclui anemia, neutropenia, trombocitopenia, número normal de células T com baixa resposta linfoproliferativa, e ausência de células B e NK.[1]

Capítulo 310

Imunodeficiência Adquirida

Jorge Casseb e Alberto José da Silva Duarte

Conceito

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), evolução final da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) após alguns anos, é caracterizada por uma grave imunodeficiência que, invariavelmente, leva ao aparecimento de infecções oportunistas e cânceres. Estima-se que milhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas pelo HIV/AIDS, constituindo, ao lado da tuberculose, um dos maiores flagelos da humanidade. As principais definições usadas no texto estão na Tabela 310.1.

Agente etiológico

O HIV-1 é um lentivírus que pertence à família Retroviridae (Figura 310.1), possuindo genes reguladores e estruturais. É constituído por dupla fita de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) coberta por uma camada lipoproteica, o capsídio, chamado de core viral, composto pelas proteínas p19, p24 e p55, codificadas pelo gene *gag*; um envelope glicoproteico (gp41, gp120), codificado pelo gene *env*, e as enzimas transcriptase reversa (p66), protease (p55) e integrase (p31), codificadas pelo gene *pol* (Figura 310.2). Como nos outros retrovírus, nas porções finais do genoma do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) podem ser observadas sequências repetidas terminais (LTR), que controlam a expressão de outros genes. Além dessas proteínas estruturais, vários genes reguladores são observados, como *tat*, *rev* e *nef* que controlam a replicação viral quando ativados.[1]

A porção mais externa da partícula viral, o envelope, é formada por uma bicamada fosfolipídica de origem celular, obtida a partir da membrana citoplasmática da célula infectada, no momento do brotamento da partícula viral. Nesta bicamada estão inseridas as duas glicoproteínas de origem viral, a gp120 e a gp41. A gp41 é uma proteína transmembrana e a porção N-terminal apresenta-se exposta no exterior da partícula; é nesta região que ocorrem as interações não covalentes com a gp120. Nesta porção externa encontra-se o domínio imunodominante da gp41, contra a qual são dirigidos também anticorpos neutralizantes (ver Figura 310.2). Essa região N-terminal é, também, responsável pela fusão das membranas virais e celulares, no momento da entrada do vírus na célula hospedeira,[1] sendo alvo de agentes constituídos de peptídios sintéticos que se ligam a gp41 e impedindo que ocorra essa ligação, conhecidos com inibidores de fusão, classe recente de drogas anti-HIV.

Baseados na diversidade genética do HIV-1, 10 subtipos (A-J) e formas recombinantes circulantes foram descritos em todo o globo[2] (Figura 310.3). No Brasil, há predomínio do subtipo B, seguido do subtipo F e um crescente número de pacientes com subtipo C.[3] Apesar do papel desta diversidade, ainda não está clara, do ponto de vista clínico, uma variante sorológica do subtipo B, que exclusivamente circula no Brasil, pode apresentar uma menor patogenicidade quando comparada à cepa predominante nos EUA e na Europa, que também está presente em nosso país.[4,5]

Tabela 310.1 Definições usadas no texto.

Terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART)	Qualquer regime com que se espera suprimir, de modo duradouro, a replicação do HIV; HAART geralmente implica o uso de três ou mais drogas
Terapia de resgate	Qualquer regime desenhado para suprimir replicação de HIV droga-resistente em pacientes tratados anteriormente com pelo menos um regime HAART
Falência terapêutica	Supressão incompleta da replicação viral sob HAART, geralmente definido como carga viral acima de 50 a 400 cópias/mℓ após 6 meses de HAART ou sob terapia de resgate
Resposta virológica parcial	Redução sustentada em concentrações plasmáticas de ácido ribonucleico (RNA) de HIV-1 abaixo do set-point pré-terapia em pacientes tratados com HAART apresentando falência virológica
Multidroga-terapia de resgate	Qualquer regime contendo cinco ou mais drogas, almejando uma supressão de vírus multidroga-resistentes. Também conhecida como mega ou giga-HAART
Episódios transitórios ou isolados de viremia	Presença transitória ou isolada de carga viral acima de 50 cópias/mℓ em pacientes sob HAART que estavam com ICV indetectável
***Fitness* viral**	Capacidade do vírus de replicar em um ambiente. Indica, neste texto, a competição entre o vírus selvagem e o vírus resistente. Por exemplo, o vírus resistente tem melhor *fitness* com a droga que o vírus selvagem, porém acontece o contrário sem a droga
Capacidade replicativa	Medida da capacidade de um vírus se replicar. Quase sempre medida *ex-vivo* sem uso da droga
Carga viral	Quantidade de vírus em dado compartimento do organismo, frequentemente medida no plasma

Células virgens	Células que ainda não foram primadas e, assim, podem responder a novos antígenos quando expostas
Células de memória	Células que foram primadas, ou seja, têm a capacidade de reconhecimento de antígenos previamente
Mega-HAART	Esquema contendo 5 ou mais drogas anti-HIV
STI	Interrupção programada de tratamento. Não uso de ART por período predeterminado e sob controle clínico e imunológico

ART = terapia antirretroviral; ICV = índice de carga viral; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Fusão e entrada

O ciclo replicativo do HIV-1 é iniciado quando sua glicoproteína de superfície, gp120, reconhece e estabelece interações com as moléculas receptoras na superfície das células-alvo do HIV-1. Estas células são caracterizadas pela presença da molécula CD4+, expressa em linfócitos/monócitos do sangue periférico, em órgãos linfoides e outros tecidos, incluindo fígado e intestino. As células da micróglia, no sistema nervoso central e as células dendríticas, do sangue periférico, pele e mucosas (células de Langerhans), também são alvos do HIV-1.[7]

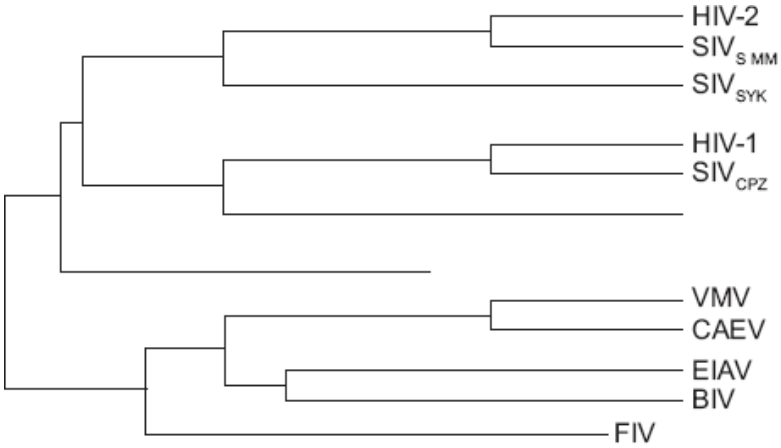

Figura 310.1 Classificação da família Retroviridae. BIV = vírus da imunodeficiência bovina; CAEV = vírus da anemia caprina; EIAV = vírus da anemia equina; FIV = vírus da imunodeficiência felina; HIV = vírus da imunodeficiência humana; SIV = vírus da imunodeficiência símia; VMV = vírus *Visna maedes*.

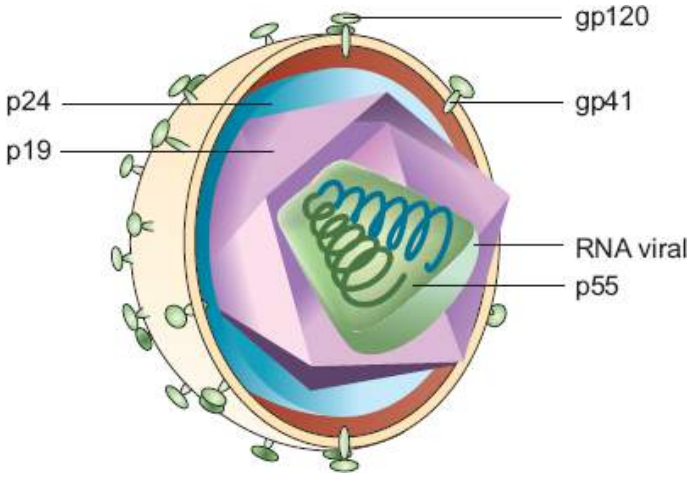

Figura 310.2 Estrutura esquemática do vírion do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). RNA = ácido ribonucleico.

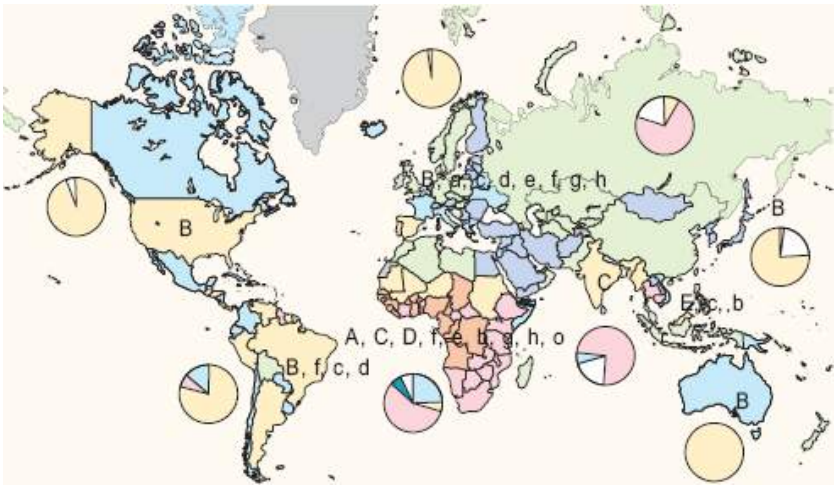

Figura 310.3 Distribuição dos subtipos do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 no mundo. Letras maiúsculas = alta prevalência; letras minúsculas = baixa prevalência.

A ligação gp120-CD4 é de alta afinidade e os principais domínios da gp120 que estabelecem interações com as moléculas de CD4 foram mapeados e estão localizados nas regiões C2, C3 e C4. Mudanças em regiões hidrofóbicas, e ainda em trechos de aminoácidos hidrofílicos com tendência à formação de estruturas terciárias, acarretam uma significativa redução na capacidade da gp120 de se ligar à molécula CD4. Essas mudanças estruturais parecem gerar um sítio para interação desta proteína com a molécula do correceptor, levando à formação de um complexo gp120 – CD4 – correceptor[8] (Figura 310.4).

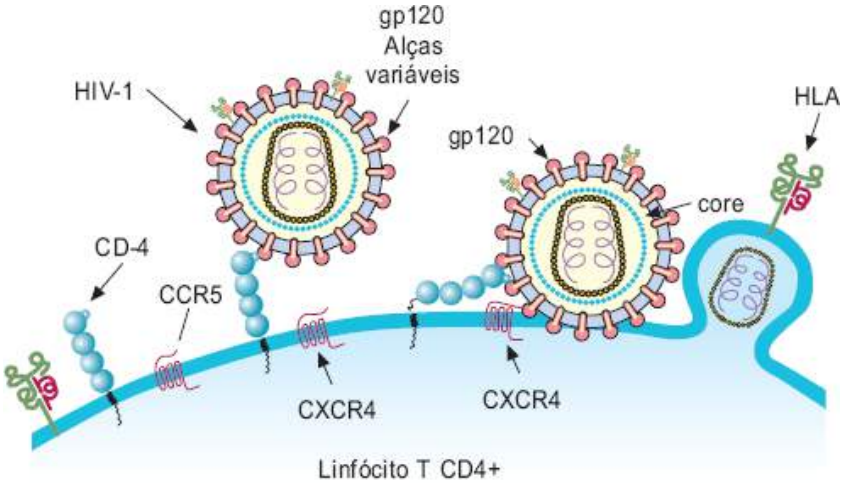

Figura 310.4 Mecanismos de fusão e entrada do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) na célula suscetível. HLA = antígenos leucocitários humanos.

A completa fusão das membranas viral e celular permite a entrada do capsídio viral no citoplasma da célula. Durante a fusão das membranas, mudanças conformacionais são sinais necessários para o início do processo de retrotranscrição do RNA viral. Quando o core viral atinge o citoplasma da célula, não mais associado à p17, a síntese da fita negativa de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) já está iniciada e prosseguirá até a síntese completa da fita dupla. O core viral proporciona, dessa forma, o microambiente favorável para a atividade da transcriptase reversa (RT), sendo permeável a íons e nucleotídios presentes no ambiente citoplasmático. Esse core é transportado até o núcleo da célula, enquanto ocorre a síntese do DNA viral. Ao final desse processo, a dupla fita de DNA e as enzimas virais migram para o interior do núcleo e são integradas ao genoma celular, pela ação da enzima integrase (Figura 310.5). Mais recentemente, uma nova classe de antirretrovirais foi desenvolvida, que atua inibindo a integração do genoma ao hospedeiro, chamada de inibidores de integrase.

A importância maior dessa região da gp120 é o seu envolvimento na ligação com a célula a ser infectada. Esse domínio é responsável pela determinação das principais características biológicas dos isolados virais, incluindo o tropismo celular. A partir desses conhecimentos, estabeleceu-se, ainda, a importância das interações específicas entre V3 e as regiões V1/V2 e C2 da gp120, durante a etapa de fusão das membranas celulares e do vírus. As relações existentes entre o tropismo celular dos diferentes isolados e as características de seus domínios V3, V1/V2 e C2 estão de acordo com a utilização destes isolados e dos correceptores expressos diferencialmente nas várias células-alvo. Isto é, isolados virais com tropismo para macrófagos utilizam a molécula conhecida como receptor 5 (CCR5) da b-quimiocina como correceptora. Isolados virais adaptados em culturas linfocitárias estabelecidas utilizam a molécula designada CXC-receptor 4 de b-quimiocina (CXCR4). Ambos, o CCR-5 e o CXCR-4, são reconhecidos como receptores naturais das b-quimiocinas, conhecidas como MIP-1a, MIP-1b, RANTES, *regulated upon activation, normal T cell expression and secreted*, e interleucina 8. Essas b-quimiocinas são produzidas por células macrofágicas e principalmente por células T CD8+ e parecem ter atividades antivirais intrínsecas[8,9] (Figura 310.6). Essas regiões que constituem os correceptores têm sido alvo de novos componentes que inibem essa ligação com célula hospedeira, conhecidos como antagonistas de CCRS e em franco desenvolvimento clínico.

Mecanismos de infecção por vírus da imunodeficiência humana e reservatórios

Mecanismos de não infecção

As cepas do HIV transmissíveis por meio de mucosas são quase que exclusivamente M-trópicas, sendo chamadas de vírus R5, pois utilizam CCR5, não induzem a formação de sincício em linfócitos T. Durante a evolução natural da infecção, as cepas adquirem a habilidade para usar o receptor CXCR4, tornam-se duotrópicas (R5X4) ou exclusivamente T-trópicas (X4), o que confere a habilidade para induzir a formação de sincício e desencadeando a aceleração do curso da doença.[9] A homozigose para a deleção D32 CCR5 (ccr5/ccr5), presente em aproximadamente 1% dos indivíduos de origem caucasiana pode proteger parcialmente contra cepas M-trópicas do HIV. A heterozigose para a deleção D32 CCR5 (CCR5/ccr5) – presente em cerca de 15% da mesma população – parece ter impacto no tempo de progressão para doença em indivíduos infectados, tornando-os progressores lentos. Polimorfirmos em outros correceptores de quimiocinas podem também resultar em proteção (resistência) à infecção pelo HIV ou influenciar no curso clínico da doença. Por exemplo, uma mutação no domínio transmembrana do receptor CCR2b reduz, de modo substancial, o risco de progressão para a doença em indivíduos infectados, mas aparentemente não tem qualquer efeito protetor contra a infecção em indivíduos expostos.[7,9]

A resposta mediada pela produção de citocinas do tipo Th1 caracteriza-se por ser predominante celular enquanto a resposta do tipo Th2 é predominante humoral. A resistência à infecção pelo HIV tem sido correlacionada com a detecção no sangue periférico de indivíduos expostos, mas não infectados de linfócitos T auxiliares CD4+ secretores de citocinas (IL-2) específicos para HIV. Linfócitos T citotóxicos (CTL) específicos para HIV também foram encontrados nesta população, reforçando assim a hipótese de que a exposição ao HIV, que seletivamente ativa a produção de citocinas do tipo 1 e imunidade mediada por células, pode não ser seguida de soroconversão, ou seja, ativação de linfócitos B e produção de anticorpos e subsequente adoecimento. A presença de células Th específicas para HIV não esclarece se esta resposta foi desencadeada pelo encontro com partículas virais viáveis, infectantes ou defectivas. A primeira possibilidade confirma-se com a detecção de CTL específicas, já que a apresentação de peptídios no contexto de um complexo binário formado com uma molécula MHC de classe I só é possível após a replicação do antígeno dentro da célula do hospedeiro.[10,11] Outro fator que está implicado na proteção contra infecção pela exposição sexual, notadamente heterossexual, seria a produção específica de IgA anti-HIV na mucosa genital em indivíduos expostos e não infectados.[12]

Reservatórios

Após a incorporação do DNA proviral à célula-alvo do hospedeiro, vários mecanismos são utilizados para que o vírus escape da ação do sistema imunológico e permaneça em estado de latência. Alguns locais servem preferencialmente como reservatórios, a exemplo dos linfonodos, órgãos linfoides, intestino (placas de Peyer), sistema nervoso central e pulmões[7] (Tabela 310.2).

Vários grupos documentaram a persistência de reservatórios de HIV em células CD4+ em repouso. Há evidências crescentes de que a replicação viral continua em pacientes usando terapia antirretroviral potente, apesar da sua indetectabilidade plasmática. A detecção de formas circulares de DNA-HIV em células mononucleares com carga viral indetectável no plasma indica infecção relativamente recente já que elas aparecem quando o DNA proviral não consegue se integrar subsequentemente à transcrição reversa. Mais evidências de replicação viral persistente vêm da análise de sequências do HIV que demonstraram maior variabilidade de sequências em células T ativadas e monócitos. Esses resultados sugerem que o HIV produzido em monócitos e células T ativadas pode servir como fonte para a sua semeadura nos reservatórios latentes[7] do HIV (Figura 310.7). O trato gastrintestinal (GI) é um importante reservatório para as células infectadas pelo HIV, em que as concentrações de DNA do HIV e de células associadas ao RNA do HIV são quase cinco a dez vezes maiores do que nas células mononucleares do sangue periférico (PBMC). A distribuição do DNA e RNA do HIV difere ao longo do trato GI, com a maior concentração de DNA do HIV no reto e maior concentração de RNA do HIV no íleo. A adição de raltegravir para pacientes suprimidos resultou em uma diminuição não significativa de RNA do HIV no íleo, potencialmente consistente com a replicação contínua nesse local. Estudos randomizados de intensificação do tratamento são necessários para confirmar esses achados.[13]

Epidemiologia

Após 30 anos de epidemia, 33,3 milhões de pessoas estão vivendo com HIV, com uma epidemia muito complexa, que apesar dos ganhos reais, mas ainda com muitas questões importantes, como risco cardíaco aumentado, lipodistrofia, aparecimento de cânceres, entre outros agravos (Figura 310.8). Desde 1999, ano em que se acredita que a epidemia atingiu o ápice globalmente, o número de novas infecções caiu 19%. Dos estimados 15 milhões pessoas que vivem com HIV em países de baixa e média renda que precisam de tratamento hoje, apenas 5,2 milhões têm acesso.

No Brasil, estimou-se que 600.000 indivíduos estariam infectados pelo HIV e que entre 1980 e junho de 2011, foram notificados 608.230 casos de AIDS. Somente em 2010 foram notificados 34.218 novos casos, com taxa de incidência nacional de 17,9/100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novo caso em homens para cada caso em mulheres. Ao longo dos últimos 12 anos observa-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, mas segundo as regiões a taxa diminuiu na Região Sudeste e aumentou nas demais regiões (Boletim Epidemiológico – AIDS e DSTA nº VIII – nº 1-27ª a 52ª semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2010 Ano VIII – nº 1-01ª a 26ª – semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2011). Destes, mais de 200 mil estariam sob tratamento antirretroviral combinado, fornecido pelo Ministério da Saúde gratuitamente. A epidemia vem crescendo entre heterossexuais, que passou a ser a principal modalidade de exposição ao HIV desde 1993. A taxa de prevalência da infecção pelo HIV, na população de 15 a 49 anos, mantém-se estável em 0,6% desde 2004, sendo 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens. Em relação aos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade, com mais de 18 anos, estudos realizados em 10 municipios brasileiros, entre 2008 e 2009, estimaram taxas de prevalências do HIV de 5,9% entre UD, 10,5% entre HSH e 4,9% entre mulheres profissionais do sexo (Relatório de Progresso da Resposta Brasileira ao HIV/AIDS (2010-2011), Brasil. Ministério da saúde, 2012).

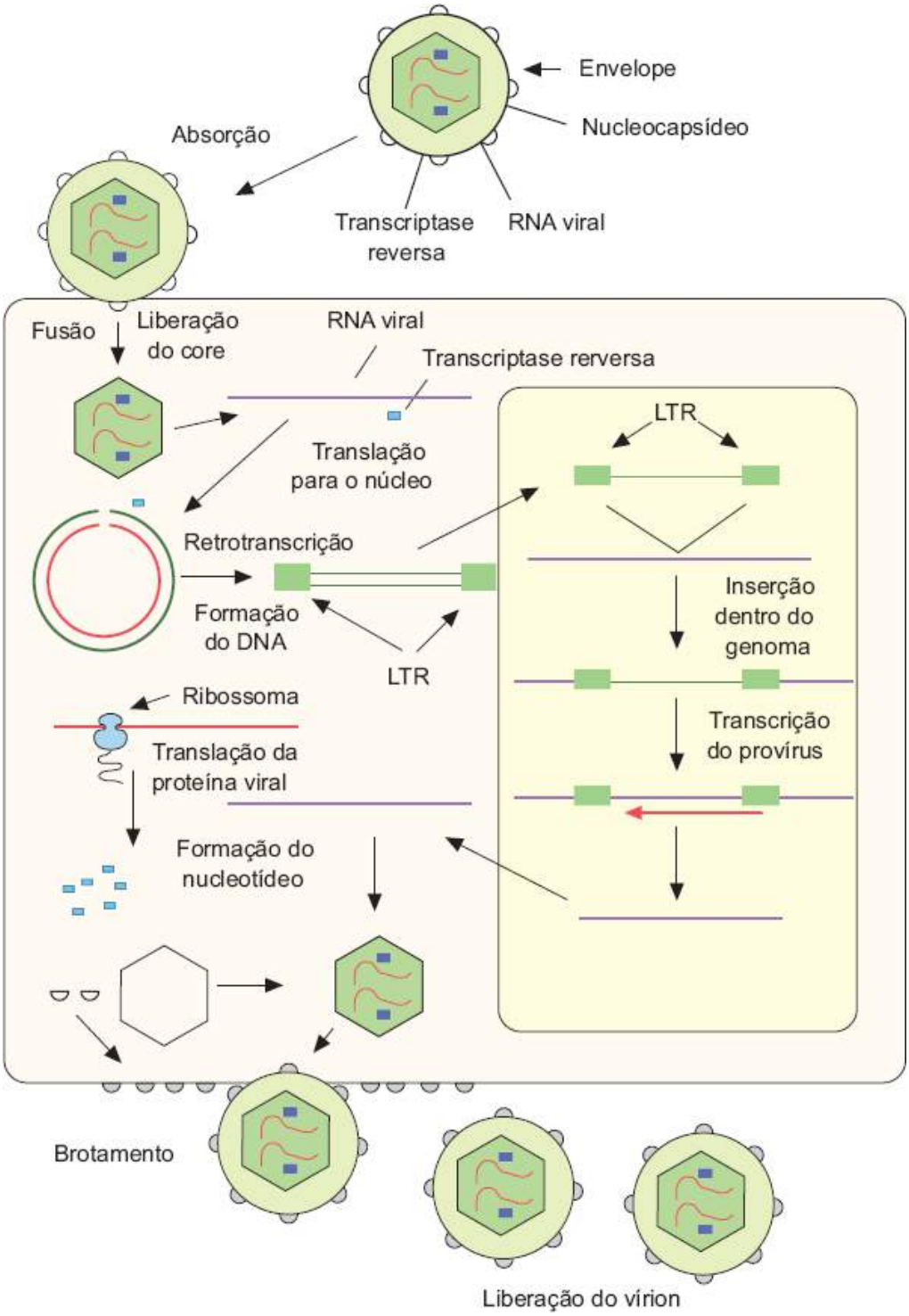

Figura 310.5 Entrada e ciclo de vida da imunodeficiência humana do tipo 1. DNA = ácido desoxirribonucleico; LTR = sequências repetidas terminais; RNA = ácido ribonucleico.

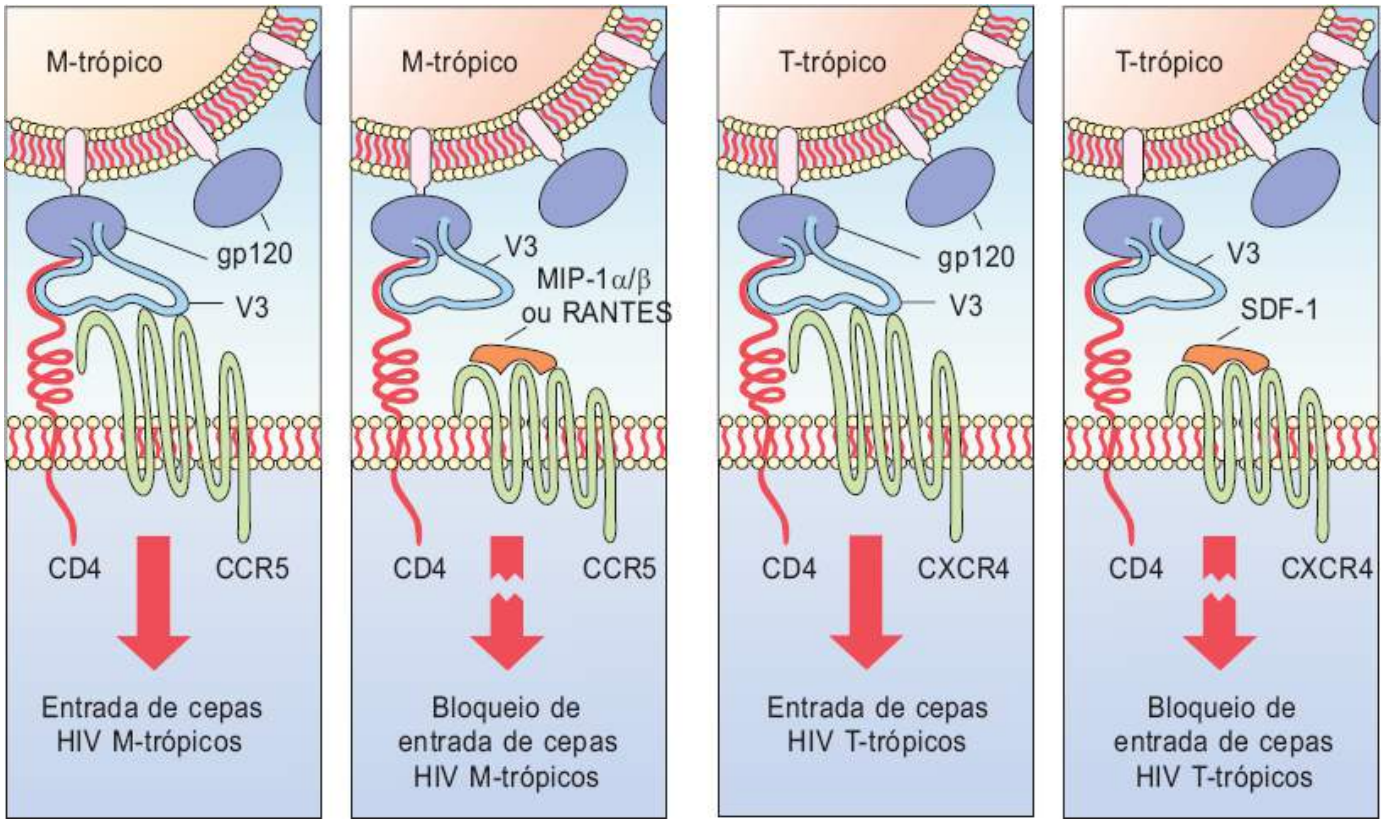

Figura 310.6 Mecanismos envolvidos na habilidade viral para fusão e entrada na célula hospedeira. HIV = vírus da imunodeficiência humana; RANTES = *regulated upon activation, normal cell expression and secreted*.

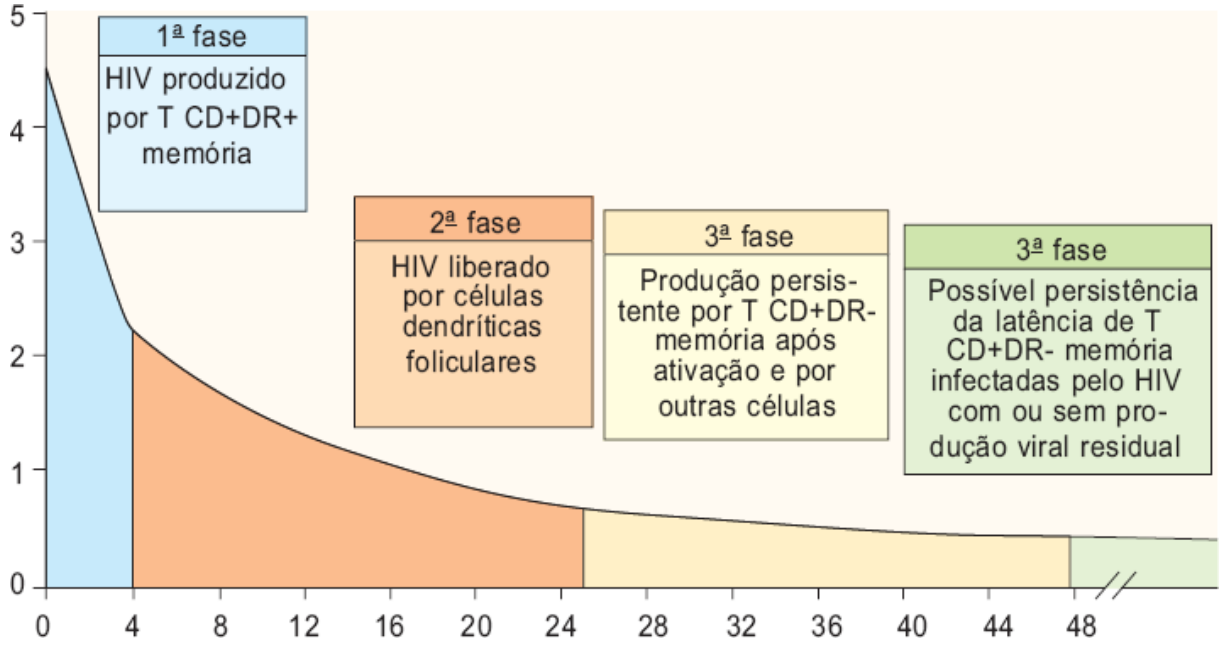

Figura 310.7 Estimativas de permanência do vírus da imunodeficiência humana (HIV) do tipo 1 nos tecidos e órgãos reservatórios.

Tabela 310.2 Tecidos e órgãos reservatórios do HIV-1.

Tecidos reservatórios	Células reservatórias
Linfoides	Células T CD4+ memória em repouso
Órgãos linfoides associados à mucosa	Macrófagos
Sistema nervoso central	Células microgliais
Líquido cefalorraquidiano	
Genitais	Células de Langerhans

HIV-1 = vírus da imunodeficiência humana do tipo 1.

Com o advento da terapia antirretroviral (ART), no início de 1987, e o surgimento de novas classes de medicamentos a partir de 1995, foi possível observar uma significante melhora da qualidade de vida e diminuição da morbiletalidade de indivíduos infectados pelo HIV/AIDS.[14–16] De fato, na década de 1980 e em meados da década de 1990, a sobrevida após o diagnóstico aproximava-se de 18 meses.[16] Estudos recentes, após a

introdução do esquema triplo de terapia, sugerem uma progressão da doença entre 5 e 7% ao ano, o que corresponde em média a um período assintomático de 11 anos.[14,17]

Etiopatogenia

A replicação elevada e contínua do HIV-1 durante a evolução da infecção pelo HIV foi verificada a partir de estudos de cinética da replicação viral. Nesses estudos, foram observados queda exponencial das concentrações plasmáticas do vírus e aumento progressivo da contagem de linfócitos T CD4+ após administração de potentes drogas inibidoras da protease viral.[18] O papel da carga viral plasmática do HIV na evolução clínica, em conjunto com a contagem de linfócitos T CD4+, foi avaliado em vários estudos, que concluíram ser a magnitude da carga viral plasmática do HIV um importante marcador de progressão da AIDS[19] (Tabela 310.3), assim como marcadores de ativação celular e inflamação.

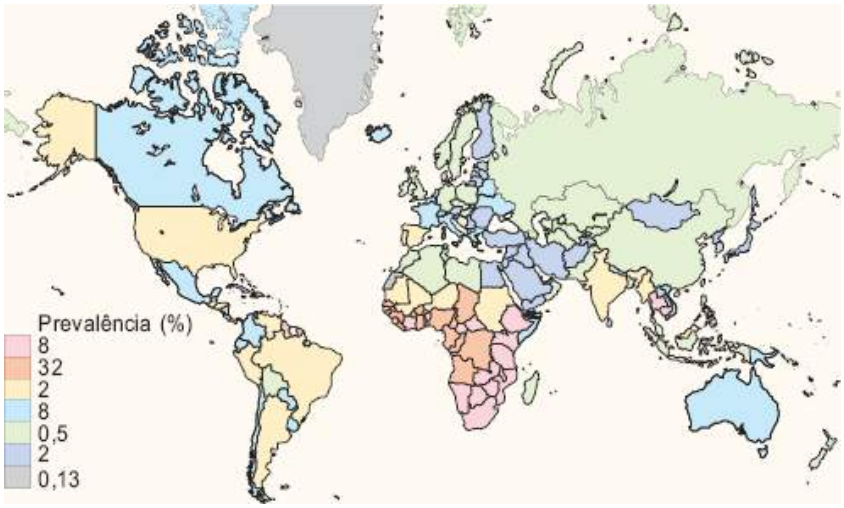

Figura 310.8 Estimativas de permanência do vírus da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS no mundo). (Fonte: www.unAIDS.org, 2003.)

Alterações imunológicas no curso da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

A disfunção e depleção dos linfócitos T CD4+ são marcadores da infecção pelo HIV e as principais causas da imunodeficiência. A infecção dessas células pelo HIV *in vitro* é citopática, resultando em sua depleção[20] (Tabela 310.4). Múltiplos mecanismos têm sido implicados na morte celular dos linfócitos T CD4+ após sua infecção pelo HIV. Entre eles, destacam-se eventos precoces do ciclo de replicação viral, tal como o acúmulo de DNA não integrado no citoplasma, que tem sido associado à morte celular em outras infecções retrovirais. Uma elevada concentração intracelular da gp120 do envelope viral durante o processo de montagem do vírion na célula infectada pelo HIV é também observada. A importância desse achado está aliada ao fato da gp 120 interagir com moléculas intracelulares CD4, resultando ou não em autofusão de células infectadas que pode resultar na morte celular. Vale ainda chamar atenção que a apoptose induzida por essa glicoproteína tem sido reconhecida como outro mecanismo que induz perda de linfócitos T CD4+. Mais recentemente, a depleção de células expressando CD4+/CCR5+ na mucosa jejunal (intestino delgado), durante a fase de infecção primária, parece ser o evento mais importante para definição do *set-point* imunológico do indivíduo infectado.

Tabela 310.3 Risco de progressão de doenças definidoras de AIDS após 6 anos na coorte de homens, em que a maioria não recebeu tratamento, com base na contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral basal.[19]

Contagem de linfócitos T CD4+ (céls/mm^3)	Carga viral (cópias/mℓ, bDNA)	Homens	Risco em 6 anos (%)
351 a 500	≤ 500	N/A	N/A
	501 a 3.000	47	22,1
	3.001 a 10.000	105	39,8
	10.001 a 30.000	121	57,2
	> 30.000	121	77,7
> 500	≤ 500	110	5
	501 a 3.000	180	14,9
	3.001 a 10.000	237	25,9
	10.001 a 30.000	202	47,7
	> 30.000	141	66,8

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida.

As células infectadas pelo HIV, também, podem ser destruídas em consequência da resposta imunológica viral específica, independente dos efeitos diretos descritos causados pela infecção viral: a ação de linfócitos T citotóxicos, a citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC) e a

resposta de células *natural killer* (NK). A atividade de células NK encontra-se diminuída somente nas fases mais avançadas da doença, estando associada à imunossupressão grave.[21] Essa queda da atividade celular pode estar associada à presença de alguns fatores virais como a gp120 e gag, que interferem na capacidade de ligação das células NK; ou a redução da produção de citocinas, como IFN-α e IL-12, sintetizadas por monócitos, que estimulam a atividade de NK.[22] Da mesma forma, mecanismos indiretos, tais como formação de sincício, autoimunidade, superantígenos, apoptose e infecção de células progenitoras e interferência na linfopoese estão envolvidos na disfunção imunológica causada pela infecção pelo HIV.

Em conclusão, a disfunção e a redução do número dos linfócitos T CD4+ de memória nos sítios de mucosa, especialmente no jejuno, durante a fase aguda da infecção, são os principais fenômenos que ocorrem na infecção pelo HIV e permitem o estabelecimento de infecções oportunistas, que estabelecem o diagnóstico de AIDS (ver Tabela 310.4).

Tabela 310.4 Alterações quantitativas e qualitativas nas células T e outras células durante infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Causas de depleção de células T produção prejudicada	Destruição de células T CD4+ maduras
Efeitos diretos do vírus: • Morte de células progenitoras • Destruição do estroma de suporte para hematopoese	Destruição direta de células infectadas: • Apoptose mediada pelo envelope G2 e apoptose induzida pelo Vpr • Destruição da membrana/formação de sincício • Acúmulo de DNA viral não integrado
Efeitos indiretos do vírus: • Disfunção de citocinas • Infecção oportunista na medula óssea • Apoptose induzida pelo HIV • Cânceres infiltrativos • Efeitos mielotóxicos de drogas • Deficiências de vitaminas e de outros fatores essenciais	Indução indireta de morte de células não infectadas: • Citólise por CTL anti-HIV ou células natural killer • Reações autoimunes: humoral ou celular • Incorporação em sincício de células infectadas próximas • Apoptose após ativação celular ou cross-link da ligação CD4-gp120 • Aumento da transmissão de HIV e/ou apoptose seguida da interação com APC

APC = células apresentadoras de antígeno; CTL = linfócitos T citotóxicos; DNA = ácido desoxirribonucleico; Vpr = *viral protein regulatory*.

Por outro lado, os linfócitos T CD8+ também são afetados em número e função durante a infecção pelo HIV. Tanto a função citotóxica quanto a supressora estão comprometidas, que leva à expansão e ao desaparecimento de clones específicos de linfócitos. Foi observado o aumento do número de células T CD8+ circulantes em estágios precoces do curso da infecção pelo HIV e algumas vezes até mesmo antes da soroconversão.[23] Essa expansão das células T CD8+ pode ser mantida durante a infecção, exceto em estágios clínicos avançados da AIDS (Figura 310.9 e Tabela 310.5). Os linfócitos T CD8+ têm como uma das funções controlar a viremia desde o início da infecção pelo HIV e que o número de clones com capacidade de reconhecimento de antígenos do HIV pode estar associado ao prognóstico da infecção. Uma consequência da queda dos linfócitos T CD4+ e aumento dos linfócitos T CD8+ é a inversão da razão entre essas células, característica de pacientes infectados pelo HIV mesmo em estágios muito avançados da doença. Por outro lado, o número total de células T CD3+ permanece relativamente constante, à custa do desbalanço entre as duas subpopulações. A homeostase é perdida nos estágios avançados da doença, pois ocorre defeito na linfopoese, caracterizada pela perda de ambas as populações[24] de células T CD4+ e CD8+ (Figura 310.10).

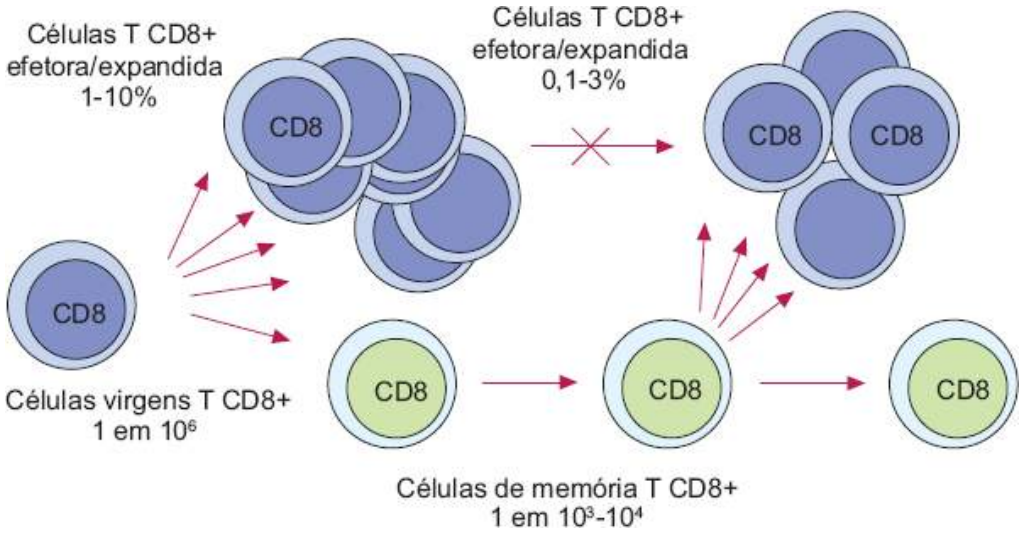

Figura 310.9 Expansão de células específicas CD8+ nas fases aguda e crônica de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1.

Tabela 310.5 Mecanismos pelos quais o vírus da imunodeficiência humana escapa da resposta T CD8+ (CTL).

Viral	Hospedeiro

Provírus latente	Sem expressão de antígeno
Sequestração	Antígeno invisível
Mudança para receptor CXCR4	Não sensível para quimiocinas
Baixa regulação do HLA classe I	Invisível para células T CD8+
Baixa regulação do HLA classe II	Invisível para células T CD4+
Alta regulação do Fas ligante	Morte das células
Mutação de epítopo	Não reconhecimento
	Antagonismo das células T

CTL = linfócitos T citotóxicos; HLA = antígeno leucocitário humano.

Quadro clínico

O Ministério da Saúde revisou os critérios para a definição de caso de AIDS. Essa revisão se baseou na experiência acumulada nas últimas décadas de epidemia no Brasil. Constam nesse manual, informações detalhadas das diversas formas de quadros clínicos, assim como forma de diagnósticos das doenças definidoras de AIDS.[25]

Diagnóstico

Desde a identificação do vírus na década de 1980, os testes laboratoriais para a detecção da infecção pelo HIV têm sido aperfeiçoados. De fato, a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos atingem mais de 99% de acerto. Mais recentemente, técnicas de biologia foram incorporadas na rotina clínica, permitindo que o diagnóstico precoce durante a infecção primária seja realizado com mais facilidade. A fim de maximizar o grau de confiabilidade na emissão dos laudos, bem como minimizar a ocorrência dos resultados falso-negativos ou falso-positivos, o Ministério da Saúde, pela Portaria nº 59, de 28 de janeiro de 2003, estabelece a obrigatoriedade de um conjunto de procedimentos sequenciados para os testes que visam detectar anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de 2 anos (www.AIDS.gov.br/biblioteca) (Figura 310.11).

Terapia e restauração da resposta imunológica pós-antirretroviral

O momento de iniciar o tratamento antirretroviral é uma das mais importantes decisões a serem tomadas no acompanhamento do indivíduo infectado pelo HIV. Ao ser iniciada a terapia antirretroviral, necessita-se atingir metas como:

- Supressão máxima e durável da carga viral
- Restauração e/ou preservação da função imunológica
- Melhora da qualidade de vida
- Redução da morbidade e mortalidade relacionada com o HIV.

Atualmente, medicamentos antirretrovirais estão disponíveis para prescrição no Brasil (Figura 310.12). O elenco nacional de antirretrovirais é composto por mais de 20 princípios ativos e uma dose fixa combinada, disponibilizados em 38 apresentações farmacêuticas para uso adulto e pediátrico. Atualmente, 10 antirretrovirais são produzidos no Brasil, por laboratórios públicos e um privado. A decisão quanto ao esquema a ser utilizado como terapia inicial deverá ser tomada de forma individualizada, baseando-se em parâmetros clínicos, laboratoriais e farmacológicos das drogas antirretrovirais disponíveis no Brasil (Tabela 310.6). A terapia inicial deve ser composta de pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídio ou nucleotídio, podendo-se associar inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídio ou um inibidor da protease viral. A monoterapia é considerada tratamento inadequado e não deve ser utilizada, a menos que o seja com zidovudina para mulheres grávidas, como quimioprofilaxia da transmissão mãe-filho, quando não houver outra indicação de terapia antirretroviral (Tabela 310.7). Uma atualização do tratamento foi publicada pelo Painel Americano de 2012 (Tabela 310.8).[26]

A transcriptase reversa (RT) e a protease (PT) codificam para proteínas que são alvo de três classes de resistência aos antirretrovirais (ARV): inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídios e nucleotídio (NRTI), inibidores da transcriptase reversa, não análogos nucleosídios (NNRTI), atuando na RT e inibidores da protease (IPT) atuando na protease.

Logo após o início da terapia antirretroviral, a replicação viral é inibida e ocorre aumento bifásico no número de células T CD4+ circulantes. Durante a primeira fase, que corresponde às primeiras 12 semanas, observa-se aumento não específico das células T CD4+ e CD8+ e células B. Alguns estudos recentes sugerem que esta primeira fase representa a redistribuição a partir de tecidos linfoides para a circulação periférica. O aumento de células T CD4+ durante a primeira fase ocorre principalmente por conta das células com fenótipo de memória. A magnitude desse aumento observado por ambos os fenótipos memória e virgem é proporcional à prevalência de cada subpopulação e ao tempo de terapia. Durante a segunda fase de expansão de células T, há aumento de ambos, células T CD4+ virgens e memória.[27]

Abordagem a pacientes infectados pelo HIV com resistência aos antirretrovirais

É largamente aceito que o objetivo da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) é a completa supressão da replicação do HIV. Em teoria, a falência em alcançar esse objetivo deveria resultar na seleção de variantes resistentes às drogas antirretrovirais. Embora existam algumas controvérsias sobre a extensão da supressão viral necessária para diminuir a resistência à droga, várias evidências apontam para o conceito de que uma contínua replicação viral, na presente terapia, acarreta resistência viral e subsequente rebote na carga viral. A falência virológica é quase sempre definida como a concentração de RNA viral plasmática continuamente acima do nível de detecção, ou seja, 50 a 400 cópias/mℓ, após pelo menos 6 a 24 semanas de HAART. Falência terapêutica, definida desse modo, é comum na prática clínica, com taxas variando de 30 a 70% em diversos estudos clínicos (Figura 310.13).

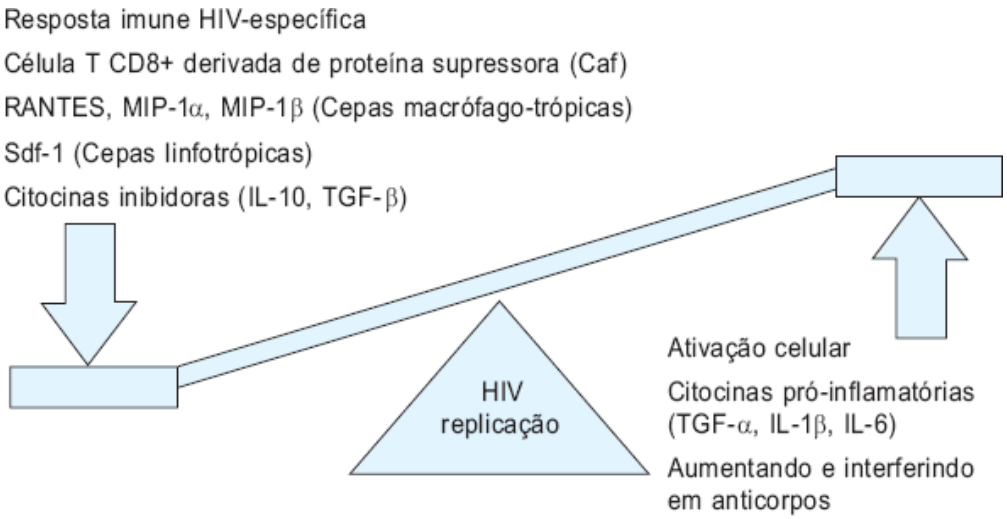

Figura 310.10 Controle da replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) do tipo 1 e a progressão para síndrome da imunodeficiência adquirida. IL = interleucina; RANTES = *regulated upon activation, normal T cell expresison and secreted*; TGF = fator de crescimento transformador.

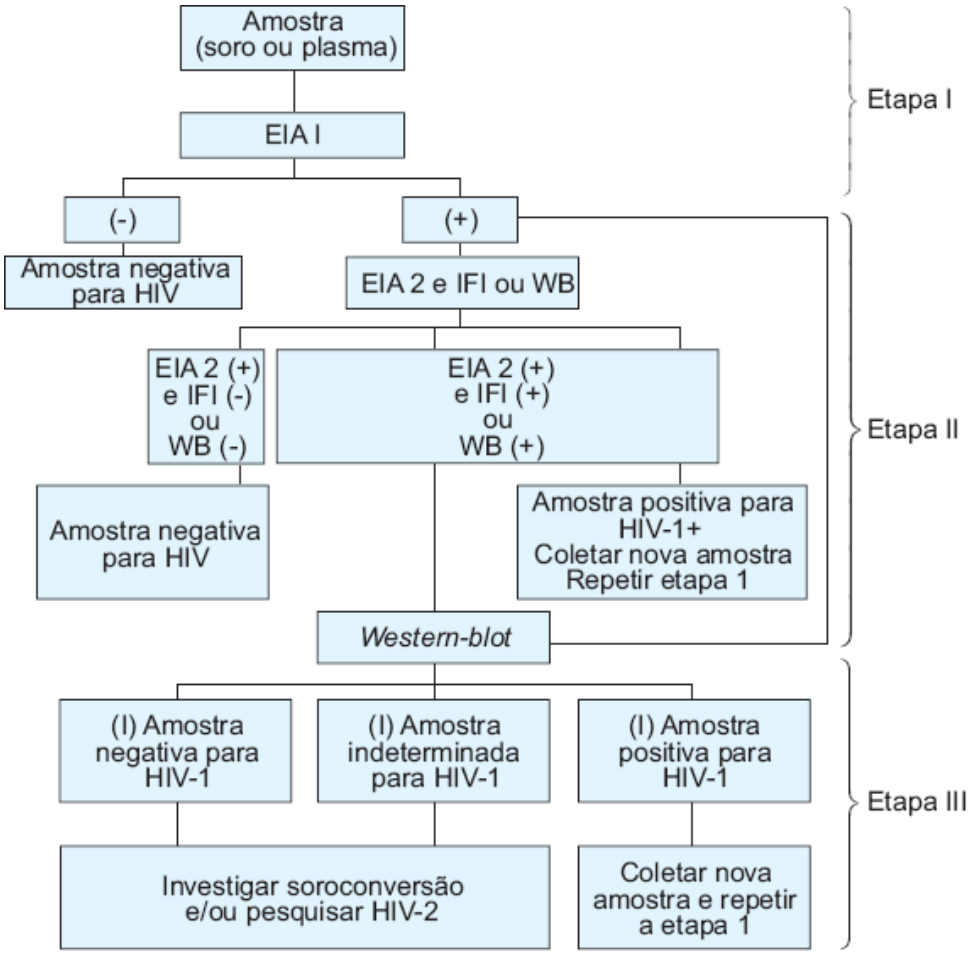

Figura 310.11 Fluxograma para detectar anticorpos anti-HIV (vírus da imunodeficiência humana) em indivíduos com idade acima de 2 anos no Brasil. EIA = teste imunoenzimático; IFI = imunofluorescência; WB = *Western-blot*.

O teste de genotipagem do HIV quer traduzir, no contexto de resistência aos ARV, a determinação, a partir do sequenciamento genômico das bases nitrogenadas do DNA, dos aminoácidos constituintes das proteínas que sofrem interferência dos medicamentos antirretrovirais, importantes na replicação do HIV. Mudanças em aminoácidos correspondem a mutações, que se tornam relevantes quando associadas, na prática médica ou em ensaios *in vitro*, a resistência do vírus a esses medicamentos antirretrovirais.[28]

A decisão de tratamento deve ser feita em um contexto do que é conhecido sobre as várias áreas de investigação, incluindo a patogênese do HIV droga-resistente, da relação entre a falência virológica e falência clínica, os riscos e benefícios de troca, interrupção ou de terapia continuada, o uso e limitação de ensaios diagnósticos e a possibilidade de futuras drogas que poderão ser completamente supressivas para uma dada população viral.

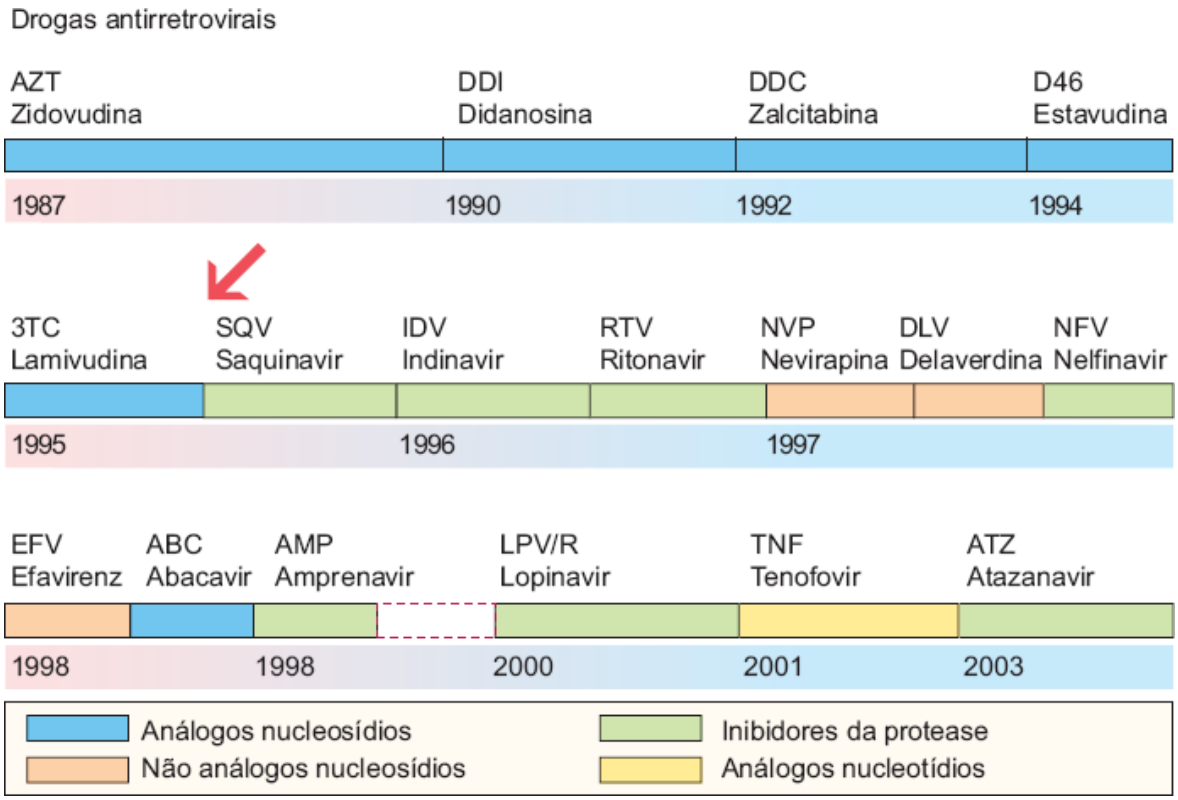

Figura 310.12 Ordem cronológica do uso de antirretrovirais no Brasil.

Tabela 310.6 Recomendações para o início da terapia antirretroviral.

Situação clínica	Contagem de CD4+ (células/mm^3)	Recomendação
Assintomático	Contagem de CD4$^+$ não disponível	Não tratar
	≥ 350	Não tratar
	≥ 200 < 350	Considerar tratamento
	< 200	Tratar e iniciar profilaxia para infecções oportunistas
Sintomático	Independentemente da contagem de CD4+	Tratar e iniciar profilaxia para infecções oportunistas

Biologia da resistência e dinâmica da replicação viral

Caso a replicação viral não seja completamente inibida pelo tratamento, poderosas forças darwinianas geralmente levam à emergência de variantes resistentes. O HIV replica em altas taxas em pessoas não tratadas, com 10^{10} de novos vírus são produzidos e clareados por dia.[29] Há incapacidade da transcriptase reversa de correção do HIV e elevada taxa de mutação, de 1 em 10 mil a 1 a mil de mutação de nucleotídios por ciclo, ou seja, pelo menos uma mutação por cada genoma produzido por cada novo genoma viral gerado.[1,29] As proteínas que são alvos da terapia antirretroviral podem funcionar a despeito de muitas mutações. Essas três características, alta taxa de replicação, alta taxa de mutação e alta plasticidade, permitem ao vírus evoluir rapidamente na presença de uma incompleta supressão antirretroviral. Essa capacidade do HIV de adaptar-se à pressão de uma droga potente foi talvez, a mais claramente mostrada no estudo de nevirapina e transmissão materno-fetal.[30] Uma única dose de nevirapina, ministrada no momento do parto, foi suficiente para selecionar uma população dominante com o genótipo resistente à droga.

Tabela 310.7 Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV (2004).

Condição		Procedimento
Assintomáticos com CD4 > 350/mm^3		Não tratar
Assintomáticos com CD4 < 350/mm^3 ou sintomáticos		Preferencial: 2 NRTI + NNRTI Alternativo: 2 NRTI + IP
Fármacos e combinações preferenciais		
Grupo farmacológico	**Primeira escolha**	**Segunda escolha**
2 NRTI	AZT+3TC[1]	ABC+3TC[2]
NNRTI	EFV[3]	NVP
IP	LPV/r ou ATV	NFV[4] ou SQV/r[5]

ATV = atazanavir; AZT = zidovudina; EFV = efavirenz; HIV = vírus da imunodeficiência humana; IDV = indinavir; IP = inibidor da protease; LPV = lopinavir; NFV = nelfinavir; NNRTI = inibidores da transcriptase reversa, não análogos nucleosídios; NRTI = inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídios e nucleotídio; NVP = nevirapina; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; SQV = saquinavir; 3TC = lamivudina.

Capacidade de replicação viral

Mutações conferem resistência antirretroviral; com frequência, diminuem para baixo a eficácia enzimática da enzima-alvo, resultando em um vírus que replica ineficientemente, reduzindo a capacidade replicativa. Por exemplo, as mutações D30N e L90 M, associadas ao inibidor de protease, acarretam diminuição proteolítica da eficácia da protease do HIV, no qual leva a uma incapacidade replicativa, como medida *ex-vivo*, na ausência da droga. A mutação associada a lamivudina M184V e as várias mutações associadas ao AZT também decrescem a capacidade replicativa.[31] Na teoria, mutações compensatórias surgirão ao longo do tempo, na tentativa do HIV melhorar sua capacidade replicativa e assim sua eficiência de *fitness*. Entretanto, a despeito de vários anos da evolução viral na presença de drogas, o HIV comumente, mas não em todos os casos, falha em corrigir esses defeitos associados à resistência à droga. A reduzida capacidade replicativa de uma variante droga-resistente provavelmente previne altas taxas de replicação viral em muitos pacientes tratados com vírus droga-resistente.[32,33]

Latência viral

Vírus selvagens do HIV estabelecem uma infecção latente em populações de células T CD4+ de memória, monócitos, macrófagos e talvez outras células.[7] Essas células têm vírus infectivos por décadas e a erradicação é improvável. Embora muitos dos trabalhos a respeito da latência tenham enfocado o vírus selvagem do HIV, aumenta evidência de que o vírus resistente também possa ficar latente. A persistência indefinida de vírus resistente sugere que qualquer regime no futuro, desenhado para suprimir a carga viral completamente, deve ser levado em conta na história completa do tratamento e que a reciclagem de agentes não seja eficiente. A latência também ergue contra a interrupção longa de tratamento, como uma medida de restaurar a sensibilidade de resistência às drogas, desde que o vírus resistente provavelmente persistirá a despeito do vírus selvagem se tornar dominante.[28]

Tabela 310.8 Tratamento antirretroviral para adultos com infecção pelo HIV da Sociedade Internacional de Antiviral, Painel Americano 2012.

Tipo de tratamento	Regime recomendado	Regime alternativo*	Comentários
NNRTI mais NRTIs	Efavirenz/tenofovir/entricitabina (Ala) Efavirenz mais abacavir/lamivudina**,*** (Ala) em pacientes negativos HLA- B*5701 com RNA plasmático de HIV-1 basal < 1.000.000 cópias/mℓ	Nevirapina mais tenofovir/entricitabina ou abacavir/lamivudina (Bla) Rilpivirina/tenofovir/entricitabina (ou rilpivirina mais abacavir/lamivudina) (Bla)	Hepatoxicidade grave e erupção cutânea com nevirapina são mais comuns em terapia inicial quando a contagem das células CD4 está > 250/ml em mulheres e > 400/mℓ em homens
PI/r mais NRTIs**	Darunavir/r mais tenofovir/entricitabina (Ala) Atazanavir/r mais tenofovir/entricitabina (Ala) Atazanavir/r mais abacavir/lamivudina (Ala) em pacientes com RNA plasmático < 100.000 cópias/mℓ	Darunavir/r mais abacavir/lamivudina (Bll) Lopinavir/r§ mais tenofovir/entricitabina (Bla) (ou abacavir/lamivudina) (Bla)	Outras alternativas PIs incluem fosamprenavir/r e saquinavir/r, mas indicações para usar essas opções de tratamento inicial são raras
InSTI mais NRTIs**	Raltegravir mais tenofovir/entricitabina (Ala)	Raltegravir mais abacavir/lamivudina (Blla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/entricitabina§ (Blb)	Raltegravir é administrado 2 vezes/dia; as experiências com elvitegravir/cobicistat/tenofovir/entricitabina§ são limitadas a informações de até 48 semanas

InSTI = inibidor da integrase; NRTI = inibidor dos nucleotídios/nucleosídios de transcriptase reversa; NNRTI = inibidor de não nucleosídios da transcriptase reversa; PI = inibidor de protease; r = potenciado com ritonavir. *Zidovudina/lamivudina é uma alternativa NRTI componente de NNRTI-,PI/r-, e de esquemas terapêuticos baseados em raltegravir, mas o perfil de toxicidade da zidovudina reduz sua utilidade. **Triagem de HLA-B*5701 é recomendada antes da administração de abacavir para reduzir o risco de reação de hipersensibilidade. ***Considera-se evitar o uso de abacavir ou lopinavir/ritonavir em pacientes com doenças cardiovasculares ou com alto risco de desenvolver a doença. §A nova aplicação da droga para esta formulação combinada foi arquivada com autoridades reguladoras. As decisões de aprovação estão pendentes. (Adaptada de Thompson *et al*. JAMA; 2012. 308: 387-402.)

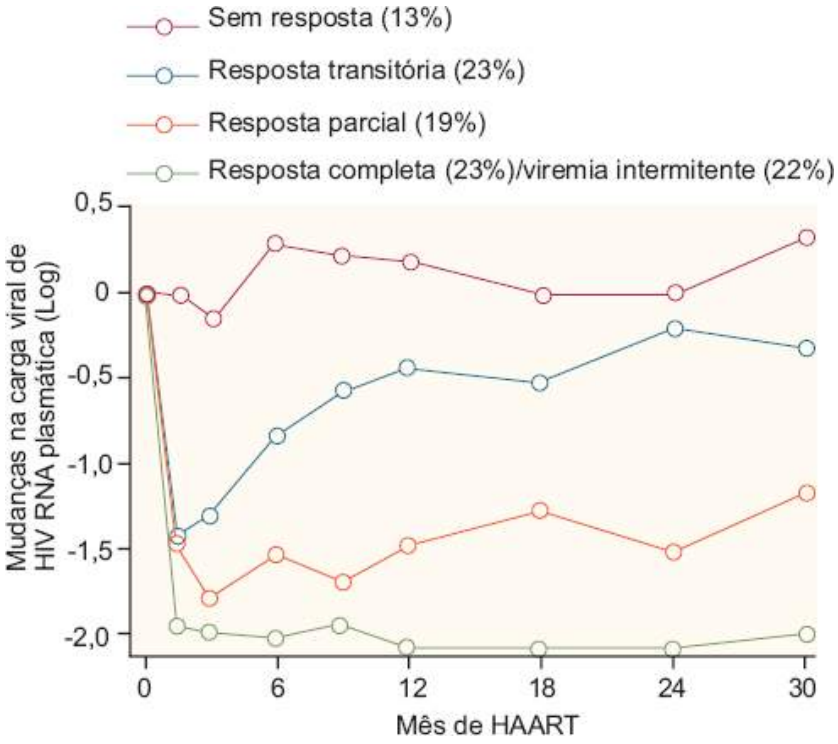

Figura 310.13 Padrões de resposta aos antirretrovirais na prática clínica. HAART = terapia antirretroviral de alta eficácia; HIV = vírus da imunodeficiência humana; RNA = ácido ribonucleico. (Adaptada de Deeks.)[28]

Mecanismos e preditores de falência viral

Muitos fatores levam à falência viral e à seleção de drogas resistentes. Talvez o mais comum causa de falência virológica durante o início da era HAART, 1996-1998, tenha sido a sequencial introdução de novas drogas. Em muitos pacientes, previamente tratados com inibidores análogos nucleosídios (NRTI), um inibidor da protease foi adicionado ao regime estável de NRTI em 1996-1997, e não NRTI (NNRTI) foi adicionado depois, quando essas drogas se tornaram disponíveis. Essa sequência de uso de droga e de monoterapia efetiva talvez tenha sido o método mais eficiente para a seleção de drogas resistentes ao HIV.[33] Prevenção desse processo com novas classes de tratamento, por exemplo, entrada de inibidores de integrase, emerge como um dos mais desafiantes problemas clínicos nessa população de pacientes.

A exposição de droga não otimizada pode permitir ao vírus se replicar na presença de uma pressão seletiva, ocasionando emergência de variantes droga-resistentes. Muitos fatores podem contribuir para exposição subótima da droga, incluindo não adesão às medicações, metabolismo alterado das drogas e a presença de locais reservatórios. Apesar de a importância da adesão ser inquestionável, ainda não está claro qual o número de tomadas perdidas é necessário para causar falência viral. Um estudo prospectivo de pacientes tratados com inibidor de protease concluiu que a falência virológica foi mais comum em pacientes que tiveram menos de 80% de adesão e rara naqueles acima de 95%. Essas estimativas são preocupantes pois em estudos populacionais, a média de adesão é cerca de 70%.[34] Há evidências de que o papel da alteração no metabolismo da droga é menos definitivo, entretanto, novas informações sugerem que a variabilidade entre pacientes e o metabolismo da droga podem resultar em baixas concentrações da droga e a emergência de vírus droga-resistente.[35] Há barreira hematencefálica e outros tecidos de barreiras que previnem a disseminação da droga para sítios onde a replicação viral permanece, levando a um provável mecanismo de falência virológica. Embora haja exceções, muitos estudos indicam que a baixa contagem de células T CD4+ e altos níveis de carga viral no período pré-tratamento estão associados ao maior risco de falência virológica. Talvez permitindo que essa associação dê uma resposta HIV específica ou maior diversidade viral (outras causas mais teóricas estão indicadas na Tabela 310.9).

Por que a terapia viral falha em suprimir o vírus da imunodeficiência humana?

Cada um dos fatores que contribuem para a falência de uma droga de um regime inicial precisa ser avaliado antes de uma resposta positiva de qualquer tratamento subsequente de resgate. De fato, dada a adicionada complexidade de novos vírus resistentes, as barreiras para uma completa resposta virológica aumentam a cada regime, por exemplo, regimes mais complexos são necessários em pacientes que trocam o primeiro regime de HAART para um segundo ou terceiro e quarto regimes. Pacientes que poderiam não aderir a um regime simples inicial são propensos a não fazê-lo em regimes mais complexos de resgate. Assim, aqueles pacientes com falência ao regime inicial estão em alto risco de subsequentes falhas mesmo depois do papel da resistência e resistência cruzada terem sido levados em consideração.[28]

Epidemiologia do HIV droga-resistente

Infecção primária

A proporção de pacientes infectados recentemente com cepas droga-resistentes do HIV tem aumentado significativamente ao passar dos últimos anos. A tendência é, em particular, evidente nos EUA, em que a maioria dos estudos sugere que a proporção de pacientes infectados com HIV droga-resistente tem crescido de menos de 5% antes de 1996, para 10 a 22% em 1998 a 2000. A transmissão do vírus droga-resistente é menos comum na Europa e a taxa pode estar até diminuindo em alguns países. Embora dados empíricos sejam limitados, a taxa de transmissão do HIV droga-resistente pode ser menor que a prevalência dele na população geral. Na teoria, a menor capacidade de replicação ou infectividade do vírus droga-resistente comparada com as variantes selvagens, como também a baixa carga viral em pacientes particularmente tratados, comparados com pacientes não tratados, pode contribuir para menor taxa esperada para a transmissão de vírus droga-resistente.[36]

Infecção estabelecida

A maioria da resistência à droga decorre da supressão incompleta da replicação com o uso da HAART do que da capacidade de transmissão do vírus resistente. A proporção de pacientes em que a capacidade de replicação não é longamente suprimida (pacientes com RNA inferior a 50 cópias com HAART) depende da população sendo estudada, embora estudos antigos na era HAART tenham encontrado taxa de 50%, estudos mais recentes reportam falências virológicas menores com os regimes iniciais.[37] Vários fatores poderiam estar contribuindo para a melhora dos tratamentos, incluindo a viabilidade de mais regimes efetivos, maior *expertise* clínica em termos de quando e como iniciar a terapia e maior importância dos pacientes e clínicos sobre a adesão ao tratamento.

Resposta virológica e droga-resistência

A falência virológica não é sinônimo do surgimento de resistência à droga. Alguns pacientes experimentam rebote da carga viral com vírus selvagens ou com vírus que mostram resistência para alguns, mas não todas as drogas (lamivudina e não análogos tipicamente selecionam resistência na fase precoce do rebote virológico, mas não outras drogas, às vezes, não selecionam resistência detectável). A ausência de resistência para algumas drogas pode refletir a complicada relação existente entre a capacidade replicativa, droga-resistência e exposição à droga. Assim, uma variante viral pode oferecer resistência à droga, mas continua replicando pobremente na presença da droga e como consequência permanece em níveis muitos baixos e carga viral durante a falência. Apesar de que essas variantes minoritárias permanecerão indetectáveis pelos testes padrões, podem comprometer futuros regimes de tratamento. Isso leva à incerteza sobre o mecanismo de rebote do vírus selvagem e não há recomendações claras sobre o que fazer com esses pacientes. Alguns pesquisadores dizem que somente as drogas às quais o vírus é resistente deveriam ser trocadas. Entretanto, não existem dados clínicos que suportem essa estratégia.

Tabela 310.9 Fatores que afetam a resposta virológica à terapia atirretroviral de alta eficácia (HAART).

Fatores esperados ou conhecidos que contribuem para a falência da HAART em suprimir completamente a replicação viral
Potência do fármaco inadequada
Resistência preexistente
Uso de monoterapias sequenciais
Não adesão
Metabolismo do fármaco
Pouca absorção do fármaco
Interações medicamentosas acarretando baixa concentração do fármaco
Alteração do metabolismo intracelular do fármaco
Estágio avançado da doença
Baixa contagem de linfócitos T CD4+ no período pré-tratamento
Elevada carga viral
Supressão viral inadequada nas primeiras 8 semanas de tratamento
Outros fatores que podem contribuir
Virulência do HIV-1
Interrupção de tratamento e seleção de variantes resistentes ao fármaco
Elevação da diversidade viral
Ausência de resposta humoral ou celular específica anti-HIV
Transmissão de vírus resistente (superinfecção)
Polimorfismo genético de receptores de betaquimiocinas
Tipo de antígeno leucocitário humano

HIV-1 = vírus da imunodeficiência humana do tipo 1.

Sucesso virológico não é sinônimo de ausência de vírus droga-resistente. Uma vez uma variante se estabelecendo em latência dentro da célula T CD4 de memória, ela persistirá indefinidadamente. Alguns estudos sugerem baixa capacidade de replicação viral presente em alguns pacientes com carga viral indetectável e que essas mutações podem se acumular com carga viral abaixo de 50 cópias/mℓ.[28]

Estratégias de tratamento para vírus droga-resistente

Existe um limitado número de estudos prospectivos comparando as estratégias para pacientes albergando vírus droga-resistentes (Tabela 310.10). Várias conclusões consistentes surgiram desses estudos: primeiro, o grande grau de supressão observado quando mais drogas antirretrovirais são utilizadas, particularmente quando nova classe terapêutica é adicionada. Segundo, pacientes na fase inicial da infecção do HIV, baixas cargas virais, ou ambos, têm melhor resposta virológica à terapia de resgate do que pacientes em estágios mais avançados. Por exemplo, as taxas de resposta virológica para tratamento de resgate declinaram rapidamente quando a carga viral basal aumentou acima de 10.000 cópias/mℓ. Terceiro, a presença de resistência fenotípica está associada a pobre resposta virológica para subsequente terapia de resgate. Quarto, as complexas e imprevisíveis interações às drogas podem ocorrer durante interação aos novos regimes de resgate. Essa situação pode resultar em exposição de drogas subótimas e acelerada resistência à droga.

Fármacos antirretrovirais podem ser usados subsequentemente?

Uma questão que não tem sido adequadamente abordada nos ensaios clínicos seria quais drogas antirretrovirais deveriam ser usadas na sequência com base nos padrões de resistência. Deveria uma única droga ser usada primeiro por causa da falência de drogas, mesmo que vá comprometer a eficiência de outras drogas terapêuticas? Infelizmente, a resistência a uma droga comumente oferece a resistência cruzada para outras drogas da mesma classe terapêutica, sugerindo que a estratégia de sequência baseando-se na resistência não deveria ser utilizada. Resistência cruzada é particularmente comum dentro da classe dos não análogos nucleosídios; uma única mutação comumente induz resistência aos outros não análogos. Embora a situação seja mais complicada dentro dos inibidores da transcriptase reversa, resistência fenotípica em alto nível a uma droga geralmente tem reação cruzada, se não para todas (lamivudina pode ser uma exceção). O baixo grau de resistência fenotípica aos análogos nucleotídios está associado a amplos e variados graus de resistência cruzada. Entretanto, em regimes específicos dentro da classe dos análogos, pode ser possível ter regimes que podem ser trocados antes de mutações complexas emergirem (p. ex., a mutação K65R inicial depois da falência ao tenofovir pode preservar a atividade do AZT e as mutações iniciais relacionadas com o AZT podem preservar a atividade do tenofovir). Reação cruzada é também comum dentro da classe dos inibidores da protease, apesar de existirem exceções, por exemplo, a mutação D30 do nelfinavir, a I150V associada ao amprenavir e a I50 L associada ao atazanavir comumente ocorrem na falência precoce viral e não conferem alta resistência cruzada aos outros inibidores de protease, o que suporta o seu uso em regimes de primeira linha. Essas considerações sugerem que o uso de drogas na sequência com base nos padrões esperados de resistência é uma estratégia razoável, em particular se a falência do regime inicial é abordada agressivamente[28] (Tabela 310.11).

Episódios intermitentes de viremias

Muitos pacientes que alcançaram viremia indetectável no plasma ocasionalmente apresentam episódios de viremia transitória (chamado *blip*, o qual é definido como uma única medida de 50 a 1.000 cópias/mℓ no plasma). Esses episódios de viremia transitórios são associados a evolução viral, alta carga viral, emergência de variantes resistentes às drogas e uma capacidade menor de incremento das células infectadas latentes. Embora episódios de viremia transitória pareçam indicar uma replicação viral contínua, eles não têm sido associados a aumento, pelo menos a curto prazo, do risco de rebote viral e não parecem afetar o ganho nas contagens de células CD4. A razão pela qual cargas virais permanecem baixas e estáveis em alguns pacientes não é conhecida, sendo que uma das causas pode ser a geração de uma imunidade HIV-específica que permite contínua exposição e estimulação antigênica.[38]

Como poderiam pacientes com baixa carga viral ou carga viral intermitente ser abordados se a adesão não é um problema?

Muitos clínicos e pacientes são relutantes em descontinuar um regime efetivo e iniciar um mais complicado regime de resgate. A intensificação do tratamento pode ser uma opção dependendo da taxa de replicação e o tipo de regime utilizado. Tenofovir, ritonavir e talvez abacavir, como um potencializador farmacológico, têm sido usados com vários propósitos, mas estudos controlados suportando o uso dessas medidas tradicionais são limitados. Desde que cada nova droga tenha adicional toxicidade e por levar a acelerada fadiga de comprimidos, muitos clínicos simplesmente escolhem continuar um tratamento estável a despeito da intermitente viremia, visto que esses pacientes realmente estão bem durante o seguimento a curto prazo.

Tabela 310.10 Estudos clínicos randomizados, abordando estratégias terapêuticas em pacientes que fizeram uso de antirretroviral.

Estudo	População de estudo	Conclusões
ACTG 359	N = 277; uso prévio de NRTI e indinavir Sem prévio uso de NNRTI	Uso de 2 IP e 1 NNRTI foi mais efetivo que uso de 2 IP sem um NNRTI; interações farmacológicas são imprevisíveis e podem resultar em menor resposta virológica
ACTG 364	N = 195, NRTI+	Combinação de IP e NNRTI foi mais efetiva; menor CV pré-HAART indicou melhor resposta à terapia de resgate
ACTG 3728	N = 94; NRTI e indinavir	Melhores taxas de resposta virológica foram observadas quando os pacientes mudaram para um regime com nelfinavir, mesmo se a resistência cruzada para esse IP fosse comum
ACTG 398	N = 481; NRTI e IP, muitos NNRTI	Entre pacientes que tomaram NRTI, NNRTI e IP, regimes multidrogas em resgate raramente resultaram em carga viral indetectável durável. Exposição adicional às drogas podem resultar em melhora da CV (5 melhor que 4), mas isso pode não resultar em melhora na contagem de CD4. Suscetibilidade ao efavirenz é comum em NRTI, NNRTI virgens e associado à resposta ao efavirenz
Coorte Suíça	N = 163; NRTI e IP	Mutações que conferem resistência às drogas podem ficar arquivadas por meses em pacientes que respondem ao HAART e comprometer futuros tratamentos
ACT 343	N = 87; NRTI e IP	Falência virológica ao esquema inicial de HAART pode estar associada à emergência de vírus que retêm completa suscetibilidade para uma ou mais drogas em um regime; isso ocorre independentemente da adesão ou exposição a drogas
CPCRA	N = 270; multidroga-resistente	STI por 16 semanas antes do início da terapia de resgate foi associada a uma resposta clínica, imunológica e virológica ruim quando comparada com o início imediato da terapia de resgate

ANRS 097	N = 70, multidroga-resistente	STI por 8 semanas antes do início da terapia de resgate foi associada a melhor resposta clínica, imunológica e virológica ruim quando comparada com o início imediato da terapia de resgate (sem STI)

CV = carga viral; HAART = terapia antirretroviral de alta eficácia; IP = inibidores da protease; NNRTI = inibidores da transcriptase reversa, não análogos nucleosídios; NRTI = inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídio e nucleotídio; STI = interrupção programada de tratamento.

Tabela 310.11 Mutações associadas à resistência aos antirretrovirais.

Droga	Mutação primária	Mutação secundária	Comentários
3TC, entricitabina	M184V, E44D	–	Mutação M184V aumenta a suscetibilidade ao AZT, D4T, e talvez ao tenofovir, porém diminui para o ABV
AZT, D4T	M41L, D67N, K70R, L219W, T215Y/F, K219Q	–	Essas mutações estão associadas à classe dos timidínicos e análogos, conferindo ampla resistência cruzada a toda a classe
DDI	L74R	M184V	Múltiplas mutações dos análogos timidínicos conferem resistência cruzada ao DDI
Abacavir (ABV)	K65R, L74V, Y115F, M184V	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q	K65R não é selecionada quando ABV é coadministrado com análogos timidínicos. Múltiplas mutações dos análogos timidínicos conferem resistência cruzada ao ABV
Tenofovir	K65R	M41 L, D67N, K70R, L210W, L215Y/F, K219Q	K65R resulta em resistência cruzada para a maioria dos NRTI (exceto AZT). Múltiplas mutações dos análogos timidínicos conferem resistência cruzada ao tenofovir
Efavirenz, nevirapina	K203N, Y181C/I, G190A	A98 G, L100I, V106A, 108I, P22 H, P236L	Alto nível de resistência ao NNRTI pela presença de uma única mutação. Outras mutações podem surgir durante a falência, limitando a eficácia de uma 2a geração de NNRTI
Amprenavir	I150V, I84V	L10I, M46I, I74V, I54V	I50V pode não conferir resistência a outros IP
Atazanavir	I50L	A71V	
Indinavir e ritonavir	M46I/L, V83I/A/T/F/S, I84V, L90 M	L10I/V, K20 M, L24I, V32I, M36I/L, I54V, A71V/T, V77I	Múltiplas mutações são necessárias para conferir alto grau de resistência
Nelfinavir	D30N, L90 M	L10I, M36I, A71V/T, V77I, V82A, I84V, N88D	D30N não confere resistência cruzada aos outros IP; L90 M pode limitar a resposta para subsequentes terapias
Lopinavir	–	L10F/I/R/V, K20 M/R, F53 L, I54 L/T/V, L63 P, A71I/L/TV, V82A/F/T, I84V, E L90 M	Resistência primária ao lopinavir não tem sido documentada in vivo. Existe uma forte associação entre o número de mutações e a perda de atividade clínica
Saquinavir	G48V, L90 M	L10I/R/V, I54V/L, A71V/T, V82A/T/F, I84V	–
Tipranavir	L33F/L/T, V82A/F/?/T, I84V, L90 M	–	Três ou quatro mutações primárias diminuíram a resposta ao tipranavir em estudo fase II
Enfuvirtida (T-20)	G36D, G36S, V38A, N43D	–	Existe suscetibilidade nas cepas selvagens; resistência cruzada para segunda geração (T1249)

AZT = zidovudina; DDI = didadosina; D4T = estarridina; IP = inibidores da protease; NNRTI = inibidores da transcriptase reversa, não análogos nucleosídios; NRTI = inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídio e nucleotídio; 3TC = lamivudina.

Primeira falência à terapia antirretroviral combinada de alta eficácia

Dado o número de agentes atualmente disponíveis, todos os pacientes têm pelo menos duas oportunidades de alcançar uma completa ou próxima supressão viral. Para assegurar resposta de sucesso a um segundo esquema de HAART, o tratamento deveria ser modificado toda vez que incompleta supressão viral ao primeiro regime for confirmada. A ausência de intervir agressivamente eleva o risco de selecionar mutações específicas, muitas das quais podem conferir reação cruzada para outras drogas da mesma classe. Recomendações mais conservadoras, em termos de falência, são modificar a terapia assim que possível e usar um novo regime, objetivando completa supressão. Testes de resistência deveriam ser úteis nessa decisão. A maioria das dificuldades, não adequadamente equacionadas nos ensaios clínicos, questiona o tratamento de resgate sobre a possibilidade de sempre usar uma droga de uma classe à qual o paciente não tenha sido exposto. Por exemplo, o uso de um não análogo depois de

um inibidor de protease pode resultar em supressão viral duradoura, mas somente se o não análogo pode ser combinado com outros agentes ativos. Se não há outros agentes disponíveis, a preservação do não análogo para futuros regimes deveria ser fortemente considerada.[28] O TCM-278, uma droga ainda em estudo, revelou ser uma droga promissora dessa classe e não oferece resistência cruzada àquelas atualmente disponíveis.[39]

Falência múltipla à terapia antirretroviral combinada de alta eficácia

Muitos deveriam concordar que o objetivo da terapia antirretroviral, nos pacientes nas falências da primeira HAART, deveria ser a completa supressão viral. Entretanto, uma vez que vários regimes tenham falhado, fica difícil de perseguir uma carga viral indetectável, e os objetivos tornam-se menos claros. Assim, várias drogas são necessárias para suprimir o HIV e muitos pacientes são levados a tomar esquemas mais complexos, doses com horários inconvenientes, riscos de toxicidade e altos custos.

Como então os pacientes com vírus resistentes às drogas deveriam ser tratados? Em geral, existem três opções: trocar para um regime agressivo de multidrogas com o objetivo de completa supressão viral; continuar um regime parcialmente efetivo a despeito da presença de resistência; ou interromper o tratamento. Cada uma dessas estratégias tem os seus riscos inerentes e os seus benefícios, como descrito a seguir.

Regimes com múltiplas drogas com o objetivo de uma completa supressão

Uma possível estratégia para pacientes com vírus droga-resistente seria administrar várias drogas quanto possível, com a esperança de uma completa supressão da replicação viral (Tabela 310.12). O estudo da terapia de resgate mais completo até o momento foi o ACTG 398, no qual os pacientes que usaram um regime complexo com cinco drogas tiveram maior grau de supressão que aqueles com quatro drogas.[34] Uma série de estudos prospectivos, não controlados, tem também mostrado importante resposta virológica para regimes de cinco a oito drogas, chamado mega-HAART. Quando o tenofovir foi adicionado em pacientes com regimes estáveis em pacientes com alta resistência retroviral, algum grau de supressão ocorreu, mesmo se no momento da intensificação uma resistência ao tenofovir foi detectada. Essas observações, em conjunto, suportam a noção que quando a supressão viral de uma variante droga-resistente for necessária, quanto mais drogas utilizadas, melhor a resposta.

A importância desses regimes mais complexos ainda não está clara. A cada droga adicionada, maior custo financeiro e maior risco de efeitos associados ao tratamento podem acontecer, por exemplo, interações de drogas e inconvenientes para o paciente. Assim, se um grande grau de replicação viral é alcançado com regimes agressivos, sempre traduzindo-se em um ganho de CD4, não é conhecido. No ACTG 398, o regime de cinco drogas não teve claro benefício de ganho de células CD4, comparado ao regime de quatro drogas, muito embora a resposta virológica superior tenha sido observada[40] (ver Tabela 310.9).

Muitas estratégias racionais de terapias de resgate que usaram regimes fixos (como o ACTG 398), ou aqueles de quanto mais precoce quanto possível, ainda necessitam de mais investigações. A terapia pode ser individualmente desenhada pela história do paciente e nos testes de resistência, com o uso somente de drogas que são mais próximas de serem efetivas. Testes de suscetibilidade fenotípica, em combinação com o monitoramento terapêutico da droga, podem ser particularmente úteis com pacientes com HIV multirresistentes.[28]

Regimes para falência de múltiplas drogas podem também ser construídos com base em combinações específicas que são mais fáceis de serem adicionadas ou se podem ser aditivos ou sinérgicos *in vivo*. Por exemplo, lamivudina, comumente usada na terapia de resgate, mesmo quando a resistência genotípica existe, porque a mutação M184V aumenta a suscetibilidade ao AZT e talvez ao tenofovir. A mutação M184V também reduz a capacidade replicativa e, assim, o uso continuado de lamivudina significa um vírus de menor capacidade replicativa. Similarmente, mutações nos análogos timidínicos podem resultar em hipersuscetibilidade aos não análogos, acarretando uso contínuo dessas drogas, desejando manter essas mutações em pacientes que começaram regimes de resgate baseados em não análogos (ver Tabela 310.10).

Tabela 310.12 Possíveis estratégias de tratamento após falência de um esquema inicial de HAART.

Primeiro regime	Opções terapêuticas	Comentários
3 NRTI	2 NRTI + 2 IP; 1-2 NRTI, 1 a 2 IP, e NNRTI	Falência do NRTI está associada a alguma preservação da atividade residual para outros NRTI
2 NRTI + NNRTI 2 NRTI + IP	2 NRTI + 2 IP; 2 NRTI + 2 IP; 1 a 2 NRTI, 1 a 2 IP, e NNRTI	Falência ao NNRTI está associada à perda de toda a classe Falência ao IP está associada a alguma atividade residual desta classe
2 NRTI + 2 IP	1 NRTI + 2 IP, e NNRTI	Falência de alguns regimes com duplo IP tem sido associada à limitada resistência do IP
Qualquer regime de HAART	–	STI pode ser considerada durante falência virológica para permitir o crescimento de vírus selvagens sensíveis ou para inibir o crescimento de vírus resistentes, preservando futuras opções
Qualquer regime de HAART	Continuar com HAART	Terapia continuada em face da constante replicação viral geralmente é associada a supressão virológica duradoura e a ganhos estáveis de CD4; entretanto, pode ocorrer acumulação continuada de mutações. Essa opção não é recomendada na primeira falha da HAART, mas pode ser nos casos em que existem poucas opções terapêuticas para uma completa supressão, ou quando classes precisam ser preservadas

IP = inibidor da protease; HAART = terapia antirretroviral de alta eficácia; NNRTI = inibidores da transcriptase reversa, não análogos nucleosídios; NRTI =

inibidores da transcriptase reversa, análogos nucleosídio e nucleotídio; STI = interrupção programada de tratamento.

Ritonavir é comumente usado em pacientes experimentados como um potenciador farmacológico. Em baixas doses, 100 a 200 mg, 2 vezes/dia, ritonavir inibe o citocromo P450 e o metabolismo de drogas mediadas pelo citocromo P450, aumentando, assim, os níveis plamáticos de outros inibidores de protease e coadministrados. Ritonavir também inibe o transporte celular da glicoproteína p, diminuindo o efluxo de drogas da célula. A alta exposição da droga associada ao reforço é uma via particularmente útil em lugares com baixa ou moderada resistência fenotípica aos inibidores de protease, desde que as oscilações resultantes possam exceder a concentração de drogas necessárias para inibir a replicação de variantes resistentes. Uma dessas estratégias ainda não provada é o uso de três inibidores de protease, um dos quais deve ser administrado em baixas doses em um único regime. Essa opção é totalmente atrativa para regimes que incluem o amprenavir, pois testes de suscetibilidade fenotípica sugerem menor resistência cruzada com outras drogas.

Supressão viral parcial e quando trocar

A maioria dos pacientes não tratados mantém a carga viral em um estado estável (*steady-state*) durante a infecção crônica. Esse *set-point* na carga viral é determinado por vários fatores, incluindo imunidade específica anti-HIV, fatores genéticos do hospedeiro e fenótipo viral. Muitos meses depois do pico da falência viral, pacientes tratados com viremia com vírus multirresistentes parecem alcançar um novo estado estável da carga viral, no qual em muitos casos, substancialmente menor que a carga viral pré-tratamento. Os mecanismos dessa redução da viremia não têm sido elucidados, mas eles provavelmente incluem a redução da capacidade replicativa viral (*fitness viral*), persistência da atividade anti-HIV da terapia contra as variantes resistentes, baixa ativação das células TCD4+ e talvez resposta imunológica específica anti-HIV mais efetiva (Figura 310.14).[28]

Aumento continuado da contagem de células CD4+, a despeito da falência virológica, tem sido referido como resposta discordante. Esse termo é, às vezes, usado de forma inapropriada porque a falência virológica é raramente completa e há forte relação inversa entre o grau de supressão viral e a magnitude do benefício das células T. Por exemplo, em um estudo de coorte, quanto maior a queda da carga viral abaixo do *set-point* pré-terapia, maior o ganho das células CD4 (uma queda de 0,7 Log na carga viral foi sugerida como uma linha na qual o ganho das células CD4 foi mantido). Quando um tratamento parcialmente efetivo é descontinuado, acontece um rebote de vírus selvagens de HIV, as contagens T CD4 rapidamente declinam, estabelecendo, assim, os benefícios de se manter a curto tempo, um regime efetivo parcial.

Todas essas observações suportam o uso contínuo de um regime parcialmente efetivo em pacientes cujo regime completamente supressivo esteja disponível.[28]

Quando trocar a terapia em um paciente com infecção com vírus multirresistente, ainda permanece um dos mais controversos problemas na medicina do HIV. Modificação da terapia ao menor sinal de falência virológica pode rapidamente levar à utilização de todas as classes terapêuticas e em muitos casos impraticáveis, por causa da toxicidade às drogas, barreiras de adesão e custo de drogas. Ao contraste, a utilização de um mesmo regime beneficia a acumulação de mutações conferindo droga-resistência, consequências clínicas e imunológicas imprevisíveis relacionadas com a replicação viral contínua. Com relação a esses conceitos, ensaios clínicos que codificam a capacidade replicativa podem ser úteis para decidir se a estratégia agressiva de troca é necessária ou se a estratégia de manter o esquema é a mais adequada. Alternativamente, ensaios que avaliam a capacidade de ativação de células T ou de replicação podem ser úteis em mensurar o dano imunológico em razão da replicação viral.

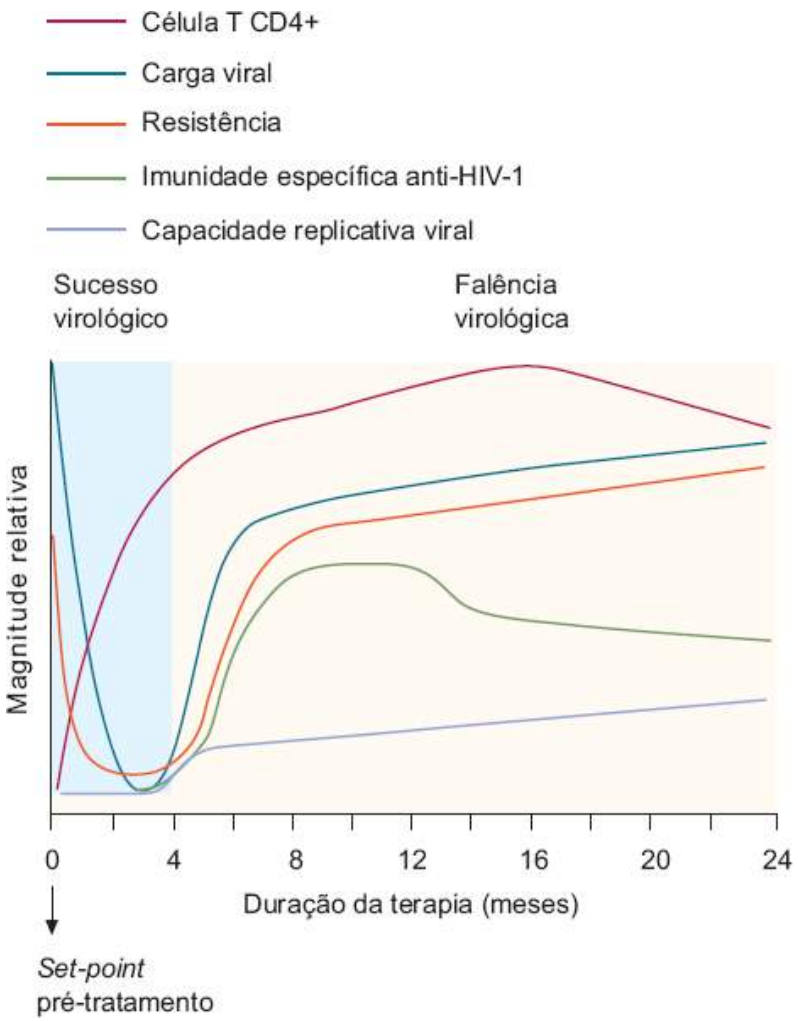

Figura 310.14 Evolução imunológica e viral durante o tratamento antirretroviral. HIV-1 = vírus da imunodeficiência humana do tipo 1. (Adaptada de Deeks.)[28]

Novos fármacos e novos alvos

Existe urgente necessidade de novos agentes e novas abordagens tratando outros alvos do ciclo do HIV. Vários agentes estão em desenvolvimento, incluindo inibidores da entrada viral,[41] e integração do DNA viral (Tabela 310.13). Até 2012, cerca de 33 antirretrovirais estavam em estudos clínicos e pré-clínicos para serem utilizados em pacientes com HIV/AIDS nos EUA. Inibidores de integrase, que agora foram desenvolvidos, são inibidores de transferência de cadeia (INSTIs) que bloqueiam a posição de inserção no DNA hospedeiro. O DNA proviral não pode ser inserido no genoma do hospedeiro e é circuncidado por enzimas de reparação celular, interrompendo a replicação viral irreversivelmente.[1,35,38]

Raltegravir (RAL, Isentress®, Merck) demonstrou potente e duradoura atividade contra o HIV-1, mantendo ao mesmo tempo um perfil de segurança favorável. Resultados de ensaios clínicos indicam que é seguro e altamente eficaz no tratamento de ambos os pacientes sem uso prévio de antirretrovirais e naqueles com falha a esse agentes. RAL com terapia otimizada de base (OBT) fornece um esquema alternativo para pacientes com poucas opções de tratamento e pode ser uma opção viável de tratamento para pacientes com contraindicação ou intolerância a outro ART. Resistência a RAL tem sido associada a substituições de aminoácidos em três posições-chave no teor em proteína: Y143R/C, Q148 H/R/K ou H155 H, isoladamente, ou acompanhada de outras mutações, tais como T66I, L74 M, E92Q, T97A, E138 K + G140S/A GY143 H, V151I e G163R.

Tabela 310.13 Antagonista baseado em CCR5 e regimes iniciais poupadores de NRTI que podem ser considerados apenas em circunstâncias especiais, incluindo força das recomendações (necessidade?) e qualidade das evidências.

Antagonistas	Regimes	Comentários
Antagonista CCR5 mais NRTIs (NNRTI-PI-, PI-, e poupadores de InSTI)	Maraviroque mais tenofovir/entricitabina ou abacavir/lamivudina (CIII)	O ensaio de tropismo para confirmar o vírus R5 deve ser feito antes da prescrição de maraviroque. Maraviroque não é eficaz em pessoas que tenham X4 ou infecção pelo vírus X4/R5 dupla/mista. Poucos dados estão disponíveis para maraviroque com tenofovir/entricitabina ou abacavir/lamivudina
PI/r mais InSTI (poupadores de NRTI)	Darunavir/ritonavir mais raltegravir (BIIa) Lopinavir/ritonavir mais raltegravir (BIa)	Dados emergentes para esses regimes. Triagens clínicas evidenciam que a necessidade prévia de uma recomendação formal pode ser feita

CCR5 = receptor 5 de quimiocina CC; InSTI = inibidor de integrase da transferência de cadeia; NRTI = inibidor dos nucleotídios/nucleosídios de transcriptase reversa; NNRTI = inibidor de não nucleosídios de transcriptase reversa; PI = inibidor de protease; r = potenciado com ritonavir.

Elvitegravir (EVG, GS-9137, Gilead), também um INSTI, está passando por ensaios de fase III. EVG tem demonstrado boa eficácia e segurança, com efeitos colaterais mínimos. Apresenta a vantagem de uma dosagem 1 vez/dia VO, no entanto, a droga requer *booster* e isto conduz a um certo número de interações fármaco-fármaco e ajustar a dose necessária quando do tratamento com certas drogas. Resistência a EVG é associada às mutações T66I/A/K, E92Q, E138K, Q146P, S147G, N155H Q148R/H/K e,[42] que são próximas das mutações de resistência selecionadas pelo RAL e, portanto, a resistência cruzada para ambas as drogas é esperada.

Dolutegravir (S/GSK1349572) é um INSTI em investigação com acividade contra a maioria dos isolados resistentes a RAL ou EVG. Estudos farmacocinéticos em pessoas demonstraram meia-vida plasmática longa, sem a necessidade de reforço, e potencial para uma maior barreira à resistência em comparação com RAL e EVG. Os resultados 96 semanas a partir de um estudo randomizado, parcialmente cego, dose estudo de determinação de dolutegravir contra efavirenz, mostrou dolutegravir foi eficaz quando administrado 1 vez/dia, sem reforço e foi bem tolerado em todas as doses avaliadas e não foi detectada resistência.[43,44]

Considerações finais

Apesar dos múltiplos avanços em nosso entendimento de como o HIV persiste em pacientes sob ART, a perspectiva de eliminar todas as células infectadas de forma latente permanece indefinida. Sabemos de múltiplos agentes que podem ativar as células infectadas de forma latente *in vitro* e muitos destes compostos já foram demonstrados seguros em humanos em tratamento de condições não relacionadas com o HIV. Embora seja altamente provável que a combinação de várias estratégias será necessária para eliminar todas as células infectadas latentes. Apesar dos grandes desafios científicos que enfrentamos para definir essas estratégias para a cura da infecção pelo HIV, é preciso superá-los em diversas frentes, incluindo a pesquisa básica e aplicada.

Capítulo 311

Doenças Alérgicas

Urticária e Angioedema

Anete Sevciovic Grumach e Valéria Aoki

Conceito

A urticária pode ser definida como um quadro cutâneo que se caracteriza pelo surgimento de lesões fugazes, papulosas ou em placa, eritêmato-edematosas que evanescem após minutos ou horas (em geral máximo de 48 h). A lesão elementar é denominada de urtica, e comumente é acompanhada de prurido intenso. O angioedema caracteriza-se pelo acometimento da derme profunda e do tecido subcutâneo. Este sintoma resulta de um grupo heterogêneo de doenças relacionado com diversas causas e pode ser desencadeada por uma diversidade de fatores, apresentando-se clinicamente muito variável.[1]

A urticária pode ser classificada em aguda, quando o quadro persiste por até 6 semanas, e crônica, quando ultrapassa o período de 6 semanas.[2] Segundo as últimas diretrizes, o termo "espontâneo" foi adicionado à nomenclatura de "urticária crônica**",** previamente denominada de urticária crônica idiopática.[3] A classificação das urticárias de acordo com os fatores desencadeantes está na Tabela 311.1.

Epidemiologia

A urticária é uma afecção cutânea frequente, estimando-se que a urticária afeta de 12 a 24% de indivíduos em algum período da vida.[4,5] A urticária crônica é menos comum que a aguda e tem uma prevalência estimada de 0,5 a 1% na população europeia.[6] Somente um estudo de prevalência de urticária espontânea crônica segundo a classificação recomendada foi publicado, encontrando-se 0,8% em 1 ano de afetados na Alemanha.[7]

Clinicamente, pacientes com urticária espontânea crônica podem ser posteriormente divididos naqueles com angioedema concomitante (33 a 67%), aqueles sem angioedema (29 a 65%) e aqueles com angioedema recorrente sem urticária (1 a 13%).[3,5,7,8] Comumente não se formam lesões residuais após a resolução dos sintomas, exceto por escoriações possíveis pelo prurido.[9]

Tabela 311.1 Classificação da urticária de acordo com o tempo e os fatores desencadeantes.

Urticária espontânea (não física)	Aguda	< 6 semanas
	Crônica	> 6 semanas
	IgE mediada	Aeroalérgenos
		Alimentos
		Venenos de insetos
		Medicamentos
		Infecções parasitárias
	Não IgE mediada	Doença autoimune
		Criglobulinemia

		Infecções
		Linfoma
		Vasculite
Urticária física	Frio	Vento e por objetos, líquidos e ar gelado
	Calor	Calor local
	Solar	Raios UV e/ou visível
	Factícia/dermografismo	Pressão local (após 1 a 5 min)
	Vibratória	Força vibratória
Outras urticárias	Aquagênica	Água
	Colinérgica	Elevação da temperatura corpórea ou alimentos apimentados
	De contato	Contato com substâncias urticariogênicas
	Exercício físico	Atividade física

Adaptada de Costa *et al.*;[2] Schaefer.[13]

É provável que muitos indivíduos com esta condição não procurem auxílio médico, recorrendo à automedicação, mas a urticária representa cerca de 1% das consultas dermatológicas.[2]

A faixa etária mais acometida é a de adultos jovens; em um estudo americano, houve dois picos de maior frequência: aos 9 anos e de 30 a 40 anos. A distribuição por sexo não apresenta diferenças significativas, mas há uma predileção pelo sexo feminino nos adultos; em alguns estudos, a porcentagem de acometimento do sexo feminino é de 69%.[2,10,11] Estima-se que 20% das crianças apresentarão, pelo menos, um episódio de urticária aguda antes da adolescência.[10] Na população infantil, 85% apresentam apenas urticária, enquanto na população adulta, 50% evoluem com urticária e angioedema.

Fisiopatologia

O mecanismo básico para a compreensão da urticária reside na tríplice reação de Lewis: eritema inicial pela dilatação capilar; resposta secundária produzida por uma dilatação arteriolar mediada por reflexos nervosos axônicos; e, finalmente, a urtica causada pelo extravasamento de fluido do espaço intravascular para o extravascular, secundário ao aumento da permeabilidade vascular.[12] A célula principal envolvida nos processos de urticária/angioedema é o mastócito; no caso da pele, é uma célula que possui grânulos secretórios (triptase, quimase, carboxipeptidase e catepsina G). Os mastócitos cutâneos liberam histamina em resposta a várias substâncias, tais como: componente C48/80, morfina, codeína, neuropeptídios, substância P, peptídio vasoativo intestinal e somatostatina.[2,13,14]

A histamina, um mediador pré-formado no mastócito, é a principal substância envolvida nas urticárias, ativando receptores de superfície dos tipos H1, H2 e H3. A ativação dos receptores H1 leva ao aumento da permeabilidade vascular, eritema, edema, contração do músculo liso do intestino e dos brônquios, aumento da secreção nasal, aumento da quimiocinesia de eosinófilos e polimorfonucleares neutrófilos, aumento de produção de prostaglandinas e diminuição do GMP cíclico (GMPc), e liberação de mediadores. Com a ativação dos receptores H2, há aumento da produção das secreções pelo estômago e brônquios, aumento da permeabilidade vascular, inibição da liberação de linfocinas dos polimorfonucleares, ativação de linfócitos T supressores e aumento dos níveis de AMP cíclico (cAMP) dos linfócitos. Os receptores H3 estão presentes apenas no tecido nervoso.[13,14]

A ativação de mastócitos e liberação de mediadores é um processo complexo envolvendo vias imunes e não

imunes. Em um paciente sensibilizado a alimento, veneno de inseto ou medicamento, a ativação mediada por IgE dos mastócitos da derme pode resultar em urticária aguda. Os mastócitos também podem degranular e causar urticária por mecanismos não imunes, tais como os observados em urticárias físicas (colinérgicas, induzida pelo frio, de pressão, vibratória, solar e aquagênica e dermografismo).[5]

Autoanticorpos contra a subunidade a do receptor Fc da molécula de IgE podem ativar basófilos a liberar histamina *in vitro*. Esta resposta pode ser aumentada por ativação de complemento e produção de C5a. Também reforçando a patogênese autoimune da urticária crônica está a prevalência aumentada de anticorpos antitireoide (aproximadamente 1/3 dos casos) e disfunção tireoidiana em alguns pacientes (1/5 dos casos).[2] Outros degranuladores de mastócitos não IgE mediados incluem meio de contraste radiológico e medicamentos como morfina, codeína e vancomicina. Métodos como ELISA não são suficientes para detectar os autoanticorpos na urticária crônica e ensaios funcionais como a liberação de histamina pelo basófilo ou a verificação de marcadores de ativação de basófilos são essenciais. Também há relato de hiporresponsividade ou mesmo hiper-responsividade em subgrupos de pacientes com urticária crônica e poderia esclarecer as situações denominadas como idiopáticas.[2]

Outros mediadores são produzidos pelos mastócitos; dentre os pré-formados, citamos os fatores quimiotáticos, heparina e o fator de necrose tumoral (TNF); dentre os neoformados, que são produzidos apenas no momento de ativação mastocitária, temos o ácido araquidônico (AA) e o fator ativador de plaquetas (não presente na pele).[14]

Como patogenia da urticária, podemos considerar dois tipos de mecanismo: o não imunológico e o imunológico.

Mecanismos não imunológicos

Existe um grupo vasto de substâncias que leva à liberação de histamina ou outros mediadores, agindo de forma direta sobre os mastócitos, provavelmente agindo sobre os níveis de cAMP intracelulares. As principais substâncias envolvidas são: bases orgânicas (aminas, composto C48/80); medicamentos (morfina, codeína, d-tubocurarina, polimixina B, tiamina, quinina, vancomicina, papaverina, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), e contrastes radiológicos); polímeros biológicos (produtos de helmintos, celenterados, frutos do mar, toxinas bacterianas, venenos de cobra, dextranas, substância P). Agentes físicos podem também levar ao desencadeamento da urticária (frio, calor, pressão, luz e dermografismo).

Mecanismos imunológicos

Os mecanismos imunológicos são classificados conforme a seguir:

- Mecanismo tipo I: referente à urticária aguda, em que há ligação do antígeno específico com a IgE presente nos mastócitos, redução do cAMP interno e liberação de histamina
- Mecanismo tipo III: referente à urticária hipocomplementêmica; participação da IgG e IgM, com ativação do complemento e liberação de C3a e C5a, que induzem a liberação de histamina
- Autoimunidade: cerca de 1/3 dos doentes de urticária crônica espontânea (UCE) apresentam autoanticorpos circulantes liberadores de histamina, que podem se ligar à IgE (30%), ou mais comumente (70%), ao receptor de alta afinidade da IGE (FcεRIα).[15,16] Estes autoanticorpos pertencem à classe IgG. Os anticorpos anti-FcεRIα apresentam heterogeneidade de subclasses; as predominantes na UCE são IgG1 e IgG3, enquanto em outras enfermidades (pênfigo vulgar, dermatomiosite, LES e penfigoide bolhoso) predominam as subclasses IgG2 e IgG4.[17] Estudos mostram que as UCE são mais graves, quando envolvem o mecanismo de formação de autoanticorpos.[18]

Fatores moduladores

São aqueles promotores da vasodilatação: álcool, calor, febre, exercícios, estresse, fatores hormonais.

Etiologia

Em urticária aguda e crônica espontânea, o tratamento de infecções associadas e/ou processos inflamatórios, incluindo gastrite associada ao *Helicobacter pylori*, infecções parasitárias ou intolerância a drogas ou alimentos, pode ser útil em certos casos. Além disso, alguns fatores, por exemplo, analgésicos podem desencadear a formação

de novas lesões assim como intensificar a urticária preexistente (ver Tabela 311.1).[1] As causas mais relacionadas com as urticárias estão relacionadas a seguir.[2,14]

- **Drogas.** Mais comuns, agindo pelos mecanismos I e III e são as penicilinas, sulfas, sedativos, analgésicos, laxativos, hormônios e os diuréticos.
- **Alimentos.** Em geral relacionados com as urticárias agudas. Ovos, peixes, nozes, frutos do mar, aditivos (salicilatos, azocorantes-tartrazina, ácido benzoico e penicilina) são os mais frequentes.
- **Inalantes.** Inseticidas, poeira, polens, penas, cosméticos. Normalmente há IgE envolvida, em especial nos atópicos.
- **Parasitoses.** Ver polímeros biológicos.
- **Infecções bacterianas, fúngicas ou virais.** Focos a distância, como dentários, otorrinolaringológicos, respiratórios, gastrintestinais e urinários.
- **Doenças sistêmicas.** Lúpus eritematoso sistêmico (LES), leucemias e linfomas, tumores viscerais, hipertireoidismo, febre reumática e artrite reumatoide juvenil.
- **Agentes físicos.** Luz, frio, calor e pressão.
- **Contactantes.** A absorção de determinadas substâncias por via cutânea pode levar a uma urticária; a este quadro se denomina de *urticária de contato*, ou dermatite de contato dérmica. Ocorre em geral 30 a 60 min após o contato, e raramente ultrapassa 24 h. Substâncias mais comuns: alimentos, têxteis, pelos de animais, artrópodes, vegetais, drogas, cosméticos.
- **Fatores psicogênicos.** O estresse hormonal como causa isolada deve ser diagnóstico de exclusão; os fatores emocionais são, em geral, agravantes e não causais.
- **Anormalidades genéticas.** Nas urticárias crônicas espontâneas, as frequências de HLADRB1*04 (DR4), e de seu alelo associado, o DQB1*0302 (DQ8), estão aumentadas. O HLADRB1*04 esteve mais correlacionado com doentes cujo soro apresentava maior atividade liberadora de histamina (Tabela 311.2).[19]

Anatomia patológica

O processo inflamatório na urticária aguda é bifásico: na fase inicial, há edema da derme e vasodilatação; em uma fase mais tardia, o edema se mantém, e surge um processo inflamatório infiltrativo misto, com presença de basófilos e sinais de dano endotelial. A urticária crônica apresenta achados semelhantes à fase tardia da urticária aguda, com exceção dos basófilos, que se encontram ausentes no quadro crônico, e do maior número de linfócitos. A liberação da histamina de basófilos parece estar correlacionada com a anafilaxia e com alergia a pólen e picada de insetos.[2]

Tabela 311.2 Condições médicas associadas à urticária.

Doenças infecciosas	Bacterianas (*H. pylori*) Virais Parasíticas
Doenças do tecido conectivo	Vasculite cutânea Lúpus eritematoso sistêmico
Doenças endócrinas	Doença de tireoide
Neoplasias	Tumores endócrinos Linfomas
Doenças autoimunes	
Crioglobulinemia	
Doenças autoinflamatórias	

Adaptada de Komarow, Metclafe;[5] Krause *et al.*[3]

O exame anatomopatológico deve ser realizado apenas nos casos em que há suspeita de urticária-vasculite, em conjunto com o exame de imunofluorescência direta, que pode revelar a presença de imunocomplexos, principalmente depósitos de complemento (C3) ao redor dos vasos dérmicos.[2,13]

Quadro clínico

As urticas são pápulas ou placas eritêmato-edematosas, que podem muitas vezes apresentar esmaecimento central e aspecto figurado. As lesões são fugazes (duração de horas), podem se confluir, e, em geral, são intensamente pruriginosas.

Existem formas de urticária que apresentam características clínicas distintas, em especial as urticárias físicas (dermografismo, colinérgica, solar, de pressão, ao frio, ao calor, aquagênica, pelo exercício físico, adrenérgica, de contato), as induzidas por produtos derivados do sangue, pelos inibidores da angiotensina convertase, por infecções, urticária-vasculite, autoimune, e o angioedema.[2,14,20]

O curso natural de diferentes subtipos de urticária varia bastante. Embora a discriminação entre urticária aguda e crônica espontânea seja importante para abordagem diagnóstica e terapêutica, esta divisão é artificial. Não há como saber qual paciente se tornará crônico.[3] Também não se sabe que proporção de pacientes terá uma recaída da doença após a remissão. Gaig *et al.* demostraram que 50% dos pacientes com urticária não aguda eram assintomáticos após 3 meses e 80% após 1 ano, mas 11% permaneciam com sintomas após 5 anos.[2,21]

Urticárias físicas

Existem vários tipos, os quais estão explicados as seguir.

- **Dermografismo.** Afeta 10 a 15% da população geral; urtica linear surge onde a pele sofre um atrito, e a duração é de cerca de 30 min. O pico ocorre entre 20 e 30 anos. A frequência nas UCE é de 22%. A duração das crises do dermografismo pode chegar a 5 anos em 22% dos doentes. A frequência não está aumentada na atopia.
- **Urticária colinérgica.** Pápulas com pouco edema, que podem ser acompanhadas de sintomas gerais, como náuseas, vômitos, cefaleia, *flushing* e sibilos. Surgem após aumento da temperatura corpórea (após o banho, exercício físico). A frequência encontra-se aumentada na atopia.
- **Urticária solar.** Eritema, edema, angioedema e prurido presentes. 48% de associação com atopia e sintomas sistêmicos podem ocorrer.
- **Urticária de pressão.** Edema e eritema muitas vezes dolorosos, que surgem até 6 h após pressão. Pico aos 30 anos. Associação com febre, artralgia, mialgia. Presente em 37% dos casos de UCE.
- **Urticária ao frio.** Hereditária ou adquirida, surge após minutos de exposição. Quadro geral com cefaleia, hipotensão, síncope, sibilos, palpitações, náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer. Se houver resfriamento de todo o organismo, hipotensão, síncope e risco de êxito letal podem ocorrer. Associação com crioglobulinemia e aglutininas.
- **Urticária ao calor.** Surge após calor local e associa-se com atopia.
- **Urticária aquagênica.** Urticas surgem após contato com a água; frequente em idosos de pele seca. Associação com doenças sistêmicas, como policitemia vera, doença de Hodgkin e síndrome hipereosinofílica.
- **Urticária pelo exercício físico.** Prurido, urticas e angioedema (cutâneo, laríngeo, intestinal), síncope. Associa-se com atopia.
- **Urticária adrenérgica.** Caracteriza-se clinicamente por urtica circundada por halo branco e costuma ser desencadeada por estresse emocional.
- **Urticária de contato.** Pode ser desencadeada por proteínas do látex (reações cruzadas com kiwi, banana e abacate), sendo comum nas profissões relacionadas com a área da saúde; quando mediada por IgE, sintomas sistêmicos podem ocorrer.
- **Urticária-vasculite.** Presente nos quadros de UCE com angioedema, acompanhados de febre, artralgia, conjuntivite, uveíte, glomerulonefrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão intracraniana. Quando há baixo complemento associado, há formação de anticorpos IgG contra a região colagênica do C1q. Associa-se com doença do soro, colagenoses, malignidades hematológicas e infecções.
- **Doença do soro.** Surge de 7 a 21 dias após infusão de soro heterólogo, ou drogas. Quadro que cursa com

febre, urticas, linfadenopatia, mialgia, artralgia, artrite. Duração média de 4 a 5 dias. Prevalece a urticária em 70% dos doentes.

- **Urticária pelos produtos derivados do sangue.** Após infusão de sangue, plasma ou imunoglobulina, com formação de imunocomplexos, e ativação do sistema complemento. Forma-se um edema e um eritema de duração entre 24 e 48 h.
- **Urticária por infecções.** Urticária aguda pode ocorrer concomitantemente às infecções do trato respiratório superior, especialmente em crianças. O vírus da hepatite B pode ocasionar quadro de urticária, acompanhado de febre e artralgias.
- **Urticária pelos inibidores da angiotensina convertase.** Frequência de 0,1 a 0,7% dos usuários destas drogas anti-hipertensivas. Surge na primeira semana de tratamento, e angioedema é relatado em 72% dos casos, sendo a urticária mais rara. O quadro pode ser acompanhado de tosse e de angioedema do trato gastrintestinal.
- **Angioedema adquirido.** Quando há acometimento da derme e do tecido subcutâneo, ocorre o angioedema adquirido, também denominado edema angioneurótico ou de Quincke. Consiste em edema agudo, cor da pele ou eritematoso, que surge nas pálpebras, lábios e língua, podendo acometer mãos e pés. A laringe pode ser afetada, levando à asfixia e ocasionando risco de êxito letal. Manifestações sistêmicas como febre, náuseas, vômitos, sinais de hipotensão, dor abdominal e artralgias podem estar presentes. Aproximadamente 15 a 50% dos casos de urticárias podem apresentar angioedema concomitante. Existem dois tipos de angioedema: o tipo I, associado a outras doenças (linfoma B, leucemia crônica aguda, mieloma múltiplo, carcinoma retal), e o tipo II, que é definido pela presença de autoanticorpos contra a molécula inibidora de C1 (C1-INH).[22] No tipo I, parece ocorrer um aumento do catabolismo do C1-INH. A abordagem terapêutica é diferente; no tipo I, há boa resposta aos andrógenos; já no tipo II, imunossupressão é a medicação de escolha para o combate dos autoanticorpos.[12]
- **Angioedema hereditário.**[13,23] O angioedema hereditário (AH) é caracterizado pelos episódios agudos de repetição de edema localizado na pele e mucosa, afetando principalmente as extremidades, face, laringe e trato gastrintestinal. O edema cutâneo não é pruriginoso e não é doloroso. Placas eritematosas podem estar presentes, lembrando o eritema *marginatum*, O envolvimento do trato gastrintestinal está associado a dor abdominal aguda, náuseas, vômitos e, menos frequentemente, diarreia. Estas alterações intestinais podem ser confundidas com abdome agudo e levar a um procedimento cirúrgico desnecessário. O edema de laringe é a manifestação mais grave deste quadro. Os ataques são desencadeados por trauma, ciclo menstrual, processos infecciosos ou estresse, mas também podem ocorrer na ausência de qualquer fator desencadeante. O edema dura aproximadamente 24 a 72 h. Os sintomas instalam-se mais comumente na infância e agravam-se na adolescência, tendendo a melhorar na 5ª e 6ª décadas de vida. Há uma tendência a piorar em decorrência de alterações hormonais (ciclos menstruais, menopausa) e melhorar do segundo ao terceiro trimestres da gestação. Esta observação é interessante, em vista do fato que os níveis de C1 INH em mulheres sem AH reduzem-se durante a gestação e com o uso de contraceptivos orais. O LES foi descrito em pacientes com AH, sugerindo que deficiências secundárias de C2 e C4 devido ao consumo podem predispor a doenças por imunocomplexos em alguns pacientes.[23]

O C1 INH é uma glicoproteína codificada no cromossomo 11 que inativa *in vitro* uma série de proteases incluindo C1r e C1 s, serinoprotease associada a proteína ligadora de manose (MASP), calicreína, fatores de coagulação XIIa e XIa, plasmina e ativador de plasminogênio tecidual; sua função principal é a regulação do sistema complemento (C1r e C1 s) e do sistema de formação de cininas (fator XII e calicreína). Pode ter uma função reguladora sobre a coagulação e fibrinólise, mas é menos importante nestes sistemas. Há duas formas principais de deficiência de C1 INH e ambas são de herança autossômica dominante. O fenótipo pode manifestar-se em heterozigotos devido ao catabolismo aumentado da proteína normal. Pacientes com angioedema hereditário apresentam apenas 30% dos níveis circulantes normais de C1 INH, em vez dos 50% esperados. O catabolismo também está aumentado e, em alguns pacientes, a síntese está diminuída. Os níveis séricos reduzidos de C1 INH são aparentemente insuficientes para inibir a ativação da cascata de coagulação por traumas menores. A ativação do fator Hageman e da calicreína gera substância vasoativas que produzem angioedema. Aumentos dos níveis séricos a 40 a 50% do normal são comumente suficientes para impedir episódios de angioedema.[23]

Diagnóstico

O diagnóstico de urticária baseia-se fundamentalmente nos achados clínicos. Uma anamnese cuidadosa e completa, incluindo ingestão de medicamentos, alterações de hábitos ou atividades previamente ao início dos

sintomas faz-se necessária.

No caso das urticárias físicas, algumas provas são de valia, tais como a verificação da presença de dermografismo e o teste térmico (frio = surgimento de urticas com água à temperatura de 5°C por 10 min; calor = surgimento de urticas após contato com água a 40°C por 10 min).

A investigação etiológica é, por vezes, muito complexa. A pesquisa de focos infecciosos a distância, incluindo infecções bacterianas, virais ou fúngicas pode ter valia, bem como a pesquisa de doenças associadas, especialmente alterações tireoideanas, ou doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, por exemplo). A aplicação dos exames de IgE específica e de puntura não possuem ainda comprovação. Deve-se evitar a realização de teste de provocação alimentar, dado o risco de anafilaxia.

O teste do soro autólogo pode ser realizado como triagem para detecção de autoanticorpos na urticária autoimune.[15,24]

Há doenças muito menos comuns como as doenças autoinflamatórias que mimetizam urticária e este sintoma pode auxiliar na identificação destas doenças precocemente (Tabela 311.3). São subdiagnosticadas e frequentemente reconhecidas depois de anos ou décadas. O *rash* urticariforme é frequentemente o mais precoce e um dos mais proeminentes sintomas das doenças inflamatórias, assim devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das urticárias crônicas (Tabela 311.4).[25]

Tabela 311.3 Doenças autoinflamatórias associadas que podem manifestar-se por urticária crônica.

Doença	Quadro clínico
Síndromes de febre periódica hereditária	
Síndrome periódica associada a criopirina* (CAPS)	Febre episódica, inflamação crônica da pele, articulações e outros órgãos. Complica para amiloidose amiloide A.
Febre do Mediterrâneo familiar	Inflamação ocular, fadiga e cefaleia
Síndrome periódica associada ao receptor de TNF (TRAPS)	Febre recorrente, dor abdominal, artralgia e eritema anular com mialgia e edema periorbitário
Síndrome de Schnitzler	Lesões de urticária e gamopatia monoclonal (IgM ou IgG) com febre, dor muscular e óssea, artralgia ou artrite e linfadenopatia de início, em geral, acima de 50 anos de idade
Síndrome autoinflamatória induzida por frio associada a NLRP12	Lembra uma forma leve de CAPS e negativo para mutação de NLRP30
Artrite idiopática juvenil de instalação sistêmica	Febre recorrente > 39°C, faringite, artralgia, leucocitose neutrofílica, urticária ao anoitecer e melhora pela manhã
Doença de Still de início no adulto	Febre alta, exantema de urticária e poliartrite abaixo de 16 anos de idade
Deficiência de mevalonatoquinase	
Síndrome de hiper-IgD	Febre recorrente, dor abdominal, diarreia, úlcera aftosa e exantema morbiliforme
Acidúria mevalônica	Ataxia cerebelar, retardo mental, anormalidades hematológicas e morte precoce

*Previamente denominada de síndrome autoinflamatória ao frio familiar ou síndrome de Muckle-Wells ou doença Inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID). (Adaptada de Krause *et al.)*[3]

A síndrome de Gleich é caracterizada por episódios recorrentes de angioedema e/ou urticária, febre, ganho de peso, eosinofilia e elevação de IgM sérica.[26-28] Os episódios repetem-se em poucas semanas ou meses e podem durar poucos meses. Entre as crises, os pacientes são assintomáticos. A causa dessa sindrome parece ser o aumento

de IL-5 e IL-6, que induzem inflamação e ativam eosinófilos.

A síndrome NERDS foi descrita recentemente; é uma associação de nódulos sinoviais (N), eosinofilia (E), reumatismo (R), dermatite (D) e edema (S do inglês *swelling*) e nível sérico elevado de IgE. Na histologia, a doença é caracterizada por granuloma necrosante, vasculite não específica, infiltração eosinofílica e deposição de proteína básica principal do eosinófilo. O curso clínico é geralmente benigno.

A síndrome de Clarkson, ou síndrome idiopática da permeabilidade vascular, pode causar edema generalizado agudo ou crônico devido ao extravasamento rápido de plasma. Em 80% dos casos é associada a uma paraproteína monoclonal de IgG e as crises podem ameaçar a vida por insuficiência renal, edema pulmonar e choque.[28]

O angioedema também foi descrito nos pacientes sob uso terapêutico de citocinas recombinantes como IL-2 e IFN-α.[29] O edema acentuado do trato gastrintestinal visto por ultrassonografia é causado por várias doenças diferentes: obstrução do intestino delgado, gastrenterite, peritonite, trombose venosa mesentérica, infiltração de tumor do mesentério e isquemia do intestino delgado.[28,30]

Tratamento

Urticária aguda

A primeira orientação para o tratamento da urticária é identificar e eliminar a causa e/ou o fator desencadeante. A segunda abordagem é a farmacoterapia para alívio dos sintomas.[3]

Tabela 311.4 Critérios que distinguem a urticária crônica das síndromes autoinflamatórias.

Características	Urticária crônica	Síndrome autoinflamatória
Aparência	Urticária papular	Placas achatadas, eritematosas. Sem urticária com bordas ao redor
Localização	Distribuição assimétrica	Distribuição simétrica
Duração de lesão única	Transitória	Horas (até 24 h)
Prurido	Grave	Pode estar ausente, queimação ou dor
Angioedema	Frequente	Raro
Histopatologia da pele	Edema dérmico, infiltrado inflamatório esparso de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos perivasculares	Edema dérmico insignificante, infiltrado intersticial e perivascular rico em neutrófilos, mas pode ser inespecífico
Início dos sintomas	Todas as idades	Infância (síndromes de febre periódica). Adulto (distúrbios complexos adquiridos)
Duração da doença	Poucos anos	Comumente toda a vida
Resposta a anti-histamínicos	Moderada/boa e dose-dependente	Inexistente
Sintomas sistêmicos	Nenhum	Febre, fadiga, artralgia e outros
Marcadores inflamatórios	Normais	Elevados
História familiar	Negativa	Frequentemente positiva

Adaptada de Krause *et al.*[3]

Os dados para o tratamento da urticária aguda são escassos; a maioria dos estudos disponíveis foi realizada para

urticária crônica.[9] No entanto, os anti-histamínicos H1 representam a terapia de primeira linha para a urticária aguda. Inclui agentes de segunda geração tais como: loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina e levocetirizina, que são relativamente não sedantes em doses padrão e são administradas 1 vez/dia. Anti-histamínicos de primeira geração tais como fenidramina, hidroxizina, clorfeniramina e cipro-heptadina agem mais rapidamente e podem ser usados por via parenteral, mas requerem doses mais frequentes e têm mais efeitos adversos, incluindo sonolência, menor tempo de reação, confusão, torpor, concentração prejudicada e redução do desempenho psicomotor.[9]

Em casos leves, prescrevem-se: anti-histamínicos por via oral (VO) (bloqueadores H1) e em casos disseminados, a corticoterapia sistêmica (intravenosa [IV] ou intramuscular [IM], no ataque, e VO na manutenção). Para os casos graves evoluindo com angioedema, aplica-se epinefrina SC (solução milesimal, na dose de 0,001 mg/kg) a cada 15 min, até 3 aplicações, ou IV e intubação, se necessário. Na fase de estabilização, inicia-se corticoterapia sistêmica por curtos períodos.

Urticária crônica

A proposta principal para o tratamento da urticária é afastar o fator etiológico, sempre que possível (Figura 311.1). Embora a eliminação do agente causador seja a opção mais desejável, parece não ser factível em muitos casos.

Os anti-histamínicos também são os medicamentos estabelecidos para o tratamento da urticária crônica. Os anti-histamínicos (bloqueadores H1) utilizados são:

- Sedantes (maior efeito colinérgico): dexclorfeniramina (0,15 mg/kg/dia); clemastina (0,1 mg/kg/dia); cipro-heptadina (0,25 mg/kg/dia) para urticária ao frio; hidroxizina (1 mg/kg/dia) ou cetirizina para urticária colinérgica e dermografismo
- Não sedantes (menor efeito colinérgico): loratadina e desloratadina (usados a partir de 6 meses de idade) e cetirizina. Estes anti-histamínicos são bem tolerados e recomendados como de primeira linha de tratamento. Muitos pacientes não respondem às doses aprovadas, sugerindo seu aumento em até 4 vezes.[7,31]

Se os sintomas se mantiverem descontrolados, há várias opções. O paciente pode ser tratado com um bloqueador H1 de segunda geração e usado em doses dependentes da necessidade. Anti-histamínicos de primeira geração podem ser acrescentados, especialmente à noite, embora poucos dados de eficácia foram publicados para tal combinação. Bloqueadores H2 podem ser acrescidos e mostraram-se modestamente benéficos quando usados em conjunção com bloqueadores H1. O tratamento com corticosteroides orais por períodos de 3 a 10 dias (prednisona ou prednisolona) é algumas vezes usado para controlar os sintomas, embora os corticosteroides não impeçam a degranulação de mastócitos e o uso a longo prazo não é recomendado devido aos efeitos adversos.[9]

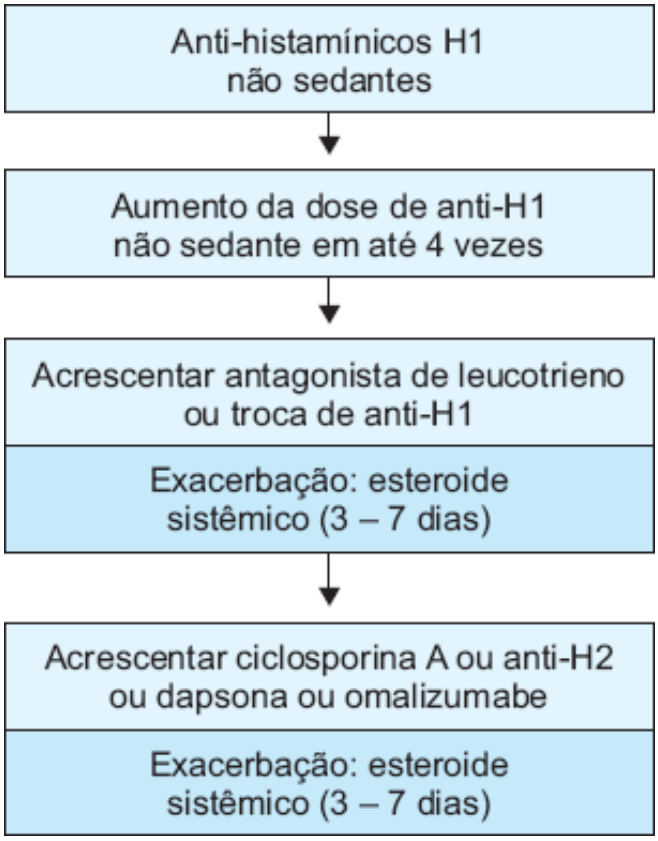

Figura 311.1 Proposta de tratamento para urticária crônica. (Adaptada de Schaeffer.)[9]

Há dados sobre a eficácia de antagonistas de receptor de leucotrienos tais como o montelucaste no tratamento da urticária crônica idiopática, especialmente em pacientes com urticária ao frio ou intolerância a drogas anti-inflamatórias e um antagonista do receptor de leucotrieno pode ser adicionado se os agentes de primeira linha forem insuficientes. A doxepina, antidepressivo tricíclico, tem propriedades anti-histaminérgicas H1 significantes e mostrou ser efetiva para urticária segundo alguns estudos, mas também tem efeito sedativo e anticolinérgico, assim como possível arritmia cardíaca.[9]

Os anti-histamínicos devem ser administrados por período prolongado, e sua retirada deve ser gradual. A combinação de anti-histamínicos H1 (um sedante e o outro não sedante) pode ser uma opção interessante; a associação de anti-H1 com anti-H2 (cimetidina ou ranitidina), ou de anti-histamínicos anti-H1 com os inibidores de leucotrienos tem sido relatada na literatura.[2] Outras terapias podem ser indicadas:

- Ciclosporina: nas UCE[32]
- Dapsona
- Imunoglobulina G intravenosa (IVIg): recomendada apenas nos casos graves, na dose de 0,4 g/kg/dia durante 5 dias[19]
- Omalizumabe.

Situações especiais

Crianças

Comumente indicam-se anti-histamínicos H1 de primeira geração para crianças assumindo que a segurança destes medicamentos é melhor conhecida. Além disso, anti-histamínicos não sedantes são limitados a certas idades. Há falta de estudos comparativos, entretanto, segundo as diretrizes publicadas em 2009, recomenda-se o mesmo esquema que para adultos.

Gestantes

Há, também, poucos estudos em gestantes e nutrizes em relação ao uso de anti-histamínicos. Há uma metanálise para o uso de loratadina, sugerindo seu uso, se necessário, extrapolando-se para desloratadina. Anti-histamínicos de primeira geração poderiam ser utilizados quando não houver resposta aos de segunda geração.[1]

Prognóstico e considerações finais

Há quatro fatores que parecem estar associados à urticária de longa duração: gravidade da doença; angioedema; combinação de urticária crônica espontânea com urticária física e autorreatividade (teste de soro autólogo positivo).

A urticária crônica espontânea tem impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. A maioria apresenta insônia e muitas comorbidades psiquiátricas tais como ansiedade e depressão. Ainda, há repercussão sobre o desempenho no trabalho e na vida privada.[3]

Da experiência clínica, três grupos de urticária crônica espontânea podem ser distinguidos:

- Respondedores às doses de anti-histamínicos H1 comumente aprovadas
- Não respondedores a anti-histamínicos H1 a doses usuais, mas respondem a dose maiores
- Não respondedores a anti-histamínicos H1 com qualquer dose.

A terapia padrão atual com doses regulares de anti-hstamínicos H1 levou a uma ausência de sintomas em menos de 50% dos pacientes com urticária crônica espontânea, O aumento da dose resulta em melhora da resposta, porém, ainda 1/3 a 1/4 mantêm-se sintomáticos.

Rinossinusite Alérgica

Maurício Domingues Ferreira e Dewton de Moraes Vasconcelos

Conceito

A rinite é um distúrbio caracterizado por inflamação da mucosa nasal, desencadeando sintomas típicos como: congestão nasal, espirros, coriza e prurido com duração de mais de 1 h por dia. O termo rinite tem sido substituído nos últimos anos pelo termo rinossinusite. Isso ocorre principalmente da rinite alérgica.

Essa nova denominação foi motivada pelo fato de ser muito infrequente o encontro de uma rinite isolada, apenas comprometendo exclusivamente a mucosa nasal. Quase sempre a inflamação da mucosa se estende para áreas adjacentes, principalmente para as mucosas dos seios da face. Existem vários tipos de rinite. Didaticamente, pode-se dividi-las em rinite infecciosa e não infecciosa. A rinite infecciosa apresenta coriza mais espessa e com coloração amarelada ou esverdeada, com abundante presença de neutrófilos. A rinite não infecciosa se caracteriza por coriza hialina, aquosa ou mucoide, células descamativas e, em alguns tipos, podem-se observar abundantes eosinófilos. Pode-se ainda classificar a rinite não infecciosa em rinite perene não alérgica, rinite perene alérgica e rinite sazonal alérgica. A rinite, ou melhor, rinossinusite alérgica perene e sazonal são caracterizadas por inflamação na mucosa do nariz e em áreas próximas, principalmente os seios da face.

Esse processo inflamatório é causado em indivíduo atópico quando em contato com antígenos do meio ambiente, em especial, os aeroantígenos. Esse acontecimento deflagrará todo o processo inflamatório nasal e em áreas adjacentes.

Classificação das rinites

De acordo com o guia da American Academy of Allergy, Asthma and Immunology,[1] podem-se classificar as rinites em:

- Infecciosa: viral, bacteriana ou outros agentes
- Alérgica: intermitente ou perene
- Ocupacional (alérgica e não alérgica): intermitente e perene
- Induzida por drogas: ácido acetilsalicílico e outras medicações
- Hormonal (hipotireoidismo)
- Outras causas
- Sintomas nasais relacionados com fatores físicos e químicos
- Rinite induzida por alimentos

- Rinite eosinofílica
- Emoções causando rinite
- Rinite atrófica
- Refluxo gastresofágico causando sintomas nasais.

Epidemiologia

A rinossinusite alérgica (RA) é a forma mais comum de doença alérgica. Ela acomete de 10 a 25% da população mundial e a sua prevalência vem aumentando desde a última década.[2] Apesar de a rinossinusite alérgica ser negligenciada por grande parte dos médicos e também pelos pacientes, ela é significante causa de morbidade e produz importante impacto na economia, em razão tanto dos gastos provindos do uso de medicações como do seu impacto na produtividade dos trabalhadores riníticos.

Calculou-se que foram gastos 1,8 bilhão de dólares em 1990 com a rinossinusite alérgica nos EUA, sendo US$ 639 milhões decorrentes da queda da produtividade dos trabalhadores acometidos, US$ 278 milhões por causa dos gastos com medicamentos e US$ 881 milhões com honorários médicos.[3] Não se deve esquecer que o paciente com rinite alérgica descompensada tem maior probabilidade de sinusites, asma, polipose nasal, infecção nas vias respiratórias e otite média. O custo dessas morbidades associadas é subestimado nesse cálculo. O início dos sintomas ocorre geralmente dos 12 aos 15 anos de idade: cerca de 10 a 20% das crianças e 20 a 30% dos adolescentes têm rinite alérgica. Os sintomas muito raramente iniciam após a meia-idade. Nas regiões de clima temperado, com as estações mais definidas, a rinossinusite alérgica sazonal é muito comum. Isso decorre da alta taxa de polens em determinados períodos do ano. No Brasil e em outras regiões tropicais e subtropicais, a rinossinusite alérgica perene é a forma mais comum, principalmente causada pelos ácaros. No nosso meio, a rinossinusite alérgica, causada por polens, não é comum, com exceção da região Sul do país. Estudos epidemiológicos demonstram aumento crescente da prevalência da rinossinusite alérgica nas últimas décadas.

Teorias para explicar esse fenômeno citam a poluição ambiental externa como um dos principais fatores. A poluição de ambientes internos também explicaria essa prevalência. Nas últimas décadas ocorreu mudança no estilo de vida das populações. Com o advento de maior urbanização, as pessoas passaram a gastar maior tempo dentro de interiores, como escritórios, casas, apartamentos e em outros ambientes com reduzido espaço e maior concentração de ácaros e fungos. Essa mudança expôs muito mais os indivíduos aos aeroalergênios, provavelmente acarretando maior incidência de doenças atópicas. Outra teoria postulada seria a genética. Estaria ocorrendo maior chance de serem expressos na população genes para o fenótipo de atopia e consequentemente para rinossinusite alérgica. Cerca de 75% dos indivíduos com asma alérgica e 40% dos indivíduos com asma não alérgica têm rinossinusite, enquanto 20% dos pacientes com rinossinusite alérgica perene têm sintomas de asma.[4] Atualmente a asma e a rinossinusite alérgica têm sido consideradas não mais como entidades isoladas e independentes, mas como variantes de um espectro de doenças correlacionadas.

Etiopatogenia

A rinossinusite alérgica é um distúrbio que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos à sensibilização a determinados antígenos. Quando esses pacientes entram em contato com esses antígenos, em determinados ambientes, é deflagrada a crise de rinite. O contato contínuo com esses antígenos resulta em persistência da rinite. Os antígenos mais comumente envolvidos em nosso meio são ácaros, fungos, pelos e penas de animais, bem como baratas. É muito raro a rinossinusite alérgica ser causada por alimentos. Por outro lado é muito frequente na alergia alimentar a ocorrência de rinossinusite alérgica, como uma das manifestações. Atualmente existe uma preocupação muito grande com os alimentos transgênicos como causadores de alergia. Existe um potencial de se transferir a característica alergênica de determinado alimento para outro, quando ocorre a transferência de um gene para outro alimento.

Essa preocupação surgiu desde que a albumina 2S da castanha-do-pará pôde ser transferida para a soja, pela engenharia genética. Essa soja transgênica passou a positivar os testes cutâneos feitos em pacientes com alergia às castanhas-do-pará, e esses pacientes não têm alergia à soja.[5] De forma geral, com raras exceções, pode-se dizer que a rinossinusite alérgica é uma doença ambiental, pois o meio ambiente exerce impacto crucial na história natural desse distúrbio.

Rinossinusite alérgica ocupacional (RAO) é uma entidade muito menos documentada se comparada com a asma ocupacional. Sintomas de rinoconjuntivite são frequentemente associados à asma ocupacional. Foi encontrado, em um estudo publicado em 1997, um índice de 92% de RAO em pacientes com asma ocupacional.[6] Um estudo dinamarquês relata alta incidência de RAO em padeiros, criadores de animais e trabalhadores que processam peles.[7] Os principais agentes causadores são: látex, componentes de baixo peso molecular como isocianetos, componentes farmacêuticos, aldeídos e outros. A poluição atmosférica tem sido implicada como desencadeadora de asma e rinossinusite alérgica. Uma das explicações para o aumento da rinossinusite alérgica e da asma nas últimas décadas é a poluição ambiental. Os principais componentes da poluição das grandes cidades são as emissões da combustão dos derivados do petróleo. Eles são: os poluentes oxidantes (CO), (NOx), componentes voláteis; os poluentes sulfúricos (SO2), ozônio, agentes químicos orgânicos (benzopireno, benzofluoranteno, benzoantraceno, benzopirileno); dióxido de carbono; metais e material particulado. Outro poluente muito importante, principalmente nos interiores, é o cigarro. Este em indivíduos não alérgicos causa hiperemia ocular, coriza, congestão nasal, secreção retrofaringiana e espirros. O tabaco pode alterar a depuração mucociliar e causar eosinofilia e inflamação típica de alérgico na mucosa nasal de crianças não alérgicas. Algumas drogas podem desencadear crises de rinossinusite alérgica em alguns indivíduos. Um estudo demonstrou que a intolerância o ácido acetilsalicílico é mais frequente em pacientes com rinite alérgica do que em não atópicos.[8] Outras drogas também podem desencadear crises em pacientes com rinossinusite alérgica, como: reserpina, anti-inflamatórios não hormonais, guanitidina, fentolamina, metildopa, inibidores da ECA, bloqueadores alfa-adrenérgicos, anticoncepcionais, clorpromazina, colírios betabloqueadores.[9]

Fatores genéticos

Em geral, a história familiar dos pacientes com rinossinusite alérgica é rica em indivíduos atópicos. Essa característica conduz a crer que fatores genéticos estão intimamente envolvidos na rinossinusite alérgica. Em 1916, Cooke e Van der Veer estudaram 504 famílias, e concluíram que a "tendência à sensibilização" era transmitida por um modo mendeliano autossômico dominante.[1] Nos anos 1960, a teoria monogênica (na qual um único gene é o responsável pela transmissão da RA) foi substituída pela teoria poligênica (em que vários genes são responsáveis pela transmissão). Até hoje essa hipótese é a mais aceita. Na última década vários antígenos do sistema foram associados à rinossinusite alérgica sazonal.[1]

Fisiopatogenia

Para se entender melhor a rinossinusite alérgica, pode-se dividi-la em duas fases: uma fase de sensibilização e produção de imunoglobulina E (IgE) específica e uma fase com manifestações clínicas e que também pode ser dividida em duas fases: a fase imediata e a fase tardia. A fase de sensibilização se inicia quando um indivíduo atópico, em contato com alergênios, formula uma resposta típica do linfócito T auxiliar 2, ou seja, produz citocinas (principalmente IL-4 e IL-5) que induzem células B a produzir IgE, desencadeiam o recrutamento e a ativação dos mastócitos e a circulação de efetores secundários que ativarão leucócitos.[10] Nessa fase, as IgE específicas para os alergênios ligar-se-ão a receptores celulares de baixa e alta afinidades. Os receptores de alta afinidade são encontrados nos eosinófilos ativados,[11] mastócitos, plaquetas,[12–14] células de Langerhans, monócitos e células do epitélio brônquico de asmáticos, macrófagos e células dendríticas.[15] Os receptores de baixa afinidade são encontrados nas células B, macrófagos,[12] eosinófilos,[16] células *natural killer*, células T, células de Langerhans, células epiteliais brônquicas de asmáticos e células epiteliais da medula óssea e timo.[1] Quando o paciente entra em contato com os alergênios, é deflagrado o processo inflamatório na mucosa nasal. Inicialmente, cada antígeno se liga a duas moléculas de IgE, ligadas a receptores dos mastócitos da mucosa nasal. Isso levará a mudanças na superfície dessas células que liberarão imediatamente mediadores (histamina, proteases e fatores quimiotáticos), já estocados no seu interior. Esses mediadores produzirão aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, exsudação e edema. Essa fase é denominada fase imediata. Outras vias de mediadores também são induzidas.

São mediadores pró-inflamatórios (PAF, fator ativador de plaquetas, citocinas, como TNF-alfa, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e GM-CSF e quimiocinas, leucotrienos e prostaglandina D2), que são formados na "hora" e que "realçarão" e "perpetuarão" o processo inflamatório na mucosa nasal, basicamente atraindo para a região células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos e linfócitos. Essa migração celular se cumprirá após 4 a 6 h da fase

imediata, e persistirá por 12 a 24 h, se não existirem outros estímulos alergênicos. Clinicamente, a fase imediata é caracterizada por rinorreia, obstrução, espirros e, ocasionalmente, prurido.[1] A secreção nasal deve-se basicamente à ação da histamina, prostaglandina D2, leucotrienos e triptase, bem como pela exsudação do plasma em razão, provavelmente, da ação de cininas. A exsudação é um processo reversivo e não lesivo, sendo quase uma secreção não filtrada do plasma, com diferentes tamanhos de proteínas.[1] O prurido nasal e os espirros são causados pela ação da histamina nas terminações nervosas localizadas nas zonas de junções epiteliais. A secreção glandular é diretamente estimulada pelos agonistas alfa-adrenérgicos e colinérgicos.[1] A fase tardia é caracterizada basicamente pela obstrução nasal, sendo os sintomas, como rinorreia e espirros, menos intensos e por um infiltrado inflamatório composto por eosinófilos, neutrófilos, basófilos e linfócitos.

Essa fase ocorre em 30 a 40% dos pacientes com rinossinusite alérgica.[17] Essas células perpetuam mais o processo inflamatório e causam mais lesão na mucosa. Esse infiltrado de células inflamatórias na mucosa celular ocorre por causa da combinação de vários fatores. Citocinas e fatores quimiotáticos liberados na fase imediata atrairão essas células até os capilares sanguíneos da mucosa nasal e também induzirão ao surgimento de moléculas de adesão, tanto na superfície das moléculas de adesão das células inflamatórias (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule*) como das moléculas de adesão das células vasculares do tipo 1 (VCAM-1).[18] Por meio dessas moléculas, as células inflamatórias ligam-se às células endoteliais e iniciam a diapedese, fenômeno pelo qual as células inflamatórias atravessam os espaços entre as células endoteliais e a matriz, atingindo a mucosa nasal. O papel das moléculas de adesão, nesse processo, é fundamental. Tem sido demonstrado que o uso de medicações anti-ICAM-1 atenua muito a fase tardia e diminui o infiltrado eosinofílico.[2] A relação dos neutrófilos com o processo inflamatório na rinossinusite alérgica não está ainda muito bem estabelecida, talvez contribua para o agravamento deste.

A liberação de mieloperoxidase de neutrófilos ativados é observada na rinite alérgica perene e na rinite não alérgica.[19] Os basófilos também são encontrados e, quando ativados, liberam histamina e leucotrieno C4, mas diferentemente dos mastócitos, liberam pequena quantidade de triptase e não foi detectada prostaglandina D. O principal leucócito dessa fase é o eosinófilo. Ele libera proteínas, como a proteína catiônica, peroxidase, neurotoxina derivada do eosinófilo e a proteína básica principal, que causam lesão celular e agravam o processo inflamatório.[2] São observadas a produção aumentada de IL-5 e a diminuição de IL-2 pelos linfócitos T na mucosa de pacientes com rinite alérgica perene.

A hiper-reatividade nasal não específica é um fenômeno comum na rinite alérgica e na não alérgica. Pode-se defini-la como aumento da resposta nasal (espirros, congestão nasal e secreção desencadeados por estímulo não alergênico). Eles podem ser físicos (frio, calor), poluentes, cigarros, aditivos alimentares, virais, mecânicos e outros. Algumas hipóteses foram propostas para explicar esse efeito. Entre elas podem-se citar: lesão na barreira epitelial expondo as terminações nervosas; aumento da sensibilidade dos receptores a irritantes; liberação de mediadores pró-inflamatórios e outros.[1]

Anatomia patológica

A mucosa nasal de pacientes com rinossinusite alérgica apresenta espessamento e hiperplasia do epitélio com presença de degeneração polipoide. Existe, em uma fase inicial do processo inflamatório, aumento e, por fim, diminuição do número de células caliciformes.

Observam-se também um infiltrado de células mononucleares, linfocitárias e predomínio de eosinófilos; edema importante, proliferação de tecido fibroso, dilatação, bem como compressão dos vasos da lâmina própria. As glândulas da lâmina própria estão hiperplasiadas, com os ácinos distendidos com secreção. Vários ductos e ácinos apresentam-se degenerados e obstruídos.

Em áreas da lâmina própria envolta com fibrose, observam-se glândulas atrofiadas. Irregular distribuição de áreas, com neoformação glandular, é vista na lâmina própria. Acredita-se que essa formação anormal glandular decorra da migração e transformação de células epiteliais basais. Essas células sairiam da membrana basal e migrariam para a lâmina própria, na qual se transformariam em células glandulares.[20]

Pólipos nasais

São protrusões focais da mucosa nasal com aproximadamente 4 cm de comprimento. Eles surgem por causa da recorrência de crises de rinossinusite. O exame histopatológico do pólipo revela a presença de tecido da mucosa nasal com importante edema, contendo as glândulas mucosas hiperplasiadas e infiltradas com neutrófilos, eosinófilos, plasmócitos e eventualmente aglomerados de linfócitos. Embora ocorra a presença de pólipos nos paciente com rinossinusite alérgica, a grande maioria dos pacientes com pólipos nasais não é alérgica e apenas 0,5% dos atópicos desenvolve pólipos.[21]

Quadro clínico

Os principais sintomas do paciente com rinossinusite alérgica são espirros, prurido nasal, coriza hialina e obstrução nasal, secreção retrofaringeana e prurido no palato mole. O prurido e os espirros são típicos da rinite alérgica. Rinite sem esses sintomas tem características de rinossinusite não alérgica. O prurido é intenso, muitas vezes não acometendo apenas o nariz, mas também os olhos, os ouvidos e o palato. O paciente pode ter paroxismo de espirros (de 10 a 20 espirros consecutivos), associados a lacrimejamento. A rinorreia típica é hialina, podendo ser em pouca quantidade ou muito abundante.

A infecção secundária ou sinusite bacteriana pode ocorrer como complicação da rinossinusite alérgica. Nesse caso, a coriza passa a ser mais espessa e amarelada ou esverdeada. O paciente pode relatar cefaleia, decorrente da extensão do processo inflamatório nos seios da face. Outra explicação para a cefaleia seria a ocorrência de pressão negativa nos seios da face e orelha média, causada pela obstrução provocada por hipertrofia e edema dos cornetos, acarretando sintomas como cefaleia, diminuição da acuidade auditiva e sensação de pressão nos ouvidos. Geralmente quando existe comprometimento dos seios da face pode surgir halitose. Tosse seca e dispneia leve podem estar presentes. Nesse caso, deve-se pesquisar também a presença de asma associada. Outros sintomas, como secreção em faringe, dor de garganta, hiposmia, perda do paladar, falta de concentração, irritabilidade e fadiga crônica, são frequentemente relatados pelos pacientes. Muitos desses pacientes apresentam outras doenças alérgicas associadas, como: conjuntivite alérgica, asma, faringite alérgica e dermatite atópica. Em tais situações, o paciente além dos sintomas típicos da rinite, pode apresentar também sintomas de outra doença atópica associada.

Classificação da rinossinusite alérgica

De acordo com Bousquet e ARIA Workshop Group,[1] pode-se classificar a rinossinusite alérgica em:

- Intermitente: sintomas que duram menos de 1 mês ou pelo menos 4 dias por semana
- Persistente: sintomas que duram mais de 1 mês e mais do que 4 dias por semana.

Outra classificação associada refere-se ao impacto da RA na qualidade de vida do paciente:

- Leve: poucos sintomas, não interferindo nas atividades diárias e/ou sono
- Moderada/grave: sintomas importantes que interferem nas atividades diárias e no sono do paciente.

Comorbidades e complicações da rinossinusite alérgica

A associação entre a asma e a rinossinusite alérgica é muito observada na clínica. A mucosa nasal possui muita similaridade com a mucosa das vias respiratórias inferiores e a maioria dos pacientes com asma alérgica tem rinossinusite alérgica.[1] A rinite alérgica pode ser considerada um fator de risco para a asma.[22]

A rinite geralmente ocorre em 75% dos pacientes com asma alérgica e acima de 80% dos pacientes com asma não alérgica. A rinite perene parece estar mais associada à asma do que à rinite sazonal. Estudos têm demonstrado que a hiper-reatividade brônquica está ligada à rinite. A hiper-reatividade brônquica foi revertida após tratamento com corticoide tópico e cromonas, sugerindo que a inflamação brônquica esteja associada à inflamação nasal.[1] Outros aspectos de similaridade englobam: é observada a ocorrência de asma ou a sua piora em paciente com rinossinusite alérgica descompensada; a secreção retrofaringiana induz à contração da musculatura brônquica e ao processo inflamatório nas vias respiratórias inferiores; a respiração bucal pode agravar e desencadear crises de asma. Um reflexo entre o nariz e os pulmões foi proposto, mas necessita de comprovação. Viroses nasais exacerbam crises de asma. Infecção viral nasal também está associada à hiper-reatividade brônquica, ao

desencadeamento da inflamação brônquica e à eosinofilia.[1] Outras comorbidades e complicações associadas à rinossinusite alérgica descompensada e algumas citadas anteriormente são: conjuntivite alérgica, dermatite atópica, sinusite recorrente e otite média aguda.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico da rinossinusite alérgica é feito pela combinação de dados característicos da rinossinusite alérgica, obtidos na história, anamnese, exame físico e exame laboratorial.

Os sintomas típicos, retratados no painel do quadro clínico, devem ser identificados e caracterizados quanto à sua periodicidade. Deve-se discernir se é uma rinite aguda, perene ou sazonal. A associação de outras doenças alérgicas, como asma, dermatite atópica, conjuntivite alérgica e outros deve ser procurada e assinalada.

Essa associação é uma característica muito comum na rinossinusite alérgica. Devem ser investigados o ambiente residencial, a exposição profissional, tentando identificar o contato com agentes irritantes (ar frio, tabagismo, produtos químicos e outros) e agentes específicos, alergênicos (pelos, penas, ácaros, polens, fungos e outros) e se existe piora do quadro quando na presença desses precipitantes. Também é importante a obtenção de informações sobre o uso de medicações, usadas tanto para tratar a rinossinusite alérgica, como para tratar outras comorbidades e que podem influenciar o quadro clínico e a sua evolução.

Exame físico

Face

O paciente com rinossinusite alérgica apresenta quase sempre sinais característicos, como: respiração predominantemente bucal; protrusão discreta da arcada dentária para frente associada ao palato em ogiva (palato com a concavidade muito acentuada e profunda), em decorrência da obstrução nasal e o desvio do fluxo respiratório para a cavidade oral; conjuntivas frequentemente hiperemiadas e prega na região infraorbitária denominada linha de Dennie-Morgan. Apresentam também coloração meio violácea nessa região, em razão da estase venosa e do prurido, em geral denominada “olheira” do alérgico. Em geral, observa-se pequena prega transversal na região frontodorsal do nariz, que é decorrente do ato de coçar compulsivamente e com muita intensidade o nariz com as mãos, por causa do prurido. Esse ato, por ser típico desse tipo de paciente, é denominado “saudação do alérgico”.

Nariz

Mucosa nasal pálido-azulada, descorada, cornetos hipertrofiados, molhados com secreção hialina. Na rinossinusite não alérgica a mucosa tende a ser rosada. Podem-se encontrar pólipos, desvio de septo como fatores obstrutivos e que não são exclusivos da rinossinusite alérgica.

Achados laboratoriais

O *exame da secreção nasal* destaca, além da presença de células descamativas, um número muito grande de eosinófilos. Esse padrão é um dado importante, mas ele isolado não faz diagnóstico de rinossinusite alérgica, pois existe outra entidade denominada rinite eosinofílica que apresenta a mesma característica.

A rinite não alérgica não apresenta esse predomínio de eosinófilos no exame de secreção nasal.

No *hemograma completo* pode-se observar eosinofilia. Este é um dado de atopia, mas não é patognomônico, uma vez que outras morbidades podem apresentar essa peculiaridade. Outras doenças podem cursar com eosinofilia como, por exemplo, verminoses, aspergilose broncopulmonar alérgica, podem estar presente na tuberculose crônica, nas doenças inflamatórias intestinais crônicas, na vasculite de Churg-Strauss, distúrbios hematológicos e outras.

As imunoglobulinas apresentam taxas séricas normais, com exceção da IgA que pode estar diminuída em alguns indivíduos e a IgE que costuma estar aumentada. A IgE total pode estar normal; esse parâmetro não descarta alergia. A elevação da IgE, como no caso da eosinofilia, pode estar aumentada em algumas outras entidades, como nas parasitoses, alguns distúrbios hematológicos e na síndrome de hiper-IgE.

Exames subsidiários, que caracterizem especificamente o perfil atópico do paciente, são mandatórios na

pesquisa da rinossinusite alérgica. Incluem-se nessa categoria o *RAST-test* e o *teste de puntura*.

O teste RAST (*radioallergosorbent test*) é um procedimento em que é detectada no soro do paciente IgE específica a determinados alergénos (ácaros, pelos, penas, fungos, alimentos etc.). É um exame com sensibilidade um pouco inferior aos testes cutâneos, é mais caro e deverá ser reservado a situações em que o teste de puntura não pode ser realizado, por exemplo, uso de anti-histamínicos (inibe o teste de puntura), dermografismo, entre outras.

Teste de puntura

Caracteriza-se por aplicação na pele de gotas de vários alergênios e através de uma pequena puntura no local, o antígeno entra em contato com os mastócitos presentes na pele do paciente.

Após aproximadamente 20 min, observa-se, em indivíduos alérgicos, o surgimento de uma pápula na região em razão do contato com o antígeno. Essas pápulas são comparadas a um controle negativo (salina) e outro positivo (histamina), caracterizando, assim, as substâncias alergênicas para cada paciente em particular. Tem muita sensibilidade e é prático, podendo ser feito no consultório.

Provocação nasal

Consiste em provocar a mucosa nasal com estímulos específicos ou inespecíficos (histamina, ar frio, metacolina e outros). Após a provocação pode-se analisar a resposta por vários métodos. Não se tem um consenso de qual é o melhor método. Pode-se avaliar a resposta pela tabulação dos sintomas (espirros, obstrução nasal e rinorreia), mensuração no número de eosinófilos ou dosagem dos mediadores pró-inflamatórios, ou ainda podem-se usar métodos para mensurar o grau da obstrução ocorrida.[23] Nesse caso, é possível realizar, após a provocação, uma rinomanometria.[24] A provocação nasal é mais usada em pesquisa do que na prática clínica, apresentando importância no diagnóstico da rinite ocupacional. Pode ser usada em pacientes com testes cutâneos e *RAST-test* negativos, mas com história compatível com rinossinusite alérgica. Outra indicação seria a realização de provocação nasal com lisina-ácido acetilsalicílico nos pacientes com suspeita de rinite por ácido acetilsalicílico, evitando, dessa forma, a provocação oral. Apesar de não ser muito comum, pode-se fazer uso desse método, antes de se iniciar a imunoterapia, para se ter mais certeza da presença da fase tardia, visto que a imunoterapia tem os melhores efeitos em pacientes com rinossinusite alérgica associados à fase tardia.

Rinomanometria

Consiste em um método para se avaliar o fluxo aerodinâmico do nariz, obtido pela mensuração da resistência de cada narina, antes e depois do uso de um descongestionante tópico. Existe uma variedade de técnicas diferentes. Pode-se avaliar a *patência* nasal (termo em inglês: *patency* = desobstrução), ou seja, o grau de desobstrução nasal por meio de: mensuração dos diâmetros, volume nasal, resistência do fluxo nasal (rinomanometria passiva anterior, rinomanometria ativa anterior, rinomanometria ativa posterior, rinomanometria retronasal, pletismografia e oscilometria).

A resistência nasal ao fluxo de ar não se correlaciona diretamente com a sensação do fluxo nasal.[25] Se o fluxo nasal for restituído após uso de vasoconstritor, haverá forte indício de que a obstrução é secundária ao edema de mucosa.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da rinossinusite alérgica não é difícil, mas mesmo assim deve-se estar atento a outras patologias que podem ter sintomas similares ou parecidos. Entre elas estão:

- Rinossinusite não alérgica: vasomotora, eosinofílica, hormonal, medicamentosa e outras
- Sífilis congênita: pode ser causa de rinite na infância
- Fibrose cística
- Rinite infecciosa: vírus, fungos, bactérias, tuberculose, sinusite crônica
- Tumores malignos e benignos
- Corpo estranho

- Liquorreia
- Hipertrofia de adenoide
- Atresia de cóana
- Desvio de septo
- Polipose
- Sarcoidose
- Granulomatose de Wegener
- Rinossinusite infecciosa
- Disfunção ciliar.

Tratamento clínico

O tratamento da rinossinusite alérgica está estabelecido em um *tripé*, composto por três condutas: cuidados ambientais, tratamento medicamentoso e imunoterapia (Figura 311.2). O principal fator seria o cuidado ambiental. Nessa fase, o paciente com rinossinusite alérgica deverá evitar todos os desencadeadores já citados. Deverá evitar a exposição em casa, na escola e no trabalho. A casa do paciente deverá ser arejada, ventilada e ensolarada. Não deve existir umidade e mofo. O piso da casa deverá ser liso, sem frestas, por exemplo, cerâmica. Evitar tapetes e carpetes.

O quarto do paciente é um local importante, pois é nele que o paciente geralmente passa a maior parte do dia, 6 a 8 h de sono. O quarto tem de ter poucos objetos que acumulem poeira. Evitar ter livros, brinquedos, brinquedos de pelúcia, revistas, almofadões, malas e caixas de papelão expostos no quarto.

Os armários devem ser fechados e evitados os armários com prateleiras abertas. Usar persianas no lugar das cortinas, ou lavar as cortinas quinzenalmente para não acumular poeira. Forrar os colchões e travesseiros com capas impermeáveis.

Não ter plantas e vasos dentro de casa, pois eles acumulam poeira e mofo. O sofá e almofadas devem ser revestidos com tecido impermeável. Evitar varrer ou espanar dentro de casa para não suspender poeira. Passar aspirador de pó também suspende a poeira. O filtro dos aspiradores de pó quase sempre deixa passar partículas. Aspiradores com filtro Hepa são os mais adequados. Cuidado com substâncias irritantes como removedores, tintas, cheiro de madeira nova, detergentes, água sanitária, derivados do piretro. O tabagismo deverá ser desencorajado. O paciente não deverá fumar, caso contrário, o tratamento estará fadado ao fracasso. Os moradores da casa deverão fumar sempre fora do ambiente residencial.

Evitar ter animais com pelos e penas dentro de casa. Caso seja impossível, o animal deverá tomar banho 1 vez/semana, se possível tosá-lo e proibir a entrada do animal no quarto do alérgico. No ambiente escolar, a criança não deverá participar de limpezas coletivas, evitar apagar a lousa e não sentar na janela, por causa da poeira acumulada no local. O ambiente profissional também é importante. Local que muitas vezes é responsável por maciça exposição de alergênios ou irritantes. O problema consiste na maior dificuldade para adequar o ambiente do trabalho ao paciente.

A maior parte dos pacientes, quando faz os cuidados ambientais de forma adequada, fica assintomático e não necessita de tratamento. A minoria que não melhora totalmente com os cuidados ambientais necessitará de menos medicação e, se for instituída imunoterapia, o paciente terá melhor resposta.

Tratamento medicamentoso

Há grande arsenal terapêutico para usar na rinossinusite alérgica. A terapêutica medicamentosa deverá sempre ser usada para o tratamento da crise e para o controle da rinossinusite alérgica, quando os cuidados ambientais não foram suficientes para esse fim. Os grupos existentes no nosso meio são: anti-histamínicos isolados ou em associação com os descongestionantes, anti-histamínicos tópicos, corticoides tópicos e orais, cromonas e solução salina.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são drogas de primeira escolha na crise de rinossinusite alérgica. Eles atuam inibindo o

prurido, os espirros e diminuem a coriza. Não têm bons efeitos na obstrução nasal.[21] Quando associados a vasoconstritores, têm o seu efeito na cessação da coriza potencializado. Pseudoefedrina, fenilpropanolamina e fenilefrina são os vasoconstritores mais usados na associação com os anti-histamínicos. Essas drogas causam vasoconstrição pelo seu efeito alfa-adrenérgico.

Os vasoconstritores, em associação com os anti-histamínicos, têm trazido grandes benefícios no tratamento da crise, mas têm a desvantagem, em alguns pacientes, de causarem palpitação, retenção urinária, irritabilidade, insônia e piora do glaucoma.

Existem dois grupos de anti-histamínicos: os clássicos e os de segunda geração. Os clássicos são mais antigos e com estrutura química mais simples. Eles, por serem mais lipossolúveis, atravessam a barreira hematencefálica, bloqueando os receptores H2, causando, consequentemente, sonolência. Os não clássicos têm meia-vida maior, podendo ser tomados de 12/12 h ou 1 vez/dia. Entre os anti-histamínicos clássicos estão: cipro-heptadina, clemastina, dexclorfeniramina, hidroxizina e prometazina.

Os anti-histamínicos não clássicos são cetirizina, astemizol, loratadina, terfenadina, epinastina, fexofenadina e outros. O uso do astemizol e da terfenadina, em associação com antibiótico macrolídio e antifúngicos azólicos, pode diminuir o metabolismo da droga e induzir ao prolongamento do QT e a arritmias cardíacas graves, como *torsade de pointes*. Azelastina e levocabastina são anti-histamínicos de uso tópico.

Eles são úteis na cessação de prurido, espirros e na coriza. São pouco eficientes na obstrução nasal. O uso tópico tem a vantagem de induzir a altas concentrações no órgão-alvo e não produzir os efeitos colaterais dos anti-histamínicos sistêmicos (Tabelas 311.5 e 311.6).

Nafazolina e oximetazolina

São drogas vasoconstritoras de uso tópico. Essas drogas não devem ser usadas por mais de 3 dias. Elas podem causar atrofia da mucosa, desencadeando rinite medicamentosa de difícil controle. Com a parada do seu uso pode ocorrer efeito rebote. Têm como efeitos colaterais o potencial de causar arritmias cardíacas e aumentar os níveis pressóricos em hipertensos.

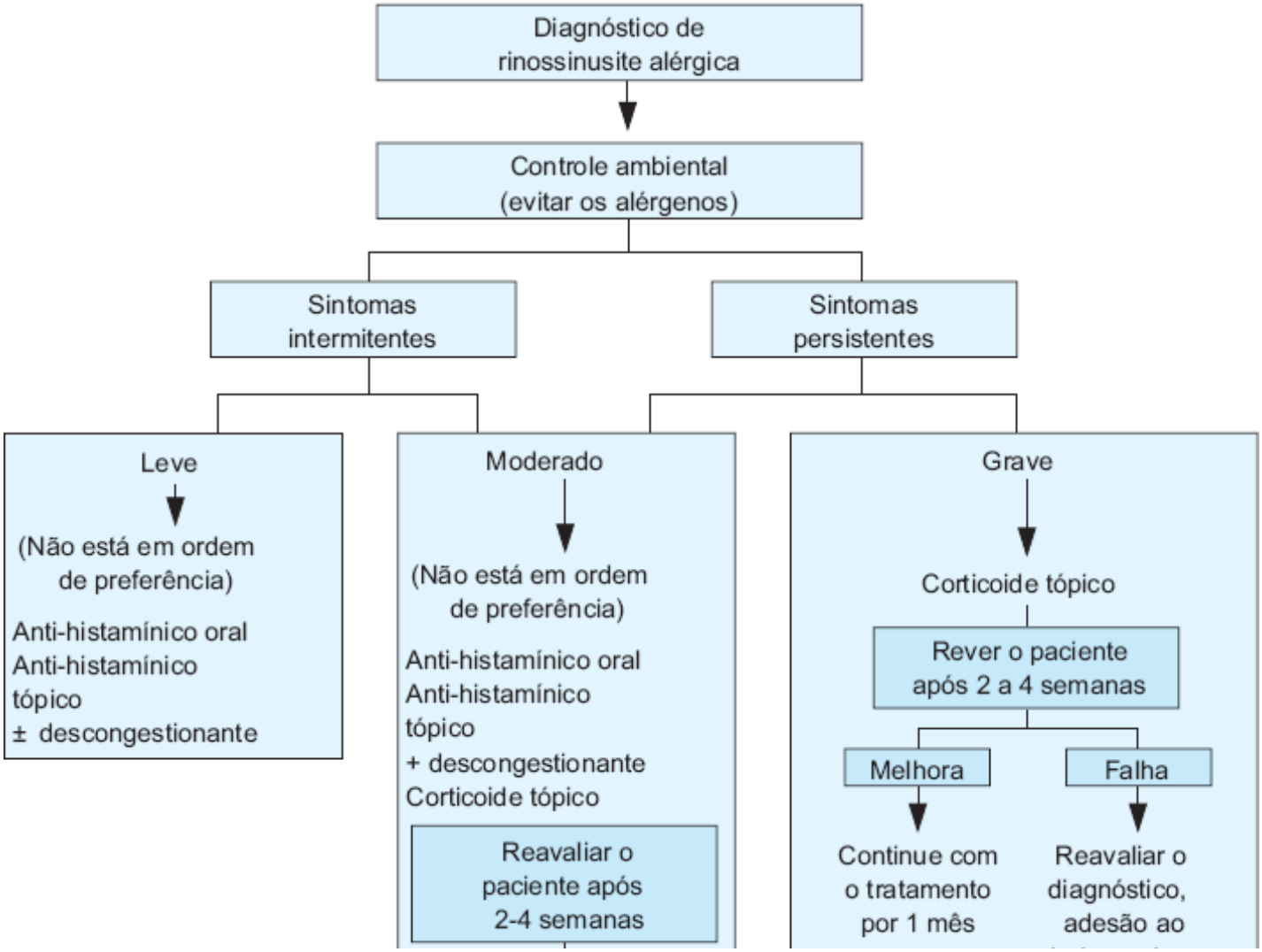

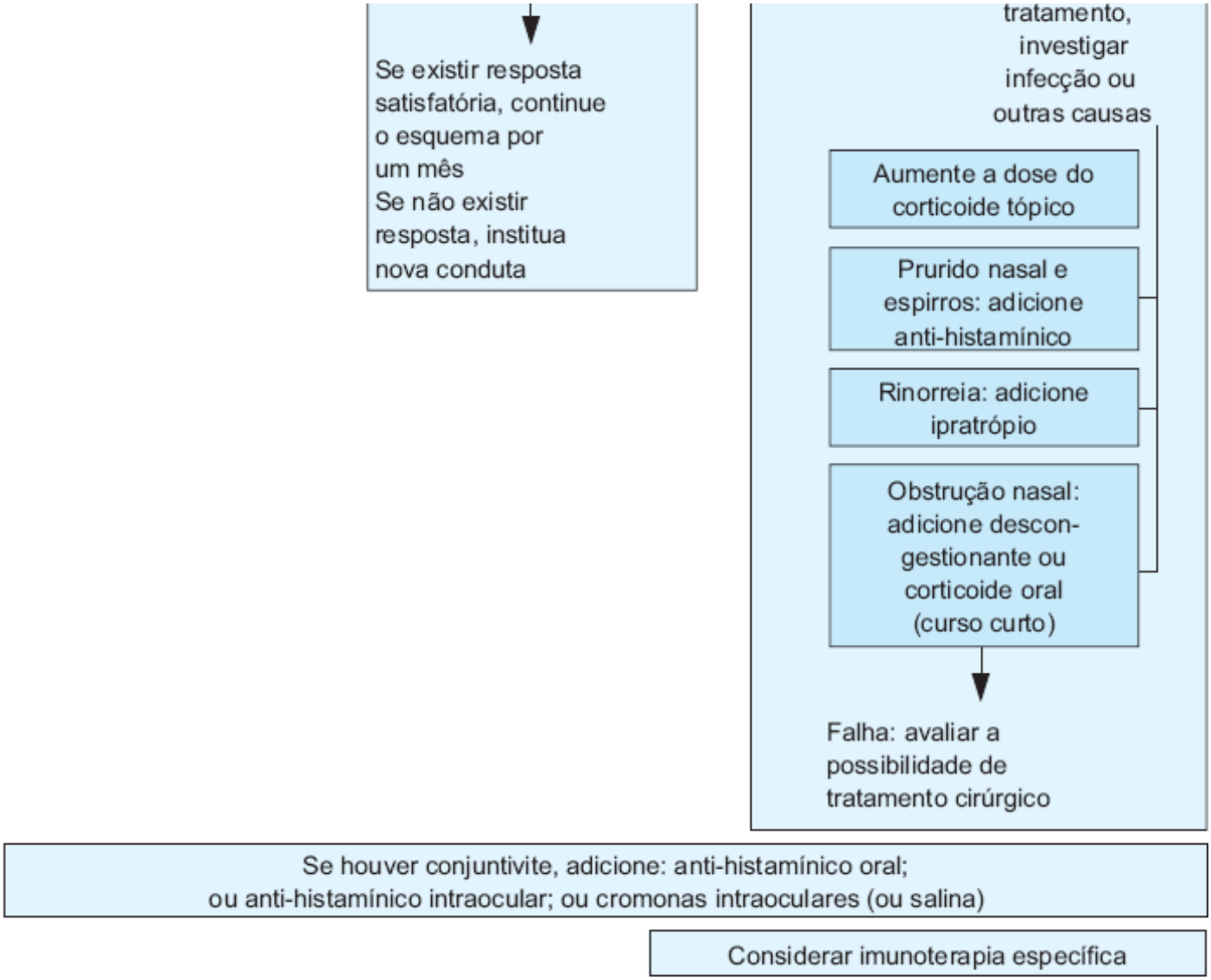

Figura 311.2 Rinossinusite alérgica – conduta.[26]

Corticoides tópicos

São drogas de primeira escolha na rinossinusite alérgica perene. O mecanismo ainda não é totalmente entendido, mas sabe-se que os corticoides bloqueiam várias vias do processo inflamatório. Atuam reduzindo, de forma significativa, o número de células inflamatórias na mucosa nasal, diminuem o edema e a hiper-reatividade.[27,28] Os corticoides tópicos são capazes de reduzir o prurido, os espirros, a coriza e também a obstrução nasal. São as drogas de eleição para a obstrução nasal provocada pela rinossinusite alérgica perene. Podem-se encontrar no nosso mercado fluticasona, triancinolona, beclometasona, budesonida e mometasona. O uso dos corticoides tópicos é bem seguro, sendo um grupo de drogas extremamente eficaz na rinossinusite alérgica e pode ser usado em certas rinites não alérgicas. Os efeitos colaterais dos corticoides incluem sangramento, irritação, ardência, perfuração do septo (raro), aumento da pressão intraocular (raro), dor de cabeça, diminuição do gosto e do olfato, tonturas e cefaleia. Uma preocupação que envolve o uso dos corticoides tópicos seria a possibilidade de efeitos sistêmicos como a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (IEHHA). Esse evento é controverso na literatura[1] e se ocorrer deve ser muito raro e as crianças pequenas seriam as mais suscetíveis. Dessa forma, o uso de corticoides tópicos nessa faixa etária deve ser monitorado constantemente, por precaução. Pacientes que receberam corticoides tópicos parecem ter baixa probabilidade de ter IEHHA, em decorrência da baixa absorção e da baixa dosagem empregada no tratamento da rinossinusite alérgica.[1] Em um estudo, não foi demonstrado efeito IEHHA em pacientes que fazem uso combinado de corticoides tópicos intranasal e brônquico. Entretanto, não existem estudos suficientes para excluir o risco do uso combinado de corticoides tópicos.

Tabela 311.5 Anti-histamínicos “não clássicos”.

		Posologia	

Droga	Apresentação	Crianças	Adultos e crianças maiores de 12 anos
De uso oral			
Astemizol	Xarope: 1 mg/mℓ Suspensão: 1 mg/mℓ Comprimidos: 10 mg	1 a 6 anos 1 mg/5 kg/dia 6 a 12 anos 1/2 comprimido/dia	Até 10 mg/dia
Cetirizina	Gotas: 10 mg/mℓ Solução: 1 mg/mℓ Comprimidos: 10 mg	2 a 6 anos 2,5 mg a cada 12 h 6 a 12 anos 5 mg a cada 12 h	10 mg/dia
Desloratadina	Comprimidos: 5 mg	–	5 mg/dia
Ebastina	Xarope: 1 mg/mℓ Comprimidos: 10 mg	2 a 6 anos 2,5 mℓ/dia 6 a 12 anos 5 mℓ/dia	10 mg/dia
Epinastina	Comprimidos: 10 mg e 20 mg	–	10 a 20 mg/dia
Fexofenadina	Cápsulas: 60 mg Comprimidos: 120 e 180 mg	–	60 mg a cada 12 h ou 120 mg/dia
Loratadina	Solução: 1 mg/mℓ Comprimidos: 10 mg	2 a 12 anos (< 30 kg): 5 mg/dia 2 a 12 anos (> 30 kg) 10 mg/dia	10 mg/dia
Terfenadina*	Suspensão: 30 mg/5 mℓ Comprimidos: 60 e 120 mg	Maiores de 3 anos 1 mg/kg/dose a cada 12 h	Até 120 mg/dia
De uso tópico			
Azelastina	*Spray* nasal 1 mg/mℓ	Maiores de 6 anos 1 jato/narina a cada 12 h	1 jato/narina a cada 12 h
Levocabastina	*Spray* nasal 0,54 mg/mℓ	Maiores de 6 anos 1 jato/narina a cada 12 h	2 jatos/narina a cada 12 h

*Excluído do comércio.

Os corticoides sistêmicos de uso oral podem ser usados nos casos intensos de rinossinusite alérgica ou na rinite

medicamentosa. O seu uso não é comum, geralmente o uso de descongestionantes orais, associados a corticoides tópicos, resolve a maior parte dos problemas (Tabela 311.7).

Cromonas

Encontram-se nesse grupo de drogas o nedocromila e o cromoglicato de sódio. Elas atuam estabilizando a membrana dos mastócitos, bloqueando, dessa forma, a liberação de histamina e de seus mediadores. As cromonas têm efeito muito limitado na rinossinusite alérgica, se comparadas com os corticoides tópicos. Elas são indicadas nas rinites leves e moderadas. Atuam bloqueando o prurido e os espirros e apresentam certo efeito na coriza, contudo, apresentam ação muito limitada na obstrução nasal. Têm a grande vantagem de serem drogas inócuas e sem efeitos colaterais importantes. Podem ser a droga de escolha para as crianças com quadros mais brandos. Têm a desvantagem de terem de ser aplicadas, em média, 4 vezes/dia para se atingir a melhor resposta terapêutica.

Tabela 311.6 Principais associações de anti-histamínicos e descongestionantes.

Fármaco	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos e crianças maiores de 12 anos
Azatadina e pseudoefedrina	Drágeas: 1 mg de azatadina e 120 mg de pseudoefedrina	–	Uma a cada 12 h
	Xarope cada 5 mℓ: 0,5 mg de azatadina e 30 mg de pseudoefedrina	1 a 6 anos: 2,5 mℓ a cada 12 h 6 a 12 anos: 5 mℓ a cada 12 h	10 a 20 mℓ a cada 12 h
Bromofeniramina Fenilefrina Fenilpropanolamina*	Drágeas: 12 mg de bromofeniramina, 15 mg de fenilefrina e 15 mg de fenilpropanolamina	–	1 drágea a cada 12 h
	Comprimidos: 4 mg de bromofeniramina, 5 mg de fenilefrina e 5 mg de fenilpropanolamina	–	1 comprimido a cada 8 h
	Elixir a cada 5 ml: 4 mg de bromofeniramina, 5 mg de fenilefrina e 5 mg de fenilpropanolamina	6 a 12 anos: 5 a 10 mℓ a cada 8 h	5 mℓ a cada 8 h
	Gotas cada 1 mℓ: 2 mg de bromofeniramina, 2,5 mg de fenilefrina e 2,5 de mg fenilpropanolamina	2 a 6 anos: 2 gotas/kg a cada 8 h	–
Loratadina Pseudoefedrina	Drágeas: 5 mg de loratadina e 120 mg de pseudoefedrina	–	1 drágea a cada 12 h
	Xarope: cada 1 mg loratadina e 12 mg pseudoefedrina	6 a 12 anos (< 30 kg) 6 a 12 anos (> 30 kg) 5 mℓ a cada 12 h	2,5 mℓ a cada 12 h 5 mℓ a cada 12 h

*Retirado do comércio.

Soluções salinas

Lavar a mucosa nasal com solução salina é uma conduta simples, barata e muito eficaz. O seu uso rotineiro diminui muito a presença de particulados deflagradores da rinossinusite alérgica da mucosa nasal. Deve ser estimulado o uso dessas lavagens a todos os pacientes portadores de rinossinusite alérgica. Certos pacientes conseguem controlar a rinossinusite alérgica apenas com essas lavagens. Alguns trabalhos na literatura demonstram que lavagem com soluções hipersalinas pode ser muito benéfica, melhorando os sintomas e diminuindo a necessidade de medicamentos.[9]

Antileucotrienos

Sabe-se que os leucotrienos são mediadores importantes na gênese do processo inflamatório da mucosa nasal na RA e na asma brônquica. Os antileucotrienos foram desenvolvidos e já são usados na asma. Em nosso meio, há o zafirlucaste e o montelucaste. O seu uso na rinossinusite alérgica ainda é motivo de incertezas. Os dados acumulados até agora não comprovam benefícios significativos com essa medicação.[1]

Tabela 311.7 Corticoides de uso tópico.[20]

Fármaco	Apresentação	Posologia
Beclometasona	*Spray*: 50 µg/jato	Crianças de 6 a 12 anos: 1 a 2 jatos/narina a cada 12 h Maiores de 12 anos e adultos: 2 jatos/narina a cada 6, 8 ou 12 h
	Spray aquoso: 50 µg/jato	Crianças > 6 anos e adultos: 2 jatos/narina a cada 12 h
Budesonida	*Spray*: 50 µg/jato *Spray* aquoso: 50 µg/jato e 100 µg/jato ao dia	Crianças > 6 anos e adultos: 1 jato/narina a cada 12 h ou 2 jatos/narina 1 vez
Fluticasona	*Spray* aquoso: 50 µg/jato	Maiores de 12 anos e adultos: 2 jatos/narina 1 vez/dia
Mometasona	*Spray* aquoso: 50 µg/jato	Maiores de 12 anos e adultos: 2 jatos/narina 1 vez/dia
Triancinolona	*Spray* aquoso: 55 µg/jato	Crianças de 4 a 12 anos: 1 jato/narina 1 vez/dia Maiores de 12 anos e adultos: 2 jatos/narina 1 vez/dia

Anticolinérgicos tópicos

Estímulos parassimpáticos causam secreção aquosa mediada pela acetilcolina. O brometo de ipratrópio é um bloqueador de receptores muscarínicos das glândulas seromucinosas. Por meio desse mecanismo, esse fármaco diminui a produção da coriza hialina. A dose usual terapêutica seria entre 120 e 320 mg, inaladas de 3 a 6 vezes/dia. O brometo de ipratrópio tem indicação exclusiva para o controle da rinorreia, não sendo eficaz nos sintomas de obstrução nasal, prurido e espirros. O uso associado do brometo de ipratrópio com diproprionato de beclometasona tem maior eficácia no bloqueio da rinorreia do que qualquer outro agente isolado. O brometo de ipratrópio, para uso nasal, saiu do mercado brasileiro recentemente (ver Figura 311.2 e Tabelas 311.5 a 311.7).[29]

Imunoterapia

A imunoterapia se caracteriza pela administração de quantidades gradativamente maiores de antígenos com o objetivo de induzir diminuição da sensibilidade do paciente perante alergênios. Existem boas evidências demonstrando a eficiência da imunoterapia com alergênios inalatórios para tratar a rinite alérgica perene ou sazonal e a asma.[1] A imunoterapia deverá ser indicada apenas aos pacientes comprovadamente alérgicos, por meio de teste cutâneo, *RAST-test* ou provocação nasal específica. No nosso meio, a forma mais comum de imunoterapia é com extratos de ácaros. O princípio da imunoterapia seria a modulação do sistema imunológico, tornando o paciente menos responsivo ao alergênio. Atualmente, muitos estudos tentam explicar os mecanismos da imunoterapia.

Uma das primeiras hipóteses foi a teoria do "bloqueio", com queda dos níveis de IgE e elevação dos níveis de IgG, principalmente a IgG4. Essa imunoglobulina se ligaria aos receptores celulares para IgE, bloqueando o efeito alérgico. Faltam ainda dados para a comprovação dessa teoria. Recentemente, outros estudos sugerem que a imunoterapia modificaria a resposta do linfócito T auxiliar. Em vez de o paciente responder ante ao estímulo alergênico com a produção de citocinas linfocitárias típicas do fenótipo Th2 (IL-4, IL-5, TNF-alfa), com a imunoterapia ele passaria a responder com produção de citocinas típicas do fenótipo Th1 (IL-2, gamainterferona), diminuindo, dessa forma, a hipersensibilidade do paciente.

Durante a imunoterapia é observado aumento do número de células T CD8 na mucosa nasal e também sistemicamente.[30]

A imunoterapia também reduz o recrutamento e a ativação de células inflamatórias e diminui a secreção dos mediadores pró-inflamatórios.[31,32] Por enquanto a melhor via de aplicação da imunoterapia é a subcutânea. Outras vias (oral, sublingual e a nasal) ainda necessitam de mais estudos.

Prognóstico

Geralmente não existem maiores problemas ao se tratar a rinossinusite alérgica, e o tratamento tem impacto extremamente positivo para o paciente, resgatando principalmente melhor qualidade de vida. A rinossinusite alérgica não tratada adequadamente, além de trazer transtornos econômicos e sociais, pode desencadear uma série de morbidades como: otite média e sinusite recorrentes, piora da asma e conjuntivite.

Anafilaxia

Anete Sevciovic Grumach

Definição

Em 1902, Portier e Richet descreveram a indução experimental de hipersensibilidade em cães imunizados com veneno de anêmonas. Os cães foram inesperadamente sensibilizados ao veneno e desenvolveram reações fatais a doses previamente não letais. Estes autores propuseram o termo anafilaxia, derivado do grego *a-* (contras) e *phylaxis* (imunidade, proteção).[1] Não há uma definição clínica aceita universalmente de anafilaxia. Em 2005, representantes de organizações e de vários países reuniram-se para estabelecer critérios clínicos que poderiam identificar os casos de anafilaxia de forma mais precisa. A falta de critério específico influi na pesquisa da epidemiologia, fisiopatologia e tratamento desta manifestação clínica. Desta forma, foram estabelecidos dados clínicos que poderiam identificar de forma mais adequada os casos de anafilaxia e, posteriormente, estabelecer o tratamento mais apropriado (Tabela 311.8).[2,3,4]

Alguns clínicos definiram anafilaxia de forma mais ampla, isto é, como uma síndrome de um ou mais sinais e sintomas sistêmicos sem especificar as características que seriam necessárias para fazer o diagnóstico. Outros autores classificam a anafilaxia com base na sua gravidade (p. ex., graus I-IV) e desta forma incluem todos os tipos de reações agudas IgE-mediadas. Há, ainda, autores que estabelecem a ocorrência de dispneia ou hipotensão para fazer o diagnóstico.[5]

Tabela 311.8 Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia.*

Critérios	Sinais
Instalação aguda da doença (minutos a horas) com envolvimento da pele, mucosa ou ambos (p. ex., urticária generalizada, prurido ou vermelhidão, edema de lábios, língua e úvula). E com pelo menos um dos sinais relacionados	Comprometimento respiratório (dispneia, sibilância-broncospasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia) Redução da pressão sanguínea ou sintomas associados de disfunção de órgãos (hipotonia, colapso, síncope, incontinência)
Dois ou mais dos sintomas relacionados, rapidamente após a exposição a um alergênio (minutos a várias horas)	Envolvimento do tecido cutaneomucoso (urticária generalizada, prurido-hiperemia, edema de lábios, língua e úvula Comprometimento respiratório (dispneia, sibilância-broncospasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia) Pressão sanguínea reduzida ou sintomas associados (hipotonia, colapso, síncope, incontinência) Sintomas gastrintestinais persistentes (p. ex., flatulência, dor abdominal, vômitos)
Pressão sanguínea reduzida após exposição a alergênios conhecidos pelo paciente (minutos a várias horas)	Lactentes e crianças: baixa pressão sistólica (específica para idade) ou decréscimo maior de 30% na pressão sanguínea sistólica Adultos: PA sistólica de menos que 90 mmHg ou maior que 30% da basal

*A anafilaxia é provável com qualquer dos 3 critérios. A pressão sanguínea baixa para crianças é definida como: < 70 mmHg de 1 mês a 1 ano; < 70 mmHg de 1 a 10 anos; e < 90 mmHg de 11 a 17 anos. PFE = pico de fluxo expiratório; PS = pressão sanguínea. (Fonte: Lieberman *et al.*;[4] Bernd *et al.*)[2]

Brown *et al.* analisaram dados de 142 pacientes atendidos na emergência e definiram anafilaxia nas situações em que há liberação de mediadores inflamatórios documentada associada a manifestações clínicas observados em 30 min após a admissão no departamento (broncospasmo, frequência respiratória, pressão sanguínea e escore de coma de Glasgow). Estes dados foram aplicados para a estratificação da gravidade em leve, moderada e grave.[6] A anafilaxia grave, por esta classificação, requer uma pressão sistólica menor que 90 mmHg, frequência respiratória ≥ 25 incursões/min e/ou escore da escala de Glasgow < 15.

Kemp e Lockey utilizam o termo anafilaxia como uma síndrome com mecanismos, apresentações clínicas e gravidade variadas e como uma reação aguda com risco de vida, comumente mediada por um mecanismo imunológico, ou ainda, com reações anafilactoides que resultam em liberação sistêmica direta de mediadores de mastócitos e basófilos.[1] Alguns autores reservam o termo anafilaxia somente para os eventos IgE-dependentes e o termo anafilactoide para descrever as reações IgE-independentes.[7,8]

Diante de tantos conceitos, a Organização Mundial de Alergia (WAO) sugeriu a eliminação do termo reação anafilactoide, pois o quadro clínico assemelha-se às reações mediadas por IgE. Recomendou-se a classificação da anafilaxia em imunológica e não imunológica, substituindo o termo "anafilactoide". As reações imunológicas poderiam incluir, além das mediadas por IgE com liberação de mediadores de mastócitos/basófilos, outras reações envolvendo outros mecanismos (p. ex., certas reações transfusionais).

Epidemiologia

A incidência e prevalência reais da anafilaxia não são conhecidas. A variabilidade das definições adotadas, até então, interfere nos relatos de incidência da reação. Estima-se que um em cada 3.000 pacientes hospitalizados nos

EUA sofre de reação anafilática.[9] Além disso, o risco de óbito entre aqueles que desenvolvem uma reação foi estimado em cerca de 1%.[9,10]

A frequência de anafilaxia em asmáticos não é maior que as reações na população geral.[10,11] Indivíduos com asma e outras alergias conhecidas por alergênios que causam anafilaxia podem sofrer uma reação mais grave e/ou asma pode ocorrer como um componente da reação anafilática. Ainda, indivíduos muito alérgicos ou com Síndrome de Hiper IgE que são alérgicos a uma substância (frutas como banana ou kiwi), são mais suscetíveis a sofrer de alergias de outras causas (p. ex., látex).[12] Indivíduos que tiveram reação anafilática têm maior risco de futuras reações ou alguns podem morrer da sua primeira e única reação anafilática conhecida.[1,9]

Estima-se que 1,24 a 16,8% da população americana podem sofrer reação anafilática e 0,002% pode morrer. As admissões hospitalares por anafilaxia aguda variam de 5,6/100.000 a 10,2/100.000, segundo dados de Sheikh e Alves.[13] As causas foram evidenciadas em metade dos casos e os medicamentos foram associados a 62%, alimentos com 15% e venenos de insetos em 11%. As reações durante a anestesia são muito difíceis de serem calculadas; relata-se que ocorram entre 1 em 3.500 e 1 em 13.000 casos.[14,15] Os relaxantes musculares estão associados à maior frequência de anafilaxia decorrente da anestesia e, nas últimas duas décadas, o látex tem sido a segunda maior causa de reação.[3,16] As principais drogas envolvidas na anafilaxia peroperatória estão na Tabela 311.9.

Etiopatogenia

Virtualmente, qualquer agente capaz de ativar mastócitos ou basófilos poderia causar anafilaxia. Os agentes que mais comumente causam anafilaxia são quase idênticos em adultos e crianças. Uma avaliação *post-mortem* de reações fatais anafiláticas foi relatada por Pumphrey (2000) e verificou que a alergia a insetos ocorreu em 19 casos, reações alimentares em 16 e medicamentos ou meios de contraste radiológicos em 21 (Tabela 311.10).[17]

Tabela 311.9 Substâncias envolvidas na anafilaxia peroperatória.

Substância	Incidência (%)	Substâncias mais comumente associadas
Relaxantes musculares	69,2	Succinilcolina, atracúrio
Látex	12,1	Luvas de látex, torniquetes, cateteres de Foley
Antibióticos	8	Penicilina e outros antibióticos
Hipnóticos	3,7	Propofol, tiopental
Coloides	2,7	Dextrana, gelatina
Opioides	1,4	Morfina, meperidina
Outras substâncias	2,9	Propacetamol, aprotinina, quimopapaína, protamina, bupivacaína

Adaptada de Laxenaire *et al.*[16]

Tabela 311.10 Causas de anafilaxia.

Alimentos	Nozes, amendoim, legumes, crustáceos, clara de ovo, leite de vaca, sementes
Veneno de insetos	Vespas, marimbondos, abelhas, formigas
Analgésicos e anti-inflamatórios (AI)	AAS e AI não hormonais
Antibióticos	Penicilinas, cefalosporinas, sulfametoxazol/trimetoprima, quinolonas,

	vancomicina
Agentes diagnósticos	Contrastes radiológicos, fluoresceína
Proteínas e peptídios	Relaxantes musculares, estreptoquinase, insulina, vacina de alergênios, látex, líquido seminal
Relacionados com procedimentos	Membranas de diálise, plasma e plaquetas, imunoglobulina IV
Outros	Exercício+alimento, exercício, inibidores da enzima conversora de angiotensina
Idiopática	–

AAS = ácido acetilsalicílico; IV = intravenosa. (Fonte: Bernd *et al.*)[18]

Os alimentos envolvidos na anafilaxia variam com o país e com os hábitos alimentares na região em que o estudo foi desenvolvido. Amendoim, nozes, leite, peixe, crustáceos e clara de ovo são os mais frequentemente associados à reação anafilática.[2,12,17] Na criança, o leite de vaca, principalmente a fração betalactoglobulina, tem sido associado às reações anafiláticas.

A anafilaxia decorrente de exercício ocorre durante ou após o exercício e pode apresentar-se somente após a ingestão de um alimento específico ou qualquer alimento. As causas descritas são: aipo, camarão, maçã, lula, marisco, trigo, castanha, uva, ovos, laranja, galinha e mostarda. Casos familiares de anafilaxia induzida por exercício foram relatados e metade dos pacientes é atópica. A patogênese é desconhecida.[5]

A anafilaxia idiopática é uma das causas mais comuns, correspondendo a cerca de um terço dos casos em estudos retrospectivos;[1,5] entretanto, permanece como um diagnóstico de exclusão. Este quadro foi inicialmente descrito, em 1978, por Bacal *et al.*, em 11 pacientes cuja causa de anafilaxia não pode ser explicada.[19] Foi relatado que a anafilaxia idiopática é mais frequente no sexo feminino.[1,20] Vários estudos foram desenvolvidos para identificar antígenos suspeitos de causar anafilaxia idiopática, destacando-se metabissulfito (não confirmado); progesterona endógena (sem correlação); hipersensibilidade a alimentos e condimentos (verificado em uma minoria das reações); autoanticorpos anti-IgE (não confirmado); balanço entre os fatores liberadores de histamina e inibidores da liberação de histamina (sem correlação) e a possibilidade da patogênese autoimune (ainda a ser determinada).[5]

As reações anafilactoides estão associadas mais comumente com contrastes radiológicos, fatores físicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais, dextrana e albumina e outros.[3,17]

Fisiopatologia

A anafilaxia é causada pela interação de um antígeno estranho com anticorpos IgE específicos encontrados nos mastócitos tissulares e basófilos do sangue periférico.[4,9] Coombs e Gell classificaram as reações imunopatológicas de hipersensibilidade em 4 tipos: imediata (dependente de IgE), citotóxica (IgG, IgM-dependente), imunocomplexos (dependente de complexos com IgG e IgM) e tardia (dependente de linfócito T).[8] A anafilaxia pode ser causada não somente por reações IgE-dependentes, mas, também, por citotoxicidade (p. ex., reações de transfusões sanguíneas) e de complexo imune (p. ex., complexos de gamaglobulina administrados por via intramuscular ou intravenosa).

Os mediadores bioquímicos e as substâncias quimiotáticas são liberados sistematicamente durante a degranulação dos mastócitos e basófilos. Destacam-se as substâncias associadas a grânulos pré-formados, tais como a histamina, triptase, quimase e heparina; fator liberador de histamina e outras citocinas; e mediadores derivados de lipídios recém-gerados, tais como PGD_2, leucotrieno B_4, fator ativador de plaquetas e leucotrienos cisteinil LTC_4, LTD_4 e LTE_4. Os eosinófilos podem ter tanto uma ação pró-inflamatória como anti-inflamatória.

A histamina ativa receptores H_1 e H_2. O prurido, a rinorreia, taquicardia e o broncospasmo são causados pela ativação de receptores H_1, enquanto ambos receptores H_1 e H_2 atuam para a ocorrência de cefaleia, rubor e hipotensão. Os níveis de histamina correlacionam-se com a gravidade e persistência das manifestações

cardiopulmonares, mas, não para a formação de urticária. Os sinais e sintomas gastrintestinais são associados a histamina mais que com os níveis de triptase.[1]

A histamina, ligando-se a receptores H1 durante a anafilaxia, também estimula células endoteliais a converter o aminoácido L-arginina em óxido nítrico, um potente vasodilatador autacoide. O óxido nítrico (NO) ativa a guanilato ciclase, levando à vasodilatação e à produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Fisiologicamente, o NO ajuda a modular o tônus vascular e a pressão sanguínea regional. A produção aumentada de NO diminui o retorno venoso, assim contribuindo para a vasodilatação que ocorre durante a anafilaxia. Inibidores do NO durante a anafilaxia também promovem broncospasmo, sugerindo que o NO poderia diminuir os sinais e sintomas da anafilaxia, mas, também, exacerbar a vasodilatação associada.[8,21,22]

O leucotrieno B4 (LTB4) é um agente quimiotático e assim, teoricamente poderia contribuir para a fase tardia da anafilaxia e das reações protraídas. Há outras vias inflamatórias que são provavelmente importantes no prolongamento e amplificação da anafilaxia. Durante episódios graves, há ativação concomitante do complemento (diminui C3 e C4 e gera C3a), das vias de coagulação (redução de fator V, fator VIII e fibrinogênio) e do sistema de contato calicreína-cinina (redução do cininogênio de alto peso molecular, formação de calicreína-inibidor de C1 e fator XIIa-inibidor de C1). A ativação da calicreína resulta na formação de bradicinina e de fator XII, que por si só, gera coagulação e lise do coágulo pela formação de plasmina. Por outro lado, alguns mediadores limitam a anafilaxia; por exemplo, a quimase pode ativar a angiotensina II e modular a hipotensão. A heparina inibe a coagulação, calicreína, a plasmina, a formação de complemento e atividade tríptica.[1]

Os órgãos envolvidos na anafilaxia variam de espécie para espécie e, no homem, os pulmões e o coração predominam com a ocorrência de edema de laringe, insuficiência respiratória e colapso circulatório.[13,17]

Os mediadores químicos da anafilaxia parecem afetar o miocárdio diretamente. Os receptores H1 atuam na vasoconstrição da artéria coronária e aumentam a permeabilidade vascular, enquanto os receptores H2 aumentam as forças contráteis ventricular e atrial, ritmo atrial e vasodilatação da artéria coronária. A interação de receptores H1 e H2 parece mediar a diminuição da pressão diastólica e o aumento da pressão do pulso.[1,5]

A anafilaxia tem sido associada clinicamente com a isquemia do miocárdio e com defeitos de condução, arritmias ventriculares e atriais e anormalidades de onda T. Se tais alterações estão relacionadas com efeitos dos mediadores diretamente no miocárdio ou exacerbação da insuficiência de miocárdio preexistente por estresse hemodinâmico da anafilaxia não está claro.[1,5,13,22]

A permeabilidade vascular durante a anafilaxia pode resultar em uma transferência de 50% do fluido intravascular para o espaço extravascular em cerca de 10 min. Esta mudança ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e causa liberação de catecolaminas, com efeitos clínicos variáveis. Alguns indivíduos desenvolvem elevações anormais de resistência vascular periférica, enquanto outros diminuem a resistência vascular sistêmica, apesar da elevação das catecolaminas. Os mastócitos acumulam-se nas placas coronárias e podem contribuir para trombose arterial. Os anticorpos ligados aos receptores dos mastócitos podem desencadear degranulação e alguns investigadores sugerem que a reação alérgica pode, potencialmente, facilitar a liberação de placas. Este efeito também pode ser causado pela histamina, que aumenta o estresse hemodinâmico arterial na placa, induzindo o vasospasmo.[22,23]

As reações anafilactoides podem ocorrer por liberação direta de mediadores de mastócitos e basófilos, por distúrbios de metabolismo do ácido araquidônico, formação de agregados proteicos, atividade citotóxica e outros mecanismos como a ativação do sistema complemento sem a interferência de antígeno.

Anatomia patológica

Pumphrey (2000)[17] verificou que, macroscopicamente, as vias respiratórias encontravam-se alteradas em 41% dos casos, mas, em 23/56 das necropsias estavam totalmente normais. Assim, embora durante a avaliação de necropsias possam ser identificadas alterações decorrentes da reação alérgica e liberação de mediadores, a sua realização pode não definir o diagnóstico ou a etiologia da anafilaxia grave.

Quadro clínico

As reações anafiláticas e anafilactoides são clinicamente indistinguíveis. A anafilaxia comumente produz sinais

e sintomas em 5 a 30 min, mas as reações podem não ocorrer antes de várias horas. O quadro clínico pode seguir um curso unifásico, com resolução de sintomas em horas de tratamento, mas cerca de 20% das reações anafiláticas seguirão um curso bifásico, isto é, com recrudescimento dos sintomas em 8 a 12 h após o ataque inicial.[24] Também, refere-se a estes casos como uma anafilaxia persistente, que pode durar de 5 a 32 h. Tanto a anafilaxia bifásica como persistente podem ser preditas pela gravidade ocorrida na fase inicial. Muitos autores recomendam a administração de corticosteroides para impedir ou minimizar a segunda fase.[24]

Uma grande variedade de sintomas e sinais pode ser observada, pois a anafilaxia é uma reação generalizada (Tabela 311.11). Frequentemente, os pacientes descreverão uma sensação de morte e, menos comumente, convulsões são relatadas. O óbito por anafilaxia comumente decorre de obstrução respiratória ou colapso cardiovascular, ou ambos. Há uma correlação direta entre a rapidez de instalação dos sintomas após a exposição ao agente desencadeante e a gravidade do episódio. Quanto mais rápida é a instalação, mais grave é o evento. O atraso na administração da epinefrina e uma história prévia de asma são fatores de risco significativos para o óbito.[24]

Tabela 311.11 Manifestações clínicas da anafilaxia.

Região envolvida	Sintomas e/ou sinais
Neurológicas	Tonturas, fraqueza, síncope, convulsões
Ocular	Prurido, edema conjuntival, lacrimejamento
Vias respiratórias superiores	Congestão nasal, prurido, estridor, edema de laringe ou orofaringe, tosse, obstrução
Vias respiratórias inferiores	Dispneia, broncospasmo, taquipneia, uso de músculos acessórios, cianose, insuficiência respiratória
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, arritmias, isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca
Pele	Calor, eritema, prurido, urticária, angioedema, rash maculopapular
Gastrintestinal	Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia

Fonte: Ellis e Day.[24]

Em termos práticos, não é necessário diferenciar as reações anafiláticas das anafilactoides quando o paciente se apresenta, pois ambas respondem ao mesmo tratamento, entretanto, o choque anafilático deve ser diferenciado das outras causas de colapso circulatório.

As condições mais comuns que se assemelham à anafilaxia são as reações vasovagais, caracterizadas por hipotensão, palidez, bradicardia, fraqueza, náuseas, vômito e diaforese. A urticária, prurido, angioedema, taquicardia e o broncospasmo não são respostas vasovagais. O diagnóstico diferencial com outras doenças deve ser feito, pois o tratamento será direcionado de forma diferente. A descompensação respiratória aguda das crises asmáticas, aspiração de corpo estranho e embolismo pulmonar podem sugerir anafilaxia, mas outras características estão ausentes (p. ex., prurido, urticária, angioedema). O angioedema hereditário é precipitado por estresse, infecções ou trauma, manifesta-se comumente com edema de lábios, língua, vias respiratórias e superfícies mucosas, assim como sintomas gastrintestinais, mas não envolve prurido e urticária. É uma condição autossômica dominante e a história familiar está presente. Outras condições tais como convulsões, infarto do miocárdio e/ou arritmias podem infrequentemente apresentar-se inicialmente com semelhanças à anafilaxia, mas são logo distinguidas clinicamente. Ainda, algumas doenças sistêmicas podem apresentar sintomas semelhantes a anafilaxia, tais como: feocromocitoma, síndrome carcinoide e mastocitose (Tabela 311.12).

Exames complementares

Nenhum grupo de fatores de risco ou exames complementares diferencia indivíduos que são suscetíveis a uma reação anafilática daqueles que podem desenvolver uma simples reação alérgica. Quando os sintomas aparecem logo

após uma picada de insetos, ingestão de alimentos ou administração de medicamentos, o diagnóstico não é difícil. Vários testes laboratoriais têm sido aplicados e a sua validade para o diagnóstico de anafilaxia é limitada. Os seguintes exames complementares podem ser utilizados: teste cutâneo direto, ensaios *in vitro* para anticorpo IgE específico, provocação direta do paciente e dosagem dos mediadores (histamina plasmática ou urinária e triptase total e frações).[3,4]

Tabela 311.12 Diagnóstico diferencial da anafilaxia.

Reações causadas por produção endógena em excesso de histamina	Mastocitose sistêmica, urticária pigmentosa, leucemia basofílica, leucemia promielocítica aguda com tratamento com ácido retinoico, cisto hidático
Outras formas de choque	Hemorrágico, hipoglicêmico, cardiogênico, endotóxico
Distúrbios com rubor intenso	Rosácea, carcinoide, síndrome do homem vermelho resultante da vancomicina, pós-menopausa, induzido por álcool relacionado ou não à ingesta de medicamentos, carcinoma de tireoide medular, epilepsia autonômica, tumores gastrintestinais secretores de peptídios vasointestinais e outros peptídios vasoativos
Reações relacionadas com ingesta mimetizando anafilaxia (síndrome do restaurante)	Glutamato monossódico, sulfitos e escombroidose
Miscelânea	Angioedema hereditário ou adquirido, feocromocitoma, neurológico (convulsão, acidente vascular cerebral), síndrome de derramamento capilar, ataque de pânico, síndrome de disfunção de corda vocal
Reação vasodepressora (vasovagal)	

Os testes cutâneos de leitura imediata podem ser utilizados na anafilaxia alimentar e podem ser realizados com extratos padronizados ou com o próprio alimento in natura (*prick to prick*). A disponibilidade de materiais adequados para a pesquisa de medicamentos como desencadeantes é mais restrita, tendo sido utilizados para insulina, anestésicos locais e o determinante principal (PPL) e os menores (MDM) da penicilina. Quanto à anafilaxia por veneno de himenópteras, o teste cutâneo negativo não afasta o diagnóstico.

A pesquisa de anticorpos IgE específicos pode ser feita em soro do paciente, utilizando-se inclusive as frações dos alimentos que podem estar relacionadas com as reações. Da mesma forma, pode ser utilizado para reações ao látex e com indicação limitada no que concerne a medicamentos e himenópteros. Apesar de ter sido ampliado o número de alergênios que podem ser testados, ainda, o auxílio deste exame é limitado e a pesquisa deve ser direcionada após anamnese cuidadosa.

A provocação com a administração do alimento ou medicamento suspeito deve ser realizada em ambiente hospitalar com estrutura para o atendimento de emergência. Se a história clínica for altamente sugestiva, não há necessidade de submeter o paciente a este risco.

A elevação da b-triptase pode ser a evidência mais específica de envolvimento do mastócito na reação alérgica que elevações da triptase total. A b-triptase é concentrada seletivamente nos grânulos secretórios dos mastócitos humanos; sua liberação pode ser mais específica para ativação que aquela da pró-triptase, que parece ser secretada constitutivamente. A utilidade das dosagens de mediadores liberados nas reações alérgicas precisa ser mais bem avaliada.

Apesar de todos os esforços científicos, o diagnóstico de anafilaxia e sensibilidade anafilática mantém-se clínico.[13]

Tratamento

A epinefrina parenteral é a principal droga do tratamento. A dosagem para adultos é de 0,3 a 0,5 mℓ de uma diluição 1:1.000 e pesquisa recente estabeleceu a via IM como superior à SC. A dose para crianças é 0,01 mℓ/kg, até o máximo 0,3 mℓ de uma diluição 1:1.000. É importante salientar que a absorção do tecido subcutâneo ocorre lentamente, provavelmente devido à vasoconstrição, sendo muito mais rapidamente absorvida por via IM, tanto em adultos como em crianças.[24] Apesar do fato de haver um consenso com relação ao tratamento de escolha ser feito com a epinefrina, tem sido bem documentado que esta droga está sendo subutilizada, tanto por médicos como pelos pacientes.

A epinefrina pode ser reinjetada cada 5 a 15 min até que haja resolução da anafilaxia ou sinais de hiperadrenalismo (incluindo palpitações, tremor, apreensão e ansiedade). A epinefrina intravenosa (1:10.000) deveria ser administrada somente no choque hipotensivo grave pelo seu potencial de taquiarritmias. Dentre muitos efeitos, a epinefrina produz aumento da pressão sanguínea por seu efeito direto no miocárdio, tanto inotrópico como cronotrópico, e pela vasoconstrição especialmente na resistência pré-capilar dos vasos cutâneos, de mucosa e renais.[25] O infarto do miocárdio foi descrito em adultos e crianças como resultado da administração de epinefrina. Entretanto, tal isquemia pode não ser resultante de efeito direto da droga nas artérias coronárias. Pode ocorrer por outros fatores de risco ou arritmias que reduzem o fluxo sanguíneo coronariano.[26]

O efeito deletério da administração de betabloqueadores sobre a eficácia da epinefrina foi bem descrito.[27] Alguns autores sugerem uma dose aumentada de epinefrina em pacientes que recebem betabloqueadores.[6] Uma via respiratória adequada deve ser estabelecida e mantida. A suplementação de oxigênio deve ser dada a todos os pacientes com reações anafiláticas.[21,25,28,29]

Recomenda-se, também o uso de anti-histamínicos H1 e H2, por exemplo, a difenidramina, 25 a 50 mg intravenosamente, e a ranitidina, 50 mg intravenosamente ou 150 mg VO. Atualmente, recomenda-se a administração combinada destes agentes, por se obter um bloqueio H1 mais eficaz. Os beta-agonistas inalatórios são úteis quando houver broncospasmo. Os corticosteroides podem auxiliar ou minimizar as reações de segunda fase, embora estas reações tenham sido observadas mesmo em pacientes que receberam estas drogas. Pacientes hipotensos devem receber suporte intravenoso de fluidos e casos graves necessitam de vasopressores. Indivíduos que usam betabloqueadores (e possivelmente, inibidores da enzima conversora de angiotensina, apesar da evidência ser incompleta) podem não responder completamente a epinefrina, assim, o glucagon deveria ser administrado em uma dose de 5 a 15 mg/min, intravenosamente. O glucagon tem efeitos inotrópico, cronotrópico e vasoativo independentes dos betarreceptores e também causa liberação de catecolaminas (Tabela 311.13).

Tabela 311.13 Tratamento farmacológico inicial da anafilaxia aguda.

Droga	Via de administração	Frequência de administração	Dose	
			Adulto	Criança
Epinefrina 1:1.000	IM	Imediatamente, cada 5 a 15 min	0,3 a 0,5 mℓ	0,01 mℓ/kg (até 0,3 mℓ)
Difenidramina	IV, IM ou VO	Quando o paciente está estabilizado com epinefrina e fluidos, cada 4 a 6 h	25 a 50 mg	1,25 mg/kg
Ranitidina	IV ou VO	Quando o paciente está estabilizado com epinefrina e fluidos, cada 8 h	50 mg IV ou 150 mg VO	1,25 mg/kg IV ou 2 mg/kg VO
Esteroides:	IV ou VO	Quando o paciente está	125 mg	1 mg/kg

metilprednisolona (IV) ou prednisona (VO)		estabilizado com epinefrina e fluidos, cada 4 a 6 h	IV ou 50 mg VO	VO ou IV

IV = intravenosa; IM = intramuscular; VO = via oral. (Adaptada de Ellis e Day.)[24]

A observação pós-tratamento destes pacientes é necessária, devido à possibilidade da segunda fase de reatividade (ver anteriormente). O monitoramento próximo do paciente deve ser mantido por, pelo menos, 24 h pós-anafilaxia (Figura 311.3).

Prognóstico e prevenção

Os pacientes deveriam ser instruídos para o uso de epinefrina autoinjetável. Recomenda-se, também, que uma placa na corrente ou uma pulseira informem a sensibilidade à substância identificada como causadora da reação anafilática. As reações subsequentes aumentam em gravidade, mas podem manter-se iguais ou diminuir. Se muito tempo decorrer sem contato com o fator desencadeante, uma diminuição ou perda de sensibilidade ocorre em um número significante de pacientes.[24]

Alergia a Picada de Insetos

Fabio Ferreira de Carvalho Jr. e Anete Sevciovic Grumach

Definição

O primeiro registro de morte humana atribuída a veneno de inseto (vespa) ocorreu com o Faraó Menés do Egito, cerca de 2.600 anos a.C.[1] A reação de hipersensibilidade à picada de inseto com inoculação de veneno ainda é importante causa de morbidade e mortalidade. Nos EUA, a ocorrência de reações alérgicas à picada de insetos é estimada em 0,5 a 5% da população e, na França, esta incidência está ao redor de 1,2% da população.[2,3,4] Estudos mais recentes demonstram que a prevalência de reações sistêmicas nos EUA, Grécia,[5] Alemanha[6] e Suécia[7] encontram-se entre 1 e 3%. A prevalência de sensibilização ao veneno de insetos, em população não atópica, avaliadas por testes de radioimunoensaio ou *prick* teste (testes de puntura), encontra-se entre 9 e 32%. Estima-se, também, que ocorram aproximadamente 45 mortes por ano, nos EUA, associadas à picada de himenópteros[4] e cerca de 16 a 38 por ano, na França,[2] dados estes provavelmente subestimados. Esta reação alérgica acomete mais homens que mulheres, e principalmente adultos jovens, o que pode ser traduzido como uma maior exposição deste grupo a esses insetos,[8] e aproximadamente um terço dos pacientes que apresentam manifestação anafilática são alérgicos ao veneno.[4] No Brasil, não existem estatísticas, mas, acredita-se que estas reações também sejam bastante frequentes.[9]

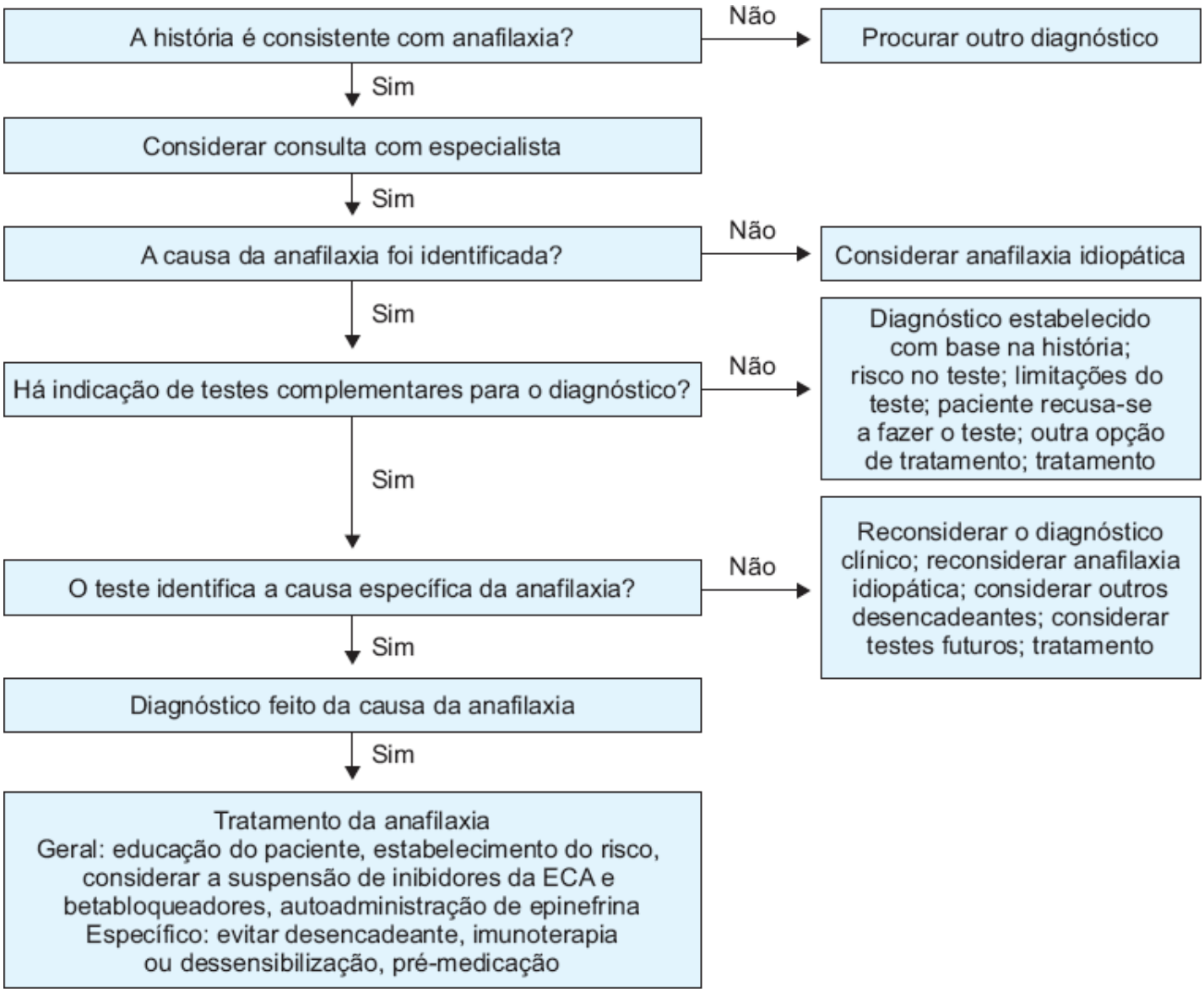

Figura 311.3 Algoritmo para avaliação inicial e tratamento do paciente com história de anafilaxia. (Adaptada de Lieberman *et al.*)[4]

A incidência de reações anafiláticas é de 1 a 3 por 10,000 indivíduos picados e a incidência de reações fatais é de 1 a 3 por milhão de indivíduos picados.[10]

Um grande estudo de prevalência de doenças alérgicas patrocinado pela Organização Mundial da Saúde mostra que a maioria dos países avaliados tem a prevalência entre 2 e 3,5%, variando entre a Bulgária (20,8%) e a Rússia e o Egito com 0,5 e 1,0%, respectivamente. Este mesmo estudo mostrou que a prevalência de reações sistêmicas foi de 10,4% das picadas, e que entre os insetos com relevância na etiologia da picada, o mosquito (53,0%), a abelha (31,3%), a vespa (4,3%) e as formigas (3,5%) têm maior importância.[11]

Etiopatogenia

Os insetos pertencem à classe Insecta, filo Arthropoda, reino Animalia, com cerca de 1 milhão de espécies. É a classe mais numerosa e ocorre em quase todos os ambientes da Terra. A ordem Hymenoptera é uma das mais polimorfas ordens de insetos (cerca de 250.000 espécies), são holometábolos (reproduzem-se nas formas ovo – larva – pupa – adulto), e apresentam animais dotados de peças bucais sugadoras, mastigadoras ou lambedoras, além de apresentarem estrutura social organizada. É composta pelas famílias Apidae, Vespidae e Formicidae (abelhas, vespas e formigas).[12] A palavra Hymenoptera vem do grego (*hymen* + *pteron* = membrana + asa) (Tabela 311.14 e Figura 311.4).

Os himenópteros, ao picarem os indivíduos, injetam o veneno, mecanismo este diferente dos insetos da ordem díptera (moscas, mosquitos, borrachudos e pernilongos), que não possuem veneno e são insetos "sugadores" e não "mordedores", dificilmente levando a reação alérgica sistêmica grave.[13]

Família Apidae

As *abelhas domésticas* nos EUA e no Brasil são uma mistura de diversas raças europeias (*Apis mellifera* spp.), que são insetos não agressivos, a menos que provocados, e de abelhas domésticas africanas (*Apis mellifera scutellata* spp.), que têm um comportamento mais defensivo e mais hostil. Estas abelhas foram introduzidas no Brasil em 1956 e, posteriormente, migraram para o Norte através da América Central, aumentando em muito o número de acidentes no México e na região sul dos EUA.[14]

Tabela 311.14 Taxonomia da ordem Himenoptera.

Família	Subfamília	Nome científico	Nome popular
Apidae	–	*Apis mellifera*	Abelha
		Bombus spp.	Zangão, mamangava
		Megabombus spp.	–
		Pyrobombus spp.	–
		Halictus spp.	Abelha do açúcar
		Dialictus spp.	–
Vespidae	Vespinae	*Vespula* spp.	Vespa
		Dolichovespula arenaria	–
		Dolichovespula maculata	–
	Polistinae	*Polistes* spp.	–
Formicidae	–	*Solenopsis invicta*	Formiga-de-fogo
		Solenopsis richteri	–
		Pogonomyrmex spp.	Formiga-cortadeira

Adaptada de Guralnick.[12]

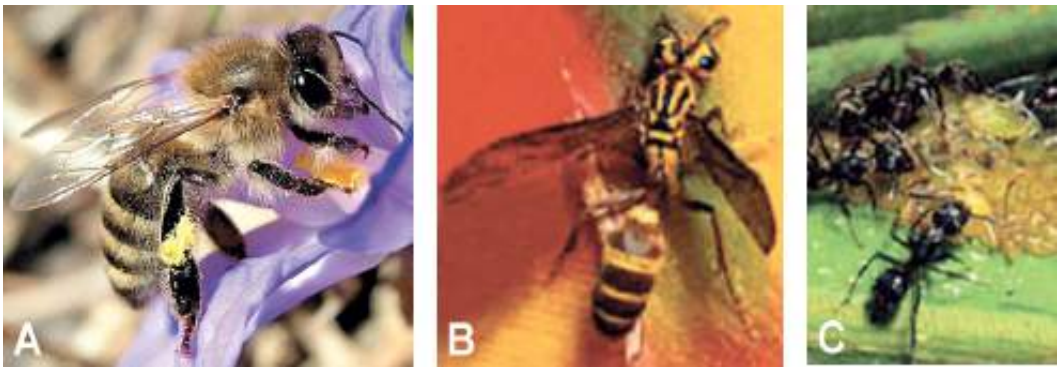

Figura 311.4 Diferentes espécimes da ordem Hymenoptera. **A.** *Apis mellifera*. **B.** *Vespula* spp. **C.** *Solenopsis invicta*.

A *Apis mellifera* é domesticada para a produção de mel e polinização. A ferroada das abelhas domésticas raramente evolui para uma infecção secundária. Os zangões (*Bombus* spp., *Megabombus* spp., *Pyrobombus* spp.) aninham-se em colmeias subterrâneas e constroem seus ninhos de cera e materiais fibrosos; as colmeias assemelham-se a grupos de uvas. Os zangões não são agressivos, e sua ferroada raramente causa anafilaxia em humanos.[15]

Família Vespidae

Os ninhos de *vespas* são construídos de madeira mastigada (que se assemelha ao papel) disposta em diversas camadas. As colônias são iniciadas em espiral, a partir da rainha. As véspulas (*Vespula* spp.) são predadoras e são encontradas, frequentemente, ao redor das habitações humanas, junto a depósitos de lixo. As ferroadas comumente evoluem à celulite. As de exterior amarelo (*yellow jacket*) são muito agressivas e ferroam sem provocação, particularmente no verão e no outono, quando suas populações são mais elevadas. O Brasil possui cerca de 400 espécies de vespas, sendo mais prevalentes as espécies *Polistes* e *Polybia*, diferente do hemisfério norte onde encontramos a *Vespula*, extremamente agressiva.[1] A *Dolichovespula arenaria* e a *Dolichovespula maculata* constroem ninhos em árvores ou telhados, que se assemelham a lanternas japonesas. Estes insetos são completamente sensíveis à vibração, e as ferroadas ocorrem quando os seres humanos perturbam seus ninhos ao podar árvores ou limpar telhados. As espécies europeias são os maiores himenópteros conhecidos. São encontrados durante todo o ano, voam à noite e são atraídos por luzes. As vespas de papel (*Polistes* spp.) são menos agressivas do que as véspulas. Seus ninhos assemelham-se a cachos de mel e são situados tipicamente em saliências do telhado. A coloração destas vespas varia do cinza ao amarelo e vermelho.

Família Formicidae

As *formigas*, conhecidas como formigas-de-fogo (*Solenopsis invicta e Solenopsis richteri*) estão presentes em todo o sudeste dos EUA e ao longo da costa do golfo do México. Constroem grandes ninhos subterrâneos e são de difícil erradicação com pesticidas. Ao ferroar, a formiga escora-se por suas mandíbulas e aplica ferroada múltipla em um padrão semicircular. Uma pústula estéril geralmente forma-se no local da ferroada. No Brasil encontramos a *Atta* spp. e a *Acromyrmex* spp., conhecidas como formigas-cortadeiras. A *Pogonomyrmex* spp. é encontrada em todo o sudeste dos EUA, México e Canadá ocidental. As ferroadas são mais dolorosas e tóxicas que as das formigas-de-fogo, mas a frequência das picadas é rara.[16]

O veneno dos insetos picadores (himenópteros) é o principal responsável pelo quadro clínico. Todos os venenos são proteínas, e muitas são as enzimas com peso molecular entre 13.000 e 50.000 Da. Com exceção da *melitina* da abelha, os peptídios do veneno dos himenópteros não são alergênicos, mas são responsáveis pelas ações tóxicas e farmacológicas do veneno. Os venenos de himenóptera contêm também aminas vasoativas como a histamina, a 5-hidroxitriptamina, acetilcolina, dopamina e norepinefrina.[17] Existe alergenicidade e antigenicidade cruzadas entre os venenos dos insetos da mesma família.[18] Esta semelhança antigênica é encontrada raramente entre famílias diferentes (Tabela 311.15).[19]

Fisiopatologia

Os alergênios que compõem os venenos levam à produção de anticorpos específicos. Estes anticorpos, quando ligados a mastócitos tissulares e basófilos, desencadeiam a liberação de mediadores inflamatórios pré-formados como a histamina, que são responsáveis pelo quadro clínico. Há um predomínio de padrão de resposta pelo linfócito T auxiliador *helper* do tipo Th2, ou seja, que induz a resposta alérgica. (liberação de interleucina 4, fator estimulador de monócito-granulócitos – GMSF, interleucina 13, entre outras).

O órgão-alvo a cada liberação de mediadores ainda não é bem determinado, mas, uma vez iniciado o processo, ativa-se toda a "cascata" de liberação de mediadores inflamatórios e recrutamento celular, estimulando o processo inflamatório.

Os anticorpos IgE específicos podem permanecer no indivíduo entre 3 meses e 25 anos e a IgG específica tem vida mais curta, de poucos meses. É bem documentado que na imunoterapia e nas picadas repetidas (p. ex., em criadores de abelha) há constante produção de anticorpos IgG específicos, que serão chamados de anticorpos bloqueadores e agem competindo com a IgE pela ligação com os receptores. Sabe-se, também, que níveis altos de IgG específica diminuem ou negativam as reações de radioimunoensaio na procura de IgE específica.

Com a imunoterapia, existe uma alteração no padrão de resposta, com produção de interleucina 10, interleucinas 2, 15 e 12, além da interferona-gama, originando um padrão de resposta tipo Th1, além de aumentar a produção de anticorpos bloqueadores.[20,21]

Tabela 311.15 Propriedades bioquímicas e físico-químicas de alguns dos componentes dos venenos de himenópteros.

Veneno	Alergênio	Nome comum	Peso molecular (dáltons)
Abelha	Api m 1	Fosfolipase A2	13.000
	Api m 2	Hialuronidase	45.000
	Melittin	Fosfatase ácida	2.840
	Api m 3	Fosfatase ácida	49.000
	Api m 4	–	2.038
	Apamin	Peptídio 401	2.593
Vespa	Dol m 1	Fosfolipase A1	37.000
	Dol m 2	Hialuronidase	43.000
	Dol m 3	Fosfatase ácida	49.000
	Dol m 5	Antígeno 5	23.000
	Kinin	–	1.000
	Mastoparan	–	1.000
	Ves v1	Fosfolipase A	38.000
	Vês v2	Hialuronidase	45.000
	Vês v5	Antígeno 5	25.000
Formiga	Sol i 1	Fosfolipase	38.00
	Sol i 2	–	13.000
	Sol i 3	Antígeno 5-like	24.000
	Sol i 4	–	13.000
	Pol a5	Antígeno 5	28.000
	Myr p1	–	7.500

Adaptada de Hoffman e Wood[19] e Hoffman.[17]

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas decorrentes do veneno dos himenópteros estão relacionadas com o seu mecanismo de ação e podem ser classificadas, didaticamente, em imediatas ou tardias.[22] A classificação quanto à gravidade está descrita na Tabela 311.16.

As reações *imediatas* locais são frequentes e manifestam-se por dor, edema e eritema no local da ferroada. As reações locais extensas frequentemente envolvem o edema e o eritema de uma extremidade. Entretanto, por definição, todos os sinais e sintomas são contíguos ao local da picada. As reações sistêmicas são generalizadas e envolvem sinais ou sintomas em locais diferentes da ferroada. Podem envolver a urticária e o prurido generalizado; edema cutâneo ou laríngeo; broncospasmo, náuseas, vômitos, dor abdominal; e colapso vascular. Estas reações são mediadas por imunoglobulina E e podem levar a risco de morte, se houver um predomínio de sintomas pulmonares ou cardiovasculares. Os indivíduos que experimentaram episódios múltiplos de anafilaxia relatam, geralmente, reações estereotipadas, como uma aura precedendo o desenvolvimento de sinais e de sintomas objetivos.

As reações tóxicas são não imunológicas e ocorrem depois que os indivíduos recebem múltiplas ferroadas em um curto período de tempo. Os sinais e os sintomas são idênticos àqueles de reações sistêmicas, mas, neste caso, os sintomas são produzidos por aminas vasoativas exógenas carregadas pelo veneno do inseto e por materiais vasoativos endógenos liberados em consequência da interação do antígeno-anticorpo na superfície de mastócitos. As reações tóxicas fatais das abelhas domésticas podem ser acompanhadas por hemólise intravascular, síndrome da

angústia respiratória do adulto, necrose de músculos esqueléticos, falência renal, e coagulação intravascular disseminada.

As reações *tardias* geralmente se apresentam com edema e eritema progressivos no local da ferroada, mas, podem, raramente, apresentar-se como doença do soro, glomerulonefrite ou miocardite da síndrome de Guillain-Barré. As ferroadas de abelha doméstica são seguidas ocasionalmente, após 8 a 24 h da inoculação do veneno, de febre, mialgia, e calafrios. A fisiopatologia da maioria das reações tardias é desconhecida; os mecanismos imunológicos podem ou não estar envolvidos e, raramente, levam a risco de morte.

Como não existem critérios adequados para confirmação do diagnóstico das reações anafiláticas e não há um método adequado, considerado padrão-ouro, para identificação e diferenciação dos indivíduos sensibilizados dos clinicamente tolerantes, muitas vezes é necessário valer-se de algoritmos de avaliação de risco para desenvolvimento de anafilaxia. Como resultado de um grupo de estudo da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) e da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), foram publicados uma série de algoritmos que visam normatizar os critérios diagnósticos e facilitar a identificação de indivíduos suscetíveis a reações anafiláticas.[23]

Diagnóstico

A anafilaxia, com seus sinais e sintomas clássicos, é o sintoma principal da ferroada de himenópteros. O ferrão pode ou não estar presente. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças que desencadeiem quadros anafiláticos e urticariformes (ver seção anterior, *Anafilaxia*).

Tabela 311.16 Classificação das reações sistêmicas a picadas de insetos.

Gravidade	Quadro clínico
Leve	Prurido, urticária, eritema, angioedema leve, rinite, conjuntivite
Moderada	Asma leve, angioedema moderado, dor abdominal, vômito, diarreia, sintomas hipotensores transitórios (cefaleia leve, tonturas)
Grave	Dificuldade respiratória (asma/edema de laringe), hipotensão, colapso ou perda de consciência, raro: incontinência dupla, convulsões, perda de visão colorida

Uma história clínica detalhada geralmente permitirá a identificação do inseto e a classificação exata da reação da ferroada. É fundamental verificar a ocupação do paciente e o local no qual ocorreu a ferroada. Os valores de IgE sérica não têm se mostrado preditores da gravidade da reação alérgica desencadeada pela picada dos himenópteros.[24]

O teste cutâneo com veneno do inseto é um método rápido, sensível e econômico para demonstrar anticorpos veneno-específicos da classe IgE. Existem preparações comerciais já prontas, padronizadas. Inicialmente é feito o *prick* teste (teste de puntura) com extrato na concentração de 1 mcg/mℓ. O teste é realizado utilizando-se concentrações crescentes, até o ponto em que ocorre uma reação de hipersensibilidade local (*end point*). Os testes intradérmicos (1 ng/mℓ a 1 mcg/mℓ) devem ser realizados subsequentemente ao *prick* teste, se este for negativo. As reações positivas ao *prick* teste podem ser vistas em 12 a 46% de pessoas não atópicas (em concentrações de extrato de 1 mcg/mℓ), contudo de 8 a 25% de pessoas que experimentaram reações alérgicas à ferroada são negativas em concentrações abaixo de 1 mcg/mℓ. Deverão ser realizados simultaneamente os controles positivo (histamina) e negativo (diluentes). Os testes positivos deverão ser correlacionados com a história clínica. A presença de um teste positivo denota a sensibilização prévia, mas não prediz se uma reação ocorrerá com a ferroada seguinte, nem discrimina entre aquelas cujas reações foram locais ou sistêmicas.

A avaliação de anticorpos específicos da classe IgE está disponível comercialmente pelo método de radioimunoensaio ou métodos imunoenzimáticos. Entretanto, os níveis elevados de IgE específica são vistos em somente 80% das pessoas que têm reações positivas significativas ao *prick* teste e resultados poderão ser negativos caso os níveis de IgG específico estejam muito elevados, mesmo com *prick teste* positivo (10 a 15% dos casos). Além disso, não há nenhuma correlação entre o valor do nível de anticorpos e o grau de sensibilidade do paciente.[25–27] Somente as pessoas que experimentam reações sistêmicas devem ser testadas para anticorpos IgE-

específicos. Existe um risco do surgimento de reações fatais e quase fatais associadas ao teste cutâneo, sendo necessária a adoção de importantes recomendações quando se faz necessária a utilização deste recurso terapêutico.[28]

A triptase sérica deve ser avaliada em indivíduos com história de reação grave à picada de himenópteros.[23,29]

Freeman, em 2004, apresenta interessante discussão sobre o manuseio de pacientes com alergia a himenópteros, discutindo amplamente, à luz do conhecimento atual, o diagnóstico, tratamento, e a necessidade de imunoterapia.[30]

Tratamento

As reações locais não requerem nenhum tratamento específico, apenas cuidados locais. As reações locais mais extensas são tratadas com compressas frias ou gelo; embora os anti-histamínicos e os corticosteroides sistêmicos sejam de prescrição universal nestes casos, sua eficácia não foi documentada por nenhum estudo controlado.

As reações sistêmicas são tratadas com o mesmo protocolo que na anafilaxia, de qualquer etiologia (ver seção anterior, *Anafilaxia*).

A droga da escolha para o tratamento inicial da anafilaxia é a epinefrina aquosa 1:1.000 (1 mg/m ℓ), administrada por via intramuscular na dose de 0,01 mℓ/kg do peso corpóreo, até um máximo de 0,3 mℓ. Nos casos de edema de laringe poderá ser usada a nebulização com epinefrina, lembrando que a epinefrina dada por esta via não é suficiente para abortar reações sistêmicas. A epinefrina aumenta a resistência vascular periférica e eleva a pressão diastólica (efeito alfa-adrenérgico).[31] As propriedades beta-adrenérgicas produzem broncodilatação e têm efeito inotrópico e cronotrópico positivo.[32] Embora a administração excessiva de epinefrina possa levar a hipertensão e arritmias cardíacas, este efeito é visto principalmente em adultos com doença cardiovascular prévia e não em crianças e adolescentes.

Outras medicações podem ser administradas para auxiliar o efeito da epinefrina. O uso de anti-histamínicos da classe H1 IV ou intramuscular – como a difenidramina, pode ser útil nas reações anafiláticas, levando a diminuição do prurido associado à urticária. Embora a epinefrina tenha ação mais rápida sobre o prurido e a urticária que o anti-histamínico, este deve ser administrado mesmo em casos leves de anafilaxia.[33] Evidências experimentais sugerem que a associação entre anti-histamínicos H1 e H2 pode ser mais eficiente que o uso de anti-histamínico H1 sozinho, pois impede quedas bruscas de pressão diastólica induzidas pela histamina.[34] Os glicocorticoides auxiliam (*up-regulation*) a exposição de receptores beta-agonistas[35] e interferem diretamente no metabolismo do ácido araquidônico, diminuindo a síntese de leucotrienos e prostaglandinas.[36]

Embora a resposta fisiológica usual ao choque seja um aumento de secreção de hormônios adrenocorticais, esta resposta pode falhar com a hipotensão grave, sugerindo uma relação entre a pressão do fluxo sanguíneo adrenal e a produção hormonal, consequentemente, pode haver necessidade de terapia repositora de corticoesteroides por até 6 meses após o choque.[37]

Os pacientes que fazem uso de bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser refratários a doses usuais de epinefrina durante a anafilaxia. A hipotensão persistente nestes pacientes pode responder ao glucagon (50 mg/kg IV em *bolo*), aumentando o adenosina monofosfato cíclico intracelular (cAMP).[38] Entretanto, o glucagon é também um vasodilatador e pode potencializar a hipotensão, produzindo ainda náuseas e vômitos, aumentando o risco de aspiração.

Os pacientes com quadro predominante de angioedema cutâneo e urticária, sem sinais de choque, podem receber alta da sala de observação assim que os sintomas desaparecerem. As reações anafiláticas bifásicas podem ocorrer, com exacerbação dos sintomas após algumas horas da reação inicial.[39] Por este motivo, os pacientes devem ser orientados na alta a fazerem uso de dispositivos para injeções de epinefrina; uma alternativa para pacientes que residem a alguma distância do hospital, ou ainda, é a observação por 8 a 12 h. Em todos os casos de anafilaxia, o paciente ou responsável deve receber instruções para evitar o contato com o inseto, e uma prescrição para um dispositivo comercial contendo epinefrina, além de encaminhamento para um especialista.

A imunoterapia específica deve ser considerada nas pessoas que experimentaram uma reação sistêmica e que têm resultado de *prick* teste (puntura) ou teste intradérmico positivos (a uma concentração do teste de 1 mg/mℓ ou menos). As indicações são mais precisas em adultos que experimentaram reações com risco à vida; pois, em uma próxima ferroada, o risco de reação sistêmica é próximo de 50 a 60%.[40] Na criança, o risco na segunda ferroada é menor, próximo aos 9%.[41] A decisão deve ser individual, levando-se em consideração fatores médicos associados a

questões familiares, logísticas, financeiras e ocupacionais (Tabela 311.17).

A indicação da imunoterapia deve ser realizada por profissional experiente, baseando-se também no tipo de reação manifestada, probabilidade a novas exposições e a idade do paciente; ou seja, fundamentalmente a avaliação do benefício e do risco inerente à aplicação da imunoterapia.[42] e levando-se em conta que os pacientes sob imunoterapia experimentam graus diferentes de ansiedade, que muitas vezes podem interferir em sua qualidade de vida.[43]

Embora a maioria das pessoas que experimentam reações locais intensas às ferroadas tenham anticorpos específicos demonstráveis, este grupo de pacientes tem um risco pequeno de anafilaxia em uma ferroada futura, portanto, a realização dos testes de puntura neste grupo não é indicada. Do mesmo modo, algumas pessoas que experimentam reações locais podem transitoriamente produzir IgE específica; a puntura não deve ser realizada e nem a imunoterapia indicada.[44]

Tabela 311.17 Sistematização das indicações de imunoterapia com veneno de insetos.

Público	Tipo de reação	Testes cutâneos/RAST	Imunoterapia
Crianças	Sistêmica cutânea	Positivo	Não
Adultos	Sistêmica cutânea	Positivo	Sim
Criança ou adulto	Risco à vida	Positivo	Sim
	Local extensa	Positivo ou negativo	Não

A escolha da técnica de imunoterapia (rápida, semirrápida ou convencional)[45,46] deve ser realizada por médico especialista, pois se trata de um procedimento de risco. Com técnicas rápidas pode-se alcançar a dose desejada em 2 a 3 dias,[47] 6 h,[48] ou em 3 h e meia,[45] mas a sintomatologia pode tornar estes procedimentos inaceitáveis. Birnbaum *et al.*[45] compararam três protocolos rápidos de imunização e encontraram que a programação ultrarrápida esteve associada a uma taxa de reações sistêmicas mais baixa (7%) que qualquer uma das programações menos rápidas (28%). Se as doses mensais da manutenção forem toleradas por 6 meses, o intervalo entre injeções pode ser alongado para 6 a 8 semanas[49] ou 8 a 12 semanas.[50]

A imunoterapia específica é geralmente bem tolerada. Aproximadamente 12% das pessoas têm reações alérgicas durante o tratamento, a maioria durante a fase de indução. As reações sistêmicas são mais frequentes com o veneno da abelha-doméstica e da vespa. A quantidade de veneno inoculada em uma ferroada foi estimada entre 10 e 100 ng para formigas-de-fogo, 2 a 3 ng para véspulas e 50 ng para abelhas-domésticas, portanto, supõe-se que doses de 100 mcg sejam eficientes na imunoterapia.[40]

Se um paciente experimentar uma reação sistêmica durante a fase de indução, a dose seguinte deve ser reduzida em 50%, e os aumentos subsequentes devem ser menores. Como toda imunoterapia específica, as injeções devem ser administradas somente em clínicas com pessoal especializado, com disponibilidade de material de emergência e ressuscitação. Os pacientes devem permanecer sob observação por 30 min após a injeção. Discute-se o uso de anti-histamínicos previamente à imunoterapia com a finalidade de se aumentar a segurança.[21]

Estudos mostram que a eficácia de imunoterapia para abelha-doméstica é mais baixa do que aquela obtida com vespas; com taxas de proteção de aproximadamente 80%.[51] Pacientes com mastocitose sistêmica e que sofreram ferroadas experimentam reações fatais mais frequentemente, mesmo em uso de imunoterapia.[52]

O acompanhamento da imunoterapia é uma área de alguma controvérsia. As pessoas em uso de imunoterapia devem ser avaliadas pelo menos anualmente. Para os indivíduos sensíveis a picada de vespas, a imunoterapia é eficaz em 98 a 99% dos casos, impedindo reações sistêmicas futuras. Para um pequeno grupo de pacientes, é necessário aumentar a dose de manutenção para 200 mcg, pois com a dose de manutenção ainda apresentaram reações anafiláticas.

O teste do desafio da ferroada (*sting challenge*) é o melhor teste de avaliação da resposta a imunoterapia, embora seja de modesta reprodutibilidade, pois sofre influência de vários fatores como o próprio inseto, o paciente ou a combinação de ambos. Mas apesar de suas limitações, ainda é de muito valor.[53] Estudo de Muller *et al.*[54] incluiu 86 crianças e adultos que foram submetidos a imunoterapia para veneno de abelha-doméstica por 32 a 119 meses (média de 56 meses). Após sofrerem um desafio (ferroada) de abelha-doméstica depois de 1 ano, 71 (83%)

toleraram estas ferroadas com somente reações locais, mas, 15 pacientes (17%) experimentaram reações sistêmicas leves (prurido, calor, cefaleia, urticária, tosse ou chiado). Os indivíduos que tinham experimentado reações sistêmicas às injeções da imunoterapia eram mais suscetíveis a exibir futuras reações sistêmicas. Os estudos sugerem que a imunoterapia pode ser interrompida após 3 a 5 anos, independentemente de resultados de testes de puntura e anticorpos específicos (IgE ou IgG).[55]

Prevenção

Precauções simples podem diminuir o risco de ferroadas de insetos. Os indivíduos sensibilizados devem ser cautelosos durante atividades ao ar livre. O indivíduo deve ter muita atenção em torno das áreas de piquenique, pomares, e recipientes de lixo. As pessoas alérgicas devem usar sapatos e calças longas ao andar na grama ou nos campos e devem usar luvas ao manipularem jardins. Não devem usar cosméticos adocicados ou usar roupas de colorações claras. Os inseticidas específicos para himenópteros devem ser mantidos sempre a acesso fácil; os rótulos devem ser lidos com cuidado, pois, muitos inseticidas são ineficazes aos himenópteros. As formigas-de-fogo são particularmente difíceis de erradicar usando agentes químicos.[16]

As pessoas que tiveram reações generalizadas devem receber orientação para o uso de *kits* comerciais contendo epinefrina nas ferroadas futuras, antes da procura a um pronto-socorro.[56] Não é aconselhável fornecer aos pacientes seringas carregadas com epinefrina, pois estas se deterioram quando expostas ao ar. As crianças devem ter a epinefrina disponível em casa, na escola e em lugares de convívio diário. Os *kits* devem ser armazenados à temperatura ambiente e protegidos da exposição à luz.

Alguns pontos merecem destaque:[57]

- A alergia a veneno é uma causa comum de anafilaxia e pode ser fatal. As principais características da reação sistêmica são a instalação rápida de urticária generalizada, angioedema, broncospasmo, edema de laringe, hipotensão com colapso e perda de consciência. A hipotensão é a característica dominante e pode ocorrer isolada
- A demonstração de IgE específica ao veneno é o ponto principal do diagnóstico e os testes cutâneos (puntura e intradérmico) mantêm-se na primeira linha de investigação. Todos os pacientes deveriam ser testados para ambos venenos. Enquanto os testes intradérmicos positivos para ambos venenos (abelha e vespa) são raros, a IgE específica positiva para os dois é comum no soro mesmo na presença de alergia clínica a um deles apenas
- A triptase basal deveria ser dosada em todos os pacientes com reação sistêmica, pois aqueles que têm valores elevados apresentam risco maior de reações sistêmicas graves
- Pacientes com história de reação grave deveriam ter um plano de atendimento de emergência, uma seringa de epinefrina autoinjetável e serem treinados para usá-la
- A imunoterapia com veneno é efetiva em 95% dos pacientes alérgicos a veneno de vespa e aproximadamente 80% daqueles alérgicos a veneno de abelha. É recomendada a todos com reações sistêmicas graves após a picada de insetos e em muitos pacientes com reações sistêmicas de moderadas para graves. Pode ser indicada em situações de risco adicionais, como por exemplo, uma triptase basal elevada, alta possibilidade futura de picada de insetos (trabalhador de apiário ou exposição ocupacional) ou reflexos na qualidade de vida
- As crianças geralmente apresentam reações menos graves que adultos e um prognóstico melhor e, assim a imunoterapia deveria ser considerada em apenas um pequeno percentual que apresenta reações graves.

Reações Adversas a Medicamentos

Anete Sevciovic Grumach e Valéria Aoki

Definição

As reações adversas a drogas são definidas, segundo a Organização Mundial de Alergia, por “uma reação desagradável ou prejudicial, resultante de uma intervenção relacionada com o uso de um produto medicinal, capaz de prever o risco de uma administração futura e garante o tratamento específico ou preventivo, ou alteração da dose ou retirada do medicamento”. Podem, ainda, ser classificadas em imunológicas e não imunológicas, entretanto, o

quadro clínico é similar e difícil de permitir diferenciação.[1,2,3] As reações não imunológicas, anteriormente denominadas de pseudoalérgicas, são frequentemente não previsíveis e estão envolvidas com um efeito farmacológico da droga. De uma forma simplista, propôs-se a classificação em reações que podem afetar a qualquer um (imunológica) e que afetam somente indivíduos suscetíveis (não imunológica).[4]

Quando os mecanismos imunológicos são comprovados, mediados por anticorpo ou por células, as reações devem ser denominadas alergia a medicamentos. O acréscimo dos adjetivos imediata ou tardia descreve o início dos sintomas e indica o mecanismo imunológico provável responsável, isto é, mediado por IgE ou por linfócito, respectivamente. A alergia a medicamentos mediada por IgE representa uma fração menor de hipersensibilidades a medicamentos, em comparação com a hipersensibilidade não alérgica a medicamentos. O mecanismo imunológico é, em geral, de difícil identificação, porque o alergênio pode ser um produto de degradação de baixo peso molecular que atua como um hapteno. O mecanismo à apresentação pode não ser aparente pela história clínica e assim, a distinção de alérgico e não alérgico pode não ser fácil. As reações verdadeiras de hipersensibilidade são classificadas nas categorias de Gell & Coombs (Tabela 311.18).[1,2,5] Mais recentemente, as reações de hipersensibilidade tardia tipo IV foram reavaliadas para incluir o exantema.

Mais reações a drogas são consideradas previsíveis, resultando de um efeito tóxico (superdosagem ou excreção reduzida), efeitos colaterais (baixo limite para os efeitos farmacológicos indesejáveis) ou por interação entre drogas. Há, ainda, a idiossincrasia, menos comum, não previsível e menos relacionada com a farmacodinâmica.[6]

Epidemiologia

A morbidade, mortalidade e o custo associado às reações alérgicas a medicamentos são provavelmente subestimados. Representam uma grande preocupação aos médicos e de saúde pública, entretanto, estudos epidemiológicos amplos não estão disponíveis. Uma meta-análise realizada com 33 estudos americanos prospectivos (1966-1996)[8] revelou que 15,1% dos doentes hospitalizados apresentaram uma reação adversa à droga; destes, 6,7% foram considerados casos graves. Neste mesmo estudo, os autores verificaram que a incidência de admissões hospitalares relacionadas com as drogas foi de 3,1 a 6,2%, dados estes corroborados por outros autores.[9] Até 15% dos pacientes hospitalizados têm sua internação prolongada em decorrência da reação às drogas.[2]

Cerca de 10 a 20% dos doentes hospitalizados apresentam reações medicamentosas,[10] entretanto, o diagnóstico preciso ainda é de difícil obtenção, pois, os recursos clinicolaboratoriais são escassos para que se confirmem reações adversas ao medicamento e, ainda, diferentes medicamentos são administrados simultaneamente. Quase 2/3 dos pacientes que procuram um médico com o diagnóstico de alergia à droga não são alérgicos. Entretanto, esta relação é o inverso no choque anafilático.

Tabela 311.18 Classificação das reações de hipersensibilidade a drogas segundo Gell & Coombs modificada.[4,7]

Tipo de reações	Descrição	Mecanismos efetores primários	Reações clínicas
I	Hipersensibilidade imediata	IgE, basófilos, mastócitos	Urticária, anafilaxia
II	Citotóxico	IgG, IgM, complemento, SRE	Anemia hemolítica, nefrite induzida por drogas
III	Doença por imunocomplexo	Ag-Ac e complemento	Doença do soro, febre por drogas
IVa	Hipersensibilidade tardia	Células Th1 ativam monócitos/macrófagos via IFN-γ e TNF-α	Dermatite de contato e exantema bolhoso
IVb		Células Th2 levam a inflamação eosinofílica via IL-5, IL-4, IL-13, eotaxina	Rashes bolhosos ou maculopapulares

IVc		Células T citotóxicas CD4+/CD8+ destroem o alvo via perforina, granzima B, FasL	Dermatite de contato, rash maculopapular, bolhoso e pustular
IVd		Células T ativam e recrutam neutrófilos via CXCL8, GM-CSF	Pústula mantomatosa

Ac = anticorpo; Ag = antígeno; Ig = imunoglobina; SRE = sistema reticuloendotelial.

Na análise realizada por Bigby *et al.*[8] a incidência de reações medicamentosas em doentes hospitalizados (período de 7 anos), de acordo com a droga prescrita foi a seguinte: amoxicilina (5,1%), cotrimoxazol (3,4%), ampicilina (3,3%), derivados do sangue (2,2%), cefalosporinas (2,1%), eritromicina (2%), penicilina G (1,8%) e gentamicina (0,4%).

Em doentes não hospitalizados, no entanto, os dados são precários. Um estudo conduzido nos EUA em uma clínica pediátrica privada mostrou que as farmacodermias ocorreram em 7,3% das crianças que receberam antibióticos; as drogas citadas foram: cefaclor (12,3%), sulfonamidas (8,5%), penicilinas (7,4%) e outras cefalosporinas (2,6%).[11] Outro estudo de interesse foi realizado no Japão, envolvendo contrastes radiológicos: a incidência de reações adversas foi de 12,65%.[1]

Com relação às farmacodermias graves, tais como a necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de Stevens-Johnson, a incidência oscila ao redor de 1,89 caso/1 milhão pessoas/ano.[5]

Fisiopatologia

As reações alérgicas a fármacos são decorrentes, na sua maioria, de mecanismos imunológicos dependentes de imunoglobulina E (IgE) ou de linfócitos T (LT), de acordo com as reações de Gell & Coombs (ver Tabela 311.18).[1,5] Mais recentemente, a hipersensibilidade tardia tipo IV foi revista para incorporar o exantema induzido por medicamentos. Esta classificação correlaciona a clínica ao mecanismo de base de acordo com o subtipo de célula T.[12]

Embora as reações às drogas estejam relacionadas com os mecanismos previamente referidos, os medicamentos são capazes de induzir todos os tipos de reações imunológicas previamente descritas.

As drogas são geralmente haptenos, moléculas pequenas (< 1.000 Da), não proteináceas, que necessitam se ligar a moléculas carreadoras (peptídios), para se tornarem imunogênicas. Alguns haptenos (penicilina) possuem alta reatividade, ligando-se com facilidade a proteínas autólogas; outros (sulfonamidas, fenitoínas, carbamazepina, dapsona e rifampicina) necessitam ser metabolizados para que ocorra esta ligação.[3]

Variações individuais nas vias de metabolização, via de exposição prévia à droga, fatores genéticos, infecções ou doenças concomitantes podem interferir com o processo patológico. Alguns fatores de risco têm sido apontados no desencadeamento das reações medicamentosas (Tabela 311.19):

- Associações com os antígenos de histocompatibilidade (HLA): necrólise epidérmica tóxica e sulfonamidas; nefrotoxicicidade e ouro/penicilamina; agranulocitose por levamisol; lúpus eritematoso sistêmico e hidralazina
- Metabolismo da droga: polimorfismo genético (genótipo de acetilação lenta), ou nível enzimático microssomal (citocromo P450)
- Maior ocorrência no sexo feminino e maior gravidade das reações em indivíduos idosos

Tabela 311.19 Fatores de risco para reações medicamentosas.

Relacionados com o paciente	
Idade	Adultos jovens > lactentes/idosos
Sexo	Feminino > masculino

Genética	Atopia pode predispor a reações mais graves, polimorfismo genético
Doença concomitante	HIV, vírus da família Herpes (EB, CMV e outros), fibrose cística
Estado imune	Reação prévia a droga ou teste cutâneo positivo
Relacionados com a droga	
Estrutura química	Compostos betalactâmicos, meios de contraste, anti-inflamatórios não esteroides, drogas com compostos de alto peso molecular/haptenos
Via de administração	Tópica > intravenosa/oral
Dose	Frequente/prolongada

CMV = citomegalovírus; EB = vírus Epstein-Barr; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

- Doenças associadas: fibrose cística, infecção pelo HIV ou pelo vírus Epstein-Barr, leucemia linfocítica aguda
- Betabloqueadoras
- Via de exposição parenteral > oral.

Outro possível mecanismo seria a quebra da tolerância imunológica; neste caso, a resposta imunológica pode ser dirigida contra a proteína carreadora do hapteno, desencadeando uma doença autoimune (exemplo: lúpus eritematoso sistêmico droga-induzido).

A dose da droga e a forma de administração influenciam a incidência de reações. No caso de alergia a penicilina ou insulina, doses intermitentes e repetidas têm um efeito maior na sensibilização que o tratamento ininterrupto. Indivíduos sensibilizados reagem a mínimas doses (Tabela 311.20).

Etiopatogenia

Alergia a penicilina e cefalosporina

A penicilina e os medicamentos com anel betalactâmico, em geral, apresentam uma incidência de reações alérgicas que, de forma genérica, chega a 2% dos tratamentos efetuados. Muitos pacientes são privados do tratamento com penicilina somente porque relatam história de hipersensibilidade, nem sempre comprovada.

A repercussão clínica da alergia à penicilina pode ser mediada por qualquer das reações de hipersensibilidade de Gell & Coombs. A metabolização da penicilina ocorre através do anel betalactâmico, formando-se vários produtos metabólicos: o determinante principal, benzilpeniciloil (BPO), correspondente a 95% dos metabólitos da penicilina e, os determinantes secundários ou menores, como por exemplo, benzilpeniciloato, benzilpeniloato e benzilpeniciloil-amina (MDM – mistura de determinantes menores).

As reações clínicas foram classificadas de acordo com o tempo decorrido entre a administração da droga e o aparecimento da manifestação clínica. As *reações imediatas* ocorrem na primeira hora após a introdução da droga. Podem se apresentar por prurido generalizado, exantema, urticária até o quadro de anafilaxia grave com choque e pode ser fatal. O mecanismo principal envolvido é mediado por IgE e os determinantes menores são os antígenos precipitantes em 95% dos casos.

As *reações aceleradas* ocorrem após a primeira hora até 72 h e manifestam-se por exantema e urticária, sendo mais raros os casos de choque anafilático. Em 95% dos casos, o determinante principal está relacionado.

As *reações tardias* ocorrem após 72 h e, além das lesões cutâneas, o paciente desenvolve a doença do soro, artralgia, manifestações hematológicas, renais, infiltrados pulmonares com eosinofilia e febre.

Tabela 311.20 Medicamentos a serem evitados em doenças genéticas.

Doença genética	Medicamentos
Hiperpirexia maligna	Agentes anestésicos voláteis, sulfa/trimetoprima
Deficiência de G6PD	Dapsona (e outras sulfonas), nitrofurantoína, azul de

	metileno, primaquina, quinolonas, sulfonamidas. Cuidado com ácido acetilsalicílico, cloroquina, metadiona, quinidina, quinina
Porfiria	Anfetaminas, esteroides anabólicos, antidepressivos, alguns anti-histamínicos, barbituratos, alguns benzodiazepínicos, cefalosporina, alguns contraceptivos orais, diuréticos, derivados do ergot, sais de ouro, terapia de reposição hormonal, progestógenos, sulfonamidas, sulfonilureias
Deficiência de pseudocolinesterase	Suxametônio
Acetiladores lentos	Procainamida, hidralazina, sulfassalazina
Deficiência de tiopurina S metiltransferase	Azatioprina (resultando em toxicidade medular)

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

O diagnóstico de alergia a penicilina baseia-se na realização de testes cutâneos aos antígenos que determinam as manifestações clínicas, destacando-se no sentido de prevenir a anafilaxia grave.

Os metabólitos do grupo betalactâmico podem derivar de outros antibióticos e, também, gerar uma resposta mediada por IgE, como as penicilinas semissintéticas ou cefalosporinas. As reações cruzadas das cefalosporinas com a penicilina podem ocorrer em cerca de 7 a 10% dos casos.

Alergia a sulfonamidas

Apesar da ampla disponibilidade das sulfonamidas, reações graves ao sulfametoxazol-trimetoprima foram pouco descritas até o surgimento de AIDS. O *rash* cutâneo é a reação mais frequentemente relatada nestes pacientes. Vários fatores de risco de indução de hipersensibilidade têm sido descritos como: deficiência de glutation, fenótipo de acetilador lento, doença viral coexistente, replicação viral, produção de anticorpos IgE específicos e apresentação às células T pelo complexo de histocompatibilidade principal.

Alergia à insulina

Os hormônios como a insulina e o adrenocorticotrópico (ACTH) são causas reconhecidas de hipersensibilidade. As reações locais são muito mais comuns que as sistêmicas. Proteínas de origem não humana caracterizam-se por causar reações de hipersensibilidade tipos I e III.

Os medicamentos que causam reações adversas comumente são:

- Penicilinas e outros betalactâmicos
- Antibióticos não betalactâmicos
- Reações durante anestesia geral por bloqueadores neuromusculars, agentes anestésicos, látex
- Anestésicos locais
- Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides
- Inbidores da enzima conversora de angiotensina
- Expansores plasmáticos: gelatina, dextrana
- Outros: insulina, heparina, opiáceos, vacinas, meios de contraste radiológicos, clorexidina, iodopovidina, corticosteroides.

Anatomia patológica

A hipersensibilidade medicamentosa apresenta-se de diversas formas, mas a pele é um órgão-alvo de destaque. Os exantemas, ou erupções maculopapulares, representam um dos quadros mais frequentes das farmacodermias. O exame histopatológico de um exantema maculopapuloso é caracterizado por infiltrado inflamatório superficial,

perivascular, à custa de mononucleares e eosinófilos. Queratinócitos necróticos, com disqueratose, e muitas vezes degeneração hidrópica da camada basal podem ser observados.[13,14]

Estudos de imunofenotipagem[14,15] mostram um predomínio de linfócitos T no infiltrado inflamatório dos exantemas, especialmente CD4+ citotóxicos e CD8+. Estas células possuem grânulos de perforina e granzima B, e se localizam próximo aos queratinócitos lesados. A exocitose dos grânulos citotóxicos pode ser o mecanismo mais importante de dano celular no exantema, uma vez que a expressão do FasL é pequena. Citocinas são produzidas e induzidas por linfócitos T, especialmente IL-5, IL-6, TNF-α e IFN-α, e quimiocinas (eotaxina), levando à perpetuação da inflamação e eosinofilia.[13]

Nos quadros de farmacodermias graves, como a necrólise epidérmica tóxica (NET), o quadro histopatológico inicial se caracteriza por alterações vacuolares da junção dermoepidérmica, com presença de infiltrado inflamatório linfo-histiocitário e queratinócitos apoptóticos. As lesões avançadas se mostram com necrose acentuada da epiderme com descolamento da mesma. Muitas vezes pode ocorrer vacuolização e formação de bolha subepidérmica. Eosinófilos são observados em 50% dos casos, mas nos casos graves são mais raramente detectados.[16]

Quadro clínico

Reações generalizadas imediatas

As reações generalizadas imediatas (anafilaxia) comumente ocorrem até uma hora após a administração da droga e a sua forma mais grave pode ser fatal. Reações imediatas a anti-inflamatórios não esteroides (AINHs) podem ocorrer nas primeiras três horas após sua ingestão. Quanto mais precoce a instalação dos sintomas, maior a gravidade da reação. Após a infusão intravenosa, o choque pode ser a manifestação inicial de uma reação generalizada imediata por um mecanismo IgE-mediado (penicilina) ou indefinido (meio de contraste radiológico, protamina). Após a recuperação da hipotensão, a urticária generalizada pode se tornar evidente (maior perfusão do tecido cutâneo periférico).

Nos quadros de menor gravidade, ocorre prurido nas regiões plantares e genitália, seguidos de urticária generalizada, rubor e angioedema. Dor abdominal, flatulência e diarreia podem ocorrer, consequentes à liberação de mediadores. O broncospasmo agudo ou edema de faringe ocorre durante reações imediatas e podem acompanhar pacientes asmáticos.

Reações imediatas não imunológicas caracterizam-se por febre, dor lombar, náuseas, calafrios ou mialgia, como ocorre durante a administração de gamaglobulina IV ou plasma. Tais reações podem ser evitadas através de uma infusão lenta, pré-tratamento com ácido acetilsalicílico, ou através do uso de diferentes preparações da imunoglobulina. É importante distinguir entre as reações por liberação de histamina e as não imunológicas, pois as últimas não podem ser consideradas contraindicações à terapia.

Doença do soro

A doença do soro ocorre de 7 a 21 dias após a administração do agente terapêutico e é caracterizada por febre, artralgia, e urticária generalizada. A febre não é explicada por outras causas e as artralgias não levam à artrite deformante.

Broncospasmo

O broncospasmo agudo pode ser uma manifestação de hipersensibilidade a drogas. No indivíduo que é sensível ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINHs), pode ocorrer broncospasmo agudo nas três horas que se seguem à provocação.

Infiltrado pulmonar

A bronquiolite obliterante com pneumonia organizada ou alveolite pulmonar foi identificada após a administração de quimioterápicos (bleomicina, metotrexato, ciclofosfamida), injeções de ouro e penicilamina. A

administração de nitrofurantoína pode causar diferentes síndromes que lembram as reações imunológicas. A análise do lavado broncoalveolar na doença pulmonar induzida por drogas consiste em linfocitose e neutrofilia.

Febre por drogas

A febre por drogas é definida por uma elevação da temperatura que surge entre o sétimo e décimo dias de uso do medicamento, sem outra explicação. Desaparece em 48 a 72 h após a suspensão do tratamento e está associada ao tratamento com betalactâmicos, sulfonamidas, quinina, isoniazida, estreptomicina, vancomicina, anfotericina B, GM-CSF e IL-2. O mecanismo é desconhecido, porém, é associado à ação de interleucinas ou produtos antimicrobianos.

Nefrite intersticial

Caracteriza-se por insuficiência renal oligúrica (creatinina sérica de pelo menos 2 mg/d ℓ), febre, e frequentemente diarreia logo após o início da droga envolvida. Associa-se a meticilina, cimetidina, sulfonamidas, antibióticos betalactâmicos.

Manifestações cutâneas

As síndromes cutâneas conhecidas como farmacodermias podem se apresentar de diversas formas e com diferentes graus de gravidade. As manifestações de pele mais comuns são:[17]

- Exantemas (morbiliforme ou escarlatiniforme): frequentemente associados a sulfonamidas, diuréticos, tioureias, AINH, antibióticos (penicilina e derivados, ampicilina, amoxicilina), anticonvulsivantes
- Urticária: associada a soros, penicilinas, procaína, AINH
- Vasculites: púrpura de Henoch-Schöenlein ou necrosantes; associadas a AINH, antibióticos (cloranfenicol, clindamicina, penicilina, sulfas), hidantoínas, carbamazepina
- Erupções vésico-bolhosas: brometos, iodetos, salicilatos, fenoftaleína, barbitúricos, captopril, penicilina, AINH
- Pênfigo ou penfigoide-droga induzido: relacionados com D-penicilamina, captopril, indometacina, penicilina, fenilbutazona, propranolol e rifampicina
- Erupção acneiforme: uso de halogenados, anovulatórios, andrógenos, corticosteroides, lítio, hidantoínas
- Fotossensibilidade: sulfamídicos, griseofulvina, fenotiazinas, cloroquina, psoralênicos, sulfonilureias
- Eczemas: sulfas, penicilinas, fenotiazinas, procaína, formol, sais de ouro, bleomicina, pirazolona, betabloqueadores, metildopa
- Eritema pigmentar fixo: analgésicos-antipiréticos (dipirona, salicilatos, fenilbutazona), mepobramato, tetraciclinas, barbitúricos, anovulatórios, sulfas e fenoftaleína
- Eritema polimorfo/multiforme: sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINH, pirazolonas.

A síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são entidades clínicas de extrema gravidade, em que há risco à vida. A etiologia destas afecções está em geral associada aos medicamentos (NET, em 90% dos casos) ou a infecções (*Mycoplasma pneumoniae* ou herpes simples).[5] Na literatura, existem controvérsias na classificação destes quadros; alguns autores acreditam que a SJS e a NET possam ser formas espectrais graves de um eritema polimorfo. De acordo com o consenso atual, considera-se NET quando há mais de 30% de superfície corpórea com descolamento epidérmico, ou quando há mais de 10% de descolamento epidérmico, simultaneamente com *spots*. Tanto a SJS quanto a NET apresentam, com frequência, acometimento mucoso importante (Figuras 311.5 e 311.6). Drogas mais associadas à SJS e à NET: sulfonamidas (33% dos casos), anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), AINH e alopurinol.[5,17,18]

Há duas apresentações graves de farmacodermias que merecem ser citadas: a pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*) e o exantema por drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic syndrome*). A AGEP lembra a psoríase pustulosa, mas apresenta lesões polimórficas e purpúricas concomitantes. O quadro é autorresolutivo, e as drogas mais implicadas são os antibióticos betalactâmicos.[14,19] A DRESS compreende duas formas: o pseudolinfoma e a síndrome de hipersensibilidade; na síndrome de hipersensibilidade, pode ocorrer eosinofilia, adenopatia, hepatite,

nefrite, pneumonite ou cardite. A droga mais implicada nos dois quadros é a hidantoína.[4] Também pode ser causada por dapsona, minociclina, sulfassalazina, ranelato de estrôncio e alopurinol. Recentemente foi associada a complicações decorrentes da reativação do herpes-vírus (HHV6, HHV7), Epstein-Barr e citomegalovírus, pesquisadas por PCR.[4]

Figura 311.5 Síndrome de Stevens-Johnson.

Figura 311.6 Necrólise epidérmica tóxica.

Reações pseudoalérgicas ou anafilactoides a medicamentos

As reações anafilactoides podem ser desencadeadas pelos seguintes mecanismos: ativação direta de mastócitos, anafilatoxinas derivadas do sistema complemento e alterações no metabolismo do ácido araquidônico. Uma série de bases orgânicas pode induzir a liberação de histamina nos mastócitos, o composto mais ativo que se conhece é o composto 48/80, produto da condensação do p-metoxifeniletil metilamina com o formaldeído. As principais substâncias histamino-liberadoras são:[3]

- Drogas diagnósticas: contrastes para radiologia, fluoresceína
- Opiáceos: morfina, codeína, meperidina
- Anti-infecciosos: clortetraciclina, polimixina B e quinina
- Relaxantes musculares: curares, d-tubocurarina
- Drogas vasoativas: atropina, anfetamina, papaverina, hidralazina

- Miscelânea: sais biliares, tiamina, dextrana, transfusão de sangue, plasma
- Alimentos: clara de ovo, morango, tomate, lagosta, frutas cítricas
- Outras: ácido acetilsalicílico, AINHs, exercícios, benzoatos.

Diagnóstico para hipersensibilidade a drogas

Testes de rotina e validados não estão disponíveis para muitas reações alérgicas a drogas, mas há grande número de pacientes com reações adversas a classes de medicamentos como betalactâmicos, bloqueadores neuromusculares, ácido acetilsalicílico/anti-inflamatórios não esteroides, anestésicos locais e opiáceos. Uma experiência considerável é necessária para orientar o manejo, interpretar os resultados e realizar testes de provocação. Para algumas drogas (p. ex., antibióticos não betalactâmicos, insulina, corante azul, expansores plasmáticos), há uma escassez de dados publicados e/ou poucos pacientes investigados. Cada caso deve ser avaliado individualmente. Por isto a investigação de alergia a drogas é mais bem abordada em centros especializados com experiência adequada e competência para os testes cutâneos e de provocação.

A avaliação das reações alérgicas a drogas deve cumprir a seguinte abordagem:

- Diagnóstico clínico: história detalhada e exame físico dirigido
- Análise da exposição a drogas: revisão de todas as exposições e história prévia de reações
- Diagnóstico diferencial: fatores predisponentes e todos outros diagnósticos possíveis
- Confirmação: testes *in vivo* e *in vitro*
- Notificação do paciente, familiares e outros profissionais envolvidos no tratamento do paciente, sobre a hipersensibilidade.[3,18]

Testes cutâneos

A forma mais comum de teste diagnóstico para confirmação de reação a drogas tem sido o teste cutâneo. Somente deve ser aplicado no diagnóstico das reações imunológicas, especificamente aquelas com hipersensibilidade imediata (tipo I) ou mediadas por células (tipo IV). A base dos testes cutâneos é a introdução na pele de um alergênio em baixas concentrações contra o qual o paciente produz IgE específico. A resposta ao alergênio é comparada ao controle negativo e positivo (histamina) testados simultaneamente.

O teste cutâneo tem sido utilizado em reações à penicilina, insulina, quimopapaína, anestésicos locais, vacinas cultivadas em meio derivado de ovo e antissoro não humano.

As reações adversas aos anestésicos locais são relativamente comuns, mas as reações verdadeiras são raras. A função principal do teste cutâneo é estabelecer a segurança para terapêutica futura. Os anestésicos locais são classificados em dois grupos químicos: ésteres e amidos. Parece não haver reação cruzada entre estes grupos; portanto, quando uma reação ocorre para um anestésico local amido, o teste cutâneo pode ser aplicado com um éster para demonstrar ausência de reatividade antes de utilizá-lo.

Patch test ou testes de contato

O *patch test* é uma forma de provocação utilizável, apenas para o diagnóstico de dermatite de contato. Apesar da história clínica e o exame físico sugerirem o diagnóstico, é necessário determinar qual dos vários agentes pode causar a reação. Esta prova cutânea é realizada pela aplicação de uma concentração não irritante dos agentes em questão, em contato com a pele. Em 48 a 72 h, os locais são inspecionados e uma reação positiva é caracterizada por prurido, vesiculação ou eritema.[3] O teste de contato consiste em aplicar alergênios potenciais em concentrações não irritantes no dorso do paciente por 48 h e com leitura após 48 e 96 h. Falso-negativos ocorrem por penetração cutânea pobre por moléculas grandes ou devido a baixas doses da droga usada. O paciente com exantgema maculopapular é o que mais provavelmente produzirá uma resposta positiva. Este teste é válido para antimicrobianos (especialmente betalactâmicos, clindamicina e trimetoprima), agentes anti-hipertensivos e anticonvulsivantes.[7]

Dosagem de triptase

A triptase sérica, uma serinoprotease liberada pelos mastócitos, é o único teste sanguíneo disponível para o diagnóstico de reações alérgicas agudas. A liberação de triptase é específica para degranulação de mastócitos, mas não distingue entre a degranulação IgE ou não IgE mediada. Assim, encontra-se elevada nas reações anafiláticas ou anafilactoides, porém não identifica a causa. O pico da triptase sérica ocorre 1 a 2 h da instalação da reação, entretanto, pode persistir aumentado até 6 h após. Uma dosagem de triptase de base deve ser dosada para que se interprete o resultado do paciente e pode ser feita após 24 h da coleta da reação. Em estudo de 789 pacientes com reações alérgicas durante a anestesia, o valor preditivo da triptase no diagnóstico de anafilaxia durante a anestesia foi de 93% e preditivo negativo de 54%. A triptase basal pode estar elevada em certas doenças como a mastocitose.[11,18]

Pesquisa de IgE específica

A primeira droga para a qual o IgE específico foi desenvolvido foi a penicilina e, posteriormente, também, para o látex, insulina, tiopental e relaxantes musculares. A pesquisa de IgE específica à penicilina foi desenvolvida apenas para o determinante principal, criando, assim, uma falsa sensação de segurança.

Os testes de anticorpos contra alergênios específicos têm um potencial na avaliação das reações a drogas; entretanto, os que estão disponíveis comercialmente possuem valor limitado, e devem ser reservados para determinadas circunstâncias, como a impossibilidade de realização de testes cutâneos.

Testes in vitro

Estes ensaios não são utilizados na rotina clínica, fazendo parte de protocolos de pesquisa e não estão disponíveis ou são validados para o diagnóstico. Deve-se enfatizar que oferecem auxílio para a compreensão dos mecanismos envolvidos nas reações adversas a drogas.

Provocação oral

A provocação oral foi utilizada no diagnóstico da alergia alimentar para validar outros testes, como por exemplo, os testes cutâneos. No entanto, deve-se considerar que a contribuição de vários alergênios muitas vezes dificulta a sua avaliação.

Apesar de este método comprovar a associação de uma droga a um evento, há também algumas desvantagens. No caso do indivíduo ter apresentado uma reação grave, a ética de expô-lo ao agente desencadeante pode ser problemática, além da própria relutância do paciente em fazê-lo. O período de avaliação do teste de provocação deve ser considerado: uma hepatite induzida por drogas, por exemplo, pode se desenvolver após vários dias e não seria demonstrada após uma ou duas doses.

Recentemente, com o advento da AIDS, os protocolos de dessensibilização a drogas foram reintroduzidos na prática, principalmente se considerarmos que cerca de 40 a 70% dos pacientes desenvolvem reação às sulfonamidas. Este procedimento não é isento de risco e deve ser feito sob supervisão médica. A dessensibilização também foi utilizada para outros medicamentos como: penicilina, aminoglicosídios e alopurinol.[3]

Tratamento

O afastamento da(s) droga(s) suspeita(s) deve ser a primeira medida a ser tomada.

As reações podem ser classificadas em:

- Imediatas: epinefrina e anti-histamínicos; dessensibilização
- Reações aceleradas e tardias (> 1 h): anti-histamínicos somente; esteroides para dermatite esfoliativa e eritema multiforme
- Erupções maculopapulares: anti-histamínicos se necessário; aguardar até 3 semanas
- Dermatite de contato: esteroides tópicos; fotoproteção
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica:
    - Medidas de suporte

- Evitar o uso de corticosteroides sistêmicos[7]
- Combate às infecções oportunistas
- Controle rigoroso das lesões de mucosas, em especial da mucosa ocular

• Dessensibilização: a dessensibilização a drogas deve ser estabelecida quando não há alternativa terapêutica com a mesma eficácia ou quando as drogas alternativas falharam ou não puderam ser utilizadas. No entanto, é extremamente importante que uma droga não seja excluída do arsenal terapêutico antes que o diagnóstico adequado de alergia tenha sido comprovado.

Prognóstico

A mortalidade decorrente das reações medicamentosas em doentes hospitalizados oscila ao redor de 0,32% em algumas casuísticas.[8,15] O choque anafilático é a reação mais temida, e seu mecanismo é IgE-dependente; outras manifestações apresentam alta mortalidade, tais como a necrólise epidérmica tóxica (30 a 40%), a síndrome de Stevens-Johnson (5%), e a síndrome de hipersensibilidade (10%).

Recomendações[20]

Algumas recomendações devem ser levadas em consideração (Figura 311.7):

• As reações a drogas afetam a qualidade de vida, podem resultar em investigações desnecessárias, atraso no tratamento e mesmo óbito

• As vias cutâneas e tópicas de administração e doses frequentes ou prolongadas levam a sensibilização maior

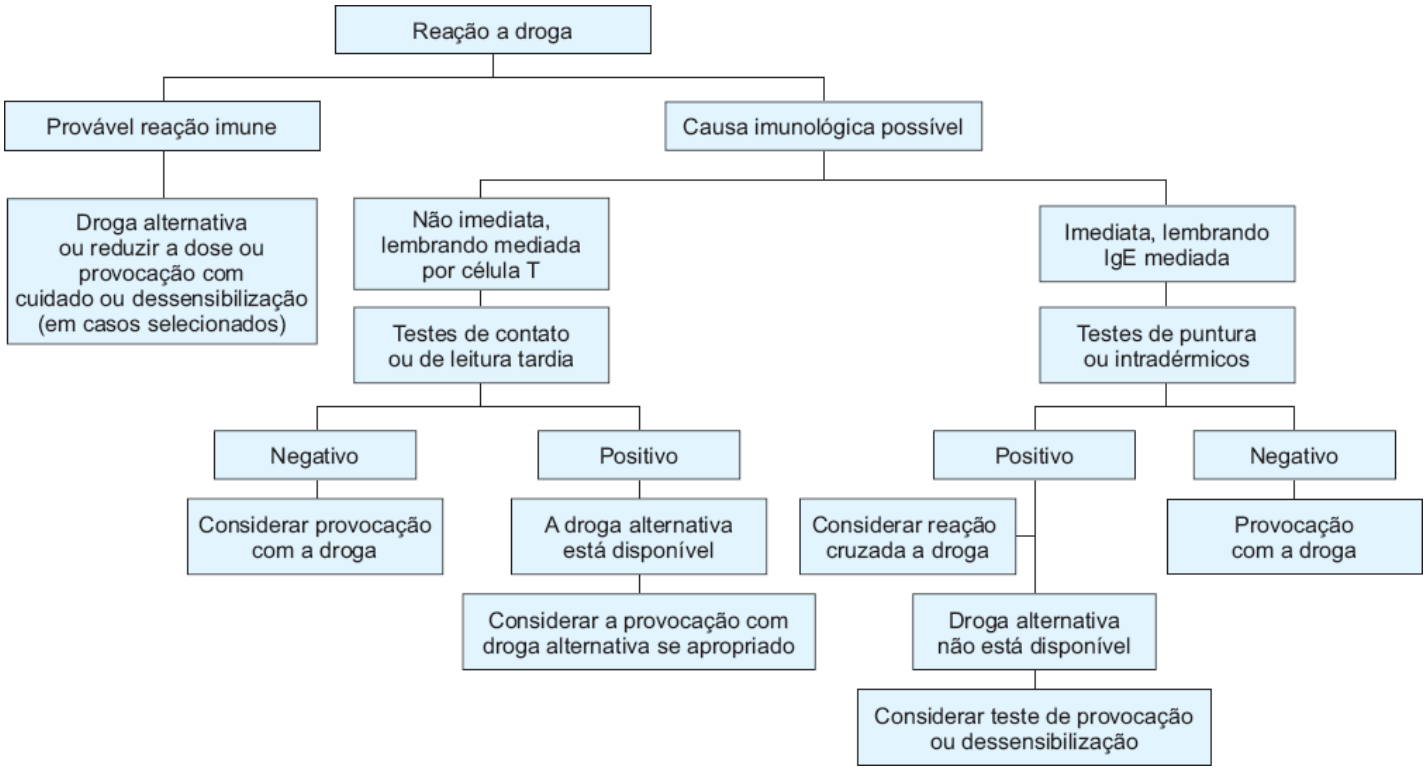

Figura 311.7 Algoritmo para o manejo de pacientes suspeitos de alergia a medicamentos. (Fonte: Mirakian *et al.*)[4]

• A atopia não é um fator de risco para a maioria das reações alérgicas a drogas, mas reações mais graves podem ocorrer

• As reações cutâneas estão entre as mais comuns de todas as reações medicamentosas

• Algumas infecções como por herpes-vírus (EBV, CMV e outros) assim como HIV, aumentam a possibilidade de desenvolver reações a medicamentos e o uso repetido de antibióticos como na fibrose cística também

• Uma história detalhada é necessária para um diagnóstico adequado e deveria incluir detalhes da formulação, dose, tempo de tratamento e padrão clínico da reação. Em reações anestésicas deve-se rever a prescrição e anotações de enfermagem

- Todos os testes complementares devem ser analisados em vista dos dados clínicos e um teste cutâneo negativo não exclui o medicamento como causa da reação
- Os testes cutâneos não devem ser usados como triagem na ausência de história clínica compatível. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata não devem ser indicados para reações do soro tipo III ou reações mediadas por células T incluindo reações cutâneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
- A provocação com medicamentos deveria ser considerada somente após permanecer a dúvida de diagnóstico. Pode também ser utilizado para demonstrar a tolerância a uma droga alternativa. Não é comumente recomendada a provocação em indivíduos que apresentaram reação com risco de morte
- A prevenção de reações futuras é parte essencial do manejo do paciente. O paciente deveria ter a informação escrita sobre quais drogas deveriam ser evitadas e um bracelete gravado com as drogas com hipersensibilidade para que não sejam aplicadas caso seja atendido em emergência.

Asma Brônquica

Maurício Domingues Ferreira e Dewton de Moraes Vasconcelos

Conceito

A asma é uma síndrome caracterizada por obstrução das vias respiratórias traqueobronquiais, desencadeada por vários estímulos ou não e que regridem total ou em parte com uso de medicações ou espontaneamente. Essa obstrução é causada por um intenso fenômeno broncoconstritor e um importante processo inflamatório, composto por várias células como mastócitos, linfócitos T, neutrófilos e predomínio de eosinófilos e células descamativas do epitélio brônquico. Pode-se caracterizar a asma como uma síndrome broncoconstritora e inflamatória predominantemente eosinofílica e descamativa, causada por múltiplos fatores. Outro aspecto presente na asma é a hiper-reatividade brônquica. Essa característica está ligada à resposta broncoconstritiva gerada perante estímulos não específicos, durante provas de provocação, como histamina, metilcolina, carbacol ou outros, comparados a indivíduos não asmáticos. Essa resposta não é exclusiva da asma, está presente em outras patologias e existem pacientes asmáticos que não possuem essa característica. Surpreendentemente, um estudo com crianças asmáticas, com idades de 7 a 10 anos, demonstrou que 48% delas não apresentavam hiper-reatividade brônquica.[1]

A asma se caracteriza pelo seu caráter cíclico, em crises e que apresenta reversibilidade da obstrução. O asmático também pode ficar sem sintomas por dias, semanas, meses ou anos.

Essas características geralmente diferenciam a asma da doença obstrutiva crônica, cujos sintomas são fixos. Outro aspecto fundamental decorre do fato de existirem casos de asmáticos com tal grau de inflamação brônquica que a obstrução das vias respiratórias não é totalmente reversível. Nesses casos, a asma pode ser perene. O paradigma da asma caracterizado pela obstrução, hiper-reatividade e inflamação brônquica foi expandido nos últimos anos. Foi incluído o conceito de remodelamento brônquico. Esse fenômeno ocorre em alguns pacientes com asma persistente, nos quais o processo inflamatório contínuo causaria hipertrofia e hiperplasia da musculatura brônquica associada à deposição de colágeno e fibrose na lâmina própria, levando a um grau importante de irreversibilidade da obstrução. Esse novo conceito teve um impacto essencial no manejo do asmático.

Epidemiologia

A asma é de distribuição mundial. As zonas urbanas possuem maior incidência e mortalidade comparada com a zona rural. A ocorrência é igual em ambos os sexos. A prevalência e a mortalidade são maiores nos negros comparados com caucasianos.

A asma quase sempre se inicia nas duas primeiras décadas de vida, principalmente nos primeiros anos e após a quinta década. Entretanto, ela pode estar presente em qualquer faixa etária. Em estudo epidemiológico, 6,7% dos asmáticos no País de Gales são indivíduos com faixa etária acima de 70 anos.[2] A prevalência da asma está crescendo, nas últimas décadas, nos países industrializados. Existem registros de aumento de morbidade e mortalidade nos EUA, países do norte da Europa, Reino Unido e Nova Zelândia. Nos EUA existem mais de 10

milhões de asmáticos.[2,3] O impacto da asma na sociedade é muito grande. A queda da qualidade de vida dos asmáticos é considerável e o custo para a economia é muito importante. Nos EUA, o custo de hospitalizações, medicamentos, honorários médicos, absenteísmo e queda da produtividade por causa da asma foi calculado em 6,2 bilhões de dólares durante o ano de 1990.[4] Outra estimativa feita em 1998 indica que os gastos diretos e indiretos com a asma nos EUA foram de 11,3 bilhões de dólares.[5]

Etiopatogenia

Ainda não está totalmente esclarecida a etiopatogenia da asma. Na verdade, existe não apenas um tipo de asma, mas existem algumas variantes. A asma tradicionalmente foi classificada em asma extrínseca e asma intrínseca. Essa classificação foi primeiramente introduzida por Rackeman em 1947.[6] A asma extrínseca seria aquela em que o papel de aeroalergênios desencadearia o processo patológico e a asma intrínseca seria aquela cujos fatores externos não apresentam importância no seu desencadeamento e ocorreria mais tardiamente na vida, com predomínio em mulheres e, em geral, com uma gravidade pior.

Modernamente, pode-se classificá-la de um modo mais abrangente. O termo asma extrínseca e intrínseca pode ser substituído por asma alérgica e asma não alérgica, respectivamente. Existem ainda outras variantes como: asma induzida por ácido acetilsalicílico, asma induzida por exercício, asma ocupacional. Existem alguns agentes que podem precipitar ou agravar uma crise de asma, por exemplo, alguns alimentos e aditivos como tartrazina e sulfitos, infecções virais respiratórios (parainfluenza, influenza e outros), irritantes primários (como tinta fresca, frio, cigarros, odores irritantes, produtos químicos, poluição atmosférica como ozônio, SO_4 e NO_2). Patologias extrapulmonares podem exacerbar crises de asma, como, por exemplo, refluxo gastresofágico,[7] rinossinusite e cardiopatias congestivas são responsabilizados por exacerbações ou refratariedade ao tratamento nas asmas graves. Medicamentos como betabloqueadores, inibidores da angiotensina podem piorar a asma.

Asma alérgica ou asma do atópico

É o modelo mais estudado. Acredita-se que a asma alérgica seja decorrente da interação entre suscetibilidade individual e fatores ambientais. Um indivíduo geneticamente predisposto, exposto a determinados agentes ambientais. Observou-se nesses indivíduos uma tendência familiar. Filhos de alérgicos têm maior probabilidade de se tornarem asmáticos do que a população não alérgica. Desconfia-se que o papel genético da asma não seja monogênico, mas poligênico, ou seja, provavelmente não exista um simples gene responsável pela asma, mas devem existir vários genes implicados em determinar um perfil individual suscetível e se esse indivíduo ficar exposto a determinados ambientes por certo tempo, ele iria se sensibilizando a determinados alérgicos e a asma surge.[3]

Os genes mais estudados, sendo supostamente responsáveis pela asma, seriam genes envolvidos na apresentação de antígenos (p. ex., complexo antígeno leucocitário humano – HLA), na ativação do linfócito T (receptor do linfócito T, receptor de interferona-gama), regulação da produção de citocinas IL-4 e IL-5 e receptores para resposta broncodilatadora (p. ex., receptores beta-adrenérgicos). Nota-se que mudanças no estilo de vida também aumentam a incidência da asma. Relatos, como o ocorrido na Papua-Nova Guiné, em que a incidência de asma em determinada tribo de aborígines era praticamente nula, com o passar do tempo, após mudanças profundas em sua cultura, decorrentes de imigração, saíram da vida tribal e começaram a morar em casas, bem como a usar colchões e travesseiros; a prevalência da asma e sensibilidade aos ácaros aumentaram.[8] Outro exemplo ocorreu com um grupo de habitantes das Ilhas Toukelauan que foram translocados para a Nova Zelândia por causa de um furacão. Com o tempo, foi observada dez vezes mais asma nas crianças do grupo populacional que imigrou para a Nova Zelândia comparadas com as crianças que permaneceram nas ilhas.[9] Esses exemplos fazem pensar na importância e no impacto do ambiente na etiopatogenia da asma. Nos indivíduos atópicos, fatores desencadeantes específicos estão presentes. Eles deflagram o processo asmático por mecanismo mediado por imunoglobulina E (IgE) específica para antígenos ambientais, causando a inflamação e a hiper-reatividade brônquica. As crises podem ser deflagradas imediatamente após o contato com o alergênio (antígeno que provoca a reação alérgica) ou após 4 a 6 h do contato com o alergênio (reação tardia da resposta imediata tipo I). Os fatores mais comumente responsáveis são particulados do corpo ou fezes de ácaros, fungos, baratas, polens, pelos e peles de animais, principalmente os domésticos (cão e gato), penas. Nesse grupo de asmáticos o meio ambiente é um fator crucial para o

desencadeamento da asma. A mudança e a melhoria desse ambiente são básicas para se controlarem as crises.

Asma não alérgica

Nessa categoria de asma não é evidenciado mecanismo envolvendo IgE específicas. Antígenos ambientais, ou melhor alergênios, não participam do desencadeamento das crises. Irritantes primários do ambiente podem agravar as crises por mecanismo não imunoalérgico. Infecções do trato respiratório frequentemente deflagram as crises. Viroses como influenza, parainfluenza, rinovírus e algumas bactérias são os mais comuns desencadeadores. Quase sempre esse tipo de asma surge na idade adulta na quinta e na sexta décadas de vida, mas podem atingir qualquer faixa etária. A intensidade desse tipo de asma é geralmente mais intensa. Esses indivíduos não apresentam antecedentes pessoais ou familiares de atopia. O aspecto fenotípico da asma não alérgica, em relação à asma alérgica, é distinto, porém existem similaridades quando se direciona ao mecanismo imune, responsável pelo processo inflamatório brônquico. Com exceção da asma alérgica possuir o mecanismo envolvendo IgE, com fator-chave, em ambas as asmas, as citocinas IL-5 e lL-4 possuem papel de importância.[10]

Asma ocupacional

É a asma causada pelo ambiente de trabalho. O afastamento do paciente desse ambiente melhora a crise. Com frequência, o paciente melhora nas férias, fins de semana e feriados. Existem alguns casos de asma ocupacional que se cronificam e podem perdurar por anos, mesmo após o afastamento do ambiente desencadeador. Suspeita-se que a interação de indivíduos geneticamente suscetíveis, expostos a substâncias do ambiente profissional, seja o eixo causal da asma ocupacional. Mecanismos mediados por IgE específica estão envolvidos provavelmente na maioria dos casos de asma.[11] Nesses casos, a exposição de substâncias envolvidas no processo produtivo sensibiliza o trabalhador, e quando ele entra em contato com o alergênio (antígeno específico responsável pelo desencadeamento da resposta imunomediada por IgE), após a sensibilização, é iniciada a crise de broncospasmo e inflamação brônquica. Existem casos de asma ocupacional, nos quais não foram encontradas evidências, que as correlacionassem a mecanismo modulado por IgE específica. Em tais situações, mecanismos mediados por resposta imune celular podem estar implicados. Existem na literatura trabalhos que sugerem esse mecanismo.[12] Entre eles há um trabalho que demonstra o aumento de linfócitos CD8 e eosinófilos séricos após provocação com di-isocianato de tolueno, sugerindo uma participação direta da resposta celular. Deve-se ter cuidado para distinguir a asma ocupacional da asma que piora com o trabalho. Essa situação comumente ocorre em asmáticos alérgicos ou não alérgicos que em presença de substâncias irritativas do ambiente de trabalho têm o desencadeamento da crise. Esses pacientes podem ter crises não somente quando em contato com alergênicos, mas em contato também com irritantes, que por mecanismo não imunológico podem deflagrar crises de asma. Gandavia, em 1970, classificou os mecanismos causadores da asma ocupacional em:[13]

- Broncoconstrição reflexa: ocorre por ação direta e irritativa de gases, fumos ou particulados, sem coexistência de fatores imunes, levando à broncoconstrição reflexa (sua ocorrência é frequente em indivíduos com asma ou hiper-reatividade brônquica prévia)
- Broncoconstrição inflamatória: ocorre em razão da exposição a material particulado ou gases em alta concentração e irritantes das vias respiratórias provocando descamação do epitélio brônquico e desencadeando um processo inflamatório e hiper-reatividade brônquica
- Broncoconstrição farmacológica: por causa da ação de alguns agentes que atuam sobre o brônquio como agonistas farmacológicos, acarretando broncospasmo. São exemplos a exposição a organofosforados, que por inibição da acetilcolinesterase pode levar a uma exacerbação dos estímulos parassimpáticos, causando broncospasmo
- Broncoconstrição imunológica: nesta condição a asma ocorreria basicamente por mecanismos imunológicos mediados, na maioria dos casos, por IgE. Exposição de agentes químicos proteicos, polissacarídios e peptídio que sensibilizariam o trabalhador, causando a formação de IgE específicas contra esses agentes. Nem todos os casos ocorreriam dessa forma. Em minoria dos casos, agentes químicos com baixo peso molecular (abaixo de 3.000 dáltons) atuariam como haptenos, ligando-se a lipoproteínas do epitélio brônquico, resultando em formação de um *neoantígeno*. Esse antígeno poderia induzir à inflamação brônquica e ao broncospasmo por mecanismo mediado por IgE ou outros mecanismos imunes, por mediação direta da resposta imune celular ou por IgG, pela formação de

imunocomplexos ou citotoxicidade mediada por IgG.

Asma do exercício

Ela se caracteriza por ser deflagrada após atividades físicas e melhora com o repouso. O mecanismo ainda é motivo de controvérsias. Existem hipóteses que sugerem que o ar frio ou seco poderia estar envolvido. Não há o encontro, nesses pacientes, de hiper-reatividade brônquica.[14]

Asma induzida por ácido acetilsalicílico

Existe em um grupo de pacientes com polipose nasal ou não, geralmente com asma não alérgica, que ao ingerirem ácido acetilsalicílico apresentam crise de asma. A primeira descrição dessa entidade ocorreu há mais de noventa anos atrás.[15] Esses pacientes podem ter crises também deflagradas por ingestão de alguns anti-inflamatórios não hormonais. O corante amarelo tartrazina pode desencadear crise de asma em 5% desses pacientes,[16] por reação cruzada com o ácido acetilsalicílico. O mecanismo sugerido para essa ação do ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais seria o bloqueio da ciclo-oxigenase da via do ácido araquidônico,[17] resultando em não formação de prostaglandinas (PGD2, PGF2a e PGE2) e predominância da atividade dos leucotrienos, que estimulariam o processo inflamatório e o broncospasmo. Outra possibilidade para explicar esse tipo de asma, embora não demonstrada convincentemente, seria a ocorrência de anticorpos IgE específicos para ácido acetilsalicílico. Existe a possibilidade de indução da tolerância, nesses pacientes, ao uso de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios, por meio de um esquema de hipossensibilização.[18]

Betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina I em II

Também podem agravar a asma. Os betabloqueadores 1, usados nas cardiopatias, podem bloquear também betarreceptores 2 das vias respiratórias. Não existem betarreceptores 1 na árvore brônquica, mas a não seletividade desses agentes causa bloqueios indesejáveis no aparelho respiratório, provocando exacerbação da asma. Betabloqueadores mais cardiosseletivos, como atenolol e metaprolol, provavelmente causam menos broncoconstrição do que os não cardiosseletivos.[19]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Quase sempre são responsáveis por tosse crônica em pacientes hipertensos não asmáticos. A frequência de tosse crônica em razão de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) é similar em asmáticos e não asmáticos. Raramente tem sido relatada exacerbação da asma pelo uso desse grupo de medicações.

As raras exacerbações são provavelmente decorrentes da inibição da degradação da substância P e bradicininas pela enzima conversora de angiotensina I em II. O bloqueio da atividade dessa enzima aumentaria a ação da substância P que é neuropeptídio broncoconstritor e mediador pró-inflamatório e das bradicinicas, que parecem estar envolvidas na broncoconstrição por ação direta ou pela liberação da substância P e prostaglandinas.[20]

Aditivos

Vários aditivos químicos usados em alimentos e medicações estão implicados na piora da asma. Pode-se destacar a tartrazina, que é um corante amarelo, muito difundido em alimentos, em sucos de laranja artificiais e como corantes de algumas medicações. Os sulfitos são antioxidantes usados como preservantes em cerveja, vinhos (principalmente espumantes), sucos de frutas, saladas e medicações. Podem dar uma crise de broncospasmo após meia hora da ingestão. O cloreto de benzalcônio tem atividade bactericida e está presente em certas medicações como no brometo de ipratrópio e em outras soluções para nebulização. Podem causar broncospasmo quando inaladas.

Contrastes iodados

O uso desses contrastes em alguns procedimentos radiológicos pode, por mecanismo não imunológico, causar reações. O mecanismo provavelmente envolvido seria a ação direta do contraste na membrana dos basófilos e mastócitos, deflagrando a liberação de substâncias vasoativas, causando, assim, edema, urticária, broncospasmo e até hipotensão. O asmático não apresenta uma probabilidade maior que a população geral de ter uma reação, mas se tiver ela poderá ser pior. Para amenizar o risco pode-se preparar o paciente com corticoide oral e anti-histamínico 1 a 2 dias antes do procedimento. Existem vários esquemas.

Poluição atmosférica

Há várias evidências demonstrando o impacto da poluição ambiental causando morbidades respiratórias. Trabalho norte-americano realizado com 5.000 crianças em seis cidades, feito de 1980 a 1981, demonstrou o aumento de casos de asma diagnosticada nos períodos em que a concentração de ozônio atmosférico era maior.[21] Trabalhos alemães analisaram ineditamente grupos populacionais com similar bagagem genética, expostos a ambientes muito diferentes, antes da unificação da Alemanha. Na Alemanha Ocidental, as cidades atingiam níveis de dióxido de enxofre (SO_2) e dióxido de nitrogênio (NO_2) muito maiores do que as cidades da Alemanha Oriental.

Foi observado que nas cidades da Alemanha Ocidental o índice de asmáticos e atópicos era significativamente maior do que na Alemanha Oriental.[22] Similar estudo feito na Suécia comparou a prevalência de atópicos e asmáticos entre as áreas mais poluídas e áreas com muito menor poluição da região do Báltico.

Uma prevalência muito maior de atopia e asma foi encontrada nas áreas mais poluídas.

Fatores emocionais

A associação de fatores psicológicos piorando crises de asma tem sido observada na clínica há muito tempo. O primeiro registro dessa associação foi feito por Thomas Willis.[23] Alguns autores sugerem até que distúrbios emocionais são os principais causadores da asma.[7] Observou-se que em asma grave, estado de mal asmático e óbito por asma, o envolvimento de um conflito emocional está frequentemente presente. Entre os pesquisadores existe um consenso geral de que fatores emocionais não causam asma, mas podem precipitá-la. Pacientes com problemas emocionais importantes têm uma asma muito pior controlada. Recentemente tem sido encontrada uma interação muito próxima e complexa entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico.

Como a psique é um fenômeno relacionado com o sistema nervoso, pode-se denominar essa inter-relação de sistema psiconeuro-endócrino-imunológico. Mediadores conhecidos antes como específicos de apenas um sistema, hoje é sabido que muito deles se relacionam com outros sistemas, como citocinas, neuropeptídio e hormônios. Provavelmente serão encontrados importantes mecanismos ligando a asma a fatores psicológicos em um futuro próximo. A asma também causa um impacto na vida dos pacientes e das pessoas em sua volta. Esse impacto pode provocar baixa da autoestima, depressão, sentimento de autopiedade e revolta. Os pais ou cuidadores das crianças asmáticas podem superprotegê-las, criando, assim, um ambiente psicossocial muito prejudicial ao paciente. Sentimento de revolta e negação podem levar o paciente ao subtratamento e consequentemente a piores resultados. Portanto o impacto da esfera emocional na asma e vice-versa é um campo ainda pouco estudado e elucidado, sendo geralmente negligenciado pelos clínicos e pesquisadores. Dentro de uma visão mais completa do paciente e da sua doença, nunca se deve esquecer dos aspectos emocionais envolvidos na asma.

Fisiopatologia

A forma de asma mais estudada é a alérgica. Por ser a mais frequente e também por ser o modelo fisiopatológico para o entendimento das outras variantes de asma, a produção do anticorpo IgE específico para vários antígenos ambientais tem sido responsabilizada pelo desencadear do processo asmático em indivíduos geneticamente predispostos e expostos aos alergênios.

Quando em contato com os alergênios, estes se ligam cada um a dois anticorpos da classe IgE ligados a receptores de membrana, de mastócitos da mucosa brônquica, desencadeando a liberação de substâncias, algumas já armazenadas em grânulos nos mastócitos (histamina, proteases e fatores quimiotáticos) e outras substâncias que são formadas no momento, substâncias derivadas dos fosfolipídios da membrana (o fator de ativação plaquetário, citocinas fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa, *tumor necrosis factor-alpha*] IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e fator

estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*] e quimiocinas, leucotrienos, e prostaglandina D2). Esses mediadores levam ao desencadeamento de fenômenos broncoconstritivo e pró-inflamatório. Concomitantemente a esse processo imune, receptores de fibras parassimpáticas (nervo vago) e fibras C sensoriais são estimulados e por reflexo central e local desencadeiam também broncospasmo e edema. Esse período é denominado de fase imediata ou aguda. As citocinas liberadas pelos mastócitos, nessa fase, vão atrair para a região brônquica células inflamatórias como linfócitos T, neutrófilos, monócitos, basófilos e principalmente os eosinófilos (por efeito da IL-4 e IL-5). Esse momento é o início da fase tardia, que se caracteriza pelo recrutamento dessas células inflamatórias e a perpetuação da inflamação. Essa fase ocorre de 4 a 6 h após a fase imediata e pode durar de 12 a 24 h. A participação dos eosinófilos, como agente inflamatório, é crucial nessa fase. Proteínas liberadas pelos eosinófilos, como a proteína básica principal[24] e a proteína eosinofílica catiônica, causam importante lesão e descamação do epitélio brônquico, expondo mais ainda as terminações nervosas do sistema autônomo parassimpático, e causando assim, mais estímulos para broncospasmo e edema. A proteína básica principal exacerba a hiper-reatividade brônquica e afeta a regulação da liberação da acetilcolina.

Eosinófilos ainda podem liberar leucotrienos, como C4 que causa broncospasmo.[25] A produção de eosinófilos e a sua liberação na medula óssea são reguladas pela IL-5. Recentemente foram identificadas famílias de quimiocinas (RANTES, *regulated upon activation, normal T cell expression and secreted*), eotaxina e a proteína 1 alfa, produzida pelo macrófago, que estimulam a migração de eosinófilos para o brônquio.[25] Não somente os mastócitos iniciam a fase tardia, outros grupos celulares como as células do epitélio vascular que irrigam o brônquio, as próprias células inflamatórias recrutadas (p. ex., linfócitos e macrófagos) e as células epiteliais produzem mediadores pró-inflamatórios, que exacerbam o quadro. As células epiteliais da mucosa brônquica podem produzir uma série de citocinas pró-inflamatórias quando expostas a gases, agentes infecciosos, drogas e aos próprios mediadores inflamatórios. Entre esses mediadores produzidos pelas células epiteliais está a *eotaxina*, que é um potente quimiotático e ativador de eosinófilos.[24] Outros agentes coadjuvantes importantes nesse cenário são os componentes pró-asmáticos do sistema peptidérgico não adrenérgico/não colinérgico (NANC). As vias respiratórias são inervadas pelo sistema nervoso autônomo (adrenérgico), pelo sistema nervoso parassimpático (colinérgico, já citado anteriormente) e pelo sistema nervoso não adrenérgico-não colinérgico. Os principais mediadores do NANC são os neuropeptídios.

Estes estão presentes nos neurônios sensórios, parassimpáticos e simpáticos das vias respiratórias humanas, na camada epitelial e subepitelial, nas glândulas, na musculatura lisa e nos vasos sanguíneos. Os nervos colinérgico tendem a desencadear broncoconstrição e edema, o sistema adrenérgico antagoniza o colinérgico por broncodilatação e efeito antiedema. O NANC possui neuropeptídios com efeito antiasmático e também outros, com efeito asmático. Neuropeptídios como as taquicininas representadas pela substância P e pelas neuroquininas A e neuroquinina B e também pelo peptídio relacionado com o gene da calcitonina desencadeiam fenômenos de broncoconstrição e inflamatórios na mucosa brônquica. As taquicininas são inativadas por provavelmente duas enzimas: a enzima de conversão da angiotensina (ECA) e pela endopeptidase neutra (NEP). Infecções virais do trato respiratório, fumaça de cigarro, ozônio (altas taxas na poluição atmosférica das grandes cidades) e di-issocianato de tolueno causam redução importante da endopeptidase neutra. Ao se analisar todo esse quadro fisiopatológico pode-se classificar o processo inflamatório da asma em três fases: a aguda, subaguda e crônica.

A fase aguda seria o momento da fase imediata, que é representada pelo início do recrutamento das células. A fase subaguda seria o momento em que as células recrutadas já estão presentes e também sendo ativadas, perpetuando o processo inflamatório.

A fase crônica se caracteriza pela persistência das lesões causadas pelas células inflamatórias e a ativação do processo de reparação e mudanças que podem causar anormalidades permanentes na via respiratória.[25] De acordo com Roche,[26] em 1991, a inflamação brônquica, em alguns pacientes, causa lesões nas células ciliadas do epitélio brônquico e em resposta, os fibroblastos e células epiteliais, presentes abaixo do epitélio, começam a se proliferar e iniciar a deposição de colágeno intersticial na lâmina reticular da membrana basal, o que pode explicar o espessamento da membrana basal e a irreversibilidade do brônquio em certos pacientes. Esse fenômeno somado à hipertrofia e à hiperplasia da musculatura lisa brônquica e ao aumento do número das células caliciformes e das glândulas submucosas causariam alterações importantes na arquitetura e na fisiologia das vias respiratórias.

Desequilíbrio entre T helper 1 e T helper 2

Nos últimos anos o linfócito T tem se tornado o centro das atenções para explicar o processo inflamatório da asma. Sinteticamente pode-se dizer que dois tipos de linfócitos T *helper* foram caracterizados. O linfócito Th 1 e o linfócito Th 2. Essa diferença fenotípica se baseia no fato de eles produzirem diferentes citocinas e consequentemente terem atuações distintas. O linfócito Th1 produz caracteristicamente IL-2 e interferona-gama. Essas citocinas são fundamentais para a resposta celular às infecções. O linfócito Th2 produz, em contraste, interleucina (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-13, citocinas que medeiam a resposta alérgica e infestações parasitárias. O asmático teria um desvio de resposta. Em vez de os seus linfócitos T *helper* apresentarem uma resposta típica de linfócitos Th1, ele formularia uma resposta Th2, para alguns antígenos ambientais sem repercussões patogênicas, como antígenos de polens ou ácaros, incrementando, dessa forma, todo o processo alérgico, entre eles o desvio para produção de anticorpos da classe IgE e na participação da eosinofilia e na migração de eosinófilos para a mucosa brônquica. O impacto dessas alterações, causadas pela asma, leva a uma importante resistência das vias respiratórias, fechamento glótico, persistência da atividade dos músculos inspiratórios na expiração e prolongamento do tempo na expiração, contribuindo, assim, para a redução da resistência do fluxo aéreo por aumentar o recolhimento elástico e dilatar as vias respiratórias. Essas modificações que ocorrem podem reduzir a eficiência do diafragma na inspiração por influírem na relação tensão-comprimento e na relação entre o suprimento-consumo de energia, podendo exacerbar a fadiga respiratória.

Durante a crise de asma, 60 a 80% das unidades funcionais pulmonares ficam hipoventiladas e continuam sendo perfundidas. As unidades não acometidas, em uma fase inicial, não conseguem absorver quantidades suficientes de oxigênio, provocando hipoxia. Por outro lado, por causa da hiperventilação ocorrerá perda excessiva de CO_2, resultando em hipocapnia. Com o agravamento da crise e a fadiga muscular, a hipercapnia se torna presente.

Anatomopatológico

Estudo anatomopatológico de peças de indivíduos que foram a óbito por asma evidencia hiperinsuflação dos pulmões, presença de pequenas áreas de atelectasias e marcantes presenças de tampões de espesso muco obliterando totalmente vários brônquios. Microscopicamente esses tampões têm como constituinte básico, além de muco, células descamadas da mucosa brônquica. A distribuição dessas células no tampão forma uma estrutura conhecida como espirais de Curschmann. Também um expressivo número de eosinófilos e células mononucleares está presente. São observados os conhecidos cristais de Charcot, que são aglomerados de uma proteína da membrana do eosinófilos denominada lisofosfolipase. O achado desses cristais na microscopia direta é um dado extremamente presuntivo de asma. Encontram-se também o espessamento da membrana basal e um aumento das células produtoras de muco do epitélio brônquico e um infiltrado inflamatório intenso na lâmina própria do brônquio, sendo essas células predominantemente eosinófilos e outras células como macrófagos, mastócitos e linfócitos T CD4 (Th-2).

Resumidamente, usando os conhecimentos atuais, pode-se dizer que a obstrução na asma é causada pelos seguintes componentes: o espasmo do músculo liso brônquico, o edema da mucosa, a formação de rolhas de muco com células inflamatórias e células descamativas e o remodelamento do brônquio. A hiperplasia e a hipertrofia das glândulas produtoras de muco da submucosa e da camada muscular lisa e depósito de fibras de colágenos na camada subepitelial são achados característicos da fase de remodelamento do brônquio. O remodelamento ocorre em toda árvore brônquica; ela é o resultado do impacto do processo inflamatório na via respiratória, causando uma lesão de variável intensidade, e a fase de reparação, que sempre ocorre. Nesse intricado balanço, ocorrem alterações na arquitetura brônquica, podendo levar a um grau de irreversibilidade da asma. Acredita-se que esse grau pode ser temporário ou não.

Quadro clínico

Os sintomas variam de acordo com a intensidade da asma. Os sintomas, nas crises mais leves, podem se resumir apenas em tosse seca que persiste por dias ou semanas sem associação com falta de ar, mas geralmente o quadro clínico se caracteriza por chiado e dispneia que ocorrem em crises que podem durar horas, dias ou semanas e com intensidades variáveis. Em alguns pacientes, esses sintomas podem persistir o tempo todo. Podem surgir exacerbações precipitadas por desencadeadores, como já citado, ou surgir espontaneamente. Outra característica

importante na asma é que ela piora à noite, obedecendo ao ritmo circadiano do tônus broncomotor, que é normalmente mais intenso em torno das 3 e 4 h da madrugada. O asmático leve apresenta inicialmente sibilos expiratórios e com o aumento da intensidade os sibilos se tornam expiratórios e inspiratórios e em um estágio pior, o sibilo se torna apenas inspiratório e, por fim, pode se tornar ausente. Na forma mais grave da asma, denominada como *mal asmático*, o paciente apresenta tal grau de obstrução pulmonar que os seus sintomas se caracterizam por intensa dispneia, ansiedade, taquipneia, tiragem, dificuldade para falar, hipoxia e fadiga progressiva da musculatura respiratória, podendo acarretar cianose, torpor e a até morte. Outro sinal que pode estar presente nas crises mais graves é o pulso paradoxal. É um fenômeno caracterizado pela queda maior ou igual a 10 mmHg durante a inspiração. O pulso paradoxal também pode ser encontrado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada, no derrame pericárdico, na embolia pulmonar etc. Na crise de asma intensa a redução da pressão pleural na inspiração aumenta o retorno venoso, elevando, assim, a pré-carga do ventrículo direito (VD). Por outro lado a pós-carga também se eleva em razão do aumento da resistência vascular causada pela insuflação pulmonar excessiva. Assim, o VD ficaria dilatado e distendido deslocando o septo interventricular para a esquerda, diminuindo, dessa forma, o espaço do ventrículo esquerdo para acomodar o sangue. Isto somado ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo em decorrência de aumento do gradiente pressórico entre os vasos intratorácicos (pressão negativa) e extratorácicos (pressão atmosférica) provocaria redução do volume sistólico do ventrículo esquerdo e da pressão sistólica na inspiração. Se esse sinal for detectado pela palpação de alguma artéria é um indicativo de maior gravidade.[27] A classificação da gravidade da asma segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma é mostrada na Tabela 311.21.

Diagnóstico clínico

Quase sempre o diagnóstico é presuntivo com uma boa anamnese e um bom exame físico. A história de chiado, dispneia e tosse reversível e recorrente, principalmente em jovens, faz pensar em asma como um dos principais diagnósticos. Deve-se caracterizar bem os sintomas, procurar encontrar relação com fatores desencadeadores (uso de medicações, intolerância ao exercício, contato com poeira, pelos, penas, produtos químicos, alimentos etc.). A observação de antecedentes familiares para atopia é frequentemente encontrada. A associação com rinossinusite alérgica, conjuntivite alérgica ou dermatite atópica é muito comum em asmáticos alérgicos. Nem sempre a asma é caracterizada por chiado e dispneia. Muitos pacientes com asma apresentam apenas tosse seca e crônica ou tosse noturna. Outros pacientes podem ter apenas dispneia ou somente chiado.

Deve-se sempre lembrar que dispneia e chiado não são sintomas apenas da asma e se deve pensar também nos diagnósticos diferenciais. Trabalhadores expostos a substâncias químicas, principalmente gases ou particulados e que apresentam asma, deve-se inquirir sobre a possibilidade de asma ocupacional. Se as crises tiverem relação com os períodos de exposição e se melhorarem com o afastamento, como fins de semana, feriados e férias, se caracteriza muito o componente ocupacional como causador da asma ou como agravante. É importante caracterizar se as crises melhoram com medicações como corticoides ou broncodilatadores, uma característica típica da asma. Outro aspecto importante é a caracterização da gravidade e a ocorrência das crises. Deve-se observar o número das crises, a duração e se existe necessidade de ir ao pronto-socorro e se necessitou alguma vez de unidade de tratamento intensivo ou ventilação mecânica. É importante indagar se o paciente fica assintomático ou se mantém algum tipo de sintoma no período entre as crises. Todas essas informações nos caracterizam o perfil da asma apresentado pelo paciente e qual o impacto da doença em sua vida. Dessa forma, direciona-se para o melhor esquema terapêutico.

Diagnóstico subsidiário

Exame radiológico do tórax

O exame radiológico do tórax não ajuda a confirmar a asma, mas pode demonstrar moderada congestão hilar, espessamento brônquico, sinais de hiperinsuflação pulmonar, atelectasias (mais raro). Ele é fundamental para o diagnóstico diferencial de outras afecções e a associação com outros eventos mórbidos, como a fibrose cística, a insuficiência cardíaca, a bronquite crônica, o enfisema pulmonar, a pneumonia, a aspiração de corpo estranho, a pneumoconiose, a tuberculose pulmonar e outros. O exame radiológico do tórax se torna também importante, nas situações de dispneia e sibilância associadas a quadros febris, ausculta localizada, expectoração purulenta, suspeita

de pneumonia; nas possibilidades de pneumotórax, atelectasias, pneumomediastino; e nas crises graves e refratárias de asma.

Tabela 311.21 Classificação da gravidade da asma.[15]

Sintomas	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse	≤ 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários, mas não contínuos	Diários, contínuos
Atividades	Em geral, normais Falta ocasional ao trabalho ou escola	Limitação para grandes esforços Faltas ocasionais ao trabalho ou escola	Prejudicadas Algumas faltas ao trabalho ou escola Sintomas com exercício moderado (subir escada)	Limitação diária Falta frequente ao trabalho ou escola Sintomas com exercícios leves (andar no plano)
Crises*	Ocasionais (leves) Controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infrequentes Algumas necessitando de corticoides	Frequentes Algumas com ida de emergência, uso de corticoides sistêmicos ou internação	Frequentes – graves Necessita de corticoide sistêmico, internação ou com risco à vida
Sintomas noturnos**	Raros ≤ 2 vezes/mês	Ocasionais > 2 vezes/mês e ≤ 1 vez/semana	> 1 vez/semana	> 2 vezes/semana
Broncodilatador para alívio	≤ 1 vez/semana	≤ 2 vezes/semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE ou VEF1 em consultas	Pré-broncodilatador > 80% previsto	Pré-broncodilatador ≥ 80% ou previsto	Pré-broncodilatador Entre 60 e 80% previsto	Pré-broncodilatador < 60% ou previsto

*Pacientes com crises infrequentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave. **Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma grave. PFE = pico de fluxo expiratório; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo. (Fonte: III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 2002.)

Leucograma

Em pacientes com asma alérgica pode ser encontrada eosinofilia. O uso de corticoides pode inibir esse aumento de eosinófilos.

Imunoglobulinas

Geralmente encontra-se em pacientes atópicos uma elevação da IgE total, mas muitos pacientes podem apresentar esses índices normais. Pode ser encontrada também nesses pacientes uma diminuição da IgA.

Exame do escarro

Os achados comuns na microscopia do escarro são os cristais de Charcot-Leyden, espirais de Curschmann, corpos de Creola e infiltrado de eosinófilos. Na asma alérgica devem-se solicitar exames que caracterizem o perfil alérgico do paciente.

Os dois exames padrões para isso seriam o *RAST-test* e o teste de puntura cutâneo.

Teste de puntura

Caracteriza-se pela análise da hipersensibilidade mediada por IgE específicas, por meio de um teste cutâneo. Esse exame é capaz de caracterizar a sensibilidade do paciente aos principais alergênios desencadeadores da asma. O paciente testado é exposto a uma série de alergênios por meio do contato da pele levemente escoriada com uma pontada. Se o paciente for sensível a determinada substância, surgirá no local um pápula. Essa pápula é comparada a controle positivo (histamina) e negativo (salina), assim se define o perfil alergênico do paciente. O paciente com asma não alérgica apresenta negatividade aos alergênios, no teste de puntura. O *RAST-test* (*radioallergosorbent test*) pode ser usado também para caracterizar o perfil alérgico do paciente.

É um ensaio imunossorológico em que se caracterizam os alergênios a que o paciente é suscetível, pelo encontro de IgE específicas no soro do paciente. Por meio desse ensaio podem-se pesquisar ácaros, epitélios, pelos e penas de animais, proteínas de alimentos, polens, fungos e outros. O *RAST-test* na asma alérgica pode demonstrar positividade para vários alergênios. Na asma não alérgica essa positividade não existe. Não se caracteriza a presença de IgE específica a nenhum antígeno no ensaio.

Espirometria

É um recurso que pode ser muito valioso no diagnóstico de asma. Naqueles pacientes com sintomas não tão característicos, como na tosse crônica, esse exame é importante para diferenciar a asma de outras patologias. Na espirometria, o asmático apresenta obstrução brônquica que é reversível após uso de broncodilatador. Em alguns casos de asma, o broncodilatador não melhora significantemente a obstrução. Nesse caso deve-se fazer um curso de 1 semana de corticoide oral e repetir o exame. Nesse tipo de paciente, após essa terapêutica, ocorre a reversibilidade da obstrução. Assim, pode-se caracterizar a asma. Em pacientes com DPOC, a espirometria apresenta obstrução que não é reversível significantemente com broncodilatador e nem com corticoide. Os índices espirométricos alterados nos asmáticos são:

- Diminuição da capacidade vital forçada (CVF) (pode ser encontrada)
- Diminuição do volume respiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) abaixo de 80% e abaixo de 60 e 50% nas obstruções moderadas e graves
- Diminuição da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF_1/CFV) abaixo de 75% em adultos e 85% em crianças
- Diminuição do fluxo mediorrespiratório forçado (FEF 25 a 75) geralmente menor que 60%.

Esse dado isolado reflete obstrução nos brônquios de pequeno calibre.

Broncoprovocação

Em pacientes com sintomas muito leves ou não exclusivos de asma ou em pacientes que possuem clinicamente sintomatologia compatível com asma, mas graças ao aspecto intermitente da obstrução brônquica, a espirometria feita em um período de remissão pode se apresentar normal. Então se pode fazer uso da broncoprovocação. Ela se caracteriza por uma avaliação espirométrica do brônquio provocado por um estímulo broncoconstritor. Esse estímulo pode ser físico (p. ex., ar frio, exercício) ou farmacológico (colinérgicos, ácido acetilsalicílico, antígenos e outros). Pode-se também classificar como provocação específica, no caso do uso do ácido acetilsalicílico como provocador em paciente com asma, ou também a provocação com antígenos de ácaros em pacientes com asma alérgica. Esses ensaios são usados quase sempre em investigação científica.

Comumente é feita na avaliação clínica a broncoprovocação inespecífica, usando agentes broncoconstritores como substâncias colinérgicas (carbacol, metacolina e outros) ou histamina. Esses agentes estimulariam a hiper-

reatividade brônquica do paciente. Dados espirométricos avaliariam a intensidade dessa hiper-reatividade e seriam comparados aos índices da população normal. Nos paciente com diminuição de 20% ou mais do VEF_1, caracterizaria uma hiper-reatividade brônquica.

Pico de fluxo expiratório seriado

Essa medida pode ser realizada por meio de espirometria ou com aparelhos portáteis existentes no mercado. A análise diária e seriada do pico de fluxo expiratório seriado (PFE) é muito importante para controle e caracterização da variabilidade da obstrução brônquica. A obstrução brônquica tem um padrão circadiano. Durante o período de 1 dia esses níveis são diferentes. A caracterização dessa variabilidade diária permite ao médico e ao próprio paciente enxergarem o real perfil da asma e atuarem de modo mais eficiente. As mensurações são realizadas várias vezes ao dia, em séries de três medidas. A melhor dessas três medidas é anotada e um gráfico pode ser feito com a somatória das medidas do dia. Uma variação acima de 30% em crianças e superior a 20% adultos caracteriza uma piora obstrutiva. Outro indicativo de asma seria o aumento no PFE de 20% em adultos e de 30% em crianças, após inalação com β2 de curta duração.[15]

Diagnóstico diferencial

Na maioria dos casos de asma o diagnóstico não é difícil, mas existem doenças que podem causar chiado, dispneia ou tosse e que devem fazer parte do diagnóstico diferencial:

- Rinossinusite
- Bronquiolites
- Viroses do aparelho respiratório
- Pneumonia
- Bronquiectasias
- Tuberculose
- Refluxo gastresofágico (levando à tosse crônica)
- Coqueluche
- Cardiopatia congestiva
- Complexo bronquite crônica e enfisema pulmonar
- Embolismo pulmonar
- Disfunções das cordas vocais
- Fibrose cística
- Bronquiolite obliterante
- Laringomalacia
- Pneumonia eosinofílica
- Vasculite de Churg-Strauss
- Displasia broncopulmonar
- Distúrbios psiquiátricos causadores de hiperventilação
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Outros.

Tratamento

O tratamento da asma deve ser direcionado pelos conhecimentos atuais da fisiopatologia da asma. Deve-se ter em mente que a asma não é apenas um fenômeno de broncospasmo, mas também possui um importante componente inflamatório. Com raras exceções, se o componente inflamatório for negligenciado, o tratamento do asmático está fadado ao fracasso e com reflexos danosos ao paciente. Observando isso, devem-se usar terapêuticas de alívio para o broncospasmo e também terapêuticas anti-inflamatórias. Didaticamente podem-se dividir as medicações antiasmáticas em drogas de alívio e de controle.

No tratamento da crise o uso de drogas broncodilatadoras se torna mais crucial. Não que as drogas anti-

inflamatórias não devam ser usadas nesse momento, porém no momento de crise as medidas de alívio imediato se tornam mais urgentes e medidas anti-inflamatórias, como uso de conticosteroides, têm ação mais demorada e devem ser usadas concomitantemente. Na fase de controle da asma, drogas anti-inflamatórias e medidas ambientais têm importância soberana. No controle da asma deve-se primeiramente afastar o paciente dos fatores precipitadores. Na asma alérgica e ocupacional intervenções no ambiente são fundamentais para o sucesso do tratamento. O paciente deverá ter consciência e ser educado sobre a importância desses fatores ambientais. Nesses doentes, se a exposição ambiental não for melhorada, o tratamento será ineficaz, mesmo usando corretamente as drogas antiasmáticas. Outros agentes desencadeadores deverão ser investigados, como medicamentos, alimentos, fumo e fatores emocionais. Com a prevenção dos fatores desencadeadores uma parte substancial dos asmáticos se torna assintomática sem uso de medicações. Aspectos psicológicos envolvidos na asma devem ser investigados tanto como desencadeadores como resultantes do impacto emocional e social causado pela asma na vida do paciente. Antes de se pensar em instituir simplesmente medicações, não se devem negligenciar esses aspectos tão importantes, pois a resolução deles em muitos pacientes já é o suficiente para eliminar o problema ou pelo menos facilitar o tratamento ou diminuir a intensidade e a prevalência das crises. A classificação da asma de acordo com a sua gravidade é de suma importância para instituir o controle medicamentoso mais adequado. De acordo com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma,[15] pode-se classificá-la em asma intermitente leve, asma persistente leve, asma persistente moderada e persistente grave. Aproximadamente 60% dos casos de asma são persistentes ou intermitente leves, 25 a 30% são moderados e 5 a 10% são graves (Tabela 311.22).

No seguimento do paciente asmático o monitoramento do VEF_1 e do PFE são os dados mais objetivos que se têm na clínica para avaliar o *status* atual do paciente. De acordo com o Consenso Brasileiro de Asma de 1998,[28] deve-se estabelecer o melhor valor do VEF_1 e PFE e usá-los como guias para o controle de pacientes com asma grave, moderada e asma de difícil controle. A medida do PFE é simples e barata. Segundo alguns autores existe boa relação entre o valor do VEF_1 e o PFE. É recomendável o uso do PFE a partir dos 5 anos de idade. Apesar de existirem tabelas de normalidade dos valores do PFE, a melhor forma de avaliar o paciente seria achar o melhor valor individual e usá-lo como referência. Para se obter o melhor valor seria necessária a realização de 2 semanas de medidas, pela manhã e à tarde, em um período sem crise ou bem controlado por meio de medicamentos. O melhor valor pessoal do PFE deverá ser calculado e 90% dessa medida deverá ser a meta do paciente ao acordar. Em pacientes graves deverá ser usado como referência o melhor valor espirométrico pós-broncodilatador após tratamento máximo e do PFE simultaneamente registrado. A melhor medida do PFE pode ser estabelecida em três maneiras diferentes:

- É escolhida a melhor medida do PFE pós-broncodilatador acima de 90% em consultas repetidas
- Fazer mensurações durante 7 dias do PFE matinal e vespertino. O paciente deverá anotar o PFE matinal pré-broncodilatador e o PFE vespertino pós-broncodilatador
- Se valores menores de 90% do previsto não forem alcançados deverá ser instituído uso de corticoide oral por 5 a 7 dias, equivalente a 0,8 mg/kg/dia de prednisona. Após esse período, deve-se manter o uso do corticoide inalatório e após a um período de 3 a 4 semanas mede-se novamente o PFE, obtendo a melhor medida das mensurações matinais e vespertinas pós-broncodilatador.

Medicamentos

Como já citado anteriormente pode-se classificar as medicações antiasmáticas em medicações de alívio e medicações de controle ou manutenção.

Medicações de alívio

São drogas broncodilatadoras as beta-adrenérgicas e as anticolinérgicas. Os agentes beta-adrenérgicos atuam como agonistas farmacológicos estimulando os receptores beta-adrenérgicos 2 dos músculos lisos dos brônquios. O seu efeito é o relaxamento dessa musculatura com consequente broncodilatação, pela ativação da adenilciclase e consequente aumento de adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular, que por sua vez ativa a proteinoquinase A. Essa proteína ativada desencadeará a maior partes dos eventos celulares causados pelos beta-agonistas. Têm-se como exemplos dessas drogas o salbutamol, a terbutalina e o fenoterol e outros. Essas drogas têm meia-vida em torno de 4 h. Existem apresentações orais, inalatórias e IV de drogas beta-agonistas. Drogas beta-agonistas de maior meia-vida foram desenvolvidas por mudanças nas moléculas dos beta-agonistas básicos. Essas drogas

incrementaram o tratamento da asma. Em nosso meio há o salmeterol, o formoterol de uso inalatório e o bambuterol de uso oral. Elas têm uma meia-vida muito maior e podem desencadear broncodilatação por 12 h, mas têm um início de ação mais lento. O formoterol tem um mecanismo de ação rápido e longo. Pelos efeitos que os beta-agonistas de longa duração possuem, eles são utilizados como drogas de controle.

Drogas anticolinérgicas

São drogas derivadas da atropina. Esta já era utilizada como agente broncodilatador há mais de um século. Foram desenvolvidos derivados atropínicos com melhor desempenho que a atropina. Entre eles têm-se o brometo de ipratrópio e o brometo de oxitrópio. Eles, como a própria atropina, atuam inibindo os receptores muscarínicos (M2) pré-juncionais e pós-juncionais (M3) da acetilcolina, que está envolvida no mecanismo de constrição da musculatura lisa brônquica. Outra droga anticolinérgica desenvolvida ultimamente, o tiotrópio, apresenta uma seletividade cinética com um curto período de bloqueio ao receptor M2 e um bloqueio duradouro com os receptores M1 e M3, levando, assim, uma ação mais longa do efeito anticolinérgico. Essas drogas têm um efeito broncodilatador potente, mas se comparado com o efeito das drogas beta-agonista, o seu efeito é bem menor.

Tabela 311.22 Tratamento da asma de acordo com a gravidade – tratamento de manutenção.[15]

Gravidade	Etapa	Alívio	Manutenção	
			1ª escolha	Alternativas
Intermitente	I	β2 curta duração	–	–
Persistente leve	II	β2 curta duração	CI dose baixa	Antileucotrieno Cromoglicato – crianças
Persistente moderada	III	β2 curta duração	CI dose baixa/média dose + β2 longa duração CI alta dose + β2 longa duração	CI alta dose CI alta dose + β2 longa duração + antileucotrieno ou teofilina de liberação lenta
Persistente grave	IV	β2 curta duração	CI alta dose + β2 longa duração + CO	CI alta dose + β2 longa duração + CO + antileucotrienos ou teofilina de liberação lenta

Dose baixa-média de beclometasona ou equivalente a ≤ 800 mg/dia (adultos) e 4.000 mg/dia (crianças). β2 = beta-agonista 2; CI = corticosteroide inalatório; CO = corticoide oral. (Fonte: III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 2002.)

No broncospasmo induzido por betabloqueadores, o brometo de ipratrópio é a droga de escolha. Trabalhos na literatura demonstram uma broncodilatação maior no uso combinado entre drogas anticolinérgicas e drogas beta-adrenérgicas.[29]

Medicamentos de ação mista (de alívio e de controle)

São medicações que atuam tanto como broncodilatadores quanto anti-inflamatórios.

Xantinas (teofilina, bamifilina e aminofilina)

São drogas com moderada ação broncodilatadora e com alguma ação anti-inflamatória. Elas reduzem o número de linfócitos que infiltram nos brônquios durante a crise de asma. Esse efeito é observado em doses baixas de

teofilina em pacientes tratados com corticoides inalados.[15] O efeito da teofilina é multifatorial e ainda não foi totalmente esclarecido. Muitos dos seus efeitos decorrem da ação de sua inibição inespecífica das fosfodiesterases, causando relaxamento da musculatura lisa brônquica e antagonismo aos receptores de adenosina que causam a inibição dos mediadores dos mastócitos. O nível tóxico da teofilina é muito próximo do nível terapêutico. Náuseas, diarreia, vômitos, cefaleia, irritabilidade e insônia são comuns em doses que excedam 20 mg/mℓ, convulsões, encefalopatia, hipertermia, lesão cerebral e morte podem ocorrem em doses maiores. A bamifilina é uma xantina com menor incidência de efeitos colaterais, porém com sua eficácia comparada com a teofilina ainda não bem estudada.

Cromoglicato e nedocromila

Tem-se atribuído como mecanismo antiasmático dessas drogas, a sua inibição aos canais de cloro. Esses canais são abertos durante a estimulação de mastócitos na crise de asma, facilitando a entrada de cálcio e consequente degranulação de mastócitos. Os bloqueios desses canais inibiriam a liberação dos mediadores de mastócitos, estabilizando a membrana celular. Essas drogas inibiriam a fase imediata e tardia da resposta do asmático perante o alergênio.

Em um estudo, Manolitsas *et al.*[30] não demonstraram efeito anti-inflamatório do nedocromila em biopsias brônquicas. Estudo multicêntrico demonstrou uma eficácia maior que o placebo.[31] Casos eventuais do desempenho positivo do nedocromila em asma grave foram descritos. Essas drogas são ausentes de efeitos colaterais danosos. Por esse aspecto e por possuir um efeito antiasmático na asma moderada, essas drogas podem ser indicadas como primeira escolha no tratamento de manutenção em crianças e indicadas como coadjuvantes na asma de adultos.

Medicamentos anti-inflamatórios | De controle

Antileucotrienos

Os leucotrienos são potentes mediadores que contribuem com a obstrução das vias respiratórias pela contração dos músculos lisos bronquiais, pelo aumento da permeabilidade vascular e aumento da secreção do muco, bem como atração e ativação das células inflamatórias. Nos últimos anos, drogas denominadas como antileucotrienos foram desenvolvidas. Em alguns países estão disponíveis para o uso clínico os seguintes leucotrienos: o zileuton (inibidor da síntese dos leucotrienos pela inibição da 5-lipo-oxigenase) e os antileucotrienos antagonistas dos receptores leucotrienos cisteinil, o pranlucaste, montelucaste e o zafirlucaste. No Brasil tem-se o montelucaste e o zafirlucaste. Essas drogas causam modesta melhora na função pulmonar dos asmáticos. O efeito broncodilatador é pequeno e lento se comparado com os beta-agonistas e o efeito anti-inflamatório não foi demonstrado diretamente. Acredita-se que possuam efeito anti-inflamatório por causa de observações na diminuição dos eosinófilos circulantes e no escarro, pela diminuição do número de crises e o aumento gradual da função pulmonar e diminuição da hiper-reatividade brônquica. Têm desempenho comparável com teofilina e corticoides inalatórios em baixas doses. A principal indicação desse grupo de drogas é a asma moderada e como coadjuvante no tratamento da asma grave, como tentativa de diminuir o uso de corticoides. São medicações mais caras que os esteroides orais e têm a vantagem de ser de uso oral. Existem relatos de alguns pacientes que interromperam o uso de corticoides orais com a introdução dos antileucotrienos e desenvolveram vasculite de Chung-Strauss.

Corticoides

São as drogas anti-inflamatórias mais eficazes por possuírem um potente efeito anti-inflamatório bem maior do que todas as outras drogas antiasmáticas. A razão disto seria a sua atuação inibindo várias vias do processo inflamatório na asma. Benefícios, como diminuição da hiper-reatividade brônquica e melhora da função pulmonar, também estão presentes com o uso dos corticoides. Estes diminuem no sangue periférico o nível dos eosinófilos, linfócitos, basófilos e monócitos, aumentando os neutrófilos. Induzem à formação pelas células epiteliais alveolares de lipocortina, que, por sua vez, é um potente inibidor da fosfolipase A2 que controla a produção de leucotrienos, fator ativador plaquetário e prostaglandinas. Também aumentaria a transcrição de fatores anti-inflamatórios, como a endopeptidade neutra no epitélio brônquico. Existe ainda um aumento da expressão dos receptores beta-adrenérgicos nas vias respiratórias. Os corticoides inibem prontamente certas citocinas e quimiocinas como TNF-α, GM-CSF, IL-1 a IL-6, IL-8, RANTES e eotaxina e a expressão de moléculas de adesão de leucócitos endoteliais.[32,33] Os benefícios dos corticoides na asma produziram um impacto imenso no tratamento e prognósticos

dos pacientes. O problema envolvido no uso dos corticoides seria os seus efeitos colaterais. O uso prolongado pode causar osteoporose, diminuir a resposta imune perante infecções, catarata, glaucoma, psicose, pseudotumor cerebral, deposição centrípeta da gordura, atrofia muscular, descompensar hipertensos e diabéticos por seus efeitos mineralocorticoide e glicocorticoide. Podem ainda causar estrias, fragilidade capilar, adelgaçamento da pele, supressão do crescimento e do eixo adrenal, distúrbios metabólicos e outros. Haja vista essas duas facetas dos corticoides deve-se usá-los com bom senso e critério, com o objetivo de preservar, o máximo possível, o paciente dos efeitos colaterais e evitar efeitos nefastos provindos do medo do seu uso em pacientes que necessitam prontamente dessas drogas. Podem-se usar os corticoides VO, IV e inalatória na asma. O uso de corticoide de depósito intramuscular, conduta difundida no nosso meio, por não especialistas, deve ser intensamente censurado e evitado. Esse uso causa uma concentração errática da droga, perdendo-se o controle da dose terapêutica, aumento dos efeitos colaterais e tratando parcialmente os pacientes. Além do que, a facilidade e a generalização do seu uso por leigos aumentam muito os efeitos colaterais, como osteoporose etc. Os corticoides inalatórios são as drogas de escolha para o tratamento de manutenção da asma, por terem um desempenho anti-inflamatório muito bom e possuírem menores efeitos colaterais se comparados com os corticoides orais. É o tipo de droga antiasmática que possui a melhor relação custo/risco/benefício. Os corticoides inalatórios existentes em nosso meio e com esquema decrescente de potência são: fluticasona > budesonida > beclometasona > triancinolona, que tem a potência parecida com a flunisolida. Não somente a potência da droga induz ao melhor efeito antiasmático, mas a forma de aplicação, se for sistema pressurizado (*sprays*) ou *turbohaler*. Os corticoides orais são usados nas crises de asma e em alguns pacientes com asma persistente grave, não estabilizados com outras drogas. Têm o efeito anti-inflamatório muito intenso, porém com a desvantagem de possuir maiores efeitos colaterais.

Aspectos gerais do tratamento

O paciente em crise asmática deve ser submetido prontamente a medicação anti-inflamatória. Os corticoides são as drogas de eleição. Nos casos mais intensos usa-se corticoide oral, 0,8 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por 7 a 10 dias e, em associação, um corticoide inalatório; nas crises mais leves, altas doses de corticoide inalatório em associação com um broncodilatador de longa duração poderão ser prescritas. Em ambos os casos deve-se reavaliá-los em aproximadamente 30 dias, averiguando a função pulmonar e a possibilidade de diminuir a medicação ou instituir um esquema alternativo.

Se o paciente estiver pior, deve-se investigar fatores de piora no ambiente físico do paciente e morbidades agravantes, como rinossinusite, refluxo gastresofágico, aspergilose broncopulmonar alérgica e outros.

Anti-imunoglobulina E

Omalizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado, produzido por tecnologia de DNA recombinante, que tem especificidade pelo receptor de IgE de alta afinidade (FcεRI). Sua principal ação é a inibição da ligação da IgE ao receptor FcεRI. Sendo assim, um importante inibidor do processo inflamatório alérgico brônquico, diretamente na fase imediata e indiretamente na fase tardia. É indicado para asma alérgica de difícil controle de indivíduos maiores de 12 anos. A dose preconizada varia de acordo com o peso e a quantidade de IgE total sérica. Esta droga é empregada quinzenalmente ou mensalmente SC devendo-se levar em consideração o peso do paciente e a concentração da IgE sérica total. Para pacientes com peso acima de 150 kg ou IgE total menor do que 30 ou maior do que 700 UI/mℓ, não se recomenda a utilização de anti-imunoglobulina E. Esta droga tem indicação nas asmas perenes graves corticodependentes.

Tratamento de manutenção ou de controle

Com base no III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma deve-se usar a conduta a seguir (Tabela 311.23).

Asma intermitente

O controle ambiental é fundamental. O paciente deverá ficar afastado dos desencadeadores e fazer mudanças ambientais em casa e no trabalho, criando, assim, um ambiente que o favoreça e não lhe desencadeie crises. A informação é fundamental. O paciente deverá compreender a sua doença e como deverá agir para evitá-la e como

controlá-la. Como as crises são intermitentes e leves os beta-agonistas inalatórios de curta e longa duração deverão ser usados nos períodos sintomáticos. Se o paciente necessitar usar esse tipo de medicação por mais do que 2 vezes/semana, isto significa que o paciente teve uma piora do quadro e deverá ser reavaliado para mudança do esquema terapêutico. Na asma intermitente não é necessário o uso de corticoides.

Asma persistente leve | Cuidados ambientais e educação

Deve-se utilizar beta-agonistas 2 de curta duração para alívio dos sintomas. Iniciar-se-á com drogas anti-inflamatórias de manutenção. A droga preferencial é o corticoide inalatório (equivalente a 400 a 800 mg/dia em adultos e 200 a 400 mg/dia em crianças, ou outro corticoide equivalente) ou antileucotrienos para quem prefere a VO ou cromoglicato dissódico, especialmente para crianças.

Asma persistente moderada | Cuidados ambientais e educação

Será utilizado beta-agonista 2 de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas. Administram-se os corticoides inalatórios com a mesma dosagem da asma persistente leve associados a uma droga beta-agonista 2 de longa duração ou duplicar a dose do corticoide inalatório. Se os sintomas persistirem, devem-se utilizar doses elevadas de corticoide inalatório associado a beta-agonista de longa duração com a introdução ou não de uma terceira droga, que pode ser um antileucotrieno ou uma teofilina. Não existem estudos que comprovem a vantagem do uso de três drogas, mas pode ser usado este esquema antes de se introduzir o corticoide oral. Em certas situações a introdução de uma terceira droga pode ser um equívoco perigoso para o paciente, pois na tentativa de poupar o paciente dos efeitos dos corticoides, pode-se perder tempo por não impedir a progressão da crise que seria prontamente eliminada pelo corticoide.

Asma persistente grave | Cuidados ambientais e educação

Deve-se manter o esquema terapêutico da etapa anterior e associar corticoide oral com a menor dose necessária para o controle dos sintomas. Pode-se aceitar como asma controlada o paciente preferencialmente sem sintomatologia ou com sintomas raros e leves, necessitando no máximo do uso de broncodilatadores ocasionalmente nos asmáticos moderados e uso de broncodilatadores não diário para os pacientes com asma grave. O paciente deverá exercer suas atividades diárias rotineiras como o trabalho e a escola sem limitação e ter o sono normal. Na asma moderada, a função pulmonar deverá estar normal. No asmático grave, a função pulmonar deve ser normal ou no máximo com obstrução leve e cessação de idas a unidades de emergência. Deverá também sofrer o mínimo possível de efeitos colaterais das medicações.

Tabela 311.23 Classificação da intensidade da crise da asma em adultos e crianças.[34]

Achado*	Muito grave	Grave	Moderada/leve
Gerais	Cianose, sudorese, exaustão	Sem alterações	Sem alterações
Dispneias	Grave	Moderada	Ausente/leve
Fala	Frases curtas/monossilábicas	Frases incompletas/parciais	–
	Lactente: maior dificuldade alimentar	Lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases completas
Musculatura acessória	Retrações acentuadas ou em declínio (exaustão)	Retrações subcostais e/ou esternoclidomastóideas acentuadas	Retração intercostal leve ou ausente
Sibilos	Ausentes com MV?/localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV normal/localizados ou difusos

Frequência respiratória (irm)**	Aumentada	Aumentada	Normal ou aumentada
FC (bpm)	> 140 ou bradicardia	> 110	≤ 110
Pico de fluxo expiratório (% melhor ou prevista)	< 30%	30 a 50%	> 50%
Sao2 (ar ambiente)	< 90%	91 a 50%	> 50%
Pao2 (ar ambiente)	< 60 mmHg	Cerca de 60 mmHg	Normal
Paco2 (ar ambiente)	< 45 mmHg	< 40 mmHg	< 40 mmHg

*A existência de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise. **FR = frequência respiratória em crianças normais < 2 meses = < 60/min; 2-11 meses = < 50/min; 1-5 anos = < 40/min; 6-8 anos = < 30/min; > 8 anos = adulto. FC = frequência cardíaca; irm = incursões respiratórias por minuto; MV = murmúrios vesiculares; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; $PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico; SaO_2 = saturação arterial de oxigênio.

Quando nos deparamos com pacientes com asma grave, devemos investigar comorbidades e outros fatores que eventualmente estejam complicando o quadro. Fatores como exposição a alergênios, sinusopatias, doença do refluxo gastresofágico, uso irregular ou falta de adesão ao tratamento devem ser sempre aventados nesses pacientes. Devemos também questionar se o paciente não tem um diagnóstico errado de asma. É preciso descartar afecções como enfisema pulmonar, bronquite crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica, insuficiência cardíaca e outras. Fatores emocionais podem existir e também devem ser elucidados. Quando não encontramos comorbidades relevantes e o paciente é dependente de corticoide oral, podemos pensar no uso de anti-imunoglobulina E.

Imunoterapia na asma

A imunoterapia da asma (IT) pode ser empregada como um procedimento coadjuvante em paciente com asma. A imunoterapia deverá ser indicada naqueles asmáticos que possuem comprovadamente o componente alérgico, o que pode ser caracterizado por *RAST-test* ou teste de puntura. Não existe indicação de IT em pacientes com asma não alérgica. Essa terapêutica se caracteriza pelo uso de doses progressivas de antígenos, que fazem parte do perfil de suscetibilidade alergênica do paciente, com o objetivo de *hipossensibilizá-lo*. No nosso meio, os ácaros são os principais causadores do desencadeamento de quadros alérgicos nas vias respiratórias. Por sua vez, os seus antígenos são a base da imunoterapia em nosso país. Alguns outros antígenos podem ser usados, como: polens nos países temperados, que apresentam alta taxa desses antígenos no ar sazonalmente, que, por sua vez, causam periodicamente endemias de polinose (doenças alérgicas, geralmente asma e rinossinusite causadas por contato com polens), o que não ocorre no nosso meio, com alguma exceção no sul do país. O paciente deverá apresentar um perfil de asma que não evoluiu bem, independentemente das medidas de higiene ambientais e medicações, empregadas de forma adequada. Pacientes com asma leve e esporádica não estão indicados à imunoterapia, pois a higiene ambiental e o uso esporádico de medicações já resolvem o problema.

Abramson[35] realizou uma meta-análise de nove estudos sobre imunoterapia com alergênios de ácaros e concluiu benefícios como: melhora dos sintomas e da hiper-reatividade brônquica.

Não se observou, em geral, melhora na função pulmonar. A imunoterapia deve ser realizada com doses injetáveis subcutâneas. O uso de imunoterapia oral não demonstrou, até o momento, os mesmos benefícios como o uso subcutâneo. Existem algumas hipóteses para explicar os efeitos da imunoterapia. Uma das explicações mais vigentes se resume em mudanças do padrão da resposta fenotípica linfocitária frente ao alergênio, ou seja, o paciente alérgico, como explicado anteriormente, apresenta uma resposta dos linfócitos T *helper* perante o alergênio, liberando citocinas características, entre elas o IL-4. Esse padrão fenotípico, denominado Th 2, estimularia a produção de IgE, causando o quadro alérgico. O indivíduo não alérgico apresenta um outro padrão de resposta frente ao antígeno. O linfócito T produz um diferente perfil de citocinas, principalmente a IFN-gama, que em resposta ao alergênio estimularia a produção de IgG4, que bloquearia os receptores de mastócitos e basófilos para IgE. A imunoterapia é um procedimento que contém riscos, se for realizado de forma imperita. Reações focais, como exacerbação de asma e rinite, e reações sistêmicas, como o choque anafilático, podem ocorrer. Não se deve instituir essa terapêutica em indivíduos com doenças autoimunes, imunodeficiência, câncer, doenças graves,

processo febril, paciente com uso de betabloqueadores, asmáticos com VEF_1 < 70% do previsto e não se deve iniciar a IT em gestantes. O uso da imunoterapia deve ser feito por profissional habilitado e com experiência, para se evitarem consequências graves para o paciente.

Asma na gestação

Mulheres asmáticas ao ficarem grávidas: um terço delas piora das crises, um terço fica com a asma inalterada e um terço melhora. O impacto da asma não controlada na gestação pode ser nefasto. Existe um aumento da taxa de óbito fetal, mortalidade perinatal, retardo de crescimento intrauterino, baixo peso, hipertensão gestacional e parto prematuro. O clínico não deve ter medo de tratar a gestante. O não tratamento pode acarretar consequências graves para a mãe e a criança. Deve-se dar preferência às drogas inalatórias, às orais ou às parenterais, mas se for necessário não se deve evitar usá-las. As drogas antiasmáticas são consideradas seguras. Não existem dados, até o momento, de efeitos teratogênicos do uso dos corticoides orais como a prednisona ou metilprednisolona ou preparações intravenosas de hidrocortisona e ou metilprednisona. Estudos em animais demonstraram ausência de efeitos teratogênicos com o uso de nedocromila.[5] Não foi demonstrado risco de malformações congênitas com o uso de cromoglicato de sódio em um estudo com 296 casos.[25] Drogas beta-adrenérgicas, como epinefrina e terbutalina, são consideradas apropriadas para o uso em asmáticos. A teofilina também é considerada uma droga segura, se for necessário o seu uso. Ao tratar a gestante asmática devem-se usar as medicações necessárias para o controle das crises e a normalização da função pulmonar.

Tratamento da crise

O pronto-socorro é o ambiente hospitalar que se depara com pacientes em crises de asma potencialmente fatais e também com pacientes com asma moderada e grave que não fazem controle ambulatorial. Comumente nessas unidades de emergência os pacientes são tratados apenas da crise e não são instituídos medicamentos adequados para o controle da asma no período pós-crise. Ao se deparar com asmáticos em crise, deve-se prontamente classificar a intensidade da crise e o seu risco. Imediatamente, guiados por esses parâmetros, deve-se instituir a terapêutica mais adequada para a crise. A conduta na crise de asma se inicia com a avaliação clínica, observando se o paciente está consciente, taquipneico, com tiragem, cianose e se consegue falar ou não. Se possível deve-se avaliar o grau do comprometimento da função pulmonar, medida do PFE e a saturação de oxigenação. Essas medidas são suficientes para classificar a gravidade da asma (ver Tabela 311.23).

De acordo com o Consenso Brasileiro de Manejo da Asma, a primeira terapêutica a ser instituída na crise seria cursos de inalações com um beta-agonista 2 associado a uma droga anticolinérgica. O uso da aminofilina não é indicado como droga de primeira escolha na crise. Ela pode ser usada em pacientes internados como medicação adjuvante. Os corticoides devem ser usados de forma sistêmica precocemente. Eles diminuem a inflamação, aceleram a recuperação e reduzem o risco de crise fatal. O uso de corticoides oral e parenteral tem efeito equivalente. O paciente deverá, a cada 30 a 40 min, ser reavaliado e reclassificado de acordo com o grau de sua gravidade.

Depois de estabilizados da crise, os pacientes devem ser liberados para acompanhamento ambulatorial, com uso de corticoide oral por 7 a 10 dias (dose equivalente a 40 a 60 mg/dia de prednisona, 1 a 2 mg/kg/dia, máximo 40 mg/dia para crianças). A Figura 311.8 resume o tratamento da crise de asma.

Identificação de asmáticos de risco

A asma inadequadamente tratada pode evoluir para o óbito por asfixia. A principal causa de morte por asma é a não identificação da gravidade e o consequente tratamento insuficiente, usando subdoses e o não uso de drogas anti-inflamatórias. Raramente o tratamento excessivo é causa de óbito. São indicativos de gravidade: necessidade frequente de corticoides sistêmicos e broncodilatadores (um ou mais tubos de *spray* de beta-agonistas por mês); três ou mais idas ao pronto-socorro ou duas internações ou mais por asma nos últimos doze meses; período de crise emocional, subestimação e não percepção da doença pelo paciente; asma lábil, com variações repentinas do PFE ou do VEF_1 previsto > 30%; associação de outras doenças como DPOC, cardiopatias, epilepsias e outras.

Prognóstico

O prognóstico dos asmáticos bem controlados é bom. Nas crises de asma alérgica, quando controladas e afastados os agentes desencadeadores, como ácaros e fungos e outros, o paciente geralmente evolui bem e pode ficar assintomático sem uso de medicações. Os asmáticos não controlados podem apresentar complicações como maior incidência de pneumonias, morte e outros. O processo inflamatório não tratado adequadamente pode aumentar a chance do fenômeno de remodelamento dos brônquios, podendo resultar em um quadro de irreversibilidade da broncoconstrição.

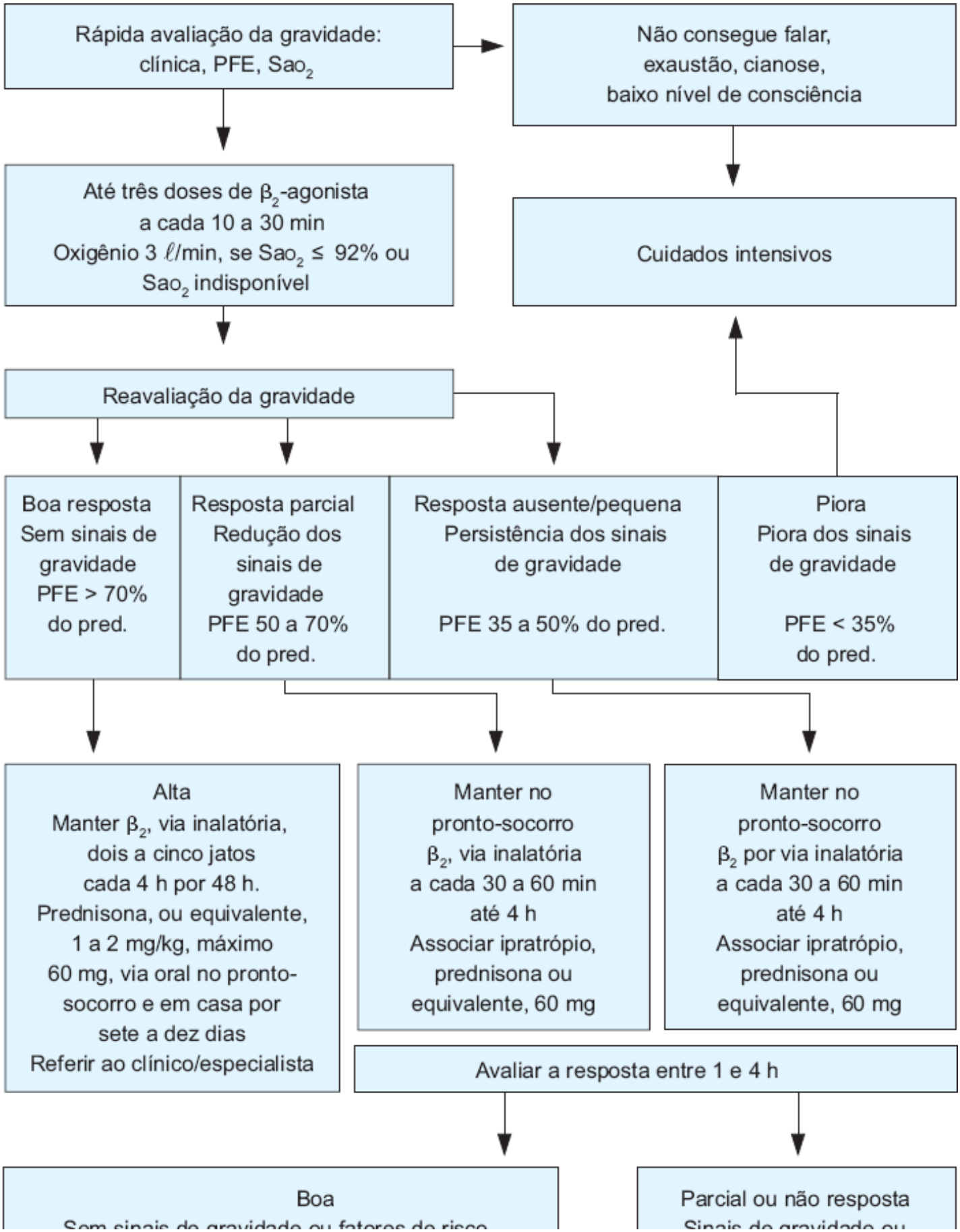

Sem sinais de gravidade ou fatores de risco.
PFE > 70% do pred. (aceitável > 50%)
Alta
Continuar β_2 por via inalatória, dose alta,
Prednisona 40 a 60 mg, via oral,
por sete a dez dias
Referir ao especialista

Sinais de gravidade ou
asma de risco

PFE < 70% do pred.

Internar

Dose dos medicamentos
Aerossol dosimetrado (AD) + espaçador de grande volume
β_2-agonista – cinco jatos; ipratrópio – três jatos
Nebulizador de jato
Soro fisiológico 3 a 5 mℓ, oxigênio 6 ℓ/min, máscara bem adaptada à face
(preferível bocal), β_2-agonista – 2,5 mg (10 gotas); ipratrópio – 250 µg (20 gotas)
Pacientes graves podem beneficiar-se do dobro da dose usual

Figura 311.8 Conduta em crise de asma. IV = via intravenosa; PFE = pico de fluxo expiratório; Sa_O2 = saturação arterial de oxigênio.[34]

Alergia Alimentar

Maraci Rodrigues e Juliana Midori Iqueda Prieto

Definição

A alergia alimentar é uma reação adversa à(s) proteína(s) alimentares caracterizada por reatividade imunológica anormal que ocorre reprodutivamente diante da exposição a determinado(s) alimento(s), em indivíduos predispostos geneticamente.[1,2] Em menor frequência em relação às proteínas, há a reação aos haptenos químicos, que são moléculas orgânicas de baixo peso molecular e pouco reativas, que podem se ligar a proteínas e peptídios, tornando-os alergênicos.[2,3] A resposta imunológica gera uma variedade de sintomas e manifestações clínicas expressa em diversos sistemas orgânicos, tais como pele, trato respiratório, gastrintestinal e cardiovascular.[1,4] Deve-se distingui-la de outras situações mais comuns de reação adversa a alimento: as tóxicas, que podem ser resultado de alguns constituintes particulares do alimento, tais como toxinas (intoxicação alimentar), agentes farmacológicos (cafeína ou tiramina); ou não tóxicas, que são as alterações metabólicas (deficiência de lactase).[1,2,5,6]

Epidemiologia

A ocorrência de alergia alimentar é alta no início da vida, sendo estimada em 6 a 8% de incidência na infância, predominando durante os primeiros 2 anos de vida, com resolução aos 3 anos de idade na maioria das crianças.[7]

Embora a incidência da alergia alimentar decline com o avançar da idade, recentes estudos têm confirmado que a população adulta também pode ser afetada pela doença que se inicia na infância ou na idade adulta.[8]

Há dois estudos usando o desenho duplo-cego e placebo-controlado mostrando a prevalência de alergia alimentar em 1,4 a 3,6% da população adulta. No primeiro, Young *et al.*[9] avaliaram a alergia alimentar mediada por IgE, considerando-se 8 tipos de alergênicos alimentares, em estudo populacional, envolvendo 15.000 lares na Inglaterra e identificaram reação alérgica em 1,4% dos adultos; no segundo, Zuberbier *et al.*[10] estudaram a prevalência de alergia alimentar na população alemã, estimando-a em 3,6%.

Liu *et al.*[11] descobriram que, 8.203 de 10.348 participantes do National Health and Nutrition Examination Survey tinham níveis séricos medidos de IgE ao amendoim, leite de vaca, clara de ovo e camarão, sendo a prevalência global de alergia alimentar estimada em 2,5%.

Vierk *et al.*[12] encontraram a prevalência de alergia alimentar diagnosticada por médicos entre os adultos norte-americanos de 5,3%. Em 2010, a revisão sistemática de artigos da *RAND Corporation* sobre os aspectos epidemiológicos de alergia alimentar concluiu que a alergia alimentar afeta mais de 1 a 2%.[13]

Em crianças, a prevalência da alergia alimentar tem aumentado ao longo das últimas décadas. Branum *et al.*[14] encontraram através de um inquérito de autorrelato realizado nos EUA que houve um aumento de 18% das alergias alimentares em crianças 1997 a 2007.

Alergênicos alimentares

Amendoim, peixe, ostra e nozes são quase sempre listados como os maiores alergênicos no adulto.[15] Estudos clínicos têm revelado alergia a frutas frescas em cerca de 20% dos adultos alérgicos ao pólen.[16] Na população francesa, frutas e legumes são identificados como as causas mais frequentes de alergia alimentar entre 7 e 30 anos de idade.[17] Frutas e nozes são os principais alimentos alergênicos em adultos na Alemanha e Espanha, além do marisco neste último país, dados obtidos por história clínica e testes alergênicos.[18]

Alguns aspectos imuno-histoquímicos e moleculares da alergia alimentar têm sido esclarecidos.[19] Adultos e crianças alérgicos a peixe apresentam IgE similar, *in vitro*, a uma proteína de 12,5 Da extraída do peixe e imunoquimicamente[20] semelhante a Gad c 1. Por outro lado, Pastorello *et al.*[21] observaram dois modelos de sensibilização à maçã, um dependente da sensibilização ao pólen, particularmente do Bet v 1, causando reação no contato oral com o homólogo alergênico Mal d1 e outro caminho direto da ingestão de maçã, no qual o alergênico Mal d3 é o principal alergênico. A tropomiosina tem sido caracterizada como a maior fração alergênica nos pacientes alérgicos a camarão. Contudo, uma proteína lábil ao calor, de 94/97 kDa, do camarão foi identificada como relevante em pacientes com sintomas respiratórios mediados por IgE.[22,23] Os maiores alergênicos da clara de ovo são: ovomucoide (Gald d 3), a ovalbumina (Gald d 2), a soralbumina (Gald d 3) e a lisozima (Gald d 4). Também a alfalivetina da gema do ovo foi identificada como importante alergênico em adultos alérgicos ao ovo.[24]

As Tabelas 311.24 e 311.25 descrevem com mais detalhes as características moleculares dos principais alergênicos alimentares, distribuídos em classes I e II, em importância de frequência. A Tabela 311.26 descreve os principais alergênicos nas crianças e nos adultos.[1]

Tabela 311.24 Alergênicos alimentares: alergênicos de classe I.[18]

Fração proteica		Proporção aproximada de proteína (%)	Peso molecular (kDa)	Nomenclatura
Leite de vaca	Caseína	76 a 86	19 a 24	ND
	Soro	14 a 24	ND	ND
	β-Lactoglobulina	7 a 12	36	Bos d 5
Galinha e ovo branco	Ovalbumina	54	45	Gald d 1
	Ovomucoide	11	28	Gald d 2
Amendoim	Vicilina	ND	63.5	Ara h 1
	Conglutina	ND	17/19	Ara h 2
	Glicinina	ND	64	Ara h 3
Peixe	Parvalbumina	ND	12.3	Gald c 1
Maçã		ND	9	Mal d 3
Milho		ND	9	Zea m 14

ND = não determinado.

Tabela 311.25 Alergia alimentar: alergênicos classe II.[18]

Fração proteica (látex-reatividade cruzada com fruta)	Peso molecular (kDa)	Nomenclatura	Homologia
Látex	34/36	Hev b 2	1,3-gluconase
Banana	ND	ND	ND
Kiwi	ND	ND	ND
Látex	5	Hev b 6.02	Citinase
Abacate	32	Pers a 1	Endocitinase
Maçã	31	Mal d 2	Taumatina homóloga
Cereja	23,3	Pru av 2	Taumatina
Maçã	ND	Mal d 1	Bet v 1 homóloga
Cenoura	ND	Dau c 1	Bet v 1 homóloga
Aipo	16	Api g 1	Bet v 1 homóloga
Látex	14	Hev b 8	Profilina
Aipo	ND	Api g 4	Profilina
Batata	ND	ND	Profilina

ND = não determinado.

Tabela 311.26 Alimentos responsáveis pela maioria das alergias alimentares em lactentes, crianças e adultos.[1]

Lactentes	Crianças	Adultos
Leite de vaca	Leite de vaca	Amendoim
Soja	Ovo	Nozes
	Amendoim	Peixe
	Soja	Marisco
	Trigo	
	Nozes (noz, avelã)	
	Peixe	
	Marisco	

Fisiopatologia

O trato gastrintestinal não apresenta apenas a função nutritiva, mas também imunológica, selecionando os nutrientes essenciais para o crescimento celular e simultaneamente evitando erros imunológicos diante das proteínas alimentares. Essas reações imunológicas a antígenos alimentares, embora comuns, não têm aparência clínica em razão do mecanismo de tolerância imunológica.[25]

Cerca de 98% dos antígenos ingeridos não são absorvidos pelo trato gastrintestinal, sendo eliminados por exclusão pela barreira mucosa intestinal íntegra ou pela degradação intraepitelial. O remanescente, sob a forma imunologicamente intacta (menos de 2%), é processado pelos eventos imunológicos, determinando se a resposta do hospedeiro à ingestão de alimentos resultará em lesão (alergia alimentar) ou será inconsequente (tolerância

imunológica).[26] Há uma hipótese de que a alergia alimentar represente uma predisposição genética individual à quebra da tolerância imunológica aos alimentos.[26,27]

A alergia alimentar pode resultar de ruptura da tolerância oral aos alimentos ingeridos (alergênios classe I) ou da sensibilização a alergênios independentes de sua exposição ao trato gastrintestinal, reconhecidos durante a exposição respiratória (alergênios alimentares classe II).[28–30]

Após a ingestão de proteína estranha ou seus peptídios há absorção e interação com os linfócitos T e B, direta ou indiretamente pela colaboração de células apresentadora de antígenos (APC), representadas pelos macrófagos ou células epiteliais microvilositárias especializadas (células M).[25,31]

Ambos os caminhos envolvem um processo imunológico ativo, no qual a célula T reconhece o antígeno seguido da interação entre o receptor da célula T (TCR) e o complexo de moléculas de histocompatibilidade principal (MHC) (classes I e II), necessários para que o peptídio possa ser disposto na fenda da molécula do MHC sobre a membrana da célula T. A resposta do sistema imune utiliza dois caminhos diferentes na apresentação do antígeno:

- O caminho externo, no qual o antígeno externo é processado no caminho endocítico e apresentado à célula T pela APC, permitindo interação com a molécula MHC classe II
- O caminho endógeno, no qual o antígeno endógeno é processado no caminho citosólico e apresentado na membrana da célula-alvo com uma molécula de classe I MHC.

A APC apresenta o antígeno específico para resposta imune e assume papel principal na iniciação da ativação da célula-alvo, com seu MHC I associado ao peptídio ou inativação da APC por meio de seu MHC II associado ao peptídio. Para a geração de resposta imune completa, as células T necessitam de dois sinais distintos para ativação e subsequente proliferação em células efetoras:

- Um sinal inicial (sinal 1), o qual é gerado por interação do complexo APC-CD3 (CD3 são os linfócitos T totais)
- Um sinal de coestímulo (sinal 2), em que há a interação entre CD28 (CD28 são só linfócitos T supressores) e a APC.[32,33]

A maioria das proteínas absorvidas no intestino delgado é apresentada pelos linfócitos T e B e mediadas pelo MHC classe II. Com a ausência do sinal de coestímulo, o sinal pode ser inibido. Isto pode resultar em ausência de resposta imunológica após a ingestão de proteína, isto é, tolerância imunológica.[34] Contudo, a proteína que escapa da digestão e alcança o íleo terminal é processada pela célula M, envolve as células dendríticas e a célula T, podendo deflagrar dois sinais distintos, com ativação por meio do sistema MHC II, resultando em resposta imune completa e alergia alimentar. Nesse ponto, as células T e B são ativadas nas placas de *Peyer* e preparadas para atravessar os folículos linfoides no sistema linfático e se dirigir à circulação. Esses eventos estão esquematizados na Figura 311.9.[31,34,35]

A ativação dos linfócitos T e B e migração para algum alvo específico (p. ex., trato gastrintestinal, sistema respiratório, pele ou sistema nervoso central) ocorrem pelo processo denominado *homing*. O mecanismo exato do *homing* não está totalmente esclarecido, mas parece relacionar-se com o tropismo seletivo de ativação dos linfócitos para um dado órgão-alvo, determinado geneticamente, alcançando as moléculas de adesão e direcionando os linfócitos T e B para um órgão seletivo.

A manifestação clínica da alergia alimentar é o resultado do dano imunológico mediado pela interação dos antígenos alimentares com elementos de tecido linfoide associados à mucosa (MALT) em órgãos-alvo afetados. Esse processo parece ser modulado pelo relativo desequilíbrio entre a resposta Th1/Th2. As alterações clínicas associadas à alergia alimentar são IgE-mediada ou não IgE-mediada ou formas mistas e são classificadas de acordo com o sistema MALT específico e órgão-alvo afetado.[36]

A mais clara reação com relação a causa e efeito à proteína do alimento é a mediada pela imunoglobulina IgE com anticorpo específico à proteína alimentar envolvida. Esse anticorpo IgE alimentar específico liga-se a receptores de alta afinidade (FcεR1) sobre a superfície dos mastócitos e basófilos. Essas células são ativadas, liberando mediadores (histamina, prostaglandina, leucotrieno, fator de agregação plaquetária, triptase, carboxipeptidase, quimase e heparina), resultando em vasodilatação, contração da musculatura lisa e influxo de outras células inflamatórias.[35,37] A variedade dos sintomas induzidos pela reação mediada por IgE inclui não somente o trato gastrintestinal, com vômitos, dor abdominal, diarreia, prurido orofaríngeo, mas também os

sintomas cutâneos como urticária, angioedema, sintomas respiratórios superiores e inferiores (rinite, chiado, respiração ofegante, tosse/broncospasmo e coriza) e sintomas cardiovasculares, hipotensão, síncope e choque anafilático.[38] Assim as reações gastrintestinais mediadas por IgE quase sempre são agudas (minutos ou horas) e raramente limitadas ao trato gastrintestinal.

As reações gastrintestinais não mediadas por IgE são manifestadas por sintomas subagudos e crônicos, sendo presumidamente causadas por determinadas proteínas alimentares. Elas ocorrem em virtude da elaboração de várias citocinas secretadas por células apresentadoras de antígenos, após reconhecerem essas proteínas alimentares envolvidas. Os exemplos mais comuns de alergia alimentar não mediada por IgE, induzida no GALT, são: doença celíaca, doenças gastrintestinais eosinofílicas, proctocolite alérgica pela proteína alimentar, enteropatia pela proteína alimentar, e enterocolite pela proteína alimentar.[2,39]

No entanto, há alergias alimentares que se apresentam com sintomas crônicos causados por reatividade mediada por IgE. Por exemplo, as crianças com dermatite atópica, que desenvolvem sintomas gastrintestinais agudos durante a exposição alimentar, podem também desenvolver queixas crônicas, como dor abdominal intermitente, vômitos e diarreia, enquanto ingerem a alimentação por um período prolongado. Nesses pacientes, a permeabilidade intestinal, avaliada por meio da lactulose, está aumentada e se normaliza quando o alergênico é removido da dieta.[40]

Lin *et al.*[41] analisaram a presença de eosinófilos, célula T, IgE local, IL-4 e IFN-γ no intestino delgado no período sintomático e assintomático de adultos. Os autores encontraram aumento de eosinófilos, IgE, células T e do número de células IL-4+ e diminuição do número de células IFN-γ+ na mucosa duodenal dos pacientes sintomáticos, comparados com a fase assintomática e com o grupo controle. Houve correlação entre os sintomas de alergia alimentar e a presença de células IgE, eosinófilos ativados e células T, sugerindo resposta IgE localizada como causa dos sintomas gastrintestinais.

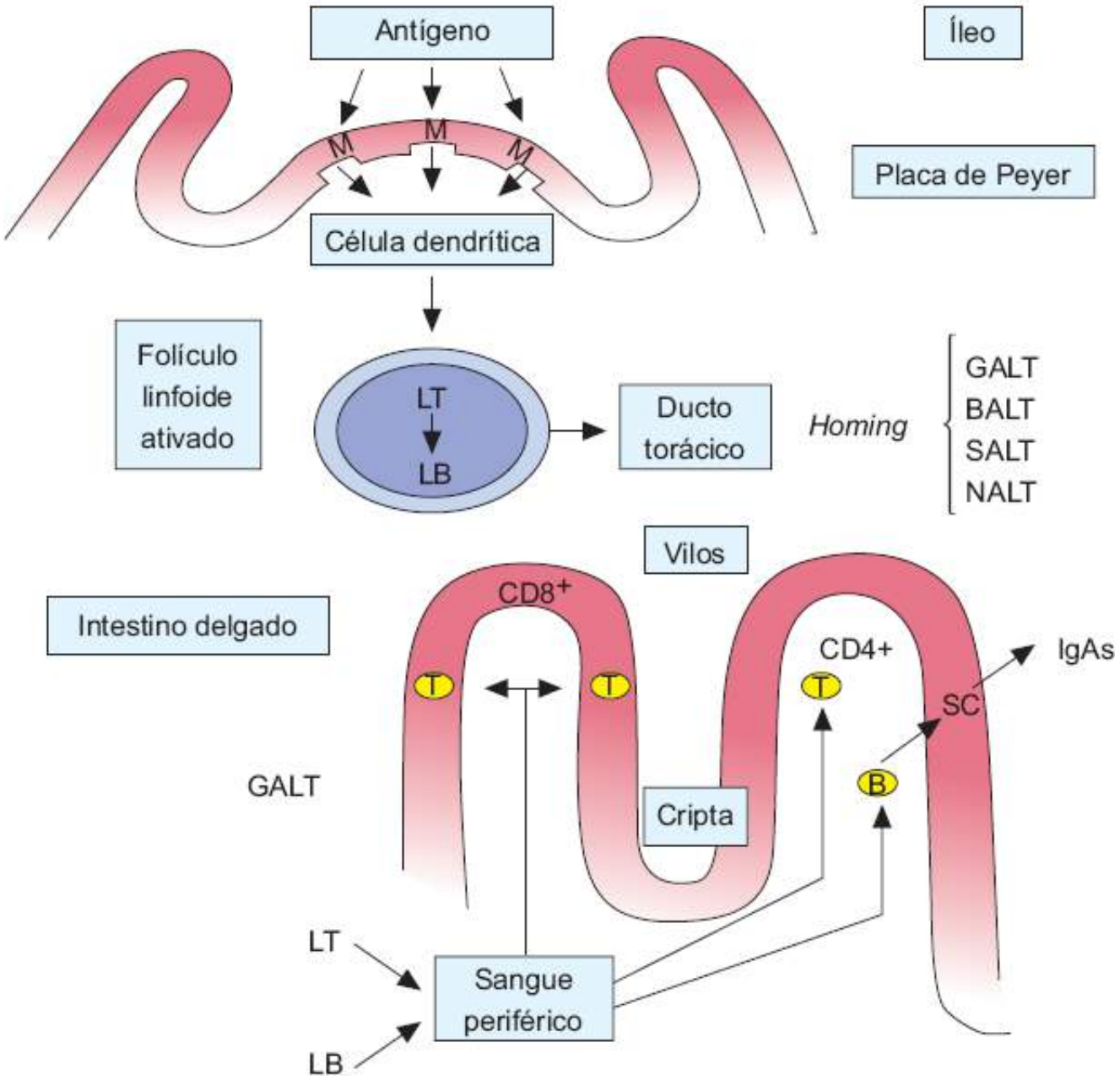

Figura 311.9 Células T e B ativadas na placa de Peyer (PP) são preparadas para atravessar os folículos linfoides em direção ao sistema linfático e, a seguir, à circulação geral e aos órgãos-alvo. BALT = tecido linfoide associado ao trato respiratório broncopulmonar; CD4+ = célula T auxiliar; CD8+ = célula T supressora; GALT = tecido linfoide associado ao trato gastrintestinal; LB = linfócito B; LT = linfócito T; M = célula M (célula epitelial microvilocitária especializada); NALT = tecido linfoide associado ao nariz ou região nasal; SALT = tecido linfoide associado à pele.

Diagnóstico

O diagnóstico da alergia alimentar inclui a reunião sistemática da história clínica, a correlação entre a ingestão do alimento e os sintomas, seguida de avaliação laboratorial, a dieta de eliminação(ões) do(s) alimento(s) envolvido(s) ou suspeito(s) do processo alérgico e a exposição ao(s) mesmo(s) alimento(s) para confirmar o diagnóstico.[2,6,42]

A avaliação diagnóstica começa com a história clínica e o exame físico para considerar um amplo diagnóstico diferencial. A história deve determinar a possível causa alimentar, a quantidade ingerida, o tempo da reação, os fatores coadjuvantes (exercícios, ácido acetilsalicílico e álcool) e uma reação consistente. Um alimento ingerido ocasionalmente é mais provável causador de reação aguda do que um previamente tolerado. O sintoma de urticária aguda após ingestão de um alimento é mais provável ser devido a alergia alimentar se comparado com sintoma crônico de urticária ou asma.[42]

A Tabela 311.26 relata algumas situações diretamente ligadas à alergia alimentar no adulto.

A Tabela 311.27 relaciona as principais situações clínicas da alergia alimentar.

Tabela 311.27 Doenças específicas e sintomas complexos nos quais a alergia alimentar configura potencial causa.[1]

Relação clara e de alto risco	Reação gastrintestinal imediata, aguda e grave, algumas vezes multissistêmica, após a ingestão de proteína alimentar (anafilaxia gastrintestinal)Síndrome da alergia oral (prurido oral ou perioral associado a anticorpo alimentar IgE específico)Doença celíaca (reação ao glúten; por exemplo, trigo, centeio, cevada, aveia)
Confirmação de alergia alimentar frequentemente necessária	Esofagite eosinofílica em qualquer idade Gastrenterite eosinofílica Enteropatia e má absorção em qualquer idade

Sintomas clínicos

A alergia alimentar encontrada em adultos pode representar reação persistente começando na infância ou ter seu início primário na vida adulta.

As formas mais comuns de apresentação da alergia alimentar no adulto são relatadas a seguir.

Reação gastrintestinal imediata a proteínas alimentares, mediada por imunoglobulina E

Neste caso, a hipersensibilidade gastrintestinal após a ingestão da proteína causadora da reação resulta rapidamente em sintomas gastrintestinais (de minutos a 1 a 2 h), tais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia,[42,43] além de outros sintomas e sinais extraintestinais (p. ex., *rash* cutâneo, eczema, chiado etc.).

Os alimentos mais frequentemente implicados são: leite de vaca, ovo, amendoim, soja, trigo e frutos do mar.[44]

Alguns casos graves com reações denominadas de anafilaxia, em geral, iniciam-se em minutos, mas ocasionalmente ocorrem após 1 h da exposição ao alergênico. Sinais e sintomas podem seguir curso unifásico, com resolução dos sintomas após horas de tratamento, mas em cerca de 20% das reações anafiláticas existe um curso bifásico. O período assintomático é variável e relatado na literatura como sendo de 1 a 8 h e de até 24 a 48 h após a manifestação inicial. Há descrição de que aproximadamente um terço das reações de segunda fase é mais grave, um terço similar e um terço mais leve do que a manifestação inicial.

Síndrome de alergia oral (mediada por imunoglobulina E)

A síndrome de alergia oral é uma forma de alergia de contato confinada quase que exclusivamente à orofaringe. Os sintomas incluem o prurido, formigamento e o angioedema de lábios, língua, palato e garganta, de início rápido, tipicamente enquanto o paciente está comendo certas frutas cítricas e vegetais.[2,45] A reação, com frequência, ocorre em adultos com alergia ao pólen (febre do feno), sensibilizados por reação cruzada a proteínas de frutas e vegetais, como maçã, avelã, cereja, aipo, cenoura, ambrósia-americana, banana, kiwi e melão. A proteína envolvida é lábil e as formas cozidas das frutas e vegetais geralmente não induzem sintomas. Os testes cutâneos usando extratos de frutas frescas do alimento implicado são caracteristicamente positivos. Há estimativa de ocorrência de 5 a 8% em adultos, sendo a mais comum apresentação da alergia alimentar do adulto.[2,46]

Proteína induzindo a síndrome de enterocolite (não mediada por imunoglobulina E)

A síndrome de enterocolite induzida por proteína foi definida por Powell,[47] que descreveu os sintomas relacionados com a síndrome: vômitos, dor abdominal, diarreia profusa (às vezes com sangue) e emagrecimento. O diagnóstico é feito quase sempre na infância e envolve o intestino delgado e grosso. A síndrome clínica pode

representar a mais grave forma de enteropatia induzida por proteína com sintomas abdominais intensos e má absorção com achatamento de vilosidades. A resposta não está associada a anticorpos IgE específicos e relaciona-se a exposições repetidas.

Os alergênios mais frequentemente implicados são as proteínas do leite de vaca ou da soja. Também podem ser decorrentes da passagem de antígenos pelo leite materno. Em crianças maiores, ovo, trigo, arroz, aveia, amendoim, nozes, frango, peru e peixe também foram descritos como responsáveis, porém, em adultos, os alimentos envolvidos são os frutos do mar como camarão, siri e lagosta.[2,6]

Gastrenterite eosinofílica (não determinada, em alguns pacientes mediada por imunoglobulina E)

A gastrenterite eosinofílica é caracterizada pela infiltração das paredes gástrica e intestinal com eosinófilos, eosinofilia periférica (50%) e ausência e vasculite.[18] Outras causas de eosinofilia (p. ex., parasitas, *H. pylori* ou doença inflamatória intestinal) devem ser excluídas. Os pacientes apresentam-se com náuseas pós-prandiais, dor abdominal, vômitos, diarreia com ou sem sangue, enteropatia perdedora de proteína, perda de peso, obstrução intestinal, inapetência, insuficiência de crescimento e anemia.[2,48,49]

O diagnóstico baseia-se nas biopsias intestinais múltiplas, pois as alterações podem ser localizadas e a infiltração pode ser perdida se não forem realizadas biopsias múltiplas.[49,50] O espectro da gastrenterite eosinofílica foi descrito por Talley *et al*. (idade média de 36 anos).[50] A alergia alimentar foi relatada em metade dos 23 pacientes com doença restrita à mucosa, mas não em pacientes com envolvimento da camada muscular ou subserosa. Todavia, não foi possível determinar o mecanismo da alergia alimentar. Os relatos de casos refletem melhora clínica com a dieta de exclusão, porém os resultados em adultos são geralmente transitórios.

Justinich *et al.*[49] relataram resolução completa da gastrenterite eosinofílica com dieta elementar em um adolescente que necessitava previamente de corticoide para controle dos sintomas. A melhora com cromoglicato de sódio, droga anti-inflamatória não hormonal, também tem sido relatada;[51] entretanto, é limitada e há relatos de melhora com *montelucaste*, um dos antagonistas dos receptores de leucotrienos.[52] Mais testes controlados são necessários com qualquer terapia.

O leite de vaca, os cereais, a soja, o peixe e o ovo são os alergênios alimentares mais frequentemente implicados. A especificidade do teste cutâneo é menor que 50%.[6]

A resposta à eliminação do alergênio alimentar é obtida em aproximadamente 50% dos casos após 3 a 8 semanas da exclusão. Semelhante à esofagite e à gastrite eosinofílicas alérgicas, a gastroenterocolite eosinofílica alérgica apresenta excelente resposta às fórmulas extensamente hidrolisadas ou à base de aminoácidos nos lactentes pequenos com quadros graves, assim como necessitam de hospitalização e associação de corticosteroides.[53]

Considerando os relatos de alergia alimentar na gastrenterite eosinofílica como um elemento de sucesso para a terapia dietética, parece ser prudente considerar a alergia alimentar uma variação da gastrenterite eosinofílica. Uma vez realizado esse diagnóstico, devem ser eliminados da dieta os alergênicos nos pacientes com doença de mucosa e história de intolerância alimentar. No entanto, o tratamento da gastrenterite eosinofílica exclusivamente com dieta nem sempre é eficaz, sendo necessário terapêutica complementar (p. ex., cromoglicato de sódio, corticoide etc.).

Esofagite eosinofílica e refluxo gastresofágico em adultos e crianças (mista – mediada por imunoglobulina E e por células)

Em 1982, Winter *et al.*[54] notaram a presença de eosinófilos intraepiteliais (EIE) no esôfago de crianças com refluxo gastresofágico (RGE) e demonstraram que a exposição aumentada ao ácido clorídrico correlacionava-se diretamente com o número de eosinófilos no epitélio esofágico. Desde então, a presença de EIE tem sido a figura central no diagnóstico do RGE em crianças. Nos adultos com RGE, os EIE na biopsia esofágica não possuem esse mesmo significado.[55] Contudo, elevado número de eosinófilos no esôfago indica distúrbio intrínseco, talvez uma variação da gastrenterite eosinofílica. Além disso, a literatura recente tem proposto que o RGE na criança pode ser causado, em muitos casos, por alergia à proteína do leite de vaca, levantando a questão se o refluxo, e não somente a esofagite eosinofílica, pode também ser causado, em alguns casos, pela sensibilização à proteína da dieta.[56]

A esofagite eosinofílica (EE) é uma doença esofágica crônica, imunomediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados com a disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente

eosinofílica. A doença é restrita ao esôfago, e outras causas de eosinofilia esofágica devem ser descartadas.[54] Em crianças, o exame físico é essencial para avaliar os parâmetros de crescimento e de nutrição que podem ser comprometidos pela disfagia ou por tentativas de terapia que envolvem graves restrições dietéticas. Avaliações adequadas devem ser realizadas quando os sinais indicativos de outras condições que possam envolver o esôfago (p. ex., doença de Crohn e gastrenterite eosinofílica) ou que possam ter condições semelhantes (p. ex., o RGE e acalasia) estão presentes.[57]

Foi identificado recentemente um grupo emergente de pacientes com eosinofilia esofágica responsivo a inibidores de bomba de próton (IBP), assim um julgamento clínico de uma resposta terapêutica ao IBP não pode distinguir adequadamente o RGE e a EE.[57]

Endoscopia com biopsia de esôfago continua sendo o único exame confiável para o diagnóstico de EE. Entretanto, o achado isolado de eosinofilia esofágica sem determinar sintomas comprobatórios e sem afastar outras causas de eosinofilia esofágica é insuficiente para fazer o diagnóstico. Duas a quatro amostras de biopsias da mucosa do esôfago proximal e distal devem ser obtidas, assim como biopsias do antro gástrico e duodeno, a fim de se excluírem outras causas potenciais de eosinofilia esofágica.[57]

Alguns investigadores têm avaliado o número de EIE por campo de alta resolução (CAR) para diferenciar a esofagite eosinofílica do RGE. Attwood *et al.*[58] estudaram, retrospectivamente, a histologia de biopsias esofágicas e identificaram os pacientes com mais de 20 EIE/CAR. Eles compararam esses achados e a pHmetria esofágica de 24 h dos pacientes com os dados dos indivíduos com RGE documentados que tinham a média de 3 EIE/CAR. Os pacientes com alto número de EIE eram jovens e do sexo masculino e todos tinham pHmetria esofágica normal. Os pacientes com RGE mais comumente apresentavam anormalidades à endoscopia, incluindo erosão e esôfago de Barrett, além de neutrófilos intraepiteliais na histologia. Por outro lado, Lee *et al.*[59] revisaram pacientes com biopsias esofágicas contendo mais de 10 EIE/CAR. A maioria desses pacientes tinha menos de 25 anos e um deles apresentava gastrenterite eosinofílica difusa. Havia documentação de RGE por pHmetria na maioria dos pacientes e a presença de alto número de eosinófilos não excluiu o diagnóstico de RGE.

Outros estudos recentes têm valorizado o número de EIE nas biopsias esofágicas. Ruchelli *et al.*[60] avaliaram, retrospectivamente, os sintomas de RGE com a presença de pelo menos 1 EIE/CAR na biopsia esofágica em 102 crianças. Eles comparam o número de EIE com a clínica após a terapia do RGE. Os pacientes que não responderam ao tratamento clínico do RGE relataram forte história de atopia (chiado, rinite, urticária) e também apresentaram aumento significativo de EIE na biopsia esofágica, quando comparados aos que responderam ao tratamento clínico. Um aumento de mais de 7 EIE/CAR gerou valor preditivo positivo de 85% para determinar a falência do tratamento do RGE. Oito de doze pacientes com essa característica responderam aos esteroides e quatro de doze à fórmula de aminoácidos. Vale ressaltar a natureza retrospectiva desse estudo e o insucesso terapêutico em dois pacientes com evidências de gastrenterite eosinofílica difusa, porém, na época do trabalho os inibidores de bomba de próton não estavam disponíveis e, portanto, a falta de resposta ao tratamento pode ter sido secundaria à falha na supressão de ácido adequada, mais do que a uma implicação diferente da doença. Todavia, a resposta favorável à dieta de exclusão de alergênicos ou ao corticosteroide sugere entidade distinta, na qual a alergia primária pode estar presente.

Justinich *et al.*[49] notaram que indivíduos com esofagite eosinofílica, em contraste com os pacientes com RGE, apresentavam aumento dos mastócitos na biopsia de esôfago (7 a 32/CAR).

Assim, o infiltrado eosinofílico denso, sem muita repercussão endoscópica e a falha do tratamento do RGE poderiam denotar alteração primária da inflamação esofágica, responsível ao corticoide mais do que à medicação antirrefluxo. A questão adicional é se a alergia alimentar induziria ou contribuiria para essa alteração.

Devido às altas taxas de alergias alimentares e anafilaxia em pacientes com EE, IgE sérica e testes cutâneos são recomendados para identificar comorbidades de alergias alimentares. A reintrodução de alimentos sob supervisão médica pode ser necessária para pacientes com reações alérgicas anteriores a um alimento ou sensibilidade IgE mediada confirmadas pelos exames anteriores, pois a perda de tolerância durante a restrição dietética pode resultar em reações significativas na reintrodução do alimento.[2,61,62]

Em muitos pacientes os IBP são úteis para ajudar a eliminar o RGE como uma causa para a EE. Embora o mecanismo primário seja o bloqueio ácido, os IBP podem exercer efeitos na EE por meio de outros mecanismos e, assim, serem úteis em um subconjunto de pacientes descritos como sendo responsivos a inibidores de bomba de próton.[57]

A terapia nutricional deve ser considerada em todas as crianças com diagnóstico de EE. Observações preliminares sugerem que a restrição alimentar também deve ser considerada para pacientes adultos motivados. Ao decidir sobre a utilização de uma terapia dietética específica, o estilo de vida do paciente, a adesão à terapia e os recursos da família têm de ser considerados. A consulta com um nutricionista é importante para assegurar que as necessidades energéticas, de macro e micronutrientes sejam mantidas. O comitê de especialistas em EE[57] sugere que os alimentos comprovadamente causadores da EE sejam restritos na dieta, enquanto os alimentos não comprovados sejam reintroduzidos sistematicamente, com observação cuidadosa em relação à recorrência de sintomas. A restrição de alimentos comprovadamente desencadeadores da EE talvez precise ser mantida indefinidamente.[57]

A terapia com corticosteroide tópico deve ser considerada em todas as crianças e adultos diagnosticados com EE, tanto como terapia inicial quanto de manutenção. Quando esteroides tópicos são utilizados cronicamente, além de observar os efeitos colaterais, o crescimento deve ser cuidadosamente monitorado em crianças.[57]

O tratamento de EE com cromoglicato de sódio, com antagonistas dos receptores de leucotrieno e com agentes imunossupressores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) não é recomendado. A falta de benefício clínico e histológico combinado e os efeitos colaterais potenciais, atualmente, superam qualquer benefício potencial. Agentes biológicos aguardam novos estudos clínicos e não são recomendados para uso rotineiro no momento presente.[63]

Em conclusão, esses estudos sugerem o papel da alergia alimentar na patogênese e no tratamento da esofagite eosinofílica, pelo menos em crianças.[64] Não se sabe ainda se a doença é subdiagnosticada em adultos, em virtude da não realização de biopsias esofágicas diante de inspeção visual normal do esôfago. A avaliação da alergia alimentar é justificada particularmente nas histórias clínicas de alergia alimentar ou testes alergênicos positivos. A presença de RGE não exclui o diagnóstico de alergia alimentar. Naqueles pacientes em que o tratamento padrão falha e os sintomas de esofagite persistem, convém avaliar a possibilidade de alergia alimentar, incluindo-se a biopsia esofágica. Para a esofagite eosinofílica, o corticoide tem sido efetivo e há relatos de casos de melhora após corticoide inalatório; alem disso, a dieta elementar pode ser benéfica.[64]

Outras doenças

A doença celíaca representa resposta imune à proteína alimentar (glúten) e pode ser considerada uma doença alergênica alimentar permanente.[65] Dietas elementares têm induzido a remissão na doença de Crohn; contudo, recente metanálise revelou que elas são inferiores ao corticoide na indução da remissão.[66] A relação síndrome do intestino irritável e alergia alimentar tem sido sugerida sistematicamente. As principais bases clínicas da alergia alimentar são:

- História de alergia após ingestão de um alimento e com exclusão de causas anatômicas, funcionais, metabólicas ou infecciosas e achado compatível com uma causa alérgica (eosinofilia)
- Confirmação da relação entre a ingestão da proteína da dieta específica e os sintomas por desafio clínico ou exposição inadvertida
- Evidência de anticorpos alimentares IgE-específicos no estabelecimento da doença mediada por IgE
- Melhora dos sintomas com a eliminação da(s) proteína(s) da dieta
- Resposta clínica ao tratamento da inflamação alérgica (corticosteroide).

Testes laboratoriais

Os testes laboratoriais na avaliação da alergia alimentar incluem testes específicos e não específicos. Os fatores que reforçam a necessidade do uso de testes para anticorpos alimentares IgE específicos são a cronicidade dos sintomas e a associação com doenças atópicas (asma, dermatite atópica e anafilaxia a alimentos).

Os testes para anticorpos alimentares IgE específicos (RAST, FEIA ou *Prick tests*) são úteis para a determinação da sensibilidade a proteínas alimentares suspeitas, embora possam ocorrer falso-positivos em alguns pacientes. Da mesma forma, para algumas entidades patológicas (gastrenterite eosinofílica ou esofagite eosinofílica), uma parte dos pacientes pode apresentar testes positivos para anticorpos IgE. Por último, o teste para o anticorpo alimentar IgE específico deve ser necessário para afastar o potencial para reação aguda grave antes de induzir ao desafio em pacientes com doenças atópicas ou possíveis histórias de prévia reação aguda. Nas doenças crônicas, não associadas a doenças atópicas, os testes para anticorpos alimentares IgE específicos são tipicamente

negativos (p. ex., síndrome de enterocolite e doença celíaca).

Os testes para anticorpos alimentares IgE específicos são recomendados pelo painel de especialistas do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) para a identificação de alimentos que potencialmente provocam reações alérgicas induzidas por alimentos IgE-mediadas, embora sozinhos não sejam suficientes para diagnosticar a alergia alimentar.[2]

O RAST (*radioallergosorbent test*) e ensaios semiquantitativos *in vitro* semelhantes estão sendo substituídos por métodos mais quantitativos de mensuração de anticorpos IgE específicos aos alimentos[67] e o termo RAST tende a ser abandonado.[2]

Após vários métodos desenvolvidos para a determinação dos níveis de IgE sérica, o mais empregado na atualidade é o fluoroenzimaimunoensaio (FEIA) (Sistema ImmunoCAP®).[6]

Devido à estreita associação entre a IgE específica e as reações imunológicas a alimentos, vem se tentando estabelecer parâmetros de relação entre seus níveis séricos e a chance de reações clínicas, como um instrumento preciso para diagnóstico. À semelhança do descrito com os testes cutâneos, tem se tentado estabelecer os valores mínimos de IgE sérica específica a partir dos quais 90% dos pacientes teriam um desencadeamento oral com alimento positivo. Os valores de corte foram estabelecidos para alguns alimentos (população americana): 7 kUI/ℓ para ovo, 15 kUI/ℓ para leite de vaca e 14 kUI/ℓ para amendoim, no entanto, variam de acordo com a população estudada e não podem ser estabelecidos como parâmetros absolutos pelas diferenças regionais e hábitos alimentares particulares.[68,69]

Ainda não existem parâmetros estabelecidos de valores séricos de IgE específica em nossa população que pudessem auxiliar no diagnóstico e/ou decisão para realização do teste de provocação oral.[6]

Na avaliação da alergia alimentar, mediada por IgE, também podem ser utilizados métodos para identificar o anticorpo alimentar IgE específico com o uso do teste cutâneo de escoriação, denominado *Prick*. É utilizada uma agulha bifurcada ou uma lança com extrato glicerinado do alimento, bem como um controle positivo apropriado (histamina) e um negativo (salina glicerinada). Uma resposta local indica a presença de anticorpo alimentar IgE específico (uma pápula superior a 3 mm é considerada positiva). O teste *Prick* cutâneo negativo exibe excelente valor preditivo negativo (mais de 95%).[70,71] Infelizmente, o valor preditivo positivo é baixo (no máximo de 60%).[71,72] Assim, um teste cutâneo isolado não pode ser considerado como prova da hipersensibilidade clínica. O teste intradérmico com extrato alimentar é contraindicado por causa do alto valor falso-positivo e tem sido associado a reações sistêmicas, incluindo reação anafilática fatal.[2]

Os pacientes podem apresentar teste cutâneo positivo e FEIA a muitos membros da família botânica ou espécie animal. Isto representa reatividade imunológica cruzada, mas, com frequência, não representa reatividade imunológica clínica. Por exemplo, a maioria dos pacientes alérgicos a amendoim terá testes cutâneos positivos para pelo menos algum outro membro da família leguminosa (p. ex., ervilha, soja, feijão-verde), porém sem apresentar sintomas clínicos após sua ingestão.[73] A confirmação pela exposição oral pode ser realizada se a alergia não for aparente na história clínica. Os alimentos selecionados para os testes devem ser limitados àqueles com suspeita de provocar sintomas clínicos, para diminuir o teste cutâneo falso-positivo. Uma questão a ser considerada é se a proteína de extratos comerciais viáveis para testes de muitas frutas e vegetais está intacta ou em degradação. Também o uso de alimentos frescos é necessário para obter melhores resultados.[74]

Nos casos de história de reação anafilática após exposição a determinado alimento e teste cutâneo ou FEIA positivo, a reintrodução do alimento suspeito após longo período de dieta de exclusão pode provocar reação grave, como previamente relatado.[64]

Os testes de contato alérgico (*patch test*) com alimentos ainda carecem de padronização mais adequada.[6] Embora haja estudos que reportem sua utilidade na avaliação diagnóstica da alergia alimentar, não há consenso entre os reagentes apropriados, métodos e interpretação dos resultados.[2]

A tecnologia da microssérie de proteínas tem pelo menos três vantagens importantes em relação à determinação do anticorpo IgE *in vitro* (ImmunoCAP® ISAC):

- Permite avaliar milhares de alergênicos em paralelos
- Necessita de apenas pequenas quantidades de soro (50 Ug) para detecção simultânea de milhares de alergênicos
- Requer menos alergênicos do que os testes *in vitro* usados correntemente.

Testes imunológicos

Uma variedade de testes imunológicos tem sido sugerida para avaliar a alergia alimentar.[51] Os anticorpos séricos IgG para alimentos são a consequência formal da exposição a alimentos na dieta. Embora muitos estudos mostrem que a alergia ao leite de vaca possa resultar em altos títulos de anticorpos IgG ao leite de vaca, seu valor diagnóstico tem sido debatido. Pelo fato de a maioria das alergias alimentares gastrintestinais não serem IgE-mediadas, os testes para imunidade celular (p. ex., proliferação de linfócitos) têm sido investigados, todavia, sem aceitação no que diz respeito a sensibilidade/especificidade.

Outros parâmetros laboratoriais, como determinação dos produtos dos eosinófilos em biopsias ou amostras de fezes, estão sob investigação. Magnusson *et al.*[75] avaliaram a hipersensibilidade alimentar em adultos pela ativação de eosinófilos em amostras de fezes em 13 pacientes com sintomas gastrintestinais, confirmada por exposição a alimentos duplo-cega, placebo-controlada, submetidos à exposição aberta a alimentos por 6 semanas. Foi medida a proteína catiônica dos eosinófilos e mieloperoxidase nos sobrenadantes de fezes por meio de marcadores específicos. Observou-se aumento de marcadores de eosinófilos, em particular as proteínas de eosinófilos, nas fezes de pacientes com alergia alimentar e sintomas gastrintestinais.

Os testes não aprovados experimentalmente não devem ser usados, uma vez que não foram validados e podem resultar em diagnósticos equivocados, podendo acarretar restrições dietéticas desnecessárias ou atraso do diagnóstico apropriado.[2] É o caso da medida dos anticorpos IgG4 alimentares específicos, da provocação de neutralização (amostras de gotas sob a língua ou injetadas na pele para provocar reação), da estimulação de linfócitos, da termografia facial, da análise de suco gástrico, da provocação alergênio-endoscópica, da análise de cabelo, da cinesiologia aplicada, dos ensaios de citotoxicidade e do teste eletrodérmico.[2,75]

Em alguns casos, outros exames podem ser realizados. Claramente, a endoscopia e a biopsia são componentes integrais necessários para estabelecer o diagnóstico em algumas situações e confirmar a reatividade alérgica (vilosidades achatadas na síndrome de enteropatia, infiltração eosinofílica na gastrenterite eosinofílica e esofagite eosinofílica). Os testes de má absorção ou de refluxo ácido (pHmetria esofágica) podem ser úteis em alguns casos. A amostra de fezes para pesquisa de sangue oculto nas fezes também é de valia. No entanto, nenhum desses testes é específico para alergia alimentar.

Modalidades de exposição oral ao alimento

O teste de exposição oral para cada alimento eliminado é útil para o diagnóstico específico e permite melhorar elaboração da dieta. Se o teste para anticorpos IgE específicos for negativo, as exposições orais constituem o único meio de diagnóstico. Este é o caso para a maioria das reações de hipersensibilidade gastrintestinal. É necessário também quando houver necessidade de se estabelecer relação causa e efeito entre o alimento e os sintomas, mesmo que tenha havido melhora do quadro após sua restrição da dieta; e nas alergias parcialmente ou não mediadas por IgE, quando os testes laboratoriais são de pequeno auxílio diagnóstico.[76] As exposições orais são também necessárias para se determinar quando a tolerância clínica acontece.

A exposição oral pode ser opcional ou contraindicada em algumas situações. Um claro exemplo de contraindicação de exposição oral é a história clínica de anafilaxia após a ingestão isolada de alimento, com evidência de anticorpo específico IgE para o alimento causal. Quando necessário, é aconselhável a sua realização por médico treinado, em ambiente hospitalar, e com condições que possibilitem socorro imediato (epinefrina, anti-histamínicos, corticosteroides, broncodilatadores inalatórios, expansores de volume e material para intubação orotraqueal).[6]

A exposição alimentar para os casos graves, não mediados por IgE, é tipicamente feita com 0,15 a 0,6 g/kg de proteína causal, com frequência, leite de vaca ou soja. A reação de vômitos profusos e diarreia tipicamente começa 2 a 6 h após a ingestão e é acompanhada de aumento no número de neutrófilos.

As exposições podem ser abertas, com o paciente ingerindo o alimento, cega-isolada com o alimento mascarado e o paciente não sabendo se está recebendo o teste de alimento, ou o teste de exposição duplo-cego, placebo-controlado, no qual nem o paciente e nem o médico sabem qual o teste que contém o alimento. Em todas as exposições, o alimento é fornecido gradualmente, em quantidades crescentes, que podem ser individualizadas na dose e no momento, dependendo da história do paciente. Para a maioria das situações mediadas por IgE,[2,77] 8 a 10 g de alimento seco ou 100 mℓ de alimento úmido (o dobro da dose para carne ou peixe) podem ser divididos e dados

a cada 15 min de intervalo em cerca de 90 min, dividindo-se o total da dose em amostras de 1, 5, 10, 20 e 22% do total. Esse esquema é seguido de grande porção de alimentos em poucas horas mais tarde. A quantidade dada e o tempo entre a administração, porém, requerem um ajuste, dependendo da história ou da doença. Por exemplo, a doença de início lento (enteropatia) pode necessitar de muitos dias de ingestão. Para a exposição ao leite de vaca, uma substância livre de lactose é preferida para excluir a deficiência de lactose.

O tipo aberto, no qual o alimento é oferecido de forma usual, apresenta altos níveis de tendências (falso-positivos).

No tipo cego, isolado, a substância do alimento é escondida em cápsulas ou outro alimento. Nesse caso, a possibilidade de resultado falso-positivo é menor, porém o protocolo é mais trabalhoso.

O duplo-cego, placebo-controlado, remove as tendências, implica maior trabalho e é o método preferido nas pesquisas.

Os sintomas devem ser registrados durante a exposição. Esta é imediatamente suspensa quando uma reação se torna aparente. A observação objetiva para um ponto final positivo (vômitos e diarreia) é preferida. Sintomas extraintestinais (respiratórios, cardiovasculares e cutâneos) podem ocorrer. Em alguns casos, testes auxiliares, como sangue oculto nas fezes, endoscopia ou pHmetria esofágica também podem ser úteis.

A exposição aberta pode ser muito útil, particularmente na eliminação de alimentos com um potencial para causar sintomas, para confirmação do teste cutâneo negativo e para estabelecer reação potencial que não foi grave, se a família ou o paciente foi fortemente convincente da responsabilidade do determinado alimento na gênese dos sintomas clínicos. De modo semelhante, a resposta positiva objetiva, tal como vômito e diarreia, é de grande valor na confirmação da história do paciente.

A exposição cega isolada é necessária para reduzir a dúvida do paciente durante a exposição a alimentos, mas o duplo-cego, placebo-controlado é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da alergia alimentar, porém tem sua utilização limitada na prática clínica diária pelos custos envolvidos, pelo tempo necessário para sua realização e pela possibilidade de reações graves.[76] Doses graduais de alimentos de exposição ou placebo são administradas.

Tratamento

O principal objetivo da terapia da alergia alimentar continua sendo a identificação e a eliminação do alimento nocivo da dieta.[2,6,78]

A escolha da dieta apropriada dependerá da história particular de cada paciente, se há suspeita de alguns ou de muitos alimentos envolvidos e da adesão do paciente. Na identificação dos alimentos potencialmente envolvidos é útil ter em mente a lista de alimentos que são mais comumente envolvidos em 85 a 90% das vezes, embora qualquer alimento possa provocar reação significante (ver Tabela 311.26).

O primeiro passo na determinação da causa da alergia alimentar é a eliminação de todas as formas do alimento suspeito. Ha três tipos de dieta de eliminação:

- Eliminação de um ou vários alimentos suspeitos de provocar os sintomas, ou dieta de eliminação alimentar específica
- Eliminação de um grupo definido de alimentos reconhecidos ou dieta oligoantigênica
- Uso de fórmulas de aminoácidos ou dietas elementares.

O tipo de dieta de eliminação dependerá da situação clínica avaliada, da idade do paciente e do resultado dos testes para anticorpos alimentares IgE específicos. O primeiro tipo de dieta, que envolve a eliminação de um ou vários tipos de alimentos, pode ser necessário quando a ingestão do alimento isolado provoca reação aguda súbita e há teste positivo para IgE ao alimento. Na avaliação de sintomas crônicos, a dieta de eliminação de alimentos específicos pode não ser prática, uma vez que a identificação de determinado alimento (ou vários) acarretando alergia alimentar nem sempre é aparente.[79] O segundo tipo de dieta na eliminação ou dieta oligoantigênica consiste na eliminação de um grupo de alimentos suspeitos de provocar um problema crônico (quase sempre incluindo aqueles que comumente provocam reações alérgicas alimentares) e substituição por uma lista de alimentos permitidos. Essa dieta costuma ser mais prática e está indicada a indivíduos com sintomas crônicos durante a ingestão crônica de grande número de alimentos, incluindo-se aqueles que mais comumente provocam reação alérgica. Um exemplo de tal dieta pode ser uma que inclua carneiro, arroz, milho, maçã cozida, brócolis, aspargo,

espinafre, alface, batata-doce, sal, açúcar, vinagre e óleo de oliva.

O terceiro tipo de dieta de eliminação é a elementar, em que a energia é obtida a partir de fórmulas baseando-se em aminoácidos, no caso extremo em que poucos alimentos são tolerados e a sintomatologia é muito exuberante. Ocorre principalmente em crianças. Essa dieta é, em geral, difícil de ser mantida ao longo da infância. Em casos extremos, a alimentação enteral de fórmulas com base em aminoácidos pode ser empregada e alguns pacientes podem tolerar o sabor dessas preparações com o uso de agentes com sabor. Essa dieta pode ser necessária quando as dietas menos restritivas falham em resolver os sintomas, mas a suspeita de doença relacionada com alimentos permanece alta. A dieta elementar é, com frequência, necessária nos casos associados à alergia a múltiplos alimentos, como na gastroenteropatia eosinofílica. Quando qualquer dessas dietas for utilizada, deve-se ter a informação específica cuidadosa da aderência a ela. É comum as famílias cometerem erros. Na dieta isenta de leite de vaca, por exemplo, os pacientes devem ser instruídos para retirar o leite de vaca e todos os seus derivados, bem como para ler nos rótulos dos ingredientes as palavras-chave que possam indicar a presença de leite de vaca. Os termos caseína, caseinato, soro de leite, lactoalbumina, por exemplo, significam presença de leite de vaca. As dietas contendo leite sem lactose contêm leite de vaca e muitos substitutos do ovo contêm proteína do ovo de galinha. Portanto, é essencial que, para o sucesso do tratamento, os pacientes e seus cuidadores recebam instrução e treinamento sobre como interpretar as listas de ingredientes nos rótulos dos produtos alimentícios.[2]

A contaminação com proteínas alimentares que são eliminadas também pode constituir um problema. Assim, a mistura de utensílios de cozinha ou o processamento de alimentos com equipamento industrial pode resultar em reação cruzada. Ingredientes ocultos também podem ser problemáticos. É o caso da clara de ovo que pode ser usada para glacê de bolos ou manteiga de amendoim, que é também utilizada como ingrediente secreto em molhos. Outra dificuldade de interpretação ocorre quando há informação na rotulagem informando a existência de "traços" do potencial alergênio, indicando que esses alimentos são produzidos pelo mesmo equipamento industrial empregado para elaborar outro alimento que contém o referido alergênio, sendo necessária sua exclusão da dieta.[2,6] Outros produtos domésticos e de higiene podem conter proteínas alergênicas, incluindo alimentos para animais, cosméticos, sabonetes, loções, protetores solares, sendo necessária a observação rigorosa da rotulagem.[6]

A dieta de eliminação pode ser um primeiro degrau para a avaliação da alergia alimentar por qualquer causa. A falha em resolver os sintomas pode afastar a alergia alimentar, embora o controle, com sucesso, da dieta possa não provar esse diagnóstico.

A eliminação da proteína causadora deve resultar em resolução dos sintomas. O tempo para a resolução dos sintomas pode ser prolongado em algumas situações, como semanas na esofagite eosinifílica.

As fórmulas baseando-se em soja são algumas vezes utilizadas nos pacientes com alergia à proteína do leite de vaca. Recentemente, um componente de 30 kDa da soja, que reage com a caseína do leite de vaca, foi identificado como a molécula A5B3 glicinina, o que explicaria a reação cruzada com a soja nesses casos.[80]

Na síndrome da alergia alimentar e ao pólen, simultaneamente, o tratamento indicado pela maioria dos alergistas inclui a exclusão do alimento envolvido e o treinamento da administração de epinefrina subcutânea realizada pelo próprio paciente (no caso de adultos) ou pelos familiares (no caso de crianças) nas situações de ingestão acidental do alimento envolvido e anafilaxia. No Brasil, no entanto, não se dispõe dessa forma de apresentação da epinefrina (EpiPen®) para uso fora do ambiente hospitalar.[81]

A avaliação precisa do estado nutricional com o objetivo de planejar e adequar a ingestão às necessidades nutricionais da criança, de acordo com os tipos de alimentos permitidos, é prioritária, uma vez que a disponibilidade de escolhas alimentares estará limitada, e o risco nutricional, iminente. O atendimento nutricional deve ser feito com o intuito de se realizar as substituições alimentares, visando-se garantir a oferta nutricional adequada, alcançando-se as necessidades nutricionais, de acordo com as atuais recomendações.[2,82]

Monitoramento do tratamento

Devem-se monitorar os sintomas gastrintestinais e, em alguns casos, os respiratórios e cutâneos. Após se estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar, a dieta hipoalergênica deve ser instituída e mantida por tempo indeterminado. Em crianças, esse tempo em geral varia até a idade de 2 a 3 anos, exceto para amendoim, nozes e frutos do mar.

O apoio de equipe multiprofissional, incluindo o nutricionista, é auxílio valioso na diminuição das dificuldades

à adesão integral ao tratamento. O estabelecimento de reavaliações periódicas do paciente tem como objetivo manter o monitoramento do seu adequado crescimento e desenvolvimento, além de possibilitar a detecção de transgressões à conduta proposta, acidentais ou voluntárias, o que pode determinar a persistência dos sintomas ou sua recorrência.[6]

É aconselhável que a família faça periodicamente um registro alimentar de no mínimo 4 dias (envolvendo pelo menos 1 dia de final de semana) associado a um diário em que anote possíveis reações associadas à ingestão e que o profissional de saúde, preferencialmente o nutricionista, inclua na *anamnese* a avaliação da ingestão alimentar por meio do dia alimentar habitual, recordatório de 24 h e/ou frequência de consumo. A análise de ingestão permite avaliar se houve a exclusão completa da proteína alergênica da dieta, assim como corrigir eventuais inadequações por meio da educação nutricional associada ou não à suplementação nutricional ou medicamentosa de nutrientes que não atinjam as recomendações nutricionais, evitando-se assim, desnutrição, comprometimento estatural e outras carências.[83,84]

Em suma, a alergia alimentar é uma realidade em nosso meio, particularmente em crianças. Muitas vezes o diagnóstico passa despercebido. Os métodos diagnósticos de alergia alimentar ainda são imprecisos e carecem de especificidade. Na prática, os testes com dieta de exclusão e observação da resposta clínica ainda constituem a melhor forma de se tratar esses pacientes. Drogas como o cromoglicato de sódio e, eventualmente, o corticoide, podem ser úteis em casos selecionados.

Dermatites de Contato

Celina Wakisaka Maruta

Conceito

Dermatite eczematosa de contato ou eczema de contato é uma dermatose causada por agente ou substância exógena em contato com a pele ou mucosa.

As lesões da dermatite eczematosa de contato podem-se apresentar clinicamente como eczema agudo, subagudo ou crônico. As lesões do eczema agudo apresentam eritema, edema, formação de vesículas e bolhas. As lesões do eczema subagudo caracterizam-se pela presença de vesículas, bolhas, exsudação, secreção e crostas. As lesões do eczema crônico apresentam liquenificação e descamação.

As dermatites eczematosas de contato classificam-se, segundo seus aspectos clínicos e etiopatogênicos, em dermatite de contato por irritação primária e dermatite de contato por sensibilização.

Epidemiologia

Não existem estatísticas sobre incidência de dermatite eczematosa de contato. Em relação ao sexo parece não haver diferenças na prevalência de dermatite de contato por sensibilização.[1] Na dermatite de contato por irritação primária observa-se que as mulheres estão mais expostas aos produtos como sabões e detergentes e os homens mais expostos aos óleos de corte e às substâncias abrasivas. Nesse sentido, a incidência da dermatite de contato por irritação primária está relacionada mais à exposição específica que ao sexo.[2] Considerando-se a idade, a dermatite de contato por sensibilização é mais frequente em crianças e adolescentes do que na infância precoce.[3] A suscetibilidade à dermatite de contato por irritação primária diminui nas faixas etárias acima de 60 anos.[2]

Em relação à predisposição genética, demonstra-se que parentes de primeiro grau de doente com dermatite de contato por sensibilização ao níquel apresentam risco relativo de 2,8[3] de manifestarem a mesma doença. Os mecanismos genéticos não estão estabelecidos.[4]

Etiopatogenia

Dermatite de contato por irritação primária

Na dermatite de contato por irritação primária, as lesões ocorrem pela presença de substância em contato com a pele capaz de produzir alteração tecidual. São substâncias que podem causar lesões nas células epidérmicas por sua ação cáustica.[5] As substâncias (irritantes primários) são capazes de ativar a imunidade cutânea inata, com a presença de citocinas. Os níveis de TNF-α e das interleucinas (IL)-6 e 2 estão aumentados. As citocinas TNF-α, INF-γ e a IL-1 estimulam a produção de molécula de adesão ICAM-1, que promove adesão antígeno-inespecífica entre leucócitos e outras células. A dermatite de contato por irritação primária pode ocorrer por ação aguda, aguda tardia ou crônica da substância irritante.

Dermatite de contato por sensibilização

A dermatite de contato por sensibilização apresenta na sua etiopatogenia mecanismos genéticos e imunológicos. Suscetibilidade genética tem sido relatada em estudos animais[6] e no homem.[7]

Para que ocorra dermatite de contato por sensibilização é necessária a presença de substância de baixo peso molecular, geralmente inferior a 500 dáltons (Da).[8,9] Somente moléculas com pequeno tamanho são capazes de penetrar a barreira cutânea, que em condições normais é impermeável a grandes moléculas.[10]

Para que a substância seja considerada antigênica é necessária a presença de um antígeno com peso molecular de pelo menos 5.000 Da, o que ocorre pela conjugação do antígeno de baixo peso molecular com proteínas autólogas. Esses conjugados devem ser apresentadas, por intermédio de células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans ou outras células dendríticas) aos linfócitos T.[11–13] As células apresentadoras de antígenos devem possuir receptores de superfície (HLA-DR), para os quais os linfócitos T possuem receptores específicos.[14]

A dermatite de contato por sensibilização possui fases distintas, que serão apresentadas a seguir.

Indução ou sensibilização

Logo após contato com um alergênio várias citocinas são liberadas, aumentando o desenvolvimento da sensibilização por contato. Interleucina-1b (IL-1b) aumenta o nível de ICAM-1. Após 24 h do contato com o antígeno, as células de Langerhans migram para o linfonodo regional, no qual ocorre a apresentação antigênica ao linfócito T. Nos linfonodos linfócitos Th0, ficam justapostos às células de Langerhans, facilitando a transferência do antígeno. Outras citocinas são importantes nessa fase, incluindo IL-6, TGF-β e IL-12. Pela proliferação clonal, uma subpopulação de linfócitos T é produzida, sendo capaz de responder a esse antígeno específico em exposições futuras. São necessários 7 a 10 dias antes que um número suficiente desses linfócitos T específicos seja produzido para causar dermatite de contato.

Elicitação

Após o período de sensibilização, a reexposição ao alergênio específico resultará na dermatite eczematosa. A elicitação ocorre por exposição e apresentação do antígeno às células apresentadoras de antígeno, habitualmente as células de Langerhans. Linfócitos T específicos acumulam-se no local de exposição, além da presença de linfócitos T não específicos. Essas células produzem vários mediadores, incluindo TNF-β, que tem efeito direto citotóxico sobre as células epidérmicas. Além disso, ele induz ICAM-1 nos queratinócitos, facilitando a ligação de linfócitos. INF-γ também induz ICAM-1, assim como a expressão de HLA-DR nos queratinócitos. Isto facilita a ligação de linfócitos. Várias interleucinas estimulam crescimento e ativação de linfócitos T e atraem neutrófilos. GM-CSF ativa monócitos e neutrófilos.

Nos queratinócitos ocorre produção de IL-1, que aumenta a ativação de células dendríticas acessórias, que ativam linfócitos T em repouso. IL-6 é ainda expressa por queratinócitos e estimula também proliferação de células T, assim como IL-8. Os queratinócitos também produzem ou liberam GM-CSF. ICAM-1 é expresso em queratinócitos lesados, mas não nas células epidérmicas normais. Além disso, queratinócitos lesados produzem antígeno HLA-DR na sua superfície, que permite ligação com linfócitos T. Por meio da ativação de queratinócitos e da produção de citocinas a epiderme é capaz de induzir ou aumentar a resposta inflamatória. Essas citocinas têm o potencial de induzir quimiotaxia e ativar células inflamatórias que facilitarão o reconhecimento antigênico pelos linfócitos T.

Neuropeptídios, como a substância P, podem ter papel na dermatite de contato. A substância P seria liberada de terminações nervosas sensoriais cutâneas após a exposição antigênica, aumentando os níveis de TNF-α e IL-2.[15]

Inibição

A resposta inflamatória termina após 48 h do estímulo antigênico, pela produção de IL-10, INF-γ e TNF-α, mastócitos, basófilos e células T CD8 supressoras.

Radiação ultravioleta diminui a capacidade funcional de células de Langerhans e pode impedir a função de linfócitos T. O uso de corticosteroides tópicos pode também impedir a função de células de Langerhans. O uso de corticosteroides sistêmicos diminui a função de células de Langerhans, assim como a função de células T.

Anatomia patológica

O exame anatomopatológico da lesão cutânea da dermatite de contato por irritação primária dependerá do tipo e concentração da substância irritante.

A dermatite de contato por irritação primária com irritante em alta concentração mostra balonização de queratinócitos, com grau variável de necrose epidérmica, de poucas células a áreas confluentes de epiderme. Os linfócitos são raros na epiderme ou derme. A resposta inflamatória é composta por neutrófilos, que estão presentes nas áreas de balonização e necrose. Espongiose discreta pode estar presente na epiderme adjacente.

Quando a substância irritante encontra-se em baixa ou média concentração ocorrem espongiose epidérmica, discreto edema na derme superficial e infiltrado inflamatório perivascular superficial com predomínio de linfócitos, do tipo *helper*/*inducer*.[16]

O exame anatomopatológico da lesão cutânea da dermatite eczematosa de contato por sensibilização dependerá da fase (aguda, subaguda ou crônica) do eczema e do grau de resposta inflamatória.

Nas fases iniciais (aguda e subaguda) encontra-se espongiose, podendo haver vesículas nas áreas focais coalescentes de espongiose, linfócitos permeando a epiderme e infiltrado inflamatório com linfócitos, histiócitos e eosinófilos na derme papilar, de predomínio perivascular.

Nas lesões crônicas observam-se escamocrosta, hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatório dérmico, podendo haver discreta fibrose na derme papilar.[16]

Ocorre predomínio da população CD4 *helper/inducer* no infiltrado inflamatório.[17,18] A presença de neutrófilos é muito menor daquela que ocorre na dermatite de contato por irritação primária.

A diferenciação anatomopatológica entre dermatite de contato por irritação primária, dermatite de contato por sensibilização e outras doenças eczematosa é difícil. Nas suas fases iniciais, a presença de espongiose folicular parece ser característica da dermatite de contato por sensibilização, quando comparada com a fase inicial da dermatite de contato por irritação primária.[19]

Quadro clínico

Dermatite de contato por irritação primária

As lesões da dermatite de contato por irritação primária ocorrem imediatamente após contato com substância irritante absoluta. As substâncias irritantes relativas produzem lesões de ocorrência gradativa. As lesões estabelecem-se nas áreas de contato com a substância irritante, não ocorrendo lesões a distância. Há melhora com suspensão do contato e recidiva com a reexposição. São exemplos de dermatite de contato por irritação primária aquelas causadas pelo contato com sabões e detergentes nas mãos de donas de casa, bem como urina e fezes na área de fraldas de recém-nascidos ou de adultos com incontinência urinária.

As lesões são caracterizadas por eritema, edema, fissuras e descamação.

Dermatite de contato por sensibilização

O doente necessita de contato prévio com a substância sensibilizante para desenvolver as lesões. O eczema tem instalação abrupta nas áreas de contato com a substância sensibilizante, podendo ocorrer lesões a distância. As lesões são mais extensas, de instalação mais rápida após cada reexposição.

As lesões caracterizam-se por eritema, edema, vesículas, bolhas na fase aguda. Na fase subaguda predominam

as lesões vesicobolhosas, exsudativas e crostosas. Na fase crônica há descamação e liquenificação. O prurido está presente, de intensidade variável. Pode ocorrer infecção secundária das lesões e piora por automedicação. Nos quadros crônicos pode haver piora das lesões por líquen simples crônico pela coçadura contínua das lesões.

Diagnóstico

O diagnóstico da dermatite de contato é realizado por meio da história clínica, investigando-se os hábitos e profissão do doente e a possível exposição a substâncias irritantes e sensibilizantes. O exame clínico é de fundamental importância na investigação clínica.[20] Lesões elementares sugestivas de eczema e sua localização podem indicar qual substância deve ser investigada. A localização das lesões pode frequentemente auxiliar no diagnóstico etiológico da dermatite de contato. Lesões na face e pescoço podem indicar como possíveis causas substâncias utilizadas no ambiente de trabalho, como máscaras, substâncias orgânicas voláteis ou substâncias utilizadas pelo doente como cosméticos, cremes e fotoprotetores.[21] Lesões no tronco associadas a lesões nos membros podem, por exemplo, indicar dermatite de contato por cimento nos pedreiros e trabalhadores de construção civil.

A observação de lesões eczematosas a distância da área de contato sugere dermatite de contato por sensibilização.

Testes de contato são indicados na elucidação diagnóstica.[22] São realizados com substâncias que, com mais frequência, causam dermatite de contato. Na dermatite de contato por irritação primária os testes de contato são negativos. Na dermatite de contato por sensibilização os testes de contato são habitualmente positivos.

Os testes de contato são realizados pela colocação de substâncias em concentrações e veículos padronizados. São apostos à pele do doente, com adesivos, geralmente no dorso, em uma área livre de lesões cutâneas. São realizadas leituras após 48 e 96 h da colocação dos testes. A Tabela 311.28 apresenta as leituras que podem ser obtidas.

Existem diversos cuidados que devem ser observados na indicação e realização dos testes de contato. O doente não deve apresentar lesões na área dos testes, estar sob corticoterapia sistêmica ou tópica no local de aplicação dos testes e sofrer exposição à radiação ultravioleta na área de testes antes da aplicação destes. Deve-se evitar a indicação de testes de contato se o doente estiver com lesões muito extensas, o que poderia induzir à piora do eczema.

Outro fator de importância em relação aos testes de contato refere-se aos resultados falso-positivos ou falso-negativos e à relevância dos resultados. Por exemplo, resultado falso-positivo ocorre quando se utiliza substância com concentração superior à preconizada, havendo no local do teste uma resposta eczematosa por irritação absoluta. Um resultado falso-negativo pode ocorrer quando a leitura dos testes é realizada em um tempo inferior ao preconizado. Quando o teste de contato resulta positivo para determinada substância deve-se avaliar se aquela substância é a responsável pelo quadro dermatológico que o doente apresenta. Por exemplo, resultados no teste de contato positivos para níquel ocorrem em cerca de 8% da população feminina. Muitos doentes com dermatite de contato podem apresentar teste de contato positivo para níquel, porém o quadro clínico que o doente apresenta não é causado pelo níquel.

Tratamento

A principal medida na dermatite de contato por irritação primária ou por sensibilização é o afastamento da substância que causou o eczema. Muitas vezes, os doentes entraram em contato com diversas substâncias e medicamentos, dificultando sobremaneira essa orientação. Deve-se, nesses casos, afastar todas as substâncias utilizadas por via tópica.

Utiliza-se no tratamento água boricada a 3% ou compressas de permanganato de potássio 1:40.000 nas lesões exsudativas. Podem-se utilizar corticosteroides tópicos ou sistêmicos, dependendo da gravidade do quadro. Se houver infecção secundária são indicados antibióticos tópicos ou sistêmicos de amplo espectro.

Prognóstico

Habitualmente, o afastamento do agente causal da dermatite de contato resulta na melhora do quadro. É muito importante a orientação ao doente sobre a natureza da dermatite de contato e sua piora com re-exposições sucessivas. Deve-se salientar que na maioria das vezes o quadro tem evolução satisfatória. Raramente ocorre sensibilização a múltiplas substâncias, dificultando o tratamento e prevenção.

Deve-se orientar também o doente em relação à substância causadora da dermatite de contato, onde essa substância pode estar presente e as possíveis reações cruzadas que possam ocorrer com outras substâncias quimicamente correlacionadas.

Apesar da prevenção e orientação em relação ao agente causal nas dermatites de contato, muitas vezes por motivos econômicos e profissionais é difícil o afastamento total do doente. Além de equipamento de proteção individual o uso de cremes de barreira pode ser de auxílio em alguns tipos de substâncias irritantes ou alergênios.

Tabela 311.28 Leituras que podem ser obtidas dos testes de contato.

Reação	Resultado
Ausente	Negativo (–)
Leve eritema	Duvidoso (?)
Eritema	Positivo (+)
Eritema, edema e pápulas	Positivo (++)
Eritema, edema, pápulas e vesículas	Positivo (+++)

Considera-se teste de contato positivo quando a reação for positiva ++ ou +++.

Eczemas

Valéria Aoki e Celina Wakisaka Maruta

Introdução

A palavra eczema origina-se do grego *ekzein*, que significa ebulição.[1] Os eczemas ou dermatites eczematosas referem-se a um grupo de dermatoses inflamatórias que cursam com prurido, cuja classificação se baseia nos achados clínicos, e que possuem etiologia variada e polimorfismo das lesões. Representam dermatoses frequentes na prática clínica, podendo levar a quadros muitas vezes limitantes do ponto de vista escolar ou profissional.

Definição

Os eczemas são dermatoses inflamatórias que atingem a epiderme e a derme. São classificados de acordo com as lesões elementares encontradas no tegumento: agudo, onde há eritema, edema, infiltração, vesículas e secreção; subagudo, que cursa com secreção, escamas e crostas, e a fase crônica que se caracteriza por liquenificação.[2]

Etiologia

Os eczemas classificam-se em: dermatite atópica (eczema atópico), eczema de contato, eczema numular, eczema de estase, eczema disidrótico (*pompholyx*) e líquen simples crônico/prurigo nodular.

Dermatite atópica

Definição

A dermatite atópica (DA), ou eczema atópico, é uma dermatose de caráter inflamatório crônico e recidivante, clinicamente caracterizada por prurido intenso, de distribuição clínica peculiar e variável de acordo com a idade do

paciente. Sua associação com outras manifestações atópicas, como a asma e a rinite alérgica é frequente.[1,3]

Epidemiologia

A prevalência mundial da dermatite atópica é variável, oscilando por volta de 11 a 21%, e vem apresentando aumento nas últimas três décadas.[4] As diferenças de prevalência podem ser atribuídas às características próprias das populações estudadas, às variações na seleção dos grupos etários ou aos inquéritos utilizados.

A prevalência de DA no Brasil foi avaliada segundo o projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Na fase inicial desse estudo, a prevalência de DA entre adolescentes oscilou entre 10% (Curitiba) e 14% (São Paulo). Na fase mais recente, observou-se uma queda na prevalência de DA segundo o critério "diagnóstico médico" (8,4 a 10,3%), mas com aumento das formas com maior gravidade (0,5 a 1,0%).[5]

A DA é uma doença característica da infância; cerca de 85% dos pacientes apresentam as manifestações clínicas iniciais nos primeiros 5 anos de vida e apenas 2% dos casos novos ocorrem acima dos 45 anos de idade. Cerca de 40% dos pacientes com DA mantêm os sintomas ao longo da vida adulta. Além de sua importância clínica, a dermatite atópica é considerada fator predisponente ao aparecimento de asma, presente em até 70% dos indivíduos com DA grave. Segundo diversos relatos da literatura, a prevalência de asma nos pacientes com DA pode variar de 50% a 80%.[1,5–8]

Os principais fatores de risco no desencadeamento da DA são:[9]

- Fatores hereditários: presença de pais e/ou irmãos com atopia. Caso ambos os pais apresentem DA a chance de um lactente desenvolver a doença é cerca de 70%. Não parece haver distribuição preferencial quanto ao sexo, embora alguns estudos demonstrem um discreto predomínio entre doentes do sexo feminino
- Fatores imunológicos: potenciais marcadores imunológicos para a DA estão sendo avaliados, tais como a IgE do cordão umbilical, menor produção de interferona g (IFN-γ) em lactentes e crianças, e a produção de interleucinas. Entretanto, a baixa sensibilidade e especificidade destes achados não permitem sua utilização na prática clínica
- Fatores ambientais: inquéritos epidemiológicos apontam para uma maior prevalência de DA em famílias pequenas, de nível socioeconômico mais elevado, especialmente em mães com maior grau de escolaridade e que vivem em ambientes urbanos. Este fenômeno pode ser explicado pela teoria da higiene, em que a maior frequência de alergia relaciona-se a um menor contato com determinados vírus e bactérias, estimulando setores específicos do sistema imunológico, e contribuindo para uma menor intensidade da resposta alérgica.[10]

Etiopatogenia

A DA tem etiopatogenia multifatorial, com participação combinada ou não de fatores genéticos, imunológicos, estruturais ou ambientais.

Fatores genéticos

Os mecanismos genéticos envolvidos na patogenia da DA ainda não estão totalmente estabelecidos, existindo vários genes candidatos relacionados com a condição atópica, ou diferentes polimorfismos ou mutações genéticas associados à enfermidade (Tabela 311.29).[11,12]

Alterações da barreira cutânea

A barreira cutânea na DA encontra-se alterada, com maior perda de água transepidérmica (*transepidermal water loss* ou TEWL), e menor capacidade de retenção de água. Há alterações dos lipídios, com níveis baixos de ceramidas (1 e 3), dos níveis de sulfato de colesterol e acúmulo de esfingosilfosforilcolina, consequentes à expressão aumentada da enzima esfingomielina deacilase. A redução das ceramidas afeta a função do estrato córneo como barreira, levando à perda de água e à xerose. Alterações da barreira cutânea na DA podem contribuir para a maior suscetibilidade às infecções, estímulo à resposta imunológica, maior vulnerabilidade a irritantes e a alergênios, e exacerbação do prurido.[2,13]

Tabela 311.29 Critérios para o diagnóstico de dermatite atópica.

Critérios clínicos	Prurido

maiores ou absolutos (três ou mais)	Morfologia e distribuição típica das lesões (envolvimento extensor e facial nas crianças e liquenificação e linearidade flexural nos adultos)	
	Dermatite crônica e recidivante	
	História pessoal ou familiar de atopia	
Critérios clínicos menores ou relativos (três ou mais)	Exame dermatológico: • Xerose • Hiperlinearidade palmar • Queratose pilar • Ictiose vulgar • Prega infraorbitária de Dennie-Morgan • Ptiríase alba • Dermografismo branco • Palidez ou eritema facial • Queilite • Eczema de mamilo • Pregas anteriores no pescoço • Acentuação perifolicular • Escurecimento periorbital • Alopecia areata • Sinal de Hertogue (rarefação de sobrancelhas)	História clínica: • Início precoce de doença • Tendência a infecções cutâneas • Conjuntivites recorrentes • Tendência a dermatites inespecíficas de mãos e pés • Curso influenciado por fatores ambientais • Curso influenciado por fatores emocionais • Hipersensibilidade alimentar • Prurido com sudorese • Urticária colinérgica • Enxaqueca (?) • Hipersensibilidade ao níquel (?) Dados complementares: • Elevação da IgE sérica • Hipersensibilidade cutânea do tipo 1 • Catarata e/ou ceratocone

Adaptada de Hanifin e Rajka.[20]

Em estudos recentes demonstrou-se que mutações do gene da filagrina levam a disfunções da barreira cutânea. A filagrina é uma proteína expressa nas camadas superiores da epiderme, e alterações da sua expressão podem culminar em dermatite atópica grave e persistente, em geral relacionada com a asma.[13,14]

Alterações imunológicas

Anormalidades do sangue periférico

Na DA observam-se altos níveis de IgE (cerca de 85% dos doentes) e de eosinófilos circulantes. Há um aumento da expressão das citocinas de padrão Th2 (IL-4, 5 e 13), que promovem a produção de IgE a partir dos linfócitos B e, juntamente com o fator de necrose tumoral (TNF-α) e IL-1, induzem a expressão da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) pelas células endoteliais, facilitando a migração de linfócitos e eosinófilos para os sítios de inflamação. A IL-4 está envolvida na diferenciação e desenvolvimento dos LTh2, e a IL-5 na diferenciação, recrutamento e sobrevivência dos eosinófilos. Os linfócitos B apresentam expressão aumentada de CD23 (receptor de IgE de baixa afinidade) e de CD86, promotores da síntese de IgE. Em contrapartida, há redução na expressão das citocinas de padrão Th1 (IFN-γ).[14]

A IgE tem uma participação intensa na resposta imune alterada da DA, uma vez que: promove a liberação de histamina e de outros mediadores por basófilos ou mastócitos através de suas ligações com alergênios ou produtos microbianos; liga-se a macrófagos nas lesões cutâneas, que liberam mediadores inflamatórios quando provocados por alergênios ou anticorpos IgG contra a IgE; conecta-se com células de Langerhans (CL) da epiderme através de

receptores de IgE de alta afinidade, oferecendo um método eficaz de captura de alergênios pelas CL, que irão apresentar os antígenos aos LT. Ainda, existem estudos na DA grave mostrando que a manutenção da DA crônica pode ocorrer via formação de autoanticorpos IgE contra uma proteína humana (*Hom s* 1, 55 kDa), isolada de queratinócitos humanos.[14]

Imunidade cutânea na dermatite atópica

Existem padrões distintos de expressão de citocinas na pele do atópico, dependendo da fase do processo inflamatório:[14]

- Pele não acometida: predomínio de células que expressam IL-4 e IL-13 (padrão Th2)
- Fase aguda: predomínio de células que expressam IL-4 e IL-13 (padrão Th2)
- Fase crônica: predomínio de células que expressam IL-12 e IFN-g, citocinas de padrão Th1. Também há maior expressão do fator estimulador de colônia de macrófago/granulócito (GM-CSF), importante para a manutenção do processo crônico.

A mudança de um padrão Th2 para o padrão Th1 pode ser mediado pela inflitração de eosinófilos e macrófagos que expressam IL-12.

Queratinócitos

Os queratinócitos participam ativamente da deflagração do processo inflamatório na DA através da produção de citocinas e quimiocinas. Estas moléculas são liberadas como consequência do trauma físico (coçadura), ou da inflamação de base.

Os queratinócitos são fonte de TNF-α e de GM-CSF, que exerce um papel fundamental para a sobrevivência dos monócitos e células de Langerhans. Na DA há aumento da produção de GM-CSF, e os queratinócitos, quando estimulados com IFN-γ e TNF-α, produzem níveis elevados de RANTES (CCL5), que por sua vez promove a quimiotaxia de eosinófilos.[16] Na DA há produção deficiente de catelicidinas e defensinas produzidas pelos queratinócitos, e favorecimento da instalação de infecções por estafilococos, varicela e herpes.[15]

Outras células inflamatórias, tais como células dendríticas (células de Langerhans e dendríticas epidérmicas), eosinófilos, monócitos, macrófagos e mastócitos também participam da imunopatogenia da DA.

Papel do Staphylococcus aureus

A colonização da pele do atópico pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus)* está presente em mais de 90% dos doentes, em contraste com indivíduos normais, que apresentam índices de colonização pela bactéria ao redor de 5 a 30%.[14,15]

A suscetibilidade da pele do atópico à colonização pelo *S. aureus* parece estar relacionada com diversos fatores, especialmente à aderência bacteriana. Adesinas, que consistem em receptores para laminina e fibronectina, estão localizados nas paredes bacterianas do *S. aureus*; na DA, os receptores para fibronectina parecem estar descobertos, facilitando, assim, a aderência do estafilococo. Outro mecanismo facilitador seria o defeito na membrana lipídica da pele do atópico, ocasionando a penetração bacteriana através dos espaços intercelulares.[15]

O *S. aureus* produz enterotoxinas (enterotoxina estafilocócica A – SEA; enterotoxina estafilocócica B – SEB; toxina da síndrome do choque tóxico – TSST-1), que podem atuar como superantígenos, estimulando de forma policlonal linfócitos T e macrófagos sem a interferência do sistema MHC (complexo maior de histocompatibilidade). O superantígeno interage diretamente com porções constantes da cadeia Vb do receptor de linfócitos T. Outro mecanismo possível seria a geração de anticorpos IgE específicos para as exotoxinas, ou seja, os superantígenos poderiam atuar como alergênios, uma vez que 57% dos doentes de DA apresentam IgE dirigida contra SEA, SEB e TSST-1. Estudos mostram que existe correlação entre a gravidade da DA e a presença de anticorpos IgE contra estes superantígenos.[15]

Outros mecanismos envolvidos na resposta inflamatória da DA por parte do *S. aureus* incluem a influência sobre as células apresentadoras de antígeno (APC) e eosinófilos, modulando a resposta de antígenos de superfície celulares, a liberação de toxinas (a-toxinas), que levam ao dano citotóxico em queratinócitos e estimulam a liberação de TNF-α, e o aumento da síntese de IgE e expressão de CD23 *in vitro* ocasionados por componentes da

parede bacteriana, como o ácido teicoico ou peptidoglicanas.[15]

Alimentos e alergênios aéreos

Há relatos de alergia alimentar na DA em cerca de 20 a 40% das crianças abaixo de 4 anos com DA moderada ou grave. Os casos de DA associada à alergia respiratória parecem ser mais propensos à alergia alimentar. Os alimentos mais relacionados com a DA e alergia alimentar são: ovos, leite, amendoim, soja, trigo, peixe e nozes.[14] Com respeito aos alergênios aéreos e DA, há evidências clínicas de melhora do quadro cutâneo quando se restringe o ambiente do atópico (afastamento da poeira, ácaros, fungos). Os dados da literatura mostram que há positividade variável (17 a 100%) do *atopy patch-test* utilizando o ácaro em populações de dermatite atópica.[17] Há correlação importante entre DA e desenvolvimento subsequente de asma, ou seja, 40% das crianças com DA de início precoce na infância, apresentarão as primeiras manifestações de asma até os 4 anos de idade. Há estudos indicando que crianças com DA sensibilizadas a ácaros, pelo de gato ou pólen apresentam uma incidência maior de asma (risco relativo de 1,4 a 1,7).[14,16]

Fatores emocionais

A influência dos fatores emocionais no desencadeamento da dermatite atópica é incontestável, com grande perda da qualidade de vida do atópico e de sua família. Na DA, a condição da pele mostra correlação com a ansiedade, tensão estresse interpessoal, depressão, frustração, e agressão. Cerca de 40 a 70% dos doentes de DA citam como um desencadeante da crise o fator emocional. Ainda, alterações do sono, ocasionadas pelo prurido noturno, geram ruptura da dinâmica familiar e escolar.[16]

Quadro clínico

As características clínicas comuns a todos os atópicos são o prurido intenso e a xerose cutânea. Entretanto, o espectro clínico da dermatite atópica é bastante variado, muitas vezes dificultando o diagnóstico da enfermidade. Hanifin e Rajka, em 1980, estabeleceram critérios para o diagnóstico da dermatite atópica. Estes autores dividem os critérios em duas categorias: maiores e menores. De acordo com esta classificação, são necessários três ou mais critérios maiores, e ao menos três critérios menores (Tabela 311.30).[3,18]

As apresentações clínicas da DA variam de acordo com a faixa etária, e apresentam características distintas:[18,19]

- Fase do lactente (± 0 a 2 anos): as lesões iniciam-se a partir de 2 meses de vida; caracterizam-se por xerose, eritema, vesículas e pápulas (fase exsudativa), seguidas de crostas e descamação. As áreas mais afetadas são: face (poupando o maciço centro-facial), couro cabeludo, pescoço, tronco e superfícies extensoras dos membros (Figura 311.10 A)
- Fase infantil (± 2 a 12 anos): a morfologia das lesões é variada, prevalecendo o eritema, a exsudação e vesiculação nas fases agudas, e a liquenificação nas fases crônicas. Formas numulares ou liquenoides podem surgir. A topografia típica são as áreas flexurais (especialmente os cavos antecubitais e poplíteos), as nádegas e raiz posterior das coxas (Figura 311.10 B)
- Fase do adolescente (± 12 a 18 anos) e do adulto (acima de 18 anos): predominam as lesões em diversas fases do eczema nas flexuras, couro cabeludo, pescoço, tronco superior; a dermatite de mãos e pés, lesões palpebrais e nos punhos e tornozelos, e eczema mamilar também podem estar presentes. Alguns pacientes iniciam a DA apenas na idade adulta (Figura 311.10 C).

Além do quadro eczematoso, podem surgir infecções bacterianas (piodermites pelo *Staphylococcus aureus*), que se manifestam por surgimento de pústulas, eritema e exsudação das lesões eczematosas. Frequentes também são as infecções virais, tais como o herpes simples (erupção variceliforme de Kaposi) e o poxvírus (molusco contagioso). Quadros graves podem se apresentar como eritrodermias. Envolvimento ocular incluindo dermatite das pálpebras, blefarite crônica, culminando com ulceração de córnea podem levar a um comprometimento grave. Ceratocone e catarata podem estar presentes, sendo esta última relatada em até 21% dos indivíduos com DA.[3]

Existem inúmeras maneiras de se medir a gravidade e extensão da DA. Os índices EASI (*eczema area and severity index*) e SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*) são os mais empregados. O SCORAD, além de incluir a extensão e a gravidade das lesões cutâneas, quantifica o prurido e a perda de sono. Os escores de gravidade

são muito utilizados em ensaios clínicos.[18,19]

Diagnóstico diferencial

As principais enfermidades a serem consideradas como diagnóstico diferencial da dermatite atópica são:[3] doenças inflamatórias (dermatite seborreica, dermatite de contato, psoríase), imunodeficiências (síndromes de Wiskott-Aldrich, hiper-IgE, DiGeoge, imunodeficiências combinadas), neoplasias (linfomas T cutâneos, histiocitose X), e doenças metabólicas (fenilcetonúria, tirosinemia, deficiência de ácidos graxos essenciais, deficiência de carboxilases, deficiência congênita ou adquirida de zinco).

Diagnóstico laboratorial

Infelizmente não há marcadores laboratoriais da dermatite atópica. Portanto, o diagnóstico baseia-se na anamnese e no quadro clínico, uma vez que os achados histopatológicos não são específicos da enfermidade.

Tabela 311.30 Genes candidatos à expressão da dermatite atópica.[16]

Localização cromossômica	Genes candidatos	Estudos
3q21	Ativação LT (CD80/86)	Lee *et al.*, 2000
5q31-33	IL-4	Kawashima *et al.*, 1998
11q13	Subunidade b do receptor de alta afinidade para IgE (FCεRI-β)	Folster-Host *et al.*,1998
13q12-14	Não identificado	Beyer *et al.*, 2000
14q11, 2	Quimase do mastócito	Mao *et al.*, 2000
1q21,17q25, 20 p	Genes da inflamação dérmica	Cookson et al., 2000

Figura 311.10 **A.** Dermatite atópica (DA) do lactente. Placas eritêmato-exulceradas e liquenificação da face, poupando o maçico centro-facial. **B.** DA na infância. Placas eritêmato-liquenificadas e simétricas nos cavos poplíteos. **C.** Dermatite atópica do adulto: lesões eritêmato-liquenificadas nas regiões palpebrais e perilabiais.

Terapêutica

Hidratação

A hidratação consiste em uma medida básica do tratamento da DA. É fundamental lembrar que o atópico apresenta uma barreira cutânea defeituosa e uma pele sensível a diversos estímulos. O papel da hidratação no atópico visa à umectação do estrato córneo e à estabilização da função da barreira epidérmica.[1,20]

Os principais fatores agravantes para a xerose no atópico incluem: banhos quentes e prolongados, uso excessivo de sabonetes, emolientes inadequados, ar-condicionado, poluição aérea, baixa umidade do ar, fricção, medicações,

estresse, e produtos químicos.

Recomendam-se banhos rápidos e mornos, evitando o uso de sabões com fragrâncias e corantes. A aplicação dos emolientes deve ser realizada logo após o banho, com a pele ainda úmida.

Os principais emolientes classificam-se em emulsões tradicionais e não tradicionais. Dentre as tradicionais, as preparações em água-óleo (W/O) são muito úteis. Estas preparações evitam a TEWL e ajudam na manutenção da umectação cutânea. Exemplos do primeiro grupo são os unguentos, que contém vaselina e lanolina. Novas substâncias, tais como ceramidas, NMF (*natural moisturing factor)*, vitamina E e outros antioxidantes estão sendo incorporados aos emolientes para aumentar sua eficácia. Na DA evita-se o uso de lactato de amônio e de ureia em altas concentrações, pois podem causar irritação da pele do atópico.

Controle da inflamação

O controle do processo inflamatório é um dos pilares no tratamento da dermatite atópica e medicamentos como corticosteroides e inibidores da calcineurina, ambos de uso de uso tópico, têm papel importante no manejo da doença.

Corticosteroides tópicos

Atuam como importantes agentes anti-inflamatórios, inibindo a atividade das células dendríticas e dos linfócitos, e impedindo a síntese de interleucinas. Podem apresentar efeitos colaterais quando mal empregados. É fundamental esclarecer o tipo de corticosteroide ideal para o local afetado, a frequência e a duração do tratamento. A região genital é o local de maior absorção da corticoterapia (200 vezes maior que o tronco e extremidades), mas a face e regiões flexurais também apresentam elevadas taxas de absorção; nesses locais, recomenda-se a utilização de corticosteroides de baixa ou média potência (Tabela 311.31).[19]

Os efeitos colaterais mais frequentes ocasionados por corticoterapia tópica inadequada são: atrofia cutânea, estrias, alterações da pigmentação, fragilidade vascular, e erupção acneiforme. Efeitos sistêmicos, como alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são raramente descritos, mas podem estar presentes quando se utilizam corticosteroides tópicos potentes em áreas extensas por períodos prolongados.[1]

Imunomoduladores tópicos

Os inibidores da calcineurina são uma nova classe de medicamentos utilizados no controle da inflamação na dermatite atópica. A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células incluindo linfócitos e células dendríticas e após sua ativação atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF-a. Esta ativação é um mecanismo cálcio-dependente. Há dois inibidores de calcineurina disponíveis para uso tópico: o pimecrolimo e o tacrolimo. No Brasil, o pimecrolimo pode ser indicado a partir dos 3 meses de idade e com única apresentação em creme a 1%. O tacrolimo é indicado a partir dos 2 anos de idade, sendo veiculadas em pomada a 0,03% (uso pediátrico) e 0,1% (uso em maiores de 15 anos). Ambos devem ser aplicados 2 vezes/dia. Por serem célula-seletivos, apresentam menores riscos de efeitos colaterais com relação à corticoterapia, e podem ser utilizados com eficiência na face e outros locais com elevada absorção de corticosteroides (genitais e mucosas). O pimecrolimo está indicado para tratamento das lesões leves a moderadas, enquanto o tacrolimo pode ser indicado também nas lesões graves. Devem ser aplicados ao primeiro sinal das lesões cutâneas. Na ausência de melhora, deve-se reavaliar a indicação da corticoterapia e rever todos os passos do tratamento.[20]

Os principais efeitos colaterais locais referidos foram ardor e prurido que se reduzem após os primeiros dias de aplicação.

Tabela 311.31 Potência dos corticosteroides tópicos.[19]

Grupo I (superpotentes)	Grupo II (potentes)
Dipropionato de betametasona 0,05% (g)	Ancinonida 0,1% (p)
Propionato de clobetasol 0,05% (c, p, g)	Dipropionato de betametasona 0,05% (p)
Propionato de halobetasol 0,05% (c, p)	Desoximetasona 0,25% (c, p) e 0,05% (g) Fluocinonida 0,05% (c, p)

Diacetato de diflorasona 0,05% (p)	Halcinonida 0,1% (c) Acetonido de triancinolona (p)
Grupo III (potência moderada superior)	**Grupo IV (potência moderada)**
Valerato de betametasona 0,1% (p) Dipropionato de betametasona 0,05% (c) Propionato de fluticasona 0,005% (p) Fuorato de mometasona 0,1% (p) Acetonida de triancinolona 0,5% (c)	Acetonida de triancinolona 0,1% (c, p) Valerato de betametasona 0,12% (e) Acetonida de fluocinolona 0,025% (c, p) Flurandrenolida 0,05% (p) Pivalato de clorcortolona 0,1% (c) Desoximetasona 0,05% (c)
Grupo V (potência moderada inferior)	**Grupo VI (baixa potência)**
Valerato de betametasona 0,1% (c,l) Dipropionato de betametasona 0,05% (l) Acetonida de fluocinolona 0,025%(c) Flurandrenolida 0,05% (c) Propionato de fluticasona 0,05% (c) Butirato de hidrocortisona 0,1% (c) Valerato de hidrocortisona 0,25 (c) Prednicarbato 0,1% (c) Acetonida de triancinolona 0,1% (c, l)	Desonida 0,05% (c) Dipropionato de alclometasona 0,05% (c, p) Acetonida de fluocinolona 0,0,1% (c)
Grupo VII (potência muito baixa)	
Dexametasona 0,1% Hidrocortisona 0,5%, 1%, 2,5%	Metilprednisolona 1% Preparações tópicas com prednisolona

c = creme; p = pomada; l = loção; g = gel.

Controle do prurido

O prurido é um dos sintomas clínicos cardinais na dermatite atópica. Seu manejo adequado, no entanto, ainda não está bem estabelecido e há dificuldades em se avaliar clinicamente os resultados relacionados com as terapêuticas antipruriginosas, especialmente os anti-histamínicos. Embora a utilização de anti-histamínicos seja frequente nesta doença, os benefícios clínicos não foram adequadamente comprovados.[20] Os resultados dos estudos clínicos envolvendo anti-histamínicos mostram-se conflitantes.

Os anti-histamínicos de primeira geração, por causarem sedação, podem apresentar algum benefício no controle da dermatite atópica ao facilitar o sono do paciente e minimizar os episódios de coçadura à noite. Entretanto, seu uso pode ser limitado pela presença de sonolência durante o dia, dificultando o aprendizado escolar ou prejudicando o desempenho no trabalho. Os anti-histamínicos de primeira geração apresentam maiores efeitos anticolinérgicos e podem interagir com outros medicamentos. Os anti-histamínicos de segunda ou terceira geração possuem efeitos sedativos mais reduzidos, mas nem sempre são efetivos na DA.[20]

Eliminação dos fatores desencadeantes

O estafilococo apresenta papel fundamental na perpetuação do processo inflamatório, e o controle da infecção auxilia no manejo das crises de agudização de dermatite atópica. Para tratamento tópico recomenda-se a mupirocina e ácido fusídico, que podem reduzir a colonização bacteriana, mas há dúvidas quanto à eficácia na melhora da lesão. A antibioticoterapia sistêmica (eritromicina, cefalosporinas ou sulfametoxazol-trimetoprima) contribui para a

melhora clínica nos pacientes que apresentem sinais de infecção bacteriana ou piora do quadro não responsivo à terapêutica para controle da inflamação. Não há, entretanto, evidências ou justificativas no uso crônico de antibiótico sistêmico de maneira prolongada ou profilática.[20]

Os grupos de apoio e a internação são medidas de extrema valia, pois muitas vezes o doente de DA e seus familiares necessitam de uma abordagem multidisciplinar, que envolve não só o médico, mas também profissionais de outras áreas, especialmente os psicólogos, a equipe de enfermagem, e a oportunidade de dividir a complexidade de uma doença crônica com indivíduos e seus familiares com experiências similares.[16]

Imunossupressão sistêmica

A imunossupressão sistêmica é um recurso de exceção na DA. A ciclosporina é um dos imunossupressores sistêmicos mais avaliados em diferentes estudos controlados envolvendo adultos e crianças. A dose varia entre 3 e 5 mg/kg/dia em cursos de até 12 semanas, que podem ser repetidos com intervalos de 7 dias. Deve-se monitorar a função renal dos doentes e os níveis séricos de ciclosporina periodicamente, e a indicação do medicamento deve ser analisada com extremo cuidado. A azatioprina, o metotrexato, o micofenolato mofetila e a corticoterapia sistêmica são outras opções relatadas, mas também com muitas restrições.[19,20]

Eczema de contato

Definição

Eczema de contato ou dermatite eczematosa de contato é uma dermatose causada por agente ou substância exógena em contato com a pele ou mucosa. As lesões podem se apresentar clinicamente como eczema agudo, subagudo ou crônico. Os eczemas de contato classificam-se, segundo aspectos clínicos e etiopatogênicos, em dermatite de contato por irritação primária e dermatite de contato por sensibilização.

Epidemiologia

Não existem estatísticas sobre a prevalência do eczema de contato. Na dermatite de contato por irritação primária há relação com a exposição específica, isto é, observa-se que as mulheres estão mais expostas aos produtos como sabões e detergentes e os homens mais expostos aos óleos de corte e às substâncias abrasivas.[21] Na dermatite de contato por sensibilização não há diferenças na prevalência de com relação ao sexo.[22] Com respeito à distribuição etária, a suscetibilidade à dermatite de contato por irritação primária diminui nas faixas etárias acima de 60 anos,[21] enquanto a por sensibilização é mais frequente nas crianças e adolescentes do que na infância precoce.[23] Em relação à predisposição genética, parentes de primeiro grau de doentes com dermatite de contato por sensibilização ao níquel apresentam risco relativo de 2,83; entretanto, os mecanismos genéticos ainda não estão estabelecidos.[24,25]

Etiopatogenia

Dermatite de contato por irritação primária

Na dermatite de contato por irritação primária não há mecanismo imunológico envolvido. As lesões ocorrem pela presença de substâncias em contato com a pele, capazes de produzir a alteração das células epidérmicas através de sua ação cáustica.[1] A dermatite de contato por irritação primária pode ocorrer por ação aguda, aguda tardia ou crônica da substância irritante.

Dermatite de contato por sensibilização

A dermatite de contato por sensibilização apresenta na sua etiopatogenia mecanismos genéticos (suscetibilidade genética) e imunológicos.[24,25] Para que ocorra dermatite de contato por sensibilização é necessária a presença de substância de baixo peso molecular, capaz de penetrar a barreira cutânea, em geral menor que 500 dáltons (Da).[26–28] Além disso, a presença de proteínas de lesão tecidual, secundárias a trauma celular ou tecidual, tais como fibronectina e b-defensinas, serviriam como ligantes para receptores *toll-like* (TLR), especialmente TLR4. Estimulação de receptores TLR, representando imunidade inata, levaria à produção de citocinas pró-inflamatórias, com promoção de sensibilização.[29]

Para que a substância seja considerada antigênica é necessária a presença de um antígeno com peso molecular de pelo menos 5.000 Da, o que ocorre pela conjugação do antígeno de baixo peso molecular com proteínas autólogas. Estes conjugados devem ser apresentados através de células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans ou outras células dendríticas) aos linfócitos T.[30,31] As células apresentadoras de antígenos devem possuir receptores de superfície (HLA-DR), para os quais os linfócitos T possuem receptores específicos.[32]

A dermatite de contato por sensibilização apresenta fases distintas:

- Indução ou sensibilização: após contato com um alergênio, há liberação de várias citocinas, aumentando o desenvolvimento da sensibilização por contato. Interleucina-1b (IL-1b) aumenta o nível de ICAM-1. Após 24 h do contato com o antígeno, as células de Langerhans (CL) migram para o linfonodo regional, onde ocorre a apresentação antigênica ao linfócito T. Nos linfonodos, linfócitos T_H0, ficam justapostos às células de Langerhans, facilitando a transferência do antígeno. Outras citocinas são importantes nesta fase, incluindo IL-6, TGF-β e IL-12. Através da proliferação clonal, uma subpopulação de linfócitos T é produzida, armazenando uma memória a este antígeno específico em exposições futuras. São necessários 7 a 10 dias antes que um número suficiente destes linfócitos T específicos seja produzido para causar dermatite de contato.
- Elicitação: após o período de sensibilização, a reexposição ao alergênio específico vai resultar na dermatite eczematosa. A elicitação ocorre através da exposição e apresentação do antígeno às células apresentadoras de antígeno (CL). Linfócitos T específicos de memória agregam-se no local de exposição, além da presença de linfócitos T não específicos. Há produção de vários mediadores, incluindo TNF-β, que tem efeito citotóxico direto sobre as células epidérmicas; também induz ICAM-1 nos queratinócitos, o que facilita a ligação dos linfócitos. IFN-γ também induz ICAM-1, assim como a expressão de HLA-DR nos queratinócitos, facilitando a ligação de linfócitos. Várias interleucinas estimulam crescimento e ativação de linfócitos T e atraem neutrófilos. GM-CSF ativa monócitos e neutrófilos.

Nos queratinócitos ocorre produção de IL-1, que aumenta a ativação de células dendríticas acessórias, que por sua vez ativam linfócitos T em repouso. IL-6 e IL-8 são também expressas por queratinócitos e estimulam proliferação de células T. Os queratinócitos também produzem ou liberam GM-CSF e ICAM-1 é expresso em apenas em queratinócitos lesados, também responsáveis pela produção de antígeno HLA-DR na sua superfície, e permitindo ligação com linfócitos T. Através da ativação de queratinócitos e da produção de citocinas, a epiderme é capaz de induzir ou aumentar a resposta inflamatória. Estas citocinas têm o potencial de induzir quimiotaxia e ativar células inflamatórias que vão facilitar o reconhecimento antigênico pelos linfócitos T.

Neuropeptídios como a substância P podem ter papel na dermatite de contato. A substância P seria liberada de terminações nervosas sensoriais cutâneas após a exposição antigênica, aumentando os níveis de TNF-α e IL-2.[33]

- Inibição: a resposta inflamatória termina 48 h após o estímulo antigênico através da produção de IL-10, INF-γ e TNF-α, mastócitos, basófilos e células T CD8 supressoras. A radiação ultravioleta diminui a capacidade funcional de CL e pode impedir a função de linfócitos T (LT). O uso de corticosteroides tópicos também impede a função e o número das CL e LT.

Anatomia patológica

O exame anatomopatológico da lesão cutânea da dermatite de contato por irritação primária vai depender do tipo e concentração da substância irritante.

A dermatite de contato por irritação primária com irritante em alta concentração mostra balonização de queratinócitos, com grau variável de necrose epidérmica, de poucas células a áreas epidérmicas confluentes. Os linfócitos são raros na epiderme ou derme. A resposta inflamatória é composta por neutrófilos, que estão presentes nas áreas de balonização e necrose. Espongiose discreta pode estar presente na epiderme adjacente.

Quando a substância irritante encontra-se em baixa ou média concentração ocorre espongiose epidérmica, discreto edema na derme superficial e infiltrado inflamatório perivascular superficial com predomínio de linfócitos, do tipo *helper/inducer*.[34]

O exame anatomopatológico da lesão cutânea da dermatite eczematosa de contato por sensibilização vai depender da fase (aguda, subaguda ou crônica) do eczema e do grau de resposta inflamatória. Nas fases iniciais (aguda e subaguda) encontra-se espongiose, podendo haver vesículas nas áreas focais coalescentes de espongiose, linfócitos permeando a epiderme e infiltrado inflamatório com linfócitos, histiócitos, eosinófilos na derme papilar,

de predomínio perivascular. Nas lesões crônicas observam-se escamo-crosta, hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatório dérmico, podendo haver discreta fibrose na derme papilar.[33] Há predomínio da população CD4 *helper/inducer* no infiltrado inflamatório.[35,36] A presença de neutrófilos é muito menor daquela que ocorre na dermatite de contato por irritação primária. A diferenciação anatomopatológica entre dermatite de contato por irritação primária, dermatite de contato por sensibilização e outros eczemas é difícil. Nas suas fases iniciais a presença de espongiose folicular parece ser característica da dermatite de contato por sensibilização, quando comparada com a fase inicial da dermatite de contato por irritação primária.[37]

Quadro clínico

Eczema de contato por irritação primária

As lesões da dermatite de contato por irritação primária ocorrem imediatamente após contato com substância irritante absoluta. As substâncias irritantes relativas produzem lesões graduais, que se estabelecem nas áreas de contato com a substância irritante, não ocorrendo lesões a distância. Ocorre melhora com suspensão do contato e recidiva com a reexposição. Exemplos: eczemas por contato com sabões e detergentes nas mãos de donas de casa, com urina e fezes na área de fraldas de recém-nascidos ou de adultos com incontinência urinária. As lesões são caracterizadas por eritema, edema, fissuras e descamação.

Eczema de contato por sensibilização

O doente necessita contato prévio com a substância sensibilizante para desenvolver as lesões. O eczema tem instalação abrupta nas áreas de contato com a substância sensibilizante, podendo ocorrer lesões a distância. As lesões são mais extensas, de instalação mais rápida após cada reexposição (Figura 311.11).

As lesões caracterizam-se por eritema, edema, vesículas, bolhas na fase aguda. Na fase subaguda predominas as lesões vésico-bolhosas, exsudativas e crostosas. Na fase crônica ocorre descamação e liquenificação. O prurido tem intensidade variável. Pode ocorrer infecção secundária das lesões e piora por automedicação. Nos quadros crônicos pode ocorrer piora das lesões pela coçadura contínua das lesões (líquen simples crônico).

Diagnóstico

O diagnóstico do eczema de contato é realizado através da história clínica, investigando-se os hábitos e profissão do doente e a possível exposição a substâncias irritantes e sensibilizantes. O exame clínico é de fundamental importância na investigação clínica.[38] Lesões elementares sugestivas de eczema e sua localização podem indicar qual substância deve ser investigada. A topografia das lesões pode auxiliar no diagnóstico etiológico da dermatite de contato. Lesões na face e pescoço podem indicar como possíveis causas substâncias utilizadas no ambiente de trabalho como máscaras, substâncias orgânicas voláteis ou substâncias utilizadas pelo doente como cosméticos, cremes e fotoprotetores.[39] Lesões no tronco associadas a lesões nos membros podem, por exemplo, indicar dermatite de contato por cimento nos pedreiros e trabalhadores de construção civil.

Figura 311.11 **A.** Dermatite de contato pelo calçado: placas eritêmato-crosto-liquenificadas no dorso dos pés, correspondendo à área de contato com o calçado. **B.** Dermatite de contato por níquel: placas crosto-liquenificadas na região periumbilical em contato com o botão metálico da vestimenta.

A observação de lesões eczematosas a distância da área de contato sugere dermatite de contato por sensibilização.

Testes de contato são indicados na elucidação diagnóstica.[40] São realizados com substâncias que mais frequentemente causam dermatite de contato. Na dermatite de contato por irritação primária os testes de contato são negativos. Na dermatite de contato por sensibilização os testes de contato são habitualmente positivos. Os testes de contato são realizados através da colocação de substâncias em concentrações e veículos padronizados. São apostos à pele do doente, com adesivos, geralmente no dorso, em uma área livre de lesões cutâneas. São realizadas leituras após 48 h e 96 h da colocação dos testes, cujas leituras podem mostrar os resultados a seguir:

- Ausente: resultado negativo (–)
- Leve eritema: duvidoso (?)
- Eritema: positivo (+)
- Eritema, edema e pápulas: positivo (++)
- Eritema, edema, pápulas e vesículas: positivo (+++).

Considera-se teste de contato positiva quando a reação for positiva ++ ou +++. Existem diversos cuidados que devem ser observados na indicação e realização dos testes de contato. O doente não deve apresentar lesões na área dos testes, não deve estar sob corticoterapia sistêmica ou tópica no local de aplicação dos testes e não devem sofrer

exposição à radiação ultravioleta na área de testes antes da aplicação dos mesmos. Deve-se evitar a indicação de testes de contato se o doente estiver com lesões muito extensas, o que poderia induzir à piora do eczema.

Outro fator de importância em relação aos testes de contato refere-se à presença de resultados falso-positivos ou falso-negativos e à relevância dos resultados. Por exemplo, resultado falso-positivo ocorre quando se utiliza uma substância com concentração superior à preconizada, havendo no local do teste uma resposta eczematosa por irritação absoluta. Um resultado falso-negativo pode ocorrer quando a leitura dos testes é realizada em um tempo inferior ao preconizado. Quando o teste de contato resulta positivo para uma determinada substância deve-se avaliar se aquela substância é a responsável pelo quadro dermatológico que o doente apresenta. Por exemplo, resultados no teste de contato positivos para níquel ocorrem em cerca de 8% da população feminina. Muitos doentes com dermatite de contato podem apresentar teste de contato positivo para níquel, porém o quadro clínico que o doente apresenta não é causado pelo níquel.

Tratamento

A principal medida no eczema de contato por irritação primária ou por sensibilização é o afastamento da substância que causou o eczema. Muitas vezes os doentes entram em contato com diversas substâncias e medicamentos, o que dificulta sobremaneira esta orientação. Devem ser afastadas todas as substâncias utilizadas por via tópica.

Utiliza-se no tratamento água boricada 3% ou compressas de $KMnO_4$ 1:40.000 nas lesões exsudativas. Corticosteroides tópicos ou sistêmicos podem ser empregados, dependendo da gravidade do quadro. Se houver infecção secundária são indicados antibióticos tópicos ou sistêmicos de amplo espectro.

Prognóstico

Habitualmente o afastamento do agente causal da dermatite de contato leva à melhora do quadro. É extremamente importante a orientação ao doente sobre a natureza da dermatite de contato e sua piora com reexposições sucessivas. Deve-se salientar que na maioria das vezes o quadro tem evolução satisfatória. Raramente ocorre sensibilização a múltiplas substâncias, o que dificulta o tratamento e prevenção.

Deve-se orientar também o doente em relação à substância causadora da dermatite de contato, onde esta substância pode estar presente e as possíveis reações cruzadas que possam ocorrer com outras substâncias quimicamente correlacionadas.

Apesar da prevenção e orientação em relação ao agente causal nas dermatites de contato, muitas vezes por motivos econômicos e profissionais é difícil o afastamento total do doente. Além de equipamento de proteção individual o uso de cremes de barreira pode ser de auxílio em alguns tipos de substâncias irritantes ou alergênios.

Eczema numular

Eczema caracterizado por lesões de formato numular, que pode concorrer com outras formas de eczema, especialmente com a dermatite atópica. A prevalência oscila entre 0,1 e 9%.[1,41] Sua etiopatogenia parece estar relacionada com infecções bacterianas, mas ainda não está bem elucidada.

Clinicamente são lesões em placa, arredondadas, do tamanho de uma moeda (1 a 3 cm de diâmetro), que acometem extremidades, e que apresentam frequente liquenificação. Os sinais de escoriação são evidentes. O curso é crônico, e o tratamento semelhante às demais formas de eczema. Muitas vezes a liquenificação exige tratamento tópico oclusivo de corticosteroides.

Eczema de estase

Eczema que acompanha a insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. A prevalência da insuficiência venosa crônica na Europa Central é de 1%, sendo mais comum no sexo feminino.[1,41]

A patogenia do eczema de estase parece estar relacionada com a inflamação e microangiopatia, decorrentes da insuficiência venosa crônica. A microangiopatia leva ao edema intersticial pelo depósito de fibrina, ao fluxo sanguíneo lento, que aciona a liberação de mediadores inflamatórios e quimiotaxia, à liberação de radicais livres e de ferro; ao acúmulo de plaquetas e formação de trombos, e ao desbalanço entre capilares e remodelação tecidual,

promovendo a dermatoesclerose.[1]

Possíveis agravantes dessa condição incluem sensibilização às terapêuticas tópicas (em até 86% dos casos), irritação pelos fluidos das ulcerações e colonização bacteriana local.

Os principais achados clínicos incluem edema depressível das porções mais distais dos membros inferiores que piora ao longo do dia, púrpura de estase, xerose, prurido e lipodermatoesclerose. Muitas vezes há elefantíase do membro acometido e sinais de piodermite profunda (erisipela), com eritema e calor locais.

O tratamento fundamenta-se na redução ou correção da estase venosa, incluindo compressão do membro afetado, exercícios adequados e mudança do estilo de vida, ou muitas vezes correção cirúrgica das veias dilatadas. O tratamento do eczema depende da fase em que as lesões de pele se encontram.

Eczema disidrótico

Dermatite eczematosa caracterizada por surtos de vesículas e/ou bolhas que acomete palmas e plantas, podendo ter caráter agudo ou crônico.[1,41]

A etiologia permanece indeterminada, mas fatores que potencialmente exacerbam a condição são: dermatites de contato alérgicas, infecções (fúngicas ou bacterianas), dermatite atópica e medicamentos.[1]

As erupções vésico-bolhosas ocorrem abruptamente, e se localizam simetricamente nas palmas e plantas, muitas vezes exigindo internação do doente, por causar muito desconforto. Os surtos duram cerca de 2 a 3 semanas, podendo ter recorrências. O quadro pode se tornar crônico, e evoluir com hiperqueratose e fissuração.

No caso de infecções fúngicas ou bacterianas, a disidrose pode representar uma resposta do tipo ide, ou de sensibilização a distância.

O diagnóstico diferencial se faz com outras formas de eczema, psoríase, infecções virais e dermatoses bolhosas autoimunes.

O tratamento local deve obedecer às fases do eczema, e muitas vezes a introdução da corticoterapia sistêmica pode ser necessária. No caso das “ides”, identificação do agente causal deve ser feita e o tratamento específico instituído.[1,41]

Líquen simples crônico | Prurigo nodular

São dermatoses geradas pela manipulação exagerada da pele (coçadura, atrito), em decorrência do prurido intenso. São geralmente encontradas em adultos entre 30 e 50 anos, sendo as mulheres mais afetadas. Nos indivíduos com atopia, a faixa etária acometida é mais jovem.

A etiologia do prurido intenso pode estar associada a doenças de base (linfoma de Hodgkin, nefropatias, doenças biliares, alterações da tireoide, policitemia vera), dermatoses associadas (dermatite atópica), proliferação dos nervos periféricos, ou psicopatias.

Clinicamente as lesões cutâneas surgem como placas circunscritas, com eritema, escoriação e liquenificação. Geralmente as lesões são únicas, e os sítios de predileção são: pescoço, membros superiores e inferirores, vulva, escroto e região perianal. No prurigo nodular, há nódulos liquenificados e persistentes, cercados de muitas escoriações. As lesões são múltiplas, podem apresentar exulceração e crostas; os locais preferenciais são geralmente os membros.

Ao exame histopatológico em ambas as condições, há ortoqueratose, hipergranulose, hiperplasia epidérmica com alongamento dos cones epiteliais e infiltrado inflamatório perivascular e perianexial. No prurigo simples, acrescenta-se o achado de proliferação das células de Schwann e hiperplasia neural.[41]

O tratamento inclui corticosteroides tópicos muito potentes e oclusão, mas a infiltração intralesional pode ser necessária nos casos refratários. O tratamento do prurido deve incluir anti-histamínicos potentes e fototerapia pode oferecer bons resultados.[1]

Capítulo 312

Doenças Imunológicas do Sistema Digestivo

Maraci Rodrigues, Dewton de Moraes Vasconcelos, Aytan Miranda Sipahi e Adérson Omar Mourão Cintra Damião

Introdução

Várias doenças gastroenterológicas têm substrato imunológico na sua etiopatogenia. É o caso de certas doenças hepáticas (p. ex., hepatite autoimune), da doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa inespecífica, doença de Crohn), da doença celíaca e alergia alimentar, entre outras. Esses temas podem ser encontrados em outras partes deste livro, razão pela qual, neste capítulo, serão tratadas as imunodeficiências primárias (IDP) relacionadas com a gastrenterologia. O gastroenterologista deve ficar atento, pois diarreia crônica, má absorção, dor abdominal e doenças inflamatórias intestinais podem indicar deficiência imunológica. Nestes casos, é muito importante a identificação precoce dos sintomas e o encaminhamento para o imunologista para avaliação do defeito imune de base, para o tratamento específico de cada entidade. A terapia das IDP compreende a reposição de imunoglobulinas (Ig), antibióticos, e, em casos graves, o transplante de medula óssea.

Conceito

As IDP constituem um grupo heterogêneo de distúrbios pouco conhecidos, caracterizados por defeitos imunes genéticos variáveis, que afetam o sistema imunológico, causando maior suscetibilidade à infecção, em geral por agentes de baixa patogenicidade, doenças autoimunes e neoplasias. Na sua maior parte, essas doenças acometem crianças, muitas vezes já no primeiro ano de vida. Atualmente, existem mais de 150 doenças diferentes identificadas e, com os recentes avanços genéticos e imunológicos, novas variantes têm sido caracterizadas, possibilitando maior precisão no diagnóstico e, consequentemente, na terapêutica, que passa a ser mais específica e eficaz.[1]

O estudo das IDP tem sido de extrema relevância para a expansão de nossos conhecimentos sobre o sistema imunológico, possibilitando o entendimento dos mecanismos fisiológicos que possibilitam o controle e eliminação dos mais diversos agentes patogênicos.

É também importante observar que tanto as IDP quanto as secundárias (adquiridas) resultam em espectro similar de manifestações clínicas – infecções recorrentes ou persistentes. Além disso, a relação entre imunidade e infecção é interativa. As infecções tanto podem causar quanto resultar de imunodeficiências. Diversos agentes infecciosos, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), têm efeitos específicos e inespecíficos sobre a resposta imunológica.

Bases da resposta imunológica

Todas as células do sistema imunológico são derivadas de células-mãe pluripotenciais linfematopoéticas, assim como as demais células sanguíneas.

Didaticamente, podem-se dividir os mecanismos de defesa em dois grandes ramos: *inespecífico ou natural* e *específico ou adquirido*. Dessa forma, os primeiros mecanismos a atuar são inespecíficos, como a barreira cutaneomucosa e as substâncias que ela secreta. Quando essa barreira é ultrapassada, outros fatores inespecíficos, como as células *natural killer* (NK), os complementos e as citocinas são envolvidos.

Caso essa segunda barreira também seja rompida, os mecanismos específicos, dependentes dos linfócitos T e de

anticorpos produzidos pelos linfócitos B são ativados e, em razão da "especificidade" deste último ramo, que apresenta caráter cognitivo, ou seja, aprende com a experiência e tem "memória", há intensa potencialização e direcionamento da resposta imunológica, que atuará na resistência às diversas agressões às quais se está sujeito.

O hospedeiro normal está pronto a eliminar o patógeno invasor e curar a lesão pelo controle da resposta imunológica que evita reações prejudiciais após cessar o estímulo antigênico, mas poderá ocorrer a inflamação crônica em hospedeiros geneticamente suscetíveis e/ou com resposta imunológica desregulada.[2]

As infecções por bactérias e fungos são eliminadas pelos neutrófilos, macrófagos e a resposta imunológica do tipo Th1, enquanto a proteção para as infecções parasitárias é mediada por eosinófilos, mastócitos e ativação da resposta Th22.

Após invasão bacteriana, as células epiteliais iniciam a resposta inflamatória secretando algumas citocinas, especialmente interleucina-8 (IL)-8, proteína 1 quimioaderente dos macrófagos, proteína 1a indutora de interferona-γ (IFN-γ) e, após infecções parasitárias, a eotaxina. A proteção contra vírus é dependente de anticorpos de neutralização e células T citotóxicas.[2]

A inflamação da mucosa do trato gastrintestinal pode originar-se de uma anormalidade das células imunes efetoras do hospedeiro e/ou da perda da função da barreira mucosa, tanto em situações adquiridas quanto naquelas determinadas geneticamente. Os defeitos da função imunológica levam às infecções oportunistas, à perda da integridade da barreira mucosa e ao aumento da captação de antígenos luminares que estimulam a resposta da lâmina própria.

Vários mecanismos distintos de imunodeficiência diminuem a resposta inata e cognata, genética ou adquirida, acarretando resultados similares de diarreia crônica, má absorção intestinal, infestação parasitária (particularmente por *Giardia* sp.), persistência de bactérias intracelulares (por *Mycobacterium* sp.) e neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfomas).

Os defeitos de secreção de Ig resultam em infecção parasitária (p. ex., giardíase); os defeitos das células T levam a infecções virais, fúngicas e tumores; as anormalidades dos neutrófilos causam infecções bacterianas e os defeitos combinados têm maior espectro de infecções.[2]

A homeostase da mucosa (tolerância) ou a inflamação crônica depende do equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios e regulação dos linfócitos T (Figura 312.1).

Os hospedeiros normais exibem:

- Atividade de supressão mediada pela célula T às bactérias comensais
- Tolerância ou anergia a antígenos da dieta, dependendo da dose administrada
- Uma deleção tímica aos autoantígenos reconhecidos pelas células T.

Por outro lado, a suscetibilidade genética do hospedeiro, com defeito de regulação da resposta imunológica, pode aumentar a resposta imunológica patogênica às bactérias, dietas e autoantígenos.[2]

Os modelos experimentais de colites ilustram esse conceito.[3] A superexpressão do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) promove inflamação ileal, fístula perianal e artrite periférica.[4,5] O bloqueio da IL-1,TNF, IL-6, IL-12 e IFN-γ e de moléculas quimiotáxicas, como o leucotrieno B4 (LTB4), inibe a inflamação intestinal.[6] A maioria dos modelos de inflamação intestinal crônica exibe um perfil de citocinas Th1 com ativação de macrófagos e linfócitos B, e depende do estímulo antigênico crônico de bactérias entéricas residentes.[3,7]

Esses resultados favorecem a hipótese de que a inflamação intestinal crônica é o resultado de uma superagressividade da resposta imunológica mediada por células às bactérias luminais ou a antígenos alimentares em hospedeiros geneticamente suscetíveis, causada por imunorregulação defeituosa ou mecanismo de defesa do hospedeiro anormal.

As citocinas, os fatores de crescimento e os mediadores solúveis liberados durante a resposta inflamatória iniciam ao mesmo tempo a cicatrização da mucosa intestinal que, quando desregulada, pode levar a complicações, tais como fibrose e obstrução.[8,9] O TNF e a IFN-γ têm funções sinérgicas para o dano da célula epitelial, provocando aumento da permeabilidade intestinal[10] e o TNF pode induzir apoptose em várias células. Os macrófagos e os eosinófilos ativados secretam metabólitos reativos de oxigênio que causam dano às células adjacentes.[11] Os macrófagos produzem metaloproteínas que degradam os constituintes da *matriz*, com dano do

arcabouço dos tecidos inflamados. As citocinas pró-inflamatórias, incluindo os produtos Th1, em sinergismo com a IL-2, regulam diretamente a transcrição das metaloproteínas no tecido e a secreção de colagenase e estromelisina-1 pelos macrófagos e células mesenquimais, com dano do tecido nos modelos inflamatórios[12,13] *in vitro*. Esses efeitos são parcialmente reversíveis pela proteção da IL-10.[14] De fato, a IL-10 tem sido relatada como preservadora da função de barreira epitelial, como atestam os estudos *in vitro*[15] e em camundongos deficientes de IL-10.[16]

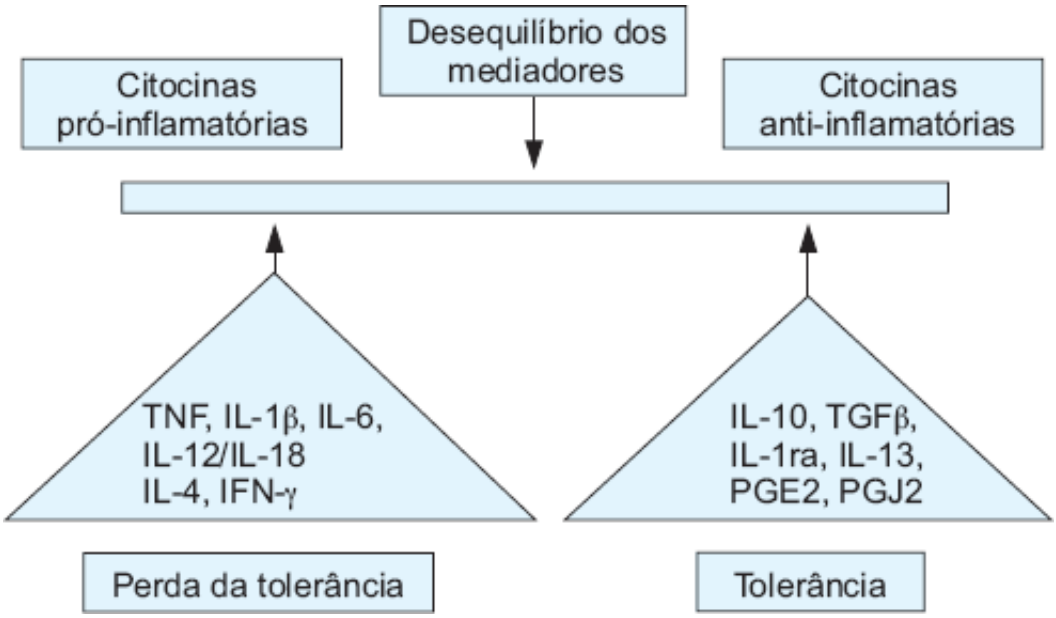

Figura 312.1 Equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.[2] IFN = interferona; IL = interleucina; IL-1Ra = antagonista do receptor para a IL-1; PG = prostaglandina; TGF = fator de crescimento tumoral; TNF = fator de necrose tumoral.

Incidência e padrões de herança

A incidência geral das IDP pode ser estimada por volta de 1 caso a cada 10.000 nascimentos vivos, variando desde 1:985 (deficiência de IgA) até 1:50.000, nas formas raras de imunodeficiências combinadas graves. A caracterização dos padrões de herança genética é fundamental na avaliação dos pacientes portadores de IDP, que pode ser autossômico recessivo, dominante ou ligado ao X. Tal informação é de importância crucial no aconselhamento genético e diagnóstico precoce ou inclusive pré-natal, que tem sido cada vez mais factível e frequente.[17]

Atualmente mais de 140 diferentes genes foram identificados, justificando mais de 200 distintos fenótipos clínicos de IDP.[18]

Classificação das imunodeficiências primárias

A IDP foi recentemente atualizada no Encontro do Comitê Científico de Imunodeficiências Primárias, em 2011, quando, então, as novas doenças foram revisadas e se ampliou o conhecimento dos caminhos imunológicos relevantes para a proteção contra a infecção em humanos.[19]

Cada avanço é acompanhado de melhora nos testes diagnósticos e na terapia.[1]

Na última década, os genes responsáveis por algumas das mais comuns e bem estudadas imunodeficiências foram identificados.

As IDP podem afetar o sistema imune humoral (célula B), exemplificado pela agamaglobulinemia de Bruton; o sistema imune celular (célula T), como a síndrome de DiGeorge; ou ambas as imunidades das células B e T, como na imunodeficiência combinada grave (SCID, *severe combined immunodeficiency*) e defeitos inatos.[19]

As doenças gastrintestinais estão presentes em 5 a 50% dos pacientes com IDP, justificada pela presença do maior órgão linfoide no intestino, contendo a maioria dos linfócitos e a produção de Ig.[20]

O aumento da prevalência de muitas IDP deve-se, em parte, à melhoria das técnicas diagnósticas e ao desenvolvimento de "critérios diagnósticos". Esses pacientes constituem fonte rica de pesquisa para identificar

novos genes importantes na resposta imunológica normal, configurando bom exemplo do trabalho cooperativo envolvendo a clínica e o laboratório.

A Tabela 312.1 reúne as principais manifestações gastrintestinais das síndromes de IDP. Nas Tabelas 312.2 e 312.3 estão assinaladas as infecções características das IDP e os principais locais das infecções.

A *imunodeficiência comum variável* (ICV) é a IDP mais comum, em geral descrita em adolescentes e adultos jovens, embora crianças também possam ser acometidas pela doença. Caracteriza-se por baixos níveis de pelo menos dois dos três isótipos de Ig maiores, produção anormal de anticorpos específicos e número de células T e B variável.

Embora as anormalidades das células B e a hipogamaglobulinemia sejam as mais comuns anormalidades imunológicas, anormalidades das células T, tais como ausência das funções das células auxiliares, anormalidades das funções supressoras e defeitos na produção de interleucinas (p. ex., IL-2) têm sido descritos em cerca da metade dos pacientes.[1]

Tabela 312.1 Imunodeficiências e doenças gastrintestinais associadas.

Imunodeficiência	Defeito molecular	Achados laboratoriais	Manifestações GI	Outros achados clínicos
Deficiência seletiva de imunoglobulina (Ig) A	Defeito genético desconhecido, Defeito da maturação da célula B na célula plasmática secretora de IgA	IgA sérica ausente ou < 10 mg, pode haver ↓ IgG2, pode haver ↓ resposta a Ac específico	Diarreia, doença celíaca, HNL	Alguns pacientes com infecção bacteriana recorrente, atopia e autoimunidade
Agamaglobulinemia associada ao X ou AR	Ligado ao X (BTK), autossômico recessivo (cadeia pesada μ, λ5, Igα, Igβ, BLNK)	Ausência de IgM, IgG, IgA; célula B < 1% dos linfócitos, ausência de resposta com Ac específico	Doença gastrintestinal rara, diarreia crônica, má absorção	Infecções bacterianas graves e recorrentes, enterovírus, ausência de tecido linfoide, autoimunidade
Síndrome da hiper-IgM	Mutação no CD40 L, CD40, AICDA, UNG	↓ IgA ou IgG; IgM normal ou↑; célula B normal ou↑; ↓ resposta a Ac específico; ↓ resposta da célula T na deficiência CD40 L/CD40	Diarreia, doença hepática progressiva, colangite esclerosante	Infecção bacteriana recorrente, infecção oportunista, neutropenia, doença autoimune
CVID	Mutação no ICOS, CD19, CD20, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C, maioria desconhecida	↓IgG e IgA e/ou IgM; ausência de resposta de Ac específico, ↓ ou normal célula B; ↓variável resposta da célula T	Diarreia, HNL, achatamento de vilos, doença semelhante à doença inflamatória intestinal, anemia perniciosa, hepatite	Fenótipo clínico variável: infecção bacteriana recorrente, doença autoimune, doença granulomatosa e/ou linfoproliferativa
SCID	Defeitos	↓Ig sérica, ↓ ou	Diarreia crônica,	Déficit de

	múltiplos: cadeia RAG1/2, JAK3, CD45,CD3, ZAP70, Artemis, ligase 4, Cernunos, IL-2RG,IL-7Ra, ADA→defeito células T e B	ausência de célula T, célula B, célula natural killer (NK); ↓ resposta aos mitógenos PHA, ConA, PWM	candidíase oral, doença inflamatória intestinal	crescimento, infecção recorrente e grave por bactéria, vírus e fungos no início da vida
CGD	Defeitos múltiplos: ligados ao X, secundário a defeito na codificação do componente CYBB no fox gp91 da oxidase NADPH autossômica recessiva, secundário ao defeito nos componentes do NCF1, NCF2,CYBA	Defeito na queima oxidativa dos neutrófilos pela DHR ou NBT	Colite granulomatosa, fístula perianal, abscesso hepático, obstrução na via de saída gástrica, obstrução do delgado, estomatite granulomatosa, úlcera oral, dismotilidade esofágica, hepatomegalia, esplenomegalia	Abscessos recorrentes, infecção cutânea, infecção bacteriana e fúngica (S. *aureus e Aspergillus*)
WAS	Mutação no WAS, defeito no citoesqueleto das células hematopoéticas	Variação na concentração das Ig secundária a aceleração na síntese e catabolismo (↓IgM; normal ou ↓ IgG; frequente ↓IgA e IgE); ↓resposta de Ac aos polissacarídeos; normal célula B; ↓ progressiva célula T com resposta anormal dos linfócitos ao anti-CD3; ↓ número e tamanho plaquetas	Colite, diarreia sanguinolenta, má absorção	Trombocitopenia, eczema, doença autoimune, infecção bacteriana e viral, malignidade linforreticular
IPEX	Defeito na FOXP3, codificação do fator de transcrição da célula T	IgA e IgE; normal célula B; falha regulação das célula T CD4+CD25+FOXP3+; eosinofilia	Enteropatia grave com diarreia aquosa, frequentemente sanguinolenta com inflamação eosinofílica	Diabetes de início precoce, tireoidite, anemia hemolítica, trombocitopenia, eczema
Displasia ectodérmica	Mutação no NEMO (IKBKG),	↓ Resposta ao polissacarídeo na	Déficit de crescimento,	Infecções recorrentes

anidrótica ligada ao X com imunodeficiência	um modulador da ativação do NF-kB	maioria dos casos; ↑IgM e ↓ IgG, IgA ou IgG2, em muitos casos	diarreia recorrente, colite	(micobactéria e bactéria piogênica) no início da vida; displasia ectodérmica, hipo-hidrose, dentes largos e espaçados em forma de cone; hipotricose, às vezes osteopetrose e linfedema
Síndrome de DiGeorge	Defeito genético afetando em 90% o desenvolvimento tímico; evidências de mutação no gene TBX1	Ig normal embora com ocasional ↑IgE e ↓IgA; célula B normal; ↓ ou ausência célula T; vários graus de alteração função das células T	Candidíase mucocutânea	Malformação conotronco; hipoparatireoidismo; fácies anormal; ausência de timo na forma completa
Síndrome de Hermansky-Pudiak tipo 1	Mutação no gene HPS1 sobre o cromossomo 10q,23 que forma parte do BLOC-3	Número de plaquetas normal; TS ; função plaquetas ↓	Colite granulomatosa	Albinismo oculocutâneo, agregação plaquetária anormal com diástase sangrante e fibrose pulmonar

Ac = anticorpo; HNL = hiperplasia nodular linfoide; AR = autossômica recessiva; GI = gastrintetinal; DII = doença inflamatória intestinal; AICD = ativação induzida pela diaminase citidina; BLNK = proteína de ligação da célula B; BLOC3 = biogênese do complexo organela relacionado com o lisossomo; BTK = tirosinoquinase de Bruton; CYBA = subunidade citocromo ba; CYBB = subunidade citocromo bb; DHR = di-hidrorodamina; ICOS = coestimulador induzível; JAK3 = quinase 3 de ativação Janus; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato; NF-kb = fator nuclear *kappa* B; PHA = fito-hemaglutinina; PWM = mitógeno de *pokeweed* (capim); RAG = gene ativação recombinase; TBX1 = T-box-1; TNFRSF = superfamília do receptor do TNF; UNG = uracila-DNA glicosilase. Adaptada de Agarwal e Mayer.[20]

Tabela 312.2 Agentes infecciosos característicos das imunodeficiências.

Humorais	Celulares	Fagócitos	Complemento
Streptococcus sp. *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Haemophylus influenzae* *Neisseria meningitidis* Enterobacteriaceae *Enterovirus* sp. *Giardia lamblia*	Herpes simples Herpes-zóster Citomegalovírus *Mycobacterium* sp. *Listeria monocytogenes* *Candida* sp. Fungos em geral *Pneumocystis jiroveci* *Cryptosporidium* sp.	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Serratia marcescens* Enterobacteriaceae Pseudomonaceae *Aspergillus* sp. *Candida* sp.	Bactérias capsuladas em geral *Neisseria* sp.

Tabela 312.3 Locais característicos das infecções em imunodeficiências

Componentes	Locais primários	Exemplos clínicos
Linfócitos B	Vias respiratórias superiores e pulmões	Agamaglobulinemias
	Trato gastrintestinal	Imunodeficiência comum variável
	Sistema nervoso central	Imunodeficiência com hiper-IgM
		Deficiência seletiva de IgA
Linfócitos T	Inespecíficos	Deficiência de purina, nucleotídio, fosforilase
		Deficiência seletiva de células CD4+
Fagócitos	Pele, mucosas (periorificiais)	Doença granulomatosa crônica
	Vias respiratórias superiores e pulmões	Deficiência de CD18
	Linfonodos regionais	
Complemento	Sistema nervoso central	Deficiência de CD3
	Vias respiratórias superiores e pulmões	Deficiência dos componentes de CAM (moléculas de adesão celular)

Ig = imunoglobulina.

Manifestações clínicas das imunodeficiências primárias

A apresentação clínica das IDP compreende combinações variáveis de infecções recorrentes com organismos virulentos e não virulentos, abscessos multifocais, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, doença pulmonar crônica e manifestações gastrintestinais. Além disso, ocorre um grande espectro de manifestações clínicas, incluindo doenças autoimunes e predisposição à malignização.[18]

As complicações gastrintestinais das IDP podem se apresentar em cinco diferentes maneiras:

- Infecções por meio do trato gastrintestinal ou sistema hepatobiliar, por exemplo, giardíase persistente na disfunção imune humoral; colite por citomegalovírus e hepatite na disfunção grave da célula T, assim como abscessos hepáticos no defeito da fagocitose
- Fenômeno autoimune presente na hepatite autoimune e enteropatias vistas em algumas IDP
- Desregulação inflamatória como na colite granulomatosa na doença granulomatosa crônica
- Malignidades envolvendo o trato gastrintestinal e sistema hepatobiliar
- Complicações gastrintestinais e hepáticas secundárias a intervenções terapêuticas, por exemplo, doença do enxerto *versus* hospedeiro no intestino ou no fígado e doença veno-oclusiva pós-transplante de células hematopoéticas em algumas IDP.[20]

A manifestação gastrintestinal mais comum é a diarreia com ou sem má absorção. A esteatorreia e a má absorção de vitamina B12 estão frequentemente presentes.

O supercrescimento bacteriano, sobretudo de anaeróbios, ocasiona a desconjugação precoce dos sais biliares e sua desidroxilação. Estes, além de não terem capacidade de formar micelas, são agressivos para a mucosa intestinal. Em decorrência dessas ações, há má absorção de gordura e, em menor grau, dissacarídios, com consequente diarreia osmótica. Também, a não absorção de sais biliares provoca, no cólon, altos níveis de concentração de sais biliares, com inibição do transporte de Na^+ e água e, portanto, aumento da diarreia.[18,21]

Muitas doenças que compõem as IDP, particularmente a *doença granulomatosa crônica*, quase sempre se apresentam como enterocolite não específica, simulando a doença inflamatória crônica intestinal, em especial a

doença de Crohn. As manifestações típicas incluem vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de peso e febre. A doença pode acometer qualquer parte do trato gastrintestinal com dismotilidade intestinal, ulcerações, obstruções e infecções (p. ex., abscessos). Outras similaridades com a doença de Crohn incluem os abscessos perianais e as fístulas, a aparência endoscópica e as anormalidades radiológicas. Os granulomas e as células gigantes são frequentemente encontrados na histologia.[19,22]

Schäppi *et al.*[20,23] descreveram sete crianças, com idades entre 2 e 8 anos, afetadas por doença granulomatosa crônica. A anemia e o déficit de crescimento estavam presentes em todas as crianças. Duas crianças tinham diarreia sanguinolenta, seis trombocitopenia, e elevação da velocidade de hemossedimentação. Todas apresentavam colonoscopia com pancolite. A criptite foi notada em cinco pacientes e abscesso críptico em dois.

Ma *et al.*[21,24] descreveram recentemente um menino com doença granulomatosa crônica com apresentação típica, incluindo abscessos perianais, osteomielite e enterocolite bacteriana.

Hogan *et al.*[22,25] relataram caso de raquitismo associado à doença granulomatosa crônica em criança. Clinicamente, o paciente desenvolveu sintomas de colite e sinais de hepatite desde idade precoce. A ultrassonografia de abdome demonstrou espessamento de parede abdominal. As biopsias de fígado e cólon revelaram formação de granuloma e colite, respectivamente. A criança melhorou inicialmente após o tratamento com vitamina D, mas, logo em seguida, piorou clinicamente, apenas reduzindo a fosfatase alcalina após o tratamento da doença granulomatosa crônica com INF-g.

A *imunodeficiência seletiva de IgA* é a segunda IDP mais comum. No entanto, a maioria dos casos é assintomática. Uma das razões atribuídas para essa ausência de manifestação clínica nos indivíduos com deficiência seletiva de IgA é o aumento compensatório da secreção de IgM (IgM ligada ao componente secretor), embora não esteja claro se essa Ig confere a mesma proteção da mucosa observada com a IgA secretora. Outra possibilidade é a hipótese de que a deficiência de IgA isolada não seria suficiente para desenvolver sintomas, mas necessitaria de outras anormalidades imunológicas.[23]

Alguns indivíduos com deficiência seletiva de IgA têm redução da resposta de anticorpos às imunizações (mesmo com níveis séricos normais de IgG e IgM) e outros apresentam resposta deficiente a polissacarídeos bacterianos (mesmo com subclasses de IgG normais). Nos pacientes sintomáticos, pode haver atrofia vilositária no delgado com redução de plasmócitos e quadros intestinais semelhantes à doença inflamatória intestinal (do tipo retocolite ulcerativa ou Crohn).[23,25]

Witte *et al.*[24,26] descreveram caso de ICV com exacerbação clínica envolvendo mielite, retinite, encefalite e colite causada por citomegalovírus. O paciente apresentava defeito nas células NK, o que resultou em suscetibilidade à infecção disseminada por citomegalovírus.

Os pacientes com ICV apresentam-se com infecções sinopulmonares de repetição, fenômenos autoimunes e manifestações gastrintestinais (p. ex., diarreias frequentes, em geral de difícil controle). As infecções recorrentes são as manifestações mais marcantes na ICV, contudo, existem outras importantes manifestações da ICV, incluindo as manifestações gastrintestinais e as alterações autoimunes (p. ex., púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica, alterações autoimunes associadas à coagulação intravascular disseminada, artrite reumatoide, tireoidite autoimune, anemia perniciosa, síndrome de Guillain-Barré e neutropenia autoimune). Também têm sido descritos casos isolados de pacientes com ICV com granuloma não caseoso no pulmão, baço, fígado e complicações descritas como do tipo sarcoidose[25,27] (Tabela 312.4).

Delcourt-Debruyne *et al.*[28,29] descreveram um adolescente com *síndrome de Chédiak-Higashi* com manifestação periodontal grave. A doença caracteriza-se por defeitos na função dos neutrófilos, com inclusão lisossomal anormal, neutropenia e quimiotaxia reduzida. A síndrome completa inclui: albinismo oculocutâneo com fotofobia, manifestações neurológicas, infecções recorrentes e enterocolites não específicas.

A *agamaglobulinemia ligada ao X* caracteriza-se por infecções recorrentes dos tratos respiratório e gastrintestinal. Grubben *et al.*[26,30] estudaram os níveis de glutationa em um grupo de oito pacientes com *agamaglobulinemia ligada ao X* e os compararam aos de 25 pacientes com adenoma colônico de diagnóstico recente e 10 voluntários. A atividade da enzima foi diminuída na mucosa colônica normal de pacientes com a gamaglobulinemia ligada ao X, quando comparada à observada na mucosa intestinal de pacientes com adenoma e nos controles, o que explica seu papel no risco aparente do câncer colorretal.[26,30] Os pacientes podem evoluir rapidamente para câncer colorretal. A enzima glutationa S-transferase apresenta a função de prevenção da carcinogênese, pela destoxificação da citotoxicidade e de componentes carcinogênicos.

A *doença linfoproliferativa ligada ao X* (DLPX, doença de Duncan) é uma doença rara, na qual o fenômeno imunorregulatório grave segue tipicamente após a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Nesses casos, há alta incidência de complicações graves, incluindo a imunodeficiência progressiva, anemia aplásica, doença imunoproliferativa e linfoma. São raros os sobreviventes depois da segunda década, embora o transplante de medula possa ser curativo. Não existe um teste disponível para o diagnóstico da doença linfoproliferativa ligada ao X, mas a identificação do gene conhecido como SH2D1A e a codificação de uma proteína conhecida como SAP ensejam o diagnóstico molecular.[31]

Na DLPX, as manifestações são variáveis. Podem ser graves, fatais, sendo a infecção pela mononucleose a representante mais comum (58%). As crianças que sobrevivem inicialmente ao EBV podem desenvolver disgamaglobulinemia (31%) ou linfoma, em geral de células B (30%). Menos frequentemente, as complicações incluem anemia aplásica, granulomatose linfoide e vasculite necrosante.[29,32] O diagnóstico da DLPX, até recentemente, dependia do fenótipo sugestivo, algumas vezes com genealogia ligada ao X. Nos casos de manifestação de um representante do sexo masculino isolado com fenótipo DLPX e em apresentações atípicas de casos sem infecção pregressa pelo EBV, o diagnóstico será sempre duvidoso.[30,33] Os meninos afetados são geralmente assintomáticos antes da exposição ao EBV ou outro gatilho, embora anormalidades das subclasses de imunoglobulinas tenham sido descritas.[31,34]

A seguir, e na Tabela 312.4, estão resumidos os dados mais relevantes das duas IDP mais comuns na prática gastroenterológica: a deficiência de IgA e a ICV.

Tabela 312.4 Incidência das manifestações clínicas dos pacientes com imunodeficiência comum variável no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (n = 25).

Manifestações clínicas	Porcentagem
Infecções de vias respiratórias inferiores (bronquite, pneumonias etc.)	100
Diarreias frequentes, de difícil controle	91
Infecções de vias respiratórias superiores (sinusites crônicas etc.)	82
Infecções do trato auditivo (otites crônicas etc.)	64
Adenomegalias	55
Esplenomegalias	45
Artralgias (frequentemente remitem após administração de gamaglobulina)	36
Manifestações autoimunes	0,8
Neoplasias	0,8

Os dados mais importantes da deficiência seletiva de imunoglobina A (IgA) são:

- Definição: níveis séricos de IgA menores que 10 mg/dℓ
- Frequência: 1:965 na população geral; 1:50 em atópicos graves
- Etiologia
  - Autossômica recessiva? (multifatorial)
  - Após infecção viral neonatal (citomegalovírus, *P. rubellae*)
  - Secundária a fármacoss (D-penicilamina, difenil-hidantoína, sulfassalazina etc.)
- Associações
  - Doenças autoimunes órgão-específicas e disseminadas
  - Deficiência de subclasses de IgG (maior gravidade)
  - Doenças atópicas graves.

As informações mais importantes da ICV são:

- Definição: níveis séricos de Ig extremamente reduzidos (principalmente IgA, em geral indetectável, e IgG, geralmente < 400 mg/dℓ)
- Frequência: 1:20.000 a 1:50.000 nas diversas séries descritas
- Etiologia
  - Autossômica recessiva? (multifatorial?); autossômica dominante?
  - Após infecção viral neonatal (citomegalovírus, *P. rubellae*)
  - Secundária a fármacos (D-penicilamina, difenil-hidantoína, sais de ouro, sulfassalazina etc.)
- Associações:
  - Doenças autoimunes órgão-específicas e disseminadas
  - Doenças atópicas graves
  - Neoplasia (principalmente linfomas).

Investigação clínica de pacientes imunodeficientes

Como ocorre em todos os tipos de doenças, a obtenção de uma história clínica cuidadosa é fundamental para a avaliação objetiva de pacientes suspeitos de apresentar imunodeficiências. Por exemplo, a presença de infecções somente após o desmame, principalmente por bactérias capsuladas (p. ex., *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* etc.), leva à suspeita de defeitos humorais (de anticorpos), uma vez que existe proteção exercida pelos anticorpos do isótipo IgG provenientes do leite materno. Por outro lado, infecções mais precoces indicam a presença de defeitos em outros ramos do sistema imunológico. Assim, a queda tardia do coto umbilical e infecções por bactérias incomuns, como *Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas* sp. ou *Serratia marcescens*, sugerem distúrbios dos fagócitos; infecções por patógenos oportunistas, mormente intracelulares, indicam defeitos celulares (dos linfócitos T) e meningites ou sepses de repetição por bactérias do gênero *Neisseria* sugerem distúrbios nos componentes terminais da cascata do complemento (ver Tabelas 312.2 e 312.3).

Outra informação fundamental a ser obtida na história clínica leva em conta a gravidade, a frequência das infecções e a resposta à terapia habitual. Dessa forma, é comum em pacientes imunocomprometidos a presença de infecções recorrentes, prolongadas, muito graves, afetando mais de um órgão ou sistema ou apresentando complicações inesperadas.

Além disso, é fundamental que se obtenham também a história de vacinações e suas possíveis complicações (p. ex., infecção desencadeada por vacina de patógeno vivo, atenuado), assim como a história familiar, observando casos de distúrbios similares, mortes precoces na infância e consanguinidade.

O passo seguinte da investigação corresponde ao exame físico dos pacientes, que podem apresentar alterações *gerais*, como baixa da estatura ou peso, *sugestivas,* como diminuição dos órgãos linfoides, como amígdalas e linfonodos, periodontites e gengivostomatites ou *características* de algumas associações, como neutropenia cíclica, pancitopenia, anormalidade ósseas, insuficiência pancreática (síndrome de Shwachman-Diamond); fístulas perianais, doença semelhante à doença de Crohn, abscesso pulmonar, granulomas no fígado, osteomielite (doença granulomatosa crônica); albinismo ocular e cutâneo, neuropatia periférica, infecções bacterianas de repetição, déficit mental e doença periodontal grave (síndrome de Chédiak-Higashi) etc.

Testes para avaliação da imunidade

A despeito do fato da suspeita diagnóstica de imunodeficiência ser decorrente dos dados da história clínica e do exame físico minucioso, lembrando-se sempre da investigação familiar de distúrbios similares, o diagnóstico definitivo das IDP é totalmente dependente de uma avaliação laboratorial detalhada. No entanto, o custo, a disponibilidade e, principalmente, o espoliamento dos pacientes (quase sempre crianças), exigem que haja hierarquização e direcionamento da avaliação laboratorial.

Assim, em nosso meio, sugere-se uma avaliação inicial, que compreende uma triagem para os diferentes ramos da resposta imunológica. Os principais exames laboratoriais na investigação das IDP são:

- Determinação do número e espectro morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico

- Radiografia simples de tórax (em posteroanterior e perfil) e de seios da face
- Níveis séricos de IgA, IgG e IgM
- Avaliação da síntese de anticorpos: títulos de iso-hemaglutininas (IgM); sorologias para antígenos vacinais ou dosagem de antiestreptolisina O (ASLO, *anti-streptolysin O*) (IgG)
- Testes intradérmicos de leitura tardia como tuberculina, candidina, tricofitina e varidase
- Testes para HIV
- Teste para *nitroblue tetrazolium* (NBT): para o diagnóstico da doença granulomatosa crônica
- Quantificação do CH50 (complemento hemolítico total).

A investigação subsequente deverá ser dirigida ao(s) ramo(s) afetados(s) e em geral realizada em um serviço especializado, pelo fato de haver grande necessidade de exames de alta complexidade existentes apenas em centros de atendimentos terciários.

Tratamento

O controle das manifestações gastrintestinais da IDP consiste em educação sobre a doença, profilaxia das infecções e terapia de suporte com antibióticos, imunoglobulinas, preferivelmente por via intravenosa (IV) e, em alguns casos, imunomodulação e imunossupressão.[32,35]

Nos pacientes com *deficiência seletiva de IgA* recomenda-se dieta sem alimentos crus e, se necessário, drenagem das secreções. Gamaglobulinas são contraindicadas, a menos que haja deficiência associada de IgG1, IgG2 ou IgG3.

Os pacientes com IDP com manifestação de diarreia crônica apresentam supercrescimento bacteriano e, portanto, serão beneficiados com a administração de ciclos de 7 a 10 dias, a cada mês, sob a forma de rodízio de antibióticos (p. ex., metronidazol, tetraciclina, cefalexina, claritromicina, ciprofloxacino). Além disso, com a presença da esteatorreia, convém administrar enzimas pancreáticas.[33,35] Probióticos configuram uma perspectiva.[34-37]

O transplante de medula óssea tem se tornado boa opção em alguns tipos de IDP nas últimas duas décadas como no caso da imunodeficiência combinada grave.[32,35]

Lanfranchi *et al.*[38,39] propuseram um modelo de protocolo para o transplante de medula óssea na IDP. Eles sugeriram acrescentar células periféricas do doador após a mobilização com fator de estimulação de colônias de granulócitos e células de medula para aumentar a eficácia do procedimento.

Knutsen e Wall[36,40] relataram o sucesso do transplante de célula do cordão umbilical na imunodeficiência de célula T primária, tal como a imunodeficiência combinada grave, a disgenesia reticular, a displasia tímica, a imunodeficiência combinada e a síndrome de Wiskott-Aldrich. Os benefícios das células do cordão umbilical incluíram rápida e segura recuperação da função imunológica, um baixo risco de doença do enxerto *versus* hospedeiro e baixo nível de transmissão viral.

Os pacientes com IDP são candidatos à terapia gênica, pois muitas dessas manifestações apresentam prognóstico sombrio e grande número de mutações genéticas identificadas. Em teoria, a transferência do gene para as células-tronco hematopoéticas levaria à cura da doença.[32,35] Fischer *et al.*[37,41] revisaram os avanços nesse campo. As limitações são geralmente relacionadas com a falha de vetores clínicos viáveis para tornar possível a integração transgênica no sistema de células hematopoéticas. Nesse contexto, Grez *et al.*[39,42] descreveram as vantagens de utilização de certos vetores retrovirais contendo o gene gp91-phox em pacientes com doença granulomatosa crônica. Esses vetores têm a habilidade de restabelecer a atividade da nicotinamida adenina dinucleotídio fosfatase oxidase e, assim, gerar a atividade superoxidativa suficiente para a defesa do hospedeiro normal.

O diagnóstico precoce da imunodeficiência combinada grave é fundamental para o encaminhamento para um centro de transplante de medula óssea antes da ocorrência de dano orgânico final secundário às complicações infecciosas.[32,35]

Smith e Skelton[40,43] descreveram paciente de 21 anos com diagnóstico de ICV tratada com IgG humana e anti-TNF-a. Sabe-se que na ICV ocorre também um aumento na ativação dos macrófagos com aumento da produção do TNF-α, contribuindo, em parte, para a desregulação imunológica. O paciente evoluiu com melhora de seus sintomas sistêmicos.

O tratamento de suporte para os pacientes portadores de defeitos dos fagócitos deve ser agressivo, com antibióticos de amplo espectro e drenagem cirúrgica de abscessos, se necessário. O tratamento profilático com INF-γ é importante na redução dos riscos de infecções com doença granulomatosa crônica e em alguns pacientes com defeitos no eixo INF-γ e interleucina-12. O tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos é promissor nos casos com defeitos na fagocitose bem definidos.[32]

Considerações finais

Embora a IDP componha um grupo de entidades relativamente raras, deve-se posicionar com alto grau de suspeita clínica, para se chegar precocemente ao diagnóstico correto e alcançar tratamento que garanta melhor qualidade de vida a esses pacientes. A natureza genética de um defeito na defesa do hospedeiro torna possível o aconselhamento genético, a identificação de portadores potenciais e o diagnóstico pré-natal. Finalmente, o maior conhecimento dos defeitos genéticos nas várias vias imunológicas constitui importante ferramenta para a elucidação da imunorregulação humana. Muitos estudos recentes têm demonstrado que os tratamentos com transplante de medula ou de células primordiais são as melhores alternativas em casos selecionados.

A transferência de genes nas células hematopoéticas primordiais levaria, teoricamente, à cura de muitas dessas doenças.

O desenvolvimento de vetores, capazes de marcar eficientemente as células primordiais, descortinará novos horizontes no tratamento das IDP por meio da transferência genética.

Capítulo 313

Imunossenescência

Valéria Natale

Conceito

O processo de envelhecimento é um fenômeno complexo que envolve gradualmente a integridade de todos os segmentos do organismo, levando a alterações morfológicas e funcionais dos diversos órgãos e sistemas. O sistema imunológico também sofre alterações com o envelhecimento e, esse processo, também chamado de imunossenescência, caracteriza-se por um quadro de remodelação, no qual cada elemento desse sistema sofre reestruturação, podendo ocorrer redução da resposta, ausência de resposta ou mesmo resposta aberrante do sistema imunológico.

As principais consequências clínicas da imunossenescência são: maior incidência e gravidade de infecções, maior risco para certos tipos de câncer, menor resposta às vacinas e produção aumentada de autoanticorpos.

Com o crescente aumento da população de idosos é importante que se tenha compreensão do processo de imunossenescência, suas consequências e dos meios possíveis para manter ou melhorar a função do sistema imunológico do idoso.

Epidemiologia

Os estudos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[1] demonstram que a esperança de vida ao nascer, no Brasil, vem experimentando, ao longo dos anos, incrementos paulatinos. Particularmente entre 2000 e 2010, para a população de ambos os sexos, esse indicador da mortalidade passou de 70,46 anos para 73,48, correspondendo, em anos, a um incremento de 3,03 anos. Observando-se a população que ultrapassou os 40 anos de idade em 2010, o brasileiro teria, em média, mais 37,74 anos, podendo atingir uma vida média de 77,74 anos. Ao se considerar os sexos masculino e feminino, as respectivas vidas médias aos 40 anos seriam de 75,15 e 80,22 anos.

Doenças cardiovasculares, neoplasias e infecções representam as principais causas de morte por doença no mundo.

Independentemente da ordem em que esses três grupos de patologias ocorram, eles representam as principais causas de morte em idosos e o sistema imunológico tem papel fundamental na gênese ou evolução dessas doenças.

Envelhecimento e sistema imunológico

A imunossenescência representa um estado muito complexo, em que alguns parâmetros do sistema imunológico podem estar aumentados, outros diminuídos e outros, ainda, inalterados. Dessa forma, prefere-se usar o termo remodelação para representar essa condição do sistema imunológico, condição esta que pode resultar em consequências clínicas, por exemplo, maior incidência e gravidade de infecções nesses indivíduos.

O organismo humano se protege contra patógenos e células neoplásicas por meio dos componentes do sistema imunológico, que, do ponto de vista didático, é dividido em duas partes complementares, ou seja, o sistema imunológico natural e o sistema imunológico adaptativo. O sistema imunológico natural promove uma resposta rápida, porém incompleta e inespecífica, contra os agentes agressores, até que uma resposta mais lenta, no entanto, mais definitiva e específica do sistema imunológico adquirido, se desenvolva.

Antes de se falar do que acontece com o sistema imunológico do idoso, é importante chamar a atenção para o

protocolo Senieur, de autoria de Ligthart *et al.*,[2] que foi um significativo avanço para que os estudos pudessem diferenciar as alterações do sistema imunológico intrinsecamente relacionadas com o envelhecimento daquelas associadas a doenças subjacentes ou a fármacos com ação sobre a função imunológica. Esse protocolo baseia-se em informações clínicas e dados laboratoriais. Entretanto, existem algumas objeções à aplicação estrita desde protocolo, pois, variáveis importantes, tais como tabagismo, estresse e estado nutricional não foram consideradas.

O envelhecimento do sistema imunológico envolve tanto a imunidade adaptativa quanto a imunidade natural. As principais alterações da imunidade adaptativa mediada por células são: involução do timo; redução da produção de linfócitos T virgens; aumento dos linfócitos T de memória periféricos; redução da resposta proliferativa dos linfócitos T a antígenos e mitógenos; desvio da produção de citocinas Th1 (*T helper 1*) para citocinas Th2; aumento da expressão de antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR e redução do repertório de receptores do linfócito T e redução da apoptose mediada por Fas. Com relação à resposta imune adaptativa humoral, observamos: redução do número de células B; alteração da resposta anticórpica a antígenos específicos; redução do repertório de receptores do linfócito B; geração disfuncional de linfócitos B primários; alteração da produção de células B de memória; redução da geração de anticorpos protetores com alta afinidade pelo antígeno; aumento do nível sérico das imunoglobulinas (Ig) das classes IgA e IgG e aumento dos autoanticorpos. As alterações do sistema imunológico natural, associadas ao envelhecimento, são: aumento do número de células *natural killer* (NK); redução da função de neutrófilos e macrófagos, redução da eficiência das células dendríticas na apresentação de antígenos e desregulação da produção de citocinas (Tabela 313.1).

A seguir, será apresentada discussão mais detalhada do que ocorre com o sistema imunológico adaptativo e natural com o envelhecimento.

Imunidade celular

O idoso apresenta mais ou menos o mesmo número de células T periféricas que o jovem; porém, como será visto, tem subtipos e composição clonal bastante diferentes deste. O envelhecimento promove pequena redução numérica do número total de linfócitos T ($CD3^+$) e de seus subtipos $CD4^+$ e $CD8^+$; alterações dos fenótipos dessas células, ou seja, um desvio para maior quantidade de células T de memória, com um declínio das células T virgens; e redução funcional das células T que representa a principal alteração observada na imunossenescência.

É interessante observar que, nos indivíduos idosos, a soma de linfócitos T auxiliares ($CD4^+$) e de linfócitos T supressores ($CD8^+$) pode exceder substancialmente o total do número de linfócitos T ($CD3^+$). Esse achado difere do que é observado nos indivíduos jovens e implica que tanto células $CD4^+$ quanto células $CD8^+$ possam ser $CD3^-$, ou que células $CD3^+$ possam ser ao mesmo tempo $CD4^+$ e $CD8^+$. Assim, aparentemente, o envelhecimento está associado a uma expansão do *pool* de linfócitos indiferenciados. Existe uma explicação potencial para esse achado, ou seja, à medida que o timo involui com o envelhecimento, as células T não conseguem se diferenciar, então, elas mantêm um fenótipo menos maduro, que é responsável pela menor capacidade de resposta dos linfócitos T aos fatores inflamatórios e infecciosos.

Alterações numéricas também são observadas nas células T de memória, que se mostram elevadas e, em paralelo, ocorre redução de células T virgens no sangue periférico, e esse desvio é observado tanto no subtipo CD4 quanto no subtipo CD8, porém elas apresentam um comportamento um pouco diferente nessa redução. As células T $CD4^+$ virgens sofrem um modesto declínio com a idade, permanecendo em números substanciais até por volta dos 65 a 75 anos; posteriormente, poderão apresentar uma redução mais significante e mais rápida. Já o compartimento de células $CD8^+$ virgens sofre maior retração, a qual ocorre em números absolutos e não por um declínio relativo à expansão da população $CD8^+$ efetora. A explicação da maior redução das células virgens $CD8^+$ com o envelhecimento ainda não está esclarecida. É interessante notar que essa diferença entre a homeostase das células T $CD4^+$ e $CD8^+$ não está limitada ao compartimento de células T virgens; o compartimento de células T de memória apresenta comportamento divergente similar. Durante a meia-idade, as células T $CD8^+$ de memória são muito mais propensas a desenvolver um repertório irregular com a expansão de clones de populações. Além disso, alterações fenotípicas que são atribuídas ao estresse replicativo, tais como a perda da expressão da molécula CD28, são observadas com frequência muito maior no compartimento de células $CD8^+$ do que no de células $CD4^+$.[3,4]

Tabela 313.1 Características da imunossenescência.

Tipo de imunidade	Aumento com o envelhecimento	Redução com o envelhecimento
Imunidade natural		
Neutrófilos	–	Poder oxidativo, capacidade de fagocitose, atividade bactericida
Macrófagos	–	Poder oxidativo, capacidade de fagocitose
Células NK	Número total	Proliferação em resposta à IL-2 Citotoxicidade
Células dendríticas	–	Produção intracelular de citocinas (TNF-α, IL-6 e/ou IL-12 e de IFN-α) e resposta aos TLR1/2 e TLR2/6 Expressão na membrana e intracelular de TLR e de genes de expressão de TLR Capacidade de estimular os linfócitos T
Citocinas	Níveis circulantes de IL-6, IL-1β e TNF-α	–
Imunidade adaptativa		
Linfócitos T	Número de células T de memória e efetoras Expansão clonal de células efetoras Secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF-α) Expressão de moléculas associadas à senescência, tais como CD57 e KLRG-1 Dano e reparação do DNA Resistência das células T à apoptose/morte induzida por ativação celular	Quantidade de linfócitos T virgens em decorrência da involução do timo Qualidade dos linfócitos T virgens (encurtamento dos telômeros, diminuição da produção de IL-2 e da capacidade de proliferação e de diferenciação em células T efetoras) Diversidade do repertório antigênico dos linfócitos T Expressão de moléculas de coestimulação (CD28, CD27, CD40 L) Capacidade proliferativa Diversidade de células T em decorrência do acúmulo de clones restritos de células T efetoras (expansão oligoclonal de células T $CD8^+$ causadas por infecção viral crônica [CMV e vírus Epstein-Barr]) Apoptose de células $CD8^+CD28^-$ T senescentes
Linfócitos B	Autoanticorpos	Produção de células precursoras de linfócitos B Quantidade de linfócitos B virgens Diversidade do repertório antigênico dos linfócitos B Expressão de moléculas de

		coestimulação (CD27, CD40 L) Afinidade e especificidade dos anticorpos

CMV = citomegalovírus; DNA = ácido desoxirribonucleico; KLRG = *killer cell lectin-like receptor* G1; IFN-α. = interferona-a; IL = interleucina; NK = *natural killer*; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; TLR = *toll-like receptor*.

Células T $CD8^+$ têm papel importante na defesa contra infecções e tumores e, em um estudo recente, Fagnoni *et al*.[5] demonstraram a redução de células T virgens dentre as células T $CD8^+$ em idosos, particularmente em centenários. Essa exaustão de células T virgens dentre as células T $CD8^+$ poderia ser responsável pela menor competência diante de novos patógenos intracelulares, que ocorre na senescência, e pode ser definida como um relógio imunológico que possivelmente pode se correlacionar com o tempo de vida dos humanos.

No idoso, os linfócitos T apresentam redução de sua capacidade proliferativa, que é a principal alteração do sistema imunológico associada ao envelhecimento. Esse distúrbio da função proliferativa é observado tanto em células T virgens quanto em células T de memória. O acúmulo de células de memória no sangue periférico sugere que elas possam contribuir para as modificações que ocorrem na imunidade celular presente na senescência, pois, como veremos a seguir, elas são funcionalmente deficientes e, dessa forma, ocorre uma redução no reconhecimento de antígenos, aos quais o idoso foi previamente exposto. Já a resposta imunológica a novos antígenos conta com a disponibilidade de células T virgens, porém estas células também podem apresentar prejuízo de sua função. Independentemente do mecanismo subjacente à redução do número de células virgens, e associada ao déficit funcional que elas apresentam, os idosos apresentam reduzida capacidade para responder a novos antígenos, o que facilitará o surgimento de doenças, principalmente as de causa infecciosa.

O envelhecimento está associado à expansão de células T efetoras $CD28^-$, e, como já foi dito, a molécula CD28 é um importante receptor coestimulatório, fundamental para uma eficiente proliferação celular. Essas células T efetoras $CD28^-$ podem ser geradas por linfopoese extratímica ou, alternativamente, podem ser derivadas da perda da molécula CD28 por células T provenientes do timo. Existe a hipótese de que durante o envelhecimento, quando a capacidade de repor células virgens a partir do timo se reduz, o sistema imunológico tenta compensar a progressiva perda de células virgens pelas vias independentes do timo, tais como a expansão de células maduras periféricas $CD28^-$, especialmente do subtipo $CD8^+$.

Células T $CD4^+$ $CD28^-$ e células T $CD8^+$ $CD28^-$ produzem grandes quantidades de interferona-γ e perforina e expressam uma variedade de receptores inibitórios e ativadores de morte celular semelhantes à Ig (*killer cell Ig-like receptors* – KIR) normalmente encontrados em células NK, porém o real significado desses receptores na célula T ainda está para ser determinado. Devido a essa propriedade de causar danos aos tecidos, acredita-se que esses subtipos de células $CD4^+$ e $CD8^+$ contribuam para o desenvolvimento e a perpetuação de doenças relacionadas com o envelhecimento. Células T $CD28^-$ frequentemente exibem especificidade para viroses persistentes, principalmente para citomegalovírus (CMV), mas também para vírus Epstein-Barr (EBV) ou vírus da hepatite C (HCV, *hepatitis C virus*). Uma alta frequência de células T $CD28^-$ tem sido correlacionada com uma baixa resposta da imunidade humoral à vacinação contra *influenza* em indivíduos idosos. Convém chamar a atenção para o fato de que, no envelhecimento, ocorre maior expressão de CD95 nas células $CD28^-$. A menor expressão da molécula CD28 está associada à presença de telômeros mais curtos nas células T, as quais são, por outro lado, mais suscetíveis à apoptose. Com o envelhecimento, há também redução da produção da citocina interleucina-2 (IL-2) e isso poderia ser interpretado como resultado da alteração no número total de células T ou do desvio de um ou mais de seus subtipos. De fato, as células T virgens produzem, em resposta ao estímulo mitogênico, níveis mais elevados de IL-2 do que as células T de memória; dessa forma, é possível que a menor produção de IL-2, observada em idosos, decorra, pelo menos parcialmente, da menor quantidade de células virgens, embora não se possa esquecer que essa menor produção esteja principalmente relacionada com a redução da função das células T observada na imunossenescência.

A rede completa de citocinas sofre alteração profunda e complexa com o envelhecimento. A produção e a utilização de algumas citocinas diminuem com a idade, ao passo que a produção de outras citocinas aumenta. Citocinas, produzidas por dois tipos de células auxiliares, conhecidas como células Th1 e Th2, regulam a resposta imunológica. De maneira simplificada, as células Th1 promovem auxílio para a função celular mediada por células $CD8^+$ e por anticorpos IgG2a. As células Th2 auxiliam a resposta promovida pelas células B e pelas classes IgA,

IgE e IgG1 de anticorpos. São citocinas Th1: IL-2, IFN-α, IFN-g, IL-12 e IL-15; as citocinas Th2 são: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Na realidade, a IL-12 não é produzida por linfócitos, mas por outras células mononucleares e células dendríticas e uma de suas ações é promover o desenvolvimento de células Th1. O principal achado no idoso é o desvio da produção de citocinas Th1 para a produção de citocinas Th2; embora ainda haja alguma discordância entre alguns autores sobre esse desvio, é possível que ele contribua para a incidência e gravidade das infecções em idosos.

Imunidade humoral

Muitas das alterações funcionais que ocorrem em relação à ativação e proliferação dos linfócitos T também podem ser observadas nos linfócitos B. Os linfócitos B têm a função de produzir anticorpos e apresentá-los na superfície celular, na qual eles servem como receptor para antígeno. Com o envelhecimento ocorre um distúrbio qualitativo e quantitativo da resposta humoral. Embora o número de células B permaneça inalterado, ou ocorra discreta redução, nos idosos, a resposta anticórpica a uma imunização primária ou secundária é baixa, quando comparada a adultos jovens.

Assim como os linfócitos T, o *pool* de células B do sangue periférico parece preenchido por células de memória, como resultado de uma substituição das células virgens. A porcentagem de células B virgens, que são definidas pela ausência de CD27, está significativamente diminuída no idoso em comparação ao indivíduo jovem. O contrário é verdadeiro para as células de memória. Além disso, as células B de indivíduos idosos mostram redução da suscetibilidade para sofrer apoptose. A cinética das células B do sangue periférico de idosos é similar à dos jovens, embora possa haver tendência à menor proliferação das células B nos idosos.

De forma similar ao que ocorre com as células T, o envelhecimento está associado à expansão clonal de células B. Isso limita a diversidade do repertório das células B e parece induzir ao surgimento de Ig séricas monoclonais e ao surgimento de neoplasias de linhagem de células B.

Alterações do *pool* de células B associadas ao envelhecimento resultam em comprometimento da imunidade humoral nos idosos. A resposta anticórpica específica contra praticamente todas as vacinas, incluindo vacina contra o vírus da *influenza* e da encefalite, assim como contra o tétano e a pneumonia bacteriana, se reduz com a idade. As respostas anticórpicas primárias em idosos são especificamente fracas e de curta duração, e os anticorpos produzidos apresentam baixa afinidade pelo antígeno.

Embora as alterações da imunidade humoral relacionadas com o envelhecimento possam ser o resultado de defeitos intrínsecos nas células B, a falta de controle regulatório das células B pelas células T também contribui para a produção de anticorpos em baixos níveis e baixa especificidade contra antígenos em idosos. Um dos aspectos envolvidos na interação entre células T e B parece ser a ligação por meio da qual se faz essa comunicação. Estudos em animais mostram que as células T necessitam de estruturas da superfície celular, particularmente, CD40L, para que ocorra perfeita sinalização das células B em repouso. Durante o envelhecimento, o declínio da resposta humoral pode estar relacionado com a queda da expressão de CD40L. Células T em repouso não expressam CD40L até que esteja ativada, e é provável que esse defeito do sinal de transdução nas células T de doadores idosos possa interferir nos passos ligados à expressão de CD40L. A segunda fase da comunicação promovida pelas células T inclui citocinas, tais como IL-2, IL-4, IL-5 e outras, produzidas por células T ativadas. Isso induz a vários estágios da ativação da célula B, proliferação e diferenciação em plasmócitos secretores de anticorpos. A redução da produção de IL-2, associada ao envelhecimento, pode contribuir para o menor estímulo promovido pelo linfócito T para a produção de anticorpos, e, de fato, IL-2 pode, em alguns casos, corrigir a perda da produção de anticorpos *in vitro* relacionada com o envelhecimento.

Observam-se, no idoso, níveis elevados de Ig séricas, especialmente de IgG e IgA; em idosos saudáveis e centenários, esses dois anticorpos podem conferir grande proteção contra infecções virais e bacterianas. De forma interessante, poucos defeitos entre as subclasses de IgG são observados nos idosos, exceto pela deficiência de IgG4. Na realidade, dentre as subclasses de IgG, IgG1, IgG2 e IgG3, são as que estão significantemente aumentadas, enquanto a IgM não se encontra aumentada nos idosos. IgG1 e IgG3 estão principalmente envolvidas nas respostas humorais contra antígenos virais e bacterianos. IgG2 e IgM estão envolvidas na resposta a polissacarídeos (principalmente a antígenos da parede externa de bactérias encapsuladas) e IgG4 e IgE estão, na maioria das vezes, relacionadas com antígenos parasitários, também sendo isótipo de memória em condições de crônica exposição de alta dose de antígeno.

No idoso observa-se redução da produção de anticorpos órgão-específicos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina); elevação da produção de anticorpos não órgão-específicos (p. ex., anti-DNAd, anti-histonas, fator reumatoide, anticardiolipina) e diminuição da produção de anticorpos de alta afinidade pelo antígeno. As alterações dos níveis de autoanticorpos e células B relacionadas com o envelhecimento podem ser explicadas por um número variado de possibilidades, dentre a quais: aumento do número de células B e plasmócitos em diferentes órgãos; aumento do tempo de vida das células B e dos plasmócitos nos centros germinativos; maior produção de Ig por célula.

Imunidade natural

A imunidade natural representa a primeira linha de defesa do organismo e proporciona a base para uma resposta adequada aos patógenos. O envelhecimento está associado à quebra de barreiras epiteliais da pele, pulmões e trato gastrintestinal, o que facilita a invasão das mucosas por organismos patogênicos e resulta em um desafio para o sistema imune natural do idoso.

A função fagocítica é o mecanismo primário pelo qual o sistema imunológico elimina a maioria dos microrganismos patogênicos extracelulares, enquanto macrófagos e granulócitos desempenham função crítica na resistência primária a doenças infecciosas. E, no idoso, a função dessas células está enfraquecida, sendo infecções virais e bacterianas uma das principais causas de doença e morte nesses indivíduos.

Em relação aos neutrófilos dos idosos, os estudos sugerem que essas células apresentam redução geral de suas atividades, ou seja, ocorre preservação ou redução da fagocitose, da quimiotaxia e da degranulação e preservação ou discreta redução da atividade lítica intracelular nessas células em indivíduos idosos.

Defeitos da função fagocítica do macrófago órgão-específico têm sido descritos nos idosos. O número absoluto dos macrófagos não está diminuído nos idosos, porém, mais macrófagos são requisitados para desencadear resposta máxima do linfócito T, entretanto, a capacidade das células mononucleares de indivíduos idosos, assim como de centenários, para produzir citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8, e fator de necrose tumoral a (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*) aumenta com a idade.

O nível plasmático de IL-6 é muito baixo em jovens; no entanto, vários estudos sugerem que ele começa a se elevar em indivíduos saudáveis por volta dos 50 a 60 anos de idade e continua a aumentar até o extremo limite da vida humana. O aumento ocorre tanto em pessoas que usufruem um envelhecimento saudável, assim como naqueles que sofrem de envelhecimento patológico. Altos níveis de IL-6 têm sido encontrados em alta porcentagem de indivíduos centenários, com boas condições de saúde, entretanto, um aumento de IL-6 tem sido mencionado como o mais importante elemento de prognóstico de morbidade e de mortalidade no idoso. De acordo com Franceschi *et al.*,[6] pode-se sugerir que essa situação paradoxal poderia ser explicada, assumindo-se que o aumento da IL-6 com a idade seja a consequência de uma adaptação bem-sucedida a diferentes fatores de estresse, incluindo infecções, durante a vida. Esses autores denominam a redução global da capacidade de enfrentar diferentes fatores de estresse e o aumento concomitante e progressivo do estado pró-inflamatório, característico do processo de envelhecimento, de *inflamm-aging*.

Além das alterações mencionadas anteriormente, é possível que os macrófagos dos idosos apresentem defeitos na expressão de receptores do tipo *toll-like* (receptores de membrana que reconhecem componentes de patógenos), aumentando a suscetibilidade a infecções bacterianas, micóticas e virais bem como sua respectiva gravidade nesses indivíduos.

As células NK representam uma subpopulação de linfócitos que têm uma atividade citolítica espontânea contra vários tipos de tumores ou células infectadas por vírus. As células NK são linfócitos que perderam a molécula CD3 e expressam níveis variáveis de CD16, CD56 e CD57.

Muitos estudos são contraditórios quanto ao número e função das células NK com o envelhecimento; porém, a maioria tem demonstrado aumento dessas células com o envelhecimento, ocorrendo aumento na proporção de células NK e de células T $CD56^+$ e/ou $CD57^+$. A expansão das células NK pode ser explicada como mecanismo compensatório para superar a redução de sua função. Todavia, diversos autores observaram que a capacidade citotóxica da célula NK do sangue periférico está preservada no idoso saudável. Há poucos anos, as células NK foram categorizadas em dois grupos principais com base no nível de expressão de CD56. Essa classificação fenotípica faz uma correlação funcional, sendo as células NK $CD56^{bright}$ o subtipo principal na produção de citocinas e o subtipo $NKCD56^{dim}$ o subtipo com maior atividade citotóxica. Em um estudo recente, observou-se

redução do número de células NK CD56^{bright} no sangue periférico de idosos,[7] uma vez que esta população tem um papel central na secreção de citocinas durante a resposta imune natural. Esse declínio pode contribuir para o enfraquecimento da regulação da resposta imune de idosos. As evidências atuais sugerem que a função das células NK exerça papel essencial na capacidade de se alcançar os extremos de longevidade, impedindo o surgimento das principais doenças. Observa-se que indivíduos muito idosos e centenários com os maiores níveis de número e função das células NK têm preservação das condições endócrinas e da massa muscular.

Ainda não está claro se as células dendríticas são afetadas pelo envelhecimento; porém, os estudos sugerem que a capacidade das células dendríticas de apresentarem antígenos pode ser alterada com o avançar da idade.

Um sumário das alterações dos componentes do sistema imune natural e adaptativo pode ser observado na Tabela 313.1.

Consequências da imunossenescência

A imunossenescência quase sempre se instala insidiosamente, seus efeitos sobre a saúde se tornam mais evidentes durante um estresse fisiológico intenso (cirurgia, falência de múltiplos órgãos, desnutrição, desidratação). Muitas das doenças crônicas que ocorrem nos idosos podem afetar adversamente a função do sistema imunológico e devem ser diagnosticadas e tratadas, quando possível. Fatores genéticos e ambientais também podem contribuir para a ocorrência de disfunção do sistema imunológico do idoso.

Envelhecimento saudável

A contribuição do sistema imunológico para o envelhecimento saudável e a longevidade é uma questão ainda em aberto, porém a preservação do sistema imunológico muito provavelmente seja um fator importante para uma longa expectativa de vida. Indivíduos centenários possivelmente têm seus mecanismos de defesa bem preservados, o que pode contribuir para um envelhecimento saudável. Sansoni *et al*.[8] estudaram a função imune no sangue periférico de idosos centenários e de idosos saudáveis, de acordo com o protocolo Senieur. Eles observaram que os centenários, em geral, seguiam o padrão de modificação da função imune associado à idade, porém que algumas respostas imunológicas (quase sempre a célula NK e a sua capacidade citotóxica) permaneciam em nível elevado de eficiência.

Mortalidade de todas as causas

Estudos de imunossenescência em humanos mostram que alterações observadas na imunossenescência têm profundas consequências na sobrevida dos idosos e são preditores seguros de morbidade e mortalidade nesses indivíduos. Com relação à mortalidade de qualquer causa, podem-se citar dois dentre alguns estudos. No primeiro, o estudo longitudinal de Baltimore, que analisou homens idosos, Bender *et al*.[9] observaram que a queda na contagem absoluta de linfócitos predizia a mortalidade após 3 anos dessa alteração. No segundo, um estudo longitudinal sueco, realizado por Fergunson *et al*.,[10] no qual foram estudados 102 indivíduos, com idade variando de 86 a 92 anos, mostrou que após 2 anos, 75 desses indivíduos estavam vivos e 27 morreram. Os que evoluíram para óbito tinham quatro parâmetros imunológicos alterados, ou seja, diminuição da capacidade proliferativa dos linfócitos, aumento de $CD8^+$, queda de $CD4^+$ e queda de $CD19^+$ (linfócito B).

Em um estudo no qual as alterações da imunossenescência foram analisadas de acordo com um modelo matemático, os autores sugerem que a redução de células T $CD8^+$ virgens é um preditor seguro de mortalidade.[11] Os estudos OCTO[10] e NONA[12] permitiram a identificação de uma medida global de risco imunológico, chamada de fenótipo de risco imunológico (FRI), um grupo de parâmetros biológicos associados à função imune deficiente capaz de predizer o alto risco de mortalidade no idoso.[13–16] O FRI, caracterizado por CD4<CD8, redução do número de células B, baixa resposta proliferativa dos linfócitos, número elevado de células $CD8^+CD28^-$, baixo número de células virgens, soropositividade para CMV e expansão de clones específicos para CMV, representa uma importante ponte entre as funções imunológicas básicas e a gerontologia e proporciona um importante instrumento para a avaliação do estado imunológico do idoso. Outros autores propuseram um fenótipo/genótipo de risco imunológico no idoso (FGRI), em que levam em consideração também os polimorfismos genéticos das citocinas inflamatórias e de outros genes envolvidos na resposta imune:[15,17,18]

- Relação CD4/CD8 < 1

- Resposta proliferativa deficiente das células T aos mitógenos
- Aumento dos níveis de células $CD8^+$ $CD28^-CD57^+$
- Baixos níveis de células B
- Soropositividade para CMV
- Aumento dos níveis de TNF-a
- Aumento dos níveis de IL-6
- Aumento dos níveis de proteína C reativa
- Expansão clonal de células T $CD8^+$ específicas contra CMV ou EBV
- Polimorfismo genético de citocinas pró e anti-inflamatórias.

Doenças degenerativas do envelhecimento

A imunossenescência pode contribuir para várias doenças degenerativas que ocorrem no idoso e que não podem ser consideradas como doenças de origem imunológica.

A produção de autoanticorpos tende a aumentar na presença de doenças crônicas que são prevalentes no idoso e está, algumas vezes, associada à disfunção do órgão ou com doença específica. Por exemplo, altos níveis de autoanticorpos direcionados contra componentes da tireoide, pâncreas, adrenal e hipófise estão associados às deficiências dos respectivos hormônios produzidos por essas glândulas e com doenças associadas (hipotireoidismo, diabetes, hipoadrenalismo, hipopituitarismo).

Outros distúrbios imunológicos presentes no idoso podem estar implicados em diversas condições patológicas tipicamente associadas ao envelhecimento. Por exemplo, linfócitos ativados são encontrados nas lesões ateromatosas e provavelmente participam da gênese da aterosclerose. A presença de linfócitos T próximos às placas neuríticas indica que algum tipo de resposta imunológica ocorre na doença de Alzheimer. Além disso, a associação de proteínas do complemento com as placas senis sugere que a ativação do sistema complemento pode contribuir para a morte do neurônio na doença de Alzheimer. O aumento da produção de IL-6 relacionado com a idade, uma citocina que, dentre outras atividades, induz à reabsorção óssea, pode estar envolvida na gênese da osteoporose e talvez a produção excessiva dessa citocina possa fazer parte da patogênese do linfoma, mieloma e doença de Alzheimer que ocorrem na velhice.

Infecções no idoso

As doenças infecciosas representam uma das cinco principais causas de morte no idoso e são as principais causas de indicação de hospitalização em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Pneumonia e infecções de trato urinário, pele e tecidos moles, reativação de patógenos latentes, tais como o vírus da varicela-zóster, micobactérias e CMV, ocorrem muito frequentemente em idosos. Pneumonia e *influenza* representam a quinta causa de morte em idosos nos países desenvolvidos. A infecção pelo vírus da *influenza* é a causa isolada mais importante de morbidade e mortalidade no idoso nos meses de inverno. Cerca de 90% das mortes causadas por *influenza* são decorrentes de complicação por pneumonia ou por descompensação de doença cardiovascular. Os idosos frágeis, que são os mais vulneráveis a esse tipo de infecção, estão sujeitos a risco de hospitalização e morte 60 vezes maior que idosos saudáveis de faixa etária entre 65 e 75 anos.

Os fatores que contribuem para o risco de infecção e a gravidade dela nos idosos são: desnutrição, alcoolismo, imobilidade, institucionalização e incontinência urinária, geralmente sobrepostos a doenças subjacentes (diabetes, acidente vascular cerebral, neoplasias) e ao declínio da função do sistema imunológico associado à idade.

Como já foi dito, as alterações do sistema imunológico representam um fator permissivo para a ocorrência e gravidade das infecções. No entanto, uma relação causal entre imunossenescência e reativação de algumas doenças infecciosas, em especial, o herpes-zóster e a tuberculose, estão bem definidas.

É importante chamar a atenção para outros aspectos do envelhecimento. Os idosos não são um grupo homogêneo e a variabilidade aumenta à medida que a idade também avança. Heterogeneidade é uma característica da fisiologia do envelhecimento, os indivíduos variam amplamente e a taxa de envelhecimento de cada função também varia muito. Idades biológica e cronológica não são a mesma coisa. O idoso apresenta múltiplas particularidades que levam a uma grande complexidade para quem trata desse indivíduo. Estresses variados, doenças, uso de múltiplos medicamentos, alteração da farmacocinética e limitação da reserva funcional se somam aos outros fatores

que dificultam o diagnóstico e tratamento da infecção em idosos.

As infecções mais comuns nos idosos são causadas por bactérias piogênicas, em particular no trato urinário, pneumonia, diverticulite, endocardite, bacteremia e infecções de pele e tecidos moles (em especial, no pé do diabético).

O tipo de microrganismo encontrado durante uma infecção específica no idoso pode ser diferente. As alterações na microbiologia podem estar relacionadas com a idade por si só e/ou às comorbidades associadas.

Com relação ao quadro clínico, há muito se sabe que o idoso pode apresentar infecção na ausência de sinais ou sintomas clássicos. A febre, que é um dos sinais cardinais de infecção, pode estar ausente ou ser pouco significante em 20 a 30% dos casos, e a sua presença pode sugerir a existência de uma doença grave. Infecções, assim como outras doenças em pacientes geriátricos, podem ocorrer com uma variedade de manifestações não usuais, inespecíficas, não clássicas e atípicas. Alterações inexplicadas da capacidade funcional ou do estado mental, perda de peso e quedas são alguns dos indicativos que podem auxiliar o clínico a suspeitar de infecção em um idoso.

Com relação à avaliação laboratorial, a tríade clássica de leucocitose, neutrofilia e desvio à esquerda, como no jovem, sugerem intensamente o diagnóstico de infecção, porém, essas alterações, se presentes, são pouco sensíveis. A pró-calcitonina, um marcador relativamente específico de sepse grave, não tem sido estudada em idosos. Já a proteína C reativa, apesar de ter pouca especificidade, pode auxiliar se estiver normal, para afastar a presença de infecção ou sugerir a presença desta quando se eleva rapidamente.

Pneumonia

Além do declínio da função do sistema imunológico, alterações intrínsecas do pulmão e da árvore respiratória, associadas ao envelhecimento, podem contribuir para a maior incidência de pneumonia nos idosos. Essas alterações são: menor resposta dos reflexos protetores da via respiratória (mais acentuada na fase pós-acidente vascular cerebral, mas pode ocorrer no idoso normal), diminuição do clareamento mucociliar e redução da imunidade local (menos presença de células T e menor quantidade de Ig).

A mortalidade por pneumonia em idosos é aproximadamente 3 a 5 vezes maior do que no adulto jovem, mas essa taxa é profundamente influenciada por doenças concomitantes. A pneumonia no idoso se apresenta de maneira insidiosa, como já mencionado anteriormente, sem os sintomas clássicos de febre, calafrios, dor pleurítica e tosse produtiva. Em idosos, mal-estar, confusão ou delírio podem ser os únicos sintomas iniciais e taquicardia ou taquipneia podem representar o único sinal que marca o início da pneumonia. Ausência de febre em resposta à pneumonia é vista em 40 a 65% dos casos e está associada a uma pior evolução, particularmente nos casos de pneumonia pneumocócica. As bactérias representam o principal agente etiológico das pneumonias no idoso. *Streptococcus pneumoniae* é o principal patógeno no idoso, assim como no jovem. Entretanto, *Haemophilus influenzae* é relativamente mais comum nos pacientes idosos do que nos adultos jovens. *Moraxella catarrhalis* pode causar pneumonia adquirida na comunidade em indivíduos com bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Os agentes que causam pneumonia atípica no idoso são os mesmos que no jovem, porém, com distribuição dependente da idade diferente. Por exemplo, *Mycoplasma* ocorre no idoso, entretanto, é mais comum no jovem; inversamente, a doença dos legionários é mais comum em idosos do que em jovens. *Chlamydia pneumoniae* ocorre em todos os grupos etários, no entanto, é mais comum em jovens. Pneumonias por riquétsias e parasitas são relativamente raras em idosos imunocompetentes. A principal causa de pneumonia viral no idoso é a *influenza*, que ocorre nos meses de inverno e ocorre em surtos, tanto na comunidade, quanto em hospitais ou asilos.

Infecção do trato urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção mais comum em idoso. Este é um termo amplo, que se refere à infecção predominantemente bacteriana que pode ocorrer em qualquer lugar do trato urinário, desde os rins até o meato uretral. A urina é quase sempre estéril no jovem, enquanto no idoso há grande parcela de pacientes com "bacteriúria assintomática" e isso é paralelo ao aumento de ITU nessa população. Os fatores que contribuem para a colonização bacteriana e ITU incluem: alterações mecânicas (redução da capacidade vesical, contrações vesicais não inibidas, aumento do volume residual), alterações do urotélio (o que aumenta a aderência bacteriana), hipertrofia prostática no homem e alterações hormonais na mulher.

Embora a terapêutica da ITU não seja o objetivo deste capítulo, é importante observar que esforços para

prevenir a progressão da bacteriúria assintomática em ITU têm sido desapontadores e os estudos sugerem que, em idoso, essa afecção não deve ser tratada, mesmo se acompanhada de leucocitúria.

Apesar de a maioria das ITU em idosos ser assintomática e não necessitar de tratamento, ela representa uma das fontes mais comuns de bacteriemia na população idosa. A ocorrência de bacteriúria por volta dos 70 anos é em torno de 20% na população em geral e de 50% nos pacientes em hospitais ou asilos. No sexo masculino, a incidência de ITU aumenta intensamente com a idade, de 2 a 4% entre 65 e 70 anos, e acima de 22% naqueles com mais de 81 anos. A ITU oferece risco potencial para complicações graves, incluindo septicemia, choque séptico, formação de abscessos, coagulação intravascular disseminada, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência renal crônica.

No idoso com ITU, os sintomas clássicos de disúria, urgência e frequência miccional estão ausentes. O paciente pode se apresentar com sutis alterações do estado mental ou com o aparecimento de incontinência urinária que não existia anteriormente.

Escherichia coli é o agente etiológico mais comum no idoso, mas outros agentes gram-negativos também são importantes. Pacientes que residem em asilos e aqueles com sondas ou que têm uropatia obstrutiva são mais propensos a apresentar ITU por agentes mais resistentes, particularmente nos casos de ITU de repetição e usos prolongado de antibióticos. Os patógenos implicados nesses casos são: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* sp. e estafilococos coagulase-negativos.

Infecção da pele e dos tecidos moles

Infecções na pele e partes moles representam o terceiro local mais comum de infecção no idoso, precedidas apenas pelas pneumonias e infecções do trato urinário, e representam um foco reconhecido de septicemia no idoso. Celulite, fasciite necrosante tóxica e úlceras de pressão com septicemia recorrente representam algumas infecções de pele e tecidos moles singulares no idoso. Sua apresentação pode ser considerada singular, tanto por suas manifestações distintas como por sua ocorrência que será descrita adiante.

A reativação da infecção por herpes-zóster é extremamente comum, com pico de incidência entre 50 e 70 anos. Embora essas infecções sejam autolimitadas, complicações graves incluem: disseminação, envolvimento ocular, nevralgia pós-herpética prolongada, paralisia de nervos cranianos, encefalite e meningite. A reativação da infecção por herpes-zóster é considerada por muitos autores um marcador clínico de imunodesregulação associada ao envelhecimento e não propriamente imunodeficiência.

Endocardite bacteriana

Endocardite bacteriana tem sido mais comum em idosos. Essa maior frequência é decorrente do envelhecimento geral da população, maior sobrevida de pacientes com doenças congênitas e valvares cardíacas, além da maior utilização de cateteres causando maior incidência de infecções hospitalares. Nos pacientes idosos, a endocardite infecciosa frequentemente se desenvolve na ausência de doença estrutural cardíaca subjacente, porém, depósitos de ateroma e calcificação do anel mitral são dois fatores de risco importante nessa população. Os agentes mais comuns nessa faixa etária são os enterococos e outras bactérias do trato gastrintestinal.

Resposta febril exuberante nesses pacientes é pouco comum, enquanto as manifestações do sistema nervoso central são mais usuais. O ecocardiograma transesofágico é o principal instrumento diagnóstico e sua sensibilidade é bastante boa. Hemoculturas coletadas adequadamente proporcionam o diagnóstico bacteriológico em 80 a 99% dos casos. Antibioticoterapia prolongada pode ser necessária na dependência do agente infeccioso. A indicação cirúrgica precoce pode ser feita para pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca como resultado de regurgitação aórtica grave. A cirurgia para troca da valva pode ser realizada com morbidade e mortalidade aceitáveis, mesmo em indivíduos muito idosos.

Infecção do trato gastrintestinal

Gastrenterite e colite são também mais frequentes nos idosos. Os fatores associados ao envelhecimento que favorecem o aparecimento dessas infecções em idosos são: redução da acidez gástrica, menor motilidade intestinal, modificação da flora intestinal e maior uso de antibióticos nessa população. Com relação ao sistema imunológico

das mucosas, os estudos existentes são conflitantes e limitados, porém as evidências atuais sugerem que essa resposta esteja comprometida no idoso. Infecções por *Salmonella*, *Escherichia coli* enterorrágica, listeriose e rotavírus são muito mais graves em idosos.

Septicemia

A septicemia tem alta taxa de mortalidade no idoso, sua incidência aumenta cerca de 100 vezes com a idade. Seu diagnóstico requer evidência clínica de infecção associada a sinais de resposta sistêmica à infecção. E, no idoso, a ausência de sinais clínicos precoces que possibilitem o reconhecimento precoce dessa condição clínica representa um desafio para o médico, pois isso dificultará seu diagnóstico e tratamento. Idosos com alteração do estado mental ou descompensação clínica de suas funções vitais devem ser pesquisados para a presença de septicemia.

Os organismos predominantes nas infecções sistêmicas (bacteremia/septicemia) com ou sem foco evidente incluem: Enterobacteriaceae, estreptococos do grupo A ou D, *S. pneumoniae*, *Bacteroides* sp., *S. aureus*, estafilococos coagulase-negativos, *E. coli* e *Klebsiella* sp.

Suscetibilidade a tumores

É difícil afirmar que a incidência de câncer aumenta com a idade, mas alguns tipos de câncer têm maior incidência em idosos, além disso, existem inúmeros fatores, além da imunossenescência, para justificar o aparecimento desses tumores em idosos.

Existem grupos de tumores que ocorrem mais em crianças, outros em jovens e na meia-idade, ao passo que seis principais cânceres (mama, próstata, pâncreas, bexiga, rim e colorretal) ocorrem primariamente no indivíduo idoso. O aumento de tumores em idosos pode ser secundário a vários fatores etiológicos, e não decorre propriamente do processo de envelhecimento. A seguir, serão feitas algumas considerações sobre aspectos genéticos e ambientais, alterações da agressividade do tumor, bem como o papel da idade e do sistema imunológico no desenvolvimento e progressão das lesões neoplásicas.

Fatores genéticos e ambientais

O aumento de tumores comuns em idosos, como o câncer colorretal, pode ser secundário a vários fatores etiológicos. Por exemplo, esse tipo de câncer pode ocorrer em idade avançada porque requerem longo tempo para que as células epiteliais fiquem expostas às substâncias carcinoides, antes que a neoplasia se desenvolva. Outro tumor que se desenvolve após exposição prolongada a um agente carcinoide é o carcinoma de pulmão. Especificamente, o risco de desenvolver carcinoma de pulmão é muitas vezes maior nos indivíduos que fumam mais de dois maços de cigarros por dia, há pelo menos 10 anos, entretanto, o risco de desenvolver câncer de pulmão se reduz em pelo menos 60% após 10 anos da cessação do hábito do tabagismo, e essa redução é maior quanto maior for tempo dessa cessação. Assim, o tempo do tabagismo, e não a idade ou a imunidade, é o principal fator para causar o aparecimento da maioria dos casos de carcinoma de pulmão.

Alterações da agressividade do tumor com o envelhecimento

Os dados atuais não permitem a generalização sobre a agressividade dos tumores com o envelhecimento. Por exemplo, estudos sugerem que o prognóstico do câncer de mama é melhor em mulheres idosas pós-menopausa. Câncer de mama, que ocorre em mulher após a menopausa, pode ser biologicamente diferente daquele que ocorre na pré-menopausa. Na maioria dos pacientes com o tipo de câncer comum no adulto, especialmente naqueles com história familiar positiva, quase sempre a doença é mais agressiva no jovem do que no indivíduo mais idoso. Assim, a literatura não apoia a ideia de que os tumores sejam mais agressivos em indivíduos acima de 65 anos de idade do que nos mais jovens.

Idade e imunidade no desenvolvimento e progressão das lesões neoplásicas

É difícil apoiar o conceito de que a incidência de câncer aumenta com a idade em consequência exclusiva ao declínio da função do sistema imunológico. A determinação e separação dos efeitos do envelhecimento ou da imunidade no desenvolvimento e progressão de lesões neoplásicas é muito difícil de averiguar. Algumas indagações ainda estão sem resposta em relação ao papel da imunossenescência e desenvolvimento de neoplasias. Se um

declínio da função do sistema imunológico com a idade é responsável pelo aumento do desenvolvimento de tumores específicos com a idade, por que estes não são mais agressivos na população idosa na qual o sistema imunológico deveria controlar sua progressão? Um segundo aspecto é que se o declínio no sistema imunológico é responsável pela maior incidência de tumores, por que alguns tumores têm o pico de incidência antes da imunossenescência? Imunossenescência e início do tumor podem estar relacionados com alguns tipos de tumores (mama, colorretal e próstata) e para alguns subgrupos de tumores, entretanto, a maioria dos tipos de tumores, incluindo a maioria dos carcinomas de pulmão, ocorre antes dos 60 anos de idade, idade na qual não há associação com acentuada alteração do sistema imunológico. Uma explicação para essas observações é que existem mecanismos subjacentes que coordenadamente regulam a imunossenescência e a incidência e agressividade dos tumores. Por exemplo, a redução da entrada no ciclo celular relacionada com a idade pode ocorrer em células imunes normais e em células tumorais, no entanto, a ocorrência de um tumor agressivo e de uma resposta imunológica agressiva ao tumor declina com a idade. Acredita-se que a principal relação causal entre imunossenescência e neoplasias e seja o aumento da incidência de desordens linfoproliferativas nos idosos.

Autoimunidade

Embora esteja bem estabelecido que os linfócitos T e B perdem sua capacidade de responder adequadamente aos estímulos antigênicos com o envelhecimento, as doenças autoimunes não constituem uma característica óbvia do envelhecimento, sendo muito mais comum a presença de autoanticorpos do que propriamente a presença de doenças autoimunes, e a maioria das doenças autoimunes clássicas ocorre em jovens.

Doenças como arterite temporal, polimialgia reumática, anemia perniciosa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, penfigoide bolhoso, fibrose pulmonar idiopática, porém, são exemplos de enfermidades autoimunes mais frequentes em idosos do que em jovens.

Alguns aspectos clínicos devem ser considerados quando se avalia um idoso com doença autoimune, como: (1) doenças autoimunes comuns em adultos jovens e de meia-idade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren) geralmente têm manifestação atípica no idoso; (2) algumas vasculites sistêmicas, tais como a poliarterite nodosa ou a granulomatose de Wegener, podem apresentar uma manifestação clínica similar no idoso e no indivíduo de meia-idade; porém, o idoso apresenta maiores morbidade e mortalidade; (3) o diagnóstico de algumas doenças autoimunes no idoso (miopatias inflamatórias e síndrome antifosfolipídio) implica a necessidade de se investigar uma doença neoplásica subjacente.[19]

Gamopatia policlonal

A frequência de paraproteinemia idiopática aumenta de < 1% por volta dos 50 anos para cerca de 5 a 20% por volta dos 90 anos de idade. Acredita-se que a disfunção do linfócito T esteja envolvida na patogênese dessa disglobulinemia.

Alergia

Muitos autores sugerem que a incidência de início de sintomas alérgicos, assim como a gravidade deles diminui com a idade, entretanto, o número atual de estudos não permite concluir de modo decisiva que a incidência de alergia diminua com a idade. De modo geral, os quadros alérgicos persistem com a idade e podem, ocasionalmente, iniciar na velhice (uma pequena revisão sobre este assunto foi realizada recentemente por Cardona *et al.*[20]

Rejeição a transplantes

Com relação aos transplantes, de forma geral, a rejeição aguda diminui com a idade do paciente. Isso fica bem demonstrado no transplante de tecido não vascularizado, tal como a córnea. Isso, porém, ocorre também em transplantes de órgãos vascularizados, tais como os rins. A rejeição de um tecido estranho é facilitada tanto pela imunidade natural quanto pela adaptativa, mas só esta última é essencial para que ela ocorra. A rejeição aguda clinicamente detectada ocorre quando as células escapam dos efeitos dos medicamentos imunossupressores.

Os mecanismos celulares subjacentes, responsáveis pela menor rejeição, podem ser um defeito no sinal de transdução celular, acarretando menor ativação das células do sistema imunológico ou queda da resistência contra

os medicamentos imunossupressores. Isso sustenta o ponto de vista de que uma terapia imunossupressora menos intensiva é desejável no receptor idoso. Em resumo, o declínio da rejeição aguda com o avançar da idade pode se dar tanto por imunossenescência quanto por menor resistência aos fármacos imunossupressores.

Resposta à imunização

Imunização ou vacinação constitui um importante método na prevenção de doenças. O objetivo primário da vacina é desenvolver uma proteção imunológica eficaz e de longa duração por meio da qual o primeiro encontro com o patógeno é "lembrado", levando a uma melhor resposta imunológica, impedindo, ou pelo menos reduzindo, os efeitos da gravidade de uma infecção. Este objetivo é atingido pela geração de células T e B de memória e da produção de anticorpos. O compartimento de células T de memória consiste em células T $CD4^+$ e $CD8^+$ que rapidamente adquirem funções efetoras para destruir células infectadas e/ou produzir citocinas pró-inflamatórias que inibem a replicação do patógeno. As células T $CD4^+$ também auxiliam as respostas das células B e aumentam o desenvolvimento das células T $CD8^+$, pela ativação de células apresentadoras de antígenos ou pela secreção de citocinas como IL-2, IL-4 e IL-5. O compartimento de células B de memória consiste em células B efetoras de vida longa (plasmócitos), que secretam anticorpos "neutralizadores" de alta afinidade. A eficácia da vacina depende da capacidade do indivíduo em exibir uma resposta imune adequada.

Há muito tempo se sabe que indivíduos idosos falham em produzir uma resposta imunológica vigorosa, em particular a antígenos não previamente expostos. Dessa forma, o idoso não costuma desenvolver uma proteção ampla após imunização, tendo resposta menos intensa e de menor duração do que o indivíduo jovem.

Os estudos demonstram claramente o papel da imunossenescência, provocando redução da produção específica de anticorpos, quando se administram vacinas contendo antígenos, aos quais os idosos não tinham imunidade prévia induzida por infecção natural (p. ex., toxoide tetânico, vírus da hepatite B). Já os efeitos do sistema imunológico do idoso, na resposta anticórpica a vacinas em pacientes com imunidade prévia induzida por infecção natural ou imunização prévia (vacina antipneumocócica ou anti-*influenza*), ficam mais difíceis de serem avaliados, mas não há dúvida de que essas vacinas sejam menos eficazes nos idosos do que em jovens saudáveis. Por exemplo, os estudos sugerem que 30 a 40% dos idosos saudáveis que recebem imunização contra *influenza* não desenvolvem imunidade protetora contra essa doença. Com relação à duração da proteção conferida pela vacina, que muitas vezes é menor do que no jovem, um aspecto prático que deve ser lembrado é o reforço da vacina antitetânica, que no jovem é preconizado a cada 10 anos e no idoso, em decorrência dessas alterações do sistema imunológico, diversos autores têm sugerido que esse reforço seja realizado a cada 5 anos, após os 65 anos de idade. Apesar dessa menor eficácia, os dados epidemiológicos sustentam a vantagem da vacinação nos idosos, mostrando redução da morbidade e da mortalidade.

Avaliação laboratorial do sistema imunológico

Com vimos, até o momento não existe um marcador biológico específico de imunossenescência; tanto a avaliação do fenótipo de risco imunológico como a mensuração do tamanho do telômero dos leucócitos, que podem nos dar uma noção do estado imunológico do idoso, compreendem uma avaliação cara e utilizada nos ambientes de pesquisa.

Na prática clínica, podemos recomendar a realização do hemograma, para avaliar a contagem e o diferencial dos leucócitos, que não variam significantemente com o envelhecimento, a eletroforese de proteínas, que pode auxiliar na avaliação nutricional do idoso e mostrar se está ocorrendo alguma alteração nas gamaglobulinas, e a dosagem quantitativa das Ig, tipicamente IgG; IgA e IgM não se alteram com o envelhecimento ou podem se elevar discretamente. Uma elevação de IgE é vista geralmente em doenças alérgicas, mas pode servir como sugestiva de um desvio do sistema imune para a resposta Th2, estando o indivíduo menos capacitado para combater infecções. Além disso, a IgE pode estar elevada em infecções parasitárias, em linfomas, no vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) e em algumas doenças inflamatórias. O teste cutâneo de hipersensibilidade tardia oferece uma noção da imunidade celular, porém, não é tão acessível na rotina clínica como os outros exames anteriormente mencionados.

Outros exames, como glicemia, dosagem de colesterol total e frações, creatinina, exames da função hepática, podem evidenciar alguma outra doença concomitante ou causadora de imunodeficiência secundária.

Diagnóstico diferencial

A diferenciação entre declínio da função imune associado à idade e as causas secundárias de imunodeficiência nem sempre é fácil, mas uma causa secundária sempre deve ser pesquisada. Dentre as causas secundárias de imunodeficiência no idoso, a desnutrição é a mais frequente, principalmente nos pacientes internados em hospitais ou asilos e naqueles cronicamente doentes. Outras causas são: uso de medicamentos que provocam alteração do sistema imunológico, diabetes e outras doenças do sistema endócrino, neoplasias, estresse, depressão, infecções agudas e crônicas.

Mecanismos implicados na gênese da imunossenescência

Nenhum fenômeno isoladamente é suficiente para explicar a imunossenescência. Algumas hipóteses tentam explicar o envelhecimento do sistema imunológico, uma delas seria a do limite de divisão celular: existe um "limite" de divisão celular para todas as células, o que pode ser também aplicado às células que fazem parte do sistema imunológico.

Papel do timo

A atrofia tímica é um fator muito importante na imunossenescência, porém não é a responsável única por esse processo. A involução do timo é o evento mais notório dentre as alterações anátomo-histológicas que acompanham o processo de envelhecimento. Esse processo de involução alcança seu máximo por volta dos 50 anos. Estima-se, porém, que a atrofia completa do timo ocorreria por volta dos 120 anos. A involução do timo não é representada somente por seu aspecto anátomo-histológico, no qual ocorre substituição do tecido imunológico por tecidos fibroso e adiposo, mas também por seu aspecto funcional. Não podemos esquecer que o timo é, também, um órgão endócrino, e com o envelhecimento ocorre diminuição dos hormônios tímicos, cujo papel é importante na diferenciação dos linfócitos. A redução da função tímica, com o avançar da idade, é corresponsável pelo declínio funcional das células T, não sendo esse declínio o resultado exclusivo da redução numérica dessas células.

Hematopoese

A função basal do sistema hematopoético está mantida durante o envelhecimento. Entretanto, está diminuída a capacidade para enfrentar o estresse hematopoético, por exemplo, sangramento agudo. Isso chama a atenção para o possível declínio da função hematopoética da célula primordial. Esse declínio pode ser intrínseco, da própria célula primordial, e/ou estar relacionado com fatores ambientais, por exemplo, a células estromais da medula, citocinas, hormônios. Esse declínio do potencial hematopoético poderia contribuir para a alteração da função imune observada no envelhecimento. As alterações da hematopoese, associadas ao envelhecimento, poderiam contribuir para a imunossenescência em três níveis: (1) redução da capacidade de autorrenovação de todo o *pool* de células primordiais; (2) redução da capacidade de gerar células sanguíneas e (3) redução das células comprometidas com a linfopoese. A celularidade da medula óssea diminui com o envelhecimento; porém, só por volta dos 80 a 100 anos, a atividade proliferativa atinge seu pico na meia-idade e então decresce gradualmente, associada a aumento das porcentagens de células apoptóticas.

Papel do citomegalovírus

Um achado frequente do sistema imune do idoso é a expansão oligoclonal de populações de células T. Embora a etiologia da expansão clonal de populações de linfócitos T não seja completamente conhecida, as evidências se acumulam no sentido de demonstrar que infecções virais repetidas ou o estabelecimento de infecções crônicas dirijam o repertório de células T $CD8^+$ no sentido da oligoclonalidade. Formulou-se a hipótese de que a estimulação antigênica crônica pelo CMV, cuja infecção poderia ocorrer em qualquer estágio da vida, leve a aumento de células T senescentes e disfuncionais, e, dessa forma, contribua para a alteração mais geral do sistema imune do idoso, e este achado estaria associado à mortalidade precoce.[13] Nesta hipótese, o espaço imunológico estaria preenchido por clones de células T altamente diferenciadas contra epítopos do CMV e haveria comprometimento da resposta das células T $CD8^+$ a novos antígenos ou mesmo a antígenos que já tivessem sido expostos aos indivíduos idosos.

Diante desse fato, levanta-se a hipótese de que a imunossenescência tenha um componente infeccioso na sua gênese.

Apoptose

Com relação à apoptose, Potestio *et al*.[21] estudaram amostras de sangue de indivíduos de diversas faixas etárias, desde sangue de cordão umbilical até idosos de 102 anos de idade, e eles observaram: aumento da expressão do marcador de apoptose CD95 (APO1/FAS) com o processo de envelhecimento, e esse aumento era maior nos indivíduos entre 61 e 74 anos de idade, e os indivíduos muito idosos tinham expressão de CD95 semelhante à dos indivíduos jovens; que o aumento da expressão de CD95 era mais acentuado nas células $CD4^+$; ele ocorre tanto em linfócitos maduros quanto em linfócitos virgens.

A maioria dos estudos sugere que o envelhecimento esteja associado à redução da apoptose nas células $CD8^+$ e a aumento da apoptose nas células $CD4^+$. A apoptose tem papel importante no desenvolvimento do sistema imunológico e na manutenção da função imune no organismo adulto e muito provavelmente está envolvida na imunossenescência.

Telômeros e telomerase

Um achado comum em diferentes tipos celulares que estão sofrendo um processo de senescência replicativa é o encurtamento dos telômeros. Estes são sequências repetitivas do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) da porção final do cromossomo e são críticos para a estabilidade do genoma, a proteção da degradação das porções finais do cromossomo e da prevenção da fusão aberrante das extremidades finais do cromossomo. O encurtamento do telômero sinaliza o envelhecimento celular, ou seja, a diminuição de sua capacidade de divisão. Com o processo de envelhecimento, ocorre diminuição da telomerase, enzima que "modela" as repetições teloméricas que acontecem nas extremidades dos cromossomos. A maioria das células somáticas perde a atividade da telomerase e gradualmente perde DNA telomérico durante o envelhecimento replicativo, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Os linfócitos T, obtidos de indivíduos centenários, de culturas de longa duração ou de pessoas sofrendo de doenças crônicas, mostram dramáticas diminuições das extensões teloméricas, enquanto as células progenitoras hematopoéticas mantêm níveis elevados de telomerase e longos telômeros.

Genética

Embora seja necessário avaliar uma ampla gama de alterações genéticas, estudos têm sido realizados no sentido de avaliar a relevância do HLA e do perfil genotípico da produção de citocinas como preditores de envelhecimento saudável.

Inflamm-aging

Um achado típico do envelhecimento é um estado de baixo grau de inflamação crônica, caracterizado pela produção de citocinas pró-inflamatórias e subsequente aumento de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa. As características genéticas do indivíduo têm um papel importante na predominância ou não da produção de citocinas pró-inflamatórias. Outros fatores que parecem contribuir para esse estado pró-inflamatório são o aumento da adiposidade, especialmente troncular, a diminuição dos hormônios sexuais e algumas doenças crônicas, como o diabetes e a insuficiência cardíaca.

Acredita-se que a capacidade de manter um baixo grau de inflamação estaria correlacionada com a maior longevidade.[22]

Por outro lado, um estado inflamatório crônico favoreceria o aparecimento de doenças crônicas relacionadas com o envelhecimento, tais como o diabetes melito tipo 2, a artrite reumatoide, a osteoporose e a aterosclerose.[22]

Ativação celular

Diversos passos desde a apresentação do antígeno até a produção de interleucinas e proliferação celular podem estar alterados no sistema imunológico do idoso. A seguir, chamaremos a atenção para alguns deles. Como já foi dito anteriormente, o envelhecimento está associado a progressivo aumento das células T, que deixam de expressar

a molécula coestimulatória CD28. Essa queda da expressão de CD28 é notada principalmente nas células $CD8^+$ de memória. A molécula CD28 é um importante sinal coestimulatório no processo de ativação celular. Além disso, essa molécula desempenha outros papéis, destacando-se dentre eles o aumento da indução da enzima telomerase. Recentemente, alguns autores vêm sugerindo que a queda da expressão de CD28 seja considerada um marcador do envelhecimento do sistema imunológico.

Outro aspecto interessante é o papel das pontes lipídicas da membrana dos linfócitos. Alterações do conteúdo lipídico e da fluidez da membrana das células T ocorrem com a idade, e acredita-se que as propriedades físico-químicas das membranas sejam mais importantes na ativação celular através das moléculas coestimulatórias do que propriamente o número destas moléculas na superfície celular. Com base neste fato, estudos estão sendo realizados no sentido de avaliar o efeito da utilização de lipídios na modulação da resposta imune.

A existência de um distúrbio do fluxo de cálcio para o interior da célula poderia explicar a dificuldade em ativar os linfócitos T, e o déficit funcional da enzima quinase proteica C deve ser um dos principais responsáveis por esse distúrbio. Uma série de anormalidades pode ocorrer em nível de DNA com o processo de envelhecimento. A frequência de mutação no DNA dos linfócitos é estimada em 1,6% ao ano; em paralelo, o mecanismo de reparação do DNA está diminuído com o envelhecimento.

Papel do sistema endócrino

Outro aspecto que tem sido estudado é a inter-relação entre o sistema imunológico e o sistema endócrino, havendo a sugestão de que as alterações hormonais associadas ao envelhecimento teriam repercussões sobre o sistema imunológico do idoso. No envelhecimento ocorre declínio dos hormônios periféricos e aumento de alguns hormônios hipofisários (exceto do hormônio do crescimento), porém o cortisol e a norepinefrina diminuiriam menos que os outros hormônios periféricos, havendo, assim, um aumento relativo desses dois hormônios que poderiam ter uma parcela de responsabilidade pelo desvio do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2.

Possíveis intervenções na imunossenescência

Não há dúvida de que medidas que retardem ou revertam a imunossenescência possam ter um impacto benéfico na morbidade e mortalidade dos idosos, e são fundamentais para um envelhecimento saudável. Entretanto, poucas estratégias estão perfeitamente consolidadas para sua utilização na prática clínica diária.

Atualmente, as principais intervenções com vistas a retardar ou reverter os efeitos da imunossenescência são conhecidas como "os 3R do rejuvenescimento": *restoration*, *replacement and reprogramming*, ou seja, restauração, substituição e reprogramação do sistema imune.[23] Se considerarmos o papel do timo no envelhecimento do sistema imune, a ideia seria tentar a restauração do *pool* de linfócitos T periféricos.[23] A restauração consistiria na administração de citocinas (IL-7), hormônios, como o hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*), fator de crescimento semelhante à insulina 1(IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*),[24] de fatores de crescimento, por exemplo, fator de crescimento de queratinócitos (KGF, *keratinocyte growth factor*), fator de crescimento de fibroblastos 7 (FGF-7, *fibroblast growth factor 7*), fator de crescimento do nervo (NGF, *nerve growth factor*), de vitaminas e nutrientes (vitamina D, zinco etc.),[25] todos reconhecidos por sua participação na criação de um ambiente favorável à produção de células pelo timo.[23] As estratégias de substituição consistem em substituir células defeituosas, senescentes ou insuficientes pelas células imunocompetentes por meio de transferência adotiva ou produção *in vitro* a partir de células progenitoras.[23,26] A reprogramação visa melhorar a capacidade do sistema imunológico pela regulação da atividade da telomerase e do alongamento dos telômeros.[27]

Por outro lado, com base na fisiopatologia da imunossenescência, cinco grupos principais de intervenção podem ser teorizados. São eles: (1) redução da exposição antigênica e da carga antigênica crônica; (2) adiamento da involução do timo; (3) eliminação de megaclones; (4) restauração da coestimulação e (5) neutralização da inflamação.

Redução de exposição antigênica e carga antigênica crônica

Uma vez que, durante a vida, o indivíduo é submetido à exposição aguda ou crônica a bactérias, vírus e outros

patógenos ou antígenos, o que pode induzir a progressivo aumento do estado inflamatório durante o envelhecimento, qualquer procedimento que evite uma sobrecarga extra ao sistema imune é altamente recomendado. Dessa forma, deve-se prestar atenção no sentido de impedir o desenvolvimento ou promover o tratamento de fontes de estimulação antigênica crônica, tais como infecções crônicas, muitas vezes subclínicas, da cavidade oral, trato gastrintestinal e trato geniturinário. Tratamentos probióticos e vacinas vêm sendo estudados para prover a manutenção da composição da flora intestinal dos idosos. Em paralelo, outra estratégia para neutralizar a carga antigênica é a realização de vacinas contra agentes infecciosos comuns, tais como o vírus da *influenza* e o CMV. Uma vez que a infecção pelo CMV parece ser um dos fatores fundamentais na fisiopatologia da imunossenescência, e em vista do número crescente de indivíduos que se tornam soropositivos para esse vírus com a idade, a vacinação contra ele deve ser considerada; porém, até o momento, não se dispõe de uma vacina altamente eficaz, que promova proteção a longo prazo. Devemos lembrar que ainda que a imunização seja um bom método para a prevenção de doenças, os idosos, em decorrência da imunossenescência, não apresentam resposta totalmente efetiva à vacinação.

Adiamento da involução do timo

Embora estratégias tenham sido analisadas para tentar impedir a involução do timo, até o momento, nenhuma medida mostrou-se eficaz para alcançar esse objetivo.

Eliminação de megaclones

O idoso frequentemente apresenta expansões oligoclonais de células T, especialmente de células T $CD8^+$, muitas vezes associadas à soropositividade contra o CMV, o que está associado a muitas das alterações fenotípicas e funcionais das células T. A remoção desses megaclones poderia promover melhor função do sistema imune do idoso, porém ainda não temos medidas efetivas para a remoção desses.

Restauração da coestimulação

Como já foi dito anteriormente, o envelhecimento é acompanhado de aumento dos linfócitos T de memória que não expressam o receptor CD28, a principal molécula coestimulatória necessária para a ativação funcional da célula T. Assim, a estratégia de forçar a expressão dessa molécula poderia permitir o retorno da função das células T, o que pode ser realizado *in vitro*, com a reintrodução do gene da molécula CD28, porém ainda não se sabe quanto tempo a célula, que volta a apresentar essa molécula em sua superfície, retém a capacidade proliferativa, sendo necessários outros estudos.

Neutralização da inflamação

O envelhecimento pode se associar a um estado inflamatório, conhecido como *inflamm-aging*, conforme mencionado anteriormente. Diversas medidas têm sido propostas com base nessa alteração observada na imunossenescência, tais como o uso de anti-inflamatórios não hormonais, ingestão de vitaminas e minerais. Entretanto, até o momento, nenhum consenso foi estabelecido no sentido de se utilizarem esses medicamentos com o objetivo básico de reverter o estado inflamatório crônico observado em idosos.

Outras medidas

A atuação sobre o estilo de vida e sobre os cuidados com a saúde, durante toda a vida, deve ser realizada para a preservação da função do sistema imunológico durante o envelhecimento.

A significância do estado nutricional na integridade do sistema imunológico é bem estabelecida e deve ser levada em consideração no acompanhamento de idosos. Estudos em roedores têm mostrado que a restrição calórica da dieta, sem desnutrição, prolonga a vida, diminui a incidência de câncer, e outras doenças associadas ao envelhecimento. A possibilidade da restrição calórica pode ter efeitos benéficos similares em seres humanos, e está sendo testada em primatas. Vários micronutrientes, incluindo zinco, selênio e vitamina E, têm papel importante na função das células fagocitárias; em particular o déficit de zinco tem sido associado ao risco aumentado de infecções bacterianas. Deve-se chamar a atenção para o fato de que tanto a carência de zinco quanto o excesso desse mineral

são prejudiciais ao sistema imune. Vários estudos, com base na suplementação experimental da dieta de idosos, com um ou mais nutrientes ou vitaminas, têm demonstrado melhora de vários parâmetros imunológicos, tanto na imunidade celular, com melhora dos testes de hipersensibilidade tardia, aumento do número de células T auxiliares, melhora da proliferação celular, assim como da imunidade humoral. Assim, a realização de uma boa intervenção nutricional pode ser instrumento significativo para a melhora do sistema imunológico. Até o momento, não há consenso de que se deva fazer suplementação de micronutrientes em idosos com a finalidade de manter ou melhorar a função do sistema imunológico, estando apenas preconizada a administração dessas substâncias aos idosos que tiverem comprovada deficiência dessas.

A desidroepiandrosterona (DHEA) é um importante hormônio adrenal com função ainda não totalmente esclarecida e que tem sua produção diminuída com o envelhecimento. Tanto em animais quanto em seres humanos, baixos níveis de DHEA estão associados a diversos problemas do envelhecimento, imunossenescência, aumento da mortalidade, aumento da incidência de diversos tipos de neoplasias, distúrbio do sono (insônia), diminuição da sensação de bem-estar, osteoporose e aterosclerose. Isso sugere, portanto, que a deficiência de DHEA que ocorre nos idosos pode participar do desenvolvimento de doenças comuns no idoso. Como a DHEA modula o metabolismo energético, baixos níveis poderiam afetar a lipogênese e gliconeogênese, aumentando o risco de diabetes melito e de doença cardíaca. A administração de DHEA em camundongos idosos regulariza significantemente a imunossenescência, sugerindo que esse hormônio tem papel-chave no envelhecimento e na imunorregulação nesses animais. Outros estudos com ratos idosos mostraram que a administração de DHEA aumentou a resposta anticórpica e reverteu a produção desregulada de citocinas pelas células T. O tratamento de pequeno número de indivíduos com DHEA na dose de 50 mg/dia, durante 5 meses aumentou a mitogênese da célula T e a produção de citocinas. Apesar de seus efeitos aparentemente benéficos para os sistemas imunológicos dos idosos, seu uso ainda não está indicado nesses indivíduos.

O GH tem efeitos imunoestimuladores que incluem a estimulação de fagócitos e produção de citocinas, que podem proteger contra infecção bacteriana. Idosos com deficiência de GH têm baixos níveis de atividade da célula NK, podendo ser parcialmente restauradas pela exposição, *in vitro*, dessas células à proteína precursora do GH. Senhoras idosas, acompanhadas em um estudo em que receberam hormônio de crescimento durante 6 meses, não apresentaram alterações da capacidade proliferativa dos linfócitos ou do número médio dos linfócitos T "virgens", quando comparadas a controles não tratadas. Apesar dos benefícios citados, esses hormônios podem apresentar efeitos deletérios ao organismo e, até o momento, não estão autorizados para serem utilizados com finalidade imunorrestauradora nos idosos.

A imunoterapia com citocinas recombinantes tem sido aventada como uma forma de aumentar a função dos linfócitos T. Por exemplo, a IL-12, produzida pelos macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos, é uma citocina fundamental com múltiplas propriedades imunorreguladoras que estimulam as citocinas Th1; a terapia com IL-12 recombinante, isoladamente ou em associação com vacina contra a *influenza*, poderia aumentar as respostas citotóxicas das células T e diminuir a morbidade e mortalidade da *influenza* em idosos. Também a administração de IL-2 recombinante tem sido aventada com o objetivo de melhorar a função do sistema imunológico do idoso. Até o momento, porém, as citocinas não têm sido utilizadas com finalidade imunorrestauradora em idosos.

No futuro, é possível que a terapia genética possa ser utilizada para reverter algumas das alterações que ocorrem no sistema imunológico do idoso, no entanto, no momento, os estudos ainda são incipientes.

Exercício físico realizado regularmente por idosos está associado a aumento da resposta a vacinas, à redução do número de células T senescentes, ao aumento da proliferação de células T, à redução do nível sérico de citocinas pró-inflamatórias, ao aumento da atividade fagocítica dos neutrófilos, à redução da resposta inflamatória diante de uma infecção bacteriana, ao aumento da atividade citotóxica das células NK e ao aumento da extensão dos telômeros dos leucócitos (conforme revisado por Simpson *et al.*),[28] o que sugere que a prática regular de atividade física é capaz de regular a resposta imune e retardar o início da imunossenescência. Porém, acredita-se que esse benefício seja observado em indivíduos que praticam atividade física em quantidade e tempo suficiente para causar outros benefícios no organismo, tais como a manutenção do consumo máximo de oxigênio.[29]

Prognóstico

Deve-se ter em mente que os idosos representam um grupo heterogêneo em que a idade biológica e a cronológica não são as mesmas, de forma que as alterações observadas na imunossenescência não ocorrem de

forma uniforme e nem em todos os indivíduos.

Embora ainda não estejam completamente definidas todas as modificações que ocorrem no sistema imunológico do idoso e os mecanismos fisiopatológicos nelas envolvidos, estão claras suas principais consequências clínicas. Porém, no momento, são poucas as medidas terapêuticas que parecem ser clinicamente aplicáveis e eficazes para bloquear ou reverter a imunossenescência, mas as evidências sugerem que um estilo de vida saudável, com a prática de atividade física moderada e regular e o emprego de uma dieta adequada às necessidades calóricas, seja a principal chave para a manutenção da integridade do sistema imunológico durante o processo natural de envelhecimento.

Capítulo 314

Suscetibilidade a Doenças e o Complexo Principal de Histocompatibilidade

Dewton de Moraes Vasconcelos e Alexandre de Almeida

Introdução

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*) é um conjunto de aproximadamente 400 genes relacionados, estendendo-se por aproximadamente 4.000.000 de pares de bases (bp, *base pair*), presentes, no homem, no braço curto do cromossomo 6 (Figura 314.1), e que foi primeiro identificado devido aos seus efeitos em tumores e rejeição de transplantes.[1,2] Os produtos da expressão desses genes são, na sua maioria, relacionados com o sistema imune (moléculas de MHC classes I e II). As moléculas de MHC são proteínas de superfície cuja função é ligar-se a fragmentos de antígenos e apresentá-los a células do sistema imune (linfócitos T), dando início à resposta imunológica.[3-5]

Nomenclatura

Um dos tópicos mais confusos no estudo do MHC diz respeito à nomenclatura utilizada.

O MHC murino é denominado H-2 porque ele foi o segundo lócus envolvido no controle da expressão de antígenos eritrocitários descrito por Gorer.[6,7]

O MHC no rato é denominado RT1, e praticamente todos os MHC de outras espécies são conhecidos como variantes da denominação utilizada para o ser humano, HLA (*human leukocyte antigen*). Assim, temos ChLA para o chimpanzé, DLA para o cão, GPLA para o *hamster*, SLA para os porcos, RLA para o coelho e RhLA para o macaco *rhesus*.

Para o MHC humano, existe uma nomenclatura padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é periodicamente avaliada e revisada[8,9] (Tabela 314.1).

Convencionou-se que o lócus genético é indicado em itálico e a proteína codificada é representada por uma fonte padrão.

Genes MHC específicos são designados por uma ou mais letras para o lócus (p. ex., H-2 K, H-2D, H-2L, H-2IA, no camundongo, e HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, no homem). Diferentes alelos e as proteínas de superfície produtos da sua expressão são representados, no camundongo, pela adição de uma letra sobrescrita (p. ex., H-2K^b e H-2K^d são alelos distintos no mesmo lócus). No homem, a representação faz-se pela adição de uma letra ou de uma letra e um número (HLA-A2 e HLA-A3 são alelos, bem como HLA-B8 e HLA-B27). A designação precisa de um gene é feita pela adição de um número seguindo o lócus (p. ex., HLA-A*0101 e HLA-DRB1*0101).

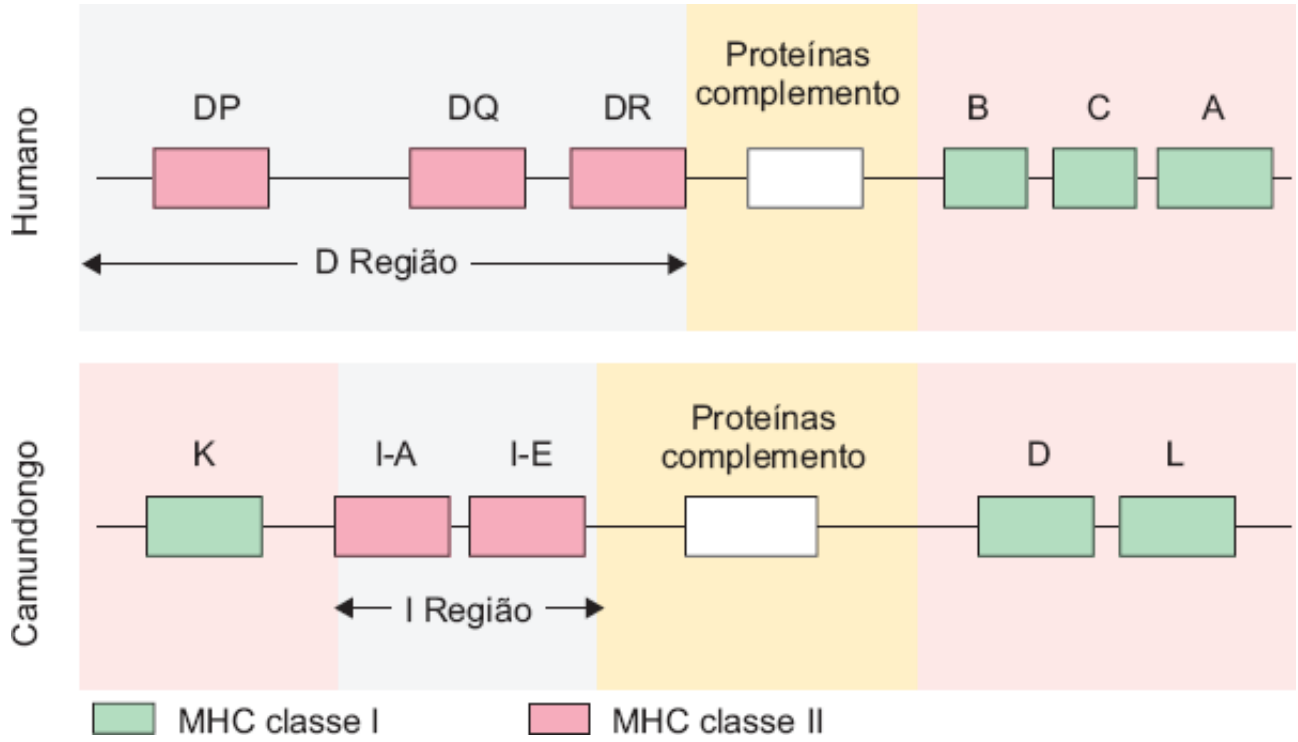

Figura 314.1 Organização estrutural do gene do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano (HLA) e murino (H-2). As caixas de cor verde representam os genes das moléculas de classe I (nos humanos, o HLA-A, B, C) e em rosa os genes das moléculas de classe II (HLA-DP, DQ e DR). Em branco, temos as moléculas do sistema complemento (C2, C4, fator B), algumas vezes chamadas de moléculas de classe III do HLA.

Tabela 314.1 Nomenclatura do sistema HLA.

HLA	-A	*	01	01	01	01N
Lócus	Gene	Separador	Alelo	Proteína específica	Substituição sinônima em região codificante	Substituição em sequência não codificante, com expressão nula

HLA = antígeno leucocitário humano. (Adaptada de Dyer *et al.*)[11]

Paralelamente à nomenclatura genética, um sistema de nomenclatura para as proteínas produtos de expressão desses genes foi desenvolvido, e seu uso enfatiza as diferenças estruturais e funcionais entre elas. A principal distinção entre as moléculas de MHC é feita entre as moléculas MHC de classes I (MHC-I) e II (MHC-II). Moléculas MHC de classe III foram também incluídas em um grupo. Essa região codifica moléculas associadas ao sistema complemento (C4) e a 21-hidroxilase (uma enzima crítica na síntese de glicocorticoides cuja deficiência leva à hiperplasia adrenal congênita).[10] Também são ligados à região MHC-III os genes estruturais para os fatores de necrose tumoral a e b (TNF-α e TNF-β, *tumor necrosis factor alpha and beta*).

Estrutura das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal

As moléculas de MHC-I são expressas, em diferentes quantidades, em todas as células nucleadas. Todas as moléculas de MHC-I são constituídas de uma cadeia pesada (também chamada de cadeia a), a qual é ligada de forma não covalente a uma cadeia leve, conhecida como b2-microglobulina (b2-m, codificada pelo gene B2m). Moléculas MHC-I são subdivididas em MHC-Ia e MHC-Ib, sendo esta distinção baseada em diferentes sequências

de aminoácidos e lócus gênico.[12] MHC-II são expressas em células apresentadoras de antígeno (APC), sendo heterodímeros (à semelhança do MHC-I), constituídos de duas cadeias a e b ligadas de forma não covalente. Bjorkman *et al*.[13,14] determinaram a estrutura tridimensional da molécula humana de MHC-I HLA-A2, por cristalografia (Figura 314.2).

Função

O clássico lócus classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) codifica moléculas que ligam epítopos em geral derivados de antígenos citosólicos, e os apresentam a células T $CD8^+$, iniciando assim uma resposta citotóxica. As moléculas de MHC I também se ligam a receptores das células NK (KIR, em humanos, e Ly49, em murinos), levando à inibição da função dessas células.[15]

O lócus classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP) produz moléculas que ligam primariamente peptídios extracelulares e os apresentam a células T $CD4^+$, resultando na produção de citocinas e auxílio à produção de anticorpos.

A função do MHC na resposta imune é também representada pelo seu polimorfismo genético. Polimorfismo é a presença de número de variantes genéticas maior do que o esperado em uma determinada população. Uma convenção mundialmente adotada é a de que um lócus gênico que apresenta mais de 1% de alelos como variantes é considerado polimórfico. Um lócus genético relativamente invariante é referido como monomórfico. Os genes MHC-I e MHC-II humanos são os mais polimórficos do genoma humano, tendo sido identificados mais de 50 alelos para cada lócus HLA-A, HLA-B e HLA-DRB.[16] Uma das possíveis explicações para esse polimorfismo seria uma vantagem evolutiva na seleção de um *pool* de "elementos apresentadores de antígeno" que permitissem a ligação e a apresentação de peptídios antigênicos derivados de uma ampla variedade de patógenos.[17] Um polimorfismo limitado poderia tornar uma população inteira suscetível a um determinado agente infeccioso ao qual todos os indivíduos fossem incapazes de responder, enquanto um amplo polimorfismo possibilitaria que pelo menos uma parcela da população efetivamente ligue e apresente antígenos derivados de determinado patógeno.

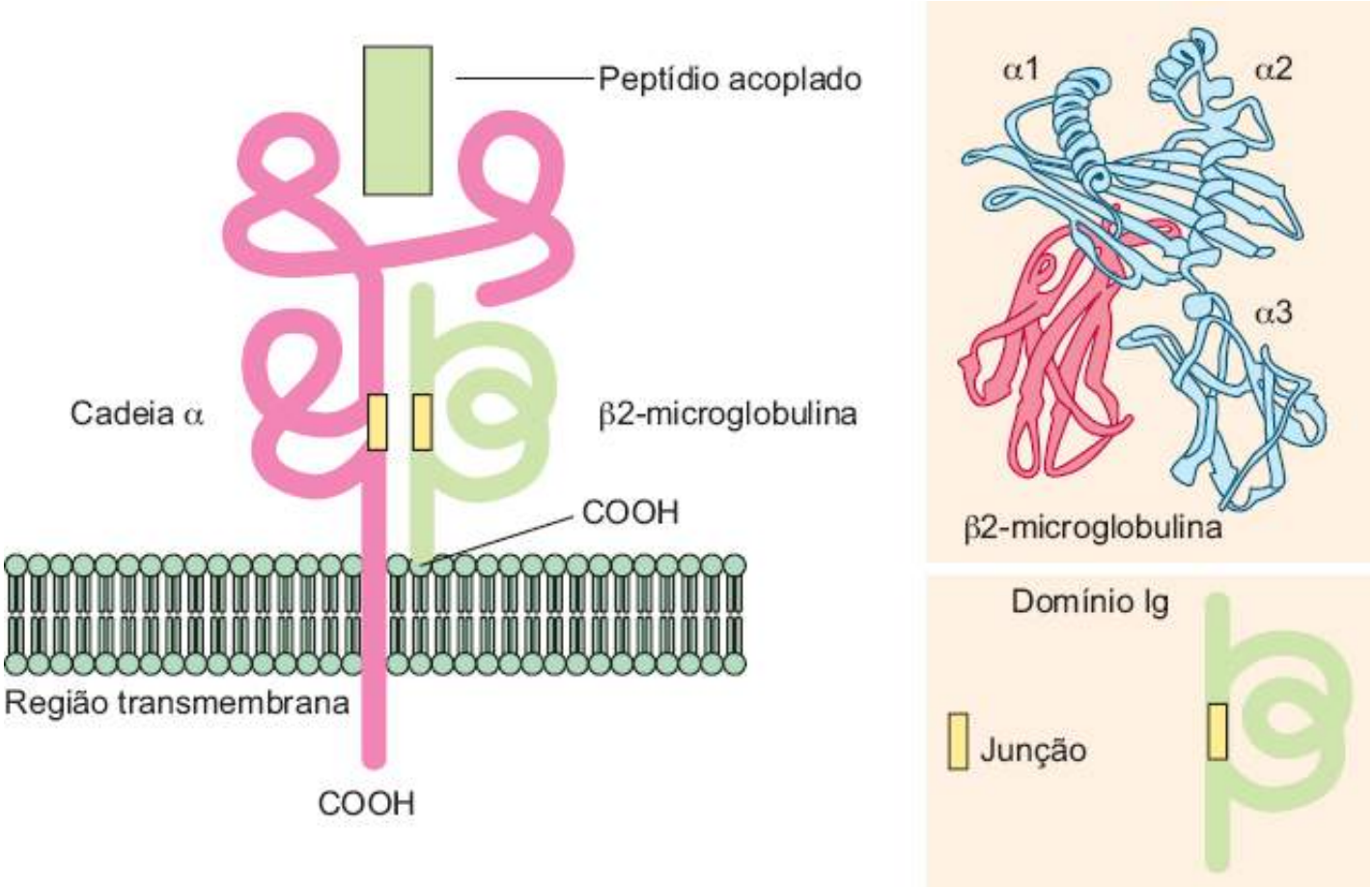

Figura 314.2 Visualização da configuração espacial de uma molécula de classe I do sistema HLA. As moléculas de classe I do MHC são formadas por uma cadeia alfa com três domínios globulares (a1, a2, a3) que se ligam de maneira não covalente à beta-2 microglobulina. A cadeia alfa tem regiões variáveis dentro dos domínios a1 e a2, herdados de

modo autossômico codominante (ou seja, um alelo recebido do pai e um alelo herdado da mãe) que vão ser responsáveis pela ligação a peptídios endógenos, gerados pelo proteassomo, e exportadas para a membrana citoplasmática pelas proteínas transportadoras de peptídios (TAP) 1, TAP2 e tapasina, para serem apresentadas aos linfócitos T citotóxicos, que têm capacidade de reconhecimento de peptídios somente quando associados às moléculas do MHC de classe I. As células *natural killer* (NK) também se ligam às moléculas de MHC I para reconhecimento do *self* e inibição da citotoxicidade. Na deficiência de expressão de MHC de classe I temos a síndrome do linfócito nu do tipo I, que apresenta vasculite granulomatosa induzida por células NK e gera úlceras cutâneas graves.

Antígeno leucocitário humano e doença

Uma das primeiras associações entre HLA e doença foi feita por Amiel, estudando pacientes com linfoma de Hodgkin.[18] Desde então, o desenvolvimento de novas tecnologias proporcionou uma explosão de dados que emergiu da análise da sequência genômica criando uma oportunidade sem precedentes para a definição das bases genéticas da suscetibilidade a doenças.[19,20] A associação de uma determinada doença com um marcador genético significa que um determinado alelo em um lócus específico está aumentado ou diminuído entre os pacientes acometidos, quando comparados com os controles. Os esforços para identificar genes associados à suscetibilidade a várias doenças têm progredido com o estudo dos gêmeos. Uma medida frequente do tamanho do componente genético dessa suscetibilidade é a razão entre o risco de doença no irmão de um indivíduo afetado e o risco na população em geral ("risco de irmão" – *sibling risk*).[19] Segundo essa escala, o risco para diabetes tipo 1 é de 15 e de 20 para esclerose múltipla.

Além do controle na rejeição de transplante e na resposta imune, sabe-se que existe uma associação entre algumas patologias e determinados alelos de HLA (ver Tabela 314.1), e já foram descritas mais de 100 doenças com essa ligação genética bem estabelecida.[21,22]

A grande maioria das patologias associadas a HLA específicos é de fundo autoimune/inflamatório.[23,24] Também vários tipos de câncer e doenças infecciosas têm sido associadas a HLA específicos, refletindo o papel do sistema imune na resposta ao tumor ou patógeno.[25,26] O efeito protetor do HLA-B*53 contra a malária grave no oeste da África é particularmente notável e pode ser responsável pela alta frequência de B*53 nessa região.[27] Os mecanismos precisos envolvidos nessa associação não são inteiramente conhecidos, entretanto várias hipóteses têm sido formuladas, entre elas, as de que haveria uma "reação cruzada" entre os anticorpos direcionados aos microrganismos e determinadas moléculas de MHC, e também uma resposta imune "erroneamente" direcionada a antígenos próprios.

Esta associação tem implicações no diagnóstico diferencial e na identificação de suscetibilidade bem como no prognóstico. Tendo em vista que 100% dos pacientes com narcolepsia expressam HLA-DR2 [HLA-DQB1*0602121,122], a suspeita da doença pode ser confirmada por tipagem do HLA.

Da mesma maneira, a espondilite anquilosante está tão fortemente associada a um alelo de MHC-I (HLA-B27) e à presença de algumas bactérias patogênicas, que há a hipótese de que a doença se deva à estimulação de uma subpopulação de linfócitos T por antígenos bacterianos associados ao HLA-B27, iniciando uma cascata inflamatória.

Outras aplicações de interesse crescente são a identificação de novos alvos moleculares para intervenção com agentes farmacêuticos e biológicos e a capacidade de predizer a efetividade de determinadas terapias segundo o genótipo do indivíduo (p. ex., o polimorfismo genético pode ser usado para melhor adaptação de imunoterapia com interferona alfa em pacientes com hepatite persistente).

Resultados dos estudos de doenças autoimunes e infecciosas indicam que grande parte do componente genético associado às doenças é representado por vários genes *minor*, algumas vezes chamados de poligenes, em vez de *locus major*.[28] Assim, embora um *locus major*, como o HLA, esteja nitidamente associado ao diabetes tipo 1 e espondilite anquilosante, ele é responsável por menos de 50% do efeito genético na suscetibilidade à patologia.

Na verdade, deve-se considerar que, em geral, associações entre HLA e doenças autoimunes e infecciosas são modestas.

Inicialmente, a associação entre HLA e doença estabeleceu-se com base em métodos sorológicos, entretanto, mais recentemente técnicas de biologia molecular empregando amplificação do material genético têm sido muito mais precisas na definição dessa associação.

Não há dúvida de que a genética irá afetar todas as áreas da pesquisa clínica, e influências anteriormente

atribuídas principalmente ao HLA estão agora recebendo consideração muito mais ampla.

Capítulo 315

Transplantes de Órgãos

Maria Gerbase-DeLima

Introdução

Transplantes são realizados de maneira rotineira em pacientes com doença renal, cardíaca ou hepática em estágio terminal. O transplante de pâncreas, combinado ao transplante renal, vem sendo cada vez mais empregado em pacientes diabéticos com insuficiência renal terminal, enquanto os transplantes de pulmão e de intestino ainda não são extensamente realizados, sobretudo por causa das dificuldades de ordem cirúrgica. Um tipo especial de transplante, o de tecidos compostos, como o de mão e o de face, ainda está em seus primórdios, mas é fascinante e alguns bons resultados já foram obtidos. Apesar dos grandes avanços que vêm ocorrendo em relação a fármacos imunossupressores, a reação de rejeição, decorrente da resposta desenvolvida pelo sistema imune do receptor contra aloantígenos, continua a representar o principal obstáculo ao sucesso do transplante de órgãos vascularizados, principalmente no que tange à sobrevida a longo prazo. O impacto desfavorável da reação de rejeição sobre o enxerto é amplificado pelo fato de que o uso de altas doses de imunossupressores para o seu tratamento, superimpostas à imunossupressão de manutenção, representa um importante fator de morbidade e mortalidade.[1–8]

O Brasil destaca-se mundialmente pelo número de transplantes que realiza, especialmente em relação ao transplante renal.[9] O número de centros transplantadores ativos, assim como o número dos diferentes transplantes realizados no Brasil em 2011, podem ser observados na Tabela 315.1. Estas e outras informações sobre o assunto são periodicamente atualizadas pelo Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (www.abto.com.br).

Resposta imunológica ao transplante | Tipos de rejeição

A resposta imune ao enxerto pode ser dividida em duas fases:

- Uma fase de sensibilização, na qual os linfócitos reativos aos antígenos de histocompatibilidade (antígenos leucocitários humanos [HLA, *human leukocyte antigen*]) do doador são ativados, proliferam e diferenciam-se em células efetoras
- Uma fase efetora, em que ocorre o ataque do sistema imune contra o enxerto, acarretando a rejeição aguda e/ou crônica.

Tabela 315.1 Número de centros transplantadores ativos e número de transplantes de órgãos e tecidos realizados no Brasil no ano de 2011 segundo o Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

Tipo de transplante	Número de centros ativos em 2011	Número de transplantes realizados em 2011
Rim	163	3.362
Coração	46	196
Fígado	59	956
Pâncreas	15	63

Pâncreas/rim	27	118
Pulmão	7	45
Córnea	272	8.713
Medula óssea	52	1.204
Ossos	14	759

Um tipo especial de rejeição de órgãos, denominada rejeição hiperaguda, tem lugar quando o transplante é realizado em receptores que já apresentam, por ocasião do transplante, anticorpos pré-formados contra antígenos do grupo sanguíneo ABO ou antígenos HLA presentes no enxerto. Caracteristicamente, tem início minutos ou até 72 h após a revascularização do enxerto, havendo rápida progressão para a perda irreversível do enxerto, devida a lesão do endotélio e trombose capilar. Felizmente, este tipo de rejeição pode ser prevenido evitando-se o transplante em condição de incompatibilidade ABO ou em receptores que apresentem anticorpos contra antígenos HLA do doador, os quais podem ser revelados pela prova cruzada, ou *crossmatch,* pré-transplante. O transplante de fígado, por motivos ainda não completamente esclarecidos, não sofre rejeição hiperaguda.[10]

Na ausência de rejeição hiperaguda, o evento inicial da resposta imune que levará às rejeições aguda e crônica é o reconhecimento, pelos linfócitos T do receptor, dos antígenos presentes no enxerto. Estes aloantígenos correspondem essencialmente aos antígenos de histocompatibilidade do sistema HLA classe I, expressos em praticamente todas as células nucleadas do organismo, e HLA classe II, expressos somente em alguns tipos celulares, como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B.[11,12]

O sistema HLA consiste em um conjunto extremamente polimórfico de moléculas cuja importância foi reconhecida inicialmente no campo dos transplantes, daí serem também denominadas antígenos de histocompatibilidade. Posteriormente, verificou-se que essas mesmas moléculas desempenham um papel fundamental na resposta imunológica, sendo as responsáveis pela apresentação de peptídios aos linfócitos T. Os genes responsáveis pela codificação das moléculas HLA localizam-se em uma região do cromossomo 6, denominada complexo HLA ou complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*).[11]

O reconhecimento dos antígenos HLA classe II, pelos linfócitos T $CD4^+$, e dos antígenos HLA classe I, pelos linfócitos T $CD8^+$, pode ocorrer pela via direta, na qual os aloantígenos são reconhecidos diretamente, em sua forma intacta, na superfície das células do doador. Essa resposta alogênica é muito intensa, participando da mesma cerca de 1 em cada 500 a 1.000 linfócitos T, o que contrasta fortemente com a frequência de precursores que reconhecem um peptídio qualquer, da ordem de 1 para 100.000 a 1 para 1.000.000. Acredita-se que a alta frequência de linfócitos participantes da resposta alogênica seja explicada pelo fato que muitos linfócitos reconhecem, através do mesmo receptor de células T (TCR, *T cell receptor*; específico de cada clone de linfócitos), tanto peptídios estranhos, apresentados por moléculas MHC próprias, como moléculas MHC alogênicas.[11,12]

Os linfócitos T $CD4^+$ são capazes também de reconhecer aloantígenos pela via indireta. Neste caso, os aloantígenos do doador são processados, da mesma maneira que ocorre com qualquer antígeno proteico, e peptídios derivados dos mesmos são apresentados, pelas moléculas HLA classe II do receptor, aos linfócitos T $CD4^+$. Uma terceira via, denominada semidireta, representa a situação em que aloantígenos são transferidos das células apresentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*) do doador para as APC do receptor, pelo contato célula a célula ou transferência via exossomas das APC do doador.[11,12]

A interação entre o TCR de linfócitos $CD8^+$, pela via direta ou semidireta, e do TCR de linfócitos $CD4^+$, pela via direta, indireta ou semidireta, com os aloantígenos representa o primeiro sinal de ativação dessas células as quais, recebendo sinais coestimulatórios e a influência de citocinas, se tornarão células efetoras da rejeição. No processo de ativação das células $CD4^+$ ocorre aumento da transcrição de vários genes, resultando na síntese de muitas proteínas (citocinas e seus receptores, fatores de crescimento celular) que irão atuar tanto sobre as próprias células que as secretaram como sobre outras células, promovendo proliferação, diferenciação e ativação. Algumas citocinas secretadas pelos linfócitos $CD4^+$ são importantes para a proliferação de linfócitos T $CD8^+$, assim como para sua diferenciação em células citotóxicas; outras citocinas atuam sobre a proliferação de linfócitos B e sua diferenciação em plasmócitos produtores das diversas classes de imunoglobulinas; outras ainda promovem a ativação de macrófagos. Os macrófagos ativados, por sua vez, secretam uma série de citocinas e quimiocinas

responsáveis pela reação do tipo hipersensibilidade tardia, importante mecanismo patogenético da reação de rejeição aguda.[11,12]

A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição, ocorrendo atualmente em 20 a 30% dos receptores de transplantes de rim. Em mais de 90% dos casos há resposta ao tratamento e, na maioria dos casos, não deixa sequelas. Classicamente desenvolve-se 1 a 6 semanas após o transplante, mas pode ocorrer a qualquer momento, mesmo anos, após o transplante, sobretudo em pacientes que interrompem a imunossupressão. É consenso que a maior parte das rejeições agudas resulta de agressões por mecanismos de imunidade mediada por células isto é, linfócitos T citotóxicos e hipersensibilidade tardia, esta última envolvendo a ativação de monócitos/macrófagos por citocinas produzidas por linfócitos T $CD4^+$.[11,12] Nos últimos anos, também tem sido reconhecido o papel de células e moléculas da imunidade inata como coadjuvantes da reação de rejeição.[12,13] O achado microscópico característico é um infiltrado de células mononucleares.[14]

Existem rejeições agudas mediadas por anticorpos, em que há comprometimento vascular, maior gravidade e menor resposta ao tratamento convencional.[15] Essas rejeições ocorrem mais frequentemente em receptores pré-sensibilizados contra antígenos HLA do doador mas que não apresentam anticorpos contra os mesmos, ou os apresentam em títulos muito baixos, por ocasião do transplante. Neste caso, ocorre resposta imune do tipo secundário contra o transplante, portanto mais rápida e mais potente do que uma resposta primária e esta é a razão para esse tipo de rejeição ocorrer mais precocemente que a rejeição aguda clássica e ser denominada, nesses casos, de rejeição aguda acelerada.

A rejeição crônica é uma causa importante de perda tardia do enxerto. Caracteriza-se pela deterioração funcional progressiva e inexorável que ocorre meses ou anos após o transplante, associada à obliteração vascular gradual e à fibrose. Atualmente está bem estabelecido que o mecanismo patogenético da rejeição crônica é multifatorial, por isso é utilizado também o termo doença crônica do enxerto. Entre os mecanismos imunológicos atuantes na rejeição crônica, há indicações da participação de mecanismos tanto de imunidade do tipo humoral (anticorpos anti-HLA) como celular, destacando-se também todos os fatores relacionados com a inflamação crônica e fibrose, como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF, *platelet derived growth factor*), fator de crescimento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growh factor*) e fator de crescimento de transformação b-1 (TGF-b-1, *transforming growth factor beta 1*). Entre os fatores não imunológicos associados à doença crônica do enxerto do rim, por exemplo, destacam-se: idade do doador, incompatibilidade de tamanho entre receptor e doador, tempo de isquemia fria, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia e certas infecções, principalmente por citomegalovírus. A clara associação entre compatibilidade HLA e sobrevida do enxerto a longo prazo atesta a importância dos fatores imunológicos na reação de rejeição crônica.[11,14–20]

Com a finalidade de controlar a resposta imune dos receptores ao transplante, os mesmos são submetidos à imunossupressão.[21,22] Uma vez que o risco de rejeição aguda é maior no período pós-transplante precoce, a imunossupressão é mais intensa nesse período, decrescendo paulatinamente no decurso de semanas e meses, até atingir o nível de manutenção. O nível requerido para a manutenção da imunossupressão é motivo de muito debate, considerando que os imunossupressores apresentam muitos efeitos adversos, incluindo nefrotoxicidade e aumento da suscetibilidade a infecções e a tumores. Por isso, muitos trabalhos vêm sendo realizados no sentido de monitorar a resposta imunológica pós-transplante, visando à definição de parâmetros que possibilitem a individualização da imunossupressão, de acordo com as necessidades de cada paciente.

O principal alvo dos medicamentos imunossupressores é o linfócito T $CD4^+$ devido ao seu papel crítico na orquestração da resposta imune ao enxerto, e os esquemas imunossupressores em geral incluem glicocorticoides, um inibidor de calcioneurina (ciclosporina A ou tacrolimo), ou inibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), e um agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato mofetila). O racional para esta terapia tríplice é a manutenção de uma imunossupressão adequada sem atingir doses muito elevadas de qualquer um dos fármacos, e assim diminuir a chance de efeitos colaterais.

No período pós-transplante imediato, às vezes é utilizada a chamada terapia de indução com anticorpos antilinfocitários ou com anticorpos antirreceptores de interleucina-2, com o objetivo promover uma imunossupressão adicional.

A chance de pacientes hipersensibilizados terem acesso ao transplante, principalmente ao transplante renal, aumentou muito com o desenvolvimento de protocolos de dessensibilização e de fármacos para o tratamento de rejeições mediadas por anticorpos.[23]

Infelizmente, não existem ainda medicamentos imunossupressores que sejam capazes de prevenir de maneira eficaz, e muito menos reverter, o quadro de doença crônica do enxerto, de maneira que essa patologia tardia continua representando o maior desafio ao sucesso dos transplantes.

Testes imunológicos pré-transplante

Os testes imunológicos pré-transplante compreendem exames laboratoriais que visam detectar anticorpos pré-formados no receptor contra antígenos do doador, com a finalidade de impedir a ocorrência de rejeição hiperaguda (tipificação ABO, prova cruzada contra o doador, reatividade contra painel) e testes que visam indicar, sobretudo no transplante renal, o par receptor-doador mais compatível em relação aos antígenos HLA, de maneira a tornar menos provável a ocorrência de rejeição aguda e crônica.[11,24,25]

Determinação do grupo sanguíneo ABO

É necessário respeitar a compatibilidade ABO em transplantes de órgãos vascularizados com a finalidade de evitar a ocorrência da rejeição hiperaguda mediada por isoaglutininas anti-A ou anti-B. Em caso de transplantes de rim com doador falecido, é utilizado o critério de identidade, em vez de compatibilidade, ABO, para que os receptores do grupo O, que só podem receber rins de doadores O, não fiquem em desvantagem em relação aos outros receptores que, além de poderem receber rins de doadores do mesmo grupo sanguíneo, podem também receber rins de doadores do grupo O. Exceção a essa regra ocorre em casos de doador com excelente compatibilidade HLA em relação ao receptor (nenhuma incompatibilidade HLA-A, B, DR), situação em que é respeitada apenas a compatibilidade ABO. Em transplantes de coração e pulmão, em que é necessário também compatibilizar o tamanho do doador com o do receptor, utiliza-se também o critério de compatibilidade e não de identidade ABO. Em transplante de fígado não ocorre rejeição hiperaguda em condições de incompatibilidade ABO, porém não é recomendável que os transplantes sejam realizados nessa situação, uma vez que a chance de sucesso a longo prazo é comprometida.

Prova cruzada ou crossmatch

Este teste é realizado para evitar a ocorrência de rejeição hiperaguda mediada por anticorpos pré-formados contra antígenos HLA classes I e II do doador. A presença de anticorpos anti-HLA classe I é uma contraindicação formal ao transplante, pelo alto risco de ocorrência de rejeição hiperaguda, pelo menos em condições habituais de imunossupressão. A prova cruzada pré-transplante é realizada contra linfócitos T e B do doador, por métodos de citotoxicidade mediada por complemento ou citometria de fluxo, e deve ser capaz de discriminar entre reatividade devida a anticorpos da classe IgG, deletérios ao transplante, e a anticorpos da classe IgM, não deletérios ao transplante. Além disto, sempre que possível, além do soro recente do receptor, devem ser avaliados frente às células do doador seus soros anteriores ("soros históricos"), com a finalidade de pesquisar se previamente o receptor apresentava anticorpos contra antígenos HLA do doador. A ocorrência de prova cruzada positiva somente com soro histórico em geral não se associa à rejeição hiperaguda, porém confere risco aumentado de rejeição aguda acelerada.

No transplante renal, a prova cruzada é realizada rotineiramente antes do transplante. Nos transplantes cardíaco e pulmonar, entretanto, que não permitem longos períodos de espera entre a retirada do órgão e seu implante no receptor, a prova cruzada geralmente não é realizada antes do transplante, desde que o soro do receptor tenha sido negativo quanto à presença de anticorpos contra antígenos HLA, por meio de sua análise frente a um painel de antígenos HLA (teste de reatividade contra painel).

Da mesma forma que em relação à incompatibilidade no sistema ABO, o transplante hepático não sofre reação de rejeição hiperaguda por anticorpos anti-HLA, porém não é recomendável que os transplantes sejam realizados nessa situação, uma vez que a chance de sucesso a longo prazo é comprometida.

Reatividade contra painel

Este exame, conhecido também pela sigla PRA (*panel reactive antibodies*), é realizado para investigar a presença de anticorpos anti-HLA no soro do receptor. Originalmente, este teste era realizado testando-se o soro

frente a um painel de células representativo das diferentes especificidades HLA, pelo método de citotoxicidade mediada por complemento. Atualmente, a grande maioria dos laboratórios utiliza os métodos de imunoensaio enzimático (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) ou de citometria de fluxo (tradicional ou em plataforma Luminex), com os antígenos HLA purificados aderidos a placas ou a microesferas. Esses testes possibilitam não só detectar anticorpos com alta sensibilidade, mas também definir sua especificidade com precisão. Os resultados do PRA são relevantes para uma série de questões, como as descritas a seguir:

- Estimativa da probabilidade do receptor de encontrar um doador contra o qual apresente prova cruzada negativa
- Seleção do(s) soro(s) que deverão ser testados, além do soro atual, com as células do doador no *crossmatch* pré-transplante
- Evitar transplantes com doadores que apresentem antígenos HLA contra os quais o receptor apresente no momento, ou tenha apresentado no passado, anticorpos
- Avaliação do risco de perda do transplante a longo prazo, uma vez que altos níveis de PRA (> 50% e, especialmente, > 80%) associam-se em geral a menor sobrevida do transplante.

Tipificação dos antígenos HLA

A tipificação dos antígenos HLA-A, B, DR aplica-se sobretudo ao transplante de rim, seja com doador vivo aparentado ou com doador falecido, com a finalidade de selecionar o par mais compatível. A tipificação inicialmente era realizada pelo método de microlinfocitotoxicidade, com uma bateria de anticorpos específicos, mas atualmente empregam-se métodos de biologia molecular.

Em transplantes de doador vivo aparentado, os possíveis doadores são classificados em HLA-idênticos, HLA-haploidênticos ou HLA-distintos em relação ao receptor. Em caso de doador vivo não aparentado ou doador falecido, o grau de compatibilidade entre receptor e doador é referido em termos de número de incompatibilidades HLA. Por exemplo, na situação habitual em que são considerados os lócus HLA-A, -B e -DR, o número máximo de incompatibilidades é seis, uma vez que cada indivíduo apresenta duas moléculas correspondentes a cada lócus, se for heterozigoto.

Polimorfismo genético e evolução do transplante

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular propiciou a descoberta de uma série de regiões polimórficas em genes que codificam moléculas que participam da resposta imune ao enxerto, como citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas, fatores de crescimento. Alguns desses polimorfismos associam-se a diferenças na ligação de fatores transcricionais e influenciam quantitativamente a produção das moléculas codificadas por esses genes. Desta maneira, houve muito interesse em verificar a relação entre polimorfismos de genes de moléculas envolvidas na resposta imune e evolução do transplante, no sentido de buscar marcadores genéticos que influenciariam a sobrevida do enxerto, do paciente, suscetibilidade a infecções, a tumores etc. Apesar de muitos trabalhos terem sido publicados sobre esse assunto, os resultados ainda não possibilitaram traçar um perfil genético em relação à evolução dos transplantes.[26]

Monitoramento imunológico pós-transplante

O monitoramento imunológico pós-transplante vem sendo realizado para acompanhar, por meio de testes *in vitro*, a resposta imune do receptor contra o enxerto, com uma série de objetivos: ampliação dos conhecimentos sobre os fatores/mecanismos de rejeição, assim como de aceitação do órgão; avaliação da resposta individual aos diferentes esquemas imunossupressores; definição de parâmetros que possibilitem agregar informações à biopsia ou mesmo substituir a biopsia no diagnóstico de rejeição; busca de marcadores que tornem possível o diagnóstico precoce de rejeição, isto é, antes do aparecimento de alterações histológicas ou funcionais; definição de fatores de risco de perda do enxerto a longo prazo.[16–19, 27–29]

Independentemente do teste utilizado e da fonte do material para exame (sangue, biopsia do órgão transplantado ou ainda urina, no caso de transplante renal) maiores informações geralmente são obtidas quando as avaliações são realizadas de maneira seriada, possibilitando que sejam consideradas flutuações de valores em um mesmo paciente.

A pesquisa, no soro do receptor, de anticorpos IgG (imunoglobulina G) anti-HLA do doador tem se mostrado muito informativa em transplante renal, tanto em relação à ocorrência de rejeição aguda com componente humoral, como em relação à perda do enxerto por rejeição crônica.[11,16,27]

O monitoramento pós-transplante da resposta imune celular desenvolvida especificamente contra os aloantígenos do enxerto tem sido menos estudado, sobretudo pela escassez de testes laboratoriais fidedignos.

Dentre os testes inespecíficos, os mais frequentemente utilizados envolvem a avaliação da expressão de uma série de moléculas que participam da ativação, desenvolvimento, regulação ou fase efetora da resposta imune. Várias dessas moléculas vêm sendo estudadas quanto a diferenças no grau de sua expressão em períodos com e sem rejeição, com a finalidade de verificar se apresentam expressão diferencial e, portanto, se poderiam servir de marcadores de rejeição. A maioria dos estudos vem sendo realizada em fragmentos de biopsias colhidas com a finalidade de esclarecimento de diagnóstico. A quantificação de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) de células obtidas de amostras de sangue e, menos frequentemente, de urina, no caso do transplante renal, também tem sido explorada no monitoramento imunológico, levando-se em conta que esses materiais são de muito mais fácil obtenção do que fragmentos de biopsia e tornariam possível estabelecer parâmetros para um diagnóstico de rejeição por método não invasivo. Até o momento, entretanto, poucos marcadores isolados, ou conjunto de marcadores, mostraram ser suficientemente sensíveis e específicos a ponto de vir a serem utilizados na prática clínica para a determinação de risco de rejeição ou para o diagnóstico precoce de rejeição.[27]

Em contraste com métodos como a transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *reverse transcription-polymerase chain reaction*) que possibilitam a investigação de um número relativamente pequeno de genes, a tecnologia de ácido desoxirribonucleico cDNA (ácido desoxirribonucleico complementar, *complementary deoxyribonucleic acid*) *microarray* oferece a possibilidade de uma análise simultânea da expressão diferencial de milhares de diferentes genes. Trabalhos aplicando essa tecnologia para o monitoramento pós-transplante indicam que podem ser detectados padrões de expressão gênica característicos de diferentes tipos de rejeição/alterações histológicas/mecanismos patogenéticos, e é possível que, no futuro, esses padrões de expressão venham a ser utilizados na prática clínica.[28,29]

Considerações finais

A realização de transplantes de órgãos é hoje uma realidade, os resultados são excelentes a curto prazo e, a longo prazo, ainda precisam ser melhorados. Desde o primeiro transplante de rim de doador não geneticamente idêntico ao receptor, realizado com sucesso na década de 1960, o sucesso progressivo alcançado pelos transplantes nos últimos 50 anos deveu-se principalmente à compreensão dos mecanismos de rejeição e à utilização de medicamentos imunossupressores cada vez mais eficientes. O reconhecimento de que a rejeição hiperaguda era devida a anticorpos e a existência de metodologia adequada para a detecção desses anticorpos praticamente eliminaram do cenário esse tipo de rejeição. A introdução, na década de 1980, da ciclosporina A ao esquema imunossupressor, até então constituído somente por azatioprina e corticosteroides, não só teve um impacto marcante na sobrevida do transplante renal, como viabilizou o sucesso de transplantes de outros órgãos. Para o futuro, restam muitos desafios, entre os quais se destacam o melhor entendimento dos fatores que causam a perda tardia do enxerto, de maneira a propiciar sua prevenção e/ou tratamento, e medidas que possam levar à indução de tolerância, isto é, à aceitação do enxerto de maneira permanente na ausência, ou com doses mínimas, de fármacos imunossupressores.[30]

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 19 | Doenças Infecciosas

Coordenador
Vicente Amato Neto

Capítulo 316 | Infecção por Hospedeiro Imunocomprometido
Capítulo 317 | Varíola
Capítulo 318 | Sarampo
Capítulo 319 | Caxumba
Capítulo 320 | Rubéola
Capítulo 321 | Exantema Súbito
Capítulo 322 | Eritema Infeccioso
Capítulo 323 | Doença de Kawasaki
Capítulo 324 | Varicela e Herpes-zóster
Capítulo 325 | Infecção Respiratória Aguda por Vírus
Capítulo 326 | Febre Amarela
Capítulo 327 | Dengue
Capítulo 328 | Hepatites por Vírus
Capítulo 329 | Mononucleose Infecciosa
Capítulo 330 | Infecção por Citomegalovírus
Capítulo 331 | Infecção por Papilomavírus Humano
Capítulo 332 | Infecção por Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipos I e II
Capítulo 333 | Raiva Humana
Capítulo 334 | Infecção por Mycoplasma e Chlamydia
Capítulo 335 | Infecção por Moraxella
Capítulo 336 | Listeriose
Capítulo 337 | Infecção por Riquétsias
Capítulo 338 | Leptospirose
Capítulo 339 | Difteria
Capítulo 340 | Coqueluche
Capítulo 341 | Tétano
Capítulo 342 | Brucelose
Capítulo 343 | Cólera
Capítulo 344 | Salmonelose
Capítulo 345 | Shigelose
Capítulo 346 | Infecção por Estreptococo
Capítulo 347 | Infecção por Estafilococos CIM
Capítulo 348 | Infecção por Meningococos
Capítulo 349 | Streptococcus pneumoniae
Capítulo 350 | Infecção por Haemophilus
Capítulo 351 | Infecção Pseudomonas aeruginosa
Capítulo 352 | Endocardite Infecciosa
Capítulo 353 | Sepse e Choque Séptico
Capítulo 354 | Infecção por Legionella

Capítulo 355 | Peste
Capítulo 356 | Infecção por Helicobacter pylori
Capítulo 357 | Botulismo
Capítulo 358 | Diarreia Aguda Infecciosa na Criança
Capítulo 359 | Osteomielite
Capítulo 360 | Paracoccidioidomicose
Capítulo 361 | Aspergilose
Capítulo 362 | Histoplasmose
Capítulo 363 | Criptococose
Capítulo 364 | Candidíases
Capítulo 365 | Actinomicose e Nocardiose
Capítulo 366 | Zigomicose
Capítulo 367 | Infecção por Amebas de Vida Livre
Capítulo 368 | Filarioses
Capítulo 369 | Leishmaniose Tegumentar Americana
Capítulo 370 | Leishmaniose Visceral
Capítulo 371 | Malária
Capítulo 372 | Doença de Chagas
Capítulo 373 | Toxoplasmose
Capítulo 374 | Toxocaríase Humana
Capítulo 375 | Pneumocistose
Capítulo 376 | Esquistossomose Mansônica
Capítulo 377 | Parasitoses Intestinais
Capítulo 378 | Parasitoses Intestinais na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Capítulo 379 | Imunizações
Capítulo 380 | Imunizações Passivas nas Doenças Infecciosas
Capítulo 381 | Febre de Origem Indeterminada
Capítulo 382 | Infecção Hospitalar Relacionada com Assistência em Saúde
Capítulo 383 | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)
Capítulo 384 | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida | Desafio ao Conhecimento, ao Ensino e à Prática Médica

Capítulo 316

Infecção por Hospedeiro Imunocomprometido

Jacyr Pasternak

Infecção é o maior problema clínico na imensa maioria dos indivíduos com comprometimento da resposta imune. Mais que isto, algumas vezes é pela infecção que se faz a hipótese deste comprometimento, e pelo tipo de infecção é possível imaginar qual o defeito. Apesar da impressão de muitos que se expressa na frase "se é imunossuprimido pode ter qualquer tipo de infecção", isto com certeza não é verdade: cada tipo de imunodeficiência leva à possibilidade de infecções diversas.

A divisão clássica das imunodeficiências é em congênitas e adquiridas. As congênitas são uma legião de doenças, pois o sistema imune é complexo e pela perversidade da lei de Murphy (se pode dar errado, algum dia dá) são conhecidos defeitos em todas as fases da resposta imune: na verdade algumas destas fases só foram conhecidas pela presença de pacientes com defeitos ainda não conhecidos e devidamente investigados. Nem sempre as infecções das imunodeficiências congênitas ocorrem precocemente, na infância; existem casos em que imunodeficiências congênitas são diagnosticadas em adultos jovens, e até em alguns não tão jovens. São doenças raras: a seleção natural em eras pré-antibióticos e outros recursos terapêuticos se encarregava de eliminá-las.

Quando suspeitar de imunodeficiência congênita? O dado crucial são infecções de repetição, mas infelizmente a primeira infecção destes pacientes pode ser a última. Existem testes de triagem que podem ser usados no recém-nascido e que talvez devessem ser incorporados à rotina de triagem neonatal, pois apesar de raras as imunodeficiências são mais frequentes que vários erros inatos do metabolismo contemplados nesta triagem.[1] Um problema tipicamente dos países que usam o BCG ao nascer é expor ao risco de uma infecção de cura difícil, a BCGite, recém-nascidos com deficiências de imunidade celular. Quando há história familiar evita-se esta vacinação obrigatória, mas se não houver? É justo expor um recém-nascido com uma imunodeficiência grave, que pode ser curada com por exemplo transplante de medula óssea, a uma infecção que no mínimo vai atrasar o transplante ou até impossibilitá-lo?

Infecções menos frequentes, como por fungos e micobactérias, podem ser a pista quando ocorrem em crianças pequenas, ou infecções por germes comuns, mas em locais não tão frequentes, como abscessos hepáticos ou aspergilose pulmonar invasiva fora do contexto de leucemias/linfomas. A história familiar ajuda muito, especialmente em famílias com muitos filhos, o que está ficando cada vez menos frequente.

De uma maneira muito simplificada as imunodeficiências congênitas podem abranger todos os 3 principais aspectos da imunidade: deficiências da resposta inespecífica, da resposta celular e da resposta humoral. Existem imunodeficiências combinadas. Artigos de revisão a este respeito devem ser consultados por quem se interessar pelo assunto, e são muitos.[2–5] As imunodeficiências humorais vão desde uma relativamente comum, a deficiência de IgA, que ocorre de 1/500 a 1/700 indivíduos e que leva em alguns a rinossinusites ou bronquites – curiosamente a maior parte nada tem, até o dia em que tenham que tomar sangue ou imunoglobulinas intravenosas, quando podem ter reações anafiláticas por resposta imune contra a proteína que não tem, a IgA. Mais raras são as deficiências congênitas de todas as imunoglobulinas, nas quais as infecções começam a aparecer quando a imunoglobulina transmitida pela placenta cai, lá pelos 4 a 6 meses. Estas crianças estão a risco de infecções bacterianas, especialmente por germes capsulados, e em especial a pneumococcemias.[6] Vacinações nelas não levam à produção de anticorpos, e algumas infecções virais, como por enterovírus, não se resolvem e podem levar a doença crônica e fatal.[7] O tipo mais comum da imunodeficiência de todas imunoglobulinas é ligado ao sexo, ou seja, dá em meninos que do ponto de vista clínico tem um sinal importante, a ausência de amígdalas: esta é a doença de Bruton.

Deficiências de proteínas envolvidas no sistema complemento podem levar tanto a disfunção imunológica, como as deficiências de C2 e C4, quadro clínico de lúpus eritematoso disseminado, como a infecções por germes

capsulados. Apesar do sistema complemento poder ser ativado pela via clássica ou pela via alternada, não há suplência nas deficiências ligadas as proteínas do sistema, e o risco de infecção por germes capsulados ocorre na maior parte destas deficiências.

Deficiencias imunes combinadas, celulares e humorais são doenças sérias, percebidas na infância e tipicamente associadas a infecções recorrentes. São crianças com diarreia crônica, dificuldade de ganho de peso, se imunizadas com BCG desenvolvem doença pelo *Mycobacterium bovis* variedade BCG – enfim, são quadros bem conhecidos e existem revisões que sugiro que sejam consultadas para os que queiram ir mais a fundo no tema.[8,9]

Doenças ligadas a fagocitose ineficaz, como a doença granulomatosa crônica, também se associam a infecções específicas. A forma mais comum desta doença – existem várias e também recomendo revisões para quem quiser se informar mais a respeito[11–13] – também é ligada ao sexo e tipicamente leva a abscessos crônicos em locais pouco frequentes, como no fígado. O tratamento com antibióticos é eficaz, mas os abscessos se repetem.

Não acho possível dentro deste tema analisar todos os tipos de imunodeficiências e as infecções associadas a cada uma delas. Cabem, no entanto, algumas sugestões sobre como lidar com estas patologias. A mais importante, de longe, é pensar nelas no diagnóstico diferencial e tirar uma boa história clínica, envolvendo os ancestrais da pessoa. Muitas têm história familiar que dá a pista. Não vejo sentido em pedidos de muitos exames de rotina, e os testes mais precisos para definir imunodeficiências não estão disponíveis na rotina dos laboratorios clínicos. Hoje são essencialmente testes moleculares, disponíveis em alguns centros apenas. Criança com imunodeficiência congênita tem uma vida muito curta em meios onde não existem recursos adequados para diagnóstico, e como em qualquer outra patologia, o diagnóstico é fundamental para poder haver qualquer tratamento racional. Claro que as infecções podem e devem ser diagnosticadas e tratadas com os recursos possíveis, e para isto a imensa maioria dos laboratórios clínicos está devidamente equipada. Como em tantos outros casos é necessário experiência e *expertise* no manejo destas crianças, e se houver uma suspeita razoável de imunodeficiência a melhor atitude de quem tem um caso destes pela frente é remetê-lo – e rápido – para um centro que tenha esta *expertise*. Isto pode fazer toda a diferença quanto à sobrevida desta criança. Um aspecto importante que acho que cabe advertir: crianças com infecções respiratórias sem maior gravidade de repetição não são – repito, não são – provavelmente vítimas de imunodeficiência congênita. Estas crianças às vezes são submetidas a testes e mais testes, que nunca vão dar coisa nenhuma porque não é isto que elas têm; muitas destas crianças têm é alergias e este é o problema a ser enfrentado e tratado. As infecções que dão pista de haver imunodeficiência são, insisto, infecções bacterianas graves, de repetição, em locais pouco habituais, associadas ou não a outras síndromes que apontam provavelmente para origem genética.

Mais comuns que as imunodeficiências congênitas são as imunodeficiências adquiridas. Temo no entanto que se exagere a existência de imunodeficiência no contexto de doente internado em Unidades de Terapia Intensiva, ou com doenças crônicas, ou com longos períodos de hospitalização seja qual for a causa. São possíveis análises complexas por testes de laboratório que mostrem algum grau de deficiência imune, comparadas a indivíduos normais, mas o valor clínico destas informações ainda não é claro, e certamente não justifica o uso de profilaxia antibiótica só porque paciente está invadido ou está provavelmente desnutrido ou, pior ainda, só porque está na UTI e portanto exposto a germes multirresistentes. Na verdade existem pacientes com germes multirresistentes, que fazem pós-graduação em resistência na UTI – seria surpreendente se eles não morassem por lá mesmo – mas a contaminação cruzada pode e deve ser evitada com técnicas que não envolvem altíssima tecnologia e são conhecidas desde que Semmelweiss descobriu que lavagem de mãos evita transmissão de infecções dentro de enfermarias.

Com esta ressalva, existem numerosas doenças em que a defesa imune está prejudicada, e cada uma destas envolve alguns mecanismos desta defesa, não todos: mais uma vez não é porque o paciente tem doença que sabidamente leva a menor capacidade de defesa que por isto ele deve ser protegido ou tratado contra todos os patógenos conhecidos: é possível perfeitamente escolher como fazer a proteção, profilaxia e tratamento pelo diagnóstico da doença de base. Exemplificando: leucemias linfoides crônicas cursam com alguma frequência com deficiência de todas as imunoglobulinas, e nestas condições infusão periódica de imunoglobulinas é indicada. Mielomas múltiplos têm como doença infecciosa de maior importância pneumonias bacterianas; leucemias agudas podem se apresentar como infecções graves de boca e orofaringe, pela deficiência de células fagocitárias. Portadores de leucemias de células cabeludas tipicamente são vítimas de micobacterioses; doença de Hodgkin e outros linfomas são mais frequentemente complicados por herpes-zóster, pneumocistoses, listerioses e salmoneloses. Salmoneloses aliás são típicas de pacientes com esplenectomias como falciformes (autoesplenectomia) ou alterações no sistema circulatório que impeçam a fagocitose no baço, como nas típicas

febres de longa duração em esquistossomóticos causadas por septicemias por Salmonellae. Deficiências adquiridas por vírus, como por HTLV1, levam tipicamente a estrongiloidíase, mesmo nos pacientes que não têm nem leucemia de células T nem paraparesia tropical, as doenças causadas por este vírus. Nem precisaríamos citar todas as muitas infecções oportunísticas ligadas a infecção pelos vírus da imunodeficiência humana, HIV 1 e HIV 2.

Poderíamos mostrar muito mais exemplos, mas compreenderiam todas as doenças malignas hematológicas, e mais uma vez, isto estará mais detalhado nos capítulos que abordam estas patologias, suas complicações e tratamentos.

Um capítulo à parte é quanto às infecções que ocorrem em transplantes. É bom que se diga desde o início que cada transplante tem infecções diferentes no seu contexto. Sem querer ser completo, é possivel analisar cada um deles em cada fase destes e discutir quais os tipos de infecção mais frequentes por tipo e por tempo pós-transplante.

Começando com os transplantes de células-tronco hematopoéticas, seja a partir de medula óssea, a partir de células-tronco obtidas de sangue periférico ou a partir de células de cordão umbilical, há uma primeira fase em que há a destruição da medula do receptor por quimioterapia, às vezes acompanhada de irradiação corporal total. Nestes pacientes as infecções que ocorrem na fase inicial, em que há profunda pancitopenia e ausência de neutrófilos, são por germes da flora normal – boca e tubo digestivo, por invasão e translocação destes para a corrente sanguínea, acompanhando a inevitável mucosite que se estabelece. Novas técnicas de transplante como condicionamento com doses reduzidas de quimioterápicos, o chamado minicondicionamento, têm diminuído estes tempos de neutropenia e de lesão de mucosa, reduzindo igualmente as infecções que ocorrem na fase inicial destes transplantes.

A fase neutropênica hoje em dia não costuma ultrapassar 2 semanas nos transplantes alogênicos aparentados. Nos transplantes alogênicos não aparentados ou nos transplantes com células-tronco de cordão a fase neutropênica pode ser bem mais longa. Durante a fase neutropênica qualquer febre que ocorra e que não seja claramente relacionada com infusão de sangue e seus produtos derivados, ou de drogas que são capazes de dar febre como AraC em alta dose são necessária e corretamente tratadas como infecções com antibióticos dirigidos inicialmente a germes gram-negativos e se não houver sucesso terapêutico – a febre não desaparecer em 48 a 72 h – a germes gram-positivos. Um ponto importante: febre por infecção em neutropênico não desaparece em minutos ou em 1 dia após o início do tratamento: dá para perceber melhora clínica, mas não tem sentido acrescentar ou mudar antibióticos antes das 48 a 72 h, a menos que haja uma piora clínica. Acrescentar de início antibióticos dirigidos a germes gram-positivos não é recomendado.[14] A partir da segunda semana começam a aparecer as infecções por fungos e a partir da terceira semana as infecções virais, duas das quais são comuns: reativação ou primoinfecção pelo citomegalovírus (CMV) e infecção urinária pelo BK vírus que se expressa fundamentalmente por hematuria.[15] Outros vírus, como adenovírus, também aparecem nesta fase, e as infecções por vírus respiratórios da comunidade são um grave risco de pneumonia nestes pacientes.[16] Neste contexto foram relatados casos fatais até por rinovírus,[17] vírus que dão o resfriado comum em imunocompetentes.

A recuperação das contagens de neutrófilos diminui significativamente os riscos de infecção por germes habituais, mas a imunodeficiência dependente de função linfocitária se estende por meses, e o risco de doença pelo citomegalovírus vai até 1 ano após o transplante, especiamente se drogas antivirais forem usadas na profilaxia desta infecção, ou se houve prolongado uso de drogas preemptivas. Defeitos na produção de anticorpos contra germes capsulados se arrastam até 2 anos após o transplante de células hematopoéticas.

Esta evolução se refere a pacientes com transplantes bem-sucedidos e sem a doença transplante contra hospedeiro. Ocorrendo esta em graus avançados a imunodeficiência essencialmente se eterniza, obrigando o médico que cuida destes pacientes a uma atenção permanente às infecções para um tratamento rápido. Demoras no tratamento nestas condições pode ser fatal. Imunossupressão crônica também leva a risco de doença linfoide maligna pós-transplante, tipicamente ligada à reativação de vírus EB, doença contra a qual só recentemente se desenvolveu um tratamento adequado, um anticorpo monoclonal contra CD20.

Descrevemos com mais amplitude as infecções que ocorrem no transplante de células hematopoéticas mas cada tipo de transplante tem suas peculiaridades e seu tipo de infecção por fase. Em transplantes renais, por exemplo, infecções urinárias bacterianas são comuns; infecções pelo vírus BK se expressam como rejeição crônica e infecções com doença pelo citomegalovírus igualmente não são raras. Febres pós-transplante devem ser encaradas com cuidado e levar a cuidadoso exame clínico e laboratorial. Lembraria, como curiosidade, que o uso de anti-OKT3 pode levar a um quadro de meningite e febre que parece – mas não é – um quadro meníngeo infeccioso e que desaparece com um pouco de paciência e uso de corticoides. No transplante renal a imunossupressão crônica leva a

riscos de infecções tipicamente ligadas à deficiência da imunidade celular, como tuberculose e criptococose, e isto pode ocorrer anos depois do transplante. Reativação de doença de Chagas é outro problema muito nosso, nos transplantes de qualquer órgão, inclusive rim. Linfomas ligados ao vírus EB e sarcoma de Kaposi, que são infecções pelo herpes-vírus 8, também são presentes nas complicações tardias do transplante renal.

O transplante cardíaco exige imunossupressão prolongada. Na fase aguda do transplante cardíaco infecções não são comuns e se ocorrerem são infecções de incisão cirúrgica. O transplante cardíaco difere dos outros porque nele um paciente em estado geral muito ruim fica – se o transplante for bem-sucedido – muito rapidamente muito bom. A imunossupressão começa após o transplante, e suas consequências vão ocorrer mais tarde. A mais comum é a toxoplasmose miocárdica e infecções por citomegalovírus e vírus EB – e neste caso é outra vez a doença linfoproliferativa que se segue. No nosso meio a doença de Chagas é uma indicação relativamente frequente para transplante cardíaco, e nestes casos há reativação da doença, com manifestações cutâneas e cardíacas.[18] Endocardite bacteriana pode ocorrer, o que é surpreendente pois não há manipulação de válvulas cardíacas durante o procedimento transplantatório.[19]

Transplantes hepáticos tipicamente ocorrem em pacientes já muito depauperados, a não ser no contexto de hepatite fulminante. Na fase inicial pós-transplante ainda não há imunossupressão plena – as drogas se iniciam no pós-transplante e precisam de algum tempo para efeito palpável. As infecções nesta fase se referem às complicações infecciosas ligadas ao tempo cirúrgico – infecção de parede, infecções ligadas às anastomoses biliares. Até o sexto mês pós-transplante vêm as infecções virais e particularmente infecções por fungos. Lembraria que hepatite C, *per se*, mesmo sem transplante, aumenta o risco de criptococose. As infecções depois de 6 meses são tipicamente as ligadas à deficiência de imunidade celular, como tuberculose, listeriose e aspergilose. Uma complicação muito comum em pacientes que são transplantados por cirrose pelo vírus B e vírus C é a infecção do órgão transplantado por estes mesmos vírus. Não é obrigatória, mas é comum ainda que os pacientes sejam tratados profilaticamente com antivirais e imunoglobulina hiperimune no caso de hepatite B.

Tranplantes de intestino fora do contexto de transplante multivisceral levam a enorme chance de rejeição e são pouco feitos hoje. Nestes transplantes há risco de doença transplante contra hospedeiro, pelo volume de tecido linfoide que obrigatoriamente é transplantado junto com o órgão. Tranplantes de pulmão também podem levar a doença transplante contra hospedeiro, e as infecções típicas são mais uma vez as ligadas à deficiência de imunidade celular, especialmente as por fungos no órgão transplantado.

Insisto mais uma vez que em cada contexto de transplante de órgãos há uma constelação de infecções de maior risco, de acordo com a fase do transplante. Em infectologia as infeções em transplantados são praticamente uma subespecialidade, e grupos de transplante precisam e devem ter apoio de infectologistas com esta *expertise* que acompanhem os casos tanto em caráter profilático como participando das decisões clínicas e dos tratamentos.

A síndrome da imunodeficiência adquirida é outro capítulo em que as infecções oportunísticas são típicas. Na verdade depois que foi inventada a terapêutica moderna anti-HIV as infecções não são tão frequentes, mas temos ainda muitos pacientes que nunca fizeram o diagnóstico de infecção pelo HIV e aparecem quando um dos quadros de infecção oportunística abre o quadro da AIDS. A literatura é farta na análise das infecções no contexto da AIDS e elas estão bem analisadas no capítulo deste livro sobre a infecção pelo HIV. Neste contexto o número de células CD4/mm^3 define mais ou menos qual o risco de infecção e qual o tipo: só para citar um exemplo, toxoplasmose do sistema nervoso central e leucoencefalopatia multifocal progressiva, pelo vírus JK, são muito pouco frequentes com níveis de células CD4 superiores a 100/mm^3.

Um dado relativamente novo na história da imunodeficiência induzida pelo HIV é a síndrome de recuperação imune. Esta ocorre também nos transplantes de órgãos, quando a imunossupressão é suspensa; no caso da AIDS, quando a imunossupressão diminui pelo uso de drogas antivirais. Sintomas inflamatórios ocorrem e podem levar a comprometimento de função de órgãos: assim um indivíduo que tinha uma tuberculose miliar com pouco comprometimento respiratório passa a ter uma insuficiência respiratória por inflamação aguda nas lesões pulmonares. É importante diferenciar a síndrome de recuperação imune de infecções em atividade e em progressão, o que nem sempre é facil.

Infecções pelo vírus HTLV 1 levam a maior risco da síndrome de hiperinfestação por *Strongyloides*, mesmo nos pacientes que não têm e que provavelmente não terão a complicação neoplásica mais comum desta infecção, o linfoma/leucemia de células T, que ocorre em não mais que 5% destes pacientes. Aliás, quando isto sucede a maior parte dos pacientes morre das infecções oportunísticas que atingem estes pacientes, isto no contexto de uma

leucemia/linfoma cujo tratamento deixa muito a desejar.

Existe imunossupressão transitória em vários processos infecciosos, e cada um tem suas peculiaridades. São bem conhecidas as pneumonias bacterianas associadas ao sarampo, por exemplo, que não dependem apenas da lesão da mucosa brônquica pelo vírus. O mesmo vale para as pneumonias bacterianas que se seguem a quadros de influenza viral. Mais uma vez insisto que não temos diretrizes gerais para discutir e analisar imunodeficiências durante outras doenças infecciosas, e até não infecciosas como trauma cranioencefálico. Cada uma é um capítulo à parte, algumas com mais informações hoje, outras que merecem mais estudo para melhor compreensão.

O uso de imunobiológicos, especialmente os antagonistas de TNF, fator de necrose tumoral, mostram que interferir com a homeostasia humana tem risco; os inibidores de TNF levam a um risco maior de doenças como tuberculose e outras que dependem da imunidade celular. Este é um campo em plena efervescência, com cada vez mais novos recursos terapêuticos sendo desenvolvidos e experimentados, e no momento não são esclarecidas, nem podem ser – não houve tempo suficiente –, todas as implicações e efeitos colaterais, como propiciar infecções que eles possam ter.

Alguns princípios são importantes quando discutimos infecções em imunodeprimidos. O primeiro é ter clara a inutilidade das sorologias nestes pacientes; a resposta imune, que é o que é medido nas respostas sorológicas, estando comprometida, não vai ser confiável. Enfatizo em especial não valorizar a presença de IgM anti qualquer patógeno, pois nestes casos há com frequência um desbalanço nas respostas de anticorpos e IgM positiva nem sempre expressa doença recente. O segundo é a importância vital do diagnóstico etiológico. Paciente imunocomprometido pode iniciar terapia empírica, mas é fundamental perseguir o diagnóstico exato, pois é impossivel uma cobertura de tudo o que pode causar doença nestes indivíduos. O diagnóstico deve ser feito procurando o patógeno, seu antígeno, seu DNA e quando necessário não cabe hesitar em biopsiar, quando possível, o local da infecção. Patologistas experimentados e recursos laboratoriais para culturas e recuperação de DNA de materiais obtidos por biopsia são fundamentais para permitir o tratamento adequado destes pacientes. Locais que os assistem precisam contar com estes profissionais e também com a sua disponibilidade fora das horas normais de expediente. Em outros termos, não é aceitável biopsiar um pulmão na sexta-feira de noite e depois ser informado que o estudo anatomopatológico começará, se tudo der certo, na segunda-feira de manhã, quando pode ser tarde demais para uma intervenção útil... Também é fundamental que o cirurgião que faz a biopsia tenha consciência do que está fazendo, no sentido de que ele não pode se limitar ao tempo cirúrgico, entregar o fragmento para a circulante da sala e achar que sua intervenção acabou por aí... Ele precisa pegar o raio do fragmento e entregá-lo, de preferência em pessoa, para o patologista. Senão o fragmento pode ficar passeando pelas instâncias burocráticas, por muito tempo, antes de chegar ao lugar correto, isto quando chega.

O paciente imunodeprimido deve ser avaliado por uma equipe, da qual faça parte o infectologista com interesse e experiência nesta área, desde as profilaxias até o acompanhamento, o diagnóstico precoce da infecção, o tratamento e seguimento para evitar recaídas. O ideal é que o infectologista com esta *expertise* participe do dia a dia da equipe de transplante, seja qual for o órgão, e não fique apenas à disposição para ser chamado; nem sempre os sinais iniciais da infecção são facilmente perceptíveis, nem sempre quem não tem experiência de diagnóstico e manejo de antimicrobianos toma a conduta certa, por mais que entenda de transplante... Sinais clínicos de infecção nem sempre são iguais em imunossuprimidos ou em pacientes normais; os sinais inflamatórios podem ser menos evidentes, os infiltrados pulmonares podem não ser tão visíveis – isto em neutropênicos – e o único sinal de infeçcão pode ser a dor.

A inserção do infectologista no grupo de transplante já foi consensual, nos transplantes de células hematopoéticas nos seus primordios. Depois da invenção dos fatores estimuladores da hematopoese e quando a imensa maioria dos transplantes era entre receptores e doadores relacionados e HLA compativeis, as neutropenias ficaram mais curtas e muitos grupos consideraram que infectologista não era essencial. Na minha opinião erradamente, pois muitas complicações infecciosas ultrapassam a fase neutropênica. Nos dias que correm, com a maioria dos transplantes sendo feitas entre pessoas não relacionadas ou haploidênticas, ou ainda a partir de sangue de cordão, estamos voltando a ter que ter infectologistas na equipe. Para os demais transplantes também está ficando claro que infectologistas são necessarios e devem fazer parte da equipe – e os resultados melhoram muito quando isto é feito. Há uma falta de infectologistas com *expertise* em infecções em transplantes. Eles só podem ser adequadamente formados acompanhando os que já militam na área e aprendendo na prática – só a teoria não resolve. Isto envolve sistemas de ensino ligados a esta area, idealmente no contexto de residências, e precisa de tempo. Ainda por cima transplantes são medicina de alta tecnologia, cara, e a remuneração pelos serviços que os

oferecem, incluindo o SUS, nem sempre contempla esta parte do cuidado devido a estes pacientes. Como em tantas outras coisas neste nosso país, as atividades cognitivas não são devidamente reconhecidas e pagas, ao contrário dos procedimentos. Isto algum dia vai mudar, sabe-se lá quando.

Capítulo 317

Varíola

Arary da Cruz Tiriba

Descrição

Varíola, do baixo latim (século 6), procede de *varius*, que significa variado, marcado, tachado. Sua interpretação é a da pluralidade, o que dá ideia da profusão. É uma doença eruptiva, sistêmica e de alta contagiosidade, e é conhecida também por alastrim, bexiga e bexiga negra, na América (Figuras 317.1 e 317.2).

A imagem da doença, segundo o romancista Jorge Amado em *Capitães da Areia*, é: "*Omolu* mandou a bexiga negra para a cidade. Mas lá em cima os homens ricos se vacinaram e *Omolu* era uma deusa das florestas da África não sabia desta coisa de vacina. E a varíola desceu para a cidade dos pobres e botou gente doente, botou negro cheio de chaga em cima da cama. Então vinham os homens da saúde pública, metiam os doentes em um saco, levavam para o lazareto distante. As mulheres ficavam chorando, porque sabiam que eles nunca mais voltariam."

Sobre essa visão, justapõe-se a do epidemiologista: transmissibilidade altíssima; caracterizada por lesões generalizadas que culminam em pústulas malcheirosas e de aspecto repulsivo; acomete pessoa de qualquer idade ou sexo; início abrupto e com sofrimento intenso que obriga o trabalhador robusto a cair de cama; causa de abortamento, natimortalidade e morte materna durante a gestação; impedimento do manuseio e da marcha, pela presença de lesões dolorosas nas palmas e solas; e sequelas constituídas de cicatrizes profundas, sobretudo, na face.

Figura 317.1 Varíola em fase pustulosa.

Figura 317.2 Varíola em fase pustulosa e virêmica.

Quadro histórico

Há mais de 25 anos não é registrado um caso de varíola. O último no mundo ocorreu no porto de Meerka, na Somália, em 1977, no cozinheiro de um hospital, Ali Maow Maalin, de 23 anos. Foi alcançado, então, o objetivo zero. A velha praga, afinal, está inerte, depois de ter sido a causa de milhões de mortes desde o início da civilização. O fato foi certificado em reunião histórica, na 33ª Assembleia Mundial de Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), em maio de 1980. Poucos contemporâneos conservam a lembrança da temível moléstia, mas os historiadores narram a luta que perdurou do começo do século 20, com Oswaldo Cruz, prolongando-se pela década de 1970. Só então, o estado de São Paulo foi escolhido para deflagrar a campanha da erradicação em todo o território nacional. Entre as lideranças estavam o mestre da medicina preventiva, Walter Leser, falecido em 2004 – Secretário da Saúde dos Governos Abreu Sodré e Paulo Egydio –, e o médico sanitarista Ruy Soares, o estrategista que comandou a varredura definitiva da varíola. Da operação bem articulada, participaram devotados profissionais da saúde – sanitaristas, virologistas, médicos especialistas, educadores, motoristas, vacinadores –, arregimentados da Campanha de Combate à Esquistossomose, da Superintendência de Controle de Endemias, do Instituto Adolfo Lutz, do Hospital Emílio Ribas e das unidades sanitárias. E não faltaram cientistas do Instituto Butantan, que asseguraram a produção e o fornecimento da vacina *jenneriana,* o imunobiológico criado pelo médico rural da Inglaterra, Edward Jenner (1749-1823).

No entanto, não há segurança de que a varíola não voltará como peste reemergente (originária de macacos) ou como prática de bioterrorismo (Figura 317.3). Vírus aparentados, próprios de macacos, têm registrado, na África, passagens em seres humanos, que reproduzem lesões cutâneas semelhantes à varíola. Em 2001, agentes patogênicos da varíola bovina, atribuídos ao *cowpox* ou ao *vaccinia virus*, foram identificados em Lagoinha, no Vale do Paraíba do Sul, estado de São Paulo, e no vale do São Patrício, estado de Goiás. As mãos dos ordenhadores foram atingidas semelhantemente à observação de Jenner.

Etiologia e transmissão

É causada por *orthopoxvirus*. Sua transmissão é direta, por via respiratória, e por contato com as lesões, ou pela permanência em ambientes contaminados, pois o vírus resiste por muito tempo. A evolução é prolongada, por cerca de 2 meses, se antes não levar à morte.

Quadro clínico

Durante o primeiro período – prodrômico ou invasivo (viremia primária) –, com duração de 4 a 5 dias, a febre é elevada e constante; a cefaleia é intensa, acompanhada de raquialgia (nessa fase, confundível com a meningite e a

febre tifoide); e a prostração é intensa, o que obriga ao recolhimento ao leito, mesmo quando o indivíduo é robusto. Em seguida, observa-se uma breve melhora (segundo período); só então, surgem as lesões cutâneas (Figura 317.4). O surto de lesões, único, é de evolução ordenada, isso é, as mesmas lesões passam às fases sucessivas: as iniciais são as máculas, as quais serão transformadas em pápulas, em vesículas, em pústulas, em crostas e em cicatrizes. As três primeiras surgem na primeira semana; as máculas, manchas diminutas, em 2 dias; as pápulas, elevadas e sólidas, nos seguintes 2 dias; e as vesículas, excrescências aumentadas, com conteúdo transparente, duram uns 5 a 7 dias. Só então ocorre a transformação em pústulas; essas são maiores que as vesículas, têm base circular, são semiesféricas e umbilicadas no teto, e têm conteúdo de aspecto purulento e viscoso. As lesões são uniformes, de consistência firme, emergindo da profundidade do derma, não se rompendo facilmente.

Figura 317.3 Varíola originária do macaco.

Ao irromper das pústulas, a febre se eleva e também ressurge a toxemia, o que corresponde à viremia secundária. Nesse momento, o doente está recoberto de pústulas malcheirosas, da cabeça aos pés. As lesões são numerosas nas superfícies palmar e plantar, impedindo o manuseio e a marcha. As concavidades, orbitária e axilar, são poupadas, mas o restante do tegumento cutâneo, da face às extremidades, é infiltrado por edema, acompanhado de prurido e sensibilidade dolorosa. A distribuição, densa nas extremidades, é chamada centrífuga.

Em cada região, cabeça, tronco e membros, as lesões são uniformes, generalizadas, observando-se o monomorfismo, com discreta diferença de uma região para outra (polimorfismo regional), o que decorre do tempo de instalação das lesões (em primeiro lugar na cabeça, depois, no tronco e, em seguida, nos membros). Muitas vezes, registra-se notável confluência que se estabelece tanto pelo crescimento de cada lesão individual como por edema e infiltração do tegumento cutâneo. As pústulas demoram a secar; se o doente não receber cuidados higiênicos diários dão lugar à cicatriz escavada. As pústulas duram mais tempo que as vesículas (2 a 3 semanas).

A varíola é responsável por elevada letalidade, natimortalidade e abortamento. Se contraída no começo da gestação, é certo o abortamento; ao final da gestação, determina a varíola conatal. Ela atinge, então, qualquer grupo etário, desde o intrauterino até o mais avançado.

No período prodrômico – ausente o exantema nos primeiros dias –, o diagnóstico diferencial deve ser feito com meningite, febre tifoide, orquite (por parotidite ou por enterovírus) e agranulocitose (sugerida pelo hemograma nessa fase). A doença é confundível com as formas, profusas, de varicela. A transmissibilidade ocorre em qualquer período; crostas secas, caídas ao solo, conservam a infectividade por longo tempo.

A forma fulminante é a púrpura variolosa: as lesões não chegam a se estabelecer, mas a pele é recoberta pelo manto hemorrágico, purpúreo, acompanhado de estado de choque e falência múltipla dos órgãos.

Figura 317.4 Lesões centrífugas da varíola.

A varíola é considerada extinta, mas seu fantasma aparece quando se examinam as possibilidades do emprego do seu agente para a prática do bioterrorismo, o que, em outras palavras, equivaleria ao genocídio. Diante de tal expectativa, é conveniente que o assunto permaneça sob consideração, pela ação imediata que requer, pela vigilância epidemiológica acurada e, finalmente, pela vacinação – setorial ou ampla –, se for o caso, com o imunobiológico aperfeiçoado na técnica e na aplicação, segundo preceitos dos cientistas dos órgãos de saúde pública, o internacional e o nacional.

Vacínia

É a lesão artificialmente induzida, provocada pelo vírus (de laboratório) originado do *cowpox,* com a finalidade de proteger contra a varíola. Comumente, a lesão característica leva à pústula única no local de aplicação (preferencialmente na região deltóidea), que se assemelha, no acme, à miniatura de um ovo frito.

Pode ser propagada de indivíduo para indivíduo, principalmente, quando um membro da família portador de dermatite atópica é exposto ao contato íntimo com a pessoa recentemente vacinada.

São complicações não raras: vacínias generalizada, progressiva, necrótica e congênita, e eczema vacinal (Figuras 317.5 e 317.6). Complicações derivam, às vezes, de inadvertência, falta de higiene, antes e depois da inoculação, e de deficiência imunitária do receptor ou, ainda, de produto biológico grosseiro.

Diagnóstico de laboratório

O vírus da varíola é prontamente identificado. Imagina-se que os vírus de laboratórios tenham sido destruídos, se as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) foram cumpridas por todos os laboratórios de saúde pública espalhados pelo mundo. Não teriam sido destruídas as cepas de populações de nativos, do Polo Norte, dizimados pela varíola e sepultados nas neves eternas; as cepas, teoricamente, devem permanecer conservadas no glacial ártico.

Figura 317.5 Eczema *vaccinatum* em criança portadora de dermatite atópica.

Figura 317.6 Vacínia necrótica.

Capítulo 318

Sarampo

Clelia Maria Sarmento de Souza Aranda

Histórico

Existem referências sobre o sarampo desde o século 7, nos documentos do médico hebreu, Al Yehudi, mas sua descrição como doença grave, distinta da varíola, denominada *hasbah* (erupção em árabe),[1] consta somente em documentos, do século 10, do médico persa Rhazes.

No século 17, Thomas Sydenham descreveu com clareza as características clínicas do sarampo, acreditando em sua natureza infecciosa, a qual foi reconhecida pelo médico escocês Francis Home na metade do século 18, que, nas primeiras tentativas de prevenção, utilizava sangue de pacientes com sarampo na fase inicial do *rash* na tentativa de proteger aqueles suscetíveis – essa técnica era conhecida como morbilização.

Em 1846, Peter Panum, mediante a investigação da epidemia de sarampo nas Ilhas Faroe, do arquipélago do Atlântico Norte, descreve os aspectos epidemiológicos dessa doença, tais como contagiosidade, período de incubação, maior mortalidade em fases extremas de idade e imunidade após a infecção. Na ocasião, apareceram casos de sarampo em indivíduos de todas as faixas etárias que não foram afetados pela doença na última epidemia ocorrida 65 anos antes.[1]

Anderson e Goldberg, em 1911, transmitiram, para macacos, o vírus do sarampo, utilizando sangue e secreções nasofaríngeas de indivíduos na fase aguda de sarampo, suspeitando da existência de um agente infeccioso responsável pela doença.[1]

Em 1954, Enders e Peebles isolam o vírus do sarampo de culturas teciduais de rim humano e de macaco. A adaptação do vírus em embriões de pinto e seu cultivo em tecidos embrionários de galinha precederam o desenvolvimento das primeiras vacinas, licenciadas em 1963.[1]

Na Idade Média, *morbus* (do latim), que significa "doença", era reservada para referir-se à peste bubônica, e *morbilli*, o seu diminutivo, à doença menor. O termo *measles* provavelmente deriva de *mesels*, forma anglicana de *misellus*, que é latina, e significa o diminutivo de *miser* – aquele que padece de várias erupções e feridas, miserável. Como *morbilli* foi utilizada para identificar a doença com lesões hansenianas não específicas, *mesels* surgiu para ser igual à doença sarampo.[1] Também se descreve *measles* com o significado de "pequenas manchas" por associação com a palavra holandesa *maeselen*, diminutiva de *maese*, que significa mancha ou mácula.[1,2]

A terminologia para sarampo provoca alguma confusão. O termo científico em inglês é rubéola, embora a doença seja comumente referida como *10-day measles*, *red measles* e *morbilli*. No entanto em espanhol e português rubéola significa sarampo-alemão (*rubella* em inglês). Termos alternativos em espanhol são *sarampión* ou *morbilli* para o sarampo e *sarampión alemán* para a rubéola. Os termos em francês são *rougeole* para sarampo e *rubeole* para a rubéola.[3]

Agente etiológico

O vírus do sarampo é um vírus de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*), dotado de envelope lipoproteico, com diâmetro de 120 a 250 nm, esférico, pleomórfico, não segmentado. Constitui o único membro humano do gênero *Morbillivirus*, da família Paramyxoviridae. Outros vírus do gênero são os agentes da cinomose canina e de focas, da peste bovina e da peste de pequenos ruminantes.[1]

O homem é o único hospedeiro natural do vírus do sarampo. Experimentos têm demonstrado a infecção em macacos, mas não há evidências de que a transmissão entre os símios seja um mecanismo importante para a

persistência do vírus na natureza.[3]

O vírus é inativado rapidamente pelo calor, luz ultravioleta, pH extremos, éter, tripsina, formol e betapropionolactona. Pode ser seguramente estocado por longos períodos a –70°C. Sobrevive por pouco tempo (menos de 2 h) no ar ou objetos e superfícies.[1,2,4]

O vírus do sarampo foi adaptado a uma variedade de culturas teciduais humanas, de macacos e de embriões de galinha, em que se evidencia o efeito citopático típico: formação de sincício multinucleado (células gigantes), com numerosos núcleos e células fundidas, correspondente ao processo patológico predominante observado nos tecidos infectados (como pele e manchas de Koplik).[1,5] Atualmente para o cultivo do vírus do sarampo, a célula recomendada é a B95a, uma linhagem linfoide de sagui, transformada pelo vírus Epstein-Barr.[6,7]

O genoma (constituído pelo RNA) é um filamento único, que apresenta cerca de 16.000 nucleotídios com sua sequência já determinada, sendo responsável pela reprodução viral e pelo código das 6 proteínas principais da estrutura do vírus:

- Associadas ao RNA, formam a nucleocápside (genoma mais a cápside que o envolve):
  - Proteína P: fosfoproteína
  - Proteína L: grande proteína
  - Proteína N: nucleoproteína
- Associadas ao envelope lipoproteico:
  - Proteína F: de fusão
  - Proteína H: hemaglutinina
  - Proteína M: da matriz.

As proteínas F e H são glicosiladas e transmembranosas, isto é, aparecem em projeções na superfície externa do envelope, enquanto a proteína M localiza-se na superfície mais interna. As proteínas F e H são responsáveis pela adsorção e fusão entre vírus e membrana da célula hospedeira, penetração viral e hemólise (Figura 318.1).[1,5]

Atualmente já se dispõe da caracterização do vírus do sarampo por meio do sequenciamento dos códigos genéticos para a proteína H ou para a proteína N, por serem as que apresentam maior variabilidade.[7] Apesar da existência e cocirculação de linhagens distintas do vírus selvagem, sorologicamente o vírus do sarampo é monotípico.

Com o objetivo de uniformizar as descrições das características genéticas do vírus do sarampo e permitir eficiente comunicação entre os vários laboratórios que realizam o sequenciamento viral, foi estabelecida, em 1998, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma convenção para a nomenclatura dos espécimes virais de sarampo isolados.[7]

A primeira parte da nomenclatura refere-se à origem do espécime que foi sequenciado:

- MVi: vírus do sarampo isolado de cultura celular
- MVs: sequência de vírus do sarampo derivados de RNA extraído de material clínico.

Outras informações que devem ser acrescidas ao nome da cepa ou sequência:

- Cidade/local onde foi diagnosticado o caso (nome inteiro ou abreviação)

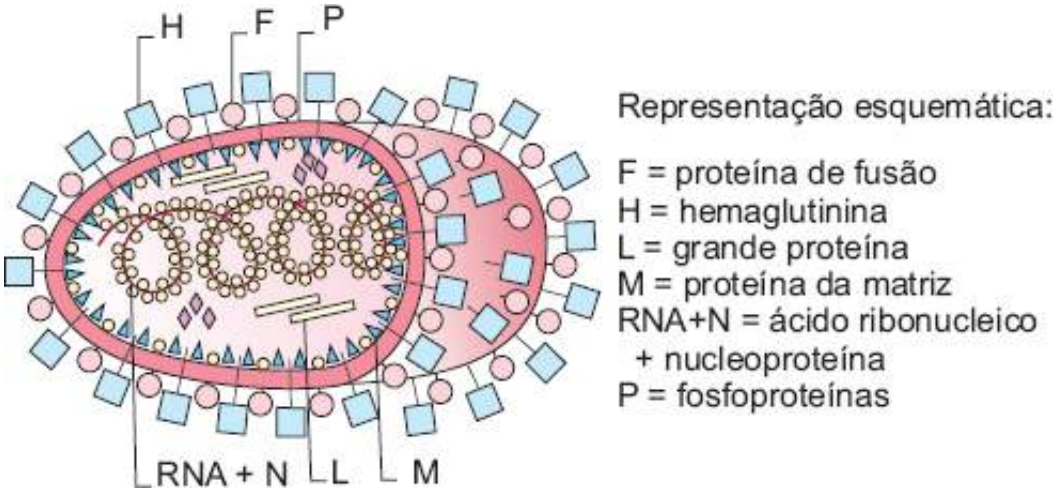

Figura 318.1 Vírus do sarampo.

- País com a sigla de três letras adotada pela OMS
- Número da semana epidemiológica (1 a 52) e ano do início do *rash* ou coleta da amostra
- Número do isolado (se mais do que um por semana no mesmo local – opcional)
- Genótipo (no início opcional, e obrigatório depois de completar o sequenciamento de pelo menos 450 nucleotídios da proteína N)
- Designação especial para sequências derivadas de encefalite de corpúsculo de inclusão ou pan-encefalite esclerosante subaguda ou suspeita de vacinação recente e vírus vacinal detectado (VAC).[7] Exemplos: MVi/New York.EUA/03.98/2 [D2]; MVs/London.UNK/17.97 [G3] (SSPE).

Os vírus após a caracterização genética e comparados com um grupo de sequências estabelecido como referência são classificados em oito grupos (A, B, C, D, E, F, G, H) e 22 genótipos (A, B1 a B3, C1-C2, D1 a D11, E, F, G1 a G3, H1-H2).

A caracterização genética do vírus do sarampo correlacionada com sua distribuição geográfica vem se constituindo em valoroso instrumento para traçar o caminho da transmissão da doença e avaliar suas medidas de controle, além de documentar a interrupção de transmissão endêmica e identificar fontes de importação.[6,7] Atualmente observa-se predomínio do sorotipo D4 na Europa e B3 na África. No Brasil as identificações mais recentes apontam os sorotipos D4 e G3.[8]

Para maximizar a sua efetividade, os estudos moleculares epidemiológicos precisam ser incluídos no padrão de procedimentos operacionais para a investigação dos casos de sarampo (vigilância epidemiológica) de todas as áreas do mundo, no sentido de obter espécimes de isolamentos virais de muitas cadeias de transmissão. Essa "epidemiologia molecular" com certeza virá influenciar e reforçar as estratégias para a eliminação e erradicação do sarampo.[7]

Apesar da identificação de características genéticas distintas, o vírus do sarampo é considerado antigenicamente estável, não havendo evidências de alterações significativas com o passar do tempo.[1,3] Não há distinção para a imunidade conferida pela doença ou pela vacina em relação aos genótipos.

Epidemiologia

A distribuição do sarampo é universal, não existindo predisposição quanto a raça e sexo; é sazonal com picos de maior incidência no fim do inverno e durante a primavera nos locais de clima temperado. É doença extremamente contagiosa com 90% de taxa de ataque secundário após a exposição domiciliar íntima.[1,4] Com a menor intimidade em escolas e enfermarias, há a redução dessa taxa para 25%.[2] O homem é o único reservatório natural – por isso é possível a erradicação da doença – não sendo bem documentado o estado de portador assintomático.[1,4]

A transmissão dá-se de pessoa a pessoa, pela via respiratória, durante o período prodrômico e após o início do exantema (2 a 4 dias antes e 4 dias após o *rash*). O pico de transmissão ocorre no final do período prodrômico, quando há maior quantidade de vírus nas secreções nasofaríngeas. Propagação de vírus por meio do ar, que persistem em gotículas aerossolizadas, são documentadas em ambientes fechados.[1]

Na era pré-vacinal, a doença incidia sob forma epidêmica, com períodos interepidêmicos curtos de 2 a 3 anos, período no qual se recompõe o grupo de pessoas suscetíveis, necessário para permitir a circulação do vírus novamente. Em zonas urbanas aglomeradas a maior frequência dá-se nos pré-escolares, enquanto em áreas urbanas menos povoadas e em áreas rurais há o predomínio nos escolares. Em comunidades isoladas, crianças, adolescentes e até adultos podem ser acometidos igualmente. Nos países em desenvolvimento, o acometimento de lactentes é de maior importância, possivelmente pela desnutrição e perda de anticorpos maternos mais rapidamente. A existência desses anticorpos transplacentários torna a ocorrência de sarampo em crianças com menos de três meses rara, contudo nas situações em que a mãe nunca foi acometida de sarampo, o recém-nascido é suscetível.[1,9]

A estimativa do nível de população imune para interromper a transmissão é bastante variável. Essa variação é compreensível considerando o grande número de fatores que afetam a transmissão do sarampo, tais como densidade populacional, padrão de vida, temperatura ambiente e umidade, assim como o grande número de hipóteses que precisam ser feitas na construção de um modelo de transmissão. Todavia, a eficiência de transmissão é alta e surtos são notificados em populações nas quais menos de 3 a 7% de indivíduos estão suscetíveis. Dessa maneira, níveis de população imunizada consideravelmente maiores do que os que foram requeridos para a erradicação da varíola serão necessários para interromper a transmissão do sarampo.[9]

Sarampo no mundo

Nos últimos 30 anos, estratégias de controle apropriadas, desenvolvidas com base na epidemiologia e história natural das doenças, aliadas à utilização de vacinas, possibilitaram a eliminação bem-sucedida e a erradicação de moléstias selecionadas, a exemplo do êxito na condução dos programas de erradicação da varíola no mundo e da poliomielite nas Américas. Dessa forma, as características clinicoepidemiológicas do sarampo, a elevada mortalidade causada pela doença e suas complicações, a ocorrência de sequelas relacionadas com alterações do estado nutricional e imunitário por vários meses após a infecção e a existência de imunização artificialmente induzida altamente custo-efetiva transformaram o sarampo no próximo alvo para a possível erradicação.[9]

A meta global para o controle do sarampo foi lançada em 1989, durante a 42ª Assembleia Mundial de Saúde. Na última década (2000-2010), com esforços concentrados para aumento da vacinação de rotina, imunização em massa direcionada às áreas de difícil acesso e aprimoramento das ações de vigilância da doença (notificação de casos, diagnóstico laboratorial), foi possível a redução de 74% dos óbitos e 60% dos casos, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde. O continente americano e o oeste do Pacífico despontam com alcance dos melhores índices de redução (Figura 318.2). Um novo plano estratégico, desenvolvido em 2011, instituiu o objetivo de reduzir 95% das mortes pela doença até 2015 (comparados aos dados do ano 2000) com metas globais para controle e eliminação também para rubéola e síndrome da rubéola congênita até 2020.[10] A cobertura vacinal mundial em menores de 1 ano elevou-se de 72%, no ano 2000, para 85%, em 2010, embora alguns países ainda registrem coberturas abaixo de 50% (Figura 318.3).

Cerca de 72% dos países já oferecem uma segunda dose da vacina contra o sarampo no calendário de rotina ou durante campanhas de imunizações em massa, mas não proporcionar pelo menos uma dose da vacina contra o sarampo para todos os lactentes ainda constitui o principal motivo para a elevada morbidade e mortalidade da doença.

O ressurgimento do sarampo em países que já haviam controlado a doença está associado à redução nas coberturas vacinais em alguns agrupamentos, por motivos religiosos, filosóficos, médicos e oportunidades perdidas de imunização em pré-escolares. Não há evidências de maior virulência do agente ou menor eficácia da vacina atualmente disponível.[11]

Figura 318.2 Sarampo – incidências nas regiões da Organização Mundial da Saúde, 1980 a 2011.

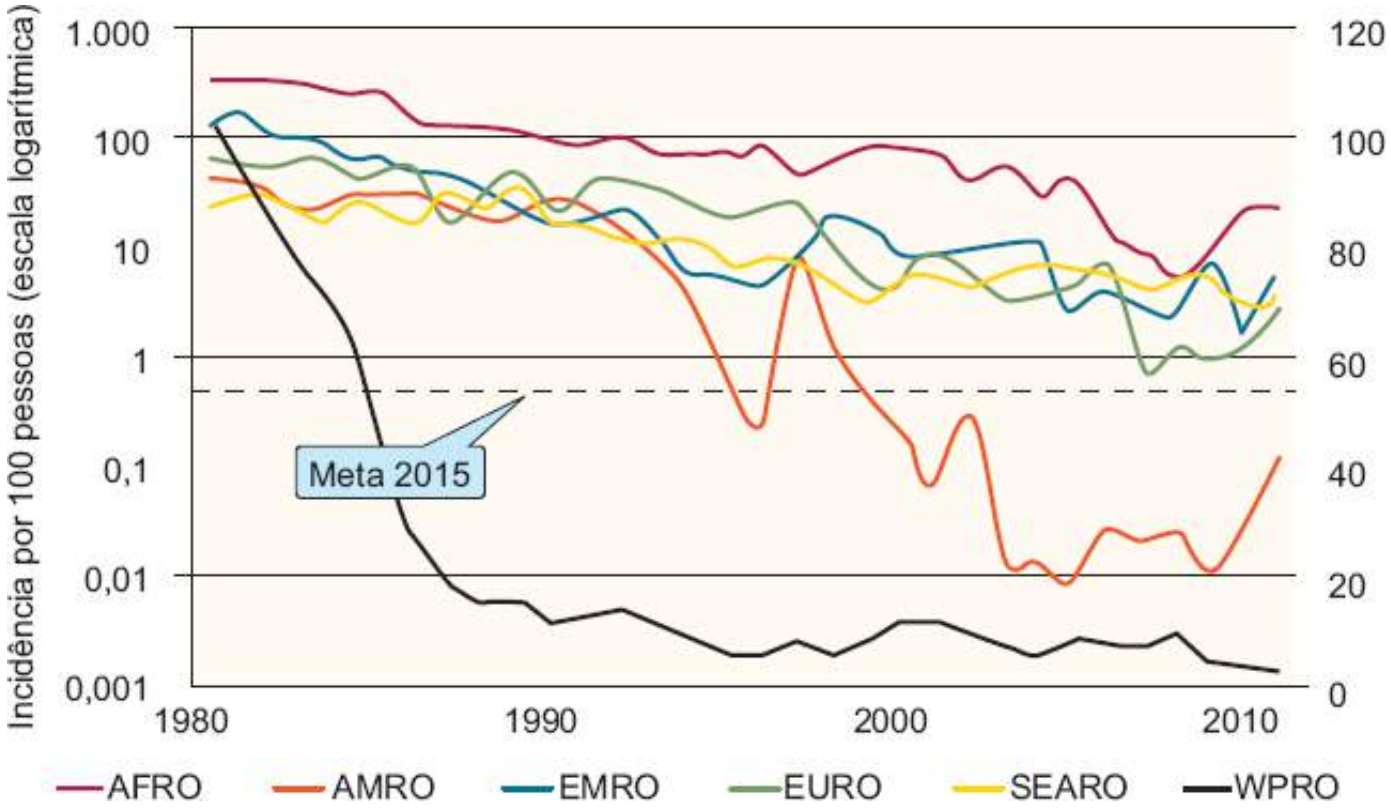

Figura 318.3 Cobertura vacinal mundial em lactentes 2011 – vacinas contendo componente sarampo. AFRO = África; AMRO = Américas; EMRO = Leste do Mediterrâneo; EURO = Europa; SEARO = Sudeste Asiático; WPRO = Oeste do Pacífico. (Fonte: WHO.)

Sarampo nas Américas

Em 1994, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), na 24ª Conferência Sanitária Pan-Americana, definiu a meta de eliminar o sarampo das Américas até o ano 2000. Visando interromper a transmissão do vírus no Hemisfério Ocidental e, com base nas experiências anteriores e atuais de vários países, a organização recomenda as seguintes estratégias:[9]

- Campanha de vacinação de massa (*catch-up*): corresponde à vacinação indiscriminada das crianças de 9 meses a 14 anos de idade (sem considerar vacinações anteriores ou infecções pelo sarampo), de maneira a aumentar rapidamente o estado imunitário da população
- Campanha de intensificação (*mop-up*): corresponde à identificação de bolsões com baixa cobertura vacinal, após a campanha de vacinação de massa, e a adoção de medidas para desencadear campanhas locais visando elevar os índices de vacinação

- Vacinação de rotina (*keep-up*): correspondem à vacinação, após as medidas anteriores, de mais de 90% da coorte de nascidos vivos com uma dose entre os 12 e 15 meses de idade. Fazem-se necessários, para garantir esse índice, o acesso aos serviços de vacinação, a identificação e convocação de faltosos, a redução das oportunidades perdidas e as ações extramuros com a vacinação casa a casa se necessário
- Campanhas de seguimento (*follow-up*): correspondem às campanhas de vacinação periódicas, indiscriminadas, direcionadas para as crianças pré-escolares (menores de 5 anos), sempre que se acumula número de suscetíveis igual ao da coorte de nascidos vivos nessa faixa da população. Tomemos por exemplo um país com 30 milhões de habitantes e 700.000 nascidos vivos por ano. Supondo-se que os serviços de rotina atinjam 90% das crianças aos 12 meses de idade, com uma vacina com 90% de eficácia, teremos cerca de 567.000 crianças protegidas anualmente (700.000 × 0,9 × 0,9) e o restante permanecerá suscetível (133.000). Em aproximadamente 5 anos, o número de crianças desprotegidas será igual ao número de uma coorte de nascimentos, suficiente para permitir a circulação viral e a ocorrência de surtos. Dessa forma, o intervalo entre as Campanhas de seguimento dependerá da cobertura vacinal de rotina, obtida anualmente desde a última campanha
- Vigilância: consiste na existência de uma rede de serviços de saúde, sensível, que, além de notificar os casos suspeitos, propicie a investigação para a confirmação de critérios laboratoriais ou epidemiológicos
- Controle de surtos e prevenção: consiste na identificação das áreas onde estão ocorrendo acúmulo de casos, como a vacinação das crianças não vacinadas e das pessoas com maior risco de contaminação.

Os países da América Latina e do Caribe realizaram *catch-up* entre 1989 e 1995; as coberturas de rotina na região elevaram-se de 80% em 1994 para mais de 90% nos últimos anos; campanhas de *follow-up* estão sendo conduzidas nos países desde 1994.

A maior epidemia registrada na região das Américas ocorreu em 1990 com cerca de 250.000 casos notificados. Em 1996, ano dos mais baixos índices, confirmaram-se cerca de 2.100 casos. Em 1997 o sarampo ressurgiu com mais de 50.000 casos notificados no Brasil. A epidemia estendeu-se em 1998, com mais de 14.000 casos confirmados em 17 (35%) dos 48 países da região (71% dos casos na Argentina).[12]

Entre 1997 e 2001, os casos decresceram 99% e a transmissão do genótipo D, que circulou endemicamente na região desde 1995 (surtos na Argentina, Bolívia, Brasil, República Dominicana e Haiti), finalmente foi interrompida. Entre 2001 e 2011, surtos foram registrados anualmente em vários países, incluindo o Brasil (Figura 318.4). Os surtos iniciados em 2011 têm maior número de casos no Canadá, EUA e Equador. A identificação de genótipos apontou a importação dos casos dos demais continentes, com destaque para o europeu (B3, D4, D8, D9, G3, H1).[10,13,14]

Manter a eliminação do sarampo nas Américas é desafio constante, considerando que a circulação do vírus em outras partes do mundo constitui risco para a importação de casos.

Sarampo no Brasil

O registro de casos de sarampo no Brasil ocorre desde a década de 1960, apresentando-se como doença endêmica e picos epidêmicos a cada 2 ou 3 anos, atingindo principalmente, crianças menores de 4 anos e, em particular, as menores de 1 ano de idade.

As ações de vacinação modificaram o comportamento da doença no país. A introdução da vacina contra o sarampo no final da década de 1960, a criação do Programa Nacional de Imunização em 1973 e, sobretudo, a adoção de estratégias de vacinação em massa, inicialmente em alguns estados, como São Paulo, no final dos anos de 1980, e a grande campanha de vacinação contra o sarampo em 1992 (marco inicial da instituição do Plano Nacional de Eliminação do Sarampo), reduziram em mais de 80% os coeficientes de incidência dos casos registrados.[8,15,17] A maior epidemia da era pós-vacinal ocorreu em 1986.

Em 1996, o sarampo recrudesceu no país, inicialmente com a ocorrência de surtos concomitantes, no mês de setembro, nos estados de Santa Catarina e São Paulo. A partir do mês de maio de 1997, a doença se propagou rapidamente na região metropolitana de São Paulo e para outros estados, sobretudo para as cidades do interior da região nordeste em função da intensa circulação e fluxo migratório. Foram confirmados mais de 53.600 casos no país, sendo cerca de 42.000 em São Paulo (casos confirmados por laboratório e pela clínica). A ocorrência dessa epidemia refletiu o acúmulo de suscetíveis, já que as coberturas vacinais dos últimos anos não vinham atingindo a meta e a homogeneidade necessárias. As maiores incidências foram observadas na faixa etária de crianças com

menos de 1 ano de idade, seguida da faixa de indivíduos entre 20 e 29 anos. Esse perfil retrata a significativa imunidade do grupo de 1 a 19 anos, população-alvo das estratégias de imunização nos anos anteriores.[16]

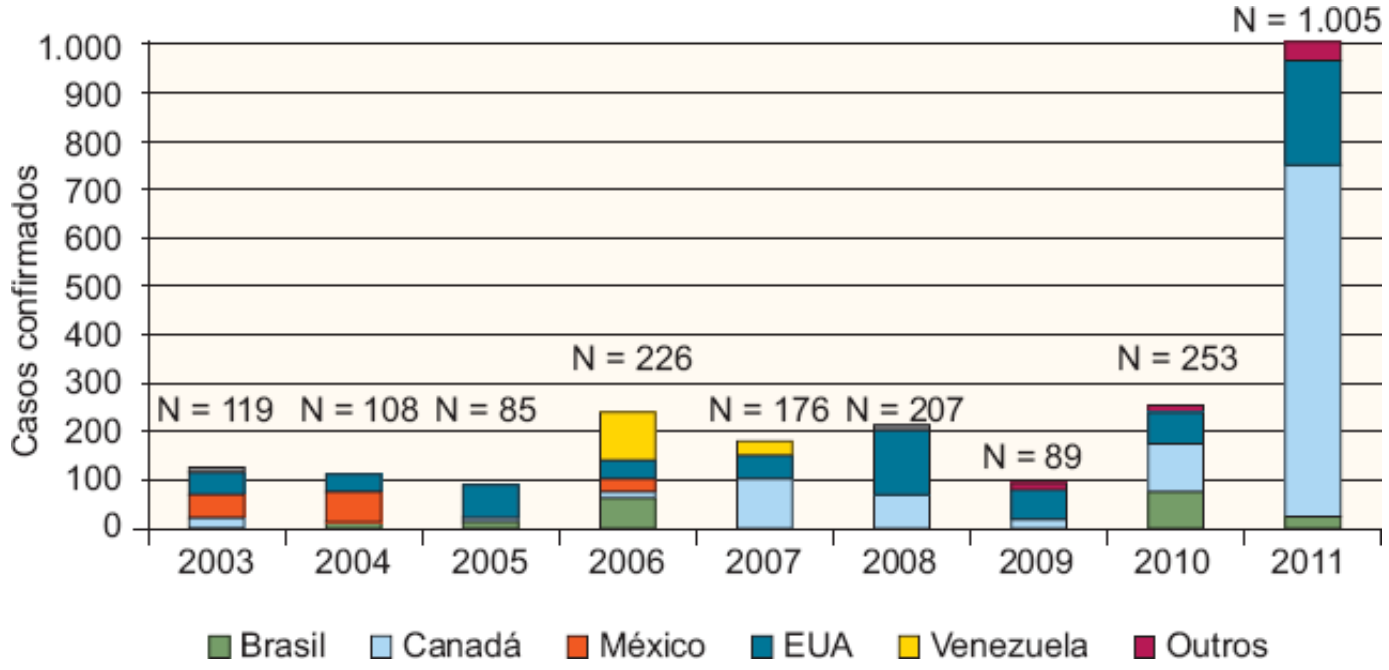

Figura 318.4 Sarampo – casos confirmados nas Américas de 2003 a 2011. (Fonte: PAHO.)

As estratégias adotadas, na ocasião, recomendavam a vacinação indiscriminada para o grupo com menos de 5 anos (a partir de 6 meses de idade). Para a população de 5 a 14 anos foi indicada a vacinação seletiva nas escolas e nos dias de multivacinação. Para as pessoas com 15 anos ou mais, a opção foi vacinação de bloqueio, em áreas ampliadas onde houvesse notificação de casos suspeitos, com a prioridade para áreas de risco ou com concentração de migrantes oriundos de regiões com baixas coberturas, além dos profissionais em atividade nas áreas de saúde, educação, turismo, coletas, construção civil, entre outros.

A partir de 1998, o governo brasileiro adotou a estratégia do Plano de Erradicação do sarampo, comprometendo-se com outros países da OPAS em direcionar recursos financeiros, humanos e apoio político para a interrupção da transmissão endêmica da doença.

O último caso autóctone foi registrado no Mato Grosso do Sul no ano 2000. Casos registrados entre 2001 e 2011 foram investigados e confirmados como importados, sendo os últimos surtos registrados em São Paulo.[8]

A redução da mortalidade é observada desde a introdução da vacina no país. Durante a última epidemia (1997) foram registrados 61 óbitos. Não há registros de óbitos por sarampo desde o ano 2000 (Figura 318.5).[17]

Patogênese do sarampo e características clínicas

O sarampo é uma infecção sistêmica, e as lesões patológicas são difusas. Primeiramente a infecção se localiza no epitélio respiratório da nasofaringe e possivelmente da conjuntiva, disseminando-se para os linfonodos regionais. Após dois a três dias, ocorre a primeira viremia, com replicação viral tanto na porta de entrada como nos tecidos reticuloendoteliais adjacentes e a distância. Após 5 a 7 dias da infecção inicial, ocorre uma segunda viremia (com duração de 4 a 7 dias), com replicação viral na pele, conjuntiva, trato respiratório e outros órgãos distantes. A concentração de vírus no sangue e tecidos infectados tem seu pico do 11º até o 14º dia após a exposição e decresce rapidamente nos próximos 2 a 3 dias. A eliminação do vírus pela nasofaringe ocorre no início do pródromo até três a 4 dias após o exantema.[1,18]

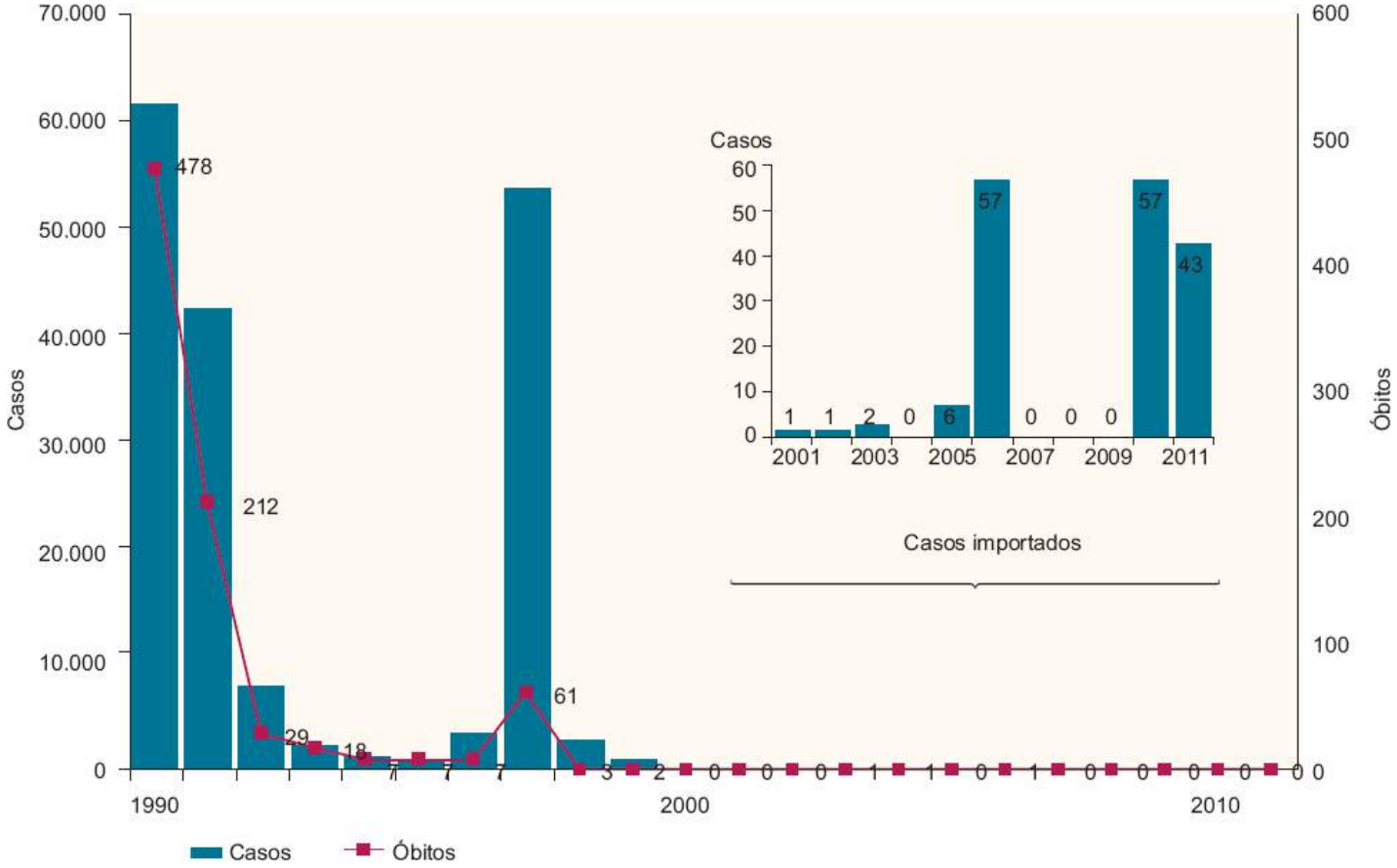

Figura 318.5 Número de casos e óbitos por sarampo no Brasil de 1990 a 2011. (Fonte: MS/SVS.)

O período de incubação é de cerca de 10 a 14 dias, seguido do período prodrômico que se inicia com febre (pode atingir temperaturas ligeiramente superiores a 40°C), mal-estar, posteriormente coriza, conjuntivite e tosse (duração de 2 a 4 dias). As manchas de Koplik (lesões de 2 a 3 mm de diâmetro, discretamente elevadas, coloração branca em base eritematosa, localizadas na região interna das bochechas, no nível dos dentes pré-molares)[18] habitualmente estão presentes no fim desse período, cerca de 1 a 2 dias antes do *rash*.

O *rash*, com início em média após 14 dias da exposição, é caracterizado por um exantema maculopapular, que se dissemina da face e parte superior do pescoço para o tronco e membros, atingindo mãos e pés, com a duração de 5 a 6 dias. Geralmente, esse exantema é mais confluente na face e parte superior do corpo, desaparecendo na mesma ordem com que surgiu. Uma fina descamação ocorre nas áreas mais acometidas. A febre atinge seu pico máximo até o início do exantema e desaparece em lise, se não surgirem complicações. Outros sintomas como anorexia, diarreia e linfadenopatia generalizada podem ocorrer.

Complicações

As complicações que ocorrem com mais frequência em crianças menores de 5 anos e adultos, são: otite média (quase exclusivamente em crianças), pneumonia viral ou por infecção bacteriana secundária, laringite, laringotraqueobronquite, queratite, diarreia, encefalite aguda ou encefalopatia pós-infecciosa (1:1.000 a 1:2.000 casos), pan-encefalite esclerosante subaguda (manifestação tardia 1:1.000.000 casos) e óbito. A pneumonia constitui a complicação mais frequentemente associada aos óbitos infantis, enquanto a encefalite aguda tem maior ocorrência nas mortes dos adultos.[3,4] As taxas de mortalidade são menores em países desenvolvidos com índices entre 0,1 e 1:1.000 casos. Nos países em desenvolvimento são mais elevadas (3 a 6:100 casos), principalmente em crianças entre 6 e 11 meses de idade.[3]

Nos desnutridos o *rash* pode ser intenso e hemorrágico seguido de esfoliação grave, a diarreia é prolongada, pode surgir enfisema subcutâneo e mediastinal, além de queratites e úlceras de córnea, que associadas à deficiência de vitamina A levam à cegueira. Os índices de letalidade são habitualmente mais elevados.[1,3] O agravamento do estado de desnutrição decorrente do sarampo também contribui para a mortalidade tardia, já na convalescença da doença.

Durante a gravidez, o sarampo resulta em risco mais elevado de aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro

e recém-nascido de baixo peso. Alguns autores apontam para maior mortalidade e risco de complicações (como insuficiência cardíaca) nas gestantes acometidas pelo sarampo não confirmado por outros estudos.[2] Malformações congênitas são raramente descritas, sem padrão característico ou a confirmação da relação causal com a doença.

Recém-nascidos com exposição intrauterina podem apresentar manifestações clínicas de média a grave intensidade.[1,2,4] Índices de mortalidade são ainda imprecisos, havendo relatos de maior mortalidade quando os casos ocorrem em prematuros. Considerando o usual período de incubação do sarampo, os exantemas presentes ao nascimento ou iniciados antes do décimo dia de vida presumem infecção transplacentária. No sarampo congênito, o período mais frequentemente descrito entre o início do *rash* na mãe e no recém-nascido é de 6 dias (2 a 10 dias). O início do *rash* concomitante entre mãe e filho é atribuído à passagem transplacentária de concentrações virais suficientes para causar a doença fetal sem a necessidade de ciclos adicionais de replicação.[2]

A infecção pelo sarampo em pessoas imunocomprometidas pode ser prolongada, grave e fatal (nos EUA registra-se a letalidade de 50% nas crianças com vírus da imunodeficiência adquirida [HIV, *human immunodeficiency vírus*]) – O *rash* pode estar ausente e ocorrem complicações graves como a encefalite aguda progressiva e pneumonia de células gigantes.[1,18]

O sarampo atípico é descrito em pessoas que anteriormente receberam a vacina inativada contra o sarampo e são expostas ao vírus selvagem, que tem por sintomas: febre, pneumonia, derrame pleural e exantema maculopapular e petequial, podendo estar associado a urticária, púrpura e vesículas.[4]

A presença de anticorpos séricos poderá alterar o quadro clínico clássico do sarampo, com manifestações prodrômicas de menor intensidade, *rash* discreto e de menor duração. É o chamado sarampo modificado, que ocorre, por exemplo, nos indivíduos que receberam imunoglobulinas pós-exposição ou em lactentes com persistência de anticorpos maternos transplacentários.[1,4]

As complicações do sarampo podem deixar sequelas como: diminuição da capacidade mental, cegueira, surdez e retardo do crescimento.[1]

Diagnóstico

O diagnóstico clínico do sarampo é factível, principalmente em períodos com grande circulação do vírus. No entanto, considerando o grande número de doenças exantemáticas que podem ocorrer, principalmente em crianças, o diagnóstico laboratorial tem se tornado fundamental para a definição do caso, especialmente durante períodos de baixa incidência, observados na era pós-vacinal.[3]

Os Centers for Disease Control and Prevention consideram como suspeita clínica de sarampo a presença de febre igual ou maior que 38,4°C, *rash* com duração superior ou igual a 3 dias e o surgimento de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse, coriza, conjuntivite, e/ou manchas de Koplik.[1]

No Brasil é considerado suspeito de sarampo todo paciente que apresentar um quadro de febre, exantema maculopapular generalizado acompanhado de tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, independente do estado vacinal e idade; ou todo indivíduo suspeito com história de viagem ao exterior nos últimos 30 dias ou de contato, no mesmo período, com alguém que viajou ao exterior.[10,18]

Diante da suspeita deve-se proceder à coleta de amostra sanguínea para a detecção de anticorpos da classe imunoglobulina (Ig) M, habitualmente por meio de técnicas imunoenzimáticas (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima [ELISA, *enzime-linked immunosorbent assay*]). A coleta deve ser realizada idealmente no primeiro dia do atendimento; é considerada oportuna quando realizada até 28 dias do início do exantema.[10,18,19]

Na indisponibilidade de detecção de anticorpos IgM, o aumento de pelo menos quatro vezes o título de IgG ou anticorpos totais entre amostras coletadas com 2 a 3 semanas de intervalo poderá auxiliar no diagnóstico. Poderão ser utilizadas, além do ELISA, embora menos sensíveis, a reação de inibição da hemaglutinação, a neutralização, a fixação do complemento e a imunofluorescência indireta.[1,4,6]

O isolamento viral não serve como rotina no diagnóstico de sarampo, no entanto é de extrema importância para a vigilância molecular do vírus. O vírus pode ser isolado da urina, aspirados de nasofaringe, esfregaço de garganta, sangue, liquor, material de biopsia coletados preferencialmente na primeira semana do início do exantema. Recomenda-se, para as ações de vigilância epidemiológica, que pelo menos uma amostra seja isolada de cada cadeia de transmissão.

Outro método laboratorial que tem auxiliado na vigilância dos casos de sarampo é o que utiliza a estimativa da avidez de anticorpos IgG. Na infecção primária, a resposta humoral caracteriza-se pela produção inicial de anticorpos IgG de baixa avidez (infecção recente), que são substituídos gradativamente por aqueles de maior avidez (infecção antiga). São utilizadas amostras de soro com ELISA positivo (IgG) e a mensuração do índice de avidez – razão entre a densidade óptica das duas cavidades – que determina a primoinfecção ou a reinfecção. Esse método tem sido útil na avaliação de vacinas (usando-se apenas uma amostra pós-vacinal) e na identificação de falhas vacinais.[6]

O diagnóstico diferencial com outras doenças exantemáticas deve ser estabelecido por meio de evidências clínicas, além de confirmação laboratorial para maior precisão.[10,18] São mais comumente associados como sarampo:

- Rubéola: quadro clínico habitualmente sem pródromos nas crianças, sintomas leves em adultos e associado a linfadenopatia retroauricular e/ou cervical e/ou occipital. O exantema é róseo, excepcionalmente confluente e sem descamação. Adolescentes e adultos frequentemente apresentam artralgias
- Escarlatina: pródromos de 1 a 2 dias, com febre e mal-estar. Exantema eritematoso, puntiforme com palidez perioral e linhas nas dobras de flexão. Descamação intensa nas palmas das mãos e plantas dos pés
- Dengue: início súbito, febre por 2 a 5 dias, astenia, cefaleia, mialgia e artralgia intensas. Exantema maculopapular a partir do tronco, espalhando-se para o rosto e membros
- Eritema infeccioso: pródromos com febre, cefaleia, mialgia por 5 a 7 dias. Exantema inicialmente na face (aparência de face esbofeteada), que se espalha após 1 a 4 dias para o tronco. Por 1 ou 2 semanas o exantema pode ter intensidade variável, exacerbado pela exposição solar
- Exantema súbito: pródromo com febre alta por 3 a 4 dias, irritabilidade, que desaparecem após a instalação do exantema (maculopapular) de curta duração. Não há descamação
- Enteroviroses: pródomos com febre por 3 a 4 dias (exceto para Coxsackie) com exantema variável, geralmente discreto, e adenopatia. Lactentes podem apresentar distúrbios gastrintestinais.

Vacina contra sarampo

O desenvolvimento das vacinas contra o sarampo iniciou-se logo após o isolamento do vírus por Enders e Peebles (1954). Em 1963, licenciaram-se para uso, nos EUA, tanto a vacina de vírus vivo atenuado quanto a de vírus inativado pela formalina, ambas derivadas da chamada cepa Edmonston.

O uso da vacina de vírus inativado foi suspenso em 1967 após a comprovação de que a imunidade era de curta duração e que os receptores tinham risco de desenvolver o sarampo atípico, quando expostos ao vírus selvagem.[5]

A vacina de vírus atenuado (cepa Edmonston B), inicialmente utilizada, induziu com frequência a quadros de febre elevada (maior que 39,5°C) e *rash*. A administração simultânea de pequenas quantidades de imunoglobulina reduziu a ocorrência dos eventos em 50% dos casos. A utilização dessa vacina foi suspensa em 1975.[4,5]

Vários outros produtos atenuados foram desenvolvidos e utilizados mundialmente (na sua grande maioria derivados da cepa Edmonston). As principais diferenças entre esses produtos estão no isolado viral de origem, no tipo de cultura celular utilizada para as passagens e para a produção, no número e temperatura a que são submetidas as passagens em culturas de células (Figura 318.6).

A cepa Moraten, desde 1976, é a única disponível nos EUA, enquanto a cepa Schwarz predomina nos outros países. A vacina desenvolvida por Smorodintsev (Leningrado) foi introduzida na Rússia em 1967 e é a mais utilizada no Leste Europeu. Esta última juntamente com a Shangai (utilizada na China) e a Tanabe (Japão) foram obtidas de outros isolamentos do vírus de sarampo. Enquanto a maioria das vacinas é atenuada e produzida a partir de fibroblastos de embrião de galinha, a cepa Edmonston-Zagreb, utilizada na antiga Iugoslávia desde 1969, tem passagens adicionais em células diploides humanas.[1]

No Brasil o Laboratório Bio-Manguinhos, do Instituto Oswaldo Cruz, utilizou desde 1984 a cepa Biken/CAM-70, derivada da linhagem denominada Tanabe. A partir de 2004, iniciou-se o acordo de transferência de tecnologia com a empresa GlaxoSmithKline, com utilização da cepa Schwarz. Ao final do processo de transferência de tecnologia a produção da vacina (na forma combinada com a rubéola e caxumba – tríplice viral) será totalmente nacional.

Os estudos de campo utilizando vacinas com títulos elevados das cepas Edmonston-Zagreb e cepa Schwarz, em

princípio associadas a maior eficácia em lactentes em idades precoces, como 4 a 6 meses, foram interrompidos pela OMS por estarem associados à mortalidade tardia elevada nas crianças que receberam os imunobiológicos nessas dosagens.[1,5,20]

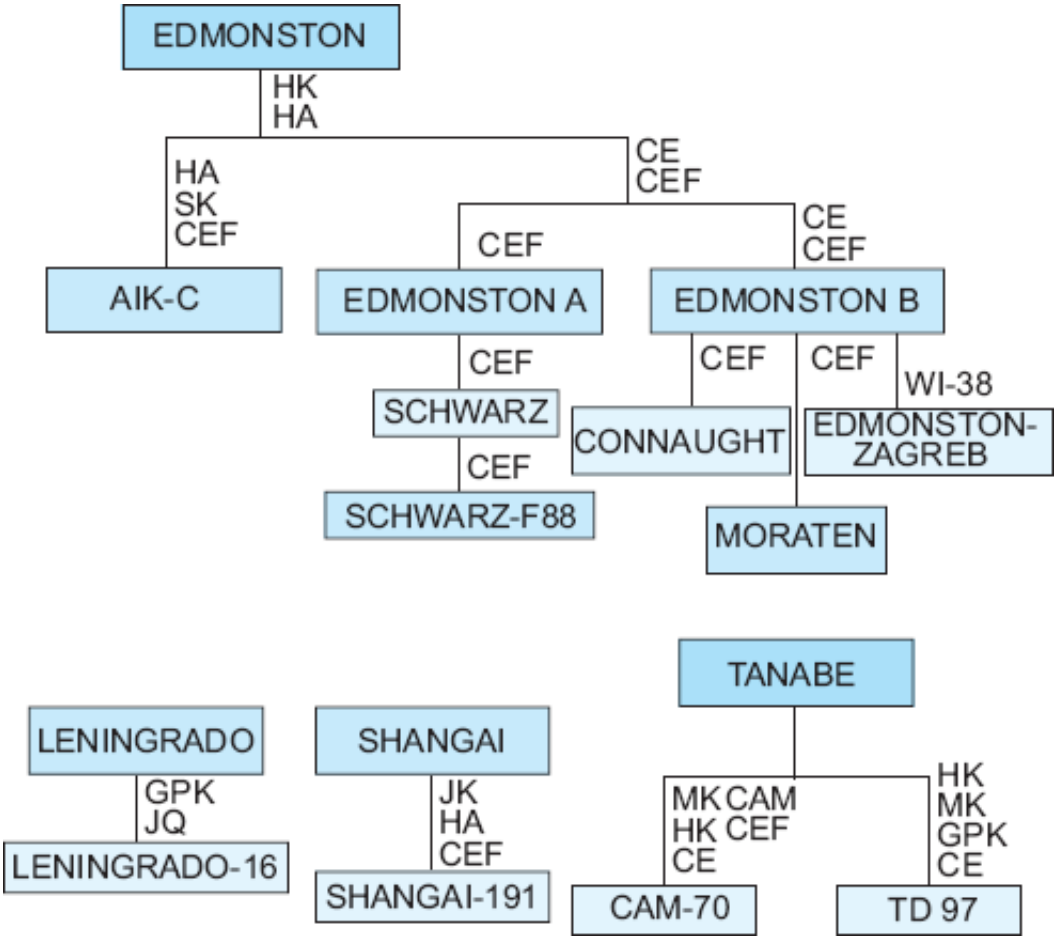

Figura 318.6 Cepas da vacina contra o sarampo.[1]

Características

A vacina contra o sarampo é apresentada na forma liofilizada, e o conteúdo mínimo de vírus em cada dose é de 1.000 TCID (dose capaz de infectar 50% das culturas de tecido em que for inoculada) recomendado pela OMS. Alterações na formulação da vacina, a partir de 1980, tornaram-na mais termoestável, no entanto é recomendado rigoroso controle das temperaturas de estocagem. A luz solar direta também interfere na potência da vacina contra o sarampo. Cada dose da vacina contém, além do vírus vivo atenuado, neomicina (às vezes, polimixina B), sorbitol e hidrolisado de gelatina. Não contém timerosal.[21]

Imunogenicidade e eficácia

A vacina contra o sarampo produz uma inaparente ou moderada infecção não transmissível. A resposta imune após a vacinação é similar à infecção natural, com indução de resposta humoral, celular e produção de interferona. Laboratorialmente a resposta humoral é a mais facilmente demonstrada por meio dos ensaios que detectam anticorpos, enquanto a imunidade mediada por células não dispõe, ainda, de testes padronizados.[1,21]

Os anticorpos neutralizantes são de maior importância para a proteção clínica, embora os identificados pelo teste de inibição da hemaglutinação, pelo teste imunoenzimático ELISA e pelo teste de fixação de complemento indiquem imunidade.

Os anticorpos IgM podem ser detectados no soro a partir da terceira e quarta semanas após a vacinação, desaparecendo mais tarde. Pequenas amostras de IgA séricas são demonstradas, sendo o anticorpo IgA predominante nas secreções nasais. Os anticorpos IgG surgem mais tardiamente e persistem por vários anos. Apesar dos títulos de anticorpos, induzidos pela vacina, serem menores que os da infecção natural, evidências sorológicas e epidemiológicas demonstram que a imunidade é duradoura, provavelmente por toda a vida.[4,21]

Mais de 95% das crianças vacinadas após os 12 meses de idade desenvolvem anticorpos contra o sarampo.[1,21,22] A ausência de indução de resposta imunológica pós-vacinação (após os 12 meses de idade) consiste na falha vacinal primária. A revacinação dessas crianças promove a indução de imunidade na maioria delas (> 97%).[4,21]

Estudos demonstraram a possibilidade de declínio na proteção conferida pela vacinação, com o decorrer do tempo, em pessoas nas quais se comprovou adequada resposta imunológica após a vacinação, consistindo na falha vacinal secundária. Nesses pacientes, a ocorrência de sarampo apresenta elevação da concentração sérica de IgG, sem aumento concomitante de IgM. A ocorrência da falha vacinal secundária é rara e desempenha papel menor na transmissão do sarampo e na ocorrência de surtos.[4]

Em países em desenvolvimento, com índices elevados de morbidade e mortalidade por sarampo em lactentes, é justificável a vacinação no primeiro ano de vida. Estudos sorológicos realizados nesses países demonstram que as taxas de soroconversão no primeiro ano de vida são maiores do que as obtidas nos países desenvolvidos.[5,23] Dessa forma a OMS preconiza o início da vacinação nos países em desenvolvimento antes dos 12 meses de idade. Considerando-se que 15 a 20% dessas crianças ainda apresentam interferência de anticorpos maternos na resposta à vacina, uma segunda dose da mesma aplicada após os 12 meses irá superar essa limitação.

Alguns autores indicam que uma porcentagem de crianças vacinadas no primeiro ano de vida não respondem adequadamente à revacinação, no entanto, existem dados demonstrando a indução não só de resultados sorológicos satisfatórios, comparáveis aos obtidos em crianças vacinadas acima dos 12 meses de idade, como também de efetiva proteção clínica contra a doença quando da revacinação dessas crianças.[1,24,25]

Surtos de sarampo ocorridos nos EUA nos últimos anos registram acréscimo da proporção de casos em crianças menores de 15 meses de idade, sobretudo em menores de 1 ano. O aumento dessa suscetibilidade provém da mudança na imunidade materna adquirida naturalmente para a imunidade induzida pela vacina. Lactentes de mães com imunidade adquirida pela vacina têm menor título de anticorpos ao nascer, os quais declinam rapidamente, deixando as crianças mais precocemente suscetíveis.[26,27] Essas observações têm reforçado a recomendação de vacinar a partir dos 6 meses de idade as crianças em áreas epidêmicas ou em surtos, mesmo nos países desenvolvidos. Essa alteração da imunidade materna na era vacinal fez com que o Advisory Committee on Imunization Practices (ACIP), comitê americano, antecipasse a indicação da vacina contra o sarampo sob a forma combinada com as vacinas contra a rubéola e a caxumba, de 15 para 12 meses de idade.[1,22]

Ainda não há evidências de transmissão do vírus vacinal pessoa a pessoa.[1,21] Quando os anticorpos contra o sarampo caem para níveis baixos, a reexposição ao vírus (selvagem ou vacinal) estimula as células de memória (que permaneceram dormentes após a infecção inicial), promovendo uma resposta específica para o sarampo. Esta resposta imune anamnéstica ocorre com aumento rápido dos níveis de IgG e pico em 12 dias após a reinfecção. Se os anticorpos eram altos antes da exposição, a reinfecção é prevenida e esta resposta *booster* raramente é vista.[1,4]

A vacina contra o sarampo (na forma monovalente ou combinada com a rubéola e caxumba) pode ser administrada simultaneamente com as demais vacinas do calendário de rotina.[1,4,21] A utilização da forma combinada com a varicela, vacina quádrupla, apresentou maior risco de convulsões febris em estudos americanos com as vacinas da Merck, levando o comitê americano (ACIP) a recomendar o uso de vacinas tríplice viral (sarampo-rubéola-caxumba) e varicela em sítios separados como primeira dose em crianças menores de 5 anos.[28]

Indicações

A vacina pode ser aplicada a partir de 12 meses de idade quando já não ocorre interferência de anticorpos maternos na resposta imunológica. A aplicação em idades mais precoces é possível de acordo com as possibilidades de exposição à doença (surtos, situação endêmica, epidemias). A vacinação de pessoas já imunes é isenta de riscos.[1,4,22]

No Brasil, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações recomenda aplicar a vacina contra o sarampo rotineiramente sob o seguinte esquema: uma dose da vacina a partir dos 12 meses de idade, preferentemente com a vacina na forma combinada de sarampo, caxumba e rubéola, e outra dose entre 4 e 6 anos de idade.[29]

A indicação da vacina contra o sarampo, na forma combinada com as vacinas contra caxumba e rubéola, no calendário de rotina brasileiro, iniciou-se de forma gradativa no país a partir de 1992 (São Paulo) e estendeu-se até 1999 (Goiás, Maranhão e Sergipe), adotando a estratégia de campanha de vacinação indiscriminada para as crianças

entre um e dez anos de idade.[15]

O esquema com duas doses da vacina contra o sarampo após o primeiro ano de vida é também recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Academia Americana de Pediatria com o objetivo de reduzir o acúmulo de suscetíveis ao sarampo.

A adoção do esquema de rotina com duas doses da vacina, após o primeiro ano de vida, adotada por 139 países-membros (total de 194) da Organização Mundial da Saúde tem auxiliado no controle da doença, principalmente quando associados a elevados índices de vacinação na primeira dose.[10]

Adolescentes e adultos, sem comprovação vacinal, devem receber pelo menos uma dose da vacina atendendo o calendário nacional brasileiro.[29] Especial atenção dos profissionais que atuam na área de imunizações deve ser dada à vacinação de grupos considerados prioritários,[3] como: profissionais de saúde, educação, turismo e construção civil; estudantes (ensino médio e universitário); populações institucionalizadas (quartéis, prisões, centros de reclusões de menores, albergues, alojamentos); viajantes que se deslocam para áreas onde o sarampo é endêmico. Nesses grupos, o acúmulo de adolescentes e adultos jovens suscetíveis, que escapam da infecção natural e da vacinação, permite a ocorrência de surtos.

Reconstituição e administração

A vacina deve ser reconstituída, utilizando o diluente específico fornecido pelo produtor. É recomendável que, no momento da reconstituição, o diluente esteja na mesma temperatura da vacina. Após a reconstituição, a coloração do produto pode variar do amarelo-claro ao róseo.

Cada dose corresponde a 0,5 mℓ e deve ser administrada por via subcutânea. O frasco multidoses da vacina contra o sarampo, após a reconstituição, pode ser utilizado até, no máximo, 8 h, desde que mantido em temperatura adequada (+ 2 a + 8°C) e adotados os cuidados que evitem a sua contaminação.

Profilaxia pós-exposição

A aplicação da vacina contra o sarampo pode evitar o aparecimento da doença se administrada dentro de 72 h após o contato do suscetível com um doente.[17,18] A vacina está indicada a partir dos doze meses de idade para todos os suscetíveis comunicantes do caso suspeito.

Em situações epidemiológicas específicas, em que a doença ocorre com frequência em crianças menores de 1 ano, indica-se a vacinação dos comunicantes a partir dos 6 meses de idade. Nessas situações essa dose não deve ser considerada como válida para o esquema vacinal. As crianças deverão ser revacinadas no calendário de rotina quando completarem 12 meses de idade.[17,18,22,25]

A utilização da imunoglobulina humana para a profilaxia pós-exposição está indicada para os suscetíveis nas seguintes situações:[30]

- Gestantes: independentemente da idade gestacional, até 6 dias da exposição na dose de 0,25 mℓ/kg (máximo de 15 mℓ)
- Crianças menores de 6 meses de idade: para grande maioria das crianças nessa faixa etária, não se indica a imunoglobulina ou a vacina, em decorrência da presença de anticorpos maternos protetores. Deve-se analisar o antecedente epidemiológico da mãe, e, se essa for o caso suspeito, indicar a imunoglobulina, na dose de 0,25 mℓ/kg de peso por via intramuscular (IM)
- Pessoas com doenças imunossupressoras: independentemente do estado vacinal prévio, indica-se a imunoglobulina na dose de 0,5 mℓ/kg de peso, pela via intramuscular. É importante lembrar que os pacientes portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) e assintomáticos poderão ser vacinados. Pode-se dispensar a aplicação a pacientes que façam uso rotineiro de imunoglobulina intravenosa (100 a 400 mg/kg de peso), se a última dose tiver sido aplicada dentro de três semanas antes da exposição.

Eventos adversos

A vacina pode induzir manifestações sistêmicas e locais após a sua aplicação. Excetuando-se as reações

alérgicas e locais, as demais manifestações são resultantes da replicação do vírus atenuado do sarampo, ocorrendo em pessoas suscetíveis à infecção. Não há evidências de maior risco de eventos adversos após a vacinação de pessoas já imunes à doença (imunidade conferida pela vacina ou doença).

- Manifestações locais: são pouco frequentes e relatadas como dor, rubor e calor local. Os casos de abscesso geralmente estão associados a infecção secundária e erros na técnica de aplicação. Reações cutâneas tardias (48 a 96 h) no local de aplicação da vacina (pápula eritematosa pruriginosa) podem ocorrer em indivíduos sensíveis à neomicina
- Manifestações sistêmicas:[31]
  - Febre: ocorre em cerca de 5 a 15% dos primovacinados entre o 5º e 12º dias após a vacinação. Poderá atingir temperaturas de 38 a 39°C com duração de 2 a 5 dias
  - Exantema: ocorre em cerca de 5% dos vacinados, com início 7 a 10 dias após a vacinação e com duração aproximada de 2 a 4 dias
  - Cefaleia: observada nos primeiros 7 dias após a vacinação, em 30% dos adolescentes e adultos
  - Reações alérgicas: podem ser causadas por qualquer componente da vacina. Tais manifestações são raras e muitas vezes de difícil distinção com reações a outros antígenos a que a pessoa vacinada foi exposta
  - Púrpura trombocitopênica: evento raro que pode ocorrer com evidências clínicas até 2 meses após a imunização. A associação temporal habitualmente relatada é de cerca de duas a três semanas após a vacinação e o curso clínico é transitório e benigno. A frequência relatada em estudos prospectivos é de um caso em 30 a 40 mil crianças vacinadas, com risco aumentado em crianças com história anterior de púrpura trombocitopênica, particularmente naquelas em que a alteração plaquetária ocorreu após administração da vacina. Sistemas de vigilância passiva, como no Canadá e nos EUA, apontam frequências de 1 para 100.000 e 1.000.000 de doses distribuídas, respectivamente
  - Manifestações neurológicas: quadros de encefalite são descritos após a vacinação, a maioria com início entre o 6º e o 15º dia após a administração da dose. Estima-se um risco de menos de um caso para cada milhão de doses aplicadas, índices mil vezes menores do que os relacionados com a ocorrência de encefalite após a doença natural (1 caso em 1.000 a 2.000 doentes). Nos EUA, a incidência de encefalite de causa desconhecida nessa faixa etária é maior do que a estimativa dessa manifestação após a vacinação, demonstrando que essa ocorrência pode ser mera associação temporal. Em reimunizações, espera-se menor frequência do evento porque a maioria dos receptores estará imune.

A pan-encefalite esclerosante subaguda pós-vacinal não apresenta dados epidemiológicos documentados que realmente comprovem a associação causal. No entanto, há relatos de pan-encefalite esclerosante subaguda em crianças previamente vacinadas sem história de doença natural. O risco estimado para esses casos é de 0,7 caso em 1 milhão de vacinados, enquanto, após a doença, esse risco é 8 vezes maior (8,5:1.000.000 de casos de sarampo). A redução na incidência de pan-encefalite esclerosante subaguda, concomitante com diminuição dos casos de sarampo após a introdução do uso da vacina, apontam para seu efeito protetor sobre essa doença neurológica.[32]

Convulsões poderão ocorrer em virtude das manifestações febris, não havendo risco aumentado de epilepsia subsequente ou outros distúrbios neurológicos. Crianças com história pessoal ou familiar de convulsões podem ter risco acrescido (ainda não estimado) para desenvolver convulsões febris. O uso de antitérmico profilático nessas situações não tem utilidade prática, uma vez que não se pode precisar o início da febre, e a convulsão pode ocorrer concomitante ao seu aparecimento. Da mesma forma, a utilização de anticonvulsivantes profiláticos também não encontra indicação, uma vez que os níveis séricos protetores para essas substâncias somente são atingidos alguns dias após seu início. Criança já sob tratamento com anticonvulsivantes deve mantê-lo após a administração da vacina. A vacinação em crianças com história pregressa de convulsões febris certamente produz mais benefícios que danos relacionados com os possíveis riscos.[4]

Outras manifestações, como ataxia, mielite transversa, meningite asséptica, paralisia ascendente, paralisia do nervo oculomotor, neurite óptica, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré e retinopatia, têm sido relatadas, com extrema raridade, somente como associação temporal.

A vacina contra o sarampo não está relacionada com aumento no risco de autismo ou com doenças inflamatórias intestinais.[33]

Os eventos adversos pós-vacinais são de notificação obrigatória em nosso país e contribuem para o

monitoramento dos produtos pós-comercialização. Excetuando-se as reações locais benignas, os demais devem ser acompanhados e investigados, clínica e laboratorialmente, sempre que necessário, para descartar outras possíveis causas associadas temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

Contraindicações e precauções

A vacina está contraindicada nas raras situações de pessoas que apresentaram reação anafilática e púrpura trombocitopênica após a aplicação de dose anterior.

A história de manifestações anafiláticas (reações imediatas do tipo 1 de Gel e Coombs, que acontece habitualmente na primeira hora) após a ingestão de ovo, tais como urticária, sibilos, laringospasmo, edema de lábios, hipotensão e choque, não constitui contraindicação rotineira, recomendando-se administração em ambiente hospitalar.

A identificação de pessoas com reação anafilática à neomicina ou à gelatina (componentes da vacina), de ocorrência raríssima, contraindica a aplicação da vacina contra o sarampo.[4,22]

Casos com manifestações neurológicas pós-vacinais devem ser avaliados individualmente para indicação de doses subsequentes.

Antecedentes de púrpura trombocitopênica, não associadas à administração da vacina, merecem avaliação sobre benefícios da vacinação sobre o risco da ocorrência do evento. Habitualmente os benefícios suplantam os riscos, considerando que a púrpura com a doença será sempre mais grave. Na decisão de vacinar, a aplicação deve ocorrer além de 6 semanas após o quadro trombocitopênico.[4,31] As vacinas atualmente utilizadas não contêm penicilina ou seus derivados.

Uso de imunoglobulinas

O uso de imunoglobulinas e de sangue e derivados, previamente à vacinação ou nos 15 dias posteriores a ela, pode interferir na resposta à vacinação em virtude da presença de anticorpos passivos presentes nesses compostos; revacinar se houver aplicação nessas condições. A duração dessa interferência varia com a dose de imunoglobulina administrada.[22,34]

Os intervalos sugeridos para adiar a vacinação contra o sarampo, quando da administração de imunoglobulinas, encontram-se na Tabela 318.1.

Saliente-se que em situações epidêmicas ou de contato com suspeitos de sarampo, considerando o risco eminente de contrair a infecção, recomenda-se administrar a vacina em indivíduos suscetíveis que fizeram uso de imunoglobulinas ou sangue, a despeito da possível não resposta imunogênica.

Gestação

Como para qualquer vacina de vírus vivo a aplicação durante a gestação está contraindicada. Recomenda-se evitar a gravidez por pelo menos 30 dias após a aplicação, considerando uma possível infecção do feto. Não há evidências que subsidiem esse risco teórico. Não há contraindicação para vacinar comunicantes de gestantes, bem como a vacinação durante o período de aleitamento materno.[4,21,22,34]

Administração simultânea

A vacina contra o sarampo pode ser administrada simultaneamente com qualquer outra vacina do calendário de rotina, em diferentes locais ou por diferentes vias, não comprometendo o poder imunogênico ou aumentando a ocorrência de eventos adversos.[1,22] Quando do uso sequencial de outras vacinas de vírus vivos, recomenda-se respeitar o intervalo mínimo de 2 semanas, exceto no caso da vacina contra a poliomielite, quando não há necessidade de manter esse intervalo,[35] e da vacina contra varicela, quando deve ser respeitado o intervalo mínimo de 4 semanas.

Tabela 318.1 Intervalos sugeridos entre a administração de imunoglobulinas e a vacinação contra o sarampo.[17]

	Dose

Indicação da imunoglobulina		Via	U ou mℓ	mg DE IgG/kg	Intervalo (meses)*
Tétano (como IgHAT)		IM	250 U	10	3
Profilaxia da hepatite A (como Ig)		IM	0,02 a 0,06 mℓ/kg	3,3 a 10	3
Profilaxia da hepatite B (como IgHAHB)		IM	0,06 mℓ/kg	10	3
Profilaxia da raiva (como IgHAR)		IM	20 UI/kg	22	
Profilaxia do sarampo (como Ig)	Dose padrão	IM	0,25 mℓ/kg	40	
	Imunodeprimido	IM	0,50 mℓ/kg	80	
Profilaxia da varicela (como IgHAVZ)		IM	125 U/10 kg (máximo de 625 U)	20 a 39	
Transfusão de sangue	Hemácias lavadas	IV	10 mℓ/kg	Desprezível	
	Hemácias em solução salina com adenina	IV	10 mℓ/kg	10	
	Papa de hemácias	IV	10 mℓ/kg	20 a 60	
	Sangue total	IV	10 mℓ/kg	80 a 100	
	Plasma ou plaquetas	IV	10 mℓ/kg	160	
Tratamento de imunodeficiências (como IgIV)		IV	–	300 a 400	
PTI (como IgIV)		IV	–	400	
VSR-IgIV		IV	–	750	
PTI		IV	–	1.000	
PTI ou doença de Kawasaki		IV	–	1.600 a 2.000	

*Estes intervalos devem prover um tempo suficiente para a diminuição dos anticorpos passivos em todas as crianças e permitir uma resposta adequada à vacina contra o sarampo. Os médicos não devem assumir que as crianças estão totalmente protegidas contra o sarampo durante esses intervalos. Doses adicionais de imunoglobulina ou de vacina contra o sarampo podem ser indicadas após a exposição ao sarampo. IV = via intravenosa; Ig = imunoglobulina; IgIV = Ig intravenosa; IgHAR = Ig antirrábica; IgHAT = Ig antitetânica; IgHAVZ = Ig antivaricela-zóster; IM = via intramuscular; IgHAHB = Ig anti-hepatite B; PTI = púrpura trombocitopênica imune (anteriormente chamada "idiopática"); VSR-IgIV = IgIV para vírus sincicial respiratório. (Adaptada de American Academy of Pediatrics.)[30]

Utilização em imunocomprometidos

A utilização da vacina contra o sarampo em pessoas imunocomprometidas está contraindicada. Os infectados pelo HIV, assintomáticos ou não seriamente imunodeprimidos, poderão receber a vacina.[20] É fundamental considerar a imunização dos contatos domiciliares desses pacientes como medida preventiva. Pessoas em uso de corticosteroides em doses elevadas (2 mg/kg de prednisona ou equivalente para crianças ou 20 mg/dia para pessoas com mais de 10 kg de peso), por mais de 2 semanas, poderão receber a vacina após 1 mês da suspensão do medicamento. Também está contraindicada a vacinação na vigência de quimioterapia. Após 3 meses da interrupção do tratamento, o uso da vacina pode ser considerado, a depender das condições do paciente.[4,5,22]

Progressos e perspectivas

A vacina atenuada tem constituído instrumento importante no combate ao sarampo, doença responsável por milhares de mortes em crianças em todo o mundo. Apesar da comprovada e elevada eficácia das vacinas disponíveis

atualmente, a habilidade do vírus do sarampo em se propagar mesmo em populações altamente vacinadas demonstra que o desaparecimento total do vírus das populações necessitará de estratégias complementares. Tendo em vista a erradicação, é preciso contornar os pequenos problemas apresentados pela vacina com vírus vivo: não utilizar em lactentes jovens e em pacientes imunocomprometidos, mantendo rigorosa a cadeia de frio. Além disto, a exemplo do que atualmente ocorre com a vacina oral contra a poliomielite, o desaparecimento da doença nas comunidades poderá fazer com que os eventos adversos ocasionados pela vacina atenuada reduzam a sua aceitabilidade. Diante desses fatos, estudos têm sido conduzidos com o propósito de aumentar a eficiência dos produtos já utilizados e/ou desenvolver novas vacinas.

Novas vacinas contra o sarampo, tão ou mais imunogênicas que a vacina viva e sem suas manifestações, ainda estão em desenvolvimento: (1) vacinas recombinantes – uso de vetores virais como poxvírus (vírus da vacínia e varíola aviária) e bactérias como o bacilo Calmette-Guérin; (2) vacinas subunitárias – uso de complexos imunoestimulantes, com as glicoproteínas virais; (3) vacinas de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxiribonucleic acid*).[35,36] Os produtos encontram-se ainda em fase de experimentação ou estudos clínicos.

Não obstante os resultados promissores com as novas perspectivas, a política atualmente recomendada pela OMS, que visa ao controle, à prevenção de surtos e posteriormente à erradicação, só será exequível quando os esforços para o fortalecimento das ações de vigilância e elevação dos índices de cobertura vacinal das crianças forem conduzidos conjuntamente de maneira globalizada. Esta perspectiva começa a se concretizar diante dos compromissos políticos fomentados pelo plano estratégico desenvolvido para execução até 2020.

Capítulo 319

Caxumba

Mônica Levi e Guido Carlos Levi

Introdução

Apesar da parotidite e da orquite terem sido descritas clinicamente por Hipócrates no século 5 a.C, só em 1934 foi identificada sua etiologia viral.[1] Em 1945, Habel e Enders[2] cultivaram o vírus em células embrionadas de galinha e a propagação em cultura de tecidos possibilitou o desenvolvimento das vacinas. A vacina inativada, desenvolvida em 1948, induzia imunidade por curto período e caiu em desuso na década de 1970.[1] As vacinas de vírus vivo atenuado, em uso atual, têm sido adotadas na prática pública de muitos países como parte integrante da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola).

Apesar de ser conhecida como doença aguda contagiosa da infância, o acometimento do adulto é relevante, particularmente nas forças armadas.[2] Durante a Primeira Guerra Mundial foram registradas altíssimas taxas de hospitalização de soldados, sendo inferiores somente às verificadas por *influenza* e gonorreia.[2] Apesar da disponibilidade de vacinas eficazes desde a década de 1960, surtos continuaram ocorrendo em vários países.

Agente

O vírus da caxumba pertence à família dos paramixovírus e possui genoma de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid)* de fita única. Pode ser isolado ou propagado em cultura de tecidos humanos e de símios, assim como em saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR), urina, sangue, leite e tecidos infectados de pacientes com a doença. É rapidamente inativado com calor, formol, éter, clorofórmio e raios ultravioleta.

Epidemiologia

A caxumba é uma infecção que acomete somente a raça humana. Tem distribuição mundial, ocorrendo principalmente nas áreas urbanas em ambientes fechados como orfanatos, creches, escolas e quartéis. Nos países onde a vacinação como prática de saúde pública ainda não foi iniciada, observam-se surtos epidêmicos a cada 2 a 5 anos, acometendo principalmente crianças na faixa etária de 5 a 9 anos.

Hope e Simpson[2] demonstraram que a caxumba é menos contagiosa que sarampo e varicela. Estudando a contagiosidade em comunicantes intradomiciliares suscetíveis menores de 15 anos, verificaram índice de ataque secundário de 75,6% para sarampo, 61% para varicela e 31,1% para caxumba, o qual é semelhante ao vírus da *influenza* e da rubéola.[3] Em zonas temperadas, a caxumba exibe sazonalidade, com pico de incidência em inverno e primavera. Já nas zonas tropicais, tem ocorrido ao longo do ano.

Nos EUA, no período pré-vacinal, observaram-se altas taxas de incidência da doença durante epidemia ocorrida em 1944, chegando a atingir taxa de 250:100.000 habitantes. Em 1966 foram notificados 628 casos de encefalite (0,5%), dos quais 10 pessoas (1,6%) faleceram.

A vacina foi introduzida no calendário vacinal americano após seu licenciamento em 1967, utilizando-se a cepa Jeryl Lynn;[2] inicialmente administrada em dose única aos 12 meses de idade; a partir de 1989 foi acrescentada uma dose de reforço entre quatro e 6 anos. Em 1968 foram notificados nos EUA 185.691 casos, e em 1996 apenas 751 casos, correspondendo a uma incidência de 0,7:100.000 habitantes.[3]

A experiência europeia foi semelhante. Na era pré-vacinal, as incidências anuais de caxumba variavam de 40 a 726 casos por 100.000 habitantes,[3] e no período de 1976 a 1998, a vacina tríplice viral (SCR, sarampo, caxumba e

rubéola) foi introduzida na maioria dos países desse continente, havendo importante redução no número de casos, chegando a incidências inferiores a 1:100.000 habitantes.[3] A Finlândia iniciou a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola em 1982, utilizando esquema de 2 doses (14 meses e 6 anos de idade), sendo notificados nesse país, em 1996, os últimos casos autóctones da doença, passando a ser o único país do mundo onde os vírus da caxumba e da rubéola foram considerados eliminados.

Em São Paulo, a vacina SCR foi introduzida no calendário vacinal em 1992,[4] aos 15 meses, juntamente com o reforço da vacina contra difteria, coqueluche e tétano (DPT, *diphteria, pertussis and tetanus)* e polioral trivalente (Sabin). Com a suspensão da vacina isolada contra o sarampo aos 9 meses de vida, a tríplice viral foi antecipada para ser aplicada aos 12 meses.

Como estratégia de controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, foi realizada uma campanha em que todas as crianças na faixa etária de 12 meses a 10 anos de idade receberam a tríplice viral. Nessa campanha somente a cepa Urabe Am-9 foi utilizada, sendo vacinadas 6.841.636 crianças, atingindo cobertura vacinal de 95,8%.[4] Segundo a Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Professor Alexandre Vranjac, o impacto sobre a morbidade por caxumba foi logo observado. Antes da campanha eram notificados cerca de 300 a 1.030 casos anuais de meningites associadas a caxumba, com coeficiente de incidência de 1 a 3:100.000 habitantes. Após a introdução da vacina, ocorreu importante queda no número de casos, variando de 5 a 14 casos por ano, com incidências entre 0,02 e 0,04:100.000 habitantes,[4] continuando baixa até o momento. No entanto, desde 1999 têm ocorrido vários surtos de caxumba em escolas do estado de São Paulo, alguns confirmados com isolamento viral e sorologia, fato esse visto também em outros países, como Reino Unido e EUA, mesmo com elevadas coberturas vacinais. Esse fato foi atribuído a provável falha primária. A partir de janeiro de 2004, o Programa Nacional de Imunização passou a adotar a dose de reforço da vacina SCR entre 4 e 6 anos, visando ao melhor controle dessas doenças, a exemplo do obtido nos países que já fazem uso do esquema de 2 doses.

Patogênese

A transmissão faz-se pelo contato direto com uma pessoa infectada, pelas gotículas de secreção de orofaringe, sendo o período de transmissibilidade de 1 a 2 dias antes do início do quadro, até cerca de 9 dias após. A replicação viral ocorre em nasofaringe e linfonodos regionais. Após 12 a 25 dias da infecção ocorre viremia com duração de 3 a 5 dias. Nesse período há disseminação viral para múltiplos tecidos, incluindo meninges e glândulas, como as salivares, pâncreas, testículos e ovários. A inflamação dos tecidos infectados leva ao aparecimento dos sintomas característicos da moléstia. A parotidite ou o envolvimento de outra glândula salivar é o mais comum, ocorrendo em dois terços dos infectados. A segunda manifestação mais comum é a meningite, que pode ocorrer sem manifestação de parotidite. A real incidência do acometimento do sistema nervoso central (SNC) é de difícil cálculo porque pelo menos 50% dos indivíduos infectados pelo vírus da caxumba apresentam inflamação das meninges. Se o diagnóstico de comprometimento do SNC for baseado na clínica, as estatísticas variam de 0,5 a 15%. Em todo caso, o isolamento do vírus no LCR confirma que a meningite é complicação de viremia, que também explica nefrite, orquite, ooforite, pancreatite, mastite, tireoidite, artrite e infecção endolinfática no ouvido, que pode levar à surdez.

Apresentação clínica

O período de incubação é de 14 a 25 dias, com início dos sintomas em média 16 a 18 dias após exposição. O sintoma clássico da doença é a parotidite, que pode ser precedida por sintomatologia inespecífica como mialgia, anorexia, mal-estar, cefaleia e febre baixa. Diversos estudos longitudinais demonstram que em 30 a 40% das infecções ocorre parotidite aguda típica; 15 a 20% das infecções são assintomáticas e mais de 50% são associadas a sintomas inespecíficos ou somente sintomatologia respiratória.[2] Particularmente em menores de 5 anos, a caxumba apresenta-se frequentemente como infecção das vias respiratórias inferiores: a parotidite é mais frequente entre 2 e 9 anos de idade do que em outras faixas etárias.[2] Pode ser unilateral (25% dos casos) ou bilateral, e outras glândulas salivares (submaxilares e sublinguais) também podem ser acometidas. O comprometimento das parótidas, quando bilateral, costuma iniciar-se de um lado e cerca de 3 dias após acometer o outro, embora comprometimento simultâneo possa ocorrer com menor frequência. Clinicamente, a parotidite caracteriza-se por tumefação das parótidas, acompanhada ou não de febre e dor. A tumefação apaga a depressão existente entre o ramo da mandíbula

e o músculo esternocleidomastóideo. O edema é mole, frequentemente doloroso à palpação, com limites mal definidos, não se conseguindo delimitar bem a glândula. Continua-se com edema de face, de limites imprecisos, chegando nos casos mais graves a edema da região pré-esternal do tórax. A dor é exacerbada pela mastigação, compressão do trago e ingesta de líquidos ácidos. Os orifícios de desembocadura dos ductos de Stenon frequentemente encontram-se edemaciados e hiperemiados. A febre dura de 1 a 6 dias, e a tumefação da parótida pode persistir por 10 dias ou até mais, embora na maioria dos pacientes a glândula volte ao normal em prazo mais curto.

As complicações mais graves ocorrem mais frequentemente em adultos do que em crianças, sendo algumas de maior importância clínica, como meningite linfomonocitária e orquite.

Meningite linfomonocitária

O comprometimento do SNC com quadro de meningite linfomonocitária é comum. É assintomático em 50 a 60% dos pacientes, havendo apenas alteração liquórica com o aparecimento de células mononucleares (50 a 1.000/mm^3) e discreto aumento de proteínas e glicose normal ou baixa, desacompanhados de sintomatologia clínica.[2] A meningite sintomática ocorre em 15% dos pacientes, e é tipicamente uma doença de pouca gravidade, indistinguível de outras meningites assépticas. Costuma aparecer entre o terceiro e o décimo dia de evolução e na maioria dos casos a recuperação é completa e sem sequelas. A parotidite está ausente em mais da metade das meningites pelo vírus da caxumba. Podem ocorrer quadros mais graves, como encefalite e mais raramente ataxia cerebelar com possibilidade de sequelas permanentes como paralisias, convulsões, paralisias motoras de nervos cranianos, hidrocefalia e estenose ductal, embora o óbito seja extremamente raro.

Orquite

A inflamação testicular é rara antes da puberdade, porém é a principal complicação da doença em homens pós-puberais, chegando a acometer cerca de 37% dos homens dessa faixa etária. Geralmente a orquite ocorre após a parotidite, mas ocasionalmente pode precedê-la, ser concomitante ou ocorrer isoladamente. Os sintomas iniciam-se abruptamente entre o 5º e o 15º dias da doença, com reaparecimento da febre, dor no hipogástrio, edema e amolecimento dos testículos, acompanhados ou não de náuseas e vômitos. A dor e o edema duram cerca de 1 semana, mas o amolecimento pode se estender por tempo mais longo. A orquite envolve células de Leydig e células germinativas, levando à diminuição da produção de testosterona, assim como perda da função reprodutiva. Cerca de metade dos pacientes que desenvolvem orquite apresentam algum grau de atrofia testicular. Oligospermia e diminuição da fertilidade ocorrem em cerca de 13% dos casos de orquite bilateral, mas esterilidade é rara.

Outras manifestações clínicas

Outras manifestações estão relacionadas a seguir:

- Ooforite: a inflamação dos ovários com sintomatologia de dor pélvica ocorre em 5% das mulheres em idade pós-puberal, podendo ser confundida com apendicite. Associação com infertilidade tem sido sugerida, mas esse dado necessita de confirmação
- Mastite: a mastite tem sido relatada em até 31% das mulheres com mais de 15 anos acometidas pela caxumba
- Pancreatite: é uma complicação rara, grave, que ocasionalmente ocorre sem parotidite. Os sintomas são de início brusco com febre, calafrios, dor epigástrica, fraqueza, náuseas e vômitos que duram cerca de 3 a 7 dias. A hiperglicemia é transitória e reversível. Há muitos casos relatados de diabetes melito associados temporalmente com surtos e/ou epidemias de caxumba, embora nunca tenha sido estabelecida uma relação causal
- Surdez: na era pré-vacinal, a caxumba era a principal causa de surdez sensorial adquirida na infância. Estima-se incidência de 1:20.000 casos de caxumba.[2] A perda de audição geralmente é unilateral (80% dos casos) e pode estar associada a reação vestibular.[2] O aparecimento dos sintomas é súbito e resulta em perda permanente da audição do(s) ouvido(s) afetado(s)
- Alteração no eletrocardiograma: alterações eletrocardiográficas compatíveis com miocardite são detectáveis em 3 a 15% dos pacientes com caxumba, entre o 5º e o 10º dia da doença. Geralmente as alterações são autolimitadas, com resolução completa. Miocardite sintomática é rara, embora existam notificações de casos que evoluíram para o

óbito

- Outras: complicações mais raras ou de menor importância clínica incluem: nefrite, artrite, artralgias, tireoidite e anemia hemolítica autoimune.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da caxumba é feito na prática pelas manifestações clínicas da doença, particularmente pela presença de parotidite. Embora outros vírus também possam causar a inflamação das parótidas (vírus Coxsackie, parainfluenza e Epstein-Barr), esses agentes não produzem parotidite epidêmica.

O vírus pode ser isolado de secreções como saliva, urina, LCR ou raspado no ducto de Stenon. Se necessário o isolamento viral, o material a ser pesquisado deve ser coletado nos primeiros 5 dias da doença.

A sorologia é o método diagnóstico mais utilizado. O teste de escolha é o imunoenzimático, que permite detecção de anticorpos IgG e IgM.

Outros exames que podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico são o hemograma e a amilasemia. O hemograma pode ser normal, mas geralmente revela leucopenia no início e depois leucocitose e linfocitose. Serve para diferenciar a caxumba de parotidite purulenta ou linfadenite aguda. A amilasemia está aumentada em 70% dos casos, atingindo valores mais elevados quando da ocorrência de pancreatite. Atinge valores máximos no fim da primeira semana e normaliza na segunda ou terceira semana após o início dos sintomas.

Tratamento

Não existe tratamento específico para essa moléstia, sendo usado apenas tratamento sintomático. Nos pacientes que apresentam dor local muito intensa, deve-se evitar a ingesta de frutas cítricas e alimentos ácidos, e preferir dieta líquida com a finalidade de reduzir a dor no ato da alimentação. Recomenda-se repouso, particularmente importante para adultos e adolescentes do sexo masculino.

Vacina

Logo após o isolamento do vírus da caxumba, em 1945, foi desenvolvida uma vacina inativada pelo formol, tendo sido utilizada pela primeira vez em humanos na década de 1950. Apesar da eficácia demonstrada, foi abandonada ainda nessa década, por induzir proteção de curta duração. As vacinas que contêm vírus vivo atenuado foram desenvolvidas logo a seguir, e demonstraram maior eficácia, além de proteção prolongada, sendo utilizadas desde a década de 1960. Existem vacinas isoladas contra caxumba e vacinas combinadas de caxumba com rubéola, sarampo ou ambos. Esta última, a tríplice viral (SCR), é a única disponível na rede pública do Brasil atualmente. Em setembro de 2005 foi aprovada e licenciada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA a vacina quádrupla viral[5] contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Está disponivel em nosso meio, no momento, somente na rede privada.

Várias cepas vacinais diferentes são usadas na produção das vacinas atenuadas contra caxumba, sendo as mais utilizadas mundialmente a Urabe (licenciada no Japão em 1981) e a Jeryl Lynn (licenciada em 1967 nos EUA).

A Tabela 319.1 relaciona as cepas vacinais, o laboratório produtor, os principais substratos utilizados para atenuação da cepa e a sua distribuição.

De acordo com os dados publicados na literatura, as diferenças de eficácia com essas vacinas não são significativas, com exceção da cepa Rubini, licenciada na Suíça em 1985. Essa vacina demonstrou menor imunogenicidade em diversos estudos e, em pesquisas recentes realizadas na Suíça, Itália e Portugal, os resultados sugerem que a proteção por ela conferida não parece ser adequada.

No Brasil, atualmente são utilizadas as cepas Urabe AM-9, Jeryl Lynn e a RIT 4385, sendo a última derivada de um clone específico da cepa Jeryl Lynn passada diversas vezes em fibroblasto de embrião de galinha.

Imunogenicidade e eficácia

Vários estudos de soroconversão foram realizados no período pré-licenciamento da vacina contra a caxumba. A

análise da imunogenicidade das diferentes cepas vacinais mostrou excelentes taxas de soroconversão com exceção da cepa Rubini, como citado anteriormente. Verificou-se também que os resultados com as vacinas monovalentes para caxumba foram semelhantes aos obtidos quando combinadas com as vacinas contra sarampo, rubéola e varicela.[6]

A idade da vacinação afeta a soroconversão, pela interferência com os anticorpos maternos. Wagenvoort *et al.* demonstraram que a maioria das crianças nascidas de mães que tiveram caxumba tornou-se soronegativa ao redor dos 4 meses de vida.[2] Diversos estudos em crianças vacinadas antes dos 12 meses mostraram índices de soroconversão mais baixos, proporcionalmente à menor idade dos vacinados. Entretanto, na experiência brasileira, 99% das crianças vacinadas com 9 meses de vida apresentaram soroconversão (anticorpos medidos por neutralização) e 100% de soroconversão foram verificados nas crianças vacinadas aos 15 meses de vida. Esses resultados são semelhantes aos verificados na África.[2]

A cepa Jeryl Lynn demonstrou sua alta eficácia em diversos estudos. No período pré-licenciamento dessa vacina nos EUA, foram realizados dois grandes estudos, cujas eficácias foram de 95 e 96%.[2] No entanto, após sua introdução no calendário vacinal, a proteção obtida em estudos de campo durante surtos tem sido consistentemente menor (78 a 91%).[2] Questiona-se a veracidade de essa eficácia ser inferior pelos problemas metodológicos utilizados nos estudos pós-licenciamento, não sendo possível afirmar conclusivamente quais as razões da menor eficácia obtida na prática, comparada com os excelentes resultados observados em estudos controlados. Apesar de não ter sido identificada a perda da imunidade com o decorrer do tempo (*wanning immunity*) como um fator importante, vários surtos recentes em população com alta cobertura vacinal levantaram essa possibilidade. Dois surtos ocorreram em colegiais nos EUA, onde mais de 95% dos estudantes eram vacinados. No Tennessee, os dados sorológicos sugerem que a maioria dos casos foram resultantes de falha primária.[2] No entanto, os estudantes vacinados há mais de 3 anos tiveram índice de ataque bem maior do que os que foram vacinados mais recentemente, sugerindo que a perda da imunidade deva ter contribuído para o surto. No Texas, 18% dos estudantes vacinados tiveram caxumba durante um surto, mas não se evidenciou nenhuma relação com o tempo transcorrido da vacinação.[2] Outros países também relataram surtos em população vacinada, mas a análise de todos trabalhos realizados durante esses surtos ainda não permite concluir qual fator contribuiu mais para o risco de doença em vacinados: falha na soroconversão após a primeira vacinação (falha primária) ou perda da imunidade com o passar do tempo (*wanning immunity*). Recentemente houve um surto de caxumba em São Paulo, onde a grande maioria dos casos ocorreu em adolescentes e adultos jovens, faixa etária que foi vacinada com apenas uma dose da SCR aos 12 a 15 meses, reforçando-se a importância de uma dose de reforço para o controle da doença.

Tabela 319.1 Cepas vacinais contra a caxumba.[2]

Cepa	Laboratório	Substrato	Distribuição
Jeryl Lynn	Merck	FEG	Mundial
RIT4385*	Glaxo Smith Kline	FEG	Mundial
Urabe	Aventis Pasteur	FEG	Mundial
Urabe	Biken	FEG	Japão
Hoshiro	Kitasato Institute	FEG	Japão
Rubini	Swiss Serum Institute	CDH	Europa
Leningrado-3	Bacterial Medicine Institute, Moscou	FEC	Rússia
Leningrado-Zagreb	Institute of Imunology of Zagreb	FEG	Antiga Iugoslávia
Leningrado-Zagreb	Serum Institute of India	FEG	Mundial
Miyara	Chem-Sero Institute	FEG	Japão
Torii	Takeda Chemicals	FEG	Japão
NK M-46	Chiba	FEG	Japão

S-12	Razi State Serum and Vaccine Institute	CDH	Irã

*Derivada da cepa Jeryl Lynn. CDH = células diploides humanas; FEC = fibroblasto de embrião de codorna; FEG = fibroblasto de embrião de galinha.

A eficácia da cepa Urabe foi estudada durante surto de caxumba ocorrido em uma escola do nível fundamental na França, onde a proteção obtida foi de 76% (índice de confiança [IC] 95%, 66 a 83%).[3] A análise de casos da doença na Suíça e em Cingapura, confirmados sorologicamente, sugeriu que a cepa Rubini apresenta pouca eficácia, comprovada posteriormente em outros estudos realizados com essa cepa.[2] Em estudo controlado, duplo-cego com a cepa Leningrado-Zagreb (L-Z), a proteção foi de 94% (IC 95%; 76 a 98%).[2] Avaliando crianças durante surto de caxumba, essa mesma cepa mostrou efetividade de 96,4%.[2]

A American Academy of Pediatrics e o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomendam, desde 1989, que todas as crianças recebam duas doses da vacina contra o sarampo após o primeiro ano de vida. Como a vacinação antissarampo é feita nos EUA habitualmente como componente da tríplice viral, a implementação dessa recomendação resultou em população vacinada com duas doses de vacina para caxumba. Desde a implantação do esquema de duas doses da tríplice viral nos EUA, o número de casos de caxumba relatados tem apresentado declínio dramático.

Armazenamento e estabilidade

A vacina tríplice deve ser transportada em geladeira com temperatura inferior ou igual a 10°C, armazenada entre 2 e 8°C e protegida da luz. A vacina liofilizada pode ser armazenada por pelo menos 3 anos a –20°C sem perda significativa da infectividade. Perda de 0,5 log TCID50 de infectividade é vista quando armazenada a 4°C após 1 ano, em temperatura ambiente após 2 meses, e a 37°C após 1 semana.[2] Quando reconstituída, permanece estável a 4°C por 8 h, devendo ser desprezada se não utilizada nesse período. O diluente pode ser mantido em geladeira ou temperatura ambiente.

Administração simultânea com outras vacinas

A administração da vacina SCR, simultaneamente às vacinas pertencentes ao calendário vacinal do Programa Nacional de Imunizações, não demonstrou interferência com as respostas imunológicas nem aumento na incidência de eventos adversos.[4] A aplicação simultânea da tríplice viral e da vacina da varicela, injetadas em locais distintos, mostrou segurança e imunogenicidade para ambas, o mesmo ocorrendo com as vacinas da hepatite A e as vacinas conjugadas contra pneumococo e meningococo. Já com a quadrivalente viral do laboratório GSK foi observada a necessidade de aumentar a quantidade antigênica do componente caxumba para obter resposta similar à da trivalente.

Eventos adversos

A vacina é muito segura e pouco reatogênica. A maioria dos eventos adversos relatados com a vacina SCR é atribuída aos componentes do sarampo e da rubéola. Parotidite e febre baixa são os sintomas mais comuns, sendo decorrentes da replicação do vírus vacinal. A febre pode aparecer entre o 5º e o 10º dia após vacinação durando em média 2 a 3 dias, enquanto a parotidite aparece geralmente entre 10 e 14 dias após a vacinação. Poucos casos suspeitos de orquite também têm sido notificados. Um estudo brasileiro comparou eventos adversos com as cepas Jeryl Lynn, Urabe e Edmonston-Zagreb, sendo verificado aumento da parótida após a vacinação em respectivamente 0,5, 1,3 e 3,1% dos vacinados, comparado com 0,2% no grupo-controle.[3]

Reações alérgicas como *rash*, prurido e púrpura têm sido temporariamente associadas à vacinação, mas são eventos raros e geralmente leves e transitórios. Apesar do uso de embrião de galinha como substrato para vacina, é raro haver reação alérgica atribuível à proteína do ovo. Alergia à gelatina incluída na vacina é mais frequentemente associada a reações agudas.

A incidência de encefalite nos 30 dias após vacinação tem sido a mesma que a verificada na população normal.

Raros casos de convulsão febril têm sido notificados.

Em 1992, foi introduzida a vacinação contra a caxumba no estado de São Paulo, como componente da tríplice viral, sendo utilizada a cepa Urabe AM-9.[3] Foram vacinadas 6.841.636 crianças, atingindo cobertura vacinal de 95,8%. Durante a campanha foram recebidas 3.969 fichas de notificação de eventos adversos associados a essa vacina. Foram notificados 2.977 parotidites (1:2.298 doses aplicadas), 92 meningites linfomonocitárias (1:74.365), 51 manifestações purpúricas (1:134.149), 17 convulsões (1:402.449), 18 síndromes hipotônicas – hiporresponsivas (1:380.090), e 6 reações anafiláticas (1:1.140.272).[3] Todos os casos apresentaram boa evolução clínica. Foi feita a coleta de liquor em 16 crianças vacinadas que apresentaram sintomas de meningite. Entre os quatro casos em que o vírus da caxumba foi isolado, em duas crianças a meningite linfomonocitária foi causada pela cepa vacinal.

Meningite linfomonocitária

A atenuação do vírus vacinal reduz muito, porém não elimina completamente, o potencial de viremia, podendo ocorrer meningite linfomonocitária como complicação da vacinação. As incidências dessa ocorrência variam muito na literatura, como 1:800.000 vacinados com a cepa Jeryl Lynn até incidência tão alta quanto 1:1.000, relatada com a cepa Leningrado-3. O aparecimento dos sintomas ocorre entre 2 e 3 semanas após vacinação, e os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes aos da doença natural.

A análise dos dados publicados em diversos países mostrou que a cepa Urabe AM-9 tem sido mais frequentemente relacionada com essa ocorrência, sendo que vários países deixaram de usar vacina contendo essa cepa. No Brasil, foi realizada em 1997 uma campanha de vacinação em massa com a vacina tríplice viral em quatro estados: Bahia, Rio Grande do Sul, Piauí e Ceará.[3] As vacinas foram provenientes de laboratórios diferentes, mas todas contendo a cepa Urabe AM-9. No Ceará, foi utilizada no início da campanha a vacina SCR do laboratório Serum Institute of India, contendo a cepa L-Z, sendo substituída em seguida pela vacina do laboratório Pasteur Merieux, contendo a cepa Urabe AM-9. Foi notificado nos quatro estados aumento no número de casos de meningite linfomonocitária cerca de 15 dias após o dia principal da campanha, em especial nas capitais. Após extensa investigação e análise do ocorrido, concluiu-se haver claramente uma associação entre o surto e as campanhas de vacinação com a tríplice viral.[3] A cepa L-Z não está mais sendo utilizada no nosso meio, pela ocorrência de eventos adversos acima do esperado quando foi utilizada nos estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. No Suriname, essa cepa foi responsável por um surto de parotidite, meningite e orquite após vacinação em massa no país. Felizmente, sequelas de meningite pós-vacinal têm sido raras ou ausentes. Concluímos que, embora haja risco de meningite linfomonocitária com várias cepas utilizadas na vacina da caxumba, deve-se levar em conta a incidência de meningite decorrente da doença natural, e a diferença de eficácia existente entre as cepas vacinais. Não há dúvidas de que a relação risco-benefício continue fortemente favorável à vacinação, com qualquer das vacinas licenciadas no nosso meio. A Organização Mundial da Saúde considera todas as cepas vacinais aceitáveis, com exceção da cepa Rubini.

Indicações

O ACIP recomenda, nos EUA, duas doses de vacina da caxumba, seja na forma de trivalente (SCR) ou quadrivalente viral (SCRV) para todas as crianças e também para adolescentes e adultos pertencentes a certos grupos de risco aumentado de exposição e transmissão, como viajantes internacionais, funcionários de escolas e pessoas que trabalham na área da saúde. Consideram-se imunes à caxumba indivíduos que tenham vacinação documentada após o primeiro ano de vida, evidência laboratorial da doença, diagnóstico clínico documentado e os nascidos antes de 1957, que se presume tenham sido infectados naturalmente.

O esquema preconizado é o de 2 doses, sendo a primeira aplicada entre 12 e 15 meses de vida, e a segunda entre 4 e 6 anos. Esse esquema também é preconizado no Brasil, sendo que a segunda dose da tríplice viral passou a integrar o calendário vacinal proposto pelo Programa Nacional de Imunizações, a partir de janeiro de 2004.

Embora haja controvérsia quanto à eficácia da vacinação mesmo logo após a exposição, a vacina tem demonstrado sua eficácia no controle de surtos. A imunoglobulina, no entanto, quando usada após exposição, não previne a infecção e não é utilizada com essa finalidade.

Precauções e contraindicações

As contraindicações são:

- Pessoas que apresentaram reação alérgica grave com a primeira dose da vacina da caxumba ou com algum de seus componentes (gelatina ou neomicina) não devem ser revacinadas
- Gestação: apesar de não haver evidências de que a vacina da caxumba possa causar dano fetal, é contraindicada em gestantes por motivos teóricos. A gravidez deve ser evitada por 4 semanas após o uso da vacina
- Imunodeficiência ou imunossupressão resultantes de leucemia, linfoma, doenças malignas generalizadas, imunodeficiências adquiridas ou uso de drogas imunossupressoras contraindicam o uso da SCR ou SCRV. Exceção é feita em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency syndrome),* sendo a vacina aplicada em todos os assintomáticos sem evidência de imunossupressão grave, e para aqueles em que a vacinação contra o sarampo seja indicada. O uso de corticoide em dose baixa (inferior a 2 mg/kg/dia de prednisona), em dias alternados e/ou tópico (incluindo os inalatórios) não constitui contraindicação para vacinação.

As precauções são:

- Receptores de derivados sanguíneos podem ter interferência na soroconversão após vacinação, pelos anticorpos adquiridos passivamente. Recomenda-se a vacinação 2 semanas antes ou o adiamento para 3 meses após administração desses produtos
- Pessoas com doença aguda moderada ou grave não devem ser vacinadas até a resolução do quadro. Infecções leves de vias respiratórias superiores ou uso de antibióticos não justificam o adiamento da vacinação.

Capítulo 320

Rubéola

Helena Keico Sato

Introdução

A rubéola foi identificada na Alemanha, na metade do século 18, e era considerada uma doença benigna, quando em 1941, o oftalmologista Norman MacAlister Gregg, na Austrália, durante a Segunda Guerra Mundial, ao examinar vários recém-nascidos com catarata congênita, filhos de mães com história de rubéola no início da gestação, associou a doença a infecção materna pelo vírus da rubéola. A rubéola pós-natal, ou adquirida, é uma doença exantemática benigna, autolimitada, caracterizada por febre baixa e linfadenopatia geralmente retroauricular, cervical e occipital. Quando acomete gestantes suscetíveis, principalmente no primeiro trimestre, acarreta malformações congênitas, como deficiência auditiva, malformações cardíacas, catarata e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.[1]

Agente etiológico

O vírus da rubéola é um vírus do gênero *Rubivirus* da família Togavirus.

Epidemiologia

A ocorrência da rubéola é sazonal, com aumento do número de casos no final do inverno e início da primavera. No período anterior à vacinação, ocorriam epidemias a cada 6 a 9 anos, com intervalos variando entre 10 e 30 anos. Nessa época, a rubéola era uma doença típica da infância, acometendo crianças e adolescentes entre 5 e 14 anos de idade.

No período de 1963 a 1965, houve uma pandemia de rubéola. Nos EUA, registraram-se 12,5 milhões de casos, cerca de 20.000 de rubéola congênita, 5.000 abortos terapêuticos e 2.000 óbitos. O vírus foi isolado em 1962 e pouco tempo depois, em 1969, as primeiras vacinas foram liberadas para uso. Após a introdução da vacina observou-se uma grande redução no número de casos de rubéola e da síndrome da rubéola congênita (SRC). Até 1990, os casos de rubéola ocorriam principalmente entre crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade e posteriormente têm acometido principalmente adultos não vacinados.[2]

No Brasil, a vacinação contra a rubéola foi implantada em 1992, inicialmente no estado de São Paulo. No ano 2000, os 23 estados já tinham implantado nas atividades de rotina a vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR).

A rubéola só passou a integrar a lista de doenças de notificação compulsória no Brasil na segunda metade da década de 1990. Em 1997, ano em que o país enfrentou a última epidemia de sarampo, foram notificados cerca de 30.000 casos de rubéola e no período de 1999 a 2001 ocorreram surtos dessa doença em vários estados brasileiros. Nesse período, observou-se um aumento progressivo no número de casos suspeitos SRC (de 200 para 600), refletindo o aumento da circulação do vírus (a taxa de incidência de rubéola na população feminina, em 2001, chegou a 5/100.000 mulheres na faixa etária de 15 a 19 anos e de 6,3/100.000 mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos) e também o incremento das ações de vigilância epidemiológica.[3]

A implementação do Plano de Erradicação do Sarampo no país, a partir de 1999, impulsionou a vigilância e o controle da rubéola. Em 2002, foram notificados 1.480 casos de rubéola no Brasil, o que corresponde a um decréscimo superior a 90%, quando comparado à incidência de 1997. Destaca-se a realização de uma campanha de

vacinação em massa dirigida às mulheres em idade fértil em todo o país, nos anos de 2001 a 2002, quando foram vacinadas 29 milhões de mulheres, atingindo uma cobertura vacinal de 95,68%. O fortalecimento da vigilância do sarampo e da rubéola no país demonstrou a necessidade de controle e prevenção da SRC.

Os esforços atuais estão dirigidos à implementação de uma vigilância ativa em todos os estados, com a realização oportuna de exames laboratoriais e complementares que possam não só definir o diagnóstico, mas também oferecer um acompanhamento clínico adequado às crianças com SRC. A vacinação de mulheres em idade fértil possibilitou uma importante redução dos casos de SRC, alcançando a ocorrência de 19 casos registrados em todo o país, em 2003.

No estado de São Paulo, o Programa de Controle da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita foi implantado em 1992 com a realização da Campanha Estadual de Vacinação, marcada pela aplicação da vacina tríplice viral em toda a população com 1 a 10 anos de idade, atingindo uma cobertura vacinal de 95,7%. O objetivo dessa campanha foi diminuir a força de infecção, com queda da circulação viral e consequente proteção às mulheres em idade fértil. Para manutenção dessa situação, as coberturas vacinais nas atividades de rotina, nos anos seguintes, deveriam manter-se elevadas e homogêneas. No entanto cerca de 30 a 40% dos municípios do estado não atingiram a meta proposta, que era vacinar 95% das crianças com 1 ano de idade com a vacina tríplice viral. Esse fato, aliado à falha da vacina (5%), contribuiu para o acúmulo de suscetíveis.[5]

No ano 2000, houve uma epidemia de rubéola no estado de São Paulo e, à semelhança do que se registrou com a epidemia do sarampo, observou-se um deslocamento da faixa etária, para a população de adultos jovens. A maior proporção dos 2.556 casos confirmados encontrava-se na faixa etária de 20 a 29 anos de idade (58,6%) e também de maior risco de adoecimento (23,7 casos/100.000 habitantes). Nesse mesmo ano, foram notificados 133 casos de rubéola em gestantes, sendo 17 e 72% nas faixas etária entre 15 e 19 anos e 20 a 29 anos, respectivamente. Após a realização da campanha de vacinação contra rubéola em 2001 para mulheres entre 15 e 29 anos de idade, verificou-se uma queda no número de casos confirmados de rubéola; em 2002 foram notificados 179 casos (0,45 caso/100.000 habitantes) (Figura 320.1).

Em 2006 novos surtos da doença foram notificados em vários estados do país e em São Paulo no ano de 2007. Nesse ano foram confirmados 1.627 casos de rubéola (3,91 casos/100.000 habitantes), a maioria em homens na faixa etária de 20 a 39 anos.

A análise da situação epidemiológica e a estimativa da coorte de população não vacinada no Brasil definiram a necessidade da realização de uma Campanha Nacional de Vacinação em 2008. Foram vacinados homens e mulheres entre 20 e 39 anos de idade, com o objetivo de esgotar a população ainda suscetível e interromper a circulação do vírus da rubéola no país. Foi utilizada a vacina dupla viral, que além de proteger contra a rubéola, garante imunidade também contra o sarampo, reforçando a estratégia de eliminação do sarampo no Brasil. Em todo o país foram vacinadas 68 milhões de pessoas, atingindo-se uma cobertura vacinal de 94,59% e no estado de São Paulo 14 milhões e uma cobertura vacinal de 94,59%.[6]

O principal objetivo do Plano de Controle da Rubéola é reduzir a incidência de casos de rubéola, visando ao controle da síndrome da rubéola congênita. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em junho de 2003, estabeleceu como meta a eliminação da rubéola e da SRC nas Américas.[7]

Modo de transmissão e período de transmissibilidade

A rubéola é transmitida, por contato direto com indivíduos infectados, por meio das gotículas de secreções de nasofaringe. A transmissão por meio de objetos contaminados é pouco frequente. O indivíduo infectado pode transmitir a doença cerca de 5 dias antes e até 5 a 7 dias após o aparecimento do exantema. Na rubéola congénita o vírus é transmitido via placentária, da mãe para o feto. As crianças com rubéola congênita podem eliminar o vírus pela urina e pelas secreções nasofaríngeas, por um período superior a 1 ano, sendo mais comum nos primeiros meses de vida.[1]

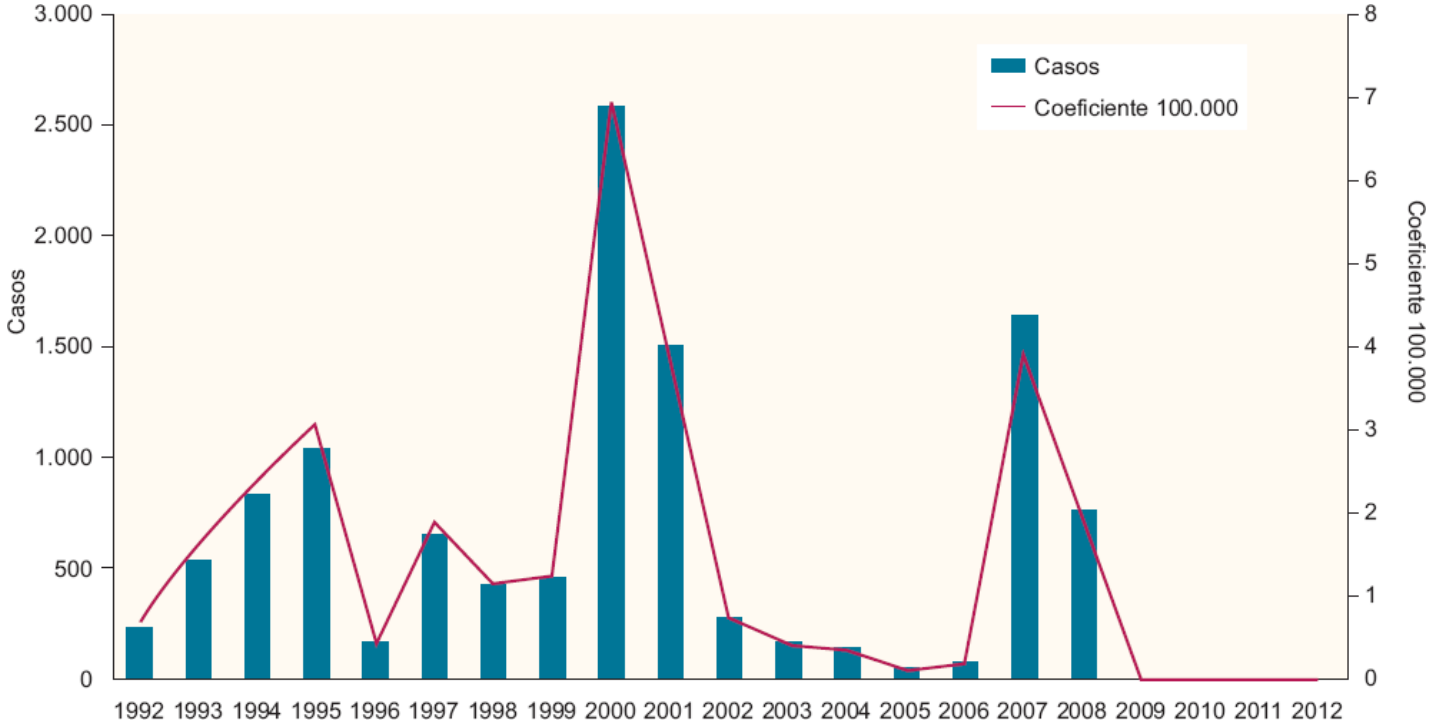

Figura 320.1 Casos confirmados e coeficiente de incidência (COEF) (100.000 habitantes).[4]

O período de incubação é de 12 a 23 dias (média de 17 dias).

Vigilância epidemiológica

A rubéola é uma doença de notificação compulsória. De acordo com o Minsitério da Saúde, define-se como:[3]

- Caso suspeito: todo paciente que apresente febre e exantema maculopapular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e situação vacinal
- Caso confirmado: o caso suspeito poderá ser confirmado por um dos critérios a seguir:
  - Laboratorial
  - Vínculo epidemiológico: quando o caso suspeito teve contato com um ou mais casos de rubéola, confirmados por laboratório e que apresentou os primeiros sintomas da doença entre 12 e 23 dias após a exposição ao caso.

Nos casos de SRC:

- Caso suspeito:
  - Todo recém-nascido cuja mãe foi caso suspeito ou confirmado de rubéola ou contato com caso confirmado de rubéola durante a gestação
  - Toda criança até 12 meses de idade, que apresente sinais clínicos compatíveis com a infecção congênita por vírus da rubéola, independentemente da história materna
- Caso confirmado: o caso suspeito é confirmado quando há presença de malformações congênitas compatíveis com SRC e evidência laboratorial da infecção congênita:
  - Presença de anticorpos imunoglobulina IgM específicos
  - Elevação persistente dos títulos de IgG, detectados através de ELISA em amostras pareadas, com intervalo de 15 a 20 dias
  - PCR (reação em cadeia da polimerase)
  - Isolamento viral
- Caso confirmado pela clínica: na ausência de resultados laboratoriais para a confirmação do diagnóstico e o recém-nascido ou criança até 12 meses apresentar os seguintes os seguintes sinais clínicos ou complicações, de forma isolada ou associada: catarata/glaucoma congênito ou cardiopatia congênita ou surdez.

Para os casos suspeitos, deve-se promover investigações clínica, epidemiológica e laboratorial. Todos os casos suspeitos deverão realizar exame sorológico para rubéola e, como medida de controle, os comunicantes

domiciliares, da escola, da creche, local de trabalho etc., que não estiverem com o esquema vacinal completo deverão ser vacinados. O bloqueio vacinal visa interromper a cadeia de transmissão.[3]

Patogênese

Após a viremia materna podem ocorrer infecção da placenta e viremia fetal, com infecção de múltiplos órgãos. As malformações geralmente ocorrem quando a infecção acomete a gestante nas primeiras 8 a 12 semanas de gestação. O vírus da rubéola inibe a mitose e aumenta o número de fragmentos de cromossomos em culturas de tecido embrionário; em consequência, os órgãos acometidos são hipoplásicos. Observa-se também a presença de necrose celular, processo inflamatório e vasculite.[1]

Aspectos clínicos

Rubéola pós-natal

O vírus da rubéola pode causar a rubéola pós-natal e rubéola congênita. Na rubéola pós-natal, a pessoa infectada, após o período de incubação, pode apresentar um exantema maculopapular discreto, em comparação com o sarampo e a escarlatina, com duração de 3 dias e distribuição craniocaudal. À medida que atinge os membros inferiores, apresenta-se "clareando" na face e coalescente apenas no tronco. Nas crianças, geralmente, não há pródromos, mas em adolescentes e adultos, cerca de 1 a 5 dias antes do início do exantema, observam-se febre baixa, tosse, coriza, cefaleia, mal-estar e linfadenopatia. A linfadenopatia é generalizada e dolorosa à palpação e as cadeias mais acometidas são: retroauricular, suboccipital e cervical, não necessariamente patognomônicas e com regressão em semanas. Em geral, nesse período podem ocorrer esplenomegalia e, mais raramente, cardite, encefalite, artrite e trombocitopenia.[1]

Rubéola congênita

Ao infectar uma mulher grávida não imune, o vírus da rubéola pode atuar na placenta e/ou no feto, e o risco da infecção congênita e da SRC dependerão da idade gestacional em que ocorrer a infecção. O risco de infecção e de SRC decresce com o aumento da idade gestacional. A infecção materna poderá resultar nas seguintes situações:

- Feto não infectado
- Reabsorção do feto (observada quando a infecção acomete o feto, bem no início da gestação)
- Aborto espontâneo
- Natimorto
- Infecção da placenta sem envolvimento do feto
- Infecção da placenta e do feto.

Risco de infecção fetal e malformações congênitas

No período de viremia materna, o vírus da rubéola infecta a placenta e pode também acometer o feto. Entretanto, ao nascer, nem sempre é possível recuperá-lo ainda nesse local. Uma vez infectado o feto, o vírus persiste por toda a gestação e até cerca de 1 ano após o nascimento. O vírus da rubéola pode acarretar danos enormes em múltiplos órgãos ainda em desenvolvimento, como sistema nervoso central, coração, sistemas auditivo, ocular etc.

Dentre os vários estudos que correlacionam idade gestacional da infecção pelo vírus da rubéola e risco de infecção fetal, observam-se algumas variações:

- Miller *et al.* observaram que, quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre de gestação, 81% dos fetos estarão infectados (13/16), no segundo trimestre 39% (70/178) e no terceiro trimestre volta a se elevar um pouco, 53% (34/64)[8]
- Cradock-Watson *et al.* observaram que 32% de 166 recém-nascidos, filhos de mães com rubéola no primeiro trimestre, estavam infectados e, no segundo trimestre, essa taxa caiu para 24% de 100 recém-nascidos.[9]

Com esses resultados, observa-se que a taxa de infecção é elevada no primeiro trimestre, decresce no decorrer da gestação e volta a se elevar no final; ou seja, a barreira placentária permite a passagem dos vírus da rubéola no final da gestação. A infecção no final da gestação também pode ocorrer, mais raramente através do canal de parto ou pelo leite materno.

O risco de malformação congênita também está correlacionado com a idade gestacional em que ocorrer a infecção materna:

- Enders *et al.*[10] observaram elevadas taxas de malformação quando a infecção materna ocorre nas primeiras semanas de gestação. Se a infecção materna ocorre nas primeiras 11 semanas de gestação, 11ª e 12ª semanas, 13ª e 14ª semanas, 15ª e 16ª semanas, as taxas de malformação são de 100% (9/9), 50% (2/4), 17% (2/12) e 50% (7/14), respectivamente. Nesse estudo foram identificadas malformações cardíacas e deficiência auditiva nas crianças com infecção congênita, anterior a 11 semanas de gestação. A deficiência auditiva foi a única alteração observada quando a infecção ocorreu entre a 11ª e a 16ª semana de gestação. Nenhuma malformação foi identificada em crianças infectadas (63 no total) após 16 semanas de gestação, exceto algumas com retardo de crescimento intrauterino
- Peckham *et al.*[11] observaram que cerca de 85% das crianças, nascidas de mães infectadas nas primeiras 8 semanas de gestação apresentaram alguma deficiência até os 4 anos de idade; da 9ª à 12ª semana, 52%, da 13ª à 20ª semana, 16%, e após a 20ª semana, nenhuma criança com malformação.

Manifestações clínicas da síndrome da rubéola congénita[12]

Os recém-nascidos com SRC poderão apresentar manifestações clínicas logo ao nascer. A taxa de mortalidade no primeiro ano de vida é elevada, em razão de miocardite e outras malformações cardíacas, pneumonia intersticial, trombocitopenia, encefalite e hepatite. Dentre as manifestações permanentes, a deficiência auditiva e as malformações cardíacas são as mais frequentes, conforme explicado a seguir:

- Manifestações transitórias: alguns recém-nascidos infectados poderão apresentar logo ao nascer hepatosplenomegalia, icterícia, anemia hemolítica, exantema maculopapular, trombocitopenia, pneumonia intersticial, miocardite, diarreia, radioluscências ósseas (ossos longos), baixo peso. Observa-se que, quando há manifestações clínicas com comprometimento de vários sistemas, geralmente há malformações graves
- Manifestações permanentes: uma minuciosa revisão de literatura da rubéola congênita (Tabela 320.1) aponta que a deficiência auditiva e as cardiopatias congênitas são as manifestações mais frequentes em recém-nascidos com SRC
- Deficiência auditiva: é a manifestação mais comum nos recém-nascidos com SRC. Causada por alterações degenerativas da cóclea e no órgão de Corti (neurossensorial), pode ser de graus variados e geralmente é bilateral. Ao contrário das alterações oculares e cardíacas, que geralmente se manifestam se a infecção pelo vírus da rubéola ocorrer até a oitava semana de gestação, o órgão de Corti pode ser acometido até a 18ª a 20ª semana. Dentre as manifestações congênitas, é a mais provável de se apresentar com defeito único. Pessoas com deficiência auditiva e comprometimento da fala podem ser confundidas com pacientes com retardo mental. A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a triagem auditiva universal para os recém-nascidos. Quanto mais precoce o diagnóstico e a intervenção, melhor será o desenvolvimento da fala e da linguagem. Recomenda-se a realização de emissão de ondas otoacústicas e, caso não sejam aprovadas, a avaliação auditiva por audiometria de potenciais evocados do tronco encefálico (BERA, *brain evoked response audiometry*)
- Manifestações cardíacas: as anormalidade cardíacas, em particular as cardiopatias congênitas, são achados clássicos da SRC, a maioria tem defeitos de "fluxo", especialmente persistência do ducto arterial e estenose da artéria pulmonar e estenose da válvula pulmonar. Nos recém-nascidos com comprometimento multissistêmico, a miorcadite frequentemente é a causa de óbito. Considerando sua elevada frequência, recomenda-se a realização de um detalhado exame cardiológico para todos os casos suspeitos de SRC, incluindo o exame ecocardiográfico
- Manifestações oculares: as principais alterações são catarata, microftalmia/microcórnea, retinopatia pigmentar e glaucoma. A maioria das cataratas é bilateral e está presente ao nascimento, podendo ser muito discretas e requerendo exame oftalmológico acurado. O tratamento cirúrgico tem resultados insatisfatórios, devido ao processo inflamatório intenso. A retinopatia é a manifestação ocular mais comum, afetando a acuidade visual e geralmente é bilateral
- Crescimento intrauterino retardado: crianças com SRC nascem com peso inferior a 2.500 g e geralmente não

são prematuras. Após o nascimento, muitas continuam com dificuldade para ganhar peso

- Manifestações neurológicas: as crianças podem apresentar microcefalia e meningoencefalite ao nascer e, mais tarde, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental
- Manifestações tardias: várias são as probabilidades que podem explicar a ocorrência de manifestações tardias, tais como persistência da infecção viral, reativação viral, presença de imunocomplexos e autoanticorpos. Há relatos de endocrinopatias, deficiência auditiva, manifestações oculares, pan-encefalite progressiva, diabetes melito insulinodependente e comprometimento da tireoide.

Diagnóstico laboratorial

Os casos suspeitos de rubéola pós-natal, além de outros exames sorológicos para afastar outros diagnósticos diferenciais, deverão realizar sorologia específica para rubéola. Nos casos suspeitos de rubéola congênita, recomenda-se que o recém-nascido realize, além do exame físico minucioso, hemograma completo, raios X de ossos longos, ecocardiogradia, avaliação auditiva com realização de emissão de ondas otoacústicas e BERA; se necessárias, avaliações oftalmológica e neurológica.

Tabela 320.1 Malformações em recém-nascidos com síndrome da rubéola congênita: dados comparativos de estudos prospectivos e relatados em livros-texto.[12]

Manifestações clinicas	Estudos (n)	Recém-nascidos avaliados (%)*	Relato em livros-texto (%)
Deficiência auditiva	10	68/113 (60)	80 a 90
Cardiopatia congênita	9	45/100 (45)	–
Persistência do canal arterial	3	9/45 (20)	30
Estenose pulmonar periférica	3	6/49 (12)	25**
Microcefalia	3	13/49 (27)	Raro
Catarata	3	16/65 (25)	35
Baixo peso (< 2.500 g)	2	5/22 (23)	50 a 85
Hepatosplenomegalia	6	13/67 (19)	10 a 20
Púrpura	5	11/65 (17)	5 a 10
Retardo mental	2	2/15 (13)	10 a 20
Meningoencefalite	3	5/49 (10)	10 a 20
Radioluscência óssea	3	3/43 (7)	10 a 20
Retionopatia	3	2/44 (5)	35

Número de recém-nascidos com síndrome da rubéola congênita/número de recém-nascidos avaliados (%). Inclui hipoplasia de artéria pulmonar, estenose supravalvular, estenose da válvula e estenose do ramo periférico.

Sorologia para rubéola

Vários são os métodos sorológicos disponíveis: reação de inibição de hemaglutinação, reação de neutralização e de anticorpos de fixação de complemento. O método de escolha atualmente é o teste imunoenzimático (ELISA), IgM (técnica de captura) e IgG. A presença de IgM específica para rubéola indica infecção recente e a detecção de IgG ocorre, geralmente, após o desaparecimento do exantema, alcançando pico máximo entre 10 e 20 dias, permanecendo detectáveis por toda a vida. De acordo com as orientações do Serviço de Vigilância a Saúde do Ministério da Saúde e do Centro de Vigilância Epidemiológica, na suspeita de rubéola deve-se colher amostra de sangue, conforme a seguir:[3]

- A amostra de sangue deve ser coletada na suspeita de doença (até o 28º dia após o início do exantema). Se a IgM for positiva, o caso será confirmado. Se a IgM for negativa, descartar o caso. Se a amostra for coletada após o 28º dia do início do exantema, ainda que não se possa afirmar que não houve infecção recente, o caso deve ser descartado
- No caso de gestante com suspeita de rubéola: colher amostra entre o primeiro e o quarto dia após o início do exantema. Se o resultado for IgM-positivo: confirmar caso de rubéola. Se for IgM-negativo e IgG-negativo, colher uma nova amostra 7 a 21 dias após:
    - Se IgM-positivo: caso confirmado
    - Se IgM-negativo: descartar caso
- Amostra coletada entre o quinto dia até o 28ª dia após início do exantema: se IgM-positivo, confirmar caso; se negativo, descartar caso
- Amostra coletada após o 28ª dia do início do exantema: se IgM-positivo, confirmar caso, se IgM-negativo e IgG-positivo, ainda que não se possa afirmar que não houve infecção recente, o caso deve ser confirmado. Se IgM e IgG forem negativas, descartar o caso
- No caso de recém-nascido filho de mãe com rubéola durante a gestação ou caso suspeito de SRC. No caso de amostra coletada logo após o nascimento, se o resultado da IgM for positivo, confirmar caso; se negativo, realizar pesquisa de IgG: se negativa, descartar caso, se positiva, coletar segunda amostra após 3 meses. Coletada segunda amostra, se houve manutenção do título de IgG, confirmar caso; se houve queda, descartar caso.

Isolamento viral

Pode ser feito no sangue, principalmente no período prodrômico, na secreção nasofaríngea, até 2 semanas após o exantema, e também na urina.

Reação em cadeia de polimerase

Recentemente desenvolvido para detecção de RNA do vírus da rubéola, é um teste mais sensível que o isolamento viral.

Teste de avidez

É um teste diferenciador entre respostas imunológicas primária e secundária. A resposta humoral inicial consiste em anticorpos IgG de baixa avidez, que no decorrer do tempo são substituídos por aqueles de maior avidez. Mostrou-se adequado para o diagnóstico de rubéola, permitindo distinção entre infecções primária e secundária, em amostras coletadas tardiamente: 91% com IgG de baixa avidez, com sorologia coletada entre 3 e 4 meses após o início dos sintomas, e 21% entre 5 e 7 meses após. Índices iguais ou inferiores a 30% são considerados de baixa avidez.[13,14]

O teste IgM (ELISA), pelo método de captura, é o teste de preferência para diagnóstico de SRC com elevada sensibilidade quando realizado nos primeiros 2 meses de vida, podendo ser detectada até 1 ano de idade. Outros testes para o diagnóstico da SRC incluem o teste de persistência do IgG e de avidez. Durante o primeiro ano de vida, a persistência de anticorpos IgG, além do declínio normal de anticorpos maternos, é um indicador satisfatório, principalmente entre 6 e 12 meses de idade. O teste de avidez para confirmação de infecção congênita é desconhecido e necessita de maior avaliação. A reação em cadeia da polimerase (PCR) e o isolamento viral são úteis para confirmação do diagnóstico e para definir a epidemiologia molecular da SRC.[12]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da rubéola pós-natal deve ser realizado com outras doenças exantemáticas: sarampo, escarlatina, dengue, exantema súbito, eritema infeccioso, mononucleose, enterovírus, doença de Kawasaki, reação a drogas.

Na SRC, os diagnósticos diferenciais deverão ser feitos com todas as outras afecções congênitas, como citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, herpes simples.

Tratamento

Não há tratamento específico.

Prevenção

Vacina contra rubéola

A vacina contra a rubéola é a melhor forma de prevenção.[15,16] No atual calendário de vacinação, é aplicada em combinação com a vacina contra sarampo e caxumba (vacina tríplice viral), aos 12 meses de idade e aos 15 meses de idade.

Composição, dose e conservação

Os frascos deverão ser conservados entre 2 e 8°C e, após o preparo com diluente próprio, o produto poderá utilizado por 8 h. A vacina é aplicada por via subcutânea (SC), na dose de 0,5 mℓ. A cepa utilizada atualmente é a RA 27/3.

Eficácia e proteção

A vacina apresenta eficácia elevada, superior a 95%. A proteção inicia-se cerca de 2 semanas após a aplicação. A imunidade induzida pela vacina é duradoura, provavelmente por toda a vida.

Esquema de vacinação

Duas doses, sendo a primeira com 12 meses de idade e a segunda aos 15 meses de idade. O objetivo dessa segunda dose é imunizar as crianças que apresentaram falhas primária ou secundária, que são cerca de 5%, após a aplicação da primeira dose.

Vacinação simultânea, intervalo entre outras vacinas virais e imunoglobulinas, sangue e derivados

A vacina tríplice viral pode ser aplicada simultaneamente (no mesmo dia) com qualquer outra vacina atualmente disponível, exceto as vacinas febre amarela e varicela. Observar os seguintes intervalos de aplicação, para garantia de uma boa resposta imunogênica:

- Intervalo mínimo de duas vacinas tríplice viral, pelo menos 30 dias
- Intervalo mínimo entre vacina varicela e tríplice viral, mínimo de 30 dias
- Intervalo mínimo entre febre amarela e tríplice viral, mínimo de 30 dias
- A vacina tríplice viral não deve ser aplicada nas 2 semanas que antecedem ou até 3 meses após o uso de imunoglobulinas, sangue ou derivados. A depender da dose ou produto aplicado, o intervalo para aplicação da vacina tríplice viral poderá variar entre 3 e 11 meses.[15–17]

Contraindicações gerais

As circunstâncias que contraindicam a vacina são:

- Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, exceto as crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus)* assintomáticas
- Neoplasia maligna
- Tratamento com corticoides em doses elevadas (equivalente a prednisona na dose de 2 mg/kg/dia ou mais, por mais de 2 semanas), ou submetidas a terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia, radioterapia etc.)
- Com história de reação anafilática em dose anterior ou a qualquer componente da vacina
- Gestantes: a vacina contra a rubéola é um produto viral atenuado e estudos publicado até o momento, que acompanharam mulheres grávidas inadvertidamente vacinadas contra a rubéola, não identificaram nenhuma criança com manifestações clínicas compatíveis com a SRC (Tabela 320.2).[18–21]

De acordo com a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), após a análise das notificações de 680 recém-nascidos de mulheres suscetíveis à rubéola nos EUA, Inglaterra, Suécia e Alemanha, vacinadas até 3 meses antes da concepção ou durante a gestação, com uma das três cepas da vacina contra a rubéola (HPV-77, Cendehill e RA27/3), não foi identificada nenhuma criança com malformações compatíveis com a SRC. O risco teórico nessa amostra foi baixo, variando de zero a 0,5%. Limitando-se a análise de 293 recém-nascidos de mães que foram vacinadas 1 a 2 semanas antes e 4 a 6 semanas após a concepção, o risco teórico máximo seria de 1,3%. Esse risco é consideravelmente menor que o risco de SRC nos recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus selvagem nas primeiras 20 semanas de gestação. No entanto, manteve a recomendação de não vacinar gestantes, e as mulheres, uma vez vacinadas, deveriam evitar a gravidez por 1 mês.[19,20]

Durante a realização da Campanha de Vacinação contra rubéola para mulheres entre 15 e 29 anos de idade, no período de novembro de 2001 a fevereiro de 2002, foi realizado um estudo de coorte prospectivo para acompanhar as gestantes vacinadas com a vacina contra a rubéola e o sarampo. Para identificação das gestantes suscetíveis e imunes para rubéola, foram realizados os testes imunoenzimáticos (ELISA), a técnica de captura para o IgM e o teste de gravidez. Foram notificadas 6.473 gestantes vacinadas, e coletadas amostras de sangue em 5.580 (86,2%). Destas, 811 (14,5%) eram suscetíveis no momento da vacinação, 2.135 (38,3%) eram imunes, 2.607 (46,7%) tinham situação imunológica considerada indeterminada e 27 (0,5%) permaneceram soronegativas após a vacinação. Para a identificação dos recém-nascidos infectados pelo vírus vacinal, foram coletadas amostras sanguíneas apenas dos RN das gestantes suscetíveis. Foram identificados 27 recém-nascidos com sorologia reagente para rubéola (IgM), e a taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal foi de 4,7% (27:580). Nenhum recém-nascido apresentou malformações compatíveis com SRC. Para identificar os fatores de risco associados a aborto, baixo peso e prematuridade e estimar o risco nas gestantes suscetíveis e imunes, foram entrevistadas 644 gestantes suscetíveis e 1.433 imunes. A idade média nas suscetíveis foi de 24 anos e nas imunes, 23. A idade gestacional média ao serem vacinadas foi muito precoce: 3,1 semanas para as suscetíveis e 3,9 para as imunes. A maioria foi vacinada por desconhecer a própria gravidez no momento da vacinação. Em relação à ocorrência de aborto, as taxas foram 5,3% (34:644) no grupo das suscetíveis e 7,2% (103:1.433) no grupo das imunes. Para prematuridade, a taxa foi de 9,1% (55:605) no grupo das suscetíveis e 7,8% (102:1.307) no das imunes. Para baixo peso ao nascer, a taxa foi de 5,9% (36:608) no grupo das suscetíveis e 7,6% (100:1.319) entre as mães imunes. Não houve diferença estatisticamente significante entre ambos os grupos. Embora não tenha havido manifestações clínicas compatíveis com SRC, observou-se uma ocorrência aumentada de baixo peso ao nascer e prematuridade entre os recém-nascidos infectados, quando comparados com as crianças não infectadas também nascidas de mães suscetíveis. No modelo final das análises utilizando a regressão logística multivariada, a suscetibilidade para rubéola não esteve associada à ocorrência de baixo peso nem com prematuridade. Apesar de estes resultados não identificarem efeitos da vacina dupla viral sobre o produto da gestação, deve ser mantida a recomendação de não vacinar gestantes contra rubéola.[22]

Como precaução, o Programa Nacional de Imunizações recomenda que mulheres grávidas não sejam vacinadas durante a gestação, mas deverão ser orientadas a procurar a unidade de saúde, logo após o parto. Recomenda-se também que as mulheres vacinadas evitem a gravidez por 1 mês. Nas situações em que a vacina contra a rubéola for aplicada em mulheres grávidas, com base nos estudos da literatura, não está indicada a interrupção da gestação.[1,16,22]

Situações de adiamento

Na vigência de doença aguda febril grave.

Eventos adversos

É uma vacina bem tolerada e pouco reatogênica. No entanto, algumas pessoas vacinadas poderão apresentar reações locais (dor, edema, rubor e calor), febre e exantema (entre o 5º e o 6º dia após a vacinação), linfadenopatia (entre o 5º e o 12º dia), dor articular (1º e 21º dias) e reações imediatas de hipersensibilidade.

Indicação de imunoglobulina

A utilização de gamaglobulina comum (*standard*, 16%), nas gestantes pós-exposição, não é uma indicação formal, no entanto, apesar de dados limitados, quando aplicada na dose de 0,55 mℓ/kg pode prevenir ou modificar a doença. No entanto, a ausência de manifestações clínicas, em gestantes que receberam imunoglobulina, não é

suficiente para garantir que não houve viremia e infecção congênita.[18]

Tabela 320.2 Gestantes vacinadas inadvertidamente contra a rubéola, cepa RA 27/3, e avaliação dos seus recém-nascidos.

País	Número de gestantes suscetíveis	Nascidos vivos	Recém-nascidos com síndrome da rubéola congênita	Recém-nascidos* IgM+
EUA	272	226	–	3/154 (1,9%)
Reino Unido	30	26	–	1/20 (5,0%)
Alemanha	16	12	–	0/12(0,0%)

*Porcentagem de recém-nascidos com IgM reagente. IgM = imunoglobulina M.

Capítulo 321

Exantema Súbito

Heloísa Helena de Sousa Marques e Pedro Takanori Sakane

Introdução

O exantema súbito é uma doença infantil conhecida há muito tempo, inclusive com outras sinonímias, roséola infantil e pseudorrubéola, tendo sido considerada como a sexta doença exantemática da infância.

O termo roséola infantil era utilizado na antiguidade para definir diversas moléstias que ocorriam na infância e evoluíam com exantema maculopapular. Como essa doença tinha características especiais, alguns autores, como Veeder e Hempelmann em 1921, sugeriram o termo exantema súbito, considerando-se o início abrupto das lesões cutâneas.[1]

Até 1988, sua etiologia não era conhecida, mas hoje se sabe que pelo menos dois vírus estão envolvidos na sua patogênese: os herpesvírus humanos (HHV, *human herpesvírus*) tipos 6 e 7.

É uma das causas mais frequentes de virose que evolui com exantema em crianças com menos de 3 anos e é também uma das mais responsáveis pela ocorrência de convulsão febril da infância.

Etiologia

Os herpes-vírus 6 e 7 fazem parte da família Herpesviridae, cujos representantes na patogênese humana conhecidos até agora são os herpes-vírus simples 1 e 2, o vírus varicela-zóster, o vírus Epstein-Barr (EBV), o citomegalovírus (CMV) e os herpes-vírus 6, 7 e 8. São vírus com o core central composto de ácido desoxirribonucleico (DNA), cuja característica principal é a capacidade de ficar latente nas células do hospedeiro, podendo se ativar quando o hospedeiro apresenta imunodepressão. São vírus que, com exceção do EBV, têm predileção pelas células T.

O HHV 6 tem a sua biologia bem conhecida. Existem duas linhagens de HHV 6 (A e B) descritas atualmente, sendo a B a mais implicada como a causadora do exantema súbito. Têm predileção tanto para linfócitos $CD4^+$ quanto para $CD8^+$ e células T *natural killer* e ainda podem infectar outras células, como os megacariócitos, macrófagos, células epiteliais, fibroblastos e células do glioblastoma.[2] Essa capacidade de infectar vários tipos de células explica a grande abrangência dos órgãos acometidos durante a doença aguda e na reativação. A infecção por esse vírus começa na infância, logo após o desaparecimento dos anticorpos maternos e, aparentemente, é um agente de rápida disseminação, uma vez que a maioria das crianças antes de 2 anos de idade já tem sorologia positiva.[3,4]

O HHV 6 e, possivelmente, o HHV 7, na primoinfecção, têm o exantema súbito infantil como a doença mais marcante, mas o quadro típico ocorre em cerca de 20% apenas, sendo outras apresentações: quadro febril inespecífico, quadros febris acompanhados de linfonodomegalia cervical, sintomas respiratórios e hiperemia timpânica, exantemas incaracterísticos, sintomas gastrintestinais febris, síndrome de mononucleose EBV negativa, hepatite.[4,5]

Um quadro recentemente reconhecido é o da reativação do HHV 6, acompanhado de altos títulos de imunoglobulina (Ig) M, em adultos, fenômeno que está sendo associado a várias manifestações, principalmente nas pessoas com imunodepressão, sendo a gravidade aparentemente relacionada com o grau da imunodeficiência.

Ando e Kakimoto[6] descreveram três grávidas que tinham IgM positiva contra HHV 6, que abortaram, sendo detectados antígenos virais no tecido viloso de dois produtos abortados, sugerindo a sua participação em abortos espontâneos. Há descrição de casos de infecção congênita, a maioria assintomáticos.[4]

Os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e de transplante de medula óssea são um grupo de pacientes nos quais são descritas outras complicações, embora muitas ainda sejam especulativas. Células infectadas pelo HHV 6 foram encontradas, em vários órgãos com infiltrado linfocitário, em pacientes com AIDS,[7] sendo também já descritos casos de depressão medular bem como de pneumonite grave em pessoas que sofreram transplante de medula óssea.[8]

Em pacientes com transplante de órgãos sólidos, entretanto, o HHV 6 pode se reativar, mas as consequências não parecem ser tão importantes, porquanto os quadros em geral são assintomáticos apenas com viremia detectável, ou evoluem com febre, associada ou não a exantema.[9]

O HHV 7 foi um vírus pouco estudado até recentemente devido à sua dificuldade em crescer em cultura de células.[4,10] Infecta predominantemente linfócitos $CD4^+$, sendo restrito o número de células do hospedeiro que albergam o vírus. Assim como o HHV 6, também é encontrado muito frequentemente na saliva de pessoas sadias, sendo considerada a principal via de transmissão. Interessante notar que infecção pelo HHV 7 parece reativar o vírus HHV 6B latente. Não tem uma epidemiologia bem esclarecida, parecendo ter incidências diferentes, conforme região geográfica, mas aparentemente causa infecção em crianças de até 5 anos de idade. Sua contribuição para a morbidade humana também está em fase de estudos, mas a infecção assintomática parece ser a infecção mais comum, e a roséola, a doença clínica mais reconhecida na atualidade, sendo possíveis doenças febris inespecíficas e outros tipos de exantema.[11]

Outras doenças atribuídas ao HHV 7 são a pitiríase rósea, com quadro semelhante ao do CMV em pacientes com transplante de órgãos sólidos e reativação de CMV latente.[4,10]

Quadro clínico

O tempo de incubação para o HHV 6 é de 9 a 10 dias; para o HHV 7 ainda é desconhecido.[4,12]

A incidência é máxima entre 6 e 24 meses de idade, sendo mais raras acima de 3 anos, quando o agente é o HHV 6. Essa incidência está relacionada diretamente aos níveis de anticorpos maternos transmitidos transplacentariamente.

A doença se inicia com febre de início abrupto, em geral alta (39 a 41°C), com duração de 3 a 5 dias, podendo ser mais prolongada e, coincidindo com a defervescência da temperatura, que ocorre como regra em crise, o aparecimento de um exantema, que persiste desde algumas horas até 2 dias. É marcante a irritabilidade da criança em contraste com a falta de toxemia, apesar da febre alta. Acompanha-se de anorexia, eventualmente de sintomas de infecção de vias respiratórias superiores, como uma leve tosse e coriza, otite média aguda, e, mais raramente, de alterações gastrintestinais. É digna de nota a ocorrência de convulsão febril nessa doença, cuja incidência é muito variável, mas podendo chegar a 30% dos casos. Outras manifestações neurológicas são possíveis, como paralisias, convulsões recorrentes e quadros de meningoencefalite, às vezes fatais.[1,4,12–14]

O exame físico mostra uma criança alerta, irritada quando com febre. Adenomegalias cervical, suboccipital e auricular posterior discreta ocorrem em 30% das crianças. Ao exame da cavidade oral, nota-se, com frequência, hiperemia discreta da faringe e das tonsilas e, por vezes lesões, pequenas lesões papuloeritematosas com ou sem ulceração, no palato mole e úvula. É também interessante destacar que em um número pequeno de casos, as pálpebras ficam edemaciadas, antecedendo o aparecimento do exantema, lembrando mononucleose infecciosa. Nos casos com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode-se identificar a presença de abaulamento de fontanela anterior.

O exantema é maculopapular ou eritematomacular, podendo ter um halo claro em volta. Inicia-se na face, pescoço, tronco e se dissemina centrifugamente. A duração pode ser de apenas 4 h, mas como regra, persiste por 24 a 48 h. É de aparecimento súbito e também desaparece rapidamente.

Os sintomas e sinais mais frequentemente associados são:[15]

- Adenopatia cervical ou occipital: 30 a 35%
- Sintomas respiratórios: 50 a 55%
- Diarreia leve: 55 a 70%
- Convulsões: 5 a 35%
- Edema de pálpebras: 0 a 30%

- Abaulamento de fontanela anterior: 26 a 30%
- Faringite papuloeritematosa: 65%.

Diagnóstico

O diagnóstico de exantema súbito quase sempre é clínico e se embasa na evolução da febre e do exantema.

Exames como hemograma não demonstram nenhuma alteração característica, mas observa-se uma queda de leucócitos no início com queda de neutrófilos e linfocitose.[16] A proteína C reativa pode estar discretamente elevada e as transaminases alteradas na vigência de agressão hepática. O líquido cefalorraquidiano é normal, ainda que o DNA viral tenha sido identificado, em algumas crianças, pela PCR.

O diagnóstico da infecção por HHV 6 pode ser feito pelo isolamento do agente no sangue periférico, contudo esse método está disponível em laboratórios de pesquisa ou de referência. Há outras modalidades diagnósticas a saber: métodos sorológicos, pesquisando-se anticorpos classe IgG e IgM, incluindo testes de avidez; detecção de DNA/RNA viral através da reação de cadeia de polimerase (PCR) DNA PCR, DNA PCR *real time*, RT-RNA PCR e RT-RNA PCR *real time*, e finalmente a detecção de antígeno viral, método semiquantitativo. Deve ser lembrado, no entanto, que, nos casos de reativação a interpretação da sorologia é difícil, e em particular nos quadros de pacientes imunodeprimidos, os métodos moleculares serão de muita utilidade frente à suspeita clínica. No material de biopsia, o vírus pode ser detectado pela técnica de hibridização *in situ*, pela imuno-histoquímica e também os métodos moleculares.[4,12]

O HHV 7 teve seus métodos para a pesquisa etiológica aprimorados e dentre estes estão descritos a pesquisa de DNA, a carga viral RNA, a sorologia. Destaca-se que o isolamento viral é somente realizado em laboratórios de pesquisa. Recomenda-se cuidado na interpretação da positividade com a correlação clínica quanto à presença de infecção aguda e/ou reativação, especialmente em pacientes imunodeprimidos. A sua presença, assim como sorologia, uma vez que os métodos ainda não estão padronizados e ainda não está bem estabelecida a questão da reativação.[4,10]

Diagnóstico diferencial

Como a infância é uma idade muito suscetível a ter infecções virais e bacterianas, que evoluem com exantema, muitos são os diagnósticos que devem entrar como diferencial em infecção por HHV 6 e HHV 7. Os principais são:

- Febre sem sinais de localização: quando o exantema característico não aparece. O início abrupto de febre alta, com intensa irritabilidade e sem queda do estado geral, sugere infecção por HHV 6
- Rubéola: como regra, em crianças a febre não é tão alta e costuma permanecer mesmo após o início do exantema, não se acompanha de muita irritabilidade e nota-se adenopatia retroauricular; na orofaringe, nota-se o sinal de Forschheimer (pequenas lesões avermelhadas no palato mole). Há história de contato
- Dengue: o quadro clínico característico de dengue, ou seja, febre alta, mialgia, cefaleia, dor retro-orbital, não costuma estar presente em crianças pequenas, pois a apresentação clínica mais frequente nestas é de sintomas gripais, como febre, irritabilidade, exantema e sintomas inespecíficos como inflamação orofaríngea, tosse e coriza. O diagnóstico diferencial muitas vezes só pode ser feito pela epidemiologia e exames complementares, pois na dengue as alterações mais no hemograma são a hemoconcentração (hematócrito elevado) e plaquetopenia
- Enteroviroses: é um dos diagnósticos diferenciais mais difíceis, uma vez que a evolução destas viroses pode mimetizar perfeitamente o exantema súbito, em particular o vírus ECHO 16 (exantema de Boston). A epidemiologia, quando presente, ajuda o diagnóstico que somente é confirmado por estudos sorológicos
- Reação à droga: a utilização de antitérmicos e, eventualmente, de antibióticos em doenças febris da infância é muito comum e como muitas viroses evoluem com exantemas, estes podem ser atribuídos ao uso de drogas. Muito provavelmente o exantema súbito pode ser considerado como uma das principais causas da chamada "alergia a drogas". De fato, é muito frequente as mães referirem serem seus filhos alérgicos a alguns remédios, particularmente a amoxicilina e a antitérmicos, quando uma boa anamnese sugere ser infecção por HHV 6. Destaca-se todavia que a intensa irritabilidade, marcante nos quadros de exantema súbito, não está presente na reação a drogas.

Prevenção e tratamento

Para os pacientes internados, como prevenção, recomendam-se apenas precauções básicas para o caso-índice, e manter observação para os comunicantes, principalmente aqueles portadores de imunodepressão grave.

Não há tratamento específico preconizado, mas em pacientes muito graves, sobretudo com encefalite e imunodeprimidos, sugere-se o uso de ganciclovir ou foscarnet, valganciclovir e cidofovir, sendo que os dois primeiros têm sido utilizados isolada ou conjuntamente. Já há relatos de HHV6 com resistência a esses antivirais.[4,12,17]

Não há vacinas disponíveis no momento.

Capítulo 322

Eritema Infeccioso

Joel Tedesco e Vicente Amato Neto

Introdução

O eritema infeccioso, ou quinta doença, é uma doença primariamente de crianças, tendo como sinal mais comum a aparência da chamada "face em bofetada" (*slapped cheek*). Isso porque o rosto da criança fica avermelhado nas bochechas, parecendo que a criança levou uma bofetada. Outra característica marcante dessa doença é a presença de um eritema reticulado no tronco e nas extremidades. O agente etiológico do eritema infeccioso é o parvovírus B19.

Aspectos históricos

A primeira imagem clínica reconhecida como eritema infeccioso foi a de um paciente desenhado no livro de Robert Willan escrito em 1808: *On Cutaneous Diseases*. Ao longo de todo o século de 1800, acreditou-se que a doença fosse uma forma leve da rubéola ou do sarampo. Em 1889, Tschamer descreveu uma doença distinta compatível com eritema infeccioso, embora ele acreditasse que fosse uma forma frustra de rubéola.[1] No início de 1900, o eritema infeccioso foi designado a quinta doença porque os exantemas infecciosos, naquela época, eram enumerados como primeira doença, segunda doença e assim sucessivamente até a sexta doença.

O primeiro indício da provável etiologia do eritema infeccioso ocorreu em 1975 na Inglaterra. Durante uma rotina em um banco de sangue inglês, quando era feito o rastreamento da presença de vírus da hepatite B em sangue de doadores sadios, nove amostras apresentaram resultados falso-positivos para hepatite B no exame de contraimunoeletroforese (CIE). Porém, essas nove amostras deram resultados negativos para hepatite B, quando examinadas pelas técnicas mais sensíveis de hemaglutinação e de radioimunoensaio (RIA, *radioimmunoassay*). Ao examinar essas nove amostras na microscopia eletrônica foi observada a presença de partículas virais designadas B19, denominação derivada do número do rótulo de identificação de um dos doadores de sangue. Imaginou-se que essas partículas virais pudessem representar um agente infeccioso, quando se notou que 30% dos adultos tinham anticorpos de classe IgG contra essa partícula viral. Mais tarde foi confirmado que o agente B19 era um parvovírus. Imaginava-se também que os parvovírus infectassem somente os animais. Assim, o vírus foi isolado, mas a sua associação com a doença clínica demorou a ser reconhecida.

Em 1983, ocorreu um surto de eritema infeccioso em crianças em idade escolar em Londres. Depois de vários estudos, nesses pacientes, concluiu-se que o parvovírus B19 era o agente causador do eritema infeccioso.

Epidemiologia

A quinta doença distribui-se no mundo todo e pode ocorrer durante o ano todo, podendo afetar todas as idades. Tende a ocorrer em epidemias, especialmente associada a surtos em escolas no final do inverno e começo da primavera. Os estudos sorológicos de rastreamento mostram que existe um aumento da prevalência, à medida que a idade avança. Vários estudos indicam que 15 a 60% das crianças entre 5 e 19 anos de idade e 30 a 60% dos adultos são soropositivos para o eritema infeccioso. A prevalência sorológica aumenta para 90% entre os idosos. Uma infecção prévia por parvovírus B19 parece conferir imunidade por toda a vida.

O período de incubação do eritema infeccioso é de 4 a 14 dias. Depois da inoculação intranasal de soro de paciente infectado por parvovírus em voluntários sadios, ocorreu uma febre de baixa intensidade e apareceram queixas inespecíficas 6 a 14 dias após a inoculação (momento da viremia) e o exantema apareceu no 17º ou 18º dia após a inoculação.

Acredita-se que o parvovírus seja transmitido primariamente pela via respiratória com os aerossóis e perdigotos durante a fase virêmica. O ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) do parvovírus B19 já foi encontrado em secreções de pacientes com viremia. Depois que o exantema do eritema infeccioso aparece, o parvovírus B19 não é mais encontrado nas secreções respiratórias do paciente e, em grande parte das vezes, também não é mais encontrado no sangue. Isso sugere que as pessoas com eritema infeccioso somente transmitem o parvovírus no período que precede o aparecimento do exantema.

O parvovírus parece espalhar-se com eficiência depois de contatos íntimos. A taxa de casos secundários entre contatos domiciliares suscetíveis é de aproximadamente 50%. A transmissão pode ocorrer também por transfusão de sangue, de produtos derivados do sangue e verticalmente da mãe para o feto. A transmissão do B19 por transfusões de sangue é particularmente problemática, porque o vírus não tem envelope e, portanto, não é destruído pelos detergentes solventes ou pelo calor, que em geral é utilizado para inativar o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus)* e o vírus da hepatite B.

Etiologia e patogênese

O vírus B19 pertence à família Parvoviridae e ao gênero *Parvovirus*.

A patogênese do eritema infeccioso é desconhecida, porém, seu mecanismo pode envolver os complexos imunes. As manifestações clínicas mais sérias nas infecções por parvovírus estão relacionadas com o fato de que o vírus infecta e lisa células eritroides progenitoras. Pesquisas recentes sugerem que o antígeno P dos grupos sanguíneos (*globoside*) seja também um receptor para o parvovírus. Como algumas pessoas não têm o antígeno P, elas não são suscetíveis à infecção pelo parvovírus B19. Em pacientes com grande destruição de células vermelhas, ou naqueles que não têm um aumento compensatório da produção de glóbulos vermelhos para compensar a sua destruição, o vírus B19 pode causar uma crise aplásica passageira. Quando o parvovírus infecta o eritroblasto de um feto em desenvolvimento, o resultado pode ser hemólise e consequente anemia. A anemia pode desencadear uma insuficiência cardíaca congestiva, edema (hidropisia fetal) e, possivelmente, morte fetal.

Prevenção

Não existe vacina para a prevenção da infecção pelo parvovírus B19. Existem ensaios clíncos sendo feitos para produzir uma vacina.

Não se sabe também se a administração de imunoglobulina próxima do momento da exposição ao parvovírus prevenirá a infecção ou alterará o curso da doença.

Como os pacientes com eritema infeccioso não são mais contagiantes no momento em que a doença clínica aparece, medidas de controle para esses indivíduos provavelmente não são benéficas. Caso essas pessoas sejam hospitalizadas, não necessitam de nenhum precaução específica. Por ser o vírus transmitido antes do aparecimento do exantema, a doença dissemina-se com facilidade em situações de contatos próximos e prolongados, como escolas, local de trabalho, residência e instituições de saúde.

Pacientes com crise aplásica ou com imunossupressão podem ter níveis de viremia elevados e são especialmente contaminantes. Esses indivíduos devem ser colocados em isolamento quando hospitalizados. As profissionais da saúde grávidas devem evitar cuidar diretamente desses pacientes. Os trabalhadores da saúde têm risco de contrair a infecção desses pacientes e podem disseminar o vírus para outros pacientes, se as precauções adequadas não forem tomadas.

Manifestações clínicas

Parvovírus B19 em crianças

A maioria das infecções causadas pelo vírus B19 são assintomáticas ou não são reconhecidas clinicamente. A quinta doença, que é o quadro clínico mais comum associado ao parvovírus B19, geralmente começa com sintomas inespecíficos, como cefaleia, coriza e febre baixa aproximadamente 2 dias antes do aparecimento do exantema. Os pacientes podem ter cefaleia, faringite, febre, mal-estar, mialgias, coriza, diarreia, náuseas, tosse e conjuntivite coincidente com o exantema. Aproximadamente 10% das crianças com eritema infeccioso desenvolve artralgias ou

artrites. As grandes articulações geralmente são as mais atingidas, embora as pequenas também sejam atingidas em um número menor de vezes. Ocasionalmente, a criança pode apresentar queixas articulares crônicas que sugerem artrite reumatoide juvenil.

O exantema característico da face começa com placas edematosas, eritematosas e confluentes nas eminências malares vindo a formar a "face em bofetada" (Figura 322.1).[2] À medida que o exantema facial desaparece em 1 a 4 dias, máculas eritematosas ou cor-de-rosa aparecem no tronco, pescoço e faces extensoras das extremidades. Essas lesões apresentam uma degradação central que lhes confere uma aparência entrelaçada ou reticulada (Figura 322.2).[2] O exantema pode ser morbiliforme, confluente, circinado ou anular e já foi descrito o envolvimento palmar e plantar. A erupção geralmente dura 5 a 9 dias, porém, pode recorrer durante semanas ou meses com fatores desencadeantes, como o sol, exercícios físicos, mudanças de temperatura, banho e estresse emocional. Quando em surtos, o prurido é a principal característica do exantema. Já foi descrita também a associação de parvovírus com púrpura vascular, englobando a púrpura de Henoch-Schönlein. Também já foi descrito um exantema constituído por eritema da língua e da faringe mais máculas vermelhas da mucosa bucal e do palato.

Figura 322.1 Face em bofetada.

Figura 322.2 Máculas eritematosas reticuladas na extremidade.

Parvovírus B19 em adultos

A manifestação primária em adultos da infecção pelo parvovírus B19 é a artropatia. Ocorre principalmente em mulheres e acomete as pequenas articulações das mãos, os joelhos, o punho, tornozelos e os pés. Ocasionalmente,

acomete outras articulações, como a espinha e as articulações costocondrais. Essa poliartrite simétrica é habitualmente súbita e autolimitada, porém, pode ser persistente e recorrente por meses. Pode assemelhar-se muito à doença de Lyme ou à artrite reumatoide. Os sintomas constitucionais são geralmente mais intensos nos adultos do que nas crianças. Febre, adenomegalia e uma artrite leve, sem exantema, constituem o quadro habitual. É mais frequente o acometimento das articulações nas mulheres do que nos homens. O exantema também é mais comum nas mulheres. Os homens geralmente apresentam um quadro semelhante ao gripal. Alguns adultos podem ter fadiga, mal-estar e depressão durante semanas depois da infecção. A infecção assintomática pode ocorrer tanto em adultos quanto em crianças. Em surtos, 26% dos adultos podem ser assintomáticos. O parvovírus B19 pode causar formigamento e ligeiro amortecimento nos dedos com ou sem as outras características da quinta doença. O prurido, que às vezes pode ser intenso, pode ocorrer com ou sem exantema.

O exantema em adultos, quando presente, em geral é macular, irregular e grande ou reticular, geralmente nas extremidades, sendo comum aparecer a clássica "face em bofetada". Outras manifestações cutâneas associadas à infecção pelo parvovírus em adultos são: púrpura, pústulas e vesículas, descamação palmoplantar, exantema morbiliforme e manchas de Koplil, além de *livedo reticularis*.

Complicações

Assim que foi despertada a atenção para o parvovírus B19, cada vez mais se reconhecem casos de complicações. A infecção subclínica é muito comum. No entanto, esse vírus pode ser responsabilizado por várias anormalidades hematológicas, reumatológicas e neurológicas.

Infecção crônica pelo parvovírus B19

Em pacientes imunocomprometidos, a infecção pelo parvovírus B19 pode causar uma anemia grave e prolongada graças à lise das células precursoras da série vermelha. A anemia crônica por parvovírus já foi descrita em pacientes com HIV, em transplantados, na imunodeficiência congênita, leucemias agudas, lúpus eritematoso e durante o primeiro ano de vida na ausência de imunodeficiência. Esses pacientes respondem dramaticamente bem à infusão intravenosa de gamaglobulina, sugerindo que a principal defesa contra a infecção pelo parvovírus B19 seja representada pelos anticorpos.

Infecção fetal pelo parvovírus B19

A infecção fetal pelo parvovírus B19 pode não causar danos ao feto, mas provocar o abortamento espontâneo, na primeira metade da gravidez, hidropisia fetal, na segunda metade da gravidez, anemia congênita e até a morte fetal tardia. A hidropisia fetal não imune é a complicação mais frequente da infecção intrauterina pelo parvovírus B19. Como o vírus B19 pode infectar células precursoras eritroides, pode ocorrer hemólise maciça no feto, levando a anemia grave, anoxia tecidual, insuficiência cardíaca de alto débito e edema generalizado. O feto pode mostrar evidências ultrassonográficas de edema do tecido subcutâneo, de ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, edema de placenta e poli-hidrâmnio. O risco global de morte fetal não é conhecido, mas estudos recentes sugerem que esse risco possa estar em torno de 6,5%, quando existe a infecção materna. O risco de morte fetal para uma mulher infectada pelo parvovírus B19, com sorologia desconhecida, está estimado em 2,5% quando for uma exposição domiciliar e em menos de 1,5% quando a exposição ocorrer no local de trabalho. Parece que, na maioria das mulheres grávidas infectadas pelo parvovírus B19, o feto não é infectado e geralmente não existem sequelas para o feto. Além disso, aproximadamente metade das mulheres em idade fértil já estão imunizadas contra o parvovírus B19.

Sabe-se que os parvovírus costumam causar anomalias fetais em animais. Isso despertou o interesse em saber se esses vírus poderiam também causar anomalias fetais em seres humanos. Amostras de sangue coletadas de 253 crianças, com vários tipos de anormalidades congênitas, não evidenciaram a presença de anticorpos específicos da classe IgM contra o parvovírus, sugerindo infecção recente. Existe o relato de um caso de aborto causado pelo vírus B19, em que foram descritas anormalidades oculares. No entanto, são raros os relatos que descrevem anormalidades cardíacas e problemas neurológicos em fetos. Esses poucos estudos levam a crer que o parvovírus B19 não causa frequentemente defeitos de nascimento.

Outras complicações

Existem relatos de infecções por parvovírus B19, causando encefalites, meningites, neurite braquial, uma síndrome parecida à miastenia *gravis* com fraqueza motora. A infecção por parvovírus foi responsabilizada por um caso que também tinha características de granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, doença de Kawasaki e quadro parecido com lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, existem relatos de outras complicações hematológicas, entre as quais a púrpura trombocitopênica idiopática, neutropenia passageira, miocardite e síndrome hemofagocítica.

Exames laboratoriais

Nos pacientes com eritema infeccioso, os resultados dos exames laboratoriais geralmente são normais, englobando a contagem de reticulócitos e exames de funções renal e hepática. Os pacientes com crise aplásica têm reticulocitopenia e anemia. A gravidade dessas alterações depende do grau da anemia já existente. A reticulocitopenia, anemia, linfopenia, neutropenia e trombocitopenia podem ocorrer em indivíduos sadios infectados por parvovírus B19, embora nenhuma dessas alterações seja importante a ponto de causar manifestações clínicas. A velocidade de hemossedimentação raramente está elevada, porém, o fator reumatoide pode estar positivo em alguns casos de artrite associadas à infecção pelo parvovírus B19.

Patologia

O exame histológico de vários tecidos demonstra inclusões intranucleares homogêneas com condensação periférica de cromatina nas células precursoras da série eritroide. A microscopia eletrônica dessas inclusões demonstra a presença de partículas parecidas com o parvovírus B19. Em tecidos fetais, pode ser vista uma reação leucoblástica. As alterações histopatológicas da pele em pacientes com eritema infeccioso englobam um infiltrado linfocítico perivascular esparso e superficial, que não é característico para ser considerado indício histopatológico da doença.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do eritema infeccioso geralmente embasa-se nas características clínicas. Os diagnósticos a serem considerados são: rubéola, sarampo, escarlatina, roséola, infecção enteroviral, erisipela da face e hipersensibilidade a medicamentos. Essas doenças costumam ter sintomas sistêmicos mais intensos e não apresentam a “face em bofetada” que progride para o exantema reticulado das extremidades característico da quinta doença. A detecção dos anticorpos contra o parvovírus B19 somente é realizada em alguns laboratórios em virtude das dificuldades técnicas existentes. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta realiza essa pesquisa, porém, esse exame não é realizado rotineiramente. A identificação de infecção recente é feita com base no achado de anticorpos da classe imunoglobulina (Ig) M. O RIA e o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) podem detectar os anticorpos da classe IgM alguns dias após o início da doença. A IgM pode persistir no sangue do paciente por um período de até 6 meses. Geralmente, no entanto, ocorre um declínio em sua concentração 2 meses depois do início da doença. Os anticorpos da classe IgG podem ser detectados com os mesmos métodos a partir do sétimo dia de infecção, permanecendo positivos durante anos, tendo sido, portanto, o melhor meio de identificar a infecção no passado. Os anticorpos contra os parvovírus geralmente não são detectados no sangue de pacientes imunodeficientes. O parvovírus B19 pode ser isolado do sangue durante o período de viremia, empregando-se vários métodos de análises, como o RIA, ELISA e CIE. O exame mais específico para identificar o parvovírus é o teste de hibridização *dot-blot* e o teste de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), que pode identificar o DNA do parvovírus B19 no sangue, na urina, nas secreções respiratórias, no líquido cefalorraquidiano e na medula óssea. O DNA do parvovírus B19 pode ser detectado pelo método de PCR por até 4 meses depois do início da doença.

Tratamento e prognóstico

Não existe tratamento específico para o parvovírus B19. O eritema infeccioso é uma doença benigna e

geralmente não necessita de tratamento. A terapia de apoio alivia a fadiga, o mal-estar, o prurido e a artralgia. A anemia crônica, decorrente da persistência da infecção pelo parvovírus B19, pode ser tratada com sucesso pelo uso intravenoso de imunoglobulina, que contém anticorpos neutralizantes contra o parvovírus B19. A crise aplásica passageira, que pode representar risco à vida, pode requerer o uso de suplementação de oxigênio e de transfusões sanguíneas.

A sorologia para pesquisa de anticorpos IgG e IgM deve ser oferecida a mulheres grávidas que foram expostas ao parvovírus B19. As grávidas infectadas são seguidas com a realização de ultrassonografias frequentes. Na evidência de hidropisia fetal, vale a pena realizar a cordocentese (punção do cordão umbilical) para examinar o sangue fetal e verificar a presença de anemia, pesquisar o DNA viral, bem como realizar a sorologia para IgG e IgM. O tratamento do feto infectado é controverso. Alguns especialistas recomendam a observação pois o abortamento espontâneo é muito comum. Fetos com anemia grave geralmente recebem transfusão sanguínea intrauterina. A infecção pelo parvovírus B19 em adultos sadios é autolimitada. O exantema do eritema infeccioso e a artropatia causada pelo parvovírus geralmente desaparecem em 1 a 2 semanas, porém, podem recorrer ou persistir durante meses. A crise aplásica passageira pode ser fatal, se não for tratada, mas a maioria dos pacientes se recupera em 1 semana. A anemia crônica decorrente de B19 geralmente desaparece com o tratamento com gamaglobulina. A hidropisia fetal pode causar a morte do feto se não for tratada.

Capítulo 323

Doença de Kawasaki

Pedro Takanori Sakane e Heloísa Helena de Sousa Marques

Introdução

Em 1967, Tomisaku Kawasaki descreveu em um grupo de 50 crianças japonesas uma doença que se caracterizava por exantema, febre, alterações das extremidades, de mucosas oral e conjuntival, além de adenomegalia cervical, e denominou essa entidade síndrome mucocutânea linfonodal aguda, posteriormente conhecida como doença de Kawasaki. Em 1976, Melish e Hicks descreveram-na em Honolulu, Havaí, e, a partir de então, verificou-se ser uma patologia de ocorrência internacional, com vários casos já reconhecidos e publicados também na literatura brasileira.[1]

A doença se caracteriza por uma vasculite multissistêmica comprometendo pequenos, médios e grandes vasos com uma curiosa predileção pelas artérias coronarianas, nas quais ocorrem dilatações, tortuosidades e aneurismas.

A etiologia ainda permanece obscura, mas a clínica, a epidemiologia e a evolução parecem apontar para um processo infeccioso.

A apresentação típica é bastante característica, mas nas suas formas incompletas e atípicas, o diagnóstico por vezes, é difícil de ser feito.

Dentre as várias complicações, como meningite, artrite, hidropisia de vesícula biliar, as mais importantes são as que ocorrem no aparelho cardiovascular e são o principal foco de atenção nesta doença. O diagnóstico precoce e a instituição de uma terapia eficaz permitem a redução da incidência destas complicações, e, quando essas ocorrerem, uma condução pertinente e cuidadosa previne a evolução para obstrução dos vasos coronarianos e o consequente infarto de miocárdio, causa principal de óbito nessa doença.

Quadro clínico

O quadro clínico é dividido em dois grupos, de acordo com a frequência de apresentação. A seguir, estão listados os sinais e sintomas mais comuns e que são utilizados para o diagnóstico:

- Febre de duração superior a 5 dias
- Alterações de extremidades
  - Fase inicial: hiperemia palmoplantar. Edema das mãos e dos pés
  - Fase tardia: descamação membranosa da ponta dos dedos. Exantema polimorfo
- Hiperemia conjuntival bilateral
- Alterações da cavidade oral
- Adenomegalia cervical não supurativa.

A identificação de cinco dos seis critérios considerados *principais* possibilita o diagnóstico presuntivo da doença de Kawasaki, e é necessário que se excluam outras patologias. Na presença de aneurisma de coronárias, a presença de quatro desses sintomas é o suficiente para firmar o diagnóstico. É importante ainda considerar os casos incompletos, ou seja, aqueles que apresentam apenas alguns sintomas, mas que evoluem com alterações coronarianas. Febres prolongadas, sem explicação, exantemas febris que se acompanham ou não de descamação das extremidades podem ser indicativos dessa doença. Os sintomas chamados de *principais* são:

- Febre: é o sintoma mais frequente, aparecendo em mais de 95% dos casos. O seu nível é costumeiramente, mas

não sempre, muito alto. Em mais de 20% das vezes perdura por mais de 2 semanas, desde que a doença não seja tratada

- Hiperemia conjuntival bilateral: ocorre em cerca de 85%, e, caracteristicamente, não se acompanha de secreção e, portanto, não é uma verdadeira "conjuntivite", tratando-se de uma vasculite "visível"
- Alterações da mucosa oral: caracterizam-se por edema, hiperemia, secura, fissura e formação de crostas em lábios, por apresentar língua em framboesa e por um enantema difuso. As lesões dos lábios podem ser tão dolorosas que dificultam a alimentação
- Adenomegalia cervical: não é de ocorrência tão frequente, sendo identificada em cerca de 70% dos casos. Pode anteceder em alguns dias a febre, costuma ser dolorosa na fase aguda e tem duração variável, mas jamais chega a supurar
- Alterações das extremidades: são muito sugestivas e nos nossos primeiros casos, em geral a doença só era suspeitada quando ocorria a descamação da ponta dos dedos. Na fase inicial, podem ser notados hiperemia palmoplantar e edema de dedos, que impede sua movimentação. Esse edema pode atingir o dorso das mãos e dos pés. Na segunda semana da evolução, observa-se uma descamação da ponta dos dedos, que se inicia com uma fissura na transição entre a unha e a pele, progredindo a seguir, chegando, às vezes, até os punhos
- Exantema: não tem uma característica própria, sendo bastante polimorfo, variando desde o maculopapular até o purpúrico, englobando quadros urticariformes, escarlatiniformes ou petequiais, podendo até coexistir vários tipos em uma mesma criança.

O outro grupo de sintomas é chamado de *associados* e seus componentes vêm aumentando com o tempo, de tal sorte que hoje praticamente não há órgão ou sistema que não tenha sido identificado como envolvido nessa doença. Serão analisadas neste capítulo apenas algumas dessas alterações:

A agressão ao sistema cardiocirculatório é, sem dúvida, a mais preocupante, uma vez que é a principal causa de mortalidade e será discutida com mais detalhes. O comprometimento cardíaco pode ocorrer em qualquer fase da doença.

O sistema locomotor é também um dos mais frequentemente atingidos. Miosite, artrite e, mais comumente, artralgia são ocorrências que levam muitas vezes a criança a consultas com reumatologistas e ortopedistas. A artrite, que ocorre na fase inicial, lembra em tudo um processo piogênico, porquanto a articulação comprometida fica extremamente dolorosa, com sinais flogísticos, e à punção obtém-se líquido espesso, com grande número de células polimorfonucleares. Quando aparece na fase tardia, entretanto, a agressão não é tão rica em detalhes, mas perdura por muito tempo, às vezes, meses.

É também digno de nota o acometimento do trato gastrintestinal, que varia de anorexia até quadros de obstrução aguda do intestino, decorrente de trombose de vasos mesentéricos ou intussuscepção por aumento de placas de Peyer. Vômitos e diarreia são comuns, mas hepatite com alterações de transaminases e pancreatite ocorrem mais raramente. Hidropisia de vesícula biliar tem sido descrita, atingindo tamanhos muito grandes, mas raramente com necessidade de intervenção cirúrgica.

Alterações do sistema urinário são caracterizadas por piúria asséptica, em decorrência de uretrite, achado muito frequente, sendo mais raras a nefrite e a insuficiência renal aguda. O monitoramento da pressão arterial sistêmica deve ser sempre feito, pois o quadro pode cursar com hipertensão tão elevada que requer terapêutica anti-hipertensiva com diuréticos ou hipotensores, como o diazóxido.

O sistema nervoso central é outro provável local de acometimento, tendo sido descritos casos de crises convulsivas, coma, paralisias e meningite asséptica.

Alterações em outros sistemas têm sido relatadas, tais como alopecia, uveíte anterior, surdez, coriza, tosse, pneumonite intersticial, aparecimento de linhas horizontais nas unhas e até queda delas, hiperemia ao redor de cicatriz de vacina de bacilo Calmette-Guérin (BCG).

As alterações laboratoriais na doença de Kawasaki refletem o intenso processo inflamatório que ocorre. Assim, no hemograma observam-se anemia, leucocitose, às vezes acentuada com neutrofilia e desvio à esquerda, mas com eosinófilos presentes; plaquetose acentuada na segunda semana de evolução, coincidindo com o aparecimento da coronarite, o que eleva o risco de trombose; elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), positivação da proteína C reativa e da alfa 2-globulina, hipoalbunemia etc. Quando órgãos são acometidos, obviamente existe alteração nos respectivos exames: na presença de hepatite, aumento de transaminases, do pâncreas, aumento de amilase e assim por diante.

A anatomia patológica não apresenta nenhuma lesão patognomônica e revela panvasculite, com presença de necrose fibroide da camada média dos vasos, semelhante ao que acontece na periartrite nodosa.

Alterações cardiovasculares

A agressão ao sistema cardiovascular foi registrada logo após o reconhecimento da doença de Kawasaki, quando algumas crianças que tiveram esse diagnóstico, poucas semanas antes, morreram por infarto de miocárdio. Cerca de 20 a 25% dos pacientes não tratados desenvolvem coronariopatia, englobando dilatações, tortuosidades e formação de aneurismas. Como regra, essas alterações ocorrem do décimo dia da doença até a quarta semana da evolução. O prognóstico da doença embasa-se fundamentalmente no diagnóstico precoce e controle dessas coronariopatias. No Japão, a taxa de mortalidade que, nos anos 1970, era de 1 a 2%, diminuiu para menos de 1%. Em outras partes do mundo ainda é alta e as causas mais importantes são o infarto do miocárdio secundário a trombose das coronárias afetadas, a ruptura dos aneurismas e arritmias. As mortes em geral ocorrem 2 a 12 semanas após o início da doença.

Curiosamente, os estudos evolutivos têm mostrado uma involução dessas alterações coronarianas, pois 5 a 18 meses mais tarde 50% das lesões desaparecem. A involução dos aneurismas se deve à neoformação da parede vascular que sofre uma necrose durante a fase de inflamação. Às vezes, essa neoformação pode levar à estenose das coronárias, com completa oclusão; entretanto, como esse processo é mais lento, com frequência as crianças formam ramos colaterais exuberantes e não evoluem para infarto. Kato *et al.*, entretanto, mostraram em um seguimento de 10 a 21 anos que alguns pacientes evoluíram com estenose das coronárias e 39% deles apresentaram infarto de miocárdio.[2,3]

O grupo que mais risco apresenta é aquele cujo diâmetro interno do aneurisma é igual ou maior que 8 mm, pois dificilmente involuem e tendem a apresentar trombos com maior frequência.

Um cuidado adicional deve ser tomado na avaliação clínica dessas crianças, pois os sintomas do infarto de miocárdio em crianças são diferentes daqueles observados em adultos. Kato descreveu em 195 crianças os sintomas mais frequentes, que foram choque, inquietude, vômitos e dor abdominal; em 37% dos casos o infarto foi assintomático.[2,3]

Outras alterações cardíacas que aparecem nessa doença são a miocardite, notada em 50%, caracterizada por alterações eletrocardiográficas, como aumento do intervalo PR, alterações do segmento ST e ondas R com baixa voltagem. Pericardite e valvulite são outras complicações que ocorrem frequentemente. A pericardite costuma ter uma boa evolução, raramente necessitando de cuidados especiais.

Outros vasos podem ser afetados, mas com menor frequência, como as artérias renais, mesentéricas, pancreáticas, ilíacas, axilares. No exame físico de uma criança portadora de doença de Kawasaki, a palpação cuidadosa dos pulsos periféricos é mandatória, e em qualquer dúvida exames como o Doppler ou o cateterismo devem ser indicados.

A evolução do acometimento cardíaco da doença de Kawasaki costuma ser dividida em fases:

- Na aguda, ocorrem miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, pericardite de grau variável e valvulite
- Após a segunda semana de evolução, quando os principais sintomas já tendem a entrar em regressão, aparecem as coronarites
- A fase da convalescença, considerada até o segundo mês da evolução, caracteriza-se por completa defervescência dos sintomas clínicos; no entanto, os aneurismas e as tortuosidades das coronárias persistem, e caso não haja um bom controle, as crianças podem ter morte súbita por infarto do miocárdio
- A fase crônica, que se prolonga por anos, ainda permanece sob análise e existe a forte suspeição de que muitas coronariopatias diagnosticadas na idade adulta podem ter sua origem na infância, em decorrência de doença de Kawasaki não reconhecida.

O controle cardiovascular das crianças com essa doença deve ser feito com cuidado e cada serviço deve adequar o monitoramento de acordo com os seus recursos disponíveis. No nosso grupo, adotamos como rotina a realização de ecodopplercardiograma bidimensional no ato do diagnóstico, juntamente com eletrocardiografia e um exame radiológico de tórax. O objetivo é a análise da função cardíaca, a mensuração do calibre das coronárias, da presença

ou não de pericardite, e do ritmo cardíaco. Os raios X de tórax permitem analisar os campos pleuropulmonares e a área cardíaca. O ecocardiograma é repetido na segunda semana, no final do primeiro e do segundo mês e, eventualmente, do terceiro mês, quando não existe comprometimento cardíaco; na presença deste, a repetição dos exames e a realização de outros complementares dependem da extensão e da gravidade do acometimento e devem ser conduzidos por pessoal experiente.

Hoje em dia, o centro de preocupações é a possibilidade de ocorrerem casos incompletos (ou atípicos) de doença de Kawasaki, uma vez que o risco da coronariopatia persiste. Como os critérios diagnósticos não são preenchidos, pode-se não fazer o diagnóstico a tempo de evitar a sequela cardíaca. Frente a um caso de uma criança com febre prolongada, este diagnóstico deve ser sempre levado em consideração, ma reitera-se a necessidade de se fazer o diagnóstico diferencial das outras doenças febris mais frequentes. Fukushige, ao analisar 242 crianças com diagnóstico de Kawasaki incompleto, notou, em comparação com os típicos, que:

- A linfodomegalia cervical foi o critério menos observado (ausência em 90% × 40 a 50%)
- O exantema esteve presente em metade dos casos (50% × 90 a 93%)
- A alteração de extremidades foi ausente em 40% (40% × 15%)
- A alteração mais frequente foi a das mucosas, sendo presente em 90%, tanto dos casos típicos quanto dos atípicos.

Sendo o diagnóstico clínico muitas vezes muito difícil, a Associação Americana de Cardiologia (AHA) e a Associação Americana de Pediatria (AAP) sugerem que sejam levadas em consideração as alterações nos seguintes exames laboratoriais:

- Reações de fase aguda elevadas (VHS ≥ 40 mm/h ou PCR ≥ 3,0 mg/dℓ)
- Leucócitos ≥ 15.000/μℓ
- Anemia normocítica, normocrômica para a idade
- Piuria (≥ 10 leucócitos por campo)
- Alanina aminotransferase (ALT) sérica > 50 U/ℓ
- Albumina sérica ≤ 3 g/dℓ
- Plaquetas ≥ 450.000/μℓ na segunda semana de evolução.

Pode-se iniciar tratamento com o diagnóstico de Kawasaki incompleto frente a pacientes menores de 6 meses de idade com febre ≥ 7 dias sem explicação, ou pacientes de qualquer idade com mais de 5 dias de febre e menos de 3 critérios diagnósticos e havendo elevação de VHS ou de PCR e três ou mais alterações laboratoriais ou ecocardiográficas (Newburger).

Epidemiologia

A doença é de ocorrência mundial, com predomínio entre os asiáticos, como mostram os trabalhos de Melish.[1] Em nossa experiência, com cerca de 250 casos estudados em 20 anos, 40% tinham ascendência asiática, pelo menos por um dos progenitores. O grupo etário mais atingido é o de crianças com menos de 5 anos (80%) e a metade tem menos de 3 anos. O sexo masculino predominou, com relação de 2,2:1.

A ocorrência entre irmãos é de 1 a 2% dos casos e a recorrência, em 3 a 4% das crianças acometidas. Na recorrência, os casos tendem a ser mais graves. Em nossa estatística, em todos, houve agressão ou piora do quadro cardíaco.

A coronarite ocorre em 20 a 25% dos casos quando não há intervenção terapêutica, declinando para menos de 10% com o uso da gamaglobulina intravenosa. Na nossa estatística, antes do uso de gamaglobulina, a incidência era de 27%, taxa que se reduziu para 4% após a introdução rotineira dessa droga. Quatro das crianças de nosso grupo precisaram de cirurgia de revascularização; duas tiveram infarto de miocárdio e uma faleceu.

Diagnóstico diferencial

Como não há um exame que lhe seja patognomônico, o diagnóstico da doença de Kawasaki se faz clinicamente e há a necessidade de afastar outras etiologias prováveis.

Escarlatina

É, talvez, um dos diagnósticos diferenciais mais difíceis de se fazer, pois cursa com febre, exantema, adenomegalia, língua em framboesa e descamação da pele na evolução. Os dados clínicos que ajudam o raciocínio são: na escarlatina, o exantema é mais homogêneo, do tipo escarlatiniforme, com acentuação nas dobras, presença de palidez perioral, frequentemente percebem-se o local da instalação do estreptococo (pode-se realizar o teste rápido na orofaringe para detecção do estreptococo), o tipo da descamação (lamelar nas mãos e pés, furfurácea no tronco), a relativa prostração da criança, o grupo etário maior, e, principalmente a rápida resposta ao antibiótico.

Sarampo

Evolui também com febre, exantema, mucosite. No sarampo, entretanto, a hiperemia conjuntival se acompanha de secreção e fotofobia, o exantema se inicia na região retroauricular com disseminação característica, notam-se as manchas de Koplik, a tosse e a prostração são mais acentuadas. O leucograma é, nos casos não complicados, normal ou com tendência a leucopenia.

Síndrome de choque tóxico estreptocócico ou estafilocócico

Como a fisiopatologia é, provavelmente, igual, pela ação de superantígenos, essas síndromes têm muito em comum com a doença de Kawasaki; entretanto, elas cursam com hipotensão, com frequente envolvimento do rim e do músculo, com elevação de creatinina, ureia e creatinofosfoquinase (CPK, *creatine phosphokinase)*. O estado toxêmico do paciente é um dado importante e ajuda na diferenciação: na doença de Kawasaki não se observa prostração; aliás, o paciente encontra-se extremamente irritado.

Artrite reumatoide juvenil

Em muitas ocasiões, o diagnóstico diferencial é muito difícil de se fazer e apenas a evolução pode dar a definição. A presença de adenomegalia generalizada, de hepatosplenomegalia e de exantema mais tênue, recorrente, fala mais a favor da doença reumática.

Reação a droga

Quase sempre a antitérmicos ou a anti-inflamatórios. É também um diferencial difícil, porque no nosso meio é frequente o uso de anti-inflamatórios em doenças febris. A presença de edema bipalpebral, de lesões aftoides na cavidade oral e ausência de edema e de hiperemia palmoplantar falam mais a favor de reação a droga. Os exames inespecíficos, como o hemograma, a velocidade de hemossedimentação e a dosagem de proteína C reativa não costumam se alterar na reação a drogas.

Tratamento

Atualmente, o tratamento da doença de Kawasaki se faz com o uso de gamaglobulina intravenosa, na dose de 2 g/kg de peso em dose única, aplicada nos primeiros 10 dias de doença juntamente com ácido acetilsalicílico, na dose de 80 a 100 mg/kg/dia, dividida em 4 tomadas. A gamaglobulina deve ser infundida com cuidado, em 8 a 12 h, se possível com monitoramento da função cardíaca. O efeito protetor da gamaglobulina, quando aplicada após o décimo dia de evolução, não tem sido avaliado, mas naqueles casos em que a febre ainda persiste, sempre deve ser considerado o seu uso. A utilização desse recurso terapêutico diminui a incidência de aneurisma em 60 a 80% dos casos, englobando a prevenção dos aneurismas gigantes, os quais respondem pela maioria dos óbitos. A recuperação da função ventricular e da sua contratilidade é mais rápida nos pacientes tratados, quando se compara com o tratamento isolado com o ácido acetilsalicílico.

Os exames de fase aguda normalizam-se lentamente a despeito do uso da gamaglobulina, e as alterações podem persistir até 2 semanas após o seu uso, mesmo em casos de boa evolução.

Os efeitos adversos da gamaglobulina ocorrem raramente, sendo os mais comuns cefaleia, febre e exantema. Os riscos mais graves são o choque e a coagulação intravascular disseminada.

O ácido acetilsalicílico foi o primeiro fármaco utilizado no tratamento da doença de Kawasaki e tem como finalidades ações anti-inflamatória e antitrombótica na fase inicial e como antiplaquetária nas outras. Apesar de controvérsias quanto à dose ideal na fase aguda, o nosso grupo tem recomendado o uso de altas doses, ou 100 mg/kg/dia divididas em quatro vezes. Após 1 semana, recomenda-se que o ácido acetilsalicílico seja diminuído para a dose antiplaquetária, de 3 a 5 mg/kg/dia em uma única vez ao dia, por 2 a 3 meses.

Os riscos do uso de ácido acetilsalicílico são: aumento de transaminases, gastrite, sangramento, síndrome de Reye. Essa droga deve ser descontinuada na ocorrência de *influenza*, varicela e dengue.

Alguns casos não respondem a uma dose de gamaglobulina. E constituem problema, pois o risco de coronariopatia tende a ser maior. Estas crianças aparentemente apresentam níveis mais altos de proteína C reativa no soro (16,2 mg/dℓ × 8,8 mg/dℓ), de bilirrubinas totais 1,8 mg/dℓ × 0,8 mg/dℓ), de gamaglutamiltransferase (148 UI/ℓ × 70 UI/ℓ) e de desidrogenase láctica (700 UI/ℓ × 551 UI/ℓ) e hemoglobina mais baixa (10,3 g/dℓ × 10,8 g/dℓ) do que os grupos que respondem melhor, Apesar de não ter grupo-controle, nesses casos, recomenda-se que se aplique mais uma dose de 2 g/kg de gamaglobulina intravenosa (IV). Mais raramente, mesmo com a segunda dose, a febre se mantém; nesses casos tem-se recomendado o uso de corticoide em pulso (30 mg/kg/dia de metilprednisolona por 3 dias). Mais recentemente, o uso de infliximabe, um inibidor de fator de necrose tumoral (TNF-α), nos casos refratários e gamaglobulina tem sido relatado.

Em casos extremos, alguns autores indicam plasmaférese, quando os outros recursos mostram-se ineficazes.

Quando há a formação de aneurismas, o seguimento deve ser adaptado de acordo com a gravidade da lesão. Quando ocorre apenas dilatação ou um aneurisma pequeno, indica-se apenas o uso de ácido acetilsalicílico, na dose antiplaquetária, enquanto as lesões persistirem. Nos casos de aneurismas múltiplos, ou de aneurisma gigante (diâmetro interno maior que 8 mm), é necessário anticoagulação. Nesses casos, recomenda-se que o paciente seja encaminhado para serviços especializados.

No seguimento, outro aspecto a ser considerado é o das atividades físicas. Os pacientes que apresentam aneurismas solitários e pequenos não devem ter restrições esportivas e devem ser mantidos apenas com aspirinoterapia. Os cuidados se referem mais a traumas pois há risco de maiores sangramentos. As crianças maiores podem realizar testes de esforço para fins de adequação dos exercícios físicos. Para as menores, o teste de dobutamina tem sido indicado por alguns especialistas.

Para aquelas que apresentam múltiplos aneurismas ou aneurisma gigante, recomenda-se o uso de ácido acetilsalicílico e, eventualmente, de anticoagulação. Os exercícios físicos são dependentes de provas de esforço e controlados por cardiologista pediátrico.

Para aqueles que apresentem alguma queixa cardíaca é importante que se faça, desde que a idade o permita, um eletrocardiograma de esforço e, em seguida, se necessário, um cateterismo. Em crianças menores, o mapeamento pode indicar algum defeito de perfusão e também o cateterismo deve ser indicado.

Quando há suspeita de obstrução coronariana por algum desses estudos, o concurso de um cardiologista pediátrico é imprescindível, e pode-se optar por implante de artéria torácica, angioplastia ou uso de estreptoquinase.

Controvérsias

Obviamente, nos casos completos, a conduta a ser tomada já está bem estabelecida. Entretanto, existem ainda várias controvérsias.

Uma das maiores dúvidas é quando a clínica não é completa. Nesses casos altamente suspeitos, mas não completos, deve-se ou não assumir como doença de Kawasaki? Seria ético indicar a imunoglobulina? Afinal, trata-se de uma droga cara, em uma dose alta, e não isenta de riscos, como reações alérgicas ou mesmo choque, e a interferência no esquema vacinal. Outro problema é a necessidade de controles laboratoriais. Na doença de Kawasaki é necessário que se realizem ecodopplercardiogramas seriados, principalmente quando há lesão coronariana, além de outros exames laboratoriais, como hemograma, contagem de plaquetas, VHS etc. Qual seria o melhor método de imagem, não invasivo, para controlar a perfusão miocárdica?

Uma controvérsia atual é quando a imunoglobulina deve ser aplicada. Existia um conceito anterior de que quanto mais precoce, melhor. Entretanto, existem relatos mostrando uma melhor resposta nas crianças que tomaram a imunoglobulina após o quinto dia da moléstia, obrigando-nos a uma reflexão. Ou seja, naqueles casos em dúvida, talvez seja melhor aguardar alguns dias para confirmar ou afastar a doença de Kawasaki com mais firmeza.

A dose ideal de ácido acetilsalicílico, na fase aguda, também ainda não está bem definida. Nos EUA, a tendência é usar doses mais baixas (40 a 50 mg/kg), ao passo que no Japão indicam-se 80 a 100 mg/kg. Estudos controlados tendem a mostrar que a eficácia é igual.

As maiores controvérsias estão, entretanto, na conduta a ser adotada nos casos de falha da imunoglobulina, o que acontece em cerca de 10% dos casos. O risco da lesão coronariana é maior nessas crianças. Doses adicionais de imunoglobulina IV devem teoricamente diminuir esse risco. Não há, entretanto, estudos com número suficiente de pacientes para justificar essa afirmativa. Outros trabalhos têm mostrado a eventual eficácia de corticosteroides nos casos de falha terapêutica. Não há também número suficiente de pacientes para considerar sua eficácia.

Existem também muitas discussões quanto ao prognóstico a longo prazo desses pacientes. Poderiam eles ser considerados como grupo de risco para doenças coronarianas? Sem dúvida, aqueles que tiveram coronarite e as lesões não regrediram, são predispostos a complicações; mas e aqueles que não as tiveram, ou aqueles nos quais as lesões regrediram ℓ Como fazer os controles, qual a periodicidade e por quanto tempo? Existem relatos em que existem mínimas alterações na parede das coronárias, mesmo em crianças que não as apresentam ao ecocardiograma. Qual seria o significado disso décadas depois?

Quanto à conduta, nos casos em que ocorre estenose das coronárias, também existem dúvidas. São empregados tanto a cateterização quanto o implante de vasos. Não existe ainda um estudo comparativo, mas Akagi, estudando 58 crianças, mostrou que a intervenção por cateter pode ser uma alternativa menos intervencionista.[4]

Como se vê, mesmo passados mais de 45 anos após as primeiras descrições, o tratamento da doença de Kawasaki ainda tem muitos pontos obscuros e que necessitam de uma resposta para a uniformização das condutas. Nesse momento, os esforços devem ser dirigidos a um diagnóstico precoce e a instituição de uma terapia e acompanhamento adequados. Casos que fogem à regra devem ser acompanhados individualmente. Existe, ainda, a necessidade de acompanhamento a longo prazo desses pacientes, até que haja uma definição dos procedimentos a serem adotados.

Capítulo 324

Varicela e Herpes-zóster

Paula Virginia Michelon Toledo

Introdução

O vírus varicela-zóster (VZV*)* é um vírus DNA da família Herpesviridae que, como outros herpes-vírus, causa infecção primária com soroconversão seguida de infecção latente e permanente. Dessa forma, o VZV causa dois tipos de entidades clínicas, a varicela ou catapora e o herpes-zóster.

A varicela é uma doença exantemática maculopapulovesicular causada pela infecção primária pelo VZV.

O herpes-zóster é uma síndrome clínica com neurite segmentar e lesão exantemática vesicular no dermátomo associado, causada pela reativação da infecção latente por VZV em um gânglio nervoso sensorial. Ocorre principalmente em idosos e pacientes imunodeprimidos.

O primeiro registro documentado da varicela data do século 9, quando um médico persa, Rhazes, descreveu uma erupção cutânea que não conferia imunidade contra a varíola. Foi diferenciada da febre escarlate no século 16, mas não foi distinguida da varíola até o final do século 17. Mais de um século depois, a varicela foi então epidemiologicamente associada ao herpes-zóster e em 1982, von Bokay constatou o aparecimento de varicela após a exposição de pessoas ao herpes-zóster, fato subsequentemente observado após a inoculação em crianças do fluido das vesículas do zóster. Observou-se que a histopatologia dessas duas entidades era idêntica e Garland sugeriu que o herpes-zóster fosse uma reativação do vírus latente.

Os isolados virais obtidos de casos com varicela e herpes-zóster demonstraram apresentação idêntica no que diz respeito ao efeito citopático, reatividade antigênica, morfologia virai, identificação do DNA, peso molecular e glicoproteínas.

Epidemiologia

A incidência de varicela costumava ser semelhante à taxa de natalidade. Em países em que a vacina anti-VZV está amplamente disponível, a incidência reduziu de forma importante.

Geralmente, a varicela causa epidemias no inverno e primavera em crianças de idade escolar e pré-escolar, com a maior incidência dos 5 aos 9 anos de idade.

Anticorpos adquiridos por via vertical protegem as crianças até os 6 a 9 meses de vida e 90% dos adultos são soropositivos e imunes.

A transmissão do VZV ocorre principalmente por meio de gotículas das secreções nasofaríngeas de pessoas infectadas (pelo contato direto ou por correntes de ar), mas também pode ocorrer mediante contato desprotegido com o fluido das vesículas.

O período de transmissão ocorre entre 48 h antes e 4 dias após o aparecimento do exantema. Dessa forma, recomenda-se que pacientes com suspeita de varicela sejam isolados desde 48 h antes do aparecimento do exantema, se possível, até que todas as lesões estejam sob a forma de crostas. A transmissão do vírus se mostra mais eficaz na infecção primária. A incidência de varicela em crianças não imunes foi de 15% quando expostas a pacientes com zóster contra 87%, quando a exposição ocorreu a doentes com a infecção primária (varicela).

O período de incubação é de 10 a 25 dias, com média de 15 dias.

Patogênese

O VZV infecta a mucosa respiratória, onde se replica e invade os vasos linfáticos, causando uma viremia assintomática que geralmente ocorre 1 semana após a infecção. A replicação viral ocorre na maioria dos tecidos e o material genético do VZV pode ser encontrado nas células monomorfonucleares e polimorfonucleares do sangue periférico – que apresentam inclusões nucleares características. Há formação de células gigantes e sincícios.

A doença sintomática ocorre com uma viremia secundária após a segunda semana na qual pele, pulmões, intestinos, sistema reticuloendotelial, cérebro, retina e sinóvia podem ser acometidos. O quadro característico é percebido como um enantema e um exantema que evoluem para lesões vesiculares e posteriormente crostosas.

O VZV tem tropismo celular, por isso, é mais fácil encontrar antígenos virais em espécimes respiratórios ou cutâneos do que em culturas de secreções respiratórias ou das vesículas. Em esfregaços das vesículas cutâneas são encontradas células gigantes em forma de balão e com inclusões intranucleares, as chamadas células de Tzanck.

A imunidade humoral ocorre e pode ser detectada por meio de fluorescência e testes de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Os títulos aumentam progressivamente durante a doença.

Apesar das imunidades celular e humoral, o VZV permanece no organismo após a infecção primária. DNA viral já foi encontrado no tecido dos gânglios nervosos e, ao contrário do herpes-vírus simples, sequências de DNA latente dificilmente são encontradas no sangue periférico. Estudos recentes demonstram VZV em saliva até meses antes e após o herpes-zóster e mesmo após a imunização.

Na reativação, a replicação viral tem início nos gânglios nervosos sensoriais e sequencialmente nas células gliais, nas conexões nervosas da coluna dorsal. Essa reativação causa inflamação, necrose hemorrágica de células nervosas e eventual destruição do gânglio com degeneração das fibras axônicas. A infecção acomete a pele desses dermátomos e geralmente causa uma neurite focal.

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por VZV, além de definir a entidade patológica do paciente, é importante para a introdução de terapia antiviral e controle da transmissão. Três linhas de investigação são importantes para a definição diagnostica: (1) história de exposição e manifestação clínica do exantema; (2) presença do vírus, antígenos virais ou lesão citopática relacionada com o VZV; (3) documentação da produção de anticorpos específicos contra o VZV.

Do ponto de vista prático, com frequência pode-se embasar apenas no diagnóstico clínico, especialmente quando do aparecimento de casos secundários de varicela e para herpes-zóster. Entretanto, outras doenças exantemáticas vesiculares, como impetigo e infecções pelo cocksakievírus, devem ser excluídas, sendo por vezes necessária a documentação laboratorial para a definição exata.

Os testes disponíveis e já citados na descrição da patogênese são:

- Visualização do efeito citopático viral em células de esfregaço das lesões: teste de Tzanck
- Testes sorológicos: com a pesquisa de imunoglobulinaa (Ig) M e G
- Testes de imunofluorescência para pesquisa de antígenos nas lesões e esfregações de nasofaringe
- Testes de biologia molecular: reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*).

Características clínicas

Varicela

As lesões cutâneas iniciam como pápulas, que progridem em horas para vesículas ovais superficiais rodeadas por um halo de eritema. São lesões pruriginosas. Lesões surgem em surtos e aparecem progressivamente por 5 a 7 dias e é comum ocorrerem lesões em todos os estágios em uma mesma área da pele. A cabeça e tronco são acometidos inicialmente e em maior intensidade, principalmente nas áreas com maior calor, pressão e umidade.

O fluido vesicular torna-se opaco em 2 a 3 dias e a vesícula evolui para uma lesão com crosta que se perde dentro de 5 dias, podendo deixar cicatriz cutânea leve. Nas áreas com infecção secundária pode haver cicatrizes mais proeminentes.

Febre elevada pode ser encontrada nos primeiros 4 dias de exantema. Casos secundários podem ser mais graves que o caso-índice e a densidade do exantema determina a gravidade da varicela.

Na ocorrência de mucosite, além do exantema, lesões orais e sintomas, como disúria, estão presentes.

Sempre ocorre uma pneumonite de células gigantes nesses pacientes, que na maioria das vezes é assintomática. O risco maior de sintomas respiratórios ocorre em tabagistas, gestantes e imunodeprimidos. As infecções bacterianas secundárias devem sempre ser descartadas nesses casos sintomáticos.

A elevação discreta de transaminases é comum, principalmente em adultos, porém hepatite clinicamente evidente com icterícia raramente ocorre. A trombocitopenia leve também pode estar presente.

Outras manifestações raras são: distúrbio cerebelar transitório (caracterizado por ataxia e vertigem), meningite, encefalite (caracterizada por convulsões e sinais focais com completa recuperação na maioria dos casos) e retinite necrosante que pode ocorrer até meses após a infecção primária.

Herpes-zóster

O sintoma inicial de herpes-zóster é a dor intensa no dermátomo acometido. Após alguns dias do início da dor, grupos de pápulas e vesículas surgem nesses dermátomos. As vesículas podem ser convergentes e formam bolhas – o que não ocorre na infecção primária e duram por 1 a 4 semanas.

Os locais mais comumente envolvidos são as regiões toracolombar e sacral e as regiões dos nervos cranianos.

O dermátomo craniano mais acometido é o do ramo oftálmico do nervo trigêmeo. A conjuntiva é acometida com sinais de inflamação aguda e lesões cicatriciais na córnea podem levar a perda de visão.

A intensa resposta inflamatória que acontece no local da reativação do VZV pode manifestar-se clinicamente como meningite ou encefalite, acompanhadas ou não de sinais focais. Casos com lesões vasculares cerebrais e consequentes infartos e hemorragias podem ocorrer, principalmente em imunodeprimidos.

Lesões neuronais podem raramente ocorrer sem o exantema associado e são caracterizadas pelo quadro de dor ou complicação em sistema nervoso central sem a presença das vesículas cutâneas. Testes, como a PCR, podem definir tais diagnósticos.

O núcleo geniculado do nervo facial pode ser acometido, causando a síndrome de Ramsay-Hunt caracterizada por alterações sensitivas e vesículas no ouvido externo, paralisia facial unilateral, perda de audição e vertigem e alterações gustativas.

A dor pode permanecer no dermátomo afetado mesmo depois do desaparecimento das lesões cutâneas. A chamada neuralgia pós-herpética ocorre como consequência do grave quadro inflamatório neuronal e pode durar cerca de 30 a 60 dias, chegando a se prolongar por vários meses em alguns casos. Caracteriza-se por parestesias graves e é mais frequente e duradoura em idosos.

As complicações e a fatalidade da varicela é 10 a 30 vezes maior em adultos.

Peculiaridades clínicas

Infecção por vírus varicela-zóster no imunodeprimido

A correlação entre imunossupressão e a reativação do VZV sustentam a hipótese de que o sistema imune do hospedeiro controla tanto a reativação quanto a disseminação do vírus. A reativação em pacientes que receberam transplante de medula óssea ocorre entre 3 e 9 meses após a quimioterapia inicial. Esse intervalo sugere que os fatores imunológicos envolvidos no controle da reativação são perdidos após a depleção medular. Sabe-se que fatores humorais podem influenciar essa disseminação viral, mas a deficiência da resposta humoral em transplantados de medula óssea provavelmente não contribui para a disseminação do VZV. Além disso, crianças com hipogamaglobulinemia geralmente não encontram dificuldade em controlar a infecção primária e não apresentam maior incidência de reativação de herpes-zóster. No entanto, a disseminação progressiva do VZV pode ser observada em crianças com imunodeficiência primária celular e em crianças e adultos com síndrome da imunodeficiência adquirida, sendo que a presença de herpes-zóster em um paciente portador do vírus da imunodeficiência humana (HTV, *human immunodeficiency virus*) é uma condição definidora da doença – a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e pode ocorrer mesmo que

esses pacientes apresentem contagem de linfócitos CD4 acima de 400.

Parece que anticorpos anti-VZV podem controlar a extensão ou duração da viremia e que a imunidade celular é necessária para prevenir a replicação virai.

Tanto na varicela como no herpes-zóster, o tratamento parenteral está indicado em imunodeprimidos, principalmente nos quadros com pneumonite, meningoencefalite e no zóster disseminado.

As complicações neurológicas que podem ocorrer após herpes-zóster são muito mais comuns nos imunodeprimidos e englobam mielites, vasculopatia de grandes e pequenos vasos cerebrais com hemorragias e infartos, encefalite, ventriculite, meningite asséptica e leucoencefalopatia. O diagnóstico é confirmado por testes de biologia molecular no liquor.

Infecção por vírus varicela-zóster na gestante e no neonato

Doença em recém-natos de mães soronegativas é muito mais grave, multissistêmica e com uma taxa de mortalidade de 25 a 40%. A gestante que adquire varicela apresenta 10% de chance de contrair pneumonia grave. Muitos desses pacientes têm indicação de imunização passiva.

A infecção por VZV no período intrauterino secundária à varicela maternal pode ocorrer em qualquer trimestre da gestação, mas efeitos teratogênicos resultam de infecção antes do terceiro semestre. A taxa de infecção transplacentária é de 24%, mas alterações clínicas ocorrem em aproximadamente 3% dos casos de varicela materna em gravidez precoce. Os estigmas de infecção fetal precoce englobam defeitos em extremidades por hipoplasia, pele e olhos, além de microcefalia, hidrocefalia e calcificações cerebrais. As manifestações cutâneas características englobam cicatrizes profundas, normalmente associadas às alterações em membros. As alterações oculares compreendem microftalmia, catarata e coriorretinite.

Prevenção

Profilaxia pré-exposição

Uma vacina com vírus atenuado preparado em células embrionárias humanas e cultivado em fibroblastos humanos foi desenvolvida por pesquisadores japoneses em 1974.

Uma dose de 0,5 mℓ por via subcutânea (SC) deve ser administrada em dose única aos 12 meses com reforço aos 4 anos de idade. São recomendadas duas doses com intervalo de 1 mês em adolescentes e adultos. A vacina é imunogênica em 98 a 99% das crianças após uma única dose e em 94 a 99% dos adolescentes e adultos após duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas.

Doença leve pode ocorrer em 12 a 20% dos pacientes vacinados após 5 a 10 anos da vacinação.

A vacinação pré-exposição contra o VZV é recomendada para todas as crianças saudáveis entre 12 meses e 12 anos de idade, com história negativa para varicela e para mulheres em idade fértil e soronegativas. Na população mais acometida pela varicela – crianças em idades pré-escolar e escolar, o principal objetivo da vacina é reduzir o risco de complicações relacionadas com o VZV, como infecções bacterianas secundárias e ataxia cerebelar.

Pode ser recomendada também para crianças imunodeprimidos, tanto pelo HIV como por neoplasias hematológicas. O vírus atenuado da vacina possui latência e pode causar herpes-zóster nesses imunodeprimidos.

Em crianças com leucemia, a vacina aplicada àqueles em remissão produziu uma soropositividade de cerca de 89% (70% após 5 anos). Mesmo em crianças com maior depleção linfocitária, a vacinação está indicada, pois a doença pelo VZV pode ser muito grave.

Pacientes com alergia aos componentes da vacina, que englobam neomicina, glutamato e gelatina, não devem recebê-la, assim como gestantes.

O uso da vacina está aprovado no Brasil, mas a mesma não faz parte do calendário vacinal com doses fornecidas pelo Ministério da Saúde.

Sumariamente, devem-se vacinar:

- Pessoas imunocompetentes e suscetíveis
- Pessoas imunocompetentes e suscetíveis em contato domiciliar ou hospitalar com imunodeprimidos

- Pessoas suscetíveis, que serão submetidas a transplante de órgãos sólidos – recomenda-se vacinar 3 meses antes do procedimento
- Pacientes, principalmente crianças, com infecção pelo HIV com níveis adequados de linfócitos.

Profilaxia pós-exposição

A imunoglobulina antivaricela-zóster (VZIG, *varicella-zoster immune globulin*) hiperimune é derivada do plasma de pacientes com altos títulos de anticorpos anti-VZV e pode ser utilizada para prevenir doença ou garantir um quadro clínico mais leve – caracterizado por um período de incubação mais longo e sintomas menos prolongados. Pode ser administrada até 7 a 10 dias após o contato de risco em pacientes não imunes, porém, a melhor resposta ocorre se administrada dentro de 48 a 96 h do contato.

A dosagem recomendada da imunoglobulina intramuscular é 125 unidades/10 kg peso, com o máximo de 625 unidades.

Sumariamente, deve-se administrar VZIG em pacientes suscetíveis com alto risco de complicações dentro de 96 h após exposição:

- Pessoas com imunossupressão congênita ou adquirida
- Gestantes não imunes expostas a varicela ou herpes-zóster disseminado
- Neonatos, cujas mães desenvolveram varicela 7 dias antes ou após o parto
- Neonatos prematuros com peso menor que 1.000 g expostos a casos de varicela.

Em neonatos e imunodeprimidos, é comum a ocorrência de varicela apesar do uso de imunoglobulina e, quando ocorre, está indicado o uso de antivirais.

A vacina também pode ser utilizada como profilaxia pós-exposição dentro de 3 a 5 dias do contato.

Aciclovir pode ser administrado profilaticamente em contatos domiciliares e em instituições, por exemplo. A dose e o tempo de profilaxia devem ser definidos melhor em estudos controlados.

Tratamento

As drogas antivirais comercialmente disponíveis, que foram aprovadas para o tratamento pelo VZV, englobam aciclovir, fanciclovir e valaciclovir. Nos EUA, o aciclovir, que é um análogo nucleosídio, é o único agente aprovado para o tratamento da varicela ou infecção disseminada em indivíduos imunossuprimidos. Para o tratamento do zóster aciclovir, fanciclovir e valaciclovir são aprovados.

Valaciclovir é uma pró-droga com melhor biodisponibilidade, metabolizada por hidrólise em aciclovir. Fanciclovir é uma pró-droga, metabolizada por hidrólise em penciclovir.

Na varicela, o aciclovir oral reduz a febre e a quantidade e duração das vesículas, porém o tratamento não é recomendado em todas as crianças saudáveis menores de 12 anos. Em crianças com dermatites crônicas, distúrbios pulmonares, uso crônico de salicilatos ou corticosteroides. Em pessoas saudáveis maiores de 12 anos, o tratamento está indicado, pois nesse grupo parece reduzir o risco de complicações. O início do tratamento deve idealmente ser nas primeiras 48 h do início das lesões. A dose deve ser de 800 mg, 5 vezes/dia, por 5 a 7 dias.

No herpes-zóster, o uso de aciclovir nessa mesma dose precocemente (dentro das primeiras 48 h do início das lesões) reduz o tempo de sintomas e a incidência de neuralgia pós-herpética. As outras opções são valaciclovir 1 g a cada 8 h por 7 dias e fanciclovir 500 mg a cada 8 h por 7 dias. O zóster oftálmico deve sempre ser tratado com antivirais associado ao uso de colírio de esteroides e atropina.

O uso de corticosteroides em associação com a terapia antiviral promove resolução mais rápida das vesículas e alívio da dor aguda, mas não tem efeito comprovado na redução da neuralgia pós-herpética.

Em imunodeprimidos com varicela e em pacientes com herpes-zóster em vários dermátomos ou em sistema nervoso central, ou seja, em pacientes com infecções graves e complicadas, deve-se administrar o aciclovir intravenoso. A dose recomendada de aciclovir intravenoso é de 10 mg/kg a cada 8 h, em 1 h de infusão, por 7 a 14 dias. Em função do risco de cristalização da droga nos tubos renais, a função renal deve ser checada frequentemente e a modificação da dosagem é necessária para a insuficiência renal. Para minimizar a incidência de complicações renais, costuma-se utilizar diluição da droga para uma infusão na concentração de até 4 mg/mℓ. Doses mais precisas

do antiviral para infecções mais graves devem ser calculadas por metro quadrado de superfície corpórea e a dose de 500 mg/m^2/dia é preconizada.

Alguns pacientes imunodeprimidos, principalmente aqueles que fizeram uso prévio de aciclovir, podem apresentar VZV resistente a aciclovir por alteração da enzima timidina quinase. Ganciclovir, que é ativado por uma enzima diferente ou valganciclovir e foscarnet podem ser opções, nesses casos.

A retinite necrosante pelo VZV, uma entidade mais comum em imunodeprimidos, responde mal ao tratamento com aciclovir. Há relato de alguns casos com melhora visual após o uso de ganciclovir associado ou não a foscarnet.

Além de todo o tratamento específico, muitas vezes, o tratamento sintomático com analgésicos, no herpes-zóster, e anti-histamínicos, na varicela, é necessário. O uso de agentes antipiréticos está indicado durante a febre com exceção de salicilatos em razão de sua associação com a síndrome de Reye.

Complicações

As principais complicações da infecção pelo VZV são: as infecções bacterianas pós-varicela e a neuralgia pós-herpes-zóster.

Infecções cutâneas ocorrem em 5 a 10% das crianças e geralmente são causadas por estafilococos ou estreptococos e respondem bem a antibióticos, como cefalosporinas de primeira geração ou penicilinas com inibidores de betalactamase. O uso de antibióticos sisitêmicos está indicado nos casos com infecções profundas, como celulites, e há relatos de infecções secundárias tão graves como fasciites. A cobertura para germes anaeróbicos deve ser considerada em lesões necróticas.

Infecções bacterianas pulmonares associadas devem ser tratadas com a cobertura de *Staphylococcus aureus, Pneumococcus* e *Haemophilus influenzae*.

Neuralgia pós-herpética responde melhor a analgésicos opiáceos e neurolépticos, como gabapentina, geralmente são necessários para controle da dor. A dose de 900 mg a 1,8 g ao dia de gabapentina pode ser necessária. Outra opção é o uso de amitriptilina em doses de até 75 mg/dia.

Agentes antivirais ou esteroides não estão indicados no tratamento da neuralgia pós-herpética.

Infecções nosocomiais

Infecção nosocomial pelo VZV pode ocorrer por transmissão de visitantes, pacientes que se internam no período de incubação e funcionários. A infecção é mais comumente transmitida por meio de aerossóis do que via contato direto com o líquido das vesículas.

Infecção por VZV nosocomial é um problema particularmente em centros terciários para pacientes imunocomprometidos. O seu controle envolve:

- Vigilância de imunidade e uso da vacina anti-VZV em suscetíveis ou história negativa
- Isolamento do contágio com precauções ventilatórias e de contato. Os casos com exantema são colocados em coorte e os seus respectivos contatos devem ser isolados mesmo antes do exantema, pois a incubação é longa e o contágio já existe cerca de 2 dias antes do aparecimento das lesões de pele.

Hospitais, de um modo geral, mas principalmente os que tratam de pacientes imunodeficientes devem investigar seu corpo clínico no momento da admissão no serviço com relação à infecção por VZV. A maioria dos profissionais de saúde relata história prévia de varicela e tal fato é confirmado em 98,4% dos casos, quando são realizadas sorologias. Cerca de 15% dos profissionais dessa área negam história prévia e 2 a 16% destes desenvolvem varicela quando ocorre contato com pacientes infectados. Todos os funcionários soronegativos têm indicação de serem vacinados contra varicela.

Estão entre as medidas de controle da transmissão: isolamento dos pacientes soronegativos, afastamento do trabalho dos funcionários soronegativos expostos a um caso de varicela do oitavo ao vigésimo primeiro dias após o contato (período de transmissibilidade).

Pacientes com varicela devem permanecer com precauções contato e de isolamento respiratório e pacientes com

herpes-zóster devem permanecer apenas com precauções contato, a menos que haja suspeita de pneumonite associada ao zóster.

Capítulo 325

Infecção Respiratória Aguda por Vírus

João Toniolo Neto, Priscila Gaeta Baptistão e Carolina Toniolo Zenatti

Introdução

As infecções respiratórias de etiologia viral têm causado uma preocupação crescente graças ao impacto que podem provocar nas áreas de saúde e socioeconômica. Tornam-se uma afecção preocupante principalmente nos extremos de idade (crianças e idosos), além de provocar exacerbação de doenças crônico-degenerativas e impacto sobre pacientes imunodeprimidos,[1] acarretando alta taxa de morbimortalidade.[2,3]

Na área socioeconômica já está bem estabelecida sua importância, tendo em vista que as afecções respiratórias virais, além de serem causa frequente de absenteísmo no trabalho e na escola,[1,4] ainda aumentam muito os custos com saúde pois causam grande número de internações hospitalares.[5,6]

Influenza

Etiologia

A gripe ou *influenza* é uma doença infecciosa do trato respiratório, altamente contagiosa, causada por vírus da família Orthomyxoviridae. É classicamente dividida em três tipos imunológicos: A, B e C, sendo que apenas os tipos A e B têm relevância clínica em humanos.[7,8]

Caracteriza-se por ser um vírus de ácido ribonucleico (RNA), envelopado de fita simples e segmentado. O envelope do vírus é composto por uma dupla camada lipídica e pelas glicoproteínas hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA).[7–9] Esses dois antígenos desempenham funções fundamentais durante o ciclo replicativo do vírus[6,10] e podem sofrer intensas alterações estruturais, propiciando as mutações virais responsáveis pelos surtos periódicos da doença. Existem 15 tipos conhecidos de hemaglutinina e 9 tipos de neuraminidase identificados em diferentes espécies, porém atualmente apenas três hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidases (N1 e N2) da *influenza* tipo A estão adaptados para a transmissão entre humanos.[8] O vírus da *influenza* do tipo A é o mais suscetível a mutações, contribuindo para a existência de diversos subtipos, sendo assim o principal responsável pelos quadros epidêmicos e pelas pandemias que ocorreram no século 20.

O vírus *influenza* está sujeito a dois tipos de variações antigênicas:

- Mutação antigênica menor (*antigenic drift*): ocorre nos vírus *influenza* A e B, responsável pelos surtos anuais. Tais variações se devem a mutações pontuais nos segmentos do genoma viral, surgindo então, novas variantes virais capazes de escapar da imunidade estimulada por infecção ou vacinação prévia[1,7,9]
- Mutação antigênica maior (*antigenic shift*): ocorre em intervalos maiores e exclusivamente no *influenza* A. Está associada à completa substituição de um ou ambos segmentos do genoma viral, que controlam a produção de glicoproteínas de superfície (NA e HA). Essas alterações ocorrem quando uma célula hospedeira é infectada simultaneamente por vírus de origem animal e humano.[8] Quando ocorrem grandes variações antigênicas, a maioria da população não tem imunidade para os novos vírus e a doença dissemina-se, causando epidemias e pandemias.[1,8]

Epidemiologia

Os vírus *influenza* possuem habilidade de causar epidemias anuais recorrentes e, menos frequentemente, pandemias, atingindo quase todas as faixas etárias em um curto espaço de tempo. Isto é possível devido a sua alta

variabilidade e capacidade de adaptação decorrentes da natureza fragmentada do seu material genético, o que induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação.[1,8,9] Além disso, o vírus dispõe de diversos reservatórios animais, especialmente aves e mamíferos, possibilitando o reagrupamento entre genes de vírus que infectam seres humanos e animais[7] e elevada transmissibilidade.[8]

As epidemias e pandemias causadas pelo vírus *influenza* estão associadas a significativa morbimortalidade, gerando grande impacto sobre a população e consequências relevantes em termos de saúde pública. Ambas iniciam-se de forma abrupta e atingem o pico em 2 ou 3 semanas, com duração total de 5 a 8 semanas.[8]

As epidemias de *influenza* têm ocorrido de maneira sistemática a cada 1 a 3 anos, predominantemente no inverno.[8,9] Durante uma epidemia sazonal de *influenza*, cerca de 10 a 20% da população geral apresenta expressão clínica da doença,[11] e em termos de população mundial causa cerca de 3 a 5 milhões de casos graves da doença e de 250 a 500 mil mortes no mundo, principalmente entre idosos e portadores de doenças crônicas, além do elevado número de hospitalizações.[5]

Já as pandemias de *influenza* acometem extensos contingentes da população e têm ocorrido de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo.[8] No entanto, chamam a atenção, pois causam um grande número de mortes em curto período de tempo, acometem grande parcela da população (cerca de 50% da população apresenta expressão clínica da doença)[11] e atingem todas as faixas populacionais e principalmente indivíduos crianças, adultos jovens e gestantes, causando impactos econômicos e políticos mundiais.[8]

A última pandemia de *influenza* ocorreu em 2009. O vírus responsável, *influenza* A H1N1/09, originou-se de um quádruplo rearranjo entre dois subtipos virais suínos, um humano e um aviário, porém a maior proporção dos genes é de origem suína.[12–14] Mais de 214 países e territórios registraram casos laboratorialmente confirmados de infecção por esse vírus pandêmico.[12] Estimativas americanas mostram que entre abril/2009 e abril/2010 ocorreram aproximadamente 61 milhões de casos de infecção por *influenza* H1N1/09, com 274.000 hospitalizações e 12.470 mortes.[6,12]

No Brasil, foi confirmado um total de 46.100 casos de infecção e 2.146 óbitos causados pelo vírus pandêmico no ano de 2009. No período entre 1º de janeiro e 31 de julho de 2010 foram registrados 753 casos da doença em pacientes hospitalizados, sendo esse o único dado disponível desse período, pois no início de 2010 tornou-se recomendada a notificação apenas dos casos que necessitaram de internação hospitalar.[15]

Apesar do número total de mortes causadas pela *influenza* pandêmica ser menor do que o número de mortes causadas pela *influenza* sazonal durante os anos não pandêmicos, o número de anos de vida perdidos foi substancialmente maior, pois os indivíduos mais jovens são atingidos de forma desproporcionalmente maior durante a pandemia.[12]

Transmissão

O vírus *influenza* apresenta elevada transmissibilidade.[9] A principal via de transmissão é a direta, ou seja, pessoa a pessoa, por meio de gotículas respiratórias provenientes de espirro ou tosse que atingem as vias respiratórias superiores inferiores.[8,9,16] Porém, também pode haver a transmissão indireta, por meio de contato com as secreções do doente e superfícies contaminadas. O indivíduo infectado pode transmitir o vírus no período compreendido entre 2 dias antes e 5 dias após o início dos sintomas.[16]

Quadro clínico

A síndrome gripal clássica é caracterizada por início abrupto dos sintomas, como febre alta, calafrios, cefaleia, tosse seca, dor de garganta, espirros e coriza, mialgia, fadiga e anorexia.[7–9] Esses sintomas costumam se manifestar após um período de incubação que varia de 1 a 4 dias após o contato[16] e a febre é o sintoma mais importante, com duração em torno de 3 dias. Com sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se, em geral, por 3 a 4 dias após o desaparecimento da febre.[1] Entretanto, é importante lembrar que existem outros espectros de apresentação da doença, como quadros respiratórios sem febre ou quadro sistêmico com poucos sintomas respiratórios.[16] Os achados no exame físico, em geral, não são relevantes.

O quadro geralmente é autolimitado e o indivíduo com *influenza* não complicada apresenta melhora progressiva dos sintomas com 2 a 5 dias, porém alguns podem apresentar astenia pós-*influenza* por semanas após a infecção.[16]

Porém pode haver complicações consequentes à própria infecção e à descompensação de doenças crônicas, principalmente entre os grupos populacionais considerados de alto risco:[1,16] crianças menores de 2 anos, maiores de 65 anos, indivíduos com algumas doenças crônicas (pulmonar, cardiovascular, hematológica, renal, hepática, metabólica e neurológica), imunossuprimidos, obesidade mórbida, gestantes e puérperas, populações indígenas, residentes de instituições de longa permanência.

As principais complicações são as respiratórias,[1] incluindo a exacerbação de doenças pulmonares crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma) e as pneumonias, que podem ser primárias, secundárias ou mistas. A primária tipicamente apresenta-se como uma pneumonia grave, o indivíduo não apresenta melhora ou piora do quadro durante a evolução da doença, com persistência da febre e tosse e aparecimento de dispneia, cianose e hipoxemia. Os achados radiográficos típicos incluem opacidades reticulares ou reticulonodulares bilaterais, com ou sem consolidação.[16] Já na pneumonia secundária, o indivíduo apresenta piora da febre e sintomas respiratórios após discreta melhora inicial do quadro, com febre alta, tosse produtiva com secreção purulenta e radiografia torácica com infiltrado pulmonar. Os principais agentes etiológicos bacterianos incluem: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.[16,17]

Outras complicações associadas à *influenza* incluem: miosite e rabdomiólise, envolvimento do sistema nervoso central (encefalite, mielite transversa, meningite asséptica e síndrome de *Guillain-Barré*), complicações cardíacas (infarto agudo miocárdio, miocardite e pericardite), síndrome do choque tóxico[9,16,17] e síndrome de Reye.[1,17]

O vírus H1N1/09 pandêmico apresentou um padrão um pouco diferente dos demais, pois as complicações predominaram em crianças maiores e jovens adultos, com poucos casos entre os idosos.[17]

Diagnóstico

A acurácia do diagnóstico clínico baseado em sinais clínicos depende da situação na qual ocorre a suspeita.[17] A gripe geralmente ocorre em surtos, durante os quais o diagnóstico clínico pode ser feito com alto grau de certeza. Nos casos esporádicos, há dificuldade em diferenciar outros tipos de infecções (outros vírus ou bactperias atípicas) que podem mimetizar a apresentação clínica da *influenza*, sendo útil nessa situação a aplicação de testes laboratoriais específicos.[1,17,18]

Caso o diagnóstico específico laboratorial seja necessário, pode-se utilizar a *real time reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) e a imunofluorescência direta e indireta (atualmente pouco utilizadas por apresentarem sensibilidade menor que a PCR-RT).[17,18] A RT-PCR detecta o RNA viral por reação em cadeia de polimerase para transcriptase reversa e é a melhor técnica diagnóstica para confirmação da infecção por *influenza*[17] e para diferenciação do subtipo viral e é o teste que apresenta melhor sensibilidade e especificidade.[17,18] O material utilizado para o exame pode ser o aspirado traqueal e *swab* nasofaríngeo, a amostra deve ser coletada entre o 3º e 7º dias do início dos sintomas.[17]

Tratamento

Até recentemente, o manejo da *influenza* era baseado na vacinação e alívio sintomático, porém com o advento de novos antivirais específicos, houve uma mudança importante nesse contexto, tornando o diagnóstico ainda mais importante. Essas drogas antivirais são utilizadas para o tratamento e também como adjuvantes da vacina contra *influenza*, no controle e prevenção da doença.[19]

A terapia antiviral, quando iniciada precocemente (entre 24 e 48 h do início dos sintomas), diminui a duração dos sintomas causados pela infecção. Alguns estudos sugerem também que há diminuição da gravidade e da incidência das complicações, e redução no tempo de hospitalização e da mortalidade associada à *influenza*.[17,20]

Os medicamentos antivirais disponíveis atualmente para a profilaxia e tratamento da *influenza* dividem-se em dois grupos:[8,21] inibidores da proteína de superfície M2 e inibidores da glicoproteína de superfície NA. Atualmente, quatro agentes antivirais são conhecidos: amantadina, rimantadina, oseltamivir e zanamivir.

Os inibidores de M2 agem inibindo especificamente a proteína M2, que é um canal iônico transmembrana responsável pelo influxo do íon H^+ para o interior da célula viral, prótons essenciais para a descapsulação do vírus *influenza*. Essa proteína é encontrada apenas na *influenza* tipo A. Há dois representantes dessa classe: a amantadina (amina tricíclica primária) e a rimantadina (derivado alfametilado da amantandina). Essa classe de antivirais foi a

única opção disponível para o tratamento da *influenza* durante muitos anos. Porém sua utilização é limitada pela falta de ação contra o vírus *influenza* B e pelas reações adversas no sistema nervoso central e trato gastrintestinal. Além disso, são registradas altas taxas de resistência viral a essas drogas.[8,20]

Atualmente, os inibidores da neuraminidase (NA) representam a principal classe de medicamentos para o tratamento da *influenza*. Eles agem como inibidores competitivos na ligação do ácido siálico da célula infectada à neuraminidase viral,[21] impedindo a liberação de vírus recém-formados da célula infectada.[22] Os representantes dessa classe são o oseltamivir e o zanamivir,[21] medicamentos efetivos na profilaxia e tratamento de *influenza*[23] e aprovados para uso desde 1999 nos EUA e desde 2000 no Brasil.[8] Não foram observados eventos adversos relevantes com o uso de zanamivir, quando comparado ao grupo placebo,[8] e com relação ao oseltamivir, os eventos adversos mais frequentemente relatados foram de ordem gastrintestinal, como náuseas, vômitos e dor abdominal, as quais são geralmente autolimitadas.[8]

A recomendação atual do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para a utilização da terapia antiviral é qualquer indivíduo com suspeita de *influenza* nas seguintes situações:[20,24]

- Hospitalizado
- Complicações graves ou com piora progressiva do quadro
- Grupo de alto risco para complicações.

O julgamento clínico, com base na gravidade da doença e evolução, idade e outras comorbidades são importantes na decisão de iniciar o tratamento com terapia antiviral em pacientes fora do grupo de alto risco.[24]

O tratamento antiviral deve ser iniciado assim que possível depois do início dos sintomas, preferencialmente 48 h, e não se deve aguardar a confirmação laboratorial da infecção por *influenza*.[20,24] Em indivíduos com doença grave, complicada ou com piora progressiva o tratamento deve ser iniciado mesmo se o intervalo do início dos sintomas for superior a 48 h.[24]

Profilaxia

A vacinação anual é a medida preventiva mais importante no controle da *influenza*. Entretanto, convém reforçar que a terapia antiviral tem papel importante na profilaxia da doença e deve ser utilizada como adjuvante, nos indivíduos que não podem receber a vacina e/ou que não desenvolveram imunidade por meio da imunização.[25]

A vacinação é a medida mais eficaz de prevenir a *influenza* e reduzir a morbimortalidade associada à doença.[7] A composição é modificada anualmente, devido às mutações menores, e os vírus são inativados, e é determinada por meio do monitoramento global do vírus.[26] A Organização mundial da Saúde (OMS) recomenda que a vacina seja trivalente, com doses anuais, e que seja priorizada nos seguintes grupos:

- Residentes de instituições de longa permanência
- Indivíduos com mais de 65 anos de idade
- Todos os indivíduos, maiores de 6 meses de idade, portadores de doenças crônicas pulmonares ou cardiovasculares, doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes melito), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão (incluindo imunossupressão causada por medicamentos ou pelo vírus da imunodeficiência humano)
- Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre da gestação durante o período da gripe
- Outros grupos, baseados em dados locais e recursos: contatos de individuo de alto risco, mulheres grávidas, profissionais de saúde e outras profissões-chave e crianças entre 6 e 23 meses de idade.

As contraindicações à vacina são restritas e incluem alergias graves à proteína do ovo e história prévia de síndrome Guillain-Barré,[27] e deve ser adiada em estados febris.

Resfriado comum

Etiologia

O resfriado comum é síndrome benigna e autolimitada[4,28] representada por um grupo de doenças causadas por

várias famílias de vírus. Apesar da benignidade, também tem importância e impacto, relacionado com a perda de produtividade, absenteísmo no trabalho e escola e aumentos de custos com assistência à saude e tratamento,[4] além levar a complicações que aumentam a morbidade e mortalidade em determinados grupos populacionais.[29]

Vários agentes virais podem causar o resfriado, aproximadamente 200 subtipos virais. O mais frequente é o *Rhinovirus* (30 a 50%). Outros vírus relevantes são: Coronavírus (10 a 15%), *parainfluenza* e vírus sincicial respiratório (juntos 5%), adenovírus e enterovírus.[4] Observa-se sazonalidade na incidência desses vírus,[3,4] com *Rhinovirus* e *parainfluenza* causando surtos no outono e final primavera, coronavírus e o vírus sincicial respiratório no inverno e primavera e o adenovírus no verão.[3] Já o enterovírus não apresenta padrão de sazonalidade.[4]

Transmissão

A doença é transmitida principalmente pelo contato manual direto. A secreção oriunda das narinas contendo vírus passa das mãos do infectado para as mãos do indivíduo suscetível e a seguir para os olhos e narinas deste.[30,31]

A infecção inicia-se na nasofaringe posterior, onde ocorre a replicação viral, persistindo a eliminação de vírus por até 3 semanas. Na pele humana, os vírus permanecem viáveis por um período mínimo de 2 h. Pode haver também transmissão por meio de partículas aerossolizadas de pequeno ou grande diâmetro.

Quadro clínico

O período de incubação é de 24 a 7 h. Os sintomas mais frequentes são congestão e obstrução nasal, odinofagia, coriza aquosa, cefaleia, espirros e rouquidão, além de mal-estar geral.[28] A sintomatologia inicial se associa à produção de mediadores de resposta inflamatória, como prostaglandinas, histamina, cininas e interleucinas. A odinofagia é mais importante no primeiro dia e os sintomas nasais predominam no segundo e terceiro dias.

A duração do resfriado é de 3 a 7 dias em indivíduos imunocompetentes, podendo perdurar por até 2 semanas em pacientes com fatores de risco (imunodeficiência ou doenças crônicas).[4]

O exame físico geralmente acrescenta poucas informações. Pode-se observar, ao exame da cavidade nasal, a mucosa avermelhada, edemaciada e intensa rinorreia aquosa.[4,31]

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e embora existam exames laboratoriais para detecção dos vírus, estes não são utilizados na prática clínica.[1]

Complicações

As complicações decorrentes dos resfriados não são frequentes, mas podem ocorrer rinossinusites virais (mais comum) e bacteriana, otite média aguda e doenças do trato respiratório inferior como exacerbação da asma, pneumonias, bronquite aguda e bronquiolite.[4] O Vírus sincicial respiratório é um dos agentes mais relacionados com esse último tipo de complicação, principalmente em crianças e idosos.[4,28]

Tratamento e prevenção

As medicações utilizadas são direcionadas ao alívio dos sintomas como tratamento sintomático, podendo ser administrados descongestionantes orais, anti-histamínicos, analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. Os descongestionantes nasais são eficazes, mas devem ser utilizados por um período máximo de 5 dias, visto que o uso crônico pode desencadear obstrução nasal pior do que a inicial.[14,32]

Não existem vacina ou medicamentos que previnam o resfriado comum e, até o momento, a forma mais eficaz de prevenir a doença são medidas de higiene para evitar a transmissão viral.

Na Tabela 325.1 estão principais diferenças clínicas entre a gripe e o resfriado comum.

Tabela 325.1 Diferenças entre a gripe e o resfriado comum.[5]

Apresentação	*Influenza*	Resfriado comum
Quadro clínico	Sistêmico	Local (nariz/garganta)
Início dos sintomas	Abrupto	Gradual
Febre	Em geral alta	Ausente/baixa
Sintomas	Calafrios, mialgia, queda do estado geral, tosse, dor de garganta	Coriza, congestão nasal
Grau de exaustão	Importante	Leve/moderado
Evolução	1 a 2 semanas: comumente evolui com tosse, podendo estender-se	Rápida recuperação
Complicações	Graves: por exemplo, pneumonia	Leves/moderadas
Ocorrência	Sazonal, outono/inverno	Todo o ano

Capítulo 326

Febre Amarela

Pedro Luiz Tauil, João Barberino Santos e Mário Augusto Pinto Moraes

Introdução

A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda, cujo agente etiológico é um vírus da família Flaviviridae do gênero *Flavivirus*. É uma arbovirose, transmitida aos seres humanos pela picada de mosquitos infectados dos gêneros *Aedes*, *Hemagogus* e *Sabeths*. É uma doença sujeita ao Regulamento Sanitário Internacional, devendo os casos suspeitos ser notificados às autoridades sanitárias nas primeiras 24 h após identificação. Clinicamente, apresenta-se sob amplo espectro clínico, variando desde formas inaparentes, ou com leves manifestações febris, até um quadro grave, com alta letalidade. As formas graves apresentam icterícia e hemorragia. Incide atualmente em países centrais da África e na América do Sul.

Etiologia

O vírus da febre amarela pertence ao gênero *Flavivirus*, da família Flaviviridae. Outros vírus patogênicos para os seres humanos também pertencem a este gênero, como os da dengue, da encefalite de Saint Louis, da febre do oeste do Nilo e da encefalite japonesa. O vírus da hepatite C pertence à mesma família. Podem ser caracterizados mais de um genótipo, porém somente um sorotipo é reconhecido até o momento. Seu genoma é constituído de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*), de fita simples.

Epidemiologia

A febre amarela incide, atualmente, em extensas áreas tropicais de países da Africa e da América do Sul, principalmente entre os paralelos 12° S e 12° N.[1] A Organização Mundial da Saúde registra em torno de 5.000 casos anuais da doença, sendo a imensa maioria em países africanos, centrais, situados ao Sul do Deserto do Saara. Na América do Sul, os países amazônicos notificam anualmente cerca de 200 a 300 casos. Na África, ainda ocorrem casos da forma urbana da doença, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. O Brasil possui a maior área endêmica da forma silvestre da febre amarela no mundo, compreendendo as bacias dos rios Amazonas, Araguaia-Tocantins e Paraná. Essa área abrange, total ou parcialmente, 19 unidades federadas e mais de 5 milhões de quilômetros quadrados.

A Tabela 326.1 apresenta a série histórica de casos registrados de febre amarela no Brasil, desde 1930, por ano, segundo a forma de transmissão da doença.

A suscetibilidade à doença é universal, porém o grupo populacional mais afetado, no Brasil, tem sido o de adultos, masculinos e jovens, mais expostos às picadas de mosquitos infectados, por motivos de trabalho ou lazer, na região onde a febre amarela é enzoótica. Esse grupo de maior risco compreende trabalhadores rurais, ecoturistas, garimpeiros, caçadores, seringueiros e outras pessoas que penetram em regiões de mata, sem vacinação prévia válida.

Ciclos de transmissão

Do ponto de vista exclusivamente epidemiológico, podem ser diferenciadas uma forma urbana e uma forma silvestre. Etiológica, clínica, imunológica e fisiopatologicamente são idênticas. Corres-pondem a dois ciclos de transmissão distintos: um urbano, do qual participam os seres humanos e o mosquito *Aedes aegypti*, e outro

silvestre, com participação de várias espécies de mosquitos silvestres e em que os hospedeiros vertebrados são principalmente primatas não humanos. O ciclo silvestre da febre amarela foi descrito no Brasil, em 1932, no estado do Espírito Santo, município de Santa Teresa, no Vale do Canaã, durante uma epidemia da doença na ausência do *Aedes aegypti*, considerado, desde 1901 até então, como o único transmissor da doença nas Américas. A forma silvestre é uma zoonose, transmitida, no continente americano, por mosquitos de dois gêneros, *Hemagogus* (*H. janthinomys* e *H. albomaculatus*) e *Sabethes* (*S. chloropterus*), tendo, como principal fonte de infecção, primatas não humanos, particularmente macacos dos gêneros *Allouata, Cebus, Atelles* e *Callithrix*.[2] Suspeita-se também que outros mamíferos possam ser fonte de infecção, como alguns marsupiais e roedores. Os seres humanos não imunes podem, acidentalmente, infectar-se penetrando em áreas enzoóticas. Na África, os principais vetores dessa forma são mosquitos do gênero *Aedes*, das espécies *africanus*, *simpsoni*, *furcifer*, *taylori* e *luteocephalus*.[3]

Tabela 326.1 Série histórica de casos e óbitos registrados de febre amarela, segundo a forma de transmissão, por ano (Brasil, 1930 a 2011).

Anos	Febre amarela					
	Urbana		Silvestre		Total	
	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos
1930	84	84	–	–	84	84
1931	125	125	–	–	125	125
1932	57	57	14	14	71	71
1933	10	10	9	9	19	19
1934	8	8	6	6	14	14
1935	18	18	112	112	130	130
1936	6	6	166	166	172	172
1937	3	3	214	214	217	217
1938	–	–	262	262	262	262
1939	–	–	132	132	132	132
1940	–	–	180	180	180	180
1941	–	–	19	19	19	19
1942	3	3	7	7	10	10
1943	–	–	6	6	6	6
1944	–	–	15	15	15	15
1945	–	–	112	112	112	112
1946	–	–	1	1	1	1
1947	–	–	2	2	2	2
1948	–	–	3	3	3	3
1949	–	–	6	6	6	6
1950	–	–	4	4	4	4
1951	–	–	50	50	50	50
1952	–	–	221	221	221	221
1953	–	–	39	39	39	39

1954	–	–	9	9	9	9
1955	–	–	10	10	10	10
1956	–	–	2	2	2	2
1957	–	–	10	10	10	10
1958	–	–	25	25	25	25
1959	–	–	4	4	4	4
1960	–	–	1	1	1	1
1961	–	–	2	2	2	2
1962	–	–	1	1	1	1
1963	–	–	0	0	0	0
1964	–	–	12	12	12	12
1965	–	–	14	14	14	14
1966	–	–	22	22	22	22
1967	–	–	2	2	2	2
1968	–	–	0	0	0	0
1969	–	–	4	4	4	4
1970	–	–	1	2	1	2
1971	–	–	9	11	9	11
1972	–	–	9	9	9	9
1973	–	–	44	70	44	70
1974	–	–	12	13	12	13
1975	–	–	1	1	1	1
1976	–	–	1	1	1	1
1977	–	–	8	9	8	9
1978	–	–	18	21	18	21
1979	–	–	8	12	8	12
1980	–	–	22	25	22	25
1981	–	–	20	22	20	22
1982	–	–	21	24	21	24
1983	–	–	6	6	6	6
1984	–	–	30	45	30	45
1985	–	–	5	7	5	7
1986	–	–	8	9	8	9
1987	–	–	14	16	14	16
1988	–	–	15	26	15	26
1989	–	–	1	9	1	9

1990	–	–	1	2	1	2
1991	–	–	8	15	8	15
1992	–	–	7	12	7	12
1993	–	–	17	66	17	66
1994	–	–	5	18	5	18
1995	–	–	2	4	2	4
1996	–	–	13	15	13	15
1997	–	–	3	3	3	3
1998	–	–	13	34	13	34
1999	–	–	28	76	28	76
2000	–	–	40	85	40	85
2001	–	–	22	41	22	41
2002	–	–	6	15	6	15
2003	–	–	23	64	23	64
2004	–	–	3	5	3	5
2005	–	–	3	3	3	3
2006	–	–	2	2	2	2
2007	–	–	10	13	10	13
2008	–	–	27	48	27	48
2009	–	–	17	47	17	47
2010	–	–	2	2	2	2
2011	–	–	1	2	1	2

Fonte: Secretaria de Vigilância à Saúde – Ministério da Saúde.

A forma urbana é uma antroponose, não se reconhecendo reservatórios animais de importância epidemiológica. O *Aedes aegypti* é seu principal vetor, tanto nas Américas como na África. Apesar de ser suscetível à infecção pelo vírus amarílico, em laboratório, *Aedes albopictus* nunca foi encontrado infectado em natureza.

Desde 1942, não há registro da forma urbana da febre amarela no Brasil. Os três últimos casos foram notificados na cidade de Sena Madureira, no Acre. A última grande epidemia ocorreu no Rio de Janeiro, nos anos de 1928 e 1929, com o registro de 738 casos e 478 óbitos. O seu controle foi coordenado por Clementino Fraga, então Diretor-geral de Saúde Pública. Atuava no combate ao mosquito *Aedes aegypti*, tanto na sua fase larvária, quanto alada. Havia ainda a vigilância médica e o isolamento dos doentes. A campanha utilizou aproximadamente 10.300 pessoas, na sua fase mais intensa para o controle da doença.[4] Nas Américas, a última epidemia havia sido registrada em Trinidad e Tobago, em 1954, trazendo, além do sofrimento humano e das despesas diretas e indiretas com a assistência aos doentes, prejuízos econômicos significativos, principalmente relacionados com a redução do turismo e do comércio exterior.[5] Em 2008, com base em dados epidemiológicos, foi registrado um surto da forma urbana da doença no Paraguai.[6]

Em 1955, o Brasil conseguiu eliminar do seu território o mosquito *Aedes aegypti*, principal transmissor da forma urbana da febre amarela e também da dengue, após campanha de mais de 20 anos. Outros 17 países das Américas também obtiveram o mesmo êxito, certificado pela Organização Pan-Americana da Saúde. Porém, o Brasil e todos esses países sofreram reinfestações. No Brasil, a imensa maioria delas foi detectada precocemente e eliminada. Em 1967, houve uma reinfestação importante em Belém, Pará, e São Luiz, Maranhão, que foi eliminada

em 1973. Em 1976, porém, a partir do porto de Salvador, Bahia, houve uma reinfestação que, infelizmente, não só não foi eliminada, como se propagou para todo o país. Em 1977, atingiu o Rio de Janeiro, em 1979, o Rio Grande do Norte e em 1981, Foz do Iguaçu, Paraná. A partir daí, todas as Unidades da Federação foram atingidas.[7] Atualmente, dados do Ministério da Saúde de 2007 revelam que cerca de 4.000 municípios já registraram a presença do mosquito em seus territórios. Assim, também, todos os países americanos, com exceção do Canadá e Chile, encontram-se reinfestados por esse mosquito.

Características da transmissão

Após um período que, em geral, varia de 9 a 12 dias, de sua infecção em um caso virêmico, os mosquitos estão em condições de transmitir a doença. Supõe-se que se mantenham infectantes por toda a fase alada de vida (cerca de 6 a 8 semanas). Os vetores da febre amarela apresentam atividade de picar predominantemente diurna. Em 1979, foi demonstrada a transmissão vírica transovariana em mosquitos.[5,8]

O período de incubação nos seres humanos varia, em média, de 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectante, podendo chegar até 10 dias.

O período de viremia ou de transmissibilidade, durante o qual pode haver infecção dos mosquitos, inicia-se 1 dia antes do aparecimento dos sintomas até 3 a 4 dias de doença, em média.

A incidência da febre amarela silvestre é sazonal, coincidindo com a estação chuvosa na área endêmica, quando há aumento da densidade dos transmissores. No Brasil, esse período vai de janeiro a junho. Ao longo dos anos, sua incidência tem apresentado uma tendência cíclica, com aumento a cada 5 a 7 anos (Figura 326.1). Esse fato é explicado pela maior circulação viral, no ambiente silvestre, em virtude do acúmulo de macacos suscetíveis. A alta cobertura vacinal da população residente na área endêmica de febre amarela silvestre tem mantido baixo o número de casos da doença.

Patogênese e aspectos anatomopatológicos

Os estudos sobre a patogênese da febre amarela têm sido realizados em *hamsters,* camundongos e primatas não humanos. Nos seres humanos, inicialmente, os vírus atingem os nódulos linfáticos regionais, replicando em células linfoides e macrófagos. Dos linfonodos são levados pelos vasos linfáticos à corrente sanguínea (período virêmico), atingindo o seu órgão-alvo que é o fígado, invadindo neste os hepatócitos e as células de Kupffer. O período virêmico corresponde ao período de transmissibilidade da doença aos mosquitos vetores e varia de algumas horas até 7 dias, com média de 3 dias, dependendo da gravidade do quadro clínico. No fígado, são encontradas as alterações mais importantes da febre amarela. As lesões macroscópicas, entretanto, não são características, sendo as mais frequentes a cor amarelada, a consistência amolecida e friável e manchas hemorrágicas na superfície decorrentes de petéquias e sufusões.

Microscopicamente, a lesão principal é observada nos hepatócitos da zona mediolobular (lóbulo de Kiernan) ou zona 2 (ácino de Rappaport), denominada lesão de Rocha Lima ou necrose mediozonal (Figura 326.2). Aparece, em geral, do terceiro ao sétimo dia da doença, e é característica, já tendo sido usada para o diagnóstico *post-mortem* da febre amarela em amostras de fígado obtidas por viscerotomia. Trata-se de uma necrose focal seguida de lise, difusa, comprometendo a maioria dos lóbulos hepáticos. Como algumas células são poupadas, as áreas atingidas ficam com um aspecto de *sal e pimenta* ou *salpicado*. Os hepatócitos em torno das veias centrolobulares (ou vênulas hepáticas terminais) e das áreas portais não são, em geral, afetados. Desse modo, uma fileira única de células íntegras é, às vezes, aí encontrada. Quando a lesão é grave, no entanto, todo o lóbulo hepático apresenta-se necrosado, tornando difícil o diagnóstico histopatológico da doença. O estroma que sustenta as traves de hepatócitos é respeitado e, por isso, apesar da necrose, os lóbulos não sofrem colapso. A preservação do retículo permite a regeneração completa do parênquima, de acordo com a arquitetura original, uma vez cessada a inflamação.

Os corpúsculos acidófilos de Councilman ou de Councilman-Rocha Lima representam hepatócitos em apoptose, um dos padrões morfológicos de morte celular. O citoplasma das células atingidas condensa-se e transforma-se em massa homogênea, intensamente acidófila. O núcleo também se condensa e as células, agora arredondadas, desprendem-se das vizinhas. Uma vez soltas, podem aparecer dentro dos sinusoides hepáticos. Os corpúsculos de Councilman constituem uma alteração típica de febre amarela, mas não são patognomômicos, pois podem ser encontrados na hepatite pelo vírus B e em algumas febres hemorrágicas virais (Figura 326.3).

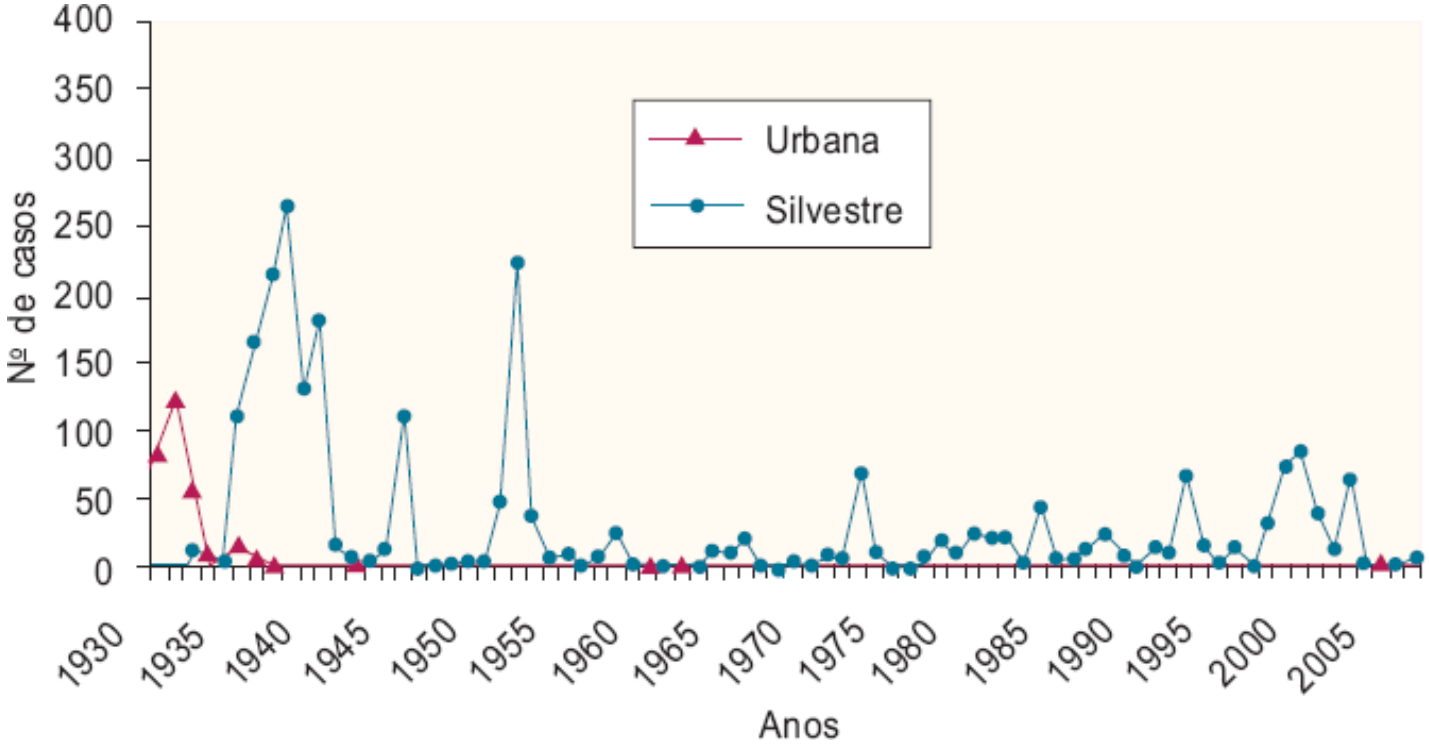

Figura 326.1 Casos registrados de febre amarela urbana e silvestre (Brasil, 1930 a 2007).[2]

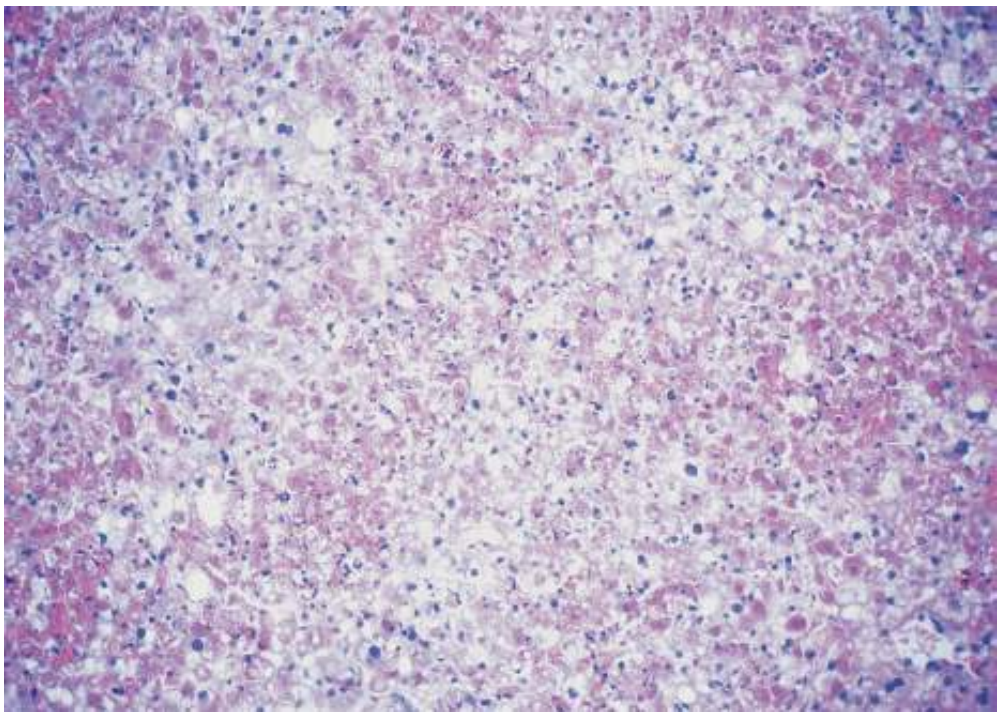

Figura 326.2 Tecido hepático de caso de febre amarela mostrando área mediozonal avermelhada dada a concentração de hepatócitos apoptóticos, sem basofilia nuclear. Aumento de 4×.

A esteatose ou degeneração gordurosa é também uma alteração constante na febre amarela, sendo do tipo micro e multivacuolar. Pode ser vista em células ainda bem preservadas ou reconhecida naquelas já atingidas pela apoptose. Nesse caso, no interior do citoplasma condensado, veem-se vacúolos, mostrando que antes da morte a célula já sofrera esteatose.

Fazem parte ainda do quadro histopatológico da febre amarela os chamados corpúsculos de Torres e de Villela. Os primeiros são corpúsculos homogêneos, anfófilos, encontrados dentro do núcleo de células já em degeneração. Foram descritos em 1928, em fígados de macacos, infectados experimentalmente.

Considerados, por alguns observadores, como inclusões virais nucleares, são inconstantes, e, em consequência, seu valor, no diagnóstico histopatológico da febre amarela, em casos humanos, é limitado. Além disso, sua demonstração nos cortes histológicos depende bastante do método de fixação empregado: aparecem melhor em material fixado pelo Zenker do que pela formalina. Os corpúsculos de Villela surgem, em uma fase tardia da

doença, em pacientes que resistem além do oitavo ou nono dia da infecção. Têm cor amarelo-brilhante ou ocre e resultam, provavelmente, da impregnação de corpúsculos acidófilos por pigmentos biliares. Aparecem, como corpos apoptóticos, entre os corpúsculos de Councilman, livres ou dentro de macrófagos, do estroma ou das células de Kupffer. Como os anteriores, não têm grande importância no diagnóstico, principalmente pelo seu aparecimento tardio, nos casos em que o paciente sobrevive por mais tempo.

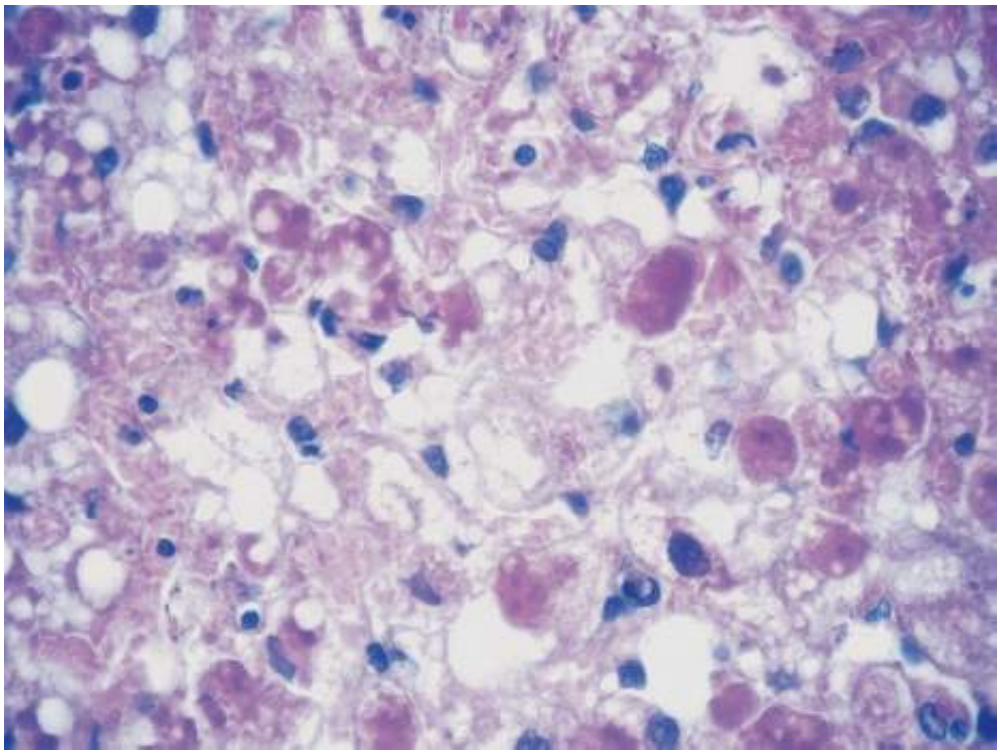

Figura 326.3 Tecido hepático de caso de febre amarela mostrando vários corpúsculos de Councilman. Aumento de 40×.

Apesar da necrose extensa do parênquima hepático, poucas células inflamatórias, linfócitos e monócitos, comuns em outras infecções virais, também podem ser visualizadas. Por outro lado, congestão dos sinusoides e hemorragias focais, coincidindo com as áreas de necrose, são encontradas comumente na febre amarela.

Quadro clínico

A febre amarela cursa com amplo espectro de variedade clínica, que vai desde as infecções assintomáticas até a doença fulminante. A maioria dos casos é de formas classificadas como leves ou oligossintomáticas e somente 10% são de formas graves polissintomáticas associadas a elevada letalidade.[8] Constitui um problema médico de difícil diagnóstico fora dos períodos de maior incidência, principalmente em casos anictéricos, sem evidências de hemorragias ou de insuficiência renal. Calcula-se que para cada caso notificado oficialmente existam cerca de 10 a 50 casos não diagnosticados.[9]

Várias hipóteses têm sido aventadas para explicar os fatores que determinam a maior ou menor gravidade da doença, por que a maioria dos indivíduos faz a infecção assintomática ou a forma leve, e só uma minoria, a forma grave: transmissão materna de anticorpos da classe IgG por via transplacentária ou pela amamentação; virulência da cepa infectante, exposição anterior a outros arbovírus do mesmo grupo, predisposição genética do hospedeiro e vacinação antiamarílica prévia.[10,11]

O período de incubação médio é de 3 a 6 dias, em febre amarela adquirida naturalmente mas, pode chegar a 10 dias em indivíduos expostos acidentalmente à infecção.[5] O início é súbito, sem pródromos, com febre elevada, cefaleia predominantemente frontal, anorexia, dor epigástrica, náuseas e vômitos, configurando um quadro infeccioso agudo com participação digestiva alta.

Formas clínicas

As manifestações clínicas das várias formas podem representar fases evolutivas da doença, sendo caracterizadas

como forma clínica quando, nessa fase, ocorrer evolução para cura ou para o óbito. Com base nos achados clínicos e laboratoriais de 295 casos, observados durante a epidemia na primavera-verão 1972/1973, no Brasil Central, a febre amarela pode ser classificada em três formas clínicas, considerando-se o quadro infeccioso agudo inicial, a presença de icterícia e as evidências de hemorragias e de insuficiência hepatorrenal aguda. A frequência e a intensidade dos principais sinais e sintomas são progressivamente crescentes de acordo com a gravidade da forma clínica (Tabela 326.2).

Forma leve

A forma leve, frustra ou oligossintomática, tem uma apresentação discreta em que predominam sinais e sintomas da síndrome febril infecciosa aguda inespecífica, principalmente elevação da temperatura e cefaleia intensa supraorbitária e frontal, simulando um estado gripal.[12] Tem início súbito, com febre elevada ou moderada, dissociação pulso-temperatura (sinal de Faget), astenia, anorexia, adinamia, mialgias lombares, artralgias, perturbações digestivas efêmeras de mal-estar abdominal, náuseas e vômitos de restos de alimentos, dor epigástrica, eventualmente diarreia, sem icterícia. A evolução é rápida para a cura em 2 a 3 dias, no máximo em 5 dias.

Forma moderada

Apresenta as manifestações clínicas da forma frustra mais subicterícia ou icterícia franca, colúria, congestão conjuntival e facial, podendo apresentar hemorragia leve, traduzida por gengivorragias e epistaxe, mas sem hemorragia sistêmica de grande vulto, ou sinais de insuficiência renal aguda. A evolução é satisfatória em 2 a 5 dias.

Tabela 326.2 Febre amarela. Principais manifestações clínicas em 295 pacientes observados durante a epidemia de 1972/1973, no Brasil Central.

	Formas clínicas					
	Leves n = 130 (44%)		Moderadas n = 69 (23,4%)		Graves n = 96 (32,5%)	
Manifestações clínicas	n	%	n	%	n	%
Cefaleia	71	54,6	54	78,3	84	87,5
Anorexia	45	34,6	51	73,9	89	92,7
Astenia	39	30	50	72,5	89	92,7
Dor lombar	28	25,5	36	52,2	67	69,8
Mialgias	9	6,9	15	21,7	24	25
Epigastralgia	27	20,8	32	46,4	79	82,3
Colúria	22	16,9	43	62,3	81	84,4
Oligúria	4	3,1	12	17,4	34	35,4
Anúria	–	–	–	–	19	19,8
Icterícia	–	–	69	100	68	70,8
Vômitos	34	26,2	29	42	34	35,4
Vômito negro	–	–	1	1,4	56	58,3
Diarreia	8	6,2	5	7,2	18	18,7
Agitação psicomotora	–	–	–	–	31	32,3

Melena	–	–	10	14,5	38	39,4
Epistaxe	3	2,3	4	5,8	22	22,9
Gengivorragias	1	0,8	–	–	20	20,8
Hematêmese	–	–	–	–	19	19,8
Hematomas	–	–	–	–	19	19,8
Enterorragia	–	–	–	–	10	10,4

Forma grave

A forma grave ou clássica da doença, além da sintomatologia das formas anteriores em maior intensidade, manifesta-se com sinais evidentes de acometimento hepático, icterícia acentuada, com hemorragia sistêmica e aumento das aminotransferases, sinais de insuficiência renal aguda, na maioria das vezes, evoluindo para o coma seguido de óbito. A letalidade das formas graves observadas no Brasil Central, em 1972/1973, foi de 94,8%.[12] A forma grave, quando apresenta intensa insuficiência hepática e renal, de mau prognóstico, tem sido chamada de forma maligna da doença pois é frequentemente fatal.[13] A forma clássica da febre amarela apresenta-se como uma doença bifásica. Quando o paciente tem uma evolução progressiva ou monofásica, passando diretamente da primeira para a segunda fase, ou com as duas fases se sobrepondo, é um sinal de mau prognóstico da doença. Pode, então, haver uma apresentação fulminante, com evolução para o óbito em no máximo 3 dias, ora predominando a insuficiência renal e quase sem icterícia ou alterações hepáticas,[13] ora sem manifestações hepatorrenais.[14] Por outro lado, verificam-se raramente mortes tardias, possivelmente decorrentes de lesões cardíacas posteriores, ou necrose tubular aguda, sepse e pneumonia bacteriana.[15]

A primeira fase, conhecida também como fase de infecção ou virêmica, corresponde à difusão do vírus no sangue após a inoculação pelo vetor. Tem início súbito, após o período de incubação. Clinicamente, essa fase se caracteriza por alterações gerais decorrentes da síndrome febril: temperatura elevada chegando a 40°C, geralmente sem calafrios, com bradicardia (sinal de Faget), congestão facial e conjuntival, astenia, anorexia, apatia, prostração, intensa cefaleia supraorbitária e frontal, mialgias principalmente lombares, dor epigástrica, náuseas e vômitos aquosos, biliosos ou de restos de alimentos e, ocasionalmente, diarreia, que podem contribuir para a desidratação. Não há icterícia ou, apenas, subicterícia; caso ocorra icterícia intensa nessa fase, é um outro sinal de mau prognóstico. As hemorragias quando aparecem na primeira fase, são discretas, representadas principalmente por gengivorragias ou epistaxe. Estende-se por 3 a 4 dias quando, então, sobrevém um intervalo de remissão completa do quadro clínico, em período variável, que vai de algumas horas a até 2 dias.

Esse período de melhora corresponde, fisiopatogenicamente, ao clareamento do vírus da corrente sanguínea pelos anticorpos e pela resposta celular.[9] Ocorre com frequência de 52% nas formas graves (dados não publicados). A cura da doença pode se estabelecer nesse momento de acalmia ou haver recrudescência dos sinais e sintomas, instalando-se a segunda fase.

A segunda fase é a fase de intoxicação ou de visceralização, correspondendo à fixação do vírus amarílico nas vísceras do organismo humano, principalmente fígado e baço, também no coração, rins, linfonodos e outros. No início dessa fase, a febre é elevada. Começa a icterícia ou, se era discreta na primeira fase, eleva-se então acentuadamente até ao óbito, ou estende-se até a cura, com níveis de bilirrubinas acima de 10 mg/mℓ, podendo chegar a mais de 40 mg/mℓ, com largo predomínio da bilirrubina direta.[14] Ocorre hepatomegalia discreta, dolorosa à palpação, com aumento do lobo direito, e ausência de esplenomegalia. Há grande aumento das taxas das aminotransferases que podem alcançar 2.000 U/mm^3 de sangue, estando a AST (aspartato aminotransferase) mais precoce e mais elevada do que a ALT (alanina aminotransferase), provavelmente pelo efeito citopático do vírus sobre o coração e músculos esqueléticos.[11,16,17] Estudos realizados em Goiás mostraram correlação entre níveis de aminotransferases acima de 1.000 U/mm^3 e gravidade, servindo como indicadores do prognóstico da doença.[18] A hemorragia sistêmica é profusa, principalmente digestiva, ocorrendo em ordem de frequência: hematêmese, melena, gengivorragia, hematúria, hemoptise e epistaxe, hematomas nos locais de punção venosa, otorragia e metrorragia. As hemorragias são devidas à alteração da coagulação sanguínea, caracterizada pela deficiência de síntese dos fatores de coagulação V, VIII, X e XIII, déficits de fibrinogênio, de plaquetas e dos complexos de coagulação VII e

X, com prolongamento do tempo de protrombina, sugerindo coagulação intravascular disseminada.[12] Os vômitos se tornam mais frequentes, ocorre o vômito negro (vômito em borra de café), resultante do sangramento gástrico modificado pelo ácido clorídrico, característico, mas não patognomônico da doença. Nessa segunda fase, comumente se instala a insuficiência renal aguda, resultante da necrose tubular aguda, manifesta por oligúria (com menos de 500 mℓ de urina por dia, mesmo mantendo-se boa hidratação) ou anúria, colúria, albuminúria (de até ++++/4+), embora inconstante, cilindrúria, hálito fétido, punhopercussão lombar positiva (sinal de Giordano), elevação dos níveis plasmáticos de ureia (acima de 200 mm^3) e de creatinina (em torno de 5 mg/mm^3). Na fase final, a febre que era intensa diminui de forma que, perto do óbito, há hipotermia, a frequência do pulso radial se eleva, tornando-se de fraca percepção tátil, e a tensão arterial tende a decrescer, configurando o quadro de choque hemorrágico ou hipovolêmico. A diminuição da gliconeogênese e da glicogenólise produz hipoglicemia e contribui, com hipotensão, para a acidose metabólica, com respiração de Cheyne-Stokes.[11] Geralmente, há evolução terminal para a obnubilação, delírio, inquietação, convulsões e agitação psicomotora, progredindo para o torpor e coma, sinais da encefalopatia consequente ao distúrbio metabólico e à falência hepatorrenal.

O óbito ocorre entre o sexto e o décimo dias nas formas graves em 59,4% (dados não publicados) ou, raramente, pode evoluir para a cura. Por isso, costuma-se dizer que o paciente amarílico, que ultrapassa o décimo dia, tem maiores chances de sobreviver. Como sinais de mau prognóstico, além da superposição da primeira e segunda fases, da rapidez de instalação e grau da icterícia, bem como do exagerado aumento de aminotransferases, têm sido relatados: desnutrição, associação com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), vômito negro, albuminúria intensa e precoce (terceiro ou quarto dia), hipotensão precoce (na primeira fase), convulsões, choque, coma e complicações infecciosas, como sepse, pneumonias etc.[11,16,19]

Os pacientes que sobrevivem recuperam-se lenta e completamente, sem sequelas em 3 a 4 semanas.[20] Têm ocorrido mortes após a recuperação, causadas por complicações infecciosas, falência cardíaca ou arritmias cardíacas.[9]

Diagnóstico

A febre amarela é doença de notificação compulsória e todos os casos suspeitos devem ser confirmados laboratorialmente. A biopsia está formalmente contraindicada em razão dos distúrbios da coagulação e sangramentos. A confirmação laboratorial pode ser feita por métodos virológicos e sorológicos. Os métodos virológicos tentam demonstrar a presença viral ou antigênica, o que é mais fácil durante a fase de viremia, nos quatro primeiros dias de doença.

Isolamento do vírus

A partir do sangue cultivado em cultura de células VERO (de rim de macaco), HELA (de câncer uterino humano), clone C6/36 (linhagem de células procedentes de *Aedes albopictus*), ou de clone AP61 (células de *Aedes pseudoscutellaris*).[9,20] O vírus também pode ser isolado por inoculação do sangue a ser testado, via intracerebral, em camundongos lactentes, com posterior identificação pela imunofluorescência indireta ou pela reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), sendo esse método mais demorado e mais custoso do que os anteriores, além de exigir laboratório de biossegurança.[20] Em caso de óbito, o vírus poderá ainda ser isolado de fragmentos de órgãos, principalmente do fígado, obtidos por viscerotomia ou necropsia.[21]

Demonstração do vírus ou dos antígenos virais

No soro do paciente pelo ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzime linked immunosorbent assay*), utilizando-se anticorpos monoclonais, ou pela imunofluorescência indireta.[22] Os antígenos do vírus amarílico podem também ser demonstrados em fragmentos de tecido hepático, retirados *post-mortem* e fixados em formol, pela imuno-histoquímica.[21,23]

Detecção do acido ribonucleico viral pela reação em cadeia de

polimerase

No soro ou plasma do paciente e, também, em fragmentos de vísceras após a morte. Embora sendo um teste sensível, deve-se ter uma atenção cuidadosa nas manipulações em função da possibilidade de contaminação laboratorial, ocasionando resultados falso-positivos.[24] O risco de contaminação é bastante reduzido com a técnica quantitativa de transcriptase reversa-reação em cadeia de polimerase (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*), também chamada técnica de tempo real (*real-time*), quando a síntese do produto de amplificação é monitorada, permitindo a quantificação do vírus RNA na amostra, em tubo fechado, o que exclui a manipulação direta. Dessa forma, o teste RT-PCR, mais específico, vem substituindo com vantagem a PCR convencional.[22]

Os exames sorológicos visam demonstrar a presença do anticorpo antiamarílico no soro do paciente. Os testes sorológicos, porém, não permitem a diferenciação entre anticorpo induzido pela vacina daquele produzido contra a infecção pelo vírus selvagem. Por isso, para os testes convencionais, devem-se coletar duas amostras de sangue pareadas, uma na fase aguda e, outra, na convalescença, com intervalo de 2 semanas. Nesse caso, a conversão de negativo para positivo, ou a quadruplicação dos títulos de anticorpos, confirma o diagnóstico. Os testes mais empregados são:

- Captura do anticorpo IgM (MAC, *M antibody capture*): pelo método imunoenzimático, ELISA.[25] As IgM detectadas pelo ELISA (MAC ELISA) aparecem durante a primeira semana de doença, com nível máximo durante a segunda semana, declinando após alguns meses,[9] servem como marcadores para infecção recente ou atual. Para a correia interpretação, há de se conhecer a história da doença e os antecedentes de vacinação antiamarílica.[26] É o teste mais específico, rápido e precoce, podendo ser realizado nas primeiras horas, com apenas uma amostra de soro.[27] A presença de anticorpos IgM em uma única amostra de soro, coletada ao fim da fase aguda ou começo da convalescença, permite o diagnóstico presuntivo, enquanto o aumento do título em soro pareado é confirmatório[9]
- Teste de inibição da hemaglutinação: detecta os anticorpos inibidores da hemaglutinação, que começam a aparecer no terceiro ou quinto dia da fase virêmica, alcançam altos níveis (maiores que 1:640) e caem em 1 ano a níveis residuais que persistem durante anos.[28] Os anticorpos inibidores da hemaglutinação são pouco específicos, cruzam com outras arboviroses[29]
- Teste de fixação do complemento: detecta anticorpos fixadores do complemento, que aparecem mais tardiamente, a partir do sétimo dia, os títulos elevam-se lentamente e caem rápido em 6 a 12 meses. Também, produz reações cruzadas com outras arboviroses[29]
- Teste de neutralização: detecta anticorpos neutralizantes, que são específicos, aparecem no terceiro ou quinto dia e persistem por toda a vida, embora o título possa decrescer com o passar dos anos, garantindo a imunidade permanente.[29,30] São os anticorpos induzidos pela vacina e, por isso, o teste é positivo em pessoas vacinadas ou curadas da enfermidade.

Outro exame específico é o histopatológico, realizado *post-mortem,* em material de necropsia, ou de viscerotomia, confirmatório quando exibem as lesões anatomopatológicas típicas da febre amarela e/ou o antígeno viral, pela imuno-histoquímica.

Exames inespecíficos

Os exames inespecíficos servem para acompanhar a evolução clínica e avaliar a gravidade e o prognóstico. Eles estão descritos a seguir:

- Leucograma: leucopenia (na primeira semana), neutropenia relativa e linfocitose. Na vigência de complicações bacterianas, na convalescença e antes da morte, ocorre leucocitose. Contagem de plaquetas: plaquetopenia. Prolongamento do tempo de coagulação, tempo de sangramento e do tempo de protrombina. Velocidade de hemos sedimentação aumentada na segunda semana
- Exames bioquímicos do sangue: diminuição do colesterol, proteínas, globulinas, fibrinogênio e protrombina; elevação da bilirrubina total, com predomínio da direta, das aminotransferases, fosfatase alcalina, ureia e creatinina. A elevação média de AST e de ALT nas formas leves é de 192 e 117, respectivamente; de 929 e 351 nas formas moderadas e de 2.766 e 660, nas formas graves com óbito[17]
- Exame sumário de urina: colúria (bilirrubinúria e hematúria), proteinúria e cilindrúria.

Diagnóstico diferencial

Nas formas leves, é preciso fazer diagnóstico diferencial com a *influenza,* enxaqueca e doenças febris de origem infecciosa.

Nas formas moderadas, o diagnóstico diferencial é com malária, hepatite infecciosa, febre tifoide, septicemia e mononucleose infecciosa.

Nas formas graves, é necessário fazer diferenciação com malária, febre hemorrágica da dengue, outras doenças febris hemorrágicas, principalmente com a leptospirose, hepatites virais e febre negra de Lábrea.

Tratamento

Não existe ainda um tratamento específico para febre amarela. A interferona-gama prolongou o tempo de sobrevida e retardou o aparecimento da viremia e da hepatite em macacos *rhesus* infectados, mas não modificou a ocorrência de mortalidade.[31] A interferona-gama somente é efetiva antes da infecção ou poucas horas depois, sem muito valor exceto, precocemente, na profilaxia individual em pós-exposição conhecida, como em acidentes de laboratório.[9] Tem sido verificado um promissor efeito sinérgico *in vitro* de ribavirina e tiazofurina, carecendo ainda de experimentação *in vivo*.[32] O tratamento ainda é puramente de suporte e sintomático: repouso no leito e acompanhamento dos casos graves em unidade de terapia intensiva (UTI); correção da hipotensão, da desidratação e dos desequilíbrios acidobásico e eletrolítico, tendo-se o cuidado de evitar a hipervolemia, pelo perigo de edema agudo de pulmão em insuficiência renal aguda, ou quando há lesões cardíacas; correção da insuficiência renal aguda com diuréticos (furosemida) e, nos casos rebeldes a essa medida, com hemodiálise ou diálise peritoneal. Correção da acidose metabólica com o uso de bicarbonato; reposição das hemorragias com unidades de sangue fresco ou plasma. O tratamento com heparina ou com vitamina K é muito controvertido, com resultados conflitantes. O uso de cimetidina ou omeprazol IV pode reduzir o risco de hemorragia digestiva.[15] Deve-se tratar o choque, com reposição da volemia e uso de substâncias vasoativas (dopamina). Devem-se ainda tomar medidas de suporte contra insuficiência hepática, oferecendo nutrição adequada e prevenção da hipoglicemia com a aplicação de soro glicosado. Usam-se antitérmicos e analgésicos, evitando-se os salicilatos, por serem indutores de hemorragias. O controle da agitação psicomotora deve ser feito com emprego cuidadoso de sedativos, do tipo benzodiazepínicos, pelo risco potencial de efeito vasodilatador e hipotensor, além de poderem precipitar ou piorar a encefalopatia.[17] A redução do edema cerebral é feita com manitol e corticoides. Administra-se oxigênio. Combatem-se as infecções secundárias com antimicrobianos.

Esses cuidados gerais não têm impedido, no entanto, o desfecho fatal de casos graves.

Prevenção e controle

Existem vacinas preventivas contra a doença. No Brasil, desde 1937, utiliza-se aquela que contém vírus atenuado, utilizando a cepa 17-DD, procedente da amostra africana Asibi, desprovida de neuro e viscerotropismo e cultivada em ovos de galinha embrionados. É produzida pelo Laboratório Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, do Ministério da Saúde. É bastante eficaz e muito segura. Seu efeito protetor inicia-se no décimo dia pós-vacinal e permanece por no mínimo 10 anos. Esse tempo é o reconhecido no Certificado Internacional de Vacina contra a Febre Amarela. Entretanto, há estudos que revelam a presença de anticorpos protetores, em níveis elevados, por mais de 20 anos. As contraindicações para uso da vacina são: história de hipersensibilidade a substâncias presentes em ovos de galinha, idade inferior a 6 meses, gestação (exceto em situações de emergência epidemiológica), doença infecciosa aguda em estado febril (acima de 38,5°C) e estados de imunodepressão.[33]

Há dois desafios atualmente para o controle da febre amarela no Brasil:

- Reduzir a incidência da forma silvestre da doença que, sendo uma zoonose, não é passível de erradicação
- Manter nula a incidência da forma urbana, isto é, prevenir a sua reurbanização.

Quanto ao primeiro desafio, há um consenso sobre a necessidade de vacinação de todos os residentes e visitantes de áreas endêmicas, utilizando estratégia de unidades fixas e móveis de vacinação. Quanto ao segundo, há unanimidade quanto à necessidade de combater o mosquito *Aedes aegypti*,[34] porém não há consenso sobre a necessidade de vacinação de toda a população de áreas urbanas infestadas pelo *Aedes egypti*.

A luta contra o *A. aegypti* compreende medidas institucionais e comportamentais. Cabe ao poder público oferecer abastecimento adequado de água e coleta regular do lixo; estabelecimento de legislação sanitária municipal e fiscalização de seu cumprimento para abrigo de pneus usados e de material dos depósitos de ferro velho expostos à chuva; para colocação de areia, e não de água, nos vasos dos cemitérios; para limpeza de terrenos baldios; e aplicação de larvicidas nos depósitos não elimináveis de água. Entre as medidas comportamentais, há necessidade de educação sanitária intensa para que a população elimine os criadouros preferenciais do mosquito, como manter cobertura de caixas d' água, limpeza de quintais, evitando deixar expostos recipientes que possam acumular água, troca frequente da água de vasos de flores.[35]

Há consenso ainda quanto às medidas efetivas de vigilância epidemiológica de casos suspeitos (portadores de síndrome febril-íctero-hemorrágica procedentes de área endêmica de febre amarela silvestre), em área infestada pelo *A. aegypti* e de vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras, com a finalidade de exigir a apresentação de Certificado Internacional de Vacina, válido, de viajantes provenientes de países com área endêmica da doença. Da mesma forma, todos concordam quanto à necessidade do isolamento de doentes suspeitos, durante o período de viremia, com a finalidade de evitar a infecção de mosquitos *A. aegypti*, eventualmente existentes na área.

Não há concordância quanto à vacinação da população residente de áreas infestadas por *Aedes aegypti* e/ou por *Aedes albopictus*, principalmente após a ocorrência de dois fatos recentes muito importantes.

O primeiro refere-se aos óbitos de quatro pessoas associados à vacina: um em 1999, em Goiânia (GO), um em Americana (SP), em março de 2000,[36,37] um em Jacutiba (MG), em março de 2001 e outro em Três Passos (RS), em setembro de 2001. Mais alguns óbitos associados à vacina foram detectados em 2008 e 2009, durante a intensificação da vacinação nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Na literatura, são relatados casos de óbito associados à vacina nos EUA e na Austrália.[38] Recentemente, houve um óbito associado à vacina na Espanha. Em virtude desses fatos, a vacinação indiscriminada da população de área infestada por *Aedes aegypti* e/ou por *Aedes albopictus* foi reconsiderada e somente adotada quando o risco de transmissão urbana for elevado. Com o aprimoramento da vigilância epidemiológica, poder-se-ia admitir a ocorrência de um surto inicial da doença e instituir rapidamente a vacinação de bloqueio.

O segundo fato, ao contrário, fortalece a estratégia de vacinação mais ampla, pois foi constatada a necessidade de ampliação da área de risco de febre amarela silvestre, uma vez que houve transmissão em 2000, em regiões da Bahia e de São Paulo, e, em 2001, de Minas Gerais, infestadas por A. *aegypti* e que não apresentavam casos autóctones da forma silvestre há muitos anos. Ocorreu ainda, em 2001, no Oeste do Rio Grande do Sul, circulação do vírus com óbitos de macacos confirmados laboratorialmente. Nessa região também não havia registro de epizootias por febre amarela há mais de 20 anos. As áreas de risco para ocorrência de febre amarela silvestre estão se ampliando no Brasil, tornando mais difícil proteger os viajantes para essas áreas, com aplicação oportuna de vacina. Em 2008, em regiões dos estados de São Paulo e do Rio Grande do Sul, não consideradas áreas com circulação viral, foram registrados óbitos de primatas não humanos e casos e óbitos de seres humanos. Estas regiões passaram a ser áreas onde se recomenda a vacinação para pessoas residentes e para as que para elas se dirigem. Está também mais difícil identificar se os casos registrados são transmitidos por vetores silvestres ou vetores urbanos, em virtude da superposição de áreas infestadas pelas duas espécies de mosquitos.

Capítulo 327

Dengue

Arary da Cruz Tiriba

Introdução

Como fundamento e comprovação, é relatado um caso analisado em reunião clínica realizada no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" em São Paulo.

Identificação

N. N. N., 22 anos, sexo feminino, branca, solteira, auxiliar de enfermagem, natural de São Luís/MA e residente em São Paulo, no bairro do Capão Redondo. Os principais dados são:

- Data da internação: 13/02/2002
- Data da alta: 15/02/2002
- Quadro clínico: febre e dores no corpo há 5 dias
- História pregressa da moléstia atual (HPMA): há 5 dias dor de cabeça, dores no corpo e nas articulações, principalmente, no quadril. Evolui com febre alta (39,5°C) e dor ocular, motivos que a levaram a procurar atendimento médico. Prescritos dipirona e penicilina benzatina. Sem melhora e apresentando petéquias nos membros inferiores, foi encaminhada ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo
- Investigação sobre os diversos aparelhos: Nada digno de nota
- Antecedentes pessoais e familiares: nada digno de nota
- Antecedentes epidemiológicos: a paciente viajou, durante as férias, pelo Nordeste do Brasil, de 2 de janeiro de 2002 a 1º de fevereiro de 2002: 15 dias em São Luís/MA, 10 dias em Recife/PE e 5 dias em Fortaleza/CE. Após 8 dias do retorno, iniciaram-se as queixas. Negou contato com enchentes ou esgoto. Negou a presença de ratos ou outros animais nos perímetros próximos ao seu domicílio.

Exame físico de admissão

Bom estado geral, consciente e orientada. Corada, hidratada, acianótica, anictérica, eupneica e afebril. Na avaliação, constatou-se:

- Cabeça e pescoço: gânglios palpáveis na cadeia cervical, móveis, indolores, de 0,5 cm de diâmetro. Sangramento gengival de pequena intensidade
- Hemograma: hemoglobina: 12,1; hematócrito: 37%; 1.400 leucócitos (1b/46 s/50 linfo/2e); 91.000 plaquetas
- Bioquímica sérica: glicose (102), transaminase glutâmico-oxalacética (152), transaminase glutâmico-pirúvica (100), fosfatase alcalina (40), gamaglutamiltransferase (59), desidrogenase láctica (636), creatinofosfoquinase (55)
- Coagulograma:
  - Atividade de protrombina (AP): 98%
  - Tempo de protrombina (TP): 11,8 s
- Exame radiológico do tórax: sem alterações
- Coletada amostra para dengue (Instituto Adolfo Lutz): ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) reagente
- Alta hospitalar: 15 de fevereiro de 2002.

Nessa apresentação, ressalta-se que a descrição é mais rica nos antecedentes epidemiológicos do que, propriamente, na história da doença. Sem dúvida, a sintomatologia assinalada é escassa, o que foge à regra geral, pois um doente de dengue é queixoso, pelo menos, em relação à intensidade do padecimento.

As queixas relacionadas com as dores generalizadas, como na cabeça, nas articulações e nos olhos, foram analisadas. Essas queixas são comuns no início de infecções agudas, tanto por agentes virais como por bacterianos, por exemplo: *influenza*, febre reumática, brucelose etc. Entretanto, foram também assinaladas petéquias, o que reduz as suspeitas de dengue, direcionando-as para outras entidades, tais como: leptospirose, meningococcemia, mononucleose infecciosa, enteroviroses, riquetsioses (febre maculosa), febres hemorrágicas e, naturalmente, dengue.

Vale, também, considerar o parecer derivado da experiência do profissional da área médica. Tem-se, por exemplo, que incursionistas, recém-chegados de áreas endêmicas, não raramente apresentam infecções associadas, de igual período de incubação, de equivalência sintomática e de repercussão em saúde pública; essa associação deriva de exposição simultânea a muitas fontes de transmissão. Deve-se considerar, ainda, que pessoas que executaram esforços físicos ou que se submeteram à insolação durante o período de incubação de uma infecção podem apresentar um quadro clínico mais grave do que o habitual, talvez acompanhado de complicações não comuns. Por isso tudo é que se deve examinar todas as hipóteses cabíveis em cada caso, sejam elas isoladas ou simultâneas.

Neste nosso caso, a dengue, que tem o sugestivo apelido de *quebra-ossos*, com certeza não foi a primeira suspeita, apesar dos locais assinalados no histórico da paciente. O fato de ela ter sido medicada, no início, com penicilina benzatina, terapia inadequada à doença viral, indica que o diagnóstico inicial suposto foi, provavelmente, de infecção bacteriana (por estreptococo ou, talvez, por meningococo), demonstrando ainda que o primeiro médico não deve ter valorizado o conjunto informativo, e que, ao precipitar-se, prescreveu um antimicrobiano, sem levantar uma hipótese mais fundamentada. Essa situação é significativa, e dela podemos abstrair que nem todo profissional é hábil para o pronto diagnóstico, e a dengue mimetiza outros quadros clínicos.

Incubação

O adoecimento foi iniciado 8 dias após regresso do Nordeste. A última etapa, pelo roteiro de férias da paciente, foi em Fortaleza/CE. No primeiro momento, esse lugar poderia ser considerado o local da contaminação. Porém, o período de incubação da dengue é de 3 a 14 dias e, comumente, 5 a 7, o que significa que a paciente pode ter adquirido a infecção tanto em Fortaleza como em São Paulo, na volta. Provavelmente, ocorreu em São Paulo, pois o estado geral de uma pessoa recém-chegada de longa viagem frequentemente é de fadiga por causa dos passeios e do transporte, o que a torna mais vulnerável a adquirir uma infecção. O período pós-férias impõe alguns dias para recuperação física.

Nenhuma área do território nacional, na época do verão, está isenta do risco da dengue. No Sudeste, além das temperaturas elevadas, as chuvas intensas criam as condições favoráveis para a proliferação do *Aedes aegypti*, o mosquito transmissor da dengue. E a paciente retornou a São Paulo no mês de fevereiro, período conhecido como crítico pelo aumento de casos de leptospirose e dengue.

Pessoas que vivem ou percorrem um território marcado por endemia elevada, obviamente, estão sob risco. No mês de fevereiro, no Brasil, a endemicidade é mais ou menos parecida em todos os lugares, sendo as áreas mais populosas, de alta concentração demográfica, as ideais para o abrigo de mosquito de hábitos domiciliares e para o alastramento rápido da dengue.

Embora a dengue seja considerada uma doença que atinge pessoas de qualquer idade, condição social, raça e profissão, guardam-se ainda alguns mistérios a seu respeito, não suficientemente desvendados, como o fato de crianças de pouca idade estarem mais sujeitas à dengue hemorrágica ou o fato de o adulto estar mais inclinado à dengue hemorrágica durante uma infecção secundária.

Quanto ao modo de contaminação, a afirmação óbvia seria que essa contaminação deu-se por uma *picada do Aedes aegypti*. Porém, sendo a paciente profissional da saúde (trabalha em enfermagem), ela poderia também ter contraído a dengue por mecanismo acidental, uma picada de agulha, por exemplo, ao atender um doente febril, com dengue em fase inicial (viremia). Profissionais da área saúde estão sujeitos à aquisição de infecções transmitidas pelo sangue, em enfermarias, ou pelo contato com vísceras e humores, em salas de laboratório ou de necropsia. Como medida de cautela, deve-se perguntar ao paciente sobre os imunológicos e vacinas que já tomou. Por

exemplo, se já se submeteu, em alguma época (onde e quando), à aplicação de vacina antimalárica. Essa pergunta é muito importante por causa da interferência que ocorre, por reações cruzadas, nos resultados sorológicos, os quais exigem uma interpretação cuidadosa. Por isso, os exames laboratoriais devem ser feitos por instituições de referência, hábeis para a realização de provas seguras, como ELISA, reação em cadeia polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) e análise nucleotídica de sequenciamento. Felizmente, no caso citado, o diagnóstico se confirmou rapidamente, pois foi realizado no Instituto Adolfo Lutz.

E quanto ao tipo de dengue, acredita-se que a paciente apresentou a forma clínica mais temível, de elevada letalidade, a dengue hemorrágica. Não foi classificada nos casos clássicos, mas nos de menos gravidade. O sangramento de pouca expressão da gengiva acontece em qualquer caso de dengue, mas a hepatomegalia, a prova do laço e as alterações hematológicas e bioquímicas assinaladas são indicativas de que a doente adentrou a forma clínica hemorrágica, interrompida, tão somente, pela assistência hospitalar precisa e precoce. Felizmente, não houve extremo colapso circulatório e hipotensão.

Em resumo, o caso apresentado demonstra o quanto é importante, para a investigação de um caso de infecção, uma análise cuidadosa, que leva em consideração a exposição do paciente em locais assinalados por epidemia, bem como a conjuntura epidemiológica do momento.

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento[1]

Manifestações clínicas

A infecção por dengue causa uma doença cujo aspecto inclui desde formas clinicamente não aparentes até quadros graves de hemorragia e choque, que podem evoluir para o óbito.

Dengue clássica

A primeira manifestação é a febre, geralmente de 39 a 40°C, de início abrupto, associada a cefaleia, prostração, mialgia, artralgia, dor retro-orbitária e exantema maculopapular, acompanhado ou não de prurido. Podem ser observados anorexia, náuseas, vômitos e diarreia.

No final do período febril, podem surgir manifestações hemorrágicas como epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia, entre outras. Em casos mais raros, podem existir sangramentos maiores, como hematêmese, melena ou hematúria.

É importante diferenciar os casos de dengue clássica com manifestações hemorrágicas e/ou plaquetopenia dos casos de febre hemorrágica da dengue. Por exemplo, a presença de hemorragias não é exclusiva da febre hemorrágica da dengue, assim como podem ser observados quadros com plaquetopenia (inferior a 100.000/mm^3) com ou sem manifestações hemorrágicas.

Febre hemorrágica da dengue

As manifestações clínicas da dengue hemorrágica são as mesmas descritas para a dengue clássica, até que ocorra a defervescência, entre o terceiro e o sétimo dia, e a síndrome se instale. Evidencia-se o surgimento de manifestações hemorrágicas espontâneas ou provocadas, trombocitopenia (plaquetas: 100.000/mm^3 ou menos) e perda de plasma para o terceiro espaço.

Dengue com complicações

Corresponde a todo caso que não se enquadre nos critérios de febre hemorrágica da dengue e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória, dado o potencial de risco. Nessa situação, a presença de um dos itens a seguir caracteriza o quadro: alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a 50.000/mm^3, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global igual ou inferior a 1.000/mm^3 e óbito.

Manifestações clínicas menos frequentes incluem as neurológicas e as psíquicas, tanto em adultos como em crianças, caracterizadas por delírio, sonolência, coma, depressão, irritabilidade, psicose maníaca, demência, amnésia e outros sinais meníngeos, paresias, paralisias (polineuropatias, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré) e encefalite. Surgem no decorrer do período febril ou mais tardiamente, na convalescença.

Atendimento ao paciente com suspeita de dengue

A abordagem ao paciente com suspeita de dengue deve seguir uma rotina mínima de anamnese e exame físico. Essas informações são necessárias para o estadiamento e planejamento terapêutico adequados.

Caso suspeito de dengue

É suspeito todo paciente que apresente doença febril aguda com duração máxima de até 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não à presença de hemorragias. Além desses sintomas, ele deve ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou haja a presença de *Aedes aegypti*. Todo caso suspeito deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica.

A existência de sinais de alerta indica a possibilidade de gravidade do quadro clínico.

Os sinais de alerta da dengue são:

- Dor abdominal
- Vômitos persistentes
- Hipotensão postural
- Hipotensão arterial
- Pressão diferencial inferior a 20 mmHg (pressão arterial convergente)
- Hepatomegalia dolorosa
- Hemorragias importantes
- Extremidades frias, cianose
- Pulso rápido e fino
- Agitação e/ou letargia
- Diminuição da diurese
- Diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia Aumento repentino do hematócrito.

Todo paciente com suspeita de dengue deverá ser avaliado clinicamente, com ênfase na busca por sinais de alerta e no exame físico.

Anamnese

A história clínica deve ser a mais detalhada possível e os itens a seguir devem constar no prontuário:

- História da doença atual:
  - Cronologia dos sinais e sintomas
  - Caracterização das curvas febris
- Pesquisa de sinais de alerta
- Epidemiologia:
  - Presença de casos semelhantes no local de moradia ou de trabalho
  - História de deslocamento nos últimos 15 dias
- História patológica pregressa:
  - Doenças crônicas associadas: hipertensão arterial, diabetes melito, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doença grave do sistema cardiovascular, doença acidopéptica e doenças autoimunes
  - Uso de medicamentos, sobretudo antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, anti-inflamatórios e imunossupressores.

Exame físico

O exame físico geral inclui: ectoscopia, pressão arterial em *duas posições* (sentado/deitado e em pé), temperatura, ritmo respiratório e hidratação.

No exame físico, são avaliados:

- Pele: manifestações hemorrágicas, turgor, coloração
- Segmento torácico: pesquisa de derrame pleural ou pericárdico
- Segmento abdominal: pesquisa de hepatomegalia, dor e ascite
- Neurológico: orientado por história clínica, nível de consciência, sinais de irritação meníngea.

A prova do laço consiste em desenhar um quadrado de 2,5 cm de lado (ou uma área ao redor do polegar) no antebraço da pessoa e medir a pressão arterial (PA) nas posições sentado (PAS) e deitado (PAD) e em pé). Calcular o valor médio PAS + PAD/2. Insuflar novamente o manguito até o valor médio e manter por 5 min. Contar o número de petéquias no quadrado. A prova é considerada positiva se houver mais de 20 petéquias.

A prova do laço positiva não é patognomônica de febre hemorrágica da dengue, podendo ocorrer em outras situações clínicas que cursam com alteração da permeabilidade capilar ou trombocitopenia (idade avançada ou coagulopatias). A prova do laço é importante para a triagem de pacientes com potencial alteração da permeabilidade vascular. Não há contraindicações em doenças crônicas (diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica etc.).

Diagnóstico diferencial

Considerando que a dengue tem um amplo aspecto clínico, as principais doenças que fazem diagnóstico diferencial são: *influenza*, rubéola e outras doenças exantemáticas, meningococcemia, febre amarela, leptospirose, malária, hepatite infecciosa, hantavirose, riquetsioses. Além das doenças citadas, outros agravos devem ser considerados de acordo com a situação epidemiológica da região.

Estadiamento e tratamento

Os dados de anamnese e exame físico serão utilizados para estadiar os casos e para orientar as medidas terapêuticas cabíveis. É importante lembrar que a dengue é uma doença dinâmica, o que permite que o paciente evolua de um estágio a outro rapidamente. O manejo adequado dos pacientes depende do reconhecimento precoce de sinais de alerta, do contínuo monitoramento e reestadiamento dos casos e da pronta reposição hídrica. Com isso, torna-se necessária a revisão da história clínica, acompanhada do exame físico completo a cada reavaliação do paciente, com devido registro em instrumentos pertinentes (prontuários, ficha de atendimento, cartão de acompanhamento).

Os sinais de alerta e agravamento do quadro costumam ocorrer na fase de remissão da febre.

Não há tratamento específico para a dengue, o que o torna eminentemente sintomático ou preventivo das possíveis complicações. As drogas antivirais, a interferona-a e a gamaglobulina, testados até o momento, não apresentaram resultados satisfatórios que subsidiem sua indicação terapêutica.

Grupo A

A caracterização desse grupo está descrita a seguir:

- Febre por até 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostação, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia) e história epidemiológica compatível
- Ausência de manifestações hemorrágicas (espontâneas e induzidas, como a prova do laço)
- Ausência de sinais de alerta.

Esses pacientes devem ser atendidos preferencialmente nas unidades de atenção básica.

Para a conduta diagnóstica, os seguintes exames devem ser feitos:

- Exames específicos
  - A confirmação laboratorial é orientada de acordo com a situação epidemiológica:
    - Em períodos não endêmicos: solicitar o exame em todos os casos suspeitos
    - Em períodos endêmicos: solicitar o exame conforme a orientação da vigilância epidemiológica
  - Solicitar *sempre* na seguinte situação: gestantes (diagnóstico diferencial de rubéola)
- Exames inespecíficos

- Hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucograma: recomendado para pacientes que se enquadrem nas seguintes situações: gestantes, idosos (maiores de 65 anos); hipertensão arterial, diabetes melito, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doença grave do sistema cardiovascular, doença acidopéptica e doenças autoimunes
- Coleta no mesmo dia e resultado em até 24 h.

Para a conduta terapêutica, adotam-se as seguintes medidas:

- Hidratação oral: calcular o volume de líquidos de 60 a 80 mℓ/kg/dia, sendo um terço com solução salina, sendo iniciado com volume máximo. Para os dois terços restantes, orientar a ingestão de líquidos caseiros (água, sucos de fruta, soro caseiro, chás, água de coco etc.), utilizando-se os meios mais adequados à idade e aos hábitos do paciente. Especificar o volume a ser ingerido por dia. Por exemplo, para um adulto de 70 kg, orientar:
  - Primeiro dia: 80 mℓ/kg/dia (aproximadamente 6 ℓ)
    - Período da manhã: 1 ℓ de soro para reidratação oral (SRO) e 2 ℓ de líquidos caseiros
    - Período da tarde: 0,5 ℓ de SRO e 1,5 ℓ de líquidos caseiros
    - Período da noite: 0,5 ℓ de SRO e 0,5 ℓ de líquidos caseiros
  - Segundo dia: 60 mℓ/kg/dia: aproximadamente 4 ℓ, distribuídos ao longo do dia, de forma semelhante
    - A alimentação não deve ser interrompida durante a hidratação, mas administrada de acordo com a aceitação do paciente
    - Não existe contraindicação formal para o aleitamento materno
- Sintomáticos em casa:
  - Antitérmicos e analgésicos: o uso de antitérmicos é recomendado para todos os pacientes com febre, principalmente para crianças menores de 2 anos que tenham risco de convulsões
    - Dipirona: crianças (1 gota por quilo, no máximo, a cada 6 h, respeitando a dose máxima para peso e idade); adultos (20 a 40 gotas ou 1 comprimido de 500 mg, no máximo, a cada 6 h)
    - Paracetamol: crianças (1 gota por quilo no máximo, a cada 6 h, respeitando a dose máxima para peso e idade); adultos (20 a 40 gotas ou 1 comprimido de 500 a 750 mg no máximo, a cada 6 h)
    - Em pacientes de risco (crianças com convulsão febril, adultos com insuficiência cardíaca congestiva grave etc.) em que não haja resposta satisfatória à terapia antitérmica, com apenas um medicamento, pode-se utilizar dipirona e paracetamol alternadamente a cada 4 h
    - Em situações excepcionais, para pacientes com dor intensa, pode-se utilizar, nos adultos, o ácido mefenâmico na dose de 500 mg ou a associação de paracetamol e fosfato de codeína (7,5 a 30 mg), no máximo, a cada 6 h
    - Os salicilatos não devem ser administrados, pois podem causar sangramento e acidose metabólica
    - Não há subsídio científico que dê suporte clínico ao uso de anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides. Além disso, essas drogas podem aumentar a tendência hemorrágicas da dengue
    - Substâncias hepatotóxicas devem ser evitadas
  - Antieméticos
    - Metoclopramida: crianças (1 gota por quilo no máximo, a cada 8 h, respeitando a dose máxima para peso e idade); adultos (1 comprimido de 10 mg no máximo, a cada 8 h)
    - Bromoprida: crianças (1 gota por quilo no máximo, a cada 8 h, respeitando a dose máxima para peso e idade); adultos (1 comprimido de 10 mg no máximo, a cada 8 h)
    - Alizaprida: crianças (4 gotas por quilo no máximo, a cada 8 h, respeitando a dose máxima para peso e idade); adultos (1 comprimido de 50 mg no máximo, a cada 8 h)
  - Antipruriginosos: o prurido da dengue pode ser extremamente incômodo, mas é autolimitado, durando em torno de 36 a 48 h. A resposta à terapia antipruriginosa usual nem sempre é satisfatória, mas podem ser utilizadas as seguintes medidas:
    - Medidas tópicas: banhos frios, compressas com gelo, talcos mentolados, pasta d'água etc.
    - Substâncias de uso sistêmico: dexclorfeniramina (crianças: 0,15 mg/kg/dia, até a cada 6 h; adultos: 2 mg, até a cada 6 h); cetirizina (crianças de 6 a 12 anos: 5 mℓ [5 mg] pela manhã e 5 mℓ à noite; adultos: 10 mg, 1 vez/dia); loratadina (crianças: 5 mg, 1 vez/dia para paciente com peso igual ou inferior a 30 kg; adultos: 10 mg, 1 vez/dia)

- Orientar sobre sinais de alerta
- Retornar no primeiro dia sem febre sempre que possível para a população geral e obrigatoriamente para os pacientes nas situações especiais mencionadas anteriormente
- Todo paciente com dengue (e sua família) deve ser orientado sobre a possibilidade do aparecimento dos sinais de alerta e, no caso de apresentá-los, procurar imediatamente atendimento médico
- Para seguimento do paciente, recomenda-se a adoção do Cartão de Identificação do Paciente com Dengue, que é entregue após a consulta e em que constam as seguintes informações: dados de identificação, unidade de atendimento, data de início dos sintomas, PA em duas posições, prova de laço, hematócrito, plaquetas, sorologia, orientações sobre sinais de alerta e local de referência para atendimento de casos graves na região.

Grupo B

A caracterização do grupo B está descrita a seguir:

- Febre por até 7 dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia) e história epidemiológica compatível
- Manifestações hemorrágicas (espontâneas e induzidas, com a prova do laço) sem repercussão hemodinâmica
- Ausência de sinais de alerta.

Esses pacientes devem ser atendidos inicialmente nas unidades de atenção básica, podendo necessitar de leito de observação, na dependência da evolução.

Para a conduta diagnóstica, os exames que devem ser feitos são:

- Exames específicos: obrigatório
- Exames inespecíficos: hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucograma; obrigatório para todos os pacientes desse grupo; coleta e resultado no mesmo dia.

Para a conduta terapêutica, algumas medidas que devem ser tomadas estão relacionadas a seguir:

- Hidratação conforme recomendado para o grupo A, até o resultado do exame
- Sintomáticos (analgésicos, antitérmicos)
- Seguir conduta conforme resultados dos exames inespecíficos:
  - Paciente com hemograma normal: tratamento em regime ambulatorial, como para o grupo A
  - Paciente com hematócrito aumentado em até 10% acima do valor basal ou, na ausência desse, com as seguintes faixas de valores: crianças com taxa igual ou superior a 38% e igual ou inferior a 42%; mulheres com taxa igual ou superior a 40% e igual ou inferior a 44%; e homens com taxa igual ou superior a 45% e igual ou inferior a 50% e/ou plaquetopenia entre 50 e 100.000 células/mm^3 e/ou leucopenia inferior a 1.000 células/mm^3:
    - Tratamento ambulatorial
    - Hidratação oral *rigorosa* (80 mℓ/kg/dia), conforme orientado no grupo A
    - Sintomáticos
    - Orientar sobre sinais de alerta
    - Retorno para avaliação clinicolaboratorial em 24 h e reestadiamento
  - Paciente com hematócrito aumentado em mais de 10% acima do valor basal ou, na ausência desse, os seguintes valores: crianças com taxa superior a 42%; mulheres com taxa superior a 44%; homens com taxa superior a 50% e/ou plaquetopenia inferior a 50.000 células/mm^3:
    - Leito de observação em unidade de emergência ou unidade hospitalar ou unidade ambulatorial com capacidade de realizar hidratação venosa sob supervisão médica por período mínimo de 6 h
    - Hidratação oral supervisionada ou parenteral: 80 mℓ/kg/dia, sendo um terço do volume infundido nas primeiras 4 a 6 h e na forma de solução salina isotônica (Boxe *Hidratação parenteral*)
    - Sintomáticos
    - Reavaliação clínica e hamatócrito após a etapa de hidratação
    - Se normal, tratamento ambulatorial com hidratação rigorosa e retorno para reavalição clinicolaboratorial em 24 h
- Se resposta inadequada, repetir a conduta se a unidade tiver condições. Se não, manter hidratação parenteral até

transferência para unidade de referência.

Em todas essas situações, monitorar o aparecimento de sinais de alerta. O surgimento desses ou resposta inadequada à hidratação, isto é, aumento ou manutenção dos níveis de hematócrito, caracterizam indicação de internação. Pacientes com plaquetopenia inferior a 20.000/mm^3 sem repercussão clínica devem ser internados e reavaliados, clínica e laboratorialmente, a cada 12 h.

Hidratação parenteral

Calcular o volume de líquidos em 80 mℓ/kg/dia, sendo 1/3 na forma de solução salina e 2/3 com solução glicosada a 5%.

Por exemplo, para um adulto de 55 kg, prescrever: volume de 80 mℓ × 55 kg = 4.400 mℓ. O volume a ser prescrito é de 4.500 mℓ em 24 h, sendo 1.500 mℓ de soro fisiológico e 3.000 mℓ de soro glicosado a 5%. Há três fases:

- Primeira fase (4 h)
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ
- Segunda fase (8 h)
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ
- Terceira fase (12 h)
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ

Outra maneira de calcular o volume de hidratação é utilizar a fórmula 25 mℓ/kg para cada fase a ser administrada. Por exemplo, para o mesmo paciente:

- Primeira fase: 25 mℓ × 55 kg = 1.375 mℓ. O volume prescrito é de 1.500 mℓ em 4 h
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ
- Segunda fase: 25 mℓ × 55 kg = 1.375 mℓ. O volume prescrito é de 1.500 mℓ em 8 h
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ
- Terceira fase: 25 mℓ × 55 kg = 1.375 mℓ. O volume prescrito é de 1.500 mℓ em 12 h
  - Soro fisiológico: 500 mℓ
  - Soro glicosado a 5%: 1.000 mℓ

A reposição de potássio dever ser iniciada, quando observado o início de diurese acima de 500 mℓ ou 30 mℓ/h.

Grupos C e D

A caracterização desses grupos está descrita a seguir:

- Febre por até 7 dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia) e história epidemiológica compatível
- Presença de algum sinal de alerta
- Choque
- Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes.

Esses pacientes devem ser atendidos inicialmente em qualquer nível de complexidade, sendo obrigatório início de hidratação venosa até sua transferência para unidade de referência, se houver necessidade.

Para a conduta diagnóstica, os exames são:

- Exames específicos: obrigatório
- Exames inespecíficos:
  - Hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucograma e outras, conforme necessidade (gasometria, eletrólitos, transaminases, albumina, radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome)
  - Outros, orientados pela história e evolução clínica: ureia, creatinina, glicose, eletrólitos, provas de função hepática, liquor, urina etc.

Para a conduta terapêutica, as medidas são:

- Grupo C: paciente sem hipotensão
  - Leito de observação em unidade com capacidade de realizar hidratação venosa sob supervisão médica por período mínimo de 24 h
  - Hidratação intravenosa imediata: 25 mℓ a cada 4 h, sendo um terço desse volume na forma de solução salina isotônica
  - Sintomáticos
  - Reavalição clínica e de hematócrito após 4 h e de plaquetas após 12 h
  - No caso de melhora clínica e laboratorial, iniciar etapa de manutenção com 25 mℓ/kg em cada uma das etapas seguintes (8 e 12 h)
  - Se houver resposta inadequada, repetir a conduta anterior, reavaliando ao fim da etapa. A prescrição pode ser repetida por até 3 vezes
  - Havendo melhora, passar para etapa de manutenção com 25 mℓ/kg em cada uma das etapas seguintes (8 e 12 h)
  - Se resposta for inadequada, tratar como paciente com hipotensão
- Grupo D: paciente com hipotensão
  - Iniciar a hidratação parenteral com solução salina isotônica (20 mℓ/kg/h) imediatamente, independente do local de atendimento. Se necessário, repetir por até 3 vezes
  - Leito de observação em unidade com capacidade de realizar hidratação venosa sob supervisão médica por período mínimo de 24 h
  - Sintomáticos
  - Reavaliação clínica (a cada 15 a 30 min) e hematócrito após 2 h
  - Se houver melhora, tratar como paciente sem hipotensão
  - Se a resposta for inadequada, avaliar hemoconcentração
  - Hematócrito em ascensão: utilizar expansores plasmáticos (albumina na dose de 3 mℓ/kg/h ou coloides artificiais)
  - Hematócrito em queda:
    - Investigar hemorragias e transfundir concentrado de hemácias se necessário
    - Investigar coagulopatias de consumo e discutir conduta com especialista, se necessário
    - Investigar hiperidratação (sinais de insuficiência cardíaca congestiva) e tratar com diuréticos, se necessário
  - Em ambos os casos, se a resposta for inadequada, encaminhar para a unidade de cuidados intensivos
  - Monitoramento laboratorial:
    - Hematócrito a cada 2 h, durante período de instabilidade hemodinâmica, e a cada 4 a 6 h nas primeiras 12 h após estabilização do quadro
    - Plaquetas a cada 12 h.

Algumas considerações são muito importantes, como as relacionadas a seguir:

- Não efetuar punção ou drenagem de derrames serosos ou outros procedimentos invasivos
- A utilização de acesso venoso central é excepcional, indicada em alguns casos graves de choque que não revertam após as medidas recomendadas, para monitoramento da pressão venosa central
- A reposição de potássio deve ser iniciada, uma vez observado o início de diurese acima de 500 mℓ ou 30 mℓ/h
- Com a resolução do choque, há reabsorção do plasma extravasado que se manifesta por queda adicional do

hematócrito após a suspensão da hidratação parenteral. Essa reabsorção poderá causar hipervolemia, edema pulmonar ou insuficiência cardíaca, caso sejam administrados mais líquidos, requerendo vigilância clínica redobrada.

Outros distúrbios eletrolíticos e metabólicos que podem exigir correção específica

Em pacientes chocados que não respondem conforme o esperado, deverão ser realizadas, periodicamente, gasometria arterial, dosagem de eletrólitos, ureia e creatinina. Dessa forma, será possível estimar a magnitude do déficit de eletrólitos e determinar a presença e o grau de acidose. Geralmente, reposição precoce do volume de líquido perdido corrige a acidose metabólica.

Em pacientes chocados que não respondem a duas etapas de expansão e atendidos em unidades que não dispõem de gasometria, a acidose metabólica poderá ser minimizada com a difusão de 40 mℓ de bicarbonato de sódio 8,4% durante a terceira tentativa de expansão.

Critérios de alta hospitalar

Os pacientes precisam preencher todos os seis seguintes critérios:

- Ausência de febre durante 24 h, sem uso de terapia antitérmica
- Melhora visível do quadro clínico
- Hematócrito normal e estável por 24 h
- Plaquetas em elevação e acima de 50.000/mm^3
- Estabilização hemodinâmica durante 24 h
- Derrames cavitários em reabsorção e sem repercussão clínica.

Confirmação laboratorial

O diagnóstico sorológico tem as seguintes características:

- Método de escolha para o diagnóstico da dengue
- Detecta anticorpos antidengue
- Coleta *a partir do sexto dia* do início dos sintomas
- A técnica disponível nos laboratórios centrais do país é o ELISA
- Outras técnicas, como inibição de hemaglutinação e teste de neutralização, não são utilizadas na rotina.

O diagnóstico por detecção de vírus ou antígenos virais tem as características a seguir:

- Isolamento viral: seu uso deve ser orientado pela vigilância epidemiológica com o objetivo de monitorar os sorotipos circundantes
- Coleta até o quinto dia de início dos sintomas
- Detecção de antígenos virais pela imuno-histoquímica de tecidos
- Diagnóstico molecular feito por transcriptase reversa-reação em cadeia de polimerase (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*).

O diagnóstico laboratorial nos óbitos suspeitos tem as seguintes características:

- Todo óbito dever ser investigado
- Deve-se coletar sangue para isolamento viral e/ou sorologia e tecidos para estudo anatomopatológico e isolamento viral
- O procedimento deve ser feito tão logo seja constatado o óbito, e os fragmentos de fígado, pulmão, baço, gânglios, timo e cérebro devem ser retirados
- Para isolamento viral, o material deve ser colado em recipiente estéril, enviado imediatamente para o laboratório, acondicionado em nitrogênio líquido ou gelo seco. Caso não seja possível o envio imediato, acondicionar em geladeira (4°C) por até 6 h
- Para a histopatologia, o material deve ser colocado em frasco com formalina tamponada, mantido e

transportando em temperatura ambiente.

Classificação final do caso

A padronização da classificação de casos permite a comparação da situação epidemiológica entre diferentes regiões. A classificação é retrospectiva; para sua realização, devem ser reunidas todas as informações clínicas e laboratoriais do paciente, conforme descrito a seguir.

Caso confirmado de dengue clássica

É o caso suspeito confirmado laboratorialmente. Em curso de uma epidemia, a confirmação pode ser feita pelos critérios clinico-epidemiológicos, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter *confirmação laboratorial*.

Caso confirmado de febre hemorrágica da dengue

É o caso em que todos os critérios a seguir estão presentes:

- Febre ou história de febre recente de 7 dias ou menos
- Trombocitopenia (igual ou inferior a 100.000/mm^3 ou menos)
- Tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, e sangramentos de mucosas, do trato gastrintestinal e outros
- Extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando um aumento de 20% sobre o basal na admissão ou queda do hematócrito em 20%, após o tratamento; ou presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia.

A dengue hemorrágica pode ser classificada, de acordo com sua gravidade em:

- Grau 1: febre acompanhada de sintomas inespecíficos e sem manifestações hemorrágicas espontâneas. A única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva ou sangramento no local de punção venosa (manifestações hemorrágicas provocadas)
- Grau 2: febre acompanhada de sintomas inespecíficos e com manifestações hemorrágicas espontâneas (petéquias, equimoses, sangramentos: gengival, tubo digestivo, mucosa conjuntival, vaginal e na urina)
- Grau 3: febre acompanhada de sintomas inespecíficos, com manifestações hemorrágicas espontâneas e colapso circulatório. Surgem, subitamente, sinais de insuficiência circulatória, tais como: pulso rápido e fraco, diminuição da pressão em 20 mmHg ou menos, hipotensão, pele pegajosa e pele fria e inquietação. Se o paciente não for tratado nesse estágio inicial do choque, evoluirá para o choque profundo
- Grau 4: choque profundo com PA e pulso imperceptíveis.

Capítulo 328

Hepatites por Vírus

Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa

Introdução

Hepatites virais são infecções sistêmicas em que as manifestações clínicas predominantes são decorrentes da lesão e disfunção hepática, causadas por esses vírus.

Os vírus das hepatites podem causar uma ampla variedade de manifestações clínicas, que vão desde estado de portador assintomático do vírus até outras formas de doença, como hepatite aguda, fulminante ou crônica e cirrose hepática. Há ainda a possibilidade do surgimento de carcinoma hepatocelular como consequência da infecção pelos vírus das hepatites B e C ou B/delta.

São cinco os principais agentes infecciosos causadores das hepatites virais agudas ou crônicas: os vírus das hepatites A, B, C, D e E. De forma geral, esses vírus são chamados de vírus hepatotrópicos, pois têm tropismo especial pelo fígado e causam manifestações clínicas predominantemente hepáticas. As características gerais desses vírus podem ser observadas na Tabela 328.1.

Outros agentes infecciosos virais também podem causar hepatite: vírus EB, citomegalovírus, herpes simples vírus, vírus da febre amarela e vírus da dengue. De forma geral, esses últimos não são considerados hepatotrópicos e apesar de causarem quadros de hepatite aguda, não são considerados hepatotrópicos e não serão discutidos nesse capítulo.[1]

Em 1994, foi identificado um agente associado à hepatite viral de transmissão entérica, que foi denominado vírus da hepatite F.[2] Posteriormente, outros grupos de pesquisadores não conseguiram reproduzir os resultados publicados.

As hepatites virais constituem importante problema de saúde pública, em todo o mundo.

Nos EUA, dados recentes do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) têm revelado uma expressiva queda do número de casos de hepatites agudas A, B e C, nos últimos anos.[3]

Naquele país, atribui-se essa queda a uma intensificação do programa de vacinação contra as hepatites A e B e a programas de orientação educacional, dirigidos à população de usuários de drogas, no que se refere à prevenção da hepatite C.[3]

São escassos no Brasil os dados sobre a incidência de casos de hepatites virais agudas. Também no Brasil, acredita-se que a maioria dos casos sejam causados pelo vírus da hepatite A.[4]

A infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C também constituem importante problema de saúde pública em todo o mundo. Acredita-se que cerca de 350 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite B[5] e cerca de 170 milhões de pessoas apresentem-se cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C, em todo o mundo.[6]

Aspectos clínicos e evolutivos das hepatites virais

Hepatite viral aguda

As características clinicoevolutivas das diferentes hepatites virais agudas são bastante semelhantes, o que nos permite do ponto de vista prático, analisá-las de forma conjunta.

Considera-se a fase aguda dessa doença, o período compreendido entre o início dos sintomas até o sexto mês de

doença.

Pelo menos cinco diferentes agentes virais poderão causar hepatite viral aguda: os vírus das hepatites A, B, C, D e E.

Tabela 328.1 Características gerais das hepatites virais.

Parâmetros	A	B	C	D	E
Vírus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Família	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Delaviridae	Hepeviridae
Ácido nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Período de incubação	15 a 50 dias	28 a 160 dias	4 a 160 dias	Variável	15 a 45 dias
Forma crônica	Não	Sim	Sim	Sim	Rara
Vacina	Sim	Sim	Não	Hepatite B	Não

DNA = ácido desoxirribonucleico; VHA = vírus da hepatite A; VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; VHD = vírus da hepatite D; VHE = vírus da hepatite E; RNA = ácido ribonucleico.

Sintomas

A apresentação clínica das hepatites virais agudas poderá variar de quadros subclínicos-oligossintomáticos, a quadros graves, com insuficiência hepática e óbito.

Não há características clínicas inequívocas que nos permitam distinguir os diferentes tipos de hepatites. No entanto, certas características epidemiológicas poderão sugerir etiologias específicas.

As hepatites virais agudas podem ter sua apresentação clínica dividida em quatro estágios clínicos: períodos de incubação, pré-ictérico e ictérico e convalescença.[7]

O *período de incubação* varia para os diferentes tipos de vírus:

- Hepatite A: período de incubação de cerca de 21 dias (15 a 50 dias)
- Hepatite B: período de incubação de cerca de 60 dias (28 a 160 dias)
- Hepatite C: período de incubação de cerca de 60 dias (14 a 160 dias)
- Hepatite E: período de incubação de cerca de 40 dias (15 a 45 dias).

O período de incubação da hepatite D (delta) não é bem estabelecido. Acredita-se que seja semelhante ao da hepatite B. Durante o período de incubação, o paciente é assintomático. Os sintomas iniciais da hepatite aguda são inespecíficos.

Na *fase pré-ictérica*, o paciente poderá apresentar febre, astenia, mal-estar, cefaleia, dores musculares, sintomas digestivos como náuseas, vômitos e eventualmente leve dor em hipocôndrio direito. Os sintomas dessa fase geralmente duram de 3 a 15 dias.

A febre é um sintoma mais comum na hepatite A do que nas outras hepatites. A febre atenua-se ou desaparece com o surgimento da icterícia.

Cerca de 5 a 15% dos pacientes poderão apresentar manifestações extra-hepáticas nessa fase, como *rash* cutâneo, artrite/artralgia, poliarterite nodosa, fenômeno de Raynaud e glomerulonefrite. Esses sintomas estão mais associados à hepatite B.

Na *fase ictérica*, a icterícia poderá ocorrer em 20 a 50% dos casos. Nessa ocasião, observam-se escurecimento da urina e clareamento das fezes. A acolia fecal, por vezes, se acompanha de prurido cutâneo.

Nesse período, a febre e a artralgia costumam desaparecer, persistindo os sintomas digestivos.

A icterícia costuma regredir em um período variável de 2 a 8 semanas.

A *fase de convalescença* caracteriza-se pelo desaparecimento gradual dos sintomas e alterações laboratoriais.

Em algumas situações, durante a evolução aguda das hepatites virais, há o aparecimento de insuficiência

hepática e encefalopatia, que caracterizam a chamada hepatite fulminante.

São dados sugestivos de gravidade os vômitos repetidos e a febre prolongada. Os sintomas precoces dessa forma de doença são sonolência, apatia, distúrbios de personalidade. Eventualmente são observados quadros de agitação psicomotora.

A maioria dos casos de hepatite fulminante é causada pelo vírus da hepatite B. O vírus da hepatite A é uma causa incomum de hepatite fulminante.

Essa apresentação da doença pode ocorrer no início da doença ou mesmo mais tardiamente.

Exame físico

As alterações do exame físico, dessa fase, podem ser discretas ou mesmo ausentes. A icterícia poderá ser observada quando o nível de bilirrubina total exceder 3 mg/dℓ.

A palpação do abdome poderá revelar fígado discretamente aumentado e doloroso. Esplenomegalia discreta poderá ser observada em 5 a 25% dos casos.[7]

Ascite, aranhas vasculares e edema não são observados na fase aguda da doença, a não ser em casos mais prolongados, após o desenvolvimento de necrose hepática subaguda e insuficiência hepática. A adenomegalia é rara e, quando ocorre, costuma ser discreta.

As formas fulminantes cursam com aparecimento de sinais neurológicos: confusão mental, sonolência, asterixe (*flapping*), agitação psicomotora e até coma.[8] Na hepatite fulminante, eventualmente observam-se também hemorragias.

Exames laboratoriais

As alterações laboratoriais observadas nas hepatites virais são bastantes características.

A alteração mais típica é a elevação das aminotransferases: aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). A elevação observada poderá ser de até 10 vezes o valor de referência laboratorial.[7,8]

A elevação de transaminases poderá preceder de 7 a 10 dias o início dos sintomas e atingir o máximo cerca de 1 semana após seu início.

Nas hepatites benignas, a ALT é superior à AST. Nas graves, o inverso poderá ser observado.

Durante a fase ictérica e na convalescença, os níveis de ALT e AST costumam diminuir rapidamente (em até 75% de seu valor, por semana), mas permanecem ainda levemente elevados, por várias semanas após o desaparecimento dos sintomas gerais.

As bilirrubinas elevam-se na hepatite aguda viral. Geralmente ocorre um aumento proporcional de bilirrubina direta e indireta.

Elevações mais expressivas da bilirrubina direta sugerem colestase e elevações mais expressivas da bilirrubina indireta (superior a 80%) sugerem hemólise.

A fosfatase alcalina e a gamaglutamiltransferase estão pouco elevadas (de uma a três vezes o valor normal). Elevações acima desse nível sugerem colestase.

O tempo de protrombina é geralmente normal na hepatite viral aguda e seu prolongamento é sugestivo de quadro necrótico hepático mais importante. Quando o tempo de protrombina é maior que 100 s e o nível de bilirrubina maior que 17 mg/dℓ, configura-se quadro hepático grave e o paciente deverá ser encaminhado para avaliação por grupo de transplante hepático.[7]

Os níveis de hemoglobina, albumina e globulina costumam estar normais nas hepatites virais agudas. A contagem leucocitária é geralmente normal ou pouco diminuída. A contagem plaquetária está normal, a não ser nas formas de hepatite fulminante, nas quais ocorre diminuição de seu número.

Eventualmente observa-se hematúria ou proteinúria discretas, nas formas benignas de hepatite viral aguda. Nas hepatites graves, ou com intensa icterícia, aconselha-se proceder às dosagens de ureia e creatinina sérica, pois raros casos de insuficiência renal foram observados em hepatite viral aguda.[9]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico das hepatites virais agudas baseia-se em dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

O diagnóstico etiológico específico, no entanto, depende de testes sorológicos.

Além dos vírus hepatotrópicos clássicos (hepatites A, B, C, D e E), outros vírus podem, em pacientes imunodeprimidos ou mesmo em imunocompetentes, determinar quadros clínicos sugestivos de hepatites virais.

Dentre eles, destacam-se o vírus da febre amarela, os herpes-vírus (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes simples tipos 1 e 2, herpes humano tipo 6, varicela-zóster), os vírus do sarampo, rubéola, vírus Coxsackie B e adenovírus.[10] A doença hepática associada a esses vírus é, de maneira geral, leve e de curta duração.

O diagnóstico diferencial das hepatites virais engloba ainda infecções bacterianas (pneumonia pneumocócica, leptospirose, lues), intoxicação medicamentosa (paracetamol, isoniazida) ou por toxinas (álcool), doenças hepáticas (colestase, doença de Wilson).[7]

Hepatite A

Alguns aspectos epidemiológicos podem diferenciar a hepatite A das outras hepatites virais. Essa infecção é observada de forma mais frequente em ambientes de baixo nível educacional ou de baixa renda, onde as condições de saneamento sejam mais precárias ou em condições onde haja aglomerados populacionais.

Dissemina-se principalmente por meio de: (1) água ou alimentos contaminados; (2) após enchentes ou desastres naturais; (3) em instituições como creches e asilos. Frequentemente ocasiona surtos.

Homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas injetáveis ilícitas também constituem grupos de maior risco para a aquisição dessa infecção. A transmissão dessa infecção por transfusão de sangue é muito rara.

No Brasil, Clemens *et al.*[11] analisaram a soroprevalência da hepatite A em aproximadamente 3.600 indivíduos, entre 1 e 40 anos de idade, em quatro diferentes capitais do país, e obtiveram uma soroprevalência geral de 64,7%. O padrão foi muito heterogêneo, sendo alto nas regiões Norte (92,8%) e Nordeste (76,5%), enquanto endemicidades menores foram observadas no Sul e no Sudeste (55,7%).

De modo geral, essa infecção não é tão prolongada e debilitante como a hepatite B. Raramente pode evoluir com colestase prolongada ou recaídas.[12]

O diagnóstico de hepatite A aguda é realizado mediante detecção de anticorpos anti-HAV, da classe IgM.

Já no início da infecção detectam-se anticorpos das classes de imunoglobulina (Ig) G e M (Figura 328.1). Após 3 a 6 meses da infecção aguda, desaparecem os anticorpos IgM e persistem os da classe IgG, o que confere imunidade definitiva para essa infecção.

Hepatite B

A hepatite B, de forma geral, é uma doença mais grave que a hepatite A. Sua forma aguda tende a ser mais prolongada e essa doença tende a se tornar crônica.

Do ponto de vista clínico, porém, não é possível distinguir entre essas duas infecções durante a fase aguda de doença. A ocorrência de febre, *rash* cutâneo, artrite durante a fase pré-ictérica, podem sugerir hepatite viral aguda pelo HBV.[7]

Alguns dados epidemiológicos podem auxiliar no diagnóstico.

Essa doença tende a ocorrer na forma de casos esporádicos e mais raramente sob a forma de surtos.

Os principais mecanismos de sua transmissão são: transmissão materno-fetal, transmissão parenteral e relacionamento sexual. É uma infecção frequente em pessoas que receberam transfusão de sangue, em pacientes em regime de hemodiálise, em pacientes que estão em tratamento oncológico, em profissionais da área da saúde, usuários de drogas injetáveis, em pessoas com múltiplos parceiros sexuais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo já tenham tido contato com o vírus da hepatite B (VHB), e que cerca de 400 milhões sejam portadores crônicos dessa doença.[5] Os estudos epidemiológicos sobre hepatite B no Brasil são escassos e, em geral, ocuparam-se de grupos populacionais específicos. Estudo de base populacional realizado no município de São Paulo detectou portadores crônicos em 1,02% (AgHBs +).[13] De acordo com dados do Ministério da Saúde, a prevalência de antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) em nosso país varia entre 1 e 8% (Figura 328.2). Algumas áreas são consideradas de alto risco, como oeste do Paraná e certas regiões da Amazônia.

Outro estudo avaliou a prevalência de marcadores de infecção prévia pelo VHB (anti-HBc Total) em três regiões brasileiras, a saber, regiões Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal. A presença desse marcador variou de 1,6 a 3,2% da população analisada, a depender da faixa etária ou da região analisada.[14]

O diagnóstico de infecção por esse vírus deve ser realizado por meio de testes sorológicos (Figuras 328.3 e 328.4).[7] Na fase aguda da doença há o aparecimento do AgHBs. Esse antígeno já é detectado na fase de incubação dessa doença, antes do aparecimento de sintomas. Geralmente persiste durante toda a doença aguda e desaparece na fase de convalescença. A detecção do anticorpo contra o antígeno *core* da hepatite B (anti-HBc) da classe IgM é também importante no diagnóstico de doença aguda. Esse anticorpo surge precocemente na fase de doença e seus títulos caem rapidamente cerca de 6 meses após a doença.

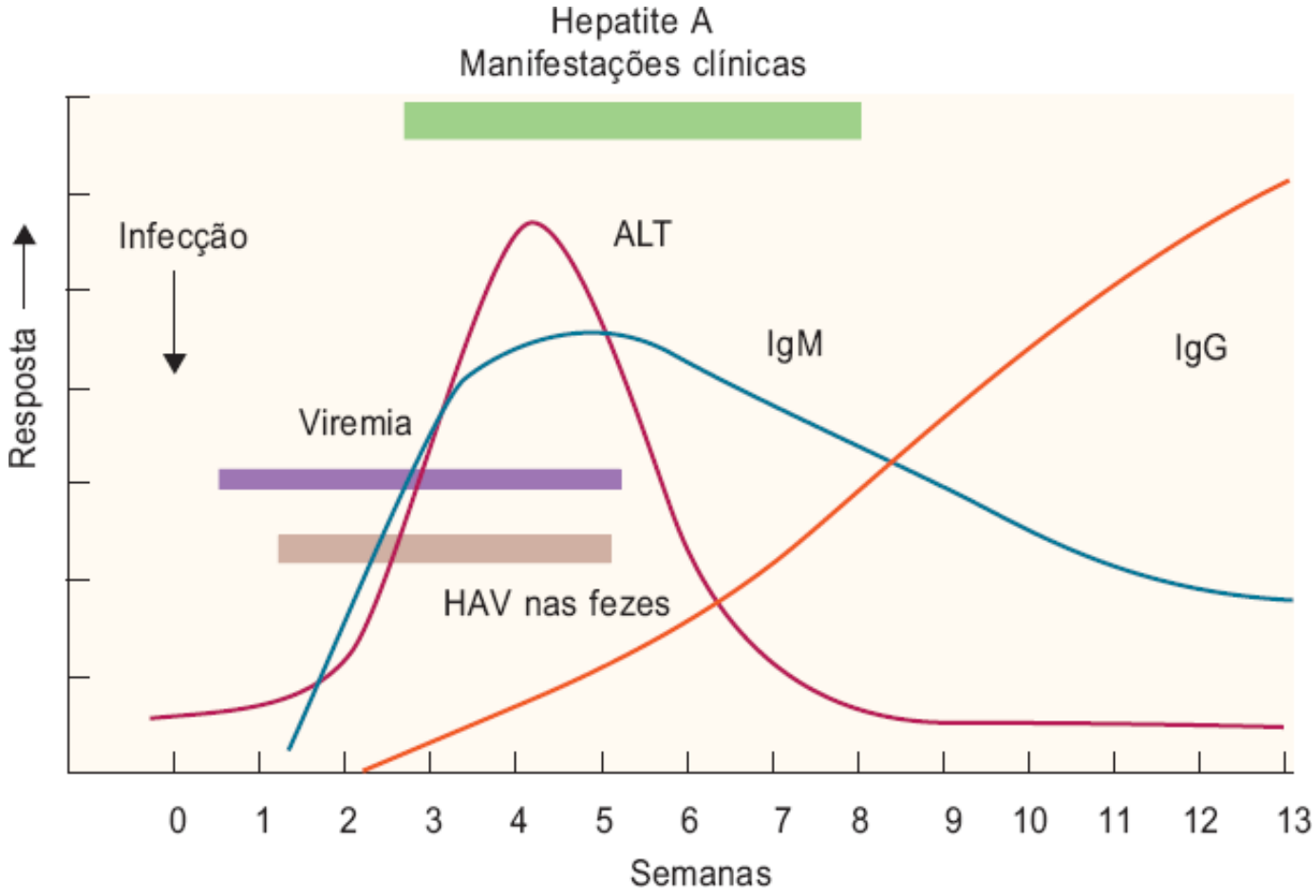

Figura 328.1 Evolução da hepatite A. ALT = alanina aminotransferase; HAV = vírus da hepatite A; IgG = imunoglobulina G; IgM = imunoglubulina M.

Figura 328.2 Prevalência de marcadores da hepatite B no Brasil.[15–17]

Nessa fase ainda surge o antígeno e da hepatite B (AgHBe) e é possível identificar o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) viral por técnicas de biologia molecular. São marcadores de replicação viral. O aparecimento do anticorpo contra o antígeno e da hepatite B (anti-HBe) e desaparecimento do AgHBe são indicativos do processo de resolução da infecção. Cerca de 5 a 10% dos pacientes que adquirem essa infecção na vida adulta não conseguem eliminar definitivamente o AgHBs e tornam-se portadores crônicos do AgHBs.[18]

A maioria dos portadores crônicos são assintomáticos e apresentam formas leves de envolvimento hepático.[18] Deve-se suspeitar de infecção crônica por esse vírus, quando o AgHBs e o AgHBe persistem por mais de 6 meses após a infecção aguda.

A presença do AgHBs na vigência de um quadro de hepatite aguda não significa que o HBV seja o responsável pelo quadro agudo. Poderá acontecer uma hepatite aguda, por outra etiologia, em paciente com infecção crônica pelo HBV. O estabelecimento do diagnóstico dessa outra afecção aguda é fundamental no sentido de que se esclareça a concomitância de diagnósticos.

Hepatite C

A hepatite C foi durante muitos anos conhecida como hepatite não A não B.

Estimativas atuais da OMS avaliam que cerca de 170 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC*),* em todo o mundo.[6,19]

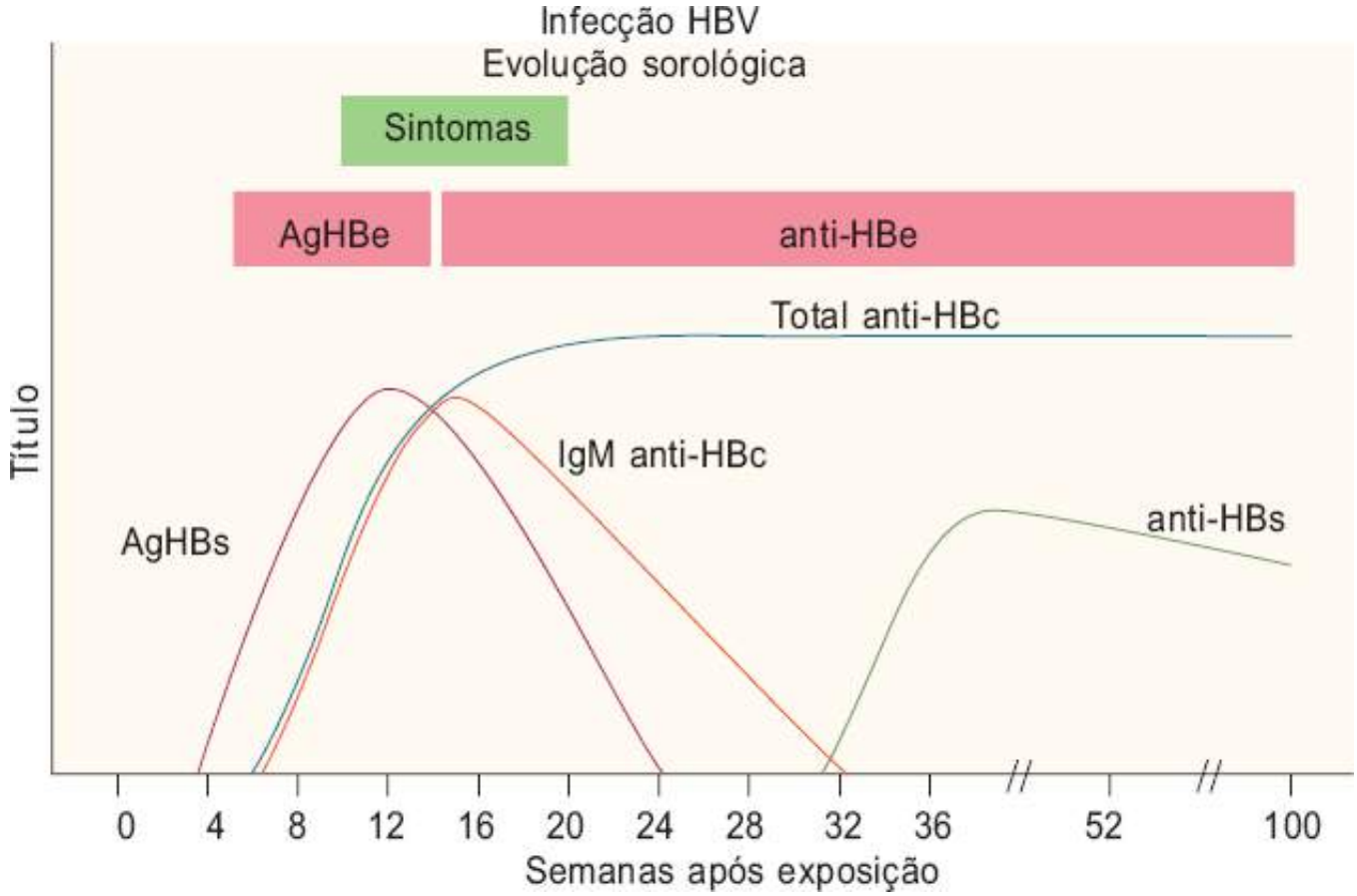

Figura 328.3 Infecção aguda pelo vírus da hepatite B (HBV) com resolução sorológica. AgHBe = antígeno e da hepatite B; AgHBs = antígeno de superfície da hepatite B; anti-HBc = anticorpo contra o antígeno *core* da hepatite B; anti-HBe = anticorpo contra o antígeno e da hepatite B; anti-HBs = anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

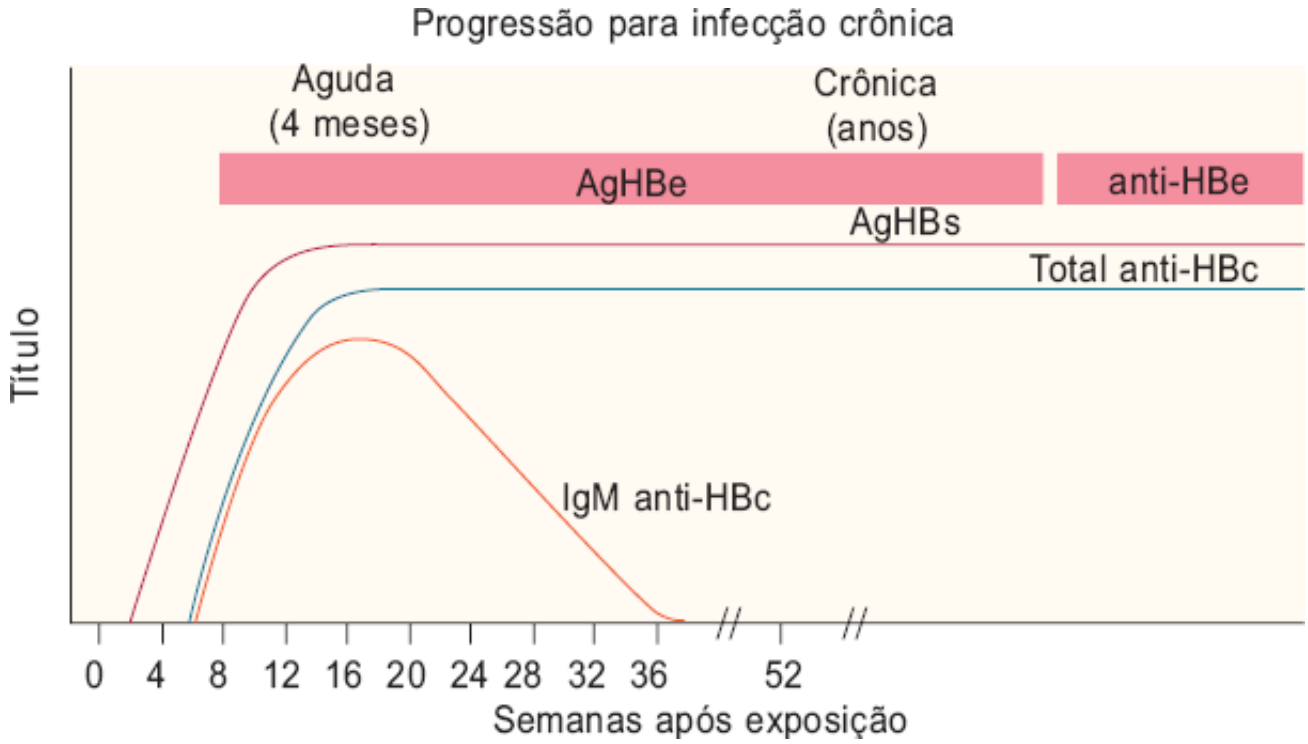

Figura 328.4 Hepatite B crônica: evolução sorológica. AgHBe = antígeno e da hepatite B; AgHBs = antígeno de superfície da hepatite B; anti-HBC = anticorpo contra o antígeno *core* da hepatite B; anti-HBe = anticorpo contra o antígeno e da hepatite B; IgM = imunoglobulina M.

Sua prevalência varia em diferentes regiões do mundo.

Algumas regiões do mundo apresentam baixa prevalência dessa infecção como a Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%). Outras regiões apresentam prevalência mais elevada, como os EUA

(1,8%), Japão (1,5 a 2,3%) ou Itália (2,2%).[6,19]

As regiões com prevalências mais elevadas são encontradas na Africa ou Ásia. Na China essa prevalência é estimada em 3,2% da população. É no Egito onde se observa a maior prevalência dessa infecção, de 22%.[19,20]

No Brasil, a maioria dos estudos avalia a prevalência dessa infecção em doadores de sangue ou outros grupos populacionais específicos, com resultados que variam nas diferentes regiões do Brasil. Estudo de base populacional realizado no município de São Paulo identificou prevalência de 1,42% (anti-HCV +) entre as pessoas analisadas.[13] Outro estudo mais recente realizado no Brasil, dessa vez avaliando a presença de anti-VHC em 26 capitais brasileiras, identificou que a presença desse marcador de infecção variou de 0,38 a 3,2% entre as pessoas avaliadas, a depender da faixa etária e da região de procedência no Brasil.[21]

O principal mecanismo de transmissão dessa infecção é o mecanismo parenteral, destacando-se as transfusões de sangue e seus derivados e o uso de drogas intravenosas ilícitas. Também são apontados fatores de risco para essa infecção, a transmissão perinatal, a exposição a sangue ou secreções contaminadas em clínicas e hospitais, o contato com familiares ou contato sexual com pessoas com história prévia de hepatite, maior número de parceiros sexuais.[18–20]

A OMS reconhece que a importância relativa dos diferentes mecanismos de transmissão do VHC varia entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.[20]

Dessa forma, na maioria dos países desenvolvidos e em alguns países em desenvolvimento, o principal mecanismo de transmissão do VHC nos dias de hoje seria o uso de drogas injetáveis.[20] Já em relação à transmissão do VHC nos países em desenvolvimento, os dados disponíveis para consulta são mais escassos e imprecisos. De acordo com a OMS, nesses países a transmissão do VHC parece estar mais relacionada com a utilização de sangue e seus derivados e órgãos contaminados, reutilização de agulhas e seringas ou outros instrumentos médicos contaminados e não esterilizados, pacientes em regime de hemodiálise, usuários de drogas injetáveis e utilização de instrumentos não esterilizados em rituais e práticas religiosas ou tradicionais.[19,20]

A grande maioria dos casos de hepatite C aguda são assintomáticos. Somente 15 a 25% desses casos são sintomáticos.[7]

Alguns pacientes podem apresentar, na fase pré-ictérica, exantema, urticária e artralgia.

O diagnóstico dessa infecção é feito pela realização de testes sorológicos e da identificação do ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) do VHC, pela técnica de reação em cadeia depolimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) (Figura 328.5).

O RNA poderá ser identificado no soro de pacientes alguns dias após a infecção.

Os anticorpos anti-HCV podem não ser detectados precocemente após a infecção aguda por esse vírus. Seu aparecimento poderá ser tardio durante a infecção aguda. Dessa forma, o diagnóstico de infecção aguda deverá ser realizado pelo aparecimento do RNA do VHC e pelo aparecimento de anti-HCV, pelo menos na fase mais tardia dessa infecção. Esses anticorpos permanecem positivos na fase aguda, durante a fase crônica dessa infecção e também em pacientes que já tenham clareado esse vírus (ver Figura 328.5).[18,19]

Hepatite delta

Trata-se de um vírus defectivo, que utiliza o AgHBs para sua replicação. O estado de portador crônico do VHB (AgHBs-positivo) constitui-se no principal fator epidemiológico para a propagação do vírus da hepatite D (VHD). Acredita-se que 15 a 20 milhões de pessoas encontrem-se infectadas pelo VHD entre os 350 milhões de portadores crônicos do HBV no mundo.[5]

Essa infecção é observada em associação com o VHB. Pode ser encontrado em todo o mundo. Sua prevalência pode ser alta em algumas regiões do mundo, como em certas regiões da Amazônia brasileira, peruana e venezuelana, na região central da África, sul da Itália, Oriente Médio.[22,23]

O VHD e o VHB compartilham os mesmos mecanismos de transmissão do VHB. Dessa forma, todos os fatores de risco associados à infecção pelo VHB também estão associados à transmissão do VHD. Além disso, em determinadas regiões da Amazônia, a transmissão do VHD poderia ocorrer por exposição inaparente, principalmente relacionada com lesões de pele por picadas de insetos ou pelas mucosas. Em nosso país, excetuando a região amazônica, a prevalência dessa doença não é significativa, seja em grupos de risco ou na população geral.

A infecção aguda por VHD pode ocorrer de duas formas: (1) infecção aguda por VHB e VHD; (2) infecção aguda em paciente cronicamente infectado pelo VHB.

A presença do AgHBs é pré-requisito para suspeita de infecção aguda ou crônica por VHD.

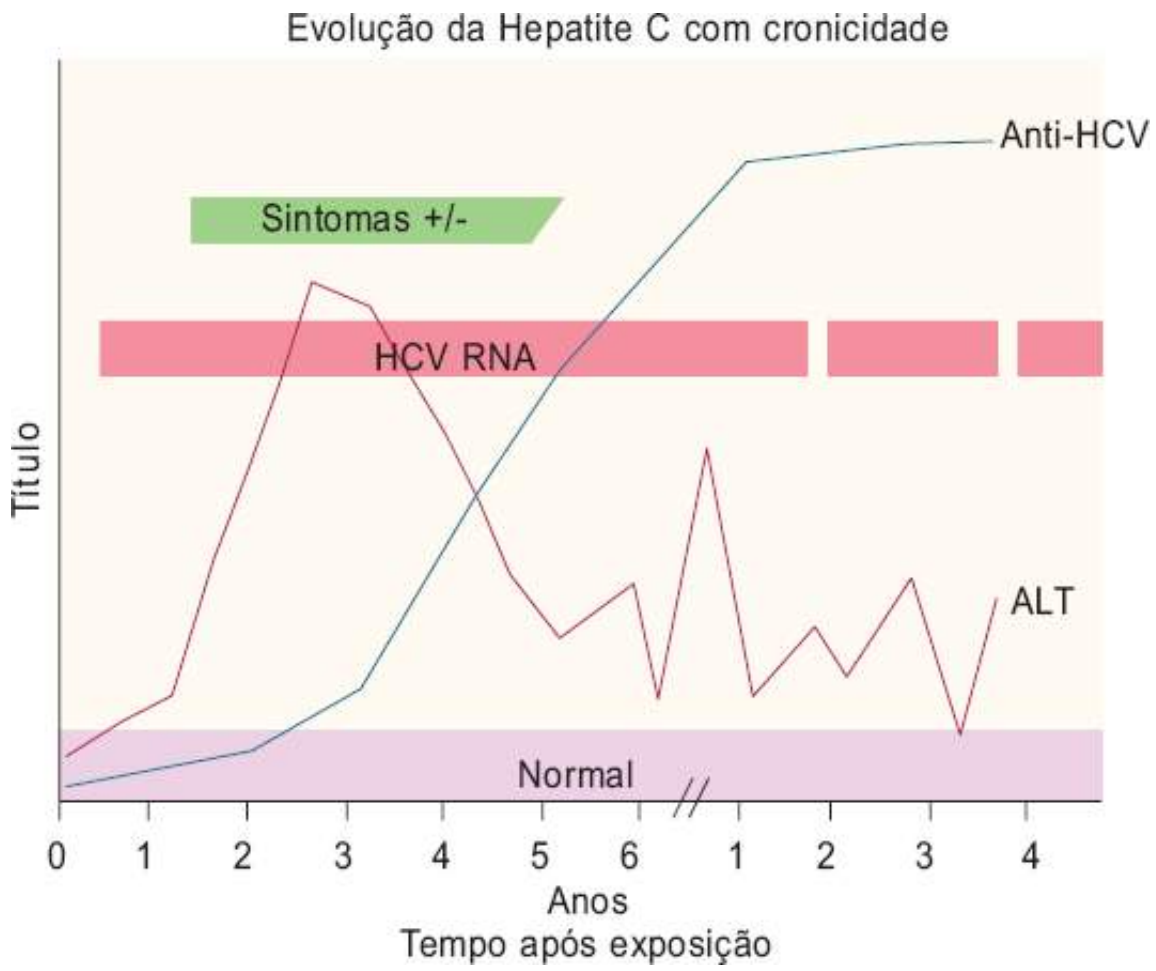

Figura 328.5 Evolução da hepatite C com cronicidade. ALT = alanina aminotransferase; HCV = vírus da hepatite C; RNA = ácido ribonucleico.

O diagnóstico da coinfecção VHB-VHD deve ser investigado em pacientes com formas fulminantes de hepatite. Também deve ser investigada em pacientes com infecção por VHB, que apresentem quadro hepático que sugira hepatite aguda ou quando a progressão da infecção crônica pelo VHB for muito acelerada.

O diagnóstico da infecção por esse vírus é complexo por motivos relacionados com a sua própria história natural.

O diagnóstico dessa infecção se dá através da identificação inicial de anticorpos anti-VHD (IgM e IgG). Os anticorpos IgM aparecem rapidamente na fase aguda da doença. Os anticorpos IgM anti-VHD também podem ser observados na fase crônica da doença. Nessa situação, são observados altos títulos desses anticorpos (1 > 1/100.000). Os anticorpos anti-VHD IgG geralmente surgem no final da doença aguda.[24]

Também é possível a identificação do RNA do VHD, por técnicas de biologia molecular (reação em cadeia de polimerase ou *nested-PCR*). Sua presença significa replicação viral ativa. Poderá ser identificado nas fases aguda e crônica da doença.[24]

A presença do antígeno da hepatite delta (AgHD) no tecido hepático pode também servir como marcador direto da infecção pelo VHD. Esse antígeno pode ser detectado por técnicas de imunoperoxidase ou imunofluorescência. A utilização desse marcador para fins de diagnóstico é pouco comum.

Hepatite E

O vírus da hepatite E (VHE) é endêmico na Índia e na Ásia. Nessas regiões, ocorre em surtos e sob a forma de casos esporádicos. Fora das áreas endêmicas essa infecção é rara, geralmente envolvendo viajantes.

No entanto, eventualmente são relatados casos esporádicos, em outras regiões do mundo, não relacionados com

viajantes.

Sua transmissão é fecal-oral e a maior parte dos casos de surtos parecem se relacionar ao consumo de água contaminada.[25] A transmissão inter-humana não parece ser um meio eficiente de transmissão desse vírus, embora alguns casos sejam relatados.[7] Não há evidências de transmissão sexual ou parenteral desse vírus.

Sua ocorrência em gestantes pode levar a casos graves e alta mortalidade. São descritos casos de transmissão materno-fetal, levando a casos clínicos leves ou mesmo a casos de hepatite fulminante em recém-nascidos.[26]

Esse vírus na maioria dos casos não ocasiona doença hepática crônica, cirrose ou hepatocarcinoma. Têm sido descritos casos de descompensação hepática em pacientes com doença hepática prévia após hepatite aguda por esse vírus.[27] De forma geral causa um quadro agudo e a cronificação não é comum. A ocorrência de casos de hepatite E crônica são raros e parecem restritos a grupos de pacientes imunossuprimidos como receptores de órgãos sólidos em terapia imunossupressora ou entre pacientes com AIDS.[28]

No Brasil, diferentes estudos têm evidenciado a presença desse vírus em algumas regiões e populações brasileiras específicas. Essa soroprevalência tem variado: em mineradores (6,1%), população em geral (3,3%), doadores de sangue (2,0 a 7,5%) e gestantes (1%). Em outras populações essa soroprevalência foi ainda mais significativa: entre profissionais do sexo (14 a 18%) e entre usuários de drogas injetáveis (12%).[29]

O diagnóstico dessa infecção se faz pela identificação de anticorpos anti-VHE e pela identificação do RNA do vírus por técnica de PCR no soro.[28]

Na doença aguda identifica-se anti-VHE da classe IgM nas primeiras semanas, após o início dos sintomas, em cerca de 90% dos pacientes.[28] A presença de IgG geralmente está relacionada com exposição pregressa a esse vírus.

Hepatite G

O vírus da hepatite G (VHG) é também conhecido como vírus C GB (GBV-C). Sua transmissão ocorre por exposição parenteral.[7] Sua prevalência é maior em pacientes infectados concomitantemente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) ou VHC, em pacientes politransfundidos ou receptores de órgãos e em pacientes em programa de hemodiálise.[30–32]

O significado clínico do achado do RNA do HGV não é bem definido. Embora esse vírus seja identificado em casos de hepatites agudas e crônicas, existem evidências de que não seja diretamente patogênico. A maioria dos pacientes que apresentam esse vírus tem testes de função hepática normais.[7]

Vírus TT e SEN

Em 1997, relatou-se no Japão a descoberta de um novo vírus denominado TT (TTV, *transfusion transmitted virus*).[31] Estudos posteriores caracterizaram melhor esse vírus, mostrando que seu genoma é constituído por DNA. Inicialmente, pensou-se que esse vírus pertencesse à família Circinoviridae; estudos mais recentes, no entanto, sugerem que ele talvez pertença a uma nova família de vírus.[32]

A classificação dos genótipos do vírus TT é também controversa.

O DNA viral foi encontrado no tecido hepático, no sangue, fezes, bile, medula óssea, cordão umbilical, células mononucleares periféricas e leite materno.[33]

A detecção do vírus TT pode ser realizada por técnica de PCR e testes sorológicos.

A técnica de PCR varia entre diferentes trabalhos, especialmente quanto à sequência dos *primers* escolhidos.

Os testes sorológicos desenvolvidos detectam anticorpos IgG e IgM. Existe também um teste *Western blot* para TTV.[34]

A aplicação desses testes está restrita a laboratórios de pesquisa.

Recentemente, um novo vírus DNA foi descoberto e recebeu a designação de vírus SEN.[35]

Tratamento

Na fase aguda das hepatites virais, a melhor abordagem clínica é a resolução medicamentosa dos sintomas e a identificação dos casos graves que possam necessitar internação.

A internação deverá ocorrer para os pacientes com vômitos, desidratação ou para aqueles sob suspeita de

deterioração da função hepática (ver, anteriormente, tópicos sobre Sintomas e Exames Laboratoriais). O repouso relativo é recomendado aos pacientes sintomáticos.

De forma geral, todos os medicamentos devem ser interrompidos nessa fase. Em caso de dor, a medicação de escolha deverá ser o paracetamol, na dose máxima de 2 g/dia. Para náuseas, o medicamento de escolha é a metoclopramida. Para o prurido, a colestiramina.[7]

Não há tratamento específico para as hepatites agudas A e E.

Alguns autores avaliaram o tratamento medicamentoso específico para as hepatites B e C agudas,[7,36,37] mas de forma geral indica-se o tratamento para as formas crônicas dessas infecções.

Prevenção das hepatites virais

Hepatite A

A prevenção das hepatites A ou B hepatites se faz mediante vacinação e uso de imunoglobulinas específicas.

Em caso de contato íntimo com paciente com diagnóstico de hepatite pelo HAV, recomenda-se o uso de imunoglobulina específica, na dose de 0,02 mℓ/kg, via intramuscular (IM), até no máximo 2 semanas após contato com o caso-índice.[38]

Recomenda-se também a vacinação contra hepatite A, nessa situação.

Existem disponíveis comercialmente duas vacinas com vírus inativados. O esquema vacinal recomendado é de duas doses de vacina.

Essa vacina é recomendada para crianças acima de 2 anos de idade.

Todas as crianças que vivem em áreas de alta endemicidade para essa infecção devem receber essa vacina.

Outros grupos, também considerados de maior risco para essa infecção, devem receber essa vacina. São eles: homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, pessoas que trabalham com esse vírus em nível laboratorial. Também devem ser vacinados os hepatopatas crônicos (pelo risco de hepatite fulminante, no caso de infecção aguda pelo HAV).[38]

Pessoas que irão viajar para áreas endêmicas para HAV devem receber a primeira dose de vacina, pelo menos 30 dias antes da viagem.

Hepatite B

As vacinas mais comumente usadas na atualidade para a prevenção dessa infecção, são as que utilizam a tecnologia do DNA recombinante. O esquema vacinal mais utilizado para adultos é de três doses (com intervalos de 0, 1, 6 meses), IM.[38]

Doses maiores de vacinas ou número maior de doses podem ser recomendados em pacientes imunodeprimidos e em pacientes em regime de hemodiálise.

A profilaxia pós-exposição a esse vírus (acidentes percutâneos e contato sexual) deve ser realizada com a utilização de imunoglobulina específica para hepatite B (HBIg) e vacinação.

Nessa situação, recomenda-se 0,06 mℓ/kg de HBIg, IM, logo após o contato com o caso índice de hepatite. De preferência a utilização de HBIg deverá acontecer nas primeiras 24 h após o contato. Não se sabe se, após 7 dias de contato, a utilização de HBIg será eficaz na proteção em relação a essa infecção.

Na profilaxia pós-natal, recomenda-se vacinação e HBIg, dentro das primeiras 24 h de vida do neonato de mãe infectada pelo HBV.

Hepatite viral crônica

Define-se hepatite viral crônica como a persistência de lesão hepática associada ou não a níveis elevados de transaminases ou de marcadores de replicação viral por mais de 6 meses.

A hepatite viral crônica poderá ser uma consequência da infecção pelos vírus das hepatites B, C e D (delta), quando associada ao VHB. Raramente o VHE também pode evoluir para quadros crônicos de doença, conforme detalhado anteriormente.

O diagnóstico diferencial das hepatites virais crônicas engloba hepatite autoimune, distúrbios metabólicos

(doença de Wilson e deficiência de alfa 1-antitripsina), doença alcoólica do fígado, doença esteatótica não alcoólica do fígado, doença hepática induzida por drogas e doenças granulomatosas.

O diagnóstico etiológico referente às hepatites virais crônicas é feito mediante utilização de métodos sorológicos e virológicos que apontam para o diagnóstico específico.

A biopsia hepática também constitui exame importante no manejo das hepatites virais crônicas. Ela permite o estadiamento da doença, no que tange ao grau de alteração estrutural e de atividade necroinflamatória ao nível do tecido hepático.

A classificação histológica das hepatites virais pode ser realizada por meio de diferentes métodos, propostos por diferentes autores.

Hepatite crônica pelo vírus da hepatite B

Após a infecção aguda por VHB, cerca de 1 a 5% dos adultos e 95% das crianças infectadas por esse vírus evoluem para a forma crônica dessa infecção.

A infecção crônica por VHB poderá levar a formas graves de doença hepática. As mais temidas complicações dessa doença são a cirrose e a insuficiência hepática, assim como o hepatocarcinoma.

A infecção crônica por VHB poderá ser definida pela presença do AgHBs no soro, por período superior a 6 meses após a infecção aguda.

A hepatite crônica pelo VHB, poderá, ainda, ser subdividida em dois tipos: (1) pacientes que apresentam a presença do antígeno AgHBe; (2) pacientes com ausência desse antígeno no soro. A maioria dos pacientes AgHBe negativos apresentam mutações na região *precore* do VHB. De forma geral, os pacientes AgHBs+/AgHBe- apresentam baixos títulos do DNA VHB (< 2.000 UI/mℓ ou < 10^4 cópias/mℓ, por PCR.[36]

Por sua vez, a maioria dos pacientes AgHBs/AgHBe positivos tendem a apresentar altos níveis de DNA do HVB (> 20.000 UI/mℓ ou > 10^5 cópias/mℓ, por PCR).[36]

A presença persistente do AgHBs no soro dos pacientes poderá não estar associada à hepatite crônica por esse vírus. Poderá significar apenas a presença de infecção persistente, sem doença hepática significativa. Nessa situação, em geral se observa AgHBe negativo, com a presença do anti-HBe, níveis persistentemente normais das transaminases séricas e ausência de alteração histológica significativa, na biopsia hepática. De forma geral, indica-se o tratamento para essa infecção quando estiverem presentes marcadores de replicação viral, AgHBe no soro ou carga viral elevada do HBV ou marcadores de atividade necroinflamatória no fígado (níveis elevados de transaminases no soro e biopsia hepática, evidenciando hepatite crônica em atividade).

Os medicamentos atualmente aprovados para o tratamento dessa infecção são: interferona-alfa convencional, interferona peguilada, lamivudina, tenofovir, adefovir, telbividina e entecavir. A escolha entre esses distintos medicamentos e o tempo de tratamento poderá ser diferente para pacientes com formas clínicas diversas dessa infecção.[36]

Hepatite crônica pelo vírus delta

As características clínicas da hepatite crônica delta são semelhantes às da hepatite crônica pelo VHB. Chama a atenção o fato de que a hepatite crônica pelo VHD costuma ser mais agressiva, com o aparecimento das formas graves de doença, como cirrose, insuficiência hepática e hepatocarcinoma, de maneira mais rápida que na infecção crônica pelo VHB.[7] No entanto, também existem formas clínicas leves da coinfecção crônica VHD/VHB.

A interferona peguilada tem sido indicada no tratamento dessa infecção, por tempo mais prolongado que o indicado para o tratamento da infecção por VHB. Mesmo assim, a taxa de resposta clínica a esse esquema é pequena.[39]

Hepatite crônica pelo vírus da hepatite C

Após a infecção aguda por esse vírus, cerca de 85% dos pacientes evoluem para a infecção crônica por esse vírus.[18,19]

Essa infecção é responsável por cerca de 40% de todos os transplantes hepáticos realizados no mundo. Sua evolução é variável e suas complicações mais graves são a cirrose hepática, insuficiência hepática e

hepatocarcinoma.

Alguns fatores têm sido associados a risco maior de desenvolvimento dessas formas graves de doença; estão entre eles: idade avançada quando da infecção aguda, sexo masculino, uso excessivo de bebidas alcoólicas, coinfecção por VHB ou HIV.[18,19]

A maioria dos pacientes com hepatite crônica por esse vírus são assintomáticos. A fadiga constante poderá ser uma das únicas manifestações clínicas observadas. Já nas formas mais avançadas de doença, serão observados sinais e sintomas relativos às complicações da doença: ascite, esplenomegalia, aranhas vasculares etc.

Poderão ser observadas elevações transitórias das transaminases hepáticas, em consequência da infecção crônica por esse vírus.

Alterações nas provas de função hepática, tempo de protrombina (TPT); relação normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*) nas bilirrubinas ou nas plaquetas serão observadas nas formas mais graves de envolvimento hepático.

O diagnóstico da infecção crônica será realizado pela presença de anticorpos anti-VHC e do RNA do VHC, por técnicas de biologia molecular. A técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) é o método mais utilizado.[18,19]

A biopsia hepática estabelece o grau de alteração estrutural e de alteração necroinflamatória causados pelo vírus, sendo indicada no manejo dos pacientes infectados cronicamente por esse vírus.

De forma geral será indicado o tratamento aos pacientes que apresentarem sinais de replicação viral (presença do RNA do HCV no soro), alteração das transaminases séricas e evidências de doença hepática moderada ou grave à biopsia hepática.

O tratamento dessa infecção é realizado mediante o uso da interferona-alfa peguilada associada à ribavirina para pacientes com genótipos 2 e 3 e 4. Pacientes com genótipo 1 devem ser tratados com inibidores de protease associados a interferona-alfa peguilada e ribavirina (terapia tripla).[19]

Os pacientes com as formas mais graves de doença, nas quais a terapêutica medicamentosa não mais for indicada, deverão ser encaminhados para serviço de transplante hepático.[19]

Capítulo 329

Mononucleose Infecciosa

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo

Esta doença foi descrita inicialmente em 1889, por Pfeiffer, como uma febre glandular.[1] Posteriormente, em 1920, Sprunt e Evans descreveram uma síndrome que denominaram mononucleose infecciosa e cursava com leucocitose mononuclear.[2] Três anos depois, Tidy e Daniel, estudando casos ocorridos em escolares, concluíram serem ambas as descrições anteriores, referentes à mesma doença.[3] Em 1932, Paul e Bunnell observaram a associação entre um teste pesquisando anticorpos heterófilos e a síndrome da mononucleose infecciosa.[4] O teste sorológico para anticorpos heterófilos foi aperfeiçoado por Davidsohn,[5] em 1937. Quanto ao agente etiológico da mononucleose infecciosa, o vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), só foi descoberto em 1964, isolado de células oriundas de um linfoma com comportamentos clínico e epidemiológico não usuais que havia sido descrito anteriormente por Burkitt.[6,7] O novo vírus foi visto à microscopia eletrônica e, na ocasião, observou-se que era bastante diferente dos herpes-vírus humanos conhecidos até então, pois era incapaz de se replicar em células convencionais de cultura. Só em 1968 foi feita por Henle *et al.*[8] a associação entre infecção por EBV e a síndrome da mononucleose infecciosa.

A infecção por EBV é uma das viroses humanas mais comuns e encontra-se disseminada mundialmente. Cerca de 95% da população humana com 35 a 40 anos encontra-se infectada. Nas crianças, a suscetibilidade ao EBV começa logo que decaem os anticorpos maternos transferidos passivamente. A maioria das infecções ocorre nos primeiros 3 anos de vida. As infecções na infância são assintomáticas ou indistinguíveis de outros quadros febris. Quando a infecção por EBV ocorre no adolescente ou adulto jovem, cerca de 30 a 50% dos acometidos apresentam a mononucleose infecciosa.[9]

Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é o protótipo da subfamília Gammaherpesvirinae que incorpora vírus oncogênicos do gênero *Lynphocryptovirus*. São vírus envelopados com aproximadamente 180 nm de diâmetro. Possuem ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) de dupla fita, contendo aproximadamente 184.000 pares de bases e mais de uma centena de genes, que codificam cerca de 80 proteínas. O DNA viral possui duas regiões que contêm os genes, uma longa (UL) e outra curta (US), observando-se sequências repetidas no interior de ambas. Dentre os genes de EBV estão aqueles comuns a todos os herpes-vírus e que codificam proteínas associadas à síntese de DNA; outros genes que codificam as proteínas estruturais do vírus e também, genes próprios de Gammaherpesvirinae oncogênicos, com ação antiapoptótica celular ou codificadores de proteínas que mantêm os genomas virais como epissomos durante o processo de divisão celular. Além disso, esses vírus possuem genes que alteram o crescimento celular e genes codificadores de proteínas de membrana, que são fundamentais à infecção de linfócitos B. O genoma viral é envolvido por um *core* proteico e este conjunto, por sua vez, é envolto por um capsídio com 162 capsômeros, formado por proteínas de 160, 47 e 28 kDa. Externamente ao capsídio existe um revestimento proteico denominado tegumento e mais externamente, envolvendo todo o vírus, encontra-se um envelope com protuberâncias de superfície, as quais correspondem, principalmente, às glicoproteínas gp85, gp25, gp11O, gp84/113 e gp15.

Existem dois tipos de EBV. O tipo 1 é o mais comum e de distribuição mundial. O tipo 2 é mais encontrado na Africa equatorial, na Nova Guiné e em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*). Os EBV infectam principalmente linfócitos B humanos pouco diferenciados do sangue, estes são, também, encontrados nas tonsilas e no cordão umbilical. Para tanto, utilizam como ligante, em membrana

celular, o receptor CR2 dessas células, com 145 kDa. Trata-se do mesmo receptor utilizado pelo terceiro componente do complemento. Após a infecção por EBV, o DNA viral se incorpora ao genoma dos linfócitos B ou se mantém na forma epissomal, fazendo com que essas células possam ser mantidas *in vitro*, como uma linhagem celular contínua, sendo ditos *imortalizados*. Os EBV, também, infectam linfócitos T e linfócitos *natural killer* (NK). Após a infecção por EBV, estes podem manter-se em distintos níveis de latência. Chegam a permanecer latentes por toda a vida, na garganta e sangue dos infectados e, ocasionalmente, reativam sua replicação de forma assintomática. Esses vírus, também, são oncogênicos, relacionados por evidências sorológicas e presença viral, com neoplasias, como o linfoma de Burkitt e o carcinoma de nasofaringe, embora vários aspectos do processo da produção desses tumores sejam obscuros.[10]

Patogênese

Acredita-se que a infecção primária por EBV ocorra em células epiteliais especiais da mucosa oral, as quais transferem os vírus para linfócitos B. Os vírus passam a replicar nos linfócitos B das tonsilas e paulatinamente ocorre infecção generalizada no *pool* de linfócitos B, chegando a acometer 10% ou mais dos linfócitos B circulantes. Elevam-se títulos de imunoglobulina (Ig) M heterófilos produzidos por essas células infectadas. Além disso, a infecção induz forte imunidade celular, originando grande quantidade de linfócitos atípicos, os quais são, principalmente, linfoblastos T $CD8^+$ ativados em resposta a antígenos virais. Em consequência dessa ativação com destruição maciça de linfócitos B infectados, a síndrome da mononucleose infecciosa teria causa imunopatológica, sendo o aumento dos linfoblastos T ativados nos tecidos responsável pela produção aumentada de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), interferona-gama (IFN-γama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), e as citocinas seriam as responsáveis pelos sinais e sintomas da doença.

Epidemiologia

A transmissão de EBV dá-se pelo contato íntimo com saliva de eliminadores virais, já que o vírus encontra-se na boca de infectados doentes ou, também, sadios que podem eliminá-lo de maneira intermitente. Dez a 20% das pessoas sadias eliminam EBV na saliva. A transmissão viral pelo ar e por sangue não costuma ocorrer e o EBV não causa epidemias.

Quadro clínico da síndrome da mononucleose infecciosa

A síndrome da mononucleose infecciosa costuma ocorrer após um período de incubação de 4 a 6 semanas. A idade do indivíduo influi diretamente sobre a apresentação clínica da infecção. Trata-se de doença não fatal, que ocorre desde crianças pré-escolares a adolescentes e adultos jovens, cursando com a tríade: febre, faringite e adenopatia. O quadro pode ter início de forma abrupta ou insidiosa e costuma ser acompanhado de indisposição e cefaleia. A temperatura corporal atinge comumente níveis de 38 a 39°C mas pode atingir 40°C, chegando essa febre a perdurar por até 2 semanas. Associada à faringite, a dor de garganta pode ser intensa e observam-se ao exame amígdalas aumentadas, hiperemiadas, com ou sem exsudato ou, mais raramente, membranas recobrem tonsilas e faringe. Também, petéquias são observadas no palato de um terço a dois terços dos casos. Os linfonodos tornam-se moderadamente aumentados, móveis, com consistência um pouco amolecida e indolores, podendo estar presentes em todas as cadeias ganglionares, embora isso ocorra, mais comumente, em região cervical. Cerca da metade dos casos, quando cuidadosamente examinados, apresenta esplenomegalia. Cerca de 5% dos pacientes apresentam um exantema incaracterístico. A hepatomegalia pode ser encontrada em parte dos casos, associada à alteração de enzimas hepáticas. A icterícia bem como o acometimento do sistema nervoso com meningite, encefalite ou polineurite e o acometimento cardíaco com pericardite e a orquite são raros. Além disso, descrevem-se nesses pacientes o aparecimento comum de um exantema urticariforme e pruriginoso após o uso de amoxicilina. A mononucleose infecciosa evolui para a cura comumente em 1 a 2 meses e mais raramente após 4 meses, não estando associada a abortamento ou a doença congênita. Casos de mononucleose infecciosa em que a sintomatologia perdura por mais de 4 meses são raros e, nessa eventualidade, deve-se procurar por outras causas infecciosas que expliquem o quadro. Os casos raros, em que perduram sintomas por mais de 6 meses, são chamados de mononucleose crônica, podendo eventualmente ser relacionados com a síndrome da fadiga crônica, que cursa com fadiga, dor de garganta, disfunções cognitivas e mialgias.[11–13]

Fazem diagnóstico diferencial com a síndrome da mononucleose infecciosa as infecções que causam síndromes mononucleose-símiles como aquelas por citomegalovírus, adenovírus e *Toxoplasma gondii* e eventualmente, rubéola, hepatites virais agudas e infecção aguda pelo HIV. Além disso, fazem diagnóstico diferencial nos quadros de faringite a amigdalite purulenta estreptocócica e a difteria. Compartilhando sinais e sintomas com diversas doenças, faz-se necessário lançar mão de exames complementares para a confirmação do diagnóstico de mononucleose infecciosa.

Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus Epstein-Barr

O exame hematológico da maioria dos pacientes com mononucleose infecciosa costuma mostrar uma leucocitose de 12.000 a 18.000/mm^3, com linfocitose em que essas células compreendem cerca de 60 a 70% dos leucócitos e, dentre elas, um teor acima de 10% para linfócitos atípicos. Estes são linfócitos maiores que os habituais, com núcleos lobulados, excêntricos e citoplasmas vacuolados e basofílicos. Trombocitopenia, com menos que 140.000 plaquetas/mm^3, é comum nesses pacientes e um pequeno número de casos apresenta anemia hemolítica autoimune. Envolvimento hepático com elevação de enzimas e bilirrubinas tem sido relatado. Os exames laboratoriais específicos para diagnóstico de infecção por EBV, por avaliarem uma infecção disseminada entre as pessoas, muitas vezes, são de difícil interpretação. Ao solicitarem os exames complementares, os médicos buscam por uma diferenciação entre infecção atual, recente e antiga. O isolamento viral e a reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), exames que detectam o vírus, ou seu genoma, não são utilizados rotineiramente no diagnóstico da infecção por EBV. Predominam no diagnóstico de rotina os testes sorológicos, que englobam a clássica reação de Paul-Bunnell. Nessa reação, pesquisam-se anticorpos heterófilos séricos aglutinadores de hemácias de carneiro após absorção destes em rim de cobaia e, também, esses anticorpos hemolisam eritrócitos bovinos. Títulos séricos acima de 40 para a primeira parte do teste, no soro de pacientes com doença compatível, são considerados diagnósticos. Os anticorpos heterófilos são IgM produzidos em altos teores por linfócitos B infectados por EBV. Esses anticorpos heterófilos costumam apresentar-se no primeiro mês de vigência da doença em teores moderados ou elevados, caindo rapidamente em seguida. Entretanto, a reação de Paul-Bunnell costuma cursar com testes tipo falso-positivo em pequeno número de casos e falso-negativo em 10 a 15% dos casos de mononucleose infecciosa, especialmente naqueles que ocorrem em crianças.

São mais utilizados no diagnóstico sorológico os ensaios imunoenzimáticos que visam à detecção de IgM e IgG específicas contra antígenos do capsídio viral (VCA, *viral capsid antigen*), antígenos precoces (EA, *early antigen*) e antígenos nucleares (EBNA, *Epstein-Barr nuclear antigen*). Na fase aguda da mononucleose infecciosa, observam-se anticorpos IgM e IgG contra esses três antígenos virais. Anticorpos IgM contra EBV surgem precocemente e desaparecem em 4 a 6 semanas. Os anticorpos IgG contra EBV surgem na fase aguda com pico em 2 a 4 semanas, decaem lentamente e podem persistir por toda a vida. IgG para EA, também, associa-se a infecção aguda ou recente, ficando indetectável em 3 a 6 meses. Entretanto, esses anticorpos, também, podem ser observados em 20% dos casos de infecção antiga. O teste de imunofluorescência, detectando anticorpos contra EBNA de EBV, costuma ser negativo na fase aguda, passando a ser detectável 2 a 4 meses após o início do quadro e persistindo por toda a vida. Ensaios imunoenzimáticos detectam os anticorpos contra EBNA mais precocemente. A ausência de anticorpos VCA sugere suscetibilidade à infecção por EBV.

Por imunofluorescência, anticorpos IgG contra VCA podem ser detectados em título acima de 80 no início do quadro de mononucleose infecciosa. Entretanto, o ensaio imunoenzimático tem sido mais utilizado para diagnóstico e, nesse teste, observa-se como achado principal: IgM contra VCA. Anticorpos contra EBNA nessa fase são ausentes em 80% dos casos. Na infecção pregressa recente observa-se IgG contra VCA e EBNA, detectáveis 6 meses após a infecção ou até por mais tempo em alguns poucos casos. A reativação da infecção por EBV, em geral subclínica, pode ser diagnosticada pela elevação nos teores de IgG para EA. Também, portadores assintomáticos de EBV costumam apresentar IgG anti-VCA.

Outras doenças causadas por vírus Epstein-Barr

Além da mononucleose infecciosa, os EBV causam várias doenças, citadas a seguir:

- Infecção crônica ativa por EBV, ocorre em jovens que apresentam síndrome da fadiga crônica, acompanhada de febre recorrente, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Esses pacientes costumam apresentar teores elevados de

IgG anti-VCA e anti-EA. A doença não cursa com imunodeficiência identificável

- A síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X é uma imunodeficiência rara em que os pacientes possuem extrema sensibilidade ao EBV e, ao se infectarem, apresentam hepatopatia grave que leva a óbito
- Síndrome hemofagocítica associada ao EBV
- A leucoplasia pilosa da língua está associada à infecção pelo HIV
- As neoplasias englobam doenças linfoproliferativas dos linfócitos B que ocorrem em imunodeprimidos como: linfornas não Hodgkin, linfoma de Burkitt em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e linfoma imunoblástico no pós-transplante de medula óssea
- Liomiossarcomas e linfoma de Hodgkin também podem estar associados à infecção por EBV
- O linfoma de Burkitt, que é endêmico na África
- Linfomas de células B e T em região nasal (*nasal NK/T-cell lymphoma*)
- Carcinoma de nasofaringe
- Linfoepiteliomas e tumores gástricos.

Tratamento

Não há droga antiviral específica que atue adequadamente no tratamento da mononucleose infecciosa. Ensaios clínicos com aciclovir mostraram que essa droga reduz a replicação de EBV, mas não altera a evolução clínica da doença. Entretanto, esse tratamento nunca teve sua eficácia comprovada. A leucoplasia pilosa da língua responde a altas doses de aciclovir em 2 a 4 semanas, mas costuma recorrer 1 a 4 meses após o término do tratamento.

Não havendo terapêutica específica, recomenda-se um tratamento sintomático para a mononucleose infecciosa com o uso de ácido acetilsalicílico ou paracetamol, atuando como analgésicos e antitérmicos. Gargarejos com água e sal podem ser utilizados para alívio da dor de garganta. Corticosteroides, como a prednisona (60 a 80 mg/dia), seriam indicados naqueles casos em que a faringite leva à obstrução de vias respiratórias (o que ocorre em 3,5% dos casos), casos de grave trombocitopenia ou anemia hemolítica. Discute-se o uso de corticosteroides nos acometimentos do sistema nervoso e na pericardite.[14]

Profilaxia da infecção por vírus Epstein-Barr

Na mononucleose infecciosa, o risco de infecção por EBV é baixo porque a maioria das pessoas já está infectada. Por outro lado, isso faz com que seja praticamente impossível prevenir a transmissão.[15]

Uma vacina de EBV, com antígenos gp350 (recombinantes) indutores de anticorpos neutralizantes, encontra-se em fase de testes. Descreve-se uma imunoterapia para prevenção de infecção por EBV em transplantados de medula óssea, utilizando infusão dos glóbulos brancos de doador sadio.

Capítulo 330

Infecção por Citomegalovírus

Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso e Irene Walter de Freitas

Introdução

O citomegalovírus (CMV) humano é um beta-herpes-vírus cuja estrutura, cinética de expressão do gene viral e persistência durante a vida do hospedeiro são típicas, como outros herpes-vírus. Seu padrão de replicação é lento levando cerca de 24 h para se reproduzir no interior da célula infectada e vários dias ou semanas para produzir efeito citopático em cultura de células.

Não existem sorotipos distintos de CMV, entretanto, diferenças entre cepas são detectáeis por análise molecular de seu DNA, permitindo a classificação em genótipos.

O vírion do CMV consiste em um nucleocapsídio e um genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) duplo, o maior de todos os herpes-vírus, com 230 kb, envolvido por uma camada proteica definida como matriz ou tegumento que é, então, cercada por dupla camada lipídica que contém grande número de glicoproteínas virais.

Patógeno responsável por infecção assintomática e persistente em pessoas saudáveis, pode, porém, causar doença grave na ausência de resposta imune efetiva, como ocorre em imunocomprometidos ou nas situações de imaturidade imunológica.

Após o estabelecimento da infecção, o vírus pode permanecer em estado latente no hospedeiro e pode ser encontrado em células mononucleares e em neutrófilos polimorfonucleares. Antígenos do vírus são detectados em células de endotélio vascular, podendo gerar vasculite e desenvolvimento de aterosclerose. Na ausência de resposta imune efetiva, a replicação viral tem papel fundamental na patogênese da doença.

Epidemiologia

O CMV é amplamente encontrado em todas as regiões do mundo, sem predileção sazonal, tanto em regiões industrializadas como em regiões de baixo nível socioeconômico, entre individuos de todas as idades, raças e grupos étnicos. Taxas de soroprevalência variam de 40 a 60% nos países do Hemisfério Norte até 80% em países africanos e da América Latina. Existem variações na soroprevalência de anticorpos para o CMV sob influência da idade, da área geográfica e das características socioeconômicas e culturais. Em países em desenvolvimento a maioria das crianças são infectadas até 2 anos de idade, enquanto em países desenvolvidos cerca de 60 a 80% da população será infectada na vida adulta.

O vírus é eliminado em urina, lágrima, saliva, sêmen, leite e secreção cervical por meses ou anos, tornando o hospedeiro capaz de transmiti-lo de forma vertical ou horizontal. A transmissão ocorre após infecção primária adquirida durante a gestação ou no período pós-natal e perinatal, ao longo da vida ou ainda por transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos.

A disseminação da infecção ocorre por:

- Contato íntimo de natureza sexual ou não do portador que elimina o vírus em secreções
- Vertical, quando a mãe desenvolve infecção primária ou reativação de infecção latente
- Em transfusões de hemoderivados contaminados e/ou transplante de órgãos sólidos ou medula óssea.

A infecção pelo CMV pode ser primária ou recorrente, resultante de reativação de vírus latente em células e tecidos ou por reinfecção com nova cepa. Na gestante, a natureza da infecção materna é fundamental na patogênese

da infecção do concepto.

A imunidade cruzada adquirida após a infecção por outras cepas de CMV não garante proteção completa. Foram descritos casos de reinfecção com segunda cepa de CMV em receptores de transplantes, mulheres atendidas em serviços de doenças sexualmente transmissíveis e em crianças saudáveis que frequentavam creches.

Até os 6 meses de idade, 10% das crianças estarão infectadas pelo CMV a partir de transmissão do vírus pela placenta, durante o trabalho de parto ou por amamentação.

Em estudo de coorte prospectivo com 316 gestantes com infecção pelo CMV, foram descritas manifestações clínicas associadas à infecção pelo CMV. Sinais e sintomas de síndrome *influenza*-símile caracterizada por febre, contagem de linfócitos superior a 40% e elevação de transaminases foram sugestivos da presença de infecção primária.

Em locais onde a taxa de soropositividade materna é elevada, a maioria das infecções congênitas têm origem a partir de reativação de vírus latente. Durante o trabalho de parto, a presença de vírus em canal cervical pode determinar infecção do concepto por ingestão de secreção infectada; 40 a 50% dos casos de infecção de recém-nascidos ocorrem por essa via.

Apesar do CMV causar infecção congênita grave quando ocorre a primeira infecção materna durante gestação, triagem sorológica durante a gestação para CMV não é rotina em muitos serviços de obstetrícia devido ao alto custo e à ausência de terapia padronizada e eficaz no caso de infecção confirmada.

Amamentação é outra via importante de infecção e ocorre em função do tempo de contato prolongado com fluidos com baixa carga de vírus. A transmissão é mais elevada em lactentes que foram amamentados por longo período de tempo do que naqueles que foram amamentados durante período inferior a 30 dias. Cerca de 69% dos lactentes se infectarão quando o vírus for isolado do leite materno enquanto cerca de 10% são infectados quando a mãe é soropositiva mas não apresenta excreção do vírus no leite.

A infecção pelo CMV necessita de contato próximo, sendo mais frequente entre grupos populacionais que vivem agregados e em condições de higiene desfavoráveis. As crianças que vivem nesse tipo de ambiente estarão infectadas até o início da puberdade, diferindo das que vivem sob condições sociais mais favoráveis em que a infecção ocorre em menos de 40% dos adolescentes, seguindo média de aumento de 1% a cada ano de vida.

A reativação de infecção materna é a causa mais frequente de infecção congênita, embora a infecção primária represente maiores riscos para o feto que pode apresentar sinais e sintomas de doença congênita.

Em mulheres soronegativas para o CMV, o risco de infecção primaria é de 0,7 a 4,1%, o que representa um risco de 40% para infecção congênita.

Fowler e Stagno avaliaram o efeito do intervalo entre infecção primária e a concepção no risco de transmissão transplacentária e a taxa de infecção congênita relativa a intervalos entre gravidezes consecutivas.[1,2] Nas mulheres que se soroconverteram entre gestações, a taxa de infecção congênita pelo CMV foi mais alta quando o intervalo entre partos foi inferior ou igual a 24 meses. Entretanto, o risco de transmissão permaneceu elevado nos intervalos de 25 a 48 meses ou mais. Relacionar o risco de infecção congênita pelo CMV e o momento em que a infecção materna ocorreu é importante para fornecer aconselhamento a mulheres em idade fértil que o adquiriram antes da concepção. Mulheres soronegativas têm maior risco de terem filhos com infecção congênita em uma próxima gestação. Se a soroconversão ocorreu entre duas gestações, o risco de infecção congênita é de 12%. Esse risco aumenta quanto menores os intervalos entre as gestações.

O feto tem maior risco quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre, identificada pela presença de anticorpos IgG e anticorpos IgM maternos. Infecção recorrente é definida com a presença de anticorpos maternos ao CMV antes da concepção e presença de infecção pelo CMV no concepto antes de 3 semanas de vida.

Nas populações cujas mulheres apresentam títulos elevados de anticorpos para o CMV, a taxa de infecção congênita é mais elevada, mesmo sem apresentação clínica da infecção. Nessas populações, a infecção materna recorrente provavelmente responda pela maioria das infecções congênitas pelo CMV, embora o papel da reinfecção com uma nova cepa de vírus deva ser avaliada.

A presença de anticorpos maternos não previne a transmissão do vírus para o feto, mas previne a doença no feto de modo diferente do que ocorre na rubéola e na toxoplasmose, nas quais a presença de anticorpos protege efetivamente o feto contra a infecção.

A frequência de aquisição perinatal do CMV é maior que a infecção congênita, sendo a amamentação e a

ingestão de colostro contaminado as maiores fontes de vírus, influenciada pelo hábito de amamentação, pelo tempo de amamentação e carga de vírus materno no leite. Outra fonte de infecção é a ingestão de secreção cervical durante a passagem pelo canal de parto. Taxas de excreção de CMV na cérvice uterina variam de 4 a 28%, dependendo da idade materna, das condições socioeconômicas e do comportamento sexual das populações estudadas; já as taxas de excreção no leite materno variam de 13 a 70%. Os lactentes infectados por essas vias geralmente serão assintomáticos. Recém-nascidos que desenvolveram displasia broncopulmonar e fizeram uso de corticosteroides podem ser infectados no período perinatal, evoluindo para formas graves de infecção.

A transmissão no período perinatal decorrente do uso de hemoderivados tem como fatores de risco para infecção: peso inferior a 1.250 g, mãe soronegativa para CMV, hospitalização por tempo superior a 4 semanas, múltiplas transfusões de sangue ou recebimento de volume de sangue superior a 50 mℓ de doador soropositivo. Nesses casos, em decorrência de desenvolvimento de doença clínica grave, taxas de morbidade podem chegar a 88% e óbito em até 24%.

Após o período perinatal, a transmissão do CMV também ocorre por contato de crianças e adultos com secreções contaminadas, tendo elevadas taxas de infecção em creches e berçários. A prevalência de eliminação de CMV na saliva e urina em creches e berçários nos EUA varia de 10 a 80%. Essa alta prevalência associada às práticas ativas e muitas vezes com pouca higiene entre as crianças resulta em transmissão horizontal do vírus para as crianças e profissionais destes centros. Lactentes infectados são fontes de infecção para seus familiares que também serão fontes para outros indivíduos em ambientes com condições de higiene inadequadas ou fechados.

A adolescência é outro período crítico pois a prática sexual é importante fator para quisição do CMV e mães adolescentes infectadas representam risco para infecção congênita. Também entre adultos a infecção pode ocorrer por transmissão sexual.

A infecção associada a risco ocupacional foi descrita de forma rara entre mulheres em idade fértil que trabalham em serviços de saúde, já que as medidas de precauções universais para o atendimento de doentes são suficientes na prevenção da transmissão do vírus. Mulheres grávidas que trabalham em serviços de saúde não têm restrição a atendimento de doentes em tratamento de infecção pelo CMV, uma vez que medidas de precauções universais sejam rigorosamente cumpridas.

Entre adultos imunocompetentes, a infecção primária raramente causa doença grave, podendo manifestar-se como uma síndrome clínica mononucleose-símile indistinguível da infecção primária pelo vírus Epstein-Barr, diferente do que ocorre em imunocomprometidos quando a replicação viral é maior, gerando doença grave.

Com a possibilidade atual de que mulheres após quimioterapia ou transplantadas possam engravidar, a ocorrência de infecção primária, reinfecção ou reativação da infecção passa a ser importante, embora sem ser claro qual a influência da imunossupressão materna na infecção congênita pelo CMV. Existem relatos de casos de infecção congênita sintomática em recém-nascidos após reativação de infecção materna durante imunossupressão induzida por uso de corticosteroides ou pós-transplante renal.

O CMV é um importante agente oportunista na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), podendo ser causa direta de morte. Necropsias desses doentes revelaram que 90% desenvolviam infecção ativa. O emprego de profilaxia secundária e a melhora imunológica com o uso de terapia antirretroviral induziram à melhora na sobrevida do portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) com redução da doença por CMV.

A taxa de transmissão perinatal de CMV entre crianças nascidas de mães com HIV é de cerca de 4%; embora a taxa de infecção congênita seja semelhante entre mães infectadas e não infectadas pelo HIV, crianças com HIV têm cerca de 39,9% de possibilidade de se coinfectarem com CMV no período peri ou pós-natal, mesmo que não tenha havido amamentação, com tendência a comprometimento de desenvolvimento cerebral e déficits motores quando comparadas com as que estão infectadas apenas pelo HIV. Nas crianças coinfectadas pelo HIV e pelo CMV, a forma congênita da doença tende a ser grave, com alta morbidade e mortalidade, principalmente naquelas que não recebem a terapia antiviral.

O CMV é a infecção oportunista mais frequente em transplantados de orgãos sólidos e importante causa de morbidade e mortalidade neste grupo. O CMV pode ser adquirido através do orgão transplantado, por transfusão de hemoderivados ou por reativação endógena. Há evidências de que receptores soronegativos de um órgão de doador soropositivo apresentam alto risco para infecção primária e que cerca de 60 a 80% desenvolvem doença mais grave que receptores soropositivos que receberam órgão de doador também soropositivo, mostrando o papel da imunidade

adquirida na modulação da infecção que decresce à medida que aumenta o nível de imunossupressão. A infecção pode induzir a perda de órgão transplantado sem ter havido rejeição.

Entre receptores de medula óssea alogênica, a incidência de infecção pelo CMV varia de 32 a 70%, com média de 50%, apesar de estado sorológico prévio de doador e receptor. Outro fator de risco na infecção é o regime utilizado para imunossupressão: a reativação de infecção varia entre 20% com ciclosporina e 60% com utilização de linfócitos tipo T3 (OKT3).

Patogênese

A patogênese do CMV se estabelece de forma diferentes nos grupos especiais de expostos. Hansen, 2010, em estudo, demonstra que cepas de CMV clínica possuem genes adcionais que não são encontradas em cepas laboratoriais. Muitos desses genes tem importância da patogênese do CMV. O vírus se mantém latente na medula óssea. O vírus codifica proteínas que são capazes de interferir na resposta do HLA e na atividade de células *natural killer*. Manipula vias de atividades inflamatórias e inibe apoptose. Exames histológicos e imuno-histoquímicos em tecidos de necropsia indicam que o CMV invade o organismo através do epitélio do trato respiratório superior, gastrintestinal e geniturinário. No entanto, a infecção ocorre de forma preocupante entre receptores de transplantes de órgãos e medula óssea e, já não tão frequentemente, pela transfusão de hemoderivados. Durante a infecção aguda, leucócitos humanos são capazes de transportar antígenos do CMV, o que seria um ponto crucial para o estabelecimento de infecção em receptores de transfusão sanguínea e em transplantados.

Na forma congênita, a transmissão está associada a viremia materna e passagem transplacentária do vírus e provavelmente dos leucócitos maternos infectados. Pouco ainda é conhecido sobre o mecanismo da patogênese do CMV no feto: sabe-se, entretanto, que células trofoblásticas formam uma barreira protetora contra infecção. O vírus pode alcançar a circulação fetal por:

- Replicação nas camadas da placenta
- Produção de lesões vasculares induzidas pelo vírus resultando em comunicações anormais entre a circulação fetal e materna
- Diapedese de leucócitos maternos infectados pelas camadas da placenta para a circulação fetal.

Entretanto há evidências de que a infecção fetal ocorra pela via hematogênica. Recentemente, demostrou-se que ocorre infecção das células endoteliais maternas, com posterior disseminação placentária e passagem para circulação fetal, havendo uma possível relação entre a viremia materna e a duração e a carga virêmica com a infecção fetal.

Quando ocorre disseminação da infecção, vários órgãos são acometidos e células citomegálicas são encontradas em glândula salivar, ducto biliar, epitélio tubular renal e brônquico, endotélio capilar, células pancreáticas, astrócitos e neurônios e outros. O rim, além de ser local de persistência da infecção viral, também é acometido na doença grave com infecção de células dos túbulos proximais e coletores, da alça de Henle, levando a alteração de função renal, encontrada principalmente em transplantados renais. No fígado ocorre acometimento de células do epitélio do ducto biliar hepático com infiltrado inflamatório e presença de CMV. Essas alterações estão implicadas com possível disfunção hepática, secundária a efeito citopático do vírus ou ainda ação indireta do infiltrado inflamatório, com consequente elevação das enzimas hepáticas. Comprometimento do trato gastrintestinal é caracterizado por úlceras superficiais, necrose e perfuração, consequentes a efeito direto de vírus.

Nos imunocomprometidos, especialmente entre receptores de transplante de medula óssea (TMO) e de transplante duplo coração-pulmão, há comprometimento de células do epitélio alveolar e brônquico com presença de infiltrado inflamatório. O comprometimento pulmonar varia de infecção focal limitada até disfunção grave.

Comprometimento do sistema nervoso central, comum nas formas sintomáticas de CMV congênito, inclui retardo mental, convulsões, hipotonia, sendo consequências de comprometimento neuronal, das células da glia e de plexo coroide, em que se pode observar necrose focal, inclusão citomegálica e infiltrado inflamatório. Em portadores do HIV, o sistema nervoso central é o maior órgão-alvo onde o vírus sofre replicação eficiente, chegando a atingir cóclea e retina. Alterações histológicas incluem nódulos em micróglia, necrose parenquimatosa focal, proliferação de astrócitos, hemorragias e inflamação perivascular. Comprometimento retiniano levando a cegueira geralmente é decorrente da lise das células do epitélio pigmentar da retina durante a replicação viral.

Em suma, as disfunções dos órgãos acompanham a replicação do citomegalovírus associada à reação

inflamatória, podendo haver ainda participação de outros mecanismos patogênicos não bem esclarecidos.

Imunologia

A resposta imune é eficaz no controle da replicação viral; entretanto, a infecção latente persiste em local "imunoprivilegiado". Infecção grave é restrita a indivíduos com imunossupressão celular, o que fica evidente em pacientes transplantados ou com AIDS. A resposta imune humoral parece desempenhar papel protetor na doença, com a participação de anticorpos da classe IgG específicos.

Durante a progressão da infecção, os vírus produzem proteínas que são capazes de mimetizar proteínas do sistema imune e dessa forma desenvolver mecanismos de escape da resposta imunológica. Células infectadas pelo CMV expressam uma proteína (uP83) que atrai células que expressam receptor de quimiocina (CCR, *chemokine receptor*) 2 (monócitos/macrófagos) nas quais o vírus pode desencadear infecção produtiva ou latente.

Quando ocorre alteração na imunidade, principalmente do compartimento celular, a doença manifesta-se, às vezes, com comprometimento grave dos órgãos. Outros genes virais (U12 e U51) codificam proteínas similares aos receptores de quimiocinas, tais como CCR1, CCR3 e CCR5. Essas proteínas são quimiotáticas para monócitos e possivelmente estão relacionadas com a migração de células que formam o infiltrado inflamatório encontrado na doença citomegálica.

Imunidade celular

Linfócitos T CD4+ e CD8+ (citotóxicos) tem participação importante na resposta imunológica, controlando a replicação viral nos indivíduos imunocompetentes. Tanto as células T CD8+ quanto as células *natural killer*, via anticorpos, reconhecem glicoproteínas como a gB e gH da superfície do vírus e desempenham papel primordial na prevenção da recorrência. Linfócitos T CD4+ participam da organização da resposta contra CMV pela liberação de citocinas, que têm atividade antiviral. Os linfócitos T CD8+ e as células *natural killer* desempenham seus papéis por meio da liberação de granzimas e perforinas que irão agir sobre as células infectadas e induzir à morte. Nos pacientes imunocomprometidos, como no paciente com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), a resposta funcional inadequada dos CD4+ e CD8+ na produção de citocinas compromete o controle da replicação viral, provocando a doença clínica.

Imunidade humoral

O envelope viral traz consigo a glicoproteína B, predominante marcador e neutralizador de anticorpos. Durante a infecção primária, surgem anticorpos da classe IgM que persistem por até 3 meses, com subsequente surgimento de anticorpos da classe IgG, que persiste por toda a vida.

A resposta humoral desempenha papel primordial na prevenção da disseminação da doença, pois pacientes transplantados soronegativos para CMV desenvolvem doença mais grave, assim como mulheres que transmitem o vírus intraútero apresentam altos níveis de anticorpos IgG caracterizados por baixa avidez e baixa atividade neutralizante.

Para escapar da resposta imune, o CMV desencadeia mecanismos de evasão caracterizados por:

- Indução de infecção latente
- Localização nas células epiteliais das glândulas salivares que expressam pequena quantidade de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal, do tipo 1
- Expressão de genes que interferem na resposta imune do hospedeiro.

Quadro clínico

Infecções congênitas

Embora a infecção pelo CMV seja a infecção congênita mais frequente em todo mundo, cerca de 90% deles são assintomáticos. Cerca de 10% dos recém-nascidos apresentarão sintomas aparentes ao nascimento, e, desses, 12% evoluem para óbito nos primeiros 6 meses de vida; os restantes desenvolverão sequelas.

Entre os recém-nascidos sintomáticos, observam-se sinais de retardo de crescimento intrauterino, icterícia, hepatoesplenomegalia, coriorretinite, petéquias ou púrpura acompanhadas ou não de trombocitopenia, hepatite com baixos níveis de transaminases. Geralmente a evolução do quadro é autolimitada com resolução sem terapia. A hepatoesplenomegalia, devido à resposta reticuloendotelial à infecção crônica e hematopoética extramedular, pode persistir por até mais de 1 ano. Níveis de transaminases geralmente não excedem 300 UI, com hiperbilirrubinemia à custa de aumento de bilirrubina direta.

O envolvimento do sistema nervoso central observado ao exame físico ou por diagnóstico por imagem inclui microcefalia, convulsões, hipotonia e sinais neurológicos focais, leucomalacia periventricular, calcificações periventriculares, ventriculomegalia, vasculite e hidranencefalia. Sinais clínicos de encefalite também podem ser observados. As petéquias geralmente são puntiformes e presentes em tronco e extremidades com resolução em 48 a 72 h; trombocitopenia tende a se resolver na segunda semana de vida e, quando grave, pode requerer múltiplas transfusões de plaquetas.

A coriorretinite geralmente é unilateral, podendo produzir cegueira se a mácula for comprometida, além de estrabismo e atrofia óptica. A lesão assemelha-se à produzida pelo *Toxoplasma*, mas caracteristicamente a coriorretinite produzida pelo CMV não produz microftalmia ou catarata.

A microcrania pode fazer parte da clínica com retardo de desenvolvimento intrauterino e ser proporcional a peso, estatura e perímetro torácico ao nascimento. Quando desproporcionada, é frequentemente acompanhada de microcalcificações intracranianas com padrão de distribuição periventricular linear; os depósitos maiores de cálcio podem invadir o sistema ventricular. Difere da toxoplasmose congênita na qual o padrão de distribuição é difuso. As manifestações do sistema nervoso central contribuem para o pior prognóstico e morbidade da infecção congênita com evolução para surdez neurossensorial uni ou bilateral, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, cegueira e paralisia flácida ou espástica. Ocorrência de crises convulsivas representa sequelas da encefalite necrosante intrauterina.

Entre os recém-nascidos assintomáticos ao nascimento, 15% ao longo da vida poderão apresentar alterações auditivas variando de surdez neurossensorial profunda bilateral (30%) à deficiência unilateral leve e comprometimento intelectual mínimo.

Já foram descritas endocrinopatias associadas à infecção congênita pelo CMV, tais como doença de Graves e diabetes insípido.

Infecções adquiridas

No recém-nascido e na criança

A infecção no recém-nascido a termo ou pré-termo adquirida durante o trabalho de parto tem período de incubação de 8 a 12 semanas, podendo ser assintomática ou raramente cursar com pneumonite quando ocorrer contaminação pelo leite materno; neles a soroconversão pode ser observada entre 4 semanas e 4 meses de idade.

Na infecção adquirida por politransfusão de hemoderivados, há descrição de hepatomegalia, palidez acinzentada peculiar e linfocitose atípica, trombocitopenia e neutropenia e alterações de transaminases. O estado geral é grave, sugerindo quadro séptico, com evolução para óbito em 24% dos casos.

As infecções adquiridas ao longo da infância e adolescência, por contato íntimo direto pessoa-pessoa, também são na maioria assintomáticas ou de evolução benigna, autolimitada. Febre prolongada (com mais de 10 dias de evolução), cefaleia, astenia, sudorese e hepato e/ou esplenomegalia são achados frequentes. Observam-se com frequência linfadenomegalia cervical e eventualmente exsudato amigdaliano, icterícia, artralgias e exantema maculopapular que pode estar associado à administração de ampicilina. Manifestações clínicas do sistema nervoso central (encefalite ou polirradiculoneurite), pneumonite, anemia hemolítica, miocardite, síndrome de Guilain-Barré e púrpura trombocitopênica são raras na infecção adquirida por crianças e adolescentes previamente saudáveis.

No adulto imunocompetente

A infecção nesse indivíduo geralmente é assintomática, mas pode apresentar-se como uma síndrome denominada *mononucleose-like*. Nesses casos, estima-se que 21% da síndrome é causada pelo CMV e o restante pelo vírus Epstein-Barr. Com apresentação clínica pobre e duração em torno de 2 a 3 semanas, febre, linfadenomegalia, esplenomegalia, mialgia, cefaleia são relatadas além de erupção cutânea do tipo exantemática em

30% dos casos, quando do uso de ampicilina durante o curso da infecção.

O hemograma apresenta linfocitose em mais de 50% e a presença de alterações da função hepática evidenciada laboratorialmente sugere diagnóstico de hepatite geralmente de apresentação subclínica em imunocompetentes, podendo, porém, apresentar clínica mais exuberante. Manifestações não usuais podem ser encontradas: síndrome de Guillain-Barré com diminuição progressiva de força muscular e de sensibilidade ascendente de extremidades até comprometimento respiratório e com reversão em até 3 meses; meningoencefalite com cefaleia, letargia e sinais piramidais com liquor, sugerindo meningite viral; miocardite até falência cardíaca e anemia hemolítica e trombocitopenia com sangramentos importantes e queda de hemoglobina. Uma metanálise demonstrou que a colite nessa população é rara. Fatores como gênero masculino, idade acima de 55 anos e comorbidade diminuem o tempo de sobrevida com a doença.

Imunossupressão

Transplantados

O grande fator de risco para doença subsequente ao transplante de órgão sólido é o receptor soronegativo que receba órgão de doador soropositivo para o CMV. Fatores de risco incluem uso de anticorpos monoclonais célula T específicos e soroconversão do receptor ao herpes-vírus humano do tipo 6. A carga viral no órgão transplantado também é fator de risco para evolução de doença. A doença se manifesta entre o primeiro e o quarto mês após o transplante.

As apresentações clínicas em imunocomprometidos incluem esofagite, gastrite, enterocolite com ulceração e sangramento, hepatite e retinite. Algumas apresentações são características de situações bem específicas de imunossupressão, como hepatite e pancreatite entre receptores de transplantes sólidos, encefalopatia e polirradiculopatia em portadores de HIV, pneumonite em transplantados de medula óssea associada à alta mortalidade.

Medidas profiláticas adequadas e acompanhamento clinicolaboratorial têm reduzido a gravidade da doença pelo CMV em transplantados.

A repercussão clínica inicial de infecção viral pode estar associada à presença do vírus no órgão transplantado: hepatite em receptores de fígado, pancreatite em receptores de pâncreas com posterior disseminação para outros órgãos.

Uma síndrome imunossupressiva foi descrita na infecção pelo CMV no período tardio pós-transplante caracterizada por superinfecção com bactérias, fungos e protozoários provavelmente decorrente de alterações na imunidade humoral e celular induzidas pelo CMV. A infecção por CMV em receptores de medula óssea de doador soronegativo pode estar associada à utilização de hemoderivados durante seu acompanhamento. O uso de produtos sanguíneos livres de leucócitos ou de doadores sabidamente soronegativos diminui o risco de infecção no TMO.

Em receptores de TMO alogênica, a doença pode estar associada à reativação do vírus latente em receptores soropositivos. A pneumonia intersticial nos receptores de TMO alogênico surge nos primeiros 120 dias pós-transplante com início abrupto de febre, tosse seca, dispneia progressiva e hipoxia necessitando de suporte ventilatório. A hipoxia é decorrente do efeito citopático direto do vírus em replicação e de mecanismos imunopatológicos próprios do hospedeiro, em parte a gravidade da pneumonia pelo CMV no TMO deve-se a reação enxerto *versus* hospedeiro no pulmão. Doença do enxerto *versus* hospedeiro é mais frequente (82%) entre receptores de TMO com pneumonia por CMV do que entre aqueles que não tiveram pneumonia por CMV (27%).

A hepatite entre os que receberam transplante hepático representa um problema na evolução clínica entre adultos ou crianças, sendo mais comum após infecção primária pelo CMV, agravo responsável por taxa importante de mortalidade quando presente nas primeiras 14 semanas do transplante. A ocorrência de hepatite é maior após transplante de fígado de doador soropositivo para CMV; os receptores apresentam febre prolongada, aumento de bilirrubinas e de enzimas hepáticas, podendo evoluir para insuficiência hepática e evolução para novo transplante. Sinais de hepatite grave podem ser indistinguíveis da rejeição do órgão: a biopsia é a única forma de diferenciá-los para a terapia específica.

Infecção pelo CMV predispõe o receptor a outras infecções oportunistas e com isso aumenta o risco para rejeição.

Entre os transplantados renais a morbidade é mais baixa, mas a infecção primária pode ocorrer e apresentar

mais sintomas que na infecção secundária com febre inexplicada por mais de 48 h, mialgia, artralgia, mal-estar, hepatoesplenomegalia e leucopenia, linfocitose com atipia linfocitária e neutropenia por mais de 3 dias consecutivos. A presença de febre ocorre em somente 19% das infecções secundárias pelo CMV.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

Nos portadores do HIV, o CMV pode se manifestar tanto como infecção primária, reativação ou reinfecção. A infecção pelo HIV e a contagem de CD4 inferior a 100 células/mm^3 favorecem a instalação da doença. Na era anterior à terapia antiretroviral de alta eficácia (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) estimava-se entre 21 e 40% a infecção pelo CMV como doença oportunista.

Atualmente estudos que empregam reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) já demonstram o impacto da redução da incidência da doença por CMV nessa população. As apresentações clínicas mais comuns são: retinite com destruição da retina, causando a cegueira em até 6 meses de evolução; esofagite com dor e dificuldade na deglutição associada à gastrite que pode ser confirmada por endoscopia digestiva alta com biopsia e com evidência de ulcerações; colite com diarreia explosiva frequentemente associada à febre. O diagnóstico nesta situação é realizado por sigmoidoscopia. O envolvimento de sistema nervoso central é evidenciado por polirradiculopatia com fraqueza muscular, perda de reflexos profundos e perda de controle esfincteriano. O emprego da PCR ou cultura de liquor é muito útil no diagnóstico definitivo. Pneumonite também pode ocorrer, embora seja mais frequente em transplantados.

Exames complementares

Exames específicos

Detecção viral

O vírus pode ser isolado de diferentes fluidos do organismo, tais quais sangue, urina, líquido amniótico, saliva, lavado brônquico, secreção vaginal, leite, biopsias e leucócitos de sangue periférico. Dessa forma, pode-se observar o efeito citopático do vírus em tecidos chamado de *citomegalia*, o que de forma inequívoca faz diagnóstico da infecção. Podem-se utilizar diferentes técnicas para a sua detecção:

- Cultura de material biológico: métodos convencionais em cultura de fibroblastos humanos são realizados, porém pelo crescimento lento do CMV requerem até 4 semanas para desenvolver os efeitos citopáticos característicos ou serem considerados negativos. Não é realizada de rotina para confirmar doença ativa mas tem valor para avaliação de resistência
- Histopatológico: a partir de biopsia de tecidos, como fígado, baço, trato gastrintestinal, pulmão em busca da presença de inclusões citomegálicas
- Teste de imunoamplificação: a PCR qualitativa é rápida e sensível, realizada com sangue total, leucócitos ou plasma, líquido amniótico e humor aquoso, urina. Detecta o gene UL123 e o pp67 da infecção por CMV. A PCR quantitativa é utilizada para monitorar o tratamento, detectando o ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*). Os ensaios utilizados são capazes de detectar de 400 a 600.000 cópias/mℓ
- Antigenemia: método rápido e sensível para detecção de proteínas do CMV em leucócitos de sangue periférico; comumente, é um marcador indireto de infecção. Quantifica, por meio da imunofluorescência, leucócitos positivos para a proteína pp65 do CMV e pode ser utilizado também em pacientes com infecção pelo HIV e receptores de transplantes de órgãos sólidos
- Outros: testes de captura e de sequência de ácido nucleico baseada em amplificação (NASBA).

Detecção de resposta imune

Testes sorológicos com pesquisa de anticorpos IgG e IgM podem identificar infecção passada ou recente. São utilizados também na documentação de passado com infecção em indivíduos imunocompetentes, tais como doadores de sangue e doadores de órgãos. Testes sorológicos são úteis ainda na detecção de risco para aquisição de infecção. Resposta específica de IgM evidencia uma infecção recente; anticorpos dessa classe surgem em 2 a 6 semanas após infecção, podendo persistir por até 2 anos ou serem novamente detectáveis em episódios de reativação. Anticorpos IgG são detectáveis após 2 a 3 semanas do inicio dos sintomas e permanecem presentes ao longo da vida, embora

sua concentração diminua com o tempo.

Da mesma forma que falso-positivos podem aparecer em doenças autoimunes, falso-negativos podem ocorrer em transplantados ou indivíduos com neoplasias. Nesses casos deve-se tentar identificar o vírus em fluidos por cultura, testes de antigenemia ou PCR-DNA.

Em gestantes, faz-se necessário teste de avidez específica para IgG para melhor interpretação do tempo de ocorrência da infecção (baixa avidez sugere infecção ocorrida nos últimos 3 meses). A confirmação de infecção de recém-nascidos tem valor quando amostras são coletadas dentro das 3 primeiras semanas de vida. Após esse período, a detecção de anticorpos específicos não significa aquisição de infecção no período gestacional, podendo ter sido adquirida em outro momento.

Métodos disponíveis são técnicas de fixação de complemento, testes imunoenzimáticos (ELISA), aglutinação de látex, radioimunoensaio e hemaglutinação indireta. Embora de sensibilidade e especificidade adequadas, a necessidade de amostras pareadas pode limitar sua utilização quando se requer diagnóstico imediato.

Exames inespecíficos

De pouca contribuição para o diagnóstico específico, o hemograma pode demonstrar linfocitose, anemia e trombocitopenia. Caso haja hepatite, as transaminases e bilirrubinas podem estar alteradas, mas em níveis não muito elevados. Havendo comprometimento do sistema nervoso central, pode haver pleocitose no liquor. Exames de imagem, como endoscopia digestiva alta, broncoscopia, colonoscopia e radiografia de tórax podem ser úteis, contribuindo para o esclarecimento diagnóstico. Tomografia computadorizada e ultrassonografia de crânio têm particular importância na investigação de crianças com suspeita de infecção congênita evidenciando, além das calcificações periventriculares, leucomalacia periventricular, atrofia cortical, dilatação ventricular uni ou bilateral, hemorragias e efusões subdurais e encefalomalacia policística.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças virais de quadro clínico inespecífico e semelhante. A mononucleose causada pelo vírus Epstein-Barr é seu grande diferencial. A depender do órgão envolvido, devem ser pensadas em outras possíveis patologias relacionadas com o local de manifestação da doença: outras causas infecciosas ou não infecciosas de retinites, colites, esofagites e pneumonites devem ser pensadas.

Em imunodeprimidos devem ser investigadas outras possíveis infecções oportunistas que se instalam concomitantemente, a depender do grau de imunidade em que o paciente se encontre.

O nascimento de criança com sinais de retardo de crescimento intrauterino, malformações cranianas, acompanhadas ou não de calcificações intracranianas, alterações ventriculares ou icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias ou sufusões hemorrágicas, convulsões, coriorretinite ou outras alterações oculares torna obrigatória a investigação de infecção congênita, as chamadas TORCH: toxoplasmose, outras infecções (como sífilis, varicela-zóster, parvovírus B19), rubéola, citomegalovírus e herpes simples, além de hepatite B, HIV, Coxsackie e vírus ECHO.

Tratamento

O tratamento do CMV é limitado em termos de drogas disponíveis. Aciclovir e valaciclovir têm pouco efeito na replicação viral *in vitro*. Tais drogas têm pouca biodisponibilidade VO, têm efeitos colaterais importantes com toxicidade dose-limitante e, em algumas situações, há necessidade de tratamento em ambiente hospitalar. A resistência aos antivirais empregados vem surgindo de uma forma preocupante em transplantados e portadores de HIV.

A indicação de tratamento é restrita às formas graves da infecção que ocorrem em imunodeprimidos, pós-transplantes e portadores do vírus HIV. Nestes pacientes a utilização do ganciclovir mudou totalmente o panorama no acompanhamento de infecção pelo CMV. No caso de imunocompetentes, por tratar-se de infecção de evolução benigna e autolimitada, o tratamento baseia-se em medidas de suporte com sintomáticos.

- Ganciclovir: nucleosídio análogo da guanina e homólogo ao aciclovir; é porém cerca de 25 a 100 vezes mais

ativo que esse para o CMV. Para sua atividade antiviral é necessária a monofosforilação na célula infectada pela fosfotransferase codificada pelo gene UL97 do CMV. Essa droga é ativa contra CMV, herpes-vírus simples (HSV, *herpes simples virus*) tipos 1 e 2, vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), vírus varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) e herpes-vírus humano (HHV, *human herpesvirus*) tipos 6 e 8. Mutações ou deleções no gene UL97 geram resistência ao seu uso. Resistência em até 23% após meses de uso contínuo do ganciclovir tem sido relatada. Efeitos colaterais mais frequentes são a neutropenia dose-dependente (até 40%), trombocitopenia (2%), toxicidade do sistema nervoso central (15%), hepatotoxicidade (2%) e intolerância digestiva (2%).

É utilizado na forma de infusão intravenosa; a apresentação para uso oral tem baixa biodisponibilidade (cerca de 5%) e seu uso é reservado à profilaxia em imunocomprometidos.

- Foscarnet: análogo do pirofosfato, bloqueia diretamente a DNA polimerase do CMV. Age inibindo a replicação viral. Nefrotoxicidade e alterações metabólicas são importantes efeitos colaterais dessa droga. É empregado quando houver resistência ao ganciclovir
- Cidofovir: nucleotídio análogo da citosina ativo contra CMV, VZV, EBV, HHV-6. Age na DNA polimerase viral inibindo-a. As cepas resistentes às drogas anteriores geralmente são sensíveis a essa droga
- Valganciclovir: pró-droga do aciclovir; ação semelhante ao aciclovir. Quando utilizada pela via oral atinge concentrações séricas que se aproximam das obtidas com dose intravenosa de ganciclovir. Opção para uso em profilaxia oral em fase de padronização.

Profilaxia

A redução das infecções sintomáticas pelo CMV é o objetivo das pesquisas relacionadas com desenvolvimento de vacinas. Estudos têm sido realizados em prol do desenvolvimento de uma vacina que:

- Previna a infecção na gestante
- Modifique a infecção de tal forma que o vírus não seja transmitido ao feto
- Modifique a infecção no feto de tal forma que ele não apresente a doença.

A mulher jovem, em idade fértil e soronegativa, e os imunodeprimidos, principalmente os transplantados, que podem evoluir para rejeição do órgão na vigência de infecção pelo CMV, são alvos para a utilização de vacinas. Mudanças epidemiológicas e o tipo de resposta imune do hospedeiro nas diferentes apresentações da infecção são grandes desafios no desenvolvimento de uma vacina eficaz.

Transplantados de alto risco para infecção por CMV, que são os receptores soronegativos (R–) de órgão de doador soropositivo (D+) devem utilizar a profilaxia; o ganciclovir, embora com limitações devido à sua baixa biodisponibilidade na apresentação para uso enteral (3 a 9%), é uma opção. Pacientes submetidos a transplante de rim que utilizaram o ganciclovir por 2 semanas tiveram redução de incidência da doença em relação aos controles.

O valganciclovir (2 g; 3-4 vezes/dia) um produto do ganciclovir, quando utilizado por via oral (VO), atinge concentrações séricas que se aproximam das conseguidas na utilização IV. O uso como profilaxia tem demonstrado redução no risco de CMV. O ganciclovir tem melhor atividade antiviral que o aciclovir usado VO e está relacionado com menor porcentagem de rejeição nos primeiros 6 meses após transplante. O maribavir é uma outra opção que vem sendo estudada, demonstrando em estudos randomizados um modesto efeito antiviral.

Para os pacientes com AIDS a profilaxia primária medicamentosa não é recomendada, porém a profilaxia secundária deve ser realizada com valganciclovir ou ganciclovir; é seguro interromper a profilaxia quando a contagem de CD4 for maior que 100 a 150 células/mm^3 por mais de 6 meses e sem doença ativa; pode ser recomeçada com a queda de CD4.

Na prevenção da infecção no transplantado, imunoglobulina foi administrada a 24 indivíduos soronegativos para CMV, em 72 h de transplante e mantida por 16 semanas. A taxa de infecção pelo CMV foi de 71% quando comparada aos 77% em 35 controles, mas a taxa de doença sintomática reduziu-se de 60 para 21%.

Capítulo 331

Infecção por Papilomavírus Humano

Luiz Fernando Aguiar e Fernando Nalesso Aguiar

Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*) tem sua importância embasada em diversos aspectos. Dentre eles, devem ser salientados os explicados a seguir.

Incidência

Estima-se que o HPV acometa entre 15 e 20% da população feminina em fase reprodutiva.[1] Existem nos EUA 5,5 milhões de casos novos por ano, estimando-se em 20 milhões o número de americanos contaminados. No Brasil, não se dispõe de dados estatísticos de prevalência de infecção por HPV na população sexualmente ativa. Os dados acerca da ocorrência do HPV, bem como de seus genótipos, acabam por serem obtidos da análise das pacientes portadoras de neoplasias intraepiteliais cervicais e carcinoma invasivo de colo uterino e vulva.

Relação com carcinogênese

Como se verá adiante, em quase 100% dos casos de carcinoma escamoso de colo uterino existe a participação do HPV no processo de carcinogênese. Em relação ao carcinoma de canal vaginal e vulva a associação com HPV também é significativa.

Desconforto clínico e social causado por diagnóstico e/ou tratamento e controvérsias quanto à terapia ideal

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o principal fator de risco para o câncer do colo uterino é a infecção por papilomavírus humano (HPV). No Brasil, entre 1979 e 2000 houve um aumento de 33,1% na mortalidade por câncer do colo uterino. Em 2003, 16.480 novos casos foram estimados, com 4.110 óbitos. As taxas de incidência e mortalidade para câncer do colo uterino na América Latina estão entre as mais altas do mundo.

Em 1995, durante a Confederação Mundial sobre a Mulher, realizada em Beijing, o Brasil se comprometeu a incrementar os meios de detecção precoce do câncer do colo uterino visando à diminuição dessas taxas de mortalidade. Em 1996, o Ministério da Saúde, juntamente com o Instituto Nacional de Câncer, iniciaram um projeto-piloto em cinco municípios e no estado do Sergipe, denominado Viva Mulher. Em 1998, o Ministério da Saúde intensificou o Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino, que, em 1999, ficou sob gestão do Instituto Nacional de Câncer. O alvo do projeto foi a população feminina sexualmente ativa na faixa etária de 25 a 59 anos. Apesar dos dados do Ministério da Saúde informarem que 98% dos municípios brasileiros estão mantendo a continuidade do programa, estes se valem do funcionamento do nível primário de atendimento, que consiste no exame clínico ginecológico e coleta do exame de Papanicolaou. Há um déficit na cobertura de atendimento em níveis secundário e terciário, nos quais estariam inseridas as pacientes com necessidade de tratamento das lesões precursoras do câncer, bem como as formas invasoras – baseadas na cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Essa deficiência fica explícita quando se observa o número de óbitos por câncer do colo uterino registrado em 2003 (3.953) e em 2003 (4.110).

O International Biological Study on Cervical Cancer demonstrou em 1995 uma análise estatística em 22 países, que registraram a associação do HPV com o câncer do colo uterino em 75 a 100% dos casos, com média de

92,9%.[2] Variações na prevalência do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) HPV são, entretanto, altamente dependentes da técnica utilizada. A prevalência é maior quando se utiliza como técnica a reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) em relação às outras técnicas. O HPV está presente em 99,7% das pacientes com câncer invasivo quando a pesquisa foi feita pela técnica de PCR.[3] Todavia, vale ressaltar que menos de 1% das mulheres com infecção por HPV de risco oncogênico irão desenvolver câncer de colo uterino.[4] As pacientes podem ter o risco potencializado quando a infecção viral é associada ao tabagismo.[5] Estudos em mulheres brasileiras observaram que o DNA-HPV está presente em 55,2% das pacientes com câncer do colo uterino, quando a pesquisa é feita pela captura híbrida, e 91% quando se utiliza PCR.[6]

Estudo realizado no Rio de Janeiro, com base na pesquisa do DNA-HPV em espécimes de 514 biopsias de pacientes com neoplasias intraepiteliais cervicais, encontrou 73,9% de positividade.[7] Um outro estudo brasileiro, realizado na região Norte, encontrou 66% de prevalência do HPV nessas lesões.[8] Em São Paulo, o Instituto Adolfo Lutz registrou taxa de 57,9% de HPV de caráter oncogênico em pacientes com lesão de padrão semelhante.[9]

A prevalência do tipo de HPV, associado ao câncer do colo uterino, apresenta variações geográficas. De acordo com o International Biological Study on Cervical Cancer, o HPV16 é o mais prevalente em 21 países estudados, com exceção da Indonésia e Argélia, onde o tipo 18 foi o mais encontrado.[10] A maior prevalência de HPV de alto risco oncogênico se encontra na África e na América Latina. Na América Central e América do Sul,[2] os cinco tipos de HPV mais prevalentes são: 16, 18, 45, 31, 33. No Brasil, o HPV16 é o mais prevalente em todas as regiões, entretanto, há variações em relação aos outros tipos. O tipo 18 é o segundo mais prevalente, mas regiões Norte, Sudeste e Sul, enquanto o 31 e o 33 são os segundos mais prevalentes na região Nordeste e Central.[6] As prevalências dos tipos de HPV em pacientes com câncer do colo uterino são apresentadas na Tabela 331.1.

O reconhecimento de um número limitado de tipos de HPV, como promotores do desenvolvimento do câncer do colo uterino, abre novas perspectivas na prevenção dessa neoplasia. Primeiro, como prevenção primária, o uso efetivo e seguro das vacinas de HPV tem sido testado; segundo, na prevenção secundária por introdução de testes de HPV aos programas de rastreamento. Por ora, a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina recomendam o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino como principal forma de prevenção do HPV.[11] O uso de preservativo é recomendado aos indivíduos que nunca tiveram contato com o HPV, bem como naqueles com infecção prévia, evitando as recorrências.

Todavia, vale ressaltar que apesar de 10 a 20% das mulheres com HPV cervical detectado por PCR apresentarem alterações citológicas do exame de Papanicolaou, mulheres com Papanicolaou normal podem apresentar uma prevalência de HPV que varia de 3,7 a 47,9%.[12] Em um estudo realizado com base na análise colpocitológica de 3.715 pacientes submetidas a exame de rastreamento, o Papanicolaou registrou a ocorrência de 4,6% de papilomavírus humano.[13]

O HPV é um vírus DNA da família Papovaviridae. Seu genoma é circular, apresentando 8 quilobases de comprimento. Mais de 80 tipos de HPV foram descritos, com base em diferenças genéticas detectadas por sequenciamento do DNA, demonstradas por hibridização. Os diversos tipos de HPV são identificados por meio de números, cuja sequência indica a ordem da descoberta e não uma relação molecular.

Tabela 331.1 Associação de 15 tipos de papilomavírus humano (HPV) às doenças neoplásicas do colo uterino e seus precursores.

Classificação em função da associação com lesões graves	Tipos de HPV	Associação a lesões cervicais
Baixo risco	6, 11, 42, 43 e 44	20,2% em NIC de baixo grau, praticamente inexistentes em carcinomas invasores
Risco intermediário	31, 33, 35, 51, 52 e 58	23,8% em NIC de alto grau mas em apenas 10,5% dos carcinomas invasores
Alto risco	16	47,1% em NIC de alto grau ou carcinoma invasor

	18, 45 e 56	6,5% em NIC de alto grau e 26,8% em carcinoma invasor

NIC = neoplasia intraepitelial cervical.

Com base em características filogenéticas, os tipos de HPV podem ser divididos em duas categorias principais: cutâneo ou mucoso, de acordo com a propensão da infecção em epitélios queratinizados ou não. Com algumas exceções, os tipos cutâneos são geralmente responsáveis por verrugas nas mãos e nos pés; os de tipo mucoso encontrados com maior frequência no trato anogenital serão tratados com mais pormenores neste capítulo.

Existem mais de 30 diferentes tipos de HPV mucoso. São divididos em alto e baixo risco, conforme sua relação com a carcinogênese. Essa divisão traz, algumas vezes, erro de interpretação, na medida em que mulheres assintomáticas da população geral apresentam contaminação por HPV de alto risco. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde apresentou uma nova classificação para o HPV: carcinogênicos para humanos (tipos 16 e 18), provavelmente carcinogênicos (31 e 33) e possivelmente carcinogênicos (outros tipos, exceto 6 e 11).[14] Nos últimos anos, alguns tipos de HPV têm se mostrado potencialmente de alto risco, como: 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

Os outros tipos de HPV genitais, tais como 6, 11, 42, 43, 44, ainda são considerados de baixo ou sem risco oncogênico.

Recentes publicações sobre infecção por HPV levaram a um novo modelo de carcinogênese do colo uterino (Figura 331.1).[15]

Alguns estudos em mulheres de alto risco, como prostitutas, demonstram uma redução significativa da prevalência do HPV com a idade, a despeito da relação sexual, sugerindo imunidade adquirida contra a reinfecção de tipos específicos de HPV.[16] Uma vez adquiridas, as infecções anogenitais por HPV tendem a desaparecer, assim como a maioria das verrugas em outras partes do corpo.

As infecções por HPV no colo uterino são detectáveis pela técnica de PCR por um período aproximado de 1 ano após a contaminação e o HPV 16 tende a permanecer por mais tempo.[17,18] Atualmente existem controvérsias quanto ao período de latência do HPV. Em estudos prospectivos, com mais de 10 anos, fica evidente que a maioria das infecções por HPV permanece indetectável por um período de 2 anos, exceto aquelas relacionadas com o pré-câncer. Da mesma forma, pouco se sabe sobre o período de latência em mulheres imunossuprimidas, tais como aquelas submetidas a transplante renal e portadoras de vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*). Nesse último grupo, em particular, o HPV é mais prevalente e mais persistente, ou seja, mulheres portadoras de HIV e HPV são mais suscetíveis ao aparecimento de neoplasias intraepiteliais escamosas do colo do útero. Do mesmo modo, as neoplasias tendem a ser mais agressivas. O quadro torna-se mais acentuado em mulheres acometidas por lesões na vulva e ânus, pois, além das dificuldades intrínsecas ao diagnóstico de lesões induzidas por HPV, nessas regiões, a associação com o HIV leva a um quadro de lesão multifocal, acometendo áreas maiores e levando ainda a extremo desconforto, sob a forma de irritação e prurido intenso. Essas lesões geralmente se apresentam com alto grau de malignidade e tendem a apresentar elevadas taxas de recidivas em mulheres contaminadas pelo HIV. Como vimos, o conhecimento da relação infecção por HPV/resolução espontânea ou persistência pode nos levar à identificação de populações de risco para o aparecimento de lesões pré-malignas.

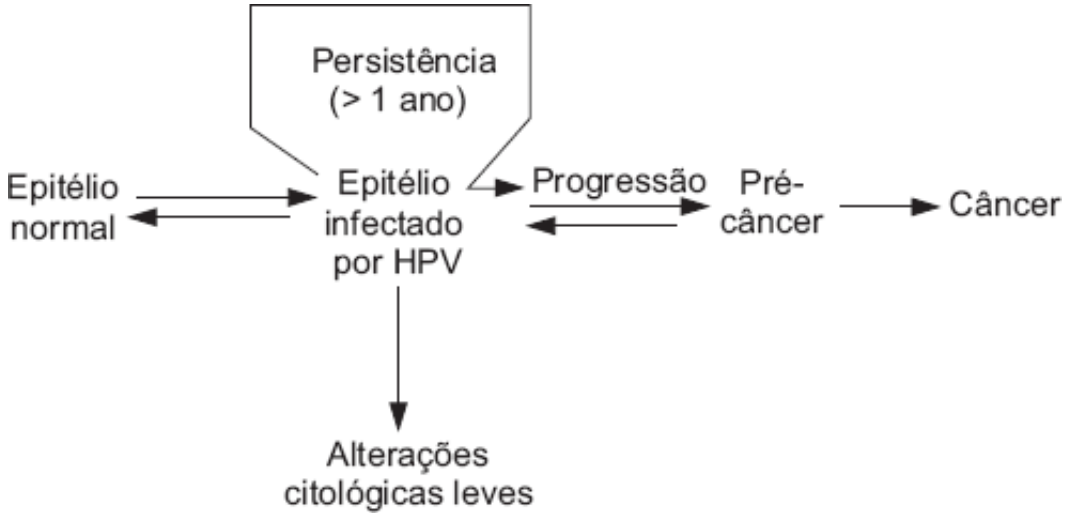

Figura 331.1 História natural da carcinogênese do colo do útero.[15]

O quadro clínico característico da infecção por HPV são as verrugas genitais. Essas lesões estão geralmente associadas a HPV de baixo risco (HPV6 ou 11).[19] Outras formas clínicas de apresentação são: irritação vulvar com prurido e secreção vaginal. Embora essas questões sejam clinicamente importantes, o estudo do HPV ganhou impulso na literatura recente em razão de associação com o carcinoma do colo uterino. As primeiras evidências da associação HPV/colo do útero foram descritas por zur Hausen *et al.*[20] em 1974. Desde então, estudos epidemiológicos identificam o HPV como principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, independentemente de outros fatores, como atividade sexual, tabagismo, paridade, uso de contraceptivos orais e dieta.[21–24] O risco relativo para o desenvolvimento do câncer de colo, associado ao HPV, varia entre 20 e 70. A magnitude dessa associação é maior que aquela entre tabagismo e câncer de pulmão, sendo comparada apenas a hepatite crônica ativa e câncer de fígado. O HPV foi detectado em 99,7% das amostras de tecido de carcinoma de colo em todo o mundo, por meio de técnicas sensíveis de detecção.[25–27] Mesmo na presença de outros fatores de risco, a maioria das mulheres infectadas por HPV não desenvolverá câncer. Estudos epidemiológicos prospectivos demonstram que o aparecimento da neoplasia intracervical é proporcional ao número de espécimes positivos para o HPV,[18] sugerindo assim que somente a infecção persistente pode desencadear o processo de carcinogênese. Além disso, é necessária a presença de HPV de alto risco para a progressão de neoplasia epitelial intracervical para o carcinoma invasor. O quadro clínico, tanto quanto a evolução para carcinoma, se torna mais frequente em pacientes imunossuprimidas, como aquelas submetidas à quimioterapia, transplantadas renais e principalmente nas portadoras do HIV.

O diagnóstico é embasado em dados clínicos, tais como irritação e prurido, bem como na presença das verrugas genitais. No entanto, o diagnóstico definitivo só é confirmado por exames de biologia molecular que detectam o HPV. A colpocitologia oncótica, bem como a colposcopia seguida de biopsia, podem identificar as lesões sugestivas de HPV. O diagnóstico definitivo nessa situação é feito por hibridização *in situ*, que consiste na detecção específica da sequência de DNA viral em preparados histo/citológicos provenientes do colo uterino, canal vaginal ou vulva. A hibridização *in situ*, em relação a outros métodos de detecção, oferece a vantagem de permitir a correlação entre o tipo de HPV e o achado histopatológico, bem como a possibilidade de estudo dos materiais corados ou fixados em parafina. O único teste aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) é a captura híbrida, realizada por meio da utilização de *probe* ou de sondas de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) para a detecção do HPV.

Tratamento

O objetivo do tratamento é a remoção das verrugas sintomáticas. Caso não sejam tratadas, as lesões podem apresentar regressão espontânea, permanecer inalteradas ou aumentar de tamanho e número. Muitas mulheres assintomáticas desejam ser tratadas por motivos cosméticos e/ou psicológicos, uma vez que não existe método disponível que possa predizer quais pacientes apresentarão regressão espontânea e quando essa regressão vai ocorrer.[28,29] Além disso, não existem dados suficientes indicando que o tratamento das lesões tenha algum efeito sobre a transmissão viral, embora esta seja uma das principais motivações para a procura do tratamento.

Existem várias opções terapêuticas disponíveis que podem ser administradas pelo médico ou pela paciente. Não existem dados definitivos demonstrando qual tratamento é o melhor, devendo a escolha ser baseada em diversos fatores e de discussão minuciosa com a paciente, expondo claramente as taxas de êxito, eventuais efeitos colaterais e tempo de tratamento. A opção da paciente é extremamente importante, uma vez que 70% já foram tratadas.[30,31] A preferência da paciente dependerá de diversos fatores, englobando eficácia, taxa de recorrência, privacidade, custo, fácil identificação e acesso às lesões, dor e desconforto causados pelo tratamento.

Tratamento ambulatorial

Ácido tricloroacético

Essa técnica encerra a aplicação de uma solução de ácido tricloroacético (ATA) em 80% com cotonetes sobre as lesões até que se tornem brancas e floculosas. Deve-se tomar o cuidado para não aplicar as soluções em tecido sadio, visto que, sendo líquidas, podem escorrer para tecidos adjacentes. Uma vez que a solução tenha secado, o

efeito sobre a lesão está completo. As aplicações devem ser repetidas a cada 1 a 2 semanas em um total de até seis aplicações de acordo com a necessidade. O ATA age por desnaturação de proteínas, levando à destruição química da lesão. A eficácia vai depender da correta aplicação, obedecendo rigidamente aos intervalos, chegando a índices de cura de 80%.[32–35]

Podofilina

É utilizada como resina a 10 a 25% em tintura de benzoína. Deve ser aplicada uma quantidade pequena, exclusivamente sobre a lesão, devendo ser repetida semanalmente até o desaparecimento das mesmas. Em vista de sua neurotoxicidade e alto poder corrosivo sua aplicação deve ser restrita às lesões pequenas. Os índices de sucesso variam de 32 a 79% com alta taxa de recidiva.[33]

Cirurgia

Além do tratamento químico, existem três tipos de tratamento cirúrgico: a *crioterapia* com nitrogênio líquido ou óxido nitroso pode ser aplicada diretamente sobre a lesão, levando à lise celular e citodestruição do condiloma. Deve ser realizada com o uso de anestesia tópica e repetida semanalmente em um total de três a seis aplicações. Caso não haja resposta após a terceira aplicação, outro tratamento deverá ser considerado. Quando a crioterapia é usada semanalmente, os índices de cura chegam a 90% com índice de recidiva de 40%.[32,33]

A remoção cirúrgica, com a utilização de *tesouras ou bisturis eletrocautérios*, pode ser usada como primeira linha de tratamento em lesões pequenas ou quando da necessidade de biopsia na existência de suspeita de displasia ou câncer. A vaporização com *laser* de dióxido de carbono é utilizada em lesões extensas e recidivas. Apresenta taxa de eficácia de 87% e recidiva de 50%.[36,37] Deve ser realizada por profissional treinado com técnica adequada. Em vista do alto custo e necessidade de profissional treinado não é utilizado como primeira linha de tratamento, a não ser que haja sintomas obstrutivos.

Imiquimode

Utilizado na forma de creme a 5% é um imunomodulador que, embora não tenha nenhuma propriedade antiviral, induz a liberação de interferonas e citocinas, estimulando a resposta celular.[38,39] O conteúdo de um sachê é aplicado sobre as lesões, preferencialmente ao deitar, devendo ser retirado 6 a 10 h depois. Deve ser aplicado 3 vezes/semana, em um total de 16 semanas. Os índices de cura variam de 72 a 84%. Além disso, 81% de pacientes, em que não se obteve regressão completa, apresentam redução em mais de 50% das lesões.[32,34,39] Imiquimode é seguro e eficaz levando a eritema (efeito colateral mais comum) leve/moderado em 67% das pacientes e eritema intenso em menos de 6% das mesmas. O índice de recorrência varia de 5 a 19%. Não existem, no momento, dados relativos ao uso de imiquimode por via intravaginal. Não deve ser usado durante a gravidez.

Terapia combinada

Graças às altas taxas de recidiva, com a utilização de imunoterapia, os regimes combinados têm sido utilizados com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica e reduzir as taxas de recidiva.[28,32,40] De maneira geral, a terapia combinada engloba um agente citodestruidor e imunoterapia, concomitantes ou sequenciais. A utilização de ablação por *laser* seguida de imiquimode é a combinação mais utilizada atualmente, uma vez que comumente se detecta a presença de DNA latente do HPV nas margens de pele após o tratamento com *laser* e dióxido de carbono; 67% das pacientes com DNA positivo e HPV presente nas margens de ressecção apresentarão recidiva do condiloma, comparadas a 9% de pacientes com margens negativas.

Gravidez

A terapêutica de escolha na gravidez deve incluir a utilização de ATA ou criocirurgia. As lesões maiores devem ser tratadas por ressecção cirúrgica convencional. A indicação da via de parto é ainda controversa nos dias atuais, estando a cesárea indicada para lesões amplas que levem à obstrução.

Capítulo 332

Infecção por Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipos I e II

José Marcos Pereira Costa e Aluisio Augusto Cotrim Segurado

Introdução

Os retrovírus são vírus RNA que replicam pelo processo de transcrição reversa, no qual a enzima transcriptase reversa sintetiza DNA a partir de seu RNA e esse DNA é inserido no DNA da célula hospedeira. Desde o início do século 20, foram identificados retrovírus reconhecidos como potenciais agentes causais de neoplasias em animais,[1] porém somente em 1980 foi descrito o primeiro retrovírus humano, o HTLV-I (*human T-cell lymphotropic virus type I*),[2] que foi relacionado com uma síndrome neoplásica de células T, descrita previamente no Japão e que recebeu a denominação de leucemia de células T do adulto (ATL, *adult T-cell leukemia*).[3] Posteriormente, foi também comprovada a associação desse agente com uma doença neurodegenerativa, conhecida como mielopatia associada ao HTLV-I ou paraparesia espástica tropical (*HTLV-I, associated myelopathy/tropical spastic paraparesis* – HAM/TSP)[4] e outros processos inflamatórios.

Em 1982, outro retrovírus humano relacionado com o anterior foi identificado[5] a partir de linfócitos T de um paciente com uma variante não habitual de tricoleucemia (*hairy cell leukemia*). Esse vírus passou a ser chamado vírus linfotrópico de células T humanas do tipo II (HTLV-II) e está descrito como apenas esporadicamente relacionado com doenças neurológicas e neoplásicas em humanos.

Recentemente outros retrovírus relacionados foram identificados, HTLV-III[6,7] e HTLV-IV,[7] em indivíduos assintomáticos de Camarões, na região central da África, porém ainda não existe relato de doenças associadas a estes novos retrovírus humanos. Recordemos que denominação HTLV-III foi usada inicialmente para o retrovírus causador da AIDS, que posteriormente, com base em estudos mais detalhados de sua genética e patogênese, foi reclassificado em outro gênero e renomeado como vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Etiologia

Os vírus HTLV-I e II são vírus RNA que pertencem à família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae e gênero *Deltaretrovirus*.[8] As partículas virais completas (vírions) apresentam a forma esférica com 100 nm de diâmetro, composto por uma porção central (*core* ou nucleocapsídio), contendo duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de fita única com aproximadamente 9 quilobases, a enzima transcriptase reversa e as proteínas da matriz; e por um envelope parcialmente originado da membrana da célula hospedeira, que contém as glicoproteínas transmembrana e de superfície.[9]

No ciclo replicativo desses retrovírus, após o contato do vírion com os receptores na superfície da célula hospedeira, o linfócito T CD4 para o HTLV-I e o linfócito T CD8 para o HTLV-II, o *core* penetra na célula e sua informação genética é transformada por ação da enzima transcriptase reversa para a forma de DNA e inserida no genoma dessa célula, passando a ser chamado de provírus. A cada divisão celular, cópias das partículas provirais vão passar para as células-filhas e, por meio da transcrição e tradução genética, vão ser produzidas proteínas que irão constituir novas partículas virais completas.

Os genomas provirais do HTLV-I e II apresentam similaridade de 65% entre si, que resulta na tradução de várias proteínas semelhantes, levando a altas taxas de reações cruzadas nos testes sorológicos.[10] Seus principais genes são:[11]

- gag: codifica as proteínas do *core* viral (antígeno grupo-específico), a precursora p52 e suas derivadas p15, p19 e p24
- pol: origina as enzimas transcriptase reversa (uma polimerase) (p99), RNAse, endonuclease e protease
- env: responsável pela síntese das glicoproteínas externas do envelope, a precursora gp61/68 e sua derivada gp46, e da glicoproteína transmembrana gp21
- região pX: apresenta, no HTLV-I, quatro (cinco no HTLV-II) pequenas regiões abertas de leitura (ORFs, *open reading frames*):
  - pX-I: codifica a proteína p12, considerada um oncogene fraco
  - pX-II: codifica a proteína $p30^{II}/p13^{II}$ (no HTLV-II, a proteína $p28^{II}$)
  - pX-III: apresenta o gene rex, que codifica a proteína $p27^{rex}/p21^{rex}$ (no HTLV-II, $p26/24^{rex}$) responsável pela regulação pós-transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus[12]
  - pX-IV: contém o gene tax, que codifica a proteína $p40^{tax}$ (no HTLV-II, $p37^{tax}$), transativadora do segmento LTR do genoma viral e de genes da célula eucariótica infectada, como os que codificam a interleucina-2 e a cadeia a de seu próprio receptor (CD25), o fator de crescimento de granulócitos e monócitos (GM-CSF), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e outros. Tem uma ação inibidora sobre o gene da b-polimerase (enzima de reparação do DNA hospedeiro)[12]
  - pX-V (apenas no HTLV-II): codifica a proteína $p11^{V}$
- Segmento LTR (*long terminal repeat*): segmentos longos repetitivos presentes nas duas extremidades do genoma viral, que embora representem regiões não codificantes, contêm elementos reguladores da transcrição viral.

Os vírus HTLV-I e II apresentam baixa taxa de replicação e, portanto, grande conservação na sequência de nucleotídios, em comparação a outros retrovírus, como o HIV. Com base nas variações do gene *env* e segmento LTR, foram descritos subtipos tanto do HTLV-I como do HTLV-II, porém tais diferenças genéticas são pontuais e não apresentam correlação com patogenicidade, embora possam refletir a área geográfica de procedência do isolado viral ou, no caso do HTLV-II, a determinados subgrupos populacionais.[13,14]

Subtipos do vírus linfotrópico de células T humano tipo I

Para HTLV-I, foram identificados seis subtipos, que são endêmicos a determinadas regiões mundiais:

- Subtipo A (cosmopolita): Japão
- Subtipos B, D e F: África Central
- Subtipo C: Melanésia
- Subtipo E: África Central e do Sul.

Subtipos do vírus linfotrópico de células T humano tipo II

O HTLV-II foi classificado em quatro subtipos, que apresentam também associações geográficas:

- Subtipo A: predominante em usuários de drogas intravenosas (UDEV) urbanos nos EUA e na Europa[15]
- Subtipo B: predominante em populações nativas indígenas em todo continente americano[16]
- Subtipo C: encontrado em população urbana e indígena brasileira[17]
- Subtipo D: em tribos de pigmeus africanos.[18]

Epidemiologia

Vias de transmissão

A transmissão do HTLV de pessoa a pessoa é semelhante à do HIV, porém com menor infectividade, pelo fato de não existirem habitualmente partículas virais livres no plasma ou fluidos biológicos, havendo, portanto, a necessidade de veiculação de células infectadas.[19] A transmissão inter-humana do HTLV se dá, basicamente, pelo contato sexual, sendo mais eficaz do homem infectado para a mulher suscetível; através de transmissão vertical, que depende fundamentalmente do aleitamento materno prolongado; e pela transmissão sanguínea por meio de

hemocomponentes celulares ou compartilhamento de agulhas e/ou seringas contaminadas.

Vírus linfotrópico de células T humanas tipos I e II no mundo

O vírus HTLV-I tem uma ampla distribuição mundial, com maior prevalência em determinadas regiões como o sudoeste do Japão, onde aproximadamente 20% dos adultos apresentam sorologia positiva;[20] bacia do Caribe, incluindo o sudeste dos EUA e América Central, além do norte da América do Sul, onde 2 a 5% dos adultos negros apresentam anticorpos circulantes;[21] América do Sul, África Central e Ocidental; Melanésia; Oriente Médio e Índia. Estima-se que existam 15 a 20 milhões de pessoas infectadas por HTLV-I no mundo e que 1 a 5% destes indivíduos eventualmente desenvolverão doenças relacionadas.[22]

O vírus HTLV-II é mais prevalente entre usuários de drogas intravenosas nos EUA e Europa e entre certas populações indígenas nativas das Américas.[16]

Vírus linfotrópico de células T humanas tipos I e II no Brasil

As principais fontes de informação sobre a prevalência de infecção por HTLV-I/II no Brasil provêm dos testes de triagem de doadores de sangue e estudos conduzidos em grupos populacionais específicos, como gestantes, usuários de drogas intravenosas (UDIV), populações indígenas etc.

A soroprevalência média do HTLV-I entre candidatos a doador de sangue neste país é de aproximadamente 0,45 a 0,54%,[23,24] sendo mais elevada nos estados da Bahia (1,35 a 1,80%),[24,25] Pernambuco (0,35 a 0,82%) e Pará (HTLV-I/II: 1,61%).[24] Em usuários de drogas intravenosas de Salvador, Dourado *et al.*[26] encontraram prevalência de 35,2% para HTLV-I/II, sendo a maioria (72,4%) infectada por HTLV-I, ao contrário do que se observa em outras regiões do mundo. Entre portadores do HIV, foram encontradas taxas de coinfecção com HTLV-I/II de 10,1%,[27] 13,4%[28] e 16,3%.[29] Em homossexuais e prostitutas no estado do Rio de Janeiro foram encontrados índices de soropositividade de 4 e 9%, respectivamente.[30] Outro grupo de alta prevalência da infecção por HTLV-I no Brasil é o de imigrantes japoneses e seus descendentes, existindo relato de 10% de soropositividade em pessoas procedentes de Okinawa em Campo Grande, estado do Mato Grosso do Sul.[31] As estimativas indicam que o Brasil possui o maior número absoluto (aproximadamente 2,5 milhões) de indivíduos infectados pelo HTLV-I no mundo.[24]

Em relação ao HTLV-II, a soroprevalência encontrada em doadores de sangue no estado de São Paulo foi de 0,03%,[32] em usuários de drogas intravenosas de Salvador, Bahia foi de 10,8%[26] e em populações indígenas da Amazônia: 37,8% dos índios Kayapós, 24,3% dos Krahôs e 7,8% de outras tribos.[33,34] Outros estudos realizados em vários estados do Brasil apresentam prevalência de infecção pelos vírus HTLV-I/II por volta de 0,58%, enquanto a prevalência do HTLV-I isoladamente é de 0,54%.[24]

Patogenia

A patogenicidade do HTLV-I não depende diretamente da replicação viral e está relacionada basicamente ao seu potencial de ativação de oncogenes e ao desencadeamento de resposta inflamatória autoimune.

O DNA proviral do HTLV-I possui uma região denominada pX, cujo segmento pX-IV codifica a proteína $p40^{tax}$, que age no segmento LTR do genoma proviral, ativando a transcrição de genes virais,[35] e também apresenta ação transativadora de genes da célula eucariótica infectada, como os que codificam a interleucina-2 e a cadeia a de seu próprio receptor (CD25), o fator de crescimento de granulócitos e monócitos (GM-CSF), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e outros. Possui ainda ação inibidora sobre o gene da b-polimerase (enzima de reparação do DNA hospedeiro).[12]

A transativação do gene tax e produção de varias citocinas, como a proteína relacionada com o hormônio paratireóideo (PTHrP) e várias interleucinas, são responsáveis pela hipercalcemia, ativação de osteoclastos e lesões ósseas líticas observadas na ATL.[36] A infestação por *Strogyloides stercoralis* é mais frequente entre portadores de HTLV-I, cuja participação como cofator na patogenia de ATL já foi levantada, na qual teria papel na integração monoclonal de DNA proviral em linfócitos.[37]

Na patogenia da HAM/TSP, em que a inserção do HTLV não é monoclonal, ocorre um aumento de linfócitos T

citotóxicos com especificidade contra epítopos derivados da proteína tax no contexto de complexo maior de histocompatibiloidade da classe I (MHC-I).[38] Em consequência, a infecção pelo HTLV-I desencadearia reatividade cruzada ao sistema nervoso central (modelo autoimune) ou resposta citotóxica contra células da glia infectadas por HTLV-I (modelo citotóxico).[39] A infiltração de linfócitos CD8+ na medula espinal, principalmente no segmento torácico, com lesão da mielina e axônio, leva à destruição da substância branca.[40]

Manifestações clínicas

A infecção pelo HTLV-I/II está comprovadamente relacionada com várias doenças, em que o vírus atua agente etiológico ou fator de maior predisposição (Tabela 332.1). Neste capítulo abordaremos as duas doenças causadas pelo HTLV-I, leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).

Leucemia/linfoma de células T do adulto

Epidemiologia

O risco de um indivíduo portador do HTLV-I desenvolver ATL ao longo de sua vida é de 1 a 4%.[41] Existe um período de latência do momento da infecção pelo HTLV-I e o desenvolvimento da ATL, estimado em 30 a 50 anos.

A doença incide preferencialmente na idade adulta, em pacientes acima de 20 anos de idade (média de 58 anos de idade). A razão home:mulher é de 1,4:1. Os achados clínicos, quando do início da doença, são adenomegalia (60%), lesões cutâneas (39%), hipercalcemia (32%), hepatomegalia (26%) e esplenomegalia (22%).[42] As lesões cutâneas apresentam-se de forma variada, como pápulas, nódulos, placas eritomatosas localizadas ou difusas ou eritrodermia difusa. Podem ser observados linfócitos circulantes com núcleos convolutos em forma de flor (*flower cells*). Outros achados são lesões líticas ósseas, dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse e radiografia de tórax anormal. Os pacientes com ATL são imunodeprimidos e podem apresentar infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, meningite criptocócica, citomegalovirose, herpes-zóster ou herpes simples disseminado.

Tabela 332.1 Doenças relacionadas com os vírus HTLV-I/II.

HTLV-I	HTLV-II
Leucemia/linfoma de células T do adulto	Tricoleucemia atípica?
Mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical	Leucemia de células LGL?
Uveítes*	Micose fungoide?
Poliomiosites*	Mielopatia, ataxia cerebelar*
Artrites*	Aumento da suscetibilidade a infecções*
Dermatites*	Miosite*
Síndrome de Sjögren*	
Síndrome pulmonar (alveolite)*	
Aumento da suscetibilidade a infecções (bacterianas e fúngicas em pele)*	
Micose fungoide?	

*O vírus atua como fator de maior predisposição. (?) Associação ainda não bem definida. LGL = leucemia linfocítica granular.

Manifestação clínica

A ATL pode se manifestar como quatro formas clínicas:[43]

- ATL indolente (*smoldering*): caracteriza-se por contagem normal de linfócitos em sangue periférico, com presença de 5% ou mais de linfócitos T anormais, presença de lesões cutâneas e ocasionalmente lesões pulmonares. Não é observado hipercalcemia, linfadenopatia ou outro envolvimento visceral. Podem ser observados níveis elevados de desidrogenase láctica (DHL) no sangue. Este estágio da doença pode assim persistir por vários anos
- ATL crônica: caracterizada por linfocitose absoluta (linfócitos superiores 4.000/mm^3, sendo que mais de 3.500 linfócitos T/mm^3). Podem ser observados elevação de DHL, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia e envolvimento pulmonar e cutâneo. Não é observado hipercalcemia, derrame pleural, ascite e envolvimento do SNC, ósseo ou do trato gastrintestinal. A sobrevida média para os pacientes com esta forma clínica é de 24 meses
- ATL linfomatosa: caracterizada por linfadenopatia na ausência de linfocitose. A sobrevida média destes pacientes é de 10 meses
- ATL aguda: caracteriza-se por se apresentar como leucemia ou linfoma leucemizado não Hodgkin de alto grau de diferenciação. Apresenta lesões líticas ósseas, hipercalcemia e envolvimento visceral. A sobrevida média é de 6 meses.

Diagnóstico

Devido às diferentes formas de apresentação clínica da ATL, para o diagnóstico precoce faz-se necessário que no acompanhamento dos portadores assintomáticos de HTLV sejam realizados exames rotineiros com esse objetivo. O hemograma pode apresentar linfocitose ou presença de *flower cells* – células com núcleo multilobulado em flor e cromatina condensada com pequeno ou ausência de nucléolo, assim como eosinofilia e trombocitopenia que são fatores de pior prognóstico.[44] Outros exames cujas alterações devem ser pesquisadas de rotina são: desidrogenase láctica, cálcio e ureia (elevação); albumina sérica (diminuição) e exame parasitológico de fezes (estrongiloidíase). Realizar radiografia de ossos em casos de dores localizadas (lesões líticas) ou pulmonar em caso de suspeita de infecções oportunistas; tomografia computadorizada de região cervical, torácica, abdominal ou pélvica para definir envolvimento de linfonodos ou estadiamento da doença; e endoscopia digestiva com biopsia em caso de sintomas ou também para estadiamento.

Os critérios de diagnóstico incluem o encontro no sangue de 5% ou mais de linfócitos T alterados confirmados por citologia e imunofenotipagem na ausência de lesões outras comprovadas por histologia (Tabela 332.2). O exame de medula óssea geralmente não é necessário para o diagnóstico, porem pode ser útil para o prognóstico. Em pacientes sem diagnóstico ou naqueles com diagnóstico prévio de ATL indolente, o aparecimento de adenomegalia ou lesões suspeitas em pele, fígado, baço, pulmão e trato gastrintestinal requer a realização de biopsia.[43]

A imunofenotipagem das células da ATL, na maioria dos pacientes, exibe fenótipo de células T (CD3) CD4 maduras e que expressam CD2, CD5, CD25, CD4RO, CD29, *T-cell receptor* αβ e HLA-DR na ausência de CD7.[46] Os requisitos mínimos da imunofenotipagem para diagnóstico de ATL incluem análise de CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25.[43]

A avaliação de biologia molecular de HTLV-I nas células neoplásicas do sangue ou de biopsia demonstra integração de DNA pró-viral em todos os casos de ATL; sua realização é recomendável quando possível.

Tratamento

O tratamento das formas aguda e linfomatosa de ATL é baseado em regimes de quimioterapia combinada (CHOP), porém com resultados desfavoráveis, com taxa de remissão completa em torno de 36%, em que a maioria dos pacientes apresenta recidiva no período de 6 a 12 meses, sendo rara a remissão duradoura.[47] A toxicidade do tratamento pode sobrepujar os benefícios nos casos das formas indolentes.

Outros possibilidades terapêuticas são o transplante de medula óssea, interferonas[48] isoladamente ou em associação com zidovudina[49,50] e radioimunoterapia.[51]

Mielopatia associada ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo I | Paraparesia espástica tropical

Manifestação clínica

A HAM/TSP é uma doença crônica progressiva dismielinizante da medula espinal, que se caracteriza por fraqueza e espasticidade dos membros inferiores, acarretando a distúrbio da marcha em grau variável, que pode provocar dor na região dorsal e hiper-resposta de reflexos profundos.[52] Com a progressão da doença, costuma haver comprometimento nervoso autonômico intestinal e vesical, levando a constipação intestinal e retenção vesical. Habitualmente não há envolvimento sensorial e quando ocorre é de pequena intensidade, com perda de sensibilidade e disestesias. O grau de comprometimento da marcha é variável, que vai desde pequena deficiência que requer auxílio de bengala até quadro incapacitante, sendo que até 26% ficam dependentes de cadeira de rodas.[53]

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da HAM/TSP é muito importante para adoção de medidas que visem minimizar a evolução para quadros mais incapacitantes, porem geralmente é realizado tardiamente devido à sua evolução insidiosa, às alterações iniciais serem inespecíficas e aos dados nos exames que compõem os critérios diagnósticos serem observados quando já existe comprometimento neuronal considerável. O critério básico é a presença de paraparesia espástica progressiva em paciente com sorologia positiva para HTLV-I e/ou detecção de DNA proviral e a exclusão de outras causas.[54,55]

Tabela 332.2 Subtipos da ATL e critérios diagnósticos.

Parâmetros	Manifestação clínica			
	Indolente	Crônica	Linfomatosa	Aguda
Linfócitos totais sanguíneos (linfócitos/mm3)	< 4.000	≥ 4.000	< 4.000	> 4.000
Percentual de linfócitos atípicos	≥ 5%	≥ 5%	≤ 1%	> 5%
DHL sérica	1,5 × LSN	2 × LSN	–	–
Cálcio sérico (mg/dℓ)	< 11	< 11	–	> 11
Presença de linfadenopatia	Não	Não	Histologia com linfocitose atípica	–

(–) = não essencial. Adaptada de Gonçalves *et al.*[45] DHL = desidrogenase láctica; LSN = limite superior da normalidade.

Exames de imagem: a tomografia computadorizada de medula espinal pode apresentar atrofia do segmento torácico. Na ressonância magnética nuclear (RMN) de crânio podemos observar lesões da substância branca subcortical e paraventriculares em 50 a 80% dos pacientes com HAM/TSP, no entanto estas lesões também podem ser encontradas em portadores assintomáticos do HTLV-I.[56]

Os testes de potencial evocado motor ou potencial evocado somatossensorial podem ser úteis para avaliar o grau de envolvimento do sistema motor e monitorar a evolução.[57]

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta pequeno aumento de proteínas e imunoglobulinas com presença de bandas oligoclonais e pleocitose à custa de linfócitos típicos, podendo ser encontrados linfócitos atípicos em forma de flor (*flower cells*). A presença de anticorpos anti-HTLV-I no liquor é utilizada como critério diagnóstico por alguns autores,[52] porém apresenta baixa sensibilidade e especificidade.[58] Uma análise mais exata é obtida pela determinação do índice de anticorpos anti-HTLV, que demonstra a produção intratecal de anticorpos, associada à quantificação de DNA proviral do HTLV-I no liquor.[59]

Muita ênfase tem sido dada à análise de biomarcadores de atividade dos mecanismos patogenéticos da HAM/TSP, tanto para diagnóstico precoce como identificação de reativação de mecanismos patogênicos e progressão da doença. Um dos biomarcadores com melhor correlação clínica é a carga proviral do HTLV-I no liquor e sangue, cuja determinação é realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e expressa como número de cópias de HTLV-I proviral por um número de células mononucleares do sangue periférico

(PBMC, sigla do inglês) ou células do LCR.[55] Em estudo de pacientes com HAM/TSP, Takenouchi *et al.*[60] encontraram grande variabilidade de carga proviral no sangue e liquor, respectivamente, 0,3 a 11 cópias/100 PBMC e 0,3 a 38 cópias/100 células-LCR, entre os pacientes, porém ela se mantém relativamente estável em um mesmo paciente com evolução favorável. Em alguns casos, foi observado aumento da carga proviral no sangue (superior a 2 vezes) precedente ou concomitante à piora do quadro motor, porém estatisticamente tem maior valor o aumento da relação de carga proviral liquor/sangue (superior a 3 vezes) para a progressão da doença, diferentemente de paciente com estabilidade clínica que apresenta tendência à diminuição dessa relação ao longo do tempo.[60] Lezin *et al.*[58] encontraram relação de carga proviral elevada em liquor (superior a 10 cópias/100 células-LCR) e maior relação carga proviral LCR/sangue (superior a 1) com pacientes com HAM/TSP comparados a pacientes assintomáticos. Trabalhos têm sido realizados nos sentido de uma padronização da análise de carga proviral de HTLV-I para uso clínico.[61]

Devido ao fato de a maioria dos casos de infecção por HTLV-I ser assintomática, mesmo em paciente com infecção pelo HTLV-I, é importante afastar outras patologias que podem ser responsáveis pelo quadro neurológico, entre elas os processos compressivos extrínsecos ou granulomatosos (esquistossomose ou outras causas), esclerose múltipla, neuropatia tóxica (intoxicação por mandioca, latirismo), deficiência de vitamina B12, doença de Lyme, neuropatia realcionada ao HIV e sífilis.

Tratamento

O tratamento da HAM/TSP é limitado atualmente, tendo como objetivos evitar progressão da paraparesia, a reabilitação por meio de fisioterapia e tratamento das complicações: retenção vesical e infecções urinárias de repetição, constipação intestinal, escaras etc.

No sentido de evitar progressão da paraparesia, nos casos que apresentam alterações liquóricas de pleocitose linfocitária e hiperproteinorraquia, algum resultado pode ser obtido com pulsoterapia de corticosteroides.[62] Pode ser usada metilprednisolona na dose de 1 g por dia por via intravenosa (IV) em 3 dias consecutivos e repetido a cada mês até 6 a 8 meses, lembrando-se da realização prévia de cuidados à utilização de corticosteroides em altas doses, como a investigação de diabetes melito, hipertenção arterial, estrongiloidíase, tuberculose (PPD) etc. Outros tratamentos já tentados foram: plasmaférese,[63] ciclofosfamida,[64] interferona-a,[65] danazol[66] e imunoterapia com anticorpos anti-CD25[67] associado a zidovudina.[68]

Diagnóstico

Considerando-se não haver clareamento viral e que, portanto, a soropositividade indica persistência do vírus, o diagnóstico da infecção por HTLV-I/II baseia-se na detecção anticorpos séricos contra antígenos do *core* e do envelope virais. O algoritmo para diagnóstico laboratorial de infecção pelo HTLV, recomendado pelo Ministério da Saúde, preconiza a realização de teste de triagem com os métodos imunoenzimáticos (EIA ou ELISA) ou reação de aglutinação e, para as amostras positivas ou com resultados duvidosos, teste confirmatório com *Western blot* (Wb); se ainda assim persistirem dúvidas ou para os casos em que a investigação sorológica não permite distinguir o tipo de HTLV responsável pela infecção, indica-se a realização da reação em cadeia por polimerase (PCR) com o objetivo de verificar a presença de sequências provirais de HTLV em células mononucleares periféricas. Com base nesse teste pode-se confirmar a infecção e/ou distinguir o vírus responsável pela infecção, HTLV-I ou HTLV-II.[69]

Algumas particularidades do diagnóstico sorológico merecem ser ressaltadas. Os testes de ELISA disponíveis podem apresentar resultados falso-negativos devido a variações da composição antigênicas dos *kits* ou problemas com estabilidade dos reagentes. Para triagem sorológica em bancos de sangue é recomendada a análise com dois métodos diferentes. Para o diagnóstico em situações clínicas, um resultado negativo de ELISA não exclui a infecção, devendo o paciente ser submetido à análise por outro método de sorologia ou pesquisa por método de biologia molecular.[70]

Em substituição ao Wb para confirmação de infecção por HTLV-I/II, pode-se empregar o teste de *imunoblot*, que apresenta semelhante princípio metodológico.[69] Em alguns outros centros, com esse mesmo objetivo de confirmação de infecção, são usados testes de imunofluorescência indireta (IFI) ou de radioimunoprecipitação (RIPA).[71]

Interpretação do Western blot

O *Western blot*, teste confirmatório mais empregado para confirmação de infecção por HTLV em nosso meio, se baseia na reação de anticorpos da amostra do paciente com antígenos virais do *core* (p19, p24, p26, p28, p32, p36, p53) e com glicoproteínas do envelope (gp21 e gp46) ou com seus correspondentes peptídios recombinantes ou derivados sintéticos (gD21, rgp46-I e rgp46-II, estas específicas para os vírus HTLV-I e HTLV-II respectivamente), que se encontram fixados separadamente em membrana de nitrocelulose. Existem controvérsias sobre os critérios mais adequados para interpretação de Wb, porém os mais aceitos mundialmente são aqueles recomendados pelos fabricantes dos *kits* comercialmente disponíveis, que se encontram resumidos na Tabela 332.3.

- O algoritmo de diagnóstico sorológico, atualmente utilizado, embora empregue testes de elevada sensibilidade e especificidade, ainda apresenta importantes limitações: a impossibilidade de se estabelecer o diagnóstico durante a fase precoce da infecção, que precede a soroconversão ("período da janela imunológica")

Tabela 332.3 Critérios de interpretação da imunorreatividade anti-HTLV ao teste *Western blot*.

Interpretação	Perfil mínimo de bandas
Positivo para HTLV-I	(p19 com ou sem a p24) + (gD21) + (rgp46-I)
Positivo para HTLV-II	(p24 com ou sem a p19) + (gD21) + (rgp46-II)
Positivo para HTLV-I/II (não tipado)	(p24) + (p19) + (gD21) + (gp46)
	(p24) + (p19) + (gD21)
Indeterminado	Presença de bandas com perfil diferente do descrito acima para "positivo"
Negativo	Nenhuma reatividade com as proteínas do HTLV

Fonte: Instruções de uso do *kit* WB 2.4 (*Diagnostic Biotechnology* Ltd., Cingapura).

- A ocorrência de testes *Western blot* positivos, porém que não exibem sororreatividade aos antígenos específicos, impedindo a identificação do tipo de HTLV envolvido na infecção
- A frequente apresentação de testes *Western blot* indeterminados[72]
- A impossibilidade de estabelecer precocemente o diagnóstico da transmissão vertical, uma vez que a sorologia positiva no recém-nascido pode ser consequente à transferência passiva de anticorpos maternos, através da placenta.

Nesse contexto, vêm sendo utilizados os testes diagnósticos de biologia molecular que se baseiam na amplificação de sequências genômicas do provírus, a partir de células mononucleares periféricas, por meio da reação em cadeia por polimerase (PCR). Essa reação emprega moléculas iniciadoras (*primers*) e enzimas que, por meio de muitos ciclos de temperaturas, promovem a amplificação exponencial do segmento de DNA pesquisado. Atualmente, existe a metodologia de "PCR em tempo real" que possibilita maior automação do teste e utilização deste como primeiro método de confirmação. Ressaltamos que estas metodologias possuem limitação de sensibilidade, que varia de 77 a 94%,[73,74] tornando necessária a informação complementar dos exames de *Western blot* em determinadas situações.

A PCR em tempo real também é a metodologia utilizada para quantificar a carga de DNA proviral do HTLV, que é expressa em número de cópias de DNA do HTLV-I por um número de células mononucleares do sangue ou liquor e pode ser utilizada para o diagnóstico e acompanhamento de HAM/TSP.[71]

Tratamento e profilaxia

Aconselhamento ao portador do HTLV

Diante de um paciente com diagnóstico preliminar de infecção por HTLV-I/II é importante enfatizar que esses vírus são diferentes do HIV e não causam a AIDS, e que o número de pessoas que apresentam doenças relacionadas com esses vírus é baixo, porém alguns cuidados de atenção à saúde e de profilaxia de transmissão devem ser

seguidos. É importante confirmar infecção e definir o tipo de HTLV envolvido, lembrando que podem surgir dificuldades no diagnóstico laboratorial de devem ser avaliadas por especialista experiente no assunto. O parceiro sexual do paciente deve ser convocado para testagem sorológica assim como, no caso de paciente do sexo feminino soropositivo, os filhos que foram amamentados.

Os portadores de HTLV-I devem fazer acompanhamento médico com periodicidade mínima de 1 ano, com avaliação neurológica básica e de laboratório que inclui análise de hemograma, desidrogenase láctica e cálcio sérico, além de exame oftalmológico de fundo de olho no início do acompanhamento e com maior periodicidade. Os indivíduos soropositivos devem, diante de qualquer outro tratamento, comunicar seu médico da infecção pelo HTLV; não doar sangue, órgãos ou sêmen; não compartilhar seringas ou agulhas com outras pessoas; não amamentar; e, em casos de casais sorodiscordantes, considerarem a possibilidade do uso de preservativos.

Capítulo 333

Raiva Humana

Wagner Augusto da Costa

Introdução

A raiva é uma encefalite grave causada por um vírus da família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*. Os mamíferos são os únicos animais suscetíveis ao vírus e também os únicos capazes de transmiti-lo. Nos países desenvolvidos, onde a doença na população canina é controlada, os animais silvestres são os principais transmissores do vírus, com destaque para o morcego. Nos países em desenvolvimento, além dos animais silvestres, o cão continua sendo importante na transmissão.[1–3]

A letalidade da doença é próxima a 100%. Recentemente, foram registrados dois casos de cura, um deles no Brasil, o que é um grande avanço, mas a profilaxia ainda é a melhor maneira de evitar a doença.[4,5]

Raiva no Brasil

A situação epidemiológica da raiva no Brasil passou por alterações profundas nos últimos anos. De 1991 a 2003, foram registrados, em média, 31 óbitos por ano devido à doença, e o cão foi o responsável por 75% dos casos. Outros animais transmissores nesse período foram o morcego, o macaco, o gato, a raposa e o boi. Em 2004 e 2005, ocorreram surtos da doença no Pará e no Maranhão, causados por morcegos, quando foram registrados 62 óbitos. Nesses 2 anos, o morcego foi responsável por 86% dos casos. A partir de 2006, o número de casos diminuiu e a responsabilidade pela transmissão passou a ser dividida, principalmente, entre o cão, o morcego e o macaco (Tabelas 333.1 e 333.2).

No entanto, o risco da doença persiste. O vírus, isolado de diversas espécies animais, é encontrado em todo território nacional (Tabela 333.3) e, por isso, o número de tratamentos profiláticos é alto. Atualmente, são realizados mais de 400 mil tratamentos por ano.[6,7]

Transmissão

Na forma mais comum de transmissão, o vírus é excretado pelas glândulas salivares do animal doente e é transmitido para o ser humano, ou outros animais, através de mordedura, arranhadura ou lambedura de ferimentos ou mucosas. A pele intacta é uma barreira importante, mas as mucosas, mesmo intactas, são permeáveis ao vírus. Após entrar no organismo, o vírus pode atingir as terminações nervosas periféricas iniciando o processo migratório para o sistema nervoso central, através das células nervosas, protegido pela capa de mielina. Não há viremia. Ao atingir o sistema nervoso central, iniciam-se as manifestações da doença. Não há tratamento eficaz nesta etapa, por isso, a profilaxia deve ser iniciada o mais rápido possível após a suspeita de exposição ao vírus.[1–3,8]

Na literatura, há também relatos de oito casos de transmissão por meio de transplante de córnea. Em 2004, foram registrados quatro óbitos nos EUA devido ao transplante de fígado, rim e artéria ilíaca de um doador infectado, e, em 2005, três óbitos na Alemanha, devido ao transplante de pulmão, rim e pâncreas, também de um doador infectado.[9–11]

Vacinas contra a raiva humana

As principais vacinas utilizadas atualmente são constituídas por vírus mortos, produzidos em meio de cultura

celular.[11–13] A vacina utilizada no Brasil, distribuída pelo Ministério da Saúde, é produzida em células Vero.[6,14,15] Existem outras vacinas. As mais comuns são as produzidas em células diploides humanas,[16] em células de embrião de galinha[17,18] e embrião de pato.[19] São semelhantes entre si, seguras e bem toleradas. Causam reações adversas que, geralmente, são passageiras e de pouca importância, como dor no local da aplicação, a mais frequente, febre, cefaleia, náuseas e mal-estar.

Tabela 333.1 Casos de raiva humana por região, Brasil, 2003 a 2010.

Ano	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Norte	–	24	17	–	–	–	–	–
Nordeste	15	5	26	7	1	2	2	3
Sudeste	2	1	1	2	–	–	–	–
Sul	–	–	–	–	–	–	–	–
Centro-Oeste	–	–	–	–	–	1	–	–
Total	17	30	44	9	1	3	2	3

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde do Brasil.

Tabela 333.2 Casos de raiva humana por espécie agressora, Brasil, 2003 a 2010.

Ano	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Cão	14	5	1	6	1	–	2	1
Morcego	3	22	42	2	–	2	–	1
Gato	–	1	–	–	–	–	–	-
Macaco	–	–	1	–	–	1	–	1
Bovino	–	1	–	–	–	–	–	–
Herbívoro	–	–	–	1	–	–	–	–
Ignorado	–	1	–	–	–	–	–	–
Total	17	30	44	9	1	3	2	3

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde do Brasil.

Tabela 333.3 Casos de raiva animal por região, Brasil, 2010.

Espécie	Canina	Felina	Bovina	Equina	Outros animais de produção	Morcegos	Primatas não humanos	Canídeos silvestres
Norte	1	0	34	2	0	0	0	0
Nordeste	16	2	112	6	2	81	2	40
Sudeste	0	0	215	29	10	112	0	0
Sul	0	0	153	7	2	27	0	0
Centro oeste	0	0	69	12	3	0	0	0
Total	17	2	583	56	17	220	2	40

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde do Brasil.

Soros

São indicados nos casos graves e atuam enquanto o nível sérico dos anticorpos, cuja produção é desencadeada pela vacinação, ainda não é protetor.[20] Agem no local de inoculação do vírus. Como o nível sérico obtido após a administração por via intramuscular não é adequado para inativar o vírus no local do ferimento, devem ser infiltrados no local da lesão. É raro, mas há casos descritos na literatura médica de falha de tratamento devido à aplicação inadequada do soro.[21,22]

Atualmente, estão disponíveis dois soros: o heterólogo, de origem equina (SAR), e o homólogo (IGHAR), a imunoglobulina humana antirrábica.

O SAR é o mais utilizado em todo mundo, inclusive no Brasil, onde está disponível nos programas de saúde pública. Os primeiros soros heterólogos causavam reações anafiláticas frequentes. Os atuais são altamente purificados, contêm baixas concentrações de proteína animal, são seguros e eficazes. Como qualquer imunobiológico, podem causar eventos adversos mas os mais comuns são benignos.[6,23–25] Podem ser:

- Locais: dor, edema, hiperemia e, raramente, abscesso
- Gerais: urticária, nauseas, prurido, dor abdominal e tremores
- Imediatos: choque anafilático, que é muito raro atualmente. Ocorre nas primeiras duas horas após a aplicação e, por isso, recomenda-se a administração em locais preparados para atender a uma eventual intercorrência e observação do paciente por um período mínimo de duas horas após a aplicação
- Tardios: ocorrem com mais frequência até a segunda semana após a aplicação. Pode ocorrer doença do soro, caracterizada por edema e eritema no local da aplicação, febre, mioartralgia, cefaleia, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento ganglionar e, mais raramente, vasculite e nefrite. Outro quadro raro que pode ocorrer é a reação de Arthus, caracterizada por vasculite local, necrose, dor, tumefação e úlceras.

A IGHAR é produzida a partir do plasma de doadores previamente imunizados. Vem sendo utilizada desde 1975. É bem tolerada e associada apenas a discreta dor local e febre.[11,26,27] No entanto, sua produção é limitada e o custo muito alto. Poucos países utilizam rotineiramente em programas de saúde pública. Se possível, deve ser indicada para os pacientes que poderiam ser previamente sensibilizados às proteínas de origem equídea, como os que receberam anteriormente soros de origem animal ou tratadores de equinos.

Profilaxia

A profilaxia[3,6,28] da raiva humana inclui desde medidas amplas para o controle da raiva animal, como a vacinação, captura e o controle da população canina e felina, até as condutas individuais, abordadas neste capítulo, que visam à proteção das pessoas com risco de exposição ao vírus.

Profilaxia pré-exposição

É realizada com vacinas e indicada para pessoas que correm o risco de exposição ao vírus devido às atividades profissionais, tais como veterinários, estudantes de veterinária, vacinadores, laçadores de cães, pesquisadores que trabalham com o vírus ou com animais potencialmente infectados, espeleologistas e outros. Estas pessoas devem ter título de anticorpos neutralizantes acima de 0,5 UI/mℓ. A avaliação sorológica deve ser realizada 14 dias após o término do esquema de vacinação e repetida com periodicidade de acordo com o risco a que está exposto o profissional. Os que lidam diretamente com o vírus, por exemplo, profissionais que trabalham em laboratório ou realizam necropsia de animais suspeitos, devem repetir a cada 6 ou 12 meses. Os demais devem repetir a cada 1 ou 2 anos. Pessoas com suspeita de imunodeficiência devem ser avaliadas individualmente.

Esquema

Três doses de vacina, aplicadas nos dias 0, 7 e 28. As vias de administração e doses são:

- Por via intramuscular (IM): a dose total, 0,5 ou 1 mℓ, dependendo do fabricante, no deltoide. Não administrar a vacina na região glútea
- Via intradérmica: 0,1 mℓ.

Não deve ser empregada a via intradérmica em pessoas que possam ser imunodeficientes devido a doenças ou a tratamentos imunodepressores.

Se o resultado da sorologia for inferior a 0,5 UI/mℓ, administrar uma nova dose de vacina, pela via intramuscular ou intradérmica, e repetir a sorologia.

Profilaxia pós-exposição

Na maioria dos casos, a profilaxia ocorre após a suspeita de exposição ao vírus, geralmente em pessoas agredidas por animais. Inclui cuidados com o ferimento e a intervenção com vacinas, para ativar o sistema imunológico, e soro. A indicação e escolha do esquema de tratamento dependem do risco ao qual o paciente foi exposto; para tanto, é necessário avaliar o acidente e o animal que o causou.

Avaliação do acidente

É classificado como leve quando:

- O ferimento é superficial e localizado no tronco ou nos membros, exceto mãos e pés
- Há lambedura de lesões superficiais.

É considerado grave quando:

- Ocorre ferimento nas mucosas, no segmento cefálico, nas mãos ou nos pés, locais de maior concentração de terminações nervosas
- Ocorrem ferimentos múltiplos ou extensos, porque o risco de exposição é maior
- O ferimento é puntiforme mas profundo
- É decorrente da lambedura de lesões profundas ou de mucosas, mesmo intactas, porque são permeáveis ao vírus
- É causado por morcegos, independentemente da profundidade, extensão e do local do ferimento.

Quando indicado, o tratamento para o acidente leve é a vacinação. No caso de acidente grave deve-se prescrever o soro e a vacina – sorovacinação – com exceção de alguns acidentes causados por cães e gatos, que serão analisados em seguida.

Avaliação do animal causador do acidente

Acidentes causados pelo cão ou gato

As características da doença no cão e no gato, como período de incubação, transmissão e quadro clínico, são bem conhecidas e semelhantes, por isso esses animais são analisados em conjunto.

A conduta a ser adotada após acidentes com estes animais depende de alguns fatores, como:

- Avaliação do estado clínico do animal no momento do acidente: é importante saber se no momento do acidente o animal estava sadio ou apresentava sinais sugestivos de raiva. A análise das circunstâncias em que o acidente ocorreu pode sugerir o estado de saúde do animal agressor. O acidente pode ser considerado "normal" se ocorreu em resposta a estímulos específicos (proteção, defesa do território ou da ninhada, reação a maus-tratos etc.) ou devido à índole do animal. Agressões sem causa específica ou estranhas ao comportamento habitual do animal são sugestivas de doença
- Possibilidade de observação do animal por 10 dias: no cão e no gato, o período de transmissibilidade do vírus tem início quando o animal começa a apresentar os sinais da doença e se estende até seu óbito, o que normalmente ocorre em até 3 dias após o início dos sinais. O período proposto de dez dias é para se ter o máximo de segurança
- Risco de o animal transmitir a doença, de acordo com os cuidados que recebe: o animal é de baixo risco quando é totalmente dependente do dono, domiciliado e controlado. Só sai à rua acompanhado e adequadamente contido. É bem tratado, vacinado e tem pouco ou nenhum contato com outros animais. É importante notar que a vacinação é

uma medida importante para o controle da doença e indicativa dos cuidados que o animal recebe, mas, por si só, não descarta a possibilidade da doença. Animal de risco é o que tem pouco ou nenhum controle; permanece nas ruas por períodos indeterminados, podendo ser infectado por animais doentes. Mesmo que receba algum cuidado, como alimentos e vacinas, deve ser considerado como de risco

- Situação da raiva na área geográfica de procedência do animal: a área pode ser classificada como de raiva controlada ou não controlada. Esta informação deve ser obtida com as autoridades municipais de saúde. No Brasil, são poucas as regiões onde a raiva pode ser considerada sob controle; na maior parte do território não está controlada ou faltam informações. A conduta a ser indicada para o paciente, após acidente com cão ou gato, de acordo com estes itens, é a seguinte:
  - Estado clínico do animal no momento do acidente:
    - Animal suspeito ou estado clínico não conhecido: iniciar o tratamento do paciente. Vacinação, se o acidente for leve, ou sorovacinação, se for grave. Se possível, observar o animal por dez dias. Se neste prazo ele permanecer sadio, interromper o tratamento e encerrar o caso
    - Animal sadio: avaliar a possibilidade de observação do animal
  - Possibilidade de observação do animal por 10 dias:
    - Se o animal não puder ser observado: iniciar o tratamento do paciente. Vacinação, se o acidente for leve, ou sorovacinação se for grave
    - Se o animal puder ser observado: avaliar o risco de o animal transmitir a doença
  - Risco de o animal transmitir a doença, de acordo com os cuidados que recebe:
    - Animal de baixo risco: observar por 10 dias. Se neste prazo o animal permanecer sadio, encerrar o caso; se adoecer, morrer ou desaparecer, iniciar o tratamento do paciente. Vacinação, se o acidente for leve, ou sorovacinação se for grave
    - Animal de risco: avaliar a situação da raiva na área geográfica de procedência do animal
  - Situação da raiva na área geográfica de procedência do animal:
    - Área de raiva controlada: observar o animal por 10 dias. Se neste prazo ele permanecer sadio, encerrar o caso; se adoecer, morrer ou desaparecer, iniciar o tratamento do paciente. Vacinação, se o acidente for leve, ou sorovacinação, se for grave
    - Área de raiva não controlada ou cuja situação não é conhecida – a conduta depende da classificação do acidente
  - Classificação do acidente:
    - Leve: observar o animal por dez dias. Se neste prazo o animal continuar sadio, encerrar o caso; se adoecer, morrer ou desaparecer, iniciar a vacinação do paciente
    - Grave: iniciar a vacinação do paciente e manter o animal em observação. Se após os dez dias o animal estiver sadio, interromper o tratamento e encerrar o caso. Se durante o período de observação o animal adoecer, morrer ou desaparecer, administrar o soro e completar o esquema de vacinação do paciente.

Acidentes causados por outros mamíferos

Animais de baixo risco (coelho, rato, cobaia, hamster e demais roedores urbanos) não são transmissores do vírus da raiva. Acidentes causados por esses animais não requerem profilaxia.

Para animais de médio risco (bovídeos, equídeos, caprinos, suínos e ovinos), a indicação da profilaxia após acidentes com estes animais depende do resultado da investigação, que deve ser realizada em conjunto com veterinários. É necessário avaliar o animal e a situação da raiva na área de sua procedência para caracterizar adequadamente o risco de transmissão da doença. Se não houver informações confiáveis, indicar o tratamento para o paciente, de acordo com o tipo de acidente. Vacinação se o acidente for leve ou sorovacinação se for grave.

Produtos alimentares procedentes de animais raivosos (carne, leite e derivados) não devem ser consumidos, embora ofereçam baixo risco de infecção, principalmente se forem cozidos. A literatura científica não registra casos de raiva humana originados por essa via de infecção.

Os animais de alto risco são todos os mamíferos silvestres. O morcego, de qualquer espécie, é considerado de alto risco. O paciente que apresentar ferimento suspeito de ter sido causado por morcego deve receber esquema de sorovacinação, independentemente das características da lesão. Às vezes é difícil identificar um ferimento causado por morcego porque as lesões podem ser discretas e indolores. Vários relatos na literatura alertam para este fato.

Há casos de raiva humana comprovadamente transmitida por morcego, sem sinais aparentes de lesão no paciente.[29–31]

Os demais mamíferos silvestres também são considerados de alto risco. Entretanto, causam lesões que, normalmente, são identificadas sem problemas. Pacientes agredidos por estes animais também devem ser tratados de acordo com a classificação do acidente: vacinação, em caso de acidente leve, e sorovacinação, em caso de acidente grave.

Sempre que possível, amostras do animal, conservadas em gelo, devem ser encaminhadas para avaliação laboratorial da raiva. Se o animal for de pequeno porte, como morcego, pode ser enviado inteiro. Se for de grande porte, enviar apenas amostras do cérebro. A avaliação pode definir a conduta para o paciente e possibilita o mapeamento do risco da doença na região.

Cuidados com o ferimento

Ferimentos causados por animais devem ser lavados o mais rápido possível, com água e sabão, de forma suave, evitando-se novos traumatismos que possam facilitar a disseminação do vírus. Pelo mesmo motivo, sempre que possível, a sutura das lesões deve ser evitada.

Vacina

A vacinação é realizada com 5 doses aplicadas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.

As vias de administração são IM, na região deltoide, ou no vasto lateral da coxa, em crianças menores de 2 anos. Não administrar na região glútea. A dose deve ser de 0,5 ou 1 mℓ, dependendo do fabricante. No tratamento pós-exposição, não utilizar a via intradérmica.

Soro antirrábico

O soro antirrábico (SAR) ou a imunoglobulina da raiva humana (HRIG, *human rabies immune globulin*) devem ser infiltrados no local da lesão.

A dose deve ser de:

- SAR: 40 UI/kg
- HRIG: 20 UI/kg.

Se a dose indicada for insuficiente para infiltrar toda a lesão, pode ser diluída em soro fisiológico. Nos casos em que houver impossibilidade anatômica para a infiltração de toda a dose, a quantidade restante, a menor possível, deve ser aplicada IM, podendo ser utilizada a região glútea. A dose recomendada não deve ser excedida porque pode interferir na resposta imunológica da vacina.

Se o soro não for aplicado no dia de início do tratamento, pode ser administrado a qualquer momento, desde que seja antes da aplicação da 3ª dose da vacina, após o que não é mais necessário.

A vacina e o soro não devem ser aplicados em regiões anatomicamente próximas e não devem ser utilizadas a mesma agulha e seringa para a aplicação destes produtos.

Se o soro estiver indicado e a sutura da lesão for necessária, a infiltração deve preceder a sutura em uma hora.

Pacientes previamente imunizados

Se houver indicação de tratamento, o paciente que comprovadamente recebeu esquema prévio completo, de pré ou pós-exposição, deve receber 2 doses de vacina, nos dias 0 e 3. Não é necessário indicar o soro para estes pacientes. Se houver dúvidas a respeito de tratamentos anteriores, prescrever o esquema indicado.

Gestantes

Não há contraindicação para o tratamento de gestantes. Se indicado, deve ser realizado normalmente.[32]

Capítulo 334

Infecção por Mycoplasma e Chlamydia

Marli Jane Martins Costa

Infecção por Mycoplasma

Conceito

Os micoplasmas são patógenos de mucosa que parasitam as células epiteliais do hospedeiro, principalmente aquelas da mucosa do trato respiratório e urogenital. Estes procariotas são os menores microrganismos vivendo livremente e são circundados apenas por uma membrana plasmática, sem parede celular.[1] Cerca de 17 espécies de micoplasmas já foram recuperadas de humanos, a maioria comensais, e muitas já foram encontradas em outros primatas.[1–3] Destes, apenas 4 tipos são os responsáveis pela maioria das infecções clínicas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma* sp. O mais conhecido de todos, o *M. pneumoniae*, entretanto, parasita exclusivamente o homem, causando infecção do trato respiratório superior e inferior. O *M. genitalium* e o *Ureaplasma urealyticum* causam uretrite, e têm sido implicados em outras condições genitais, incluindo o período da gestação.[4,5] No paciente HIV+, o *M. fermentans*, o *M. penetrans* e o *M. hominis* são prevalentes em homens e sua patogenicidade vem sendo estudada como cofator para progressão da doença causada pelo HIV.[6,7]

Infecção por Mycoplasma pneumoniae

O primeiro micoplasma isolado em cultura foi o agente da pleuropneumonia bovina, agora conhecido como *Mycoplasma mycoides* subespécie *mycoides*, descrito por Nocard e Roux[8] em 1898. Acreditava-se que estes microrganimos eram bactérias parasitárias, conhecidas naquela época pela sigla PPLO, oriundas do inglês *pleuropneumonia-like organisms*. Posteriormente, por volta de 1930 Klieneberger[9] introduziu o conceito de que micoplasmas eram bactérias sem parede celular, vivendo simbioticamente com outras bactérias, o que só foi confirmado no final dos anos 1960. O *Mycoplasma pneumoniae* isolado do escarro de um paciente com pneumonia atípica primária foi descrito em 1944 por Eaton *et al.*,[10] e logo ficou conhecido como agente de Eaton. Quase 20 após o organismo foi isolado em meio de cultura livre de células e proposta a designação taxonômica de *Mycoplasma pneumoniae.*[11] O que o diferenciava da pneumonia clássica por pneumococo veio da observação de que alguns casos não respondiam ao tratamento com penicilinas ou sulfonamidas. Por esta falta de resposta terapêutica e por se achar que se tratava de uma doença pulmonar primária de etiologia incerta, foi chamada de pneumonia atípica, até posteriormente ser comprovada a etiologia pelo *M. pneumoniae*.

Epidemiologia

A distribuição da doença é mundial, sem particularidades geográficas, e de baixa mortalidade global, com taxas de 0,1%.[3] Nos EUA estima-se que o M. *pneumoniae* seja responsável por 15 a 20% de todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC),[3,12] taxas semelhantes às encontradas no Brasil.[13,14] É considerado causa frequente de PAC em escolares.[15] Durante a infecção aguda provoca uma reação imunopatológica que pode desencadear um estado de hiper-reatividade brônquica.[13] Lind, na Dinamarca, mostrou que as epidemias são cíclicas, a cada 3 a 5 anos, semelhante ao observado na população americana.[15] Embora a incidência da doença não varie muito com a estação do ano, a proporção de pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae* é maior durante o verão em climas temperados, pela baixa incidência de outras infecções nesta época. Surtos da doença tendem a ocorrer no verão e outono, mas o clima e a geografia não parecem ser determinantes na epidemiologia do *M.*

pneumoniae.[13] Como o período de incubação é longo, cerca de 1 a 3 semanas, e a taxa de transmissão é baixa, as epidemias têm duração prolongadas.[3,16] A infecção respiratória pode ser transmitida de pessoa a pessoa, através da inalação de aerossol, eliminado por indivíduos infectadas que carreiam o microrganismo no nariz, garganta, traqueia e escarro, facilitados pela tosse frequente. A doença ocorre em todas as faixas etárias, com maior frequência entre 5 e 20 anos.[3] Embora historicamente as epidemias descritas tenham ocorrido em populações confinadas, tais como escolas e grupamentos militares, a maioria dos casos ocorre esporadicamente ou em ambiente familiar. Nestes casos, cerca de 39% dos contatos podem se infectar e muitos permanecem assintomáticos.[17] Somente de 5 a 10% dos infectados desenvolvem pneumonia.[3] A infecção pelo *Mycoplasma* pode se apresentar como síndrome respiratória ou por manifestações extrapulmonares, o que ocorre em 25% dos infectados.[3]

Quadros mais graves, necessitando de hospitalização, são mais comuns em idosos. Nestes casos, estudos indicam que o *Mycoplasma* é o segundo agente mais comum nas pneumonias bacterianas no idoso, perdendo apenas para o *Streptococcus pneumoniae*.[16] Outro grupo vulnerável para infecções graves são as crianças com anemia falciforme e aquelas com asplenia funcional.[2] Portanto, o conceito de que esta infecção é rara nos jovens e adultos tem levado a falta de diagnóstico diferencial com esta infecção nos casos de pneumonia, o que pode retardar o tratamento, principalmente nos casos graves.

Patogênese

Apesar da pneumonia por *Mycoplasma* ser conhecida como uma das causas de pneumonia atípica, a síndrome clínica mais frequente é a traqueobronquite ou bronquiolite.[3,18] Novas evidências indicam que, na infecção pelo *Mycoplasma*, a produção de exotoxina CARDS – citotoxina causadora da síndrome de estresse respiratório adquirida na comunidade – pode estar relacionada com a gravidade do quadro clínico, tempo prolongado de prótese respiratória e hipoxemia.[19,20]

Recentemente, a citotoxina CARDS vem sendo considerada importante fator de virulência do *Mycoplasma*. Produz ADP-ribosilante e vacuolização, mecanismos envolvidos na patogênese da doença, a qual se associa com a capacidade de colonização, multiplicação, persistência e o tipo de lesão histopatológica, ao menos em cobaias, com a cepa inoculada.[21]

Após a inalação de aerossóis contendo o *Mycoplasma*, o microrganismo adere às células epiteliais do trato respiratório, mediado pelas proteínas P1 – adesina, entre outras –, o que induz a parada de movimentação dos cílios e inflamação local, caracaterizada por infiltrado mononuclear peribrônquica e perivascular.[3,22] A destruição tecidual pode ser mediada pela liberação de peróxido de hidrogênio.

O *Mycoplasma* caracteriza-se por possuir genoma de pequeno tamanho, cromossomo único e circular e ausência de parede celular.[2] Estes microrganismos podem sintetizar material externo capsular para a membrana celular, o que é relevante no mecanismo de aderência, envolvido na patogênese da doença.[22] Evidências acumuladas desde 1960 indicam que a aderência do *M. pneumoniae* às células epiteliais do trato respiratório é necessária para colonização e infecção, impedindo que ele seja eliminado através do sistema de limpeza mucociliar e levando à produção de efeitos citotóxicos locais, responsáveis pelo surgimento da doença.[3,19] Esta característica parece estar relacionada com a falta de imunidade protetora contra reinfecção, mesmo na vigência de uma resposta sorológica. Parece que os anticorpos direcionados contra os vários domínios proteicos são incapazes de gerar anticorpos eficientes em bloquear a citoaderência.[2,19] Apesar do *Mycoplasma* ser um habitante extracelular, sua existência intracelular pode facilitar o estabelecimento de estados de infecção latente ou crônica, através de sua habilidade para atravessar a barreira mucosa, ganhar acesso aos tecidos e prejudicar a eficácia de algumas drogas, contribuindo para dificultar a sua erradicação.[16] A infecção pelo *M. pneumoniae* provoca deteriorização estrutural e funcional nos cílios do epitélio respiratório, finalmente resultando na esfoliação de parte das células infectadas. Estes eventos podem ser traduzidos pela tosse irritante e persistente.[3] Quando os macrófagos são ativados ocorre a fagocitose e migração de fator quimiotático para o sítio da infecção, consequentemente numerosos neutrófilos e linfócitos estão presentes no fluido alveolar manifestando-se radiologicamente como infiltrado pulmonar. Evidências atuais sugerem que a produção de citocinas e a ativação de linfócitos podem tanto minimizar a doença, pelo auxílio das células de defesa, ou exacerbá-la por mecanismo imune.[20] Portanto, quanto mais vigorosa a resposta imune mediada por células e estimulação de citocinas, mais grave a resposta clínica e a lesão pulmonar.[23,24]

Quadro clínico

O *Mycoplasma pneumoniae* causa infecção aguda e crônica das vias respiratórias e pulmões, levando a uma série de manifestações clínicas, incluindo sintomas relacionados com a exacerbação de asma e chiado nas crianças menores, aumentando a morbidade.[18,19]

Após o período de incubação, cerca de 50% dos indivíduos infectados apresentam sintomas do trato respiratório superior, os quais podem persistir semanas ou meses, quadro semelhante à síndrome *flu like* (tipo influenza).[25] As manifestações mais comuns são: dor na orofaringe, rouquidão, febre e tosse, inicialmente não produtiva, além de cefaleia, calafrios, coriza, mialgia, dor no ouvido e mal-estar geral.[1,14,18] Os sintomas podem se intensificar e a dispneia surge nos casos mais graves. A tosse seca e persistente surge em menos de 10% dos indivíduos que apresentam traqueobronquite e pneumonia. A dor torácica geralmente é muscular e provocada pelo esforço da tosse. Nos casos não complicados a febre poderá durar até 1 semana e raramente é intensa. A tosse e a lassidão podem persistir por mais de 2 semanas. A coriza e a presença de sibilos é mais comum em menores de 5 anos e a progressão para pneumonia é incomum nesta faixa etária, sendo mais frequente em crianças mais velhas, entre 5 e 15 anos.[24] É importante lembrar que a apresentação clínica é semelhante à de outros patógenos atípicos como a *Chlamydia pneumoniae* e vírus respiratórios, podendo ainda estar associado a infecções bacterianas.

Ao exame físico a faringe apresenta-se edemaciada, em geral não há linfonodomegalia cervical, e a compressão do trágus pode ser dolorosa pela presença de miringite bolhosa, que embora caraterística da doença é uma manifestação incomum.[1] A ausculta pulmonar pode ser normal apesar da radiografia do tórax mostrar alterações. O derrame pleural ocorre em menos de 20% dos casos. O *M. pneumoniae* é conhecido por induzir a liberação de mediadores inflamatórios implicados na patogênese da asma, podendo exacerbar a doença e se manifestar por sibilos, principalmente na asma atópica.[1,18]

A infecção por *Mycoplasma* pode ser grave nos pacientes com prejuízo da imunidade por síndrome de Down, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias S relacionadas, muitas vezes associada a volumoso derrame pleural.[16,17]

Manifestações extrapulmonares

Ocorrem em 25% das pessoas infectadas.[3] Estas complicações podem ser vistas antes, durante ou após o início dos sintomas. As manifestações relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) são as mais comuns, estando presentes em 6 a 7% dos pacientes hospitalizados com pneumonia e sorologia positiva. Incluem: encefalite, síndrome cerebelar, polirradiculite, meningite asséptica ou meningoencefalite, paralisia ascendente, coma, neurite óptica, diplopia, ataxia, coreoatetose, confusão mental e até mesmo psicose.[1,24] A encefalite é mais comum em crianças. Em geral estas manifestações neurológicas são de resolução completa, porém podendo deixar sequela motora e mental.[3]

Manifestações cutâneas, como o *rash* eritematomaculopapular e vesicular ocorrem em 25% dos casos, e apesar de autolimitados, formas graves de eritema multiforme (Stevens-Johnson) e conjuntivite são descritas.[16,25] O clínico não pode esquecer que a presença do *rash* maculolopapular, que pode ser causado por inúmeros antibióticos no tratamento das infecções respiratórias. Os sintomas musculoesqueléticos, como a mialgia, artralgias e poliartralgias ocorrem em 14% dos pacientes com infecção aguda e pode persistir por semanas. A artrite séptica é mais frequente nos pacientes com hipogamaglobulinemia. Outras manifestações incluem: a anemia hemolítica que é rara, grave, mais frequente em crianças e provavelmente ocorre por reação cruzada com crioaglutininas;[3,25] anormalidades cardíacas estão presentes em 1 a 8,5% das pessoas com sorologia positiva; a miocardite e a pericardite são mais comuns em adultos e pode levar a distúrbio de condução.[16,24]

No paciente assintomático, a presença destas manifestações nos leva a suspeição diagnóstica da infecção por *M. pneumoniae*; apesar da detecção negativa do microrganismo, deve-se prosseguir na investigação, sugerindo a participação de mecanismo autoimune.[16]

Diagnóstico

A despeito dos testes diagnósticos disponíveis na atualidade, em cerca de 50% dos casos de PAC, a etiologia nunca é determinada.[1] Os achados laboratoriais são inespecíficos. Leucocitose ocorre em 1/3 dos indivíduos com infecção do trato respiratório inferior. A velocidade de hemossedimentação pode estar elevada em 30% dos pacientes, o Gram do escarro mostra células mononucleares, neutrófilos e flora normal. As crioaglutininas do tipo

IgM surgem 1 a 2 semanas após a infecção e estão presentes em 50% dos casos, podendo persistir por semanas.[3] Cerca de 75% dos pacientes apresentam-se com título de aglutininas frias maior que 1:32 na segunda semana de doença, desaparecendo em 6 a 8 semanas. O teste prático, na beira do leito, pode ser feito coletando sangue do suspeito em um frasco com citrato e resfriando este tubo em água gelada, guardando-o a seguir em *freezer* por aproximadamente 30 s. O tubo examinado mostra o coágulo que se desfaz com o posterior aquecimento do tubo e se refaz com novo resfriamento. Um teste positivo equivale ao teste laboratorial mais fortemente positivo, ≥ 1:64. O mais preciso é o teste de titulação de aglutininas frias, cuja resposta se correlaciona diretamente com a gravidade do envolvimento pulmonar. No acometimento lobar, em geral, os títulos são ≥ 1:32, mas naqueles com pouca doença podem não apresentar aglutininas frias. Vale lembrar que elas estão presentes em outras infecções causadas por bactérias, riquétsias e vírus respiratórios.[3,26]

O aspecto radiológico é caracterizado por infiltrado reticular peri-hilar ou nos lobos inferiores, em geral unilateral e acompanhado de adenopatia hilar.[3] Outra apresentação é a consolidação lobar que pode ser bilateral em 20% dos casos.[20] Entretanto, o grau de consolidação pode ser maior que o esperado baseado na gravidade das manifestações clínicas, o que chamamos de dissociação clinicorradiológica.

Para confirmar a infecção por *Mycoplasma*, a cultura, os testes moleculares e a sorologia são complementares. A investigação microbiológica para detectar o *M. pneumoniae* deve ser considerada nos casos mais graves, acompanhados de imunodeficiência ou outra doença subjacente, que necessite de hospitalização. A cultura de secreções respiratórias e de outros materiais é cara, trabalhosa e oferece sensibilidade de apenas 60%, entretanto, quando positiva a especificidade é de 100%.[25,26] A detecção antigênica em secreções do trato respiratório pode ser obtida por várias técnicas, porém é de baixa sensibilidade e pode haver reação cruzada com outros micoplasmas encontrados no trato respiratório. A amplificação do ácido nucleico, através da reação em cadeia da polimerase (PCR), tem mostrado maior sensibilidade, mesmo no início da infecção, antes da positividade sorológica, não necessitando de microrganismo viável, e o resultado pode ser liberado em 24 h.[16,19] Até o momento, entretanto, esta técnica é de alto custo e necessita ser melhor estabelecida. A despeito da falta de resposta imunológica apresentada por alguns indivíduos, a sorologia persiste como o método de escolha para o diagnóstico das infecções respiratórias por *M. pneumoniae*, sendo necessário dosar IgM e IgG e parear os resultados com amostras obtidas na fase de doença e após 2 a 3 semanas.[16,25,26] Um aumento ≥ 4 vezes no título de anticorpos indica uma infecção recente ou recorrente.

Uma mulher branca de 64 anos, com asma grave desde os 15 anos, apresentou febre, chiado e tosse seca persistente. Ao exame físico se encontrava febril, dispneica e com sibilos difusos. A radiografia de tórax em PA (Figura 334.1 A) mostra-se praticamente normal, com discreto aumento da trama broncovascular na base direita. A tomografia computadorizada helicoidal do tórax (Figura 334.1 B) identifica opacidade em vidro fosco no segmento inferior da língula e basal posterior do lobo inferior esquerdo e finas faixas atelectásicas no segmento medial do lobo médio e anteromedial do lobo inferior do pulmão esquerdo. Após o uso de claritromicina 500 mg de 12/12 h durante 14 dias houve regressão dos sintomas e 2 meses após a sorologia pareada mostrou mudança da IgM reatora em títulos elevados (1:1.574) inicialmente para não reatora.

Tratamento

Apesar da pneumonia por *Mycoplasma* ser muitas vezes autolimitada, o uso de antimicrobianos auxilia na redução de sintomas desgastantes e reduz o tempo de doença. O *Mycoplasma* é inibido pela tetraciclina, macrolídios, cetolídios e fluoroquinolonas (Tabela 334.1), com pouca variação da concentração inibitória mínima nos diversos espécimes clínicos.[1,3,24] As fluoroquinolonas são bactericidas e os outros antibióticos, bacteriostáticos. Pela ausência de parede celular, todos os micoplasmas são resistentes aos betalactâmicos e glicopeptídios, e a clindamicina só é eficaz *in vitro*. A falha terapêutica e a resistência primária não estão definidas, e embora os sintomas sejam aliviados com o uso de antibióticos, a erradicação do microrganismo é difícil.[25,26] Para este fim, não se sabe se a atividade bactericida das fluoroquinolonas é mais eficaz. Entretanto, o uso destes antibióticos não é recomendado para crianças, pela possibilidade de interferir no desenvolvimento das cartilagens. De forma semelhante, as tetraciclinas não são aprovadas para uso em menores de 8 anos. Os macrolídios são considerados, portanto, as drogas de escolha para o tratamento da forma pneumônica, tanto em adultos quanto em crianças. Investigações recentes mostram que a claritromicina ou azitromicina são tão eficazes quanto a eritromicina, com taxa de cura > 90%.[27,28] Embora de maior custo, os novos macrolídios têm melhor tolerabilidade, são de fácil

administração e o tempo de tratamento mais curto. A terapia pode ser prolongada em indivíduos com PAC hospitalizados e nos imunossuprimidos, por até 3 semanas.[1] Nestes casos, a associação de um macrolídio com cefalosporinas de segunda ou terceira geração, ou quinolona ministrada isoladamente, resultou em redução da mortalidade em 1/3, quando comparado com o uso de cefalosporina. Informações limitadas descrevem o uso associado de esteroides quando há grave envolvimento do SNC. A resistência aos macrolídios encontra-se emergendo, especialmente em crianças e adolescentes.[26] Mesmo nos casos de resistência laboratorial comprovada, o curso clínico pode variar, sugerindo que a resposta imune pode ser mais determinante que a virulência do *Mycoplasma*, ao menos em crianças, podendo não implicar sério desfecho clínico.[27]

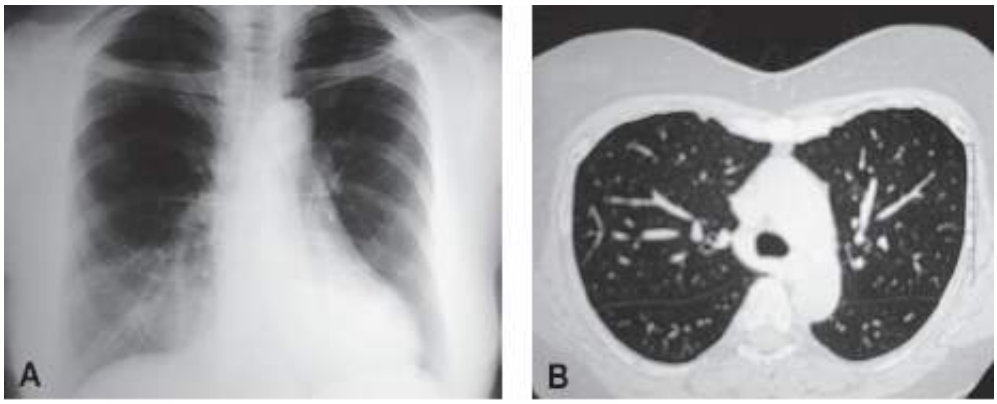

Sorologia para *Mycoplasma*

Data	IgG	IgM
10/12/2005	1:684	1:1574
05/02/2005	1:20	Não reator

Figura 334.1 **A.** Radiografia de tórax. **B.** Tomografia computadorizada do tórax de paciente portadora de infecção por *M. pneumoniae*. IgG e IgM = imunoglobulinas G e M.

Tabela 334.1 Antimicrobianos utilizados na pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*.

Antimicrobiano	Apresentação	Posologia
Azitromicina	Cápsulas com 250 mg; comprimidos com 500 mg, suspensão oral 600 mg/15 mℓ 900 mg/15 mℓ	500 mg VO, no primeiro dia, seguido de 250 mg/dia durante mais 4 dias; ou 500 mg/dia, por 3 dias.* Em crianças usar 10 mg/kg/dia
Claritromicina	Comprimidos com 250 e 500 mg; suspensão oral com 50 mg/mℓ, 125 mg/5 mℓ e 250 mg/5 mℓ Ampolas de 500 mg, para uso IV, após adição de 10 mℓ de água bidestilada e diluição em 100 a 250 mℓ de SF 0,9% ou SG 5%, infundir em 60 min	250 a 500 mg VO ou IV, de 12/12 h Pode ser administrado com as refeições
Doxiciclina	Comprimidos de 100 mg	100 mg de 12/12 h
Eritromicina base	Drágeas com 250 mg e 500 mg; suspensão com 125 mg/5 mℓ e 250 mg/5 mℓ	250 mg a 1 g VO de 6/6 h Pode ser administrado com as refeições
Levofloxacino	Comprimidos de 500 mg ou ampolas de 500 mg	500 mg VO ou IV a cada 24 h
Gatfloxacino	Comprimidos de 400 mg ou ampolas de 400 mg	400 mg VO ou IV a cada 24 h

Moxifloxacino	Comprimidos de 400 mg ou ampolas de 400 mg	400 mg VO ou IV cada 24 h

*Pela via oral, deve ser feito jejum de 1 h antes ou 2 h após as refeições. VO = via oral; IV = via intravenosa; SF = soro fisiológico; SG = soro glicosado.

A infecção por *M. pneumoniae* pode preceder o início da asma ou exacerbar seus sintomas, o que pode estar relacionado com a hipersensibilidade associada à imunoglobulina E, induzindo a resposta imune do tipo 2. Como os macrolídios são drogas de ação antimicrobiana e anti-inflamatória, o seu papel terapêutico de natureza bifásica ainda não está claro. A longo prazo, o desenvolvimento de uma vacina segura, que ofereça imunidade à infecção por *M. pneumoniae*, principalmente nas populações de risco, é o mais importante produto que precisa ser desenvolvido.

Infecção genital por Mycoplasma

Epidemiologia

O *Mycoplasma genitalium* foi isolado pela primeira vez em 1980, durante a investigação de 13 homens com uretrite não gonocócica (UNG).[29] Com o avanço diagnóstico e suporte das técnicas moleculares, as taxas diagnósticas vêm aumentando nos casos de UNG, mas são variáveis, entre 10 e 45%, independente de estar associado ou não a infecção por *Chlamydia trachomatis*. Nas mulheres, se apresenta clinicamente com quadro de cervicite, doença inflamatória pélvica, e pode ser causa de infertilidade. Por vezes se encontram o *Mycoplasma genitalium* e o *Mycoplasma pneumoniae* na mesma cultura, seu significado não é claro, mas especula-se que pode estar relacionado com artrite reativa adquirida sexualmente (da sigla americana SARA).

O *M. hominis* e o *U. urealyticum* são os micoplasmas mais prevalentes em causar infecção genital. Por sua localização, os recém-natos podem ser colonizados durante a passagem pelo canal do parto. Esta colonização é passageira e se mantém em apenas 10% até a pré-adolescência. Após este período, a colonização resulta do ato sexual. Nos EUA o *Ureaplasma* e o *M. hominis* respectivamentes podem ser cultivados da vagina de 80 e 50% das mulheres atendidas por ginecologistas em serviço público, contra 50 e 20% das mulheres atendidas em clínica privada.[1] Comparados às mulheres, os homens apresentam taxas mais baixas de infecção ureteral.

O *M. fermentans* coloniza tanto o trato respiratório quanto o trato genital em mais de 20% dos adultos, mas seu papel em desencadear doença ainda é duvidoso.[3]

Quadro clínico

Não há dúvidas de que a transmissão genital do *M. hominis* e do *Ureaplasma* está associada a alguns casos de uretrite não gonocócica (UNG), por vezes associda a *Chlamydia trachomatis*, o agente mais comum neste tipo de uretrite.[4] O ureaplasma pode causar epididimite e prostatite.[29]

Na mulher, *o M. hominis* e o *Ureaplasma* são parte da flora encontrada na vaginose. Como vaginose bacteriana está associada a doença inflamatória pélvica, é difícil determinar a real implicação destes microrganismos. Outro motivo de estudo é a real associação entre a infecção por *Ureaplasma* e a infertilidade.

Infecções extragenitais do tipo artrite reativa e síndrome de Reiter têm sido atribuídas ao ureaplasma, apesar de em geral serem atribuídas a infecção por *Chlamydia*. A hipogamaglobulinemia pode favorecer o aparecimento de artrite crônica e o *M. hominis* foi identificado em infecção esternal pós-toracotomia, em prótese valvar e articular.[1]

Diagnóstico

A investigação microbiológica buscando o *M. hominis* deve ser realizada apenas de sítios estéreis onde haja evidência de inflamação e cultura negativa para germes habituais, lembrando que estes microrganismos não crescem em meio comum, sendo necessário um meio de cultura especial. Testes utilizando a amplificação de ácidos nucleicos do tipo PCR vêm sendo padronizados, inclusive com perpectivas de se diagnosticar na mesma amostra os principais microrganismos envolvidos nas UNG com apenas um teste.[4]

Tratamento

Os *Ureaplasma*, o *M. genitalium* e o *M. hominis* são geralmente sensíveis às tetraciclinas – doxiciclina, 100 mg

de 12/12 h durante 7 dias –, mas a recomendação para tratar as UNG inclui atividade contra a *C. trachomatis* e portanto podemos utilizar a doxiciclina ou a azitromicina. Em casos de *Ureaplasma* resistentes, a eritromicina é eficaz, já para o *M. hominis* outra opção é a clindamicina.[1] Para o *M. genitalium*, a cura microbiológica nem sempre é bem-sucedida com a tetraciclina. Apesar da ausência de resistência o tratamento ainda não está bem padronizado, mas recomendam-se alguns esquemas: azitromicina 500 mg, seguidos de mais 4 doses de 250 mg ou 1 g em dose única; Moxifloxacino 400 mg por 7 a 10 dias, entre outros.[29,30]

Infecção por Chlamydia

Conceito

As infecções humanas pelas *Chlamydiae* podem ser causadas por três espécies: *Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis* e *C. pneumoniae*. Todos os tipos estão relacionados com manifestações clínicas.[31]

A *C. trachomatis*, identificada como patógeno causador do tracoma, a ceratoconjuntivite crônica que pode levar a cegueira, é hoje a principal causa de doença sexualmente transmissível (DST) e de infecção perinatal.[32]

A *C. psittacci* produz infecção genital, conjuntival, intestinal ou respiratória em muitas espécies de mamíferos e aves. Na infecção genital pode levar à infertilidade e ao aborto. As cepas aviárias ocasionalmente infectam o homem, levando a doença sistêmica com pneumonia, conhecida como psitacose.[33]

A *C. pneumoniae* é um agente conhecido das infecções respiratórias do trato superior e da pneumonia,[34,35] principalmente em crianças e adultos jovens, e causa de infecção recorrente nos mais idosos.[36] Investigações recentes vêm relacionando a infecção por *Chlamydia* e doença cardiovascular aterosclerótica, a asma e a sarcoidose.[37–39]

Chlamydia trachomatis

Epidemiologia

A infecção genital pela *C. trachomatis* é a doença sexualmente transmissível (DST), de origem bacteriana, mais frequente nos EUA, onde o Centro de Controle de Doenças (CDC) estima que a cada ano, cerca de 3 milhões de pessoas se tornam infectadas, ocasionando infertilidade em 100.000 mulheres e contribuindo com pelo menos 50% dos casos de doença inflamatória pélvica (DIP).[32,40] A prevalência da infecção cervical varia de 5% em jovens assintomáticas até 20% no exame pré-natal.

O tracoma é uma infecção nos olhos, que, após repetidas reinfecções, pode levar a cegueira.[40] É mundialmente a principal causa de cegueira que pode ser evitada com a prevenção e tratamentos adequados. Acredita-se que a infecção ocular causada pela *C. trachomatis* já tenha cegado cerca de 8 milhões de pessoas no mundo e mais de 10% da população mundial corre este risco. A doença está presente nas regiões mais pobres da África, Ásia, Índia e em algumas partes da América Latina e Austrália com predileção por populações que vivem aglomeradas, com más condições de higiene e pouco acesso a água potável.[41]

O linfogranuloma venéreo é uma infecção transmitida sexualmente e acomete a pele e gânglios linfáticos da região genital, formando o chamado bubão.[40] A doença está presente na África, Ásia e América do Sul.

Patogenicidade

As *Chlamydiae* são bactérias intracelulares que possuem parede celular e núcleo composto de DNA e RNA. Seu ciclo reprodutivo é complexo e comum a todas as espécies, em que se distinguem duas formas de microrganismo: os corpos elementares na fase extracelular e os corpos reticulados na fase intracelular.[31,40] Os corpos elementares, adaptados para sobrevivência extracelular, são as formas infectantes de pessoa para pessoa. Eles aderem à célula-alvo, em geral células do epitélio transicional ou colunar, e penetram nas células dentro de um fagossoma. Em aproximadamente 8 h estes corpos elementares já se reorganizam sob a forma de corpos reticulados e estão adaptados para sobreviver e se multiplicar no meio intracelular, onde sofrem divisão binária, produzindo inúmeras cópias envoltas por uma membrana, são os chamados corpos de inclusão encontrados nas células do hospedeiro infectado. Após 24 h, os corpos reticulados se condensam e formam corpos elementares, ainda dentro dos corpos de inclusão. Estas inclusões se rompem liberando os corpos elementares da célula para iniciar a infecção nas células

adjacentes ou a transmissão para outra pessoa. Existem cerca de 20 sorotipos de *C. trachomatis*. Na Tabela 334.2 estão descritas as variantes sorológicas e as doenças relacionadas.

Quadro clínico

Doença genital

A doença é adquirida pelo contato com parceiro infectado através do sexo oral, vaginal ou anal. Semelhante à gonococcia, ambas têm sido associadas a uretrite, proctite e conjuntivite. Na mulher pode levar a cervicite mucopurulenta, salpingite aguda, bartolinite e peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Cutis). No homem está associada a epididimite e a artrite séptica em ambos os sexos.[2] Porém, a doença é assintomática em 60 a 70% dos casos.[41] Quando há sintomas, eles surgem 1 a 3 semanas após a infecção, provocando dor de garganta, saída de secreção vaginal ou peniana, acompanhada ou não por disúria. Na mulher a doença pode progredir pela cérvix, tubas uterinas e via uretral, causando DIP, infertilidade por sinequia das trompas e gravidez ectópica por implante do óvulo na trompa obstruída. No homem a bactéria pode causar epididimite e também levar a infertilidade. O diagnóstico diferencial se faz com a blenorragia e por vezes podem ocorrer concomitantemente.[40]

Conjuntivite e pneumonia do recém-nascido

No recém-nato a passagem pelo canal de parto infectado pode levar a conjuntivite e pneumonia. A conjuntivite ocorre nos primeiros dez dias após o parto e se acompanha de hiperemia e secreção ocular purulenta. Quando a doença não é tratada pode durar até 12 meses e aumenta o risco de desenvolver pneumonia, que surge 2 a 6 semanas após o nascimento, associada a rinite, tosse e alterações radiológicas que podem durar meses. Pelo risco de complicações alguns médicos preconizam a pesquisa de *Chlamydia* no exame de rotina pré-natal.[32,35,40]

Tabela 334.2 Manifestações clínicas associadas à infecção por *C. trachomatis*.[11]

Variante sorológica	Doenças
A, B, Ba, C	Tracoma
B, Ba, D até K	Conjuntivite, uretrite, proctite, cervicite; pneumonia do recém-nascido
L1, L2, L3	Linfogranuloma venéreo

Tracoma

Considerada uma doença crônica pela chance de recorrer e levar a cegueira. É uma infecção ocular que se inicia pela conjuntivite folicular com inflamação difusa que envolve toda a conjuntiva e córnea.[40,41] A doença é transmitida de pessoa para pessoa através das mãos e roupas em contato com a secreção ocular de crianças infectadas.

Síndrome de Reiter

Caracteriza-se pela presença de uretrite, conjuntivite, poliartrite e lesão mucocutânea. Provavelmente a infecção inicial é no trato genital, e apesar da *Chlamydia* não ter sido isolada no líquido sinovial de tais pacientes, a infecção genital por *Chlamydia* foi detectada em 50 a 60% dos pacientes e nos homens, 80% mostram alguma evidência de infecção no passado ou concomitante.[40]

Linfogranuloma venéreo

Surge no sítio de infecção, após um período de incubação de 1 a 4 semanas. Inicia-se por pápula, pústula ou exulceração indolor, que desaparece sem deixar sequela. Localiza-se, no homem, no sulco coronal, frênulo e prepúcio; na mulher, se localiza na parede vaginal posterior, no colo uterino, na fúrcula e em outras partes de genitália externa.[42] Ao mesmo tempo pode haver febre, cefaleia e milagia. Em um segundo estágio da doença surge a inflamação nos linfonodos formando bubões, geralmente unilateral em 70% dos casos, com aumento de volume e drenagem do sítio inicial de infecção, o que pode se acompanhar de artralgia, sudorese noturna e meningismo. A doença pode se resolver neste estágio ou evoluir para a fase ulcerativa crônica na genitália, levando a fístulas,

fissuras, estreitamentos com proctite e elefantíase localizada.[40]

Diagnóstico

A infecção pode ser confirmada através da microscopia direta com pesquisa no tecido de corpos intracitoplasmáticos típicos, pelo isolamento em cultura de células, pela detecção de antígenos e por métodos de hibridização ou imunológicos com ácidos nucleicos, além da sorologia com pesquisa de anticorpos.[40] As técnicas de diagnóstico molecular, como a PCR, aumentaram a sensibilidade e a especificidade, propiciando rapidez laboratorial. Entretanto, ainda há necessidade de se estabelecer uma técnica economicamente viável e reprodutível para todos os laboratórios.

O teste de fixação de complemento[40,42] é grupo-específico e, após 4 semanas de infecção, identifica anticorpos contra todas as espécies de clamídia, havendo, portanto, reação cruzada com a psitacose, tracoma, uretrite, cervicite e conjuntivite de inclusão. Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos tem valor diagnóstico. Altos títulos (> 1:64) são sugestivos de infecção atual. O teste é positivo em 80 a 90% dos casos de linfogranuloma venéreo (LGV). O título do teste de fixação do complemento não tem correlação com o grau de comportamento clínico da doença. Quanto maior o tempo de duração da doença, maior a positividade, que pode permanecer pelo resto da vida.

O teste de microimunofluorescência[40,42] pode ser realizado utilizando-se imunoglobulinas anti-IgG e anti-IgM, humanas. A presença de IgM é indicadora de resposta imune primária.

Tratamento

No caso de infecções genitais não complicadas, doxiciclina ou tetraciclina deve ser utilizada por 7 dias (Tabela 334.3).[42] A azitromicina pode ser administrada em dose única.[36] A eritromicina é eficaz, mas tem a desvantagem de ser mal tolerada e embora o ofloxacino seja eficaz, deve ser poupado para o tratamento de alguns casos de tuberculose multirresistente. As gestantes podem fazer uso de azitromicina, eritromicina e algumas vezes de amoxicilina.

Tabela 334.3 Doses preconizadas para o tratamento das DSTs/*Chlamydias*.[12]

Infecção genital	Linfogranuloma venéreo
Azitromicina 1 g VO, dose única	Azitromicina 1 g VO, dose única
Doxiciclina 100 mg VO, de 12/12 h, durante 7 dias	Doxiciclina 100 mg VO, de 12/12 h, no mínimo por 14 dias
Eritromicina (estearato) 500 mg VO, de 6/6 horas, durante 7 dias	Sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg VO, de 12/12 h, no mínimo por 14 dias
	Tianfenicol 0,5 g VO, de 8/8 h, por 14 dias
	Eritromicina 500 mg VO, de 6/6 h, por 14 a 21 dias

VO = via oral.

Em LGV, o tratamento com antibióticos não altera dramaticamente o curso da doença, não reverte a proctite e a elefantíase, mas regride os sintomas sistêmicos e caso não haja modificação clínica deverá ser indicada medicação alternativa.

No tracoma, a estratégia "SAFE" preconizada pela OMS sugere: cirurgia, limpeza facial, antibioticoterapia e mudanças sociais.[42] A azitromicina é eficaz em dose única de 1 g para o adulto e 20 mg/kg para as crianças. A eritromicina pode ser utilizada por 10 a 14 dias nos casos de alergia, mas não é bem tolerada.

Profilaxia

O uso de preservativos de forma correta durante o intercurso sexual é a forma adequada de reduzir a chance de adquirir infecção genital por *Chlamydia*. As mulheres devem ir ao ginecologista para exames de rotina anualmente e as gestantes devem se submeter ao exame pré-natal.

A prevenção do tracoma requer esforços das organizações mundiais que preconizam a melhoria da saúde e do

bem-estar social, pois serão necessárias detecção precoce, educação sanitária e melhores condições de vida para erradicar esta doença relacionada principalmente a pobreza e falta de acesso a água.

Chlamydia psittaci

A C. *psittaci* está amplamente distribuída na natureza, produzindo infecções do trato respiratório, intestinal, genital e conjuntival em mamíferos e aves. A transmissão de aves para o homem causa uma doença febril caracterizada por pneumonia e manifestações sitêmicas, a psitacose. As aves mais envolvidas são o papagaio e o periquito. A doença dever ser considerada ocupacional em trabalhadores de lojas de animais, criadores e veterinários e o nome mais apropriado é a ornitose.[40,43]

O microrganismo está presente na secreção nasal, em excretas e tecidos das aves, que em geral apresentam poucos sintomas e recuperação completa. A transmissão para o homem quase sempre se dá através da respiração e raramente pela bicada da ave. Bastam poucos minutos de exposição e pode haver a contaminação humana.

Patogenicidade

O homem adquire a infecção através do trato respiratório e o microrganismo se propaga pela corrente sanguínea, eventualmente se alojando no alvéolo e no sistema reticuloendotelial das células do baço e fígado. A resposta inflamatória com acúmulo de linfocistos ocorre em todos os espaços pulmonares: interstício, espaço perivascular e superfície alveolar. Há espessamento do interstício, edema, necrose e ocasional hemorragia. Na histopatologia a presença de macrófagos contendo corpos de inclusões citoplasmáticas (corpos de Levinthal-Coles-Lillie) é patognomônica.

Quadro clínico

A psitacose se manifesta de forma variável, mas raramente leva a quadro grave. O período de incubação é de 7 a 14 dias. A doença pode começar subitamente com febre baixa ou alta com calafrios, frequentemente acompanhada de cefaleia, sintomas que duram 3 a 4 dias. A tosse seca é comum, mas à medida que a doença progride pode haver produção de muco e sangue e evoluir para insufuciência respiratória.[5] O acometimento pleural pode ocorrer, bem como endocardite, miocardite e periacardite. Como na infecção por micoplasma, os achados físicos de pneumonite são menos evidentes que os sintomas e os achados radiológicos. Achados inespecíficos como faringite e adenopatia cervical são frequentes. A mialgia e espasmo muscular podem ser confundidos com meningite. No início, 1/4 dos pacientes apresentam epistaxe. A ausculta pulmonar pode ser normal ou mostrar apenas discretos sibilos, evoluindo para sinais de franca consolidação à medida que a doença evolua. Sintomas neurológicos, digestivos e *rash* maculopapular (manchas de Horder) semelhante aos da febre tifoide são descritos. A esplenomegalia é um achado considerável, presente em até 70% dos pacientes e o infarto pulmonar pode ser um evento tardio. Quando não tratada a febre pode durar ocasionalmente até 3 meses.[31,40,43]

Diagnóstico

Os achados radiológicos são inespecíficos e podem se apresentar sob qualquer tipo de lesão, do infiltrado miliar à consolidação. Pode haver leucopenia inicial e posterior leucocitose. Proteinúria transitória é comum, bem como alterações das enzimas hepáticas. A cultura diagnóstica não é viável e o diagnóstico sorológico pareado pode ser confirmado em até 94% dos casos, mas deve-se excluir reação cruzada e confirmar a doença com a reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção de antígeno através da imunofluorescência com anticorpo monoclonal.[44,45]

A psitacose deve ser considerada diagnóstico diferencial nos quadros de pneumonia comunitária que não responde à antibioticoterapia convencional, com evolução insatisfatória e história de exposição a aves. O diagnóstico diferencial inclui a pesquisa de *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*, legionelose, pneumonia viral, febre Q, coccidioidomicose, enteroviroses, tuberculose e pneumonias bacterianas comuns.[46]

Tratamento

As tetraciclinas são eficazes, especialemente a doxiciclina utilizada no início evita o desenvolvimento de casos graves, amenizando os sintomas em 24 a 48 h, após a dose de 2 g, fracionados em 4 doses ao dia de 14 a 21 dias para evitar recorrências. Em caso de alergia a eritromicina pode ser utilizada, mas apresenta baixa resposta na

infecção grave.[47,48]

Chlamydia pneumoniae

Epidemiologia

Em 1965 pesquisadores ingleses isolaram da conjuntiva de uma criança em Taiwan uma *Chlamydia* designada de TW-183,[49] considerada inicialmente uma cepa da psitacose. Entretanto, em 1985, mostrou-se que esta cepa estava sorologicamente relacionada com outra *Chlamydia* isolada do faringe de um estudante em Washington, chamada AR-39 (*acute respiratory*),[50] posteriormente denominada TWAR. Estudos seguintes, analisando a homologia do DNA, evidenciaram que a cepa TWAR é uma espécie distinta de *Chlamydia*, agora conhecida como *C. pneumoniae*,[51,52] identificada com um sorotipo e responsável por causar infecção do trato respiratório superior e pneumonia, principalmente em crianças e adultos jovens, provocando reinfecção em adultos mais velhos.

Não há identificação de reservatório animal e a transmissão da doença ocorre por via respiratória, através do contato pessoal. Estudos de soroprevalência indicam até 40% de positividade em adultos. A transmissão é interpessoal e a infecção respiratória pode se apresentar em epidemias, especialmente em populações aglomeradas.[33]

Patogenicidade

O mecanismo da doença não é bem conhecido. A infecção começa no trato respiratório superior e pode ser asintomática. Mas em alguns indivíduos o microrganismo é transportado dentro dos macrófagos para sítios distantes, como artérias e sinóvia, levando a reação autoimune. Estudos epidemiológicos têm evidenciado a presença de infecção por *C. pneumoniae* e doença aterosclerótica das coronárias, mostrando a replicação bacteriana nos vasos, sugerindo que a infecção acelera o processo de envelhecimento dos vasos.

Quadro clínico

Os sintomas são inespecíficos e incluem faringite, sinusite, bronquite e pneumonite, principalmente em adulto jovem.[34] As infecções primárias tendem a ser mais prolongadas e graves. O quadro não complicado é semelhante à infecção por micoplasma e da mesma forma no idoso pode ser grave.

Diagnóstico

A cultura é considerado padrão-ouro, entretanto inviável na prática laboratorial.[54] O teste ELISA[55] é utilizado para pesquisa de *Chlamydia* sp., portanto inespecífico, e quando utilizado deve ser realizado em amostras pareadas. Apenas o teste utilizando a técnica de microimunofluorescência é específico para a *C. pneumoniae*, mesmo assim ainda pode ocorrer falso-positivo.[56]

Tratamento

A inibição da *Chlamydia* pela eritromicina e tetraciclina é comprovada *in vitro*. Recomenda-se a dose de 2 g ao dia de um dos antimicrobianos por 10 a 14 dias. A azitromicina e algumas fluoroquinolonas também parecem eficazes.

Capítulo 335

Infecção por Moraxella

Ivano de Filippis e Keyla Belízia Feldman Marzochi

Definição

Trata-se de infecção do trato respiratório que, clinicamente, corresponde a uma doença infecciosa aguda ou subaguda, predominante em crianças, que apresentam quadros de sinusite, otite, laringite, bronquite e pneumonia, devido à bactéria do gênero *Moraxella*, particularmente da espécie *catarrhalis,* ter grande importância médica recente, sendo normalmente, contaminante (comensal) da nasofaringe.

Agente biológico

A exata posição taxonômica do gênero *Moraxella* é ainda objeto de debates. Os microrganismos que atualmente fazem parte do gênero *Moraxella* foram descritos pela primeira vez em 1896, com o nome de *Mikrokokkus catarrhalis* por Pfeiffer, passando a chamar-se *Micrococcus catarrhalis,* e se incluindo no gênero *Neisseria.* Em 1970, foi sugerida a mudança do gênero para *Branhamella.* Porém, em 1984, Bovre descrevia o gênero *Moraxella* composto por dois subgêneros, *Moraxella* e *Branhamella* dentro da família Neisseriaceae.[1] Já em 1986, estudos de hibridização de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid)* e ácido ribonucleico ribossômico (RNAr, *ribosomal ribonucleic acid)* e análise da unidade 16S do RNAr indicavam que o gênero *Moraxella* não poderia pertencer à família Neisseriaceae. Em 1991, foi proposta a criação da família Moraxellaceae, compreendendo apenas o gênero *Moraxella,* sem subgêneros, e ainda, a inclusão dos gêneros *Acinetobacter* e *Psychrobacter* nessa família. Ao mesmo tempo, considerou-se que a família Branhamaceae deveria incluir os gêneros *Moraxella* e *Branhamella,* mas não o gênero *Acinetobacter,* com base em dados bastante consistentes de análises moleculares por hibridização de DNA e de sequências da subunidade 16S do DNA ribossômico, ainda que mostrando uma relação próxima com os gêneros *Acinetobacter* e *Neisseria.* Como ainda pairam dúvidas, é aceitável no momento a nomenclatura aprovada na última edição do *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology,* que reconhece um gênero (*Moraxella*), com dois subgêneros (*Moraxella* e *Branhamella*).[2] Dessa forma, a maneira correta de se descrever as espécies desse gênero seria: *Moraxella* (*Moraxella*) e a espécie, ou *Moraxella* (*Branhamella*) e a espécie.

As espécies atualmente descritas para esse gênero são: *Moraxella (Moraxella) lacunata, Moraxella (Moraxella) atlantae, Moraxella (Moraxella) bovis, Moraxella (Moraxella) nonliquefaciens, Moraxella (Moraxella) osloensis, Moraxella (Moraxella) phenylpyruvica, Moraxella (Moraxella) lincolnii, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Moraxella (Branhamella) caviae, Moraxella (Branhamella) ovis, Moraxella (Branhamella) canis*. São espécies mais recentes, ainda não relacionadas com um dos dois subgêneros: *Moraxella boevrei, Moraxella caprae, Moraxella caniculi, Moraxella equi, Moraxella saccharolytica, M. caprae, M. boevrei* and *M. bovoculi* e *Moraxella urethralis*.[3]

O gênero *Moraxella é* composto por microrganismos em forma de cocobacilos, gram-negativos, aeróbios, oxidase e catalase-positivos, que aparecem geralmente em pares, ou às vezes em cadeias curtas. Não possuem flagelos, mas sob condições particulares podem apresentar discreta motilidade. De modo geral, a temperatura ótima de crescimento é de 33 a 35°C.

A emergência, na última década, da *M. catarrhalis* como patógeno associado ao aumento da prevalência de cepas produtoras de betalactamase, levou a um maior interesse da classe médica por esse microrganismo.[3] Assim, serão localizados com maior ênfase os aspectos clínicos e laboratoriais relacionados com essa espécie. Contudo, outras espécies podem se associar, eventualmente, a processos patológicos, ou apenas ser encontradas em portadores sãos.

A seguir serão descritas as principais características das espécies que compõem o gênero *Moraxella*:

- *Moraxella (Moraxella) lacunata*: está associada a infecções oculares crônicas, em particular à blefaroconjuntivite, mas apenas uma pequena porcentagem de todas as infecções oculares é causada por esse microrganismo. Ocasionalmente associa-se a surtos, especialmente entre adolescentes que compartilham produtos de maquiagem. Seu isolamento pode ser feito a partir de leucócitos polimorfonucleares, células epiteliais provenientes de descamação ou pode ser encontrada livre em secreções
- *Moraxella (Moraxella) nonliquefaciens*: é frequentemente isolada a partir do trato respiratório superior humano
- *Moraxella (Moraxella) osloensis*: é um comensal comum do trato genital humano e pode ser confundida com a *N. gonorrhoeae* com a diferença de que apresenta bom crescimento em ágar-sangue. Ainda existem dúvidas quanto à sua posição taxonômica. Patogenicamente, a *M. osloensis* tem sido implicada em casos de artrite séptica, osteomielites e septicemia
- *Moraxella (Moraxella) bovis*: é o agente etiológico da ceratoconjuntivite infecciosa bovina
- Outras espécies de *Moraxella (Moraxella)*: *M. atlantae* é um microrganismo de crescimento difícil, e raramente isolada como patógeno humano. *M. lincolnii,* recentemente caracterizada, foi inicialmente isolada do trato respiratório humano, mas não tem significado clínico importante. As espécies *caviae, ovis* e *canis* não foram associadas a patogenicidade no homem.

Fisiopatogênese

Mecanismo de transmissão e resposta imune

A colonização do trato respiratório superior por *M. catarrhalis* varia de 28 a 100% durante o primeiro ano de vida. Em adultos, essa colonização tem sido observada na faixa de 1 a 10,4%. A colonização do trato respiratório parece ser um processo contínuo de eliminação/colonização comum a vários microrganismos. A transmissão dá-se pelo contato direto com as secreções contaminadas.

Um dos fatores mais importantes de virulência de um microrganismo é sua capacidade de aderência aos tecidos do hospedeiro. Estudos realizados sobre aderência de *M. catarrhalis* à superfície de células humanas têm sido realizados, inconclusivos, admitindo-se recentemente que a aderência parece ser estimulada por proteínas defensivas com atividade antibacteriana, liberadas por neutrófilos durante a inflamação.

A endotoxina de *M. catarrhalis* é composta por um lipopolissacarídio completo, similar ao encontrado nas espécies patogênicas de *Neisseria* sp., e desempenha papel importante no processo da doença. As cepas que produzem o lipopolissacarídio completo apresentam alta resistência ao sistema complemento, interferindo na etapa terminal do sistema de fixação do complemento e impedindo a formação do complexo de ataque à membrana do microrganismo.

As infecções por *M. catarrhalis* são de regra localizadas e restritas à superfície das mucosas. Portanto, a correlação entre resposta imune sistêmica e proteção contra esse tipo de infecção não é tão clara como em outras infecções causadas por bactérias gram-negativas. Anticorpos contra a *M. catarrhalis* são produzidos independentemente da idade do hospedeiro, mas o título de imunoglobulina (Ig) G pode aumentar gradualmente em crianças. Anticorpos contra proteínas da membrana externa bacteriana são produzidos normalmente, especialmente os da subclasse IgG3, mas podem estar ausentes ou ainda muito baixos em crianças menores de 1 ano. Estudos recentes mostram que os adultos e crianças maiores apresentam IgG específica contra *M. catarrhalis* que pode proteger satisfatoriamente. Poucos estudos foram realizados a respeito da resposta imune local estimulada pela *M. catarrhalis,* embora IgG e IgA sejam produzidas no local da infecção por muitos pacientes.[31,32] Demonstrou-se presença de anticorpos IgG, IgM e IgA no fluido do orelha média em 100, 29 e 71% das crianças estudadas, respectivamente. Observou-se que muitas dessas crianças com anticorpos locais não desenvolveram resposta imune sistêmica. Os anticorpos encontrados na área da infecção podem ter um papel importante não só na recuperação, mas também na prevenção da otite média aguda.

Quadro clínico

Os quadros infecciosos causados pela *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* em crianças têm sido documentados com maior ênfase nos últimos 15 anos, acometendo pacientes jovens e desenvolvendo-se a partir da colonização na nasofaringe, de onde pode se estender por contiguidade ou bacteriemia.[4–6]

Os quadros mais graves de pneumonia predominam em imunocomprometidos ou em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e podem cursar com bacteriemia principalmente em crianças menores de 2 anos.

Eventualmente tem sido associada à infecção nosocomial.[7] Chama a atenção o número crescente de cepas resistentes a antibióticos.[8]

Em crianças

Sinusites

A sinusite é uma infecção bastante comum em crianças de pouca idade, responsável por 5 a 10% das infecções do trato respiratório superior, sendo frequentemente subdiagnosticada devido à sua sintomatologia inespecífica.[9] Os exames físico e radiológico têm pouco valor em crianças pequenas e o diagnóstico etiológico requer a coleta do aspirado dos seios nasais para cultura. Na sinusite aguda, quando os sintomas permanecem por 10 a 30 dias, e na subaguda, entre 30 e 120 dias, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são os patógenos bacterianos isolados com maior incidência, sendo o *S. pneumoniae* responsável por 30 a 40% dos casos, enquanto *H. influenzae* e *M. catarrhalis* são diagnosticados em aproximadamente 20% dos casos cada um. Em crianças com asma, Wald, em 1992, encontrou a mesma distribuição de patógenos, enquanto Goldenhersh, em 1990, isolou *M. catarrhalis* como o principal patógeno de sinusites subagudas ou crônicas.[10,11]

Otite média

É uma infecção muito comum em crianças. Antes de 1 ano de idade, 50% das crianças já apresentaram pelo menos um episódio, atingindo 70% aos 3 anos de idade.[12–14] Sem dúvida essa é a infecção mais comum causada pela *M. catarrhalis* em crianças, de alta morbidade, que requer uso de antibióticos de amplo espectro.[15–17] O crescente isolamento de *M. catarrhalis* de exudatos da orelha média, em torno de 15 a 20%, tem sido acompanhado pelo aparecimento de cepas produtoras de betalactamase, que atualmente respondem por 90 a 95% do total de isolados.[18] Contudo, a ordem de grandeza do aumento da taxa de isolamento de *M. catarrhalis* pode não ter sido avaliada adequadamente, pois tanto a timpanocentese quanto a cultura da secreção da orelha média não são realizadas rotineiramente, podendo ainda ser subestimadas em decorrência de ambiente anaeróbico existente durante a infecção da orelha média. Em estudos de diagnóstico por reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), o DNA da *M. catarrhalis* foi detectado em 46,4% (n = 97) de amostras de efusão crônica da orelha média. Dessas amostras, uma alta porcentagem (48%) apresentou cultura negativa e PCR positiva, enquanto todas as amostras com cultura positiva também apresentaram PCR positiva.[19]

Infecções do trato respiratório inferior

Apesar das infecções do trato respiratório inferior serem causa comum de morbidade e mortalidade entre crianças no mundo todo, o diagnóstico microbiológico preciso ainda é um grande desafio. Muitos estudos utilizam uma combinação de métodos laboratoriais convencionais e moleculares como sorologia, cultura e PCR. A maioria desses métodos tem sido usada apenas como pesquisa e ainda não se encontram disponíveis para aplicação clínica. Como consequência, os dados relacionados com o papel da *M. catarrhalis* nessas infecções são inconclusivos. As infecções do trato respiratório inferior causadas por *M. catarrhalis* parecem ter baixa incidência entre crianças, mas quando ocorrem predominam em menores de 1 ano.[20] Por outro lado, quadros de pneumonia em crianças podem agravar-se em decorrência da bacteriemia por *M. catarrhalis*.[21] Portanto, apesar da literatura atual não fornecer respostas consistentes, os dados disponíveis até o momento sugerem que a *M. catarrhalis* pode estar diretamente envolvida nas infecções do trato respiratório inferior em crianças.

Outras infecções

A *M. catarrhalis* foi apontada por diversos autores como causa de traqueítes em crianças com infecção viral prévia, como significante fator de predisposição.[22] Alguns autores têm sugerido um papel importante para esse microrganismo também nas conjuntivites e queratites apesar de serem raros os relatos de infecções oculares por esse agente.[23] Finalmente, um caso fatal de meningite por *M. cattarhalis foi* relatado por Daoud *et al.*[24]

Em adultos

A *M. catarrhalis* tem sido associada a uma grande variedade de síndromes infecciosas em adultos. Estudos recentes mostram um aumento da prevalência de *M. catarrhalis* em adultos com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica)[24] e aumento do número de cepas resistentes a antibióticos, principalmente às penicilinas, causado pelo aumento de cepas produtoras de betalactamases.[25]

Laringites

M. catarrhalis é a espécie bacteriana mais frequentemente isolada nas laringites de pacientes adultos. Nesse grupo, Schalén *et al.*[25] observaram que 55% dos pacientes apresentando laringite estavam infectados com *M. catarrhalis*; mesmo assim, o papel exato dessa espécie como microrganismo comensal ou mesmo atuando ativamente na patogênese da laringite não está totalmente esclarecido.

Bronquites e pneumonias

M. catarrhalis é encontrada como agente etiológico de infecções pulmonares em três aspectos clínicos distintos:[26]

- Em pacientes com DPOC
- Em pneumonias de idosos
- Como patógeno nosocomial do trato respiratório.

A frequência de isolamento de *M. catarrhalis* de escarro tem crescido nos últimos 10 a 15 anos.[20] Trata-se de aumento importante que provavelmente não deve estar relacionado apenas ao aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico laboratorial. Sarubbi *et al.*[27] realizaram um estudo retrospectivo com todas as culturas de trato respiratório obtidas em 42 meses (n = 16.627) e identificaram a *M. catarrhalis* em 2,7% dessas culturas.[27] Nesse estudo a *M. catarrhalis* foi o segundo patógeno do trato respiratório mais isolado após *o Haemophilus influenzae* não tipável, à frente do *Streptococcus pneumoniae.* Adicionalmente, outros estudos demonstraram certa sazonalidade, como no inverno e na primavera em que a incidência de *M. catarrhalis* é mais significativa. Essa sazonalidade não é observada com *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

O quadro clínico mais típico de infecção respiratória por *M. catarrhalis* é o de traqueobronquite, manifestando-se com tosse e produção de catarro purulento. A pneumonia causada por *M. catarrhalis* geralmente apresenta-se relativamente branda. Ela difere da bronquite pela presença de infiltrados nos lobos inferiores visíveis ao raios X. Raramente são observados febre alta, dor pleural, empiema e bacteriemia. Collazos *et al.*[5] analisaram 15 casos de pneumonia com bacteriemia causados por *M. catarrhalis*.

Esses pacientes (9 adultos e 6 crianças) apresentavam características clínicas similares aos descritos em pacientes com bronquite ou pneumonia, mas sem bacteriemia. A taxa de letalidade nos casos com bacteriemia foi de 13,3%. Outros autores encontraram letalidades mais altas em pacientes coinfectados com outros patógenos do trato respiratório. De uma forma geral, essas taxas são em torno de 10%.[28,29]

Evoluções mais graves, também consideradas complicações, podem ocorrer como mastoidites, perda de audição, efusão pleural, meningite purulenta, septicemia, choque e óbito. Pode ser agente de endocardite, nosologia rara, mas frequentemente letal, como também de infecção hospitalar.[30]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Trata-se de diagnósticos anatômicos e sindrômicos cujos sintomas e sinais apontam para o órgão acometido. Dependendo do local da infecção, a observação armada ou por imagem pode ser necessária. A rinoscopia anterior, ao detectar hiperemia da mucosa e dos cornetos, pode ser indicativa de rinossinusite aguda. A radiografia dos seios paranasais e do tórax também pode auxiliar o diagnóstico inespecífico.

Diagnóstico etiológico

O isolamento de *M. catarrhalis* pode ser realizado a partir de espécime clínico como o escarro, efusões da orelha média, nasofaringe, aspirados nasais, transtraqueais ou transbronquiais, sangue, fluido peritoneal, feridas ou urina. O isolamento, porém, pode ser dificultado pela presença de *Neisseriae* não patogênicas e outros microrganismos. Meios de cultivo seletivos têm sido utilizados para o isolamento de *M. catarrhalis* com razoável sucesso. O uso de acetazolamida no meio de cultivo, por exemplo, reduz o crescimento de *Neisseria* sp. em condições aeróbicas, e a vancomicina, o trimetoprima e a anfotericina B podem ser incluídas no meio de cultivo para inibir a flora normal.[33]

O critério seguido atualmente para o diagnóstico de *M. catarrhalis* tem sido: coloração de Gram; morfologia colonial; ausência de colônias pigmentadas em ágar-sangue; produção de oxidase; produção de DNase; não fermentação da glicose, maltose, sacarose, lactose e frutose; crescimento a 22°C em ágar-nutriente; inibição do crescimento em meio Thayer-Martin modificado; e finalmente, redução do nitrato e nitrito.[34] A coloração pelo método de Gram é importante na identificação da bactéria a partir do material clínico: a *M. catarrhalis* se apresenta como um diplococo gram-negativo com os lados achatados. Em ágar-sangue, as colônias são não hemolíticas, arredondadas, opacas, convexas, esbranquiçadas. A bactéria produz oxidase e desoxirribonuclease (DNase), reduz nitrato e nitrito e hidrolisa a tributirina; esse teste é essencial para a diferenciação de *M. catarrhalis* das espécies de *Neisseria* que não hidrolisam a tributirina (Tabela 335.1).

Diagnóstico molecular

As modernas metodologias de biologia molecular utilizando o DNA bacteriano como alvo para o diagnóstico de patógenos têm aberto novos caminhos para a detecção de *M. catarrhalis* a partir de material clínico, sem a necessidade de cultivo do microrganismo. Metodologias utilizando a PCR, em particular, possibilitam a detecção do DNA genômico desse microrganismo, com resultados concordantes com a detecção da endotoxina ou do microrganismo pelos métodos laboratoriais convencionais. A relevância clínica da PCR foi extensivamente validada em modelo animal para o diagnóstico de otite média por *M. catarrhalis*.[35] Adicionalmente, o desenvolvimento do multiplex PCR tem possibilitado a detecção simultânea de outros microrganismos além da *M. catarrhalis,* frequentemente presentes em infecções da orelha média como *H. influenzae* e o *S. pneumoniae,* com apenas uma reação. Destaca-se a grande sensibilidade e especificidade da PCR, capaz de detectar concentrações mínimas de DNA (de 6 a 10 genomas bacterianos), mesmo que o microrganismo se encontre inviável para cultivo. No entanto, as demandas técnicas da PCR ainda estão além da capacidade da maioria dos laboratórios de rotina microbiológica, apesar da crescente oferta e consequente diminuição dos preços de insumos, equipamentos envolvidos e sua automação.

Tratamento

Antibioticoterapia

Desde o início da década de 1990 muitos autores têm chamado a atenção para a importância de algumas espécies do gênero *Moraxella* como patógenos, e para o crescente número de cepas resistentes a diversos antibióticos, em particular da *M. catarrhalis*.[6]

Embora um grande estudo internacional recente tenha revelado que 100% dos isolados eram suscetíveis a amoxicilina mais ácido clavulânico, cefixima, cloranfenicol, ciprofloxacino e norfloxacino, verificou-se, a seguir, na Austrália, na Europa e nos EUA, que mais de 90% dos isolados de *M. catarrhalis* produzem betalactamase[3] e a alta prevalência de cepas de produtoras dessa enzima vem sendo descrita em diversos países.[36]

Excetuando a resistência às penicilinas mediada pela produção de betalactamase e a inerente à trimetoprima encontrada em quase todas as cepas, *M. catarrhalis* apresenta sensibilidade à maioria dos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções respiratórias. Embora um grande estudo internacional recente tenha revelado que 100% dos isolados eram suscetíveis a amoxicilina mais ácido clavulânico, cefixima, cloranfenicol, ciprofloxacino e norfloxacino, verificou-se, a seguir, na Austrália, na Europa e nos EUA, que mais de 90% dos isolados de *M. catarrhalis* produzem betalactamase[3] e a alta prevalência de cepas de *M. catarrhalis* produtoras dessa enzima vem sendo descrita em diversos países.[36]

A betalactamase da *M. catarrhalis* protege não somente a bactéria, mas parece inativar terapias por penicilina de infecções concomitantes por outros patógenos respiratórios como *S. pneumoniae* e cepas não tipáveis de *H.*

influenzae. Esse fenômeno é conhecido como patogenicidade indireta da *M. catarrhalis*; de fato, falhas no tratamento têm sido relatadas nessas circunstâncias, mostrando a importância de se informar o achado relacionado não somente a culturas puras, mas também a mistas em que há isolamento de *M. catarrhalis*.[37]

Para alguns antibióticos (cefaclor, ceftriaxona e doxiciclina) foi observado pequeno aumento (inferior a 0,5%) da incidência de cepas resistentes durante os últimos anos, cuja relevância clínica é ainda desconhecida. É interessante destacar que em 1970, nenhum isolado de *M. catarrhalis* produzia betalactamase e, em 1980, 80% dos isolados nos EUA e 90% dos isolados da Inglaterra e Escócia produziam essa enzima.[3] Consequentemente, foi observada diminuição na suscetibilidade a quatro antibióticos betalactâmicos: penicilina G, ceftriaxona, amoxicilina mais ácido clavulânico e imipeném. Essas observações indicam:

- Seleção de cepas produtoras de betalactamases mais eficientes
- Maior produção de betalactamase
- Seleção de outros determinantes de resistência.

Dado o alto percentual de cepas produtoras de betalactamase, o corpo clínico deve assumir que todos os isolados de *M. catarrhalis* são resistentes a amoxicilina, ampicilina, piperacilina e penicilina.[38]

Para a América Latina, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomenda o uso de amoxicilina/ácido clavulânico como antibióticos de primeira ou segunda linha na terapia das infecções do trato respiratório, devido à alta incidência de cepas produtoras de betalactamase, não só de *M. catarrhalis,* mas também de *H. influenzae,* bem como pelo recente aumento da ocorrência de cepas multirresistentes de *S. pneumoniae*.[37]

Tabela 335.1 Características fisiológicas diferenciais de *Moraxella catarrhalis* e outros microrganismos patógenos relacionados.

Espécie	Crescimento em				Ácido de							
	TM, ML, NYC	ACH ou AS (22°C)	AN (32°C)	ACH C/VX	GLU	MAL	LAC	SAC	Redução de NO_3	Oxidase	DNase	Hidrólise da tributirina
N. gonorrhoeae	+	0	0	+	+	0	0	0	0	+	0	0
N. meningitidis	+	0	0	0	+	+	+	0	0	+	0	0
N. subflava	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	0	0
N. factamica	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0
N. flavescens	+	+	+	+	0	0	0	0	0	+	0	0
M. catarrhalis	+	+	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+
K. denitrificans	+	nd	+	+	+	0	0	0	nd	+	+	0
H. influenzae	0	0	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0
S. pneumoniae	+	0	0	+	0	0	0	nd	0	nd	nd	0

ACH = meio ágar-chocolate; AN = meio ágar-nutrientes; AS = meio ágar-sangue; DNase = desoxirribonuclease; GLU = glicose; LAC = lactose; MAL = maltose; ML = meio Martin-Lewis; nd = não determinado; NYC = meio New York City; SAC = sacarose; TM = meio Thayer-Martin; VX = IsoVitalex.

Tratamento complementar

Uma série de procedimentos clínicos podem ser realizados para auxiliar no tratamento das infecções por *M. catarrhalis,* entre eles: desobstrução nasal, aplicação de vasoconstritor tópico, corticosteroide tópico ou oral e anti-histamínicos.

Prognóstico

A recuperação do paciente pode ser difícil nos seguintes casos: pacientes hospitalizados por longos períodos, pacientes internados em unidade respiratória ou em unidade intensiva pediátrica, e pacientes idosos.

Epidemiologia e prevenção

No Brasil, a incidência de *M. catarrhalis* em pacientes com otite média purulenta efusiva apresenta índices similares aos de outros países, sendo o terceiro microrganismo mais isolado, logo após *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.[39]

Indica-se uma tendência de maior prevalência de *Moraxella* sp. em pacientes pré-escolares em relação aos escolares, em trato respiratório alto – faringoamidalites de repetição e hipertrofia adenoamigdaliana.[40] Segundo esses autores, cepas de *Moraxella* sp. foram isoladas de 6,3% de pacientes com idades entre 2 e 6 anos (pré-escolares) e 6 e 12 anos (escolares) com indicação de adenoamigdalectomia e histórico de faringoamigdalites de repetição, e de 11,1% apresentando quadro de hipertrofia adenoamigdaliana obstrutiva.

Em pacientes com quadro de rinossinusite aguda ou crônica, a *M. catharralis* apresenta uma incidência de 4% em adultos e de até 20% em crianças. Em adultos, porém, é mais comum em pacientes com baixa imunidade e idosos.

Os fumantes e fumantes passivos estão mais propensos às infecções por *M. catarrhalis*. Por outro lado, a microbiologia convencional e molecular ainda não pode contribuir facilmente para o conhecimento de distribuição epidemiológica da infecção clínica e subclínica pela *Moraxella.* São poucos e recentes os métodos práticos de tipagem e faltam testes sorológicos confiáveis. Os complicadores para possíveis estudos clínicos e epidemiológicos com portadores são os achados concomitantes de *S. pneumoniae* ou *H. influenzae,* bem como presença de *Neisseria* não patogênica na saliva, o que dificulta o isolamento da *M. catarrhalis* com maior segurança.[3] Inúmeras estratégias fenotípicas têm sido descritas para a tipagem epidemiológica da *M. catarrhalis,* apesar de nenhuma ser aceita internacionalmente. Vários métodos têm sido descritos, como a sorotipagem do lipopolissacarídio, a focalização isoelétrica das proteínas da betalactamase e a determinação do perfil eletroforético das proteínas de membrana. A comparação dos métodos fenotípicos com análise de restrição do DNA genômico por endonucleases indicou que essa última pode ser utilizada com sucesso para a detecção de surtos. Também a análise de macrorrestrição por eletroforese de campo pulsado tem sido utilizada para esclarecer situações epidemiológicas importantes. Estudos mais recentes indicam a análise de polimorfismo de fragmentos amplificados e a ribotipagem como métodos de tipagem bastante eficazes. Outros estudos epidemiológicos mais avançados utilizam o *Multilocus Sequence Typing* (MLST) para avaliação da ocorrência e disseminação de clones hipervirulentos.[41,42]

Infecções nosocomiais

Diversos estudos sugerem a *M. catarrhalis* como causa de infecções nosocomiais. Até alguns anos atrás, o monitoramento das infecções entre pacientes hospitalizados era bastante difícil pela falta de métodos de tipagem eficientes. Tanto o uso de análise do genoma com endonucleases de restrição, para confirmar um surto em uma unidade hospitalar, quanto a utilização de *immunoblotting* em combinação com a análise de restrição para a tipagem das cepas de *M. catarrhalis* podem fornecer boa discriminação entre as cepas, apesar de nem sempre apresentarem os mesmos resultados. A utilização de mais de um método para tipagem, portanto, é altamente recomendada. Uma outra opção seria a utilização da análise de restrição com mais de uma enzima. Os veículos de disseminação bacteriana ainda não foram identificados, ainda que se admita ser comum a disseminação da *M. catarrhalis* no ambiente hospitalar, especialmente nas unidades respiratórias, através de aerossóis. Porém, importantes questões precisam ser respondidas em relação à disseminação nosocomial da *M. catarrhalis,* incluindo a identificação do foco de infecção e os modos de transmissão. Para os clínicos, precauções gerais como boa lavagem das mãos e

esterilização dos instrumentos utilizados nas intubações, aspirações e outros procedimentos invasivos podem reduzir ou prevenir as infecções nosocomiais causadas pela *M. catarrhalis*.

Vacinas

Os antígenos existentes na superfície bacteriana são os alvos principais para a resposta imune, de maneira que o reconhecimento de alvos principais capazes de desencadear resposta com anticorpos protetores constitui o primeiro fator para o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Muitas moléculas da *M. catarrhalis* têm sido estudadas como potenciais alvos promissores para uma vacina. O desenho de vacinas para a prevenção de doenças causadas pela *M. catarrhalis* é bastante discutido atualmente.[41] Muitas moléculas da *M. catarrhalis* têm sido estudadas como potenciais alvos promissores para uma vacina.

Discute-se qual a melhor via de administração e a necessidade de adjuvantes. Estudos recentes indicam que a via mucosa seria mais eficiente do que a sistêmica. No entanto, dados conclusivos ainda não estão disponíveis, levando a crer que será necessária pelo menos mais uma década antes da primeira vacina se tornar disponível para uso clínico.

Evolução e virulência

Estudos recentes, com base no sequenciamento dos genes 16S e 23S do rRNA, revelaram que a *M. catarrhalis* é, na verdade, composta por duas linhagens distintas[42,43] que diferem quanto à sua virulência. Essas duas subpopulações foram descritas como sororresistentes e sorossensíveis. As linhagens designadas como sororresistentes estão associadas a dois tipos de virulência: resistência ao sistema complemento e habilidade de aderência às células epiteliais. A capacidade de aderência ao epitélio é encontrada em 92% das cepas sororresistentes e é praticamente ausente entre as sorossensíveis.[42]

As diferenças entre as duas linhagens são estatisticamente significantes ($p < 0{,}01$) quando comparamos a sintomatologia da doença com a frequência de isolamento entre pacientes e portadores sãos para linhagem sorossensível, 6:36 (0,17), e linhagem sororresistente, 113:107 (1,06). As duas subpopulações também diferem quanto a determinados fatores de virulência e presença de dois genes que codificam a síntese de duas proteínas da membrana externa (UspA2 e CopB), que, nas linhagens sororresistentes, parecem estar associadas à capacidade de aderência às células epiteliais. Estudos evolutivos mostram que o nível elevado de diversidade genética encontrada entre a subpopulação sorossensível da *M. catarrhalis* é um sinal de uma moderada expansão iniciada há aproximadamente 50 milhões de anos, antes do aparecimento do *Homo sapiens*. Com isso, podemos afirmar que os ancestrais da linhagem sorossensível podem ter evoluído em um hospedeiro não humano, mas certamente um mamífero, devido à similaridade da espécie *catarrhalis* com outras duas – associadas a infecções em bovinos e ovinos (*Moraxella bovis* e *Moraxella ovis*).[44] A linhagem sororresistente que circula atualmente representa a expansão diferencial de uma subpopulação que ocorreu nos últimos 4 milhões de anos, coincidindo com o aparecimento dos hominídeos. Essa evolução representa, em resumo, uma mudança de hospedeiro, a aquisição de novos genes ligados à virulência e uma forte seleção de um clone específico. Assim, os dados evolutivos disponíveis mostram claramente que a emergência dessa "nova" linhagem virulenta da *M. catarrhalis* é muito antiga, não podendo ter ocorrido nos últimos 30 a 70 anos, período associado ao recente aumento da incidência de cepas sororresistentes em hospitais e ao crescente uso de antibióticos.

Capítulo 336

Listeriose

Joel Tedesco

Etiologia

A listeriose é causada pela *Listeria monocytogenes*, a única espécie que infecta regularmente os humanos embora exista relato de raros casos de infecção pela *Listeria ivanovii* (patógeno de ruminantes) e pela *Listeria grayi*. É um bacilo curto, móvel, gram-positivo, beta-hemolítico, aeróbico e facultativamente anaeróbio, que não forma esporos. Aparece isolada ou em cadeia. Na coloração pelo Gram, a *Listeria* pode se assemelhar ao pneumococo (diplococo), ao enterococo ou aos difteroides. Pode também ser gram-variável e ser confundida com espécies de *Haemophilus*.

A *Listeria* produz uma aparência característica no ágar-sangue formando pequenas zonas claras de beta-hemólise ao redor de cada colônia.

Existem 6 espécies de *Listeria*. Apenas a *L. monocytogenes* e a *L. ivanovii* podem causar doenças no homem. A *L. monocytogenes* pode ser cultivada em ágar por meio de técnicas especiais de enriquecimento.

Pode causar desde gastrenterites até infecções mais invasivas no homem, especialmente em neonatos, idosos e nos pacientes com comprometimento do estado imunitário. Além disso, pode causar abortamentos e encefalites nas ovelhas e nos bovinos.

Epidemiologia

O *habitat* primário da *Listeria* é o solo e o material vegetal em decomposição.

A *L. monocytogenes* é encontrada facilmente no solo, em materiais em decomposição, como madeira. Encontra-se amplamente espalhada na natureza.

Resíduos deteriorados parecem ser as principais fontes de infecção para os animais.

Animais contaminados eliminam a *L. monocytogenes* com as fezes e promovem a recontaminação do solo. Com a subsequente ingestão de alimentos contaminados é mantido o ciclo da infecção entre esses animais.

As evidências recentes indicam que o meio de contaminação mais comum para o homem é a ingestão de alimentos contaminados.

A eliminação de *L. monocytogenes* com as fezes de humanos assintomáticos varia de 1 a 26%.

A *L. monocytogenes* é um agente bacteriano importante nos pacientes imunossuprimidos, indivíduos nos extremos de idade incluindo neonatos e idosos, mulheres grávidas e, ocasionalmente, indivíduos sadios.

Ocorrência

Nos EUA, a incidência, confirmada por análise laboratorial, entre os anos de 2004 e 2009 foi de 0,25 a 0,35 caso para 100.000 pessoas. Outro estudo realizado também nos EUA entre 2000 e 2008 sugere que 1.600 casos de listeriose ocorram anualmente com uma taxa de mortalidade de 16%. Dentre as infecções alimentares nos EUA, a *Listeria* tem a terceira maior taxa de mortalidade (16% comparada com 35% do *Vibrio vulnificus* e 17% do botulismo), sendo reponsável por aproximadamente 19% das mortes por infecção alimentar.

O risco de adquirir listeriose varia entre os vários segmentos populacionais. Os imunocomprometidos e os indivíduos em extremos de idade (neonatos e muito idosos) parecem compor os grupos sob maior risco.

A listeriose é uma doença esporádica e geralmente não aparece em epidemias.

Patogenicidade

A *L. monocytogenes* se aloja no interior de macrófagos, de células epiteliais, hepatócitos e linhagens de células de fibroblastos. Assim, esse patôgeno se mantém em um ambiente temporariamente protegido dos processos de defesas do seu hospedeiro.

A maioria das infecções por *Listeria* em adultos acredita-se que ocorra pela ingestão oral e subsequente penetração na mucosa intestinal levando à infecção sistêmica.

A maioria das infecções sistêmicas e invasivas pela *Listeria* ocorre em indivíduos com uma ou mais condições predisponentes, incluindo a gravidez, a terapia com corticoide, a idade avançada e as condições que comprometem a imunidade.

A *Listeria* é a causa mais comum de meningite bacteriana em pacientes com doença neoplásica, especialmente linfoma, receptores de transplantes de órgãos ou em qualquer indivíduo tomando glicocorticoides por qualquer motivo.

A *Listeria* tem uma predileção pela placenta e pelo sistema nervoso central por mecanismos desconhecidos.

A *Listeria* atravessa a placenta durante a bacteriemia no período gestacional e infecta o feto, especialmente no terceiro trimestre da gravidez.

Os quadros clínicos mais frequentes são:

- Gastrenterites febris
- Infecção na gravidez
- Sepse de origem desconhecida
- Infecção do sistema nervoso central
- Meningoencefalite
- Cerebrites
- Rombencefalites
- Infecções locais.

Imunidade adquirida

A imunidade contra a *Listeria* depende principalmente da ativação dos macrófagos e das linfocinas das células T. Fatores que afetam a sobrevida dos macrófagos ou a sua função estão associados a um aumento na suscetibilidade às infecções por *Listeria*.

Ocorre uma diminuição do número de bactérias viáveis nos monócitos e macrófagos do sistema fagocitário 3 a 4 dias após a infecção. Isto marca o início do estágio da defesa imune mediada pelas células T, denominado de "resistência adquirida". Em indivíduos imunocompetentes, estas células participam da formação da imunidade celular, que representa a principal resposta imunológica, da qual participam os monócitos, macrófagos, fibroblastos e hepatócitos. Com a liberação de inúmeras substâncias, como as interleucinas e as citocinas, é orquestrada a defesa celular com as células polimorfonucleares e as *natural killer cells*.

Condições predisponentes

A maioria das infecções invasivas sistêmicas pela *Listeria* ocorre em indivíduos com uma ou mais condições predisponentes, que são:

- Gravidez
- Terapia com glicocorticoides
- Condições imunocomprometedoras
- Idade avançada.

A *Listeria* é a causa mais comum de meningite bacteriana em pacientes com doença neoplásica subjacente,

especialmente linfoma, recipientes de transplantes de órgãos ou pacientes que recebem terapia com glicocorticoides por alguma razão.

Diagnóstico microbiológico

Exame sorológico

A reação de aglutinação (teste de Widal) demonstra a presença de anticorpos contra os antígenos *O* (somático) e *H* (flagelar) dos vários sorogrupos de *Listeria*. No entanto, por causa da complexidade dos antígenos da *L. monocytogenes*, não há um acordo sobre como interpretar os resultados da reação de aglutinação e fazer um diagnóstico preciso da infecção.

A detecção de anticorpos contra a listeriolisina *O* tem sido usada para fazer o diagnóstico de listeriose em seres humanos. A sensibilidade e especificidade desse exame é de 90%. Embora tenha alta sensibilidade e especificidade, esse teste não está disponível comercialmente.

Isolamento do organismo

O cultivo da *L. monocytogenes* ainda é o único meio de realizar o diagnóstico etiológico da listeriose. Culturas de sangue, líquido ascítico, secreções cervicais, urina, fluido amniótico e material de biopsia ou necropsia são os melhores meios para isolar o agente. A cultura das fezes não é indicada, pois é positiva em somente 1 a 5% dos casos em adultos sadios.

O diagnóstico microscópico com o uso da coloração de Gram só é possível em material que normalmente não contenha nenhuma outra bactéria como o líquido cefalorraquidiano, mecônio e esfregaços de tecido. O encontro de bastões curtos, gram-positivos sugere fortemente o diagnóstico de listeriose e é indicativo de infecção ativa.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da listeriose apresentam uma gama variada de sinais e sintomas que podem mimetizar várias outras doenças. Com base nas manifestações clínicas mais comuns, quatro quadros clínicos podem ser apresentados

- Listeriose nas grávidas
- Listeriose nos recém-nascidos
- Listeriose no sistema nervoso central
- Outras formas de listeriose.

Listeriose na gravidez

A suscetibilidade das fêmeas de animais para a *L. monocytogenes* é muito aumentada durante a gravidez. A *Listeria* humana tem uma preferência pela unidade fetoplacentária e pela região intrauterina. A infecção pela *Listeria* no começo da gestação geralmente causa abortamento séptico. No entanto, a maioria dos casos de listeriose perinatal ocorre depois do quinto mês de gestação com trabalho de parto prematuro, geralmente causando um natimorto com septicemia. Os sintomas maternais são semelhantes aos de uma gripe com febre, calafrios, fadiga, cefaleia e dores musculares, em geral, 2 a 14 dias antes do abortamento. Às vezes, os sintomas da mãe desaparecem antes de ocorrer o abortamento. O tratamento precoce da listeriose da gravidez pode previnir o abortamento.

Listeriose do recém-nascido

A forma clínica mais comum da listeriose humana é a neonatal. A infecção neste período costuma ter dois quadros clínicos definidos pela idade: (a) infecção precoce e (b) infecção tardia.

A *infecção precoce* geralmente surge no primeiro ou no segundo dia de vida, mas pode ocorrer até o sétimo dia de idade. As manifestações clínicas começam dentro de 4 a 8 dias e são semelhantes àquelas da infecção tardia, com o início insidioso de febre e sinais de meningite. Geralmente a mãe se refere à doença na gestação na infecção

precoce. Os sintomas da infecção materna não são específicos, porém, uma história de mal-estar e mialgia já é suficiente para dar lugar à suspeita de doença materna. No parto, pode ser observada a alteração da cor do mecônio; o neonato pode apresentar um quadro de pneumonia, cianose, apneia e síndrome do desconforto respiratório. Pode ocorrer hipoxia, mesmo com assistência respiratória, nos casos graves. Os exames laboratoriais são inespecíficos e podem demonstrar leucocitose com presença de células imaturas e neutropenia, se a infecção for grave. Também podem ocorrer trombocitopenia e a anemia devida à hemólise causada pela *Listeria*. Em casos graves pode surgir um exantema cutâneo.

A *infecção neonatal* que ocorre após 7 dias de vida é denominada infecção tardia. Embora haja uma sobreposição de quadros da infecção precoce e tardia, suas características clínicas são distintas. Dessas, a principal da infecção tardia é a meningite que aparece em 94% dos casos. As caracterísiticas clínicas da meningite por *Listeria* podem ser confundidas com as de outras causas de meningite nessa idade. Parece existir maior prevalência no sexo masculino do que no feminino. A febre e a irritabilidade são os sintomas prediminantes. Geralmente a criança aparenta um estado geral bom, o que pode dificultar, por alguns dias, a realização do diagnóstico. Os resultados dos exames laboratoriais também são inespecíficos. A contagem de células no líquido cefalorraquidiano é geralmente alta, com predomínio de polimorfonucleares e bastonetes. A coloração pelo Gram do líquido cefalorraquidiano nem sempre sugere o diagnóstico, pois o microrganismo pode estar presente em número muito reduzido ou porque sua morfologia está atípica.

Listeriose do sistema nervoso central

Na *listeriose do sistema nervoso central* há vários modos pelos quais o agente invade o sistema nervoso central. A *L. monocytogenes* pode vencer a barreira hematencefálica e penetrar nas células nervosas. Pode penetrar também por um outro mecanismo, chamado de "cavalo de Troia": a *Listeria* invade os monócitos ou os neutrófilos que, por sua vez, são transportados para o sistema nervoso central. Quando lisadas, são liberados os agentes. Em adultos os sintomas clínicos da infecção provocam ataxia prolongada, hidrocéfalo e atrofia cerebelar vistos por meio da tomografia computadorizada.

Outras formas clínicas

Na listeriose disseminada do recém-nascido pode aparecer lesões cutâneas papulares. Quando a infecção se dissemina, podem-se observar conjuntivite, artrite séptica e endocardite.

Terapia

A ampicilina e a penicilina G são as drogas de primeira escolha e o desenvolvimento de resistência é muito raro.

A duração do tratamento antibiótico não está bem estabelecida, variando de acordo com o paciente e o tipo de infecção. Nos pacientes com infecção do sistema nervoso central, o tratamento é mantido até que a cultura do liquor fique negativa e que os achados na ressonância magnética do sistema nervoso central mostrem significativa melhora. A duração do tratamento deve ser apropriada para os indivíduos especiais como os listados a seguir:

- Em pacientes imunocomprometidos, 3 a 6 semanas de tratamento são suficientes para os casos de bacteriemias e 4 a 8 semanas para a infecção do sistema nervoso central. Os tratamentos mais prolongados são indicados para os casos de cerebrite e abscesso cerebral
- Quando for utilizada a gentamicina, ela deve ser continuada até que o paciente melhore (habitualmente entre 7 e 14 dias) ou, nos pacientes que não respondem ao tratamento, por até 3 semanas caso não exista indícios de nefrotoxicidade ou ototoxicidade.

O bom senso clínico ajuda a decisão de estender ou não a duração do tratamento por um período maior do que o descrito antes. Esta decisão deve ser tomada em contexto individual. Depois da interrupção do tratamento, o paciente precisa ser acompanhado para a detecção precoce de sinais de recaída. O controle do liquor no final do tratamento não é necessário se a cultura da última amostra foi negativa. Pacientes com endocardite, ao contrário, precisam fazer acompanhamento com hemoculturas repetidas depois de terem completado a terapia.

Em pacientes que fazem uso de medicações imunossupressoras, recomenda-se a diminuição da dose do agente imunossupressor embora muitos casos de pacientes nestas condições tenham sido tratados com sucesso sem a

necessidade de diminuição das doses dos imunossupressores. Todavia, sempre que possível, recomendamos que se diminua a dose do agente imunossupressor.

A terapia da listeriose precisa considerar três situações clínicas diferentes: (a) listeriose da gravidez; (b) listeriose neonatal; (c) listeriose de crianças e adultos.

Na *listeriose da gravidez*, existindo amniotite, o tratamento deve ser feito IV com 4 a 6 g de ampicilina por dia (divididos em quatro doses iguais), mais um aminoglicosídio. Não existindo amniotite, ou quando os sintomas agudos de amniotite diminuírem, pode ser usada a VO e empregar a amoxacilina na dose de 2 a 3 g por dia (divididos em quatro doses iguais). Em ambos casos a duração do tratamento deve ser de 14 dias. No caso de alergia à ampicilina, a alternativa é a eritromicina.

Na *listeriose neonatal*, a combinação de ampicilina e um aminoglicosídio será preferida quando existir a infecção precoce. Para neonatos com menos de 2 kg, a dose deve ser de 100 mg por kg (divididos em 2 vezes/dia) durante a primeira semana de vida. Para neonatos com mais de 2 kg, a dose é de 150 mg por kg (divididos em 3 vezes/dia) durante a primeira semana de vida. Na segunda semana de vida, a dose para os neonatos com menos de 2 kg será de 150 mg por kg e para aqueles com mais de 2 kg a dose será de 200 mg por kg. A dose de aminoglicosídio não varia com a idade.

Usando-se a gentamicina, a dose sugerida é de 5 mg por kg/dia (divididos em 2 vezes/dia) para a primeira semana de vida e 7,5 mg por kg (divididos em 3 vezes/dia) durante a segunda semana de vida. A duração do tratamento deve ser de 14 dias para a septicemia da infecção precoce e de 3 semanas no caso incomum de existir meningite.

Na *listeriose de crianças e adultos* a meningite está presente com muita frequência. A ampicilina na dose de 200 a 400 mg por kg/dia (divididos em 4 a 6 doses ao dia durante 3 semanas) está indicada associada a um aminoglicosídio. A punção liquórica deve ser realizada diariamente até que o agente desapareça. Caso este não desapareça do liquor após mais de 2 dias de tratamento, devem realizar-se investigações mais apropriadas, incluindo-se aí a tomografia do crânio para identificar a possibilidade de cerebrite, abscesso ou hemorragia intracraniana. A terapia nesses casos deve ser prolongada por 6 semanas. Caso o agente persista no líquido cefalorraquidiano pode-se introduzir a rifampicina ou a combinação sulfametoxazol-trimetoprima.

Prognóstico

A mortalidade associada à listeriose é bastante variável. Ela depende da condição do sistema imunitário do paciente, do local da infecção, da rapidez do diagnóstico e do início precoce do tratamento quando indicado.

Adultos sem comorbidades ou doença subjacentes quase se recuperam completamente.

A infecção do sistema nervoso central contribui bastante para o aumento da mortalidade. Pacientes com meningoencefalite ou rombencefalite apresentam taxas que se avizinham de 100% de mortalidade caso não sejam tratados adequadamente.

A meningite por *Listeria* pode servir mesmo como marcador para a presença de câncer em pacientes idosos. Recomenda-se assim a investigação de câncer especialmente em pacientes com mais de 50 anos.

Prevenção

Os surtos de listeriose causados por contaminação dos alimentos são raros, porém, podem ocorrer em área geográfica bastante ampla e são de difícil prevenção. A notificação dos casos isolados às autoridades sanitárias locais é o único modo de previnir epidemias e a ocorrência de novos casos. A inspeção dos alimentos suspeitos, relacionados com casos esporádicos, não garante o esclarecimento da fonte de contaminação.

Quando ocorre uma epidemia, os grupos de mais alto risco para contrair a doença são as mulheres grávidas e os pacientes com AIDS. Os sintomas são geralmente os de um quadro gripal e devem receber tratamento imediato com ampicilina e aminoglicosídio após a coleta de sangue para cultura, do líquido cefalorraquidiano, do escarro, e das secreções do ânus e da vagina na tentativa de isolar a *Listeria monocytogenes*.

As principais recomendações para a prevenção da infecção são:

- Não beber leite cru (sem pasteurização)

- Lavar completamente os vegetais antes de ingeri-los
- Manter a temperatura do refrigerador em 4° centígrados ou menos e a do *freezer* em 0 grau centígrado ou menos
- Comer os alimentos pré-cozidos, perecíveis ou prontos para comer o mais precocemente possível
- Separar carnes e peixe crus de outros alimentos que não serão cozidos daqueles já cozidos e dos prontos para serem comidos
- Lavar as mãos, facas e pranchas de cortes depois de terem sido usadas para cortar alimentos crus
- Preparar alimentos de origem animal de maneira que seu interior seja igualmente cozido usando temperaturas adequadas: carne moída a 71° centígrados; aves a 77° centígrados; peru a 82° centígrados; suínos a 71° centígrados.

As recomendações preventivas listadas a seguir são direcionadas para indivíduos com alto risco de se infectarem pela *Listeria*, tais como as mulheres no período da gravidez e aqueles pacientes com algum grau de comprometimento da imunidade:

- Não comer ovos quentes, sanduíche com carne ou outros tipos de carne malpassada, especialmente carne crua, frango, peru ou frutos do mar. Evitar o uso de micro-ondas para aquecer carnes pela irregularidade do aquecimento
- Evitar a contaminação dos utensílios ou da superfície de preparo com líquidos ou com os envoltórios de carnes. Lavar as mãos imediatamente após o manuseio de produtos que servem de fonte de contaminação também é importante
- Evitar saladas preparadas servidas que contenham *bacon*, frango, ovos ou frutos do mar
- Evitar queijos macios como os queijos *feta*, *brie* e *camembert*, queijos com veios azuis, queijos do tipo mexicano como queijo branco, queijo fresco a não ser que a embalagem garanta que tenham sido produzidos com leite pasteurizado
- Evitar comer patê refrigerado e produtos em que se adicionam molhos de carne. Produtos enlatados e estáveis na prateleira podem ser ingeridos pela mulher grávida
- Evitar frutos do mar defumados a menos que sejam bem cozidos, como salmão, truta, atum etc.

Capítulo 337

Infecção por Riquétsias

Elba Regina Sampaio de Lemos

Definição

As riquetsioses são doenças febris causadas por riquétsias, pequenas bactérias transmitidas aos seres humanos por vetores artrópodes, tais como carrapatos, piolhos, ácaros e pulgas (Tabela 337.1). Apesar da importância dessas zoonoses ser frequentemente subestimada, elas ocorrem em todos os países, de modo esporádico ou epidêmico, de acordo com fatores ecológicos e epidemiológicos.[1–4]

No Brasil, riquetsioses do grupo da febre maculosa, em especial a febre maculosa brasileira (FMB), tifo endêmico e recrudescente, tifo transmitido por pulga do gato, febre Q são as únicas riquetsioses confirmadas, ainda que casos suspeitos de ehrlichiose venham sendo descritos nos últimos anos.[3]

Etiologia

As riquétsias são pequenas bactérias gram-negativas, cocoides, cocobacilares, pleomórficas, medindo aproximadamente 0,3 a 0,5 mm de diâmetro por 0,8 a 2 mm de comprimento, pertencentes originalmente à ordem Rickettsiales, que se coram pelos métodos de Giemsa, de Gimenez ou de Machiavello, sendo facilmente visualizadas à microscopia óptica.[1–4]

Tabela 337.1 Riquetsioses humanas.*

Vetor	Espécies	Doenças	Distribuição geográfica
Carrapatos	*Rickettsia rikettsii*	Febre maculosa	Hemisfério ocidental
	Rickettsia sibirica		Ásia, Europa
	Rickettsia conoril		África, Europa, Oriente Médio, Índia
	Rickettsia australis		Austrália
	Rickettsia honey		Austrália
	Rickettsia israeli		Oriente Médio
	Rickettsia japonica		Japão
	Rickettsia africae		África
	R. mongolotimonae		Europa, África e Ásia
	R. slovaca		Austrália e Europa
	P. parkeri		Hemisfério ocidental
	Erlichia chaffeensis	Erlichiose	América do Norte
	*Erlichia sennetsu***		Japão
	*Agente da EGH****		América do Norte

	Coxiella burnetii§	Febre Q	Mundial
Ácaros	*Rickettsia akari*	Febre maculosa variceliforme	Hemisfério ocidental e Ásia
	Orientia tsutsugamshi	Tifo do cerrado	Ásia, Austrália
Piolhos	*Rickettsia prowazeki*	Tifo epidêmico (doença de Brill-Zinsser)	Mundial
Pulgas	*Rickettsia typhi*	Tifo endêmico	Mundial
	Rickettsia felis	Tifo transmitido pela pulga de gato	Hemisfério ocidental

*Protobactérias do grupo alfa (subgrupo 1) e do grupo gama (*C. burnettii*). ***E. sennetsu*, atualmente *Neorickettsia sennetsu*, o agente da síndrome adenomegálica do oriente. ***EGH = agente da erlichiose granulocítica humana, atualmente classificado como *Anaplasma phagocytophilum*. §Febre Q é comumente transmitida pela inalação de partículas aerolisadas contaminadas.

A composição da parede celular bem como dos lipopolissacarídios e do peptideoglicano das bactérias do gênero *Rickettsia* assemelha-se à das bactérias gram-negativas. Não existem evidências da presença de peptideoglicano nos membros dos gêneros *Orientia* e *Ehrlichia*. De uma forma geral, as riquétsias crescem em culturas de células, ovos embrionados ou em animais de laboratório, podendo ser inativadas a 56°C por 30 min ou 37°C por diversas horas e destruídas por formalina, fenol, mertiolato e outros antissépticos.

Historicamente a ordem Rickettsiales tem sido dividida em três famílias, Rickettsiaceae, Bartonellaceae e Anaplasmataceae, porém, nas últimas três décadas, com o advento dos métodos taxonômicos moleculares, uma nova reclassificação tem sido considerada. Assim, todos os membros pertencentes aos subgrupos alfa 2 (família Bartonellaceae) e gama (*Coxiella burnetii*) das protobactérias foram removidos da ordem Rickettsiales, com a permanência apenas do subgrupo alfa l com todas as espécies dos gêneros *Rickettsia* e *Orientia* na família Rickettsiaceae e com as espécies dos gêneros *Anaplasma, Ehrlichia* e *Neorickettsia* na família Anaplasmataceae, eliminando, assim, a estrutura de tribos da família Rickettsiaceae.[2–5]

Embora as riquetsioses, dentro do conceito taxonômico, sejam doenças causadas por protobactérias do subgrupo alfa 1 (*Anaplasma, Ehrlichia, Rickettsia e Orientia*), neste capítulo serão abordadas as bartoneloses, causadas pelas protobactérias do subgrupo alfa 2, gênero *Bartonella,* e também a febre Q, causada por *C. burnetii,* uma gamaprotobactéria membro da ordem Legionellales, família Coxiellaceae (ver Tabela 337.1).[2–5]

As protobactérias pertencentes ao gênero *Rickettsia*, com base na análise genômica, podem ser classificadas em quatro grupos: (i) ancestral composto por *R. belli* e *R. canadensis* (patogenicidade desconhecida); (ii) tifo com *R. typhi* e *R. prowazekii*; (iii) febre maculosa, cujo protótipo é *R. rickettsii* e (iv) transicional constituído por *R. akari, R. autralis* e *R. felis*.[7,8]

Diferente das bactérias do gênero *Rickettsia, C. burnetii*, além de apresentar tropismo para as células do sistema monocítico-fagocitário, caracteristicamente pode existir em duas fases antigênicas, a fase I, virulenta, observada *in natura* e em animais de laboratório, e a fase II, não virulenta, induzida laboratorialmente, após passagens em cultura de células. Sua estabilidade ao meio ambiente associada à resistência aos agentes físicos e químicos, fundamentais para a sua transmissão, determinam a sua alta contagiosidade, o que a torna uma possível arma de bioterrorismo (agente de categoria B). Embora plasmídios tenham sido identificados e alguns dados sugiram uma correlação entre a sua presença e o quadro clínico, o papel dos plasmídios na patogênese da febre Q ainda é muito questionado.[9]

As bartoneloses, zoonoses que ainda continuam sendo estudadas dentro do campo da rickettsiologia, serão discutidas sucintamente, com ênfase na doença da arranhadura do gato (DAG). Originalmente reconhecidas como pertencentes ao gênero *Rochalimaea,* nome dado em homenagem ao grande rickettsiologista brasileiro Rocha Lima, todas as espécies foram transferidas para a ordem Rhizobiales, família Bartonellaceae, gênero *Bartonella,* protobactérias do subgrupo alfa 2 que mantêm uma relação filogenética remota com os membros da família Rickettsiaceae.[5]

Fisiopatogênese

A transmissão das diferentes espécies de riquétsias para o homem ocorre por meio da picada dos artrópodes infectados que ou inoculam as riquétsias diretamente durante a picada, como os carrapatos e ácaros (vetores das riquetsioses do grupo da febre maculosa, do tifo do cerrado e das ehrlichioses); ou defecam eliminando riquétsias nas fezes que penetram no local de erosão causada pela picada dos piolhos e pulgas (vetores do tifo epidêmico, endêmico e tifo transmitido pela pulga do gato).[9]

De uma forma geral, a patogênese das riquetsioses está condicionada à multiplicação das protobactérias no local da inoculação, embora a lesão de pele no local da picada seja observada, quase exclusivamente, na riquetsiose variceliforme (*rickettsiapox*), no tifo do cerrado, na febre botonosa e na recém-conhecida febre maculosa causada por *Rickettsia parkeri.* Após a multiplicação, uma vez que ocorra a disseminação riquetsiana, por um ou outro mecanismo, as protobactérias apresentam um tropismo ou para as células endoteliais (*Rickettsia* e *Orientia*), para fagócitos mononucleares pulmonares (*C. burnetii*) ou para neutrófilos mononucleares/polimorfonucleares (*Ehrlichia*).[7,8,10]

A interação riquétsia do grupo da febre maculosa (RGFM)-célula hospedeira envolve, inicialmente, a fixação da proteína de membrana externa B riquetsiana (Omp B) ao receptor Ku70, subunidade da proteinoquinase DNA-dependente, localizada no citoplasma e na membrana plasmática, que ao estimular, consequentemente, a internalização da riquétsia, estimula também a ubiquinização da proteinoquinase. Em adição, as RGFMs usam também as proteínas de adesão OmpA, Sca1 e Sca2 que pertencem à família das proteínas de autotransporte, encontrada nas bactérias gram-negativas. Anticorpos especificamente direcionados para os epítopos de OmpA e OmpB podem proteger contra reinfecção, no entanto, estudos sugerem que não têm papel importante na imunidade contra a infecção primária. A função de todas as proteínas Sca permanece desconhecida, mas possivelmente elas podem contribuir para o reconhecimento riquetsiano de diferentes conjuntos de receptores humanos.[8,10]

Ao entrar no citosol, por fagocitose induzida, onde nutrientes, adenosisa trifosfato, aminoácidos e nucleotídios se encontram disponíveis, as riquétsias escapam do fagossomo, para evitar a fusão fagolisossomal, e secretam fosfolipase D e hemolisina C, enzimas capazes de romper a membrana fagossomal, codificadas pelos genes riquetianos *pld* e *thyC*. No citosol a riquétsia expressa a proteína de superfície, Sca2, que recruta o complexo Arp2/3, cuja ativação induz a polimerização da actina do hospedeiro. Esta polimerização finalmente impulsiona a bactéria através do citoplasma que atravessa a membrana celular para a célula endotelial adjacente ou para o espaço extracelular, se espalhando rapidamente célula a célula. Este mecanismo não é observado no grupo do tifo, já que estas riquétsias se acumulam dentro do citoplasma até a lise celular, seja por falta de estímulo da mobilidade via actina (*R. prowazekii*) ou pela mobilidade errática (*R. typhi*).[10]

Em adição aos mecanismos de escape riquetsiano, estudos têm apontado para o papel do T4SS como outro provável fator de virulência riquetsiana que atuaria promovendo a sobrevivência da riquétsia por desencadear a síntese de nutrientes da célula hospedeira e possibilitar a adaptação da bactéria ao ambiente intracelular.[10]

Embora muito se tenha avançado e que exista o consenso de que as alterações nas propriedades de barreira endotelial seriam decorrente do efeito combinado da ação intracelular da riquétsia com a resposta imune mediada por e/ou direcionada contra a célula endotelial infectada, o mecanismo responsável pela lesão e desnudamento vascular, com consequente vasculite, pelas riquétsias, ainda permanece pobremente compreendido. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo*, incluíndo a análise por microscopia eletrônica, indicam que os agentes oxidantes – ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH) – têm um papel importante na patogênese riquetsiana.[10]

Assim, na febre maculosa, causada por *R. rickettsii,* uma riquetsiose que apresenta as mais importantes alterações patológicas associadas a quadros clínicos de grande gravidade e letalidade, a patogenia é determinada pela presença de "colônias" de riquétsias causando lesão direta à célula endotelial hospedeira, associada à atividade fosfolipase da riquétsia – fosfolipase A_2 e fosfolipase D – como liberação de interleucina-1, radicais livres, à atividade da protease e da fosfolipase A_2 riquetsianas. Os efeitos desse mecanismo patogênico levam a um processo inflamatório e pró-coagulante localizado, que associado à ruptura da integridade das junções intracelulares (*adherens junctions*) das células endoteliais infectadas, determinam o aumento da permeabilidade vascular que resulta em edema, hipovolemia, hipotensão com insuficiência vascular associada a uma subsequente resposta mononuclear leucocitária do hospedeiro. Consequentemente, a presença de vasculite generalizada pode levar à hemorragia, ao consumo localizado de plaquetas, trombocitopenia, ativação do sistema calicreína-cinina e do

mecanismo de coagulação, com surgimento de lesões em diversos órgãos, principalmente nos capilares e arteríolas de tecido nervoso, baço, rim e pele.[7,8,10]

O papel das células dendríticas é extremamente importante para o desenvolvimento de uma imunidade protetora contra as riquétsias, já que a partir da sinalização do lipopolissacarídio (LPS), mediada pelos receptores TLR4 (*toll-like 4*), se inicia a expansão da população de células *natural killer* (NK) com subsequente desenvolvimento da imunidade antígeno-específica, crucial para uma completa proteção contra a bactéria. No entanto, é pertinente reforçar que somente os anticorpos anti-OmpA e OmpB, ao contrário dos anticorpos anti-LPS, protegem contra a reinfecção e que os anticorpos somente surgem após o controle da infecção com a recuperação da doença. Assim, os anticorpos não têm papel importante na imunidade durante a primeira exposição à bactéria e a resposta humoral, na maioria das vezes detectada, tardiamente, permite a detecção de anticorpos para o diagnóstico confirmatório retrospectivo.[10] Tanto as células CD4 e CD8 contibuem para a imunidade protetora já que em conjunto com os macrófagos e as células dendríticas apresentam atividade endotelial riquetsicida.[7,8,10] Assim, em relação à imunidade, a infecção por riquétsias, em indivíduos imunocompetentes, induz imunidade predominantemente celular e a recuperação de um paciente com riquetsiose depende crucialmente da atividade dos linfócitos T citotóxicos.

O achado histopatológico mais importante da febre maculosa é a presença de uma reação inflamatória do endotélio e do músculo liso dos pequenos vasos sanguíneos, causada pela invasão da riquétsia, determinando, assim, uma vasculite generalizada que pode ser demonstrada virtualmente em qualquer órgão e tecido. Embora ocorra geralmente uma disseminação da vasculite, envolvendo arteríolas, veias e capilares, a arquitetura vascular é praticamente preservada. As lesões são mais evidentes na pele, testículos, epidídimo, sistema nervoso, baço e rim. Meningoencefalite com pontos de gliose pode ser observada.

As alterações histopatológicas produzidas pelas riquétsias do grupo do tifo são semelhantes às descritas na febre maculosa, mas a extensão e a gravidade da doença geralmente são mais limitadas, há menos tendência à trombose quase nunca ocorrendo a invasão da musculatura lisa arteriolar, diferindo, assim, da febre maculosa transmitida por carrapato.

O espectro clínico da doença, a suscetibilidade e resistência do hospedeiro dependem de alguns fatores, além dos relacionados com o agente bacteriano, como a idade do paciente, a presença de comorbidade como diabetes melito, alcoolismo e a deficiência de glicose-6-fosfato, o uso de de sulfonamida e pela variável relacionada com o sexo masculino.

Nas erhlichioses, cuja transmissão ocorre, basicamente, por meio da picada de carrapato, as bactérias, diferente das riquétsias que invadem células endoteliais, apresentam tropismo para monócitos/macrófagos e células apresentadoras de antígeno, determinando, assim, uma frequência menor de vasculite e de exantema em relação à febre maculosa. As ehrlichias, ao se ligarem, através das TRP120 e TRP47, proteínas de repetição em série – *tandem repeat proteins* (TRPs) –, aos receptores de membrana das células do hospedeiro, se replicam no citoplasma, fomando microcolônias, chamadas mórulas, que podem conter 1 ou mais de 400 organismos. Os mecanismos pelos quais as ehrlichias são eliminadas ou transportadas de uma célula para outra ainda são desconhecidos. No entanto, estudos têm demonstrado que as ehrlichias podem manipular os componentes do citoesqueleto, tal como a actina, facilitando a endocitose e inibindo a apoptose. A capacidade de bloquear a resposta do macrófago à interferona gama tem sido considerada um dos fatores para a sobrevivência bacteriana no ambiente celular e os elevados níveis de concentração de fator de necrose tumoral (TNF-α) têm sido associados à ocorrência de casos fatais.[10]

Em relação ao agente da febre Q, zoonose causada por *C. burnetii,* a transmissão ocorre sem a participação direta do carrapato, mediante inalação de partículas aerossolisadas infectadas, as quais, subsequentemente, infectam e proliferam frequentemente nos macrofágos pulmonares, culminando com a invasão riquetsiana para circulação sanguínea e, consequentemente, determinando lesão potencial em qualquer órgão ou tecido. A internalização bacteriana é mediada por integrinas αvβ3 e *C. burnetii*, diferente de muitos microrganismos intracelulares, realiza sua replicação no fagolisossoma, onde encontra um pH (< 5) moderadamente ácido, necessário para seu metabolismo e subsequente replicação.[11]

O controle da infecção primária depende da resposta sistêmica imunomediada por células e como não ocorre a erradicação bacteriana, recaídas, em situação de imunossupressão, podem ser observadas. Quanto à doença crônica, estudos mostram que a interleucina-4 induz a replicação de *C. burnetii* em monócitos, com estimulação da resposta

imune Th2 que, consequentemente, interfere no controle imunológico da doença. Em relação aos pacientes com endocardite, nos quais elevadas concentrações de prostaglandina E2 têm sido identificadas, reforçam a observação de que as prostaglandinas podem suprimir a imunidade mediada por células T contra *C. burnetii*.[9,11]

Assim, diante da interação entre *C. burnetii* e o hospedeiro, a via de inoculação – se respiratória ou não –, um amplo espectro de manifestações clínicas ocorre, na dependência, entre outros fatores, do inóculo de microrganismo, da via de inoculação, se respiratória ou decorrente de ingestão oral, e das condições imunológicas do hospedeiro, como em pacientes em situação de imunodepressão ou gravidez.[9,11]

Quanto às bartonelas, sucintamente, a patogênese está associada a invasão e lise das hemácias, além da capacidade de induzir a proliferação das células endoteliais de pequenos vasos. A resposta do hospedeiro varia com as condições imunológicas do paciente: em pacientes imunocompetentes, a resposta é granulomatosa e supurativa, em imunocomprometido, é predominantemente vasculoproliferativa.[12]

Riquetsioses do grupo da febre maculosa transmitida por carrapato

Epidemiologia

A manutenção dessas riquétsias depende da transmissão cíclica entre carrapatos vetores e seus animais hospedeiros que podem diferir acentuadamente de uma área geográfica para outra. Diferentemente dos animais vertebrados, que raramente apresentam riquetsemia, os carrapatos, uma vez infectados, permanecem pelo resto da vida, constituindo, assim, reservatórios de riquétsias, principalmente pela sua capacidade de transmitir a infecção verticalmente, por via transovariana.

No Brasil, o vetor mais importante é *Amblyomma cajennense,* o "carrapato do cavalo", artrópode de comportamento eclético que pode parasitar tanto animais poiquilotérmicos quanto homotérmicos. Outras espécies do gênero *Amblyomma,* as espécies *Rhipicephalus (Boophilus) sanguineus, Rhipicephalus (Boophilus) microplus,* entre outras, foram identificadas naturalmente infectadas, evidenciando a amplitude da ecologia da febre maculosa brasileira (FMB).[3,13]

Para transmitir a riquétsia ao hospedeiro vertebrado, os carrapatos devem permanecer aderidos por no mínimo 3 a 4 h antes de causarem infecção.

Apesar de serem eventos raros, a febre maculosa pode ser adquirida acidentalmente, em nível de laboratório, mediante inalação de material infeccioso ou por hemotransfusão.[14–16]

A febre maculosa na maioria das vezes apresenta-se como casos isolados, mas pode ocorrer a concomitância da doença entre membros de uma mesma família ou grupos de indivíduos com atividade em comum. Embora todos os indivíduos apresentem suscetibilidade, independentemente de sexo, idade e/ou raça, a doença pode ser mais frequente em pessoas do sexo masculino, em decorrência, provavelmente, do contato com a mata e/ou foco natural da doença, como ocorre com os caçadores e pescadores.

A infecção é sazonal, com a ocorrência de maior número de casos de febre maculosa no período de maio a outubro, correspondendo a aumento da atividade sazonal dos carrapatos e do concomitante maior contato do homem com esses artrópodes.

No Brasil, a distribuição geográfica da FMB se restringe praticamente aos estados da região Sudeste, onde casos isolados e surtos, como os ocorridos em Itaipava/Petrópolis em 2005 e na sede da SUIPA no município do Rio de Janeiro, onde morreram cinco funcionários, têm sido notificados, além dos casos, principalmente, nos estados de Goiás, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul e em Santa Catarina.

Quadro clínico

A febre maculosa apresenta um curso clínico variável, desde quadros clássicos a formas atípicas sem exantema. Após um período de incubação de 2 a 14 dias, o paciente desenvolve um quadro febril inespecífico, associado a mal-estar generalizado, cefaleia, hiperemia conjuntival, mialgia e artralgia. O exantema, a mais característica manifestação da doença, geralmente aparece no quarto dia de febre (uma variação de 2 a 6 dias), com uma progressão única e regular, iniciando primeiro nas extremidades e posteriormente disseminando-se de forma

centrípeta para o tronco, ainda que possa se apresentar de forma atípica ou mesmo estar ausente em 15 a 20% dos pacientes. O exantema que inicialmente é de coloração rósea, macular, após 1 a 3 dias, torna-se macular e papular, de coloração vermelha intensa e posteriormente, após 2 a 4 dias, evolui para exantema petequial (Figura 337.1). Eventualmente necrose e gangrena, em decorrência da extensa lesão da microcirculação, podem ser observadas, requerendo às vezes amputação de dedos ou membros. Cancro de inoculação, uma lesão no local da picada do carrapato, considerado como porta de entrada, raramente é observada na febre maculosa causada por *R. rickettsii,* sendo frequentemente confundido com lesão causada pela presença de fragmentos do aparelho bucal do carrapato inadequadamente retirado associada a infecção bacteriana secundária.

Mais recentemente, uma nova espécie de riquétsia do grupo da febre maculosa, relacionada com as espécies *R. africae* e *R. sibirica*, foi identificada nos estados da Bahia e de São Paulo. Com um exantema caracteristicamente papular associado a enantema os pacientes evoluíram com adenomegalia associada a cancro de inoculação. Em adição, considerando a grande e rápida dispersão da população humana nas viagens internacionais, no contexto da saúde do viajante, casos de febre maculosa por outras espécies devem ser considerados, como no caso do sul-africano com febre hemorrágica, cujo agente etiológico caracterizado foi *R. conorii conorii*.[17–19]

A ausência de exantema pode ser observada em pacientes idosos e em pacientes submetidos à antibioticoterapia específica precoce. Em pacientes negros, o exantema pode não ser detectado, fato que reforça o conceito de que o exantema não é condição única para suspeita clínica da febre maculosa brasileira.

O retardo no diagnóstico e na antibioticoterapia determina, geralmente, a morte do paciente dentro de 8 a 15 dias após o início do quadro clínico, ainda que casos fulminantes, semelhantes aos casos de meningococcemia, possam ocorrer nos primeiros dias de doença, mesmo em vigência de uma antibioticoterapia correta.

Figura 337.1 Febre maculosa brasileira. Exantema predominante em extremidades de paciente procedente do município de Barra do Piraí (RJ).

Manifestações gastrintestinais, como náuseas, vômito, dor abdominal ou diarreia, associadas à icterícia podem ser observadas. Comprometimento pulmonar com tosse, alterações radiológicas, englobando pneumonia intersticial, infiltrado alveolar e derrame pleural, assim como insuficiência renal aguda decorrente de azotemia pré-renal e comprometimento neurológico, como meningite/encefalite e vasculite retiniana, culminando para coma, podem ocorrer.

O diagnóstico precoce é muito difícil, principalmente durante os primeiros dias de doença, quando pode simular leptospirose, influenza, dengue, salmonelose, histoplasmose, hantavirose, malária, entre outras doenças infecciosas inespecíficas. Com o surgimento do exantema, outras doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial como a meningococcemia, viroses exantemáticas, dengue, leptospirose, febre purpúrica brasileira, outras doenças transmitidas por carrapatos como borrelioses (doença de Lyme) e ehrlichioses, histoplasmose, sepse com coagulação intravascular disseminada, colagenoses e farmacodermias, entre outras.

Diagnóstico laboratorial

Os exames laboratoriais comuns não auxiliam no diagnóstico. A contagem das células brancas sanguíneas está geralmente dentro dos limites normais, embora leucopenia ou leucocitose média possa ser observada. A presença de

leucocitose, com importante desvio para esquerda, pode indicar presença de infecção bacteriana secundária. Anemia e trombocitopenia podem surgir e com a evolução da doença, na ausência de antibioticoterapia específica, distúrbio de coagulação pode ser observado. Ureia e creatinina elevados geralmente refletem a azotemia pré-renal e elevação das enzimas hepáticas, assim como diminuição da concentração de albumina sérica podem também ser observadas. A análise do liquor geralmente revela apenas algumas poucas hemácias e linfócitos, com alteração na concentração de glicose e proteína, podendo estar associada a alterações eletroencefalográficas.

O diagnóstico da febre maculosa é geralmente retrospectivo e realizado a partir de técnicas sorológicas, mais especificamente pela reação de imunofluorescência indireta, disponível na Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Instituto Adolfo Lutz (SP) Fundação Ezequiel Dias (MG) e em alguns laboratórios de saúde pública da rede nacional. O diagnóstico sorológico é possível a partir da análise de duas amostras de soro pareadas e obtidas em um prazo ideal de 2 a 4 semanas pelo teste de imunofluorescência indireta. O aumento de quatro vezes no título de anticorpos da classe imunoglobulina (Ig) M ou G confirma o diagnóstico. A análise molecular a partir da reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) se encontra disponível e deve ser realizada na fase inicial da doença, quando anticorpos antirriquétsias ainda não são detectados, especialmente em casos graves e óbitos, quando devem ser utilizadas como ferramenta diagnóstica mais indicada já que nem sempre amostras para pareamento sorológico se encontram disponíveis.

Outras técnicas diagnósticas como a histopatologia associada à imuno-histoquímica (Figura 337.2) assim como o isolamento riquetsiano podem ser utilizadas, mas na prática clínica não substituem as técnicas sorológicas e moleculares descritas anteriormente. O isolamento riquetsiano, utilizando culturas celulares (células VERO), pode ser realizado a partir de sangue, coágulo, fragmento de tecido, carrapatos eventualmente recuperados de pacientes, sendo imprescindível que sejam transportados em condições adequadas de temperatura, –20°C, no prazo máximo de 24 h ou –70°C, por tempo indeterminado. As condições adequadas de biossegurança devem ser consideradas e por se tratar de microrganismo de classe 3, todas as atividades de isolamento deverão ser realizadas em laboratório de nível 3 de biossegurança.[13,20]

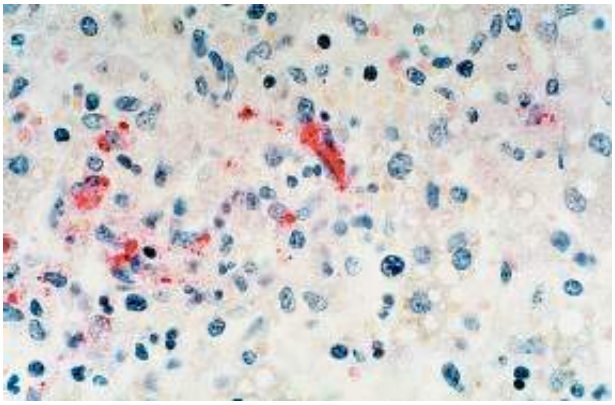

Figura 337.2 Fotomicrografia de endotélio vascular do hipocampo contendo riquétsia do grupo da febre maculosa, corada em vermelho pela técnica imuno-histoquímica (158×).[13]

Tratamento

O tratamento precoce com antimicrobianos adequados reduz sensivelmente o número de casos fatais de febre maculosa que, na ausência de tratamento, pode alcançar taxas de letalidade de 40 a 90%.

Desde a década de 1940, quando a febre maculosa passou a ser uma doença infecciosa curável com o advento do cloranfenicol, outros antimicrobianos (azitromicina, claritromicina, josamicina e ciprofloxacino) têm sido testados e, com exceção da doxiciclina, hoje considerada a droga de primeira escolha, até a presente data nenhum deles tem sido recomendado pela sociedade de riquetsiologia internacional. Assim, tetraciclinas e cloranfenicol são drogas efetivas e consideradas de primeira escolha para as riquetsioses. Esses antimicrobianos, apesar de serem bacteriostáticos, levam à redução da toxemia e de outros sinais clínicos em 24 a 48 h e melhora em 2 a 3 dias, quando na ausência de complicações. Geralmente as doses são: cloranfenicol (50 mg/kg de peso) e tetraciclina (25 mg/kg de peso) e o tratamento deve ser mantido por, no mínimo, 7 a 10 dias ou até a ausência de febre por mais de 24 h.

Quanto à indicação da doxiciclina como droga de primeira opção na febre maculosa é imprescindível registrar,

levando em consideração a inexistência da forma terapêutica para infusão intravenosa no Brasil, que pacientes com náuseas, vômitos e na vigência de doença sistêmica grave, devem ser tratados com antibióticos por via venosa. Em adição, considerando também que a evidência da superioridade da doxiciclina, em relação ao cloranfenicol, foi com base em estudo retrospectivo – isto é, não foi realizado um ensaio clínico sistemático –, o uso do cloranfenicol não pode e não deve ser desconsiderado diante de casos graves e em situações especiais.

Em pacientes graves, a terapêutica de suporte embasa-se na correção da oligúria, hipotensão, hipocloremia, hiponatremia, hipoalbuminemia, azotemia, edema e coma. Diálise pode beneficiar alguns pacientes com insuficiência renal, além de cuidados gerais visando à prevenção de pneumonia por broncoaspiração e necrose, envolvendo as extremidades e/ou áreas com necrose pela vasculite.

Controle

Como as riquétsias são mantidas na natureza pelos ectoparasitas, no caso da febre maculosa, por carrapatos, que se alimentam em diferentes espécies de animais vertebrados, a eliminação e/ou erradicação passa a ser impossível, o melhor mecanismo de prevenção da febre maculosa seria evitar áreas infestadas por carrapato, principalmente durante o período de maio a outubro, e remover com cuidado e rapidez os carrapatos aderidos. Adicionalmente, passa ser imprescindível que toda a população, assim como os profissionais de saúde, seja educada sobre os riscos do contato com carrapatos infectados, já que esses artrópodes, depois dos mosquitos vetores, são os maiores transmissores de doença para o homem.

A retirada dos carrapatos deve ser realizada aplicando um movimento de tração constante de um lado para outro, utilizando pinça ou mesmo os dedos, desde que estejam protegidos, evitando, assim, o contato com secreções do carrapato que, eventualmente, possam conter riquétsias.

O controle de carrapatos em animais, assim como o uso de inseticidas/carrapaticidas devem ser realizados com a orientação de autoridades das Secretarias de Saúde Pública, Agricultura e Meio Ambiente, levando em consideração a concentração, o melhor período do ano para o seu uso, e acima de tudo, os efeitos prejudiciais do produto e a presença de resistência. É importante que os proprietários rurais, veterinários e a própria população tenham consciência de que não se devem utilizar carrapaticidas isoladamente em áreas onde casos de febre maculosa tenham sido notificados.

Considerando a excelente resposta da febre maculosa à antibioticoterapia específica, quando instituída precocemente, e a sua baixa prevalência, não se recomenda a vacinação. Além do mais, é importante alertar que não se dispõe de uma vacina eficaz e comercializável, que possa ser aplicada com segurança em populações e/ou grupos expostos a regiões de risco.

Em relação à quimioprofilaxia, não há recomendações para seu uso rotineiro, embora o uso de doxiciclina para pessoas com grande risco de infecção possa ser, excepcionalmente, aconselhável.

Outras riquetsioses

Grupo transicional

Rickettsia akari e *Rickettsia felis* são as duas espécies de riquétsias transmitidas ao homem, respectivamente, pela picada de ácaros e pelas fezes das pulgas do gato.

A riquetsiose variceliforme, uma doença autolimitada, causada por *R. akari,* transmitida por ácaros de ratos domésticos, tem sido reconhecida em áreas urbanas da costa oriental dos EUA e na Rússia, ainda que se postule que seja de ocorrência mundial.

Após a picada do ácaro, aparece, dentro de um período de 24 a 48 h, uma lesão papular avermelhada (1 a 1,5 cm de diâmetro) e indolor que evolui para uma forma vesicular. Essa lesão persiste, por 2 a 3 semanas, associada a febre, adenomegalia, calafrio, cefaleia, mialgia e um exantema maculopapulovesicular distribuído na face, tronco, extremidades, podendo acometer também as palmas, solas e mucosa oral. As lesões evoluem para crosta, mas sem deixar cicatriz permanente. Terapia com cloranfenicol e tetraciclina, nas doses preconizadas para febre maculosa, abrevia o curso da doença.

Em relação ao tifo transmitido pela a pulga do gato, *Ctenocephalides felis felis,* estudos recentes têm evidenciado a associação de *R. felis* com doença humana, semelhante ao tifo murino (ver adiante) em diversos

países do mundo, inclusive no Brasil, mesmo que seu espectro clínico ainda não tenha sido completamente definido.

Grupo do tifo

▸ **Tifo endêmico.** O tifo endêmico ou murínico, uma riquetsiose dispersa mundialmente, é causado por *R. typhi* (anteriormente *R. mooseri)* e transmitida pela pulga de ratos. Os relatos de casos em série em abrigos e celeiros, onde pacientes tiveram contato com ratos, revelam que esses roedores são os reservatórios.

Após um período de incubação de 8 a 16 dias, o início da doença é caracterizado por calafrio, febre, cefaleia intensa, mal-estar, náuseas e vômito. O exantema que geralmente aparece no quinto dia de doença é inicialmente macular, tornando-se maculopapular. Diferente da febre maculosa, é uma riquetsiose mais branda, de baixa letalidade, na qual o exantema se localiza primariamente no tronco e não evolui para petéquia.

O diagnóstico é estabelecido por testes sorológicos e o tratamento é semelhante ao recomendado para a febre maculosa.

▸ **Tifo epidêmico.** O tifo clássico, causado por *R. prowazekii,* é uma riquetsiose, de caráter epidêmico, transmitida ao homem pelo piolho de corpo (*Pediculus humanus corporis*), pela propagação pessoa a pessoa. Com uma distribuição geográfica predominantemente na Eurásia e África, casos de tifo epidêmico têm sido diagnosticados também no continente americano, mais especificamente no Peru e nos EUA. No tifo epidêmico diferindo das outras riquetsioses, que conceitualmente são consideradas zoonoses, o reservatório para a doença é o próprio homem, pois os piolhos infectam-se a partir de pacientes com o tifo recrudescente (doença Brill-Zinsser).

Recentemente, casos esporádicos de tifo clássico associado a esquilos voadores têm sido relatados em áreas rurais e suburbanas da região leste dos EUA, ainda que o modo de transmissão para seres humanos permaneça desconhecido.

Após um período de incubação médio de 1 semana, o paciente inicia com um quadro febril associado a calafrios, cefaleia, mal-estar e astenia. No quinto dia de febre, o exantema aparece, primeiro na região axilar, surgindo depois no tronco e posteriormente nas extremidades. O exantema, inicialmente macular de coloração rósea, conflui e evolui para forma petequial, sem formação de pápulas.

De gravidade moderada a grave, o tifo epidêmico pode evoluir com trombose vascular disseminada semelhante à febre maculosa e o diagnóstico assim como o tratamento são semelhantes aos descritos para febre maculosa.

A doença de Brill-Zinsser ou tifo recrudescente, de ocorrência potencialmente mundial, já descrita no Brasil, é resultante da persistência de *R. prowazekii* em células de pacientes que se recuperaram do tifo epidêmico. Por motivos desconhecidas, alguns pacientes desenvolvem recorrência da doença muitos anos mais tarde. As manifestações clínicas são semelhantes àquelas observadas no tifo mais brando, sem exantema e o diagnóstico, assim como a terapia, são os mesmos previamente preconizados.

Uma vacina contendo microrganismos da fase I mortos por formalina em dose única vem sendo amplamente utilizada na Austrália, em populações consideradas de risco.

Tifo do cerrado

Orientia tsutsugamushi, transmitida pela picada de ácaros, causa o tifo do cerrado na Índia, no Sudeste Asiático e Austrália. Existe variação na virulência de diferentes cepas e a taxa de letalidade pode chegar a mais de 50%.[10]

Após um período de incubação médio de 12 dias, a doença inicia subitamente com febre, calafrio e cefaleia. A lesão primária, uma vesícula ou uma escara escura, em uma base papular eritematosa, pode geralmente ser observada, associada a linfadenopatia generalizada de intensidade moderada e a um exantema maculopapular de coloração vermelha, caracteristicamente centrífugo que surge a partir do quinto dia de doença. Diferente de outras riquetsioses, o exantema do tifo do cerrado desaparece dentro de poucos dias. Pneumonia, miocardite e comprometimento neurológico podem ocorrer.

A terapia é a mesma descrita para as outras riquetsioses e o tifo do cerrado responde mais rapidamente do que qualquer outra riquetsiose.

Ehrlichioses

As ehrlichioses humanas podem ser causadas por *E. chaffeensis* e por *Anaplasma phagocytophilum,* que infectam primariamente células mononucleares (ehrlichiose monocítica humana) e granulócitos (ehrlichiose granulocítica humana), respectivamente. Transmitidas a seres humanos pela picada de carrapatos infectados, as duas espécies determinam um quadro clínico indistinguível. Após um período de incubação de 1 a 3 semanas, os indivíduos apresentam febre, calafrio, mialgia e cefaleia. Náuseas, vômito e anorexia são também comuns. Segundo casuística norte-americana, aproximadamente 30% dos pacientes pode apresentar um exantema maculopapular, raramente evoluindo para petéquia. Encefalopatia e insuficiência renal podem ocorrer em casos mais graves. A gravidade da doença pode variar e os casos mais graves estão associados a pacientes idosos, alcoólatras e com deficiência de glicose-6-fosfato.[10]

Anormalidades laboratoriais abrangem trombocitopenia, leucopenia, anemia e elevação das transaminases hepáticas. Pesquisa de leucócitos infectados (com mórula) em esfregaços de sangue periférico, ou preferencialmente, no creme leucocitário pode ser realizada, embora seja de baixa sensibilidade, principalmente nos casos de leve a média gravidade. O diagnóstico é geralmente realizado pela detecção da elevação de anticorpos espécie-específicos nas amostras de soro da fase aguda e de convalescença, a partir da reação de imunofluorescência indireta, disponível nas instituições de pesquisa já referidas previamente no item sobre febre maculosa. A interpretação do resultado do teste sorológico deve ser realizada criteriosamente, em decorrência de reação falso-positiva com outras riquetsioses, infecções pelo vírus Epstein-Barr, brucelose e febre Q. Outras técnicas diagnósticas, como PCR, isolamento em cultura de célula e imuno-histoquímica também podem ser utilizadas em laboratórios especializados. A terapia deve ser iniciada com base na suspeita clínica antes de ser viável o diagnóstico laboratorial. A resposta à tetraciclina é geralmente imediata.

Bartoneloses

Até 1993, *Bartonella bacilliformis* era considerada a única bactéria do gênero *Bartonella* causadora de doença humana, a doença de Cárrion, restrita às regiões da Colômbia, Equador e Peru. Atualmente, após a reorganização taxonômica das bartonelas e a identificação de novas espécies, existem, no mínimo, mais do que 25 espécies e ou subespécies de *Bartonella* descritas com mais de nove associadas a doença humana, além de *B. bacilliformis: B. quintana* subsp. *arupensis, B. vinsonii* subsp. *berkhoffii, B. henselae, B. elizabethae, B. grahamii, B. washoensis* e, recentemente, *B. koehlerae*.[12]

Amplamente disperso na natureza, esse grupo de bactérias é mantido em diversos mamíferos reservatórios, em especial em felinos como o gato doméstico, que servem de fonte de infecção para artrópodes vetores, como a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*.

O espectro clínico das bartoneloses tem continuadamente se expandido, ao lado da doença de Cárrion e da DAG, previamente reconhecidas. Outras manifestações, como endocardite e febre das trincheiras, têm sido relatadas principalmente em áreas com distúrbios sociais e pobreza. Angiomatose bacilar e peliose hepática, classicamente associadas à síndrome da imunodefciência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), atualmente têm baixa prevalência em decorrência do tratamento antirretrovial oportuno e adequado. Em relação aos pacientes imunocompetentes, nas últimas décadas a identificação de DAG atípica associada a meningoencefalite, retinite, disseminação com abscesso hepatoesplênico e osteomelite tem sido mais documentada.[12]

Após um período médio de incubação de 7 a 14 dias depois da exposição, o paciente pode apresentar linfadenopatia dolorosa, frequentemente em gânglios axilares, epitrocleares e cervicais, com sinais flogísticos e associada à pápula de inoculação. Embora menos frequentes, casos de linfadenopatias generalizada e mediastinal têm sido publicados.

A manifestação clínica mais comum associada à linfadenopatia é a conjutivite, caracterizando a síndrome oculoganglionar de Parinaud, na qual o paciente apresenta grande adenomegalia pré-auricular associada à lesão granulomatosa na conjuntiva ipsilateral. Uveíte, lesões sub-retinianas e lesões angiomatosas podem ocorrer, assim como neurorretinite e outras manifestações neurológicas, como encefalopatia, convulsão, *status epilepticus,* coma, meningite asséptica, mielite transversa, hemiplegia, arterite cerebral, radiculite e demência.

Febre de origem obscura, abscesso hepatoesplênico, endocardite infecciosa com hemocultura negativa (EIHN) têm sido descritos. *Bartonella quintana* tem sido a espécie mais frequentemente associada à EIHN, seguida por *B. henselae, B. vinsonii* subsp. *berkhoffi, B. elizabethae* e *B. koehlerae*.[12]

O diagnóstico das bartoneloses pode ser confirmado por testes sorológicos e moleculares e análise

histopatológica.

Quanto ao tratamento, diversos esquemas terapêuticos como eritromicina, claritromicina, azitromicina, doxiciclina, associada ou não com rifampicina durante 4 a 6 semanas têm sido sugeridos. American Heart Association recomenda o uso de ceftriaxone associada a gentamicina acrescida ou não de doxiciclina em casos suspeitos e doxiciclina associada a gentamicina, em casos confirmados.[21]

Febre Q

A febre Q, causada por *C. burnetii*, é uma zoonose transmitida para o homem, primariamente pela inalação de aerossóis contaminados, sem a participação direta dos artrópodes, que são fundamentais na manutenção da bactéria em um ciclo complexo, envolvendo diferente espécies de animais.

Considerada extremamente infecciosa para seres humanos, na maioria das vezes determina infecção assintomática em diferentes espécies de animais, como roedores, marsupiais, pássaros, além dos animais domésticos, principalmente bovinos, caprinos e ovinos, animais estes que eliminam a bactéria em seus fluidos, leite, fezes, urina, além dos aerossóis liberados de material de animais infectados, como tecidos placentários. O solo, assim como a lã, couro, poeira de matadouros e vestimentas de veterinários e fazendeiros podem ser fontes contínuas dessa infecção.

Na febre Q, o quadro clínico inicial pode ser confundido com influenza, apresentando o paciente, após um período de incubação de 7 a 28 dias, febre, calafrio, mal-estar generalizado, cefaleia e mialgia. Manifestações pulmonares acompanhadas, geralmente, de infiltrado intersticial difuso podem ser observadas, com diferentes graus de comprometimento. Ainda na fase aguda, pode ocorrer hepatite, geralmente na ausência de ou com discreta icterícia.

Alguns pacientes, ocasionalmente, evoluem para a forma crônica da doença e a endocardite subaguda pode surgir meses ou anos mais tarde, com comprometimento principalmente da valva aórtica. Hepatite granulomatosa com um curso mais prolongado pode ser observado em alguns pacientes e o diagnóstico somente é possível mediante biopsias hepáticas. O comprometimento renal com glomerulonefrite, doença articular e febre de origem indeterminada também têm sido descritos na febre Q.[22–24]

Considerada um doença ocupacional, a febre Q pode ser confirmada laboratorialmente por meio de técnicas sorológicas, em especial pela reação de imunofluorescência indireta, a partir de um título mínimo de 1:64 para IgM (antígeno da fase II) na febre Q aguda e título IgG maior que 1:1.600 (antígeno fase I) na febre Q crônica; além da PCR, imuno-histoquímica e do isolamento bacteriano, técnicas estas não utilizadas na rotina diagnóstica.[23,24]

Em relação ao tratamento, não existe um consenso quanto à antibioticoterapia e ao período de tratamento, que pode ultrapassar 1 ano. Cloranfenicol, tetraciclina, quinolonas podem ser utilizados nas formas benignas. Doxiciclina associada à cloroquina (600 mg/dia), por no mínimo 18 meses, pode ser utilizada nas endocardites, sendo indicada, na maioria das vezes, a ressecção da valva cardíaca.[22–24]

Capítulo 338

Leptospirose

Marcelo Simão Ferreira

Etiologia

A leptospirose é uma espiroquetose de origem zoonótica causada por bactérias espiraladas do gênero *Leptospira.* A classificação dessas bactérias constitui um trabalho complexo e laborioso. São microrganismos de crescimento lento e metabolicamente inertes, para os quais os métodos bioquímicos não se aplicam. Assemelham-se às enterobactérias gram-negativas e classicamente são divididas em duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa.* Estudos recentes aplicando a técnica de hibridização de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) demonstraram que essas bactérias não são homogêneas e novas espécies foram propostas, tais como *L. meyeri, L. wolbachii, L. inadai* e *L. borgpetersenii.* A aplicação de técnicas mais modernas de biologia molecular acrescentou mais duas espécies às anteriormente citadas: *L. kirschneri* e *L. alexanderi*,[1] como indicado adiante na classificação das espécies de *Leptospira* sp. com base em estudos de homologia de ácido desoxirribunucleico: *L. interrogans*, *L. biflexa*, *L. noguchi*, *L. weilii*, *L. santarosai*, *L. borgepetersenii*, *L. meyeri*, *L. wolbachii*, *L. inadai*, *L. kirschneri*, *L. alexanderi*.

A aceitação dessas novas espécies pela comunidade científica foi pequena e a maioria dos trabalhos de literatura continua a utilizar as espécies *interrogans* e *biflexa,* sendo considerada patogênica apenas a primeira. Cerca de 20 sorogrupos e mais de 300 sorovares já foram descritos dentro da espécie patogênica. No Brasil, quase todos os sorogrupos já foram identificados; em São Paulo, onde a leptospirose é endêmica, estudo realizado no Instituto Adolfo Lutz, utilizando amostras de soro de 9.335 casos de leptospirose, observou-se a presença do sorogrupo *icterohaemorrhagie* em mais da metade dos casos (54,8%), seguido dos sorogrupos *autummalis* (5,58%), *canicola* (4,29%), *grippotyphosa* (3,06%) e *panama* (2,3%). Em nível de Brasil, a distribuição de sorogrupos nas diversas regiões brasileiras onde a doença é endêmica é semelhante à de São Paulo com predomínio do sorogrupo *icterohaemorrhagiae*.[2]

Epidemiologia

A leptospirose ocorre endemicamente em todo o mundo, mas sua prevalência é maior em países tropicais, onde aparece também sob a forma de epidemias periódicas, particularmente nos meses chuvosos. As leptospiras são eliminadas cronicamente na urina de roedores domésticos e silvestres, em particular do *Rattus norvegycus,* portador de *L. icterohemorrhagiae.* Outros animais, como porcos, vacas e cães, também podem eliminar, por períodos prolongados, leptospiras na urina, constituindo importantes fontes de infecção para o homem. Este se infecta mediante penetração da bactéria pelas soluções de continuidade da pele ou pelas mucosas, particularmente quando entra em contato com águas naturais, contendo excreta de roedores e outros animais. Alimentos ou água contaminados com urina desses portadores também são fontes de infecção humana.[3,6] Em muitos países do mundo, a leptospirose é uma doença ocupacional, acometendo principalmente fazendeiros, açougueiros ou trabalhadores das redes de esgoto. No Brasil, essa enfermidade tem ocorrido, particularmente, na periferia das grandes cidades, ocasionando epidemias nos meses com maior precipitação pluviométrica. Nesses locais, não há saneamento básico, os roedores são abundantes e o contato humano com águas contaminadas é frequente. A doença predomina no sexo masculino em razão da sua maior exposição profissional.[3,4,6]

No Brasil, são confirmados por sorologia, anualmente, cerca de 3 a 4 mil casos da doença com uma taxa de letalidade de 10 a 12%. Pouco mais de um terço desses casos são notificados na região Sudeste, seguida das regiões Norte (30% dos casos) e da região Nordeste (25% dos casos). Algumas cidades brasileiras, tais como Recife,

Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre, enfrentam epidemias da doença anualmente, durante o período chuvoso, quando frequentemente ocorrem inundações nessas metrópoles.[7] Curiosamente, em algumas regiões do Brasil, constantemente alagadas e com altos índices pluviométricos, tais quais o pantanal mato-grossense, a incidência da doença é baixa.

Aspectos anatomopatológicos

Os aspectos morfológicos na leptospirose humana e experimental têm sido bastante estudados em nosso meio. Embora haja agressão generalizada ao organismo nas formas graves da doença, há preferência para o acometimento de determinados órgãos, tais como fígado, rins e coração. O fígado aumenta de tamanho e exibe intensa colestase. Histopatologicamente observa-se destrabeculação dos hepatócitos, com variação em suas formas e tamanhos. Nestes, observa-se um ou vários núcleos com nucléolos proeminentes. Outros achados, tais como colestase, esteatose macrovesicular, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer e infiltração inflamatória dos espaços portais podem ser observados em graus variados. Curiosamente, o aspecto destrabeculado dos hepatócitos não é detectado em material de biopsia hepática realizada nesses pacientes na fase aguda da doença, demonstrando ser esse achado, provavelmente, um fenômeno *post-mortem.* Estudos de microscopia eletrônica revelam lesões mais proeminentes ao nível da membrana celular, que provavelmente se acentuam durante o período terminal da doença, ocasionando a dissociação hepatocitária vista nos casos necropsiados. Focos de necrose são escassos, mas ocasionalmente os corpúsculos de Councilman podem ser visualizados. Nos pacientes profundamente ictéricos, a colestase, representada por cilindros biliares e retenção biliar intracitoplasmática, é intensa e tende a predominar nas regiões centrolobulares. Estudos em modelos experimentais da doença, utilizando microscopia eletrônica, revelaram alterações importantes no aparelho bile-excretor dos hepatócitos, muito semelhantes às observadas em outras colestases intra ou extra-hepáticas. É importante considerar, entretanto, que as alterações histológicas visualizadas no fígado, na maioria dos pacientes, não encontram paralelo com a gravidade da icterícia.[3,4,6,8]

As leptospiras são dificilmente visualizadas à biopsia, mesmo nas colorações argênticas, mas técnicas de imuno-histoquímica podem revelar antígenos bacterianos nos hepatócitos, espaços portais e nos sinusoides periportais.

O envolvimento renal é frequente nas formas graves da leptospirose. Os rins, à necropsia, mostram-se aumentados de tamanho e com intensa impregnação biliar. A histologia revela uma nefrite intersticial aguda com necrose tubular focal. Na musculatura estriada evidenciam-se hemorragias e necrose localizada das fibras musculares. A miocardite pode ser encontrada em cerca de 50 a 60% dos doentes necropsiados. O envolvimento das coronárias, particularmente nos grandes ramos, tem sido observado em até 70% dos casos fatais. Outros órgãos, tais como os pulmões, pâncreas e sistema nervoso central, mostram-se comprometidos no decurso da doença. Neles, há evidências de hemorragias, por vezes extensas, e variados graus de inflamação.[3,4]

A hemorragia pulmonar maciça constitui hoje a causa mais comum de óbito nessa doença e pode ocorrer mesmo nas formas anictéricas da infecção.[9] No pâncreas, além da hemorragia e da infiltração inflamatória linfocitária, podem-se observar também acentuado edema, esteatonecrose e, raramente, calcificação.[10]

Patogênese

Pouco se conhece sobre a patogenia das lesões encontradas na leptospirose. A pobreza das lesões patológicas vistas em alguns órgãos, a despeito das profundas alterações funcionais, leva a crer que a doença resulta da ação de uma toxina liberada pela bactéria. Em 1986, alguns autores descreveram a ação citotóxica de uma fração glicolipoproteica da leptospira, sugerindo que esta seria a verdadeira endotoxina leptospirótica, identificando posteriormente a fração lipídica como a envolvida na toxicidade.[11] Essa fração parece ter a capacidade de inibir a enzima sódio-potássio-adenosina trifosfatase (Na^+-K^+-ATPase, *Na^+-K^+-adenosine triphosphatase*) ao nível celular, em diversos órgãos de nossa economia, provocando profundas alterações na homeostase iônica. A diminuída reabsorção tubular de sódio nessa doença pode ser explicada pela inibição dessa enzima.[12,13] A análise por cromatografia dos componentes dessa endotoxina permitiu identificar que, especificamente, os ácidos graxos oleico, palmitoleico e palmitovacênico, que são insaturados não esterificados, parecem ser as substâncias que isoladamente possuem essa capacidade inibidora da enzima.[12] Além das alterações renais, os envolvimentos hepático e pulmonar nessa espiroquetose parecem depender também da inibição do transporte iônico de Na^+ e K^+; a hipótese de que uma

endotoxina liberada por essas bactérias possa ser a responsável por essa constelação de lesões é reforçada pelo fato dos sinais característicos das formas graves coincidirem com o surgimento de altos níveis de anticorpos aglutinantes (fase imune da doença), que atuariam destruindo os microrganismos e liberando seus produtos tóxicos. Uma outra hipótese, levantada por autores brasileiros, para explicar a gravidade da doença em alguns casos é a da intensidade da resposta imune humoral; pacientes com altos níveis de anticorpos circulantes (imunoglobulinas [Ig] M, G e A) têm evolução pior com deterioração renal e pulmonar mais frequentes, além de um período mais prolongado de febre. Essa resposta imune mais intensa pode também induzir a uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, em particular do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha);* os níveis dessa citocina estão muito aumentados, nessa doença, particularmente nas formas mais graves, resultando em um dano tecidual mais extenso.[14]

A endotoxina leptospirótica parece atuar também ao nível dos pequenos vasos, levando a uma vasculite sistêmica, responsável por edema e diátese hemorrágica observados nessa doença. A imuno-histoquímica revela a deposição de antígenos no endotélio vascular, indicando o tropismo desses microrganismos para a parede dos vasos.[13]

Leptospiras podem invadir o humor aquoso do olho durante a fase septicêmica e podem persistir por vários meses. Uveíte pode desenvolver-se durante a segunda semana da doença e se tornar crônica e recorrente.

Quadro clinicolaboratorial

A leptospirose, classicamente, evolui por fases ou períodos: de incubação, fase septicêmica (ou de leptospirosemia), período imune (ou das localizações) e fase da convalescença.[3,4,6,8]

Após um período de incubação de 2 a 20 dias (média de 10 a 12 dias), a doença em geral inicia-se de forma abrupta, com febre, calafrios, cefaleia e intensa mialgia. Náuseas, vômitos e diarreia frequentemente acompanham o quadro. Conjuntivite com hiperemia e focos de hemorragia são tipicamente vistos em doentes com leptospirose e podem sugerir o diagnóstico. Raramente observam-se faringite, erupção cutânea maculopapular e linfadenopatia. A hepatomegalia é frequentemente encontrada e o fígado mostra-se doloroso ao toque. O baço é palpável em aproximadamente 20% dos casos. Esse quadro pode ser observado em cerca de 90% dos indivíduos sintomáticos e a sua evolução é benigna e autolimitada. A duração desse processo é de 3 a 7 dias e esse período corresponde à fase septicêmica da enfermidade. Em torno de 10% dos doentes, a evolução é grave, e, após o período de leptospirosemia, observa-se agravamento do processo, surgindo intensa icterícia, hemorragias (epistaxes, gengivorragias, hematêmese etc.) e insuficiência renal aguda. Esta apresenta-se de um modo peculiar em que predominam as formas não oligúricas com hipopotassemia; diversos estudos clínicos e experimentais sugerem que esses achados sejam decorrentes de lesão no túbulo contornado proximal do néfron. A queda da reabsorção proximal de sódio leva a aumento na concentração desse íon no túbulo distal, decorrendo disso um aumento da secreção de potássio para dentro do lúmen tubular distal, levando a maior eliminação urinária desse íon. Níveis de potássio mais elevados podem ser observados em alguns pacientes com lesão renal mais grave, na qual existe um comprometimento também dos segmentos distais do néfron, que secretariam menos potássio para o lúmen tubular. A rabdomiólise, por vezes intensa, observada nesses doentes pode também contribuir para a gravidade da insuficiência renal.[6,13,15]

Sinais de envolvimento miocárdico (arritmias) e leptomeningite estão frequentemente presentes. Nessa fase, observa-se o aparecimento de anticorpos séricos específicos, sendo por isso conhecida como fase imune da doença. A letalidade dessas formas (síndrome de Weil) é alta e variável entre 10 e 20%. A morte sobrevém, em geral, por hemorragias, particularmente nos pulmões, tubo digestivo e sistema nervoso central.[3,4,8]

O envolvimento hepático é praticamente constante nas formas graves de leptospirose. A icterícia é sinal de mau prognóstico e a doença raramente é fatal na ausência desse sinal. As provas laboratoriais hepáticas demonstram aumentos, por vezes consideráveis, das bilirrubinas (até 50 mg%), com predomínio absoluto da fração conjugada, aumentos leves a moderados das aminotransferases (até um máximo de 300 UI/mℓ) e elevações da fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase (GGT). A atividade da protrombina pode estar baixa nas formas graves da doença. Os aumentos da aspartato aminotransferase (AST) costumam ser maiores que os da alanina aminotransferase (ALT), uma vez que existe liberação também de aspartato de origem muscular. Outros exames bioquímicos e hematológicos encontram-se alterados durante o curso da leptospirose. O hemograma revela anemia, leucocitose com desvio à esquerda e plaquetopenia. Os níveis de ureia e creatinina encontram-se elevados na

vigência de insuficiência renal, mas como já referido, não se observa elevação do potássio sérico, que se encontra normal ou até mesmo diminuído na maioria dos casos. A creatinofosfoquinase está elevada em cerca de metade dos casos e o liquor mostra pleocitose mononuclear ou neutrofílica acompanhada de hiperproteinorraquia.[3,4,6,8]

O comprometimento pulmonar eleva as taxas de letalidade na leptospirose; a hemorragia pulmonar é uma situação clínica grave, que pode causar o óbito do paciente em questão de horas, mesmo com tratamento em unidade de terapia intensiva. Constitui hoje, a principal causa de morte na leptospirose, podendo ocorrer mesmo em formas anictéricas aparentemente benignas da doença. Os casos não fatais recuperam-se lentamente a partir da terceira ou quarta semana de doença.[9]

O diagnóstico diferencial das formas ictéricas, particularmente em nosso meio, deve ser realizado com algumas enfermidades, tais como a febre amarela, as hepatites virais graves, a malária causada por *Plasmodium falciparum,* dengue hemorrágica e as septicemias por bactérias gram-negativas, particularmente as originadas do trato biliar. Todas essas enfermidades são endêmicas no Brasil, sendo necessário que o médico utilize seu tirocínio clínico, dados epidemiológicos e recursos laboratoriais para realizar o diagnóstico de forma precisa. Na febre amarela e nas hepatites graves, os níveis das aminotransferases encontram-se muito elevados (> 1.000 UI/mℓ), comparados com os vistos na leptospirose. As técnicas sorológicas e moleculares (reação em cadeia de polimerase [PCR, *polymerase chain reaction*]) são fundamentais na comprovação etiológica dessas entidades. Na malária, o achado do parasita no sangue periférico é a chave diagnóstica e na dengue hemorrágica e na febre amarela a confirmação é realizada mediante sorologia (MAC – ensaio imunoabsorvente ligado à enzima [ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*]). Na sepse de origem biliar, os métodos de imagem e as hemoculturas constituem as armas mais importantes a serem utilizadas na elucidação do processo.[3,4,6,8]

As formas anictéricas devem ser diferenciadas da *influenza,* da forma clássica da dengue, da febre maculosa, da malária por *P. vivax,* da brucelose aguda e das hantaviroses, particularmente da síndrome cardiopulmonar por hantavírus. Nessa última enfermidade, o período prodrômico apresenta-se com sinais e sintomas muito semelhantes ao período inicial da leptospirose e evolução para insuficiência respiratória pode simular a hemorragia pulmonar observada em alguns casos anictéricos dessa espiroquetose.[3,4,6,8]

Diagnóstico

O diagnóstico da leptospirose pode ser realizado mediante isolamento da bactéria, a partir do sangue, urina ou liquor, em meios específicos de cultura (meio de Fletcher ou Tween 80-albumina) e pela detecção de anticorpos séricos específicos, presentes a partir da segunda semana de doença, utilizando-se para esse fim técnicas sorológicas imunoenzimáticas (DOT-ELISA) ou soroaglutinação macro e microscópica.[3,4,6]

As técnicas de aglutinação são as mais utilizadas pelos laboratórios de saúde pública, no Brasil, para o diagnóstico dessa enfermidade. O isolamento da bactéria é técnica difícil e raramente utilizada em nosso país. A macroaglutinação é de rápida execução e os antígenos podem ser adquiridos em laboratórios especializados; é considerado, no entanto, como gênero-específico e deve ser interpretado como prova de triagem. Seus resultados são expressos em cruzes (de + a ++++).[3,4,6,8]

A microaglutinação é a prova sorológica de referência mais utilizada tanto no homem, quanto nos animais; apresenta especificidade ao nível de sorovar, sendo capaz de revelar anticorpos específicos mesmo nos casos de doença anterior. Pode ser executada empregando-se antígenos vivos ou mortos pelo formol; a utilização dos primeiros traz maior sensibilidade à reação, embora possa ocorrer contaminação dos técnicos de laboratório durante o seu manuseio. São utilizadas, na execução dessa prova, cepas representativas de diferentes sorogrupos de *Leptospira,* mas o número de sorovares utilizado como antígeno pode variar de laboratório para laboratório e depende da prevalência relativa dos sorotipos específicos em determinada região. Títulos séricos de anticorpos sugestivos da doença devem ser > 1/800, embora seja prudente obterem-se duas amostras, intercaladas por 2 a 3 semanas de intervalo, com o objetivo de observar-se a quadruplicação desses títulos.[3,4,6,8]

Provas imunoenzimáticas (ELISA, DOT-ELISA) têm sido desenvolvidas e estão hoje disponíveis para diagnóstico sorológico. Essas reações permitem detectar anticorpos das classes IgM e IgG; a presença de IgM confirma o diagnóstico da doença aguda; são testes baratos, de fácil realização, utilizam pequenas quantidades de antígeno morto e são facilmente adaptáveis para uso em laboratórios de saúde pública.[16] Alguns pesquisadores já desenvolveram técnicas de PCR para detecção do DNA das bactérias em sangue e outros fluidos biológicos, como

liquor, urina e humor aquoso; essa técnica pode confirmar o diagnóstico na fase inicial da doença, além de poder ser utilizada também para identificação rápida dos sorovares.[17] Ver diagnósticos diferenciais na Tabela 338.1.

Tratamento

A abordagem terapêutica na leptospirose, à luz dos conhecimentos fisiopatológicos atuais, deve contemplar:

A terapia de suporte.

O tratamento etiológico da doença.

A monitoramento da ocorrência de hemorragias em quaisquer sítios orgânicos.

A terapia de suporte deve incluir a manutenção dos sinais vitais e da pressão venosa central, mediante um balanço hídrico rigoroso, evitar o uso de diuréticos (agravam a hipopotassemia) e de dopamina (precipitam arritmias cardíacas), corrigir os distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos existentes e administrar vitamina K1 para corrigir a hipoprotrombinemia porventura existente. A insuficiência renal aguda deve ser tratada por hemodiálise ou diálise peritoneal, seguindo as indicações clássicas por uremia (exceto pelos níveis de potássio); inicialmente se a insuficiência renal for não oligúrica é prudente acompanhar a evolução do processo e, se houver deterioração progressiva dos níveis de creatinina sérica após 24 a 36 h de observação, indica-se o método dialítico. Tem-se dado preferência à hemodiálise naqueles pacientes hipercatabólicos e naqueles com acentuada hipocalcemia. A utilização de outros métodos contínuos de depuração, tais como hemofiltração, hemodiálise venosa – venosa contínua ou hemodiafiltração arteriovenosa contínua – podem também ser utilizados sobretudo nos pacientes graves portadores de hemorragia pulmonar. Entretanto, até o momento, esses procedimentos não parecem trazer maiores benefícios, quando comparados aos métodos dialíticos tradicionais. O quadro de insuficiência respiratória aguda por edema ou hemorragia pulmonar deve ser tratado com uso de oxigênio e ventilação mecânica, associada aos métodos dialíticos.

Tabela 338.1 Principais diagnósticos diferenciais da leptospirose por forma de apresentação clínica.

Formas anictéricas	Formas ictéricas
Influenza/viroses respiratórias	Febre amarela
Dengue, forma clássica	Hepatite aguda grave (formas fulminantes e subfulminantes)
Malária (*P. vivax*)	Sepse/colangite aguda
Brucelose aguda	Malária (*P. falciparum*)
Meningites virais	FHD/SCD
Hantaviroses	
Hepatite viral (anictérica)	

FHD = febre hemorrágica da dengue; SCD = síndrome do choque da dengue.

Permanece ainda controverso o tratamento antimicrobiano da leptospirose; classicamente, o tratamento específico só estava indicado na fase inicial da infecção (período septicêmico), em geral nos 4 primeiros dias de doença. Esse conceito, entretanto, modificou-se nos últimos anos, graças a diversos trabalhos publicados, demonstrando a eficácia dos antibióticos mesmo nas fases tardias do processo.[18,20] Diversas drogas dos grupos dos betalactâmicos e das tetraciclinas são recomendadas no tratamento da leptospirose; a penicilina cristalina, a ampicilina, a amoxicilina, a ceftriaxona entre os betalactâmicos e a doxiciclina entre as tetraciclinas são os mais recomendados nos casos confirmados ou suspeitos da enfermidade. A penicilina G cristalina é a droga de escolha e deve ser utilizada na dose de 6.000.000 U/dia, fracionada em 4 porções IV, por 7 dias[20] (ver Tabela 338.1). As doses de ampicilina ou amoxicilina devem variar de 2 a 4 g/dia IV ou oral. A doxiciclina, utilizada apenas VO (100 mg, 12/12 h). É recomendada apenas para casos leves, anictéricos, da doença.[21] Ceftriaxona, utilizada na dose de 1 g/dia IV, durante 1 semana, mostrou, em estudo recente realizado na Tailândia, ser tão eficaz quanto a penicilina cristalina no tratamento dessa espiroquetose[22] (Tabela 338.2).

Apesar de alguns trabalhos controlados não demonstrarem a eficácia dessas drogas no tratamento da

leptospirose, atualmente, a maioria dos estudiosos dessa zoonose concorda que a terapia antimicrobiana específica *anti-Leptospira* pode ser benéfica, encurtando a duração da febre, melhorando rapidamente os parâmetros laboratoriais e a insuficiência renal, reduzindo rapidamente a hepatomegalia e diminuindo o tempo de hospitalização e a taxa de letalidade dessa doença. A reação de Herxheimer-Jarisch tem ocorrido após o início da terapia antibiótica. A condição clínica de alguns pacientes pode deteriorar após o desenvolvimento dessa reação, a qual pode resultar em morte do paciente.

Profilaxia

A prevenção é muito difícil de ser realizada, pela impossibilidade de eliminar os reservatórios naturais da bactéria. Roupas protetoras, botas e luvas devem ser utilizadas por profissionais que trabalham em locais contaminados com excreta de roedores. Banhos em águas naturais, córregos e rios devem ser evitados.

Quimioprofilaxia com doxiciclina (200 mg/semana VO) está recomendada para indivíduos com exposição frequente à bactéria, em redes de esgotos, represas e outros mananciais de água potencialmente contaminados.[23]

Tabela 338.2 Agentes recomendados para tratamento e profilaxia de leptospirose.

Agentes	Doses/Duração	Indicação
Doxiciclina	100 mg VO, 12/12 h por 7 dias	Terapia para as formas benignas
	200 mg VO, 1 vez/semana	Quimioprofilaxia pós-exposição
Penicilina G	6.000.000 U/dia IV, dose dividida 6/6 h por 7 dias	Terapia para as formas moderada/grave da doença
Ampicilina/Amoxicilina	500 a 1.000 mg IV, 6/6 h, por 7 dias	Terapia para as formas moderada/grave da doença
Ceftriaxona	1 g IV, 24/24 h, por 7 dias	Terapia para as formas moderada e grave da doença

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Capítulo 339

Difteria

Orlando Mantese e Aglai Arantes

Etiologia

Difteria é uma doença infecciosa aguda, causada pelo bacilo gram-positivo *Corynebacterium diphtheriae* que, segundo aspectos morfológicos e bioquímicos, pode ser classificado em quatro biotipos: *mitis, intermedius, gravis* e *belfanti*.[1-4] As manifestações clínicas locais e, principalmente, as sistêmicas são decorrentes da ação de uma exotoxina, cujo toxoide constitui uma das mais eficazes e seguras vacinas atualmente disponíveis. Não há correlação entre o biotipo e a virulência do bacilo, cuja capacidade de sintetizar toxina depende de fatores genéticos e nutricionais.[3,4] Apenas cepas lisogênicas para o prófago b, nas quais ocorre indução espontânea para o fago b, são capazes de sintetizar a toxina diftérica, na dependência da disponibilidade de ferro inorgânico no meio. Altas concentrações de ferro inibem a sua produção.[1,5,6]

A difteria apresenta distribuição universal e antes do advento da vacina a doença era responsável por elevadas taxas de morbimortalidade ao redor do mundo. Possui caráter endêmico, com epidemias esporádicas, particularmente em populações com baixa cobertura vacinal.[1,3,7-9] A introdução da vacinação em larga escala, nas décadas de 1940 e 1950, causou um grande impacto em sua incidência, tendo sido virtualmente eliminada em muitos países industrializados; entretanto, uma epidemia de grandes proporções em Estados da antiga União Soviética (Azerbaijão, Belarus, Casaquistão, Estônia, Letônia, Lituânia, Tajiquistão, Rússia, Uzbequistão), ocorrida no período de 1990 a 1994, colocou a difteria entre as doenças reemergentes de nosso tempo.[8-10,13] Nesses países, os biotipos do *C. diphtheriae* responsáveis pela epidemia foram o *gravis*, *mitis* e *intermedius*.[11] No Brasil ocorrem os mesmos biotipos, com predomínio do *intermedius* a partir de 2010[11] (Tabela 339.1).

Nas comunidades não vacinadas e naquelas com baixas taxas de cobertura vacinal, a doença predomina entre as crianças; todavia, onde as crianças são rotineiramente imunizadas, os eventuais surtos epidêmicos ocorrem entre adultos, particularmente naqueles inadequadamente ou não imunizados, de baixa condição socioeconômica e que vivem em ambientes aglomerados.[3,8–10] É importante salientar que a difteria não é mais uma doença própria da infância e ocorre mesmo em pessoas completamente vacinadas.[3,4,11] No Brasil, o controle da difteria ocorreu, principalmente, na década de 1990, apesar da vacinação em larga escala ter sido implantada pelo Programa Nacional de Imunização no início dos anos 1970.[3,11] O número de casos de difteria no Brasil vem decrescendo progressivamente: de 640 casos notificados em 1990 houve queda para 56 em 1999; em 2000 foram registrados 58 casos, em 2001 foram 32, em 2002 foram 49, em 2003 foram 11, em 2004 foram 17 casos, em 2005 foram 18 casos e, em 2006 apenas nove casos de difteria no país.[3,11,12] Apesar da tendência constante de queda da incidência e da mortalidade que vem sendo observada em todas as faixas etárias, a letalidade apresentou um aumento nos últimos anos: de 2000 a 2004 era em torno de 11% e em 2005 e 2006 passou para 22%, o que pode estar relacionado à própria diminuição do número de casos, suspeição diagnóstica tardia, qualidade da assistência e acesso aos serviços de saúde deficientes e consequente piora do prognóstico.[3,11,12]

Tabela 339.1 Países com difteria endêmica.

Região	Países
Américas	Bolívia, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Equador, Haiti e Paraguai
Ásia/Pacífico Sul	Bangladesh, Butão, Burma (Myanmar), Cambodja, China, Índia, Indonésia, Laos, Malásia, Mongólia, Nepal, Paquistão, Papua-Nova Guiné, Filipinas, Tailândia e Vietnam

Oriente Médio	Afganistão, Irã, Iraque, Arábia Saudita, Síria, Turquia e Iêmen
Europa	Albânia, Armênia, Azerbaijão, Belarus, Estônia, Geórgia, Casaquistão, Quirgistão, Letônia, Lituânia, Moldóvia, Rússia, Tajiquistão, Turquemenistão, Ucrânia e Uzbequistão

World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases monitoring system: 2009 global summary. Geneva: WHO; 2009. Disponível em: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2011_Full.pdf. Acessado em 09/04/2015.

Embora o número de casos tenha declinado, a doença permanece endêmica em muitos estados brasileiros, particularmente na região Nordeste.[8] É provável que o acúmulo de indivíduos susceptíveis (não vacinados ou aqueles cuja imunidade evanesceu ao longo do tempo) associado à circulação do bacilo (veiculado em portadores assintomáticos ou com úlceras cutâneas) proporcione condições para a manutenção da endemia ou mesmo de surtos epidêmicos esporádicos[8,9] (Figuras 339.1 e 339.2).

Em geral, quando a cobertura vacinal aumenta, a incidência da doença diminui e vice-versa. Por exemplo, quando caiu a cobertura vacinal nos países que se tornaram independentes da antiga União Soviética, a partir de 1990, houve um aumento de casos de difteria entre 1993 e 1997 (Figura 339.3).

O ser humano é o único reservatório conhecido do bacilo e sua transmissão ocorre por meio de gotículas de secreção respiratória durante a fala, tosse ou espirros ou, mais raramente, por meio de fômites, alimentos e objetos contaminados.[3,4,7,13,14] A transmissibilidade varia de duas a quatro semanas nos casos não tratados e de 24 a 48 horas nos submetidos à antibioticoterapia eficaz.[4,7,13,14] Uma vez aderidos à mucosa respiratória (eventualmente à mucosa genital, ocular ou à superfície lesada da pele) os bacilos lisogenados podem iniciar a produção de uma exotoxina, após um período de incubação de um a seis dias (até dez dias).[3,4,7,11,13] A toxina, excretada pela bactéria como cadeia polipeptídica única, com peso molecular (PM) aproximado de 63.000, é clivada pela ação da tripsina no fragmento B (PM de 32.000) responsável pela adsorção à membrana da célula e no fragmento enzimaticamente ativo A (PM 24.000), responsável pela penetração celular e interferência na síntese proteica.[4-7,14] O fragmento ativo promove a clivagem enzimática do *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) com subsequente liberação de uma forma inativa da enzima responsável pela transferência do aminoácido do RNA à cadeia polipeptídica, interrompendo a síntese proteica.[4,5,6,7,14] A toxina atua localmente, determinando necrose tissular e resposta inflamatória, com quantidade crescente de células inflamatórias e epiteliais, fibrina e hemácias (constituindo a pseudomembrana), e atua também a distância, veiculada pelos vasos linfáticos e corrente sanguínea. Particularmente susceptíveis são as células dos tecidos cardíaco, nervoso e renal.[5,15] A dose letal para humanos é estimada em 0,1 mg/kg de peso.[5]

Quadro clínico

As manifestações clínicas da difteria dependem da condição imune do hospedeiro, do local da infecção e da presença e quantidade de toxina produzida localmente e distribuída pela circulação sistêmica.[1,4,5,7,13] De acordo com a localização anatômica da infecção, a doença pode ser classificada em nasal, amigdaliana, faríngea, laríngea, laringotraqueal, conjuntival, genital, cutânea ou mista, quando mais de um local anatômico é simultaneamente acometido.[4,7,8,12,13] O quadro clínico, de início inespecífico, é constituído de febre baixa, anorexia e mal-estar. Na forma faringoamigdaliana, a mais comum, desenvolve-se em um a dois dias uma faringite e, na dependência do estado imune do hospedeiro, uma pseudomembrana aderente e um acentuado comprometimento do estado geral, com prostração, palidez e taquicardia, em contraste com a ausência de febre elevada e de calafrios. A membrana apresenta tipicamente um aspecto consistente e homogêneo e uma coloração que vai do branco-acinzentado ao cinza-enegrecido, na dependência da quantidade de sangue nela contido.[15] Os bordos são nítidos e a tentativa de removê-la causa sangramento.[15] A linfadenopatia cervical é variável e em alguns casos graves é tão intensa e associada ao edema de tecidos adjacentes, que confere a aparência de "pescoço de touro".[4] A presença de dor de garganta acentuada e de febre elevada deve alertar para a coinfecção com outras bactérias, como *Streptococcus pyogenes*, detectado em cerca de 20 a 30% das ocasiões.[3,4,13] Nas formas mais graves da doença pode ocorrer colapso cardíaco e respiratório, com desenvolvimento para coma e morte, já na primeira semana de evolução; nas formas menos graves, após um período de recuperação inicial, as complicações cardíacas e neurológicas podem aparecer nas

semanas subsequentes.[4,7,11,13]

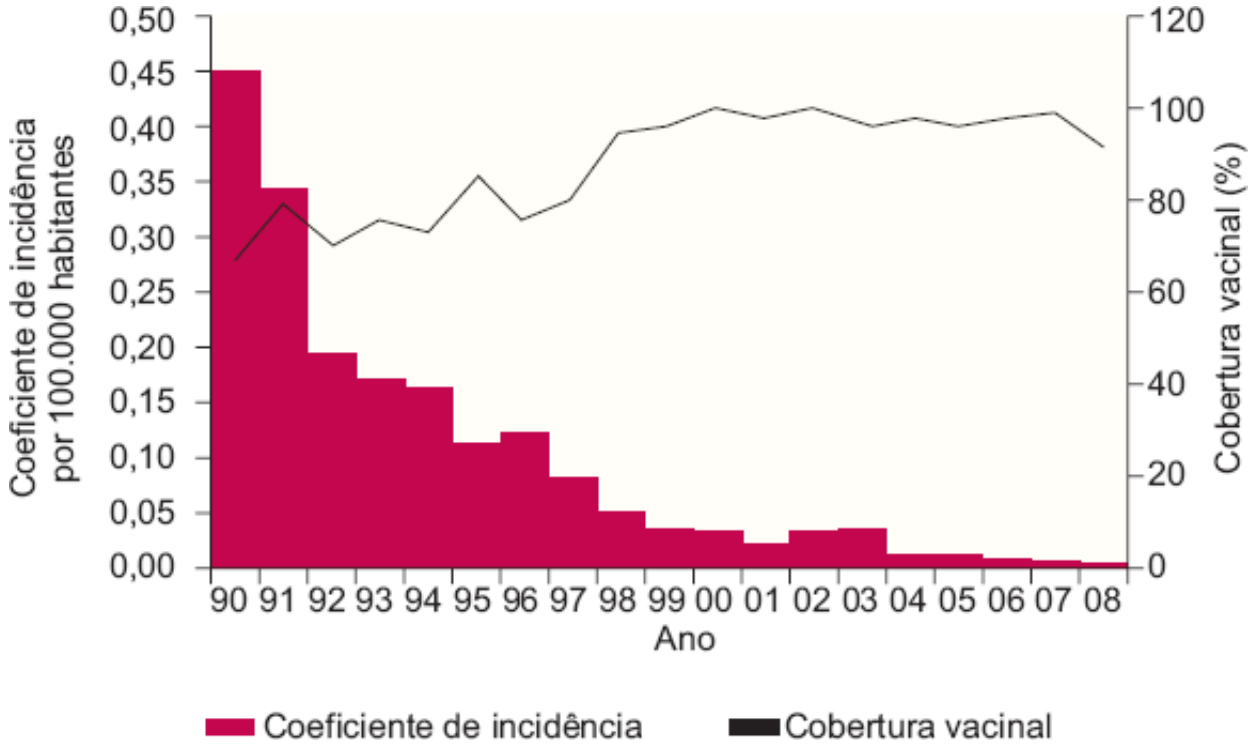

Figura 339.1 Coeficiente de incidência da difteria e cobertura vacinal pela DTP. Brasil, 1990-2008. (Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. 2009. Disponível em http://www.prosaude.org/publicaçoes/guia/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf Acessado em 08/03/2012.)

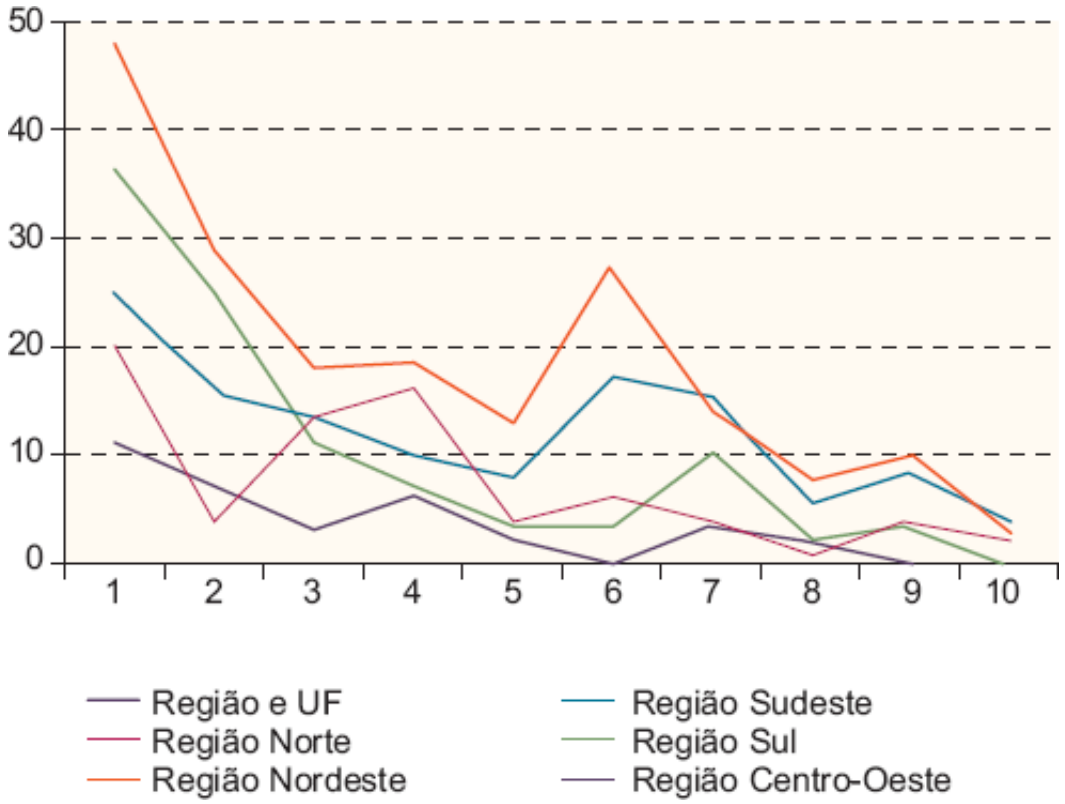

Figura 339.2 Casos confirmados de difteria. Brasil e grandes regiões, 1997-2006. (Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. 2009. Disponível em http://www.prosaude.org/publicaçoes/guia/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf Acessado em 08/03/2012.)

A forma nasal, uni ou bilateral, é bem menos comum (2% dos casos) e predomina em lactentes.[1] Caracteriza-se clinicamente pela presença de coriza serossanguinolenta, posteriormente mucopurulenta e fétida, que causa escoriação por onde escorre, nas narinas e no lábio superior. A difteria laríngea ocorre em 25% dos casos, particularmente nas crianças abaixo de quatro anos, e constitui, em 3/4 deles, uma extensão da forma faríngea.[1] As

manifestações clínicas, inespecíficas quanto à etiologia, denunciam o acometimento laríngeo com tosse seca, rouquidão, estridor inspiratório e tiragem respiratória de intensidade variável. Na forma laríngea pura a quantidade de toxina produzida e disseminada é pequena; contudo, mesmo casos leves, com pouca toxemia, podem apresentar morte súbita por obstrução respiratória em decorrência do deslocamento da pseudomembrana.[4,7] A forma cutânea da doença pode instalar-se sobre uma lesão prévia, como ferida cirúrgica, impetigo, eczema ou picada de inseto ou começar como uma vesícula ou pústula que ao romper progride como úlcera rasa, única ou múltipla, medindo poucos milímetros a alguns centímetros de diâmetro, com bordos bem definidos e base revestida pela pseudomembrana.[15] Ocorre mais frequentemente nas extremidades expostas dos membros e predomina em regiões de clima quente.[15] Apesar da baixa ocorrência, representa uma importante fonte de contaminação entre as pessoas.[4,7]

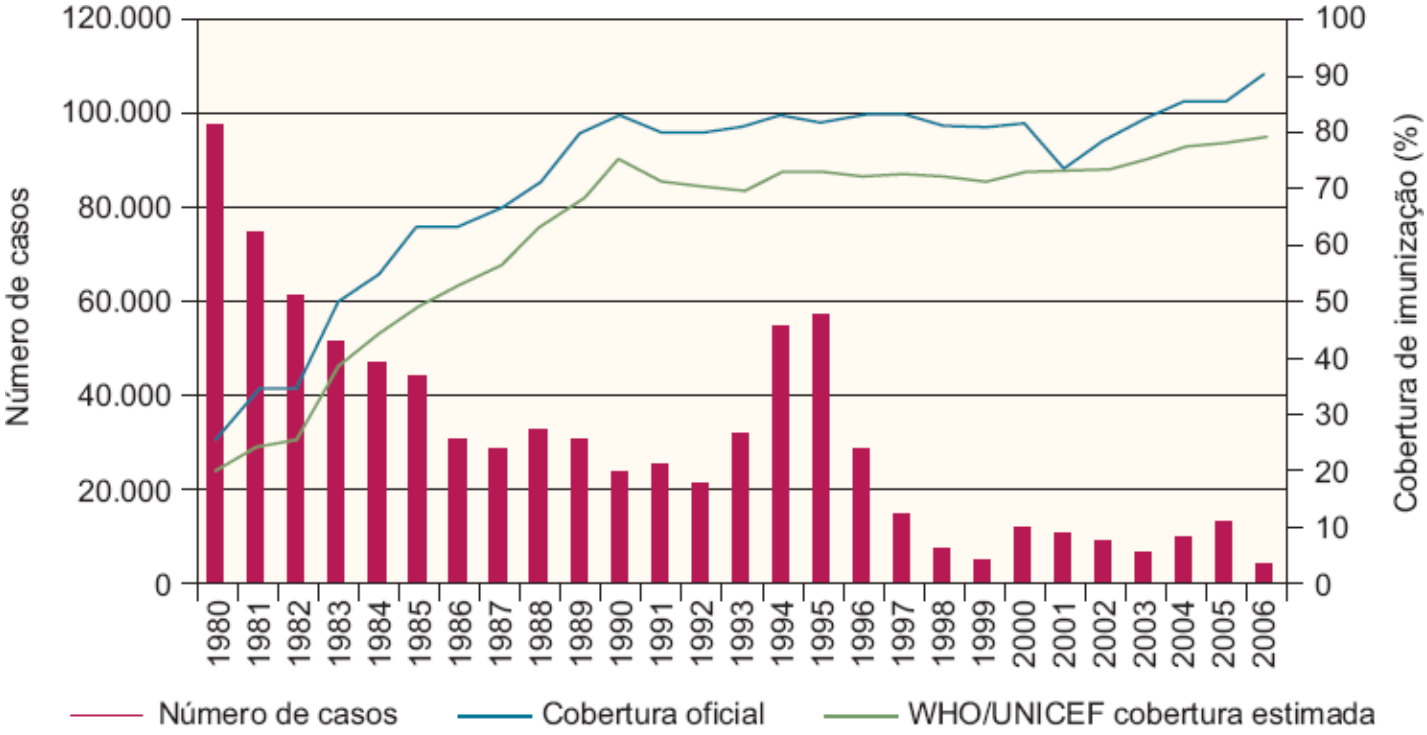

Figura 339.3 Coeficiente de incidência da difteria global anual e cobertura vacinal pela DTP. 1980-2006. (Fonte: WHO VACCINE. Preventable diseases: monitoring system. 2007 Global Summary Immunization, Vaccine and Biologicals. World Health Organization.)

Diagnóstico

O diagnóstico da difteria, para fins terapêuticos, deve ser baseado nas manifestações clínicas, dada a ausência de método laboratorial que forneça o diagnóstico imediato e o elevado risco que a demora no início do tratamento representa ao paciente.[4,7,13,14] Entretanto, a confirmação diagnóstica requer o isolamento do bacilo e a demonstração de sua toxigenicidade.[2] O espécime clínico deve ser constituído de esfregaço coletado sob a membrana e encaminhado para processamento em meio de transporte apropriado.[2] No laboratório, mediante o alerta para a etiologia, o material deve ser semeado em placas de ágar sangue e em meios de cultura seletivos, como o de Loeffler (crescimento em oito a dez horas) e o ágar telurito (identificação de colônias em 15 a 24 horas), que inibe o crescimento de contaminantes.[2] O esfregaço de colônias crescidas nos meios de cultura proporciona o aspecto característico de letras chinesas, em decorrência da disposição dos bacilos em ângulos agudos entre si;[8,12,13] entretanto, a bacterioscopia do material obtido diretamente de espécimes clínicos não constitui um método diagnóstico confiável, com muitos resultados falsos, positivos e negativos.[2] Os bacilos recuperados devem ser testados para produção de toxina em cobaias ou por meio do teste de difusão de Elek, que consiste na documentação *in vitro* da precipitação da toxina (proveniente da colônia suspeita) com a antitoxina (impregnada em fitas de papel-filtro) na superfície de placa de gel. O resultado é obtido em 48 a 72 horas.[2] Testes mais rápidos e seguros para subtipagem molecular do bacilo (ribotipagem, eletroforese em campo pulsado, eletroforese enzimática multilocular) e detecção da toxigenicidade (reação em cadeia da polimerase, contraimunoeletroforese) têm sido propostos.[1,2,5]

As doenças que em geral podem ser confundidas com a difteria são sinusite, adenoidite, sífilis congênita e presença de corpo estranho (forma nasal); faringoamigdalite estreptocócica, mononucleose infecciosa,

faringoamigdalite herpética, angina de Vincent (forma faringoamigdaliana); laringite estridulosa, laringite ou laringotraqueíte aguda de etiologia viral, epiglotite aguda, abscesso faríngeo ou retrofaríngeo, aspiração de corpo estranho, papiloma, hemangioma ou linfangioma de laringe (forma laríngea).[2,7,13]

As complicações da difteria podem ser decorrentes da infecção local pelo bacilo diftérico, da presença e disseminação da toxina, da presença física da membrana e, também, do emprego do soro antidiftérico. A farigoamigdalite estreptocócica complica cerca de 20 a 30% das formas faríngeas e os antibióticos empregados para o tratamento da difteria também erradicam o estreptococo.[3,13] Lactentes jovens com forma laríngea podem evoluir rapidamente com oclusão respiratória pela membrana diftérica e morte por sufocação.[7,14]

A miocardite pode acometer formas leves, nas quais sua presença auxilia a confirmação etiológica da doença, ou formas graves, particularmente quando o emprego do soro foi retardado. Constitui a principal causa de morte da doença e manifesta-se clinicamente em 10 a 30% dos casos, apesar de alterações enzimáticas e ao eletrocardiograma (ECG) serem detectadas em até 80% dos pacientes.[7] Em geral aparece durante a segunda semana da doença e, mais raramente, nos primeiros dias (formas graves, com choque hemodinâmico refratário) ou até seis semanas depois.[3,13,16-18] O exame histológico evidencia edema, congestão, infiltração mononuclear, degeneração gordurosa e, posteriormente, fibrose intersticial.[15] A degeneração gordurosa do miocárdio, que pode ser detectada já nas fases iniciais da doença, parece decorrer da ação da toxina na atividade da carnitina, com consequente redução da betaoxidação dos ácidos graxos nas mitocôndrias e acúmulo da triglicerídeos no citosol.[7,12,19,28] As manifestações clínicas habituais são taquicardia ou bradicardia, pulsos arrítmicos e finos, abafamento de bulhas, aparecimento de sopros e, eventualmente, sinais de insuficiência cardíaca congestiva e de choque cardiogênico.[20] A presença e gravidade da cardite podem ser avaliadas pelo ECG, ecocardiograma e marcadores bioquímicos de lesão miocárdica.[20,21] Os sinais mais comumente observados ao ECG são as alterações da repolarização ventricular (alargamento do segmento ST), de voltagem do complexo QRS, de ritmo (taquicardia ou bradicardia sinusal, extrassistolia atrial, fibrilação atrial, extrassistolia ventricular, ritmo ventricular aberrante e fibrilação ventricular) e de condução (bloqueio de primeiro grau, dissociação atrioventricular, bloqueio de ramo).[7,13,16-18] Representam sinais proeminentes de mau prognóstico alterações sugestivas de infarto do miocárdio (forma pseudocoronariana, ao ECG), dilatação, espessamento da parede e depressão da função do ventrículo esquerdo (ao ecocardiograma), relação entre as isoenzimas 1 e 2 da desidrogenase lática maior que 1 (DHL1/DHL2 > 1)[20] e níveis de CPK-MB acima de 20 mg/ℓ.[21]

O acometimento neurológico, detectado em aproximadamente 20% dos casos (até 75% das formas graves)[15] é decorrente da desmielinização segmentar das raízes espinais posteriores e bainhas de mielina dos nervos periféricos e manifesta-se clinicamente como síndrome motora bilateral simétrica, de recuperação completa. Os pares cranianos costumam ser acometidos mais precocemente (nos casos graves, já na primeira semana) e os nervos periféricos mais tardiamente.[15,22] Caracteristicamente há, a partir da terceira semana, paralisia do palato mole (voz anasalada, regurgitação nasal e dificuldade de deglutição), paralisia ocular intrínseca (visão borrada e dificuldade de acomodação) ou extrínseca (estrabismo). A paralisia diafragmática (nervo frênico) e a dos membros inferiores (com hipomotilidade, perda da força muscular, hiporreflexia profunda e hiperproteinorraquia, o que a torna praticamente indistinguível da síndrome de Guillain-Barré)[22] costumam ocorrer mais tardiamente, a partir da quinta semana de evolução.[15,22]

Outras complicações bem menos frequentes, decorrentes da ação da toxina, são a disfunção de suprarrenais (adinamia, hipotensão, hipoglicemia e hiperpotassemia), rins (discretas alterações em sedimento urinário, mas raramente insuficiência renal) e fígado, e o desenvolvimento de síndrome hemolítico-urêmica e púrpura plaquetária.[7,15]

Tratamento

A difteria é uma doença potencialmente letal e necessita de assistência médico-hospitalar imediata. O tratamento específico da infecção e da doença consiste, respectivamente, no emprego do antibiótico e do soro antidiftérico. O soro é de origem heteróloga (equina) e deve ser aplicado sempre em ambiente apropriado para identificação e combate às eventuais reações potencialmente fatais, como o choque anafilático. Por neutralizar apenas a fração ainda livre da toxina, deve ser administrado o mais precocemente possível, por via endovenosa e em aplicação única, cuja dose depende da localização e tamanho da membrana, do grau de toxemia do paciente e da duração da

doença.[24,26] O teste de sensibilidade para proteína heteróloga deve ser sempre realizado antes do emprego do soro e o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde[29] consiste na aplicação de 0,1 mℓ da diluição 1:100 do soro em solução salina, por via intradérmica, na face anterior do antebraço (Tabela 339.2).

Como teste controle, é recomendada a aplicação de 0,1 mℓ da solução fisiológica, simultaneamente, na face anterior do mesmo antebraço, por via intradérmica. O aparecimento, em 15 a 30 minutos, de pápula eritematosa com diâmetro de pelo menos 5 mm maior do que o da reação do teste controle constitui uma resposta positiva e o paciente deverá ser dessensibilizado, antes de receber a dose plena do soro.[29] Um esquema disponível consiste na aplicação sequencial, por via intradérmica, de 0,1 mℓ de diluições 1:10.000, 1:1.000, 1:100 e 1:10 do soro e, finalmente, na aplicação intravenosa de 0,1 mℓ do soro não diluído. Não havendo reação, decorridos pelo menos 20 minutos de cada aplicação, a dose total do soro, em diluição 1:20 com solução glicosada ou fisiológica, pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa (preferencial), em velocidade máxima de 15 gotas por minuto.[13] A ocorrência de eritema (área igual ou maior que 10 mm) após as aplicações cutâneas e de instabilidade hemodinâmica e desconforto respiratório, após a intravenosa, exige a retomada do esquema, com administração de doses mais diluídas. A anafilaxia, uma vez diagnosticada, requer manuseio adequado imediato. Os casos leves, com urticária, prurido e angioedema, podem ser tratados com anti-histamínicos (prometazina [Fenergan®] na dose de 0,5 mg a 1,0 mg/kg [máximo de 25 mg], IM) ou epinefrina (Adrenalina® 1:1.000, na dose de 0,01 mℓ/kg [máximo de 0,3 mℓ], SC, repetida a cada 20 minutos, se necessário). Os casos graves, com espasmo de laringe e instabilidade hemodinâmica (síncope, cianose e palidez de extremidades, diminuição da intensidade dos pulsos e da perfusão periférica, taquicardia, hipotensão arterial) devem receber oxigênio (por cateter nasal, máscara ou cânula traqueal), epinefrina (Adrenalina® 1:1.000 diluída a 1:10.000, na dose de 0,1 mℓ/kg, IV) e infusão rápida de solução fisiológica.[25,26]

Tabela 339.2 Calendário de Vacinação do Ministério da Saúde do Brasil. Calendário Básico de Vacinação da Criança até os 4 anos.

Idade	Vacina	Dose	Doenças a serem protegidas
Ao nascer	BCG-ID	Única	Formas graves de tuberculose
	Hepatite B	1ª	Hepatite B
1 mês	Hepatite B	2ª	Hepatite B
2 meses	Tetravalente (DTP* + Hib)	1ª	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções pelo Hib
	VOP (oral contra pólio)	1ª	Poliomielite
	VORH (oral de rotavírus humano)	1ª	Diarreia e desidratação por rotavírus
	Pneumocócica conjugada10	1ª	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças pelo pneumococo
3 meses	Meningocócica conjugada C	1ª	Doença invasiva por meningococo C
4 meses	Tetravalente (DTP + Hib)	2ª	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções pelo Hib
	VOP (oral contra pólio)	2ª	Poliomielite
	VORH (oral de rotavírus humano)	2ª	Diarreia e desidratação por rotavírus
	Pneumocócica conjugada 10	2ª	Pneumonia, otite, meningite e

			outras doenças pelo pneumococo
5 meses	Meningocócica conjugada C	2ª	Doença invasiva por meningococo C
6 meses	Hepatite B	3ª	Hepatite B
	VOP (oral contra pólio)	3ª	Poliomielite
	Tetravalente (DTP + Hib)	3ª	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções pelo Hib
	Pneumocócica conjugada 10	3ª	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças pelo pneumococo
9 meses	Febre amarela	Inicial	Febre amarela (em áreas endêmicas)
12 meses	Tríplice viral (SRC)	1ª	Sarampo, rubéola e caxumba
	Pneumocócica conjugada 10	Reforço (R)	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças pelo pneumococo
15 meses	Tríplice bacteriana (DTP)	1º R	Difteria, tétano e coqueluche
	VOP (oral contra pólio)	R	Poliomielite
	Meningocócica conjugada C	R	Doença invasiva por meningococo C
4 anos	Tríplice bacteriana (DTP)	2º R	Difteria, tétano e coqueluche
	Tríplice viral (SRC)	2ª	Sarampo, rubéola e caxumba

Fonte: Ministério da Saúde: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21462. Acessado em 08/03/2012. *DTP+Hib (conjugada): administrada aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo entre as doses de 60 dias (mínimo de 30 dias). São indicados dois reforços: o primeiro aos 15 meses de idade e o segundo reforço aos 4 (quatro) anos. A idade máxima para administrar esta vacina é aos 6 anos, 11 meses e 29 dias. Diante de um caso suspeito de difteria, avaliar a situação vacinal dos comunicantes. Para os não vacinados menores de 1 ano iniciar esquema com DTP+Hib; não vacinados na faixa etária entre 1 e 6 anos, iniciar esquema com DTP. Para os comunicantes menores de 1 ano com vacinação incompleta, deve-se completar o esquema com DTP+Hib; crianças na faixa etária de 1 a 6 anos com vacinação incompleta, completar esquema com DTP. Crianças comunicantes que tomaram a última dose há mais de 5 anos e que tenham 7 anos ou mais devem antecipar o reforço com dT.

O soro antidiftérico é apresentado sob a forma líquida, em ampolas de 5 mℓ e 10 mℓ, contendo 5.000 UI, 10.000 UI ou 20.000 UI, dependendo do laboratório produtor. A dose, eminentemente empírica, varia de 20.000 UI a 40.000 UI para formas leves (nasal, faríngea leve e laríngea) e 40.000 UI a 80.000 UI para formas graves (faríngea e aquelas com duração acima de 48 horas).[24,26] Doses maiores, de 100.000 UI a 120.000 UI, podem ser empregadas para formas tóxicas mais graves[11,13,25] e, doses menores, de 20.000 UI, para a forma cutânea da difteria.[4,11,25] Para o tratamento (e erradicação da infecção) o antibiótico de escolha é a penicilina cristalina, na posologia de 100.000 U/kg/dia, IV, 6/6h, substituída assim que possível pela forma procaína, na dose de 50.000 U/kg/dia (máximo de 1.200.000 U/dia), IM, em uma ou duas tomadas ao dia, até completar dez a 14 dias. Pacientes alérgicos à penicilina podem receber eritromicina, na dose de 50 mg/kg/dia (máximo de 2g/dia), VO, de 6/6h, por dez a 14 dias. Drogas alternativas incluem amoxicilina, clindamicina, fluorquinolonas, rifampicina e os novos macrolídios azitromicina e claritromicina.[4,11] A erradicação do bacilo deve ser documentada pela obtenção de duas a três culturas negativas, com intervalos não inferiores a 24 horas, após o término do tratamento.[13]

O tratamento de suporte inclui repouso no leito nas primeiras duas a três semanas, com atenção especial para hidratação, nutrição e fisioterapia respiratória. A traqueostomia deve ser indicada precocemente nos pacientes com a forma laríngea e manifestações importantes e/ou progressivas de obstrução respiratória. Diante da suspeita de difteria, é necessária a realização de ECG e determinação do nível sérico de marcador bioquímico de lesão cardíaca

(isoenzima da creatinofosfoquinase sérica [CPK-MB], por exemplo) à admissão e ao final da segunda semana.[3,7,13] Uma vez detectada a presença de miocardite, o repouso absoluto deve ser estendido, a monitorização cardíaca intensificada e suas complicações rapidamente reconhecidas e tratadas. Em presença de bloqueio atrioventricular total ou parcial, um marca-passo externo pode ser instalado e mantido durante o período de maior risco.[13,16-18] Os digitálicos devem ser evitados nos casos de cardite diftérica, devido à elevada relação risco/benefício; contudo, quando empregados, a dose (da digoxina) não deve ultrapassar 5 mg/kg/dia.[7] Pacientes com choque cardiogênico devem ser tratados agressivamente, com aminas vasoativas e monitorização hemodinâmica invasiva, em ambiente de UTI. A paralisia do palato ou da faringe pode requerer alimentação por sonda e a diafragmática pode exigir intubação traqueal e ventilação mecânica.

O emprego de corticoide é controverso[4,7] e tem sido recomendado para diminuir a incidência de miocardite (1 a 1,5 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas)[4] e, principalmente, nos casos com obstrução respiratória, com a finalidade de evitar a traqueostomia (dexametasona na dose de ataque de 0,6 mg/kg, seguida de 0,2 mg a 0,4 mg/kg/dia, 6/6h).[7]

Conforme já considerado, a toxina diftérica exerce um efeito lesivo sobre a síntese proteica, incluindo as carreadoras de carnitina.[19] O emprego de carnitina exógena, recomendada por alguns autores,[8,14,19] baseia-se no efeito protetor, demonstrado em cobaias e em cultura de células, particularmente quando administrada até o quarto dia após a exposição à toxina diftérica.[7] Em humanos, o emprego da droga nos primeiros dias da doença, antes da manifestação clínica da cardite, resultou em menor incidência e gravidade da miocardite.[7,12,19,28] A dose é de 100 mg/kg/dia, em duas a três tomadas, por quatro dias, de uma solução da DL carnitina a 10%.[7,12] O produto deve ser preparado por manipulação, já que não é disponível comercialmente no país.

Frente a uma suspeita clinicoepidemiológica, o caso deve ser imediatamente notificado à Secretaria de Saúde, que irá providenciar nos doentes a confirmação clínica e/ou laboratorial e, nos positivos, internação em isolamento respiratório (precaução com gotículas) por 14 dias e até obtenção de duas culturas negativas, com intervalo de 24 horas entre elas, após a interrupção do antibiótico. Nos comunicantes íntimos serão providenciados a identificação, investigação vacinal e vacinação seletiva imediata, a pesquisa do estado de portador (cultura do esfregaço nasal e faríngeo) e o acompanhamento clínico para identificação de casos secundários.[3,11,12] De acordo com a Portaria SVS/MS nº 5 de 21 de fevereiro de 2006, Anexo I, todo caso de difteria é de notificação obrigatória às autoridades locais de saúde.[3] Deve-se realizar a investigação epidemiológica em até 48 horas após a notificação, avaliando a necessidade de adoção de medidas de controle pertinentes. A investigação deverá ser encerrada até 60 dias após a notificação. A unidade de saúde notificadora deve utilizar a ficha de notificação/investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, encaminhando-a para ser processada, conforme o fluxo estabelecido pela Secretaria Municipal de Saúde. Um surto de difteria deve ser notificado em até 24 horas à Secretaria Municipal de Saúde – SMS, por serviço telefônico. Caso a SMS e/ou SES não disponham de infraestrutura, principalmente nos finais de semana, feriados e período noturno, a notificação deverá ser feita à Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS pelo Disque-Notifica 0800-644-6645, por meio de mensagem de correio eletrônico enviada ao endereço notifica@saude.gov.br ou, diretamente pelo *site* da Secretaria de Vigilância em Saúde, no endereço www.saude.gov.br/svs.

A imunidade humoral contra a doença pode ser adquirida passivamente, por meio de anticorpos maternos (proteção clínica de lactentes, principalmente nos dois primeiros meses de vida) e do soro antidiftérico (duração aproximada de duas semanas) ou adquirida ativamente, em decorrência da infecção (com ou sem doença) e pelo emprego de vacinas.[1,7] A prevenção da doença (e não da infecção) é baseada fundamentalmente na imunização ativa, que induz anticorpos da classe IgA e IgG.[1] O esquema primário consiste na aplicação de três doses da DTP no primeiro ano de vida, aos dois, quatro e seis meses, e de dois reforços, aos 15 meses e entre os quatro e seis anos. Os reforços subsequentes devem ser aplicados a cada dez anos (com a dT). O esquema primário em indivíduos não vacinados, acima de sete anos, deve ser realizado com a aplicação de três doses da dT com intervalo de dois meses, seguidas de reforços a cada dez anos.[27] Como a doença pode não conferir imunidade permanente, os convalescentes devem ser vacinados após a alta hospitalar.[3] O estado imune do hospedeiro pode ser averiguado por meio de testes sorológicos e pela prova cutânea de Schick; entretanto, não possuem valor diagnóstico da doença, pois os resultados demoram dias.[13] A prova é realizada com a injeção de 0,1 mℓ de 1/50 da toxina padrão, por via intradérmica, na face anterior do antebraço e, diante de uma reação inflamatória local (área de eritema e enduração maior que 10 mm) entre o terceiro e quinto dia, o resultado é considerado positivo e o indivíduo, susceptível. Esta reação positiva

deve ser diferenciada daquela que acontece entre 48 e 72 horas, em decorrência de eventual hipersensibilidade à proteína heteróloga. Para diferenciá-las pode ser realizado um teste controle simultâneo, por meio da administração de 0,1 mℓ da toxina inativada pelo aquecimento a 70ºC por cinco minutos, por via intradérmica, no outro antebraço.[11,13]

Os comunicantes íntimos identificados como portadores assintomáticos do bacilo podem receber dose única de penicilina benzatina (600.000 U para os indivíduos com peso abaixo de 30 kg e 1.200.000 U para os acima de 30 kg) ou penicilina procaína na dose de 50.000 U/kg/dia (máximo de 1.200.000 U/dia) em uma ou duas tomadas diárias, por quatro dias, ou eritromicina (50 mg/kg/dia [máximo de 2 g/dia], VO, 6/6h, por sete a dez dias). Drogas alternativas incluem amoxicilina, clindamicina, fluorquinolonas, rifampicina e os novos macrolídios azitromicina e claritromicina.[4,7,11-14] Aqueles portadores previamente vacinados devem receber uma dose de reforço (dT nos maiores de sete anos), caso a última dose tenha sido aplicada há mais de cinco anos; nos não imunizados, esta primeira dose deve ser seguida pelas adicionais (ver esquema vacinal primário anteriormente). É aconselhável iniciar a profilaxia com antibiótico nos indivíduos não vacinados, que tenham tido contato muito íntimo com o caso índice, antes mesmo da obtenção do resultado das culturas.[4,14]

A letalidade, que nos casos tratados situa-se ao redor de 5 a 10%, pode atingir 20 a 60% nas formas cardíacas mais graves[16,18] e até 30 a 50% nos não tratados.[3,11] O desenvolvimento de complicações tóxicas está relacionado com a quantidade de toxina absorvida, isto é, com a localização/extensão da pseudomembrana e com o retardo no início do emprego do soro específico, e com o estado imune do paciente.[3] São indicadores de mau prognóstico o estado de susceptível à doença, a demora na instituição do soro específico, a presença de formas muito graves (pescoço taurino, miocardite precoce, insuficiência renal) e a presença de manifestações hemorrágicas. Casos adequadamente tratados a partir do primeiro dia de doença apresentam menores taxas de letalidade (cerca de 1%), em relação aos tratados tardiamente, a partir do quarto dia (20%).[1,4]

Capítulo 340

Coqueluche

Glacus de Souza Brito, Marisa Rosimeire Ribeiro e Adriana P. de Lira Marques

Introdução

A coqueluche (tosse comprida), ou *pertussis*, é uma infecção bacteriana respiratória altamente contagiosa causada pela *Bordetella pertusssis*, um bacilo gram-negativo.

A primeira descrição conhecida de surto de coqueluche foi feita por Guillaume De Baillou, que descreveu uma epidemia ocorrida em Paris no verão de 1578, mas foi isolada em cultura pela primeira vez em 1906, por Bordet e Gengoi. A epidemia afetou primariamente lactentes e crianças e resultou em alta mortalidade. Em inglês, o termo *whooping cough* significa tosse convulsiva e descreve o esforço respiratório prolongado, intenso, que ocorre após o paroxismo da tosse.

Por todo o mundo, a coqueluche continua sendo uma importante causa de morte em crianças, principalmente nas não imunizadas. Nos últimos anos a *pertussis* (coqueluche) tem causado importantes epidemias, acometendo adolescentes e adultos jovens com significativo impacto econômico, mesmo em nações desenvolvidas e com altos índices de vacinação infantil.

Etiologia

A coqueluche é causada, na maior parte das vezes, pela *Bordetella pertussis,* um cocobacilo gram-negativo, pequeno, imóvel, pleomórfico com crescimento em cultivo no meio Bordet-Gengou (ágar-glicerina-batata-sangue).

Existem outras etiologias menos frequentes para a síndrome da tosse coqueluchoide, como *Bordetella parapertussis,* e outras menos frequentes ainda, como a *Bordetella bronchiseptica,* que infecta roedores, gatos e outros animais. Esses organismos são diferenciados da *Bordetella pertussis* pela necessidade da presença de antígenos espécie-específicos e produção de enzimas para seu crescimento. Por causa da estrutura de ácido desoxirribonucleico (DNA) desses dois organismos ser essencialmente equivalente à da *Bordetella pertussis,* esses três organismos podem ser subespécies ativas da mesma bactéria.

O adenovírus também pode ser responsável por quadros clínicos semelhantes aos provocados pela *Bordetella pertussis,* aparecendo, algumas vezes, associado a ela.

Hoje são reconhecidos 17 subtipos *de Bordetella pertussis,* e em um estudo de biologia molecular em Taiwan foram identificadas 114 cepas, e sua prevalência varia com as condições de imunidade coletiva da população, ou seja, grau de vacinação, sendo os mais prevalentes os sorotipos 1, 2 e 3. Existe grande variabilidade entre diferentes regiões e países. Infecção anterior ou imunização podem atenuar a doença, mas não conferem imunidade duradoura. Não há diferenças antigênicas e genéticas entre as cepas e nem diferenças de cepas de crianças e adultos.

Epidemiologia

Bordetella pertussis tem como seu único hospedeiro o homem. A transmissão ocorre por meio de gotículas provenientes da via respiratória, expelidas durante a fase de tosse ou por fômites (formas extremamente raras). A *pertussis* é altamente contagiosa: os contactantes domésticos são contaminados em 90% dos casos e as taxas de transmissão em escolas estão entre 50 e 80%. A *pertussis* é uma doença endêmica com picos epidêmicos ocorrendo a cada 2 a 5 anos. A ampla vacinação e consequente redução da doença não parecem alterar esse intervalo, sugerindo uma circulação endêmica desse organismo na população. A *pertussis* ocorre em qualquer idade, sendo

que lactentes são mais suscetíveis nas primeiras semanas ou meses de vida, com mortalidade muito elevada neste período. A taxa de incidência é alta em indivíduos não imunizados. A taxa de mortalidade caiu desde o início do século 20 em decorrência da melhoria das terapias de suporte.

A vacinação de rotina contra *pertussis* tem diminuído significativamente a incidência, mas não elimina o patógeno, sendo ainda importante causa de morbidade em adolescentes e adultos jovens. Tem-se demonstrado a eficácia da vacina contra formas graves e clinicamente importantes da doença, no entanto, estudos demonstram que pessoas vacinadas podem apresentar a doença, ainda que de forma branda. Tem sido observado um aumento de *pertussis* em adolescentes e adultos jovens.

Em todo mundo, 90% dos casos de *pertussis* ocorrem em países desenvolvidos. A incidência é de 30 a 50 milhões de casos anuais e cerca de 300 mil mortes, especialmente em crianças não imunizadas.

A doença ressurgiu em países como a Finlândia, onde a vacina tem sido utilizada há 50 anos. Estudos revelaram que cepas finlandesas perderam 7 dos 49 genes localizados em 1 dos 4 *loci,* sugerindo que a bactéria usa deleção gênica como estratégia para se adaptar às populações imunizadas. Durante um surto em pessoas imunizadas na Finlândia, o nível de ataque confirmado laboratorialmente de *pertussis* (por 100.000) ocorreu em 317 crianças até 4 anos, 1.838 crianças entre 4 e 6 anos e 2.535 crianças entre 7 e 15 anos de idade.

Pertussis ocorre em adulto em todas as idades, muitos dos quais foram vacinados ou apresentaram a doença no passado.

Em muitas infecções de adolescentes e adultos, os sintomas são leves ou mesmo ausentes, e os casos são mais identificados na presença de um surto. Estudos sorológicos durante surtos demonstraram infecções assintomáticas ou quadro clínico indistinguível de doença viral leve do trato respiratório superior entre pessoas previamente imunizadas. Está claro que adultos infectados são responsáveis pela transmissão domiciliar da doença para lactentes e crianças não imunizadas.

Patogênese

Atual conhecimento dos componentes da *Bordetella pertussis* e suas ações permitem a construção de uma hipótese razoável da coqueluche humana. A transmissão ocorre quando a bactéria de pacientes sintomáticos é transportada pelo ar e atinge o epitélio ciliado respiratório suscetível do hospedeiro. A aderência da *Bordetella pertussis* ao epitélio respiratório é necessária para a patogênese da coqueluche. A *Bordetella pertussis* supera a defesa imune da mucosa do trato respiratório superior e causa a doença em indivíduos sadios. O organismo se liga fortemente às células ciliadas por meio de várias adesões. Embora a toxina *pertussis* e a hemaglutinina filamentosa sejam proteínas de ligação, fímbrias, a pertactina (PRN) ou proteína da membrana externa e a BrkA (*Bordetella resistance to killing antigen*) participam desse processo muito bem. A bactéria não invade mais do que as camadas epiteliais do trato respiratório, mas a toxina *pertussis* entra na corrente sanguínea e exerce efeitos biológicos sistêmicos. A toxina *pertussis*, a adenilciclase e BrkA têm marcantes efeitos na função imune do hospedeiro. A adenilciclase induz a produção de altos níveis de monofosfato de adenosina cíclico, rompendo as funções dos vários tipos de células do sistema imune. A toxina *pertussis* inibe a quimiotaxia das células fagocitárias dentro dos locais da inflamação, e a BrkA protege a bactéria contra o ataque do sistema do complemento. Citocinas traqueais e toxinas dermonecróticas estão provavelmente envolvidas no dano do epitélio traqueobrônquico, sendo, portanto, características da doença.

Embora essa sequência possa explicar as manifestações da *pertussis*, a patogênese da encefalopatia como complicação clínica da doença persiste incerta. Mecanismos patogênicos incluem: anorexia secundária ao paroxismo grave, distúrbios metabólicos, hipoglicemia ou hemorragias pequenas.

A toxina *pertussis* é uma proteína composta por 5 subunidades ligadas de forma não covalente (S1-S5), com formato de tipo proteína AB. O componente A, composto pela subunidade S1, é enzimaticamente ativo, sendo responsável pela toxicidade. O componente B consiste nas subunidades S2-S5, que formam uma unidade não tóxica que se liga à membrana celular. A atividade da S1 inibe uma subclasse de trifosfato de guanosina-proteína de ligação (proteína G) que é essencial para a sinalização transmembrana e, portanto, certos tipos de funções celulares mediadas por receptor. A engenharia genética tem sido utilizada para substituir um ou dois aminoácidos-chave dentro da subunidade S1 enzimaticamente ativa, resultando em uma forma estável não tóxica de toxina *pertussis* que pode ser usada como imunógeno seguro.

Descrição clínica

O período de incubação da *pertussis* varia de 7 a 10 dias, mas pode chegar a 3 semanas. O início é insidioso, e é comum dividir o curso em três estágios:

- Fase catarral: a *pertussis* começa com sintomas indistinguíveis dos de uma infecção do trato respiratório viral de pequena intensidade. A febre é em geral baixa. A tosse no início é intermitente e à noite. Sinais precoces sugestivos são lacrimejamento e enantema conjuntival. Dura de 1 a 2 semanas
- Fase paroxística: após 7 a 14 dias do início a tosse fica mais frequente, e, depois paroxística. Em um paroxismo típico ocorre uma série de 15 a 20 crises de tosse de intensidade crescente e depois uma inspiração profunda, criando uma inspiração ruidosa do ar. Um tampão mucoso normalmente é expelido, e logo após vem o vômito. Os paroxismos podem ocorrer tão frequentemente quanto a cada 30 min e são acompanhados de sinais de pressão venosa aumentada, como edema periorbital, conjuntivas bastante ingurgitadas, hemorragias, petéquias, particularmente em torno da testa e epistaxe. Durante a crise, a criança pode ficar cianótica até que ocorra o grito da inspiração ruidosa. Essa fase pode durar de 2 a 4 semanas
- Fase convalescente: o paroxismo torna-se menos frequente e menos intenso, o vômito cessa e ocorre recuperação lenta. A convalescença requer de 4 a 12 semanas.

Em lactentes menores de 6 meses de vida, os paroxismos e respiração ruidosa geralmente estão ausentes; as principais manifestações podem ser acessos de asfixia e episódios de apneia. As manifestações clínicas em adolescentes e adultos em geral são menos graves que em crianças.

Do ponto de vista epidemiológico, é fundamental a definição de caso de *pertussis*, para que as incidências em diversos locais e momentos possam ser comparadas, e estudos de eficácia de vacina tenham parâmetros objetivos de avaliação. Nesse sentido, um comitê da Organização Mundial da Saúde (OMS), Global Pertussis Initiative, estabeleceu uma definição de caso com o objetivo de referenciar os programas de vigilância epidemiológica em *pertussis* (OMS, 2000):

- Definição clínica: pessoa com tosse por pelo menos 2 semanas e pelo menos um dos sintomas a seguir:
  - Crise paroxística de tosse (ataque de tosse de difícil interrupção)
  - Guincho inspiratório (inspiração ruidosa e prolongada)
  - Vômito imediatamente após a tosse sem outra aparente causa
- Definições de laboratório: isolamento de *Bordetella pertussis,* ou detecção de sequência genômica por reação em cadeia de polimerase (PCR) ou sorologia positiva em duas amostras
- Confirmação clínica: é o caso clínico que se encontra dentro dos critérios de definição clínica, mas não foi possível a confirmação laboratorial
- Confirmação laboratorial: é o caso clínico que se encontra dentro dos critérios de definição clínica e é confirmado laboratorialmente.

Complicações

A principal causa de morte na coqueluche é a pneumonia, tanto primária quanto causada por outras bactérias ou vírus. Raramente ocorrem pneumotórax e o enfisema intersticial. Também pode ocorrer otite média. O vômito recorrente pode levar a alcalose metabólica ou a desnutrição. As principais alterações do sistema nervoso central podem resultar de anoxia cerebral ou de hemorragias consequentes à elevada pressão venosa. Raramente, ocorre degeneração cortical, mas a patogênese exata da encefalopatia é desconhecida. Meningite serosa com linfocitose liquórica pode ocorrer.

Diagnóstico

O diagnóstico requer alto grau de suspeita e é fundamental que seja precoce para evitar a disseminação da doença entre a população mais vulnerável (crianças e adultos jovens).

As técnicas laboratoriais para identificação de *Bordetella pertussis* existem há aproximadamente um século. O meio de cultura específico para *Bordetella pertussis* foi originariamente descrito em 1906, e o primeiro uso da

soroaglutinação para diagnóstico de *pertussis* foi publicado em 1916.

O agente etiológico responsável por uma doença infecciosa é geralmente determinado por cultura de organismo, detecção de antígenos produzidos pelo organismo ou pela mensuração da resposta imune por meio de estudos sorológicos.

O organismo pode ser detectado na nasofaringe do paciente com *pertussis* no início da doença, quando os sintomas são similares àqueles de um resfriado comum.

Diagnóstico bacteriológico

Cultura

A cultura da *Bordetella pertussis* da nasofaringe de pacientes sintomáticos é evidência da doença durante o estágio catarral, sendo mais sensível nas 2 primeiras semanas de doença.

Culturas obtidas após 21 dias de tosse provavelmente não serão capazes de detectar os de microrganismos. A coleta de material deve ser realizada em rinofaringe posterior. Fatores que reduzem a sensibilidade do exame incluem: o uso de antibióticos, tempo prolongado até entrega de material no laboratório, coleta inadequada e tempo de doença.

Estudos sobre a eficácia de vacinação sugerem que indivíduos imunizados tenham índices menores de cultura positiva que os pacientes não imunizados.

Detecção de antígenos

Fluorescência direta de anticorpos e reação em cadeia de polimerase

Um fator limitante da sorologia (fluorescência direta de anticorpos) é que as amostras devem ser seriadas para comparação das fases aguda e de convalescença. A coleta nos intervalos adequados é dificultada se há retardo no diagnóstico e coleta de primeira amostra em tempo inadequado, reduzindo sua sensibilidade (Tabela 340.1).

Mais recentemente, ensaios com PCR foram desenvolvidos para a identificação da sequência gênica da *Bordetella pertussis* em secreções respiratórias. Embora a bactéria não possa mais ser cultivada após 5 dias de terapia, a PCR pode permanecer positiva por várias semanas. A PCR tem sido atualmente o método mais usado em investigações de surtos e confirmação de casos *de Bordetella pertussis,* embora possam ocorrer falso-positivos.

Tabela 340.1 Avaliação comparativa dos meios diagnósticos para confirmação laboratorial de infecção por *Bordetella pertussis*.

Meios diagnósticos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Cultura	15,2	100	100	87,5
PCR	93,5	98,2	82,8	92,4
FDA	52,2	98,2	82,4	92,4

PCR = reação em cadeia de polimerase; FDA = fluorescência direta de anticorpos.

Diagnóstico sorológico

Os testes sorológicos usados para medir anticorpos séricos para a *Bordetella pertussis* incluem fixação de complemento, testes de aglutinação, neutralização de toxina e ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*).

Desses testes, o ELISA é o usado com mais frequência, com fácil realização e ainda pode detectar classes de imunoglobulinas G e A (IgG e IgA) específicas. Outra vantagem do ELISA é que anticorpos séricos contra antígenos específicos da *Bordetella pertussis* podem ser realmente titulados; por exemplo, IgG e IgA para toxina *pertussis* e hemaglutinina filamentosa são associados nos ensaios. Após 4 semanas de sintomas, é o método de

escolha. Uma limitação para realização e resultados desses testes é a mesma da proteína de fase aguda (PFA), que depende da coleta de duas amostras seriadas em tempos adequados para observação da elevação dos títulos. Em crianças com menos de 3 meses, a fraca resposta sorológica limita a utilização desse teste.

Tratamento e profilaxia

Se houver suspeita clínica suficiente, o tratamento com antibiótico deve ser iniciado mesmo antes de confirmação com exames. A melhora do paciente será mais rápida se o tratamento for iniciado precocemente, na fase catarral.

Os macrolídios são muito eficazes na erradicação da *B. pertussis* da nasofaringe. Azitromicina pode ser usada por 5 dias (500 mg/dia em dose única no primeiro dia, seguidos de 250 mg/dia durante mais 2 a 5 dias em adultos e 10 mg/kg/dia em dose única por 5 dias [com dose máxima diária de 500 mg] em crianças) ou claritromicina por 7 dias (500 mg 2 vezes/dia em adultos e 15 mg/kg/dia divididos em 2 doses em crianças).

Em adultos que não toleram macrolídios, sulfametoxazol-trimetoprima (800 mg 2 vezes/dia durante 14 dias) é uma alternativa aceitável. Azitromicina e claritromicina são mais estáveis que eritromicina no pH ácido do estômago, com melhor biodisponibilidade e posologia melhor. Azitromicina parece não afetar o sitema enzimático do fígado (p. ex., o sistema do citocromo P450), mas não deve ser usada em pacientes com antecedente de hepatite colestática. A claritromicina e a eritromicina inibem o citocromo P450 e seu uso concomitante com outras medicações por ele metabolizadas pode elevar os níveis séricos da medicação, causando toxicidade, incluindo alargamento do intervalo QT e morte súbita. A sensibilidade da *B. pertussis* às fluoroquinolonas *in vitro* tem sido demonstrada, mas não há dados que suportem seu uso.

Não há medicações sintomáticas eficazes para a tosse, que se deve provavelmente à redução de células ciliadas devido à toxina da bactéria, levando ao espessamento das secreções da nasofaringe. Drogas do tipo atropina e similares são contraindicadas por dificultarem a remoção de secreção pulmonar.

O isolamento domiciliar ou hospitalar dos casos suspeitos e a profilaxia antibiótica são importantes medidas de prevenção. Menores de 7 anos devem ser afastados das atividades escolares e creches até que tenham recebido no mínimo 5 dias de terapia ou profilaxia e os menores de 6 meses devem ser hospitalizados.

A terapia pós-exposição nos contatos assintomáticos é idêntica à utilizada para tratamento e deve ser feita em contactantes domiciliares e outros contactantes próximos, pessoas com esquema vacinal incompleto e profissionais de saúde com elevado risco ou exposição conhecida. A profilaxia reduz, mas não elimina o risco de *pertussis*.

A vacinação em crianças é altamente eficaz na prevenção. A vacina celular de *pertussis* é combinada com difteria e toxoide tetânico. A eficácia da vacina acelular (DaPT, *diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis)* é de 70 a 90%. A vacina acelular contém também toxoide tetânico e difteria. Todas as vacinas contêm sais de alumínio como adjuvante e timerosal como conservante. Todas são estocadas em 2 a 8°C, não podem ser congeladas e o vencimento ocorre após 18 meses. A vacina é administrada por via intramuscular na face anterolateral da coxa ou, se necessário, no deltoide (dose de 0,5 mℓ).

Em lactentes e crianças, é administrada aos 2, 4 e 6 meses de vida, com reforço aos 15 a 18 meses, e outro aos 4 a 6 anos. A American Academy of Pediatrics indica vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP, *diphtheria, tetanus and pertussis)* mesmo para prematuros com 2 meses de idade, pois não foi identificado aumento de eventos cardiovasculares após a vacinação de crianças nessas condições.

Para imunização em adultos, a vacina acelular é segura e imunogênica e tem menos efeitos adversos. Porém a eficácia é prejudicada por alguns fatores, tais como: a possibilidade de quadros semelhantes à tosse comprida produzida pela *Bordetella pertussis* serem também produzidos por outros agentes microbianos, e a análise da conversão sorológica não ser um bom método para avaliar a sua eficácia, pois a presença dos anticorpos antipertússis detectados no soro não refletem o estado imunitário.

Atualmente, existem algumas contraindicações para administrar a vacina para *pertussis*, como anafilaxia, doença neurológica não controlada e encefalopatia, apesar de a incidência de encefalopatia após injeção ser incerta e também de não estar claro se a vacina pode causar lesões neurológicas permanentes.

Considerar precauções e não contraindicações: febre elevada (40,5°C) dentro de 48 h após vacina, sem outra causa identificada, episódio hipotônico-hiporresponsivo dentro de 48 h após vacinação, choro inconsolável e persistente durante 3 h ou mais, ocorrendo dentro de 3 dias, com ou sem febre.

História familiar de eventos adversos para vacinas ou alergia à vacina não é contraindicação para receber vacina acelular para *pertussis*.

A vacina para *pertussis* pode ocasionar febre, vermelhidão e dor local.

O prognóstico da coqueluche é diretamente relacionado com a idade. Em crianças maiores tem bom prognóstico, porém em lactentes de pouca idade há risco de morte e encefalopatia.

Perspectivas futuras

Estratégias mundiais têm sido implementadas segundo recomendações do Global Pertussis Initiative. Estudos de impacto econômico vêm demonstrando no Canadá e em outros países que uma dose de reforço com a vacina tríplice acelular tem reduzido a incidência da doença em adolescentes e adultos jovens e, com isso, elevado a imunidade e reduzindo as fontes de infecção para crianças recém-nascidas ainda não vacinadas, nas quais há maiores índices de complicações e óbitos. Estudos de biologia molecular têm colaborado no conhecimento da compatibilização antigênica para composição de vacinas com perfil antigênico de novas cepas circulantes.

Capítulo 341

Tétano

Nilton José Cavalcante

Etiologia

O tétano é doença imunoprevenível (previnível por vacinas e imunoglobulinas) causada pela ação da exotoxina (tetanospasmina) produzida por *Clostridium tetani*, bacilos gram-positivos anaeróbios, esporulados, móveis por ação de cílios, medindo 4 a 10 micras e que se multiplicam em condições de baixo potencial de oxirredução. Os bacilos podem ser isolados especialmente no solo contaminado com fezes de animais, materiais putrefatos e vegetais (2 e 49,9%), em água putrefata, material enferrujado, fios de categute ou agulhas não esterilizados corretamente, no intestino e fezes de animais e humanos, inclusive recobrindo a pele de humanos sadios como lixeiros (53,3%) e operários de pedreira (20%). Desta forma, pode-se explicar sua inoculação em diferentes soluções de continuidade, tais como ferimentos, mordeduras, queimaduras, uso de drogas injetáveis, aspiração de líquidos em indivíduos salvos de afogamento e até em pacientes com tungíase (*Tunga penetrans*). A pesquisa de *C. tetani* em material de ferida não permite distinção entre colonização e infecção e não é recomendada para diagnóstico de tétano (positividade inferior a 30%).

Entre os principais fatores identificados para ocorrência de tétano estão a aplicação de substâncias no cordão umbilical para neonatos e a contaminação de ferimentos com adição de teia de aranha, lamas, fezes de animais, pó de ervas, picumã, fumo queimado, óleo vegetal, entre outros produtos contaminados com bacilos para tétano acidental. Outros fatores relacionados com a ocorrência de tétano neonatal foram: parto domiciliar, mãe iletrada. Mesmo assim, em quase 10% dos pacientes com tétano acidental não é identificado o foco ou porta de entrada.

Importância epidemiológica

A palavra *tétano* é de origem grega (em latim *tetanus*) e significa rigidez. A rigidez e os espasmos musculares são, em conjunto, os principais sinais da doença infecciosa, não contagiosa denominada tétano. A primeira citação em humanos ocorreu há 3.500 anos no Egito (Papiro de Edwin Smith, 1.500 a.C.). Há também relatos de casos entre hindus (600 a.C.), chineses (400 a.C.) e gregos (Hipócrates 460 a 370 a.C.).

A preocupação em combater o tétano cresce em países em desenvolvimento, o que pode ter contribuído para queda no número de casos em muitos países. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em conjunto com UNICEF, propuseram um esforço mundial para reduzir o número de casos de tétano neonatal, o que ocorreu também para o tétano acidental, como pode ser identificado na Figura 341.1. No mesmo gráfico, observa-se que na medida em que aumenta a cobertura vacinal reduzem-se os números de casos de tétano.

O Brasil também sofreu redução de casos em todas as regiões do país, como se pode depreender das informações presentes nas séries históricas do Ministério da Saúde (ver Figura 341.1) e da OMS. No entanto, continuamos com problemas para confirmação dos casos notificados e de subnotificação.

A queda no número de casos de tétano ocorreu em países que obtiveram maior cobertura vacinal de jovens, o que se acompanhou de tendência de deslocamento da curva de incidência de tétano acidental para faixas etárias mais elevadas. Este fato também tem sido atribuído à queda nos níveis séricos de anticorpos protetores contra o tétano com o progredir da idade. Gergen *et al*. encontraram queda acentuada nos níveis séricos destes anticorpos na população dos EUA, sendo considerados adequados em 87,7% das crianças entre 6 e 11 anos e em 27,8% dos adultos acima de 70 anos. Tudo isto permite-nos concluir que há necessidade de doses periódicas de reforço.

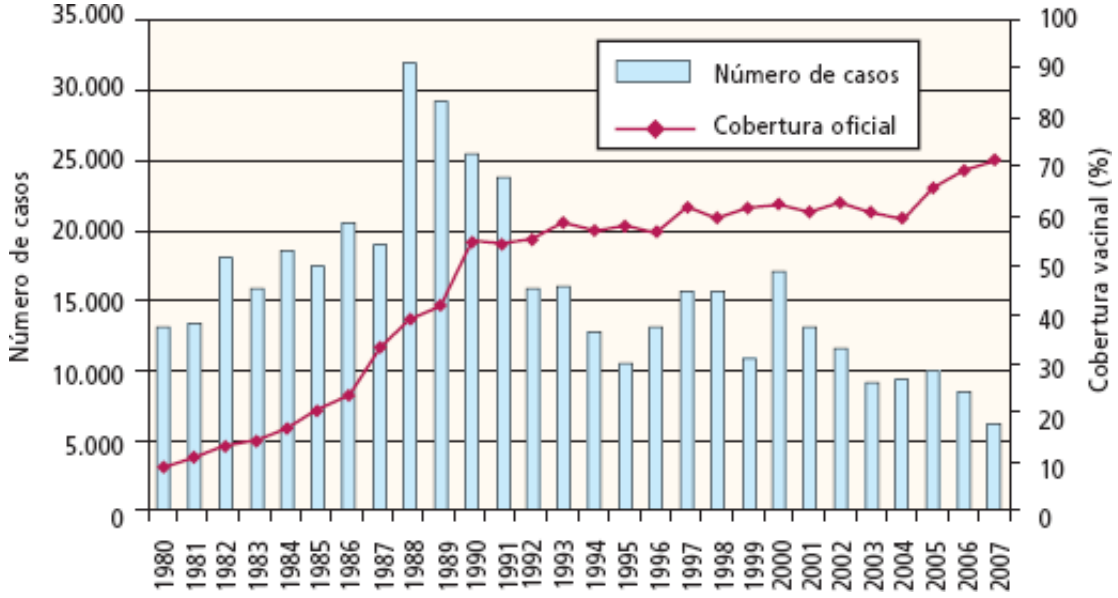

Figura 341.1 Notificação de casos de tétano no mundo, entre 1980 e 2010 e correlação com a cobertura vacinal com vacina antitetânica.

No Brasil, em 2010, foram notificados 312 casos de tétano acidental (maior número em estados do Nordeste) e 7 casos de tétano neonatal. Têm sido relatados menos que 40 casos/ano de tétano acidental no estado de São Paulo nos últimos 8 anos e há mais de 10 anos que não são notificados casos de tétano neonatal. O programa de imunização do Ministério da Saúde tem referência de que 41% das mulheres que fazem acompanhamento pré-natal tinham sido vacinadas contra tétano.

Conceição, estudando amostra representativa da população do município de São Paulo, observou queda significativa no título de anticorpos contra tétano em pessoas acima de 50 anos de ambos os sexos. Adicionalmente, Conceição observou que para aqueles indivíduos perguntados sobre quando receberam o reforço da vacina antitetânica que responderam "não se lembrar da data", houve nítida correlação com títulos baixos (não protetores).

Considerando a possibilidade de clientes não conhecerem sua real situação vacinal, Vicar realizou testes de anticorpos antitétano em 200 pacientes em uma unidade de emergência e encontrou 32% (64) negativos, havendo pessoas que achavam estar protegidas e foram negativas e vice-versa, pessoas que achavam não estar protegidas e possuíam anticorpos antitétano.

Quanto à distribuição por sexo, o predomínio de casos em pessoas do sexo masculino tem sido atribuído à maior exposição dos mesmos e ao melhor acompanhamento pré-natal, quando são realizados reforços vacinais nas gestantes.

Finalmente, ocorreu aumento de notificações de tétano entre usuários de drogas injetáveis (UDI). O CDC refere que, no período de 1987 a 1997, no estado americano da Califórnia, 40% (27) dos casos de tétano ocorreram entre UDI. Há inclusive relato de óbito por tétano em paciente usuário de drogas intravenosas que possuía títulos protetores de anticorpos contra toxina tetânica. O CDC ressalta que as recomendações propostas pelo CDC-1997 para redução na transmissão de HIV entre UDI não eram efetivas contra esporos do tétano, o que foi corrigido.

Aspectos fisiopatológicos e clínicos

As manifestações clínicas do tétano são decorrentes da ação da tetanospasmina, cuja produção é mediada por plasmídio. A tetanospasmina é sintetizada pelo *C. tetani* como polipeptídio inativo de cerca de 151 kDa. A toxina é liberada a partir de bactérias lisadas e é ativada por clivagem proteolítica em uma cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa), unidas por uma única ponte dissulfeto. As cadeias pesadas possuem dois domínios, a saber: N-terminal, onde se localiza a região necessária para translocação da toxina e o C-terminal, que contém a região para ligação à célula. Na cadeia leve está a sequência necessária para sua atividade "protease zinco-dependente". Os alvos são um grupo de proteínas requeridas para ancoragem e fusão de vesículas sinápticas em membranas plasmáticas pré-sinápticas, possivelmente os gangliosídios GT1. A inibição de neurônios inibitórios por tetanospasmina pode ser relacionada com o bloqueio de fusão das vesículas sinápticas contendo celubrevina. A celubrevina é uma proteína de membrana que existe em qualquer célula humana e poderia ser o receptor para a

região C-terminal da tetanospasmina. Inicialmente, a toxina liga-se a receptores na membrana pré-sináptica de neurônios motores alfa, migrando por transporte vesicular retrógrado à medula espinal na velocidade de 75 a 250 mm/dia. A disseminação da toxina também ocorre por via sanguínea e linfática. A toxina age sobre os neurônios motores e interneurônios inibitórios. Após clivagem da sinaptobrevina-2 e da proteína de membrana associada à vesícula nos neurônios há redução na liberação de glicina e de ácido gama-aminobutírico (GABA). Isto permite contratura muscular e paralisia espástica. Esta excitação no arco reflexo da medula, sem modulação dos reflexos leva a aumento do tônus muscular, rigidez e espasmos.

A presença da toxina tetânica ou de sua cadeia leve estimula a resposta de linfócitos T CD4 e T CD8, relacionados, respectivamente, às respostas no contexto dos complexos principais de histocompatibilidade (MHC) II e I. Enfim, a toxina tetânica é também importante estimulante da resposta de linfócitos auxiliadores e de linfócitos supressores e/ou citotóxicos. Tudo isto a torna uma excelente opção adjuvante para outras vacinas.

A possibilidade de transporte retrógrado do fragmento C do tétano acoplado a fatores neurotróficos também é importante campo de estudos, substituindo carreadores virais no tratamento de doenças neurodegenerativas como Parkinson e esclerose lateral amiotrófica.

O tétano é doença sistêmica que se apresenta com espasmos musculares progressivamente mais frequentes e intensos, cujas consequências são graus variáveis de acometimento neuromuscular, respiratório, cardiovascular, endócrino e autônomo, renal, hematológico, ósseo e psicológico.

O intervalo de tempo transcorrido entre a exposição e o início dos sintomas e sinais de tétano tem sido denominado período de incubação; enquanto o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira crise espástica tem sido denominado período de progressão. Estes períodos são importantes fatores prognósticos de tétano utilizados classicamente em diferentes índices específicos, como o de Veronesi *et al.* e o de Bleck apresentados nas Tabelas 341.1 e 341.2, respectivamente.

A apresentação clínica inicial mais frequente é de hipertonia e contraturas localizadas dos masseteres (trismo), que quando sustentadas produzem uma face de riso sardônico característico do tétano (*risus sardonicus*). Os espasmos podem progressivamente acometer a musculatura paravertebral (opistótono), abdominal e de membros, caracterizando o *tétano generalizado* descendente. O espasmo tetânico generalizado é extremamente doloroso e caracteriza-se por opistótono, flexão dos membros superiores e extensão dos membros inferiores. Outros pacientes cursam com contraturas localizadas no membro onde se encontra o foco de tétano, caracterizando o tétano localizado. O *tétano localizado* pode progredir para tétano generalizado e, neste caso, a progressão dos espasmos é classificada como ascendente. Há ainda o *tétano cefálico*, em que ocorre acometimento exclusivo do segmento cefálico, manifesto por trismo e sintomas decorrentes do acometimento de pares cranianos, principalmente o VII par craniano. O tétano cefálico é considerado grave devido ao risco de insuficiência respiratória de instalação abrupta por acometimento da musculatura da laringe, com risco iminente de morte por obstrução de vias respiratórias. À semelhança do tétano localizado, o cefálico também pode generalizar-se. Além dessas formas de apresentação, há o *tétano neonatal*, caracterizado por acometer crianças recém-nascidas. Pode cursar com febre e devido a contratura muscular, a criança pode apresentar dificuldades de sucção, choro excessivo, rigidez de nuca e/ou outros grupos musculares (abdominal, membros, trismo, opistótono), sialorreia (não deglute saliva), cianose e até convulsões. A letalidade é muito elevada.

Tabela 341.1 Classificação das formas clínicas do tétano.[5]

Parâmetros/classificação	Leve	Grave	Gravíssimo
Período de *incubação* (dias) – PI	> 10	< 10	< 10
Período de *progressão* (horas) – PP	> 48	< 48	< 48
Frequência dos *espasmos* (zero a ++++)	0 a +	++	++++
Hipertonia muscular (zero a ++++)	+	+++	++++
Disfagia (idem)	0	++	++++
Crises de apneia (idem)	0	+	++++
Insuficiência respiratória (idem)	0	+	++++

Resposta aos sedativos e músculo-relaxantes (idem)	Ótima	Regular	Má
Presença de *febre* (zero a ++)	0	+	++

Tabela 341.2 Índice de gravidade e prognóstico do tétano.[13]

Escore	Gravidade	Letalidade (%)
0 a 1	Leve	< 10
2 a 3	Moderado	10 a 20
4	Grave	20 a 40
5 a 6	Muito grave	> 50

Contar um ponto para cada um dos seguintes: período de incubação inferior a 7 dias; período de progressão inferior a 48 h; adquirido em queimaduras, cirurgia, fratura e aborto; usuário de drogas injetáveis; generalizado; temperatura superior a 40°C; taquicardia superior a 120 bpm.

Complicações

Entre os fatores clínicos que interferem diretamente no prognóstico do paciente com tétano destaca-se a disautonomia, caracterizada por súbitas flutuações na resistência vascular sistêmica, expressas por hipertensão arterial com taquicardia oscilando para hipotensão arterial e bradicardia, acompanhadas ou não de hipertermia, hipersecreção brônquica e sudorese profusa. Isto é decorrente de hiperatividade simpática e/ou parassimpática e ocorre, frequentemente, na segunda semana de doença. Vários autores correlacionam a ocorrência de disautonomia com maior incidência de complicações renais, coronarianas, respiratórias e maior letalidade.

Os pulmões são precoces e intensamente comprometidos em pacientes com tétano. Kryzhanovsky observou alterações ultraestruturais e microcirculatórias no tecido pulmonar de coelhos antes do aparecimento de espasmos, ainda no período de incubação. As complicações acometem tanto adultos como crianças recém-nascidas. Saltigeral *et al*. referiram que entre 44 crianças com tétano neonatal, 33 (75%) apresentaram complicações, sendo 12 (27,3%) pacientes com pneumonia e 11 (25%) com atelectasia.

Entre as complicações evolutivas do tétano que afetam o sistema respiratório podemos citar as alterações de parênquima pulmonar, atribuídas à ação da toxina tetânica, paresias e paralisias diafragmáticas, atelectasias, pneumotórax, tromboembolismo pulmonar, pneumonia, síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA).

Kloetzel e Monteiro observaram que essas disfunções respiratórias tendem a normalizar após 2 a 3 meses. Notaram ainda, redução na movimentação diafragmática que melhorou com 30 a 60 dias de evolução. Kryzhanovsky, em estudo experimental com coelhos, relatou que as alterações musculares foram mais intensas no décimo dia, desaparecendo quase completamente até o vigésimo dia após exposição à toxina tetânica.

As paresias e paralisias são decorrentes de disfunção importante do diafragma, caracterizado por diminuição ou ausência de mobilidade. A expressão radiológica é a elevação da hemicúpula afetada na radiografia simples de tórax e a redução de mobilidade à radioscopia ou ao ultrassom. As paralisias ocorrem, em média, com 6,4 dias após o início da doença, variando entre o primeiro e o trigésimo dias e após o quinto dia.

A atelectasia caracteriza-se por redução volumétrica do segmento afetado e subsequente retração de estruturas vasculares e/ou mediastino, redução dos espaços intercostais e elevação de hemicúpula diafragmática do lado afetado. As microatelectasias não são visíveis ao exame radiológico simples, mas são sugeridas por alargamento na diferença alveoloarterial de oxigênio. Nos pacientes com tétano as atelectasias podem ser atribuídas à associação de um ou mais dos seguintes fatores: hipoventilação decorrente de restrição ventilatória devido à hipertonia muscular; sedação excessiva em pacientes recebendo doses elevadas de benzodiazepínicos; administração de bloqueadores neuromusculares (BNM); obstrução por causa de acúmulo de secreções em vias respiratórias, obstrução esta que, muito frequentemente, está associada à gênese da pneumonia precoce.

O tromboembolismo pulmonar (TEP) deve ser considerado no diagnóstico diferencial em pacientes com episódios de hipoxemia ou dispneia súbitos, devendo-se excluir pneumotórax, atelectasia, edema cardiogênico, pneumonia e síndrome de desconforto respiratório agudo. O exame cintigráfico de ventilação-perfusão dos pulmões

permite um diagnóstico de probabilidade. Uma cintigrafia normal virtualmente afasta o diagnóstico de TEP. O diagnóstico de certeza é obtido pela visualização de trombo ou parada de fluxo na rede intravascular pulmonar, em estudos contrastados como a arteriografia pulmonar ou, mais recentemente, a angiotomografia. No que se refere aos pacientes com tétano, a incidência de TEP varia 0,9 a 14%. Contudo não foram observados, até o momento, fatores exclusivos do tétano envolvidos em sua gênese.

A síndrome de desconforto respiratório agudo foi inicialmente descrita, em 1967, por Ashbaugh *et al*. Caracteriza-se por padrão de dano alveolar difuso, frequentemente com edema por quebra da barreira alveolocapilar, além de acúmulo de neutrófilos polimorfonucleares. O caso de tétano cefálico pode evoluir com laringospasmo, disautonomia e SDRA. Contudo, apesar da regressão de disautonomia e de SDRA, a função pulmonar pode levar até 6 meses para normalizar. Udwadia *et al*. citaram que, entre os 37 pacientes com tétano estudados, ocorreu um óbito por SDRA que foi atribuída *per se* ao tétano, pois não havia outras causas possíveis. Entretanto, tal afirmação há que ser vista com cautela, uma vez que os pacientes com tétano estão sujeitos às frequentes complicações que ocorrem em UTI e diversas destas são conhecidos fatores predisponentes para SDRA.

A pneumonia hospitalar acomete de 25,6 a 100% dos pacientes com tétano, especialmente aqueles sob ventilação mecânica. Outras complicações associadas às pneumonias são a recorrência ou persistência de pneumonia, abscesso pulmonar, SDRA, derrame pleural, empiema, falência de múltiplos órgãos, entre outros.

As complicações pulmonares têm sido descritas ao longo dos anos como as principais complicações que levam à morte do paciente com tétano e houve, paralelamente ao progresso nos cuidados destas complicações, redução da letalidade.

Entre outras complicações, são descritas crises convulsivas devido a hipoxemia, distúrbios como desidratação e alterações hidreletrolíticas; lesões osteomusculares como fraturas de vértebras e deformidades torácicas decorrentes da hipertonia mantida; insuficiência renal, especialmente naqueles pacientes graves e com disautonomia.

Aspectos terapêuticos

O cuidado em pesquisar o foco, identificando a possível porta de entrada, realizando seu desbridamento e reexplorando-o sempre que necessário, é etapa fundamental no tratamento do paciente com tétano. O atendimento deve priorizar a manutenção das funções vitais e o bloqueio da toxina livre e de sua produção, o mais breve possível. Para neutralizar a toxina não ligada aos receptores, administra-se imunoglobulina antitetânica (humana ou heteróloga) em todos os pacientes. Em geral sua aplicação é dividida em parte perilesional (500 a 1.000 unidades) e as 4.000 a 4.500 restantes, aplicadas nos demais membros. Alguns autores propõem o uso de imunoglobulina por via intratecal nos pacientes com tétano com o intuito de reduzir complicações e por terem observado melhor evolução em suas casuísticas. A imunoglobulina e a vacina devem ser injetadas em diferentes topografias. O esquema básico vacinal consiste em três doses, sendo a primeira administrada à admissão, seguindo nas posteriores o calendário recomendado pela Comissão Nacional de Imunizações. Em recém-nascidos, a dose perilesional é de 250 a 500 UI e 1.000 a 2.500 UI nos demais locais.

O tratamento específico do tétano é realizado com penicilina ou metronidazol, por 7 dias. Bleck prefere usar metronidazol e justifica sua escolha tomando como base três aspectos, a saber: a penicilina tem ação antagonista ao GABA em neurônios corticais de coelho, o que poderia potencializar a ação da toxina tetânica e poderia reduzir a eficácia do diazepam; pacientes que receberam 500 mg de metronidazol administrado de 6 em 6 h VO apresentaram maior sobrevida e menor tempo de hospitalização que pacientes recebendo 1.500.000 unidades de penicilina procaína de 8 em 8 h IM; devido ao maior espectro da penicilina, esta teria maior pressão seletiva sobre a flora do paciente, permitindo a colonização por agentes mais resistentes e maior morbidade de infecção hospitalar. Entretanto, a penicilina ainda é amplamente utilizada em pacientes com tétano e há referência de que não há mudança na letalidade entre quem usou penicilina benzatina, penicilina cristalina e metronidazol. Outros antimicrobianos podem ser adicionados quando houver necessidade de ampliação de espectro para tratamento de outros agentes microbiológicos envolvidos, baseando-se em critérios clínicos e laboratoriais.

A intubação orotraqueal se faz necessária quando os espasmos laríngeos e/ou da musculatura respiratória comprometem as trocas gasosas. Imediatamente após intubação, indica-se a traqueostomia com o intuito de minimizar o estímulo do tubo orotraqueal nas vias respiratórias, o que poderia desencadear contraturas e permitir melhor higienização e cuidados da orofaringe.

O controle das crises espásticas no paciente com tétano baseia-se no relaxamento muscular. As opções terapêuticas mais adotadas são a infusão contínua de benzodiazepínicos associados ou não a sulfato de magnésio, sedativos (fenobarbital, hidrato de cloral, clorpromazina) e BNM quando as anteriores não obtiverem o controle desejado.

A infusão contínua de benzodiazepínicos permite o controle das crises espásticas em grande número de pacientes. O mecanismo de ação é a potencialização da ação de GABA em sistema nervoso. Há referência do uso de até 120 mg/kg/dia de diazepam em crianças. Em decorrência dos riscos de acidose metabólica adotou-se, no Hospital das Clínicas da USP, o limite de 10 mg/kg/dia de diazepam. No entanto, mesmo a administração de doses tão altas quanto 10 mg/kg/dia de diazepam pode falhar e ser necessária a utilização de BNM. Os BNM são infundidos por períodos prolongados, em geral de 7 a 10 dias. O brometo de pancurônio é o BNM não despolarizante mais utilizado. Em humanos, o pancurônio causa moderado aumento na pressão arterial, na frequência e no débito cardíaco. A administração de BNM requer sedação profunda, analgesia, e sua utilização tem sido associada a complicações, como a desconexão acidental do ventilador que acarreta hipoxemia e hipercapnia, maior ocorrência de atelectasias, infecções respiratórias e tromboembolismo pulmonar. Outras complicações descritas com o uso de BNM são as cardiovasculares como bradicardia (para o vecurônio, por exemplo), as neuromusculares como a miopatia aos esteroides, a síndrome pós-paralítica, a miopatia caquética e a polineuropatia de reanimação.

Outras medicações vêm sendo usadas para obter relaxamento muscular com relativo sucesso. Alguns autores referem como opções o uso de dantroleno, baclofeno e sulfato de magnésio na tentativa de evitar ventilação mecânica.

Para profilaxia da trombose venosa profunda e do tromboembolismo pulmonar administra-se heparina na dose de 5.000 unidades a cada 12 h em adultos, mais frequentemente indicado para adultos.

Os episódios de disautonomia acometem pacientes graves e têm sido relacionados com pior prognóstico. Discute-se ainda a possibilidade de uso de betabloqueadores (propranolol) ou alfabloqueadores (alprenolol). Outras alternativas, como a utilização de morfina ou anestésicos gerais, têm sido mais frequentemente empregadas.

Convém enfatizar que o sucesso no tratamento do paciente com tétano depende de toda a equipe de terapia intensiva. Desde o suporte técnico-administrativo-farmacêutico, pois gera um consumo adicional de diferentes medicamentos e recursos durante semanas. Da dedicação de toda Equipe de Enfermagem, que se esforçam nos cuidados e ações para minimizar a ocorrência de espasmos e outras complicações. Das Fisioterapias motoras e respiratórias, que desempenham suas ações precocemente visando à recuperação mais rápida. Do suporte nutricional adequado. Além da associação de diferentes especialidades médicas.

Apresentamos a seguir a sequência de pontos básicos no tratamento de pacientes com tétano:

- Neutralização de toxina com 5.000 unidades de imunoglobulina humana antitetânica, sendo 1.000 dessas administradas em torno da lesão. A dose para recém-nascido é pelo menos a metade, até 2.500, com 250 a 500 perilesionais
- Combate ao bacilo e a outras bactérias envolvidas na infecção, com penicilina (100.000 UI/kg/dia) ou metronidazol (30 mg/kg/dia), associadas ou não a outros antimicrobianos
- Desbridamento cirúrgico do foco, com administração de 1.000 unidades de imunoglobulina perilesional, com 30 min de antecedência
- Pesquisa sistemática de foco dentário e otológico, realizada pelos respectivos especialistas, e umbigo do recém-nato
- Heparina subcutânea como profilaxia para trombose. Isto não é rotina para recém-natos
- Relaxamento muscular com:
  - Benzodiazepínico (até 10 mg/kg/dia) em infusão contínua; e/ou
  - Sulfato de magnésio – dose de ataque de 70 mg/kg (4 a 5 g) em 30 min e manutenção de 2 g/h ($MgSO_4$ a 50% – 5 ampolas em 500 mℓ de SG 5% – infundir 42 mℓ/h) – metade da dose para pessoas com 60 ou mais anos de idade. Aumentar 0,5 g/h após 6 h se não reduzir espasmo (Obs.: 0,25 g/h, metade nos idosos). Atenção ao paciente com insuficiência renal pelo risco de toxicidade, monitorar ritmo cardíaco e pressão arterial, nível sérico de magnésio e demais eletrólitos, reflexo patelar e padrão respiratório (pode ocorrer depressão). Interromper se reflexo patelar ausente; e/ou
  - Bloqueadores neuromusculares (p.ex., pancurônio 0,04 a 0,1 mg/kg/dia)

- Tratamento de *suporte*, nutrição, infusão de líquidos, ventilação mecânica
- Tratamento das *complicações* infecciosas ou não, incluindo a confecção de prótese para proteção contra mordeduras de língua e manejo da disautonomia
- Vacinação antitetânica (3 doses)
- Fisioterapia precoce (associada ao controle dos espasmos).

Vacinas

Descombey, em 1924, conseguiu uma vacina capaz de proteger as pessoas contra o tétano. Com sua utilização houve redução do número de casos de tétano entre soldados de 2 a 12,5/1.000 feridos nas guerras da Crimeia, civil americana e Franco-Prussiana para 0,006/1.000 feridos na Segunda Guerra Mundial. A eficácia e segurança da vacina em prevenir o tétano têm sido comprovadas por diferentes autores. Nos EUA, por exemplo, houve queda de 3,9 casos de tétano por milhão de habitantes/ano, em 1947, para 0,15 caso por milhão de habitantes/ano em 1997. No Brasil, a queda foi de 2,8/100.000 habitantes/ano, em 1972, para 0,9/100.000 habitantes/ano, em 1992. Em São Paulo, a incidência foi reduzida de 0,47/100.000, em 1986, para 0,17/100.000, em 1999 (São Paulo, 1999). Apesar de haver possibilidade de ocorrência de casos de tétano em pessoas vacinadas, certamente a vacinação de todos, e em especial das gestantes, teve papel de destaque no controle e redução no número de casos de tétano, inclusive em recém-nascidos. Há mais de 10 anos estimava-se que a relação entre custo de tratamento para cada paciente com tétano fosse suficiente para aplicação de pelo menos 5 doses da vacina em 4.000 a 6.000 crianças, o que pode ser bem maior nos dias atuais, em que a terapia intensiva se tornou bem mais custosa.

Os esquemas de vacinação adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil incluem 3 doses iniciais com intervalos de 2 meses, seguidas por doses de reforço em intervalos diferentes para crianças e adultos. Em crianças as 3 doses iniciais são no primeiro ano (2, 4 e 6 meses), com 2 reforços aos 18 meses e 5 anos e demais reforços a cada 10 anos. Em adultos as 3 doses iniciais têm intervalos de 2 meses entre elas, mas os reforços são programados a cada 10 anos.

Capítulo 342

Brucelose

Marcelo Simão Ferreira

Introdução

A brucelose é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Brucella;* seis espécies são hoje reconhecidas: *B. abortus, B. suis, B. melitensis, B. ovis, B. canis* e *B. neotomae;* as espécies *ovis* e *neotomae* não parecem causar infecção em seres humanos. A doença está amplamente distribuída em muitas regiões do mundo, particularmente em áreas onde existem grandes criações de mamíferos domésticos, sem adequado controle sanitário. Campanhas de erradicação têm alcançado relativo sucesso em muitas regiões da Europa e América do Norte, levando a uma substancial queda no número de casos novos da doença. Essa infecção acomete principalmente indivíduos ligados às atividades agropastoris, o que mostra o caráter profissional da enfermidade.

Bacteriologia

As brucelas são cocobacilos gram-negativos, aeróbios, imóveis e não formadores de esporos; nos organismos animais, multiplicam-se no interior das células, particularmente nas do sistema macrofágico-linfoide, característica que dificulta sua erradicação do organismo humano pela antibioticoterapia. Seu crescimento em meios de cultura é lento e requer várias semanas (4 a 6 semanas) para obtenção de colônias bacterianas. Os meios mais utilizados para cultivo são o meio bifásico de Castaneda e o ágar-dextrose enriquecido com soro, sendo o crescimento acelerado quando se adiciona CO_2. A produção de catalase está uniformemente presente e a produção de oxidase é bastante comum. Diversos sorovares têm sido reconhecidos para cada um dos três patógenos mais importantes: três sorovares para *B. melitensis;* 9 para *abortus* e 7 para a *B. suis.* Dois antígenos têm sido definidos a partir do lipopolissacarídio da superfície da bactéria, denominados A e M, sendo o primeiro predominante nas espécies *abortus* e *suis,* e o M, na espécie *melitensis.*[1]

Epidemiologia

A transmissão da brucelose se faz mediante diferentes mecanismos; a ingestão de leite cru, não pasteurizado, é a forma mais comum, sendo esse hábito muito difundido no meio rural brasileiro e em outros países latino-americanos. As brucelas são acidossensíveis e, dependendo do inóculo, a maioria das bactérias são destruídas, quando atravessam a cavidade gástrica. Pessoas que fazem uso de antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons ou antagonistas de receptores H_2 da histamina apresentam risco maior de desenvolver a infecção quando ingerem leite contaminado. O consumo de produtos lácteos, tais como queijos frescos ou manteiga manufaturada a partir de leite *in natura,* constitui importante forma de aquisição da enfermidade. O manuseio de secreções e excreções de animais doentes, particularmente durante o parto (placenta, líquido amniótico etc.), ou de produtos de aborto de vacas, porcos ou ovelhas pode levar também à contaminação humana; nesses casos, as bactérias seriam introduzidas por meio de soluções de continuidade da pele ou pelo contato com mucosas. Aerossóis contendo os microrganismos eventualmente infectam seres humanos, ocorrendo essa forma de transmissão respiratória, em laboratórios de pesquisa ou mesmo no campo, por meio de poeira contaminada com secreções de mamíferos infectados. Infecções congênitas já foram relatadas, assim como a aquisição pelo leite humano contaminado. Sêmen pode ser um veículo de transmissão entre seres humanos e a transfusão de sangue e o transplante de órgãos podem ocasionalmente gerar casos clínicos da doença.[2–6]

A brucelose é doença de caráter profissional, embora possa acometer pessoas em qualquer faixa etária e de

ambos os sexos. Agricultores, açougueiros, magarefes e veterinários são os mais acometidos pela doença. Em frigoríficos, o corte longitudinal das carcaças de bovinos ou suínos infectados pode originar aerossóis altamente contaminantes no meio ambiente. Medidas de proteção são necessárias a esses profissionais para evitar o contato e a inalação das bactérias durante o trabalho.[5,6]

Essa zoonose é amplamente distribuída em vários países do mundo; como já referido anteriormente, cerca de 500.000 casos da doença ocorrem em todo o mundo anualmente; entre aqueles com elevada prevalência, destacam-se: México, Peru, Argentina, Chile, Portugal, Espanha, Grécia, Itália, Arábia Saudita, Kuwait e Egito.[2–6] No Brasil, a doença não é comumente diagnosticada e parece ser até mesmo rara em todas as regiões brasileiras, também em áreas com extensas criações de gado bovino ou ovino. Esporadicamente temos visto casos dessa enfermidade em indivíduos que trabalham em zonas rurais. Tivemos a oportunidade de diagnosticar alguns casos clínicos com cepas de brucelose adquiridas após a inoculação inadvertida de vacinas anti-*Brucella* para animais, uma vez que estas cepas vacinais utilizadas são vivas e não atenuadas para seres humanos.

Patogênese e patologia

As brucelas, como já referido, são intracelulares e parasitam macrófagos em diversos órgãos. Possuem um antígeno lipopolissacarídico que determina sua virulência. No interior das células, multiplicam-se progressivamente durante as primeiras 2 semanas de infecção e depois declinam dramaticamente graças ao desenvolvimento da imunidade mediada por células T. Os anticorpos se desenvolvem no início da infecção e contribuem para o controle da doença. A persistência intracelular dessas bactérias, após o aparente controle da infecção, explica o caráter crônico e recidivante dessa enfermidade. A manifestação anatomopatológica mais importante da brucelose é a formação do granuloma com necrose caseosa. Como os microrganismos são distribuídos pela circulação sanguínea, muitos órgãos e tecidos são acometidos principalmente fígado, baço, medula óssea, linfonodos e sistema nervoso central.[7,8] Nas infecções por *Brucella suis* podem surgir focos supurativos crônicos no fígado, no baço e, eventualmente, nas vértebras e músculo psoas.[9]

Quadro clínico

Nos animais

As três principais espécies desse microrganismo guardam alguma especificidade de hospedeiros, embora possam ocorrer infecções cruzadas; em geral, a espécie *abortus* infecta bovinos, a *suis,* os suínos e a *melitensis,* ovinos e caprinos; nesses animais, a brucelose resulta em infecções crônicas, frequentemente levando a aborto, infecções congênitas, redução da fertilidade e contaminação do leite consumido pelo homem. As perdas econômicas geradas por essa doença são consideráveis e podem, se medidas preventivas não forem adotadas, levar à eliminação de grande parte dos rebanhos de um país.

No homem

O período de incubação da brucelose é de cerca de 2 a 4 semanas. A doença classicamente é dividida em três fases: aguda (até 8 semanas de duração), subaguda (8 a 48 semanas) e crônica (duração maior que 1 ano). Muitas infecções são subclínicas ou assintomáticas. No período agudo, observa-se a presença de vários sinais e sintomas, tais como: febre, por vezes elevada, sudorese noturna, fadiga, calafrios, artralgias, mialgias, cefaleia, perda de peso, anorexia, dor abdominal, hepatosplenomegalia e raramente linfadenopatia; a febre pode, ocasionalmente, adquirir o caráter ondulante, descrito por autores antigos da era pré-antibiótica; a sudorese noturna é sintoma que chama a atenção do paciente, pois é profusa e pode ter odor fétido. No período subagudo, as bactérias localizam-se em vários sítios orgânicos causando artrite, espondilite, osteomielite, orquiepididimite, endocardite, pneumonite, pielonefrite, uveíte e meningoencefalite; abortamento pode ocorrer em mulheres grávidas com doença sintomática.[2–6,9,10] O envolvimento do esqueleto é particularmente comum (20 a 40%), principalmente quando a infecção é causada pela espécie *melitensis*. A espondilite brucélica tem evolução crônica, provoca dor intensa ao longo da coluna vertebral, leva à formação de abscessos nos corpos vertebrais e nos tecidos adjacentes, também no músculo psoas. Qualquer região da coluna pode ser afetada, mas a lombar é a predileta. O quadro pode ser indistinguível da tuberculose (mal de Pott). Qualquer articulação pode ser afetada durante a evolução da doença, mas os joelhos são

particularmente suscetíveis.[2–4,10,11]

A endocardite e a meningoencefalite são as manifestações mais graves da brucelose e podem, se não diagnosticadas e tratadas de forma adequada, levar o paciente à morte; mais frequentemente são causadas por *B. melitensis*. A endocardite ocorre principalmente na válvula aórtica, sem qualquer lesão prévia, embora a bactéria possa também instalar-se em válvulas anormais. A doença neurológica é infrequente e pode manifestar-se de diversas formas, englobando meningite crônica, hipertensão intracraniana, neurite dos pares cranianos, cerebrite difusa, vasculite com isquemia focal transitória, mielite transversa e síndromes parkinsonianas. O liquor nesses casos é similar ao visto na tuberculose meníngea com pleocitose linfomonocitária, hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia.[2–6,9]

A orquiepididimite é uma complicação focal da brucelose pouco frequente; em geral, causa dor escrotal aguda e edema testicular ao lado do quadro clínico febril agudo ou subagudo da doença. Brucelas podem ser isoladas de material aspirado do epidídimo ou do testículo. Essa forma clínica, em geral, é de difícil tratamento e, não raro, pode ser necessário proceder-se à orquiectomia, por necrose extensa dos órgãos.[9,2–4,12]

A forma crônica da brucelose (duração maior que 1 ano) é rara e acomete apenas 10% dos portadores da doença; pode causar febre baixa, vespertina, por longos meses (ou anos), além de sudorese, fadiga, perda de peso e anorexia; metade dos casos apresenta hepatoesplenomegalia e raramente pode haver a formação de focos supurativos crônicos no fígado e/ou no baço, muitas vezes com calcificações, principalmente quando a infecção é causada por *B. suis*; muitos desses pacientes tiveram quadros de brucelose aguda muitos anos antes e a presença de abscessos hepatoesplênicos, em geral, representa reativações localizadas da doença. Na atualidade, métodos de imagem, tais como ultrassonografia e tomografia computadorizada, podem demonstrar com acurácia a presença dessas lesões.[2–4,7,9,13,14]

A brucelose tem sido raramente diagnosticada na região do Triângulo Mineiro. Em mais de 30 anos de atividade clínica nessa região, conseguimos comprovar apenas 12 casos de brucelose; do total, dez eram masculinos, com idades variando de 14 a 68 anos, e oito eram veterinários ou fazendeiros, comprovando o caráter profissional dessa entidade nosológica; em 4 casos, a doença foi adquirida após a inoculação inadvertida da vacina antibrucelose para gado bovino, que contém cepa patogênica para o homem; o restante adquiriu a infecção no contato com animais doentes ou após a ingestão de leite ou queijo contaminado. Quanto ao quadro clínico, 10 casos tiveram doença aguda febril, um caso teve evolução subaguda e desenvolveu endocardite comprovada por ecocardiografia transesofágica e apenas um teve doença crônica. Um paciente teve dois quadros agudos da doença, em um período de 2 anos, aparentemente não relacionados. O diagnóstico foi feito por sorologia (soroaglutinação ou ensaio imunoabsorvente ligado à enzima [ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*] para imunoglobulina [Ig] M) em todos os casos; em três pode-se isolar por mielocultura *B. abortus* em dois e *B. suis* no terceiro. Todos os pacientes foram tratados com uma combinação de tetraciclina (em geral doxiciclina) com estreptomicina (dois casos), tianfenicol (um caso), rifampicina (seis casos) ou cotrimoxazol (um caso) durante um período de 3 a 6 semanas (exceto a endocardite), tendo-se obtido boa evolução, em todos os casos.

O caso com endocardite teve febre prolongada com hepatoesplenomegalia e sopro sistólico no foco aórtico; títulos sorológicos crescentes na reação de aglutinação e a presença de anticorpos IgM na reação ELISA comprovaram o diagnóstico. A vegetação à ecocardiografia localizava-se na válvula aórtica e tinha 8 mm de tamanho. Foi tratada inicialmente com cotrimoxazol e amicacina intravenosos, além de rifampicina oral, tendo-se obtido boa resposta com involução da febre e da hepatoesplenomegalia; depois de 1 mês de tratamentos parenteral e oral, optou-se por mantê-lo com doxiciclina e rifampicina orais por mais 2 meses, tendo havido regressão completa do quadro. Um mês após a retirada, houve recidiva da sintomatologia clínica, com surgimento de febre e hepatoesplenomegalia. Foram então reintroduzidas doxiciclina e rifampicina, além de ciprofloxacino oral, administrado por 60 dias; foram mantidas duas drogas (doxiciclina + rifampicina) por mais 120 dias e após a suspensão, com seguimento de cerca 6 meses, o paciente mantém-se bem, sem queixas e com exames laboratoriais normais. Provavelmente trata-se de um dos primeiros casos de endocardite por *Brucella* descritos em nosso país.

Diagnóstico laboratorial

Poucas alterações hematológicas e bioquímicas podem ser vistas no decurso da brucelose; no hemograma, observa-se discreta anemia normocítica, normocrômica, leucopenia e linfocitose; as aminotransferases mostram-se discretamente elevadas, em geral, associadas a aumentos das enzimas colestáticas (fosfatase alcalina e

gamaglutamiltransferase), reflexo da presença de granulomas no parênquima hepático.[5–7] As gamaglobulinas também mostram-se moderadamente aumentadas.[5,6]

O isolamento e a identificação dos microrganismos em cultura constituem a melhor forma de comprovar o diagnóstico dessa entidade. Bactérias podem ser isoladas do sangue, do pus de abscessos, do liquor e principalmente do aspirado da medula óssea. O crescimento das brucelas é lento, e mesmo por meio de métodos automatizados, pode levar até 6 semanas para o surgimento das colônias. No sangue, é possível obter positividade em cerca de 14 a 50% dos casos, principalmente na fase aguda da moléstia. Na medula óssea, essa positividade pode alcançar até 90% nos casos agudos e subagudos da doença. Fragmentos de fígado ou medula óssea obtidos por biopsia também devem ser cultivados na investigação de doentes com febre prolongada. Os meios mais utilizados para cultivo são os de Ruiz-Castaneda, o ágar-tripticase e o ágar-dextrose enriquecido com soro.[1,15]

A sorologia representa o método mais comumente utilizado no diagnóstico dessa zoonose. As reações de aglutinação são as mais utilizadas e um título ≥ 1/160, em geral, está associado à infecção, embora títulos menores não excluam a sua presença, principalmente no início do quadro clínico. Costuma-se associar a esse teste, o tratamento do soro do paciente suspeito com o 2-mercaptoetanol, substância que destrói anticorpos da classe IgM, comprobatórios da presença da infecção aguda; se os títulos sorológicos iniciais caírem, após a adição dessa substância, pelo menos duas diluições, comprova-se a presença de IgM. É prudente realizar sorologias sequenciais a cada 2 ou 3 semanas para acompanhar a subida dos títulos; é uma forma indireta de comprovar-se o diagnóstico. Provas imunoenzimáticas (ELISA) também são utilizadas, hoje, para o diagnóstico e podem detectar com elevada sensibilidade e especificidade anticorpos específicos das classes IgM (presente na fase aguda), IgG e IgA.[1,15–17] Em estudo realizado no Kuwait com mais de 400 casos de brucelose por *B. melitensis,* essa técnica foi capaz de diagnosticar com precisão a doença, mediante presença de IgM em 100% dos casos agudos, 86% dos casos subagudos e 33% dos casos crônicos; anticorpos das classes IgG e IgA estiveram presentes em praticamente 100% dos pacientes estudados.[3]

Recentemente, a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) tem sido introduzida no diagnóstico da brucelose. O método tem sido empregado com sucesso, utilizando-se uma variedade de *primers* que são gênero-específicos, permitindo o reconhecimento da espécie.[18]

Essa técnica tem se mostrado muito útil no diagnóstico inicial, seguimento pós-tratamento e detecção de recidivas.

Terapêutica

Sendo esses microrganismos intracelulares, os melhores resultados terapêuticos nessa zoonose são obtidos com drogas que se concentram no interior de células, tais como as tetraciclinas, as rifamicinas, a trimetoprima e as quinolonas; apesar da baixa concentração intracelular, os aminoglicosídios, particularmente a estreptomicina, têm sido muito utilizados em associação às tetraciclinas na terapia dessa entidade. O tempo de tratamento deve ser de 3 a 6 semanas, podendo-se utilizar esquemas com maior duração. Os melhores resultados são obtidos com a combinação de doxiciclina na dose de 100 mg VO, de 12/12 h em conjunto com a estreptomicina na dose de 1 g IM por dia (ou gentamicina 240 mg intramuscular ao dia); ambas devem ser tomadas por 3 semanas, prolongando-se posteriormente o uso da doxiciclina por mais 3 semanas; outro esquema preconiza a utilização de doxiciclina nas doses supracitadas mais a rifampicina VO, na dose de 900 mg/dia (300 mg VO a cada 8 h), ambas administradas por 6 semanas. Pacientes com envolvimento neurológico, osteoarticular ou endocárdico devem utilizar esquemas mais prolongados, particularmente na endocardite, cujo tratamento deve ser feito por 6 meses a 1 ano, muitas vezes combinado com a substituição da válvula acometida por uma prótese. Crianças até 8 anos de idade não podem fazer uso de tetraciclinas e cotrimoxazol em conjunto com um aminoglicosídio ou rifampicina, em doses apropriadas para a faixa etária pediátrica, constituem a escolha terapêutica; cotrimoxazol isolado não deve ser utilizado, em função do grande número de recidivas tardias após seu uso.[19,20]

Apesar da excelente concentração intracelular alcançada pelas quinolonas, estas não se têm comprovado efetivas no tratamento dessa doença, quando utilizadas de forma isolada; combinadas com a rifampicina, os resultados têm sido melhores. Um esquema que poderia ser adotado seria ciprofloxacino na dose de 1 g a 1,5 g/dia VO associada à rifampicina na dosagem de 900 mg/dia durante 6 semanas.

Outros aminoglicosídios podem ser utilizados no tratamento da brucelose em substituição à estreptomicina,

principalmente a netilmicina ou a gentamicina, podendo-se utilizá-las também em doses únicas diárias.[21]

Recidivas ocorrem com relativa frequência, mesmo que a terapêutica específica seja adequadamente realizada. A persistência de microrganismos no interior das células e a falta de aderência a tratamentos prolongados tem sido a maior causa do insucesso terapêutico. Solera *et al.* estudaram fatores que poderiam aumentar as chances de recidiva pós-tratamento e demonstraram que a temperatura > 38,3°C durante a fase aguda, a positividade das hemoculturas e 10 dias ou mais de sintomas antes do início da terapia estiveram associados a maiores índices de recidiva.[22]

Prevenção

Em áreas endêmicas, deve-se evitar a ingestão de leite cru e de seus derivados e apenas produtos pasteurizados devem ser consumidos. No gado bovino, suíno ou ovino, testes sorológicos periódicos são mandatórios e caso se detectem casos da doença, o rebanho deve ser eliminado. Animais jovens, comprovadamente sem a infecção, necessitam ser vacinados e é importante ressaltar que, durante a vacinação desses animais, inoculações inadvertidas do conteúdo vacinai na pele humana podem levar à doença, uma vez que as cepas de *Brucella* utilizadas nessas vacinas são patogênicas para o homem. Até o momento não existem vacinas para uso humano.[5,6,17]

Capítulo 343

Cólera

Arary da Cruz Tiriba

Introdução

Nome derivado do grego *chole,* bile, causada por *Vibrio cholerae.* Trata-se da enterite aguda, às vezes, fulminante; a infecção pode ser de natureza leve, mas tem originado epidemias, em todos os continentes, de caráter grave. É temível pelo quadro agudo que provoca: diarreia, aguda, aquosa, profusa e comparável à água de arroz, vômitos copiosos; cãibras musculares; supressão da urina e colapso. Está entre as doenças de notificação obrigatória e sujeita ao Regulamento Sanitário Internacional.

Epidemiologia

Sua transmissão foi esclarecida pelo médico anestesista britânico John Snow (1813-1858), que a deduziu da concentração de casos em uma área londrina abastecida por um determinado manancial de água.

Agente infeccioso

É causada pelo *Vibrio cholerae,* serogrupo O1 ou O139. Existem dois biotipos, o clássico e o El Tor; ambos incluem microrganismos dos serotipos Inaba, Ogawa e, em raras vezes, Hikojima. O bacteriologista germânico Robert Koch (1843-1910) foi quem isolou o vibrião colérico durante uma epidemia no Egito. Atualmente, predomina o biotipo El Tor. Durante epidemias, um tipo particular predomina. E os microrganismos da variedade El Tor sobrevivem na água por maior tempo.

Em 1991, o Peru foi alvo de uma epidemia que se propagou no continente sul-americano, pela bacia amazônica, e atingiu o Nordeste do Brasil e, em seguida, a região Sudeste.

Modo de transmissão

É fecal e oral, e ocorre por intermédio de água ou de outros alimentos contaminados, direta ou indiretamente, com fezes ou vômitos de pacientes infectados, especialmente, nos ambientes caracterizados por aglomeração, promiscuidade e insalubridade. Tem irrompido nos territórios onde ocorrem calamidades (terremotos e maremotos); períodos de guerras e pós-bélicos são favorecedores das condições para eclosão da cólera. Muito embora a doença prefira o ser humano, ainda assim, participam na transmissão animais marinhos como copépodes e ostreídeos; portanto mariscos, ostras e crustáceos não devem ser consumidos crus, sobretudo os de águas salobras e estuarinas, pescados nas áreas próximas das epidêmicas.

Vestes pessoais de pacientes e suas roupas de cama constituem veículos de transmissão. As fezes, desprovidas de odor, não chegam a manchar a roupa; por essa razão, pode-se imaginar que não sejam suspeitadas como contaminadoras. Vestuários de pessoas falecidas não devem ser doados sem prévia descontaminação.

A cólera atinge, sobretudo, os setores socioeconômicos de baixa renda.

Patogênese

O microrganismo se multiplica especialmente no intestino delgado; uma vez lisado, libera a potente enterotoxina

que atua nas células epiteliais, nas quais provoca descamação do epitélio da mucosa e, em seguida, a secreção de grande quantidade de fluido isotônico, o qual é expelido pelas fezes tornadas aquosas.

Quadro clínico

Diarreia, aquosa e em jorro, indolor; vômitos; rápida desidratação; acidose; colapso circulatório; estado de choque; hipoglicemia, em crianças e insuficiência renal. Casos assintomáticos são verificados, sobretudo, com o biotipo El Tor. Nos casos agudos não tratados, a letalidade atinge 25 a 50%; porém, sob assistência apropriada e precoce, baixa para 1%. Caracteristicamente, altera a voz, que fica rouca ou some.

No estádio de evacuação, ocorre considerável perda de líquido pelas fezes e pelos vômitos (Figura 343.1). Segue-se o estádio álgido, de colapso, com sinais de falência circulatória e pulso imperceptível. Os microrganismos assinalados elaboram a mesma endotoxina, de forma que o quadro clínico é similar.

- Período de incubação: de horas a 5 dias
- Período de transmissibilidade: enquanto as fezes forem positivas – o que dura alguns dias após o restabelecimento –, até alguns meses. Antimicrobianos (tetraciclina contra a cepa O139) encurtam o período de transmissibilidade. Nos adultos, é possível que ocorra infecção crônica biliar e eliminação intermitente do vibrião pelas fezes
- Suscetibilidade e resistência: a acloridria gástrica aumenta o risco. As formas mais graves pelo biotipo El Tor e o vibrião O139 elegem, significantemente, os indivíduos do grupo sanguíneo O.

Medidas preventivas

A imunização ativa, com células mortas inteiras, por via parenteral, é pouco válida no controle de epidemias nas áreas de alta endemicidade e não evita a infecção assintomática. A proteção é apenas parcial e breve, de poucos meses. Em geral, o recurso não é recomendado. Alguns países dispõem de duas vacinas orais: a vacina de germes vivos, em uma só dose (cepa CVD 103-HgR, Orachol, SSVD); e a vacina feita de vibriões inativados, à qual se agrega a subunidade B, da toxina da cólera, em duas doses.

Isolamento

Convém hospitalizar pessoas em estado grave, sendo observadas as precauções para casos entéricos. Não é necessário o isolamento absoluto. Casos menos graves podem ser tratados no domicílio, desde que submetidos à reidratação oral e a um antimicrobiano de eleição. Salas e enfermarias para numerosos doentes podem funcionar sem maiores riscos para o pessoal de saúde e para os visitantes, desde que sejam rigorosamente observados os cuidados de higienização, como a lavagem cuidadosa das mãos.

Medidas contra as moscas devem ser tomadas: desinfecção concorrente das fezes, dos vômitos e das roupas, assim como artigos e roupas de cama, por calor, ácido carbólico (fenol) ou outro desinfetante.

Nas áreas urbanizadas, que disponham de tratamento sanitário de esgoto moderno e adequado, as fezes podem ser depositadas diretamente nos vasos sanitários.

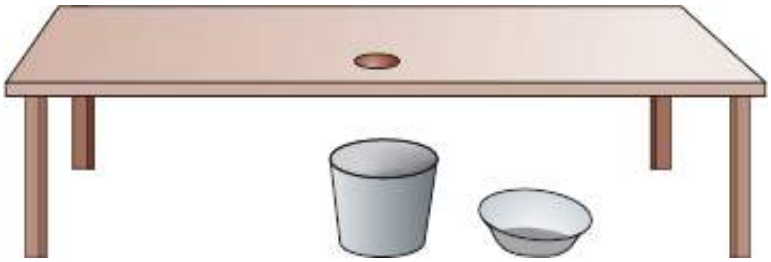

Figura 343.1 Maca com orifício para deposição de fezes.

Tratamento dos contatantes

São necessárias advertência e vigilância para as pessoas que compartilharam refeições com os doentes nos últimos 5 dias da exposição. Se houver evidências de grande probabilidade de transmissão secundária, no ambiente da convivência, justifica-se a indicação de antimicrobianos de finalidade profilática. Por exemplo, 500 mg de tetraciclina, 4 vezes/dia, ou uma só dose de 300 mg de doxiciclina ao dia, durante 3 dias. Para as crianças, 50 mg/kg de tetraciclina, por 3 dias, em 4 frações, ou uma só dose de 6 mg/kg de doxiciclina, durante 3 dias. A furazolidona é útil: 100 mg, 4 vezes/dia, para adultos, e 1,25 mg/kg, 4 vezes/dia, para crianças.

A base do tratamento está apoiada na reposição imediata de líquidos, em volumes suficientes de soluções eletrolíticas, para corrigir a desidratação, a acidose e a hipopotassemia. Pacientes com leve ou moderada perda de líquidos podem ser tratados somente pela reidratação oral, com soluções que contenham glicose à razão de 20 g/ℓ (ou 40 g/ℓ de sacarose ou 50 g/ℓ de farinha de arroz fervida); cloreto de sódio (3,5 g/ℓ); cloreto de potássio (1,5 g/ℓ); citrato trissódico desidratado (2,9 g/ℓ) e bicarbonato de sódio (2,5 g/ℓ).

A hipovolemia leve é controlável com soluções orais, para reposição, em um período de 4 a 6 h, do volume equivalente à perda estimada de líquidos (aproximadamente, 5% do peso corporal nos casos leves de desidratação e 7% nos moderados). As perdas contínuas são repostas pela administração, em 4 h, de um volume de solução oral que seja de 1,5 vez o volume de fezes eliminadas durante as últimas 4 h (Figura 343.2).

Pacientes sob estado de choque devem receber reidratação intravenosa rápida com solução balanceada de eletrólitos que contenha aproximadamente 130 mEq/ℓ de íons de sódio; de 25 mEq/ℓ a 48 mEq/ℓ de íons de bicarbonato, acetato ou lactato; e de 10 mEq/ℓ a 15 mEq/ℓ de íons de potássio.

Entre as soluções úteis estão o lactato de Ringer ou a solução da Organização Mundial da Saúde (OMS) para tratamento de diarreia: 4 g/ℓ de NaCl; 1 g/ℓ de KCl; 6,5 g/ℓ de acetato sódico e 8 g/ℓ de glicose; e a solução Dacca (5 g/ℓ de NaCl, 4 g/ℓ de $NaHCO_3$ e 1 g/ℓ de KCl), que pode ser preparada localmente em situação de emergência. A fluidoterapia inicial de reposição deve ser de 30 mg/kg na primeira hora, para lactentes, e, nos primeiros 30 min, para crianças acima de 1 ano de idade, seguida de reavaliação do paciente. Corrigido o colapso circulatório, é conveniente mudar a reidratação oral até completar uma reposição de 10% do déficit hídrico inicial e conservar o equilíbrio, repondo as contínuas perdas de líquido.

Terapêutica antimicrobiana

A tetraciclina e outros agentes diminuem a duração da diarreia e reduzem o volume de soluções de reidratação necessário; também encurtam a duração da excreção dos vibriões. A dose para adultos é de 500 mg, 4 vezes/dia, e para crianças é de 12,5 mg/kg. Para cepas resistentes à tetraciclina, pode ser útil a associação sulfametoxazol-trimetoprima (320 mg do primeiro e 1.600 mg do segundo, 2 vezes/dia, para adultos, e 8 mg/kg e 40 mg/kg de sulfametoxazol, em 2 frações, para crianças) durante 3 dias; ou 250 mg de eritromicina, 4 vezes/dia, para adultos, e 10 mg/kg para crianças, 3 vezes, durante 3 dias; furazolidona (100 mg, 4 vezes/dia, para adultos, e 1,25 mg/kg, 4 vezes/dia, para crianças, durante 3 dias).

Figura 343.2 Cólera: hidratação oral.

Dado que cepas individuais de *Vibrio cholerae* O1 e O139 podem ser resistentes a qualquer dos antimicrobianos mencionados, deve-se verificar a sensibilidade das cepas locais a esses e selecionar o antimicrobiano mais adequado.

Medidas preventivas

- Beber água somente de uma fonte segura ou água que tenha sido fervida ou clorada
- Consumir alimentos cozidos ou requentados, comendo-os ainda quentes
- Evitar alimentos crus, a menos que possam ser descascados
- Lavar as mãos após qualquer contato com a excreta e antes da preparação ou ingestão da comida
- Dar um destino conveniente à excreta
- Realizar diagnóstico de laboratório por cultura das fezes, as quais são coletadas por *swab* anal e semeadas no meio de Cary Blair.

Controle sanitário

As medidas de investigação sobre fontes de infecção, educação em saúde, vigilância, tratamento da água, controle de alimentos e manipuladores, providência das instalações físicas para assistência aos doentes, destinação adequada dos dejetos e provisão de medicamentos cabem às autoridades de saúde coletiva.

Capítulo 344

Salmonelose

Marcelo Simão Ferreira

Etiologia

O gênero *Salmonella* engloba um grande número de espécies e sorotipos, cuja classificação e nomenclatura ainda permanecem confusas e sem padronização adequada. As salmonelas são bastonetes gram-negativos, móveis, anaeróbios facultativos, que crescem facilmente em diversos meios de cultura (ágar-McConkey ou ágar-entérico de Hektoen), podendo ser isoladas de diversos espécimes biológicos tais como sangue, urina, liquor ou mesmo de fragmentos de tecidos obtidos por biopsia. De acordo com uma nomenclatura recentemente proposta, o gênero *Salmonella* teria uma espécie única, *S. enterica,* que englobaria mais de 2.500 sorotipos, dentre os quais estariam aqueles cujos nomes são familiares à maioria dos profissionais de saúde, tais como *typhi, typhimurium, heildelberg, choleraesuis* ou *paratyphi;* muitos laboratórios continuam usando os nomes desses sorotipos como espécies dessa bactéria, com base em antigas classificações. Além disso, as salmonelas podem também ser enquadradas em sorogrupos (A, B, C e D), em que os sorotipos estariam também colocados, por exemplo, a *S. enterica,* sorotipo *typhi* estaria dentro do sorogrupo D. A sorotipagem das salmonelas frequentemente requer um laboratório de referência e, portanto, não está disponível para uso rotineiro. Felizmente, a decisão clínica de tratar um quadro de salmonelose, hoje, depende primariamente da gravidade da doença, da presença de comorbidade e da suscetibilidade do espécime isolado, e não do sorotipo específico.[1,2]

As salmonelas possuem antígenos de grande importância, que podem ser utilizados na classificação e no diagnóstico da infecção; o antígeno "O" é o antígeno somático e o "H", o flagelar da bactéria, ambos capazes de gerar anticorpos que podem ser detectados em reações de aglutinação empregadas no diagnóstico da febre tifoide (reação de Widal). A *S. enterica,* sorotipo *typhi* também possui um antígeno lipopolissacarídico na parede celular denominado Vi, que também pode ser encontrado em algumas cepas de *S. enterica,* sorotipo *paratyphi* e em algumas outras enterobactérias; o antígeno Vi parece conferir às bactérias que o possuem considerável virulência, sendo altamente patogênico para camundongos.

Com base na preferência por hospedeiros e nas manifestações clínicas observadas em seres humanos, as salmonelas podem ser divididas em duas categorias:[2]

- *S. enterica* sorotipos *typhi* e *paratyphi*: adaptadas ao homem e causam as febre tifoide e paratifoide
- Outros sorotipos não *typhi*: adaptados primariamente a animais, porém passíveis de serem transmitidos ao homem, no qual podem causar gastrenterite, bacteriemia de curta duração e infecção localizada.

A Tabela 344.1 mostra exemplos de sorotipos de *Salmonella enterica,* com seus respectivos sorogrupos, que mais frequentemente causam infecção humana.

Epidemiologia

As salmonelas são transmitidas ao homem pela ingestão de água e alimentos contaminados com essas bactérias. A transmissão é maior em áreas com saneamento básico inadequado, onde ocorre a contaminação fecal de verduras, frutas, legumes e da água para consumo humano. A melhora das condições socioeconômicas da população e a disponibilidade de redes de esgoto e água potável em extensas áreas no Brasil resultaram em drástica redução no número de casos de febre entérica e gastrenterites causadas por esses agentes. Nos EUA, após a infecção pelo *Campylobacter, Salmonella* é o patógeno mais frequentemente isolado a partir de casos de diarreia aguda; metade dos isolados norte-americanos é constituída por *S. typhimurium* e *enteritidis*. Recentemente, houve notificação

naquele país de dezenas de casos de salmonelose adquirida após o consumo de mangas contaminadas provenientes do Brasil; a contaminação dessas frutas teria ocorrido durante a lavagem das mesmas com água não potável. Surtos epidêmicos têm sido relatados em diversos países (englobando nações desenvolvidas), particularmente ligados ao consumo de ovos crus, queijos manufaturados de forma artesanal, sorvetes, sucos de frutas e vegetais frescos. O contato com animais domésticos e o consumo *in natura* dos seus produtos constituem importantes formas de aquisição das salmoneloses. Galinhas cronicamente infectadas por essas bactérias podem transmiti-las aos ovos, por via transovariana e esses produtos, quando consumidos crus pelo homem, resultam em infecção.[3] Essas aves domésticas se infectam ao ingerirem produtos provenientes de outros animais (carne de peixe, sangue) adicionados à sua ração. Curiosamente, os animais infectados se tornam portadores crônicos assintomáticos, disseminando as bactérias por meio dos ovos e das fezes por longos períodos. As carcaças dessas aves portadoras podem se contaminar com o conteúdo fecal durante processo de abate, evisceração e empacotamento para consumo humano, por isso, recomenda-se a ingestão dessas carnes bem cozidas, ainda que as mesmas tenham permanecido congeladas por longo tempo. A pasteurização dos ovos e a eliminação daqueles com casca quebrada têm resultado em drástica diminuição dos casos de salmonelose. O uso indiscriminado de antimicrobianos nas granjas de aves e outros animais domésticos levou ao surgimento de cepas de *Salmonella* multirresistentes, que frequentemente têm causado surtos epidêmicos em pequenas comunidades ou mesmo, em hospitais (berçários, unidades oncológicas, geriátricas etc.). Outros animais domésticos, hoje muito utilizados como animais de estimação, tais como pequenas tartarugas, papagaios exóticos e até serpentes também podem ser portadoras dessas bactérias, constituindo importantes fontes de infecção para o homem.[2,3]

Tabela 344.1 Sorogrupos e sorotipos de *Salmonella enterica*, que comumente causam infecção em seres humanos.

Sorogrupo	Sorotipos
A	*Paratyphi* A
B	*Paratyphi* B
	Typhimurium
	Stanley
	Saint-Paul
	Agona
C	*Paratyphi* C
	Choleraesuis
	Virchow
	Thompson
D	*Typhi*
	Enteritidis
	Dublin
	Gallinarum

A transmissão de salmonelas a partir de fontes humanas tem se tornado nas últimas décadas pouco frequente; portadores crônicos assintomáticos, com hábitos de higiene inadequados, podem transmitir essas bactérias a outras pessoas, quando manipulam alimentos em restaurantes ou durante casamentos e comemorações. A transmissão inter-humana também pode ocorrer em unidades hospitalares após a admissão de pacientes com infecção aguda, ou então, que estejam eliminando cronicamente os microrganismos nas fezes. Em países pouco desenvolvidos, as salmonelas permanecem como causas importantes de infecções localizadas (meningite, osteomielite, artrite etc.) em crianças, podendo ser adquiridas no próprio hospital por infecção cruzada e há até evidências de que hospitais com altos níveis de contaminação podem atuar como reservatórios para manutenção da infecção na comunidade.

Patogênese e patologia

Muitos dos conhecimentos sobre os mecanismos de produção de doença nas salmoneloses provêm de estudos em animais. O tamanho da dose infectante é de fundamental importância na evolução da infecção. Estudos em voluntários demonstraram que é necessário um inóculo de pelo menos 10^5 microrganismos para produzir doença clínica. A magnitude do inóculo no desencadeamento da infecção é influenciada por diversos fatores, tais como o estado imunológico do hospedeiro, presença de doenças debilitantes associadas e do grau de acidez gástrica; indivíduos portadores de gastrite atrófica ou que fazem uso de antiácidos e inibidores da bomba de prótons (omeprazol, por exemplo) se infectam com inóculos muito menores do que 10^5 bactérias. O ácido clorídrico gástrico constitui uma barreira efetiva à infecção entérica, eliminando a maioria dos patógenos provenientes dos alimentos ou água. Vencida a barreira gástrica, as bactérias aderem às células epiteliais do íleo e do cólon direito, penetram até a lâmina própria, se multiplicam e provocam inflamação aguda, caracterizada por edema, congestão e infiltração de leucócitos; a partir daí pode ocorrer invasão dos linfonodos mesentéricos e através do ducto torácico chegam à corrente circulatória, que as transportará aos diversos órgãos, tais como fígado, baço, medula óssea, entre outros.[2]

Importante destacar que a bacteriemia não ocorre na maioria dos indivíduos infectados, sendo habitual, entretanto, nas infecções causadas pelos sorotipos *typhi* e *paratyphi* e pelo sorotipo *choleraesuis,* que têm alta capacidade invasora. Na febre tifoide, as salmonelas que atingiram os órgãos durante a primeira bacteriemia vão multiplicar-se ativamente nas células do sistema linfoide e posteriormente invadir novamente a circulação (segunda bacteriemia), marcando o início da doença clínica. A partir daí, as bactérias permanecem no sangue por várias semanas, invadindo praticamente todos os órgãos, inclusive a vesícula biliar, onde podem permanecer por anos; a preexistência de calculose vesicular pode predispor à infecção crônica do órgão por essas bactérias. As placas de Peyer no íleo terminal, durante o período de estado das febres entéricas, se tornam intumescidas, hiperplásticas evoluindo, muitas vezes, com necrose tecidual (úlceras tíficas) podendo chegar, em alguns casos, à perfuração intestinal; quando um vaso calibroso sofre erosão pelo processo inflamatório, ocorre hemorragia grave, por vezes, com evolução fatal.[2]

A patogênese da febre prolongada e da toxemia, vistas na febre tifoide, são ainda pouco compreendidas. O papel da endotoxina bacteriana permanece controverso. Citocinas pró-inflamatórias produzidas nos locais de inflamação têm sido postuladas como responsáveis pela febre e outros sintomas característicos da doença.[4]

Os mecanismos responsáveis pela diarreia causada por essas bactérias também não estão devidamente esclarecidos; a invasão da mucosa e a inflamação são importantes e explicam a presença de muco, pus e sangue nas fezes desses indivíduos, mas não explicam a diarreia aquosa presente nas fases iniciais da gastrenterite aguda; salmonelas elaboram uma enterotoxina, que ativa o mecanismo da adenilciclase à semelhança da toxina colérica, além de uma citotoxina; prostaglandinas, com propriedades secretórias também são produzidas nos sítios inflamatórios e, sem dúvida, contribuem para gerar diarreia.[4]

Os sorotipos de salmonelas variam amplamente quanto ao seu potencial de causar doença invasiva. Sem dúvida, alguns deles apresentam maior capacidade invasora que outros. A *S. enterica* sorotipo *choleraesuis,* por exemplo, mostra-se muito agressiva e produz septicemia e doença metastática muito mais frequentemente que gastrenterite; também o sorotipo *typhimurium* pode causar bacteriemia e infecção focal a distância com relativa frequência; já os sorotipos *dublin* e *virchow* apresentam pouca patogenicidade e tendem a originar doença grave apenas em pacientes imunodeprimidos.[2,5]

Diversos fatores de risco têm sido associados às salmoneloses. Essas bactérias multiplicam-se no interior das células e o hospedeiro depende de mecanismos imunes celulares para combatê-las. Certas condições, que comprometem a imunidade, tais como extremos de idade, diabetes melito, neoplasias hematológicas, distúrbios autoimunes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) e terapêutica imunossupressora são predisponentes à ocorrência de salmoneloses e de suas complicações mais graves (bacteriemia, doença metastática). Enfermidades que levam ao bloqueio do sistema macrofágico-linfoide (malária, anemia falciforme, calazar, histoplasmose disseminada) também são consideradas de alto risco para desenvolvimento de formas graves de doença.[2,5,6]

Manifestações clínicas

As salmoneloses podem manifestar-se clinicamente no homem de diferentes formas:

- Febres entéricas (febres tifoide e paratifoide)
- Gastrenterocolite aguda
- Bacteriemia
- Infecções localizadas
- Estado de portador crônico de *Salmonella*. Serão analisadas cada forma em detalhes.

Febres entéricas (febres tifoide e paratifoide)

As febres entéricas são endêmicas em vastas regiões de nosso planeta, predominando, entretanto, em áreas tropicais e subtropicais menos desenvolvidas, tais como Américas Central e do Sul, África, Sudeste Asiático, Índia Subcontinental e Oriente Médio. O nome tifoide foi empregado nessa doença porque os sinais e os sintomas lembravam aqueles vistos no tifo exantemático. O período de incubação dessas infecções depende da dose infectante e varia de 3 a 56 dias (média de 10 a 20 dias), sendo de menor duração nas febres paratifoides.[7]

A doença se estende por um período médio de 4 semanas, desde que não tratada de forma adequada. Na primeira semana, os pacientes queixam-se de febre elevada, cefaleia, mal-estar e anorexia; a constipação intestinal é mais comum nessa fase. Na segunda semana, a toxemia se torna mais evidente, sempre acompanhada de elevações sustentadas da temperatura (até 40°C), contrastando com a pouca elevação do pulso (bradicardia relativa); o abdome mostra-se distendido e a esplenomegalia pode ser palpada em até 80% dos casos. As roséolas tíficas, que são pequenas pápulas avermelhadas, de 2 a 4 mm de diâmetro, aparecem nessa fase, no abdome superior e tronco, de metade dos pacientes; essas lesões são às vezes de difícil detecção em pacientes melanodérmicos. As roséolas da febre tifoide são causadas por embolização bacteriana na pele e as culturas de material ou de biopsias das lesões frequentemente são positivas. O quadro febril persiste durante a terceira semana, podendo surgir em cerca de um terço dos doentes um estado confusional delirante (estado tífico), hoje pouco visto nos pacientes tratados precocemente. A distensão abdominal se torna mais proeminente, acompanhada agora de diarreia líquida, intensa anorexia e profunda astenia. Tosse e crepitações nas bases pulmonares à ausculta podem estar presentes. A morte pode ocorrer nessa fase em consequência de miocardite, hemorragia intestinal ou perfuração ileal. A partir da quarta semana, se não houver complicações, a febre declina, melhora o estado confusional e a distensão abdominal e o paciente recupera-se lentamente. A convalescença, em geral, é prolongada. Variações no quadro clínico são relatadas; infecções leves e subclínicas não são incomuns e recidivas após a aparente cura do processo infeccioso surgem com uma frequência de 10 a 20%, mesmo naqueles tratados com antibióticos (cloranfenicol). O quadro clínico na recidiva, em geral, é mais leve e mais curto que a doença inicial. Infecção crônica ou recorrente com bacteriemia pode também ocorrer em associação à esquistossomose mansônica; nessa parasitose, as salmonelas se abrigam no tegumento e no intestino do *Schistosoma mansoni,* mantendo, portanto, a bacteriemia por muitos meses. As recidivas tornaram-se hoje raras, graças ao uso de antibióticos do grupo das quinolonas, que são drogas que possuem efetiva penetração intracelular. A febre tifoide, hoje, apresenta baixa taxa de letalidade, graças à introdução de novos e efetivos antibióticos em seu tratamento.[7,8]

Múltiplas complicações podem surgir no decurso das febres entéricas, particularmente da febre tifoide; as duas mais importantes são a hemorragia e a perfuração intestinais que em geral ocorrem ao nível das placas de Peyer no íleo terminal, durante a terceira ou quarta semana de doença. A hemorragia, em geral, é pequena, mas enterorragias maciças com hipotensão e choque podem eventualmente ocorrer; o manuseio dessa complicação é conservador, a menos que haja evidências também de perfuração; quando esta ocorre, o doente desenvolve quadro de abdome agudo, com dor abdominal, vômitos, taquicardia, hipotermia e rigidez da musculatura da parede do abdome; a demonstração de gás sob as cúpulas diafragmáticas pode confirmar o diagnóstico de perfuração. O tratamento nessa situação é cirúrgico, aliado aos de suporte e antibioticoterapia, com cobertura para enterobactérias e anaeróbios. O procedimento cirúrgico é o da simples rafia da perfuração, evitando-se ressecções intestinais. Tratamentos conservadores, sem cirurgia, têm sido preconizados por alguns autores, mas hoje não são mais recomendados.[7,8]

As febres entéricas podem levar a outras complicações, hoje, raramente vistas na prática clínica; são elas: hepatite aguda com icterícia, colecistite alitiásica, pancreatite aguda, miocardite aguda, meningite purulenta, convulsões (em crianças), coagulação intravascular disseminada, endocardite, artrite, osteomielite, abscesso esplênico, entre outras.[7,8]

As febres paratifoides costumam ter um curso mais benigno e com menos complicações que a febre tifoide; a febre paratifoide B pode-se apresentar como uma gastrenterite aguda, indistinguível daquelas causadas por outros sorotipos de *S. enterica*.[7,8]

Gastrenterocolite aguda, bacteriemia e infecções localizadas por Salmonella

O período de incubação da infecção gastrintestinal aguda é dependente do hospedeiro e do inóculo ingerido, sendo geralmente de 8 a 48 h; os pacientes tipicamente apresentam-se com febre elevada, calafrios, vômitos, dor abdominal em cólica e diarreia com até 40 evacuações diárias. As fezes frequentemente contêm hemácias e leucócitos, embora franca disenteria, como ocorre na shigelose, raramente é observada. Perfuração intestinal e megacólon tóxico excepcionalmente são observados. A sintomatologia da enterocolite desaparece espontaneamente em 2 a 7 dias, podendo entretanto ocorrer bacteriemia e infecção endovascular em aproximadamente 5% dos casos. Essas complicações são sérias e potencialmente fatais. Crianças e adultos com bacteriemia por qualquer sorotipo dessa bactéria são, em geral, imunodeprimidos e podem desenvolver, com frequência, metástases sépticas para meninges, ossos, grandes vasos, articulações, pulmões e endocárdio.[9–12] A *S. enterica* sorotipo *choleraesuis* pode produzir lesões metastáticas em múltiplos órgãos sem diarreia associada. Meningite é mais comum em neonatos e crianças até 2 anos de idade. Infecções endovasculares em pessoas idosas, portadoras de aneurismas ateroscleróticos da aorta abdominal e dos vasos ilíacos ocorrem comumente, após períodos curtos de bacteriemia por essas enterobactérias;[10–12] também próteses valvulares cardíacas e ortopédicas se infectam facilmente por esses patógenos, que se instalam formando biofilmes nas superfícies do material inerte, muito difíceis de serem erradicados apenas com antibioticoterapia.[9,11] Crianças e adultos com anemia falciforme desenvolvem osteomielite por sorotipos diversos de *Salmonella* nas áreas de infarto ósseo e nas articulações; essas infecções são particularmente difíceis de serem tratadas e exigem períodos longos de antibioticoterapia.[9,11,12] Na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, descreve-se uma modalidade de salmonelose, denominada salmonelose septicêmica prolongada; como já referido anteriormente, nessa forma clínica, as bactérias alojam-se no tegumento e nos intestinos do *Schistosoma mansoni* e, intermitentemente, esses microrganismos são lançados na circulação, provocando bacteriemia recorrente que pode ter duração de meses a anos; a simples erradicação dos helmintos com oxamniquina ou praziquantel pode eliminar as bactérias do organismo. Bacteriemias recorrentes por salmonelas não *typhi* são infecções proeminentes em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome);* até 35% de adultos portadores dessa retrovirose podem desenvolver essa infecção e a disseminação desses microrganismos a partir do trato gastrintestinal pode ser facilitada pela inflamação crônica da mucosa do tubo digestivo vista frequentemente nestes doentes, por infecções parasitárias concomitantes e pela desnutrição que leva à atrofia da parede do tubo digestivo. Tratamentos prolongados (preferentemente com quinolonas) podem ser necessários para erradicar essas bactérias do organismo.[2,11,13] Uma manifestação raramente observada após um episódio de salmonelose é a artrite reativa que, em geral, se desenvolve em indivíduos positivos para antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27, *human leukocyte antigen B27*). Os sintomas desenvolvem 1 a 2 semanas após a infecção aguda e qualquer articulação pode ser afetada, embora os joelhos sejam os mais acometidos. Ocasionalmente pode-se observar uma poliartrite migratória acompanhada de iridociclite. A deposição de polissacarídios bacterianos na membrana sinovial parece ser o fator mais importante na patogênese dessa manifestação.[2]

Estado de portador crônico de Salmonella

Após a recuperação clínica, nas febres entéricas, coproculturas podem permanecer positivas na convalescença em elevado percentual dos casos, mas apenas 3% persistem eliminando microrganismos até o final do terceiro mês; após esse período, cerca de 1 a 3% dos convalescentes permanecem ainda eliminando salmonelas nas fezes por mais de 1 ano e podem ser classificados como verdadeiros portadores crônicos. A incidência é maior em mulheres de meia-idade e idosas portadoras de colecistite crônica calculosa. Adultos, recuperando-se da gastroenterocolite aguda, podem excretar microrganismos por até 4 a 8 semanas e apenas poucos indivíduos (< 1% dos casos) eliminarão bactérias por mais de 1 ano.[2,14]

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo das salmoneloses requer o isolamento da bactéria a partir do sangue e de outros fluidos orgânicos, tais como aspirado de medula óssea, urina, fezes, liquor, bile ou fluido pleural. Nas febres entéricas, as hemoculturas são positivas, na maioria dos casos (> 80%) nas primeiras 2 semanas de doença, declinando sua positividade no decurso da enfermidade. Mieloculturas permitem o isolamento dos microrganismos em mais de 90% dos casos, podendo permanecer positivas durante todo o período da doença, mesmo naqueles indivíduos previamente tratados com antibióticos. Culturas de material das roséolas tíficas podem evidenciar as bactérias em até 60% dos casos. Coproculturas, em geral, positivam-se após 2 semanas de doença, embora técnicas modernas de culturas fecais possam evidenciar a presença de salmonelas até na primeira semana de doença. Uroculturas também mostram-se positivas, nesse período, em pequeno percentual dos casos.[15,16]

Testes sorológicos para detecção de anticorpos nas febres entéricas têm sido utilizados há mais de um século. A clássica reação de Widal que acusa a presença de anticorpos contra os antígenos flagelar (H) e somático (O) é de baixa sensibilidade (60% apenas) e especificidade; aumentos nos títulos de anti-O ocorrem no final da primeira semana, seguidos de aumento dos anticorpos anti-H; títulos maiores que 1/160 são sugestivos do diagnóstico. Múltiplos fatores influenciam a positividade dessa reação, englobando imunização prévia para febres entéricas, uso precoce de antimicrobianos no tratamento dessas afecções, presença de outras infecções por *Salmonella* na comunidade, entre outras. Anticorpos contra o antígeno Vi frequentemente aumentam nos períodos agudos da doença e persistem em títulos altos nos portadores crônicos. Novos métodos sorológicos têm sido introduzidos na prática médica; é possível atualmente detectar anticorpos imunoglobulinas (Ig) M e G contra a endotoxina dessas bactérias ou contra outros antígenos, como a flagelina e as porinas da membrana externa, sendo esses novos testes de maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico da febre tifoide. A maioria dos métodos emprega a técnica imunoenzimática (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima [ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*]) para detecção de anticorpos, embora tenha havido desenvolvimento recente de técnicas rápidas simples, tipo *dipstick,* utilizando bactérias inteiras como antígenos para detectar anticorpos IgM indicativos de doença aguda.[16,17] Testes rápidos (Tubex, Typhidot) têm sido desenvolvidos com sensibilidade e especifidade variáveis.

Nas gastroenterocolites agudas, o diagnóstico também é baseado no isolamento da enterobactéria por meio de coprocultura; as hemoculturas devem ser colhidas, na tentativa de isolar os microrganismos do sangue periférico, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Diversos meios têm sido utilizados para o isolamento fecal dessas bactérias, entre eles, destaca-se o *Lágar-Salmonella-Shigella* e o sulfato de bismuto.

Tratamento

Os pacientes com salmoneloses devem ser manuseados pelos profissionais de saúde e familiares com precauções entéricas e adequadas lavagens das mãos, para evitar a disseminação das bactérias para outras pessoas da comunidade. A maioria dos indivíduos imunocompetentes com gastroenterocolite aguda apresenta doença de curta duração, autolimitada e requer somente terapia de suporte com hidratação e supressão dos vômitos. As salmonelas são sensíveis a vários antimicrobianos, embora nos últimos anos tenha crescido o aparecimento de cepas multirresistentes dessas bactérias. Classicamente, três drogas têm sido empregadas no tratamento das salmoneloses, inclusive da febre tifoide: o cloranfenicol, a ampicilina e o cotrimoxazol, que ainda permanecem sendo utilizados em muitas áreas geográficas do mundo onde essas doenças são endêmicas. Na doença gastroentérica aguda, essas drogas não influenciam a evolução clínica e podem também prolongar a eliminação fecal dos microrganismos. As quinolonas constituem hoje as drogas de escolha no tratamento das infecções por salmonelas; além do seu poder bactericida contra esses microrganismos, elas concentram-se bem no interior das células, onde se multiplicam essas enterobactérias; qualquer das quinolonas mais antigas (norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino) ou das mais recentes (levofloxacino, moxifloxacino) são eficazes no tratamento das salmoneloses, também das febres entéricas.[18–20] Nas gastrenterocolites agudas, o tratamento com essas drogas pode encurtar a duração da doença e devem ser utilizados em pacientes com alto risco de desenvolver complicações, tais como pessoas idosas, neonatos, pacientes com AIDS e outras formas de imunodepressão e em pacientes com próteses ortopédicas ou cardiovasculares.[10,18,19] Outras drogas que podem ser utilizadas no tratamento dessas infecções são as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima, ceftriaxona) e a azitromicina. Essa última droga tem se mostrado eficaz no tratamento das febres entéricas (também causadas por cepas multirresistentes de *S.*

enterica sorotipo *typhi*) e das formas agudas gastrintestinais.[20–22]

O aparecimento de resistência dessas bactérias a múltiplos antimicrobianos tem se tornado frequente em muitos países do mundo, entre os quais o Brasil; cepas resistentes ao cloranfenicol, ampicilina, cotrimoxazol e mesmo às quinolonas têm sido documentadas em vários trabalhos da literatura. A resistência demonstrada em cepas não *typhi* tem sido atribuída ao uso indiscriminado de antibióticos em animais domésticos.

O tempo de administração dos medicamentos tem sido variável na dependência da gravidade da doença. Nas gastrenterites agudas não complicadas, o uso de quinolonas orais por 3 a 5 dias é suficiente para curar o paciente, embora trabalhos recentes tenham demonstrado que uma única dose oral de levofloxacino ou ciprofloxacino possa ser também eficaz. Nas formas clínicas com bacteriemia e nas febres entéricas, é prudente utilizar os medicamentos por pelo menos 2 semanas. Infecções focais, na dependência da localização, podem requerer o uso de drogas bactericidas por várias semanas ou meses (osteomielite, endocardite etc.).

Nas crianças, graças ao uso ainda proibitivo das quinolonas, deve-se utilizar preferentemente as cefalosporinas de terceira geração e a azitromicina, ressaltando a preferência por esta última, que combina baixa toxicidade, penetração intracelular e boa atividade sobre esses patógenos.

Nas febres entéricas, recidivas podem surgir após um tratamento completo e adequado com qualquer das drogas mencionadas anteriormente, embora fossem mais frequentes quando se utilizava o cloranfenicol ou a ampicilina para tratamento; excepcionalmente, são observadas hoje, com o uso de quinolonas e de cefalosporinas de terceira geração.

Quanto ao manuseio dos portadores crônicos dessas enterobactérias, costuma-se administrar doses elevadas de antimicrobianos, durante longos períodos, associadas à colecistectomia. Na atualidade, o ciprofloxacino ou o norfloxacino têm sido os mais empregados com índices de sucesso de cerca de 80%.[14]

A Tabela 344.2 mostra as drogas utilizadas no tratamento das salmoneloses, com suas respectivas doses, tempo de tratamento e algumas observações pertinentes a essas terapias.

Tabela 344.2 Recomendações terapêuticas para tratamento das salmoneloses.

Forma clínica	Drogas	Doses/tempo de uso	Observações
Febre tifoide/paratifoide	Cloranfenicol	1 g VO/IV, 6/6 h/14 dias	As quinolonas devem ser preferidas; o cloranfenicol é mielotóxico; em crianças é preferível fazer uso das cefalosporinas de 3a geração; resistência crescente a ampicilina e cotrimoxazol
	Ampicilina/amoxicilina	1,5 g VO/IV, 6/6 h/14 dias	
	Cotrimoxazol	800 mgS/160 mgT VO/IV, 12/12 h/14 dias	
	Cetrifiaxona	2 g IV, a cada 24 h/14 dias	
	Ciprofloxacino	500 mg VO, ou 400 mg IV, 12/12 h/14 dias	
	Ofloxacino	400 mg VO/IV, 12/12/14 dias	
	Levoxacina	400 mg VO/IV, 24/24 h/14 dias	
	Azitromicina	500 mg VO, dose única/7 dias	
Gastroentrecolite aguda	Ciprofloxacino	500 mg VO, 12/12 h/3 a 5 dias ou 750 mg VO, dose única	Quinolonas são as preferidas; doses únicas são muito eficazes
	Norfloxacino	400 mg VO, 12/12 h/3 a 5 dias ou 800 mg VO, dose única	

	Azitromicina	1 g VO, dose única, ou 500 mg, VO/3 dias	
Bacteriemia/infecção focal	Ciprofloxacino	400 mg IV, 12/12 h/14 dias (ou maior)	O tempo de terapia na infecção focal depende da localização
	Ceftriaxona	2 g IV, 24/24 h, 14 dias (ou maior)	
	Levofloxacino	500 mg VO/IV, 24/24 h/14 dias (ou maior)	
Estado de portador	Ciprofloxacino	750 mg VO, 12/12 h, 4 a 6 semanas	A colecistectomia é necessária para erradicar a bactéria
	Norfloxacino	400 mg VO, 12/12 h, 4 a 6 semanas	

mgS = mg de sulfamídico; mgT = mg de trimetoprima; IV = via intravenosa; VO = via oral.

Prognóstico

A introdução precoce da terapêutica específica nas febres entéricas transformou doenças que, no passado, tinham letalidade de até 20% em enfermidades praticamente sem ocorrência de óbitos. A taxa de letalidade da salmonelose gastroentérica em imunocompetentes também é baixa, todavia, em pacientes com comorbidades, essa taxa eleva-se consideravelmente, podendo variar de 18 a 33% dos casos. A letalidade tem sido maior em pacientes bacterêmicos com endarterite, endocardite ou meningite.

Profilaxia

Em áreas endêmicas de salmoneloses, a principal estratégia para reduzir a incidência de febres entéricas e de gastrenterites é a adoção de medidas de saúde pública que visam distribuir água potável e clorada à população assim como dar um destino adequado aos dejetos por meio de redes e centros de tratamento de esgotos. Apenas essas medidas conseguem reduzir a níveis mínimos a ocorrência dessas infecções. Na ausência dessas estratégias, dispõe-se hoje de vacinas que podem imunizar populações sujeitas ao risco de adquirir essas doenças. A vacinação antitifoídica também é recomendada a viajantes para áreas endêmicas na Ásia, África e Américas; importante é lembrar a esses indivíduos que a proteção vacinal é parcial e os cuidados gerais quanto à água e aos alimentos consumidos devem ser seguidos rigorosamente.[23] As duas vacinas utilizadas na prevenção da febre tifoide na atualidade são:

- A vacina com antígeno polissacarídico capsular VI: utilizada por via parenteral em dose única, confere proteção em 65 a 75% dos vacinados; apresenta mínimos efeitos colaterais. Não deve ser recomendada a crianças abaixo de 18 meses de idade, porque nessa faixa etária a resposta imune é baixa; são necessárias doses adicionais a cada 3 anos para manter a proteção[24]
- Vacinas orais com bactérias vivas atenuadas: uma vacina oral contendo a cepa de *S. typhi* Ty 21a está hoje disponível sob a forma de uma cápsula de liberação entérica, podendo conferir uma proteção de até 67% após 3 doses administradas em dias alternados; a proteção pode se prolongar por até 3 anos. Em áreas com exposição intensa às salmonelas, a proteção tem sido baixa, da ordem de 40%.[23]

Capítulo 345

Shigelose

Vicente Amato Neto, Silvia Figueiredo Costa e Inneke Marie van der Heijden

Introdução

A shigelose, ou disenteria bacilar, é uma colite inflamatória infecciosa aguda, causada por bactérias do gênero *Shigella*. Em geral, acomete adultos e crianças e sua maior mortalidade é observada em crianças com menos de 1 ano de idade e idosos de países em desenvolvimento. Nos EUA, estima-se uma prevalência anual média de seis infecções por *Shigella* por 100.000 habitantes, elevando-se para 27 ao se analisar crianças entre 1 e 4 anos de idade. Além disso, estima-se a ocorrência de 250 milhões de casos anuais de shigelose no mundo, com 650.000 mortes por ano.

O gênero *Shigella* compreende bacilos Gram-negativos imóveis, em forma de bastão, não formadores de esporos anaeróbios facultativos. Pertencem à família Enterobacteriaceae, à classe Escherichieae e abrangem quatro espécies distintas: *Shigella dysenteriae* (grupo A), *Shigella flexneri* (grupo B), *Shigella boydii* (grupo C) e *Shigella sonnei* (grupo D). Essas espécies são diferenciadas entre si com base em propriedades antigênicas e bioquímicas. Estão intimamente relacionadas com a *Escherichia coli* e são consideradas uma forma de *E. coli* patogênica diferenciada.

A maioria das espécies é lactose-negativa e produz ácido a partir da glicose. Do ponto de vista genético, as quatro espécies de *Shigella* e *Escherichia coli* representam uma única geno-espécie, com mais de 75% de similaridade na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Fenotipicamente, a maioria das espécies de *Shigella* é lactose e xilose negativa e produz ácido a partir da glicose (bactérias fermentadoras). São microrganismos oxidase-negativos, imóveis e capazes de reduzir nitratos a nitritos. Além disso, o gênero é caracterizado por microrganismos não produtores de urease e nem de lisina descarboxilase. A maioria das cepas de *S. sonnei* é capaz de descarboxilar omitina e produzir b-galactosidase (teste de orto-nitrofenil-b-D-galactopiranosídeo [ONPG, *ortho-nitrophenyl*-b-*D-galacto-pyranoside*] positivo), características não compartilhadas por outras *Shigellas*. A endotoxina produzida é detectável no sangue de pacientes gravemente enfermos e pode levar à síndrome hemolítico-urêmica. A bactéria invade as células epiteliais intestinais, podendo levar a quadros de diarreia, disenteria, febre abdominal e tenesmo, geralmente limitado a alguns dias. O tratamento imediato com antibióticos abrevia o tempo da doença.

Epidemiologia e patologia

O microrganismo está presente em todas as partes do mundo, porém é mais frequente em países em desenvolvimento, com condições precárias de higiene. A transmissão ocorre entre seres humanos mediante contato oral-fecal ou ingestão de alimentos contaminados, ou água ou contato com moscas e fomitos. Já foram descritos surtos em competições aquáticas (contaminação por meio de água) e pode disseminar-se rapidamente entre populações confinadas, como em asilos, creches, acampamentos militares, *resorts* ou navios de cruzeiro. *Shigella* também pode ser transmitida por meio de práticas sexuais como coito anal, refletindo-se na maior taxa de incidência em população homossexual e em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*). O microrganismo é encontrado nas fezes das pessoas doentes e em até 2 semanas após a cura. Dessa forma, a falta de hábitos de higiene pessoal contribui muito para a disseminação da bactéria.

A shigelose também está associada a alta taxa de transmissão domiciliar, em geral, a partir de crianças em idade pré-escolar.

Nos EUA, a *S. sonnei* apresenta a maior incidência, responsável por 75% das infecções, enquanto nos países em

desenvolvimento, S. *flexneri* apresenta a maior incidência de infecções. Existem inúmeros sorotipos de cada grupo de espécies, e a S. *dysenteriae* tipo 1 é conhecida como "bacilo de Shiga", que provoca epidemias com alto índice de mortalidade. S. *boydii* permanece confinada à Índia.

No Brasil, a prevalência da bactéria é de 8 a 10% em crianças com menos de 1 ano de idade e de 15 a 18% em crianças com mais de 2 anos de idade, aproximando-se aos índices observados de prevalência em adultos.

Humanos e primatas são os únicos reservatórios naturais conhecidos para shigelose.

Os microrganismos são bastante resistentes ao ambiente ácido e ultrapassam facilmente a barreira gástrica. Em relação a outros patógenos causadores de diarreia, como os bacilos tifoide e da cólera, a ingestão de pequena quantidade de bactérias é suficiente para determinar sintomas em indivíduos normais. O período de incubação é de 12 a 72 h, tempo em que as bactérias invadem as células epiteliais do intestino grosso, multiplicam-se intracelularmente e invadem as células circunvizinhas. A resposta inflamatória aguda da mucosa do cólon traduz-se por pródromos, como febre, calafrios, mialgias, anorexia, náuseas e vômitos, podendo evoluir para diarreia inespecífica, disenteria (fezes sanguinolentas, em razão de ulceração da mucosa intestinal) ou colite grave. Os microrganismos se multiplicam dentro do citoplasma das células e depois invadem célula a célula. A disseminação da infecção é complexa e envolve invasão celular; multiplicação intracelular; disseminação intra e intercelular; morte celular. Dessa forma, a bactéria não fica exposta ao meio extracelular e consequentemente às defesas do hospedeiro.

A superfície epitelial do cólon pode apresentar ulcerações extensas, com exsudato contendo células epiteliais descamadas, leucócitos polimorfonucleares, eritrócitos, formando uma pseudomembrana no caso de infecções graves.

Pode haver desenvolvimento de imunidade, específica para cada sorotipo, mas, entretanto, os anticorpos séricos formados não parecem ser protetores.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes apresenta inicialmente um quadro inespecífico, com febre, calafrios, mialgias, anorexia, náuseas e vômitos. Em crianças, a febre pode levar a convulsões febris. Após 12 a 24 h, surge a diarreia, geralmente acompanhada de cólicas e tenesmo. Após 1 ou 2 dias, surge a disenteria, caracterizada por fezes sanguinolentas, com muco, restos alimentares e pus, em uma frequência que pode atingir até 40 episódios por dia. A dor retal torna-se intensa e há piora do tenesmo. Pode haver dor sobre a fossa ilíaca direita (sigmoide), com possibilidade de atingir todo o abdome. Em crianças, sobrevêm os sintomas de desidratação e desnutrição. Após alguns dias, a febre diminui e se a doença não for tratada, ocorre resolução espontânea após 1 a 2 semanas. Alguns pacientes com doença leve desenvolvem apenas diarreia aquosa sem disenteria. A disenteria é mais frequente quando a infecção é por *S. dysenteriae* tipo 1, e menos comumente quando a infecção se deve a *S. flexneri* ou menos ainda por *S. sonnei*. Bacteriemias causadas por *Shigellas* vêm sendo descritas em pacientes com HIV e em outros pacientes imunodeprimidos.

A desidratação pode ser fatal em crianças e idosos. Observa-se septicemia em crianças infectadas pela S. *dysenteriae.* Pode haver dilatação tóxica e perfuração, geralmente fatais em crianças menores de 1 ano de idade.

Dentre as complicações extraintestinais, destacam-se septicemia e síndrome hemolítico-urêmica, em especial em crianças com menos de 1 ano ou pacientes desnutridos. Em geral, a infecção por *S. dysenteriae* tipo 1 é o agente causador. Além disso, mais raramente observam-se convulsões e artrites reativas, em geral quando a infecção se deve a *S. flexneri.* Alguns pacientes podem até vir a apresentar a tríade clássica da síndrome de Reiter (artrite, uveíte, uretrite).

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial deve ser feito com gastrenterites virais e salmoneloses, porém, sempre se deve cogitar do diagnóstico de shigelose na presença de diarreia aguda acompanhada de febre. O diagnóstico específico embasa-se na cultura de *Shigella* nas fezes utilizando meios de cultura específicos como *ágar-Salmonella-Shigella* (ágar SS), em que colônias incolores são suspeitas de espécies *Shigella*. Exames mais sofisticados, como a reação em cadeia de polimerase e imunoensaio enzimático também estão disponíveis. Este último detecta as toxinas da família

Shiga nas infecções por *S. dysenteriae* tipo 1.

A coprocultura apresenta sensibilidade de 67% e, portanto, recomenda-se a repetição por 2 a 3 dias para isolamento do agente. A mesma é positiva após 24 h do início dos sintomas e assim permanece por várias semanas na ausência de terapêutica antimicrobiana. Os meios de cultura apropriados para o isolamento de *Shigella* são ágar-xilose-lisina-desoxicolato (ágar XLD) e ágar-*Salmonella*-*Shigella* (ágar SS). Até o momento, não há meios de enriquecimento específicos para *Shigella*. No entanto, ainda é muito utilizado o caldo selenito e caldo GN (caldo Gram-negativo). Amostras de fezes devem ser coletadas e enviadas a um laboratório de microbiologia, em meio de transporte Bary-Blair, com o intuito de garantir a viabilidade dos microrganismos possivelmente patogênicos. Os meios de cultura indicados para detecção de isolados de *Shigella* em fezes humanas são ágar MacConkey (somente colônias lactose-negativas), ágar XLD e ágar SS. Para *S. dysenteriae* tipo 1, o ágar SS pode ser inibitório. As colônias suspeitas de *Shigella* sp. podem ser identificadas por provas bioquímicas e sorotipagem (testes de aglutinação em lâmina com antissoros mono e polivalentes). As colônias selecionadas devem ser diagnosticadas por aglutinação com soro polivalente para *Shigella* e se positivas devem ser confirmadas com soros monovalentes, definindo assim a espécie dos isolados. O isolamento do agente infeccioso é fundamental para distinguir o quadro de colite ulcerativa e doença de Crohn, que apresenta os mesmos achados à retossigmoidoscopia. Outros agentes devem ser afastados, como *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* e *Entamoeba histolytica*.

Em relação à determinação do perfil de sensibilidade de espécies de *Shigella*, a metodologia mais utilizada pelos laboratórios de rotina microbiológica é a disco-difusão. Esta técnica é um método simples, de fácil execução e útil na detecção de cepas mais resistentes.

Para a realização desta metodologia, grande parte dos laboratórios clínicos seguem as recomendações padronizadas pelo CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*) ou pelo EUCAST (*European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

De acordo com o CLSI, somente ampicilina, fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprima devem ser relatados rotineiramente nos testes de sensibilidade para isolados fecais de *Shigella* sp. Embora este microrganismo possa apresentar sensibilidade *in vitro* para cefalosporinas de primeira e segunda geração, cefamicinas e aminoglicosídios, estes antimicrobianos não são considerados clinicamente eficazes no tratamento das shigeloses e, portanto, não devem ser relatados no antibiograma como suscetíveis.

A detecção de resistência às cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas para isolados de *Shigella* deve ser confirmada por outra metodologia (microdiluição ou ágar diluição) antes de serem liberadas pelo laboratório de microbiologia.

Tratamento

Medidas gerais visam prevenir a desidratação e a melhora do estado geral. Antitérmicos, antiespasmódicos, reidratação oral e/ou venosa são recomendados, de acordo com a gravidade do caso. Entretanto, a antibioticoterapia deve ser instituída assim que possível, pois reduz acentuadamente o tempo de progressão da doença, bem como a probabilidade de complicações e o tempo de excreção da *Shigella* nas fezes dos portadores, um importante aspecto epidemiológico. Atualmente, a maioria das cepas é resistente à ação de ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprima, cloranfenicol, estreptomicina e tetraciclinas. A maioria das cefalosporinas não apresenta ação contra as diferentes espécies de *Shigella.*

A resistência da *Shigella* às quinolonas, particularmente ao ciprofloxacino, é crescente na literatura, com relatos de falha terapêutica durante o tratamento com esse antibiótico. Isolados multirresistentes também vêm sendo descritos em infecções causadas por S. *dysenteriae* tipo 1. Portanto, é recomendada a realização de teste de sensibilidade para isolados de *Shigella.* O conhecimento do padrão de resistência da população considerada é importante para a escolha do antibiótico adequado.

Para adultos, preconiza-se o uso de ciprofloxacino VO, 500 mg, 2 vezes/dia durante 5 a 7 dias. Para crianças, pode-se optar por sulfametoxazol-trimetoprima, ampicilina ou azitromicina, dependendo do perfil de sensibilidade do local considerado.

O uso de medicações para redução da motilidade intestinal deve ser evitado, já que podem exacerbar os sintomas, retardando a evacuação intestinal dos microrganismos. Essas medicações englobam difenoxilato,

loperamida e elixir paregórico.

Prevenção

As pessoas que estão excretando *Shigellas* devem ser excluídas de todas as fases do preparo de alimentos, até serem obtidas três coproculturas sucessivas negativas. Em caso de surtos em instituições, deve-se isolar imediatamente os pacientes envolvidos.

A medida mais eficaz de prevenção é a higiene das mãos com água e sabão, em especial das pessoas que manuseiam comida ou trocam fraldas. No caso de viajantes, recomenda-se a boa higiene pessoal e evitar a ingestão de água de torneira e alimentos possivelmente contaminados. Não se dispõe ainda de nenhuma vacina eficaz contra *Shigella*.

Capítulo 346

Infecção por Estreptococo

Patrícia Brasil, Jois Ortega e Keyla Belízia Feldmann Marzochi

Introdução

As infecções estreptocócicas têm formas de apresentação clínica variadas. Destacam-se em relevância, por sua maior frequência de ocorrência de infecções em seres humanos, *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Streptococcus pneumoniae*, seguidos dos estreptococos dos grupos C, G e *viridans*. Os enterococos que previamente eram considerados estreptococos do grupo D passaram a ser classificados no seu próprio gênero, *Enterococcus*, após a demonstração de diferenças genéticas em relação aos demais membros do grupo. Neste capítulo, será feita uma abordagem geral dos estreptococos dos grupos A, B, C, G e *viridans*.

Classificação

O gênero *Streptococcus* é de grande diversidade e fonte de confusão taxonômica. O sistema de classificação do estreptococo, introduzido no início do século, foi baseado nas características externas dos microrganismos. Apesar de estudos mais recentes de homologia de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) mostrarem que a classificação atual não representa verdadeiras correlações genéticas, as características fenotípicas, como o padrão de hemólise e sorotipo, são ferramentas úteis para o clínico.[1]

A primeira subdivisão do gênero *Streptococcus* foi baseada na habilidade de lisar hemácias de carneiro em ágar-sangue. Estreptococo beta-hemolítico produz hemólise completa e forma colônias em anel, transparentes. Em contraste, o alfa-hemolítico produz hemólise parcial com formação de zona verde ou cinza ao redor das colônias. Para evitar confusão na classificação dos parcialmente hemolíticos, alguns autores classificam os beta-hemolíticos como os únicos hemolíticos, e os demais (incluindo os alfa-hemolíticos) como não hemolíticos ou gama-hemolíticos.[1]

Dentro da ampla classificação do estreptococo com base na hemólise, Lancefield subdividiu o grupo do estreptococo, de acordo com a reação a determinados antissoros, que são hoje reconhecidos como os carboidratos de superfície da bactéria. As cepas relacionadas antigenicamente são agrupadas alfabeticamente, de A a H e de K a V. Alguns sorogrupos, no entanto, não possuem atividade de hemólise exclusiva. Por exemplo, o estreptococo do grupo C pode ser alfa, beta e não hemolítico. A morfologia das colônias também foi usada mais tardiamente para diferenciar os estreptococos. Em geral, uma cepa que produz diversas colônias de tamanho muito pequeno é agrupada entre os *Streptococcus viridans*, independentemente da reação de Lancefield ou da hemólise.[2]

Em 1937, Sherman classificou os estreptococos empiogênicos, *viridans*, enterococos e produtores de lactato de acordo com os traços fenotípicos.

Em meados da década de 1980, após estudos moleculares, grupos de cocos Gram-positivos catalase-negativos que, de maneira simplista, eram referidos como estreptococos, foram alojados em diferentes gêneros:[1] *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Gemella* e *Lactococcus*.

Embora, a hemólise, a morfologia da colônia e a classificação de Lancefield não tenham correlação genética, quando consideradas em conjunto, permitem uma subdivisão clinicamente útil do gênero, que mostra os estreptococos causadores de doença em seres humanos, conforme é apresentada na Tabela 346.1.

Com o advento das técnicas moleculares, a classificação do estreptococo tem sido sujeita à novas análises. Com base em sequências genéticas dos genes ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) 16S, as 40 espécies de estreptococos têm sido divididas em seis grupos, em grande parte paralelos ao agrupamento por métodos

fenotípicos, como mostra a Tabela 346.2.[1] A classificação baseada na genética é mais útil para o grupo *viridans*, ou estreptococo oral, já que a classificação fenotípica desses microrganismos é confusa.[1]

Existem outras características comumente utilizadas na classificação dos estreptococos como a produção de estreptolisina O e estreptoquinase, suscetibilidade à bacitracina e optoquina, produção de acetoína no metabolismo de glicose (teste de *Voges-Proskauer*) e habilidade de crescimento em meio contendo NaCl a 6,5%; metabolização de bile esculina ou vários carboidratos, que serão vistos na abordagem de cada espécie de estreptococo.[1]

Streptococcus pyogenes

Apesar de demonstrado desde 1874 a partir de casos de erisipelas, e isolado do sangue de mulheres com sepse puerperal, em 1879, a denominação *Streptococcus pyogenes* ocorreu em 1884 por Rosenbach. Esse grupo de estreptococos do grupo A, contém a maioria das cepas patogênicas para o homem. Criado por Lancefield, em 1933, o sistema de classificação por sorogrupo é baseado no papel da proteína M na virulência da bactéria e na imunidade protetora específica.

O *S. pyogenes* é um coco Gram-positivo, catalase-negativo que se divide em um plano único dando um aspecto de cadeias de bactérias. Na classificação de Lancefield pertence ao grupo A, são imóveis, não formadores de esporos, e anaeróbios facultativos. São nutricionalmente exigentes e devem ser cultivados em meio contendo soro ou sangue. Crescem em colônias brancas ou cinzas de 1 a 2 mm de diâmetro cercado de zonas de hemólise completa (beta-hemolítico) e são sensíveis à bacitracina.

Tabela 346.1 Classificação de Lancefield.[2]

Grupo de Lancefield	Espécie	Hemólise	Doenças humanas
A	*Streptococcus pyogenes*	β	Conjuntivite, impetigo, celulite, erisipela, faringite, pneumonia
B	*Streptococcus agalactiae*	B, γ	Sepse neonatal, meningite, pneumonia, osteomielite
C, G	*Streptococcus dysagalactiae*, subspécie *equisimilis**	β	Faringite epidêmica, celulite, endocardite, sepse puerperal, artrite, infecção cirúrgica
D	Não enterococo *Streptococcus bovis*	α, γ	Sepse neonatal, infecção peritoneal, intestinal, infecção do trato urinário, infecção oportunista, endocardite
Não agrupável	*Streptococcus pneumoniae*	α	Otite média, sinusite, pneumonia, meningite
A, C, F, G ou nenhum	Grupo de *S. anginosus*	α, β, γ	Infecções purulentas
Não grupável	Grupo de *S. mitis*	α	Infecção dentária
	Grupo de *S. salivarius*		Infecção da corrente sanguínea relacionada com cateter
	Grupo de *S. mutans*		Sepse, endocardite

Os sorogrupos E, F, H e K, até V, estão raramente associados a infecções em seres humanos. Os *Streptococcus viridans* também podem ser não hemolíticos e beta-hemolíticos. *Outros estreptococos do grupo C são incomuns em infecções em seres humanos. Para informações adicionais sobre taxonomia e alterações de nomenclatura, consultar referências 1 e 2.

Tabela 346.2 Classificação de estreptococos em grupos.[1]

Streptococcus	Grupo	Espécies*
pyogenes	*pyogenes*	***S. pyogenes, S. agalactiae, S. dysgalactiae, S. canis, S. equi***
viridans	*mitis*	***S. gordoni, S. mitis, S. oralis, S. sanguis***
	salivarius	***S. salivarius, S. vestibularis***
	anginosus (antigo *milleri*)	***S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius***
	mutans	***S. mutans,*** *S. cricetus, S. downei,* ***S. sobrinus***
	bovis	***S. gallolyticus*** (antigo *S. bovis* tipo 1), ***S. pasteurianus*** (antigo *S. bovis* 11/2), ***S. infantarius***, (antigo *S. bovis* 11/1), ***S. lutetiensis***, *S. equinus*

*Em **negrito** as espécies comumente encontradas em seres humanos.

Fatores de virulência e fisiopatogenia

Os principais fatores de virulência dos estreptococos do grupo A são representados pelos constituintes somáticos e seus produtos extracelulares, responsáveis pela diversificação da apresentação clínica.

Além de diferenças antigênicas proporcionadas pelas diferentes moléculas da proteína M (sorotipos diferentes), existem também diferenças genotípicas, embasadas em diferentes nucleotídios no gene *emm*, que codifica a molécula. Existem atualmente mais de 120 tipos de sorotipos e genótipos reconhecidos de estreptococos do grupo A. A imunidade adquirida à infecção estreptocócica é relacionada com a produção de anticorpos com atividade opsônica contra os epítopos antifagocíticos da proteína M. Essa imunidade é tipo-específica e pode durar indefinidamente.

A Tabela 346.3 esquematiza os principais fatores de virulência de *S. pyogenes* e seus efeitos no homem.[3]

O controle da expressão dos fatores de virulência, colonização e invasão tecidual e sob diversas circunstâncias do meio ambiente depende de genes reguladores de modulação.[3]

As diferenças de informação no genoma dessa bactéria parecem estar correlacionadas com a produção de suas síndromes específicas. A mais frequente é a faringite estreptocócica (ou amigdalite) e a infecção de pele (impetigo, piodermite). Entre outras estão: febre puerperal, sepse, erisipela, celulite, mastoidite, otite média, pneumonia, escarlatina e, mais raramente, síndrome do choque tóxico e febre reumática.

Além de causar várias síndromes clínicas distintas o *S. pyogenes* tem desenvolvido formas únicas para escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro. A sua adesão ao epitélio da mucosa é crucial para a patogênese da faringite e da febre reumática que ocorre via a interação complexa da proteína ligadora de fibronectina, do ácido lipoteicoico, do peptidoglicano e da proteína M com estruturas da superfície celular como a fibronectina. A penetração das células epiteliais é importante nas doenças invasivas como a bacteriemia, apesar do mecanismo de penetração da bactéria não ser muito esclarecido. Uma vez dentro do tecido, a bactéria se evade da resposta inflamatória do hospedeiro através da destruição ou inativação de derivados da via alternativa do complemento (protease de C5a) e pela ligação ou inativação de imunoglobulina. A proteína M, na ausência de anticorpo específico, protege o *S. pyogenes* da fagocitose e a secreção de estreptolisina O (ASO) em alta concentração destrói os fagócitos. Por outro lado, concentrações mais baixas de ASO estimulam a adesão de polimorfonucleares (PMN) às células endoteliais, prevenindo efetivamente a migração continuada de granulócitos.

O *S. pyogenes* (peptidoglicano, exotoxina B e ASO) causa também ativação celular, com produção de TNF e IL-1, responsáveis pelo desenvolvimento de febre, choque e disfunção orgânica múltipla associados à síndrome do choque tóxico e exantema da escarlatina. Além disso, exotoxinas pirogênicas e alguns fragmentos da proteína M são superantígenos (*i.e.*, ativam diretamente as células produtoras de citocinas pró-inflamatórias e linfocinas – IFN-γ, IL-2, e TNF-β, na ausência de processamento pela célula apresentadora de antígeno). As citocinas podem mediar a hipotensão, o choque, a lesão microvascular, a disfunção orgânica múltipla, e, quando em excesso, podem levar

ao óbito.

Por fim, outra característica das infecções graves pelo *S. pyogenes* é a rápida destruição de tecido como ocorre na fasciite necrosante e na mionecrose.

Amigdalite e faringite estreptocócicas

Epidemiologia

O estreptococo do grupo A está entre as bactérias mais frequentemente associadas à faringite de crianças em idade escolar, mas outros sorogrupos como C e G estão também ocasionalmente envolvidos. Cerca de 5% de todas as pessoas, independente da idade, são portadores assintomáticos, taxa essa que pode chegar de 15 a 50% entre crianças em idade escolar (5 a 15 anos) durante epidemias em regiões de clima temperado. A taxa de colonização depende da área geográfica e da temperatura local, sendo mais alta nos meses mais frios do ano como resultado da tendência à aglomeração populacional e à sua principal forma de transmissão, que é respiratória, por meio de gotículas nasais ou saliva.

Surtos associados à ingestão de alimentos ou água contaminados já foram descritos, principalmente do leite e seus derivados. Salada de ovos e similares também já foram causas de surtos explosivos, a partir da contaminação desses produtos. O estreptococo do grupo A pode ser transmitido para o gado a partir de portadores humanos e então se disseminar para o leite desses animais.[4] Embora todos os grupos etários sejam suscetíveis, a doença ocorre mais comumente entre 5 e 15 anos de idade, tendo um pico de incidência nos primeiros anos escolares. Não há predominância de sexo.

Tabela 346.3 Principais fatores de virulência do *Streptococcus pyogenes*.[3]

Fatores de virulência	Efeito	Marcador laboratorial	Resultado/resposta do hospedeiro
Cápsula de ácido hialurônico	Mecanismo de escape da fagocitose; baixa imunogenicidade	Colônia de aparência mucoide	Invasão
Proteína M (principal fator de virulência da bactéria)	Mecanismo de escape da fagocitose, através da ligação a albumina, fibrinogênio e plasminogênio; adesão aos queratinócitos na pele (dependente da [PCO2])*	Crescimento rápido em sangue fresco humano	Início da doença e produção de anticorpos específicos
Gene *emm*	Codifica as proteínas da superfamília M	Identificação por meio de genotipagem	–
Mac	Mecanismo de escape da fagocitose através da ligação a moléculas de superfície	–	–
Fator de opacidade	Ligação à fibronectina	–	–
Ácido lipoteicoico e demais adesinas (proteínas ligadoras de fibronectina – F1)	Adesão às células epiteliais da faringe e da pele (dependentes de [PO2])*	–	Colonização do trato respiratório e pele
Estreptolisina O	Lesa membranas dos leucócitos e plaquetas;	Efeito hemolítico sob a superfície das colônias;	Produção de antiestreptolisina O

	age sinergicamente com a exotoxina pirogênica	induz TNF *in vitro*	
Estreptolisina S	Lesa membranas dos leucócitos e plaquetas	Hemólise na superfície de ágar-sangue	–
DNases	Degradação de ácido desoxirribonucleico; destruição de ácido hialurônico; conversão de plasminogênio em plasmina; proteólise; clivagem de C5a	–	Liquefação do pus e disseminação do estreptococo através dos planos mais profundos (celulite e fasciite); destruição do tecido conjuntivo
Hialuronidase			
Estreptoquinase			
Exotoxina B			
Peptidase C5a			
Exotoxinas estreptocócicas pirogênicas (A, B, C, F)	Ativação de células T e aceleração na produção de citocinas pró-inflamatórias	–	Produção de anticorpos/exantema; febre; síndrome do choque tóxico; fasciite necrosante e infecções graves
Superantígeno estreptocócico	Ativação de células T e aceleração na produção de citocinas pró-inflamatórias	–	Síndrome inflamatória sistêmica, choque, lesão tecidual

*A bactéria expressa proteínas do tipo F1 na colonização da superfície cutânea e proteína M quando em tecido mais profundo, de acordo com a concentração da pressão de oxigênio ou de dióxido de carbono disponível, respectivamente. PCO_2 = pressão de dióxido de carbono; PO_2 = pressão de oxigênio; TNF = fator de necrose tumoral.

Durante a doença aguda, o estreptococo pode ser encontrado em grande quantidade em naso e orofaringe. Se a infecção não for tratada, os sinais e sintomas podem ceder em 3 a 5 dias, embora os microrganismos possam persistir durante semanas no trato respiratório, com diminuição progressiva da sua concentração e virulência, e consequente redução paralela de suas chances de transmissão. Os anticorpos de proteção tipo-específicos podem aparecer no período de 4 a 8 semanas, na ausência de tratamento, mas o indivíduo pode permanecer suscetível à infecção estreptocócica do grupo A por outro sorotipo heterólogo. Faringite ou amigdalite de repetição por diferentes tipos são frequentes.

Quadro clínico

Após um período de incubação, em geral de 2 a 4 dias, os sintomas podem ser mínimos ou ausentes ou bem caracterizados por angina purulenta e faringite acompanhada de síndrome febril aguda. A febre tem início súbito associado à dor em orofaringe. Nas crianças podem ocorrer também náuseas, vômitos e dor abdominal. O exame físico caracteriza-se por adenomegalia cervical anterior dolorosa, principalmente nos ângulos da mandíbula; e aumento de volume e hiperemia dos pilares anteriores e palato mole, podendo haver um exsudato ou pontos purulentos nas amígdalas.

Os exames laboratoriais mostram leucocitose, em geral acima de 12.000 leucócitos/mm^3, e o cultivo de orofaringe é positivo para estreptococo beta-hemolítico. A proteína C reativa está geralmente elevada. A síndrome, porém, nem sempre é tão florida. Por exemplo, a presença de exsudato só ocorre em metade das faringites com cultivo positivo. Em crianças com menos de 5 anos, a reação inflamatória à presença do estreptococos raramente se localiza na faringe posterior. Ao contrário, apresentam um curso mais arrastado, com rinorreia, febre baixa e complicações supurativas. Nessa idade, faringite exsudativa raramente é de etiologia estreptocócica.

Complicações supurativas

Compreendem a celulite e o abscesso periamigdaliano, o abscesso retrofaríngeo, a linfadenite supurativa e a mastoidite. Os abscessos são em geral formados por flora mista. A sinusite e a otite média não são comuns, nem as

infecções metastáticas a distância após bacteriemia.

Complicações não supurativas

A febre reumática e a glomerulonefrite estreptocócica serão abordadas a seguir. Os sorotipos de estreptococos (tipos M) mais envolvidos na faringite com desenvolvimento subsequente de glomerulonefrite são os do tipo 1, 3, 4, 12 e 25; e na febre reumática são os do tipo 1, 3, 5, 6 e 18. A glomerulonefrite ocorre após um período de 1 a 5 semanas, com uma média de 10 dias para o início de suas manifestações, enquanto o aparecimento da febre reumática pode levar dias ou semanas (média de 19 dias) após o início da faringite.

Diagnóstico

Cultivo

A cultura de secreção da orofaringe é o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção estreptocócica.

A American Heart Association recomenda que os laboratórios obedeçam às técnicas de padronização de cultivo de *S. pyogenes*, ainda que, com algumas divergências: ágar-sangue de carneiro com ou sem adição de sulfametoxazol e trimetoprima para inibição de crescimento da flora bucal; atmosfera de incubação aeróbica na presença de dióxido de carbono (CO_2) a 5 ou 10%, ou incubação anaeróbica.[1] Para transporte, utilizar tubos secos estéreis. Após uma noite em incubação a 35°C ou 37°C a cultura já pode estar positiva. Se negativa, deve-se aguardar mais um período de 24 h antes da liberação do resultado.

Uma vez a cultura negativa, o diagnóstico pode ser afastado. Se por um lado, uma cultura positiva não diferencia a infecção aguda do portador assintomático, por outro lado, o quadro clínico característico, isoladamente, não é considerado suficiente para o diagnóstico e a prova terapêutica não recomendada.

Teste de detecção rápida de antígeno

Além da cultura, o teste de detecção rápida de antígeno (TDRA) é capaz de documentar a presença do estreptococo do grupo A em orofaringe. Esse teste detecta o carboidrato bacteriano específico do estreptococo do grupo A em *swab* de orofaringe em minutos. É altamente específico (superior a 95%), porém tem menor sensibilidade do que a cultura. Desse modo, se o resultado do TDRA for positivo, fecha-se o diagnóstico, mas se negativo, recomenda-se a realização de cultura posterior.

Sorologia

A dosagem dos títulos de anticorpos também não é útil para efeito de tratamento uma vez que a sua elevação só ocorre na convalescença. A dosagem de antiestreptolisina O, no entanto, pode ser útil para acompanhamento da resposta à infecção, pela verificação da elevação e da diminuição desses anticorpos.

Técnicas de imunofluorescência podem identificar o grupo sorológico dos estreptococos beta-hemolíticos.

O teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA) não está indicado, uma vez que não existe resistência do estreptococo do grupo A à penicilina. Em locais onde existe resistência relatada à eritromicina, recomenda-se a realização do teste para os macrolídeos.[5,7]

Diagnóstico diferencial

Os quadros de faringite aguda são mais comumente associados aos vírus. Mononucleose infecciosa e adenovírus frequentemente causam faringite exsudativa muito semelhante à angina estreptocócica. Os herpes simples 1 e 2, os vírus *influenza* e *parainfluenza*, além do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) são causas de angina, não exsudativa. Outros agentes bacterianos podem ser causa de faringite e amigdalite e devem ser listados no diagnóstico diferencial da angina estreptocócica: *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* e *Mycoplasma pneumoniae*, apesar de incomuns. *Arcanobacterium hemolyticum* afeta principalmente adolescentes e adultos jovens e os pacientes podem exibir, além do exsudato em faringe, um exantema escarlatiniforme. Outras causas mais raras são a *Yersinia enterocolitica* e a *Y. tularensis*.

Tratamento

Uma revisão sistemática recente mostra diferenças fundamentais nas recomendações da abordagem da angina aguda, particularmente entre os consensos norte-americano, francês, finlandês e belga, de um lado, e dos países baixos, Inglaterra e Escócia, de outro. As recomendações são diferentes na forma de diagnóstico (teste rápido ou cultivo) e na indicação de tratamento específico. Os primeiros (EUA, França e Finlândia) consideram o isolamento do estreptococo do grupo A necessário e a prevenção da febre reumática permanece uma razão importante para a recomendação do uso de antibióticos. Baseiam-se em estudos norte-americanos dos anos 1950, em que o tratamento da angina estreptocócica com penicilina reduzia em 0,3 a 3% a incidência da febre reumática. No entanto, esses achados nunca foram confirmados em ensaios clínicos posteriores com penicilinas. Em 4 de 6 consensos europeus, a angina, mesmo a estreptocócica, é considerada autolimitada e os antibióticos não são recomendados. A maior crítica a essa revisão é a de que os consensos incluídos não são os de países onde a febre reumática é ainda um problema de saúde pública, como entre a população nativa da Austrália, de alguns países subdesenvolvidos e de regiões tropicais. A realização de um guia para a Europa e para a América do Norte poderia levar à uniformização no diagnóstico e na abordagem terapêutica da angina aguda.[8]

O Brasil segue a recomendação norte-americana que, apesar da possibilidade do uso desnecessário de antimicrobiano (cultura positiva em portador de estreptococos em vigência de angina de etiologia viral), indica o tratamento dos pacientes com critérios clínicos de angina associada a TDRA ou cultura de orofaringe positivos.

Os objetivos do tratamento antibiótico são:

- Prevenção de febre reumática
- Melhora clínica
- Prevenção de complicação supurativa
- Redução da contagiosidade/transmissão.

O tratamento da angina estreptocócica até 9 dias após o início do quadro ainda é efetivo para a prevenção da febre reumática. Consequentemente, qualquer retardo no tratamento a fim de obter a confirmação da presença de *S. pyogenes* em orofaringe é justificável e não prejudica o tratamento.[3]

Em caso de toxemia a antibioticoterapia pode ser iniciada, enquanto se aguarda o resultado da cultura (como diagnóstico inicial ou após TDRA negativo). Se negativa, suspende-se o tratamento e se positiva completa-o com antibiótico oral por 10 dias ou faz-se uma dose única de penicilina benzatina.

A doença é geralmente autolimitada. Sem tratamento, a febre e os sintomas constitucionais tendem a desaparecer em 3 a 5 dias. Se iniciado dentro das primeiras 48 h, o tratamento adianta a melhora clínica em 1 a 2 dias. Já a regressão do volume das amígdalas ou tecido linfoide posterior pode demorar algumas semanas.

O antibiótico de escolha é a penicilina, conforme demonstrado na Tabela 346.4.[3]

A falha da penicilina no tratamento da faringoamigdalite tem sido atribuída a inativação da penicilina *in situ* pela produção de b-lactamases produzidas por microrganismos colonizadores como os *Bacteroides fragilis* ou os *S. aureus*. A seleção desses microrganismos após o tratamento com penicilina foi documentada em cerca de 40 a 80% dos pacientes. Outra causa de falha de eficácia da penicilina é a tolerância genotípica. Cepas tolerantes à penicilina têm também levado a epidemias de faringoamigdalite. Recomenda-se o tratamento de recorrências com drogas inibidoras ou que não tem o efeito prejudicado pelas b-lactamases, como a associação de amoxicilina com clavulanato, ou a utilização de clindamicina ou eritromicina.

Tabela 346.4 Antibioticoterapia na infecção estreptocócica.[3]

Antibiótico	Dose	Idade/peso	Duração
Intramuscular (IM)			
Penicilina G benzatina	600.000 unidades	< 27 kg	Dose única
Penicilina G benzatina	1.200.000 unidades	> 27 kg	Dose única
Penicilina G benzatina com penicilina procaína	Variável	Crianças	Dose única

Oral			
Penicilina V	250 mg, 2 a 3 vezes/dia	Crianças	10 dias
Penicilina V	500 mg, 2 vezes/dia	Adultos	10 dias
Em casos de alergia			
Estolato de eritromicina	20 a 40 mg/kg, 2 a 4 doses (máximo de 1 g/dia)	Crianças	10 dias
Succinato de eritromicina	40 mg/kg/dia, 2 a 4 doses (máximo 1.600 mg/dia)	–	10 dias
Estearato de eritromicina	1 g/dia, 2 a 4 doses	Adultos	10 dias

Estudos recentes demonstram a eficácia da utilização de amoxicilina, dose única diária, durante 10 dias.[5]

Os novos macrolídeos também são eficazes, mas são mais caros do que a eritromicina e têm utilização limitada em países onde a resistência de *S. pyogenes* aos macrolídeos vem se mostrando crescente, com variável entre 14 e 38%, como EUA, Canadá, Grécia, Espanha, França e Itália.[3] Na América do Sul, a resistência parece menor como mostram os dados da Argentina (8%)[10] e Brasil, Rio de Janeiro, onde a resistência ao macrolídeo gira em torno de 1,6%.[16] Também nos EUA, o último estudo mostrou 5,5% de resistência.[11]

Recomenda-se que se reconheça o padrão de resistência antimicrobiana regional antes de se iniciar o tratamento.

Cerca de 15% dos pacientes continuam como portadores de estreptococos em orofaringe após o tratamento com antibioticoterapia oral e a permanência da bactéria pode proporcionar recaída dos sintomas, ou significar apenas uma superinfecção viral em paciente portador assintomático.

A prevenção da febre reumática requer a erradicação do estreptococo da faringe, um efeito que depende mais da ação prolongada que das altas doses de penicilina.

Cefalosporinas de primeira geração podem ser utilizadas, quando não houver história de hipersensibilidade tipo 1 aos betalactâmicos. As cefalosporinas parecem apresentar maior taxa de cura, quando comparadas à penicilina, em decorrência muito provavelmente das maiores taxas de erradicação do estreptococo da faringe. Cefalosporinas, de segunda e terceira gerações, e a azitromicina também são efetivas na erradicação do estreptococo do grupo A da faringe, quando administradas por 5 dias, porém, além de serem mais caras, são antimicrobianos de largo espectro, devendo ser evitados para esse fim.

Resumimos na Tabela 346.5, algumas vantagens e desvantagens dos antimicrobianos utilizados no tratamento da angina estreptocócica.[3]

Período de transmissibilidade

Pacientes com faringite não tratados podem ser portadores do estreptococo por semanas a meses em concentração e virulência decrescente, sobretudo após 2 a 3 semanas. Ou seja, anginas sem complicação e sem tratamento podem ser contagiosas por um período de 10 a 21 dias, enquanto aquelas com exsudato purulento e sem tratamento, podem estender esse período por semanas ou meses.

Por outro lado, anginas tratadas adequadamente, deixam de ser transmissíveis dentro de 24 h após o uso da penicilina.

Controle de cura

Não se recomenda cultura de orofaringe de rotina após o tratamento completo da infecção estreptocócica. A exceção é para os casos de infecção persistente ou recorrente diagnosticados pela manutenção ou recidiva da sintomatologia, ou pacientes com história pessoal ou familiar de febre reumática. A amigdalectomia não reduz a incidência de febre reumática.

Controle de contactantes

Está indicada a pesquisa de estreptococo do grupo A em contactantes de pacientes, quando há história familiar

de febre reumática ou glomerulonefrite pós-estreptocócica; ou em casos de surtos. Portadores leves, mas crônicos e assintomáticos não apresentam maior risco de febre reumática, nem maior risco de transmissão.

Outras medidas de controle

Trabalhadores com infecções cutâneas devem ser afastados da manipulação de alimentos.

O leite deve ser pasteurizado.

O armazenamento de alimentos potencialmente contamináveis deve ser feito à temperatura igual ou inferior a 4°C e prontamente consumidos.

Em casos de epidemia deve-se verificar a possibilidade de transmissão por fontes comuns como leite ou alimentos contaminados. Em casos de surto em grupos fechados, às vezes é necessária a administração de penicilina em todos os indivíduos para interromper a transmissão.[4]

Escarlatina

Definição

Doença bacteriana com repercussão cutânea, causada por hipersensibilidade à exotoxina eritrogênica do estreptococo do grupo A. Está em geral associada à faringite e à amigdalite, embora possa ocorrer após infecções em outros locais, como feridas e sepse puerperal. Ocorre com frequência na infância, mas raramente acomete lactentes.

Quadro clínico

Inicia-se com febre alta e faringite/amigdalite, além de outros sintomas gerais, como cefaleia, náuseas e vômitos, principalmente em crianças. Dois dias depois surge um exantema eritematoso fino, micronodular, que desaparece à digitopressão, inicialmente em tronco, que se dissemina rapidamente para o pescoço e membros, poupando palmas das mãos e plantas dos pés (evolução centrífuga). A vermelhidão pode ser mais intensa e profunda nas áreas de dobras como pescoço, axilas, cotovelos, região inguinal e joelhos, formando unhas transversais (sinal de Pastia). A oclusão das glândulas sudoríparas dá à pele uma sensação de lixa, o que pode ser útil em pacientes escuros, quando é difícil a visualização do exantema. O exantema tipicamente não envolve a face, porém as bochechas tornam-se avermelhadas enquanto a região perioral permanece pálida (sinal de Filatov). Além de uma angina exsudativa pode haver enantemas caracterizados por hemorragias puntiformes em palatos. O aspecto esbranquiçado que recobre a língua desaparece a partir do quarto dia, dando lugar a papilas hipertróficas e vermelhas com aspecto semelhante à superfície de um morango. Após o desaparecimento do exantema, em 1 semana, inicia-se uma descamação fina em todo o corpo, englobando mãos e pés, que pode durar semanas. Às vezes, em mãos e pés, pode ser mais espessa, até em dedo de luva.

Tabela 346.5 Vantagens e desvantagens dos antimicrobianos.[3]

Antimicrobiano	Vantagens	Desvantagens
Penicilina G benzatina	Droga de escolha, duração do tratamento, maior taxa de erradicação, prevenção da febre reumática, espectro de ação reduzido, custo	Desconforto
Penicilina V oral	Espectro de ação reduzido, custo	Baixa absorção oral, tempo de tratamento, paladar, recidiva
Amoxicilina	Menor tempo de tratamento, conforto	–
Eritromicina	Indicada em alergia a penicilina	Intolerância no adulto, relatos de resistência, tempo de tratamento

Cefalosporinas	Maior taxa de erradicação, conforto	Pressão seletiva, custo, tempo de tratamento
Azitromicina	Maior taxa de erradicação, menor tempo de tratamento, conforto	Resistência relatada, custo
Clindamicina	Maior taxa de erradicação, indicada em alergia a penicilina e resistência a eritromicina	Pressão seletiva, tempo de tratamento, custo, efeitos adversos
Amoxicilina com clavulanato	Maior taxa de erradicação	Pressão seletiva, custo, efeitos adversos
Sulfa	–	Não erradica, não previne complicações não supurativas, efeitos adversos

Uma eosinofilia discreta pode aparecer no início da doença. Formas graves com manifestações sistêmicas e febre alta, embora raras, podem ocorrer quando há bacteriemia ou toxemia acentuada. Artrite, icterícia e, muito raramente, hidropisia vesical podem estar associadas a essa forma de apresentação.

Diagnóstico

O diagnóstico é basicamente clínico e o diferencial deve ser feito com exantema viral, necrólise epidérmica tóxica, síndrome do choque tóxico estafilocócico e doença de Kawasaki. A confirmação laboratorial da infecção em faringe e/ou amígdalas deve ser buscada (conforme referido no item anterior).

Suscetibilidade/proteção

A imunidade contra a toxina eritrogênica, e, portanto, ao exantema, desenvolve-se dentro de 1 semana após a instalação do quadro e é, em geral, permanente. Um novo episódio de escarlatina é raro, porém pode ocorrer por causa das três formas imunológicas da toxina. O neonato pode obter proteção pela passagem transplacentária dos anticorpos maternos.[4]

Tratamento

O tratamento de escolha é a penicilina, da mesma forma que a angina estreptocócica isoladamente.

Infecções cutâneas e subcutâneas

As infecções cutâneas pelo estreptococo do grupo A, em geral, acometem as camadas mais superficiais da pele: a epiderme (impetigo ou piodermite) e a derme (erisipela, linfangite e abscesso). Quando atingem o tecido celular subcutâneo recebem o nome de ectima e, quando mais extenso, celulite.

Impetigo

É uma infecção purulenta localizada da pele, prevalente em populações mais desfavorecidas, sobretudo crianças pré-escolares (2 a 5 anos) em regiões ou estações de clima quente e úmido.

A colonização da pele pelo microrganismo precede o aparecimento das lesões por cerca de 10 dias. O mecanismo de produção da lesão é provavelmente resultante da inoculação da bactéria após trauma, picada de inseto ou cortes na pele. Em geral há transferência do estreptococo da pele ou lesão cutânea para a nasofaringe ou a orofaringe em um período de 2 a 3 semanas.[3,4]

As lesões são frequentemente múltiplas, iniciam-se como vesículas e evoluem com pústulas que se rompem para formar crostas espessas, com cor de mel. Ocorrem em áreas expostas como face e membros. Manifestações sistêmicas são raras, mas linfadenopatia regional é comum.

As cepas que causam lesões cutâneas (2, 49, 55, 57, 58, 59, 60) diferem do sorotipo M das causadoras de angina.

A associação de *S. pyogenes* com *S. aureus* é comum no impetigo, devendo a terapia estar direcionada para drogas de administração oral, resistentes a penicilinase. Apesar da mupirocina, de aplicação tópica (com excelente ação *in vitro* contra *S. pyogenes* e *S. aureus*), proporcionar altas taxas de cura nas infecções cutâneas, sua utilização deve ser limitada, em decorrência do surgimento de *S. aureus* resistentes a esse antimicrobiano.

As *complicações supurativas* são incomuns. Alguns sorotipos altamente nefritogênicos (49, 55) estão associados a surtos de glomerulonefrite pós-infecção estreptocócica. No entanto, as cepas nefritogênicas não produzem febre reumática.

O tratamento das lesões cutâneas não previne a incidência de glomerulonefrite aguda, mas é importante para a quebra da cadeia de transmissão.

Erisipela

É uma infecção cutânea envolvendo a derme e os linfáticos superficiais. Caracteriza-se por uma área de inflamação bem demarcada que a separa do tecido normal por uma elevação da lesão em relação à pele íntegra. Durante a evolução, podem formar-se sobre essa área pequenas vesículas ou bolhas com conteúdo líquido amarelado. É mais comum em pernas e pés (85%), mas também pode se localizar na face.[12] A inflamação cutânea pode ser acompanhada de febre, calafrios e sinais de toxemia. Acomete mais comumente lactentes e adultos mais velhos. Pacientes com dermatofitose tendem a ter infecção recorrente, provavelmente devido ao reservatório de estreptococo beta-hemolítico nas extremidades inferiores. Obesidade, insuficiência venosa com edema de membros inferiores também são fatores de risco para erisipela e celulite.

As hemoculturas podem ser positivas em 5% dos casos. A grande maioria dos casos é devida ao estreptococo do grupo A, mas os grupos G, C e B também podem ser responsáveis. *S. aureus* raramente está envolvido.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com herpes-zóster, dermatite de contato ou urticária gigante, quando localizada na face. Lesões semelhantes à erisipela também podem ocorrer nas mãos em pessoas portadoras de ferimentos, que manipulam peixes ou carnes, conhecidas como erisipeloide de Rosenbac, por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, sem manifestações sistêmicas.

Tratamento

O medicamento de escolha é a penicilina por via oral (VO) ou parenteral, dependendo da gravidade clínica. A roxitromicina também pode ser utilizada em áreas onde não há resistência do estreptococo do grupo A aos macrolídeos.[7] Em crianças, recomenda-se a internação para administração de penicilina G cristalina na dose de 100.000 U/kg/dia, divididas de 6/6 h intravenosa (IV) ou a penicilina G procaína na dose de 50.000 U/kg/dia, divididas em 12/12 h intramuscular (IM) (Sociedade Brasileira de Pediatria [SBP] 2005). Pacientes com infecções fúngicas (*tinea pedis*, por exemplo) devem ser tratados para evitar a recorrência da infecção bacteriana.

Celulite

É uma inflamação de origem bacteriana que acomete o tecido celular subcutâneo. Localiza-se preferentemente na face e nas extremidades. Pode surgir a partir de uma ferida externa, como furúnculo, picada de inseto, incisão cirúrgica ou trauma por contiguidade; ou a partir de disseminação hematogênica; ou por extensão, procedendo de uma infecção profunda. Os achados clínicos englobam dor local, edema e eritema, e diferentemente da erisipela não possui área elevada, nem demarcação visível entre tecido comprometido e são, apesar de nem sempre essa diferenciação da erisipela ser nítida. Pode haver febre, calafrio e mal-estar, associados a linfangite e bacteriemia.

Os grupos de usuários de drogas venosas ilícitas e pacientes com insuficiência vascular linfática (portadores de filariose, safenectomizados, mulheres mastectomizadas com ressecção da drenagem axilar) tendem a apresentar infecções associadas a bacteriemia e infecções profundas (tromboflebites sépticas, artrite séptica, osteomielite e endocardite), além de apresentarem infecções de repetição, respectivamente. Episódios recorrentes lesariam ainda mais os vasos linfáticos, contribuindo para o agravamento da estase.[3]

O estreptococo do grupo A e, ocasionalmente, os estreptococos C e B, além do *S. aureus*, o agente mais frequente, são as principais bactérias responsáveis por infecções de pele e tecido subcutâneo. Há notáveis exceções, como as infecções polimicrobianas em lesões complicadas, o predomínio de *Pasteurella* nas infecções após mordidas de gatos e cães e, muito recentemente, a emergência do *S. aureus* resistente à meticilina e associado à

comunidade (CA-MRSA, *community associated methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (estafilococo de comunidade, resistente à oxacilina) como agente de infecção cutânea em forma de abscesso e fasciite necrosante invasiva (ver capítulo específico sobre *S. aureus*).[13]

A hemocultura pode ser positiva em 5% dos casos de celulite, mas quando negativa, é remota a possibilidade de identificação do microrganismo. O aspirado ou a biopsia de lesão são geralmente negativos.

Tratamento

A droga de escolha no tratamento da celulite é a oxacilina, em decorrência da possibilidade de associação com *S. aureus*. Em casos de alergia à penicilina utiliza-se clindamicina ou cefalosporina de primeira geração, quando não houver história de hipersensibilidade do tipo 1 (anafilaxia) à penicilina. A vancomicina deve ser reservada para o tratamento de *S. aureus* resistente à oxacilina (ver capítulo específico). O tratamento deve ser iniciado por via parenteral com possibilidade de mudança para VO, após melhora clínica.

Profilaxia

Embora de indicação controversa, alguns autores recomendam a penicilina G benzatina mensal para os indivíduos com erisipela recorrente.[3,4]

Infecções invasivas graves

Fasciite necrosante | Síndrome do choque tóxico

A fasciite necrosante é uma infecção do tecido celular subcutâneo profundo, que resulta em destruição extensa das faseias superficial e profunda, com necrose da gordura subjacente, tendendo a poupar músculo e pele, de evolução rápida e progressiva, e que leva a risco de vida; as condições que podem precedê-la são: trauma, lesão dermatológica crônica, varicela, cirurgia prévia e outras. Desde meados da década de 1980 observa-se o ressurgimento das formas graves de infecções estreptocócicas do grupo A, notadamente a fasciite necrosante e a síndrome do choque tóxico. As razões para o aumento da incidência dessas formas invasivas ainda não estão esclarecidas.

Epidemiologia

Cerca de 85% das infecções invasivas ocorrem esporadicamente na comunidade; 14% são adquiridas em estabelecimentos de saúde e 1% está relacionado com contato próximo com o caso-índice. As taxas são maiores entre crianças pré-escolares e idosos, acima de 65 anos. Os fatores de risco identificados são: infecção pelo HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), diabetes, alcoolismo, procedimentos cirúrgicos, trauma, prevalência de cepa invasiva na comunidade (M1 e M3) e varicela na criança.[14] Surtos de infecção invasiva já foram descritos em ambientes fechados, como hospitais e casas de apoio. Casos secundários são incomuns, mas já foi documentada a transmissão cruzada entre familiares e profissionais de saúde.

Descrita desde 1924 por Meleney como gangrena estreptocócica hemolítica, com uma letalidade de 20%, a fasciite necrosante mantém altas taxas de letalidade (20 a 70%) em adultos, em detrimento de toda evolução terapêutica antimicrobiana e de suporte existente, outrora inacessível.

Etiologia

A fasciite necrosante e a mionecrose são causadas tipicamente pelo estreptococo do grupo A, mas também pelo *Clostridium perfringens* e, mais comumente, por uma mistura de microrganismos aeróbios e anaeróbios, incluindo o *S. aureus*.

Fisiopatogênese

A invasão tecidual ou da corrente sanguínea pelo estreptococo do grupo A é resultado da quebra de barreira cutânea ou mucosa, ou da entrada espontânea da bactéria após a colonização do trato respiratório. Apesar de rara nas faringoamigdalites, a bacteriemia ocorre em 50% dos pacientes com doença invasiva. A penetração ou translocação do estreptococo pelo trato respiratório está correlacionada com um número limitado de sorotipos M,

com predominância do M, e discutível associação clonal. Uma vez na corrente sanguínea ou nos tecidos, as exotoxinas pirogênicas causam febre e exantema, aumentam a suscetibilidade para as endotoxinas, suprimem a síntese de imunoglobulina (Ig) M e agem como superantígenos com estimulação das células T, de forma independente das células apresentadoras de antígenos. Consequentemente, há produção de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*] e interleucina [IL]-1-beta) e linfocinas (TNF-beta, IL-2, interferona gama), responsáveis pelo choque e lesão tecidual. A estreptolisina O, que também induz a produção de TNF-alfa, tem ação sinérgica à exotoxina. Mecanismos de produção de choque diferentes das citocinas também teriam um papel na síndrome do choque tóxico. A protease do tipo cisteína promove a produção de bradicinina, potente vasodilatador, responsável ao menos em parte pela hipotensão observada na síndrome. Hemolisinas produzidas pelo microrganismo podem causar redução importante das hemácias.

Uma vez que a proteína M da parede celular tem função antifagocítica, atua indiretamente na capacidade invasiva da bactéria. Indivíduos com anticorpos contra as estruturas da superfície da bactéria, notadamente antiproteína M, estarão protegidos das infecções invasivas. Outros anticorpos que conferem proteção são os anticorpos neutralizantes das toxinas. Se a capacidade invasiva da bactéria é comum e a incidência de infecções invasivas muito baixa (cerca de 3,5 casos/100.000 indivíduos), o *clearance* da bactéria é extremamente eficaz e dependente da imunidade tipo-específica e não específica, através do sistema reticuloendotelial.[3,15,16]

Quadro clínico

As primeiras manifestações da fasciite necrosante são febre e dor aguda. Quando existe uma porta de entrada, definida como incisão cirúrgica, queimadura, picada de inseto ou lesão de varicela, pode haver vermelhidão cutânea, dor e edema iniciais. Porém, em 50% das vezes não há uma entrada definida e o paciente apresenta dor lancinante, aparentemente desproporcional ao quadro clínico. Horas após (24 a 72 h), a pele se torna cianótica, podendo ser acompanhada por bolhas hemorrágicas. Nesse momento, se não houver conduta agressiva, com desbridamento cirúrgico, terapia antimicrobiana e medidas de suporte, ocorre evolução para gangrena cutânea, miosite, sepse, choque e óbito.[16]

Diagnóstico

Deve ser clínico-epidemiológico com atenção à história de contato e fatores de risco, além da presença de lesão cutânea ou trauma em topografia da dor, de característica localizada, associada à febre. Deve ser diferenciada da síndrome gripal (*influenza-like*) pela ausência de sintomas respiratórios e localização precisa da dor.

A presença de infecção cutânea, com calor, eritema, endurecimento localizado em membro, em criança com varicela associada a ressurgimento da febre após um período de apirexia, ou a manutenção de febre alta, após o quarto dia de varicela, impõe o diagnóstico diferencial de infecção invasiva.

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem mostrar aumento localizado das estruturas internas, mas não demonstram a presença de abscesso ou gás no tecido. Logo, na ausência de lesão externa os exames de imagem podem atrasar mais do que ajudar no diagnóstico. Um exame negativo deve ser interpretado com cautela, sobretudo quando há história recente de trauma, hematoma, lesão muscular ou cirurgia prévia.[3]

Outro fator que pode ainda mascarar o quadro é a utilização de anti-inflamatórios não esteroides que pode reduzir o edema, melhorar a dor e suprimir a febre, retardando o diagnóstico e, portanto, a terapia precoce. Nesses casos, a taquicardia associada ao desvio dos leucócitos para a esquerda e a elevação da creatinofosfoquinase (CPK, *creatine phosphoquinase*) são importantes chaves para o diagnóstico e devem indicar a inspeção cirúrgica dos planos subcutâneos mais profundos.[3] O Gram do aspirado do líquido pode revelar a presença dos cocos Gram-positivos e a biopsia congelada pode auxiliar no diagnóstico de fasciite necrosante.

Os médicos nas salas de emergência se veem frequentemente diante de diferentes tipos de infecções necrosantes de pele e tecido subcutâneo (celulite sinergística necrosante, fasciite necrosante, mionecrose estreptocócica e gangrena gasosa), de difícil classificação. A melhor abordagem desses pacientes é tratar a todos como casos de infecção necrosante, já que a garantia de uma evolução satisfatória depende de uma intervenção agressiva com a utilização de antimicrobiano de largo espectro e cirurgia precoce.

Diante da dificuldade de reconhecimento clínico da infecção e do isolamento de microrganismos, alguns autores propõem escores como ferramentas de auxílio no diagnóstico dessas lesões. Escores recentes, como o Laboratory

Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC), utilizam como pontuação os níveis de proteína C reativa, contagem total de leucócitos, sódio sérico, creatinina, glicose e hemoglobina para estimar o risco de fasciite necrosante. Um escore superior a 6 tem um valor[13] preditivo positivo de 92% e um valor preditivo negativo de 96%. Esses testes podem auxiliar na detecção da gravidade de pacientes com disfunção orgânica ou doenças de base (anemia, insuficiência renal). Apesar do último consenso da Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomendar esse *bilan* em pacientes com sinais ou sintomas de toxicidade sistêmica (febre, hipotermia, taquicardia e hipotensão), a utilidade do LRINEC para detectar precocemente a fasciite necrosante ainda deve ser reavaliada.

Síndrome do choque tóxico

É definida como o isolamento de *S. pyogenes* de hemocultura ou outro líquido corporal normalmente estéril, na presença de choque ou insuficiência múltipla orgânica, conforme explicado a seguir:[3,17]

- I. Isolamento de *S. pyogenes*
  - A. Do sangue ou outro sítio estéril (líquidos cefalorraquidiano, pleural e peritoneal, tecido de biopsia, ferida cirúrgica)
  - B. De sítio não estéril (faringe, escarro, vagina, lesões cutâneas etc.)
- Associado a:
  - II. Sinais clínicos de gravidade:
    - A. Hipotensão (pressão sistólica < 90 mmHg)
    - B. Duas ou mais das seguintes anormalidades: insuficiência renal aguda; coagulopatia (plaquetas < 100.000, ou coagulação intravascular disseminada); envolvimento hepático (transaminases ou bilirrubinas aumentadas 2 vezes o limite superior); síndrome da angústia respiratória do adulto (infiltrado pulmonar de instalação súbita, associado à hipoxemia na ausência de insuficiência cardíaca, edema cardiogênico, derrame pleural); exantema macular eritematoso difuso, que pode descamar; necrose de partes moles (fasciite, miosite ou gangrena)
- Caso definitivo = IA e II (A e B)
- Caso provável = IB e II (A e B), se nenhuma outra etiologia for identificada.

Em cerca de 50% dos casos está associada a fasciite necrosante, com ou sem miosite. O principal sítio de infecção primária está localizado na pele, faringe, ou mucosa vaginal.

Na primeira fase da infecção, os pacientes apresentam uma síndrome gripal com febre, calafrios, mal-estar, mialgia intensa, náuseas, vômitos e diarreia, que precedem a hipotensão em 24 a 48 h. A segunda fase é caracterizada por taquicardia, taquipneia, ainda com febre persistente e localização da dor. Na terceira fase, ocorre desenvolvimento súbito de choque, síndrome de angústia respiratória e insuficiência renal aguda. A fasciite necrosante é um achado tardio que se segue à hipotensão. A aparência escura da pele com desenvolvimento de bolhas violáceas é sinal de mau prognóstico. Essa evolução descrita nos dias atuais em 24 h, em 1924, levava de 7 a 10 dias. O óbito pode ocorrer em 24 a 48 h após a hospitalização.

Diagnóstico

Apoia-se na presença de insuficiência renal aguda, mesmo antes da hipotensão; elevação da CPK, redução da albumina e cálcio séricos em decorrência da síndrome de aumento da permeabilidade capilar. Trombocitopenia é um sinal precoce de possível coagulação intravascular disseminada (CIVD). Na fase 3 pode ocorrer acidose metabólica. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) podem não ser úteis pois o estreptococo não produz gás nem forma abscesso.

Tratamento

A exploração cirúrgica imediata, agressiva e o desbridamento do sítio suspeito de infecção estreptocócica profunda são mandatórios. É tão importante estabelecer a origem da infecção quanto determinar a extensão da necrose. A TC e RMI são úteis para localizar o sítio primário de infecção, mas como o estreptococo do grupo A não forma gás ou abscesso franco, as interpretações radiológicas frequentemente não são definitivas. Nesses casos, se o paciente apresenta-se toxêmico, com febre e dor lancinante deve ser submetido a exploração cirúrgica. Se houver necrose ela deve ser debridada extensivamente, uma vez que a permanência de tecido desvitalizado implica

progressão da doença para choque e disfunção orgânica.[1]

A penicilina tem eficácia reduzida no tratamento de infecções graves em humanos (bacteriemia, pneumonia, miosite, fasciite e síndrome do choque tóxico). Em modelos murinos ela se mostrou eficaz somente quando o inóculo era pequeno ou em fase muito precoce da infecção. Logo, a eficácia da penicilina cai à medida que a infecção se torna mais grave, devido à redução do sítio de ação da droga (PBP) na fase estacionária de crescimento da bactéria. Por isso recomenda-se a associação da penicilina G cristalina com a clindamicina na dose de 25 a 40 mg/kg/dia em três a quatro doses. A clindamicina tem excelente ação mesmo com o atraso do início do tratamento devido à sua habilidade de suprimir o fator de produção de virulência bacteriana, ao seu efeito pos antibiótico mais prolongado, à sua ação indiferente ao tamanho do inóculo e ao estágio de crescimento bacteriano, além da sua propriedade de reduzir a síntese de TNF.

Além disso, a clindamicina não produz efeito antagônico em níveis terapêuticos, quando associada à penicilina.

Apesar de suas indicações não deve ser usada isoladamente para o tratamento da infecção invasiva.

A exploração cirúrgica com desbridamento faz parte da principal abordagem terapêutica, uma vez que a permanência de tecido desvitalizado, com necrose, é responsável pela progressão para o choque e insuficiência múltipla orgânica.

Em caso de hipotensão refratária ao monitoramento invasivo pode estar indicada (manutenção da pressão arterial pulmonar entre 12 e 16 mmHg). Medidas de suporte com reposição de cristaloide complementada com albumina ou vasopressores podem ser necessárias. Deve-se ter atenção à cianose de extremidades, sobretudo se há evidência de CIVD.

Devido à alta incidência de síndrome da angústia respiratória (55%), a assistência ventilatória também tem sua indicação.

Existem evidências de que a diálise reduz a concentração de toxinas circulantes.

Diálise ou hemoperfusão podem ser necessárias porque 50% dos paciente desenvolvem insuficiência renal aguda. Ambas podem também reduzir a concentração de toxinas circulantes.[1] No Japão, o desenvolvimento de um dispositivo capaz de absorver superantígenos do plasma como a exotocina pirogênica A e a toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) reduziu a letalidade em 50% quando usado extracorporalmente em animais.[1] Apesar da imunoglobulina intravenosa proporcionar a neutralização de toxinas, ainda não existe respaldo científico que justifique sua recomendação. Do mesmo modo, não houve ensaio confirmando a eficácia do tratamento de oxigênio hiperbárico, embora alguns autores acreditem que possa reduzir a letalidade e a necessidade de novos desbridamentos.[1]

Profilaxia/controle

Não está indicado a pesquisa de estreptococo, nem a profilaxia para os contactantes familiares assintomáticos do caso-índice, em razão da baixa incidência de doença invasiva e baixa probabilidade de transmissão.

Devem receber quimioprofilaxia somente expostos ao caso-índice os indivíduos com feridas abertas, cirurgia recente, varicela ou *influenza,* portador de imunodeficiência, ou mais de 65 anos.

A clindamicina ou a azitromicina podem ser utilizadas para a erradicação do estreptococo da faringe de indivíduos assintomáticos.[3]

A pesquisa de portador assintomático está indicada em: surtos hospitalares associados à infecção pós-cirúrgica; surtos (familiares, escolares etc.) de infecção invasiva, febre reumática ou glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica. A colonização do couro cabeludo, do trato respiratório, da pele, do trato genital e da área perianal estão frequentemente associada aos surtos hospitalares.[4]

O ambiente e objetos contaminados (lenços, poeira do chão, roupa de cama) não desempenham papel importante na transmissão do estreptococo em razão de sua incapacidade de infectar a pele ou as mucosas, quando secos, em suspensão.[4]

As precauções de contato devem ser observadas em todos os pacientes com secreções ou drenagens purulentas pelo tempo mínimo de 24 h depois de iniciada a terapia específica.

Outras infecções por estreptococo do grupo A

Bacteriemia

Está normalmente associada a foco cutâneo na criança e à doença vascular periférica e diabetes melito no adulto. A instalação é abrupta com febre alta, calafrios e prostração. Pode ter progressão transitória e benigna ou fulminante. A letalidade tem variado de 27 a 38%.

Pneumonia

Ocorre, em geral, em surtos e após infecções virais do trato respiratório superior. Manifesta-se predominantemente como broncopneumonia, sendo rara a consolidação. O empiema ocorre em 30 a 40% e a bacteriemia em 10 a 15% dos casos.

Sepse puerperal

A sepse puerperal pós-aborto ou pós-parto está relacionada com a própria colonização da mulher ou a transmissão nosocomial do estreptococo por profissionais de saúde colonizados. A bactéria invade o endométrio, as estruturas adjacentes, os linfáticos e a corrente sanguínea. A endometrite e a sepse podem complicar com celulite, tromboflebite ou abscesso pélvico, além de peritonite. Se tratada precoce e adequadamente, a letalidade é baixa. Frequentemente outras bactérias estão implicadas sem alteração do quadro clínico. A terapia deve, portanto, ser orientada pela história epidemiológica e os resultados bacteriológicos.

Outras infecções englobam linfangite, otite, sinusite, meningite e endocardite, extremamente rara. A celulite perianal e a vulvovaginite, sintomática, mas de evolução benigna, têm sido reconhecidas mais frequentemente nos últimos anos.[4]

Complicações não supurativas das infecções por estreptococos

Febre reumática

A febre reumática é uma síndrome febril aguda pós-infecção estreptocócica, em geral autolimitada. É caracterizada por lesões inflamatórias não supurativas, envolvendo o coração, as articulações, o tecido subcutâneo e o sistema nervoso central, algumas vezes com evolução progressiva e sem testes diagnósticos específicos.

As clássicas publicações de Bouillard e Cheadle, de 1836 e 1889, foram os primeiros trabalhos de correlação entre artrite reumática, angina e cardite, respectivamente. Eles formam a base de discussão dos modernos conceitos da febre reumática. A atribuição da infecção ao estreptococo do grupo A como causa da febre reumática é baseada em fortes evidências: relação temporal entre os surtos de angina estreptocócica ou escarlatina e febre reumática; história ou confirmação laboratorial (com elevação de anticorpos) de angina recente na maioria dos pacientes com febre reumática; associação da febre reumática com uma resposta imune exacerbada à infecção estreptocócica; eficácia da quimioprofilaxia antiestreptocócica na redução da febre reumática.

Curiosa é a ausência de correlação entre as infecções cutâneas e a febre reumática, mesmo que esses microrganismos colonizem a orofaringe. As cepas associadas à febre reumática parecem ter um potencial reumatogênico e um certo grau de virulência, que é representado pela expressão da proteína M, do ácido hialurônico e de outras propriedades biológicas dos estreptococos. É sabido que a conglomeração, que favorece a rápida transmissão do microrganismo entre os indivíduos, aumenta a sua virulência.

Algumas cepas de determinados sorotipos M ou genótipos estão mais associadas à febre reumática no continente ocidental: 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24. Essas cepas têm um epítopo comum com o tecido do coração, que provoca uma resposta imune cruzada.

Outro marcador de reumatogenicidade é a aparência mucoide de isolados de faringe de pacientes com febre reumática (relacionada com o sorotipo 18).

Os mecanismos com que o estreptococo causa a febre reumática permanecem desconhecidos. No entanto, postulam-se três teorias para explicar a lesão tecidual:

- Efeitos dos produtos tóxicos produzidos pelo estreptococo
- Efeitos produzidos pela reação de imunocomplexos (como na doença do soro)
- Efeitos da reação autoimune provocada pelo mimetismo molecular entre o tecido do hospedeiro e alguns

antígenos estreptocócicos. A produção de anticorpos reativos ao coração e a reação cruzada entre a glicoproteína das válvulas cardíacas e o polissacarídio do grupo A em pacientes com comprometimento da válvula cardíaca na febre reumática são evidências indiretas dessa teoria.

Além da imunidade humoral, a resposta imune celular também tem um papel relevante na etiologia da febre reumática, representada pela resposta de hipersensibilidade retardada aos antígenos estreptocócicos e pela hiperestimulação das células mononucleares pelos superantígenos.

Em relação à suscetibilidade do hospedeiro, evidências epidemiológicas permitiram concluir que existe uma predisposição genética para os ataques de febre reumática relacionados com os antígenos de complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*) do tipo II, mais especificamente antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DR2 em negros e HLA-DR4 em brancos.[18]

Epidemiologia

A febre reumática é mais comum em crianças de 5 a 15 anos, sem predomínio de sexo ou raça. Costuma acometer com maior frequência populações aglomeradas.

A incidência é maior em indivíduos com faringite exsudativa não tratada (3%) e nas formas de angina mais graves evidenciadas pela presença de exsudato, resposta imunológica exuberante (altos títulos de antiestreptolisina O), e pela presença prolongada do microrganismo em orofaringe na convalescença (2,5%), quando comparadas com a incidência em crianças tratadas (0,4%). No entanto, o ressurgimento de febre reumática nos últimos anos entre crianças brancas, de classe média nos EUA, apontam para um aspecto preocupante que é a baixa incidência de faringite sintomática nesse grupo (24 a 78%). A estratégia de prevenção da febre reumática pelo tratamento da amigdalite e faringite estreptocócica com penicilina durante 10 dias, teria falhado nesses casos. A variação na expressão de virulência das "cepas reumatogênicas" seriam a melhor explicação para essas flutuações.

A recorrência pode ser comum após o primeiro episódio de ataque da febre reumática, nos subsequentes episódios de angina estreptocócica. Os fatores correlacionados com os episódios de recorrência são a magnitude da resposta imune (produção de antiestreptolisina O) e a presença de doença cardíaca prévia. Nesses casos, a incidência pode chegar a 56%.

Apesar da taxa de ataque estar em declínio nos EUA e Europa, a febre reumática é um grande problema de saúde pública no Oriente Médio, Índia, Sri Lanka, continente africano, em alguns países da América do Sul, como Bolívia, e em populações aborígenes da Nova Zelândia e Austrália.

Quadro clínico

O período entre a angina estreptocócica e o aparecimento da febre reumática é em média de 19 dias, variando de 1 a 5 semanas.

É uma doença multissistêmica que pode comprometer as articulações (75%), o coração (40 a 50%), e com menor frequência o sistema nervoso central (coreia de Sydenham) (14%), a pele (eritema marginado) e o tecido subcutâneo (nódulos de Ashof) (ambos inferiores a 10%). A instalação dos sintomas pode ser abrupta, com dor abdominal precedendo à poliartrite, e um quadro toxêmico acompanhado de febre, ou mais insidiosa e subclínica, com um quadro inicial de cardite.

A cardite, quando ocorre, é em geral dentro de um período de 3 semanas após a infecção estreptocócica. Pode haver comprometimento do endocárdio, miocárdio e pericárdio. No entanto, na ausência de febre, insuficiência cardíaca congestiva ou atrito pericárdico, a cardite pode passar despercebida. A etiologia da insuficiência cardíaca é decorrente da doença valvar e não da miocardite. Na endocardite, a válvula mais acometida é a mitral. O bloqueio de condução embora seja uma manifestação tóxica da febre reumática não é diagnóstico de cardite reumática. Existe uma relação inversa entre o risco de desenvolvimento de cardite e a gravidade da artrite.

As articulações mais acometidas são joelhos, quadris, cotovelos e punhos. As articulações dos dedos das mãos são menos afetadas e a coluna vertebral raramente é envolvida. O comprometimento articular pode variar de dor, sem outros sinais inflamatórios, até artrite grave com impotência funcional. Quando não tratada com anti-inflamatórios, múltiplas articulações são afetadas (mais de seis articulações em 50% dos pacientes), conforme o clássico padrão de poliartrite migratória. Na maioria das vezes o quadro de artrite desaparece dentro de 4 semanas, sem lesão residual, à exceção da rara fibrose periarticular de Jaccoud, que pode ocorrer em alguns pacientes.

Os nódulos subcutâneos, associados à cardite grave, variam de alguns milímetros até 2 cm; podem ser únicos ou múltiplos; localizam-se, em geral, em proeminências ósseas ou tendões e tendem a desaparecer em 1 a 2 semanas.

O eritema marginado é uma lesão macular cutânea, de bordos elevados e eritematosos, como placas anulares de tamanhos variados, localizados predominantemente no tronco, com aparecimento e desaparecimento intermitentes como um fenômeno vasomotor.

A coreia é um distúrbio neurológico de aparecimento tardio (meses após a infecção aguda), caracterizada por labilidade emocional, fraqueza muscular e movimentos rápidos e involuntários de extremidades (face, mãos e pés). Tende a desaparecer com o sono e sedação. Isoladamente pode representar um quadro de febre reumática, sendo então denominada *coreia pura*.

Trabalhos estudam a possibilidade da associação de distúrbios neurológicos como tiques nervosos e distúrbio obsessivo-compulsivo em crianças como possíveis sequelas de infecções estreptocócicas (distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pós-estreptocócicos).[19]

A duração média da febre reumática, na ausência de terapia anti-inflamatória é de 3 meses.

Diagnóstico

É importante para a adequação da terapia anti-inflamatória e determinação do prognóstico, assim como para a indicação de profilaxia antiestreptocócica contínua.

Os critérios são os criados por Jones em 1944, modificados pela American Heart Association, em 1992. Consiste basicamente na evidência de dois sinais maiores (cardite, poliartrite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginado), ou um sinal maior e um sinal inespecífico, menor (febre, artralgia, bloqueio de condução e marcadores séricos de inflamação aguda – proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação [VHS] e leucócitos elevados). Como o critério não é infalível, é importante que se tenha uma história epidemiológica compatível de infecção estreptocócica recente com confirmação bacteriológica, ou um título elevado de anticorpos antiestreptocócicos. Com exceção da *coreia pura,* que pode ocorrer sem evidência de elevação dos anticorpos, em função de seu aparecimento tardio, cerca de 80 a 90% dos pacientes com febre reumática tem elevação de antiestreptolisina O.

Apesar da enorme facilidade com que alguns testes de aglutinação detectam a presença de anticorpos antiantígenos extracelulares do estreptococo, esses testes não são recomendados por falta de padronização dos reagentes e pela natureza desconhecida dos anticorpos utilizados no ensaio.

Tratamento

Os objetivos da terapia são de redução da dor, febre e toxemia e controle da função cardíaca. Embasa-se na administração de anti-inflamatórios, como salicilatos para os casos mais leves, sem cardite; ou com cardite, mas na ausência de insuficiência cardíaca; e corticoides para os casos com comprometimento da função cardíaca. As doses usuais são de 90 a l00 mg/kg/dia de ácido acetilsalicílico (AAS) durante 2 semanas e 60 a 70 mg/kg/dia nas 6 semanas subsequentes. Quando utilizado o corticoide (por alergia ao AAS ou sintomatologia mais intensa), deve-se ter atenção para o efeito rebote no momento de sua suspensão.

Para tratamento da cardite, sugerimos literatura específica.

O prognóstico está relacionado com o grau de acometimento cardíaco na fase aguda e pode ser melhorado mediante profilaxia de novas infecções e ataques recorrentes.

Profilaxia

É de fundamental importância para prevenir os ataques de recorrência da febre reumática. A profilaxia primária depende de um diagnóstico acurado e tratamento adequado da infecção estreptocócica aguda. É efetiva, mas limitada pelo fato de que um terço das febres reumáticas serem decorrentes de infecções subclínicas.

A quimioprofilaxia deve ser feita em todos os indivíduos com febre reumática prévia. A American Heart Association[18] recomenda a injeção intramuscular de penicilina benzatina 1.200.000 U a cada 4 semanas ou a cada 3 semanas, se houver cardite; se não houver, existem outras opções de uso oral: penicilina V, 250 mg, 2 vezes/dia; ou sulfadiazina, 500 mg/dia (menos de 27 kg) e 1 g/dia (mais de 27 kg); ou ainda eritromicina, 250 mg, 2 vezes/dia para os alérgicos à penicilina e à sulfa. A extensão da profilaxia recomendada é de 5 anos após o último episódio,

até que se alcance a idade mínima de 20 anos; ou de 10 anos após o último episódio, até a idade de 40 anos ou mais, quando houver comprometimento cardíaco. Quando há envolvimento valvular pode ser necessário estender a profilaxia por toda a vida, dependendo da probabilidade de exposição e reinfecção pelo estreptococo do grupo A. Em casos de valvulopatia deve-se ficar atento à profilaxia de endocardite em situações de risco (manipulação dentária, ou procedimentos cirúrgicos), que difere da profilaxia específica para a febre reumática.

Uma interessante área de pesquisa nos últimos 40 anos na prevenção da febre reumática é o desenvolvimento de vacinas. Embora existam muitas vacinas candidatas potenciais, a proteína extracelular M sobre a superfície das células tornou-se o alvo primário, e existem atualmente 4 vacinas em desenvolvimento. Parte da complexidade no desenvolvimento de vacinas é a alta variabilidade dessas proteínas, com mais de 150 tipos de proteína M identificados. As estirpes escolhidas são aquelas associadas à amigdalofaringite, com a doença invasiva, e com a febre reumática, as chamadas cepas "reumatogênicos". Se a febre reumática é uma resposta autoimune à proteína M e há mimetismo molecular do tecido da válvula cardíaca, há preocupação também de que a vacinação possa realmente causar febre reumática.

Glomerulonefrite difusa aguda

Definição

Lesão inflamatória aguda caracterizada patologicamente por lesão glomerular proliferativa difusa; e clinicamente por edema, hipertensão, hematúria e proteinúria.

Etiologia e fisiopatogênese

A glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica é causada por um número limitado de sorotipos de estreptococos do tipo M: 1, 4, 12, 25 são as cepas nefritogênicas causadoras de angina e 4, 49, 55, 57, 59, 60, 61, as cepas nefritogênicas associadas ao impetigo. Dessas, a cepa do tipo 12 é o sorotipo M que mais comumente está associado à glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) após angina e a do tipo 49, à infecção cutânea estreptocócica do grupo A.

O período de latência entre a infecção e o aparecimento da GNDA, a redução do complemento sérico e a presença de antígenos que reagem com o anticorpo estreptocócico no glomérulo renal são evidências que apontam para uma natureza imune da lesão. Como na febre reumática, existe a possibilidade de certo grau de mimetismo molecular entre antígenos da bactéria (proteína M) e o tecido renal humano (membrana basal) que não é reconhecido como próprio (*self*) e sofre a ação de anticorpos antiestreptococos.[20] Por outro lado, nos pacientes com GNDA existem imunocomplexos circulantes e depositados no glomérulo, levando ao aspecto de *corcovas* formadas por nódulos subepiteliais, evidenciados pela microscopia eletrônica de biopsias renais.[20] Investigações mais recentes demonstram também um papel de produtos extracelulares do estreptococo na patogênese da nefrite, como a exotoxina pirogênica e a estreptoquinase em modelos experimentais. Depósitos de complemento e imunoglobulinas podem ser observados nos glomérulos, sugerindo que a ativação da via alternada do complemento tem um papel na imunopatologia da GNDA.

Epidemiologia

A GNDA atinge predominantemente pré-escolares (1 a 5 anos) após episódio de impetigo ou angina estreptocócica. A incidência gira em torno de 10 a 15% e, ao contrário da febre reumática, a recorrência é rara. A infecção estreptocócica pode provocar exacerbações de glomerulonefrites crônicas e a coexistência de febre reumática e GNDA após angina estreptocócica é rara.[21] Surtos familiares de GNDA podem ocorrer após infecção com cepas altamente nefritogênicas.

Quadros clínico e laboratorial

O período de latência entre a infecção estreptocócica e o desenvolvimento de GNDA varia em torno de 10 dias após faringite e 3 semanas após infecção cutânea. Quando esse período for inferior a 5 dias, deve-se pensar em agudização de glomerulopatia prévia.

A tríade clássica de edema, hipertensão e proteinúria, associada à febre, tem apresentações variáveis. A febre em geral está ausente. Os edemas de face e periorbital, sobretudo pela manhã, são característicos, embora possam

não ocorrer ou possa ocorrer edema em outras partes do corpo. Manifestações de congestão por hipervolemia são mais comuns nos adultos. A hipertensão não é marcante, embora possa ocorrer encefalopatia em cerca de 10 a 15% dos casos.

Muitos casos de GNDA não se manifestam clinicamente e só são detectados por exame de sedimentação de urina e da dosagem do complemento sérico. Outras alterações laboratoriais englobam anemia normocítica e normocrômica, elevação de VHS, discreta hipoproteinemia e elevação de escórias. Hiperlipidemia e hipercolesterolemia também podem estar presentes.

O aspecto da urina normalmente está alterado com achados de proteinúria e hemoglobinúria. O exame microscópio pode revelar a presença de hemácias, leucócitos e cilindros hialinos, granulares ou hemáticos. A dosagem de proteína na urina não excede 3 g/dia. Nem sempre é possível distinguir entre as alterações da própria infecção estreptocócica e as da GNDA.

A evolução é benigna, principalmente em crianças. Adultos, no entanto, podem evoluir com maior frequência para a forma crônica de insuficiência renal após um período de 6 a 24 meses após a abertura do quadro agudo. Apesar da resolução dos sintomas em dias, o complemento sérico se normaliza em 1 mês e as alterações urinárias podem persistir por mais tempo.

Diagnóstico

Depende da correlação entre as manifestações clínicas e a história de escarlatina, de angina estreptocócica (com confirmação bacteriológica), ou de infecção cutânea evidenciável também pelas cicatrizes características. A elevação da antiestreptolisina O é quase sempre evidente, exceto quando a infecção prévia for cutânea. Nesses casos, às vezes, é necessário que se dose a antidesoxirribonuclease (anti-DNase) A ou B, ou a anti-hialuronidase. A análise da urina (EAS) pode ser útil para detecção de proteinúria e hematúria, e a presença de cilindros hemáticos é uma marca de lesão glomerular. A ureia e a creatinina podem estar elevadas, e, se ocorrer síndrome nefrótica, o colesterol sérico estará aumentado e albumina reduzida. A proteinúria dosada em urina de 24 h é em geral < 3 g, o complemento hemolítico e os níveis de C3 estão reduzidos. Finalmente, a confirmação diagnóstica se dá pelo achado de glomerulonefrites com depósitos subepiteliais elétron-densos. O diagnóstico diferencial pode ser feito com outras doenças infecciosas que podem causar nefrite tais como: malária por *P. falciparum*, toxoplasmose, leptospirose, sífilis, febre tifoide, pneumonia pneumocócica, síndrome hemolítico-urêmica (*E. coli* O157:H7), além de infecções virais, doença de Henoch-Schönlein, poliarterite nodosa e doenças autoimunes propriamente ditas. A associação da infecção estreptocócica com a predisposição com doenças neuropsiquiátricas pediátricas autoimunes (PANDAS) permanece pouco clara.

Tratamento e profilaxia

Pacientes não alérgicos devem ser tratados com penicilina a fim de erradicar a cepa nefritogênica. Os alérgicos podem receber eritromicina ou clindamicina, conforme esquema citado anteriormente.

Diferentemente da febre reumática, o tratamento não parece prevenir o aparecimento de GNDA.

A profilaxia contínua não é necessária porque não há risco de recorrência.

A profilaxia entre os contactantes está indicada em casos de surtos.

Estreptococos do grupo B

Os estreptococos do grupo B de Lancefield consistem em uma única espécie, os *Streptococcus agalactiae*. No passado, esse grupo era considerado patógeno apenas em animais, causando mastite em vacas. Em 1938, foi descrito como responsável por casos de sepse puerperal, mas somente a partir da década de 1960 é que passou a ser reconhecido como importante causador de doença em seres humanos, principalmente no neonato e na puérpera. Em neonato e lactentes com idade inferior a 3 meses foi causa importante de meningite e sepse até a introdução da antibioticoterapia profilática na década de 1990, que resultou em redução significativa da incidência da sepse neonatal precoce e da doença invasiva durante a gravidez, caracterizando-se como a única prevenção para febre puerperal e infecção neonatal.[22] Nas duas últimas décadas tem sido descrito um aumento da incidência da doença estreptocócica pelo grupo B em mulheres adultas não grávidas, mas com outras condições subjacentes e alta taxa de letalidade entre os maiores de 65 anos. Estreptococos do grupo B (EGB) têm sido reconhecidos como importante

evento de saúde pública, em novembro de 2008 o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) formou um grupo técnico de trabalho com especialistas para rever as diretrizes de 2002.[25]

S. agalactiae é um coco Gram-positivo que, quando cultivado no ágar-sangue de carneiros, forma colônias acinzentadas de cerca de 3 a 4 mm de diâmetro, de rápido crescimento, aspecto mucoide e uma pequena área de hemólise (beta-hemólise). Cerca de 1 a 2% dos estreptococos B não são hemolíticos. A cultura rotineira detecta esse patógeno, mas sem a sensibilidade ideal havendo, portanto, a necessidade de enriquecimento específico do meio de cultura geralmente com caldo de Todd-Hewitt com eritrócitos de carneiros (ou sem eles) e agentes antimicrobianos, como ácido nalidíxico e gentamicina. Para rastreamento em gestantes a cultura de secreção vaginal pode ser feita apenas para pesquisa específica de *S. agalactiae.* Os métodos não sorológicos que permitem a identificação presuntiva dos estreptococos do grupo B são a resistência à bacitracina e ao sulfametoxazol-trimetoprima; a hidrólise de hipurato de sódio e a produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), proteína extracelular termoestável, observada em 98 a 100% dos estreptococos do grupo B, que provoca hemólise sinérgica com a lisina beta de *S. aureus*. Para a diferenciação entre os grupos B e D, utiliza-se a hidrólise de bile-esculina, ausente no grupo B e presente em 99% dos estreptococos do grupo D.[23]

Os estreptococos do grupo B são classificados sorologicamente de acordo com a constituição da cápsula polissacarídica e com as proteínas expressas na superfície celular. Os antígenos da parede celular são a substância C, presente em todos os estreptococos do grupo B, e a substância S que permite sua divisão em diversos sorotipos: I (Ia, Ib e Ic), II, III, IV, V, VI, VII, VIII. Cada tipo de cápsula tem um modelo predominante de expressão de proteína. Os anticorpos contra os antígenos Ia, Ib, II e III promovem proteção passiva contra os antígenos homólogos, mas não contra os heterólogos. Os anticorpos contra o antígeno do grupo B não são protetores.

Ainda não estão disponíveis vacinas multivalentes para proteção contra os nove sorotipos de estreptococos do grupo B, mundialmente distribuídos. Porém, a identificação da sequência completa dos genomas dos estreptococos do grupo B dos sorotipos II e V abre caminho para a elucidação dos mecanismos moleculares de virulência da bactéria, assim como torna a possibilidade da existência de uma vacina mais próxima.

Epidemiologia

Neonato e gestante

Apesar da maior suscetibilidade dos prematuros, a infecção neonatal por *S. agalactiae* ocorre mais comumente em neonatos a termo (75%).[4] Cerca de 10 a 30% das mulheres grávidas são portadoras do estreptococo B no trato genital, e 1% de seus bebês desenvolve infecção sintomática.[4] Entre os lactentes, o sítio onde a bactéria é mais comumente encontrada, estando eles com doença ou não, é o conduto auditivo externo, podendo também colonizar nariz, umbigo e reto. Essa variação na detecção da bactéria está relacionada com as diferenças nos métodos bacteriológicos utilizados (meio de caldo seletivo e contendo antibióticos mais eficazes); à coleta de material em sítios diversos (área periuretral e reto são mais colonizados); e às suas variações geográficas de prevalência. A presença de bacteriúria por estreptococos do grupo B está associada à colonização intensa do trato genital.[23]

Os EGB colonizam os tratos vaginal e gastrintestinal de cerca de 30% das mulheres saudáveis de forma intermitente, transitória ou persistente. Os fatores de risco associados à colonização da gestante por estreptococos do grupo B são: raça negra; diabetes; vida sexual ativa; multiplicidade de parceiros; atividade sexual frequente ou recente; idade igual ou inferior a 20 anos; primíparas. A gravidez em si não é um fator de risco para colonização por estreptococos do grupo B.[23]

Os neonatos adquirem o organismo de origem materna pela transmissão vertical a partir do útero, por via ascendente, ou no momento do parto. As mulheres grávidas colonizadas apresentam maior risco de parto prematuro. A taxa de transmissão vertical entre os neonatos nascidos de mães colonizadas é de cerca de 50%.[23] Os neonatos nascidos de mães intensamente colonizadas têm maior predisposição ao desenvolvimento de sepse precoce.

A transmissão nosocomial da bactéria para o neonato também pode ocorrer, assim como de um lactente para o outro, por meio das mãos dos profissionais de saúde. Existe relato de que até 36% das infecções por estreptococo B nos lactentes possam ser adquiridas no ambiente hospitalar.[24] Porém, para que ocorra infecção invasiva precoce é necessário que a exposição seja por via vertical. Os fatores de risco para sepse precoce são apresentados a seguir:[25]

- Bacteriúria na gestação
- Prematuridade (< 37 semanas)
- Febre intraparto (temperatura axilar > 38°C)
- Ruptura de membrana placentária prolongada (> 18 h)
- História de infecção por *S. agalactiae* na gestação anterior
- Crianças nascidas de mães com menos de 20 anos
- Infecção da membrana amniótica
- Raça negra.

Na doença tardia, apesar da possibilidade de exposição a fontes não maternas, a transmissão vertical, assim como o contato familiar desempenham importantes papéis.[23]

As taxas e os sorotipos que colonizam mulheres em países em desenvolvimento são similares àqueles observados nos países desenvolvidos e com boa política de prevenção neonatal. No Brasil, dados sobre a incidência de infecção por essa bactéria são escassos. No entanto, sua detecção em hemoculturas ou no liquor de recém-natos em unidades de terapia intensiva acontece de fato, denotando a presença de infecções que, algumas vezes, evoluem de forma fatal, a despeito de terapêutica adequada. No Brasil há relato de uma incidência de 43 casos por 111.241 nascidos vivos e uma letalidade de 60%, no período de 1991 a 2000, em uma instituição privada da cidade de São Paulo.[27] Nesse estudo, nenhuma das pacientes havia sido submetida à triagem prévia de colonização vaginal ou retal por *S. agalactiae*, e não foi utilizada quimioprofilaxia. Em 65% dos casos, o parto foi cesariano, evidência de que a infecção não ocorre apenas durante a passagem pelo canal de parto.

Os microrganismos *S. agalactiae* são observados na sepse neonatal em 1,8 a 3,2 de 1.000 nascimentos vivos nos EUA, sendo a doença precoce observada em 1,4 de 1.000 nascimentos vivos e a doença tardia em 0,3 de 1.000 nascimentos vivos. A incidência da doença precoce vem diminuindo nas últimas décadas em consequência da adoção de quimioprofilaxia para prevenção de colonização neonatal por *S. agalactiae*, diferentemente da doença tardia que permanece estável.[26]

A doença invasiva por *S. agalactiae* também é comum em neonatos sul-africanos sendo atualmente uma questão de saúde pública naquele país, com um registro de sepse precoce em 2,06 e sepse tardia em 1 de 1.000 nascimentos vivos, com cerca de 19,8 e 13,6% de letalidade, respectivamente.

Os EGB são responsáveis por cerca de 15 a 25% das febres puerperais, sendo a colonização vaginal um fator de risco independente para corioamniotite. A incidência de doença invasiva durante a gestação também foi reduzida após a introdução da quimioprofilaxia materna intraparto,[28] com redução da incidência dos nascidos com infecção de 0,29/1.000 nascidos vivos para 0,23/1.000 nascidos vivos. A infecção invasiva continua sendo causa de aborto espontâneo, prematuridade e morte intraútero. Ensaios clínicos e estudos observacionais evidenciaram que a profilaxia antimicrobiana intraparto reduz a transmissão vertical de EGB, seja pela redução da colonização infantil ou por uma protecção contra a doença de início precoce. Testes iniciais sugerem uma eficácia de 100% para a profilaxia antimicrobiana intraparto para evitar o início precoce da doença entre crianças nascidas de mulheres colonizadas por EGB. Subsequentes estudos observacionais encontraram a eficácia de 86 a 89% entre crianças nascidas de mulheres que receberam profilaxia intraparto.[25]

Homens e mulheres não grávidas

S. agalactiae é uma causa extremamente rara de infecção em indivíduos adultos saudáveis. Está quase sempre associado a condições predisponentes. Adultos jovens com diabetes, neoplasia ou infecção pelo HIV têm um risco 28 a 30 vezes maior de doença invasiva. Nas infecções comunitárias, o risco está aumentado entre os diabéticos, cirróticos, portadores de câncer, distúrbios neurológicos (demência, doença vascular cerebral com comprometimento do nível mental, paraplegia, quadriplegia), úlcera de decúbito e bexiga neurogênica. Outros fatores de risco englobam: uso abusivo de drogas, alcoolismo, doença hepática, insuficiência renal, doenças cardiovasculares, pulmonares, geniturinárias, doença vascular periférica, uso de cateter venoso central, cirrose, uso de corticoides, disfunção renal e fatores que levem a algum grau de imunossupressão.[23] A infecção estreptocócica do grupo B na população adulta, excluída a de grávidas, representa dois terços de todas as infecções invasivas por esse microrganismo.[28] Apresenta uma incidência crescente entre idosos (com 65 anos ou mais), triplicando em 85 anos, ou mais, nas últimas décadas. É estimada atualmente nos EUA em 18 a 20 casos por 100.000 habitantes,

similar à incidência de sepse pneumocócica.[29] Essa taxa é ainda superior em indivíduos que vivem em casas de apoio, possivelmente em decorrência da maior proporção de comorbidades nessa população.[23]

A infecção nosocomial por *S. agalactiae* é comum no idoso e está associada ao uso de cateter venoso central, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva e crises convulsivas. Nessas condições, o microrganismo tem como porta de entrada a colonização da pele e do trato urinário; a determinação de sua forma de aquisição e transmissão pode ser difícil porque é muito invasivo e causa pouca inflamação na porta de entrada. Podem colonizar o trato gastrintestinal, o trato genital feminino, as vias respiratórias superiores, a uretra de homens e de mulheres, as feridas cirúrgicas e partes moles, mesmo na ausência de infecção óbvia. Existem também relatos da associação entre contaminação de dispositivos, como a membrana de transdutores intrauterinos, e a colonização de gestantes por estreptococo B.[24] Apesar dos profissionais de saúde serem comumente portadores de estreptococo B, a transmissão para o paciente, confirmada mediante documentação de identidade entre cepas, é rara. A ausência de descrição de surtos intra-hospitalares é um forte indício de que a fonte de bacteriemia estreptocócica adquirida no ambiente de saúde seja endógena.[24]

A taxa da letalidade na bacteriemia varia de 9 a 47% em adultos e a presença de endocardites, meningites e pneumonia contribuem para a elevação dessa letalidade. Em idosos, a infecção por *S. agalactiae* parece não refletir a virulência do microrganismo, mas sim a condição ou as condições predisponentes que põem o indivíduo em risco para a infecção por esse agente.

Distribuição de sorotipos

Até a década de 1980, o sorotipo III era responsável por um terço das sepses precoces por estreptococo do grupo B, por 90% das sepses tardias e pela quase totalidade dos casos de meningite. A partir da década de 1990 houve uma redistribuição dos sorotipos entre neonatos e adultos. Entre os neonatos com doença precoce o tipo Ia tem predominado e responde por 35 a 40% das infecções, seguido pelos sorotipos III (25 a 30%) e V (15%). Na doença tardia e na meningite, o sorotipo III ainda é predominante. A emergência do sorotipo V teve importância na colonização assintomática e na infecção invasiva da gestante e, atualmente, junto com os sorotipos Ia e III são responsáveis por mais de dois terços dos estreptococos isolados em grávidas. Na população feminina adulta não grávida, os sorotipos Ia e V parecem os mais prevalentes, com alguns relatos mostrando predominância do tipo V.[23] Os sorotipos IV, VI até VIII e os ainda não tipáveis estão raramente associados a infecções invasivas, exceto no Japão, onde já foram identificados os sorotipos VI e VII em mulheres grávidas.

Patogênese

O estreptococo do grupo B coloniza a superfície mucosa para posteriormente penetrar nos sítios estéreis como a corrente sanguínea. Possui uma cápsula que inibe a deposição de complemento e a fagocitose. As cepas que escapam das defesas do hospedeiro causam lesão tecidual mediante produção de toxinas e indução de inflamação.

A *aderência* do microrganismo às células epiteliais é a condição necessária para a colonização do reto e do trato genital dos adultos, assim como do trato respiratório do neonato. Embora estejam bem estabelecidas as correlações entre a infecção invasiva do neonato e colonização materna, e do nascimento prematuro ou de baixo peso com a intensidade da colonização, ainda é mal compreendida a baixa frequência de doença invasiva em neonatos nascidos de mães colonizadas (1 a 2%).[23] A proteína alfa, comum a todos os sorotipos, parece ter um papel importante no contato e aderência da bactéria à célula hospedeira.

Existem demonstrações *in vitro* da capacidade de *invasão* do estreptococo do grupo B das células epiteliais respiratórias e das células endoteliais. Essa capacidade de invasão parece dependente da expressão da cápsula polissacarídica, e pode ser regulada pela sua taxa de crescimento (meios contendo glicose e tiamina aumentam essa taxa). A produção de hemolisina promove a invasão de células epiteliais pulmonares e a sua expressão leva à lesão dessas células e das células do endotélio vascular, levando a maior permeabilidade com consequente edema e hemorragia pulmonar que podem ser característicos da pneumonia por esse microrganismo.[23]

A *suscetibilidade* do neonato está relacionada com os níveis circulantes de anticorpos sorotipos específicos no nascimento. O neonato prematuro, por exemplo, tem menor quantidade de anticorpos protetores, sendo, portanto mais suscetível à infecção. A diferença de curso da infecção por *S. agalactiae* também está relacionada com a resposta imune sorotipo-específica. Por outro lado, os anticorpos específicos contra o polissacarídio B não têm

efeito protetor. Além disso, a integridade de receptores de complemento e de imunoglobulinas (fragmento cristalizável [Fe]) nos neutrófilos é importante para a atividade opsônica máxima da maioria dos sorotipos de estreptococo B. Os baixos níveis fisiológicos de complementos e de seus receptores nas células fagocíticas, junto com a limitada reserva de neutrófilos no neonato, importantes na opsonização e fagocitose dos estreptococos, explicam de alguma forma a maior suscetibilidade dos neonatos à infecção. Em alguns casos (tipo Ia, por exemplo), a fagocitose pode ocorrer independentemente de anticorpos, mas a presença de componentes da via clássica de complemento (C1 q e C4), nesses casos, é fundamental para o controle da infecção. Em outros (tipo III, por exemplo), a presença de anticorpos é fundamental para a fagocitose, seja pela ativação da via alternativa do complemento ou diretamente pela ligação da imunoglobulina com o seu receptor na célula fagocítica.[23]

Os estreptococos do grupo B induzem a *liberação de mediadores inflamatórios* como TNF-alfa, interleucina-1, IL-6, e IL-8 *in vitro*. Os componentes bacterianos responsáveis por essa ativação são as cápsulas polissacarídicas, sorogrupo mais do que sorotipo-específicas. A associação da gravidade e da letalidade com a produção de TNF-alfa em modelos animais tem feito com que se estudem os mecanismos moleculares da resposta do hospedeiro à presença do estreptococo do grupo B. A interação do estreptococo do grupo B, sorotipo III, com monócitos circulantes do cordão umbilical, por exemplo, leva a mecanismos de transdução celular como a ativação da transcrição do fator nuclear *kappa* B (NF-KB, *nuclear factor-Kappa beta*) e a ativação da proteína-1. A expressão de CD 14, essencial para a ocorrência de resposta celular à presença do estreptococo, e outros tipos de receptores está sendo estudada.[23]

A colonização ou infecção invasiva pelo estreptococo do grupo B depende da interação de fatores do hospedeiro citados anteriormente, mas também *de fatores de virulência*, como a expressão capsular, cuja perda resulta na redução da virulência do estreptococo do grupo B em modelos experimentais de infecção. Os componentes da cápsula polissacarídica, como o ácido siálico (resíduo terminal exclusivo dos tipos Ia, Ib e III), têm importante papel na inibição da ativação da via alterna do complemento. Assim como a inserção de um novo elemento na sequência genética, que codifica a hialuronidase, tem sido identificada nas cepas de estreptococo do grupo B que produzem endocardite,[23] outros fatores de virulência têm sido descritos: produção de beta-hemolisina, que promove a invasão e lesão celular; o gene *esp* que codifica uma proteína de superfície do tipo serina que promove o escape da fagocitose e a quebra do fibrinogênio; outra proteína de superfície (beta), que forma um complexo com o fator H do complemento inibindo a ativação da cascata do complemento; variantes hiper-hemolíticas, resultado de mutações, que são mais letais e causam lesão articular, quando comparadas a variantes não hemolíticas do estreptococo do grupo B em modelos murinos de infecção etc.[23] Em suma, o estreptococo B é um microrganismo encapsulado, invasivo, capaz de produzir doença grave no hospedeiro, principalmente imunocomprometido, explicando a emergência dessa bactéria em adultos e idosos com algum tipo de comprometimento imunológico, ou comorbidade. A sua virulência está relacionada principalmente à codificação de genes de expressão da cápsula polissacarídica e de proteínas diversas. A resposta imune é mediada por anticorpos antipolissacarídicos capsulares sorotipo-específicos e a ausência de um polissacarídio capsular diferente do tipo selvagem está associada à perda de virulência. A produção de anticorpos específicos contra diversos sorotipos – Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII, e VIII – é um fator protetor para a doença em modelo animal, sendo observado em estudos pré-clínicos com vacinas para a redução da incidência de colonização por *S. agalactiae* em mulheres saudáveis no momento da gestação.

Quadro clínico

Neonatos

A infecção neonatal é dividida em doença precoce e doença tardia. A doença neonatal precoce é definida como o desenvolvimento de infecção sistêmica durante os primeiros 6 dias de vida, observada frequentemente nas primeiras 24 h após o nascimento. É adquirida intraútero, ou no momento do nascimento, e se manifesta como sepse (60%), pneumonia (30%) e menos comumente meningite (10%).[33] As complicações maternas são frequentes e a prematuridade (menos de 37 semanas) é fator de risco importante de doença precoce. Os sinais clínicos iniciais se caracterizam por letargia, recusa alimentar, icterícia, alteração da temperatura, dificuldade respiratória, palidez e hipotensão, indistinguíveis de outras causas de sepse neonatal. Os sinais de angústia respiratória (apneia, taquipneia, cianose) ocorrem na maioria dos neonatos com sepse precoce. A presença de infiltrado pulmonar ou de síndrome da angústia respiratória, ou mesmo uma taquipneia transitória no recém-nato sugerem o diagnóstico. A meningite, quando ocorre, não altera a apresentação inicial da síndrome. A taxa de letalidade é inversamente

proporcional ao peso do neonato. A doença tardia, definida como infecção de aparecimento entre 1 semana e 3 meses após o nascimento (entre 7 e 89 dias de vida), é adquirida mediante transmissão inter-humana em metade dos casos.[4] Seu tempo médio de aparecimento é de 24 dias. As complicações maternas não são comuns. Geralmente é causada pelo sorotipo III, e se apresenta como meningite ou sepse. Os sinais inespecíficos da doença tardia, como letargia, recusa alimentar e irritabilidade estão em geral associados à febre. Pode haver progressão rápida para choque séptico com convulsões, caracterizando a apresentação fulminante da doença, com meningite e inúmeros microrganismos à bacterioscopia direta do líquido cefalorraquidiano (LCR). Os fatores de risco a ela associados são: neutropenia, crises convulsivas prolongadas e altas concentrações de polissacarídio do tipo III no LCR. Quando ocorre essa forma fulminante, as chances de evolução para óbito ou desenvolvimento de sequelas neurológicas é maior.

A letalidade da infecção por *S. agalactiae* em neonatos vem decrescendo de 50 para 4%, em decorrência dos avanços em terapia intensiva neonatal.[4]

Um quarto à metade dos neonatos que sobrevivem à sepse precoce ou tardia desenvolvem sequelas neurológicas.[23]

As infecções articulares ou ósseas também são formas frequentes de apresentação da doença tardia. Outros sítios, mais incomuns, de infecção englobam: celulite, adenite (periauricular ou submandibular), otite média, conjuntivite, empiema pleural, peritonite, endocardite e abscessos profundos.

Nos recém-nascidos, os sinais e sintomas de meningite são indistinguíveis de sepse e/ou outras infecções que ocorrem no período neonatal, sendo frequentes instabilidade térmica (hipo/hipertermia), dificuldade respiratória, letargia, recusa alimentar, icterícia, vômitos, na ausência frequente de sinais meníngeos.

Lactentes com mais de 3 meses representam cerca de 10 a 15% dos casos de doença tardia e a maioria das infecções ocorre entre as crianças de baixo peso ao nascer, que permanecem internadas por conta de complicações da prematuridade. Utiliza-se o termo *doença muito tardia* para o acometimento dessa faixa etária, sendo comum a presença de condições subjacentes, como infecção pelo HIV, outras causas de imunodeficiência e doença cardíaca congênita.[23]

Adultos

S. agalactiae atualmente é uma causa cada vez mais frequente de infecção invasiva nos adultos. A *bacteriemia* primária, sem fonte óbvia de infecção, é uma apresentação comum, da qual cerca de metade dos pacientes evolui para óbito. Dentre os que sobrevivem, a recorrência da infecção pode estar associada à endocardite ou osteomielite, no período de 1 ano (período médio de 14 semanas após o primeiro episódio, quando causada pela mesma cepa, e de 43 semanas quando causada por cepa diversa). A bacteriemia também pode ser decorrente de pneumonia, infecção geniturinária e de partes moles em pacientes idosos. Cerca de um quarto dos pacientes com bacteriemia por estreptococo B tem bacteriemia polimicrobiana, sendo *S.aureus* frequentemente observado como agente secundário.

Grande parte das infecções pelo estreptococo do grupo B está relacionada com a gravidez, e a fonte da infecção é o trato genital feminino. As manifestações clínicas mais comuns são *endometrite* e *infecção de ferida cirúrgica*, ambas após realização de cesariana. O quadro clínico se inicia dentro de 48 h após o parto com febre, mal-estar, dor, que pode ser discreta à palpação uterina e lóquios normais. A corioamniotite e a endometrite podem estar presentes mesmo na ausência de sintomatologia local. Complicações, como abscesso pélvico, choque séptico ou tromboflebite séptica, são raras. Outra manifestação da infecção por estreptococo do grupo B na gestante é a infecção do trato urinário, principalmente bacteriúria assintomática, em período próximo ao parto.

A *pneumonia* por estreptococo do grupo B ocorre como uma manifestação oportunista de diabéticos e de portadores de doença neurológica, comumente idosos, debilitados e acamados. Geralmente é acompanhada de febre e leucocitose e o padrão radiográfico é de infiltrado lobar ou bilateral. Pode ocorrer empiema e a infecção é frequentemente polimicrobiana. A letalidade pode variar de 30 a 85%.[23]

A *endocardite* por estreptococo do grupo B é extremamente rara, ocorre principalmente na mitral, seguida de aorta. Associa-se a vegetações grandes e friáveis, levando a um curso agressivo com embolizações frequentes e destruição valvar, o que muitas vezes requer tratamento cirúrgico precoce. Está associada à doença reumática e valvopatias. As complicações neurológicas podem ocorrer em 10 a 40% dos casos de endocardites. A letalidade varia de 30 a 50%.[23]

A *artrite* é em geral monoarticular, envolvendo em ordem decrescente: joelho, ombro, quadril, articulação esternoclavicular e sacroilíaca. A maioria está associada a condições subjacentes, sendo mais comuns: diabetes, neoplasia e doença hepática crônica. Pode ser resultante de foco infeccioso diverso, como osteomielite vertebral ou infecção urinária. A manifestação clínica mais comum é febre e dor articular, apesar da possibilidade de ausência de febre em alguns casos. A velocidade de hemossedimentação está acima de 30 mm/h em 95% dos pacientes e o isolamento do estreptococo do grupo B em cultura pode ocorrer em até dois terços dos casos.

A *osteomielite* por estreptococo do grupo B é em geral resultante de doença vascular periférica, cirurgia ortopédica, trauma, artrite ou foco de infecção adjacente como sinusite. Pode ser aguda ou crônica. Acomete em geral homens, idosos, diabéticos. Os ossos mais envolvidos são vértebras, quadril, tíbia, pés e hálux. Não há sinais clínicos específicos associados. A maioria dos pacientes não apresenta febre e tem VHS normal em um momento inicial. A cultura do osso pode ser positiva em 90% dos casos e a hemocultura em 40%. Um quarto das infecções são polimicrobianas, sendo *S. aureus* o microrganismo mais comumente associado. O tratamento deve ser cirúrgico com tempo médio de antibioticoterapia de 10 semanas. No paciente diabético, com insuficiência vascular periférica, a amputação pode ser necessária. O óbito, quando ocorre, está associado a outro foco infeccioso, como a endocardite.

As *infecções cutânea e de partes moles* são as infecções localizadas por estreptococo do grupo B mais comuns no adulto. A celulite, associada a implantes, o abscesso associado a trauma, a úlcera de decúbito e o pé diabético são as manifestações mais comuns. A piomiosite e a fasciite necrosante são raras, embora descritas em diabéticos. Antibioticoterapia e drenagem cirúrgica são necessárias e, na fasciite, a indicação cirúrgica é imediata.

A *meningite* por estreptococo do grupo B é rara em adultos e está associada ao rompimento da barreira hematencefálica, em consequência de neoplasia ou sinusite crônica, além das demais condições subjacentes já referidas anteriormente. O prognóstico é ruim em idosos na presença de coma ou choque séptico. Como sequela, está descrito o desenvolvimento de surdez.

Manifestações incomuns

A *queratite* e a *endoftalmite* são apresentações raras da infecção por estreptococo do grupo B e estão associadas à lesão grave da superfície ocular e à disseminação por via hematogênica de um foco séptico. O prognóstico é ruim com perda da percepção luminosa em metade dos casos.

O estreptococo do grupo B já foi referido como responsável por 2% das *infecções do trato urinário da adulta não grávida*. A maioria das infecções é comunitária e ocorre em mulheres com alterações de fluxo ou cálculos urinários. As manifestações são de acometimento do trato urinário superior ou inferior. Após o tratamento, é comum a falha ou recaída devido à colonização vaginal ou intestinal persistente.

Outras manifestações menos usuais de infecção estreptocócica do grupo B no adulto englobam abscesso mamário na mulher que não amamenta, abscesso epiglótico, aneurisma micótico da artéria femoral, abscesso hepático, peritonite e infecção de marca-passo após realização de sigmoidoscopia.

Diagnóstico

O diagnóstico de infecção invasiva só pode ser dado, quando houver isolamento do estreptococo do grupo B a partir do sangue, LCR ou outro sítio em geral estéril. A presença de estreptococo do grupo B em mucosas não tem significado diagnóstico.

A realização de Gram de *swab* vaginal ou útero cervical tem uma sensibilidade que pode variar de 40 a 100% e uma especificidade que varia de 67 a 92%.[23] A preconização da coleta entre a 35ª e a 37ª semanas de gestação é embasada no melhor valor preditivo (VP) nesse período (VP negativo = 97% e VP positivo = 85%).

A detecção desse microrganismo por meio de testes rápidos, seja por aglutinação do látex ou por imunoensaio, tem sensibilidade variável e, portanto, não é recomendada como procedimento de rotina, apesar da alta especificidade.

A amplificação genômica pode ser realizada em sistemas de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), com detecção em tempo real (*real-time* PCR). Os resultados desse último são obtidos cerca de 1 h após a coleta, sendo a especificidade e a sensibilidade comparáveis àquelas da cultura tradicional. A limitação do método é o custo e a mão de obra qualificada para executar e interpretar os testes.

Tratamento

A penicilina G é a droga de escolha contra *S. agalactiae*.

S. agalactiae é também sensível à ampicilina, cefazolina, vancomicina e teicoplanina. Não há confirmação de resistência de *Streptococcus agalactiae* à penicilina ou à ampicilina, até o momento.[4] As quinolonas podem ser eficazes, mas existe pouca experiência clínica a respeito. A incidência crescente de resistência à eritromicina e clindamicina[30,31] contraindica seu uso. No Brasil, também já existem registros de estreptococos do grupo B isolados de bovinos e seres humanos, resistentes à eritromicina.[32] A maioria dos fenótipos resistentes aos macrolídeos é do tipo macrolídeo, lincosamídeo e estreptogramina B (MLS_B, *macrolide*, *lincosamide and streptogramin B*), devido à presença dos genes do tipo *erm*. Os estreptococos do grupo B são uniformemente resistentes ao ácido nalidíxico, aminoglicosídios, metronidazol e à associação de sulfametoxazol com trimetoprima.

A utilização de ampicilina com aminoglicosídio, recomendada no tratamento da sepse ou meningite neonatal pelo estreptococo do grupo B, é baseada no efeito sinérgico observado *in vitro* pela associação, além de cobrir a possibilidade de sepse por outro microrganismo. Porém, tão logo a etiologia (estreptococo do grupo B) seja confirmada, a troca por penicilina deve ser efetuada.

As doses preconizadas de penicilina e ampicilina são, respectivamente, 200.000 U/kg/dia (10 a 12 milhões de unidades/dia) e 150 mg/kg/dia para o tratamento de bacteriemia, infecções de partes moles e osteomielite; 500.000 U/kg/dia e 300 a 400 mg/kg/dia, para meningite (20 a 30 milhões de unidades/dia); 400.000 U/kg/dia para endocardite (20 a 30 milhões de unidades/dia) associadas a gentamicina por 2 semanas.

Quando utilizada, a ampicilina deve ser sempre associada a um aminoglicosídio no início do tratamento (primeiros 4 dias).

O tempo de tratamento é de 10 dias para bacteriemia, pielonefrite e pneumonia. A meningite, e a infecção de partes moles devem ser tratadas por 14 dias, enquanto a endocardite, a ventriculite e a osteomielite devem ser tratadas pelo tempo mínimo de 4 semanas.

As recaídas estão associadas a dose ou duração de tratamento inadequadas. Além disso, altas doses de penicilina não são suficientes para eliminar a fonte de infecção da mucosa.

Indivíduos com história de alergia a betalactâmicos podem utilizar a clindamicina ou a eritromicina, dependendo da suscetibilidade local. Se houver registro de resistência a essas drogas, pode-se utilizar a vancomicina. Os lactentes não devem ser tratados com drogas de uso oral.

Prevenção

A identificação de gestantes colonizadas com estreptococos do grupo B e a implementação da quimioprofilaxia no início do trabalho de parto ou no momento da ruptura da membrana placentária têm reduzido significativamente a morbidade e a letalidade por *S. agalactiae* em gestantes e neonatos.

Enquanto a vacina para *S. agalactiae* não está disponível comercialmente, está indicada a pesquisa de colonização de gestantes entre a 35ª e a 37ª semana, por meio de *swabs* vaginal e anal, seguida de quimioprofilaxia no momento do parto, nas mulheres portadoras de estreptococo B.[4,25]

Outra *indicação absoluta de quimioprofilaxia* está embasada na presença de alguns fatores de risco que consistem em: bacteriúria por *S. agalactiae* na gestação; prematuridade (menos de 37 semanas); febre intraparto (temperatura axilar superior a 38°C); tempo de ruptura de membrana prolongado (acima de 18 h); história de bacteriúria ou infecção por *Streptococcus agalactiae* na gestação anterior.[4,25]

A profilaxia não está indicada em: cesárea na ausência de trabalho de parto ou ruptura de membranas; resultados dos *swabs* vaginal e retal negativos; história de colonização em gestação anterior na ausência dos fatores relacionados anteriormente.[25]

A administração de penicilina ou ampicilina à mãe durante o trabalho de parto ou no parto propriamente dito interrompe a transmissão, reduzindo a incidência de infecção e da letalidade da doença por estreptococo B.

Quando a mãe recebe quimioprofilaxia intraparto não há necessidade de se estender os antimicrobianos ao neonato, exceto se esse apresentar quadro de sepse.[4]

Os esquemas preconizados são:[25]

- Penicilina G: 5.000.000 U de dose inicial por via intravenosa (IV), e 2.500.000 U IV, 4/4 h até o parto
- Ampicilina: 500 mg IV, 6/6 h até o parto
- Eritromicina: 500 mg IV, 6/6 h até o parto (forma intravenosa não disponível no Brasil).

Vacinas

A justificativa para a elaboração de uma vacina é o risco de infecção invasiva na mulher grávida e, em neonatos, associado à baixa concentração de anticorpos maternos contra a cápsula polissacarídica tipo-específica do estreptococo B no parto. Embora os testes de vacinas conjugadas de polissacarídio capsular dos tipos Ia, II e III se mostrem seguras e imunogênicas em voluntários adultos,[33] a taxa de resposta imune à vacina é menor em indivíduos não imunes. Em virtude dessa baixa imunogenicidade foram desenvolvidas e testadas formas conjugadas da vacina polissacarídica com toxoide tetânico:

- Vacinas polissacarídicas conjugadas do tipo monovalente (contra o sorotipo III) e bivalente (contra os sorotipos II e III), em mulheres no terceiro trimestre de gravidez, é capaz de produzir anticorpos da classe IgG que atravessam a barreira placentária e protegem a criança por um período de 2 meses
- Vacina polissacarídica conjugada multivalente em modelo murino apresentou resultados favoráveis de proteção para o recém-nascido
- Vacina polissacarídica conjugada monovalente contra o sorotipo V em adultas de 65 a 85 anos, saudáveis, não grávidas foi bem tolerada e imunogênica, capaz de proteger essa população de doenças invasivas pelo estreptococo do grupo B desse sorotipo.[34]

Esses resultados apontam para a possível disponibilidade comercial de uma vacina polissacarídica conjugada, multivalente, para imunização da mulher no terceiro trimestre de gestação com extensão da proteção ao neonato contra a sepse precoce e a tardia. Do mesmo modo, a elaboração de uma vacina pentavalente para adultos, incluindo mulheres não grávidas que incluísse os sorotipos Ia, Ib, II, III e V teria o potencial de prevenção de mais de 95% das doenças invasivas em adultas não grávidas.[23]

A segurança e a imunogenicidade dessas vacinas estão bem demonstradas, mas o impacto de um programa de imunização contra o estreptococo B não pode ser avaliado até a sua produção pela indústria farmacêutica.

Estreptococo beta-hemolítico dos grupos C E G

A maioria dos estreptococos do grupo C produzem beta-hemólise e são resistentes à bacitracina. No entanto, a variação dessa última característica permite que seja confundido com o grupo A na sua identificação. Portanto, as formas mais eficazes de diferenciação entre os dois grupos correspondem à realização de testes específicos de identificação de sorogrupo ou na utilização do teste de sensibilidade à associação de sulfa e trimetoprima, ao qual o estreptococo do grupo A é resistente e o grupo C sensível.

O *estreptococo do grupo C* é um patógeno comum de animais domésticos, vacas, ovelhas, pássaros, coelhos e preás. O estreptococo do grupo C pode ser dividido em: *Streptococcus dysgalactiae* (subespécie *dysgalactia* e subespécie *equisimilis*), *Streptococcus equi* (subespécie *zooepidemicus* e subespécie *equi*). *S. equisimilis*, espécie, que coloniza e infecta seres humanos, caracteriza-se pela produção de estreptoquinase (usada para terapia trombolítica) e estreptolisina O. Infecções pelo estreptococo do grupo C podem, portanto, também elevar a titulagem de antiestreptolisina O, como o grupo A. As demais espécies (não produtoras de estreptolisina O) não colonizam ou causam habitualmente infecções em seres humanos.

O crescimento do *estreptococo do grupo G* em ágar-sangue é em geral inibido pela bacitracina, além de também produzir estreptolisina O, o que o torna de difícil diferenciação com o grupo A.

Epidemiologia

Os estreptococos dos grupos C e G podem colonizar o trato respiratório superior e o trato genital feminino e já foram encontrados na região umbilical do recém-nato. A fonte de infecção é geralmente animal e a maioria está em geral associada a fatores predisponentes como neoplasia, doença cardiopulmonar, diabetes, alcoolismo, doença dermatológica crônica, comprometendo, portanto, as faixas etárias extremas.

Surtos de infecção pós-cirúrgica, associados à presença da bactéria em narinas e no reto de profissionais de saúde, e de sepse puerperal (relacionadas com a contaminação ambiental), já foram relatados. O sorogrupo G está mais comumente associado a surtos descritos em unidade de queimados e maternidades. Nos relatos de sepse puerperal não houve nenhum relato de caso de infecção invasiva no recém-nato.

Quadro clínico

A *faringite* causada pelo estreptococo do grupo C ou G é clinicamente indistinguível da faringite pelo estreptococo do grupo A. Pode estar associada a surtos, principalmente quando relacionada com a ingestão de alimentos contaminados (ovos e frango). Cursa com níveis elevados de antiestreptolisina O e responde à terapia antimicrobiana específica.

Como complicação da faringite há relatos de glomerulonefrite após infecção por *S. zooepidemicus* associada à ingestão de leite não pasteurizado e de queijo contaminado. A febre reumática não ocorre após infecção por esses grupos de estreptococo.

Podem causar também *infecções cutâneas* e *subcutâneas*, como impetigo, erisipela, celulite, além de bacteriemia associada ou não a essas infecções; *artrite*, com envolvimento poliarticular, sobretudo nas articulações com algum grau de comprometimento reumatológico, ou presença de prótese e mesmo *osteomielite* com comprometimento, inclusive vertebral. A drenagem cirúrgica é em geral necessária, mas há relato de cura sem retirada de prótese. Embora raramente, o estreptococo do grupo C pode causar *sinusite* e *pneumonia,* tipicamente lobar, com derrame pleural e bacteriemia.

A *endocardite* é rara e pode ter apresentação aguda ou subaguda, com ou sem manifestações de embolia sistêmica. O tratamento com a associação de duas drogas parece estar relacionado com maior sobrevida e menor necessidade de troca valvar. A *meningite* pode ser uma manifestação da endocardite, tem uma apresentação aguda, e uma resposta lenta ao tratamento, com alta taxa de letalidade.

Os estreptococos dos grupos C e G também podem levar a quadro de *endometrite*, cuja gravidade depende da presença de bacteriemia. No neonato, pode causar sepse precoce principalmente em prematuros e nos recém-natos de baixo peso. Os sinais e sintomas associados são: hipotermia, irritabilidade, convulsões, apneia, bradicardia e parada cardíaca. A *bacteriemia* por estreptococo do grupo C ou G é em geral polimicrobiana, sendo o *S. aureus* o microrganismo mais comumente associado. Está relacionada com infecções cutâneas, mas pode ocorrer sem elas, e acomete principalmente indivíduos com doenças de base, como neoplasias e doenças cardiovasculares. Nas infecções por estreptococo do grupo C, a bacteriemia pode ocorrer em 74% dos casos.[35] Outras infecções também podem estar associadas a essas bactérias, tais como: pericardite pelo estreptococo do grupo C, pericardite como manifestação inicial de câncer de cólon na infecção por estreptococo do grupo G; piomiosite pelo grupo C; púrpura de Henoch-Schönlein associada a infecção respiratória por *S. equisimilis*; abscesso epidural por estreptococo do grupo G; síndrome similar ao choque tóxico associada a ambos os grupos (apesar de nenhum deles secretar toxinas); dentre outras.[36]

Tratamento

A infecção por estreptococo do grupo C deve ser tratada com penicilina G. Existe efeito sinérgico com a associação de penicilina e gentamicina, que justifica a sua indicação nas infecções graves, como meningite, endocardite, artrite ou bacteriemia no paciente neutropênico. Há relatos de resistência à eritromicina, relacionada com bomba de efluxo (genes *mef A* e *meFE*).[37]

As drogas de escolha para o tratamento de infecção por estreptococo do grupo G são a penicilina, a ampicilina e a cefotaxima, apesar de sua suscetibilidade *in vitro* há vários outros antimicrobianos. A clindamicina, a eritromicina e o cloranfenicol têm pouca atividade bactericida contra esse microrganismo. A combinação de gentamicina com penicilina ou cefotaxima ou vancomicina é sinérgica em 80 a 90% dos isolados.

Existem relatos de tolerância à penicilina, embora sua repercussão na eficácia clínica não esteja clara. Para as cepas tolerantes à penicilina indica-se a associação de um betalactâmico ou da vancomicina com a gentamicina ou a rifampicina.

Streptococcus viridans

O termo *viridans* deriva do latim *viridis*, que significa verde. Muitas espécies nesse grupo produzem alfa-hemólise, enquanto outros não produzem qualquer tipo de hemólise. Não são agrupáveis na classificação de Lancefield. Distinguem-se de *S. pneumoniae* por sua resistência à optoquina e ausência de solubilidade à bile. São distintos dos enterococos porque não crescem em meio contendo sódio a 6,5%. O *Streptococcus bovis* (estreptococo do grupo D, não enterococo), anteriormente classificado como *viridans*, tem um *habitat* e um significado clínico que o diferencia, como será visto mais adiante.

A maioria cresce bem em meio de cultura convencional com sangue. Em ágar sólido são em geral anaeróbios facultativos ou microaerófilos. As colônias têm tamanho variado. Fermentam carboidratos com produção de ácido, mas não de gás.

Classificação

S. viridans eram classificados em cinco espécies: *S. mitior*, *S. mutans*, *S. milleri*, *S. sanguis* e *S. salivarius*. Mais recentemente, foi criada uma nova taxonomia com base nas similaridades genéticas entre os estreptococos dessa espécie. Uma abordagem molecular permitiu o reconhecimento e a descrição de novas espécies além de novas divisões de sorotipos de *S. mutans* em espécies distintas. A união da nova taxonomia com a identificação de fenótipos variáveis por meio de uma infinidade de testes laboratoriais permitiram a criação da nova classificação embasada na determinação das espécies com síndromes clínicas associadas. As espécies clinicamente relevantes estão agrupadas da seguinte forma:

- Grupo *anginosus* (*S. anginosus, S. constellatus*, *S. intermedius*)
- Grupo *mitis* (*S. mitis*, *S. sanguis*, S. *parasanguis*, *S. gordonii*, *S. crista*, *S. peroris*, *S.infantis*, *S. oralis*)
- Grupo *mutans* (*S. criceti*, *S. downei*, *S. macacae*, *S. mutans*, *S. rattus*, *S. sobrinus*)
- Grupo *salivarius* (*S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*)

A diferenciação das espécies embasa-se nas suas características fisiológicas e bioquímicas (tipo de hemólise em ágar-sangue, reação de Voges Proskauer, formação de ácido a partir de carboidratos, habilidade de hidrolisar esculina e arginina, produzir dextrana, fosfatase alcalina, peróxido de hidrogênio e acetona). Apesar dos métodos automatizados disponíveis serem rápidos, os testes bioquímicos convencionais continuam sendo o método de escolha para a identificação desse microrganismo nos laboratórios de análises clínicas.

S. morbillorum, outrora classificado como *viridans*, foi reclassificado como *Gemella morbillorum*, apesar da semelhança do tipo de infecção e similaridade terapêutica. Da mesma forma, os estreptococos variantes nutricionais, geneticamente distintos, foram reclassificados nos gêneros *Abiotrophia* e *Granulicatella*.[36]

Epidemiologia

Os estreptococos *viridans* fazem parte das floras humana e animal. Colonizam mais frequentemente a cavidade oral, mas também a orofaringe, o trato gastrintestinal, o trato respiratório e o trato genital feminino. Em indivíduos normais, sua aderência à fibronectina das células epiteliais pode prevenir a presença de bactérias mais patogênicas. Em doentes crônicos ou hospitalizados, por exemplo, a perda da fibronectina facilita a colonização da cavidade oral por *Pseudomonas aeruginosa* ou enterobactérias.

Fisiopatogênese

Os microrganismos *S. viridans* são considerados de baixa patogenicidade e virulência. Não possuem endotoxina nem liberam exotoxinas. Produzem enzimas proteolíticas não relacionadas com as doenças que podem causar. Algumas cepas podem ser citotóxicas para células endoteliais *in vitro*. As maiores evidências de sua capacidade de causar endocardite estão relacionadas com as suas propriedades de:

- Aderir e disseminar-se no endotélio valvular, produzindo grandes vegetações, propriedade esta predominante nas cepas produtoras de dextrana
- Colonizar e lesar o tecido cardíaco por meio de um fator bacteriano – FimA (*S. parasanguis*)

- Ligar-se à fibronectina da superfície das valvas, principalmente das já lesadas, por meio de seu ácido lipoteicoico, que exerce o papel de adesina
- Estimular a agregação plaquetária e o tecido subjacente à válvula, mediante um fator de tecido, induzindo a propagação da vegetação infectada.[39,40]

S. mutans, adquirido por transmissão horizontal ou vertical, da mãe para o filho, é a principal bactéria associada à cárie dentária. Em presença de sacarose, substrato utilizado para produzir polissacarídios extracelulares (incluindo glucans), liga-se ao esmalte dos dentes e a outras bactérias. A cárie é resultado da produção de ácido a partir da fermentação de açúcares e carboidratos.[41]

Ocasionalmente o *Streptococcus viridans* produz bacteriemia e choque séptico em pacientes neutropênicos, com elevação de TNF-alfa e interleucina-6, sugerindo mecanismo semelhante ao choque séptico por Gram-negativo.[42]

Formas clínicas

Endocardite infecciosa

Os *S. viridans* eram responsáveis por cerca de 75% dos casos de endocardite infecciosa, tendo sido substituídos por *Staphylococcus aureus* nos últimos anos, em razão da elevação do número de usuários de drogas venosas e portadores de próteses valvares. Hoje, os *S. viridans* correspondem a cerca de 20% dos casos de endocardite. São mais comuns em cardiopatas (55%), principalmente nos portadores de prolapso mitral (29%) e de doenças degenerativas valvares (21%).[43] Nos casos de cirurgia para colocação de válvula cardíaca, a incidência de endocardite por *S. viridans* é mais comum após 1 ano de cirurgia.

A evolução da endocardite por *S. viridans é* subaguda. Febre é o achado mais comum podendo estar ausente em renais crônicos, na insuficiência cardíaca congestiva e em pacientes em uso de antimicrobianos. Anorexia, perda de peso e prostração podem estar presentes. O sopro cardíaco é quase sempre encontrado (90%) e a esplenomegalia em 50% dos casos. A presença de manifestações de imunocomplexos circulantes (nódulos de Osler, petéquias) também é descrita em 28% dos casos.[36]

O diagnóstico de endocardite está embasado praticamente no crescimento de *S. viridans* em amostras de hemocultura, o que ocorre em cerca de 96 a 98% das vezes, na ausência de antibioticoterapia. O ecocardiograma é utilizado para confirmação do quadro, permitindo a identificação de vegetações em cerca de 39 a 72% dos casos, quando usado o eco-bidimensional. Pode ser utilizado também para a identificação de disfunção valvar, abscesso do miocárdio e complicações hemodinâmicas, achados esses indicadores da necessidade de cirurgia cardíaca.

A penicilina G é a droga de escolha associada ou não à estreptomicina ou à gentamicina, conforme recomendações da American Heart Association.

Para *casos não complicados e com estreptococos totalmente sensíveis à penicilina* (concentração inibitória mínima [CIM] igual ou inferior a 0,1 |0 g/mℓ) preconiza-se a utilização de penicilina G cristalina IV na dose de 10 a 20 milhões de unidades em 24 h, divididas em 6 vezes, durante 4 semanas, isoladamente. Se utilizada com a gentamicina (l mg/kg IM ou IV a cada 8 h, não excedendo 80 mg por dose), o tempo total de tratamento pode ser reduzido para 2 semanas. Ceftriaxona na dose de 2 g/dia também pode ser utilizada, nesses casos, durante 4 semanas (estudos compararam a eficácia do uso de ceftriaxona 2 g/dia durante 4 semanas com a utilização de ceftriaxona 2 g/dia durante 2 semanas seguidos de amoxicilina oral na dose de l g, 4 vezes/dia, durante 2 semanas, com resultados satisfatórios).[44]

Para *casos complicados* (presença de abscessos intra ou extracardíacos, recidivas, insuficiência aórtica, insuficiência cardíaca congestiva [ICC], quadro clínico estendido por período superior a 3 meses) ou *com estreptococos com sensibilidade intermediária à penicilina* (CIM superior a 0,1|ig/mℓ e inferior a 0,5|ig/mℓ), recomenda-se a penicilina G cristalina (20 milhões de unidades em 24 h, divididas em 6 vezes), durante 4 semanas, associada ao aminoglicosídio durante as 2 semanas iniciais do tratamento.

Para *casos de resistência à penicilina* (CIM igual ou superior a 0,5|ig/mℓ), o esquema recomendado é da associação de penicilina G cristalina (20 a 30 milhões de unidades em 24 h, divididos em 6 vezes), com o aminoglicosídio, durante 4 a 6 semanas (mesma esquema utilizado para tratamento de endocardite por enterococo).

O risco de toxicidade com o aminoglicosídio deve ser avaliado na decisão terapêutica. A gentamicina é indicada com maior frequência em razão de vantagem de administração intravenosa, mais confortável que a administração

muscular da estreptomicina.

Se a infecção acometer próteses valvares, o tratamento deve ser prolongado para 6 semanas.

Em *caso de hipersensibilidade imediata à penicilina* (edema de glote, exantema urticariforme, manifestados durante a primeira hora após a administração da medicação), recomenda-se a substituição pela vancomicina isolada (independentemente do nível de resistência do *S. viridans* à penicilina), durante 4 semanas e com a dose corrigida, conforme a função renal. Se a hipersensibilidade não for do tipo I (exantemas não urticariformes, por exemplo) pode-se tratar a infecção com cefalosporina de 1ª geração (cefazolina ou cefalotina), quando o estreptococo for sensível à penicilina (CIM igual ou inferior 0,l|Xg/mℓ, ou CIM superior a 0,l|Xg/mℓ e inferior a 0,5|ig/mℓ). O curso do tratamento deve ser de 4 ou de 2 semanas, quando utilizado o aminoglicosídio em associação. Quando o estreptococo for resistente à penicilina (CIM igual ou superior a 0,5|ig/mℓ), está contraindicado o uso de cefalosporinas.

Bacteriemia

A bacteriemia por *S. viridans* só tem significado clínico em cerca de 20% dos casos, em função de sua natureza transitória e baixa virulência da bactéria.[45] No entanto, tem importante papel patogênico entre portadores de leucemia e transplantados de medula óssea, associado ao uso de quimioterápicos e à presença de cateteter venoso central. É mais comum em crianças, sobretudo neutropênicas. Outros fatores de risco de bacteriemia são: presença de mucosite, inflamação ou ulceração oral, lesões por herpes simples, uso profilático da associação de sulfa com trimetoprima, quinolonas e antiácidos (inibidor de H_2).

O curso clínico pode ser grave com instalação aguda de choque e alta taxa de letalidade entre os imunossuprimidos, independente da utilização de antimicrobianos de largo espectro (associação de betalactâmicos com aminoglicosídio ou vancomicina).

A *S. mitis* tem-se atribuído a maioria dos casos.[46] Contudo, *S. milleri* também tem sido implicado como causa de bacteriemias nosocomiais. Por fim, *S. viridans* já foi responsável também por surto de pseudobacteriemia associada a profissional de saúde colonizado.[24]

O uso de antibioticoprofilaxia é controverso. Embora tenha se mostrado eficaz em alguns estudos na redução da incidência de bacteriemia, não alterou a mortalidade dos indivíduos envolvidos em nenhum estudo, além de contribuir para o surgimento de resistência antimicrobiana.

Meningite

Raramente, *S. viridans* é causa de meningite, mas quando ocorre pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária inclusive neonatos. As bactérias mais envolvidas são: *S. salivarius* seguido por *S. mitis* e *S. sanguis*. A fonte de infecção em geral é endógena. Há descrição de associação com patologia das vias respiratórias superiores, endocardite, traumatismo craniano, neurocirurgia, endoscopia digestiva, entre outros. Com frequência a porta de entrada da infecção não é detectável.

A meningite iatrogênica por *Streptococcus viridans* tem sido relatada em associação com anestesia peridural, mielografia e punção lombar diagnóstica, principalmente quando não seguidas as recomendações de controle de infecção, como a utilização de máscaras para o procedimento.

Quando um estreptococo alfa-hemolítico é isolado do líquido cefalorraquidiano (LCR), se não for *S. pneumoniae*, provavelmente é um contaminante. No entanto, além dos parâmetros clínicos, a análise citológica e bioquímica do LCR como o diferencial da celularidade e a proteinorraquia irão auxiliar no diagnóstico.

Apesar da meningite ser uma complicação rara da endocardite, a presença de hemoculturas positivas em paciente com meningite por *S. viridans*, requer a investigação de comprometimento cardíaco.

A penicilina G na dose de 24 milhões de unidades/dia é o tratamento de escolha. A resistência total à penicilina é rara. Recomenda-se a realização de teste de sensibilidade de *Streptococcus viridans* isolado do LCR para orientação terapêutica.

Pneumonia

Como *S. viridans* faz parte da flora oral, é difícil atribuir-lhe o papel patogênico quando isolado de aspirados respiratórios, ainda que baixos, como o lavado ou escovado broncoalveolar. No entanto, se associado ao isolamento

do microrganismo a partir de hemoculturas pode-se inferi-lo como causa de pneumonia. Tem um curso em geral benigno, exceto quando acomete imunossuprimidos.

Outras infecções

Da mesma forma que a pneumonia, infecções para serem atribuídas ao *S. viridans* necessitam da presença concomitante de hemoculturas positivas. Apesar de raras, já foram descritas: pericardite, peritonite, sialoadenite, infecções dentárias, endoftalmites, espondilodiscite, sinusite, otite etc., por S. *viridans*.

Clinicamente, são conhecidos pela tendência a produzir infecções invasivas, o que os diferencia dos demais *S. viridans*. Microbiologicamente se caracterizam por crescimento microaerófilo ou anaeróbio; pela formação de colônias muito pequenas (0,5 mm de diâmetro, correspondendo à metade ou a dois terços das colônias de outros estreptococos) e pelo seu odor semelhante ao do caramelo. Podem produzir vários padrões de hemólise (alfa, beta, gama) e têm sorogrupos variáveis na classificação de Lancefield (A, C, F, G). Podem ser diferenciados de outros estreptococos pela combinação de três testes rápidos: reação positiva de Voges Proskaur, hidrólise de arginina e falha na fermentação de sorbitol. Os diversos métodos automatizados disponíveis atualmente apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, quando comparados aos métodos tradicionais.[47]

São encontrados na cavidade oral (vestíbulo, gengivas, placa e raízes dentárias), na nasofaringe; trato gastrintestinal e canal do parto.

Tratamento

A resistência do *S. viridans* ocorre mais comumente em bacteriemias, principalmente nosocomiais, entre imunossuprimidos, resultante muito provavelmente do uso de profilaxia antimicrobiana em neutropênicos. Está relacionada com a mutação no sítio de ligação da penicilina (PBP) e não à produção de betalactamase. A resistência varia com as espécies, sendo *S. mitis* o mais resistente às penicilinas, seguido por *S. oralis*. *S. sanguis* é o mais sensível aos betalactâmicos. Algumas cepas *viridans* exibem o fenômeno de tolerância às penicilinas, o que significa que têm a reprodução inibida por baixas concentrações do antimicrobiano, cujo poder bactericida sobre a bactéria só ocorre em concentrações 32 vezes superiores à concentração inibitória mínima. Esse fenômeno é mais comum entre *S. sanguis, S. gordonii*, em raras cepas de *S. mitis* e quase nunca com *S. salivarius*. Apesar da correlação experimental entre dificuldade de resolução da vegetação provocada e cepas tolerantes, na prática clínica, a recaída de endocardite após 4 semanas de tratamento com altas doses de penicilina nada tem a ver com a tolerância.

O critério de CIM padronizado pelo National Committee for Clinicai Laboratory Standards (NCCLS) maior ou igual a 4|ig/mℓ) para o tratamento de S. *viridans* com penicilina, difere de CIM padronizada pela American Heart Association (maior ou igual a 0,5|ig/mℓ) para o tratamento de endocardite.

A ceftriaxona também pode ser usada para o tratamento de infecção por *S. viridans,* exceto em raros casos de resistência, o que ocorre em associação a resistência à penicilina e a outros antimicrobianos, em geral resultante de infecção nosocomial, no neutropênico. Os aminoglicosídios, principalmente a gentamicina e a estreptomicina, têm efeito sinérgico com a penicilina.

O cloranfenicol e a vancominina são consistentemente ativos contra *S. viridans in vitro*.

Apesar da sensibilidade *in vitro*, as quinolonas não devem ser utilizadas para a profilaxia de infecção por *S. viridans*, em razão do efeito de seleção de cepas altamente resistentes. A clindamicina e a eritromicina têm atividade variável sobre *S. viridans*. A maioria das cepas é resistente ao sulfametoxazol com trimetoprima.

Grupo do Streptococcus anginosus

Esse grupo, anteriormente chamado de grupo de *Streptococcus milleri*, composto por *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*, faz parte do grupo *viridans* e, por características genéticas e fenotópicas distintas, são tratados separadamente.

Fisiopatogênese

O grupo de *S. anginosus* possui diversos fatores de virulência que explicam sua capacidade de formar abscessos profundos:

- Crescem em meio ácido o que justifica sua associação com *Eikenela corrodens* e anaeróbios em infecções mistas
- Possuem adesinas (proteínas da parede celular) que permitem sua aderência à fibronectina, agregados plaquetários, fibrinogênio, facilitando o desenvolvimento de endocardite e estabelecimento em sítios de tecido lesado
- Escapam facilmente da fagocitose através da cápsula polissacarídica; estimulam menos quimiotaxia e sobrevivem melhor à ingestão dos polimorfonucleares do que *S. aureus*
- Produzem enzimas como hialuronidase, ribonuclease, sulfatase de condroitina e sialidase (neuraminidase), que funcionam como produtoras de substrato de crescimento, permitindo a proliferação do microrganismo e a liquefação do pus, bem como a disseminação pelos tecidos
- Produzem exotoxinas eritrogênicas (como a intermedilisina por *S. intermedius*) que além de facilitarem a sobrevida em abscessos profundos, funcionam como superantígenos estimulando às células T a produzirem citocinas que têm atividade inflamatória e são responsáveis pelos quadros de síndrome do choque tóxico, fasciite necrosante e falência de múltiplos órgãos.

Quadro clínico

São relatados quadros clínicos que caracterizam abscessos dentários e doenças periodontais, bacteriemia secundária com metástase a distância; infecções de cabeça e pescoço; pansinusite também com bacteriemia secundária e empiemas cranianos.

Bacteriemia

A detecção de bacteriemia deve levar o clínico à investigação de foco supurativo profundo. É um problema crescente em neutropênicos, em geral associado à síndrome de angústia respiratória ou síndrome do choque tóxico, com alta taxa de letalidade. O uso de quimioterápicos produz lesões e ulcerações de mucosa, a utilização de antiácidos inibidores de H_2 e a própria neutropenia predispõem à superinfecção por *S. anginosus* resistente às quinolonas e à associação de sulfametoxazol com trimetoprima. A bacteriemia pode levar à endocardite com formação de abscesso do miocárdio ou metástases a distância.

Infecções do sistema nervoso central

S. anginosus tem sido isolado em cerca de 50 a 80% dos abscessos cerebrais. Os fatores associados à formação de abscessos cerebrais por esse grupo de bactérias são as infecções de vias respiratórias superiores (sinusite e otite), os defeitos congênitos cardíacos, doença hepática e trauma direto. *S. intermedius* é a espécie do grupo que mais frequentemente está associada aos abscessos cerebrais de origem intestinal. Raramente, *S. anginosus* causa meningite, mas quando ocorre esta é precedida de trauma ou infecção em outro local. Já foi isolado de espondilodiscite, abscesso epidural e empiema subdural, cujo prognóstico dependente de drenagem cirúrgica precoce.

Infecções abdominais

Visto que os microrganismos *S. anginosus* são comensais do trato gastrintestinal, podem levar a inúmeras infecções na cavidade abdominal (abscesso hepático, colangite, peritonite, abscesso subfrênico ou pélvico), sobretudo após o uso de antimicrobianos seletivos, sem ação sobre esse grupo de microrganismo (p. ex., metronidazol e aminoglicosídio). As espécies do grupo mais envolvidas são *S. anginosus* e *S. constellatus*. O diagnóstico de abscesso hepático por esse grupo de estreptococos deve ser seguido pela pesquisa de câncer de cólon.

Infecções torácicas

A pneumonia por *S. anginosus* seguida da formação de abscesso e empiema pleural é em geral resultante da aspiração desses microrganismos, presentes na orofaringe. Os fatores predisponentes são: sexo masculino,

alcoolismo, pneumonia prévia e neoplasia. *S. anginosus* e *S. constellatus* também são os mais frequentemente isolados.

Outras infecções pelo grupo *S. anginosus* também relatadas são: artrite séptica, abscesso subcutâneo, celulite, osteomielite, abscesso periamigdaliano etc.

Tratamento

A penicilina continua sendo a droga de escolha para o tratamento das infecções por *S. anginosus*, embora exista a possibilidade de troca de material genético entre os estreptococos, confirmada pelo relato crescente de surgimento de resistência às penicilinas. Dessa forma, recomenda-se a associação da penicilina com um aminoglicosídio que tem um efeito sinérgico contra esse grupo de bactérias. Em casos de alergia, pode-se utilizar a clindamicina ou a vancomicina. As cefalosporinas de III e IV geração (ceftriaxona, cefotaxima e cefepima) podem ser usadas de forma empírica quando há risco de bacteriemia por esses microrganismos. Quinopristina, dalfopristina e as novas quinolonas também têm ação contra *S. anginosus*. É importante lembrar que os antimicrobianos não substituem a drenagem cirúrgica eficaz no caso dos abscessos.

Estreptococos do grupo D não enterococos

As espécies de estreptococos do grupo D, não enterococos, incluem *S. bovis* e *S. equinus*.

S. bovis é facilmente confundível com os enterococos pela sua habilidade de hidrolisar esculina e sua bile solubilidade, mas podem ser diferenciados pela propriedade de *S. bovis* de crescimento em meio contendo sódio a 6,5% ou pela reação de pirrolidonil arilamidase. Métodos de identificação rápida têm permitido não só a diferenciação entre os enterococos como também a determinação do seu biotipo: I (*S. bovis* clássico) ou II/1, ou II/2 (também conhecidos como variantes de *S. bovis*). Essa caracterização pode ser importante pela correlação de *S. bovis* tipo I, por exemplo, com neoplasia intestinal e endocardite. Apesar de ser encontrado em várias infecções, inclusive na meningite ou na sepse neonatal, as infecções mais características de *S. bovis* são a bacteriemia e a endocardite, cuja fonte de infecção mais comum é o trato gastrintestinal.

A evolução clínica é em geral subaguda, de forma indistinguível da endocardite por *S. viridans*; raramente apresenta embolia séptica periférica e a resposta ao tratamento antimicrobiano é boa. *S. bovis* pode causar endocardite em prótese valvar, embora não seja a regra. Existe uma estreita associação entre bacteriemia por *S. bovis* e neoplasia intestinal e todo paciente com bacteriemia por *S. bovis* deve se submeter a uma investigação de carcinoma de cólon.

Diferentemente do enterococo, *S. bovis* é altamente suscetível à penicilina, não havendo necessidade de associação com um aminoglicosídio. Ele também é suscetível à cefazolina, cefalotina, penicilinas com ação anti-*Pseudomonas*, clindamicina e vancomicina. O uso de vancomicina deve ser cauteloso e reservado para os casos de alergia à penicilina, com suscetibilidade confirmada, uma vez que já existem relatos de resistência desse microrganismo ao glicopeptídio.

S. equinus não costuma causar infecção em seres humanos.

Outros estreptococos

Os *estreptococos nutricionalmente variantes* (NVS, *nutritionally variant streptococci*), ou deficientes, como eram chamados, foram recentemente reclassificados, conforme análise genética, nos gêneros *Abiotrophia* e *Granulicatella.* Essas bactérias formam pequenas colônias (0,2 a 0,5 mm) satélites ao redor de *S. aureus*, das enterobactérias e de outros estreptococos; não fazem hemólise ou fazem alfa-hemólise em ágar-sangue e são nutricionalmente exigentes, de difícil crescimento em meio sólido; sua viabilidade é prejudicada com o prolongamento da incubação além de 48 h.

Fazem parte da flora do trato respiratório superior, dos tratos urogenital e gastrintestinal. Causam bacteriemia primária em neutropênicos e pacientes com doença hematológica. São responsáveis pela maioria das endocardites com cultivo negativo. Estão associados a complicações, como embolização e insuficiência congestiva, relacionadas com maior morbidade e letalidade. Apresentam suscetibilidade *in vitro* a vancomicina, clindamicina e cloranfenicol. A atividade das cefalosporinas é variável. Em geral resistentes às penicilinas, requerem a associação com

gentamicina, para o seu tratamento, da mesma forma que *S. viridans*, por um período de 4 a 6 semanas, e ainda assim são responsáveis por altas taxas de falha de cura bacteriológica e recaída clínica.

Leuconostoc

Leuconostoc são cocos ou cocobacilos Gram-positivos que crescem aos pares ou em cadeias e podem ser morfologicamente confundidos com os estreptococos. São naturalmente resistentes à vancomicina, têm resistência cruzada com a teicoplanina e compreendem: *Lactobacillus* spp., *Pediococcus*, *Erysipelothrix* e alguns enterococos. São comumente encontrados em vegetais e plantas e mais raramente em laticínios. Desconhece-se como esses microrganismos colonizam ou infectam os seres humanos. Raramente são patogênicos para o homem e as infecções por eles documentadas ocorrem em sua maioria em imunossuprimidos (bacteriemia, sepse associada ao uso de cateteres venosos centrais, meningite, infecção dentária etc.). O seu tratamento de escolha é a penicilina ou a ampicilina.

Streptococcus iniae

De difícil identificação, *Streptococcus iniae* foi primeiro descrito em 1976 como causa de abscesso cutâneo em golfinhos de água doce. A tilápia (peixe que mais rapidamente se desenvolve em piscicultura) serve como seu reservatório. Muito recentemente foi isolado do sangue de seres humanos com infecção invasiva, cuja porta de entrada tem sido presumivelmente descrita como celulite de mãos, após a manipulação de peixes, vivos ou mortos (frescos).[48] De distribuição universal, até hoje foram descritos 15 casos de infecção por *S. iniae,* sendo em sua maioria indivíduos com mais de 40 anos de idade e metade apresentando doença de base, como *diabetes* ou doença cardíaca reumática.[16,48] A celulite surge cerca de 16 a 24 h após lesão percutânea, é em geral acompanhada de febre, linfangite e bacteriemia. Ocasionalmente, podem ocorrer artrite séptica, osteomielite, endocardite e meningite, em decorrência da disseminação hematogênica. Os pacientes infectados respondem bem aos betalactâmicos, mas a penicilina G é a droga de escolha para o tratamento, durante cerca de 10 dias. Até hoje não houve falha terapêutica nem relato de óbito por infecção por *S. iniae.*

Capítulo 347

Infecção por Estafilococos CIM

Marisa Zenaide Ribeiro Gomes e Lauro Amaral de Oliveira

Introdução e definição

Espécies de *Staphylococcus* são agentes causadores de diferentes doenças no homem. O *habitat* preferencial em superfície cutaneomucosa, a capacidade de se manter viável em superfície ambiental, a extraordinária habilidade para se adaptar e evoluir, incluindo o desenvolvimento rápido de resistência aos novos antimicrobianos fazem, entre outros fatores, com que *Staphylococcus* spp. permaneçam como os principais patógenos humanos. *Staphylococcus* spp. são as causas mais frequentes de infecções adquiridas na comunidade e estão entre os agentes mais importantes de infecções hospitalares. Ao lado da emergência de bactérias multirresistentes, as estafilococcias se apresentam como um dos problemas mais graves que atingem os hospitais e a comunidade na atualidade.

São bactérias Gram-positivas (Figura 347.1 A), em sua maioria aeróbicas e anaeróbicas facultativas, não móveis, não formadoras de esporo, produtoras de catalase e de microcápsulas, que se apresentam como cocos em pares ou pequenas e longas cadeias e, comumente, em cachos em meio sólido.[1] O gênero *Staphylococcus*, pertencente à família Micrococcaceae, contém mais de 40 espécies, porém somente 19 são patogênicas na ausência de fatores predisponentes como imunossupressão e presença de corpo estranho.[2] *Staphylococcus aureus* é a única espécie coagulase-positiva patogência ao homem, e em conjunto com *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus* são as espécies mais frequentemente isoladas e causadoras de doenças em humanos.[2] Estudos moleculares de *S. aureus,* a espécie mais estudada, têm revelado que aproximadamente 50% do seu genoma é homólogo ao do *Bacillus subtilis*, bactéria não patogênica. Isso indica que ambos os microrganismos evoluíram de mesmo ancestral.[1] *Staphylococcus* são geneticamente próximos aos estreptococos e *Bacillus* spp. e pertencem ao *cluster* denominado *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus*.

Staphylococcus colonizam a pele, anexos e membranas mucosas de praticamente todos os animais, incluindo mamíferos e pássaros, e, eventualmente se disseminam para outros tecidos. São encontrados no ar, na poeira, na água, no solo, em produtos derivados de animais, como queijo, ovos, carne e leite, bem como no ar e em superfícies hospitalares.[2,3] Resistem por longos períodos, até meses, em secreções biológicas ressecadas no meio ambiente e são facilmente eliminados por desinfetantes utilizados na higiene hospitalar (álcool a 70%, clorexidina, fenóis sintéticos, hipoclorito) e pelo calor a 60°C por 30 min.[4] No homem habitam preferencialmente a narina anterior, a pele, principalmente as regiões de dobras (axilar e inguinal), a orofaringe, os tratos gastrintestinal, urinário e respiratório alto. Convivem em simbiose nas regiões úmidas e de pelos, colonizando em média 30% de pessoas sadias. Em serviços de saúde podem contaminar superfícies de mobiliários, roupas de cama e equipamentos ao redor do paciente colonizado ou infectado, bem como o ar interior,[2,3] sendo o paciente o reservatório do microrganismo. A transmissão de *S. aureus*, de uma superfície contaminada ou de um paciente colonizado para outro paciente ou superfície, ocorre em geral pelas mãos não higienizadas dos profissionais de saúde.

O estado de portador nasal é o maior fator de risco para infecção subsequente e elemento comum na patogênese da infecção por *S. aureus*. Apresentam múltiplos fatores de virulência estudados por muitos anos, porém, estudos sobre o genoma e estudos funcionais recentes permitiram o desenvolvimento de novas hipóteses sobre o mecanismo de invasão da pele, do endotélio vascular e de órgãos sólidos por *S. aureus*.[5]

Espécies de *Staphylococcus* podem causar uma ampla variedade de doenças, algumas com evolução benigna e outras devastadoras. As infecções por *S. aureus* são causadas pela presença física do agente ou mediadas por toxinas. *S. aureus* é uma importante causa de infecções de pele e partes moles, pneumonia e infecções invasivas.[5]

Enquanto *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *Staphylococcus haemolyticus*, são, respectivamente, responsáveis por causar infecção da corrente sanguínea associada ao cateter vascular (Figura 347.1 B) e prótese, e infecção urinária, de evolução clínica menos devastadora que *S. aureus*. Essa, por sua vez, é considerada, seguida por *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus schleiferi*, a espécie mais virulenta.[6] Em pacientes previamente saudáveis as estafilococcias estão em geral associadas a traumas, sendo comum o comprometimento inicial da pele, mas podendo causar o envolvimento de tecidos contíguos ou disseminação hematogênica, determinando quadros de septicemia, pneumonia e endocardite de evolução por vezes rápida para o óbito. As condições clínicas que estão associadas às estafilococcias são, em síntese, determinadas por três mecanismos (Tabela 347.1): infecção direta (como impetigo, erisipela), infecção da corrente sanguínea (como na sepse) e mediada por toxinas (como em intoxicações alimentares ou na síndrome da pele escaldada).[5,7]

Para o diagnóstico etiológico e detecção de resistência aos antibióticos, os métodos moleculares (exemplo, reação em cadeia da polimerase – PCR, *polymerase chain reaction*) têm contribuído para agilizar os resultados quando comparados aos métodos convencionais, além de permitir o diagnóstico de espécies nao cultiváveis em situações de uso de antibióticos. Para testes de suscetibilidade antibiótica, métodos automatizados que medem a atividade metabólica e a taxa de crescimento bacteriano são amplamente utilizados, ao lado de métodos convencionais ou manuais, como o Kirby-Bauer e E-tests.

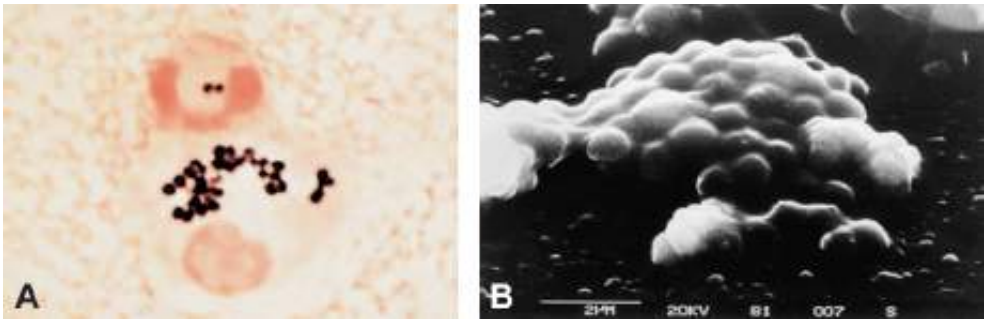

Figura 347.1 Coloração de escarro pelo Gram. **A.** Cocos Gram-positivos intracelulares. **B.** *Slime* extracelular de S. *epidermidis* formando biofilme em superfície de dispositivo vascular.

Tabela 347.1 Infecções estafilocócicas e mecanismos de infecção.

Tipo de infecção	Mecanismo
Infecção direta	Pele e mucosas: furunculose, impetigo, erisipela, celulite, antraz (carbúnculo), infecção da ferida (cirúrgica ou não), abscesso, conjuntivite, infecção de dispositivos vasculares etc.
	Tecidos profundos: após trauma, cirurgia ou inserção de prótese etc.
Infecção da corrente sanguínea	Bacteriemia/sepse
	Infecção metastática: artrite, osteomielite, meningoencefalite, endocardite, abscesso pulmonar, piomiosite etc.
Mediada por toxina	Intoxicação alimentar
	Síndrome da pele escaldada
	Síndrome do choque tóxico

Apesar dos avanços conquistados na Medicina com o desenvolvimento de terapias antimicrobianas para o tratamento das estafilococcias, especialmente bacteriemias adquiridas na comunidade ou no ambiente hospitalar, espécies de *Staphylococcus* continuam a desafiar os sistemas de saúde. A utilização de equipamentos para monitoramento invasivo e a manipulação mais intensa pelos profissionais de saúde dos pacientes internados, especialmente em unidades de terapia intensiva (UTIs), tornam esses pacientes especialmente propensos a adquirir infecção por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*).

A ocorrência de infecção por MRSA demanda o uso de drogas mais tóxicas e mais caras, e, no entanto, nao se

restringe apenas aos hospitais. Desta forma, este microrganismo se tornou um problema de saúde pública seja pela resistência aos antimicrobianos, seja porque nas últimas duas décadas passou a ser adquirido também na comunidade (CA-MRSA, *community acquired* MRSA).[8–10] MRSA é endêmico em hospitais ao redor do mundo, com uma estimativa de 1,5 milhões de casos por ano.[11,12] As taxas de ocorrência de infecções por MRSA em hospitais brasileiros variam de 30 a 60%, segundo publicação recente.[13] A incidência de infecção por CA-MRSA vem aumentanto em diversas partes do mundo, e a ocorrência em serviços de saúde vem sendo relatada.[14] Já o isolamento de CA-MRSA em processos infecciosos no Brasil são ainda raros e cepas CA-MRSA não tem sido percebidas como agentes prevalentes de infecções comunitárias no Brasil.[13] Além disso, cepas MRSA de animais (LA-MRSA, *livestock-associated* MRSA) passaram a ser detectadas a partir de 2003 em humanos[15] e há relatos de MRSA com suscetibilidade reduzida a vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*) em diversos países, incluindo o Brasil.[13,16]

Fisiopatogenia

Para se entender a fisiopatogenia das estafilococcias é importante examinar a interação patógeno-hospedeiro, compreendendo a colonização, a aderência, o dano tecidual, a invasão, a disseminação e a infecção metastática, mas também a ação de toxinas ou de superantígenos.

A maioria das infecções causadas por *S. aureus* é causada por cepas bacterianas que pertencem à própria flora do paciente, e não adquiridas de forma exógena. Entretanto, a transmissão nosocomial ocorre principalmente por contato de pessoa a pessoa, em geral através das mãos não higienizadas, e dessa forma o agente se dissemina pelo ambiente, podendo ser a causa de infecção hospitalar. Além disso, embora a produção de toxina seja causada por cepas que estão em geral colonizando o paciente, cepas produtoras de toxinas podem ser adquiridas de alimentos ou bebidas contaminadas.

O maior reservatório de *S. aureus* é a narina anterior. A colonização nessa região influencia a colonização em outras partes do corpo como axila, períneo e membranas mucosas. A taxa de colonização de *S. aureus* varia de 10 a 40%, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, enquanto *Staphylococcus* coagulase-negativos (SCN) colonizam todos os seres humanos.[6] Os indivíduos podem albergar *S. aureus* de forma persistente ou intermitente, sendo que a taxa de carreador intermitente pode ser de até 90% da população estudada.[5] Algumas condições que favorecem a colonização são: infecção respiratória, diabetes, hospitalização prolongada, uso de drogas venosas, pacientes que requerem hemodiálise ou que estejam recebendo vacinas para tratamento de processos alérgicos, condições dermatológicas como eczema, queimaduras e outras lesões extensas da pele e exposição ao clima frio.[5] Os indivíduos colonizados apresentam risco de desenvolver infecção, principalmente se submetidos a procedimentos invasivos como inserção de cateteres vasulares ou colocação de próteses. A colonização com cepas de SCN podem ter um papel protetor para a manutenção de uma flora saudável na pele e competir para evitar a colonização com outros potenciais patógenos como por exemplo *S. aureus*.[6]

A Figura 347.2 apresenta de forma esquemática as proteínas de superfície, e a parede e membrana celular de *S. aureus,* enquanto a Figura 347.3 apresenta as etapas do processo infeccioso, sendo ambas úteis para se compreender a fisiopatogenia, e os mecanismos de resistência bacteriana.[3] Após entrar em contato com o paciente, a bactéria pode se aderir ao tecido ou à superfície de um material implantado (ver Figura 347.1 B), sendo essa aderência provavelmente mediada por receptores de superfície (adesinas da parede celular bacteriana) que interagem com as proteínas da matriz extracelular, como fibronectina, colágeno e fibrinogênio.[17–20] Essa é uma fase crucial para o início do processo infeccioso: as proteínas plasmáticas são depositadas nos dispositivos implantados ou nos trombos formados no local cirúrgico, agindo então como pontes moleculares na aderência do *S. aureus* à superfície coberta por proteínas, formando uma matriz de adesão denominada *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* (MSCRAMMs) que é regulada pelo sistema *agr* (*acessory gen regulator*).

O sistema *agr* é composto por 4 genes (*agrA, agrC, agrD e agrB*), cuja molecula efetora é um RNA regulador (RNAIII) cuja síntese depende da ativação do *locus agr*, desencadeada por um promotor P3 do sistema *agr*.[18] Sar (*staphylococcal accessory regulator*) são proteínas ligadoras de DNA que promovem ou reprimem a expressão do gene acessório regulador (*agr*), enquanto RNAIII é considerado como o principal jogador na regulação da expressão genética. Em *S. aureus* ao menos 12 reguladores RNA foram detectados.[21] Esse complexo sistema compõe os mecanismos reguladores genéticos acessórios que permitem a bactéria detectar a densidade de sua

própria espécie e alterar o seu metabolismo, baseando-se em sua própria densidade, além de regular a expressão de fatores de virulência, como toxinas e exoproteínas. A regulação se dá através de sinais de comunicação metabólica (autoindutores, AIP, *autoinducing peptide*), que se difundem célula a célula, em um processo denominado *quorum sensing* (ver Figura 347.3).[22] Porque o controle da expressão gênica por autoindutores é dependente da densidade celular, este fenômeno foi denominado *quorum sensing* (sensor de quorum).[22] Esta complexa rede de regulação da expressão genética bacteriana integra a informação interna e externa (estresse ambiental, por exemplo) e permite que a bactéria responda da melhor forma para, por exemplo, escapar das defesas do hospedeiro ou para se alimentar.[23]

Assim como em outras bactérias, por meio de *quorum sensing S. epidermidis* e *S. aureus* regulam um grande número de processos bacterianos, inclusive a formação de biofilme. Biofilme pode ser definido como autoformação de uma matriz extracelular de polissacarídio e proteínas que envolve a comunidade bacteriana em uma rede coesa. Em *S. aureus*, diferentemente em SCN, esta regulação é negativa, ou seja, uma baixa atividade do sistema *quorum sensing* caracteriza um modo de crescimento quiescente da bactéria e formação de biofilme. Além do sistema *agr*, a família *sar*, e outros elementos governam a expressao de biofilme nas células de estafilococos.[24] PIA (*polysaccharide intercellular antigen*), um polissacarídio intercelular específico produzido pelo *locus ica* (*intercellular adhesion*), é em geral necessário para a formação de biofilme, principalmente em condições de anaerobiose presentes no ambiente de biofilme.[24]

Uma vez tendo iniciado o processo infeccioso local, a bactéria pode se disseminar na corrente sanguínea ou linfática e determinar infecções metastáticas e formação de abscessos em sítios a distância.[20] O processo de dispersão da bactéria é também regulado pelo *locus agr* com produção final de proteases extracelulares (autolisinas) envolvidas na separação de uma célula ou grupo de células estafilocócicas do biofilme.[18] Esse processo é fundamental para a disseminação da bactéria para outros sítios no organismo humano.[18,24]

Staphylococcus utiliza os leucócitos polimorfonucleares como veículo para entrar nos tecidos do hospedeiro infectado.[20] Parece ainda ter um receptor específico para proteínas de superfície de células endoteliais, a qual promove a aderência e talvez o início do processo infeccioso no endocárdio ou em enxertos vasculares.[20] Investigadores demonstraram que a célula endotelial fagocita a bactéria aderida à superfície da célula e em fase posterior ocorre morte celular. O impacto clínico dessa ocorrência é o fato de que a bactéria intracelular fica protegida da ação de muitos antibióticos, particularmente betalactâmicos, que falham para penetrar as células eucarióticas. A infecção das células endoteliais irá determinar consequente invasão tecidual e infecção de tecidos profundos. *S. aureus* no interior de células endoteliais também aumenta a expressão de receptores de fragmento cristalizável (Fc) na superfície das células, os quais hipoteticamente iniciariam a vasculite por aderência de neutrófilos e plaquetas às células endoteliais. A deposição de complexos imunes ativaria o complemento e se iniciaria a cascata da coagulação. Esses eventos poderiam aumentar a invasão e a disseminação metastática.

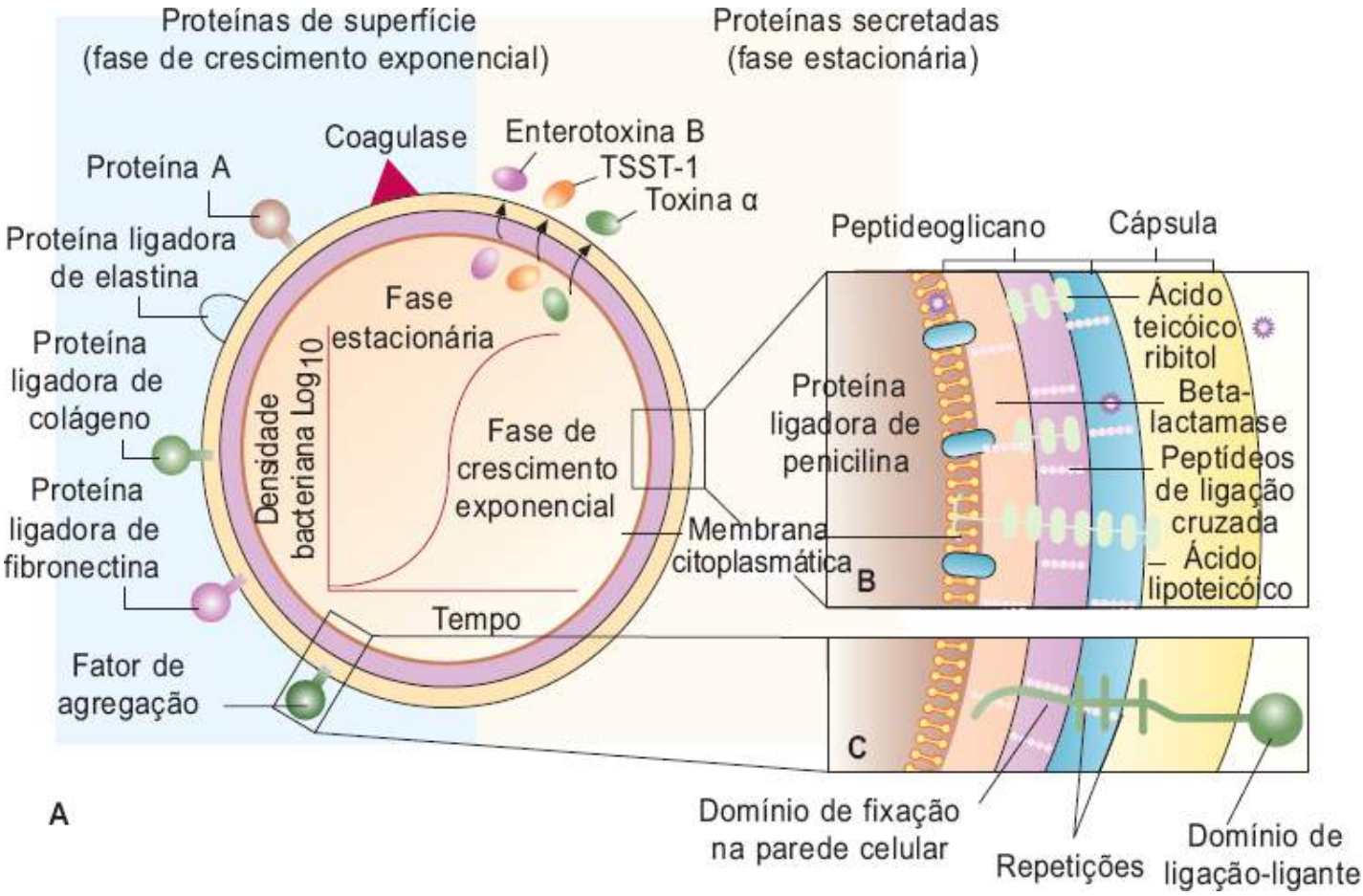

Figura 347.2 *Staphylococcus aureus*. **A.** Proteína de superfície. **B** e **C.** Parede e membrana celulares. TSST-1 = toxina 1 da síndrome do choque tóxico.

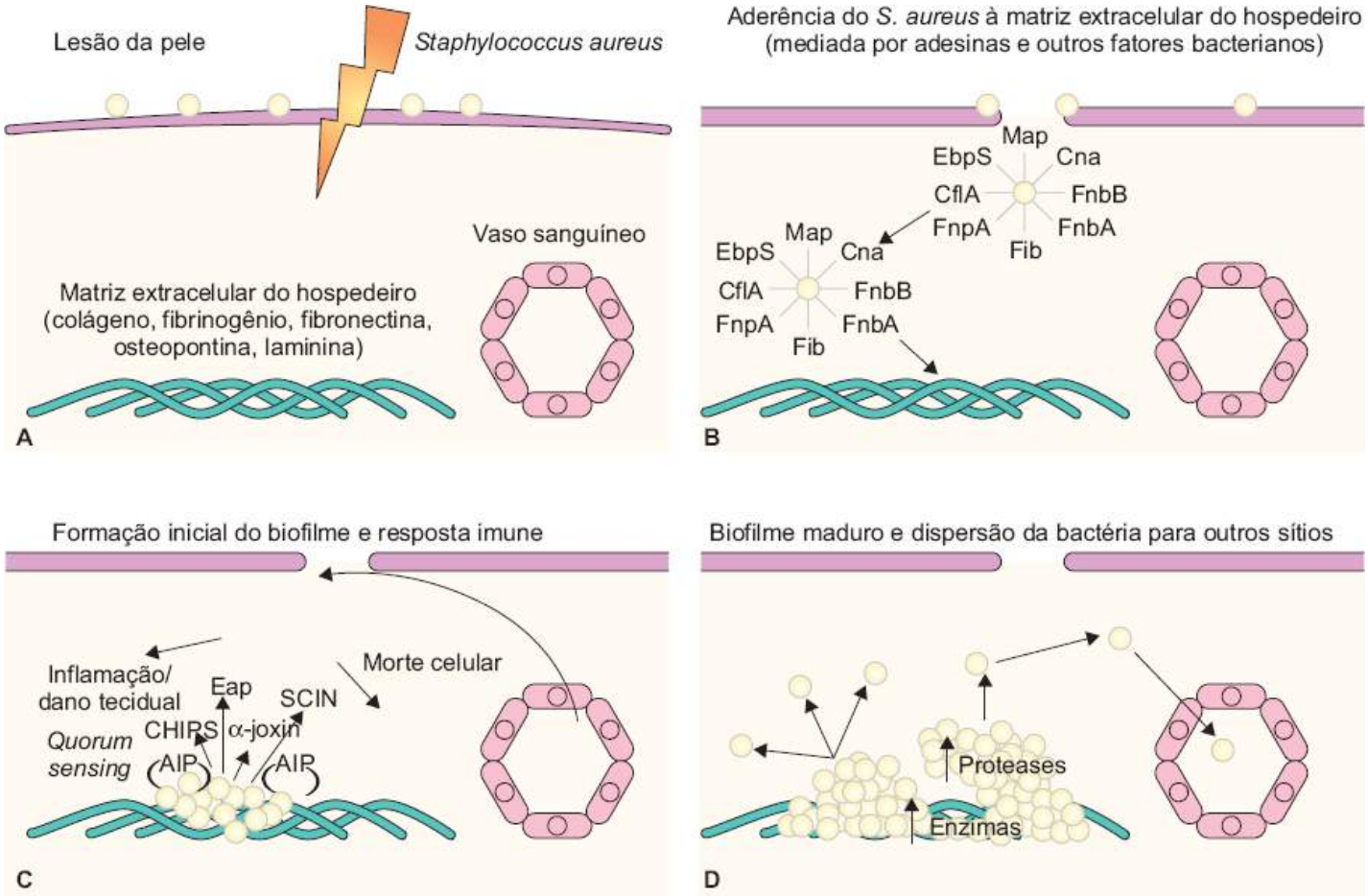

Figura 347.3 Fisiopatogenia da infecção por *Staphylococcus aureus* com formação de biofilme. **A.** Representação esquemática de colonização por *S. aureus* e lesão da pele. **B.** Início do processo infeccioso. Fatores responsáveis pela aderência de *S. aureus* e dano tecidual: *Map* = análogo das proteínas MHC de classe II (*MHC class II analog protein*); *Cna* = adesina ligadora de colágeno; *Fib*, *FnbA*, *FnbB*, *FbpA* = proteínas ligadoras de fibronectina; *EbpS* = proteína

ligadora de elastina; e *ClfA* = fator de agregação (*clumping factor*). **C.** *Quorum sensing* realizada por autoindutores (AIP = *autoinducing peptides*) e produção de fatores de virulência (toxina a; Eap = *extracellular adherence protein*) e de fatores para inibir a resposta imune (SCIN = *staphylococcal complement inhibitor* e CHIPS = *chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*). **D.** Biofilme maduro com disseminação da bactéria pela corrente sanguínea. (Adaptada de Archer *et al.*[24])

Diversas enzimas produzidas por *Staphylococcus* spp. são responsáveis pelo dano tecidual, como: nuclease, colagenase, lipase, protease e hialuronidase. Produzem ainda citocinas, como hemolisinas e leucocidinas, incluindo a leucocidina Panton-Valentine (PVL), além da toxina pirogênica relacionada com a febre, toxinas esfoliativas A e B (ET, *exfoliative toxins* ETA e ETB) responsáveis pela síndrome da pele escaldada, toxina 1 responsável pela síndrome do choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin*), enterotoxinas (SE, *staphylococcal enterotoxin*) SEA, SEB, SEC, SED, SEE, SEG, SEH e SEI (responsáveis pela intoxicação alimentar) e ainda outras menos específicas.[25] Algumas dessas toxinas agem como superantígenos, ativando uma grande quantidade de células T, tendo como consequência a liberação maciça de citocinas que determinam uma resposta inflamatória devastadora, resultando em choque, falência de múltiplos órgãos e possivelmente morte. A PVL produzida por algumas cepas de CA-MRSA tem sido associada à infecção de pele e partes moles e pneumonia necrosante fatal em crianças e adultos jovens.[25,26] Como outras hemolisinas a PVL é aparentemente regulada por *agr* e é encontrado em baixo percentual em cepas de MSSA (*methicillin-susceptible S. aureus*) e MRSA de origem hospitalar (HA-MRSA, *healthcare-associated* MRSA).[25] CA-MRSA, no entanto, está associada a um aumento da prevalência de diversos fatores de virulência incluindo PVL, TSST-1, enterotoxina A e Q, assim como regulação aumentada de reguladores, genes de virulência e adesinas como as proteínas ligadoras de fibrinogênio.[10,26] Esses fatores ajudam a compreender a gravidade das infecções causadas por essas cepas.

A interação do sistema imune com as bactérias é uma disputa dinâmica entre as reações de defesa do hospedeiro que visam eliminar as infecções e as estratégias dos microrganismos destinadas a permitir a sua sobrevivência e reprodução. Os principais mecanismos da imunidade inata contra *Staphylococcus* consistem, além da resposta celular inflamatória inespecífica inicial, da ativação da via alternativa do complemento (através, por exemplo, do peptidoglicano presente na parede celular bacteriana), com consequente opsonização das bactérias e posterior fagocitose. Simultaneamente um número de mediadores bacterianos tais como peptidoglicano, lipopeptídio, ácido lipoteicoico, hemolisinas, ou mesmo móleculas mais específicas presentes na membrana plasmática da bactéria estão implicados na ativação da resposta inflamatória do hospedeiro.[6,24] A principal defesa é realizada pelos leucócitos polimorfonucleares.[27] Após o reconhecimento inicial da célula bacteriana por receptores presentes na célula da epiderme humana, é desencadeada a produção de mediadores pró-inflamatórios tais como citocinas (como a interleucina [IL]1a, IL-1b, fator de necrose tumoral (TNF) a e IL-6), quimiocinas (CXC) e peptídios antimicrobianos com atividades bacteriostáticas e bactericidas contra *Staphylococcus*, iniciando assim uma resposta immune precoce a nível do tecido cutâneo.[27]

As respostas imunes adquiridas consistem da imunidade humoral, mediada pelos linfócitos B, com produção de anticorpos dos isótipos de imunoglobulinas (Ig) G e A de alta afinidade (que efetuam a neutralização), na opsonização por subclasses de IgG, e na ativação do complemento pela IgM e subclasses de IgG (pela via clássica). No entanto, não está claro que esta resposta com produção de anticorpos seja de fato protetora.[27] De um modo geral, infecções estafilocócicas geram uma resposta imune moderada que não é capaz de proteger contra infecções subsequentes.[20,27] A imunidade celular se inicia com os antígenos proteicos das bactérias ativando as células T CD4+ auxiliares, que produzem diferentes citocinas capazes de estimular a formação de anticorpos, induzir a inflamação local e acentuar as atividades fagocíticas dos macrófagos.[27] As células Th (*T helper cells*) 1, Th2 e Th17 têm sido implicadas na patogêneses da infecção por *S. aureus*. Células Th1 produzem interferona gama (IFN-γ) e promovem a resposta imune mediada por células. Linfócitos Th2 produzem IL-4 e IL-13 e promovem a resposta imune mediada por anticorpos. Já células Th17 produzem IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26 e promovem o recrutamento de neutrófilos e formação de abscesso.[27] Pacientes com HIV/AIDS que se tornam deficientes em células T CD4+ durante a progressão da doença são de risco para colonização e infecção por *S. aureus*,[28] demonstrando a importância dessas células na defesa do hospedeiro.[27]

Conforme visto, *S. aureus* apresenta uma série de estratégias para desarmar a resposta imune do hospedeiro (ver Figura 347.3).[24] *S. aureus* compromete a efetividade de neutrófilos e macrófagos, secretam proteínas que inibem a ativação do complemento ou a lise de neutrófilos, neutraliza os peptídios de defesa antimicrobiana e expressa superantígenos que corrompem a resposta imune do hospederio resultando em anergia e

imunossupressão.[29] *Streptococcus pyogenes* tem sido um importante parceiro na troca de genes e produção de toxinas.[30]

A segunda espécie mais importante nas estafilococcias, *S. epidermidis*, tem o homem como seu hospedeiro natural, sendo a principal bactéria colonizante da pele, além de ser encontrada em várias mucosas. Entretanto, o papel da pele como principal origem das bacteriemias por SCN já tinha sido discutido há décadas e foi também recentemente questionado, quando foi avaliada a mucosa intestinal (via translocação bacteriana) como potencial fonte dessas infecções, considerando ainda a necessidade de desenvolvimento de estratégias para redução da colonização intestinal por essas espécies.[31] Dessa forma, infecções por SCN ocorrem não só por aquelas que fazem parte da flora da pele, mas também por translocação bacteriana após dano à mucosa intestinal (por quimioterapia, radioterapia, grande queimado e úlceras de estresse).[31] Os principais fatores predisponentes para infecção pelo *S. epidermidis* são: soluções de continuidade no epitélio da pele ou da mucosa, imunossupressão e, principalmente, a presença de corpo estranho, estando todos esses fatores na dependência de que o inóculo seja de magnitude significativa. Sua incidência vem aumentando em recém-nascidos de baixo peso, pacientes imunocomprometidos ou neoplásicos que utilizam acesso vascular de longa permanência. De fato, entre todos os SCN, *S. epidermidis* é uma das espécies mais virulentas, tendo capacidade reconhecida de causar doenças graves e até mesmo a morte após determinar endocardite, sepse, infecção de próteses e outras. Em decorrência da produção de biofilme, essa bactéria apresenta grande capacidade de aderência e colonização de implantes em geral, sendo então o principal agente encontrado em infecções relacionadas com cateteres intravasculares, derivações de fluido cerebroespinal, próteses valvar e ortopédica, implantes vasculares, sistemas de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*), entre outros. Descobertas interessantes demonstram que a ausência de genes responsáveis pela produção de proteína A e coagulases em *S. epidermidis* podem explicar a inabilidade deste microrganismo em formar abscessos do mesmo modo que *S. aureus*.[20]

Outros SCN, como *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. xylosus*, *S. schleiferi* e outros, são bem menos frequentes na prática clínica e normalmente determinam doenças pouco específicas. *S. lugdunensis* é considerada mais patogênica do que outras espécies do gênero *Staphylococcus,* podendo levar a endocardite particularmente por expressar *clumping factor* (fator agregante) em sua superfície e/ou produzir DNase (desoxirribonuclease) termoestável (como *S. aureus* e *S. schleiferi*), o que favorece sua aderência às valvas cardíacas.[17]

Resistência antimicrobiana

Estudos sobre a evolução genética demonstram que *S. aureus* alberga um grande número de elementos genéticos móveis novos de origem exógena, incluindo sequências de inserção, transpósons, bacteriófagos, ilhas patogênicas e genômicas que contém determinantes específicos responsáveis por desenvolvimento de infecção e resistência bacteriana. A presença desses elementos exógenos novos comprovam a extraordinária capacidade de transferência horizontal de genes e a troca de elementos genéticos com outros microrganismos, incluindo outras espécies de estafilococos ou outros gêneros bacterianos. Isso tudo explica o sucesso deste microrganismo em evoluir para se manter viável, colonizar, causar doença, bem como resistir aos agentes antibacterianos.

Na comunidade, epidemias de CA-MRSA vem sendo relatadas em diversas partes do mundo, variando sua ocorrência de 1 a 50% em diversos países, sendo maiores nos EUA, Taiwan, Canadá e Austrália e predominando em crianças.[32] Recentemente foram identificados os primeiros casos de CA-MRSA no Brasil.[8] Do ponto de vista epidemiológico, o Centers for Disease Control and Prevention dos EUA definiu infecção comunitária por CA-MRSA em pacientes que preenchem os seguintes critérios:[10] (1) cultura positiva dentro das primeiras 48 h de internação hospitalar, (2) nenhuma história de hospitalização prévia, cirurgia ou residência em hospitais de longa permanência, (3) ausência de dispositivos invasivos ou cateteres vasculares, e (4) ausência de cultura prévia positiva para MRSA.[10] No entanto, como a presença de cultura positiva para CA-MRSA é fator de risco para infecção subsequente este último critério foi abolido.[10] Outros preferem uma definição baseada em caracteres genéticos das cepas de *S. aureus* (p. ex., clone USA300 que circula na comunidade americana).[10] Pacientes de risco para CA-MRSA nos EUA são crianças, prisioneiros, pessoas pobres sem casa para morar, soldados, atletas, crianças em creches, usuário de drogas e homossexuais.[15,33] Pessoas com viagens recentes para área endêmica na América do Norte também são consideradas de risco para aquisição de CA-MRSA.[33] Cepas LA-MRSA foram primeiramente detectadas em humanos pertencente a linhagem MRSA CC398 proveniente de porcos e gado.[15] Esta

cepa tem sido relatada na Europa, Ásia e EUA causando endocardite, pneumonia e fasciite necrosante. Pessoas que vivem em contato ou trabalham com esses animais são de risco para carrear este agente.[15]

Cepas resistentes de *S. aureus* têm sido identificadas para cada antibiótico introduzido na prática clínica.[32] Espécies de *Staphylococcus* apresentam resistência, natural ou adquirida (por mutação ou transferência de genes), para praticamente todas as classes de antimicrobianos disponíveis: betalactâmicos, glicopeptídios, macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas. oxazolidinonas, aminoglicosídios, fluorquinolonas, tetraciclinas. rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima, ácido fusídico, cloranfenicol, lipopeptídios (daptomicina) e lipoglicopeptídios (telavancina). Os mecanismos genéticos de resistência de *S. aureus*, determinados por genes ou cassetes de genes localizados tanto em cromossomos quanto em plasmídios e transpósons (estruturas genéticas móveis), são variados e mais de um mecanismo pode contribuir para a resistência a alguns antibióticos. São mecanismos de resistência descritos em *S. aureus*:[34]

- Inativação enzimática da penicilina por produção de penicilinase é o mecanismo de resistência mais comum de *S. aureus* aos antibióticos betalactâmicos
- Alteração da proteína-alvo por produção de proteína de ligação da penicilina 2a (PBP2a, *penicilin* 3 *binding protein 2a*), codificada pelo gene *mec*A de *S. aureus*, que confere resistência a meticilina, oxacilina e a todos os antibióticos betalactâmicos
- Alteração da permeabilidade da membrana celular bacteriana que confere resistência intermediária a glicopeptídios, como ocorre com cepas de *S. aureus* intermediário ao glicopeptídio (GISA, *glycopeptide intermediate S. aureus* e VISA)
- Sistema ativo de bomba de efluxo que diminui a concentração intracelular do antimicrobiano, sendo este um dos mecanismos de resistência a fluorquinolonas e macrolídeos.

Estudos que utilizaram sequenciamento genético demonstraram que MRSA apresenta uma ilha de resistência em seu genoma denominado cassete móvel de genes no cromossomo *mec* SCC*mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec*), em que *mec* é o elemento genético que confere resistência a meticilina, oxacilina e outros antibióticos betalactâmicos. SCC*mec* se caracteriza por conter o gene *mec*A e seus reguladores.[35] O gene *mec* codifica as proteínas ligadoras de penicilina PBP2a ou PBP2', determinando baixa afinidade aos antimicrobianos betalactâmicos. A presença de PBP2a faz com que esses antibióticos tenham baixa afinidade pelo local de ligação na parede celular bacteriana e consequentemente deixam de ser efetivos. O SCC*mec* ainda permite a integração de genes adicionais de resistência ao cassete cromossômico, como transpósons e plasmídios. Ao menos onze tipos de SCC*mec* (tipos I, II, III IV, V e VI ao XI) são discriminados com base em sua estrutura e complexos de genes.[14] Alta heterogeneidade e variabilidade de elementos SCC*mec* têm dificultado para a utilização desses como marcadores epidemiológicos.[14] De um modo geral, cepas de MRSA associadas a serviços de saúde (HA-MRSA) e da comunidade (CA-MRSA) apresentam SCC*mec* de diferentes tamanhos e origens, os quais conferem diferenças tanto fenotípicas, observadas nos testes de suscetibilidade antimicrobiana, quanto na evolução clínica dos pacientes infectados. Cepas de HA-MRSA (SCC*mec* tipos I, II e III) em geral são mais multirresistentes, de origem clonal, difíceis de se mobilizar e transferir, e produzem infecção em indivíduos com doença de base ou com fatores de risco como cirurgia ou procedimentos invasivos. Enquanto cepas de CA-MRSA (SCC*mec* tipos IV, V e VI) são menos multirresistentes e mais policlonais (com excessão do clone USA300), porém com cassetes menores e mais fáceis de serem mobilizados e transferidos, e são mais invasivas, produzindo doenças de pele e pneumonia fatal em indivíduos previamente saudáveis. Na atualidade, cepas ditas comunitárias (SCC*mec* tipos IV, V e VI) são encontradas também em ambiente hospitalar e vice-versa, cepas multirresistentes com perfil hospitalar são encontradas na comunidade.[14] No entanto, está claro que cepas de CA-MRSA não se originaram de cepas HA-MRSA que se encontravam na comunidade, e sim se originaram independentemente por adquirir seu cassete provavelmente de cepas de SCN.[14]

A resistência a quinolonas resulta de mutação cromossômica por dois tipos de mecanismos: expressão aumentada de bomba de efluxo NorA e mutação de genes responsáveis pela produção das enzimas alvo topoisomerase IV (*grlA* e *grlB*) e girase (*gyrA* e *gyrB*). A resistência é adquirida sequencialmente. A primeira mutação do gene *grlA* (ainda suscetível a droga) é o primeiro passo para uma segunda mutação no gene *gyrA* que garantirá resistência final de alto nível. Portanto, a primeira resistência deve ser prevenida garantindo-se nível adequado da droga nos tecidos.

O uso extensivo de quinolonas está associado à infecção por MRSA, sendo isso atribuído à pressão de seleção exercida por esses antimicrobianos, uma vez que essas drogas não têm ação contra a maioria das cepas de MRSA. O uso indiscriminado de penicilinas semissintéticas e de cefalosporinas favorece a emergência de MRSA.

A resistência de *S. aureus* aos macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B pode ocorrer por três mecanismos: modificação do ribossomo bacteriano (modificação da enzima alvo), modificação-inativação da droga, ou diminuição da concentração intracelular da droga por efluxo. Modificação do ribossomo mediada pelo gene *erm* (*erytromycin methylase*) pode ser constitutiva ou induzível. Enquanto a primeira se expressa fenotipicamente no antibiograma com resistência tanto à eritromicina quanto à clindamicina, a segunda se expressa com resistência à eritromicina e falsa sensibilidade a clindamicina e estreptogramina B.[34] Na resistência induzível os produtos produzidos pelo gene *erm* são sintetizados somente na presenca de drogas indutoras. Os macrolídeos são excelentes indutores desse gene e, uma vez induzido, o gene irá produzir um produto que confere resistência cruzada a todos os antibióticos dessas classes, incluindo novos ketolideos, lincosamidas e estreptograminas B. A eritromicina é utilizada como marcador para a detecção dessa resistência, em teste de dupla difusão em placa (D-teste).[36] Portanto, um isolado *erm* induzível resistente a eritromicina e sensível a clindamicina e estreptogramina B não deve ser tratado com clindamicina porque essa pode selecionar cepas mutantes *erm* constitutivas que são resistentes a todos os antibióticos dessas três classes.

Existem dois tipos de resistência de cepas de *S. aureus* aos antibióticos glicopeptídios: resistência intermediária e completa. A resistência intermediária a glicopeptídios (concentração inibitória mínima, CIM – 4 a 8 mg/ℓ) tem sido encontrada em diversos países, já a resistência completa (CIM ≥ 16 mg/ℓ) é ainda rara, mas ambas preocupantes, considerando as implicações no tratamento e a dificuldade laboratorial para o diagnóstico dessas cepas. Para o diagnóstico são necessários meios de *screening* contendo vancomicina (4 mg/ℓ) e E-teste, normalmente não disponíveis na atualidade na maioria dos laboratórios clínicos brasileiros. A resistência intermediária a glicopeptídios origina-se de mutação cromossômica que afeta a estrutura da parede celular do *S. aureus*. A parede alterada nas cepas VISA dificulta a penetração do antibiótico glicopeptídio. Já a resistência completa que ocorre nas cepas VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*) resulta provavelmente da aquisição de transpósons pelo *S. aureus* que contém uma série de genes que codificam o D-ala-D-ala terminal do precursor do peptidoglicano da parede celular bacteriana, resultando em um composto modificado com baixa afinidade ao antibiótico glicopeptídio. Estudos experimentais demonstraram a capacidade de transferência do gene de resistência completa a glicopeptídios, *vanA,* do *Enterococcus* spp. para *S. aureus*, por meio de estrutura genética móvel (transpósons). Mais tarde foi demonstrado o encontro do gene *vanA,* em cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes infectados, sugerindo a importância do controle da transmissão cruzada desses microrganismos e do consumo de glicopeptídios. No entanto, mais comum que VISA e VRSA é a ocorrência de isolados de *S. aureus* que exibem heterorresistência a vancomicina (hVISA, *heteroresistant VISA*),[16] ou seja, isolados com CIM dentro do limite de suscetibilidade a vancomicina, porém apresentando uma proporção de células bacterianas ($\leq 10^5$ to 10^6) dentro dos limites de resistência intermediária. Este fenótipo é considerado precursor de VISA e tem o mesmo espectro de resistência antibiótica.[16] Fatores de risco para infecções por VISA e hVISA são infecção prévia por MRSA com alta carga bacteriana como endocardite, abscesso profundo, infecção de prótese articular, e exposição prévia, principalmente em baixas concentrações, a vancomicina.[16]

Resistência a linezolida e a daptomicina é incomum e tem sido detectada em isolados clínicos de *S. aureus*.[37] A resistência a linezolida é resultante de mutação do gene 23SrRNA da subunidade 50S do ribossomo de *S. aureus* e por aquisição de gene *cfr* (*chloramphenicol–flo–fenicol resistance*) transmitido por plasmídio (portanto permitindo transmissão horizontal) que causa metilação do gene 23SrRNA. Esse último mecanismo de resistência pode determinar resistência cruzada com outras drogas que se ligam a este mesmo sítio como cloranfenicol, lincosamidas e estreptograminas A.[38] Já a resistência a daptomicina parece ser por mutações nos genes responsáveis por regulação da membrana celular bacteriana e tem sido associada a reduzida suscetibilidade a vancomicina e à espessura da parede celular bacteriana aumentada que ocorrem em cepas VISA.[37]

SCN de origem hospitalar são em geral resistentes a múltiplos antibióticos, especialmente *S. epidermidis* com resistência a meticilina (MRSE, *methicillin resistant S. epidermidis*) variando globalmente de 75 a 90%.[6] Assim como *S. aureus,* essas espécies apresentam heterogeneidade na expressão da resistência, ou seja, somente uma fração de colônias (10^4 a 10^8 células) expressa resistência a oxacilina, apesar da presença do gene *mec*A.[6] A detecção do gene *mec*A pelo teste de aglutinação pelo látex para identificação de PBP2a é um método altamente sensível e específico de detecção de resistência a oxacilina e aos demais antibióticos betalactâmicos. A resistência a

outros antibióticos não betalactâmicos, incluindo eritromicina, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, gentamicina e ciprofloxacino, é também em geral muito elevada.[6] Os isolados nosocomiais produzem variáveis graus de resistência a rifampicina, tetraciclina, novas quinolonas e cloranfenicol. Resistência intermediária a vancomicina (VISE, *vancomycin intermediate resistant S. epidermidis*) vem aumentando embora alto nível de resistência também não tenha sido relatado. A resistência a linezolida e a daptomicina é rara e ainda nao foi relatada para tigeciclina.[6] Ácido desoxirribonucleico plasmidial é altamente abundante em SCN, os quais podem ser transferidos para outras espécies de *Staphylococcus,* incluindo *S. aureus*. Esses plasmídios também codificam resistência à mupirocina, antimicrobiano utilizado na descolonização de pacientes portadores de MRSA, e a desinfetantes, compostos quaternário de amônia, utilizados na higiene de superfícies hospitalares.

A tolerância aos antibióticos (resistência não específica) de cepas formadoras de biofilme tem sido motivo de grande preocupação.[6] Bactérias em biofilme são capazes de resistir a ação de antibióticos, desinfetantes, assim como a ação de fagocitose e de outros componentes do sistema imune do hospedeiro.[6,18,19,24] Os leucócitos, ao contrário do que se pensava, conseguem penetrar em biofilme, no entanto parecem inábeis para fagocitar a bactéria, sugerindo haver um mecanismo que inibe o funcionamento normal das células fagocíticas no biofilme.[6,18] Parte das bactérias em biofilme se encontram inativas ou em estado metabólico quiescente, e, portanto, fenotipicamente tolerante a ação dos antibióticos, causando problemas para o seu tratamento.[6,18,24] Difusão limitada através da matriz extracelular também contribue para a tolerância de antibióticos em biofime.[6] Oxacilina, cefotaxime e vancomicina têm reduzida penetração em biofilme de *S. aureus* e *S. epidermidis*,[24] enquanto rifampicina e daptomicina difundem facilmente.[6] Além disso, um percentual de células persistentes com tolerância aumentada aos antibióticos está presente em biofilme de *Staphylococcus epidermidis*.[6,24] Finalmente, biofilme mostra uma produção aumentada de proteínas e/ou outros biopolímeros que contribuem para o fenômeno de resistência ou tolerância aos antibióticos.[6] Estafilococos produtores de biofilme estão associados à persistência e virulência em vários modelos experimentais de infecção de corpo estranho ou implantes.[24]

Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento

Os estafilococos são responsáveis por cerca de 80% das doenças supurativas encontradas na prática médica, porém 20 a 40% dos pacientes com bacteriemia por *S. aureus* poderão não ter foco primário identificado. As manifestações clínicas de estafilococcias podem ser localizadas ou sistêmicas, e dependem da ação direta do microrganismo e/ou de suas toxinas.

Piodermites

Piodermites são infecções da pele (epiderme, derme e hipoderme), sendo *S. aureus* a principal bactéria envolvida (Figura 347.4). Recebem o nome conforme a topografia atingida: impetigo (epiderme), foliculite (folículo piloso), furúnculo (folículo piloso e glândula sebácea), sicose (foliculite da barba), hidradenite (glândulas sudoríparas), paroníquia (dobras supra e lateroungueais), hordéolo (nos cílios) e celulite (na hipoderme). Dependendo da cepa do *S. aureus*, do inóculo bacteriano e da imunidade do hospedeiro, alguns pacientes poderão evoluir para síndrome da pele escaldada, pela presença da toxina esfoliativa. O diagnóstico microbiológico, com cultura e teste de suscetibilidade antimicrobiana (TSA), deve ser estimulado, uma vez que têm sido observadas infecções por cepas multirresistentes na comunidade.

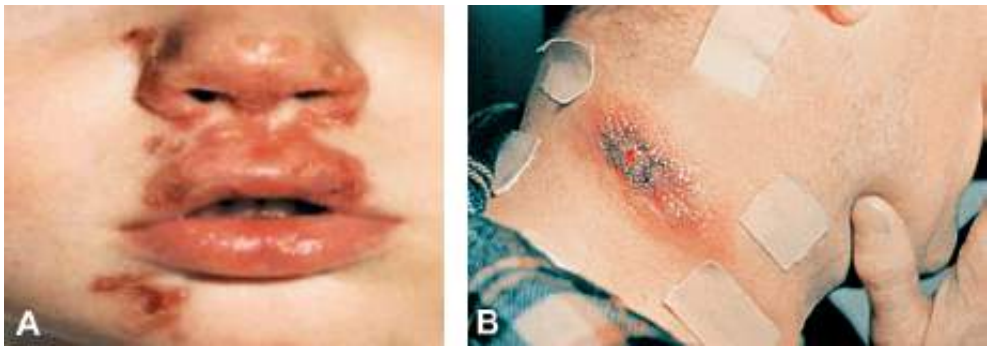

Figura 347.4 Piodermites. **A.** Impetigo. **B.** Antraz.

Impetigo

Doença aguda que acomete principalmente crianças, especialmente as que vivem em regiões de clima quente e úmido, sendo possível sua disseminação no ambiente familiar e hospitalar pelo contato físico. Aglomeração e má higiene são fatores que contribuem para sua disseminação, podendo se apresentar de forma epidêmica no ambiente hospitalar. Causada por *S. aureus*, *S. pyogenes* ou por ambos, envolve com maior frequência os membros inferiores (pernas), a face e o couro cabeludo. São lesões únicas ou múltiplas, geralmente sem febre e indolor, porém podendo haver ardência e prurido. As lesões (ver Figura 347.4 A) frequentemente se apresentam em diferentes fases evolutivas: após trauma mínimo (p. ex., se coçar), que favorece a entrada da bactéria na epiderme, inicia-se uma pequena área de eritema, progredindo para a formação de uma vesícula, podendo evoluir para bolha, que posteriormente se rompe levando a formação de pústula e crosta. Linfadenopatia, eventualmente, pode estar presente. Normalmente a crosta do impetigo estafilocócico é fina, lisa, amarelo-acastanhada, com secreção inicialmente hialina e depois purulenta, formando aspecto circinado. Isso a difere do impetigo estreptocócico que tem crosta espessa, aderente, acinzentada, menos exuberante e não circinada. No início da infecção o impetigo é semelhante ao herpes simples devido à presença de bolhas, e o diagnóstico diferencial é feito pela evolução clínica característica das lesões. A limpeza com água e sabão, acompanhados de mupirocina (para cepas resistentes) ou ácido fusídico tópico, costumam ser suficientes para o tratamento. Por atingir somente a epiderme, o impetigo normalmente não deixa cicatriz.

Foliculite, furúnculo e antraz

No furúnculo, a bactéria coloniza e se multiplica no folículo piloso (foliculite) e glândula sebácea adjacente, com formação de pequenos abscessos particularmente no pescoço (ver Figura 347.4 B), axilas e nádegas. Assim como o impetigo, essas infecções desenvolvem-se após pequenos traumas, como ocorrem em áreas de atrito, regiões de dobras e de pelos (p. ex., o uso de barbeador). Linfadenopatia satélite pode estar presente. Considera-se a furunculose quando existem vários furúnculos dispersos pela pele ou quando a doença é recorrente. No antraz (ou carbúnculo) ocorre um agregado de furúnculos conectados, apresentando aspecto de bico de regador, com abertura de algumas pústulas. Para a foliculite e o furúnculo único, incisão e drenagem costumam ser suficientes.[39,40] Para a furunculose e antraz recomenda-se antibiótico por via oral (VO).

Celulite e abscesso

Normalmente se inicia após trauma, furúnculo prévio ou a partir de uma porta de entrada (como intertrigo) com posterior invasão bacteriana da hipoderme. A infecção apresenta sinais flogísticos comuns, porém se caracteriza por apresentar limites mal definidos. Isso a difere da erisipela, que normalmente é uma estreptococcia, de aspecto brilhante e com limites bem definidos (por atingir a derme). Febre alta e sintomas gerais são manifestações observadas. A formação de abscesso pode ocorrer como uma evolução da celulite, indicando a organização do processo infeccioso, podendo apresentar crepitação e flutuação (momento ideal para a drenagem). A histopatologia mostra afluxo de neutrófilos, determinando um processo supurativo central (com bactérias, leucócitos e debris) envolto por uma "parede de fibrina", pela reação inflamatória. Na medida em que segue seu crescimento, essa supuração poderá drenar para tecidos ou órgãos adjacentes (graças às enzimas proteolíticas bacterianas) formando fístulas ou abscessos secundários (como na mastite e fasceíte). Qualquer infecção de pele e partes moles pode ser foco de disseminação da bactéria para a corrente sanguínea. O tratamento pode demandar antibiótico por via oral ou intravenosa, além de drenagem cirúrgica do abscesso. Como visto em recente estudo nacional, oxacilina ou cefalosporina de 1ª geração pode ser a droga venosa de escolha para celulite em regiões onde MSSA é prevalente (Tabela 347.2).[41]

Tabela 347.2 Terapia antimicrobiana.

Padrão do *Staphylococcus*	Fármacos preferenciais	Fármacos alternativos
Staphylococcus aureus sensível à oxacilina – MSSA	Oxacilina	Flucloxacilina,* cefalosporinas, clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprima, macrolídeos, fluorquinolonas,

		amoxicilina/ticarcilina + ácido clavulânico, piperacilina + tazobactam, ampicilina + sulbactam, telitromicina
Staphylococcus aureus resistente à oxacilina – MRSA comunitário (CA-MRSA)	Sulfametoxazol- trimetoprima, linezolida (com ou sem rifampicina)	Doxiciclina, minociclina,* clindamicina,** vancomicina, teicoplanina, daptomicina, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina
Staphylococcus aureus resistente à oxacilina – MRSA nosocomial	Vancomicina (associada ou não a gentamicina ou rifampicina)2	Daptomicina, linezolida, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, telavancina,* ceftarolina*
GISA, VISA, hVISA e VRSA	De acordo com o TSA	Daptomicina, linezolida, quinupristina-dalfopristina, telavancina,* ceftarolina,* sulfametoxazol-trimetoprima, cloranfenicol, ou combinações destes, com ou sem rifampicina ou gentamicina
Staphylococcus saprophyticus	Sulfametoxazol-trimetoprima	Fluorquinolona, nitrofurantoína
Outros *Staphylococcus* coagulase-negativos	Vancomicina ou teicoplanina (associadas ou não a gentamicina ou rifampicina)[2]	Linezolida, quinupristina-dalfopristina, fluorquinolona, sulfametoxazol-trimetoprima, daptomicina, tigeciclina

*Não disponível no Brasil. **Se D, teste negativo (ver item Resistência Antimicrobiana). MSSA = *S. aureus* suscetível a meticilina; MRSA = *S. aureus* resistente a meticilina; GISA = *S. aureus* intermediário ao glicopeptídio; VISA = *S. aureus* intermediário a vancomicina; VRSA = *S. aureus* resistente a vancomicina.

Bacteriemia e sepse | Infecção de cateter vascular

As manifestações clínicas da bacteriemia e sepse são comuns àquelas determinadas por outros microrganismos, contudo a sepse por *S. aureus* é particularmente grave. A infecção da corrente sanguínea de origem comunitária decorre em geral de um processo infeccioso localizado, como impetigo, furunculose, celulite, abscesso, artrite e osteomielite ou possível endocardite em indivíduos previamente saudáveis. Nos pacientes com doença de base, como diabetes, DPOC ou outra comorbidade, a evolução clínica poderá ser pior e complicar com choque séptico. Naqueles com história de internação prévia, a infecção por qualquer espécie de *Staphylococcus* em geral está associada ao uso de dispositivos implantados, como cateteres (vascular, vesical, cerebral etc.), próteses, valvas ou outros, devendo se suspeitar de microrganismos multirresistentes (ver Resistência Antimicrobiana). A associação de febre e calafrios com a detecção de sinais flogísticos no local de inserção do cateter são indicativos de provável bacteriemia. Na presença de manifestações sistêmicas como hipertermia (ou hipotermia), taquicardia, taquipneia, hipotensão arterial, leucocitose (ou leucopenia) e positividades na cultura da ponta do cateter ou das hemoculturas, considera-se o diagnóstico de sepse relacionado com o cateter vascular profundo.[42] Uma metanálise recente suporta que bacteriemia por MRSA apresenta mortalidade significativamente maior que bacteriemia por MSSA.[43]

Diagnóstico

A Tabela 347.3 apresenta os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de infecção associada ao cateter vascular. Bacteriemia e sepse estafilocócica são diagnosticadas com base principalmente em critérios clínicos e exames microbiológicos, pois os outros exames laboratoriais são inespecíficos. Em 1988, o National Nosocomial Infection Surveillance System/Centers for Disease Control and Prevention (NNISS/CDC – EUA), buscando estabelecer o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea associada a cateter, definiu critérios laboratoriais e clínicos, quanto à hemoculturas e sinais de bacteriemia e sepse, que foram recentemente atualizados pelo sistema

Nacional Healthcare Safety Network (NHSN/CDC – EUA).[42] Para o diagnóstico de bacteriemia associada a cateter venoso central não tunelizado, a coleta de sangue coletado pelo cateter deve ser realizada ao mesmo tempo que a coleta do sangue periférico. As amostras pareadas deverão se submeter a cultura quantitativa e/ou a cultura por tempo diferencial de crescimento, sendo consideradas positivas quando houver 5 vezes mais colônias na amostra coletada pelo cateter do que pela veia periférica, ou o crescimento bacteriano na amostra coletada pelo cateter for mais precoce (2 h antes) do que a coletada pela veia periférica, respectivamente. A amostra de sangue coletada pelo cateter isoladamente só tem valor para se diagnosticar bacteriemia associada a cateter venoso tunelizado, quando submetido a cultivo quantitativo (> 100 UFC/mℓ) e para se afastar o diagnóstico de bacteriemia associada a cateter venoso central de longa permanência (≥ 1 mês de instalação do cateter), devido ao seu alto valor preditivo negativo (VPN = 99%). Para SCN, considerar positiva somente se houver crescimento em mais de uma amostra coletada em momentos diferentes.

Tratamento

Para o tratamento da sepse estafilocócica empregam-se drogas parenterais, geralmente oxacilina ou vancomicina, a depender do perfil de suscetibilidade da cepa esperada ou isolada, e conforme descrito adiante em Tratamento Antimicrobiano (ver Tabela 347.2). Em geral por 2 a 4 semanas, a depender da natureza do foco de infecção primária e da presença ou não de lesões metastáticas.[39] Aproximadamente um terço de pacientes com bacteriemia por *S. aureus* desenvolvem infecção metastática. Um grande indicador de complicação é a manutenção de culturas de sangue positivas nas 48 e 96 h de tratamento antibiótico, o que pode requerer tempo mais prolongado de tratamento (4 a 6 semanas), a depender da complicação existente.[44] Em recentes estudos multicêntricos brasileiros, *S. aureus* tem mostrado sensibilidade de 56,3 a 69,0% a oxacilina, confirmando um pequeno, gradual e esperado aumento no perfil de resistência em nosso meio, orientando ainda o tratamento empírico para cepas MRSA em grandes hospitais.[45,46] Nas infecções relacionadas com cateter venoso ou qualquer outro dispositivo implantado, recomenda-se inicialmente a sua remoção. Na impossibilidade da retirada do cateter vascular, a *lock-terapia* se apresenta como uma tentativa questionável de manutenção do cateter, envolvendo o uso de antimicrobianos como aminoglicosídios, ciprofloxacino, vancomicina (melhor estudado) ou daptomicina, uma vez que os resultados em geral não são bons com *S. aureus*, mas melhores com SCN.[47] Dez a 14 dias parecem ser suficientes para o tratamento de bacteriemias por *S. aureus* associadas a infecções de cateter vascular, uma vez que o cateter for retirado e o risco de endocardite é baixo.[44] No entanto, se bacteriemia for persistente após a remoção do cateter, curso mais prolongado podem ser requeridos, especialmente se confirmada complicações como endocardite.[44] Para infecções por SCN tempos menores ou semelhantes de tratamento e associação de *lock-terapia* vai depender da remoção ou não do cateter e da ausência de complicações.

Tabela 347.3 Diagnóstico de colonização e infecção associada a cateter vascular.

Definições	Cultura do cateter positiva*	Hemocultura positiva**	Sinais de inflamação local	Sinais de infecção sistêmica
Colonização	Sim	Não	Não	Não
Flebite	Não	Não	Sim, sem pus	Não
Infecção do sítio de inserção do cateter	Sim	Não	Sim, com ou sem pus	Sim ou não
Bacteriemia associada a cateter***	Sim	Sim	Sim ou não	Sim

*Cultura da ponta distal do cateter (5 cm): > 15 UFC/mℓ pelo método semiquantitativo (rolamento) ou > 100 UFC/mℓ pelo método quantitativo (vortex ou sonicação). **O sangue para hemocultura deve ter pelo menos uma amostra (ou *set* = 2 frascos) coletada por veia periférica. ***O diagnóstico de bacteriemia associada a cateter ou bacteriemia primária implica se afastar outra fonte de infecção da corrente sanguínea (é um diagnóstico de exclusão).

Endocardite

A endocardite por *S. aureus* resulta em quadro agudo, contudo evolução subaguda também é possível. É rara em crianças, mas pode ocorrer se houver doença cardíaca congênita ou emprego de próteses valvares, visto que esses materiais facilitam a aderência da bactéria. Pode ainda acometer usuários de drogas intravenosas, tendo ou não antecedentes de doença valvular, com 80 a 100% dos casos sendo a valva tricúspide acometida.[48] Alguns estudos encontraram *S. aureus* como principal etiologia da endocardite também em idosos. *S. aureus* é a bactéria mais encontrada em endocardite aguda de pacientes com valva nativa, porém, se houver prótese valvar, SCN serão os principais agentes.[49] O encontro de abscessos em endocardite foi mais frequente na valva aórtica e quando havia *Staphylococcus* spp. presente.[50] Como descrito anteriormente, *S. lugdunensis* e *S. schleiferi* são altamente patogênicos para endocardite por expressarem em sua superfície a proteína *clumping factor* (como *S. aureus*), o que favorece a adesão bacteriana às valvas cardíacas.[17]

Os sinais clínicos são bastante variáveis, podendo acometer múltiplos órgãos. A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais sistêmicos inespecíficos, incluindo temperatura maior que 39°C. Todavia, a febre poderá ser baixa ou ausente (assim como a leucocitose) em pacientes idosos, com uso de antimicrobiano prévio, insuficiência cardíaca congestiva ou outra comorbidade grave.[51] O sinal cardíaco mais esperado da doença é um sopro novo ou a alteração auditiva de um já preexistente, embora possa estar ausente. A tríade febre, esplenomegalia e sopro cardíaco deve ser valorizada como potencial para o diagnóstico de endocardite, orientando para a busca de outras manifestações sistêmicas sugestivas da doença, além de exames complementares para a confirmação diagnóstica. Fenômenos vasculares que podem estar presentes incluem: embolias arteriais, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico (na *vasa-vasorum*), hemorragia intracraniana, petéquias conjuntivais, hemorragias subungueais (*splinters*) (Figura 347.5 A) e manchas de Janeway (na pele) (Figura 347.5 B).[51] Os fenômenos imunológicos incluem: manchas de Roth (na retina) (Figura 347.5 C), nódulos de Osler (subcutâneos) (Figura 347.5 D), glomerulonefrite e detecção de fator reumatoide. Na endocardite que acomete o lado direito do coração, as manifestações periféricas dependentes de êmbolos sépticos poderão estar ausentes, podendo ocorrer embolia séptica para os pulmões.[51] Todavia, os pacientes com a endocardite clássica descrita nos livros-texto não representa a maioria dos casos na prática médica.

Diagnóstico

O diagnóstico da endocardite envolve manifestações clínicas, alterações laboratoriais e achados ecocardiográficos. As alterações laboratoriais são inespecíficas, podendo estar presentes: anemia, leucocitose, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevadas, alterações no EAS, entre outras.[51] Leucocitose e febre podem estar ausentes em crianças, idosos e imunossuprimidos. As hemoculturas devem ser coletadas preferencialmente dentro de 24 h em 3 a 5 locais diferentes, e se o paciente foi exposto previamente a antimicrobianos recomenda-se que o cultivo seja em meio hipertônico com carvão ativado. O diagnóstico microbiológico da endocardite torna-se determinante para orientar a terapia e para avaliação prognóstica, pois as infecções por *S. aureus* mostram tendência a serem mais destrutivas do que aquelas por SCN ou outros microrganismos.

Figura 347.5 Alguns fenômenos vasculares de endocardite. **A.** Hemorragias subungueais (*splinters*). **B.** Lesões de Janeway, e alguns fenômenos imunológicos de endocardite. **C.** Manchas de Roth. **D.** Nódulos de Osler.

Em 1994, Durack *et al.* estabeleceram algumas manifestações clínicas e ecocardiográficas para definir o diagnóstico de endocardite infecciosa, sendo esses conhecidos como critérios de Duke.[52] Desde então, diferentes estudos têm modificado os critérios de Duke, na tentativa de aumentar os percentuais de sensibilidade e especificidade, adaptando e comparando seus critérios aos de Durack *et al.* (1994). Mais recentemente isto foi modificado (chamados agora de critérios de Duke-Li), colocando o ecocardiograma em maior destaque para o diagnóstico, considerando, a seguir, apenas os critérios para a endocardite estafilocócica:[53]

Os critérios maiores são:

- Microbiológicos:
  - Duas hemoculturas positivas para *S. aureus*, sem foco infeccioso primário
  - Duas hemoculturas positivas para SCN
- Evidência de acometimento endocárdico:
  - Novo sopro cardíaco de regurgitação ou
  - Alteração ecocardiográfica sugestiva.

Os critérios menores são:

- Fenômenos vasculares (exceto petéquias e *splinters*)
- Fenômenos imunológicos
- Predisposição à endocardite infecciosa (incluindo cardiopatias, valvopatias e usuário de drogas injetáveis).

Casos de endocardite estafilocócica são considerados definidos se preencherem 2 critérios maiores, ou 1 critério maior mais 3 critérios menores. São considerados possíveis, se preencherem 1 critério maior mais 1 critério menor, ou 3 critérios menores.[54] Os critérios de Duke-Li podem ser utilizados na assistência ao diagnóstico, mas não

substituem o julgamento clínico.[55]

Os achados ecocardiográficos que podem ser evidenciados incluem vegetações, abscessos, insuficiência periprotética, trombos, derrame pericárdico, fístulas intercavitárias, rupturas de cordoalhas tendíneas, entre outros. Além dessas alterações, o ecodoppler transesofágico com fluxo colorido pode mostrar os diferentes padrões de fluxos sanguíneos pelas fístulas (arterial e venosa), pseudoaneurismas e valvas perfuradas. Todavia, um ecocardiograma negativo não exclui endocardite. O ecocardiograma transtorácico (ETT) é um exame mais acessível, por ser não invasivo, apresentando alta especificidade para endocardite, porém com baixa sensibilidade. Por outro lado, o ecocardiograma transesofágico (ETE), método invasivo e de maior custo, apresenta altas sensibilidade e especificidade.[50] O ETE é particularmente útil nos pacientes com prótese valvar e para avaliar possíveis complicações. Ao ETE, se as vegetações são móveis e maiores que 10 mm, considera-se maior probabilidade de embolia periférica, incluindo acidente vascular encefálico.[56] Mesmo em pacientes com endocardite já diagnosticada pelo ETT, nos casos que estejam evoluindo com febre persistente, insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular ou outra, apesar dos antimicrobianos, esses pacientes deverão ser submetidos ao ETE para avaliar complicações (como abscessos) e a indicação de cirurgia. A radiografia de tórax pode revelar o sinal de Hampton, que sugere infarto em cunha por êmbolo séptico.

Tratamento

A terapia da endocardite estafilocócica (antimicrobiano e tempo de tratamento) é orientada pela característica da valva (nativa ou protética) e pela bactéria presumida ou isolada.[39,55] Infecções por MSSA são tratadas com oxacilina (por 4 semanas, quando há acometimento de valva nativa), ou com oxacilina associada à rifampicina e gentamicina (por 6 ou mais semanas, se houver prótese valvar). As endocardites por MRSA ou por SCN são tratadas com vancomicina e rifampicina (por 4 semanas, quando a valva é nativa), ou com vancomicina associada à rifampicina e gentamicina (por 6 ou mais semanas, se a lesão for em valva protética). A abordagem cirúrgica é reservada para casos em que houver: insuficiência cardíaca congestiva, fenômenos tromboembólicos graves, ausência de resposta aos antimicrobianos, recaída da infecção, complicações supurativas locais, troca da prótese valvar por disfunção, endocardite por valva protética por germe multirresistente e alterações da condução elétrica (como bloqueio de ramo).[48,51,55]

Pneumonia

As formas primárias de pneumonia ocorrem sem um foco extrapulmonar, possivelmente através de inoculação direta nos pulmões. Já as formas secundárias resultam da disseminação hematogênica durante endocardite ou bacteriemia. Nos pacientes com pneumonia hospitalar, em geral se considera MSSA (além de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) para pneumonias de início precoce (que ocorrem nos primeiros 4 dias de hospitalização), assim como considera-se MRSA (além de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e enterobactérias) para pneumonias de início tardio (que ocorrem após 5 ou mais dias de internação). Em um estudo prospectivo foi observado que não houve diferença nos achados clínicos, padrões radiológicos ou complicações evolutivas entre pneumonias causadas por MSSA e MRSA.[57] Pacientes com pneumonia estafilocócica se apresentam com curto período prodrômico, seguido de rápido início de dispneia, tosse produtiva, dor torácica e febre em graus variáveis, além dos sinais semiológicos comuns. São frequentes o envolvimento multilobar (primariamente nos lobos inferiores) e complicações como formação de abscesso e empiema. Quanto à progressão da doença, apenas *S. aureus* e *P. aeruginosa* evoluem precocemente (inferior a 3 dias) com cavitação pulmonar.[57]

Com a emergência de CA-MRSA, foram evidenciados quadros de pneumonia aguda hemorrágica e necrosante, após síndrome *influenza-like,* frequentemente acompanhados de infecção grave em pele e partes moles, acometendo crianças e adultos jovens saudáveis, de evolução rapidamente progressiva e alta taxa de letalidade (Figura 347.6). Esses quadros estavam associados a *S. aureus* produtor da PVL e foram reconhecidos como uma nova síndrome séptica de pior prognóstico.[26] Posteriormente foi observado que a PVL não é o único fator de virulência do CA-MRSA responsável por essa síndrome.[58]

Figura 347.6 Pneumonia hemorrágica fulminante em paciente de 20 anos de idade infectado por S. *aureus* da toxina Panton-Valentine.

Diagnóstico

Leucocitose e proteína C reativa são marcadores esperados. A hemocultura tem maior positividade se a pneumonia é uma doença secundária (90%) do que quando a infecção primária é no pulmão (20%). Em 1988 o NNISS/CDC definiu critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos de pneumonia nosocomial para pacientes internados há pelo menos 48 h.[42] As recomendações atuais para o diagnóstico da pneumonia associada à ventilação mecânica são normalmente baseadas no Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), uma pontuação que avalia temperatura, leucometria, características da secreção traqueal, índice de oxigenação (relação PaO_2/FiO_2), radiografia de tórax e evidência microbiológica de infecção pulmonar.[59]

A pesquisa de cocos Gram-positivos em cachos (que sugere o gênero *Staphylococcus*) pela bacterioscopia do escarro deve ser avaliada com critério, uma vez que esse agente faz parte da flora normal da orofaringe. Para avaliação da cultura quantitativa de espécimes do trato respiratório na pneumonia associada à ventilação mecânica, tanto para espécimes obtidos com ou sem broncoscópio (sendo esse equivalente ao minilavado broncoalveolar, mini-BAL), consideram-se como significativos os seguintes valores de unidades formadoras de colônias (UFC): 10^4 UFC/mℓ para o lavado broncoalveolar e 10^3 UFC/mℓ para o escovado protegido.[60] A cultura semiquantitativa do aspirado traqueal não tem sido considerada espécime útil para o diagnóstico, em decorrência da baixa sensibilidade e especificidade.

Se a pneumonia é a infecção primária, a imagem radiográfica mais comum será a de consolidação unilateral, porém se o foco primário é extrapulmonar (como na endocardite), espera-se um comprometimento bilateral. Por cursar com rápidas mudanças radiográficas, esse exame, assim como a tomografia computadorizada, torna-se importante para acompanhar a evolução da doença e diagnosticar possíveis complicações. Um padrão broncopneumônico, pneumatocele, cavitação, derrame parapneumônico, empiema e pneumotórax são outras imagens radiológicas possíveis e não raras em pneumonia estafilocócica.

Quando houver infecções em pele e partes moles concomitantes à pneumonia, deve-se proceder a investigação etiológica nesses locais por meio de punção aspirativa ou biopsia da base da lesão. A cultura e teste de suscetibilidade do material coletado são fundamentais para a detecção de cepas resistentes e deve ser rotineira em qualquer infecção com suspeita de estafilococos.

Tratamento

Para o tratamento da pneumonia estafilocócica é importante classificar a doença de acordo com a origem da infecção (se comunitária ou hospitalar), avaliar a gravidade, a presença de fatores de risco e o tempo de evolução. Esses fatores orientarão a escolha do antimicrobiano (preferencialmente oxacilina ou vancomicina).[39] Recente estudo sobre pneumonia nosocomial por MRSA indicou melhor evolução clínica com o uso de linezolida comparada a vancomicina.[61] Por outro lado, uma metanálise revelou que os ensaios clínicos existentes para

tratamento de pneumonia nosocomial não suportam a superioridade da linezolida sobre os glicopeptídios, assim como os riscos de eventos adversos não foram diferentes entre os dois, concluindo que a escolha empírica não deve ser baseada em diferenças presumidas de eficácia.[62] Nos casos de abscesso pulmonar em que o germe não foi isolado, e pela possibilidade de haver bactérias anaeróbias envolvidas, avaliar o emprego de clindamicina venosa ou outro antibiótico com ação também contra anaeróbios. Novas terapias não antimicrobianas, empregando instilação intrapulmonar de citocinas sintéticas, como TNF, IL-8, anti-IL-10, IL-12 e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*), têm reduzido a morbidade e a mortalidade em ensaios clínicos de pacientes com pneumonia.[63] A drenagem torácica é necessária quando no derrame pleural houver aspecto purulento ou de exsudato, pH inferior a 7,2 e baciloscopia evidenciando cocos Gram-positivos em cachos ou cultura positiva para *S. aureus*.

Meningite e abscesso cerebral

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) por *Staphylococcus* é, em geral, decorrente da complicação de um processo infeccioso, à distância ou contíguo, ou de traumatismo craniano ou neurocirurgia. Muitos casos de meningites por *S. aureus* de origem comunitária são secundários à doença estafilocócica focal ou endocardite. *S. aureus* normalmente é a bactéria das meningites após traumatismo craniano e/ou neurocirurgia. Pode ser encontrado em 5 a 23% das supurações intracranianas (abscesso cerebral e empiema subdural) em crianças. *S. epidermidis*, seguido por *S. aureus*, é a causa mais comum de infecções após implantação de derivações ventriculoperitoneal (DVP) ou ventriculoexterna (DVE). Recentemente foi detectada por PCR, inclusive no Brasil, a presença de enterotoxinas (tanto de *S. aureus* como de SCN) no liquor, caracterizando um novo fator de risco para meningites bacterianas.[64,65]

A penetração do *Staphylococcus* no SNC pode ser feita de três formas. Na primeira, a bactéria é introduzida de forma direta durante neurocirurgia ou trauma. Na segunda, ocorre invasão local a partir de um foco contíguo, como na mastoidite, sinusite e otite. Na terceira forma, a bactéria atinge o SNC após disseminação hematogênica, envolvendo o sistema venoso meníngeo e o plexo coroide, onde receptores para o patógeno têm sido encontrados. No espaço subaracnóideo, o sistema de complemento e a atividade bactericida dos leucócitos são ineficientes (independente do aumento do número de leucócitos), o que favorece a multiplicação bacteriana no liquor. A liberação de citocinas inflamatórias induz a alteração na permeabilidade da barreira hematencefálica, determinando o aumento da pressão intracraniana. O edema cerebral que se desenvolve na meningite pode ser de origem vasogênica, citotóxica ou intersticial. Modificações no fluxo sanguíneo do espaço subaracnóideo resultam em vasculites e isquemias, o que se reflete em crises convulsivas.

O curso clínico varia de formas indolentes à fulminantes. Nos casos de abscesso cerebral, cerca de dois terços dos pacientes apresentarão os sintomas em 2 semanas ou menos. Os pacientes que se apresentarem com cefaleia, febre e letargia de inícios súbitos, deverão ser suspeitos de meningite. Outras manifestações que poderão estar presentes incluem: náuseas, vômito (às vezes em jato), mal-estar e alteração no nível de consciência (sonolência, estupor, coma). Sinais de irritação meníngea, nem sempre presentes. Nos casos de abscesso cerebral, ataxia ou hemiparesia poderão estar presentes, orientando o possível foco da lesão. Deve ser dada atenção especial à sinais como anisocoria, hipertensão arterial, bradicardia, arritmia respiratória e papiledema, indicativos de hipertensão intracraniana e contraindicando a punção lombar. Em recém-nascidos e crianças menores, a maioria das manifestações clínicas normalmente não pode ser detectada, devendo ser considerada em qualquer paciente com febre, alteração do *status* mental e meningismo. Auxilia na suspeita do diagnóstico a presença de abaulamento de fontanela, choro constante, irritabilidade e recusa alimentar. O examinador também deverá estar atento aos sinais de choque séptico (como complicação) e/ou de endocardite (como foco primário da infecção). Sintomas e sinais de infecções em derivações podem ser relacionados com a porção distal e proximal do *shunt*. Em muitos desses casos os sinais de irritação meníngea estão ausentes, porque não há comunicação entre o ventrículo infectado e o espaço subaracnóideo. Febre pode estar ausente em percentual significativo dos casos e, portanto, não deve ser condição obrigatória para o diagnóstico.

Diagnóstico

O diagnóstico da meningite normalmente é clínico e pela análise do liquor. No pós-operatório imediato, o diagnóstico de infecção do SNC é dificultado pela perda de parâmetros clinicolaboratoriais de febre, leucocitose e

alterações liquóricas comuns de meningite, pois essas alterações podem ser decorrentes do próprio procedimento cirúrgico (síndrome da resposta inflamatória sistêmica). Nenhuma das manifestações clínicas é patognomônica de infecção, principalmente nos extremos etários. Em crianças a tríade clássica de febre, cefaleia e sinal de localização é encontrada em menos de 50% dos casos.

No hemograma normalmente há leucocitose, podendo haver desvio para esquerda. Hemoculturas e cultura do espécime da lesão focal sempre devem ser feitas. A análise do liquor permanece como padrão-ouro para o diagnóstico de meningite. Na presença de contraindicações da punção lombar, os pacientes deverão ser preferencialmente avaliados com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), podendo as punções suboccipital ou ventricular serem as opções disponíveis. Há predomínio de polimorfonucleares, e a leucometria com valor muito aumentado sugere a possibilidade de abscesso cerebral que se rompeu para dentro de um ventrículo. A proteína pode estar normal ou maior que 45 mg/dℓ, a glicose normal ou menor que 40 mg/dℓ (ou menor que 40% da glicemia sérica), e a pressão liquórica elevada em mais de 180 mmH_2O. Seguem-se as análises com bacterioscopia e cultura do liquor. Em recém-nascidos, em quem os sinais estão normalmente ausentes, recomenda-se a punção lombar nos que estão recebendo tratamento para sepse. Nos abscessos, cultura do aspirado ou da biopsia estereotáxica apresenta alto percentual de positividade microbiológica, sendo importante nos casos com ausência de resposta aos antimicrobianos e no diagnóstico diferencial das lesões em massa.[66] Nas infecções ventriculoperitoneais ou ventriculoexternas, a coleta do fluido do *shunt* ou ventrículo é necessária para o diagnóstico, devendo ser realizadas a bacterioscopia e a cultura desses materiais.

Para casos de meningite, a TC geralmente não é elucidativa, porém são possíveis alterações como edema cerebral, vasculites ou aumento da captação do contraste pelas meninges. Torna-se muito útil nos casos em que há febre persistente ou início de sinais neurológicos focais, podendo indicar empiema subdural ou abscesso cerebral, mostrando o tamanho, o número e a localização das lesões, além de auxiliar no acompanhamento dos casos.

Tratamento

Na terapia da meningite estafilocócica empregam-se antimicrobianos betalactâmicos ou glicopeptídios, que têm sua penetração no liquor aumentada na presença de inflamação.[39] Entre os glicopeptídios, vancomicina tem melhor penetração no tecido cerebral. Recomenda-se a adição de rifampicina para os casos graves ou por MRSA.[39,67] A retirada do *shunt* é em geral necessária para otimizar a terapia. Nos casos de difícil eliminação da bactéria ou quando os dispositivos implantados não puderem ser retirados, é recomendado ou permitido o uso do antimicrobiano intraventricular. As abordagens cirúrgicas envolvem aspiração ou excisão dos abscessos, porém aqueles menores que 3 cm geralmente respondem à terapia antimicrobiana.

Artrite e osteomielite

S. aureus permanece como a principal etiologia das artrites e osteomielites, caracterizando-se por um processo infeccioso e inflamatório progressivos.[68,69] Como as outras infecções estafilocócicas, associam-se a traumas, ferimentos por corpo estranho e procedimentos cirúrgicos ortopédicos, principalmente se houver implantação de placas metálicas, parafusos e próteses, podendo ser ainda de origem hematogênica.[70] Há maior risco para os pacientes diabéticos, em programa de diálise ou com doença vascular periférica. Nas infecções causadas por SCN o curso da doença é geralmente mais indolente, estando normalmente associado ao emprego de próteses.

Em crianças, a osteomielite se apresenta com febre de início súbito, dor óssea e alteração da marcha, ocorrendo tipicamente antes do fechamento das epífises ósseas. Por outro lado, muitos pacientes idosos com infecção osteoarticular por *S. aureus* não apresentam febre ou leucocitose, sendo a dor e as alterações funcionais os sintomas importantes que indicam a necessidade de investigação. Lesões cutâneas como edema, calor, rubor, ulcerações, secreção purulenta, fistulização para a pele e necrose local, embora nem sempre presentes, reforçam a possibilidade desse diagnóstico. A progressão do foco infeccioso poderá atingir a articulação determinando artrite séptica, sendo essa condição frequente em recém-nascidos. Hiperemia ou edema indicam que a infecção se disseminou para o espaço subperiósteo. Em ordem de frequência de ocorrência acomete: porção distal do fêmur, parte superior da tíbia ao úmero, e o rádio.[69]

Na artrite séptica do adulto, o joelho é a articulação mais acometida, seguida pelo quadril e tornozelo, com 75% dos casos ocorrendo nos membros inferiores. Sendo assim, claudicação torna-se a manifestação clínica mais comum. Normalmente o início dos sintomas é mais agudo que na osteomielite. A doença é quase sempre unilateral,

monoarticular (em mais de 90% das crianças) e os achados incluem hipertermia, hiperemia, edema e dor da articulação acometida (com postura antálgica), além de manifestações sistêmicas. Em crianças, nas quais o quadril é a articulação mais acometida, esse quadro clínico poderá estar ausente. Em bebês, o choro intenso quando da troca de fraldas é característico da artrite do quadril, com essa articulação se mantendo em flexão, com abdução e rotação externa.[71]

Diagnóstico

O diagnóstico das artrites é basicamente clínico. Porém, para se considerar como artrite infecciosa, hemograma, VHS e proteína C reativa são necessários para auxiliar na avaliação. Nas infecções osteoarticulares, VHS e proteína C reativa normalmente estão elevadas na doença aguda, sendo úteis também no acompanhamento da resposta à terapia. A VHS normalmente aumenta 3 a 5 dias após início do tratamento e retorna ao normal em 4 semanas, enquanto proteína C reativa tem um pico no segundo dia de terapia, com normalização em 1 semana.[71] VHS é particularmente útil no diagnóstico da artrite de idosos, visto que febre e leucocitose poderão estar ausentes. O aumento persistente da VHS e proteína C reativa sugerem evolução para doença crônica. Um mínimo de 2 hemoculturas deve ser solicitado, embora a positividade esteja em torno de apenas 50% nos casos de osteomielite. A cultura por *swab* de drenagem de fístula mostrou boa correlação com infecção profunda por *S. aureus* em osteomielite crônica, embora para outros microrganismos essa correlação não tenha sido adequada, podendo representar apenas contaminação na coleta. Essa correlação, no entanto, não foi observada quando o material coletado incluia *swab* de feridas cutâneas não provenientes de drenagem de fístula.[72] Portanto, para o diagnóstico etiológico o mais adequado será a coleta de material por punção aspirativa ou, idealmente, durante o procedimento cirúrgico. Recomenda-se, nesse caso, a biopsia em diferentes pontos (5 a 7 fragmentos), incluindo osso, músculo e tecido celular subcutâneo, após amplo desbridamento e retirada de tecidos desvitalizados. O encontro de um mesmo microrganismo em diferentes pontos e tecidos confirma a etiologia. Fixadores, prótese articular e outros materiais de implantes retirados também podem ser encaminhados para a cultura e TSA.

A drenagem da articulação acometida deverá ser feita sob condições totalmente estéreis (para evitar introdução de novas bactérias), diminuindo a dor por reduzir a pressão interna, podendo ser repetida várias vezes, além de fornecer espécime clínico para análise. No exame do líquido sinovial são feitas bacterioscopia, cultura/TSA e leucometria, sugerindo artrite estafilocócica quando há mais de 50.000 leucócitos (com predomínio de 75% de polimorfonucleares). O rendimento da cultura do líquido sinovial é próximo de 60%. Considerando a possibilidade de contaminação na coleta, principalmente por SCN, drenagens repetidas podem ser necessárias para se confirmar o diagnóstico.

A radiografia convencional poderá ser inconclusiva, visto que a destruição óssea normalmente só é observada 2 semanas após a infecção, pois é necessária redução do cálcio ósseo em 30 a 50% para demonstração da lesão lítica. A radiografia, porém, continua sendo necessária tanto na apresentação como no *follow-up*. Tem valor limitado em artrite infecciosa, podendo mostrar apenas edema de partes moles periarticular e aumento do espaço articular (pelo derrame), ou osteomielite se houver progressão da lesão para o osso adjacente. TC e RNM são muito sensíveis (positivos em mais de 80% das osteomielites), definindo presença de destruição óssea, edemas, abscessos, reação de periósteo e derrames articulares, mesmo quando a radiografia convencional ainda está normal.[69]

Tratamento

A identificação do microrganismo é fundamental para o tratamento adequado. Todos os antimicrobianos devem ser retirados (a menos que haja sepse concomitante) até que se obtenha a punção aspirativa ou biopsia cirúrgica. O antibiótico deve ser imediatamente iniciado após a coleta do material.

Tanto em artrite séptica como em osteomielite, uma abordagem que combine terapia antimicrobiana e cirurgia deve sempre ser considerada (exceto na osteomielite aguda hematogênica em que o tratamento pode ser apenas com antimicrobianos).[69] As drogas preferenciais são oxacilina, cefalotina, clindamicina, vancomicina ou linezolida, a depender do perfil de suscetibilidade da cepa esperada ou isolada, por 2 a 4 semanas para artrite e 4 a 6 semanas para osteomielite, devendo ser mantida até normalização da VHS em artrite crônica.[69,73] O uso de rifampicina em associação (mas não isoladamente), tanto na fase parenteral quanto na complementação com o tratamento VO, tem sido recomendado particularmente no tratamento da osteomielite por MRSA.[39,73]

Sempre que possível, é indicada a retirada da prótese da articulação com infecção. Na presenca de biofilme

maduro a remoção da prótese é inevitável para se atingir a cura.[74] A classificação da infecção de prótese articular se baseia no tempo decorrido desde o procedimento inicial em que a prótese foi instalada. Nas infecções crônicas o procedimento cirúrgico em dois estágios para a troca da prótese é o mais utilizado. Já nas infecções agudas, o desbridamento urgente com a troca das partes móveis e retenção da prótese tem sido considerado um tratamento aceitável.[74] Em ambas as situações é fundamental o tratamento cirúrgico combinado com antibióticos. Vancomicina persiste como a droga de escolha para o tratamento de cepas multirresistentes de *S. aureus*. No entanto, heterorresistência a vancomicina (presente nas cepas hVISA), taxa elevada de falência em infecções por MRSA e baixa penetração em osso têm indicado para o uso de outras drogas tais como a daptomicina e linezolida, em associação com a rifampicina.[74] No entanto, dados clínicos disponíveis sobre a eficácia de linezolida e daptomicina em infecções de próteses são ainda bastante limitados,[74] mas são opções quando a droga convencional (vancomicina) não pode ser utilizada devido a intolerância, alergia, ou insuficiência renal. Aplicação intra-articular ou perióssea de antimicrobianos é contraindicada, assim como a instilação de antimicrobianos durante o ato cirúrgico é questionável, porém o emprego de proteína óssea morfogenética (BMP, *bone morphogenetic proteins*) favorece a reconstrução óssea.[71] O uso de cimento impregnado com antibióticos mostrou ser de benefício na prevenção de infecção em prótese articular ou mesmo após fratura aberta.[24] As substâncias contidas nos cimentos e colares se dissolvem, não necessitando de remoção cirúrgica.[24] Foi demonstrado que prótese de titânio impregnada com vancomicina inibiu a adesão de *S. epidermidis*.[75] A oxigenoterapia hiperbárica tem sido indicada para a osteomielite crônica ou refratária, como terapêutica complementar.

Infecção urinária

As infecções do trato urinário (ITU) estafilocócicas são relativamente incomuns, sendo *S. saprophyticus* a principal espécie envolvida. Nesse caso, mulheres adolescentes ou adultas jovens sexualmente ativas são a faixa etária e o sexo mais acometido, totalizando 15 a 42% dos casos desses grupos.[17,76] A proteína de superfície ssp. (*S. saprophyticus surface-associated protein*) foi recentemente reconhecida como responsável pela aderência do *S. saprophyticus* às células uroepiteliais, e foi sugerido que essa infecção seja considerada uma doença sexualmente transmitida.[17] Essa espécie geralmente causa sintomas de infecção do trato urinário baixo (com pacientes oligossintomáticas), o que inclui febre baixa, dor no baixo ventre, polaciúria, urgência urinária, tenesmo vesical, disúria e estando frequentemente associada à hematúria macroscópica.[76] Pielonefrite poderá ocorrer, caracterizada principalmente por febre alta, calafrio e dor lombar, com sinal de Giordano positivo. O encontro de *S. aureus* na urina pode ser indicativo de bacteriemia (cerca de 25%) e de associação com o ambiente hospitalar (50 a 81%), onde cepas multirresistentes podem ser encontradas. Abscesso intrarrenal e perinefrético podem resultar da disseminação hematogênica de *S. aureus*. Fatores de risco para ITU por esse agente são comuns às infecções nosocomiais por Gram-negativos: cateter vesical, obstrução urinária, manipulação cirúrgica ou neoplasia.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de ITU requer a presença de sintomas clínicos e/ou de alterações laboratoriais. A coleta de urina deve se realizada com técnica asséptica, orientando o paciente para a higiene prévia. O exame, quando não imediatamente processado, deve ter o espécime clínico refrigerado por até 24 h. As pesquisas mostram piúria (93%), hematúria (81%), cilindros leucocitários, nitrito positivo e esterase leucocitária, como as alterações encontradas ao exame de elementos anormais e sedimentos (EAS).[76] O Gram de urina é um exame útil porque agiliza a investigação diagnóstica, orientando a terapia. A urinocultura é o exame que confirma a infecção, quando for superior ou igual a 100.000 UFC/mℓ para pielonefrite, ou superior ou igual a 100 UFC/mℓ para cistite. Os critérios de diagnóstico de ITU apresentam diferenças conforme o sexo, a idade, a presença de cateter vesical e o uso de antimicrobianos.[42] Exames de imagem são indicados apenas em casos de infecção de repetição, para se identificar anormalidades estruturais, morfológicas ou complicações infecciosas do aparelho urinário (abscesso renal ou perinefrético).[76] A retirada do cateter vesical, sonda ou implante, bem como a desobstrução do fluxo urinário são essenciais para o tratamento.

S. saprophyticus pode ser detectado em apenas 5 a 15% das urinoculturas de mulheres com cistite aguda. Todavia, não é aconselhado TSA de rotina para essa bactéria, pois considera-se que ela é normalmente sensível aos antimicrobianos recomendados (nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima, fluorquinolonas).[36] Um estudo recente confirmou o benefício clínico com o uso do extrato de cramberry (*Vaccinium macrocarpon*) para a

prevenção da adesão (ainda sem confirmação de ação sobre as formas planctônicas) de bactérias Gram-positivas em cateteres vesicais (mas não na erradicação do biofilme já formado), inibindo o crescimento bacteriano nesses sítios.[77]

Síndrome da pele escaldada

Conhecida também como doença de Ritter, nome empregado quando a forma grave acomete recém-nascidos, a síndrome da pele escaldada (SPE) é considerada uma infecção relativamente rara. Acomete principalmente recém-nascidos e lactentes, embora possa ser encontrada em qualquer faixa etária. Considera-se que no adulto a menor frequência da síndrome ocorra devido, principalmente, à depuração renal da toxina, enquanto a imunidade adquirida parece ter papel secundário na fisiopatogênese.[78] SPE é causada pelas toxinas esfoliativas ETA e ETB, que são produzidas por *S. aureus* em algum foco primário, às vezes não identificado, e que se disseminam por via hematogênica, com posterior ligação às desmogleínas (receptores das células da epiderme).[78,79] As características clínicas (Figura 347.7) variam desde bolhas localizadas (correspondendo ao impetigo bolhoso) à intensa esfoliação de mais de 90% da superfície corporal.

O paciente frequentemente apresenta manifestações inespecíficas como a febre, além de *rash* cutâneo. Esse geralmente se inicia na cabeça e no pescoço, tornando-se difuso dentro de poucos dias e sendo mais evidente nas regiões de dobras. Dentro de 24 h a pele desses locais se torna enrugada, formando bolhas superficiais, finas e frágeis. Após essas bolhas, que se rompem rápido nessas áreas de atrito, a pele se descama em lâminas deixando uma base fina, avermelhada, úmida e sensível. A descamação da epiderme é difusa, porém normalmente poupa palmas, plantas e mucosas, e não deixa cicatriz. A esfoliação pode ocorrer em horas ou dias após o início dos sintomas, com a pele se descolando facilmente ao toque (sinal de Nikolsky), devido à clivagem intraepidérmica da camada granulosa. Pela intensa descamação, esses pacientes têm o controle da temperatura prejudicado, além de favorecer a desidratação e infecções bacterianas secundárias. A resolução do processo ocorre em 5 a 7 dias.

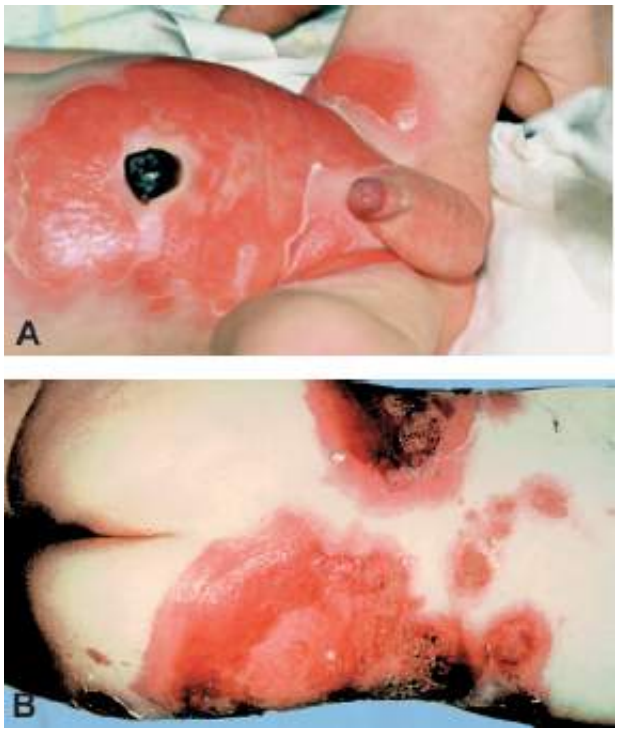

Figura 347.7 Síndrome da pele escaldada. **A.** Periumbilical pós-onfalite. **B.** Em região dorsal de criança com 2 anos.

Diagnóstico

Deverá ser dada ênfase ao diagnóstico diferencial com eritema multiforme e com necrólise epidérmica tóxica (que normalmente é devida à reação por droga, onde a clivagem faz-se na junção dermoepidérmica e com frequência afetando a mucosa), pois essas doenças são tratadas com corticoide.

A maioria dos casos de SPE é diagnosticada pelo quadro clínico. A cultura do aspirado das bolhas normalmente é negativa, pois a lesão é determinada por toxinas produzidas pela bactéria em outros locais. Entretanto, a cepa produtora da toxina pode ser ocasionalmente isolada em hemocultura.[80]

Nos casos em que o diagnóstico permanece incerto, a investigação mais adequada continua sendo a biopsia de bolha da pele, com o histopatológico mostrando clivagem intraepidérmica (com ruptura abaixo e dentro da camada granulosa), sem citólise ou qualquer reação inflamatória. A biopsia é útil para diferenciar a SPE do eritema multiforme e da necrólise tóxica epidérmica, nos quais a ruptura ocorre no nível dermoepidérmico e demanda outra terapêutica.

O diagnóstico laboratorial para detectar a toxina, mais empregado em pesquisas clínicas do que na rotina, inclui: aglutinação em látex, ELISA, radioimunoensaio, impressão digital do ácido desoxirribonucleico (DNA-*fingerprinting*) e PCR com *primers* ETA e ETB.[79]

Tratamento

Com o tratamento antimicrobiano (em geral, oxacilina) a maioria dos casos evolui com resolução das lesões em 7 a 10 dias, raramente havendo a presença de escaras.[79] Os pacientes poderão ser mais bem conduzidos em Unidades de Queimados, porém devem ser evitados a sulfadiazina de prata ou qualquer outro antimicrobiano tópico. Os corticoides são contraindicados, pois exacerbam a doença. Alguns casos graves podem se beneficiar de plasmaférese para a detoxificação.

Síndrome do choque tóxico estafilocócico

Indivíduos saudáveis poderão ser colonizados pela cepa de *S. aureus* que produz a TSST-1, podendo ocasionar a síndrome do choque tóxico estafilocócico (SCTE), sendo essa uma das estafilococcias mais agressivas. Entretanto *S. aureus* que produzem as enterotoxinas B, C, G e I (responsáveis pela intoxicação alimentar) também podem determinar alguns casos de SCTE não relacionados com a menstruação.[25] Toxinas de *Streptococcus pyogenes* (que têm homologia com as enterotoxinas de *S. aureus*) também causam quadro clínico semelhante, denominado síndrome do choque tóxico estreptocócico. Enfim, todas essas toxinas são consideradas superantígenos, induzindo intensa liberação de citocinas e determinando quadro semelhante ao choque séptico.

No passado esteve relacionada com o uso de tampões vaginais, porém mais tarde, como já dito, foram relatados casos sem nenhuma ligação com a menstruação. O uso de tampões vaginais superabsorventes (que foram retirados do mercado) aumenta a pressão parcial de oxigênio, o que estimula a síntese de TSST-1 nesses locais.[25] Dessa forma é prudente que esses tampões sejam de baixa absorção, pois quanto maior absorção maior o risco de ocorrer a doença. Outras condições relacionadas são o uso de diafragma com esponjas vaginais, tamponamento nasal, varicela infectada, infecção puerperal ou aborto, pós-cirurgia nasal (local de colonização por *S. aureus*), assim como outras infecções cirúrgicas que são potenciais focos para essas cepas.[25]

O seu aspecto mais surpreendente é a rapidez com a qual progride em indivíduos de qualquer idade e previamente saudáveis. O início é geralmente súbito, com manifestações sistêmicas como febre e *rash* (100%), diarreia (98%), mialgia (96%), vômito (92%), temperatura maior que 40°C (87%), cefaleia (77%), dor de garganta (75%) e hiperemia conjuntival (57%). Sinais tardios durante a regressão incluem *rash* maculopapular pruriginoso e descamação principalmente das regiões palmar e plantar, que ocorre em 7 a 14 dias após o início da doença. Normalmente há acometimento das membranas mucosas.

Diagnóstico

O diagnóstico é sempre clínico, laboratorial e microbiológico, conforme descrito anteriormente, obedecendo aos critérios das alterações de hemograma, bioquímica, EAS, provas de função hepática e provas de função renal, além de culturas e sorologias que auxiliam na confirmação diagnóstica. O CDC considera para o diagnóstico de SCTE os seguintes parâmetros:[81]

- Febre alta
- *Rash* difuso
- Hipotensão
- Descamação
- Envolvimento sistêmico (três ou mais dos seguintes):
    - Gastrintestinal: vômito ou diarreia aquosa e profusa, presente em quase todos os casos (incomum no

choque séptico)

- Muscular: mialgia precoce e intensa, com aumento da creatinina-quinase (CK)
- Renal: aumento de ureia e creatinina, com 5 ou mais piócitos por campo no EAS (na ausência de infecção urinária)
- Hepático: aumento da bilirrubina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), com aumento de 2 vezes do limite superior da normalidade
- Hematológico: contagem de plaquetas menor que 100.000/mm^3
- Sistema nervoso: desorientação ou alteração do nível de consciência, sem sinais focais e na ausência de febre e hipotensão

• Critérios laboratoriais, se realizados*:* hemoculturas, *swab* de orofaringe e liquor negativas (exceto para *S. aureus*), e sorologias negativas para febre das montanhas rochosas, leptospirose e sarampo. Os autores consideram importantes para o diagnóstico da SCTE a exclusão também de outras doenças febris agudas encontradas no Brasil, como dengue, meningococcemia e malária.

Exames radiológicos, como ultrassonografia e RNM, poderão auxiliar na busca pelo foco da infecção, como abscessos subcutâneos ou profundos, fasceíte necrosante etc. O isolamento direto da toxina pode ser feito através da PCR com *primers* TSST-1, ou indiretamente pela citometria de fluxo com detecção de células T ativadas por toxinas.[82] Recentemente foi desenvolvido um teste denominado DLMAA (*Dye Labelled Monoclonal Antibody Assay*), equivalente a um ELISA porém com o benefício de ter resultados imediatos, semelhante a um "teste rápido".[83]

Tratamento

Para o tratamento, recomenda-se associar a clindamicina a um antibiótico betalactâmico ou glicopeptídio, para a inibição da síntese da toxina TSST-1.[43] São importantes o desbridamento da ferida cirúrgica ou a remoção do foco infeccioso, como o tampão vaginal ou o tamponamento nasal, além de aminas vasoativas, diálise, hemoterapia e todos os recursos de uma UTI. O uso de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IV) (2 g/kg em dose única ou 1 g/kg/dia durante 2 dias consecutivos) é recomendado para pacientes com infecção por estafilococos nos quais cepas toxigênicas (síndrome do choque tóxico ou presença de erupções cutâneas que sugerem a doença) são suspeitas, principalmente em pacientes com sinais de pior prognóstico: leucopenia < 3.000 células e hemoptise.[26]

Intoxicação alimentar

Trata-se de uma infecção que surge em 1 a 6 h após ingestão do alimento contaminado com enterotoxinas estafilocócicas ou com cepas específicas de *S. aureus* produtoras dessas substâncias. Essas toxinas têm especial habilidade em atravessar as membranas mucosas, estimulando diretamente os alvos responsáveis pelo reflexo do vômito localizados na parede intestinal.[25] Considerando que não há quadro clínico patognomônico para praticamente nenhuma das intoxicações alimentares, e que os achados laboratoriais não têm valor para a maioria dos agentes etiológicos, deverá então ser dada ênfase à história alimentar do paciente e de seus familiares. A sintomatologia é de gastrenterite, afetando principalmente estômago e intestino delgado alto, podendo haver perda da borda em escova dessa mucosa.[25] Raramente ocorre febre, e o quadro clínico característico envolve náuseas, vômitos e dor abdominal em cólicas (com ou sem diarreia de fato) além de desidratação em graus variados. É uma condição autolimitada, que normalmente se resolve dentro de 24 a 48 h.[25]

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da intoxicação alimentar invariavelmente é clínico e epidemiológico. Exames inespecíficos, como ionograma e provas de função renal, servem para acompanhamento do paciente, particularmente se houver diarreia com desidratação.[25] A detecção da toxina no sangue, alimentos ou vômito (por ELISA, aglutinação pelo látex, eletroforese e PCR) fica normalmente reservada para estudos clínicos ou para investigação epidemiológica em laboratórios de saúde pública.[84] No tratamento são importantes a reidratação e a terapia de suporte. Nenhuma terapia antimicrobiana é indicada.

Diagnóstico laboratorial das estafilococcias

O diagnóstico microbiológico é determinante para confirmar a infecção e orientar a terapia antimicrobiana. No entanto, somente será satisfatório se a coleta do material for adequada. Desta forma, o espécime deve representar o processo infeccioso e ser coletado em quantidade suficiente, evitando-se a contaminação, principalmente se proveniente de locais onde existem uma grande variedade microbiana (p. ex., pele, mucosa oral). Deve ainda ser coletado antes da administração de agentes antimicrobianos e alguns espécimes devem ser levados imediatamente ao laboratório para o processamento.

A detecção e a identificação bacteriana podem ser realizadas por métodos convencionais, semiautomatizados ou automatizados. Todos eles (convencionais ou automatizados) apresentam vantagens e desvantagens, sendo assim cada instituição deverá determinar a sua melhor rotina, com base nos seus recursos e perfil de atendimento.[85] Os métodos laboratoriais específicos mais comuns para a detecção e identificação das espécies são: bacterioscopia (coloração pelo Gram), cultura, teste da catalase (prova que os diferencia da família *Streptococcaceae*), teste da coagulase (diferencia o *S. aureus* [coagulase-positivo] de todas as outras espécies que são coagulase-negativas), prova da DNase, prova de novobiocina e outras provas bioquímicas. Para a caracterização molecular das espécies (métodos genotípicos) verifica-se o emprego de diversos métodos.[2,86]

A cultura convencional pode ser feita com qualquer espécime clínico, utilizando-se o meio de ágar-sangue (com sangue de carneiro desfibrinado a 5%), ou meios seletivos como, por exemplo, o meio de ágar cromogênico contendo cefoxitina.[86] Após o período de incubação a 37°C/24 h, pode-se observar o halo de hemólise produzido pelas hemolisinas. O ágar cromogênico mostrou melhor sensibilidade e especificidade sobre os meios não cromogênicos, com as colônias de MRSA facilmente visualizadas em 20 a 48 h.[87] Variantes morfológicas (colônias pequenas) podem requerer um período de crescimento mais prolongado de 2 a 3 dias. As características morfotintoriais das colônias variam de lisas branco-leitosas a lisas amarelo-ouro, esta última evidenciando o *S. aureus*.[34] Colônias de crescimento lento, de diferentes tamanhos, incluindo colônias pequenas, e com diferentes pigmentações sugerem a possibilidade de cepas VISA ou hVISA, devendo ser testadas quanto a suscetibilidade a vancomicina.

Vários *kits* de identificação rápida que utilizam testes bioquímicos ou que detectam ácido nucleico de *Staphylococcus* estão sendo comercializados com 70 a 90% de acurácia. PCR e novos testes de aglutinação em látex detectam a PBP2a, produto do gene de resistência à meticilina (*mec*A) das cepas MRSA, e o resultado é rapidamente liberado, confirmando ou não a presença do agente em *swabs* nasais ou de pele e em hemocultura positiva.[88] Esses testes podem ser muito úteis para agilizar a instituição ou a suspensão das medidas de precaução de contato.[87] Entre os sistemas automatizados capazes de detectar a maioria das espécies de *Staphylococcus* estão os aparelhos MicroScan® (Dade Behring), Phoenix® (Becton Dickinson) ou Vitek® (bioMérieux) que realizam também o TSA.[87]

Para a realização do TSA, os testes de difusão de disco em ágar Mueller-Hinton (método de Kirby-Bauer) e de microdiluição em caldo têm, respectivamente, as leituras dos diâmetros dos halos e das CIMs de acordo com o antimicrobiano pesquisado.[36] Todavia, o E-test, teste de suscetibilidade que determina a CIM com fitas contendo antimicrobianos impregnados, apresenta simplicidade na sua realização, mas devido ao custo relativamente elevado é destinado para situações especiais como, por exemplo, para a detecção de cepas resistentes a vancomicina.[89] Seguindo as recomendações do CLSI, a susceptilidade do *S. aureus* a oxacilina pelo teste de difusão em disco deve ser preferencialmente realizada pela testagem com o disco de cefoxitina, objetivando aumentar a sensibilidade e especificidade do método. Além disso, é também indicada a vigilância de rotina da sensibilidade a vancomicina. Nesse caso, tanto os sistemas automatizados quanto a difusão de disco não têm boa recuperação para o diagnóstico de cepas resistentes a vancomicina, sendo recomendada ainda a pesquisa de populações heterorresistentes (hVISA). O E-Test comum não permite a triagem de subpopulações heterorresistentes (hVISA), embora possa realizar a triagem de cepas VISA e VRSA. Ágar Mueller-Hinton adicionado de teicoplanina 5 m/mℓ, E-test GRD e o *macromethod* E-test (MET) são recomendados para a triagem de cepas hVISA, enquanto a análise do perfil populacional é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico.[90]

Para a caracterização de cepas em investigações epidemiológicas de surtos nosocomias, é amplamente empregada a genotipagem por biologia molecular, utilizando basicamente dois tipos de técnicas: análise do padrão de bandas ou sequenciamento de DNA.[2,86] Na atualidade recomenda-se a tipagem por sequenciamento *spa*, tipagem por sequenciamento *multilocus* (MLST, *multilocus sequence typing*), tipagem de SCC*mec*; método de eletroforese

gel de campo pulsado (PFGE, *pulsed-field gel electrophoresis*) e análises por variáveis repetidas lineares multilocus (*multilocus variable-number tandem repeat* [VNTR] *analysis* [MLVA]).[15] Estes métodos são úteis para monitorar a disseminação local e mundial de HA-MRSA, CA-MRSA e LA-MRSA.[15] O PFGE é ainda o método mais utilizado e considerado o padrão-ouro.[2,86] A metodologia MLST é, no entanto, o método que permite determinar a filogenia ancestral de populações de *Staphylococcus*. Tipagem por sequenciamento *spa* e tipagem de SCC*mec* (por *real time* PCR, por exemplo) podem ser úteis na prática clínica, uma vez que podem contribuir para a redução da transmissão cruzada de cepas resistentes e consequentemente do consumo de glicopeptídios,[15] mas são métodos caros e só disponíveis em laboratórios de pesquisas ou centrais.[14,15] Cepas portadoras do SCC*mec* tipo IV apresentam suscetibilidade a sulfametoxazol-trimetoprima, clindamicina e tetraciclina.[15,91]

MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*), método rápido (menos de 1 h) de espectrometria de massa utilizando uma matrix de ionização/dessorção assistida por *laser*, é um dos métodos recentemente introduzidos para a caracterização genética de cepas bacterianas.[2] Este método é considerado promissor para a identificação e tipagem de espécies de *Staphylococcu*s.[2] A identificação é rápida, ocorrendo no mesmo dia em que o microrganimo cresceu na subcultura. Quando combinado com os métodos moleculares, MALDI-TOF MS apresentou 98% de sensibilidade para a detecção direta de MRSA em hemocultura.[92] Em futuro próximo métodos moleculares rápidos de detecção do patógeno poderão complementar os métodos baseados em cultura e oferecer um valor adicional no diagnóstico etiológico das infecções estafilocócicas.[92,93]

Tratamento antimicrobiano

O manejo das estafilococcias deverá envolver três processos: desbridamento cirúrgico, cultura da lesão e terapia antibiótica. A decisão de internação depende da avaliação clínica do paciente e está indicada se tiver presença de sinais de infecção sistêmica, ou em pacientes com condições de risco como extremos etários, diabetes melito e doença imunossupressora. Na presença de dispositivos invasivos ou próteses a remoção destes é crucial, assim como o desbridamento cirúrgico de tecidos necróticos e drenagem de coleções.

A suspeita de MRSA depende da prevalência local do agente e deve se basear nos fatores de risco para este microrganismo presentes em cada paciente individualmente. Estes fatores incluem presença de comorbidades, de intervenções tais como cirurgia, hemodiálise ou cateteres vasculares, do uso prévio de antibióticos (principalmente quinolonas, cefalosporinas e carbapenemas), internação prévia em hospital com ocorrência de MRSA e uso abusivo de drogas intravenosas.[33] Pacientes com infecções recorrentes por MRSA ou com história de longa exposição a vancomicina devem ser suspeitos de infecções por MRSA com CIM elevados para vancomicina.

A cultura do material é fundamental para se determinar a etiologia e os TSAs. Idealmente o laboratório deveria informar não apenas se a cepa é sensível ou resistente, mas informar o valor do CIM para o antibiótico testado em infecções sistêmicas. No entanto, em função da pobre correlação dos resultados de CIM alternativos, a recomendação recai para a liberação do CIM por E-test da vancomicina para identificar infecções de risco para óbito ou falha terapêutica.[37]

O arsenal de antibióticos disponíveis para o tratamento das estafilococcias está apresentado na Tabela 347.2. Idealmente a terapia deve ser de base individual guiada posteriormente pelos testes de suscetibilidade. A escolha da terapia empírica adequada para infecções graves requer avaliação constante e ativa dos perfis de resistência por instituição e por diferentes setores em uma mesma instituição, podendo variar entre enfermarias, CTI de adultos e CTI neonatal, por exemplo. Variáveis importantes que orientam a escolha do antimicrobiano são, de modo geral, origem e local de infecção, duração da hospitalização, uso prévio de antimicrobianos, gravidade clínica, potenciais efeitos colaterais e custo do tratamento. Na terapia empírica os fatores citados devem ser avaliados, e de forma didática apresentamos orientações para a prática clínica visando o uso sensato dos antimicrobianos.

Infecções de pele e tecidos moles sem gravidade por *S. aureus* sensível à oxacilina (MSSA), como geralmente visto (ver perfil epidemiológico local), podem ser resolvidas apenas com calor local, uso de antisépticos (clorexidina, povidine) e uso de antibióticos tópicos como o ácido fusídico (preservar mupirocina para a descolonização nasal de *S. aureus* multirresistentes).[94] Nos abscessos cutâneos e nos furúnculos, incisão e drenagem são necesssários e por vezes suficientes. Nas piodermites sem gravidade e infecções da ferida cirúrgica não complicadas, podem ser utilizadas drogas VO como: cefalexina, flucloxacilina (não disponível no Brasil),

amoxicilina-clavulanato, axetil-cefuroxima ou macrolídeos.[26] A clindamicina é recomendada para alérgicos a penicilina.[94] O uso de antibióticos está indicado em infecções de pele em pacientes com comorbidades; nos extremos etários; infecções em áreas difíceis de serem tratadas como face, mãos e genitália; quando associadas a flebites e quando não respondeu a incisão e drenagem.[26]

Em infecções graves de pele e tecidos moles (abscessos acima de 5 cm de diâmetro, quando associados a celulites, ou presentes sintomas sistêmicos), o uso de antibióticos sistêmicos está indicado. Sendo a bactéria presumida o *S. aureus* sensível à oxacilina, como ocorre em grande parte das infecções de origem comunitária, assim como nas síndromes da pele escaldada empregam-se drogas parenterais como: oxacilina, cefalotina, cefazolina, cefuroxima, clindamicina ou amoxicilina com ácido clavulânico. Nas doenças causadas por toxinas estafilocócicas (ou estreptocócicas), o emprego da clindamicina é recomendado.

Para MRSA suspeito (conforme incidência local e presença no paciente de fatores de risco para CA-MRSA) ou confirmado (seguir conforme antibiograma) com perfil de comunidade, em infecções leves de pele ou partes moles, podem ser empregadas drogas VO, como: sulfametoxazol-trimetoprima, doxiciclina, minociclina (não disponível no Brasil), rifampicina (em associação com outra droga) ou linezolida. O uso da clindamicina deve ser realizado com cautela uma vez que há cepas com resistência induzível a esse antimicrobiano (ver Resistência Antimicrobiana, anteriormente).

Para MRSA de infecções nosocomiais ou nos casos graves (lesões extensas, metastáticas ou sepses) em que há suspeita dessa cepa ou a bactéria ainda não foi isolada, empregam-se drogas por via parenteral, tendo como opções vancomicina, daptomicina, linezolida, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina ou tigeciclina, sendo a vancomicina ainda a droga de escolha e a mais utilizada.[95] Reserva-se as demais para situações específicas em função de toxicidade, alta hospitalar, infecções por múltiplos germes, entre outras. Telavancina, um novo derivado da vancomicina, de ação bactericida, dose única e custo elevado, e ceftarolina, uma nova cefalosporina, estão aprovados pela FDA para uso intravenoso em infeções de pele e tecidos moles causadas por MRSA,[38] mas ambos ainda não estão disponíveis no Brasil.

Na terapia empírica em pacientes graves com suspeita de MRSA, cobertura para MSSA necessita ser também realizada. Nessa situação recomenda-se a associação de vancomicina com uma penicilina semissintética tal como a oxacilina.[95] Considera-se que, para qualquer estafilococcia por MSSA, oxacilina é o antimicrobiano parenteral mais apropriado. De fato os benefícios clínicos ou microbiológicos com o uso de betalactâmicos em relação aos glicopeptídios já foram demonstrados.[95]

A daptomicina se mostrou mais rapidamente bactericida que vancomicina, no entanto literatura sobre a eficácia de daptomicina ainda é limitada.[47] A daptomicina tem sido indicada para bacteriemias e endocardites em que a cepa apresenta CIMs elevados ($\geq$ 2 mg/ℓ) para vancomicina.[95] Devido ao risco de eventos adversos (miopatia), creatina fosfoquinase (CPK) sérica deve ser monitorada de perto com o uso da daptomicina.[38] A daptomicina foi considerada inefetiva para o tratamento de pneumonia em razão da inativação por surfactante e a quinupristina-dalfopristina não obteve aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pneumonia. Telavancina se encontra em estudos para bacteriemias não complicadas por *S. aureus,* incluindo MRSA[95] e pode ser uma outra opção para pneumonia nosocomial.[96]

A linezolida tem sido recomendada para pneumonias associadas à ventilação mecânica ou nosocomiais em função de melhor eficácia,[38,95] assim como para infecções graves com suspeita de presença de toxina.[26] Quanto ao uso prolongado de linezolida (p. ex., osteomielite), deve-se estar atento à toxicidade da medula óssea e à possibilidade de óbito por acidose láctica, ambas requerendo monitoramento frequente,[38] além do exame oftalmológico 1 mês após iniciada a terapia por causa do risco de neurite óptica.[26,38]

A teicoplanina tem sido recomendada quando a preocupação é nefrotoxicidade, uma vez que o risco é menor que com a vancomicina.[95] Seu papel é limitado em infecções graves em função de que 2 a 3 dias são requeridos para atingir nível terapêutico elevado, estando portanto mais indicada em osteomielite.[95]

A tigeciclina, a primeira droga da classe das glicilciclinas, considerada bacteriostática, apresenta atividade contra MRSA, enterococos resistentes à vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) e outros microrganismos Gram-negativos multirresistentes, sendo uma opção terapêutica para infecções nosocomiais em que MRSA pode ser um dos agentes. A tigeciclina e a quinupristina-dalfopristina têm apenas papéis secundários em função principalmente da ausência de estudos significativos sobre eficácia em infecções graves estafilocócicas.[95]

Além da linezolida, clindamicina e rifampicina reduzem a síntese bacteriana de PVL mesmo quando em associação com antibióticos betalactâmicos e vancomicina, sendo portanto opções para infecções causadas por cepas produtoras dessa toxina.[26] Em infecções da corrente sanguínea, no entanto, recomenda-se o uso de drogas bactericidas. Portanto, atentar que todas as opções com ação antitoxinas (linezolida, clindamicina e rifampicina) são bacteriostáticas para *S. aureus*.[26] Nessas situações, recomenda-se a associação de clindamicina e betalactâmico para MSSA ou com vancomicina para MRSA.[26] A produção aumentada de PVL induzida com o uso de antibióticos betalactâmicos é revertida quando linezolida ou clindamicina está associada.[26]

A atividade *in vitro* de vancomicina (droga mais utilizada) em biofilme de *S. epidermidis* foi considerada limitada, mas, como dissemos anteriormente, estudos clínicos com daptomicina são ainda escassos.[47] Drogas consideradas com boa atuação em biofilme são rifampicina, daptomicina e linezolida, embora outras drogas e tratamentos têm sido propostos e estão em estudos.[97] A rifampicina oral, quando sensível, pode estar indicada em associação (nunca utilizar isoladamente devido ao risco de desenvolvimento de resistência) com outros antibióticos antiestafilocócicos para algumas infecções associadas a próteses (osteomielite, endocardite e infecção do SNC).[95]

O uso de aminoglicosídios em associação com drogas com ação antiestafilocócicas como oxacilina e vancomicina é indicado em endocardite no qual a associação tem vantagens para a ação bactericida. No entanto, a elevada incidência de insuficiência renal, principalmente quando associado a vancomicina, tem sido motivo para evitar-se esse esquema terapêutico em populações específicas. Para o uso da vancomicina se recomenda a monitorição do nível sérico em função de nefrotoxicidade com altas doses e estreita faixa terapêutica.[95]

Para VISA e VRSA as opções terapêuticas incluem rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima, linezolina, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, daptomicina, gentamicina ou cloranfenicol ou combinações desses.[34] Ceftarolina, primeira cefalosporina com ação contra MRSA, tem potente atividade bactericida contra CA-MRSA, VISA, VRSA, hVISA e *S. aureus* não suscetível a daptomicina.[95]

Na presença de infecções por SCN, como nas infecções da corrente sanguínea relacionadas com cateter vascular central ou qualquer outra infecção em que esses germes forem isolados, em decorrência do elevado percentual de resistência a oxacilina empregam-se drogas parenterais como vancomicina, teicoplamina, linezolida, quinupristina-dalfopristina ou tigeciclina. A rifampicina oral pode ser utilizada em associação para algumas condições clínicas conforme descrito anteriormente.

Para infecções por *S. saprophyticus*, bactéria envolvida nas ITU, normalmente são necessárias apenas drogas VO, sendo nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima ou ácido nalidíxico os antimicrobianos utilizados.

Outros antimicrobianos que também possuem atividade antiestafilocócica, todavia empregados com menor frequência, ou por apresentarem reduzida concentração tecidual no local infeccioso em questão, ou por menor ação antimicrobiana (para cepas MSSA), ou por serem preservados para situações específicas, compreendem: penicilinas com inibidores de betalactamases, cefalosporinas de 2ª, 3ª ou 4ª geração, quinolonas, carbapenemas, aminoglicosídios, e cloranfenicol.

Prevenção e controle

Para que medidas de prevenção e controle sejam efetivas, é importante, entre outros fatores, conhecer as fontes e vias potenciais de infecção. *Staphylococcus* spp. são eficientemente transmitidas pelo contato direto ou indireto, já a transmissão aérea parece ser menos eficiente. Todavia, já foi demonstrado que cepas de pacientes com pneumonia por *S. aureus* e de infecção em queimados, bem como cepas de SCN, podem se disseminar pelo ar no ambiente hospitalar.[98] Dessa forma o microrganismo se mantém por muito tempo viável no ambiente. Os pacientes e profissionais de saúde constituem os reservatórios do agente e por meio das mãos contaminam o ambiente, incluindo artigos e equipamentos.

A racionalização do uso de antimicrobianos é outro fator importante na prevenção de infecção hospitalar por cepas multirresistentes, havendo diversas evidências que comprovam essa afirmativa. Entretanto, existe também a observação de que mudanças nos regimes antimicrobianos, enquanto podem reduzir a ocorrência de um microrganismo específico, podem também contribuir para que outra bactéria oportunista preencha o nicho vago. Portanto, medidas isoladas tendem a não surtir o efeito desejado, sendo necessária a implementação de ações que comprometam de forma matricial todos os segmentos envolvidos.

Nesse sentido, deve-se priorizar a adoção de ações que contribuam tanto para o uso racional de antimicrobianos

quanto para a redução da transmissão cruzada dos microrganismos. A prevenção e o controle das infecções hospitalares causadas por cepas resistentes de *S. aureus* envolvem medidas básicas comumente adotadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), destacando-se, em especial, a atenção aos cuidados aos pacientes e ao ambiente hospitalar (Tabela 347.4). Na comunidade, são particularmente importantes em regiões com ocorrência comunitária de CA-MRSA enfatizar recomendações de higiene pessoal, cobrir feridas e de se evitar aglomeração.

Perspectivas futuras

O desenvolvimento de imunização ativa e passiva contra *S. aureus* vem caminhando a passos lentos em parte porque tem sido direcionado para subpopulações sob risco de doença invasiva.[99] O aumento da gravidade das doenças estafilocócicas, e as ocorrências epidêmicas, afetando indivíduos de todas as faixas etárias previamente saudáveis na comunidade, têm estimulado para o desevolvimento de uma vacina universal.[10] Atualmente há ao menos 7 vacinas e candidatos à imunoterapia contra *S. aureus* em desenvolvimento.[99,100] Duas vacinas que se encontravam sob desenvolvimento não se mostraram efetivas.[99,100] Exitem grandes lacunas no conhecimento sobre a complexa interação entre *S. aureus* e o hospedeiro humano. Combater um único fator de virulência parece não ser suficiente, mas encontrar a combinação de fatores efetivos tem sido ainda um desafio.[100]

Para a prevenção de infecção em implantes, o desenvolvimento de materiais biológicos resistentes a infecções tem sido uma das estratégias promissoras, ao lados de outras.[19,24]

Tabela 347.4 Medidas preventivas para o cuidado de pacientes colonizados/infectados com MRSA ou VISA/VRSA.

Precaução de contato	Profissionais de saúde, acompanhantes e visitantes devem aderir às medidas de precaução de contato Higienização das mãos com soluções à base de álcool (como álcool-gel ou glicerinado a 70%) ou sabão contendo antimicrobianos (p. ex., clorexidina degermante) Usar luvas de procedimento e capote ao entrar em contato com o paciente colonizado. Entre procedimentos no mesmo paciente deve-se trocar as luvas e higienizar as mãos Usar máscara e óculos, ou protetor facial, quando da possibilidade de respingos(aspiração ou cuidado de feridas) em pacientes com VISA/VRSA Colocar o paciente colonizado/infectado em quarto separado sinalizando o leito ou o quarto do paciente e provendo material ou artigos hospitalares individualizados Manter a precaução de contato até a alta do paciente (MRSA/VISA/VRSA) ou até que haja três culturas de controle (*swabs* nasais ou de outros sítios anteriormente contaminados) semanais negativas (MRSA), conforme perfil epidemiológico da instituição
Limpeza ambiental	Limpeza e desinfecção ambiental concorrente de superfícies hospitalares de áreas clínicas dos pacientes colonizados/infectados com desinfetantes (álcool a 70%, hipoclorito, fenol sintético ou quaternários de amônio)
Descolonização	Banho de clorexidina degermante e uso de mupirocina nasal 3 vezes/dia durante 5 dias no paciente colonizado/infectado Higiene oral e de próteses com clorexidina Outros esquemas para descolonização têm sido propostos na literatura, inclusive com uso de antibióticos sistêmicos.33

	Indicação: • Pré-operatório de pacientes colonizados por MRSA/VISA/VRSA que irão se submeter a cirurgias, principalmente naquelas com colocação de próteses[33,98] • Pacientes portadores de MRSA/VISA/VRSA em programas de diálise, no controle de surtos • Profissionais de saúde podem se tornar colonizados e necessitar da descolonização A descolonização rotineira compromete a efetividade do esquema, por emergência de resistência a mupirocina
Controle epidemiológico	Monitorar o perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos microrganismos na instituição de saúde (vigilância passiva) Screening por meio de swab nasal e de outros sítios (lesões cutâneas) na admissão de pacientes de risco, naqueles previamente colonizados e nos contactantes de casos positivos Realizar a vigilância epidemiológica ativa de casos de infecção/colonização hospitalar por MRSA/VISA/VRSA em áreas de maior risco como unidades intensivas ou outras conforme vigilância passiva Em situações de surto, implementar medidas de intervenção e controle de surto investigando causas preveníveis, como transmissão cruzada ou a partir de fontes ambientais
Uso racional de antimicrobianos	Instituir políticas de utilização de antibióticos conforme perfil local e de forma a minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana Racionalizar o uso de antibióticos para prevenir a seleção ou a indução de resistência bacteriana (ver Resistência Antimicrobiana)

Capítulo 348

Infecção por Meningococos

Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas, Alessandra Cristina Guedes Pellini e Maria Cecília Outeiro Gorla

Introdução

Doença meningocócica é um conjunto de síndromes causadas por *Neisseria meningitidis*.[1–4]

Essa doença é de extrema relevância para a saúde pública, em razão de sua tendência a causar surtos e epidemias e pela alta letalidade que, a despeito da existência de antibióticos eficazes, chega a atingir aproximadamente 10% na forma clínica de meningite.[5] A meningococcemia é a expressão mais grave da doença, apresentando uma taxa de letalidade que varia entre 15 e 30% e um elevado índice (> 25%) de sequelas como surdez, retardo mental e amputações.[6–8] O maior impacto da doença em períodos não epidêmicos reflete-se nas crianças, entre as quais a taxa de incidência e a proporção de casos fatais podem ser 20 vezes maiores que na população adulta.

Em períodos epidêmicos, observa-se um deslocamento da faixa etária atingida, com um aumento de número de casos em adolescentes e adultos, provavelmente em razão de falta de imunidade das populações frente à cepa epidêmica circulante.[9,10]

A doença só foi reconhecida como entidade autônoma no início do século XIX, embora existam relatos históricos como as descrições de Hipocrátes, Galeno, Thomas Willis e outros, que demonstram, desde há muito, o reconhecimento dessa entidade nosológica.[11,12]

O primeiro caso de meningite meningocócica foi descrito em Genebra (Suíça) por Vieusseaux, em 1805.[4,11] Relatos posteriores da mesma doença, ao longo do século XIX, principalmente na Europa e EUA, confirmaram sua natureza epidêmica; por acometer agrupamentos de crianças e militares era denominada *febre epidêmica cerebroespinal*.[4]

Em 1887, o meningococo, sinônimo para o agente etiológico *Neisseria meningitidis*, foi isolado, por Anton Weichselbaum, do líquido cefalorraquidiano de um paciente, firmando-se a relação entre este microrganismo e a etiologia da doença meningocócica.[4,11,13]

A partir da descoberta do agente causal da doença, avanços ocorridos em diversas áreas colaboraram para o melhor conhecimento da doença meningocócica em seus diferentes aspectos. De grande interesse foram os inquéritos epidemiológicos realizados em 1896, mostrando que indivíduos sãos poderiam se tornar portadores de meningococo. Dopter, em 1909, por meio de ensaios sorológicos, iniciou os estudos de classificação de meningococos em sorotipos.[4,11] Estudos sobre a dinâmica da doença foram de grande importância em demonstrar as epidemias ocorridas ao redor do mundo nos anos de 1928, 1930 e em 1941.[4]

Em 1937, com o início do uso da sulfonamida, que veio substituir o soro no tratamento da infecção meningocócica, esta doença teve seu curso radicalmente alterado. A profilaxia com a sulfonamida era eficiente para erradicar o estado de portador e trouxe um método simples e seguro para a prevenção de epidemias.[4] Com o advento de outros agentes antimicrobianos, o tratamento da infecção meningocócica tornou-se mais efetivo, e a mortalidade teve uma redução importante.[14]

A emergência subsequente de cepas resistentes à sulfa e a ausência de uma quimioprofilaxia efetiva suscitaram o interesse pela imunoprevenção, levando ao desenvolvimento de vacinas seguras e efetivas contra a infecção pelos meningococos A e C.[4]

Antes da era da antibioticoterapia e dos cuidados intensivos, nenhuma outra infecção apresentava uma evolução tão rápida e letal.[1]

Ainda hoje, a doença meningocócica continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade para crianças e adultos jovens em países industrializados e em desenvolvimento, apesar dos recentes avanços no entendimento de sua patogenia, surgimento de novas técnicas moleculares para seu diagnóstico e evolução das práticas terapêuticas, profiláticas e de imunoprofilaxia.[11,15] Um alto índice de suspeição, diagnóstico precoce e manejo adequado são essenciais para a redução da morbimortalidade dessa doença.[16]

A doença meningocócica se apresenta, na maior parte das vezes, sob a forma de casos isolados. No entanto, surtos e até mesmo epidemias, principalmente pelos sorogrupos A, B e C, são esperados. As epidemias podem variar em magnitude, dependendo de muitos fatores, incluindo o sorogrupo e as características moleculares da cepa epidêmica.[3]

Aspectos epidemiológicos

Agente etiológico

Neisseria meningitidis é um diplococo Gram-negativo, aeróbio, que se apresenta na forma arredondada ou oval, em pares. É um patógeno exclusivamente humano que, como outras bactérias Gram-negativas, é envolvido por uma membrana externa composta de lipídios, proteínas e lipopolissacarídios. O meningococo possui, ainda, um envelope polissacarídico ligado à membrana externa que, por uma distinção química, permite sua classificação antigênica em sorogrupos.[1,3,11,17,18]

Para seu cultivo, alguns meios são preferenciais, dentre eles o de Mueler-Hinton ágar-chocolate suplementado, tripticase-ágar-soja e Thyer-Martin; que devem ser preparados de modo a eliminar ao máximo componentes tóxicos (metais pesados e ácidos graxos) que inibem o crescimento do meningococo. A identificação do meningococo em amostras biológicas depende de sua capacidade de oxidar carboidratos, já que este agente é capaz de metabolizar glicose e maltose, mas não a sacarose e lactose.[11]

Com o isolamento de *N. meningitidis* da nasofaringe de portadores sãos, muitas pesquisas de natureza imunológica foram realizadas na busca dos diferentes tipos de meningococos.[11] Mediante o uso de anticorpos que reconhecem epítopos expostos na superfície de sua cápsula polissacarídica, os meningococos são classificados em 13 sorogrupos (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y e Z); as cepas pertencentes aos sorogrupos A, B, C, Y, W135 causam a maioria das doenças sistêmicas.[1,3,18–21] Também são reconhecidas as proteínas de membrana externa (PME) dessas bactérias, subdividindo-as em 18 sorotipos e 18 subtipos.

A caracterização sorológica do meningococo compreende, portanto, sorogrupo, sorotipo e subtipo, como por exemplo B:4:P1.4, indicando sorogrupo B, sorotipo 4 e subtipo P1.4.[1] A caracterização sorológica do meningococo é de grande importância para o desenvolvimento de estratégias de vacinação.[1] As cápsulas polissacarídicas dos sorogrupos A, C, Y e W135 induzem à resposta de anticorpos sorogrupo-específica. Esses polissacarídios formam a base da vacina polissacarídica quadrivalente A/C/Y/W135. Por outro lado, a cápsula polissacarídica do sorogrupo B é pouco imunogênica, provavelmente em razão de sua similaridade com glicopeptídios expressos na superfície de células neuronais em desenvolvimento, o que induz a uma tolerância imunológica.[18]

Epidemiologia da doença meningocócica

A doença meningocócica apresenta incidências endêmica e epidêmica em nível global. Ocorre tanto em países de clima temperado como em países de clima tropical, apresentando aumentos sazonais no inverno e início da primavera, embora casos esporádicos incidam durante todo o ano, em áreas rurais e urbanas.[1,22] A doença meningocócica apresenta incidência significativa nos menores de 5 anos e pode se manifestar de várias formas, de acordo com o quadro clínico.[1]

Os principais sorogrupos que causam doença invasiva são A, B, C, Y e W135; o sorogrupo A tem registrado o maior potencial epidêmico; enquanto os meningococos B e C ocorrem predominantemente de forma endêmica, embora também possam desencadear epidemias.[3,18–21]

As epidemias causadas pelo sorogrupo A são caracterizadas por um alto coeficiente de incidência e na região do Subsaara africano, conhecida como o cinturão da meningite, têm apresentado caráter cíclico, ocorrendo a cada 10 anos.[1,22] Nessa região, a doença meningocócica, causada pelo sorogrupo A ocorre, de forma endêmica, com índices

em torno de 10 a 20/100.000 habitantes/ano, e com picos epidêmicos nos quais a taxa de incidência pode atingir até 1.000/100.000 habitantes/ano.[10]

As epidemias causadas pelos sorogrupos B e C apresentam taxas moderadas de incidência e as causadas pelo sorogrupo B instalam-se mais lentamente que as causadas pelo sorogrupo C, tendendo a permanecer em níveis acima do normal por várias décadas.[23,24] Embora a quase totalidade dos relatos dos surtos e epidemias esteja associada aos sorogrupos A, B e C, em 2000 houve a disseminação global de uma cepa sorogrupo W135, vinculada ao evento islâmico de peregrinação à Meca (*Hajj*).[3] Outra mudança na epidemiologia da doença foi observada nos EUA, durante a década de 1990, com um substancial aumento da incidência causada pelo sorogrupo Y em várias áreas do país. Convém salientar que a incidência da infecção meningocócica pelo sorogrupo Y nos EUA é relativamente alta, porém, na Europa, esse sorogrupo acomete quase exclusivamente pacientes com deficiência de complemento terminal.[1,25]

As cepas dos sorogrupos B e C causam a maioria das infecções meningocócicas nos países industrializados. Nos últimos 30 anos, nesses países, a incidência da doença meningocócica variou de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes; enquanto, em alguns países em desenvolvimento, essa incidência esteve entre 10 e 25 casos por 100.000 habitantes. Vale ressaltar que esses dados refletem diferenças nas propriedades das cepas patogênicas e de condições socioeconômicas, climáticas e ambientais.[1]

Vários métodos de tipagem, fenotípicos e genotípicos têm sido descritos como instrumentos importantes na monitoramento e entendimento da epidemiologia da doença, assim como no estudo da microevolução dessa população bacteriana.

O entendimento da epidemiologia da doença meningocócica está intimamente relacionado com o entendimento da biologia da população bacteriana. Estudos demonstraram que a população do meningococo é especialmente interessante por ser naturalmente competente para o evento de troca genética horizontal.[26–31]

Considerando-se a epidemiologia global da doença meningocócica, verifica-se que um número limitado de clones tem sido causador de epidemias e hiperendemias, sendo eles, os complexos clonais ET-5, ET-37, grupo A4, linhagem III e subgrupos I e III.[23]

A partir do final da década de 1960, epidemias de doença meningocócica se difundiram globalmente. As maiores epidemias, causadas pelos clones pertencentes aos subgrupos I e III e associadas ao sorogrupo A, foram originárias do norte da China e se disseminaram para vários países. Em 1987, 7.000 casos de doença meningocócica pelo sorogrupo A ocorreram durante uma peregrinação anual a Meca (*Hajj*).[32] Naquela ocasião, o subgrupo III foi introduzido no continente africano, juntamente com o retorno dos peregrinos à África, provocando graves epidemias dentro e fora do tradicional cinturão da meningite.[32–34] A doença meningocócica causada por esse subgrupo associado ao evento de peregrinação a Meca também foi relatada nos EUA, França e Inglaterra, mas sem causar epidemias.[35]

Na maioria dos países industrializados, cepas pertencentes ao sorogrupo B têm apresentado maior prevalência nos últimos anos. Na Europa Ocidental (Noruega, Islândia, Reino Unido e Holanda), infecções meningocócicas hiperendêmicas com taxas de incidência de 4 a 50/100.000/habitantes/ano têm sido registradas desde a metade da década de 1970. Estas cepas pertencentes ao complexo clonal ET-5 (tipo eletroforético 5), na sua grande maioria, circulam na população com uma baixa transmissibilidade, porém com alto grau de virulência.

Na década de 1980, é interessante assinalar o registro de cepas pertencentes ao sorogrupo B associadas ao complexo clonal ET-5 na China, no Japão, na Tailândia, na Espanha, em Cuba, no Chile, no Brasil e, na década seguinte, na Austrália, em Israel, no Norte da África e nos EUA.[1]

O complexo ET-37 engloba clones relacionados geneticamente entre si, com a peculiaridade de expressarem a proteína de classe 2 (geralmente caracterizada como sorotipo 2a), embora estejam associados a sorogrupos diversos como B, C, W135 e Y. No início da década de 1970, foi responsável por uma epidemia, causada por cepas sorogrupo C, que se alastrou pelo Brasil. No fim da década de 1970, causou epidemia na África do Sul, sendo representado por cepas do sorogrupo B,[36,37] assim como casos de meningite na China.[23] Na década de 1980, a maioria das cepas do sorogrupo C isoladas nos EUA, Europa e em alguns países africanos pertencia ao complexo ET-37.37. Na África, esse complexo esteve associado aos sorogrupos Y e W135.[38] Em 1990, o aumento da incidência do número de casos de doença meningocócica pelo sorogrupo C no Canadá esteve associado ao complexo ET-37 e, nesse país, o clone apresentou uma variação genética, sendo estabelecido um novo tipo eletroforético correspondente ao perfil dessas cepas, designado ET-15, considerado um clone do complexo ET-37.

Recentemente, em 2000, o complexo ET-37 foi responsável por surtos associados a uma peregrinação a Meca (*Hajj*). Nesses surtos, a cepa pertence ao fenótipo W135:2a:P1.5,2.[39]

Outrossim, o mecanismo pelo qual algumas cepas potencialmente patogênicas causam epidemias somente em determinadas regiões permanece desconhecido. Este fato sugere que a ocorrência de doença meningocócica invasiva não é determinada somente pela introdução de uma nova cepa bacteriana virulenta, mas também por outros fatores que favoreçam sua transmissão e pela suscetibilidade da população.[1]

Em 1842, surgiu a primeira epidemia de meningite cerebroespinal epidêmica no Brasil. O surto aconteceu entre os aquartelados da Praia Vermelha no Rio de Janeiro, contando com cerca de 20 casos.[40]

Em fevereiro de 1906, os primeiros casos em São Paulo foram confirmados laboratorialmente por Adolfo Lutz. Imigrantes europeus recém-chegados, no período pós-guerra, trouxeram a doença para a cidade de São Paulo. Assim, o primeiro caso em um brasileiro nato ocorreu em 1911, no bairro de Santa Cecília, no município de São Paulo. De 1906 até 2003, São Paulo passou por quatro epidemias de meningite.[40]

Entre 1906 e 1911, os tratamentos disponíveis eram basicamente sintomáticos. Consistiam de fricções pelo corpo, utilizava-se o iodureto de potássio VO e administravam-se banhos quentes com a aplicação simultânea de compressas de gelo na cabeça dos pacientes. Apenas em 1912 foi introduzida a soroterapia.[40]

No Brasil, entre 1994 e 2003, o coeficiente médio de incidência da doença meningocócica foi de 3,28/100.000 habitantes; e a letalidade média no período correspondeu a 19,4%;[41] dados do Sistema Nacional de Agravos Notificáveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SINAN/SVS/MS) estão demonstrados na Figura 348.1.

Nos últimos 10 anos, a doença meningocócica no Estado de São Paulo apresentou uma taxa média de incidência de 4,59/100.000 habitantes. A partir de 2001, os valores situam-se entre 3,2 e 2,6/100.000 habitantes. A letalidade oscilou entre 17 e 20%, conforme indicado na Figura 348.2.[41]

O maior risco de adoecimento situou-se em crianças menores de 4 anos de idade, com as seguintes variações nas taxas de incidência nos últimos 10 anos: de 56,2 para 29/100.000 habitantes (< 1 ano) e de 23,26 para 11,42/100.000 habitantes (1 a 4 anos). Cumpre assinalar que 50% dos casos de doença meningocócica no Estado ocorre nos primeiros 4 anos de vida. A partir dessa faixa etária, as taxas de ataque diminuem acentuadamente (Figura 348.3).[41]

No presente, o percentual de sorogrupagem de cepas de *N. meningitidis* no Estado de São Paulo é de 41%. A partir de 2003, observou-se uma inversão de predominância entre os sorogrupos C e B, com uma variação positiva para o sorogrupo C em relação ao sorogrupo B. Apesar do aumento na proporção do sorogrupo C, não foi observado um aumento na incidência dos casos de doença meningocócica no decorrer desses últimos anos (Figura 348.4).[41]

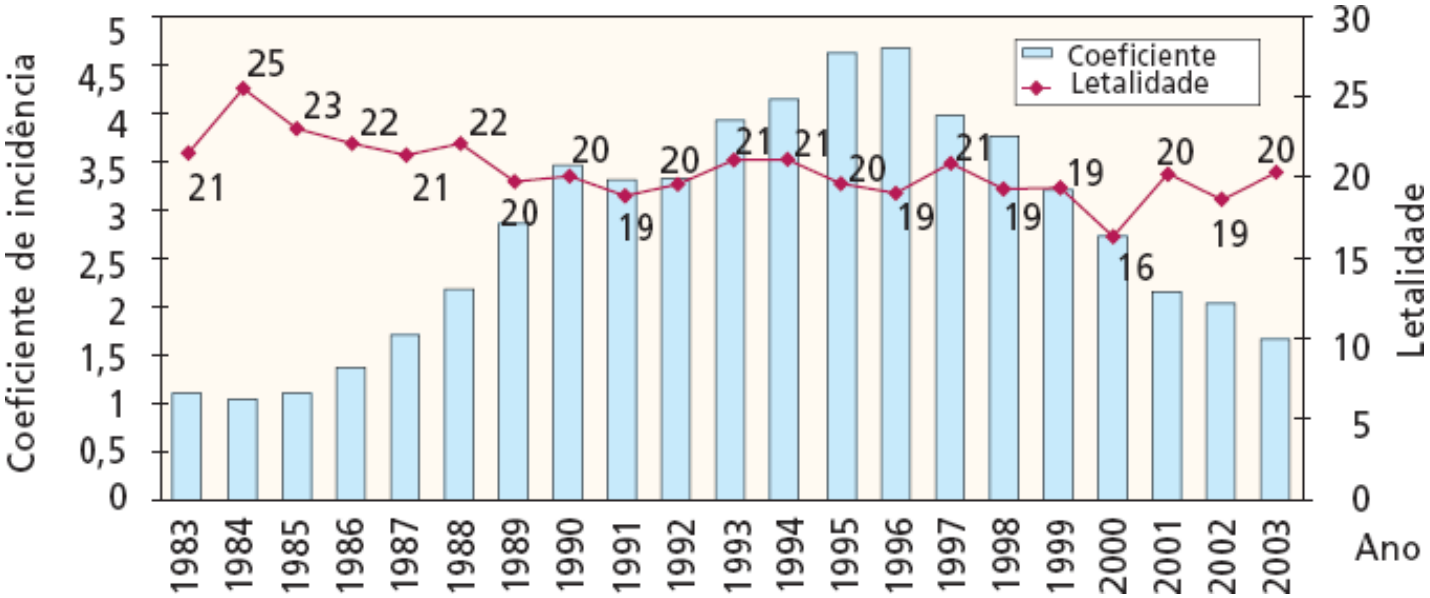

Figura 348.1 Doença meningocócica: incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade.[42]

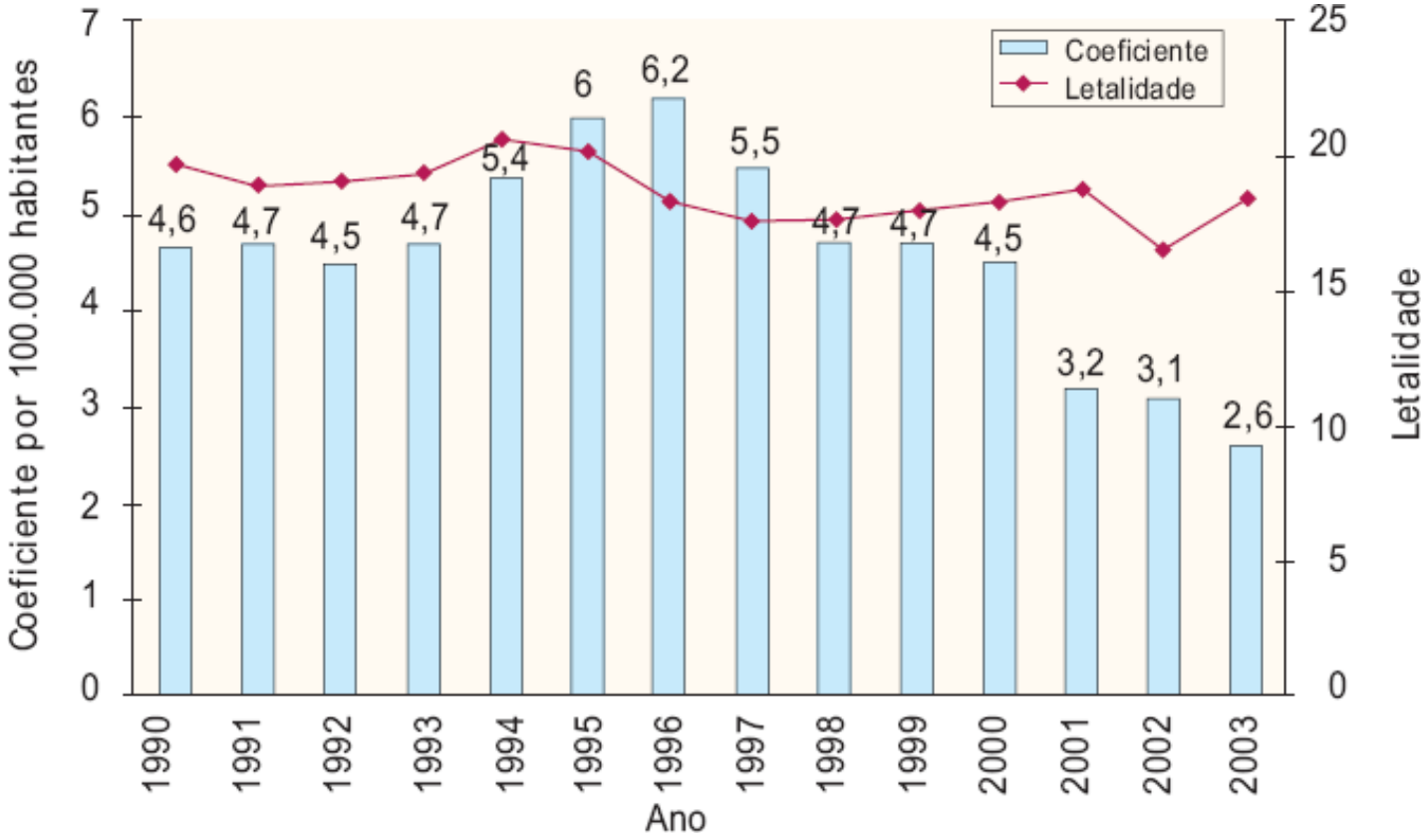

Figura 348.2 Doença meningocócica: incidência e letalidade.[43.]

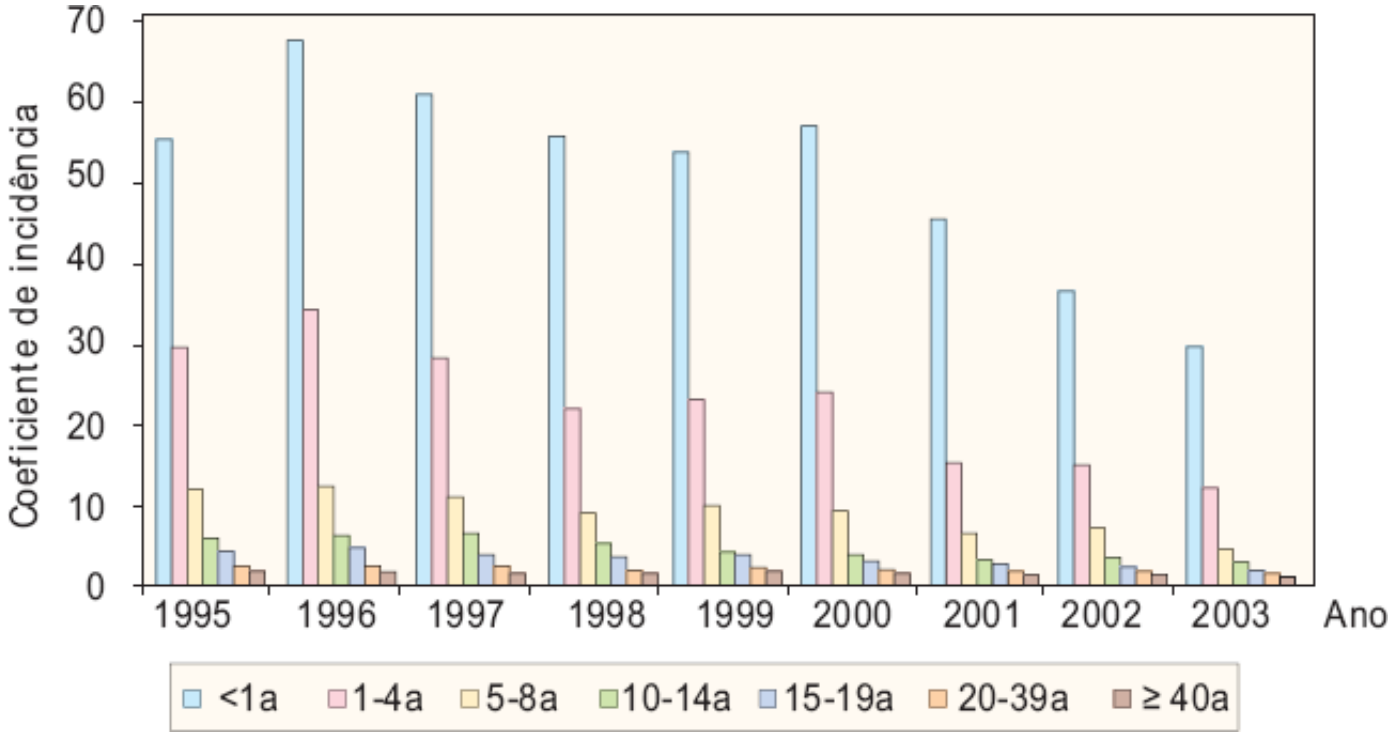

Figura 348.3 Doença meningocócica: coeficientes de incidência (por 100.000 habitantes) segundo faixa etária.[44.]

A distribuição da taxa de incidência da doença meningocócica, segundo sorogrupo e faixa etária, demonstra um predomínio do sorogrupo B nas faixas de inferiores a 1 ano, 1 a 4 anos e 5 a 9 anos; porém, sem diferenças significativas nas demais faixas etárias.

A letalidade pelo sorogrupo B é significativamente mais expressiva quando comparada à do sorogrupo C.

Suscetibilidade e imunidade

O período de incubação da doença meningocócica varia, em geral, de 1 a 10 dias, com média de 3 a 5 dias.[19,20]

Apesar da gravidade da doença meningocócica, o meningococo é essencialmente um comensal humano, e a

grande maioria das infecções resulta apenas em colonização da nasofaringe.[1,2,13,18,19,45] A transmissão do meningococo ocorre por meio de contato direto com gotículas respiratórias de portadores.[1,11,18–21] A sobrevida das bactérias nessas gotículas é influenciada por condições climáticas, tais como temperatura e umidade.[1] A saliva é inibitória do crescimento do meningococo e a transmissão por fômites é considerada insignificante.[19]

Grande parte das pessoas tem contato com *Neisseria meningitidis* em alguma época de sua vida.[1,2,13,18,46] A prevalência de portadores desse agente entre adultos, em qualquer tempo, varia de 5 a 10%, podendo aumentar para 50% ou mais, em alguns grupos, tais como em acampamentos militares. Taxas maiores de portadores têm sido também observadas em fumantes e aglomerações domiciliares.[19]

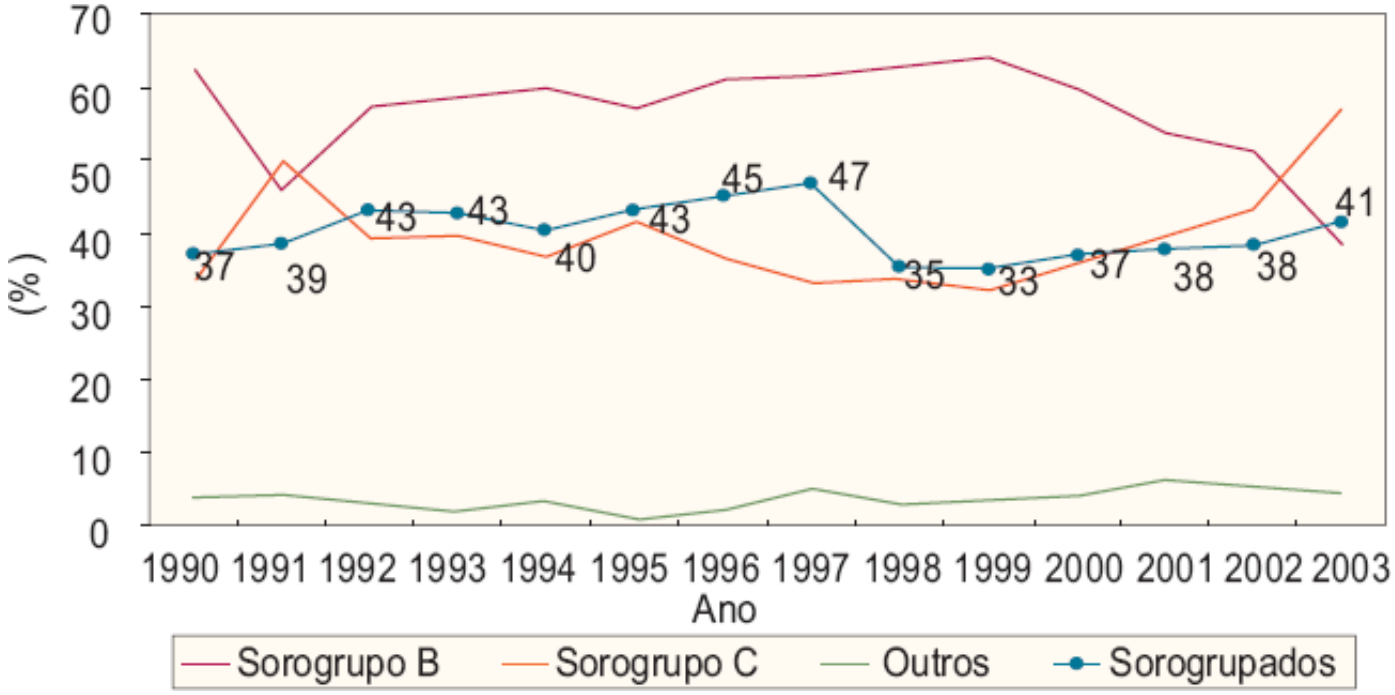

Figura 348.4 Doença meningocócica: distribuição e percentual por sorogrupo.[43.]

A duração do estado de portador pode variar de semanas a meses.[18] Algumas pessoas podem albergar meningococos na nasofaringe por muitos meses ou anos sem nunca desenvolver a doença invasiva, estabelecendo-se assim um processo em que ocorre um vínculo equilibrado entre a bactéria e o sistema imune do hospedeiro, evento que, em geral, promove a imunização natural.[1,5,18,46] A duração média de portadores em situações nas quais a prevalência é estável tem sido estimada em 21 meses.[19]

Estudos clássicos demonstraram que o risco para o desenvolvimento da doença meningocócica está relacionado com a idade, com o estado de portador e a imunidade naturalmente adquirida ao meningococo.[1,18] A incidência da doença é baixa em crianças no primeiro mês de vida pelo fato de estarem protegidas por anticorpos maternos transplacentários. Como essa proteção vai diminuindo pela queda dos anticorpos maternos, o risco de doença meningocócica aumenta, com uma maior incidência na faixa de 6 a 24 meses de idade.[1,11]

Com a exposição gradual a bactérias com similaridades estrutural e imunológica ao meningococo, como, por exemplo, a *N. lactamica* que frequentemente coloniza a nasofaringe de crianças, *E. coli* K1 e K92, que fazem parte da flora entérica, e ao próprio meningococo, as crianças vão desenvolvendo uma imunidade natural e, por conseguinte, a incidência da doença diminui com o aumento da faixa etária.[1,11,18,19] Adolescentes e adultos jovens possuem a mais alta taxa de colonização por meningococos. Na fase adulta, 65 a 85% dos indivíduos apresentam anticorpos contra o meningococo e, consequentemente, permanecem sob baixo risco de contrair a doença. A diminuição da imunidade natural com o aumento da idade pode contribuir para o aumento das taxas de doença observadas em indivíduos com 65 anos ou mais.[18]

Em três estudos transversais, realizados na Noruega e no Reino Unido, a taxa de portadores aumentou com a idade para até 24 a 37% nos indivíduos entre 15 e 24 anos; e decresceu para menos que 10% nas idades mais avançadas. Uma pesquisa realizada na Inglaterra, em 1987, encontrou taxas de portadores variando de 2% em crianças abaixo de 5 anos a um pico de 25% na faixa etária de 15 a 19 anos.[1]

Já foi demonstrado, experimentalmente, que os antígenos da cápsula polissacarídica do meningococo induzem a

produção de anticorpos para proteção específica. A colonização pelo meningococo é, portanto, um evento imunizante, o que não significa, todavia, o desenvolvimento de imunidade eficaz permanente.[11]

A imunidade sistêmica após a invasão da corrente circulatória pela bactéria é mediada por anticorpos séricos que, juntamente com o complemento, induzem a uma atividade bactericida.

Essa imunidade em geral se desenvolve dentro de 14 dias após a infecção pelo meningococo, e indivíduos que se recuperam de uma infecção invasiva, de maneira geral, permanecem protegidos da doença por toda a vida.[11,18] As comprovações sobre a participação dos anticorpos na proteção contra a doença meningocócica vieram de estudos iniciais de Goldschneider *et al.*, na década de 1960, que demonstraram haver uma relação inversa entre os níveis de imunoglobulina (Ig) G sérica e a incidência de doença invasiva, realçando a importância do papel protetor dessa imunoglobulina.[45]

Patogênese

Fatores de risco para a doença meningocócica

As razões pelas quais algumas pessoas desenvolvem a doença invasiva, enquanto outras não o fazem são pouco compreendidas, sendo foco de muitas pesquisas.[1,46]

Apenas uma pequena proporção de cepas é responsável pela maioria dos casos de doença invasiva.[19] A doença meningocócica ocorre nas raras ocasiões em que as bactérias, que colonizam o tecido da mucosa nasofaríngea, penetram no mesmo e invadem a corrente sanguínea. A presença de meningococos na corrente sanguínea pode levar à invasão do líquido cefalorraquidiano (LCR) e das meninges, resultando em meningite; e à liberação de endotoxinas altamente ativas na corrente sanguínea, causando septicemia fulminante. Essas síndromes infecciosas normalmente se desenvolvem dentro de poucas horas após a invasão da corrente sanguínea.[2]

As condições facilitadoras para a doença meningocócica podem ser categorizadas em:

- Características do microrganismo que promovem virulência
- Fatores do hospedeiro que facilitam a colonização, invasão e sobrevivência dos meningococos na corrente sanguínea
- Condições ambientais que facilitam a exposição ao meningococo.[1,18,19]

Características do agente

Os fatores determinantes da virulência do meningococo englobam polissacarídios capsulares, adesinas, fatores de aquisição de nutrientes e a habilidade de liberar vesículas de membrana externa contendo endotoxina (lipopolissacarídio [LPS]), um dos seus principais fatores de virulência.[18]

Outro importante fator de virulência são os *pili*, apêndices filamentosos compostos por proteínas glicosiladas, ancorados na membrana externa da bactéria que permitem sua ligação a receptores nas células epiteliais específicas da mucosa e, subsequentemente, a colonização das superfícies mucosas da nasofaringe.[11,14]

Após essa primeira ligação, inicia-se um processo mais íntimo de adesão e invasão do epitélio, mediado pela associação de proteínas da membrana externa com receptores nas células e fagócitos. Os meningococos atravessam o epitélio da mucosa da nasofaringe, atingindo o tecido subepitelial via vacúolos, resultantes de endocitose.[1,14]

Uma vez na corrente sanguínea, o meningococo deve evitar sua fagocitose pelos leucócitos polimorfonucleares e células reticuloendoteliais, além da lise por complemento e anticorpos específicos.[11,14] O fator de virulência essencial para a sobrevida dos meningococos na corrente sanguínea é a cápsula polissacarídica, que os protege contra a bacteriólise mediada por complemento e contra a fagocitose por neutrófilos, células de Kupffer e macrófagos esplênicos.[1]

Características do hospedeiro

A colonização atinge a superfície externa das células da mucosa intra ou subepitelial, assim, danos no epitélio ciliado da nasofaringe podem ser o primeiro passo para facilitar a colonização. Muitos fatores alteram a integridade da superfície da mucosa ou influenciam a imunidade local e/ou sistêmica do indivíduo, tais como o tabagismo ativo ou passivo e infecções virais recentes do trato respiratório superior.[1,17] Meningococos são aptos à fixação e

penetração na mucosa nasofaríngea danificada por outros patógenos ou por tabagismo.[1,17,18,46,47] As infecções respiratórias contribuem também para a disseminação da doença por aumentarem a transmissão mecânica de meningococos por meio de espirros e tosse.[1]

Outros fatores de risco relacionados com a defesa do hospedeiro se correlacionam com: idade, doenças crônicas e imunodeficiências raras. A imunidade natural é adquirida com a idade e a relação inversa entre a idade e suscetibilidade explica as altas taxas de doença meningocócica entre crianças com menos de 2 anos.[18]

A defesa do hospedeiro após a invasão meningocócica é determinada por respostas imunes humoral e celular. Como a produção de anticorpos específicos leva pelo menos 1 semana após a colonização, a defesa inicial depende, primariamente, de elementos da resposta inata, cujas bases são a bacteriólise e opsonização mediadas por complemento.[1]

Doenças crônicas subjacentes podem reduzir a defesa imune humoral. Distúrbios raros do sistema imune, tais como deficiência na fração C3 do complemento ou nas frações terminais C5 a C9 levam a maior suscetibilidade às infecções meningocócicas, aumentando a chance para a doença invasiva em até seis vezes e favorecendo a ocorrência de episódios repetidos.[1,48] A deficiência de properdina ou asplenia também favorece a proliferação de meningococos na corrente sanguínea.[1,4,18,20] Entretanto, como essas condições são raras, pessoas com esses fatores de risco conhecidos correspondem apenas a uma pequena fração dos casos de doença meningocócica.[18] A relevância de defeitos da imunidade celular é menos estabelecida. O uso de drogas imunossupressoras ou a presença de doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso, são fatores de risco para a doença invasiva. A soropositividade para vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) não é um fator de risco bem definido.[1]

Evidências cada vez mais convincentes têm apontado a importância da influência genética na suscetibilidade para as doenças infecciosas. Foi demonstrado, por vários autores, que indivíduos, entre os quais, o pai ou mãe biológicos, morreram de uma infecção antes dos 50 anos, têm uma chance cinco vezes maior de morrer por uma causa infecciosa que indivíduos sem essa condição.[17]

Em geral, fatores genéticos do hospedeiro englobam mutações genéticas, resultando em ausência ou deficiência de proteínas que o deixam predisposto à doença. Entretanto, mutações genéticas são muito raras, e têm envolvimento estimado em menos de 1% dos casos de doença meningocócica.

Polimorfismos genéticos, por sua vez, são variações genéticas estáveis, que ocorrem com bastante frequência na população geral. Em geral, eles têm efeitos menores na regulação ou na função proteica; no entanto, essas mudanças sutis podem ter importantes consequências para a suscetibilidade à doença. Tem sido demonstrado que alguns polimorfismos genéticos influenciam a gravidade do curso de uma doença, podendo então responder por altas taxas de mortalidade.[17]

Fatores genéticos do hospedeiro podem ser importantes em vários estágios das infecções meningocócicas, mas ainda se desconhece qual o perfil genético que favorece o desenvolvimento da doença. Possivelmente, os polimorfismos influenciam etapas importantes da colonização e invasão pelos meningococos, o que possibilitaria a identificação de indivíduos sob alto risco. Tem sido descrito, por exemplo, que o polimorfismo genético do receptor Fc delta (Fc delta-RIIa), que se liga pobremente à IgG2, ocasiona a diminuição da opsonofagocitose, predispondo o indivíduo à doença meningocócica.[49] Algumas questões sobre a doença meningocócica poderão ser respondidas com o estudo desses polimorfismos.[17]

Fatores ambientais e socioeconômicos

Ao lado de fatores relacionados com o agente ou ao hospedeiro, algumas características ambientais e socioeconômicas também contribuem para a ocorrência da doença invasiva pelo meningococo.[46]

Aglomerações provavelmente facilitam a transmissão do meningococo por gotículas respiratórias. Determinadas condições de trabalho e as migrações facilitam a circulação de cepas virulentas dentro de um país ou entre países. Existem vários relatos de casos importados da doença após eventos, reunindo um grande número de pessoas de diferentes países e aqui podem ser citados casos importados de doença meningocócica pelo sorogrupo A em Moscou, no ano de 1996, e no Canadá, em 1997, após um torneio de futebol na Bélgica, onde ocorria um surto da doença. As grandes peregrinações também têm um papel importante na disseminação da doença. O surto da doença pelo sorogrupo A ocorrido em Meca em 1987 causou mais casos entre os peregrinos originários de outras partes da

Ásia, América do Norte e Europa do que entre a população da Arábia Saudita.[50] Mais recentemente, em 2000, houve a disseminação global de uma cepa do sorogrupo W135, também associada ao evento islâmico de peregrinação a Meca (*Hajj*).[51]

Kriz *et al.* realizaram estudo de caso-controle para estimar fatores de risco ambientais para o desenvolvimento de doença meningocócica invasiva em crianças e encontraram, como fatores de risco principais, o tabagismo materno (*odds ratio* [OR] ajustado para fatores socioeconômicos = 3,5; índice de confiança [IC] 95% = 1,4 a 8,7) e tabagismo paterno (OR ajustado para fatores socioeconômicos = 3,2; IC 95% = 1,5 a 6,9). O risco de doença esteve inversamente relacionado com a educação materna; e menos fortemente, às condições socioeconômicas, educação paterna, aglomerações e o número de irmãos, mas essas associações foram minimizadas ou eliminadas em modelos multivariados.[46]

Fisiopatologia

Durante os últimos anos, aprendeu-se muito a respeito da fisiopatologia das meningites bacterianas.[14]

A septicemia meningocócica fulminante é caracterizada por choque e coagulação intravascular disseminada (CIVD); eventos estes que estão inter-relacionados. Trombose microvascular leva a hipoperfusão e choque; e o choque induz a dano endotelial e CIVD. Assim, o choque é tanto a causa quanto o efeito da CIVD.[1,17]

A endotoxina bacteriana é liberada na forma de estruturas vesiculares, as quais podem, durante a doença invasiva, ser visualizadas no plasma ou LCR por microscopia eletrônica. A liberação de endotoxinas é um fator de virulência dependente da cepa do meningococo. Já foi demonstrado que cepas isoladas de pacientes com choque séptico liberam mais endotoxinas do que cepas isoladas de pacientes com meningococcemia benigna crônica.[1,52]

A produção de citocinas induzidas por endotoxinas difere entre os indivíduos. Tal característica, determinada geneticamente, é denominada *responsividade à endotoxina*. Pacientes que desenvolvem sepse grave são altamente responsivos à endotoxina; isto é, são particularmente propensos a produzir altas quantidades de citocinas pró-inflamatórias.[1]

Os mecanismos responsáveis pela predisposição à invasão das meninges pelo meningococo e sua passagem através da barreira hematencefálica (BHE) são pouco compreendidos. Uma vez no espaço subaracnoide, onde as principais defesas humorais e celulares do hospedeiro estão ausentes, os meningococos se proliferam em abundância. A subsequente liberação de endotoxinas desencadeia a ativação de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), interleucinas (IL), óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) e fatores ativadores de plaquetas (PAF, *platelet activating factor*), além de citocinas anti-inflamatórias. O TNF e a IL-1 melhoram a permeabilidade da BHE e promovem o afluxo de neutrófilos, com a liberação subsequente de seus produtos, contribuindo para o desenvolvimento da meningite clinicamente manifesta. Os antibióticos não detêm o processo inflamatório meníngeo imediatamente. Alguns estudos demonstram até mesmo uma piora transitória da inflamação após a administração de antibióticos, possivelmente em razão de aumento da liberação de toxinas. Esses achados diferem daqueles da sepse meningocócica, em que a liberação de endotoxina induzida por antibióticos não foi observada. Essa diferença é explicada pelo fato de que o *clearance* de endotoxina e/ou a regulação da produção de citocinas no LCR difere daquela do compartimento sanguíneo. A taxa de algumas citocinas no LCR de pacientes com meningite meningocócica difere daquela no plasma de paciente com sepse meningocócica fulminante. Essa falta de similaridade pode ser explicada por um comportamento cinético diferenciado desses mediadores, uma fonte celular distinta ou interação diferente com outros sistemas mediadores.[1]

Independentemente do curso clínico da doença, as concentrações de todas as citocinas e outros mediadores envolvidos na gênese do choque que se encontram aumentados no plasma, declinam rapidamente após o início da terapia antimicrobiana, sugerindo um *clearance* eficiente. O sistema de complemento é o único sistema mediador que demonstra uma ativação contínua durante as primeiras 12 a 24 h, apesar do início da antibioticoterapia; o que sustenta a hipótese de que a deterioração clínica é às vezes observada após o início do tratamento.[1]

Fisiopatologia do choque

O choque na doença meningocócica é causado por extravasamento capilar, tônus vascular inadequado, presença de microtrombos intravasculares e disfunção miocárdica, ativados pela presença da endotoxina meningocócica. No

estágio precoce da doença, o grau de ativação de complemento se correlaciona com a gravidade do choque.[17]

Citocinas são mediadores essenciais na resposta imune do hospedeiro, entretanto, altas concentrações de citocina se correlacionam à gravidade do choque.[52,53]

Nas septicemias por Gram-negativos, uma liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias ativadas por lipopolissacarídios induz a reações sistêmicas em cascata associadas a deterioração clínica, falência de múltiplos órgãos e óbito.[53]

Já foi observado que os níveis de TNF no soro se correlacionam com a mortalidade. Padrões semelhantes também foram relatados para outras citocinas, tais como IL-1b, IL-6, IL-8, fator inibidor de leucemia, interferona-gama, fator estimulador de colônia de granulócitos, fator estimulador de colônia de monócitos e fator estimulador de colônia de granulócitos e monócitos. Igualmente, os níveis dos antagonistas das citocinas anti-inflamatórias IL-10, IL-12 e IL-1 estão aumentados.[1]

Estudos mais recentes sustentam a importância das citocinas pró-inflamatórias na defesa inicial contra o meningococo, cuja produção pelas células do sangue periférico é regulada também nos estágios precoces da doença invasiva.

A interleucina humana 10 (IL-10) é um peptídio produzido pelos linfócitos T auxiliares, linfócitos B, macrófagos e monócitos; em resposta a uma solicitação imunológica. Como a maioria das outras citocinas, a IL-10 exibe numerosos efeitos na regulação da resposta imune. Alguns estudos recentes têm dado ênfase aos efeitos supressores da IL-10 na síntese de citocinas pró-inflamatórias induzidas por produtos bacterianos no plasma de pacientes com septicemia e choque séptico. A IL-10 inibe a produção *in vitro* de TNF-alfa, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, interferona-gama e fator estimulador de colônia de granulócitos.[53]

Estudos recentes sugerem que uma falha na produção de TNF e aumento na produção do fator anti-inflamatório IL-10 se correlaciona com um pior prognóstico. Parentes de indivíduos que morreram de infecção meningocócica produzem menos TNF e mais IL-10 anti-inflamatória do que parentes de sobreviventes. Além disso, foi demonstrado que o plasma de pacientes com choque inibe atividades induzidas por citocinas e atividades pró-coagulantes da endotoxina. Da mesma forma, pacientes com septicemia grave por várias outras etiologias têm níveis menores de TNF e níveis maiores de IL-10. Essas observações sugerem que, no choque grave, apesar de um forte estado pró-inflamatório, as respostas anti-inflamatórias acabam sendo hiper-reguladoras. Já em outros estudos observacionais, foi encontrada uma notável associação entre níveis elevados de TNF no soro e óbito.[1]

Uma das características típicas da septicemia meningocócica fulminante é que a depressão miocárdica causada por trombose intravascular, vasculite e fatores circulantes de depressão miocárdica (TNF e IL-1) alcançam seu nível máximo dentro de poucas horas. Tal estado de depressão cardiovascular pode durar de 7 a 10 dias. O envolvimento do sistema condutor cardíaco pode levar a bradiarritmias, com aumento do risco de vida.[1]

Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada

Hemorragias cutâneas são a marca registrada da doença meningocócica invasiva. Microscopicamente, essas lesões são caracterizadas por dano endotelial e hemorragias em tomo dos microtrombos de pequenos vasos. As lesões são um reflexo da vasculite causada pela endotoxina e citocinas. Clinicamente, elas são a manifestação visual da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e coagulopatia de consumo. A CIVD é um fenômeno generalizado, que afeta todos os órgãos, e as adrenais são particularmente vulneráveis. Mesmo a hemorragia adrenal, diagnosticada *post-mortem* como síndrome de Waterhouse-Friderichsen, pode levar a uma insuficiência transitória dessa glândula. É interessante assinalar que os vasos intracerebrais são poupados durante a sepse meningocócica fulminante. Em infecções meningocócicas, CIVD grave está associada a pior prognóstico. A baixa concentração plasmática dos fatores VII, X, V e VIII e fibrinogênio, refletindo consumo grave por coagulopatia, também é outro sinal de mau prognóstico; assim como baixas concentrações de fatores anticoagulantes, antitrombina III, proteína C e proteína S. Da mesma forma, uma queda nos níveis de plasminogênio no estágio precoce da doença está associada a um curso mais grave.[1]

Aspectos clínicos

Em uma pequena proporção de portadores, os meningococos invadirão a mucosa e se proliferarão na corrente

sanguínea, causando doença invasiva em diferentes manifestações.[1,4,18] Apesar dos avanços obtidos na área do tratamento clínico desde a década de 1970, a taxa de letalidade para todas as infecções meningocócicas tem permanecido relativamente estável, entre 9 e 12%.[18]

O espectro da doença é altamente variável, podendo se manifestar como um resfriado comum, com febre transitória e bacteriemia, até meningite e/ou choque séptico fulminante, levando a óbito dentro de poucas horas após o início dos sintomas.[1,4,17,18,52] Em alguns pacientes, provavelmente naqueles com menor grau de bacteriemia, os meningococos são eliminados espontaneamente, deixando para trás a chamada meningococcemia transitória, caracterizada por um curto episódio febril semelhante a uma gripe.[1]

Quando a bacteriemia persiste, a doença se manifesta clinicamente. Nesses casos, a apresentação clínica final é determinada pelas propriedades da bactéria, tais como a liberação de endotoxinas, e pelas características do hospedeiro; isto é, seu estado imunológico e sua responsividade inflamatória à endotoxina, refletindo sua propensão para a produção de determinada quantidade de citocinas pró-inflamatórias.[1]

Com base na sequência de eventos fisiopatológicos, pacientes com doença meningocócica invasiva podem ser classificados em quatro grupos:

- Pacientes com meningococcemia e sem choque
- Pacientes apenas com meningite
- Pacientes com meningite e meningococcemia
- Pacientes com meningococcemia com choque, sem meningite.

Essa classificação se correlaciona, ainda, com a duração da doença antes da hospitalização, com a gravidade da doença, com o padrão de ativação de mediadores e com o prognóstico.

A bacteriemia sem choque séptico é evidenciada por infecção do trato respiratório superior ou exantema tipicamente viral. Após a recuperação e alta, frequentemente sem o uso de terapia antimicrobiana específica, os resultados da cultura sanguínea são positivos para *N. meningitidis*. Em geral, o nível sérico de bacteriemia nesses pacientes é baixo.[4]

Uma das notáveis características do meningococo é a sua tendência de invasão das meninges, observada em cerca de 50% das infecções invasivas por meningococos.[18] Pacientes com menor proliferação bacteriana na corrente sanguínea e menor liberação de citocinas tendem a apresentar meningite 18 a 36 h após a invasão bacteriana.[1]

Os sinais de meningite meningocócica são indistinguíveis daqueles causados por outras meningites agudas, como por *Streptococcus pneumoniae* ou outros patógenos meníngeos.[20] Na maioria dos pacientes com meningite, ocorre início abrupto de febre, cefaleia, rigidez de nuca, náuseas e vômitos; acompanhado de dor lombar ou dores musculares generalizadas. Em geral, se evidencia a presença de sinais meníngeos e o estado de consciência poderá variar amplamente, de alerta total até completa depressão do sistema nervoso central (SNC).[4,18] Em pacientes com manifestações meningoencefálicas ocorrerá um comprometimento importante do nível de consciência, além da diminuição dos reflexos tendíneos superficiais e profundos e presença de reflexos patológicos.[4]

Uma vez que o crânio não pode se expandir, o edema cerebral irá resultar em um aumento da pressão intracraniana, levando a prejuízo da perfusão cerebral. Algumas vezes ocorre herniação fatal do tronco cerebral. A taxa de 1 a 5% de mortalidade associada a meningite meningocócica é causada, quase exclusivamente, por essa complicação fatal. Na maioria desses casos, a necropsia demonstra a ocorrência não apenas de meningite, mas também de encefalite nas regiões adjacentes às meninges.[1]

Os problemas neurológicos encontrados na meningite meningocócica são diferentes daqueles vistos em outras formas de meningites purulentas. Já foi demonstrado que sinais neurológicos focais e convulsões são menos frequentes na meningite meningocócica do que em meningites causadas por *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*; mesmo que o nível de consciência seja semelhante nas três infecções. A evidência de irritação meníngea é comum, exceto em crianças muito jovens e em indivíduos idosos.[54]

As sequelas da doença meningocócica a longo prazo são pouco conhecidas, pois a maioria dos estudos utiliza a mortalidade como a principal medida de desfecho. Os estudos que enfocam sequelas consideram, fundamentalmente, os problemas físicos ou a perda da audição.[54]

Segundo alguns estudos, 8 a 20% dos sobreviventes sofrem de sequelas neurológicas tardias, tais como surdez neurossensorial, retardo mental, espasticidade e/ou convulsões ou simplesmente distúrbios de concentração.[1,13,18] A

incidência de sequelas neurológicas após meningite meningocócica é menor do que após meningite pneumocócica, talvez porque haja uma regressão mais precoce da inflamação subaracnóidea na primeira. Abscessos cerebrais geralmente não ocorrem após meningite meningocócica.

Fellick *et al.* realizaram um estudo de caso-controle, entre 1998 e 2000, em 115 pacientes com doença meningocócica prévia, retirados de uma coorte iniciada em 1988.[54] Os autores avaliaram a ocorrência de danos neurológicos a longo prazo. A maioria dos pacientes não apresentou déficits neurológicos graves; no entanto, quando foram aplicadas medidas diretas da função motora, habilidade cognitiva e comportamento, alterações significativas foram encontradas.

As diferenças entre a meningite e a sepse meningocócica fulminante são bastante evidentes clinicamente. Enquanto a meningite meningocócica tem uma taxa de mortalidade relativamente baixa, a sepse meningocócica é a mais devastadora forma de sepse, com uma alta taxa de mortalidade e sequelas.

Sinais clássicos de meningococcemia pura ou septicemia meningocócica ocorrem em 40% dos casos de doença invasiva. Essa forma de apresentação se inicia subitamente, com febre, mal-estar generalizado, fraqueza, hipotensão e *rash* petequial ou purpúrico, sem sinais de meningite.[1,4,18,20] O curso clínico, dentro de um quadro séptico, é seguido por instabilidade hemodinâmica, hipotensão e falência de múltiplos órgãos; levando, geralmente, a choque e óbito.[1,17,18,55]

Nesse tipo de manifestação da doença, ocorre intensa ativação de células inflamatórias, com liberação plasmática de citocinas e endotoxinas, além de coagulação intravascular disseminada. Como em outras modalidades de choque séptico, a coagulopatia e a trombose microvascular que se desenvolvem nessa forma de septicemia são particularmente graves.[1,18,52,56] A septicemia meningocócica fulminante é especialmente grave, estando associada a uma taxa de mortalidade entre 10 e 80%, a despeito da melhora do tratamento de suporte nas duas últimas décadas.[1,17,52,55] Essa ampla variação, observada nos estudos sobre mortalidade, pode ser explicada, em parte, por vieses de seleção; uma vez que centros de saúde terciários admitem mais pacientes graves, mas podem documentar melhores taxas de sobrevida, pois uma parcela dos pacientes que morrem o fará antes da chegada à unidade de terapia intensiva.

Na sepse meningocócica fulminante, a deterioração clínica é a regra, e metade dos pacientes morrerá até 24 h após os primeiros sintomas. Um terço dos pacientes com doença fatal morre até 6 h após a admissão hospitalar, e um terço morre entre 6 e 18 h após. A recuperação pode ser complicada por hemorragias, síndrome da angústia respiratória aguda, anúria e falência de múltiplos órgãos. Além disso, entre 10 e 20% dos sobreviventes sofrem de sequelas incapacitantes, causadas por trombose de grandes vasos; levando à necrose de pele e amputação de dedos, ou até de membros. Necrose muscular resulta em mioglobinúria, que pode desencadear insuficiência renal após 2 ou 3 dias; e isquemia óssea pode levar à osteonecrose.[1–3,15,18,56]

Os pacientes com sepse meningocócica poderão ter características consistentes com disfunção adrenal, apresentando, frequentemente, hipotensão, baixa perfusão, oligúria em decorrência de perda de volume circulante intravascular e rebaixamento da função cardíaca. A histopatologia da glândula adrenal *post-mortem* revela uma gama de anormalidades, desde hemorragia leve ou formação de trombos até a degeneração das células adrenocorticais decorrente de hemorragias maciças bilaterais.[57]

Stella-Silva *et al.* realizaram uma revisão de necropsias, em uma série de casos de doença meningocócica, em Hospital Universitário do Rio de Janeiro, entre 1971 e 1996.[58] Os autores compararam os resultados de dados clínicos e laboratoriais de acordo com uma reclassificação das formas clínicas e as causas de morte correspondentes. Foi demonstrada uma correlação significativa entre os diagnósticos clínicos e patológicos ($p <$ 0,0001). Hemorragia suprarrenal e choque estiveram altamente correlacionados. A síndrome de Waterhouse-Friderichsen, classicamente atribuída à hemorragia adrenal bilateral, esteve presente na meningococcemia fulminante com grande frequência.[11,59]

Os problemas miocárdicos associados a essa infecção têm sido enfatizados por muitos autores, com evidência de falência miocárdica manifestada pelo ritmo de galope, insuficiência cardíaca congestiva com edema pulmonar e pressão venosa central alta, associados a perfusão periférica deficitária.[4,58] Estudos *post-mortem* têm indicado que a miocardite com vários graus de gravidade incide em mais da metade dos pacientes que morrem por doença meningocócica. Estudos mais recentes também têm demonstrado uma disfunção miocárdica em crianças com meningococcemia aguda, sendo este um sinal de pior prognóstico.[4]

Lesões petequiais são um precursor comum da infecção meningocócica; mas, ocasionalmente, se o paciente não

estiver completamente despido quando examinado, ou for negligenciado o exame de superfícies mucosas, como a conjuntiva palpebral, importantes lesões podem passar despercebidas pelo examinador. O *rash* petequial se manifesta por lesões discretas de 1 a 2 mm de diâmetro, principalmente no tronco e membros inferiores. Essas lesões petequiais podem coalescer em forma de lesões maiores com aparência de equimoses, que são geralmente secundárias a hemorragias subcutâneas. As petéquias se correlacionam com o grau de trombocitopenia e são clinicamente importantes como preditoras de evolução para complicações hemorrágicas secundárias à CIVD.[4]

Wells *et al.* realizaram um estudo, durante 1 ano, em 233 crianças de até 15 anos de idade que se apresentaram com um *rash* típico de doença meningocócica, com o objetivo de avaliar as características clínicas e laboratoriais à admissão, que seriam preditoras do diagnóstico dessa doença.[59] O *rash* petequial foi um importante marcador de infecção meningocócica, principalmente nos pacientes com púrpura, retardo no enchimento capilar ou hipotensão. Quando o *rash* se restringia à distribuição da veia cava superior, a doença meningocócica era um evento improvável. Uma proteína C reativa normal foi uma evidência contra a infecção meningocócica. A ausência de febre no momento da avaliação inicial não excluiu doença meningocócica.

Variações das manifestações clínicas podem ocorrer durante o curso da doença. A ampla diversidade da expressão clínica requer alta suspeição e observação criteriosa de indícios da doença, particularmente em um contexto endêmico. Frequentemente, febre e vômitos são os únicos sintomas em crianças menores.[4]

Manifestações menos frequentes da doença meningocócica

Eventualmente, outras infecções focais primárias pela *N. meningitidis* podem ocorrer; como artrites, pericardites, pneumonias, anexites, doença inflamatória pélvica, uretrites, celulites, conjuntivites e endoftalmites.[1,4,11,18,20]

A infecção meningocócica de vias respiratórias superiores ou inferiores, genitais e ânus diferem claramente de doença invasiva, uma vez que se desenvolvem sem bacteriemia precedente. No entanto, a vigilância ainda é necessária, uma vez que essas infecções podem preceder a doença invasiva ou levar a casos secundários.[1]

Pericardites e artrites têm sido associadas à *N. meningitidis* do sorogrupo C. As formas piogênicas dessas manifestações devem ser diferenciadas daquelas mediadas por imunocomplexos. Estas últimas são frequentemente acompanhadas de *rash* e recrudescência da febre, ocorrendo em 10 a 20% dos pacientes entre o quarto e décimo dias durante a fase de convalescença da doença meningocócica. Em geral, como essas manifestações são causadas por deposição de imunocomplexos, tendem a regredir espontaneamente, com terapia apenas sintomática. No entanto, a pericardite por deposição de imunocomplexos pode causar volumoso tamponamento cardíaco, o que pode levar a importante deterioração hemodinâmica durante a fase de recuperação da doença meningocócica.[1]

A pneumonia meningocócica foi reconhecida há mais de 80 anos, ocorrendo em aproximadamente 6% dos casos de doença invasiva, principalmente em pacientes idosos ou imunocomprometidos. Em um estudo etiológico de pneumonias adquiridas na comunidade da Finlândia, a *N. meningitidis* foi implicada como agente etiológico em 6 de 162 casos. O diagnóstico em geral é difícil, porque clinicamente não há nada que diferencie essa pneumonia de outras causas nosocomiais e a doença responde às terapias antimicrobianas padronizadas. A incidência de septicemia associada a esse tipo de infecção meningocócica parece ser baixa e a letalidade, em geral, é menor que 10%.[1,4,18]

Disfunções de nervos cranianos, particularmente do VI, VII e VIII pares, assim como a síndrome do cone medular podem ser encontradas concomitantemente à avaliação inicial do paciente ou mais tarde, na fase de convalescença da doença.[1]

O meningococo tem sido isolado da uretra, podendo causar uretrite.[4,13] Uma associação entre sexo orogenital e infecção uretral pelo microrganismo já foi sugerida. Em uma população de homossexuais masculinos, o organismo foi isolado da orofaringe (93% dos isolados), reto (6%) e uretra (1%).[4]

Um pequeno grupo de pacientes, possivelmente menos de 1%, composto principalmente de adultos, pode se apresentar com um ou mais episódios de picos febris, artralgia, artrite e *rash* recorrente. Essa síndrome é chamada de meningococcemia crônica benigna.[1,20,60] Não é bem compreendido como esses pacientes toleram a bactéria potencialmente letal por várias semanas em sua corrente sanguínea.[1] Meningococcemia crônica pode ser confundida com febre reumática, endocardite bacteriana, infecção gonocócica disseminada, mononucleose infecciosa e vasculite.[61]

A distribuição e o aspecto das lesões cutâneas são idênticos àqueles vistos na gonococcemia crônica, com a qual pode ser confundida. A meningococcemia crônica tem sido associada à deficiência de diversos fatores do complemento.[4] O diagnóstico pode ser confirmado mediante cultura sanguínea positiva colhida durante os episódios febris.[61]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

O diagnóstico precoce da meningococcemia é extremamente difícil e requer um alto grau de suspeição. Doença meningocócica aguda, em particular a sepse meningocócica fulminante, pode ser fatal dentro de poucas horas. Por isso, o diagnóstico precoce e o reconhecimento imediato de uma deterioração iminente é fundamental.[62,63]

Tipicamente, uma criança completamente saudável se apresenta com mialgia de início súbito, calafrios, diminuição de apetite, vômitos, letargia, irritabilidade e febre.[6] Após 4 a 6 h, pode haver uma melhora clínica transitória. Nesse estágio precoce, os sinais e sintomas estão ausentes ou são inespecíficos; pode não haver rigidez de nuca e as manifestações de pele podem se assemelhar a um *rash* viral. Relatos comuns de pacientes que são dispensados para casa nesse estado ilustram a armadilha diagnóstica da doença.

Os sinais e sintomas precoces ocorrem tanto na meningite meningocócica quanto na sepse meningocócica fulminante, uma vez que ambos são contemplados pelos sintomas precoces decorrentes da entrada súbita dos meningococos na corrente sanguínea. No entanto, na meningite meningocócica o curso é mais insidioso, com as lesões características, aparecendo apenas 12 a 18 h após os primeiros sintomas da doença, e em 20% dos pacientes, essas lesões sequer se desenvolvem.[1]

Nos estágios mais tardios da doença, quando as lesões hemorrágicas características de pele se tornam visíveis, é mais fácil o reconhecimento da doença. Em pacientes com sepse meningocócica fulminante, essas lesões aparecem 6 a 12 h após o início da doença. Da mesma forma, quando um paciente se apresenta com febre, cefaleia, fotofobia, irritabilidade, vômitos, perda de consciência, rigidez de nuca e lesões de pele, o diagnóstico dificilmente é esquecido. No entanto, o diagnóstico se torna mais difícil quando ocorrem distúrbios neurológicos focais ou de comportamento na ausência de lesões de pele.[1]

É importante lembrar que alguns pacientes com suspeita de meningite bacteriana deverão realizar uma tomografia computadorizada (TC) de crânio previamente à punção lombar.[63,64] Complicações associadas à punção lombar variam desde um desconforto leve até herniação cerebral, podendo ocorrer em pacientes com pressão intracraniana elevada, levando-os à morte. Após esse procedimento, ocorre uma queda transitória da pressão liquórica, resultante da retirada e gotejamento contínuo do LCR pela abertura feita na membrana aracnoide. Em pacientes com lesões intracranianas com efeito de massa, ocorre um relativo gradiente de pressão com deslocamento descendente do cérebro e tronco cerebral, que pode ser aumentado pela punção lombar; precipitando, assim, a herniação cerebral. Segundo as recomendações do Manual para o Manejo de Meningites Bacterianas da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, algumas condições indicam a realização da TC de crânio antes da punção lombar em adultos:[64]

- Pacientes imunocomprometidos
- História de doença prévia do sistema nervoso central
- Convulsões na última semana
- Presença de papiledema
- Alteração no nível de consciência
- Déficit neurológico focal.

Para as crianças, o critério de convulsões não é levado em consideração, uma vez que 30% daquelas que se apresentam com meningites bacterianas terão convulsões antes da admissão.[64]

Os sinais e sintomas de alerta para a doença meningocócica, de acordo com o grupo etário, estão descritos adiante:

- Crianças menores: febre, resfriamento de extremidades, vômitos, recusa alimentar, diarreia, choro fácil,

gemência, apneia, irritabilidade ou sonolência, abaulamento de fontanela, convulsões, rigidez de nuca, opistótono, olhar fixo com expressão vazia, *rash* purpúrico*

- Crianças maiores e adultos: vômitos, febre alta, cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia, sonolência, artralgia, convulsões, *rash* purpúrico.*

Diagnóstico diferencial

Dentre os diagnósticos diferenciais da meningite meningocócica, destacam-se as outras meningites de etiologia bacteriana, viral ou parasitária de apresentação aguda. Naqueles pacientes com petéquias, equimoses ou púrpuras sugestivas de meningococcemia, devem ser também investigadas riquetsioses (febre maculosa), estafilococcias, outras bactérias Gram-negativas, como *Neisseria gonorrhoeae*, infecções virais causadas por vírus Coxsackie A9, vírus ECHO 9, vírus Epstein-Barr ou citomegalovírus, além de sarampo atípico, febre hemorrágica do dengue e outras febres hemorrágicas virais. Nas infecções por *Plasmodium falciparum*, um alto parasitismo pode levar a importante hemólise, insuficiência renal, anormalidades do sistema nervoso central (SNC) e petéquias secundárias à trombocitopenia, presentes em cerca de 5% dos pacientes acometidos. Púrpura trombocitopênica e vasculite necrosante são causas não infecciosas que podem simular meningococcemia.[4,21]

Diagnóstico laboratorial

A confirmação de um caso de doença meningocócica requer o isolamento da bactéria de um sítio estéril, mais comumente sangue ou LCR e, ocasionalmente, de fluidos articulares, pleural ou pericárdico. Também é possível a cultura de material de petéquias ou de nasofaringe, mas essa técnica não é de uso rotineiro no Brasil.[18,19]

Quando da suspeita de meningite bacteriana aguda, amostras de sangue devem ser obtidas para cultura, e uma punção lombar deve ser realizada para se determinar o agente etiológico da meningite.[64]

A oportunidade de se obter uma confirmação laboratorial é aumentada pela coleta de amostras biológicas logo no início dos sintomas e, se possível, antes da administração de antibióticos. Quando a meningite está presente, o LCR oferece a amostra de melhor rendimento para o isolamento de um microrganismo por cultura.[19] No entanto, a punção lombar só deve ser realizada se as condições clínicas do paciente permitirem; isto é, após se descartar a elevação da pressão intracraniana.[19,64]

A pressão inicial do LCR estará, em geral, aumentada, em torno de 200 a 500 mmH_2O, com exceção dos neonatos, lactentes e crianças com meningite bacteriana aguda, nos quais esses valores estão diminuídos. O LCR se apresentará tanto mais turvo, quanto maiores as concentrações de leucócitos, hemácias, bactérias e/ou proteínas presentes.[64]

Além da análise liquórica, também é necessária a realização do hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), coagulograma e gasometria. Os três últimos apresentam grande importância na meningococcemia fulminante. O hemograma geralmente apresenta leucocitose, neutrofilia e desvio à esquerda.

Uma baixa VHS, plaquetopenia e alteração de coagulograma nos pacientes com meningococcemia são indicativas de CIVD. Na vigência de choque, a gasometria denota acidose e hipoxia, com P_O2 abaixo de 70 mmHg.[11]

Bacterioscopia

A bacterioscopia, realizada pelo método de Gram, permite um diagnóstico presuntivo de doença meningocócica invasiva em amostras de LCR, aspirados ou biopsia de outros sítios estéreis ou raspados de petéquias.[1,19,20,64]

Em pacientes com meningococcemia fulminante, o Gram pode ser realizado em material obtido por uma biopsia de lesão de pele; e, além disso, esse método é particularmente útil para a confirmação da doença, quando os sinais clínicos contraindicam a punção lombar.[1,18,63] Em geral, antibióticos administrados previamente não afetam a visualização de meningococos em aspirados de pele.[63] Em pacientes com meningite meningocócica, as lesões de pele raramente apresentam meningococos, e apenas as amostras obtidas por punção liquórica poderão ser positivas.[1,18]

A visualização de diplococos Gram-negativos intracelulares no LCR possui uma especificidade estimada em torno de 75%. A sensibilidade da coloração de Gram no LCR para a detecção do agente etiológico é estimada entre

60 e 90%. Em aspirados ou biopsias de lesões de pele, esta sensibilidade varia de 30 a 70%, sendo mais alta em lesões hemorrágicas de pacientes com sepse meningocócica, nos quais a bacterioscopia pode ser positiva até 48 h após a administração de antibióticos. Dessa forma, a microscopia negativa desses materiais, assim como do LCR, é insuficiente para excluir a doença.[19,64]

As taxas de sensibilidade e especificidade podem ser afetadas pela técnica de coleta da amostra, tempo do procedimento em relação à administração prévia de antibióticos, estágio da doença, número de microrganismos presentes e experiência do técnico que realiza a microscopia. A administração prévia de antibióticos irá diminuir o número e poderá alterar as características tintoriais dos microrganismos no Gram, provocando uma redução de cerca de 20% na sensibilidade do teste.[19,64]

Em geral, resultados falso-positivos da coloração de Gram no LCR se devem ao reconhecimento equivocado do agente, artefatos ou sujidades da lâmina e corantes, ou contaminação com a flora bacteriana da pele durante o procedimento de punção lombar.[64]

Como a *N. meningitidis* pode fazer parte da flora nasofaríngea, o isolamento deste agente a partir deste local não é útil para o diagnóstico de doença invasiva.[20]

Quimiocitologia

Em geral, o LCR de um caso de meningite meningocócica não tratado com antibioticoterapia demonstra um aumento na contagem de leucócitos, em geral entre 1.000 e 5.000 células/mm^3; mas essa variação pode ser bastante ampla, com menos de 100 até mais de 10.000 células/mm^3. As células predominantes são os neutrófilos (80 a 95%), encontrando-se também uma alta proteinorraquia e um grande consumo de glicose (< 40 mg/dℓ em aproximadamente 50 a 60% dos pacientes).[11,19,64]

Cerca de 8% das culturas positivas para meningococos poderão ser provenientes de amostras de LCR normais à análise microbiológica inicial. Do mesmo modo, pode haver uma grande quantidade de leucócitos e um número de microrganismos muito baixo para ser detectado por microscopia.[19]

Há casos em que não é possível se definir o diagnóstico etiológico da doença pela cultura e bacterioscopia. No entanto, uma análise combinada dos demais resultados pode permitir uma predição acurada da probabilidade de uma doença bacteriana ou viral. Por exemplo, um LCR apresentando uma concentração de glicose menor que 34 mg/dℓ, concentração de proteínas maior que 220 mg/dℓ, uma relação LCR/sangue de glicose menor que 0,23, contagem de leucócitos maior que 2.000 células/mm^3 ou contagem de neutrófilos maior que 1.800 células/mm^3 revela, com bastante propriedade, uma meningite bacteriana.[64]

Os valores esperados da análise quimiocitológica do LCR para os grandes grupos etiológicos de meningites infecciosas encontram-se relacionados na Tabela 348.1.

Testes imunológicos

Vários testes rápidos de detecção de antígenos bacterianos foram desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico etiológico das meningites bacterianas, dentre os quais o teste de aglutinação pelo látex, que pode ser realizado no LCR, sangue ou outro fluido biológico normalmente estéril.[13,18–20,64,65] Esse teste demonstra maior sensibilidade em amostras de LCR do que em sangue e urina, graças à menor concentração de antígenos nesses últimos.[13,20]

Tabela 348.1 Análise quimiocitológica do líquido cefalorraquidiano (LCR): valores esperados segundo a etiologia.

Etiologia	Aspecto	Leucócitos (por mm3)	Célula predominante	Proteínas (mg/100 mℓ)	Glicose (mg/100 mℓ)
LCR normal	Límpido	0 a 5	–	15 a 50	45 a 100
Meningite bacteriana	Turvo Purulento	5 a 20.000 (média = 800)	Polimorfonuclear	Elevada (> 100)	Baixa (< 45)
Meningite tuberculosa e	Límpido	5 a 2.000 (média = 100)	Mononuclear	Elevada (> 50)	Normal ou por baixa (< 45)

fungos					
Meningite viral	Límpido	2 a 2.000 (média = 80)	Mononuclear	50 a 100 ou normal	Normal

Trata-se de um método simples e rápido para confirmar a doença meningocócica invasiva em pacientes com uma apresentação clínica compatível, além de permitir a identificação dos sorogrupos de meningococos mais prevalentes.[13,18,19,63,64]

É também uma ferramenta útil para testar amostras de LCR de pacientes previamente tratados com terapia antimicrobiana, nos quais a coloração pelo Gram e a cultura resultam negativos.[64]

É descrita uma sensibilidade de 50 a 93% para o teste de aglutinação pelo látex na detecção de *Neisseria meningitidis*, a depender da concentração do antígeno.[64] Essa grande variação ocorre porque, apesar dos *kits* comerciais detectarem antígenos capsulares com alta sensibilidade e especificidade entre os casos confirmados por culturas, os testes apresentam menor sensibilidade quando o Gram e a cultura do LCR são negativos.[18,19] Assim, um teste de aglutinação negativo também não descarta a doença.[64]

A especificidade desse teste é influenciada pelo método de coleta da amostra e também por seu processamento, variando entre 96 e 100% em diversos estudos clínicos. Reatividade cruzada tem sido observada entre isolados de *N. meningitidis* e *E. coli*, *Bacillus pumilis* e espécies de *Moraxella*.[13]

Outro teste imunológico disponível e amplamente utilizado em amostras de LCR e sangue é a contraimunoeletroforese, que conta com uma sensibilidade de aproximadamente 70% e uma especificidade de 98% na identificação da *Neisseria meningitidis*.[64,65]

Cultura

Culturas de sangue, LCR ou outros fluidos normalmente estéreis representam o teste de padrão-ouro para a confirmação da doença meningocócica invasiva.[1,13,19–20] Deve ser colhido material biológico para o processamento de cultura de todos os casos suspeitos, o que pode revelar o agente 12 a 24 h após o processamento da amostra.[13,18,19]

A sensibilidade da cultura do LCR varia de 50 a 85% entre os pacientes com suspeita clínica de doença meningocócica, antes da introdução da antibioticoterapia, taxa esta que se reduz para 5% quando antibióticos são administrados antes da coleta.[1,18,19,62,64] Outros fatores que afetam a sensibilidade da cultura englobam: o número de amostras coletadas, o volume das amostras e, mais criticamente, a carga bacteriana, que pode variar substancialmente. Os antibióticos levam um pouco mais de tempo para agir no LCR do que no sangue; dessa forma, amostras de LCR para a cultura devem ser obtidas no máximo até 2 a 3 h após o início do tratamento.[19]

Os meningococos isolados em cultura devem ser submetidos às investigações adicionais, tais como testes de suscetibilidade aos antimicrobianos.[13,19,62] As cepas isoladas podem, ainda, ser caracterizadas fenotipicamente em sorogrupo, sorotipo e sorossubtipo.[3,18–20]

Testes de sensibilidade antimicrobiana podem ser usados para direcionar o tratamento da doença meningocócica. Geralmente, os antimicrobianos testados englobam penicilina, ampicilina, cefalosporinas, cloranfenicol, rifampicina e uma quinolona.[13]

A cultura bacteriana é considerada o exame padrão-ouro no diagnóstico das meningites, pois possibilita a completa caracterização fenotípica e genotípica das bactérias, instrumento valioso na investigação de surtos e na tomada de decisões em relação à profilaxia com vacinas.[13,19,62]

Reação em cadeia de polimerase

É muito comum que os pacientes com suspeita de meningite recebam antibióticos parenterais previamente à punção lombar, o que acaba prejudicando a recuperação de bactérias nas culturas de LCR ou sangue. Esse fato tem estimulado o desenvolvimento de diagnósticos não baseados em culturas, e que não seriam, portanto, afetados pela administração prévia de antibióticos.[1,13,18,62,63]

Ainda que as técnicas microbiológicas tradicionais respondam por uma etapa importante da investigação de casos suspeitos, métodos moleculares têm sido desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico e na caracterização do

soro subtipo das cepas que não puderam ser identificadas e tipadas.[19,62,63]

A reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), empregada como método diagnóstico de meningites bacterianas, tem o potencial para superar muitas das limitações inerentes aos métodos tradicionais, detectando, por amplificação, sequências de ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico [DNA, *deoxyribonucleic acid*]) específicos de meningococos no LCR e sangue.[18,19,64] Utilizando-se iniciadores específicos para o gene *ctrA*, que codifica uma proteína de membrana externa responsável pela exportação do polissacarídio capsular do meningococo, é possível se determinar o meningococo como agente etiológico da meningite.[66]

Mais recentemente, outros iniciadores têm sido empregados para predizer o sorogrupo. A partir da amplificação do gene *siaD*, que codifica a polissialiltransferase, podem-se determinar os sorogrupos B, C, Y e W-135 das cepas de meningococos, cujos polissacarídios capsulares contêm ácido siálico.[9,67] Para a determinação do sorogrupo A é utilizada a amplificação do gene *mynB*, que codifica a enzima que atua na polimerização da N-acetil-D-manosamina e, alternativamente, foi proposta a amplificação do gene *orf2* para predizer esse sorogrupo.[68,69]

A PCR pode confirmar o diagnóstico mesmo quando o número de bactérias está abaixo do limiar necessário para seu isolamento em cultura, ou após a administração de antibióticos.[1,18,19,62,64] O DNA do meningococo pode ser encontrado no LCR até 36 h após o início da antibioticoterapia.[19] A sensibilidade e a especificidade desse teste estão em torno de 85 a 90%.[11,63,64]

O PCR para a detecção do DNA de *Neisseria meningitidis* tem ainda uso restrito no âmbito de diagnóstico clínico.[20,62] Apesar desse teste ser promissor para o diagnóstico etiológico das meningites bacterianas, é necessário que seja otimizado de modo a ampliar seu uso, o que viria auxiliar especialmente o diagnóstico dos casos suspeitos nos quais outros testes diagnósticos resultaram negativos.[64]

Atualmente, na Inglaterra e no País de Gales uma parte considerável dos casos de doença meningocócica já está sendo confirmada por PCR.[13,18–20]

O PCR poderá ter uso, no futuro, para determinar o prognóstico da doença. Em estudo recente utilizando PCR no sangue revelou que a carga de DNA do meningococo se correlaciona com a gravidade da doença e, ainda, no sangue dos pacientes, que faleceram, foram observados níveis mais altos de DNA bacteriano.[63]

Diferenciação das cepas de Neisseria meningitidis

A determinação do sorogrupo do meningococo é fundamental no contexto de investigação de surtos de doença meningocócica, bem como no controle dessa doença, pois as ações de saúde pública diferem entre os sorogrupos previsíveis e não previsíveis por imunização.[18,19] A caracterização fenotípica e genotípica das bactérias possibilitam também estabelecer as ligações entre casos da doença ocorridos em uma mesma comunidade.[19]

A completa caracterização das cepas geralmente é realizada em laboratórios de referência nacional, onde se utilizam métodos fenotípicos e genotípicos para investigar a diversidade dos meningococos e a situação epidemiológica global.[13,18,19]

Sorogrupagem e sorotipagem são métodos fenotípicos que permitem, respectivamente, a discriminação sorológica de estruturas de superfície capsular e de proteínas da membrana externa (PME) das variantes de meningococos.[18,19] Os antígenos polissacarídicos capsulares são a base para a classificação dos meningococos em sorogrupos, dos quais A, B, C, W135 e Y respondem pela grande maioria das infecções invasivas ao redor do mundo.[19,21]

Caracterização genotípica das cepas de Neisseria meningitidis

Técnicas genotípicas, complementando as técnicas fenotípicas, têm sido cada vez mais utilizadas para a determinação de clones bacterianos, tanto em surtos localizados como no contexto global da doença meningocócica, pois o estudo da epidemiologia global de uma doença requer métodos que disponham de habilidade para detectar as variações genéticas que se acumularam em períodos relativamente longos. Atualmente, a técnica considerada padrão-ouro na diferenciação de clones bacterianos é a tipagem por sequenciamento *multilocus* (MLST, *multilocus sequence typing*).[13,18–20]

A técnica foi inicialmente aplicada na diferenciação de cepas de meningococos por Maiden *et al.* e embasa-se no sequenciamento de fragmentos internos de sete genes constitutivos (*abcZ*, *adK*, *aroE*, *fumC*, *gdh*, *pdhC* e *pgm*); a

sequência desses genes constitutivos classifica a cepa em tipo de sequência (ST, *sequence type*).[69–71]

Por meio de programas computadorizados, que alinham e analisam as sequências obtidas, é possível se estabelecer a relação genética entre as cepas formando complexos clonais, ou seja, as cepas que constituem um complexo clonal estão geneticamente associadas o suficiente para serem provenientes de um ancestral comum. A metodologia disponível permite que os dados de diversos laboratórios sejam comparados, utilizando-se um banco de dados global disponível na página da internet http://mlst.zoo.ox.ac.uk. Essa tem sido considerada uma ferramenta poderosa nos estudos populacionais, na investigação de surtos causados por *N. meningitidis* e em estudos de portadores assintomáticos.[72–83]

Outros testes bioquímicos

Determinação da concentração de lactato

Desde 1924, alterações nos níveis liquóricos de lactato têm sido observadas nas infecções meníngeas. A origem do aumento do lactato no LCR de pacientes com meningites bacterianas tem sido assunto bastante controverso.

Wellmer *et al.* afirmam que leucócitos do LCR e células cerebrais em hipoxia seriam as principais fontes de lactato nas meningites bacterianas.[84] Os autores encontraram uma forte correlação entre a contagem de leucócitos no LCR e os níveis de lactato, com um decréscimo dessa substância, acompanhando a redução da pleocitose liquórica. Outra explicação bastante difundida é a produção desse elemento por bactérias sob condições anaeróbias. No entanto, acredita-se que estas últimas desempenhem um papel mínimo, respondendo por menos de 5% da produção total de lactato no LCR durante a meningite bacteriana.

O aumento do lactato é considerado um importante indicador de meningites bacterianas, sendo, no entanto, inespecífico para essas meningites. Níveis elevados de lactato no LCR já foram também associados a meningites assépticas, hemorragia subaracnoide, trauma cranioencefálico, convulsões, infecções bacterianas remotas e tumores do SNC.[64,84]

Alguns autores consideram, ainda, que a dosagem de lactato no LCR seja útil para diferenciar meningites bacterianas daquelas de outras etiologias em pacientes que não tenham recebido antibioticoterapia prévia e também como um parâmetro para o monitoramento do tratamento.[64,84]

Apesar da alta sensibilidade e valor preditivo positivo de maiores concentrações de lactato no diagnóstico das meningites bacterianas, os resultados são geralmente inespecíficos e acrescentam poucas informações para o diagnóstico, pois outras condições como isquemia ou hipoxia cerebral, glicólise anaeróbia, comprometimento vascular e metabolismo dos leucócitos no LCR também podem elevar as concentrações de lactato. Assim, a mensuração dessa substância no LCR não é recomendada rotineiramente para pacientes com suspeita de meningite bacteriana.[64]

Determinação da concentração de proteína C reativa

Pesquisas visando à utilização das proteínas de fase aguda na predição do diagnóstico de meningite bacteriana têm sido realizadas; no entanto, até o presente, a conclusão que se tem é que nenhuma delas fornece um diagnóstico definitivo em razão de sua inespecificidade, e não devem, portanto, ser utilizadas para definir se um paciente deve receber ou não terapia antimicrobiana.[64]

A proteína C reativa, que é produzida no fígado e secretada dentro de 6 h após uma reação inflamatória aguda, tem sido dosada em pacientes com meningite. Alguns estudos propõem a diferenciação entre meningite bacteriana e viral com base na dosagem dessa proteína.[63,64]

Determinação da concentração de procalcitonina

Elevadas concentrações séricas de procalcitonina, observadas em pacientes com infecção bacteriana grave, são também úteis na diferenciação entre meningites bacterianas e virais. Até o momento, a medida da procalcitonina sérica não se encontra disponível em laboratórios clínicos e ainda não estão estabelecidas as recomendações para seu uso.[63]

Citocinas e marcadores inflamatórios

No presente, grande atenção tem sido dirigida ao estudo do papel das citocinas na regulação da resposta inflamatória e resposta do hospedeiro à infecção. Estudos recentes de meningites bacterianas em modelos animais e populações clínicas sugerem que a liberação de certas citocinas, como as interleucinas (IL-1-beta, IL-6, IL-8, IL-12), TNF-alfa e interferona-alfa, poderia ser responsável pela doença meningocócica, e até se correlacionar com a morbidade e mortalidade deste agravo.[52,85–87]

A interleucina-1-beta e a interferona-beta são as principais citocinas da imunidade inata, e estão notavelmente presentes em macrófagos ativados e células teciduais. Já foi demonstrado que altos níveis de IL-1-beta e TNF-alfa podem ocorrer no LCR de pacientes com infecção aguda do SNC.[85–87] No entanto, endotoxinas e antígenos polissacarídicos de meningococos também desempenham seu papel na gravidade da doença meningocócica por estimularem a ação desses fatores.[52]

Dulkerian *et al.* demonstraram, em estudo recente, que ocorre um aumento nos níveis plasmáticos de TNF e IL-6 durante a sepse bacteriana em crianças.[87] Essas citocinas são produzidas no SNC, durante a meningite, e a magnitude de sua elevação pode auxiliar na distinção entre meningite bacteriana e asséptica, uma vez que nessa última não ocorre aumento importante de tais citocinas.

Tang *et al.* encontraram aumento na dosagem de IL-1-beta no LCR de 18 de 23 pacientes com meningite bacteriana, e baixos níveis de IL-1-beta em pacientes com meningite asséptica.[86] Esses dados sugerem que os níveis dessas citocinas, especialmente IL-1-beta e TNF-alfa, sejam marcadores úteis para a diferenciação entre meningites bacterianas e assépticas.

O óxido nítrico é um radical livre lábil, produzido por uma variedade de células. Está envolvido em diversos processos fisiológicos, como relaxamento da musculatura lisa, sinalização neuronal, inibição da agregação plaquetária e regulação da citotoxicidade mediada por células. Seu papel na meningite ainda não está totalmente esclarecido. Estudos recentes têm sugerido que essa substância desempenha um papel importante em vários processos fisiopatológicos presentes na meningite bacteriana, englobando pleocitose liquórica, dano vascular e edema cerebral.[88]

Tsukahara *et al.* determinaram a quantidade de NO_2 – um metabólito estável do NO – em amostras de LCR de crianças com meningite.[88] A concentração média de NO_2 nas amostras de LCR colhidas durante estágios precoces da doença foi significativamente maior em pacientes com meningite bacteriana do que naqueles com meningite asséptica. Esses dados sugerem que o NO tem participação na fisiopatologia da meningite bacteriana.

Apesar dos níveis de citocinas e outros marcadores representarem um reflexo direto do processo inflamatório, o tempo necessário para seu processamento laboratorial inviabiliza a dosagem desses mediadores na prática diária e, em consequência, sua participação como indicadores na avaliação do prognóstico da doença meningocócica.

Tratamento

Antibioticoterapia

Em 1937, foi obtido o primeiro tratamento antimicrobiano eficaz contra o meningococo com as sulfonamidas; porém, a utilização dessa droga está limitada desde o surgimento de meningococos resistentes.[4,11,21] Em 1963, uma epidemia de infecção meningocócica pelo sorogrupo B ocorreu na Califórnia (EUA), onde a cepa infectante era resistente a sulfonamidas. Desde então, a maioria das cepas dos sorogrupos B e C, isoladas nesse país, e aquelas do sorogrupo A em outras partes do mundo, tem se mostrado resistente a essa classe de drogas. Posteriormente, nos anos 1940 e 1950, novos antimicrobianos foram introduzidos, com estudos documentando sua eficácia contra *N. meningitidis*.[4]

Há três fatores que afetam a atividade antimicrobiana:

- A capacidade de penetração no LCR
- A concentração do antimicrobiano
- A atividade intrínseca no fluido infectado.

Quando a barreira hematencefálica está intacta, a penetração é limitada, porque ocorre um transporte mínimo através das células e as junções entre as células endoteliais da microvasculatura cerebral estão fechadas. Na meningite, a integridade da barreira é alterada, resultando em um aumento da permeabilidade e melhora da

penetração da maioria dos antibióticos no LCR. Antibióticos bactericidas promovem a liberação de produtos da parede celular da bactéria, tais como endotoxinas e peptideoglicanos. Esses produtos induzem à produção de mediadores inflamatórios como TNF-alfa, IL-1 e PAF. A liberação desses últimos pode estar associada a uma piora da doença e do prognóstico. Por outro lado, um estudo experimental demonstrou que a quantidade de toxinas bacterianas liberadas após o início de antimicrobianos foi muito menor que a liberação de toxinas na ausência de tratamento.[63]

Existe consenso, entre a maioria dos clínicos, que quanto maior a demora na introdução do antimicrobiano adequado em pacientes com doença meningocócica, maior a possibilidade de um prognóstico ruim. Dessa forma, a efetividade do tratamento depende do diagnóstico precoce, embasado na suspeita clínica e análise do LCR, seguido do início imediato da antibioticoterapia. Esta deve ser administrada antes que a condição clínica do paciente avance para maior gravidade, quando terá menor chance de recuperação.[11,64]

A decisão na escolha de um agente antimicrobiano específico deve ser tomada com base no conhecimento de sua suscetibilidade *in vitro* e penetração relativa no SNC, na presença de inflamação meníngea. O antibiótico escolhido deve ter atividade bactericida no LCR.[63,64]

Em geral, o tratamento inicial, até que se obtenha uma evidência do agente em amostras biológicas, deve ser empírico, todavia, com base no conhecimento epidemiológico dos microrganismos mais comuns em cada grupo etário e nos padrões locais de resistência antimicrobiana. Pode ser necessária a alteração da antibioticoterapia, quando o microrganismo cultivado tiver um teste de sensibilidade disponível.[63]

Terapêutica empírica também deve ser iniciada, quando houver demora ou contraindicação da punção lombar; bem como na vigência de um resultado negativo da coloração de Gram em um LCR purulento. Este conceito embasa-se em estudos que demonstraram que uma grande quantidade de antígenos no LCR, obtida previamente ao início da antibioticoterapia, associa-se a uma pior evolução. Da mesma forma, o retardo na esterilização do LCR, mesmo após 24 h de tratamento específico, é um fator de risco para sequelas neurológicas na meningite meningocócica.[63,64].

Em uma revisão de 22 estudos com 4.707 pacientes, a duração dos sintomas antes do início da antibioticoterapia foi avaliada em relação ao desenvolvimento de sequelas. Caso a apresentação clínica tenha sido de uma doença inespecífica (*i. e.*, com sintomas gerais e sem foco definido), um pequeno atraso no início da antibioticoterapia (menos de 3 a 5 dias) pareceu não afetar o risco de sequelas ou óbito. No entanto, naqueles pacientes com evidência clínica de meningite, o retardo do início do tratamento aumentou o risco de sequelas permanentes. Em uma corte retrospectiva recente de meningite nos EUA, três características clínicas de base estiveram associadas a piores resultados: hipotensão, alteração do estado mental e convulsões.[64]

Apesar disso, o desfecho de uma meningite bacteriana é multifatorial, e nem sempre se correlaciona exclusivamente com a duração dos sintomas. Alguns pacientes que recebem o diagnóstico precocemente e são tratados dentro de poucas horas após a admissão desenvolvem sequelas importantes; enquanto outros, que permanecem sintomáticos por vários dias, têm uma evolução aparentemente normal. Mesmo assim, a abordagem lógica e intuitiva é se administrar o antimicrobiano o mais breve possível, após a suspeita ou comprovação da meningite bacteriana, que é considerada uma emergência neurológica.[64]

Alguns cuidados devem ser tomados em relação à antibioticoterapia: a dose diária, a via de administração e a duração do tratamento devem ser mantidas desde o início até o final, sem modificações, mesmo que o doente apresente melhora significativa antes de se completar o tratamento recomendado. Essa orientação se deve à restauração da barreira hematoliquórica, à medida que o processo inflamatório no sistema nervoso central regride com o tratamento.[11]

Os antimicrobianos recomendados para o tratamento da doença meningocócica, com suas respectivas doses, vias de administração e duração, estão relacionados na Tabela 348.2.

Penicilinas

A penicilina G cristalina é um dos antibióticos de primeira escolha no tratamento da doença meningocócica, sendo segura e efetiva.[4,11,20,21]

A grande maioria das cepas de *N. meningitidis* é suscetível à penicilina e à ampicilina. No entanto, têm sido relatadas cepas com diminuição da sensibilidade na África do Sul, Espanha, Itália, Grã-Bretanha e EUA.[4,20,63]

Cepas de meningococos resistentes com a concentração inibitória mínima (CIM) à penicilina superior a 1 mg/mℓ são raras; a maioria das cepas apresenta suscetibilidade moderada, com CIM para a penicilina de 0,12 mg/mℓ ou de até 1 mg/mℓ.[11,20]

Segundo o Manual para Tratamento de Meningites Bacterianas da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, a terapia antimicrobiana com penicilina G ou ampicilina está recomendada em pacientes com cepas de meningococos sensíveis à penicilina (CIM < 0,1 mg/mℓ).[19,64]

Apesar do relato não frequente, até o momento, de cepas de meningococos resistentes, os clínicos devem estar alerta à possibilidade de sua ocorrência nas falhas de tratamento ou em casos de resolução lenta.[4] Não existe indicação de avaliação rotineira da suscetibilidade de meningococos; no entanto, avaliações seletivas devem ser realizadas de acordo com a evolução clínica do paciente.[20]

Nos pacientes com doença meningocócica invasiva, a penicilina deve ser administrada em altas doses IV, a cada 4 a 6 h.[11,20] A via intratecal é contraindicada em razão da grave neurotoxicidade desse antibiótico em altas concentrações no SNC. O objetivo do tratamento é estabelecer concentrações do antibiótico no LCR de aproximadamente 10 vezes a concentração inibitória mínima.[4]

A ampicilina deve ser adicionada no esquema de tratamento de crianças com menos de 2 meses e idosos, para a cobertura de *Listeria monocytogenes*.[63,64]

Cefalosporinas

A eficácia terapêutica das cefalosporinas de primeira geração foi estudada na década de 1960. Esses agentes produziram resultados variáveis e seu uso está agora contraindicado no tratamento da infecção meningocócica.[4]

Tabela 348.2 Tratamento da doença meningocócica segundo faixa etária: antimicrobianos, dose, via de administração e duração.[4,11,65]

Faixa etária	Dose	Administração	Duração do tratamento	Observações
Penincilina G cristalina				
Crianças	100.000 U/kg, 4/4 h; máx.: 24.000.000 U/dia	IV	7 a 10 dias	A primeira dose deve ser um terço da dose diária total
Adultos	3.000.000 a 4.000.000 U, 4/4 h; máx.: 24.000.000 U/dia	IV	7 a 10 dias	
Ampicilina				
Crianças	50 mg/kg, 6/6 h	IV	7 a 10 dias	
Adultos	2 g, 6/6 h	IV	7 a 10 dias	
Cefuroxima				
1 semana a 1 mês	30 a 50 mg/kg/dia, 8/8 h ou 12/12 h	IV	10 dias	Não se recomenda para recém-nascidos na primeira semana de vida
> 1 mês	30 a 240 mg/kg/dia, 6/6 h ou 8/8 h	IV	10 dias	
Ceftriaxona				
Crianças	40 a 50 mg/kg, 12/12 h; máx.: 2 g/dia	IV	10 a 14 dias	
Adultos	2 g, 12/12 h	IV	10 a 14 dias	
Cloranfenicol				

Crianças	25 mg/kg, 6/6 h; máx.: 4 g/dia	IV	7 a 10 dias	Recomendado para pacientes alérgicos a penincilina ou cefalosporinas
Adultos	500 mg, 6/6 h	IV	7 a 10 dias	

IV = intravenosa.

As cefalosporinas de segunda geração, com exceção da cefuroxima, também não são indicadas para o tratamento da infecção meningocócica, por não atingirem concentração liquórica adequada.[11] A cefuroxima tem sido recomendada nas localidades onde existe a suspeita de resistência do meningococo à ampicilina, pois apesar de ser uma cefalosporina de segunda geração, é eficaz contra o meningococo e atinge boa concentração no LCR.[4,11]

Cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona e cefoperazona) demonstraram, em alguns ensaios clínicos, superioridade em relação ao cloranfenicol e à cefuroxima.[11,61] Essas cefalosporinas representaram uma revolução no tratamento das meningites bacterianas, demonstrando excelente efetividade *in vitro* contra o meningococo e atingindo concentrações adequadas no LCR de pacientes com meningite meningocócica.[4,11,21,63,64]

Ceftriaxona e cefotaxima apresentam alto grau de atividade contra meningococos moderadamente suscetíveis à penicilina. De acordo com *Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis* da Infectious Diseases Society of America (IDSA), um manual para tratamento de meningites bacterianas, a terapia antimicrobiana com uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) está recomendada para pacientes adultos com identificação de *N. meningitidis* na coloração de Gram e, se realizado o teste de suscetibilidade antimicrobiana, para aqueles pacientes com cepas de meningococos resistentes à penicilina (CIM de 0,1 a 1 mg/mℓ).[64]

Cloranfenicol

Em pacientes com alergia à penicilina ou cefalosporinas recomenda-se a utilização de cloranfenicol.[4,11,20] A eficácia desta droga foi demonstrada em 1951, quando 15 pacientes tratados com este antimicrobiano sobreviveram. Cepas resistentes ao cloranfenicol têm sido descritas, mas são raras nos EUA.[4]

Carbapenêmicos

Dois agentes carbapenêmicos têm sido estudados em pacientes com meningites bacterianas: imipeném e meropeném. O imipeném possui maior potencial para causar convulsões, o que torna seu uso pouco recomendado na maioria dos pacientes. O meropeném, que tem um amplo espectro de atividade *in vitro* e menor propensão a convulsões do que o imipeném, tem sido estudado em crianças e adultos com meningites bacterianas. Essa droga demonstrou resultados clínicos e microbiológicos similares aos da cefotaxima e ceftriaxona, podendo ser recomendada como uma alternativa para esses agentes no tratamento da meningite meningocócica.[64]

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas, em especial a ciprofloxacino, têm sido usadas com sucesso em alguns pacientes com meningite bacteriana causada por microrganismos Gram-negativos. No entanto, essas drogas estão recomendadas apenas para aqueles pacientes que não respondem ou não podem receber a terapêutica de primeira escolha. As fluoroquinolonas não estão bem estudadas em recém-nascidos e crianças com meningite bacteriana, e assim, devem ser evitadas neste grupo de pacientes.[64]

Outras medidas terapêuticas

A depender do quadro clínico da doença meningocócica, deverão ser adotadas outras medidas terapêuticas, principalmente naqueles pacientes que evoluem com choque toxêmico, manifestações hemorrágicas ou convulsões. O choque, causado primariamente pelos efeitos dos lipopolissacarídios do meningococo, requer precocidade em seu diagnóstico e tratamento, com a instalação de cateter intravenoso para a infusão de fluidos e medicações, além da determinação da pressão venosa central. Em qualquer caso de meningococcemia, o potencial para o choque deve ser considerado. A observação da evolução do choque e seu tratamento devem ser feitos em unidades de terapia

intensiva.[4,11]

Sondagem nasogástrica deve ser instalada nos pacientes com rebaixamento de consciência, para a alimentação e prevenção da aspiração de vômitos. Deve ser fornecida boa oxigenação pulmonar, bem como a manutenção da viabilidade das vias respiratórias e do equilíbrio acidobásico. Benzodiazepínicos e manitol estão indicados nas crises convulsivas, assim como a manutenção com o fenobarbital. Para o tratamento da artrite utilizam-se anti-inflamatórios.[11]

Petéquias são manifestações frequentes na sepse meningocócica. No entanto, o aumento de lesões petequiais, equimoses confluentes, sangramentos persistentes nos locais de punção e sangramento gengival, mantidos a despeito da terapia antimicrobiana adequada e cuidados intensivos, são indicativos de coagulação intravascular disseminada (CIVD).[4] A heparinização na CIVD é medida controversa e não tem sido indicada.[5,11] Nesses casos, para a adoção de medidas específicas, é importante o monitoramento frequente do paciente com coagulogramas.[11]

Outras complicações importantes, que pioram o prognóstico, são: síndrome da angústia respiratória, sequelas neurológicas, variando do coma ao diabetes insípido, pneumonia aspirativa e pericardite. Esta última pode ser insidiosa e aparecer no estágio de convalescença da doença.[4]

Administração de fluidos intravenosos

Em geral, a maioria dos pacientes admitidos com meningite recebe fluidos intravenosos. Em crianças, uma prática comum tem sido a restrição de fluidos para dois terços ou três quartos da manutenção diária; medida que diminui a probabilidade de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).[63,89] A incidência de SIADH relatada nos estudos varia consideravelmente, de 4 a 88%, o que pode ser atribuído aos diferentes critérios utilizados para sua definição.[63]

A SIADH leva à hiponatremia e retenção de fluidos, o que pode piorar o edema cerebral. Entretanto, uma importante proporção dos casos de meningite se apresenta com desidratação ou hipovolemia, necessitando da infusão de fluidos.[63,89]

O mecanismo da secreção do hormônio antidiurético (ADH, *antidiuretic hormone*) na meningite ainda permanece desconhecido, o que tem resultado em um dilema clínico com respeito à necessidade de restrição de fluidos. O excesso de água total e extracelular, juntamente com o aumento da secreção de ADH, e a hipertensão sistêmica moderada que ocorre nas crianças com meningite são alterações necessárias para superar o aumento da pressão intracraniana e manter um fluxo cerebral e perfusão adequados. Consequentemente, a restrição de fluidos pode aumentar a possibilidade de resultados indesejáveis.[63,89–91]

A hiponatremia tem sido associada a aumento do risco de convulsões e alterações neurológicas.[63,90] Apesar de poder ocorrer como resultado da excessiva administração de fluidos ou pela SIADH, a hiponatremia pode também resultar de desidratação. Portanto, a avaliação criteriosa da desidratação, principalmente em crianças, objetiva o correto manejo do balanço hidreletrolítico. Se a decisão for não restringir a administração de fluidos, cuidados extras devem ser tomados para evitar o excesso de hidratação que pode ocorrer facilmente, quando a manutenção de fluidos IV for administrada juntamente com outros líquidos orais, por exemplo, a amamentação.[63]

A British Infection Society recomenda que pacientes adultos com meningite devem ser mantidos euvolêmicos e não se devem restringir fluidos na tentativa de reduzir o edema cerebral. Da mesma forma, sugere que não se restrinja o suporte de fluidos em crianças.[63]

Tratamento da hipertensão craniana

O aumento da pressão intracraniana (PIC) é uma complicação bem conhecida das meningites.[63,90] Os sinais de aumento da PIC englobam alteração do nível de consciência, bradicardia, hipertensão ou hipotensão e alteração do padrão respiratório. Um exame fundoscópico normal não descarta um aumento da PIC e o papiledema geralmente é um sinal tardio.[63]

Para o tratamento da hipertensão craniana são utilizados diuréticos osmóticos, como manitol a 20%, glicerol e solução salina hipertônica, cuja ação é levar fluidos do espaço extravascular para o intravascular, reduzindo a PIC. No entanto, o manitol não é isento de efeitos colaterais; dosagens repetidas podem levar a um estado hiperosmolar, piorando o edema cerebral e trazendo prejuízo ao débito cardíaco.[63,92]

O efeito benéfico da hiperventilação no tratamento da hipertensão craniana é controverso.[92] Essa medida

geralmente é recomendada para se alcançar uma hipocapnia mínima, evitando-se o excesso de vasoconstrição cerebral.[63]

Medidas para otimizar a homeostase cerebral garantindo a liberação adequada de oxigênio e nutrientes, bem como a manutenção da perfusão cerebral e da pressão arterial média são tão essenciais quanto as intervenções para se reduzir a PIC. Tais intervenções vão desde o cuidado de se colocar os pacientes em um decúbito de 20° a 30°, em ambiente calmo, até a intubação seletiva, sedação e tratamento apropriado para o controle da hipertensão craniana.[63]

O papel da dexametasona

O uso de corticosteroides na meningite bacteriana tem sido debatido por mais de 40 anos. Por esse fato, considerações devem ser feitas quanto à administração de dexametasona em certos pacientes com suspeita ou comprovação de meningite bacteriana.[4,11,63,64]

A indicação desse anti-inflamatório no tratamento das meningites bacterianas tem se mostrado benéfica principalmente em crianças e quando o agente envolvido é *Haemophilus influenzae* tipo b.[11,63,93] Nesses casos, a dose recomendada é de 0,4 mg por via intravenosa (IV), 12/12 h, durante 2 dias.

Alguns autores indicam corticoides para o tratamento de doença meningocócica nos pacientes com meningoencefalite e profunda depressão sensorial, e também naqueles que apresentam púrpura fulminante e hemorragia adrenal concomitante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), com hipotensão ou choque; embora ainda existam controvérsias acerca dessas indicações.[4,11,21] Além disso, não se pode deixar de considerar a ação imunossupressora exercida por essa droga e suas eventuais implicações em doentes com processos infecciosos.[11]

A racionalização do uso de corticoides é derivada de modelos experimentais de infecção em animais, nos quais se demonstrou que a resposta inflamatória no espaço subaracnoide durante a meningite bacteriana é um fator que desempenha papel importante na morbimortalidade. A atenuação dessa resposta inflamatória pelos corticoides pode ser efetiva em reduzir muitas consequências fisiopatológicas da meningite bacteriana, como edema cerebral vasogênico, aumento da pressão intracraniana, alteração do fluxo sanguíneo cerebral, vasculite cerebral e dano neuronal, mediados pela expressão de citocinas pró-inflamatórias.[63,64] No entanto, discute-se a penetração dos antibióticos no LCR quando corticoides são associados à terapêutica antimicrobiana.[63]

Com base nessas observações experimentais, numerosos ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia da associação da dexametasona em pacientes com meningite bacteriana. Os estudos foram analisados de acordo com a faixa etária dos pacientes.[64]

Até o presente, os dados são insuficientes para sustentar a recomendação do uso da dexametasona em neonatos com meningite bacteriana. Em lactentes e crianças, em metanálise de estudos clínicos publicados de 1988 a 1996, a associação de dexametasona trouxe benefício para a meningite por *H. influenzae* tipo b, reduzindo o dano auditivo, enquanto para pacientes com meningite pneumocócica, a dexametasona sugeriu apenas alguma proteção contra a perda da audição quando administrada precocemente. Em outro estudo, não houve diferença estatisticamente significativa de sequelas e óbito entre os grupos que receberam ou não a dexametasona.[63]

Em adultos, de acordo com uma recente publicação de um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo avaliando 307 adultos com meningite bacteriana, a proporção de pacientes com desfecho desfavorável e morte na oitava semana foi significativamente menor no subgrupo de pacientes com meningite pneumocócica que utilizou a dexametasona.[63,64,94] Não foram vistos benefícios em subgrupos com infecções por outros patógenos meníngeos, mas o número de pacientes nesses subgrupos era pequeno. Apesar dos dados desse trabalho terem sido insuficientes para recomendar a associação de dexametasona, em adultos com meningites causadas por outras bactérias, alguns autores recomendam sua utilização em todos os adultos, porque a etiologia da meningite nem sempre é esclarecida na avaliação inicial.[64] Alguns autores a recomendam, ainda, no manejo da insuficiência adrenal, indicação esta que permanece controversa.[1]

A IDSA recomenda o uso da dexametasona apenas em adultos com suspeita ou comprovação de meningite pneumocócica, já que outros trabalhos prévios, também, não demonstraram efeitos benéficos com a aplicação desse corticoide na doença meningocócica.[4,64] A dose preconizada de dexametasona nesses casos é de 10 mg IV, 6/6 h, por 4 dias, iniciada até 20 min antes do início da antibioticoterapia.[94]

Com o resultado de mudanças na epidemiologia das meningites bacterianas, a redução acentuada das meningites

por *H. influenzae* tipo b e a emergência de resistência antimicrobiana, a questão da eficácia dos corticosteroides na meningite bacteriana continua sendo discutida e merece mais estudos.

Quimioprofilaxia

No presente, não há vacinas eficazes para todos os sorogrupos de meningococos; portanto, outras alternativas devem ser levadas em conta para a proteção de comunicantes suscetíveis.[11]

Durante algum tempo, para o tratamento do estado de portador, foram utilizadas as sulfonamidas, que erradicavam o meningococo da orofaringe rapidamente e por tempo prolongado. O reconhecimento de cepas de meningococos resistentes à sulfonamida e a falha da eficácia da sulfadiazina na epidemia da Califórnia, em 1963, provocaram, durante certo tempo, um abandono da quimioprofilaxia na doença meningocócica.[4]

A quimioprofilaxia tem o objetivo de reduzir o risco de doença invasiva mediante erradicação do estado de portador, atuando nos indivíduos que representam um risco de infecção para outros e, também, naqueles que acabaram de adquirir a cepa invasiva e estão sob o risco de desenvolver a doença meningocócica.[19]

Assim, a decisão de se administrar ou não a quimioprofilaxia para contatos de um caso de doença meningocócica leva em conta o risco de contrair a doença.[11,19,20,95] As culturas de faringe e nasofaringe não têm valor na decisão da indicação de profilaxia.[20]

Os indivíduos que vivem no mesmo domicílio de um paciente com doença meningocócica estão sob maior risco de adoecer.[4,19,20,96] A taxa de ataque nos comunicantes de alto risco (contatos domiciliares, creches, berçários e pré-escola) até 30 dias após o contato com o caso-índice chega a ser mais de 300 vezes superior à da população em geral.[19,20,95] O risco maior entre moradores de um mesmo domicílio se deve a uma combinação de fatores; dentre eles, a suscetibilidade genética na família, exposição aumentada a um meningococo virulento e determinantes ambientais.[19]

Casos adicionais fora do domicílio de um caso de infecção meningocócica são raros, o que possivelmente se deve à menor intensidade de exposição a cepas virulentas. Na Inglaterra e no País de Gales, em estudo realizado no período de 1995 a 2001, observou-se que após um caso no grupo pré-escolar de uma escola primária e secundária, os riscos absolutos de um aluno desenvolver a doença dentro das 3 semanas subsequentes foram de aproximadamente 1:1.500; 1:18.000 e 1:33.000, respectivamente.[19]

Da mesma forma, uma proximidade breve com o caso-índice (viagem de avião, ônibus ou carro) previamente ao início de seus sintomas representa um baixo fator de risco para a doença meningocócica, não justificando a quimioprofilaxia. Alguns estudos sugerem que passageiros sentados próximos ao caso-índice por mais de 8 h devem receber a quimioprofilaxia, embora não existam relatos publicados de casos após esse tipo de contato.[19]

Com base no Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e nas recomendações do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, a quimioprofilaxia com rifampicina na doença meningocócica é recomendada nas seguintes ocasiões:[95,97]

- Comunicantes íntimos, intradomiciliares
- Comunicantes do mesmo dormitório, em instituições fechadas (quartéis ou orfanatos)
- Indivíduos com relação íntima com o caso (com troca de secreções)
- Comunicantes de creches e pré-escolares da mesma classe do caso-índice (geralmente crianças com menos de 7 anos) e adultos dessa instituição que tiveram contato próximo com o caso.

A quimioprofilaxia também está indicada para os doentes, antes da alta hospitalar, no mesmo esquema preconizado para os contatos, exceto quando o tratamento da doença tiver sido feito com ceftriaxona ou cefotaxima, que erradicam *N. meningitidis* da orofaringe.[20,95] Antibióticos, como cloranfenicol ou penicilinas, não atingem níveis suficientes em lágrima ou saliva para tal finalidade.[95]

Não existe recomendação de se administrar quimioprofilaxia para profissionais de saúde da equipe de assistência, exceto para aqueles que tenham sido diretamente expostos a gotículas de um paciente com doença meningocócica, ao realizar procedimentos de intubação ou aspiração de secreções sem o uso de equipamentos de proteção individual, ou respiração boca a boca.[4,11,20,63,95,98]

A maioria dos casos secundários de doença meningocócica ocorre em até 5 dias após o contato com um caso da

doença. Dessa forma, a quimioprofilaxia deve ser iniciada, preferencialmente, dentro de 24 h do diagnóstico do caso-índice.[95] Com o início da antibioticoterapia, as taxas de portadores decrescem rapidamente, até que o meningococo se torna indetectável após 24 h de tratamento.[19,20]

As gotículas respiratórias podem ser geradas ao conversar, espirrar ou tossir, ou durante a realização de procedimentos. Portanto, para os pacientes com suspeita ou confirmação de doença meningocócica, além das precauções de rotina, existe clara recomendação de isolamento respiratório, isto é, uso de máscara cirúrgica simples pelos profissionais de saúde até 24 h após o início do tratamento antimicrobiano.[19,20,97,99]

Antibióticos como rifampicina, ciprofloxacino e ceftriaxona são altamente efetivos na eliminação do estado de portador.[19–21]

Em uma revisão de estudos retrospectivos observacionais, encontrou-se um risco significativamente menor, durante o mês seguinte, de casos adicionais entre familiares de um caso-índice que receberam quimioprofilaxia com rifampicina, mantendo a erradicação por até 6 a 10 semanas após o tratamento.[4]

No Brasil, a rifampicina tem sido a droga recomendada para a quimioprofilaxia, mesmo em gestantes.[95] No entanto, deve haver cautela na indicação dessa droga, uma vez que não é destituída de efeitos colaterais.[11,20,96] Além disso, pode ocorrer a emergência de meningococos resistentes à rifampicina em cerca de 10 a 27% dos pacientes tratados.[4] Assim, o uso restrito da rifampicina visa evitar a seleção de estirpes resistentes de meningococos, como ocorreu com a sulfa na década de 1960, bem como minimizar a resistência de bacilos da tuberculose, tendo em vista ser esta uma das drogas utilizadas nos esquemas de tratamento dessa doença.[97]

Drogas, como a ceftriaxona ou a ciprofloxacina, apesar de excelentes para erradicar o estado de portador e apresentarem um alto grau de adesão ao tratamento por serem administradas em dose única, têm sido indicadas como alternativas à rifampicina. A recomendação da ceftriaxona como droga de primeira escolha, encontrada algumas vezes na literatura, ocorre porque alguns países têm dificuldade para obter a rifampicina em solução, utilizada para crianças. No Brasil, essa apresentação da rifampicina encontra-se disponível.[95]

A ceftriaxona, administrada em dose única IM, tem demonstrado maior eficácia do que a rifampicina VO na erradicação do estado de portador faríngeo de meningococos do sorogrupo A. A eficácia dessa droga foi confirmada apenas em relação às cepas desse sorogrupo, mas seu efeito é provavelmente similar em relação aos outros sorogrupos. Entre outras vantagens da ceftriaxona estão a dosagem mais fácil e a segurança de uso durante a gravidez.[19,20]

A ciprofloxacina também é eficaz na erradicação da colonização da nasofaringe pelo meningococo, podendo ser administrada a adultos, em dose única VO. Atualmente, esse antimicrobiano não é recomendado para indivíduos menores de 18 anos de idade e mulheres grávidas.

Apesar da penicilina benzatina suprimir o crescimento do meningococo na orofaringe, não é confiável para erradicar o estado de portador. Cerca de 5% dos casos tratados com esse antimicrobiano continuarão portadores da cepa invasiva mesmo após o tratamento completo.[19] Além disso, o estado de portador pode recorrer tão logo se descontinue o uso da droga.[4] Outros agentes antimicrobianos com atividade contra o meningococo *in vitro* têm sido testados, no entanto, apresentaram falhas. Estes agentes englobam eritromicina, trimetoprima, cefalexina, tetraciclina e ácido nalidíxico.[4] As drogas e esquemas propostos para a quimioprofilaxia estão resumidos na Tabela 348.3.

Os contatos expostos em residências, escolas ou creches devem ser avaliados cuidadosamente e observados, realizando-se sua vigilância por um período mínimo de 10 dias.[11,20,98] Aqueles que apresentarem quadro febril devem ser imediatamente avaliados, para descartar doença meningocócica invasiva.[11,20]

Todos os casos suspeitos de infecção meningocócica devem ser imediatamente notificados para os serviços de vigilância epidemiológica em níveis local e central, e os profissionais de saúde devem ser corretamente informados sobre as medidas para a prevenção de casos secundários.[95]

Tabela 348.3 Esquemas de quimioprofilaxia recomendados para contatos de alto risco* e casos-índices de doença meningocócica invasiva.[4,20,97]

Idade	Dose	Duração	Eficácia	Precauções
Rifampicina				

≤ 1 mês	5 mg/kg VO, 12/12 h	2 dias	72 a 90	Pode interferir na eficácia de aticoncepcionais orais e alguns medicamentos anticonvulsivos e anticoagulantes; pode tingir lente de contato gelatinosas
> 1 mês	10 mg/kg VO, 12/12 h, máx.: 600 mg	2 dias		
Adultos	600 mg VO, 12/12 h	2 dias		
Ceftriaxona				
≤ 12 anos	125 mg, IM	Dose única	97	Para reduzir a dor no local da injeção, diluir com lidocaína a 1%
> 12 anos	250 mg IM	Dose única		
Ciproflaxina				
≥ 18 anos	500 m VO	Dose única	90 a 95	Não é recomendada para menores de 18 anos e gestantes

*São considerados contatos de alto risco: contato domiciliar, principalmente crianças menores; contato em creche ou maternal durante os 7 dias anteriores; indivíduo com exposição direta às secreções do paciente-índice por meio do beijo, utilização de escova de dentes ou talheres; profissional que realizou reanimação boca a boca ou teve contato desprotegido durante intubação orotraqueal; indivíduo que come ou dorme frequentemente no mesmo local do paciente-índice. IM = intramuscular; VO = via oral.

Imunoprofilaxia

As vacinas são responsáveis pelo controle de várias doenças infectocontagiosas, não somente pela prevenção de doenças naqueles que as recebem, assim como protegem aqueles que venham a ter contato com indivíduos não vacinados. Em saúde pública, constitui uma importante estratégia de prevenção e controle de doenças, com impacto socioeconômico significativo.[100]

A vacina polissacarídica contra o meningococo dos sorogrupos A, C, Y e W135 produz resposta imunológica sorogrupo-específica e independente. A vacina contra os sorogrupos A e C tem boa imunogenicidade, com eficácia clínica de 85% ou mais entre crianças maiores de 5 anos e adultos.[101]

Embora imunogênicas em adultos, as vacinas polissacarídicas não induzem memória imunológica e são pouco imunogênicas em menores de 2 anos. Em relação aos sorogrupos Y e W135, as vacinas são seguras e imunogênicas, também em crianças maiores e adultos.[102,103]

No entanto, em lactentes e crianças menores, os níveis de anticorpos da vacina polissacarídica contra meningococo dos sorogrupos A e C, bem como sua eficácia clínica, diminuem acentuadamente durante os primeiros 3 anos após uma única dose. Os níveis de anticorpos também diminuem em adultos, porém ainda podem ser detectados até 10 anos após a vacinação.[104–106] Embora a redução na eficácia clínica não tenha sido demonstrada em indivíduos que receberam múltiplas doses da vacina, estudos sorológicos recentes sugerem que múltiplas doses podem causar tolerância imunológica.[107,108]

Entretanto, a vacina tem sido recomendada para o controle de surtos comunitários e/ou institucionais. Os surtos representam um fenômeno epidemiológico fundamentalmente diferente da ocorrência endêmica da doença meningocócica.

Vale ressaltar que em situações de surto de doença meningocócica (sorogrupo C) a indicação da vacina deve ser criteriosa e oportuna. Nesse contexto, um surto pode ser definido como a ocorrência de três ou mais casos de doença meningocócica – confirmados ou prováveis – em um período menor ou igual a 3 meses, que residam na mesma área geográfica e com uma taxa de ataque igual ou maior a 10 casos em 100.000 indivíduos.[100,109]

A vacina polissacarídica contra o meningococo do sorogrupo B apresenta baixa imunogenicidade, pois esse

meningococo possui cápsula estruturalmente idêntica a componentes do tecido neural do feto.[110] As estratégias para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes estão dirigidas aos antígenos não capsulares, ou seja, às proteínas de membrana externa, porém a considerável diversidade desta pode limitar seu emprego.[111,112]

O uso de vacinas polissacarídicas contra o meningococo do sorogrupo B em seres humanos tem sido limitado, tendo em vista o risco teórico dessas vacinas em desenvolver tolerância imunológica e induzir à autoimunidade.[22] No entanto, novas vacinas estão sendo desenvolvidas, com base em outras proteínas de superfície identificadas pelo sequenciamento genômico dos meningococos do sorogrupo B.[113]

À semelhança da vacina conjugada Hib (contra *Haemophilus influenzae* tipo b), as cápsulas polissacarídicas dos meningococos (sorogrupos A, C, Y e W135) têm sido quimicamente conjugadas a proteínas de transporte. Essas vacinas conjugadas induzem a uma resposta celular T-dependente, resultando em melhora da resposta imune em lactentes, com excelente memória imunológica e potencial para proteção de longa duração.[114]

Ainda não está bem estabelecido se, assim como a vacina conjugada Hib, a vacina conjugada contra o meningococo C teria algum impacto sobre o estado de portador, resultando em imunidade coletiva.[115]

Vale assinalar a experiência bem-sucedida no Reino Unido, quando da introdução da vacina conjugada contra o meningococo C, em 1999, no calendário vacinal de rotina. O esquema foi preconizado aos 2, 3 e 4 meses de idade, além da condução de uma campanha de vacinação em massa abrangendo indivíduos de até 17 anos e, posteriormente, estendida até 24 anos.[115] Essa campanha foi seguida pela redução de 81% dos casos confirmados de doença meningocócica pelo meningococo do sorogrupo C na faixa etária imunizada. A eficácia da vacina foi de 91,5% em lactentes e 92 a 97,5% em adolescentes.[116–119]

Mais recentemente, outros países já incorporaram a vacina conjugada contra o meningococo C nos esquemas de vacinação de rotina, a saber: Irlanda, Espanha, Canadá (Quebec), Holanda, Bélgica e Austrália; com um percentual de redução dos casos de doença meningocócica invasiva variando de 54 a 96%.[115]

No Brasil, a vacina conjugada contra o meningococo C já foi licenciada e vem sendo utilizada em serviços privados de imunização. Além disso, encontra-se disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) de todos os Estados da federação.[120] Recomenda-se sua utilização para os grupos considerados de alto risco para a doença meningocócica. A partir de 2 meses de idade, pessoas com deficiências do sistema de complemento ou com asplenia anatômica ou funcional (anemia falciforme, talassemia, pacientes esplenectomizados) podem receber a vacina.

No estado de São Paulo, a partir de 2003, a vacina conjugada contra o meningococo C vem sendo utilizada em menores de 2 anos para o controle de surtos.[121]

Com o advento das vacinas conjugadas, em particular da vacina contra o meningococo C, indicada a partir dos 2 meses de idade e capaz de induzir excelente memória imunológica, crescem as expectativas em torno do potencial impacto a ser observado com vistas ao efetivo controle global desse agravo.

Considerações finais

A doença meningocócica, qualquer que seja a sua forma de apresentação, é um agravo que representa um importante risco para a vida. Portanto, um diagnóstico rápido e acurado é essencial para a otimização do manejo dos pacientes e provisão de rápida profilaxia para os contatos. Além disso, uma rápida confirmação da doença permite que a equipe de assistência médica utilize antibioticoterapia adequada, com duração menor do tratamento, além de fornecer informações consistentes quanto ao prognóstico dos pacientes.

É importante salientar alguns indicadores de mau prognóstico na sepse meningocócica:

- Extremos de idade
- Ausência de meningite
- Lesões de pele disseminadas ou progressivas
- Choque demonstrado por retardo no preenchimento capilar
- Extremidades frias
- Acidose metabólica
- Ausência de leucocitose

- Presença de trombocitopenia, CIVD ou hipofibrinogenemia.

Durante as horas iniciais, os pacientes devem ser avaliados de perto, porque o choque pode se desenvolver mesmo após o início da antibioticoterapia. Nada supera uma boa vigilância clínica complementada com frequente monitoramento laboratorial. Por exemplo, a progressão da CIVD pode ser monitorada facilmente pela observação do aumento no número e tamanho das lesões hemorrágicas da pele e pelo decréscimo na contagem de plaquetas.

O aparecimento de um exantema petequial ou purpúrico de pele, que não empalidece quando pressionado, é um sinal importante de evolução do quadro. O diagnóstico precoce da sepse meningocócica fulminante e o reconhecimento de pacientes sob risco de desenvolvê-la é crucial para o início oportuno da antibioticoterapia e tratamento de suporte do choque, medidas que, se rapidamente implementadas, poderão salvar vidas.

Certamente, muitas questões ainda existem com relação à compreensão, tratamento e prevenção da infecção meningocócica, englobando a suscetibilidade de certas populações a essa infecção, sua natureza epidêmica, as razões para a manifestação clínica fulminante em alguns indivíduos, a pobre imunogenicidade da vacina polissacarídica do sorogrupo B. Até que essas e outras questões possam ser respondidas, as infecções meningocócicas configuram um grande desafio em saúde pública, haja vista sua magnitude principalmente em crianças menores, suscitando o desenvolvimento de pesquisas e de medidas efetivas de prevenção e controle.

*Na presença de sepse meningocócica.

Capítulo 349

Streptococcus pneumoniae

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Introdução

S. pneumoniae ou pneumococo é o principal agente etiológico de doenças localizadas como as pneumonias adquiridas na comunidade, sinusites e otites médias agudas, sendo um dos mais frequentes agentes de doenças invasivas graves como meningite e bacteriemia. A pneumonia pneumocócica é considerada uma das mais incidentes doenças que acometem o homem, incidindo em todos os grupos etários. Pneumonia por pneumococo é responsável por 10 a 25% de todas as pneumonias, sendo estimadas 40.000 mortes anuais em todo o mundo. A meningite pneumocócica atinge percentuais elevados de letalidade (acima de 30%) além de ocasionar sequelas graves.[1,2,3]

S. pneumoniae é uma bactéria que coloniza a mucosa do trato respiratório superior do homem, não existindo outro reservatório na natureza. A colonização da naso-orofaringe ocorre de forma intermitente, sendo que o pneumococo coexiste com a flora normal sem causar doença ou sintomas na maioria das vezes. A taxa de portador da nasofaringe normal humana varia de 20 a 70%, dependendo da população. De um modo geral, a aquisição do pneumococo na nasofaringe começa logo após o nascimento, atingindo a taxa máxima nas crianças de pré-escola, diminuindo com o aumento da idade. As doenças pneumocócicas são mais incidentes no outono, inverno e primavera.[4]

S. pneumoniae é um organismo fastidioso, sensível ao calor, ao frio e ao ressecamento, portanto, sua transmissão é aérea, ocorrendo por meio de gotículas da secreção da nasofaringe de indivíduos colonizados, ou seja, de portadores da bactéria. O indivíduo portador, geralmente, é saudável e a invasão do organismo humano ocorre quando a resistência do hospedeiro está comprometida, ou quando ocorre uma infecção viral prévia, ou após a colonização por uma cepa mais virulenta, ou na ocorrência de qualquer fator do hospedeiro que propicie a invasão bacteriana. Portanto, a infecção pneumocócica pode se manifestar em diferentes graus, desde uma colonização assintomática do trato respiratório até um quadro invasivo de meningite, endocardite ou bacteriemia, ou doenças localizadas como pneumonia, sinusite, otite média e conjuntivite. A bacteriemia pode ocorrer em associação com uma simples faringite ou septicemia fulminante com púrpura e hemorragia da adrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). *S. pneumoniae* é a causa principal de pneumonia bacteriana em idosos e crianças até 5 anos, sendo a efusão pleural sua complicação mais comum e o empiema (secreção purulenta no espaço pleural) a de maior gravidade. A incidência de bacteriemia e de meningite pneumocócica é maior no primeiro ano de vida sendo as otites altamente incidentes entre os 6 e 12 meses de idade. Estima-se que o pneumococo cause 85,5% das otites médias agudas, 12,8% das doenças pulmonares, 1,4% das bacteriemias e 0,3% das meningites.[1,2,4,5,6]

Os fatores epidemiológicos associados à aquisição da doença pneumocócica são: altas taxas de colonização na população, estação do ano, ambiente com aglomeração de pessoas (creches, prisões, campo militar, asilos etc.) e infecção viral prévia. Pessoas com doença de base ou imunocomprometidos (etilistas, pacientes semicomatosos, indivíduos muito jovens ou muito idosos, pacientes com doenças cardíacas, pulmonares ou renais, portadores de leucopenia, diabetes, cirrose, mieloma múltiplo, com infecção pelo HIV etc.) são altamente suscetíveis à doença pneumocócica. A ausência de aleitamento materno tem sido associada a um maior risco para doença invasiva pneumocócica.[1,2,5,6]

Histórico

Em 1881, George Stemberg nos EUA e Louis Pasteur na França reportam pela primeira vez o isolamento do pneumococo do sangue de animais inoculados subcutaneamente com saliva humana, demonstrando assim a

ocorrência do pneumococo na faringe de indivíduos sadios. A associação deste microrganismo com a pneumonia é relatada nos anos seguintes por Friedlander, em 1882, e Frankel, em 1884, porém, somente definida por Weichselbaum, em 1886, com o desenvolvimento da coloração de Gram, a qual diferencia as bactérias em Gram-positivas e Gram-negativas. No período de 10 anos após o isolamento do pneumococo, esse microrganismo já havia sido associado às endocardites, meningites purulentas, otites, artrites, sinusites e conjuntivites.[7,8]

Desde o seu isolamento há mais de 130 anos, os estudos sobre o pneumococo contribuíram consideravelmente para importantes descobertas científicas nas áreas da genética, microbiologia, imunologia, tratamento por antibiótico e profilaxia. Estas descobertas, a citar, o processo de transformação genética, a função das cápsulas polissacarídias na resistência à fagocitose, a habilidade dos polissacarídios em induzir anticorpos, a eficácia terapêutica da penicilina e o uso dos polissacarídios capsulares como antígenos vacinais são considerados marcos na história das etiologias infecciosas.[7,8,9]

Com a descoberta da penicilina por Alexandre Fleming em 1928 e seu amplo uso e sucesso no tratamento das doenças pneumocócicas nos anos 1940, o interesse da pesquisa científica em pneumococo e a preocupação médica com seus agravos foi diminuída. A partir da década de 1990, o pneumococo voltou a ser considerado importante causa de doença para a saúde pública, quando cepas resistentes (R) à penicilina e multirresistentes (multi-R, ou seja, resistentes a mais de três classes de antimicrobianos) emergiram e se disseminaram por diferentes regiões do mundo.[7,8]

Características bacterianas

Streptococcus pneumoniae pertence ao gênero *Streptococcus*, da família *Streptococcaceae.* As bactérias do gênero *Streptococcus* se caracterizam por serem cocos Gram-positivos, anaeróbios facultativos, catalase-negativa e citocromo-oxidase negativa. Estreptococos clinicamente relevantes são homofermentadores, sendo o ácido láctico o produto final da fermentação da glicose.[10]

S. pneumoniae é uma bactéria capsulada, com morfologia de diplococos lanceolados, com 0,5 a 1,25 mm de diâmetro, arranjados aos pares ou em cadeias curtas (divisão em apenas um plano), imóveis, não formadoras de esporos, requerendo meios de cultura ricos e complexos para crescimento *in vitro*. Em placa de ágar-sangue de carneiro incubadas na presença de oxigênio, o pneumococo cresce como colônias lisas ou mucoides, pequenas, brilhantes, côncavas, circundadas por um halo esverdeado de alfa-hemólise. O pneumococo é facilmente lisado por detergentes como a bile, desoxicolato de sódio ou pela optoquina, podendo perder sua característica de Gram-positividade quando cultivado após a fase logarítmica de crescimento. A cápsula polissacarídica que circunda externamente a bactéria é considerada seu principal antígeno e fator de virulência.[5,10]

Principais antígenos de superfície

Os principais componentes antigênicos do pneumococo estão basicamente associados à parede celular da bactéria. A parede celular consiste em esqueleto de peptideoglicano ou mureína, típico de bactérias Gram-positivas, no qual se ancoram o polissacarídio capsular, o polissacarídio C da parede celular e proteínas.

Polissacarídio capsular e sorotipos capsulares

O polissacarídio capsular (PS) que circunda externamente a bactéria é considerado o principal fator de virulência do pneumococo, pois protege a bactéria da fagocitose pelos macrófagos e/ou neutrófilos humanos na ausência de anticorpos protetores. O PS consiste em unidades repetidas de um ou mais monossacarídios, formando polímeros de alto peso molecular (500.000 a 2.000.000 dáltons), que circundam completamente a célula bacteriana, ligando-se covalentemente à parede celular.[11]

A diversidade antigênica do PS permite classificá-lo em mais de 93 sorotipos capsulares e, apesar deste 93 sorotipos serem potencialmente capazes de causar doença, apenas um número limitado deles (8 a 13 sorotipos) tem sido responsável por 60% a 80% das doenças pneumocócicas invasivas em populações não vacinadas.[12] Por conseguinte, a virulência e a invasibilidade do pneumococo variam entre os sorotipos e entre as cepas de um mesmo sorotipo dependendo da quantidade de PS produzido pela bactéria.

Anticorpos antiPSs são imunogênicos e conferem proteção contra o sorotipo homólogo (imunidade sorotipo-específica), portanto, estes antígenos são utilizados nas vacinas pneumocócicas disponíveis no mercado.

Pessoas portadoras de pneumococo podem albergar diferentes sorotipos simultaneamente, de modo contínuo ou intermitente. Alguns sorotipos são isolados em todos os grupos etários, enquanto outros são mais frequentemente isolados de crianças, os chamados sorotipos pediátricos, a citar, 6A/B, 14, 19F e 23F; outros são mais comumente isolados de adultos, como o sorotipo 3. Estudos globais sobre a distribuição geográfica dos sorotipos tem demonstrado diferenças regionais, enfocando a importância do monitoramento dos sorotipos em cada região.[12,13]

No Brasil e na América Latina e região do Caribe, o monitoramento dos sorotipos de pneumococos e da resistência antimicrobiana das cepas isoladas de doença invasiva tem sido obtido pela introdução do Projeto de Vigilância das Doenças causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* (SIREVA II) proposto pela Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). O Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo juntamente com o Ministério da Saúde coordenam este monitoramento no país.[13] Os dados do SIREVA II são publicados anualmente e podem ser acessados na página: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=3609&Itemid=3953

Em períodos de tempo relativamente curtos, os sorotipos prevalentes em uma determinada área podem se alternar na ordem de suas frequências (flutuações entre os sorotipos prevalentes ano a ano) ou podem ocorrer mudanças mais acentuadas em períodos de tempo mais longos. Além disso, pode ocorrer um surto causado por um novo sorotipo introduzido em uma determinada área em um período de tempo determinado, como por exemplo, os sorotipos 1, 2, 3 e 5, considerados epidêmicos por causarem surto em ambientes com aglomeração de pessoas.[1,4,9]

As bacteriemias recorrentes pelo mesmo sorotipo são raras, ocorrendo quando há comprometimento imunológico do paciente.[1,4,9]

Outros antígenos

O polissacarídio da parede bacteriana, também chamado de polissacarídio C (PS-C), é um complexo de ácido teicoico localizado abaixo do polissacarídio capsular. PS-C está ligado covalentemente ao peptideoglicano e se distribui uniformemente em ambos os lados, interno e externo, da parede celular bacteriana. O PS-C é comum a quase todos os sorotipos de pneumococo, variando em quantidade entre diferentes cepas, sendo a causa do processo inflamatório durante a infecção.[14]

A proteína A (PspA, *pneumococcal surface protein A)* é uma proteína exposta na superfície bacteriana ancorada na parede celular. PspA é expressada em todas as cepas, possuindo estrutura e antigenicidade variável entre diferentes cepas, isto é, bactérias de um mesmo sorotipo capsular podem carregar diferentes tipos de PspA e bactérias de diferentes sorotipos capsulares podem ter o mesmo tipo de PspA. Apesar de sua alta variabilidade antigênica, a PspA induz proteção cruzada entre diferentes sorotipos capsulares em razão de epítopos com reatividade imunológica cruzada. É uma proteína altamente imunogênica e, portanto, tem sido considerada como um antígeno promissor para vacinas proteicas.[14]

A adesina de superfície pneumocócica A (PsaA, *pneumococcal surface adesin* A) é uma proteína de superfície com peso molecular de 37 kDa. Sua função estaria relacionada com a aderência bacteriana à célula do hospedeiro. PsaA é comum a vários sorotipos capsulares de pneumococo, induzindo uma resposta imunológica. Portanto, sua imunogenicidade e limitada diversidade antigênica têm promovido sua eleição também como candidata a antígeno em vacinas proteicas.[14]

As enzimas autolíticas, também denominadas autolisinas ou peptideoglicano hidrolases, estão relacionadas com vários processos bacterianos, como o crescimento e a divisão bacteriana, transformação genética e autólise celular. Estas enzimas estão localizadas na membrana citoplasmática bacteriana, tendo uma ação pontual, promovendo sítios para inserção do peptideoglicano bacteriano durante o processo de crescimento celular. A principal autolisina pneumocócica é a V-acetil-murâmico-alanina amidase, a qual quebra a ligação entre o ácido murâmico e a alanina do peptideoglicano na fase estacionária de crescimento para inserção de novas moléculas. A lise do pneumococo por sais biliares, teste utilizado na identificação bacteriana, ocorre pela ativação desta autolisina pelos sais biliares. Também, a atividade lítica dos antibióticos betalactâmicos está associada à autolisina.[11]

A pneumolisina é uma potente citotoxina citoplasmática, não secretada e somente liberada extracelularmente

com a lise bacteriana. A produção de pneumolisina pela bactéria é rápida e parece ocorrer no final da fase exponencial de crescimento, causando diferentes efeitos tóxicos nos diferentes tipos de células do hospedeiro. Em altas concentrações, esta enzima se liga ao colesterol da membrana das células do hospedeiro, rompendo-as pela formação de poros transmembrana e, em baixa concentração, inibe os batimentos ciliados das células epiteliais do trato respiratório, destrói a camada de célula epitelial dos alvéolos, estimula a produção de citoquinas (fator de necrose tumoral, [TNF, *tumor necrosis factor*] e interleucinas [IL]), ativa a via clássica do complemento e inibe a atividade bactericida dos leucócitos e a produção de imunoglobulina.[11]

A pesquisa dos genes *ply* (codifica a pneumolisina) e *lytA* (codifica autolisina) pela reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) em líquidos normalmente estéreis, como soro, líquido cefalorraquidiano, entre outros, tem sido utilizada para o diagnóstico das meningites e pneumonias pneumocócicas.[15,16]

Patogenicidade

A cápsula polissacarídica é reconhecida como principal fator de virulência de *S. pneumoniae* por sua propriedade antifagocitária, estando envolvida diretamente no processo de invasão bacteriana do hospedeiro. Essa função é explicada principalmente por três mecanismos. O primeiro seria por funcionar como barreira física, prevenindo a opsonização mediada por complemento e/ou a interação do complemento ligado a receptores nos fagócitos. O segundo seria a proteção capsular das proteínas de superfície à ação dos anticorpos circulantes do hospedeiro. O último mecanismo seria a repulsão eletrostática entre o polissacarídio capsular carregado negativamente e os fagócitos.[5,11]

A virulência do pneumococo varia entre os diferentes sorotipos e entre as diferentes cepas, dependendo da composição química e da quantidade de polissacarídio capsular produzido pela cepa. Essas diferenças determinam a sobrevivência da bactéria na corrente circulatória e a capacidade de causar doença invasiva, relacionadas com a ativação do complemento e sua deposição na cápsula, resistência à fagocitose e habilidade de induzir anticorpos. Citamos, como exemplo clássico, as cepas dos sorotipos 3 e 37, as quais produzem grande quantidade de material capsular, mas diferem quanto à virulência. O sorotipo 3 é composto por um polímero de glicose e ácido glicurônico, sendo considerado um dos mais virulentos, com alta capacidade invasora, enquanto o sorotipo 37, que possui uma cápsula composta de homopolímero de glicose, é raramente associado à doença.[5,11]

Os ácidos teicoicos do PS-C e o peptideoglicano, constituintes da parede celular do pneumococo, são potentes indutores de resposta inflamatória, sendo comparados ao lipopolissacarídios (LPS) das bactérias Gram-negativas. Durante a lise bacteriana, ocorre liberação de fragmentos de ácido teicoico-peptideoglicano pela ação da autolisina pneumocócica sobre a parede celular bacteriana. Esses fragmentos ativam a via alternativa do complemento ligando-se ao componente C3b, acarretando liberação de citocinas, resultando em febre, formação de púrpuras e consequente choque. Assim, esses antígenos são responsabilizados mais diretamente pela mortalidade causada pelo pneumococo.[11]

Defesa do hospedeiro

No indivíduo portador, os mecanismos inespecíficos de defesa previnem a penetração do microrganismo através do epitélio superficial do trato respiratório superior. Estes mecanismos incluem o movimento mucociliar, a tosse, a coriza e o reflexo epiglotal, sendo o sistema fagocitário do hospedeiro a segunda linha de defesa contra este patógeno.[11]

Os polissacarídios capsulares de *S. pneumoniae* induzem imunidade sorotipo-específica contra o pneumococo pela produção de anticorpos opsonizantes antipolissacarídicos.[14] O hospedeiro saudável, geralmente, é resistente à doença pneumocócica graças à imunidade adquirida pelos sorotipos que colonizam a nasofaringe.[11]

Nos primeiros meses de vida, os recém-nascidos e lactentes estão protegidos pelos anticorpos maternos por meio de transferência placentária de anticorpos, principalmente da subclasse IgG2. O aleitamento materno é um fator importante na imunidade inicial da criança. Na infância, o processo de colonização da naso-orofaringe por diferentes sorotipos de pneumococo estimula uma resposta efetiva mediante produção de anticorpos sorotipos-específicos. Contudo, a proteção conferida pela colonização por determinados sorotipos não é absoluta para outras

cepas de um mesmo sorotipo, dependendo também da resposta do hospedeiro.[11,17]

A resposta imunológica induzida pelos polissacarídios independe de células T (timoindependente), havendo interação direta com célula B para produção de anticorpos. As características principais da resposta timoindependente são: o predomínio de imunoglobulinas IgM, a maturação tardia da resposta imune e a ausência de indução de células de memória, necessárias para resposta de reforço após vacinação ou infecção.[17]

Em indivíduos imunocompetentes, macrófagos e/ou neutrófilos ativados levam à produção eficiente de anticorpos opsonizantes antipolissacarídicos.[14] A opsonização bacteriana pelos anticorpos antipolissacarídicos é a mediadora da fixação do componente opsonizante C3b do complemento, levando a uma rápida eliminação da bactéria pelo processo de fagocitose. A capacidade de ingestão e destruição pelo fagócito do hospedeiro exige, portanto, que o microrganismo esteja coberto por anticorpos e/ou complemento. Na opsonização, os anticorpos ligados à cápsula interferem na carga e hidrofobicidade do polissacarídio podendo atuar como ativadores de complemento ou, também, como intermediários na ligação bactéria-fagócito.[17]

Indivíduos imunoincompetentes nas funções das células B, como crianças e idosos, pacientes com patologias de base, mal nutridos, etilista, com infecção pelo HIV ou em condições que os predisponha a diminuição da resposta de IgG não produzem eficientemente anticorpos de alto nível e alta afinidade, sendo suscetíveis às doenças pneumocócicas.[13,17,26]

Vacinas pneumocócicas

A vacina pneumocócica polissacarídia disponível no mercado é constituída por uma mistura de 23 polissacarídios capsulares (1, 2, 3,4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11 A, 12F, 14, 3 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) que representam 85 a 90% dos tipos responsáveis por doença invasiva em todo o mundo.[18,19] A vacina induz imunidade em adultos imunocompetentes, sendo, entretanto, de duração limitada, não produzindo memória imunológica.[9,17] Por conseguinte, a idade e o estado imunológico interferem diretamente em sua eficácia. Atualmente, essa vacina se encontra incluída no Programa Nacional de Imunização (PNI) de muitos países, entre eles o Brasil, indicada para população de idosos. Também no Brasil, esta vacina se encontra disponível nos Centros de Referência de Imunizações Especiais (CRIEs) para adultos com idade igual ou acima de 60 anos.

Nos anos 1990, a necessidade de vacinas pneumocócicas mais eficazes, principalmente para crianças até 2 anos, foi mundialmente reconhecida e considerada uma das prioridades na área de desenvolvimento de vacinas. Em 2000, a primeira vacina pneumocócica conjugada, a vacina 7-valente (incluindo os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) foi licenciada nos EUA para uso em crianças menores de 5 anos de idade ou pessoas pertencentes a grupos de risco às doenças pneumocócicas. Esta vacina foi retirada do mercado sendo substituída por outras vacinas conjugadas com maior valência de sorotipos. Atualmente nos EUA, a vacina 13-valente é rotineiramente utilizada no PNI.[9,20]

A vacina conjugada 10-valente inclui os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 e 7F. A concentração de PSs por dose é de 3 mg para os sorotipos 4, 18C e 19F e 1 mg para os outros 7 sorotipos. Esta vacinal utiliza a proteína D derivada de *H. influenzae* não capsulado como proteína carreadora ligada a oito dos 10 PSs vacinais, e as proteínas toxoide tetânico (TT) e toxoide diftérico (TD) conjugadas aos PSs 18C e 19F, respectivamente. Esta vacina foi introduzida no ano de 2010 no PNI do Brasil para crianças com até 2 anos de idade no esquema vacina de 3 doses (2, 4 e 6 meses de idade) e mais a dose de reforço (após 1 ano de idade).[9,21]

A vacina conjugada 13-valente inclui os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A e 19A. A dose da vacina contém 2 mg de todos os PSs, com exceção do PS 6B presente em 4 mg. Todos os PSs são conjugados com a proteína carreadora derivado da toxina diftérica (CRM_{197}), presente na concentração de 29 mg.[22]

A base da vacina conjugada é o aumento da imunogenicidade do polissacarídio capsular pela sua ligação química covalente às proteínas carreadoras. O conjugado polissacarídio-proteína induz uma resposta protetora, mais duradoura, dependente de células T, com maior produção de anticorpos e com resposta à dose de reforço vacinal.[17] As vacinas conjugadas induzem também um efeito indireto, isto é, reduzem a taxa de crianças portadoras dos sorotipos vacinais, reduzindo a taxa de transmissão e consequentemente da colonização de população não vacinada como os adultos e idosos, produzindo um *efeito de rebanho*, isto é, diminuição da doença pneumocócica por sorotipos vacinais em uma população não vacinada.[6]

A efetividade das vacinas conjugadas contra a doença pneumocócica invasiva pelos sorotipos vacinais tem sido

amplamente relatada por muitos países,[23] como também tem sido observado o fenômeno de substituição de sorotipos em função da pressão seletiva exercida pelo uso da vacina.[6,20] Após a introdução da vacina 7-valente nos EUA, observou-se um aumento na prevalência de sorotipos não incluídos na vacina como os sorotipos 15A, 23A, 35B e 6C, principalmente do sorotipo 19A, associado à resistência antimicrobiana.[24,25,26] Portanto, o monitoramento dos sorotipos prevalentes em regiões em que se introduziu a vacina é de grande importância epidemiológica.[12,25]

Apesar da efetividade das vacinas conjugadas, estas vacinas são limitadas aos poucos sorotipos vacinais, havendo, portanto uma limitação na cobertura destas vacinas. Alternativamente, outras estratégias de vacinas têm sido investigadas utilizando proteínas como antígenos vacinas.[14]

Resistência aos antimicrobianos

A penicilina é considerada o antibiótico betalactâmico de referência no tratamento de doença pneumocócica, sendo utilizado na prática clínica desde 1940. A penicilina é o antibiótico de eleição para o tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade e das bacteriemias pneumocócicas, devido a alta sensibilidade das cepas isoladas destes quadros clínicos.[27]

A sensibilidade do pneumococo aos betalactâmicos depende da capacidade desses medicamentos em penetrar no envoltório bacteriano e de se ligar covalentemente em sua forma ativa a pontos alvos da parede celular, levando a lise e a morte bacteriana. Portanto, a penicilina, assim como os outros antibióticos betalactâmicos, tem atividade bactericida.[28]

A resistência do pneumococo à penicilina é resultante de alterações químicas nos sítios de ligação da droga na parede celular. Estas alterações dos alvos específicos são resultantes de mutações cromossômicas, as quais se disseminam rapidamente pelo processo de transformação genética intra e interespecífica. O pneumococo é uma bactéria naturalmente transformável permitindo a disseminação facilitada dos genes de resistência. O *S. pneumoniae* não produz enzima betalactamase.[28]

Os alvos específicos onde a penicilina atua são proteínas (*penicillin binding protein* – PBPs) que catalisam o estágio terminal da síntese de peptideoglicano da parede celular. Pneumococo possui seis PBPs imunologicamente diferentes. A diminuição da afinidade das PBPs à penicilina pode envolver alteração em uma única PBP ou em diferentes PBPs ao mesmo tempo, levando a uma resistência que se caracteriza por ser aditiva ou progressiva. Alto nível de resistência requer alteração de muitos determinantes genéticos, o que suporta a teoria de eventos múltiplos de transformação genética sobre uma série de mutações pontuais. A resistência às cefalosporinas de terceira geração é conferida pela alteração em apenas duas PBPs. Redução da afinidade à penicilina pode incluir a redução da afinidade à cefalosporina, podendo levar à resistência cruzada com outros antibióticos betalactâmicos.[28]

Sob pressão do antimicrobiano, cepas resistentes podem ser selecionadas e emergir através do tempo e se disseminarem em uma área geográfica, caracterizando a *disseminação clonal.* Tais cepas de pneumococo com homologia genética são referidas como os *clones* ou *linhagens genéticas*. Informações sobre os clones de *S. pneumoniae* estão disponíveis na página: http://www.sph.emory.edu/PMEN/.

Cepas de pneumococo resistentes à penicilina são isoladas de pacientes e estão distribuídas na comunidade em portadores saudáveis. Em geral, os percentuais de prevalência de resistência aos antimicrobianos variam de acordo com a região geográfica, período de tempo, material clínico, características da população estudada e com o padrão local de uso dos antimicrobianos. Em geral, a resistência aos antimicrobianos está associada aos sorotipos 6A, 6B, 14, 9V, 19F, 19A e 23F.[29,30] Estes sorotipos estão incluídos nas vacinas conjugadas de pneumococo 13-valente, portanto um efeito indireto potencial do uso das vacinas conjugadas é a diminuição da resistência antimicrobiana.[30] Sorotipos não incluídos em vacinas conjugadas, como o 19A, têm emergido e têm sido responsáveis pela resistência antimicrobiana no período após introdução da vacina.[26]

No continente americano, os critérios laboratoriais utilizados que definem os diferentes níveis de resistência ou sensibilidade antimicrobiana são os recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).[31] Em 2008, os critérios do CLSI[31] para o pneumococo com relação à penicilina pelo teste da concentração inibitória mínima (CIM) foram alterados considerando-se os diferentes quadros clínicos da doença pneumocócica, isto é, critérios específicos para meningites e outros específicos para outras doenças pneumocócicas (Tabela 349.1). Estes critérios de CIM têm importância clínica fundamental na terapêutica das doenças pneumocócicas devido às

diferenças nas concentrações séricas e meníngeas atingidas pelas penicilinas.

Diagnóstico laboratorial

S. pneumoniae é frequentemente isolado de culturas de sangue, de líquido pleural, do líquido cefalorraquidiano, de outros líquidos normalmente estéreis como líquido ascítico, ou de secreção de abscesso, conjuntivites, otites ou sinusites.[10]

Tabela 349.1 Critérios de interpretação da concentração inibitória mínima (CIM) de antibióticos betalactâmicos para as doenças pneumocócicas, conforme o CLSI (2012).*

Betalactâmicos	Critério de interpretação do CIM (mg/ℓ)		
	Sensível	Intermediário	Resistente
Penicilina			
Meningite	≤ 0,006	Não se aplica	≥ 0,125
Outras doenças (não meningite)	≤ 2,0	4,0	≥ 8,0
Cefalosporina			
Meningites	≤ 0,5	1,0	≥ 2,0
Outras doenças (não meningite)	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0

*Clinical and Laboratory Standards Institute.[31]

Os pneumococos são bactérias fastidiosas, necessitando de meios ricos em peptonas para seu crescimento (caldo tripticase-soja, caldo Todd-Hewitt, caldo-infusão de cérebro e coração). Meios com ágar devem ser adicionados sangue a 5%, como ágar-sangue de carneiro, coelho ou cavalo, ou ágar-chocolate (base para ágar-sangue, ágar-infusão cérebro e coração de boi ou ágar-Columbia). O sangue humano não deve ser utilizado, pois pode inibir o crescimento bacteriano. Todos os lotes de meios de cultura e reagentes utilizados no laboratório devem ser testados quanto aos critérios de controle de qualidade e seus prazos de validade devem ser observados.[10]

O isolamento da bactéria em cultura é o exame definitivo da etiologia da doença (padrão-ouro), portanto, as culturas dos espécimes clínicos devem ser realizadas rotineiramente. O exame bacterioscópico e o teste de aglutinação pelo látex são exames complementares e de valor importante pela facilidade e rapidez na execução. Atualmente a PCR clássica ou a PCR em tempo-real é rotineiramente realizada para diagnóstico das meningites ou pneumonias pneumocócicas.[16]

As culturas de sangue, liquor, de outros líquidos nobres e secreções devem seguir os procedimentos padronizados, obedecendo aos cuidados de coleta de cada espécime e observando os cuidados de biossegurança na manipulação destes. Nos casos de otites médias agudas, recomenda-se a cultura da secreção obtida pela timpanocentese, quando indicada. Recomenda-se a coleta dos espécimes clínicos para cultura antes da introdução da antibioticoterapia e a semeadura imediata nos meios de cultura. Os espécimes clínicos para PCR devem ser coletados com rigor quanto a esterilidade e temperatura (± 4°C) e devem ser encaminhados ao laboratório, o mais rapidamente possível.[10]

Cultura de sangue

Para as culturas de sangue, a assepsia da pele é fundamental. Recomenda-se o uso de álcool a 70% seguido de iodo a 1 a 2% ou iodopovidona 10%, devendo-se proceder também à limpeza da tampa do frasco de hemocultivo. O crescimento de bactérias contaminantes acarreta confusão da etiologia da doença, como também pode inibir o crescimento de bactérias de difícil crescimento como o pneumococo.[10]

O meio de cultura recomendado é o caldo tripticase de soja (TSB, *trypticase soy broth*), acrescido do anticoagulante polianetol sulfonato de sódio (SPS, *sodium polyanethol sulfate*) na concentração final de 0,025%.

Para crianças, utilizam-se frascos de cultivo pediátrico com 10 a 20 mℓ de caldo, e para adultos, frascos com 50 mℓ de caldo de cultura. A diluição final do sangue no frasco é muito importante e deve seguir a recomendação do fabricante. Recomendam-se três culturas de sangue coletadas em períodos diferentes, sendo a primeira coleta realizada antes da introdução da antibioticoterapia. Os frascos, devidamente identificados, devem ser incubados a 35 a 37°C, em condições de aerobiose. Os subcultivos em ágar-chocolate são obrigatórios após 18, 48 e 72 h, e 7 dias de incubação, independente do aspecto do caldo de cultura.[10]

Cultura de líquido cefalorraquidiano

Logo após a chegada do liquor ao laboratório, deve-se proceder à centrifugação deste por 20 min a 2.000 rotações por minuto. O sobrenadante pode ser utilizado para os testes de aglutinação pelo látex e o precipitado é utilizado para o exame bacterioscópico (coloração de Gram) e para cultura, em ágar-chocolate e ágar-sangue de carneiro, incubados em tensão de 5 a 7% de dióxido de carbono (CO_2), a 35 a 37°C. Os resultados dos exames bacterioscópico e da aglutinação pelo látex devem ser encaminhados imediatamente ao clínico para orientação da melhor escolha terapêutica. A presença de diplococos Gram-positivos sugere pneumococo.[10]

Cultura de líquido pleural e outros líquidos normalmente estéreis

O líquido pleural, quando há indicação clínica para coleta, é um excelente espécime para diagnóstico, pois permite acesso direto ao foco infeccioso, resultando em taxas mais elevadas de cultura positiva do que as hemoculturas. O líquido pleural deve ser semeado em meios de cultura apropriados. Quando utilizados meios de cultura líquidos, estes devem ser acrescidos de 5% de sangue de carneiro ou cavalo, em razão das exigências nutricionais de bactérias do gênero *Haemophilus,* também agentes etiológicos importantes de meningites, pneumonias e bacteriemias.[10]

Identificação bacteriana

A Figura 349.1 mostra a sequência de testes para a identificação do pneumococo. Em esfregaços corados por Gram, os pneumococos são bactérias Gram-positivas, com morfologia característica de diplococos (cocos lanceolados aos pares, diplococo Gram-positivo [DGP]), apresentando-se também em cadeias curtas. A presença de DGP no exame bacterioscópico é presuntiva de pneumococo.[10]

Pneumococos são bactérias anaeróbias facultativas e algumas cepas são dependentes de CO_2 quando isoladas de material clínico. Portanto, a incubação das culturas em aerobiose em uma tensão de 5 a 7% de CO_2 (método da jarra com vela ou estufa de CO_2) facilita o primo-isolamento.

Em culturas de 18 h a 35 a 37°C em meios sólidos, as colônias são lisas, brilhantes e convexas. Em ágar-sangue de carneiro (5% de sangue) os pneumococos produzem uma alfa-hemólise característica, de cor esverdeada, resultante da lise parcial das hemácias que circundam a colônia. Para investigação do tipo de hemólise, deve-se utilizar o ágar-sangue de carneiro.[10]

A diferenciação do pneumococo de outros estreptococos pertencentes ao grupo *viridans* é feita pelo teste de sensibilidade aos sais biliares (desoxicolato de sódio a 2%) e à optoquina (halo > 14 mm com disco de 6 mm com 5 mg/ℓ de optoquina em ágar-sangue), porque essas substâncias ativam suas enzimas autolíticas. Cepas de pneumococo resistentes à optoquina podem ser encontradas em percentuais muito baixos (menos de 5%), devendo-se, portanto, proceder ambos os testes, isto é, a bile-solubilidade e a optoquina para a identificação do pneumococo (ver Figura 349.1).[10]

A sorotipagem da cepa é feita pela reação microscópica antígeno-anticorpo (reação de Neufeld-Quellung), utilizando antissoros policlonais produzidos em coelhos ou pela multiplex PCR.[10]

Teste de sensibilidade antimicrobiana

Na região das Américas, para os testes de sensibilidade antimicrobiana utiliza-se a metodologia e os critérios padronizados pelo CLSI.[31]

O antibiograma é um método qualitativo que permite identificar o padrão de sensibilidade antimicrobiana,

classificando a cepa em sensível (S), com resistência intermediária (I) ou resistente (R). Para a realização do antibiograma deve-se proceder a um rigoroso controle de qualidade do teste, entre eles, os meios de cultura utilizados, concentração dos inóculos, controle dos discos com cepas padrões, conforme orientação do CLSI.[31] Discos de oxacilina, penicilina e cefalosporina não podem ser utilizados para se avaliar a sensibilidade do pneumococo em antibiograma, pois não se correlacina com os resultados dos teses de CIM.

A CIM é o método quantitativo que permite quantificar em mg/ℓ o padrão de sensibilidade antimicrobiana da cepa. Pode ser realizada pela microdiluição em placa ou em ágar-diluição, CLSI.[31] O E-teste é um método de CIM amplamente utilizado em hospitais por ser rápido e mais fácil de ser realizado. Entretanto, devem-se seguir rigorosamente as recomendações do fabricante.

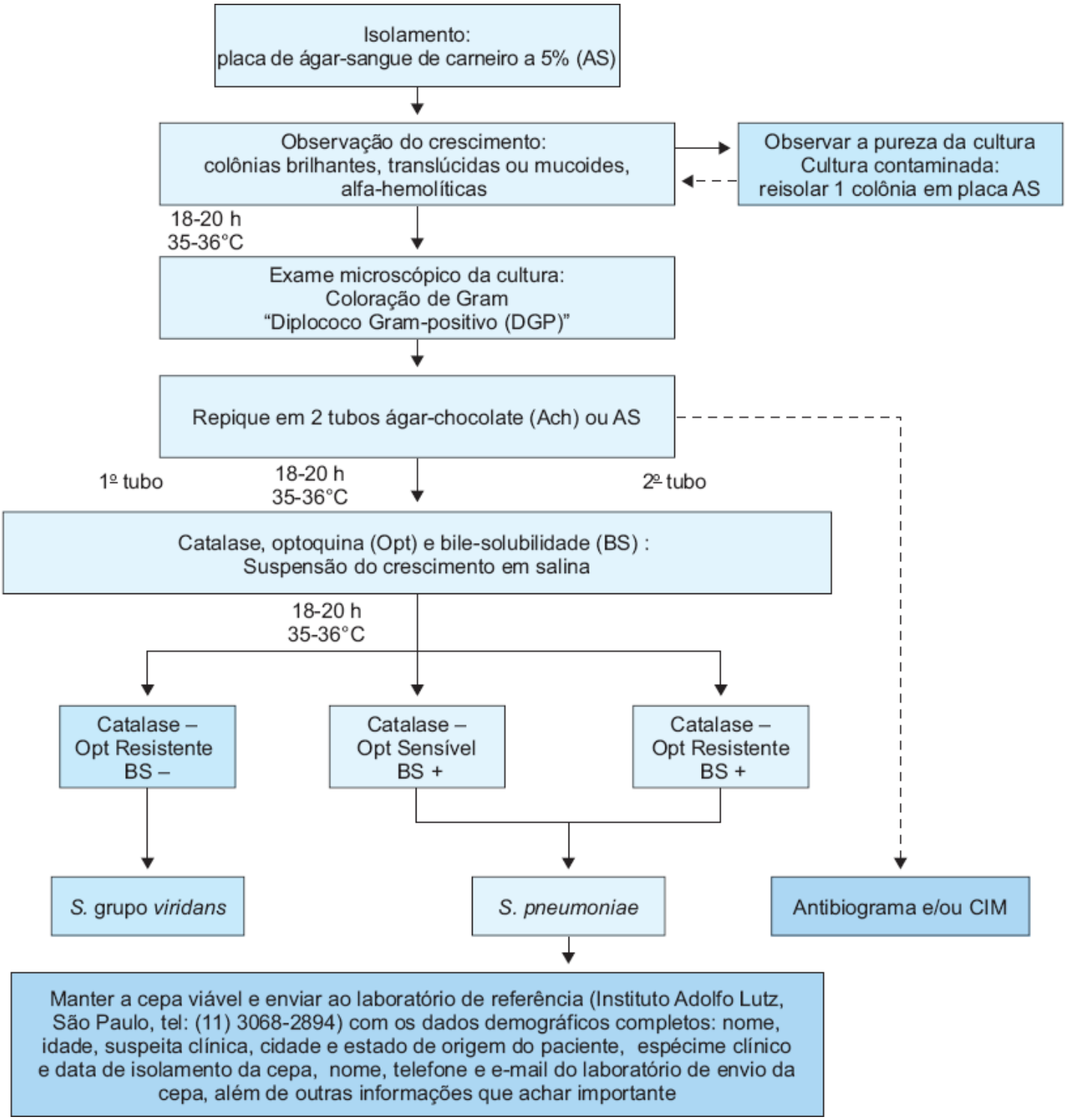

Figura 349.1 Identificação laboratorial de *Streptococcus pneumoniae*. Ach = ágar-chocolate; AS = ágar-sangue; BS = bile-solubilidade; CIM = concetração inibitória mínima; DGP = diplococo Gram-positivo; R = resistente; S = sensível.

Capítulo 350

Infecção por Haemophilus

Antonio Eugenio Castro Cardoso de Almeida e Keyla Belízia Feldman Marzochi

Conceito

As doenças causadas por *Haemophilus* compõem um leque de infecções, de caráter agudo, que podem atingir principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o trato respiratório alto e baixo que até a década de 1990, eram francamente predominantes em crianças e associadas principalmente ao *Haemophilus influenzae* do tipo sorológico b ou Hib. Este, classicamente, estava incluído entre os três principais causadores de meningite/meningoencefalite bacteriana, ao lado da *Neisseria meningitidis* e do *Streptococcus pneumoniae*; são transmissíveis por via respiratória, sujeitas a surtos em ambientes fechados, cuja letalidade varia principalmente com a forma clínica segundo alguns autores.[1,2,3]

Desde 1988 os processos infecciosos associados ao Hib são preveníveis por vacinação. Contudo, anos depois, esse microrganismo ainda é descrito como importante patógeno humano, responsável por diversas infecções invasivas e graves, principalmente em crianças menores de 5 anos conforme descreveu Iwarson.[4] Mais recentemente, estudos em países que iniciaram a vacinação no ínicio da década de 1990 já demonstraram a alteração desta faixa etária com isolados de Hi não b em adultos jovens, embora ainda com a presença do tipo b (Hib) em infecções conforme relataram McVernon *et al*.[5]

Taxonomia e descrição do gênero

Os membros do gênero *Haemophilus* são seres procariotos pertencentes à família Pasteurellaceae, onde também estão incluídos os gêneros *Pasteurella* e *Actinobacillus*. As espécies deste gênero que atualmente são conhecidas como agentes de infecções ou de colonização no homem são: *H. influenzae, H. aegypcius* (associado à febre purpúrica brasileira)*, H. parainfluenzae, H. haemolyticus, H. parahaemolyticus, H. paraphrophaemolyticus, H. haemoglobinophilus, H. ducreyi* e *H. pittmaniae*. As espécies citadas de *Haemophilus* encontradas em humanos estão, na maioria, associadas ao trato respiratório superior, exceto *H. ducreyi*, que é um patógeno primário do trato genital. *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus* e *Aggregatibacter segnis* foram formalmente incluídos no gênero *Haemophilus*, porém, recentemente foram reclassificados no gênero *Aggregatibacter* utilizando-se a taxonomia molecular. Com esta mesma ferramenta viu-se que, *A. aphrophilus* e *A. paraphrophilus* eram de uma única espécie: *A. aphrophilus*. Estas descobertas foram fundamentais, conforme os trabalhos de Euzerby[6] e Ledeboer & Doern[7] para a descrição atual do gênero *Haemophilus*.

Agente biológico | Histórico e patogênese

Foi Robert Koch, em 1882, quem primeiro descreveu um microrganismo semelhante ao *Haemophilus* encontrado em exsudato conjuntival. Entretanto, considera-se o cientista Richard Pfeiffer como o primeiro a identificar o patógeno, designando-o de *Influenza bacillus* em 1892. Pensou-se equivocadamente ser o agente da pandemia de *influenza,* que dizimou, sobretudo grande número da população europeia no final do século XIX e início do século XX. Fatos como o isolamento dessa bactéria no esputo e em tecido de pulmão de indivíduos que morreram nessas pandemias de *influenza,* contribuíram grandemente para as suas conclusões. Nesse mesmo ano, considerou-se ser ele o agente etiológico responsável pela gripe conhecida como *influenza,* quando provavelmente o *H. influenzae,* como foi denominado mais tarde, era um invasor secundário. Pfuhl fez o primeiro relato de meningite pelo *Influenza bacillus* no mesmo ano de 1892, tendo sido o organismo identificado após a morte dos pacientes, relatos estes feitos por Kilian.[8] Em 1898, Slawyk relatou a recuperação do *Influenza bacillus* de um liquor purulento de um paciente ainda em vida. Pesquisadores liderados por Winslow sugeriram a denominação *Haemophilus* para esse grupo de microrganismos por terem apresentado crescimento significativo quando cultivados em meio sintético contendo sangue ou hemácias lisadas. O reconhecimento, finalmente, ocorreu quando o Comité de Nomenclatura da Society of American Bacteriologists denominou-o *Haemophilus influenzae,* conforme os relatos de Kilian[8] e Putman.[9]

Pode ser encontrado sob duas formas: capsulado e não encapsulado. Os capsulados foram caracterizados conforme o tipo capsular de a até f, sendo o sorotipo b responsável por quase todas as infecções invasivas e graves causadas por *H. influenzae* e francamente predominante, principalmente em crianças menores de 6 anos, até o início da vacinação mundial no final da década de 80.[4]

Os sorotipos não tipáveis (NT), considerados raros e de baixa virulência até a década de 1990, não aglutinam com os antissoros existentes *(a-f)*. Fazem parte do trato respiratório de pessoas saudáveis, correspondendo a 50 a 80% da flora natural e, portanto, não estariam, em princípio, relacionadas com doenças invasivas.[2,10]

Cerca de 80% das doenças por Hib ocorrem entre o terceiro mês e o terceiro ano de vida, sendo a maior incidência observada em lactentes com idade entre 6 meses e 1 ano; 35 a 40% dos casos foram observados em crianças com mais de 18 meses de vida. O Hib persiste como o terceiro principal agente de meningite bacteriana purulenta aguda, sendo atualmente, os primeiros: *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*.[2,7] Os hemófilos que causam otite média aguda são geralmente os não capsulados ou não tipáveis, ao passo que o Hib ainda é o responsável por apenas 20% dos casos dessa doença em crianças.[11]

Após o uso da vacina contra Hib, Hargreaves *et al.*[10] mostraram, por meio de monitoramento realizado de 1990 a 1994 na Inglaterra, que apesar do número de infecções clínicas por Hib ter sido de 50 casos, cresceram os isolados clínicos de *H. influenzae* não capsulados ou não

tipados em todas as idades: de 0,25 casos por 100.000 da população em 1990 e 1991 (45 casos protocolados) para 0,37 em 1993 e 1994 (67 casos). Aumentaram assim os pacientes com infecções pelos não capsulados, bem como pelos outros sorotipos não vacinais. Ainda nessa linha, Foxwell *et al.*[11] descreveram que o *H. influenzae* não capsulados ou não tipados é agente frequente das infecções do orelha média, conjuntivites, sinusites e outras infecções do trato respiratório, lembrando que a otite média, durante os três primeiros anos da infância, muitas vezes, pode causar danos intelectuais com sequelas para o resto da vida. Cody *et al.*,[12] também na Inglaterra, confirmam o estudo de Hargreaves *et al.*,[10] relatando o predomínio de otite média, sinusite, pneumonia e bronquite associadas aos *H. influenzae* não capsulados ou não tipados, enquanto os capsulados, especialmente o do tipo b, hoje bem menos frequentes, ainda causam infecções invasivas, como bacteriemia e meningite.[11,12]

De Almeida *et al.*[13] realizaram um dos estudos mais recentes com cepas de *H. influenzae,* isoladas antes e após a vacinação contra *H. influenzae* tipo b, no Brasil. Isolaram-se cepas b e não b em quadros clínicos antes raros ou até inexistentes para estes tipos sorológicos. A continuidade deste estudo vem revelando que os tipos a e c estão surgindo como agentes patogênicos de quadros clínicos como meningite, pneumonia e artrite séptica, em crianças vacinadas com a vacina contra o Hib, doenças estas que, antes da vacinação, eram exclusivas do tipo b. Isso demonstra que não se pode desprezar qualquer isolamento suspeito de *Haemophilus,* sendo necessária, portanto, sua identificação microbiológica, o que certamente contribuirá para informar sobre a real situação epidemiológica do *H. influenzae* e a definição de condutas decorrentes.

Quadro clínico

A meningite purulenta é ainda considerada a forma mais séria das doenças invasivas causadas por Hib.[2,3,7] Embora o óbito ocorra em menos de 10% dos casos, pode evoluir com manifestações graves ou complicações e deixar sequelas neurológicas permanentes.[3] Outras enfermidades graves, além da infecção do sistema nervoso central, causadas por essa bactéria incluem, ainda hoje, infecções do trato respiratório, articulações e pele.[4,14] Entre as formas clínicas frequentes estão epiglotite, pneumonia, otite média aguda, celulite, artrite séptica e conjuntivite.[3,7,14]

A meningite por *H. influenzae,* como as demais purulentas agudas, tem instalação rápida com febre alta, cefaleia, vômitos, comprometimento do estado geral, sinais de irritação meníngea, caracterizados por rigidez de nuca, sinais de Kerning (flexão do joelho e da coxa ao serem erguidos passivamente) e Brudzinski (flexão do quadril e dos joelhos em resposta à flexão passiva do pescoço). Pode acompanhar-se de sepse e, mais raramente, nos casos de sepse grave pode ocorrer choque e até mesmo púrpuras nas primeiras 48 h.

Na evolução da meningite, o comprometimento sensorial pode agravar-se, progressivamente, com sonolência, desorientação, torpor e coma; nas crianças menores, recém-nascidos e lactentes, a cefaleia não é caracterizada, e os sinais meníngeos e outros podem faltar, mas chamam a atenção irritabilidade, recusa alimentar, abaulamento da fontanela, apatia, crise convulsiva, apneia e instabilidade térmica. Essas manifestações denotam a presença maior ou menor de edema cerebral. Sobretudo em lactentes, pode ocorrer coleção ou efusão subdural, que pode evoluir a empiema subdural e abscesso cerebral. Nesses casos observam-se manutenção ou retorno da febre e aparecimento de sinais neurológicos focais e/ou convulsões. A coleção, cuja patogênese é desconhecida, é frequentemente bilateral, contém líquido xantocrômico e estéril com volume variável (de 4 a 100 mℓ) e com alta concentração de proteínas; quando, excepcionalmente, esse líquido é purulento e contém o agente etiológico caracteriza-se o empiema. Diferentemente da efusão subdural que não costuma agravar o prognóstico, o empiema e o abscesso por seu efeito de massa podem não ter boa evolução, requerendo de regra intervenção cirúrgica. Além das consideradas complicações neurológicas das meningites pode ocorrer artrite, pneumonia, pericardite, endocardite associadas ou não às meningites. Sequelas permanentes das meningites, como surdez, comprometimento cognitivo de diferentes níveis, epilepsia, hidrocefalia, cegueira, diabetes insípido são referidos.[3,15] As baixas faixas etárias acometidas são importantes fatores de risco.

Diagnóstico

Clínico

É essencial uma suspeita clínica etiológica para o tratamento precoce, capaz de levar mais provavelmente a evolução favorável, sobretudo nas formas clínicas graves do acometimento associável ao *H. influenzae.*

No caso das meningites, deve-se sempre proceder a punção do líquido cefalorraquidiano, salvo raras contraindicações, como: infecção no local da punção; presença de sinais neurológicos focais exceto o comprometimento do VI par que é comum e decorrente de edema cerebral quando a manifestação for isolada; suspeita de hipertensão intracraniana grave por presença de edema de papila. Em crianças, apenas a ocorrência de crises convulsivas, que ocorrem em 30% dos casos, apenas contraindica a punção.[15,16]

A história clínica completa e acurada, com exame clínico minucioso, incluindo a busca de infecções de porta de entrada como otite, sinusite e pneumonia, é essencial.

Laboratorial | Exames inespecíficos

Exames laboratoriais inespecíficos, inclusive de imagem, são indicados na dependência da orientação clínica. No caso de meningite, o liquor é característico das meningites purulentas, com celularidade acima de 500, predomínio acentuado de neutrófilos, aumento de proteínas e redução de glicorraquia. O exame citológico e bioquímico do liquor e o sérico, como proteína C reativa e dosagem de procalcitonina, contribuem para diferenciar as meningites bacterianas das linfomonocitárias-viral e tuberculosa ou fúngica, entre os principais agentes.[15,16] Entretanto, a diferenciação entre as bactérias requer, obrigatoriamente, a busca de identificação do agente biológico. A bacterioscopia, no caso do liquor, permite evidenciar, na dependência da concentração bacteriana, formas de cocobacilos Gram-negativos.

Laboratorial | Exames específicos

Isolamento e identificação

A cultura da amostra de liquor, de sangue e/ou de outros materiais de secreções de ouvidos, seios da face, celulites, abscessos e outras é de fundamental importância, visando ao isolamento do *H. influenzae,* bem como a sua identificação, incluindo a determinação do tipo sorológico.

Essas bactérias são oxidase positiva, porém a reação da catalase é variável. Possuindo um sistema enzimático inadequado para crescimento em meios de cultura não enriquecidos, torna-se necessário à adição de nutrientes especiais, como a nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) e/ou a hematina, chamados de fator V e fator X, respectivamente, os quais estão presentes no sangue de alguns mamíferos. A exigência desses fatores serve para definir o gênero *Haemophilus* e também distinguir as diferentes espécies do gênero conforme é apresentado na Tabela 350.1.

Os meios de cultura convencionalmente utilizados em bacteriologia, na sua maioria, utilizam o sangue de carneiro para confecção do clássico ágar-sangue. Como a maioria das espécies do gênero *Haemophilus* necessita dos fatores V e X, que estão nas hemácias utilizadas, não é indicado o uso do sangue desse animal. Isso porque o fator V, requerido para o crescimento é inativado em um processo natural de lise, pela enzima nicotinamida adenina dinucleotidase (NADase) que é liberada das próprias células durante o armazenamento. Em contraste, o sangue de coelhos e cavalos não libera NADase. Dessa forma, os meios de cultura que contêm o sangue desses animais favorecem o crescimento da maioria das espécies de *Haemophilus*. Certamente esse é um dos pontos limitantes para o não isolamento dessas bactérias em material clínico suspeito e, muitas vezes, com quadro clínico sugestivo, de infecção por *Haemophilus*.[7,12]

O ágar-chocolate (preferencialmente base ágar-Mueller-Hinton ou a infusão de cérebro e coração (BHI, *brain heart infusion*); aquecida a 70°C e adicionada de sangue de coelho ou cavalo são os mais indicados por conterem os fatores V e X, podendo, dessa forma, ser preparados em laboratório.

Alguns microrganismos, incluindo *Staphylococcus, Neisseria* e certas espécies de fungos, podem sintetizar a nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD ou fator V). Quando esses microrganismos estão presentes nas culturas mistas, espécies de *Haemophilus,* que requerem o fator V, podem aparecer como pequenas colônias, na área de produção da NAD, próxima da colônia da bactéria produtora. Esse fenômeno chama-se de *satelitismo* e poderá auxiliar na identificação desses microrganismos.[7,9]

Sorotipagem

Todos os isolados de *H. influenzae* devem ser sorotipados. Esse procedimento deve ser solicitado especialmente tratando-se de pacientes menores de 15 anos, faixa etária na qual está sendo frequente o aparecimento de infecção pelo *H. influenzae,* após a introdução da vacinação de rotina. É preocupante porque podem ter sido vacinados com a vacina conjugada contra Hib sendo de valor epidemiológico se conhecer qual o *Haemophilus* circulante. Esse ensaio determina se um isolado é do tipo b, portanto, de fundamental importância porque somente o tipo b é imunoprevenível. A sorotipagem é em geral feita pelos Laboratórios Centrais Estaduais de Saúde Pública (LACEN). Outros laboratórios podem também realizá-la com antissoros disponíveis no mercado (Marcas Difco, BBL, Oxoid). A detecção do antígeno pode ser feita paralelamente à cultura, quando o paciente está em uso de antimicrobianos e o microrganismo não mais podendo estar viável nas culturas. Entre os métodos alternativos indicados destacam-se:[7,13,15]

- Aglutinação em látex: rápido, sensível, específico para detecção do antígeno capsular do Hib no liquor, soro, urina, fluido pleural e fluido de articulações. Há disponibilidade no mercado de *kits* para esse ensaio. Além disso, permite o diagnóstico diferencial com outras bactérias como *Neisseria meningitidis* (menos sorogrupo W135), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* grupo B e *Escherichia coli*

Tabela 350.1 Características das espécies do gênero *Haemophilus*.

Microrganismo	Requer fator X*	Requer fator V	Hemólise em sangue de cavalo	Fermentação de glicose	Fermentação de sacarose	Fermentação de lactose	Fermentação de manose	Catalase	Crescimento em presença de CO_2
*H. influenzae***	+	+	–	+	–	–	–	+	+
H. haemolyticus	+	+	+	+	–	–	–	+	–
H. ducreyi	+	–	–	–	–	–	–	–	–
H. parainfluenzae	–	+	–	+	+	–	+	V***	V
H. parahemolyticus	–	+	+	+	+	–	–	+	–
H. segnis	–	+	–	±§	±	–	–	V	–
H. paraphrophilus	–	+	–	+	+	+	+	–	+
H. aphrophilus	–	–	–	+	+	+	+	–	+

*Determinado pelo teste de porfirina; **inclui *H. aegyptius*; ***V = variável; §± = reação de fraca fermentação.

- Contraimunoeletroforese: similar a aglutinação em látex, porém é menos sensível e mais demorado exigindo equipamento específico
- Identificação molecular pela reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reation*): rápida e sensível, capaz de detectar a

presença de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid)* da bactéria mesmo na ausência do crescimento bacteriano em cultura. Pode ser realizada diretamente do fluido biológico suspeito ganhando-se tempo para o diagnóstico rápido. A desvantagem é o custo do equipamento e os reagentes específicos, porém o investimento inicial pode compensar a rapidez e a segurança do diagnóstico.

Biotipagem e resistência aos antibióticos

A biotipagem é também uma ferramenta utilizada para caracterização epidemiológica do gênero *Haemophilus*. O estudo pioneiro de Kilian subdividiu o *Haemophilus influenzae* em quatro biotipos (1 a 4).[9] Essa caracterização baseia-se em ensaios bioquímicos, portanto em caracteres fenotípicos associados às características de produzir enzimas como: urease, ornitina-descarboxilase e triptofanase. Atualmente são oito biotipos (1 a 8) e independentes dos sorotipos.[7,17] A subdivisão das espécies de *Haemophilus* em biotipos pode muitas vezes antecipar, mas não definir, a diversidade genética dessas cepas. A Tabela 350.2 deve auxiliar nesta caracterização. A literatura mostra que a maioria dos Hib é do grupo do biotipo 1, ao passo que os *H. influenzae* não capsulados ou não tipados são, na sua maioria, dos biotipos 1, 2, 3 e 4 entre os biotipos definidos. Existe, porém, correlação entre a cápsula do tipo b e o biotipo 1, que é o mais frequente, inclusive nos estudos realizados com cepas isoladas, em São Paulo, e muitos dos isolados são originários de quadros de pneumonias. Esse biotipo está relacionado com a resistência bacteriana do Hib e a presença da enzima betalactamase. Estudo recente foi realizado com 120 cepas de *H. influenzae,* isoladas no norte na Índia, onde o biotipo 1 foi o mais encontrado no Hib e o 2 aparece em segundo lugar no tipo b e nos não tipados. Podemos ainda dizer que no biotipo 3 estão incluídos os *H. influenzae* biogrupo *aegyptius,* frequentemente isolado como agente de conjuntivite.[17,18]

Tabela 350.2 Diferenciação dos biotipos de *H. influenzae* e *H. parainfluenzae*.

Espécie e biotipo	Indol	Urease	Ornitina descarboxilase
H. influenzae			
Biotipo I	+	+	+
Biotipo II	+	+	–
Biotipo III*	–	+	–
Biotipo IV	–	+	+
Biotipo V	+	–	+
Biotipo VI	–	–	+
Biotipo VII	+	–	–
Biotipo VIII	–	–	–
H. parainfluenzae **			
Biotipo I	–	–	+
Biotipo II	–	+	+
Biotipo III	–	+	–
Biotipo IV	+	+	+
Biotipo VI	+	–	+
Biotipo VII	+	+	–
Biotipo VIII	+	–	–

**H. Influenzae* biotipo III e *H. influenzae* = biogrupo *aegyptius* pode ser diferenciado por análise de proteína de membrana externa. **Cepas dependentes do fator V que mostram reação negativa em todos os três testes usados para biotipagem. São classificadas como *H. parainfluenzae* tipo V. No entanto, ainda não está claro se essas são cepas de *H. parainfluenzae* ou cepas de *H. segnis* ou *H. paraphrophilus*. (Adaptada de Lededoer e Doern.[7])

Tratamento

A escolha da terapia específica deve obedecer às regras básicas da antibioticoterapia considerando, portanto, sensibilidade do microrganismo, menor frequência de efeitos adversos, menor espectro de ação para evitar resistência e, no caso de meningites, a capacidade de penetração e distribuição no sistema nervoso central e de atividade no liquor purulento.

Estudos realizados com cepas coletadas em 15 países da América Latina, incluindo México e Brasil, no período de 1990 a 2000, revelaram que das 2.100 cepas de *H. influenzae* isoladas, 450 (21,4%), originárias de quadros invasivos, foram produtoras de betalactamase, enquanto das 998 isoladas de quadros não invasivos, somente 145 (14,5%) produziram essa enzima. As cepas resistentes a ampicilina foram detectadas em 783 (24,9%) das 3.577 cepas invasivas isoladas quando comparadas com as 111 (17,2%) das 646 não invasivas. Cepas de *H. influenzae* isoladas de fluídos não estéreis apresentaram resistência ao sulfametaxazol-trimetoprima e, no Brasil, as cepas resistentes estão em número crescente, o que indica cautela quanto ao uso indiscriminado desse antimicrobiano. Por outro lado, é provável que a vacinação na América Latina incremente as infecções por *H. influenzae* não tipados e, com isso, tenhamos um novo cenário dentro de pouco tempo. Torna-se, portanto, necessário o monitoramento dos isolados clínicos para a escolha eficaz da terapia com antimicrobianos.[19] O cloranfenicol que foi por muito tempo considerado a droga de escolha para meningites causadas por *H. influenzae* resistentes à penicilina isolado ou associado à

ampicilina, bem como esse antibiótico, deixaram de ser opções terapêuticas nas meningites. As cefalosporinas de terceira geração, como ceftriaxona ou cefotaxima, são eficazes contra o *H. influenzae* pela boa penetração nas meninges, alcançando altas concentrações nas barreiras encefálicas.[13,20,21]

Estudos publicados em 2006 com 174 cepas de *H. influenzae* (período de 1990 a 2005), originárias de quadros infecciosos de três regiões geográficas do Brasil, confirmam a resistência aos antimicrobianos classicamente empregados, bem como a sensibilidade à ceftriaxona e a associação entre amoxicilina e ácido clavulânico, escolhida para tratar processos infecciosos, com demonstrada eficácia para o tratamento de sinusites, otite média e infecções respiratórias.[21,22] A terapia com antibióticos deve ser iniciada imediatamente e o tratamento é em geral de 10 a 14 dias.

Para processos infecciosos sem maiores comprometimentos a associação de amoxicilina e ácido clavulânico tem demonstrado eficácia para o tratamento de sinusites, otite média e infecções respiratórias.

Para meningites em geral, e, no caso de manifestações evolutivas graves, os pacientes devem ser tratados em unidade de terapia intensiva (UTI).

Tratando-se de evolução com coleção subdural, a terapia pode ser nenhuma ou a puncionar em caso de sinais de compressão; diante de empiema subdural e abscesso cerebral a drenagem cirúrgica é obrigatória.

Quanto às sequelas, devem ser buscadas e, uma vez diagnosticadas, receber abordagem específica por meio de aparelhos e reeducação nos casos de surdez sensorial (uni ou bilateral) e redução do desenvolvimento psicomotor, cirurgicamente por *shunts* ventriculoperitoneais diante de hidrocefalia, e/ou uso de anticonvulsivantes se decorrer epilepsia.

Transmissão e prevenção

A flora da nasofaringe humana é estabelecida gradualmente durante o primeiro ano de vida. Os microrganismos adquiridos nos primeiros dias de vida provêm da mãe e de outros familiares, dos profissionais de saúde envolvidos desde o parto e dos microrganismos do ambiente. Estudos da flora do trato respiratório mostraram que, já no primeiro dia de vida, o recém-nascido adquire pneumococos. O Hib capsular, responsável até o final da última década por cerca de 95% das meningites bacterianas infantis, é isolado em 0,7% de recém-nascidos, das narinas e da faringe.[14,15] Estudos realizados na Nova Guiné por Rountree *et al.* mostraram que a maioria das crianças foi colonizada com *H. influenzae* e *S. pneumoniae* já no primeiro mês de idade.[27,28]

O ser humano é o único hospedeiro natural do *H. Influenzae.* Essa bactéria é encontrada na flora endógena da nasofaringe de 60 a 90% das crianças com menos de 5 anos. Apesar da suscetibilidade universal, a imunidade depende da infecção ativa subclínica ou clínica, ou passiva transplacentária, associadas à presença decorrente de anticorpos bactericidas e anticapsulares circulantes.

A transmissão do *H. influenzae* dá-se através de gotículas nasofaríngeas. Em comunicantes domiciliares, o risco de doença é de 0,5% entre os menores de 6 anos e de 2% abaixo dos 4 anos.[2,27] O período provável de incubação é de 2 a 4 dias.

Quimioprofilaxia

Os surtos da infecção por Hib podem ocorrer com frequência em berçários e creches, onde antibióticos devem ser administrados profilaticamente nos comunicantes crianças e adultos. A quimioprofilaxia na presença de casos secundários está indicada em:[2,7,24]

- Comunicantes domiciliares crianças e adultos, se na casa do paciente-índice residir criança com menos de 48 meses, incluindo todos os que tiveram contato com o doente por mais de 4 h até 5 a 7 dias antes do início do quadro clínico
- Comunicantes de creches de menores de 24 meses, adultos e crianças não imunizados ou com esquema incompleto de vacina, que tiveram contato por mais de 25 h semanais com o paciente-índice
- Comunicantes de creches e escolas de maiores de 2 anos, adultos e crianças não imunizados ou com esquema incompleto, quando ocorrer mais de 1 caso em um período de 60 dias.

Esquema profilático deve ser feito com rifampicina: para adultos, dose diária de 600 mg, por 4 dias; para crianças com menos 1 mês, dose diária de 10 mg/kg, por 4 dias; e para crianças entre 1 mês e 10 anos, dose diária de 20 mg/kg, por 4 dias. A dose máxima não pode ultrapassar 600 mg.

Isolamento

O isolamento respiratório está indicado durante as primeiras 24 h após o início da antibioticoterapia, em quarto privativo ou, na impossibilidade deste, manter-se distância de 1 metro entre leitos. Máscara cirúrgica deve ser usada pelo profissional de saúde no período.

Vacinação

Antes da implementação das vacinas conjugadas contra Hib, nos EUA, no final da década de 1980, o índice anual de incidência de infecções causadas por essa bactéria estava na faixa de 67 a 129 casos por 100.000 crianças de até 5 anos de idade, sendo 50% dos casos ocorridos em crianças com idade inferior a 2 anos.[2,4,10,20] Após o início da vacinação, houve declínio de 82% dos casos totais de meningite por Hib em crianças, não somente nos EUA, mas também em países da Europa.[4,10,14]

Com a generalização do uso das vacinas conjugadas para Hib, nos países industrializados, as clássicas infecções invasoras produzidas por esse microrganismo têm diminuído drasticamente.[7,25,26,27] Estudos realizados no Reino Unido e na República da Irlanda mostraram que, com o declínio das doenças causadas pelo Hib em virtude da ampla utilização das vacinas conjugadas, o *H. influenzae* não tipo b passa a aparecer como agente principal em muitos processos infecciosos. Isso poderá torná-lo a mais importante causa da doença por *Haemophilus influenzae.*[10,27,28]

No Brasil, a vacinação só teve início, na maioria dos municípios, em 1999. Os impactos, sobretudo na diminuição dos casos de meningite por Hib, são conhecidos parcialmente havendo carência de publicações. Em 1999 foram notificados e confirmados 1.368 casos de meningite por Hib. Em 2000 passaram para 577 casos, havendo redução de 57%. Dados parciais referentes a 2001 apontam para 234 casos mostrando, dessa forma, redução de 83% em relação a 1999, ano de início da vacinação no Brasil.[12,22,29]

H. influenzae não b constituem atualmente campo de investigações em diversas regiões do mundo, admitindo-se que essas bactérias, que raramente causavam doença, estão se tornando a causa mais frequente de infecções por *Haemophilus* nas crianças vacinadas com a vacina atual, considerando-se também que, pela drástica diminuição e hipotética eliminação do Hib, outros sorotipos poderão adquirir forte virulência e emergir como importantes patógenos em crianças.[13,20,28]

Foxwell *et al.,* ainda na década de 1980, já fazendo uma avaliação da vacinação iniciada nos EUA e na Europa, descreveram e reforçaram os esforços empreendidos para o desenvolvimento da vacina conjugada contra o Hib, mostrando sua eficácia e considerando também que o foco nessa área da saúde humana tem revelado mudança para os *H. influenzae* não capsulados ou não tipados.[11] Citam, mais uma vez, que essa vacina atuando diretamente contra a cápsula do polissacarídio do tipo específico do Hib não tem, portanto, capacidade de prevenir infecções causadas pelos *H. influenzae* não capsulados ou não tipados, bem como pelos outros tipos capsulares.

No Brasil, poucos trabalhos foram realizados para mostrar a situação atual das infecções com *Haemophilus influenzae.* Os trabalhos de Ribeiro *et al*.[26] e de Almeida *et al*.[13,25] mostraram que após a introdução da vacina conjugada (Hib) houve uma redução expressiva das doenças invasivas pelo tipo sorológico b bem como dos portadores (assintomáticos) colonizados na nasofaringe por este microrganismo, relatado em diversas partes do mundo.[7,30] Por outro lado, esta redução parece que abriu espaço para surgimento de infecções com outros sorotipos, os não b.[19,26]

Vacina atual | Desenvolvimento e eficácia

A primeira vacina disponível para prevenção de doenças provocadas por Hib foi desenvolvida nos anos de 1970. A composição capsular do tipo b, determinada no início dessa década, correspondente ao polirribosil-ribitol-fosfato, serviu de base para a vacina hoje existente, por meio da conjugação do polirribosil-ribitol-fosfato com uma proteína carreadora. Todos os outros tipos capsulares têm uma hexose, em vez de pentose (Hib), como seu polissacarídio capsular.

O primeiro produto era composto basicamente de cápsula polissacarídica purificada de Hib.[3,7] O uso do polissacarídio purificado demonstrou uma eficiência satisfatória em crianças acima de 18 meses.[23,24] Estudos realizados na Finlândia, a partir de 1974, demonstraram a capacidade imunogênica da vacina constituída pelo polissacarídio capsular do *H. influenzae*.[30] Concluíram esses pesquisadores que o polirribosil-ribitol-fosfato era capaz de conferir proteção a 90% das crianças vacinadas entre 18 e 71 meses de idade contra todas as formas de doença invasiva causada por Hib. Observaram que a vacina não conferia imunidade a crianças menores e que a resposta imunogênica tornava-se mais intensa e duradoura com o aumento da idade, passando a ser semelhante entre adultos e crianças a partir do sexto ano de vida. A persistência de nível protetor de anticorpos, nos vacinados com 18 a 35 meses de idade, variou de 1 ano e 6 meses a 3 anos e 6 meses. A eficácia protetora dessa vacina, em 90% das crianças com 24 a 59 meses de idade, foi também comprovada por Harrison *et al.* Em outros estudos realizados nos EUA, a vacina protegeu entre 41 e 88% das crianças estudadas.[31] O mecanismo da resposta imunitária ao polissacarídio desenvolve-se pela presença do antígeno e ativação do linfócito B, sem intervenção dos linfócitos T. Isso provoca uma resposta primária do tipo imunoglobulina (Ig) M, sem grande amplitude e que não permite estimular uma memória imunitária.

O polirribosil-ribitol-fosfato, como todo polissacarídio, é um antígeno timo-dependente. Até a idade de 18 meses os linfócitos B do lactente se encontram em estado de maturação, insuficientes para permitirem resposta sem ajuda do linfócito T. Para se obter resposta timo-independente, eficaz em crianças com idade abaixo dos 18 meses, tornou-se necessário acoplar ao polirribosil-ribitol-fosfato uma proteína carreadora. Dessa forma, a resposta imunitária passa então pela estimulação dos linfócitos T, que ativam os linfócitos B por intermédio de fatores solúveis. Isso permite produção precoce, a partir do segundo mês, de anticorpos anti-polirribosil-ribitol-fosfato nos quais a IgG predomina, e doses subsequentes estimulam a memória imunitária. É essa a base da vacinação atual.

A partir desse conhecimento, Schneerson *et al.* fizeram modificações que tornaram o polissacarídio do Hib mais imunogênico ligando-o quimicamente a uma proteína carreadora.[32] A vacina constituída por esse composto foi testada em crianças de diferentes faixas etárias e o resultado foi bastante satisfatório para crianças com idade inferior a 18 meses. Em 1987, a vacina polirribosil-ribitol-fosfato foi substituída, nos EUA, por vacinas conjugadas mais eficazes dotadas de capacidade imunogênica em crianças menores.[7,33] Atualmente, quatro tipos de vacinas conjugadas contra Hib são licenciadas para crianças a partir de 6 semanas, adotando-se, de regra, o critério da primeira dose com 2 meses de idade. Todas elas utilizam o mesmo princípio imunogênico variando apenas quanto ao tipo de carreador proteico (Tabela 350.3).

No Brasil, há uma década, a vacina mais utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde é a que apresenta como parte imunogênica o polirribosil-ribitol-fosfato conjugado com o toxoide tetânico (PRP-T). Esse imunobiológico tem apresentação na forma de liófilo, o que facilitou a combinação com a vacina contra difteria, tétano e *pertussis,* que, sendo apresentada na forma líquida, funciona como *diluente.* Essa conduta permite reduzir o número de injeções, evasão de retorno para doses subsequentes e custos por utilizar apenas uma seringa. Esses dois produtos são produzidos pelos Institutos Bio-Manguinhos/Fiocruz e Butantan, respectivamente, ambos pertencentes ao Parque Nacional de Produtos Biológicos.

Tabela 350.3 Vacinas disponíveis contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Vacina	Proteína carreadora	Produtor
PRP-D*	Toxoide diftérico	Connaught Labs.
HbOC**	Proteína de mutante de *C. diphteriae*	Lederle/Praxis
PRP-T***	Toxoide tetânico	Pasteur Merieux; SmithKline; Bio-Manguinhos
PRP-OMP§	Proteína de membrana externa de *N. meningitidis* B	Merck S. Dhome

*O PRP é conjugado com o toxoide diftérico. **Utiliza oligossacarídios da cápsula (segmentos curtos de PRP) são conjugados com a proteína de uma cepa mutante de *Corynebacterium diphtheriae*, a CRM_{197}. ***Possui o PRP conjugado com o toxoide tetânico. §Neste tipo o PRP está conjugado com as proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B. (Adaptada de WHO.[39])

Capítulo 351

Infecção por Pseudomonas aeruginosa

Paulo Pinto Gontijo Filho

Introdução

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria ubiquitária, encontrada no solo, na água, nos vegetais, nos alimentos e nos mais diversos ambientes hospitalares, particularmente se úmidos. Trata-se de um bacilo Gram-negativo não fermentador, causa frequente de infecções hospitalares, particularmente aquelas observadas em pacientes imunocomprometidos. A família Pseudomonadaceae engloba cinco grupos genéticos e taxonomicamente distintos quanto à homologia do ácido ribonucleico ribossômico (RNAr); apenas o grupo I – fluorescente – mantém a designação de gênero *Pseudomonas* e compreende as espécies *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* e *P. putida*.[1]

Microbiologia

A bactéria apresenta a morfologia de bacilo Gram-negativo reto, de 1,5 a 3 mm de comprimento por 0,5 a 0,7 mm de espessura, não esporulada, móvel por um único flagelo polar, muitas fimbrias e um polissacarídio extracelular; fisiologicamente, é aeróbia e versátil nas exigências nutricionais, crescendo na maioria dos meios de cultura usados em laboratório, é oxidase positiva, apresenta metabolismo não fermentativo, comportando-se no teste de oxidação-fermentação-glicose (OF-glicose), quando dois tubos com o meio de Hugh e Leifson, um contendo petrolato/óleo mineral na superfície e o outro não, são inoculados com a cultura suspeita. Eles são incubados por vários dias, examinados diariamente, e uma reação ácida indicada pela mudança de cor do meio de verde-azulado para amarelo, apenas no tubo sem o óleo mineral, é característica de um metabolismo oxidativo (*Pseudomonas*), além do crescimento até 42°C. A espécie apresenta quando do cultivo "*in vitro*" as seguintes características: produção de pigmentos hidrossolúveis, particularmente o fenazínico (piocianina) e a pioverdina, difusíveis no meio de cultura, que confere coloração verde-azulada ao meio;[2] colônias grandes com aparência gelatinosa (*slimy*), presença de um polissacarídio extracelular conhecido como alginato, odor de uva produto de uma aminoacetofenona, e intensa positividade no teste de oxidade com indofenol como substrato. Essas propriedades permitem sua identificação presuntiva quando do cultivo primário em microbiologia clínica.[1,2]

Epidemiologia

Ela é primariamente um patógeno hospitalar e sua epidemiologia reflete sua predileção por ambientes úmidos e sua resistência aos germicidas e antibióticos. A umidade é o fator predominante nos reservatórios hospitalares desse microrganismo, que é comumente isolado de equipamentos respiratórios que entram em contato com água: alimentos, principalmente verduras, máquinas de processamento de alimentos, pias, ralos, medicamentos, líquidos destinados à limpeza e soluções antissépticas, entre outros. A prevalência de colonização em indivíduos fora do hospital é relativamente baixa; até 7% das pessoas carreiam esse microrganismo nas mucosas da orofaringe, nasal ou intestinal, além da pele. Em contraste, no hospital, as taxas podem ser elevadas, particularmente em pacientes com queimaduras extensas, nas mucosas do trato respiratório de pacientes sob ventilação mecânica, no trato gastrintestinal daqueles em uso de quimioterápicos para doenças neoplásicas, e naqueles internados em unidades críticas por mais de 1 semana, em uso de antibióticos. As infecções são em geral adquiridas durante hospitalização e associadas à fatores de risco relacionados com o paciente (imunocomprometimento, gravidade do estado clínico) e os resultantes da internação (iatrogênicos), destacando-se o uso prolongado de ventilação mecânica e de antibióticos.[3,4] Embora a colonização por *P. aeruginosa* frequentemente preceda a infecção, somente uma minoria

daqueles colonizados desenvolvem infecção, e, a fonte original do microrganismo e o modo preciso de transmissão são em geral obscuros.[5]

A *P. aeruginosa* é o quarto microrganismo mais frequentemente isolado no total das infecções hospitalares, contribuindo com aproximadamente 10% do total. É o principal agente de pneumonia nosocomial (16,89%), o terceiro de infecção urinária (12%), o quinto de infecção de sítio cirúrgico (8,2%) e o oitavo de infecção de corrente sanguínea na casuística do National Nosocomial Infection Study (NNIS). Adicionalmente, é o principal agente de infecções hospitalares, em unidades de tratamento intensivo, responsável por cerca de 12% do total de infecções.[4] No momento, este microrganismo responde por aproximadamente 30% das pneumonias associadas à ventilação mecânica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.[6]

Patogenia

P. aeruginosa é o paradigma de um microrganismo ambiental oportunista, capaz de infectar diferentes órgãos e tecidos. Isso resulta de uma complexa relação entre os vários fatores de virulência que possui e primariamente do estado de saúde do paciente, destacando-se a neutropenia e o comprometimentodas barreiras anatômicas da pele e mucosas.[7,8] As bases moleculares e celulares para perda resistência à infecção por *P. aeruginosa* incluem entre aqueles considerados soluvéis e presentes nas mucosas e no sangue:

- Complemento: a diminuição da fração C3 diminui a eficácia da fagocitose[9]
- Colectinas: são moléculas solúveis envolvidas na resistência inata ao microrganismo, incluido proteinas surfactantes e manose ou manana ligante de lectina, as últimas promotoras da fagocitose[10]
- Citocinas, quimiolisinas e fatores relacionados com imunidade inata: o balanço entre a produção de fatores anti-inflamatórios como IL-4, IL-10
- Óxido citocinas, quimiolisinas e fatores relacionados com imunidade inata: o balanço entre a produção de fatores anti-inflamatórios como IL-4, IL-10 e óxido nítrico, protetores, e pró-inflamatórios como IL-1, TNF entre outros, reconhecidos como mediadores na patogênese da sepse, é um dos determinantes da evolução do processo inflamatório de natureza infecciosa.[11,12]

Adicionalmente, ainda há a destacar os fatores celulares de resistência, destacando-se: leucócitos polimorfonucleares-neutropenais e um dos principais fatores de risco para infecção por *P. aeruginosa*; e, células epiteliais do trato respiratório – na fibrose cística, uma das hipóteses mais fortes é que há um defeito genético relacionado com a proteina CFTR, canal existente na membrana dessas células responsável pela condução de cloreto e bicarboneto, que inexiste ou é disfuncional, mas cuja interação com *P. aeruginosa* é crítica na resolução do processo inflamatório.[13,14]

Os produtos do microrganismo podem ser divididos em: componentes dos envoltórios, cápsula e parede celular; toxinas-endotoxina e exotoxinas, proteínas secretórias do tipo III; fatores de aderência- *pili* e flagelo; exopolissacarídio-alginato; proteases-elastase; proteínas ligantes de ferro-pigmentos-piocianina e pioverdoma; e, capacidade de formar biofilme.

Entre os componentes estruturais envolvidos na patogenicidade destacam-se os seguintes:[5,15–17]

- Fímbrias: há 5 tipos alélicos distintos, com participação na adesão às células epiteliais, constituindo-se na principal adesina, além de papel na formação do biofilme
- Flagelo – único: um dos fatores mais proeminentes na patogenicidade, estimulando a resposta inflamatória pela ativição de TLR5 e participação na formação de biofilme
- Cápsula (*slime*): a cápsula polissacarídica é também referida como glicocálice ou exopolissacarídio mucoide e é uma estrutura de alginato. As amostras mucoides são mais frequentes em pacientes com fibrose cística, sendo de grande importância, como as demais adesinas, na colonização inicial do trato respiratório superior, além de ser um fator antifagocitário
- Lipopolissacarídio (LPS): é o principal mediador da febre, bem como pelo choque endotóxico associado às infecções graves por esse microrganismo. Além dessas atividades interfere na lise, com participação de complemento, do microrganismo pelos leucócitos polimorfonucleares.

Entre os fatores extracelulares relacionam-se:

- Exotoxina S e exotoxina U*:* a exotoxina S é tóxica para neutrófilos e participa do dano tecidual em lesões cutâneas; a exotoxina U é tóxica para macrófagos
- Exotoxina A: a maioria das amostras de *P. aeruginosa* produz essa exotoxina, que pertence a classe de toxinas que atuam por meio da ribosilação de adenosina difosfato (ADP, *adenosine diphosphate*) da proteína EF2, fator de alongamento da cadeia peptídica na síntese proteica, sendo a toxina principal de *P. aeruginosa* responsável pela destruição da célula hospedeira
- Proteases*:* são responsáveis pela destruição e invasão tecidual; as elastases (A e B) e a protease alcalina estão associadas a lesões de pele e outros tecidos. São fatores de virulência fundamentais, sobretudo pela destruição da elastina, proteína presente na parede vascular e no tecido pulmonar
- Fosfolipase C: enzima que lisa as membranas celulares pela clivagem dos constituintes fosfolipídicos, destruindo ainda o surfactante pulmonar
- Sideroféros incluindo os pigmentos pioverdina e pioquelina: agentes quelantes que permitem a obtenção de ferro, essencial ao metabolismo dessas bactérias
- Proteínas de secreção tipo III: sistema que permite a injeção direta de toxinas bacterianas em células eucarióticas, danificando a membrana celular, afetando o citoesqueleto de actina e a síntese de proteínas
- Aquisição de ferro: importância na sobrevivência nas condições de estresse oxidativo nos tecidos parasitados, pela competição pelo ferro sequestrado pela hemoglobina e transferrina com através de sideróforos
- Piocianina e papel de derivados tóxicos de oxigênio: lesa células epiteliais e endoteliais, através da produção de derivados tóxicos de oxigênio (água oxigenada e ânion superóxido)
- Produção de biofilme, *quorum sensing*: a formação do biofilme é regulada por substâncias mediadoras de baixo peso molecular, pertencentes a três sistemas QS principais: las-acil-homoseina lactona, AIS-2-N-butiril-L-homoserina lactona e P-2-heptil-3-hidroxi-4-serina lactona. Eles são encontrados em cerca de 50% das amostras, não estando clara sua participação em infecções agudas ou crônicas. Entretando, na fibrose cística e osteomielite reconhecem-se a importância da formação de biofilme, cujo principal componente é DNA extracelular, com a participação de dois outros componentes polissacarídicos. O alginato não é considerado um componente do biofilme.[5,18,19]

A *P. aeruginosa* adere às células dos epitélios da orofaringe, traqueia, intestino quando da colonização inicial, por meio de suas adesinas (fímbrias), seguindo-se o estabelecimento de um sítio/foco para disseminação tissular local e em alguns casos sistêmica. Assim, após o contato com essa bacteria ocorrerá a colonização, seguindo-se infecção local ou uma infecção grave, sistémica, condionado principalmente pela resposta do hospedeiro.

Manifestações clínicas

A bactéria é responsável por uma variedade de formas clínicas, comprometendo quase todos os sítios anatômicos, resultando em diferentes síndromes infecciosas, destacando-se as seguintes:[5]

- Sepse, bacteriemia: infecção grave com 70% de mortalidade, sobretudo em pacientes imunocomprometidos. Atualmente, a mortalidade atribuída atinge 15 a 44%, dependendo da adequação terapêutica ou das diferentees populações consideradas. O paciente clínico típico com bacteriemia é neutropênico ou queimado. Os pacientes são em geral febris e a fonte de infecção pode ser um trauma pequeno como o correspondente ao da inserção de um cateter vascular central.[20] Embora a maioria dos infectologistas seja favorável ao uso de terapia combinada empírica segundo o Infecctious Diseases Society of America Guidelines (IDSA),[21] dependendo da suscetibilidade um dos seguintes regimes é apropriado: ceftazidime, cefpime, meropeném ou imipeném. A adição e de um aminoglicosídio, em particular da amicacina pode ser considerado e depende do nível de resistência aos betalactâmicos na instituição. O tratamento precoce é essencial quando de uma terapia empírica apropriada
- Pneumonia: o trato respiratório inferior é o sítio mais frequente de infecção por esse microrganismo. Os pacientes em uso de prótese ventilatória são colonizados na mucosa do trato respiratório superior e após alguns dias de internação em unidades de terapia intensiva a aspiração de secreções provenientes dessa região pode resultar em pneumonia. Esse microrganismo é o primeiro ou segundo agente mais frequente de penumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Na maioria dos casos o paciente está em uso desse dispositivo há vários dias, bem como de antibióticos, e apresenta pneumonia bilateral. A mortalidade hospitalar pode atingir 70 a 80%, mas a mortalidade atribuída é de aproximadamente 40%.[22,23] Os antibióticos de escolha são os mesmos recomendados nas

bacteriemia.[21,22] Entre as infecções respiratórias crônicas a mais prevalente é a fibrose cística, quando há colonização por amostras mucoides de *P. aeruginosa*. A infecção está associada à exacerbação aguda e progressão crónica da doença. A infecção aumenta a produção de rolhas de muco que levam à supuração crônica, resultando em bronquiectasia, atelectasia e finalmente fibrose. A utilização de terapêutica combinada de antibióticos pseudomonocidas, assim como a utilização desses fármacos, profilaticamente, assim como de claritomicina ou azitromicina e drenagem das secreção pulmonar são usadas no tratamento de infecções respiratórias crónicas na fibrose cística[24]

- Artrite e osteomielite: resultam de disseminação hematogênica em geral a partir de focos/locais primários, mas infecções contíguas relacionadas com traumas penetrantes, cirurgias, ou infecções de tecido subcutâneo adjacente podem ocorrer. Essas infecções são vistas particularmente em crianças, idosos, pacientes cronicamente debilitados e naqueles com outros fatores predisponentes, tais como neutropenia e diabetes melito. A doença é frequentemente monoarticular, destacando-se a osteomielite vertebral e esternoclavicular em dependentes de drogas intravenososas.[25] O tratamento é difícil com uma droga com atividade pseudomonocida, mas o tratamento dessas infecções caracteriza-se por falhas exigindo frequentemente retratamento[26]
- Infecções do sistema nervoso central: são raras, mas a bactéria pode causar meningite e abscesso cerebral,[27,28] resultante de: extensão de estruturas contíguas, tais como ouvido, mastoide ou seios paranasais; inoculação direta do microrganismo por trauma, cirurgia ou procedimentos diagnósticos realizados na cabeça, disseminação hematogênica a partir de locais distantes, como endocárdio e pulmão. A remoção do corpo estranho como tubos é mandatória para um tratamento efetivo
- Olhos: resulta da inoculação direta nos tecidos resultante de trauma ou lesão superficial causada sobretudo por lente de contato, podendo resultar em queratite que é a forma clínica mais frequente nos olhos, com progressão rápida e perda da visão. As manifestações clínicas podem também corresponder a uma conjuntivite sem consequências, observada em crianças e neonatos, emunidades críticas, associadas à intubação endotraqueal, que aparentemente resulta na contaminação dos olhos por secreções respiratórias[29]
- Ouvido: é o patógeno mais comumente isolado de crianças e adultos com otite média supurativa crônica, bem como de otite externa associada à natação em piscinas com cloração inadequada. *P. aeruginosa* pode causar mastoidite e otite externa maligna, em pacientes que em geral têm diabetes melito ou outras doenças que comprometam as defesas do organismo[30]
- Urinárias: *P. aeruginosa* é um dos principais agentes de infecções urinárias hospitalares que, em sua maioria, são associadas ao cateterismo vesical. Na patogênese, predomina a colonização de células do meato uretral e a ascendência via uretra até a bexiga, ou disseminação hematogênica a partir de um foco. Além disso, o trato urinário é um dos focos primários nas bacteriemias secundárias por *P. aeruginosa.* Paraplegia e uso de antibióticos também são fatores de risco a ser considerados. O tratamento antibiótico é mais prolongado particularmente em casos de pielonefrite[5]
- Infecções cutâneas, de tecidos moles e em queimadura: essas infecções podem ser localizadas ou difusas. Os fatores predisponentes mais comuns são comprometimento cutâneo por queimaduras, traumas, úlceras de decúbito ou dermatites crônicas, que resultam em infecção superficial, foliculite e/ou lesões papulares ou vesiculares. Infecções de queimaduras constituem um dos problemas mais significativos, com cerca de 10% dos pacientes queimados apresentando sepse, associado à taxa de letalidade elevada
- Endovasculares incluindo endocardite: é agente de endocardite infecciosa em válvulas nativas, em usuários de drogas intravenosas e em próteses valvares. A valva tricúspide está envolvida na maioria dos casos, mas as valvas pulmonar, mitral e aórtica, assim como o endocárdio mural, também pode ser afetado. Abscessos e aneurismas micóticos ocasionalmente surgem como resultado de endocardite por *P. aeruginosa*, sendo particularmente comum na doença que compromete o lado esquerdo do coração. Terapia antimicrobiana agressiva e cirurgia melhoraram o prognóstico da endocardite por *P. aeruginosa*. Entre os indicativos de prognóstico sombrio relacionam-se: retardo do início da terapêutica antibiótica, mais de 30 anos, doença no coração esquerdo, embolização sistémica, persistência de febre por mais de 2 semanas apesar da terapêutica e infecção mista por *S. aureus*[31]
- Neutropenia febril: é de ocorrência comum e mortalidade atribuída elevada quando não tratada de forma rápida e com antibióticos adequados, que incluem: betalactâmicos como ceftazidime, cefpime, piperacilina ou carbapenêmicos, associados ou não com um aminoglicosídio.[32,33]

Diagnóstico

P. aeruginosa é facilmente cultivada e identificada no laboratório de microbiologia. Os meios de rotina como ágar simples, ágar-sangue e ágar-McConkey podem ser utilizados, no seu isolamento, nos quais apresenta as seguintes características à incubação a 35°C por 24 a 48 h: brilho metálico, pigmentação verde-azulada (piocianina, pigmento fenazínico), em geral beta-hemolítica, odor de uva e presença de colônias mucoides (pacientes com fibrose cística). A sua identificação envolve os seguintes testes: oxidase (indofenol) positiva, crescimento a 42°C, crescimento em meio de TSI (*tripé sugar iron ágar*), sem escurecimento ou alcalino, e produção de pigmento que se difunde no ágar.[34]

Tratamento

P. aeruginosa apresenta vários padrões de resistência intrínseca à maioria dos antimicrobianos, que são resultantes do sinergismo entre bombas de efluxo específicas para determinadas drogas e o baixo grau de permeabilidade da membrana externa, podendo desenvolver ainda resistência adquirida por meio de vários outros mecanismos, como a perda de determinadas porinas (canais transmembrana externa) da sua parede celular, e a hiperprodução de betalactamases de espectro ampliado, as cefalosporinas de amplo espectro (betalacamase de longo espectro [ESBL, *extended-spectrum betalactamas*] e AmpC), e de carbapenases (metalobetalactamases) que conferem resistência aos carbapenêmicos.[35,36] Atualmente, as amostras dessa bactéria, isoladas de episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica, bem como de outras infecções.[37,38] Elas carreiam genes de resistência aos betalactâmicos, bem como as fluorquinolonas e aminoglicosídios, ou seja, são multirresistentes. Incluem-se entre os mecanismos mais importantes de resistência: as b-lactamases de amplo espectro das classes A de Bush (AmpC e ESBL) e B (metalobetalactamases) estas últimas com especificidade para degradar carbapenêmicos, além de sofrerem mutações que resultam no aumento de bombas de efluxo na membrana citoplasmática e parede celular e na falta de expressáo de porina *OprD* na membrana citoplasmática que acarretam limitação na concentração de imipeném/meropeném no periplasma da célula bacteriana.[39–41]

A emergência e a disseminação de clones epidêmicos, apresentando multirresistência a todos antimicrobianos pseudomonocidas, englobando os carbapenêmicos, vêm ocorrendo em unidades de terapia intensiva de hospitais em todas as áreas geográficas, principalmente no Brasil e hospitais da América do Sul.[42–44] No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, elas são em sua maioria (> 50%) resistentes ao imipeném, em geral, por meio da inativação por metalobetalactamases.[45] No momento, a comunidade médica muitas vezes está obrigada a usar antibióticos nefrotóxicos como colistina e polimixina, que foram descartadas há décadas, que ressurgiram como antibióticos do século 21.[39]

As concentrações inibitórias mínimas dos antimicrobianos pseudomonocidas[46] para caracterização das amostras como suscetíveis são: betalactâmicos – imipeném e meropeném – ≤ 4 mg/mℓ, aztreonam < 8 mg/mℓ, ceftazidime ≤ 8 mg/mℓ, cefepime ≤ 8 mg/mℓ, piperacilina ≤ 64 mg/mℓ e ticarcilina ≤ 64 mg/mℓ, associados aos inibidores de betalactamases – piperacilina + tazobactam: ≤ 64/4 mg/mℓ e ticarcilina + ácido clavulânico: ≤ 64/4 mg/mℓ fluoroquinolonas – ciprofloxacino – ≤ 1 mg/mℓ, lomefloxacino ≤ 2 mg/mℓ e norfloxacino – ≤ 4 mg/mℓ aminoglicosídios – gentamicina ≤ 4 mg/mℓ e amicacina – ≤ 16 mg/mℓ e, polimixina e colistina – ≤ 2 mg/ml.

Capítulo 352

Endocardite Infecciosa

Katashi Okoshi, Marina Politi Okoshi, Meliza Goi Roscani, Beatriz Bojikian Matsubara e Domingos Alves Meira

As endocardites infecciosas, no passado, eram denominadas endocardites bacterianas e classificadas como agudas e subagudas. Os critérios em que se baseavam essas formas eram epidemiológicos, clínico-evolutivos, bacteriológicos e anatomopatológicos. Assim, as endocardites bacterianas agudas eram aquelas que se instalavam no endocárdio valvar previamente normal, com caráter destrutivo e evolução fulminante, quase sempre com febre elevada, toxemia, leucocitose. Os cocos gram-positivos eram os principais agentes causais, entre os quais destacava-se o *Staphylococcus aureus*; outros cocos e bacilos gram-positivos, como os *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoeae*, também estavam envolvidos nas formas agudas. As endocardites subagudas, ao contrário, instalavam-se no endocárdio valvar com lesões preexistentes, de origem reumática, luética ou arteriosclerótica. O agente etiológico predominante era o *Streptococcus viridans*, as lesões valvares vegetantes, e, clinicamente, a doença evoluía com febre baixa, emagrecimento e sintomas constitucionais; quando não diagnosticada, evoluía durante meses, podendo ultrapassar 1 ano. Não era infrequente ser incluída no grupo de "febres de origem indeterminada". A evolução do conhecimento e a introdução de procedimentos médicos, como a ecodopplercardiografia, e de novos métodos na microbiologia, como o sistema de monitoramento contínuo das hemoculturas (BACTEC®) e as técnicas de biologia molecular, fez com que houvesse mudanças conceituais nesse tema. Até porque não são apenas os agentes mencionados os causadores dessas infecções, mas também outras bactérias (enterococos; estafilococos coagulase-negativos; bastonetes gram-negativos aeróbios: *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Klebsiella*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Providencia*), fungos (*Candida albicans* e *Aspergillus* – em indivíduos não usuários de drogas; *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* – em usuários de drogas injetáveis intravenosas), rickettsia (*Coxiella burnetii*) e *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*.

A designação "endocardites infecciosas" foi difundida[1] por não se restringir à etiologia bacteriana ou à evolução da doença. Corresponde à infecção da superfície do endocárdio causada por microrganismo.

Fisiopatologia

O endocárdio normal, assim como toda a superfície endotelial, é resistente à aderência e colonização de microrganismos. Por esse motivo, a endocardite infecciosa é uma doença rara, apesar dos frequentes episódios de bacteriemia a que todos os indivíduos são expostos, no decorrer da vida. O organismo saudável dispõe de mecanismos eficientes para erradicar agentes infecciosos da parede dos vasos e da superfície endocárdica, sendo que as plaquetas desempenham papel primordial nesses mecanismos. Em decorrência dessas características, o desenvolvimento da endocardite infecciosa envolve a interação desfavorável de vários fatores relacionados com o agente infeccioso e com o próprio hospedeiro, em um processo complexo que foi extensivamente estudado no passado.[2–6]

Resumidamente, a patogênese da endocardite infecciosa pode ser entendida como o desenvolvimento de quatro etapas: (1) lesão endotelial; (2) formação de trombo de plaquetas e fibrina; (3) aderência do microrganismo ao trombo ou à superfície endotelial; e (4) proliferação local do microrganismo com disseminação hematogênica.

Lesão endotelial

A lesão endotelial pode ser de natureza mecânica ou inflamatória. No primeiro caso, há quebra da barreira formada pelas células endoteliais devido a fluxo de sangue em alta velocidade. Essa característica física pode ser criada por fluxo de sangue através de valva disfuncionante, ou através de orifício estreito, ou passando de câmara de alta pressão para câmara de baixa pressão. A lesão do endotélio ocorre no local em que o jato de sangue encontra a parede endotelial ou na parede imediatamente distal à direção do jato de sangue. No último caso, a lesão é devida à menor pressão a que estão sujeitas essas regiões, prejudicando a nutrição do endotélio que é provida, principalmente, pelo sangue que circula na sua superfície. O fato de o fluxo de sangue entre câmaras com baixo gradiente de pressão, como aquele criado por grandes comunicações interventriculares, não estar associado à ocorrência de endocardite infecciosa reforça essa teoria.

Outra forma de lesão endotelial é de natureza inflamatória. A inflamação de tecido valvar pode ocorrer de forma silenciosa em diferentes circunstâncias clínicas, como degeneração própria do envelhecimento ou por injeções intravenosas repetidas, em condições sépticas, nos casos de abuso de drogas. A inflamação induz a expressão de integrinas na superfície endotelial que promovem a ligação de fibronectina circulante à superfície celular. Alguns patógenos como, por exemplo, o *S. aureus* apresentam em sua superfície outras proteínas que se ligam à fibronectina. Especialmente esse agente infeccioso, uma vez fixado, tem a capacidade de promover invasão para o espaço intracelular.[7] Esse exemplo ilustra bem a necessidade da combinação de diversos fatores relacionados tanto com o indivíduo como com o agente infeccioso para que haja a endocardite. Também explica porque o *S. aureus* é agente etiológico frequente da endocardite em valva previamente normal.

Formação de trombo de plaquetas e fibrina

A lesão da camada endotelial estabelece contato direto entre o sangue e o componente matricial subendotelial. Esse contato desencadeia a cascata de coagulação que envolve agregação plaquetária e depósito de fibrina. A fibronectina, proteína do tecido conjuntivo com capacidade de adesão, parece ter importância nesse processo. O trombo fibrino-plaquetário chamado de endocardite trombótica asséptica é o pré-requisito para o desenvolvimento da infecção, na maioria dos casos.

Além da lesão endotelial, estados de hipercoagulação também predispõem à formação de trombo fibrino-plaquetário. Assim, o achado de endocardite trombótica asséptica tem sido descrito em necropsia de pacientes idosos ou com doenças como neoplasias, coagulação intravascular disseminada, uremia, lupus eritematoso sistêmico, queimaduras ou doença valvar cardíaca e em presença de cateteres intracardíacos.[8]

Aderência do microrganismo ao trombo ou à superfície endotelial

A adesão se constitui em etapa fundamental na patogenia da endocardite infecciosa. Para que ocorra, é necessário que os microrganismos infectantes expressem moléculas de adesão em sua superfície, permitindo sua fixação ao trombo ou à superfície endotelial. Essas moléculas de superfície são denominadas genericamente de "componentes superficiais microbianos capazes de reconhecer moléculas matriciais de adesão", com a sigla em inglês MSCRAMMs. Assim, por exemplo, as cepas de estreptococos que expressam dextrana em sua superfície mais frequentemente causam endocardite infecciosa do que as cepas que não apresentam essa característica. No entanto, como vários outros agentes infectantes não expressam dextrana em sua superfície, conclui-se que outros mecanismos de adesão possam ter importância. Os principais agentes etiológicos da endocardite infecciosa são os mesmos causadores de bacteriemias secundárias a lesões de pele ou mucosa bucal, seguidos pelas manipulações geniturinárias e gastrintestinais. Após a adesão da bactéria ao trombo ou à superfície, desencadeia-se uma série de reações que incluem a atração quimiotática de células inflamatórias e a produção de fatores tissulares e citocinas. Esses mediadores autoalimentam o processo com estímulo adicional para a cascata de coagulação, atração e ativação de plaquetas, indução de produção de mais citocinas, integrinas e fatores tissulares pelas células endoteliais vizinhas, com crescimento progressivo da vegetação.[9]

Proliferação local do microrganismo com disseminação hematogênica

A invasão local do agente infeccioso e a formação de abscesso são eventos precoces na evolução da endocardite. O agente pode produzir exoenzimas que convertem proteínas locais do hospedeiro em nutrientes para o crescimento da colônia de bactérias. Também produzem exotoxinas que agridem os tecidos e possibilitam a invasão e

disseminação para tecidos vizinhos e órgãos distantes.[10]

Manifestações clínicas

A apresentação da endocardite infecciosa pode ser muito variável, o que frequentemente dificulta o diagnóstico da doença. O quadro clínico inicial depende, basicamente, da virulência do agente infeccioso. Alguns casos se desenvolvem agudamente, com os sintomas progredindo em poucos dias, havendo quadro predominante de septicemia. Em outros casos, a doença pode avançar lentamente e sintomas inespecíficos se manifestam em semanas a meses. Na suspeita de endocardite infecciosa, a história deve abranger uma completa revisão dos sistemas, assim como investigação sobre uso de drogas injetáveis.

As manifestações clínicas da endocardite infecciosa estão relacionadas, basicamente, a quatro fatores, que são os determinantes do quadro clínico da doença: (1) processo infeccioso sistêmico; (2) extensão da infecção para estruturas do coração; (3) embolizações de partes da vegetação, podendo o êmbolo ser séptico ou asséptico; e (4) fenômenos imunológicos.

Processo infeccioso sistêmico

O quadro infeccioso se caracteriza por sintomas constitucionais não específicos e frequentemente presentes como febre, fadiga, mal estar, cefaleia, anemia, anorexia, perda de peso e sudorese noturna. Febre é o sinal e sintoma mais comumente encontrado, estando presente em cerca de 95% dos casos. A febre pode estar ausente ou ser de leve intensidade em doentes idosos ou debilitados com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou hepática crônica, uso prévio de antimicrobianos, ou em casos de endocardite infecciosa causada por agentes menos virulentos.[11] Anemia ocorre na maioria dos pacientes com doença de evolução crônica. Sintomas musculoesqueléticos como mialgia difusa, artralgia ou artrite estão presentes em 50% dos casos, e geralmente não são relacionados com a presença local de infecção. Dor em região lombar pode ser o principal sintoma em 5 a 10% dos casos, mesmo na ausência de osteomielite ou abscesso epidural. Esplenomegalia está presente em até 60% dos casos, podendo ser decorrente do processo infeccioso crônico ou de embolização de material séptico. A ocorrência de encefalopatia metabólica tóxica pode promover alteração do estado mental.

Extensão da infecção para estruturas do coração

A maioria dos doentes com endocardite infecciosa apresenta sopro cardíaco, em geral decorrente de doença cardíaca preexistente. Assim, na investigação da etiologia de síndrome infecciosa, a presença de evidências de valvopatia deve levantar a possibilidade diagnóstica de endocardite infecciosa. O processo infeccioso do endocárdio pode levar a destruição ou distorção da arquitetura valvar ou ruptura de cordas tendíneas. Durante a evolução, cuidadoso exame para a detecção de novos sopros cardíacos ou de modificação auscultatória de sopro preexistente e de sinais de insuficiência cardíaca deve ser realizado diariamente. Aumento da pressão de pulso deve alertar para a possibilidade de insuficiência aórtica aguda. Insuficiência cardíaca pode ocorrer também por miocardite, fístulas intracardíacas ou embolização para artérias coronárias. A presença de insuficiência cardíaca constitui sinal de mau prognóstico.

Manifestações imunológicas

A vegetação infectada contém antígenos que desencadeiam resposta imunológica, cuja gravidade parece ser determinada pela duração da doença. A antigenemia crônica estimula a hiperglobulinemia e promove o aparecimento de diversos anticorpos no sangue. A deposição de imunocomplexos pode causar manifestações extracardíacas e originar sinais que, apesar de serem clássicos na endocardite infecciosa, não são comumente observados atualmente. As chamadas manifestações periféricas da endocardite infecciosa, que devem ser rigorosamente procuradas, incluem petéquias, nódulos de Osler, manchas de Janeway, lesões hemorrágicas sob as unhas, manchas de Roth e áreas de vasculite periférica. Embora há muito se considere que essas manifestações têm origem imunológica, não está descartada a possibilidade que elas possam ser iniciadas por microembolizações seguidas de ativação imunológica local. A mais comum entre essas manifestações são as petéquias, frequentemente encontradas em conjuntivas oculares, palato e extremidades dos dedos; embora não específicas, são achado sugestivo. Os

nódulos de Osler são nódulos subcutâneos pequenos, dolorosos, geralmente observados nas superfícies palmares e plantares dos dedos das mãos e dos pés. Eles são raros na endocardite infecciosa aguda e podem persistir por horas a vários dias; apesar de muito sugestivos, também não são patognomônicos de endocardite infecciosa. As manchas de Janeway são máculas pequenas, eritematosas ou hemorrágicas, não dolorosas, mais frequentemente encontradas nas regiões palmares e plantares. Elas constituem o sinal cutâneo menos frequente na endocardite infecciosa. Hemorragia subungueal em dedos de pés e mãos manifesta-se como lesões lineares, de coloração vermelho escuro, às vezes em forma de chama de vela; as lesões proximais das unhas são mais prováveis de serem relacionadas com a endocardite infecciosa, e as lesões distais a trauma. Ao exame de fundo de olho podem ser observadas as manchas de Roth, que são áreas ovaladas de hemorragia retiniana com centro pálido; elas também são encontradas em pacientes com doença vascular do colágeno e com desordens hematológicas, incluindo anemia grave. Corioretinite e endoftalmite são frequentes em casos de endocardite fúngica.

Artrite e artralgia podem resultar da deposição de imunecomplexos na membrana sinovial. Vasculite na circulação cerebral promove o aparecimento de manifestações neurológicas diversas como cefaleia, convulsões e alterações da consciência. Comprometimento renal decorrente de glomerulonefrite mediada por imunecomplexos pode levar a insuficiência renal com seus sinais e sintomas. A azotemia, geralmente, regride após antibioticoterapia adequada. Outras causas para disfunção renal incluem comprometimento hemodinâmico e toxicidade associada à terapia antimicrobiana, particularmente os aminoglicosídios.

Manifestações embólicas

Fragmentos de vegetação podem se deslocar para a circulação sistêmica ou pulmonar, dependendo do sítio da vegetação. As manifestações embólicas ocorrem em até 40% dos pacientes e causam as sequelas clínicas mais comuns da endocardite infecciosa. O evento embólico pode ser o primeiro sinal da endocardite infecciosa; entretanto, muitas vezes ele é subclínico e detectado somente em necropsias. Êmbolos podem afetar diversos órgãos como cérebro, baço, pele, rins, miocárdio, membros e pulmões. Os fenômenos embólicos parecem ser mais frequentes em pacientes que apresentam, ao ecocardiograma, vegetações maiores e com grande mobilidade;[12] geralmente ocorrem antes ou poucos dias após início da antibioticoterapia.

Exame neurológico cuidadoso deve ser realizado na admissão e diariamente na evolução para a detecção de sinais de embolização para vasos cerebrais principais, de paralisia de nervos cranianos ou defeitos em campos visuais. Acidente vascular cerebral isquêmico, particularmente envolvendo o território de artéria cerebral média, ocorre em 15 a 20% dos casos de endocardite infecciosa. Hemorragia cerebral afeta 5% dos pacientes e resulta de ruptura de aneurisma micótico ou de oclusão embólica seguida por arterite séptica e ruptura do vaso. Os aneurismas micóticos se originam de microembolizações para *vasa vasorum* que causam o enfraquecimento da parede dos vasos. Microabscessos cerebrais e meningite purulenta podem ser observados, particularmente em casos de endocardite por *S. aureus*. Infarto esplênico frequentemente causa dor abdominal em quadrante superior esquerdo e em ombro esquerdo.

Situações particulares

Em usuários de drogas intravenosas, a endocardite infecciosa acomete preferencialmente câmaras cardíacas direitas e manifesta-se, em geral, com quadros pleuro-pulmonares como dor pleurítica ou embolia pulmonar séptica. Embora esses pacientes geralmente não apresentem sopro cardíaco à admissão, eles comumente desenvolvem sopro cardíaco durante a hospitalização. Sinais periféricos da endocardite infecciosa decorrentes de êmbolos periféricos ou outros fenômenos vasculares periféricos não são em geral encontrados. Quando a endocardite infecciosa afeta o lado esquerdo do coração, a doença se comporta da mesma maneira que em não usuários de drogas.

A endocardite infecciosa nosocomial habitualmente se manifesta com sintomas de insuficiência cardíaca e hipotensão, mas também pode evoluir insidiosamente. Cuidadosa avaliação deve ser realizada nos pacientes com valvopatia prévia ou com prótese valvar que apresentem febre e sinais de bacteriemia ou candidemia provenientes de outras fontes que não as valvas cardíacas. Nesses doentes, a circulação do agente infeccioso é suficiente para colonizar o endotélio previamente lesado. Especial atenção deve ser dada a pacientes com prótese valvar e bacteriemia por *S. aureus*; em estudos clínicos, foi observado que metade dos doentes com bacteriemia por *S. aureus* desenvolvem endocardite infecciosa[13] e que este agente é o mais comumente encontrado em endocardite de

próteses valvares.[14] A frequência de infecção invasiva em doentes com prótese valvar é alta, resultando em maior incidência de novos sopros ou alteração de sopros preexistentes e de insuficiência cardíaca, refletindo a ocorrência de incompetência ou obstrução valvar. Cateter venoso central pode acarretar lesão do endotélio de câmaras ou valvas cardíacas e predispor à endocardite infecciosa quando ocorre bacteriemia.

Exames laboratoriais

Exames iniciais devem incluir hemograma, avaliação da função renal e de eletrólitos, análise da urina, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Hemoculturas devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa (Tabela 352.1), e o ecocardiograma deve ser realizado o mais breve possível, conforme as orientações a seguir:

- Eco transtorácico (ETT) assim que houver suspeita de endocardite
- Eco transesofágico (ETE) recomendado na presença de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos ou quando houver dificuldade diagnóstica no ETT
- Realizar ETE o quanto antes após ETT positivo em pacientes com alto risco de complicações
- Repetir ETE/ETT após 7 a 10 dias do eco inicial quando persistir suspeita de endocardite infecciosa ou se a evolução com o tratamento clínico não for satisfatória
- Eco intraoperatório em todos os casos de endocardite com necessidade de cirurgia
- Repetir ETE/ETT sempre que houver suspeita de complicações como aparecimento de novo sopro, embolização, febre persistente, insuficiência cardíaca ou bloqueio atrioventricular
- ETT após o término do tratamento para identificar alterações na morfologia e função das valvas, bem como avaliar dimensão e função ventricular.

Tabela 352.1 Critérios modificados de Duke para o diagnóstico de endocardite infecciosa endocardite infecciosa.[17]

Critérios maiores	Hemocultura: • Duas hemoculturas, colhidas separadamente, positivas com microrganismos característicos (S. viridans, S. bovis, grupo HACEK,* S. aureus ou enterococos adquiridos na comunidade na ausência de foco primário) • Hemocultura persistentemente positiva com qualquer microrganismo definida como: pelo menos 2 culturas positivas com intervalo > 12 h, ou; todas as 3 culturas positivas ou a maioria de 4 ou mais culturas com intervalo ≥ 1 h entre a primeira e a última • Única hemocultura positiva para Coxiella burnetti ou título de anticorpo IgG antifase 1 > 1:800
	Envolvimento endocárdico: • Ecocardiograma positivo para endocardite infecciosa (eco transesofágico recomendado para pacientes com próteses valvares, pacientes classificados pelo menos como possível endocardite infecciosa por critérios clínicos ou na endocardite complicada (abscesso paravalvar); eco transtorácico como primeira opção em outros pacientes): ○ Massa oscilante aderida a valva ou estrutura de suporte ou no trajeto do jato regurgitante ou em material implantado na ausência de explicação anatômica alternativa ○ Abscesso ○ Nova deiscência parcial da prótese valvar • Nova regurgitação valvar (aumento ou alteração do sopro preexistente não é

	suficiente como critério)
Critérios menores	Condição cardíaca predisponente ou uso de droga intravenosa
	Febre (temperatura ≥ 38°C)
	Fenômenos vasculares: embolia arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, manchas de Janeway
	Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
	Evidência microbiológica: hemocultura positiva que não preenche critérios maiores (exclui única hemocultura positiva com estafilococos coagulase-negativa ou organismos que não causam endocardite infecciosa); evidência sorológica de infecção ativa por microrganismos compatíveis com endocardite infecciosa
Diagnóstico	Definitivo: • Demonstração histológica ou por cultura de microrganismo em vegetação, êmbolo ou abscesso intracardíaco • Vegetação ou abscesso intracardíaco confirmado por exame histológico mostrando endocardite ativa • Dois critérios maiores • Um critério maior e três menores • Cinco critérios menores
	Possível: • Um critério maior e um menor • Três critérios menores
	Rejeitado: • Forte suspeita de diagnóstico alternativo • Resolução da síndrome em intervalo ≤ 4 dias após início de antibioticoterapia • Ausência de evidência histopatológica de endocardite em material cirúrgico ou de necropsia em pacientes sob antibioticoterapia por ≤ 4 dias • Não preenche critérios mencionados acima

*Grupo HACEK: *Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* sp.

Leucocitose está mais frequentemente presente nos casos de endocardite infecciosa aguda, principalmente se causada por *S. aureus* ou por fungos. Hematúria microscópica e proteinúria são observadas em muitos casos e podem ser decorrentes de glomerulonefrite por imunocomplexos. Infarto renal pode causar hematúria macro ou microscópica.

Radiografia de tórax pode evidenciar sinais de congestão pulmonar nos casos que evoluem com insuficiência cardíaca. Na maioria dos doentes com endocardite infecciosa em câmaras direitas do coração, podem ser observados consolidação pulmonar, atelectasia, derrame pleural ou áreas sugestivas de embolização séptica. Eletrocardiograma deve ser cuidadosamente analisado à procura de evidências de infarto do miocárdio, decorrente de processo embólico, ou de distúrbios da condução intraventricular, que sugerem a presença de abscesso em anel aórtico ou de envolvimento miocárdico. Outros testes como velocidade de hemossedimentação e concentração sérica de proteína C reativa estão alterados em quase todos os pacientes. Fator reumatoide é positivo em metade dos casos, principalmente na endocardite infecciosa subaguda.

Diagnóstico

O diagnóstico da endocardite infecciosa pode ser realizado sem dificuldades em pacientes portadores de condições predisponentes e que apresentam bacteriemia ou fungemia, evidências de valvulite, embolia periférica e fenômenos imunológicos. No entanto, a grande heterogeneidade do quadro clínico da endocardite infecciosa pode tornar o seu diagnóstico um grande desafio. Além disso, como a endocardite infecciosa é doença de extrema gravidade e alta mortalidade, é necessário que o diagnóstico seja realizado e o tratamento instituído o mais rapidamente possível.

Em 1981, von Reyn *et al.*[15] propuseram critérios para estabelecer o diagnóstico da endocardite infecciosa em três possibilidades: diagnóstico definitivo, possível ou rejeitado (critérios de Beth Israel) baseado em achados clínicos e patológicos, incluindo a demonstração do microrganismo por estudo histopatológico ou hemocultura positiva. Esses critérios foram primariamente instituídos para facilitar as pesquisas clínicas e epidemiológicas e, portanto, apresentavam sensibilidade e especificidade inadequadas para o diagnóstico clínico de endocardite infecciosa. Em 1994, com a extraordinária utilidade do ecocardiograma bidimensional com Doppler, Durack *et al.*[16] propuseram modificações dos critérios de Beth Israel incluindo a visualização de vegetação ao ecocardiograma como sinal maior no diagnóstico de endocardite infecciosa (critérios de Duke). Com isso, o diagnóstico da endocardite infecciosa passou a ser baseado em critérios clínico, microbiológico e ecocardiográfico, sem necessidade de confirmação histopatológica de material obtido de retirada valvar ou de êmbolo arterial. Os critérios de Duke, amplamente utilizados em todo o mundo, têm mostrado alta sensibilidade e especificidade em diferentes regiões geográficas e grupos de pacientes (adultos, crianças, idosos, com infecções adquiridas na comunidade ou hospitalar, usuários de drogas injetáveis, com valvas nativas ou próteses). No entanto, devido aos novos conhecimentos e ao desenvolvimento da ecocardiografia transesofágica, Li *et al.*[17] propuseram, em 2000, algumas modificações desses critérios. Na Tabela 352.1 são mostrados os critérios modificados de Duke, atualmente utilizados para estabelecer o diagnóstico de endocardite infecciosa. Estudos têm mostrado que a modificação dos critérios ao longo dos anos tem aumentado a sensibilidade sem perder a especificidade para o diagnóstico de endocardite infecciosa. As sensibilidades dos critérios de Beth Israel, Duke e Duke modificado são de aproximadamente 60, 80 e 90%, respectivamente. É importante ressaltar que os critérios devem ser considerados como guia para o diagnóstico de endocardite infecciosa, uma vez que há casos de endocardite infecciosa que não preenchem os critérios estabelecidos.

Hemoculturas

A obtenção de culturas de sangue positivas é muito importante para o diagnóstico da endocardite infecciosa e para testes de sensibilidade às drogas antibacterianas. Atualmente, recomenda-se a coleta de três hemoculturas, de diferentes sítios e com cuidadosa técnica estéril, contendo 10 mℓ de sangue, para avaliação de bactérias aeróbias e anaeróbias, antes da introdução de antibioticoterapia. Amostras obtidas de cateter venoso central devem ser evitadas. Na maioria dos casos, sem antibioticoterapia prévia, as amostras são todas positivas porque a bacteriemia da endocardite é contínua. Entretanto, a administração prévia de antibióticos é comumente observada na prática clínica e pode reduzir a positividade das hemoculturas em até 35%. Na ausência de antibioticoterapia prévia, hemoculturas negativas podem ser encontradas em cerca de 5% dos casos; nessa situação, deve-se considerar bactérias de crescimento lento, fungos, ou agentes não cultiváveis nos meios de cultura.[18]

Ecocardiograma

O ecocardiograma tem papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento do tratamento na endocardite infecciosa. O achado ecocardiográfico de massa ou vegetação móvel em qualquer local do endocárdio (parede das câmaras cardíacas, valvas, vasos ou em defeitos congênitos do coração), abscesso paravalvar, nova deiscência parcial de prótese valvar ou nova regurgitação valvar constitui critério maior no diagnóstico de endocardite infecciosa. Na maioria dos casos, o acometimento é valvar, tanto em valvas nativas como protéticas; no entanto, a infecção pode se desenvolver também em outros materiais não biológicos tais como tubos utilizados em cirurgias cardíacas, cateteres intravenosos (infusão de líquidos/drogas, hemodiálise) e eletrodos de estimulação cardíaca (marca-passo e desfibrilador interno). Além de ser ferramenta indispensável no diagnóstico da endocardite infecciosa, o ecocardiograma tem outras funções importantes: identificar doenças cardíacas predisponentes, detectar

complicações e avaliar consequências hemodinâmicas, eficácia do tratamento e riscos de complicações. As vegetações podem ser pedunculadas ou sésseis; a maioria das vegetações apresenta significante mobilidade (Figuras 352.1 e 352.2). A forma e o tamanho das vegetações são variáveis podendo aumentar com a progressão da doença ou diminuir com o tratamento ou por embolização. Habitualmente, as vegetações do lado direito do coração são maiores que as do lado esquerdo e as vegetações fúngicas são maiores que as bacterianas. Embora o ecocardiograma permita identificar vegetações tão pequenas quanto 2 mm, a ocorrência de diagnósticos falso-negativos aumenta quando as vegetações são menores que 5 mm. A sensibilidade torna-se ainda mais reduzida em pacientes com janela acústica inadequada ou em portadores de próteses valvares. O desenvolvimento do ecocardiograma transesofágico aumentou consideravelmente a sensibilidade na detecção da endocardite infecciosa. Estudos têm mostrado que a sensibilidade do ecocardiograma transtorácico pode variar de 40 a 70% e, mesmo com o advento da segunda harmônica, não houve aumento desses valores; por outro lado, com o uso do ecocardiograma transesofágico tem sido obtido índices de sensibilidade de 90 a 100%. Além disso, o ecocardiograma transesofágico apresenta especificidade de 90 a 100% e valor preditivo negativo de 68 a 97%.[19] Quanto maior a precocidade na realização do ecocardiograma no curso da endocardite infecciosa, maior será a ocorrência de diagnóstico falso-negativo. Portanto, recomenda-se repetir o exame após 7 a 10 dias se a suspeita clínica de endocardite infecciosa persiste. Importante ressaltar que diversas condições podem induzir ao diagnóstico falso-positivo de endocardite infecciosa ao exame ecocardiográfico. Entre elas podemos destacar trombos intracavitários, degeneração mixomatosa das valvas, endocardite de Libman-Sacks (lupus eritematoso sistêmico), imagem residual de endocardite infecciosa prévia, doenças trombóticas (síndrome do anticorpo antifosfolipídio, doenças mieloproliferativas, neoplasias, sepse, grandes queimados e coagulação intravascular disseminada), *pannus* (exuberante endotelização do anel da prótese valvar), excrescências de Lambl (múltiplos filamentos presentes na superfície de contato das válvulas) e nódulo de Arantius (espessamento fibroso na região central onde ocorre união das cúspides da valva aórtica).

Figura 352.1 Vegetação na face atrial da valva mitral. AE = átrio esquerdo; AO = aorta; VE = ventrículo esquerdo; VEG = vegetação.

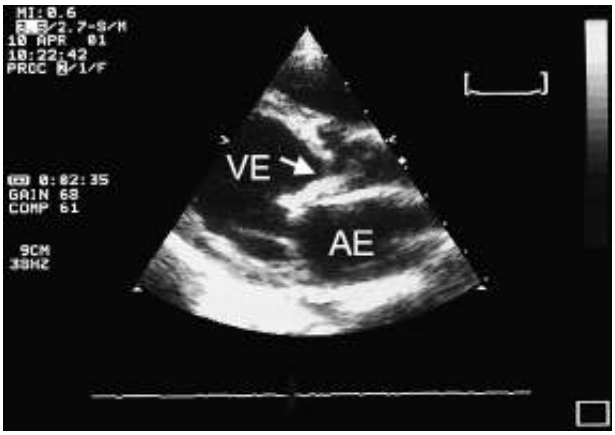

Figura 352.2 Vegetação na face ventricular da valva aórtica. AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

Os dispositivos cardiovasculares como o de assistência ventricular, desfibrilador interno e marca-passos, tradicional ou de ressincronização, são locais de risco de infecção por microrganismos causadores de endocardite

infecciosa. A sensibilidade do ecocardiograma transtorácico e transesofágico para identificar vegetação no eletrodo é de 22 a 30% e 95%, respectivamente. Portanto, o ecocardiograma transesofágico é imprescindível quando há suspeita de endocardite infecciosa em dispositivos intracardíacos.

Recentemente, avaliação por ecocardiograma passou a ser recomendada para pacientes com bacteriemia por *S. aureus*, devida à maior probabilidade de endocardite associada e ao risco de complicações.[20]

Tratamento

O tratamento da endocardite infecciosa é baseado na identificação do microrganismo responsável, na resistência do microrganismo aos antimicrobianos e no tipo de valva afetada, se natural ou artificial. Habitualmente, no tratamento etiológico são utilizadas doses altas de antibióticos bactericidas ou antifúngicos por tempo prolongado, razões pelas quais ocorre aumento de efeitos adversos. O dramático aumento da resistência aos antibióticos dos microrganismos que comumente causam endocardite infecciosa é fator preocupante nos dias de hoje e tem causado mudanças nos esquemas terapêuticos. Recentemente, várias sociedades médicas como a Sociedade Britânica para Quimioterapia Antimicrobiana[22], a Sociedade Europeia de Cardiologia[21] e a American College of Cardiology/American Heart Association[23] publicaram amplas revisões sobre as recomendações para o tratamento e profilaxia da endocardite infecciosa. Essas publicações devem ser consultadas para opções terapêuticas não apresentadas neste capítulo. Nas Tabelas 352.2 a 352.7 estão esquematizadas as recomendações terapêuticas atuais para o tratamento da endocardite infecciosa.[21]

Frequentemente, é recomendável que se inicie o tratamento com antibióticos empiricamente enquanto se aguarda a identificação do agente etiológico (Tabela 352.8). No entanto, pacientes com a forma subaguda da endocardite infecciosa, clinicamente estáveis, e sem insuficiência cardíaca ou complicações em outros órgãos, podem ser observados cuidadosamente sem antibioticoterapia empírica até a definição do microrganismo.

Em geral, o tratamento da endocardite infecciosa é realizado, integralmente, em ambiente hospitalar. Entretanto, alguns autores sugerem que, em casos selecionados de pacientes estáveis e sem complicações, a terapia antimicrobiana parenteral possa ser iniciada em ambiente hospitalar e continuada em ambiente domiciliar, desde que haja estrutura e acompanhamento médico e multidisciplinar apropriados.[24,25]

Nos casos de pacientes com dispositivos cardiovasculares, o tratamento requer, além da antibioticoterapia, a retirada cirúrgica do dispositivo e dos eletrodos. A retirada dos eletrodos pode ser feita por tração percutânea quando a vegetação não é detectada por ecocardiograma transesofágico ou é ≤ 10 mm e não envolve a valva tricúspide, e desde que a tração não incorra no risco de lesar o coração, o que pode ocorrer com maior frequência em eletrodos implantados há mais de 12 meses, quando suas extremidades estão geralmente recobertas por tecido fibrótico.[21]

Tabela 352.2 Tratamento da endocardite infecciosa em valva nativa causada por *S. viridans* e *S. bovis* sensíveis à penicilina.[21]

Antibiótico	Posologia*	Duração
Tratamento padrão (uma das três hipóteses)		
Penicilina G aquosa**	12 a 18 milhões UI/dia IV, fracionado de 4/4 h	4 semanas
Amoxicilina***	100 a 200 mg/kg/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h	4 semanas
Ceftriaxona	2 g IV ou IM, 1 vez/dia	4 semanas
Tratamento por 2 semanas§ (uma das hipóteses)		
Penicilina G aquosa	12 a 18 milhões UI/dia IV, contínuo ou fracionado de 4/4 h	2 semanas
Amoxacilina	100 a 200 mg/kg/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h	2 semanas
Ceftriaxona associada a gentamicina§§	2 g IV ou IM, 1 vez/dia (ceftriaxona); 3 mg/kg/dia IV ou IM, em dose única ou dividida de 8/8 h (gentamicina)	2 semanas
Netilmicina	4 a 5 mg/kg/dia IV em uma dose	2 semanas

Vancomicina (pacientes alérgicos a betalactâmicos)	30 mg/kg/24 h IV, fracionado de 12/12 h (dose máxima: 2 g/24 h se não houver monitoramento do nível sérico)	4 semanas

*Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal. **Preferível para pacientes com mais de 65 anos de idade ou com insuficiência renal. ***Ampicilina pode ser usada como alternativa para amoxicilina na mesma dosagem e posologia. §Somente para endocardite não complicada em valvas nativas. §§Função renal e concentrações séricas de gentamicina deveriam ser monitoradas semanalmente. Quando utilizada em dose única, as concentrações séricas pré-dose e pós-dose (pico ocorre 1 h após injeção) devem ser mantidas em 1 mg/ℓ e 10 a 12 mg/ℓ, respectivamente. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Tabela 352.3 Tratamento da endocardite infecciosa em valva nativa causada por *S. viridans* e *S. bovis* relativamente resistentes à penicilina.[21]

Antibiótico	Posologia*	Duração
Penicilina G aquosa	24 milhões UI/dia IV, fracionado de 4/4 h	4 semanas
Amoxicilina** associada a gentamicina***	200 mg/kg/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (amoxicilina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, em dose única (gentamicina)	4 semanas (amoxicilina); 2 semanas (gentamicina)
Vancomicina (pacientes alérgicos a betalactâmicos) associada a gentamicina	30 mg/kg/dia IV, fracionado de 12/12 h. Dose máxima: 2 g/dia se não houver monitoramento do nível sérico (vancomicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, em dose única (gentamicina)	4 semanas (vancomicina); 2 semanas (gentamicina)

*Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal. **Ampicilina pode ser usada como alternativa para amoxicilina na mesma dosagem e posologia. ***Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Tabela 352.4 Tratamento da endocardite infecciosa causada por enterococos.[21]*

Antibiótico	Posologia**	Duração
Amoxicilina associada a gentamicina***	200 mg/kg/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (amoxicilina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	4 a 6 semanas
Ampicilina associada a gentamicina***	200 mg/kg/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (ampicilina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	4 a 6 semanas
Vancomicina§ associada a gentamicina***	30 mg/kg/dia IV, fracionado de 12/12 h. Dose máxima: 2 g/dia se não houver monitoramento do nível sérico (vancomicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	6 semanas

*Todos os enterococos necessitam de antibiograma para seleção adequada do antibiótico. Os esquemas terapêuticos acima aplicam-se a endocardite infecciosa causada por enterococos que são sensíveis a penicilina, ampicilina ou vancomicina e não são altamente resistentes à gentamicina. Esses esquemas podem ser utilizados também em endocardite infecciosa causada por *S. viridans* resistente a penicilina, *S. defectivus*, *S. adjacens* ou enterococo em prótese valvar. Em caso de resistência a betalactâmicos devida à produção de betalactamase, substituir ampicilina por ampicilina-sulbactam ou amoxicilina por amoxicilina-clavulanato. **Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal, com monitoramento de seus níveis séricos. ***Se houver resistência à gentamicina e sensibilidade à estreptomicina, substituir gentamicina por estreptomicina 15 mg/kg/dia fracionada de 12/12 h. Em casos de insuficiência renal, pode-se optar por terapia mais prolongada com betalactâmicos. Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. §Cefalosporinas não

são alternativa para penicilina/ampicilina em pacientes alérgicos a penicilina. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Tabela 352.5 Tratamento da endocardite infecciosa causada por estafilococos na ausência de material protético.[21]

Antibiótico	Posologia*	Duração
Estafilococos sensíveis a meticilina		
Oxacilina associada a gentamicina**	12 g/24 h IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (oxacilina); 3 mg/kg/24 h IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	4 a 6 semanas (oxacilina); 3-5 dias (gentamicina)
Estafilococos resistentes a meticilina ou pacientes alérgicos a betalactâmicos		
Vancomicina*** associada a gentamicina	30 mg/kg/24 h IV, fracionado de 12/12 h. Dose máxima: 2 g/24 h se não houver monitoramento do nível sérico (vancomicina); 3 mg/kg/24 h IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	4 a 6 semanas (vancomicina); 3-5 dias (gentamicina)

*Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal, com monitoramento de seus níveis séricos. **O benefício clínico da adição de gentamicina ainda não foi formalmente demonstrado. Seu uso está associado a aumento de toxicidade e, portanto, permanece opcional. Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. ***As concentrações séricas de vancomicina pré-dose devem atingir 25 a 30 mg/ℓ. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Tabela 352.6 Tratamento da endocardite infecciosa causada por estafilococos em pacientes portadores de prótese valvar ou outros materiais protéticos.[21]

Antibióticos	Posologia*	Duração
Estafilococos sensíveis a meticilina		
Oxacilina associada a rifampicina** e gentamicina***	12 g/dia IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (oxacilina); 1.200 mg/dia VO ou IV, fracionado de 12/12 h (rifampicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	≥ 6 semanas (oxacilina e rifampicina); 2 semanas (gentamicina)
Estafilococos resistentes a meticilina		
Vancomicina associada a rifampicina** e gentamicina***	30 mg/kg/dia IV, fracionado de 12/12 h. Dose máxima: 2 g/dia se não houver monitoramento do nível sérico (vancomicina); 1.200 mg/dia VO ou IV, fracionado de 12/12 h (rifampicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	≥ 6 semanas (vancomicina e rifampicina); 2 semanas (gentamicina)

*Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal, com monitoramento dos seus níveis séricos. **Rifampicina aumenta o metabolismo hepático da varfarina e outros fármacos. Tem importante papel na erradicação do estafilococos. Sempre deve ser associada a outras drogas antiestafilocócicas para evitar o risco de seleção de mutantes resistentes. ***Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa; VO = via oral.

Tabela 352.7 Tratamento da endocardite infecciosa causada por microrganismos HACEK.[21]*

Antibióticos	Posologia**	Duração

Tratamento padrão* **		
Ceftriaxona	2 g/dia, dose única IV ou IM	4 semanas
Cepas não produtoras de betalactamase		
Ampicilina associada a gentamicina§	12 g/dia h IV, fracionado de 4/4 h ou 6/6 h (ampicilina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina)	4 semanas

*Microrganismos HACEK: *Hemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* sp. **Pacientes com função renal normal. ***Ciprofloxacino (800 mg/dia IV de 12/12 h ou 1.000 mg/dia por via oral) é uma opção menos validada. §Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Endocardite por fungos constitui uma condição incomum e de alta morbidade e mortalidade. A incidência de endocardite infecciosa fúngica, que pode chegar a 10% em portadores de próteses valvares, tem aumentado nas últimas décadas, provavelmente devido aos avanços da medicina com a realização de maior número de procedimentos invasivos. Habitualmente, a endocardite fúngica acomete pacientes portadores de duas ou mais condições predisponentes como prótese valvar, cirurgia recente, cateter intravenoso, dispositivo intracardíaco, abuso de droga injetável e estado imunodepressivo. A maioria dos casos de endocardite infecciosa por fungos é causada por *Candida* sp. que comumente resulta em hemocultura positiva. Outros fungos como *Aspergillus* sp. e *Histoplasma* também são causas de endocardite; entretanto, raramente são identificados por hemoculturas. A cultura e o exame histopatológico da vegetação permitem o diagnóstico do fungo em 75 e 95% dos casos, respectivamente. Quando a vegetação emboliza para artérias periféricas, o fungo é identificado em 65% dos êmbolos removidos cirurgicamente.[8] Devida à dificuldade para esterilizar a vegetação e ao grande potencial embólico, recomenda-se a terapia medicamentosa associada à intervenção cirúrgica tanto em valvas nativas como em próteses valvares. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas[26] recomenda para o tratamento da endocardite infecciosa por *Cândida* sp. a substituição valvar associada a anfotericina B, 0,6 a 1,0 mg/kg/dia por via intravenosa (IV) (alternativa: fluconazol 6 a 12 mg/kg/dia por via oral [VO] ou IV), por pelo menos 6 semanas após a cirurgia. Devida à alta taxa de recidiva, avaliações frequentes devem ser realizadas por pelo menos 1 ano. Na impossibilidade de realizar substituição valvar é recomendado o uso de anfotericina B, por pelo menos 6 semanas, seguido de terapia supressiva com fluconazol a longo prazo (talvez indefinidamente).[26]

Tabela 352.8 Tratamento empírico da endocardite infecciosa.[21]

Característica do paciente	Esquema terapêutico*	Posologia	Duração
Paciente com valva nativa e infecção adquirida na comunidade. Antes do resultado da hemocultura	Ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato associada a gentamicina**	12 g/dia IV, fracionado de 6/6 h 12 g/dia IV, fracionado de 6/6 h (ampicilina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (amoxicilina)	4 a 6 semanas
Pacientes com os critérios acima intolerantes a betalactâmicos	Vancomicina associada a gentamicina** e ciprofloxacino	30 mg/kg/dia IV, fracionado de 12/12 h (vancomicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h (gentamicina); 1.000 mg/dia VO, fracionada de 12/12 h ou 800 mg/dia IV, fracionado de 12/12 h (ciclofloxacina)	4 a 6 semanas
Prótese valvar com tempo de implantação <	Vancomicina associada a rifampicina e	30 mg/kg/dia IV, fracionado de 12/12 h (vancomicina); 1.200 mg/dia VO, fracionado de 12/12 h (rifampicina); 3 mg/kg/dia IV ou IM, fracionado de 12/12 h ou 8/8 h	6 semanas (vancomicina e

meses	gentamicina**	(gentamicina)	rigampicina); 2 semanas (gentamicina)
Prótese valvar com tempo de implantação ≥ 12 meses	Mesmo esquema para valvas nativas		

*Pacientes com função renal normal. Doses de gentamicina e vancomicina devem ser corrigidas em doentes com insuficiência renal, com monitoramento dos seus níveis séricos. **Dose de gentamicina deve ser monitorada como na Tabela 352.2. IV = via intravenosa; VO = via oral.

No tratamento da endocardite infecciosa, a cirurgia pode ser necessária como coadjuvante da antibioticoterapia e está indicada para corrigir complicações intracardíacas ou na falência do controle da infecção. Estudos recentes têm sugerido que, quando bem indicada em presença de complicações, a cirurgia precoce reduz o risco de embolização sistêmica e a mortalidade.[27–29] Na Tabela 352.9 estão apresentadas as principais indicações do tratamento cirúrgico na endocardite infecciosa.

Tabela 352.9 Indicações para cirurgia cardíaca em pacientes com endocardite infecciosa.[21]

Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca refratária devida à disfunção valvar mitral e/ou aórtica aguda ou fistulização para câmara cardíaca ou pericárdio
	Prótese valvar instável, com deiscência ou com orifício obstruído, ou fistulização para câmara cardíaca ou pericárdio, causando insuficiência cardíaca refratária
Infecção não controlada	Infecção não controlada apesar de terapia antimicrobiana ideal (abscessos, falsos aneurismas, fístulas, vegetações > 10 mm)
	Febre persistente e hemoculturas positivas por período > 7 a 10 dias
	Infecção causada por fungos ou organismos multirresistentes
Prevenção de embolismo	Endocardite em valva aórtica ou mitral com grandes vegetações (> 10 mm), após um ou mais episódios de embolização ou com outros preditores de complicação (insuficiência cardíaca, infecção persistente, abscesso), apesar de terapia antimicrobiana apropriada

Profilaxia

A endocardite infecciosa é doença potencialmente grave e associada a significante morbidade e mortalidade. Portanto, sua profilaxia com administração de antibioticoterapia antes de procedimentos com altas chances de induzir bacteriemia merece grande consideração.

As mais recentes diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia[21] e do American College of Cardiology/American Heart Association[23] recomendam antibioticoterapia profilática apenas em situações restritas (procedimentos dentários que envolvam manipulação de tecido gengival ou região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral; procedimentos invasivos do trato respiratório com incisão ou biopsia da mucosa respiratória, como amigdalectomia e adenoidectomia), e somente em portadores de condições cardíacas associadas a alto risco de complicações da endocardite infecciosa (prótese valvular ou material protético usado no reparo valvular; endocardite infecciosa prévia; cardiopatia congênita cianogênica incluindo derivações paliativas e condutos; cardiopatia congênita completamente reparada com material protético ou dispositivos, por cirurgia ou cateterização, durante os primeiros 6 meses após reparação; cardiopatia congênita operada com defeito residual no local ou adjacência ao material protético; valvulopatia em coração transplantado). A profilaxia para procedimentos nos tratos gastrintestinal e geniturinário foi abolida, exceto quando houver infecções nesses locais. Embora essas recomendações sejam, em grande parte, baseadas em evidências científicas, a extrapolação para a população

brasileira deve ser considerada com cautela. A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou, em 2011, uma diretriz para avaliação perioperatória, ainda recomendando a profilaxia para endocardite em todas as valvopatias anatomicamente significativas:[30]

- Prótese valvar
- Cardiopatia congênita cianogênica complexa não corrigida
- Endocardite infecciosa prévia
- Ductos sistêmico ou pulmonar construídos cirurgicamente
- Doença valvar anatomicamente significativa adquirida ou congênita
- Cardiopatia congênita acianogênica (exceto comunicação interatrial)
- Prolapso da valva mitral com insuficiência valvar ou degeneração mixomatosa.

Além disso, a diretriz enuncia procedimentos potencialmente contaminados ou com manipulação de mucosa dos tratos gastrintestinal e geniturinário:[30]

- Cistoscopia durante infecção do trato urinário
- Biopsia de próstata ou do trato urinário
- Procedimentos dentários com risco de traumatismo na mucosa ou gengiva
- Amigdalectomia ou adenoidectomia
- Dilatação ou escleroterapia esofágica
- Instrumentação do trato biliar obstruído
- Ressecção prostática transuretral
- Instrumentação ou dilatação uretral.

A recomendação levou em conta a existência de grandes diferenças na prevalência e características das doenças cardíacas e nas condições socioeconômicas de nossa população em comparação àquelas onde as evidências foram obtidas. Deve-se destacar a elevada prevalência em nosso meio de indivíduos com valvopatia de etiologia reumática e/ou com má saúde bucal, condições altamente predisponentes para endocardite. Portanto, apresentamos ampliação das indicações de antibioticoterapia profilática para endocardite, de acordo com as diretrizes brasileiras. É importante ressaltar que, no momento atual, a profilaxia deve ser individualizada, levando-se conta as características populacionais acima descritas.

O esquema de antibioticoterapia profilática é definido de acordo com o tipo de procedimento e o microrganismo mais comumente encontrado no local (Tabela 352.10). Como a escovação dos dentes e a mastigação podem causar bacteriemia, cuidado com a higiene dos dentes e gengivas deve ser insistentemente estimulado. Pacientes sob profilaxia para febre reumática com penicilina benzatina e que tenham as condições cardíacas predisponentes para endocardite infecciosa também devem realizar profilaxia antibiótica, preferencialmente com outra classe de antibiótico (clindamicina, azitromicina ou claritromicina).

Tabela 352.10 Esquemas de antibioticoterapia profilática.[30]

Procedimentos (P) dentários, orais, respiratórios e esofágicos	Não alérgicos à penicilina: amoxicilina 2,0 g (crianças: 50 mg/kg) VO, 1 h antes do P. Na incapacidade de tomar VO: amoxicilina ou ampicilina 2,0 g (crianças: 50 mg/kg) IV, 30 min, 1 h antes do P
	Alérgicos à penicilina: clindamicina 600 mg (crianças: 20 mg/kg) ou azitromicina/claritromicina 500 mg (crianças: 15 mg/kg) VO, 1 h antes do P
Procedimentos (P) gastrintestinais e geniturinários	Não alérgicos à penicilina: ampicilina ou amoxicilina 2,0 g IV associada à gentamicina 1,5 mg/kg IV, 30 min antes do P; 6 h após, ampicilina ou amoxicilina 1,0 g IV
	Alérgicos à penicilina: vancomicina 1,0 g (crianças: 20 mg/kg) IV, 30 min antes do P associada à gentamicina 1,5 mg/kg IV

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Capítulo 353

Sepse e Choque Séptico

Nilton José Cavalcante

Introdução

Sepse e choque séptico são fases evolutivas diferentes do mesmo processo e são importantes desafios para a Medicina contemporânea, pois, apesar de todos os progressos tecnológicos e científicos que permitiram maior entendimento da fisiopatogenia, rapidez e acurácia diagnósticas e dos recentes aprimoramentos no suporte de vida nas unidades de terapia intensiva, as taxas de mortalidade de doentes com sepse e choque séptico permanecem elevadas.[1–4] Estima-se que até 28 dias depois da instalação da sepse morram entre 20 e 35% dos doentes, enquanto evoluem para o óbito 40 a 60% dos enfermos em choque séptico.[5]

As primeiras dificuldades na comparação dos estudos foram relacionadas com falta de padronização de conceitos. De fato, apesar das diferenças conceituais nos desenhos dos estudos e nos resultados obtidos, alguns pontos tem sido comuns a vários autores. Um ponto se refere ao aumento na incidência de sepse na última década do século 20 nos EUA e na Europa.[3,6] No início dos anos 1990 a sepse e o choque séptico correspondiam à décima terceira causa de óbito nos EUA, com mais de 100.000 mortes e quase 500.000 casos novos de sepse ao ano.[7] Mais recentemente, Angus *et al.*[8] e Murphy[9] estimaram em mais de 210.000 óbitos e cerca de 750.000 casos novos de sepse por ano nos EUA, ocupando a décima colocação entre as causas de óbito.[10] Davies *et al.*[6] estimaram a ocorrência anual de sepse em 218.000 pessoas por ano, na Europa.

Outro ponto comum é que a maioria (cerca de 80%) dos casos de sepse acometem pacientes hospitalizados,[3,4] especialmente em terapia intensiva,[1,4,11] o que prolonga o tempo de hospitalização, em média, em 7 dias segundo Jarvis.[12] O aumento contínuo de casos de sepse foi superior à taxa de crescimento populacional, relacionando-se a maior expectativa de vida da população, principalmente a maior sobrevida de enfermos graves, tais como prematuros, imunodeficientes, politraumatizados e portadores de doenças crônicas.[3,13] Adicionalmente, contribuem para o aumento do número de casos de sepse o uso inadequado de corticoides, de antimicrobianos, uso de dispositivos invasivos (p. ex., cateteres) e de ventilação mecânica.[14] Possivelmente em decorrência desse perfil epidemiológico, tem sido relatado aumento de isolamentos em culturas de pacientes com sepse de cocos gram-positivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp. coagulase negativos, *Enterococcus* spp. e fungos (especialmente candidas).[15,16]

Apesar da tendência de queda nas taxas de mortalidade,[17] essas ainda continuam em patamares elevados de 20 a 50%.[8,17–19] Entre os fatores que influenciam negativamente essas taxas encontram-se principalmente aqueles relativos a má resposta do hospedeiro a agressão (imunossuprimidos portadores de doenças de base graves, idosos, recém-nascidos prematuros)[8,20] e ao perfil de resistência dos agentes de infecções nosocomiais.[21] Por outro lado, as sepses com sítio primário no trato urinário têm sido associadas a menor mortalidade em comparação às demais sepses originárias de outras topografias conhecidas.[22]

Finalmente, o impacto econômico dos recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados em paciente com sepse é expressivo. Jarvis,[12] considerando o prolongamento de 7 dias de internação na unidade de terapia intensiva, estimou que ocorreu aumento no custo, em média de U$ 3,100 por episódio de sepse, o que levaria a um montante anual superior a 10 bilhões de dólares com sepse[23] nos EUA e entre 4,8 e 6,4 bilhões de euros na União Europeia.[6]

Neste capítulo, apresentaremos as definições e conceitos atualmente adotados na prática médica em relação à sepse e os alguns aspectos referentes à fisiopatogenia, ao prognóstico, às manifestações clínicas, às complicações, ao diagnóstico, à etiologia, aos exames complementares específicos e inespecíficos, ao tratamento e à prevenção, assim como aspectos relacionados as perspectivas futuras. Não é viável, no âmbito deste capítulo, esgotar o tema,

mas é possível estimular a reflexão sobre seus múltiplos aspectos.

Conceitos e definições

A resposta à presença ou invasão de microrganismos envolve interações complexas entre moléculas de sinalização dos agentes agressores, células de defesa do hospedeiro, mediadores humorais e do endotélio vascular – que se expressam comumente por febre ou hipotermia, taquipneia e taquicardia. Sepse caracteriza-se por um processo inflamatório descontrolado com disseminação intravascular e que acomete células normais fora dos limites do sítio da infecção.[24] Nem sempre há necessidade de invasão microbiana da corrente sanguínea para o desencadeamento da sepse. De fato, microrganismos (geralmente bactérias ou fungos) são isolados em cerca de um terço (20 a 40%) das hemoculturas de pacientes com sepse e em cerca de metade (40 a 70%) dos casos de choque séptico.[3,25]

As dificuldades enfrentadas para se estabelecer com segurança o diagnóstico de sepse motivaram muitos profissionais a iniciar um grande debate.[24,25] Finalmente, a partir das discussões desenvolvidas em reuniões de consenso desde 1991, especialistas elaboraram propostas de uniformização da terminologia, introduzindo-se o conceito de síndrome de resposta inflamatória sistêmica,[25] conforme relacionado a seguir:

- Bacteriemia: presença de bactérias viáveis no sangue
- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS): resposta inflamatória sistêmica a diversos insultos clínicos, caracterizada pela presença de duas ou mais das seguintes condições:
    - Temperatura acima de 38°C ou abaixo de 36°C
    - Frequência cardíaca acima de 90 bpm
    - Frequência respiratória acima de 20 irpm ou $PaCO_2$ inferior a 32 torr
    - Número de leucócitos acima de 12.000/mm^3, ou acima de 10% de formas jovens (bastões)
- Sepse: SRIS causada por microrganismos (infecção)
- Sepse grave: sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades de perfusão que podem incluir, mas não são limitadas à acidose, oligúria, ou alteração aguda de estado mental
- Choque séptico: sepse com hipotensão (pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda superior a 40 mmHg sem outra causa), apesar de adequada reanimação hídrica, associada à presença de anormalidades da perfusão que podem incluir, mas não são limitadas à acidose, oligúria, ou alteração aguda de estado mental. Pacientes que estão recebendo inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são mensuradas
- Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO): presença de função orgânica alterada em pacientes agudamente doentes, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

Considerando os conhecimentos mais recentes sobre sepse, Matot e Spring[27] propuseram que a definição de sepse incluísse sinais clínicos, alterações hemodinâmicas e de exames laboratoriais, a saber:

- Sinais clínicos: febre ou hipotermia; taquicardia; taquipneia; sinais de vasodilatação periférica; choque e distúrbios do estado mental
- Alterações hemodinâmicas: queda na resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco
- Alterações laboratoriais: leucocitose/leucopenia; acidose láctica; alteração na função renal ou hepática; alteração na coagulação (aumento da concentração sérica do dímero-D ou da proteína C reativa); plaquetopenia; anormalidades no tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativada; elevação da concentração sérica de pró-calcitonina e de interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8).

Embora o conceito de sepse proposto pelo consenso[25] não inclua a duração do processo infeccioso, tipo de agente agressor, sítio primário da infecção, entre outros aspectos, esse conceito tem sido adotado por muitos autores nestes últimos 20 anos. Entende-se que não há um sistema de classificação que satisfaça plenamente a clínicos e pesquisadores.[28]

A utilização do conceito de síndrome de resposta inflamatória (SRIS) apresenta algumas limitações, como, por exemplo, a sua sensibilidade, pois permite incluir no polo hiper-reativo o diagnóstico diferencial de sepse com doenças como edema agudo de pulmão, pós-operatórios recentes de cirurgias de grande porte, vítimas de

traumatismos, enquanto pode deixar de incluir no polo hipo/anérgico os pacientes idosos ou imunossuprimidos com infecções graves que não apresentam sinais de SRIS.[29] Em Pediatria, taquicardia e taquipneia são manifestações muito frequentes e pouco úteis na suspeição de SIRS, o que motivou o desenvolvimento de escores específicos (PELOD; PRISM; PIM). No entanto, como ponto positivo, Rangel-Frausto *et al.*[30] evidenciaram uma correlação crescente entre o número de critérios de SRIS e o aumento nas taxas de mortalidade em pacientes com sepse.

De forma didática, a sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos são momentos evolutivos da mesma doença.

Fisiopatogenia

A resposta séptica evidencia, quase sempre, falha dos mecanismos de defesa em conter o agente agressor. Os microrganismos ou seus produtos são introduzidos diretamente na corrente sanguínea (p. ex., por meio de infusão de líquidos contaminados, cateteres venosos, endocardite etc.) ou disseminam-se a partir de infecção localizada em órgão bem vascularizado (rins, pulmões, trato biliar e pele, predominatemente).[3]

Alguns autores defendem que a sepse decorre de resposta inflamatória exagerada[31] que, ao fugir do controle de mecanismos regulatórios, causa danos funcionais às células normais em órgãos do hospedeiro distantes do sítio da infecção. Na gênese de todo o processo está envolvida grande variedade de produtos extracelulares e endógenos microbianos, tais como os citados na Tabela 353.1.

A partir da interação do microrganismo, suas toxinas ou moléculas sinalizadoras, e o hospedeiro, uma série de eventos, ilustrados na Figura 353.1, são desencadeados.[5]

Tabela 353.1 Componentes microbianos envolvidos na patogênese da sepse. (Adaptada de Lynn.[5])

Componentes microbianos	Fontes	Exemplos
Endotoxina (lipopolissacarídio, lipídio A)	Bactérias gram-negativas	*Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* *Neisseria.meningitidis* *Salmonella* sp.
Peptidoglicano	Bactérias gram-positivas e gram-negativas	*Escherichia coli* *Staphylococcus aureus*
Ácido teicoico	Bactérias gram-positivas	*Staphylococcus aureus*
Exotoxinas formadoras de poros	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*	Alfa-hemolisina Estreptolisina O
Superantígenos (toxinas bacterianas capazes de ativar linfócitos T diretamente, ligando-se ao conjunto MHC-II e ao receptor de linfócitos T)	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus*	Exotoxina A + C, exotoxina pirogênica do espreptococo, toxina 1 da síndrome do choque-tóxico., Enterotoxinas A e F
Enzimas	*Streptococcus.pyogenes*	IL-1(betaconvertase)

Parte inferior do formulário.

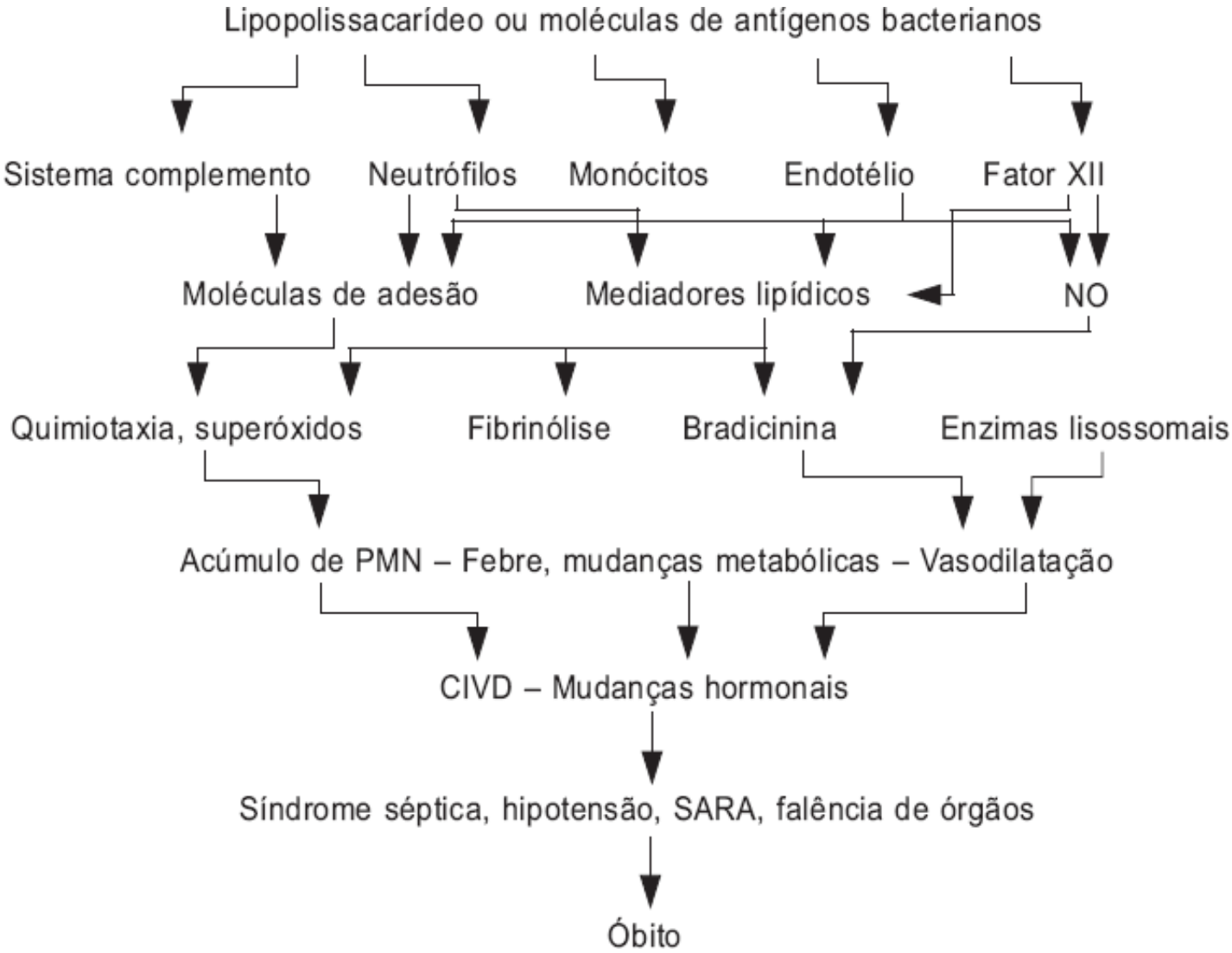

Figura 353.1 Modelo de interação e vias inflamatórias da sepse. CIVD = coagulação intravascular disseminada; NO = óxido nítrico; PMN = polimorfonucleares neutrófilos; SARA = síndrome da angústia respiratória aguda. (Adaptada de Lynn.[5])

Do ponto de vista imunológico, sabe-se que a resposta inicial contra o agente agressor envolve uma ação celular e de produtos inflamatórios com o objetivo de restrição da doença e eliminação do maior número possível de microrganismos. Nessa fase, há participação de neutrófilos e de algumas células mononucleares locais. A ativação de macrófagos e células dendríticas ocorre após a ingestão de microrganismos e coestimulação por intermédio de citocinas (interferona-g, por exemplo) produzidas por linfócitos T-CD4. Admite-se que tanto a resposta pró-inflamatória (TH1) quanto a anti-inflamatória (TH2) ocorram durante o processo infeccioso. Os fatores que determinam qual será a resposta preponderante, se pró-inflamatória ou anti-inflamatória, não são totalmente conhecidos. No entanto, esses fatores são influenciados pelo tipo de agente agressor, tamanho do inóculo, local da infecção e, possivelmente, pela fase de evolução da doença.[31]

De forma sumária, os linfócitos T-CD4 são estimulados por IL-12 secretadas por macrófagos e células dendríticas após ingestão de microrganismos ou material necrótico.[31] Então, esses linfócitos T-CD4 tornam-se ativados, passando a secretar citocinas pró-inflamatórias (lntérferon g, fator de necrose tumoral alfa e IL-2) que amplificam a resposta TH1. No momento certo, outros linfócitos T-CD4 são estimulados por macrófagos e células dendríticas que ingeriram grande quantidade de células apoptóticas, passando a secretar citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-4), as quais induzem resposta TH2.

Schuetz *et al.*[32] avaliando a presença de biomarcadores de ativação endotelial em pacientes hipotensos observaram que em pacientes com hipotensão por sepse há elevação de biomarcadores endoteliais de adesão celular (VCAM-1; ICAM-1 e especialmente E-selectina), fator de crescimento endoletial (VEGF) e especialmente seus receptores (sFLT1) em comparação com outras causas de hipotensão (cardiológica, hemorrágica, outras).

Considerando as limitações na utilização de marcadores genéticos na sepse, Paiva *et al.*[33] aplicaram técnicas proteômicas de estudo no soro de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico para avaliar a expressão

diferencial de proteínas e encontraram, em estudo piloto, participação de proteínas do complemento e coagulação, metabolismo lipídico, que ao todo somaram 14 proteínas expressas diferencialmente entre os estágios da sepse, assim como uma proteína não expressa em todos os estágios.

Até 2010 havia mais de 3.000 publicações sobre 178 biomarcadores na sepse.[34]

Considerando a importância e complexidade da resposta do hospedeiro na sepse, procurou-se resumir, na Tabela 353.2, informações sobre as principais células e sistemas envolvidos.

Do ponto de vista bioquímico, tem-se associado a sepse à alteração no balanço entre o oxigênio disponível e o seu consumo.[35] Observa-se redução na extração de oxigênio pelos tecidos devido a alterações na regulação da microcirculação,[36] isto é, verifica-se menor capacidade de resposta adaptativa. Tanto a resposta vasodilatadora como a vasoconstritora estão comprometidas, mesmo na presença de vasodilatação sistêmica. Essas alterações à resposta endotelial foram descritas em situações nas quais a célula endotelial está comprometida, como em pacientes com hipercolesterolemia e em decorrência da ação de endotoxinas e citocinas liberadas durante a sepse.[36]

O comprometimento na regulação da microcirculação tem sido atribuído à redução na produção e liberação de óxido nítrico local. Sabe-se que durante a sepse são detectados no sangue concentrações elevadas de potentes vasoconstritores, tais como, endotelina e fator de agregação plaquetária que poderiam ser parcialmente contrabalanceados pela ação das prostaglandinas PGE1 e PGI2, as quais reduzem a atividade pró-coagulante, melhorando a perfusão tissular. No entanto, há concomitantemente áreas com vasoconstrição e vasodilatação. Isso ocorre de forma heterogênea nos diferentes órgãos, podendo ocorrer hipoperfusão localizada, menor extração de oxigênio e hipoxia regionais.[36]

Outro fator contribuinte para reduzir oferta de oxigênio é a perda da capacidade das hemácias em se deformar, que mais rígidas, apresentam maior dificuldade de passar na microcirculação.[37]

A ação vasodilatadora do óxido nítrico no paciente com sepse tem sido muito estudada. Em humanos, a detecção de níveis aumentados de nitrito na urina de pacientes com sepse pode expressar o aumento na síntese de óxido nítrico. Isto pode ser corroborado pela observação de que o uso de inibidores da sintetase do óxido nítrico (NO) induzem queda no débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica com tendência à elevação da pressão arterial. Outro fator a favor dessa hipótese é a melhora parcial da resposta microcirculatória vasodilatadora que se verifica depois da administração de L-arginina (substrato do óxido nítrico).[36] No entanto, óxido nítrico, endotoxina, TNF alfa têm sido envolvidos em dano direto ao transporte de elétrons na mitocôndria.[38,39]

Tabela 353.2 Principais células e sistemas do hospedeiro envolvidos na resposta à sepse.[3,5,30]

Células e sistemas	Comentários
Neutrófilos	Responsabilizados pela liberação de proteases e agentes oxidantes (superóxidos) que destroem microrganismos e lesam células do próprio hospedeiro. Associam-se com a expressão de integrinas, a produção de IL-1 e do fator de necrose tumoral a na fase pró-inflamatória e com a liberação de defensinas, proteínas que aumentam a permeabilidade bacteriana, como mediadores anti-inflamatórios. Em decorrência de sua ação nos pulmões, podem estar associados ao desencadeamento da síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA)
Macrófagos e células dendríticas	Atuam fagocitando microrganismos, células necróticas e células apoptóticas. São ativados por citocinas de linfócitos T-CD4+ e amplificam as respostas pró-inflamatórias (TH1) ou anti-inflamatórias (TH2), dependendo do tipo de citocina produzida. Participam na modulação da resposta a sepse através das citocinas IL-6 e IL-12
Linfócitos T-CD4+	Recebem estímulos de macrófagos e células dendríticas e secretam citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias
Citocinas pró-inflamatórias de linfócitos T	Em reposta, por exemplo, à IL-12 produzida por macrófagos e células dendríticas, os linfócitos T-CD4+ secretam interferon g, fator de necrose tumoral a e IL-2, que por sua vez estimulam resposta TH1 de macrófagos

Citocinas anti-inflamatórias	São as IL-4, IL-2 e IL-10, secretadas por linfócitos T-CD4+ após estímulo de macrófagos, que induzem anergia.
Células endoteliais	Produzem óxido nítrico, fator tissular, selectinas, moléculas de adesão ao endolélio vascular e moléculas de adesão intracelular. Desempenham papel fundamental no controle da microcirculação e permeabilidade local.
Plaquetas	Liberam serotonina, prostanoides e fator de crescimento derivado de plaquetas (*FAP*). O *FAP* pode ser produzido por monócitos, neutrófilos e células endoteliais durante a sepse. *FAP* aumenta a quimiotaxia para neutrófilos e a liberação de superóxidos, assim como aumenta a síntese de tromboxane A2 no pulmão (implicado na SDRA) Estudo *in vitro* evidenciou que as plaquetas no sangue (ou em plasma rico dessas células) não foram ativadas pela ação de citocinas liberadas durante sepse com endotoxemia (fator de necrose tumoral α, IL-1b, IL-6 e IL-8) (Leytin *et al.*, 2002)
Outras células	Na sepse ocorre estímulo de linfócitos B para produção de anticorpos e dependendo do agente agressor, pode haver participação menor de células *natural killer*, linfócitos T-CD8+
Apoptose	É a morte celular programada (semelhante a um suicídio celular) que pode levar a perda de linfócitos B, T-CD4+ e células dendríticas no paciente com sepse
Sistema do complemento	Envolvido em mecanismo inespecífico de defesa. A presença de LPS pode desencadear a ativação da cascata do complemento. O sistema complemento pode mediar a lise bacteriana e participa. Por meio da liberação de histamina e opsoninas, da resposta que leva ao aumento da permeabilidade capilar, por exemplo. A fração C5ª induz hipotensão, vasoconstrição pulmonar, neutropenia e extravasamento de líquido dos vasos
Cascata da coagulação	Endotoxinas e outros produtos bacterianos podem desencadear a cascata da coagulação e levar a eventos trombóticos localizados e, em casos mais graves à coagulação intravascular disseminada, evento que aumenta os danos na microcirculação

A repercussão da sepse é avassaladora, causando depleção de vasopressina na neuro-hipófise[40] e diferentes disfunções neuroendócrinas em adultos e crianças.[41] A persistência da vasodilatação retarda ou reduz a liberação de hormônio antidiurético (vasopressina),[42] o que pode contribuir para a não interrupção da vasodilatação.

Outro mecanismo relevante de lesão vem sendo proposto para pacientes com meningococcemia. Durante o quadro da sepse meningocócica, a ação de proteases determinaria a fragmentação da albumina sérica, com subsequente perda da carga negativa e saída de seus fragmentos para o espaço extravascular. A passagem dos fragmentos de albumina para o extravascular levaria líquido e cálcio, induzindo ao aparecimento de choque e púrpura hemorrágica. A favor dessa hipótese existem os fatos de que os níveis séricos de proteína C reativa, alfa1-antitripsina, potentes inibidores de proteases são menores nos pacientes com meningococcemia que evoluem pior.[43]

Fatores de risco e prognóstico

Os sistemas utilizados para o estabelecimento do prognóstico em doentes com sepse incluem habitualmente a idade, a gravidade da doença subjacente, a intensidade e a extensão do comprometimento orgânico por sistemas. Cada um deles, por sua vez, é definido a partir do conhecimento de fatores de risco para uma boa ou má evolução.[18,44]

O aumento contínuo de casos de sepse vem sendo atribuído à associação com a maior sobrevida de enfermos graves[3,13] e ao uso mais frequente de corticoides, antimicrobianos, dispositivos (cateteres, por exemplo) e ventilação mecânica.[14] São frequentes as intervenções e os procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos com quebra das barreiras fisiológicas de defesa. Para exemplificar, na Tabela 353.3, encontra-se estimativa da frequência de bacteriemias depois de alguns dos procedimentos mais empregados durante a internação.

Os principais fatores de risco para sepse encontram-se citados na Tabela 353.4.

Wong *et al.*[45] correlacionaram tendência de mortalidade na sepse com desenvolvimento econômico, atribuindo às más condições iniciais de vida na infância a pior resposta adaptativa e maior chance de morte.

Tem-se reconhecido como fator para pior evolução da sepse o acometimento de pessoas com mais de 50 anos de idade, com foco primário pulmonar, abdominal ou meníngeo. Melhor prognóstico tem-se observado nos doentes com sepse cujo foco primário é o trato urinário ou cateter vascular.[3] Os principais fatores relacionados com o óbito precoce de pacientes com sepse são o choque, a acidose e escores elevados (APACHE II e SAPS). Entre os principais fatores relacionados com o óbito tardio (após 28 dias) enumeram-se: gravidade da doença de base, cardiopatia, hepatopatia, hipotermia, trombocitopenia, infecções multifocais, infecções por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Candida* sp. [5] Também se associam com maior letalidade em doentes com candidemia o uso de corticosteroides,[46] a administração prévia de mais de dois antimicrobianos,[46] o retardo na troca de cateter venoso central[47] e o retardo no início do tratamento antifúngico e APACHE II maior que 15.[47]

Tabela 353.3 Procedimentos associados a maior frequência a ocorrência de bacteriemia.[14]

Procedimentos	Bacteriemia (%)
Prostatectomia transuretral (urina infectada)	58
Prostatectomia transuretral (urina estéril)	11
Prostatectomia retropúbica (urina infectada)	82
Prostatectomia retropúbica (urina estéril)	13
Dilatação esofágica (dilatador não estéril)	100
Dilatação esofágica (dilatador estéril)	0
Extração dentária	21 a 88
Intubação nasotraqueal	16
Intubação orotraqueal	0
Broncoscopia com broncosccópio rígido	15

Tabela 353.4 Fatores de risco para bacteriemia, sepse e fungemia.[3]

Bacteriemia/sepse/fungemia	Fatores de risco ou doenças predisponentes
Bacteriemia/sepse	Internação hospitalar prévia, internação em unidade de terapia intensiva, realização de procedimentos invasivos (cirurgia não estéril, cateter venoso central ou sonda vesical), condições cirúrgicas ou clínicas crônicas5
Bacteriemia por bacilos Gram-negativos	Diabetes melito, doenças linfoproliferativas, cirrose hepática, queimaduras, procedimento ou dispositivo invasivo e fármacos que causam neutropenia
Bacteriemia por bactérias Gram-positivas	Cateter venoso central, próteses/dispositivos mecânicos permanentes, queimaduras, usuário de drogas intravenosas
Candidemia/fungemia	Imunodeprimidos e neutropênicos.[3]

Cada vez mais o conhecimento preciso das alterações bioquímicas e fisiológicas em resposta à sepse acrescenta novos fatores e define de forma mais rigorosa quais as variáveis a serem consideradas. Assim, por exemplo, observou-se, no Reino Unido, o aumento na frequência de sepse causada por estreptococos do grupo G em pessoas idosas com carcinoma instalado a partir de foco cutâneo.[48] Festa *et al.*[49] encontraram níveis séricos mais baixos de transferrina e menor capacidade total de ligação ao ferro e à ceruloplasmina na fase aguda de doentes com quadro

mais graves de meningococcemia. Encontra-se na Tabela 353.5 a citação de alguns fatores genéticos reconhecidamente relacionados com o prognóstico da sepse. Slotman[50] propôs um sistema de avaliação do prognóstico da sepse, incluindo – além de gravidade da doença de base – idade, sinais clínicos e laboratoriais que evidenciam disfunções orgânicas, variáveis tais como a concentração sérica das citocinas IL-6 e IL-8.

Quadro clínico e complicações

As informações sobre doenças e vacinas prévias, antecedentes familiares, história epidemiológica, especialmente, viagens, contacto com animais, existência de outros casos semelhantes, medicamentos em uso, se é portador de prótese ou mesmo, o tipo de tampão vaginal, fazem toda diferença e auxiliam o médico na escolha do tratamento de suporte e específico mais adequado ao caso. O exame físico detalhado do paciente, desde a pele na busca de exantemas, lesões petequiais ou purpúricas e ferimentos em extremidades ou mucosas, exame de regiões periorificiais e de cavidades como nariz, garganta, ouvidos, do períneo, incluindo ânus e genitálias, fundoscopia para pesquisa de lesões retinianas são essenciais para fornecer pistas diagnósticas.[3,5]

As manifestações da resposta séptica podem sobrepor-se aos sinais e sintomas da doença de base e da infecção primária.[3,5] A hiperventilação é sinal precoce e pode acompanhar-se de desorientação, confusão mental e outras manifestações de encefalopatia, especialmente em idosos e pessoas com alterações neurológicas prévias. Zauner *et al.*[51] referem que, utilizando medidas de pico de potencial sensorial evocado cortical e subcortical, encontraram alterações patológicas em, respectivamente, 6 e 24% dos doentes com sepse.

Tabela 353.5 Fatores genéticos relacionados com o prognóstico da sepse.

Fatores	Comentários
Predisposição à produção de taxas elevadas de IL-10	Menor ocorrência de falência de múltiplos órgãos[102]
Homozigoto para fator de necrose tumoral β2	Maior letalidade[102,103]
Presença de timidina/timidina no par de bases 159 do gene do CD-14*	71% de letalidade (maior)[56]
Expressão de HLA-DR em monócitos	A manutenção dos níveis séricos baixos ou a queda depois de sete, foi observada entre os pacientes que faleceram[104]
IL-1: genótipos A-2/2, B-2/2, RN-2/2 Presença parcial de um dos fatores acima Genótipos A-1/1, B-1/1, RN-1/1	Letalidade de 70 a 80%[105]; 55-65%; 0-13%
Promotor de IL-6 com guanina/guanina no par de bases 174	Maior sobrevida[106]
TLR-1: 7202 G	Sua presença está relacionada com maior letalidade de pacientes com sepse por bactéria Gram-positiva após traumatismo[107]

*CD-14 é receptor de vários produtos microbianos (LPS, peptidoglicano, ácido lipoteicoico) que existe na membrana de macrófagos, monócitos e neutrófilos, sendo solúvel no sangue. O aumento da concentração sanguínea de CD-14 tem sido correlacionado com pior prognóstico da sepse.[56]

Na maioria dos casos de sepse os sintomas são pouco específicos e incluem sudorese, calafrios, febre, náuseas, vômitos, diarreia e cefaleia. Nem todos os pacientes apresentam febre ou hipotermia, taquicardia e taquipneia.[3,5] Esses sinais podem estar ausentes em idosos, recém-nascidos e imunodeprimidos, o que evidencia falha mais acentuada na resposta sistêmica do hospedeiro.

As principais complicações[3,5] são a hipotensão e o choque, que, na dependência da reserva orgânica de cada hospedeiro e da concentração e equilíbrio de fatores lesivos, especialmente os danos endoteliais que levam a

distúrbios distributivos na microcirculação, podem desencadear insuficiência renal, disfunção miocárdica, hepática, encefalopatia, insuficiência respiratória e disfunção de suprarrenais, de tireoide e/ou de hipófise.

Sabe-se que a hipoproteinemia sérica tem correlação com a retenção de líquidos, aumento de peso e evolução para síndrome de desconforto respiratório agudo, que se associam a pior prognóstico e maior letalidade.[52]

Do ponto de vista hemodinâmico,[5,23] a sepse cursa com redução na resistência vascular sistêmica, queda na oferta de oxigênio e aumento no consumo, associados eventualmente com o aparecimento de hipotensão e acidose metabólica. Na tentativa de correção dos distúrbios acima citados, instalam-se taquipneia, taquicardia e aumento do débito cardíaco. A grande variedade de sinais e sintomas dependerá do sítio inicial da infecção e das disfunções orgânicas que estejam associadas.

Diagnóstico clínico

Exames complementares específicos e inespecíficos

A suspeita precoce do diagnóstico de sepse baseia-se em dados clínicos. Todo paciente com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) deve ser investigado quanto à possibilidade de infecção. Os principais diagnósticos diferenciais são constituídos por anafilaxia, intoxicação exógena, síndrome de hipertermia maligna, reação pós-transfusional, emergência endócrina (tireoidiana ou suprarrenal), doenças do sistema nervoso central e embolia pulmonar.

As alterações laboratoriais dependem do sistema orgânico atingido.[3,5] Frequentemente os pacientes com sepse apresentam leucocitose ou leucopenia, com desvio à esquerda. Alguns doentes evoluem com plaquetopenia e outros com distúrbios de coagulação com formação de trombos na microcirculação.

Quando ocorre acometimento renal se observa elevação da concentração sérica de escórias nitrogenadas, tendência à acidose metabólica e alterações eletrolíticas relacionadas com o aumento ou a redução de suas perdas. Na fase inicial da sepse, é comum instalar-se hipoglicemia ou descompensação do diabetes melito. O acometimento hepático é evidenciado, quase sempre, por meio da elevação da concentração sérica das enzimas canaliculares. A taxa sanguínea de lactato aumenta quando o choque e a hipoperfusão tecidual subsequente provocam a instalação de metabolismo anaeróbico. Ressalte-se que, apesar de os marcadores de fase aguda sofrerem alterações, com queda nos níveis séricos de procalcitonina e de proteína C reativa, isso somente ocorre depois de 48 e 120 h, respectivamente.[53] Aouifi *et al.*[54] observaram que a concentração de procalcitonina teve boa correlação com infecção em paciente no pós-operatório de cirurgia cardiovascular, exceto naqueles que já vinham recebendo antimicrobianos terapêuticos. Em metanálise, Tang *et al.*[55] referem que a distinção entre síndrome inflamatória séptica X não séptica por níveis de pró-calcitonina apresentou sensibilidade e especificidade de 71% (baixa). Já a concentração sérica de TREM-1(receptor da superfamília de imunoglobulinas expresso em célula mieloides que se encontra “up”-regulado na presença de produtos bacterianos) a sensibilidade foi de 96% e a especifidade foi de 89% na sepse.[56]

A gasometria arterial e a gasometria venosa podem contribuir para detectar alterações metabólicas e respiratórias, sendo úteis para os cálculos de oferta e consumo de oxigênio tissular. As medidas hemodinâmicas obtidas por cateter de Swan-Ganz devem ser criteriosamente considerados, pois estas informações não tem alterado sobrevida e estão associados a maiores riscos de complicações.[57] Existem outros métodos menos invasivos para serem utilizados (p. ex., ecocardiograma) e com boa correlação com sobrevida, como a saturação venosa de oxigênio obtida por cateter venoso central que tem se mostrado semelhante a obtida na artéria pulmonar.[58] A opção por monitorar mudanças gasimétricas e hemodinâmicas em artéria radial tem permitido uma informação dinâmica com menor agressidade.[59] As metas recomendadas devem ser alcançadas no menor tempo possível.[60]

As hemoculturas e as culturas de vários tipos de secreções, a pesquisa de antígenos ou da fração 16S do RNA-ribossômico[61] e o exame histopatológico podem auxiliar na identificação do agente etiológico.

Quanto aos agentes responsáveis por sepse, convém mencionar que têm sofrido variação ao longo dos anos, ora com predomínio de cocos gram-positivos (anos 1960 e 1990), ora com predomínio de bacilos gram-negativos (anos 1970).[14] No estudo de Brun-Buisson,[62] a distribuição dos agentes isolados em hemoculturas foi de 39% para gram-positivos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* sp. e *S. pneumoniae*), 35% de bacilos gram-negativos *Escherichia colii*, *Pseudomonas* sp. e *Klebsiella* sp.), 5% de fungos, bactérias anaeróbias e micobactérias, e 21% de infecções mistas. Serkey *et al.*[63] encontraram entre os agentes etiológicos de sua casuística 41% de bacilos

gram-negativos, 37% de bactérias gram-positivas e 17% de fungos, sendo 5% infecções mistas.

Os exames de imagem, em particular a tomografia e ressonância, podem desempenhar papeis fundamentais na identificação do foco infeccioso, no rastreamento de abscessos, no diagnóstico diferencial e acompanhamento de casos difíceis. Contudo, apesar de todo esforço, cerca de 20% continuam sem foco identificado.

Tratamento

Certamente o conhecimento mais preciso da resposta do hospedeiro à agressão microbiana permitirá maior racionalização das medidas terapêuticas na sepse. O ponto crucial é estabelecer metas claras a serem atingidas nas primeiras 6 h de tratamento.

Na Campanha Sobrevivendo a Sepse, Levy *et al.*[19] referem redução nas taxas de mortalidade não ajustadas de 37 para 30,8% adotando as seguintes medidas:

- Suspeição e reconhecimento precoces de sepse
- Início precoce e adequado de antibióticos
- Terapia de reanimação por metas[60]
- Início precoce de drogas vasoativas.

Na suspeição e reconhecimento precoces de sepse há referência a busca ativa de pacientes com sinais de sepse e redução na mortalidade precoce e tardia.[64]

O início precoce e adequado de antibióticos visa neutralizar do agente agressor e reduzir ao mínimo dos efeitos deletérios provocados pela liberação de enzimas, antígenos, superantígenos e outros produtos microbianos, mesmo que resultantes da destruição do agente etiológico. Inclui-se nesta etapa a coleta de material para diagnóstico etiológico que poderá permitir ajustes posteriores de antimicrobianos segundo antibiograma.

A terapia de reanimação por metas visa preservar a perfusão sanguínea em órgãos vitais, manutenção da oxigenação, nutrição celular adequadas, correção de hipoxemia e hipotensão (reanimação volêmica agressiva)[19,65] e inclui dosagem de lactato sérico e reposição de 20 a 30 mℓ/kg em bolus de solução salina ou lactato de Ringer, seguida de mais 1 ℓ em até 30 min, enquanto se leva o paciente para UTI, instala-se acesso venoso central para monitoramento de saturação venosa central de oxigênio e pressão venosa central.

As metas são manter pressão arterial média acima de 60 a 65 e débito urinário acima de 0,5 mℓ/kg/h, pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg e saturação venosa de oxigênio $\geq$ 70%($SVc0^2$).[60]

Se não houver a resposta esperada, iniciar prontamente norepinefrina.

Propõe-se ainda a transfusão de papa de hemácias naqueles pacientes com $SVc0^2$ inferior a 70% em pacientes com hematócrito inferior a 30% e PVC normal. Enquanto nos pacientes com $SVc0^2$ e hematócrito inferior a 30% e PVC elevada, início de dobutamina.

Evitar e tratar precocemente as complicações que surgirem. (suporte ventilatório mecânico se necessário e diálise na insuficiência renal oligúrica).

A neutralização do agente agressor começa com a escolha de antimicrobiano(s) apropriado(s), iniciando-se a terapêutica etiológica o mais precocemente possível; convém repetir que não há tempo a perder. O tratamento inicial quase sempre é empírico, devendo-se por isso recorrer a esquemas atualizados ao perfil epidemiológico-etiológico do serviço onde ocorre a sepse, procurando matar os principais microrganismos comunitários e hospitalares envolvidos na etiologia da sepse. Naqueles pacientes com neutropenia ou suspeita de infecção por Pseudomonas, a associação de antimicrobianos tem apresentado maior sobrevida que a monoterapia.[66] Para os demais pacientes, a escolha de monoterapia com antimicrobiano de largo espectro não apresentou queda na sobrevida e ainda foi relacionada com menor ocorrência de efeitos adversos em comparação com o uso de associações.[66] Quanto mais rapidamente for introduzido esquema terapêutico antimicrobiano adequado, menor será o risco de instalação de lesões orgânicas e maior a taxa de sobrevida.[67,68] A escolha deve atingir os microrganismos que com maior probabilidade sejam os responsáveis pela doença, considerando os dados clínicos e laboratoriais – o sítio provável da infecção, a presença de condição imunodepressora, a história relativa ao tipo de exposição ambiental (tipo de procedimento invasivo previamente realizado, história de surtos e/ou contato com bactérias multirresistentes etc.). Deve-conhecer a história de alergia medicamentosa do paciente, as características farmacodinâmicas do(s)

antimicrobiano(s) selecionados, a concentração que costuma(m) alcançar nos tecidos acometidos, a sua meia-vida (em pessoas normais e em pacientes com insuficiência renal ou hepática), seu mecanismo de ação e a interação que possa(m) ter com outros medicamentos, assim como dispor da informação relacionada com sua capacidade de liberar endotoxinas.

O tratamento inicial pode necessitar de modificações a qualquer momento, motivo pelo qual se deve monitorar periodicamente sinais vitais e medidas hemodinâmicas, além de proceder à realização de controles laboratoriais e radiológicos periódicos. Deve-se mencionar que naqueles casos em que haja suspeita de infecção por *Staphylococcus aureus*, como por exemplo bacteriemias em pacientes transplantados de fígado[69] é justificável iniciar o tratamento empírico com vancomicina até liberação do teste de sensibilidade. Finalmente, em pacientes imunossuprimidos, especialmente transplantados e neutropênicos em tratamento quimioterápico, pesquisar fungos e vírus e iniciar tratamento empírico seguindo protocolos específicos.

Lembrar que se houver suspeita de foco infeccioso fechado, impõe-se a avaliação da necessidade de drenagem do pus, devendo-se buscar qual a conduta melhor, se drenagem cirúrgica ou punção dirigida por ultrassonografia ou tomografia.

O esforço para identificação etiológica da infecção é essencial, pois permitirá ajustes posteriores do esquema antimicrobiano, da dose, da duração do tratamento e da via de administração do medicamento a ser empregada. Convém insistir na realização de culturas, hemoculturas e na pesquisa de antígenos próprios dos microrganismos suspeitos.

Quanto a duração do tratamento deve-se levar em consideração que as interações microrganismo X hospedeiro diferem por grande multiplicidade de fatores e não há um modelo matemático que solucione esta questão.[70]

A manutenção da perfusão apropriada de órgãos vitais pode ser obtida com a infusão de líquidos, cristaloides e/ou coloides, com a finalidade de obter pressão arterial média suficiente. Kern *et al.*[71] realizaram metanálise incluindo 21 estudos randomizados, tendo concluído que a probabilidade de sobrevida (ou de vir a tornar-se mais prolongada) se relaciona com a otimização hemodinâmica precoce, antes da instalação de falências orgânicas, por meio de medidas que tenham como objetivo a oferta adequada de oxigênio e o aumento do índice cardíaco. Considerar as possíveis diferenças na resposta em pacientes idosos, hipertensos, diabéticos ou que estão em uso de medicamentos betabloqueadores.

Quando o paciente não recupera a pressão arterial após infusão adequada de líquidos, devem ser infundidos medicamentos vasoativos como inotrópicos e vasoconstritores. Cinel e Dellinger[72] recomendam que a terapia de reposição de fluidos seja agressiva e a administração de norepinefrina não seja protelada em pacientes com choque séptico. Naqueles pacientes com arritmia ou taquicardias em resposta a beta-adrenérgicos, outra opção a ser considerada tem sido fenilefrina (agonista alfa).

Nguyen[73] relatam que entre os principais fatores independentes associados a menor mortalidade se encontram a reposição agressiva de fluidos, restabelecimento de PAM acima de 65 mmHg nas primeiras 6 h e *clearance* (tendência a normalização) de lactato.

Evita-se o uso de dextrana, por causa do aumento do risco de hemorragias.

A vasopressina tem sido usada como alternativa a norepinefrina e mais frequentemente associada a norepinefrina em casos refratários (com doses elevadas de vasopressores).[65,72]

Há autores que recomendam para pacientes refratários ao aumento da $SVc0^2$ (mantida abaixo de 70) a associação de dobutamina em doses crescentes e, não havendo resposta, a transfusão de hemácias mesmo em pacientes com hemoglobina acima de 8 g%.[60] Vieillard-Baron *et al.*[74] estudaram e encontraram alteração na função ventricular em até 39% dos adultos com sepse.

Se mesmo assim o paciente não responder, procure rever cada etapa, desde o tratamento etiológico, se há outro foco ou se o foco foi drenado completamente, procure também por outras complicações relacionadas com os procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Uma das possíveis causas de choque refratário é insuficiência adrenal. Alguns estudos evidenciaram que o uso rotineiro de corticosteroides em altas doses em pacientes com sepse estava associado a maior morbiletalidade.[75,76] No entanto, diante de pacientes com choque refratário, em uso de medicamentos vasoativos, hidrocortisona administrada em doses baixas (50 a 150 mg/dia) por até 7 dias tem sido benéfica naqueles pacientes com reserva adrenal insuficiente.[77]

A reposição de albumina tem sido assunto de divergências na literatura, mas seu emprego rotineiro não é

melhor que a reposição feita com cristaloides, além de apresentar custo mais elevado.[78] Ressalte-se que a reposição de líquidos é fundamental na sepse, mas em excesso tem-se associado a ocorrência de complicações respiratórias, tais como a síndrome de desconforto respiratório[79] e aumento de mortalidade.[18]

Esforços são adotados para manter o paciente com débito urinário acima de 0,5 mℓ/Kg/dia, incluindo técnicas de diálise e hemofiltração, pois a insuficiência renal tem sido complicação que reduz a sobrevida.[80]

Resumo dos objetivos e medidas principais são apresentadas na Tabela 353.6.

Outro aspecto relevante refere-se à instalação o mais precoce possível de nutrição enteral,[81] com a finalidade de minimizar a autofagia, reduzir translocação e evitar as complicações resultantes da falta de nutrientes. Há autores que adotam o controle da glicemia, mantendo-a próxima às taxas fisiológicos, mesmo que às custas da administração contínua de insulina intravenosa, tendo em vista a observação de morbidade mais baixa no grupo de pacientes que permaneceu com concentração sanguínea de glicose entre 80 e 110 mg.[82] A insulina parece ter efeito preventivo em relação à ocorrência de apoptose.[83] Isto ainda é considerado controverso diante de outras experiências.[71] Atualmente há um consenso de que evitar hiperglicemias tem sido tão importante como evitar hipoglicemias, por isto, as glicemias podem ser mantidas até 180 mg/dℓ.[84]

Com o objetivo de bloquear a cascata inflamatória e aumentar a sobrevida, foram realizadas diversas tentativas terapêutica. Em animais com sepse induzida por inoculação experimental de endotoxinas ou de bactérias, ora havia aumento da sobrevida ao bloquear a ação de citocinas que se encontravam em níveis séricos elevados, tal como, por exemplo, quando a taxa sanguínea do fator de necrose tumoral estava muito acima. No entanto, essa estratégia falhou na tentativa de aumentar a sobrevida em seres humanos.[3] Possivelmente a resposta inflamatória seja necessária, parecendo que as células imunes e as citocinas exerçam tanto papel protetor quanto patogênico. Estudos multicêntricos (Prowess 2003 e Enhance 2005)[85,86] com administração de drotrecogina alfa (proteína C humana recombinante ativada) evidenciaram queda significante na mortalidade até 28 dias de pacientes com sepse e APACHE II ≥ 25, quando tratados até 24 h do início do quadro. No estudo Enhance[86] observou também maior número de casos de hemorragia intracraniana. Finalmente, o fabricante retirou-a do mercado ao não comprovar aumento de sobrevida.[87]

Tabela 353.6 Resumo de objetivos e condutas no paciente com sepse, sepse grave ou choque séptico.

Objetivos	Condutas[108]
Suspeição precoce	Atenção para as *manifestações de SRIS* (temperatura, frequências cardíacas e respiratórias, número de leucócitos) que podem estar modificadas em pacientes idosos, imunossuprimidos, entre outros. Avaliar *diagnóstico diferencial* com outras causas de SRIS
Colher culturas/pesquisar antígenos	*Buscar a etiologia*, especialmente em pacientes imunossuprimidos (possibilidade de infecções por agentes menos comuns)
Iniciar tratamento antimicrobiano o mais cedo possível	Orientação inicial empírica a partir do sítio primário da infecção, considerando faixa etária, doenças de base, presença de imunossupressão, dispositivos invasivos e perfil epidemiológico do hospital (p. ex.) *Monoterapia de amplo espectro* indicada para infecções bacterianas e associações de antimicrobianos em pacientes neutropênicos ou com suspeição de infecção por *Pseudomonas* spp. ou suspeição de endocardite. Se houver abscesso, procurar drená-lo Imunossuprimidos, especialmente transplantados e neutropênicos após quimioterapia, avaliar protocolos para uso de antifúngicos e antivirais
Suporte hemodinâmico	Infusão agressiva de líquidos em bolos e mais 1 l em 30 min (cristaloides ou coloides) para obter pressão arterial média acima de 60 e volume urinário > 0,5 mℓ/kg/h. Avaliar uso de *vasopressores* logo (mais usado norepinefrina) se não conseguir alcançar os objetivos hemodinâmicos após infusão de líquidos

	Associar dobutamina se sinais de disfunção de ventrículo Vasopressina é alternativa possível a norepinefrina
Suporte ventilatório	Manter saturação arterial/capilar acima de 90 a 95% e saturação venosa central acima de 70%. Manter hemoglobina acima de 8 g%(hematócrito acima de 30%).
Outras condutas	Evitar excesso de infusão de líquidos Baixas doses de corticosteroides podem estar indicadas em pacientes com choque refratário e suspeita de insuficiência adrenal Dotrecogina não se usa mais Evitar hipoglicemia e glicemias acima de 180 mg/dℓ Discutir diálise precoce

Outros adjuvantes (tifacogina, antitrombina III) não trouxeram benefícios[88,89] e nem a heparinização rotineira alterou sobrevida, tendo ficado indicada no tratamento de coagulação intravascular disseminada.

Muitas condutas médicas consagradas acabam sendo consideradas inadequadas e obsoletas, com o decorrer do tempo (medicina como profissão de verdades transitórias ou efêmeras), e nem sempre o que é válido para adultos tem a mesma importância para crianças. Principiando pela importante redução na mortalidade da sepse em recém-nascidos e crianças, que caiu de 97 para 9%.[8,90] Isso tem sido atribuído ao menor comprometimento vasomotor no choque séptico de adultos.[41] Alguns casos de sepse em recém-nascidos e crianças maiores necessitam de reposição de cálcio e/ou hormônio tireoidiano, por causa da deficiência funcional da tireoide e/ou da paratireoide. Muitos desses doentes necessitam de aquecimento externo, reposição de glicose e até de medicamentos com a finalidade de fechar o ducto arterioso. Nas crianças que não respondem à reposição de catecolaminas, deve-se suspeitar de insuficiência adrenal e administrar hidrocortisona (não metilprednisolona).[41]

No tratamento da sepse a transfusão de sangue deve ser indicada com cuidado, pois pode trazer tanto benefícios quanto malefícios. Se por um lado aumenta a oferta de oxigênio, por outro sobrecarrega o sistema imunológico com mais antígenos. Brown e Whalen[91] têm indicado transfusão de sangue para pacientes com hemoglobina abaixo de 8 g, exceto nos casos com antecedentes de isquemia coronariana ou hipoxemia grave, nos quais se tenta manter a concentração sanguínea de hemoglobina em torno de 10 g/dℓ. Convém enfatizar que em estudo multicêntrico com 838 pacientes, Hébert *et al.*[92] verificaram a ocorrência de taxa mais alta de sobrevida no grupo de 418 pacientes que receberam transfusão de hemácias apenas quando os níveis de hemoglobina eram inferiores a 7 g%, transfundindo somente a quantidade necessária para manter a taxa de hemoglobina entre 7 e 9 g%, ficando evidente que essa medida não foi vantajosa para enfermos com doença coronariana. Adicionalmente, Carson *et al.*[93] verificaram que a transfusão de pelo menos uma unidade de hemácias se associou com o aumento de 35% no risco de infecções bacterianas graves e de 52% no risco de pneumonias, em análise retrospectiva de 9.598 pacientes, com idade acima de 60 anos, submetidos a intervenção cirúrgica para correção de fratura de quadril.

Outros tratamentos

Em pediatria, a infusão de imunoglobulina humana para uso intravenoso está indicada para recém-nascidos com neutropenia e choque séptico.

A transfusão de granulócitos geralmente não é útil e o emprego do fator estimulante de colônias de granulócitos é indicado apenas para a prevenção de infecções de recém-nascidos com neutropenia.[94]

Atenção para as possíveis iatrogenias, não somente aquelas relacionadas com procedimentos diagnósticos e terapêuticos, mas também às interações medicamentosas. Por exemplo, etomidato pode precipitar insuficiência adrenal em pacientes com sepse por inibição na síntese de glicocorticoide, o que por si só, aumenta letalidade.[95]

Profilaxia

Considerando-se que muitos pacientes adquirem sepse durante o período de internação nos hospitais, são

essenciais todos os esforços voltados para a prevenção de infecção nosocomial, tais como redução de medidas invasivas com quebra de barreira e racionalização no uso de antimicrobianos, entre outros.

Deve-se também considerar a possibilidade de vacinar e controlar adequadamente os pacientes, de acordo com as doenças de base que apresentam, conforme protocolos específicos.

Entre as perspectivas, sobressai-se a possibilidade de elaboração de um conjunto de informações sobre fatores genéticos de melhor e pior prognóstico. As informações dinâmicas dos níveis de citocinas podem permitir o acompanhamento mais preciso (ou não) da resposta a tratamento empírico adotado.

Trabalhos experimentais em ratos com sepse, Yang *et al.*[96] observaram aumento da sobrevida de 30 para 89% com o uso de inibidores de interneurônios a. Jagtap *et al.*,[97] em animais, encontraram efeito citoprotetor com emprego de inibidor da enzima polissintetase nuclear. Araújo-Filho *et al.*[98] referem efeito protetor de sinvastatina em ratos diabéticos com sepse. Em porcos, o uso de antissoro que neutraliza os precursores de calcitonina foi seguido por melhora da pressão arterial, do índice cardíaco, do índice de resistência vascular sistêmica, pH, da creatinina e tendência de melhora do débito urinário e queda do lactato.[99]

Finalmente, parece que o uso de gamainterferon, fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos pode potencializar o tratamento antifúngico em pacientes graves[100] e a administração precoce de inibidores de protease pode minimizar as ações nocivas das proteases microbianas e do hospedeiro, ativadas durante a sepse.[42] No entanto, apesar das perspectivas, há que se aguardar os resultados dos estudos clínicos que comprovem ou refutem o uso de novas alternativas terapêuticas.

Capítulo 354

Infecção por Legionella

Maura Salaroli de Oliveira e Silvia Figueiredo Costa

Epidemiologia

Segundo dados dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), são estimados por ano 8.000 a 18.000 casos de infecção causada por *Legionella* nos EUA. Entretanto, apenas 356 casos, em média, são relatados por ano. Como o tratamento empírico da pneumonia da comunidade inclui cobertura para *Legionella*, muitos casos são tratados sem a confirmação laboratorial e não são notificados.[1] Casos hospitalares de infecção por *Legionella* podem ser subestimados.[2,3]

Um estudo de tendência desenvolvido pelo CDC demonstrou que não houve aumento, nos EUA, de casos de *Legionella* por ano por 100.000 habitantes no período de 1980 a 1998. Esse estudo também demonstrou que 35% dos 5.939 casos notificados foram de origem hospitalar e que houve uma queda no número de casos que evoluíram para óbito de 34% em 1985 para 11,5% em 1998.[4]

Um estudo de vigilância de infecção causada por *Legionella* na Europa no período de 2000 a 2002 demonstrou que 10.322 casos e 189 surtos de *Legionella* foram relatados.[5]

Dados brasileiros sobre infecção causada por *Legionella* são escassos. Há um relato de surto de infecção hospitalar em uma unidade de transplante renal em São Paulo e outro estudo também na população de pacientes transplantados renais que, no período de 5 anos, identificou 18 (25,7%) pacientes com títulos sorológicos para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 entre 70 pacientes com diagnóstico de pneumonia.[6,7] Poucos estudos brasileiros avaliaram a importância da *Legionella* como agente etiológico de pneumonia da comunidade.[8] Um estudo realizado no Rio Grande do Sul avaliou, por meio de sorologia e detecção de antígeno, 59 pacientes hospitalizados com diagnóstico de pneumonia da comunidade, sendo que 3 deles foram positivos para *L. pneumophia* sorogrupos 1 a 6, reportando assim uma incidência de 5,1%.

Legionella faz parte da vida aquática, sendo encontrada em até 33% da água potável. Surtos de *Legionella* vêm sendo relacionados com fontes de água do meio ambiente contaminadas, como torres de resfriamento, máquinas de gelo, chuveiros e sistema de distribuição de água municipal. Biofilmes, que estão presentes na natureza em fontes e sistema de distribuição de água também podem ser encontrados em instrumentos médicos e odontológicos, também já foram identificados como a fonte de infecção por *Legionella* sp. [3,9]

Os principais fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento da infecção por *Legionella* sp. são: idade avançada, alcoolismo, presença de comorbidade, doença obstrutiva crônica, tabagismo, uso de esteroide e outras drogas imunossupresivas. Pacientes transplantados são altamente suscetíveis a infecção causada por *Legionella*. Um estudo realizado nos EUA demonstrou que a incidência anual de *Legionella pneumophila* entre transplantados de pulmão é de aproximadamente 2,07:1.000 transplantes por ano.[3]

O CDC refere que os pacientes com vírus da imunodeficiência adquirida têm risco maior de desenvolverem infecção por *Legionella*.[10] Entretanto, infecção por *Legionella* é raramente diagnosticada laboratorialmente em coortes de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*). Esse fato pode estar relacionado com o uso nessa população de pacientes de sulfametoxazol-trimetoprima e outros antibióticos profiláticos que têm ação contra *Legionella*. Um estudo comparou pacientes com infecção por *Legionella*, 15 pacientes com HIV e 64 pacientes sem HIV Entre os pacientes com HIV, a média de contagem de CD4 foi de 374,5|xL, 50% dos pacientes tinham carga virai indetectável, e apenas 1 estava recebendo sulfametoxazol-trimetoprima profilático contra *Pneumocystis carinii*. Não houve diferença em relação à aquisição da infecção pela *Legionella*, se comunitária ou hospitalar, e também em relação ao início e o tipo da terapia utilizada

no tratamento dos pacientes. Na análise multivariada, apenas o aumento da creatinoquinase foi significativo no grupo com HIV.[11]

Os fatores associados a mau prognóstico na infecção causada por *Legionella* são: gravidade da apresentação clínica, presença de abscessos e cavitações, presença de derrame pleural, fonte da infecção, se comunitária ou hospitalar, e início da terapia. Outros fatores associados são: Avaliação Fisiológica Aguda e de Saúde Crônica II (APACHE II, *Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation II*) maior que 5 na admissão, necessidade de intubação, idade avançada, doença renal, malignidade, imunossupressão, infecção causada pela *Legionella pneumophila* sorogrupo 6, e demora no início da terapia apropriada.[12] Um estudo de 104 pacientes hospitalizados com diagnóstico de infecção por *Legionella*, em que 6 (5,8%) pacientes evoluíram para óbito, dos quais 3 foram diretamente atribuídos à progressão da doença dos legionários, demonstrou que os fatores associados a mau prognóstico foram insuficiências renal e cardíaca preexistentes.[13]

Microbiologia

A primeira cepa de *Legionella* sp. foi identificada em 1943. Entretanto, o gênero *Legionella* apenas foi estabelecido em 1979 após um grande surto de um tipo grave de pneumonia ocorrido 3 anos antes em um hotel nos EUA durante a convenção dos legionários americanos.

Legionella são organismos gram-negativos, catalase-positivos, com flagelos polares ou laterais. A reação de oxidade é variável e as reações para redução de nitrato, urease e carboidrato são negativas, os aminoácidos são a principal fonte de carbono para *Legionella*. muitas espécies de *Legionella* produzem betalactamase e liquefazem a gelatina.[3] Agem como parasitas intracelulares de protozoários de água livre. Geralmente causam doenças respiratórias nos humanos.

A família Legionellaceae consiste em um único gênero *Legionella*. A similaridade do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) da mesma espécie do gênero *Legionella* é de pelo menos 70%, e entre espécies diferentes é menor que 70%. Foram descritos até o momento 48 espécies de *Legionella* e 70 sorogrupos, entretanto, uma espécie de *Legionella*, a *Legionella pneumophila*, causa aproximadamente 90% dos casos de legionelose. Apesar de 15 sorogrupos descritos de *Legionella pneumophila*, os sorogrupos 1 a 6 são responsáveis por 85% dos casos confirmados de legionelose identificados por meio de cultura ou de antígeno na urina. Outras espécies importantes são *Legionella micdadei*, *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffi* e *Legionella longbeachae*.[3]

A água é um dos principais reservatórios de *Legionella*, a qual pode ser encontrada em água fresca, em todo o mundo. Com exceção de uma espécie, a *Legionella longbeachae*, que pode ser identificada, com frequência, em terra utilizada em jardinagem, particularmente na Austrália, na Nova Zelândia e nos EUA.[14,16]

Legionella multiplica-se na temperatura entre 25 e 42°C, sendo 35°C a temperatura ideal para o seu crescimento.[17] A *Legionella* precisa de uma combinação de nutrientes para crescer em laboratório. Os níveis de nutrientes necessários para crescimento da *Legionella* não são encontrados na água fresca. Portanto, essa bactéria se multiplica em amebas, protozoários ciliados e biofilme de fungo na água fresca.[18]

Legionella sp. pode crescer nos seguintes meios, ágar-tamponado de fungo e ágar-tamponado com carvão e fungo, ambos os meios devem ser suplementados com alfacetoglutarato.

Patogênese

A porta de entrada é o pulmão. Após ser aspirada ou inalada *a Legionella* liga-se às células epiteliais respiratórias através do seu *pili*. Essa aderência permite que a *Legionella* entre e replique-se dentro das células.[3]

Estudos clássicos realizados por Horwtz *et al.*, na década de 1980 descreveram os passos básicos da infecção por *Legionella*.[19] Esses estudos baseados principalmente em observação microscópica com marcação fluorescente de partes da bactéria ou do sistema imune determinaram que a *Legionella* após ser fagocitada por macrófagos alveolares permanece no interior de fagossomos e impede a fusão desses com lisossomos, escapando da ação microbicida dessas organelas.[3,19,20] Essa habilidade de inibir a fusão fagolisossomo é conferida por genes já identificados: *dot* (*defective organela tracking*) e *icm* (*intracelular multiplication*).

O organismo multiplica-se até ocorrer a lise da célula por apoptose ou necrose ou ambos, liberando bactérias que são fagocitadas por células recrutadas, reiniciando o ciclo.

A fagocitose por monócitos é mediada pelos receptores do complemento RC1 e RC3 após o depósito de C3 sobre a principal proteína externa da bactéria nomeada *proteína potencializadora da infectividade de macrófagos*.[22] O papel dos polimorfonucleares é incerto, e pacientes neutropênicos não têm chance aumentada de infecção por *Legionella*.

A partir do local acometido inicialmente, a infecção pode disseminar-se pelas vias endobrônquica, hematogênica, linfática ou por contiguidade. Bacteriemia ocorre em até um terço dos pacientes com legionelose, sendo a fonte mais comum de doença extrapulmonar.

Como em outras infecções por patógenos intracelulares, a infecção por *Legionella* é contida pela imunidade celular pelo aparecimento de linfócitos T sensibilizados secretores de citocinas, principalmente interferona-gama, interleucina-1 e fator de necrose tumoral que capacitam as células a inibir a replicação intracelular.[23,24] As células *natural killers* ativadas pela interleucina-2 também são capazes de destruir monócitos infectados por *Legionella in vitro*. Corrobora a importância da imunidade celular o fato de a doença dos legionários ser mais frequente em pacientes imunossuprimidos, como pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodefwiency syndrome*), uso prolongado de corticosteroides e transplantados.[3]

Anticorpos específicos das classes de imunoglobulinas (Ig) G e M são detectados logo na primeira semana após a infecção. No entanto, esses anticorpos não são capazes de promover morte celular complemento-mediada, nem inibem proliferação intracelular do patógeno em monócitos ou macrófagos alveolares, sugerindo que a imunidade humoral tenha papel secundário na defesa do hospedeiro.[23]

Quadro clínico

A legionelose é classicamente dividida em duas apresentações clínicas distintas: a doença dos legionários (pneumonia) e a febre de Pontiac.

Doença dos legionários

Pneumonia é a manifestação clínica predominante da doença dos legionários. A gravidade do acometimento pulmonar é variável: desde infecção de vias respiratórias superiores à insuficiência respiratória. O período de incubação é de 2 a 10 dias.[3]

O período prodrômico é inespecífico, caracteriza-se por febre, mialgia, anorexia e cefaleia.

Os sintomas respiratórios iniciais são discretos, a tosse é seca e pouco produtiva. Pode conter laivos de sangue, mas a hemoptise volumosa é rara. Dor torácica ventilatória pode estar presente. Febre está presente na grande maioria dos casos.

Sintomas gastrintestinais são frequentemente descritos. Diarreia é o mais usual, sendo presente em 25 a 50% dos casos. Náuseas, vômitos e dor abdominal ocorrem em 10 a 20%. Manifestações neurológicas variam de cefaleia a alteração do nível de consciência e ocorrem em 4 a 53%.[3]

A maioria dos pacientes tem radiografia de tórax alterada quando procura atendimento. O infiltrado inicial é alveolar, unilateral, com predominância no lobo superior e tende a progredir para consolidação difusa em alguns dias.[25] Infiltrado intersticial foi descrito em 25% dos casos do surto da Filadélfia em 1976, mas esse padrão não tem sido o mais relatado após essa data.

Derrame pleural é frequente, de pequeno volume e pode até preceder o aparecimento de infiltrado pulmonar.[25] Cavitações e abscessos são encontrados em pacientes imunossuprimidos.[26]

Em estudos comparativos, prospectivos, a apresentação clínico-radiológica da pneumonia causada por *Legionella* foi bastante semelhante a pneumonias causadas por outros patógenos, sendo bastante difícil distingui-las.[25,27,29] Entretanto, alguns sinais e sintomas servem como pistas e devem alertar ao médico a possibilidade desse agente etiológico: presença de sintomas gastrintestinais, em especial diarreia, confusão mental, hiponatremia (Na < 130 mEq/ℓ) e falha prévia a tratamento com antibióticos betalactâmicos.[27,30]

Casos de envolvimento extrapulmonar têm sido relatados e incluem: celulite, sinusite, pericardite, pielonefrite, pancreatite, endocardite. Há ainda a soroconversão assintomática.

Febre de Pontiac

Doença aguda, autolimitada, caracterizada por febre, mialgia, cefaleia e calafrios, sem pneumonia. O período de incubação é de 24 a 48 h. A radiografia de tórax é normal. Essa manifestação não requer tratamento específico, pois cura espontânea em 1 semana é a regra.[31]

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção causada por *Legionella* pode ser realizado através de vários métodos como fluorescência direta, cultura, sorologia, antígeno na urina e amplificação de ácido nucleico.

Cultura

O crescimento da *Legionella* requer um meio de cultura especial. Um dos meios de cultura preconizado é o extrato de levedura tamponado com carbono e enriquecido com alfacetoglutarato com ou sem antibiótico. Esse meio disponibiliza ferro e L-cisteína que são essenciais para o crescimento da *Legionella*. Geralmente o tempo para que ocorra o crescimento varia de 3 a 5 dias.[32]

Legionella pode ser isolada de várias secreções do trato respiratório. Entretanto, o escarro e espécimes conseguidos por meio de métodos invasivos, como broncoscopia, são os mais utilizados para o diagnóstico.

A sensibilidade da cultura de escarro varia de menos de 10 a 80%, sendo em média de 50% quando o padrão-ouro utilizado é a sorologia.[3]

Fluorescência direta

A fluorescência direta pode detectar *Legionella* em secreções respiratórias e tecidos. Essa técnica tem a vantagem de ser rápida, obtendo o resultado em 2 a 4 h; entretanto, necessita de uma pessoa treinada e com muita prática para melhorar a qualidade do método. A sensibilidade da fluorescência direta é menor que da cultura e menos precisa para outras espécies que não sejam *Legionella pneumophila*. A sua sensibilidade, utilizando secreções respiratórias, varia de 25 a 66%, sendo maior a sensibilidade quando utilizadas amostras colhidas por broncoscópios.[33] A sua especificidade é de aproximadamente 94%.[3]

Testes sorológicos

Vários testes sorológicos foram desenvolvidos para o diagnóstico de *Legionella* como imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, microaglutinação, contraimunoeletroforese e látex. Um dos testes mais utilizados é a imunofluorescência indireta, cuja sensibilidade varia de 78 a 91% e a especificidade chega a 99%. Outro método sorológico é a detecção de anticorpos IgG, IgM e IgA. O aumento desses anticorpos pode ser sorogrupo específico ou reagir contra um antígeno comum a *Legionella pneumophila*. Os testes sorológicos têm várias limitações, uma das principais é a necessidade de coleta pareada de preferência com uma diferença de 3 a 12 semanas. O aumento, em até 4 vezes do valor dos anticorpos, pode ser documentado em apenas 70 a 80% dos casos com cultura positiva e a soroconversão da *Legionella* pode ocorrer tardiamente até 2 meses do início do quadro.[3]

No passado, títulos de anticorpos positivos para *Legionella* maior que 1:256 faziam parte da definição de caso de doença dos legionários. Um estudo, entretanto, demonstrou que apenas 10% de 68 pacientes hospitalizados com doença dos legionários confirmada por cultura apresentaram títulos maiores ou iguais a 1:256 e que 6% de 636 pacientes com diagnóstico de pneumonia causada por outros agentes apresentaram também títulos de anticorpos para *Legionella* maiores ou iguais a 1:256.[34]

Pacientes com pneumonia causada por outros patógenos que não *Legionella*, como *B. fragilis* e *C. psittaci*, podem ter sorologia positiva para *Legionella*. Recentemente, um *kit* de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) que detecta IgG, IgM e IgA foi liberado para o uso clínico.[3,37,38]

Detecção de antígeno na urina

Detecção de antígeno na urina é um método rápido e de fácil realização, obtendo o resultado do diagnóstico de

Legionella sp. em até 15 min. *Kits* comerciais utilizam várias metodologias, como radioimunoensaio, ELISA e mais recentemente imunocromatografia. Para detecção de *Legionella* sorogrupo 1, o antígeno urinário têm sensibilidade que varia de 70 a 100% e especificidade de 100%. A maior desvantagem desse método é a sua inabilidade em detectar outras espécies e sorogrupos de *Legionella*. Esse método detecta apenas *Legionella pneumophila* sorogrupo.[12,35,36]

Antígeno de *Legionella* pode ser detectado a partir de 1 dia após início dos sintomas e persistir positivo por dias a semanas. Existe relato de excreção do antígeno de *Legionella* até 300 dias após a documentação da infecção.[3,35,36]

Reação em cadeia de polimerase

A reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) é uma técnica promissora no diagnóstico de *Legionella*. A PCR é uma técnica rápida que pode ser utilizada em vários tipos de materiais clínicos, como secreções respiratórias, urina e sangue. Entretanto, até o momento, apenas a técnica caseira está disponível, e poucos laboratórios conseguem utilizá-la. A sensibilidade da PCR varia de 30 a 86% A sensibilidade da PCR aumenta se o espécime clínico é colhido no início da doença. Mas recentemente outra metodologia a PCR em tempo real vêm sendo utilizada no diagnóstico da *Legionella*; entretanto, um número maior de estudos é necessário para validar essa metodologia (Tabela 354.1).[3,35,36]

Tabela 354.1 Testes diagnósticos.

Teste	Material	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Tempo para o resultado
Cultura	Secreções respiratórias	10 a 80	100	3 a 7 dias
Sorologia	Secreções respiratórias	40 a 70	95 a 99	12 a 14 semanas
Florescência direta	Secreções respiratórias	33 a 70	95 a 99	2 a 4 h
Antígeno	Urina	> 90	99 a 100	2 a 3 h
ELISA	Soro, secreções respiratórias e urina	> 90	99 a 100	15 min
PCR	Soro, secreções respiratórias e urina	33 a 70	98 a 100	4 a 6 h

ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; PCR = reação em cadeia de polimerase.

Tratamento

Vários antibióticos, incluindo os betalactâmicos, têm ação *in vitro* contra *Legionella* sp. Os betalactâmicos, entretanto, não penetram o compartimento intracelular, e como a *Legionella* é um patógeno intracelular, a sensibilidade *in vitro* que representa a atividade extracelular não corresponde à sensibilidade *in vivo*. Duas classes de antibióticos, entretanto, os macrolídeos e as quinolonas com boa penetração intracelular vêm sendo utilizados no tratamento das infecções causadas por *Legionella* sp.[3]

Até recentemente a eritromicina na dosagem de 2 a 4 g/dia, era considerada a droga de escolha para o tratamento das infecções causadas por *Legionella*.[13] Entretanto, essa dosagem da eritomicina está associada a vários efeitos adversos entre eles: efeitos sobre o trato gastrintestinal e ototoxicidade. Outros macrolídeos, como azitromicina l g/dia e claritromicina 500 mg/dia, vêm sendo utilizados com sucesso no tratamento das infecções causadas por *Legionella*. Estudos *in vitro* mostram que a eritromicina é menos ativa que claritromicina e azitromicina contra

Legionella. Com base nos dados atuais, azitromicina parece ser o macrolídeo de melhor ação intracelular, atividade bactericida e eficácia clínica contra *Legionella.*[31] Entretanto, é importante ressaltar que o número de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado de *Legionella* tratados com macrolídeos ainda é pequeno.

Vários relatos de séries de casos demonstraram o sucesso do tratamento da doença dos legionários com quinolonas.[3,37,40] Estudos de tratamento de pneumonia da comunidade com número grande de participantes, com alguns casos de *Legionella* confirmados laboratorialmente, demonstraram que quinolona pode ser utilizada com segurança no tratamento de pneumonia da comunidade causada por *Legionella*. Esses estudos utilizaram ciprofloxacino na dose 400 mg/dia por via intravenosa (IV), grepafloxacino na dose de 600 mg/dia, levofloxacino na dose de 500 mg/dia, oxofloxacino na dose de 400 a 800 mg/dia, pefloxacino na dose de 800 mg/dia e esparfloxacino na dose de 400 mg/dia no primeiro dia seguida por 200 mg/dia.[3,37,38] Recentemente, um estudo avaliou dados de 6 ensaios clínicos, em que 75 pacientes de 1.997 avaliados apresentaram diagnóstico de *Legionella* confirmado laboratorialmente. Esse estudo demonstrou que levofloxacino parece ser eficaz na dose de 500 mg por 7 a 14 dias ou na dose de 750 mg por 5 dias em casos de infecção leve e moderada causada por *Legionella*. Nenhum dos pacientes que recebeu levofloxacino evolui para óbito.[41] Falha terapêutica, entretanto, vem sendo descritas com uso de ciprofloxacino e ofloxacino no tratamento da infecção causada por *Legionella*.

Com base nas características farmacológicas, atividade intracelular, efeito pós-antibiótico e concentração inibitória mínima, as novas quinolonas, como levofloxacino e esparfloxacino, parecem ser superiores às velhas quinolonas, como ciprofloxacino e ofloxacino, no tratamento da *Legionella*.[33] Entretanto, dados clínicos comparativos são limitados.

Macrolídeos e quinolona vêm sendo comparados *in vitro* e *in vivo* no tratamento de infecções causadas por *Legionella*. Entretanto, o número de pacientes avaliados geralmente é pequeno. A maioria desses estudos avaliou pacientes com pneumonia da comunidade que apresentaram confirmação laboratorial de *Legionella*. Em geral, esses estudos demonstram uma vantagem das quinolonas. Entretanto, não existem dados que comparam diretamente azitromicina considerada o melhor macrolídeo com uma das novas quinolonas.

Outros antibióticos que têm ação *in vitro* contra *Legionella* são rifampicina, doxicilina e sulfametoxazol-trimetoprima. Essas drogas são utilizadas principalmente como terapia combinada, particularmente a rifampicina, que deve preferencialmente ser utilizada por causa de seus efeitos adversos por um período curto de tempo de no máximo 5 dias. Monoterapia com rifampicina pode levar ao rápido aparecimento de resistência. Estudos *in vitro* demonstraram potencial benefício da terapia combinada entre macrolídeo e quinolona, entretanto, estudos clínicos que corroborem essa combinação são escassos. Dados preliminares com telitromicina, um ketolido, mostram que essa droga é promissora. Entretanto, o fato dessa droga não estar disponível na forma intravenosa vai limitar o seu uso apenas para casos não graves de doença.[3,37,38]

A duração do tratamento deve ser determinada baseada nos seguintes critérios: estado imunológico do paciente, gravidade da doença, presença de complicações extrapulmonares, início tardio da terapia apropriada, farmacocinética e farmacodinâmica do antibiótico utilizado e resposta à terapia inicial. Manifestações leves podem ser tratadas por 10 a 14 dias, tratamento com eritromicina por menos de 10 dias, entretanto, está associado a recaída da doença. Manifestações graves, por sua vez, devem ser tratadas preferencialmente por 3 semanas.[3,37,38]

Capítulo 355

Peste

Nicolau Maués Serra-Freire e Raimundo Wilson de Carvalho

Definição

Peste é uma zoonose primária de roedores silvestres que, em condições naturais, mantém-se favorecida pelos fatores condicionantes caracterizados pela presença contínua e simultânea no mesmo espaço no ecossistema do fator determinante (a bactéria *Yersinia pestis*), dos vetores (as pulgas) e dos reservatórios (os pequenos roedores). Atualmente, é considerada doença reemergente, e o seu agente etiológico, usado em bioterrorismo; por isso, ainda desponta como problema de saúde pública em muitos países subtropicais e tropicais, e militar estratégico para os demais países.[1,2]

Os focos naturais e primitivos da peste localizam-se em áreas semiáridas, desérticas e de cultivo contínuo para agricultura, dependendo dos *habitats* dos grupos de hospedeiros sensíveis e de reservatórios, com peculiaridades relacionadas com as condições microclimáticas e à ecologia da fauna local. Focos silvestres podem ser introduzidos em ambientes urbanos pelo contato entre roedores sinantrópicos comensais e pequenos roedores silvestres, por invasão de ambiente, expondo-se os roedores sinantrópicos intercâmbio de seus ectoparasitos e à infecção por pulgas dos roedores silvestres e assim se infectando.

A característica epidemiológica de zooantroponose fez com que fosse considerada como doença quarentenária e de notificação obrigatória pelo Regulamento Sanitário Internacional, quando acontecerem casos humanos e de epizootias, com referenciação específica da área de ocorrência de peste ativa.

A peste é, em essência, uma doença infecciosa de pequenos roedores, cujo bioagente tem nas pulgas o seu vetor, podendo ser transmitida ao homem, no qual pode assumir uma das duas mais conhecidas formas clínicas distintas: a forma *bubônica* e a forma *pneumônica*.

A forma *bubônica*, forma cuja transmissão da bactéria se dá pela picada da pulga contaminada, é assim chamada em virtude do desenvolvimento de tumefações ganglionares de linfonodos superficiais das regiões inguinal, e mais raramente das regiões axilar e cervical, vulgarmente denominados *bubões*. A forma *pneumônica* evolui com sintomatologia típica de pneumonia lobar com sérios prejuízos para a hematose e consequente aumento da cianose, fato que suscitou a denominação *de peste negra*. Nessa manifestação, a transmissão do bioagente não se faz por vetor, mas por veículo que são as gotículas de líquido eliminado pelo enfermo durante arespiração, ou em crises de tosse ou espirros (perdigotos, gotículas *deflõegi*, gotículas de Wells). Os motivos que fazem com que a peste se desenvolva como forma bubônica ou pneumônica ainda não está completamente esclarecida; há indícios de que a redução da resistência do sistema respiratório do homem, durante as estações, com as condições mesoclimáticas tendendo para o frio, funcione como fator condicionante ao agravo.[3,4]

Fisiopatogênese

Roedores resistentes à infecção por *Yersinia pestis* funcionam como reservatórios da peste e são fonte de infecção para pulgas. A *Y. pestis*, ingerida por pulgas, faz o desenvolvimento cíclico no intestino anterior, na região do proventrículo, determinando gradativamente a redução do lúmen do órgão. Esse bloqueio, que vai se estabelecendo no proventrículo, é induzido pelo fenótipo *Hms* (*hemin storage*), ou seja, armazenamento de hemina, codificado pelo gene *hms* e está localizado em amplo segmento do cromossomo *Pgm* (de fenótipo pigmentado – colônias de *Y. pestis*, embora não sejam pigmentados). As pulgas semibloqueadas sobrevivem à custa do pouco alimento que conseguem ingerir, mas intensificam a procura de alimento com ataques mais frequentes na pele dos

hospedeiros na busca do imprescindível sangue, que é o seu único alimento na fase adulta e fonte de seus nutrientes. Esse comportamento aumenta as possibilidades da inoculação dos bacilos. As pulgas bloqueadas vivem menos e têm dificuldade para inocular os bioagentes, tendo em vista que não há passagem de conteúdo para dentro ou para fora do tubo digestivo, já que o proventrículo está bloqueado pela proliferação das bactérias.[5]

Os microrganismos *Y. pestis*, introduzidos pelas pulgas no corpo do hospedeiro sensível, na tentativa de se alimentarem, necessitam de *Y ops* (*yersinia outer membrane proteins*), ou seja, proteínas da membrana externa de *Yersinia*, uma denominação incorreta porque não são proteínas da membrana externa; *Ler V* (*low calcium response virulence*), ou seja, virulência responsiva à baixa concentração de cálcio, Fl (antígeno capsular Fl), não produzem *YpkA* (Yersinia *proteinquinase*), a proteinoquinase de *Yersinia*, e são mortos quando ingeridos por neutrófilos. Nos fagócitos mononucleares, na temperatura corporal dos hospedeiros, eles sintetizam essas proteínas, adquirindo resistência à fagocitose futura e à destruição intracelular por leucócitos polimorfonucleares neutrófilos. A resistência à ação digestiva dos macrófagos está associada a síntese da proteína *GsrA* (*global stress requirement*), ou seja, necessidade de estresse global, após a fagocitose. Segue-se o desenvolvimento cíclico com multiplicação intra e extracelular dos bacilos, ocasionando lesões hemorrágicas, seguidas por hipertrofia de linfonodos regionais e satélite para o ponto de infecção. A virulência das cepas de *Y. pestis* pode ser equiparada ao nível de proliferação ou de eliminação dos bacilos, seguido de inoculação intravenosa. As cepas mais virulentas multiplicam-se exponencialmente, mas com ausência do início da fase *lag* da infecção, atingindo concentrações letais em 2 a 3 dias. As cepas menos virulentas iniciam a multiplicação *in vivo* somente após o início da fase *lag,* o que proporciona tempo suficiente para respostas imunes efetivas por parte do hospedeiro infectado.

Os determinantes da patogenicidade da *Y. pestis* são os plasmídios pPst9,5 Kb e Pfra/Tox, mutantes específicos produzidos pelas bactérias, indicadores de várias propriedades do bacilo que englobam a produção de pesticina. *Y. pestis* produz a proteína *Pia* (*plasminogen activator*), ou seja, ativador de plasminogênio ou protease Pia, responsável por atividade de coagulase fibrinolítica e degradativa de C3. Do plasmídio pPst foi deduzida sua importância a partir de resultados de experimentações com cepas, que produzem pesticina e fibrinolisina, e cepas que não as produzem, quando se tornou sugestivo que a presença do plasmídio seja o fator de disseminação das bactérias no organismo do hospedeiro infectado. A infecção pode seguir três formas diferentes de evolução na fase patogênica: a bubônica, a pneumônica e a septicêmica.

A forma bubônica, ganglionar ou *peste bubônica*, é a mais frequente com cerca de 95% de coeficiente de incidência. Os casos típicos evoluem com período de latência de 3 a 6 dias, e manifestação de febre, calafrios, cefalalgia e aumento de volume dos linfonodos satélites no ponto de inoculação dos bacilos. Esses gânglios linfáticos ficam com aspecto de tumorações de consistência pouco friável, volume variável e bastante dolorido, com localização mais frequente na região inguinocrural. A peste bubônica clássica é grave, evoluindo com febre elevada, cefalalgia intensa, delírios, prostração, toxemia levando o hospedeiro doente a óbito, mas a maioria dos casos é benigna, podendo acontecer a supuração do bubão do qual surge um conteúdo amarelo viscoso.

A forma pulmonar primária ou *peste negra* tem período de latência muito curto, sendo caracterizada pela invasão dos pulmões em quadro assemelhado ao de pneumonia lobar, com sinais estetacústicos abrandados. Essa peste pneumônica primária tem nas vias respiratórias superiores a via de penetração do bioagente, os perdigotos, esputos oriundos da tosse, são substratos para a saída dos bioagentes do hospedeiro infectado e, junto com as gotículas de Wells, também são o veículo que facultam a entrada dos bacilos no hospedeiro humano sensível. Infectado pelo sistema respiratório no processo de transmissão inter-humanos, o novo hospedeiro sofre com o curso muito rápido, podendo acontecer o desfecho letal em 24 a 72 h após a infecção. A *peste negra* sempre é secundária a um caso de *peste bubônica* que, na fase drômica, evoluiu com envolvimento secundário do pulmão, a peste pneumônica. Esses casos pneumônicos secundários é que promoverão a saída dos bioagentes por substratos do sistema respiratório, suscitando o desenvolvimento da peste negra, praticamente sem sintomatologia prodrômica.

A *peste septicêmica* também caracteriza-se pela ausência de sintomas prodrômicos, apenas a febre de evolução inopinada, e pode chegar ao desfecho da morte em 24 a 48 h. No estágio final de casos de peste bubônica, quando as defesas do organismo infectado já estão praticamente esgotadas, os bacilos invadem o sangue, fígado, baço e medula óssea, induzindo um processo de coagulação intravascular disseminada, caracterizando a septicemia. Os animais infectados exibem progressiva septicemia e a morte sobrevêm em decorrência de grave pneumonia hemorrágica.

A maior defesa contra as infecções por *Y. pestis* é o desenvolvimento de anticorpos específicos antienvelope, os quais servem como opsoninas para os bacilos virulentos, permitindo sua rápida fagocitose e destruição pelos

leucócitos. Embora o complemento *LcrV* (antigamente denominado antígeno V) e o antígeno W, que é um complexo de *LcrV* + *GroEL* (proteína do choque térmico)* sejam associados à virulência da bactéria, um número relativamente grande de cepas avirulentas conhecidas pode possuí-los; também hospedeiros com comprovada titulação elevada de anticorpos anticomplemento *LcrV* e antiproteína W nunca sofreram um segundo ataque da doença, com incubação curta ou longa. Entretanto, os mecanismos de imunidade contra a peste são muito complexos e envolvem a combinação de fatores humorais e celulares. O hospedeiro convalescente está altamente imunizado contra recidivas, pelo menos por algum tempo.

Entre os animais domésticos, o gato adquire infecção clínica natural, aparentemente por ingestão de material infectante, evoluindo com anorexia, depressão, tosse e até distúrbios no sistema nervoso central; tendo a maioria dos casos um desfecho fatal. É pouco provável que as pulgas dos gatos (*Ctenocephalides felis*) estejam envolvidas na transmissão, uma vez que elas não são sensíveis ao desenvolvimento do bloqueio do proventrículo. A peste é considerada zoonose primária que afeta o homem sempre que este invadir ou penetrar em ecossistema enzoótico para peste. A circulação de *Y. pestis* continua acontecendo tanto em ciclo doméstico como em silvestre, principalmente determinado pela circulação de roedores domésticos e silvestres, as pulgas que parasitam indistintamente tanto os hospedeiros silvestres, como os domésticos, e os mamíferos sensíveis que abrangem herbívoros silvestres como coelhos, lebres e esquilos, herbívoros domésticos, como caprinos e ovinos, que não são tradicionais, mas têm importância na enzootia, camelos e carnívoros domésticos e silvestres que envolvem os canídeos e os felídeos.[5–7]

Quadro clínico

A peste pode evoluir com três diferentes formas de manifestação: a bubônica, a pulmonar e a septicêmica.

A *peste bubônica*, também chamada de forma ganglionar, é a mais conhecida, possivelmente por ser a mais comum ou a mais frequente com 95% de coeficiente de incidência. Os bubões se localizam com maior frequência nos seguintes pontos: 90% dos casos na região inguinocrural, sendo o restante 10% nas regiões cervical e axilar; bubões múltiplos são raros ou muito pouco registrados. A maioria dos casos de peste bubônica tem evolução benigna, havendo até registros de casos ambulatoriais com supuração do bubão de onde surge um conteúdo amarelado e viscoso. A peste bubônica clássica, grave, evolui com cefalalgia, febre acompanhada de delírios, prostração, toxemia com desfecho letal. Essa forma da doença está associada a ratos e pulgas desde que foi sugerida e comprovada a participação das pulgas dos roedores como vetores biológicos da *Yersinia pestis*.[7,8]

A *peste na forma pulmonar primária*, ou peste negra, desenvolve-se com período de latência muito curto a partir do contato do hospedeiro sensível com o bacilo eliminado pelo hospedeiro infectado junto com o ar respirado. A partir da peste bubônica, com envolvimento secundário dos pulmões com indução de tosse e eliminação de perdigotos como substratos para os bioagentes, origina-se a transmissão inter-humana da chamada *peste pneumônica*. Desses casos de forma pulmonar secundária é que se estabelece o surto de peste na forma pulmonar primária. A peste negra é conhecida da humanidade desde a antiguidade, sendo a responsável pelo maior flagelo de mortandade humana na história das epidemias; inspirou tanto medo que abalou e modificou as estruturas sociais e econômicas da civilização, em consequência das pandemias avassaladoras, mas também mereceu a atenção e registro de artistas em pinturas, literatura e gravuras.[2,8]

A *peste septicêmica* também se caracteriza pela ausência de manifestação prodrômica expressiva; apenas a febre pode ser comprovada com facilidade, mas a morte acontece em 24 a 48 h após a primeira manifestação febril. Há indícios de que a peste septicêmica ocorra no estágio final de casos bubônicos, quando o sistema de defesa do organismo infectado já está esgotado e os bacilos invadem o sangue, baço, fígado e medula óssea.[8]

O quadro sintomático da peste nos animais engloba linfadenite regional, particularmente da região mandibular com expressiva linfonodomegalia, febre, depressão, anorexia, dispneia, espirros e tosse, podendo evoluir com distúrbios do sistema nervoso central envolvendo problemas de deambulação e alteração do comportamento; as manifestações do trato respiratório e alimentar evoluem com lesões de linfadenite, tonsilite, edema craniocervical e pneumonia. A maioria dos casos chega a um desfecho letal.[9]

Diagnóstico

O conhecimento de grandes calamidades consequentes a pandemias de peste no mundo está calcado em registros bíblicos, artísticos, populares e científicos em sequências históricas. Podemos partir de 1320 a.C. quando, pela primeira vez, se relacionou peste e mortalidade de ratos, passando pela primeira grande pandemia no século 6, a segunda pandemia acontecida na Idade Média, quando foi instituída a quarentena como primeira medida sanitária contra a peste, isolando-se doentes e comunicantes, e chegando a terceira grande pandemia no final do século 19 e início do século 20, caracterizada pela rapidez de propagação geográfica e invasão de áreas indenes e mudança da composição da população murina envolvida com as infecções.[1]

Em vista da riqueza de informações e interpretações científicas possíveis sobre os fatos, o diagnóstico da peste perpassa por três momentos bem definidos: o *diagnóstico presuntivo*, o *diagnóstico probabilístico* e o *diagnóstico clínico* conclusivo, que usa os recursos do diagnóstico laboratorial.

Para o *diagnóstico presuntivo* é imprescindível que o profissional de saúde tenha conhecimento dos focos naturais pestíferos na região geográfica em que trabalha e naquelas regiões com maior intensidade de atividades migratórias para a região onde trabalha. No Brasil, os focos naturais acontecem principalmente nas regiões nordeste e sudeste e, nessa última, o foco enzoótico da Serra dos Órgãos é o mais isolado, quase circunscrito à Serra. Os últimos eventos significativos de peste humana no Brasil ocorreram nos estados do Ceará e Paraíba, na década de 1980, onde foram notificados 76 casos e três óbitos. Dados da década de 1990, nos anos de 1994, 1996 e 1997 revelam que o Estado do Ceará notificou e confirmou laboratorialmente três casos de peste humana: dois por exame sorológico, em Guaraciaba do Norte e um por isolamento da bactéria, em Ipu. O Estado da Bahia confirmou um caso de peste humana, pelo critério clínico-epidemiológico, no ano 2000. Houve um período silencioso na ocorrência de casos nos anos 2001 a 2004. Porém no ano de 2005, surge um caso humano, confirmado por exame sorológico, no município de Pedra Branca, Ceará, sendo o último caso humano ocorrido no Ceará em 2005.[10] É preciso tomar cuidado com interpretações apressadas sobre focos, como o acontecido no Estado do Rio de Janeiro, na época correspondendo ao registro da ocorrência da peste em bairros da região portuária, em janeiro de 1900, no bairro do Valongo. Como foram poucos os casos confirmados, o Governo da época considerou equivocadamente que o foco epidêmico estava extinto, mas era apenas uma redução da visibilidade da peste em seres humanos antes de recomeçar sua marcha de doença e morte, de bairro em bairro, disseminando-se por toda a cidade.

É necessário também que estejam disponibilizadas informações sobre as populações de pequenos roedores em comunidades sedentárias, em termos de composição específica e densidade comunitária; os índices de pulgas nos hospedeiros e fora deles, com ataques a seres humanos, podem ser dimensionados com base em domicílios onde acontecem os ataques. A vigilância deve disponibilizar informações sobre resultados de inquéritos sorológicos por hemaglutinação para o diagnóstico da circulação de *Y. pestis* entre pequenos roedores comensais e campestres bem como entre cães e gatos.[11]

Durante a anamnese, é importante conhecer a atividade laboral do paciente humano pois, em áreas endêmicas em que os casos se concentram nos períodos de meses quentes, a peste "fora da estação" afeta, na maioria das vezes caçadores, veterinários ao tratar de animais contaminados, esfoladores, tratadores e manejadores de coelhos infectados, coiotes, felinos selvagens, felinos e cães domésticos.[8,11,12]

Variações abruptas para mais ou para menos desses valores populacionais de vertebrados ou de pulgas, de níveis de enzootia e níveis individuais de titulação sorológica, assim como a própria migração do paciente humano entre área indene e área enzoótica servem como indicadores de saúde para o *diagnóstico presuntivo*.

O *diagnóstico probabilístico* é o passo seguinte à presunção de que é peste o caso em estudo, respaldado pela sintomatologia dos pacientes e por observações do ambiente relativas aos roedores. O grau de tolerância dos roedores à infecção pestífera varia entre os extremamente sensíveis e os mais resistentes; esses últimos mantêm as bactérias no organismo por longo período, passando à condição de reservatórios, fomentando a enzootia, mas quando são desencadeadas medidas de desratização e há grande mortandade desses roedores, seja direta pelo produto colocado para provocar sua morte, ou indireta por aumento da exposição desses roedores à ação de predadores, as pulgas privadas de sua fonte primária de alimento busca hospedeiros secundários como alternativa de sobrevivência, podendo atacar seres humanos ou outros animais, aumentando a probabilidade de transmissão do bacilo para novos vertebrados sensíveis. O aparecimento do *bubão* em seres humanos, secundário às modificações abruptas impostas às populações de roedores são dados para o *diagnóstico probabilístico* de peste bubônica, principalmente se estiverem associados a febre, calafrios e cefalalgia.

A necrofagia de roedores mortos, sobretudo por animais domésticos, a predação dos ratos afetados pelas

medidas de desratização e o canibalismo resultante do estresse pela maior exposição dos roedores a riscos de ataques de predadores e caçadores, pode facilitar a transmissão oral da *Y. pestis* para novos hospedeiros sensíveis, como gatos e cães domésticos.[11] Alguns mamíferos infectados por *Y. pestis* podem eliminar os bacilos por via respiratória, além do próprio homem.[8,12] Acredita-se que cepas oriundas de focos silvestres com expressiva incidência de peste pulmonar demonstre maior transmissibilidade do que aquelas oriundas de casos de pneumonia secundária pós-peste bubônica, além do significado do efeito aglomeração para a propagação do bioagente por via respiratória.[13] Dessa maneira, casos de pneumonia em que o médico veterinário suspeite de pneumonia lobar, poderão ser incluídos como passíveis de serem casos de peste pneumônica, havendo a necessidade de serem considerados para o diagnóstico *probabilístico* como zooantroponose.

O *diagnóstico clínico conclusivo* é raríssimo nos casos de peste septicêmica primária em vista da velocidade de evolução e precocidade do desfecho letal, em 24 a 48 h, não há tempo para a coleta de material e processamento laboratorial, mas já será possível no pico da epidemia em função da sequência de casos.

Para as tentativas de diagnóstico laboratorial devem ser direcionadas amostras de tecidos ou substratos de material para bacterioscopia, inoculação e cultura, tais como:

- De casos humanos vivos: aspirado do bubão, escarro, muco faringeoamigdaliano, aspirados traqueais, liquor e sangue para sorologia e cultura, tecidos edematosos, fragmentos de linfonodos
- De cadáveres humanos: amostras de fígado, baço, linfonodos e medula óssea da última falange do dedo médio. Enviar o material em meio ágar-tioglicolato de sódio (meio de Carry-Blair)
- De cadáveres de roedores: amostras de linfonodo e de derrames serosos, baço, fígado e conteúdo sanguinolento do interior das cavidades cardíacas, recolhido com pipeta Pasteur, e medula óssea principalmente se o roedor já estiver morto há mais de 24 h
- De pulgas: as pulgas inteiras mortas em câmara mortuária por ação de clorofórmio.

Os esfregaços diretos com material das amostras deverão ser examinados usando-se imunofluorescência, como técnica do padrão-ouro, ou por coloração com observação de bacilos com formação bipolar ou por coloração de Gram-negativa. É possível que o simples esfregaço do pus recolhido do bubão permita orientar a certeza do diagnóstico, pela presença de numerosos cocobacilos com coloração bipolar, isolados ou em cadeia, livres ou no interior de macrófagos, correlacionando-se os resultados com os do diagnóstico presuntivo e diagnóstico probabilístico. Mas para ter realmente o diagnóstico de certeza é necessário isolar o bioagente em placa de ágar-sangue e em placa de gelatina, de 25 a 30°C, e inoculá-lo em animal de laboratório, cuidando-se para respeitar o direito dos animais e o bem-estar animal, ou então recorrendo apenas às culturas em meios apropriados. A inoculação em cobaios por via subcutânea (SC) provocará edema, hiperemia passiva e hemorragia no ponto de inoculação e hipertrofia de linfonodo satélite (formação de bubão); como a punção do bubão é muito dolorida para o cobaio, e considerando que aproximadamente 80% dos casos de peste evoluem com septicemia, é recomendável que a inoculação no animal de laboratório seja via intraperitoneal. Se a dose do inóculo for muito alta, a morte do cobaio acontecerá 18 a 72 h após a inoculação sem lesões dos órgãos esplâncnicos, mas com muitos bacilos no líquido peritoneal, baço e sangue; se a dose for muito fraca, o desfecho letal acontecerá 4 a 8 dias após a inoculação, mas com mediastinite purulenta, congestão esplênica e grande sofrimento para o animal, portanto *não recomendável*.

A cultura é feita em ágar-sangue ou infusão; nas culturas, o crescimento é lento e em 48 h as colônias assumem aspecto característico, com centro opaco e granuloso, circundado por zona marginal transparente e de contorno irregular. Nas infusões, o crescimento é flocular, sem turvação e bem mais abundante se as infusões forem submetidas a agitação; o crescimento é peculiar, mas não típico, acontece com formação de longos filamentos pendentes de uma película superficial. A confirmação da identificação é feita por características bioquímicas e processada por imunofluorescência ou sensibilidade a bacteriófagos. Dentre as características bioquímicas estão a capacidade de fermentar o glicerol e reduzir nitratos e nitritos, podendo ser reconhecidas três cepas de *Y. pestis*, com distribuição geográfica diferente e designações distintas para cada região onde causaram as três principais pandemias atribuídas a peste: *Y. pestis* variedade *antiqua* ou *continental*, que é glicerol positiva e nitrato positivo, distribui-se em focos primitivos na China, Manchúria e Mongólia (Ásia); *Y. pestis* variedade *medievalis*, que é glicerol positivo e nitrato negativa, tendo distribuição em focos naturais no Curdistão e sudeste da Rússia; *Y. pestis* var. *orientalis* ou oceânica é glicerol negativa e nitrato positiva, de maior dispersão geográfica conhecida, isolada nos focos instalados após a terceira pandemia mundial, na Birmânia, Camboja, sul da China, índia, Indonésia,

Tailândia e Vietnã (Ásia), na Africa do Sul e República de Malgachi (África), e na Argentina, Bolívia, Brasil, Equador, EUA e Peru (América).[1]

Testes sorológicos de hemaglutinação, hemaglutinação-inibição, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) são recomendados apenas retrospectivamente, em diagnósticos de casos clínicos.

As pulgas recolhidas para investigação de estarem ou não participando da circulação de *Y. pestis*, após captura e morte por exposição a vapor de clorofórmio, devem ser enviadas para o laboratório suspensas em solução fisiológica; no laboratório, os insetos serão retirados do líquido, triturados e o triturado suspenso em solução fisiológica, ou em caldo simples, filtrados em gaze e o conteúdo filtrado inoculado intraperitoneal mente em animais de laboratório ou cultivado em placa ou em meio líquido para comprovação do bioagente. No Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), no Rio de Janeiro, já há estudos com o uso da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) para diagnóstico de infecção por *Y. pestis* em pulgas.[11,13]

O diagnóstico diferencial de peste por *Y. pestis* e outras patologias deve ser realizado contra agravos que têm sido confundidos com qualquer uma das três formas de apresentação da peste, como as doenças com reações ganglionares fortes que engloba: cancro mole com etiologia por *Haemophilus ducreyi*; bicho-do-pé, cujo bioagente é *Tunga penetrans*, linfogranulomatose inguinal, sarna endurecida, infecção dentária com reação ganglionar, amigdalite aguda. Em animais, os diagnósticos diferenciais englobam agravos e doenças com reações inflamatórias e hipertrofia de linfonodos, como, nos gatos, imunodeficiência virai felina, leucemia virai felina (FeLV, *feline leukemia virus*), esporotricose com etiologia por *Sporothrix schenckii,* sarcomas associados a vacinas; nos cães espirocercose, cujo bioagente é *Spirocerca lupi,* otocaríase por *Otodectes cynotis*, leucemias caninas.

Tratamento

Comprovada a infecção por *Y. pestis*, o início do tratamento deve ser imediato com o uso de antibióticos, sendo o de primeira escolha a estreptomicina, deixando como drogas alternativas os antibióticos tetraciclina, cloranfenicol, ampicilina e a associação sulfametoxazol + trimetoprima; a penicilina, é ineficaz contra essa espécie de bacilo. Além disso, a resistência aos antibióticos preconizados em outro foco natural no continente africano já foi demonstrada; por isso, a administração deve ser criteriosa e acompanhada.[11,14,15] Os pacientes devem ser afastados do convívio com pessoas sãs para evitar a transmissão eólica e estabelecimento de peste pneumônica. Fômites, resíduos sedimentados no ambiente dos doentes devem ser tratados pelo calor, acima de 55°C por mais de 5 min, ou por exposição ao fenol a 0,5% por 15 min. Poeira do ambiente, onde estão isolados os pacientes, esputos, substratos de origem do sistema respiratório e equipamentos de proteção individual usados devem ser incinerados. Águas de servidão dos isolamentos devem ser tratadas pelo calor.

Nos casos de surtos ou epidemias, o combate planejado aos roedores e às pulgas dos roedores deve ser desencadeado. Os cadáveres de seres humanos e outros animais que morreram com peste devem ser incinerados ou submetidos à compostagem.

Caso haja suspeita de peste em gatos e/ou cães é preciso solicitar a assistência médica veterinária com intervenção diagnóstica laboratorial supervisionada por agentes qualificados de saúde pública, de órgãos locais e oficiais, com a intenção de restringir a possibilidade de propagação do foco identificado. Transferir todos os gatos e cães, suspeitos de estarem infectados por *Y. pestis*, para isolamentos estritos com acompanhamento especializado, obrigando as pessoas que manipulam esses animais ao uso de *equipamentos de proteção individual*, como luvas, gorros, óculos, máscara, botas e vestuário próprio, todos de uso só no ambiente do isolamento. Tratar todo animal que for introduzido no isolamento contra o parasitismo por pulgas e empregar o pó de carbarila em concentração a 5% para manter o efeito residual. O combate às pulgas no ambiente do foco deve preceder as ações de desratização.

Profilaxia

Como profilaxia há a recomendação do uso de sulfas para pacientes em tratamento, que são eficazes e efetivas para evitar casos secundários em comunicantes, a peste pneumônica.

Vacinas para uso em animais não estão disponíveis e as ações profiláticas para seres humanos por parte de bactrinas são transitórias; as vacinas disponibilizadas para seres humanos não constituem ações de primeira linha,

mesmo a preparada com bacilos vivos e avirulentos, não tem elevado poder imunogênico nem é duradouro o efeito. A Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomenda tal procedimento. Entretanto, novos produtos e estratégias para imunização estão em fase de estudos.[11]

Frente a esses fatos ficam evidente que os trabalhos de vigilância sanitária e de vigilância epidemiológica são duas ferramentas imprescindíveis na profilaxia da peste em qualquer região do mundo. Essa vigilância deve ter fundamento no conhecimento de estrutura e dinâmica biológica das populações de pequenos roedores, englobando a diversidade de espécies e os modos de adaptação em *habitat*s complexos e heterogêneos. As populações de roedores das regiões neotropicais estão sujeitas a aumentos e diminuições de sua densidade, consequentes às variações sazonais sendo mais características, no Brasil, as alterações bissazonais com aumento da densidade na estação das águas e diminuição na estação seca.[16,17] Fica claro que é preciso saber exatamente as espécies de roedores e seu potencial biótico, quando se pretende desencadear atividades de desratização, ou o que é melhor, medidas de antirratização, utilizando a favor das medidas a resistência ambiente.

A dinâmica sazonal das espécies de pulgas depende, entre outros fatores, de sua biologia reprodutiva (fator intrínseco) e da disponibilidade dos hospedeiros (fator extrínseco). A identificação correta das espécies de pulgas é primordial para o sucesso das ações profiláticas em relação à peste.[3] O conhecimento dos índices globais e específicos exercem papel importante nas estratégias de combate aos vetores de *Y. pestis*. No Brasil, a ideia dos índices pulicidianos passou a ser utilizada, valendo-se de valores destinados à *X. cheopis*, que correspondem a:[1,5,12,13]

- Se a média do número de pulgas por roedor for menor que cinco e a espécie *X. cheopis* não for a predominante, considera-se que a coletividade está livre do risco da infecção por bacilos da peste
- Se a média do número de pulgas por roedor for menor que cinco e a espécie *X. cheopis* for a predominante, considera-se que a coletividade está exposta à infecção por bacilos da peste, podendo acontecer pequenos surtos da doença
- Se a média do número de pulgas por roedor for maior que cinco e a espécie *X. cheopis* for a predominante, considera-se que a coletividade está altamente exposta à infecção por bacilos da peste, podendo acontecer epidemias.

Assim fica a certeza da necessidade de especialistas capazes de identificar com rapidez e precisão as espécies de pulgas que estão incidindo sobre a população murina, o que está convencionado contemporaneamente denominar serviços de referência, ou laboratórios de referências regional e nacional, evitando o acontecido e constatado muito tempo depois, engano na identificação de pulgas do gênero *Polygenis* que correspondem a cerca de 75% da fauna de pulgas no nordeste do Brasil e na região serrana do Rio de Janeiro.[3] Na Serra dos Órgãos, entre 1987 e 1992, ocorreram casos de peste bubônica e em nenhum dos inquéritos seguidos, realizados no mesmo período, se reconheceu dominância da espécie *X. cheopis*, portanto, é certo que a ação vetorial estaria acontecendo por outras espécies de pulgas, que não são tradicionalmente incriminadas, mas precisam ser identificadas e combatidas.

Com base em pesquisa ativa de campo, com esforço de captura programado, de roedores e sifonápteros no Brasil, pode-se dizer que sob o prisma da proporção com que cada espécie de pulga se relaciona com os hospedeiros, delineia-se que as nove principais espécies são *Craneopsylla minerva minerva* (Rosthschild, 1903), *Polygenis* (*Neopolygenis*) *atopus* (Jordan e Rosthschild, 1922), *Polygenis* (*N.*) *prado i* (Wagner, 1937), *Polygenis (N.) pygaerus* (Wagner, 1937), *Polygenis* (*Polygenis*) *bohisi bohisi* (Wagner, 1901), *Polygenis* (*Polygenis*) *bohisi jordani* (Lima, 1937), *Polygenis* (*Polygenis*) *rimatus* (Jordan, 1932), *Polygenis* (*Polygenis*) *roberti roberti* (Rothschild, 1905) e *Polygenis* (*Polygenis*) *tripus* (Jordan, 1933).[3]

Uma das maneiras muito efetivas de minimizar o risco de servir como hospedeiro secundário ou acidental das pulgas que parasitam roedores silvestres, sinantrópicos e campestres, é manter as populações desses roedores longe do convívio humano, colocando em prática medidas de antirratização. Entretanto, se já houver colonização desses roedores no peridomicílio, ou mesmo no domicílio, deve-se procurar retirá-los com o cuidado de previamente exercer o expurgo das pulgas. A desratização em áreas urbanas tem que considerar os riscos de intoxicação ou de envenenamento humano e de animais domésticos, é preferível que se empregue raticida de ação anticoagulante por redução da protrombina, que é de ação demorada e sem riscos de envenenamento, disponibilizada na forma de iscas. Em focos epizoóticos de peste, empregar raticida de ação imediata sobre os centros respiratórios dos roedores, na forma de gás aplicado nos ninhos e/ou esconderijos, procurando-se fechar as saídas colaterais, para evitar a fuga

dos roedores e o desperdício do produto com riscos para outros vertebrados; os gases recomendados são: cianeto de cálcio e fluoracetato de sódio. A desratização deve ser processada da periferia para o centro do foco, ou da área de epidemia.[11]

A antirratização deve ser uma ação educativa para inclusão nos valores sociais da população humana, que envolve: o cuidado com os lixos caseiro e urbano, desde o acondicionamento e a embalagem em casa, o posicionamento externo para remoção pelo serviço especializado, o recolhimento e a destinação; a limpeza dos ambientes domiciliar e público; as construções de prédios, casas, abrigos, de forma a não favorecer a formação de esconderijos para os roedores; o uso de medidas específicas para evitar a invasão por roedores em dispensas, celeiros, armazéns, silos; o uso de eletrodutos para a passagens de cabos e fios de energia, antenas e de outras formas de comunicação; o fechamento dos forros e telhados de casas, assim como o uso de emboço em paredes de tijolo, uso de ralos que vedem a passagem dos roedores, e limpeza periódica de caixas de gordura, fossas e caixas de passagem de esgoto sanitário; a remoção de entulhos, quinquilharias e bugigangas acumulados em ambientes abertos ou em garagens; aroçagem de gramados e poda de plantas que crescem no entorno das habitações; os cuidados com a comida e ração disponibilizadas para alimentação de animais domésticos de estimação, de guarda ou de companhia; o recolhimento e limpeza dos ambientes de refeição logo após o término das refeições; não comer em ambiente de repouso ou de dormir; manter armários, guarda-roupas, fogões, dispensas bem fechados, especialmente no período noturno.

Em termos de cidades, deve haver preocupação com o controle de roedores em zonas portuárias, rodoviárias, aeroportos e terminais de cargas transportadas por caminhões e trens. As instalações portuárias devem ser blindadas à prova de roedores; utilizar contêineres de aço para transporte de mercadorias; limpeza e desobstrução de espaços ocupados com padoques, material estocado, restos de materiais que formem abrigos para os roedores; utilização sistemática de defensas íntegras nos cabos de navios atracados e suspensão de escadas, quando estas não estiverem em uso.[18]

*Ler = *low calcium response*; GroEL = resultado da interação de GroE (chaperona molecular procariótica) com a citrato sintetase da membrana térmica.

Capítulo 356

Infecção por Helicobacter Pylori

Augusto Diogo Filho

Histórico

Barry J. Marshall, um dos grandes responsáveis pelo recrudescimento nas pesquisas sobre *Helicobacter pylori* a partir de 1983, faz um breve histórico sobre essa bactéria, relatado a seguir.

Há mais de 100 anos, o anatomista italiano, Bizzozero, notificou a presença de uma bactéria, espiralada, microaerófila, Gram-negativa, no estômago de cães. Freedberg em 1940, em Boston, relatou a presença desses mesmos microrganismos em 46% das mucosas gástricas de estômagos ressecados. Até essa época, a úlcera duodenal era relacionada com a secreção ácida no estômago e o câncer gástrico a fatores alimentares, desconsiderando-se o fator infeccioso bacteriano *H. pylori* como agente etiopatogênico.

Durante muito tempo esses microrganismos foram considerados como contaminantes ou comensais, por causa da sua presença frequente na mucosa gástrica. Outros investigadores relataram a síndrome pediátrica de vômito aclorídrico, cuja abordagem terapêutica era feita por mistura de subcilato de bismuto, droga disponível nos dias atuais no tratamento de erradicação de *H. pylori*. No século 20, essa síndrome tornou-se pouco frequente, sendo descrita esporadicamente em situações de epidemias em laboratórios experimentais, como relatado por Ramsey, em Dallas, em 1978. Em contrapartida, os estágios iniciais de alta acidez gástrica na úlcera duodenal são precedidos por episódios de acloridria.

A urease, como hoje se sabe, trata-se de enzima produzida por *H. pylori*, que foi descoberta em estômago de mamíferos não racionais em 1926, e em humanos por investigadores irlandeses em 1950. Por essa época, pensava-se que a urease fosse uma substância intrínseca ao muco gástrico, e interpretado como mecanismo protetor das células epiteliais gástricas ao ácido. No entanto, Lieber em 1957, tratou pacientes com tetraciclina, com melhora significativa dos sintomas gástricos, sugerindo que a urease fosse de origem microbiana. Porém, por essa época, não se considerava o envolvimento de um microrganismo como fator etiopatogênico de doenças gástricas.

Paralelamente, o autor grego Likoudis, em 1960, propôs um tratamento para úlcera com antibiótico, tendo o indicado para milhares de pacientes, porém, sua notificação como artigo científico foi rejeitado na época pelo Journal of the American Medical Association (JAMA). A furazolidona, por essa época, foi utilizada pelos chineses, para tratamento de úlceras gastroduodenais, baseado no princípio de que a água e os alimentos contaminados fossem os causadores de gastrites e úlceras.

Hoje se sabe que a etiologia da úlcera péptica e talvez a maioria dos cânceres gástricos têm *H. pylori* como um fator etiopatogênico preponderante.

Recentemente, usou-se, a variação molecular de *H. pylori* para identificar a migração global de humanos nos últimos 30.000 anos. Perspicácias semelhantes poderiam nos habilitar para identificar exatamente como o organismo é transmitido nas sociedades modernas e em desenvolvimento.

Os trabalhos de Warren e Marshall publicados em 1983 e 1984 tornaram-se um marco na literatura recente sobre a participação de *H. pylori* como agente das gastrites. Isso contribuiu muito sobre a participação dessa bactéria na etiopatogênese da úlcera péptica gastroduodenal. A maioria dos pacientes com doença ulcerosa péptica está infectada pelo *H. pylori*, e a erradicação da bactéria é essencial para a remissão da doença.[1,2]

Epidemiologia de Helicobacter pylori

H. pylori é uma bactéria Gram-negativa, de forma curva, espiralada, helicoidal, com 2,5 a 3,5 mm de

comprimento e 0,5 a 1 mm de diâmetro, possuindo de 1 a 6 flagelos. Coloniza principalmente áreas da mucosa gástrica não secretora de ácido, como as regiões do antro e da cárdia. Invade o corpo gástrico somente quando a mucosa se atrofia, e o duodeno quando presente metaplasia gástrica. Produz enzimas, catalases, oxidases, proteases, foslipases e principalmente a urease.[3]

Vários fatores bacterianos habilitam *H. pylori* a colonizar a mucosa gástrica. Uma das barreiras à colonização por *H. pylori* é o ácido gástrico, superado pela bactéria pela produção abundante da enzima urease. A degradação da ureia pela urease em amônia e dióxido de carbono produz um microambiente rico em amônia, com consequente neutralização do ácido produzido na mucosa gástrica. A característica microaerófila de *H. pylori* favorece sua sobrevivência em locais com concentrações de oxigênio inferiores a 5%.[3] A forma helicoidal e com flagelos da bactéria facilita sua locomoção no muco gástrico. E por fim, moléculas específicas de adesão existentes na superfície da bactéria facilitam a sua fixação a receptores no tecido hospedeiro. Estudos de microscopia eletrônica mostram adesão firme entre a bactéria e as células da mucosa gástrica por meio dos flagelos, principalmente entre os espaços das células epiteliais.[4]

H. pylori produz uma das infecções crônicas mais comuns nas populações de baixa renda em geral, sendo suplantada apenas pela cárie. O precário estado socioeconômico predispõe à infecção por *H. pylori*, e a incidência é muito maior nos países subdesenvolvidos que nos desenvolvidos.[5–7] É adquirida na infância, com pontos de maior incidência no quarto ano de vida, estabilizando-se aos 7 anos. Em estudo feito em Londres, 10 a 30% das crianças estavam infectadas. A incidência aumenta a partir dos 20 anos. Nos países em desenvolvimento, a percentagem de infectados nos primeiros anos de vida é cerca de 70%, que pode ser a causa da infecção crônica na vida adulta. Entre os adultos, a média de infecção é de 40% no ocidente e 80% nos países abaixo do Equador. A taxa de crescimento da incidência é de 0,5 a 2% ao ano no primeiro mundo e até 10 vezes mais nos países do terceiro mundo.[3]

As pessoas mais idosas tendem a ser portadoras de *H. pylori* por tempo mais prolongado, principalmente, quando adquiridos na fase adulta. Mesmo em países desenvolvidos, há uma tendência em aumentar a incidência com o passar da idade, a tal ponto que 50% dos indivíduos acima de 60 anos podem ser portadores de *H. pylori*. A convivência em padrões de higiene adequados faz com que os índices de incidência na população adulta caiam a níveis de 1 a 2%.[8] Entretanto, em trabalho realizado no sul dos EUA, mostrou-se que a infecção por *H. pylori* é adquirida na infância, principalmente antes dos 7 anos, sendo mais persistente em brancos que em pretos.[9] Na Irlanda, a soropositividade dá-se antes dos 5 anos, sendo a bactéria facilmente erradicada, porém a reinfecção é uma constante.[10] No Japão tem sido frequente o acometimento entre irmãos, sendo esse um fator de risco a considerar.[11,12]

Sabe-se que a difusão de *H. pylori* é facilitada por certas condições de vida, como situações de aglomerações principalmente na infância, compartilhamento de cama, limitações na estrutura doméstica e serviços de saúde públicos inadequados.[13] No entanto, existem dúvidas quanto a maneira de transmissão de *H. pylori*. Essa incerteza advém de quatro questões não respondidas:

- Como o organismo deixa o hospedeiro e contamina o ambiente
- Onde reside o organismo no ambiente
- Quando as pessoas adquirem a infecção
- Se todas as pessoas são suscetíveis à infecção.

Enquanto todas as evidências epidemiológicas apoiam a transmissão direta, de pessoa para pessoa, a maneira pela qual ocorre ainda é desconhecida.[8,14–16] A alta incidência em pessoas da mesma família leva ao raciocínio de que a transmissão oral-oral e oral-fecal sejam de grande importância, já que foi comprovada a presença de genoma bacteriano nas fezes, na placa dentária e saliva. Outra fonte é a reinfecção em adultos, com taxa baixa nos países desenvolvidos, menos de 1,5%, e taxas desconhecidas nos países subdesenvolvidos. Os endoscópios e as pinças de biopsias podem ser fontes de contaminações. As baratas e moscas são transmissores ou vetores.[3] Outra possibilidade levantada seria a transmissão pelo vômito.[17]

A sobrevivência de *H. pylori* após a colonização da mucosa gástrica é favorecida por propriedades inerentes à bactéria, como: a adesão da bactéria às células epiteliais gástricas e a baixa atividade imunogênica de seus lipopolissacarídios ou endotoxinas. Normalmente esses são componentes importantes da membrana externa das bactérias Gram-negativas, entre elas *H. pylori*, que por si só são altamente imunogênicas. *H. pylori* tem a

propriedade de invadir e suprimir o sistema imune humoral e também resistir aos ataques pelos fagócitos. Além disso, possui a capacidade de assumir formas cocoides esporuladas em situações de agressão e de retornarem à forma vegetativa quando as condições se tornam favoráveis. Assim, as formas esporuladas são formas importantes adquiridas pela bactéria, que influenciarão no recrudescimento da infecção, após tentativas de erradicação da bactéria por esquemas antimicrobianos.[4]

Etiopatogênese | Doenças com forte associação a Helicobacter pylori

H. pylori pode causar danos à mucosa gástrica por causa da queda na produção do muco gástrico, expondo essa mucosa a maior ação do ácido gástrico, e da estimulação do pepsinogênio, com consequente produção de pepsina. Fosfolipases bacterianas tornam o muco menos hidrofóbico, facilitando a ação da amônia liberada pela urease, que ocasiona maiores danos aos tecidos. Além disso, pode ocorrer vacuolização epitelial em decorrência não só da ação da amônia, mas também da atividade de vacuolização da citotoxina expressa em 50 a 60% das linhagens de *H. pylori*. A produção da vacuolização da citotoxina está associada à presença de uma proteína antigênica codificada pelo gene de citotoxina A (CagA, citotoxin associated gene A).[4,18] A maioria das linhagens de *H. pylori* encaixa-se em um dos 2 grupos fenotípicos distintos, baseados na presença (tipo 1) ou na ausência (tipo 2) de vacuolização da citotoxina e CagA.[18] As linhagens do tipo 1 estão associadas a maior atividade inflamatória e doenças gastroduodenais do que as do tipo 2.[4,18–23] Por exemplo, a presença das linhagens de *H. pylori* CagA+ está fortemente associadas a úlceras duodenais e a maior gravidade das gastrites em crianças.[21,24] Entretanto a soropositividade para CagA tem sido o principal determinante para recaída em pacientes portadores de úlceras duodenais graves.[22] As linhagens CagA+ ou CagA- são igualmente erradicadas pelo tratamento triplo de antibióticos associados a inibidor de bomba por 1 semana.[23]

A colonização da mucosa gastroduodenal por *H. pylori* resulta em uma reação inflamatória aguda, com consequente dano às células epiteliais.[20,23] A liberação de quimiotaxinas pelas bactérias promove a liberação da interleucina-8 pelas células do epitélio gástrico, resultando na ativação local de polimorfonucleares. Essa resposta é aumentada por outros fatores do hospedeiro, tais como a produção de citotoxinas inflamatórias como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral-alfa, com a consequente produção de enzimas proteolíticas pelos poli-morfonucleares e reação de radicais livres de oxigênio. Essa reação inflamatória aguda danifica o epitélio, resultando no encolhimento da superfície celular, tornando-as cuboidais e com estreito espaço entre as células, facilitando suas rupturas. Essas mudanças são típicas das gastrites agudas, e em geral ocorrem por 2 semanas.

A resposta inflamatória aguda à infecção por *H. pylori*, que se manifesta por gastrite aguda predominante no antro, é seguida pela infiltração de monócitos e linfócitos na mucosa, dando início à reação inflamatória crônica.[25] As produções de anticorpos, falham na tentativa de erradicação da bactéria. Ultimamente, por meio de estudos em animais, tem-se a esperança de resultados favoráveis para o desenvolvimento de vacinas específicas contra *H. pylori*, com respostas imunoefetivas.[26] A falta de controle do sistema imune pelo hospedeiro perpetua a inflamação crônica pela estimulação da atividade de polimorfonucleares e a liberação de enzimas proteolíticas e de radicais livres de oxigênio. A persistência de inflamação crônica conduz a gastrite crônica ativa em praticamente todos os pacientes afetados, que na presença de fatores de risco e suscetibilidade do hospedeiro, pode evoluir para úlcera péptica ou mesmo para câncer gástrico.[6,7,25]

H. pylori é o agente causal na grande maioria dos casos de doença ulcerosa péptica. Para cada seis indivíduos contaminados por *H. pylori*, um desenvolve doença ulcerosa péptica.[7,24] Pelo menos 90% dos portadores de úlcera péptica duodenal e 70% dos com úlcera gástrica comprovam a infecção por *H. pylori*. Outra causa de doença ulcerosa péptica, mais especificamente gástrica, é pela ação de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Entretanto, o fator comum, em ambas as situações, é a presença do ácido clorídrico.

Na etiopatogênese da doença ulcerosa péptica gastroduodenal, há uma interação entre a infecção por *H. pylori* e a presença de ácido e pepsina gástricos. O mecanismo preciso da evolução da infecção para ulceração ainda não está bem estabelecido. Entretanto, a incidência de úlcera péptica está aumentada em 40 vezes naqueles portadores de gastrites por *H. pylori*. Mediadores inflamatórios e produtos de degradação promovem mais danos celulares, expondo as células à ação de ácidos e pepsina. O turnover das células superficiais é insuficiente na reposição, o que ocasiona erosões na mucosa gástrica. Ao progredir, essas erosões, por ação do ácido e da pepsina, levam à

formação de úlceras profundas na mucosa.[7,24]

Existem dois padrões principais de gastrites, a restrita ao antro e a que acomete toda mucosa gástrica.[27] A úlcera duodenal está associada às gastrites predominantes de antro, sendo a metaplasia gástrica duodenal um pré-requisito fundamental para a colonização duodenal por *H. pylori*.[28–30] A consequência da ação prolongada do ácido é a formação de ulceração duodenal.[30] Outros fatores podem estar envolvidos na gênese da úlcera duodenal.[30]

A ulceração gástrica está associada à pangastrite causada pela infecção por *H. pylori*, com consequente desenvolvimento de atrofia e metaplasia intestinal.[30] Por outro lado, a ulceração gástrica pode ser também por causa da ação do ácido gástrico combinado ao uso de AINE. Outros fatores envolvidos na ulcerogênese gástrica podem ser os distúrbios de motilidade gástrica encontrados nos portadores de gastrite com dispepsia.[31]

A infecção por *H. pylori* está associada a risco aumentado de cânceres gástricos, principalmente de antro e corpo, e a linfomas de células B de baixo grau de tecido linfoide associado à mucosa (MALT, *mucosal-associated lymphoid tissue*).[24,32,33] Estudo de metanálise, publicado em 1997, revelou estreita associação entre a infecção por *H. pylori* e os linfomas do tipo MALT, e que a erradicação de *H. pylori* conduz a regressão completa do tumor e a prevenção diminui a recorrência da doença, na maioria dos casos.[33] Os linfomas que normalmente respondem com a erradicação de *H. pylori* são aqueles localizados superficialmente na mucosa. Recorrências de linfomas de baixo grau podem ser verificadas em pacientes que se submeteram à erradicação de *H. pylori*, mas isso parece ser infrequente e autolimitado, com regressão espontânea, sem terapia adicional.[34]

Em resumo poder-se-ía dizer que as doenças, como gastrite, úlcera péptica, câncer gástrico e MALT gástrico, apresentam evidências que podem associá-las a infecção por *H. pylori*, pois respondem a perguntas sugeridas por Leontiadis *et al.*, como: há evidências a partir de experimentos em humanos; a associação é consistente de estudo a estudo; há uma relação temporal correta; existe uma relação de dose resposta; a associação tem um sentido epidemiológico; há um sentido biológico na associação; a associação é específica; a associação é análoga a uma associação causal previamente comprovada.[35] Experimentos limitados a seres humanos, estabeleceram uma relação específica e direta com a gastrite, com temporalidade consistente.[36–38] Embora não tenhamos dados experimentais diretos, em seres humanos, que liguem a infecção por *H. pylori* à úlcera péptica, há forte e consistentes evidências circunstanciais para essa relação. Por outro lado, em estudo de metanálise mostrou-se uma relação intensa entre a infecção por *H. pylori* e o adenocarcinoma gástrico.[39] De forma semelhante é a relação entre *H. pylori* e MALT.[40]

Outras doenças do trato digestivo que podem estar relacionadas com Helicobacter pylori

O envolvimento de *H. pylori* na doença dispéptica não ulcerosa é motivo de muito debate na pesquisa clínica. Um estudo escocês sugeriu uma possível relação entre *H. pylori* e a dispepsia não ulcerosa, em que se mostrou que pacientes com *H. pylori* positivo com altos níveis de secreção gástrica ácida apresentavam mais sintomas dispépticos do que os com *H. pylori* negativo.[41] É controversa a participação de causa e efeito entre a infecção por *H. pylori* e os sintomas dispépticos em pacientes não ulcerosos.[42–44] Entre as hipóteses levantadas, destacam-se: uma correlação direta entre a gravidade dos sintomas e o grau de gastrite; há diversas linhagens de *H. pylori* que diferem na sua patogenicidade, o que pode influenciar nos diferentes sintomas, assim como na gravidade da doença; *H. pylori* pode liberar mediadores inflamatórios, resultando no aumento da sensibilidade gástrica. Embora muitas outras pesquisas ainda serão necessárias para conclusões definitivas, o consenso Europeu de estudo sobre *H. pylori* de Maastricht recomenda que se deve submeter os pacientes portadores de doença dispéptica não ulcerosa, com *H. pylori* positivo, à erradicação de *H. pylori* pelo esquema terapêutico triplo, principalmente em indivíduos com idade inferior a 45 anos.[45]

Outra possível associação, levantada na literatura, foi entre *H. pylori* e a doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Interpretou-se, equivocadamente, o aparecimento de sintomas da DRGE em pacientes submetidos à erradicação de *H. pylori*.[46,47] Em estudo de 260 pacientes portadores de úlcera péptica duodenal que se submeteram à erradicação de *H. pylori*, verificou-se uma incidência aumentada de esofagite de refluxo em 25,8% dos pacientes com *H. pylori* negativo e em 12,9% dos pacientes com infecção persistente por *H. pylori*.[46] O fato é que os pacientes que desenvolveram esofagite de refluxo, após erradicação de *H. pylori*, já eram portadores de uma gastrite de corpo grave antes do tratamento. Por outro lado em trabalho randomizado, controlado com placebo, envolvendo 275 pacientes com *H. pylori* positivo, com dispepsia não ulcerosa, não se verificou aumento dos sintomas da

DRGE após a erradicação de bactéria.[48] Nesse mesmo estudo, o seguimento por 1 ano não mostrou diferença significativa na gravidade da pirose ou regurgitação, tanto nos pacientes com *H. pylori* positivo quanto naqueles erradicados. Em outro estudo pros-pectivo, randomizado, com 309 pacientes portadores de úlcera péptica gastroduodenal, os sintomas de refluxo foram estudados antes e após a erradicação de *H. pylori*.[49] Os pacientes receberam esquema triplo por 1 semana ou omeprazol, isoladamente. A pirose foi registrada em todas as visitas, se presente, classificada em leve, moderada e grave. Nos pacientes com úlcera duodenal que se submeteram com sucesso à erradicação de *H. pylori*, a incidência da pirose reduziu de 31 para 10% em 4 semanas e para 15% após 6 meses. Padrão semelhante foi observado nos pacientes portadores de úlcera gástrica H. pylori negativos em que a incidência de pirose reduziu de 51 para 11% após 4 semanas e para 13% após 6 meses. Naqueles pacientes em que no início do tratamento apresentavam pirose a melhora dos sintomas, nos com *H. pylori* negativo, foi em mais de 90% dos casos. Os autores concluíram que os dados encontrados não indicavam aumento na incidência nem na gravidade da pirose após o sucesso na erradicação de *H. pylori* nos portadores de úlcera péptica duodenal. Ao contrário, havia uma melhora significativa na pirose. Outros trabalhos serão necessários para conclusões mais contundentes.

Doenças fora do trato digestório que poderiam ter associação com Helicobacter pylori

Nos últimos anos, publicações têm sugerido o envolvimento *H. pylori* em pacientes soropositivos, com doenças fora do trato gastrintestinal, como doença coronariana; doença cerebrovascular; hipertensão; fenômeno de Raynaud; enxaqueca; rosásea; urticária crônica; anemia por deficiência de ferro; púrpura trombocitopênica autoimune; hiperamoniemia; síndrome da morte súbita do lactente; retardo do crescimento; anorexia senil.

Nas doenças vasculares ainda há poucas evidências de dados que substanciem ligação entre os indivíduos com *H. pylori* positivos e as doenças isquêmicas coronarianas e enxaquecas.[50] Entretanto tem sido especulado que a infecção por *H. pylori* provoca a liberação de fatores inflamatórios que induzem ao aumento do estado protrombótico, além de alterações nos componentes sanguíneos envolvidos na aterogênese. Por exemplo, determinado estudo, verificou nível significativo de aumento do fator antigênico de Von Willebrand, indicando maior tendência de coagulação, em 84 pacientes com *H. pylori* positivo, quando comparados com 70 pacientes com *H. pylori* negativo[51] Em outro estudo, em que 300 pacientes que se submeteram a angiocoronariografia mostraram correlação entre infecção por *H. pylori* e placas de ateromas em coronárias.[52] Como se aceita que infecções crônicas virais e bacterianas, tais como pneumonia por clamídia, são fatores de risco para doenças isquêmicas do coração, abre-se uma possibilidade de mecanismo semelhante de patogênese para a associação de placas de ateroma com *H. pylori*.[53] Essas hipóteses são motivos de pesquisas vindouras.

Entretanto muitas dessas associações basearam-se em observações não controladas ou inadequadamente controladas, com um nível de evidência bastante baixo.[36,50,54] Deve-se aguardar estudos mais cientificamente convincentes.

Métodos diagnósticos de Helicobacter pylori

Os métodos diagnósticos usados para identificar *H. pylori* podem ser processados por via endoscópica (invasivos) e não endoscópica (não invasivos), cada qual tem suas vantagens e desvantagens, de acordo com a história e o quadro clínico atual do paciente. Os métodos invasivos envolvem múltiplas biopsias de antro e corpo gástricos, o que aumenta a possibilidade de positividade do método, na tentativa de se identificar *H. pylori*. As biopsias servirão para o exame histológico, assim como para teste de atividade da urease ou para cultura do tecido.[54]

O exame histológico é, entre os métodos endoscópicos, o padrão de referência. As colorações especiais, tais como Giemsa ou “Genta”, Warthin-Starry ou da carbolfucsina, podem facilitar a identificação da bactéria.[55–57]

O teste de atividade da urease, teste rápido da urease, baseia-se na amônia liberada pela ação da urease sobre a ureia em amostras biópticas colhidas da mucosa gástrica diante de um indicador de pH. É um método com 90% de sensibilidade, e uma especificidade de quase 100%, na detecção de *H. pylori*.[58] Uma limitação ao uso do teste rápido da urease ocorre nos pacientes que estejam recebendo inibidores da bomba de prótons ou usando doses

elevadas de antagonistas de receptores da histamina 2, que podem diminuir a densidade de *H. pylori* e consequentemente a atividade da urease, produzindo assim, um resultado falso-negativo.[59–63]

O exame de cultura de *H. pylori*, geralmente, não é usado para estabelecer um diagnóstico inicial, por causa do potencial de resultados falso-negativos, por erros na obtenção, na armazenagem ou no transporte da amostra, além de uma demora de 2 semanas para que ocorra o crescimento bacteriano.[64] A cultura é útil parta determinar a resistência aos antibióticos, especialmente em pacientes que permanecem com *H. pylori* positivo, após um tratamento antibacteriano inicial.

A identificação de *H. pylori* pelos métodos não endoscópicos, tais como testes de detecção de anticorpos no sangue, teste da ureia respiratória e a pesquisa de antígenos de *H. pylori* em amostras de fezes, ocorre em situações clínicas para as quais a endoscopia não está indicada.[65] Ao contrário dos métodos de detecção de anticorpos no sangue, o teste da ureia respiratória e o da detecção de antígeno fecal, são testes que demonstram infecção ativa por *H. pylori*.

A pesquisa de imunoglobulina G (IgG) contra H. pylori é menos dispendiosa e de uso mais conveniente do que os testes de ureia respiratória, embora seja um pouco menos precisa.[66–68] É comumente usada em pacientes dispépticos para identificação de *H. pylori*, como teste que antecede ou em substituição de uma endoscopia digestiva alta. Os títulos de anticorpos, geralmente, levam meses para cair depois de um tratamento bem-sucedido de erradicação de *H. pylori* por antibacterianos, por esse motivo muitos pacientes poderão manter o nível positivo de anticorpos no sangue por vários anos, não sendo, portanto, testes úteis no monitoramento de erradicação de *H. pylori*.[69]

O teste da ureia respiratória é uma aferição do estado atual de um indivíduo infectado por *H. pylori*. Baseia-se na capacidade da urease liberada por *H. pylori* em hidrolisar a ureia marcada com carbono radioativo (13C ou 14C) ingerido em refeição líquida feita previamente pelo paciente. O teste com 13C por não ser radioativo e pode ser realizado em crianças e em gestantes.[70,71] A urease bacteriana hidrolisa a ureia, liberando dióxido de carbono marcado isotopicamente (13CO2) pela respiração do paciente, em dispositivo fechado, que então será encaminhado ao laboratório, para ser identificado em um espectrômetro de massa. É um teste de alta acurácia e, podendo ser usado tanto para confirmar a presença quanto a erradicação de *H. pylori*.[72–74]

Assim como ocorre no teste rápido da urease feito em biopsia da mucosa gástrica, por motivo de redução na densidade de *H. pylori*, existe a possibilidade de resultados falso-negativos no teste da ureia respiratória, principalmente naqueles indivíduos que estejam recebendo agentes antissecretórios como inibidores da bomba de prótons (IBP) ou doses elevadas de inibidores de receptores de histamina 2 nas 2 semanas que antecedem o teste, ou nos casos de uso de antimicrobianos ou compostos contendo bismuto nas 4 semanas anteriores ao teste.[60–62,75,76]

A pesquisa do antígeno nas fezes surgiu como um método não endoscópico, rápido, para detecção de *H. pylori*. O exame mostrou-se altamente sensível (80 a 100%), como no teste da ureia respiratória (84 a 100%), e específico, podendo ser utilizado em pacientes com dispepsia e naqueles que se submeteram a esquema de erradicação de *H. pylori*.[65] A identificação do antígeno nas fezes, feita 4 semanas após o paciente completar um esquema de erradicação de *H. pylori*, apresentou sensibilidade de 90%, especificidade de 95% e um valor preditivo negativo de 98%, taxas essas comparáveis às obtidas com o carbono marcado (13C) no teste de ureia respiratória.[65] Porém, outros pesquisadores descobriram taxa elevada de resultados falso-positivos em pacientes que se submeteram ao exame 4 semanas após completarem o tratamento anti-*H. pylori*.[77–79]

É possível a identificação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) bacteriano por meio das técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*). Trata-se de um método de alta sensibilidade, podendo ser usado nos fragmentos obtidos por biopsia endoscópica, ou, por meio da pesquisa de antígenos nas fezes e saliva dos pacientes.

Tratamentos para a erradicação de Helicobacter pylori

Considera-se erradicado *H. pylori* quando não se verificam microrganismos nos testes realizados pelo menos 1 mês após o final do tratamento. Apesar da sensibilidade de *H. pylori* a uma gama de antibióticos *in vitro* e da supressão temporária do microrganismo, a sua erradicação não é facilmente obtida. Logo foi observado que praticamente todos os agentes antimicrobianos testados em monoterapia não apresentaram índices de erradicação superiores a 30%.[80] Os tratamentos com uma e duas drogas se mostraram ineficazes, culminando com indicações

de esquemas triplos. A primeira terapia antibacteriana introduzida por Barry Marshall em 1988 combinava subcitrato de bismuto coloidal com tinidazol, droga semelhante ao metronidazol. Essa combinação logo evoluiu para o esquema triplo utilizando bismuto, metronidazol e amoxicilina ou tetraciclina. O metronidazol é frequentemente utilizado, com boa ação contra a bactéria, e com boa tolerância pelos pacientes. Porém, o uso muito frequente dessa droga para tratamento de infecções parasitárias, ocasionou uma elevação na resistência bacteriana. Essa resistência ao metronidazol é relativa e pode ser amenizada pela associação com o uso dos potentes antissecretores gástricos.

Em 1989, demonstrou-se a importância dos IBP na terapia anti-*H. pylori*.[81] A partir de então, tornou-se regra a associação de IBP com antimicrobianos. Os IBP têm um efeito direto sobre a bactéria e um efeito indireto no microambiente da mucosa gástrica, contribuindo para a erradicação bacteriana.[63]

Os IBP reduzem a densidade bacteriana e podem induzir a sua lise. O mecanismo antibacteriano exercido pelos IBP faz-se por meio da inibição da adenosinatrifosfatase trocadora de hidrogênio (H+ – K+ – ATPase, hidrogen-potassium adenosine triphosphatase), enzima necessária para manter o gradiente de prótons através da membrana celular da mucosa gástrica. Com a redução na secreção ácida, os IBP aumentam a concentração antibiótica a esse nível. O aumento no pH gástrico impede a degradação dos antibióticos, normalmente sensíveis aos ácidos. Os IBP aumentam, também, a permeabilidade do suco gástrico pela diminuição da sua viscosidade.[81,82] Os antissecretórios também auxiliam no alívio dos sintomas gástricos, além de contribuírem para a cicatrização da úlcera.[82,83] Portanto, a terapia tripla contra o *H. pylori* está hoje centralizada no uso de IBP associado a dois antimicrobianos.

Essa terapia tripla foi relatada pela primeira vez por Bazzoli *et al.*, utilizando a combinação de um IBP com claritromicina e tinidazol.[84] A claritromicina é a droga, de uso isolado, mais efetiva contra *H. pylori*. Ela é ácido lábil, com meia-vida muito curta quando o pH gástrico está inferior a 4. A elevação do pH intragástrico melhora os níveis de antibiótico ativo no muco gástrico, maximizando a ação de erradicação de *H. pylori*. Já a combinação de um IBP com claritromicina e amoxicilina é o esquema que melhor atinge níveis de erradicação de *H. pylori* e evita o potencial de geração de resistência ocasionado pela associação de claritromicina e metronidazol.[85]

Por outro lado, um tempo curto na terapia anti-*H. pylori* resulta em melhor aderência ao esquema terapêutico e reduz as possibilidades de efeitos adversos. O rabeprazol é o inibidor da bomba de prótons que tem ativação mais rápida, proporcionando um pH médio intragástrico de 3,4 em 24 h. Em estudos comparativos, randomizados, controlados, comparando rabeprazol, omeprazol e esomeprazol, o rabeprazol manteve um pH médio de 24 h acima de 4 em uma variação de 44,1 a 47,9% ($p < 0,05$) dos casos para valores de 24,7% para o omeprazol e de 34% para o esomeprazol ($p < 0,001$). Mostrou-se também que a inibição exercida pelo rabeprazol sobre a urease é maior do que a exercida pelo omeprazol e o lansoprazol, privando *H. pylori* de um fator de proteção importante para sua sobrevivência na mucosa gástrica.[86]

A guideline do Consenso Europeu realizado em Maastricht, desenvolvido pelo grupo de estudo sobre *H. pylori* recomenda a erradicação da bactéria em todos os pacientes infectados, com os diagnósticos de úlcera péptica, linfoma do tipo MALT, gastrite grave, após cirurgia curativa para câncer gástrico e na presença de displasia.[45] Da mesma forma, pacientes com idade inferior a 45 anos, portadores de dispepsia funcional, devem receber terapia de erradicação de *H. pylori*.

Nenhuma terapia é 100% eficaz contra a infecção por *H. pylori*. Entretanto vários esquemas foram testados, atingindo taxas de cura de 80 a 90%.[87–92] A terapia tríplice clássica, baseada no bismuto (subsalicilato), metronidazol e tetraciclina, todos 4 vezes/dia, consegue taxas de erradicação em torno de 80% nos EUA. A taxa pode ser potencialmente aumentada com a adição de IBP.[93,94] A grande dúvida em relação à terapia tripla baseada no bismuto é a falta de aderência do paciente ao tratamento, por causa da complexidade do esquema terapêutico.

Os fatores que afetam significativamente a taxa de cura *H. pylori* são: aderência do paciente ao esquema terapêutico, duração da terapia e presença de resistência antimicrobiana. Independente do esquema terapêutico instituído, é necessário conscientizar o paciente da necessidade de completar o tratamento pelo tempo estabelecido, pois, só assim maximiza-se o potencial de cura da infecção. Estudos Europeus e o Consenso de Maastrich recomendam 7 dias de tratamento com terapia tripla.[85,93,95] Ensaios clínicos nos EUA mostraram que as maiores taxas de cura estão associadas a tratamento por 14 dias.[87–89]

Aos pacientes com úlcera péptica ativa, após tratamento de erradicação de *H. pylori*, deve-se manter o IBP por pelo menos mais 3 semanas, objetivando melhor controle dos sintomas e cicatrização da úlcera. Porém, quando se usa o esomeprazol, não há necessidade da extensão do tratamento.[96]

H. pylori, como as demais bactérias, pode desenvolver resistência aos antimicrobianos. A resistência mais comumente encontrada é ao metronidazol, embora seja variável conforme o país estudado. Na Europa, a resistência ao metronidazol varia de 6 a 40%, já na África pode atingir cifras de 80%.[97,98] Nos EUA, a resistência primária ao metronidazol está entre 28 e 39%.[99] No Brasil, mais de 30% das cepas de *H. pylori* têm se mostrado resistente ao metronidazol, antes de iniciado o tratamento.[100] Essa alta incidência de resistência ao metronidazol deve-se à exposição aumentada dos nitroimidazólicos, no tratamento de doenças parasitárias, nessas populações.

A resistência ao metronidazol, em uma revisão sistemática, foi o fator determinante no insucesso da erradicação de *H. pylori*, porém outros ensaios clínicos randomizados, realizados em áreas de alta prevalência de cepas resistentes, o uso do metronidazol associado à claritromicina tem obtido taxas de erradicação semelhantes aos esquemas em que o metronidazol é substituído por outro antibiótico.[101–103] Porém o uso do metronidazol associado a amoxicilina tem apresentado taxas de erradicação bem inferiores. Especula-se ainda que o uso concomitante de metronidazol com claritromicina possa elevar a taxa de cepas resistentes a esse último antibiótico.[102,103]

No Brasil, é alta a taxa de resistência ao metronidazol, por isso tem-se recomendado o uso de amoxicilina associada à claritromicina ou uso de furazolidona associada à amoxicilina ou a claritromicina.[104] O esquema do metronidazol com amoxicilina não é recomendado em decorrência à baixa taxa de erradicação em regiões onde *H. pylori* é resistente.[102] O esquema com furazolidona e amoxicilina tem vantagem adicional por apresentar custo reduzido em relação aos esquemas que contêm claritromicina. As taxas de cepas resistentes à claritromicina é de aproximadamente 10 a 15%, havendo poucos casos relatados de cepas resistentes à amoxicilina ou à tetraciclina.[97–99,105–107] Entretanto, diante do insucesso do tratamento de erradicação de *H. pylori* com metronidazol ou claritromicina, deve-se suspeitar a ocorrência de resistência a esses agentes, caso não haja exames de suscetibilidade disponíveis.

O sucesso terapêutico na erradicação de *H. pylori* poderá promover períodos prolongados de remissão da doença ulcerosa péptica, superiores a 7 anos, desde que não associado ao uso de AINE.[108,109] Em estudo de pacientes portadores de úlcera duodenal em que *H. pylori* foi eliminado, 93% dos pacientes mantiveram-se em remissão da doença por 2 anos. Ao contrário daqueles que tiveram a úlcera cicatrizada, porém sem erradicação de *H. pylori*, o período de remissão por 2 anos foi de apenas 24% dos casos.[108] Em trabalho de metanálise que envolveu 27 estudos em um total de 1.900 pacientes, mostrou-se taxa anual de recorrência de úlcera duodenal, após tratamento de erradicação de *H. pylori*, na faixa de 1,7 a 2,7%.[110,111] Resultados comparáveis têm sido encontrados em estudos de úlcera gástrica não associada a AINE, em que a taxa de recaída anual foi de 2% após a erradicação de *H. pylori* e de 53% em pacientes em que persistiam a infecção por *H. pylori*.[111]

O uso de AINE e a infecção por *H. pylori* são duas causas distintas de úlcera péptica gastroduodenal, mas não se tendo ainda uma definição concreta quanto ao efeito sinérgico entre esses dois fatores. Se esse for o caso, então a erradicação de *H. pylori* nos pacientes positivos que utilizam AINE, deveria reduzir o risco de formação de úlcera péptica. Em estudo, que envolveu 285 pacientes, em que se objetivou avaliar o efeito da erradicação de *H. pylori* em usuários crônicos de AINE, verificou-se que, no seguimento desses pacientes por 6 meses, não houve diferença significativa com relação aos sintomas ou recorrência da úlcera entre os dois grupos de pacientes, ou seja, os que erradicaram *H. pylori* e os que não se submeteram a tratamento de erradicação.[112] Apesar disso, os autores recomendaram, nesse estudo, o tratamento de erradicação nos pacientes com *H. pylori* positivo, que fazem uso crônico de AINE, objetivando a remoção de mais um fator de risco na formação de úlcera péptica.[112]

A erradicação de *H. pylori* não só promove longos períodos de remissão da doença ulcerosa péptica como também previne o aparecimento de complicações dessa doença.[113] Por exemplo, em pacientes com doença ulcerosa péptica com hemorragia grave, após tratamento de erradicação de *H. pylori*, houve recorrência ulcerosa em apenas 4% dos casos, sem nenhuma recorrência de sangramento em seguimento de 18 meses. De outra forma, a recorrência ulcerosa atingiu 50% dos pacientes não erradicados de *H. pylori*, com 33% de recorrência do sangramento (Tabela 356.1).[114–116]

A Figura 356.1 orienta a conduta para paciente portador de úlcera péptica não complicada de diagnóstico recente.[17]

Helicobacter pylori na complicação da úlcera péptica

A cirurgia eletiva para a úlcera péptica gastroduodenal tem tido indicação restrita desde os fins da década de

1980.[56] Os avanços terapêuticos, como a utilização dos bloqueadores da histamina 2 e dos IBP e o tratamento de erradicação de *H. pylori* com a terapia tríplice (IBP + amoxicilina + claritromicina, por 7 a 14 dias), propiciam a cura da doença ulcerosa péptica de 80 a 100% dos casos. Porém a reinfecção por *H. pylori* não é incomum. As complicações da doença ulcerosa, como obstrução, hemorragia e perfuração, ocorrem em proporções que para alguns autores estariam diminuindo nos últimos anos, principalmente a perfuração, embora essa complicação tenha se mantido constante nos quatro triênios avaliados no período de 1989 a 2000 em determinado estudo.[117]

Tabela 356.1 Alguns esquemas terapêuticos propostos na erradicação de Helicobacter pylori.[115]

Drogas	Dose diária	Duração
Citrato de bismuto de ranitidina + claritromicina, seguidos por citrato de bismuto de ranitidina	400 mg, 2 vezes/dia (bismuto); 500 mg, 2 vezes/dia (claritromicina); 400 mg, 2 vezes/dia (bismuto)	2 semanas
IBP* + amoxicilina + claritromicina	2 vezes/dia (IBP); 1 g, 2 vezes/dia (amoxicilina); 500 mg, 2 vezes/dia (claritromicina)	7 dias
IBP* + claritromicina + furazolidona	1 vez/dia (IBP); 500 mg, 2 vezes/dia (claritromicina); 200 mg, 2 vezes/dia (furazolidona)	7 dias
IBP* + furazolidona + tetraciclina	1 vez/dia (IBP); 200 mg, 3 vezes/dia (furazolidona); 500 mg, 4 vezes/dia (tetraciclina)	7 dias

Retratamento: após o fracasso de um dos tratamentos iniciais propostos pelo Consenso, recomendam-se mais duas tentativas de tratamento, com duração de 10 a 14 dias, não se repetindo ou estendendo o tratamento inicial. Os esquemas de tratamento dependem do tratamento inicial: se foi utilizado IBP + amoxicilina + claritromicina ou IBP + furazolidona + claritromicina, então temos como primeira opção: IBP (dose plena) 2 vezes/dia + sal de bismuto (240 mg) 2 vezes/dia + furazolidona (200 mg) 2 vezes/dia + amoxicilina (1 g) 2 vezes/dia (podendo ser substituída pela tetraciclina); e como segunda opção: IBP (dose plena) 2 vezes/dia + levofloxacino (500 mg) 1 vez/dia + amoxicilina (1 g) 2 vezes/dia (podendo ser substituída pela furazolidona (400 mg) 1 vez/dia Efeitos adversos: metronidazol e tetraciclina frequentemente causam leves distúrbios gastrintestinais. A amoxicilina pode causar diarreia. O subsalicilato de bismuto pode tornar temporariamente a língua e as fezes escuras, podendo também ser causa de zumbidos. A claritromicina pode causar sintomas gastrintestinais, que são menos frequentes do que com metronidazol ou tetraciclina. Além disso, também pode causar distúrbios no paladar de alguns pacientes, podendo se tornar intolerável.[116] *Segundo Consenso Brasileiro para o tratamento de *H. pylori* da Federação Brasileira de Gastrenterologia.[115] IBP = inibidores da bomba de prótons.

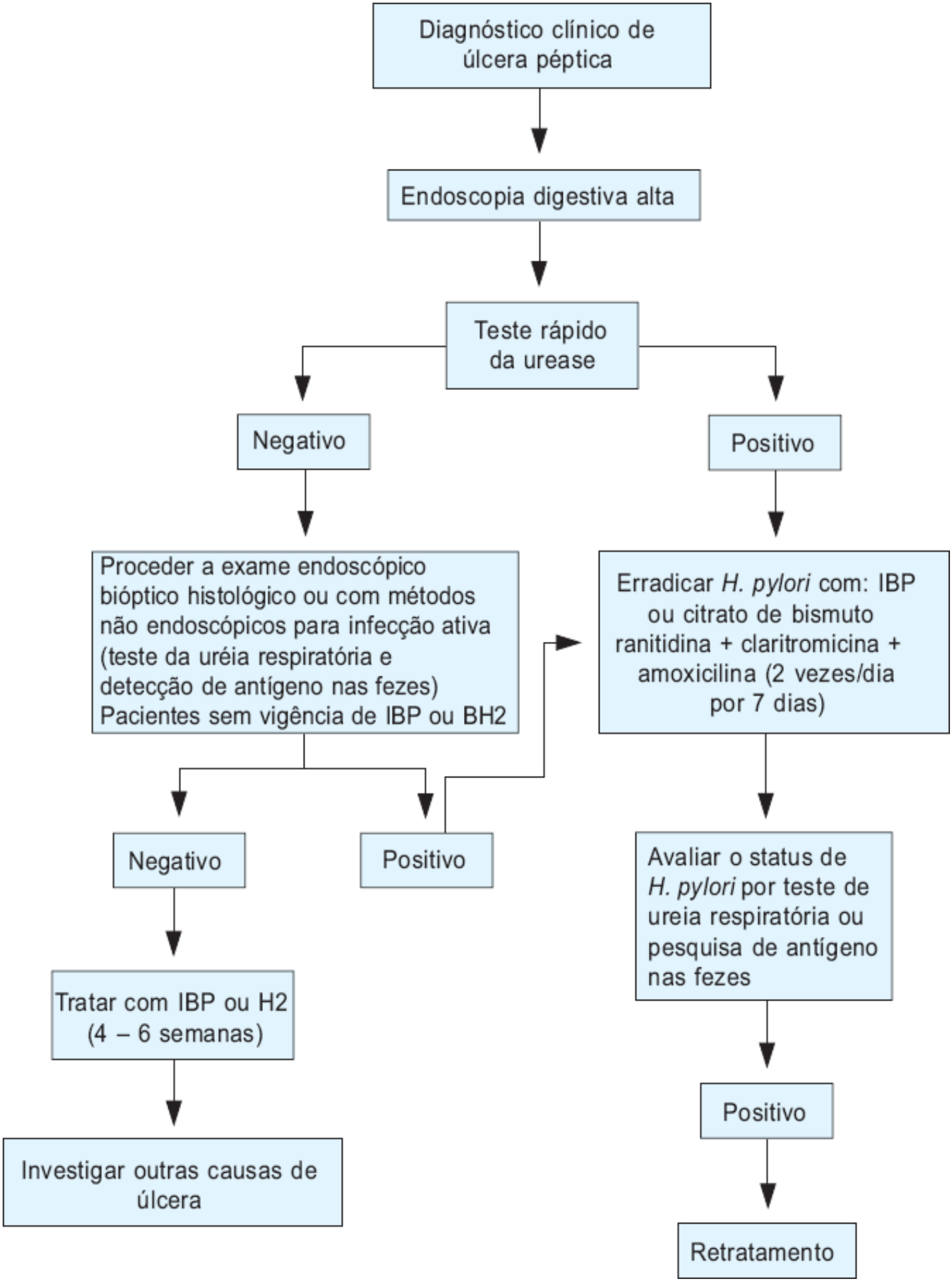

Figura 356.1 Conduta na úlcera péptica não complicada, de diagnóstico recente. BH2 = bloqueadores de histamina 2; IBP = inibidores da bomba de prótons. (Adaptada de Parsonnet.[17])

A incidência de *H. pylori* na doença ulcerosa péptica hemorrágica varia de 61 a 71%, na estenose é de 33 a 60% e na perfuração é de 65 a 71%.[118]

É sabido que o portador de obstrução gastroduodenal por úlcera péptica possui:

Incidência de *H. pylori* menor que a relatada para outras complicações na doença ulcerosa péptica, como hemorragia e perfuração.

A dilatação pneumática por via endoscópica nos pacientes com *H. pylori* positivo, deve ser acompanhada de terapia medicamentosa para evitar a recorrência da infecção.

Nos pacientes com *H. pylori* negativo, as sessões de dilatações endoscópicas não trazem benefícios, e a melhor conduta será a cirurgia de antrectomia mais vagotomia troncular ou seletiva com reconstrução gastroduodenal pela curvatura menor.[56]

Se os pacientes tem *H. pylori* positivo ou não, os resultados da terapia cirúrgica avaliados pela escala Visick são excelentes e definitivos, e a recorrência é superior para o grupo em que são submetidos às dilatações apenas endoscópicas.[119]

Na doença ulcerosa hemorrágica, o paciente após a terapia de esclerose por via endoscópica, sugere-se terapia de erradicação de *H. pylori*, apesar dos estudos mostrarem que mesmo após esse tratamento, a recorrência do sangramento ulceroso é semelhante à terapia de manutenção com antissecretores gástricos.[120]

Na doença ulcerosa perfurada, na tentativa de verificar na literatura a incidência da infecção por *H. pylori* em pacientes com úlcera péptica perfurada e avaliar com detalhes o papel *H. pylori* na recorrência da úlcera ou da perfuração e especialmente do efeito da erradicação da infecção sobre a recorrência dessa complicação, os autores concluíram que a infecção por *H. pylori* não está etiologicamente relacionada com a perfuração da úlcera péptica; e que a úlcera péptica complicada ou não pela perfuração seria semelhante, em termos, à infecção por *H. pylori*.[121] Sugerem ainda que outros fatores patogênicos seriam mais relevantes na perfuração do que a infecção por *H. pylori* em si. Concluíram também que a doença ulcerosa recorrente após uma perfuração ocorre principalmente em pacientes com infecção por *H. pylori*, o que induz à indicação do tratamento de erradicação de *H. pylori* após episódio de perfuração.

Ng *et al.*, em trabalho pioneiro sobre o tratamento de erradicação de *H. pylori* em pacientes após perfuração por úlcera péptica, mostraram que o grupo de pacientes randomizados com *H. pylori* positivo que receberam tratamento de erradicação da bactéria com subcitrato de bismuto mais tetraciclina e metronidazol, quando comparado com grupo que fez uso apenas de IBP, por um período de seguimento por 1 ano, revelou uma recorrência ulcerosa de 38% no grupo com IBP e de 5% no grupo de erradicação com antibióticos.[122] A partir de então, vários outros estudos confirmaram esses achados, sugerindo que o paciente com úlcera péptica perfurada além da rafia cirúrgica de urgência deve receber tratamento de erradicação de H. pylori, e para aqueles que são positivos sugeriu-se esquema tríplice de IBP, amoxicilina e claritromicina.[123]

Considerações finais

O manejo das infecções relacionadas com *H. pylori* ainda se cerca de controvérsias e incertezas. As indicações e a correta aplicação nas formas de tratamento ainda são consideradas problemas a serem resolvidos e motivos para debates. As indicações hoje claras de tratamento da infecção por *H. pylori* são na úlcera péptica e nos linfomas de tecido linfoide associados à mucosa gástrica (MALT). Nas outras condições, como gastrite atrófica, após ressecções de câncer gástrico, indivíduos parentes de primeiro grau de pacientes portadores de câncer gástrico, pacientes dispépticos, pacientes com DRGE e usuários de AINE, o valor na erradicação de *H. pylori* é ainda controverso. Os tratamentos de primeira linha e os de segunda linha na infecção por *H. pylori* foram recomendados pelo Consenso 2 de Maastricht relatados em 2000. Embora todos os tratamentos sejam considerados efetivos, os pesquisadores ainda divergem sobre qual regime de primeira linha deve ser indicado. Além do mais, está faltando uma definição na duração do tratamento com os antibióticos, apesar de que o consenso de Maastricht recomenda terapia por 1 semana. Quanto aos tratamentos de terceira linha, indicados para melhorar a adesão ao tratamento, são motivos de discussões na literatura.[124]

Capítulo 357

Botulismo

Marcelo Simão Ferreira

Introdução

O termo botulismo deriva da palavra latina *botulus* que significa salsicha, porque os primeiros casos descritos dessa doença ocorreram em pessoas que ingeriam salsichas de fabricação caseira. É uma doença infecciosa causada por ação de uma potente toxina, com ação neurológica, produzida por uma bactéria anaeróbia, *Clostridium botulinum*. Surtos dessa enfermidade foram descritos ao longo dos últimos séculos, relacionados com a ingestão de produtos cárneos, sempre com taxas elevadas de letalidade.

Etiologia

C. botulinum é um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, encontrado no solo e no mar, sob a forma de esporos, muito resistente às adversidades do meio. A bactéria produz diferentes toxinas (A a G), mas com atividade farmacológica semelhante. São consideradas as substâncias letais mais potentes conhecidas; cerca de 0,09 a 0,15 mg de toxina do tipo A aplicada por via intravenosa (IV) ou intramuscu-lar, é suficiente para matar um indivíduo de 70 kg de peso; apenas 1 g dessa substância seria capaz de matar um milhão de pessoas, se inalada.

Os esporos, existentes na natureza, são muito resistentes, mas termolábeis, pois são destruídos a 120°C durante 15 min; já as toxinas são mais sensíveis e podem ser inativadas à temperatura de 100°C durante l0 min; as toxinas do tipo E ou F perdem suas atividades em temperaturas menores (37 a 60°C), depois de poucos minutos.

As toxinas botulínicas são proteínas que contêm cerca de 1.300 aminoácidos; são produzidas pelas formas vegetativas do bacilo, originadas dos esporos que germinaram em condições favoráveis (anaerobiose, temperatura de 25°C e pH neutro). Nos últimos anos tem se comprovado a intoxicação de seres humanos por toxinas produzidas por outras espécies de *Clostridium*: *C. baratti* (toxina F) e *C. butyricum* (toxina E). No homem, o botulismo é causado fundamentalmente pelas toxinas A, B, E e F; as toxinas C e D causam doenças nos animais.

Transmissão e fisiopatologia

A intoxicação humana ocorre, com maior frequência, pela via digestiva, e após resistir às secreções gástricas, a toxina é absorvida, exercendo seus efeitos ao nível das junções neuromusculares; a disseminação dessa substância se dá por via hematogênica, ligando-se de forma irreversível à região pré-sináptica do sistema nervoso periférico e dos nervos cranianos, inibindo a liberação de acetilcolina, com consequente contração muscular e exagerada produção de secreções; como a ligação é irreversível, a recuperação do paciente depende do desenvolvimento de novas sinapses, daí a lentidão da resposta ao tratamento.[1]

Epidemiologia

O botulismo encontra-se distribuído em todos os continentes. Pode ser classificado em três modalidades: alimentar, de ferimento e intestinal. A absorção das toxinas se faz por uma superfície mucosa ou cutânea; raramente pode haver contaminação pela inalação da toxina aerossolizada. No botulismo alimentar, a toxina ingerida é produzida fora do organismo, ou seja no próprio alimento, enquanto nos casos de ferimentos e no intestinal, ocorre inicialmente a colonização de *C. botulinum* no local, seguida da produção de toxina.[2]

O botulismo alimentar decorre, portanto, da ingestão da toxina produzida por formas vegetativas do bacilo que

germinaram a partir dos esporos, em condições ideais. Mesmo países desenvolvidos, como a França, Alemanha, Espanha, Portugal e Itália, continuam a registrar casos de intoxicação, assim como nos EUA, Canadá e Japão.[2,3]

Vários produtos alimentares têm sido implicados nos surtos: salsichas e linguiças caseiras, conservas de legumes e carnes, peixes, mariscos e presuntos de preparação doméstica. Mel natural tem sido emplicado em surtos de botulismo infantil em crianças menores de 1 ano de idade. Na Europa, os surtos são causados por toxina do tipo B, raramente do tipo E. Nos EUA predomina a toxina tipo A, seguida da B e E, em menores proporções.[2,4]

No Brasil, o botulismo tem sido raramente diagnosticado com surtos esporádicos causados pela ingestão de produtos caseiros, inadequadamente conservados ou pela ingestão de conservas de palmito industrializadas. Tem sido demonstrado que *C. botulinum* ocorre de forma natural em vários ambientes do nosso país, nos Estados do Ceará, Piauí, São Paulo e Santa Catarina; nesses estados, o microrganismo já foi isolado de praias, de áreas rurais, com extensa criação de gado bovino e de vários frutos do mar (camarões, peixes, ostras, mariscos). Em 1987, descrevemos em nossa região, o Triângulo Mineiro, surto de botulismo alimentar ocorrido em uma família de oito membros, dos quais, sete contraíram essa toxiinfecção após a ingestão de carne suína conservada sob a forma de enlatado caseiro. Duas pessoas evoluíram para óbito e os restantes recuperaram-se após variável tempo de evolução. Onze meses após, diagnosticou-se novo caso dessa doença, que teve boa evolução e cuja fonte de intoxicação não pôde ser detectada. Provas diagnósticas com antitoxinas permitiram identificar a toxina envolvida nesses casos como do tipo A. Essa foi a segunda epidemia comprovada no Brasil até aquela data.[5,6]

O botulismo do ferimento é relativamente raro e ocorre quando esporos de *C. botulinum* colonizam uma ferida, com produção local da toxina. Nessa forma clínica, o período de incubação é mais longo e não há sintomas digestivos. Tem sido descrito nos EUA e raramente na Europa; quase todos os casos foram causados pela toxina botulínica A.[7]

Na forma intestinal da doença, os esporos são ingeridos e a toxina é produzida no lúmen intestinal; ocorre predominantemente em lactentes de 0 a 12 meses e raramente em adultos. A maioria dos casos publicados na literatura ocorreu nos EUA, foram causados pelas toxinas dos tipos A e B e estiveram relacionados com a ingestão de mel e xarope de milho pelas crianças. Um aspecto curioso é que a incidência da doença é maior nas crianças amamentadas.[8–10]

Quadro clínico

O quadro clínico do botulismo é marcado pela presença de sintomatologia neurológica resultante do bloqueio, pela toxina, das sinapses neuromusculares colinérgicas que levam à contratura muscular voluntária e a alterações no sistema nervoso autónomo. As manifestações clínicas parecem ser semelhantes, independentemente do tipo de toxina envolvida, embora haja referências de uma evolução clínica mais grave nos quadros causados pelo tipo A. Muitos casos, felizmente, são oligossintomáticos e, portanto, quase nunca diagnosticados.

O período de incubação da doença (entre a ingestão do alimento e o aparecimento dos primeiros sintomas) oscila entre 6 h e 10 dias, em média de 18 a 36 h. Manifestações digestivas costumam preceder os sintomas neurológicos e consistem de náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, que posteriormente cessam e dão lugar à constipação intestinal. Perturbações oculares são comuns e sugestivas da doença, podendo ocorrer visão turva, diplopia, midríase uni ou bilateral, dificuldade de acomodação, ptose palpebral, estrabismo e nistagmo. O quadro neurológico consiste em paralisia descendente, bilateral e simétrica. Não há alterações do nível de consciência. A fraqueza muscular é intensa e pode atingir diversos grupos musculares, tais como o diafragma, os músculos abdominais e os intercostais, podendo haver evolução para a insuficiência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica; outros sintomas observados nesses casos são a disartria, a disfonia, a disfagia, a secura generalizada das mucosas, a hipotensão ortostática e as alterações do ritmo cardíaco. A disúria e a retenção urinária também são relativamente frequentes. O quadro clínico cursa, em geral, na ausência de febre. A ventilação mecânica, como já referido, pode ser necessária, em um percentual variável de 40 a 70% dos casos, na dependência do tipo de toxina implicado no surto, sendo mais comum naqueles causados pelo tipo A. A taxa de letalidade dessa doença varia de 5 a 10% e os óbitos decorrem das complicações cardiorrespiratórias observadas no decurso da enfermidade.[3,4]

Fatores indicativos de mau prognóstico são: período de incubação curto, envolvimento do III par craniano, desenvolvimento de insuficiência respiratória e idade avançada.

No botulismo dos ferimentos, o período de incubação é longo (até 18 dias) e as manifestações clínicas são semelhantes às do botulismo alimentar, exceção feita à ausência dos sintomas digestivos iniciais. Tem sido descrito, nos últimos anos, com frequência, em viciados em drogas injetáveis.[7]

Nos lactentes, as primeiras manifestações são digestivas, seguidas do desenvolvimento de letargia, recusa alimentar, incapacidade de sucção e hipotonia generalizada com queda da cabeça. Muitos casos evoluem para insuficiência respiratória, em consequência do envolvimento da musculatura intercostal e diafragmática. A evolução é favorável na maioria dos casos, com lenta recuperação (mortalidade de 1,3%). Alguns lactentes podem sofrer morte súbita em decorrência de botulismo infantil. Raros casos dessa toxinfecção de origem intestinal já foram descritos em adultos.[8–10]

Diagnóstico

O diagnóstico do botulismo é inicialmente clínico, entretanto, graças à raridade da doença, muitos médicos desconhecem seu quadro clínico e a suspeita só surgirá se vários membros de uma família ou comunidade desenvolverem a mesma sintomatologia em um curto período de tempo. Os exames laboratoriais (hemograma, bioquímica do soro e liquor) não mostram alterações significativas e não contribuem para o diagnóstico. A identificação de *C. botulinum* é feita pela cultura em meios anaeróbicos; a técnica é complexa e extremamente lenta. Os bacilos podem ser detectados nas fezes, nos alimentos e no esfregaço de ferimentos contaminados. A detecção da toxina pode ser feita no sangue, nas fezes, no conteúdo gástrico e nos alimentos. Materiais orgânicos devem ser colhidos antes da administração do soro antibotulínico. A toxina é identificada pelo teste de soroneutralização realizado em camundongos. Cada animal é inoculado com o material, contendo o produto contaminado e uma antitoxina (A, B ou E) específica e aplicada sequencialmente. Só sobreviverão os animais, cuja suspensão contenha a antitoxina adequada. Pode-se utilizar também a detecção da atividade enzimática da toxina B ou a identificação das toxinas pela utilização de anticorpos monoclonais ou testes imunoenzimáticos. A eletromiografia, embora não seja específica, pode sugerir o diagnóstico da doença.[4]

No diagnóstico diferencial do botulismo, em qualquer de suas formas clínicas, as seguintes patologias devem ser consideradas: síndrome de Guillain-Barré, *miastenia gravis*, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, acidente vascular cerebral, intoxicação por atropina e, nos casos de botulismo infantil, sepse por bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas.

Tratamento

O tratamento do botulismo embasa-se na instituição de medidas de suporte e na imunização passiva com antitoxina de origem equina. Os pacientes devem ser hospitalizados em regime de terapia intensiva com monitoramento constante dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Como as alterações da deglutição são frequentes, recomenda-se o uso de sonda nasogástrica para a administração de alimentos, evitando assim a aspiração para vias respiratórias; a hidratação é rotineira e a quantidade de líquidos oferecida deve ser baseada nos achados do exame físico (turgor e elasticidade da pele, umidificação das mucosas etc.). O aparecimento de insuficiência respiratória implica no uso da ventilação assistida, que pode perdurar por vários dias. Sonda vesical deve ser utilizada, se houver retenção urinária. O uso de antimicrobianos tem sido controverso e, na atualidade, não é mais recomendado, pois não tem, obviamente, ação sobre a toxina.

A utilização da antitoxina, de origem equina, deve ser precoce e sua ação se fará sobre a toxina circulante, impedindo sua fixação no sistema nervoso, diminuindo assim a extensão das lesões neurológicas e a gravidade da doença. A antitoxina não tem efeito sobre a toxina já fixada no tecido nervoso. Em alguns países do mundo, não se recomenda mais o uso dessa forma de terapia, particularmente nos casos menos graves e a evolução desses doentes tem sido favorável.[11]

A antitoxina, em geral, é trivalente e contém anticorpos anti-A, anti-B e anti-E e as recomendações correntes indicam o uso de dose única desse produto, que, em geral, contém 7.500 UI de soro anti-A, 5.500 UI de soro anti-B e 8.500 UI de soro anti-E; essas doses promovem o aparecimento de níveis séricos muito superiores aos valores de toxina detectados no sangue em casos de botulismo alimentar. A origem equina desses anticorpos favorece o aparecimento de reações adversas, tais como urticária, doença do soro, e mesmo, choque anafilático, que pode surgir em cerca de 2 a 10% dos casos; a utilização de dose única do soro diminuiu substancialmente esses efeitos

colaterais. Uma gamaglobulina humana específica está disponível, nos EUA, para uso em caso de botulismo infantil.[11,12]

A taxa de letalidade do botulismo tem declinado substancialmente nos últimos anos. Nos EUA, por exemplo, na década de 1950 era de 25% e agora, em anos recentes, é de apenas 5%. A recuperação é lenta e pode perdurar por semanas ou meses (até 1 ano após a intoxicação).

Prevenção

O aspecto mais importante na prevenção do botulismo é o manuseio e a preparação adequada dos alimentos. A toxina botulínica é termoestável, portanto, o aquecimento do alimento a 100°C por 10 min inativa a toxina. A preparação industrial de conservas de frutas, legumes (palmito, principalmente) deve seguir normas rigorosas, que englobam o aquecimento a temperatura elevada, acidificação adequada e conservação em lugar seco. Na preparação caseira de conservas de alimentos, particularmente a carne de porco, são importantes o cozimento adequado, a salinização e a acidificação para prevenir botulismo. Existe uma vacina, o toxoide botulínico pentavalente (A, B, C, D, E), que tem sido recomendada a pessoas expostas à toxina em laboratórios e a soldados do exército americano para proteção contra ações de bioterrorismo.

Capítulo 358

Diarreia Aguda Infecciosa na Criança

Azor José de Lima, Cláudio José de Almeida Tortori e Maria Marta Regal de Lima Tortori

Introdução

A diarreia é uma consequência da disfunção no transporte de água e eletrólitos ao nível intestinal. Como resultado dessa ação, haverá aumento na quantidade e volume das fezes com queda em sua consistência, acarretando perda de água e eletrólitos e geralmente provocando distúrbio hidreletrolítico.[1]

Definição

A diarreia infecciosa aguda é aquela que se instala em uma criança previamente saudável e com duração inferior a 14 dias.

Patogenia

Os mecanismos patogênicos produtores da diarreia variam de acordo com os agentes causais que a produzem, como os descritos adiante:

Os fatores relacionados com o agente etiológico são:

- Mecanismo invasivo: inicia-se por invasão da mucosa com multiplicação celular intraepitelial e com penetração da bactéria na lâmina própria. A capacidade invasiva, de multiplicação e de destruição celular da bactéria, depende da composição do lipopolissacarídio, de sua parede celular, em combinação com a produção e liberação de enzimas específicas. A capacidade de invasão varia de um enteropatógeno para outro
- Produção de citotoxinas: citotoxinas produzidas pela bactéria irão provocar dano celular diretamente, inibindo a síntese proteica
- Produção de enterotoxinas: as bactérias produzem e liberam enterotoxinas que vão alterar o balanço de água e de sódio, mantendo a morfologia celular sem alterações
- Aderência à superfície da mucosa: essa aderência acarreta um achatamento das microvilosidades e destruição da função celular normal.

De maneira prática, e correlacionando-se com os agentes etiológicos, pode-se subdividir as diarreias em diarreia aquosa e diarreia com sangue.

Diarreia aquosa

Pode ocorrer *diarreia aquosa* por mecanismo secretor ou osmótico.

Diarreia por mecanismo secretor ou diarreia secretora

Caracteriza-se por um grande movimento de secreção de água e eletrólitos para o lúmen intestinal, ultrapassando a capacidade de absorção do intestino delgado e do colo. A sua osmolaridade é semelhante à do plasma. As fezes costumam ser abundantes, em grande volume, acarretando desidratação, transtornos hidreletrolíticos e acidobásicos.

Esse tipo de diarreia tem como principais agentes causadores: *Vibrio cholerae* e *Escherichia coli*

enterotoxigênica (ECET). Outras bactérias, como *Shigella* sp., *Yersinia enterocolitica* e *Aeromonas*, também podem produzi-la com menor frequência. Alguns agentes produtores destas diarreias, pela sua importância, deverão ser analisados isoladamente.

Vibrio cholerae

Vibrio cholerae produz uma enterotoxina que possui duas subunidades: A e B. Ao atingir a superfície do enterócito o vibrio se adere ao mesmo, produzindo uma toxina colérica. A subunidade A desprende-se da bactéria e se une a um receptor de membrana GM-1, um glicoesfingolipídio, na própria superfície do enterócito. A subunidade B se une à membrana celular, penetra na mesma e ativa a adenosina monofosfato cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) intracelular, que estimula a secreção de cloro, eletrólitos e água, além de bloquear a absorção de sódio e cloro do lúmen intestinal. Essas duas ações levam à perda eletrolítica e de água e um bloqueio na absorção de água e eletrólitos, acarretando uma diarreia secretória.[2] Pode ainda atuar aumentando a produção de prostaglandinas e provocando acentuada secreção de líquidos.[3]

Escherichia coli Enterotoxigênica

A ECET produz dois tipos de enterotoxinas: uma termolábil e outra termoestável. Ambas provocam uma diarreia secretora.[4] A enterotoxina termolábil é semelhante à toxina colérica.

A ECET se adere às células epiteliais da mucosa intestinal por meio de organelas, denominadas fímbrias. Atuam como fator de colonização, bloqueando os movimentos peristálticos intestinais e assim dificultando a sua eliminação do intestino.

O controle genético de produção das toxinas termolábil e termoestável reside nos plasmídios que são transferíveis. Já foram identificados seis antígenos diferentes para as fímbrias.[5] Na atualidade, já foram descritos em torno de 15 tipos diferentes de fatores adesivos. A enterotoxina termolábil da ECET estimula a adenilciclase provocando perda de água e eletrólitos. A termoestável atua por meio da guanilciclase produzindo secreção.[6]

Shigella

A *Shigella* sp. produz uma toxina que possui três funções diferentes; uma destas funções é atuar como uma enterotoxina produzindo diarreia secretória por meio da ação da adenilciclase.

Diarreia por mecanismo osmótico ou diarreia osmótica

A diarreia osmótica é aquela que se produz em função de aumento de carboidratos no lúmen intestinal, em decorrência de lesão nas vilosidades intestinais por invasão dos enterócitos e sua aglutinação. Havendo necrose na porção superior da vilosidade, em um período de 12 a 40 h, os enterócitos são cobertos e haverá diminuição da absorção e progressivamente aumento da secreção. Este mecanismo de produção de diarreia é comum entre os vírus, principalmente o rotavírus.[7]

Outro mecanismo de produção de diarreia osmótica é aquele que ocorre pela adesão de protozoários à borda em escova do enterócito, bloqueando a absorção de água, eletrólitos e nutrientes, fazendo sobrar no lúmen intestinal uma quantidade excessiva de hidratos de carbono, que será decomposto pelas bactérias intestinais com produção de ácido láctico surgindo uma diarreia ácida, com grande eliminação de gases e ocasionando hiperemia ou eritema perianal.

Apenas para ressaltar, não sendo de etiologia infecciosa, as diarreias que ocorrem por erros alimentares grosseiros, como excesso de carboidratos adicionados ao leite e ofertado aos lactentes, é um exemplo de diarreia por mecanismo osmótico. E em algumas diarreias que se prolongam, a lactose poderá exercer um papel de manutenção do processo diarreico, por intolerância à mesma.

Os principais agentes que atuam por esse mecanismo são: *Rotavírus*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*.[8]

Rotavírus

Os vírus causadores de diarreia humana infectam e destroem seletivamente as células nas pontas das vilosidades intestinais, cujos enterócitos possuem a função digestiva de hidrólise dos dissacarídios e funções absortivas, como

o transporte de água e eletrólitos. Os enterócitos das criptas são células indiferenciadas que carecem das enzimas hidrolíticas da borda e são secretoras finais de água e eletrólitos. Como a infecção viral é seletiva das células da ponta das vilosidades, acarreta um desequilíbrio da proporção entre absorção e secreção de líquidos intestinais e má absorção de carboidratos complexos, em especial a lactose. Isso pode provocar sobras de lactose no lúmen intestinal com consequente fermentação bacteriana e produção de ácido láctico levando a uma diarreia ácida. O mecanismo secretor também pode ocorrer na diarreia causado pelo rotavírus, por ação direta da proteína não estrutural (NSP4, *non-structural protein 4*), resultando em aumento do cálcio intracelular e consequente secreção.

Outros vírus | Calicivírus humanos, astrovírus, adenovírus entérico

Outros vírus menos comuns como os da família *Caliciviridae* (norovírus e sapovírus) também podem causar diarreia em crianças em surtos ocasionais. Os astrovírus que à microscopia eletrônica tem aspecto semelhante à estrela podem corresponder até 10% das gastrenterites em crianças abaixo de 1 ano de idade e ocorrer em surtos nosocomiais e em imunodeprimidos. Menos frequente, o Adenovírus entérico pode ser responsável por 3 a 5% das gastrenterites tanto em países desenvolvidos quantos nos em desenvolvimento.[9]

Diarreia com sangue

A diarreia com sangue pode ocorrer por mecanismo invasivo ou não invasivo.

É encontrada com elevada frequência em crianças abaixo de 5 anos. Nos países em desenvolvimento podem se manifestar, muitas vezes, de forma intensa, podendo acarretar a morte.[10] Essas diarreias com sangue podem ser, de maneira prática, divididas de acordo com o seu mecanismo produtor em invasivas e não invasivas.

Diarreia com sangue por mecanismo invasivo

O exemplo clássico de diarreia com sangue, invasiva, é a ocasionada pela *Shigella*, contudo pode ser produzida por outros agentes como *E. coli enteroinvasiva*, *Salmonella, Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolítica* e *Vibrio parahaemolyticus*.[11]

Shigella

A *Shigella*, ao ser ingerida, atua rompendo as barreiras inespecíficas do hospedeiro (motilidade intestinal, flora intestinal, muco), passando a alterar a motilidade intestinal e favorecendo a colonização da mesma.[12]

Após atravessar as barreiras próprias do organismo, penetra nas células epiteliais intestinais (enterócitos) e provoca lesão inflamatória e mesmo ulcerosa na porção distal do íleo e de forma mais intensa no colo. Nesse ponto, já dentro do enterócito, prolifera, produzindo uma citotoxina (toxina Shiga). O organismo, em resposta a essa inflamação, mobiliza para a circulação sanguínea linfócitos, plasmócitos e leucócitos polimorfonucleares, na tentativa de neutralizar o agente agressor.[13]

A toxina Shiga atua de várias formas, sendo uma delas como uma enterotoxina, estimulando o sistema adenilciclase, dando lugar a uma diarreia secretória, com elevada perda de água e eletrólitos que, muitas vezes, poderá levar à desidratação.[14] Concluindo, a *Shigella* produz diarreia por invasão da mucosa e proliferação bacteriana no interior do enterócito. As fezes são eliminadas com muco e sangue contendo numerosos leucócitos polimorfonucleares.[15]

Escherichia coli Enteroinvasiva

O mecanismo patogênico é muito semelhante ao da *Shigella*, já que tem capacidade para colonizar, invadir e destruir os enterócitos do colo. Elabora uma enterotoxina que tem maior poder agressor, em ambiente pobre em ferro.[5]

Salmonella não tifóidica, campylobacter jejuni e yersinia enterocolítica

Esses agentes produzem diarreia por invasão da mucosa com proliferação bacteriana na lâmina própria e nos gânglios linfáticos mesentéricos.[15] Mediante biopsia, realizada em pacientes com agressão intestinal por *Campylobacter jejuni*, observou-se mucosa inflamada, edemaciada e com diminuição de células epiteliais,

distribuídas irregularmente e pouca produção de muco. São vistos ainda abscessos nas criptas e infiltração da lâmina própria com leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e células plasmáticas. Em muitos casos, as lesões se assemelham àquelas encontradas na colite ulcerativa aguda.[16]

Algumas cepas de *Salmonella* e de *Campylobacter jejuni* elaboram toxinas termolábeis muito semelhantes àquelas da ECET e do *Vibrio cholerae*.[17]

Algumas cepas de *Yersinia enterocolitica* e de *Salmonella* produzem enterotoxinas estáveis ao calor, semelhantes às da ECET.[18]

Diarreia com sangue por mecanismo não invasivo

O exemplo clássico é o ocasionado por *Escherichia coli entero-hemorragica* (ECEH), entretanto há outros agentes etiológicos abordados a seguir.

Escherichia coli êntero-hemorrágica

A diarreia com sangue não invasiva tem como protótipo a *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (ECEH). Os primeiros estudos sobre a ação dessa *Escherichia* ocorreram em 1983.[19] Investigações posteriores mostraram que algumas dessas cepas podem produzir síndrome hemolítico-urêmica levando em alguns casos à insuficiência renal aguda. Têm sido descritos surtos relacionados com a ingestão de leite não pasteurizado e carnes mal cozidas. Pode ser considerada uma zoonose.[19]

Escherichia coli Enteroagregativa

Os estudos realizados sobre a capacidade de adesão da *E. coli* às células heteroaploides mostram que, além da aderência localizada, existem outros dois mecanismos: um denominado difuso, que se produz quando as bactérias se unem ao citoplasma celular e outro denominado agregativo, que se forma quando as bactérias se acumulam e formam em paliçadas tanto na superfície celular como no vidro da preparação.[20]

Estudos recentes definiram algumas características dessas cepas, como é o fenômeno da autoagregação.[21] Essas cepas têm a capacidade de sobreviver por longo tempo no intestino humano, persistindo a diarreia por elas produzida.[22]

Clostridium difficile

A colite por *C. difficile* é uma enfermidade mediada por toxinas de ação local e, em algumas ocasiões, podem invadir a corrente circulatória. Produz dois tipos diferentes de toxinas: a toxina A que é uma enterotoxina, e o fator mais importante, e a toxina B, que é uma citotoxina com efeito mais brando.[23]

A colite pseudomembranosa associada a *C. difficile* é muito diferente das lesões descritas em animais de laboratório.[24,25]

Fisiopatologia

Mecanismo secretor

Ocorre uma absorção reduzida de água e eletrólitos e secreção aumentada desses mesmos elementos. A diarreia é aquosa com osmolaridade semelhante à das secreções intestinais. Principais agentes produtores: *Vibrio cholerae*, *E. coli* toxigênica, tumor carcinoide, polipeptídio intestinal vasoativo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*), neuroblastoma, cloridorreia congênita, *C. difficile*, *Criptosporidium* (em casos de crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*]).

Mecanismo osmótico

Causada por má digestão, principalmente de hidratos de carbono, defeito do transporte na parede intestinal, ingestão de solutos não absorvíveis. As fezes se tornam aquosas, ácidas, contendo substâncias redutoras e osmolaridade elevada. Principais agentes desencadeantes: deficiência de lactase, má absorção de glicose-galactose,

lactulose e outros laxativos.

Aumento da motilidade

Causada por redução do tempo de trânsito intestinal. As fezes se tornam amolecidas e as evacuações são estimuladas pelo reflexo gastrocólico. Principais causas: síndrome do intestino irritável (diarreia crônica inespecífica da infância), tireotoxicose, síndrome de *dumping* pós-vagotomia.

Redução da motilidade

Ocorre quando há defeito das unidades neuromusculares, levando a estase intestinal e consequente superpopulação bacteriana. As fezes se tornam amolecidas. Principais etiologias: pseudo-obstrução intestinal e alça cega.

Redução da área de superfície | Conjugação de mecanismos osmótico e de motilidade

Ocorre com a capacidade funcional diminuída, tornando as fezes aquosas. Principais causas: síndrome do intestino curto, doença celíaca, enterite por rotavírus.

Invasão da mucosa

Ocorre inflamação, reabsorção colônica reduzida e aumento da motilidade. As fezes se apresentam com sangue e leucócitos. Principais agentes: *Salmonella*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Campylobacter*.

Quadro clínico

A perda de água e eletrólitos poderá acarretar a maioria dos sinais e sintomas que surgem nas crianças com diarreia aguda.

A desidratação é a complicação mais comum da diarreia aguda e com aumento da gravidade quando associada a acidose ou choque hipovolêmico, decorrentes da desidratação grave.

Quando a diarreia é predominantemente secretora, o lúmen intestinal apresenta-se com altas concentrações de sódio e cloretos. Se a diarreia é predominantemente por mecanismo osmótico, a quantidade de eletrólitos encontrada no lúmen intestinal é menor. Nesses casos, a osmolaridade decorre, principalmente, da presença de substratos orgânicos, como hidratos de carbono não absorvidos. A maioria das diarreias, que causam excessiva perda de líquidos, resulta em concentração isotônica dos espaços corporais (isonatremia).

As crianças desnutridas e que apresentam diarreia crônica ou de repetição, têm tendência a apresentar hiponatremia.

Quando a desidratação é hipernatrêmica, que é mais rara, necessita de correção mais lenta e mais controlada.

Uma desidratação é chamada leve (forma mais encontrada no início das diarreias agudas), quando as perdas de água são inferiores a 40 a 50 mℓ/kg/corporal.

Até esse limite de perdas, os sinais objetivos de desidratação são escassos ou inaparentes. Não são visíveis a sequidão das mucosas, a diminuição das lágrimas e a sede é leve. Pode-se notar aumento da frequência cardíaca e palidez discreta da pele.

Se a perda de líquido corporal atinge 50 a l00 mℓ/kg/corporal, poderá surgir a chamada desidratação moderada.

Quando as perdas ultrapassam l00 mℓ/kg/corporal estamos diante de uma desidratação grave. A acidose costuma ser proporcional à desidratação.

Para se avaliar o grau de desidratação de uma criança, deve-se ficar atento aos seguintes pontos:

- Aspecto geral da criança que poderá estar bem ativa, irritada ou letárgica de acordo com o grau de desidratação
- Olhos: normais, um pouco deprimidos e com menos brilho, fundos e secos
- Lágrimas: poderão estar presentes e em quantidades normais, escassas e ausentes

- Mucosas orais: úmidas, secas e muito secas
- Sede: normal, muita sede ou recusa de ingerir água
- Pregueamento cutâneo: volta rapidamente à posição inicial, volta lentamente e retorna muito lentamente à posição inicial (> 2 s).

Quando em todos esses itens a opção inicial é a que está presente, a criança não tem desidratação. Quando surgem as segundas, a hidratação oral se impõe. Quando estão presentes as últimas opções, estamos diante de uma criança com desidratação importante que necessita ser reidratada imediatamente. Nesse último caso, deve-se estar pronto para, se preciso, usar hidratação venosa.

Diagnóstico da diarreia aguda e exames subsidiários

Nos casos de diarreia aguda deve-se investigar o tempo de duração do processo, a condição prévia da criança, contato com outras crianças com diarreia, uso de alimentos potencialmente contaminantes (verduras mal lavadas, mariscos, camarões, alimentos em conserva, alimentos preparados com gema de ovo cru) e se é oriunda de alguma creche ou pré-escola. Também deve ser inquerido se está recebendo algum tipo de medicação ou outros líquidos e se apresenta vômitos. Caso apresente vômitos, verificar a apresentação dos mesmos (nos problemas digestivos eles costumam ser antecedidos ou acompanhados por náuseas).

Quanto ao tipo de diarreia deve-se apurar a frequência, consistência, presença ou não de cólicas e tenesmo (costumam estar presentes nas diarreias por agentes invasivos) e dermatite anal (presente nas diarreias osmóticas por má digestão dos dissacarídios, principalmente lactose).

A inspeção da criança e seu exame físico são importantes para se quantificar o grau de desidratação, quando ela está presente. Pesar a criança e tentar obter o peso anterior para quantificar a perda. Embora 87% das crianças com diarreia aguda se curem apenas com suporte nutricional e terapêutica de reidratação oral (TRO), se autolimitando, sempre que possível deve-se tentar encontrar sua etiologia. Sabe-se que nos 13% de casos que não se autolimitam, em sua maioria são lactentes, que podem apresentar temperatura elevada e estado geral muito comprometido.

Diagnóstico etiológico

Na maioria das vezes a pesquisa é desnecessária, entretanto, quando se fizer necessária, seguem os exames abaixo.

Parasitológico de fezes para detectar amebíase aguda e giardíase, coprocultura com identificação bacteriana e pesquisa para identificação de outros agentes (p. ex., pesquisa para rotavírus).

Pesquisa de substâncias redutoras nas fezes (suspeita de diarreia osmótica por intolerância a lactose, pesquisa de sangue e polimorfos nucleares nas diarreias por mecanismo invasivo, apesar de estarem presentes também nas diarreias por rotavírus). Eletrólitos no sangue e gasometria arterial em casos de desidratação de moderada a grave.

Os exames complementares serão utilizados para melhor avaliação das reais condições da criança e possibilitar a organização de um correto tratamento.

Terapêutica

Tratamento da criança com diarreia aguda

Após verificar o grau de desidratação e a possibilidade de a criança aceitar a reidratação por via oral (VO), inicia-se a TRO.

Quando os sinais de desidratação não estão presentes, deve-se prevenir a desidratação, manter a alimentação e observar as perdas eventuais pelas fezes ou vômitos.

Quando os sinais de desidratação já se esboçam, caracterizando uma desidratação moderada, mas sem choque, deve-se:

- Corrigir a desidratação, se estiver presente, por meio de TRO
- Manter o aporte de líquidos durante o curso da diarreia

- Manter a alimentação o mais normal possível durante o tratamento e na fase de convalescença
- Tratar o agente causal, se necessário, sem aumentar os riscos para a criança.

Quando a criança apresenta desidratação grave com acidose, deve-se inicialmente usar a via venosa e depois a TRO.

No tratamento da criança com diarreia aguda e desidratação, deve-se distinguir duas fases do tratamento. Em uma primeira, repor as perdas preexistentes de água e eletrólitos. Em uma segunda fase, a reposição de perdas hidreletrolíticas eventuais para manutenção e realimentação.

Na primeira fase, se estivermos diante de uma criança com desidratação grave, acidose ou em choque, inicia-se com reposição venosa; se for uma desidratação leve ou moderada, já se inicia com soro oral durante 2 a 4 h e logo a seguir, dá-se início à alimentação. Nessa fase, pode-se usar também soluções com menor osmolaridade. A administração de soro deverá ser feita às colheradas ou em pequenas canecas, evitando a mamadeira. O uso de sonda nasogástrica só está indicado em condições muito especiais, pois poderão infundir uma quantidade acima da desejada.

O grau de desidratação da criança é que servirá para se programar a reposição. Se muito intensa, como abordado anteriormente, usar reposição venosa, pois caso contrário os resultados são satisfatórios com a VO. Quando necessária a via venosa, deve-se usá-la por 2 a 4 h, seguida de hidratação oral ou mista.

As crianças com desidratação leve são orientadas à reposição hidroletrolítica oral e voltam para suas residências. Nos casos de desidratação moderada, a hidratação oral terá início no posto e, depois de bem orientadas, as mães continuarão o tratamento no domicílio. Nos casos de desidratação grave, as crianças deverão ser internadas.

Em todos os casos, estão contraindicadas as bebidas carbonatadas, em virtude de sua alta osmolaridade e alto conteúdo em hidratos de carbono. O volume de soro oscila entre 50 e 100 mℓ/kg/corporal nas primeiras 4 a 6 h e depois ao gosto da criança.

Composição da solução de reidratação oral da Organização Mundial da Saúde (OMS):

- Sódio: 90 mEq/ℓ
- Potássio: 20 mEq/ℓ
- Cloretos: 80 mEq/ℓ
- Citrato: 10 mmol/ℓ
- Glicose: 111 mmol/ℓ
- Osmolaridade: 311 mOsm/ℓ.

Considerações gerais sobre a terapêutica

O emprego por longo tempo de fórmula infantil fermentada (com bifidobactéria) mostrou boa aceitação quanto ao paladar, mas quando foi comparada com a fórmula padrão não mostrou diferença quanto à incidência de episódios diarreicos, nem quanto à duração dos mesmos e nem quanto ao número de admissões hospitalares. Quanto à gravidade dos sintomas, aqueles que usaram a fórmula fermentada apresentaram menor gravidade. Por essa razão se concluiu que o uso da fórmula fermentada podia reduzir a gravidade dos casos.[26]

Nas últimas décadas, o uso da terapia de reidratação oral (TRO) mudou radicalmente o resultado do tratamento da diarreia aguda infecciosa, baixando dramaticamente sua mortalidade. Nos países em desenvolvimento, ela tem sido usada com alta frequência, mas nos países desenvolvidos, seu uso ainda pode ser considerado modesto.[27] O uso da hidratação oral com sódio na concentração de 90 mEq/ℓ em desnutridos com diarreia, se mostrou tão eficiente quanto em crianças bem nutridas.[28]

Estudos demonstraram que as crianças com diarreia aguda apresentaram baixa resposta imune, parecendo que nestes casos tal fato seja um fator importante para a sua persistência.[29] Apesar de comprovado que a terapia de reidratação oral é a primeira escolha no tratamento das diarreias agudas, mesmo assim em várias partes do mundo menos de um terço dos pediatras a seguem corretamente.[30]

Trabalhos têm mostrado que Smectite® aumenta as funções da barreira intestinal, aumentando sua defesa contra a agressão infecciosa durante a diarreia aguda infecciosa moderada e grave. Os estudos mostram uma redução significativa da duração da diarreia. Quanto aos vômitos e a febre, não sofreram alteração, em comparação com as

crianças que não usaram Smectite. Concluiu-se que o uso do Smectite reduz a duração da diarreia e previne contra o curso prolongado da mesma, reduzindo, portanto o tempo de seu tratamento.[31]

Apesar das informações apropriadas, divulgadas por revistas, congressos e cursos, orientando o manejo dos casos de diarreia aguda nas crianças, inúmeras medidas não científicas e pouco racionais, continuam sendo usadas na condução do tratamento. Uma delas é o uso dos antidiarreicos com o risco inerente de complicar mais o caso que minorá-lo.[32]

O acréscimo de bacilos acidófilos ao líquido preparado da TRO, reduziu significativamente a duração da diarreia, quando comparado com o grupo que recebeu acréscimo de placebo.[33] O uso de lactobacilos tem se mostrado efetivo no tratamento de diarreias com duração acima de 24 h.

É bastante discutível o uso de suplementação de vitamina A para crianças com diarreia aguda, mesmo naquelas desnutridas.[34]

O sucesso no manejo da diarreia aguda depende da correção da desidratação e das perdas eletrolíticas, seguidas pela manutenção da hidratação e da nutrição. Os pontos básicos dessa terapia foram definidos pela European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Englobam jejum com TRO por 3 a 4 h com solução oral hipotônica, rápida realimentação com a dieta o mais normal possível, logo que a reidratação se complete, manutenção das mamadas ao seio durante todo o tempo e sem uso de medicações desnecessárias.[35]

Outro estudo mostrou que a adição de lactoferrina recombinante humana na reidratação oral apresentou efeitos benéficos no tratamento de crianças com diarreia aguda. Esse emprego da lactoferrina, por enquanto, está restrito aos trabalhos de pesquisa.[36]

Indicação dos probióticos

O uso de probióticos tem mostrado diminuição do risco da diarreia prolongar-se por mais de 3 dias; a duração da diarreia é reduzida quando comparada a placebo, mas sua eficácia na prevenção da diarreia ainda não foi comprovada.

É feita uma abordagem separada do uso de probióticos em virtude da elevada frequência com que são utilizados na prática clínica pediátrica.

Inúmeros são os trabalhos publicados sobre o assunto e com alguns resultados contraditórios.

Um grande número de estudos tem demonstrado a eficácia dos probióticos no tratamento e na prevenção das diarreias. Estudos bem controlados mostram que probióticos, como *Lactobacillus rhamnosus* GG, L. *reuteri*, *L. Casei Shirota*, *Bifidobacterium lactis*, Bb12, podem ser satisfatoriamente usados no manejo nutricional de crianças com diarreia infecciosa. O efeito demonstrado com a terapia com probióticos é na redução do tempo, principalmente, quando a infecção é por rotavírus, e normalização da permeabilidade intestinal após infecção pelo rotavírus, com aumento da ação da mucina e de imunoglobulina A (IgA) secretora contra rotavírus. O *Saccharomyces boulardii* mostrou-se eficaz na diminuição do tempo de diarreia persistente em estudo realizado em crianças portadoras de diarreia aguda, das quais 41,5% eram portadoras de rotavírus, mas em 48,5%, a etiologia foi desconhecida.[37]

Esse efeito não tem se mostrado satisfatório nas diarreias bacterianas, a não ser quando associado ao soro para hidratação.[38]

Uso de medicamentos

Não é recomendável o uso de antiespasmódicos, antissecretores, adsorventes nem de outros medicamentos chamados de antidiarreicos. Os antimicrobianos têm indicações muito precisas e pontuais como nas diarreias agudas com presença de sangue. Em alguns casos de amebíase e de giardíase medicamentos poderão ser utilizados. Tendo em vista que a grande maioria das diarreias agudas na criança são autolimitadas (produzidas por rotavírus, algumas cepas de *E. coli*, *Campylobacter jejuni* e outros), não se justifica o uso de antibióticos ou quimioterápicos.[39]

Os antimicrobianos usados em casos específicos de diarreia aguda são:

- Shigella: antibióticos de amplo espectro: ácido nalidíxico, sulfametoxazol etc.

- *E. coli* enterotoxigênica: furazolidona, sulfato de colistina, gentamicina
- Amebíase intestinal aguda: metronidazol
- Giardíase: metronidazol, secnidazol
- *Campylobacter jejuni*: eritromicina.

Tratamento em situações especiais

Apenas em torno de 10% das crianças com diarreia aguda apresentam desidratação grave, acidose, íleo paralítico, convulsões, coma e choque. Nessas eventualidades, deve-se usar a hidratação venosa. Após a fase aguda, deve-se manter a via venosa quando a perda pelas fezes é superior a 10 mℓ/kg/h ou os vômitos se mantêm em grandes volumes. Quanto mais rápido for iniciado o tratamento VO, mais rápida será a recuperação.

Essas desidratações são classificadas de acordo com os teores de sódio no soro:

- Hiponatrêmica: quando o sódio está abaixo de 130 mEq/ℓ
- Isonatrêmica: quando o sódio, oscila entre 130 e 150 mEq/ℓ
- Hipernatrêmica: quando o sódio esta acima de 150 mEq/ℓ.

Toda criança quando em tratamento deverá ser reavaliada a cada 2 h.

Diarreia e nutrição

A diarreia aguda provoca vários efeitos sobre a nutrição da criança. Perda de água e eletrólitos pelas fezes, presença de vômitos dificultando a manutenção da alimentação, a má absorção associada às alterações da mucosa intestinal. O hipercatabolismo, a anorexia que frequentemente acompanha esses casos, a suspensão errônea da alimentação que muitos profissionais da área da saúde ainda preconizam, a diluição desnecessária dos alimentos fornecidos, medo de usar óleos e gordura na alimentação durante a diarreia, podem agravar o quadro. Para combater esses efeitos nefastos da diarreia, a alimentação deve ser mantida o mais próximo do normal possível e o seio não deve ser suspenso. Essas duas medidas têm mostrado que a criança nessas condições de oferta livre da alimentação tem uma cura mais rápida. Salvo em condições muito especiais serão usadas fórmulas sem dissacarídios durante a diarreia aguda. O leite poderá ser ofertado normalmente, a não ser que o seu uso aumente a distensão abdominal, os gases e a dermatite anal, em função de diarreia osmótica e ácida, por intolerância parcial à lactose, que algumas crianças podem apresentar. Um estudo recente mostrou que a suplementação de zinco em pacientes hospitalizados com quadro de diarreia aguda foi capaz de reduzir a perda fecal e o tempo médio de duração do episódio, o que confirma o efeito benéfico do zinco mostrado em estudos anteriores.[40]

Prevenção

A diarreia infecciosa aguda é uma das maiores causas de óbito e de internação em crianças nos países em desenvolvimento. As baixas condições de higiene, a falta de saneamento básico, de água convenientemente tratada, de esgoto sanitário corretamente eliminado, de refrigeração para vários produtos perecíveis e de refrigeração nos lares favorece a contaminação dos alimentos. O lixo não cuidado e não recolhido corretamente favorece o acúmulo de insetos transmissores de vários tipos de contaminação. A promiscuidade entre homens e animais facilita também o aparecimento de salmoneloses e shigelloses.

Um grupo de medidas deve ser posto em prática na prevenção da diarreia nas crianças:

- Prolongar o aleitamento materno acima do sexto mês. Com isso, será fornecido um alimento balanceado, isento de contaminações e dotado de IgA secretora para defender a mucosa intestinal. O aleitamento evitará a necessidade do preparo de mamadeiras ao estabelecer a alimentação artificial, uma das principais fontes de contaminação da criança
- Ferver a água usada, quando não houver acesso à água de boa qualidade
- Ferver o leite (manter em ebulição por 3 min) antes de ministrá-lo às crianças. Se não puder ser mantido em geladeira, deverá ser mantido em vasilhame fechado e novamente fervido a cada 8 h
- Manter os alimentos usados pelas crianças ao abrigo de moscas e outros contaminantes

- Lavar os alimentos com água de boa qualidade, principalmente aqueles alimentos servidos crus
- Tratar cuidadosamente os dejetos intestinais por meio de fossas higiênicas, bem construídas, quando não se dispuser de esgotamento sanitário
- Ao trocar as fraldas colocá-las em sacos plásticos antes de jogá-las no lixo, alertando ao cuidador para a lavagem de suas mãos a seguir
- No verão, evitar o uso de alimentos que se decomponham com facilidade
- Fornecer bastante líquidos para as crianças
- Lavar as mãos das crianças e dos adultos que lidam com elas. As mãos são os principais vetores de contaminação.

Capítulo 359

Osteomielite

Alberto Abussamra Moreira Mendes, Marcelo Pires Prado e Maura Salaroli de Oliveira

Introdução

Define-se osteomielite como um processo infeccioso agudo ou crônico do tecido ósseo, causado mais frequentemente por bactérias piogênicas. Estas infecções ósseas podem ser classificadas de diversas maneiras, de acordo com patogenia, apresentação histológica e tempo de evolução.

A classificação de Waldvogel[1,2] a mais utilizada, é baseada na via pela qual o microrganismo atinge o osso. Nessa classificação, as osteo-mielites são categorizadas em hematogênicas ou secundárias a um foco contíguo de infecção, sendo subdivididas em pacientes com ou sem insuficiência vascular.

As osteomielites hematogênicas e as por contiguidade podem ser agudas ou crônicas. A doença aguda se apresenta como uma infecção supurativa acompanhada de edema, congestão vascular e trombose de pequenos vasos. Clinicamente, a osteomielite aguda pode evoluir para uma doença crônica. Os achados típicos da osteomielite crônica são o encontro de focos de osso morto e infectado ou de tecido desvitalizado.

Uma outra classificação foi proposta por Cierny e Mader.[3] Essa se baseia em aspectos anatômicos da doença, fatores referentes ao hospedeiro, ao tratamento e fatores prognósticos. A classificação de Gledhill, modificada por Roberts, descreve o aspecto radiográfico, a localização das lesões e a reação do osso circunjacente. Utilizaremos neste capítulo a classificação de Waldvogel.

Osteomielite hematogênica aguda

Fisiopatologia

A osteomileite hematogênica aguda ocorre principalmente em crianças e adolescentes, é causada por bactérias piogênicas e, geralmente, é secundária a infecções a distância (como piodermites, otites, amigdalites etc.). Os locais mais comumente acometidos são as metáfises de ossos longos, em especial o úmero proximal, o fêmur distal e a tíbia proximal. Acredita-se que a anatomia da vascularização óssea explique essa localização. As artérias metafisárias drenam em um sistema de sinusoides de fluxo vagaroso e turbulento. Essa área fica suscetível à inoculação de bactérias provenientes da corrente sanguínea.

A infecção aguda inicialmente caracteriza-se por infiltração de leucócitos, aumento da pressão intraóssea, diminuição do pH e da tensão de oxigênio. Esses eventos prejudicam a circulação da medular, permitindo que a infecção se espalhe. A infecção pode se difundir pelos canais de Havers e Volkman rumo à cortical, resultando na formação de abscesso subperiosteal. A trombose vascular da medular e a destruição da vascularização periosteal geram áreas de osso necrótico conhecidas como “sequestros”, que já fazem parte da fase crônica da infecção.

Em neonatos, a infecção medular pode progredir rapidamente para a epífise e articulação por meio de capilares que atravessam a placa de crescimento. Os vasos que atravessam a placa de crescimento começam a desaparecer ao redor dos 8 meses de idade e por volta dos 18 meses a circulação metafisária e a epifisária estão completamente separadas e distintas. Assim, em crianças com mais de 18 meses, como a placa de crescimento é avascular, a infecção fica confinada a metáfise e diáfise. A articulação é poupada, exceto quando a metáfise é intracapsular, como nas metáfises proximais de rádio, úmero e fêmur (Figura 359.1).

Quando ocorre em adultos, a infecção geralmente inicia-se na diáfise e pode se espalhar por toda a medular. Pode ocorrer extensão para articulações. Como o periósteo é firmemente aderido ao osso, o acometimento da

cortical geralmente leva ao abscesso de partes moles.

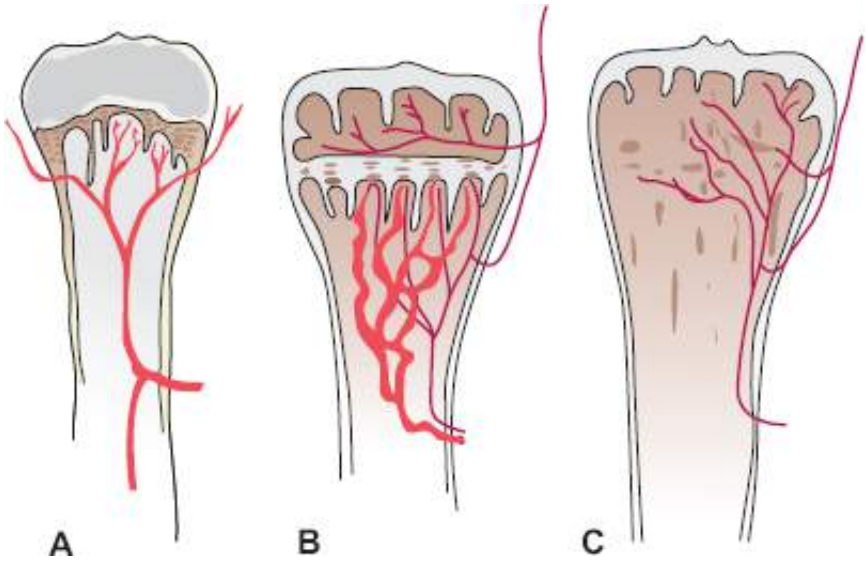

Figura 359.1 Esquemas de irrigação óssea. **A.** Irrigação do recém-nascido. **B.** Irrigação da criança. **C.** Irrigação do adulto.

Os agentes etiológicos causadores de osteomielite diferem com a idade. Em neonatos (até 4 meses), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* são os mais frequentemente isolados; em crianças maiores de 1 ano, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Haemophilus influenzae* são os patógenos mais encontrados. A incidência de *Haemophilus influenzae* diminui após os 4 anos de idade. Em adultos, o *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais isolada. Bactérias Gram-negativas são encontradas em idosos. *Pseudomonas aeruginosa* pode ser encontrada em pacientes usuários de drogas intravenosas e *Salmonella* sp. pode ser isolada em pacientes com anemia falciforme.

Vale ressaltar que, em qualquer faixa etária, o microrganismo mais frequentemente isolado é o *Staphylococcus aureus*.

Quadro clínico

A apresentação clínica da osteomielite também difere com a idade. Inicialmente, as crianças apresentam sintomas inespecíficos, como febre e irritabilidade. Mais tarde ocorre dor a palpação na região metafisária por causa do aumento da pressão intraóssea. A dor piora com a movimentação, causando claudicação ou "pseudoparalisia" do membro acometido. Em geral, não há sinais inflamatórios visíveis na fase inicial. Com a progressão do quadro, o abscesso provoca ruptura do periósteo, com consequente diminuição da pressão da região metafisária e melhora da dor. A osteomielite hematogênica geralmente acomete apenas um osso, sendo que os mais frequentemente acometidos são os longos, como tíbia, fêmur e úmero.

Os fatores de risco para desenvolvimento de osteomielite em crianças são: anemia falciforme, imunodeficiência (como doença granulomatosa crônica) ou trauma.

A osteomielite é rara em neonatos. Quando ocorre, é em geral nos prematuros, recém-nascidos com infecções de pele ou nascidos de partos complicados. Caracteriza-se por sinais e sintomas discretos. Febre ocorre em menos da metade dos casos. Pode haver edema local e diminuição da movimentação do membro acometido. As articulações contíguas geralmente são envolvidas. Nessa população, a apresentação clínica também varia de acordo com o patógeno: quando a infecção é causada por *S. aureus*, é mais frequentemente associada a sintomas sistêmicos e muitos ossos podem ser acometidos. Já as infecções causadas por estreptococos do grupo B em geral afetam um único osso e em pacientes sem evidência de infecção prévia.

Adultos geralmente apresentam sintomas sistêmicos vagos de 1 a 3 meses de duração. Com frequência não há sintomas locais no osso acometido e alterações em partes moles podem ser até mais proeminentes que o próprio envolvimento ósseo. A coluna vertebral é o local mais acometido em adultos e, devido à progressão insidiosa e aos sintomas vagos, o diagnóstico pode ser demorado. O envolvimento de múltiplos ossos pode ocorrer nos usuários de drogas intravenosas. Contudo, apresentações agudas exuberantes, com febre, calafrios e sinais inflamatórios no local do osso acometido podem ser vistas.

Exames laboratoriais

O hemograma pode revelar leucocitose com desvio à esquerda e a velocidade de hemossedimentação (VHS) a proteína C reativa são aumentadas. A proteína C reativa é o parâmetro mais sensível na avaliação da atividade da osteomielite e eleva-se poucas horas após a instalação da infecção.

Exames de imagem

Nos primeiros 10 dias da infecção, as alterações radiográficas limitam-se às partes moles adjacentes. A radiografia simples pode evidenciar áreas irregulares de rarefação óssea, necrose e destruição trabecular. O levantamento periosteal determina a formação de camadas de osso lamelar por aposição ("casca de cebola"). Esses achados costumam estar presentes apenas a partir décimo dia do início da doença.

A tomografia computadorizada é útil na demonstração de áreas de periostite e destruição da cortical óssea ou para revelar a presença de sequestro ósseo, já na fase crônica. A ressonância nuclear magnética é um exame de grande utilidade, pois detecta precocemente as alterações na medular óssea e nas partes moles adjacentes, sendo mais específica que a cintigrafia com radioisótopos. A injeção de contraste paramagnético (gadolínio) pode distinguir se as alterações de sinal em Tl ou T2 são um abscesso ou apenas um edema inflamatório local. Ela é bastante útil na detecção de envolvimento articular (artrite séptica) e na osteomielite da coluna vertebral e dos ossos do pé.

A ultrassonografia pode revelar precocemente o edema de partes moles, o descolamento periosteal ou um abscesso subperiosteal.

O mapeamento ósseo com o radioisótopo tecnécio 99m pode auxiliar o diagnóstico nas primeiras 24 h, porém, sem especificidade garantida, pois a hipercaptação reflete somente o aumento de fluxo sanguíneo local e da atividade osteogênica, o que pode se confundir com tumores ou lesões traumáticas. É bastante útil para demonstrar osteomielite multifocal e pode auxiliar no diagnóstico na fase inicial da doença.

O gálio citrato é outro radiofármaco utilizado para avaliar a osteomielite. Ele se acumula em áreas de concentração de leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e tumores malignos, mas também não distingue inflamação de infecção.

Exames microbiológicos

O isolamento do agente etiológico obtido de osso, coleção periosteal ou sangue confirma o diagnóstico de osteomielite em paciente com suspeita clínico-radiológica dessa patologia e é de fundamental importância para orientar a terapêutica. A hemocultura é um exame de grande valia, porém é positiva somente em 40 a 50% dos casos.

Tratamento

O tratamento da osteomielite hematogênica aguda consiste na administração de antibióticos, repouso do membro e intervenções cirúrgicas.

O paciente deve ser internado e o tratamento antimicrobiano intravenoso deve ser iniciado imediatamente. A escolha do antimicrobiano é inicialmente empírica, baseada nos microrganismos mais frequentemente envolvidos por faixa etária, como citado anteriormente. Com a identificação do patógeno, o antibiótico adequado deve ser reavaliado com base nos padrões de sensibilidade. O paciente deve receber antibioticoterapia parenteral por, no mínimo, 2 semanas. Após esse período, pode ser realizada a troca para antibióticos via oral (VO) por 4 semanas para completar o tratamento. É prudente garantir aderência ao tratamento e seguimento médico rigoroso. A osteomielite hematogênica em adultos costuma ser mais refratária ao tratamento clínico.

O tratamento cirúrgico é necessário para realização de abertura de janela ou perfurações ósseas, além de lavagem exaustiva com soro fisiológico. Antes da lavagem, deve-se coletar secreção e fragmento ósseo para cultura e anatomopatológico.

Complicações

As complicações articulares consistem em luxações ou subluxações, condrólise, lesões da placa epifisária e destruição da epífise óssea, e ocorrem nos ossos com metáfises intra-articulares (de úmero proximal, rádio proximal e fêmur proximal). Outra complicação frequente é a cronificação da doença, nos casos não diagnosticados ou não tratados precocemente.

Osteomielite por contiguidade sem insuficiência vascular

Nessa apresentação clínica, os microrganismos são inoculados no osso após trauma, cirurgia ou por infecção de partes moles adjacentes. Os fatores predisponentes incluem redução cruenta, fixação interna de fraturas, fraturas expostas, próteses e infecções crônicas de partes moles.

Em contraste com a osteomielite hematogênica, múltiplos patógenos costumam ser isolados, mas o *Staphylococcus aureus* continua sendo o microrganismo mais prevalente.

O paciente apresenta febre baixa, dor local e drenagem de secreção purulenta. Há necrose óssea acompanhada de danos nas partes moles. A infecção geralmente ocorre 1 mês após a inoculação do microrganismo.

Osteomielite por contiguidade com insuficiência vascular

A maioria dos pacientes com osteomielite por contiguidade com insuficiência vascular é diabética e os pequenos ossos dos pés são os mais acometidos. Os fatores de risco são a isquemia local secundária, a vasculopatia e a neuropatia diabética.

A infecção é geralmente polimicrobiana e os microrganismos mais isolados são *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulase negativo, espécies de *Streptococcus* e *Enterococcus*, bacilos Gram-negativos e anaeróbios.

A doença é insidiosa e é comum iniciar-se após um trauma de pequena importância. Febre e outros sinais sistêmicos são raros. O diagnóstico é difícil e deve sempre ser exaustivamente procurado em pacientes diabéticos com úlceras de difícil manejo ou com exposição óssea. A radiografia simples mostra alterações tardiamente e a ressonância nuclear magnética é importante para estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico pode ser ainda mais difícil quando há osteoartropatia relacionada com o diabetes (pé de Charcot), pois as alterações radiológicas podem ser confundidas com imagem de osteomielite.

Osteomielite crônica

Tanto as osteomielites hematogênicas como as por contiguidade podem evoluir para osteomielite crônica, que se caracteriza pela formação do sequestro ósseo. Essa forma clínica caracteriza-se por dor crônica, drenagem persistente e fístulas (Figura 359.2), com períodos de reagudização e remissão inflamatória. A velocidade de hemossedimentação é geralmente elevada, refletindo inflamação crônica, mas o leucograma costuma ser normal. A doença é lentamente progressiva.

A osteomielite crônica requer tratamento cirúrgico. Os princípios para o tratamento cirúrgico incluem: drenagem adequada, desbridamento de todo tecido necrótico, obliteração de espaço morto, estabilização óssea, cobertura adequada com tecidos moles e restauração de fluxo sanguíneo.

O desbridamento cirúrgico é o procedimento mais realizado e podem ser necessárias múltiplas intervenções. O desbridamento deve ser direto, atraumático e executado planejando uma reconstrução posterior. Todo tecido morto ou desvitalizado deve ser retirado. Esse desbridamento adequado pode gerar defeitos ósseos, denominados de espaços mortos. O manuseio apropriado do espaço morto também é bastante importante no tratamento da osteomielite.

Figura 359.2 Fístula em paciente com diagnóstico de osteomielite crônica.

A cobertura do osso com tecidos moles é mandatória. Grande parte das feridas pode ser fechada por primeira intenção. No entanto, quando há carência de tecidos moles, pode ser necessária a realização de enxertos ou retalhos cutâneos, fasciocutâneos ou miofasciocutâneos.

O paciente é tradicionalmente tratado por 4 a 6 semanas de antibioticoterapia parenteral, seguida de antibioticoterapia oral, completando 6 meses de tratamento.

A oxigenoterapia hiperbárica pode ser útil no tratamento adjuvante da osteomielite crônica, como mostram os resultados de alguns ensaios clínicos não controlados.

Osteomielite causada por micobactéria

E causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Mais comum nas crianças, a infecção ocorre por via hematogênica, com foco pulmonar primário. O foco ósseo se expande por rompimento periosteal, eliminando material caseoso necrótico que invade partes moles ou articulações adjacentes, formando o denominado abscesso frio, que se caracteriza por ausência de calor e rubor local. Quando o bacilo invade a articulação, por meio de um processo lento e destrutivo, ocorre a destruição da cartilagem articular e do osso subcondral, após o estágio de sinovite grave.

O local mais frequentemente acometido é a da coluna vertebral ("mal de Pott"), principalmente em vértebras torácicas, causando dor intensa e rigidez em hiperextensão da coluna. O abscesso frio da coluna pode drenar através do músculo psoas, manifestando quadro clínico no quadril ipsilateral.

A radiografia simples da coluna acometida mostra pinçamento dos espaços discais com destruição óssea e, tardiamente, encunhamento das vértebras torácicas. Nas pioartrites por tuberculose, a radiografia mostra osteoporose periarticular.

Cintigrafia óssea, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética são úteis para o diagnóstico mais precoce da infecção, porém o diagnóstico de certeza é a demonstração de granuloma com necrose caseosa em exame anatomopatológico do osso ou da sinóvia acometida. As micobactérias são de crescimento lento, assim a cultura pode demorar 2 meses. O teste tuberculínico geralmente é positivo, porém não faz diagnóstico de doença ativa. A VHS e a proteína C reativa mostram discreta elevação e o hemograma pode revelar anemia.

O tratamento de escolha é com rifampicina, isoniazida, pirazinamida etambutol por 6 meses. O tratamento cirúrgico se impõe nas drenagens de abscessos frios, sinovectomias e na limpeza para remoção de tecido granulomatoso e osso necrótico. Nos casos de diagnóstico tardio, a destruição articular é irreversível, o que pode resultar em cirurgias de artrodese nos casos de dor sem solução.

Osteomielite causada por fungos

São infecções raras; as mais frequentes são causadas por paracoccidioidomicose, criptococose, candidíase e esporotricose. A apresentação clínica mais comum é abscesso frio e lesões osteolíticas. O tratamento envolve

procedimentos cirúrgicos e uso de antifúngicos.

Capítulo 360

Paracoccidioidomicose

Gil Benard

Definição

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose profunda causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Os primeiros dois casos foram descritos por Adolfo Lutz, em 1908. Representa a micose profunda mais importante da América Latina, afetando principalmente adultos do sexo masculino em idade produtiva, com procedência remota ou recente da zona rural, implicando dessa forma em importante impacto socioeconômico.

Etiologia

Paracoccidioides brasiliensis é um fungo filamentoso à temperatura ambiente, assumindo a forma de levedura a 35°C *in vitro* ou no hospedeiro humano. Em sua forma parasitária se apresenta como célula esférica ou ovalada (5 a 40 mm), com parede dupla, múltiplos brotamentos, conferindo o aspecto de "roda de leme". Ocasionalmente, se apresenta em forma de pequenas células (3 a 5 mm), brotamento único, sendo difícil distingui-lo de outros fungos patogênicos. A 25°C, suas colônias são compactas, brancas, algodonosas. Microscopicamente, os filamentos são septados, hialinos, com clamidoconídios e artroconídios. As colônias de leveduras são de cor creme, rugosas e cerebriformes. A parede do fungo é constituída por quitina e alfal,3-glucana, na sua fase leveduriforme, ou betal,3-glucana na sua fase filamentosa. Várias sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) de *P. brasiliensis* vêm sendo propostas para a identificação diagnóstica. Os estudos moleculares (como DNA polimórfico amplificado ao acaso [RAPD, *random amplified polymorphic DNA*]) das cepas têm indicado que o polimorfismo possivelmente se correlaciona com áreas geográficas e também com o grau de virulência. Atualmente, estudos filogenéticos dividem o gênero *Paracoccidioides* em duas espécies, assim nomeadas: *Paracoccidioides brasiliensis* (com três espécies filogenéticas, S1, PS2 and PS3) e *P. lutzii* (com apenas 1 isolado representativo bem estudado, Pb01). Eventos de recombinação entre as 3 espécies filogenéticas de *P. brasiliensis* S1, PS2 e *P. lutzii* foram detectados enquanto a espécie PS3 de *P. brasiliensis* foi considerada clonal até o momento. Quatro ou cinco cromossomos de pesos moleculares variáveis têm sido observados em *P. brasiliensis*; o tamanho de seu DNA está estimado em 45,7 a 60,9 Mbp.

Epidemiologia

A PCM é adquirida em geral por via inalatória: propágulos infecciosos de até 5|xm de diâmetro alcançariam brônquios terminais e alvéolos. Não há descrição de transmissão inter-humana ou de surtos epidêmicos; incidência familiar e rara.

Seu *habitat* não está bem determinado, havendo poucos relatos de seu isolamento do solo. Recentemente foi isolado de tatus (*Dasypus novemcinctus*). Dificilmente se consegue delimitar as áreas em que a infecção ocorreu, entretanto, a presença de crianças com a forma aguda/subaguda dentro de uma região circunscrita a caracterizaria como área endêmica. A incidência anual foi estimada em um a três casos por 100.000 habitantes nas áreas altamente endêmicas, com taxa anual de mortalidade de 1,45/1.000.000 de habitantes; o fato de não ser doença de notificação obrigatória dificulta a obtenção de dados mais precisos. Testes de hipersensibilidade cutânea tardia e/ou provas sorológicas atestam que animais domésticos são expostos ao fungo, especialmente cães.

A micose ocorre mais frequentemente em indivíduos entre 40 e 60 anos, sendo o sexo masculino mais afetado (14:1). A menor incidência no sexo feminino se deve à presença de um receptor de estrógenos nas formas

infectantes do parasita, inibindo sua transformação em levedura, a forma parasitária. Em favor dessa hipótese, está a observação de que a forma aguda/subaguda da doença afeta igualmente ambos os sexos, antes da puberdade. Em áreas endêmicas, as reações intradérmicas são geralmente positivas em indivíduos com menos de 20 anos, de ambos os sexos, alcançando seu pico entre 15 e 19 anos de idade. Cerca de metade dos casos em adultos ocorre em indivíduos com atividade profissional ligada a manuseio do solo, como atividades agrícolas e de construção. Alcoolismo e desnutrição são fatores frequentemente associados à PMC, especialmente em sua forma crônica. Não há evidências consistentes de suscetibilidade racial; alguns estudos sugerem certa relação entre o sistema do antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen)* e suscetibilidade à doença ou forma clínica.

A PCM está limitada a América Latina e o maior número de casos provém do Brasil, seguido de Colômbia e Venezuela. Os casos são ocasionalmente diagnosticados fora da América latina, correspondendo, sem exceção, a pacientes que anteriormente visitaram ou viveram por algum tempo em áreas endêmicas. Nas áreas endêmicas, de 10 a 50% dos indivíduos são reatores à paracoccidioidina. Entretanto, o uso de um antígeno imunodominante e específico de *P. brasiliensis*, uma glicoproteína de 43 KDa secretadapelo fungo (gp43), reduziu significativamente a porcentagem de intradermorreações falsamente positivas em áreas em que *Histoplasma capsulatum* é endêmico.

Diagnóstico laboratorial

Exame direto

O diagnóstico da PCM é feito inicialmente pelo exame direto da amostra clínica, como escarro, exsudatos, secreções, raspados de lesões ulceradas, lavado brônquico, biopsias etc. Adiciona-se ao material fresco uma gota de solução fisiológica ou hidróxido de potássio (KOH) a 10%. Escarro pode ser homogeneizado com N-acetilcisteína e centrifugado, para aumentar a sensibilidade do método. O fungo pode ser observado nos preparados histopatológicos com coloração de hematoxilina e eosina, ácido periódico de Schiff (PAS, *Periodic acid-Schiff*) ou Gomori-Grocot. Em algumas amostras, encontram-se abundantes células fúngicas, de parede birrefringentes e múltiplos brotamentos, aspectos patognomônicos de *P. brasiliensis*, enquanto outras amostras são pauciparasitárias, com células fúngicas pequenas, brotamento único, e/ou isoladas, podendo ser confundidas com *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* com cápsula fina, *H. capsulatum*, com os endosporos e esférulas vazias de *Coccidioides immitis*, ou ainda com *Pneumocystis jiroveci*. Nesses casos, outros métodos como cultura, sorologia, métodos moleculares (reação em cadeia de polimerase [PCR, *polymerase chain reaction*]) e/ou imunoistoquímicos são necessários para confirmar o diagnóstico.

Cultura

Recomenda-se o cultivo das amostras em ágar-Sabouraud-cloranfenicol-ciclo-hexamida; ágar com extrato de levedura e antibióticos eciclo-hexamida; ou ágar-tripticase de soja, suplementado com extrato aquoso do fungo e soro de cavalo, à temperatura ambiente, por até 4 semanas; as colônias filamentosas não são características. Para se estabelecer a classificação definitiva do fungo, realizam-se subcultivos, incubando as amostras por 14 dias a 35 a 37°C em ágar-sangue-cérebro-coração ou ágar-Fava Netto para a conversão da fase micelar à fase leveduriforme.

Sorologia

As provas sorológicas são úteis para o diagnóstico e seguimento de pacientes em tratamento. Os pacientes com PCM produzem altos níveis de anticorpos anti-P. *brasiliensis*, correlacionando-se em geral com a gravidade da doença. A imunodifusão em ágar-gel e a contraimunoeletroforese (CIE) são rotineiramente empregadas. Mais recentemente, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) e *Western blot* foram padronizados. Antígenos purificados e, mais recentemente, recombinantes, podem melhorar a eficácia dessas provas; atualmente a glicoproteína de 43 kDa é a fração mais utilizada. A imunodifusão e a CIE, que utilizam antígenos brutos derivados da fase leveduriforme, detectam respectivamente 90 a 93% dos casos ativos. A maioria dos laboratórios recomenda o uso de pelo menos duas provas diferentes. Os pacientes com doença inicial localizada podem apresentar resultados negativos. O valor das provas sorológicas no seguimento de pacientes em tratamento foi confirmado em vários centros. Os títulos tendem a cair com a melhora clínica. Em geral, a sorologia é realizada a cada 3 meses, associada aos exames clínico-laboratorial, micológico e radiológico, auxiliando na

avaliação da duração do tratamento. Resultados negativos em duas provas sorológicas diferentes são um critério adicional na difícil decisão de suspender o tratamento antifúngico; em média, são verificados 2 anos após o fim do tratamento, dependendo da forma clínica. O aumento dos títulos de anticorpos significa recaída. Entretanto, um número significativo de pacientes mantém títulos baixos persistentes, conhecidos como "cicatriz sorológica". Esse problema poderá ser solucionado com a padronização de metodologias de detecção de antigenemia, ainda não padronizadas na rotina clínica. Estas serão de grande utilidade também em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), com deficiência na produção de anticorpos.

Patogênese e anatomia patológica

P. brasiliensis tem capacidade de aderir e invadir células humanas *in vivo* e *in vitro* e para tanto expressa em sua superfície ligantes, que podem atuar como moléculas de adesão. A glicoproteína de 43 kDA é uma dessas adesinas, com capacidade de se ligar à laminina. Outros componentes da matriz extracelular, como fibronectina e colágeno, estão também relacionados com a capacidade desse microrganismo ligar-se a moléculas do hospedeiro. Após a adesão, esse microrganismo pode ser internalizado, alterando o seu citoesqueleto, levando ao rearranjo de microtúbulos e microfilamentos, e induzindo apoptose das células parasitadas. Estabelecida a infecção, o hospedeiro passa a desenvolver uma resposta imunológica contra o fungo, cujos mecanismos, se eficientes, resultam em paracoccidioidomicose-infecção, ou seja, infecção subclínica, e se ineficientes, podem resultar no desenvolvimento de doença resultante da disseminação linfo-hematogênica do fungo, em um período curto após a infecção inicial (forma aguda/subaguda da doença) ou pela reativação de focos quiescentes (forma crônica) (Figura 360.1). Nos pacientes (paracoccidioidomicose-doença) são descritas importantes alterações das respostas imunes celular e humoral. Observa-se ativação policlonal dos linfócitos B, levando à hipergama-globulinemia, assim como exacerbação da resposta anticórpica específica, especialmente contra a gp43. Apesar de evidências de um papel protetor de anticorpos específicos, variável de acordo com a subclasse destes, em modelos animais da PCM, este papel não foi ainda demonstrado em humanos; em geral doença mais disseminada se associa a maiores títulos dos anticorpos. Paralelamente, observa-se depressão da imunidade celular, caracterizada por diminuição da resposta proliferativa de linfócitos a antígenos fúngicos e testes de hipersensibilidade cutânea tardia negativos. Esse desequilíbrio imunológico parece ser secundário a um padrão de citocinas, produzido em resposta aos antígenos do fungo, também bastante alterado. Observa-se déficit de produção de várias das citocinas relacionadas com o padrão de resposta imune tipo Th-1, como interferona-gama (IFN-γama), e interleucinas (IL) 2 e 12, importantes na ativação de macrófagos e na formação de granulomas compactos, capazes de conter o fungo. Ao contrário, observa-se elevação da produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, que inibe atividade macrofágica e a formação de granulomas compactos, e, caracteristicamente em pacientes com a forma aguda/subaguda, de citocinas do tipo Th-2, como IL-4 e IL-5, que levam à eosinofilia e a altos níveis de anticorpos específicos anti-P. *brasiliensis*, em particular imunoglobulinas (Ig) E e G4. Estudos *in situ* revelam a participação de fator de crescimento transformador beta (TGF-beta, *transforming growth factor beta*), uma citocina com potente atividade anti-inflamatória, nas lesões de pacientes. A gp43 parece ser um importante indutor de citocinas anti-inflamatórias e, eventualmente poderia participar da gênese do desequilíbrio imunológico observado nos pacientes. A participação de células T regulatórias na regulação da resposta inflamatória crônica foi recentemente caracterizada, demonstrando-se contribuir para a supressão da resposta imunecelular observa nestes pacientes.

Do ponto de vista histopatológico, a paracoccidioidomicose se caracteriza, como outras micoses sistêmicas, como uma doença granulomatosa crônica. Esse tipo de inflamação representa uma resposta imune específica do hospedeiro com a finalidade de ciscunscrever e destruir os elementos fúngicos. Dois tipos de reação podem ser encontrados. Nos pacientes com as formas mais graves e disseminadas, especialmente a forma aguda/subaguda, são encontradas áreas com grande número de fungos viáveis, em replicação, e reações granulomatosas frouxas, verdadeiros aglomerados de macrófagos ricos em vacúolos, ocasionalmente parasitados por fungos, e infiltrado linfocitário pobre ou ausente, adjacentes a áreas de necrose com reação piogênica, além de graus variados de infiltração eosinofílica. Nos demais pacientes, especialmente naqueles com as formas menos graves ou localizadas tendem a predominar granulomas epitelioides compactos, com linfócitos T CD4+ e T CD8+ infiltrantes e organizados em forma de paliçadas ao redor da reação granulomatosa e menor número de fungos. Entretanto, em muitos casos são encontrados os dois tipos de reação inflamatória e padrões intermediários. Neste sentido, um aspecto interessante é o encontro de áreas de doença ativa com reação piogênica, granulomas frouxos e presença de

fungos entremeadas com áreas com granuloma compacto, raros elementos fúngicos e graus varáveis de fibrose. Este aspecto misto pode ser observado em linfonodos, pele, lesões de mucosa pulmonar e orofaríngea, sugerindo que a doença evolua por surtos focais de multiplicação fúngica e invasão tecidual, enquanto lesões adjacentes mais antigas já estão evoluindo para resolução com fibrose. Imagens pulmonares de tomografia computadorizada identificam estes aspecto ao revelar áreas com condensação alveolar entremeando áreas com fibrose e enfisema paracicatricial em pacientes com a forma crônica pulmonar da doença. Com o tratamento e a resolução da doença, as lesões tendem a regredir e predomina o intenso aspecto fibrótico.

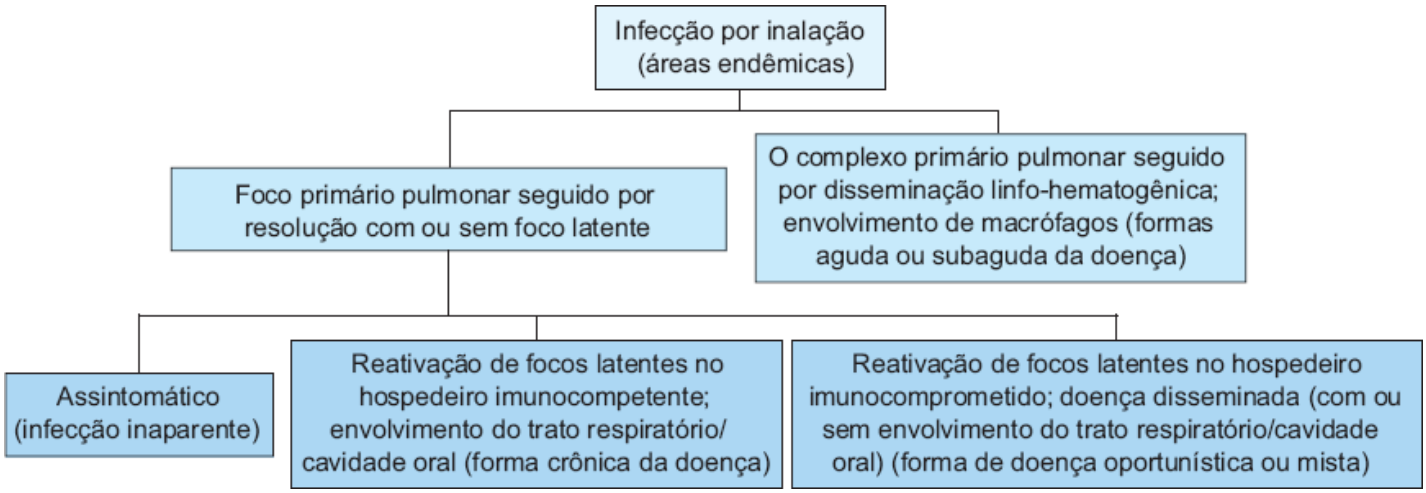

Figura 360.1 História natural da paracoccidioidomicose.

O parasita, em razão de sua forma patognomônica, pode ser facilmente visualizado nas lesões por colorações específicas para fungos, ou, se abundante, até por hematoxilina e eosina. Muitas vezes, o diagnóstico é estabelecido por exame histopatológico.

Manifestações clínicas

Paracoccidioidomicose-Infecção

A partir dos resultados de inquéritos epidemiológicos utilizando intradermorreação com antígenos de *P. brasiliensis*, admite-se que até 10% da população de países com regiões endêmicas possam ter se infectado com *P. brasiliensis*. Essa população se caracteriza pelo contato frequente com o solo no meio rural ou zona periurbana. Entretanto, só existem esparsos relatos descrevendo o encontro acidental do fungo em focos quiescentes, a partir de biopsia de linfonodos calcificados e em necropsias de indivíduos falecidos por outras causas, ou de casos de paracoccidioidomicose pulmonar regressiva.

Formas aguda e subaguda

E a forma clínica mais rara, representando menos de 10% dos pacientes. Acomete preferencialmente crianças e adultos jovens, em geral até 30 anos de idade, de ambos os sexos, manifestando-se presumivelmente semanas a meses após a infecção. Afeta preferencialmente o sistema linfático, causando linfonodomegalias de uma ou várias cadeias superficiais e profundas. As cadeias superficiais mais acometidas são: cervicais, axilares e inguinais (Figura 360.2). Dentre as cadeias profundas, destacam-se os gânglios mediastinais e abdominais, estes últimos difusamente aumentados. Febre, fraqueza, astenia e emagrecimento, quase invariavelmente acompanham esses pacientes. Hepatosplenomegalia também é um achado frequente; enquanto as imagens nodulares à tomografia ou ultrassonografia podem sugerir granulomas ou abscessos. Além disso, gânglios superficiais podem ocasionalmente fistulizar-se, eliminando secreção rica em elementos fúngicos, e os abdominais, especialmente peri-hilo hepático e peripancreático, podem vir a comprimir o dueto biliar e colédoco, induzindo a icterícia colestática e pancreatite aguda, respectivamente. Também foi descrito o acometimento da medula óssea bem como lesões osteolíticas, principalmente de ossos longos e costelas, e artrite fúngica. Mais raro, porém associado a quadros clínicos mais graves, é o envolvimento da mucosa intestinal, considerado secundário ao acometimento linfático-abdominal, provocando estase da drenagem linfática e migração retrógrada de fungos dos linfonodos para a mucosa intestinal.

Clinicamente se manifesta como diarreias graves, que podem se tornar crônicas como síndromes disabsortivas, perda entérica de proteínas, desnutrição e imunodeficiência. Nesses casos, a ascite é manifestação comum e de difícil controle. Laboratorialmente, nos pacientes com essa forma clínica, verificam-se leucocitose, anemia, eosinofilia, hipergama-globulinemia, hipoalbuminemia, alterações do perfil hepático, além de altos títulos de anticorpos específicos.

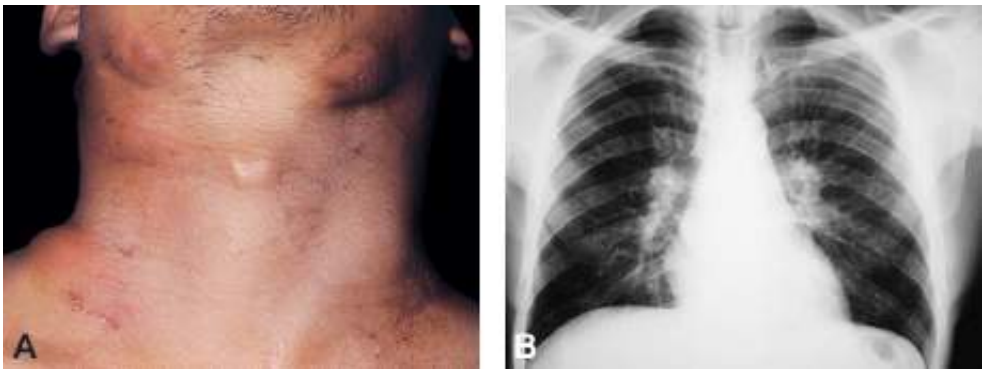

Figura 360.2 Aspectos clínicos das formas aguda e subaguda. **A.** Adenomegalia cervical fistulizante. **B.** Alargamento perihilar por adenomegalia de gânglios mediastinais.

Forma crônica

Corresponde a 90% dos casos. Nessa forma clínica, os pacientes, em geral com idade de 40 a 60 anos, apresentam-se com história prolongada (meses a anos) de tosse com ou sem expectoração, dispneia progressiva, fraqueza e emagrecimento e, menos frequentemente, febre vespertina. Outros achados importantes são as lesões de mucosa oral e laríngea. Nesses casos, os pacientes se queixam de dor e dificuldade à mastigação ou deglutição e as lesões visíveis à inspeção ou por via laringoscópica têm aspecto ulcerado com base granulosa, sendo denominadas estomatite moriforme quando de localização oral (Figura 360.3 A); menos frequentemente têm aspecto vegetativo, nodular ou infiltrativo. As adenomegalias satélites podem eventualmente ser encontradas (ver Figura 360.2 A). Radiologicamente, as manifestações pulmonares são em geral mais exuberantes que as queixas clínicas e revelam um padrão intersticial bilateral nas seguintes modalidades: micronodular ou miliar, nodular ou alveolar, infiltrativa ou intersticial, fibrótica, cavitária ou mista (Figura 360.2 B e 360.3 B). Áreas de enfisema podem ser vistas em pacientes com longa evolução (Figura 360.3 C).

Não raro, pacientes podem apresentar envolvimento das adrenais, diagnosticada radiologicamente, pois a hipofunção adrenal nem sempre se manifesta clinicamente. Doença de Addison é mais raramente observada. O acometimento do sistema nervoso central também tem sido descrito com frequência crescente e as manifestações clínicas são variáveis, desde cefaleia, hipertensão intracraniana, convulsões e coma até síndromes localizatórias.

Do ponto de vista laboratorial, os casos mais graves se assemelham à forma aguda/subaguda, com exceção da eosinofilia, mais rara, e dos títulos de anticorpos específicos, por vezes, mais baixos.

Mais recentemente, tem sido descrita a *forma oportunista,* que ocorre em pacientes portadores de imunodeficiências, principalmente nos infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), mas também em pacientes transplantados, ou portadores de neoplasias hematológicas. Apesar da maioria dos casos provavelmente representar reativação do fungo, a partir de focos quiescentes, a doença pode ser mais disseminada que o em geral observado na forma crônica, e lembrar o acometimento da forma aguda/subaguda da doença. Entretanto, em muitos casos, há, concomitantemente, envolvimento pulmonar com padrão intersticial sugestivo da forma crônica da doença. Além disso, verifica-se incidência maior de lesões cutâneas em relação às outras formas clínicas, sugestivas da disseminação hematogênica do fungo. Da mesma forma que em outras micoses profundas endêmicas, a paracoccidioidomicose se manifesta principalmente em fases mais tardias da infecção pelo HIV, quando há deterioração da resposta imune celular (contagem inferior ou igual a 250 células T CD4+/mm^3).

Muitos pacientes, mesmo após tratamento antifúngico eficaz, apresentam *sequelas,* decorrentes da fibrose, que sobrevêm ao intenso processo inflamatório causado pelo fungo. As principais sequelas descritas na literatura são: fibrose e enfisema pulmonares, estenose laríngea, microstomia, insuficiência adrenal e má absorção intestinal.

Não há evidências até o momento de diferenças de apresentação clínica associadas à doença causada por *P. lutzii*

e *P. brasileinsis*, ou entre as espécie filogenéticas.

Tratamento

A paracoccidioidomicose pode ser tratada com antifúngicos orais com sucesso. Há várias drogas disponíveis e novas opções terapêuticas têm surgido consistentemente. As duas drogas mais antigas disponíveis são anfotericina B e sulfas. Mais recentemente, apartir de meados de 1970, foram surgindo, em ordem cronológica, cetoconazol, itraconazol, fluconazol e voriconazol. Em relação ao tratamento, o Consenso Brasileiro em Paracoccidoidomicose (2006) afirma que "apesar da limitação das informações disponíveis em estudos comparativos com diferentes esquemas terapêuticos, sugere-se o itraconazol como a opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos Estados, a combinação sulfametoxazol-trimetroprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM. Pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem receber anfotericina B ou associação sulfametoxazol-trimetoprima por via intravenosa (IV)".

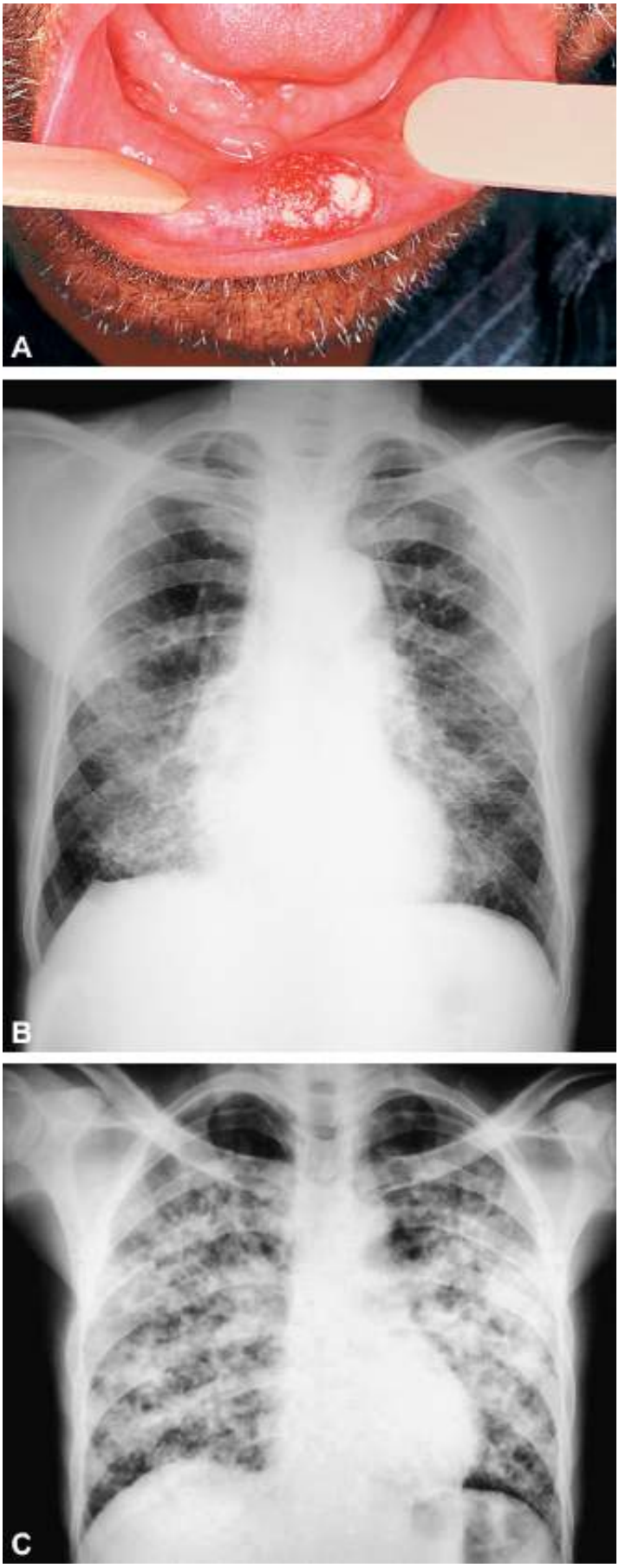

Figura 360.3 Aspectos clínicos da forma crônica **A.** Lesão em lábio inferior: estomatite moriforme. **B.** Infiltrado intersticial pulmonar retículo-micronodular com predomínio em campos médios e bases. **C.** Infiltrado intersticial pulmonar retículo-macronodular com predomínio em campos médios e bases.

O tratamento é geralmente dividido em duas fases, ataque e manutenção. Isso se deve ao caráter crônico progressivo da doença, em que os fungos podem eventualmente se manterem viáveis por tempo prolongado em focos quiescentes, e porque a maioria das drogas só tem atividade fungistática.

A anfotericina B, hoje reservada para casos mais graves e disseminados, tem sido usada com frequência cada

vez menor. Mesmo nos casos graves, alguns centros têm experimentado outras drogas (associação sulfametoxazol-trimetoprima [SMX-TMP]/itraconazol) em doses mais elevadas, com aparente sucesso. É ainda a droga de escolha quando se trata de casos com risco de vida iminente ou quando há alterações do trato gastrintestinal, que impeçam a correta absorção por via oral (VO). Recomenda-se a dose total de 1 a 2 g, substituída a seguir por uma medicação VO até que sejam considerados os critérios de cura. Experiências com novas formações lipídicas de anfotericina B são boas, porém ainda empíricas.

A sulfadiazina, uma sulfa de ação rápida, é usada na maioria dos casos na dose de 60 a l00 mg/kg/dia até no máximo 6 g/dia, dividida em 4 vezes. Recomenda-se vigorosa ingestão de água e a alcalinização da urina para prevenção de seu maior efeito adverso, a formação de cálculos urinários por depósitos de sulfa. Nas formas leves a moderadas da doença, recomenda-se seu uso contínuo por 2 a 6 meses, dependendo das respostas clínica, sorológica e micológica do paciente. Nas formas graves, seu uso pode ser prolongado. Após esse período, em geral é instaurada a terapêutica de manutenção utilizando-se uma sulfa de ação lenta, sulfametoxipiridazina ou sulfadimetoxina, por período variável, de acordo com a evolução sorológica. Em muitos centros, a sulfadiazina tem sido substituída com comparável eficácia pela associação SMX-TMP (comprimidos de 400 e 80 mg, respectivamente), com a vantagem de melhor facilidade posológica – 2 comprimidos, 2 a 3 vezes/dia, de acordo com a gravidade do caso. Possui a vantagem de permitir a formulação parenteral, se necessário. O tratamento de manutenção também pode ser feito com essa droga, um comprimido de 12/12 h.

Em relação aos imidazólicos, cetoconazol pode ser usado na dose de 200 a 400 mg/dia. O tempo de tratamento varia para cada paciente, pois deve levar em conta a resposta clínica. Em geral, para formas leves a moderadas, preconizam-se 6 a 12 meses de tratamento, havendo autores que não utilizam tratamento de manutenção nesses casos. Apresenta, entretanto, absorção variável, dependendo de pH gástrico ácido. Seus efeitos adversos são hepatotoxicidade e bloqueio da síntese de testosterona. Há relatos de pacientes que desenvolveram ginecomastia. Atualmente, itraconazol tem sido mais usado, por ser mais potente *in vitro*, absorvido melhor e menos hepatotóxico. É administrado na dosagem de 100 a 200 mg/dia, por 6 meses em média, dependendo da resposta clínica, após os quais alguns serviços recomendam terapêutica de manutenção com sulfas de ação lenta ou SMX-TMP. Nos casos mais graves, recomenda-se usar doses de 300 a 400 mg/dia (ou, em crianças com a forma disseminada, metade dessa dose). A experiência clínica com fluconazol é bem menor, e estudos mostram menor atividade *in vitro* anti-*P. brasiliensis*, comparativamente ao itraconazol.

A pesquisa de novas drogas em micologia tem-se revelado uma área promissora. Novos derivados triazólicos, entre os quais merece citação o voriconazol, por já ter sido utilizado em pelo menos um estudo de pacientes portadores de paracoccidioidomicose na dose de 400 mg/dia durante 6 meses, com boa eficácia. Apesar desses aspectos favoráveis na terapêutica desse tipo de micose, há necessidade de se definirem parâmetros padronizados e confiáveis que auxiliem melhor o momento da passagem do tratamento de ataque ao de manutenção, o de interrupção do tratamento, assegurando baixa probabilidade de recidivas e, se possível, a cura definitiva. Vários testes sorológicos têm sido utilizados no monitoramento da queda dos títulos de anticorpos específicos séricos dos pacientes durante o tratamento, porém com eficácia apenas razoável. Novas tecnologias, como dosagem de antígeno no soro ou urina de pacientes, assim como técnicas de biologia molecular certamente serão ferramentas. Não há, até o momento profilaxia ou vacinas disponíveis para esta micose.

Prognóstico

O prognóstico é geralmente favorável, pois a PCM está associada a alta morbidade, porém baixa mortalidade, exceto na forma aguda/subaguda grave, felizmente rara, que pode atingir índices de mortalidade de até 10%. Estes índices vêm decrescendo, provavelmente em decorrência do diagnóstico e instituição de terapêutica mais precoces. Na forma crônica ou do adulto, a letalidade é rara, e quando ocorre está geralmente associada ao desevolvimento de sequelas graves (p. ex., estenose laringe, fibrose pulmonar, lesão de SNC, insuficiência suprarrenal). A prevenção de sequelas decorrentes da fibrose associada à resolução do processo inflamatório continua sendo um desafio terapêutica. Melhores resultados terapêuticos são obtidos com o diagnóstico e instituição de terapêutica mais precoces: os casos mais graves têm sido associados a diagnóstico tardio.

Capítulo 361

Aspergilose

Adriana S. G. K. Magri

Introdução

A aspergilose, na sua forma invasiva, é uma das doenças infecciosas de maior morbimortalidade entre os pacientes imunossuprimidos. A doença é causada por um fungo filamentoso do gênero *Aspergillus* spp. O gênero foi reconhecido pela primeira vez por Micheli em Florença em 1729. Esse autor notou a semelhança entre a cabeça esporulante do fungo e o aspersório usado pelos sacerdotes para aspergir água benta durante as missas. Virchow, em 1856, publicou a primeira descrição microscópica do agente. Em 1926, Thom e Church realizaram a primeira classificação do gênero com 69 espécies de *Aspergillus* em 11 grupos. Com o advento de estudos mais recentes de biologia molecular, mais de 250 espécies de *Aspergillus* já foram descritas agrupadas em múltiplas seções.

Etiologia e epidemiologia

A doença é causada por um fungo filamentoso de distribuição cosmopolita. É encontrado no solo, água, alimentos e no ar e é particularmente comum em vegetais em decomposição. O fungo também é frequente em áreas em construção, domiciliares ou hospitalares.

As espécies ou seções mais comuns, implicadas na infecção humana são o *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* e *A. níger*. O inóculo necessário para que ocorra a infecção não é conhecido, mas aparentemente, os níveis de exposição habituais não cursam com doença uma vez que indivíduos com função imune normal raramente adoecem.

Pacientes imunossuprimidos constituem a maioria dos indivíduos acometidos, entre eles transplantados de células tronco hematopoéticas e de órgão sólido, em terapia prolongada com altas doses de corticoesteroides, com neoplasias hematológicas, em uso de terapias citotóxicas, com AIDS terminal e doenças granulomatosas. Entretanto o principal fator de risco reconhecido é a neutropenia grave e prolongada e, portanto, pacientes com neoplasias hematológicas (leucemias) e aqueles submetidos à transplantes de células tronco hematológicas apresentam as maiores incidências. Estima-se que o risco relativo aumente 1% por dia de neutropenia (valores de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3 de sangue) nas primeiras 3 semanas e cerca de 4% após esse período.

O risco de aspergilose invasiva nos pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas é consideravelmente maior nos transplantes alogênicos do que nos transplantes autólogos. A incidência varia de 2,3 a 15 % e de 0,5 a 4,0% respectivamente. Nos pacientes com transplantes alogênicos a distribuição de casos apresenta-se de forma bimodal: o primeiro período de risco ocorre precocemente (até 40 dias pós-transplante) na fase de "pega" da medula e está associado à neutropenia. O segundo período de risco ocorre após o centésimo dia de transplante, associado à doença enxerto *versus* hospedeiro e ao uso de imunossupressores. A importância do primeiro pico de incidência de aspergilose invasiva têm diminuído devido ao melhor manejo dos pacientes nessa fase com estratégias como o uso preferencial de células tronco em vez de células de medula óssea para transplante, o uso de fatores estimuladores de colônias para diminuir o impacto da neutropenia e o amplo uso de antifúngicos profiláticos. Por outro lado, o aumento do número de transplantes alogênicos não relacionados levou ao aumento da ocorrência de doença enxerto *versus* hospedeiro e consequentemente ao uso crescente de terapias imunossupressoras mais agressivas (corticoesteroides em altas doses, agentes imunobiológicos, ciclosporina, terapêuticas depletoras de linfócitos T). Com isso, observa-se um aumento da importância do segundo pico de incidência de aspergilose nesse grupo. Além disso, a ocorrência de infecção pelo citomegalovírus aumenta o risco de aspergilose invasiva em até 13 vezes nessa população.

Além do número absoluto, a disfunção de neutrófilos também está associada ao risco aumentado de aspergilose

invasiva com ocorre nos pacientes com doença granulomatosa crônica.

Outros grupos de pacientes imunossuprimidos também apresentam risco de aspergilose. São os pacientes transplantados de órgão sólido, particularmente de pulmão, pacientes com pneumopatias crônicas, com AIDS, doenças crônicas granulomatosas e em uso de altas doses de corticoesteroides.

Apresentação clínica

O espectro de apresentação clínica da aspergilose é extenso, variando muito de acordo com o *status* imunológico do hospedeiro. A doença pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes, refletindo a colonização ou complicações alérgicas. As formas invasivas ou semi-invasivas ocorrem em pacientes com algum grau de imunossupressão.

A aspergilose pode ocorrer em muitas localizações além dos pulmões como nos seios da face, o trato gastrintestinal ou a pele. Entretanto a maioria dos casos acomete os pulmões.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) corresponde a uma resposta de longa duração do hospedeiro a antígenos de *Aspergillus*. Clinicamente o paciente apresenta sinais e sintomas de broncoespamo de difícil controle. Radiologicamente podem ser observados infiltrados pulmonares transitórios e áreas de atelectasia. Bronquiectasias centrais podem ocorrer em alguns pacientes após anos de doença. A incidência da ABPA é estimada em 1 a 2% em pacientes com asma persistente e em 7% em pacientes com fibrose cística. Não existe um critério ou achado clínico específico para o diagnóstico de ABPA. O diagnóstico é realizado a partir de um escore de oito possíveis achados. Considera-se o diagnóstico quando os cinco primeiros achados são positivos: (1) asma, (2) bronquiectasia central em CT de tórax, (3) Reação cutânea imediata a espécies de *Aspergillus*, (4) concentração sérica total de IgE acima de 417 UI/mℓ (1000 ng/mℓ), (5) Anticorpos séricos da classe IgG ou IgE elevados para *A. fumigatus*, (6) Infiltrados temporários na CT de tórax, (7) Anticorpos séricos precipitantes para *A. fumigatus* e (8) eosinofilia no sangue periférico. Aceita-se que o achado dos cinco primeiros em indivíduo com asma constitui o critério mínimo pra o diagnóstico e que o achado de anticorpos precipitantes suporta mais fortemente a hipótese e que o nível de IgE total circulante se correlaciona com períodos de exacerbação da doença. Outros achados clínicos que colaboram com o diagnóstico são cultura positiva ou pesquisa sugestiva no escarro, os *plugs* de muco marrom com eosinófilos degenerados (cristais de Charcot-Leyden). Na fibrose cística o diagnóstico de ABPA é mais difícil, pois muitos dos critérios diagnósticos se sobrepõem às manifestações comuns da fibrose cística. Nesses pacientes a eosinofilia não é ferramenta útil, já que esses pacientes apresentam elevação de eosinófilos séricos por outras causas.

A ABPA apresenta-se com períodos de exacerbação e melhora, podendo evoluir para fibrose pulmonar. O tratamento visa à diminuição das crises de asma com ciclos de corticoterapia. Um ensaio randomizado, duplo cego avaliou a eficácia de itaconazol 200 mg/dia durante 16 semanas com diminuição do uso de corticoesteroides sistêmicos, melhora da tolerância à exercícios e da função pulmonar e redução dos níveis de IgE séricos totais.

Colonização saprofítica (bola fúngica)

A colonização de uma cavidade preexistente natural (no caso os seios da face) ou secundária a uma doença pulmonar em ápice (tuberculose cavitária pulmonar, enfisema, sarcoidose, histoplasmose, cisto congênito, abscesso bacteriano, “bleb “ pós-pneumonia por *P. jirovecci*) por espécies de *Aspergillus* pode levar ao surgimento de uma bola fúngica que corresponde a uma massa sólida formada por hifas em crescimento (Figura 361.1).

Radiologicamente a bola fúngica aparece como uma massa sólida dentro de uma cavidade (Figura 361.2). A presença de anticorpos anti *Aspergillus* sp. ou a cultura positiva de escarro associada ao achado radiológico permite o diagnóstico presuntivo sem necessidade de realização de biopsia.

Na maioria das vezes o aspergiloma é assintomático. Eventualmente os pacientes podem apresentar hemoptise. Nesses casos o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica do segmento ou lobo acometido.

Aspergilose crônica pulmonar

Pacientes com pneumopatias crônicas podem evoluir com acometimento por aspergilose associado a presença da

bola fúngica. Três apresentações são possíveis segundo Denning *et al.*:

- Aspergilose pulmonar crônica cavitária: formação e expansão de múltiplas cavidades que podem conter bola fúngica (Figura 361.3)
- Aspergilose crônica fibrosante: que evolui com fibrose extensa
- Aspergilose crônica necrosante ou subaguda: na qual a evolução é progressiva, porém lenta. Geralmente existe apenas uma cavidade de parede fina a partir da qual ocorre a invasão local pelas hifas.

Aspergilose angioinvasiva

Atinge pacientes imunossuprimidos e corresponde a forma de apresentação mais grave da doença. Os sintomas iniciais são pouco específicos e se assemelham a broncopneumonia com febre, tosse produtiva e dispneia. Pode ocorrer dor pleurítica e hemoptise. A infecção pode se disseminar para outros órgãos além dos pulmões por via hematogênica, inclusive com acometimento cerebral. Acomete, classicamente, pacientes com neutropenia (neutrófilos abaixo de 500 células/mm de sangue) por tempo prolongado (acima de 10 dias), particularmente pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas. Mais recentemente, estudos têm mostrado um aumento do número de casos em pacientes sem fatores de risco clássicos como portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e pacientes de terapia intensiva.

Figura 361.1 Radiografia de tórax de paciente com AIDS mostrando pneumopatia sequelar bilateral de tuberculose e, em ápice D, imagem sugestiva de bola fúngica.

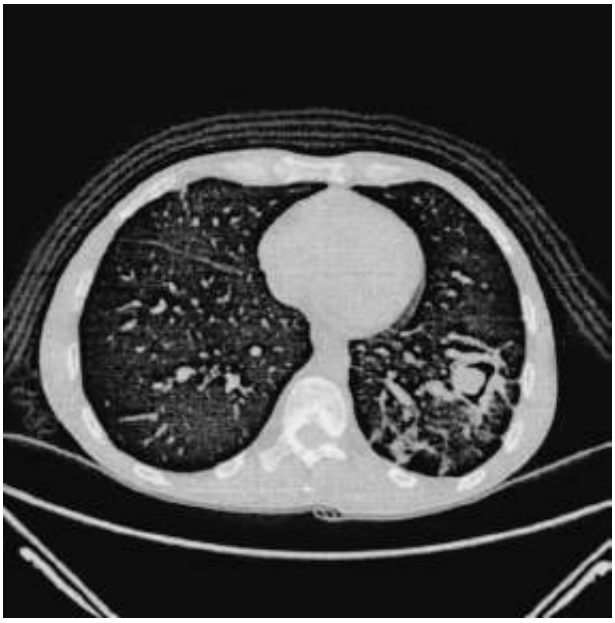

Figura 361.2 Tomografia de tórax mostrando bola fúngica em paciente com antecedente de tuberculose tratada e doença de Crohn.

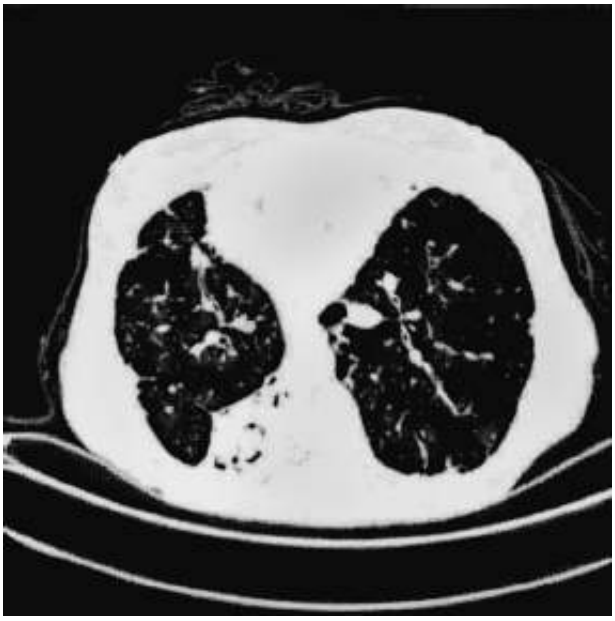

Figura 361.3 Tomografia de tórax mostrando paciente com DPOC e aspergilose pulmonar crônica (cavidades múltiplas peri-hilares à direita preenchidas com material heterogêneo resultante de infecção local por *Aspergillus* sp.).

Os fatores de risco clássicos para aspergilose angioinvasiva são:

- Neutropenia prolongada (< 500 células/mm^3 por > 10 dias)
- Transplante (alto risco com transplante de células tronco hematopoéticas e pulmão)
- Terapêutica prolongada (> 3 semanas) com doses altas de corticoesteroides
- Neoplasia hematológica (principalmente leucemia)
- Quimioterapia
- AIDS avançada
- Doença crônica granulomatosa

Pode ocorrer envolvimento isolado da árvore traqueal caracterizando a traqueobronquite por *Aspergillus* sp. Os fatores de risco para essa apresentação são os mesmos da aspergilose angioinvasiva pulmonar, porém alguns grupos parecem estar mais frequentemente acometidos. São os pacientes transplantados de pulmão, pacientes com AIDS e pacientes com tumores sólidos e envolvimento mediastinal.

A letalidade nesses grupos é muito alta chegando a mais de 90%. Na grande maioria das vezes os pacientes não apresentam condições clínicas para firmar o diagnóstico, já que frequentemente além da neutropenia apresentam também plaquetopenia importante. Por esses motivos, os centros que tratam de pacientes onco-hematológicos costumam classificar os pacientes sob risco de infecções fúngicas invasivas de acordo com a probabilidade de doença, em infecção provada, provável ou possível. Esse critério foi estabelecido pelo EORTC/MSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group) e recentemente revisado. Sua maior aplicação é na padronização de critérios para pesquisas clínicas e epidemiológicas e não para guiar a terapêutica. Qualquer paciente com aspergilose provada deve ser tratado, independente de ser imunossuprimido ou não. As definições de aspergilose provável e possível por sua vez só se aplicam aos pacientes imunossuprimidos.

Métodos diagnósticos

Como o *Aspergillus* sp. encontra-se disseminado em todos os ambientes, o diagnóstico de aspergilose apresenta dificuldades em todas as suas formas de apresentação (Tabela 361.1). A recuperação do agente na forma de cultura de material estéril ou em material de biopsia é relativamente difícil e essa dificuldade é maior no grupo de pacientes imunossuprimidos. São esses, porém, aqueles que evoluem mais rapidamente e com maior risco de óbito. O significado do achado de *Aspergillus* sp. em escarro depende do estado imunológico do hospedeiro. Em indivíduos imunocompetentes, o isolamento do fungo reflete geralmente colonização sem maiores consequências clínicas. Nesses indivíduos, a terapêutica antifúngica geralmente não é necessária, mas estudos diagnósticos mais aprofundados devem ser considerados. Nos imunossuprimidos, o valor preditivo positivo do isolamento de

Aspergillus em escarro é muito alto, embora amostra negativa não exclua a possibilidade de doença invasiva.

Tabela 361.1 Critérios diagnósticos aspergilose angioinvasiva.

Classificação	Critérios
Provada	Exame histopatológico ou citológico de tecido mostrando hifas (obtido por biopsia ou aspiração por agulha fina) ou cultura positiva com Aspergillus sp. de amostra obtida a partir de procedimento estéril pulmonar E alteração clínica ou radiológica consistente com infecção
Provável	Fator de risco do hospedeiro E evidência micológica (microscopia ou cultura de escarro ou de lavado broncoalveolar positivas para Aspergillus sp. ou ensaio de antígeno positivo) E critério clínico consistente com infecção
Possível	Fator de risco do hospedeiro E critério clínico consistente com infecção

Ensaio de antígeno positivo: galactomanana detectada em plasma, soro, lavado broncoalveolar ou liquor, ou beta-D-glucana no soro. Critério clínico: Novos infiltrados característicos à tomografia computadorizada (nódulos densos bem circunscritos com ou sem o halo crescente (ver Figura 361.4), sinal do ar crescente ou cavitação). Traqueobronquite vista em broncoscopia ou infiltrados novos incaracterísticos com sintoma ou sinal pulmonar específico (dor pleurítica, hemoptise, atrito pleural). (Adaptada de EORTC/MSG.)

O padrão ouro para o diagnóstico das formas invasivas de aspergilose é a biopsia mostrando a presença de hifas septadas em ângulo agudo invadindo o tecido pulmonar acompanhada de cultura de mesmo sítio positiva para *Aspergillus* sp. Os achados histopatógicos dependem do hospedeiro. Nos pacientes com doença enxerto *versus* hospedeiro e transplantados alogênicos ocorre inflamação intensa com presença maciça de neutrófilos, e pouca necrose de coagulação. Nos neutropênicos a inflamação é mínima e há intensa necrose de coagulação associada à angioinvasão de hifas.

Os pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas e com leucemias em quimioterapia evoluem com as neutropenias mais graves e prolongadas. Esses pacientes, portanto, apresentam os maiores riscos de complicações infecciosas, bacterianas, virais e fúngicas. Tais pacientes dificilmente podem ser submetidos à procedimentos invasivos imediatos.

Radiografias de tórax são de pouca utilidade nos estágios iniciais da doença já que os achados são inespecíficos. Nesse cenário, a realização de tomografia de tórax sequencial é a regra. O achado de múltiplos nódulos, do sinal do halo (visto na primeira semana de doença e que aparece como uma zona de hipoatenuação ao redor de um nódulo denso, Figura 361.4) e do ar crescente (que se segue ao sinal do halo e corresponde a área de necrose), embora não sejam patognomônicos, são altamente sugestivo de aspergilose.

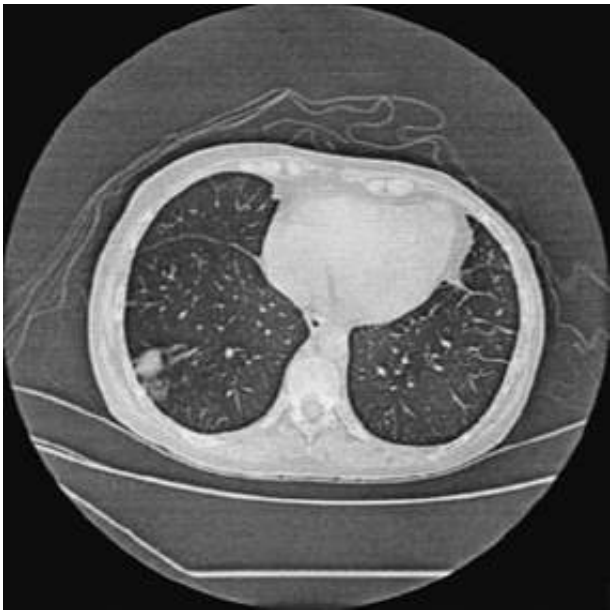

Figura 361.4 Tomografia de tórax mostrando sinal do halo em paciente com neutropenia grave pós-quimioterapia para

linfoma.

Com objetivo de aumentar o diagnóstico precoce nos indivíduos de risco para aspergilose invasiva, várias técnicas têm sido descritas. Além dos métodos clássicos de microbiologia, a detecção de antígenos ou polissacárides de superfície da cápsula ou parede do fungo provaram-se muito úteis. Desses o mais utilizado é a detecção de galactomanana. A galactomanana é um polissacarídio liberado pelo *Aspergillus* sp. *e* outros fungos (como *Fusarium*, *Zygomycetes* e dermatófitos) durante o seu crescimento. Pode ser pesquisada em sangue e fluidos como o lavado broncoalveolar (LBA). Um teste ELISA para detecção de galactomanana no soro é o exame mais utilizado e já foi aprovado para uso pelo Food and Drug Administration (FDA) com valores de corte de 0,5 ng/mℓ. A detecção de valores ascendentes de galactomanana no sangue permite um diagnóstico presuntivo de aspergilose invasiva em pacientes de risco antes que as alterações radiológicas vistas a tomografia sejam detectadas, com a consequente instauração precoce de terapia. Além disso, a detecção seriada de galactomanana sérica pode ser útil para a avaliação da evolução da doença. No LBA, a detecção de galactomanana também parece muito promissora em particular nos pacientes com aspergilose pulmonar crônica ou em terapia intensiva, porém novos estudos ainda são necessários para que a técnica seja amplamente empregada inclusive com o estabelecimento dos valores de corte nessas situações. Falsos positivos ocorrem em pacientes com mucosite (já que a galactomanana pode ser encontrada em alimentos e absorvida pelo trato digestivo) e em uso de antimicrobianos como a piperacilina-tazobactam.

Outras ferramentas diagnósticas como as técnicas de reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR real time) apesar de promissoras ainda não estão disponíveis para uso em ampla escala. A sensibilidade e especificidade do PCR para *Aspergillus* em LBA variam de 67 a 100% e 55 a 95% respectivamente. Para amostras de soro a sensibilidade chega a 100% com especificidade de 65 a 92%. Entretanto a PCR está muito associada a falsos positivos, já que não diferencia colonização de infecção.

A detecção de 1,3 beta-D-glucana, um constituinte da parede celular de fungos, pode ser útil em pacientes imunossuprimidos com doenças fúngicas invasivas, como candidíase fusariose e aspergilose. Entretanto, esse teste é mais trabalhoso e apresenta maiores falsos positivos do que a detecção de galactomanana.

Tratamento

O tratamento da aspergilose depende da forma de apresentação e do grau de imunossupressão do paciente (Tabela 361.2). Nas formas em que ocorre a bola fúngica, com boa reserva pulmonar, o tratamento ideal é a ressecção cirúrgica.

Pacientes com as formas pulmonares crônicas, muitas vezes, não apresentam condições clínicas de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. Nesses casos, o uso de antifúngicos está indicado. Inicialmente o uso de anfotericina B nas doses de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia ou (4 a 5 mg/kg/dia das formulações lipídicas) pode ser considerado. Trabalhos recentes mostraram eficácia do itraconazol por períodos prolongados em pacientes com aspergilose pulmonar crônica. Mais recentemente, o voriconazol tem sido apontado como opção terapêutica na dose de 200 mg 12/12 h.

Tabela 361.2 Recomendações terapêuticas.

Forma clínica	Tratamento de escolha	Opção
Aspergilose angioinvasiva	Voriconazol	Formulações lipídicas de anfotericina B; equinocandinas; associação de drogas
Aspergilose crônica necrosante	Itraconazol	Voriconazol
Aspergiloma	Ressecção cirúrgica	Itraconazol
ABPA	Corticoesteroides + itraconazol	Corticoesteroides + voriconazol

O tratamento da ABPA é fundamentado no uso de corticoides sistêmicos. Duas semanas de prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia com redução gradual tem sido o tratamento recomendado para esses pacientes. O tempo total de tratamento depende da resposta individual e pode ser acompanhado pela redução da IgE sérica e da eosinofilia.

Corticoterapia por via inalatória pode ser de algum benefício para controle de sintomas da asma na ABPA, mas não previnem a progressão do dano pulmonar. Vários estudos já demonstraram a utilidade de antifúngicos no manejo da ABPA. Stevens *et al*. demonstraram que o uso de itraconazol na dose de 200 mg por via oral (VO) 12/12 h por 16 semanas associado ao uso de corticoides sistêmicos melhora os sintomas, diminui as doses de corticoterapia e os títulos de *Aspergillus* e melhora a função respiratória e alterações radiológicas. Recentemente o voriconazol tem sido utilizado no tratamento da ABPA em um número pequeno de casos. Alguns relatos de casos descreveram o uso de anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) em pacientes adultos e pediátricos com ABPA.

Nos pacientes com aspergilose invasiva o uso de voriconazol (6 mg/kg/dia 12/12 h no primeiro dia seguido de 4 mg/kg/dia 12/12 h nos demais dias) é o tratamento de escolha. Após 7 dias, caso o paciente evolua bem, é possível considerar o voriconazol 200 mg VO 12/12 h. O tratamento deverá ser mantido até a recuperação da neutropenia e resolução dos sinais e sintomas. Apesar de ser uma droga segura quando comparada à anfotericina B, o voriconazol apresenta uma série de interações medicamentosas, por exemplo com a ciclosporina, varfarina, terfenadina, carbamazepina, quinidina, rifampicina, estatinas e sulfonilureias. Os níveis plasmáticos de voriconazol variam muito entre indivíduos e o monitoramento dos níveis séricos da droga deve ser considerado em casos de refratariedade ao tratamento antifúngico ou suspeita de efeitos colaterais. O uso de formulações lipídicas de anfotericina B também é possível, principalmente quando se suspeita de infecção fúngica sem a confirmação da etiologia por *Aspergillus*. Nesses casos admite-se que a dose de anfotericina B formulação lipídica seja de 3 a 5 mg/kg/dia. Um ensaio recente comparando doses de anfotericina B lipossomal de 3 mg/kg/dia com 10 mg/kg/dia não mostrou superioridade da doses maiores.

A nova classe de antifúngicos das equinocandinas (caspofungina, anidulafugina e micafungina) também é uma opção para o tratamento da aspergilose invasiva particularmente nos pacientes com falha terapêutica ou com contraindicações aos agentes de primeira linha, como no caso de insuficiência renal.

Há relatos de associação de drogas antifúngicas (voriconazol + caspofungina, anfotericina B lipossomal + caspofungina) em casos refratários, mas a eficácia dessas condutas é incerta.

O tempo de tratamento nas formas angioinvasivas deve ser individualizado para cada paciente e depende da recuperação clínica e resposta radiológica. Frequentemente o tratamento será prolongado variando de meses até mais de 1 ano. A suspensão do tratamento pode ser considerada após resposta clínica, radiológica, microbiológica e reversão da imunossupressão.

Capítulo 362

Histoplasmose

Rosely Maria Zancopé-Oliveira, Antônio Carlos Francesconi do Valle e Bodo Wanke

Conceito

Histoplasmose designa uma micose sistêmica cosmopolita causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Bastante comum em algumas áreas, a histoplasmose pode surpreender apresentando-se sob diversas modalidades clínicas, mimetizando outras doenças ou apresentando-se sob forma de grandes surtos epidêmicos. Em hospedeiros imunocomprometidos, principalmente entre os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a histoplasmose pode apresentar-se com manifestações graves, rapidamente progressivas e fatais, com disseminação para qualquer órgão, requerendo agilidade no seu diagnóstico e tratamento.

Histórico

Em 1904, Samuel Taylor Darling observou um caso fatal de histoplasmose disseminada no Panamá em nativo da Martinica. Estudando fragmentos de pulmão, fígado e baço, desse caso, observou numerosos parasitos intracelulares, ovalados ou arredondados, semelhantes a formas de *Leishmania*, parecendo possuir uma cápsula. Julgando tratar-se de um novo protozoário, denominou-o *Histoplasma capsulatum*.[1]

Em 1912, o patologista brasileiro Henrique da Rocha Lima, revendo o material de Darling, suspeitou pela primeira vez ser o parasita descrito por este uma levedura e, por consequência, a histoplasmose, uma micose. O primeiro caso diagnosticado em vida permitiu a comprovação definitiva de ser a doença causada por um fungo dimórfico, depois da obtenção do seu cultivo *in vitro*.[2]

Até 1945, a histoplasmose clássica era tida como doença rara, fatal e de transmissão misteriosa. Nesse mesmo ano, pesquisas epidemiológicas com teste cutâneo com histoplasmina revelaram formas subclínicas dessa micose, ao demonstrar a grande frequência de calcificações pulmonares em crianças tuberculina-negativas e histoplasmina-positivas, demonstrando que a histoplasmose é uma infecção frequente, essencialmente benigna e de transmissão respiratória.[1,2]

A partir de 1947 foram descritas as primeiras microepidemias de histoplasmose, permitindo a caracterização das formas clínicas resultantes da infecção primária e das reinfecções pelo fungo, embora o complexo primário pulmonar linfoganglionar somente tenha sido completamente descrito em 1955.[3] Em 1949, Emmons obteve o primeiro isolamento de *H. capsulatum* de solo e pouco depois, os isolados ambientais foram relacionados com solos contendo excretas de aves e/ou morcegos.[2]

No Brasil, a histoplasmose foi diagnosticada pela primeira vez por Almeida e Lacaz, em 1939, ao isolarem o agente de fragmento de tecido cutâneo.[2] Revisões mais recentes relataram muitos casos de histoplasmose em diferentes regiões do nosso país, verificando-se um aumento significativo em sua frequência. Isto se deve, provavelmente, ao maior conhecimento dos médicos em relação aos aspectos clínicos e epidemiológicos dessa micose, bem como aos avanços obtidos no diagnóstico laboratorial das doenças fúngicas nos últimos anos.

Etiologia

Histoplasma capsulatum (anamorfo, forma assexuada) engloba três variedades distintas embasadas nas características fenotípicas desse fungo: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, agente da histoplasmose capsulata ou clássica, *H. capsulatum* var. *duboisii*, agente da histoplasmose africana, e *H. capsulatum* var. *farciminosum*, agente

da linfangite epizoótica equina, entidades clínicas que se diferenciam pela distribuição geográfica, morfologia parasitária do fungo, espectro de hospedeiros e quadro clínico (Tabela 362.1). Em seu estado teleomorfo (forma sexuada) é conhecido como *Ajellomyces capsulatum*, pertencente à classe Ascomycetes, família Onygenaceae. Fenotipicamente, *H. capsulatum* possui dois tipos recombinantes (+ e -), os quais aparecem com frequência idêntica entre cepas isoladas de solo.[1,2] Entretanto, entre as cepas isoladas de casos clínicos, o tipo recombinante é muito mais comum. Várias análises filogenéticas por técnicas moleculares da ordem Onygenales têm fornecido dados sobre a relação taxonômica entre os fungos dimórficos.[4]

Tabela 362.1 Variedades de *Histoplasma capsulatum*.

Parâmetros	*H. capsulatum*	*H. duboisii*	*H. farciminosum*
Distribuição geográfica	Regiões tropicais e subtropicais	África equatorial	Regiões subtropicais
Fonte de infecção	Solos: aves e/ou morcegos	Solos: morcegos	Solos
Levedura	Unibrotante, parede fina 2 a 5 µm	Unibrotante, parede espessa, 12 a 15 µm	Unibrotante, parede fina, 2 a 5 µm
Patógeno	Humanos e muitos animais	Humanos e macacos babuínos	Equinos
Localização predominante das lesões	Pulmão, sistema fagocítico mononuclear, pele, mucosas etc.	Ossos, tecidos cutâneo e subcutâneo	Sistema fagocítico mononuclear, pele

Histoplasma capsulatum é saprófita de solo, onde vive sob a forma filamentosa. Apresenta-se nesse substrato natural, bem como em cultivos incubados abaixo de 35°C, como fungo filamentoso, de cor branca a acastanhada. Microscopicamente, é composto por hifas hialinas septadas e ramificadas, de diâmetro variável de 1 a 2,5 mm, apresentando dois tipos de conídios localizados lateralmente ou nas extremidades terminais das hifas:

- Macroconídios, que medem de 8 a 16 mm de diâmetro, redondos ou piriformes, inicialmente de parede lisa, desenvolvendo, com o envelhecimento da colônia, numerosas projeções digitiformes em torno de toda sua superfície, conhecidos como macroconídios tuberculados
- Microconídios, estruturas ovaladas, com 2 a 5 mm de diâmetro, de paredes lisas, localizados na extremidade de curtos conidióforos em ângulo reto com a hifa vegetativa. Esses conídios, em solos com condições favoráveis, formam novas colônias micelianas. Dois tipos de colônias micelianas podem ser reconhecidos em cultivos:
    - A (albino), com hifas aéreas, brancas e macroconídios lisos
    - B (*brown*), que possui hifas finas, escassas, carregadas de macroconídios tuberculados (Figura 362.1).[1]

A transição da forma miceliana para a leveduriforme é um estágio crítico na infectividade de *H. capsulatum*. Como fungo dimórfico, ao atingir o interior de hospedeiros suscetíveis ou quando cultivados a 37°C, transforma-se em elementos leveduriformes pequenos, unibrotantes e uninucleados, ovoides, medindo de 2 4 mm, podendo raramente apresentar formas maiores, que se multiplicam por brotamento simples, que se liga à célula-mãe por um estreito istmo. As colônias produzidas durante essa fase apresentam-se com aspecto úmido, de coloração branco-amarelada (Figura 362.2).[1]

Nos tecidos parasitados, as leveduras podem apresentar morfologia diferente da usual, alomorfos arredondados, que podem conter menos concentração de alfaglucan e ser menos virulentas que células ovais, sugerindo-se que possam representar a fase dormente do fungo (Figura 362.3).[1,2]

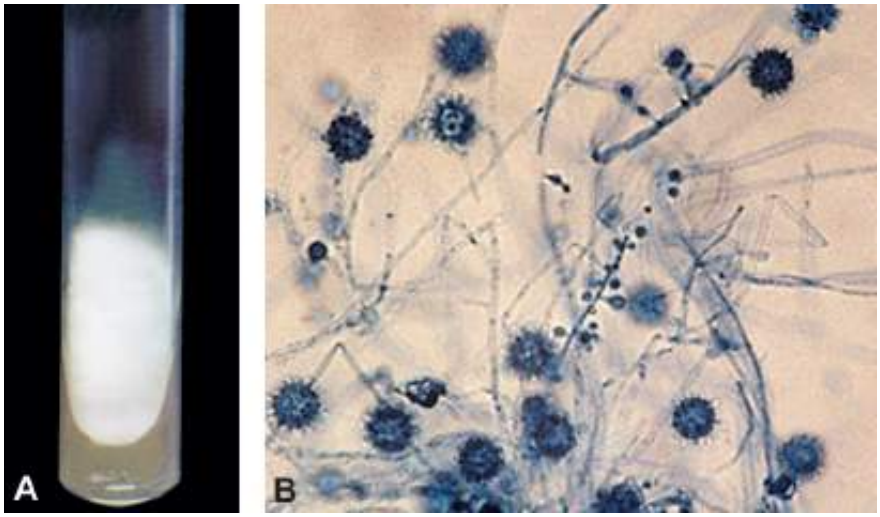

Figura 362.1 *Histoplasma capsulatum*. Cultivo em temperatura ambiente (25°C), colônia algodonosa (**A**), com macroconídios tuberculados e microconídios em preparação com lactofenol-azul de algodão [400x] (**B**).

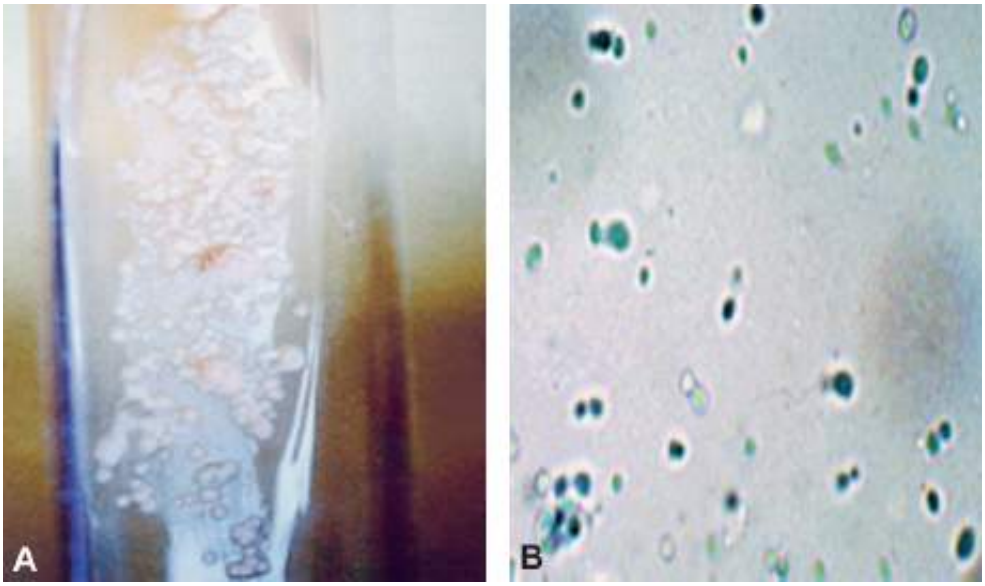

Figura 362.2 *Histoplasma capsulatum*. Cultivo em temperatura de 37°C, colônia cremosa, branco-amarelada (**A**), com formas leveduriformes unibrotantes sugestivas em preparação com lactofenol-azul de algodão [400x] (**B**).

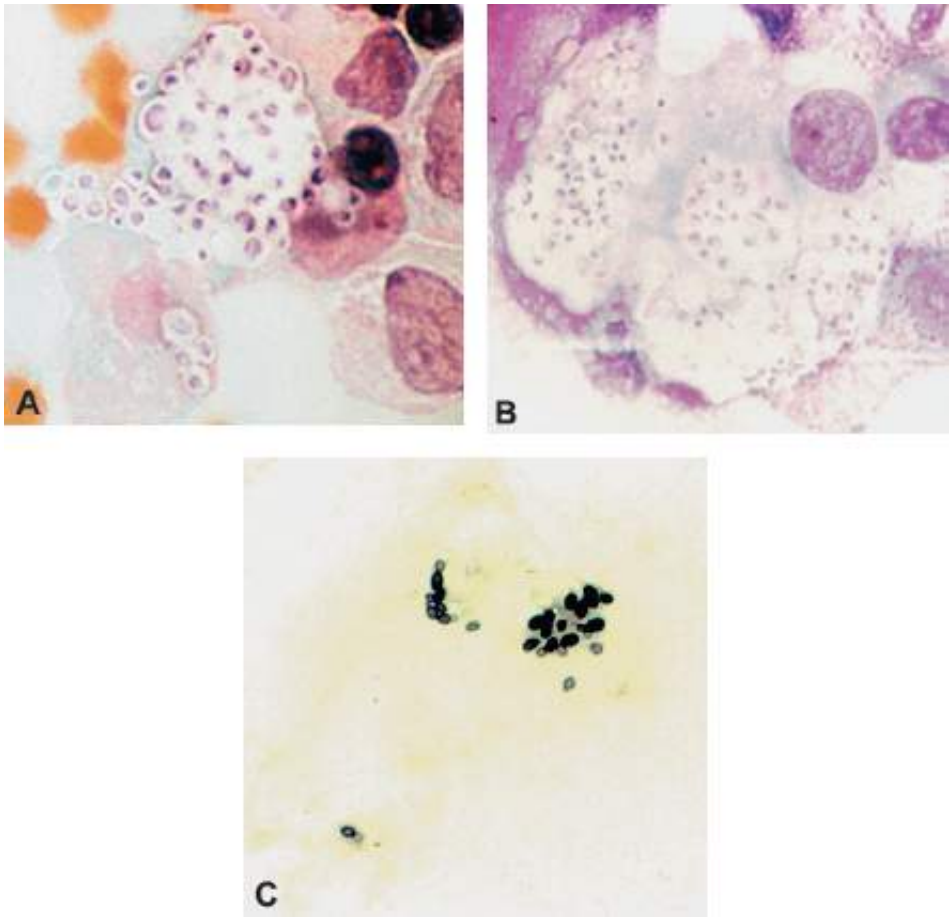

Figura 362.3 Esfregaços com *Histoplasma capsulatum*. Aspirado de medula óssea corado ao Giemsa mostrando elementos leveduriformes unibrotantes intracelulares [400x]. Em (**B**), esfregaço de escarro com impregnação argêntea de Gomori-Grocott, mostrando formas sugestivas do fungo [400x].

O estímulo para a transição micélio-levedura é temperatura-dependente e a conversão pode ser decorrente de maior flexibilidade da membrana da célula leveduriforme. Os primeiros genes expressos após exposição ao calor são: o *cdc2*, envolvido na progressão do ciclo celular, seguido por um aumento da transcrição do gene *yps3* em 24 h, gene expresso somente na fase leveduriforme, cuja proteína transcrita, de função desconhecida, localiza-se na membrana celular. Há também aumento de transcrição dos genes codificadores de proteínas de choque térmico, especialmente da HSP 70.[5]

Em geral, a parede celular de *H. capsulatum* apresenta estrutura polissacarídica composta por galactomanana solúvel, alfa-1,3-glucana, beta-1,3-glucana; uma rede fibrilar de quitina, além de proteínas, complexos proteína-carboidratos e lipídios. A principal hexose na forma filamentosa é a beta-1,3-glucana sob forma de polímeros, diferenciando a composição da parede celular nas duas formas desse fungo.[2]

Histoplasma capsulatum é fungo haploide, produzindo mitósporos (conídios, propágulos assexuados) e meiósporos (ascósporos, propágulos sexuados). Já se demonstrou a reprodução sexuada desse fungo em cultivo,[1] sugerindo-se que esse processo de recombinação possa ocorrer em natureza.[6] Entretanto, a abundante produção de conídios também sugere que a reprodução clonal seja comum, embora idênticos genótipos não tenham sido encontrados em estudo realizado entre 30 isolados clínicos de uma mesma região geográfica.[7]

Epidemiologia

Histoplasma capsulatum tem no solo o seu *habitat* natural, onde cresce saprofiticamente sob forma filamentosa, formando verdadeiros reservatórios ambientais, constituindo as fontes de infecção para homens e animais.[1–2] A sua distribuição focal em natureza têm sido associada à solos enriquecidos com excretas de morcegos, galinhas e outras aves gregárias. Essa relação é decorrente do alto teor de carboidratos, nitrogênio, fosfato e sais catiônicos encontrados nesses excrementos, imprescindíveis ao crescimento e proliferação de *H. capsulatum*, além de inibirem o crescimento de organismos competidores presentes no solo. Regiões com altas concentrações de sais, como os vales dos rios Mississipi, Ohio e Missouri nos EUA, são altamente endêmicas de histoplasmose, com micronichos

que apresentam condições de temperatura, umidade e acidez ideais à sobrevivência deste microrganismo.[2] Análises de vários tipos de solo revelaram que *H. capsulatum* não cresceria em solos com pH menor que 5 e maior que 10, ou em temperaturas acima de 40°C.[8]

Histoplasma capsulatum tem sido isolado de vários microambientes abrigados como cavernas, construções abandonadas, galinheiros, árvores ou quaisquer outros locais onde o solo possa estar enriquecido com as fezes de aves e/ou morcegos.[1,2] As aves não são suscetíveis à histoplasmose em condições naturais, já os morcegos são naturalmente infectados, atuando como reservatórios do fungo, uma vez que desenvolvem lesões intestinais e disseminam o fungo por meio de suas fezes.[2] A capacidade migratória dos morcegos também contribui para a formação de novos micronichos de *H. capsulatum* no meio ambiente. Muitas outras espécies animais podem se infectar, como cães, gatos, cavalos, bovinos, suínos, roedores e marsupiais, entre outros.[2,3]

Com raras exceções, *H. capsulatum* é adquirido por via respiratória. As infecções frequentemente ocorrem após o revolvimento do solo pelo homem, provocando uma dispersão aérea de elevado número de propágulos infectantes. Raramente, a histoplasmose é adquirida por inoculação cutânea, geralmente como resultado de acidentes laboratoriais envolvendo trauma. Não ocorre transmissão da doença entre hospedeiros humanos nem entre estes e animais infectados. Transmissão vertical foi verificada uma vez em neonato humano.[9]

A maioria dos conhecimentos sobre a epidemiologia da histoplasmose tem sido obtida com as investigações realizadas durante surtos epidêmicos. Numerosas microepidemias têm sido descritas e são mais comuns em regiões geográficas apresentando alta endemicidade. Em geral, ocorrem quando um pequeno número de indivíduos é exposto simultaneamente a um grande número de microconídios em suspensão aérea em uma pequena área com solo contaminado.[1–3] Grandes epidemias também têm sido relatadas, como as ocorridas em Mason City, Iowa e Indianápolis entre 1978 e 1979, onde mais de 100.000 indivíduos foram infectados, com dezenas de casos graves, muitos deles fatais.[10]

A histoplasmose é uma doença cosmopolita. A prevalência da infecção pode ser estimada por meio de teste cutâneo da histoplasmina, definindo o grau de endemicidade de uma região. A maior concentração de reatores positivos é encontrada na região central dos EUA, embora casos de histoplasmose também tenham sido relatados em outros continentes.[3] Entretanto, a histoplasmose não é de notificação compulsória na maioria dos países, e, portanto sua incidência é desconhecida e provavelmente os casos desta micose são subestimados. No Brasil, a histoplasmose é uma das micoses sistêmicas mais frequentes, mas sua incidência real é desconhecida. Trabalhos de revisão recentes relataram muitos casos de histoplasmose em diferentes regiões do nosso país, verificando-se um aumento significativo em sua frequência.[2,3] Isto se deve, provavelmente, ao maior conhecimento dos médicos em relação aos aspectos clínicos e epidemiológicos desta micose, bem como aos avanços obtidos no diagnóstico laboratorial das doenças fúngicas nos últimos anos. Particularmente, em estudos realizados em dois estados brasileiros, Rio de Janeiro[11] e Rio Grande do Sul,[12] demonstrou-se uma alta associação entre histoplasmose e pacientes com AIDS. Além disso, até o presente foram documentados 161 surtos epidêmicos de histoplasmose ocorridos em diferentes regiões brasileiras, entre os quais 14 ocorreram no Estado do Rio de Janeiro[13] associados geralmente a *habitat* de morcegos ou galinheiros.[14–16] Além disso, diversas pesquisas com o teste cutâneo com histoplasmina revelaram uma prevalência bastante significativa da infecção no nosso país, demonstrando expressivos índices de positividade que variam de 2,6 a 94,7%.[3,13]

A infecção primária da histoplasmose pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade e sexo, sendo o quadro clínico resultante muito mais dependente da carga infectante do que do estado imunológico do paciente. Entretanto, crianças com menos de 1 ano e adultos com mais de 50 anos de idade estão sujeitos a desenvolver formas mais graves, por vezes fulminantes.

Diversos métodos moleculares têm sido desenvolvidos e aplicados em estudos epidemiológicos da histoplasmose permitindo estabelecer marcadores que facilitem a separação e caracterização genética dos diferentes indivíduos com base no polimorfismo de DNA. As metodologias podem ser baseadas em características fenotípicas e/ou análises em nível de DNA. Entre as diversas metodologias propostas, foi sugerido a utilização de 3 metodologias, PCR *fingerprinting* utilizando o *primer* M13, PCR-RFLP e sequenciamento da região ITS do DNA ribossômico como métodos discriminatórios, reproduzíveis e indicados para tipagem molecular de *H.* capsulatum.[14]

Patogênese

Atingindo os alvéolos pulmonares, os propágulos infectantes são fagocitados, iniciando processo de multiplicação dentro dos macrófagos, causando uma pneumonite focal. Ao vencer essa barreira de defesa inespecífica, o fungo alcança os linfonodos mediastinais por via linfática, constituindo o complexo pulmonar linfonodal primário, semelhante ao que ocorre na tuberculose pulmonar primária. Nessa fase, antes do hospedeiro reagir com imunidade celular específica, ocorre disseminação linfo-hematogênica para fígado, baço, medula óssea, pulmões e outros órgãos, determinando focos secundários.[3–5] Cerca de 10 a 18 dias depois do início da infecção, ativa-se a resposta imune celular, detendo o processo nos focos primários e secundários.[15] Essa reação granulomatosa é seguida de necrose de caseificação, encapsulamento fibroso, frequentemente seguido de depósito de sais de cálcio nas lesões residuais.[16] Nos indivíduos imunocompetentes, repetidas exposições ao fungo determinam lesões regressivas semelhantes; entretanto, em pacientes com deficiência ou imaturidade da imunidade celular, a infecção pode apresentar caráter progressivo, de gravidade variável. As lesões residuais podem abrigar elementos fúngicos viáveis, responsáveis por reativação endógena da micose.

A forma pulmonar crônica apresenta mecanismo patogênico diverso, resultando da colonização de áreas pulmonares estruturalmente defeituosas, como enfisema centro-lobular ou bolhoso, assumindo nesse contexto um caráter oportunista; porém, a micose permanece circunscrita aos pulmões.

Quadro clínico

A histoplasmose apresenta amplo espectro clínico, desde formas leves como quadros gripais até formas graves e disseminadas. A gravidade e o grau de disseminação da micose dependem das condições do hospedeiro e da quantidade de partículas infectantes. Didaticamente são apresentadas:[11]

- Formas regressivas: hospedeiro imunocompetente
  - Infecção assintomática (subclínica)
  - Histoplasmose aguda
- Formas progressivas: pacientes com deficiência imunológica ou defeito anatômico estrutural pulmonar
  - Histoplasmose disseminada
  - Histoplasmose pulmonar crônica
  - Outras formas, decorrentes de resposta imunológica e/ou fibrogênica exacerbada englobam, entre outras: granuloma mediastinal, fibrose mediastinal, artrite e pericardite.

Infecção subclínica

Atinge hospedeiros imunologicamente competentes nas áreas endêmicas, onde até 95% ou mais das infecções primárias e de reinfecção não são reconhecidas. É diagnosticada por meio de:

- Teste cutâneo com histoplasmina positivo
- Evidências radiológicas com nódulos pulmonares calcificados, infiltrados pulmonares ou linfadenomegalias hilares ou mediastinais, lesões nas quais se demonstra a presença de *H. capsulatum* em cortes histológicos e reações sorológicas específicas para essa infecção micótica.[1,2]

Histoplasmose aguda

Apresenta gravidade variável em função da faixa etária, da carga parasitária inalada e do estado prévio de sensibilização do hospedeiro ao fungo. As manifestações são mais intensas em lactentes, crianças de baixa idade e adultos acima de 55 anos de idade e nos indivíduos provenientes de áreas não endêmicas. O período de incubação na primoinfecção varia de 10 a 18 dias ou mais. Porém, nos casos de reinfecção esse período é bem mais curto, variando de 3 a 7 dias. Febre alta, cefaleia, mialgia e astenia sempre estão presentes, geralmente acompanhadas de manifestações respiratórias como tosse seca, dor ou opressão retroesternal, dispneia de intensidade variável e, ocasionalmente, dor pleural. Nos casos mais graves pode surgir insuficiência respiratória, inclusive com síndrome da angústia respiratória aguda.[17] Os sinais físicos pulmonares são escassos. Além de discreta hepatosplenomegalia e linfonodomegalia superficial, podem estar presentes frêmitos, crepitações e, algumas vezes, sinais de consolidação pulmonar. Com certa frequência podem surgir manifestações dermatológicas de hipersensibilidade,

como eritema nodoso, eritema multiforme ou exantema maculopapular difuso (Figura 362.4), que geralmente regridem em 2 a 3 semanas após o início dos sintomas, mas podem persistir por 2 a 3 meses. Em outros casos pode surgir artrite, pericardite, manifestações oculares (coriorretinite) e do sistema nervoso central, podendo ocorrer como meningite, encefalite, ou com lesões focais.

Radiologicamente, essa forma caracteriza-se por pequnas áreas de pneumonite em meio a infiltrado intersticial difuso. Linfonodomegalia hilar é achado comum, diferenciando a histoplasmose das pneumonias bacterianas e virais (ver Figura 362.4). Nos pacientes reinfectados o padrão radiológico é menos exuberante, o infiltrado intersticial mais fino e são incomuns as linfonodomegalias mediastinais. Essas lesões podem evoluir para calcificação após meses ou anos. Do ponto de vista tomográfico, observa-se infiltrado intersticial difuso do tipo micronodular, de distribuição aleatória, semelhante àquele que ocorre na tuberculose miliar.

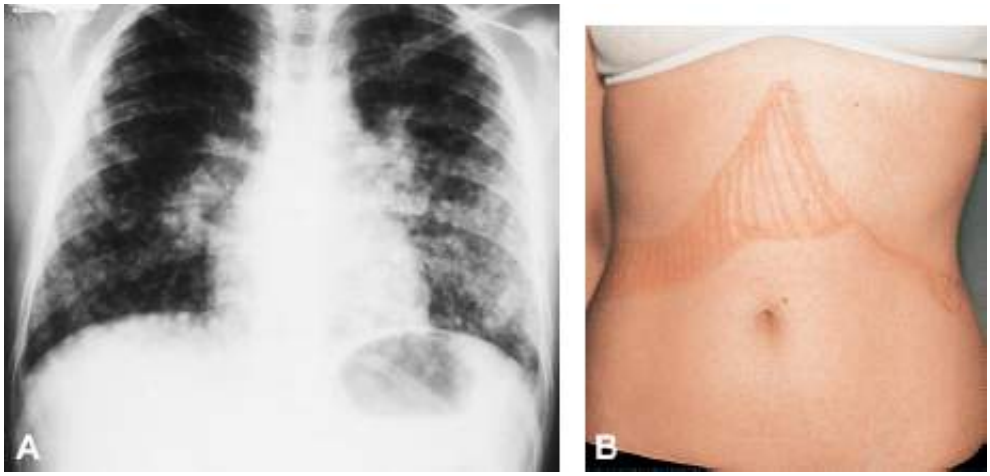

Figura 362.4 Histoplasmose aguda. **A.** Radiografia de tórax com infiltrado alveolar e intersticial difuso e com espessamento hilar por linfonodomegalias. **B.** Exantema maculopapular disseminado.

O teste cutâneo com histoplasmina torna-se positivo em 2 a 3 semanas e a conversão sorológica na técnica da imunodifusão dupla em gel de ágar (ID) geralmente ocorre em 3 a 4 semanas.

O foco pulmonar primário tende à cura espontânea, formando nódulo pequeno, de 2 a 4 mm de diâmetro, recoberto por cápsula contendo no centro formas parasitárias residuais. Em raras ocasiões, porém, por estímulo antigênico anormal e persistente, ocorre excessivo depósito de colágeno na periferia do nódulo. Esse processo de reparo anormal determina destruição de parênquima pulmonar circunjacente e lento alargamento da massa fibrosa, ocasionando lesão denominada histoplasmoma. No diagnóstico diferencial desses casos devem ser considerados aspectos radiológicos de grande valor, como a localização periférica do nódulo pulmonar, geralmente único, com 3 a 4 cm de diâmetro, calcificação central e depósito laminar periférico de cálcio.[1,17]

Histoplasmose disseminada

É definida pela presença de foco extrapulmonar e extralinfonodal mediastinal de curso progressivo. Em hospedeiros sem imunodeficiência comprovada, são reconhecidos três subtipos:

- Histoplasmose disseminada aguda (tipo infantil)
- Histoplasmose disseminada subaguda (tipo juvenil)
- Histoplasmose disseminada crônica (tipo adulto).

Histoplasmose disseminada aguda

Mais frequente em crianças com menos de 2 anos de idade, tem início súbito ou gradual e em cerca de metade dos casos é precedida de quadro de histoplasmose aguda. A febre está quase sempre presente, ao lado de irritabilidade, fadiga progressiva, perda de peso e tosse. Em seguida, podem surgir diarreia, vômitos e aumento do volume abdominal, podendo ocorrer hematêmese, melena e obstrução intestinal. As alterações hematológicas manifestam-se por anemia, leucopenia e plaquetopenia, acompanhadas de petéquias, equimoses e sangramento das mucosas digestivas. Hepatosplenomegalia é frequente, às vezes acompanhada de icterícia e/ou linfonodomegalias superficiais, principalmente linfonodos cervicais. Radiologicamente podem ser evidenciadas lesões sugestivas de

infecção primária ou quadro de pneumonia intersticial, às vezes de padrão miliar. Não diagnosticada e não tratada corretamente, essa forma evolui para óbito em cerca de 2 a 5 semanas.[17]

Histoplasmose disseminada subaguda

Mais comum em adultos jovens, atinge ocasionalmente crianças e adolescentes. Manifesta-se por febre moderada e intermitente, mal-estar, astenia, adinamia e emagrecimento progressivo. Lesões focais destrutivas são muito comuns e frequentemente dominam o quadro clínico. Essas lesões, em número e localização variável e que surgem em sequência imprevisível, manifestam-se como doença ulcerativa intestinal, insuficiência suprarrenal, meningoencefalite, síndrome de compressão medular ou lesões osteolíticas, lesões cutâneas ou subcutâneas, sendo pouco frequentes ulcerações de orofaringe. Hepatosplenomegalia são muito comuns. Radiologicamente podem ser evidenciados sinais de infecção pulmonar primária ou de reinfecção, em cerca de um terço dos casos. Essa forma geralmente evolui para óbito em meses ou anos se não for diagnosticada e tratada.[17]

Histoplasmose disseminada crônica

Predomina em indivíduos acima de 40 anos de idade e apresenta lesões das vias respiratórias e digestivas superiores em cerca de 70% dos casos. Tais lesões às vezes representam a única manifestação e, nas áreas endêmicas, sugerem a micose. De evolução arrastada, essas lesões são acompanhadas de febre baixa e intermitente, astenia e emagrecimento, que podem regredir espontaneamente e reaparecer no mesmo ou em outro sítio orgânico. Episódios recorrentes podem ser observados durante 10 anos ou mais, acompanhados de manifestações de insuficiência suprarrenal, meningoencefalite, endocardite, enterite, lesões do aparelho genital etc. Os pulmões raramente são atingidos.[17]

Histoplasmose oportunista

No hospedeiro com deficiência imunológica caracteriza-se a histoplasmose oportunista. Nas áreas endêmicas são muitos os casos da micose associada à doença de Hodgkin, linfossarcoma, leucemia, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS ou qualquer outra condição de depressão da imunidade celular, como nos indivíduos transplantados. O uso de corticoides e drogas citotóxicas favorece significativamente o risco de histoplasmose disseminada. Nessas situações, a micose pode originar-se de uma reinfecção endógena (reativação de foco latente) ou exógena. A febre está sempre presente, devendo suspeitar-se da micose em todo indivíduo imunodeprimido com febre de etiologia obscura e que resida em área endêmica. Tosse (em geral pouco produtiva) e dispneia podem estar presentes, ao lado de lesões radiológicas pulmonares como infiltrado intersticial difuso.

Hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia podem estar presentes. O pulmão pode ser o único órgão atingido nos quadros iniciais da micose. Em casos mais avançados, múltiplos órgãos podem estar envolvidos, tais como fígado, baço, pulmões, intestinos, rins, suprarrenais, sistema nervoso central, pele, mucosas, linfonodos (Figura 362.5 A e B) etc., levando a quadros polimórficos e incaracterísticos.[1,17] A maior dificuldade nesses pacientes é saber distinguir as manifestações decorrentes da doença subjacente ou da própria infecção fúngica que, conforme o estado imune e condições gerais do paciente, pode evoluir de forma protraída ou rápida, às vezes fulminante. Nesse último caso, pode ser acompanhada de síndrome de angústia respiratória do adulto. Essa forma, quando não diagnosticada e tratada precocemente, evolui para o óbito. As manifestações cutâneas em pacientes infectados pelo HIV ocorrem em 10 a 20% dos casos e são bastante polimorfas podendo se apresentar como manchas, nódulos, abscessos, lesões ulcerosas, verrucosas e acneiformes (Figuras 362.5 C a G). Com certa frequência podem ser encontradas pápulas com depressão central, lesões semelhantes a molusco contagioso, à semelhança do que ocorre na criptococose e na infecção por *Penicillium marneffei*.

Histoplasmose pulmonar crônica

Ocorre em pacientes com enfisema centro-lobular ou bolhoso, defeito anatômico estrutural que favorece a instalação do foco inicial da doença. A colonização desses espaços aéreos determina a produção de focos de pneumonite segmentar, ocasionando fibrose pulmonar progressiva e agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) preexistente. Incide geralmente em homens residentes em áreas endêmicas a partir da terceira década de vida. As manifestações clínicas, as lesões radiológicas (Figura 362.6) e a evolução são praticamente

indistinguíveis da tuberculose pulmonar crônica, sendo a associação de ambas um achado relativamente comum, recomendando a investigação de ambas as condições clínicas.[1–3]

Outras formas clínicas, como o granuloma e a fibrose mediastinal resultam de reação inflamatória e/ou fibroblástica anormal do hospedeiro. Os linfonodos dos hilos pulmonares podem apresentar reação inflamatória anormalmente intensa, com desarranjo da sua citoarquitetura, que pode levar a uma necrose do tipo caseosa. O aumento progressivo de tamanho dessas estruturas pode ocasionar a compressão de vias respiratórias, artérias e veias mediastinais. Outras vezes, porém, ocorre progressivo depósito de bandas de colágeno, anárquico e confluente, tendendo à fusão com outros gânglios vizinhos igualmente atingidos, formando massas mediastinais com progressiva fibrose, processo conhecido como mediastinite fibrosante, que igualmente pode ocasionar compressão da veia cava superior, artérias pulmonares e brônquios. Esses processos são de difícil abordagem diagnóstica e terapêutica, têm evolução irregular, mas podem evoluir para cura com fibrose e calcificação. Raras vezes podem surgir aderências e drenagem por fístula para estruturas como esôfago e brônquios, constituindo a broncolitíase, resultado da erosão da parede brônquica por linfonodos calcificados que drenam para o interior do lúmen brônquico.[1,17]

Figura 362.5 Histoplasmose e AIDS. **A** e **B.** Lesão ulcerada de língua e linfonodo cervical supurado. *Histoplasma capsulatum* foi isolado de ambas lesões. **C** a **E.** Lesões ulcerocrostosas, pápulas e nódulos disseminados por todo tegumento. *Histoplasma capsulatum* foi isolado de várias lesões. **F** e **G.** Paciente com pápulas e nódulos no tronco e membros e lesão ulcerocrostosa em comissura labial direita. *Histoplasma capsulatum* foi isolado de várias lesões.

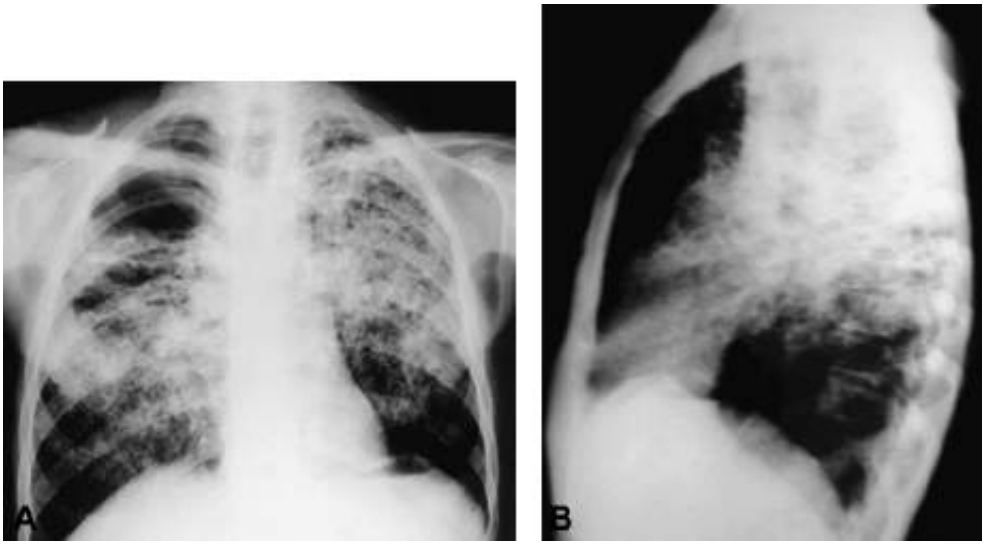

Figura 362.6 Histoplasmose pulmonar crônica. Radiografia de tórax em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com infiltrado alveolar e retículo-nodular bilateral e bolha em ápice direito. *Histoplasma capsulatum* foi isolado seguidamente de amostras de escarro.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico definitivo embasa-se no isolamento e identificação de *H. capsulatum*, por sua demonstração como fungo filamentoso em temperatura ambiente e sua conversão à forma de levedura a 37°C, caracterizando o seu dimorfismo, complementado por exames histopatológicos, por meio de colorações e técnicas imunocitoquímicas especiais. Caso não haja evidência do patógeno por meio de exames convencionais, recomenda-se a utilização de testes imunológicos que avaliam indiretamente a presença do fungo no hospedeiro pela resposta imune. Vários métodos moleculares têm sido desenvolvidos com o intuito de padronizar testes rápidos, eficientes e de fácil execução para a identificação de *H. capsulatum*, tanto em espécimes clínicos quanto ambientais.[1,18–20]

Exame microscópico direto

A demonstração de *H. capsulatum* em espécimes clínicos por meio da microscopia de preparações a fresco ou com hidróxido de potássio a 10% é extremamente difícil. Melhor rendimento é obtido utilizando-se métodos de coloração, tais como Wright e Giemsa ou impregnação argêntea de Grocott (ver Figura 362.3), embora persistam os fatores limitantes, pois praticamente todos os outros agentes de micoses sistêmicas podem, ocasionalmente, apresentar-se com formas diminutas, idênticas a *H. capsulatum*. Além disso, outras leveduras como *Candida* spp., artefatos de coloração e outros parasitas também podem mimetizar a morfologia de *H. capsulatum*, sendo fundamental o diagnóstico diferencial com agentes etiológicos de outras doenças infecciosas, como *Leishmania* spp.[11]

Cultivo

Todos os espécimes biológicos provenientes de pacientes com suspeita de histoplasmose como escarro, pus, aspirado de medula óssea, urina, entre outros, devem ser semeados em meios especiais para isolamento, como ágar-Sabouraud com cloranfenicol e ágar-Mycosel® (Sabouraud acrescido de cloranfenicol e actidiona), entre outros, incubados a 25°C durante 6 a 12 semanas. No caso de hemoculturas, as técnicas de lise-centrifugação, bem como as que usam meios bifásicos, apresentam ótimo rendimento. Nessas condições, *H. capsulatum* aparece inicialmente como colônias glabras que, com o tempo, se tornam filamentosas, aéreas, algodoadas, de coloração branca, compostas por trama miceliana, com delicadas hifas hialinas, septadas e ramificadas, apresentando micro e macroconídios em vários estágios evolutivos (ver Figura 362.1). A presença desses conídios sugere *H. capsulatum*, mas é necessária a conversão dessa fase para a forma em levedura, visto que fungos saprófitas dos gêneros *Chrysosporium* e *Sepedonium* produzem conídios semelhantes. Para obtenção da fase leveduriforme devem-se fazer repiques da fase filamentosa da colônia suspeita em meios enriquecidos, tais como ágar-sangue, ágar-infusão cérebro-coração, acrescidos de cisteína e meio de conversão (0,5% peptona, 0,5% extrato de leveduras, 2% glicose,

15 g/ℓ ágar), incubados a 35 a 37°C. Após transição, observam-se colônias glabras, lisas, branco-amareladas, apresentando, à microscopia, leveduras ovais, unibrotantes, de morfologia uniforme (ver Figura 362.2). Embora essa metodologia seja conhecida como confirmatória no diagnóstico da histoplasmose, também apresenta limitações. Cultivos de espécimes clínicos são negativos na maioria dos pacientes com histoplasmose aguda e, embora apresentem alta sensibilidade nas formas disseminada e crônica, resultados falso-negativos podem ser observados em cerca de 20% dos casos disseminados e 50% das formas pulmonares crônicas.[2,3] Outro fator limitante é o tempo de crescimento de *H. capsulatum* em cultivo requerendo, em geral, cerca de 4 semanas para o isolamento e identificação do fungo. Além disso, a obtenção de espécimes clínicos pode requerer procedimentos invasivos, favorecendo o desenvolvimento de infecção nosocomial. A identificação convencional definitiva de *H. capsulatum* requer a conversão *in vitro* de sua forma filamentosa para sua forma leveduriforme, ou vice-versa, para o estabelecimento de sua natureza dimórfica.[2,3] Como essas técnicas são laboriosas e nem sempre apresentam alta sensibilidade, têm sido desenvolvidos métodos mais rápidos e acurados para a identificação deste patógeno. O primeiro método rápido de identificação para os fungos dimórficos, com o qual se obteve sucesso, foi o teste dos exoantígenos, desenvolvido em 1976, para a imunoidentificação de fungos patogênicos em cultivo.[21] A partir de então, extensivas avaliações demonstraram a eficiência do método, que permite a identificação rápida e correta da forma miceliana de *H. capsulatum*, tanto na sua forma típica, como nas formas atípicas ou não esporulantes, evitando grande consumo de tempo, conversão temperatura-dependente ou inoculação em animais.

Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico histopatológico é sugerido quando macrófagos parasitados com células leveduriformes são visualizados em cortes corados por hematoxilina/eosina (H/E). Cada levedura aparecerá como um corpúsculo levemente basofílico, esférico ou ovalado, rodeado por um halo claro delimitado por uma parede celular hialina muito fina. Nas preparações de impregnação argêntea de Gomori-Grocott ou de ácido periódico de Schiff (PAS), a parede celular de *H. capsulatum* é fortemente corada, permitindo visualizar os elementos fúngicos como leveduras unibrotantes pequenas, ovais ou arredondadas, dependendo da incidência do corte. Porém, deve-se atentar para a sensibilidade limitada desse método, cerca de 50%, podendo também ocorrer resultados falso-positivos, ocasionados pela sua semelhança com outros fungos como *Pneumocystis carinii*, *Candida glabrata*, *Penicillium marneffei* ou com artefatos de coloração.[3]

Diagnóstico sorológico e técnicas moleculares

- O diagnóstico presuntivo da histoplasmose tem sido centrado em alguns testes sorológicos, uma vez que por meio de análise da resposta imune humoral se torna possível fornecer informações relacionadas com o diagnóstico e acompanhamento, bem como auxiliar em estudos epidemiológicos. As preparações antigênicas utilizadas rotineiramente no imunodiagnóstico da histoplasmose são: a histoplasmina; um extrato antigênico solúvel obtido do cultivo da fase miceliana de *H. capsulatum*, em meio quimicamente definido, e células leveduriformes íntegras ou mesmo fragmentadas por diferentes processos químicos, físicos ou mecânicos. A histoplasmina, no entanto, é a preparação antigênica de eleição, uma vez que tem sido extensivamente estudada e melhor padronizada.[22] Dois fatores antigênicos, as glicoproteínas H e M, estão presentes nesse extrato sendo considerados antígenos espécie-específicos.[22] Esses antígenos foram recentemente clonados e caracterizados e apresentam respectivamente 120 e 80 kDa.[23,24] Entretanto, os antígenos recombinantes ainda não foram introduzidos na rotina diagnóstica.

A reação de imunodifusão em gel (ID) e a reação de fixação de complemento (RFC) têm sido apontadas como testes de referência para a detecção de anticorpos específicos em material biológico, uma vez que, quando usadas em conjunto, apresentam alta especificidade e sensibilidade[3]. Entretanto, esses testes apresentam limitações. A resposta sorológica correlaciona-se com a magnitude da exposição e gravidade da doença. Duas a 6 semanas após exposição ao *H. capsulatum* são necessárias para o desencadeamento da resposta imune humoral e, consequentemente, técnicas com baixo espectro de detecção como RFC e ID perdem seu valor diagnóstico em pacientes com histoplasmose aguda no início da infecção. Nos casos de disseminação da doença, a produção de anticorpos pode ser bloqueada em razão de imunodepressão do pacientes.[3] Além da sensibilidade, anticorpos anti-*Histoplasma* podem ser detectados em pacientes com outras infecções fúngicas, caracterizando reatividade cruzada.[2,3] Finalmente, testes cutâneos com histoplasmina induzem a formação de anticorpos direcionados ao

antígeno M.[3]

A RFC é um teste sensível, positivo em aproximadamente 90% dos pacientes com histoplasmose comprovada pelo isolamento do fungo, mas sua especificidade varia de acordo com o antígeno utilizado. Sua especificidade é maior com antígenos da fase leveduriforme (90%) do que com antígenos oriundos da forma miceliana de *H. capsulatum* (80%).[3] Entretanto, pela complexidade técnica, essa metodologia não tem sido mais utilizada na maioria dos laboratórios de micologia médica.

A ID é a técnica mais utilizada para detecção de anticorpos na histoplasmose.[3] Esse método permite a identificação de até seis sistemas precipitantes nos soros de pacientes com histoplasmose comprovada micologicamente, mas somente as linhas de precipitação correspondentes aos antígenos H e M apresentam significado diagnóstico. A linha M aparece logo após o início da infecção, persistindo após recuperação e pode surgir após intradermorreação com histoplasmina. A linha H aparece depois que a linha M e sua formação é observada em soros de pacientes com doença ativa e progressiva, característica que lhe confere absoluto valor diagnóstico e até mesmo indicação de tratamento. Anticorpos anti-H podem persistir por 1 a 2 anos após a cura clínica aparente, mas desaparecem mais rapidamente que os anticorpos anti-M. Imunoglobulinas anti-H raramente são detectadas após o teste cutâneo com histoplasmina, sendo consideradas específicas para a histoplasmose ativa. Entretanto, antígeno H é pouco imunogênico e os anticorpos anti-H estão presentes somente em poucos dos casos de infecção ativa, variando sua sensibilidade de acordo com a forma clínica, sendo muito rara nas formas disseminadas e graves dos pacientes imunodeprimidos. A presença das linhas H e M no mesmo soro é altamente específica sendo consideradas como diagnóstico da histoplasmose.[3] O teste de ID tem sido mundialmente aceito como o principal método para detecção de anticorpos na histoplasmose, porque, além de ser prova de fácil e rápida execução, é mais específica que outras provas sorológicas. Entretanto, embora seja técnica altamente específica apresenta baixa sensibilidade, principalmente no início da infecção.

Várias outras técnicas para detecção de anticorpos foram desenvolvidas, tais como a contraimunoeletroforese, reação de aglutinação pelo látex, radioimunoensaio e ensaios imunoenzimáticos. Os testes imunoenzimáticos, nas suas inúmeras variações, têm demonstrado elevada sensibilidade, não apresentando, contudo boa especificidade, buscando-se atualmente, por meio de purificação de frações antigênicas específicas, superar essa dificuldade. Demonstrou-se que os soros de pacientes com histoplasmose testados pela técnica de *Western blot* (Wb) utilizando antígeno M purificado e deglicosilado apresenta 100% de sensibilidade e 92% de especificidade.[22] Com isto, têm-se sugerido a associação das técnicas de ID e Wb para o diagnóstico da histoplasmose, principalmente na fase inicial da doença e nas formas disseminadas graves, uma vez que a primeira apresenta maior especificidade, mas baixa sensibilidade e vice-versa. Recentemente, outro imunoensaio foi desenvolvido, utilizando os mesmos antígenos em sua forma nativa e deglicosilada apresentando sensibilidade de 93 e 96%, respectivamente.[25] Embora a reatividade cruzada dessa EIA (*enzyme immunoassay*) não tenha sido eliminada na sua totalidade, verificou-se um aumento na especificidade do teste de 57 para 92%.

Detecção de antígenos durante a infecção ativa em fluidos corpóreos, englobando sangue, urina, lavado brônquio alveolar e liquor, oferece vantagens ao diagnóstico da histoplasmose por serem métodos rápidos e por complementarem os testes para detecção de anticorpos, uma vez que antígenos circulantes podem ser detectados logo no início da infecção. Além disso, tem sido útil no monitoramento do tratamento antifúngico e na identificação de recaídas na histoplasmose disseminada.[26] Resultados falso-positivos podem ser observados em testes que detectem antigenemia ou antigenúria, e são possivelmente causados por fator reumatoide ou anticorpos de coelhos anti-IgG humana.

A detecção de antígeno polissacarídio de *H. capsulatum* bem como a detecção de um antígeno de 70 kDa têm sido realizada por meio de radioimunoensaio[26] e teste de inibição com anticorpo monoclonal,[27] respectivamente. A sensibilidade de ambos os testes é elevada principalmente em pacientes portadores da forma disseminada oportunista da histoplasmose.[26,27] No entanto, resultados falso-positivos têm sido observados em pacientes com blastomicose, paracoccidioidomicose, aspergilose e infecção por *P. marneffei* e, menos frequentemente, em pacientes com coccidioidomicose.[26,27]

Ensaios embasados na detecção de sequências específicas de DNA e RNA têm sido desenvolvidos para a identificação dos fungos dimórficos. Entre estes se destacam as técnicas de hibridação empregando sondas genéticas[1] e as reações em cadeia de polimerase (PCR).[18–20] Relatos preliminares sugerem que a PCR poderá melhorar a eficiência da identificação de *H. capsulatum* em tecidos e fluidos corpóreos e em solos obtidos de fontes

ambientais.[20] Entretanto, a validação dos mesmos é necessária antes que possam ser aceitos como substituto dos procedimentos tradicionais de diagnóstico micológico. Mais recentemente, o sequenciamento dos genes codificadores dos antígenos H e M viabilizou a obtenção de sequências oligonucleotídicas específicas e desenvolvimento da PCR para identificação de culturas de *H. capsulatum*, mostrando ser um método rápido, eficiente e de fácil execução, e sobretudo extremamente útil na identificação de cepas atípicas de *H. capsulatum*.[1]

Tratamento

A histoplasmose geralmente é uma infecção benigna e autolimitada. Os casos de regressão espontânea não necessitam de tratamento específico, sendo repouso e observação clínica as medidas mais eficazes. Na histoplasmose pulmonar aguda, quando a febre se prolonga por mais de 3 semanas ou quando as manifestações são muito intensas, indica-se a anfotericina B, na dose de 0,5 a 1 mg/kg por via intravenosa (IV) em dias alternados, até alcançar dose total de 250 a 500 mg (10 mg/kg para crianças). Nas formas disseminadas e na pulmonar crônica a anfotericina B é a droga de escolha, 1 mg/kg IV em dias alternados, até atingir doses totais de 30 a 40 mg/kg. Alternativamente, a anfotericina B pode ser substituída com vantagem pelas formulações lipossomais, melhor toleradas e de eficácia similar; sua única restrição está no seu alto custo. Nos casos de contraindicação ao uso da anfotericina B, o itraconazol é uma boa alternativa, mostrando-se pouco tóxica, na dose de 200 a 400 mg/dia para adultos, em uma única administração, por 6 meses a 1 ano. O itraconazol representa uma alternativa terapêutica para casos sem comprometimento do estado geral, sem evidência de disseminação sistêmica ou quando há necessidade de manutenção prolongada. Nos casos da forma pulmonar crônica, recomendam-se 200 a 400 mg/dia, divididas em duas vezes, durante 12 meses pelo menos, com acompanhamento laboratorial.[28]

O itraconazol, somente disponível via oral (VO), apresenta biodisponibilidade variável e deve ser ingerido meia hora após uma alimentação rica em gordura. Esse triazólico apresenta importante interação medicamentosa com várias drogas, como álcool, antiácidos, antagonistas H_2, agentes diabetogênicos orais, anticolinérgicos, antiespasmódicos, astemizol, terfenadina, carbamazepina, ciclosporina, didanosina, digoxina, hidroclorotiazida, isoniazida, rifampicina, fenitoína, teofilina, varfarina e rifabutina. Deve ser evitado na gravidez, principalmente no primeiro trimestre, por seu potencial teratogênico. Não existe evidência que a histoplasmose seja mais grave durante a gravidez ou ocorra disseminação para o feto. A anfotericina B poderá ser usada nos casos graves que não possam esperar o término da gestação.

O cetoconazol não é boa alternativa terapêutica atual por ser bem menos eficaz, sobretudo nas formas graves da histoplasmose, nas quais apresenta alto índice de recidivas. Novos azólicos recentemente lançados no mercado, como o voriconazol, têm apresentado resultados bastante satisfatórios, mas ainda são poucos os ensaios com seguimento prolongado. Drogas como fluconazol e 5-flucitosina não devem ser utilizados pela baixa eficácia demonstrada.[28]

No granuloma mediastinal com compressão vascular ou das vias respiratórias, o tratamento indicado é anfotericina B, seguido de itraconazol por 6 a 12 meses. A prednisona 40 a 60 mg/kg/dia durante 2 semanas poderá ser associada inicialmente à anfotericina B. Nas formas com poucas manifestações clínicas pode-se iniciar o itraconazol. A ressecção cirúrgica da massa mediastinal está reservada para os casos que permanecem com obstrução a despeito da terapêutica antifúngica. Já na pericardite, em que normalmente os pacientes não cursam com pericardite constritiva e, na síndrome reumatológica, onde muitos desses doentes apresentam eritema nodoso e/ou polimorfo, o tratamento é feito com anti-inflamatório não esteroide por 30 a 90 dias.

Novos antifúngicos têm sido também descritos na literatura.[28] O posaconazol tem-se mostrado tão efetivo quanto a anfotericina B e mais do que o itraconazol em modelos animais. O voriconazol – ainda não estudado na histoplasmose – tem-se mostrado eficaz na criptococose e paracoccidioidomicose, o que o torna uma possível opção para a histoplasmose. E, dada sua difusão no líquido cefalorraquidiano, poderá vir a ser uma nova opção de tratamento da histoplasmose disseminada.

Profilaxia

A maioria das infecções ocorre sem uma história de exposição e/ou atividades em prováveis sítios com alto risco de contaminação e, portanto, indicação de se evitar potenciais fontes de infecção em áreas endêmicas de histoplasmose é impossível. Limpeza regular dos locais com potencial para se tornar uma fonte de infecção como

galinheiros, celeiros, forros de construções, entre outros (ver Tabela 362.1), seria a primeira medida preventiva na histoplasmose, uma vez que excretas de aves gregárias e de morcegos têm que estar acumulados por anos para que *H. capsulatum* possa crescer e multiplicar-se nesses ambientes. Máscara apropriada deve ser usada por indivíduos com risco de exposição a locais suspeitos ou reconhecidamente contaminados. Em situação de grande risco de exposição pode-se indicar profilaxia antifúngica com itraconazol na dose de 200 mg/dia, durante 7 dias, iniciando na véspera da atividade de risco. Locais comprovadamente contaminados podem ser interditados e descontaminados com aspersão da área contaminada com solução de formalina a 3%, na proporção de 3,8 ℓ/929 cm^2 de superfície.[29]

Profilaxia com itraconazol é recomendado para indivíduos adultos infectados pelo HIV com CD4 < 150 células/mm^3 e que residem em áreas onde histoplasmose é endêmica (*i. e.*, incidência é mairo que 10 casos por 100 pacientes por ano), e também em indivíduos que apresentem alto risco de infecção devido a atividades ocupacionais.[29]

Prognóstico

O prognóstico da histoplasmose é considerado bom na maioria dos casos e depende fundamentalmente do estado imunológico do paciente e da precocidade do diagnóstico. Crianças de pouca idade, principalmente aquelas com menos de 2 anos de idade, e pacientes imunodeprimidos, quando não diagnosticados e tratados precocemente, têm prognóstico reservado.

Histoplasmose africana | Histoplasmose duboisii

A histoplasmose africana e seu agente foram descobertos em 1943 por Duncan, que observou formas teciduais morfologicamente semelhantes, porém maiores que o agente da histoplasmose então conhecida. Essa variante africana era facilmente reconhecida ao exame microscópico direto a fresco em razão de formas parasitárias maiores e de parede celular espessa. O aspecto leveduriforme unibrotante, com célula-filha ligada à célula-mãe por um istmo estreito, muito peculiar na histoplamose capsulata, é idêntico nas formas parasitárias da histoplasmose clássica. Entretanto, a forma micelial desses isolados africanos não era igual à encontrada em *H. capsulatum*. Estudos posteriores desses isolados determinaram tratar-se de uma nova variedade, designada *H. capsulatum* var. *duboisii*.[2,3,30]

A histoplasmose africana ou *duboisii* é uma micose sistêmica que se diferencia da capsulata nos seguintes aspectos:

- Manifestações clínicas, com predomínio de lesões ósseas, abscessos subcutâneos e lesões cutâneas pleomórficas
- Distribuição geográfica restrita ao continente africano, onde é endêmica nas regiões tropicais da África Central e na ilha de Madagascar
- O fungo em parasitismo apresenta-se com morfologia similar à da variedade *capsulatum*, porém com dimensão bem maior, como um levedo unibrotante, de parede espessa, medindo de 12 a 15 mm de diâmetro (ver Tabela 362.1). Nos cultivos, entretanto, a semelhança entre as duas variedades é total, tanto na macroscopia quanto na microscopia das fases filamentosa e leveduriforme
- O espectro de hospedeiros é menor, restrito aos casos humanos e em macacos babuínos (*Cynocephalus babuin*, *Papio cynocephalus papio*), entre os quais foi descrita uma epizootia
- O agente foi isolado de amostras de solo e de um morcego, coletadas em uma caverna, no leste da Nigéria.

O morcego positivo pertencia à espécie *Nycteris hispida*, largamente encontrada ao sul do deserto do Saara.[30]

É importante considerar que, embora não seja endêmica no Brasil, a histoplasmose africana também tem sido diagnosticada em indivíduos que adoeceram fora das áreas endêmicas, seja naqueles que viajaram pelas áreas endêmicas, ou em nativos oriundos das áreas endêmicas que migraram para outros países, como foi o caso de um paciente diagnosticado em São Paulo.[31]

Fora o relato de uma epizootia, é consenso que a transmissão do fungo aos casos humanos seja a respiratória, similar à da histoplasmose capsulata. As manifestações clínicas diferem substancialmente das encontradas na histoplasmose capsulata. Embora o envolvimento pulmonar e as formas disseminadas possam ser encontrados, são as exuberantes manifestações dermatológicas e ósseas que mais chamam a atenção. As lesões cutâneas podem ser

de aspecto muito variado, e em um mesmo paciente, englobando abscessos subcutâneos com pus. O acometimento ósseo apresenta-se principalmente com lesões osteolíticas, mais evidentes nos ossos chatos.

O diagnóstico embasa-se em:

- Suspeição com base em aspectos clínicos e evidências epidemiológicas
- Exame microscópico direto em hidróxido de potássio (KOH) (10%) ou em esfregaços corados ao Giemsa, Wright ou impregnação argêntea de Gomori-Grocott de material clínico (pus de abscessos, exsudato de lesão cutânea, esputo etc.), evidenciando as formas parasitárias características
- Cultivo de espécimes clínicos dos quais se isola um fungo dimórfico, morfologicamente compatível com *H. capsulatum* nas duas fases, nos aspectos macroscópicos e microscópicos.

Para confirmar um isolado da variedade *duboisii* é preciso inocular esse cultivo em animal de experimentação, sendo camundongo o mais utilizado, a fim de demonstrar as formas parasitárias típicas. Ainda não se tem experiência consistente com as provas imunológicas aplicadas ao diagnóstico e acompanhamento da evolução da histoplasmose africana, embora tenham surgido algumas publicações sobre o tema.

Quanto ao tratamento, as informações da literatura são muito escassas, indicando que anfotericina B e itraconazol são eficazes.

Capítulo 363

Criptococose

Márcia Lazéra, Maria Clara Gutierrez Galhardo e Bodo Wanke

Conceito

A criptococose, também chamada de blastomicose europeia, doença de Busse-Buschke ou torulose, é uma micose humana e animal causada por *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. De natureza sistêmica e porta de entrada pulmonar, inclui basicamente duas entidades distintas:

- Criptococose de caráter oportunista, que ocorre em hospedeiros com imunodepressão celular, causada predominantemente por *C. neoformans*, de ocorrência mundial
- Criptococose sistêmica, primária, de ocorrência em regiões tropicais e subtropicais, atingem hospedeiros aparentemente normais, causada predominantemente por *C. gattii*.

Causam meningoencefalite grave, pneumonia ou nódulo pulmonar, além de lesões de disseminação hematogênica para pele, ossos, rins, suprarrenal.

Histórico

Em 1984, na Itália, Sanfelice obteve isolamento de levedura capsulada de suco de pêssego, denominada *Saccharomyces neoformans*[1] que, inoculada em animal experimental, mostrou-se patogênica. No mesmo ano, Busse e Buschke, na Alemanha, identificaram o primeiro caso em mulher com lesão de tíbia, observaram a forma arredondada da levedura em tecido ósseo, cultivaram e denominaram o agente *S. hominis*. Descreveram pela primeira vez aspectos da clínica, patologia e micologia da criptococose humana e seu agente, referência fundamental para os estudos e descrições dos casos que se seguiram. Sanfelice, em 1985, reconheceu a similaridade de seu isolado com o de origem clínica e Vuilleman, em 1901, reviu e transferiu esses isolados para outro gênero, denominando-os *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus hominis*, porque essas leveduras não eram capazes de fermentar açúcares, nem produzir ascosporos e não poderiam permanecer no gênero *Saccharomyces*.[2] Sucederam-se vários relatos de casos humanos e animais com diferentes designações (sacaromicose, torulose, blastomicose, oidiomicose, criptococose), bem como diferentes designações de seu agente *(Torula, Saccharomyces* e *Cryptococcus*). Benham reviu esses isolados, agrupou-os em um só gênero e espécie, indicando criptococose como única designação para a micose e *Cryptococcus neoformans* para seu agente etiológico.

Staib teve importante papel no estudo dessa levedura ao produzir meios de cultivo com fezes de pássaros que continham restos de sementes de níger ingeridas, observando que *C. neoformans* produzia colônias de cor marrom escuro, em virtude da produção de melanina. Reproduziu a pigmentação usando o extrato dessas sementes (*Guizotia abyssinica*), fontes de substrato fenólico, e identificou aspecto metabólico peculiar de *C. neoformans*, de importância fundamental para sua identificação. O meio de Staib ou meio ágar com sementes de níger (NSA, *niger seed ágar*) é hoje amplamente utilizado em estudos ambientais e no diagnóstico micológico em todo o mundo.

Evans, em 1949, encontrou diferente reatividade entre isolados de *C. neoformans* quando testados com soros hiperimunes obtidos de coelhos e sorotipo A, B e C. Um quarto sorotipo foi descrito posteriormente.

Emmons, nos EUA, foi um dos pioneiros nos estudos ambientais na busca de *habitats* e fontes infectantes de agentes de micoses sistêmicas. Com o método de inoculação animal, demonstrou a associação de fontes ambientais de *C. neoformans* com excretas e ninhos de pombos. O primeiro caso descrito de criptococose por var. *gattii* ocorreu na República Democrática do Congo (antigo Zaire) em 1970. Menino de 7 anos, com meningoencefalite,

apresentava no liquor leveduras capsuladas de formas alongadas, semelhantes a grãos de arroz, ao lado das formas usuais arredondadas. O fungo obtido em cultivo foi denominado *C. neoformans* var. *gattii* e depois identificado como sorotipo B. Essa era uma apresentação clínica e epidemiologicamente distinta da criptococose que se observava em grandes centros dos países desenvolvidos na época, onde a micose ocorria em associação a linfornas, uso de corticoides, diabetes melito, drogas imunodepressoras e tumores, tendo como agente *C. neoformans* var. *neoformans*, facilmente isolado de fontes ambientais associadas a *habitats* de aves. A criptococose de regiões tropicais e subtropicais em indivíduos aparentemente normais foi progressivamente reconhecida, e seu agente, *C. neoformans* var. *gattii*, principalmente o sorotipo B, foi isolado de espécimes clínicos, sendo seu *habitat* natural ainda desconhecido.

Kwon-Chung conseguiu reproduzir *in vitro* a forma sexuada, denominando-a *Filobasidiella*, gênero pertencente aos basidiomicetos. Considerou inicialmente que havia duas espécies sexuadas distintas, *F. neoformans* e *F. bacillispora*, mas, após revisão de aspectos taxonômicos e epidemiológicos, propôs uma espécie e duas variedades: *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A e D), correspondente a *F. neoformans* var. *neoformans* e *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C, correspondente a *F. neoformans* var. *bacillispora.*

A criptococose oportunista aumentou em todo o mundo a partir de 1980, associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), gerando a necessidade de pesquisas relacionadas com a terapia antifúngica, diagnóstico, estrutura genética e molecular do agente, patogênese e fatores de virulência.

Em 1990 foi descrito pela primeira vez o *habitat* natural de *C. neoformans* var. *gattii*, associado a restos de eucaliptos na Austrália, encontrado no período de floração de *Eucalyptus camaldulensis*. Pouco depois, trabalhos realizados no Brasil, demonstraram que ambas as variedades, *gattii* e *neoformans*, estão associadas a *habitats* naturais representados por madeira em decomposição em árvores tropicais, apontando um nicho natural potencialmente partilhado por esses agentes, seja em ambientes urbanos, rurais ou silvestres.[3]

O conhecimento da criptococose e seu(s) agente(s), ampliou-se de maneira marcante. Aspectos da taxonomia continuam sendo revistos, como vem ocorrendo desde as primeiras descrições dessa levedura. Observa-se a complexidade e o alto grau de diversidade genética, além de instabilidade genotípica e fenotípica em isolados de origem clínica e ambiental.

Etiologia e fatores de virulência

C. *neoformans* pertence à classe Basidiomycetes, família Tremellaceae, gênero *Filobasidiella*. A forma sexuada, *Filobasidiella neoformans*, apresenta dois tipos sexuados, *alfa* e *a*, determinados por sistema de um *locus* e dois alelos. Leveduras dos dois tipos sexuados, semeadas juntas em meios especiais, com baixo teor de nitrogênio e água, fazem a conjugação, produzem hifas dicarióticas com dilatações terminais, formando os basídios. Nessas estruturas ocorrem a cariogamia, meiose e formação de esporos sexuados denominados basidiósporos, estruturas arredondadas, sem cápsula e secas (Figura 363.1).[2] Ocorrem também variantes autoférteis que têm os dois tipos sexuados (alfa e a), capazes de produzir *Filobasidiella* e basidiósporos sozinhas. A complexidade do ciclo biológico desse agente é evidenciada pela observação de frutificação haploide, isto é, capacidade de reprodução de *Filobasidiella* e basidiósporos sem a presença do outro tipo sexuado conjugante. Recente estudo demonstrou que a frutificação haploide ocorre tanto no tipo sexuado a como no tipo sexuado alfa. O fato é que a possibilidade biológica de formação de *Filobasidiella* e basidiósporos parece ser ampla, mas até agora só demonstrada em condições experimentais.

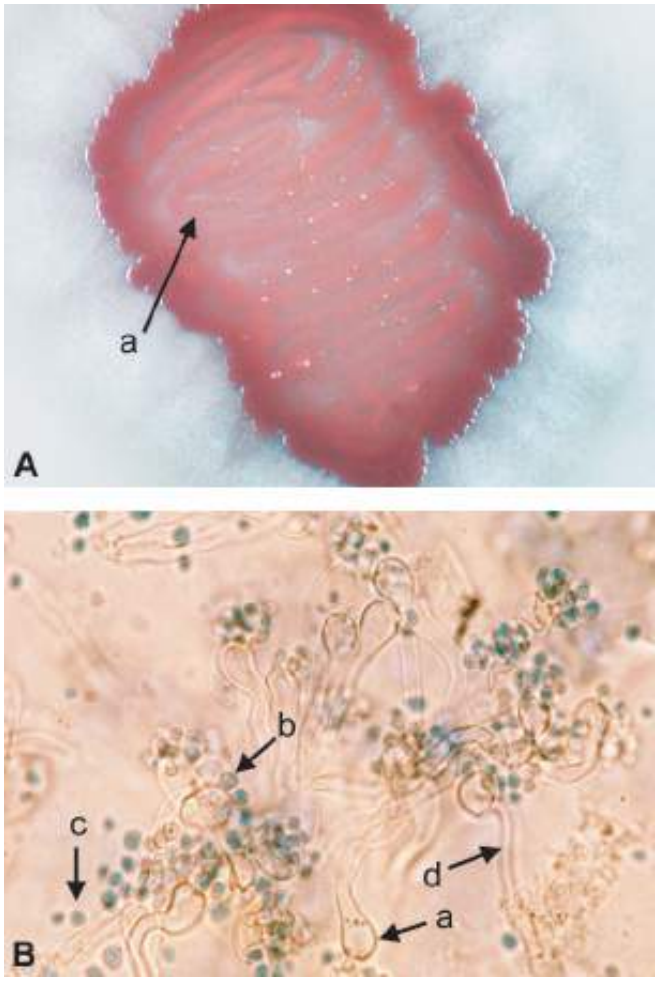

Figura 363.1 **A.** *Filobasidiella neoformans*. Aspecto macroscópico. Duas cepas compatíveis de *Cryptococcusneoformans* (semeadas simultaneamente) (*a*); filamentos hialinos crescendo na periferia do inoculo 10 dias após; início do ciclo sexuado (*b*). **B.** *Filobasidiella neoformans*. Aspecto microscópico. Montagem em azul algodão (1.000x). *a* = basídio; *b* = basidiosporo emergindo do basídio; *c* = basidiosporo livre; *d* = hifa hialina.

Na fase assexuada, *C. neoformans* apresenta-se como levedura capsulada, em geral haploide, globosa ou ovalada, medindo de 3 a 8 mm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo. A célula apresenta espessa cápsula mucopolissacarídea, bastante evidente em parasitismo e menos evidente em cultivo. Apresenta-se como colônia de cor esbranquiçada a creme, brilhante, mucoide, de margem lisa e inteira, após 3 dias à temperatura de 25 a 37°C, quando cultivada em meios como ágar-Sabouraud glicose a 2%, ágar-extrato de malte e levedura, entre outros (Figura 363.2). Cepas haploides não produzem micélio ou pseudo-hifas, mas essas estruturas podem ser observadas ao lado das leveduras, ocasionalmente, em variantes diploides ou aneuploides.[2]

A distinção em quatro sorotipos relaciona-se a diferenças antigênicas do principal polissacarídio capsular, uma glucuronoxilomanana, que representa 90% dos componentes da cápsula, além de galactoxilomanana e manoproteína.[5] Diferentes genes essenciais para a formação da cápsula já foram identificados: *CAP59*, *CAP64*, *CAP60*, *CAP10*. No entanto, não são conhecidas as bases genéticas da diferenciação dos sorotipos.

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

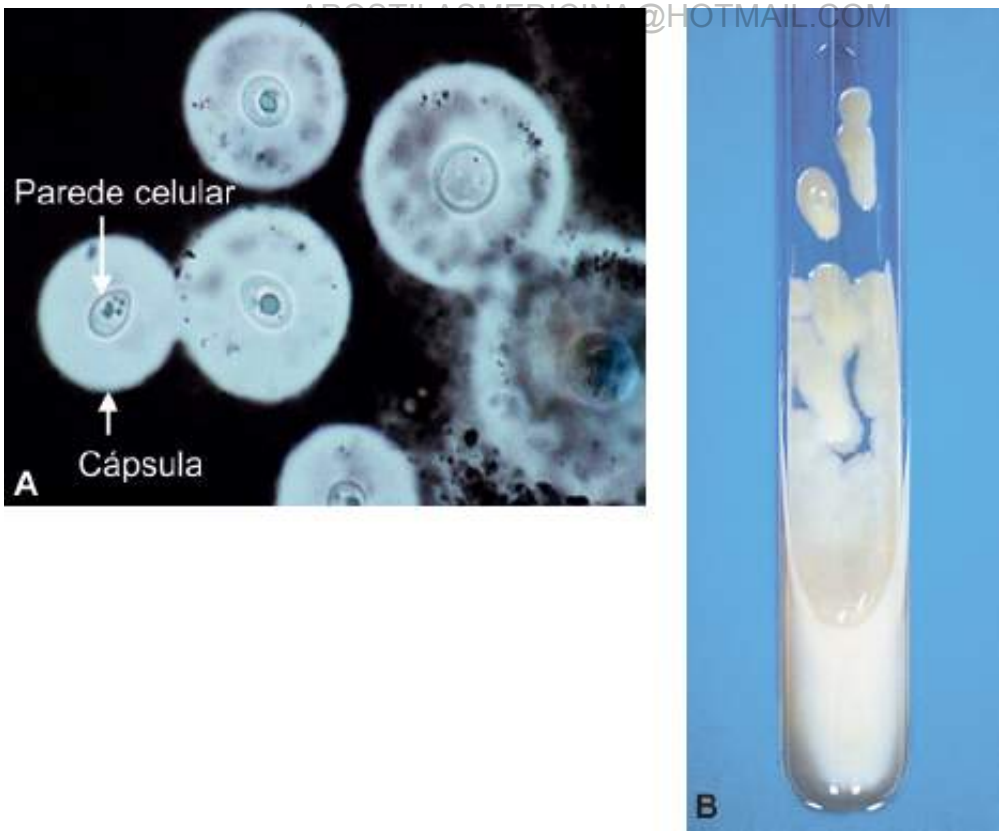

Figura 363.2 **A.** *Cryptococcus neoformans* no liquor. Tinta nanquim (1.000x). **B.** *C. neoformans* cultivado em meio ágar-Sabouraud glicose a 2%. Aspecto mucoide brilhante e viscoso de cor branco-creme.

O componente capsular é elemento estrutural importante na agressão ao hospedeiro. *C. neoformans* libera e acumula fragmentos de polissacarídio dentro de macrófagos, causando disfunção ou morte celular. Por outro lado, observa-se efeito imunossupressor em consequência de acúmulo de polissacarídeo circulante, seguido de diminuição da migração de leucócitos aos locais de lesão e tendência à disseminação hematogênica.

A capacidade de produção de melanina por meio de oxidação de compostos di ou polifenólicos é característica da espécie *neoformans* e suas variedades, não ocorre em outras espécies de *Cryptococcus* e leveduras de interesse médico, com raras exceções.[6] Representa importante fator de virulência, e os mutantes incapazes de produzir melanina perdem a capacidade de produzir infecção experimental. A fenoloxidase, responsável por esse processo foi caracterizada como uma lacase, grupo de enzimas encontradas em fungos decompositores de lignina, polímero de carbono presente em substratos vegetais, principalmente em madeira. Williamson, além de purificar a lacase de *C. neoformans*, identificou e descreveu a sequência do gene *CnLACl* (*Cryptococcus neoformans laccase 1*).

Outros fatores de virulência devem ser citados, como a produção de manitol, fosfolipases, proteinases e sensores celulares que regulam virulência e morfogênese via sistemas proteinoquinase dependente de adenosina monofosfato cíclico (cAMP-PKA, *cyclic adenosine monophosphate-protein quinaseAMPc*), calcineurina e proteínas quinases ativadas por mitógenos (M APk, *mitogen activatedprotein quinase*) quinase. O tipo sexuado alfa, bem como o feromônio relacionado, tem sido associados à virulência do fungo. Igualmente fundamental para a virulência é a termotolerância a 37°C, indicando a capacidade de crescimento em tecidos de mamíferos.[4]

Cabe ainda comentar que fatores de virulência e bases moleculares da taxonomia de *C. neoformans* têm sido estudados progressivamente. Vários genes como *URA5*, *CnLacl*, *CAP59*, *CAP64*, espaçador intergênico (IGS, *intergenic spacer*) e espaçador interno transcrito (ITS, *internai transcribed spacer*) do ácido ribonucleico ribossômico (RNAr, *ribosomal ribonucleic acid*), *mitochondrial large ribosomal RNA* de *C. neoformans* var. *gattii* e de *C. neoformans* var. *neoformans* mostrando claramente que, independente do marcador utilizado, a variedade *gattii* constitui grupo monofilético distinto e divergente da variedade *neoformans*.[2] A distinção filogenética das variedades em espécies distintas é reafirmada por estudos de polimorfismo de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) pelo método de polimorfismo de comprimento de fragmentos amplificados (AFLP, *amplified fragment length polymorphism*). Por outro lado, o cruzamento *in vitro* entre cepas de *C. neoformans* var. *gattii* e de *C. neoformans* var. *neoformans* resultou em progénie (Fl) de baixa viabilidade e sem comprovação de recombinantes. Em *habitat* natural, ocos de árvores partilhados por ambas as variedades, não foram identificados

isolados recombinantes. Portanto, com base nesses conhecimentos, consideram-se duas espécies no complexo *C. neoformans: Cryptococcus gattii (= C. neoformans* var. *gattii)* e *Cryptococcus neoformans* (= *C. neoformans* var. *neoformans*).[2]

Foi proposto também considerar o sorotipo A de *C. neoformans* como variedade distinta (C. *neoformans* var. *grubii*) do sorotipo D, com base em estudos comparativos entre ambos analisando sequência do gene *URA5* e hibridização com elemento repetitivo de *Cryptococcus neoformans 1* (*CNRE1, Cryptococcus neoformans repetitive element 1*). No entanto, estudos de sequenciamento IGS e ácido desoxirribonucleico ribossômico (DNAr) em amplo número de isolados indicam que, embora haja alto grau de relacionamento entre sorotipos e genótipos, esses não são exclusivos de um sorotipo em particular, e consideram que o sorotipo A não deve ser reconhecido como variedade à parte.

Ecologia

Cryptococcus neoformans var. *neoformans*, atualmente denominado *Cryptococcus neoformans*, é cosmopolita, associado a *habitats* de aves, presentes em excretas secos, ricos em fontes de nitrogénio como ureia e creatinina. Tais substratos permitem o crescimento abundante dessa levedura e formação de microfocos, notadamente em áreas urbanas, onde presença desse agente torna-se um evento do cotidiano. Foram encontrados no ambiente domiciliar, particularmente na poeira doméstica, em elevada concentração, em região do Congo (Zaire), África e na cidade do Rio de Janeiro.[5] Além de pombos, outras *habitat*s de outras aves também são importantes fontes saprofíticas, sobretudo aquelas relacionadas com a criação em cativeiro no ambiente doméstico, como canários e periquitos.[5,6] Cabe ressaltar que a criptococose em aves é evento ocasional e não há evidência de transmissão desta micose para humanos a partir de aves, ou mesmo de animais domésticos como o gato e o cão. Portanto, não há elementos para considerar a criptococose como uma zoonose.

Substratos vegetais são também importantes no ciclo biológico desse agente em natureza. Fontes ambientais de *C. neoformans* foram identificadas e relacionadas com decomposição de madeira em ocos de árvores na cidade do Rio de Janeiro (Figura 363.3), em Teresina, Piauí, em Boa Vista, Roraima e no interior do Amazonas, bem como na cidade de São Paulo.[7] Caracterizaram novo *habitat* natural relacionado com madeira em decomposição em diferentes árvores tropicais, nativas ou introduzidas no Brasil, como cássia rosa, cássia amarela, fícus, jambolão, cacaueiro, caboriba, sibipiruna, reafirmando sua ocorrência em diferentes regiões brasileiras. O recente achado dessa variedade em ocos de árvores na Índia sugere sua ocorrência ampla, associada a decomposição de madeira e necessidade de estudos em outros continentes e regiões.

C. *neoformans* var. *gattii* (= *Cryptococcus gattii*) ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado não devem ser excluídas como possibilidade. O seu *habitat* natural foi inicialmente associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis* durante a floração na Austrália e depois em outros países e outras espécies de eucaliptos. No Brasil, foi isolada de eucaliptos (*E. camaldulensis*) tanto no Parque Ibirapuera, na cidade de São Paulo, como em plantação experimental da Embrapa em Teresina, Piauí.[8] No entanto, a relação C. gatti-eucalipto não é específica, pois esse agente ocorre em árvores tropicais de diferentes gêneros (cássia, oiti, ficus, mulungu, *guettarda)* nas regiões Nordeste e Norte do Brasil, bem como na Colômbia, em algodoeiro-da-praia.[9]

Importa observar que tanto *C. neoformans* como *C. gattii* e seus diferentes sorotipos podem ocorrer em separado ou simultaneamente em um só *habitat* natural relacionado com processos de decomposição da madeira.[10,11]

Epidemiologia

A criptococose oportunista por *C. neoformans* é cosmopolita e acompanha a prevalência dos casos humanos de condição de risco, principalmente imunodepressão por AIDS, linfornas, leucemias e uso de corticoides. Predomina nas regiões Sul e Sudeste do Brasil associada à AIDS, em homens, causada por C. *neoformans,* com letalidade de cerca de 35 a 40%.[12–16] A criptococose ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de AIDS no Brasil e estima-se a prevalência da criptococose associada à AIDS entre 8 e 12% em centros de referência da região sudeste.[17] Da mesma forma, a criptococose corresponde a 50,9% das declarações de óbito das

micoses sistêmicas relacionadas com AIDS do país.[18]

Figura 363.3 **A.** Campus da Fundação Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro. **B** e **C.** A *seta* mostra duas árvores de cássia rosa (*Cássia grandis*) com *C. neoformans* sorotipo A. **C.** Detalhe do oco de árvore com madeira em decomposição onde foi isolado o fungo.

A criptococose por *C. gattii* ocorre em regiões tropicais e subtropicais, em indivíduos sem evidência de imunodepressão celular, comportando-se como agente patogênico primário, endémico e focal. Ocorre em aborígenes da Austrália e Nova Guiné, na África Central, Sudeste Asiático, México e algumas regiões dos EUA. Também no Brasil, nas regiões Norte e Nordeste, estudos clínicos e epidemiológicos mostram a importância da criptococose *gattii* em indivíduos sem evidência de imunodepressão, tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino, negativos para vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), sendo essa micose considerada endemia regional. A meningoencefalite criptocócica ocorre em nativos dessas regiões, incluindo jovens e crianças, com elevada morbidade e letalidade (37 a 49%), revelando padrões regionais marcadamente distintos das regiões Sudeste e Sul do país.[8,10,11,19]

A região Centro-Oeste também é área de ocorrência de criptococose *gattii* e casos importados ou não de outras regiões do país também ocorrem nas regiões Sul e Sudeste.

Observações recentes na ilha de Vancouver, no Canadá, mostraram que a criptococose *gattii* pode ocorrer em áreas de clima temperado e apresentar-se em forma epidêmica, com manifestações pulmonares e do sistema nervoso central (SNC).[20] A micose foi também relatada em cabras na Espanha e em aves cativas, em São Paulo. Portanto, a infecção por *C. gattii* tem aspectos clinicoepidemiológicos ainda pouco conhecidos e necessita uma abordagem distinta da criptococose oportunista.

Análise conjunta de 467 isolados de *C. neoformans* de diferentes regiões brasileiras mostrou o predomínio do sorotipo A (78%), seguido do B (18%), AD (1,3%), D (0,5%), C (0,2%) e não tipáveis (0,5%). O sorotipo A (C. *neoformans*) predominou em indivíduos masculinos com AIDS em todo Brasil, concentrando-se nas regiões Sul e Sudeste, enquanto o sorotipo B (C. *gattii*) ocorreu com maior frequência no Nordeste e Norte. Os sorotipos AD e D ocorreram principalmente nas regiões Sul e Sudeste, também associados à AIDS. O sorotipo C tem sido identificado ocasionalmente no Brasil, somente em amostras clínicas.[8]

Epidemiologia molecular

Várias técnicas e marcadores vêm sendo aplicadas a estudos epidemiológicos de *C. neoformans*. Cariotipagem, hibridização com elemento repetitivo (*CNREl*) e sequenciamento do gene *URA5* foram utilizados em cepas brasileiras, sugerindo expansão clonal do sorotipo A. Estudo de polimorfismo de DNA que utilizou reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) com o primer M13 e análise de fragmentos obtidos por polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) do gene *URA5* permitiu análise de ampla série de isolados clínicos e ambientais e discriminou 8 tipos moleculares:[22] *C. neoformans*, com 4 tipos moleculares (var. *neoformans* [VN] I e II, correspondentes ao sorotipo A; VN-III, correspondente a híbridos AD; VN-IV, correspondente ao sorotipo D) e *C. gattii*, também com 4 tipos moleculares (var. *gattii* [VG], I, II, III e IV, correspondentes aos sorotipos B ou C). Observou-se predomínio do tipo VN-I,

tanto mundialmente como no Brasil; no entanto, o perfil de ocorrência dos tipos VG mostra-se diferente no Brasil, quando comparado aos dados mundiais.[16,22] Esse quadro ainda é parcial, e somente com amostragens significativas de diferentes regiões e países teremos uma visão melhor do seu padrão de distribuição.

Através de outra técnica de análise de polimorfismo de DNA, o AFLP, identificaram-se três genótipos para *C. neoformans* (Gl, G2, G3) e três para *C. gattii* (G4, G5, G6). No Brasil, observou-se que o genótipo G6 (geralmente sorotipo B) ocorre amplamente em ocos de árvores e ocupa um nicho relacionado com o continente americano, que em uma mesma árvore pode ocorrer simultaneamente mais de um genótipo, como, por exemplo, Gl e G6 e que diferentes gêneros de árvores e substratos de madeira, bem como tocas de animais, podem ser fontes de infecção humana por *C. gattii* e também por *C. neoformans* sorotipo A.[10,11] Com essa mesma técnica, observou-se marcante diversidade genotípica de *C. neoformans* no Brasil, com predomínio do genótipo G6 entre os isolados da variedade *gattii*. Interessante assinalar que o genótipo G6 tipo molecular VG-II também foi recentemente identificado em surto de criptococose humana e animal em Vancouver.[20]

Patogênese

A infecção natural ocorre por inalação de propágulos presentes no meio ambiente sob a forma de diminutas leveduras desidratadas, de 2 a 3 mm de diâmetro, ou sob a forma de basidiósporos produzidos no ciclo sexuado, elementos de 2 a 4 mm de diâmetro, resistentes às condições ambientais, apontados como prováveis propágulos infectantes. No entanto, até o momento, a fase sexuada não foi demonstrada em natureza, seja por limitações do método usado seja por ser evento errático.

A infecção pulmonar determina uma ou mais áreas inflamatórias, com drenagem para linfonodos regionais, disseminação linfo-hematogênica e formação de eventuais focos extrapulmonares. Com o desenvolvimento da imunidade específica, observa-se resposta tecidual do tipo granulomatoso, regressão da lesão e controle da infecção que pode ser assintomática ou oligossintomática na maioria dos hospedeiros normais. Focos residuais, de infecções latentes, podem reativar anos após, por ocasião de condições de imunodepressão celular. Testes intradérmicos para inquéritos populacionais não são utilizados em decorrência da falta de um antígeno adequado. Mas, por meio de estudo sorológico de anticorpos, há evidências de que a infecção possa ocorrer desde a infância.

Quadro clínico

As principais manifestações clínicas da criptococose são pulmonares e do sistema nervoso central; entretanto, qualquer órgão ou sistema pode ser atingido. Didaticamente as formas clínicas são classificadas em pulmonar regressiva, pulmonar progressiva e disseminada, e são relacionadas com o estado imunológico do hospedeiro.[4]

Criptococose pulmonar

A criptococose pulmonar é mais frequente em indivíduos imunocompetentes, e os sintomas variam de quadros assintomáticos a pneumonias graves com insuficiência respiratória. Além das formas bem definidas do ponto de vista clínico e histopatológico, é importante ressaltar a colonização da árvore traqueobrônquica, que corresponde à presença do fungo demonstrada por isolamento repetido em cultivo de espécimes do trato respiratório baixo, na ausência de lesão pulmonar, lesão endobrônquica ou de outros locais. Esse aspecto é peculiar a *C. neoformans* e não foi descrito em outros agentes de micoses sistêmicas. Pode ser observado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e já foi descrita em pacientes HIV-positivos.

Criptococose pulmonar regressiva

Os pacientes são assintomáticos e as lesões pulmonares são primárias ou de reinfecção exógena, basicamente nódulos residuais pulmonares, geralmente periféricos e sem calcificação. Corresponde a um terço das formas pulmonares em pacientes imunocompetentes, constituindo um achado casual de exame histopatológico.

Criptococose pulmonar progressiva

A sintomatologia é escassa e inespecífica, podendo muitas vezes constituir um achado radiológico casual. Pode ocorrer tosse, escarro mucoide, sendo pouco frequente os hemoptoicos. O achado radiológico mais comum é nódulo único ou múltiplo bem definidos e não calcificados. Lesões do tipo massa periférica também podem ser observadas (Figura 363.4). Outras alterações são observadas, como os infiltrados com consolidações, as semelhantes à pneumonia bacteriana e, mais raramente, a linfadenopatia hilar, o derrame pleural e a cavitação.

Figura 363.4 Massa periférica pulmonar por *C. neoformans*. Paciente negativo para vírus da imunodeficiência humana.

Nos indivíduos imunocomprometidos a infecção tende a invasão, fungemia e disseminação para múltiplos órgãos e sistemas, sendo o sistema nervoso central (SNC) o mais importante, podendo a sintomatologia pulmonar superpor-se à neurológica. Entretanto, pneumonia criptocócica como apresentação clínica isolada, com síndrome de angústia respiratória, é descrita e pode ser responsável pela mortalidade na fase aguda da doença. A sintomatologia é também inespecífica e escassa. Nas alterações radiológicas predominam os infiltrados intersticiais e alveolares, que muitas vezes podem estar associados a outros patógenos, sobretudo pacientes com AIDS.

Criptococose disseminada

Sistema nervoso central

A meningoencefalite subaguda ou crônica é a mais frequente manifestação da forma disseminada e principal causa de óbito da micose. A infecção, como o nome diz, não se limita às meninges, atingindo também córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo.

Os principais sintomas presentes são cefaleia, letargia e perda da memória de 2 a 4 semanas de evolução. O curso crônico caracteriza-se por manifestações que surgem e desaparecem intercalados por períodos totalmente assintomáticos. Com o progredir da lesão do SNC, instala-se edema cerebral e hidrocefalia que, quando presentes, contribuem muito para o prognóstico desfavorável da infecção.[4] Papiledema, diminuição da acuidade visual, marcha atáxica e paresia do sexto par craniano também são comuns. Outros pares cranianos, como o terceiro, quarto, sétimo e oitavo também podem ser acometidos, sendo o quadro indistinguível da meningoencefalite tuberculosa. Compressão do tronco cerebral, herniação das tonsilas cerebelares e quadro de coma e opistótono são complicações que levam ao óbito. Sinais de localização motora superior estão geralmente associados a alterações de nervos cranianos.

Pacientes com AIDS podem apresentar quadro de meningoencefalite semelhante ao que ocorre em pacientes com imunodepressão de outras causas. No entanto, na AIDS, a instalação do quadro pode ser mais rápida, existe maior probabilidade de acometimento de outros órgãos e pode estar associada a outros patógenos, como descrito para a infecção pulmonar.[4] Embora a terapia antiretroviral potente tenha diminuído o número de infecções oportunistas na AIDS, mortalidade por criptococose contínua alta nesses indivíduos.[12,22,23]

Em pacientes imunocompetentes observa-se meningoencefalite de curso subagudo ou crônico, com queixas visuais e cefaleia, geralmente sem febre ou quadro febril pouco expressivo, evoluindo para cefaleia constante e presença de sinais meníngeos, além do envolvimento de nervos cranianos.[13] Na Austrália, criptococomas cerebrais ou hidrocefalia com massas pulmonares foram observados em hospedeiros imunocompetentes e relacionados com

C. gattii. Esses achados (massa cerebral e hidrocefalia) também foram observados no Brasil em crianças imunocompetentes com meningoencefalite por *C. gatti.*[24,25]

Outras apresentações

A criptococcemia pode apresentar-se com febre alta, tremores e calafrios, aparentemente sem local secundário, em nada se diferem de quadros de bacteriemia, correspondendo a indivíduos com carga fúngica elevada.

As lesões cutâneas são pleomórficas ocorrendo em cerca de 10% dos casos e correspondendo a lesão sentinela de um quadro de criptococose disseminada. Apresentam-se como lesões acneiformes, pápulas, púrpura, vesículas, tumores, abscessos, granulomas, placas, celulite ou ulcerações com drenagem de pus rico em elementos fúngicos. São comuns lesões semelhantes a molusco contagioso em pacientes com AIDS (Figura 363.5). Lesão cutânea primária, como caso isolado, pode ocorrer por acidente de laboratório e trauma direto.

A próstata tem sido descrita como um *santuário* para *C. neoformans*, podendo o agente ser isolado desse local ocasionalmente. Geralmente a infecção é assintomática e pode representar um reservatório para recaídas da doença.

Conjuntivite, coriorretinite e endolfalmite criptocócica podem ocorrer levando à cegueira. As lesões osteoarticulares ocorrem em cerca de 5% dos casos, predominando lesões osteolíticas. A peritonite criptocócica ocorre em indivíduos submetidos à diálise peritoneal ou com cirrose. Outros locais são considerados menos frequentes, como músculo, coração, glândula adrenal, tireoide, trato gastrintestinal e linfonodos. Cabe ressaltar que o trato geniturinário não chama atenção do ponto de vista de manifestação clínica, pois as lesões pelo fungo são inexpressivas e pouco diagnosticadas. No entanto, a eliminação do fungo pela urina é observada nos casos de fungemia, indicando passagem da levedura pelo néfron e sobrevivência no filtrado e na urina. Esses aspectos necessitam maiores estudos e são de grande interesse no diagnóstico.[15]

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos e epidemiológicos e no apoio laboratorial qualificado para a identificação de fungos. A associação de quadro clínico-neurológico a achado de lesão pulmonar regressiva ou massa periférica deve levantar suspeita de criptococose. A história de nascimento em áreas endêmicas de *C. gattii*, ou por ela ter passado, deve levantar a suspeita. O grande problema do diagnóstico da meningoencefalite por *C. neoformans* é o retardo no diagnóstico, principalmente em crianças e indivíduos HIV negativo. O aspecto e a celularidade do liquor dependem do estado imune do hospedeiro e dos agentes, *C. neoformans* e *C. gattii*. Em geral, observa-se pressão liquórica elevada, glicose diminuída, proteína aumentada, aspecto claro com baixa celularidade ($< 20/mm^3$) com predomínio de linfócitos e apreciável carga fúngica nos imunodeprimidos. Nos indivíduos sem imunodepressão associada, o liquor varia de límpido a turvo, a maioria com celularidade entre 50 e 300 células/mm^3, predomínio de mononucleares ou de polimorfonucleares, no entanto a glicose pode estar baixa e a proteína aumentada, confundindo com abscesso cerebral ou meningoencefalite bacteriana parcialmente tratada.

A rotina de investigação deve incluir escarro ou lavado bronco-alveolar nas lesões pulmonares, associadas ou não à meningoencefalite. Caso o exame micológico de escarro ou lavado bronco-alveolar sejam negativos, pode-se utilizar punção pulmonar transtorácica ou transbrônquica, conforme localização da lesão. A demonstração do fungo na lesão pulmonar é a melhor abordagem para o diagnóstico. É importante discriminar quadros de sinusite, verificando, por meio de coletas repetidas e seletivas desses espécimes clínicos, se a positividade ao fungo provém de secreção do trato respiratório superior. Eventualmente, o fungo pode ser isolado de escarro em consequência da colonização da mucosa respiratória, ocorrendo principalmente em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica. Nesses casos de colonização o teste de aglutinação em látex no sangue deve ser negativo para o antígeno capsular e não deve haver lesão extrapulmonar por criptococose. Esses casos necessitam de abordagem individualizada e acompanhamento.

Figura 363.6 Meio com semente de níger e ágar. Cultivo puro de C. *neoformans* formando colônias marrom-escuras, fenoloxidase-positivas, com produção de pigmento melanínico.

Confirmada a criptococose pulmonar ou extrapulmonar, deve-se fazer hemocultura (3 amostras), cultivo de urina em meio com semente de níger e ágar (3 amostras, meio de jato, de preferência primeira urina da manhã), além de avaliação neurológica e exame do liquor. A pesquisa sérica de antígeno polissacarídio através de aglutinação de partículas de látex, quando positiva, é indicativa de disseminação.

Em pacientes com AIDS (CD4 < 200 células/mm^3)e manisfestações sistêmicas, como febre, emagrecimento, anorexia e diarreia, a investigação de *C. neoformans* deve ser realizada em urina, sangue e escarro. Conforme o exame clínico, deve ser feita biopsia de linfonodos periféricos aumentados, lesões cutâneas e até mesmo punção lombar.

Diagnóstico laboratorial

Baseia-se na visualização de levedura capsulada sem hifa ou pseudo-hifa no espécime clínico, em preparações com tinta nanquim (tinta da China) (ver Figura 363.2), e no subsequente isolamento de *C. neoformans* em cultivo para confirmação, especialmente de espécimes oriundos do trato respiratório, urinário e digestivo, onde outras leveduras capsuladas não patogênicas do gênero *Cryptococcus* podem ser encontradas. No liquor e em materiais obtidos de lesões fechadas o exame direto positivo é de valor diagnóstico. O meio de Sabouraud a 2% sem actidiona (ciclo-heximida) deve ser usado de rotina. Recomenda-se também de rotina o uso do meio de sementes de níger com cloranfenicol, com excelente rendimento em espécimes clínicos contaminados como escarro, urina e exsudato de lesões cutâneas abertas. Todo material de biopsia deve ser cultivado de rotina e também submetido a estudo histopatológico.

Identificação em cultivo

Cryptococcus neoformans é identificado através de sua morfologia e por um conjunto de características fisiológicas e bioquímicas. Levedura capsulada, sem hifa ou pseudo-hifa, termotolerante a 37°C, produtora de fenol-oxidase em meio com semente de níger e ágar (Figura 363.6) ou meio similar. Não fermenta açúcares; assimila por metabolismo oxidativo como única fonte de carbono a galactose, sacarose, maltose, trealose, melizitose, D-xilose, L-ramnose, sorbitol, manitol, dulcitol, D-manitol, alfametil-d-glucosídeo, salicina, inositol, além da glicose e frutose, mas caracteristicamente não assimila lactose. O nitrato não é assimilado como única fonte de nitrogênio inorgânico, também não sofre redução a nitrito. Hidrolisa ureia devido à capacidade de produzir urease quando cultivado em meio de ágar-ureia de Christensen, sendo bastante raros os isolados urease-negativos. Não cresce em meios seletivos com ciclo-heximida nas concentrações de 0,2 a 0,5%, embora alguns isolados possam crescer em concentrações mais baixas da droga.

Figura 363.5 Criptococose com lesões papulosas umbilicadas do tipo molusco contagioso em face de paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida.

O teste de canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) é o teste fisiológico recomendado para diferenciar *C. gattii* e *C. neoformans*. Esse baseia-se em diferenças na resistência à L-canavanina e assimilação de glicina como única fonte de carbono e nitrogênio, sendo positivo em *gattii* e negativo em *neoformans* (Figura 363.7).

Identificação em tecido

Cortes corados ao mucicarmim de Meyer evidenciam a cápsula em vermelho, facilitando o reconhecimento desses agentes (Figura 363.8), sobretudo nas formas hipocapsuladas. Coloração pelo ácido periódico de Schiff pode ser uma alternativa para demonstração do agente. A impregnação argêntea pelo método de Gomori-Grocott evidencia a parede fúngica, mas não permite a identificação dessa levedura, pois não discrimina a cápsula. Coloração de Fontana-Masson evidencia o depósito de melanina na parede de *C. neoformans,* auxiliando na sua identificação em tecidos. A hematoxilina/eosina deve ser feita de rotina para análise do padrão reacional das lesões.

Diagnóstico imunológico

Baseia-se na pesquisa de antígeno capsular através de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas (prova do látex) com anticorpos específicos. Apresenta excelente rendimento no liquor (> 95% nas formas de acometimento do sistema nervoso central) e rendimento moderado no soro (até 50%) nas formas pulmonares. A especificidade dessa prova é alta, mas não é absoluta, pois lida com detecção de polissacarídio. Deve ser levada em conta a possibilidade de falso-positivo por reação cruzada com fator reumatoide, que é resolvida pela adição de pronase, em geral incluída nos *kits* comerciais disponíveis. Outros agentes como espécies de *Trichosporon* e bacilos Gram-negativos lentos podem também ser causa de resultados falso-positivos, assim como pode ocorrer reação cruzada com antígenos polissacarídios de outras espécies de *Cryptococcus*, como *C. albidus*. Reações falso-negativas podem ocorrer por excesso de antígeno capsular no espécime clínico, essencialmente o liquor, que deve então ser diluído e novamente testado. Atualmente dispõe-se de técnicas moleculares para detecção de sequências gênicas específicas de *C. neoformans* em espécimes clínicos, que podem ser usadas quando exames micológicos, imunológicos e histopatológicos são negativos ou inconcludentes.

Figura 363.7 Teste em meio canavanina-glicina-azul de bromotimol. **A.** Resultado positivo com crescimento do inoculo e mudança para cor azul cobalto. **B.** Resultado negativo sem crescimento do inoculo, cor verde-limão, original do meio.

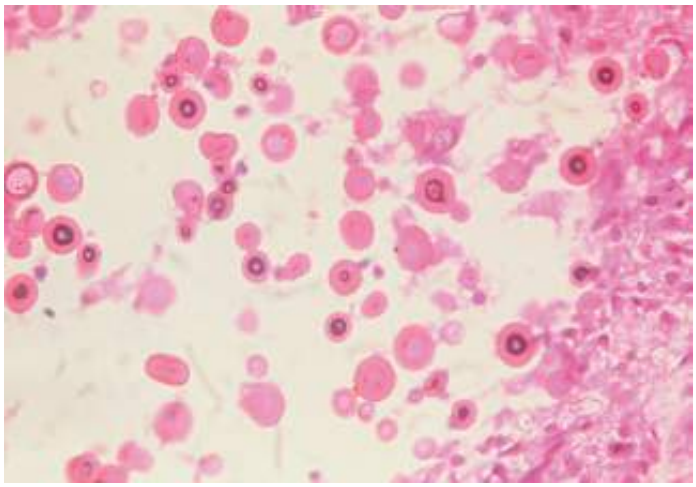

Figura 363.8 Corte histológico de pulmão corado ao mucicarmin de Mayer, exibindo várias células de *C. neoformans* com a cápsula de cor vermelha (400x).

Tratamento

Os esquemas terapêuticos no tratamento da criptococose vão depender do estado da imunidade do hospedeiro e da forma clínica. Os princípios gerais de terapêutica antifúngica nas formas graves dessa micose objetivam a redução rápida da carga parasitária fúngica por meio da associação de drogas, principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento quando ocorre o maior risco de morte.

Criptococose associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Nos pacientes com AIDS, os casos de criptococcemia, com ou sem meningite, deverão ser realizadas uma fase de indução, seguida de consolidação e manutenção. Na fase de indução, o esquema ideal de tratamento é a anfotericina B, 0,7 a l mg/kg/dia, associada à fluocitosina (5FC), l00 mg/kg/dia, por 2 semanas ou de preferência até ocorrer a negativação do cultivo no liquor ou da hemocultura, conforme a situação clínica. Infelizmente, no Brasil é difícil comprar 5FC e a anfotericina B é então empregada isoladamente. Na fase de indução não é seguro

nem indicado iniciar a terapêutica antifúngica com fluconazol intravenoso (IV) como monoterapia tanto em casos de meningoencefalite, fungemia e outras formas onde a carga fúngica é alta.

Na fase de consolidação, busca-se estabilização do quadro clínico e normalização laboratorial, com exames repetidos de cultivo para *Cryptococcus* negativos. Essencialmente fungistática, a droga de eleição nesta fase é o fluconazol, 400 mg/dia durante 8 semanas. Segue-se fase de manutenção ou profilaxia secundária com fluconazol em dose menor de 200 mg/dia.

As formulações lipídicas da anfotericina B, complexo lipídico ou lipossômico, na dosagem de 3 a 5 mg/kg/dia, poderão ser empregadas como substitutos da anfotericina B convencional, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Na impossibilidade do uso da anfotericina B, a combinação de fluconazol (400 a 800 mg/dia) e 5FC (l00 mg/dia) poderá ser utilizada por ser efetiva na meningite criptocócica. Entretanto, é pouco tolerada pelos seus paraefeitos. Na impossibilidade do uso do fluconazol, a anfotericina B pode ser utilizada na fase de manutenção por 6 a 10 semanas diariamente. O itraconazol (400 mg/dia) também poderá ser uma opção na fase de supressão.[26,27]

O voriconazol poderá ser uma droga promissora no tratamento da meningite criptocócica por apresentar excelente penetração no SNC e apresentar uma boa sensibilidade *in vitro*.[28] Foi recentemente descrita heteroresistência dos agentes da criptococose a azolicos, principalmente observada para *C. gatti* frente ao FLC, sendo necessários estudos sobre seu possível impacto na terapêutica antifúngica.[29]

A duração da fase de manutenção depende da restauração da imunidade do paciente de forma estável. Atualmente, recomenda-se a suspensão do antifúngico nessa fase quando o paciente estiver em vigência do uso de terapia antirretroviral (TARV), assintomático da meningite, apresentar por mais de 6 meses uma contagem de linfócitos T CD4 > 100 a 200 células/mm^3. Se após a interrupção da manutenção a contagem de linfócitos T CD4 voltar a diminuir e apresentar-se abaixo de 100 a 200, esta deverá ser reintroduzida.[26,27]

A TARV deve ser iniciada assim que as condições clínicas dos pacientes com AIDS permitirem, para restaurar a imunidade. Entretanto em cerca de até 30% a síndrome inflamatória de recuperação imune relacionada com a criptococose (SIRI) tem sido observada entre 4 e 8 semanas ao início do antiretroviral, mas casos precoces e tardios têm sido descritos.[12,30] Caracteriza-se pela piora ou nova apresentação clinica da criptococose, com culturas negativas. Meningites/meningoencefalites com hipertensão intracraniana, doença localizada com nódulos isolados ou múltiplos em diversos órgãos e abscessos são as principais manifestações SIRI. Atribui-se a uma exagerada resposta imune específica ao *Cryptococcus*.

Criptococose não associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida

Nos casos de criptococose não associada à infecção pelo HIV, com meningite ou naqueles graves sem meningite, serão empregados os mesmos esquemas terapêuticos dos pacientes com AIDS. Em relação à fase de manutenção, alguns autores recomendam o uso contínuo de fluconazol por até 2 anos para diminuir as recaídas. Nas formas de criptococose sem acometimento do sistema nervoso central, deverá ser empregado fluconazol na dose de 400 mg/dia, por 2 a 6 meses, e, como esquema alternativo, o itraconazol 200 a 400 mg/dia.[26,27]

Os casos de colonização, ou seja, com presença de *C. neoformans* no escarro e na ausência de lesão pulmonar e extrapulmonar, devem sempre ser monitorados e individualizados. Nesses casos, aconselhamos, semelhante a outros autores, tratamento antifúngico de pacientes imunodeprimidos, pela possibilidade de invasão e disseminação do fungo. Entretanto, estudos são necessários para melhor definir a importância da colonização e desenvolvimento de doença nesses pacientes.

Consideração geral sobre o tratamento

O controle da hipertensão intracraniana por meio da punção lombar seriada com drenagens intermitentes do liquor ou da instalação de derivação ventrículo-peritoneal pode diminuir morbidade e mortalidade na meningite criptocócica.

A função renal dos pacientes em uso da combinação de anfotericina B com 5FC deve ser monitorada cuidadosamente porque o principal efeito colateral da anfotericina B é a nefrotoxicidade e a 5FC é de excreção

renal. Com qualquer modificação do *clearance* de creatinina, a dosagem de 5FC deverá ser ajustada para evitar níveis tóxicos da droga. Os principais efeitos colaterais da anfotericina B são flebite, febre, calafrios, hipopotassemia, toxicidade miocárdica, anemia e insuficiência renal. Em relação a distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e hematológicos (leucopenia e trombocitopenia) muitas vezes obrigam a sua suspensão. Os derivados imidazólicos, de forma geral, são bem tolerados, e distúrbio gastrintestinal e alterações de enzimas hepáticas são os paraefeitos mais relatados. A 5FC e os triazólicos são teratogênicos devendo ser proscritos na gravidez. A interação medicamentosa é aspecto importante dos imidazólicos que ocorre principalmente com itraconazol e com várias outras drogas, existindo ampla lista de medicamentos que podem ter seus níveis alterados, aumentados ou diminuídos, devendo sempre ser consultada.

Importantes fatores para o sucesso terapêutico da criptococose são o diagnóstico precoce, o controle da doença de base e a forma de apresentação da doença no início da terapia. Os pacientes que respondem à terapia devem ser monitorados clínica e micologicamente para detectar recaídas, principalmente no primeiro ano de tratamento, quando é maior o risco desse evento. Pacientes imunocompetentes deverão ser acompanhados por até 3 anos após a suspensão da medicação. Atentar para as sequelas neurológicas, como déficits cognitivos e motores.

Profilaxia

Não existe profilaxia específica. Pacientes com AIDS deverão ser mantidos com profilaxia secundária conforme discutido anteriormente. A profilaxia primária não está indicada.

Capítulo 364

Candidíases

Marcello Magri

Introdução

Candida spp. são organismos unicelulares, pequenos (4 a 6 mm), de paredes finas e ovoides (blastósporos) que se reproduzem por brotamento. Possuem a capacidade de se adaptar e crescer em meios variados sem necessidade de meios especiais para o seu cultivo. Na microscopia óptica comum encontra-se em forma de levedura, pseudo-hifas, hifas e podem ser gram-positivas conforme a coloração de Gram. Esses fungos formam colônias de aspecto macroscópico esbranquiçado, na maioria das vezes brilhante e cremoso.

Existem mais de 150 espécies de *Candida*, destacando-se como frequentes agentes patogênicos para os seres humanos: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, C. *krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. Guilliermondii* e *C. dubliniensis*. A identificação de *C. albicans* pode ser feita através da capacidade de formar tubo germinativo (pequenas projeções na superfície da célula) em até 90 min e a formação de clamidósporos. O restante dos procedimentos de identificação e especiação são baseados principalmente em parâmetros fisiológicos. Entre os testes metabólicos incluem assimilação e fermentação de carboidratos, a utilização de nitrato e a produção de urease. As culturas isoladas de hemocultura podem ser identificadas por método automatizado BACTEC (Bactec 9240 System, Becton, Dickinson, EUA), VITEC (bioMerieux, Nürtingen) e podem ser utilizados métodos de assimilação de carbono, API20C (BioMerieux AS, Paris, France) ou ID 32 C (BioMerieux AS, Paris, França). *C. dubliniensis* é uma espécie anteriormente incluída dentro das C. *albicans*. Do ponto de vista morfológico, tem a capacidade de formar tubo germinativo e clamidósporos assim como *C. albicans*. No entanto, não cresce a 45°C, apresenta uma coloração verde escuro no meio CHROMagar candida (Chromagar microbiology, Paris, France) e hibridiza mal a sonda Ca3.

Muitas espécies de *Candida spp.* podem ser comensais normais de seres humanos e são frequentemente encontradas na pele, ao longo do trato gastrintestinal, na orofaringe e no trato urogenital. Embora a grande maioria das infecções por *Candida* são de origem endógena, a transmissão inter-humana e hospitalar são claramente descritas. Hoje aplicação de técnicas moleculares tem importante papel na investigação epidemiológica da candidíase, contribuindo para a caracterização da origem de infecções hospitalares, particularmente de surtos hospitalares, para o estudo da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos, além de permitir o esclarecimento de aspectos patogênicos.

As infecções invasivas por *Candida* permanecem com alta morbidade e mortalidade, sendo a utilização de antifúngicos de forma precoce e adequada a melhor maneira de alterar o prognóstico. As opções terapêuticas são restritas, sendo algumas caracterizadas por toxicidade, interação medicamentosa e, muitas vezes, de alto custo. As classes de drogas mais comumente utilizadas são: entre os polienos, a anfotericina B deoxicolato e suas formulações lipídicas (de alto custo), os azólicos (itraconazol, fluconazol, voriconazol) e as equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina). A emergência de resistência aos antifúngicos tem sido atribuída ao uso prolongado, profilático e, algumas vezes, inapropriado.

Durante a última década, utilizou-se o fluconazol como droga de primeira linha para o tratamento de candidíase. Neste cenário, as espécies resistentes ao fluconazol (C. *krusei)* e as que facilmente se tornam resistentes (C. *glabrata)* começaram a ganhar importância, além do fato de cepas de *C. albicans* e *C. tropicalis* passarem a apresentar diminuição de sensibilidade. Em virtude disso, tornou-se necessário o conhecimento da sensibilidade aos antifúngicos por meio de testes confiáveis e reprodutíveis para garantir melhor assistência no tratamento das infecções por *Candida,* cujas manifestações clínicas variadas e a alta mortalidade exigem o uso precoce e correto de antifúngicos.

Imunopatogenia

A resposta do hospedeiro à candidíase é baseada na imunidade natural e adquirida, celular e humoral. O fungo possui diferentes modos de seleção, adaptação, baseados em sensores, vias de transdução e regulação de transcrição. Vários fatores de virulência de *C. albicans* têm sido estudados como a habilidade de formar tubo germinativo, aderência na célula do hospedeiro através da fibronectina e secreção de proteinases (pepstatinas e aspartil proteinases) que diminuem a opsonização. A capacidade de opsonização e/ou quimiotaxia são fatores críticos precoces na contenção e eliminação da levedura. Destacam-se as mananoproteínas, componentes da parede celular da *C. albicans,* que desencadeiam resposta imunológica humoral com produção de anticorpos protetores e podem ser marcadores de doença sistêmica. A expressão dos componentes na parede do fungo, bem como as moléculas secretadas são importantes para interação entre o fungo e a célula do hospedeiro, como, por exemplo, as moléculas de glicanas e manana ligando-se a receptores de lectina dos macrófagos e receptores de células dendríticas DC-SIGH. A parede celular desencadeia e modula a resposta imunológica.

A candidíase doença resulta da interposição de imunidade natural e adaptativa, sendo a imunidade celular representada pelos linfócitos T e a imunidade inata pelos macrófagos, neutrófilos e as células NK constituindo as principais linhas de defesa contra a *Candida sp.* Permanece controverso o papel da imunidade humoral na proteção contra candidíase, recentes evidencias demonstram que os anticorpos mostram graus diferentes de proteção para candidíase sistêmica e mucosa. Uma das consequências do reconhecimento do hospedeiro é a indução de inflamação e secreção de citocinas regulatórias como: IL-1, TNF-α, IFNg, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17 e várias quimiocinas. Funções antimicrobianas efetoras das células do sistema imune têm sido descritas como nas células, PMNL, monócitos/macrófagos, CD8+ T não MHC-restritas e células epiteliais.

Em geral, é aceito que a resposta imune do tipo Th1 é protetora, e a resposta Th2 pode ser deletéria. Durante a candidíase os diferentes braços do sistema imune podem funcionar sinergicamente, cooperando e modulando para atingir a meta final que é combater a infecção.

Manifestações clínicas

Candidíase mucocutânea

As espécies de *Candida* são responsáveis por várias manifestações clínicas que podem ser adquiridas em ambiente hospitalar e na comunidade. As formas clínicas mais comumente encontradas são: candidíase mucocutânea (oral, esofágica e cutânea), de trato geniturinário (vulvovaginite, balanopostite e candidúria) e a candidíase sistêmica/disseminada (candidemia, peritoneal, artrite, ocular, endocardite, de trato respiratório inferior entre outras formas). Nesse capítulo serão abordadas as principais formas clínicas de importância no nosso meio.

Candidíase orofaríngea

A candidíase oral é a infecção fúngica mais prevalente em pacientes imunodeprimidos, particularmente em pacientes com HIV/AIDS, transplantados, oncológicos e aqueles em uso de drogas imunossupressoras. Nos pacientes com HIV/AIDS, frequentemente está associado a queda da contagem de linfócitos T CD4+ e é um indicador importante de progressão da doença. C. *albicans* é a espécie mais frequentemente encontrada (80%). Outros fatores que podem estar associados à candidíase oral são uso de próteses dentárias, xerostomia, uso de corticoides por via inalatória e uso prévio de antibióticos.

Apesar de muito frequente, costuma responder bem ao tratamento antifúngico. Nos pacientes HIV/AIDS previamente tratados, pode ocorrer seleção de espécies resistentes ou com sensibilidade reduzida ao fluconazol como *C. krusei e C glabrata* respectivamente. A persistência de candidíase ou recorrência nos pacientes imunodeprimidos é multifatorial podendo significar falha do tratamento por emergência de resistência às drogas antifúngicas, diminuição da absorção intestinal, interação medicamentosa e/ou piora da função imunológica.

As principais manifestações clínicas são desconforto oral, dor em queimação e alteração do paladar. A forma pseudomembranosa ("sapinho") é a mais frequente, formando placas esbranquiçadas removíveis sobre base eritematosa. Os locais preferenciais são a cavidade oral, palato mole e duro, tonsilas e faringe. A extensão da lesão varia com a duração do quadro e o grau de imunodepressão. A forma eritematosa ou atrófica (mais rara) apresenta-se como lesões ulceradas eritematosas na superfície da mucosa. A forma hiperplásica (hipertrófica) corresponde à

presença de lesões esbranquiçadas não removíveis, nas porções inferiores da língua, palato e mucosa oral sendo diferencial importante da leucoplasia pilosa oral causada pelo EBV. Outra forma frequente de candidíase é a queilite angular que se apresenta como fissuras eritematosas, dolorosas nos cantos da boca.

O diagnóstico frequentemente é clínico e, se necessário, microbiológico realizando-se exame micológico direto do raspado das lesões em preparações com KOH, evidenciando blastoconídeos, hifas e pseudo-hifas. Nos pacientes com candidíase recorrente ou retratária considerar a realização de cultura e teste de sensibilidade aos antifúngicos. Raramente existe necessidade de biopsia.

O tratamento da candidíase orofaríngea pode ser por via tópica (local) ou por via sistêmica (intravenoso ou VO). Nos pacientes com quadro clínico inicial, leve e com número reduzido de lesões a terapia tópica pode ser considerada pela menor toxicidade e interação medicamentosa.

Candidíase esofágica

Assim como a orofaríngea, a candidíase esofágica é uma doença comum em imunodeprimidos e a espécie mais prevalente é *C. albicans*. Além dos imunodeprimidos clássicos, a candidíase esofágica pode estar associada à idade avançada, hipocloridria por vagotomia, uso de antagonistas dos receptores H2 e inibidores da bomba de prótons, desnutrição, alcoolismo e em endocrinopatias como diabetes melito, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal.

Nos pacientes vivendo com HIV é uma doença definidora de AIDS, sendo frequentemente associada a linfócitos T CD4+ menor do que 200 células/mm3. As principais manifestações clínicas são disfagia, odinofagia, queimação retroesternal e muitos apresentam candidíase oral (80%). As crianças e alguns adultos podem apresentar náuseas e vômitos resultando em desidratação.

Nos pacientes imunodeprimidos, a endoscopia digestiva alta (EDA) está sempre indicada devido à possibilidade de diagnósticos diferenciais como, por exemplo, refluxo gastresofágico e neoplasias ou úlceras causadas por herpes simples, citomegalovírus ou pelo próprio HIV. Deve-se coletar material para exame micológico direto em preparações com KOH, cultura e teste de sensibilidade, especialmente nos pacientes refratários e com esofagite recorrente. A terapia de escolha para candidíase esofágica é sempre sistêmica (VO ou eventualmente intravenosa), nunca terapia tópica. O tratamento empírico pode ser considerado para os pacientes imunodeprimidos, com reavaliação em 72 h.

Candidíase cutânea generalizada

A candidíase cutânea generalizada é uma forma incomum de candidíase cutânea mais frequentemente encontrada em crianças e é caracterizada por iniciar com lesões únicas que evoluem para erupções generalizadas sobre o tronco, tórax e extremidades, com maior prevalência nas dobras da região genitocrural, anal, axilas, mãos e pés.

Lesões cutâneas relacionadas com a candidíase disseminada

A maioria dos pacientes que apresentam estas lesões tem candidíase disseminada e muitos são imunodeprimidos particularmente os neutropênicos. As lesões mais frequentes são macronodulares de 0,5 a 1 cm de diâmetro, eritematosas, localizadas ou generalizadas. O diagnóstico específico é feito por biopsia e demonstração de organismos no corte histológico.

Intertrigo

O Intertrigo está muito relacionado com regiões de dobras de pele proporcionando um ambiente quente e úmido. Inicia-se com eritema, vesículas e pústulas, que evoluem para fissuras e descamação. Frequentemente, essas lesões podem confluir e ampliar a área afetada. A forma variante de candidíase cutânea na região intertriginosa tem uma aparência miliar semelhante à miliária rubra com máculas eritematosas ou vesículas e pústulas.

Paroníquia e onicomicose

Frequentemente a paroníquia está associada a condições predisponentes como diabetes, umidade e imersão frequente das mãos em água, sendo *Candida spp.* um dos agentes etiológicos mais comuns. A cultura pode revelar também a presença de bactérias comuns da pele. O diagnóstico específico é feito através do exame micológico

direto pela coloração de Gram ou preparação de hidróxido de potássio e cultura exibindo predominantemente *Candida.* Além de paroniquia, várias espécies de *Candida* podem causar infecção na unha (onicomicose).

Assaduras relacionadas com a candidíase

Candida spp. é uma causa comum de assaduras em crianças e adultos que usam fraldas. Na maioria dos casos as lesões começam na região perianal e podem se espalhar por todo o períneo, tendo como manifestação clínica ardor, irritação e prurido. A origem provável é o trato gastrintestinal. O diagnóstico é feito por raspagem da superfície e demonstrando os organismos na preparação de hidróxido de potássio. Nos casos de candidose perianal pode existir associação de *Candida spp.* com outras bactérias.

Candidíase mucocutânea crônica

A candidíase mucocutânea crônica é definida como um grupo heterogêneo de infecções crônicas e persistentes por *Candida spp.,* associadas a alterações imunológicas como, por exemplo, insuficiência de células T. Frequentemente ocorrem na pele, em mucosas, cabelos e unhas, podendo apresentar sequelas como estenose de esôfago, alopecia e cicatrizes permanentes na pele.

Candidíase de trato gênito urinário

Candidúria

O encontro de *Candida spp.* na urina é comum e geralmente não indica infecção do trato urinário. Dentre os principais fatores associados a candidúria destacam-se uso prévio de antibióticos, o uso de cateteres vesicais, diabetes melito, cálculos urinários ou obstrução. O rim pode ser acometido por disseminação hematogênica. O quadro clínico de cistite é variável desde oligosintomático a idênticos aos de origem bacteriana. A Infecção do trato urinário superior hematogênica é a mais comum.

Vaginite por Candida

Dentre as espécies de *Candida,* a *Candida albicans* permanece como a mais frequentemente isolada nos casos de vulvovaginite. Nas pacientes que fizeram uso anterior de antifúngicos, existe uma tendência de aumento da incidência das espécies *não Candida albicans,* especialmente C. *glabrata.* A vulvovaginite por *Candida* está mais frequentemente relacionada com os pacientes diabéticos, gestantes e aqueles em uso de terapia antibiótica. Muitas mulheres poderão ter pelo menos um episódio de vaginite por *Candida* durante a sua vida, sem um fator predisponente aparente. As principais manifestações clínicas são de edema, prurido intenso da vulva e algumas vezes corrimento/leucorreia.

Balanite/balonopostite por Candida

Cândida é uma das causas mais comuns de balanite sendo frequentemente relacionada com relação sexual com parceiro com candidíase. É caracterizada pela presença de vesículas, máculas eritematosas e úlceras no pênis acompanhadas por prurido intenso. Em alguns casos pode se estender para as coxas, pregas glúteas, nádegas e escroto.

Candidíase sistêmica

Candidíase no sistema nervoso central (SNC)

A Candidíase no SNC pode acometer tanto o parênquima cerebral quanto as meninges e sua evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica. Geralmente são consideradas como uma complicação da candidíase disseminada (via hematogênica). Quando a infecção ocorre no parênquima cerebral, geralmente formam vários microabscessos ou lesões com efeito de massa. As manifestações clínicas podem ser variáveis, desde rebaixamento do nível de consciência, torpor, como a presença de sinais localizatórios. Com relação aos pacientes com meningite, a maioria tem pleocitose no liquor, podendo haver predomínio linfocitário ou de polimorfonucleares, com uma contagem média de 500 células/mm^3. A maioria dos pacientes tem hipoglicorraquia e níveis de proteína elevados. Os sinais de irritação meníngea (dor de cabeça, rigidez do pescoço e irritabilidade) podem estar presentes. Os recém-nascidos de

baixo peso e os prematuros que apresentam candidemia e envolvimento do SNC têm alto índice de sequelas neurológicas permanentes. O exame micológico direto é positivo em menos da metade dos casos e a C. *albicans* é o agente mais frequentemente isolado seguido por *C. tropicalis*. As complicações mais frequentes são: ventriculite e hidrocefalia. Quando não tratada a taxa de mortalidade é muito elevada.

Candidíase de trato respiratório inferior

Estudos demonstraram que a presença de grandes quantidades de unidades formadoras de colônias em amostras clínicas de aspirado de secreção traqueal, lavado bronco-alveolar ou lavado protegido, pode representar apenas colonização e não necessariamente infecção. Portanto, o encontro de cultura positiva para *Candida sp* em amostras dessa natureza, a princípio devem ser consideradas como colonização devendo sempre analisar em conjunto com os achados clínicos e os fatores de risco. Deve-se ter atenção especial para os pacientes transplantados de pulmão.

A candidíase pulmonar ocorre geralmente como complicação metastática da candidemia ou em casos de pneumonia aspirativa em pacientes previamente colonizados, sendo mais frequente em doentes imunodeprimidos terminais. O pulmão pode ser acometido nas infecções sistêmicas por *Candida* ou candidemia. Nos raros casos de candidíase pulmonar primária, estudos mostram alta mortalidade (acima de 70%). Os principais fatores predisponentes estão diretamente relacionados com a imunodepressão (transplantes de órgãos sólidos e de células tronco hematopoéticas) com uso de drogas imunossupressoras, nos recém-nascidos de muito baixo peso, em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), doentes em pós-operatório, diabetes melito e uso abusivo de álcool. As infecções disseminadas por *Candida* frequentemente são associadas a sinais clínicos de sepse (hipotermia ou hipertermia, leucocitose ou leucopenia, taquicardia e taquipneia), podendo evoluir para sepse grave e choque séptico, e em seguida para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas tendo assim alta mortalidade. Quando ocorre o acometimento pulmonar clássico com broncopneumonia aguda os pacientes podem apresentar, febre, tosse, aumento da quantidade ou mudança das secreções respiratórias, taquipneia, dispneia, secreções amareladas, dor torácica e ausculta pulmonar com roncos e estertores. Alguns pacientes podem apresentar empiema pleural. O diagnóstico de candidíase invasiva necessita de hemocultura positiva, cultura positiva de um sítio normalmente estéril ou comprovação histopatológica.

A radiografia de tórax pode mostrar condensação pulmonar lobar e segmentar com infiltrados alveolares e broncograma aéreo, nódulos múltiplos com margens irregulares e eventualmente necrose, infiltrados micronodulares ("miliares") correspondendo a disseminação hematogênica e áreas de cavitação focai. As alterações tomográficas da candidíase pulmonar normalmente são indistinguíveis de outras infecções pulmonares.

Para confirmação diagnóstica, sempre que possível, deve ser realizada biopsia através de procedimentos invasivos como broncoscopia, biopsia percutânea guiada por ultrassonografia ou tomografia computadorizada, toracoscopia ou toracotomia. O tratamento da candidíase pulmonar deve ser realizado conforme a recomendação para tratamento de candidíase invasiva e hematogênica.

Endocardite por Candida

Candida spp. é a principal causa de endocardite fúngica que ocorre mais frequentemente em associação com pós-operatório de cirurgia cardíaca, doença valvular cardíaca prévia, uso de drogas injetáveis, quimioterapia, implantação de válvulas protéticas e uso prolongado de cateteres intravenosos. Dentre as espécies de *Candida, C. albicans* é a mais frequentemente isolada. As válvulas mais comumente envolvidas na endocardite por *Candida* são aórtica e mitral. O quadro clínico e exame físico são semelhantes a endocardite bacteriana com maior frequência de embolia séptica e endoftalmite. As complicações da endocardite *Candida* são muito semelhantes aos de endocardite bacteriana e incluem perfuração válvula, miocardite, insuficiência cardíaca congestiva, aneurismas micóticos e grandes êmbolos. A maioria dos pacientes com endocardite *Candida* têm hemoculturas positivas e vegetações na ecocardiografia transtorácica e transesofágica. O tratamento da endocardite envolve cirurgia e terapia antifúngica.

Infecção de corrente sanguínea por Candida sp. | Candidemia

As infecções hospitalares por *Candida spp.* apresentam alta morbidade e mortalidade e são responsáveis pelo aumento do tempo e dos custos de hospitalização. De 2000 a 2011, *Candida sp.* foi considerada a quarta causa de infecção de corrente sanguínea em hospitais terciários tanto nos EUA quanto em outros centros no mundo. Nos EUA, Europa e Canadá a taxa de incidência varia entre 0,045 e 0,38 casos/1000 admissões. No Brasil as taxas

variam entre 0,74 e 2,49/1000 admissões. A mortalidade varia de 14% (em Unidade de Terapia Intensiva) a 71% em transplantados hepáticos.

As espécies de *Candida* mais frequentemente isoladas em corrente sanguínea (candidemia) são: *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* e C. *glabrata,* entre outras, destacando-se C. *albicans* em torno de 50% dos casos. Além das infecções causadas por C. *albicans,* merecem destaque espécies resistentes ao fluconazol, tais como C. *krusei* e isolados *de C. glabrata.* Existem na literatura vários trabalhos que demonstram a prevalência de C. *albicans* e o aumento considerável das espécies não *C. albicans*.

Os principais grupos de pacientes que estão relacionados com o aumento de casos de infecção de corrente sanguínea são:

- Pacientes imunodeprimidos por neoplasias em geral, câncer hematológico, regimes quimioterápicos agressivos, transplantes de medula óssea ou órgãos sólidos e neutropenia prolongada
- Pacientes submetidos a procedimentos invasivos como uso de cateteres venosos centrais, longa permanência em UTI, nutrição parenteral, grandes cirurgias, uso de antibióticos de largo espectro e pacientes queimados
- Em neonatologia, a infecção de corrente sanguínea por *Candida* ocorre especialmente em recém-nascidos de baixo peso e prematuros.

Um dos grandes desafios em relação a candidemia está no diagnóstico, uma vez que somente 40 a 50% dos casos são diagnosticados com agente documentado. Esta observação torna importante o reconhecimento dos principais fatores predisponentes da infecção fúngica, a coleta de hemoculturas precocemente e a utilização de métodos complementares especialmente imunológicos e moleculares. Os principais métodos diagnósticos para candidemia são:

- Microbiológico: hemocultura. A candidemia pode ser detectada em cerca de 24 h, especialmente com os métodos automatizados e com a coleta nos frascos adequados
- Imunológico: detecção de anticorpos séricos e de antigénio de *Candida* manana e beta 1,3 glucana. Apesar do grande número de publicações sobre o diagnóstico sorológico da candidíase disseminada, ainda existem controvérsias sobre o real valor
- Histopatológico: demonstrando as leveduras e a sua capacidade de invadir os tecidos.

Vários estudos têm correlacionado suspeita diagnóstica, diagnóstico precoce e instituição rápida da terapia antifúngica com melhor prognóstico dos pacientes com candidemia. A extensão lógica dessa conclusão seria a terapia empírica/preemptiva em pacientes com alto risco.

Tratamento

A anfotericina B é claramente uma droga muito potente contra *Candida spp.* estando na toxicidade renal e hematológica a sua maior limitação. A anfotericina B complexo de lipídico parece ser menos nefrotóxica do que a deoxicolato com igual eficácia, mas pouco estudada na candidemia. A anfotericina B é menos tóxica do que a formulação de deoxicolato e muito estudada em infecções graves, estando no custo a sua principal limitação. O fluconazol é uma droga vastamente utilizada com eficácia comprovada para inúmeras situações clínicas. Com relação às infecções graves e candidemia, especialmente por conta da diminuição da sensibilidade de algumas espécies de *Candida* aos azóis e o aumento da incidência de espécies não *Candida albicans,* as equinocandinas são atualmente fortemente recomendadas.

Em relação à candidemia, como o diagnóstico ainda permanece um desafio, há necessidade de identificação do melhor momento para iniciar a terapêutica antifúngica. Atualmente tem se discutido na literatura as indicações de profilaxia, tratamento empírico e preemptivo, através de *scores* baseados nos fatores de risco e colonização. As opções terapêuticas para as principais formas de candidíase estão dispostas na Tabela 364.1.

A profilaxia antifúngica tem se mostrado importante em algumas situações específicas destacando-se os pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais com perfurações gastrintestinais, especialmente em pacientes cirúrgicos de UTI e alguns grupos de pacientes imunodeprimidos. Um dos principais cuidados na indicação da profilaxia antifúngica é a seleção cepas com sensibilidade reduzida aos antifúngicos principalmente o fluconazol e de espécies não C. *albicans* como, por exemplo, C. *glabrata* e C. *krusei.*

A terapia empírica, na prática clínica, frequentemente é utilizada em um doente de risco de doença invasiva e com alta morbidade e mortalidade. O valor real de iniciar a terapêutica antifúngica nesta situação foi abordada em uma série de estudos retrospectivos, estando ainda indefinido qual o tempo ideal para iniciar o tratamento antifúngico empírico. A terapia preemptiva é definida como o tratamento indicado por evidência de candidíase microbiológica e/ou detecção de manana e do anticorpo antimanana e/ou b(1,3) D-glucana em soro ou plasma, sem prova de infecção fúngica invasiva.

Tabela 364.1 Opções de tratamento para as principais manifestações clínicas de candidíase.

Manifestações Clínicas	Esquema preferencial	Esquema alternativo
Candidíase oral	**Terapia tópica** Nistatina 100.000 a 400.000 UI/mLou 4 a 6 mℓ 4 a 5 vezes/dia durante 14 dias **Terapia sistêmica** Fluconazol 200 mg VO no primeiro dia e 100 mg/dia durante 7 a 14 dias	Itraconazol VO 200 mg 12/12 h com alimentos por 7 a 14 dias ou Voriconazol 200 mg 12/12 h por 7 a 14 dias
Candidíase esofágica	Fluconazol VO ou IV 200 mg no primeiro dia e 100 mg/dia durante 14 a 21 dias Anfotericina B deoxicolato 0.3 a 0.5 mg/kg/dia IV por 7 a 14 dias Caspofungina 50 mg/dia IV ou anidulafungina 200 mg/dia IV ou micafungina 150 mg/dia IV por 7 a 14 dias	Itraconazol VO 200 mg 12/12 h com alimentos por 7 a 14 dias ou Voriconazol 200 mg 12/12 h por 14 a 21 dias
Vulvovaginite	**Terapia tópica** Azoles por 3 a 7 dias ou nistatina por 10 a 14 dias: Butaconazol 2% creme 5 g/dia Clotrimazol 1% creme 5 g/dia Clotrimazol vaginal 500 mg/dia Miconazol 2% creme 5 g/dia Miconazol 100 mg, 200 mg ou 1200 mg (dose única) Supositórios vaginais: Econazol 150 mg Terconazol 0.4% ou 0.8% creme, 5 g/dia Terconazol 80 mg Nistatina tablete vaginal, 100,000 UI (por 10 a 14 dias) **Terapia sistêmica** Fluconazol 150 mg VO dose única Itraconazol 200 mg/dia durante 3 dias	Casos recorrentes: 1- Triazoles por 6 meses 2- Supositórios vaginais: ácido bórico 600 mg/dia durante 14 dias para *Candida glabrata*

	ou 400 mg VO dose única	
Candidíase de trato urinário	Fluconazol IV ou VO 200 mg/dia durante 7 a 14 dias Anfotericina B 0.3 a 1,0 mg/kg/dia durante 1 a 7 dias	Irrigação de Anfotericina B na bexiga na dose de 50 mg/dia, por 48 a 72 h, em infusão continua com cateter de dupla via.
Candidíase cutânea	Aplicar via tópica, clotrimazol, anfotericina B, econazol, miconazol ou nistatina 3 a 4 vezes/dia durante 7 a 14 dias	Fluconazol VO ou IV 200 mg no primeiro dia e 100 mg/dia durante 7 a 14 dias Itraconazol 200 mg VO 12/12 h com alimentos por 7 a 14 dias Cetoconazol 400 mg VO 1 vez/dia durante 14 dias
Candidíase hematogênica Pacientes não neutropênicos	Anidulafungina IV 200 mg no primeiro dia e 100 mg/dia ou Caspofungina 70 mg IV no primeiro dia e 50 mg/dia ou Micafungina IV 100 mg/dia durante 14 dias após a negativação da hemocultura Obs. Considerar terapia sequencial conforme o isolamento do agente	Fluconazol IV 800 mg/dia no primeiro dia e 400 mg/dia se hospital com baixas taxas de resistência. Anfotericina B (se possível utilizar a formulação lipossomal ou complexo lipídico) Anfotericina B liposomal: 3 mg/kg/dia Anfotericina B complexo lipídico: 3 a 5 mg/kg/dia
Candidíase hematogênica Pacientes neutropênicos	Equinocandinas: mesmas doses dos não neutropênicos	Anfotericina B lipossomal Anfotericina B complexo lipídico (se possível utilizar a formulação lipossomal ou complexo lipídico)
Endocardite	Anfotericina B: (se possível utilizar a formulação lipossomal ou complexo lipídico)	Equinocandinas Fluconazol (sequencial)

Adaptada do documento *Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies.* Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2013.

A duração do tratamento da candidíase varia com o tipo de manifestação clínica. Para candidemia não complicada, deve-se manter o tratamento por 14 dias após a negativação da hemocultura. Muitos pacientes podem ser beneficiados com estudo ecocardiográfico e fundoscopia. A mudança do tratamento para VO pode ser considerada depois de pelo menos 10 dias de terapia intravenosa. A remoção do cateter venoso central está sempre indicada, embora alguns autores têm questionado a necessidade de remoção de cateter venoso central em algumas situações específicas.

Capítulo 365

Actinomicose e Nocardiose

Erica Chimara Silva, Renata Buccheri de Oliveira e Mauro Cintra Giudice

Introdução

Actinomicetos são um grupo de bactérias aeróbias e anaeróbias da ordem dos Actinomycetales. Esses organismos são filogeneticamente diversos, mas morfologicamente semelhantes, exibindo estruturas filamentosas ramificadas que se fragmentam em formas bacilares ou cocoides. Actinomicetos aeróbicos são um grupo grande e diversificado de bactérias gram-positivas. Os gêneros *Nocardia*, *Gordona*, *Tsukamurella*, *Streptomyces*, *Rhodococcus*, e *Corynebacterium* estão associadas a doença humana e veterinária. Por outro lado, os actinomicetosanaeróbios de importância médica incluem *Actinomyces*, *Arachnia*, *Rothia* e *Bifidobacterium.* Ambos, *Actinomyces* e *Nocardia*, causam síndromes clínicas semelhantes que envolvem os pulmões, ossos e articulações, pele e partes moles, assim como o sistema nervoso central (SNC).

Actinomicose

Actinomicose é uma rara doença granulomatosa crônica e lentamente progressiva. Muitas vezes não é diagnosticada, pois pode mimetizar outras condições, tais como neoplasias e tuberculose, sendo necessário um alto nível de suspeição clínica para o seu diagnóstico precoce. O gênero *Actinomyces* compreende um grupo de 42 espécies e duas subespécies. Espécies de *Actinomyces* são comensais da orofaringe, trato gastrintestinal e trato urogenital. Quando a integridade do tecido é violada por uma lesão da mucosa, esses agentes podem invadir estruturas e órgãos locais tornando-se patogênicos. É, portanto, prioritariamente uma infecção endógena. *Actinomyces* são frequentemente isolados com outros agentes comensais, porém o padrão exato destes outros agentes depende do local da infecção. A infecção pode ocorrer em indivíduos de todas as faixas etárias, sendo menos frequente em menores de 10 e maiores de 60 anos. Explicações plausíveis, mas não comprovadas para justificar a maior incidência em homens incluem uma higiene dentária mais precária e uma maior taxa de trauma bucomaxilofacial.

É classificada em distintas formas clínicas de acordo com a localização anatômica acometida: orocervicofacial, torácica, abdominopélvica, sistema nervoso central, músculo-esquelético e disseminada. Das mais de 40 espécies, *A. israeliié o* agente patogênico humano mais comum e encontra-se na maioria das formas clínicas, entretanto algumas espécies têm sido mais relacionadas com determinadas síndromes clínicas.

Manifestações clínicas

Forma orocervicofacial

Actinomicose orocervicofacial é a forma mais comum da doença, compreendendo cerca de 50% de todos os casos. A doença ocorre principalmente por invasão direta e é geralmente precedida por manipulação dentária ou trauma bucomaxilofacial, embora possa surgir espontaneamente em pacientes com má higiene dentária. O quadro clínico inclui febre e dor crônica da região perimandibular associado ou não a edema de partes moles. Ao longo do tempo, o processo pode evoluir para uma massa endurecida e indolor na face ou pescoço, muitas vezes acompanhada por um ou mais trajetos fistulosos com drenagem de grânulos. As lesões são frequentemente localizadas no ângulo da mandíbula ou na região submandibular. Actinomicose orocervicofacial pode se estender para as estruturas locais como músculos e ossos da face, levando ao desenvolvimento de periostite ou osteomielite.

Forma torácica

Essa forma de apresentação normalmente resulta da aspiração de secreções da orofaringe, mas também pode ocorrer após perfuração esofágica, disseminação local da infecção cervicofacial ou abdominal ou por disseminação hematogênica. Inicialmente o quadro clínico pode ser de uma pneumonia, com febre, tosse, dispneia e dor torácica. No entanto, geralmente há uma história mais prolongada com perda ponderal associada a hemoptise. A infecção produz uma inflamação crônica, fibrose e cavitação resultando em *invasão* e destruição de estruturas adjacentes. Não há manifestações radiográficas específicas e qualquer um dos lobos pulmonares pode estar envolvido. Em geral, aparece como uma massa ou pneumonia com ou sem envolvimento pleural. Complicações como empiema *necessitans* (complicação rara de empiema em que a infecção pleural se propaga afetando os tecidos moles da parede torácica), derrame pleural, invasão do mediastino e destruição dos arcos costais já foram relatados. A drenagem espontânea de um empiema através da parede torácica deve sempre levantar a suspeita de actinomicose.

Forma abdominopélvica

Actinomicose abdominopélvica compõe cerca de 20% dos casos. É a forma clínica mais indolente e latente da doença e o diagnóstico pode ser retardado durante meses a anos após o evento causal. Pacientes com história de apendicite aguda, especialmente aqueles que complicam com perfuração, representam a maioria dos casos (65%). Outros fatores predisponentes incluem perfuração gastrintestinal, cirurgia prévia, neoplasia, presença de corpo estranho no trato gastrintestinal ou do trato geniturinário, com ou sem erosão da barreira mucosa. Os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como febre, perda ponderal e dor abdominal, tornando o diagnóstico difícil. A infecção pode progredir diretamente para os tecidos vizinhos, com formação de trajeto fistuloso para a parede abdominal ou para região perianal.

Embora a doença abdominal possa acometer diretamente a pelve, a actinomicose pélvica é predominantemente associada à colonização e infecção de dispositivos intrauterinos, acarretando o envolvimento primário de estruturas pélvicas. Semelhante à infecção abdominal, essa forma clínica é geralmente insidiosa em seu curso e facilmente confundida com outras doenças pélvicas inflamatórias ou malignas. Sintomas inespecíficos como dor abdominal, perda ponderal e febre baixa podem persistir por meses a anos. Na infecção pélvica secundária à infecção intestinal, a fonte mais comum é a doença ileocecal indolente que se estende para estruturas adjacentes em 80% dos casos. O ovário é mais comumente afetado, seguido pelas tubas uterinas, útero, vulva e colo uterino.

Actinomicose do sistema nervoso central

Actinomicose do SNC é geralmente secundária à disseminação hematogênica da infecção primária no pulmão, abdome ou pelve. No entanto, a extensão de focos infecciosos dos ouvidos, seios paranasais e cervicofacial pode se estender ao longo dos planos profundos de tecido conjuntivo ou através dos forames na base do crânio, causando infecção focal do SNC ou meningite basilar difusa. Em cerca de um terço dos casos, *Actinomyces* são isolados como parte de uma flora bacteriana mista que inclui uma ou mais espécies de bactérias aeróbicas ou anaeróbicas.

Abscessos cerebrais são responsáveis por quase 75% de todas as lesões do SNC. São geralmente únicos, mas podem ser múltiplos e encapsulados ou, menos frequentemente, não encapsulados. Há predileção pelo envolvimento dos lobos temporal e frontal e os sinais e sintomas específicos variam de acordo com a localização anatômica dos abscessos, empiema ou actinomicomas. O envolvimento das meninges resulta em quadro clínico semelhante a de outras meningites crônicas. Devido à natureza indolente dessa forma da infecção e aos achados do líquido cefalorraquidiano (pleocitose mononuclear, elevada concentração de proteínas e concentrações normais ou baixas de glicose) a doença é muitas vezes diagnosticada como meningite tuberculosa.

Forma musculoesquelética

As infecções musculoesqueléticas geralmente são causadas por contiguidade do tecido mole adjacente (75% dos casos), mas também podem ser causadas por um trauma local (19%) ou disseminação hematogênica (3%). Actinomicos e com comprometimento do crânio, costelas, clavícula, esterno, escapula ou pelve também pode ocorrer a partir de extensão da doença orofacial, torácica ou abdominal. Infecções de próteses de quadril e joelho têm sido descritas precocemente após o procedimento, sugerindo introdução do organismo no período

perioperatório, bem como tardiamente indicando propagação hematogênica de um local extra-articular. Menos comumente, a osteomielite vertebral pode ser proveniente de uma fonte oculta e clinicamente se assemelhar à tuberculose óssea.

Forma disseminada

Embora extremamente rara, os agentes da actinomicose são capazes de disseminar-se por via hematogênica, resultando no envolvimento de múltiplos órgãos. A infecção em quaisquer sítios pode servir como fonte para a disseminação. Os pulmões e o fígado são os órgãos mais comumente acometidos nessa forma clínica.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de casos de actinomicose é resultante da união de informações clínicas e laboratoriais que, juntas, poderão elucidar a etiologia, Sabe-se muito bem que as técnicas microbiológicas são pouco sensíveis, uma vez, que os sítios anatômicos acometidos muitas vezes são colonizados por inúmeros microrganismos que participam da flora do hospedeiro.

A actinomicose tem o diagnóstico diferencial geralmente difícil, pois seu início é na maior parte das vezes insidioso e seus sintomas confundem-se com outras infecções comuns do tecido subcutâneo, ou até mesmo, neoplasias. O diagnóstico consiste em caracterizar grânulos sulfurosos no material do tecido biopsiado.

A morfologia microscópica dos grãos pode ser observada através de colorações histopatológicas tais como a hematoxilina & eosina e colorações especiais como o PAS (ácido periódico de Schiff) e a coloração de Grocott, onde podem ser observados filamentos delgados periféricos.

O isolamento do agente em meios de cultivo deve ser processado em meios de cultivo, incubados em condições de aerobiose e anaerobiose, devido à exigência atmosférica das diferentes espécies envolvidas. Para actinomicetos aeróbios, meios de cultura tais como Ágar Sabouraud são suficientes quando incubados à temperatura ambiente. Para actinomicetos anaeróbios, o meio de cultura semissólido BHI-Ágar a 2%, quando incubados em microaerofilia ou em anaerobiose a 37°C é apropriado.

A partir do isolamento do agente, a sua identificação deve ser realizada através da análise macromorfológica e micromorfológica em diversos meios de cultivo e posteriormente deve-se avaliar as características bioquímicas de fermentação de carboidratos, redução de nitrato, vias glicolíticas (ácidos mistos ou acetoína), produção de indol e de gás sulfídrico. Muitas vezes estes procedimentos microbiológicos permitem apenas a identificação do agente ao nível de gênero e a sua caracterização em espécie deve requerer métodos moleculares.

Tratamento

A terapia antimicrobiana isolada geralmente é suficiente para o tratamento das infecções cervicofaciais. Entretanto, em abscessos torácicos, abdominal ou de tecidos moles pode ser necessária uma abordagem cirúrgica com drenagem, ressecção extensa do tecido afetado e do trajeto fistuloso associado à antibioticoterapia prolongada. *Actinomyces* são suscetíveis à penicilina, cefalosporinas, clindamicina, carbapenêmicos e tetraciclinas. Raros isolados de *A. israelii* desenvolveram resistência à penicilina. O tratamento deve ser individualizado, mas a maioria dos casos requer altas doses de penicilina (18 a 24 milhões de unidades por dia) durante 2 a 4 semanas, seguida por penicilina oral ou amoxicilina por 6 a 12 meses. Nos pacientes alérgicos à penicilina, podem ser utilizadas doxiciclina, eritromicina ou clindamicina. Apesar da monoterapia com penicilina ser geralmente efetiva, a escolha adequada do regime terapêutico deve levar em consideração a presença ou não de outros patógenos. Apesar do papel desses coisolados na patogênese da actinomicose não estar claro, muitos desses microrganismos são primariamente patogênicos. Dessa forma, o esquema inicial também deve promover cobertura para esses agentes no sitio da infecção.

Nocardiose

Embora os actinomicetos aeróbicos sejam raramente encontrados na prática clínica, estes são causas potenciais e importantes de infecções graves em humanos. As manifestações clínicas, gravidade da doença e o prognóstico em

um hospedeiro infectado são extremamente variáveis e podem ser determinados por diversos fatores, tais como a via da infecção e a presença ou não de disfunção imunológica.

Espécies patogênicas do gênero *Nocardia* são ubíquas ambientais, com mais de 50 espécies isoladas a partir de infecções clinicas. Podem ser encontradas no solo, matéria orgânica em decomposição, água doce e salgada assim como na poeira doméstica. A nocardiose tem sido relatada em todo o mundo, em todas as faixas etárias e grupos étnicos, embora pareça acometer mais o gênero masculino e afetar adultos na terceira e quarta décadas. Apesar de estarem presentes em todo o mundo, algumas espécies são mais prevalentes em determinadas regiões geográficas, sob climas específicos, como o exemplo de *N. brasiliensis* que ocorre mais em regiões com climas tropicais.

As espécies de *Nocardia* não fazem parte da flora humana normal e qualquer isolado deve ser avaliado cuidadosamente. A infecção humana geralmente decorre da inoculação direta na pele e partes moles ou por via inalatória, sendo essa última forma a principal porta de entrada. *Nocardias* é normalmente um "patógeno oportunista" e a maioria das infecções ocorre em pacientes com alguma condição de imunossupressão. No entanto, até um terço dos pacientes com nocardiose são imunocompetentes. Pacientes com depressão da imunidade mediada por células possuem alto risco de infecção, especialmente aqueles com linfoma, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas e aqueles em tratamento a longo prazo com corticosteroides ou drogas citotóxicas.

Manifestações clínicas

Infecção superficial e micetoma

Ao contrário das outras formas de nocardiose, a doença cutânea e subcutânea primária geralmente se desenvolve em hospedeiros imunocompetentes, após algum trauma local na pele seguida pela contaminação ambiental da ferida. Após a inoculação traumática, pode ocorrer o desenvolvimento de um abscesso superficial ou celulite localizada. A infecção pode se disseminar para os linfonodos regionais e produzir uma lesão única ou uma cadeia linear de lesões nodulares. A nocardiose linfocutânea é muitas vezes chamada de nocardiose esporotricoide, dada a apresentação similar à esporotricose.

O micetoma é uma doença crônica, localizada, insidiosa e geralmente indolor. O actinomicetoma por *Nocardia* ocorre em estágios mais avançados da doença subcutânea. A maioria das lesões se desenvolve ao longo de um período de meses a anos antes do diagnóstico. As lesões frequentemente apresentam tumefação, nódulos subcutâneos e formação de fístulas intermitentes com produção de pus e grânulos (Figura 365.1).

O diagnóstico diferencial das formas cutâneas de nocardiose deve incluir a pesquisa de *Staphylococcus aureus*, uma vez que os sinais entre essas infecções são muito semelhantes. A nocardiose linfocutânea, pode ser uma progressão de uma lesão cutânea primária, muitas vezes assemelhando-se a esporotricose.

Apesar de todas as espécies de *Nocardia* poderem estar envolvidas nos casos de nocardiose cutânea, subcutânea ou linfocutânea, *N. brasiliensis* é a espécie mais frequentemente isolada (aproximadamente 80% dos casos).

Infecção pulmonar

A doença pulmonar é a apresentação clínica mais comum da infecção por *Nocardia,* representando mais de 40% dos casos relatados. O evento pulmonar em humanos pode ser autolimitado ou subclínico, entretanto pode progredir para um processo agudo, subagudo ou crônico. O quadro clínico é variável e pode incluir febre, sudorese noturna, calafrios, dispneia, tosse produtiva, dor pleural, anorexia e ocasionalmente hemoptise. A radiografia de tórax pode evidenciar nódulo pulmonar, consolidação com ou sem cavitação, abscesso único ou múltiplo e derrame pleural.

Caracteristicamente a nocardiose pulmonar invasiva tem uma propensão para a disseminação hematogênica resultando em focos metastáticos principalmente para o sistema nervoso central (SNC). Além disso, os focos metastáticos infecciosos podem estar presentes, entretanto não serem reconhecidos no momento da apresentação inicial.

Assim como a actinomicose, a doença pode ser confundida com outras patologias pulmonares crônicas supurativas e malignidades. Deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial de doença pulmonar indolente, particularmente no contexto de comprometimento da imunidade celular. É difícil diferenciar, a partir da forma clínica e radiológica, a infecção por *Nocardia* de outros fungos filamentosos (p. ex., a aspergilose, mucormicose)

ou de micobacteriose.

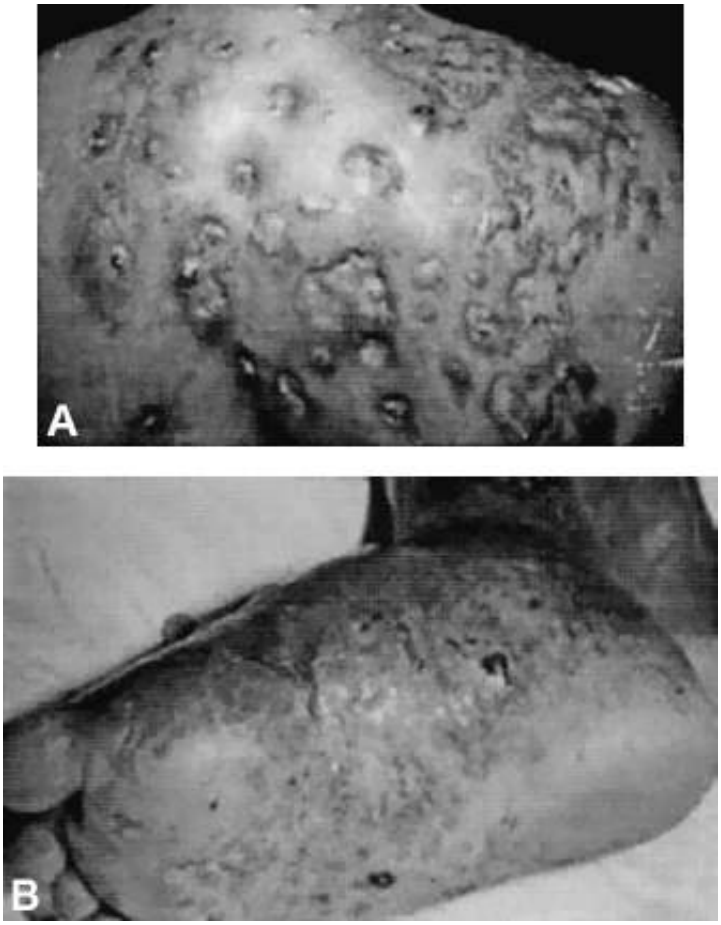

Figura 365.1 **A.** Actinomicetoma por NocanClasp em região dorsal apresentando tumefação, nódulos subcutâneos e formação de fístulas intermitentes com produção de pus. **B.** Nlicetoma de membro inferior apresentando edema, nódulos subcutâneos e formação de fístulas intermitentes com produção de pus.

Clínica e radiologicamente, a nocardiose pulmonar pode ser de difícil diferenciação das doenças causadas por fungos filamentosos e micobactérias. O agente pode ser isolado no trato respiratório de indivíduos com doença estrutural do pulmão, como bronquiectasias e fibrose cística. Esse isolado deve ser interpretado com cautela mesmo sem infecção pulmonar aparente. Em contrapartida, a identificação das espécies de *Nocardia* em indivíduos imunocomprometidos nunca deve ser ignorada, especialmente se houver qualquer alteração clínica ou radiológica. O complexo *N. asteroides,* principalmente as espécies *N. asteroides, N. abscessus, N. cyriacigeorgica, N. farcinica* e *N. nova,* é responsável pelo maior número de casos de nocardiose pulmonar.

Doença disseminada

Nocardiose extrapulmonar é relativamente comum e pode ocorrer na maioria dos casos por disseminação hematogênica ou por contiguidade para a pleura, pericárdio, mediastino e veia cava. A presença de lesões em dois ou mais órgãos define uma doença sistêmica ou disseminada. Formação de abscessos é característica nessa forma de apresentação, sendo frequentemente múltiplos, podendo assemelhar-se a um processo bacteriano piogênico ou evoluir para uma massa inflamatória granulomatosa crônica progressiva.

O SNC é a localização extrapulmonar mais comum na nocardiose. Geralmente a doença no SNC acompanha a doença pulmonar, mas casos isolados de nocardiose cerebral podem ocorrer. Os pacientes podem ter um ou mais abscessos cerebrais e apresentar clinicamente quadro de cefaleia, náuseas, vômitos, convulsões ou alteração no nível de consciência. Os sintomas neurológicos geralmente se desenvolvem gradualmente, entretanto uma apresentação aguda com rápida progressão pode ocorrer ocasionalmente. Em pacientes imunocompetentes a nocardiose cerebral é menos comum e pode ser semelhante a um tumor cerebral ou infarto vascular. Convém notar que o abscesso cerebral em um paciente gravemente imunocomprometido pode ser assintomático por um longo período antes do desenvolvimento da apresentação clínica típica. Exames de imagem do SNC devem ser sempre considerados para pacientes com sintomas neurológicos, nocardiose pulmonar grave ou pacientes com

imunossupressão, mesmo que assintomáticos.

Além disso, outros locais extrapulmonares mais comumente relatados incluem os olhos (especialmente a retina), pele e tecido subcutâneo, rins, articulações, ossos e coração.

Diagnóstico laboratorial

Os microrganismos podem ser visualizados, após realização de esfregaço de materiais como escarro, pus ou tecidos, a fresco ou corados pelo método de Gram. A bactéria apresenta filamentos longos, ramificados, mas que podem aparecer fragmentados em formas bacilares ou cocoides. A coloração pelo método de Kinyoun modificado mostra que as espécies de Nocardia são ácido-resistentes e deve ser usado para confirmação do diagnóstico feito pelo método de Gram, uma vez que esse último apresenta baixa sensibilidade.

As amostras devem ser semeadas em meios ricos como Ágar sangue de carneiro 5%, Ágar chocolate e BACTEC MGIT, incubados entre 28 e 37°C por 2 a 3 semanas, por isso as placas necessitam ser seladas para evitar o ressecamento. As colônias podem levar de 2 a 14 dias para aparecerem. Podem apresentar morfologia heterogênea, com aspectos cerebriformes, granulosos ou lisos, de coloração amarelada, alaranjada, terra, rósea, bege ou bege escuro. A morfologia microscópica depende da idade da cultura, apresentando filamentos longos e ramificados em cultura jovem e formas bacilares e/ou cocoides em cultura com mais de 1 mês. A morfologia macroscópica também pode variar de acordo com o meio de cultura utilizado. Os isolados de *N. brasiliensis* normalmente apresentam uma coloração amarelo-alaranjada, enquanto *N. farcinica* vai se tornando laranja com o tempo. Muitas culturas podem apresentar coloração mas, com o tempo, tornam-se esbranquiçadas devido a presença de hifas aéreas.

A identificação presuntiva pode ser realizada pela microscopia e presença de hifas aéreas. A resistência à lisozima e a presença de hifas aéreas diferencia as espécies de *Nocardia* dos outros actinomicetos. O gênero *Nocardia* tem sofrido várias modificações taxonômicas e, devido à natureza não reativa de algumas espécies e o número crescente de novas espécies, a identificação por métodos fenotípicos, que incluem a hidrólise da caseína, tirosina, xantina e hipoxantina, pode não ser conclusiva. Os métodos moleculares capazes de identificar esse gênero incluem a análise do perfil de restrição enzimática dos genes 16S rRNA e hsp65, assim como o sequenciamento de porções desses genes. No entanto, a combinação de métodos fenotípicos e genotípicos ainda é a metodologia mais eficiente de identificação. A identificação dos complexos *N. asteroides, N. nova, N. otitidiscaviarum, N. transvalensis, N. brevicatenaem* combinada com o teste de suscetibilidade pode ser uma alternativa caso a identificação da espécie não possa ser obtida, mas é importante ressaltar a necessidade da correta identificação antes da escolha do esquema terapêutico devido à grande variabilidade de suscetibilidade aos fármacos entre as espécies de *Nocardia.*

Para as espécies de *Nocardia* o método recomendado é a microdiluição em caldo Mueller-Hinton cátion ajustado para testar os seguintes fármacos: amicacina, amoxacilina-ácido clavulânico, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, imipeném, linezolida, minociclina, moxifloxacino, sulfametoxazol-trimetoprimae tobramicina. Podem ser testados os seguintes farmacos secundários: cefepime, cefotaxime e doxaciclina. Os resultados de sulfonamidas podem ser de difícil interpretação e, no caso de dúvida, recomenda-se a realização do teste de disco difusão para elucidação desses casos.

Sulfametoxazol-trimetoprima, fármaco de escolha para o tratamento das nocardioses, é ativo contra a maioria das espécies de *Nocardia,* mas *N. nova* e *N. farcinica* apresentam sensibilidade intermediária e *N. otitidiscaviarum* apresenta resistência a essa combinação de farmacos. Em geral, as espécies *N. farcinica, N. brasiliensis* e *N. otitidiscaviarum* apresentam elevados níveis de resistência aos fármacos. O fármaco mais recentemente avaliado para espécies de *Nocardia* é a linezolida, o qual se mostrou ativo contra a maioria das espécies clinicamente significantes.

Tratamento

Pelo fato de ser uma doença rara, o agente terapêutico mais adequado, via de administração e duração do tratamento ainda não foram bem estabelecidos em ensaios clínicos. Devido às diferenças de sensibilidade aos antibióticos, isolados de *Nocardia* devem ser enviados para um laboratório de referência para sua identificação precisa e realização de testes de suscetibilidade, especialmente para os pacientes com doenças graves,

imunocomprometidos e que não respondem à terapia inicial.

A maioria dos autores recomendam sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), 5 mg/Kg/dia do componente TMP, como droga de escolha na doença leve a moderada. Na doença pulmonar grave, disseminada e em pacientes imunocomprometidos é recomendada terapêutica inicial associada a dois ou mais agentes ativos como SMX-TMP (15 mg/kg/dia intravenoso do componente TMP, divididasem 2 a 4 doses), associado à amicacina (7,5 mg/kg intravenoso a cada 12 h). Além disso, os pacientes com nocardiose grave podem se beneficiar da adição de um terceiro agente como ceftriaxona, imipeném ou linezolida. Na nocardiose cerebral é recomendável um tratamento que inclua drogas com favorável penetração no SNC como, por exemplo, SMX-TMP e ceftriaxona (2 g intravenoso a cada 12 h) ou imipeném (500 mg intravenoso a cada 6 h).

A terapia combinada deve continuar até que ocorra a melhora clínica do paciente, além da identificação da espécie envolvida e seu perfil de sensibilidade às drogas antimicrobianas. De acordo com o quadro clínico, evolução e o sítio envolvido, pode ser necessário o tratamento cirúrgico adjuvante.

A duração do tratamento é geralmente prolongada para minimizar o risco de recidiva da doença. Pacientes imunocompetentes com nocardiose pulmonar ou doença multifocal (sem acometimento do SNC) podem ser tratados com sucesso por 6 a 12 meses de terapia antimicrobiana. Entretanto, pacientes imunocomprometidos e portadores de doença do SNC devem receber pelo menos 12 meses de terapia antimicrobiana com o monitoramento clínico apropriado.

Capítulo 366

Zigomicose

Mauro Cintra Giudice

Introdução

A Zigomicose é uma doença de etiologia múltipla causada por fungos pertencentes à classe Zygomycetes. Nesta classe são incluídas duas ordens de microrganismos que podem ser relacionadas com diferentes doenças, a saber:

- Ordem Mucorales: é responsável pela Mucormicoses
- Ordem Entomophtorales: são responsáveis pelas Entomoftoromicoses.

Os zigomicetos são fungos associados ao solo e possuem hifas de paredes quitinosas. Alguns são parasitas, mas na sua maioria são saprófitas, vivendo no solo e alimentando-se de matéria orgânica em decomposição. Possuem esporos sem flagelos e na reprodução sexuada produzem zigósporos, ou seja, zigotos de parede espessa e resistente, podendo sobreviver em más condições ambientais.

Mucormicose

A mucormicose é infecção fúngica de caráter agudo e menos frequentemente crônica, causada por agentes da Ordem Mucorales que podem acometer diferentes sítios anatômicos, dependendo da porta de entrada, a saber: áreas crânio rinofacial, acometimento pulmonar, trato gastrintestinal e pele. Os fungos apresentam tropismo por vasos sanguíneos podendo causar embolia e necrose tecidual. O fungo instala-se no hospedeiro suscetível, especialmente naqueles com resistência diminuída por diversos fatores, tais como desnutrição (infantil), doenças associadas ao sistema retículo endotelial (leucemias e linfomas), uso indiscriminado de antimicrobianos, corticosteroides e medicações antineoplásicas, além de radioterapia prolongada. Outros fatores, como queimaduras graves e extensas, procedimentos cirúrgicos e alterações endocrinológicas, especialmente diabetes melito descompensada com cetoacidose onde a doença é rápida e em geral fatal. Muitas espécies do gênero *Mucor, Absidia, Cunningamella, Rhizophus e Rhizomucor* podem ser encontrados como agentes causais, no entanto, a doença não é distinguível entre os diferentes agentes envolvidos.

Manifestações clínicas

Mucormicoserinocerebral

A necrose do palato é o sinal mais importante da ocorrência desta forma clínica. Costuma atingir os seios malares e progride, na maior parte das vezes para a região orbital, face, palato e cérebro. O paciente descreve cefaleia unilateral, congestão nasal e produz secreção nasal serossanguinolenta. Yohia *et al*. (1994) revisaram 208 casos de mucormicoserinocerebral entre 1970 e 1993 e encontraram como principais sintomas: febre (44%), úlcera nasal ou necrose (38%), edema periorbital ou facial (34%), diminuição da acuidade visual (30%), oftalmoplegia (29%), sinusite (26%)e cefaleia (25%). É a forma mais comum desta doença quase exclusivamente observada em pacientes imunodeprimidos que evolui rapidamente e tem um prognóstico bastante ruim, sendo frequentemente fatal (Figura 366.1).

Mucormicose gastrintestinal

O paciente apresenta, em geral, dor abdominal inespecífica, podendo evoluir para hematêmese e à colonoscopia podem ser observadas ulcerações intestinais. É uma manifestação pouco frequente em indivíduos adultos, sendo mais comum em crianças com síndrome nutricional prejudicada e outros acometimentos gastrintestinais com lesão de mucosas. A zigomicose gastrintestinal por Mucorales pode também acometer pacientes com doença de base (diabetes melito, leucemia, linfomas) ou em uso de imunodepressores. A porta de entrada pode ser a ingestão de fungos.

Mucormicose pulmonar

O pulmão é o segundo local mais afetado pela mucormicose. A infecção pulmonar pode ser resultante da inalação de esporos de fungos que produzem necrose pulmonar e cavitação, com sinais de pneumonia inespecífica. O diagnóstico etiológico no acometimento pulmonar é bastante difícil. Ocorre predominantemente em pacientes oncológicos ou aqueles que são submetidos a transplante de medula óssea.

Mucormicose disseminada

Pode ser resultante da forma pulmonar e mais raramente da forma cutânea, gastrintestinal ou rinocerebral. Acomete indivíduos neutropênicos graves, imunodeprimidos, diabéticos não controlados em cetoacidose e transplantados. Pacientes diabéticos com acometimento pulmonar habitualmente desenvolvem lesões endobrônquicas, apresentando sintomas de rouquidão, hemoptise, alargamento do mediastino e atelectasia. O paciente relata dor torácica, e produz hemoptise. A localização mais comum é o sistema nervoso central, porém lesões necróticas metastáticas são encontradas em baço, fígado e coração.

Mucormicose cutânea

As manifestações clínicas da mucormicose cutâneas são inúmeras, e variam de pústulas ou vesículas para feridas necróticas com zonas de largas de comprometimento. Em lesões extensas, um crescimento algodonoso pode ser observado ao longo da superfície da pele. Esta forma clínica da mucormicose pode ser resultante da ruptura de barreiras, por exemplo, por meio de cirurgia, trauma ou queimaduras. Às vezes, a infecção começa em locais de inserção de cateteres ou mesmo após picadas de insetos. Também tem sido descrito, depois da utilização de tecidos contaminados e injeções intramusculares. A maioria dos pacientes com mucormicose cutâneas têm condições subjacentes, como *diabetes* melito, transplante de órgãos sólidos e leucemia, embora esta manifestação clínica é mais comum em pacientes sem doenças subjacentes conhecidos. Em uma revisão do caso, Adam *et al*. observou que apenas 26% dos pacientes com mucormicose cutânea tinha *diabetes* melito. *O* diagnóstico rápido de mucormicose cutânea pode explicar a menor taxa de mortalidade associada.

Figura 366.1 Mucormicoserinocerebral: paciente apresentando edema periorbital e nasal.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de mucormicose é relativamente fácil no caso de envolvimento rino-orbital e mucocutânea. No entanto, quando os tecidos profundos são invadidos (p. ex., em mucormicose pulmonar), amostras e, portanto, um diagnóstico correto, são mais difícil de obter. Em pacientes que sofrem de doença hematológica com manifestações pulmonares, um diagnóstico *antemortem* pode ser feita em menos de 50% dos casos. As culturas de amostras clínicas tem sensibilidade limitada, e há muitos relatos de resultados negativos tanto *antemortem* e *post-mortem.* Isto parece ser devido ao processamento agressivo da amostra antes da semeadura, especialmente quando as amostras são amostras de biopsia, que devem ser cortadas em pequenos fragmentos antes do plaqueamento. Testes usando escarro têm valores de sensibilidade abaixo de 25% em formas pulmonares, e sua especificidade permanece desconhecida, embora se acredite ser baixa.

Exame direto

O exame micológico direto pode ser processado em amostras provenientes de diferentes sítios de acometimento, tais como biopsias profundas ou cutâneas, em conteúdos pulmonares (aspirados, escarro etc.). Este exame permite visualizar em microscopia a presença de hifas hailinas largas, com contorno irregular, asseptadas ou com septos esparsos. Em cortes histológicos a coloração de HE (hematoxilina/eosina) demonstra a presença hifas largas longas ou curtas, sem septos ou com septos raros, com forte tropismo para os vasos sanguíneos.

Cultura

Utilizam-se os meios clássicos de rotina para fungos (Ágar Sabouraud-dextrose acrescido de antimicrobianos) para o isolamento dos agentes da Mucormicose. As colônias tem aspecto penugento, algodonoso, com variadas cores de branco a cinza claro ou escuro, amarronzados ou negro. A identificação do agente requer o estudo macromorfológico e micromorfológico onde são observadas estruturas como esporângios e esporangióforos, hifas não septadas e presença ou ausência de rizoides.

A presença de hifas largas, não septadas em cultura ou em exames microscópicos devem sempre ser interpretadas com cautela, uma vez que podem representar colonização. Assim, a confirmação da forma clínica também requer a combinação de sintomas compatíveis com invasão histológica dos tecidos. O exame histopatológico não fornece o gênero e espécie, e, portanto, deve ser complementado com a cultura. Invasão histológica, particularmente de vasos, por hifas largas, não septadas ramificado em ângulos retos é diagnóstica, em

um contexto clínico apropriado. O diagnóstico provável de mucormicose requer a combinação de vários dados clínicos e o isolamento em cultura do fungo a partir de amostras clínicas.

Tratamento

O tratamento da mucormicose exige um diagnóstico rápido, correção de fatores predisponentes, a ressecção cirúrgica, desbridamento e terapêutica antifúngica apropriada. Anfotericina B mostrou atividade variável *in vitro* contra os agentes responsáveis por mucormicose. Anfotericina B lipossomal é mais bem tolerada e tem menor toxicidade. Itraconazol, apesar da sua atividade *in vitro* contra Mucorales, e do seu sucesso em alguns casos clínicos, é considerada uma escolha inadequada, e há evidências da sua insuficiência, em pacientes que sofrem de mucormicose. O voriconazol não é ativo *in vitro* contra Mucorales e pode falhar quando utilizado *in vivo*. Posaconazol e Ravuconazol têm boa atividade *in vitro* e, em modelos animais, Posaconazol mostrou-se superior ao Itraconazol, mas menos eficaz do que a Anfotericina B deoxicolato. Estudos recentes indicam que o uso de posaconazol é eficaz em falhas clínicas com anfotericina B e outros tratamentos. Atualmente, ela é a alternativa terapêutica mais promissora para a anfotericina B. A caspofungina tem pouca atividade *in vitro* contra os agentes responsáveis pelamucormicose, mas uma correlação *in-vitro/in-vivo* ainda não está bem estabelecida. Outras equinocandinas, por exemplo, micafungina, têm mostrado bons resultados em casos isolados de mucormicose. Outras alternativas terapêuticas incluem a utilização de produtos que quelantes de ferro (exceto de feroxamina), e câmara hiperbárico (especialmente em pacientes com formas rinocerebrais), embora a eficácia de ambas as alternativas devam ser demonstrada em ensaios clínicos.

Entomoftoromicose

As entomoftoromicoses são doenças causadas pelos fungos das espécies *Conidioboluscoronatus, Conidiobolusincongruans* e *Basidiobolusranarum. C. coronatus* têm sido isolados de amostras do solo e de detritos vegetais, sendo também capazes de parasitar várias espécies de artrópodes. No homem, a lesão primária ocorre na mucosa nasal, provável porta de entrada do fungo sob a forma de infiltração difusa ou pólipos, que impedem a passagem do ar. Propaga-se para os tecidos adjacentes do nariz e da face (zigomicosecentrofacial) e algumas vezes para a nasofaringe e os seios nasais. A pele é pouco comprometida, sendo difícil ocorrer ulceração, embora o edema de características inflamatórias possa estender-se para a fronte, zigomas e lábios, desfigurando o rosto do paciente de forma leve a grave.

Já a infecção causada por *B. ranarum* manifesta-se por comprometimento do tecido subcutâneo, com tumefação localizada na região torácica, estendendo-se ao pescoço e região próxima aos lábios. Pode ocorrer invasão do abdome e cavidade torácica por extensão da tumoração subcutânea, havendo relatos recentes de casos com manifestações viscerais, comprometendo o trato gastrintestinal com tumorações que apresentam sinais e sintomas de abdome agudo.

Manifestações clínicas

Conidiobolomicose

Acomete mais frequentemente homens adultos com início na mucosa nasal ou infraorbitária, podendo acometer ambos os sítios. Progressivamente atinge o tecido subcutâneo provocando edema, obstrução nasal, secreção e dor local com deformação da face. A mucosa nasal é a região mais afetada com a formação de pólipos palpáveis.

Basidiobolomicose

As infecções são geralmente de acometimento subcutâneo e crônicas, localizadas no tronco e nos membros inferiores, ocorrendo também mais frequentemente em adultos do sexo masculino que tenham associação com áreas rurais e de matas. A implantação do fungo se dá pela inoculação pós-traumática. Inicialmente surge edema e aumento do volume da área afetada sem comprometimento da pele da área acometida.

Diagnóstico laboratorial

Exame direto

Em ambos os casos o diagnóstico laboratorial se faz através da observação de esfregaços das áreas afetadas onde são observadas hifas com parede fina ausentes de septos ou com raros septos. Em exames histopatológicos corados com H/E (hematoxilina/eosina) são observadas hifas finas curtas e irregulares com a parede envolta por material eosinofílico radiado (fenômeno de Splendore-Hoeppli).

Cultura

Os métodos de cultivo são os mesmos empregados para os agentes de mucormicose. As colônias dos Entomoftoromicetos são coriáceas ou cerosas planas e sulcadas, com colorações que variam do branco-amarelado ao amarelo-acinzentado. Na micromorfologia são observados zigosporos arredondados de parede grossa e com algumas protuberâncias papilares.

Tratamento

Para a Conidiobolomicose o tratamento recomendado é a Anfotericina B intravenosa seguida ou não de desbridamento cirúrgico. Existem relatos de tratamento com fluconazol (200 mg/dia) e itraconazol (400 mg/dia). Associação de triazólicos e terbinafina outriazólicos e iodeto de potássio já foram relatadas apresentando bons resultados. Para a Basidiobolomicose há relatos de associação de sulfametoxazol-trimetoprima ou fluconazol com o itraconazol com bons resultados.

Capítulo 367

Infecção por Amebas de Vida Livre

Annette Silva Foronda e Fábio Ramos de Souza Carvalho

Introdução

Amebas de vida livre (AVL) são organismos eucariotos, aeróbios e de ampla dispersão na natureza, podendo habitar diferentes ambientes naturais aquáticos e terrestres. Apesar destas características, a detecção destes protozoários como agentes causais de infecções humanas só aconteceu em 1965, quando do relato de casos fatais de meningoencefalite, na Austrália.[1]

Este comunicado afastou a afirmação de *Entamoeba histolytica* ser a única espécie de ameba patogênica para o homem. Desde então, com o surgimento de novos casos de infecção, este grupo de protozoários, antes do interesse apenas zoológico, passou a ser estudado em medicina humana. Os conhecimentos atuais mostram que várias espécies de AVL podem causar infecções no homem, algumas diretamente relacionadas com imunocomprometimento do hospedeiro, outras decorrentes de traumas ou em situações ainda desconhecidas, em indivíduos aparentemente sadios.[2,3] Estes microrganismos são também chamados de anfizoicos, em função de suas peculiaridades biológicas, encontrando-se tanto no meio ambiente quanto nos hospedeiros humanos.[4]

A importância do papel desempenhado por AVL em patologia humana é considerada crescente, recebendo especial atenção dos cientistas. Sabe-se, atualmente, que podem causar infecções graves, algumas fatais.[5–7] Revisões sobre o assunto, em 2008, 2009, 2010 e 2011 atestam esse fato.[8–11]

A classificação dos seres vivos encontra-se em profunda revisão. Modernas abordagens morfológicas, bioquímicas e de filogenia molecular levaram a total reformulação da taxonomia dos eucariotos, resultando em proposta, publicada em 2005, em que as clássicas categorias, Reino, Filo, Classe, Ordem, Família, seriam substituídas por Super Grupos ou "clusters".[12] As amebas de vida livre potencialmente patogênicas para a espécie humana, tratadas neste capítulo, estariam classificadas em 2 Super Grupos: Excavata e Amebozoa. Em Excavata estaria *Naegleria fowleri* (Vahlkampfiidae). Em Amebozoa estariam *Acanthamoeba* spp. e *Balamuthia mandrillaris* (Acanthamoebidae) e *Sappinia pedata* (Thecamoebidae).[12] Para alguns autores, estes protozoários constituem um grupo polifilético, havendo grande dificuldade na classificação.[6]

Como a maioria dos médicos desconhece as infecções por AVL e a notificação não é obrigatória, torna-se difícil saber a verdadeira incidência das infecções do sistema nervoso central (SNC) causadas por estes microrganismos. Em torno de 500 casos já foram relatados; estima-se que 200 sejam por *Naegleria fowleri,* 200 atribuídos a espécies de *Acanthamoeba* e mais de 100 a *Balamuthia mandrillaris*.[4,6] A partir do primeiro relato de caso em 1973[6,7] a importância do achado destas amebas no olho tem sido progressivamente relevante, mais ainda com a observação de associação de queratite por *Acanthamoeba* com o uso de lentes de contato.[13] Atualmente, acredita-se que os casos de queratite estejam em torno de 3000, embora este número possa estar subestimado.[6] No Brasil existem relatos de casos de infecções por AVL em São Paulo, Rio de Janeiro e Ceará.[3]

Estudos em *Acanthamoeba* spp. têm recebido maior atenção porque estas espécies, além de causar doenças por elas mesmas, podem servir como hospedeiros para microrganismos, tais como *Legionella* spp. *Francisella tularensis, Mycobacterium avium, Burkholderia* spp. *Vibrio cholerae, Listeria monocytogenes, Helicobacter pylori, Afipia felis, Escherichia coli* e mimivirus.[7]

Etiologia

Os agentes etiológicos são:

- Amebas do gênero *Naegleria* caracterizadas por apresentarem três formas evolutivas durante o ciclo vital:
  - Trofozoíto, medindo de 10 a 25 mm, com movimentação rápida
  - Cisto com parede dupla e poros, medindo de 7 a 12 mm
  - Forma flagelar, com dois flagelos, de aparecimento fugaz, em função da concentração iônica do meio. Essa passagem de trofozoíto para a forma flagelar pode ser induzida em laboratório, tornando-se auxiliar no diagnóstico. Depois de algumas horas, há reversão para a forma trofozoítica. *Naegleria fowleri* é a única espécie desse gênero com patogenicidade comprovada em humanos
- *Acanthamoeba* spp. (como *A. culbertsoni*, *A. castellanii*, *A. polyphaga*, *A. royreba*, *A. astronyxis*, *A. hatchetti*, *A. rhysodes* e *A. palestinensis*) apresentam duas formas em seu ciclo vital:
  - Trofozoíto, de 15 a 40 mm, com movimentação lenta por meio de pseudópodes típicos, denominados acantopódios, expansões semelhantes a espinhos
  - Cistos, medindo de 15 a 20 mm, são formas de resistência, com paredes duplas, uma delas rugosa, dando-lhe aspecto de estrela
- *Balamuthia mandrillaris* também tem trofozoítos e cistos no seu ciclo vital. Os trofozoítos medem de 12 a 60 mm, em geral são uninucleados como nas outras espécies, embora ocasionalmente possam apresentar-se com dois núcleos. Durante a movimentação mostram pseudópodes largos e dendriformes. Os cistos têm geralmente um núcleo (binucleados eventualmente), medem de 12 a 30 mm e a parede apresenta três camadas, visibilisadas à microscopia eletrônica.

Mais recentemente, uma nova espécie foi implicada na patologia humana: *Sappinia pedata*, apresentando-se também sob duas formas, trofozoítica e cística.[7]

O ciclo evolutivo de AVL tem divisão binária simples nas formas trofozoíticas, vida latente nas císticas e, em *Naegleria* spp., uma fase flagelar, transitória. As amebas se encistam quando as condições são adversas. O metabolismo é aeróbico.

Espécies de outros gêneros, como *Vahlkampfia*, *Hartmannella* e *Willaertia*, têm sido eventualmente relatadas como agentes causais de infecções humanas, mas os dados são insuficientes para qualquer afirmativa.[3,4,14–16]

Epidemiologia[3,7,14,17,18]

Em decorrência da grande dispersão ambiental de AVL, é necessário pesquisar contato dos pacientes com coleções de água (como piscinas, lagos, açudes e rios), solo e aparelhos de ar condicionado. Em meningoencefalite amebiana primária deve-se indagar sobre contato de indivíduos sadios com tais fontes. É interessante lembrar que amebas de vida livre encontram-se em praticamente todos os ambientes, nas mais diversas altitudes e em todos os continentes, capazes de resistir a extremas condições de temperatura e de pH, bem como ao cloro e outros sistemas de desinfecção. Em encefalite amebiana granulomatosa, situações de imunodepressão e doenças intercorrentes devem ser levadas em conta. Indivíduos provenientes de certas regiões podem ser jovens sadios (24 casos de infecção por *Balamuthia mandrillaris* no Peru, não associados à imunodepressão). Em queratites, usuários de lente de contato constituem-se no grande grupo de risco, principalmente aqueles que não cuidam bem de suas lentes ou preparam soluções salinas em casa, embora haja relatos sobre origem da infecção por traumas de córnea em zona rural. Entre todas as AVL, e mesmo entre os protozoários em geral, as mais encontradas em qualquer ambiente são *Acanthamoeba* spp. explicando talvez os inúmeros casos de infecções com etiologia a elas associada.

Imunologia[6,7,19]

Naegleria fowleri

A resposta imune em meningoencefalite amebiana primária não está esclarecida, pois o curso da infecção é extremamente rápido. Entretanto, com os dados de casos de sobrevivência, sabe-se que imunoglobulinas da classe IgM foram detectadas após o sétimo dia do início dos sintomas. Indivíduos em exposição prolongada a lagos de água doce mostraram IgM para *Naegleria fowleri;* não se sabe, porém, se estes antígenos são protetores. O primeiro caso diagnosticado de meningoencefalite amebiana primária foi feito por imunoperoxidase em tecido cerebral conservado desde 1909.

Acanthamoeba spp.

Como essas espécies são muito disseminadas na natureza, anticorpos contra elas foram detectados tanto em humanos infectados, como em indivíduos sadios. Embora a resposta de anticorpos seja expressiva, não se sabe se é protetora.

Estudos *in vitro* demonstraram que essas espécies induzem ativação da via alternativa do complemento.

Pacientes com queratite por *Acanthamoeba* spp. mostraram baixos níveis de IgA secretora, indicando possível suscetibilidade. Não se sabe, porém se essa classe de imunoglobulina pode ser protetora.

Balamuthia mandrillaris

Imunoglobulinas das classes IgM e IgG foram detectadas tanto em indivíduos sadios quanto nos acometidos por balamutíase. O papel protetor desses anticorpos não foi esclarecido.

Em grande variedade de animais, como gorilas, babuínos, cavalos, ovelhas e cães, anticorpos contra essa espécie também foram demonstrados.

Sappinia pedata

Existe apenas um caso descrito de encefalite; os dados são insuficientes até o momento.

Interação entre a ameba de vida livre e o hospedeiro humano

Não se pode dizer ainda que exista uma relação parasita/hospedeiro entre AVL e seres humanos. As amebas de vida livre têm o ambiente como seu *habitat* natural e não dependem de hospedeiro para sua transmissão.[6] Algumas espécies eventualmente atingem o homem, apresentando reversibilidade de vida. Pode-se estar diante de um grupo de protozoários em processo de transição para a vida parasitária.[2,3]

São importantes na determinação da infecção por AVL: temperatura, capacidade de persistir nas mucosas, imunidade de mucosas, imunodeficiência e dose infectante.[20] As amebas do gênero *Naegleria* penetram na mucosa nasal, por aspiração de poeira ou água contaminada com trofozoítos ou cistos, onde são fagocitadas pelas células de sustentação do epitélio neuro-olfatório. Chegam depois ao bulbo e lobo olfatórios e daí a todo o encéfalo. A porta de entrada nos indivíduos acometidos por *Acanthamoeba* spp. não está completamente esclarecida. Pode ser o epitélio neuro-olfatório, como em *Naegleria fowleri*, mas a pele e os pulmões poderiam apresentar lesões iniciais que, por via hematogênica, disseminariam os protozoários para o SNC.[4,6,7]

Há apenas um relato de caso de infecção do SNC por *Sappinia pedata* e os dados são insuficientes para qualquer conclusão.[6,7] O paciente, de 38 anos de idade, evoluiu bem, sem sequelas.[22]

Pelos conhecimentos atuais, a entrada e a colonização de *Acanthamoeba* spp. na córnea só são possíveis pela existência de traumas preexistentes na superfície do tecido, como já citado. As espécies patogênicas de *Acanthamoeba* secretam mais fosfolipases do que as não patogênicas, bem como expressam um padrão diferenciado de atividade proteolítica na degradação de compostos de matriz extracelular.[23] Estudos funcionais *in vitro* demonstraram que a adesão de trofozoítos de *Acanthamoeba* spp. à superfície da córnea e a indução de efeitos citopáticos são mediadas por uma proteína de ligação a resíduos de manose de 400 kDa, composta por múltiplas subunidades de 130 kDa.[24] Macrófagos e células microgliais têm importante papel na destruição de *Acanthamoeba* spp. As células microgliais produzem interleucinas quando cultivadas com estas espécies, enquanto os macrófagos induzem a morte do protozoário pelo processo de opsonização e fagocitose.

Em relação aos mecanismos patogênicos de *Balamuthia mandrillaris,* existem poucas informações, acredita-se que sejam semelhantes aos de *Acanthamoeba* spp. [7]

Quadro clínico

Meningoencefalite amebiana primária

Seu agente etiológico é *Naegleria fowleri*. Quase sempre tem início abrupto, desenvolvimento agudo e término

fatal. Depois de um período de incubação curto, de 3 a 7 dias, a doença se manifesta bruscamente por cefaleia bitemporal ou bifrontal, febre, náuseas, vômitos (em geral em jato) e rigidez de nuca. Segue-se rápida progressão do quadro clínico até convulsões e coma. A morte é por comprometimento cardiorrespiratório como consequência de grave edema cerebral.[3,4,6]

Encefalite amebiana granulomatosa

Seus agentes etiológicos são *Acanthamoeba* spp. (*A. culbertsoni, A. castellanii, A. polyphaga* e *A. astronyxis)* e *Balamuthia mandrillaris*. Incide geralmente em pacientes imunodeprimidos, tem período de incubação desconhecido; várias semanas ou meses são necessários para o aparecimento da doença e a evolução clínica pode ser prolongada. Em se tratando de doença não disseminada, as manifestações clínicas dependem da localização das lesões, como hemiparesias, convulsões e alterações de personalidade. A cefaleia é insidiosa e ocorre precocemente em alguns casos. A febre é esporádica e geralmente baixa. Em geral, a morte é por broncopneumonia, insuficiência hepática ou renal, associadas ou em combinação com septicemia. As infecções do Sistema Nervoso Central por *Balamuthia mandrillaris,* além de incidirem em imunodeprimidos, têm sido descritas com frequência em indivíduos sadios. Há ainda um quadro clínico com extensas lesões de pele, assemelhando-se a leishmanioses tegumentares.[4,5,14,17]

Queratite por *Acanthamoeba* spp

Seus agentes etiológicos são *A. polyphaga, A. castellanii, A. rhysodes, A. hatchetti, A. culbertsoni, A. astronyxis, A. quina, A. lugdunensis* e outras espécies que, embora isoladas de córnea, ainda não foram caracterizadas. O trauma é considerado precondição para que as amebas efetuem a adesão inicial a superfície do epitélio tecidual e invadam as camadas mais profundas da córnea. Em situações de maior abrasão entre o protozoário e a superfície tecidual, a queratite tem desenvolvimento rápido, com ulceração da córnea, irite, muitas vezes esclerite, dor intensa, hipópio e acentuada perda de visão. Em alguns pacientes, a sucessão de períodos de remissão e recrudescência pode aparentar cura completa. No entanto, acredita-se serem tais casos devidos a ciclos de encistamento e desencistamento das amebas. O quadro clínico caracteriza-se por infiltrados epiteliais que podem coalescer formando anéis, centrais ou paracentrais, pseudodendritos, ceratoneurite e dor de intensidade desproporcional à lesão.[3,4,18,19]

Diagnóstico diferencial[3,7,14,17,18]

A meningoencefalite amebiana primária assemelha-se a meningites bacterianas; nos estádios iniciais, os dois tipos de meningite são praticamente indistinguíveis. Os achados liquóricos também se sobrepõem. Dados epidemiológicos de contato dos pacientes com coleções de água podem auxiliar o diagnóstico. O achado de amebas no liquor fecha o diagnóstico.

A encefalite amebiana granulomatosa, por suas características de lesões localizadas, requer diagnóstico diferencial com processos de crescimento expansivo, como massas tumorais e/ou abscessos. É necessário considerar também diferenças com neurocisticercose, toxoplasmose e vasculite do SNC. Lesões de pele por *B. mandrillaris* muitas vezes são confundidas com leishmaniose cutânea. Ulceras de pele por *Acanthamoeba* podem assemelhar-se a angiomatose bacilar, infecções bacterianas, febre da arranhadura do gato e sarcoma de Kaposi.

O diagnóstico de queratites por *Acanthamoeba* spp é dificultado pelas semelhanças com infecções virais (principalmente queratites estromais necrosantes de origem herpéticas) ou úlceras fúngicas, dado a evolução lenta da infecção. Pacientes usuários de lentes de contato, estágio inicial da doença com dor intensa, história de curso clínico prolongado e resistência a tratamentos antivirais em queratite por *Acanthamoeba* ajudam a diferenciação.

Diagnóstico laboratorial

Exame direto

AVL são pesquisadas:

- A partir de hospedeiros: no liquor, secreções faringianas e pulmonares, lesões de pele, raspados de córnea e fragmentos de tecidos, como cérebro e pulmão, obtidos de biopsia ou necropsia
- A partir do ambiente: em amostras de coleções de água, de solo ou de ar condicionado.

As colorações comumente usadas para o diagnóstico de amebas intestinais, como hematoxilina férrica, não diferenciam os trofozoítos de AVL, nem os cistos de *Naegleria* sp. Porém, se for conseguida a visibilização dos cistos de *Acanthamoeba*, o diagnóstico é possível, por causa de sua morfologia peculiar. Dentre as colorações utilizadas, estão hematoxilina férrica de Heidenhain, Giemsa e Gram. A técnica de microscopia, utilizando o corante fluorescente *Calcofluor white* foi introduzida recentemente, cora apenas os cistos e auxilia complementarmente na detecção do protozoário utilizando o método padrão de cultivo. A coloração por laranja de acridina pode ser recomendada para um rápido diagnóstico histológico. O exame a fresco, com a observação do material vivo e as amebas em locomoção, é o que oferece melhores condições de caracterização de AVL, usando-se microscopia de fase e/ou de contraste de interferência. Os padrões morfológicos adotados permitem a identificação até gênero, não sendo possível caracterização específica.[3,4,14,16]

Isolamento e cultivo

A metodologia de isolamento e cultivo de AVL é considerada padrão-ouro. É feita com a semeadura do material em placas de Petri contendo meios de cultura especiais para isolamento. Pode ser usado ágar não nutriente semeado com bactérias vivas ou mortas (*Escherichia coli* ou *Enterobacter aerogenes)*, ou meio de Ágar Foronda.[2,3,25] Se o material for muito abundante, recomenda-se a filtração em membranas de 1,2 mm de porosidade. As placas devem ser examinadas diariamente. Dependendo do inóculo, é possível conseguir-se crescimento em até 24 h após a semeadura. A precocidade do diagnóstico é aspecto fundamental nas infecções por AVL, diante das deficiências terapêuticas. Para a caracterização de *Naegleria* sp. pode-se fazer o teste de flagelação, auxiliar na identificação. Em queratites, o material obtido de raspados de córnea é semeado e cultivado, podendo-se tentar também o isolamento de amebas a partir de lentes de contato e/ou materiais utilizados na desinfecção. Culturas positivas provenientes das lentes de contato, materiais de armazenamento e/ou soluções de limpeza e conservação das lentes não fecham o diagnóstico, apenas sugerem uma possível infecção por *Acanthamoeba* spp. Embora infecções acidentais em laboratório não tenham sido relatadas, precauções são necessárias ao trabalhar-se com agentes reconhecidamente patogênicos. Outro aspecto importante a ser considerado pelo método de isolamento e cultivo do protozoário é a possibilidade de obtenção de isolados clínicos axênicos a fim de proporcionar estudos experimentais *in vitro* sobre os fatores de virulência associados à infecção pela análise do perfil de enzimas produzidas e secretadas pelos protozoários (secretoma) e a correlação presuntiva do secretoma com a respectiva gravidade clínica observada no paciente.[23]

Imunodiagnóstico

As características antigênicas de amebas pertencentes aos gêneros *Naegleria, Acanthamoeba* e *Hartmannella* têm dado bons resultados, aplicáveis à imunotaxonomia. Observou-se que, com a utilização de técnicas de imunoeletroforese, foi possível caracterizar espécies de *Naegleria*, mostrando pouca ou nenhuma reação cruzada com os gêneros *Entamoeba* e *Acanthamoeba.* Parece estar bem estabelecido que o soro humano contem anticorpos, das classes IgM e IgG, para espécies de *Naegleria* e *Acanthamoeba,* patogênicas ou não. Verificou-se que 50 a 100% da população humana têm anticorpos contra espécies de *Acanthamoeba*.[4,7,14,19] Anticorpos contra *B. mandrillaris* não dão reação cruzada com outras espécies de amebas. Apesar disto, testes sorológicos para o diagnóstico de infecções por AVL não estão padronizados, nem se mostram úteis, pelo menos até o momento, porque nos casos de infecções por *N. fowleri* os pacientes morrem antes de produzir anticorpos e nos de infecções por *Acanthamoeba* spp. dificilmente se suspeita da etiologia antes da morte. O diagnóstico específico de *Balamuthia mandrillaris* tem sido feito por sorologia no Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC, Atlanta, EUA).[17]

Exame do líquido cefalorradiquiano

E o primeiro exame a ser feito, mas os achados não são patognomônicos, pois as alterações físicas (turvo ou

opalescente), celulares (pleocitose com predomínio de polimorfonucleares) e bioquímicas (hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia) são semelhantes às da meningite bacteriana. Só o achado de trofozoítos de AVL permite firmar o diagnóstico.

Exame anatomopatológico

Nos casos de meningoencefalite amebiana primária (MAP), o exame de tecido cerebral, corado por hematoxilina e eosina (H/E), mostra leptomeningite purulenta, meningoencefalite hemorrágica necrosante, edema cerebral, necrose de nervos e bulbos olfatórios. O exsudato é composto principalmente de polimorfonucleares, poucos eosinófilos e linfócitos. As amebas se encontram na forma trofozoítica, geralmente nos espaços perivasculares, em aglomerados, com pouca ou nenhuma reação inflamatória.

Em encefalite amebiana granulomatosa, geralmente há encefalite granulomatosa com necrose focal e leptomeningite localizada. O exsudato é composto, em geral, por linfócitos e monócitos, raros polimorfonucleares. As amebas se encontram nas formas trofozoítica e cística, tanto *em Acanthamoeba* spp. quanto em *Balamuthia mandrillaris,* também nos espaços perivasculares e geralmente invadem a parede dos vasos.

No quadro histopatológico de queratites por *Acanthamoeba*, estudos revelam destruição da córnea, com infiltração de células inflamatórias nas camadas superficiais e medianas do estroma corneano. A principal resposta inflamatória do hospedeiro consiste na presença de polimorfonucleares ao redor da parede cística das amebas.[3,4,14] É bom enfatizar que amebas do gênero *Acanthamoeba* têm a capacidade de formar cistos nos tecidos. Processos de imunofluorescência indireta e imunoperoxidase têm permitido o reconhecimento dos protozoários nos tecidos. Desta maneira foi possível o diagnóstico retrospectivo de vários casos. O exame em botão corneano permite a visibilização, no estroma, de trofozoítos e cistos de *Acanthamoeba* spp. pela coloração de rotina, H/E, embora a coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) seja considerada melhor.[3,4,14]

Imagem

Em EAG, pode-se utilizar tomografia e ressonância magnética, mas os achados não são específicos, mostrando apenas um processo expansivo. Em queratite, o uso de microscópio confocal aparentemente permite a visibilização de imagens de alto contraste de cortes corneanos contendo trofozoítos ou cistos de *Acanthamoeba* spp.[14]

Análises isoenzimáticas e moleculares

Análises de isoenzimas mostram que todas as cepas de *N. fowleri*, a despeito da origem geográfica, são basicamente homogêneas. As espécies de *Acanthamoeba,* não distinguíveis por critérios morfológicos, podem ser caracterizadas por análise de isoenzimas, até com descrição de novas espécies.[26] Apesar dos resultados não serem ainda conclusivos, a utilização de técnicas de biologia molecular pode trazer novas perspectivas para a identificação de AVL.[27] Procedimentos de biologia molecular, baseados principalmente na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), têm sido propostos como metodologia laboratorial complementar à técnica de cultivo, com a finalidade de aumentar a especificidade e a sensibilidade na detecção do protozoário na amostra clínica. Por exemplo, métodos moleculares de genotipagem relacionados com PCR, como a análise de polimorfismo de fragmentos de restrição gerados a partir do fragmento amplificado da PCR (técnica denominada *Restriction Fragment Length Polymorphism* ou *PCR-RFLP*), têm sido utilizados para investigar o polimorfismo genético existente entre as espécies de *Acanthamoeba*.[28] A técnica de *PCR-RFLP* baseia-se na hidrólise do fragmento de DNA amplificado pela PCR com enzimas de restrição específicas e posterior separação dos fragmentos gerados por eletroforese, que correspondem a padrões de restrição específicos. Neste caso, a análise destes padrões de restrição pode possibilitar a caracterização específica do isolado clínico. A técnica de *PCR-RFLP* pode ser aplicada tanto no DNA mitocondrial quanto no DNA nuclear (cromossômico) de *Acanthamoeba* spp. No entanto, análises filogenéticas para classificação das espécies de *Acanthamoeba* em estudos taxonômicos e epidemiológicos, têm sido realizadas, principalmente, a partir do gene codificante para a subunidade 18S do RNA ribosomal no DNA nuclear, denominado gene *18S rRNA* ou *Rns*.[28] Ensaios experimentais recentes, utilizando técnicas moleculares e de biologia computacional baseadas em sequências nucleotídicas do gene 18S rDNA, permitiram o estabelecimento de 19 genótipos (T1 a T19)[6,7,29,30] e o agrupamento de cepas patogênicas e não patogênicas de *Acanthamoeba* spp. Desta forma, foi possível correlacionar os grupos formados com aqueles propostos por Pussard e Pons baseados na

morfologia dos cistos. A maioria das cepas patogênicas tem genótipos T3 e T4 que correspondem ao grupo 2 de Pussard. Apenas um isolado de olho, até o momento, tem genótipo T11.[5,14]

Tratamento

Meningoencefalite amebiana primária

Anfotericina B, rifampicina, tetraciclina e miconazol têm ação *in vitro* sobre *Naegleria fowleri.* Em MAP, provavelmente, não há elicitação de resposta protetora celular ou humoral; portanto o diagnóstico precoce é essencial para o sucesso do tratamento. O paciente deve ser tratado imediatamente com altas doses de anfotericina B IV e intratecal, em associação com miconazol. Existem relatos bem documentados de sobrevivência em apenas quatro pacientes.[4]

Encefalite amebiana granulomatosa (por *Acanthamoeba* spp. e *Balamuthia mandrillaris*)

Não há tratamento efetivo para EAG. A maioria dos casos tem sido diagnosticada *post-mortem*, não havendo assim experiência suficiente em relação a esquemas terapêuticos. Se a lesão cerebral for única, pode ser feito tratamento cirúrgico. Infelizmente, as lesões cerebrais são múltiplas e de localização profunda. O principal fator associado ao mau prognóstico é a situação de imunodeficiência dos pacientes, mas há que se levar em conta que *Acanthamoeba* spp. são as cepas de AVL mais resistentes ao tratamento. Embora sulfadiazina, pentamidina, propamidina e cetoconazol pareçam ser efetivas *in vitro,* é questionável que sejam úteis em função do estado imunitário do hospedeiro. Um importante fator em relação à terapêutica é a habilidade de *Acanthamoeba* spp. formarem cistos nos tecidos quando as condições são adversas, podendo dar a falsa impressão de cura. É interessante lembrar que as dificuldades terapêuticas aumentam em decorrência de não se dispor de uma droga que atue tanto em trofozoítos quanto em cistos de *Acanthamoeba* spp. e que há crescente risco de toxicidade com o uso combinado de várias drogas e possibilidade de interações entre elas.[3,4] Cita-se relato de tratamento bem-sucedido em infecção disseminada por *Acanthamoeba rhysodes* em indivíduo imunocomprometido, com isotionato de pentamidina IV, itraconazol VO, e tratamento tópico das lesões de pele com cetoconazol creme e gliconato de clorexidina.[21] Foram relatados dois casos clínicos de encefalite por *Balamuthia mandrillaris* que sobreviveram em função de tratamento inicial com flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina e um antibiótico macrolídeo (azitromicina ou claritromicina), sendo também usadas fenotiazinas.[31]

Queratite por *Acanthamoeba* spp.

Os resultados dos esquemas terapêuticos adotados dependem da precocidade do diagnóstico, da virulência da cepa da ameba e da eventual resistência adquirida pelos protozoários. Muitas drogas foram usadas, como cetoconazol, clotrimazol, miconazol, itraconazol, neomicina, isotionato de propamidina, poli-hexametileno de biguanida, todos com ação sobre os trofozoítos das amebas, exceto a biguanida, que atua também sobre os cistos. São usados:

- Agentes antissépticos catiônicos (polihexametileno biguanida ou clorexidina)
- Diamidinas aromáticas (propamidina – Brolene® e hexamidine – Desomedine®)
- Aminoglicosídios (neomicina ou paromomicina).

Como primeira escolha, poli-hexametileno de biguanida, apresentação sob forma de colírio a 0,02%, obtido em farmácias de manipulação a partir de Baquacil® + isotionato de propamidina, apresentação sob forma de colírio ou pomada, a 0,1%, Brolene® (só disponível na Inglaterra) de hora em hora, dia e noite, nos três primeiros dias e depois de hora em hora, em vigília, diminuindo-se paulatinamente conforme a evolução. Se for boa, mantém-se a média de 4 vezes/dia durante um período prolongado (± 4 meses). O uso de neomicina tem sido abandonado em decorrência da alta toxicidade. Se este esquema não funcionar, substitui-se a biguanida pela clorexidina e se também não funcionar, tenta-se introduzir a hexamidina (só disponível na França). Raramente são utilizadas drogas antifúngicas, quer por via tópica, quer por via sistêmica (cetoconazol – 400 mg/dia ou itraconazol – 200 mg/dia

VO). Para outros, no entanto, as drogas sistêmicas são úteis. Para controle da dor usa-se a associação de Tryptanol® com Tilatil®. O uso de corticoides, tanto tópico como sistêmico, é controvertido e só é indicado na vigência de resposta inflamatória muito importante, pois se acredita que seja responsável pelo encistamento das amebas. O transplante de córnea é indicado nos casos resistentes ao tratamento clínico ou naqueles com necrose e perfuração extensas e deve ser feito somente após o controle da infecção ativa. Cita-se um caso submetido à ceratoplastia por quatro vezes, sem sucesso. Em casos de infecção grave e de disseminação, a enucleação pode ser indicada.[3,18] Há relatos de desenvolvimento de catarata e atrofia de íris após tratamento prolongado de queratite por *Acanthamoeba* spp. [18]

Profilaxia

Não se dispõe, no momento, de medidas eficazes para a profilaxia das infecções por AVL, uma vez que vários aspectos da biologia e do comportamento desses protozoários ainda são desconhecidos. A orientação, no entanto, baseia-se na adoção de medidas de ordem geral, consideradas auxiliares para a solução do problema: educação sanitária junto aos banhistas, evitando-se poluição da água com matéria orgânica (descamação da pele, secreções nasais, uretrais, vaginais etc.); limpeza sistemática de piscinas, pré-cloração e manutenção de níveis de cloro ativo; não contato de animais com águas destinadas ao uso da população humana; recomendações de cuidados no manuseio e desinfecção de lentes de contato e proibição do seu uso durante banhos de piscinas, ou na vigência de qualquer sinal de irritação da córnea. É importante lembrar que essas infecções podem ser adquiridas em atividades profissionais como também de lazer e de práticas esportivas.[3]

Capítulo 368

Filarioses

Susana Zevallos Lescano e Vicente Amato Neto

Definição

São infecções causadas por nematódeos da família Filarióidea, as principais espécies que afetam o homem são *Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus, Manzonella perstans, M. streptocerca, M. ozzardi, Brugia malayi, Dirofilaria immitis, Dracunculus medinensis* e *Loa, Loa.*

As filarioses afetam mais de 150 milhões de indivíduos no mundo, provocando sintomas debilitantes e com resultados irreversíveis em alguns casos; estão classificadas como doenças tropicais negligenciadas (NTD Neglected tropical disease) pela Organização Mundial da Saúde, não obstante, a OMS tem realizado esforço importante a fim de lograr a erradicação da filariose linfática e a oncocercose até o ano 2020. Estas parasitoses são consideradas restritas às regiões dos trópicos, no entanto, atualmente, casos de infecções importadas para Europa e América do Norte são relatados devido à migração da população de regiões endêmicas motivada pela procura de melhores condições de vida e por viagens turísticas de longa duração.

Etiologia

Apenas três espécies de filárias têm importância médica nas Américas: *W, bancrofti* (filaríase bancroftiana ou linfática), *Onchocerca volvulus* (filariose cutânea e ocular) e *Manzonella ozzardi* (filariose tissular ou de cavidades serosas). São parasitas heteróxenos, apresentam dimorfismo sexual, sendo o macho menor que a fêmea; esta libera embriões ou microfilárias.

Os vermes adultos de *Wuchereria bancrofti* são filiformes, medem 2 a 10 cm de comprimento por 0,10 a 1,25 mm de largura e as microfilárias 175 a 300 mm de comprimento, estas últimas apresentam uma bainha de revestimento flexível, que é a membrana ovular distendida e um dos critérios morfológicos para diferenciação com outros filarídeos. Machos e fêmeas vivem enovelados nos linfonodos e vasos linfáticos ocasionando linfedema e hidrocele de membros inferiores e com menos frequência de mamas e braços.

Os vermes machos de *Onchocerca volvulus* medem de 3 a 5 cm de e as fêmeas de 40 a 70 cm de comprimento, as microfilárias, de 220 a 360 mm de comprimento e não apresentam bainha, são liberadas pelas fêmeas e migram pela corrente sanguínea ou tecido subcutâneo ocasionando linfangites, adenopatias e lesões cutâneas, apresentam particular tropismo pelo globo ocular causando a doença conhecida como “cegueira do rio”.

Os vermes adultos do gênero *Mansonella* medem: macho de 3,5 a 4,5 cm e as fêmeas 7,0 a 8,0 cm de comprimento, as microfilárias são as menores deste grupo, apresentam 100 a 200 mm de comprimento desprovidas de bainha, estas habitam as camadas superiores da derme.

Epidemiologia

As larvas das filárias, denominadas microfilárias, são transmitidas por insetos hematófagos da ordem Diptera (vetores); no caso de *W. bancrofti,* o mosquito *Culex quinquefasciatus* é o vetor principal, *O. volvulus* tem como vetor *Simulium exiguum* e mosquitos do gênero *Culicoides* atuam como vetores de *Mansonella,* embora o gênero *Simulium,* conhecido como “borrachudo” seja o principal transmissor na região da bacia amazônica. Os vermes adultos habitam áreas definidas do corpo, específicas para cada espécie de filária. O inseto vetor é infectado pelas larvas durante o repasto sanguíneo no hospedeiro parasitado, estas migram para o estômago do inseto, atravessam

sua parede e caem na cavidade geral do artrópode, onde, após 15 a 20 dias, se transformam em larvas infectantes (L_3) que migram para o aparelho bucal do inseto. O díptero parasitado ao picar o indivíduo sadio, libera as L_3 que penetram ativamente pelo orifício da picada na pele do hospedeiro, migram para os vasos linfáticos, onde após 3 a 18 meses tornam-se adultos e as fêmeas produzem microfilárias. Os parasitas adultos têm meia-vida longa, dependendo da espécie, variando de 8 a 25 anos; enquanto as microfilárias, sobrevivem ao redor de 6 meses.

Wuchereria bancrofti, agente causal da Filariose bancroftiana, está presente em 83 países da África Subsaariana, Sudeste Asiático, Índia, algumas ilhas do Pacífico e focos na América Latina (Haiti, República Dominicana, Guiana e Brasil). Estima-se que, aproximadamente, 120 milhões de indivíduos de áreas tropicais e subtropicais estejam infectados, dos quais pelo menos 25 milhões de homens apresentem complicações nos órgãos genitais e 15 milhões sofram com linfedema. Na maioria dos países onde a doença é endêmica, as microfilárias apresentam nítida periodicidade noturna na circulação sanguínea periférica do hospedeiro definitivo. Durante o dia, estas larvas se localizam nos capilares profundos de vísceras, principalmente nos pulmões, e, durante a noite, viajam no sangue periférico, com pico de microfilaremia em torno da meia noite, diminuindo em número até o final da madrugada. O pico de microfilaremia coincide com o horário do repasto sanguíneo exercido pela fêmea do inseto transmissor, C. *quinquefasciatus*.

Onchocerca volvulus ocorre em 34 países, maiormente na África Subsaariana e o lêmen, com pequenos focos na América Central e do Sul. A oncocercose é conhecida também como "cegueira do rio" devido ao fato de que o simulídeo, agente transmissor da doença, habita águas muito oxigenadas dos rios; este é um vetor pouco eficiente, pois são necessárias várias picadas para conseguir infectar um indivíduo. A prevalência de oncocercose é estimada em 37 milhões de pessoas, das quais 500.000 apresentam comprometimento ocular e metade padece de cegueira irreversível. Mais de 99% da população doente está na África, na América a parasitose está disseminada na Colômbia, Equador, Guatemala, México, Venezuela e no Brasil, nos estados de Amazonas e Roraima, que incluem as reservas Yanomami e Makiritate e áreas de garimpo, representam focos endêmicos da doença.

Mansonefla ozzardi é restrita à América Central, ilhas do Caribe e América do Sul. Estudo realizado no Estado de Amazonas, no Brasil em 2011, revelou prevalência de 20,7% de indivíduos parasitados. *M. perstans* é endêmica nas populações rurais da África Subsaariana, na região norte da América do Sul e do Caribe. As prevalências de infecção são, com frequência, muito altas (80 a 100%) em áreas endêmicas, mesmo em crianças. A prevalência de infecção por este nematódeo aumenta com a idade, observando-se, assim, altas taxas na população adulta.

Patogênese

Filariose bancroftiana

As filárias adultas de *Wuchereria bancrofti* têm tropismo pelo sistema linfático e provocam intensas alterações dos vasos e dos linfonodos. Nos vasos linfáticos, ocorre linfangite, com proliferação do endotélio vascular e infiltração por linfócitos e eosinófilos em todas as camadas da parede do vaso e tecido conjuntivo perilinfático. Em torno dos vermes mortos organiza-se reação granulomatosa que evolui para fibrose. O processo de oclusão dos vasos linfáticos culmina com sua ruptura e, subsequentemente, extravasamento da linfa rica em proteínas, que desencadeia, por sua vez, reação inflamatória, hipertrofia e hiperplasia tecidual seguida de reação fibrótica, determinando o crescimento gradual e progressivo do membro afetado.

A resposta imune do hospedeiro e a reação inflamatória provocada pela presença do parasita são, aparentemente, fatores que determinam o desenvolvimento da doença. Acredita-se que, pelo menos em parte, as consequências patológicas da infecção por esta espécie de filaria se devam à natureza da resposta imune do paciente, no entanto estudos recentes revelaram que a infecção bacteriana secundária de repetição (de semelhança clínica à erisipela), é hoje reconhecida como fator mais influente para a instalação e progressão do linfedema crônico, nos indivíduos que habitam áreas endêmicas de filariose linfática; a infecção bacteriana é mais prevalente (acomete 97% dos indivíduos) e é denominada dermatolinfoangioadenite aguda (DLAA). As infecções bacterianas secundárias de repetição seriam responsáveis pela instalação e progressão do linfedema crônico, que, no passado, foram atribuídas à obstrução linfática pelos parasitos adultos.

Ococercose

Os vermes adultos parasitam o homem, alojando-se em nódulos no tecido conjuntivo, embaixo da pele ou tecido adiposo. Aí eles se reproduzem sexuadamente e durante aproximadamente 15 anos geram milhares de microfilárias. Estas disseminam-se para o tecido subcutâneo, sangue, linfa, urina, saliva, liquor e olhos.

O aparecimento de nódulos subcutâneos na oncocercose decorre da reação granulomatosa do tipo corpo estranho ao redor dos vermes adultos, que evolui para fibrose. Nesta fase, as fêmeas podem ficar encapsuladas por décadas e manifestam-se com nódulos próximos às áreas onde há saliências ósseas, como arcos costais e espinha ilíaca.

A extensão da morbidade ocular está diretamente relacionada com a invasão da microfilária no tecido ocular, o que pode ser calculado pela extensão do envolvimento cutâneo. Nos olhos, o processo inflamatório evolui para cicatriz fibrosa na conjuntiva córnea, íris, úvea anterior, retina e nervo óptico.

Mansonelose

Os dados sobre a patogenia desta helmintíase são pouco conhecidos: após meses ou anos da transmissão pela picada pelo culicídeo, as larvas se transformam em adultos que liberam novas microfilárias para habitarem as camadas da derme e o colágeno na pele. Acredita-se que *Mansonella* esteja bem adaptada ao seu hospedeiro e provoque reação inflamatória mínima na ausência de tratamento. No entanto, com a terapia filaricida aparecem reações inflamatórias ao redor do verme adulto e das microfilárias, o que sugere que o hospedeiro estaria reagindo aos antígenos liberados pelo parasito. Similar ao que acontece na filariose bancroftiana, muitos indivíduos infectados podem permanecer assintomáticos.

Manifestações clínicas

Filariose bancroftiana

O período de incubação é muito variável, durando em média 12 meses. Os indivíduos parasitados podem apresentar: microfilaremia assintomática, doença febril aguda, obstrução linfática e eosinofilia pulmonar tropical. A microfilaremia assintomática raramente é diagnosticada, exceto quando a suspeita tem como base o achado de intensa eosinofilia em indivíduos residentes ou provenientes de áreas endêmicas. A forma febril caracteriza-se por episódios recorrentes, com febre de duração entre 3 e 7 dias, geralmente 6 a 7 vezes ao ano, associados à linfangite ou linfadenite, com remissão espontânea. O quadro de filariose linfática, quando periférica, afeta geralmente membros inferiores, órgãos genitais masculinos e mamas, dependendo da cepa do parasito. Na fase aguda, os sinais predominantes são: linfangite, funiculite, epididimite, orquite, adenite e abscessos, nos vasos acometidos, com intensos sinais flogísticos locais e febre que dura alguns dias, sendo a hipertrofia ganglionar persistente por meses. A fase crônica caracteriza-se pela permanente obstrução linfática que determina deformação grotesca do membro afetado, comumente referida pelo termo “elefantíase”, cuja complicação principal é a infecção bacteriana secundária, facilitada pelas alterações na estrutura dos tecidos envolvidos. A filariose linfática de vasos profundos evolui inicialmente assintomática até a ruptura das varizes linfáticas para pleura, peritônio, trato urinário ou túnica vaginal, ocasionando respectivamente ascite quilosa, pleurite quilosa, quilúria e quilocele, esta última uma das manifestações mais comuns da fase crônica e que evolui para calcificação da túnica vaginal. A eosinofilia pulmonar tropical, que aparece em 0,5% das filarioses linfáticas, é síndrome causada pela presença de microfilárias no parênquima pulmonar determinando intensa reação inflamatória de hiper-reatividade, a qual por sua vez estabelece o desaparecimento da microfilaremia. O quadro clínico, mais prevalente em jovens do sexo masculino, caracteriza-se por crises de tosse com pouca expectoração, broncospasmo, geralmente no período noturno, perda de peso, febrícula, adenomegalia e hepatoesplenomegalia. O exame radiológico não é característico, podendo ser normal, com infiltrado intersticial, ou com infiltrado alveolar no campo médio e inferior dos pulmões. É necessária a diferenciação com outras síndromes eosinofílicas de comprometimento pulmonar, como a síndrome de Lõeffler e a aspergilose.

Oncocercose

O período de incubação é estimado em 1 ano, após o qual se instalam as seguintes formas clínicas: formas cutâneas com nódulos fibrosos subcutâneos, que podem ser aguda ou crônica e a forma ocular. Os nódulos subcutâneos medem de 3 a 5 cm de diâmetro, eventualmente são maiores, localizados na cabeça, tórax, superfícies

justarticulares e região pélvica.

A fase aguda da doença caracteriza-se por intenso prurido generalizado, e a crônica de liquenificação e hiperpigmentação da pele, que evoluem para atrofia com hipopigmentação, em áreas localizadas principalmente na face anterior das pernas, associadas à linfadenomegalia inguinal. Também são típicos os nódulos subcutâneos, ou oncocercomas, onde vivem os vermes adultos.

A forma ocular é, sem dúvida, a mais grave manifestação da parasitose, caracteriza-se por queratite esclerosante, iridociclite crônica associada a glaucoma, coriorretinite e atrofia de nervo óptico que podem levar à perda da visão.

Mansonelose

Por muito tempo *Mansonella ozzardi* foi considerada não patogênica. As infecções por *M. ozzardi* e *M. perstans* cursam geralmente de forma assintomática ou com sintomas inespecíficos decorrentes da resposta imune (prurido, artralgias e febre). Todavia existem relatos da ocorrência de comprometimento articular, com artralgia e disfunção articular nos indivíduos parasitados, bem como alguns raros casos de febre, cefaleia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas e manifestações pulmonares.

Diagnóstico

Exames laboratoriais inespecíficos

O hemograma pode revelar leucocitose discreta e eosinofilia variável. As provas inflamatórias, como velocidade de hemossedimentação (VHS), reação em cadeia da polimerase (PCR) e alfa-1-glicoproteína ácida, podem ou não estar elevadas na dependência da intensidade do processo inflamatório. Com relação à filariose bancroftiana, a ultrassonografia, embora não seja um método diagnóstico específico, é extremamente útil por ser capaz de demonstrar os vermes adultos movimentando-se no interior dos vasos ectasiados (sinal da dança da filaria), bem como nos derramamentos de linfa, especialmente da bolsa escrotal.

Exames laboratoriais específicos

Diversas técnicas de laboratório estão disponíveis atualmente para o diagnóstico das filarioses. A visualização das microfilárias no sangue ou na pele é a forma mais frequente de diagnóstico e permite a identificação das diferentes espécies.

A demonstração das microfilárias no sangue periférico, no caso de *W. bancrofti,* deve ser feita por meio de amostra de sangue colhida à noite, preferencialmente às 22 h; obtêm-se 3 ou 4 gotas de sangue da polpa digital e examina-se o esfregaço a fresco ou corado por Giemsa, sem fixação; *Mansonella* spp. de outro lado, não tem periodicidade, pois a coleta de sangue pode ser em qualquer horário. Os métodos de concentração podem ser realizados por filtração em membrana “Millipore” ou pelo Método de Knott (centrifugação). É importante a quantificação de número de filárias por mililitro de sangue.

Para identificar microfilárias de *Onchocerca* na epiderme a coleta é efetuada por punção com agulha e aspiração do nódulo, evitando o sangramento. As amostras são observadas ao microscópio em lâmina com solução fisiológica após alguns minutos, no caso do exame der negativo, recomenda-se repetir a observação após 8 a 12 h, para isso a lâmina é mantida em câmara úmida.

Vermes adultos de *W. bancrofti* são ocasionalmente encontrados no exame histopatológico de fragmento de linfonodo. A ultrassonografia (US) é a única técnica não invasiva que permite visualizar a presença e a localização dos vermes adultos.

A detecção de antígenos é um método de eleição para o diagnóstico de filariose linfática, pois é uma técnica muito sensível e específica, permite identificar infecções latentes. Esta é realizada pela técnica de imunocromatografia rápida (ICT Card) que permite a coleta de sangue durante o dia, a quantidade de antígeno Og4C3 detectado (preparado a partir de *Onchocerca gibsoni),* permite detectar casos de pacientes com vermes adultos, porém amicrofilarêmicos e correlacionar o resultado com a intensidade do parasitismo e resposta ao tratamento.

Os testes sorológicos para pesquisa de anticorpos não são adequados para diagnóstico da filariose bancroftiana, pois são de difícil interpretação não permitindo diferenciar entre infecção ativa ou contato prévio com o parasito. Outra limitação é a possível ocorrência de reações cruzadas com antígenos de outros parasitos *(Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides* e *Echinococcus)* comuns em áreas endêmicas desta parasitose.

Técnicas moleculares como a PCR (Reação da Cadeia de Polimerase) em tempo real têm sido desenvolvidas nos últimos anos para detectar microfilaremia por *W. bancrofti* e de O. *volvulus,* demostrando sensibilidade semelhante à detecção de microfilárias no sangue e superior a detecção em biopsia de pele. A nested PCR tem se mostrado uma técnica capaz de distinguir espécies distintas de filárias (O. *volvulus, M. perstans* e *M. ozzardi),* é particularmente útil nos casos de baixa carga parasitária e em locais onde há parasitismo por diversas espécies. Estas técnicas detectam DNA do parasito no sangue, urina e até saliva do paciente, é necessária pelo menos uma microfilária. Entre as limitações das técnicas de biologia molecular podem ser citadas, alto custo e dificuldades técnicas para serem aplicadas na rotina do Laboratório.

O diagnóstico da oncocercose é realizado pela demonstração das microfilárias em biopsia dos nódulos cutâneos ou no humor aquoso. Na falha de demonstração, mas diante de suspeita clínica, o diagnóstico presuntivo é realizado pelo teste de Mazzoti, que consiste na administração de 50 mg de dietilcarbamazina VO com o aparecimento de febre e erupção cutânea nos lugares acometidos pelo parasito em período subsequente de 24 h.

As microfilárias de *Mansonella spp.* podem ser detectadas microscopicamente em amostras de sangue periférico, colhido em qualquer horário; a observação dos esfregaços corados com Giemsa exige experiência do observador, além da notificação prévia da sintomatologia. Ainda não existem exames sorológicos disponíveis para o diagnóstico desta parasitose.

Tratamento

O tratamento clássico e ainda considerado de escolha é a dietilcarbamazina (DEC), derivado da piperazina, que possui atividade microfilaricida. A dose recomendada é de 3 a 6 mg/kg/dia VO, dividida em 2 ou 3 doses, durante 21 dias. O medicamento é disponibilizado sob a forma de comprimidos com 50 ou 100 mg. Após o fim do tratamento, se não houver desaparecimento da microfilaremia, o tratamento poderá ser repetido após intervalo de 6 a 12 meses. Para o tratamento da eosinofilia pulmonar tropical, a DEC também é recomendada em doses de 6 mg/kg/dia, divididas em 3 vezes ao dia, durante 12 a 21 dias; no caso de recidiva é recomendável tratar com uma segunda dose de DEC que pode ser associada a albendazol (400 mg/12 h, durante 3 semanas. Efeitos colaterais comumente observados incluem cefaleia, tonturas, sonolência, náuseas e vômitos. Reações de hipersensibilidade evidenciadas pelo surgimento de febre, exantema urticariforme ou papular pruriginoso, mialgias, artralgias e linfadenomegalias estão associadas à destruição maciça dos parasitos, e começam poucas horas após a administração do medicamento, atingindo máxima intensidade após aproximadamente 15 h; durando estas manifestações habitualmente de 3 a 7 dias. O controle dos sintomas de hipersensibilidade pode ser efetuado com a administração de corticosteroides ou anti-histamínicos.

A ivermectina, agente antiparasitário de amplo espectro pertencente à classe das avermectinas, representa avanço terapêutico recente, embora venha sendo estudada há mais de dez anos. É disponibilizada sob a forma de comprimidos de 3 a 6 mg e apresenta a vantagem de ser administrada em dose única 150 mg/kg de peso, no caso da oncocercose e 400 mg/kg de peso para filariose linfática VO com excelente ação microfilaricida; os efeitos adversos são pouco frequentes, no entanto, podem incluir cefaleia, náuseas, prurido cutâneo, tontura, astenia e diarreia. No caso de M. ozzardi, a dose única de 200 mg de ivermectina diminui a densidade de microfilárias e produz redução de micro e macrofilaremia a curto e longo prazos.

O emprego de antimicrobianos é indispensável no controle das infecções secundárias. Os linfedemas incipientes são facilmente controlados com repouso e uso de meias elásticas, e nos casos de envolvimento extenso necessitam de intervenção cirúrgica. Quanto à oncocercose, pode-se recorrer à exérese dos nódulos, contudo deve ser enfatizado que esse procedimento não é curativo e, portanto, deve estar obrigatoriamente associado ao tratamento visando a eliminação do parasito.

Profilaxia

Os programas de eliminação das filarioses têm dois objetivos principais: interromper a transmissão e controlar

a morbidade destas parasitoses. Para interrupção da transmissão medidas como uso de telas metálicas, mosquiteiros e repelentes; controle do inseto vetor eliminando larvas e adultos mediante aplicação periódica de larvicidas químicos organofosforados, carbamatos e piretroides ou pelo controle biológico utilizando bactérias entomopatogênicos, e tratamento dos indivíduos parasitados são aplicadas nas áreas endêmicas com sucesso. O controle da morbidade visa melhorar a qualidade de vida dos portadores de linfedema e formas crônicas da filariose linfática, minimizando o sofrimento e incapacidade produzidos pela doença.

No ano 2000, a OMS estabeleceu o Programa para eliminação das filarioses linfáticas com a finalidade de erradicar a doença até o ano 2020. Este programa tem dois objetivos fundamentais: a) a interrupção da transmissão mediante administração de medicamentos eficazes a toda a população em risco de padecer a doença, isto é, administração maciça de medicamentos para toda a população; b) melhora das condições e prevenção das complicações nos indivíduos que já sofrem com a doença, fomentando a higiene da pele nos casos com linfedema ou facilitando a cirurgia nos homens com hidrocele. Para a interrupção da transmissão é necessário o tratamento maciço da população em risco por um período suficientemente longo para assegurar a redução da microfilaremia até atingir um nível no qual a transmissão não seja mais factível. Com esta finalidade deve-se administrar uma vez por ano durante, pelo menos, 5 anos doses combinadas de DEC 6 mg/kg + albendazol 400 mg ou em áreas de endemicidade com O. volvulus utiliza-se a combinação de uma dose de ivermectina 150 mg/kg + albendazol 400 mg, visando a cobertura de pelo menos 50% da população em risco. Campanhas que proporcionam a população sal enriquecido com DEC (1 a 3 g de DEC por kg de sal) tem sido utilizadas com sucesso.

Capítulo 369

Leishmaniose Tegumentar Americana

Valdir Sabbaga Amato, Raphael Abegão de Camargo e Lucia Maria Almeida Braz

Introdução

As leishmanioses são enfermidades causadas por várias espécies de protozoários digenéticos da ordem Kinetoplastida, família Trypanomastidae e gênero *Leishmania,* que acometem o homem e diferentes espécies de animais silvestres e domésticos.[1] O envolvimento de pele ou mucosas, causado por algumas espécies do gênero *Leishmania* é, nas Américas, conceituada como leishmaniose tegumentar americana (LTA); sua distribuição nos trópicos estende-se desde 30°N (sul do Texas, nos EUA) até 30°S (ao norte da Argentina).

Nas Américas, a LTA é transmitida entre os animais e o homem pela picada das fêmeas de flebótomos da família Psychodidae, da ordem (Diptera), subfamília Phlebotominae, gêneros *Lutzomya* e *Psychodopygus*.[1]

No hospedeiro vertebrado, *Leishmania* apresenta-se sob a forma amastigota, parasitando células do sistema fagocítico mononuclear. Mostra-se com aspecto arredondado ou ovalado, com núcleo e cinetoplasto facilmente identificáveis nas preparações coradas, e suas dimensões são de 2 a 3 mm de diâmetro. Quando os flebótomos picam um animal parasitado, essas formas atingem o tubo digestivo do inseto e transformam-se em promastigotas. São alongadas, com tamanho entre 10 e 15 mm de comprimento e 1,5 a 3,5 mm de largura, apresentando um longo flagelo livre e um cinetoplasto anterior, sendo o flagelo mais longo que o corpo, com 15 a 28 mm.[2] Depois de 4 a 5 dias do repasto infectante, as formas promastigotas migram para as partes anteriores do tubo digestivo, atingindo o aparelho picador-sugador do flebótomo. Este, ao picar outro animal, inocula as formas promastigotas, que são fagocitadas, transformam-se em amastigotas e multiplicam-se nos vacúolos parasitóforos das células fagocitárias do hospedeiro vertebrado, causando a doença.[1]

Epidemiologia

No Brasil, a LTA é um grande problema de Saúde Pública em razão de sua grande distribuição demográfica e ao grau de morbidade ocasionado por suas formas cutâneo-mucosas ou pelo acometimento de mucosas isoladamente.

A LTA tem sido assinalada em todos os estados brasileiros. Na década de 1950, ocorreu uma diminuição de casos notificados, especialmente na região sudeste do Brasil. A partir da década de 1970, segundo Marzochi, ocorre o ressurgimento da LTA com o aumento progressivo do número de casos, coincidindo com a suspensão do controle da malária e da doença de Chagas por meio de controle intradomiciliar de inseticidas organoclorados e da proibição desses mesmos inseticidas nas lavouras, associado a intenso movimento migratório durante o ciclo do ouro na região amazônica.[3] Segundo o mesmo autor, outro fator importante para a mudança do comportamento epidemiológico da LTA, seria a capacidade de certos vetores se adaptarem ao peridomicílio, como a *Lutzomya intermédia* e a *Lutzomya whitmanf.*

Atualmente, são notificados cerca de 35 a 40.000 casos de LTA ao ano no Brasil, sendo as regiões norte e nordeste, as regiões onde se concentra o maior número de casos dessa doença.

Presentemente, no Brasil, a LTA é caracterizada por dois padrões epidemiológicos:[4]

- Epidemias relacionadas com a derrubada das matas para construção de estradas e surgimento de povoados em regiões pioneiras. Nessa situação, a LTA é uma zoonose de animais silvestres
- Ocorrência de LTA em regiões de colonização antiga, relacionado com o processo migratório, ocupação de

encostas e aglomerados semiurbanizados, na periferia de centros urbanos, não associado ao desmatamento. Nessa conjuntura, cães, equinos e roedores têm importante papel como reservatórios. Tal situação epidemiológica estaria relacionada com casos periurbanos e urbanos, como os ocorridos no Rio de Janeiro, Belo Horizonte ou vários municípios da cidade de São Paulo.

A LTA vem apresentando aumento crescente no número de casos em todas as regiões do país, no período de 1985 a 1999, foram registrados no Brasil 388.155 casos de LTA.[4] O crescimento da epidemia pode também ser exemplificado pelo seguinte dado: em 1994, foram detectados casos em 1861 municípios do país, já em 1998, houve expansão para 2.055 municípios. Especificamente no Estado de São Paulo, onde o registro da LTA também está em crescimento, no ano de 1993 foram notificados quatro casos autóctones, em 2003, a ocorrência subiu para 1.087.[5]

Classificação e principais espécies causadoras de leishmaniose tegumentar americana

A LTA apresenta-se como um espectro de manifestações clínicas, que podem ser divididas em:

- Leishmaniose cutânea, que se manifesta como: forma cutânea única, forma cutânea múltipla, forma cutânea disseminada, forma recidiva cútis e forma cutânea difusa. Seus principais agentes são: *Leishmania (Viannia) braziliensis, Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*[4]
- Leishmaniose mucosa, com suas subdivisões: forma mucosa tardia, forma mucosa concomitante, forma mucosa contígua, forma mucosa primária e forma mucosa indeterminada, sendo seus principais agentes causadores a *Leishmania (V.) braziliensis* e, menos frequentemente em nosso meio, a *Leishmania (L.) amazonensis* e a *Leishmania (V.) guyanensis*.[4]

Outras espécies de *Leishmania* podem ocasionar a LTA, no Brasil, mas com menor importância epidemiológica, são: *Leishmania (V.) lainsoni, Leishmania (V.) naiffi* e *Leishmania (V.) shawi.*

Aspectos clínicos e imunopatogênese

Em modelos experimentais, o mecanismo de cura das leishmanioses está relacionado com a adequada ativação macrofágica. A produção preponderante de interferona-gama (IFN-γama) e fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor)* alfa por subpopulações de linfócitos T CD4+ de perfil Th 1, seria essencial para a resolução da doença; por outro lado, uma resposta predominantemente do tipo Th2, com a presença de interleucinas (IL) 4 e 10 e TNF-beta, resultaria em enfermidade de maior gravidade.[6] Adicionalmente, linfócitos T CD8+, entre outros tipos celulares, também tem importante participação na resposta imune na LTA, através da produção de IFN-γama e/ou por um mecanismo de citotoxicidade direta contra macrófagos parasitados.

Leishmaniose cutânea

Pode-se apresentar como forma localizada (única ou múltipla), ou como forma disseminada com lesões em várias partes do corpo. Após curto período de incubação (15 a 60 dias), ocorre o surgimento de nódulo pruriginoso, que progride para úlcera redonda ou oval, grande, rasa, de bordas elevadas, coloração violácea, pouco dolorosa, acometendo, principalmente, os membros inferiores. É frequente o envolvimento do cordão linfático, podendo ocorrer a cura espontânea. A lesão cutânea inicial pode ter outros aspectos macroscópicos menos típicos, tais como as formas ulcerocrostosa, impetigoide, ectimatoide, ulcerovegetante e verrucosa-crostosa. A principal complicação é a metástase para as mucosas da nasofaringe, que ocorre em menos de 5% dos casos, causando destruição de tecidos. Ela pode surgir concomitantemente à lesão inicial, até 2 anos após esta estar cicatrizada, ou mesmo décadas após a lesão cutânea manifesta.[7]

Logo após a entrada do promastigota na pele humana, ocorre uma resposta imune inata, mediante a ativação de fatores inespecíficos locais, como neuropeptídios, que promovem a atração de macrófagos para o local, assim como extravasamento de complemento no tecido, que ligarão à moléculas do parasito e serão utilizadas para entrar no macrófago. No momento em que o macrófago entra em contato com a *Leishmania,* ocorre a fagocitose mediante

diversos receptores, sendo um deles o receptor de complemento (C3). Ao mesmo tempo, diversas moléculas presentes na superfície do parasito, como a glicoproteína 63 (Gp63) e o lipofosfoglicano (LPG), ligam-se a receptores *toll-like,* gerando uma resposta intracelular que leva à produção de citocinas inflamatórias.[8]

A resposta imune da leishmaniose cutânea (LC) apresenta um padrão misto Thl e Th2 nas lesões ativas, com maiores quantidades de linfócitos T CD4+ do que T CD8+ reativos para antígenos de *Leishmania*.[6] É interessante que, em lesões recentes, ocorre menor presença de IFN-γama e a maior produção de IL-10, do que indivíduos com doença por mais de 60 dias, achado este que sugere uma depressão transitória do sistema imune, podendo contribuir para a multiplicação dos parasitas.[9] Posteriormente, em lesões cicatrizadas, observam-se iguais quantidades de linfócitos T CD4+ e T CD8+ respondedores a antígenos de *Leishmania,* e decréscimo de IL-4 e TNF-alfa.[6]

Nos pacientes com LC causadas por *L. major* e *L. mexicana* em que as lesões não cicatrizaram espontaneamente, após período de tempo prolongado de acompanhamento, detectou-se a presença de expressiva quantidade de IL-4 e IL-10, esses dados, corroboram a hipótese do papel patogênico que essas duas citocinas desempenham na LTA, causando efeitos inibitórios sobre uma adequada ativação macrofágica.[10,11]

Como já demonstrado, após a cicatrização das lesões da LC, ocorre a permanência da *Leishmania* no tecido e a manutenção do infiltrado inflamatório em nível tecidual.[12] Tais achados sugerem que *Leishmania* e/ou seus antígenos nas lesões permaneceriam continuamente, estimulando linfócitos T CD4+ e T CD8+, o que provavelmente causaria um papel protetor na reinfecção de habitantes de áreas endémicas (Figuras 369.1 a 369.3).[12] Porém, a presença do parasito em sua forma latente no tecido humano é considerada um fator de risco para pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome)* submetidos à imunossupressão. O uso de corticoides, por exemplo, pode reativar a doença após a cicatrização.[13]

Leishmaniose mucosa

A primeira descrição clínica adequada do comprometimento mucoso da leishmaniose foi realizada no Brasil por António Carini, em 1911. Posteriormente, no mesmo ano, no Peru, Escomel fez uma descrição mais completa dessa entidade. Outros relatos da doença foram surgindo progressivamente, até que, em 1948, Pessoa e Barreto realizaram uma extraordinária monografia sobre essa enfermidade denominada *American Tegumentary Leishmaniasis*.[1]

O principal agente da leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) no Brasil é a *Leishmania (Viannia) braziliensis,* embora existam relatos de outras espécies desse parasita ocasionando a doença na América Latina, inclusive em nosso país, tais como *Leishmania (Viannia) panamensis, Leishmania (Viannia) peruana, Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (L.) amazonensi*.[14] Segundo Marsden, o termo LCM deve ser aplicado estritamente aos pacientes que têm lesões cutânea e mucosa concomitantes.[7] Na casuística desse autor, isso ocorre em 14 a 28% dos doentes. A maioria dos enfermos com a forma mucosa apresenta somente lesão mucosa e a cicatriz de uma ou várias lesões cutâneas pregressas. Em nossa opinião, a denominação mais adequada para esse tipo de acometimento seria leishmaniose mucosa (LM).

Figura 369.1 Leishmaniose cutânea com apresentação típica. Lesão de aspecto arredondado e bordas elevadas.

Figura 369.2 Leishmaniose cutânea, com apresentação não usual. Nódulo em região de face, de aspecto tumoral.

Figura 369.3 Leishmaniose cutânea. Forma disseminada, lesões com aspecto acneiforme.

A forma mucosa da LTA é mais prevalente em homens com mais de 40 anos de idade. A principal complicação é a metástase para as mucosas da nasofaringe, que ocorre em menos de *5%* dos casos, causando destruição de tecidos. Ela pode surgir concomitantemente à lesão inicial, até 2 anos após esta estar cicatrizada, ou mesmo décadas após a lesão cutânea manifesta.[14] Em geral, a lesão mucosa inicial é no septo nasal e o seu curso é imprevisível, podendo permanecer como envolvimento latente, perfurar o septo ou disseminar-se pela região da orofaringe, da hipofaringe e até da traqueia. O acometimento nasal pode levar a alterações da drenagem dos seios paranasais, levando a sinusites crônicas além da desfiguração facial tardia devido à destruição do septo nasal, conforme demonstrado em estudo publicado sobre as sequelas crônicas da doença utilizando a tomografia computadorizada dos seios da face (Figuras 369.4 e 369.5).[15] Quando ocorre doença na faringe e/ou laringe, existe a possibilidade de

ocorrer aspiração ou obstrução das vias respiratórias, com risco de vida para o paciente. Os sintomas e sinais de acometimento do nariz são: epistaxes, formação de crostas, saída de secreção, dor, hiperemia e deformidade do local ou de regiões adjacentes da pele. O envolvimento da laringe ocasiona rouquidão e disfagia, enquanto o da traqueia pode determinar dispneia em decorrência de traqueomalacia.[16]

A LM é considerada o polo hiper-responsivo da LTA, pois apresenta uma maior resposta linfoproliferativa de linfócitos frente a antígenos de *Leishmania,* quando comparada à LC, além de ocasionar uma resposta inflamatória exuberante com extensa destruição tecidual habitualmente progressiva.

O estudo da resposta parasita-hospedeiro na LM enfrenta dificuldades apreciáveis, pois não há um modelo experimental adequado para a investigação da doença causada pela *L. (Viannia) braziliensis* com características semelhantes à doença humana.[17]

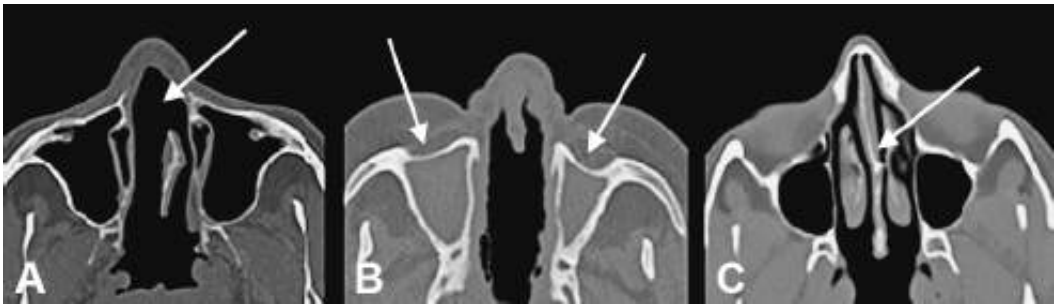

Figura 369.4 TC axial. **A.** Observar a erosão do septo nasal (*seta*). Há ampla erosão do septo nasal. **B.** associado a espessamento do revestimento das fossas nasais, obliteração total dos seios maxilares com espessamento das suas paredes ósseas. **C.** Observar a integridade do septo nasal.

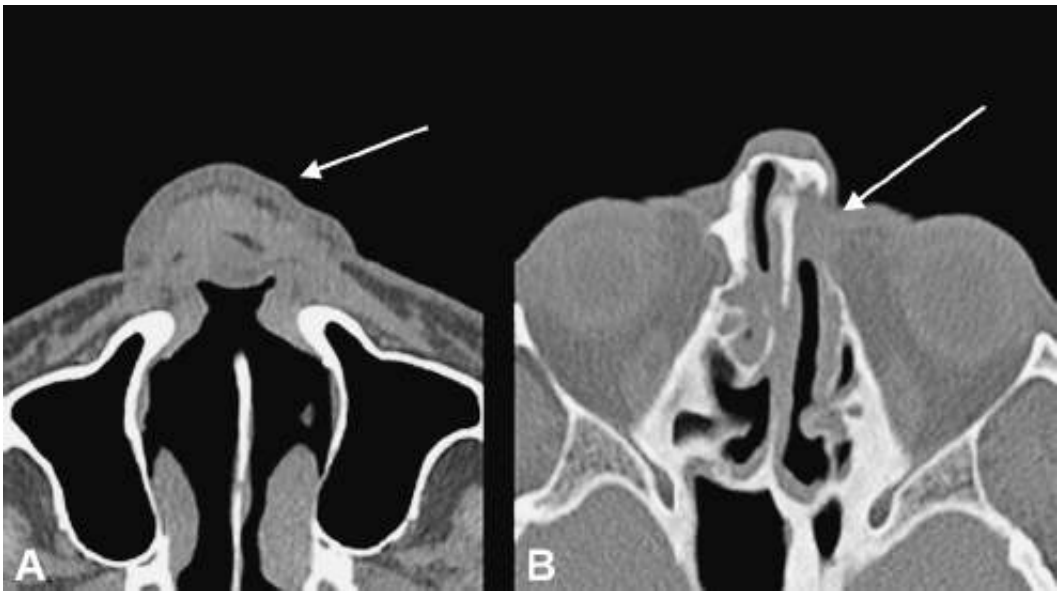

Figura 369.5 TC axial. **A.** Há espessamento difuso das asas nasais com desabamento da pirâmide nasal (*seta*). Observar ainda a erosão do septo nasal. **B.** além do espessamento das paredes ósseas das cavidades paranasais, notar a erosão do osso nasal e do ducto nasolacrimal à esquerda (*seta*).

Na fase ativa de doença da LM, existe um baixo parasitismo tecidual, uma resposta mista de perfil Thl e Th2 com preponderância de linfócitos T CD4+ sobre T CD8+, e maiores quantidades de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *mes-senger ribonucleic acid)-lh-4* e de TNF-alfa no soro, quando comparados à LC.[17]

Em nível tecidual, utilizando a técnica de imunoistoquímica, com o objetivo de obter melhor compreensão da relação parasita-hospedeiro, estudo avaliou os aspectos imunopatológicos em pacientes com leishmaniose mucosa, em fragmentos obtidos por biopsia, antes e após o tratamento. Os resultados descritos a seguir contribuem para a melhor compreensão da imunopatogênese da leishmaniose mucosa (Figuras 369.6 e 369.7):[18]

- A expressão tecidual de antígenos de *Leishmania* diminuiu significativamente após o tratamento; entretanto, alguns pacientes com lesão clinicamente cicatrizada ainda mantiveram antígenos na mucosa
- Apesar da redução significativa do infiltrado inflamatório, observado nas lesões cicatrizadas após o tratamento

específico, este não elimina totalmente a inflamação da mucosa que persiste localmente

- A ativação de células endoteliais, traduzida morfologicamente por tumefação das mesmas, mostrou importante redução, associando-se à diminuição da expressão do TNF-alfa, do material antigênico e do processo inflamatório local
- Os linfócitos T CD4+ diminuíram na lâmina própria nas lesões cicatrizadas, provavelmente, em razão da acentuada redução da estimulação antigênica ocasionada pelo tratamento
- O IFN-γama participa de maneira expressiva nas lesões ativas da LM, havendo redução significativa de sua expressão tecidual após a cicatrização das lesões
- Houve redução significativa do TNF-alfa, após a cicatrização das lesões, evento que foi acompanhado por regressão do processo inflamatório, particularmente de macrófagos e neutrófilos, evidenciando a participação dessa citocina nas lesões ativas
- Nas lesões cicatrizadas detectou-se redução quantitativa de IL-4 em relação às lesões ativas, embora, mesmo com a cura clínica, aquela citocina ainda permanecesse, expressando-se localmente na mucosa

Figura 369.6 Leishmaniose mucosa. Comprometimento do palato mole: a lesão apresenta aspecto granulomatoso e é extremamente dolorosa, dificultando a ingestão de alimentos sólidos ou líquidos.

Figura 369.7 Leishmaniose mucosa. Paciente com perda total de septo nasal.

- Ocorre a persistência do TNF-alfa, nas lesões cicatrizadas, embora em menor quantidade que nas lesões em atividade, sugerindo que tal citocina participe de possível reativação das lesões.

Leishmaniose cutânea difusa

Doença caracterizada por nódulos, pápulas, tubérculos e infiltrações difusas, principalmente na face e membros.[19] Diferentemente da maioria dos casos de LC e LM, a leishmaniose cutânea difusa (LCD) apresenta

negatividade à intradermorreação de Montenegro e ausência de resposta ao teste de transformação linfoblástica de linfócitos para antígenos de *Leishmania*.[19] Embora seja considerada o polo anérgico da LTA, é necessário ressaltar que, na LCD, existem as denominadas formas subpolares, nas quais é possível detectar o esboço de uma resposta antiparasitária, como a presença de reação granulomatosa.

Na forma ativa de doença, a LCD é caracterizada por alto parasitismo, infiltrado inflamatório com predomínio de células macrofágicas, uma resposta de perfil Th2 com altos níveis da presença de mRNA-IL-4 e mRNA-IL-10, ausência da detecção de mRNA-IFN-γama e de TNF-alfa *in situ*.[20]

Embora não exista até o momento terapêutica eficaz para o tratamento da LCD, estudos observaram que posteriormente à terapia, ocorre um direcionamento temporário para um perfil de resposta Thl, com aumento da expressão de mRNA-IFN-γama e diminuição da presença de mRNA-IL-10.[19]

As razões pelas quais os pacientes apresentam esse tipo de resposta anérgica na LCD, caracterizado pela deficiência de ativação dos mecanismos celulares responsáveis pelo controle da infecção não são conhecidos, embora existam hipóteses que impliquem como responsáveis fatores inerentes ao hospedeiro ou a espécie de *Leishmania* causadora da LCD (Figura 369.8).[19]

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da LTA deve ser epidemiológico, clínico e laboratorial. Em geral, o diagnóstico de LTA se dá pelas lesões sugestivas em um paciente proveniente de área endêmica com encontro do parasito pelos métodos disponíveis no local. Nos casos de exame direto negativo ou ausência deste, exames indiretos, como o teste de Monte Negro, e exames sorológicos podem ajudar significativamente.

Diagnóstico epidemiológico

Deve-se investigar residência em local onde está havendo casos de LTA, viagens a áreas endémicas, moradia perto de florestas e a referência a cães e equinos com lesões suspeitas de LTA. Na forma mucosa, perguntar da existência anterior de lesão cutânea prévia, e/ou examinar a presença de cicatriz compatível com leishmaniose cutânea.[4]

Diagnóstico clínico

Nas formas cutâneas, a presença de úlcera com bordas emolduradas é a mais comum, embora apresentações *atípicas,* como descrito anteriormente, devem ser investigadas, se necessário, com biopsia. O diagnóstico diferencial das formas cutâneas englobam: esporotricose, úlceras traumáticas, úlceras de estase, cromomicose e paracoccidiodomicose.[4]

Figura 369.8 Leishmaniose cutânea difusa, caracterizada por nódulos que raramente ulceram.

Na suspeita de lesão mucosa, deve-se realizar o exame otorrinolaringológico, se possível complementado com laringoscopia e/ou fibroscopia. O diagnóstico diferencial da LM nasal é extenso e engloba: trauma, utilização de

cocaína inalatória, hanseníase, sarcoidose, rinosporidiose, histoplasmose e granuloma letal de linha média. A LM em boca pode ser confundida com paracoccidioidomicose e carcinoma.[4]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose tegumentar americana (LTA) que deverá complementar a investigação clínica e epidemiológica baseia-se em exames parasitológicos, a partir de materiais como pele, mucosa ou gânglios acometidos, e provas imunológicas. Os exames imunológicos são constituídos pela Reação Intradérmica de Montenegro (RIM), a sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) e o teste imunoenzimático (ELISA). A RIM e as provas sorológicas são métodos auxiliares, mas isoladamente não confirmam de forma definitiva o diagnóstico. Em relação aos testes parasitológicos, o fragmento de tecido deve ser retirado da borda da lesão, com auxílio de *punch* ou bisturi (em cunha) e podem ocorrer por meio de exames direto e/ou indireto para a realização de:

- Pesquisa de amastigota em esfregaço de lesão ou *imprint* de fragmento de tecido, em lâmina limpa e desengordurada, e posterior coloração com Giemsa ou Leishman
- Cultura em meios artificiais com posterior isolamento do parasito
- Inoculação em animais experimentais, como o hamster
- Exame histopatológico, após fixação da amostra em formol tamponado a 10%
- Realização da reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR poderá ser complementada com a caracterização das espécies, o que poderá ser realizada também a partir de cultura ou *in situ*, por anticorpos monoclonais e eletroforese de isoenzimas.

Exames imunológicos

Reação intradérmica de Montenegro (RIM)

Traduz a resposta alérgica de hipersensibilidade retardada. Utiliza proteínas extraídas de formas promastigotas, com uma sensibilidade e especificidade que variam entre 82 e 100%, sendo positiva em mais de 90% dos casos de LTA e nos pacientes com LM, a RIM chega a valores próximos de 100%. O teste pode ser negativo em casos de lesões ativas com tempo de evolução inferior a 30 dias, na LCD e em pacientes imunodeprimidos. Geralmente, permanece positiva depois do tratamento ou após a lesão ter apresentado cicatrização espontânea.[4,7] A RIM negativa em pacientes com doença mucosa avançada é um sinal de mau prognóstico.[7] O teste é realizado do seguinte modo: Injeta-se na epiderme da pele a mais ou menos 2 a 3 cm abaixo da dobra do cotovelo, 0,1 mℓ do antígeno padronizado em 40 mgN/mℓ, de modo a formar uma pequena elevação ou pápula. A leitura deve ser feita após 48 a 72 h.

Reações sorológicas

A Imunofluorescência indireta (IFI) e o teste imunoenzimático (ELISA) podem ser empregados para o diagnóstico da LTA. Elas expressam os níveis de anticorpos circulantes e são habitualmente os mais utilizados. Após a terapêutica e a cura clínica da forma cutânea, especialmente se precocemente tratada, os títulos da IFI caem ou mesmo se tornam negativos após alguns meses, sendo, portanto, úteis como critério de acompanhamento. Na LM, relatos de sensibilidade da IFI variam de 89 a 100%, com altos títulos dessa reação sorológica em pacientes com múltiplas lesões. Contudo, estudos demonstraram a falta de correlação desses títulos com o estado clínico do paciente, não sendo, portanto, esta técnica sorológica até o momento confiável no acompanhamento pós-tratamento do doente com LM.[21] A IFI apresenta reação cruzada com leishmaniose visceral e doença de Chagas. Também foi descrita falsa positividade com fator antinúcleo, em pacientes com paracoccidioidomicose e malária.

Exames parasitológicos

Pesquisa direta

Para a pesquisa direta são realizados os seguintes procedimentos: escarificação, biopsia com impressão por aposição e punção aspirativa. O exame parasitológico direto é o procedimento de primeira escolha, por ser mais

rápido, de menor custo e de fácil execução. O aumento da sensibilidade do exame de pesquisa do parasita, que exige um técnico microscopista bem treinado e persistente, é diretamente proporcional ao tempo utilizado para o exame da lâmina.

Lesões muito contaminadas também contribuem para diminuir a sensibilidade do método. Dentre as espécies de *Leishmania,* a *Leishmania (Viannia) braziliensis* é a mais difícil de isolar, pelo pequeno número de parasitas presente nas lesões, apesar da intensa resposta imune, muitas vezes com uma necrose tecidual importante, ocorre esparsa parasitemia nos tecidos. Nas lesões em mucosa, o encontro do parasita pode ser especialmente difícil, principalmente graças às características crónicas dessa forma de LTA. A sensibilidade da pesquisa direta na leishmaniose por *Leishmania (Viannia) braziliensis* está em torno de 100%, em até 2 meses de infecção, diminuindo para 75% depois de 6 meses e para 20% nos casos com mais de 1 ano.[4]

Cultura

É um método de confirmação etiológico e permite a definição da espécie da *Leishmania* envolvida, por realização posterior de técnicas de eletroforese de isoenzimas ou marcação com anticorpos monoclonais espécie-específicos. É realizada em material obtido por punção aspirativa ou por biopsia. O material de punção-aspirativa pode ser inoculado diretamente no meio de cultivo, enquanto o obtido por biopsia deve ser colocado em solução salina com antibióticos (5.000.000 UI de Penicilina e 1 g de estreptomicina ou garamicina 2 g, por mℓ de solução salina) durante 24 h, à temperatura de 4°C. Após este procedimento, coloca-se o material no meio de cultivo. O parasito cresce relativamente bem em meios de cultivo, como o Novy-MacNeal-Nicolle (NNN), enriquecido com uma fase líquida de LIT-BHI, entre 24° a 26°C. Após o quinto dia, já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito, devendo-se manter a cultura até 1 mês. Há relatos de sucesso em punção aspirativa de lesões recentes de leishmaniose cutânea (LC) utilizando o meio de Difco ágar-sangue, com positividade de isolamento do parasita em 50%.[22] Um dos grandes problemas no cultivo de lesões mucosas se refere à contaminação das culturas, por fungos e bactérias.

Inoculação de animais

É realizada por inoculação de animal, de preferência o hamster *(Mesocricetus auratus*), sendo as extremidades o local de inoculação mais apropriado, principalmente as patas posteriores. O inóculo deve ser obtido a partir de uma suspensão homogeneizada do material de biopsia em solução salina estéril. O crescimento de *Leishmania (Viannia) braziliensis* é lento, e o ideal é que o animal seja acompanhado por 1 ano. Adicionalmente, a lesão na pata do hamster pode ser imperceptível, devendo, para maior possibilidade de sucesso, serem realizadas múltiplas inoculações e, mensalmente, ser efetuada a punção aspirativa do local. O material corado por Giemsa deve ser examinado à procura de positividade para o parasita.[7] Novamente, mesmo nessa situação, a *Leishmania (L.) amazonensis* e a *Leishmania (V.) guyanensis* são parasitas mais fáceis de se identificar nos preparados.[4]

Exame anatomopatológico de material obtido por biopsia

O encontro de amastigotas ou de um infiltrado inflamatório compatível pode definir ou sugerir o diagnóstico, respectivamente. O material retirado por biopsia deve ser fixado em formol a 10%, em quantidade, aproximadamente, 20 vezes maior que o volume do fragmento. A histopatologia tem mostrado que o sítio principal de reação é a derme. Os parasitos, quando presentes, são encontrados em vacúolos intracitoplasmáticos dos macrófagos ou nos espaços intercelulares, geralmente isolados. A experiência brasileira, em termos globais, revelou não ser alta a sensibilidade deste método. Indiscutivelmente a sensibilidade aumenta quanto mais recente for o caso.

A análise do fragmento de tecido obtido por biopsia e submetido ao exame anatomopatológico da lesão na LTA habitualmente evidencia reação inflamatória crônica inespecífica e/ou reação granulomatosa. O infiltrado inflamatório associado a alterações vasculares é sugestivo, mas não caracteriza isoladamente o diagnóstico específico da doença, exceto quando ocorre a visualização do parasita. A presença de formas amastigotas na forma cutânea, está relacionada inversamente ao tempo de evolução da lesão. O achado de formas amastigotas na LM é habitualmente pouco frequente, e também diminui progressivamente com o aumento do tempo de evolução da doença.[23] Estudos diversos evidenciaram, antes do tratamento, positividade para formas amastigotas variando entre 25 e 37,5%.[23] Embora o exame histológico da LM não seja conclusivo sem o encontro do parasita, é extremamente útil também, no intuito de descartar infecção por outros agentes, que devem ser descartados, utilizando-se

colorações adequadas, para a pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes, fungos e outras bactérias.

Técnica de imunoistoquímica para detecção de material antigênico do parasita nas lesões

É um recurso diagnóstico muito útil, seja nas formas cutâneas ou mucosas. Sotto obteve positividade de 90% (20 de 22 amostras) em lesões cutâneas.[24] Na forma mucosa, a positividade do achado de antígenos de *Leishmania* variou entre 62,5% (5 de 8 pacientes) e 75% (12 de 17 pacientes), em dois estudos.[24,25]

Reação em cadeia da polimerase

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método de amplificação de determinado segmento de DNA que possibilita identificação de agentes infecciosos com uma alta sensibilidade. Essa técnica tem sido utilizada para o diagnóstico da LTA, inclusive com identificação da espécie de *Leishmania* causadora da lesão, o que é necessário já que tem implicações na evolução clínica, no prognóstico e no controle de cura após tratamento. Há diversas formas de isolamento do DNA, bem como uma grande variedade de alvos de *primers* para a detecção ou identificação da *Leishmania* em diferentes níveis taxonômicos (gênero, complexo e espécies), com posterior digestão do produto de amplificação para análise do polimorfismo dos fragmentos de DNA (RFLP) ou realização de sequenciamento, que permite discriminar a maioria das espécies de *Leishmania* causadoras da forma tegumentar da patologia no Brasil.[26] Os principais alvos são a região conservada do kDNA[27] que amplifica um fragmento de 120 pb, a região do espaçador interno transcrito, ITS1-rDNA,[28] o gene que codifica para a glicoproteína de 63 kDa,[29] o gene que codifica para a proteína de choque térmico hsp70[29] entre outros. Em estudo comparativo a PCR, tendo como alvo o minicírculo do cinetoplasto (kDNA), apresentou uma alta sensibilidade (75,7%) em relação aos métodos convencionais, nos quais o exame microscópico de fragmentos de lesão corados pela Giemsa detectou 46,7%, a cultura de biopsia 55,3%, o aspirado de cultura 46,3% e os métodos convencionais combinados detectaram 70,2% dos casos.[30] Há também os primers que têm como alvo as sequências baseadas nas diferenças encontradas nos genes de proteínas utilizadas como padrões na identificação pela eletroforese enzimática multilocus (MLEE), até hoje a técnica considerada como padrão-ouro para a identificação interespecífica das leishmânias. Um dos mais promissores é o direcionado para a amplificação do gene que codifica a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6 PDH), capaz de discriminar entre *L. (V.) braziliensis* e as demais espécies do subgênero *L. (Viannia)*.[31] Além dele, destacamos também o descrito por Zhang *et al*. (2006) que demonstra um método capaz de separar *L. (V.) braziliensis* de *L. (V.) peruviana*, com base no gene que codifica para a enzima manose fosfato isomerase (MPI). Também por meio da investigação do gene do RNA ribossômico,[32] determinou-se a sequência de nucleotídios de um segmento polimórfico da região que codifica a subunidade menor de rRNA (SSU). Esses polimorfismos refletem a divisão de subgêneros, mas não diferenciam as espécies dentro do subgênero *L. (Viannia)*, permitindo, no entanto, distinguir *L. (L.) amazonensi)* de *L.(L.) mexicana* e de *L.(L.) chagasi,* dentro do subgênero *(L.) Leishmania.* Por ser uma região gênica muito conservada, a aplicação da PCR utilizando "primers" derivados da sequência SSU resulta na geração do produto, ou PCR positiva, para a presença na amostra de qualquer espécie de *Leishmania*. As espécies do subgênero *L.* (*Leishmania)* podem, então, ser distinguidas pelo sequenciamento do produto de PCR. A análise da sequência permite detectar os nucleotídios polimórficos e, assim, diferenciar *L.(ℓ). amazonensis,* de *L.(L.) mexicana* e de *L.(L.) chagasi.* No entanto, as espécies pertencentes ao subgênero *L. (Viannia)* não apresentam polimorfismos nessa região, não podendo, assim, ser diferenciadas, apesar de gerarem um produto de PCR. A vantagem desse método é que o resultado da PCR é positivo sempre que o agente estiver presente, independente da espécie a que pertence.

Diante dos inúmeros alvos utilizando-se a ferramenta molecular já é possível vislumbrar a resolução diagnóstica espécie-específica que é determinante para o sucesso no tratamento da LTA.

Tratamento

Antimoniais pentavalentes

Histórico e apresentação comercial

A Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam para o tratamento da LTA os

antimoniais pentavalentes como drogas de primeira escolha. Coube a um cientista Brasileiro, Gaspar Vianna, a vanguarda de utilizar um composto antimonial, o tártaro emético, para o tratamento da leishmaniose. A importância dessa descoberta foi viabilizar o tratamento da LTA, e teve repercussões também fora do Brasil. O primeiro antimônio pentavalente sintetizado foi o estibogliconato de sódio Pentostam, em 1945; nesse mesmo ano, ocorreu a síntese de outro composto pentavalente, o antimoniato de N-metil glucamina, Glucantime.[7] Atualmente, a apresentação do Glucantime, antimonial utilizado no Brasil, é em frascos de 5 mℓ, contendo 81 mg de Sb^v (antimônio pentavalente) por mililitro. A dose para tratamento deve ser calculada baseando-se no conteúdo de Sb^v em cada ampola, nunca ultrapassando a dose de três ampolas/dia, ou seja, 15 mℓ/dia.

Mecanismo de ação

Os antimoniais pentavalentes parecem atuar no mecanismo bioenergético das formas amastigotas da leishmânia, por meio de glicólise e betaoxidação, que ocorrem nas organelas denominadas glicossomos. Outro mecanismo aventado é o de ligação com sítios sulfidrílicos, deflagrando a morte desses protozoários.[33]

Posologia e vias de administração

As recomendações terapêuticas para o tratamento da LTA, segundo o Ministério da Saúde, são:

- Lesões cutâneas localizada e disseminadas: 15 mg/Sb7 kg/dia, durante 20 dias seguidos
- Na forma cutânea difusa, embora as recidivas sejam invariavelmente frequentes, a dose é de 20 mg/Sb7 kg/dia, durante 20 dias seguidos
- Lesões mucosas: 20 mg/Sb7 kg/dia, durante 30 dias seguidos
- A aplicação dos antimoniais deve ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa. A aplicação IM deve ser em região glútea e pode haver dor local
- IV, a aplicação deve ser com agulha fina, lentamente (duração de 5 min), e sem diluição.

Monitoramento de toxicidade, contraindicações, eficácia e efeitos adversos

Antes da utilização do antimonial, deve-se realizar eletrocardiograma, dosagem sérica de ureia e creatinina, enzimas hepáticas e leucograma. Durante o tratamento, o eletrocardiograma deve ser realizado 2 vezes/semana, e o demais exames, ao menos 1 vez/semana.[4,34]

Contraindicações ao uso dos antimoniais, são: gestantes, portadores de cardiopatias, nefropatias e hepatopatias.[34] Quanto às nefropatias, deve ser ressaltado que os antimoniais pentavalentes não são dialisáveis, ocorrendo acúmulo em indivíduos com *clearance* de creatinina rebaixado e, portanto, podendo levar a arritmias graves.

As variações da eficácia terapêutica dos antimoniais pentavalentes na LTA podem ser consequência de: diferentes esquemas posológicos utilizados nos diversos estudos; resultados terapêuticos não homogêneos em diferentes regiões geográficas, e falta de padronização do conteúdo de Sb^v em cada lote do antimoniato de N-metil glucamina.[35] Outros fatores relacionados com a eficácia terapêutica dos antimoniais pentavalentes estariam relacionados com o agente causal e a imunidade do hospedeiro.[36]

A terapia com os antimoniais pode apresentar falha, na forma cutânea e especialmente na forma mucosa[21]. Embora os estudos não possam ser absolutamente comparáveis, em razão de diferentes esquemas posológicos utilizados, insucesso terapêutico ou recidivas podem ocorrer com esses medicamentos na LTA[21].

Em caso de falha terapêutica ao antimonial usado isoladamente, foi demonstrado que a associação com um inibidor do fator de necrose tumoral, a pentoxifilina, pode produzir bons resultados. A posologia nesses casos é de 20 mg/Sb7 kg/dia de antimônio pentavalente com 400 mg de pentoxifilina 3 vezes/dia durante 30 dias.[37]

Os efeitos adversos dos antimoniais são:[4] artralgia, mialgia, náuseas, vômito, cefaleia, anorexia, aumento de transaminases, fosfatase alcalina, lipase e amilase; leucopenia, alargamento do intervalo QT e supra ou infradesnivelamento do segmento ST. Outros efeitos colaterais menos frequentes são: aumento de ureia e creatinina, arritmia cardíaca, morte súbita e herpes-zóster.

Duas metanálises sobre o tratamento de LTA, uma sobre a forma cutânea e outra sobre a forma mucosa, demonstram que os antimoniais ainda podem ser considerados drogas de escolha.[38,39]

Drogas de segunda escolha

Anfotericina B desoxicolato

▸ **Histórico.** Os primeiros relatos da eficiência da anfotericina B no tratamento da LTA foram de Lacaz e Sampaio no início da década de 1960. Posteriormente, outros estudos analisaram a utilização da anfotericina B no tratamento da LTA, demonstrando pequeno número de recidivas e melhor ação sobre as lesões mucosas em comparação aos antimoniais.[40]

▸ **Mecanismo de Ação e Administração.** A anfotericina B interage especificamente com o ergosterol, esteroide da membrana das leishmânias, causando aumento de permeabilidade e morte do parasito.[34]

A anfotericina B é aplicada unicamente IV, diluída em soro glicosado 5% e infundida em 4 h. A concentração da droga na solução não deve exceder 0,1 mg/mℓ, para evitar flebite. No intuito de prevenir os efeitos colaterais durante a infusão, pode-se utilizar hidrocortisona na dose de 25 a 50 mg imediatamente antes da aplicação.[34]

▸ **Posologia.**[6] Devem-se atingir as seguintes doses acumuladas de anfotericina B desoxicolato para o tratamento da LTA:

- Formas cutâneas: 1 g
- Formas mucosa e cutâneo-mucosa: 2,5 a 3 g.

▸ **Contraindicações e efeitos colaterais.** A anfotericina B desoxicolato é contraindicada em gestantes e em indivíduos com cardiopatias e nefropatias.[34]

Os efeitos colaterais são:[4,34] febre, calafrios cefaleia, hipopotassemia, hipomagnesemia, anemia, leucopenia, flebite e nefrotoxicidade. Efeitos adversos raros são: arritmias e alterações do segmento ST e onda T.

▸ **Monitoramento de tratamento e considerações sobre a eficácia.** Deve-se dosar 2 vezes/semana os níveis séricos de sódio, potássio, magnésio, ureia e creatinina, além da realização de hemograma e eletrocardiograma.[34]

Desde os primeiros estudos utilizando a anfotericina B, evidenciou-se sua grande utilidade no tratamento da LTA, especialmente nas formas mucosas em que houve falha terapêutica aos antimoniais.[41]

Pentamidina

▸ **Histórico e apresentação comercial.** A pentamidina é considerada droga de segunda escolha para o tratamento da LTA.

Em 1952, Orsini e Silva, obtiveram sucesso terapêutico no tratamento de alguns casos da forma cutânea de LTA. Trabalhos posteriores de Pradinaud na Guiana Francesa, na década de 1980 e início da década de 1990, estimularam maiores estudos para o tratamento de diversas formas de LTA.

A pentamidina é comercializada sob a forma de isotionato, em frascos que contêm 300 mg de droga.

▸ **Mecanismo de ação e administração.** A pentamidina provavelmente age interferindo na síntese do DNA, alterando morfologicamente o cinetoplasto e fragmentando a membrana mitocondrial.

A administração do isotionato de pentamidina pode ser realizada por via intramuscular ou intramuscular. Esta última pode causar abscesso muscular estéril. Nós administramos a pentamidina diluída em 200 mℓ de soro glicosado a 10%, em infusão lenta, com duração de 2 h.

▸ **Posologia.** A toxicidade da pentamidina é relacionada com a dose acumulada, de preferência não se deve aplicar doses totais acima de 2 g.

Na região norte do Brasil, tem-se obtido sucesso no tratamento da forma cutânea, causada por *Leishmania (Viannia) guyanensis*, com três aplicações de 4 mg/kg/dia, em dias alternados, no total de 720 mg. A posologia é:

- Forma cutânea: três até 10 aplicações de 4 mg/kg/dia, em dias alternados
- Forma mucosa ou cutâneo-mucosa: três até 10 aplicações de 4 mg/kg/dia, em dias alternados.

▸ **Contraindicações e efeitos adversos.** As contraindicações são gravidez, diabetes, nefropatias com insuficiência renal e cardiopatias.[4,34]

O isotionato de pentamidina pode causar náuseas, vómitos, cefaleia, hipoglicemia, hipotensão durante a infusão, aumento de ureia e creatinina, síncope, diabetes, leucopenia, pancreatite e alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T.

▸ **Monitoramento de tratamento e considerações sobre a eficácia.** Durante a terapia com o isotionato de pentamidina, deve-se realizar 2 vezes/semana: glicemia de jejum, creatinina, ureia e eletrocardiograma. Pacientes que receberam doses superiores a 1 g devem ter a glicemia monitorada por 6 meses após o término do tratamento.

A pentamidina é droga extremamente eficaz no tratamento da LTA, especialmente em lesões cutâneas, nas quais a dose acumulada aparentemente não necessita ser tão expressiva. Esta droga pode ser eficaz na forma cutânea, seja causada por *Leishmania (V.) braziliensis* ou por *Leishmania (V.) guyanensis*.

Na forma mucosa ou cutâneo-mucosa, o limite de dose para evitar a toxicidade, especialmente pancreática, pode comprometer a eficácia do tratamento. Em nosso meio faltam estudos para comprovar que 2 g de dose total de pentamidina seriam suficientes para o tratamento da leishmaniose mucosa. Doses maiores de pentamidina, embora aumentem o risco de toxicidade pancreática, evidenciaram em um estudo, expressivo sucesso terapêutico na forma mucosa da LTA.[42]

Outras alternativas terapêuticas

Formulações lipídicas da anfotericina B

As formulações lipídicas da anfotericina B (FLAB) têm sido desenvolvidas na tentativa de melhorar a eficácia e a tolerabilidade das anfotericinas, especialmente no que tange à toxicidade renal. São ainda mais seletivas para lise de membrana celular de fungos e parasitas do que as células de mamíferos, conferindo, assim, menor toxicidade.[43] A concentração da anfotericina B lipossomal é maior nas células do sistema fagocítico, principalmente no interior de macrófagos, o que aumenta a concentração da droga nos tecidos infectados.[44] Formulações lipídicas da anfotericina B (FLAB) têm sido utilizadas no tratamento da LV, com sucesso.[45] Na LTA, essas drogas tem sido usadas esporadicamente, tanto nas formas cutâneas e mucosas, seja em pacientes imunocompetentes ou com alguma forma de imunossupressão, entre os quais indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. As FLAB têm apresentado resultados promissores na LTA, onde vários relatos de casos vêm sendo descritos na literatura para o tratamento das formas cutâneas e mucosas com frequente sucesso.[46,47,48,49] Apesar da dose por quilo de peso das FLAB não estar estabelecida com precisão, uma série de casos publicada recentemente na literatura apresentou resultados promissores para o tratamento da leishmaniose mucosa utilizando uma dose acumulada de 35 mg/Kg de anfotericina B lipossomal.[50] O Ministério da Saúde recomenda a dose de 1 a 4 mg/Kg/dia diariamente por infusão venosa, em dose única, sem limite de dose diária até atingir as seguintes doses totais: forma cutânea 1 a 1,5 g e forma mucosa 2,5 a 3 g de doses acumuladas. O emprego das FLAB no tratamento da LTA constitui-se em alternativa terapêutica nos casos de falha ou contraindicações aos antimoniais e medicações de segunda escolha.

Miltefosina

A miltefosina foi a primeira droga de uso oral usada no tratamento da leishmaniose visceral (LV). Na LV causada por *L. donovani* na índia, os resultados foram bastante promissores. Os mecanismos de ação da miltefosina contra a leishmânia ainda não são bem-entendidos. Sabe-se que essa droga é capaz de bloquear a síntese e alterar a composição da membrana do parasita. Existem poucos efeitos adversos, tais como vômito e diarreia. Em relação à LTA, estudos utilizando a miltefosina no tratamento da forma cutânea da doença resultaram em boa eficácia contra *Leishmania (V.) panamensis,* mas para *Leishmania (V.) braziliensis,* não houve eficiência adequada.[51] No entanto, estudos mais recentes utilizando a miltefosina mostraram benefício para o tratamento da LTA na Bolívia, e dois estudos brasileiros mostraram resposta equivalente ou até superior ao glucantime para *Leishmania (V.) braziliensis e Leishmania (L.) amazonensis*.[52,53] São necessários maiores estudos com essa medicação para verificar sua eficiência, em relação às espécies de leishmânias existentes no Brasil. Porém a droga ainda não faz parte de medicamentos disponibilizados pelo Governo Brasileiro.

Critério de cura na leishmaniose tegumentar americana

A análise histopatológica da lesão cicatrizada clinicamente pode evidenciar alterações inflamatórias, mesmo muitos anos após o tratamento, fato demonstrado tanto na forma cutânea, quanto na LM. Além da persistência da inflamação, o achado do parasita viável na forma cutânea da LTA, recuperado mediante cultura, ou a persistência de antígenos de *Leishmania* após a terapêutica na LM corroboram a hipótese da persistência do parasita, semelhante à

forma visceral da leishmaniose.[12]

Na forma cutânea da LTA, o critério de cura é definido pelo aspecto clínico das lesões, reepitelização das lesões ulceradas ou não ulceradas, regressão total da infiltração e eritema até 3 meses após a conclusão do esquema terapêutico. Na forma mucosa, o controle é definido pela regressão de todos os sinais clínicos ao exame otorrinolaringológico, até 6 meses após a conclusão do tratamento. Se não houver cicatrização, no período de tempo estipulado para qualquer das duas formas de LTA descritas anteriormente, novo esquema terapêutico com antimônio pentavalente deve ser instituído; no caso de nova falha terapêutica, droga de segunda escolha deve ser utilizada.[4]

Capítulo 370

Leishmaniose Visceral

José Angelo Lauletta Lindoso e Hiro Goto

Introdução

A leishmaniose visceral, também denominada de calazar, é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* que são transmitidos por insetos vetores flebotomíneos. É uma zoonose atingindo hospedeiros vertebrados silvestres e domésticos, que se constituem em reservatórios do parasito, e também o homem. A leishmaniose visceral ocorre, principalmente, nas regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, sendo emergente e reemergente em algumas regiões. Alterações climáticas, fluxo populacional migratório devido à fome e à guerra, além de alteração do ecossistema causada pelo homem, contribuem para a expansão da doença. O espectro de manifestação clínica varia desde a forma assintomática até a doença plenamente manifestada, com intenso comprometimento de órgãos ricos em células do sistema fagocítico-mononuclear que pode ser fatal se não tratada. O controle da transmissão ao homem se faz por redução da população de vetores, eliminação de hospedeiros domésticos infectados, diagnóstico e tratamento precoces do homem doente.

Etiologia e epidemiologia

O agente etiológico da leishmaniose visceral é um protozoário do complexo *Leishmania donovani* que pertence à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania*, sendo que diferentes espécies causam a doença em diferentes regiões: na Índia e no leste da África é causada pela *Leishmania (Leishmania) donovani*; na China, Ásia Central e nos países do Mediterrâneo na Europa, na África e na América Latina pela *Leishmania (Leishmania) infantum,* sendo que anteriormente a espécie causadora de leishmaniose visceral americana (ocorrendo na América Latina) era denominada *Leishmania (Leishmania) chagasi*)

Durante o ciclo biológico, leishmânias apresentam-se sob duas formas distintas morfologicamente: a) forma alongada com flagelo externo, denominada promastigota, que se localiza no tubo digestivo do inseto vetor onde evolui para promastigota metacíclica, infectiva para hospedeiros vertebrados e b) forma arredondada e sem flagelo externo, denominada amastigota que se replica no interior de macrófagos do hospedeiro vertebrado.

Os vetores da *Leishmania* são insetos dípteros da família Psychodidae, subfamília Phebotominae, conhecidos genericamente como flebotomíneos. No Velho Mundo, o vetor é do subgênero *Phlebotomus* e no Novo Mundo, do subgênero *Lutzomyia*. No Brasil, a principal espécie envolvida na transmissão da *Leishmania (L.)infantum* é a *Lutzomyia longipalpis*, conhecida popularmente como mosquito palha, birigui, cangalhinha entre outros. Esta espécie está distribuída em praticamente toda a extensão territorial do Brasil. Ao longo dos anos, a *Lutzomyia* adaptou-se ao ambiente rural, peridomiciliar e domiciliar e às variações de temperatura. *Lutzomyia cruzi* foi implicada como vetor de *Leishmania (L.) infantum* em Corumbá (MS) e *Lutzomyia migonei* também como possível vetor na América Latina.

A *Lutzomyia* evolui em quatro estágios, durante o ciclo biológico: ovo, larva, pupa e adulto. Solo rico em matéria orgânica e úmido favorece o seu desenvolvimento do inseto. Quando na fase adulta, o inseto possui autonomia de voo limitada aos locais próximos ao solo. Tem hábito crepuscular e noturno, principalmente em locais onde há fonte de alimento para as fêmeas (galinheiros, pocilgas e no peri e intradomicílio) que utilizam os nutrientes do sangue para o desenvolvimento do ovo.

No Brasil, vários reservatórios estão implicados no ciclo de transmissão da *Leishmania (L.) infantum*. No ambiente silvestre, os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris*). No peridomicílio, o principal reservatório é o cão (*Canis familiaris*), sendo este a principal

fonte de infecção e transmissão da *Leishmania (L.) infantum* no Brasil.

A transmissão do parasito ocorre quando fêmeas de mosquitos flebotomínios infectadas com *Leishmania*, ao picar o homem no ato do repasto sanguíneo, inoculam promastigotas na pele. Estas formas são fagocitadas pelos macrófagos e diferenciam-se em amastigotas. Dentro destas células elas se replicam e, quando de um novo repasto sanguíneo, são deglutidas junto com o sangue e atingem o tubo digestivo do inseto vetor, diferenciam-se em promastigotas e, assim, perpetuam o seu ciclo biológico (Figura 370.1). Considerando esse ciclo biológico do parasito, as medidas preconizadas para o controle da transmissão visam a eliminação do cão infectado (pois para esta espécie animal não há tratamento eficaz) e a redução da população de flebotomíneos por manejo ambiental e uso de inseticidas.

Além da forma vetorial de transmissão, que é a principal, pode ocorrer transmissão congênita e transfusional sanguínea e ainda transmissão por seringa contaminada entre usuários de drogas intravenosas em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.

As leishmanioses são uma doença considerada negligenciada, pois 80% dos casos ocorrem em populações de baixa renda, que sobrevivem com menos de dois dólares por dia. A doença está presente em quatro continentes (América Latina, África, Europa e Ásia) em 88 países nas regiões tropicais e subtropicais, A Organização Mundial da Saúde estima em 1,6 milhões o surgimento de casos novos de leishmanioses por ano, sendo 500.000 destes de leishmaniose visceral, com 90% dos casos presentes na Índia, Sudão, Bangladesh, Nepal, Etiópia e Brasil. Na América Latina, a doença é descrita em pelo menos 5 países, sendo que 80% dos casos ocorrem no Brasil.

No Brasil, a incidência da leishmaniose visceral oscila de forma cíclica, com picos a cada 5 anos. Até a década de 1990, os casos de leishmaniose visceral ocorriam principalmente na região nordeste do Brasil, que compreendia 90% dos casos, entretanto a doença está se expandindo para outras regiões, principalmente Centro-Oeste e Sudeste, trazendo mudança na prevalência da leishmaniose visceral no Nordeste que está atualmente com 47,5% dos casos notificados no Brasil. Outra mudança que se observa é a urbanização de uma doença que antes ocorria basicamente na zona rural atingindo centros urbanos como São Luís (MA), Teresina (PI), Fortaleza (CE), Natal (RN) e mais recentemente Belo Horizonte (MG), Palmas (TO), Campo Grande (MT), Araçatuba (SP) e Corumbá (MS). Esta mudança comportamental está intimamente ligada ao fluxo migratório, com introdução de hospedeiros infectados onde já há presença do vetor, desmatamento e alterações no ecossistema provocadas pelo homem.

A leishmaniose visceral acomete todas as faixas etárias e ambos os sexos, entretanto crianças abaixo de 10 anos são as mais atingidas (54,4%), e 60% dos casos ocorrem no sexo masculino. Fatores como desnutrição, imunossupressão relacionada com o uso de drogas imunossupressoras, transplante de órgãos facilitam o desenvolvimento da doença. Em gestantes, a leishmaniose visceral é um evento não tão frequente, porém quando da ocorrência da mesma há risco de transmissão vertical e consequente desenvolvimento de doença congênita.

Com o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) houve uma mudança no comportamento da leishmaniose visceral na região do Mediterrâneo (França, Portugal, Itália e Espanha), com aumento da incidência em pacientes com infecção pelo HIV e usuários de drogas ilícitas intravenosas. Nessa região, mais de 70% dos casos de leishmaniose visceral ocorrem em adultos com HIV/AIDS. Destes pacientes, 9% apresentavam coinfecção com *Leishmania*, com prevalência de 500 vezes mais que na população não infectada pelo HIV. Após a introdução da terapia antirretroviral, utilizada no tratamento da infecção pelo HIV, observou-se um declínio no número de casos de LV nessa população. Por outro lado, em outros continentes, há um aumento da coinfecção LV-HIV, atingindo até 50% dos casos de LV em determinadas regiões da África (Etiópia). No Brasil, atualmente, o percentual de coinfecção LV-HIV é de 6% dos pacientes com leishmaniose visceral, com aumento progressivo no número de casos.

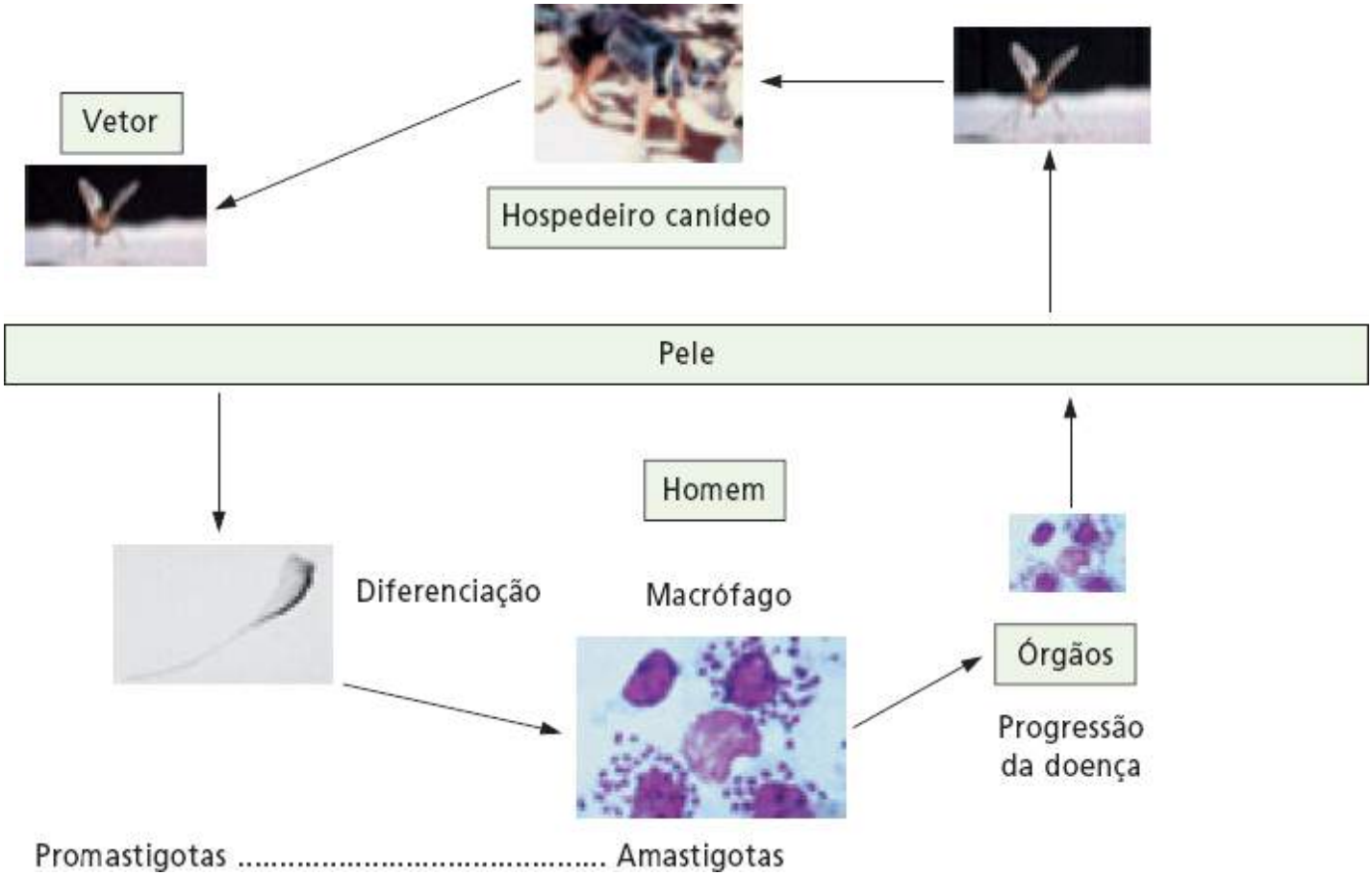

Figura 370.1 Ciclo da leishmaniose visceral.

Manifestações clínicas

O período de incubação é em média de 2 a 3 meses, porém em pacientes com coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana, as manifestações clínicas podem aparecer vários anos após a ocorrência da transmissão.

Leishmaniose visceral é uma doença que se manifesta de várias formas no homem, apresentando característica espectral. Manifesta-se sob três formas clínicas distintas:

- Forma assintomática, caracterizada por sorologia positiva para leishmaniose, sem nenhuma manifestação clínica da doença
- Forma oligossintomática com sorologia positiva para leishmaniose e presença de alguns sinais ou sintomas da doença, como febre, hepato ou esplenomegalia de pequena monta
- Forma clássica que é a doença plenamente manifesta com manifestações clínicas bastante exacerbadas, caracterizada por hepatoesplenomegalia volumosa, febre, comprometimento do estado geral, além de anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia e hipergamaglobulinemia.

Na Índia (1 a 3% dos pacientes), na Etiópia e principalmente no Sudão (50% dos pacientes) ocorre a leishmaniose dérmica pós-calazar que se manifesta após a cura da doença com o tratamento e é caracterizada por lesões cutâneas com maciça presença de parasito.

Na assistência aos pacientes, uma preocupação atual é o aumento da sua letalidade. Complicações decorrentes de infecção bacteriana e fenômenos hemorrágicos são os principais fatores de risco associados à morte por leishmaniose visceral. Infecções bacterianas, tais como otite média aguda, piodermites, infecções do trato urinário e respiratório são as complicações infecciosas que apresentam maior risco de morte por leishmaniose visceral. Os fenômenos hemorrágicos mais comumente descritos são epistaxe e gengivorragia, entretanto hemorragia digestiva alta e enterorragia podem ocorrer no curso da LV grave. Além das complicações infecciosas e hemorrágicas, outros fatores relacionados com a faixa etária, estado nutricional, manifestações clínicas e alterações laboratoriais são considerados fatores de risco associados à letalidade. Em relação à faixa etária, paciente menor de 1 ano de idade ou superior a 50 anos de idade apresenta maior risco de desenvolver doença grave e evoluir para óbito. Além disso, desnutrição, febre prolongada por mais de 60 dias, diarreia, edema e icterícia são fatores de risco para morte. As

alterações laboratoriais mais relacionadas com gravidade e, consequente risco de morte por leishmaniose visceral, são: anemia com hemoglobinemia menor que 5,0 g/dℓ; albuminemia menor que 3,0 g/dℓ; hiperbilirrubinemia maior que 2,0 g/dℓ. Além dos fatores acima descritos, a presença de qualquer comorbidade é fator de gravidade na leishmaniose visceral.

Em pacientes imunossuprimidos e principalmente naqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida, o risco de adoecimento por leishmaniose visceral é de 100 a 1000 vezes maior do que na população de não infectados. Nesses pacientes, são descritas manifestações clínicas não usuais, tais como comprometimento de trato gastrintestinal, pulmão e pleura, porém a tríade caracterizada por febre, hepatomegalia e esplenomegalia é manifestação clínica mais comum, além de haver maior recidiva e maior letalidade.

Patologia

Na leishmaniose visceral no homem, ocorrem alterações patológicas nos vários órgãos, principalmente naqueles ricos em células do sistema fagocítico mononuclear como o baço e o fígado. No baço, observa-se hiperplasia e hipertrofia das células do sistema fagocítico mononuclear que são parasitadas por amastigotas, acompanhadas de depleção de linfócitos e infiltração de plasmócitos e ainda eventuais focos de amiloidose na polpa branca ou nos sinusoides. No fígado, as alterações histopatológicas são variadas e classificadas em padrões distintos: padrão típico ou clássico, onde se observa hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer que contêm amastigotas e infiltrado linfoplasmocitário focal intralobular e nos espaços porta; padrão nodular, com hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer e formação de agregados de células mononucleares (macrófagos, plasmócitos e linfócitos) com pequeno número de amastigotas fagocitadas; padrão fibrogênico com discreto infiltrado inflamatório mononuclear portal e intralobular, focos múltiplos de fibrose intralobular, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer com raras amastigotas. Cirrose hepática (cirrose de Rogers) é quase inexistente no Brasil, mas, ocorre com frequência no calazar indiano. No estudo do fígado à microscopia eletrônica de transmissão, observa-se grande alargamento do espaço de Disse.

Outros órgãos são também afetados como pulmão e rim. No pulmão, observa-se pneumonia intersticial, multifocal, caracterizada por espessamento dos septos alveolares por macrófagos, linfócitos, plasmócitos e células intersticiais com inclusões lipídicas e congestão de capilares septais e edema discreto.

Dentre os órgãos afetados, o rim é o mais estudado. No homem, as alterações glomerulares encontradas foram glomeruloesclerose, proliferação de células mesangiais e glomerulonefrite de alterações mínimas. No entanto, nefrite intersticial é a lesão predominante e, como no pulmão, não se encontram parasitos íntegros, mas, antígenos de leishmânia que são detectados por técnicas imuno-histoquímicas. Considera-se que a lesão é mediada imunologicamente e atribui-se, classicamente, à deposição de imunocomplexos. No entanto, evidências mais recentes, em leishmaniose visceral canina e no modelo de hamsteres, apontam a participação de imunoglobulinas e de células T, principalmente CD4 P^+ sequencialmente, na imunopatogenia da glomerulonefrite.

Encontro de leishmânia no intestino delgado era conhecido por relatos esporádicos de pacientes, porém, atualmente, contata-se a presença de grande quantidade de amastigotas em biopsias do intestino em casos de coinfecção HIV/*Leishmania* e mesmo em pacientes sem infecção pelo HIV.

Imunidade e imunopatologia

Tanto a imunidade inespecífica quanto a específica são importantes para o controle ou progressão da infecção. A reação do hospedeiro inicia-se no momento em que o inseto inocula o parasito na pele do hospedeiro onde a maioria de promastigotas inoculadas é destruída por elementos inespecíficos de defesa do hospedeiro. No entanto, ocorre progressão da infecção com proliferação em macrófagos, eventualmente, porque o parasito tem capacidade de evadir-se desses mecanismos e/ou de reverter, em muitas situações, a seu favor, os efeitos desses elementos. Leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, com a geração de produtos reativos de oxigênio, principalmente peróxido de hidrogênio, destroem leishmânia. Por outro lado, o parasito tem recursos para inibir esse mecanismo, além de retardar a morte por apoptose desses neutrófilos parasitados, possibilitando a transmissão do parasito intracelular (que, desta forma, fica protegido do ataque de outros elementos extracelulares) ao macrófago quando este fagocita a célula parasitada.

Moléculas da superfície de leishmânia ativam o sistema complemento e gera o componente lítico, o complexo

de ataque de membrana C5b-C9, com potencial de destruição de parasitos extracelulares. No entanto, algumas moléculas de superfície do parasito inibem essa ativação ou tornam as promastigotas na fase infectiva mais resistentes à lise por modificações estruturais nas moléculas de lipofosfoglicano (LPG) e glicoproteína de massa molecular 63 (gp63). No processo de ativação do complemento, geram-se ainda os fragmentos C3b e C3bi que se depositam na superfície de promastigotas na fase infectiva e que se ligam aos receptores de complemento 1 (CR1) e 3 (CR3) de macrófagos. O parasito pode ser fagocitado ligando-se a diferentes moléculas na superfície de macrófago, mas, quando é internalizado utilizando-se dos receptores CR1 e CR3, há inibição da geração de produtos reativos de oxigênio (elemento leishmanicida) dessas células.

Na fase inicial da infecção, dentre as várias moléculas envolvidas no processo de fagocitose de *L. (L.). donovani*, destaca-se a contribuição de receptores *Toll-like* (TLR) 2 e 3 de macrófagos, onde sugere-se que TLR3 tenha papel no mecanismo leishmanicida em macrófago ativado por IFN-γ. Uma vez dentro do macrófago, é importante para a sobrevivência do parasito que esta célula não seja ativada eficientemente. Um dos efeitos da infecção é a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-12. Há também fatores de crescimento que concorrem nesta fase. O fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF) favorece em determinadas circunstâncias o parasito na infecção e em outras, atua como efetor leishmanicida. Fator transformador de crescimento beta (TGF-beta) age como inativador de macrófagos inibindo a produção de óxido nítrico, outro fator leishmanicida; em particular, as espécies que determinam a leishmaniose visceral, *L. (L.) donovani* e *L. (L.) infantum* expressam a cisteína protease catepsina B-*like* que pode ativar diretamente TGF-gama a partir da sua forma inativa. Outro fator de crescimento conhecido como fator de crescimento insulina símile I (*Insulina-like Growth Factor* – IGF) exerce efeito diretamente sobre *Leishmania* favorecendo a sua proliferação. Este fator induz a ativação da arginase de sua superfície o que resulta na produção de poliaminas que são nutrientes para o parasito e, ao mesmo tempo, inibe a formação de óxido nítrico interferindo no mecanismo leishmanicida do macrófago.

Alguns dados implicam as células *natural killer* (NK) no controle inicial da infecção, mas, além disso, pela sua capacidade de produção de interferona-gama (IFN-γama contribuem no desenvolvimento de resposta imune específica.

Nas leishmanioses em geral, a resposta imune celular é considerada a mais importante, tanto na resistência quanto na suscetibilidade. Os estudos são abundantes em modelos experimentais, principalmente murinos. Na leishmaniose cutânea experimental em camundongos isogênicos infectados com *Leishmania (L.) major* foi estabelecido um paradigma vinculando a subpopulação de linfócitos T CD4 P^{+P} produzindo principalmente IFN-γama (denominada T *helper* 1 = Th 1) à resistência e a de T CD4 P^{+P} produzindo principalmente IL-4 e IL-10 (denominada T *helper* 2 = Th2) à suscetibilidade. Neste modelo, a população de linfócitos T CD8 P^{+P} tem também papel comprovado na resistência. Quanto às citocinas envolvidas, a importância de IFN-γama é reforçada no mecanismo de resistência, tanto como ativador eficiente de macrófagos, quanto como fator que direciona a diferenciação de linfócitos T CD4 P^{+P} não diferenciados (denominado T *helper* 0 = Th0) para Th1, com a participação da interleucina (IL)-12 e células NK (Figura 370.2). Por outro lado, IL-4, IL-13 e IL-10 estão ligadas à suscetibilidade ou manutenção da infecção e envolve a participação de células T regulatórias CD4 P^{+P}CD25 P^{+P} (Figura 370.3).

Nos outros modelos de leishmanioses, no entanto, tanto de cutânea com outras espécies de *Leishmania* como de visceral, observam-se diferenças marcantes quanto à participação de diferentes populações de células e citocinas. No modelo murino de leishmaniose visceral, a resistência envolve tanto células T CD4 P^{+P} quanto T CD8 P^{+P} e as citocinas IL-2, IFN-γama e IL-12, esta última em um mecanismo independente de IFN-γama e a suscetibilidade envolve IL-10, mas não IL-4 embora haja sua expressão. Em animais imunes, após o controle da infecção inicial, quando reinfectados, os elementos implicados na resistência são diferentes e são células T CD8 P^{+P} e IL-2. Portanto, na leishmaniose visceral experimental, a dicotomia Th1 levando à resistência e Th2 resultando em suscetibilidade não se observa da maneira como foi estabelecida no modelo de leishmaniose cutânea murina (ver Figura 370.2).

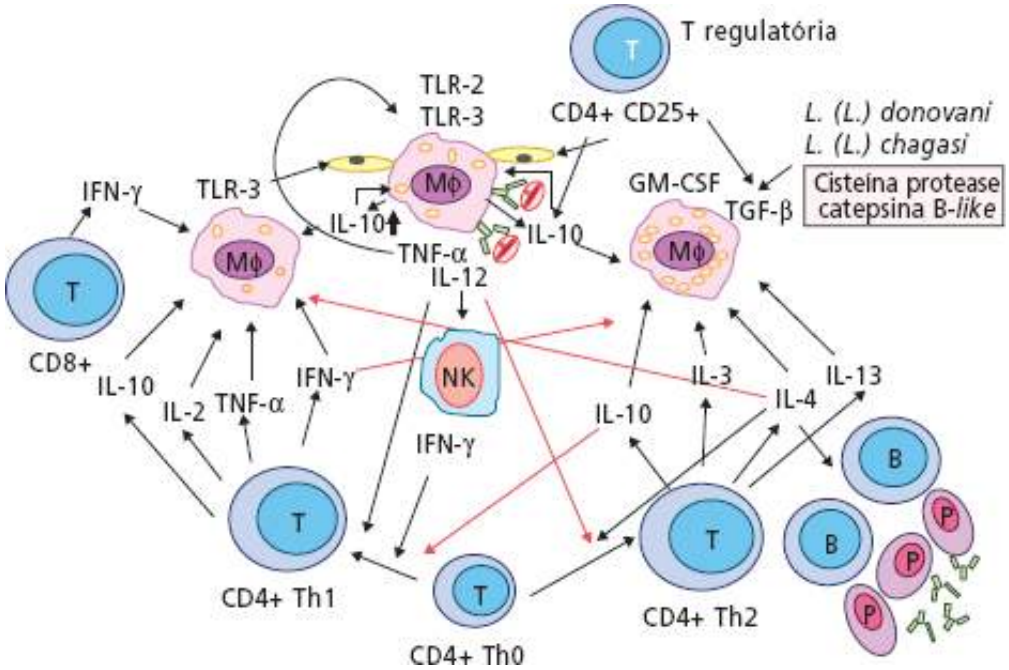

Figura 370.2 Resposta imunológica na leishmaniose visceral. Participação de células T (CD4+, CD8+ e regulatórias) produtoras de citocinas, que podem induzir resposta celular ou humoral. Participação de macrófagos e células *natural killer* no desenvolvimento de resposta imunológica antileishmânia. As setas pretas indicam efeito das citocinas. As setas vermelhas indicam a via de inibição da resposta das citocinas. GM-CSF = fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos; IFN = interferona; IL = interleucina; MØ = macrófagos; NK = células *natural killer*; TGF = fator de crescimento transformador; Th = *T helper*; TLR = receptor *toll-like*; TNF = fator de necrose tumoral.

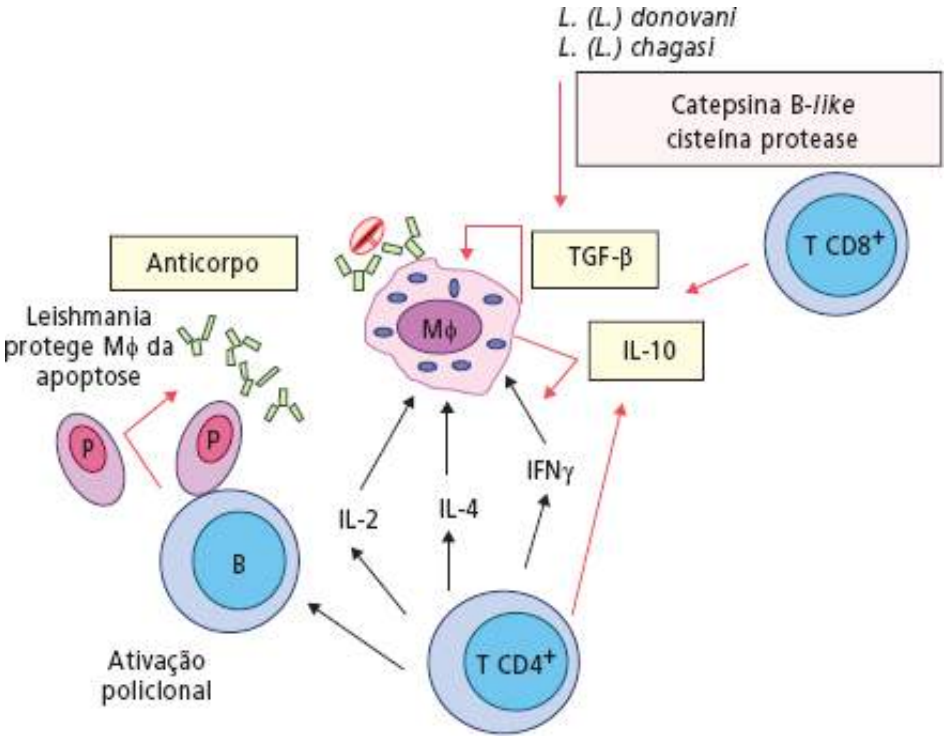

Figura 370.3 Imunossupressão que ocorre durante a leishmaniose visceral na forma clássica. Participação de anticorpos, fator de crescimento transformador beta (TGF-β), interleucina-10 (IL-10). IFN = interferona.

A resposta imune humoral, menos estudada nas leishmanioses, vem sendo considerada atualmente como fator importante na suscetibilidade à infecção. A participação de imunoglobulinas seria pela opsonização de amastigotas que, ao serem fagocitadas por macrófagos, levariam à inativação destas células com a participação de IL-10.

Na leishmaniose visceral ativa, a resposta imune protetora não está presente, portanto pouco se conhece do mecanismo imunoprotetor no homem. Resposta imune celular, linfócitos T $CD8^+$ produzindo IFN-γama e intradermorreação de Montenegro positiva, são tidos como importantes na proteção.

Na fase ativa da doença plenamente manifesta, a resposta imune antileishmânia não é eficaz para o controle da infecção e considera-se que haja imunossupressão específica aos antígenos de *Leishmania* citando-se vários fatores:

redução do número de células T circulantes; depleção de linfócitos em áreas T dependentes de linfonodos e de baço; alterações comprometendo a apresentação de antígeno com diminuição da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe II; supressão mediada por células; fatores séricos supressores e modulação da produção de citocinas. Além disso, diminuição da expressão/ativação de receptores *toll-like* 2 e 4 tem sido observada na fase ativa da leishmaniose visceral.

Por outro lado, os dados referentes a produção de citocinas na fase ativa são aparentemente controversos. Análise dos estudos considerando a origem diferente de amostras, isto é, tecido linfoide, soro ou células do sangue periférico, sugere que citocinas como IFN-γama, TNF-gama e IL-10 sejam ativamente produzidas nos órgãos linfoides obervando-se sua expressão alta nesses tecidos e concentrações elevadas no soro. Por outro lado, as células do sangue periférico, não envolvidas diretamente no processo patológico, apresentam expressão negativa ou baixa dessas citocinas. Os fatores que levam a essa ativação intensa da resposta imune são ainda pouco explorados. No entanto, na fase ativa, detectam-se níveis elevados de endotoxinas bacterianas sob forma de lipopolissacarídeos circulantes no sangue periférico, supondo-se a ocorrência de translocação bacteriana aumentada no trato gastrintestinal durante o processo infeccioso, contribuindo supostamente nessa ativação.

Se há expressão e produção de citocinas ativadoras de macrófagos para a atividade leishmanicida, a progressão da infecção na leishmaniose visceral ocorre devido à presença de fatores inativadores destas células. Na suscetibilidade à infecção, o papel de IL-4 não é claro, mas o de IL-10 é consistente, esta sendo produzida principalmente pela célula T $CD8^{+P}$ supressora, além da ativação policlonal de linfócitos B com consequente hipergamaglobulinemia com possível papel na suscetibilidade.

Exames complementares

O diagnóstico da leishmaniose visceral é baseado em critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

Exames laboratoriais inespecíficos

Alterações no hemograma e nas proteínas séricas são os principais achados laboratoriais inespecíficos da leishmaniose visceral. Na fase ativa da doença, pode ocorrer alteração das séries vermelha, branca e/ou plaquetária no hemograma, manifestada geralmente por pancitopenia. As alterações bioquímicas são principalmente inversão da relação albumina/globulina, com hipoalbumina e hipergamaglobulinemia policlonal. Pode haver elevação moderada das transaminases séricas (AST= aspartato aminotransferase e ALT= alanina aminotransferase) com maior elevação da AST e ainda aumento de fosfatase alcalina sérica.

Exame laboratorial específico

A confirmação do diagnóstico da leishmaniose visceral se dá pelo encontro da leishmânia ou do antígeno do parasito em amostras de tecidos, por métodos diretos. Há, porém, métodos indiretos que sugerem o diagnóstico de leishmaniose visceral ou indicam infecção atual ou prévia pela leishmânia: sorologias para leishmanioses e intradermorreação de Montenegro.

Métodos indiretos

- **Intradermorreação de Montenegro.** Este teste avalia a hipersensibilidade cutânea retardada a antígeno de leishmânia, um teste de resposta imune celular que indica contato do indivíduo com este antígeno, porém não indica que a infecção seja atual. Apresentam respostas positivas a este teste, os indivíduos assintomáticos, oligossintomáticos ou após a cura da leishmaniose visceral. Na fase ativa da forma clássica, a intradermorreação de Montenegro é negativa devido à imunossupressão que se instala. Esta técnica não tem valor diagnóstico na leishmaniose visceral.
- **Sorologias para leishmanioses.** Testes sorológicos são considerados métodos indiretos e indicam contato com leishmânia, passado ou atual. Reação positiva em casos fortemente suspeitos de leishmaniose visceral, por dados epidemiológicos e clinicolaboratorias, é um coadjuvante na ratificação do diagnóstico. Por indicar contato com o parasito, é uma ferramenta muito utilizada em inquéritos soroepidemiológicos. Em pacientes imunossuprimidos, os métodos sorológicos têm baixa sensibilidade. As principais técnicas utilizadas são a

imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA, utilizando antígenos totais de leishmânia. Dependendo do padrão utilizado em cada laboratório, é considerada positiva a reação de IFI quando o título for superior a 1:40 ou 1:80. No teste de ELISA, o título de corte é mais variável, na dependência da padronização em cada laboratório. Utiliza-se ainda o teste de aglutinação direta de leishmânias liofilizadas, principalmente nos locais onde há dificuldade de execução dos métodos descritos acima, como nas áreas endêmicas desprovidas de infraestrutura laboratorial. Para este e outros testes, tendo como alvo indivíduos da área endêmica, pela dificuldade na coleta e transporte do soro, utilizam-se, muitas vezes, amostras de sangue colhidas por punção da polpa digital diretamente em papel de filtro que pode ser assim remetido para laboratórios para a realização dos testes sorológicos. A utilização de antígenos recombinantes como rK39 em teste de ELISA ou por teste de imunocromatografia em papel ("dipstick"), conhecido também como teste rápido, torna-se cada vez mais frequente na prática atual, pois a sua reatividade está associada à atividade da doença e o teste é específico para a leishmaniose visceral. O teste imunocromatográfico em uma avaliação coordenada pela Organização Mundial da Saúde mostrou diferenças no seu desempenho nas várias partes do mundo e no Brasil. Pela sua sensibilidade e especifidade, o resultado positivo permite confirmar o diagnóstico, mas o negativo não permite descartar a leishmaniose visceral.

Métodos diretos

O encontro de *Leishmania* constitui o principal método de diagnóstico etiológico. Na prática clínica, podem ser utilizadas amostras de linfonodo, baço, fígado, porém o mais utilizado é o material obtido de punção de medula óssea. No aspirado esplênico, a positividade atinge 90 a 95%, porém a sua prática é restrita devido a complicações que pode advir durante o procedimento, como sangramento. Essas amostras são analisadas diretamente à microscopia óptica (pesquisa direta) ou podem ser processadas para cultivo de leishmânia ou inoculação em hamsteres.

- **Pesquisa direta.** As amostras para exame direto são preparadas em lâminas com coloração apropriada e examinada à microscopia óptica. Este método tem positividade em torno de 85%, quando se faz leitura de pelo menos 200 campos em cinco a seis lâminas.
- **Isolamento em cultura.** As amostras são semeadas em meio de cultura para o crescimento de leishmânia. O meio de cultura mais utilizado é o BAB (*Blood Ágar Base*), antigamente conhecido como NNN (Novy, McNeal e Nicolle), acrescido de meio líquido, como *Liver Infusion Triptose* (LIT) ou de Schneider. As culturas são mantidas em estufas a 24 a 26 PU^{oUP}C e observadas à microscopia óptica semanalmente até a quarta semana. Este procedimento é importante quando não se detecta leishmânia por pesquisa direta devido principalmente ao número pequeno de parasitos nas amostras.
- **Inoculação em animais.** As amostras podem ser ainda inoculadas em hamsteres, por via intraperitoneal, pois esta espécie animal é muito suscetível à infecção por leishmânias. A confirmação da existência de leishmânia nas amostras se faz observando-se o desenvolvimento da doença no hamster. Por outro lado, leva-se um tempo longo até a confirmação da infecção e isolamento do parasito (em torno de 1 a 3 meses) o que dificulta o seu uso na rotina diagnóstica.
- **Reação em cadeia da polimerase (PCR) para leishmânia.** A utilização da biologia molecular como ferramenta diagnóstica tem crescido ao longo dos anos. A sensibilidade da PCR para detecção de material genético de leishmânia em sangue periférico varia de 94 a 100 %. Entretanto o diagnóstico por PCR apresenta ainda restrições para seu uso na prática diária, devido à falta de padronização do método, maior dificuldade de realização pela complexidade do método e, por isso, ainda restrito a centros de pesquisa. Diversos alvos moleculares são utilizados para o diagnóstico gênero e espécie específico, sendo que kDNA (DNA do cinetoplasto), Hsp 70 (proteína de choque térmico de 70 KDa), GP63 (glicoproteína de 63 KDa), e G6 PD (glicose 6 fosfato desidrogenase) são os mais usados.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial depende da forma clínica de leishmaniose visceral. Na forma assintomática, o diagnóstico diferencial é com doenças que apresentem quadro febril em indivíduos provenientes da zona endêmica para leishmanioses. Na forma oligossintomática ou clássica, o diagnóstico diferencial é com doenças que evoluem com febre e diferentes graus de hepatomegalia e/ou esplenomegalia, tais como esquistossomose mansônica na forma aguda e febre tifoide. Em relação a essas patologias, a presença de citopenia, curso mais prolongado e

ausência de dissociação entre a frequência do pulso e temperatura são fortes indicadores de leishmaniose visceral. Em determinadas situações, brucelose, tuberculose, malária e mononucleose infecciosa devem ser também considerados no diagnóstico diferencial. No entanto, algumas características clínicas servem para diferenciá-las da leishmaniose visceral: comprometimento pulmonar e/ou ganglionar na tuberculose; história epidemiológica de manipulação de animais ou uso de sangue e leite cru de bovinos na brucelose; quadro febril e história epidemiológica na malária. Endocardite infecciosa pode ainda simular leishmaniose visceral, pois pode apresentar-se com palidez cutânea, hepatoesplenomegalia e febre associados, às vezes, a fenômenos hemorrágicos. Nesta patologia, porém, o tamanho do baço é geralmente menor e detecta-se a presença de sopro cardíaco pelo comprometimento de válvulas cardíacas. Doenças hematológicas malignas, tais como linfomas e leucemias crônicas, devem entrar no diagnóstico diferencial da leishmaniose visceral, principalmente quando não acompanhadas de leucocitose.

Tratamento

As drogas de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose visceral são os antimoniais pentavalentes apresentadas em duas diferentes formulações: antimoniato de N-metil glucamina e estibogliconato de sódio. O mecanismo de ação não é totalmente conhecido, entretanto o fármaco parece agir sobre amastigotas, inibindo a atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos do seu metabolismo. A dose preconizada é de 20 mg/Kg/dia do antimônio, administrada em ciclos de 20 a 40 dias e média de 28 dias, por infusão intravenosa ou injeção intramuscular. Os efeitos colaterais variam de leve a grave, sendo que a artralgia e a mialgia são os mais comuns. A cardiotoxicidade caracterizada por alterações eletrocardiográficas de inversão do segmento ST, prolongamento do QTc e arritmia cardíaca grave, associada à insuficiência renal são as efeitos adversos mais graves, porém reversíveis após a suspensão da droga. Podem ocorrer ainda elevações de transaminases e de amilase séricas. Em gestantes é contraindicado o uso de antimoniais, tendo-se a anfotericina B como droga de primeira escolha.

A anfotericina B é a droga de segunda escolha no Brasil, reservando-se o seu uso para os casos de recidiva, falha de resposta inicial ao tratamento com antimonial pentavalente, quando da presença de sinais de toxicidade no uso destes e em gestantes. O mecanismo de ação da anfotericina B é consequente à sua ligação ao ergosterol na membrana plasmática da leishmânia, determinando inibição do desenvolvimento do parasito, agindo tanto em amastigotas quanto promastigotas. Há três diferentes formulações para uso: desoxicolato de anfotericina B; anfotericina B de dispersão coloidal e anfotericina B lipossomal, todas as formulações para uso intravenoso, no entanto não há diferença de efetividade entre elas:

- A dose da anfotericina B desoxicolato é de 1 mg/kg/dia sendo a dose total para o tratamento de 15 a 20 mg/kg de peso corpóreo. Os efeitos adversos mais frequentes são: flebite, náuseas, vômitos, comprometimento da função renal, hipopotassemia, hipomagnesemia
- Anfotericina B liposssomal é reservada para casos com comprometimento renal, utilizando-se a dose de 3 a 5 mg/kg/dia administrada por 5 a 7 dias
- Miltefosina, inicialmente usado como antineoplásico, é utilizado no tratamento do calazar indiano. Com dose de 2,5 mg/kg/dia, durante 28 dias, apresenta cura em torno de 95 a 97%. Os principais efeitos adversos são diarreia, vômitos e elevação de transaminases séricas. A principal vantagem desta droga é sua via de administração que é oral, entretanto, a mesma não é indicada para o tratamento da LV no Brasil, pois estudos preliminares mostraram eficácia muito baixa, inferior ao antimonial e anfotericina B
- Pentamidina é fármaco de segunda linha no tratamento da LV, entretanto devido ao potente efeito tóxico, tal como hipo ou hiperglicemia, podendo levar ao aparecimento de diabetes melito, seu uso é cada vez menos frequente.

Outros fármacos como paramomicina e sitamaquine estão sendo avaliados para uso no tratamento de leishmaniose visceral, porém há necessidade de estudos mais aprofundados para definição da melhor dose, bem como o tempo de tratamento necessário.

Nos pacientes com coinfecção HIV/*Leishmania*, o tratamento é o mesmo para os pacientes não infectados pelo HIV. A terapia com antirretrovirais, se eficaz, será a melhor forma de controlar as recidivas frequentes nos pacientes com HIV/AIDS. Em algumas situações, é necessário o uso de profilaxia secundária com antimonial pentavalente ou anfotericina B. Também a associação de drogas já empregadas no tratamento de LV está atualmente

sendo avaliada no tratamento da coinfecção com o intuito de reduzir a recidiva da LV.

Fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) é empregado no tratamento de neutropenia quando atinge níveis que representem risco significante ao paciente e quando vem associada a infecções bacterianas ou que não respondam adequadamente a terapêutica específica. A dose utilizada é de 3 a 5 mg/Kg/dia SC, 1 vez/dia, por 3 a 5 dias. No tratamento da leishmaniose visceral, deve-se avaliar sempre a necessidade de terapia coadjuvante. Antibioticoterapia está indicada sempre que houver foco infeccioso definido e para pacientes que apresentem quadro clínico de toxemia, mesmo sem foco definido. Terapêutica antibiótica empírica deve ser iniciada principalmente visando tratamento de infecção por gram-negativos, entretanto dependendo do foco infeccioso suspeito tratamento empírico para gram-positivos pode ser indicado. É importante ressaltar, que antes do início da antibioticoterapia deve-se realizar procedimentos de diagnóstico adequados, sendo estes: radiografia de tórax, hemoculturas, uroculturas, bacterioscopia e cultura de secreções.

Suporte hemoterápico deve ser indicado em situações específicas. Concentrado de hemácias deve ser utilizado quando hemoglobina for menor que 7 g/dℓ ou hematócrito menor que 21% ou quando houver repercussão hemodinâmica mesmo que os níveis de hemoglobina ou hematócrito estejam mais elevados que os citados acima. A transfusão de plaquetas está indicada principalmente em casos extremos que apresentem menos de 10.000 plaquetas/mm3, associada a sangramentos. O uso de plasma fresco está indicado quando sangramentos graves associados à baixa atividade de protrombina.

Critérios de cura

Os critérios de cura da leishmaniose visceral são primordialmente clínicos. A febre tende a desaparecer em torno do quinto dia de tratamento, ocorrendo posteriormente melhora do estado geral com redução da esplenomegalia que chega a 50% até o final do tratamento. Os parâmetros laboratoriais tendem a apresentar reversão, tendendo a normalidade, a partir de 2 semanas de tratamento, com melhora inicial na leucopenia e na anemia. Todo paciente com leishmaniose visceral deve ser acompanhado durante 6 meses após o término do tratamento, e ao final desse período se não apresentar sinais clínicos da doença pode ser considerado clinicamente curado. Recidiva é caracterizada pelo recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses após o término do tratamento.

Controle da leishmaniose visceral

O controle da transmissão da leishmaniose visceral baseia-se em ações que atuam no inseto vetor, no hospedeiro vertebrado e no diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos. A luta antivetorial é um dos principais pilares com aplicação de inseticidas e uso de barreiras físicas para impedir acesso de vetores, como mosquiteiros em áreas com transmissão de leishmânia. Outro ponto enfocado no controle da doença é a identificação de hospedeiros vertebrados (principalmente cães) doentes ou infectados e eliminação dos mesmos. O diagnóstico e o tratamento precoces dos casos humanos fazem parte do controle da doença com diminuição da morbimortalidade. Todas essas formas de controle, no entanto, não têm sido eficazes no controle da epidemia.

Vacinas são uma das ferramentas utilizadas e almejadas no combate a várias doenças causadas por patógenos infecciosos, inclusive contra leishmanioses. A grande maioria das pesquisas de vacina contra leishmanioses visa à forma tegumentar da doença. No passado, a partir da observação de que indivíduos curados de leishmanioses cutânea e visceral tornarem-se imunes à nova infecção por *Leishmania*, praticou-se, na Europa, a utilização de parasito vivo injetado em locais não expostos para imunizar os indivíduos, prevenindo lesões por infecção natural em locais inconvenientes esteticamente, como a face, prática conhecida como leishmanização. Os maiores avanços no desenvolvimento da vacina contra leishmanioses seguem esta linha, usando parasito inteiro, passando inclusive pela utilização de parasitos mortos, autoclavados, atenuados e mais recentemente associados a adjuvantes. No Brasil, desenvolveu-se o produto LeishvavinP^{RP}, baseado no antígeno total de *Leishmania (L.) amazonensis*, que foi testado na população de zona endêmica para leishmaniose tegumentar, porém, sem resultado promissor. Nos últimos tempos, outra corrente de desenvolvimento de vacina vem tomando impulso, a de utilização de antígenos definidos e moléculas isoladas como imunógeno. Na sequência, imunização com DNA correspondente à molécula imunogênica do parasito também vem sendo testada. Na leishmaniose visceral, as pesquisas de vacinas no homem seguem na mesma direção, porém as conquistas são mais tímidas. As pesquisas avançam mais enfocando o

reservatório peridoméstico, o cão, no intuito de barrar o desenvolvimento da infecção nesse animal e, desta forma, interferir na cadeia de transmissão da *L. (L.) infantum*. No Brasil, as vacinas atualmente disponíveis são direcionadas para o controle da leishmaniose visceral canina, não havendo vacinas empregadas para uso humano. Um dos problemas a ser considerado no desenvolvimento de vacina contra leishmaniose é o fato de que os candidatos a vacinas até hoje desenvolvidos sejam aqueles de parasitos vivos, mortos ou atenuados, de antígeno total de leishmânia ou ainda frações antigênicas candidatas à vacina, são todos provenientes da forma promastigota, enquanto a forma presente no hospedeiro e responsável pela patologia é a forma amastigota, o que talvez implique no não desenvolvimento pleno de proteção à infecção.

Capítulo 371

Malária

Marcelo Urbano Ferreira, Mônica da Silva Nunes, Cláudio Romero Farias Marinho e Simone Ladeia Andrade

Introdução

A malária é uma das principais doenças parasitárias da atualidade. Quase a metade da população mundial vive nos 103 países e territórios onde ocorre atualmente transmissão de malária, distribuídos na África, Ásia, Oceania e Américas. Registram-se globalmente cerca de 200 milhões de casos de malária anuais no mundo, dos quais 80% na África Subsaariana, seguido pelo Sudeste Asiático (13%) e Mediterrâneo Oriental (6%). Em 2012, foram registrados 627.000 óbitos por malária em todo o mundo, sendo 482.000 em crianças menores de 5 anos de idade. O Brasil contribui com mais da metade dos casos de malária notificados na Região das Américas e Caribe. As principais áreas endêmicas encontram-se na Amazônia Legal, onde se registram mais de 200.000 casos anuais.

Agente etiológico

A malária humana é causada por cinco espécies de plasmódios: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. Conhecer a distribuição geográfica dessas espécies é essencial para orientar medidas profiláticas a serem adotadas por viajantes. *Plasmodium falciparum* predomina na África, continente que registra mais de 80% dos casos de malária do mundo; 80-90% das infecções maláricas em populações africanas devem-se a essa espécie. *Plasmodium malariae* é a segunda espécie mais prevalente na África, sendo também encontrada nos demais continentes. *Plasmodium ovale* encontra-se na África, Oceania e Sudeste Asiático, mas é relativamente incomum; não é encontrado no Brasil. *Plasmodium vivax* praticamente inexiste na África Ocidental e é raro na África Oriental; entretanto, está presente no Norte da África, especialmente na Mauritânia e Etiópia. É o plasmódio mais comum em grande parte das áreas endêmicas extra-africanas. Nas Américas, *P. vivax* é atualmente a espécie predominante; as demais espécies prevalentes são *P. falciparum* e *P. malariae. Plasmodium simium,* parasito originalmente descrito em bugios do Sudeste do Brasil, mostrou-se recentemente ser idêntico a *P. vivax*; do mesmo modo, *P. brasilianum*, descrito em macacos em boa parte do território brasileiro, é geneticamente indistinguível de *P. malariae*. *Plasmodium knowlesi*, um parasito típico de macacos do Velho Mundo, pode infectar seres humanos, especialmente no Sudeste Asiático,[1] mas não é naturalmente encontrada no Brasil.

A infecção humana inicia-se com a injeção no tecido subcutâneo, durante o repasto sanguíneo, de *esporozoítos* provenientes das glândulas salivares de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* (Figura 371.1). A partir da inoculação, os esporozoítos podem ter diversos destinos. Se caírem em vasos linfáticos e alcançarem os linfonodos, os esporozoítos não sofrem desenvolvimento ulterior, mas podem induzir resposta imune do hospedeiro.[2] Se chegarem a vasos sanguíneos, os esporozoítos são capturados por células de Küpffer e atravessam diversos hepatócitos até se estabelecerem em um deles. No interior do hepatócito, inicia-se um processo de divisão nuclear que produz uma célula multinucleada, o *esquizonte*. Ao final de 8 a 15 dias, o hepatócito parasitado rompe-se, liberando dezenas de milhares de *merozoitos* que se formam no interior do esquizonte, completando-se o processo de reprodução assexuada conhecido como *esquizogonia hepática, tecidual, pré-eritrocitária* ou *exo-eritrocitária.* Os merozoítos são liberados na luz dos sinusoides hepáticos no interior de *merossomos,* vesículas formadas pela membrana do hepatócito que reduzem o risco dos merozoítos serem reconhecidos e destruídos pelas células de Küpffer.[3] Alguns esporozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* originam *hipnozoítos,* formas dormentes intra-hepáticas que, reativadas semanas ou meses depois da infecção primária, sofrem esquizogonia e originam as *recaídas tardias* típicas dessas espécies (Tabela 371.1).

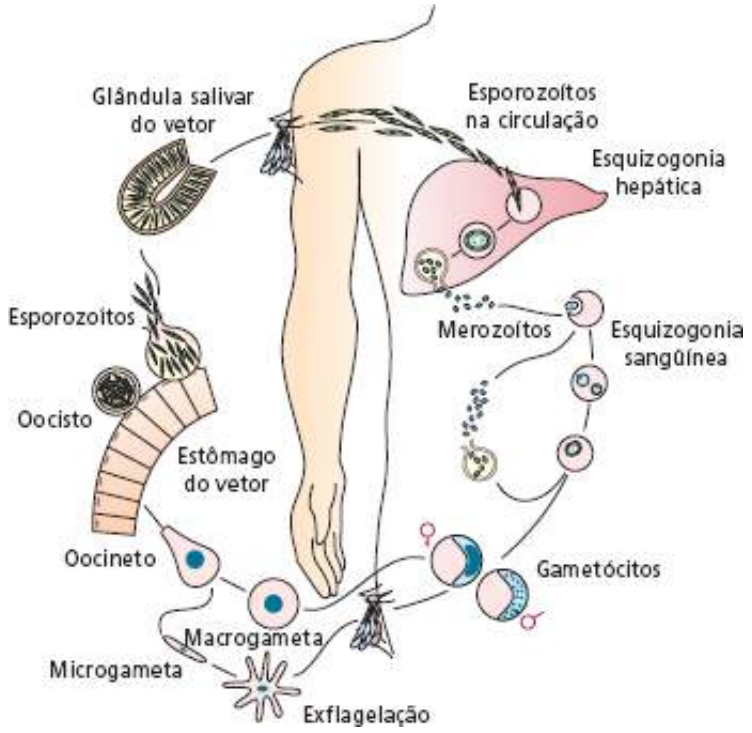

Figura 371.1 Ciclo vital dos plasmódios que infectam o homem. Observe que, neste ciclo genérico, não são representados os hipnozoítos que ocorrem em *P. vivax* e *P. ovale*. As etapas de desenvolvimento do parasita no vetor são grandemente simplificadas.

Os merozoítos de todas as espécies de plasmódios invadem exclusivamente hemácias;[4] diferem, entretanto, quanto ao tipo de hemácia parasitada. Por motivos ainda desconhecidos, *P. vivax* parasita quase exclusivamente as hemácias conhecidas como *reticulócitos*, que correspondem a menos de 2% do total de hemácias circulantes em indivíduos saudáveis. *Plasmodium falciparum* invade hemácias de todas as idades, mas prefere hemácias mais jovens. Não há evidência de preferência de *P. malariae* por hemácias maduras, embora essa característica seja frequentemente mencionada em livros-texto. Em geral, *P. vivax* somente parasita hemácias que expressam a glicoproteína de superfície Duffy, também conhecido como *Duffy antigen receptor for chemokines* (DARC) na literatura de língua inglesa. DARC ocorre em duas variantes, Fyb (a forma ancestral) e Fya (resultante de uma mutação na região codificadora do gene, levando a uma substituição de asparagina por glicina na posição 42. Durante o contato inicial entre o parasito e a hemácia, DARC serve como receptor para uma molécula associada à superfície dos merozoítos, conhecida como proteína de ligação de Duffy (*Duffy-binding protein* ou DBP). Portanto, indivíduos Duffy-negativos frequentemente encontrados na África Ocidental, que não expressam DARC em seus eritrócitos em função de uma mutação na região promotora do gene, são geralmente refratários à infecção sanguínea por *P. vivax*. Entretanto, há infecções por *P. vivax* em indivíduos Duffy-negativos na África Oriental[5] e no Brasil,[6] sugerindo que esse parasito utilize receptores alternativos para a invasão. Entre os indivíduos Duffy-positivos, há evidência de menor suscetibilidade à infecção entre indivíduos que expressam a variante Fya; a explicação pode estar na menor afinidade de DBP pela versão mutada (Fya) de DARC.[7]

Plasmodium falciparum utiliza diversos receptores de eritrócitos para invadi-los; glicoforina A é o principal, mas hemácias que não expressam glicoforina A, de fenótipo En(a-), não são necessariamente refratárias à infecção. Os principais receptores alternativos são glicoforina B, glicoforina C, receptor de complemento CR1 e outras três moléculas (conhecidas provisoriamente como W, Y e Z) ainda não caracterizadas. Diferentemente de *P. vivax*, na superfície do merozoíto de *P. falciparum*, há diversas moléculas capazes de exercer o papel de ligantes de receptores eritrocitários. Os antígenos de ligação a eritrócitos (*erythrocyte-binding antigens, EBA*) com massa molecular de 175 kDa (EBA-175), 181 kDa (EBA-181) e 140 kDa (EBA-140) estão entre os principais ligantes do parasito; outras moléculas importantes pertencem à família de proteínas de ligação a reticulócitos, como PfRh1, PfRh2ª, PfRh2b, PfRh4 e PfRh5. Algumas interações receptor-ligante estão bem caracterizadas: EBA-175 liga-se a glicoforina A, EBA-140 liga-se a glicoforina C e PfRh4 liga-se a PfRh4.[8]

No interior das hemácias infectadas, encontram-se *trofozoítos*. No interior das hemácias, ocorre nova esquizogonia, originando esquizontes eritrocitários maduros com 6 a 32 núcleos. Cada um deles origina um merozoíto ao final da esquizogonia. Os merozoítos são liberados na corrente sanguínea quando se rompe a célula

hospedeira, coincidindo temporalmente com os picos febris periódicos característicos da malária; o intervalo entre os picos febris corresponde à duração da esquizogonia sanguínea em cada espécie (ver Tabela 371.1). Ao invadirem novas hemácias, os merozoítos podem transformar-se em trofozoítos, e posteriormente em esquizontes, ou diferenciar-se em formas de reprodução sexuada, os *gametócitos,* infectantes para os mosquitos vetores.

Tabela 371.1 Características biológicas dos plasmódios humanos.

Características	*P. Vivax*	*P. Malariae*	*P. Falciparum*	*P. Ovale*
Período de incubação	8 a 27 dias	15 a 30 dias	8 a 25 dias	9 a 17 dias
Hipnozoítos	Sim	Não	Não	Sim
Duração de ciclo eritrocitário	48h	72h	48h	48h
Número de merozoítos por esquizonte tecidual	10.000	2.000	40.000	15.000
Parasitemias (mm3)				
Média	20.000	6.000	50.000 a 500.000	9.000
Máxima	50.000	20.000	2.500.000	30.000
Duração máxima de infecção não tratada	Até 4 anos	Até 50 anos	Até 2 anos	Até 4 anos

Os gametócitos ingeridos durante o repasto sanguíneo, diferentemente dos demais estágios eritrocitários do parasito, não são digeridos no estômago dos mosquitos. Em poucos minutos, o gametócito masculino sofre a *exflagelação,* que resulta na formação de 6 a 8 gametas masculinos ou *microgamentas*, enquanto os gametócitos femininos transformam-se em *macrogametas*. Em poucas horas, o zigoto formado pela fusão de microgametas e macrogametas transforma-se em um estágio móvel chamado *oocineto.* Este, ao penetrar na parede do estômago do mosquito, transforma-se em *oocisto,* uma estrutura esférica que se aloja entre o epitélio e a membrana basal, em cujo interior se formam *esporozoítos*. Ao final da *esporogonia,* que ocorre integralmente no mosquito ao longo de 10 a 17 dias, rompe-se o oocisto e milhares de esporozoítos migram para as glândulas salivares dos mosquitos. No próximo repasto sanguíneo, dezenas de esporozoítos serão inoculadas no hospedeiro vertebrado; os demais permanecem alojados nas glândulas salivares e podem ser inoculados em repastos sanguíneos subsequentes.

Epidemiologia

Entre meados das décadas de 1950 e 1970, observou-se no Brasil uma drástica redução na incidência de malária. Paralelamente, houve grande redução da área com transmissão ativa de malária no território brasileiro, que passou a restringir-se quase exclusivamente à Amazônia Legal. Pouco mais de 50.000 casos de malária foram notificados em 1970, dado que contrasta com os milhões de casos anuais registrados três décadas antes.

Esse sucesso no controle da malária no Brasil deveu-se ao uso de um inseticida de ação residual, o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), para o combate dos vetores nos domicílios humanos, e ao diagnóstico e tratamento das infecções humanas, geralmente com a cloroquina. Por tratar-se de uma doença sem um reservatório animal significativo, a malária humana tende a extinguir-se com o tratamento maciço dos indivíduos portadores da infecção. São exceções a essa regra as infecções por *P. knowlesi*, uma zoonose típica que circula entre macacos do Velho Mundo, bem como, em certos contextos epidemiológicos, as infecções por *P. vivax* e *P. malariae*, que podem circular em macacos do Novo Mundo. Nos símios, estas duas últimas espécies foram originalmente descritas como *P. simium* e *P. brasilianum*, respectivamente.

A partir da década de 1970, a migração intensa de indivíduos atraídos pelos projetos de colonização agrícola da

Amazônia Legal levou a um sério agravamento do quadro epidemiológico. Em meados da década de 1980, ainda que a transmissão de malária no Brasil continuasse virtualmente restrita à Amazônia, registravam-se 500.000 casos anuais de malária, com equilíbrio entre *P. falciparum* e *P. vivax*. A situação continuou a agravar-se na virada do século 20, quando chegamos a 600.000 casos anuais de malária. O reforço subsequente das medidas de controle, com a expansão da rede de postos para o diagnóstico e tratamento precoces da malária, permitiu que chegássemos hoje a pouco mais de 200.000 casos anuais no Brasil, com amplo predomínio de *P. vivax*, responsável por mais de 85% das infecções.[9]

Os vetores da malária no Brasil pertencem aos subgêneros *Nyssorhynchus* e *Kerteszia* do gênero *Anopheles*. Até a década de 1980, somente três espécies do subgênero *Nyssorhynchus* eram consideradas vetores importantes de malária: *A. darlingi*, *A. aquasalis* e *A. albitarsis*. Dentre as espécies do subgênero *Kerteszia*, *A. cruzii* e *A. bellator* eram reconhecidos como vetores primários em áreas residuais de Mata Atlântica.[10] Atualmente, entretanto, outros anofelinos do subgênero *Nyssorhynchus* também são incriminados como vetores secundários ou potenciais de malária na região amazônica, onde ocorrem mais de 99% dos casos de malária registrados no país: *A. deaneorum, A. braziliensis, A. nuneztovari, A. oswaldoi, A. triannulatus, A. strodei, A. evansae* e *A. galvaoi.*[11]

Anopheles darlingi é o principal vetor da malária no Brasil. Está presente em todo o território nacional, com exceção das regiões áridas do nordeste e do extremo sul do país. *Anopheles aquasalis* tem importância restrita a algumas áreas litorâneas, e os membros do subgênero *Kerteszia* são vetores de malária *vivax* e possivelmente *malariae* de seres humanos e macacos em áreas cobertas pela Mata Atlântica no litoral do Sudeste do país.[12] *Anopheles albitarsis* é um complexo de espécies amplamente distribuídas no país, apresentando elevada antropofilia. No entanto, seu papel como vetor primário de malária permanece incerto.

As medidas de prevenção da malária podem ser aplicadas em diversos contextos distintos. Existem duas situações mais comuns: aquela em que se encontra um viajante que permanecerá por um curto período de tempo em área endêmica e aquela de uma comunidade que vive em uma área de transmissão contínua. Na Tabela 371.2, estão resumidos os princípios gerais da profilaxia da malária nesses dois contextos, o *individual* e o *coletivo*:

Embora os alvos de intervenção sejam essencialmente os mesmos (combate ao vetor e ao parasito), a aplicabilidade de algumas medidas (como o uso de repelentes ou de quimioprofilaxia) depende da duração prevista para a exposição.

O uso do DDT como inseticida de ação residual, aplicado nas paredes das casas de áreas endêmicas em ciclos semestrais de borrifação, foi uma das medidas fundamentais que permitiram o controle da malária na maior parte do território nacional. No entanto, esta medida foi abandonada de maneira gradativa, inicialmente por dificuldades operacionais e, na década de 1990, pelo banimento do uso do DDT em Saúde Pública no Brasil. Os inseticidas alternativos ao DDT, como os piretroides, são de alto custo e menor ação residual, motivo pelo qual a reintrodução do DDT no controle da malária vem sendo recomendada pela Organização Mundial da Saúde e discutida em diversos países.[12] Ainda que seu uso seja preconizado como medida de controle vetorial pelo Ministério da Saúde, os piretroides são raramente empregados de modo regular, em ciclos quadrimestrais de borrifação intradomiciliar, na maioria das áreas endêmicas brasileiras.

O uso de quimioprofilaxia não é indicado para indivíduos expostos à malária por curtos períodos na Amazônia brasileira, diante da falta de uma droga de alta eficácia e isenta de efeitos colaterais potencialmente graves. Como regra geral, indivíduos cuja duração de exposição é inferior ao período de incubação da malária não precisam receber quimioterapia. No entanto, os viajantes que se dirigem a áreas rurais da África e do Sudeste Asiático, por exemplo, devem procurar orientação em serviços especializados, que levarão em conta o risco de adquirir malária de acordo com o estilo de viagem e as destinações previstas, bem como o perfil de resistência dos parasitos locais às drogas disponíveis. Entre as opções, encontram-se a cloroquina, mefloquina, doxiciclina, primaquina, azitromicina e a combinação de atovaquona e proguanil.

Tabela 371.2 Medidas profiláticas contra a malária.

Proteção individual	Proteção coletiva
Prevenção do contato com o vetor: uso de mosquiteiros (preferencialmente impregnados com inseticidas piretroides), de repelentes e de telas	Prevenção do contato com o vetor: escolha de locais adequados para a construção das casas, proteção dos domicílios contra a entrada dos

nas janelas e portas dos domicílios	mosquitos (telas) e uso de mosquiteiros
Combate aos mosquitos adultos: uso de inseticidas domésticos	Combate aos insetos adultos: uso de inseticidas de efeito residual nos domicílios e de nebulização espacial
Combate às formas aquáticas dos vetores: saneamento do peridomicílio	Combate às formas aquáticas dos vetores: saneamento de criadouros, uso de larvicidas, controle biológico das larvas
Medidas contra o parasita: diagnóstico e tratamento precoces, e quimioprofilaxia, quando indicados	Medidas contra o parasita: diagnóstico e tratamento precoces
Educação sanitária	Educação sanitária: treinamento de agentes comunitários de saúde no diagnóstico e tratamento da malária

Outra modalidade de quimioprofilaxia visa reduzir o impacto da malária em crianças e em gestantes. Consiste em ministrar periodicamente doses terapêuticas de antimaláricos a essas populações de risco. Ensaios clínicos vêm sendo conduzidos na África para determinar a eficácia do tratamento intermitente com sulfadoxina-pirimetamina ou amodiaquina-artesunato na redução da morbidade da malária em crianças.

Em áreas endêmicas de malária, a transfusão de hemoderivados é uma modalidade de transmissão plausível, mas raramente diagnosticada corretamente. Na Amazônia brasileira, preconiza-se que os hemocentros empreguem exames microscópicos, como o exame de gota espessa, para excluir portadores de infecções assintomáticas. São excluídos, durante a entrevista, os candidatos a doador com história de malária nos últimos 12 meses ou de febre nos últimos 30 dias, bem como aqueles provenientes de áreas com incidência superior a 50 casos anuais de malária por 1.000 habitantes.

Desenvolvimento de vacinas contra a malária

O desenvolvimento de vacinas contra a malária é um desafio complexo. Os principais alvos potenciais são os estágios pré-eritrocitários, que iniciam a infecção humana e se desenvolvem no fígado, e os estágios eritrocitários do parasito, que causam a doença que conhecemos como malária (ver Figura 371.1). Uma vacina capaz de bloquear o desenvolvimento das formas pré-eritrocitárias pode conferir imunidade estéril ao indivíduo imunizado, enquanto uma vacina contra as formas eritrocitárias pode reduzir a morbidade da infecção.

Entre os pioneiros do desenvolvimento de vacinas contra a malária encontra-se a pesquisadora brasileira Ruth Nussenzweig. Seu ponto de partida, há mais de 40 anos, foi a obtenção de proteção completa de camundongos que haviam sido imunizados com esporozoítos de plasmódios de roedores inativados por irradiação com raios X. O passo seguinte consistiu em imunizar voluntários humanos mediante a picada de mosquitos infectados com esporozoítos irradiados de *P. falciparum*, obtendo-se também uma proteção completa. No entanto, como a produção em larga escala de esporozoítos irradiados não é factível, os próximos passos consistiram em expressar e caracterizar antígenos de esporozoítos dos plasmódios, potenciais alvos de imunidade protetora, para a produção de vacinas sintéticas ou recombinantes.

Estudos clínicos de fase III de uma vacina recombinante contra *P. falciparum*, chamada RTSS/AS01, estão em andamento em crianças africanas. A vacina tem como alvo um antígeno majoritário expresso na fase pré-eritrocitária, a proteína circunsporozoíta (CS), mostrando-se capaz de reduzir pela metade a incidência de malária, em crianças com idade entre cinco e 17 meses, nos 12 meses seguintes à vacinação.[14] Mais recentemente, mostrou-se a eficácia parcial (em torno de 27%) dessa vacina experimental em lactentes com idade entre 6 e 12 semanas provenientes de sete países africanos e seguidas por 18 meses.[15] Informações adicionais sobre a magnitude e duração da proteção em diferentes contextos epidemiológicos são fundamentais para determinar como a vacina poderá ser usada de forma mais eficaz para o controle da doença.

Uma proteína expressa nos estágios eritrocitários, conhecida como proteína 1 de superfície dos merozoítos (MSP-1), é outro alvo promissor para o desenvolvimento de vacinas. MSP-1 é sintetizada como um precursor de

alta massa molecular, durante a esquizogonia. Na superfície do merozoíto, imediatamente antes da invasão da hemácia, duas etapas de clivagem proteolítica liberam a maior parte da molécula, deixando somente um fragmento pequeno, de massa molecular de 19 kDa (conhecido como MSP-1_{19}) ancorado à membrana do parasito. Nos últimos 20 anos, mostrou-se que anticorpos monoclonais contra a MSP1_{19} inibem o crescimento de *P. falciparum in vitro*. Além disso, macacos imunizados com proteínas recombinantes contendo a MSP-1_{19} são protegidos contra o parasito.[16]

Estratégias vacinais que possibilitem reduzir o sequestro de eritrócitos parasitados na placenta podem ser eficazes para reduzir a morbidade da malária gestacional. Uma das principais abordagens consiste em induzir anticorpos contra proteínas de superfície do parasito, expressas na hemácia parasitada, que permitem a sua ligação a sulfato de condroitina A (CSA) presente no sinciciotrofoblasto. De fato, anticorpos IgGs presentes no soro de mulheres multigestas infectadas podem bloquear a interação entre as hemácias parasitadas e CSA. O principal alvo dos anticorpos protetores são membros da família de proteínas da membrana do eritrócito de *Plasmodium falciparum* 1 (*PfEMP-1*, do inglês *Plasmodium falciparum erythrocyte membrana protein 1*; Figura 371.2) que apresentam grande afinidade por CSA, como a variante conhecida como VAR2CSA.[17]

Das diferentes estratégias para o controle das doenças infecciosas, as vacinas geralmente apresentam a melhor relação custo-benefício. Historicamente, as vacinas têm contribuído de maneira decisiva para o controle da varíola, da poliomielite e do sarampo. No entanto, apesar de mais de 70 formulações estarem em desenvolvimento ou em ensaio clínico, nenhuma vacina contra a malária está disponível para uso clínico.

Aspectos fisiopatológicos

O principal fator de virulência de *P. falciparum* está em sua capacidade de adesão das hemácias parasitadas por estágios maduros ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos, particularmente de vênulas pós-capilares (fenômeno conhecido como *citoaderência),* bem como de adesão a hemácias não parasitadas (formando estruturas conhecidas como *rosetas*). A citoaderência está relacionada com a formação de protuberâncias, conhecidas como *knobs*, na superfície das hemácias parasitadas por trofozoítos maduros e esquizontes sanguíneos de *P. falciparum*. As proteínas do parasito presentes na superfície dos knobs são coletivamente conhecidas como antígenos variantes de superfície de hemácias infectadas, referidos na literatura de língua inglesa como *variant surface antigens* ou *VSA*. O principal VSA é PfEMP-1 (proteína 1 da membrana do eritrócito, ou *erythrocyte membrane protein-1*), uma proteína de 200 a 350 kDa codificada pela família de genes *var*. PfEMP-1 é o ligante presente na superfície da hemácia parasitada que interage com receptores do endotélio vascular no processo de citoaderência. Estruturalmente, PfEMP-1 compreende um domínio transmembrana, um domínio citoplasmático e diversos domínios extracelulares altamente variáveis (ver Figura 371.2).

Entre os demais constituintes dos knobs estão os membros da família das proteínas ricas em histidina (*histidine-rich proteins* [HRP]), como KAHRP, HRP2, HRP3 e MaHRP. KHARP (*knob-associated histidine-rich protein*) desempenha papel fundamental na formação do *knob*, interagindo com proteínas do citoesqueleto do eritrócito e também com PfEMP1. Considera-se a KAHRP crucial para a interação entre PfEMP1 e o endotélio vascular, ainda que a ausência do knob ou da KAHRP não pareça prejudicar o transporte de PfEMP1 para a superfície do eritrócito.

A PfEMP-1 pode se ligar a diversos receptores presentes no endotélio vascular, tais como moléculas sulfatadas (CSA, sulfato de heparana), CD36, receptor endotelial de proteína C reativa (EPCR, *endothelial protein C receptor*) e moléculas de adesão como moléculas de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1),* moléculas de adesão às células vasculares do tipo 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1)* e moléculas de adesão celular endotélio-plaqueta 1 (PECAM-1, *platelet endothelial cell adhesion molecule)/*CD31). A maioria das complicações clínicas que caracterizam a malária grave por *P. falciparum* é consequência direta ou indireta dos fenômenos de citoaderência e, possivelmente, da formação de rosetas, bem como da produção de citocinas pró-inflamatórias. Não se conhecem moléculas com propriedades de citoaderência, equivalentes à PfEMP-1, nas demais espécies de plasmódios humanos.

CD36 está presente no endotélio de vasos de diferentes órgãos, enquanto ICAM-1 é muito abundante no endotélio de vasos cerebrais. PfEMP-1 liga-se a ICAM-1 através de um dos domínios DBL, conhecido como DBL-2b; o domínio capaz de ligar-se a CD36 é CDIR1 (ver Figura 371.2). A adesão de algumas variantes de PfEMP-1 (aquelas que contêm os domínios DC8 e DC13) ao receptor de proteína C reativa (EPCR) leva à ativação

da célula endotelial, que produzem citocinas pró-inflamatórias, com piora da disfunção endotelial. Neste contexto, ocorrem as complicações que caracterizam a malária cerebral em crianças africanas.[18] As variantes de PfEMP-1 capazes de ligar-se a EPCR não aderem a CD36 e vice-versa. Os vasos placentários proporcionam um ambiente favorável à adesão de hemácias parasitadas por parasitos que expressam variantes de PfEMP-1 capazes de aderir a CSA, receptor presente em grande quantidade nesse órgão.

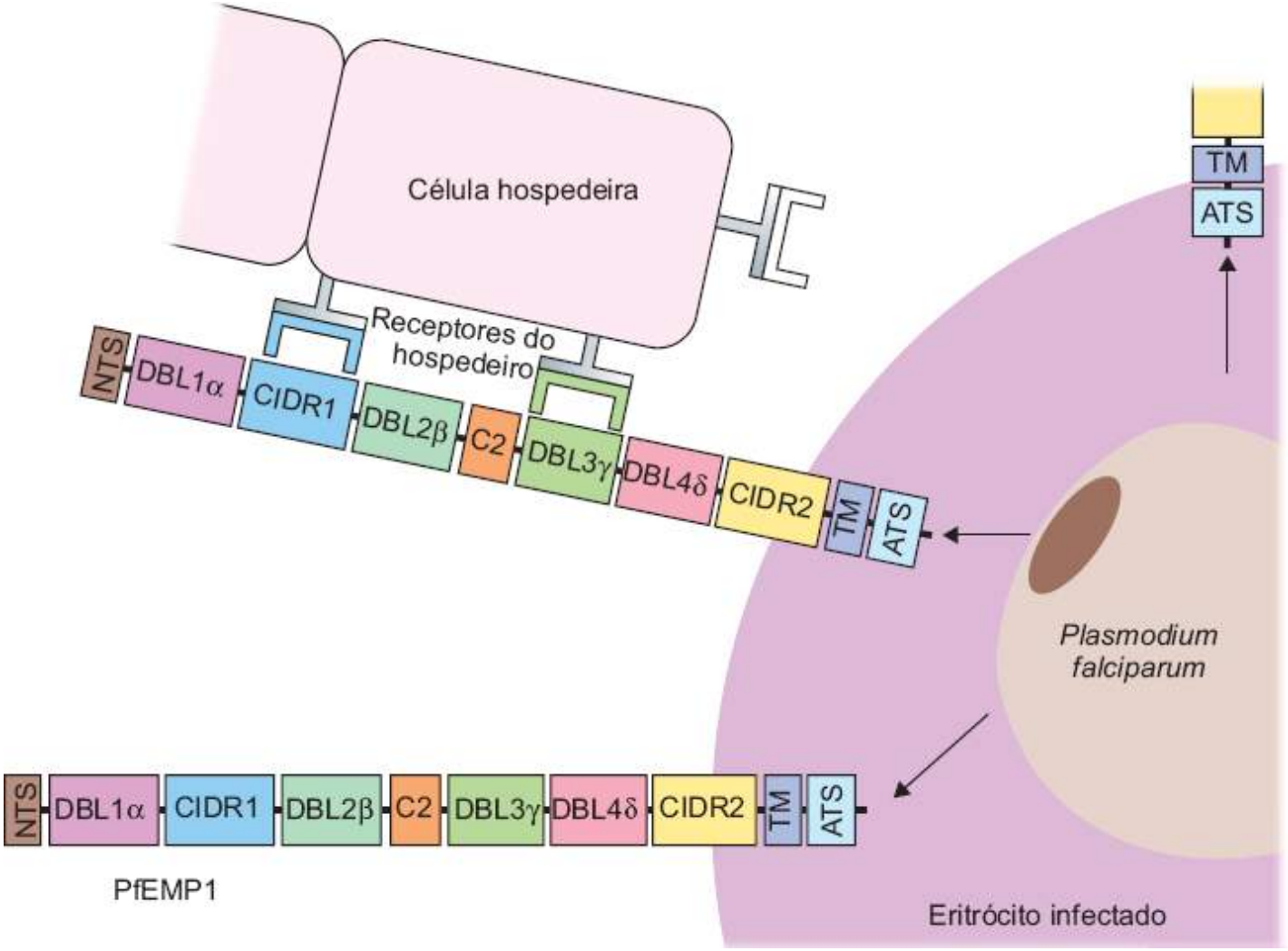

Figura 371.2 Estrutura da PfEMP-1, a principal molécula envolvida na adesão de hemácias infectadas por *P. falciparum* ao endotélio vascular. São representados os diferentes domínios que compõem uma molécula de PfEMP-1. O domínio intracelular (*acidic terminal segment,* ATS) ancora PfEMP-1 à superfície da hemácia. A região extracelular da molécula compreende quatro tipos de domínios: NTS (*N-terminal segment*), DBLs (*Duffy binding-like domains*), CIDRs (*cystein-rich interdomain regions*) e C2 (um domínio constante). TM corresponde ao domínio transmembrana. Os domínios DBL são descritos segundo a posição que ocupam em um determinado gene *var* (1 a 7); as letras gregas que se seguem (a, b, g) referem-se a grupos de domínios estruturalmente semelhantes.

As hemácias parasitadas aderidas ao endotélio vascular de diferentes tecidos, bem como a outras hemácias, podem obstruir pequenos vasos, com consequente hipoxia tecidual. Simultaneamente, moléculas do parasito liberadas localmente ao final da esquizogonia eritrocitária (como glicosilfosfatidilinositol e hemozoína ou pigmento malárico) podem estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e monócitos. A expressão, pelo endotélio vascular, de algumas moléculas de adesão, como ICAM-1, VCAM-1 e selectina E, é estimulada por citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) a.

Na placenta, os eritrócitos parasitados aderidos à CSA são sequestrados e multiplicam-se na placenta, evitando, assim, a sua destruição pelo baço. Um infiltrado inflamatório constituído predominantemente por macrófagos e monócitos desenvolve-se no espaço intervilar da placenta. A inflamação da placenta está associada a abortos, retardo de crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer. Adquire-se imunidade específica contra as formas placentárias do parasito após sucessivas gestações. A imunidade pode prevenir o sequestro de hemácias parasitadas e, deste modo, evitar a cascata de eventos inflamatórios que levam ao agravamento da doença.

Os receptores para padrões moleculares (PRR, do inglês *Pattern Recognition Receptors*) desempenham um

papel crítico na detecção de patógenos e ativação da resposta imune inata. Receptores associados a membranas do tipo Toll (TLRs, do inglês *Toll-like receptors*) e receptores citossólicos do tipo Nod (NLRs, do inglês *Nod-like receptors*) representam duas importantes famílias envolvidas no reconhecimento e na ativação de respostas inflamatórias frente a diferentes produtos microbianos. Desta forma, a estimulação destes receptores nas células do hospedeiro leva à ativação de uma cascata de sinalização, que culmina com a ativação de NF-kB e a consequente produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas. Diferentes ligantes presentes no plasmódio estão relacionados com a ativação dos TLRs e NLRs. Glicolipídios que ancoram proteínas de membrana do parasito, como glicosilfosfatidilinisitol (GPI), induzem a secreção pelos macrófagos de TNF-α, IL-1 e óxido nítrico, que desempenham um papel central na patogênese da malária grave. GPIs de *P. falciparum* são reconhecidas por TLR2 e, em menor escala, por TLR4. Além disso, a hemozoína contaminada com DNA do plasmódio é um importante agonista de TLR9. Este receptor, em associação com a proteína adaptadora MyD88, é essencial para iniciar uma resposta mediada por IL-12 e IFN-γ, que resulta no rápido aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias na malária aguda.

O sequestro de hemácias parasitadas em certos territórios vasculares estimula as células mononucleares a secretarem localmente quimiocinas que atraem monócitos e macrófagos. Células NK e linfócitos T também podem agravar a inflamação, sendo importantes fontes de IFN-γ. As células dendríticas e macrófagos são fundamentais para modulação da resposta imune adaptativa na malária. A produção precoce de citocinas imunorreguladoras por estas células, bem como o processamento e a apresentação de antígenos de modo eficiente pelas células dendríticas, serão cruciais para o desfecho da infecção. Os monócitos e macrófagos auxiliam na eliminação dos eritrócitos parasitados mediante fagocitose e liberação de intermediários de reativos de oxigênio, bem como mediante a produção de citocinas através de receptores da imunidade inata. As hemácias parasitadas interagem com CD36 presente nas células dendríticas e macrófagos, modulando, por sua vez, a interação dessas células com receptores do tipo Toll.

Aspectos clínicos

O período de incubação da malária varia segundo a espécie de plasmódio (ver Tabela 371.1) e o estado imunitário do hospedeiro. Os pródromos consistem em mal-estar, anorexia, astenia, mialgia e cefaleia. Os paroxismos febris caracterizam-se por febre (geralmente alta), calafrios, sudorese e cefaleia (tipicamente holocraniana), que podem ser acompanhados de mal-estar, dores musculares e articulares generalizadas, anorexia e dor em hipocôndrios. Náuseas e vômitos são sintomas comuns, podendo também ocorrer dor abdominal intensa. A esta fase se segue um período de sudorese profusa, com melhora progressiva do estado geral. Em geral, pacientes com infecção por *P. falciparum, P. vivax* e *P. ovale* têm paroxismos febris a cada 48 h (febre terçã), enquanto aqueles infectados por *P. malariae* têm paroxismos a cada 72 h (febre quartã). Nos intervalos entre os paroxismos, a maioria dos pacientes permanece livre de sintomas.

Na prática, entretanto, o quadro clássico de febre intermitente é relativamente raro em indivíduos expostos à malária por vários anos; muitas vezes a febre é irregular, cotidiana ou mesmo contínua. Além disso, a infecção pode ser completamente assintomática em indivíduos semi-imunes com baixas parasistemias, impondo um desafio para o diagnóstico e o controle da malária. Anemia, esplenomegalia e hepatomegalia estão frequentemente presentes, mas são sinais inespecíficos.

Malária grave ou complicada é um conceito operacional que permite identificar pacientes infectados por *P. falciparum* que requerem cuidados médicos de maior complexidade. Todos os pacientes incapazes de ingerir antimaláricos, que apresentam disfunção de órgãos vitais ou altas parasitemias requerem hospitalização. As manifestações e complicações da malária grave por *Plasmodium falciparum* estão detalhadas a seguir:

- Malária cerebral: coma profundo na ausência de outra encefalopatia infecciosa ou metabólica
- Convulsões generalizadas: mais de duas crises convulsivas em 24 h
- Anemia grave: concentração de hemoglobina sanguínea abaixo de 5 g/100 mℓ ou hematócrito inferior a 15% geralmente requerem hemotransfusão
- Hipoglicemia: concentração de glicose sanguínea inferior a 40 mg/100 mℓ
- Insuficiência renal aguda: concentração de creatinina plasmática superior a 3 mg/100 mℓ com débito urinário inferior a 400 mℓ em 24 h (12 mℓ/kg/dia em crianças)

- Edema pulmonar e síndrome da angustia respiratória do adulto: se possível, com comprovação radiológica do edema pulmonar e monitoramento de pressão capilar pulmonar ou venosa central
- Choque circulatório ("malária álgida")
- Acidose metabólica: níveis sanguíneos de bicarbonato abaixo de 15 mmol/Le ph sanguíneo abaixo de 7,35
- Alterações de hemostasia: hemorragias retinianas e gengivais, trombocitopenia
- Hemólise intravascular maciça ou febre hemoglobinúrica (*blacwater fever*)
- Hipertermia
- Hiperparisitemia: parasitemia acima de 100.000 parasitas por microlitro de sangue
- Disfunção hepática e icterícia
- Ruptura esplênica.

Outro indicador de potencial gravidade é o encontro de estágios maduros (trofozoítos tardios e esquizontes) de *P. falciparum* no sangue periférico, especialmente em indivíduos com altas parasitemias. Como regra geral, as demais espécies de plasmódios que afetam o homem não levam a complicações graves em indivíduos previamente sadios. Existem, entretanto, exceções importantes. A infecção crônica por *P. malariae* é causa importante de lesão glomerular por deposição de imunocomplexos em crianças africanas, produzindo uma síndrome nefrótica. Além disso, numerosas complicações associadas à malária *vivax* são descritas atualmente na literatura, inclusive no Brasil.[19]

A definição de *malária cerebral* restringe-se aos pacientes com malária *falciparum* em coma profundo, incapazes de localizar estímulos dolorosos, nos quais outras encefalopatias (infecciosas e metabólicas) tenham sido excluídas. Coma profundo corresponde a um escore igual ou inferior a 10 na escala de coma de Glasgow modificada. Os adultos que se recuperam de malária cerebral raramente apresentam sequelas neurológicas, mas até 10% das crianças podem apresentar alguma sequela. Graus intermediários de comprometimento neurológico, como sonolência e prostração intensa, que não definem malária cerebral. O estado pós-ictal, em pacientes com convulsões, pode simular coma profundo; por isso, sugere-se reexaminar o paciente pelo menos 1 h após a última crise convulsiva antes de diagnosticar-se malária cerebral. No Brasil, são atualmente raros os casos de malária grave por *P. falciparum*; a maior parte dos pacientes acometidos apresenta, à admissão ou durante a evolução, um quadro complexo de comprometimento de múltiplos órgãos em que as alterações de nível de consciência, se presentes, decorrem de distúrbios metabólicos identificáveis. Embora a malária cerebral seja geralmente considerada uma complicação exclusiva da malária *falciparum,* em função de sua clara associação com o fenômeno de citoaderência descrito anteriormente, há diversos relatos recentes de complicações neurológicas, incluindo coma, em infecções por *P. vivax.*[19] A confirmação desses achados e a elucidação de sua fisiopatogenia estão entre as áreas prioritárias para pesquisa clínica sobre a malária.

A *anemia* produzida pela hemólise intravascular, que ocorre em diferentes graus em todos os pacientes com malária, geralmente só é grave nas infecções por *P. falciparum.* Resulta tanto da ruptura mecânica de hemácias parasitadas como da destruição de hemácias não parasitadas pelo sistema imune do hospedeiro, sendo agravada pela inibição da eritropoese medular induzida por TNF-α e outras citocinas pró-inflamatórias.[20] Uma situação extrema de hemólise intravascular, com intensa hemoglobinúria, recebe o nome de febre hemoglobinúrica, quadro associado ao uso irregular de quinino (e, mais recentemente, de derivados da artemisinina ou de mefloquina), embora não se conheça o papel exato desses medicamentos na fisiopatologia dessa complicação. O exame de amostras de urina indica a presença de hemoglobina ou mioglobina. A maior parte dos pacientes apresenta função renal normal, desde que a reposição de sangue seja feita adequadamente. Frequentemente, observam-se também, tanto na malária *falciparum* como na malária *vivax*, *plaquetopenia* (ainda que raramente em níveis que possam levar a sangramento espontâneo) e *leucopenia*, revertidas com o tratamento da infecção. Os *distúrbios da hemostasia* decorrem da plaquetopenia e, em alguns casos, de *coagulação intravascular disseminada*. As hemorragias retinianas são relativamente comuns e têm valor como indicador de prognóstico. A *ruptura esplênica,* espontânea ou após trauma abdominal, é uma complicação rara da malária por *P. falciparum* e também aquela causada por outras espécies. O quadro requer diagnóstico rápido e tratamento (habitualmente cirúrgico) imediato.

A *hipoglicemia* na malária grave decorre da redução da ingestão de alimentos (especialmente por pacientes nauseados ou com alteração do nível de consciência), do aumento do consumo de glicose (decorrente do estado hipermetabólico do paciente e do consumo de glicose pelo parasito) e da inibição da neoglicogênese hepática. O uso de quinina, que estimula a liberação de insulina, pode agravar o quadro. A *insuficiência renal* resulta de alterações

da perfusão renal, decorrentes da desidratação (particularmente em pacientes com febre alta, vômitos e alterações do nível de consciência) e de eventual hipotensão. Pode ser agravada pela hemólise intravascular e consequente lesão tubular causada pela hemoglobina livre. A diálise precoce é essencial para reduzir a letalidade do quadro. A *insuficiência respiratória* decorre de edema pulmonar, com apresentação clínica frequentemente idêntica à da síndrome da angústia respiratória do adulto, observada nas septicemias. Alguns pacientes, entretanto, apresentam pressão capilar pulmonar elevada, em função de excesso de hidratação parenteral na vigência de débito urinário reduzido. É um quadro comum entre pacientes adultos, com elevada letalidade, sem ser exclusivo de malária *falciparum.*[19,21] A *icterícia* na malária decorre tanto de hemólise intravascular como de alterações funcionais dos hepatócitos, havendo aumento dos níveis de bilirrubina indireta (predominantemente) e direta. As concentrações séricas de enzimas hepáticas elevam-se, em geral, até 2 a 10 vezes acima dos valores normais, sem atingir os níveis encontrados nas hepatites virais; as lesões hepáticas são discretas e reversíveis, sem expressão anatomopatológica significativa.

O impacto clínico da *malária gestacional* é frequentemente subestimado. Cerca de 50 milhões de mulheres que vivem em áreas endêmicas engravidam a cada ano, resultando em cerca de 10.000 mortes maternas e entre 75.000 e 200.000 óbitos neonatais a cada ano. A malária gestacional caracteriza-se pela presença de plasmódios no sangue periférico e/ou sequestrados na placenta, com consequente anemia materna, retardo do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e redução da viabilidade fetal.[22] As lesões induzidas pelo parasito sequestrado na placenta podem comprometer a circulação placentária, ao prejudicar a invasão do trofoblasto e, consequentemente, a remodelação das artérias espirais uterinas, como ocorre na pré-eclâmpsia. Este processo de remodelação, que continua até a 20ª semana de gestação, corresponde a um período de elevada suscetibilidade à malária e, ao mesmo tempo, crítico para o desenvolvimento de circulação placentária adequada. Embora alguns estudos sugiram que a imunidade contra *P. falciparum* possa estabelecer-se na vida intrauterina, outros indicam que as crianças nascidas de mães que desenvolveram malária gestacional têm maior risco de infecção nos dois primeiros anos de vida, quando comparadas com crianças nascidas de mães não infectadas. Existem evidências de impacto da infecção materna na resposta imunológica do recém-nascido, podendo gerar tolerância ou ativação. Por outro lado, a infecção também pode reduzir a transferência placentária de anticorpos específicos, afetando a imunidade passiva a diferentes patógenos e, assim, a proteção do feto ou do recém-nascido nos primeiros 6 meses de vida.

Finalmente, há evidências ligando a malária gestacional ao risco de pré-eclâmpsia e hipertensão na gravidez.[23] Em estudo recente, observou-se aumento do risco de hipertensão em primigestas com malária placentária, uma possível consequência da resposta do compartimento fetal frente ao processo inflamatório. Os eritrócitos parasitados sequestrados, juntamente com os monócitos e deposição de fibrina no espaço interviloso, podem obstruir parcialmente o fluxo sanguíneo na placenta, prejudicando o transporte de nutrientes (principalmente de aminoácidos). Além disso, o acúmulo de hemácias parasitadas entre a circulação fetal e materna pode resultar na *malária congênita*, com a exposição do feto ao parasito e a seus antígenos e consequências potencialmente graves para o seu desenvolvimento.[24] Embora a maioria dos estudos sobre a malária gestacional descreva os efeitos da infecção por *P. falciparum,* existem evidências de que *P. vivax*, a espécie de plasmódio predominante no Brasil, produza lesão placentária,[25] com potenciais consequências para o desenvolvimento do feto.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da malária depende do encontro de estágios intraeritrocitários do parasito em amostras de sangue periférico examinadas ao microscópio óptico com objetiva de imersão. Os corantes mais usados são os de Giemsa e Leishman. A gota espessa representa a melhor alternativa para obter-se alta sensibilidade, pois um volume relativamente grande de sangue é examinado em cada campo microscópico. No entanto, seu preparo envolve uma etapa de lise das hemácias para a remoção de hemoglobina, o que resulta em grande distorção da forma dos parasitos. Os esfregaços sanguíneos são a melhor alternativa para a distinção entre as espécies de plasmódios, permitindo a avaliação da forma e do diâmetro relativo das hemácias, um parâmetro essencial para a definição da espécie infectante. Na malária gestacional, muitas vezes encontra-se o parasito sequestrado na placenta sem ser possível observá-lo no sangue periférico. Portanto, a análise histopatológica da placenta pode ser fundamental no diagnóstico da malária neonatal.[26]

No sangue periférico de pacientes com malária *falciparum,* geralmente encontram-se somente trofozoítos jovens, que apresentam o formato típico de *anel de sinete,* e gametócitos. Os gametócitos de *P. falciparum* são

típicos: são alongados e curvos, em forma de crescente ou de banana. Apresentam frequentemente pigmento malárico em seu interior, ocasionalmente visto também em hemácias parasitadas por trofozoítos. O pigmento corresponde a grânulos de hemozoína, um produto da degradação parcial da hemoglobina pelos plasmódios. As hemácias parasitadas por *P. vivax* têm geralmente diâmetro maior que as hemácias não parasitadas. Todos os estágios sanguíneos do parasito são encontrados no sangue periférico. Os trofozoítos jovens, com forma de anel de sinete, são difíceis de distinguir daqueles de *P. falciparum,* mas os trofozoítos maduros têm geralmente um aspecto irregular, com extensões ameboides em seu citoplasma. As hemácias parasitadas por trofozoítos maduros, esquizontes e gametócitos apresentam manchas delicadas rosadas ou avermelhadas, facilmente identificadas em esfregaços sanguíneos corados de modo apropriado, conhecidas como *granulações de Schüffner.* Os gametócitos são ovais e ocupam quase toda a hemácia. Os trofozoítos jovens de *P. malariae* são semelhantes aos de *P. falciparum* e *P. vivax,* mas tendem a ser mais compactos e a ter seu citoplasma corado mais intensamente em azul. Os trofozoítos mais maduros podem assumir formas mais características, em faixa ou em cesto. Os grânulos de hemozoína são pouco abundantes, mas tendem a ser mais grosseiros do que nas demais espécies. Não se observa granulação de Schüffner, e as hemácias parasitadas têm o mesmo diâmetro das hemácias não parasitadas. Os gametócitos assemelham-se aos de *P. vivax,* mas têm diâmetro menor. Os aspectos mais característicos da infecção por *P. ovale,* uma espécie não encontrada no Brasil, são as deformidades que ocorrem nas hemácias parasitadas, que se tornam alongadas e apresentam a margem denteada, bem como a presença de granulação de Schüffner. Os gametócitos são semelhantes aos de *P. vivax* e *P. malariae.*

Existem várias alternativas à microscopia tradicional, mas nenhuma apresenta vantagens suficientes para justificar seu emprego em larga escala. As técnicas sorológicas de detecção de anticorpos podem ser úteis em estudos epidemiológicos e em triagem de doadores de sangue, mas não se aplicam ao diagnóstico individual por não distinguirem infecções atuais de pregressas. O uso da reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction)* permite a detecção de parasitos com elevada sensibilidade, bem como sua especiação precisa, mas seu alto custo e relativa complexidade limitam seu emprego a contextos de pesquisa.[27] Em anos mais recentes, tem-se tornado comum o uso de fitas impregnadas com anticorpos para a detecção de antígenos de plasmódios. A grande vantagem desses métodos reside em sua simplicidade: com pouco treinamento e sem necessidade de equipamento especial ou fonte de energia elétrica, agentes de saúde podem fazer o diagnóstico de malária em áreas remotas. No entanto, os diversos produtos disponíveis no comércio apresentam sérias limitações: alto custo, baixa sensibilidade e dificuldades na diferenciação entre espécies.[28]

Tratamento

O tratamento tem como objetivo a erradicação dos estágios assexuados sanguíneos do parasito, cuja multiplicação produz o conjunto de sinais e sintomas que caracterizam a malária, bem como a eliminação dos estágios hepáticos latentes (hipnozoítos), presentes nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale,* e a interrupção da transmissão vetorial, mediante a erradicação dos gametócitos circulantes. Os medicamentos são classificados como esquizonticidas, hipnozoiticidas, gametocitocidas ou esporonticidas, com base em seu efeito em diferentes estágios do parasito. Os esquizonticidas podem ter ação tecidual (esquizonticidas teciduais) ou sanguínea (esquizonticidas sanguíneos).

O Ministério da Saúde fornece, para uso rotineiro, os seguintes medicamentos: cloroquina, primaquina, mefloquina, quinina, doxiciclina e artesunato, bem como as combinações artemeter-lumefantrina e artesunato-mefloquina. A *cloroquina* possui ação esquizonticida, gametocitocida (contra *P. vivax),* antipirética e anti-inflamatória. Pode ocasionar prurido, cefaleia, náuseas e vômitos; não deve ser usada em pacientes com psoríase e porfiria. A *primaquina* atua principalmente como gametocitocida (em todas as espécies de plasmódios) e hipnozoitocida (na infecção por *P. vivax* e *P. ovale*). É formalmente contraindicada em gestantes, frente ao risco de hemólise grave no feto por deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6 PD). Pelo mesmo motivo, é também contraindicada em menores de 6 meses de idade. Pode ser utilizada, com cuidadoso ajuste da posologia, em adultos com deficiência de G6 PD. Como a primaquina pode causar supressão de medula óssea, não deve ser usada em pacientes com predisposição à granulocitopenia, como aqueles com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

A *mefloquina* tem ação esquizonticida contra *P. falciparum, P. vivax* e *P. malariae,* e ação gametocitocida contra *P. vivax.* Entretanto, não deve ser usada em monoterapia, mesmo na malária *falciparum* não complicada,

pelo risco de desenvolvimento de resistência. Os efeitos colaterais mais comuns (geralmente leves) incluem náuseas, vômitos, tontura, insônia, diarreia e dor abdominal. Manifestações neuropsiquiátricas e arritmias cardíacas podem ocorrer mais raramente. A mefloquina é contraindicada em pessoas com antecedente de doença neurológica ou psiquiátrica, pacientes com arritmias cardíacas e profissionais que necessitem de boa coordenação espacial, tais como tripulantes de aeronaves, motoristas e operadores de máquinas. Por causa do risco de toxicidade cumulativa, a mefloquina não deve ser administrada a pacientes que tenham sido tratados recentemente com quinina, lumefantrina ou halofantrina, ou que tenham recebido mefloquina nas 3 semanas anteriores. Pode ser usada com segurança no segundo e terceiro trimestres da gestação, mas não é recomendada durante o primeiro trimestre pela escassez de estudos sobre o assunto.

A *quinina* é reservada ao tratamento da malária *falciparum* sensível a esse fármaco, devendo ser usada em conjunto com doxiciclina ou tetraciclina. O principal efeito colateral é o *cinchonismo,* caracterizado por zumbido e tonturas, que pode ser intenso o suficiente para diminuir a adesão ao tratamento. Outros efeitos colaterais são a hipoglicemia (por estímulo à liberação de insulina pelo pâncreas) e a hipotensão arterial. A quinina não deve ser usada em pacientes com cardiopatias graves e usuários de betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e digitálicos, nem em pacientes que receberam mefloquina nas 3 semanas anteriores. Embora a quinina possa induzir contrações uterinas, seu uso na gestação não é contraindicado. Geralmente, associam-se *antibióticos* à quinina. A doxiciclina é usada em esquema de 5 dias, com duas ingestões diárias, sendo contraindicada em gestantes e menores de 8 anos. Nesses casos, recomenda-se o uso de clindamicina. A doxiciclina produz frequentemente irritação gástrica, que pode ser evitada ao tomar-se o medicamento junto com uma refeição.

A artemisinina é o princípio antimalárico isolado da planta *Artemísia annua* por cientistas chineses. Sua ação antimalárica parece depender da inibição da enzima adenosina-trifosfatase de cálcio, que é essencial para o metabolismo do parasito. A artemisinina e os seus derivados, artemeter e artesunato, são esquizonticidas sanguíneos potentes e de ação rápida, eliminando o parasito (com consequente melhora dos sintomas) em 24 a 48 h, na maioria dos pacientes. Não têm ação hipnozoitocida, mas parecem ter efeito contra os gametócitos de *P. falciparum.* A artemisinina é pouco hidrossolúvel ou lipossolúvel. Seus principais derivados são solúveis em óleo (artemeter) e água (artesunato de sódio e ácido artelínico). Esses derivados têm ação esquizonticida sanguínea mais potente que o composto precursor, sendo eficazes contra *P. falciparum,* resistente a todos os demais medicamentos antimaláricos. O *artemeter* é formulado como comprimido ou solução oleosa em ampola e, atualmente, em combinação de dose fixa com lumefantrina contendo 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina. É metabolizado para di-hidroartemisinina, seu principal metabólito, responsável pela atividade antimalárica. Quase a totalidade da droga circula ligada a proteínas plasmáticas e tem meia-vida média de eliminação de 1 h, após a administração por via oral (VO). A combinação artemeter-lumefantrina é indicada para o tratamento VO de malária *falciparum* não complicada ou infecções mistas que incluam *P. falciparum,* bem como em áreas onde *P. falciparum* é resistente a outros medicamentos.

O *artesunato* é o sal sódico do hemissuccinato de artemisinina. É apresentado em comprimidos de 50 mg ou 100 mg, cápsulas retais de 100 mg ou 400 mg e ampolas com 60 mg de ácido artesúnico anidro, acompanhado do diluente alcalino. É solúvel em água, mas tem baixa estabilidade em soluções aquosas e de pH neutro ou ácido. Por isso, sua apresentação em pó para injeção é acompanhada de diluente de bicarbonato de sódio. É rapidamente absorvido tanto pela via oral, quanto pela retal ou parenteral. Atinge pico plasmático em 30 min a 2 h, sendo inteiramente transformado em di-hidroartemisinina, seu metabólito ativo. Tem eliminação rápida, com meia-vida plasmática de 45 min. Pouco se conhece sobre a sua capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas. Não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiência renal ou hepática. No Brasil, encontra-se disponível uma coformulação de artesunato-mefloquina, que contém ambos os fármacos em um único comprimido, facilitando a adesão ao tratamento.

A escolha do tratamento deve levar em conta a espécie de parasito a ser tratado, a possibilidade de resistência ao medicamento, a gravidade do quadro clínico (que determinará a classe de medicamento a ser usada e sua forma de administração, se por via intravenosa [IV] ou VO), a idade do paciente (por causa dos efeitos tóxicos das drogas em crianças e idosos), a presença de gestação ou lactação (com especial atenção para o potencial teratogênico de algumas drogas) e a ocorrência de tratamento prévio recente. Os antimaláricos podem ter uso terapêutico ou profilático.

No Brasil, a única situação em que se indica a quimioprofilaxia antimalárica (neste caso, com cloroquina) são os casos de contraindicação de primaquina para eliminar as recaídas por *P. vivax,* notadamente em gestantes e

crianças. Neste caso, a cloroquina é usada em doses semanais para eliminar os estágios sanguíneos do parasito provenientes de hipnozoítos. Quanto ao uso terapêutico, deve-se objetivar a cura clínica e parasitológica e a interrupção da transmissão. Para atingir esses objetivos, as drogas escolhidas devem combinar a ação esquizonticida (tanto tecidual como sanguínea) com a ação gametocitocida, além da ação hipnozoiticida nas malárias com possibilidade de recaídas.

Principais esquemas terapêuticos em uso no Brasil

Os esquemas descritos aqui são atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde com base no perfil de resistência dos plasmódios aos antimaláricos descrito nos últimos anos. Como esses esquemas estão sujeitos a revisões frequentes, recomenda-se a consulta às atualizações divulgadas periodicamente pelo Ministério da Saúde.[29]

Infecções por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale

O tratamento é feito com uma dose total de 25 mg de cloroquina (base) por kg de peso, administrada ao longo de 3 dias, associada a 0,5 mg de primaquina (base) por kg, diariamente, por 7 dias.

Os comprimidos de cloroquina têm 150 mg de base. O regime mais empregado consiste em 10 mg/kg no primeiro dia de tratamento e 7,5 mg/kg no segundo e terceiro dias. Portanto, um adulto de 60 kg receberá quatro comprimidos no primeiro dia e três comprimidos no segundo e terceiro dias. Essas doses de cloroquina costumam ser muito bem toleradas, especialmente se a droga for administrada após uma refeição; um efeito colateral relativamente comum é o prurido, que é tratado sintomaticamente.

Os comprimidos de primaquina têm 5 mg (infantil) ou 15 mg (adulto) de base. A dose total de primaquina para a eliminação de hipnozoítos hepáticos é de 3 a 3,5 mg/kg. O regime mais empregado em adultos consiste em dois comprimidos de 15 mg administrados diariamente por 7 dias (regime curto); de modo alternativo, pode-se usar um comprimido por dia por 14 dias (regime longo). No entanto, indivíduos com mais de 70 kg de peso corporal devem ter o tratamento prolongado até ser atingida a dose total de 3,2 mg/kg de peso; para isso, no regime curto acrescenta-se 1 dia de tratamento (dois comprimidos de 15 mg/dia) a cada 10 kg de peso acima de 70 kg. Os pacientes com deficiência de G6 PD devem receber um esquema alternativo de 0,75 mg de primaquina base/kg por semana, durante 8 semanas, para reduzir o risco de hemólise induzida pelo medicamento.

A primeira recaída que ocorrer a despeito do uso de primaquina deve ser tratada como uma nova infecção, com o esquema delineado acima. Entretanto, uma segunda recaída no mesmo paciente é tratada com cloroquina na dose habitual, seguida de esquema profilático de doses semanais de 5 mg/kg de cloroquina, durante 12 semanas, para suprimir eventuais recaídas subsequentes.

Gestantes, lactentes e crianças com idade inferior a 1 ano não devem receber primaquina; nesses casos, recomendam-se doses semanais de 5 mg/kg de cloroquina, durante 3 meses ou até o final da gestação, para suprimir as recaídas.

Infecções por Plasmodium malariae

O tratamento é feito com 25 mg de cloroquina (base) por kg de peso, administrados ao longo de 3 dias, como descrito para as infecções por *P. vivax* e *P. ovale.* Não é necessário o uso de primaquina como esquizonticida tecidual, pois essa espécie não produz hipnozoítos.

Infecções não complicadas por Plasmodium falciparum

A partir de dezembro de 2006, o Ministério da Saúde introduziu importantes modificações no tratamento da malária *falciparum* não complicada, passando a indicar a combinação artemeter-lumefantrina e a combinação artesunato-mefloquina (atualmente produzida pela Farmanguinhos) como esquemas de primeira linha.

O regime baseado em artemeter-lumefantrina consiste em quatro tabletes pela manhã e à noite, por 3 dias consecutivos, para adultos e crianças acima de 35 kg. Crianças abaixo de 6 meses não devem receber artemeter-lumefantrina. Para crianças entre 5 kg e 15 kg, 15 kg e 25 kg e 25 kg e 35 kg, são usados, respectivamente, 1, 2 e 3 tabletes, 2 vezes/dia, junto com alimentos gordurosos ou leite para aumento da absorção. Essa posologia corresponde a 2 mg/kg/dose (2 a 4 mg/kg/dia) de artemeter e 6 a 12 mg/kg/dose (12 a 24 mg/kg/dia) de lumefantrina, sendo que cada tablete contém 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina. A combinação

artemeter-lumefantrina não deve ser usada no primeiro trimestre da gestação e em nutrizes; seu emprego nos demais trimestres da gestação só deve ocorrer se o benefício esperado para a gestante for maior do que os riscos para o feto. Também é contraindicada no tratamento de malária grave e em casos de arritmia cardíaca, doença cardíaca grave, história familiar de morte súbita, desequilíbrios hidreletrolíticos, prolongamento do intervalo QTc e uso concomitante de fármacos metabolizados pela enzima citocromo CYP2D6 ou outros fármacos que prolonguem o intervalo QTc (antiarrítimicos: amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida e quinidina; antimicrobianos: macrolídeos e quinolonas; antifúngicos: imidazólicos, triazólicos e terfenadina; betabloqueadores: metoprolol e sotalol; antidepressivos e antipsicóticos). Deve ser usada com cautela em portadores com insuficiência renal ou hepática, e em pacientes que fizeram uso prévio de halofantrina, mefloquina ou quinina. Mulheres em fase reprodutiva devem usar contracepção durante o uso dessa combinação.

Para a combinação artesunato (100 mg)-mefloquina (200 mg), a dosagem baseia-se em faixas etárias, sendo utilizado em (crianças entre 6 e 11 anos, 18 a 29 kg) ou dois (acima de 12 anos ou acima de 29 kg) comprimidos por dia, por 3 dias. Formulações especiais (50 mg de artesunato e 100 mg de mefloquina) para menores de 6 anos de idade são produzidas pela Farmanguinhos e distribuídas pelo Ministério da Saúde. Crianças entre 6 e 11 meses de idade (5 a 8 kg) recebem um comprimido por dia, enquanto aquelas entre um e 5 anos de idade (9 a 17 kg) recebem dois comprimidos diários; em ambos os casos, o tratamento dura 3 dias. Os efeitos colaterais da mefloquina são tonturas, náuseas e vômitos e, mais raramente, diarreia e dor abdominal. Pode produzir manifestações neuropsiquiátricas graves, especialmente em pacientes com antecedentes de doenças neurológicas ou psiquiátricas. É contraindicada em pacientes que receberam quinina nas últimas 24 h ou mefloquina nos últimos 21 dias, bem como em gestantes no primeiro trimestre e em menores de 6 meses de idade.

O Ministério da Saúde recomenda, em todos os esquemas terapêuticos descritos acima, o uso de uma dose única de 0,5 a 0,75 mg de base/kg de primaquina ao final do tratamento, para a eliminação de gametócitos. A primaquina não deve ser dada a gestantes ou crianças menores de 6 meses.

O tratamento de gestantes no primeiro trimestre de gravidez e crianças entre 1 e 6 meses de idade com malária *falciparum* não complicada deve ser feito com quinina (30 mg do sal/kg/dia durante 3 dias; comprimidos com 500 do sal) associada à clindamicina (20 mg de base/kg/dia, divididos em quatro doses diárias, por 5 dias; comprimidos de 300 mg). As crianças desta faixa etária, com 1 e 4 kg de peso, devem receber 125 mg de quinina (1/4 do comprimido) 2 vezes/dia durante 3 dias e 75 mg de clindamicina (1/4 do comprimido) 2 vezes/dia durante 5 dias. Gestantes com 30 a 49 kg de peso deverão ser tratadas com 750 mg (1 comprimido e meio) de manhã e 500 mg à noite por 3 dias e 150 mg (meio comprimido) de clindamicina de 6 em 6 h por 5 dias. Gestantes com 50 kg ou mais deverão receber a quinina na dose de 1 grama (2 comprimidos) de manhã e à noite por 3 dias e a clindamicina na dose de 300 mg (um comprimido) de clindamicina de 6 em 6 h, por 5 dias.

A associação quinina-clindamicina pode, ainda, ser usada como esquema de segunda linha para os demais pacientes com malária *falciparum* não complicada. Alternativamente, a combinação quinina (mesma posologia) com doxiciclina (3,3 mg de sal/kg/dia, divididos em duas doses diárias, por 5 dias) e primaquina (dose única de 0,75 mg de base/kg no 6º dia) também pode ser prescrita, exceto para gestantes e menores de 8 anos de idade.

Coinfecções não complicadas por Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale

Embora artemeter e lumefantrina sejam ativos contra os estágios sanguíneos de *P. vivax* e *P. ovale,* esses medicamentos não têm efeito contra os hipnozoítos. Portanto, um derivado da 8-amino-quinolona (como a primaquina) deve ser usado sequencialmente ao artemeter-lumefantrina em infecções mistas com *P. falciparum* e *P. vivax* ou *P. ovale* para erradicar os hipnozoítos. Nas infecções apenas por *P. falciparum,* não se indica associar a primaquina em dose gametocitocida ao tratamento com artesunato-lumefantrina, uma vez que essa medicação possui ação gametocitocida eficiente.

Malária grave e complicada por P. falciparum

As drogas de primeira escolha são os derivados da artemisinina para uso parenteral. O artesunato é usado por via IV, com uma dose de ataque de 2,4 mg/kg, seguida de duas doses de 1,2 mg/kg, 12 h e 24 h após a dose inicial. Posteriormente, mantém-se uma dose diária de 1,2 mg/kg de artesunato IV por 6 dias; quando o paciente puder deglutir, o tratamento pode ser completado com artesunato VO. O artesunato é encontrado em frascos com 60 mg de pó para injeção; sugere-se diluir cada dose em 50 mℓ de solução de glicose a 5% para administração ao longo de

60 min. O artemeter é usado IM na dose de 3,2 mg/kg de peso no primeiro dia e, a partir do segundo dia, de 1,6 mg/kg de peso por 4 dias, totalizando 5 dias. Quando o paciente puder deglutir, o tratamento pode ser completado com artesunato VO. O artemeter é encontrado em ampolas com 80 mg do medicamento diluídos em 1 mℓ.

Em associação ao artesunato ou ao artemeter utiliza-se clindamicina IV, 20 mg/kg/dia, divididos em três doses diárias (diluir a dose em 1,5 mℓ/kg de solução glicosada a 5% e infundir gota a gota em 1 h), por 7 dias. Esse associação de derivados de artemisinina com clindamicina não é indicada para gestantes no primeiro trimestre e menores de 6 meses de idade.

O tratamento de segunda escolha na malária grave e complicada, especialmente em gestantes durante o primeiro trimestre e em crianças com idade entre 1 e 6 meses, é a quinina associada à clindamicina, ambas para uso IV. A quinina é administrada com uma dose de ataque de 20 mg de sal/kg sequida, depois de 8 h, por uma dose de manutenção de 10 mg de sal/kg, a ser repetida a cada 8 h. Cada ampola contém 500 mg de sal de quinina e deverá ser diluída em 10 mg/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 mℓ) e infundida ao longo de 4 h. Quando o paciente for capaz de deglutir, substituir o tratamento parenteral por quinina oral (mesma dosagem de manutenção), até completar 7 dias de tratamento ou até 48 h após a negativação da parasitemia. A clindamicina é utilizada na mesma posologia da sua associação com derivados de artemisinina. Como o uso da clindamicina é contraindicado para bebês com menos de 1 mês de idade, estes deverão receber apenas quinina. Empregam-se 20 a 30 mg de sal/kg/dia, divididos em três doses, administradas ao longo de 4 h em solução de glicose a 5%. Cada ampola contém 500 mg de sal de quinina diluídos em 5 mℓ de água destilada. Mantém-se este esquema até o paciente ser capaz de ingerir medicamentos, quando se passa a administrar a dose de 25 mg de sal de quinina por dia, divididos em três tomadas diárias. A quinina é mantida até 48 h após a negativação da parasitemia.

Alternativamente, associam-se quinina e clindamicina para uso IV. A quinina (20 a 30 mg de sal/kg/dia, divididos em três doses) é administrada por 3 dias, enquanto a clindamicina (20 mg/kg/dia, divididos em duas doses) é administrada por 7 dias. Cada ampola contém 300 mg de sal de clindamicina diluídos em 2 mℓ de água destilada. Este esquema é usado em gestantes, especialmente durante o primeiro trimestre de gestação.

Outros farmácos e esquemas terapêuticos

- **Atovaquona-Proguanil.** A atovaquona é uma naftoquinona que atua no citocromo C, enquanto o proguanil bloqueia a síntese do ácido fólico. Sua associação tem efeito sinérgico; o proguanil potencializa a ação da atovaquona. A dose para adultos é 1000 mg de atovaquona e 400 mg de proguanil por dia, durante 3 dias; não está definida a dose para uso pediátrico. Cada comprimido de atovaquona-proguanil contém 250 mg de atovaquona e 100 mg de proguanil. Em ensaio clínico no Brasil, esta combinação mostrou uma taxa de cura de 98,7% em infecções não complicadas por *P. falciparum.*[30] Uma séria restrição ao seu uso é seu alto custo.
- **Tafenoquinona.** Pertence ao grupo das 8-aminoquinolinas, sendo menos tóxica que a primaquina. Sua meia-vida é de 14 dias. Tem ação esquizonticida (tanto tecidual como sanguínea), além de ação hipnozoiticida. Um ensaio clínico randomizado mostrou a tolerabilidade e alta eficácia de uma dose única de tafenoquina (associada à cloroquina como esquizonticida sanguíneo) na cura radical da malária vivax.[31] Como a primaquina, a tafenoquina também desencadeia hemólise em pacientes com deficiência de G6 PD, sendo contraindicada em gestantes, menores de 6 meses de idade e indivíduos enzimopênicos.

Resistência aos antimaláricos

Mutações em diferentes genes são o principal mecanismo capaz de produzir resistência dos plasmódios aos antimaláricos. O tratamento inadequado das infecções seleciona eficazmente as mutações que conferem resistência. O maior exemplo é a resistência de *P. falciparum* à cloroquina, que ocorre em quase todos os países nos quais a malária é endêmica, com a possível exceção de América Central, República Dominicana e Haiti. Isolados de *P. vivax* resistentes à cloroquina já foram descritos, dentre outros, na Oceania, Ásia e Américas, inclusive no Brasil.[32] Na Indonésia, descreveram-se também isolados de *P. malariae* resistentes à cloroquina. Na Tailândia, a mefloquina já perdeu muito da sua eficácia, e a quinina tem tido sua eficácia reduzida. A resistência à sulfadoxina-pirimetamina ocorre na Ásia e na África, bem como nas Américas.

No Brasil, há relatos de resistência a quase todas as drogas adotadas como de primeira linha para o tratamento da malária não complicada. A combinação sulfadoxina-pirimetamina, por exemplo, deixou de ser usada no território

brasileiro no início da década de 1990, por causa do surgimento de resistência. Exemplos de resistência de *P. vivax* à cloroquina foram descritos na Amazônia.[33] Atualmente, todos os isolados de *P. falciparum* da Amazônia brasileira apresentam mutações que conferem resistência à cloroquina.[34]

Várias mutações têm sido descritas em isolados resistentes aos antimaláricos. Uma mutação no códon 76 do gene *pfcrt,* que codifica uma proteína de transporte da membrana do vacúolo digestivo do parasito, é fortemente associada à resistência à cloroquina.[35] Mutações no gene *pfmdr1* também podem determinar algum grau de resistência à cloroquina, enquanto a amplificação do número de cópias desse gene reduz a suscetibilidade à mefloquina.[36] Finalmente, diversas mutações no gene *kelch*, situado no cromossomo 13 de *P. falciparum*, parecem estar associadas à menor eficácia de derivados da artemisinina contra essa espécie.[37]

A terapia combinada, utilizando dois ou mais esquizonticidas sanguíneos de ação independente e alvos distintos, foi a principal estratégia utilizada pela Organização Mundial de Saúde na prevenção do desenvolvimento de resistência aos antimaláricos. Os derivados da artemisinina têm a vantagem de apresentar ação rápida, meia-vida curta e alta eficácia, reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência. Entretanto, há relatos recentes de redução da sensibilidade *in vitro* e *in vivo* aos derivados da artemisinina em todo o Sudeste Asiático.[38] A menor suscetibilidade ao artesunato, levando ao prolongamento do tempo de clareamento da parasitemia, é atribuída ao uso em larga-escala de derivados da artemisinina em monoterapia, frequentemente com doses subterapêuticas.

Capítulo 372

Doença de Chagas

Anis Rassi, Anis Rassi Jr., Sergio Gabriel Rassi, Joffre Marcondes de Rezende, Celmo Celeno Porto, Alexandre Gabriel Rassi e Gustavo Gabriel Rassi

Definição

A doença de Chagas, também denominada tripanossomíase ou tripanossomose americana, é uma infecção generalizada, de caráter essencialmente crônico, causada por protozoário flagelado digenético da família Trypanosomatidae, gênero e espécie Trypanosoma cruzi, respectivamente, transmitida ao ser humano e a outros vertebrados por hemípteros reduvídeos hematófagos do gênero Triatoma (triatomíneos).

Foi descoberta e descrita, a partir de 1909, pelo genial brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (Carlos Chagas, 1879-1934), médico com sólida formação em clínica, epidemiologia, parasitologia e medicina sanitária, constituindo fato único na história da Medicina, pois, em um raciocínio lógico e concatenado, descobriu o agente etiológico e descreveu seu vetor, seus reservatórios e as manifestações clínicas da infecção.[1–4]

Etiologia

Trypanosoma cruzi é o agente etiológico da doença de Chagas.[1] Taxonomicamente é classificado como protozoário da família Trypanosomatidae, classe Mastigophora e ordem Kinetoplastida, portanto, protozoário flagelado com núcleo único e membrana celular ondulante. Apresenta-se sob morfologias diversas de acordo com a localização tanto no hospedeiro vertebrado como no inseto transmissor. No ser humano, e em outros vertebrados, apresenta-se sob a forma flagelada, denominada tripomastigota, localizada na corrente sanguínea, medindo cerca de 20 m de comprimento por um, dois ou mais micra de largura (forma delgada e forma larga), adotando a forma de um "S" ou "C' em preparação corada (Figura 372.1). Nos tecidos, localiza-se a forma aflagelada, intracelular, denominada amastigota; as formas amastigotas são arredondadas ou ovais, medem cerca de 1,5 a 4 m de diâmetro e se apresentam agrupadas em número variável (até cerca de 500), formando o que se chama de ninho parasitário ou pseudocisto (Figura 372.2). No inseto vetor, encontram-se as formas amastigota, epimastigota e tripomastigota metacíclica, que é a forma infectante.

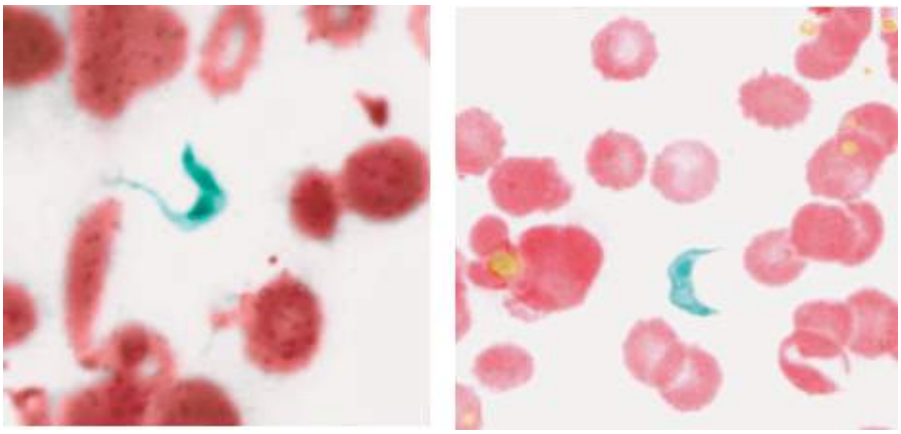

Figura 372.1 *Trypanosoma cruzi* em esfregaço corado de sangue periférico (formas em S e em C).

Embora a espécie T. cruzi seja considerada única do ponto de vista taxonômico, ela engloba populações geneticamente heterogêneas denominadas cepas, que determinam variações quanto à morfologia, virulência, graus de parasitemia, histotropismo, eletroforese de isoenzimas e suscetibilidade a drogas. É possível que tal heterogeneidade seja fator importante, junto com a resposta imunológica do hospedeiro, no determinismo da evolução clínica da doença no homem.

São refratários a *T. cruzi* as aves, os répteis e os batráquios.

Devido à diversidade encontrada no T. cruzi quanto a várias características, foram propostas classificações para cepas desse parasito, dentre as quais sobressaem as seguintes:

Classificação de Andrade e Magalhães – Baseada em Critérios Morfológicos e Histopatológicos[5]

- Biodema tipo I: multiplicação rápida, parasitemia elevada, alta mortalidade, predomínio de formas delgadas e tropismo pelos macrófagos na fase inicial da infecção
- Biodema tipo II: multiplicação relativamente lenta, picos irregulares de parasitemia, alta mortalidade, predomínio de formas largas no início da infecção e miotropismo com acentuada predileção pelo miocárdio
- Biodema tipo III: multiplicação lenta, elevada parasitemia tardia (12 a 30 dias depois da inoculação), baixa mortalidade, predomínio de formas largas e miotropismo em relação a músculos esqueléticos.

Classificação de Miles *et al.*[6] – Baseada na Eletroforese das Izoenzimas

- Zimodemas 1 e 3: encontrados principalmente em animais silvestres naturalmente infectados
- Zimodema 2: próprio da infecção em seres humanos com as formas cardíaca e digestiva.

Epidemiologia

A distribuição da doença de Chagas se faz exclusivamente no continente americano, estendendo-se do sul dos EUA até o sul da Argentina e do Chile. Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Venezuela são os países considerados como os de maior prevalência da doença. No Brasil, a endemia chegou a atingir cerca de 36% do território nacional, afetando mais de 2.450 municípios, do Maranhão ao Rio Grande do Sul, calculando-se uma prevalência de aproximadamente cinco milhões de indivíduos infectados na década de 1970. Os Estados com maior número de enfermos são: Minas Gerais, Goiás, São Paulo, Bahia e Rio Grande do Sul.

Primariamente, a doença de Chagas era uma enzootia que afetava exclusivamente mamíferos silvestres e transmitida por triatomíneos igualmente silvestres. Com o avanço desordenado da colonização de áreas nativas, aliado à pobreza e às precárias condições de moradia e saneamento, a tripanossomíase americana tornou-se uma zoonose, pois o homem expôs-se ao ecossistema silvestre, alterou o equilíbrio ecológico e possibilitou a invasão domiciliar e subsequente domiciliação e colonização de algumas espécies de triatomíneos, as quais carrearam T. cruzi para os ecótopos artificiais, ou seja, para as habitações humanas e construções peridomiciliares. Assim, o elemento primordial da doença de Chagas como endemia humana é, sem dúvida, representado pelas rústicas e miseráveis habitações rurais, as chamadas cafuas, casas de pau a pique, taipas ou casas de sapé (Figura 372.3), caracterizadas pela má iluminação e presença de inúmeras frestas e rachaduras, perfeitas para o albergue e procriação dos triatomíneos.

O inseto transmissor natural da doença de Chagas é um triatomíneo, hemíptero reduvídeo da subfamília Triatominae, vulgarmente conhecido por barbeiro, chupança, chupão, fincão, bicudo ou procotó. Mais de 120 espécies (no Brasil, 42), pertencentes a 15 gêneros, já foram identificadas, todas potencialmente transmissoras, porém as de maior relevância epidemiológica pertencem aos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*. Apresentam, em seu desenvolvimento, as fases de ovo, ninfas (cinco estádios) e adulta (macho e fêmea), como mostra a Figura 372.4. A postura é parcelada, desde alguns ovos de cada vez até dezenas deles (cerca de 100 a 200 por ano). São exclusivamente hematófagos e dependem de sangue para seu desenvolvimento. Todos são suscetíveis de contaminação por *T. cruzi* em todos os seus estádios evolutivos. Defecam durante o repasto sanguíneo ou logo após. Têm grande resistência ao jejum, que varia com o estádio de desenvolvimento. Aparentemente, os triatomíneos toleram a infecção pelo T. cruzi sem sofrer danos. Além do *T.cruzi*, outros protozoários flagelados podem infectar os triatomíneos, como *Trypanosoma rangeli* e *Blastochritia triatominae*, exigindo diagnóstico diferencial.

Ciclo evolutivo de tripanosoma cruzi

Deve-se a Chagas, Brumpt e Dias o conhecimento dos principais aspectos do ciclo evolutivo de T. cruzi (Figura 372.5).[2,7,8]

O ciclo evolutivo inicia-se com a infecção do inseto vetor por formas tripomastigotas presentes no sangue periférico do homem ou animal parasitado, durante o repasto sanguíneo. No tubo digestivo do triatomíneo, ocorre transformação das formas tripomastigotas em epimastigotas, que passam a multiplicar-se por sucessivas divisões binárias, que perpetuam a infecção no inseto; no intestino posterior, as formas epimastigotas evoluem para as formas infectantes, denominadas tripomas-tigotas metacíclicos, eliminadas nas dejeções do inseto no momento da hematofagia. Os tripomastigotas metacíclicos depositados na superfície cutânea ou mucosa apresentam intensa motilidade e penetram ativamente pela mucosa mesmo íntegra ou pela pele com solução de continuidade, representada por escoriações de coçadura. Essas formas infectantes penetram em células locais, perdem os flagelos, transformando-se em formas amastigotas, que se multiplicam por meio de divisões binárias sucessivas, dando origem a pseudocistos. Após período em média de 5 dias, as formas amastigotas evoluem para as formas epimastigotas e, em seguida, tripomastigotas. Por ação mecânica e pela intensa atividade dos tripomastigotas sobre a membrana, rompe-se a célula parasitada; os tripomastigotas liberados invadem células adjacentes e as correntes sanguínea e linfática e, ao atingirem os tecidos, alojam-se em novas células, reassumindo a forma amastigota, fechando-se, dessa maneira, o ciclo; aqui é a forma

amastigota que perpetua a infecção do ser parasitado.

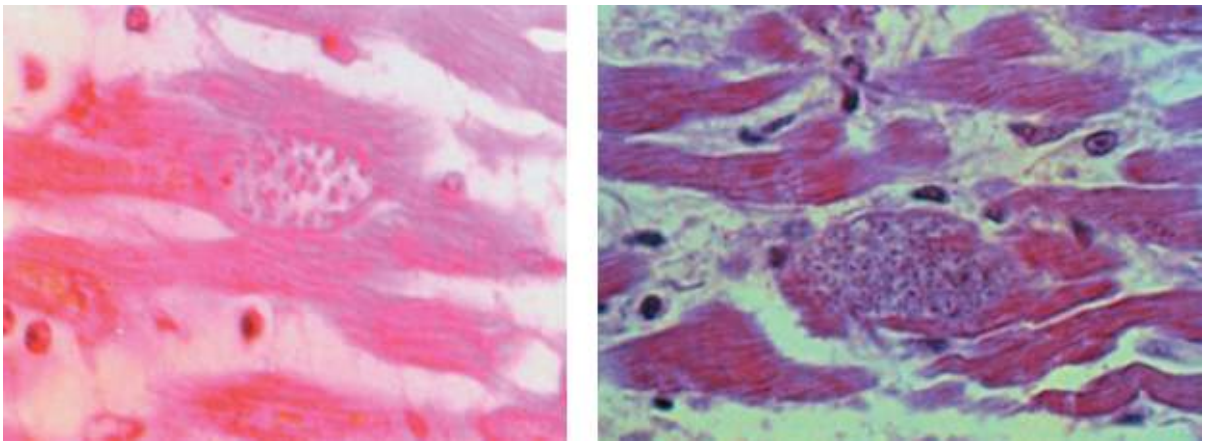

Figura 372.2 *Trypanosoma cruzi*. Ninhos íntegros de amastigotas em célula miocárdica. A reação inflamatória só se dá após a ruptura dos mesmos. Hematoxilina e eosina. (Cedida pelo Prof. Edison Reis Lopes.)

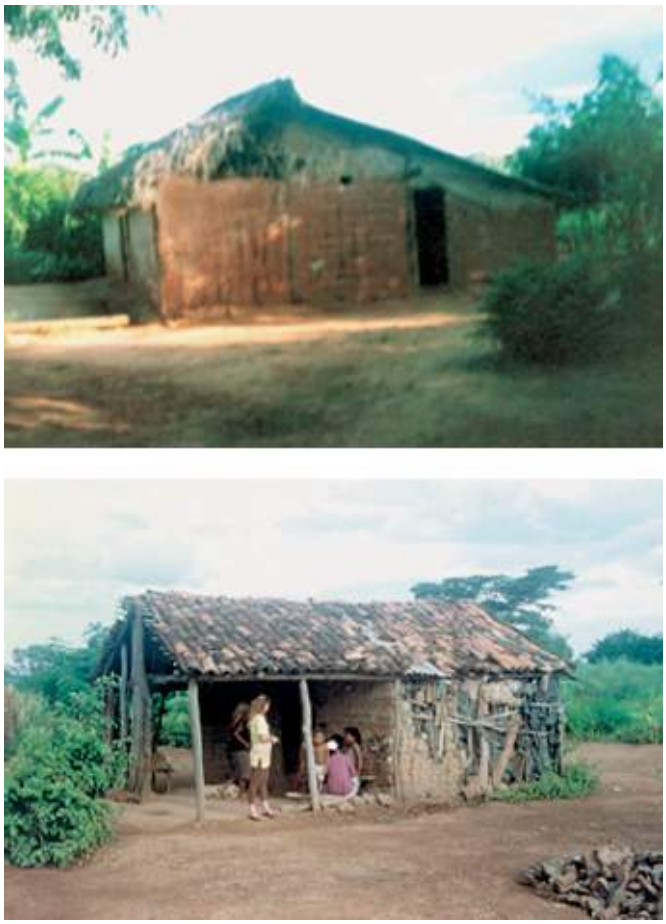

Figura 372.3 Casebres de pau-a-pique, *habitat* ideal para domiciliação e colonização de triatomíneos, construídos em zona rural de Posse (GO). Fotos de fevereiro de 1998.

Figura 372.4 Ciclo evolutivo de *Triatoma infestans*. Ovos, ninfas (cinco estágios evolutivos) e adultos (fêmea e macho).

Mecanismos alternativos de transmissão

Além do clássico mecanismo de transmissão por contaminação das mucosas ou pele com dejeções de triatomíneos, a doença

de Chagas pode também ser transmitida por outros mecanismos. A transmissão vertical ocorre em 1 a 4% dos recém-nascidos de mães contaminadas, podendo se apresentar assintomática ou oligossintomática ao nascimento. A transmissão por transfusão de sangue ou hemoderivados, bem como por transplante de órgãos também ocorre, demandando, pois, controles de triagem rotineiros em doadores. A transmissão oral foi demonstrada experimentalmente com facilidade e várias ocorrências já foram relatadas no Brasil, mediante ingestão de alimentos contaminados (carne, caldo-de-cana e caldo-de-açaí) gerando situações de surtos. Acidentes de laboratório constituem outro mecanismo de transmissão da doença, registrando-se casos de contaminação por via ocular, digestiva e cutânea durante a manipulação de fezes de triatomíneos, de meios de cultura e de sangue de animais. A presença de T. cruzi no leite materno só foi referida em dois casos na literatura mundial, nos quais as mães se encontravam na fase aguda da doença, em um deles tendo ocorrido a transmissão para o lactente.

Vigilância epidemiológica

Desde a década de 1970, os esforços da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde foram dirigidos para interromper a transmissão vetorial, mediante emprego de inseticidas e substituição de moradias, bem como do controle da transmissão por meio de transfusão de sangue e derivados. Alcançou-se cobertura total da área endêmica, e essas ações vêm sendo mantidas em caráter regular. Em função delas, houve significativa alteração no quadro epidemiológico da doença de Chagas no país.

Atualmente, obtido o êxito inicial de eliminação dos triatomíneos de hábitos essencialmente domésticos, em especial T. infestans, os esforços se concentram no sentido de manter os resultados obtidos e impedir o estabelecimento de novos focos de transmissão vetorial, principalmente por espécies até então consideradas de importância secundária.

De acordo com o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, publicado em 2005 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, observa-se, atualmente, uma expansão da doença na Amazônia, que merece especial atenção.[9] Não há vetores que colonizem o domicílio e, em consequência, não existe a transmissão domiciliar da infecção ao homem. No caso, mecanismos de transmissão englobam: transmissão oral, vetorial extradomiciliar e domiciliar ou peridomiciliar sem colonização do vetor. Novas ações estão sendo desenvolvidas pelo Ministério da Saúde em associação com o programa de Vigilância de Malária, para se compreender e explorar esse novo problema de Saúde Pública.

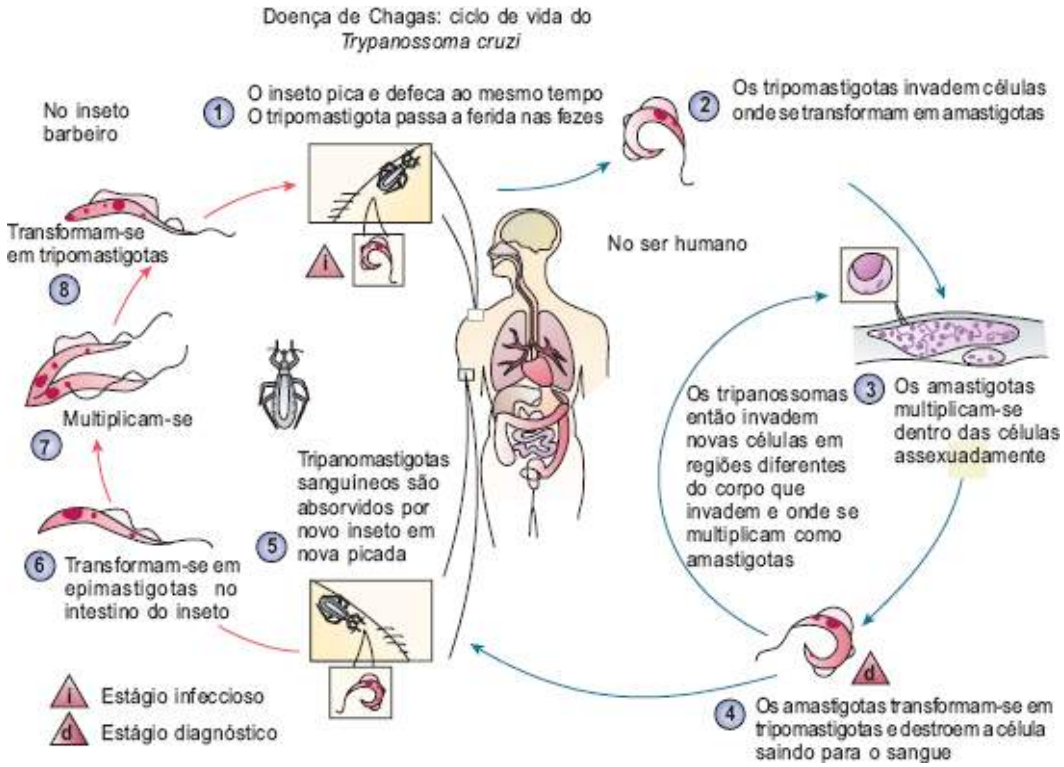

Figura 372.5 Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*.

Patogênese

São muitas as lacunas no entendimento da patogênese da doença de Chagas. Contudo, presentemente, consideram-se quatro teorias para explicá-la: a teoria local ou focal, a de hipersensibilidade, a neurogênica e a isquêmica.

O período inicial de infecção caracteriza-se pela presença de parasitemia variável aliada a intenso parasitismo celular, especialmente de fibras musculares – cardíacas, lisas e estriadas –, macrófagos, fibroblastos, células gliais e células de Schwann. A acentuada multiplicação parasitária culmina com a ruptura dos pseudocistos ou ninhos parasitários, determinando intenso infiltrado inflamatório local, vasodilatação, edema tecidual, degeneração celular e necrose. Classicamente, admite-se que essa

reação inflamatória inicial seja desencadeada pela própria presença dos parasitos, teoria denominada local ou focal. Ultrapassada essa fase, as reações inflamatórias teciduais e o parasitismo tecidual e sanguíneo reduzem-se acentuadamente em consequência das respostas imunológicas, celular e humoral, podendo persistir focos inflamatórios teciduais esparsos. A infecção entra, portanto, em um aparente estado de quiescência, com ausência de sinais e sintomas, período que clinicamente é denominado forma indeterminada da fase crônica, cujo substrato histopatológico no ser humano é desconhecido, pela indisponibilidade de material de necropsia de indivíduos nesse período.

Anos ou décadas após a infecção aguda podem aparecer manifestações de comprometimento visceral caracterizadas pela discrepância entre a exuberância das lesões teciduais e a ausência ou insignificância de parasitismo celular. Essa aparente disparidade é explicada pela teoria da hipersensibilidade, que consiste no postulado de que a presença de antígenos de parasitos destruídos apresentariam similaridade com antígenos de células do hospedeiro, induzindo a ativação de linfócitos T citotóxicos, e desencadeando processo de autoimunidade.

A teoria neurogênica propõe, com base em estudos histopatológicos, a ocorrência de destruição neuronal parassimpática principalmente durante o processo inflamatório da fase inicial da infecção; o acometimento dos gânglios parassimpáticos seria decorrente da proximidade destes com a parede dos órgãos afetados, diferindo, pois, dos neurônios dos gânglios simpáticos que, por estarem localizados à distância do tecido muscular do órgão, não seria afetado pela reação inflamatória.[10] Mecanismos de citotoxicidade de linfócitos sensibilizados por T. cruzi estariam também implicados nessa teoria, como um componente de autoimunidade resultante da similaridade de antígenos do parasito com componentes da membrana de neurônios do plexo mioentérico.

No tubo digestivo, especialmente no esôfago e no cólon, a teoria da desnervação neuronal presta-se perfeitamente para explicar a fisiopatogênese da doença, visto determinar em última instância o desaparecimento do peristaltismo, dificuldade de esvaziamento, retenção de alimentos ou do bolo fecal, hipertrofia muscular e, subsequentemente, atonia com distensão da víscera. Outros segmentos do tubo digestivo podem ser acometidos, porém, são raros os casos de ectasia fora do esôfago e cólon; a explicação poderia ser a de que esses segmentos apresentam esfíncteres, cujo funcionamento está comprometido pela doença de Chagas, levando à retenção do conteúdo.

Para o coração, entretanto, a teoria da desnervação parassimpática com consequente hiper-reatividade simpática relativa é insuficiente para explicar a cardiomiopatia chagásica crônica, devendo-se admitir estarem envolvidas as teorias citadas e mais a presença de lesões isquêmicas pelo comprometimento da microcirculação, decorrente do processo inflamatório.

Conclui-se, pois, que a fisiopatogênese da doença de Chagas é múltipla e complexa, envolvendo determinantes inflamatórios diretos e de autoimunidade, desnervação parassimpática e fibrose, cujos mecanismos intrínsecos ainda aguardam maiores esclarecimentos.

Anatomia patológica

Tripanosoma cruzi já foi encontrado em quase todos os órgãos e tecidos, porém, a musculatura (cardíaca, lisa e estriada) constitui o tecido geralmente mais afetado.

Inflamação, lesão celular e fibrose constituem as alterações fundamentais das diversas visceropatias, mormente a cardiopatia, a esofagopatia e a colopatia. O infiltrado inflamatório no tecido intersticial só se forma após a ruptura do ninho parasitário e é constituído principalmente de células monocitoides, histiócitos, linfócitos e células plasmáticas (Figura 372.6). Com a ruptura de sucessivos ninhos no tecido ou no órgão, o processo inflamatório se torna difuso. Diferentemente da fase aguda, a fase crônica da infecção, classicamente, sempre foi caracterizada como pauciparasitária, contrastando com a intensidade da inflamação; a busca de ninhos parasitários no miocárdio, por exemplo, tem resultado positivo apenas em cerca de 20% dos casos, quando se usa o método convencional (hematoxilina-eosina); entretanto, pelo método da imunoperoxidase, empregando anticorpos policlonais anti-T cruzi, Higuchi *et al*. demonstraram a presença de amastigotas de T. cruzi e/ou seus antígenos em 87% de casos de cardiopatia chagásica crônica, assinalando a estreita associação entre a intensidade da miocardite e a presença do parasito ou de seus restos.[11] A lesão miocelular é do tipo degenerativo (desaparecimento da estriação, degeneração hialina e granulosa, lítica etc.) e variável em intensidade (até à atrofia e necrobiose); paralelamente, são vistas áreas de hipertrofia das fibras musculares e destruição de neurônios parassimpáticos. A fibrose (Figura 372.7), tradutora do processo de reparo das células musculares, é focal, e suas áreas são tanto mais frequentes quanto mais antiga a infecção; a somatória dessas áreas, cada vez maior, piora progressivamente a função contrátil do órgão, culminando com o quadro de cardiomiopatia dilatada grave.

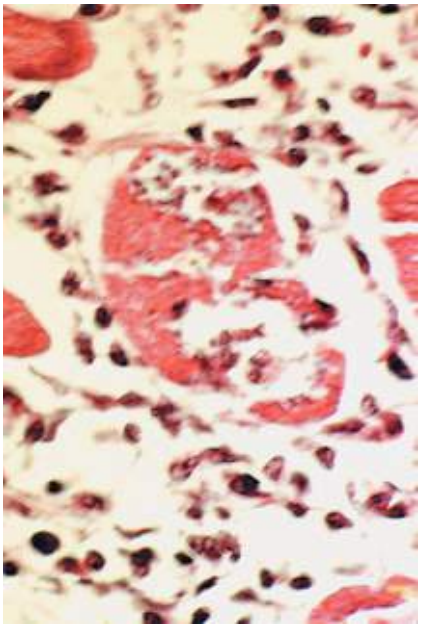

Figura 372.6 Miocardite chagásica crônica. Fibrocélula com ninho de amastigotas roto. Notar o exsudato inflamatório circundando a miocélula parasitada. Hematoxilina e eosina. (Cedida pelo Prof. Edison Reis Lopes.)

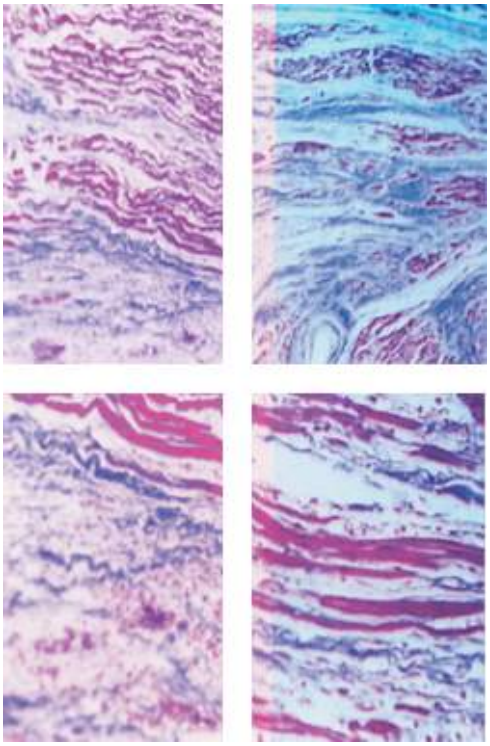

Figura 372.7 Miocardite chagásica crônica fibrosante. Notar nos quatro campos microscópicos a fibrose (*em azul*) substituindo miocélulas destruídas ou afastando fibrocélulas (*em vinho*) preservadas. Tricrômico de Gomory. (Cedida pelo Prof. Edison Reis Lopes.)

Macroscopicamente, no coração, evidencia-se aumento de volume à custa de hipertrofia e dilatação. Frequentemente, há reação fibrótico-degenerativa mioendocárdica, na ponta (ventrículo esquerdo e/ou direito) com esboço ou mesmo formação aneurismática, denominada lesão apical (Figura 372.8), altamente relacionada com a etiologia chagásica. Outra alteração bastante comum é a formação de trombose endocárdica, sobretudo na ponta do ventrículo esquerdo e no átrio e aurícula direitos, com evidente potencial emboligênico (Figura 372.9).

O comprometimento do tubo digestivo pode ser observado em qualquer segmento, porém predomina no esôfago e intestino grosso, com degeneração neuronal do plexo mioentérico de Auerbach e infiltrado histiolinfoplasmocitário, com eventual formação granulomatosa. Macroscopicamente, os segmentos podem variar de normais a muito dilatados, fato designado pelo prefixo mega, antecedendo o nome do segmento afetado, como megaesôfago e megacólon.

Quadro clínico

Didaticamente, as manifestações clínicas da doença de Chagas podem ser divididas como segue, sendo subsequentemente caracterizadas:

- Fase aguda
- Fase crônica: forma indeterminada, forma cardíaca, forma digestiva, outras formas.

Fase aguda

A fase aguda da doença de Chagas é inaparente na grande maioria dos casos, ocorrendo predominantemente nas duas primeiras décadas de vida. Nos casos sintomáticos, caracteriza-se por período de incubação de oito a dez dias, e se a transmissão ocorrer por via vetorial, podem ser observados sinais relacionados com a inoculação: o sinal de Romana (Figura 372.10) e o chagoma de inoculação (Figura 372.11). O sinal de Romana consiste em edema elástico e indolor de ambas as pálpebras de um dos olhos (que adquire coloração róseo-violácea), congestão conjuntival e linfadenomegalia satélite, geralmente pré-auricular. O chagoma de inoculação consiste em uma formação maculopapular eritematosa, pouco dolorosa, circundada por halo de edema elástico, com linfadenomegalia satélite, observado em qualquer região da superfície corporal. Podem ocorrer sintomas gerais (febre, mal-estar, astenia, hiporexia e cefaleia), associados a linfadenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia e edema de membros inferiores, miocardite e menigoencefalite. Observam-se alterações eletrocardiográficas, como taquicardia sinusal, baixa voltagem do QRS, alteração primária da repolarização ventricular e bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau. Ao exame radiológico, é comum verificar-se aumento global da área cardíaca. O hemograma pode apresentar leucometria normal, aumentada ou diminuída, geralmente com linfocitose e linfócitos atípicos, plasmocitose e neutropenia relativa.

Figura 372.8 Aneurisma na ponta de ventrículo esquerdo. (Cedida pelo Prof. Fritz Koberle, *in memoriam*.)

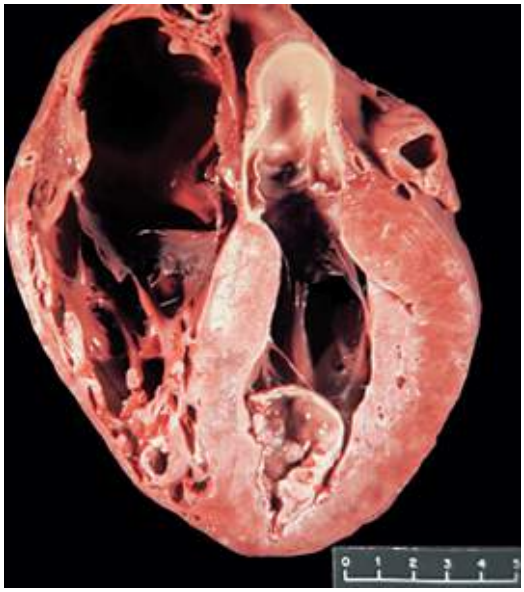

Figura 372.9 Aneurisma na ponta de ventrículo esquerdo com trombo em seu interior. (Cedida pelo Prof. Fritz Koberle, *in memoriam*.)

Na grande maioria dos doentes ocorre desaparecimento espontâneo das manifestações clínicas ao fim de algumas semanas ou poucos meses. A letalidade da fase aguda gira em torno de 5% e está relacionada com meningoencefalite e insuficiência cardíaca congestiva.

Fase crônica

A fase crônica inicia-se após a remissão das manifestações da fase aguda, sobrevindo período assintomático, denominado forma indeterminada e, posteriormente, manifestações viscerais.

Forma indeterminada

A forma indeterminada caracteriza-se pela ausência de sintomatologia, com sorologia, xenodiagnóstico e/ou hemocultura e reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) positivos. A evolução dessa forma é imprevisível: o indivíduo pode desenvolver manifestações de comprometimento visceral específico em prazo variável de tempo ou nela permanecer por toda a vida.

Figura 372.10 Sinal de Romana à esquerda. Direitos cedidos pela paciente.

Figura 372.11 **A.** Chagoma na face, lesão inicialmente diagnosticada e tratada como erisipela. Direitos cedidos pelo paciente. **B.** Chagoma no punho.

Forma cardíaca

A forma cardíaca é mais frequentemente observada entre a terceira e a sexta décadas de vida, no sexo masculino, e se caracteriza por arritmias, insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos, síndromes que podem se apresentar de forma isolada ou associada no mesmo paciente, assim como associar-se a megaesôfago e/ou megacólon. As manifestações não diferem, essencialmente, das observadas nas cardiomiopatias dilatadas de outras etiologias, embora algumas particularidades possam ser apontadas. As arritmias são comuns, assintomáticas ou associadas a palpitação, pré-síncope, síncope ou síndrome de Stokes-Adams. A insuficiência cardíaca manifesta-se, habitualmente, a partir da quarta década de vida, é tempo-dependente e aparece mais tardiamente quando comparada às arritmias cardíacas. Tem como disfunção básica a hipossistolia, isto é, a disfunção sistólica. A disfunção diastólica, embora presente nas etapas mais precoces da cardiopatia, precedendo a disfunção sistólica, não constitui o principal determinante fisiopatológico da doença. A insuficiência cardíaca evolui progressivamente, em geral, de maneira lenta, porém, às vezes, em tempo curto. Geralmente, é do tipo global, predominando, no entanto, as manifestações de descompensação direita nos estádios avançados.

As manifestações iniciais da descompensação cardíaca em alguns casos são de insuficiência isolada do ventrículo esquerdo, com dispneia aos grandes e moderados esforços, que, muitas vezes, nem é referida espontaneamente pelos pacientes. Dispneia paroxística noturna, asma cardíaca e edema agudo de pulmão raramente ocorrem. O ritmo de galope é pouco frequente. Quando há cardiomegalia franca, pode-se ouvir sopro sistólico de insuficiência funcional da tricúspide ou da mitral. Fenômenos tromboembólicos, em decorrência de trombose endocárdica, são relativamente comuns, atingindo cérebro, membros (principalmente os inferiores), pulmões, rins e baço; presentes geralmente nos estádios mais avançados de falência cardíaca, podem também ocorrer nas fases iniciais da cardiopatia.

As alterações eletrocardiográficas (Figura 372.12) são múltiplas, sobressaindo, por sua maior frequência e/ou importância, a extrassístole ventricular monomórfica ou polimórfica, isolada ou pareada, o bloqueio completo do ramo direito, o hemibloqueio anterior esquerdo, a alteração primária da repolarização ventricular, zonas eletricamente inativas, os diversos graus de bloqueio atrioventricular, as alterações próprias da doença do nódulo sinusal (bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e parada sinusal), a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular (não sustentada e sustentada). As alterações podem apresentar-se isoladas ou associadas. Com frequência, existe associação entre bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, fato que pode ser considerado como altamente sugestivo de cardiopatia chagásica crônica em área endêmica. No bloqueio atrioventricular total, o QRS é largo, geralmente com morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD). Só raramente são observados padrões de sobrecarga das câmaras cardíacas, mesmo que o exame radiológico e o ecocardiograma as demonstrem.

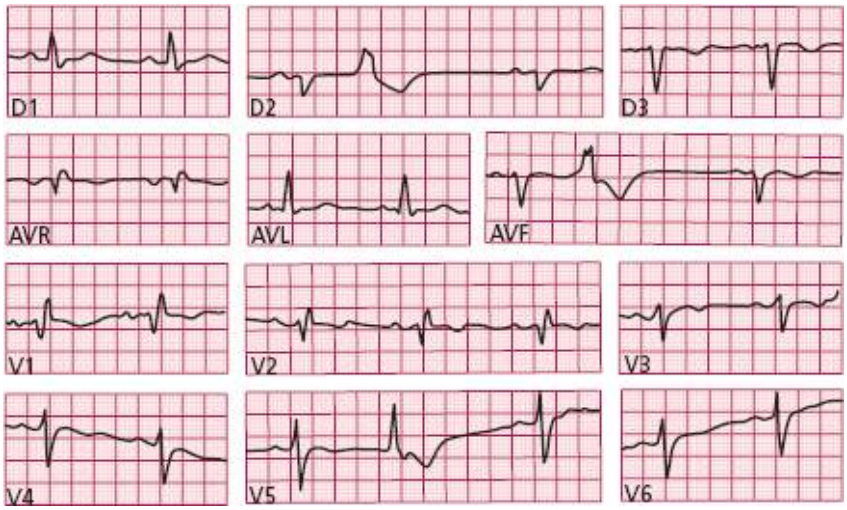

Figura 372.12 Eletrocardiograma que evidencia alterações frequentemente observadas na cardiopatia chagásica crônica: extrassístole ventricular, bloqueio completo do ramo direito do feixe de His, hemibloqueio anterior esquerdo e alteração primária da repolarização ventricular.

Ao exame radiológico, a área cardíaca encontra-se normal na fase inicial da cardiopatia e, às vezes, mesmo em doentes com graves alterações eletrocardiográficas. Pode apresentar-se leve, moderada ou muito aumentada; o aumento é observado em todas as cavidades. Em cerca de metade dos casos de insuficiência cardíaca, os sinais de congestão pulmonar são pouco acentuados ou ausentes.

O ecocardiograma (Figura 372.13) é um exame de eleição na avaliação da cardiopatia chagásica crônica, pois, mede a dimensão das cavidades, a espessura das paredes, avalia a função sistólica e a diastólica, detecta áreas de hipocinesia e acinesia, mede a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, detecta aneurismas e trombos murais. Pode apresentar-se alterado mesmo com exame radiológico normal. Os achados mais característicos são o aneurisma apical, com ou sem trombo e a hipocinesia ou acinesia da parede posterolaterobasal do ventrículo esquerdo.

O teste ergométrico (Figura 372.14) possibilita a avaliação da capacidade funcional, qualifica e quantifica a arritmia ventricular, pode desencadear arritmia ventricular ou agravar a já existente e avalia a eficácia de medicamentos antiarrítmicos.

A eletrocardiografia dinâmica (Holter) constitui excelente método de investigação da cardiopatia chagásica crônica ao permitir a identificação das formas repetitivas da arritmia ventricular, a avaliação da atividade terapêutica antiarrítmica, o diagnóstico de arritmias transitórias, a associação relativamente comum de taquiarritmias com bradiarritmias (Figura 372.15), a avaliação médico-trabalhista e o funcionamento de marca-passo cardíaco artificial.

O estudo eletrofisiológico intracardíaco permite avaliação adequada da função do nódulo sinusal, identifica precisamente o local do bloqueio atrioventricular e o quantifica, e investiga a indutividade das taquiarritmias ventriculares e seu foco de origem. Daí seu valor na avaliação de pré-síncope e síncope, na indicação para o implante de marca-passo cardíaco artificial e na aferição da eficácia não só de medicamentos antiarrítmicos, assim como para avaliar a indicação de formas alternativas de tratamento da taquicardia ventricular sustentada. Obviamente, este método, devido ao seu caráter invasivo, só deverá ser posto em prática depois de esgotados os recursos não invasivos, tais como a eletrocardiografia dinâmica e o teste ergométrico.

Rassi Jr. *et al.* acompanharam 424 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, avaliados clinicamente e por uma série de exames complementares não invasivos (eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, teste ergométrico, Holter de 24

h e variabilidade da frequência cardíaca).[12] Os resultados desses exames foram anotados para posterior correlação com óbito. Após seguimento médio de 8 anos, foram observados 131 óbitos (31%), com taxa anual de mortalidade de aproximadamente 4%. A principal causa de óbito foi morte súbita (dois terços dos pacientes); outras causas observadas foram insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. À análise multivariada, foram identificados seis fatores associados a um maior risco de óbito, os quais receberam pontos de acordo com sua força de associação com o desfecho em questão: sexo masculino (2 pontos), baixa voltagem do QRS (2 pontos), taquicardia ventricular não sustentada ao Holter (3 pontos), déficit contrátil do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma (3 pontos), cardiomegalia ao exame radiológico (5 pontos) e classe funcional III/IV da New York Heart Association (NYHA) (5 pontos). A partir da identificação dessas seis variáveis e da somatória dos respectivos pontos foi calculado o escore de risco – por outrem já cognominado escore de Rassi –, permitindo classificar os pacientes em três grupos: baixo (0 a 6 pontos), médio (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). A taxa de óbito aos 10 anos foi de 10, 44 e 84%, respectivamente, nos subgrupos de baixo, médio e alto riscos.

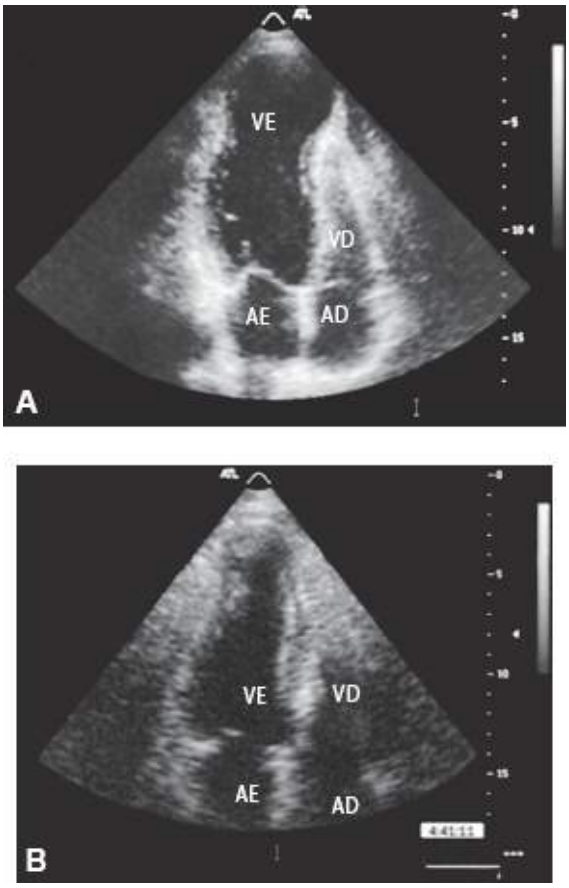

Figura 372.13 Ecodopplercardiograma que mostra aneurisma na ponta de ventrículo esquerdo (VE), (**A**) sem trombo e (**B**) com trombo em seu interior. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito.

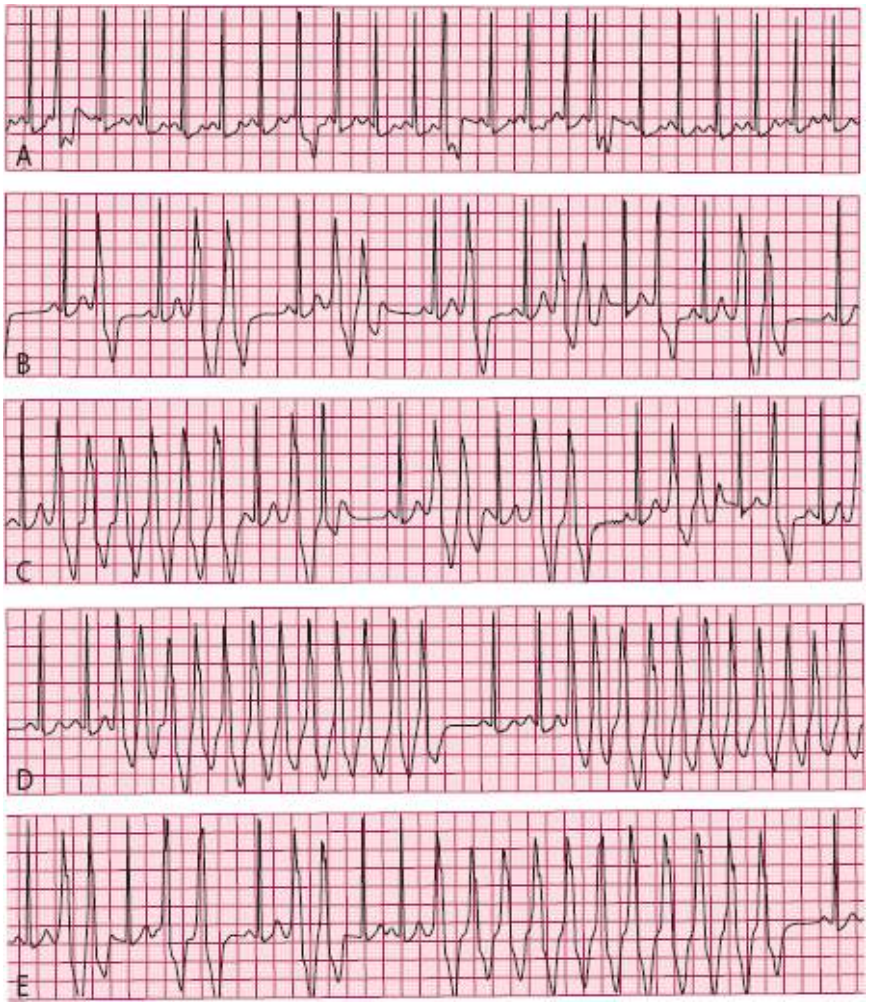

Figura 372.14 Teste ergométrico (em esteira rolante). Nota-se acentuação da extrassístole ventricular com o esforço. **A.** Eletrocardiograma em repouso, com extrassistolia isolada. **B** a **E.** Extrassístole pareada e taquicardia ventricular não sustentada. O paciente permaneceu assintomático durante o exame.

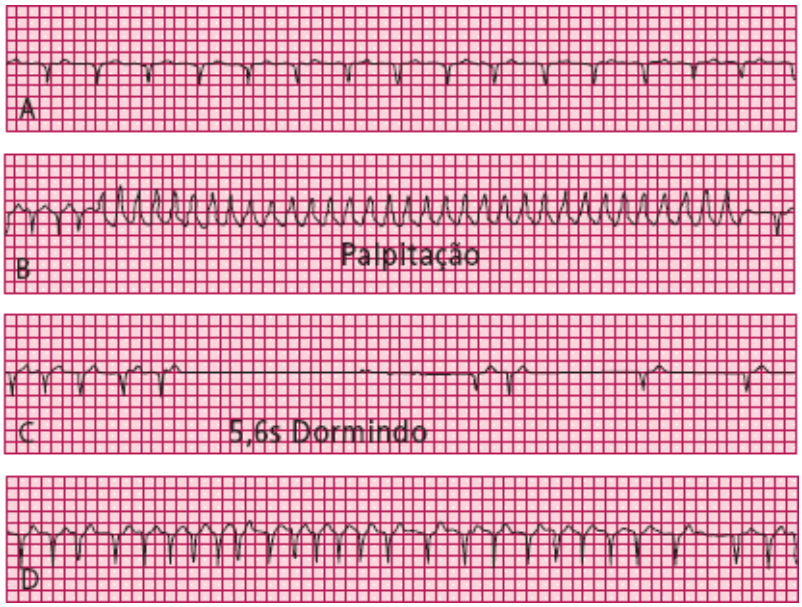

Figura 372.15 Holter (24 h) para exemplificar a associação de taquiarritmia com bradiarritmia, relativamente frequente na cardiopatia chagásica crônica. **A.** Ritmo de base (sinusal). **B.** Episódio de taquicardia ventricular não sustentada, durante o qual o paciente sentiu palpitação. **C.** Episódio de parada sinusal de 5,6 s com o paciente dormindo. **D.** Episódio de fibrilação atrial de alta resposta ventricular.

O tratamento sintomático está diretamente relacionado com as síndromes apresentadas. Assim, as taquiarritmias devem ser tratadas com antiarrítmicos, dentre os quais sobressai-se a amiodarona, enquanto as bradiarritmias o são com implante de marca-passo artificial; é importante salientar que o implante de marca-passo não encerra o ciclo de atendimento do chagásico; a arritmia ventricular deve ser buscada, tanto pelo Holter, como pelo teste ergométrico (Figura 372.16). Em determinadas situações, taquiarritmias são tratadas pela ablação elétrica transcateter e/ou implante de cardioversor-desfibrilador, atualmente dotado também com função de marca-passo. Na insuficiência cardíaca, além do digitálico, otimiza-se o tratamento com dose maior de diurético do que a habitual, uso de inibidor de enzima conversora da angiotensina na dose máxima tolerada e, em casos especiais,

betabloqueador (como o carvedilol) e cardiotônico não digitálico (dobutamina, ou levosimendana IV). O transplante cardíaco está indicado na insuficiência cardíaca refratária medicamentosamente otimizada.

Ressincronização ventricular e transplante de células-tronco autólogas são procedimentos em investigação para tais casos. A trombose intracardíaca é tratada com anticoagulante oral, devendo-se mantê-lo mesmo que conseguida a resolução do trombo, o que frequentemente ocorre, segundo observação de um dos autores (Anis Rassi).

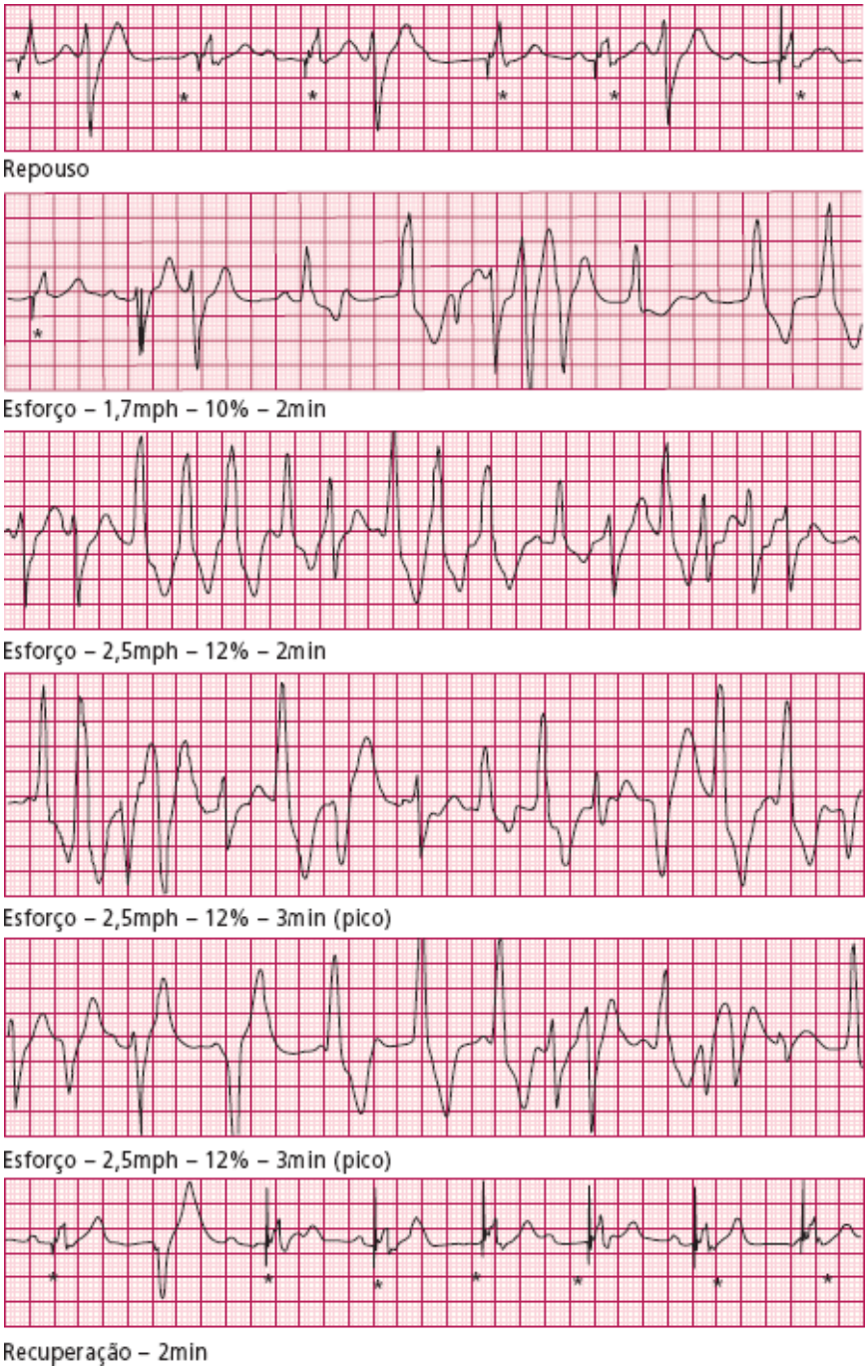

Figura 372.16 Paciente com marca-passo cardíaco artificial implantado, no qual o teste ergométrico acentuou a arritmia ventricular (extrassístole). Em repouso, extrassístole isolada, monomórfica. Com o esforço, aparecimento de taquicardia ventricular não sustentada. Os asteriscos correspondem às espículas do marca-passo. O paciente permaneceu assintomático durante o exame.

Para pormenores sobre o tratamento das diversas síndromes, o leitor deve consultar os devidos capítulos do Tratado.

Forma digestiva

A forma digestiva tem como expressão mais marcante o megaesôfago e o megacólon.

Quando a desnervação intrínseca atinge um limiar crítico, o esôfago perde a coordenação motora e o esfíncter inferior não se relaxa ou apresenta aberturas incompletas às deglutições. Em lugar das ondas peristálticas primária e secundária, surgem no corpo do esôfago contrações incoordenadas não propulsivas, chamadas ondas terciárias (Figura 372.17). O trânsito do bolo alimentar se faz por gravidade e só transpõe a cárdia quando a pressão intraluminal no esôfago supera a resistência oferecida pelo esfíncter acalásico.

A esofagopatia chagásica se apresenta em diferentes estádios evolutivos. O comportamento motor do esôfago e seu aspecto

ao exame radiológico variam desde uma alteração mínima do esvaziamento, até às formas avançadas do dolicomegaesôfago (Figuras 372.18 e 372.19).

Do ponto de vista clínico usa-se uma classificação radiológica com quatro grupos, que permite abranger todos os casos.[13] Nessa classificação, o grupo I é constituído da forma anectásica, com diâmetro do esôfago dentro dos limites normais, porém com retardo de esvaziamento. No grupo II, existem moderada dilatação e atividade motora incoordenada evidente na metade inferior do esôfago; no grupo III é maior o grau de dilatação, decrescendo a atividade motora do órgão, e o grupo IV é constituído pelas formas avançadas, com grande dilatação e alongamento do órgão, ou seja, do dolicomegaesôfago.

Os principais sintomas do megaesôfago chagásico são: disfagia, regurgitação, dor esofágica, pirose, soluço, sialose e desnutrição.

A disfagia está presente em quase todos os casos, podendo faltar nos iniciais do grupo I ou, mais raramente, nos grandes dolicomegaesôfagos, que funcionam como verdadeiras bolsas, perdendo o paciente a sensação de dificuldade de trânsito do bolo alimentar. A regurgitação pode ser ativa, durante ou após as refeições, ou passiva, com o paciente em decúbito, causando tosse e, por vezes, aspiração traqueobrônquica. A dor esofágica pode manifestar-se durante a alimentação (odinofagia) ou nos intervalos das refeições; é de localização epigástrica ou retroesternal e tem o caráter de dor em cólica, constritiva ou urente; propaga-se em direção ascendente e tem a característica de cessar ou diminuir de intensidade com a ingestão de líquido. A pirose e o soluço são sintomas menos frequentes. A sialose está associada à hipertrofia das parótidas. A desnutrição é uma constante nos portadores de megaesôfago.

O tratamento de eleição do megaesôfago é cirúrgico; havendo contraindicação para cirurgia, opta-se pela dilatação do segmento distal do esôfago e da junção esofagogástrica com sonda de borracha de grosso calibre, cheia de mercúrio, ou com balão pneumático ou hidrostático. Cuidados higieno-dietéticos devem ser tomados, mesmo em pacientes tratados, como mastigar bem os alimentos, ingerir goles de água para facilitar a descida dos mesmos, preferir alimentos de consistência pastosa e evitar fragmentos de maior volume, principalmente carne; alimentos e bebidas gelados são desaconselháveis, pois podem agravar a disfagia.

Figura 372.17 Aperistalse do esôfago com acentuadas ondas terciárias.

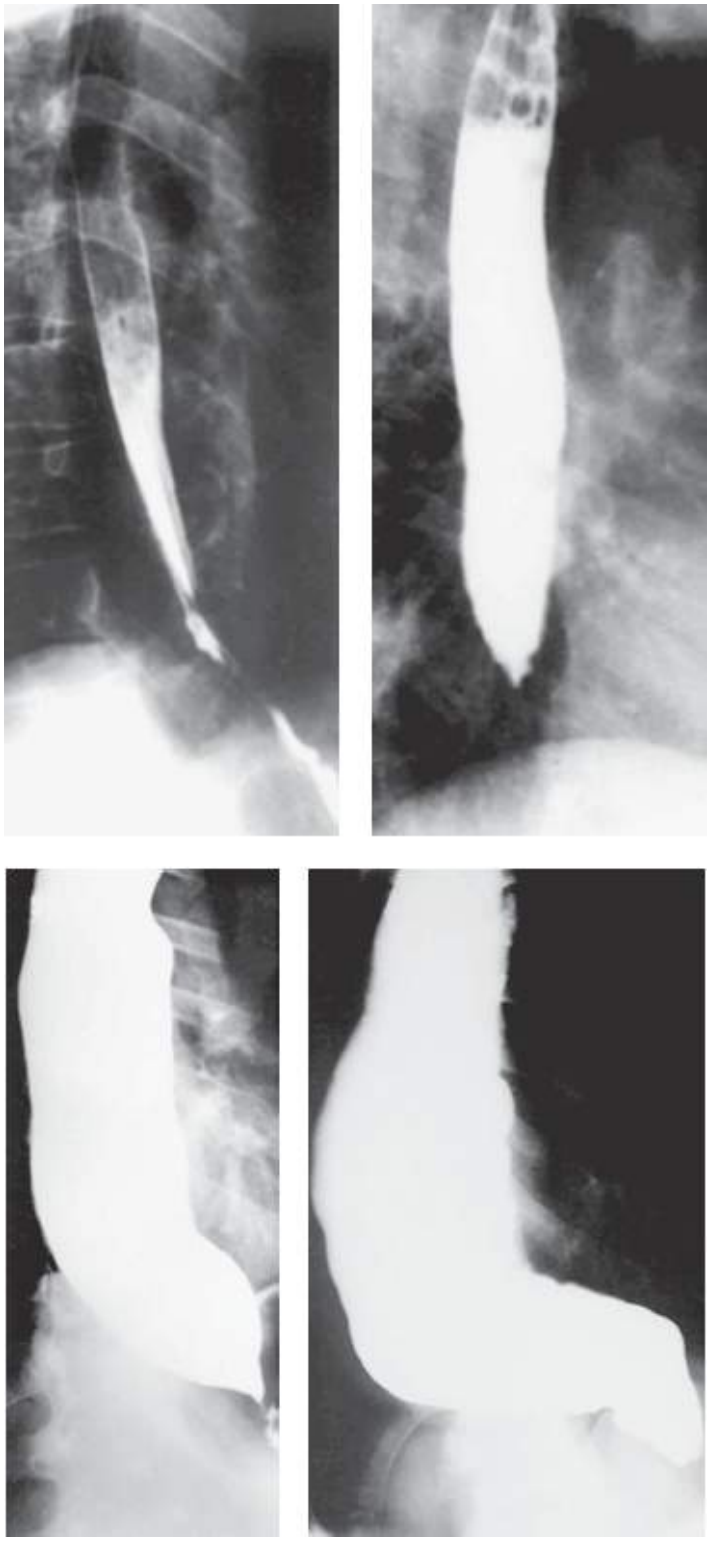

Figura 372.18 Exemplos de megaesôfago. Como no grupo I não há dilatação, melhor chamá-lo de aperistalse.

Figura 372.19 Sombra paracardíaca, à direita, de dolicomegaesôfago. A área cardíaca é normal.

Do mesmo modo que no esôfago a desnervação intrínseca dos plexos intramurais do cólon produz alterações importantes na motilidade colônica, levando à estagnação de fezes e à dilatação.

A dilatação do cólon localiza-se, na maioria das vezes, no reto e no sigmoide (Figura 372.20). Em menor número de casos, pode situar-se apenas no cólon sigmoide, apenas no reto, ou estender-se a todo o cólon, constituindo o chamado megacólon total.

O principal sintoma do megacólon chagásico é a obstipação intestinal, que pode ser de dias ou semanas, a menos que o indivíduo lance mão de laxativo e/ou lavagem intestinal; há casos, entretanto, com ritmo intestinal normal. É frequente a formação de fecaloma, exigindo, muitas vezes, o esvaziamento manual. Outros sintomas são o meteorismo e um tipo especial de disquezia, que consiste na dificuldade de expelir o bolo fecal, mesmo com as fezes de consistência normal.

Além do fecaloma, constituem complicações frequentes do megacólon a impactação fecal e o vólvulo, ou seja, a torção da alça dilatada sobre o seu meso, causando um quadro de oclusão intestinal que exige tratamento imediato, seja pela distorção endoscópica, seja pela cirurgia.

O megacólon chagásico deve ser tratado cirurgicamente. O tratamento clínico, por meio de dieta, laxativos ou lavagens intestinais, deve ser reservado aos casos em que o cirúrgico esteja contraindicado, temporária ou definitivamente.

Entre as chamadas outras formas da doença de Chagas crônica, ressaltam-se as formas de reativação observadas, sobretudo em indivíduos imunodeprimidos por vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) ou por drogas imunossupressoras utilizadas em transplantes de órgãos e tratamentos de neoplasias, nas quais se sobressaem meningoencefalite e/ou miocardite agudas, bem como chagomas ditos hematogênicos (um ou mais, em qualquer parte do tegumento cutâneo) que, biopsiados, podem revelar a presença de *T. cruzi*.

Diagnóstico

Fase aguda

O método diagnóstico específico na fase aguda consiste na demonstração do parasito no sangue periférico mediante exame a fresco ou após coloração, o que só é possível nas primeiras semanas de infecção. O exame direto a fresco é mais sensível que o esfregaço corado e deve ser o método de escolha inicial na fase aguda. Caso o resultado seja repetidamente negativo, utilizam-se métodos de concentração (micro-hematócrito, teste de Strout ou QBC, *quantitative buffy coat*), com sensibilidade ao nível de 80 a 90%. Outros métodos englobam biopsia da lesão cutânea de inoculação ou do linfonodo satélite, assim como o xenodiagnóstico com exame precoce dos triatomíneos (seis a dez dias) e a pesquisa de anticorpos da classe de imunoglobulina (Ig) M pelo método de imunofluorescência indireta (Figura 372.21).

Fase crônica

O diagnóstico etiológico da fase crônica é realizado por testes sorológicos, como a hemaglutinação indireta, a imunofluorescência indireta e o teste imunoenzimático, ou ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*); todos apresentam elevado grau de sensibilidade (em torno de 98%) e especificidade (Figura 372.22). A clássica reação de fixação do complemento (reação de Guerreiro-Machado) não é mais utilizada, principalmente pela complexidade de sua execução. O xenodiagnóstico confere resultados positivos em cerca de 30% dos casos. A hemocultura apresenta positividade em torno de 50%. Ambos os exames têm maior sensibilidade, que chega a cerca de 55 e 80%, respectivamente, se realizados três vezes.

O diagnóstico molecular da doença de Chagas (por meio de PCR, acoplado à hibridização com sondas moleculares) tem apresentado resultados promissores; sua sensibilidade é superior à da hemocultura e do xenodiagnóstico, porém, só se encontra disponibilizado em laboratórios de referência. A PCR tem indicação quando os testes sorológicos convencionais apresentem resultados duvidosos e em áreas onde também exista infecção por Trypanosoma rangeli.

Considera-se indivíduo infectado na fase crônica aquele que apresenta anticorpos anti-T cruzi da classe IgG detectados por meio de, no mínimo, dois testes sorológicos de princípios distintos.

Figura 372.20 Megacólon.

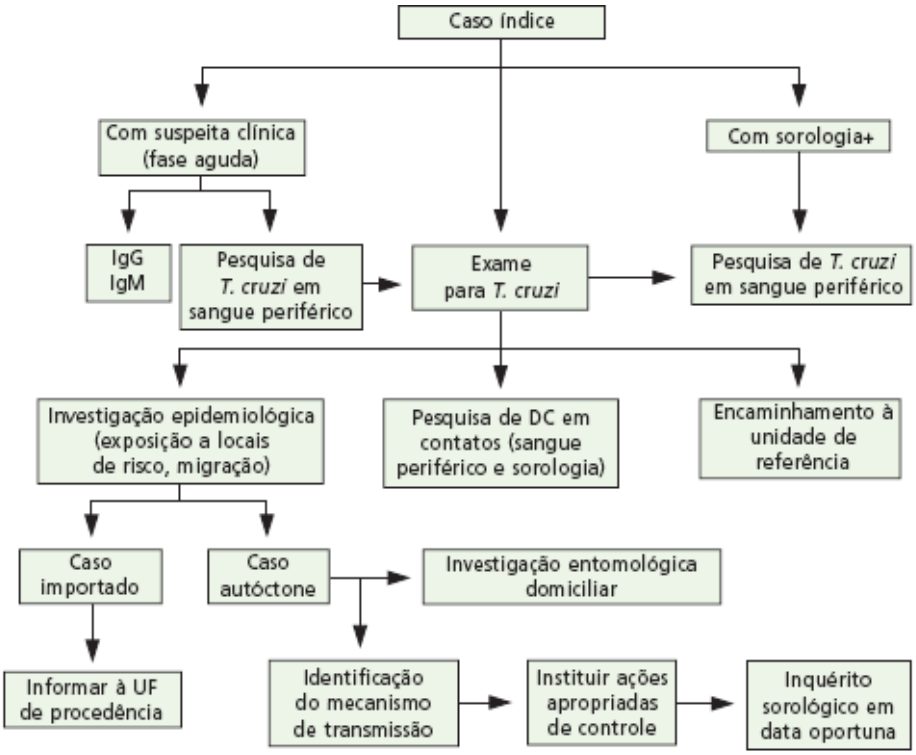

Figura 372.21 Modelo de investigação de casos de doença de Chagas.[7] DC = doença de Chagas; Ig = imunoglobulina; UF = unidade federal.

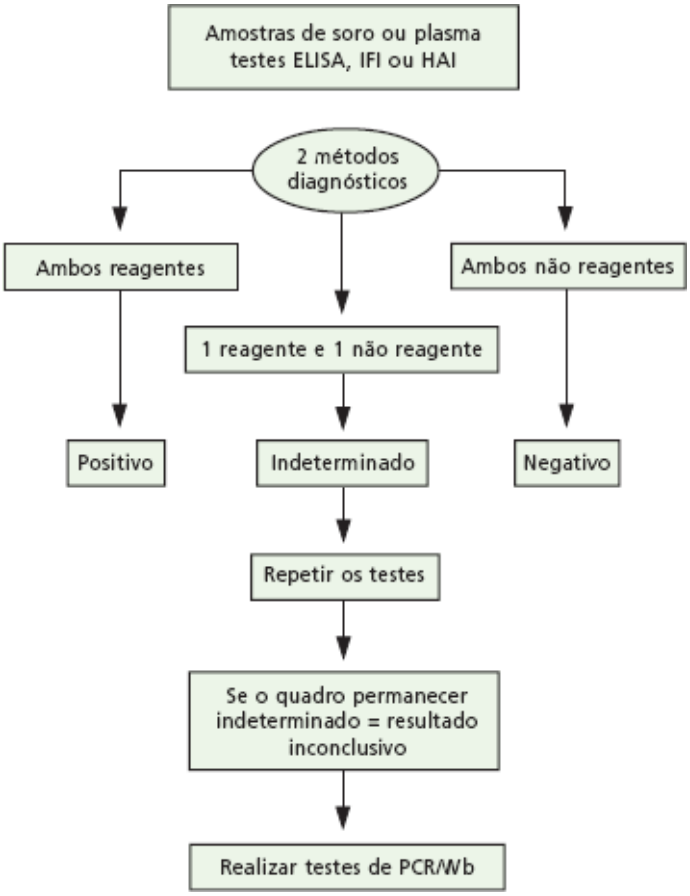

Figura 372.22 Fluxograma para a realização de testes laboratoriais para doença de Chagas na fase crônica.[8] ELISA = ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; HAI = hemaglutinação indireta; IFI = imunofluorescência indireta; PCR = reação em cadeia de polimerase; Wb = *Western blot*.

Diagnóstico da transmissão vertical

Em casos suspeitos de transmissão vertical, é importante confirmar o diagnóstico sorológico da mãe; caso seja confirmada a infecção materna, cumpre realizar o exame parasitológico na criança e, se positivo, o tratamento etiológico deve ser instituído de imediato. Os filhos de mães chagásicas com exame parasitológico negativo ou sem exame devem retornar 6 a 9 meses (prazo suficiente para esgotamento dos anticorpos da classe IgG passivamente transmitidos ao concepto) após o nascimento para realização dos testes sorológicos; se a sorologia for negativa, descarta-se a transmissão vertical; se o resultado for positivo, deve-se fazer o tratamento (Figura 372.23).

Diagnóstico da forma crônica reativada (reativação na imunodepressão)

A reativação da doença de Chagas, que ocorre em situações de imunodepressão, corresponde à presença do parasito no sangue periférico, liquor ou tecido celular subcutâneo. Assim, o diagnóstico laboratorial baseia-se na positividade dos testes diretos. A PCR poderá ser realizada no liquor em casos de exames diretos negativos.

Tratamento específico

O nifurtimox (Lampit) e o benzonidazol (Rochagan) são dotados de atividade, não apenas sobre as formas tripomastigotas, mas, também, sobre as formas intracelulares (amastigotas), o que possibilita a cura da infecção. Em relação ao nifurtimox, os resultados terapêuticos foram discordantes, comparando-se os conseguidos na Argentina e no Chile com os obtidos no Brasil. Na Argentina e no Chile, verificou-se maior eficácia do nifurtimox, demonstrada pela negativação dos xenodiagnósticos durante longo período de acompanhamento dos doentes tratados, ao contrário do que se verificou no Brasil. Em nosso país, constituíram exceção os resultados obtidos no Rio Grande do Sul, semelhantes aos dos dois países citados. Essas diferenças poderiam ser explicadas pela existência de cepas com diferentes sensibilidades ao medicamento.

O tratamento pode ser efetuado com nifurtimox VO, na dose de 8 a 10 mg/kg/dia para adultos, e de 15 mg/kg/dia, para crianças, em frações iguais administradas de 8/8 h, durante 90 dias. O nifurtimox pode causar os seguintes efeitos adversos: anorexia com perda de peso, náuseas e vômitos e, com menos frequência, neuropatia sensitiva periférica, dermopatia alérgica e onicólise, todos reversíveis com o término ou a interrupção do tratamento. Há vários anos o nifurtimox deixou de ser comercializado em nosso país; entretanto, pode ser obtido mediante solicitação do produto (fabricado em El Salvador) ao Ministério da Saúde.

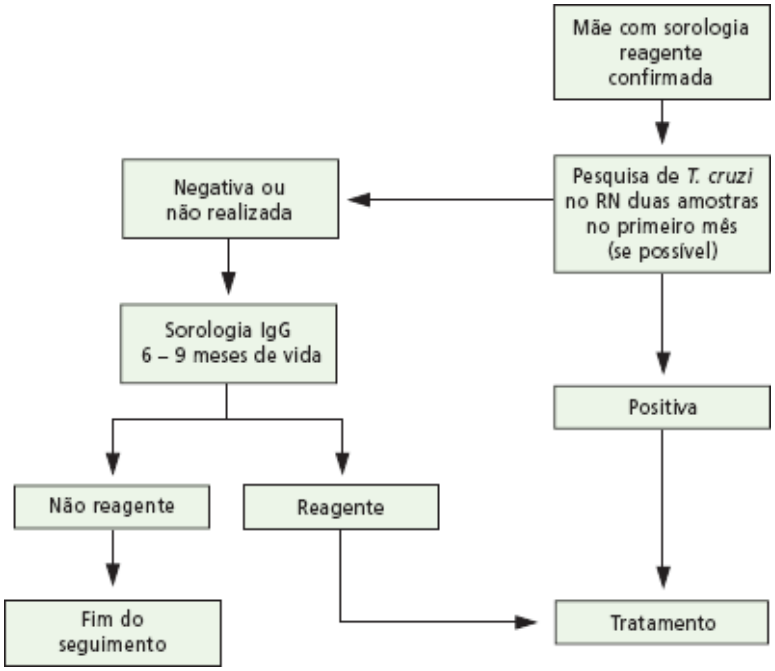

Figura 372.23 Fluxograma de diagnóstico em casos suspeitos de transmissão vertical da doença de Chagas.[8] Ig = imunoglobulina; RN = recém-nascido.

O benzonidazol deve ser empregado VO na dose de 5 mg/kg/dia para adultos e de 5 a 10 mg/kg/dia, para crianças, em frações iguais administradas de 8/8 h ou de 12/12 h durante 60 dias. Seus principais efeitos adversos são constituídos por dermatose, geralmente do tipo eritema polimorfo (não bolhoso) e por neuropatia sensitiva periférica, ambos reversíveis. A dermatose geralmente se inicia em torno do nono dia de uso do medicamento e, na maioria das vezes, não impede a continuação do tratamento; no entanto, este deve ser interrompido se a dermatose for intensa ou se ocorrer febre e/ou hipertrofia de linfonodos.

A neuropatia sensitiva periférica costuma instalar-se no final do tratamento, manifestando-se sob a forma de dor urente (ardente) na planta dos pés, condição que exige a suspensão do tratamento; a recuperação é lenta e não favorecida pelo uso de vitaminas do complexo B. Leucopenia com neutropenia, acompanhada ou não de angina orofaríngea, tem sido referida em raros casos, constituindo indicação formal para a suspensão do tratamento; por esse motivo, recomenda-se a realização de leucograma em torno do vigésimo dia de uso do benzonidazol. Também são observadas, raramente, ageusia (perda do paladar) e onicólise, igualmente reversíveis (Tabela 372.1).

Lamentavelmente, também o benzonidazol deixou de ser regularmente fabricado no Brasil; porém, para casos especiais a solicitação do mesmo tem sido atendida pelo Ministério da Saúde. Cumpre assinalar que o fabricante doou ao nosso governo a fórmula do produto, e este promoverá sua fabricação no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), em Recife.

O alopurinol, que alguns autores argentinos e chilenos divulgaram como ativo agente contra T. cruzi, mostrou-se totalmente ineficaz em ensaio conduzido pelos autores em pacientes na fase crônica.[14]

Revisão sistemática, publicada pelo Ministério da Saúde, preconiza a utilização do tratamento específico nas seguintes situações:

- Fase aguda da infecção, qualquer que seja o mecanismo de transmissão
- Infecção congênita
- Reativação da infecção pelo uso de terapêutica imunossupressora ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*)
- Infecção crônica de aquisição recente, que inclui, obviamente, todas as crianças com reações sorológicas positivas
- Doença de Chagas no contexto de transplantes de órgãos.

Nas formas crônicas de longa duração e sem cardiopatia avançada, o tratamento pode ser empregado e deve ser oferecido ao paciente, sendo a decisão tomada em conjunto ou por um especialista.

Em infecções acidentais, presumíveis ou confirmadas, observadas particularmente em profissionais que trabalham em laboratório, o tratamento deve ser instituído imediatamente, à base de 7 a 10 mg/kg/dia de benzonidazol VO, durante 10 dias; orientação idêntica é recomendada a eventuais receptores de transfusões de sangue ou derivados provenientes de doadores infectados.

Na infecção congênita, o índice de cura é elevado (90 a 100% dos casos) desde que o tratamento seja logo instituído; as provas sorológicas acusam negativação cerca de 1 ano após.

Cumpre assinalar que em casos de intolerância ou fracasso terapêutico com um dos medicamentos (nifurtimox e benzonidazol) temos por norma utilizar o outro.

Nos pacientes tratados na fase aguda e na fase crônica com poucos anos de evolução, as reações sorológicas tornam-se persistentemente negativas depois do tratamento – atestando a cura da infecção em cerca de 60% dos tratados com benzonidazol; na fase aguda, decorridos 3 a 5 anos e na fase crônica recente passados cinco a dez anos. Na fase crônica de longa evolução, encontramos casos em que a sorologia se tornou negativa decorridos vários anos, em um percentual que, em breve, será apurado.[15]

O fato é que, embora tenha havido indiscutível avanço no tratamento específico da doença de Chagas, é indispensável a continuação de pesquisas para a descoberta de novos fármacos, menos tóxicos e dotados de mais ampla atividade contra T. cruzi.

A cura espontânea da doença de Chagas, preenchidos os critérios que a definem, foi relatada em raríssimos casos acompanhados desde a fase aguda.[16,17]

Tabela 372.1 Efeitos adversos ao benzonidazol* e conduta recomendada para cada situação.[18]

Manifestações	Aparecimento	Características	Localização	Intensidade	Conduta	Medidas complementares
Dermopatia por hipersensibilidade É o mais frequente, não é dose-dependende e não se relaciona com o *T. Cruzi* recuperação sem sequelas	Geralmente por volta do nono dia de tratamento, mais precoce ou mais tardiamente	Geralmente, do tipo eritema polimorfo não bolhoso, pruriginoso, seguindo-se descamação Raramente ocorre onicólise	Restrita à parte do tegumento cutâneo ou generalizada	Leve (geralmente restrita) Moderada (restrita ou generalizada)	Continuar o tratamento Interromper ou continuar o tratamento com associação de anti-histamínico, corticoides (em geral prednisona, 20 mg/dia) a critério do médico	Prurido, desidratação e descamação cutâneos são tratados com pomada à base de corticoide e loção hidratante (Epidrat), esta logo após a aplicação daquela, 2 vezes/dia Antialérgico é de efeito discutível, parecendo não exercer ação favorável
				Acentuada (geralmente acompanhada de febre e de hipertrofia de linfonodos)	Interromper o tratamento Internação, corticoide IV e, em seguida VO	
Polineuropatia periférica É pouco frequente, dose-dependente e de regressão muito lenta (vários meses)	No fim do tratamento	Geralmente dor urente e parestesia	Regiões plantares e, menos frequentemente, palmares	Leve ou moderada geralmente	Interromper o tratamento Vitaminas do complexo B são inúteis	Corticoide VO Analgésico VO
Ageusia É rara e de recuperação sem sequela	No fim do tratamento	Perda total ou parcial do paladar	–	–	Interromper o tratamento	–
Depressão da medula óssea, É muito rara	Entre o 20° e o 30° dia de tratamento	Leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, agranulocitose	–	Interromper o tratamento Corticoide VO, Filgrastim, antibióticos		Consultar hematologista

*Benzonidazol (5 mg/kg/dia – 6 dias). Não ultrapassar a dose de 400 mg/dia. A intolerância digestiva (rara) é controlada com medicação sintomática. Acometimentos hepático e renal não têm sido observados. IV = via intravenosa; VO = via oral. (Fonte: Anis Rassi e Anis Rassi Júnior, 2005.)

Profilaxia

A profilaxia da doença de Chagas inclui medidas destinadas à interrupção do ciclo domiciliar do parasito. A maneira mais eficaz de atingir esse objetivo, conforme demonstra a experiência, é realizar combate intensivo contra o inseto transmissor por meio do borrifamento das casas infestadas com inseticidas de ação residual.

O primeiro inseticida empregado no Brasil e na Argentina foi o hexacloreto de gamabenzeno (y-BHS, gammabenzene hexachloride) ou lindano e, na Venezuela, a dieldrina (hexacloreto de dimetanonaftaleno), este último mais tóxico para seres humanos do que o primeiro. Foram também empregados, em menor escala, compostos organofosforados, tais como o malation (O-dimetil-ditiofosfato) e o propoxur (Baygon). Atualmente, a preferência recai nos piretroides sintéticos, especialmente a deltametrina.

No Brasil, o Programa de Controle da Doença de Chagas, a cargo do Ministério da Saúde, foi implementado a partir de 1982 e, em 1989, cobria 2.200 municípios de 19 Estados.[9] Em consequência desse programa, houve redução da densidade triatomínica nas habitações rurais, coincidindo com acentuada queda na prevalência de reações sorológicas positivas nas populações de baixa idade das zonas endêmicas, marcador seguro de redução da incidência (de casos novos). Finalmente, em 2006, o país recebeu a certificação da eliminação de T. infestans em todo o seu território, conferido pela Organização Panamericana da Saúde.[18]

A melhoria da habitação, com construção, na zona rural, de casas destinadas a seres humanos e não a barbeiros, criando ambiente inadequado à domiciliação e colonização dos triatomíneos, constitui – ao lado da desinsetização –, medida absolutamente necessária e insubstituível para combater *T. cruzi* (Figura 372.24).

A prevenção da transmissão por transfusão de sangue deve ser realizada por meio de rigorosa seleção dos doadores, recomendando-se a prática rotineira de, pelo menos, duas reações sorológicas, preferencialmente a de imunofluorescência e o teste ELISA.

Os profissionais que trabalham em laboratórios clínicos devem adotar, com rigor, as normas oficialmente exigidas para a prevenção das infecções veiculadas por sangue.

Em regiões endêmicas onde não for possível contar com testes sorológicos, a adição de violeta de genciana ou cristal-violeta, na concentração de 1:4.000 ao sangue, mantendo o recipiente no refrigerador, por um período mínimo de 24 h antes do uso, constitui medida profilática segura e inócua.[19,20]

Figura 372.24 Casa construída em zona rural de Posse (GO), em novembro de 1998, pelo Programa de Melhoria Habitacional para Doença de Chagas da Fundação Nacional de Saúde, em substituição à moradia de pau-a-pique existente no local, sem ônus para o morador. Cedida pelo Eng. João Leite da Silva.

Nos transplantes de órgãos efetuados em países endêmicos é sempre necessário investigar, por intermédio de testes sorológicos, se o doador apresenta infecção por *T. cruzi*, já que nesses procedimentos pode ocorrer transmissão da doença de Chagas ao receptor. Deve-se, além disso, levar em conta que o receptor, se estiver acometido por essa protozoose, pode apresentar reativação da infecção, em consequência do uso obrigatório de medicamentos imunodepressores. Por conseguinte, se possível, tanto aos doadores de órgãos, quanto aos receptores, é recomendado o tratamento com benzonidazol, na dose de 5 mg/kg/dia VO, durante 60 dias. Em estudo realizado em pessoas com infecção crônica por *T. cruzi*, que recebiam corticosteroide para o tratamento de outras afecções, Rassi *et al*. demonstraram significativo aumento da parasitemia detectada por xenodiagnóstico e o efeito protetor tanto do benzonidazol, como do nifurtimox.[21,22]

Em relação a uma possível vacina contra a doença de Chagas, várias pesquisas têm sido efetuadas, empregando-se parasitos

mortos, parasitos vivos com virulência atenuada, frações subcelulares do parasito e tripanossomatídeos monogenéticos; entretanto, até o presente não se conseguiu obter uma vacina ao mesmo tempo segura e eficaz para uso em seres humanos.

Capítulo 373

Toxoplasmose

Sylvia Regina Temer Cursino e Heitor Franco de Andrade Júnior

Introdução

Toxoplasma gondii é um parasita intracelular obrigatório largamente distribuído pelo mundo, com maior prevalência em países da Europa, áreas do Caribe e América do Sul, onde em adultos a incidência pode variar de 30 a 80%. Os felinos, entre os quais o gato doméstico, são hospedeiros definitivos, com um grande número e variedade de hospedeiros intermediários, todos animais de sangue quente, sendo um deles o homem. Apesar de *Toxoplasma gondii* infectar uma grande parcela da população mundial, em geral é clinicamente inaparente, sendo o termo toxoplasmose reservado à descrição de estados clínicos ou patológicos causados pelo agente e não simplesmente a infecção. Acredita-se que mais de meio bilhão da população humana tenha sorologia positiva para *T. gondii.* Apesar da imensa maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes ser assintomática, em aproximadamente 10% das infecções pode haver doença aguda, que vai de uma linfadenite, semelhante à mononucleose infecciosa, ou até casos mais graves, com miocardite, pneumonite e poliomiosite e eventualmente morte. Além desse comprometimento agudo, uma fração dos pacientes vai desenvolver quadros oculares na fase crônica da infecção, com coriorretinite, que pode levar à cegueira. A imunidade prévia ao agente determina o perfil clínico da doença, que é oportunista em defeitos imunes mediados pela célula T, como em linfomas ou quimioterapia intensa, em receptores de transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, ou na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome),* com quadros encefalíticos ou generalizados, com alta mortalidade. A toxoplasmose congênita é o resultado da infecção materna adquirida durante a gestação, sendo desde assintomática até induzir à infecção fetal, que funciona como imunocomprometido, com quadros encefalíticos ou sistêmicos graves, com abortamentos ou síndromes fetais graves, como a *tétrade* de Sabin.

Dada esta complexidade e para propósitos clínicos, a toxoplasmose pode ser dividida em categorias clínicas: toxoplasmose aguda em pacientes imunocompetentes, com linfadenopatia semelhante à mononucleose; toxoplasmose ocular, toxoplasmose congênita, cuja gravidade depende da época da gestação em que ocorreu a infecção e as doenças dos imunocomprometidos, que podem ir desde a reativação, com encefalite, na AIDS, até septicemia de difícil diagnóstico em receptores de transplantes de órgãos ou mesmo imunocompetentes.

A apresentação clínica não é específica da toxoplasmose na maioria das categorias descritas, com extenso diagnóstico diferencial, apoiado geralmente em métodos sorológicos, de imagem e parasitológicos.

Histórico

Em 1908, simultaneamente, Splendore, no Brasil, e Nicolle e Manceaux, no norte da Africa (Tunísia) descreveram o *T. gondii;* no Brasil em coelhos com paralisia e na Africa no gondi, um roedor africano. Somente em 1927, Jankü descreveu a infecção congênita em seres humanos, em um bebê de 11 meses. Em 1939, é descrita a infecção *in utero,* com encefalite em um recém-nascido, que apresentava convulsões, calcificações intracranianas, hidrocefalia e coriorretinite, definindo a tétrade de Sabin. Pelo cultivo do agente em animais, estabelece-se a primeira reação sorológica eficaz, a reação de Sabin-Feldman, que permite o diagnóstico sorológico da infecção e o dimensionamento adequado da infecção humana. Apesar dos avanços durante os últimos 20 anos, o principal desafio mantém-se na prevenção e no manejo da infecção aguda na gestação, no feto e recém-nascido e no entendimento e tratamento da reativação da infecção em indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos. Não se pode esquecer que, em nível veterinário, a toxoplasmose também é uma das causas de perda reprodutiva por infecção em muitos países, causando reabsorção fetal, abortamento, natimortos e perdas neonatais em porcos,

carneiros e cabras, com perdas econômicas significativas. Desde o advento da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency vírus),* causadora da AIDS, a encefalite por *Toxoplasma gondii* foi reconhecida como a maior causa de lesão pseudotumoral no cérebro de pacientes com infecção avançada pelo HIV e evidência sorológica de exposição prévia ao parasita, representando cerca de 20% da causa final de morte, nesses pacientes.

Etiologia

A toxoplasmose é uma zoonose, sendo os felinos o hospedeiro definitivo, e como hospedeiros intermediários aves e mamíferos entre eles o homem. O *Toxoplasma gondii* é um protozoário pertencente ao filo Apicomplexa, parente distante do *Cryptosporidium* e do *Plasmodium.* O agente tem alta estabilidade genética, consistindo em uma única espécie com linhagens semelhantes. Seu genoma já está descrito e acessível (ToxoDb). Existem três linhagens distintas principais, denominadas tipo I, II e III; que diferem em virulência e distribuição geográfica. A maioria dos isolados em pacientes com AIDS são do tipo II no Velho Mundo. Os tipos I e III foram associados a doenças congênitas e os isolados de animais na maior parte são do tipo III, sendo raro o tipo II na América do Sul. Existem vários relatos de cepas recombinantes na América do Sul, em especial na Amazônia, relacionadas com casos clínicos mais graves, com comprometimento pulmonar e mortalidade significativa. O ciclo de vida divide-se em assexuado e sexuado, o primeiro ocorrendo em qualquer animal de sangue quente e o segundo é exclusivo dos felinos. O ciclo assexuado consiste em dois estágios, a divisão rápida do taquizoíto e a mais lenta dos bradizoítos, no qual pode haver formação de cistos no cérebro, coração e outros tecidos. O ciclo sexuado, como já mencionado, só ocorre em gatos, e compreendem a gametogênese completa, culminando com oocistos eliminados nas fezes dos gatos. Esses oocistos são altamente infectantes e de extrema estabilidade no ambiente. Necessitam de maturação no solo e possuem uma cápsula de quitina que impede a ação de agentes esterilizantes como o cloro e o fenol.

O taquizoíto é a forma de vida rápida, invasiva; requer um *habitat* intracelular para sobreviver e multiplicar-se; rompem as células hospedeiras, sendo essa a principal forma causadora de lesão. Não sobrevivem a congelamento, descongelamento e dessecação. A reprodução em tecido ocorre por endodiogenia, que é uma divisão binária dentro de uma célula mãe, com formação independente de células filhas, restando restos maternos. Sua forma é ovalada com uma extremidade arredondada e a outra mais alongada, com comprimento variando de 4 a 8 mm e espessura de 2 a 4 mm. Cora-se bem tanto pela coloração de Giemsa quanto pelo Wright. O taquizoíto é encontrado na forma aguda da infecção, multiplicando-se em células aproximadamente a cada 4 a 6 h, formando rosetas, que crescem e podem romper o citoplasma da célula, liberando taquizoítos para novas invasões. O parasita tem uma forma de movimento dependente de sua membrana trilaminada, que permite um eficiente movimento de deslocamento. Essa forma do parasita invade vários tipos de células do hospedeiro, nas quais geram um vacúolo parasitóforo híbrido, que não é reconhecido pelos sistemas de transporte intracelular; com isso, ocorre inibição de sua acidificação e bloqueio da fusão com os lisossomos da célula. A replicação progressiva dos taquizoítos leva à ruptura das células parasitadas, permitindo a invasão de novas células e disseminação via linfática e hematogênica para outros órgãos e tecidos.

O bradizoíto é a forma de resistência encistada do parasita, encontrada nos cistos teciduais, de divisão mais lenta e que contém grânulos de amilopectina, além de proteínas específicas. O cisto tecidual é formado na célula hospedeira, podendo variar em tamanho, desde pequenos contendo pequena quantidade de bradizoítos (< 50) e grandes, contendo até 3.000 organismos. Os cistos são formados nas primeiras semanas da infecção e podem permanecer nos tecidos por toda a vida do hospedeiro. Podem estar presentes em qualquer órgão, mas são mais frequentes no cérebro e músculo estriado, tanto esquelético como cardíaco, sem provocar resposta inflamatória. A localização intracelular e a incorporação de elementos do hospedeiro à sua parede são os mecanismos de evasão da resposta imune do hospedeiro. Essa forma de *T. gondii* cora-se bem pelo método de ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff).* O congelamento a -20°C por horas, o descongelamento repetido e o cozimento acima de 66°C bem como a dessecação destroem essa forma do parasita, mas ela pode sobreviver por meses à temperatura de 4°C.

O oocisto é a forma extracelular de disseminação e resistência ambiental do parasita, viável no solo por vários meses. O ciclo sexuado êntero-epitelial que o produz ocorre somente em felinos, como os gatos. Geralmente, são eliminados nas fezes em um período de 3 a 21 dias após a ingestão do alimento contaminado, terminando sua maturação no ambiente. O oocisto mede de 10 a 12 mm de diâmetro e tem uma parede espessa e resistente a agentes

químicos, como o fenol e o cloro, com flutuabilidade e adesividade a vegetais (Figura 373.1).

Independentemente do modo de infecção, oocistos ou cisto tecidual, o agente é ingerido pelo homem, durante o carnivorismo, ou ingestão de alimentos contaminados, sendo as formas infectantes liberadas pelo processo de digestão no intestino do hospedeiro. Após a liberação, os bradizoítos dos cistos, ou esporozoítos dos oocistos, invadem as células intestinais, se reproduzem e são disseminados amplamente no hospedeiro, onde podem infectar qualquer célula, mas sobretudo macrófagos, neurônios e células musculares estriadas, tanto cardíacas quanto esqueléticas. Após a intensa proliferação inicial e o controle da infecção, o parasita permanece latente sob a forma de cistos teciduais que podem ser encontrados em qualquer órgão, mas, principalmente, no sistema nervoso central, coração e músculo esquelético. A indução da formação de cistos teciduais acompanha a resposta imune, sendo associada à produção de interferona (IFN) e outras citocinas ativadoras, relacionadas com a elevação da temperatura corporal. Essa indução de cistos parece depender de eventos simples, como concentração de óxido nítrico (NO, *nitric oxide)* ou sensibilidade à temperatura, variando entre as cepas do agente e sendo determinante de sua virulência.

Imunologia

Em um hospedeiro imunocompetente tanto a resposta humoral quanto a celular estão envolvidas no controle da infecção. Os macrófagos não são células efetoras únicas, mas são as primeiras envolvidas na regulação da imunidade celular em relação à produção de mediadores imunológicos. Os taquizoítos estimulam os macrófagos a produzirem interleucina-12 (IL-12), que ativa as células *natural killer* (NK), via receptor *toll-like 9* (TLR-9, *toll-like receptor 9)* e células T a produzirem IFN-γama. É esta produção precoce de IFN-γama que é crucial para a resistência. O IFN-γama e o fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor)* agem sinergicamente na mediação da morte do taquizoítos pelos macrófagos. Na resposta celular, os linfócitos T CD8+ são as células efetoras mais importantes na proteção contra cistos de *T. gondii,* mas necessitam de estímulo por CD4+. A formação de anticorpos *anti-T. gondii* é relativamente rápida e intensa, alcançando títulos elevados de imunoglobulinas (Ig) G e M. Os anticorpos são capazes de atacar os taquizoítos em associação com o complemento, mas nem mesmo a transferência de altas doses de anticorpos específicos é suficiente para impedir completamente a infecção experimental em camundongos. A resposta humoral parece facilitar a opsonização de parasitas, mas a imunidade celular é essencial para o controle da infecção.

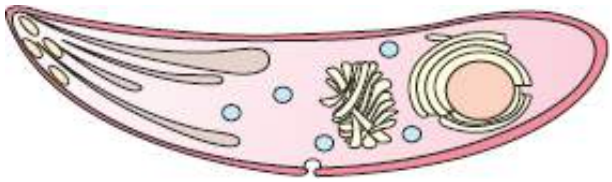

Figura 373.1 Ciclo da toxoplasmose: os felinos excretam oocistos nas fezes que são ingeridos por suas presas e evoluem para cistos teciduais. A carne dessas presas, ao serem ingeridas pelo felino, completa o ciclo. O homem se infecta pela ingestão de oocistos e pelo carnivorismo. Além disso, a infecção aguda materna pode gerar infecção fetal clínica ou manifesta após o nascimento. Acidentes de laboratório, imunossupressão e outros fenômenos menos importantes participam do processo.

A transmissão congênita de *Toxoplasma* de uma mãe infectada para seu feto foi a primeira forma de transmissão a ser reconhecida. A frequência de sucesso na transmissão da infecção para o feto depende de três fatores: parasitemia materna (inicial ou recorrente); maturidade da placenta, em razão de volume e fluxo sanguíneos no órgão, assim como de estágio e competência das respostas imunes materna a *T. gondii* (completa, deficiente, ausente).

Essa combinação de fatores rege a colonização da placenta por *T. gondii,* e é observada quando a infecção primária na mãe ocorre entre a décima semana de gestação e o parto. A transmissão é menos frequente quando a infecção é adquirida antes da décima semana de gestação, sendo excepcional quando a infecção é adquirida antes da concepção. A infecção crônica materna não está associada à doença congênita.

A idade do feto na época da infecção parece ser o fator determinante mais importante na ocorrência da toxoplasmose congénita. A menor incidência ocorre no primeiro trimestre (15 a 20%), quando a doença é grave e pode resultar em abortamento espontâneo ou natimorto. Se a infecção por *Toxoplasma* da mãe ocorrer no terceiro

trimestre, a transmissão ocorre em cerca de 40% dos casos, resultando mais frequentemente em infecção subclínica com alguns poucos casos de toxoplasmose congênita clínica.

A prevalência da infecção congênita foi estimada em 1:10.000 nascidos vivos nos EUA e de 1:1.000 nascidos vivos na França. A incidência de toxoplasmose congênita na população brasileira foi semelhante às encontradas em outros estudos, com uma variação de 0 a 20/10.000 nascidos vivos, associados a fatores socioeconômicos, culturais, étnicos e climáticos da população associado ao tipo de cepa do parasita.

Tanto para as infecções maternas adquiridas logo no início da gestação quanto para as mais tardias, a suspeita implica na imediata instituição de tratamento com espiramicina, para minimizar o risco de infecção fetal, associado a acompanhamento ultrassonográfico. Pode ser feita a pesquisa parasitológica em líquido amniótico, por reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction)* ou bioensaios. Em caso positivo ou na presença de evidência ultrassonográfica de comprometimento fetal, com alterações de SNC e/ou hepatoesplenomegalia e ascite fetal, deve-se instituir o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina.

As infecções latentes por *T. gondii* podem se reativar em mulheres infectadas pelo HIV e, por esse motivo, induzir à transmissão congênita do parasita, mas estas complicações têm diminuído graças ao uso de terapia antirretroviral intensiva. Essa transmissão ocorre particularmente quando o comprometimento pela imunossupressão é grave. Estes recém-nascidos com toxoplasmose congênita, nascidos de mães HIV positivas, geralmente também estão infectados pelo HIV, sugerindo que os fatores que atuam na predisposição da transmissão vertical para o HIV também estejam envolvidos na transmissão da toxoplasmose. A toxoplasmose congênita em crianças HIV positivas tem um curso mais rápido apresentando retardo no desenvolvimento, febre, hepatosplenomegalia, coriorretinite e convulsões. A maioria das crianças apresenta envolvimento de múltiplos órgãos, englobando sistema nervoso central (SNC), coração e pulmões.

Síndromes clínicas da infecção por *Toxoplasma gondii*

Toxoplasmose aguda

A toxoplasmose aguda em indivíduos normais é, na maioria das vezes, uma infecção subclínica, assintomática, podendo em 10 a 20% apresentar-se com febre, linfadenopatia, apatia, mialgia, *rash* cutâneo maculopapular das palmas das mãos e solas dos pés, mais raramente hepatosplenomegalia, linfocitose e linfócitos atípicos no sangue. Necrose pulmonar, miocardite e hepatite causada por necrose tecidual, infiltrado inflamatório mononuclear e o agente sob a forma de taquizoítos ou de cisto tecidual são incomuns, mas ocorrem principalmente em infecções adquiridas na Amazônia ou pela ingestão de carne de caça. A toxoplasmose aguda sintomática em pacientes imunocompetentes é uma doença autolimitada benigna de média duração, por várias semanas, semelhante à síndrome da mononucleose infecciosa. É caracterizada por linfadenopatia e hiperplasia de células reticulares, e linfócitos atípicos no sangue periférico.

A doença é controlada pela resposta imune do hospedeiro à infecção aguda, que, em geral, evolui para cura espontânea, mas pode ter curso prolongado e quadro clínico intermitente, podendo raramente durar até 1 ano. Nesses pacientes, o comprometimento histológico dos linfonodos se caracteriza por intensa hiperplasia dos folículos linfoides, com formas aberrantes, histiócitos epitelioides em grupos e distensão dos seios marginais por células monocitoides, na verdade imunoblastos. Esse quadro histológico é bastante característico da doença e pode ser encontrado antes da definição do perfil sorológico compatível com o diagnóstico, sendo considerado fortemente sugestivo de toxoplasmose aguda. Infelizmente, alguns raros pacientes imunocompetentes desenvolvem um quadro sistêmico generalizado, com comprometimento pulmonar, meningite e manifestações graves, de difícil diagnóstico, geralmente à necropsia. Estes casos mais graves podem ocorrer em infecções de neonato periparto ou em primoinfecções de pacientes com AIDS ou imunossupressão. Em qualquer caso de maior gravidade ou se houver retardo na resolução expontânea da doença, o paciente deve ser tratado com pirimetamina associado a um sulfamídico.

Toxoplasmose ocular

A toxoplasmose ocular é uma das principais manifestações da infecção humana por *T. gondii.* A retina é o sítio primário na infecção por *Toxoplasma* no olho, sendo uma das causas mais comuns de coriorretinite nos EUA,

Brasil e outros países. Cerca de 1,5% dos pacientes infectados apresentarão coriorretinite sintomática relacionada com a infecção adquirida. A prevalência de toxoplasmose ocular varia pelo mundo, estimando-se que seja ausente no Japão, afetando 0,6% nos EUA e até 21,3% no Rio Grande do Sul. Sua incidência depende da forma de pesquisa, sendo maior quando há busca ativa. Se o parasita alcançar o olho, um foco de infecção é estabelecido, acometendo a retina, posteriormente a coroide e esclera pela resposta inflamatória. A cura ocorre juntamente com o controle da infecção aguda e, consequentemente, com a formação de cicatriz.

A toxoplasmose ocular apresenta-se com mais frequência como uma retinite necrosante focal, adjacente a uma cicatriz de coriorretinite, que geralmente está associada à vitreíte e a uma uveíte granulomatosa anterior. Posteriormente, a coroide é afetada e, às vezes, até mesmo a esclera. As lesões ativas estão classicamente próximas a lesões antigas inativas (cicatrizadas), sugerindo reativação de cistos teciduais latentes. A lesão ocular parece estar relacionada tanto à infecção quanto à exposição de antígenos retinianos com relação autoimune, justificando-se o uso de imunossupressores. Ocorre presença maior de anticorpos antirretina nestes pacientes, sugerindo uma etiologia semelhante a da oftalmia simpática.

A doença ocular aparece na maioria das vezes em indivíduos com idade entre 7 e 57 anos, com média etária de 25 anos e os surtos têm duração de cerca de 4 meses, podendo um mesmo indivíduo ter vários surtos seguidos, em sua maioria em decorrência de baixas imunológicas. Graças ao declínio da imunidade celular relacionado com a idade e à presença de doenças sistêmicas preexistentes, pacientes mais idosos são mais suscetíveis a infecções mais graves.

As complicações mais frequentes da retinocoroidite englobam iridiciclite crônica, sinéquias posteriores, catarata, glaucoma secundário, ceratopatia em faixa, edema macular cistoide, descolamento de retina, atrofia do nervo óptico secundária a envolvimento do mesmo. O diagnóstico de coriorretinite por toxoplasmose é geralmente feito embasado na morfologia da lesão característica, observada na fundoscopia. O diagnóstico diferencial é feito com qualquer outra causa de retinocoroidite, como sarcoidose, tuberculose, sífilis e infecções fúngicas e virais. Na infecção congênita, incluem-se, no diagnóstico diferencial, o coloboma macular e as infecções congênitas virais, como herpes simples e citomegalovírus e ainda um foco de retinoblastoma.

Alguns estudos clínicos aleatórios mostram que o tratamento intermitente com trimetropina\sulfadiazina poderia reduzir a taxa de recorrência em pacientes de alto risco; ainda nestes tipos de estudo existem evidências de uso alternativo ao clássico tratamento de toxoplasmose ocular de injeção intravítrea de clindamicina e dexametasona. Esta via de administração tem a vantagem de introduzir diretamente no olho agentes antimicrobianos, atingindo alta concentração terapêutica com efeitos colaterais sistêmicos mínimos. Em geral bem tolerado, carregando uma pequena porcentagem de complicações oculares. A terapia com clindamicina intravítrea é uma boa opção e estratégia para pacientes que intolerantes ou resistentes ao tratamento sistêmico.

Toxoplasmose em imunocomprometidos

A toxoplasmose está se tornando uma importante causa de mortalidade e morbidade em pacientes imunodeprimidos. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com AIDS nos EUA e 30% na Europa faleçam em decorrência de toxoplasmose. Esses pacientes podem desenvolver desde a encefalite até miocardite e pneumonite. Nos pacientes imunodeprimidos, que já tinham imunidade contra *T. gondii* antes da imunossupressão, a toxoplasmose sintomática é consequente à reativação de cistos teciduais latentes, ocorrendo manifestações localizadas, geralmente no SNC, em cerca de 10% dos pacientes com AIDS com recorrências espontâneas frequentes. A vulnerabilidade do SNC pode ser explicada por sua resposta imunitária menos efetiva, quando comparada à de outros órgãos, pois a barreira hematoliquórica dificulta o afluxo de células imunocompetentes, anticorpos e linfocinas. A presença de lesões pseudotumorais múltiplas, às vezes atingindo vasos no SNC, é responsável por manifestações como hemiparesias, convulsões, letargia e sinais de localização, facilmente identificáveis por tomografia computadorizada, mostrando imagem em anel, quando se usa contraste. Existe ainda uma forma encefálica difusa, caracterizada por nódulos microgliais múltiplos, contendo cistos ou taquizoítos livres. O diagnóstico de certeza só poderá ser feito mediante identificação de cistos taquizoítos ou material antigênico, por histologia convencional, imunoistoquímica ou microscopia eletrônica. Outros imunocomprometidos, como aqueles com doença de Hodgkin, distúrbios do colágeno, neoplasias hematológicas, ou transplantados são igualmente suscetíveis a esses quadros, além de coriorretinite atípica por toxoplasmose, com grande área de necrose. Em todos os casos, o diagnóstico diferencial com infecção por citomegalovírus (CMV) é imperativo. O uso da terapia

antirretroviral de alta eficácia (HAART, *highly active antiretroviral therapy)*, principalmente nos paises industrializados, diminuiu a prevalência das complicações da toxoplasmose na AIDS, mas as manifestações oculares ainda ocorrem em 50 a 75% dos infectados por AIDS.

Diagnóstico e sorologia

No homem, a soroprevalência da infecção por *T. gondii* aumenta com a idade, sem variação significativa com o sexo, e é menor em regiões frias, quentes e áridas bem como em grandes altitudes. Em geral, a incidência de infecção é variável, de acordo com o grupo populacional e a localização geográfica.

O diagnóstico parasitológico do agente etiológico pode ser feito com o uso de vários métodos, geralmente pouco disponíveis na maioria dos centros. O isolamento do agente, por inoculação de amostras biológicas em camundongos ou cultivos celulares, tem baixa sensibilidade. A detecção de antígenos circulantes no sangue, ou em líquidos biológicos, ainda é técnica experimental só disponível em centros mais desenvolvidos. A demonstração do agente ou seus antígenos por técnicas imunoistoquímica necessita de biopsia, mas é, no momento, um dos métodos rápidos mais sensíveis e eficazes. Deve-se salientar que a demonstração de cistos toxoplasmóticos nos tecidos sem evidência de lesão não distingue infecção latente de doença ativa. O diagnóstico histopatológico diferencial de *T. gondii* com outros microrganismos intracelulares de formas aproximadas engloba os agentes de histoplasmose, leishmaniose, doença de Chagas, sarcoidose e isosporíase. A pesquisa de sequências específicas do DNA do agente por PCr ou PCR em tempo real é muito util mas tambem necessita de avaliação criteriosa. Pode ser feita no líquido amniótico, creme leucocitário, no LCR ou em material de punção biopsia, usando sequências de genes únicos, como a SAG1, ou genes repetitivos como o B1. Tem alta sensibilidade, mas pode gerar falso-positivo de doença se receber material de cistos teciduais latentes, já que é uma técnica muito sensível. Uma vez positiva, permite até identificar a linhagem infectante.

A sorologia é a principal forma de diagnóstico, já que a toxoplasmose cursa com intensa resposta imune humoral e celular. Estes testes foram os que permitiram a determinação da real abrangência da toxoplasmose como infecção. Uma vez infectado, os pacientes apresentarão níveis significantes de IgG específica por toda a vida, o que é excelente para estudos epidemiológicos.

Anticorpos IgG frequentemente aparecem em 1 a 2 semanas após a aquisição da infecção, com pico ao redor do primeiro ao segundo mês, mas em geral persiste por toda vida. Anticorpos IgM aparecem logo no início de doença e diminuem mais rapidamente que os anticorpos para a IgG, podendo caracterizar a infecção aguda, principalmente com testes menos sensíveis como a imunofluorescência. O teste ELISA de captura para anticorpos IgM tem sido amplamente usado para o diagnóstico da infecção aguda e, para mulheres, em relação a terem sido infectadas durante a gestação ou antes da concepção. O aprimoramento de sua detecção resultou na perda de seu poder definitivo real, já anticorpos IgM tornaram-se persistentes por anos após a infecção aguda, com queda de resolutibilidade.

Na triagem de infecções congênitas, os ensaios imunoenzimáticos são rotina para o diagnóstico da infecção aguda materna e possível doença congênita. Com a perda da eficiencia da IgM isolada, foi necessária sua associação com testes de avidez de IgG, que mostram alta proporção de anticorpos IgG de baixa avidez na doença recente,

No recem nascido, a detecção de IgM específica, ou IgA e/ou IgE, que não tem transferência placentária, em sangue do cordão ou no sangue confirma o diagnóstico. Nesses casos, deve-se examinar a placenta, que é um material rico para detectar o parasita por PCR ou em bioensaio em cultura de tecido ou inoculação em camundongo. O acompanhamento deve ser feito por pelo menos 1 ano, com sorologia e acompanhamento oftalmológica de casos suspeitos.

Considerando-se que 80 a 90% dos indivíduos com infecção aguda por *T. gondii* são assintomáticos, a triagem sorológica antes da gestação ou no início desta poderia identificar as mulheres não infectadas e em risco de infecção aguda. Mulheres com testes sorológicos positivos no início da gestação tiveram infecção anterior e estão protegidas da infecção aguda gestacional. A demonstração da soroconversão pode confirmar o diagnóstico de infecção aguda.

Na toxoplasmose ocular e na toxoplasmose do SNC em imunossuprimidos, há uma confiança demasiada na observação fundoscópica e na avaliação tomográfica que resulta na falha da confirmação sorológica da toxoplasmose, com instituição imediata da terapia específica para o agente em casos onde pode haver a confusão diagnóstica como linfomas de SNC.

Tratamento

Qualquer droga usada regularmente contra *T. gondii* age primeiramente contra o taquizoíto e não age ou erradica a forma encistada. Em uma revisão das literaturas internacional e nacional, existe um consenso quanto ao tratamento da toxoplasmose em relação à pirimetamina, na dose de 25 a 75 mg/dia, como o agente antitoxoplasmose mais efetivo; sendo assim deveria ser incluída em todos os esquemas terapêuticos utilizados contra o parasita. A associação de ácido fólico (5 mg VO, 2 a 3 vezes/semana) deveria ser usada para prevenir a supressão da medula óssea. A terapia para a toxoplasmose é sempre feita com a associação de medicamentos, a não ser que exista algum impedimento para tal; sendo assim, a sulfadiazina ou a clindamicina devem ser adicionadas à terapia.

A pirimetamina e a sulfadiazina têm ação sinérgica contra *T. gondii,* com uma eficiência até oito vezes maior se suas ações fossem só aditivas; o uso dessa associação é a primeira escolha em todo tratamento instituído em infecção confirmada. A dosagem usada de sulfadiazina é de 50 a l00 mg/kg de peso a cada 24 h, fracionados em 2 a 4 doses iguais ao mês em adição à pirimetamina. O efeito colateral mais frequente é o *rash* cutâneo, porém o mais sério é a cristalização renal, o que pode ser evitado pela maior ingestão líquida.

A clindamicina também tem mostrado bom efeito no tratamento da toxoplasmose. Ela parece se concentrar no epitélio pigmentar da retina, devendo, portanto, ser administrada por via oral, 3 a 4 vezes/dia, na dosagem de 300 m. O efeito colateral mais importante da chndamicina é a colite membranosa.

Para os infectados com a AIDS, a sulfadiazina e apirimetamina também são indicadas, entretanto a infecção pela toxoplasmose, nesses pacientes, requer longo período de tratamento, o que, muitas vezes, não é tolerado pelo paciente. Nesse caso, a claritromicina pode ser usada na dose de 1,5 a 2 g, associada a 25 a 75 mg de pirimetamina por dia, durante 7 dias.

Esteroides sistêmicos só têm sido usados como adjuvantes no tratamento da toxoplasmose ocular para suprimir a resposta inflamatória e diminuir os danos à retina e estruturas adjacentes, sempre em associação com terapia antiparasitária, pois isolados podem induzir a diminuição da resposta imune e ter uma ação destrutiva maior. A dosagem usada varia de 1 a l,5 mg/kg/dia (prednisona), em geral 20 a 40 mg/dia.

O tratamento da criança infectada sintomática ou assintomática deve ser iniciado precocemente e prolongar-se até 1 ano de idade, pois pode minimizar as repercussões oculares e melhorar o prognóstico. O tratamento dessas crianças com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, iniciado logo no primeiro mês de vida e estendendo-se até o primeiro ano de vida, melhora bastante o prognóstico, reduzindo a frequência e a gravidade das sequelas tardias O atraso no diagnóstico e o tratamento tardio contribuem para sequelas importantes.

Medidas preventivas para a prevenção da infecção pelo *T.gondii*

Na cozinha

- Usar água filtrada no preparo de alimentos crus
- Evitar contato com membranas mucosas quando estiver manuseando carne crua
- Lavar as mãos após manuseio de carne crua
- Lavar áreas da cozinha e o material que estiveram em contato com a carne crua
- Cozer a carne a 66°C ou *bem passada*
- Lavar frutas e verdura antes do consumo
- Cozinhar carne *bem passada,* defumá-la em salmoura
- Prevenção de contaminação dos alimentos mediante contato com moscas e baratas
- Evitar a ingestão de carne desidratada
- Preferir vegetais repolhudos em saladas, evitando os de folhas abertas, como a escarola.

No Jardim e em sua casa

- O uso de luvas é indicado em jardinagem
- Evitar tocar em membranas mucosas da boca e dos olhos
- Desinfecção da caixa de areia com água fervente por 5 min antes de ser limpa
- Evitar contato com material potencialmente contaminado com fezes de gato
- Manter a caixa de água limpa e tampada.

No restaurante

- Cuidado com saladas cruas
- Beber água gaseificada ou engarrafada
- Evitar pratos com carnes malpassadas
- Evitar pratos com alimentos crus, como kibe ou carpaccio.

Prevenção

A prevenção é a forma mais eficiente de controle da toxoplasmose. Evitar a infecção por *T. gondii* é mais importante em duas populações, gestantes e pacientes imunodeficientes soronegativos. O principal fator está em evitar a ingestão e o contato com cistos e oocistos. Atenção às medidas de higiene preventivas é a única maneira disponível para se evitar a toxoplasmose congênita. Além das medidas de prevenção primária, é necessário identificar as mulheres que contraíram a doença durante a gestação, para que o tratamento durante a gestação seja instituído. É de responsabilidade do médico orientar as gestantes e mulheres em risco das medidas preventivas. Aproximadamente 90% das mulheres infectadas durante a gestação não apresentam doença clínica e como não há sinais clínicos patognomônicos da infecção no adulto, o diagnóstico em gestante deve ser feito por meio de teste sorológico. Os cistos encontrados na carne tornam-se inativos mediante o cozimento a 66°C (carnes cozidas "ao ponto ou bem-passadas"), defumadas, ou congelamento a -20°C por 24 h (o que não é obtido na maioria dos congeladores caseiros). As mãos devem ser bem lavadas após o manuseio de carnes cruas e vegetais; ovos não devem ser consumidos crus, e leite não pasteurizado deve ser evitado (principalmente o de cabra). Vetores, como moscas e baratas, devem ser controlados. Áreas contaminadas por fezes de gatos devem ser completamente evitadas. Luvas descartáveis deverão ser usadas quando do manuseio de dejetos de gatos, trabalho em jardins e ao limpar caixas de areia. O oocisto é inativado (morto), quando lavado com água fervente por 5 min, dessa forma, se feita a limpeza diária da caixa de areia, será muito difícil que os oocistos tenham tempo para esporulação. Os gatos deverão ser alimentados com comida própria para animais, evitando, assim, que esses animais cacem sua comida (pássaros, ratos etc.). Dada a sua forma de transmissão pela ingestão de alimentos, é frequente a ocorrência de surtos de toxoplasmose em locais onde são fornecidos refeições para muitas pessoas, como em festas ou em restaurantes industriais. Nesse caso, é extremamente importante a qualidade das verduras fornecidas e consumidas *in natura*, já que se houver contaminação por oocistos, só a limpeza mecânica ou a imersão em hipoclorito são insuficientes para sua eliminação, e esta contaminação tem sido implicada em alguns surtos. A carne consumida crua em acepipes como kibe cru, carpaccio ou beef tartar deve ser evitada completamente nestes restaurantes. Como último fator, água de beber ou de cozer deve ser filtrada para a retirada de oocistos, já que os sistemas de saneamento das cidades não usam sistemas de eliminação de oocistos. Recentemente foi detectado um surto epidêmico de grande abrangência relacionado com um reservatório de água destampado e de acesso livre para felinos de vida livre.

Prevenção em transplantes de órgãos sólidos

O perfil do doador é fundamental em transplantes de órgão. A transmissão de *T. gondii* por meio de transplante de órgãos de um doador soropositivo para um receptor soronegativo é uma importante causa de doenças em pacientes que sofreram transplante de coração, coração-pulmão, rim, fígado, fígado-pâncreas. Nos transplantes de órgãos sólidos, como do coração, o doador deve ser soronegativo, para não ocorrer transmissão de cistos presentes no órgão. No transplante de medula óssea, deve-se utilizar soropositivos, pois o novo sistema imunitário do hospedeiro deve ser competente no controle da toxoplasmose. O uso de doadores soronegativos em transplantes de medula óssea para receptores soropositivos leva à reativação dos cistos teciduais latentes. A soropositividade do doador para *T. gondii* não é contraindicação para o transplante de córnea, mas traz importantes informações sobre o risco de reativação do agente no receptor após o transplante. Cerca de 50% dos receptores de órgãos sólidos, que receberam coração de doadores soropositivos, desenvolveram infecção primária sintomática na ausência de profilaxia. O início do desenvolvimento da infecção clínica significativa foi descrito, ocorrendo entre o primeiro dia e o sétimo ano pós-transplante, embora a grande maioria ocorra em torno do segundo mês após o transplante.

Capítulo 374

Toxocaríase Humana

Pedro Paulo Chieffi

Conceito

Em 1952, Beaver *et al.*, submetendo crianças que apresentavam sintomas respiratórios acompanhados de hepatomegalia e intensa eosinofilia a exames laboratoriais, identificaram a presença de larvas de *Toxocara canis* em biopsias hepáticas e denominaram síndrome de *larva migrans* visceral o quadro mórbido resultante.[1] Embora outras espécies de helmintos tenham sido, posteriormente, incriminadas como possíveis agentes dessa síndrome, larvas de *Toxocara canis* constituíram o achado na grande maioria dos casos em que foi possível realizar-se a identificação do helminto envolvido. Assim, esse ascarídeo foi considerado como principal agente etiológico da síndrome da *larva migrans* visceral, e, de forma não totalmente correta, passou-se a empregar o termo toxocaríase humana como sinônimo de *larva migrans* visceral na literatura médica. Outras espécies do gênero *Toxocara*, como *Toxocara cati* e *Toxocara pteropodis* também já foram identificadas como agentes da síndrome de *larva migrans* visceral em seres humanos.

Quadro clínico

A maioria dos indivíduos que apresentam infecção por larvas de *Toxocara,* detectadas por meio de testes sorológicos, é assintomática. Entre os que desenvolvem sintomatologia, em razão da presença de larvas de *Toxocara* em seus tecidos, quadros clínicos de gravidade variável, na dependência da quantidade e localização das larvas e da resposta imunitária dos pacientes, podem ocorrer. Assim, diversas formas clínicas podem ser observadas:

Toxocaríase visceral

A forma clássica da toxocaríase visceral ocorre principalmente em crianças de baixa idade e é caracterizada pela presença de manifestações respiratórias, febre, hepatomegalia, além de esplenomegalia em cerca de 30% dos casos.[2]

As principais manifestações respiratórias da toxocaríase visceral são representadas por quadros de pneumopatia eosinofílica aguda, pneumopatia crônica e síndrome do bebê chiador.[3] O acometimento hepático é frequente e precoce na toxocaríase visceral; biopsias hepáticas, principalmente se analisadas com técnicas de imunoistoquímica, podem detectar larvas de *Toxocara* no interior de granulomas, além de antígenos parasitários em células fagocitárias.[4] Mais raramente verificam-se sintomas que envolvem os sistemas nervoso central e osteoarticular.[5]

Jacob *et al.* estudando 40 crianças com toxocaríase visceral, em nosso meio, assinalaram as seguintes manifestações clínicas: palidez (70%), alterações da ausculta pulmonar (60%), hepatomegalia (50%), esplenomegalia (20%), febre (15%) e adenomegalia (15%).[6]

Embora a toxocaríase visceral seja basicamente uma síndrome pediátrica, cerca de 15% dos casos clínicos conhecidos ocorreram em adultos.

Toxocaríase ocular

A toxocaríase ocular também ocorre predominantemente em crianças; todavia, atinge faixa etária um pouco superior à síndrome de *larva migrans* visceral e, às vezes, é encontrada em adultos.

A toxocaríase ocular, segundo Glickman e Schantz, ocorreria, em lugar da síndrome da *larva migrans* visceral,

em indivíduos infectados por pequena quantidade de ovos de *Toxocara*, que não apresentariam eosinofilia importante, nem elevação significativa do nível de anticorpos anti-*Toxocara*, alterações características de pacientes com a forma visceral clássica da síndrome e que seriam responsáveis pela retenção da maior parte das larvas no fígado e pulmões, dificultando sua chegada ao globo ocular.[7]

Na toxocaríase ocular, o acometimento costuma ser unilateral e as queixas mais comuns são dor, hiperemia ocular e diminuição da acuidade visual, além de leucocoria e estrabismo.

Formas atípicas

Diversos autores descreveram formas atípicas de toxocaríase humana, geralmente acometendo adultos, com queixas de dores abdominais e nos membros inferiores, além de cefaleia e astenia intensa e prolongada. Muitos desses pacientes não apresentam a elevada eosinofilia característica das formas típicas da síndrome, porém revelam níveis altos de anticorpos anti-*Toxocara*, quando submetidos a testes sorológicos.[8]

Epidemiologia

Toxocara canis possui distribuição cosmopolita, e seus hospedeiros naturais são cães e outros canídeos, nos quais se desenvolve como verme adulto e habita o lúmen do intestino delgado.[9] As fêmeas de *Toxocara canis* produzem grande quantidade de ovos que são liberados nas fezes de cães, especialmente no caso de filhotes ou cães jovens, uma vez que após alguns meses de infecção intestinal ocorre eliminação espontânea dos vermes, e os cães, então, tornam-se resistentes à presença do ascarídeo no intestino.

Outras espécies de vertebrados podem se infectar por *Toxocara canis*, permitindo a sobrevivência de larvas de terceiro estágio em seus tecidos e órgãos, sem contudo continuarem a evoluir. Tais animais atuam, portanto, como hospedeiros paratênicos e, se predados por cães, podem transmitir-lhes as larvas que permanecem encistadas, porém vivas, em seus tecidos.

Seres humanos são infectados por *Toxocara canis* ao ingerir larvas de terceiro estágio, presentes em ovos larvados desse ascarídeo ou em carnes e vísceras de hospedeiros paratênicos que venham a ser consumidas cruas ou malcozidas.[9,10] Do ponto de vista epidemiológico, a ingestão de ovos larvados tem maior importância, em razão da elevada frequência com que esses ovos são encontrados no solo e de certos hábitos de parcela da população humana, especialmente crianças, como geofagia e onicofagia, que aumentam a probabilidade de sua ingestão.

Há dúvida quanto ao papel da presença de cães nos domicílios como fator de risco para infecção humana por *Toxocara canis*. Todavia, alguns autores destacam a importância da presença canina, principalmente quando se trata de filhotes, uma vez que esses são os principais eliminadores de ovos do ascarídeo.[11] No caso de contato profissional de seres humanos com cães também existem controvérsias: alguns autores referem maior risco de infecção entre funcionários de canis, ao contrário do que foi observado em nosso meio, no caso de veterinários, tratadores e capturadores de cães.[12,13]

Inquéritos soroepidemiológicos mostraram o caráter cosmopolita da infecção humana por *Toxocara*, revelando, contudo, frequências variáveis de infecção, ocorrendo taxas mais elevadas em áreas de maior densidade demográfica e menor nível socioeconômico.[9,13,14] Em nosso país, inquérito realizado em 5 municípios do Estado de São Paulo, envolvendo 2.025 indivíduos, revelou a presença de anticorpos anti-*Toxocara* em 3,7% dos soros examinados.[15]

Pouco se sabe acerca da incidência dessa zoonose na população humana. Anaruma Filho *et al.* encontraram taxa de 17,9% entre moradores da periferia de Campinas (SP), examinados em janeiro de 1999 e novamente em janeiro de 2000.[16]

Diagnóstico

Diversos parâmentros laboratoriais inespecíficos costumam apresentar-se alterados em pacientes com *larva migrans* visceral. Assim, é frequente a ocorrência de leucocitose, com intensa eosinofilia, aumento da velocidade de hemossedimentação e hipergamaglobulinemia. É relativamente comum, ainda, o encontro de títulos altos de isoemaglutininas e a presença de anemia. Em pacientes com formas atípicas de toxocaríase ou com toxocaríase

ocular, esses parâmetros podem, contudo, estar normais ou apenas apresentar pequena alteração.

Diagnóstico de certeza, com possibilidade de identificação das larvas envolvidas, depende de identificação em biopsias hepáticas ou de outros órgãos acometidos. Entretanto, por tratar-se de técnica invasiva, não destituída de risco para o paciente, e de baixa sensibilidade não é empregada rotineiramente. O uso de método imunoistoquímico, com utilização de anticorpos poli ou monoclonais anti-*Toxocara*, acoplados à fosfatase ou peroxidase, aumenta a sensibilidade do exame anatomopatológico, permitindo revelar a presença de antígenos parasitários, mesmo quando a larva não está presente no fragmento examinado.[4]

Com o desenvolvimento de técnicas imunoenzimáticas para diagnóstico sorológico (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima [ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*]) e com a obtenção de antígenos de excreção-secreção de larvas de *Toxocara canis* cultivadas *in vitro*, obteve-se método com boas sensibilidade e especificidade para a pesquisa da presença de anticorpos anti-*Toxocara* em soro, possibilitando a realização de inquéritos soroepidemiológicos e a elucidação de casos com suspeita clínica.[17] Atualmente, os testes imunoenzimáticos constituem a técnica imunodiagnóstica mais empregada nas suspeitas de infecção humana por *Toxocara*. Todavia, em regiões onde é frequente a infecção humana por helmintos enteroparasitas, perante a possível ocorrência de reações cruzadas, especialmente nas infecções por *Ascaris lumbricoides*, convém realizar previamente absorção dos soros suspeitos com extratos desses helmintos.[15]

Pacientes com síndrome de *larva migrans* visceral ou com formas atípicas de toxocaríase costumam desenvolver resposta humoral significativa, produzindo, já nas primeiras semanas de infecção, anticorpos facilmente detectáveis com o emprego de testes imunoenzimáticos. Por sua vez, pacientes com toxocaríase ocular não produzem níveis elevados de anticorpos anti-*Toxocara*, dificultando a interpretação dos resultados de testes sorológicos que, muitas vezes, encontram-se no limiar da reatividade. Nesses pacientes, pode-se obter melhor resultado se a pesquisa de anticorpos for efetuada no humor aquoso. Entretanto, por se tratar de técnica com elevado risco para o paciente, muitos oftalmologistas optam pelo exame de fundo de olho que, com frequência, na toxocaríase ocular, permite a visualização de larvas.

Tratamento

Vários anti-helmínticos têm sido usados no tratamento da síndrome de *larva migrans* visceral, destacando-se os derivados imidazólicos, além da dietilcarbamazina e da ivermectina.

Em nosso meio, o tiabendazol, na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, durante 7 a 10 dias, tem sido a droga mais utilizada, com repetição do esquema terapêutico por uma ou mais vezes, após período de descanso, dependendo da resposta clínica do paciente. Outros derivados imidazólicos como mebendazol, levamisol e albendazol também têm sido recomendados, porém os resultados obtidos parecem não superar os verificados com o emprego de tiabendazol.[18,19]

Para pacientes com toxocaríase ocular aconselha-se acrescentar ao tratamento anti-helmíntico a administração de corticoides, para diminuir lesões inflamatórias intraoculares decorrentes da liberação de antígenos parasitários após morte das larvas de *Toxocara*.

Uma questão ainda controversa é o tratamento de indivíduos assintomáticos que, no entanto, apresentem títulos elevados de anticorpos anti-*Toxocara* e hipereosinofilia. Nesses casos, muitos autores não recomendam tratamento anti-helmíntico; entretanto, Schantz e Glickman consideram prudente submeter esse tipo de paciente ao tratamento clássico, como forma de diminuir o risco de ocorrência de lesões oculares que, às vezes, decorrem de reativação de infecções prévias sem sintomas.[20]

Profilaxia

Não há meios muito eficazes ou específicos para a prevenção da infecção humana por larvas de *Toxocara*, que depende basicamente do controle da infecção canina por *Toxocara canis*, da diminuição da contaminação do solo por ovos desse ascarídeo e de medidas que visem mudanças de hábitos e higiene pessoal da população humana. Visando a esses objetivos recomendam-se:

- Tratamento dos cães infectados por *Toxocara canis*: o tratamento específico é bastante eficaz na eliminação de exemplares adultos do ascarídeo que parasitam o intestino delgado de cães, podendo-se utilizar qualquer anti-

helmíntico derivado imidazólico. Não se obtém, entretanto, os mesmos resultados no caso de larvas encistadas nos tecidos de cadelas, que respondem mal ao tratamento com essas drogas, permitindo a transmissão por via transplacentária das larvas para a ninhada, mecanismo responsável pela elevada taxa de parasitismo em cães recém-nascidos. Alguns veterinários recomendam o tratamento diário de cadelas prenhes a partir do 40º dia de gestação até o 16º dia após o nascimento dos filhotes, para diminuir o risco de transmissão intrauterina e pela amamentação de larvas de *Toxocara canis*. Trata-se, todavia, de medida pouco eficiente e de difícil operacionalização

- Redução da contaminação ambiental com fezes de cães: em diversos países existem legislação e vigilância adequadas que penalizam proprietários de animais cujas dejeções são abandonadas em locais públicos, bem como providenciam captura e controle de cães sem dono
- Educação sanitária: medidas de higiene pessoal e de controle sanitário que diminuam o contato com o solo contaminado por ovos de *Toxocara canis* ou evitem o consumo de carnes cruas ou malcozidas de animais hospedeiros paratênicos devem ser estimuladas. Convém, ainda, coibir a ocorrência de geofagia e onicofagia, hábitos comuns em determinada parcela da população, especialmente entre crianças, e que constituem fatores de risco para infecção por *Toxocara*.

Capítulo 375

Pneumocistose

Reynaldo Dietze e Tálib Moyses Moussallem

Introdução

Pneumocystis carinii foi descrito pela primeira vez por Carlos Chagas em 1909, em esfregaços de pulmão de cobaias infectadas com *Trypanosoma cruzi*. Na ocasião, Chagas acreditava que as estruturas observadas eram esquizogonias do *T. cruzi*. Em 1910, 1 ano depois, Antonio Carini encontrou as mesmas formas de ligação do *Pneumocystis* às células do hospedeiro (Figura 375.1). O mais abundante componente da parede do fungo é, no entanto, o beta-1,3-glucan, que confere estabilidade à parede celular e é parcialmente responsável pela resposta inflamatória do pulmão infectado. A via metabólica da síntese do glucan não existe no homem, o que a torna um alvo potencial para pesquisa de novas drogas. Outras moléculas menos importantes na composição da parede celular são as quitinas e outros polímeros complexos, incluindo aqui as melaninas.[1]

Epidemiologia

As formas de transmissão e o *habitat* natural do *P. jiroveci* ainda não são totalmente conhecidas. Acreditou-se durante muito tempo que a pneumocistose teria origem na reativação do fungo em pessoas portadoras de infecção latente. Evidências mais recentes sugerem que a contaminação pode se dar por transmissão inter-humana ou por inalação do fungo do meio ambiente. A colonização ocorre sem que haja pneumonia ou sintomas respiratórios. Neste caso, a infecção só pode ser detectada por métodos de biologia molecular. Especula-se se estes indivíduos poderiam funcionar como reservatórios e fonte de infecção. Recentemente, levantou-se a hipótese de que a presença do fungo poderia desencadear resposta inflamatória e dano alveolar local, levando, em última análise, ao desencadeamento ou agravamento de doenças pulmonares preexistentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica. A hipótese da existência de um possível reservatório animal não faz sentido epidemiológico em virtude da já conhecida especificidade das diferentes espécies do fungo em relação aos seus hospedeiros. Os estudos epidemiológicos têm demonstrado que grande parte da contaminação humana pelo *P. jiroveci* ocorre ainda na infância, período em que o indivíduo poderia tornar-se um portador assintomático do fungo.[2] Entretanto, a teoria da latência tem sido cada vez mais questionada. Estudos experimentais em ratos com imunodeficiência combinada, e macacos infectados com o *simian immunodeficiency virus* mostraram que esses animais são capazes de eliminar completamente o fungo.[3–5] O estado de portador assintomático também não é tão frequente quanto se acreditava.[6] Os portadores assintomáticos podem servir como fonte de infecção, mas a reinfecção com diferentes genótipos do fungo provavelmente é tão ou mais frequente que a reativação de uma infecção latente.

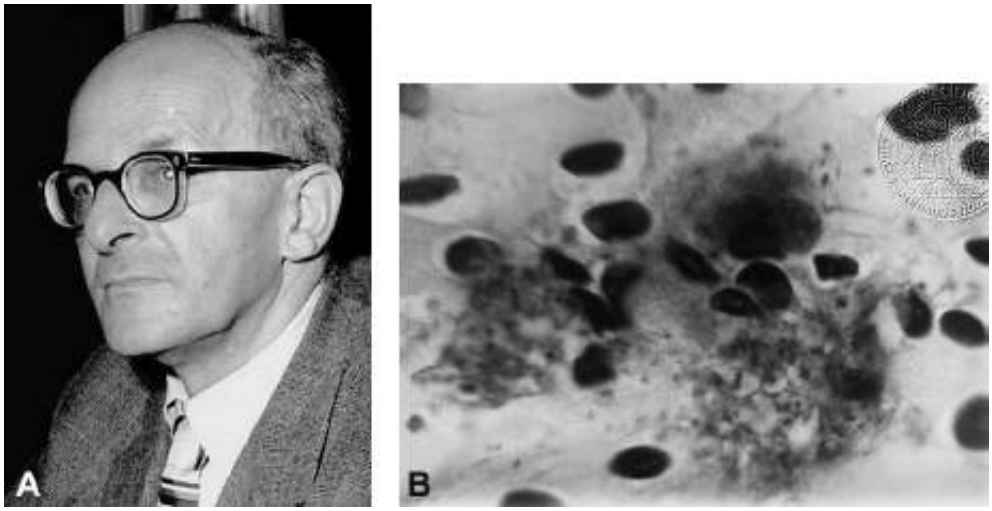

Figura 375.1 **A.** Professor Otto Jirovec. **B.** Lâmina original onde *P. carinii* foi identificado como agente etiológico da *pneumonia intersticial de células plasmáticas*, descrita em recém-nascidos nas décadas de 1930 e 1940 (coloração por prata metenamina).

Do ponto de vista didático, a pneumocistose pode ser dividida em dois períodos: antes e depois da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Nos tempos antes da AIDS, as populações sob maior risco de adoecimento eram os recém-nascidos prematuros e debilitados, crianças com imunodepressão grave, pacientes em uso de terapia antineoplásica e transplantados em uso de drogas imunossupressoras. Os primeiros casos de pneumocistose humana foram descritos como *pneumonia intersticial de células plasmáticas*, em crianças abrigadas em orfanatos durante a Segunda Guerra Mundial. Na década de 1980, a explosão da pandemia de AIDS prevaleceu sobre todas as outras condições como principal fator de risco para o desenvolvimento da pneumocistose. Casos de pneumocistose em homossexuais masculinos e em usuários de drogas intravenosas foram os primeiros sinais indicativos da pandemia que se iniciava. Há uma estreita relação entre a queda de linfócitos T CD4 abaixo de 200/mm^3 e o surgimento da pneumocistose. Na impossibilidade da quantificação de linfócitos T CD4, outras condições podem indicar risco para o desenvolvimento da pneumocistose, principalmente a presença de monilíase oral e contagem de linfócitos totais abaixo de 1.200/mm^3, especialmente quando a anemia está presente (hemoglobina < 10 mg/dℓ).

Apesar da incidência da doença ter declinado com o passar do tempo, especialmente nos países desenvolvidos, ela ainda continua sendo a principal condição definidora de AIDS. A introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) foi o principal fator de impacto na incidência da doença. Prova disso é que, em países onde o acesso à terapia HAART e à quimioprofilaxia específica são limitados, a incidência da doença continua elevada. A quimioprofilaxia, introduzida em 1989, também constitui fator protetor tanto para a aquisição quanto para a recrudescência de infecções prévias.[7] No entanto, um fato preocupante tem sido relatado, embora ainda que em pequena escala: a resistência do *Pneumocystis* à combinação sulfametoxazol e trimetoprima, droga de escolha para o tratamento e quimioprofilaxia da doença. A resistência decorre da mutação do gene responsável pela produção da enzima di-hidropteroato-sintetase.[8] Ainda não está clara a relação entre a exposição ao cotrimoxazol e o surgimento dessa mutação.

Fisiopatologia e patogênese

A infecção dá-se por via inalatória. Uma vez nos alvéolos, as formas tróficas inaladas ligam-se firmemente aos pneumócitos do tipo 1 pelas interdigitações de ambas as membranas celulares, iniciando, assim, o processo infeccioso. Há estreita aposição das paredes celulares sem haver fusão, e as células dos tecidos infectados tornam-se vacuolizadas e com erosões. Propõe-se que a glicoproteína maior de superfície seja o ligante para a fibronectina, assim como o betaglucan o é para a vitronectina.

A ligação parasita-hospedeiro requer integridade do citoesqueleto do fungo e resulta em mudanças em ambos os organismos. Um dos efeitos é o início da proliferação do *Pneumocystis* que passa a utilizar os nutrientes do fluido alveolar ou das células locais, fundamentais ao seu ciclo vital. Sabe-se atualmente que há ativação do fator nuclear κB (NF-κB, *nuclear factor κB*) nas células epiteliais alveolares que dispara a resposta imune e a inflamação nos

pulmões. Sabe-se que as células alveolares pulmonares não são meros alvos da infecção. Assim que os betaglicanos do fungo ativam a sinalização do NF-κB, essas células passam a produzir a proteína inflamatória de macrófago 2 (MIP-2, *macrophage inflammatory protein-2*) e o fator de necrose tumoral (TNF, *tumoral necrosis factor*) alfa, citocinas classicamente pró-inflamatórias, iniciando a cascata de inflamação característica da pneumocistose pulmonar. Há relatos de pneumocistoses ocorridas após administração de drogas anti-TNF, o que sugere ainda mais um papel protetor (embora, paradoxalmente, também prejudicial) dessa citocina.

Ao mesmo tempo em que a ligação entre o parasita e o hospedeiro favorece a multiplicação, também ocorre inibição do crescimento das células epiteliais pulmonares. No entanto, a infecção e a multiplicação vertiginosa do *Pneumocystis* também estimulam a resposta imune do hospedeiro, caracterizada por interações entre os linfócitos T CD4, os macrófagos alveolares, os neutrófilos e as moléculas mediadoras da inflamação e da imunidade.

As células T CD4 exercem papel crucial na imunidade contra *Pneumocystis*, fato corroborado pela relação inversa entre o número de células T CD4 positivas e a probabilidade de se instalar a infecção. Essas células agem coordenando a resposta imune por meio do recrutamento de células fagocíticas e produção de citocinas. Acredita-se que, no início da infecção, há a produção de TNF-alfa e de interleucina-1 (IL-1) pelos macrófagos alveolares, que constituem na sua essência, a resposta inata do hospedeiro. Essas células são os principais fagócitos que captam e destroem o *Pneumocystis* no ambiente pulmonar, por meio da ligação entre os receptores de manose e a glicoproteína-A. Os antígenos do *Pneumocystis* estimulam a replicação dos macrófagos, que passam a produzir mediadores como a interferona-alfa – citocina que direciona a resposta imune para o polo Th1 (T *helper 1*) – e a linfotactina, que age recrutando linfócitos para o local de infecção. Os linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1, *T helper 1*) são responsáveis por coordenar a imunidade de cunho tipicamente celular, desencadeada pela produção de grandes quantidades de interferona-gama (INF-gama). Essa citocina ativa os macrófagos, que passam a produzir TNF-alfa, radicais superóxidos e radicais reativos de nitrogênio, todos implicados na defesa do hospedeiro contra o microrganismo. Paralelamente ao seu efeito benéfico, as células T CD4 também são responsáveis pela piora da função pulmonar durante a pneumocistose. Essa constatação tem como alicerce o pequeno efeito deletério da infecção na ausência de inflamação e a piora da função pulmonar quando a resposta inflamatória é restabelecida.

Em modelos animais, observou-se que, durante a pneumocistose, os interferons do tipo 1 têm papel relevante, tanto no dano pulmonar quanto no recrutamento de linfócitos T CD8. Mas, há também um retardo no *clearance* do microrganismo na ausência dos interferona alfa e beta.

Na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), a medida que a imunodeficiência progride, há queda no número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico e diminuição da resposta proliferativa desses à presença do fungo íntegro e também da glicoproteína maior de superfície. Nota-se ainda, declínio na resposta celular Th1, traduzida pela queda nos níveis de interferona-gama, e um aumento na resposta Th2, traduzida pelo aumento nos níveis de interleucina-4 em presença de antígenos do fungo. O TNF-alfa é uma potente citocina pró-inflamatória que age recrutando linfócitos, macrófagos e neutrófilos para o local da infecção, além de estimular a produção de outras citocinas, como a interleucina-8 e a interferona-gama. A interleucina-8 possui intensa atividade quimiotática para neutrófilos, e seus níveis no lavado broncoalveolar são um importante marcador prognóstico de gravidade da doença. Sabe-se atualmente que o uso concomitante de corticoides, durante o tratamento específico da doença, diminui a incidência da *síndrome da angústia respiratória aguda*, e paralelamente os níveis da IL-8 no lavado broncoalveolar e, por consequência, do número de neutrófilos no tecido pulmonar. Isso corrobora a tese de que a pneumocistose não é a única responsável pela lesão pulmonar, sendo a resposta imune tão ou mais deletéria à função pulmonar que a infecção propriamente dita.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos da pneumocistose são geralmente decorrentes de sinais e sintomas relacionados com o parênquima pulmonar. A doença apresenta curso indolente e lento, geralmente subagudo, predominando dispneia, febre baixa e tosse não produtiva.

Nos pacientes em uso de corticoides, os sintomas surgem geralmente durante a retirada progressiva do medicamento. Nos pacientes com AIDS a pneumocistose tem evolução mais sutil, podendo ser extremamente pleomórfica, com sintomas variando de semanas a meses de duração. Os principais sintomas são febre (80 a 100%), tosse (95%) e dispneia progressiva (95%).[9] A tosse é geralmente seca, mas em um terço dos casos pode ser produtiva com escarro hialino, e mais raramente com hemoptoicos. A dor torácica é rara, mas quando presente pode

sugerir a ocorrência de pneumotórax, condição rara (1,2% dos casos), mas de extrema gravidade.[10,11] Outra característica da doença é a desproporção entre a sintomatologia clínica e a extensão das lesões radiológicas. O principal achado radiológico é um infiltrado intersticial ou alveolar difuso e bilateral (Figura 375.2).[12] Achados menos frequentes incluem pneumotórax, infiltrados segmentados ou lobares, cistos, nódulos e derrame pleural.

Outros sintomas incluem fadiga, calafrios e emagrecimento. A doença pode ser assintomática em 7% dos pacientes. Manifestações atípicas e extrapulmonares da pneumocistose são mais frequentes em pacientes em uso de pentamidina em aerossol.

Ao exame físico, os pacientes apresentam-se com características das condições predisponentes da pneumocistose, quer sejam os estigmas do uso crônico de corticoides – síndrome Cushing (rosto de lua cheia, giba de búfalo, estrias centrípetas), quer sejam as manifestações associadas à AIDS (emagrecimento, mucosas hipocoradas, monilíase oral etc.). Esta última é classicamente um fator de risco e de concomitância da pneumocistose pulmonar. Entre os cânceres, os pacientes com neoplasias hematológicas apresentam maior risco de desenvolver pneumocistose do que os pacientes com tumores sólidos. Também estão sob risco aumentado os pacientes tratados com análogos de purinas, fludarabina e cladribina.[13,14] Um estudo retrospectivo sobre os fatores de risco em 116 pacientes HIV-negativos, o primeiro episódio de pneumocistose mostrou que 30% deles tinham leucoses, 25% eram transplantados, 22% tinham doenças inflamatórias, 13% tumores sólidos e 10% doenças diversas. A quase totalidade dos pacientes (91%) recebeu costicosteroides no mês anterior à pneumonia. A dose média equivalente do corticoide foi de 30 mg/dia de prednisona, mas 25% dos pacientes haviam recebido somente 16 mg/dia. A duração média da terapia com prednisona, antes da pneumocistose, foi de 12 semanas.[15]

Os dois achados clínicos mais frequentes são: febre alta acima de 38°C e taquipneia presente em até 62% dos pacientes. A ausculta pulmonar revela estertores crepitantes e roncos, mas a radiografia de tórax pode ser normal em até 50% dos pacientes. Pode haver ainda presença de sinais sugestivos de baixa perfusão pulmonar como cianose, retração de espaços intercostais e batimento de aletas nasais. Tais achados são indicativos de maior gravidade da doença e de insuficiência respiratória aguda incipiente.

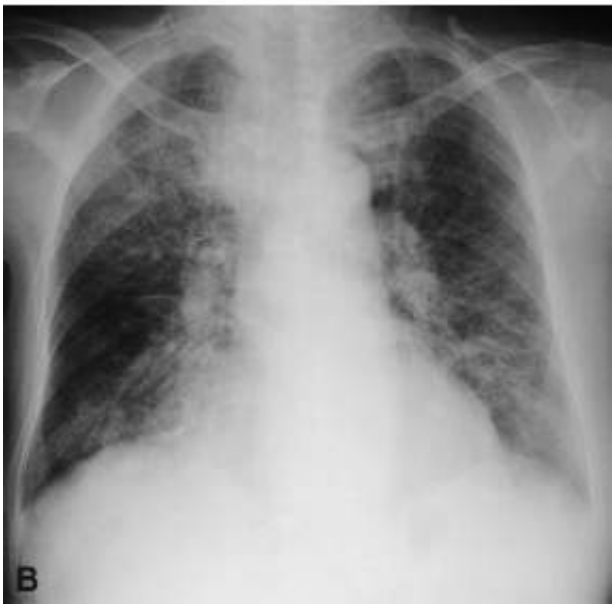

Figura 375.2 **A.** Pneumocistose em transplantado renal. Notar o comprometimento bilateral com infiltrado intersticial-alveolar. **B.** Pneumocistose em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida. Notar o comprometimento bilateral com infiltrado intersticial disseminando-se a partir da região hilar.

Apesar das principais manifestações clínicas associadas à infecção por *P. jiroveci* serem aquelas relacionadas com o parênquima pulmonar, um percentual pequeno de pacientes também apresenta sinais e sintomas de acometimento extrapulmonar da doença. Esses casos ocorrem sobretudo nos pacientes que não fazem uso de quimioprofilaxia ou a fazem com pentamidina inalatória. As manifestações clínicas extrapulmonares também são bastante pleomórficas e variam de acordo com o órgão acometido. Já foram descritos infiltrados retinianos, massa tireoidiana, invasão de medula óssea, acometimento do canal auditivo, esplenomegalia, acometimento pancreático e até a presença de cistos do fungo em líquido cefalorraquidiano de paciente HIV-positivo, com manifestações neurológicas.

Diagnóstico

A hipótese diagnóstica de pneumocistose deve ser sempre aventada em pacientes que estiverem fazendo uso de altas doses de corticosteroides, associado ou não a outras drogas imunossupressoras, por mais de 2 semanas. A apresentação clínica clássica de febre e dispneia com tosse seca pode não estar presente. Em pacientes com HIV negativo, o início da doença é geralmente mais abrupto e a evolução mais fulminante do que nos pacientes com AIDS. A radiografia de tórax geralmente mostra um infiltrado intersticial bilateral, mas padrão lobar ou até cavitação já foram descritos.[16,17] Os dois exames laboratoriais mais comumente alterados associados à penumocistose em pacientes HIV-positivos são a contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm^3 e desidrogenase láctica (DHL) elevada. A DHL está elevada em 90% dos pacientes e seus níveis séricos são fator de prognóstico na doença. Aumento nos níveis séricos dessa enzima durante o tratamento é sinal de mau prognóstico e níveis superiores a 400 UI estão associados à maior letalidade.[18–20]

O diagnóstico parasitológico da doença é geralmente feito pela visualização do fungo em secreções obtidas por escarro induzido, lavado broncoalveolar ou em exame histopatológico de tecido de biopsia pulmonar. As técnicas mais usadas para o diagnóstico em secreções são a imunofluorescência direta com anticorpos monoclonais contra glicoproteínas da parede celular dos cistos e trofozoítos do *P. jiroveci* e a coloração com azul de toluidina.[21] Em biopsia de tecidos utilizam-se as colorações pela prata e Giemsa. A sensibilidade do exame depende da quantidade do fungo presente nos tecidos, e consequentemente é maior nos pacientes com AIDS do que naqueles com outras imunodeficiências. A utilização de técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) ainda não estão padronizadas para uso rotineiro, embora resultados promissores tenham sido obtidos em sangue, escarro, secreção nasal e saliva de doentes com a infecção.[22,23]

O método mais rápido e não invasivo utilizado no diagnóstico da pneumocistose é o escarro induzido com solução salina hipertônica. Apesar de apresentar uma especificidade próxima a 100%, sua sensibilidade é variável (55 a 92%) e depende, além da quantidade do fungo presente nos tecidos, também da obtenção de uma amostra de boa qualidade e do laboratório que irá processar o diagnóstico.[24,25] Na impossibilidade de obtenção de escarro induzido (alteração do estado mental, dispneia ou não cooperação), deve-se realizar o lavado broncoalveolar com ou sem biopsia transbrônquica. Nos pacientes com AIDS a sensibilidade é elevada (97 a 100%).[26] O aspirado endotraqueal em pacientes com ventilação mecânica também apresenta sensibilidade elevada cercade 92%.[27]

Recentemente, pesquisadores da Universidade de Bellevue de Nova York propuseram a utilização da dosagem no plasma de S-adenosilmetionina para o diagnóstico e como marcador prognóstico da resposta terapêutica em pacientes com a doença.[28] O *P. jiroveci* utiliza a S-adenosilmetionina plasmática no seu metabolismo. Um estudo piloto com 64 voluntários (16 pacientes com pneumocistose, 36 pacientes com outras infecções e 12 voluntários sadios) mostrou que os níveis plasmáticos de S-adeno-silmetionina eram não detectáveis nos pacientes com pneumocistose e normais nos demais grupos. Paralelamente os autores mostraram que os níveis plasmáticos aumentavam gradativamente após 7 dias nos pacientes que responderam ao tratamento.

Tratamento

Pacientes com pneumocistose geralmente respondem bem à terapia com drogas anti-*Pneumocystis* administradas

durante 21 dias (14 dias em pacientes HIV-negativos). O uso concomitante de corticosteroides está indicado em pacientes com infecções mais graves.

O tratamento parenteral da pneumocistose está indicado nas seguintes situações:

- PO_2 abaixo de 60 mmHg ou quando existir risco de falência muscular em pacientes taquipneicos ou PCO_2 normal ou discretamente elevada em pacientes com sinais de hipoxemia
- Pacientes com gradiente alvéolo-arterial acima de 45 mmHg
- Intolerância medicamentosa ou em pacientes com candidíase esofágica grave
- Ausência de formulação oral do medicamento.

Não parece haver diferença em relação à reposta terapêutica entre os diferentes tratamentos disponíveis para a pneumocistose. Diversos ensaios clínicos concluíram pela equivalência dos esquemas disponíveis.[29]

Os níveis de hipoxemia no momento da internação são preditivos de letalidade independentemente do tratamento empregado.[30,31] Pacientes com gradiente alveolar-arterial de até 45 mmHg têm 10% de chance de evoluir para óbito ao passo que nos pacientes com gradientes acima desses valores a letalidade é superior a 20%.

Tratamento específico

Sulfametoxazol-trimetoprima

A associação trimetoprima e sulfametoxazol é o tratamento de escolha para pacientes com pneumocistose que toleram a medicação. Nos casos graves a medicação deve ser feita por via intravenosa (IV), e em casos leves pode ser utilizada a via oral (VO), exceto em pacientes com doenças gastrintestinais que potencialmente possam ter sua absorção prejudicada. Em pacientes HIV-negativos, a resposta ao tratamento é mais rápida (4 a 5 dias), e, quando não ocorre, a troca do esquema terapêutico deve ser considerada. Em pacientes com AIDS pode haver piora dos parâmetros respiratórios logo após o início do tratamento. Isso decorre provavelmente do aumento do processo inflamatório secundário à destruição do fungo. Essa piora pode ser minimizada ou até abolida com o uso concomitante de costicosteroides. Uma resposta clínica ao tratamento deve ser esperada até o final da primeira semana. Caso ela não ocorra, deve-se suspeitar de falha terapêutica.

A recidiva da doença em pacientes em uso correto da profilaxia com trimetoprima e sulfametoxazol é rara. Como mencionado anteriormente, a resistência decorre da mutação no gene da di-hidropteroato-sintetase do *P. jiroveci*, mas sua frequência é muito baixa. Em caso de mudança do esquema terapêutico deve-se dar preferência à associação clindamicina + primaquina ou atovaquona (hidróxi-1,4-naftoquinona, análogo da ubiquinona) ou pentamidina nos casos mais graves.

Deve-se administrar a associação trimetoprima e sulfametoxazol em intervalos de 8 h, na dose de 320 mg de trimetoprima mais 1.600 mg de sulfametoxazol (2 comprimidos de Bactrim F® ou similar). A posologia para uso intravenoso é de 15 a 20 mg/kg/dia, calculada com base no trimetoprima, administrada em intervalos de 6 h. Os efeitos colaterais são dose dependentes e incluem: erupção cutânea, febre, intolerância gástrica, aumento das aminotransferases, hiperpotassemia e neutropenia que pode ser revertida com o uso de fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) (Granu-lokine®). Recomenda-se controle laboratorial semanal dos pacientes em vigência do tratamento e durante todo o período de profilaxia, que deve ser instituída logo após o término do tratamento.

Trimetoprima e dapsona

Nessa combinação, a dose de trimetoprima deve ser de 5 mg/kg/dose administrada de 8/8 h associada a dapsona 100 mg/dia. Os principais efeitos colaterais são: erupção cutânea, distúrbios gastrintestinais, anemia hemolítica e meta-hemoglobinemia que pode ser grave em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6 PD). Nos pacientes com AIDS, pode ocorrer um aumento dos níveis séricos de ambas as drogas, provavelmente devido à interação medicamentosa. Esse fato pode potencializar os efeitos colaterais esperados, especialmente a anemia e a meta-hemoglobinemia.[32,33]

Clindamicina mais Primaquina

As doses recomendadas são: clindamicina, na dose de 450 mg, a cada 6 h, e primaquina, na dose de 15 mg/dia.

No caso de uso intravenoso, a dose de clindamicina deve ser na dose de 600 mg, a cada 8 h, e a dose oral de 30 mg/dia de primaquina. Os efeitos colaterais incluem erupção cutânea, anemia hemolítica, anemia, neutropenia, meta-hemoglobinemia, diarreia e colite pseudomembranosa.

Atovaquona

Esse análogo da ubiquinona está indicado no tratamento de casos leves e moderados de pneumocistose. As formulações iniciais do medicamento tinham absorção irregular, problema esse resolvido com a apresentação em suspenção.[34] A dose recomendada é de 750 mg, 2 vezes/dia, após as refeições. O principal efeito colateral é epigastralgia e desconforto abdominal. Esse medicamento não está disponível para comercialização no Brasil.

Pentamidina

A dose recomendada é de 4 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais são frequentes (aproximadamente 70% dos pacientes) e incluem: náuseas, distúrbios do paladar, hiper ou hipopotassemia, hipocalcemia, arritmias cardíacas, hiper ou hipoglicemia, pancreatite, diabetes melito irreversível, aumento de ureia e creatinina.[35] A infusão do medicamento deve ser lenta ao longo de 1 h. Exames bioquímicos e hematológicos devem ser feitos 3 vezes/semana ao longo do tratamento. Em virtude da potencialização da nefrotoxicidade, tratamentos concomitantes com anfotericina B e aminoglicosídios devem ser evitados.

Profilaxia

A quimioprofilaxia, introduzida em 1989, diminuiu muito a incidência da doença nos anos seguintes.[7] Estudos mostraram que pacientes com contagem de CD4 menor que 200 células/mm^3 na ausência de quimioprofilaxia específica tinham 9 vezes mais chances de desenvolver a doença em um período de 6 meses.[36] Portanto as indicações para profilaxia são:

- História de pneumocistose
- CD4 menor que 200 células/mm^3
- História de candidíase orofaringiana.

Nos pacientes em terapia HAART, somente existe indicação de profilaxia naqueles com contagem CD4 abaixo de 200 células/mm^3 ou nos que tiverem pneumocistose na vigência do tratamento. A maioria dos pacientes que responde ao tratamento antirretroviral não necessita fazer quimioprofilaxia.

A droga de escolha para profilaxia é a associação trimetoprima e sulfametoxazol, na posologia de 160 mg de trimetoprima mais 800 mg de sulfametoxazol (Bactrim F® ou similar), 1 vez/dia. Essa posologia foi extensamente avaliada em ensaios clínicos com bons resultados. Outras opções do mesmo medicamento seriam a mesma dose, administrada 3 vezes/semana, ou 80 mg de trimetoprima mais 400 mg de sulfametoxazol diariamente.[37]

Em pacientes com intolerância ao esquema descrito anteriormente, pode-se usar dapsona na posologia de 50 mg em duas administrações diárias ou 100 mg em uma administração.[38]

O uso de pentamidina inalatória é uma opção que tem como vantagens a baixa toxicidade. Entretanto a pentamidina apresenta baixa proteção em pacientes com contagem de CD4 abaixo de 100 células/mm^3.[39] A posologia recomendada é 300 mg a cada 30 dias utilizando-se o sistema de nebulização Respigard II®. A dose pode ser aumentada para 1 inalação a cada 2 semanas em pacientes com recidivas frequentes da doença. A profilaxia com pentamidina inalatória é mais cara que as demais e requer, na maioria dos pacientes, aplicação ambulatorial.

Independentemente do esquema utilizado, a profilaxia deve continuar até que o número de CD4 ultrapasse o limite de 200 células/mm^3 e se mantenha por período mínimo de 3 meses.

Capítulo 376

Esquistossomose Mansônica

Luiz Candido de Souza Dias, Virgília Luna C. de Lima e Luiz Jacintho da Silva

Introdução

A esquistossomose mansônica é uma das doenças humanas por *Schistosoma* spp. As outras são *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*. Algumas formas primariamente de animais podem, eventualmente, causar doença humana, como *S. mathei* e *S. bovis*. O *S. mansoni* determina a única esquistossomose encontrada no Brasil e na América.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em mais de 200 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, com 20 mil óbitos, 90% das quais na África. A esquistossomose pode ser encontrada em 78 países.

Descrição

Doença causada por *Schistosoma mansoni* e adquirida por exposição a coleções hídricas. A esquistossomose pode causar uma gama de manifestações clínicas, desde quadros intestinais leves, oligossintomáticos, ate quadros graves de hipertensão portal ou pulmonar, podendo levar à morte.

A ocorrência das formas graves diminuiu de maneira evidente nas ultimas décadas com o surgimento de drogas terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

Devido a uma característica da esquistossomose – seu potencial de se disseminar através da movimentação da população no espaço –, continua-se observando o surgimento de novos locais de transmissão. E importante ressaltar o surgimento de focos urbanos da doença nas últimas décadas.

Transmissão

A transmissão acontece em uma variedade de situações ecológicas; no entanto, alguns pré-requisitos essenciais são comuns a todas – contato humano com água colonizada por caramujos hospedeiros intermediários, em uma comunidade com saneamento precário e na qual alguns de seus membros estão infectados.

Ciclo da doença

A eliminação de ovos nas fezes de portadores da verminose pode levar a contaminação de coleções de água e a liberação de uma forma intermediária, o miracídio, infectante para moluscos do gênero *Biomphalaria*. Após a infecção dos moluscos ocorre a liberação de nova forma intermediária, a cercária, capaz de penetrar ativamente a pele de seres humanos quando estes se expõem as coleções hídricas. Caindo na circulação, o parasita realiza um ciclo pulmonar e, por via arterial, dissemina-se para todo o organismo, localizando-se, preferencialmente, no sistema porta intra-hepático. Sexualmente amadurecidos, os esquistossomos migram, contra a corrente, para ramos terminais das veias mesentéricas, onde ocorre o acasalamento e a postura. Parte dos ovos reflui passivamente para o parênquima hepático provocando as reações orgânicas que darão origem às lesões fibróticas, base fisiopatológica das alterações hemodinâmicas que se estabelecem nos casos clinicamente mais avançados. Os ovos, que alcançaram o lúmen intestinal, são eliminados junto com as fezes, reiniciando o ciclo.

Agente

O *Schistosoma mansoni* (Sambom, 1907) e um trematódeo de sexos separados, medindo cerca de 1 cm de comprimento. A fêmea é delgada e maior. O macho é mais robusto e tem, na sua parte ventral, o canal ginecóforo, no qual fica alojada a fêmea. Eles se fixam na parede dos vasos por meio de ventosas. Necessita de dois hospedeiros: um intermediário (caramujo) e outro definitivo (homem). O encontro de roedores silvestres (*Nectomys* e *Holochilus*) infectados por *S. monsoni* é comum em muitas áreas endêmicas, mas até o momento os estudos realizados não mostram que estes animais possam ter importância epidemiológica na manutenção do ciclo. O ciclo de vida do parasito é complexo com alternância de estágios parasitários e de vida livre. Os ovos são depositados nos vasos de pequeno calibre. Em 6 dias o miracídio se desenvolve dentro do ovo. Se permanece nos tecidos, morre em aproximadamente 21 dias. O miracídio secreta substâncias tóxicas e antigênicas e, ao se desintegrar, há uma aceleração da liberação dessas substâncias. Provavelmente menos de 50% do total de ovos produzidos passam através da parede intestinal. O miracídio, fase larval que eclode do ovo ao contato com a água, permanece infectante para o hospedeiro intermediário por 8 a 12 h. No hospedeiro intermediário um miracídio, através de multiplicação assexuada, produz milhares de cercárias do mesmo sexo. Decorrem 4 a 5 semanas entre a penetração do miracídio e a produção de cercárias maduras. As cercárias são eliminadas, principalmente, entre 11 e 17 h; apresentam heliotropismo positivo. As cercárias mantêm-se vivas por cerca de 48 h. Muitas esgotam seu glicogênio dentro de 8 a 12 h. Após penetrar na pele do hospedeiro definitivo é necessário um período de 30 a 40 dias, ou frequentemente mais do que isto, para o aparecimento de ovos nas fezes. A postura é feita, principalmente, ao nível do reto e sigmoide, mas se estende ao intestino delgado nas infecções graves. Uma fêmea põe em torno de mil ovos por dia. Registros indicam que vermes adultos de schistosoma excepcionalmente vivem por 30 anos ou mais. Estimativas posteriores do tempo de sobrevida dos vermes, baseados em estudos em comunidades sugerem que a vida média no homem se situa entre 3 e 10 anos.

Hospedeiro intermediário

São três as espécies de *Biomphalaria* participantes do ciclo de transmissão da esquistossomose no Brasil: *B. glabrata*, *B. straminea*, *B. tenagophila.* São encontrados em água doce, preferindo remansos dos córregos e valas, onde a água é pouca e a correnteza é fraca. Requerem material orgânico para sua alimentação. Havendo quantidade suficiente de algas unicelulares, os caramujos se adaptam aos reservatórios de pedra ou cimento. A poluição abundante das coleções hídricas é prejudicial aos moluscos. As populações de caramujos podem sofrer drásticas diminuições de número, mas é marcante a rapidez com que os poucos moluscos sobreviventes conseguem repovoar a coleção hídrica. Esta é uma das grandes dificuldades observadas no controle. Diferenças consideráveis no número de caramujos infectados ocorrem sazonalmente em diferentes regiões endêmicas, com relativamente baixas taxas de infecção em geral ocasionando altas incidências e prevalências de infecção nas populações humanas. A transmissão acontece em uma variedade de situações ecológicas, no entanto, uns pré-requisitos essenciais são comuns a todas – contato humano com água colonizada por caramujos hospedeiros intermediários, em uma comunidade com saneamento precário e na qual alguns de seus membros estão infectados.

Epidemiologia

Distribuição geográfica e situação atual

A transmissão da esquistossomose mansônica ocorre no Oriente Próximo (4 países), na África (39 países), na América do Sul (3 países) e no Caribe (7 países). Oitenta e cinco por cento dos casos ocorrem na África.

Na América do Sul há transmissão desta doença na Venezuela, no Suriname e no Brasil. A endemicidade da esquistossomose, no mundo, atualmente, apresenta um quadro dualístico. Muitos programas de controle têm sido, e continuam sendo, exitosos em reduzir a mortalidade, morbidade e transmissão. Contudo, a esquistossomose permanece uma causa importante de mortalidade e morbidade em alguns países, em especial aqueles da África Subsaariana. A base principal destes programas de controle tem sido a repetição de tratamentos em massa ou seletivos da população humana.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a esquistossomose é transmitida em 19 estados da União. O país é uma das mais importantes zonas de ocorrência da doença do mundo, tanto pelas prevalências já registradas como pela gravidade apresentada por uma parcela dos seus casos.

A área endêmica assume uma forma de faixa contínua que começa nas zonas do litoral e mata e um pouco do

agreste dos seguintes estados do nordeste: Rio Grande do Norte, Alagoas, Pernambuco, Paraíba e Sergipe. Esta área endêmica entra mais para oeste nos Estados da Bahia e Minas Gerais. Os estados de maior endemicidade são Alagoas, Sergipe e Pernambuco, seguidos por Minas Gerais e Bahia. Nos demais Estados, com presença da transmissão da doença, esta ocorre em focos isolados ou pequenas áreas de baixa transmissão (Estados do Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Goiás, Distrito Federal). Mais recentemente foi detectado um foco no Rio Grande do Sul. Esta distribuição geográfica se superpõe com a distribuição espacial da ocorrência dos hospedeiros intermediários. Onde se encontra a espécie *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário mais eficaz,* é, em geral, o local de maior endemicidade. Onde se observa a espécie *Biomphalaria straminea*, observa-se, na maioria, áreas de média endemicidade, ficando as áreas com *Biomphalaria tenagophila* sendo responsáveis por boa parte da transmissão em focos isolados.

De acordo com Katz e Peixoto, não é possível fazer uma estimativa segura da prevalência da esquistossomose no país pela ausência de levantamentos parasitológicos que se utilizem de amostragem adequada, no entanto, a partir de uma análise crítica dos dados da Fundação Nacional de Saúde para 18 Estados brasileiros ele estima para o ano de 1996, um número de aproximadamente 7,4 milhões de esquistossomóticos no país e para o ano de 1997 a estimativa era de 8,3 milhões.

Como atividades do programa de controle, foram realizados, no período de 1975 a 1997, pouco mais de 11 milhões de tratamentos de esquistossomose, sendo que aproximadamente 70% destes foram realizados na primeira década deste período. Estas intervenções juntamente com as modificações observadas na sociedade brasileira, como a intensa urbanização, a melhoria no acesso a água tratada e destino adequado para os dejetos em algumas áreas, foram responsáveis por uma redução na morbidade e na mortalidade pela doença. O coeficiente de mortalidade para a esquistossomose por 100 mil habitantes evoluiu de 0,69 em 1980 para 0,47 em 1987. Em seguida passou para 0,39 em 1993 e para 0,29 em 1996. O numero de internações por esquistossomose apresentou uma redução de um total de 3293 em 1991 para 1314 em 1998. A mortalidade, apesar destas melhoras, foi no período entre 1990 e 1997, ainda, bastante expressiva, levando-se em consideração que morreram no Brasil 4.391 pessoas devido a doença.

Tendo em vista que uma importante característica da esquistossomose e sua distribuição focal, o que significa que a importância desta afecção enquanto problema de saúde pública varia dentro de uma mesma região, com localidades próximas apresentando diferentes intensidades de prevalência e de gravidade dos quadros clínicos, algumas localidades com esquistossomose, nas áreas endêmicas brasileiras, ainda apresentam prevalências elevadas, que não aparecem nas medições mais gerais, representando uma situação merecedora de atenção. Observa-se ainda no país, o surgimento de novos locais com transmissão da esquistossomose principalmente em áreas urbanas, fenômeno relacionado com a intensa urbanização da população observada nas últimas décadas.

Hospedeiro definitivo

Intensidade e prevalência da infecção

Estudos sobre as quantidades de ovos nos tecidos, em material de necropsia mostraram uma relação direta entre a intensidade da infecção e a gravidade da doença. Existe, também, relação direta entre a prevalência e a intensidade da infecção medida pelo número de ovos de S. *mansoni* nas fezes nas populações residentes em zonas endêmicas. Dessa forma, encontra-se relação entre altas contagens do número de ovos e/ou da prevalência com a forma grave da esquistossomose, ou seja, a forma hepatoesplênica. De fato, áreas onde a prevalência é menor que 25%, dificilmente se encontra a forma clínica hepatoesplênica. Já naquelas áreas onde a prevalência de esquistossomose vai de 40 a 100%, a frequência das formas graves pode ser de 1 a 12%. Para ocorrência de altas prevalências e intensidades de infecção, duas condições estão necessariamente incluídas: a existência de um caramujo, bom vetor da esquistossomose, e o intenso contato das pessoas com a água.

A despeito de crianças muito jovens serem expostas a água infectada, infecção nos primeiros 12 meses de vida é rara. Há alguma evidência que crianças podem temporariamente serem protegidas da infecção por transferência transplacentária de anticorpos maternos. Infecções em crianças tornam-se crescentemente comuns a partir da idade de 3 ou 4 anos e, desde que continue ocorrendo novas infecções, a prevalência e a intensidade da infecção gradualmente crescem através da infância para alcançar um pico geralmente dos 15 aos 29 anos de idade, antes de ir caindo nos grupos de idade mais velhos.

Há pouca dúvida de que se desenvolva algum grau de imunidade que em parte pode ser responsável pela baixa

intensidade da infecção nos adultos. Foi observado que a intensidade da reação granulomatosa dos primeiros estágios da doença sofre modulações posteriormente. Esta modulação na resposta de hipersensibilidade granulomatosa é um importante fator na proteção do hospedeiro contra sua própria resposta imunopatológica aos ovos do esquistossomo. Isto parece exercer papel significativo para limitar o progresso da doença. Outros fatores, no entanto, devem ser considerados ao abordar a baixa intensidade de infecção observada nos adultos tais como redução do contato com a água e mudanças na parede do intestino.

Patogenia

A gravidade e complexidade da patologia da esquistossomose são relacionadas com o destino dos ovos que são aprisionados nos tecidos sendo, dessa maneira, também, relacionadas com a intensidade da infecção. Os vermes, por si, não determinam alterações patológicas. A patogenia seria provocada pela penetração dos ramos portais intra-hepáticos por ovos do parasito com subsequente formação de granulomas.

Ainda não é sabido claramente porque alguns indivíduos desenvolvem a forma grave da doença. Em áreas onde a prevalência e a intensidade da infecção são elevadas, a grande maioria dos indivíduos parece ter infecções leves e, aparentemente, nem todos os indivíduos parasitados por grande número de vermes desenvolvem formas graves.

Apesar de a carga parasitária e a linhagem do *S. mansoni* serem fatores contribuintes para caracterizar o quadro patogênico, é a resposta do hospedeiro à agressão que vai definir este quadro.

A dermatite esquistossomótica, relacionada com a penetração das cercárias na pele, é provavelmente um fenômeno de sensibilização. Ocorre em pessoas previamente expostas, as pápulas só aparecem posteriormente, e a biopsia revela edema e infiltrado celular maciço na derme e epiderme.

A esquistossomose aguda é uma síndrome semelhante à doença do soro que pode surgir de 3 a 9 semanas após a infecção. Este período coincide com o início da produção de ovos. Em alguns pacientes uma fase anterior a postura de ovos foi descrita na qual os sintomas e sinais da fase aguda estavam presentes, junto com uma hepatite não específica. A patogênese da fase aguda é obscura, mas se admite que a hipersensibilidade aos antígenos esquistossomóticos representa o maior fator.

As manifestações da forma crônica se devem aos ovos que são retidos no organismo. O intestino é envolvido primariamente e o fígado secundariamente assim como, também, outros órgãos como pulmões ou mesmo medula óssea, rim, baço, coração, testículos etc.

Há a formação de granulomas em torno dos ovos que consiste principalmente de linfócitos, macrófagos e eosinófilos (Figura 376.1). A resposta do organismo que resulta na formação do granuloma e uma reação imunológica do tipo hipersensibilidade tardia.

A forma toxêmica é caracterizada anatomopatologicamente pela presença maciça de granulomas na mesma fase evolutiva e disseminados na serosa peritoneal, pleural, cobrindo os mais diferentes órgãos e tecidos.

Os vermes adultos vivem nos vasos mesentéricos sem produzir lesões nos mesmos. Já a produção de antígenos seja do tegumento ou do intestino do parasita é responsável por reações teciduais, causando, por exemplo, a glomerulopatia esquistossomótica.

Manifestações clínicas

As formas clínicas refletem o grau de comprometimento hepático, órgão que recebe a maior quantidade de ovos. Exceção são a forma aguda, ou toxêmica e as formas extra-hepáticas, resultado da presença de ovos fora do sistema porta.

Aguda

A forma aguda (síndrome de Katayama) ocorre algumas semanas após a exposição aos vermes, que penetram pela pele e chegam à circulação pulmonar, migrando para as veias mesentéricas, onde se alojam. É uma doença sistêmica, semelhante à doença do soro, aparentemente relacionada com a carga parasitária. A evolução é autolimitada, ainda que alguns casos sejam tão intensos que evoluam para óbito. Seus tipos são:

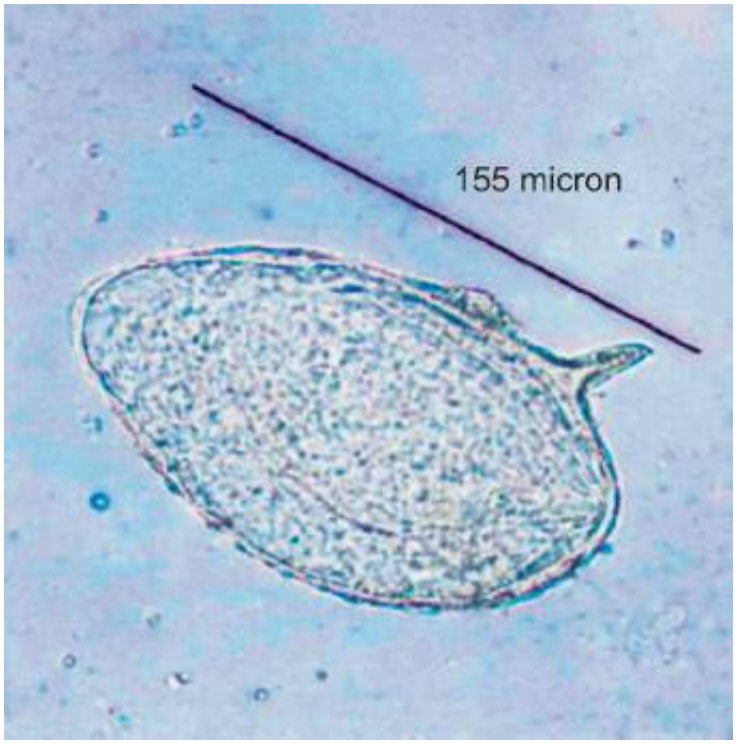

Figura 376.1 Granuloma formado ao redor de ovo dc *S.mansoiii*. Posteriormente os granulomas induzidos pela retenção dos ovos dão lugar a deposição de colágeno e a formação de cicatrizes. A fibrose residual causa as mais importantes lesões da esquistossomose crônica que são a obstrução ao fluxo do sistema porta no fígado e ao fluxo sanguíneo pulmonar. Há obstrução física e compressão tecidual. A obstrução e pré-sinusoidal em contraste com a cirrose de Laennec.

- Intestinal (I): oligossintomáticas, são encontrados apenas granulomas na parede do intestino delgado
- Hepatointestinal (HI): além dos granulomas intestinais, são encontrados granulomas pré-sinusoidais, porém não em quantidade de determinar sintomatologia
- Hepatoesplênico (HE): a forma hepatoesplênica pode ser compensada ou descompensada, conforme o grau de fibrose hepática. Esta última pode se apresentar com manifestações fora do sistema porta.

A gravidade do quadro clínico está vinculada a quantidade de ovos, em torno dos quais se forma um granuloma.

A presença de ovos fora do sistema porta pode determinar uma vasta gama de quadros clínicos, pulmonar, medular, renal, genital e outros mais.

Diagnóstico clínico e diferencial

A forma aguda se confunde com a doença do soro, as demais são difíceis de individualizar clinicamente, uma vez que, geralmente, limitam-se a hepatomegalia assintomática. Apenas nas pontas do espectro clínico pode ocorrer febre na forma aguda e em uma forma hepatoesplênica com bacteriemia crônica (bacteriemia por *Salmonella* spp.).

Diagnóstico etiológico

O diagnóstico de certeza se faz pelo encontro de ovos de *S. mansoni*.

Os métodos mais comumente utilizados com esta finalidade são o exame parasitológico das fezes, a eclosão de miracídios, a biopsia retal e a biopsia hepática.

O exame parasitológico das fezes mais adequado, por ser o mais sensível, rápido e de fácil execução é o método de Kato-Katz, que apresenta ainda a vantagem de ser quantitativo. Um único exame de fezes pelo método de Kato-Katz revela em torno de 85% dos casos positivos. Nas áreas de baixa prevalência ou após o tratamento, quando o número de ovos é pequeno, recomenda-se repetir este exame. Outro método muito utilizado, embora muito trabalhoso, é o de sedimentação espontânea em água (método de Lutz, também conhecido como de Hoffman, Pons e Janer).

O método de eclosão de miracídios, muito usado para o diagnóstico de *S. haematobium* na urina, também, pode

ser utilizado como método auxiliar para demonstrar a viabilidade dos ovos de S. *mansoni* nas fezes.

A biopsia retal, por causar traumas físicos e/ou psicológicos, tem sido cada vez menos utilizada.

Deve ser indicada apenas nos casos em que as provas sorológicas foram positivas e pelo menos três exames de fezes forem negativos.

A punção biopsia do fígado deve ser reservada para casos especiais quando se necessita conhecer o quadro histológico do fígado, seja na forma aguda ou na forma hepatoesplênica, ou para diagnóstico diferencial.

O diagnóstico imunológico utilizando soro do paciente em busca de anticorpos contra *S. mansoni* (antígenos de vermes, ovos ou cercárias) é presuntivo e não certo. Atualmente, a procura de antígenos tem sido realizada com sucesso, mas a metodologia ainda é bastante complicada e nem sempre com resultados repetitivos. Assim sendo, o encontro de antígeno circulante, embora seja um diagnóstico de certeza, ainda não tem sido utilizado na rotina laboratorial.

As reações sorológicas através da busca de anticorpos específicos têm sido empregadas há várias décadas utilizando técnicas e/ou antígenos diferentes. Entre as técnicas podem ser citadas fixação de complemento, hemaglutinação indireta, aglutinação indireta, aglutinação com látex etc.

Nos últimos anos, as técnicas mais utilizadas são ELISA, reação periovular e imunofluorescência.

Em um estudo multicêntrico realizado ha alguns anos sob o patrocínio da Organização Mundial da Saúde ficou demonstrado que os diferentes antígenos utilizados equivalem-se em sensibilidade e especificidade.

Na forma aguda, o hemograma revela leucócitos com eosinofilia acentuada. Ovos de *S. mansoni* podem ser vistos nas fezes a partir do 40º dia do contágio, enquanto a biopsia hepática mostra granulomas na fase necrótico-exudativa. Existe elevação das imunoglobulinas IgG e IgM para antígeno solúvel de ovo (SEA, *soluble egg antigen*), bem como as reações utilizando KLH (antígeno de *Keylimpet haemocyanin*) são fortemente positivas.

Mais recentemente, a ultrassonografia abdominal trouxe informações adicionais, mostrando a presença de linfonodos retroperitoneais na fase aguda e na forma hepatoesplênica; na presença da fibrose de Symmers, as imagens ecogênicas são, também, patognomônicas.

Tratamento

Desde 1918, foram utilizadas várias drogas para o tratamento clínico da esquistossomose.

Várias drogas – tártaro emético, compostos antimoniais, lucantone, niridazol e hicantone – não devem mais ser usadas e não serão aqui consideradas.

Atualmente, no Brasil, duas são as drogas utilizadas: a oxamniquine e o praziquantel, com preferência por esta última.

A oxaminiquine (um derivado hidroxiquinolínico) deve ser administrada na dose de 15 mg por quilo de peso corporal para adultos e 20 mg/kg para crianças, em dose única VO, de preferência após o jantar. Esta dose produz um percentual de cura de 80 a 85% para adultos e 65 a 70% para crianças.

Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, tremores, sonolência e náuseas, geralmente leves e passageiros, durando menos de 24 h. Deve ser destacado que em torno de 0,5% dos pacientes tratados com oxaminiquine apresentam alucinações e/ou convulsões.

Estudos realizados em camundongos experimentalmente infectados por *S. mansoni* e tratados com oxaminiquine mostraram que os vermes machos são os que sofrem os maiores danos e em maior número. A droga produz edema e necrose do tegumento nos vermes adultos, com posterior aparecimento de lesão “em bolha”. Os vermes, então, despregam-se das veias mesentéricas, onde se fixam pelas ventosas, e são carreados passivamente pela corrente sanguínea para o fígado. A postura dos ovos cessa a partir do terceiro dia.

O praziquantel (um derivado pirazino-isoquinolíquinico) e empregado na dose de 50 mg por quilo de peso corporal para adultos e de 65 mg/kg para crianças em dose única VO, dado preferencialmente após uma refeição. Os percentuais de cura são semelhantes aqueles obtidos com a oxaminiquine.

Os principais efeitos colaterais são cefaleia, dor abdominal, diarreia, febre e reações urticariformes.

O praziquantel, *in vitro*, provoca contrações tetânicas da *S. mansoni,* por interferência na troca inônica de Ca, Mg e K, apos 10 s de contato. Em estudos experimentais foi demonstrado que a partir de algumas horas os vermes apresentam vacuolizações no tegumento, com parada na postura de ovos, sendo carreados para o fígado, onde serão

fagocitados.

O praziquantel é ativo contra todas as espécies de *Schistosoma* que parasitam o homem, ao contrário da oxaminiquine, que só é ativa contra *S. mansoni.*

O tratamento clínico deve ser indicado em todos os pacientes que apresentam ovos viáveis de *S. mansoni*, mesmo naqueles que sabidamente irão reinfectar-se. De fato, pesquisas realizadas originalmente no Brasil mostraram que após o tratamento, o aparecimento das formas hepatoesplênicas é muito raro, mesmo nos pacientes que se reinfectaram. Portanto, este fato indica a necessidade de tratamento, especialmente das crianças, que são as que têm maiores tendências a evolução para a forma grave.

Foi, também, observado que muitos dos pacientes com aumento do volume do fígado e do baço, em fase inicial, apresentam regressão desta organomegalia após o tratamento clínico.

Nos pacientes em que a forma hepatoesplênica já está bastante evoluída, com hipertensão portal acentuada, o tratamento cirúrgico deverá ser indicado, visando a descompressão do sistema portal ou mesmo devido ao grande volume que o baço pode alcançar.

Para o controle de cura deverão ser utilizados seis exames parasitológicos das fezes pelo método de Kato-Katz, 4 a 6 meses após o tratamento. Essa recomendação não é viável em saúde pública, somente sendo utilizada em ensaios clínicos ou em situações particulares.

Tem sido relatado que algumas linhagens de *S. mansoni* apresentam menor suscetibilidade (ou mesmo resistência) a oxaminiquine e com menos frequência ao praziquantel.

É interessante salientar que pacientes que não se curaram após o primeiro tratamento podem ser tratados, novamente, com a mesma droga e na maioria das vezes param de eliminar ovos de *S. mansoni*. Naqueles tratados por duas vezes com a mesma droga (oxaminiquine ou praziquantel) e que continuam infectados, sugere-se que o terceiro tratamento seja com a outra droga. Deve-se observar um período de pelo menos 3 meses, entre estes vários tratamentos, de preferência deve-se respeitar o período citado, acima, para realização dos exames controle de cura.

Nos casos de forma aguda moderada ou toxêmica deve-se iniciar o tratamento com derivados corticoesteroides, para em seguida usar medicamento esquistossomótico específico e continuar com os corticosteroides por, pelo menos, mais 1 semana. Outras drogas têm sido utilizadas, como os derivados da artemisina, sem vantagens aparentes.

Profilaxia e controle

Como profilaxia pode-se propor a interrupção da exposição dos indivíduos a águas infectadas. Isto só é factível se for oferecida a população água tratada para utilização em higiene doméstica e pessoal quando os motivos de contato forem estes. No caso de contato por lazer a proibição do contato tem se mostrado sem muito êxito, principalmente, em relação às crianças e adolescentes, a não ser que sejam oferecidas outras opções de lazer saudáveis. O contato ocupacional envolveria, para sua profilaxia, o acesso a condições de trabalho saudáveis. Outra maneira de profilaxia e controle é a redução da infecção da água através do controle da população de caramujos. Este controle para ser efetivo tem que manter uma periodicidade fixa, o que requer boa disponibilidade de recursos humanos e materiais e boa organização do serviço de controle. É uma medida dispendiosa e mesmo quando adequadamente aplicada tem o problema do retorno do problema com a interrupção das atividades. O destino adequado dos dejetos, através de disponibilização de rede de esgoto, também contribui para redução da contaminação da água, no entanto, em área de transmissão, uma baixa contaminação pode manter o ciclo. Dessa maneira nas áreas urbanas têm sido necessárias medidas de tratamento de esgoto para atingir metas de controle.

Pode-se reduzir a infecção da água, também, através da quimioterapia que reduz a carga de ovos que irá contaminar as águas. A quimioterapia repetitiva, seletiva ou de massa, tem se mostrado efetiva em reduzir as prevalências e a morbidade, mas não tem se mostrado eficaz em interromper a transmissão o que tem estado mais relacionado com a melhoria nas condições de vida da população.

Uma outra medida que se pode propor é a de que os médicos, ao investigarem seus pacientes, questionem sempre sobre antecedentes de contato com coleções hídricas e, em caso afirmativo, solicitem protoparasitológico para investigação de esquistossomose. Esta conduta propicia a detecção de novos locais de transmissão sendo muito bem aplicada para áreas urbanas e periurbanas. Não há vacina contra a esquistossomose.

*A eficácia se mede pelo número de cercárias liberadas a partir da infecção do caramujo por um miracídio.

Capítulo 377

Parasitoses Intestinais

Pedro Paulo Chieffi, Ronaldo César Borges Gryschek e Vicente Amato Neto

Introdução

As parasitoses intestinais continuam a provocar alterações expressivas em contingentes populacionais nos países em desenvolvimento e nos bolsões de miséria do primeiro mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam no mundo cerca de 1 bilhão de indivíduos infectados por *Ascaris lumbricoides*, 900 milhões por ancilostomídeos, 400 milhões por *Entamoeba histolytica* e 200 milhões por *Giardia lamblia*.

Assim, o conhecimento do diagnóstico, tratamento e prevenção das parasitoses intestinais é fundamental para todo médico dedicado à prática assistencial.

Este capítulo abrangerá tópicos de relevância clínica no manejo das infecções por protozoários e helmintos intestinais.

Clínica, diagnóstico e tratamento das enteroprotozooses

Amebíase

É protozoose cosmopolita causada pela *Entamoeba histolytica,* cuja transmissão ocorre por intermédio da ingestão de água ou alimentos contaminados por cistos do protozoário presentes nas fezes de indivíduos infectados, sintomáticos ou não. Outra modalidade de transmissão é aquela que envolve o contato sexual oroanal. A infecção pode apresentar formas assintomáticas ou com manifestações clínicas que variam de formas intestinais a extraintestinais. As formas intestinais são mais comumente oligossintomáticas, com discretas manifestações clínicas de náuseas, flatulências, cólicas abdominais leves e alterações do ritmo intestinal. A forma disentérica, denominada retocolite amebiana aguda, manifesta-se por quadro disentérico agudo, com muco e sangue nas fezes, cólicas abdominais intensas, tenesmo, náuseas, vômitos e cefaleia, com cerca de 30% dos casos apresentando febre baixa; raramente ocorre enterorragia como na disenteria por *Shigella* ou complicações como perfuração intestinal e megacólon tóxico. A forma intestinal crónica subsiste à forma disentérica, caracterizada por períodos de diarreia recorrente, com muco nas fezes, dor abdominal e perda de peso, intercalados por períodos assintomáticos. A forma pseudotumoral, denominada ameboma, localiza-se quase sempre na parede do reto, sigmoide ou ceco. Geralmente esses tumores são pequenos, mas podem atingir grandes dimensões com consequente obstrução intestinal; a suspeita dá-se pela presença nas fezes de cistos de *Entamoeba histolytica*, com ou sem diarreia. As formas extraintestinais atingem sobretudo o fígado sob a forma de pequenos focos de necrose parenquimatosa, que normalmente resultam em uma única cavidade no lobo direito do fígado, cujo conteúdo é caracteristicamente espesso e achocolatado; há sinais de toxemia, prostração, febre alta e calafrios. Focos de necrose amebiana podem se estender através do diafragma para a pleura e pulmão direitos em 10 a 20% dos casos; outras complicações decorrentes da drenagem por contiguidade do conteúdo da necrose amebiana do fígado são as amebíases peritoneal e pericárdica. De ocorrência rara é a amebíase cerebral manifesta por grave quadro de meningoencefalite com sinais de localização, proveniente de disseminação hematogênica. A amebíase cutânea, situação na qual feridas preexistentes são contaminadas com o protozoário, tornando-se crônicas, é rara em nosso meio.

O diagnóstico, à semelhança da giardíase, faz-se pela detecção de formas trofozoítas em fezes disentéricas e de cistos nas fezes formadas; os métodos de concentração de Faust e Ritchie aumentam a positividade do exame. Nos casos de necrose amebiana do fígado, utiliza-se exame sorológico, positivo em mais de 99% dos casos de amebíase invasiva; os métodos disponíveis são ELISA (*enzime linked immunosorbent assay*), fixação do complemento e

hemaglutinação indireta. O exame parasitológico de fezes não consegue diferenciar cistos e trofozoítos de *E. histolytica* daqueles de *E. díspar,* que é considerada uma espécie não patogênica. A diferenciação entre as duas espécies exige a utilização de anticorpos monoclonais ou técnicas de biologia molecular.

O tratamento depende da forma clínica. A amebíase assintomática pode ser tratada com as dicloroacetamidas, seja etofamida 500 mg, 2 vezes/dia durante 3 dias ou teclosan 500 mg, 3 vezes/dia, em 1 único dia; opcionalmente, pode-se utilizar componentes nitrimidazólicos, o tinidazol, na dose para adultos de 2 g/dia durante 2 a 5 dias e na dose para crianças de 50 mg/kg/dia, durante 2 dias. Quanto aos quadros disentéricos ou de necrose amebiana extraintestinal, recomenda-se sempre o uso dos nitrimidazólicos, podendo ser o metronidazol, para adulto, na dose de 500 a 750 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias, e 20 a 40 mg/kg/dia durante 10 dias, para crianças. A posologia para o tinidazol é de 2 g/dia, por 5 a 7 dias em adultos, e de 50 mg/kg/dia, durante 2 a 5 dias para crianças. Após completado o esquema, deve-se administrar uma das dicloroacetamidas no esquema recomendado para a amebíase assintomática, para erradicar possíveis formas remanescentes do lúmen intestinal. O emprego da nitazoxanida tem sido recomendado por alguns autores no tratamento de amebíase; todavia, esse composto não apresenta eficácia superior àquela obtida com o uso dos derivados nitroimidazólicos. Além do tratamento específico, no caso da necrose amebiana do fígado, ainda pode ser necessário drenagem cirúrgica ou aspirações repetidas por agulha, guiadas pelo ultrasom, bem como eventual tratamento antimicrobiano para infecções bacterianas secundárias.

Deve-se sempre proceder ao controle de cura por meio do parasitológico de fezes com 7, 14, 21 e 28 dias após o tratamento.

Giardíase

Também referida como lamblíase ou giardose, é a infecção causada pelo protozoário flagelado *Giardia lamblia,* atualmente denominado *G. duodenalis,* transmitido pela ingestão de água ou alimentos contaminados por cistos. Da mesma forma que na amebíase pode ocorrer transmissão por meio de contato sexual oroanal. Muitos casos passam despercebidos por serem assintomáticos, porém cerca de 50% dos indivíduos infectados apresentam quadro clínico caracterizado frequentemente por diarreia líquida, volumosa, com 3 a 5 episódios ao dia, com muco, sem sangue, às vezes acompanhada de desconforto abdominal ou dor abdominal em cólica, raramente com náuseas, vômitos e febrícula. A infecção parece ser mais frequentemente sintomática quando acomete crianças. Os sintomas podem regredir sem tratamento específico após algumas semanas ou persistir sob a forma de diarreia crônica com síndrome de má absorção e emagrecimento. Quadros atípicos podem manifestar-se com dor epigástrica simulando úlcera péptica ou quadro de cólica biliar.

O diagnóstico faz-se com exame de fezes, diferindo a técnica conforme a consistência das fezes. Nas fezes líquidas, predominam as formas trofozoítas, sendo adequado o exame a fresco com fezes coradas pelo lugol ou hematoxilina férrica. Nas fezes formadas, predominam os cistos, muito resistentes às condições ambientais, necessitando de técnicas de fixação e de concentração, sendo as mais empregadas a de Faust e a de Ritchie. Como a eliminação de parasitas nas fezes é intermitente, para o correto diagnóstico é imprescindível o exame de três amostras de fezes colhidas com intervalo de 1 semana.

Atualmente, os compostos imidazólicos são absolutos no tratamento da giardíase. Emprega-se o tinidazol na dose de 2 g VO dose única para adultos e 50 mg/kg, também dose única VO, para crianças. O metronidazol deve ser utilizado na posologia de 250 mg, 3 vezes/dia VO, durante 7 a 10 dias, para adultos, e na dose de 15 mg/kg/dia, divididos em três doses VO, durante igual período, para crianças. Outros compostos imidazólicos estão disponíveis com a mesma eficácia dos demais, podendo ser administrados na mesma dose do tinidazol, a saber, nimozarol, secnidazol e ornidazol. O controle de cura deve ser realizado por exames coproparasitológicos colhidos 7, 14 e 21 dias após o tratamento. O emprego do albendazol, na dose de 400 mg/dia, durante 5 dias, também se mostrou eficaz. Deve-se atentar para o fato de que determinados pacientes permanecem infectados com *G. duodenalis* às vezes por longos períodos de tempo, apesar de adequadamente tratados. Os motivos são pouco conhecidos, mas aventa-se a possibilidade de, ao menos em uma parte dos casos, tratar-se de pacientes com deficiência de imunoglobulina (Ig) A secretora em nível de tubo digestivo.

Criptosporidíase

Infecção determinada mais frequentemente por coccídios da espécie *Cryptosporidium parvum* ou *C. hominis*,

causadores de quadros de diarreia autolimitada em indivíduos imunocompetentes, porém de diarreia crônica em até 10 a 30% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome)* e contagem de linfócitos CD4 inferior a 150 células/mm^3. Conforme se pode observar com o emprego de técnicas de biologia molecular, outras espécies de parasita podem também infectar seres humanos, causando infecções sintomáticas ou assintomáticas. Na vigência do comprometimento imunológico, ocorre enterite com diarreia líquida de grande volume, conhecida como diarreia coleriforme, acompanhada de dor abdominal, vômitos, desidratação intensa, má absorção e consequentemente consupção. A transmissão, semelhante a outras parasitoses intestinais, processa-se através da via fecal-oral, por meio de oocistos presentes nas fezes. É possível a transmissão inter-humana, pois, ao contrário do que ocorre com outros coccídeos, os oocistos de *Cryptosporidium* já estão esporulados ao serem eliminados nas fezes. A criptosporidíase pode causar surtos de doença diarreica, às vezes comprometendo grande número de pessoas em situações de contaminação de reservatórios de água para distribuição a grandes contingentes populacionais. O diagnóstico é realizado por meio da concentração dos oocistos eliminados pelas fezes, utilizando-se a técnica de Ritchie e corando-se a preparação obtida pelo método de Kinyon ou com emprego do dimetilsulfóxido. Os tratamentos disponíveis incluem a espiramicina na dose de 3 g/dia VO durante 2 semanas, com dose de manutenção de 1 g/dia; paramomicina na dose oral de 2 g/dia, durante 2 semanas, com dose de manutenção de 1 g/dia; e, por fim, pode-se empregar a roxitromicina na dose de 300 mg, 2 vezes/dia VO, durante 4 semanas. O emprego de nitazoxanida nessa situação mostra-se relativamente eficaz, mas apenas em indivíduos infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus)* com contagens de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm^3. Na criptosporidíase do imunodeprimido, sobretudo em decorrência da infecção pelo HIV, obtém-se melhor resultado terapêutico, quando ocorre recuperação da imunidade celular. Situação semelhante se observa em pacientes imunodeprimidos que apresentam isosporíase ou microsporidíase.

Ciclosporidíase

Infecção determinada por *Cyclospora cayetanensis,* agente potencialmente causador de quadros diarreicos em imunocompetentes e de diarreia crônica em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, principalmente pacientes com AIDS e com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/mm^3. O diagnóstico faz-se da mesma maneira que o da criptosporidíase, sendo a diferença entre os dois patógenos as dimensões dos oocistos: os do *Cryptosporidium* medem 4 a 6 µm, e os da *Cyclospora* medem entre 8 e 10 µm. O tratamento em imunocompetentes com quadros sintomáticos é feito com a associação de sulfametoxazol (800 mg) e trimetoprima (160 mg) VO, 2 vezes/dia, por 7 dias; já o esquema para imunodeprimidos é de sulfametoxazol (800 mg) e trimetoprima (160 mg), 4 vezes/dia, durante 10 dias, seguido de dose de manutenção de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima, 3 vezes/semana.

Isosporíase

É a infecção pelo protozoário *Isospora belli,* parasito que raramente causa quadros clínicos em imunocompetentes e que mais frequentemente promove diarreia em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, especialmente indivíduos com AIDS e com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/mm^3.

O modo de transmissão é fecal-oral e, após período de incubação de 3 a 14 dias, inicia-se nos casos sintomáticos profusa diarreia aquosa, não sanguinolenta, às vezes com muco, acompanhada de dores abdominais do tipo cólica, vômitos, mal-estar, anorexia, febrícula e emagrecimento.

O diagnóstico é realizado pela identificação de oocistos nas fezes, por intermédio dos métodos de Sheather (flutuação em solução saturada de açúcar), Ritchie ou mesmo de sedimentação espontânea. O método de Kinyoun, utilizado para o diagnóstico de criptosporidíase e ciclosporíase, também permite visualização dos oocistos de *I. belli.*

O tratamento de primeira escolha consiste no emprego do sulfametoxazol associado a trimetoprima na dose de 50 mg/kg/dia e l0 mg/kg/dia, respectivamente durante 4 semanas, com dose de manutenção para evitar recaídas nos indivíduos imunodeprimidos de 25 mg/kg/dia de sulfa por mais 4 semanas. Outra combinação utilizada é de sulfadiazina na dose de lOOmg/kg/dia com 25 mg/kg/dia de pirimetamina durante 6 a 8 semanas.

Microsporidíase

Infecção reconhecida predominantemente em indivíduos imunocomprometidos pela AIDS determinada por parasitas intestinais pertencentes principalmente às espécies *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon intestinalis*. Outras espécies de microsporídeos, mais raramente, têm sido diagnosticadas infectando pacientes imunodeprimidos. O quadro clínico consiste em enterite com diarreia líquida, sem febre e emagrecimento acentuado em decorrência de má absorção; a contagem de linfócitos T CD4 geralmente é inferior a 100 células/mm^3. Até recentemente, o diagnóstico baseava-se exclusivamente na análise de fragmentos de biopsia intestinal através de microscopia eletrônica. Contudo, hoje é possível contar com técnica de coloração tricrômica modificada por Weber além de métodos de biologia molecular. O tratamento recomendado é feito com albendazol na dose de 400 a 800 mg, 2 vezes/dia VO, durante período superior a 3 semanas, quando a infecção for causada por *Encephalitozoon intestinalis*. Já nos casos de infecção por *Enterocytozoon bieneusi,* as opções terapêuticas são precárias, parecendo a fumagilina ser agente promissor.

Balantidíase

Infecção pelo maior protozoário ciliado, *Balantidium coli,* parasito de suínos, cuja incidência na espécie humana é rara. O diagnóstico é facilmente estabelecido pelo encontro de formas trofozoíticas e císticas muito características nas fezes. O tratamento é realizado com tetraciclina na dose de 30 a 50 mg/kg/dia VO, durante 10 dias ou com metronidazol, na dose de 20 mg/kg/dia VO, durante 7 dias.

Blastocistose

A infecção humana por *Blastocystis* spp foi classicamente considerada sem relevância; entretanto, atualmente, atribui-se papel patogênico a esse protozoário, especialmente se encontrado em grande quantidade no exame coproparasitológico. São reconhecidos mais de 10 genótipos de *Blastocystis* spp e alguns autores atribuem papel patogênico a alguns deles. O diagnóstico é efetuado com a visualização das formas vacuolizadas do parasito que possuem diâmetro de 10 a 15 µm, corados pelo lugol, hematoxilinaférrica ou tionina. O tratamento, quando recomendado, é feito por meio do uso de metronidazol 750 mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias.

Outros protozoários

Diversas outras espécies de protozoários podem ser identificadas em exames parasitológicos de fezes, porém não são patogênicas, apenas comensais. Entre essas, destacam-se: *Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii, Chilomastix mesnilli* e *Trichomonas hominis*. Assim, o encontro dessas espécies em exames de feses não indica tratamento específico, mas pode sinalizar para hábitos de higiene alimentar inadequados, além de constituir indicador de saneamento precário do meio.

Clínica, diagnóstico e tratamento das helmintíases

Ancilostomose

Infecção provocada por um conjunto de helmintos pertencentes à família Ancylostomatidae, classificados em duas subfamílias distintas: Ancylostominae e Necatorinae. A subfamília Ancylostominae contém parasitas que possuem cápsula bucal com dentículos, abrangendo as seguintes espécies de interesse médico: *Ancylostoma duodenale,* parasito habitual do intestino delgado do ser humano, e que raramente parasita outros animais, além de *Ancylostoma ceylanicum,* espécie parasita de seres humanos na Ásia e rara em nosso meio; *Ancylostoma brasiliense* parasita habitual de cães e gatos é raramente encontrado parasitando o intestino delgado de seres humanos; e *Ancylostoma caninum,* parasito de cães que ao infectar seres humanos dá origem a migrações cutâneas conhecidas como síndrome de larva migrans cutânea; e pode, raramente, causar migrações no intestino delgado, dando origem à enterite eosinofílica. Já a subfamília Necatorinae contém parasitas possuidores de aparato bucal com placas cortantes, sendo apenas uma a espécie de interesse médico, *Necator americanus*. O *habitat* de *Ancilostoma duodenale* e do *Necator americanus* é o duodeno, o jejuno e a porção proximal do íleo do ser humano; os parasitos fixam-se firmemente à mucosa intestinal, através de seus dentes ou placas cortantes, dilacerando o epitélio,

causando úlceras e hemorragias, sugando constantemente seus hospedeiros e se reproduzindo sexuadamente. As fêmeas depositam ovos embrionados, que no meio ambiente eclodirão, liberando larvas que no solo se tornarão infectantes após cerca de 2 semanas, quando se transformam em larvas de terceiro estádio. A transmissão para um novo hospedeiro ocorre pela penetração ativa das larvas através da pele intacta, causando eritema local e prurido; as larvas atingem a corrente sanguínea, as veias cavas, as câmaras cardíacas direitas e pulmões. As larvas alcançam os alvéolos e a árvore brônquica, sendo às vezes eliminadas pelo escarro e outras, deglutidas. Nos pulmões, apassagem larvária pode determinar a assim chamada síndrome de Loeffler: tosse, escarro hemoptoico, broncospasmos, febre baixa e às vezes sinais de insuficiência respiratória, com infiltados pulmonares à radiografia de tórax, e eosinofilia no hemograma. No duodeno ocorre maturação dos vermes, que se fixam à mucosa, reiniciando o ciclo.

Em conjunto, esses parasitas determinam quadro clínico semelhante, denominado popularmente de opilação ou amarelão, caracterizado por anemia progressiva e distúrbios intestinais. A espoliação sanguínea por *Ancylostoma duodenale* é 3 vezes mais intensa que pelo *Necator americanus,* determinando anemia ferropriva, cujos sintomas incluem palidez, astenia, cefaleia, palpitações, edema ou mesmo *cor pulmonale,* nos casos graves. Os sintomas digestivos consistem de diarreia, dores abdominais, anorexia, náuseas e vômitos; nos casos graves, especialmente em lactentes, pode ocorrer melena.

No Brasil há predominância do *Necator americanus* sobre *Ancylostoma duadenale;* esta última espécie, contudo, é encontrada em diversas regiões onde a população sofreu grande influência de migrações de europeus da área do mediterrâneo ou de asiáticos.

O diagnóstico é facilmente determinado pelo exame do material fecal, especialmente quando se empregam técnicas de flutuação, como o método de Willis, uma vez que os ovos de ancilostomídeos são de baixo peso. Tem valor diagnóstico a utilização de técnicas coprológicas quantitativas, como o método de Stoll, uma vez que somente deve-se considerar como de origem ancilostomótica uma anemia hipocrômica e microcítica quando o paciente elimina mais de 10.000 ovos por grama de fezes.

O tratamento da ancilostomose pode ser efetuado pelo uso do albendazol na dose de 400 mg VO em dose única ou com o mebendazol, na dose de 100 mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias ou ainda 500 mg, em dose única. Deve-se sempre realizar controle de cura com exames parasitológicos após 7, 14 e 21 dias após o término do tratamento.

Ascaridíase

A helmintíase é causada por nematoide da família Ascaridae denominado *Ascaris lumbricoides,* vulgarmente referido como lombriga. A transmissão ocorre com a ingestão de ovos larvados após permanecerem por período mínimo de 10 a 15 dias no solo, carreados por mãos sujas de terra ou material fecal, ou ainda por alimentos e água contaminados com fezes. Os ovos ingeridos liberam larvas infectantes no intestino delgado, que atravessam a mucosa intestinal, alcançam a veia porta, passam pelo fígado, atingindo, por fim, os alvéolos pulmonares e a árvore traqueobrônquica, de onde são eliminadas no escarro ou deglutidas; no tubo digestivo tornam-se vermes adultos e se reproduzem, liberando ovos nas fezes. Especialmente em crianças, a passagem larvária pelo fígado pode ocasionar hepatomegalia e pelos pulmões, a síndrome de Loeffler. Também na ascaridíase, a infecção pode ser sintomática ou não. Os sintomas gastrintestinais incluem náuseas, vômitos, cólicas abdominais e meteorismo. Em casos de parasitismo intenso, podem ocorrer as chamadas complicações cirúrgicas: abdome agudo obstrutivo, apendicite, obstrução do colédoco, obstrução da ampola de Vater ou do canal de Wirsung, com consequente pancreatite. Também pode ocorrer migração dos vermes para o estômago, com vômito subsequente e aspiração destes para a árvore traqueobrônquica; tal evento é mais comum em crianças e pode ser induzido por alterações no ambiente luminal em função, por exemplo, de drogas anti-helmínticas de ação lenta.

O diagnóstico é facilitado pela eliminação diária de grande número de ovos pela fêmea do parasita, até 200.000 ovos/fêmea/dia, permitindo que a identificação dos ovos seja feita por qualquer técnica em praticamente qualquer amostra.

As opções terapêuticas envolvem o levamizol na dose de 150 mg VO em dose única para adultos, e para crianças na dose única de 80 mg; essa droga deve ser entendida como de escolha, pois ao promover paralisia espástica no verme, impede sua migração e as complicações dela decorrentes. Outras possibilidades terapêuticas são albendazol, na dose de 400 mg VO, em dose única, e mebendazol, 100 mg, 2 vezes/dia, por 3 dias, ou 500 mg em dose única. Alternativamente, a ivermectina na dose de 200 mg/kg de peso, em dose única, tem sido avaliada com

bons resultados. Quadros de oclusão intestinal parcial ou total, merecem a consideração de abordagem cirúrgica, uma vez que o hexa-hidrato de piperazina não está mais disponível.

Estrongiloidíase

A geo-helmintíase é causada por *Strongyloides stercomlis*, transmitida pela penetração ativa de larvas de terceiro estádio pela pele do hospedeiro, semelhante ao que ocorre com os ancilostomídeos. Na fase de invasão, podem ocorrer manifestações decorrentes da síndrome de Loeffler. O quadro clínico decorrente da presença das fêmeas adultas, partenogenéticas, na submucosa do intestino delgado pode ser dividido em formas habituais, com escassa sintomatologia ou com característica epigastralgia que reflete processo inflamatório instalado no duodeno, principalmente nas formas de hiperinfecção, quando a população de parasitos aumenta no tubo digestivo, ocorrendo piora da sintomatologia com quadros diarreicos que poderão resultar em síndrome de má absorção. Quando os vermes, sobretudo as larvas, atingem órgãos e tecidos que não fazem parte do ciclo habitual do parasito, fala-se em estrongiloidíase disseminada; trata-se de situação clínica de extrema gravidade, com elevados índices de letalidade, principalmente se houver retardo no diagnóstico e tratamento específico. O aumento na quantidade de parasitos no tubo digestivo e a eventual presença de larvas em sítios distantes está associada às imunodepressões do setor celular, verificadas em doenças diversas como diabetes com cetoacidose, colagenoses e neoplasias linfáticas e, principalmente, ao uso de corticosteroides; estes parecem ter a propriedade de acelerar o ciclo de autoinfecção, por estimular as mudas das larvas, ocasionando a presença de larvas filarioides em grande quantidade, mesmo sem reexposição ao solo. É digna de nota a maior gravidade e resistência ao tratamento dessa helmintíase em indivíduos infectados com vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-1, *human T-cell lymphotropic vírus type I).* Já, no contexto da AIDS, a estrongiloidíase disseminada não tem a importância que se imaginou nos anos iniciais da pandemia dessa retrovirose.

O diagnóstico deve levar em conta que os indivíduos parasitados por esse nematódeo em vez de eliminar ovos, eliminam larvas em suas fezes. Os métodos utilizados são de Baemann-Moraes e de Rugai. A utilização de cultura em placa de de ágar parece aumentar a sensibilidade do diagnóstico parasitológico. Deve-se lembrar que os indivíduos infectados podem eliminar larvas também no escarro. Métodos sorológicos parecem ter utilidade diagnóstica em regiões em que a estrongiloidíase não é endémica.

O tratamento das formas não graves pode ser feito com ivermectina, dose única de 200 mg/kg, cambendazol, em dose única VO, de 5 mg/kg, ou com 25 mg/kg de tiabendazol, durante 2 dias, repetindo-se o tratamento 10 dias depois. Já o tratamento da hiperinfecção pode ser feito com as mesmas drogas e doses só que por período prolongado de 10 dias ou mais, dependendo da evolução clínica.

Enterobíase

Também conhecida por oxiuríase, é helmintíase intestinal causada por *Enterobius vermicularis,* nematoides filiformes, transmitidos por ingestão ou inalação de ovos infectantes. Os ovos ao chegarem ao duodeno liberam larvas, que completam seu desenvolvimento no intestino grosso, onde as fêmeas, após serem fecundadas, se enchem de ovos e migram até a mucosa anal e perianal. Nesse local morrem e, por dessecação se rompem, liberando os ovos. Os sintomas são relacionados com a migração das fêmeas, principalmente na mucosa anorretal, promovendo intenso prurido e desconforto locais, mais comuns à noite. Em meninas, pode haver vulvovaginite pela presença de fêmeas na genitália.

O diagnóstico deve levar em consideração a peculiaridade biológica do parasito, que geralmente não elimina os ovos nas fezes, e sim os deposita na mucosa perianal. Assim, o diagnóstico é feito mediante esfregaço anal ou *swab,* que consiste em justapor uma fita adesiva transparente na mucosa anal e depois transferi-la para uma lâmina para análise ao microscópio óptico.

O tratamento de escolha deve ser feito com mebendazol em dose única de 100 mg ou albendazol na dose única de 400 mg. O pamoato de pirvínio, em dose oral única de 10 mg/kg de peso, pode ser utilizado em mulheres grávidas, uma vez que não é absorvido. Deve-se lembrar da conveniência de tratar todos os moradores do domicílio do paciente diagnosticado, mesmo que estes sejam assintomáticos, levando-se em conta a fácil disseminação da helmintíase nesse ambiente.

Tricuríase

Também designada por tricurose, é a infecção promovida por *Trichuris trichiura,* nematoide que geralmente só determina quadros clínicos nos casos de parasitismo muito intenso. O ciclo biológico é simples, ocorre, após a ingestão dos ovos, liberação das larvas no intestino grosso, onde evoluem para vermes adultos, que se alimentam de sangue. A sintomatologia ocorre especialmente em crianças desnutridas e de baixa idade representada por irritabilidade, insônia, anorexia, diarreia prolongada, por vezes disenteria, enterorragia e, eventualmente, prolapso retal.

O diagnóstico faz-se por meio do exame parasitológico de fezes com técnicas de concentração e de Kato-Katz. O tratamento que no passado foi problemático, hoje é facilitado por diversos esquemas: albendazol em dose única de 400 mg; mebendazol nas doses de 100 mg, 2 vezes/dia, por 3 dias, ou dose única de 500 mg e ivermectina na dose única de 200 mg/kg.

Teníases

São parasitoses intestinais causadas por platelmintos da classe Cestoda e família Taeniidae, com dois representantes: *Taenia solium* e *Taenia saginata.* Ambas causam quadro clínico intestinal semelhante, sendo a diferença clínica primordial a da ocorrência da cisticercose humana, relacionada exclusivamente com a infecção pelas larvas da *Taenia solium.* Outras diferenças são que a *Taenia solium* é transmitida pela ingestão da carne suína contaminada com as formas larvárias, os *Cysticercus cellulosae,* atingindo no máximo 3 m de comprimento, além de terem seus proglotes eliminados nas fezes apenas passivamente; por outro lado a *Taenia saginata* é transmitida pela ingestão de carne bovina contaminada pelas larvas denominadas *Cisticercus bovis,* apresentando, em seu maior comprimento, até 8 m e podendo eliminar ativamente seus proglotes durante as evacuações ou fora delas.

A infecção ocorre geralmente por um único verme adulto, que na maioria das vezes passa despercebido, eventualmente com sintomas pouco intensos e por vezes atípicos, de dor abdominal em cólica ou em queimação, cefaleia, diarreia, flatulência, irritabilidade e astenia.

Quanto ao diagnóstico, os ovos das duas espécies de *Taenia* são indistinguíveis, pois o encontro de ovos no exame de fezes permite apenas o diagnóstico do gênero. Contudo, como a identificação da espécie é importante para se estabelecer o risco de aquisição da cisticercose, utiliza-se a técnica de tamisação ou peneiragem das fezes para recuperação e identificação dos proglotes e consequentemente da espécie de *Taenia.*

O tratamento é o mesmo qualquer que seja a *Taenia* e faz-se pela administração de praziquantel na dose única de 10 mg/kg ou clorossalicilamida nas doses de 2 g para adultos de 1 g para crianças, em ambos os casos em dose única. O controle de cura deve ser feito 90 dias após o tratamento por meio de pesquisa de proglotes nas fezes.

Himenolepíase

Trata-se de infecção por platelmintos da família Hymenolepi-didae, contendo um parasita habitual do ser humano, *Hymenolepis nana* e um excepcional, *Hymenolepis diminuta.* Esses vermes vivem frequentemente na porção terminal do íleo, em grande número. A transmissão ocorre por ingestão de ovos embrionados eliminados nas fezes de indivíduos parasitados no caso de *Hymenolepis nana.* Como os ovos sobrevivem poucos dias no meio ambiente, a transmissão está relacionada com o fecalismo, com ausência de medidas de higiene pessoal. Infecção por *Hymenolepis diminuta* é habitualmente adquirida quando seres humanos ingerem acidentalmente insetos nos quais a larva cisticercoide se desenvolveu. As manifestações clínicas ocorrem quando o parasitismo é muito intenso, correspondendo à eliminação de mais de 15.000 ovos/g de fezes. Após ingestão dos ovos de *Hymenolepis nana,* há liberação das larvas cisticercoides, que invadem a mucosa intestinal, evoluindo para vermes adultos, que se enchem de ovos. Clinicamente, podem estar presentes diarreia, dor abdominal, meteorismo, anorexia, perda de peso e cefaleia. É incomum a ocorrência da himenolepíase em adultos, sendo mais frequente em crianças com menos de 8 anos de idade.

O diagnóstico é facilmente realizado pela identificação dos ovos no exame de fezes, e o tratamento é simples e eficaz com praziquantel em dose única de 25 mg/kg/dia, repetindo-se 10 dias após. O controle de cura deve ser feito 7, 14 e 21 dias depois do fim do tratamento.

Capítulo 378

Parasitoses Intestinais na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Sérgio Cimerman, Angel A. Escobedo e Pedro Almirall

Introdução

As parasitoses intestinais oportunistas começaram a adquirir importância em seres humanos, desde o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em meados de 1981, visto que parasitoses, como a criptosporidiose, a isosporíase e a microsporidiose, eram de ocorrência apenas em medicina veterinária. Deve-se ter em mente, ao abordar o tema das parasitoses intestinais em pacientes com AIDS, a era pré e pós-terapia antirretroviral altamente efetiva e potente, principalmente pela recuperação do *status* imunológico do paciente. A seguir, vamos comentar cada parasitose em particular com suas possibilidades diagnósticas e avanços terapêuticos.

Criptosporidiose

A criptosporidiose, patologia causada por um protozoário intracelular chamado *Criptosporidium* sp., foi descrita pela primeira vez em 1907, por Tyzzer. Até 1975 esse parasita era considerado comensal, quando foi reconhecido como causa de doença diarreica em animais.[1,2]

Existem atualmente mais de 10 espécies de *Cryptosporidium,* englobando manifestação em mamíferos, pássaros, répteis e peixes. *C. parvum* é a principal espécie responsável por levar a manifestação de doença aos seres humanos.[3] Sem a presença de técnicas de biologia molecular aplicadas ao estudo experimental não conseguimos diferenciar as espécies levando a dificuldade epidemiológica. Os laudos laboratoriais deveriam ser assumidos como *Cryptosporidium spp.*

Assumiu papel de destaque quando foram notificados os primeiros 21 pacientes, com AIDS e *Criptosporidium,* 14 dos quais vieram a falecer de diarreia crônica relacionada com esse protozoário.

Deve-se ressaltar que surtos epidêmicos, pela veiculação de água contaminada, são de extrema importância para disseminação desse parasito como ocorreu, por exemplo, em 1993 na cidade de Milwaukee (EUA), com estimativa de 403.000 pessoas envolvidas, mostrando a relevância na área de saúde pública.[4,5]

A transmissão também pode ocorrer mediante contato pessoa a pessoa e de caráter nosocomial.[6] Indivíduos homossexuais, com práticas anais-orais e felação, podem estar mais predispostos a adquirir a infecção. Com base nesses dados, em estudo realizado por Cimerman *et al.,* verificou-se que em pacientes com AIDS e com a categoria de exposição ao vírus HIV, de homossexualismo e bissexualismo, não evidenciaram dados estatisticamente significativos.[7–9]

A criptosporidiose apresenta-se distribuída por todos os continentes. A prevalência em doentes com AIDS é de 50% no Haiti e continente africano, enquanto nos EUA é de 3 a 4%, no início da epidemia antes da terapia antirretroviral com drogas distribuídas e de acesso universal.[10]

No Brasil, por causa da grande extensão territorial, existem taxas de incidência variável de acordo com a localidade. Na cidade de São Paulo, por exemplo, observam-se prevalências em torno de 12,1 a 25%.[7–9,11,12]

O mecanismo fisiopatológico que causa a diarreia por *C. parvum* ainda é desconhecido. Vários pesquisadores têm identificado um prejuízo de glicose no estímulo de sódio e absorção de água e/ou aumento na secreção de cloretos em modelos experimentais da criptosporidiose.[6]

Relatos histológicos descrevem atrofia de vilosidades e inflamação de lâmina própria caracterizado pela infiltração de células plasmáticas, linfócitos e macrófagos. A absorção é frequentemente anormal, sugerindo que a diarreia é osmótica causada por *Criptosporidium.*[13,14]

A criptosporidiose nos pacientes com AIDS causa, em sua grande maioria, quadros diarreicos crônicos, intermitentes, volumosos e com fezes líquidas não sanguinolentas, acompanhadas de cólicas abdominais e com marcante perda de peso. O volume fecal pode chegar até 17 ℓ/dia com frequência de 6 a 26 vezes/dia. Nos dias atuais não se verificam mais quadros similares há décadas atrás decorrentes do uso adequado de HAART *(highly active retroviral therapy)* e em pacientes aderentes ao tratamento proposto.

Quadros extraintestinais têm sido bem descritos na literatura, principalmente na vesícula, vias biliares e no pâncreas, acarretando quadros como de estenose de papila, colangite esclerosante e colecistite alitiásica. O trato respiratório também pode ser comprometido com quadros de bronquite crônica e infecção pulmonar intersticial. Infelizmente, em nossos hospitais, não é feito o diagnóstico extraintestinal, porque é esquecido esse diferencial com outras patologias ou por falha em submeter os pacientes a procedimentos que necessitem de técnicas invasivas.

A intensidade e a duração da diarreia, nos casos de criptosporidiose, estão intimamente relacionadas com a contagem de células CD4+. Isso é bem demonstrado em um estudo clássico em pacientes com infecção pelo HIV com células CD4+ superior a 180/mm^3, que apresentavam cura clínica em um período de 4 semanas, em contraste com indivíduos com maior imunodepressão, com células CD4+ menor que 140/mm^3, nos quais a diarreia era de difícil controle em 87% dos casos.[15]

O diagnóstico laboratorial é de fácil execução e custo barato, sendo processado mediante achado de oocistos de *Criptosporidium* nas fezes, utilizando-se técnicas especiais de coloração, como a de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado) e Auramina-Rodamina, corando-se o parasito em tom avermelhado, destacando-se sobre fundo azul, tamanho de 4 a 6 micras e com formato redondo e uniforme.[1]

Em nosso hospital e na maioria dos laboratórios clínicos privados, a primeira técnica é a mais corriqueira e de maior conhecimento por parte dos técnicos de parasitologia. Caso exista a necessidade da utilização de conservantes, como S AF ou formalina, não existem relatos de interferência no achado de *C. Parvum.*[16]

Técnicas de maior sofisticação para o isolamento do parasito já estão disponíveis como ELISA (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima) e imunofluorescência, com vários *kits* comerciais, que utilizam anticorpos monoclonais para a sua detecção, porém o custo é extremamente elevado, inviabilizando seu uso rotineiro, mesmo com alta sensibilidade e especificidade.

A detecção de *Criptosporidium* pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) tem sido proposta por vários pesquisadores, porém ainda não existe *os primers* bem definidos, apresenta um elevado custo e necessita de equipamento e indivíduos altamente treinados para a viabilização da metodologia diagnóstica.[6] Sabe-se que a PCR é mais sensível que a microscopia além de possuir uma habilidade na questão de diferenciação entre os genótipos de *Cryptosporidium* e ter potencial uso na detecção da fonte de surtos.

O tratamento é controverso, sendo recomendável a reposição hídrica por meio de um balanço líquido adequado e manutenção do estado nutricional do paciente. Deve-se proceder a um monitoramento cuidadoso e à administração de antidiarreicos, quando se fizerem necessários.[16] Desde a introdução da terapêutica antirretroviral potente, com o uso dos inibidores de protease, a partir de 1996, observou-se que, nos pacientes que apresentam criptosporidiose, existe uma atenuação do quadro diarreico, podendo, muitas vezes, erradicar o parasito do material fecal.

Existem várias drogas disponíveis, porém sem grande eficácia clínica. Já foram realizados estudos com colostro bovino hiperimune, letrazurila e diclazurila (drogas usadas em medicina veterinária), espiramicina (3 g/dia) e, mais recentemente, azitromicina, paramomicina (750 mg VO de 8/8 h), octreotida e roxitromicina (300 mg/dia).[6,16–18] Probióticos têm surgido também como opção de terapia de modo adjuvante destacando-se o *Saccharomicis boulardii* e *S. cerevisae*, porém a nitazoxanida é a medicação que poderá auxiliar o médico na prescrição com melhorias nos quadros clínico e parasitológico. Esse novo nitotriazólico já aprovado para uso nos EUA e, disponibilizado também no Brasil, revela através de vários estudos clínicos que depende muito de sua posologia mediante a contagem de células CD4+. Caso o paciente esteja sofrendo deterioração a níveis inferiores a 50 células o ideal seria realizar a terapia por 8 semanas, ao passo que acima de 50 células/mm^3 o esquema com 14 dias seria o recomendado. A resposta terapêutica tem sido marcante sobretudo nos casos com níveis melhores de contagem de CD4+. Até o presente momento, não se dispõe de estudos clínicos realizados no Brasil, porém acredita-se que seja de grande utilidade para os pacientes com AIDS.[19,20] Vale a ressalva de que apresenta poucos efeitos adversos de

caráter leve e transitório lembrando o aparecimento de urina esverdeada e sintomas gastrintestinais inespecíficos.

Considera-se que não existe uma terapia efetiva para a criptosporidiose nem mesmo drogas quimioprofiláticas eficazes, dependendo da prevenção da doença da intervenção na transmissão evitando água e alimentos contaminados com oocistos e cuidados quando de atividades recreacionais com água, em especial, nas piscinas. Os oocistos são muito resistentes aos antissépticos usuais, podendo-se valer de amônia a 10%, formaldeído a 10% e temperaturas acima de 65°C por 30 min.[10]

Isosporíase

Isospora belli é um coccídio descrito pela primeira vez em 1915 por Woodcock e, posteriormente, por Wenyon em 1923, causando em seres humanos, a doença denominada isosporíase.

Tem distribuição cosmopolita, atingindo áreas tropicais e subtropicais, sendo endémica na América do Sul, África e sudoeste asiático, apresentando prevalência de 15% no Haiti e de 0,2% nos EUA.[2]

Cifras mais elevadas de isosporíase são relatadas no Brasil, em Santos, com base em um estudo realizado no Centro de Referências para AIDS, onde se observou uma prevalência de 9,9% nesses pacientes.[21] Cimerman (1999) verificou, na cidade de São Paulo, 6,67% de achados de oocistos de *Isospora belli* em pacientes com AIDS.[8,9] Com o advento da HAART, o mesmo autor mostra prevalência bastante similar, sendo provavelmente decorrente de aperfeiçoamento na detecção dos oocistos.[22]

A baixa prevalência de isosporíase em nosso meio pode ser justificada em razão da profilaxia secundária efetuada com sulfametoxazol-trimetoprima para pneumocistose que os pacientes com AIDS apresentam durante o curso da doença, visto ser *Isospora belli* sensível a essa droga.[23,24]

A transmissão da doença ocorre pela ingestão de oocistos de *belli* em água ou alimentos contaminados.

Isospora belli difere de *Criptosporidium* sp. não só pela morfologia (o oocisto é elíptico de 22 × 15 cm de diâmetro, contendo em seu interior dois esporocistos com quatro esporozoítos), mas também pela localização dentro da célula absortiva, enquanto *Criptosporidium* é restrito às bordas em escova imediatamente abaixo da membrana apical das células intestinais.[25]

A clínica da infecção por *belli* é bastante similar à da criptosporidiose. Em imunodeprimidos, com especial atenção aos pacientes com AIDS, o quadro diarreico é marcante, podendo apresentar de 8 a 10 episódios e um volume de 2 a 4 ℓ/dia.

A isosporíase pode apresentar quadros de disseminação extraintestinal, acometendo linfonodos mesentéricos, periaórticos, mediastinais e traqueobrônquicos.[26] Pode também estar relacionada com a doença biliar, originando quadros de colecistite acalculosa. Existem relatos da ocorrência em artrites reativas.

O diagnóstico laboratorial é realizado nos mesmos moldes de *Criptosporidium parvum,* utilizando-se as técnicas de Kinyoun e Auramina-Rodamina, corando-se em vermelho intenso o esporoblasto de *Isospora belli.*

Procedimentos invasivos, como, por exemplo, aspirado duodenal e biopsias de intestino delgado, também podem ajudar a elucidar quadros suspeitos de isosporíase.

Não se dispõe, até o presente momento, de técnicas imunológicas nem da reação em cadeia de polimerase para subsidiar o diagnóstico dessa patologia.

A recomendação terapêutica é o emprego de sulfametoxazol-trimetoprima por um período de 10 dias, na dose de 75 a l00 mg/kg/dia, administrada por via oral, em intervalos de 6/6 h, seguido de esquema profilático por mais 3 semanas, levando à diminuição no número de evacuações e à recuperação do peso corporal.[23,24]

Nos quadros recidivantes, ou em pacientes não respondedores, faz-se necessária a instituição de outras drogas, como a pirimetamina isolada ou associada à sulfadiazina, a roxitromicina e o metronidazol.[27] Atualmente a maioria dos guias terapêuticos tem optado pelo emprego do ciprofloxacino, como terapia alternativa, durante 7 dias.[28] Drogas, como as tetraciclinas, ampicilina, nitrofurantoína, quinacrina e furazolidona, já foram utilizadas, porém sem sucesso terapêutico.[9]

Ciclosporíase

A ciclosporíase é uma infecção emergente, cujo agente etiológico é *Cyclospora cayetanensis*. Inicialmente foi

chamado de *Cyanobacterium-like,* sendo posteriormente denominada *Big-Cryp-tosporidium.*[29]

Primeiramente foi descrito por Eimer, em 1870. Os primeiros casos humanos foram relatados por Ashford, no ano de 1978, em Papua, Nova Guiné.

Até os idos de 1996, pouco se conhecia a respeito dessa parasitose, com casos isolados no Nepal, Peru e Haiti. A partir dessa data um grande surto de ciclosporíase foi evidenciado, totalizando 1.465 casos em 20 estados do distrito de Columbia, nos EUA, e em duas províncias do Canadá, por meio de framboesas provenientes da Guatemala. Outros surtos foram relatados em Virgínia (EUA), em razão de contaminação com basilisco fresco levando à doença gastrintestinal.[30]

O primeiro relato de sua associação com a AIDS, data de março de 1989, em um paciente masculino com diarreia crônica. Estudos de prevalência de ciclosporíase mostram índices muito baixos, não ultrapassando 1% nos países desenvolvidos, como por exemplo, EUA e Canadá.[31] Em países subdesenvolvidos, onde existem condições higiênicas e sanitárias deficientes, encontram-se cifras ao redor de 11%, conforme relatos no Haiti e Nepal. No Brasil, em razão da dificuldade diagnóstica, principalmente nos pacientes com AIDS, nos deparamos com a subnotificação dos casos e, atualmente, a incidência de novos casos é rara em nosso meio mediante a administração de drogas antirretrovirais.

Os oocistos são esféricos, medindo de 8 a 10 m de diâmetro, sendo este um dado de diferenciação em relação a *Criptos-poridiumparvum.* Um dos grandes problemas de não diagnosticar essa doença decorre da falta de micrômetros acoplados a objetivas nos microscópios da maioria dos centros de internação de nosso país. Quando observados à microscopia ótica ou de fase de contraste, aparecem como esferas não refratáveis. Dentro de cada esporocisto existem dois esporozoítos, melhor evidenciados entre o sétimo e o 13º dia de esporulação.[30]

A sintomatologia mais típica da ciclosporíase em pacientes imunocompetentes é um quadro diarreico, com período de incubação de 2 a 11 dias e de evolução autolimitada. Em pacientes com AIDS, a diarreia torna-se um importante fator de agravo da doença, podendo prolongar a sintomatologia por até 70 dias.[31]

Outras manifestações clínicas habitualmente presentes nos pacientes são: fadiga, anorexia, perda de peso, cólica abdominal e náuseas. Febre, calafrio, cefaleia e vômitos podem aparecer, porém com menor intensidade.[32]

O diagnóstico da infecção por *Cyclospora* é embasado na demonstração microscópica de oocistos nos espécimes fecais, aspirados duodenais ou jejunais, biopsias e, mais recentemente, em amostra de escarro.[29] Difere de *Criptosporidium* por apresentar largo diâmetro. Em razão da falta de conhecimento, pouco se diagnostica, por causa de similaridades com *Criptosporidium* e também pelo emprego do sulfametoxazol-trimetoprima, em pacientes com contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm. É necessária a utilização de técnicas especiais de coloração, como por exemplo, a de Ziehl-Neelsen modificada ou Kynioun, onde os oocistos tingem-se de vermelho-pálido ou róseo.[30] Quando esse microrganismo é incubado com água destilada ou dicromato de potássio a 2,5%, observa-se a fase de esporulação, podendo facilitar a evidenciação de *Cyclospora.* Existem ainda outras colorações que podem ser utilizadas, como a da safranina modificada, Giemsa, Chromotrope, entre outras.[33] Em relação às técnicas de biologia molecular, utilizando-*seprimers* específicos ainda estão em fase de desenvolvimento.[32]

O tratamento de escolha para a ciclosporíase é sulfametoxazol-trimetoprima (SMT-TMP) (800 mg/160 mg), administrado por via oral, 2 vezes/dia, por um período de 7 dias. Na presença de coinfecção com AIDS, prolonga-se a terapêutica para 10 dias e aumenta-se o número de comprimidos, para 4 vezes/dia.[31] Ciprofloxacino tem se revelado uma droga alternativa e com sucesso nos casos de ciclosporíase, principalmente quando existe alguma contraindicação ao uso de SMT-TMP.[34] Drogas alternativas como: norfloxacino, tinidazol, quinacrina, ácido nalidíxico, metronidazol, azitromicina e pirimetamina parecem não ser efetivas no combate dessa protozoose.

Evitar água ou alimentos contaminados com oocistos de *C. caytanensis,* tomar cuidado em viagens para localidades com baixas condições de saneamento básico e higiene e, preferencialmente, beber água filtrada ou fervida.[32]

Blastocistose

Blastocystis hominis é um parasito descrito inicialmente no início do século XX, por Alexeieff e, posteriormente, por Brumpt. Assumiu posição de destaque apenas na década de 1970 e 1980, merecendo atenção de biologistas e clínicos, graças aos inúmeros estudos de Charles Zierdt.[35]

B. hominis apresenta três formas distintas, a saber: vacuolar, granular e ameboide. Sua patogenicidade ainda permanece bastante controversa, levando desse modo a diversas interpretações clínicas de se efetuar ou não o tratamento dessa protozoose intestinal.

Os sintomas comumente atribuídos a essa infecção englobam a diarreia líquida e profusa e sintomas outros como: dor abdominal, cólicas, desconforto abdominal e náuseas. Diversos outros comemorativos clínicos como fadiga, anorexia, flatulência e febre podem ser verificados nos pacientes. Lembra-se ainda a possibilidade de ocorrerem eosinofilia periférica, hepatosplenomegalia e *rash* cutâneo. A literatura revela ainda uma associação da patologia com leucemias e diabetes. Sabe-se atualmente que, em pacientes imunossuprimidos, especialmente os com AIDS, existe a possibilidade de carrearem mais *B. hominis* do que aqueles indivíduos com infecções iniciais do HIV.

Em geral é identificado microscopicamente pela presença da forma vacuolar. Existem casos que a forma cística pode ser predominante, devendo existir pessoal técnico treinado para o encontro desta parasitose. Tricrômio é a técnica de rotina para evidenciar *B. hominis* nos espécimes fecais. Existem ainda outras possibilidades como: hematoxilina férrica, Giemsa, Gram e Wright.[36]

Métodos de concentração e culturas têm sido mostrados para aumentar a sensibilidade da detecção da blastocistose. Não temos ainda anticorpos específicos para aumentar ainda mais a possibilidade de diagnóstico. Às vezes, consegue-se evidenciar o parasito em técnicas invasivas, como a endoscopia e a sigmoidoscopia.

A terapia ainda permanece controversa na literatura médica, porém muitos autores recomendam o tratamento, independentemente de manifestação diarreica.

Dentre as drogas antiparasitárias, a preferência recai sobre a administração do metronidazol (750 mg, 8/8 h) por 10 dias ou iodoquinol (300 mg, 8/8 h).[35] Outra terapêutica eficaz é a associação sulfametoxazol-trimetoprima (1.600 mg SMX + 320 mg de TMP, uma vez dia) com 7 dias de tratamento. Furazolidona, quinacrina, ornidazol e cetoconazol foram usados obtendo tanto o sucesso como sendo ineficazes no desaparecimento da blastocistose.[35]

A casuística brasileira aponta apenas o relato de um caso da administração de nitazoxanida que foi da associação de blastocistose em pacientes com AIDS refratária a tratamento clássico com metronidazol. O relatório foi publicado por Cimerman *et al.* após cessão da droga pelos Laboratórios Columbia do México, que já detinha a aprovação da nitazoxanida.[37] O paciente estava em uso de esquema antirretroviral potente após várias falhas por intolerância medicamentosa e com contagem de CD4 de 2 células/mm^3. Apresentava no conteúdo fecal a forma vacuolar de *B. hominis* que não melhorava clinicamente e laboratorialmente após incursões de metronidazol e sulfametoxazol-trimetoprima. Os autores optaram pela introdução de nitazoxanida na dose preconizada no estudo de Romero *et al.* com 500 mg VO, de 12 em 12 h por apenas 3 dias consecutivos.[38]

O paciente melhorou clinicamente com ausência da manifestação diarreica e com exames parasitológicos de fezes continuadamente negativos. Foi ainda acompanhado ambulatorialmente sempre pela equipe médica resultando de exames normais e sem apresentar qualquer efeito adverso a nitazoxanida.

Microsporidiose

Os microsporídeos somam mais de 140 gêneros e 1.200 espécies que parasitam todos os grupos animais. Em relação às infecções em seres humanos têm-se apenas sete gêneros, com a presença de *Enterocytozon bieneusi* e *Encephalitazoon intestinalis*. São parasites intracelulares obrigatórios com uma prevalência mundial que varia de 7 a 50% dos casos. A transmissão é ainda desconhecida, porém existem relatos de transmissão congênita e inalação de esporos no ar.[39]

A primeira descrição de microsporidiose intestinal, em paciente HIV positivo, ocorreu na França. Sua descrição no Brasil data de 1993, com casos provenientes do Rio de Janeiro, São Paulo e Ceará.

Devemos constatar que esse achado de esporos de microsporídeos é uma realidade difícil em nossos laboratórios, melhorando apenas quando do uso de técnicas de microscopia óptica. No Brasil, dispõe-se de poucos centros que conseguem realizar o diagnóstico com segurança, levando a pensar que muitos casos passam por diarreias crônicas inespecíficas em pacientes com AIDS.

As manifestações clínicas variam desde o acometimento intestinal, este o mais prevalente, até quadros oculares (cerato-conjuntivites), hepatites, peritonites, manifestações hepatobiliares, vias respiratórias superiores

(rinossinusite e polipose nasal) e inferiores (pneumonite e bronquiolite), urinárias (nefrite, cistite e uretrite).[40]

Dentre os sintomas gastrintestinais, a diarreia é progressiva, não sanguinolenta e intermitente, com uma frequência de até quatro episódios ao dia. Acompanham o quadro náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso, sendo a febre mais rara nesses pacientes. A maioria dos pacientes apresenta evidências de má absorção de carboidratos e gorduras. Lembrar, ainda, de uma anormalidade eletrolítica com hipocalemia e hipomagnesemia, além de deterioração da contagem de células CD4 inferior[41] a 100/mm^3.

Em relação às manifestações hepatobiliares, vale destacar a presença de dor em quadrante superior direito ou dor epigástrica em aproximadamente 90% dos doentes, além de náuseas, vômitos e febre. Casos de prurido são raros, e a icterícia está presente em apenas 10% dos pacientes. Anormalidades laboratoriais com elevação de fosfatase alcalina e alteração nos valores de transaminases não ultrapassando a duas vezes o patamar da normalidade e com bilirrubina sérica não chegando a valores acima de 2 mg/dℓ. A ultrassonografia auxilia em muito, revelando sinais de colangiopatia em até 75% dos casos.[42]

Com o avanço das técnicas diagnósticas, principalmente a melhoria na microscopia ótica, o achado dos esporos de microsporídeos tem se tornado mais viável. Claro que com a terapia HAART praticamente não mais se observam casos de microsporidiose sendo, portanto, atualmente uma raridade em nosso meio.[43,44] Essa afirmação ficou bem evidente, quando se analisaram amostras de fezes de 200 pacientes com AIDS em uso de terapia antirretroviral, com relato de apenas um caso de positividade na amostra estudada com o uso da técnica embasada em microscopia ótica, desenvolvida por Weber, que é a do Chromotrope.[45]

As opções terapêuticas são limitadas. Como eleição, preconiza-se a terapia HAART, que promoverá uma reconstituição imunológica, seguido de terapia específica com albendazol.[46] O albendazol é administrado na dose de 400 mg, 2 vezes/dia, por um período de 3 a 4 semanas. Outros fármacos podem compor o arsenal de tratamento da microsporidiose, como talidomida, nitazoxanida, atovaquona, azitromicina, doxiciclina, octreotida, itraconazol, metronidazol e furazolidona. Essas drogas necessitam de estudos adicionais para termos a consistência de afirmar que podem erradicar a infecção. Existe ainda a possibilidade da administração da nitazoxanida, porém é extremamente escasso o número de relatos na literatura, com períodos bastante prolongados, podendo chegar até 60 dias de seu uso.

Nas manifestações oculares tem se mostrado como sucesso a fumagilina tópica associada a albendazol sistémico. Alguns evoluem para a necessidade de procedimento cirúrgico que engloba o desbridamento epitelial da córnea e ceratoplastia nos casos de acometimento no estroma corneano.

Estrongiloidíase

Dentre as helmintíases intestinais a que mais chama a atenção na coinfecção com a infecção pelo HIV/AIDS é a estrongilidíase. É uma parasitose causada por um nematódeo denominado *Strongyloides stercoralis,* descrito pela primeira vez em 1876 por Normand, por meio de necropsia de pacientes com diarreia proveniente da Cochinchina, região autônoma da China.[47]

É uma doença endémica nos trópicos e subtrópicos e em locais de clima temperado. Apresenta uma prevalência mundial que varia de 30 a 100 milhões de indivíduos acometidos. Em razão de sua alta distribuição e características tem-se observado em dados de literatura uma positividade de 1,4 a 83,3% em vários países. Essas cifras incluem a coinfecção com HIV/AIDS no Brasil com 2,5%.

O que tem chamado atenção para essa helmintose é em relação aos quadros de imunodepressão: indivíduos transplantados, portadores de desnutrição proteico-calórica, pacientes com uso prolongado de corticoterapia, leucemias, linfomas e AIDS.[11]

A síndrome clínica da estrongiloidíase disseminada é caracterizada por sintomas e sinais gastrintestinais, por náuseas, vômitos, meteorismo, anorexia, diarreia alternando com períodos de constipação intestinal e por infecções secundárias. Sintomas respiratórios, como dispneia, hemoptise, tosse ou quadros de asma e até pneumonias extensas, podem estar presentes. Paralelamente, o paciente apresenta febre, caquexia e perda de peso.

O diagnóstico definitivo depende do encontro das larvas de *S. stercoralis* nas fezes ou em outros fluidos do organismo. A insistência na solicitação do exame de fezes aumentará as chances de se evidenciar as larvas. Opta-se pelo método de Baerman Moraes ou Rugai-Matos-Brizola, que se embasa no termo-hidrotropismo das larvas.

O tratamento não tem sido dos mais fáceis. Duas drogas dividem a atenção: tiabendazol (25 mg/kg, 3 vezes/dia, por 2 dias) e ivermectina (200 microgramas/kg, dose única). A primeira tem sido a escolha também na maioria dos guias e manuais de tratamento, porém, quando se observam casos de disseminação de S. *stercoralis* e, em pacientes com AIDS, a administração de ivermectina seria a melhor opção em dose escalonada (Dl, D2, D15 e D16), melhorando sensivelmente a mortalidade dos pacientes.

Considerações finais

As parasitoses intestinais devem merecer mais atenção de clínicos e infectologistas por serem questões de saúde pública de relevância no Brasil.

Advogamos que se deva investir cada vez mais em recursos diagnósticos e terapêuticos na coinfecção das parasitoses intestinais e da AIDS.

Capítulo 379

Imunizações

Rosana Richtmann

Introdução

A imunização ativa envolve a administração de um microrganismo ou parte dele ou ainda um produto modificado do microrganismo (toxoide, antígeno purificado ou antígeno produzido por engenharia genética) com a finalidade de desenvolver resposta imunológica, mimetizando uma infecção natural, mas obviamente sem risco, ou com risco muito pequeno para o indivíduo que recebe o produto. Assim podemos dizer que a imunização ou vacinação é um método artificial de se obter imunidade contra uma determinada doença, enquanto a aquisição natural da doença induzirá a imunidade natural.

Algumas vacinas podem produzir imunidade para toda vida, outras por tempo limitado e outras ainda devem ser repetidas regularmente. A eficácia de uma vacina é avaliada pela evidência de proteção contra a infecção natural. Na maioria das situações medimos o grau de proteção através da medida do nível de anticorpos induzidos pelas vacinas. Existem situações em que esta comprovação e mensuração não podem ser determinadas, como, por exemplo, na vacina BCG contra a tuberculose, assim como a vacina contra *pertussis* (coqueluche). As vacinas podem ainda conter o agente imunizante vivo (p. ex., vírus vivo atenuado) ou morto (ou inativado). As vacinas devem ser conservadas em condições adequadas de temperatura, sendo esta uma importante causa de falha de eficácia vacinal. Algumas vacinas como da febre amarela, varicela, tríplice viral (sarampo/rubéola/caxumba) e pólio oral (OPV) são mais sensíveis a temperaturas elevadas, tornando-se inefetivas se armazenadas inadequadamente. Existem outras vacinas que não podem ser congeladas, como é o caso da tríplice bacteriana (tétano/difteria/*pertussis*), polio inativada (IPV), Hepatite A e B, influenza, pneumococo polissacarídea e meningocócica.[1]

Neste capítulo discutiremos as indicações das diversas vacinas para crianças, adultos e idosos.

BCG (Bacillus de Calmette-Guérin)[2]

Vacina com micobactéria viva atenuada, aplicada por injeção intradérmica, indicada universalmente nos recém-nascidos ou até 30 dias de vida, preferencialmente realizada ainda na maternidade, antes da alta hospitalar. Na população adulta, está indicada nos casos de profissionais da saúde não reatores ou reatores fracos ao teste de Mantoux, e que se submetam a exposição profissional ao bacilo da tuberculose.

A dose recomendada é de 0,1 mℓ, estritamente pela via intradérmica, sempre no braço direito (convenção internacional), na altura da inserção inferior do músculo deltoide.

Depois de 4 a 6 semanas da aplicação irá ocorrer a reação local, na maioria das vezes benigna, com formação de pústula e úlcera local, sem qualquer repercussão clínica para a criança, levando a cicatriz típica do braço direito que nós todos vacinados temos. Caso não ocorra esta reação local acima descrita em um prazo de 6 meses, discute-se revacinação.

Em relação a sua eficácia, este é um assunto sempre muito polêmico, pois não temos outra forma de medir imunidade contra a tuberculose, que não seja com uma coorte prospectiva observacional por longo período de acompanhamento. Diante disso, são escassos os estudos metodologicamente adequados para medir eficácia da BCG. Estima-se que para as formas graves de tuberculose, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar, sua eficácia seja melhor, em torno de 80%. De modo geral, podemos falar em 50% de proteção contra a tuberculose, o que é bem aquém do esperado para qualquer vacina.

Dupla adulto (difteria e tétano – dT) ou tríplice bacteriana tipo adultos (difteria/tétano e pertussis)

É recomendada a cada 10 anos para TODOS adultos que tenha recebido a imunização básica composta por mínimo de três doses. *Para adolescentes e adultos que não tenham recebido a imunização básica, recomendam-se* três *doses com intervalo de 1 a 2 meses entre a 1ª e 2ª doses; e de 4 a 6 meses para a 3ª dose. A Tabela 379.1 representa conduta prática na profilaxia do tétano.*

A vacina tríplice bacteriana tipo adultos dTap (Refortrix®), assim como a vacina dTap-IPV, que hoje também dispomos, ou seja vacina tríplice bacteriana tipo adulto associada a vacina da poliomielite inativada (Refortrix – IPV® da GSK e a Adacel Quadra® da Sanofi Pasteur) disponíveis no mercado brasileiro, vem sendo cada vez mais indicada, especialmente nos profissionais da saúde e profissionais que cuidam e convivem com crianças institucionalizados, devido ao crescente relato de casos e surtos de coqueluche, cuja fonte são adultos oligossintomáticos. Estas vacinas estão indicadas para todos os adultos que farão o reforço da vacina do tétano, como dose única. Na rede pública, ainda não dispomos da vacina dTap, sendo então a vacina dT é indicada rotineiramente na gestação com a finalidade de prevenção do tétano neonatal, assim como a proteção da paciente nos próximos 10 anos. Assim, o esquema atual mais recomendado seria o seguinte: pessoas com esquema de vacinação básico completo: reforço com a dTap, preferencialmente ou com a dT. Pessoas com esquema de vacinação básico incompleto ou desconhecido (com menos de três doses anteriores de vacina dT, DTP ou DTaP): completar esquema de três doses, aplicando uma dose de dTap e uma ou duas doses de dT.

Em relação ao lactente jovem, estamos observando um aumento expressivo do número de casos graves de coqueluche em todo o mundo nas crianças menores de 6 meses de idade, com praticamente 100% dos óbitos relacionados com coqueluche acontecendo na faixa de idade menor de 6 meses de vida. Assim, fica clara a necessidade de estratégias diferentes das que têm sido feitas ate o presente momento. Sugerem-se dois tipos de estratégias para proteger o lactente jovem: a) estratégia casulo (ou "cocoon") e a vacinação da gestante, com a vacina dTap após a 20ª semana de gestação. A estratégia "cocoon" se caracteriza por imunizar todos os adultos que prestam cuidados ao recém-nascido, mãe, pai, avós, babás etc. Trata-se de uma estratégia bem mais complicada, do ponto de vista prático. A estratégia de vacinar a gestante nos parece muito mais efetiva e prática, pois cremos na prevenção da infecção materna, assim como na passagem passiva de anticorpos para o feto/RN. A vacina atualmente licenciada no Brasil ainda não é liberada para uso na gestante (informação da bula), embora vários países já se posicionassem a favor da vacinação da gestante, inclusive a maioria dos profissionais ligados a imunização, aqui no Brasil. A SBIM (Associação Brasileira de Imunização) coloca no calendário da mulher a recomendação do uso da dTap, dose única na gestante acima da 20ª semana. Provavelmente a vacina tríplice acelular tipo adulto será recomendada e oferecida para todas as gestantes brasileiras. Estudos mostram que quanto mais próximo do parto for aplicada a vacina contra a coqueluche nas gestantes, maior será a proteção do RN. Assim, temos recomendado que a vacina seja realizada de rotina entre a 28ª e a 32ª semanas da gestação.

Tabela 379.1 Conduta prática na profilaxia do tétano.

N° de doses prévias	Tipo de ferimento	
	Limpo	Contaminado ou sujo
3 ou +	Td ou dTap = 1 dose se última dose > 10 anos	Td ou dTap se última dose > 5 anos
< que 3 ou ignorado	Completar esquema de três doses	Completar esquema de três doses + imunoglobulina específica

Tríplice viral (sarampo/rubéola/caxumba)

Vacina de vírus vivo atenuada, contraindicada na gestação e indicada para todos adultos que não tenham história de infecção natural prévia por sarampo, rubéola e caxumba, nem tenham sido vacinados após 12 meses de vida. A

vacina é indicada em uma ou duas doses, após 12 meses de idade. Vacina é de aplicação subcutânea e disponível na rede pública. Atenção especial deve ser dada às mulheres em idade fértil, não imunes para rubéola e que estejam programando engravidar. Solicita-se intervalo mínimo de 1 mês entre a vacinação e a gestação. A vacina não é contraindicada na puérpera, que está amamentando, sendo este um momento ideal para imunizar, visto que o risco de gestação é extremamente baixo. Temos vivenciado surtos de sarampo em várias partes do mundo, sendo então necessário checar o estado vacinal dos pacientes, para que estejam imunizados e protegidos, visto o risco de aquisição do sarampo por contato com pessoas infectadas durante viagens ou mesmo em eventos internacionais dentro do nosso país. A partir de setembro 2013 está prevista uma mudança no calendário vacinal da crianças, sendo que a vacina tríplice viral será realizada aos 12 meses de idade, e uma segunda dose prevista para os 15 meses de vida, associada a vacina da varicela. Esta medida entrará em vigor na rede pública, fazendo parte do programa nacional de imunização (PNI).

Hepatite B

Vacina feita por engenharia genética, totalmente segura, sendo recomendada em três doses, 0, 1 e 6 meses, intramuscular, no músculo deltoide. O intervalo mínimo entre a 1ª e 2ª doses é de 30 dias, podendo ser de 2 meses. Entre a 2ª e 3ª doses, recomenda-se intervalo mínimo de 4 meses. Existe uma frase clássica entre os profissionais que estudam imunização que é: "dose dada nunca é dose perdida", ou seja, mesmo nos casos em que o profissional ou paciente tenha iniciado seu esquema vacinal e tenha transcorrido período muito mais longo que o recomendado entre as doses de vacina contra o VHB (vírus da hepatite B), recomenda-se completar o esquema e dosar o título de anticorpos de superfície (AntiHBs) 1 a 6 meses após a 3ª dose. Não há necessidade de revacinação rotineira, desde que a pessoa tenha apresentado Anti-HBs > 10 mUI/mℓ algum dia na vida. Esta regra, não é válida para pacientes imunodeprimidos cuja resposta à vacinação é pior. A dose recomendada para pacientes imunodeprimidos como renal crônico sob hemodiálise é de 40µg (dose dupla), em esquema de quatro doses com avaliação sorológica ao término do esquema vacinal. Nesta população está indicada dosagem de anti HBs anual, pois se negativar, está recomendado reforço. São considerados níveis protetores contra o VHB títulos maiores que 10 mUI/mℓ. Hoje se recomenda a imunização universal de todos recém-nascidos, com objetivo futuro de erradicação do VHB. A vacina está formalmente indicada para todos profissionais da saúde, pacientes em hemodiálise, pacientes com alteração da coagulação e que necessitam receber derivados de sangue com frequência, parceiros sexuais de portadores do VHB, pacientes portadores do vírus da hepatite C, usuários de droga intravenosa, viajantes para áreas endêmicas do VHB, homem que faz sexo com homem, múltiplos parceiros sexuais, contato domiciliar com portador do VHB, entre outras indicações. Segundo o programa nacional de imunização, a vacina contra o VHB está prevista na rede pública para todos indivíduos até 30 anos de idade.

Hepatite A

Vacina com vírus morto ou inativado, extremamente imunogênica e segura. Está indicada em duas doses, intramusculares, com intervalo de 6 meses entre as doses. A vacina está formalmente indicada nos pacientes que residem ou se deslocam para áreas endêmicas do vírus da hepatite A (VHA), homens que fazem sexo com homens, usuários de droga intravenosa, hepatopatas crônicos portadores do VHB e/ou VHC, profissionais que trabalham com rede de esgoto, alimentos, crianças institucionalizadas e pacientes portadores de doenças mentais. A vacina da hepatite A pode ser encontrada na rede privada combinada com a vacina da hepatite B, o que facilita a adesão ao esquema vacinal. Está prevista a introdução desta vacina, em uma única dose, na rede pública, fazendo parte do programa nacional de imunização.

Gripe ou influenza

Vacina de vírus inativado ou morto, sendo impossível causar a própria doença por esta razão. Vacina deve ser aplicada anualmente, antes dos meses de inverno, sendo no nosso meio a melhor época os meses de março a maio. A vacina contra a gripe está formalmente indicada os pacientes acima de 60 anos, pacientes com comorbidades, ou seja, cardiopatias, doenças respiratórias, renais e metabólicas (DM etc.), pacientes com hemoglobinopatias, imunodeprimidos, infectados pelo HIV, profissionais da saúde ou outros profissionais que cuidem de pacientes de

risco. Outras indicações englobam pacientes que desejem minimizar o absenteísmo profissional nas empresas. A vacina é atualizada todos os anos, sendo que de 4 anos para cá, quando necessário, existe vacinas distintas para o hemisfério sul e norte, tornando-se desta maneira vacinas mais específicas.

A vacina contra o influenza é formalmente indicada para todas as gestantes, independente da idade gestacional, sendo vacina segura para a gestante e para o feto.

Pneumococo polissacarídea (23 valente)

Vacina polissacarídea contra 23 sorotipos do Pneumococo, de uso intramuscular, com uma dose para os indivíduos menores de 65 anos e que apresentem fator de risco para doença pneumocócica invasiva e dose única para os indivíduos maiores de 65 anos. A vacina está formalmente indicada para todos indivíduos maiores de 60 anos, cardiopatas, com doenças respiratórias, renais ou metabólicas, pacientes com anemia falciforme ou hemoglobinopatias, pacientes portadores do HIV, pacientes com fístula liquórica, com imunodeficiências congênitas, etilistas crônicos, esplenectomizados (ou preferencialmente antes da esplenectomia quando programada), pacientes transplantados.

Pneumococo conjugada 13 valente

Vacina recentemente licenciada no Brasil, para uso em todos os adultos maiores de 50 anos. Estudos mostram que a vacina pneumocócica conjugada confere melhor resposta imune aos pacientes acima de 50 anos quando comparada com a vacina polissacarídea. Dados sobre eficácia são esperado no ano de 2014, a partir do estudo CAPITA, que esta sendo realizado na Holanda. A vantagem de vacinas conjugadas é a possibilidade de efeito de proteção de grupo (rebanho), e resposta "booster", caso seja necessário reforços. O esquema vacinal para indivíduos acima de 50 anos é de dose única da vacina antipneumocócica conjugada 13V, seguida de uma dose da vacina antipneumocócica 23V polissacarídea, nos casos de alto risco para doença pneumocócica invasiva. Neste caso, deve-se dar um intervalo de 8 semanas entre estas vacinas. Caso o paciente já tenha recebido uma ou mais doses da vacina polissacarídea 23V anteriormente, recomenda-se aguardar intervalo de 1 ano para se aplicar a vacina conjugada 13V.

Varicela

Vacina de vírus vivo atenuado, recomendado em duas doses com intervalo de 1 a 2 meses, via de aplicação é subcutânea. *Está indicada para todos os adultos suscetíveis a varicela (ou catapora), em especial os profissionais da saúde, os contactantes de imunodeprimidos domiciliares e adultos que cuidam ou trabalham com crianças.*

Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM),[3] o calendário sugerido para adultos é o da Tabela 379.2.

Imunização no profissional da saúde

Outro grupo importante a ser vacinado, são os profissionais da área da saúde (PAS) com as seguintes recomendações da Tabela 379.3.[4]

Profilaxia e vacina de raiva humana

Outra abordagem importante é a prevenção e vacinação contra a raiva humana (Tabela 379.4).[5]

No cuidado com o ferimento, deve-se lavá-lo com água abundante e sabão. Após a limpeza, aplicar antisséptico como PVPI ou álcool iodado. Realizar sutura das lesões se houver risco de infecções, comprometimento funcional ou estético.

Tabela 379.2 Calendário de vacinação para adolescentes e adultos, segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM).

Vacinas	Esquema básico	Comentários
BCG intradérmico (i.d.)	Reforço	Contraindicada para imunocomprometidos
Tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba)	Reforço	Contraindicada para imunocomprometidos e gestantes
Hepatites A*, B* ou A + B	Hepatite A 1ª dose < 6 a 12 meses > 2ª dose Hepatite B 1ª dose < 1 mês > 2ª dose < 5 meses > 3ª dose Hepatites A + B 1ª dose < 1 mês > 2ª dose < 5 meses > 3ª dose	
A vacinação combinada contra hepatites A + B é preferível à vacinação isolada para a hepatite A e a hepatite B, exceto quando já existe diagnóstico confirmado por teste sorológico de uma dessas hepatites. A vacinação contra a hepatite B para imunocomprometidos e renais crônicos deve ser feita no mesmo esquema de três doses (0-1-6 meses), mas com o dobro da dose recomendada habitualmente a adultos imunocompetentes		
Dupla bacteriana do tipo adulto (dT)	Com vacinação básica completa: Dose de reforço de 10 em 10 anos	A vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT) ou a vacina tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP) são indicadas, em especial, para tabagistas, pessoas com doença pulmonar crônica (incluindo asma brônquica) e profissionais da área da saúde A vacina tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP) e todas as vacinas inativadas não são contraindicadas a gestantes
	Com vacinação básica incompleta: 1ª dose < 2 meses > 2ª dose < 6 meses > 3ª dose	Dose de vacina tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP) é recomendada, mesmo para indivíduos que receberam recentemente (há 2 meses ou mais) a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT), para prevenir a infecção e reduzir a taxa de portadores do bacilo da coqueluche na nasofaringe
Tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP)	Com vacinação dupla completa: Dose de reforço de 10 em 10 anos Vacinação básica com a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT) e a tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP): 1) Três doses (a primeira das quais com vacina	

	tríplice bacteriana do tipo adulto (dTaP) e as outras duas com a dT) para pessoa nunca vacinada anteriormente ou com história vacinal duvidosa (esquema 0, 1 e 6 meses); 2) Uma dose para pessoa que recebeu pelo menos três doses de vacina contra difteria e tétano (dT, DTP ou DtaP) há 10 ou há 5 anos (quando, em ferimentos, o risco de infecção pelo bacilo tetânico for muito alto); 3) Uma ou duas doses para pessoa que já tinha recebido, respectivamente, duas ou uma dose de vacina contra difteria e tétano (dT, DTP ou DtaP); 4) Nenhuma dose para pessoa vacinada com três ou mais doses há 5 anos ou menos.	
Varicela*	1 a 12 anos: dose única Com 13 anos ou mais: 1ª dose < 2 meses > 2ª dose	Vacina contraindicada para alguns pacientes imunocomprometidos e gestantes
Influenza (gripe)*	Dose única anual	Pode ser usada durante a gravidez, a partir do segundo trimestre Contraindicada a alérgicos a ovo e à neomicina
Antipneumocócica*	Vacina conjugada 13-valente: dose única (> 50 anos) 23-valente: dose única	Recomendada para pessoas sob cuidados médicos (cardiopatas crônicos, pneumopatas crônicos etc.), esplenectomizados, imunodeprimidos etc. Diferentes esquemas com a vacina antipneumocócica conjugada (13-valente) e a vacina antipneumocócica polissacarídica (23-valente) podem ser formulados, para aumento da proteção
Antimeningocócicas	Antimeningocócica C: dose única (1)	Indicadas para pessoas que residem em áreas endêmicas e por ocasião de epidemias. No âmbito das clínicas privadas podem ser indicadas a qualquer pessoa, de acordo com a idade, com prescrição médica individualizada
Antimeningocócica A, C, W, Y: indicada para crianças acima de 2 anos de idade, especialmente para os adolescentes, sendo utilizada no reforço da vacinação contra o meningococo, para ampliar a cobertura para os outros sorotipos		
Febre amarela	Dose de reforço de 10 em 10 anos	Indicada a pessoas que residem em áreas endêmicas da febre amarela e para os que se preparam para viajar para essas regiões. Às vezes tem que ser prescrita para atender exigências sanitárias de viagens internacionais.

		Contraindicada para imunocomprometidos e gestantes

*Vacinas disponibilizadas em serviços de Saúde Pública pelo Programa Nacional de Imunizações, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), com indicações bem definidas. Além das citadas, também se encontram nos CRIEs, para uso com indicações especiais, as seguintes vacinas: antipneumocócica conjugada (10-valente), hemófilus b, pentavalente, pólio inativada (VIP ou IPV) e tríplice bacteriana acelular (DTaP).

Tabela 379.3 Imunização do profissional da saúde.

Vacina	Esquema	Comentários
Hepatite B (Engerix B®, Recombivax®)	Três doses -1 mℓ IM deltoide Intervalo:0, 1 e 6 m	Colher Anti-HBs entre o 7°e 13° m para documentar virada sorológica. Não há necessidade de reforços
Hepatite A (Havrix®, Vaqta®, Avaxim®) Vacina de vírus inativado	Duas doses – 1 mℓ IM deltoide Intervalo: 0 e 6 m	Deve ser considerada em PAS que manipulam alimentos, PAS de unidades neonatais, creches e de pacientes institucionalizados Indicada na profilaxia pós-exposição
Influenza (Gripe) (Vaxgripe®, Fluarix® etc. Vacina de vírus inativado	Dose única anual – 0,5 mℓ IM	Especialmente recomendada aos PAS em contato com pacientes com doenças cardiorrespiratória, imunodeprimidos, que vivem em asilos etc.
Rubéola (MMR II®, Priorix® etc.) Vacina de vírus vivo atenuado	Dose única – 0,5 mℓ SC (recomenda-se uma 2ª dose para atingir melhores índices de proteção, sendo intervalo mínimo de 30 dias)	Formalmente contraindicada na gestação e evitar gestação até 1 mês após receber a vacina. Contraindicada para alérgicos a ovo e neomicina
Tétano e difteria (dT adulto ou toxoide tetânico)	Três doses – 0,5 mℓ IM (deltoide) sendo a 2ª dose 4 a 8 semanas após a 1a; e a 3ª 6 a 12 meses após a 2a Reforço com 0,5 mℓ IM a cada 1 ano	Vacinar as gestantes a partir do 2º trimestre
Pertussis acelular, tétano e difteria – dTaP (Refortrix®, Refortrix IPV® ou Adacel –IPV®)	Recém-lançada no mercado a vacina tríplice bacteriana para adultos	Diante de surtos de coqueluche descritos, cujo reservatório identificado foram os PAS[5], recomenda-se a vacinação especialmente para os profissionais que lidam com recém-nascidos, imunodeprimidos etc.)
Meningococo C (Meningitec®) Vacina conjugada à proteína do toxoide diftérico – Neisvac® conjugada com toxoide tetânico	Dose única, 0,5 mℓ – IM, deltoide	Vacina recém-lançada no mercado brasileiro. Devido a falta de dados, é prudente evitar seu uso na gestação. Vacina

		teoricamente útil nos PAS
Varicela (Varilrix®, Varivax®, Varicela Biken) Vacina de vírus vivo atenuado Tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) – Priorix Tetra®	Duas doses 0,5 mℓ SC, com intervalo entre as doses de 4 a 8 semanas Licenciada para crianças de 12 meses até 12 anos	Contraindicado para gestantes e evitar gestação até 1 m após receber a vacina Muito recomendado aos PAS suscetíveis a Varicela. Realizar primeiro inquérito epidemiológico, seguido de sorologia para aqueles que não tiveram ou ignoram se tiveram a virose e (é custo efetivo) e só vacinar os suscetíveis. Em geral, apenas 10% da população adulta e de PAS são realmente suscetíveis

Tabela 379.4 Profilaxia da raiva humana.

Animal agressor	Conduta profilática humana
Cão e gato	Animal sadio: Exposição leve:* observar animal por 10 dias Animal sadio: encerrar o caso Animal doente: ver item B Animal morto: ver item C Exposição grave:** iniciar esquema de 3 doses de vacina e observar animal por 10 dias
	Animal com sinais sugestivos de raiva Com condição para diagnóstico laboratorial: Promover eutanásia do animal e enviar material para diagnóstico laboratorial: • Exposição leve: início imediato de vacinação • Exposição grave: soro + vacinação Sem condições para diagnóstico laboratorial: Material positivo: completar tratamento • Exposição leve: início imediato de vacinação Material negativo: interromper tratamento • Exposição grave: soro + vacinação
	Animal morto, sem sinais de raiva Com condição para diagnóstico laboratorial: enviar material para diagnóstico Material positivo: • Exposição leve: início imediato de vacinação • Exposição grave: soro + vacinação

	Material negativo: encerrar o caso Sem Condições para diagnóstico laboratorial: • Exposição leve: vacinação • Exposição grave: soro + vacinação
	Animal desaparecido Sem condições para diagnóstico laboratorial: • Exposição leve: vacinação • Exposição grave: soro + vacinação

*Exposições leves: lesões em tronco e membros, exceto mãos e pés, decorrentes de lambeduras de lesões superficiais e de ferimentos superficiais causados por mordedura ou arranhadura. **Exposição grave: ferimentos ou lambeduras de ferimentos nas mucosas, no seguimento cefálico, mães e pés, locais com maior número de terminações nervosas, facilitando a exposição do sistema nervoso ao vírus; lambeduras de mucosas impermeáveis ao vírus mesmo intactas. Lambeduras também podem abranger áreas extensas. Nas demais regiões anatômicas, considera-se grave os ferimentos ou lambeduras de ferimentos: múltiplos ou extensos aumentam o risco de exposição do tecido nervoso ao vírus; profundos, mesmo que puntiformes, oferecem maior risco de inoculação do vírus e dificuldade para assepsia.

Capítulo 380

Imunizações Passivas nas Doenças Infecciosas

Marta Heloisa Lopes

Introdução

A imunidade específica para diversos agentes infecciosos pode ser ativa, desencadeada de modo natural, por infecção clínica ou subclínica causada por um determinado agente infeccioso, ou de modo artificial, pelo uso de vacinas. Na forma ativa a infecção pelo agente selvagem ou pelo imunógeno estimula a produção de anticorpos protetores. Anticorpos protetores também podem ser adquiridos de forma passiva, tanto natural, por transmissão congênita, pelo colostro, por leite materno, quanto artificial, os soros, as imunoglobulinas, os anticorpos monoclonais.

A *imunização passiva artificial* pode ser *heteróloga*, conferida por transfusão de anticorpos obtidos do plasma de animais previamente vacinados, geralmente equinos. Ou *homóloga*, conferida por transfusão de anticorpos obtidos do plasma de seres humanos.[1]

A imunização passiva tem sido usada desde muito tempo, tanto para fins terapêuticos, quanto de prevenção.

Na Tabela 380.1 estão listados os produtos de imunização passiva mais usados atualmente em doenças infecciosas.

Imunoglobulina humana comum intramuscular

A imunoglobulina humana comum de uso IM pode ser usada na *profilaxia pós-exposição ao sarampo*, em pessoas imunocomprometidas. Particularmente em indivíduos com grave comprometimento da imunidade celular, nos quais a vacina de sarampo, que é de vírus vivos atenuados, está contraindicada.

A dose recomendada é de 0,25 a 0,5 mℓ/Kg de peso.

A imunoglobulina humana comum de uso IM também é usada na *profilaxia pós-exposição à hepatite A*, e a dose recomendada é de 0,02 a 0,06 mℓ/Kg de peso.

A vacina de hepatite A também pode ser utilizada na profilaxia pós-exposição, com base em ensaio clínico de não inferioridade da vacina em relação à imunoglobulina. Nesse estudo, a eficácia da vacina foi estimada em 73 a 86%, quando administrada até 14 dias após contato.[2]

Tabela 380.1 Produtos de imunização passiva mais usados em doenças infecciosas.

Produto	Principal uso
Imunoglobulinas	
Imunoglobulina humana comum intramuscular	Prevenção de: sarampo, hepatite A
Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB ou HBIG)	Prevenção de hepatite B
Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)	Prevenção de raiva
Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)	Tratamento e prevenção de tétano

Imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHAVZ)	Prevenção de varicela
Imunoglobulina humana anticitomegalovírus	Tratamento e prevenção da infecção por citomegalovírus (CMV)
Soros	
Soro antirrábico	Prevenção de raiva
Soro antitetânico (SAT)	Tratamento e prevenção de tétano
Soro antidiftérico	Tratamento de difteria
Soro antibotulínico	Tratamento de botulismo
Anticorpos monoclonais	
Palivizumabe	Prevenção de infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

Imunoglobulina hiperimune de hepatite B

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHHB ou HBIg), obtida de plasma de doadores vacinados para hepatite B, contém altos títulos de anticorpos específicos (anti-HBs) e é usada na profilaxia pós-exposição. Dose de 0,5 mℓ para recém-nascidos; dose de 0,06 mℓ/kg de peso, até o máximo de 5 mℓ, para as demais idades. A IGHHB deve ser aplicada IM e pode ser administrada, inclusive, na região glútea. A vacina e a IGHHB podem ser aplicadas simultaneamente, desde que em locais diferentes.

Pós-exposição perinatal

A IGHHB deve ser feita preferencialmente nas primeiras 12 a 24 h de vida para recém-nascidos de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mãe AgHBs positivas, podendo ser aplicada até 7 dias após o nascimento. Embora a vacinação isolada nas primeiras 12 h após o nascimento seja altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do VHB, a adição de IGHHB confere proteção adicional.[3]

Pós-exposição sexual

Pessoas que sofreram violência sexual

A IGHHB, junto com a vacina hepatite B, pode ser administrada para pessoas presumidamente suscetíveis (não vacinadas) que sofreram agressão sexual. O uso rotineiro de IGHHB não é recomendado, exceto se a pessoa for suscetível e o agressor AgHBs positivo ou pertencente a grupo de risco (p. ex., usuários de droga). Quando indicada, a IGHHB deve ser aplicada o mais precocemente possível, até no máximo 14 dias após a exposição.

Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B

A IGHHB e a vacina da hepatite B estão indicadas para pessoas suscetíveis com exposição sexual a pacientes com hepatite B aguda.

Pós-exposição ocupacional

Neste caso, ver Tabela 380.2.

Soro antirrábico e imunoglobulina humana antirrábica

O *soro antirrábico* é constituído de anticorpos obtidos do soro de cavalos imunizados com vacina de raiva (soro heterólogo). É indicado na profilaxia pós-exposição a animal agressor, potencialmente transmissor do vírus da raiva.

A dose indicada é de 40 UI/kg de peso do paciente. A maior quantidade possível de soro deve ser infiltrada nas lesões resultantes da agressão. O restante, se houver, deve ser administrado por via intramuscular.

O soro antirrábico, por ser heterólogo, pode desencadear eventos adversos graves, como doença do soro e muito raramente choque anafilático. É aconselhável que o soro seja aplicado em local com condições para atendimento de reações graves, tais como possibilidade de imediato acesso venoso, disponibilidade de material de intubação. Após administração do soro o paciente deve permanecer em observação por duas horas.

Tabela 380.2 Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico.

Situações vacinal e sorológica do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte		
	AgHBs positivo	AgHbs negativo	AgHbs desconhecido ou não testado
Não vacinado	IGHHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação*
Com vacinação incompleta (< 3 doses)	IGHHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação*
Previamente vacinado (três doses)			
Com resposta vacinal conhecida e adequada (antiHBs ≥ 10 UI/mℓ)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após três doses (antiHBs < 10 UI/mℓ)	IGHHB + 1ª dose da vacina ou IGHHB (2×)**	Iniciar nova série de vacina (três doses)	Iniciar nova série de vacina (três doses)*
Sem resposta vacinal após 6 doses (antiHBs < 10 UI/mℓ)	IGHHB (2×)**	Nenhuma medida específica	IGHHB (2×)**
Com resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde: • Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica • Se resposta vacinal inadequada: IGHHB + 1ª dose da vacina contra hepatite B	Testar o profissional de saúde: • Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica • Se resposta vacinal inadequada: Iniciar nova série de vacina (três doses)	Testar o profissional de saúde: • Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica • Se resposta vacinal inadequada: iniciar nova série de vacina (três doses)

Tanto a vacina quanto a imunoglobulina hiperimune específica para hepatite B (IGHHB) devem ser aplicadas dentro de até 7 dias após o acidente, mas, preferencialmente, nas primeiras 24 h após o acidente.*Uso associado de IGHHB está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para hepatite B como: usuários de drogas injetáveis, pacientes em programas de diálise, contatos domiciliares e sexuais de portadores de AgHBs, pessoas que fazem sexo com pessoas do mesmo sexo, heterossexuais com vários parceiros e relações sexuais desprotegidas, história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B, pacientes provenientes de prisões e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental. **IGHHB (2×) = duas doses de imunoglobulina humana específica para hepatite B com intervalo de 1 mês entre as doses. Esta opção deve ser indicada para aqueles que já fizeram duas séries de três doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal, ou apresentem alergia grave à vacina. (Adaptada de Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. 7ª Ed. Suplemento III – Tratamento e prevenção – Recomendações para abordagem da exposição ocupacional a materiais biológicos: HIV e hepatites B e C, página117. Brasília, 2010.)

A *imunoglobulina humana antirrábica* (IGHAR) é constituída de anticorpos obtidos de plasma de indivíduos imunizados com vacina de raiva. Está indicado nos casos de sensibilidade ao soro antirrábico.

A dose indicada é de 20 UI/Kg de peso do paciente. A maior quantidade possível de imunoglobulina antirrábica deve ser infiltrada nas lesões resultantes da agressão. O restante, se houver, deve ser administrado por via intramuscular.

É mais segura que o soro antirrábico, mas sua produção é limitada e de alto custo.

As indicações do uso de soro ou imunoglobulina antirrábica constam na Tabela 380.3.[4]

No caso do soro/ou imunoglobulina antirrábica não ser aplicado de forma concomitante com a 1ª dose de vacina antirrábica**,** só deverá ser administrado no máximo em até 7 dias após a aplicação da 1ª dose de vacina antirrábica.[4]

Nos casos em que se conhece tardiamente a necessidade do uso do soro antirrábico, ou quando não há soro disponível no momento, aplicar a dose recomendada de soro no máximo em até 7 dias após a aplicação da 1ª dose de vacina de cultivo celular. Após esse prazo, o soro não é mais necessário.[4]

Soro antitetânico e imunoglobulina hiperimune de tétano

O *soro antitetânico* (SAT) é constituído de anticorpos obtidos do soro de cavalos imunizados com vacina de tétano. É indicado na profilaxia pós-exposição, em caso de ferimentos potencialmente tetanogênicos.

A dose indicada para profilaxia do tétano, tanto em crianças quanto em adultos, é de 5.000 UI, IM.

É contraindicado em indivíduos com relato de reação de hipersensibilidade a qualquer soro heterólogo.

A *imunoglobulina hiperimune antitetânica* (IGHAT) é constituída por imunoglobulinas da classe IgG que neutralizam a toxina tetânica, sendo obtida a partir do plasma de doadores recentemente vacinados com vacina dT (difteria e tétano, tipo adulto) e apresenta altos títulos séricos de antitoxinas específicas.

O uso profilático ocorre em indivíduos com ferimentos potencialmente tetanogênicos e sem imunização ativa prévia adequada, incluindo recém-nascidos em situações de risco para tétano (p. ex., parto domiciliar com condições higiênicas precárias), cujas mães não tenham sido vacinadas de forma adequada ou tenham vacinação desconhecida (Tabela 380.4). A dose indicada para profilaxia do tétano é de 250 UI, IM, independente de peso ou idade.

O soro antitetânico (SAT) e a imunoglobulina antitetânica (IGHAT) também são usados, associados a outros medicamentos, no tratamento de casos de tétano.

As doses empregadas no tratamento de tétano são:

- SAT: 10.000 a 20.000 UI por via intramuscular (IM)
- IGHAT: 1.000 a 3.000 UI IM.

Imunoglobulina humana específica de varicela-zoster

A imunoglobulina humana específica de varicela-zoster (VZIg) é obtida de plasma humano contendo altos títulos de IgG antivírus varicela-zoster. Contém de 10% a 18% de globulina e timerosal, como conservante.[1] É recomendada para a profilaxia pós-exposição em pessoas suscetíveis com contraindicação para a vacinação. A dose recomendada é de 125 U para cada 10 kg de peso corporal (dose mínima de 125 U e máxima de 625 U), devendo ser aplicada IM, até 96 h após o contato.

No Brasil, está disponível gratuitamente nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), para indivíduos suscetíveis, nas seguintes condições:

- Crianças < 9 meses de idade com exposição hospitalar
- Pacientes imunodeprimidos de qualquer idade
- Gestantes
- Recém-nascidos de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos 5 últimos dias de gestação ou até 48 h depois do parto; recém-nascidos prematuros, com > 28 semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela; recém-nascidos prematuros, com < 28 semanas de gestação (ou com < 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.[1]

Tabela 380.3 Profilaxia de raiva pós-exposição, de acordo com o tipo de exposição e o animal agressor.

Tipo de exposição	Condições do animal agressor		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva	Cão ou gato com suspeita de raiva	Cão ou gato raivoso, animal silvestre* ou domésticos de interesse econômico**
Exposição leve	Observar o animal por 10 dias. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso: cinco doses de vacina	Iniciar o esquema de vacinação e observar o animal por 10 dias. Se o animal permanecer sadio, suspender a vacinação. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso: completar o esquema de vacinação	Iniciar esquema completo de vacinação
Exposição grave	Iniciar o esquema de vacinação e observar o animal por 10 dias. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso: administrar soro/imunoglobulina e completar o esquema de vacinação	Iniciar o esquema de soro/imunoglobulina e vacina. Observar o animal por 10 dias. Se o animal permanecer sadio, suspender a vacinação. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso: completar o esquema de vacinação	Iniciar o esquema de soro/imunoglobulina e vacina

*Exceto morcegos. ** Bovinos, equinos, suínos, caprinos.

Tabela 380.4 Profilaxia de tétano após ferimentos.

Tipo de ferimento	Imunização prévia		
	Incompleta (< 3 doses) ou não conhecida		Completa (> 3 doses)
	Vacina dT	Imunoglogulina antitetânica ou SAT	Vacina dT
Limpo e superficial	Sim	Não	Se última dose há > 10 anos
Contaminado, puntiforme ou queimadura	Sim	Sim	Se última dose há > 5 anos

SAT = soro antitetânico.

Imunoglobulina humana anticitomegalovírus

A imunoglobulina humana anticitomegalovírus é obtida de um *pool* de plasma de doadores com altos títulos de anticorpos anticitomegalovírus.

Suas indicações são:

- Uso profilático em pacientes com comprometimento da imunidade celular particularmente, transplantados de pulmão e de células tronco hematopoéticas, embora haja controvérsia na literatura sobre o assunto[5]
- Profilaxia da infecção perinatal. Estudo de Tanimura *et al.*[6] sugere que a imunoglobulina hiperimune intravenosa anticitomegalovirus não é efetiva na prevenção da transmissão do CMV da mãe para o feto
- Tratamento da infecção aguda pelo CMV. Revello *et al.*[7] avaliaram a eficácia da imunoglobulina hiperimune anticitomegalovírus em ensaio clínico de fase 2, em mulheres grávidas. Concluíram que o tratamento não modificou significantemente o curso da infecção primária por CMV durante a gestação.

A Imunoglobulina humana anticitomegalovírus é usada em diferentes esquemas, habitualmente na dose de 2,5 a 5,0 g/dia IV.

Soro antidiftérico

O soro antidiftérico é constituído de antitoxina de origem equina.

É indicado para o tratamento da difteria. O uso profilático do soro em indivíduos suscetíveis, expostos à difteria, assintomáticos, não é recomendado.[8]

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza as seguintes doses de soro antidiftérico, de acordo com a forma clínica da doença (Tabela 380.5):[9]

A aplicação do soro antidiftérico deve ser feita preferencialmente em ambiente hospitalar e ser precedida de prova intradérmica. Caso a prova intradérmica seja positiva devem ser aplicados anti-histamínicos previamente à administração do soro.[9]

Soro antibotulínico

O soro antibotulínico é constituído de antitoxina obtida em soro de equino. Pode ter apresentação bivalente ou trivalente, ou seja, contra as toxinas botulínicas A e B, ou contra as toxinas botulínicas A, B e E.

Está indicado, em associação aos antibióticos, para o tratamento específico de casos de botulismo. Tem ação sobre a toxina circulante produzida pelo *Clostridium botulinum*. O êxito da terapêutica está relacionado com o início precoce da mesma (nos primeiros 7 dias). O soro antibotulínico atua sobre a toxina circulante, que ainda não se fixou ao sistema nervoso central.

Tabela 380.5 Dosagem de soro antidiftérico de acordo com a forma clínica da doença.

Forma clínica	Dose
Leve (nasal, cutânea, amigdaliana)	40 mil UI IV
Laringoamigdaliana ou mista	60 mil a 80 mil UI IV
Graves ou tardias (4 dias de doença)	80 mil a 120 mil UI IV

IV = via intravenosa. (Adaptada de Ministério da Saúde.[9])

A dose recomendada é uma ampola de soro antibotulínico bivalente ou trivalente IV, diluída em solução fisiológica, na proporção de 1:10.

Deve ser aplicado em ambiente hospitalar, de preferência em unidade de terapia intensiva (UTI).[10]

Palivizumabe

Anticorpo monoclonal obtido por engenharia genética, usado na prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR).

É indicado para crianças com risco elevado de infecção pelo VSR:[11]

- Crianças menores de 1 ano de idade que nasceram prematuras, com idade gestacional ≤ 28 semanas

- Crianças menores de 2 anos de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica ou com doença pulmonar crônica da prematuridade, que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade da circulação do VSR.

A dose recomendada é de 15 mg/kg de peso corporal, IM, uma vez ao mês, durante o período de sazonalidade da circulação do VSR.

A aplicação do palivizumabe segue critérios determinados pelo período de sazonalidade da circulação do VSR, que no Brasil varia nas diferentes regiões geográficas do país. A primeira dose deve ser administrada 1 mês antes do início do período de sazonalidade do VSR.[12] Na região Norte a sazonalidade é de fevereiro a junho, e deve ser aplicado de janeiro a junho. Nas regiões Nordeste, Centro Oeste e Sudeste circula de março a julho e é indicada a aplicação de fevereiro a julho. No Sul circula de abril a agosto e deve ser aplicado de março a agosto.[12]

Capítulo 381

Febre de Origem Indeterminada

Vicente Amato Neto e Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

Importância médica

Os médicos da Antiguidade já consideravam sintoma importante, na doença, a elevação da temperatura corporal. Entretanto, somente na última metade do século 19 foram desenvolvidos métodos para medir esse parâmetro e estabelecer os verdadeiros critérios da febre.

Os antigos, graças ao seu acurado método de observação, distinguiam a febre fisiológica, decorrente de exercícios físicos violentos, período menstrual e fase de crescimento, da patológica, ligada a processos mórbidos.

Como resultado de complexo mecanismo de equilíbrio entre produção de calor e respectiva dispersão, a temperatura corporal representa sempre elemento de extraordinária importância nas cogitações diagnósticas. Na maioria das vezes, apenas uma das manifestações de um complexo sintomático, cuja etiopatogênese é perfeitamente conhecida, é em algumas eventualidades a única exteriorização do quadro. A pesquisa semiológica e exames subsidiários mais correntes não conseguem a elucidação, mesmo após período de observação. Nesses casos, justifica-se a terminologia conceitual de febre de origem indeterminada (FOI). A partir de tal entendimento, o problema assume aspecto de suma importância pelas implicações que poderão advir. Apenas uma orientação bem definida, corretamente programada e executada, estabelece praticabilidade para o esclarecimento da situação em foco.

A febre de origem indeterminada, também referida por outras designações como febre de origem desconhecida e febre prolongada de origem obscura, é questão não incomum. Ela ocorre de maneira não excepcional e exige, obviamente, a atenção de muitos profissionais no âmbito do trabalho médico, causando também sensíveis preocupações, uma vez que a elevação normal da temperatura do organismo e a dor constituem fatos costumeiramente passíveis de causar alarme.

As tarefas realizadas com o intuito de desvendar o tipo de afecção responsável pela febre e pelas dificuldades em vigor são, em geral, árduas; além disso, suscitam labor de intensidade ponderável. Entretanto, sensatamente, é conveniente frisar que a presença persistente do sintoma em questão nem sempre tem nexo com sérias irregularidades e, por isso, não requer sistematicamente a adoção, de forma inflexível, de medidas intensivas, caras e incômodas.

No Brasil, tornou-se habitual considerar que aos médicos especializados no enfoque clínico-assistencial imanente às doenças transmissíveis ou infecciosas e parasitárias cabe a missão de prestar atendimento aos que têm febre de origem indeterminada. Essa postura está praticamente consagrada, e o encargo em questão soma-se a outros afazeres também atribuídos ao tipo de profissional requerido; reportamo-nos ao controle de infecções hospitalares, em imunodeprimidos ou posteriores a tratamentos cirúrgicos, como também à orientação sobre imunizações e uso de antimicrobianos. É, sem dúvida, sensato admitir que diferentes facultativos, ligados a múltiplas áreas, precisam preocupar-se com a elucidação de acontecimentos nos quais a febre predomina e que carecem de explicação, pois só assim o acúmulo construtivo de particularidades advirá.

A despeito da expressividade do assunto e de suas conotações com o cotidiano exercício da Medicina, é inegavelmente pequeno o número de publicações que sobre ele estão consignadas em órgãos científicos. Por sua vez, análises de casuísticas, habitualmente retrospectivas, também não foram até agora quantitativamente suficientes, contrastando essa circunstância com a real dimensão do tema. Todavia é preciso não esquecer que, pelo menos em certos ambientes, afigura-se difícil contar com estruturas hospitalar e assistencial adequadas para sustentar os estudos convenientes, convindo realçar, a propósito, que há frequentemente escassez de leitos

destinados exclusivamente à execução dessas observações. Avaliações prospectivas, sempre desejáveis, são de fato só muito excepcionalmente concretizáveis em Serviços públicos ou até mesmo nos privados, porque deficiências, desestruturações, desinteresses e custos contribuem para que melhores contribuições ocorram.

Impõe-se lamentar que essa situação persiste, porquanto maiores e boas colaborações poderão possibilitar desejáveis avanços no contexto médico-assistencial.

Em periódicos médicos nacionais usuais não encontramos relatos configurando o que houve em estudos abrangendo pacientes com FOI. Essa escassez confirma o que pouco antes salientamos. Matéria de autoria de Magaldi foi uma primeira exceção dentro desse panorama e três finalidades nortearam a revisão efetuada:

- Verificar, em nosso meio, a existência dessas febres e os recursos de que dispomos e empregamos, atualmente, para atingir um diagnóstico definitivo
- Proporcionar uma casuística, ainda que não extensa, que pudesse refletir alguns quadros mórbidos mais pertinentes aos nossos meios tropical e subtropical
- Tentar uma classificação de FOI, embasada em um critério previamente adotado e na análise dos casos por ele selecionados.

Entretanto, é imperioso frisar que para essa investigação, consumada na Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma diretriz bastante simples ficou estabelecida: febre de duração igual ou maior que 21 dias. Surgiram, então, os seguintes rótulos e números, expostos aqui sem especificações: infecções bacterianas – 40; protozooses – 35; colagenoses – 6; linfornas – 5; micoses profundas – 2; virose – 1; neoplasia – 1; diagnósticos diversos – 2; total – 92; sem diagnóstico – 10 (9,8%); total geral – 102.

Está claro que esse critério pode ser encarado como muito singelo, não traduzindo a real natureza do problema; por isso, até vários pacientes com malária e febre tifoide apareceram no grupo, ao lado, incrivelmente, de um indivíduo com sarampo. Contudo, louvemos a realização, depois seguida por outras a cargo de médicos nacionais, sem a intensidade almejada, lamentavelmente.

Para permitir comparações, seria bom contar com uniforme caracterização de FOI e trabalhos elucidativos de rigor semelhante. Estamos, porém, longe desse ponto ideal e as pesquisas e opiniões já relatadas pelos interessados no assunto mostraram posicionamentos bem heterogêneos, calcados até em personalismos cientificamente não explicáveis com facilidade.

Há vários anos, pioneiramente, Petersdorf e Beeson apresentaram conceituação que se tornou clássica e é adotada, quase sempre, por norte-americanos. Para eles, é requerida temperatura corporal de 38,3°C ou maior em múltiplas ocasiões, persistindo o problema durante pelo menos 3 semanas e não surgindo o diagnóstico depois de 1 semana de avaliação em hospital. Tal critério, tido costumeiramente como válido, para nós não é isento de pontos discutíveis e deixa de ter seguro respaldo quanto a todas as premissas. Formulamos nova caracterização, que interpretamos como autêntica, original e fundamentada em fatos legítimos, estando ela noticiada ao lado de outras, mostrando a heterogeneidade existente, motivada por convicções pessoais, além da influência de contingências, tais como AIDS e infecções nosocomiais ou em neutropênicos.

A febre de origem indeterminada não é, pura e simplesmente, algo cuja conotação seja o exotismo, para quem está diante do processo. Para haver maior clareza quanto ao que desejamos rememorar, citamos o ocorrido com profissionais dos EUA, ao concederem essa designação a doenças com as quais não estavam familiarizados e detectadas nos soldados que foram ao Vietnã. Tal equívoco serve, também, para valorizar o que dissemos acerca da necessidade de demarcar conceituação uniforme e conveniente.

Em informes divulgados, as porcentagens de situações não esclarecidas foram variáveis. Esposito e Glekman, por exemplo, mencionaram números que vão de 39 a 50%, mas seguidas às especulações e passados diversos períodos de tempo razoáveis, quantidade de doentes evoluiu satisfatoriamente, porque não eram vítimas de importantes afecções. Não obstante, os diferentes valores registrados atestam a influência de causas distintas, entre as quais estão por vezes acometimentos não obrigatoriamente relacionados com a gravidade.

A existência mais ou menos frequente da questão em um determinado ambiente depende da prevalência maior ou menor de vários fatores, a seguir especificados:

- Da experiência e preparo profissional dos facultativos

- Da possibilidade de realização dos exames laboratoriais necessários e de outras provas auxiliares
- Do devido conhecimento das doenças mais prevalentes em uma região e de certas patologias praticamente peculiares a diferentes territórios
- Da disponibilidade de tempo suficiente para a conveniente observação dos casos tendo em vista que, conforme costumamos mencionar comumente, o tempo é a quarta dimensão da doença
- Do pouco conhecimento de enfermidades só recentemente caracterizadas ou ainda não divulgadas suficiente e amplamente
- Da instituição de condutas elucidativas ou terapias inconvenientes e até erradas
- Da presença de associações mórbidas em um paciente
- Do recurso atípico que às vezes assumem moléstias de reconhecimento geralmente fácil.

Para propiciar melhor entendimento, esmiuçaremos um pouco mais detalhadamente esses itens.

Da experiência e preparo profissional dos facultativos

Poucos se dedicam à matéria e disso advém a possibilidade de participação concreta só por parte de poucas pessoas. Mais genericamente, é preciso reconhecer que no Brasil, hoje, muitos médicos mal preparados deixam, diplomados, certas faculdades; outrossim, frisamos que as experiências, geral e específica, correspondem a atributo muito valioso, não sendo igual, matematicamente, ao preparo cultural.

Da possibilidade de realização dos exames laboratoriais necessários e de outras provas auxiliares

Em regiões nas quais deficiências, erros e falta de recursos imperam, enfrentar o desafio constituído pela FOI é ousadia e labor que quase certamente não alcançará êxito. No território nacional, limitações materiais e técnicas vigoram amplamente, gerando panorama criticável. Salientamos ainda que a tentativa de esclarecimento do evento pleno de dificuldades não é tarefa assistencial de nível primário, de primeira linha. Complementando, acreditamos haver conveniência de esforço de equipe sob liderança, que deverá agir com entusiasmo e judiciosamente, para tentar resolver questões vigentes e acumular ilustrativos acervos.

Do devido conhecimento das doenças mais prevalentes em uma região e de certas patologias praticamente peculiares a diferentes territórios

Essas peculiaridades obviamente facilitam as ações de alguns e criam obstáculos compreensíveis às de outros. Forma aguda da doença de Chagas, mormente quando sem chagoma de inoculação perceptível ou quando pós-transfusional, e salmonelose prolongada em paciente com esquistossomose mansônica ilustram o que desejamos transmitir nessa parte. Há pouco, igualmente como exemplo, tomamos ciência das barreiras que cercaram o esclarecimento etiológico imanente à leishmaniose visceral, em enferma atendida nos EUA.

Da disponibilidade de tempo suficiente para a conveniente observação dos casos tendo em vista que, conforme costumamos mencionar comumente, o tempo é a quarta dimensão da doença

Dispor de leitos suficientes e manejar sem pressa, contando com tempo suficiente para compreender as atitudes cabíveis é impreterível. Por outro lado, no que diz respeito a tais conveniências, advertimos que muitas vezes o tempo é a quarta dimensão da doença.

Do pouco conhecimento de enfermidades só recentemente caracterizadas ou ainda não divulgadas suficiente e amplamente

A divulgação de novos conhecimentos médicos nem sempre é rápida e depende, sem dúvida, de estruturas didáticas, editoriais e outras. Por aqui, duas enfermidades mostraram, como exemplos, aspectos relacionados com

essa singularidade: a infecção pelo citomegalovírus e a toxoplasmose. Elas foram se tornando conhecidas melhor e, de maneira paulatina e um tanto lenta, começaram a fazer parte do contexto profissional de vários médicos que se dedicaram basicamente à assistência, originando-se então bom e almejado número de desvendamentos.

É evidente que isso acontecerá a propósito de diferentes moléstias e, portanto, tal circunstância não deverá ficar esquecida.

Da instituição de condutas elucidativas ou terapêuticas inconvenientes e até erradas

Adotar procedimentos diagnósticos não adequados ou tardiamente é postura não excepcional. Também a prescrição de corticoides, de antimaláricos em face às colagenoses e de antimicrobianos, como os antibióticos, tem ligar reiteradamente quando existe febre, de origem ainda não definida. O emprego indiscriminado e incerto pode alterar o aspecto clínico, modificar o decurso e interferir no resultado de exames complementares, provocando dificuldades suplementares. Os remédios, além disso, são aptos a motivar efeitos colaterais e a conduzir as melhoras aparentes. Corticoides, não raramente, originam essas atenuações. Entretanto, não é justo exagerar ao repúdio de terapia de prova, que se afigura acatável em certas circunstâncias, sensatamente escolhidas.

Da presença de associações mórbidas em um paciente

É fácil entender que a presença de mais de uma doença em determinada pessoa conduz a transtornos, sob o ponto de vista diagnóstico. Recordamos, a respeito, dois casos com os quais deparamos e instruem este parágrafo: toxoplasmose adquirida e sarcoidose; toxoplasmose adquirida, rubéola, eritema nodoso e cálculo pélvico no trato urinário.

Do recurso atípico que às vezes assumem moléstias de reconhecimento geralmente fácil

Se uma moléstia se apresenta por meio de configuração não habitual, a despeito de ser afecção vista costumeiramente, para firmar o diagnóstico estarão, por vezes, patentes alguns óbices. Tuberculose miliar sem claro componente pulmonar, linfoma sem linfonodos superficiais perceptíveis e colagenose sem a expressão ordinária retratam o que desejamos somar a esses comentários, provavelmente orientadores.

A presença concomitante de doenças e imunodepressão, influindo no sentido de criar dificuldades, tem na AIDS exuberante demonstração. Compõem essa síndrome diversos processos mórbidos oportunistas, participantes em números variáveis, mas não raramente expressivos. Ainda mais, variados acontecimentos comparecem por meio de feições diferentes das costumeiras e notadas quando existe o distúrbio imunológico. Comparecem então situações que antes não geravam cogitações e, hoje, obrigaram a estipular novo item no campo da FOI, representado especificamente pela AIDS. Paralelamente, outras condições, como neutropenia e ocorrência hospitalar, criam particularidades, dignas de atenções.

Cabe um tópico acerca de enfermidades emergentes, ilustradas pela doença de Lyme e pelas febres hemorrágicas virais, apenas para citar algumas. Em certas ocasiões, elas poderão suscitar dificuldades diagnósticas, por serem pouco conhecidas, encontrarem profissionais desatentos ou despreparados e tornarem-se bem divulgadas só depois de período de tempo que nem sempre é pequeno.

Queremos, contudo, nessa introdução, destacar os atributos de novos recursos auxiliares, pelo que de avanços patentes eles representam, tendo aumentado substancialmente o desuso de vários métodos antes empregados.

O desenvolvimento da eletrônica e da radioquímica conduziu ao aprimoramento da Medicina Nuclear, que possibilita utilização de doses medidas e de aparelhagem não influenciável por erro humano, com a gamacâmara são viáveis apreciações estáticas e dinâmicas, dotadas de bastante sensibilidade, mas não terminantemente diagnósticas, porque danos de ordem clínica e outros devem participar. O labor nesse campo dá informações diferentes daquelas obtidas por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética e, convém acentuar, tem vínculo com menos radiações que as dependentes de exame radiológico. Esse uso de substâncias radioativas, além disso, vem-se aprimorando paulatinamente e, recorrer ao *gálio* ou a leucócitos ligados ao *índio,* configura tal evolução, a despeito de alto custo e risco, no que se refere a esse segundo modo de agir, de detecção em qualquer lugar com inflamação

e não apenas nos abscessos.

Acerca da ultrassonografia, rememoramos que a energia sonora refletida possibilita a formação da imagem ecográfica nas análises médicas, havendo transformação de energia sonora em sinais luminosos e registro fotográfico. O processo, sujeito a erros e limitações, como outros métodos, exige trabalho fundamentado em experiência considerável e criteriosa interpretação clínica; ele permite efetivação de cortes longitudinais e transversais sendo prudente lembrar que as ondas não penetram em gás. Alças intestinais atrapalham e há necessidade de contato com a pele; portanto, suturas, drenos, tubos e esparadrapo, por exemplo, prejudicam a execução de bom exame. Tecidos mesenquimais conduzem satisfatoriamente, de forma a unir confusão entre tumor de origem mesenquimal, como o linfoma, com cisto. Encontra-se consagrada a validade da técnica em Obstetrícia e Ginecologia, figurando também como muito prestimosa para mostrar estruturas e problemas intra-abdominais, correspondentes a vísceras maciças ou com líquido, abscessos, hematomas, massas peri ou retrorrenais, tumor renal necrosado, hidronefrose, lesões hepáticas de diferentes tipos, danos de vias biliares intra-hepáticas, litíase biliar, adenomegalia retroperitoneal, aneurisma dissecante ou não da aorta, alterações renais, esplenomegalia, carcinoma e outras anormalidades pancreáticas, pancreatite aguda ou crônica, sarcoma retroperitoneal, abscesso subfrênico e ascite. Esses são exemplos de condições, também relacionadas com FOI, e a ajuda terá ainda maior dimensão se focalizarmos a ecocardiografia, que analisa válvulas e a evolução posterior à implantação de prótese; coopera com a medicação de fluxo e subsidia o diagnóstico de endocardite, miocardite ou pericardite; no que tange à inflamação do pericárdio, separa o distúrbio inespecífico do específico, no qual o derrame costuma ser maior, aparecendo sem movimentação do folheto parietal, enquanto, com referência ao miocárdio, identifica pequenos dados e tem conotação com fenômenos setoriais. Obesidade é obstáculo à obtenção de bom informe ecocardiográfico, ultrassonografia não possui serventia quando se deseja elucidar enfermidades de vísceras ocas e esse recurso frequentemente requer apoio da Medicina Nuclear.

A tomografia computadorizada, inicialmente proposta por Hounsfield e Cormack, depende de radiografias sucessivas de finas secções, posteriormente empilhadas e aptas, então, a recompor todo o corpo ou o segmento examinado. As imagens dadas pelo tomógrafo-computador, que não é simples e barato, ficam prejudicadas por corpos estranhos e objetos, tais como clipes. O contraste é administrável por vias diversas, ar ou nível líquido cooperam para a visualização, o método pode servir de guia para aspiração e os aspectos resultantes não devem ser genericamente tidos como patognomônicos, a correlação com dados clínicos é imperiosa; tumores, hematomas, soromas, além de cistos, constituem formações reveláveis, da mesma forma que abscessos. Estes, quando intra-abdominais e em variadas localizações, são notados com 93% de acurácia e 99% de sensibilidade, cabendo não olvidar que a apreciação tomográfica encerra credenciais para ser cogitada antes de ultrassonografia e mapeamento, se há grande suspeita, se o doente parece gravemente acometido ou intervenção cirúrgica ocorreu recentemente.

A ressonância nuclear magnética é método de diagnóstico por imagem que utiliza como princípios físicos básicos um campo magnético de grande intensidade e ondas de radiofrequência. O elemento utilizado para obter imagens é o próton de hidrogênio. O aparelho é grande eletroímã, que gera campo magnético muito intenso, da ordem de dezenas de milhares de vezes o terrestre. Esse campo magnético é responsável pelo alinhamento dos átomos de hidrogênio do organismo preferencialmente em um único sentido. Pulsos de radiofrequência são utilizados para ceder energia aos átomos, desalinhando-os momentaneamente do sentido inicial. Esse movimento determinado pelos pulsos é captado por antenas e decodificado por computador, gerando as imagens de ressonância nuclear magnética.

Existem contraindicações formais à utilização de ressonância nuclear magnética, como o uso de marca-passo, presença de clipes de aneurisma intracraniano, fragmentos metálicos intraoculares, próteses metálicas de ossículos de ouvido, filtros de veia cava e alguns tipos de válvulas cardíacas metálicas. O marca-passo desprograma-se em contato com o campo magnético, podendo provocar arritmias graves. Os clipes de aneurisma intracraniano, fragmentos metálicos intraoculares, prótese metálicas de ossículos do ouvido e alguns tipos de filtro de veia cava podem apresentar mau funcionamento na presença do campo magnético, com sérias consequências para o paciente. Pacientes em estado grave, em que é necessário o uso de apetrechos diversos, como respiradores e bombas de infusão, por exemplo, têm seu acesso restrito ao aparelho de ressonância nuclear magnética, uma vez que tais estruturas devem ser construídas especificamente para uso junto aos equipamentos de ressonância nuclear magnética. Nesse caso, a tomografia computadorizada permite melhor acesso a esse tipo de paciente.

As vantagens da ressonância sobre os outros métodos de imagem englobam: a ausência do uso de radiações ionizantes, podendo ser repetida inúmeras vezes sem prejuízo para o paciente; a possibilidade de fazer imagens em

vários planos, o que não é viável na tomografia computadorizada; e a exequibilidade de utilização de diversas técnicas de imagens com melhor caracterização tecidual do que outros métodos. A ressonância nuclear magnética permite ainda a realização de angiografia, sem a utilização de meio de contraste. As principais desvantagens do método são seu alto custo, disponibilidade relativamente baixa, as contraindicações e a limitada utilização para estudo dos pulmões. Crianças pequenas e adultos não cooperativos ou claustrofóbicos necessitam de sedação para serem submetidos ao exame.

Os exames de ressonância mais frequentemente realizados são os dos sistemas nervoso e central e musculoesquelético. Assim, processos infecciosos, ilustrados por abscesso, meningite e tuberculose, bem como tumores intracranianos ou intrarraquidianos, são evidenciados melhor do que pela tomografia computadorizada. Processos inflamatórios e tumorais articulares, ósseos ou musculares são excelentemente estudados pela ressonância nuclear magnética, às vezes com maior sensibilidade do que pela Medicina Nuclear.

No tórax, a ressonância nuclear magnética tem seu uso restrito ao estudo dos tumores e processos infecciosos da parede torácica, pleura e mediastino, englobando o sistema cardiovascular. Seu uso para o estudo do parênquima pulmonar é limitado, campo em que a tomografia computadorizada é nitidamente superior.

No abdome, tumores e processos infecciosos das vísceras sólidas, peritônio ou retroperitônio, além de visceromegalias, são demonstrados com sensibilidade semelhante e, em alguns casos, superior à da tomografia computadorizada. Abscessos, coleções, adenomegalias e ascite são facilmente demonstrados. A ressonância nuclear magnética permite ainda a realização da colangiografia sem a utilização de meio de contraste. Entretanto, tomografia computadorizada, realizada adequadamente, associada a ultrassonografia, produz a maioria das informações necessárias ao diagnóstico das patologias abdominais. Desse modo, a ressonância nuclear magnética fica reservada a casos em que há contraindicação ao uso de meio de contraste iodado venoso, ou a situações em que sua capacidade de realizar cortes em diversos planos auxilia no diagnóstico, como em patologias subfrênicas e nas interfaces entre o fígado, o baço e os rins.

No Brasil, a colaboração da Medicina Nuclear ainda não pode ser obtida com a intensidade desejada, porquanto poucas instituições estão capacitadas a prestá-la. Esse apoio é inespecífico ou específico, quando há uso de anticorpos monoclonais por exemplo, e a ajuda dá-se sobretudo porque propicia imagem do corpo inteiro, identifica local ou região onde encontra-se a infecção, tem nexo com densimetria interna aceitável, sugere atividade em face a determinado processo e possibilita diagnóstico de comprometimento infeccioso em etapa pós-operatória.

Os radiofármacos utilizados são vários: citrato de gálio, leucócitos marcados pelo índio-111, tecnécio, anticorpos antigranulócitos, imunoglobulina e enxofre coloidal. No Brasil, o mais disponível é o citrato de gálio-97 que contribui especialmente para as providências relacionadas com a FOI; ajuda, também, em outras condições, tais como osteomielite crônica, afecções pulmonares, cardites, rejeição pós-transplante de coração, acometimentos em imunodeprimidos e envolvendo, sobretudo, o pulmão ou o trato gastrintestinal. Permite ainda detectar tumores, ilustrados por linfoma ou hepatoma. Quanto à AIDS, coopera evidenciando distúrbios de diversas naturezas e serve para avaliar resultados de tratamentos ou revelar recorrências precocemente.

A ressonância nuclear magnética é particularmente útil no estudo da pelve, em especial a feminina, graças à sua capacidade de realização de corte e múltiplos planos, além de excelente caracterização tecidual, sendo francamente superior à tomografia computadorizada, semelhante à ultrassonografia nas patologias que podem por ela ser avaliadas e superior ao método, por último, na avaliação dos locais a ela inacessíveis.

A contribuição esperada da Medicina Nuclear é genericamente mais conveniente quando a determinação pretende abranger o organismo todo e, para investigações pertinentes a áreas particulares, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética coadunam-se melhor; a terceira modalidade de exame mencionada, entrementes, goza de preferência no sentido de desvendar as áreas situadas no sistema nervoso central. Acima de tudo, porém, no enfoque da FOI, não encaramos como justo deixar de exaltar os méritos hoje atribuíveis às novas maneiras de amparar tramitações diagnosticas.

Ao que tudo indica, os melhoramentos continuarão. O tomógrafo de pósitrons corrobora essa previsão. Ele alia Medicina e pesquisa fisiológica, exige cíclotron para a produção de isótopos, depende de trabalho de equipe multiprofissional e de elevado dispêndio material. Entretanto, documenta o advento de ainda melhores perspectivas.

Conceito

É este o conceito de FOI que adotamos: presença de febre, de qualquer intensidade, com duração mínima de 3 semanas, já tendo havido pelo menos 10 dias de investigação etiológica sem sucesso, preferencialmente em regime de hospitalização. É concepção que tem nosso crivo, ao lado de propostas por outros.

Não há conceito unanimemente aceito e não temos notícia de intenção de estipular nem por profissionais de diferentes instituições interessadas.

Hoje, em virtude da incorporação de novas situações no contexto do trabalho médico-profissional, é viável entender o surgimento de subdivisões, como ilustrado na Tabela 381.1.

Consideramos conveniente lembrar aspectos pediátricos acerca do assunto. Na Unidade de Infectologia do Instituto da Criança, no Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, febre de origem indeterminada é a situação em que a temperatura axilar é igual ou maior que 37,3°C, medida em várias ocasiões, com duração superior a 2 semanas, havendo internação no período de pelo menos 3 dias e sem qualquer pista obtida na história, na arguição epidemiológica ou no exame físico. Os testes definidos como de triagem devem ser solicitados e seus resultados ficam inconclusivos para o diagnóstico: hemograma, radiografia de tórax, urina com urocultura, reação de Mantoux (PPD) e provas da fase aguda do soro (velocidade de hemossedimentação, além de provas correlatas; proteína C reativa; alfa-1 glicoproteína ácida). Essa definição está resumida a seguir:

- Temperatura axilar superior a 37,3°C, em várias ocasiões
- Duração superior a 2 semanas
- Exame físico com achados inespecíficos
- Confirmada em pelo menos 3 dias de internação
- Exames de triagem inconclusivos: hemograma, provas de fase aguda, urina e urocultura, teste de tuberculina (PPD), radiológico de tórax.

Roteiro para o diagnóstico

Os profissionais que, com mais afinco, destinam suas atenções à febre de origem indeterminada agem segundo roteiros que organizaram para tentar desvendar as causas das elevações da temperatura corporal e, evidentemente, preferem sistemas pessoais. A título de exemplo, especificamos as etapas da senda que costumamos usar: elaboração de minuciosa observação clínica; execução de exames laboratoriais, considerados fundamentais (hemograma, exame rotineiro de urina com urocultura, hemocultura, teste tuberculínico, dosagem de alfa 1 glicoproteína ácida e análise radiológica do tórax); revisão e aprimoramento da observação clínica; investigação focal; avaliação proteica e de funções, como a hepática e a renal; efetivação da propedêutica "armada" ou cruenta. Fazem parte desse último item providências de diferentes ordens, tais como biopsias, mediastinoscopia, laparoscopia, pneumoperitônio, pneumorretoperitônio, linfografia e laparotomia exploradora. Entretanto, presentemente, vários desses procedimentos não estão mais em foco, como decorrência da disponibilidade de recursos dotados de melhores eficácias, sendo utilizados de maneiras simplificadas. Assim, é viável dispor de ultrassonografia, mapeamento de órgãos mediante emprego de substâncias radioativas e tomografia computadorizada, que figuram os avanços que destacamos nesses comentários. Essas táticas, além de prestarem esclarecimentos relevantes, participam com presteza, sem motivar qualquer sofrimento e inocuamente. Interpretados judiciosamente, de forma a evitar juízos inconvenientes e desprovidos de nexo com o enigma em tela, os resultados que esses procedimentos propiciam estão favorecendo de forma destacada os profissionais que se dedicam à abordagem da FOI, constituindo esse progresso acontecimento no campo médico-assistencial. Tal norma poderia ser considerada como um guia completo, a ser seguido sistematicamente; por outro lado, em enfoque oposto, ela não deveria existir, pois "cada caso é um caso". Uma colocação eclética parece mais sensata e, sem perda da individualidade de cada situação, o roteiro afigurar-se-ia válido, pelo menos nas etapas iniciais e, particularmente, nos acometimentos desprovidos de fatos acompanhantes de maior expressão.

O diagnóstico diferencial referente a tais processos febris em geral envolve a consideração de um grande número de variados fatores etiológicos; assim sendo, é compreensível que suceda tendência à abordagem do problema sob múltiplos aspectos e ao mesmo tempo. Nessa linha, o resultado final frequentemente é insatisfatório, gerando também a demora, além de gastos e riscos desnecessários.

Muitas causas de FOI já foram citadas na literatura médica pertinente e, obviamente, todas elas não podem ser focalizadas simultaneamente, convindo, portanto, estipular comportamento programado para enfrentar esse

problema.

A recomendação auxiliar sugerida no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é apresentada a seguir:

- Pesquisa de fator reumatoide, células LE, fator antinúcleo e antiestreptolisina 0
- Eletroforese de proteínas
- Provas sorológicas para toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), sífilis, vírus da hepatite C (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV)
- Lavado gástrico para pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes
- Mielograma com mielocultura
- Exame radiológico de seios de face e mastoides
- Exame radiológico de ossos longos
- Exame ultrasonográfico do abdome
- Ecocardiograma
- Exame do líquido cefalorraquidiano
- Avaliação das imunidades celular e humoral.

Tabela 381.1 Modalidades de febre de origem indeterminada.

Clássica	Hospitalar	Em neutropênicos	Em HIV-positivos
Temperatura maior ou igual a 38,3°C em várias ocasiões Duração maior do que 3 semanas	Temperatura maior ou igual a 38°C em várias ocasiões em paciente hospitalizado Ausência de infecção (ou infecção em incubação) à admissão	Temperatura maior ou igual a 38°C em várias ocasiões Paciente com menos de 500 neutrófilos/mm3 no sangue periférico ou com expectativa de queda nas próximas 24 a 48 h	Temperatura maior ou igual a 38°C em várias ocasiões Prova sorológica positiva para HIV
Diagnóstico dúbio apesar de investigação adequada após pelo menos três consultas ambulatoriais ou 3 dias de internação	Diagnóstico dúbio após 3 dias, a despeito de investigação adequada, incluindo pelo menos 2 dias de incubação de culturas	Diagnóstico dúbio após 3 dias, a despeito de investigação adequada, incluindo pelo menos 2 dias de incubação de culturas	Duração de mais de 4 semanas, para pacientes ambulatoriais, ou maior que 3 dias para pacientes hospitalizados Diagnóstico dúbio após 3 dias, a despeito de investigação apropriada, incluindo pelo menos 2 dias de incubação de culturas

HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Casuísticas

Como não há conceito unanimemente aceito, é impróprio almejar que as casuísticas divulgadas tenham dependido da adoção de parâmetros idênticos. Não obstante, como exemplos, mencionamos algumas, relacionadas com pessoas imunocompetentes ou não e a crianças (Tabelas 381.2 a 381.7).

Tabela 381.2 Categorias diagnósticas conforme três casuísticas.

Categorias diagnósticas	Casuísticas		
	Petersdorf e Beeson (%)	Mendonça e Coutinho (%)	Lambertucci e Pompeu (%)
Infecção	30	36	35
Neoplasia	18	19	20
Colagenose	19	13	15

Tabela 381.3 Febre de origem indeterminada: categorias diagnósticas e causas subjacentes em 80 pacientes internados em hospitais gerais de Belo Horizonte.

Categorias diagnósticas	Nº	Percentual (%)
Infecção	**28**	**35**
Tuberculose	8	
Endocardite bacteriana	6	
Abscesso	4	
Malária	2	
Toxoplasmose	2	
Associação Salmonella-Schistosoma mansoni	2	
Peri-hepatite gonocócica	1	
Febre de Katayama	1	
Calazar	1	
Colecistite	1	
Neoplasia	**16**	**20**
Linfoma não Hodgkin	6	
Doença de Hodgkin	5	
Adenocarcinoma metastático	3	
Neoplasia de pulmão	1	
Leucemia	1	
Colagenose	**12**	**15**
Doença de Still do adulto	6	
Lúpus eritematoso sistêmico	5	
Síndrome relacionada com o lúpus	1	
Miscelânea	**15**	**19**
Arterite de células gigantes	3	
Vasculite eosinofílica de Churg-Strauss	3	
Tireoidite subaguda	2	
Pericardite		
Hepatite granulomatosa		

Corpo estranho intra-abdominal		
Febre por medicamento		
Paniculite granulomatosa		
Anemia hemolítica/deficiência de IgA		
Febre factícia		
Sem diagnóstico	**8**	**11**
TOTAL	**80**	**100**

IgA = imunoglobulina A.

Tabela 381.4 causas de febre de origem indeterminada em 34 pacientes examinados no serviço de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Diagnóstico	Nº	(%)
Infecção	**28**	**82**
Tuberculose	13	46
Tuberculose atípica	3	10
Pneumonia por Pneumocystis carinii	4	14
Pneumonia bacteriana	2	7
Neurossífilis	1	4
Sinusite	1	4
Meningite criptocócica	1	4
Histoplasmose disseminada	1	4
Salmonelose	1	4
Complexo relacionado com a AIDS	1	4
Neoplasia	**1**	**3**
Linfoma não Hodgkin	1	
Sem diagnóstico	**5**	**15**
Total	**34**	**100**

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida.

Tabela 381.5 Causas de febre indeterminada em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, em três casuísticas.

Categorias diagnósticas	Casuísticas		
	Bissuel *et al.* (57 casos) (%)	Miralles *et al.* (50 casos)	Lambertucci *et al.* (34 casos) (%)
Infecção	72	82	82
Neoplasia	7	4	3
Miscelânea	7	2	0
Sem diagnóstico	14	12	15

OBS.: As médias das contagens de células CD4 nos três estudos foram, respectivamente, de 100, 71 e 117.

Tabela 381.6 Principais grupos de febre na prática pediátrica: causas mais comuns e durações.

Grupos	Causas mais comuns	Durações
Febres sem sinais de localização	Infecção de vias respiratórias superiores	Inferior a 2 semanas
Febre com sinais de localização	Infecção viral: infecção urinária: bacteriemia	Inferior a 2 semanas
Febre de origem indeterminada	Infecção; colagenoses; tumores	Inferior a 2 semanas

Tabela 381.7 principais publicações referentes a causas de febre de origem indeterminada em crianças.

Autor	Época	Total	Infecção	Colagenose	Neoplasia	Miscelânea	Sem diagnóstico
McClung	1959 – 1964	99	29	11	8	19	32
Pizzo	1966 – 1972	100	52	20	6	0	12
Lohr	1967 – 1974	54	33	18	13	15	19
Chantada	1987 – 1991	113	41	15	11	25	22

Capítulo 382

Infecção Hospitalar Relacionada com Assistência em Saúde

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Definição, histórico e relevância

Define-se em geral infecção hospitalar como todo evento infeccioso adquirido após e/ou em consequência de internação em hospital. Apesar de sua importância histórica, essa definição é frequentemente questionada por especialistas. Em primeiro lugar, porque reforça a ideia errônea de que os eventos infecciosos são determinados pelo ambiente "infecto" dos hospitais. Na realidade, as infecções são geralmente causadas pelas agressões ao organismo humano decorrentes das intervenções terapêuticas. Outra razão para questionar essa definição está nos modelos atuais de assistência à saúde. Nas últimas décadas, os atendimentos de média e alta complexidade deixaram de se restringir aos hospitais de doentes agudos. Proliferaram os modelos de assistência não hospitalar, tais como: serviços de cirurgia ambulatorial, clínicas de hemodiálise, hospitais-dia, equipes de atendimento domiciliar, entre outros.[1] Como o risco de complicações infecciosas é significativo em todos esses serviços, documentos governamentais e publicações de especialistas têm substituído "Infecção Hospitalar" por "Infecção Relacionada com a Assistência em Saúde".

Os primeiros hospitais foram construídos na Europa medieval e eram administrados por religiosos, que recebiam grande número de peregrinos e andarilhos. As condições de saúde dos pacientes, associadas à higiene precária e frequente compartilhamento de leitos, determinavam alta incidência de sarna, febres malignas e supurações. Alguns séculos mais tarde, esse fenômeno receberia o nome de "hospitalismo".[2] Esse termo estava de acordo com a teoria "miasmática", que associava as infecções ao ar doentio dos hospitais.

Para fins práticos, costuma-se datar o início do controle de infecção a partir da obra de Ignaz Philipp Semmelweis no século 19. Trabalhando em Viena, Semmelweis demonstrou a importância da lavagem das mãos para prevenir a transmissão da febre puerperal, que causava considerável número de mortes em uma enfermaria de obstetrícia. A atuação pioneira da enfermeira Florence Nightingale, normatizado o atendimento a feridos durante a Guerra da Crimeia, teve grande impacto, reduzindo a mortalidade por infecção.[3]

Em meados do século 20, o impacto da infecção hospitalar adquiriu nova dimensão. Proliferaram as grandes cirurgias. Desenvolveu-se avançado suporte à vida em unidades de terapia intensiva, com o uso de dispositivos e procedimentos cada vez mais invasivos. Foram introduzidas drogas imunossupressoras e antimicrobianas na prática médica. Assim, os hospitais passaram a albergar grande quantidade de pacientes com suscetibilidade aumentada a infecção. Esses indivíduos, que talvez não sobreviveriam sem as modernas intervenções terapêuticas, tornaram-se as principais vítimas de infecção hospitalar.

Na década de 1950, hospitais da Grã-Bretanha e dos EUA instituíram as primeiras Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Essas comissões, formadas por representantes dos serviços médicos e por profissionais de laboratório, tinham o objetivo de deter o aumento de infecções por microrganismos como o *Staphylococcus aureus* em pacientes hospitalizados. Apesar de algumas experiências pioneiras nas décadas de 1960 e 1970, a implantação de CCIH em hospitais brasileiros somente ganhou impulso após 1983, ano em que foi publicada a primeira Portaria do Ministério da Saúde que tratou do assunto.

Um estudo conduzido nos EUA na década de 1980, denominado *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC), determinou o impacto econômico e a letalidade das infecções hospitalares. Seus resultados demonstraram que, em média, as infecções hospitalares prolongavam a internação em 4 dias, determinavam um

gasto extra de US$ 2.100 e causavam a morte de 3,6% dos pacientes acometidos. Esses valores podiam chegar a 7,4 dias, para infecções sistêmicas, US$ 5.683 e 13,3% de letalidade, para pneumonias.[4] Um estudo recente encontrou valores mais elevados. Como exemplo, uma ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica apresentou custo médio de US$ 25.000,00.[5]

Outro importante achado do estudo SENIC diz respeito ao impacto da instituição de programas de controle de infecção. Esta ação apresentou forte impacto benéfico, reduzindo a incidência global de infeções hospitalares em 30%. No entanto, pesquisas recentes têm apontado para possibilidade de reduções ainda mais drásticas – superando 70%.[6]

O controle de infecção no Brasil encontra amparo na Lei n° 9.431, de 1997. Segundo essa legislação, cada hospital é obrigado a manter um Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH) definido como "o conjunto de ações desenvolvidas, deliberada e sistematicamente, com vistas à máxima redução possível da incidência e gravidade das infecções hospitalares". Para executar o PCIH, deve ser constituída uma CCIH. A Portaria Ministerial n° 2.616, de 1998, definiu a composição e as atribuições de uma CCIH. Embora esteja atualmente em discussão ampla revisão dessa Portaria, seus princípios são de grande importância para o estabelecimento de políticas públicas de controle de infecções hospitalares e não devem ser alterados.

A infecção hospitalar como um problema de saúde pública

A preocupação com a segurança de pessoas submetidas à assistência médica (ou outras formas de assistência em saúde) têm se intensificado nos últimos anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu o controle de Infecção Hospitalar entre as prioridades globais de saúde, e iniciativas multinacionais foram postas em prática. Uma das mais importantes foi a formação da "Aliança Mundial para a Segurança do Paciente" (*World Alliance for Patient Safety*) em 2004. Esse movimento demonstra a necessidade de encarar a Infecção Hospitalar como um problema de saúde pública, e não – como é prática comum – como apenas um item de qualidade do hospital.

Decorreu também dessas iniciativas um olhar mais atento para os países pobres. Uma recente publicação afirmou que, enquanto as Infecções Hospitalares atingem 5 a 10% dos pacientes internados nos países desenvolvidos, sua incidência pode ser 2 a 20 vezes maior nos países em desenvolvimento.[7] A veracidade dessa declaração pode ser constatada em um estudo de revisão sistemática conduzido por Allegranzi *et al.*[8] Nele, foram analisados 220 artigos informando taxas de Infecção Hospitalar de vários hospitais em todo o mundo. Comparados aos hospitais dos EUA e Europa, aqueles localizados em países de baixa/média renda apresentaram três vezes mais infecções em unidades de terapia intensiva (UTI), nove vezes mais infeções em neonatologia e o dobro da incidência de complicações infecciosas de procedimentos cirúrgicos. Os autores apresentam várias justificativas para esse fato, como falta profissionais qualificados, ausência de investimento em prevenção e dificuldades com retaguarda laboratorial em microbiologia. Podemos acrescentar a essa lista a sobrecarga de trabalho em equipes de assistência subdimensionadas. Todos esses fatores colaboram para maior incidência e gravidade das infecções hospitalares. Estas, por sua vez, causam significativa mortalidade e impõem novos custos à assistência em serviços que já são financeiramente deficitários.

Estudos multicêntricos de avaliação do impacto das infecções hospitalares no Brasil são raros. No entanto, dados publicados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo[9] mostram que hospitais paulistas apresentam taxas de infecção muito superiores às relatadas por norte-americanos e europeus. Tomados em conjunto, esses achados dão uma medida das dificuldades de enfrentar o problema da Infecção Hospitalar no Brasil – um país de extenso território no qual os serviços de saúde apresentam grande variação quanto ao porte, complexidade do atendimento e disponibilidade de recursos financeiros. Por outro lado, reforçam o papel central do conhecimento como ponto de partida de estratégias de prevenção e controle.

Vigilância epidemiológica das infecções hospitalares

Para combater de modo eficaz as infecções hospitalares, é necessário quantificá-las. Cada hospital deve identificar as unidades e os procedimentos que mais apresentam risco de complicações infecciosas para os pacientes. A determinação das taxas endémicas usuais permite o direcionamento de ações para redução de endemias, bem como o reconhecimento de situações fora de controle, tais como surtos e epidemias.

A vigilância epidemiológica da infecção hospitalar é uma das atribuições da CCIH. As principais características das técnicas de vigilância são apresentadas na Tabela 382.1.

Os métodos de vigilância mais fidedignos são ativos, longitudinais e prospectivos. Ao longo do tempo, graças à necessidade de intensificar os esforços em áreas de maior risco, como UTI e serviços cirúrgicos, a maior parte dos hospitais de grande complexidade abandonou a vigilância global. De fato, indicadores globais (como a taxa geral de infecção) não refletem a heterogeneidade das enfermarias e não oferecem base sólida para ações de controle. Por isso as CCIH tendem a realizar vigilância "por objetivos". O *National Healthcare Safety Network* (NHSN), sistema norte-americano voltado à segurança de pacientes, centraliza sua atenção em três "componentes de infecção": (1) unidades de terapia intensiva; (2) berçário de alto risco; (3) cirurgias.[10] As taxas de infecção são coletadas nessas unidades e agrupadas em percentis que permitem a comparação entre diferentes hospitais. Essas taxas são calculadas tendo como denominadores os principais fatores de risco, como uso de dispositivos invasivos e/ou procedimentos cirúrgicos (Tabela 382.2). O modelo de vigilância proposto pelo NHSN tem sido amplamente utilizado em hospitais brasileiros.

Principais síndromes infecciosas

Infecção de local cirúrgico

Poucas áreas da medicina evoluíram tanto quanto a cirurgia. Esse desenvolvimento leva a resultados conflitantes. Por um lado, procedimentos agressivos realizados em pacientes debilitados (como os transplantes) elevam as taxas de infecção hospitalar. Por outro, a substituição de cirurgias convencionais por procedimentos endoscópicos tem o potencial de reduzir complicações infecciosas. Importantes determinantes do risco de Infecção em Local Cirúrgico são mostrados na Tabela 382.3.

Tabela 382.1 Características dos modelos de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares.

Passiva: os profissionais da assistência notificam as infecções hospitalares às CCIH	**Ativa:** o grupo executor das CCIH busca as infecções hospitalares em visitas periódicas às enfermarias.
Transversal: realizam-se observações pontuais, determinando-se taxas de "prevalência".	**Longitudinal:** realizam-se observações ao longo do tempo, determinando-se taxas de "incidência".
Retrospectiva: as infecções hospitalares são identificadas pela leitura de prontuários e outros registros.	**Prospectiva:** as infecções hospitalares são acompanhadas à medida que ocorrem.
Global: a vigilância é realizada em todas as unidades do hospital.	**Por objetivos:** as CCIH definem as unidades mantidas sob vigilância no hospital.

CCIH = Comissões de Controle de Infecção Hospitalar.

Tabela 382.2 Numeradores (locais de infecção) e denominadores utilizados para cálculo de taxas de incidência no sistema de vigilância de infecção hospitalar por componentes.

Componentes	Numeradores (locais de infecção)	Denominadores
Unidade de Terapia Intensiva	Pneumonias associadas à ventilação mecânica (VM)	1000 dias de VM
	Infecções da corrente sanguínea (sepses) associadas a cateteres venosos centrais (CVC)	1000 dias de CVC
	Infecções urinárias associadas a sondas vesicais de demora (SVD)	1000 dias de SVD
Berçário de alto risco	Pneumonias associadas à ventilação mecânica (VM)	1000 dias de VM

	Infecções da corrente sanguínea (sepses) associadas a cateteres venosos centrais (CVC)	1000 dias de CVC
Cirurgias	Infecções de local cirúrgico	100 cirurgias

As infecções de local cirúrgico são classificadas em: incisionais superficiais (quando envolvem pele e tecido celular subcutâneo), incisionais profundas (quando atingem faseia e músculo) e de órgão/espaço (quando acometem cavidades e órgãos). Em conjunto, as infecções incisionais representam dois terços das infecções em local cirúrgico. No entanto, a maior gravidade está geralmente associada a infecções de órgão/espaço.[11]

Contrariamente a uma crença comum, as infecções em local cirúrgico são adquiridas no ato operatório, e não posteriormente. A principal fonte de infecção é a flora do próprio paciente. Raramente, agentes presentes na equipe cirúrgica, equipamentos ou ambiente podem causar infecções de local cirúrgico. Os principais microrganismos envolvidos em infecções incisionais são os cocos Gram-positivos (p. ex., *Staphylococcus aureus*). Infecções após cirurgias gastrintestinais podem envolver bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli*) e bactérias anaeróbias (p. ex., *Bacteroides fragilis*).

Microrganismos inoculados no ato operatório desenvolvem-se com mais facilidade nos tecidos desvitalizados, onde a ação do sistema imune é menor e os antimicrobianos não atingem níveis satisfatórios. A presença de corpos estranhos, como as próteses, facilita a adesão e dificulta a erradicação desses agentes.

Define-se associação com ato cirúrgico em infecções que ocorrem até 1 mês após o procedimento. Para infecções em implantes e próteses, esse período é de 1 ano.

A prevenção em infecções em local cirúrgico envolve a adesão a protocolos bastante estabelecidos na literatura médica. A Tabela 382.4 apresenta as principais recomendações.[12]

Tabela 382.3 Fatores de risco para infecções de local cirúrgico.

Fator de risco	Descrição
Relacionados com o paciente	Idade Comorbidades (diabetes, neoplasias etc.) Desnutrição Uso de esteroides Tabagismo Infecção (mesmo distante da região operada) Carreamento nasal de Staphylococcus aureus
Relacionados com a internação ou com o procedimento	Tempo entre internação e cirurgia Cirurgias de emergência Múltiplos procedimentos simultâneos Ferida cirúrgica contaminada ou infectada Realização de tricotomia Falhas na assepsia Duração do procedimento cirúrgico Transfusões sanguíneas Drenos e/ou outros corpos estranhos

Tabela 382.4 Principais recomendações para prevenção de infecção de local cirúrgico.

Itens relevantes	Descrição e/ou justificativa técnica

Corrigir condições de base	Evitar cirurgias em indivíduos com infecções a distância (sempre que possível, tratar antes as infecções); Compensar diabetes melito antes da cirurgia; Interromper tabagismo (preferencialmente 30 dias antes do procedimento cirúrgico).
Evitar a tricotomia	A tricotomia aumenta o risco de infecções, e deve ser realizada somente quando os pelos dificultam a técnica cirúrgica. Nesse caso, deve ser feita na menor extensão possível e imediatamente antes do procedimento, pois o risco aumenta com o intervalo entre a tricotomia e o ato cirúrgico.
Pré-operatório imediato	Paramentação rigorosa da equipe Higienização das mãos da equipe com antisséptico Antissepsia rigorosa da pele do paciente
Profilaxia cirúrgica	Antibióticos profiláticos reduzem o risco de infecção para diversos procedimentos. Devem ser administrados imediatamente antes da cirurgia (na indução anestésica). Indica-se repetir a dose no intraoperatório se a duração for maior que 3 a 4 h ou diante de grande hemorragia. Para a maior parte dos procedimentos, não há indicação de antibióticos no pós-operatório. Mantê-los por tempo prolongado não adiciona qualquer benefício e aumenta o risco de infecção por bactérias multirresistentes
Intraoperatório	Evitar procedimentos que aumentem a ocorrência de tecidos desvitalizados (como uso de eletrocautérios) Reduzir o uso de drenos e preferir sistemas fechados
Ambiente do centro cirúrgico	Boa ventilação, com pressão positiva e 15 trocas de ar por hora Manter portas fechadas e limitar a circulação de pessoas

O tratamento adequado das infecções em local cirúrgico deve ser baseado em culturas. Não são recomendadas coletas de material externo (*swabs* de secreção), pois os resultados confundem agentes de infecção com colonizantes de pele. Devem ser realizadas, preferencialmente, punção de coleções e/ou biopsia de tecidos acometidos. Até o resultado das culturas ser disponível, o tratamento empírico deve levar em conta os microrganismos mais prováveis (ver anteriormente).[13]

Pneumonias

As pneumonias estão entre as mais graves formas de infecção hospitalar. As pneumonias podem ser divididas de acordo com sua relação com o uso de ventilação mecânica.

Pneumonias não associadas à ventilação ocorrem frequentemente em pacientes acamados e/ou em uso de sedativos.[14] Esses indivíduos são propensos à aspiração de grande quantidade de material procedente da boca. Outro grupo afetado são pessoas em pós-operatório de grandes cirurgias torácicas ou abdominais. Nesses, o reflexo da tosse é inibido pela dor. Perde-se, assim, uma importante linha de defesa contra a invasão microbiana do trato respiratório inferior.

O uso de ventilação mecânica aumenta em até 20 vezes o risco de pneumonia. A intubação (oro ou nasotraqueal) e a traqueostomia afetam importantes barreiras contra a infecção, determinando contato direto entre o meio externo e a árvore traqueobrônquica. Microrganismos podem atingir as vias respiratórias por rotas endógenas ou exógenas.[14]

Rotas endógenas envolvem colonização da mucosa gástrica ou orofaringe com microrganismos que posteriormente atingem as vias respiratórias inferiores. Diversos autores sugeriram que a alcalinização do estômago pelo uso de antiácidos (p. ex., ranitidina ou omeprazol) favoreceria a colonização da mucosa, aumentando o risco de pneumonias. No entanto, a “rota gastropulmonar” foi questionada por recentes estudos clínicos e microbiológicos. Por outro lado, a colonização da orofaringe parece ter importante papel na patogênese da pneumonia associada à

ventilação mecânica. Rotas exógenas são descritas em alguns surtos e envolvem contaminação da água ou de equipamento (p. ex., circuito de ventilação).

Diversos microrganismos (especialmente bactérias) estão envolvidos na etiologia da pneumonia hospitalar. Entre eles estão: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, enterobactérias (*Klebsiella sp., Enterobacter sp*. e *Proteus sp.*) e outros bacilos Gram-negativos. Quadros relacionados com a aspiração de material da boca ou às cirurgias abdominais podem ter participação de bactérias anaeróbias. Pacientes diabéticos ou internados por traumatismo cranioencefálico são especialmente propensos à infecção por *Staphylococus aureus*.

Pneumonias associadas à ventilação mecânica são classificadas como precoces (quando ocorrem até o quinto dia de internação) ou tardias (se têm início após esse período). Quadros precoces são causados por microrganismos trazidos da comunidade na flora do próprio paciente. Nesse caso, as espécies mais envolvidas são as descritas no parágrafo anterior. Pneumonias tardias envolvem microrganismos hospitalares, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Esses microrganismos devem ser considerados em pacientes com história recente de internação em UTI ou já submetidos a múltiplos tratamentos com antimicrobianos.

Em pacientes em estado grave, atelectasias, insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo pulmonar podem confundir-se com quadros pneumônicos. A presença de infiltrado pulmonar e o isolamento de microrganismos por métodos confiáveis são essenciais para o correto diagnóstico das pneumonias. Na prática, os métodos mais confiáveis para diagnóstico etiológico envolvem cultura de material obtido por broncoscopia.

Recomendações para prevenção de pneumonia hospitalar dividem-se em algumas categorias: (1) educação de profissionais da saúde; (2) vigilância epidemiologia ativa das infecções hospitalares; (3) prevenção da transmissão de microrganismos entre pacientes, incluindo a correta higienização das mãos e aplicação de medidas de precaução e isolamento; (4) manejo e manutenção de peças e equipamentos de ventilação; (5) aumento da defesa individual contra pneumonia. Pacientes submetidos a cirurgias devem receber analgésicos (para liberar o reflexo da tosse) e realizar fisioterapia respiratória. Não existe atualmente recomendação de uso profilático de antibióticos sistêmicos ou tópicos (descontaminação digestiva seletiva).[15]

Infecções do trato urinário

A maioria dos casos de infecção do trato urinário (ITU) adquiridos em serviços de saúde estão associados a procedimentos em vias urinárias: cirurgias, endoscopias ou sondagem vesical.[16] Sondas vesicais de demora (SVD) são responsáveis pela maioria dos quadros de ITU. Estima-se que, nos EUA, 15 a 25% dos pacientes internados são sondados em algum momento. Por essa razão, as ITU representam 40% das infecções hospitalares identificadas em hospitais norte-americanos. Pacientes que permanecem com sonda por períodos entre 2 e 10 dias têm aproximadamente 26% de chance de desenvolver bacteriúria (presença de bactérias na urina). Aproximadamente 24% dos indivíduos com bacteriúria irão evoluir para infecção urinária.

Em geral, microrganismos ganham acesso às vias urinárias de forma ascendente. Sistemas fechados de sondagem, hoje amplamente utilizados, reduzem grandemente o risco de desenvolvimento de ITU. Ainda assim, os agentes podem penetrar o sistema por falhas no seu manuseio. Além desse mecanismo (intraluminal), os agentes podem ascender no espaço entre a uretra e a SVD (extraluminal). Sexo feminino e diabetes melito são fatores de risco para o desenvolvimento de infecção.

As principais bactérias envolvidas em ITU hospitalar são: enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp., Enterobacter sp.*), bacilos Gram-negativos não fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*) e *Enterococcus sp*. O intenso uso de antimicrobianos em hospitais faz com que fungos (*Candida sp.*) sejam agentes etiológicos cada vez mais frequentes. Fatores de virulência das bactérias, como a capacidade de aderir à superfície da SVD, são importantes para o desenvolvimento da infecção. Bactérias e fungos organizam-se frequentemente em camadas unidas por matriz extracelular e fortemente aderidas à superfície de sondas e cateteres. Esse modo de crescimento é denominado “biofilme”. Biofilmes são relativamente impermeáveis a antimicrobianos, o que dificulta sua erradicação. Portanto, os esquemas terapêuticos para ITU frequentemente tornam necessária a troca da SVD.[17]

O tratamento deve ser baseado na coleta de culturas de urina. No entanto, a presença de cultura positiva sem sintomas (disúria, polaciúria, febre) pode indicar bacteriúria assintomática. Esse quadro é frequentemente resolvido pela retirada da SVD. Infecções sintomáticas devem ser tratadas de acordo com o antibiograma.

A principal medida de prevenção de ITU é o uso racional de SVD, incluindo: (1) indicação apenas quando estritamente necessário; (2) retirada precoce. Cuidados especiais devem ser empregados na introdução da SVD (paramentação, assepsia) e em seu manuseio. Métodos alternativos à sondagem vesical tradicional devem ser utilizados sempre que possível. Sondagem intermitente, SVD suprapúbica e sistemas com condoms (Uripen®) apresentam taxas de infecção inferiores às da SVD. O uso de SVD impregnadas com antissépticos ou antimicrobianos é uma alternativa recente para a prevenção de ITU, mas ainda há pouca evidência científica que embase seu emprego rotineiro.[16]

Infecções associadas ao uso de cateteres intravasculares

A necessidade de administração intravenosa de fluidos e medicamentos torna os acessos vasculares essenciais à prática médica. Além disso, cateteres intravasculares são utilizados para nutrição parenteral, hemoterapia, hemodiálise e avaliação hemodinâmica.

Estima-se que a maioria dos pacientes internados terá um cateter inserido. Essa prática vem sendo estendida para pacientes em atendimento ambulatorial ou domiciliar.

Os principais tipos de infecção relacionados com o uso de dispositivos intravasculares são: infecção local (acometendo pele e tecidos moles) e infecção da corrente sanguínea.[18]

Cateteres vasculares de curta permanência podem ser inseridos em veias periféricas ou centrais. Flebite pode ocorrer em aproximadamente 10% dos acessos periféricos. Frequentemente, ela se deve à irritação química, e não a agentes infecciosos. A veia utilizada torna-se dolorosa e endurecida, sendo necessária a remoção do acesso. Cateteres venosos centrais (CVC) podem apresentar infecção no local de inserção, manifestada por eritema, calor e/ou secreção purulenta. No entanto, a mais séria complicação é a infecção de corrente sanguínea.

Estima-se que a infecção de corrente sanguínea ocorra em 1 a 7% dos CVC inseridos. A letalidade dessa infecção varia em torno de 15%, embora fatores inerentes à gravidade dos pacientes possam ter superestimado essa taxa.

Em decorrência da inserção de CVC em veia central de grande calibre, esses são fonte de entrada para os microrganismos na corrente sanguínea. Eles podem ser inoculados durante a inserção do cateter ou, posteriormente, no seu manuseio. Outra via possível é a infusão de soluções contaminadas. A colonização do CVC (intra ou extraluminal) precede o desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea. O material de que é feito o cateter e a capacidade de adesão do microrganismo são fatores determinantes para a colonização. Frequentemente formam-se biofilmes (ver Infecções do Trato Urinário). Torna-se difícil, portanto, o controle da infecção sem a remoção do CVC.

Diagnostica-se infeção de corrente sanguínea associada a CVC quando um paciente com sepse clínica apresenta o mesmo microrganismo isolado em hemoculturas periféricas e em cultura do cateter. Feita a suspeita, deve-se retirar o CVC e enviar sua porção distai para cultura. O método empregado deve ser semiquantitativo (método de Maki), diagnosticando-se colonização quando se observar o crescimento de 15 ou mais colônias. Hemocultura de veia periférica deve ser colhida concomitantemente.[19]

Os microrganismos mais frequentemente associados à infecção de corrente sanguínea são *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*, mas bacilos Gram-negativos e fungos podem estar implicados. O tratamento deve ser direcionado pelo resultado das culturas e antibiograma. Em casos graves, deve-se instituir terapia empírica de amplo espectro enquanto se aguardam resultados microbiológicos.

Outros tipos de CVC são utilizados em portadores de neoplasias e de quadros clínicos que necessitem da infusão de medicamentos em veia central por longos períodos. Cateteres semi-implantáveis (p. ex., Hickmann-Broviac) tem parte de sua extensão em um túnel sob a pele. Há ainda cateteres totalmente implantados (ports). Todos esses CVC podem estar associados a infecções locais (do local de saída ou do túnel) e sistêmicas (infecção de corrente sanguínea). Apresentam, no entanto, taxas de infecção inferiores à dos CVC de curta permanência.

Todos os CVC (curta ou longa permanência) estão raramente associados a complicações graves, como endocardites, tromboflebites sépticas e infecções metastáticas em órgãos sólidos.

A prevenção das infecções relacionadas com cateteres, especialmente da infecção de corrente sanguínea, envolve cuidados durante a inserção (paramentação e assepsia rigorosas) e rotinas especiais para o seu manuseio. Tão importante quanto essas medidas é o uso racional dos CVC: indicá-los somente quando estritamente necessário e

retirá-los o mais rápido possível. Cateteres centrais de inserção periférica, associados a baixas taxas de infecção, é uma alternativa prática ao uso de CVC.

Patógenos-problema e resistência a antimicrobianos

O advento dos antimicrobianos representou uma revolução no tratamento das doenças infecciosas. Infelizmente, parte dos seus benefícios é ameaçada pelo fenômeno da resistência de microrganismos.

Antimicrobianos determinam alterações na flora individual, com potencial seleção de microrganismos resistentes. Esses agentes podem ser disseminados entre indivíduos por contato direto ou indireto. Concentram-se no hospital pacientes em estado grave, submetidos a procedimentos que aumentam o risco de infecção. Esses indivíduos fazem uso de grande quantidade de antimicrobianos. Além disso, a transmissão de microrganismos entre diferentes pacientes é bem documentada. Profissionais da saúde, quando não aderem adequadamente à prática de higienização das mãos e outras rotinas de controle de infecção, são responsáveis pela disseminação de patógenos multirresistentes nas unidades hospitalares.

O termo "patógenos-problema" designa um grupo de microrganismos de especial relevância na etiologia de infecções no ambiente hospitalar. Grande parte deles apresenta resistência aos antimicrobianos tradicionalmente empregados no seu tratamento. Discutimos a seguir aspectos clínico-epidemiológicos de alguns desses agentes:

- Cocos Gram-positivos:
  - *Staphylococcus aureus*: são frequentemente implicados na etiologia das infecções relacionadas com a assistência em saúde. São importantes agentes de infecção de local cirúrgico, corrente sanguínea e pneumonias. Cepas resistentes à meticilina/oxacilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) predominam nos hospitais desde a década de 1970. Essas cepas costumam ser suscetíveis apenas a glicopeptídeos, como a vancomicina. Na década de 1990, foram descritos os primeiros isolados com suscetibilidade reduzida à vancomicina (VISA, vancomycin intermediary susceptible Staphylococcus aureus). Recentemente, alguns casos de resistência à vancomicina (VRSA, vancomycin resistant Staphylococcus aureus) foram documentados. Ao mesmo tempo, isolados de MRSA de origem comunitária tornaram-se comuns em diversos países[20]
  - *Enterococcus* sp.*:* as espécies mais importantes são *Enterococcus fecalis* e *Enterococcus faecium*. Fazem parte da flora do trato gastrintestinal e são importantes agentes de infecções nosocomiais (local cirúrgico, infecção de corrente sanguínea, infecção do trato urinário). A resistência às drogas utilizadas no seu tratamento (ampicilina, gentamicina) é frequente em hospitais. Cepas resistentes à vancomicina (*vancomycin-resistant Enterococci*) espalharam-se rapidamente em todo o mundo, tornando-se um problema emergente em hospitais brasileiros[21]
- Bacilos Gram-negativos:[22]
  - *Pseudomonas aeruginosa*: é um importante agente de pneumonias associadas a ventilação mecânica, infecções do trato urinário e de local cirúrgico. Apresenta resistência natural a vários antimicrobianos. Drogas do escasso arsenal antipseudomonas, como ceftazidima e imipeném, são cada vez menos ativas contra cepas hospitalares
  - *Acinetobacter baumannii*: é frequentemente implicado na etiologia de infecções nosocomiais em hospitais brasileiros. Como a Pseudomonas aeruginosa, é geralmente resistente à maior parte dos antimicrobianos. É preocupante a redução da suscetibilidade ao imipeném
  - Enterobactérias: grupo de bacilos Gram-negativos em geral presentes na flora gastrintestinal. Engloba *Escherichia coli* e espécies dos géneros *Klebsiella* e *Enterobacter*, entre outros. Preocupa a disseminação de fenótipos de multirresistência associados a produção de: (a) betalactamases de aspecto estendido (ESBL, *extended spectrum betalactamases*), enzimas capazes de inativar grande quantidade de penicilinas e cefalosporinas; (b) Carbapenemases (como a KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), enzimas que inativam também os carbapenems
- Fungos:[23]
  - *Candida sp.:* causam especialmente infecções de trato urinário e de corrente sanguínea. Imunossupressão, uso de dispositivos (sondas, cateteres) e o emprego de antimicrobianos são fatores de risco para infecção de *Candida albicans* e de outras espécies. A resistência a antifúngicos de escolha (como a anfotericina B e o fluconazol) tem sido descrita com frequência crescente.

O controle da disseminação de bactérias e fungos multirresistentes envolve a interrupção dos principais elos da cadeia epidemiológica. As principais medidas são: (1) empregar cuidados que previnem a infecção hospitalar (ver Principais Síndromes Infecciosas); (2) evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos; (3) evitar a transmissão cruzada dos microrganismos.[24]

Políticas institucionais de controle de uso de antimicrobianos e a correta aplicação de precauções de isolamento (ver a seguir) têm sido utilizadas com o objetivo de minimizar o impacto dos patógenos-problema.

Precauções/isolamento

Isolar indivíduos com doenças transmissíveis foi uma das funções históricas do hospital. No entanto, o intenso avanço na tecnologia médica (inclusive com o advento de vacinas e antimicrobianos) determinou um novo paradigma para o atendimento hospitalar. Assim, os chamados "hospitais de isolamento" foram fechados progressivamente nos EUA na década de 1940. Em seguida, os hospitais para tuberculosos foram desativados. No Brasil, os hospitais de doenças transmissíveis (como o Instituto de Infectologia "Emílio Ribas") ainda existem. No entanto, cumprem função distinta daquela para a qual foram idealizados.

Nova mudança de perspectiva resultou da intensificação dos modelos não hospitalares de atenção à saúde (ver anteriormente). Esse processo intensifica a relação entre comunidade e serviço de saúde, determinando novas possibilidades de disseminação de patógenos.

Nesses contextos, o uso de precauções que evitem a transmissão de microrganismos é importante para garantir a segurança de pacientes e/ou profissionais da saúde.

As primeiras normas modernas para isolamento em hospitais foram publicadas pelos Center for Disease Control and Prevention (CDC) em 1970. As normas foram atualizadas em 1975 e 1978. Em 1983, essa regra sofreu importante revisão.

Com o advento da AIDS, aumentou-se a preocupação quanto aos patógenos de transmissão sanguínea. As Precauções Universais contidas nas publicações dos CDC e o Isolamento de Substâncias Corporais continham rotinas semelhantes para evitar a contaminação com sangue e outros líquidos biológicos. Os princípios desses dois documentos foram unificados e expandidos em *Guideline for Isolation Precautions for Hospitais*, publicado em 1996.

Uma ampla revisão dos fundamentos e práticas de precaução e isolamento foi publicada em 2007, mantendo os princípios do documento de 1996. Seguindo a tendência moderna, as normas são sugeridas para prevenir a transmissão de patógenos em todos os "serviços de saúde", e não somente em hospitais.[25]

As precauções dividem-se em duas categorias: "precauções-padrão" e "precauções baseadas em transmissão". Estas últimas, por sua vez, subdividem-se em precauções para transmissão por contato, gotículas ou aerossóis.

As precauções-padrão devem ser utilizadas em todos os pacientes. Incluem o uso de luvas, óculos, máscara e avental em procedimentos que envolvam sangue ou outro material biológico do paciente. A higienização das mãos antes e após o contato. Inclui ainda rotinas de lavanderia e processamento de material.

Precauções para transmissão por aerossóis são aplicadas atualmente para portadores de tuberculose, sarampo ou varicela. Esses microrganismos permanecem suspensos no ar em partículas de dimensões inferiores a 5 u, capazes de disseminarem-se por longas distâncias. Pacientes devem ser mantidos em quarto privativo, com porta fechada. Se possível, o quarto deve ter pressão negativa do ar (ou seja: inferior à pressão atmosférica) de modo a evitar que os patógenos se disseminem quando a porta for aberta por pequenos períodos. Profissionais da saúde devem utilizar respiradores (máscaras) com padrão N95 ou similar. Se os pacientes precisarem deixar o quarto, devem utilizar máscaras cirúrgicas comuns, capazes de conter o microrganismo no momento em que ele é expelido pelas vias respiratórias. Por motivos operacionais, alguns serviços internam no mesmo quarto pacientes com doenças semelhantes. Esse procedimento é denominado coorte. É necessário extremo cuidado na aplicação de coortes. Em nenhuma hipótese podem juntar-se em um mesmo quarto casos suspeitos e confirmados. No caso da tuberculose, não se deve fazer coorte com indivíduos que carreiem bacilos com perfil de suscetibilidade diferente aos tuberculostáticos, ou fazendo uso de diferentes esquemas terapêuticos.

Precauções para transmissão de gotículas são utilizadas para microrganismos que se disseminam em partículas de dimensões superiores a 5 u. Essas não formam aerossóis, e não se disseminam além de 90 a 150 cm do paciente. Os pacientes devem ser mantidos em quarto privativo, com porta fechada. Pressão negativa não é necessária. A

máscara cirúrgica é adequada para conter esses agentes e deve ser usada pelos profissionais da saúde durante o contato com o paciente isolado. A mesma máscara é indicada se o paciente precisar deixar o quarto por breves períodos. Exemplos de doenças para as quais se indica esse tipo de precaução são: meningite meningocócica e por *Haemophilus influenzae*; rubéola; influenza; coqueluche.

Diversos microrganismos são transmitidos por contato direto e/ou indireto no ambiente hospitalar. As precauções para transmissão por contato estão indicadas para pacientes colonizados ou infectados com bactérias multirresistentes; para infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças e (em conjunto com as precauções respiratórias) para o vírus varicela zoster.

É importante salientar que o "isolamento protetor" ou "reverso" não está indicado nessa norma. Esse modo de isolamento foi utilizado no passado para indivíduos com condições imunossupressoras (neutropênicos ou transplantados). No entanto, essa precaução não demonstrou efeito protetor contra intercorrências infecciosas nesses pacientes. Isso deve-se ao fato de que as infecções são adquiridas de fontes endógenas (pele, trato gastrintestinal) do próprio paciente. Uma exceção a essa regra são os indivíduos submetidos a transplante de medula óssea alogênico, que estão sujeitos a infecções graves por *Aspergillus sp.* suspenso no ar. Esses pacientes são possivelmente a única categoria a ser beneficiada pelos chamados "ambientes protetores ultralimpos".

A Tabela 382.5 apresenta um resumo das recomendações de precaução para diversas doenças.

Controle de infecção | Novas atribuições e perspectivas

Nos últimos anos os profissionais de controle de infecção e epidemiologia hospitalar têm sido envolvidos em programas cujo denominador comum é a redução dos riscos e incremento da qualidade da assistência em saúde.

Esses programas incluem atividades relacionadas com o monitoramento de produtos comercializados (farmacovigilância e tecnovigilância) e à avaliação de processos de trabalho. Por outro lado, as atribuições das CCIH incluem a notificação e investigação de doenças de origem comunitária diagnosticadas no hospital (doenças de notificação compulsória).

A incorporação de novas interfaces e o estabelecimento de rotinas válidas para os vários modelos assistenciais representam desafios para o adequado controle de infecção.

Tabela 382.5 Tipos de precaução indicados para algumas doenças transmissíveis.

Tipo de precaução	Doenças para as quais é indicado
Aerossóis	Tuberculose, Varicela,* Sarampo
Gotículas	Meningite meningocóccica Meningite por Haemophilus influenza Difteria, Coqueluche, Rubéola Influenza (gripe)
Contato	Microrganismos multirresistentes Ectoparasitoses (Escabiose, Pediculose) Varicela* Secreções não contidas por curativos. Diarreia em pacientes incontinentes.

*Também indicada para Zoster disseminado.

Capítulo 383

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Érico Antonio Gomes de Arruda, Roberto da Justa Pires Neto, Denise Arakaki, Josué Nazareno de Lima e Amilcar Tanuri

Introdução

AIDS, a sigla da denominação original em língua inglesa *(acquired immunodeficiency syndrome,* síndrome da imunodeficiência adquirida), é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus),* identificado no começo dos anos 1980 por pesquisadores franceses e norte-americanos. A síndrome foi primeiramente descrita nos EUA, em 1981, em homossexuais do sexo masculino, anteriormente hígidos, que apresentaram pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *P. carinii*) e sarcoma de Kaposi.

Desde seu aparecimento revelou-se grave problema de saúde pública em todo mundo, estimando-se que até o final do século 20 cerca de 100 milhões de pessoas estariam infectadas, a maioria das quais em países subdesenvolvidos. Eram aproximadamente 33,3 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, até o final de 2009, com 1,8 milhão de mortos somente naquele ano. Em 2010, as estimativas foram de 2,6 milhões de novos casos.[1] Apesar desses números gigantescos, houve uma estabilização na disseminação da doença em quase todas as regiões. Os últimos dados epidemiológicos indicam redução de mais de 25% na incidência, em 33 países, incluindo 22 da região da África Subsaariana, entre 2001 e 2009. Da mesma forma, houve redução global do número de mortes em 24%, em 2009, considerando o ano de 2004, que representou o pico, com 2,1 milhões de óbitos. Na América Latina, cuja prevalência é de 0,5%, entre a idade de 15 e 49 anos, existia 1,4 milhão de pessoas vivendo com HIV, com 92 mil novos casos e 58 mil mortes, no ano de 2009.[1]

A compreensão progressiva da dinâmica do HIV e sua interação com os fenômenos imunológicos, associados à descoberta de medicamentos antirretrovirais, têm permitido relevantes progressos no controle clínico da imunodeficiência causada por esse patógeno, com redução acentuada da morbimortalidade e, sobretudo, melhora significativa da qualidade de vida dos doentes. Mais recentemente um caso bem documentado de evolução para clareamento duradouro da infecção pelo HIV tem motivado o mundo científico a continuar buscando tratamentos mais efetivos, que possibilitem a cura dessa patologia.[2]

Etiologia

O vírus causador da AIDS é um lentivírus, gênero pertencente a família Retroviridae, que inclui grande número de vírus capazes de determinar infecção em animais. Os retrovírus possuem em comum o fato de infectarem primariamente células do sistema mononuclear fagocitário (linfócitos T e macrófagos) e de comprometerem preferencialmente os sistemas nervoso central e imunológico. O relato inicial do isolamento de um retrovírus de material obtido de paciente com suspeita de AIDS foi feito em 1983 por pesquisadores franceses no Instituto Pasteur.[3] Depois da descoberta do HIV, uma variante diferente foi isolada de amostras enviadas ao Instituto Pasteur por médicos portugueses, obtidas de dois pacientes do oeste da África com AIDS e que apresentavam testes sorológicos com resultados repetidamente negativos para o vírus então isolado.[4] Essa nova variante tinha uma diferença de até 50% na composição do seu genoma quando comparado com a da cepa LAI. Esse novo vírus foi denominado vírus da imunodeficiência humana do tipo 2 ou HIV-2, enquanto seu antecessor recebera o nome de vírus da imunodeficiência do tipo 1 ou HIV-1.

Vírus

O HIV-1 e o HIV-2 possuem a estrutura geral dos lentivírus, que compreende a parte central (*core*), que contém o material genético, e o envelope ou envoltório, no seu contorno, de natureza proteica. O HIV é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), mas realiza seu ciclo celular com a ocorrência de incorporação do material genético no núcleo da célula, ao contrário de outros vírus de RNA, que realizam seu ciclo celular somente no citoplasma. Esse fenômeno ocorre devido à presença da transcriptase reversa, que transforma uma molécula de RNA em uma de ácido desoxirribonucleico (DNA), antes da incorporação no genoma da célula, daí ser classificado como retrovírus.

Duas glicoproteínas (GP120 e GP41) estão presentes no envelope do vírus, constituindo a parte mais externa do envelope. A GP41 apoia-se em uma dupla camada lipídica, e a GP120 interage com a GP41 na face externa dessa camada, formando saliências na superfície do vírus. Imediatamente abaixo do envelope encontra-se a camada constituída pela proteína P17, que corresponde à matriz da estrutura viral, indispensável para a sua integridade e para o brotamento da partícula.[5] O envelope é o responsável pela ligação do vírus a receptores da superfície das células-alvo, possibilitando a infecção viral.

O capsídio é constituído fundamentalmente pela proteína P24. Dentro dele encontra-se o material genético (duas moléculas de RNA), a que se ligam três enzimas virais – transcriptase reversa (P66, P53), integrase e protease – vitais para o ciclo replicativo do vírus. Os RNA virais estão ligados a proteínas nucleocapsídicas P6. Além disso, o HIV possui uma molécula de RNA transportador, utilizada como *primer*. O genoma possui aproximadamente 9.800 bases, que codificam 11 proteínas virais.

Ciclo celular do vírus da imunodeficiência humana

Para completar o ciclo de infecção e reprodução em uma célula, o HIV passa pelas seguintes etapas:

- Fusão com a superfície da célula e entrada no citoplasma
- Produção do DNA proviral a partir do RNA viral
- Integração no genoma da célula
- Produção de proteínas virais
- Saída da célula por brotamento
- Maturação extracelular do vírion.

A molécula CD4 é o principal receptor da superfície celular para o HIV, expressando-se principalmente na superfície de linfócitos T auxiliares. Outras células que expressam a molécula CD4 em sua superfície, tais como macrófagos, células dendríticas e células da micróglia, também podem ser infectadas pelo HIV.[6] Os receptores de linfocinas do tipo CCR5 e CXR4 são correceptores que, em conjunto com a molécula CD4, atuam no processo de penetração do vírus no interior da célula hospedeira.[7] Para ocorrer a ligação do HIV com a célula-alvo, a GP120 liga-se ao CD4, formando o complexo GP120-CD4. Isso desencadeia uma alteração estrutural da GP120, propiciando interação dessa com a molécula do correceptor, deslocando a GP120 e expondo a GP41. Com a exposição da GP41 ao meio extracelular, essa molécula sofre despolimerização, sendo sua porção hidrofóbica introduzida na membrana plasmática da célula adjacente; tal ligação proporciona a fusão definitiva entre o envelope e a membrana plasmática, seguindo-se a entrada da parte central *(core)* e do material genético do vírus.[8] Depois do HIV ter penetrado no interior da célula, seguem-se diversos passos até que ocorra a sua integração no cromossomo celular. Inicialmente, o RNA viral sofre o processo de transcrição reversa, de que resulta a transformação da molécula de hélice única do RNA em molécula de DNA com hélice dupla, denominada provírus.[9] A molécula de DNA proviral integra-se no cromossomo celular, podendo a partir disso expressar seus genes. Utilizando os mecanismos de transcrição da célula, com o auxilio da proteína viral TAT, que atua como um ativador de transcrição, o DNA produz o RNA mensageiro (mRNA), o qual migra para o ribossomo citoplasmático, com o auxilio da proteína viral REV e desencadeia a produção de proteínas virais (tradução), que servem para a montagem de um novo vírus. As moléculas de RNA, de tamanho igual às do genoma, são incorporadas aos vírions formando-se assim novas partículas, por processo de brotamento. Durante e após o brotamento, uma protease exerce importante papel na maturação da partícula, clivando o peptídio do *gag* e do *gag-pol,* dotando a partícula de infecciosidade (capacidade infectante).

É com base no conhecimento do ciclo celular do vírus que foram e continuam a ser desenvolvidas várias

estratégias para o combate ao HIV, como será discutido no tópico relativo ao tratamento.

Heterogeneidade do vírus da imunodeficiência humana

O HIV apresenta grande heterogeneidade, no que se refere às suas características biológicas, sorológicas e moleculares, fato que se pode observar quando se realiza análise de:

- Tropismo celular
- Cinética de replicação
- Quantidade de produção viral
- Efeito citopático
- Capacidade de indução de sincício em culturas de linfócitos *in vitro*
- Sensibilidade a anticorpos
- Estrutura genética.[6]

Essa heterogeneidade vincula-se à baixa fidelidade que o vírus apresenta em seu processo de replicação. A transcriptase reversa apresenta tendência a cometer erros durante o processo replicativo, levando a frequentes alterações (mutações) no genoma. Estima-se que ocorram de uma a três trocas de bases no genoma do HIV durante cada ciclo replicativo.[10] Essas variações do genoma são, em última análise, a causa da grande dificuldade de conseguir-se o controle da infecção pelo HIV com o emprego de medicamentos antirretrovirais e por intermédio dos mecanismos imunes anti-infecciosos do hospedeiro ou com a utilização de vacinas.[11] Análises filogenéticas de amostras de HIV-1 isoladas de diferentes regiões geográficas do mundo, revelam que pode ser dividido em três grupos: M (*Major*), O (*Outlier*) e N (de *New, non-M, non-O*). Enquanto as amostras dos grupos O e N estão praticamente restritas ao Continente Africano, com alguns casos isolados de grupo O na Europa e América do Norte, as variantes do grupo M são responsáveis pela pandemia da AIDS, correspondendo a 95% dos isolados e foram subdivididas em subgrupos geneticamente relacionados, mas diferentes, incluindo onze subtipos ou *clades* (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J e K) e alguns subsubtipos (A1, A2, A3, F1, F2), que divergem entre si em torno de 30%, na região do envelope.[12] Ocasionalmente, dois vírus de diferentes subtipos podem infectar uma mesma célula, podendo ocorrer recombinação genética, surgindo um vírus híbrido. Muitos desse vírus não conseguem se manter, mas em alguns casos se tornam formas recombinantes circulantes (CRF – *circulating recombinant forms*) tais como A/G, B/C, A/E e outros, com menor frequência que já somam mais de cinquenta cepas virais. O subtipo A é encontrado primariamente na África Central, o subtipo B na América do Norte e na Europa, o subtipo C na África do Sul, na Índia e na China, assim como no sul do Brasil, o subtipo D na África Central e o subtipo E na Tailândia. O subtipo F é também encontrado no Brasil.

Epidemiologia e transmissão

A infecção pelo HIV, logo após sua identificação no início dos anos 1980, rapidamente assumiu caráter de pandemia. No Brasil, passados mais de 30 anos, o país tem como característica uma epidemia estável e concentrada em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade.

O Programa Conjunto das Nações Unidas contra HIV/AIDS (UNAIDS) e a Organização Mundial da Saúde (WHO)[13], no final de 2010, estimou que globalmente havia 34 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS. A dimensão da pandemia nos últimos anos, embora apresente uma tendência a estabilizar-se, em nações desenvolvidas, ainda é preocupante em países com poucos recursos mesmo reconhecendo ter havido ganhos no controle global. Novas infecções têm diminuido, menos pessoas têm falecido pela doença e as pessoas infectadas têm vivido por mais tempo. Em 2010, houve 2,7 milhoes de novas pessoas infectadas pelos HIV. Esse número foi menor que o pico global de epidemia em 1997. A incidencia tem caido em 33 países, 22 dos quais na África Subsaariana, região mais afetada pela epidemia.

No Brasil, a vigilância epidemiológica da infecção pelo HIV e da AIDS vem sendo aperfeiçoada progressivamente, com base na notificação compulsória dos casos da doença, da infecção em gestantes e crianças expostas ao risco de transmissão vertical e, mais recentemente, na realização de vigilância sorológica em populações sentinelas e/ou comportamentais de base populacional. O número de casos de AIDS, no Brasil,[14] em

pessoas residentes no país, no período de 1980 a junho de 2011, foi de 608.230.[15] Em 2010 foram notificados 34.218 novos casos, com taxa de incidência nacional de 17,9/100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novos casos em homens para cada caso em mulheres.

Quanto às categorias de exposição ao HIV, no Brasil, há um amplo predomínio da sexual (heterossexual, homossexual e bissexual), seguida pela categoria sanguínea (usuários de drogas intravenosas e transfusão) e depois pela transmissão vertical. Além dessas categorias são considerados também os acidentes de trabalho e casos ignorados.

A taxa de prevalência da infecção pelo HIV, no Brasil, na população de 15 a 49 anos, estima-se estável em 0,6%, desde 2004; sendo 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens. Em relação aos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade, com mais de 18 anos, estudos realizados em 10 municípios brasileiros (2008 e 2009), estimaram taxas de prevalências de HIV de 5,9% entre usuários de drogas ilícitas, de 10,5% entre homens que fazem sexo com homens e de 4,9% entre mulheres profissionais do sexo.

Vigilância epidemiológica

Os sistemas de vigilância epidemiológica definidos em cada país estabelecem normas técnicas capazes de uniformizar procedimentos e viabilizar a comparabilidade de dados e informações. No caso da AIDS, como outras doenças crónicas, notificam-se os casos confirmados e, para fins epidemiológicos, adotam-se diferentes critérios para a definição de caso, utilizados de acordo com as tecnologias disponíveis. Esses critérios são diferenciados para pessoas 13 anos ou mais e para pessoas com menos de 13 anos. Com o decorrer dos anos, a definição de caso de AIDS tem-se modificado, considerando-se desde a disponibilidade de testes para a comprovação laboratorial da presença de infecção pelo HIV até outras questões, tais como a dificuldade de realizar-se o diagnóstico definitivo de doenças oportunistas, segundo preconiza o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA, e a disponibilidade de testes para avaliar o grau de imunodeficiência dos indivíduos infectados (contagem de linfócitos T CD4+, ou LT-CD4+).

Com a finalidade de normatizar a definição da AIDS com vista ao mapeamento epidemiológico da doença, o CDC estabeleceu uma definição de caso em 1981, que sofreu revisões em 1985 e 1987. Em 1992, a nova classificação para 1993 incluiu o estado imunológico do paciente, por intermédio da contagem no sangue de LT-CD4+, exame dotado tanto de utilidade epidemiológica quanto clínica. Posteriormente, foram efetuadas algumas adaptações, assim como foi considerado um critério que atendesse às necessidades próprias de países da América Latina (critério Rio de Janeiro/Caracas). O CDC criou ainda critérios de excepcionalidade, levando em conta o óbito relacionado com a AIDS. A definição de AIDS em crianças é diferente e mais complexa que nos adultos, já que recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV podem apresentar anticorpos anti-HIV circulantes, transferidos da mãe durante a gestação, por via transplacentária, e que podem persistir até 18 meses, sem que necessariamente tenham sido infectados.

Presença do vírus em líquidos corpóreos e sua relação com a transmissão

O entendimento dos mecanismos de transmissão do HIV depende da sua presença nos diferentes líquidos e secreções corporais, a quantidade em que é encontrado e a possibilidade de contato com o vírus. As primeiras evidências da transmissão por meio de contato sexual íntimo e de sangue contendo o vírus partiram exclusivamente de estudos epidemiológicos, realizados em 1981 e 1982, quando o HIV ainda não tinha sido identificado. Apesar de a infecção ter sido inicialmente descrita em homossexuais e bissexuais do sexo masculino, e usuários de drogas injetáveis, logo se identificou a possibilidade de transmissão heterossexual, por meio de sangue e seus derivados e vertical. Os mecanismos de transmissão do HIV podem ser comprovados por intermédio da identificação do vírus nos diversos líquidos e secreções corporais.

Vários estudos têm demonstrado que há maior probabilidade de que cargas virais elevadas no sangue em parceiros sexuais ou mulheres grávidas transmitam o vírus para parceiros não infectados e recém-nascidos.

Com o advento da terapia antirretroviral, muitos estudos avaliaram o impacto do tratamento na transmissão do HIV. Até o momento, é difícil estabelecer correlação evidente entre carga viral do HIV no sêmen e no sangue; a terapia antirretroviral efetiva influencia positivamente essa correlação, enquanto a presença de doenças sexualmente

transmissíveis (DST) influencia negativamente. Nesse sentido, as DST podem acarretar o aumento específico da carga viral no sêmen. Fatores genéticos e imunológicos ligados ao hospedeiro e fatores virológicos são determinantes não só quanto ao risco da transmissão do HIV, mas também quanto à evolução natural da infecção.

Ao analisar líquidos e secreções corporais, o HIV-1 pode ser encontrado sob a forma de vírus livre ou infectando alguma célula. Não obstante, devido à fragilidade do vírus livre em contato com o meio ambiente, a forma intracelular parece desempenhar papel muito mais importante na transmissão. O HIV-1 já foi isolado de praticamente todos os líquidos e secreções, tais como plasma, lágrima, saliva, suor, fezes, urina, secreções vaginal e cervical, sêmen, leite e liquor. Em todas as secreções, a quantidade de vírus livre é pequena (até 50 partículas/mℓ, no sémen), mas atinge concentrações maiores no sangue (até 5.000 partículas/mℓ) e no liquor (até 10.000 partículas/mℓ). Quando se consideram as células infectadas, os linfócitos e os monócitos no sangue e nas secreções genitais (sêmen e secreção vaginal) são as mais frequentemente acometidas, seguidas pelas células da saliva e da secreção brônquica.

Mecanismos de transmissão e transmissibilidade

O HIV pode ser transmitido pelo sangue, pelo sêmen, secreção vaginal e pelo leite materno, havendo portanto três vias primárias de transmissão do vírus: sexual, parenteral (sangue) e perinatal. Para fins de vigilância epidemiológica, no Brasil, são considerados quatro categorias de exposição ao HIV, subdivididas em diferentes tipos de exposição: exposição sexual (dos tipos: homossexual, bissexual e heterossexual), exposição sanguínea (dos tipos: usuário de droga injetável, hemofílico e transfusão), exposição perinatal e exposição em acidente de trabalho.

Transmissão sexual

A transmissão sexual do HIV é a que predomina em todo o mundo. A dinâmica da transmissão do HIV é complexa, seja em nível individual quanto populacional. O risco de adquirir o HIV em relações sexuais desprotegidas (sem uso de preservativos) varia de acordo com diferentes fatores individuais, tais como o tipo de prática sexual, estágio da infecção, presença de infecções sexualmente transmissíveis e carga viral do indivíduo infectado. As relações sexuais durante o período menstrual, ou que ocasionam sangramento, e o sexo anal (receptivo e/ou insertivo) aumentam o risco de transmissão do vírus. A existência de lesões prévias (traumáticas ou por doenças sexualmente transmissíveis) ou a ocorrência de escoriações, tanto no ânus quanto nos órgãos genitais, tornam mais fácil a transmissão do HIV. Na relação heterossexual vaginal, qualquer dos parceiros pode ser infectado; contudo, o risco parece ser maior para as mulheres do que para os homens. A prática sexual retal e vaginal receptiva é a que se associa a maior risco de infecção, enquanto a prática insertiva (retal e vaginal) está associada a riscos de transmissão proporcionalmente menores. Há poucos casos de transmissão entre homens por prática sexual oral receptiva com parceiro infectado e transmissão sexual entre mulheres por via sexual oral-vaginal, oral-anal e digital. Várias evidências têm apontado também para a interferência da presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST) no aumento da transmissão do HIV. O cancro mole, a gonorreia, a sífilis, a infecção por clamídia e a tricomoníase podem aumentar em várias vezes o risco de transmissão do HIV. Transportado por secreções vaginais, o HIV pode penetrar no organismo através de úlceras genitais sendo que o vírus já foi isolado de úlceras genitais de mulheres com infecção pelo HIV. Portanto, a ligação é mais clara entre a infecção pelo HIV e as DST que causam úlceras genitais, embora nem todos os estudos tenham demonstrado a existência dessa associação.

Uso de drogas injetáveis

O uso compartilhado da mesma agulha e/ou seringa para inoculação de drogas injetáveis (heroína, cocaína etc.) constitui importante mecanismo de transmissão do HIV. Nos últimos anos, os índices de transmissão por essa via têm diminuído progressivamente em decorrência das estratégias específicas adotadas. As ações de redução de danos constituem um conjunto de medidas de saúde pública, voltadas à minimização das consequências adversas do uso de drogas, sem necessariamente reduzir o consumo. Entre as várias medidas adotadas nesses projetos, constitui prioridade a troca ou a distribuição de agulhas e seringas estéreis.

Transmissão por transfusão de sangue e derivados

O emprego de sangue ou de componentes não testados ou tratados inadequadamente, descumprindo as normas

de triagem, acondicionamento e controle de qualidade, está praticamente banida no Brasil, há vários anos. Estudos mostram que o risco de transmissão do HIV por transfusão no país (risco residual para HIV), vem caindo em relação a estimativas anteriores.

Há possibilidade de transmissão do HIV por parte de doador de sangue recém-infectado, em que anticorpos séricos específicos anti-HIV ainda não são detectáveis, período conhecido como janela imunológica. Sendo assim, é de vital importância, para diminuir a transmissão do HIV por transfusão de sangue e de seus componentes, a criteriosa avaliação de risco epidemiológico dos doadores e que as pessoas deixem de procurar os bancos de sangue para fazer seu teste para HIV, pois há locais específicos e destinados à este fim. Além disso, testes como o NAT (sigla em inglês para Teste de Ácido Nucleico), já utilizado e vários bancos de sangue no Brasil, diminuam a janela imunológica que em geral é de 22 dias para 11 dias.

Transmissão vertical

A medida que aumenta o número de mulheres com infecção pelo HIV, cresce também o número de casos de transmissão vertical, constituindo hoje uma das mais preocupantes formas de transmissão do vírus. A transmissão do HIV da mãe para o bebé pode ocorrer durante a gravidez *(in utero),* durante o trabalho de parto *(intrapartum)* ou por meio de aleitamento materno (pós-parto). As taxas de transmissao vertical do HIV, sem qualquer intervenção durante a gestacão, situam-se entre 25 e 30%. Desse percentual, 25% referem-se à transmissao intraútero e 75% à transmissao intraparto. O aleitamento materno constitui risco adicional de transmissão, variando de 7 a 22%.

Atualmente, o uso combinado de antirretrovirais, além de outras medidas na atenção à parturiente e no momento do parto, tem permitido reduzir a transmissão vertical para níveis entre zero e 2%.

Outros mecanismos de transmissão

Casos de transmissão por intermédio de transplantes de órgãos foram relatados, tendo ocorrido mais frequentemente antes da disponibilidade dos testes sorológicos de triagem. Também já foi descrita a transmissão do HIV por inseminação artificial, em bancos de sêmen.

Patogênese e imunidade

A redução no sangue do número de LT-CD4+ é o fenômeno que constitui uma das principais características da doença causada pelo HIV [DALGLEISH, A. G. *et al*. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, v. 312, p. 763, 1984]. Nas fases finais de progressão da AIDS, no entanto, instala-se completo desequilíbrio das defesas do organismo, atingindo praticamente todos os setores do sistema imunológico. Além disso, hoje sabe-se que a infecção leva a complexo processo inflamatório, propciando uma série de alterações em diversos órgãos que se assemelha a um envelhecimento antecipado e está diretamente relacionado com a morbimortalidade.[16]

Infecção aguda

Após o vírus, que nessa fase tem prioritariamente tropismo macrofágico (monotropismo-CCR5), ser carreado até gânglios da região da mucosa exposta, em período que leva aproximadamente 2 a 3 dias, surge replicação detectável no sangue. Tem sido demonstrado que o tecido linfático intestinal é um alvo importante na infecção primária. A destruição intensa inicial de LT-CD4+ de memória, se dá por efeito citopático direto, por apoptose e por redistribuição (do sangue periférico para órgãos linfoides), em paralelo com o aumento da viremia plasmática. Concomitante à estruturação de imunidade específica contra o HIV, principalmente pela emergência de LT-CD8+ citotóxicos específicos, a viremia diminui e passa a ocorrer recuperação parcial do número do número de LT-CD4+.[17] A superfície mucosa gastrintestinal forma uma barreira anatômica e fisiológica contra os microrganismos exteriores. A maioria dos linfócitos do organismo está no intestino e, logo na fase inicial da infecção pelo HIV, são fortemente depletados, provavelmente por uma lesão direta do vírus. Essa lesão vai permanecer por toda a fase crônica da infecção. Uma linhagem específica de linfócitos T, Th17, que tem maior importância na barreira contra fungos e bactérias, sofre maior depleção. Esse aspecto, associado a uma atrofia de vilosidades, vai permitir maior circulação de LPS no plasma, favorecendo um processo inflamatório difusamente.[18]

Na infecção aguda pelo HIV, clinicamente, 2 a 4 semanas após a exposição, pode observar-se o aparecimento de manifestações semelhantes às da síndrome da mononucleose infecciosa, caracterizada por febre, linfadenomegalia, faringite, mialgia, exantema e dor de cabeça. Outros achados, tais como moderada hepatoesplenomegalia e ou manifestações neurológicas (meningite, encefalite e acometimento periférico, incluindo síndrome de Guillain-Barré), podem também aparecer. Raramente podem ocorrer infecções oportunistas (candidíase oral, candidíase esofágica, pneumocistose etc.). Parece haver relação entre a intensidade da viremia plasmática, a diminuição numérica de LT-CD4+ no sangue e o aparecimento de sintomas na fase aguda da infecção pelo HIV. Portanto, a presença de doenças oportunistas ocorreria em casos nos quais a redução do número de LT-CD4+ no sangue atingisse níveis críticos.

Três a 4 semanas depois da infecção aguda, começam a ser detectáveis no sangue os anticorpos contra o HIV, fenômeno conhecido como soroconversão, que está associado à resolução dos sintomas da fase aguda da doença e à redução da viremia plasmática.[19] Após a grande viremia inicial é parcialmente controlada por mecanismos de imunidade celular, mas parcela deles abrigam-se nas células do sistema mononuclear-fagocitário (macrófagos e células LT-CD4+), no tecido linfoide.

Infecção crônica assintomática

Após a infecção aguda, segue-se período caracterizado pela ausência de sintomas e sinais. Entretanto, o número de LT-CD4+ no sangue vai sofrendo redução progressiva, em uma velocidade que varia de indivíduo para indivíduo. Cerca de 50% das pessoas com infecção pelo HIV sofrem consequências da redução quantitativa de LT-CD4+ no sangue a patamares críticos, até 11 anos depois de ocorrida a primoinfecção.

Poucos pacientes podem apresentar um quadro de modesta redução de LT-CD4+ ou mesmo mantê-los no nível normal e viremia baixa, seguida de supressão, sem terapaia antirretroviral, configurando o padrão dos "controladores de elite" ou "controladores", que anteriormente eram chamados de "não progressores". Essa situação parece resultar de uma série de fatores. Verifica-se a presença de baixa carga viral (correspondente à quantificação da viremia e das células mononucleares infectadas no sangue), a linhagem do HIV apresenta baixa virulência e a resposta imunológica do indivíduo é eficaz, com predomínio da resposta Th1 e intensa resposta de LT-CD8+ à infecção viral. Além disso, verificou-se que esses indivíduos apresentam boa resposta citotóxica de LT-CD8+ contra vários antígenos virais. Esses indivíduos costumam ter um padrão polimórfico, de heterozigoze CCR5-delta 32 (alelo com deleção de 32 pares de bases), que codifica um correceptor menos funcional para entrada do HIV. Indivíduos homozigotos para CCR5-delta 32, são resistente às cepas monotrópicas do HIV.[20]

Mecanismos de depleção de linfócitos T CD4+

Vários mecanismos têm sido postulados para explicar a depleção progressiva de LT-CD4+ que ocorre no decorrer da infecção pelo HIV. O efeito citopático direto do vírus, levando à destruição de LT-CD4+, é o mecanismo mais óbvio, mas esbarra na evidência de que o HIV é detectado apenas na minoria de LT-CD4+ presentes no sangue (1:1.000 a 1:100.000), em indivíduos assintomáticos recentemente infectados, e raramente ultrapassa a relação de 1:100 em pacientes em estádio avançado da doença, o que não seria suficiente para promover o seu contínuo declínio.[21]

Entre outros mecanismos para essa exaustão, são descritos a apoptose induzida pelo vírus ou seus constituintes (integração genômica na célula hospedeira), senescência imunológica e destruição da arquitetura de órgãos linfoides. Algumas evidências também sugerem a participação de um mecanismo autoimune, provavelmente estimulado por mimetismo molecular de componentes virais ou por liberação anormal de antígenos nucleares de células em apoptose. O fenômeno descrito como "espectador inocente" (*innocent bystander*) tenta explicar a destruição de células sadias, muitas vezes ligadas a antígenos virais em sua superfície (p. ex., gp120), pelo sistema imune. A fusão de células infectadas e não infectadas, resultando em células multinucleadas gigantes ou sincício, foi observada *in vitro*. A formação de sincício, entretanto, é raramente observada em tecidos de pacientes infectados e parece não explicar a destruição de linfócitos *in vivo*. A depleção linfocitária também parece estar associada a uma diminuição na produção de novas células. Esta pode ocorrer por um desarranjo no microambiente do timo ou por depleção dos timócitos induzidos pelo HIV. Também é demonstrado que populações de células tímicas progenitoras CD34+ expressam o receptor T-CD4+ e o correceptor CXCR-4, podendo ser infectadas *in vitro* pelo HIV.

Timócitos não infectados podem ser induzidos ao fenômeno de apoptose, em pacientes infectados pelo HIV, em um mecanismo indireto associado ao defeito da timopoese. Além disso, apesar de controversa, a redistribuição entre os compartimentos sanguíneos e tecido linfoide, motivados por um tráfico exacerbado, mediado pela maior expressão de receptores e ligantes, poderia contribuir para a depleção periférica de T-CD4+.[22]

Como comentado no tópico sobre a infecção aguda, tem-se verificado papel fundamental da mucosa intestinal no processo de ativação imune relacionada com a infecção pelo HIV. O intestino armazena um grande percentual dos LT-CD4+ do organismo. Consequentemente, perdas numéricas durante a infecção crônica nesse território podem não ser acuradamente percebidas no sangue periférico. Além disso, o processo de quebra de barreira nos enterócitos, pela replicação do HIV e ativação imune nesse sistema, aumenta a permeabilidade a lipopolissacarídios de bactérias da flora entérica. A persistência desse fenômeno é um forte estimulador para a ativação imune à distância, favorecendo a produção de citocinas proinflamtórias que retroalimentam essa ativação, gerando um ambiente mais propício à replicação do HIV, integrado ao cromossomo de células envolvidas nesse processo, especialmente os linfócitos LT-CD4+.[23]

Disfunções setoriais do sistema imunológico

Além da diminuição quantitativa no sangue de LT-CD4+, ocorrem distúrbios em todos os setores do sistema imunológico. Antes mesmo de haver queda significativa de LT-CD4+, verificam-se alterações na sua função, com perda progressiva de sua capacidade de reação a antígenos de memória (antígenos pelos quais o organismo foi anteriormente sensibilizado), diminuição da resposta de hipersensibilidade tardia e alteração na capacidade de produzir citocinas responsáveis pela sinalização para outras células do sistema imune.

Os LT-CD8+ também sofrem alterações funcionais durante a infecção pelo HIV. Na fase aguda, há também diminuição quantitativa dos LT-CD8+, menos intensa do que a observada com os LT-CD4+, com recuperação das taxas normais depois de 3 a 4 semanas e manutenção de queda também progressiva com o passar dos anos. Defeitos qualitativos na resposta dos LT-CD8+ têm sido comentados, principalmente os relacionados com a maturação celular e baixa expressão de perforina.[22] Com a redução numérica mais lenta dos LT-CD8+, acaba ocorrendo inversão na relação de LT-CD4+/LT-CD8+, fato que constituiu uma das principais características observadas na fase inicial da AIDS. A razão pela qual o número de LT-CD8+ também diminui ainda não é bem conhecida.

A imunidade humoral sofre desequilíbrio progressivo à medida que evolui a infecção pelo HIV. Ocorre ativação de linfócitos B, levando à produção muitas vezes descoordenada e exagerada de anticorpos, principalmente contra componentes do envelope viral; algumas vezes, no entanto, observa-se ativação de mecanismos de autoimunidade. Como consequência, podem-se desenvolver manifestações secundárias à presença de excesso de anticorpos, tais como a púrpura trombocitopênica imunológica e a proliferação de linfócitos B, com o aparecimento de linfomas não Hodgkin.[24] As células NK (*natural-killer)* são linfócitos que expressam em sua superfície a proteína CD16 e são responsáveis pelo reconhecimento e eliminação de células tumorais e infectadas por vírus. Estudos sugerem que o número de células *NK* está diminuído na infecção pelo vírus HIV-1 e, com significado ainda mais importante, apresentam sua capacidade de reconhecimento e eliminação prejudicadas.[25]

Compartimentalização do sistema imunológico e progressão da imunodeficiência

A resposta imunológica, tanto celular como humoral, passa pelo controle dos linfócitos T auxiliares. Existem dois tipos fundamentais: o LT-auxiliar-1 (Th1) e o LT-auxiliar-2 (Th2). O Th1 produz interleucina-2 (IL-2) e interferona-gama e executa a resposta imunológica mediada por células (hipersensibilidade tardia, ativação de macrófagos e células-NK), enquanto o Th2 produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, participando da produção de anticorpos (imunidade humoral). Ambos, Th1 e Th2, provêm de uma célula comum, o Th virgem. Quando o Th virgem sofre ação da IL-12, produzida por macrófagos, diferencia-se em Th1; quando sofre ação da IL-4, diferencia-se em Th2. Esses dois sistemas devem funcionar em total harmonia, estabelecendo um equilíbrio entre as respostas celular e humoral. Algumas situações são condicionadas por esse desequilíbrio, tal como a reativação da tuberculose e os quadros de hipersensibilidade, quando há diminuição da resposta Th1, em detrimento de aumento da resposta Th2. Na infecção pelo HIV há desequilíbrio nas respostas de Th1 e Th2, que contribui para a

desregularização do sistema imunológico e para a progressão da infecção assintomática pelo HIV para AIDS.[26] Isso ocorre por causa de mudança da resposta predominante de Th1, no início da infecção, para predominância da resposta de Th2, na fase final da doença. Esses fatos são concordantes com os achados observados na progressão para AIDS, quando ocorre diminuição da concentração sérica de IL-2 e interferona-gama concomitante com aumento da concentração sérica de IL-4 e IL-10.

Exames complementares específicos

Após a comprovação, em 1984, de que o HIV era o agente etiológico da AIDS, foram desenvolvidas várias técnicas para a confirmação do diagnóstico. Os métodos para a detecção de anticorpos contra o HIV foram logo incluídos na rotina dos laboratórios, por terem altas sensibilidade e especificidade, e terem custo acessível. Esses recursos eram fundamentais não só para realizar o diagnóstico de infecção pelo HIV e de AIDS, mas também para possibilitar a adoção de medidas que contribuíssem para limitar a disseminação da doença. O primeiro teste sorológico para o diagnóstico de infecção pelo HIV foi disponibilizado comercialmente nos EUA em março de 1985, quando então os bancos de sangue começaram a realizá-lo rotineiramente nos candidatos a doador.

Resposta imune e janela imunológica

Depois de penetrar no organismo humano, o HIV inicia seu processo de replicação e começa a ser reconhecido pelo hospedeiro. Nas semanas que se seguem à infecção inicial, ocorre intensa viremia, sendo possível detectar a presença de antígenos virais circulantes em altos títulos. Com a redução da viremia, torna-se viável a detecção de anticorpos contra proteínas estruturais do HIV, por intermédio de diversos métodos sorológicos. Portanto, há um período no qual já existem partículas virais circulantes, na ausência de anticorpos específicos detectáveis pelo teste imunoenzimático (ELISA), conhecido como período da janela imunológica. Esse período, antes do advento dos testes sorológicos mais sensíveis para o diagnóstico da infecção pelo HIV, era de aproximadamente 6 a 8 semanas, contadas a partir da data da ocorrência da infecção.[27] Com o advento da detecção do vírus através do antígeno viral p24, que foram adicionados ao teste de ELISA convencional, gerando os testes de quarta geração, esta janela pode ser encurtada para 14 a 21 dias. Já no meio da década de 1990 foi disponibilizado testes moleculares que identificam o material genético do vírus no sangue (DNA proviral e RNA viral) levando a um encurtamento da janela para 7 a 10 dias, dependendo da sensibilidade da tecnologia molecular empregada.

Métodos usados para a detecção de anticorpos séricos antivírus da imunodeficiência humana

Teste imunoenzimático

Os testes imunoenzimáticos (ELISA ou EIA) constituem os métodos mais utilizados para a pesquisa de anticorpos séricos anti-HIV. Recebem frequentemente o nome de ELISA (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima ou *enzyme linked immunosorbent assay*), mas como essa denominação limita a definição da técnica utilizada, foi substituída neste capítulo por teste imunoenzimático (EIA, *enzyme immunosorbent assay*). Os EIA inicialmente desenvolvidos empregavam antígenos do HIV-1 obtidos de LT-CD4+ de pessoas infectadas. Esses antígenos parcialmente purificados do HIV-1 reagiam com anticorpos contra proteínas do envelope, da parte central (*core*) e de regiões da polimerase do vírus, presentes em amostras testadas. No entanto, com frequência ocorria contaminação com antígenos não virais (regiões do complexo principal de histocompatibilidade originários dos linfócitos, por exemplo), resultando em reações cruzadas, com o registro relativamente frequente de resultados falso-positivos. Observou-se essa ocorrência, por exemplo, em gestantes e em pessoas que tinham sido submetidas anteriormente a transfusão de sangue, que apresentavam no sangue anticorpos anti-HLA. Mais tarde, passou a ser utilizada a tecnologia de recombinação genética para produzir antígenos do HIV-1 altamente purificados – conhecidos como métodos de segunda geração. Depois, foram incluídos nesses testes, como antígenos, peptídios sintéticos da região IDR da GP41, tornando possível o diagnóstico de infecção pelo HIV-2 e pelas variantes do HIV-1 dos grupos O e N. Com esse aprimoramento técnico, os EIA para o diagnóstico da infecção pelo HIV passaram a ter alta sensibilidade e especificidade, com baixa frequência de resultados falso-positivos e falso-negativos. Mesmo assim, ainda é indicada a realização de testes confirmatórios para detecção de anticorpos, pela

técnica de *Western blot, Imunoblot* (imunoligação *dot-blot*) ou Imunofluorescência.

Teste de Western blot

Trata-se de técnica mais específica por intermédio da qual se podem detectar anticorpos contra proteína viral. Os antígenos virais utilizados são purificados e posteriormente submetidos a eletroforese, separando-se as proteínas virais de acordo com o seu peso molecular. Esses antígenos são, então, transferidos para uma membrana de nitrocelulose. Esse preparado de nitrocelulose é exposto ao soro a ser pesquisado, lavado e revelado com anticorpos anti-IgG marcados com enzima, dando origem a faixas coradas na fita de nitrocelulose.

O método de *Western blot é* considerado confirmatório para o EIA cujo resultado foi positivo, tendo em vista a sua capacidade de individualizar anticorpos específicos contra as principais proteínas virais. Estabeleceu-se que, para o teste ser considerado positivo, duas ou três das faixas principais de significado diagnóstico (anti-GP120/160, anti-GP41 e anti-P24) devem ser reagentes; para ser considerado negativo, não deve ser reagente nenhuma faixa específica do HIV; e para o resultado ser considerado indeterminado, deve ser reagente para apenas uma faixa específica do HIV, não preenchendo, portanto, o critério necessário para o resultado ser considerado positivo.[28]

Outros testes sorológicos

Outros testes sorológicos, tais como imunofluorescência indireta, radioimunoprecipitação, aglutinação de látex, imunoligação *dot-blot e* aglutinação de partículas de gelatina, entre outros, são também disponíveis, mas menos utilizados que o EIA.

Mais recentemente foram desenvolvidos testes simples e rápidos para detecção de anticorpos. Esses métodos baseiam-se em técnicas de imunocapilaridade ou *imunodot* e podem ser executados em locais sem recursos, usando amostras de sangue total colhidas por lancetagem do dedo do paciente, apresentando altas sensibilbidade e especificidade. São eles apropriados para uso em locais onde se necessita de diagnóstico imediato da infecção, tais como maternidades e centros de testagem para aconselhamento, e em acidentes ocupacionais com risco de infecção pelo HIV.[29]

Testes para detecção de antígenos específicos | Detecção do antígeno P24 por teste imunoenzimático

O método para detecção no sangue do antígeno P24 do HIV tornou-se disponível já em 1986, utilizando também a técnica do teste imunoenzimático (EIA). A possibilidade do uso desse exame para a pesquisa no soro do antígeno P24 trouxe benefício, inicialmente, já que sua presença relacionava-se com a progressão da infecção pelo HIV para AIDS. Esse método, porém, tem uma limitação: o antígeno P24, presente apenas em pequenas concentrações, ao ligar-se ao anticorpo anti-P24 forma complexo antígeno-anticorpo, deixando de ser detectável em presença de excesso de anticorpo anti-P24. Além disso, sua pesquisa é onerosa e difícil, não sendo portanto empregada rotineiramente.

Testes para detecção de antígenos específicos | Detecção do antígeno P24 por reação em cadeia de polimerase

O método mais sensível para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV é a reação em cadeia de polimerase (PCR), técnica que possibilita a demonstração da presença no sangue e em outros materiais biológicos de pequenas quantidades do HIV.[30] Com a PCR pode-se replicar mais de um milhão de vezes o DNA do HIV em menos de 3 horas, permitindo a detecção de até um único segmento do DNA. A grande limitação dessa técnica refere-se à extrema sensibilidade à contaminação cruzada com quantidades mínimas de material amplificado no laboratório. Esse fato tem trazido dúvidas na interpretação de resultados positivos desse exame, em indivíduos nos quais foi negativa a pesquisa de anticorpos contra o HIV.

Quantificação de vírus da imunodeficiência humana (carga viral) e de linfócito T CD4+ no sangue

As técnicas modernas de biologia molecular permitiram que fossem desenvolvidos procedimentos para a quantificação do RNA viral no plasma de indivíduos infectados pelo HIV (carga viral). Com base nessa

quantificação, sabe-se hoje que a presença de alta concentração de RNA plasmático associa-se com acentuada diminuição do número de LT-CD4+ no sangue, com progressão mais rápida para a AIDS. Essas concentrações de RNA viral variam amplamente nos indivíduos infectados pelo HIV, conservando associação significativa com o estágio clínico da moléstia e sofrendo considerável redução quando se usa tratamento antirretroviral eficaz.

No contexto da prática clínica, a determinação dos níveis plasmáticos de RNA viral parece ser o melhor índice para predizer o desenvolvimento da doença, a longo prazo. Por outro lado, a determinação do número de LT-CD4+ no sangue ainda constitui o marcador mais preciso para a definição do risco imediato ou, a curto prazo, do aparecimento de complicações relacionadas com a AIDS. Apesar do seu importante significado como marcador geral do estágio de doença, o resultado isolado da contagem de LT-CD4+ é insuficiente para estabelecer o prognóstico e avaliar a resposta à terapia antirretroviral. A contagem de LT-CD4+ está sujeita a frequentes variações biológicas. Sua diminuição resulta do efeito da replicação viral nessas células e, nesse sentido, constitui mais uma consequência desse fato do que um marcador potencial de atividade patológica. Sendo eficaz, o tratamento antirretroviral provoca redução significativa dos níveis plasmáticos do HIV já no decorrer da primeira semana de tratamento. De modo geral, a redução do nível plasmático do RNA viral está associado ao aumento do número de LT-CD4+ no sangue, refletindo a eficácia do tratamento.

Cultura de vírus

A cultura do HIV é realizada por intermédio do co-cultivo de células mononucleares de sangue periférico (CMSP) do infectado ou doente com CMSP de doadores HIV-negativos ativadas com IL-2 e fito-hemaglutinina-A. Nesse cocultivo, os vírus localizados nos LT-CD4+ circulantes dos pacientes replicam e infectam as células do doador, induzindo a produção de grande número de vírus, então detectados. Essa técnica é restrita ao âmbito da pesquisa, por ser complexa, demorada, onerosa e pelo risco de contaminação do pessoal de laboratório.

Quadro clínico da síndrome da imunodeficiência adquirida

História natural e classificação

São as seguintes as etapas da história natural da AIDS:

- Transmissão viral
- Síndrome retroviral aguda
- Soroconversão
- Infecção crônica assintomática
- Infecção sintomática (AIDS)
- Morte.

Em todas essas fases ocorre a replicação ativa do vírus.

A média de tempo estimada, entre a soroconversão e a evolução para a morte, em um indivíduo não tratado e não controlador, varia de 10 a 11 anos. A quase totalidade dos estudos sobre a evolução da infecção pelo HIV, em pessoas não submetidas a tratamento específico, sugere que a maioria delas evoluirá para a fase sintomática. Após o desenvolvimento da doença, em indivíduos não tratados, a progressão para morte ocorre em média entre 12 e 15 meses.

Infecção aguda

Admite-se que a infecção aguda pelo HIV passe despercebida em 80 a 90% das pessoas acometidas Em geral, o quadro agudo instala-se 1 a 3 semanas (até 6 semanas) depois da ocorrência da infecção. Os sintomas mais comumente observados são febre, cefaleia, mal-estar geral, letargia, mialgia ou artralgia, linfadenomegalia, faringite e exantema (predominantemente no tronco), em geral do tipo maculopapular ou roseoliforme; em alguns enfermos aparecem fotofobia e meningismo. Além disso, com pequena frequência, podem ocorrer meningite asséptica e sintomas neurológicos, que podem estar relacionados com encefalite, neuropatia periférica e polineuropatia aguda periférica ascendente (síndrome de Guillain-Barré). No exame físico encontram-se, às vezes, ulcerações mucocutâneas e hepatosplenomegalia. Os exames complementares inespecíficos podem evidenciar leucopenia,

aumento da velocidade de hemossedimentação, elevação do nível sérico de aminotransterases e de fosfatase alcalina.[31] Quando a imunofenotipagem linfocitária é possível, observa-se depleção no sangue periférico de LT-CD4+ e de LT-CD8+, com recuperação parcial após algumas semanas. Em virtude da proliferação linfocitária, é comum observar atipia linfocitária no sangue periférico. Dependendo da intensidade da redução do número de LT-CD4+, a infecção aguda pode ser acompanhada pelo aparecimento de doenças oportunistas, tais como candidíase oral e esofágica e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci.*

A viremia é elevada e pode ser demonstrada por meio de testes de amplificação genômica (PCR e outros), antes mesmo de o teste imunoenzimático ou *Western blot* se tornarem positivos. A síndrome retroviral aguda dura 2 a 4 semanas, em média, e a recuperação clínica coincide com o desenvolvimento da resposta imune citotóxica ao vírus. O diagnóstico diferencial inclui várias doenças, entre as quais mononucleose, influenza, sarampo, rubéola, herpes simples e sífilis secundária.

As manifestações clínicas da infecção aguda pelo HIV são inespecíficas e variáveis, semelhantes às da síndrome da mononucleose infecciosa, como já comentado.

Durante a vigência das manifestações clínicas, os testes para a detecção de anticorpos contra o HIV tendem a se tornar positivos. Portanto, diante da suspeita de infecção aguda pelo HIV devem ser realizados testes sorológicos sequenciais, para confirmar ou descartar o diagnóstico.

Infecção inaparente ou assintomática

Quando a infecção pelo HIV ocorre sem ser acompanhada por sintomas e sinais é denominada infecção inaparente ou assintomática. De modo semelhante ao que se observa depois da infecção aguda sintomática, segue-se período de infecção persistente, também assintomático, em que se verifica deterioração progressiva do sistema imune, até que, anos depois, a AIDS se instale. Esse período tem duração variável de indivíduo para indivíduo. O número de LT-CD4+ no sangue diminui progressivamente ao longo dos anos, tornando-se mais acelerada nos 1,5 a 2 anos que antecedem a efetivação do diagnóstico de AIDS. Nesse período, a quantificação do RNA do HIV (carga viral) atinge um ponto de equilíbrio (*set point*), para em seguida aumentar paulatinamente até a fase em que a doença se configura. Desse modo, a contagem de LT-CD4+ e a determinação da carga viral constituem os mais importantes referenciais para o monitoramento da infecção, indicadores do momento ideal para o início do tratamento antirretroviral e a instituição da quimioprofilaxia de infecções oportunistas, quando indicada.

Os achados clínicos, quando presentes, limitam-se geralmente a linfadenopatia generalizada persistente, definida pela presença de hipertrofia em duas ou mais cadeias ganglionares extrainguinais durante tempo mínimo de 3 a 6 meses, sem causa aparente. Os achados da biopsia são constituídos por hiperplasia folicular sem a presença de patógenos específicos.

Cerca de 50 a 70% dos pacientes, se não tratados precocemente, desenvolvem linfadenopatia generalizada persistente, em que as cadeias de linfonodos mais comumente envolvidas são a cervical anterior e a cervical posterior, a submandibular, a occipital, a axilar e, com menor frequência, a epitroclear e a femoral. Quase sempre os linfonodos são móveis, indolores e simétricos, variando seu diâmetro entre 0,5 e 2 cm. O acometimento de gânglios do mediastino é incomum; é frequente, no entanto, a ocorrência de hipertrofia de linfonodos mesentéricos e retroperitoneais. Não existe associação entre a detecção de linfadenopatia generalizada persistente e o prognóstico.

A maioria dos indivíduos com infecção pelo HIV não apresenta manifestações clínicas de doença e, em geral, os achados laboratoriais são inespecíficos. A duração do período que media a infecção aguda (inaparente ou sintomática) e o desenvolvimento de AIDS é muito variável; estudos prospectivos têm demonstrado que os infectados, quase sempre, permanecem assintomáticos durante período prolongado, independentemente do mecanismo pelo qual a infecção foi adquirida. Na coorte de acompanhamento de homossexuais de São Francisco (EUA), o tempo médio para o aparecimento da AIDS foi igual a 10,8 anos.[32]

Portanto, é indispensável o acompanhamento clínico do paciente para a detecção de sinais que indiquem o avanço da deficiência imunológica e o aparecimento da AIDS. Mas, como as alterações imunológicas surgem antes do aparecimento dos sintomas, a realização de testes laboratoriais periódicos para avaliação da imunidade celular, é a principal ferramenta para monitorar e evitar a progressão da doença para maior extremo de gravidade, pela instituição precoce de terapia.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

Paralelamente à redução do número de LT-CD4+ no sangue periférico, passam a surgir os sinais e sintomas da doença (AIDS). Parte dessas manifestações clínicas são inespecíficas, denominadas sintomas constitucionais da infecção pelo HIV. Em seguida, com o agravamento do déficit imunológico, começam a surgir as condições definidoras de AIDS, que serão apresentadas pormenorizadamente a seguir.

Trombocitopenia imune

A trombocitopenia imune é relativamente comum e pode surgir em qualquer fase da evolução clínica da doença. Pode manifestar-se por intermédio de hematomas (seguindo-se a pequenos traumas), petéquias e sangramentos incompatíveis com o tamanho da lesão. Na maioria dos pacientes acometidos a suspeita diagnóstica de AIDS é cogitada com base no resultado de exames complementares inespecíficos rotineiros, quando se detecta número de plaquetas abaixo do normal no hemograma completo. Hemorragias gastrintestinais ou cerebrais são, felizmente, raras. A plaquetopenia pode persistir durante meses ou anos, tornando-se mais acentuada com o avanço da doença. A destruição periférica das plaquetas parece ser o mecanismo responsável por esse evento. Admite-se também que a deposição de complexos imunes sobre as plaquetas e a replicação viral no interior dos megacariócitos também contribuam para o seu aparecimento. O mielograma evidencia a presença de aumento da produção de megacariócitos e de hiperplasia eritroide.

No diagnóstico diferencial de plaquetopenia isolada devem ser consideradas a trombocitopenia induzida por drogas (especialmente pelo etanol), a trombocitopenia consuntiva e a trombocitopenia por sequestro esplênico. O aparecimento de sintomas constitucionais associados à pancitopenia sugere a ocorrência de infecção oportunista.

Sintomas constitucionais

Uma série de sintomas inespecíficos geralmente precedem a instalação de doenças oportunistas, que definem a AIDS. Essas manifestações clínicas foram inicialmente conhecidas pelo nome de *complexo relacionado com a* AIDS *(ARC, AIDS related complex),* quando associadas ao aparecimento de candidíase oral. Habitualmente, o paciente começa a referir cansaço fácil, indisposição, febre persistente de pequena intensidade (< 38°C), sudorese ocasional, episódios de diarreia, alopecia e perda de peso. Na presença desses sintomas e sinais, deve-se pesquisar a presença de alguma doença oportunista, embora muitas vezes a investigação seja inconclusiva.

A introdução da moderna terapia antirretroviral habitualmente melhora esses sintomas, em 4 a 6 semanas.

Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

Aproximadamente 20 a 50% dos adultos infectados pelo HIV, em países desenvolvidos, apresentam complicações neurológicas diretamente atribuídas à infecção do sistema nervoso central pelo HIV (macrófagos e células da micróglia).

Estes distúrbios têm sido cada vez mais descritos, ainda que não completamente conhecidos. Alguns fatores de risco parecem associar-se, como predisposição genética, distúrbios vasculares e metabólicas, anemia, desnutrição, AIDS manifesta, nadir de LT-CD4+, subtipo do HIV e resistência aos antirretrovirais, uso de drogas, coinfecção com hepatite C e depressão. Costumam ser percebidas como distúrbios neurocomportamentais (depressão, ansiedade, distúrbios do sono e mania) e distúrbios neurocognitivos (caracterizados pelo acometimento de pelo menos duas habilidades cognitivas), que podem ser sistematizados da seguinte forma:

- Déficit neurocognitivo assintomático: que não interfere nas atividades diárias, com teste neuropsicológico com alteração de função cognitiva (≥ 2 domínios e ≥ 1 desvio padrão)
- Déficit neurocognitivo moderado: que interfere de forma moderada com as atividades diárias (redução de acuidade mental, ineficiência no trabalho, nas tarefas de casa ou sociais, auto referidas pelo paciente ou percebidas por familiares), com teste neuropsicológico com alteração de função cognitiva (≥ 2 domínios e ≥ 1 desvio padrão)
- Demência associada: que impacta de forma definitiva as atividades diárias, com teste neuropsicológico com alteração de função cognitiva (≥ 2 domínios e ≥ 2 desvios padrão)
- As alterações clínicas associadas a esses distúrbios são espectrais, variando de alterações apenas percebidades

em um exame acurado, com testes neuropsicológicos específicos (MOS-HIV; PAOFI; Escala de Demência do HIV e outros), até quadros mais evidentes de grave acometimento neurológico.

De início, surgem dificuldade de concentração e perda parcial da memória, seguida por apatia e exclusão social, que podem ser atribuídas à presença de depressão. Também é comum observar-se dificuldade de leitura (consequentemente, muitas vezes, à dificuldade de concentração). Há uma perda de iniciativa, frequentemente evidenciada pela lentidão de raciocínio e pelas pausas prolongadas antes da resposta a uma questão. Muitas vezes o paciente se queixa de cefaleia leve. A instalação desses sintomas é lenta, necessitando muitas vezes da observação de acompanhantes ou familiares para serem notados.

As alterações motoras são menos comuns, podendo ocorrer, no entanto, dificuldade de equilíbrio. Convulsões manifestam-se em cerca de 10% dos casos. Podem surgir manifestações psiquiátricas, tais como depressão e psicose. Habitualmente, o exame neurológico demostra a presença de nível normal de consciência. Notam-se sinais leves de liberação piramidal, unilaterais ou bilaterais, abulia, apraxia da marcha, disdiadococinesia, tremores e mioclonias. Em cerca de 50% dos casos o quadro neurológico é acompanhado por mielopatia vacuolar, situação em que costuma estar presente paraparesia e, na doença avançada, incontinência esfincteriana.

A tomografia computadorizada de crânio mostra aumento do volume dos ventrículos e dos sulcos, sugerindo presença de atrofia cortical; essas anormalidades podem ser acompanhadas de alterações de substância branca, o que leva à confusão com o diagnóstico de leucoencefalopatia multifocal progressiva. A ressonância nuclear magnética confirma as alterações tomográficas, mostrando em T2 aumento da intensidade do sinal, distribuído em vários focos. Não há alterações expressivas no exame do líquido cefalorraquidiano, que pode apresentar-se com discreta pleocitose e hiperproteinorraquia.

A intervenção mais efetiva, no intuito de reverter ou pelo menos evitar a progressão desses distúrbios neurocognitivas, associadas ao HIV, é a terapia antirretroviral. Apesar de saber-se que há diferentes perfis de penetração no liquor desses medicamentos e de algumas evidências mostrando que esquemas com melhor escore de penetração promovem maior redução de replicação do vírus no SNC e melhores avaliações nos teste neuropsicológicos, ainda é muito incerto se esse pressuposto deva ser sempre seguido na escolha de um esquema antirretroviral em situações como esssa. Zidovudina e nevirapina são considerados os antirretrovirais de melhor escore de penetração, seguidos de abacavir, efavirenz, lopinavir-ritonavir, fosamprenavir-ritonavir, darunavir-ritonavir, raltegravir e maraviroque. Os piores escores são de tenofovir, tipranavir-ritonavir e enfuvirtida.[33]

Doenças oportunistas | Quadro clínico e tratamento

As doenças oportunistas – infecções e neoplasias – e outras complicações decorrentes da imunodeficiência são as principais causas de morbimortalidade em doentes com AIDS, em países não desenvolvidos. Nos países desenvolvidos, já há uma inversão de prevalência de causas de internação, para situações não relacionadas com a AIDS, como eventos cardiovasculares, hepáticos e renais. À medida que o déficit imunológico se agrava, aumenta a probabilidade de instalação de infecções oportunistas. De acordo com a faixa alcançada pelo número de LT-CD4+, a ocorrência de algumas infecções torna-se mais provável que de outras, fato que permitiu estabelecer um espectro de apresentação das principais complicações na evolução natural da doença. O limite de 200 LT-CD4+/mm^3 no sangue periférico constitui o marco referencial que norteia o risco de adoecimento. Muitos estudos demonstraram a possibilidade de avaliar esse risco por intermédio do número de linfócitos no sangue periférico, recurso utilizado sobretudo em regiões pobres, onde há dificuldade de quantificar os LT-CD4+, estabelecendo-se que número de linfócitos totais no sangue menor que 1.400/mm^3 corresponde a número de LT-CD4+ inferior a 200/mm^3 e que número de linfócitos totais menor que 1.700/mm^3 corresponde a número de LT-CD4+ inferior a 350/mm^3. No Brasil, evidenciou-se que número de linfócitos no sangue periférico menor que 1.000/mm^3, especialmente se a hemoglobina apresentar-se mais baixa que 13 g%, mantém forte correlação com número de LT-CD4+ inferior a 200/mm^3.

Existem pequenas variações geográficas na frequência dessas manifestações oportunistas. De modo geral, essas complicações – atingindo principalmente o aparelho respiratório, o trato digestivo e o sistema nervoso central – acometem indivíduos com intenso déficit imunológico, que apresentam com muita frequência evolução clínica grave e rapidamente fatal se não receberem tratamento apropriado.

A maioria das infecções oportunistas em doentes com AIDS resulta de reativação endógena, mais do que de

infecção primária pelo patógeno envolvido. É usual que o primeiro episódio de infecção oportunista responda favoravelmente ao tratamento específico, desde que instituído precocemente. Devido ao déficit imunológico, as recorrências são comuns e poderá ser necessário indicar terapia supressiva, durante período prolongado, depois do tratamento bem-sucedido da infecção aguda. Com o avanço dos conhecimentos relativos ao mais adequado manuseio dessas infecções e, sobretudo, devido à disponibilidade de medicamentos antirretrovirais mais potentes, que possibilitam, muitas vezes, a reconstituição do sistema imunológico, o controle dessas infecções (e, mesmo, a cura) pode ser alcançado em grande parcela desses pacientes, com enorme repercussão na taxa de mortalidade e na qualidade de vida dos enfermos. Essa nova situação vem permitindo, inclusive, discutir e implementar a suspensão das medidas profiláticas indicadas para essas infecções, conduta anteriormente considerada inviável.[34]

A apresentação clínica das infecções oportunistas pode ocorrer de forma não habitual. A resposta imunológica alterada pode favorecer o aparecimento de sinais e sintomas inespecíficos e o desenvolvimento de evolução insidiosa, contribuindo para o aumento da dificuldade para a rápida realização do diagnóstico. Além disso, os problemas relacionados com a tentativa de diagnosticar novo processo infeccioso, em enfermo frequentemente debilitado e com sintomas constitucionais de duração prolongada, podem provocar retardo no início da terapia apropriada, o que influencia significativamente na evolução desfavorável de muitos casos, mesmo com a instituição posterior de tratamento específico adequado.

Entretanto, as dificuldades podem persistir mesmo quando o diagnóstico da infecção oportunista é realizado precocemente, pois a resposta à terapia instituída dependerá também do estado imunológico do paciente. Em geral, o emprego de múltiplos medicamentos em doentes com AIDS determina, com elevada frequência, o aparecimento de efeitos adversos, os quais podem exigir a alteração dos esquemas terapêuticos em uso. Esses efeitos adversos manifestam-se predominantemente por intermédio de fenômenos imunoalérgicos, toxicidade (sobretudo hepática, neurológica, renal e hematológica) e intolerância gastrintestinal.

Doenças oportunistas pulmonares

A pneumocistose foi uma das doenças oportunistas diagnosticadas nos primeiros casos relatados de AIDS, no início dos anos 1980. Desde então verificou-se que as doenças oportunistas respiratórias, principalmente infecções pulmonares, ocorriam com elevada frequência, bem como constituíam-se nas principais responsáveis pela morte de indivíduos com AIDS. No entanto, na última década do século XX, a frequência e as características clínico-evolutivas das pneumopatias nesses enfermos sofreram alterações significativas. Muitas dessas mudanças ocorreram em razão do aumento real da incidência de infecções causadas por determinados patógenos e também como decorrência de alguns fatores, tais como o aperfeiçoamento das técnicas diagnósticas, a mais ampla e adequada utilização da quimioprofilaxia e, sobretudo, a melhora das condições imunológicas do paciente garantida pelos bons resultados do tratamento específico com a terapia antirretroviral.[35]

Sabe-se que o aparelho respiratório funciona como porta de entrada para diversos microrganismos. Em geral, a capacidade de um agente infeccioso para causar doença pulmonar em doentes com AIDS conserva relação direta com a contagem de linfócitos T-CD4+ no sangue. É o caso, por exemplo, da pneumocistose e da tuberculose que, na maioria das vezes, se manifestam em indivíduos com baixas contagens de linfócitos T-CD4+ ($< 200/mm^3$). Muito comum também é o envolvimento pulmonar por microrganismos oportunistas no contexto de uma doença disseminada, como é o caso da histoplasmose e da criptococose. A par disso, existem evidências de que as defesas pulmonares, em relação ao que se verifica em outros órgãos, passam a ser menos eficientes em consequência da infecção direta pelo HIV nos macrófagos alveolares e da produção diminuída de citocinas pelos linfócitos já acometidos pelo vírus.[36]

As complicações pulmonares não infecciosas também acometem com maior frequência os doentes com AIDS. A pneumonia linfocítica intersticial é relativamente comum em crianças, mas raramente pode acometer adultos. A neoplasia maligna encontrada mais comumente é o sarcoma de Kaposi, seguido pelo linfoma não Hodgkin. Na década de 1990 passou a ser relatada maior incidência de adenocarcinoma pulmonar em doentes com AIDS.[37] A hipertensão pulmonar primária (HPP) passou a ser reconhecida em pacientes infectados pelo HIV e hoje sabe-se que a infecção é fator relacionado, merecendo investigação em todos os pacientes com diagnóstico de HPP.[38] Independentemente do agente etiológico envolvido, pacientes com infecção pulmonar oportunista apresentam, com intensidade variável, sintomas respiratórios cardinais (tosse, dor torácica, dispneia, expectoração e cianose), acompanhados ou não de febre. Além do exame clínico cuidadoso do aparelho respiratório, a realização de

radiografia e de exames complementares específicos (pesquisa direta e cultura de escarro e de sangue para os agentes mais comuns) são os procedimentos iniciais recomendados. A indicação de outros exames complementares e de métodos diagnósticos invasivos vai depender dos resultados dos exames inicialmente realizados e de peculiaridades clínicas de cada paciente.

Considerando-se a gravidade presente ou potencial das infecções oportunistas em doentes com AIDS, muitas vezes se impõe a indicação de tratamento empírico com antimicrobianos e/ou antivirais e/ou antiparasitários. Por isso, deve-se recorrer a informações que orientem para o diagnóstico clínico, com realização de história e exame físico minuciosos, obtenção pormenorizada de dados epidemiológicos e conhecimento preciso do tempo de evolução dos sintomas e dos medicamentos profiláticos utilizados. Sabe-se, porém, que o quadro clínico auxilia apenas parcialmente no raciocínio para o estabelecimento do diagnóstico etiológico. Entre as diversas pneumopatias da AIDS, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é a que determina as maiores taxas de letalidade, justificando, em muitos casos, o início de tratamento empírico considerando-se os sinais e sintomas pulmonares presentes e os resultados da radiografia de tórax e dos exames complementares inespecíficos.

A radiografia de tórax deve ser realizada em todo doente com AIDS que apresente alterações respiratórias. Embora muitas anormalidades sejam comuns às diversas enfermidades infecciosas e não infecciosas, alguns padrões são sugestivos da participação de determinados agentes.[39,40]

Amostras de escarro devem ser colhidas para a investigação (pesquisa direta e cultura) da presença de bactérias, fungos e micobactérias. Todo material recuperado por meio de técnicas broncoscópicas ou de biopsia realizada a céu aberto deve ser submetido a exame histopatológico, empregando-se métodos de coloração adequados. As amostras devem ser semeadas em meios de cultura para bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos e micobactérias, além de culturas celulares para citomegalovírus, quando disponíveis.

Pneumonia linfocítica intersticial

Embora rara em adultos, a pneumonia linfocítica intersticial é relativamente comum em crianças. Apresenta-se sob a forma de infiltrado pulmonar constituído por linfócitos, plasmócitos e imunoblastos, cujo quadro clínico apresenta evolução crônica ou subaguda, com tosse seca, na presença ou ausência de febre. Na radiografia de tórax encontra-se infiltrado retículo-nodular difuso ou focal. O diagnóstico é feito com base no resultado do exame histopatológico de fragmento de pulmonar obtido preferencialmente por biopsia a céu-aberto, uma vez que, se efetuada por broncoscopia, a positividade é de apenas 30 a 50%. Para o tratamento da pneumonia linfocítica intersticial recomenda-se a administração de corticosteroide, além do uso de medicamentos antirretrovirais.[41]

Pneumonias bacterianas

Além do déficit de imunidade celular, o comprometimento dos mecanismos humorais de defesa envolvidos nas respostas contra infecciosas nos doentes com AIDS favorece a instalação de infecções bacterianas pulmonares, principalmente as causadas por bactérias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* etc.).[42] Em geral, as pneumonias, principalmente a pneumocócica, costumam manifestar-se precocemente em doentes com AIDS, sobretudo nas crianças, podendo ocorrer antes mesmo do estabelecimento do diagnóstico da retrovirose.

Sabe-se que a incidência das pneumonias bacterianas é maior nos doentes com AIDS do que na população geral, sendo os principais agentes envolvidos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram-negativos entéricos, em particular *Klebsiella pneumoniae* e Gram-negativos não fermentadores, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*.[43] Além de *S. aureus*, outro bacilo Gram-positivo aeróbio, *Rhodococcus equi*, tem sido descrito como agente incomum de pneumonia em enfermos com AIDS. *Rhodococcus equi* pode ser álcool-ácido resistente e diagnosticado de forma incorreta como micobactéria. A presença de abundantes cocobacilos pleomórficos Gram-positivos no exame direto de esfregaço corado pelo método de Gram, ou obtidos em meio de cultura, devem levar a suspeita da participação etiológica dessa bactéria como agente de pneumonia.[44] A nocardiose, causada por bactérias do gênero *Nocardia sp.*, é infecção pulmonar que se verifica com menor frequência em doentes com AIDS, apresentando-se sob a forma aguda, subaguda ou crónica, com febre, tosse, dispneia, dor pleurítica, perda de peso e, algumas vezes, com escarro hemoptoico. A radiografia de tórax evidencia a presença de comprometimento pulmonar unilateral em 82% dos casos, com infiltrado ou cavitação nos ápices e, menos comumente, derrame pleural. A esses achados, que levam à confusão com tuberculose, soma-se o

fato de o exame direto do esfregaço de amostras de escarro evidenciar a presença de bactérias álcool-ácido resistentes.[45]

Nos doentes com AIDS as manifestações clínicas das pneumonias bacterianas são semelhantes às observadas em pessoas sem essa retrovirose. O início geralmente é súbito, com tosse produtiva, dor torácica e febre, instalando-se em seguida dispneia e taquipneia. A maioria dos doentes apresenta leucocitose com desvio à esquerda. As bacteriemias podem ocorrer em 25 a 75% dos casos, ao contrário do que se verifica nos indivíduos sem infecção pelo HIV, nos quais bacteriemia ocorre em apenas cerca de 30% dos casos.[46]

Embora as alterações da radiografia de tórax possam contribuir para a suspeita do diagnóstico etiológico das pneumonias bacterianas, em doentes com AIDS o diagnóstico diferencial é geralmente difícil de ser estabelecido com segurança. A presença de consolidação lobar é característica da pneumonia causada por pneumococo, mas pode ocorrer com outros agentes oportunistas. Por outro lado, infiltrado intersticial bilateral pode ser encontrado em até 40% dos doentes com pneumonia pneumocócica e AIDS. Infiltrados intersticiais difusos também têm sido descritos em pneumonias por *H. influenzae*. Nas pneumonias cavitárias deve-se suspeitar do envolvimento de *S. aureus*, frequente em usuários de drogas injetáveis IV, além de *P. aeruginosa* e *R. equi*, em que costuma ocorrer infiltrado lobar prévio. O diagnóstico diferencial deve ser feito prioritariamente com pneumonia por *P. jirovecii* e/ou por micobactérias. O tratamento das pneumonias bacterianas inclui o uso de antimicrobianos e medidas de suporte respiratório e nutricional, hidratação, manutenção do equilíbrio hidreletrolítico, identificação e tratamento precoce das complicações pulmonares (abscesso, empiema e síndrome da angústia respiratória aguda, entre outras) e extrapulmonares (meningite, pericardite e sepse). Nos doentes hospitalizados, sobretudo nos que apresentam dificuldade de locomoção, a fisioterapia pulmonar orientada por profissional experiente tem papel fundamental na recuperação.

As pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade em enfermos com AIDS, desde que sejam leves ou moderadas, podem ser tratadas em ambulatório, com o emprego de antimicrobianos com espectro de atividade adequado, potência e comodidade posológica, além da possibilidade de administração por via oral, tais como algumas fluoroquinolonas e os novos macrolídeos (claritromicina ou azitromicina). Em enfermos nos quais a doença é mais leve pode recorrer-se à administração, também VO, da combinação amoxicilina/clavulanato. Os casos mais graves de pneumonia bacteriana exigem que o tratamento seja feito com o doente hospitalizado, recorrendo-se a cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona), macrolídeos (azitromicina), ampicilina/sulbactam ou fluoroquinolonas. Havendo suspeita ou confirmação de que o agente etiológico da pneumonia é *S. aureus*, a escolha do antimicrobiano deve recair sobre oxacilina, glicopeptídio (vancomicina ou teicoplanina) ou linezolida, a depender dos resultados dos testes de sensibilidade.[47] Apesar de ser potencialmente grave o prognóstico da pneumonia bacteriana em doentes com AIDS, a maioria dos pacientes responde bem ao tratamento instituído, desde que adequado e oportuno. A taxa de letalidade costuma ser elevada entre enfermos com AIDS em fase avançada e acometidos por pneumonias bacterianas. As pneumonias por *P. aeruginosa*, comunitárias ou adquiridas em ambiente hospitalar, exigem o emprego de antimicrobianos ativos contra bacilos Gram-negativos não fermentadores, tais como cefepima, ciprofloxacino, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropeném e imipeném.[47] Em decorrência da elevada taxa de letalidade das pneumonias hospitalares, uma vez efetuado o diagnóstico de pneumonia bacteriana, é imperioso o início de terapia empírica, logo após a coleta de amostras de sangue e de secreção respiratória (escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar) para a realização de culturas apropriadas, cujo resultado poderá contribuir para a mudança ou a manutenção da conduta, no decorrer do tratamento.

Tem sido avaliado o emprego de diversas vacinas, imunoglobulinas e medidas preventivas das pneumonias em doentes com AIDS. O CDC dos EUA recomenda a vacinação antipneumocócica 23 valente, em duas doses aplicadas com intervalo de 5 anos. A utilização da vacina contra infecções por *H. influenzae* é recomendada apenas para crianças. De maneira geral, a resposta sorológica após a vacinação está na dependência do grau do déficit imunológico apresentado pelo paciente. Assim, quanto mais comprometida a imunidade, menor a probabilidade de obter-se a proteção desejada após vacinação, e vice-versa. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda vacinar o mais precocemente possível os pacientes infectados pelo HIV. Nos doentes com AIDS, cujo número de LT-CD4+ no sangue for menor que 200/mm^3 (ou inferior a 15% do valor normal), deve-se postergar o emprego de vacinas até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja alcançado, com instituição do tratamento antirretroviral.[47] A imunoprofilaxia passiva, por intermédio da administração de imunoglobulina humana intravenosa, foi utilizada em crianças durante muitos anos, com a finalidade de diminuir a incidência de infecções bacterianas. No entanto, estudos recentes demonstraram a ineficácia dessa conduta quando é menor que 200/mm^3 o número de LT-CD4+ no

sangue, tendo-se também verificado que não interfere no tempo de sobrevida das crianças que a recebem. Em adultos não foram realizados estudos controlados para avaliar a eficácia do uso de imunoglobulina humana intravenosa na prevenção ou tratamento de infecções bacterianas recorrentes, motivo pelo qual seu emprego não é indicado.

Tuberculose

A tuberculose é uma das doenças que mais causaram impacto no panorama criado pela pandemia da AIDS, assumindo peculiaridades clínico-evolutivas que tornaram prioritário seu estudo, tanto no campo científico quanto na área da saúde pública. Nos doentes com AIDS a infecção primária por *Mycobacterium tuberculosis* evolui com maior frequência para tuberculose, os focos latentes de *M. tuberculosis* reativam mais frequentemente, mais rapidamente e é mais provável a evolução para tuberculose disseminada, além de outras peculiaridades.[48] Segundo estimativas da OMS, a tuberculose é a causa de óbito para 13% dos pacientes com AIDS.[49] A coinfecção HIV/*M. tuberculosis* torna-se mais relevante em países subdesenvolvidos, nos quais a prevalência da tuberculose é elevada, e a incidência de AIDS continua crescendo.

A despeito do aumento dos conhecimentos, nos últimos anos, sobre a patogênese, as manifestações clínicas, o tratamento e a prevenção da tuberculose nos doentes com AIDS, muitos desafios ainda deverão ser enfrentados e superados, exigindo esforço mundial para o alcance do seu controle. Estima-se que, em média, cerca de 40% das pessoas com AIDS encontram-se coinfectadas por *M. tuberculosis*. Em 2000, 11% de todos os casos novos de tuberculose em adultos, no mundo, ocorreram em doentes com AIDS. A parcela de enfermos com tuberculose que também apresenta infecção pelo HIV é bem maior do que o da população geral, tendo aumentado de 4,2% em 1990 para 8,4% em 1995, e para 13,8% em 2000.[49]

Diante da elevada prevalência de tuberculose e da maior suscetibilidade dos doentes com AIDS, recomenda-se que seja ofertada testagem para HIV para todos os doentes com diagnóstico presumido ou confirmado de tuberculose. A tuberculose em qualquer localização, em doente com infecção pelo HIV, deve ser considerada condição definidora do diagnóstico de AIDS. O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV trará benefícios potenciais óbvios ao prognóstico dos casos de coinfecção HIV/*M. tuberculosis*.[50]

Em imunocompetentes, a infecção primária por *M. tuberculosis* é geralmente contida pela resposta imune celular, ocorrendo só raramente tuberculose primária. Linfócitos T-CD4+ produzem citocinas, particularmente interferona-gama, que ativam macrófagos para fagocitar e destruir as micobactérias. Assim, a maioria das infecções primárias por *M. tuberculosis* em pessoas imunocompetentes evolui para cura ou infecção latente, e em apenas 5% desses indivíduos, durante toda a vida, ocorrerá reativação de foco latente e desenvolvimento de tuberculose. Já nos doentes com AIDS, a infecção latente por *M. tuberculosis* apresenta taxa de reativação muito maior, de aproximadamente 5 a 12% ao ano. Essa maior suscetibilidade ao *M. tuberculosis* em doentes com AIDS está em parte relacionada com o padrão de citocinas produzidas por seus linfócitos T-CD4+. Linfócitos Th1 produtores de interferona-gama são fundamentais para a defesa imune contra o bacilo da tuberculose. Já os linfócitos Th2 produtores de IL-4 e IL-10 parecem não contribuir, de forma efetiva, para a defesa imune contra *M. tuberculosis*. As evidências, portanto, sugerem que a resposta Th1 reduzida em pacientes infectados pelo HIV contribui para a maior suscetibilidade à tuberculose.[51] Quanto à evolução da AIDS, dados sugerem que a infecção por *M. tuberculosis* provoque o aumento da replicação do HIV. Este fenômeno é conhecido como transativação heteróloga do HIV. As evidências sugerem que o *M. tuberculosis* provoca aumento da replicação viral provavelmente pelo fato de induzir macrófagos a produzir fator de necrose tumoral, IL-1 e IL-6. Estudos clínicos também têm demonstrado o efeito deletério da tuberculose na história natural da infecção pelo HIV. Verificou-se, por exemplo, que o risco de morte nos doentes com AIDS e tuberculose é cerca de duas vezes maior do que em doentes com AIDS sem tuberculose, independentemente do número de LT-CD4+ no sangue. Apesar disso, a elevada mortalidade de doentes com AIDS e tuberculose parece estar mais relacionada com a progressão da infecção pelo HIV do que com a tuberculose. Há evidências também de que o grau de imunodeficiência constitui o fator mais importante para o tempo de sobrevida dos coinfectados.[51,52] A tuberculose pode manifestar-se precocemente nos infectados pelo HIV, mesmo naqueles com número de linfócitos T-CD4+ superior a 200/mm^3. À medida que ocorre aumento do grau de imunodeficiência, a disseminação sanguínea do bacilo da tuberculose e o aparecimento de comprometimento extrapulmonar se tornam mais comuns. A despeito disso, o envolvimento pulmonar por *M. tuberculosis* ocorre na maioria (70 a 90%) dos doentes com AIDS e tuberculose. No entanto, a presença de tuberculose extrapulmonar ou

disseminada é mais comum em doentes com AIDS do que quando comparado com a população geral. Naqueles, febre prolongada de etiologia não determinada deve suscitar investigação de tuberculose extrapulmonar. Linfonodos, fígado e baço constituem as localizações mais frequentes da tuberculose extrapulmonar em doentes com AIDS. O quadro clínico de meningite tuberculosa é semelhante tanto em doentes com AIDS quanto em pessoas imunocompetentes, exceto pela maior frequência de lesões expansivas intracerebrais observadas nos primeiros.[48,51] Em relação à radiografia de tórax, os doentes com AIDS e tuberculose nos quais o número de linfócitos T-CD4+ no sangue é maior que 200/mm^3 tendem a apresentar alterações semelhantes às encontradas em pessoas com tuberculose e sem infecção pelo HIV, ou seja, infiltrados em lobos superiores e cavitação. Já nos doentes com AIDS e número de linfócitos T-CD4+ no sangue inferior a 200/mm^3, é comum o achado de linfadenomegalia mediastinal, situação semelhante à detectada em crianças com tuberculose primária. Derrame pleural tem sido encontrado em 27% dos doentes com AIDS e tuberculose que apresentam número de linfócitos T-CD4+ no sangue superior a 200/mm^3, mas em apenas 10% daqueles com linfócitos T-CD4+ menos de 100/mm^3. Em cerca de 5% desses enfermos com pesquisa positiva de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro, a radiografia de tórax é normal.[53] A presença de AIDS pode interferir no diagnóstico de tuberculose. A frequência de sintomas não específicos nesses enfermos é maior e o quadro clínico de tuberculose pode ser semelhante ao de outras infecções oportunistas, tais como pneumocistose e histoplasmose. A história clínica e os exames bacteriológicos convencionais (baciloscopia e cultura), juntamente com o exame radiológico, continuam sendo a base para o diagnóstico de tuberculose, inclusive nos doentes com AIDS. Novos métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos têm se somado aos convencionais, possibilitando diagnóstico mais rápido.[47] A baciloscopia continua sendo recurso essencial para o diagnóstico de tuberculose. Coleta matinal de duas a três amostras de escarro expectorado espontaneamente, para pesquisa de BAAR, deve ser indicada rotineiramente para todos os enfermos com suspeita de tuberculose com envolvimento pulmonar. Expectoração induzida, para obtenção de escarro, ou realização de broncoscopia, para a coleta de secreção respiratória, podem ser indicadas se não houver expectoração espontânea. A sensibilidade e a especificidade da pesquisa de BAAR no escarro ou em secreções respiratórias foram avaliadas em diversos estudos, com resultados variáveis. A pesquisa de BAAR só costuma ser positiva em amostras com a presença de, no mínimo, 5.000 bacilos/mm^3 de escarro ou secreção, fato que limita sua sensibilidade. Doentes com AIDS e tuberculose pulmonar são menos bacilíferos do que pessoas com tuberculose sem AIDS. No entanto, a sensibilidade da pesquisa de BAAR em amostras de escarro eliminado espontaneamente foi semelhante em enfermos que apresentavam tuberculose pulmonar com ou sem AIDS, não tendo sido maior tanto em escarro obtido por expectoração induzida quanto em secreções respiratórias colhidas durante broncoscopia. É importante lembrar que a detecção de BAAR em esfregaço de escarro de doente com AIDS pode corresponder à presença de outras micobactérias, particularmente em indivíduos com número muito baixo de linfócitos T-CD4+ no sangue. Micobactérias tais como *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium gordonae* são frequentemente encontradas em escarro de doentes com AIDS, cujo número de linfócitos T-CD4+ no sangue é inferior a 50/mm^3. Entretanto, se o enfermo apresenta expectoração suficiente para possibilitar a pesquisa de patógenos no escarro, é prudente considerar qualquer micobactéria encontrada no escarro como sendo *M. tuberculosis*.[47] Novas técnicas que permitem demonstração rápida do crescimento de micobactérias foram desenvolvidas, possibilitando a redução do tempo necessário para o diagnóstico. Entre estas novas técnicas estão métodos de cultivo em sistemas radiométricos, cuja base se refere à detecção de gás carbónico (C02) marcado com carbono 14 (C14); identificação de RNA ribossômico ou DNA de *M. tuberculosis*, por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) e a análise de isolados de micobactérias, por intermédio de polimorfismo dos fragmentos de DNA obtidos por ação de enzimas de restrição (RFLP). O emprego de RFLP permitiu provar que a ocorrência de infecção recente ou de reinfecção é bem mais comum, como causa de tuberculose em doentes com AIDS, do que se admitia anteriormente. Infecção primária pode ser responsável por até 40% dos novos casos de tuberculose em doentes com AIDS, sobretudo em áreas urbanas de países desenvolvidos.[54] Tratamento específico contra tuberculose ativa, pulmonar ou extrapulmonar, deve ser sempre iniciado prontamente para todo paciente. Naqueles com tuberculose e AIDS, considerando que o bacilo seja sensível aos medicamentos de primeira linha, o tratamento padrão (poliquimioterapia durante 6 a 9 meses) resulta em esterilização do escarro e baixa frequência de falha terapêutica, com resultados semelhantes aos obtidos no tratamento da tuberculose em pessoas não infectadas pelo HIV. Em outras palavras, o tratamento da tuberculose em doentes com AIDS é tão eficiente quanto o tratamento da tuberculose em enfermos sem infecção pelo HIV, desde que sejam garantidas boa adesão e terapia eficaz por tempo prolongado. Não havendo suspeita de resistência aos medicamentos antituberculose, o esquema habitualmente recomendado é o constituído

pela associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE), administrado durante 2 meses, seguido pelo uso, durante mais 4 a 7 meses, de rifampicina e isoniazida (RI). A duração mínima do tratamento da tuberculose em doentes com AIDS é de 6 meses, podendo estender-se por pelo menos mais 3 meses, dependendo da resposta à terapia e dos resultados dos exames complementares. Os doentes com resposta lenta ao tratamento devem receber os medicamentos específicos durante período mais prolongado. Todo paciente com infecção pelo HIV e tuberculose deve receber suplementação de vitamina B6 (piridoxina) durante o uso de isoniazida.[47] Tratamento empírico para tuberculose geralmente é indicado para doentes com AIDS que apresentam quadro clínico suspeito, sem outra causa aparente. Justifica-se essa conduta somente depois de esgotadas todas as tentativas de se obterem amostras representativas, para estudos microbiológicos, antes do início do tratamento, com o objetivo não só de confirmar o diagnóstico, mas também de realizar testes de sensibilidade.

Falhas terapêuticas ou recidivas são secundárias, na maioria das vezes, à baixa adesão, problema frequente em algumas subpopulações de doentes com tuberculose e AIDS. Outras causas menos comuns de falha terapêutica são constituídas por resistência primária e má absorção intestinal dos medicamentos antituberculose. Com a finalidade de contornar o problema constituído pela baixa adesão ao tratamento e evitar a emergência de tuberculose causada por cepas multirresistentes, tem-se recomendado a instituição da terapia diretamente observada (TDO) da tuberculose em doentes com AIDS. Essa estratégia mostrou-se custo-efetiva e benéfica, aumentando as taxas de cura. Diferentemente de outras infecções oportunistas relacionadas com a AIDS, não se recomenda, depois de finalizado o tratamento da tuberculose, a manutenção do uso de medicamentos específicos.

Todos os pacientes com coinfecção HIV/TB devem ser submetidos a tratamento antiretroviral. Entretanto, esta intervenção tem se revelado extremamente complexa e atualmente é foco de grandes atenções por parte de pesquisadores e clínicos. Alguns aspectos relevantes devem ser considerados para esta intervenção: (1) o momento ideal para início da terapia antiretroviral; (2) as interações farmacocinéticas entre rifamicinas e alguns antiretrovirais; (3) toxicidade adicional associada à combinação de drogas antituberculose e antiretrovirais; (4) desenvolvimento de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI), associada à tuberculose, após início da terapia antiretroviral; e (5) necessidade de medidas de suporte, incluindo terapia diretamente observada (TDO) e a integração dos cuidados assistenciais dedicados à tuberculose e à AIDS.

Quando a tuberculose é diagnosticada em paciente já em uso de antiretroviral, o esquema deve ser avaliado com atenção para possíveis interações farmacocinéticas com as rifamicinas. Em muitas ocasiões, o esquema antiretroviral do paciente precisa ser modificado para permitir um tratamento adequado e seguro da tuberculose. As rifamicinas interagem intensamente com inibidores da protease (IP) e da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (ITRNN), medicamentos fundamentais nos esquemas de tratamento antirretroviral. Entre as rifamicinas, a rifampicina é a que mais frequentemente se associa a interações farmacológicas, induzindo o sistema enzimático P-450 CYP3A, fazendo diminuir a concentração sérica dos IP e dos ITRNN. Esse efeito acarreta concentrações sanguíneas subterapêuticas desses medicamentos, com consequente supressão incompleta do HIV e maior possibilidade de emergência de linhagens de HIV resistentes aos antiretrovirais. Ainda como parte dessas interações, alguns antiretrovirais podem inibir o metabolismo da rifampicina, elevando sua concentração sérica e tecidual e aumentando os riscos de toxicidade. Desse modo, embora estudos farmacocinéticos tenham demonstrado que a rifampicina pode ser utilizada concomitantemente com alguns antiretrovirais em doentes com AIDS, essa conduta deve ser bem analisada, e as doses dos antiretrovirais, em geral, precisam ser modificadas. O emprego de esquemas alternativos sem rifampicina para o tratamento da tuberculose, com a finalidade de não interferir no tratamento antiretroviral, apesar de apresentar bons resultados do ponto de vista bacteriológico, tem apresentado efetividade reduzida, por causa da maior complexidade do esquema, da maior dificuldade de adesão ao uso de medicamento injetável (estreptomicina) e da necessidade de administração durante tempo mais prolongado. A rifabutina constitui alternativa para a rifampicina. Trata-se de medicamento menos ativo do que a rifampicina na indução do sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, parece exercer menor efeito na redução dos níveis séricos dos antiretrovirais. A rifabutina tem-se mostrado tão eficaz quanto a rifampicina no tratamento da tuberculose e parece ser mais bem tolerada, podendo ser prescrita mesmo para doentes em que o uso prévio de rifampicina provocou efeito tóxico.[47] Qualquer associação aceitável de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios/nucleotídios (ITRN) pode ser empregada para pacientes que necessitem de rifampicina e outros medicamentos contra a tuberculose. Em associação com os ITRN, três opções de esquemas antiretrovirais podem ser consideradas para o tratamento desses doentes: (1) Adição de efavirenz ou nevirapina; (2) adição de saquinavir, reforçado com ritonavir, nas doses de 400/400 mg ou 1.000/100 mg, de 12/12 h ou, ainda, Lopinavir-ritonavir, nas

doses de 800/200 mg (4 cp), de 12/12 h; e (3) adição de abacavir ou tenofovir, nas doses usuais. Uso de saquinavir/ritonavir com rifampicina mostrou-se associado à alta incidência de hepatotoxicidade. Drogas da classe dos inibidores de fusão (enfuvirtida) não são afetadas pelo sistema enzimático P-450 CYP3A e podem ser utilizadas com rifamicinas. Estudos preliminares revelaram que combinação de rifamicinas com maraviroque, raltegravir e elvitegravir resulta em diminuição dos níveis séricos destes e, até que dados clínicos mais consistentes estejam disponíveis, estas associações devem ser evitadas.[47] Apesar dessas considerações, a associação de dois ITRN e Efavirenz é o esquema mais utilizado e de melhores evidências de segurança, quando há necessidade de utilização de esquema para tuberculose, com rifampcina.

Para pacientes com diagnóstico de tuberculose e virgens de tratamento antiretroviral, o momento ideal para início da terapia antiretroviral tem sido alvo de muita pesquisa. Vários estudos demonstraram que a sobrevida destes pacientes é melhorada quando a terapia antiretroviral é iniciada precocemente, após o início do tratamento da tuberculose. Contudo, o início precoce da terapia antiretroviral também está associada a problemas como elevada carga de comprimidos, toxicidade adicional, interações medicamentosas, dificuldades de adesão e maior probabilidade de desenvolvimento de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI).

Estudos recentes, em especial três ensaios clínicos desenvolvidos em países com alta prevalência de coinfecção HIV/Tuberculose, revelaram estar fortemente indicado o início da terapia antiretroviral em até 30 dias após início do tratamento para tuberculose, em pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm^3. Terapia antiretroviral também deve ser iniciada em até 30 dias após o início do tratamento para tuberculose para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células/mm^3 e que apresentam sinais clínicos sugestivos de maior gravidade (escala de Karnofsky com escore < 40, índice de massa corporal < 16, hemoglobina < 10 g/dℓ, além de outras variáveis). Para pacientes com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 200 células/mm^3 e clinicamente estáveis, sem sinais de gravidade, a terapia antiretroviral pode ser iniciada após 60 dias, ou seja, após o término da fase intensiva do tratamento para tuberculose. A SIRI foi observada com maior frequência ao início mais precoce da terapia antiretroviral. Contudo, na maioria das vezes as manifestações clínicas da SIRI são leves e de fácil manuseio, sendo incomum a evolução para óbito.[47,51,55,56]

Em doentes com AIDS, o agravamento paradoxal do quadro clínico da tuberculose, condição também denominada Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI), pode ocorrer quando a terapia antiretroviral é iniciada precocemente ou concomitantemente em relação ao tratamento da tuberculose. Depois de melhora clínica inicial, febre elevada, aumento dos linfonodos periféricos e mediastinais, lesões expansivas no sistema nervoso central e/ou intensificação do infiltrado pulmonar podem ocorrer em até 36% dos casos. Comparativamente, apenas 7% dos enfermos submetidos a tratamento contra a tuberculose, sem uso concomitante de terapia antirretroviral, apresentam reação paradoxal. Redução significativa na carga viral e aumento marcante na reatividade do teste intradérmico, realizado com PPD (tuberculina), acompanham a reação paradoxal, sugerindo que essa reflita o fortalecimento do sistema imune, como resultado da terapia antiretroviral. Em doentes cujas manifestações clínicas são compatíveis com a ocorrência de reação paradoxal, outros diagnósticos devem ser descartados. As reações paradoxais são geralmente autolimitadas e têm a duração de 10 a 40 dias. Na ausência de sinais bacteriológicos de falha terapêutica, os tratamentos antiretroviral e antituberculoso não devem ser modificados ou interrompidos. Em alguns casos, nos quais a reação paradoxal é muito intensa, pode-se indicar a administração durante alguns dias de glicocorticoide (prednisolona, por exemplo) VO.[47]

Vários estudos demonstraram ser mais frequente em doentes com AIDS o aparecimento de resistência aos medicamentos antituberculose. Nos EUA, demonstrou-se que a incidência de resistência à isoniazida e à rifampicina foi igual a 11,3 e a 8,9%, respectivamente, em doentes com AIDS e tuberculose. Essas taxas foram duas vezes maiores do que as observadas em pacientes não infectados pelo HIV. A ocorrência de *M. tuberculosis* resistente à rifampicina, porém sensível à isoniazida (monorresistência à rifampicina) é mais comum em doentes com AIDS do que em indivíduos imunocompetentes. O desenvolvimento de tuberculose resistente à rifampicina associa-se a não adesão ao tratamento, imunodeficiência intensa e/ou presença de doença pulmonar bacilífera.[47]

Doentes com AIDS que apresentam infecção por *M. tuberculosis* recente ou remota estão expostos a risco mais elevado de desenvolver tuberculose. Em decorrência desse fato, não deve ser subestimada a importância da instituição da quimioprofilaxia ou da terapia preventiva. As recomendações do Ministério da Saúde indicam quimioprofilaxia para pacientes infectados pelo HIV, assintomáticos, com radiografia de tórax normal e: (1) reatoras ao PPD (nódulo com diâmetro maior que 5 mm); (2) que mantiveram contatos intradomiciliares ou institucionais com caso de tuberculose pulmonar bacilífera (nessa eventualidade, não é necessária a realização do

teste intradérmico com PPD); (3) não reatoras ao PPD, com registro documental prévio de terem sido reatoras e não terem sido submetidas, na ocasião, a quimioprofilaxia ou tratamento contra a tuberculose; e (4) pessoas infectadas pelo HIV, assintomáticas e com radiografia de tórax evidenciando a presença de cicatriz de tuberculose, sem tratamento prévio, independente do resultado do teste intradérmico.[57]

A quimioprofilaxia deve ser realizada com a administração de isoniazida, na dose de 5 a 10 mg/kg/dia (dose máxima de 300 mg/dia), durante 6 meses. A quimioprofilaxia com INH foi capaz de reduzir em até 70% o risco de tuberculose em doentes com AIDS reatores ao PPD. A rifampicina e a pirazinamida, administradas 2 vezes/semana, durante 2 meses, e a isoniazida, administrada 2 vezes/semana, durante 6 meses, foram igualmente eficazes. Dados preliminares sugerem que a eficácia da rifampicina em associação à pirazinamida, administradas diariamente durante 2 meses, é semelhante à da isoniazida administrada isoladamente durante 12 meses, em doentes com AIDS reagentes ao PPD. Em caso de exposição a enfermos com TB-MR, a quimioprofilaxia deve ser individualizada e incluir pelo menos dois medicamentos antituberculose reconhecidamente eficazes.[57]

Nos países em que o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) foi empregado na infância como vacina contra a tuberculose, foi baixo o risco de reativação de infecção latente em infectados pelo HIV. Contudo, a aplicação anterior de BCG parece não conferir proteção adequada contra a tuberculose em pessoas que subsequentemente desenvolvem AIDS. Além disso, foram relatados casos de indivíduos com AIDS que evoluíram para óbito por infecção disseminada causada pelo BCG, após vacinação realizada de forma inadvertida. Portanto, o uso de BCG é contraindicado para pessoas com infecção pelo HIV, exceto em crianças assintomáticas vivendo em áreas em que é elevado o risco de contrair tuberculose.

Pneumocistose

No início da década de 1980, a pneumonia por *Pneumocistis jiroveci,* também denominada pneumocistose (PPC), foi documentada como doença oportunista em cerca de 70 a 80% dos pacientes com AIDS, dos quais 20 a 30% evoluíam para óbito já no primeiro episódio. As recaídas ocorriam em 20 a 70% dos casos, quando não utilizada a quimioprofilaxia, alcançando 60% de letalidade. A partir dos anos 1990, com o emprego da profilaxia primária e o advento da terapia antirretroviral, a incidência de PPC, bem como a proporção de pacientes hospitalizados e sua letalidade, declinaram significativamente. Apesar destes avanços, a PPC continua sendo uma das doenças oportunistas mais prevalentes e de elevada mortalidade em AIDS.

O *P. jiroveci* é um microrganismo onipresente classificado como um fungo. A maioria das pessoas é infectada pelo mesmo nos primeiros anos de vida. Os reservatórios ambientais são desconhecidos, mas admite-se que possa ocorrer transmissão inter-humana por intermédio de secreções respiratórias. A contagem de linfócitos T CD4+ é o principal preditor para a ocorrência de PPC em pacientes com AIDS. Em 90% dos casos a doença ocorre em pacientes com contagens abaixo de 200 células/mm^3. Se a doença decorre de reativação de foco latente ou de transmissão inter-humana, este é um tema ainda controvertido. Outros fatores de risco para ocorência de PPC, em indivíduos com HIV/AIDS, são: elevada carga viral plasmática do HIV, percentual de linfócitos T CD4+ < 14%, presença de candidiase oral, histórico de pneumonia bacteriana recorrente e perda de peso não intencional.

Alterações nas trocas gasosas ao nível de alvéolo, característica marcante da PPC, são causadas tanto pela proliferação extensa do *P. jiroveci* como pelo processo inflamatório desencadeado pela resposta imune do hospedeiro. A presença de exsudato alveolar, macrófagos alveolares, edema intersticial e destruição de pneumócitos do tipo I são alterações observadas à microscopia ótica e eletrônica durante o curso da infecção.

A tríade composta por dispneia aos esforços, tosse seca e febre caracteriza o quadro típico. Estes sintomas são, em geral, de instalação subaguda, com evolução para uma forma grave, em dias ou semanas. A tosse pode se tornar produtiva e com expectoração purulenta em pacientes com infecção pulmonar bacteriana concomitante. Dispneia de repouso e sinais de hipoxia grave ocorrem em uma fase mais adiantada da doença. Alguns pacientes podem evoluir para franca insuficiência respiratória, necessitando suporte ventilatório. O exame físico do pulmão é relativamente inespecífico e pode ser normal em até 50% dos pacientes. Estertores crepitantes finos podem ser auscultados em cerca de 40% dos pacientes, especialmente naqueles com uma forma grave de PPC.

A radiografia de tórax é um importante exame na abordagem. Embora qualquer padrão possa ser encontrado, inclusive o normal, o achado radiológico típico é o de infiltrado intersticial difuso, bilateral, encontrado em até 80% dos casos. Cistos e pneumatoceles são alterações menos frequentes, mas, quando presentes, representam risco para a ocorrência de pneumotórax. Nodularidades, cavitações e derrame pleural são alterações radiológicas raramente

observadas na PPC.

A gasometria arterial é exame muito útil na avaliação de casos suspeitos de PPC, já que hipoxemia é achado frequente. Hipoxeia grave, caracterizada por Pa_O2 menor que 60 mmHg, está mais associada à PPC do que a qualquer outra causa de pneumonia em AIDS. Pode haver ainda hipocapnia e alcalose respiratória. A dosagem sérica de desidrogenase láctica (LDH) deve sempre ser solicitada. Apesar de ser exame com baixa especificidade, níveis elevados de LDH, acima de 500 U/ℓ, sugerem PPC. Níveis de LDH normal ou pouco aumentado não afastam o diagnóstico, que de forma confirmatória, requer a identificação de *P. jiroveci* em secreção respiratória ou tecido pulmonar. Broncofibroscopia ótica com lavado broncoalveolar (LBA) e biopsia transbrônquica são os métodos mais indicados, com sensibilidade de mais de 90%. A sensibilidade da pesquisa de *P. jiroveci* em escarro induzido com solução salina a 3% varia de 30 a 90%, dependendo da experiência do observador. As técnicas de coloração mais empregadas para pesquisa de *P. jiroveci* em secreções respiratórias (escarro, LBA) são a prata metenamina e o azul de toluidina. A técnica de imunofluorescência indireta, aplicada ao escarro induzido, tem uma sensibilidade de 70 a 90%.

O tratamento de escolha para PPC consiste na administração de sulfametoxazol/trimetropim (SMX/TMP ou cotrimoxazol) VO ou IV, por 21 dias, nas doses de 75 a 100 mg/kg/dia de SMX e 15 a 20 mg/kg/dia de TMP. A dose total diária deve ser fracionada em 3 a 4 tomadas/aplicações. A VO pode ser empregada sempre que o paciente tenha condições clínicas de uso da medicação por esta via. Em situações de dispneia de repouso o tratamento deve ser instituído IV. Tratamento alternativo para PPC grave pode ser feito com pentamidina 4 mg/kg IV, diariamente, em infusão com duração de pelo menos 1 h. Outro esquema terapêutico alternativo para PPC grave é a combinação de primaquina 15 a 30 mg VO, diariamente + clindamicina 600 a 900 mg IV, a cada 6 a 8 h. Para formas menos graves de PPC tratamento alternativo pode ser feito com primaquina 15 a 30 mg VO, diariamente + clindamicina 300 a 450 mg VO, a cada 6 a 8 h.

O uso de corticosteroides associado à SMX/TMP está recomendado para pacientes com P_O2 arterial < 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial de O2 > 35 mmHg. A medição da P_O2 deve ser feita com o paciente respirando ar ambiente. O corticosteroide de escolha é a prednisona VO. Recomenda-se a administração de prednisona na dose de 40 mg de 12/12 h nos primeiros 5 dias, seguida de 40 mg 1 vez/dia durante mais 5 dias e, finalmente, 20 mg 1 vez/dia durante mais 11 dias. Outro esquema é 1 mg/kg/dia, de prednisona, dividido em duas tomadas (12/12 h), por 5 a 10 dias. Para pacientes sem condições de tomar prednisona VO, pode-se optar por hidrocortisona IV, em doses equivalentes. O corticosteroide deve ser iniciado idealmente antes do início da primeira dose VO ou IV de SMX/TMP.

O tratamento da PPC com SMX/TMP está frequentemente associado a eventos adversos, sendo farmacodermia (rash) o mais comumente observado (20 a 45%). Cerca de 20% dos pacientes que desenvolvem rash acabam tendo o tratamento interrompido. Outros eventos adversos relacionados com o uso de SMX/TMP incluem febre, náuseas, vômitos, neutropenia, anemia, trombocitopenia e elevação de transaminases. Outros medicamentos alternativos para tratamento de PPC em AIDS são atovaquona (750 mg, 2 vezes/dia VO), dapsona (100 mg, 1 vez/dia VO) + trimetoprima (5 mg/kg 3 vezes/dia VO).

Quimioprofilaxia primária para PPC deve ser iniciada para todo paciente com infecção pelo HIV/AIDS e contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/mm^3, ou que apresente sinais e sintomas indicativos de progressão da imunodeficiência (candidíase oral, leucoplasia pilosa, perda de peso não intencional etc.) ou outra infecção oportunista associada (tuberculose, criptococose etc.). Para pacientes que tiveram episódio de PPC, profilaxia secundária está recomendada visando à prevenção de recidiva. SMX/TMP oral, na dose de 800/160 mg/dia é o esquema profilático mais recomendado. SMX/TMP oral, na dose de 800/160 mg em dias alternados também é efetivo. Reação adversa ao esquema profilático com SMX/TMP pode ocorrer, principalmente rash cutâneo leve e transitório, não requerendo interrupção da medicação. Na ocasião de rash associado à febre, a medicação deve ser suspensa por alguns dias e, após regressão dos sintomas, reintroduzida em doses crescentes (dessensibilização). A maioria (70%) dos pacientes tolera este esquema de reintrocução. Em casos de reação adversa grave ou inssucesso na reintrodução de SMX/TMP, esquemas profiláticos alternativos incluem: (1) dapsona 100 mg VO, diariamente; (2) dapsona 50 mg VO, diariamente + pirimetamina 50 mg VO, 1 vezes/semana + ácido folínico 25 mg VO, 1 vezes/semana; (3) pentamidina 300 mg aerossolizada através de nebulizador tipo Respigard II, mensalmente; (4) atovaquone 1.500 mg VO, diariamente; e (5) atovaquone 1.500 mg VO, diariamente + pirimetamina 25 mg VO, diariamente + ácido folínico 10 mg VO, diariamente. Atovaquane não está disponível no Brasil.

A experiência adquirida com o amplo uso da terapia antirretroviral evidenciou a possibilidade de suspensão de

profilaxias primária e secundária de infecções oportunistas, após reconstituição imunológica, inclusive da PPC. Para essa situação já está definido que, nos pacientes cujo número de linfócitos T-CD4+ no sangue se torne superior a 200/mm^3 e assim se mantenha durante período igual ou superior a 3 meses, podem ser suspensas, com segurança, a quimioprofilaxia primária e a quimioprofilaxia secundária, tomando-se o cuidado de reiniciá-la, se o número de linfócitos T-CD4+ voltar a tornar-se inferior a 200/mm^3.[47]

Histoplasmose

A histoplasmose acomete cerca de 5% dos pacientes que residem em regiões endêmicas para o fungo *Histoplasma capsulatum*. Na grande maioria dos casos, principalmente em pacientes com AIDS e imunodeficiência avançada (linfócitos T-CD4+ no sangue é inferior a 200/mm^3), a histoplasmose se manifesta como doença disseminada. O comprometimento pulmonar, isoladamente, é mais raro, mas os sintomas respiratórios em doença disseminada estão presentes em até 50% dos enfermos. Ainda persiste a dúvida se a infecção nos indivíduos infectados pelo HIV é adquirida depois de instalado o déficit imunológico, por intermédio da inalação de esporos do fungo (geralmente encontrado em fezes de pássaros, galinheiros e cavernas), ou se é resultante da reativação de infecção latente.

As manifestações clínicas mais frequentes da histoplasmose em AIDS são febre, fraqueza e perda de peso. Úlceras orais, lesões cutâneas, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia são achados também frequentes. Alterações laboratoriais são comuns e se caracterizam principalmente por anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiponatremia, elevação de desidrogenase láctica, transaminases e escórias nitrogenadas. Ao exame radiológico do pulmão, pode se encontrar infiltrado reticular e nodular difuso, além de microcalcificações. Comprometimento do SNC pode ocorrer em 10 a 20% dos casos e, geralmente, se manifesta sob a forma de meningite, déficits focais ou encefalite. Evolução para sepse e coagulação intravascular disseminada pode ocorrer, caso haja atraso no diagnóstico e tratamento.

Assim como para outras infecções fúngicas invasivas, o diagnóstico de histoplasmose em AIDS pode ser realizado através de testes sorológicos, pesquisa de antígenos, exame histopatológico e isolamento do fungo em cultura. A pesquisa de anticorpos por fixação de complemento ou contraimunoeletroforese, apesar de exame não confirmatório, pode auxiliar no diagnóstico de casos de histoplasmose disseminada. A pesquisa de antígenos polissacarídios por radioimunoensaio, tem sensibilidade de mais de 90% quando utilizadas amostras de soro, urina ou LCR. A pesquisa direta de *H. capsulatum* em secreções respiratórias e creme leucocitário tem se mostrado eficaz para o diagnóstico em alguns centros, mas requer profissional experiente. A identificação de estruturas fúngicas em tecido confirma o diagnóstico e pode ser realizada em fragmentos de medula óssea, linfonodos, pele, pulmão e fígado. Isolamento de *H. capsulatum* também confirma o diagnóstico e pode ser realizado a partir de fluidos como escarro, lavado broncoalveolar, sangue e aspirado de medula óssea.

A droga de escolha para tratamento de histoplasmose disseminada em AIDS é a anfotericina B. Doses de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia de deoxicolato de anfotericina B IV, devem ser administradas diariamente até dose acumulada de pelo menos 35 mg/kg. Trabalhos recentes demonstraram eficácia equivalente da anfotericina B lipossomal 3 mg/kg IV, diariamente por 2 semanas. Pacientes com formas não disseminadas da doença podem ser tratados com itraconazol 400 mg/dia VO, por pelo menos 12 meses. Após tratamento de ataque inicial, terapia de supressão com itraconazol ou anfotericina B deve ser implementada por tempo indeterminado. Trabalho recente demonstrou que parece ser seguro interromper a profilaxia secundária em pacientes que responderam de forma satisfatória à terapia antirretroviral e que mantiveram contagens de linfócitos T CD4+ > 150 cel/mm^3, por pelo menos 6 meses. Não há evidências que dêm suporte à recomendação de profilaxia primária para histoplasmose em pacientes infectados pelo HIV.[47]

Outras infecções oportunistas pulmonares

As micobacterioses não tuberculosas, principalmente a causada pelo complexo MAC (*Mycobacterium avium/intracellullare complex*), podem ocorrer em doentes com AIDS, acometendo caracteristicamente aqueles com imunodepressão acentuada (número de LT-CD4+ no sangue inferior a 50/mm^3). Outras micobactérias, encontradas com menor frequência, associam-se a doenças sistêmicas em pacientes com AIDS: *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genovese*, *M. gordonae*, *M. haemophilum* e *M. kansasii*. Com o emprego dos esquemas antirretrovirais, a

incidência das micobacterioses não tuberculosas também diminuiu sensivelmente, inclusive no Brasil.[47]

Diversas síndromes podem ocorrer durante a infecção disseminada por MAC. Nos quadros sistêmicos costumam ocorrer febre, diarreia, perda de peso, dor abdominal, hepatosplenomegalia e icterícia. Além do comprometimento do fígado, evidenciado pelo aumento da concentração sérica das aminotransferases e da fosfatase alcalina, pode haver envolvimento pulmonar. A hemocultura tem sensibilidade de 90 a 95%. No entanto, além de exigir meios de cultura especiais e recursos de automação, necessita de 7 a 14 dias para se evidenciar o crescimento, quando ocorre. Em estudo brasileiro, a positividade da cultura foi observada em tempo médio de 15 dias, com o isolamento de MAC em 54,8% das amostras semeadas, alcançando a prevalência de 8,7% em doentes com AIDS muito grave. Em outra pesquisa, do total de micobactérias isoladas de todos os materiais de doentes com AIDS, 45% foi de MAC. Além da hemocultura, a outra forma de realizar-se o diagnóstico de micobacteriose não tuberculosa é a cultura e o exame histopatológico de fragmentos de órgãos ou tecidos (notadamente medula óssea, fígado e linfonodos) obtidos por biopsia. A tomografia computadorizada do abdome geralmente evidencia a presença de linfonodos hipertrofiados.[47] O tratamento de escolha para as infecções causadas por MAC é constituído pela associação VO, de claritromicina ou azitromicina (na dose para adultos de 1 g/dia e 500 a 600 mg/dia, respectivamente) com etambutol (15 mg/kg/dia). Nos casos mais graves, em adultos, recomenda-se adicionar ao esquema a rifabutina (300 mg/dia VO) ou a ciprofloxacino (500 ou 750 mg, de 12 em 12 h) ou a levofloxacino (dose única diária de 500 ou 750 mg) ou amicacina (10 a 15 mg/kg/dia, IM). A melhora costuma ocorrer depois de 2 a 4 semanas de tratamento, o qual deve ser mantido durante 1 ano. Após esse período, caso tenha havido reconstituição imunológica (número de linfócitos T-CD4+ no sangue superior a 100/mm^3, mantido durante 3 meses ou mais) e o paciente não apresente sinais e sintomas de micobacteriose, o tratamento de manutenção pode ser suspenso.[47]

O citomegalovírus pode causar pneumonia. Entretanto, seu papel na etiologia de infecções pulmonares oportunistas em doentes com AIDS ainda é pouco conhecido e controverso. Esse vírus pode associar-se a *P. jirovecii* como causador de pneumonia, admitindo-se que, nessa eventualidade, contribui para o aumento das taxas de morbidade e letalidade. Recomenda-se, porém, a utilização de critérios rigorosos para o diagnóstico de pneumonia por citomegalovírus, exigindo-se a presença de alterações histopatológicas compatíveis em fragmento de pulmão obtido por biopsia.[47]

O comprometimento pulmonar (parenquimatoso ou pleural) por *Cryptococcus neoformans* ocorre não apenas como parte da doença disseminada, mas também em número pequeno de pacientes sob a forma de envolvimento orgânico aparentemente isolado. Febre, tosse, dispneia e dor pleurítica são achados comuns. A produção de escarro é escassa ou nula. Alguns doentes não apresentam nenhuma manifestação clínica de comprometimento pulmonar. As alterações da radiografia de tórax diferem acentuadamente das encontradas habitualmente em hospedeiros imunocompetentes, sendo constituídas por infiltrado intersticial, infiltrados localizados, consolidação lobar, cavitação pulmonar, nódulos miliares ou linfadenomegalia intratorácica e derrame pleural. Também pode instalar-se a síndrome da angústia respiratória aguda causada por pneumonia intersticial, como parte da doença disseminada, acompanhada de presença de *C. neoformans* no sangue. Mas esse fungo constitui agente raro de pneumonia intersticial difusa em doentes com AIDS.[47]

Outros patógenos podem secundariamente acometer os pulmões, já tendo sido descrito comprometimento pulmonar por *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium sp* e *Strongyloides stercoralis*.

Doenças oportunistas intestinais

O trato gastrintestinal é um sítio anatômico especialmente comum para a expressão clínica da infecção pelo HIV. Sintomas gastrintestinais estão entre as queixas mais comuns dos doentes com AIDS, ocorrendo praticamente em todos eles, em algum momento, durante a evolução da doença. Com muita frequência, as afecções oportunistas que acometem o trato digestivo constituem o evento inicial que leva ao diagnóstico de infecção pelo HIV. O grau de imunodeficiência e o potencial de exposição a determinados patógenos são os principais fatores determinantes da ocorrência, do tipo de quadro clínico e do prognóstico das enfermidades gastrintestinais que se instalam nesses pacientes.[58] Nos casos de AIDS com alterações gastrintestinais, devem ser levados em consideração diversos tipos de infecções, neoplasias e condições não específicas. Os avanços da terapia antirretroviral e o uso rotineiro da profilaxia com medicamentos específicos provocaram significativas mudanças na incidência, no quadro clínico, e na morbimortalidade das moléstias oportunistas com envolvimento gastrintestinal nos doentes com AIDS, se bem que

ainda continuam a merecer atenção especial.[59]

Alguns aspectos gerais devem ser considerados na avaliação dos sintomas gastrintestinais em doentes com AIDS. Assinale-se que sinais e sintomas isolados raramente sugerem diagnóstico específico. Determinadas possibilidades diagnósticas devem ser consideradas com base no grau de imunodeficiência. Quando o número de linfócitos T CD4+ no sangue é maior que 200/mm^3, o diagnóstico diferencial deve incluir os mesmos patógenos vistos em pacientes imunocompetentes. Nestes pacientes, as principais causas de diarreia são medicamentos, síndrome do intestino irritável e, ocasionalmente, infecções parasitárias, tais como criptosporidiose, giardíase ou amebíase. Por outro lado, nos doentes em estágio avançado da infecção, com número de linfócitos T-CD4+ no sangue menor que 50/mm^3, as manifestações gastrintestinais fazem parte habitualmente do quadro de infecções sistêmicas, na maior parte dos casos provocadas por citomegalovírus ou MAC. Como regra geral, a investigação deve se iniciar com a realização de exames clássicos, recorrendo-se depois, se necessário, a procedimentos invasivos, de acordo com a gravidade e o tempo de instalação do sintoma (agudo ou crônico). Além disso, infecções mistas (por patógenos de várias espécies) são comuns, embora seja frequente o insucesso na identificação do agente ou dos agentes específicos das manifestações gastrintestinais, mesmo após extensa e apropriada investigação. É importante assinalar que a recorrência de infecções oportunistas do aparelho digestivo são usuais nos doentes com AIDS, havendo necessidade frequente de manter profilaxia antimicrobiana depois da cura aparente.[58,59] A sequência dos exames a serem realizados na investigação desses enfermos é difícil de ser estabelecida. Aspectos como desconforto, invasividade e custo dos procedimentos diagnósticos devem ser considerados, tendo em conta o tipo de queixa apresentada e sua intensidade, assim como a probabilidade de o procedimento vir a identificar uma condição cujo tratamento seja viável.

Diarreia em AIDS

A alteração gastrintestinal que primeiro costuma aparecer em pacientes com infecção pelo HIV é a diarreia, muitas vezes crônica, e associada à perda de peso e desnutrição. A diarreia é a manifestação gastrintestinal mais frequente nas infecções intestinais oportunistas em doentes com AIDS, ocorrendo em 50 a 90% dos casos, sendo responsável, muitas vezes, por alta morbidade. As alterações no sistema imune da mucosa de enfermos com AIDS predispõem a infecções intestinais mais graves por patógenos comuns (*Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp* etc.) ou infecções por patógenos que em geral causam infecção autolimitada em hospedeiros imunocompetentes, como é o caso de *Cryptosporidium sp.*[60] A despeito do amplo espectro de etiologias possíveis que podem causar diarreia em doentes com AIDS, o diagnóstico diferencial pode ser estabelecido com base no tipo de apresentação clínica (aguda *versus* crônica; alta *versus* baixa; exsudativa *versus* secretória) e, principalmente, no grau da imunodeficiência. História clínica minuciosa deve ser colhida, com a finalidade de estabelecer se os sintomas são agudos ou crônicos, resultantes de moléstia localizada ou sistêmica, e de identificar o segmento do tubo digestivo acometido predominantemente. Por exemplo, sintomas e sinais tais como náuseas, vômitos, ruídos hidroaéreos aumentados e diarreia aquosa e volumosa sugerem envolvimento gástrico e/ou do intestino delgado, fato comum nas infecções por *Cryptosporidium sp*, *Isospora belli* e *Giardia lamblia*. Diarreia aquosa volumosa, associada à desidratação, distúrbios hidreletrolíticos e perda de peso são alterações frequentemente observadas na criptosporidiose. Hematoquezia sugere colite, mais comumente associada a infecções por citomegalovírus, *Shigella sp* e *Campylobacter sp*. Tenesmo geralmente ocorre em consequência de colite bacteriana e proctite. Diarreia crônica associada a perda de peso sugere infecção oportunista como doença de base. Tenesmo, disquezia (dificuldade na defecação) e urgência fecal após prática sexual com intercurso anal receptivo e desprotegido sugerem infecção por herpes simples, *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*. As causas infecciosas mais comuns de diarreia aguda em pacientes com infecção pelo HIV são vírus entéricos, salmonelose e *Clostridium difficile*. Na AIDS, cor e odor das fezes são características sem significado para o diagnóstico do tipo de infecção oportunista presente. O exame físico, em geral, não dá muitas pistas diagnósticas na avaliação de diarreia em doentes com AIDS. Linfadenopatia periférica, hepatomegalia, esplenomegalia, dor à palpação abdominal e febre são comumente detectadas, mas sem importância significativa para o diagnóstico etiológico.[60]

O principal objetivo a ser alcançado nos doentes com AIDS que estão apresentando diarreia é identificar uma causa tratável sem a necessidade, se possível, da realização de exames invasivos. A conduta, porém, deve ser individualizada, dependendo da gravidade de cada caso. Em enfermo com sintomas graves, com febre e dor abdominal, deve ser efetuada investigação rápida e vigorosa, podendo justificar-se a realização precoce de exames

invasivos e, eventualmente, a instituição de terapia empírica. Entretanto, em pacientes com sintomas leves, que estão interferindo muito pouco em suas atividades habituais, a investigação pode ser efetuada de forma racional, escalonada, iniciando-se com exames não invasivos, e sendo necessários, só indicando posteriormente a realização de exames invasivos, e evitando-se a instituição precoce de tratamento empírico. A sensibilidade e a especificidade, assim como a disponibilidade de determinados métodos diagnósticos, constituem aspectos importantes a serem considerados nesse contexto, variando de acordo com a instituição em que o doente está sendo atendido. Estudos sugerem que para até 50% dos pacientes nos quais nenhum diagnóstico pode ser feito com múltiplos exames parasitológicos de fezes, o diagnóstico pode ser estabelecido por intermédio de retossigmoidoscopia e/ou endoscopia alta, com a realização de biopsia.[60]

A avaliação inicial nos doentes com AIDS e diarreia deve incluir pelo menos três exames parasitológicos de fezes para pesquisa de ovos e parasitas, coprocultura para bactérias Gram-negativas enteropatogênicas, pesquisa direta de bacilos álcool-ácido-resistentes e pesquisa de leucócitos nas fezes. Retossigmoidoscopia ou colonoscopia com biopsia deve ser indicada quando os resultados dos exames não invasivos forem negativos. Biopsias devem ser realizadas durante a retossigmoidoscopia ou colonoscopia em qualquer parte do intestino em que a mucosa apresenta aspecto anormal, ou aleatoriamente, na mucosa retal, se nenhuma anormalidade aparente for detectada.[61] Se a investigação do trato gastrintestinal baixo for negativa, a endoscopia digestiva alta com biopsia de mucosa pode ocasionalmente evidenciar a presença de infecção do intestino delgado proximal por *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, microsporídios ou MAC. A biopsia da mucosa do intestino delgado proximal deve ser realizada em todo doente com AIDS submetido à endoscopia alta para investigação de diarreia, com a finalidade de investigar a presença de infecção por protozoários, principalmente microsporídios, e por *Strongyloides stercoralis*. O valor diagnóstico de exames radiológicos contrastados é muito limitado, já que para o diagnóstico da maioria das doenças há necessidade de biopsia. Ainda assim, se indicados, esses exames devem ser realizados somente depois da coleta de amostras de fezes para a pesquisa de protozooses e helmintíases, pois o bário dificulta a identificação de ovos e parasitas nas fezes.[60]

Depois da realização de múltiplos exames parasitológicos de fezes com resultado negativo e de retossigmoidoscopia sem evidenciar anormalidades, pode-se indicar tratamento empírico, antes de serem propostos outros exames invasivos, embora em alguns estudos se tenha observado resolução espontânea do quadro ou melhora da diarreia crônica em até 38% dos pacientes. No tratamento empírico, a decisão de qual terapia empregar e qual espectro de patógenos cobrir são controversos e depende da prevalência de determinadas parasitoses na população, assim como do grau de imunodeficiência e da gravidade da doença. Além disso, com o advento da terapia antirretroviral, tem-se verificado que muitas doenças diarreicas tendem a regredir em consequência da reconstituição imunológica. Eritromicina ou ciprofloxacino, para *Campylobacter sp*, sulfametoxazol-trimetoprima para *Isospora belli*, metronidazol para microsporídios, albendazol para *Strongyloides stercoralis* e outros parasitas intestinais constituem alternativas para o tratamento empírico, empregados isoladamente ou em associações.[62]

Odinofagia e disfagia em AIDS

Doença esofágica ocorre em cerca de 30% dos doentes com AIDS. Odinofagia e disfagia são os sintomas mais comuns, resultantes do comprometimento esofágico, havendo aumento de sua incidência com a progressão da doença. Inflamação ou ulceração do esôfago são as alterações encontradas com mais frequência e decorrem principalmente da ação de patógenos oportunistas. Outros processos não infecciosos, tais como neoplasias, ação direta de fármacos, doença do refluxo gastresofágico ou dismotilidade induzida por medicamentos também podem ser causa de disfagia e odinofagia em doentes com AIDS. A realização dos exames complementares e o início do tratamento, nesses enfermos, devem ser rápidos e apropriados, já que a incapacidade em deglutir alimentos e remédios, com consequente perda de peso e interrupção do tratamento, pode aumentar significativamente a morbidade e a mortalidade. Outros sintomas presentes ocasionalmente, indicativos de acometimento esofágico, são constituídos por vômitos, dor epigástrica, tosse durante as refeições (sugerindo a presença de fístulas esôfago-brônquicas), dor torácica retroesternal e hematêmese.[63]

A candidíase esofágica é, de longe, a infecção oportunista mais frequente no esôfago, encontrada em 42 a 79% dos doentes com AIDS submetidos à endoscopia digestiva alta por odinofagia/disfagia, sendo também um achado comum em pacientes assintomáticos. Não raro é o primeiro sintoma ou sinal da presença de AIDS. Outras infecções fúngicas, principalmente por *Histoplasma capsulatum*, raramente ocasionam aparecimento de úlceras

esofágicas ou esofagite com características inespecíficas ou aspecto granulomatoso.

Entre as etiologias virais, o citomegalovírus é o principal agente causador de esofagite em doentes com AIDS, geralmente acometendo pacientes quando o número de linfócitos T-CD4+ no sangue é inferior a 100/mm^3. É a causa de até 45% das úlceras esofágicas na AIDS. Habitualmente, apresenta-se sob a forma de infecção sistêmica que acomete mais de um segmento do trato gastrintestinal, podendo provocar o aparecimento de úlceras orais (raramente), úlceras esofágicas, esofagite, gastrite, diarreia, hepatite e colite. O acometimento esofágico da citomegalovirose manifesta-se clinicamente por meio de disfagia, odinofagia e, raramente, hematêmese. As úlceras esofágicas são quase sempre múltiplas, profundas, apresentando em sua base o aspecto de vasculite em chama de vela e localizando-se principalmente no esôfago médio (57%) e no distal (32%). Podem ser gigantes (28% têm diâmetro superior a 2 cm) e, às vezes, sofrer estenose e perfuração. Raramente pode apresentar-se como esofagite erosiva difusa ou com vegetações. No estômago, assume características inespecíficas, com o aparecimento de gastrite (enantemática, erosiva ou hemorrágica), hipertrofia de pregas ou ulcerações, que se manifestam clinicamente por intermédio de dispepsia e vômitos incoercíveis. Muitas vezes, os enfermos com acometimento do trato digestivo alto apresentam dor abdominal e diarreia crônica secundárias ao comprometimento do intestino delgado e do intestino grosso. Nesses segmentos do tubo digestivo, a infecção por citomegalovírus pode causar enterite e/ou colite erosiva ou hemorrágica e úlceras profundas que raramente sofrem perfuração.

Outros herpesvírus (tais como os herpes-vírus simples dos tipos 1 e 2 e o vírus da varicela zóster) também podem ser responsáveis por esofagite e ulcerações em doentes com AIDS. O papilomavírus humano (HPV) é agente de infecção relativamente rara nessa região anatômica, mas deve ser incluído no diagnóstico diferencial de toda lesão vegetante do trato gastrintestinal, notadamente em condilomas orais, esofágicos e perianais. Outros agentes menos comuns de esofagite são representados por *M. tuberculosis*, *M. avium*, *P. jirovecii* e pelo próprio HIV. As úlceras idiopáticas apresentam-se à endoscopia com aspecto semelhante ao das úlceras causadas por citomegalovírus, sendo diagnóstico de exclusão. Não raro, mais de um agente ou processo patológico pode estar envolvido na etiologia de lesões esofágicas, razão pela qual pode ser indicada a realização de múltiplas biopsias, submetendo-se os fragmentos a minuciosos estudos microbiológicos e histopatológicos.

O advento da moderna terapia antirretroviral mudou o espectro das doenças esofágicas associadas à AIDS. A frequência do comprometimento esofágico por citomegalovírus sofreu diminuição significativa, embora a taxa de candidíase esofágica tenha se mantido estável. Por outro lado, alterações esofágicas de natureza não infecciosa, tais como a doença do refluxo gastresofágico e a esofagite por ação direta de fármacos, tendem a contribuir para manter elevada a proporção de pacientes com sintomas esofágicos.[63]

Úlceras gástricas e duodenais podem ser encontradas em doentes com AIDS que apresentam sintomas gástricos. Nesse grupo de pacientes, a relação entre presença de úlcera péptica e infecção por *Helicobacter pylori* parece ser diferente, em alguns aspectos, da que se verifica na população geral. Vários estudos evidenciaram que, comparativamente, é mais baixa a prevalência de infecção por *H. pylori*, assim como a de úlceras pépticas gástricas e duodenais, sobretudo em doentes com número muito diminuído de linfócito T-CD4+ no sangue. Esse achado associou-se ao uso frequente de antimicrobianos por esses pacientes. Doentes com AIDS também apresentam diminuição da secreção ácida, determinando hipocloridria, o que pode interferir na absorção de alguns fármacos.[64]

Dispepsia e outros sintomas gástricos em AIDS

Afecções gástricas em enfermos com AIDS podem ser causadas por doenças oportunistas, embora, não raro, sejam decorrentes de outras condições não relacionadas com a infecção pelo HIV. Intolerância medicamentosa a antiretrovirais e a outros fármacos de uso frequente (antifúngicos, sulfamídicos, medicamentos contra tuberculose etc.) também podem induzir ao aparecimento de sintomas gástricos em doentes com AIDS, sendo as principais manifestações constituídas por dispepsia, náuseas, vômitos, empachamento, dor epigástrica, anorexia e hematêmese.

Outras infecções gástricas têm sido relatadas em doentes com AIDS, incluindo criptosporidíase, histoplasmose, criptococose, leishmaniose e sífilis. Lesões neoplásicas envolvendo o estômago podem também provocar sintomas gastrintestinais altos. Sarcoma de Kaposi gastrintestinal, relacionado com a infecção pelo herpes-vírus simples tipo 8, pode estar presente em até 50% dos enfermos com doença cutânea, comprometendo com mais frequência o estômago. As lesões localizam-se na submucosa e, em geral, são assintomáticas, mas podem causar náuseas, dor abdominal e, raramente, hemorragia grave. Linfomas também podem acometer o trato gastrintestinal de doentes

com AIDS, tendendo a ser multifocais. Raramente pode ser encontrado o linfoma gástrico do tipo MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue*), associado à infecção por *H. pylori*.[58]

Com base nesse amplo espectro de possibilidades diagnósticas, todos os doentes com AIDS, que apresentam sintomas gastrintestinais altos persistentes, sobretudo aqueles com número de linfócitos T-CD4+ no sangue inferior a 200/mm^3, devem ser submetidos à investigação de doenças oportunistas, infecciosas ou neoplásicas. O diagnóstico definitivo dessas moléstias requer, com frequência, estudo endoscópico, acompanhado de biopsias e culturas.

Dor abdominal em AIDS

Vários estudos em que foi realizada avaliação específica da dor abdominal em doentes com AIDS revelaram o amplo espectro de causas potenciais. Na maioria deles, a dor abdominal está diretamente relacionada com a AIDS e suas afecções oportunistas.[58] Entretanto, causas comuns de dor abdominal na população geral também devem ser incluídas na lista de possibilidades.

O raciocínio clínico relativo aos sinais e sintomas que fazem parte do quadro de dor abdominal em doentes com AIDS não deve ser diferente do adotado na investigação dos pacientes soronegativos. Os objetivos visados devem ser a identificação do provável órgão envolvido e a definição etiológica. Exame ultrasonográfico e tomografia computadorizada do abdome podem ser úteis em momento mais precoce, na investigação da causa de dor abdominal, e podem evidenciar a presença de regiões ou órgãos acometidos, sem que a suspeita tivesse sido suscitada pela avaliação clínica. Esses achados incluem espessamento de parede de vesícula biliar ou de parede do cólon, lesões hepáticas focais, dilatação de vias biliares, infiltração pancreática, linfadenopatia ou detecção de líquido peritoneal.

As características da dor abdominal podem sugerir algumas moléstias específicas. Em geral, as perfurações resultam mais frequentemente de infecção por citomegalovírus, sobretudo quando localizadas no intestino delgado distal e no cólon, sendo a causa mais comum de abdome agudo em doentes com AIDS em estágio clínico avançado (número de linfócitos T-CD4+ no sangue inferior a 100/mm^3). Raramente, as lesões tipo linfoma ou sarcoma de Kaposi podem causar perfuração, seja pelo crescimento tumoral, seja devido ao dano provocado por quimioterapia ou radioterapia. É mais provável o desenvolvimento de obstrução em presença de neoplasia intestinal. Intussuscepção pode constituir forma incomum de apresentação de obstrução causada por linfoma intestinal.

Enterite infecciosa pode causar dor abdominal intermitente ou aguda na ausência de obstrução ou perfuração. Em geral a diarreia está presente e os sintomas e sinais que ocorrem se relacionam ao segmento envolvido (intestino delgado ou grosso). Foi relatada a ocorrência de peritonite infecciosa ou não específica na ausência de perfuração intestinal. Os agentes infecciosos envolvidos incluem *H. capsulatum*, *M. tuberculosis*, MAC, *Vibrio vulnificus*, *Toxoplasma gondii* e *C. neoformans*. A realização de paracentese pode possibilitar a demonstração do agente etiológico em parcela significativa de casos. A laparoscopia mostrou-se procedimento seguro e pode ser necessária sua realização na investigação etiológica de ascite com elevado conteúdo proteico e resultado negativo das culturas de líquido ascítico.

A pancreatite pode causar dor abdominal em doentes com AIDS, podendo ser desencadeada por múltiplas causas, principalmente as infecciosas e as associadas ao emprego de fármacos. As manifestações clínicas são semelhantes às observadas em pacientes sem infecção pelo HIV.[65] O uso de didanosina ou pentamidina é a condição que se associa com mais frequência à manifestação de pancreatite em doentes com AIDS. Pancreatite provocada por pentamidina pode surgir depois da administração parenteral ou inalatória desse medicamento. A evolução pode assumir gravidade variável, às vezes fatal, sendo geralmente acompanhada de desregulação do metabolismo da glicose, com hiper ou hipoglicemia. Incidência de até 10% de pancreatite sintomática foi observada nos estudos iniciais em pacientes tratados com didanosina.[66] Foram também relatados casos esporádicos de pancreatite induzida por sulfametoxazol-trimetoprima. São múltiplas as causas infecciosas de pancreatite em doentes com AIDS. O estabelecimento de diagnóstico definitivo é difícil, em razão da impossibilidade usual de realizar-se biopsia do pâncreas. Nos casos relatados os agentes etiológicos demonstrados incluem citomegalovírus, micobactérias, *C. neoformans* e herpes-vírus simples tipo 1 ou 2. A pancreatite infecciosa nem sempre se associa à presença de manifestações clínicas, devendo ser objeto de suspeita em todo paciente que apresenta hiperamilasemia. Na pancreatite por citomegalovírus, inclusões virais podem ser vistas, ao exame histopatológico, no epitélio ductal ou em células acinares. As alterações observadas na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica não são

específicas. Pode ocorrer infiltração pancreática por linfoma e sarcoma de Kaposi e manifestar-se com sintomas decorrentes do efeito de massa sobre o duodeno adjacente ou por insuficiência exócrina secundária à obstrução ductal.[65]

Protozooses intestinais em AIDS

Com o advento da epidemia da AIDS, ocorreu aumento significativo do número de espécies de protozoários identificados e da frequência com que passaram a ser encontrados na prática médica. Protozoários intestinais até então desconhecidos ou de pouca importância passaram a ser isolados comumente em doentes com AIDS. Sabe-se, porém, que um grupo de protozoários oportunistas é dotado de maior relevância nesses enfermos, sendo responsáveis pelo maior número de casos de diarreia. Este grupo é constituído pelas seguintes espécies: *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* (agora denominado *Cystoisospora belli*) e microsporídios. São dotados de características comuns, tais como a formação de esporos e capacidade de causar infecção intracelular em células epiteliais do trato intestinal.[67]

Entre as diversas espécies de *Cryptosporidium* já identificadas, *C. parvum* é a mais frequentemente associada à doença em seres humanos. Oocistos desse protozoário são encontrados nas fezes de 3 a 20% de doentes com AIDS e diarreia. O diagnóstico de criptosporidiose é realizado por meio da detecção de oocistos em fezes coradas pela técnica de Kinyoun (método de Ziehl-Nielsen modificado), ou empregando-se anticorpos monoclonais (por imunofluorescência direta ou ELISA). Como a eliminação dos oocistos nas fezes pode ser intermitente, recomenda-se que duas ou mais amostras de fezes sejam colhidas para serem submetidas a exame. A presença de *Cryptosporidium sp* no tubo digestivo de doentes com AIDS pode associar-se a infecção inaparente (4%), diarreia autolimitada (29%), diarreia crônica (60%) ou diarreia fulminante (8%). A diarreia crônica e a diarreia fulminante ocorrem quase exclusivamente em doentes com AIDS cujo número de linfócitos T-CD4+ no sangue é inferior a 100/mm^3. A única medida que possibilita o controle das manifestações clínicas persistentes da criptosporidiose é a reconstituição imunológica através da terapia antirretroviral associada a tratamento sintomático da diarreia e rehidratação oral ou venosa. Não se demonstrou resultado convincente com dezena de medicamentos testados, incluindo a paromomicina e a azitromicina. Tratamento alternativo tem sido empregado com algum sucesso com nitazoxamida 500 a 1.000 mg VO, de 12 em 12 h, por 14 dias, mas as evidências de benefício são duvidosas. Um estudo duplo-cego, randomizado, em crianças com AIDS, não msotrou-se benéfico.[68] A criptosporidiose em doentes com AIDS que passam a apresentar número de linfócitos T-CD4+ maior que 100/mm^3 costuma resolver-se espontaneamente depois de 2 a 8 semanas, tal como se observa em hospedeiros imunocompetentes. Em doentes com AIDS, que apresentam criptosporidiose fulminante ou crônica, deve-se realizar terapia sintomática, enquanto se espera a reconstituição imunológica promovida pela terapia antirretroviral.[47,69] A diarreia por *Isospora belli* (agora denominado *Cystoisospora belli*) constitui importante agravo em pacientes com AIDS, sendo mais prevalente em pacientes oriundos de países subdesenvolvidos. A pesquisa de oocistos desse protozoário em fezes coradas pelo método de Ziehl-Nielsen modificado, é específica e razoavelmente sensível, mas pode ser necessário uso de várias amostras de fezes para a detecção do parasita. Doentes com AIDS e isosporíase podem apresentar diarreia persistente, às vezes grave, que costuma responder de modo adequado ao tratamento VO com cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol), de 8 em 8 h ou de 6 em 6 h (dose para adultos), durante 2 a 4 semanas. Havendo alergia a sulfamídicos, deve-se optar por terapia alternativa com pirimetamina VO, na dose de 50 ou 75 mg/dia, associada a 10 a 25 mg/dia de ácido folínico, também VO, durante 30 dias, ou com 500 mg de ciprofloxacino, de 12 em 12 h VO, durante 7 dias (doses para adultos). Excreção continuada de oocistos de *I. belli* nas fezes pode ocorrer, mesmo quando há resposta clínica ao tratamento. Deve ser indicada terapia supressiva VO, com cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol) 3 vezes/semana, ou com pirimetamina (um comprimido de 25 mg/dia) associada a 5 a 10 mg/dia de ácido folínico (doses para adultos).[47,70]

Os microsporídios são parasitas intracelulares obrigatórios, dos quais duas espécies têm importância no contexto da AIDS: *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon (Septata) intestinalis*. Estudos apontaram esses protozoários como causadores de 10 a 20% dos quadros de diarreia em doentes com AIDS. Dessas espécies, a primeira é responsável por 80 a 90% e a segunda por 10 a 20% dos casos de diarreia por microsporídios nesses enfermos. A microscopia eletrônica de fragmentos de mucosa intestinal obtidos por biopsia constitui o padrão-ouro para o diagnóstico, mas sua realização na rotina de atendimento é inviável. A alternativa é constituída pela coloração tricrômica modificada, que pode ser realizada nas fezes, mas requer profissional treinado para a identificação de

microsporídios. Esses parasitas possuem dimensões semelhantes às de muitas bactérias intestinais. A reconstituição imunológica obtida por meio de terapia antirretroviral, a reidratação oral e a administração de antidiarreico constituem as medidas terapêuticas adequadas para os casos de AIDS com diarreia causada por microsporídios. Demonstrou-se alguma eficácia na terapia da infecção intestinal por *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* com o uso do albendazol, administrado por via oral, na dose de 400 mg, de 12 em 12 h, durante 2 a 4 semanas.[47]

Na grande maioria (90%) dos indivíduos com a presença de *Entamoeba histolytica* no intestino, a infecção é inaparente. No contexto da AIDS, além de a doença invasiva por *E. histolytica* não ser considerada oportunista, torna-se imperativo excluir outros agentes etiológicos de diarreia, considerando-se o grande número de portadores assintomáticos desse protozoário. Nas formas invasivas da amebíase intestinal costuma ocorrer disenteria, não se encontrando, em geral, leucócitos fecais. Na disenteria amebiana aguda, cistos ou trofozoítos são detectados nas fezes de 85 a 95% dos doentes, em exames parasitológicos seriados (pelo menos três amostras). *E. histolytica* e *E. dispar* são morfologicamente indistinguíveis ao exame microscópico comum. A maioria dos laboratórios não recorre a testes específicos para diferenciar uma espécie da outra. Em 90% dos casos o achado de *Entamoeba* em fezes se refere à *Entamoeba dispar*. Por intermédio de imunofluorescência direta, com o uso de anticorpos monoclonais específicos, pode-se identificar *E. histolytica* (patogênica) e *E. dispar* (não patogênica). Somente as infecções causadas por *E. histolytica* requerem tratamento, sendo de aproximadamente 90% o índice de cura com metronidazol, administrado a adultos VO, na dose de 750 mg, de 8 em 8 h, durante cinco a dez dias. As alternativas ao metronidazol são iodoquinol (650 mg VO, de 8 em 8 h, durante vinte dias), paromomicina (500 mg VO, de 8 em 8 h, durante 7 dias).[60] e, atualmente, nitazoxanida na dose de 500 mg 2 vezes/dia, por 3 dias.[71]

Outros protozoários, entre os quais *Giardia lamblia* e *Blastocystis hominis*, podem causar diarreia em doentes com AIDS, sem apresentar evolução diferente da observada na população geral. O tratamento a ser adotado é, portanto, o habitual.

Viroses intestinais em AIDS

A virose mais comum e grave do tubo digestivo em doentes com AIDS é a citomegalovirose. Esofagite e colite são as manifestações observadas com maior frequência, habitualmente resultantes da reativação de infecção latente nesses órgãos, em indivíduos com número de linfócitos T-CD4+ no sangue inferior a 100/mm^3. Odinofagia é o principal sintoma na esofagite por citomegalovírus nesses enfermos. A disfagia, muito comum na esofagite por *Candida sp*, é incomum ou menos relevante na esofagite por citomegalovírus. Podem ocorrer náuseas, vômitos e febre pouco intensa. Colite pode instalar-se concomitantemente com esofagite, sobretudo quando estão presentes diarreia e dor abdominal. O diagnóstico definitivo de citomegalovirose é estabelecido pela demonstração de inclusões intracelulares características em material obtido por biopsia ou em cultura de fragmentos de tecidos. A pesquisa de anticorpos séricos para citomegalovírus não é útil, já que são invariavelmente encontrados nesses pacientes. Todos os enfermos com esofagite ou colite por citomegalovírus devem receber tratamento específico. O antiviral preferido para o tratamento da citomegalovirose é o ganciclovir, na dose de 5 mg/kg IV, de 12 em 12 h, durante 2 a 3 semanas. Constitui alternativa terapêutica o foscarnet, na dose de 60 mg/kg de 8 em 8 h ou 90 mg/kg de 12 em 12 h, também IV, durante 2 a 3 semanas. O valganciclovir VO, na dose de 900 mg, de 12 em 12 h, permite a obtenção de concentração sérica de ganciclovir comparável à alcançada pelo ganciclovir administrado por via intravenosa, sendo geralmente preferido para os pacientes que podem receber medicamentos VO, administrado também durante 2 a 3 semanas. A esofagite por citomegalovírus costuma responder depois de 1 a 2 semanas de tratamento, havendo diminuição da intensidade da febre, ou seu desaparecimento, e melhora da odinofagia. Os doentes com colite muitas vezes não respondem adequadamente ao tratamento, sem haver melhora significativa da dor abdominal e da diarreia. Todos os enfermos com comprometimento do tubo digestivo pelo citomegalovírus devem ser submetidos à avaliação de comprometimento ocular subclínico por esse patógeno.[72] O herpes-vírus simples do tipo 2 é o agente etiológico mais comum de lesões perianais, proctite ou colite distal em doentes com AIDS. Costumam ocorrer diarreia, dor anorretal, tenesmo e hematoquezia (eliminação de fezes sanguinolentas). Nos enfermos com imunodepressão acentuada, as manifestações clínicas dessa virose podem tornar-se crônicas ou recorrentes. O tratamento varia de acordo com a gravidade, sendo o antiviral habitualmente utilizado o aciclovir, na dose de 400 mg VO, 3 a 5 vezes/dia, durante 7 a 10 dias, ou na dose de 5 a 10 mg/kg, de 8 em 8 h IV, durante 7 dias. Outros antivirais (penciclovir, valaciclovir e fanciclovir) também são eficazes.[47,73]

Micoses intestinais em AIDS

A candidíase oral é uma das infecções fúngicas oportunistas que ocorrem com maior frequência em pessoas acometidas pelo HIV. É encontrada, em algum momento, em 80 a 90% dos pacientes em estágio avançado da infecção pelo HIV. Número de linfócitos T-CD4+ no sangue inferior a 200/mm^3 e uso prolongado de corticosteroides constituem fatores de risco. O aspecto mais usual encontrado é de placas esbranquiçadas em mucosa oral e superfície da língua. A candidíase oral frequentemente é assintomática, mas pode se manifestar como dor local, disfagia e alteração do paladar. De tratamento inicial relativamente simples e eficaz, a maioria dos casos de candidíase oral responde adequadamente, ao cabo de 5 dias, ao uso tópico de medicamentos tais como clotrimazol (pastilhas orais com 10 mg, 5 vezes/dia, até o desaparecimento das lesões) e nistatina (bochechos e gargarejos, 4 a 5 vezes/dia, com quantidade de líquido contendo 500.000 U). Ocorrendo falha do tratamento com medicamento tópico, pode-se prescrever o fluconazol, na dose de 100 mg/dia VO, até o desaparecimento das lesões. A resistência *in vitro* aos azóis é mais comum em casos de uso anterior desses medicamentos e de doença avançada (CD4+ inferior a 50/mm^3). Bons índices de resposta ao fluconazol têm sido observados, apesar de resistência *in vitro*. Problemas relacionados com a administração contínua ou intermitente de fluconazol são constituídos por desenvolvimento de resistência aos azóis, interações medicamentosas e custo. O uso contínuo de fluconazol em enfermos com candidíase oral deve ser evitado, com a finalidade de reservar esse fármaco para tratamento de infecções fúngicas mais graves. Havendo resistência ao fluconazol, pode-se recorrer ao itraconazol (100 mg/dia VO, até o desaparecimento das lesões) ou à anfotericina B (1 a 5 mℓ de suspensão oral, para bochechar e deglutir, 4 vezes/dia, ou 0,3 a 0,5 mg/kg/dia, por gotejamento intravenoso.[47]

O tratamento empírico de candidíase esofágica deve ser instituído em doentes com candidíase oral acompanhada de odinofagia e/ou disfagia em que o número de linfócitos T-CD4 no sangue é inferior a 100/mm^3. O antifúngico de escolha para o tratamento inicial é o fluconazol, administrado na dose de 100 a 200 mg/dia VO, durante 2 a 3 semanas. Na maioria dos pacientes há melhora dos sintomas em 5 dias. Ocorrendo resistência ao fluconazol, deve-se recorrer ao itraconazol, na dose de 200 mg/dia VO, ou ao voriconazol, na dose de 200 mg, de 12 em 12 h VO, ou à anfotericina B, na dose de 0,3 a 0,6 mg/kg/dia, por gotejamento intravenoso, durante 10 a 14 dias, ou à caspofungina, na dose de 70 mg IV, no primeiro dia, e, depois, 50 mg/dia. Os resultados com o voriconazol foram semelhantes aos obtidos com o fluconazol. Os resultados com novos antinfúngicos da classe das equinocandinas (caspofungina, micafungina ou anidulafungina), são muito bons, mostrando semelhança ao fluconazol quanto à efetividade e tolerabilidade, mas grande desvantagem quanto ao custo e ao uso exclusivamente parenteral. A realização de endoscopia digestiva deve ser indicada quando a apresentação é atípica ou na ausência de resposta clínica ao tratamento empírico. A maioria dos doentes (77%) que não responde ao tratamento antifúngico apresenta ulceração esofágica, indicando-se a realização de endoscopia digestiva, com biopsia das lesões, para definição do diagnóstico.[47]

Outras doenças intestinais em AIDS

A enteropatia do HIV é uma condição caracterizada por diarreia crônica e outras queixas gastrintestinais, cuja etiologia específica ainda não foi estabelecida, sendo o diagnóstico feito por exclusão. O próprio HIV constitui uma das causas postuladas, já que esse vírus foi encontrado infectando linfócitos da lâmina própria intestinal. Esta condição só deve ser cogitada depois de abrangente investigação incluindo estudo seriado das fezes e endoscopias digestivas alta e baixa. Nesta circunstância, tratamento antirretroviral deve ser instituído e associado a medicamentos antidiarreicos. O resgate imunológico está associado a melhora ou remissão da diarreia causada pela enteropatia do HIV.[47,60]

O desconforto intenso que as doenças anorretais podem provocar é decorrente de manifestações clínicas, tais como dor, sangramento, tenesmo, diarreia, piorreia, fissuras, hemorroidas, prurido, úlceras e fístulas. Assim como se observa na população geral, a doença hemorroidária é a doença anorretal mais comum em doentes com AIDS, evoluindo classicamente com dor anorretal e sangramento associado ao esforço da defecação. Fissuras anais e fístulas causam dor, particularmente durante a evacuação, mas podem estar associadas a sangramento, descarga e odor fétido. Abscessos perianais geralmente ocasionam dor intensa, junto com febre. A correlação entre a infecção pelo HIV e a presença de acometimento causado por infecções oportunistas anorretais está estreitamente associada ao intercurso anal receptivo e desprotegido. Frequentemente o prurido anal manifesta-se no contexto de uma afecção dermatológica generalizada, tal como a farmacodermia, com ressecamento da mucosa, mas pode refletir a presença

de infecção local, quase sempre a candidíase ou a enterobíase. A proctite purulenta pode ser causada por gonorreia ou sífilis. Proctite leve (dor, tenesmo e febre) pode ter *Chlamydia trachomatis* como agente etiológico, com evolução ocasional para linfogranuloma venéreo, com o aparecimento de ulcerações profundas e fístulas perianais, semelhantes às encontradas na doença de Crohn. Úlcera única anorretal dolorosa pode ser causada por citomegalovírus. O herpes simples anal é uma das infecções mais comuns nessa localização, apresentando-se geralmente sob a forma de vesículas dolorosas que dão origem a úlceras crônicas. A doença inflamatória intestinal é incomum em doentes com AIDS; mas deve ser afastado o diagnóstico de doença de Crohn em todo paciente com fissuras e fístulas perianais, bem como o diagnóstico de retocolite ulcerativa em enfermos com proctite.[60]

O acometimento perianal pelo HPV é frequente, estando associado à presença de condilomas perianais e de carcinoma de células escamosas. Os condilomas podem assumir proporções gigantes, com aspecto de couve-flor, comprometendo a qualidade de vida dos doentes. Outras neoplasias perianais tais como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin têm sido observadas nos doentes com AIDS. Dor e sangramento podem ocorrer quando esses tumores ulceram.

O exame físico, incluindo o toque retal, é de fundamental importância para o estabelecimento do diagnóstico das doenças anorretais em enfermos com AIDS. O tratamento varia de acordo com a condição envolvida.[60]

Doenças neurológicas e oftálmicas

As manifestações neurológicas que acometem doentes com AIDS são frequentes, englobando grande número de síndromes clínicas. Essas doenças podem resultar do envolvimento do sistema nervoso pelo próprio HIV ou ser causadas por infecções oportunistas. A frequência elevada com que o HIV acomete esse seguimento é atribuída ao seu neurotropismo. Embora com menor frequência com que se observa nos estágios subsequentes e mais tardios da infecção, o sistema nervoso central pode ser acometido precocemente, já no estágio de infecção primária ou de soroconversão, com quadros de meningite aguda, encefalopatia focal ou difusa, ataxia e mielopatia. Outras manifestações neurológicas diretamente associadas à infecção pelo HIV incluem encefalopatia subaguda (ver tópico Distúrbios Neurocognitivas Associadas ao HIV, neste texto), meningites subagudas e crônicas, mielopatia, miopatia e neuropatias periféricas.

A maioria dos doentes com AIDS desenvolve complicações oculares em alguma época da evolução de sua doença, sabendo-se que as complicações mais comuns envolvem a retina. O diagnóstico preciso e precoce das retinopatias não infecciosas e infecciosas (em particular a causada pelo citomegalovírus) é extremamente importante, já que a maioria das retinites infecciosas pode ser tratada, apesar da instalação de sequelas significativas em muitos casos.

Segue-se análise sucinta das principais afecções oportunistas que acometem o sistema nervoso central e o sistema oftálmico de doentes com AIDS.

Toxoplasmose

A encefalite por *Toxoplasma gondii* está entre as causas mais frequentes de doença neurológica em doentes com AIDS, nos quais constitui a principal causa de lesão encefálica com efeito de massa. De acordo com a prevalência na população geral, estima-se que 30 a 40% dos doentes com AIDS possam desenvolver neurotoxoplasmose, sendo essa a infecção oportunista que determina o diagnóstico de AIDS em 10 a 38% dos casos.[74] A grande maioria dos casos de neurotoxoplasmose em doentes com AIDS resulta da reativação de cistos teciduais latentes presentes no encéfalo dessas pessoas. Na AIDS, a encefalite por *Toxoplasma gondii* apresenta-se clinicamente de diversas formas. Em mais de 50% dos casos ocorrem manifestações generalizadas, tais como alterações do nível de consciência, incoordenação motora, ataxia, letargia ou coma. As evidências mais comuns de comprometimento focal são constituídas por convulsões, hemiparesia ou hemiplegia, tremor cerebelar e cefaleia. Geralmente o quadro é acompanhado de febre. Raramente se instalam sinais de irritação meníngea. No diagnóstico diferencial das lesões observadas na neurotoxoplasmose, com comprometimento focal, deve ser lembrado, com prioridade, o linfoma primário do sistema nervoso central e a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Em nosso país, a reativação no sistema nervoso central da doença de Chagas deve ser afastada, sobretudo se o paciente reside ou já residiu em regiões de transmissão de *Trypanosoma cruzi.* Apesar do diagnóstico diferencial dessas complicações ser difícil do ponto de vista clínico, algumas características, tais como a evolução temporal mais lenta na leucoencefalopatia multifocal progressiva e o resultado do teste sorológico na tripanossomíase americana (reagente na maioria dos

casos) dão grande contribuição para o estabelecimento do diagnóstico.

Diante da suspeita de neurotoxoplasmose, deve ser imediatamente indicada a realização de tomografia axial computadorizada de crânio, que, em geral, mostra a presença de múltiplas lesões hipodensas nodulares ou elípticas expansivas, cujo aspecto é intensificado com a administração de contraste em dose dupla, evidenciando o edema perilesional e o efeito de massa, que geralmente se apresenta nos gânglios da base e nos hemisférios cerebrais, sobretudo nos lobos frontoparietais. A ressonância nuclear magnética é mais sensível e pode revelar lesões não evidenciadas pela tomografia.

O exame do líquido cefalorraquidiano não deve ser feito rotineiramente em enfermos com sinais neurológicos de localização, como pode acontecer em casos de neurotoxoplasmose, até que a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética possam ser realizadas e demonstrem ausência ou pequeno grau de hipertensão, tendo em vista o risco de complicações decorrentes da punção. Sempre que possível, porém, o exame do liquor deve ser realizado para descartar outras enfermidades concomitantes, principalmente criptococose e doença de Chagas reativada. A análise do líquido cefalorraquidiano na neurotoxoplasmose geralmente mostra a presença de hiperproteinorraquia (50 a 200 mg/dℓ), pleocitose linfomononuclear (menos de 200 células/mm^3) e, raramente, hipoglicorraquia.

O teste sorológico específico para toxoplasmose tem valor diagnóstico limitado, visto que a maior parte das infecções são decorrentes de reativação de infecção latente. Sua positividade não torna o diagnóstico mais provável, enquanto um valor negativo não o afasta, embora torne o diagnóstico menos provável. As culturas de liquor para *Toxoplasma gondii* em células THP1, monitoradas por observação direta e imunofluorescência, constitui técnica muito laboriosa. A realização da PCR no líquido cefalorraquidiano tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de neurotoxoplasmose em doentes com AIDS. A biopsia cerebral constitui o único método capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo de neurotoxoplasmose; no entanto, devido aos potenciais riscos, raramente esse recurso é utilizado. Mesmo nas lesões com aspecto menos sugestivo do diagnóstico, na tomografia computadorizada, recomenda-se a realização de teste terapêutico para toxoplasmose durante 1 a 2 semanas antes da realização da biopsia. Em geral, evidencia-se ao exame histopatológico a presença de taquizoítas. Sabe-se que o parasita tem predileção pelas paredes das artérias cerebrais e pelo tecido cerebral adjacente.

O tratamento da encefalite por *Toxoplasma gondii* geralmente é instituído de acordo com critérios clínicos e radiológicos. Quase sempre a resposta clínica ocorre no fim de 7 a 10 dias, e a radiológica, depois de 14 a 21 dias do início da terapia. A ausência de resposta favorável deve alertar o profissional para o diagnóstico diferencial com outras infecções (leucoencefalopatia multifocal progressiva, tuberculose, criptococose, citomegalovirose e doença de Chagas, entre outras) ou processos neoplásicos (linfoma ou sarcoma de Kaposi) que reproduzem o quadro clínico e radiológico da encefalite por *Toxoplasma gondii.*

O tratamento mais eficiente para a neurotoxoplasmose é constituído pela associação de pirimetamina e sulfadiazina, indicando-se para adultos a dose de 4 a 6 g/dia (1 g ou 1,5 g, de 6 em 6 h) de sulfadiazina VO, e dose única matinal de 50 a 200 mg de pirimetamina, também VO, no primeiro dia, e de 25 a 75 mg/dia, nos dias subsequentes; recomenda-se administrar, concomitantemente, 10 a 20 mg/dia de ácido folínico VO, durante 3 a 6 semanas. O uso de corticosteroide (dexametasona, na dose de 4 mg, de 6 em 6 h IV) fica reservado para os casos com edema e efeito de massa significativos. A administração de anticonvulsivantes deve ser recomendada aos enfermos que apresentam convulsões, sobretudo quando prolongadas ou recorrentes. Se ocorrerem efeitos adversos graves à sulfadiazina (mielotoxicidade ou eritema polimorfo) que exijam a suspensão de seu uso, esse medicamento deve ser substituído pela clindamicina, na dose para adultos de 600 mg, de 6 em 6 h VO ou intravenosa, mantendo-se a administração simultânea de pirimetamina, na dose de 50 mg/dia VO.[74] A pirimetamina (50 a 75 mg/dia) e o ácido folínico (10 a 20 mg/dia) podem ser associados a qualquer um dos seguintes medicamentos, como alternativa à sulfadiazina, todos administrados por via oral: claritromicina (2 g/dia), azitromicina (1,2 a 1,5 g/dia), atovaquona (3 g/dia) e dapsona (100 mg/dia). Minociclina, doxiciclina, azitromicina e claritromicina também são considerados medicamentos alternativos, prescritos em associação com a sulfadiazina. Independentemente do regime terapêutico, a profilaxia secundária deve ser mantida até que, por efeito da terapia antirretroviral combinada (TARC), o número de LT-CD4+ no sangue se mantenha superior a 200/mm^3 durante pelo menos 3 a 6 meses consecutivos.[75] Quando se emprega o esquema com associação de sulfadiazina com pirimetamina para a profilaxia secundária de neurotoxoplasmose, dispensa-se a indicação de profilaxia adicional para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci;* se estiver sendo usado o cotrimoxazol para a profilaxia dessa infecção, não há necessidade de acrescentar profilaxia primária para toxoplasmose.

O efeito tóxico mais marcante da pirimetamina é a depressão da medula óssea (trombocitopenia, granulocitopenia ou anemia megaloblástica), que é dose-dependente. A pirimetamina também pode determinar o aparecimento de náuseas, vômitos, febre e/ou erupção cutânea. Os efeitos adversos da sulfadiazina são semelhantes aos da pirimetamina, embora o exantema seja mais frequente e possa também causar cristalúria e insuficiência renal. A administração de bicarbonato de sódio, com a consequente alcalinização da urina, diminui a incidência de insuficiência renal e cristalúria provocadas pela sulfadiazina.

O comprometimento ocular da toxoplasmose em doentes com AIDS é muito menos comum do que a neurotoxoplasmose. Ao contrário do que se verifica em pessoas imunocompetentes, nas quais a toxoplasmose ocular resulta de infecção congênita e é invariavelmente unilateral, em doentes com AIDS é muitas vezes bilateral e pode ser provocada por infecção adquirida. A toxoplamose ocular caracteriza-se por intensa inflamação vítrea; em geral, as lesões retinianas branco-amareladas são mais nítidas do que as provocadas pelo citomegalovírus, embora também possam causar perivasculite ou envolver o nervo óptico. Essas lesões respondem ao tratamento convencional com clindamicina ou sulfadiazina em associação com pirimetamina, esquema que precisa ser mantido até ser obtida a reconstituição imune com TARc, para serem evitadas as recaídas. As lesões retinianas cicatrizadas da toxoplasmose são características, bem diferentes das encontradas na citomegalovirose, apresentando focos de atrofia coriorretiniana circundados por zonas de hipertrofia pigmentar.

Criptococose

Cryptococcus neoformans constitui agente comum de meningoencefalite e de infecção disseminada em doentes com AIDS. Ao contrário de outras infecções oportunistas, admite-se que resulte de infecção primária e não de reativação de infecção latente. Na maioria dos casos, a criptococose manifesta-se, sob a forma de meningite ou meningoencefalite, em enfermos com AIDS em fase avançada da doença, nos quais o número de LT-CD4+ no sangue é quase sempre inferior a 100/mm^3. O sistema nervoso central é acometido em cerca de 80% dos casos, embora alguns pacientes não apresentem evidências clínicas de comprometimento neurológico, que é estabelecido por meio do exame do líquido cefalorraquidiano. A apresentação clínica da neurocriptococose varia desde a presença de sinais e sintomas leves até as clássicas manifestações de meningite e/ou de encefalite, resultantes de edema cerebral e hipertensão intracraniana. Febre, cefaleia e astenia (em cerca de 75% dos casos) constituem as manifestações iniciais da neurocriptococose em doentes com AIDS, com duração de 2 a 4 semanas no momento em que procuram atendimento médico. Outros achados neurológicos, tais como meningismo ou alterações do estado de consciência, são encontrados em apenas 20 a 25% dos casos, respectivamente; alterações focais ocorrem em número ainda menor de doentes; 30-40% apresentam náuseas ou vômitos. Os achados histopatológicos na neurocriptococose refletem a presença de processo infeccioso e inflamação do parênquima cerebral, assim como o envolvimento das leptomeninges. Agrupamentos perivasculares de fungos são comuns; a resposta inflamatória é variável, com escassa ou intensa infiltração de macrófagos e células gigantes multinucleadas. A vasculite, com infartos cerebrais secundários, provoca, em alguns doentes, deficiências neurológicas transitórias, dependendo de sua localização. Em alguns casos pode ocorrer a formação de cistos e até de criptococomas, como resultado da disseminação dos fungos a partir dos espaços perivasculares das artérias penetrantes, onde se formam coleções císticas, evidenciadas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Infecção disseminada por *Cryptococcus neoformans,* sem envolvimento do sistema nervoso central, ocorre com pequena frequência em doentes com AIDS. No entanto, a criptococcemia com disseminação extraneural, com acometimento concomitante do sistema nervoso central, atinge principalmente os pulmões, a medula óssea, os rins e o fígado. Os linfonodos e o baço são outras localizações comuns de infecção secundária, manifestando-se clinicamente como linfadenite, linfadenomegalia ou esplenomegalia, que pode ser a forma de apresentação da moléstia, circunstância em que a etiologia pode ser atribuída a outros agentes de infecção oportunista em doentes com AIDS. Às vezes ocorre também adenopatia hilar. A pericardite, embora rara, pode instalar-se como parte da infecção disseminada, ou como achado isolado, evidenciando-se por intermédio de derrame pericárdico. Amplo espectro de envolvimento miocárdico por *Cryptococcus neoformans* também tem sido relatado. Lesões cutâneas ocorrem em pelo menos 10% dos pacientes com criptococose disseminada e podem preceder outras evidências de infecção, apresentando-se habitualmente na face, no couro cabeludo e no pescoço, embora se localizem eventualmente no tronco e nas extremidades; iniciam-se habitualmente como pápulas avermelhadas e indolores, evoluindo depois para lesões macronodulares com bordas eritematosas, ulcerações com bordas elevadas, crostas ou pústulas. Outras manifestações incomuns de criptococose mucocutânea relatadas em doentes com AIDS incluem

lesões herpetiformes ou pápulas hipopigmentadas em grande número, essas assemelhando-se clinicamente ao molusco contagioso. As lesões orais podem ser constituídas por úlceras em pálato e língua, endurecidas e elevadas, semelhantes às lesões cutâneas da criptococose. O comprometimento hepático pode acompanhar a criptococose disseminada e tem sido documentado em 5 a 15% das necropsias de doentes com AIDS; apresenta-se muitas vezes com quadro clínico semelhante ao observado em pessoas com hepatite por vírus, acompanhado de hepatomegalia e aumento pouco acentuado da concentração sérica das aminotransferases e da fosfatase alcalina. O exame histológico de fragmento de fígado obtido por biopsia ou durante a necropsia demonstra a presença de abundantes criptococos, granulomas epitelioides, hiperplasia das células de Kupffer e infiltrado inflamatório dos sinusoides ou do espaço portal. O envolvimento prostático pelo criptococo costuma ser desacompanhado de sintomas; a próstata atua provavelmente como fonte de criptococos, responsável pela persistência das manifestações clínicas e por recaídas.

Na fase inicial da doença, em pacientes com meningite criptocócica, a tomografia computadorizada é normal ou evidencia a presença de atrofia cerebral difusa, sendo rara a presença de edema ou hidrocefalia. Lesões com efeito de massa, com anéis hipercaptantes ou não captantes, são observadas em cerca de 10% dos enfermos, encontrando-se *Cryptococcus neoformans,* em alguns casos, no exame histopatológico. Desde que se torne viável a realização de punção lombar, o exame microscópico do líquido cefalorraquidiano, corado pela tinta-da-China, é positivo em 60 a 80% dos casos. No liquor encontram-se, caracteristicamente, múltiplos microrganismos, número pequeno de leucócitos (5 a 100/mm^3) e hiperproteinorraquia (50 a 150 mg%); verifica-se aumento de pressão liquórica na maioria dos casos. Os testes de aglutinação pelo látex para pesquisa de antígenos polissacarídicos de *Cryptococcus neoformans* no líquido cefalorraquidiano, no sangue e na urina têm grande valor diagnóstico, com alta sensibilidade, permitindo quase sempre a demonstração do agente em casos de infecção criptocócica disseminada ou de neurocriptococose. A concentração desses antígenos é frequentemente elevada, tanto no sangue como no liquor, e pode variar de 1:64-1:10.000 ou mais. Apesar disso, a variação dos títulos séricos desses antígenos não servem para avaliar a resposta terapêutica, embora a persistência de taxas elevadas ou seu aumento no líquido cefalorraquidiano constituam indício de falha do tratamento.

Em estudo retrospectivo realizado no Brasil, verificou-se que em mais de 90% dos casos de criptococose em doentes com AIDS o número de LT-CD4+ no sangue era inferior a 100/mm^3, encontrando-se no exame do liquor pleocitose discreta (média de 70,3 leucócitos/mm^3), com predomínio de linfócitos mononucleares, hiperproteinorraquia (média de 105,5 mg%) e hipoglicorraquia (média de 33,4 mg%). Apesar da utilização do teste do látex em número pequeno de casos, para pesquisa de antígenos polissacarídicos de *Cryptococcus neoformans,* sua positividade foi de 100%.[76] O tratamento de primeira escolha da neurocriptococose em doentes com AIDS é feito com a combinação de anfotericina B (0,7 mg/kg/dia, por gotejamento intravenoso) e flucitosina (100 mg/kg/dia VO), durante 14 dias (fase de indução), dotado da capacidade de esterilizar o liquor em 60 a 90% dos casos. Em seguida, a terapia deve ser continuada com a administração, para adultos, de 400 mg/dia de fluconazol VO, durante 8 semanas ou até que o liquor fique estéril (fase de consolidação), e, depois, de 200 mg/dia desse mesmo medicamento (fase de manutenção), por tempo prolongado, até que se tenha recosntituição imune.[77] No entanto, o uso de flucitosina é difícil, pela dificuldade de acesso a esse medicamento no Brasil. Esquema alternativo é associação de Anfotericina B com Fluconazol (200 mg IV 2 vezes/dia). Para os casos que apresentem intolerância à anfotericina B têm sido propostos, com resultados menos satisfatórios, o tratamento com fluconazol, em dose para adultos de 800 mg/dia, durante 6 a 10 semanas, seguida de 200 mg/dia (ainda que existam relatos de falha da ordem de 40%). O itraconazol não constitui boa alternativa para o tratamento da neurocriptococose, por causa de sua baixa penetração no sistema nervoso central.

Constituem outras terapias para a neurocriptococose:

- O uso de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia, por gotejamento intravenoso), durante 14 dias, não associada à flucitosina, seguida pela administração de fluconazol, nas mesmas doses e no mesmo esquema citado
- O fluconazol (400 a 800 mg/dia VO) associado a flucitosina (100 mg/kg/dia VO), durante 6 a 10 semanas
- Anfotericina lipossomal (3 mg/kg/dia, por gotejamento intravenoso), durante 14 dias, seguida de fluconazol (400 mg/dia VO), durante 8 a 10 semanas.

A profilaxia secundária, em adultos, pode ser feita com o fluconazol (200 mg/dia VO) ou com a anfotericina B (1 mg/kg, 1 ou 2 vezes/semana, por gotejamento intravenoso). A profilaxia secundária da criptococose pode ser suspensa quando o número de LT-CD4+ no sangue alcançar número superior a 100/mm^3, mantido durante período superior a 6 meses depois de terminado o tratamento inicial e o paciente encontrar-se assintomático.[78] Alguns

especialistas recomendam realizar exame de líquido cefalorraquidiano e só suspender a profilaxia se a cultura para criptococos encontrar-se negativa. Deve-se reinstituir a profilaxia se o número de LT-CD4+ sofrer redução para valor mais baixo.[79] que 100/mm^3. Não há indicação para administração de corticosteroide.

Sífilis

A sífilis pode ter evolução mais grave em doentes com AIDS, com complicações neurológicas precoces e intensas. Podem ocorrer meningite aguda e crônica, neuropatias periféricas e centrais, demência, doença cerebrovascular e mielopatia. A punção lombar para exame do líquido cefalorraquidiano é recomendada para toda pessoa com sífilis latente há mais de 1 ano ou com duração não definida. Têm sido relatados casos de sífilis meningovascular que se evidencia depois do tratamento aparentemente bem-sucedido da sífilis primária. Deve-se ressaltar que o diagnóstico da neurossífilis nesses pacientes pode ser difícil, já que a AIDS e a sífilis têm manifestações físicas semelhantes e, frequentemente, acarretam alterações do liquor. A sensibilidade do VDRL, realizado no liquor desses pacientes, varia de 30 a 70%.[80]

O tratamento das formas primária, secundária e latente precoce (duração inferior a 1 ano) da sífilis deve ser feito com penicilina G benzatina, na dose de 2.400.000 UI, IM, repetida após 1 semana. Na forma latente tardia (duração maior que 1 ano ou duração não definida), é indicada a dose de 2.400.000 UI de penicilina G benzatina, IM, 1 vez/semana, durante 3 semanas. A neurossífilis será tratada com 18 a 24 milhões de unidades de penicilina G cristalina IV, durante 10 a 14 dias. Com nenhum outro antimicrobiano são obtidos melhores resultados do que com a penicilina G no tratamento de todas as formas clínicas da sífilis em doentes com AIDS, embora na neurossífilis a ceftriaxona pareça promover resultado equivalente, administrada na dose de 2 g/dia IV ou intramuscular, durante 14 dias, em adultos. A doxiciclina, na dose de 100 mg VO, de 12 em 12 h, durante 14 a 28 dias (para as formas primária e secundária da sífilis, e para a forma latente tardia, respectivamente), além de penicilina G procaína, na dose de 800.000 UI/dia, associada à probenicida, IM, durante 10 a 14 dias (esquemas para adultos), constituem outras alternativas citadas pelos especialistas.

O acompanhamento, com monitoramento dos títulos séricos de VDRL (VDRL quantitativo), deve ser feito 3, 6, 12 e 24 meses depois de terminado o tratamento. A realização de novo tratamento deve ser considerado:

- Se houver elevação do título sérico do VDRL após o primeiro mês
- Se não houver queda de pelo menos quatro diluições no sexto mês depois do tratamento
- Se o título não for menor que 1:8 no décimo segundo mês depois do tratamento
- Se houver aumento persistente do título do VDRL após queda inicial
- Ou se persistirem sinais e sintomas depois do tratamento.

Citomegalovirose

Em doentes com AIDS, o citomegalovírus pode provocar vários tipos de comprometimento do sistema nervoso, dos quais são mais comuns a ventriculoencefalite e a polirradiculopatia ascendente. Essas situações costumam ocorrer nas fases mais avançadas da evolução da AIDS, quando o número de LT-CD4+ no sangue se encontrar abaixo de 50 ou 100/mm^3. A polirradiculopatia é, em geral, a primeira a manifestar-se, acometendo principalmente os membros inferiores, com algum envolvimento da medula espinal. Essa combinação, embora pouco comum, vem sofrendo aumento de sua incidência, sobretudo por causa da sobrevida mais prolongada dos doentes com AIDS; e pode responder ao tratamento específico, quando diagnosticada precocemente. Os pacientes queixam-se de paresia ascendente em ambas as pernas, associada à diminuição de força muscular dos membros inferiores, que evolui para paralisia flácida, com abolição dos reflexos tendinosos profundos e perda sensorial distal. Mais tarde, instala-se grau variável de comprometimento esfincteriano, tendo como principais consequências retenção urinária e dor em região sacral. Os membros superiores são acometidos somente quando essa complicação não for reconhecida. Não há método definitivo para o estabelecimento do diagnóstico específico; a análise do líquido cefalorraquidiano evidencia a presença de pleocitose, com predomínio de mononucleares, além hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia, na ausência de qualquer patógeno identificável. A demonstração do citomegalovírus no liquor por intermédio da PCR ocorre em 50 a 60% dos casos. Em muitos doentes com AIDS e citomegalovirose pode ocorrer o aparecimento de radiculite, associada a eventual acometimento retiniano; por isso, é de importância fundamental a realização de fundoscopia nos enfermos que apresentarem radiculite. O tratamento deve ser realizado com a administração intravenosa de ganciclovir, no mesmo esquema adotado na terapia da retinopatia por citomegalovírus.

O foscarnet também constitui boa alternativa, em particular nos casos em que se desenvolve resistência do vírus ao ganciclovir. O tempo de tratamento ideal não está estabelecido, devendo estender-se habitualmente por 3 a 4 semanas. A eficiência terapêutica do valganciclovir ainda não foi estabelecida nessa situação. Os sintomas podem agravar-se nas duas primeiras semanas de tratamento, mas a maioria dos enfermos alcançam estabilidade clínica. Terapia de manutenção é habitualmente indicada por tempo indefinido, com base na pressuposição de que haverá recorrência da citomegalovirose se o medicamento for suspenso; no entanto, as avaliações mais recentes indicam ser possível a suspensão da profilaxia secundária da citomegalovirose quando ocorrer reconstituição imunológica, promovida pela TARc.

A outra complicação no sistema nervoso central causada pelo citomegalovírus é a ventriculoencefalite, que se desenvolve no decorrer de poucos dias ou em até 2 semanas. O quadro clínico é constituído por letargia, confusão mental, febre e convulsões. Em geral, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do crânio não possibilitam diagnóstico etiológico, mas o achado de espessamento periventricular deve levar à suspeita desse diagnóstico. A análise do liquor evidencia pleocitose linfomononuclear, hipoglicorraquia e concentração de proteínas normal ou aumentada; a pesquisa de antígenos pode permitir a confirmação diagnóstica, sendo, no entanto, preterido em relação à PCR, cujas sensibilidade e especificidade são bem superiores (80 e 90%).

A retinite por citomegalovírus é a mais importante infecção oportunista que pode acometer os olhos de doentes com AIDS. A prevalência, que era bem mais elevada no início da epidemia, alcançando quase 30% dos enfermos, reduziu drasticamente depois da introdução na rotina da moderna TARc. Essa complicação da citomegalovirose resulta da disseminação hematogênica do vírus após a reativação de foco latente. A perda progressiva da acuidade visual constitui o principal sintoma, com variações relacionadas com o local e a intensidade do comprometimento retiniano. Na maioria dos casos tem início em um dos olhos, tendendo, no entanto, a acometer o outro, quando o diagnóstico e o tratamento precoces não são realizados. O diagnóstico específico é praticamente inviável. Não há correlação entre os resultados dos testes sorológicos para citomegalovirose e os achados de outros exames do globo ocular e do humor vítreo. De tal modo que o diagnóstico de retinite é estabelecido por intermédio de exame do fundo do olho, que mostra alterações altamente características. As zonas retinianas com infecção apresentam aspecto esbranquiçado e, muitas vezes, com distribuição perivascular. O grau de hemorragia associada a essas lesões é muito variável. As bordas das lesões são irregulares, contribuindo para o aspecto em *chama de vela*. Os focos de retinite podem ser unilaterais ou bilaterais e envolver todas as áreas da retina. As lesões periféricas, que têm maior probabilidade de passar despercebidas, geralmente são assintomáticas e tendem a associar-se com hemorragia discreta e menor opacificação da retina. O citomegalovírus pode comprometer o nervo óptico, embora essa alteração seja menos comum do que as lesões primárias da retina. A perda da visão pode progredir rapidamente e acarretar deficiência grave. No entanto, o tratamento antiviral imediato pode recuperar, frequentemente, parte da função do nervo óptico, embora os sinais de neuropatia óptica, tais como escotoma central, anomalia pupilar aferente e discromatopsia, possam persistir.

Aspecto peculiar da retinite citomegálica é constituído pelo grau mínimo de inflamação intraocular concomitante. Na maioria dos casos pode-se detectar apenas discreta inflamação do vítreo e da câmara posterior, por meio da biomicroscopia com lâmpada de fenda; esse achado contrasta com os graus significativamente mais intensos de inflamação intraocular encontrados em outras infecções oportunistas oculares menos comuns, tais como toxoplasmose, necrose retiniana aguda ou endoftalmite fúngica. Embora as alterações inflamatórias intraoculares possam ser mínimas no comprometimento dos olhos pelo citomegalovírus, elas quase sempre são detectáveis, e esse fato pode ajudar na diferenciação clínica entre as retinopatias infecciosas e não infecciosas. Deve-se ressaltar que, com o advento da TARC, tem sido descrita uma nova manifestação da citomegalovirose denominada *vitrite de reconstituição imunológica,* relacionada com a presença na retina de infecção latente pelo citomegalovírus; sua incidência é variável (0,11 a 0,86 pessoas-ano), caracterizando-se por processo inflamatório intenso na câmara posterior do globo ocular e podendo complicar-se por edema macular cistoide, membranas epirretinianas e papilite. O tratamento dessa condição é feito apenas com o uso de corticosteroide sistêmico ou periocular.

Caso não seja tratada, a retinite citomegálica progride lentamente, porém de forma inexorável, produzindo zonas de atrofia e fibrose da retina em sua evolução até a cegueira, quando houver infecção da mácula ou do nervo óptico. A retinite citomegálica costuma ser a infecção oportunista que leva ao diagnóstico da AIDS em pequena parcela dos pacientes, pois acomete, em geral, pessoas com intensa imunodepressão, em fases avançadas da doença.

Os pacientes com retinite citomegálica extensa não tratada desenvolvem, habitualmente, descolamentos retinianos exsudativos, que podem ser corrigidos cirurgicamente.

O tratamento da retinite aguda pelo citomegalovírus em doentes com AIDS, que antes se restringia ao uso de ganciclovir ou de foscarnet, administrados por via intravenosa, passou a ter outras opções, como decorrência da reconstituição imunológica proporcionada pela TARc. O advento do ganciclovir administrado por via oral e, mais recentemente, do valganciclovir (que no organismo dá origem ao ganciclovir) tornou mais fácil e efetivo o tratamento de manutenção e, mesmo, a terapia inicial. Os implantes e as injeções intraoculares de medicamentos, cuja realização era muito difícil na prática, por causa da necessidade frequente de intervenções cirúrgicas de reposição, para garantir a concentração intraocular dos antivirais específicos e evitar o comprometimento do olho contralateral foram praticamente abandonados. De modo geral, recorre-se ao ganciclovir, na dose de 5 mg/kg/dose, 2 vezes/dia, durante 14 a 21 dias, seguindo-se a administração de 5 a 6 mg/kg/dia (profilaxia secundária), até que desapareçam os sinais de doença ativa (avaliados pelo exame oftalmológico) e que o número de LT-CD4+ no sangue alcançe número superior a 100 ou 150/mm^3, mantido durante período superior ou igual a 6 meses, caso o paciente possa realizar exames oftalmológicos regulares. A profilaxia deve ser reinstituída se o número de LT-CD4+ no sangue cair para menos de 50 a 100/mm^3. Existem amplas evidências clínicas sugerindo que o ganciclovir é eficiente para interromper a progressão da retinite causada pelo citomegalovírus, exercendo efeito virostático. Em mais de 80% dos casos, as zonas de infecção retiniana ativas se transformam em tecido fibroso coriorretiniano inativo, e as culturas virais demonstram que o citomegalovírus é eliminado do sangue e da urina durante o tratamento. Número significativo de doentes pode desenvolver infecções *refratárias*, na vigência da terapia de manutenção (5 mg/kg/dia). A neutropenia é a complicação mais comum associada ao uso do ganciclovir, com necessidade frequente de interrupção do tratamento ou redução das doses de manutenção. O uso do foscarnet constitui alternativa terapêutica para a retinite citomegálica. Trata-se de análogo do pirofosfato, que interfere nas polimerases do DNA viral do citomegalovírus e de outros vírus, em doses que não alteram as polimerases do DNA do hospedeiro. Esse medicamento possui também alguma atividade contra retrovírus humanos, atuando por inibição da transcriptase reversa. A eficiência do foscarnet é comparável à do ganciclovir, com a vantagem de não causar neutropenia ou acentuá-la; a dose é de 60 mg/kg, de 8 em 8 h, ou de 90 mg/kg, de 12 em 12 h, durante 14 a 21 dias, devendo ser administrado por infusão intravenosa contínua. Seu efeito nefrotóxico é significativo, se bem que geralmente reversível; outras complicações, tais como anormalidades dos níveis séricos de cálcio e fósforo e ulcerações penianas também podem ocorrer. Por não ser produzido no Brasil é geralemente indisponível.

O valganciclovir deve ser administrado, em adultos, na dose de 900 mg, de 12 em 12 h VO, durante 14 a 21 dias, seguindo-se dose de manutenção de 900 mg/dia, com eficácia comparável à do ganciclovir aplicado IV.[81] Embora a maior parte das infecções retinianas oportunistas seja causada pelo citomegalovírus, a retinite infecciosa pelos herpes-vírus simples ou pelo vírus da varicela zóster, este principalmente, também conhecida como necrose retiniana aguda, pode ocorrer com frequência elevada em doentes com AIDS. Caracteristicamente, a infecção retiniana apresenta-se com áreas confluentes extensas de necrose amarelo-esbranquiçada, muitas vezes em localização periférica ou médio-periférica. Ao contrário da retinite citomegálica, muitos enfermos se apresentam com uveíte e reação vítrea significativas. É comum haver história pregressa de infecção por herpes-zóster (não envolvendo obrigatoriamente o nervo trigêmeo). Outra forma de necrose retiniana aguda encontrada em doentes com AIDS é a necrose retiniana externa. As manifestações iniciais incluem o aparecimento de várias lesões coroides e retinianas profundas, associadas a perda visual rapidamente progressiva, refletindo a lesão extensa produzida sobre as camadas retinianas mais externas. Áreas extensas de necrose retiniana periférica, assim como o envolvimento do polo posterior e do nervo óptico, podem ser comumente observadas nos estágios mais avançados do distúrbio. Embora os herpes-vírus simples e, em menor grau, o vírus da varicela zóster sejam sensíveis ao aciclovir, é recomendável considerar a utilização do ganciclovir nesses casos, já que esse medicamento tem atividade contra todos esses vírus. Como o agente etiológico nesses tipos de retinite infecciosa é habitualmente difícil de determinar, mesmo por meio de técnicas invasivas, tais como biopsia de retina ou cultura do vítreo, o uso do ganciclovir está justificado, apesar de sua toxicidade significativa.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é outro distúrbio que acomete enfermos com AIDS em estágios avançados da doença, sendo frequentemente encontrada em pacientes com número de LT-CD4+ no sangue inferior a 100/mm^3. A doença é causada pelo vírus JC, um papilomavírus humano, e atingia 5 a 10% dos doentes com AIDS, antes do advento da TARc. Nos dias atuais acomete não mais que 1 a 2% desses doentes. A LMPAP apresenta-se clinicamente, em cerca de 40% dos casos, como doença neurológica focal, com sintomas iniciais de

fraqueza, distúrbios da fala, anormalidades cognitivas, além de alterações do sistema límbico, distúrbios visuais (em 20 a 30% dos casos) e, com menor frequência, convulsões. O nível de consciência quase sempre está preservado e raramente há febre. A tomografia computadorizada do crânio evidencia no cérebro áreas de hipodensidade, sem efeito tumoral ou edema e, quase sempre, sem a ocorrência de intensificação das imagens com o uso de contraste, localizando-se com predomínio nas áreas parieto-occciptais. A ressonância magnética do cérebro é útil, não apenas por demonstrar maior número de lesões com mais nitidez, mas também por evidenciar que elas se limitam à substância branca e que o córtex se encontra preservado. Costuma haver assimetria no aparecimento das lesões. Geralmente, o exame do líquido cefalorraquidiano é normal ou apresenta-se com discretas alterações de celularidade (menos de 100 cel/mm^3) e proteínorraquia, sendo identificado o vírus JC pela PCR em 80% dos casos.[82] No exame histológico de fragmento cerebral, obtido por biopsia, evidencia-se a presença de desmielinização; a imunofluorescência direta é positiva para o vírus JC, mostrando as inclusões típicas nos oligodendrócitos, constituindo método diagnóstico definitivo. Não há tratamento eficaz para a leucoencefalopatia multifocal progressiva; no entanto, com o emprego da TARc tem havido redução considerável de sua incidência e melhora do prognóstico, uma vez instalada.[83] No Brasil, é a quarta doença oportunista do SNC, em prevalência, após toxoplasmose, criptococose e tuberculose. Casos relacionados com a Síndrome inflamatória de reconstituição imune têm sido descritos.[84]

Outras complicações neurológicas e oftálmicas

Numerosas outras complicações infecciosas e neoplásicas podem envolver o sistema nervoso central e periférico de doentes com AIDS. Como se poderia esperar, as infecções comumente associadas à deficiência da imunidade celular, tais como salmoneloses, listeriose, micobacterioses e micoses, ocorrem com maior frequência. As infecções que acometem comumente pessoas com déficits de mecanismos relacionados com a imunidade humoral, tais como a doença pneumocócica e as infecções causadas por *Haemophilus influenzae*, ou com neutropenia (infecções por *Staphylococcus aureus,* por *Pseudomonas aeruginosa* e por outros bacilos Gram-negativos entéricos) são menos comuns, porém podem acometer também as meninges. *Listeria monocytogenes e Nocardia asteroides* são bacilos Gram-positivos cuja participação etiológica deve ser considerada em doentes com AIDS e meningite ou abscesso cerebral; no entanto, a incidência desses patógenos em meningites é menor que 1%. Nos doentes com AIDS, as infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e por micobactérias do complexo MAC ocorrem com frequência significativa, apresentando-se habitualmente sob a forma de infecção disseminada; *Mycobacterium tuberculosis* está comumente envolvido na etiologia de infecções do sistema nervoso central nesses pacientes, embora tenham sido observados casos cujos agentes foram micobactérias atípicas. Meningite associada a sinais de comprometimento de pares cranianos constitui o principal quadro neurológico causado por *Mycobaterium tuberculosis,* embora também possa ser responsável por abscesso cerebral e tuberculoma. Observam-se no exame do líquido cefalorraquidiano pleocitose linfomononuclear, acentuada hiperproteinorraquia (> 100 mg/dℓ) e intensa hipoglicorraquia (< 20 mg/dℓ). O tratamento da meningite ou meningoencefalite tuberculose é semelhante ao da tuberculose pulmonar, já descrito neste capítulo. Recomenda-se no primeiro mês de tratamento a administração de corticosteroide, de início a dexametasona IV, e depois a prednisona VO, com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e suas consequências para o sistema nervoso central.

As infecções oportunistas oculares não virais são raras em doentes com AIDS; os microrganismos que acometem o globo ocular com maior frequência são os seguintes: *Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Pneumocystis jiroveci,* infecções causadas pelo complexo MAC, *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum e Candida albicans*. O comprometimento inicial e primário dessas infecções geralmente se limita à coroide, quase sempre sob a forma de coroidite multifocal. Para estabelecer o diagnóstico etiológico é invariavelmente necessário realizar vitrectomia diagnóstica, com cultura e exame histopatológico visando a identificação do agente etiológico.

Coinfecções em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida

As coinfecções em doentes com AIDS têm assumido maior relevância nos últimos anos. A superposição da epidemia de AIDS com o aumento da incidência de outras doenças, sobretudo as de caráter endêmico, vem aumentando, considerando-se principalmente a maior suscetibilidade, tanto biológica quanto social, desses indivíduos. De modo geral, os doentes com AIDS apresentam manifestações menos usuais e evolução mais grave

dessas moléstias, dificultando-lhe o diagnóstico e o tratamento. Destacam-se entre elas a doença de Chagas, a leishmaniose, a hanseníase, a paracoccidiodomicose, a malária e as hepatites virais crônicas.

Manifestações da síndrome da reconstituição imunológica

A recuperação da imunidade, com a TARc, pode associar-se com uma piora ("paradoxal") da IO subjacente ou com o aparecimento de outras manifestações de natureza inflamatória, anteriormente inexistentes ou não evidenciadas.

Primeiramente foram descritas manifestações atípicas de retinite por citomegalovírus (CMV) e formação de abscesso pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC), em pacientes que haviam iniciado TARC há poucas semanas. Depois desses relatos várias manifestações de diversas doenças foram comentadas. O nome dessa entidade nosológica tem variado na literatura, mas a mais utilizada é *IRIS* (Immune Reconstitution Inflamatory Syndrome). Em português, poderíamos chamar de SIRI (Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune); SRI (Síndrome de Reconstituição Imune); ou DRI (Doença da Reconstituição Imune). São duas formas principais desse fenômeno: "Resposta paradoxal", termo originário dos conhecimentos com Tuberculose e que se aplica àquelas situações em que, após uma resposta clínica favorável, há recidiva ou piora de sinais e sintomas de alguma doença oportunista, com a introdução da TARC; a outra forma é o "Desmascaramento" ou "Revelação", que representa as situações em que o paciente não apresentava manifestação de uma determinda doença oportunista e só passa a apresentá-los após o início da TARC.

A base fisiopatológica é o reconhecimento, pelo sistema imune, de antígenos associados a infecção conhecida ou de antígenos persistentes e não replicantes de infecção prévia. Sua incidência tem sido relatada entre 10 e 20% dos pacientes que iniciam TARC. Mas, pode alcançar 45% em pacientes que iniciam TARC em vigência de uma infecção oportunista. A maioria dos casos ocorrem dentro dos primeiros 3 meses do início da TARC, ainda que existam relatos com até 2 anos após. Alguns fatores de risco apontados em estudos:

- Uso de IP-r
- Nadir de de CD4 $\leq$ 100 cel/mm^3
- Queda rápida e significativa de CV (> 2,5 log até o início da SIRI, comparada aos níveis basais).

Em relação a determinadas IO, alguns detalhes podem ser vistos:

- Tuberculose: é o mais importante cenário da SIRI, mas será discutida no tópico de Tuberculose, deste capítulo
- MAC: As manifestações mais comentadas são linfadenite focal ou difusa (inclusive fistulosa), abscessos cutâneos e musculares, osteomielite, nefrite e meningite. A presença da micobactéria em geral só é evidenciada na cultura do linfonodo
- CMV: Resposta inflamatória com uveíte, que se acompanha de diminuição visual, papilite, edema macular e neovascularização. Ocorre em pacientes com ou sem diagnóstico de citomegalovirose prévia. A prevalência é de 8 a 16%, se retinite por CMV prévia. A reação inflamatória pode envolver outro órgão como intestino, pâncreas e corrente sanguínea
- Varicela-Zoster: é uma das ocorrências mais comuns (7 a 8% de todos os pacientes tratados), sob a forma de cobreiro. Costuma apresentar-se até a 17ª semana do início da TARC. A manifestação não é mais grave que no paciente sem infecção pelo HIV e o tratamento é convencional
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP): tem um curso melhor que a doença na era pré-TARC. O início é mais abrupto e a tomografia computadorizada de crânio mostra captação de contraste
- Criptococose: a ocorrência está relacionada com o fato da infecção pelo HIV ter sido revelada pela criptococose (diagnóstico tardio); CD4 < 7 cel/mm^3; fungemia basal; TARC iniciada dentro de 2 meses do diagnóstico da criptococose, principalmente se iniciada após a terapia antifúngica. As manifestações são de linfadenite, pneumonite necrosante e criptococomas; mas a forma mais comum é de meningite. A RNM de crânio em geral revela coriomeningite com intensificação do plexo coroide. A pesquisa de antígeno de *Cryptococcus sp.* no LCR é positivo, apesar da cultura ser negativa
- Hepatites: os relatos são de agudização e cirrotização de Hepatite C e B, tornando difícil distinguir se a elevação de enzimas está relacionada com a toxicidade dos antirretrovirais ou à SIRI. É possível evidenciar aumento do RNA do VHC, principalmente naqueles com CD4 basal < 350 cel/mm^3. Há relatos de hepatite autoimune

- Outras doenças já descritas em SIRI: herpes genital; condiloma; molusco contagioso; leishmaniose; pneumocistose; toxoplasmose cerebral; sarcoma de Kaposi; exacerbação de foliculite ou outras dermatites; parvovirose; hanseníase; doenças autoimunes (doença de Graves, lupus, síndrome de Reiter, Guillain-Barré, porfiria aguda e sarcoidose); doença de Peyronie.

Os frequentes relatos de SIRI, relacionadas com as mais variadas afecções e nas mais variadas manifestações clínicas, levou a crescente receio de iniciar precocemente a TARC em pacientes com diagnóstico de IO. Várias análises retrospectivas e alguns estudos especificamente desenhados para responder a essa preocupação têm demonstrado que, apesar da maior probabilidade do desencadeamento da SIRI, o prognóstico do paciente torna-se mais favorável com a TARC precocemente utilizada (ver também o tópico de Tuberculose, deste capítulo).

O manuseio das manifestações da SIRI ainda carece de padronização. As manifestações são muito variadas na sua gravidade. Desde uma simples elevação leve de enzimas hepáticas (nos flares das hepatites virais), até uma grave manifestação de localização no SNC, com hipertensão intracraniana, nos casos de criptococose. Portanto, a abordagem vai diferir conforme o tipo e a gravidade da situação. O uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroide são a base da abordagem nos mais graves. Dosagens e tempo de tratamento são especulações. A interrupção da TARC deve ser encarada como exceção,

O diagnóstico de SIRI é de exclusão, quando se descarta abandono do tratamento ou resistência do patógeno causador da doença oportunista (as pesquisas diretas devem ser negativas). O prognóstico é geralmente bom, mas pode evoluir de forma tormentosa com vários óbitos descritos. Além disso, suscita muitas preocupações e dúvidas quanto à melhor estratégia de tratamento. Não indica falha terapêutica da infecção oportunista ou da infecção pelo HIV. A TARC não deve ser interrompida de rotina. Deve-se continuar o tratamento da IO, se houver. Não se deve retardar o início da TARC, com intuito de evitar a SIRI.

Doenças neoplásicas oportunistas

Assim como as infecções oportunistas, a ocorrência de neoplasias é relativamente comum em doentes com AIDS, sobretudo naqueles em que o estágio da imunodeficiência é mais avançado. Três tumores mais relacionadas são considerados doenças definidoras de AIDS: sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e carcinoma cervical uterino. Com o advento da TARC, a frequência do sarcoma de Kaposi em doentes com AIDS sofreu drástica redução. Quanto aos linfomas, particularmente os linfomas não Hodgkin, houve aumento absoluto e proporcional na sua incidência, talvez como decorrência da reconstrução imunológica incompleta promovida pelo tratamento antirretroviral, assim como por causa do aumento da sobrevida média dos doentes com AIDS.

Já está demonstrado que outras doenças malignas (linfoma de Hodgkin, carcinoma anorretal, câncer de pulmão, carcinoma de pênis, sarcomas de partes moles, câncer de testículo, de lábio e de bexiga), além daquelas definidoras de AIDS, têm incidência maior nas pessoas que vivem com o HIV do que na população em geral. Argumenta-se, além do aumento de sobrevida nessa população imunossuprimida, que outros fatores possam contribuir para essa maior incidência, como maior exposição a álcool, tabaco e raios ultavioleta; maior prevalência de coinfecção com HPV, HBV e HCV.

Como regra geral, qualquer tipo de neoplasia maligna nessa população é de difícil tratamento, tanto por causa da maior incidência de efeitos adversos à quimioterapia e à radioterapia quanto pela instalação mais comum de infecções oportunistas, facilitada pela imunodepressão induzida pela AIDS e por esses procedimentos terapêuticos.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) foi a primeira neoplasia maligna a ser descrita em associação com a AIDS, continuando ainda como o tumor mais comumente diagnosticado nos doentes com essa retrovirose, nos quais sua incidência é estimada como 20.000 vezes maior do que a observada na população geral. No entanto, sua frequência, nesses enfermos, vem diminuindo progressivamente, graças ao efeito da TARc. A doença atinge principalmente homossexuais do sexo masculino (incidência de 10 a 20 vezes maior).

A descrição do SK em homossexuais do sexo masculino sem infecção pelo HIV fundamentou a hipótese de participação etiológica de algum agente infeccioso, independente do HIV, transmitido por contato sexual. Desde 1994 que passou-se a relacionar o herpesvírus humano do tipo 8 (HHV-8) com o tumor. Esse vírus foi detectado em fragmento de tecido tumoral em 90% dos casos de sarcoma de Kaposi em doentes com AIDS, e em 50%, no

sangue periférico. Por outro lado, em apenas 8% dos doentes com AIDS sem sarcoma de Kaposi o resultado dessa pesquisa é positivo, e em parte significativa deles (cerca de 50%) desenvolve-se o sarcoma de Kaposi, em período de 10 anos. A transmissão do herpesvírus humano do tipo 8 parece dar-se por intermédio de secreções orais.[85]

O delineamento de conduta racional para o tratamento de doentes com AIDS e sarcoma de Kaposi exige, de início, reconhecer a diversidade das apresentações clínicas desse tumor, o impacto emocional que seu diagnóstico provoca e o amplo espectro das outras complicações relacionadas com a AIDS que podem coexistir com essa neoplasia.

As lesões de SK podem localizar-se em qualquer parte do organismo. Em alguns enfermos, lesões cuttâneas podem apresentar-se sob a forma de pequeno número de máculas localizadas, ligeiramente eritematosas, que passam despercebidas na maioria dos exames médicos. No entanto, em outros casos, podem ser constituídas por múltiplos nódulos e placas grandes, com pigmentação violácea, ocorrendo em localizações onde é fácil sua visualização. Embora o SK possa ser encontrado em qualquer área da superfície cutânea, é comum localizar-se no nariz, na região periorbitária, no pavilhão auricular, na genitália e no pé. O edema, habitualmente atribuído ao comprometimento de vasos linfáticos da derme pelo tumor, quase sempre o acompanha. Embora não seja manifestação característica, algumas lesões podem ser dolorosas, particularmente as que se instalam nos pés.

O SK extracutâneo é habitualmente encontrado junto com o comprometimento cutâneo, com dimensões variáveis. As lesões podem localizar-se na boca: desde placas arroxeadas assintomáticas no palato duro, até grandes nódulos ulcerados envolvendo palato mole, gengiva, língua e amígdalas. Nessa última eventualidade podem aparecer sintomas obstrutivos, com dificuldade para comer e falar, em associação eventual com sangramento abundante. Em alguns casos as lesões acometem toda a extensão do trato gastrintestinal, sendo habitualmente submucosas e muitas vezes assintomáticas, embora possam ser responsáveis por dor, sangramento ou obstrução. O comprometimento de linfonodos é muito comum; na maioria dos casos os linfonodos encontram-se apenas ligeira ou moderadamente hipertrofiados, podendo o exame histopatológico de fragmento obtido por biopsia evidenciar apenas áreas focais do SK, envoltas por hiperplasia folicular. Ocasionalmente, podem ser vistos linfonodos com intensa hipertrofia. O tumor acomete comumente as conjuntivas oculares e as pálpebras dos doentes com AIDS. Quando se manifesta na conjuntiva, pode estar instalado no tecido bulbar ou no tecido társico, apresentando-se geralmente sob a forma de lesão vermelho-vivo, com ou sem hemorragia subconjuntival associada. Embora tenha sido descrito o envolvimento de vários órgãos (fígado, baço, rins, adrenais etc.), pode surgir nos pulmões como nódulos isolados ou múltiplos, ou sob a forma de infiltrados intersticiais difusos, que podem ser confundidos com infecções oportunistas, além de derrame pelural (hemorrágico ou quiloso). É recomendado, em todos os pacientes com lesões cutâneas, a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia, além de ultrassonograafia abdominal e Rx de tórax.

O diagnóstico diferencial do SK deve ser feito, principalmente, com angiomatose bacilar, nevos, hemangiomas, linfoma de células B e granuloma piogênico.

O tratamento das neoplasias malignas em doentes com AIDS deve ser orientado por oncologista com experiência nos tumores citados. O tipo de tratamento instituído varia de acordo com a extensão e a gravidade das lesões; a conduta, muitas vezes, atende apenas à questão estética. O uso da terapia antirretroviral potente revolucionou o prognóstico do SK em doentes com AIDS; há muitos relatos de cura do tumor, mesmo em sua forma visceralizada, apenas com a reconstituição imunológica promovida por esse tratamento.

O tratamento sistêmico do SK deve ser o preferido em casos de grande carga tumoral (mais de 25 lesões cutâneas, acometimento visceral sintomático, edema intenso, ausência de resposta ao tratamento local e presença de sintomas B da classificação do CDC). Doxorubicina lipossomal peguilada, na dose de 20 mg/m2 de superfície corpopral, por seis a oito ciclos, é o tratamento de escolha. Daunorrubicinalipossomal, Paclitaxel, Etoposide, Irinotecan e a combinação de Adriamicina, Bleomicina e Vincristina, são tratamentos alternativos. Além desses, alguns tratamentos localizados (criocirurgia, alcaloides da vinca intralesional, interferona intralesional, irradiação por cobalto, radioterapia e imiquimod).

Linfomas

Com o advento da TARc, houve diminuição da incidência de linfomas malignos, mas inferior à redução de SK e de outras infecções oportunistas. Isso fez aumentar a proporção realativa de linfomas nessa população, que assume caráter citológico muito heterogêneo. A associação com EBV e outros vírus oncogênicos (HHV-8 ou SV40) é

muito variável. O grau de imunossupressão também pode variar, sendo mais intenso na linhagem imunoblástica e no Linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC). Linfoma de Burkitt e Hodgkin podem ocorrer mesmo com imunidade mais preservada.

O linfoma não Hodgkin costuma ter evidências histológicas de intensa malignidade, demonstrando-se por imunofenotipagem a origem de células B, em mais de 90% dos casos. Na maioria dos casos verifica-se a presença de lesões extranodais em estágio avançado e presença de manifestações sistêmicas..

Mais de 80% dos doentes apresentam sintomas constitucionais, tal como definido pelo sistema de estadiamento de Ann Arbor, isto é, febre inexplicada, sudorese noturna e/ou perda de mais de 10% do peso corpóreo.[86]

A apresentação inicial da doença é extremamente variável, porque os locais anatômicos envolvidos são múltiplos e muitas vezes extranodais. Pequena parcela dos enfermos apresenta comprometimento linfonodal isolado. Os locais extranodais mais frequentemente envolvidos são o sistema nervoso central, o trato gastrintestinal e a medula óssea, mas qualquer região do organismo pode ser acometida, tal como a órbita, a mandíbula, a pele, os pulmões, o coração, os rins, os músculos e os ossos. O envolvimento desses órgãos e tecidos extranodais resulta frequentemente de doença amplamente disseminada. O linfoma não Hodgkin relacionado com a AIDS caracteriza-se por apresentar alterações histológicas muito agressivas, correspondendo às três categorias principais de linfomas associados à infecção pelo HIV:

- Linfoma de Burkitt ou Burkitt-símile
- Linfoma de células B imunoblásticas
- Linfoma de efusão (exsudativo) primária.

O estadiamento desses tumores deve incluir:

- Avaliação completa do sistema nervoso central, com a realização de tomografia computadorizada e de exame do líquido cefalorraquidiano
- Exame do trato gastrintestinal, com endoscopia digestiva alta, ultrassonografia e tomografia do abdome, e colonoscopia, conforme o caso
- Exame da medula óssea, com mielograma e biopsia bilateral
- Exame do aparelho respiratório, com radiografia e tomografia de tórax
- Exame específico de qualquer outro local, a critério do especialista.

O diagnóstico é feito por meio de biopsia de gânglio ou, eventualmente, do tecido extranodal acometido.

A incidência do linfoma primário do sistema nervoso central, em adultos com AIDS, varia de 2 a 6% em adultos com AIDS, sendo a neoplasia maligna do sistema nervoso central mais comumente encontrada nesses doentes, seguida pelas metástases intracranianas dos linfomas sistêmicos e pelo SK; sua frequência em doentes com AIDS é mil vezes maior que na população geral e seu aparecimento está associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr. Os enfermos habitualmente se apresentam com distúrbios cerebrais focais, alterações no nível de consciência, afasia, aumento da pressão intracraniana, paralisia de nervos cranianos, convulsões, ataxia ou síndromes cerebelares; raramente há queixa de febre. Os sintomas e sinais instalam-se em poucas semanas. O líquido cefalorraquidiano costuma apresentar-se com pleocitose, hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e células linfomatosas; a pesquisa do DNA do vírus Epstein-Barr, por intermédio da PCR, tem índices de especificidade e sensibilidade de 94 e 80%, respectivamente.[82]

O principal achado tomográfico é de uma ou poucas lesões irregulares, mal delimitadas, hipodensas, tipicamente periventriculares, com captação de contraste perilesional e edema. A ressonância nuclear magnética é capaz de evidenciar lesões com mais de 4 mm de diâmetro. A certeza diagnóstica é obtida por meio de biopsia estereotáxica ou craniotomia; no entanto, nem sempre as condições clínicas do paciente e/ou a localização tumoral permitem a realização de procedimentos invasivos, podendo optar-se, nesses casos, por prova terapêutica contra a toxoplasmose durante 1 a 2 semanas. Se nesse período não houver evidência de melhora clínica, considerar o diagnóstico de lesão linfomatosa. Outra forma bem mais rara de linfoma não Hodgkin, observada em doentes com AIDS, é o linfoma exsudativo primário (em que não se encontram massas tumorais), que se apresenta sob a forma de derrames serosos (pleural, peritoneal, pericárdico e de espaços articulares), ricos em linfócitos com alto grau de malignidade e presença de HHV-8. Embora o processo não progrida além das serosas, possui prognóstico reservado, com sobrevida média de 2 a 3 meses.[87] Como já se comentou, o oncologista-hematologista, necessariamente, deve

acompanhar esses pacientes e orientar o tratamento. Diversos regimes quimioterápicos têm sido empregados no linfoma não Hodgkin associado à AIDS. O esquema mais utilizado é a associação de CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona e Mesna) com Rituximabe, apesar de algumas dúvidas quanto ao benefício do uso deste último componente, nessa população. Com a associação da TARc, o prognóstico melhora, com sobrevida de 84% em 1 ano.[88] A manutenção de tratamento antirretroviral em vigência da quimioterapia é necessária, porém deve-se evitar AZT.

Carcinoma anal/cervical

Papiloma vírus humano (HPV), um vírus da família papovaviridae, infecta as células basais do epitélio da pele e das membranas mucosas, em uma prevalência várias vezes superior nas pessoas com HIV, em comparação à população geral. Mais de 100 tipos diferentes de HPV são conhecidos, com 20 associados a carcinoma anal e cervical. Os subtipos 16 e 18 são mais relacionados com carcinoma anal. A infecção persistente propcia os estágios inflamatórios precancerosos (neoplasia intraepitelial anal – NIA), que podem evoluir para lesões definitivas, que podem se disseminar para tecidos e gânglios locais. A manifestação mais comum de câncer anal é sangramento retal, muitas vezes confundido pelo paciente como originário de "hemorroidas". Outro sintoma comum é queimação ou dor anal à defecação e prurido.[89]

O tratamento do carcinoma anal, se a lesão é menor que 2 cm, deve ser com cirurgia preservadora da continência. Lesões maiores são tratadas com a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, não necessriamente nessa ordem. Essas abordagens dependem do concurso de outros especialistas (proctologista e oncologista). A terapia antirretroviral é mandatória, apesar de não ser um fator protetor. O diagnóstico precoce de lesões NIA, favorecem abordagens curativas com intervenções menos invasivas (imuterapia local com imiquimod, eletrocauterização, *laser*-ablação).

Os tumores associados ao HPV são significativamente mais frequente em mulheres com HIV. Mais comummente como lesão cervical (principalmente a neoplasia intraepitelial cervical – NIC), mas também como lesões de vulva e anal. O carcinoma cervical invasivo é 9 vezes mais frequente nessa população do que em mulheres sem o HIV. Alta prevalência de infecção pelo subtipo oncogênico 16 e mais alta carga viral fazem parte dos motivos. Essa patologia é doença definidora de AIDS, desde 1993.

Exame cuidadoso do colo cervical e da região anal, incluindo a realização de colposcopia e exame de esfregaços corados pelo método de Papanicolaou, está indicado rotineiramente em homens (região anal) e mulheres (regiões anal e do colo cervical) com AIDS, a intervalos de 6 a 12 meses.

O tratamento do carcinoma cervical varia conforme o grau de acometimento (NIC I, NIC II, NIC III ou lesões mais invasivas), mas é baseado em intervenções cirúrgicas reduzidas (diferentes graus de conizações) e cirurgias mais é efetuado com radioterapia e/ou intervenção cirúrgica, não sendo indicada a criocirurgia, por causa da grande frequência de recidivas.

A vacinação contra o HPV, em mulheres HIV-positivas ou infectadas pelo HPV, não é recomendada.

Terapia antirretroviral combinada (TARc)

A conduta terapêutica específica a ser adotada em pessoas vivendo com HIV/AIDS tem se tornado cada vez mais complexa, devido ao acúmulo de conhecimentos científicos, a necessidade da combinação de medicamentos, o risco de efeitos adversos por eles induzidos, interações com outros medicamentos, possibilidade da falha terapêutica e o desenvolvimento de resistência. Há vários anos o Ministério da Saúde do Brasil vem publicando recomendações para o tratamento antirretroviral de adultos, adolescentes, crianças e gestantes (incluindo neste a profilaxia da transmissão vertical do HIV) que definem a melhor opção terapêutica a ser seguida em todo o país.

Os principais objetivos da terapia antirretroviral são:

- Suprimir a replicação viral
- Preservar ou reconstituir o sistema imunológico
- Reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao HIV/AIDS
- Melhorar a qualidade de vida.

Resultados conflitantes têm sido descritos acerca do tratamento da infecção aguda pelo HIV. Por isso, ainda se

desconhece se o tratamento, nesta fasea fase, traz benefícios clínicos, virológicos e imunológicos a longo prazo. Dessa forma, sua indicação tem sido considerada opcional. O mesmo se aplica para condições de soroconversão recente (últimos 6 meses). Por outro lado, toda gestante com infecção aguda ou recente deve iniciar o tratamento antirretroviral combinado, o mais precocemente possível, para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Possíveis justificativas para o uso de antirretrovirais na fase aguda incluem:

- Preservação da resposta imune específica ao HIV
- Redução da morbidade associada à alta viremia e depleção de LT-CD4+
- Redução do risco de transmissão do HIV.

O tratamento da fase crônica da infecção pelo HIV é bem melhor conhecido e efetuado com a combinação de pelo menos três medicamentos antirretrovirais. Porém o momento ideal para iniciar a TARc, em indivíduos assintomáticos, ainda não está bem estabelecido. Tem-se tentado defini-lo a partir de estimativas de risco de infecções oportunistas, evolução para AIDS e óbito por condições associadas à infecção pelo HIV/AIDS. Mais recentemente, evidências científicas apontam para algumas condições clínicas não relacionadas com a AIDS, tais como, neoplasias e eventos cardiovasculares, que devem ser consideradas na definição do risco de progressão da infecção. Estas evidências, associadas a esquemas terapêuticos com maior comodidade e tolerabilidade, podem justificar o estabelecimento de novos critérios para início de TARc, sobretudo em determinados grupos de indivíduos.

O principal objetivo do TARc é suprimir a replicação viral e, dessa forma, retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida do paciente. O que se pretende atingir é a supressão intensa e sustentada da replicação viral, já que a evolução natural da infecção pelo HIV pressupõe a ocorrência de replicação viral intensa e ininterrupta, em diversos compartimentos celulares e anatômicos.

Alguns aspectos devem ser considerados na indicação do tratamento:

- A médio e a longo prazos os antirretrovirais podem induzir o aparecimento de efeitos adversos, sobretudo decorrentes de toxicidade hepática, nefrotoxicidade, lipodistrofia, entre outros
- Níveis elevados de adesão aos medicamentos antirretrovirais são exigidos para que se garanta supressão viral sustentada
- Os antirretrovirais interagem com grande número de outros medicamentos prescritos pelo médico ou usados por decisão do próprio paciente (automedicação)
- Entre os efeitos adversos provocados pelos antirretrovirais, alguns são facilmente confundíveis com manifestações clínicas próprias da AIDS
- Coinfecções relativamente comuns (tuberculose e hepatite viral crônica, em particular) podem dificultar a formulação do esquema terapêutico antirretroviral.

A Tabela 383.1 mostra as recomendações para início da terapia antirretroviral atualmente utilizada no Brasil e definida por um consenso de especialistas na área, junto a técnicos do Ministério da Saúde, respaldados pela experiência nacional e literatura mundial. Embora, até o momento, a indicação de tratamento inicie-se para aqueles pacientes com LT-CD4+ menor que 350 cel/mm^3, observa-se a tendência desse início ser estendido a pacientes com LT-CD4+ mais elevados e não apenas para determinados subgrupos.

Tabela 383.1 Recomendações para início da terapia antirretroviral atualmente utilizada no Brasil.

Status Clínico e Imunológico	Recomendação
Assintomático sem contagem de CD4 disponível ou CD4 > 500 células/mm3	Não tratar* (Nível de evidência 5 Grau de recomendação D)
Assintomáticos com CD4 entre 500 e 350 células/mm3	Considerar tratamento para determinados subgrupos** (Nível de evidência 2b Grau de recomendação B)
Assintomáticos com CD4 < 350 células/mm3	Tratar. Quimioprofilaxia para infecções oportunistas de acordo com CD4(3).

	(Nível de evidência 1b Grau de recomendação B)
Sintomáticos	Tratar. Quimioprofilaxia para infecções oportunistas de acordo com CD4.*** (Nível de evidência 1b Grau de recomendação B)

*Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia antirretroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm^3 (ou queda anual maior que 33%), especialmente se hemoglobina < 10 g/dℓ (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ser < 200/mm^3. **Subgrupos que apresentem as seguintes situações: nefropatia do HIV; idade > 55 anos; coinfecção HBV e/ou HCV; risco cardiovascular elevado, neoplasia, carga viral > 100 mil cópias/mℓ. ***Infecções oportunistas: pneumonia por P. jirovecii (P.carinii) quando CD4 < 200 células/mm^3 e toxoplasmose quando CD4 < 100 células/mm^3 e presença de IgG antitoxoplasma.

Não constitui tarefa simples estabelecer a estratégia mais adequada para o início do tratamento antirretroviral, sobretudo em pessoas com imunodeficiência moderada. No entanto, tem prevalecido o consenso de recomendar o início do tratamento com a prescrição de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios (ITRN), associado a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídios (ITRNN) como esquema preferencial ou um inibidor de protease (IP) reforçado com ritonavir como esquema alternativo. São numerosos os guias terapêuticos internacionais destinados a orientar o tratamento antirretroviral da AIDS. Periodicamente, o Ministério da Saúde do Brasil, por intermédio do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, publica e atualiza as recomendações terapêuticas para adultos, crianças e adolescentes e gestantes, estabelecendo quais as combinações terapêuticas que devem ser utilizadas à luz do conhecimento vigente, seus efeitos adversos, interações medicamentosas e posologias. Essas recomendações encontram-se disponíveis no endereço eletrônico www.AIDS.gov.br.

Após o início da TARc, três aspectos devem ser analisados para caracterização do sucesso ou da falha terapêutica: evolução da carga viral, contagem de LT-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos. A falha virológica é definida pela não obtenção ou não manutenção da carga viral indetectável e é caracterizada pela confirmação de carga viral acima de 50 cópias, após 24 semanas de tratamento ou um rebote após a indetecção. Espera-se também, nesse momento, que ocorra aumento do número de LT-CD4+ no sangue.

Ao serem atingidos os objetivos almejados, recomenda-se o acompanhamento do doente, com avaliação do número de LT-CD4+ no sangue e da carga viral com intervalos de 3 a 6 meses, ou sempre que houver indicação com base no comportamento da evolução clínica do caso.

Ao prescrever o esquema de terapia antirretroviral, é importante observar a motivação do paciente e sua capacidade em adotar a rotina de uso desses medicamentos. Estudos realizados demonstraram que a falta de adesão do paciente constitui a principal causa de falha do tratamento, já que induz a concentração sérica insuficiente dos antirretrovirais, que possibilita a replicação viral e a seleção de linhagens resistentes. Ao lado da intolerância e dos efeitos tóxicos desses medicamentos, a falta de adesão é o motivo mais comum que exige a mudança nos esquemas terapêuticos.

A reconstituição imune ocasionada pelo uso de antirretrovirais pode levar a exacerbação generalizada da resposta inflamatória, com a manifestação de infecções que estavam até então subclínicas, conforme descrito em item anterior (Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune).

Apesar dos inquestionáveis benefícios da TARc, a toxicidade dos medicamentos antirretrovirais, a longo prazo, tem influenciado negativamente na qualidade de vida desses pacientes, acrescentando-lhes características de portadores de condições crônico-degenerativas. Por outro lado, efeitos adversos podem ser notados ou relatados já nas primeiras semanas de tratamento, sendo pouco frequentes as situações que exigem suspensão ou mudança do esquema terapêutico. Complicações gastrintestinais relacionadas com o uso de antirretrovirais são comuns e importantes, pois interferem na adesão ao tratamento e podem representar complicações potencialmente graves. Intolerância gastrintestinal manifestada por náuseas, vômitos e dor abdominal, pode ocorrer com o uso de qualquer antirretroviral, mas são especialmente comuns com o uso de zidovudina, didanosina, atazanavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, fosamprenavir e indinavir. Em geral, as queixas gastrintestinais relacionadas com o uso desses fármacos são dose-dependentes. Diarreia também é comum com o uso de antirretrovirais, principalmente com a didanosina, o

lopinavir/ritonavir e fosamprenavir associado ao ritonavir, mas pode ser controlada com o uso de loperamida.

Outra complicação gastrintestinal potencialmente grave atribuída aos antirretrovirais é a pancreatite que ocorre entre 1 e 9% dos pacientes que fazem uso de didanosina. É mais comum em pacientes com outros fatores de risco para pancreatite (etilismo, hipertrigliceridemia) e está associada a sintomas típicos, como dor abdominal intensa e elevação de amilase e lipase. O tratamento da pancreatite relacionada com os antirrretrovirais é meramente de suporte, sendo necessária a suspensão da droga causadora.

Toxicidade renal pode ser observada em 1,5/1000 pacientes/ano em uso de Tenofovir e pode cursar com elevação da ureia e creatinina, disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insípido.

Alterações do SNC, tais como tonturas com "sensação de embriaguez", sonolência ou insônia, dificuldades de concentração ou sonhos vívidos, estão relacionados com o uso de efavirenz. Além disso, merecem atenção, as alterações dermatológicas precoces (exantema maculopapular), uma vez que podem evoluir para manifestações graves, tais como Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Pacientes em uso de nevirapina podem apresentar o mesmo quadro cutâneo, embora em 40% dos casos não tenham alergia cruzada com o efavirenz.

Entre os efeitos adversos associados ao emprego dos antirretrovirais, ganharam relevo, nos últimos anos, a lipodistrofia e as alterações metabólicas constituídas por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e aumento da resistência à insulina. A lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica refere-se ao conjunto de alterações tardias e frequentes observadas em doentes com AIDS, não obrigatoriamente relacionadas com o uso de antirretrovirais. Lipomatoses simétricas, lipomas localizados, aumento do volume da região cervicodorsal (giba de búfalo), aumento do volume abdominal, aumento do volume das mamas e lipoatrofia facial têm sido encontrados com diferentes frequências e graus de intensidade.

O desenvolvimento de cepas de vírus resistentes aos antirretrovirais é um dos principais motivos da falência do tratamento. A seleção de variantes resistentes decorre da alta capacidade de replicação viral, que em algumas situações pode chegar a dez milhões de novas partículas por dia. Mesmo na ausência de tratamento antirretroviral, a taxa de produção de linhagens mutantes é muito alta. Em vigência de tratamento, as variantes resistentes do HIV são selecionadas como linhagens dominantes.

Atualmente recomenda-se o uso da genotipagem para identificar a resistência e indicar mudanças no esquema terapêutico, em caso de falha virológica.

A base da genotipagem é constituída pela análise de mutações associadas à resistência. É capaz de detectar cepas mutantes quando correspondem a, pelo menos, 20 a 30% do total da população viral, possibilitando medida indireta da resistência.

O tratamento antirretroviral para crianças e adolescentes apresenta peculiaridades que exigem atenção especial como por exemplo o ajuste de doses segundo os estágios de puberdade de Tanner.

O Brasil, em 2012, disponibilizava de forma universal seis classes de medicamentos antirretrovirais, a saber: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios/nucleotídios (abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina, tenofovir e zidovudina), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídios (efavirenz, etravirina e nevirapina), inibidores da protease (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir), inibidores de fusão (enfuvirtida) e inibidores da integrase (raltegravir) e inibidor de entrada (maraviroque).

Profilaxia

Métodos de controle

Medidas preventivas

Desde o começo da epidemia, cerca de 60 milhões de pessoas se infetaram com o vírus HIV.[90] Poucos países têm conseguido combinar intervenções de prevenção e priorizá-las, de modo a enfrentar as especificidades dentro de seus contextos. Consequentemente, intervenções chaves têm sido negligenciadas e a cobertura e/ou oferta dos cuidados tem estado muito aquém das necessidades. Segundo dados da OMS, muitas novas infecções na África ocorreram entre casais sorodiscordantes dentro de relacionamentos estáveis.

A prevenção da infecção pelo HIV está focada em estratégias que permitam ao indivíduo reduzir o risco de transmissão do vírus pelas vias sexual, sanguínea e vertical (da mãe para o filho) e pode ser do tipo primária –

atingindo indivíduos não infectados, e secundária – quando as ações são dirigidas aos já infectados.

No Brasil, as principais diretrizes na prevenção da exposição ao HIV têm buscado a promoção de mudanças de comportamento e intervenções específicas, voltadas a indivíduos e grupos populacionais que compartilham práticas de risco semelhantes (homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas intravenosas, entre outros) ou a expansão do acesso das gestantes aos serviços de pré-natal de qualidade, capazes de diagnosticar e/ou tratar a infecção pelo HIV em tempo oportuno, de modo a evitar a transmissão vertical. Além disso, o acesso aos exames diagnósticos do HIV, acompanhados de aconselhamento adequado, não apenas identifica indivíduos soropositivos como tem a oportunidade de promover a prevenção entre aqueles não infectados.

Além do empenho das instituições públicas, o envolvimento da sociedade civil, quer por meio das organizações não governamentais ou de empresas privadas, vem ampliando a abrangência e o tipo de abordagem das ações de prevenção.

A ampla oferta de insumos de prevenção (preservativos masculinos e femininos, gel lubrificante, agulhas e seringas), de forma gratuita ou a preços accessíveis, devem fazer parte de qualquer estratégia, assim como matérias de informação, educação e comunicação.

Prevenção e tratamento são sinérgicos e devem estar intimamente integrados. Novas pesquisas têm confirmado que o tratamento antirretroviral pode ser 96% efetivo em reduzir a transmissão do HIV para parceiros sexuais não infectados, bem como prevenir o adoecimento por tuberculose e outras infecções.

Prevenção da transmissão do vírus da imunodeficiência humana de gestantes infectadas para seus filhos

Nos últimos anos houve um grande avanço nos conhecimentos que acabaram por possibilitar a intervenção prática de grande eficácia na prevenção da transmissão do HIV de gestantes infectadas para os seus filhos, durante a gravidez, no momento do parto, com o emprego de medicamentos antirretrovirais. Recomenda-se a todas as gestantes, devido à sua potência de inibição da replicação viral, menor risco de resistência viral a curto prazo e formulações mais toleráveis e menos tóxicas, a associação de três antirretrovirais, independentemente da situação virológica, clínica ou imunológica.

Além de evitar a transmissão do HIV para o bebê, o uso de antirretrovirais pode ser indicado para o tratamento da infecção pelo HIV na gestante. Esquemas terapêuticos disponíveis e recomendados nestas situações podem ser encontrados nos documentos publicados pelo Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais (www.AIDS.gov.br).

A combinação de procedimentos, tais como via de parto (cirurgia de cesariana, quando indicada), a não amamentação, o controle clínico e laboratorial específicos (LT-CD4+, carga viral) juntamente com o tratamento com antirretrovirais associados (para profilaxia da transmissão vertical ou tratamento da infecção pelo HIV), têm reduzido as taxas de transmissão vertical do HIV para índices entre zero e 2%.

Controle do doente, dos comunicantes e do ambiente

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AIDS, o médico deve notificar o caso ao serviço de saúde local que irá certificar-se de que realmente aquele indivíduo preenche os critérios nacionais de “caso de AIDS” e então passar a fazer parte das estatísticas oficiais. No Brasil, não é compulsória a notificação da infecção inaparente pelo HIV, isto é, dos soropositivos sem sintomas ou sinais da doença e que apresentem LT-CD4 + maior ou igual a 350.

O isolamento do doente com AIDS, por si só, é desnecessário. Contudo, precauções universais (relativas a sangue e líquidos corpóreos) deverão ser adotadas no cuidado aos doentes. Outros tipos de precauções estarão indicadas, segundo o tipo de infecção oportunista que o doente venha a apresentar.

Deverá ser feita desinfecção concorrente do mobiliário e do equipamento contaminado com sangue ou líquidos corporais do doente, ou com fezes, urina ou secreções visivelmente contaminadas com sangue ou líquidos corporais; para isso serão utilizados sabões ou germicidas tuberculicidas.

Os(as) pacientes e seus(suas) parceiros(as) sexuais não deverão doar sangue, plasma, órgãos para transplante, tecidos, células, sémen (para inseminação artificial) nem leite materno (para os bancos de leite materno).

Deverá ser feita avaliação dos comunicantes e da fonte de infecção. A pessoa infectada pelo HIV deverá informar sua situação a seus contatos sexuais ou companheiros com os quais compartilhou o uso de seringas e agulhas para injeção de drogas. A notificação por parte dos profissionais de saúde só se justifica quando o paciente,

depois de ter recebido orientação apropriada, continue a opor-se a revelar sua condição ao(à) parceiro(a), desde que o profissional de saúde tenha segurança de que não causará dano ao caso-índice ao avisar o cônjuge ou companheiro(a). Toda medida a ser tomada deverá ser confidencial.

Imunoprofilaxia

Imunização ativa em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana

A administração apropriada de vacinas em pessoas infectadas pelo HIV e doentes com AIDS constitui medida de grande importância, que contribui para a diminuição de doenças imunopreveníveis nesses pacientes. Em algumas situações, porém, há controvérsia quanto à eficiência e à segurança da vacinação, sobretudo quando a imunodeficiência se encontra em estágio avançado. A vacinação precoce dos infectados pelo HIV, ainda assintomáticos, possibilita a obtenção de proteção mais efetiva, considerando-se a melhor resposta do sistema imune.[91]

Crianças comprovadamente infectadas pelo HIV, sem alterações clínicas e imunológicas, devem receber todas as vacinas do calendário rotineiro de imunização ativa. Vacinas contendo agentes biológicos vivos ou atenuados devem ser evitadas, principalmente em doentes com evidências clínicas e/ou laboratoriais de imunodeficiência grave. Nessas eventualidades, quando possível, deve ser indicado apenas o uso de vacinas inativadas ou de imunização passiva, além dos outros cuidados profiláticos. Quando houver motivo especial para o emprego de determinada vacina, tal como em situações de risco elevado de exposição ou de viagens a regiões altamente endêmicas, o médico deverá avaliar o risco/benefício de uma conduta de exceção; em geral, deverá determinar o adiamento da aplicação das vacinas não incluídas no calendário em doentes com número baixo de LT-CD4+ (menor que 200 cel/mm^3) no sangue, até que seja obtido restabelecimento satisfatório do sistema imune. Além de possibilitar melhor resposta imune à vacinação, a reconstrução do sistema imune também reduz o risco de complicações pós-vacinais.

Não há contraindicação para o emprego de vacinas constituídas por imunógenos inativados ou não vivos em pessoas infectadas pelo HIV, com déficit da imunidade celular. Em adultos sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (*i. e.*, com número de LT-CD4+ no sangue inferior a 200/mm^3 ou menor que 15% do valor normal), o uso dessas vacinas deve ser habitualmente adiado, devido à falta ou insuficiência da resposta imune, até que a reconstrução imunológica seja obtida por meio da TARc. Deve-se considerar que a segurança e a eficiência da maioria dessas vacinas não foram extensamente avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV, ou já com AIDS, devendo admitir-se a possibilidade de que a resposta seja inferior à que se verifica em pessoas imunocompetentes.

Vacina específica contra síndrome da imunodeficiência adquirida

A pandemia da AIDS não será absolutamente controlada com as estratégias atualmente postas em prática. As medidas de prevenção preconizadas e adotadas podem reduzir a propagação do HIV, mas não são capazes de levar à eliminação da AIDS. Os tratamentos hoje disponíveis, embora constituam extraordinários avanços, são complexos e incapazes de erradicar o vírus. As vacinas destinadas a prevenir a infecção pelo HIV nas pessoas não infectadas e para serem usadas em indivíduos já infectados (vacinas terapêuticas) – cientificamente viáveis de serem obtidas – são necessárias e urgentes. A despeito dos avanços científicos nos últimos 25 anos, ainda não está disponível uma vacina eficaz contra o HIV e provavelmente não haverá no futuro próximo.[92] No entanto algumas características do HIV têm constituído a base desse grande desafio: ampla variabilidade genética, propriedade biológicas virais que impedem uma resposta imunológica eficiente, elevada taxa de mutação que permite ao vírus escapar da resposta imune adaptativa e capacidade de permanecer em latência.

Desenvolver uma vacina significa um desafio excepcional, que requer, além de toda tecnologia molecular disponível, a integração entre o laboratório e a pesquisa clínica. Isto ajudaria a investigar e medir as respostas imunológicas a vacinas em um grande número de voluntários, de modo a permitir decifrar a resposta de defesa nos indivíduos protegidos pelas vacinas. A utilização de novas tecnologias, como estudos de expressão gênica em sangue total e sistemas biológicos, também podem ser úteis. Finalmente, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o HIV, a preços acessíveis, continua a ser um formidável desafio científico para a saúde pública nestas primeiras décadas do século.

Capítulo 384

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida | Desafio ao Conhecimento, ao Ensino e à Prática Médica

Aluisio Augusto Cotrim Segurado

Introdução

A infecção pelo vírus da imudeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency vírus*) e a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS, *acquired immunodeficiency sydrome*) impuseram imensos desafios ao conhecimento, ao ensino e à prática médica nas últimas três décadas.

Convidado a expor minha visão sobre o tema, como educador envolvido na formação de recursos humanos para a área da saúde, senti a necessidade de expandir o texto além do que me poderia ofertar simplesmente a leitura de artigos científicos recentemente publicados na literatura biomédica. Penso como Paulo Freire que "há saberes indispensáveis à prática docente. O saber da impossibilidade de desunir o ensino dos conteúdos da formação ética dos educandos. De separar a prática da teoria, o ensinar do aprender".[1]

Assim procurei neste capítulo compartilhar as lições marcantes que tenho aprendido, ao longo dos anos, nas atividades contínuas de ensino e pesquisa à AIDS e no cuidado dos pacientes que vivem com HIV. Em uma perspectiva crítica, analiso a contribuição da investigação científica na área e do envolvimento de diversos segmentos da sociedade na tomada de decisões relativas à prevenção e controle dessa pandemia, buscando avaliar os resultados obtidos até o momento e os desafios que atualmente podem ser considerados mais importantes no cuidado a pessoas vivendo com HIV/AIDS.

De início é essencial destacar que a AIDS é a doença emergente mais importante desta última passagem do século e, indubitavelmente, representa um marco na história da humanidade. Não há praticamente nenhum país do mundo que tenha se mantido indene. Mais do que isso, os efeitos devastadores dessa infecção retroviral certamente repercutiram em vários aspectos da vida humana. Por outro lado, a experiência brasileira na área ganhou notoriedade internacional pela resposta que soubemos dar à epidemia e penso que dessa experiência podemos extrair ensinamentos importantes. Por fim, creio que o tema é particularmente atual. Vivemos em relação à AIDS o que eu chamaria de "o melhor e o pior dos tempos". Se por um lado os avanços científicos podem hoje proporcionar às pessoas com HIV uma vida longa e com qualidade, por outro, as desigualdades mundiais existentes na atenção à saúde privam a maior parcela dos indivíduos acometidos do cuidado integral a que têm direito. Vivemos, portanto, o imperativo ético de estender a todos os benefícios que a ciência pode proporcionar à saúde humana.

Do ponto de vista histórico, os primeiros relatos da doença provêm de Gottlieb e colaboradores,[2] ao descreverem em 1981 homens adultos admitidos ao centro médico da Universidade da Califórnia em Los Angeles com quadro de pneumocistose e candidíase extensa. Nesse mesmo exemplar do *New England Journal of Medicine*, Masur e colaboradores[3] apresentaram casos semelhantes procedentes de Nova York. Descortinava-se ali o que viria a se transformar em uma pandemia de repercussões inimagináveis. O primeiro caso autóctone brasileiro foi relatado por Vicente Amato Neto, Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), em artigo publicado na Revista Paulista de Medicina,[4] enquanto o isolamento do agente causal da infecção foi obtido em 1983, Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montaigner[5] no Instituto Pasteur em Paris, ambos laureados com o Prêmio Nobel de Medicina em 2008 por essa descoberta. Estavam assim plantadas as bases biológicas que possibilitaram, nos anos que se seguiram, o estabelecimento de intervenções terapêuticas que viriam a modificar de

forma dramática o prognóstico da doença, como salientado mais adiante.

Na exposição do tema proposto abordarei a infecção pelo HIV e a AIDS sob diferentes aspectos. Com finalidade didática, optei por dividir a apresentação em etapas: inicialmente analiso as interações biológicas que se estabelecem entre o vírus e o hospedeiro humano para, em seguida, considerar as interações sociais que definem a extensão de nossa vulnerabilidade à infecção e ao adoecimento, por fim, descrevo as ações programáticas assumidas em resposta à epidemia, discutindo os resultados alcançados até o momento e os desafios que se nos apresentam no cuidado de pessoas que vivem com HIV ao se iniciar a quarta década de convívio com a doença.

Interações biológicas na infecção pelo Vírus da Imudeficiência Humana

Do ponto de vista taxonômico, o HIV classifica-se entre os retrovírus na subfamília dos lentivírus. Suas duas variantes, HIV-1 e HIV-2, são filogeneticamente relacionadas com o vírus da Imunodeficiência dos símios, o SIV, do qual se acredita tenham originado.[6] A partícula viral é esférica e possui 100 nanômetros de diâmetro. Em uma representação esquemática, podemos ver que possui espículas, glicoproteínas que se projetam de sua superfície, enquanto em seu interior se abrigam os demais elementos do vírion e seu material genético composto de RNA.[7]

O genoma viral, com cerca de 9000 pares de bases, compreende vários segmentos (Figura 384.1), responsáveis pela codificação de proteínas estruturais do *core* e do envoltório, das enzimas imprescindíveis ao ciclo replicativo e das proteínas reguladoras, todas elas com estruturas bem conhecidas.

A infecção propriamente dita inicia-se com a invasão das células-alvo, após interação de glicoproteínas do envelope viral com moléculas da superfície celular. Essa interação define o citotropismo das cepas virais. Algumas interagem com a molécula CD4 e com o receptor de quimicocina CCR5, predominantemente na superfície de macrófagos. As cepas virais de maior patogenicidade, por sua vez, interagem com mais frequência com o correceptor CXCR4 na invasão de linfócitos T. Após interiorização da partícula, sucedem-se as etapas do ciclo replicativo, levando à produção de novos vírions, que poderão em seguida infectar outras células.

Após a entrada na célula, ocorre liberação citoplasmática do RNA viral, síntese da molécula de DNA complementar (DNAc) por transcrição reversa, translocação nuclear do DNAc e integração deste ao genoma. A partir desse instante o DNA proviral passa a fazer parte da célula eucariótica e pode, uma vez estimulado por ativação celular, expressar as proteínas virais, possibilitando a montagem de novos vírions e sua liberação da célula por mecanismo de brotamento.

Recentemente, chamou-se a atenção para a participação de proteínas celulares nas várias etapas do ciclo replicativo. Algumas, como a TRIM5 alfa e a APOBEC, parecem proteger o hospedeiro ao interferir no desempacotamento ou na integridade molecular do vírion[8–10], enquanto a LEDGF e a Map quinase ERK-2,[11,12] ao contrário, facilitam a replicação, atuando na fase de integração ou no brotamento. Um melhor conhecimento dessa interação poderá no futuro desvendar novas estratégias terapêuticas.

Sabe-se que a replicação viral depende da ativação da célula-alvo.[13] Diversas citocinas estimulam a replicação do HIV em macrófagos e linfócitos. As citocinas pró-inflamatórias, em particular, parecem ser importantes nesse aspecto,[14] razão pela qual frequentemente observamos, no seguimento de pacientes, elevação transitória da viremia após estimulação antigênica, seja por ocasião de infecções concomitantes ou após imunizações.

Um outro aspecto importante no estudo da infecção pelo HIV-1 diz respeito à sua variabilidade genotípica. Mutantes virais são continuamente gerados por falhas de transcrição reversa, ou mesmo por recombinação genética *in vivo*. Essa diversidade, importante para o desenvolvimento de vacinas, varia entre os continentes,[15] como ilustra a Figura 384.2. No Brasil, por exemplo, apesar do subtipo viral B ser predominante, à medida que nos deslocamos para o sul, aumenta a participação do subtipo C e de recombinantes BC.[16] Todavia, a maior diversidade que se conhece está no continente africano. Ali circulam simultaneamente diferentes subtipos virais, além de formas recombinantes.[17]

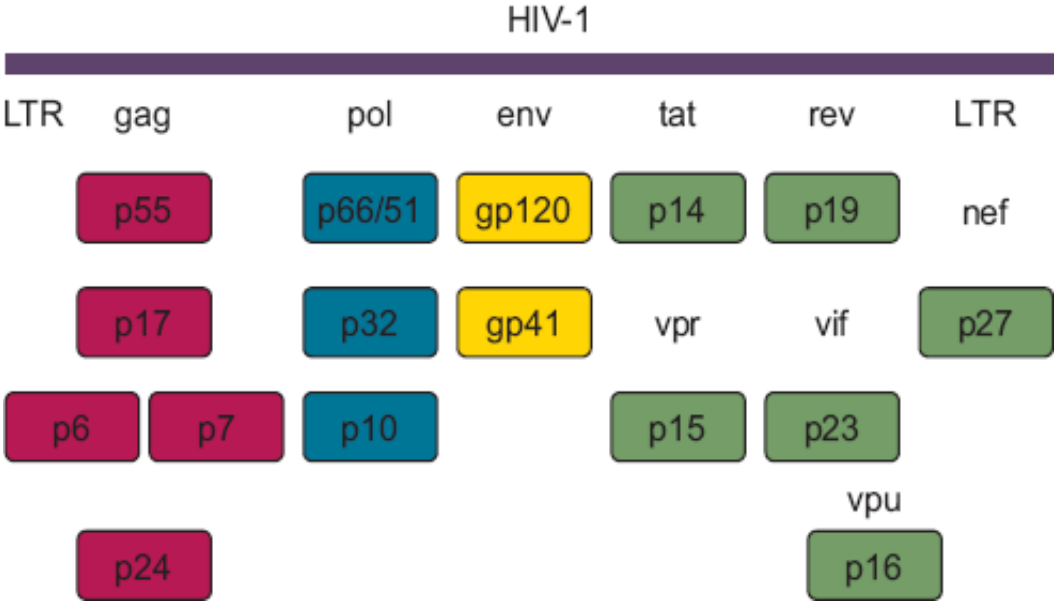

Figura 384.1 Genoma do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) com proteínas codificadas pelos diferentes segmentos gênicos. *Fonte: o autor.*

O HIV pode ser adquirido por diferentes mecanismos de transmissão, porém, em termos epidemiológicos, a via sexual é certa/e a mais relevante. O contato heterossexual é responsável por mais de 90% das infecções que ocorrem em todo o mundo. Assim, em função da limitação de tempo desta exposição, irei destacar hoje a transmissão sexual, em detrimento da via sanguínea e da transmissão materno-infantil. São diversos os fatores associados ao incremento da excreção genital do vírus, e que, por conseguinte, facilitam sua transmissão inter-humana. Na infecção aguda, por exemplo, o risco de transmissão é 8 a 10 superior ao que ocorre após o controle da viremia.[18] Do mesmo modo, entre outros parecem também intensificar a excreção viral os estádios clínicos mais avançados da doença, a carga viral plasmática mais elevada e a inflamação genital. Particularmente no que tange às infecções sexualmente transmissíveis, sua associação com maior risco de aquisição viral parece ser multifatorial, envolvendo interação entre microrganismos, mas também a existência de inflamação no trato genital.[19–21]

Passando agora ao hospedeiro suscetível, pode-se dizer que a aquisição sexual do HIV se inicia com a invasão da mucosa. O epitélio estratificado da mucosa vaginal e da ectocérvix representa barreira mais eficiente à penetração, ao passo que o epitélio colunar da endocérvix parece ser a porta de entrada genital mais frequente. Estudos imuno-histoquímicos e moleculares têm demonstrado maior concentração de correceptores CCR5 nesse nível do trato genital.[22] O modelo experimental de infecção pelo SIV após inoculação intravaginal esclareceu a cinética da aquisição viral no trato genital e ressaltou a importância da participação das células dendríticas nesse processo.[23] Assim, até o segundo dia após a inoculação, o vírus é identificado na espessura da mucosa, local onde entra em contato com as células dendríticas. Essas células captam as partículas virais por meio de lecitinas de superfície e as transportam aos linfonodos regionais, onde a partir do terceiro dia ocorre infecção cruzada de células T ativadas, com consequente amplificação do inóculo. Dos linfonodos, as células T infectadas ganham a circulação sistêmica e disseminam a infecção.[24] Nessa fase surgem, em alguns casos, manifestações clínicas da infecção aguda, como febre, adenopatia ou exantema. Sabe-se hoje ser patogeneticamente importante o dano que se estabelece nesse momento no tecido linfoide do aparelho digestório, o GALT, onde ocorre maciça depleção de células CD4+ CCR5+ e secretoras de IL-17 e onde se estabelecem reservatórios de células cronicamente infectadas.[25] O efeito tardio dessa perda de células será detalhado mais adiante, quando descreverei a síndrome da AIDS crônica, condição clínica com a qual hoje nos defrontamos em pacientes sob tratamento antirretroviral.

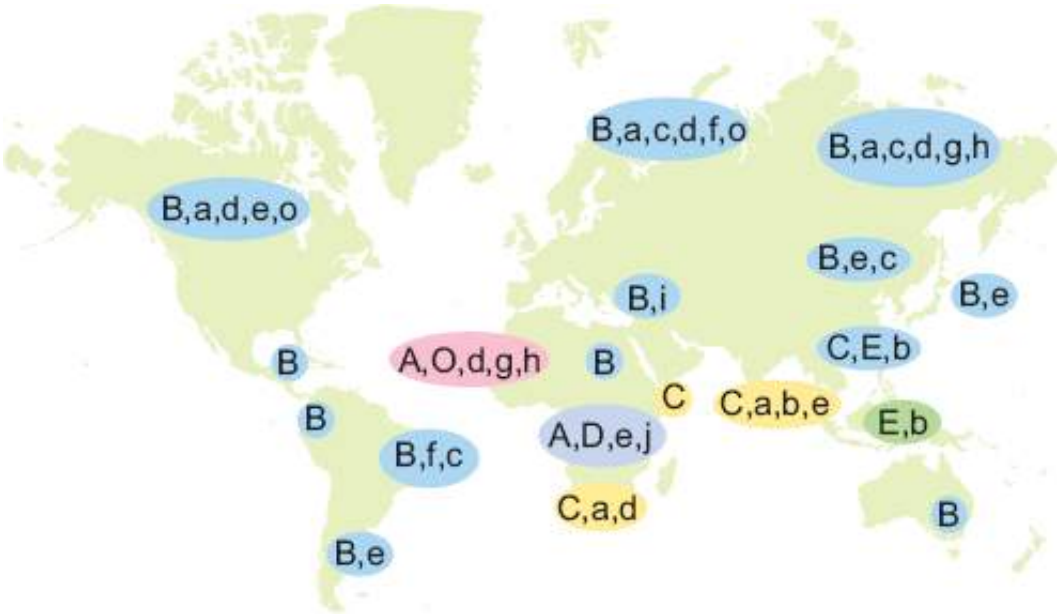

Figura 384.2 Distribuição geográfica de subtipos do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1). O subtipo viral predominante em cada região é assinalado com letra maiúscula. *Fonte: o autor.*

Voltando à fase aguda, é importante destacar que nesse período ocorre intensa replicação viral, e a viremia é bastante elevada. Desencadeia-se então a resposta imune do hospedeiro, mediada por células T citotóxicas e por anticorpos específicos. Sabe-se hoje que o controle da viremia nesse momento depende, sobretudo, da imunidade celular. Com isso estabelece-se um nível estável de replicação, o chamado *setpoint* viral, que terá importância prognóstica fundamental.[26,27] Em seus trabalhos clássicos, Mellors e colaboradores[28,29] demonstraram que quanto mais elevada for a CV plasmática, mais rápida será a progressão para AIDS e o óbito. Na era pré-terapêutica, parcelas minoritárias de pacientes se comportavam como progressores rápidos ou mesmo como não progressores, enquanto a maior parte progredia lenta/e na história natural da infecção e desenvolvia AIDS após 7 a 10 anos, em média.

Ao contrário da carga viral, outros fatores são associados a menor progressão da doença. Dentre eles podemos citar os polimorfismos genéticos relacionados com os correceptores,[30–32] como, por exemplo, a deleção de 32 pares de bases no gene de CCR5, mutações pontuais em CCR2 ou *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) em codificadores de ligantes de CCR5, polimorfismos no gene KIR de células NK, ou ainda em outros genes da resposta imune, como o que codifica a interleucina-1.[33] Em trabalho publicado no *Journal of Virology* verificamos, em colaboração com o Professor Steven Witkin da Universidade Cornell, que em mulheres acompanhadas na Casa da AIDS o *background* genético relativo ao antagonista do receptor de IL-1 se associa à intensidade da viremia, independente/e da terapia antirretroviral.[34] No que se refere a alelos de HLA, haplótipos protetores têm sido também reconhecidos.[35]

No tocante à resposta imune-específica do hospedeiro, as células CD8 efetoras com atividade anti-HIV, como já mencionei, parecem ser as mais importantes para o estabelecimento do *setpoint* viral. Além disso, sabe-se que são também importantes no estabelecimento do *setpoint* imunológico.[36,37] Em outras palavras, o grau de ativação dessas células na fase de infecção aguda prediz a velocidade em que ocorrerá a depleção de células CD4 e consequentemente em quanto tempo se dará o desenvolvimento da AIDS. Estudos experimentais comprovam esse dado. Em seu hospedeiro natural, o macaco *sooty mangabey*, o SIV apesar de determinar a infecção e morte de linfócitos CD4+, na ausência de ativação celular, acarreta perda mínima dessas células e provoca, portanto, infecção assintomática. Ao contrário, em macacos *rhesus*, nos quais ocorre intensa ativação celular, observa-se perda acentuada de cels CD4+ e, por conseguinte, infecção fatal.[38,39]

O papel dos linfócitos CD4+ no prognóstico evolutivo não pode, todavia, ser menosprezado. Em recentes estudos de que participamos na Casa da AIDS, investigamos os pacientes que, embora infectados há mais de 7 anos, se mantinham com imunidade preservada e baixa viremia, na ausência de tratamento. Empregando peptídios sintéticos, que correspondem a epitopos CD4, preditos por algoritmos *in silico*, avaliou-se a reatividade imunológica por pesquisa da produção de IFN-γama. Constatamos que os pacientes não progressores apresentavam reatividade imunológica significativamente maior dos que os progressores, os progressores parciais e os que

exibiram restauração imunológica após tratamento antirretroviral.[40] Em ensaios de *microarray* de DNA, que avaliaram a expressão do genoma humano completo em células mononucleares periféricas, observamos nos não progressores modulação da expressão de cerca de 200 genes. Chamou-nos a atenção a ativação de genes da via WNF-betacatenina, envolvidos na sobrevivência de timócitos e células tronco hematopoéticas. Observamos que o gene HIG2, produto e agonista dessa via, apresenta expressão 10 vezes maior em células T CD4+ naive desses indivíduos do que em progressores ou controles.[41] Nossos resultados sugerem que o gene HIG2 exerce papel no controle homeostático do número de células CD4+, e que sua expressão aumentada em indivíduos não progressores poderia justificar o fato dessa população manter números preservados de linfócitos CD4+ por muito tempo e, consequentemente, não progredir para a AIDS. Nas próximas etapas desse trabalho, pretendemos testar essa hipótese em animais e em amostras clínicas de pacientes. Uma vez confirmada, esse pode vir a se tornar um novo alvo de intervenção terapêutica.

Retomando a história natural da infecção pelo HIV, posso dizer-lhes que, nos primeiros 15 anos da epidemia, convivemos com pacientes que inexoravelmente apresentavam, ao longo do tempo, perda contínua de células CD4+ e, ao evoluírem com imunodepressão progressiva, desenvolviam os sintomas precoces e as clássicas afecções oportunistas definidoras de AIDS. No dia a dia dos ambulatórios e à beira do leito nas enfermarias, participamos do intenso sofrimento e da agonia dessas pessoas, da dor daqueles que os queriam bem e com eles tivemos que aprender a difícil tarefa de reconhecer nossas próprias limitações como médicos e de ensinar a nossos alunos o muito que significa o alívio do sofrimento, quando a cura da doença não pode ser alcançada.

Interações sociais na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Como bem destacou Gilles Bibeau, professor de Antropologia Médica da Universidade de Montreal, não podemos jamais esquecer que embora a doença seja biológica e dependente de um evento viral, a epidemia é fundamentalmente social.[42]

Será assim discutido, no plano das interações sociais, a situação atual da epidemia mundial e o conjunto de determinantes que parecem definir vulnerabilidades acrescidas de determinadas pessoas.

Pode-se afirmar que a epidemia da AIDS é por demais complexa e constitui-se na verdade de um mosaico de subepidemias regionais. Segundo a Agência das Nações Unidas para a AIDS, ao final de 2012, cerca de 33 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo, enquanto 43 milhões já haviam falecido em consequência da AIDS. Somente no ano de 2011, estima-se terem ocorrido cerca de 2,3 milhões de novas infecções pelo HIV e 1,6 milhões de óbitos por AIDS.[43] Além disso, cabe destacar que a distribuição geográfica da infecção é bastante desigual, 97% das pessoas que vivem com HIV encontram-se em países de baixa ou de média renda.

Como salientou Paul Farmer,[44] destacado pesquisador da Faculdade de Medicina de Harvard, aspectos culturais relativos à sexualidade, as desigualdades de gênero, a exclusão social e a falta de recursos públicos formam o verdadeiro pano de fundo que define os grupos mais vulneráveis à AIDS em todo o mundo. De acordo com dados da própria UNAIDS, o maior crescimento da epidemia nos últimos anos foi observado no Leste Europeu.[43] Desde o ano 2000 triplicou o número de casos nessa região, 90% dos quais provem da Federação Russa, da Ucrânia e do Uzbequistão. Relacionada inicialmente ao uso de drogas injetáveis, a epidemia na região hoje depende da transmissão heterossexual do HIV.

O continente africano segue pagando o maior tributo à epidemia. Ali se concentram 70% das pessoas infectadas pelo HIV e 72% dos óbitos anuais por AIDS no mundo. Estão também na África 15 dos 16,5 milhões de órfãos da AIDS. A prevalência da infecção em alguns países chega a 25% da população. Apesar disso, é importante ressaltar que não existe uma única "epidemia africana". Cerca de um terço das pessoas que vivem com HIV, das novas infecções e dos óbitos por AIDS do continente africano concentram-se em apenas 10 países, sendo que a África do Sul possui o maior número de pessoas infectadas do planeta – 5,6 milhões.[43]

A Índia é hoje o país com o segundo maior número de portadores do vírus – cerca de 5 milhões, enquanto a China apresenta uma epidemia estável, mas de distribuição heterogênea – 53% dos casos provem de apenas cinco províncias do país.[43]

O Caribe exibe a segunda maior taxa de prevalência de infecção, com uma epidemia relacionada essencialmente à transmissão heterossexual e predominantemente feminina.[43]

A epidemia brasileira, de acordo com dados do Ministério da Saúde,[45] registra 686.478 casos de AIDS notificados no país até novembro de 2012, estimando-se a existência de 718.000 pessoas portadoras do vírus, das quais 20% desconhece seu status sorológico. Ao analisar a distribuição regional da doença, verifica-se que atualmente as maiores incidências concentram-se nas regiões Sul e Norte do país.

Ações programáticas no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida

O desenvolvimento de uma epidemia dessa magnitude poderia ter conduzido a humanidade ao desalento, à desesperança, à resignação e consequentemente ao imobilismo. Ao contrário, a história é plena de exemplos concretos de como a mobilização social e a solidariedade internacional puderam resultar em transformações radicais do panorama da doença.

Passaremos a discutir as ações programáticas nacionais e internacionais de resposta à epidemia da AIDS, procurando avaliar suas repercussões e apontar os desafios que enfrentamos atualmente. Há que se admitir que as respostas à epidemia são complexas e que devem necessariamente incluir tanto ações de prevenção primária como intervenções terapêuticas.

Merece destaque especial, por sua importância, a terapia antirretroviral. Essa intervenção certamente representa uma das maiores conquistas da medicina moderna, capaz que foi de alterar expressivamente o prognóstico da infecção pelo HIV. No Brasil o programa nacional de acesso universal e gratuito aos antirretrovirais, iniciado em 1991 com a distribuição do AZT em monoterapia, soube incorporar desde então, os sucessivos avanços no tratamento. Paralelamente, estruturou-se no país uma rede de serviços assistenciais e de laboratórios que pudesse dar suporte ao cuidado.

Em análises críticas recentes das respostas mundiais à epidemia,[46–48] a literatura ressalta como características particulares da iniciativa brasileira:

- O momento histórico vivido à época do surgimento da doença, no qual havia intensa mobilização social
- O firme alicerce constitucional, que garantia a saúde como direito do cidadão
- A resposta multissetorial envolvendo parcerias dos setores público, privado e da sociedade civil por meio de organizações não governamentais (ONGs), que possibilitaram maior abrangência e maior cobertura das ações
- O comprometimento institucional em nível governamental
- O equilíbrio das ações tomadas no campo da prevenção e do tratamento
- A inclusão do respeito e promoção dos direitos humanos com suporte legal para combate a violações.

Com disso, o perfil epidemiológico da AIDS entre nós sofreu modificações expressivas ao longo dos anos. Não obstante possa haver diferenças regionais, há claras tendências, analisadas na literatura[49,50] que incluem a interiorização, representada pela dispersão de casos nos municípios brasileiros de 1980 aos dias atuais, quando 87% dos municípios brasileiros possuem pelo menos um caso autóctone identificado, a alteração temporal na participação das categorias de exposição em homens com mais de 13 anos (Figura 384.3) e a feminização, demonstrada pela expressiva redução da razão homem/mulher entre os casos notificados de AIDS (Figura 384.4).

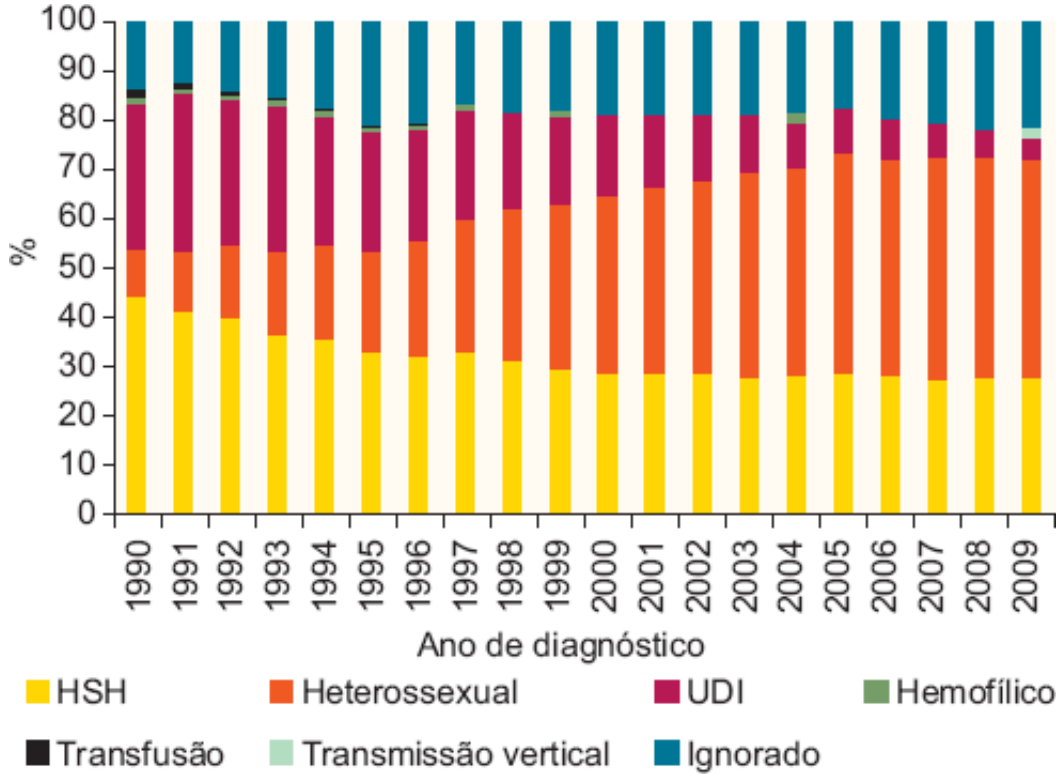

Figura 384.3 Participação percentual das diversas categorias de exposição entre casos de AIDS em homens com 13 anos ou mais de idade. Brasil, 1983-2009. *Fonte: Ministério da Saúde*.

Também o perfil clínico da doença alterou-se drasticamente. Deixamos para trás o convívio com uma doença fatal em curto espaço de tempo, passando ao momento em que a AIDS pode ser vista como uma doença crônica, passível de controle medicamentoso.

Particularmente com o advento da terapia antirretroviral combinada em 1997, sentimos nos serviços onde atuamos, a dramática redução da morbimortalidade associadas à doença.[51,52] A sobrevida média elevou-se de 5 meses nos casos brasileiros diagnosticados na década de 1980 para 18 e 58 meses naqueles diagnosticados, respectivamente nos anos de 1995 e 1996 e, em estudo mais recente, para 108 meses nos diagnosticados nas regiões Sul e Sudeste entre 1998 e 1999.[53] Na esfera mundial, o panorama da epidemia também se alterou de forma expressiva e os dados atuais concretamente nos demonstram que as medidas de prevenção e o tratamento são eficientes. Nos últimos 10 anos, elevou-se em 17% o número de pessoas que vivem com HIV, período em que se intensificaram os esforços globais solidários para ampliar a cobertura do tratamento antirretroviral, estendendo-o a todos os povos. Segundo dados da UNAIDS,[43] ao final de 2010, 7,4 milhões de pessoas faziam uso de tais medicamentos, sendo 6,6 milhões em países de baixa e média renda, o que corresponde à metade do número de indivíduos que deles necessitam. Deve-se ressaltar que 76% das pessoas hoje tratadas vivem na África Subsaariana. O número anual de óbitos reduziu-se em 19%, se comparado ao pico de 2,2 milhões, observado em meados dos anos 2000, porém de forma heterogênea entre os diferentes continentes. O número de novas infecções vem apresentando queda contínua desde 1997, devendo ser destacado o estudo HPTN052, recente e conduzido na África, Tailândia, EUA e Brasil.[53] Seus achados demonstraram que a TARV reduz significativamente a transmissão do HIV para parceiros sexuais. Dessa maneira, passou-se a entender o tratamento também como efetiva estratégia de prevenção.

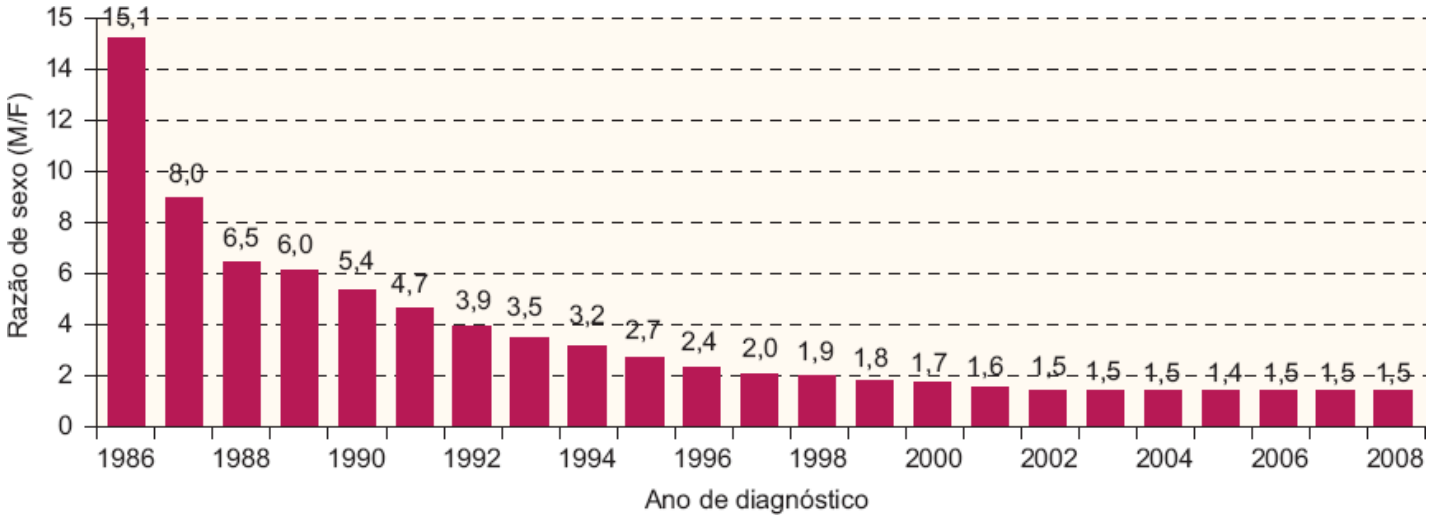

Figura 384.4 Razão homem:mulher entre os casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Brasil, 1986-2008. *Fonte: Ministério da Saúde*.

Por outro lado, é preciso ressaltar que as transformações observadas vieram nos impor outros desafios no cuidado dos pacientes. A eles tivemos que reagir, buscando novos conhecimentos pela pesquisa e estendendo-os à prática clínica.

Percebemos que os benefícios da prevenção e do tratamento não se estenderam de modo homogêneo a todos. Importantes diferenças podem ser observadas nas tendências de incidência de AIDS, quando se comparam as regiões brasileiras, com sinais de crescimento em algumas. Também a mortalidade apresenta discrepâncias geográficas importantes no país.

As mulheres, que correspondem à metade do total de pessoas com HIV no mundo certamente carecem de maior atenção. Com esse propósito conduzimos um estudo multidisciplinar e interinstitucional, coordenado pelo Prof. José Ricardo Ayres, do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, com apoio do *Harvard AIDS Institute*. Avaliando mais de 1000 pacientes acompanhadas em serviços de referência do estado de SP,[54] verificamos falhas em sua percepção de risco, no uso das ferramentas disponíveis para a prevenção e o diagnóstico e ainda no cuidado integral que lhes seria devido. Particularmente no que concerne à mortalidade, em pesquisa há conduzida no Hospital das Clínicas, notamos que a população feminina parece ter-se beneficiado menos das intervenções padronizadas, apresentando menor sobrevida.[55] Questões atinentes às desigualdades de gênero parecem compor a base dessa discrepância.

Os homens que fazem sexo com mulheres, por sua vez, inicialmente marginalizados dos programas de prevenção, passaram com o tempo a frequentar em maior escala nossos serviços. Sua percepção de risco, contudo, ainda se mostra insuficiente e o cuidado a eles prestado em centros de referência merece aprimoramento em vários aspectos, conforme apontamos recentemente em publicações resultantes de estudo desenvolvido em colaboração com a Professora Vera Paiva, do Instituto de Psicologia da USP.[56]

Investigamos ainda, por meio de abordagem interdisciplinar e multissetorial, os adolescentes e jovens assistidos em serviços especializados das cidades de São Paulo e Santos. Identificamos os dilemas que enfrentam em sua vida escolar, afetiva e social, por conta do estreitamento de horizontes a que ainda se acham submetidos, apesar de se manterem clinicamente estáveis, no gozo de suas plenas potencialidades.[57,58]

O viver com HIV na terceira idade é também objeto de interesse. Nos últimos anos observa-se no país aumento do número de pacientes com idade superior a 60 anos, quer seja por aquisição do vírus em idade mais avançada, ou mesmo pela maior sobrevida dos pacientes tratados. Em sua dissertação de Mestrado, Mildred de Castro[59] investigou as necessidades médicas e psicossociais atinentes a essa população, enquanto Keli Melo comparou a excreção genital do vírus entre mulheres férteis e menopausadas.[60]

No dia a dia do cuidado percebemos hoje outras necessidades. Aparentemente afastadas as questões relacionadas com a imunodepressão grave e o temor da morte iminente, tornaram-se mais relevantes as coinfecções, a atenção à saúde mental e a caracterização da síndrome da AIDS crônica em seus aspectos patogenéticos e suas implicações clínicas. Assim, por exemplo, a coinfecção com o vírus da hepatite C assumiu relevância destacada. Convivemos com prevalências elevadas da coinfecção HIV/HCV, especialmente entre usuários de drogas injetáveis.[61]

Pesquisamos os fatores sociodemográficos e comportamentais associados a essa coinfecção em usuários de drogas e não usuários acompanhados no CRAIDS, centro de referência do município de Santos e nos preocupamos com as evidências de que a hepatopatia pelo vírus C neles é evolução acelerada, com significativo impacto sobre a morbimortalidade por doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular.[62–64]

Outras coinfecções virais também nos chamaram à atenção. Em estudo coordenado pelo dr. José Eduardo Levi, verificamos elevada prevalência de infecção pelo papilomavírus humano em mulheres acompanhadas no Hospital das Clínicas e no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Nessas pacientes foram comuns as infecções envolvendo múltiplos genótipos virais, inclusive aqueles de maior potencial oncogênico.[65] Reconhecemos a importância desses achados, tendo em vista que a coinfecção HIV-HPV eleva o risco de desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer anogenital. Mais recentemente Nahas *et al.*[66] avaliaram em nosso ambulatório a importância do rastreamento de lesões precursoras anorretais em portadores da infecção pelo HIV.

A concomitância de retroviroses parece ser importante nesses pacientes. A prevalência de infecção por HTLV em pacientes HIV+ avaliados entre nós é de cerca de 13%, em comparação aos 0,3% observados entre candidatos a doador de sangue de São Paulo. Em estudos conduzidos em Santos analisamos os fatores de risco associados à coinfecção e percebemos que a infecção por HTLV-1 é preditora de menor sobrevida nesses indivíduos.[66,67]

Sabemos, ainda, que a atenção à saúde mental é um componente essencial do cuidado integral de pessoas que vivem com HIV Nesse aspecto, Valéria Melo[68] demonstrou a importância da depressão como agravo frequente entre mulheres que frequentam nosso ambulatório.

É preciso frisar que o manejo clínico atual da infecção pelo HIV requer o entendimento da interação entre o vírus e o hospedeiro em indivíduos que sobrevivem por longo tempo sob tratamento antirretroviral e que desenvolvem a síndrome da AIDS crônica. Estudos recentes têm demonstrado o papel da inflamação crônica e da imunossenescência como substratos patogenéticos que justificam as alterações clínicas neles observadas.[69]

Nesse contexto, gostaria de destacar as consequências a longo prazo do dano observado na infecção aguda pela perda maciça de células CD4+ CCR5+ secretoras de IL-17 do GALT, denominadas células Th17. Sabe-se que, em condições fisiológicas, as células Th17 participam da homeostase intestinal, atuando frente à ocorrência de translocação bacteriana. Ao invadirem o intestino patógenos interagem com células apresentadoras de antígeno na lâmina própria, como as células dendríticas e os macrófagos.[70] Tais células ativam células T CD4+ *naive*, promovendo sua diferenciação em células T reguladoras, células Th1, Th2 ou em células Th17. Estas últimas secretam moléculas quimiotáticas para polimorfonucleares neutrófilos, como a IL-22, IL-26, IL-17, e defensinas antibacterianas, promovendo o clareamento dos patógenos. Além disso, as células Th17 secretam peptídios componentes das *tight junctions*, estruturas que sustentam a integridade epitelial, dificultando, portanto, a invasão de outros patógenos do lúmen intestinal. Trabalhos recentes demonstram que na infecção pelo HIV, a perda maciça de células. Th17, observada na infecção aguda, não se recupera com o tratamento antirretroviral. Desse modo, na infecção crônica, os pacientes perdem a capacidade de conter a translocação bacteriana, permitindo que ocorra endotoxemia e consequente imunoativação celular sustentada. Aliada à ativação celular decorrente de replicação viral residual e da expressão continuada de proteínas do HIV, instaura-se um regime de inflamação crônica, que resulta em imunossenescência, processo caracterizado por aceleração do *turnover* celular e número elevado de células CD8 CD38+ na circulação. Tal condição, denominada de *inflammaging* por autores de língua inglesa, favorece o dano celular crônico e pode justificar a incidência aumentada de hepato-, cardio- e nefropatias nesses indivíduos, além de favorecer o aparecimento de neoplasias, de distúrbios neurocognitivos, sarco- e osteopenia. Estudos recentes têm revelado que pessoas que vivem com HIV, mesmo que aderentes ao tratamento, tem seu envelhecimento acelerado e, a depender de seu nadir de células CD4+, podem sobreviver até 10 anos menos que indivíduos soronegativos de mesma idade.[71]

Outro aspecto importante no cuidado atual a pessoas com HIV, também dependente de imunoativação crônica, corresponde às alterações corporais e metabólicas que compõem a síndrome lipodistrófica. Descrita originalmente como associada ao tratamento, essa síndrome compreende ganho de adiposidade central e visceral, aliada a lipoatrofia facial e nas extremidades. Frequentemente tais sinais se acompanham de distúrbios no metabolismo lipídico e glicídico com potencial aterogênico, que incluem hipertrigliceridemia, aumento de LDL- e redução de HDL-colesterol, além de resistência periférica à insulina.[72] Com o intuito de contribuir para o entendimento da lipodistrofia, Em colaboração com pesquisadores da Faculdade de Saúde Pública da USP validamos métodos de aferição das alterações corporais, investigamos sua relação com a atividade física e com a qualidade da dieta e

conduzimos estudos de intervenção nutricional.[73–76]

Além do risco acrescido de doença cardiovascular, evidenciado na maioria dos estudos,[77–80] reconhecemos o profundo impacto psicossocial que a lipodistrofia acarreta. Buscando dar voz às pessoas com HIV nesse tema, avaliamos a autopercepção das alterações corporais em nossos pacientes e observamos diferenças significativas nos fatores associados à percepção do acúmulo e da perda de gordura.[81]

Em síntese, o manejo da AIDS crônica trouxe novas questões, que desafiaram o modo como vimos atuando no passado e exigiram de nós reflexão crítica e iniciativa científica. Vale, ainda, destacar a importância que representa nos dias atuais, o estudo da adesão ao tratamento,[82] além de outros temas, como o enfrentamento da resistência viral,[83] o papel da viremia transitória em pacientes tratados,[84] a articulação entre o cuidado à AIDS e a saúde e os direitos reprodutivos[85] e a interface entre AIDS e violência.[86]

Desafios atuais no manejo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o papel da Universidade em seu enfretamento

Analisada a vulnerabilidade ao HIV e à AIDS em suas dimensões biológica, social e programática, gostaria agora, de concluir discutindo os desafios a enfrentar e o papel que creio caber à Universidade nessa tarefa.

O controle da pandemia será o maior desafio à saúde internacional no século 21. Ao ratificarem no ano 2000 os *Millenium Development Goals* das Nações Unidas,[87] plano mundial de metas com vistas à erradicação das carências humanas, dignatários de 190 nações nele incluíram explicitamente o combate à AIDS como uma tarefa inadiável. Há necessidade premente de ampliar-se a cobertura das ações, superando a falsa dicotomia entre prevenção e cuidado, de modo a alcançar os grupos populacionais menos beneficiados ou os ainda menos beneficiados. Em relação ao tratamento, é seguir expandindo o acesso aos antirretrovirais aos 9 milhões de indivíduos ainda necessitados.

Com vistas a essa tarefa, a UNAIDS deu início, em 2010, à Campanha "Chegando a zero – zero novas infecções, zero mortes e zero discriminação",[88] na qual estabelece como metas para 2015, entre outras, a redução à metade da transmissão sexual, a eliminação da transmissão materno-infantil, o acesso universal aos medicamentos e a redução à metade do número de países que possuem leis discriminatórias contra pessoas que vivem com HIV.

As gerações futuras com a clara visão que concede a perspectiva histórica, irão certamente nos julgar pela resposta que soubermos dar ou por nossa falta de resposta aos desafios da AIDS.

Nesse contexto, acredito que nos cabe fazer com que Universidade cumpra sua missão e honre seu compromisso social:

- Formando recursos humanos capacitados
- Gerando novos conhecimentos que possam se traduzir efetiva/e em ações concretas
- Estendendo serviços à comunidade, seja em ações próprias de atenção à saúde ou em assessorias a gestores de políticas públicas.

Para que venhamos a ter sucesso nessa iniciativa, será essencial que possuamos uma compreensão aprofundada do problema, sem, contudo, perder a visão abrangente, capaz de perpassar os diversos planos da vulnerabilidade ao HIV que há pouco discutimos.

Concordo mais uma vez com Paulo Freire quando afirma que "formar é muito mais do que puramente treinar o educando no desempenho de destrezas".[1] Devemos contribuir para que nossos alunos como médicos superem as abordagens simplistas e fragmentadas e sejam críticos em relação à visão que pressupõe escolhas livres e evitar e correr riscos; que responsabiliza as pessoas em relação a seus comporta/os e à necessidade de mudança de hábitos, convertendo a doença em evidência de fracasso individual. Ao contrário, deverão eles saber reconhecer que o analfabetismo, a exclusão social, a pobreza, a discriminação, as iniquidades de gênero, e demais formas de injustiça estrutural contribuem de forma primordial para a disseminação da epidemia.

Precisamos fazer com que percebam que o manejo clínico de pessoas com HIV envolve sim o conhecimento aguçado do vírus e da história natural da infecção, o emprego judicioso dos métodos diagnósticos e o cumprimento de algoritmos precisos de profilaxia e tratamento. Mas que também o cuidado jamais terá sucesso se estiver desconectado do contexto social que o limita e se não souber incluir as pessoas que vivem com HIV na tomada de

decisões a seu respeito.

Nessa dimensão teremos que definir novos recortes de atuação e buscar estratégias pedagógicas e de atenção à saúde mais humanizadas e necessariamente interdisciplinares, que permitam conjugar os saberes próprios da ciência básica, da medicina clínica, da epidemiologia, da saúde mental e das ciências humanas.

Passados 30 anos de convívio com a epidemia, continuo crendo que somente dessa forma seremos capazes de formar os médicos que desejamos para dar resposta aos desafios da AIDS: dotados de sólida formação científica, aliada ao respeito aos outros, capazes de viver e de aprender com o diferente, e comprometidos com a justiça social.

Estaremos enfim cumprindo nosso mister como médicos, educadores e cidadãos e, sobretudo, definindo o caráter ético do mundo em que vivemos e que legaremos às gerações futuras.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 20 | Geriatria

Coordenador
Wilson Jacob Filho

Capítulo 385 | Geriatria no Século 21
Capítulo 386 | Processo Natural de Envelhecimento
Capítulo 387 | Avaliação Multidimensional do Idoso
Capítulo 388 | Promoção da Saúde do Idoso
Capítulo 389 | Nutrição do Idoso
Capítulo 390 | Atividade Física e Envelhecimento
Capítulo 391 | Envelhecimento e Qualidade de Vida
Capítulo 392 | Particularidades das Principais Alterações Geriátricas
Capítulo 393 | Evolução da Geriatria | Aspectos Históricos e Éticos
Capítulo 394 | Particularidades Geriátricas do Tratamento
Capítulo 395 | Idoso Frágil
Capítulo 396 | Senescência e Longevidade Humanas sob a Ótica Evolutiva

Capítulo 385

Geriatria no Século 21

Wilson Jacob Filho e Thiago Monaco

> ...Então, se vivesse (Scipião) até o centésimo ano, lamentar-se-ia de sua velhice? Certamente não poderia empreender batalhas, nem saltar, nem utilizar da distância a lança ou de perto a espada, mas sim a sabedoria, a razão, a capacidade de juízo; se tais não estivessem nos idosos, não teriam nossos ancestrais chamado "Senado" o conselho supremo (Cícero, em *Sobre a Velhice*).

Introdução

A excelência intelectual a que se pode chegar com os longos anos de experiências é reconhecida desde a Antiguidade. Logicamente, Cícero refere-se aos privilégios de quem alcançava uma idade ineditamente alta com boa saúde. Ainda que os indivíduos em todo o mundo continuem a envelhecer com distintos graus de sucesso, mudanças dramáticas em nosso conhecimento, nossa organização social e política e nossas características demográficas ocorreram nos quase 2.000 anos que se seguiram.

Como resultado, nunca em nossa história pudemos esperar viver tanto como atualmente: no ano 2000, havia no mundo 605 milhões de pessoas com 60 anos de idade ou mais, número que deverá dobrar até 2025 e alcançar 2 bilhões em 2050.[1] De acordo com esses dados, a Divisão Populacional da ONU mostra que a média etária da população mundial, a qual aumentou de 23,6 para 26,4 anos na última metade do século passado, deverá apresentar um incremento de 10,4 anos no mesmo intervalo de tempo, chegando a 36,8 anos em 2050. A proporção de crianças (*i. e.*, até 14 anos de idade) na população mundial está caindo dos 30% em 2000 para projetados 20% em 2050, ao passo que a de idosos deverá subir de 10% para 21% no mesmo período. De fato, entre os segmentos etários da população mundial, o dos idosos é aquele que mais aumenta – e, dentro deste, o subgrupo dos mais idosos (pessoas de 80 anos ou mais) é o que cresce mais rapidamente: das 69 milhões de pessoas com 80 anos ou mais no mundo em 2000, deveremos passar para 377 milhões em 2050. Longe de ser uma questão exclusiva dos países mais ricos, o envelhecimento é de especial importância para as nações em desenvolvimento: nelas, vivem atualmente cerca de 60% das pessoas de 60 anos ou mais; em 2050, esta proporção tenderá a aumentar para até 80%.[2] O Brasil é um excelente exemplo desse fenômeno: em 1960, havia 6,4 indivíduos de 65 anos ou mais para cada grupo de 100 menores de 15 anos; em 2010, este número cresceu para 30,7, um aumento de 377,9%. Neste mesmo período, pessoas com 65 anos ou mais passaram de 2,7 para 7,4% da população brasileira.[3]

Esta enorme mudança no perfil populacional leva a implicações tão amplas quanto complexas, algumas de particular interesse deste estudo: acredita-se que o conhecimento acerca da Geriatria e da Gerontologia nunca foi tão importante para o clínico geral, pois jamais foi tão provável como hoje que este se veja diante de um indivíduo idoso.

Neste capítulo, inicialmente, serão abordadas algumas definições muito utilizadas em geriatria, para, a seguir, dar-se ênfase, em um momento, ao indivíduo que envelhece e, em outro, a uma sociedade cada vez mais idosa. A partir de então, será possível pensar na geriatria deste século 21 e qual o tipo de profissional nossa sociedade deverá demandar. Os próximos capítulos examinarão em detalhe as grandes questões acerca do assunto.

Definições de trabalho

Diversos termos têm uso frequente em geriatria e gerontologia e serão usados ao longo desta seção. Acredita-se que um conhecimento preciso de seus significados seja importante para o entendimento do envelhecimento e para a

atuação na saúde do idoso.

Geriatria é o ramo da medicina que se ocupa da prevenção, do diagnóstico e do tratamento de problemas de saúde nos idosos, e considera a influência das condições socioeconômicas que afetam a atenção à saúde destes indivíduos.[4]

Já a *Gerontologia* é um termo mais amplo que significa "estudo do idoso". Engloba, portanto, a geriatria e faz ligação com as diversas ciências que estudam o idoso ou o processo de envelhecimento. Costuma ser dividida em subáreas, como Gerontologia Social ou Biogerontologia.

Saúde, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), "é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade".[5] Esta definição é de especial importância em geriatria: a simples ocorrência de doenças crônicas e incuráveis, frequente em grande parte dos idosos, quando devidamente tratada e controlada, não os impede de vivenciar a condição de saudáveis. A busca por uma vida saudável e a manutenção do mais alto estado funcional possível são objetivos primordiais da ação profissional de saúde.

Capacidade e reserva funcionais são entendidas como a capacidade funcional de um órgão e o potencial máximo de desempenho diante de um agravo. Assim, a capacidade funcional renal máxima seria o máximo volume de sangue depurável em um dado intervalo de tempo, ou seja, pelo seu *clearance*. Um ser humano, no seu apogeu, tem a capacidade funcional de seus órgãos muito acima de sua necessidade basal. A reserva funcional de um órgão ou sistema é justamente a diferença entre sua necessidade basal e a capacidade funcional. Nas situações de sobrecarga – desde aquelas planejadas, como o uso da reserva funcional cardiopulmonar durante uma maratona, até aquelas involuntárias, como uma sobrecarga por uma doença sistêmica, uma hemorragia ou uma súbita exposição ao frio – ou diante de perdas funcionais constantes, como na nefropatia crônica, é a reserva funcional que possibilita ao organismo a manutenção da homeostasia.

Envelhecimento é um termo impreciso, pois pode denotar a mera passagem do tempo (independentemente de modificações biológicas), o envelhecimento fisiológico ou o envelhecimento patológico.

Senescência, ou *envelhecimento fisiológico*, é um processo universal e inexorável de evolução contínua, caracterizado pela perda progressiva da reserva funcional de cada órgão responsável pela homeostasia. Este estreitamento da reserva funcional é chamado de *homeostenose*. A homeostenose *per se* não leva a insuficiências mesmo em idades muito avançadas.

Senilidade, ou *envelhecimento patológico*, é o termo dado às alterações ou aos processos alheios ao envelhecimento fisiológico e determinados por doenças e maus hábitos de vida, como o sedentarismo, a má alimentação e o tabagismo. Estes, associados à senescência, podem levar a situações de insuficiência de órgãos ou funções, bem como à incapacidade para as atividades da vida diária, dependência e disautonomia, frequente em idades muito precoces.

Pesquisas sobre *envelhecimento celular* têm sugerido que alguns fenômenos ligados ao envelhecimento ocorram desde a concepção, reforçando o caráter fisiológico e inexorável do processo de senescência. O envelhecimento celular, à semelhança daquilo que conhecemos sobre a senescência do organismo, é um processo multifatorial. O conceito de envelhecimento celular *in vitro* tem sido amplamente estudado desde a constatação de que células diploides normais, em cultura de tecidos, apresentam uma capacidade de duplicação constante e limitada. Acredita-se que esta limitação esteja ligada ao encurtamento, ao longo de sucessivas divisões celulares, dos telômeros. Estes são porções de DNA nas extremidades dos cromossomos, as quais protegem os genes durante o processo de divisão celular, sugerindo um nexo endógeno para a senescência. Diversas funções celulares diminuem progressivamente com a idade, tais como a síntese de proteínas e ácidos nucleicos, a capacidade de reparo de danos ao genoma e a fosforilação oxidativa pelas mitocôndrias, essencial para a respiração celular. A contínua agressão celular pelos mais diversos fatores – entre os quais estão a glicosilação proteica e o dano de material celular por espécies reativas de oxigênio – e a constante diminuição da capacidade de reparação de danos parecem também exercer influência na morte celular e na senescência do organismo. Tem sido descrita ainda a menor produção de proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*), responsáveis pela resposta celular a situações de estresse.

Uma vez que sugerem um envelhecimento celular *esperado*, os mecanismos descritos poderiam ser, em seu conjunto, denominados *senescência celular*, em analogia ao conceito de senescência. Ainda em analogia, poderíamos pensar em *senilidade celular*, pois há evidência de processos exógenos de envelhecimento celular, como aqueles desencadeados pela exposição a toxinas (p. ex., do tabagismo) ou à radiação ionizante.[6]

Quantos anos tem um idoso? Sendo a senescência um processo contínuo o qual ocorre durante toda a vida e dada a variabilidade que a senilidade desencadeia à evolução da fisiologia, as pessoas tendem a tornar-se cada vez mais distintas em termos de saúde à medida que envelhecem. A variabilidade genética dos seres humanos potencializa esta diferenciação ao longo da vida. De fato, o binômio senescência-senilidade determina um processo altamente heterogêneo. Um nível de corte etário a partir do qual passemos a exibir determinado grau de capacidade funcional é, portanto, um conceito inconcebível. Para efeito epidemiológico, a OMS tem considerado idosos os indivíduos a partir dos 65 anos em países desenvolvidos e a partir dos 60 nos países em desenvolvimento, em uma tentativa de compensar a menor expectativa de vida nessas nações. No entanto, para uniformizar comparações, ultimamente, tanto a OMS quanto as agências da ONU têm considerado idosos homens e mulheres a partir dos 60 anos de idade.[7] Este será, portanto, o critério preferencial utilizado adiante.

Autonomia, segundo a OMS, é a habilidade de controlar, entender e tomar, no dia a dia, decisões pessoais sobre como viver de acordo com regras e preferências próprias do indivíduo.[7]

Independência é a habilidade de desempenhar funções relacionadas com a vida diária, ou seja, a capacidade de viver no próprio contexto sem nenhuma ou com pouca ajuda de outras pessoas. Como é facilmente dedutível, o contexto e o ambiente no qual vive uma pessoa podem ser favoráveis ou desfavoráveis à independência dela.[7]

Limitações nas atividades do cotidiano são a maior causa de demanda por cuidados continuados ao idoso; em outras palavras, de dependência. Katz *et al*.[8] definiram, em 1963, as *atividades da vida diária* (AVD) e descreveram um instrumento para avaliá-las; em 1969, foi a vez de Lawton e Brody fazerem o mesmo com as *atividades instrumentais da vida diária* (AIVD).[9] Ambos os conceitos e estratégias de avaliação continuam muito utilizados até a presente data. As AVD envolvem atividades de autocuidado (alimentar-se, banhar-se, utilizar o banheiro etc.), de continência (urinária e fecal) e de automobilização (transferência de cama para a posição supina ou uma cadeira e deambulação com ou sem dispositivos de ajuda ou utilização de cadeira de rodas). A incapacidade para a realização de uma dessas atividades implica a necessidade de alguma ajuda externa regular. O grau de independência está diretamente relacionado com o número de AVD preservadas.

Já as AIVD envolvem a capacidade de administração de nosso ambiente. Podem ser divididas em atividades realizadas dentro de casa (cozinhar, arrumar a casa, lavar roupas, manusear medicações, utilizar o telefone e administrar as contas) e fora de casa (usar transporte público, comprar comida, medicação, roupas etc.). A falta de habilidade para realizar uma ou mais AIVD requer a necessidade de algum auxílio, mas não necessariamente tão intenso ou pessoal como em relação às AVD. Ao avaliar as AIVD, faz-se também necessário considerar os aspectos socioculturais. Por exemplo, um idoso não apresenta *perda* de uma AIVD por não cozinhar caso nunca tenha desempenhado esta tarefa durante sua vida.

Qualidade de vida é a percepção individual de uma pessoa de sua posição na vida, dentro do contexto da sua cultura e do seu sistema de valores e quanto aos próprios objetivos, às próprias expectativas, aos padrões e às preocupações. É um conceito amplo, que integra de maneira complexa a saúde física de um indivíduo, o estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais e as crenças pessoais além da relação com o ambiente. Autonomia e independência são importantes mantenedores da qualidade de vida em indivíduos idosos.[7]

Fica, portanto, reiterada a concepção de que a redução de reserva funcional ocorre em todo o organismo e em todos os indivíduos, respeitando características peculiares do órgão, do sistema, das condições de desenvolvimento e do impacto das doenças e dos maus hábitos de vida.

O indivíduo que envelhece

Frequentemente, encontramos em idosos manifestações atípicas de doenças comuns: no infarto agudo do miocárdio, por exemplo, o paciente pode apresentar-se com fraqueza, dispneia, síncope e vômitos e não ter dor torácica. Tal fato pode tornar difícil o reconhecimento destas condições. Assim, é de suma importância conhecer como o organismo do idoso pode influenciar nas manifestações clínicas, bem como quais são as manifestações mais comuns das condições mais frequentes nos idosos. Não menos importante é o conhecimento das particularidades terapêuticas nessa faixa etária. Os próximos capítulos serão muito úteis nestes campos do conhecimento geriátrico. As síndromes que se seguem serão especialmente consideradas.

O cuidado com o paciente idoso é influenciado por diversas condições. A *comorbidade*, ou seja, a coexistência de múltiplas condições crônicas ou agudas em uma pessoa implica a potencialização de agravos à saúde; é também

um grande fator de risco para a *polifarmácia* – utilização concomitante de mais de três medicamentos de uso diário. A polifarmácia leva a um grande risco de efeitos colaterais e interações medicamentosas indesejáveis. Atenção a estes fenômenos e um bom conhecimento de aspectos fundamentais da *farmacologia do idoso* (mudanças em farmacocinética e farmacodinâmica causadas pelas transformações ligadas à senescência) são muito importantes.

Demência é uma síndrome caracterizada por disfunções permanentes em vários domínios da função cognitiva, como memória, habilidade visuoespacial, linguagem e cognição. A incidência e prevalência de síndromes demenciais apresentam correlação positiva com a idade; as mais comuns são a doença de Alzheimer e as demências vasculares.

O *delirium*, comumente chamado de estado confusional agudo, é particularmente comum em idosos; trata-se de uma síndrome orgânica aguda e em geral reversível, com redução no nível de consciência e na percepção de estímulos ambientais, além de variáveis déficits cognitivos.[10] Seu reconhecimento constitui-se geralmente em um desafio para o médico, uma vez que sua apresentação clínica é muito variável. Como envolve sofrimento para o paciente e a família, além de ocultar causas potencialmente graves, o reconhecimento do *delirium* e a intervenção apropriada são fundamentais.

A *depressão* é uma doença extremamente incapacitante, independentemente de faixa etária. Seu reconhecimento pode ser difícil em idosos, dadas as apresentações clínicas particulares da doença nessa faixa etária. Sua prevalência em idosos varia de acordo com os critérios de estudo, mas tem sido reconhecido que algum grau de depressão é comum em idosos provenientes da comunidade, prevalência esta que alterna de acordo com o local de pesquisa, chegando a 40% em idosos internados.[11]

Instabilidade e quedas em idosos podem compor marcadores de perda de função ou saúde ruim,[12] necessitando de avaliação cuidadosa. Além disso, as quedas em si podem levar a consequências físicas e psicológicas importantes. Diversas estratégias têm sido descritas e avaliadas para sua prevenção, o que torna importante a atenção do médico e dos demais profissionais para esta importante síndrome geriátrica.[13]

A *incontinência urinária* é a perda involuntária de urina, levando a um problema higiênico ou social, à qual os idosos são especialmente vulneráveis. Suas consequências devem ser consideradas dos pontos de vista clínico e psicossocial, dado o impacto no relacionamento social e sexual, e nas atividades externas ao lar, constituindo inclusive fator de risco para depressão.[14]

Como vimos, a senescência é um processo contínuo, iniciado muito antes de quaisquer alterações serem notáveis. De maneira análoga, a senilidade é determinada por diversas condições e eventos iniciados anteriormente a qualquer manifestação de doença ou síndrome geriátrica. Existem evidências de que a promoção da saúde a partir do desenvolvimento intrauterino e durante todo o ciclo vital influencie positivamente a saúde dos idosos.[15] Assim, ainda que a geriatria defenda e promova intervenções benéficas a qualquer momento, a promoção da saúde é mais efetiva quando ocorre em todo o ciclo vital.

A sociedade que envelhece

A industrialização dos países em desenvolvimento e o envelhecimento de suas populações têm determinado mudanças no perfil populacional e nos hábitos de vida e trabalho, fatos determinantes para um aumento global na incidência de enfermidades crônicas ou não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes ou depressão, importantes causas de incapacidade funcional, à semelhança do que já se observa há mais tempo nos países industrializados.

Por outro lado, as lutas pelos direitos das mulheres a partir dos anos 1970 acarretaram mudanças indispensáveis nas sociedades de todo o mundo. A maior expectativa de vida das mulheres e o menor grau de organização dos homens em relação às suas demandas de saúde estão ligados ao que podemos chamar de *feminilização do envelhecimento*.

A feminilização do envelhecimento e o envelhecimento masculino deverão ser duas das questões fundamentais para a Geriatria e a Gerontologia neste século. Nossa sociedade deverá lidar com os diversos aspectos destas questões: de um lado, uma importante população feminina de idosos; de outro, particularidades do envelhecimento do organismo masculino, aspectos psicológicos e culturais dos homens, os quais tendem a minimizar sintomas e não procurar auxílio médico, bem como hábitos de vida tipicamente masculinos. Deve-se evitar que o reconhecido impacto da saúde da mulher na saúde dos idosos leve à desvalorização da saúde do homem nas políticas de saúde e

na formação dos profissionais da área, o que induziria a um impacto negativo adicional na saúde masculina.

O entendimento das principais causas de morbidade e mortalidade nos homens (doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e alguns tipos de câncer), das principais causas de incapacidade funcional (metabólicas e endocrinológicas, geniturinárias e sexuais, musculoesqueléticas e sensórias), além daquelas neuropsiquiátricas (demência, depressão, ansiedade e vícios químicos), deverá levar a um trabalho de prevenção centrado nas questões de maior impacto à saúde do homem.

O impacto dos hábitos individuais de vida na saúde pública também deverá influenciar no envelhecimento de nossa sociedade: em estatísticas mundiais, 7 dos 14 maiores riscos à saúde (hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, obesidade, sedentarismo, baixo consumo de frutas e legumes, alcoolismo e tabagismo) são condições intimamente ligadas a escolhas de vida e correspondem a mais da metade do impacto mundial de doenças (medido em anos de vida com doença, os *disability-adjusted life years* ou DALY).[16]

No entanto, países em desenvolvimento, como o Brasil, ainda sofrem devido a doenças infecciosas, desnutrição e alta mortalidade infantil. É certo que essas enfermidades justificam esforços para a erradicação delas; no entanto, as doenças crônicas já demandam alto grau de atenção e recursos. Este *duplo impacto de doenças* impõe uma dificuldade extra em sistemas de saúde com recursos já escassos, como verificada diuturnamente na grande diversidade de problemas na saúde pública brasileira.

A OMS define a necessidade de forjar-se um novo paradigma referente ao envelhecimento, por meio do qual as sociedades possam lidar com os desafios impostos pelo duplo impacto de doenças, pelo crescente risco de incapacidade funcional e pela feminilização do envelhecimento. Tal paradigma deve fugir dos conceitos que tradicionalmente permeiam políticas e programas sociais na maior parte do mundo, segundo os quais a idade avançada está associada necessariamente a aposentadoria, doença e dependência.[9]

Cuidado às populações idosas

As instituições e os profissionais de saúde são frequentemente capacitados a cuidar das doenças, o que não significa necessariamente cuidar de saúde. De fato, os sistemas de saúde tradicionalmente prepararam-se para dar contingência ao adoecimento agudo e não às condições crônicas. Adicionalmente, a escassez de recursos mais notada nos países em desenvolvimento tem acarretado a priorização das situações de maior gravidade e urgência em detrimento do atendimento preventivo e promotor da saúde, condição que não se verifica apenas dentre as populações de menor poder aquisitivo. Esse problema costuma ser identificado como a *tirania da urgência*, na qual, paradoxalmente, não se conseguem prevenir os fatores de risco que aumentam a probabilidade de uma emergência porque se priorizam os recursos para cuidar das urgências que não foram prevenidas.

Solicitado ao extremo pelo duplo impacto de doenças e pela tirania da urgência, torna-se ainda mais difícil para um sistema de saúde receber e tratar portadores de doenças crônicas da maneira mais adequada, razão esta da proposição, em diferentes países, de modelos alternativos. Um destes, em particular, o *Chronic Care Model*,[17] é um guia para o cuidado de alta qualidade das doenças crônicas no nível primário de atenção. Este modelo é baseado na implementação concomitante de ações em seis áreas intercomunicáveis:

- Utilização dos recursos da comunidade. São bons exemplos: organizações não governamentais (ONG), programas de exercícios coletivos, reuniões de autoajuda, centros comunitários etc.
- Organização do cuidado à saúde, com ênfase no controle das doenças crônicas, de modo a impedir competição com as urgências, bem como o pagamento diferenciado de profissionais e serviços a este dedicados
- Suporte para o autocuidado. É de responsabilidade do sistema de saúde a realização de ações de estímulo e educação para o autocuidado e a adoção de hábitos saudáveis
- No planejamento da atenção à saúde, o atendimento em separado das condições agudas e das crônicas evita que ambas tenham de competir pelos mesmos recursos. O momento da prevenção e do controle das doenças crônicas fica, portanto, garantido
- O suporte para decisões prevê: a inclusão de diretrizes (*guidelines*) de suporte clínico para as condições crônicas mais prevalentes em idosos; a possibilidade de consulta telefônica com especialistas pelo médico generalista; seminários periódicos com os membros da equipe de saúde e encontros com profissionais de renome para manter a equipe atualizada
- Sistemas de informação clínica são sistemas informatizados que possibilitam, pelo menos, três ações

interativas: agendamento automatizado para controles periódicos; fornecimento de dados clínicos para os profissionais, analisando seu desempenho nos controles periódicos e registros sistemáticos para o planejamento; e seguimento individual de cada paciente.

Contribuições sociais dos idosos

Se, por um lado, há preocupação da sociedade quanto às demandas sociais e de saúde dos idosos, por outro lado, deve-se reconhecer a importância das contribuições que eles têm eferecido às suas comunidades.

Partindo do princípio de que idosos são cidadãos de pleno direito, torna-se necessário entender seus direitos ao trabalho – e não unicamente à aposentadoria –, assim como ao reconhecimento (remunerado ou não) pelas suas atividades colaborativas, como o cuidado a outros idosos ou mesmo a crianças, o que propicia a liberação dos mais jovens para o mercado de trabalho.

Há necessidade, portanto, da consciência de que os idosos são elementos fundamentais da nossa cultura, justificando sua inclusão social em todos os campos. O consequente convívio entre gerações no mercado de trabalho, nas atividades de cultura e de lazer poderá ser de extremo benefício para todos os segmentos da sociedade, a qual terá de adaptar-se, a cada dia, à evolução representada pelo envelhecimento populacional.

Medicina geriátrica no século 21

Uma das ferramentas definidoras da Geriatria é a *Avaliação Global do Idoso* (AGI). Por este processo, que agrega domínios não médicos do conhecimento, o idoso é avaliado conforme sua capacidade funcional (nas dimensões física, psicológica e cognitiva), além de sua condição socioambiental. Saliente-se a necessária interdisciplinaridade imposta por este tipo de abordagem clínica.

A AGI é grande auxiliar nos diagnósticos de maior complexidade, bem como no planejamento da atenção ao idoso e nas decisões terapêuticas.[18] Ainda não se encontra plenamente utilizada por ser um procedimento mais dispendioso, o que frequentemente ultrapassa os limites orçamentários da saúde no país. Neste sentido, fica nítida a possibilidade de escolher entre ambas as estratégias em distintas situações: a AGI deverá ser cada vez mais utilizada por profissionais especializados na investigação de idosos em situação de maior complexidade, enquanto a promoção da saúde do idoso, ou como este estudo prefere denominá-la – a Senecultura –, deverá ser de domínio dos demais clínicos, já que a maioria dos idosos será beneficiada por estratégias preventivas e um olhar cuidadoso para o envelhecimento ativo e não necessariamente dos cuidados de um médico geriatra.

Em verdade, incorporar o destaque que a geriatria dá aos aspectos funcionais da saúde, nomeadamente seus domínios físico – incluindo sexualidade e sensório –, cognitivo e emocional, social e de comunicação, além da capacidade para o autocuidado, deverá constituir uma grande competência do médico generalista: compreender que a funcionalidade é um dos aspectos essenciais da saúde de um indivíduo em processo de envelhecimento, e saber abordá-la baseando-se nas evidências trata-se de um dos desafios atuais para o médico clínico geral.

Em consequência da ênfase na funcionalidade, delineia-se outro grande desafio para os profissionais da saúde, que é o estímulo ao uso adequado de instrumentos facilitadores, tais como órteses e próteses, bem como das adaptações ambientais que possam melhorar a funcionalidade dos indivíduos e auxiliar na manutenção da independência deles. Um idoso com limitação da mobilidade, locomovendo-se adequadamente com um instrumento de apoio de marcha, poderá beneficiar-se do transporte público se este estiver equipado para seu embarque e desembarque. Estas e outras providências serão priorizadas quando houver plena consciência da importância da inclusão do idoso como parte ativa de uma sociedade permeável e interativa entre todas as gerações.

Neste modelo, sociedades e indivíduos devem chamar a si uma ação proativa diante do processo de envelhecimento, cabendo fundamentalmente ao clínico geral a tarefa de disseminar entre seus pacientes uma cultura da saúde e do envelhecimento ativo, mesmo entre os mais jovens.

Defende-se, assim, que, na atenção à saúde do futuro, independentemente de novas tecnologias e medicamentos, alguns aspectos sejam sempre objeto dos profissionais envolvidos, além da detecção e do tratamento das doenças mais prevalentes:

- Identificação do sedentarismo e da obesidade e o combate a estes
- Promoção de hábitos alimentares saudáveis

- Investigação e promoção do fim do tabagismo.

Do mesmo modo, mas por outro ponto de vista, se a promoção da saúde deverá prolongar a vida livre de incapacidades, a qualidade e a oferta dos *cuidados paliativos* terão de resgatar a dignidade de pacientes que enfrentam sofrimento desnecessário diante de situações sem possibilidade de terapêutica curativa ou de controle da doença. A definição da OMS segundo a qual o cuidado paliativo é "uma abordagem que melhora a qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante do problema associado à doença que ameaça a vida, pela prevenção e pelo alívio do sofrimento por meio de identificação precoce, avaliação e tratamento impecáveis da dor e de outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais" define uma meta terapêutica que prioriza,[19] mas não se detém na pessoa que enfrenta o seu término de vida, estendendo-se a quaisquer situações que não possam ser eliminadas pelo combate à causa de base fisiopatológica. Cuidados paliativos devem, sempre que possível, nortear o alívio do sofrimento mesmo na fase inicial de uma longa doença.

Em suma, ressaltamos que o aumento do conhecimento acerca da saúde do idoso tem acompanhado o importante envelhecimento de nossas populações. Em verdade, nunca soubemos tanto sobre o idoso como atualmente. Este conhecimento deverá aumentar de modo progressivo nas próximas décadas, dado o crescente volume de pesquisas sobre a saúde e as doenças de quem envelhece. É na aplicação deste conhecimento de maneira justa e equânime que precisamos conceber a geriatria do século 21.

Capacitação profissional para atender o idoso no século 21

Características do profissional

Para promover a saúde de seus pacientes, o médico deverá estar apto a discutir seus pontos de vista com eles, os quais terão cada vez mais acesso à informação. Neste contexto, a atualização do conhecimento e a capacidade de transmiti-lo tornam-se cada vez mais importantes, o que reitera a relevância do aprendizado continuado e cuidadoso e a aquisição de habilidades de comunicação, ambas essenciais para a efetiva prática da medicina moderna.

Para poder alertar seus pacientes, o profissional terá de estar atualizado e apto a argumentar com eles, ou mesmo manifestar em veículos de informação popular, sob a luz das evidências científicas, quais são os caminhos seguros a serem seguidos para alcançar os objetivos consensuais. Desta maneira, é importante ressaltar a necessidade da busca por meios que promovam a atualização dos profissionais de saúde com a desejada qualidade, sem que isso fique exclusivamente dependente do esforço isolado dos mesmos, frequentemente limitados pelos próprios recursos.

O acesso crescente de nossa população às informações relativas à saúde demonstra o progressivo interesse no assunto. No entanto, esta facilitação da aquisição de conhecimentos, notadamente por imprensa leiga e internet, tem levado, em muitas oportunidades, à disseminação de informações inexatas ou até mesmo de cunho unicamente mercadológico.

Cabe uma vez mais ao profissional bem informado combater doutrinas não comprovadas e frequentemente maléficas. Segundo a OMS, "...consumidores precisam estar plenamente informados sobre falsos argumentos de produtos e programas 'antienvelhecimento' perigosos ou ineficazes. Precisam de proteção contra o marketing fraudulento...".[9] Ecoando tal alerta, o Conselho Federal de Medicina, na Resolução 1999/2012, publicada no Diário Oficial da União em 19 de outubro de 2012, proibiu a prática "antienvelhecimento", concluindo que "a falta de evidências científicas de benefícios e os riscos e malefícios que trazem à saúde não permitem o uso de terapias hormonais com o objetivo de retardar, modular ou prevenir o processo de envelhecimento", proibindo também "a utilização do EDTA, da procaína, de vitaminas e antioxidantes como terapia antienvelhecimento, anticâncer, antiarteriosclerose ou voltadas para o tratamento de doenças crônicas degenerativas".[20]

O profissional que se propõe a atender o idoso deverá, portanto, esforçar-se para desenvolver sua capacidade de comunicação, não apenas no aspecto de intergerações, do qual poderá se valer no contato com seus pacientes, mas também no interprofissional, ao compor frequentemente uma equipe interdisciplinar, cuja eficácia decorre, também, da capacidade de interação dos seus componentes.

Necessidade da geriatria e da gerontologia desde a graduação

É notório que o Ensino Superior deve estar alinhado às necessidades da sociedade.[21] Parece natural, portanto, propiciar as condições adequadas a fim de que médicos e outros profissionais da área da saúde sejam formados com atenção para as necessidades de uma população que envelhece.[22] Devido à atual transição demográfica, praticamente todas as áreas profissionais, mormente mas não exclusivamente as de saúde, deverão capacitar-se a prestar um adequado atendimento aos idosos.

Assim, acreditamos ser muito mais oportuno que ocorra na graduação (mais do que na especialização) a abordagem inicial e conceitual da geriatria e da gerontologia. No entanto, tal abordagem frequentemente não ocorre nas faculdades de medicina, notadamente nos países em desenvolvimento, aparentemente alheios ao fato de que também envelhecem.[23] De modo semelhante, uma análise dos casos fictícios apresentados aos estudantes durante a graduação mostrou que apenas 12% envolviam pessoas de 65 anos ou mais; em 88% dos casos, a história abordava somente condições agudas, contrastando com a realidade que estes estudantes encontrarão em sua prática.[24] Diversos têm sido os exemplos, no entanto, de escolas com interesse na formação geriátrico-gerontológica de seus alunos. Seja pela exposição precoce de seus estudantes ao ensino da geriatria,[25] seja pela sua ênfase no internato hospitalar,[26,27] vários têm sido os métodos empregados na busca pela formação ideal de todos os estudantes de medicina diante das necessidades sociais impostas pelo envelhecimento populacional, incluindo atenção especial às doenças crônicas, à incapacidade funcional e à reabilitação.[28] Esses esforços apontam caminhos para que a geriatria e a gerontologia, bem como os cuidados às doenças crônicas nas suas múltiplas vertentes, possam impactar na formação dos profissionais, de maneira a refletir, desde a graduação, o incomparável desenvolvimento das estratégias para a promoção do envelhecimento saudável.

Capítulo 386

Processo Natural de Envelhecimento

Romeu Rodrigues de Souza

Introdução

Com o passar do tempo, observam-se no corpo alterações morfológicas que mudam gradualmente a aparência do indivíduo. Essas alterações fazem parte do processo natural de envelhecimento. Muitos estudos têm sido realizados sobre o assunto, abordando seus vários aspectos: sociais, psicológicos, econômicos e físicos. Muitos desses trabalhos tratam das alterações biológicas associadas ao envelhecimento. Este capítulo aborda tais aspectos. Serão consideradas as mudanças que ocorrem na estrutura do corpo, tanto macroscópica quanto microscopicamente.

Métodos utilizados para estudo das alterações estruturais do envelhecimento

As considerações citadas neste capítulo referem-se ao envelhecimento humano, mas é preciso ter em mente que muitos dos conhecimentos adquiridos sobre o tema têm origem em estudos realizados em animais, e mesmo em vegetais. Várias pesquisas sobre o envelhecimento são realizadas acompanhando um determinado grupo de indivíduos desde o nascimento até a morte. Este método é referido como longitudinal. Pelo fato de o homem viver muitos anos, este tipo apresenta certas dificuldades. Alguns animais, ao contrário, têm vida bem mais curta, o que possibilita estudos mais facilmente realizáveis sobre tais aspectos.

Outro tipo de estudo utilizado em humanos é o denominado transversal. Nesse caso, os aspectos são medidos e comparados entre vários grupos de pessoas com idades diferentes. Toma-se uma variável, obtêm-se as médias para os grupos e são feitas as comparações. Uma das vantagens deste tipo é que ele pode ser realizado mais rapidamente. Entretanto, às vezes, é difícil saber se um aspecto é realmente próprio do envelhecimento ou se outros fatores ambientais ou de outro tipo têm influência.

O estudo em pequenos animais ainda apresenta outra vantagem, que é poder utilizar organismos geneticamente uniformes. Enfim, o uso destes modelos animais possibilita controlar os fatores ambientais e evitar ao máximo a influência destes no envelhecimento. Todavia, há sempre um risco ao extrapolar os achados em animais para os humanos.

Efeitos gerais do envelhecimento

No envelhecimento, há uma tendência geral em diminuir a capacidade funcional, tanto celular quanto organicamente. Assim, a velocidade de condução dos nervos, o teor de água celular, o índice cardíaco, a velocidade de filtração glomerular e a capacidade vital estão reduzidos, aos 60 anos, a cerca de 90% de seu valor total (100%), aos 30 anos. Aos 80 anos, esses parâmetros diminuem, em média, mais 10%. Tal redução funcional implica dificuldade de responder a estímulos, o que dificulta manter a homeostase. Esse é um dos motivos pelo qual se deve ter mais cuidado ao prescrever medicamentos para idosos.

As alterações estruturais do envelhecimento são um processo contínuo e normal que se inicia na vida adulta e prolonga-se até a morte. Na verdade, pessoas idosas encontram-se na fase final do processo de envelhecimento.

Velocidade do envelhecimento

As pessoas não envelhecem da mesma maneira. O processo é único para cada um, sendo resultado da interação de fatores genéticos e ambientais. A idade cronológica (medida em anos) e a fisiológica (medida da capacidade funcional) quase sempre não coincidem. Uma pessoa pode parecer externamente mais jovem ou mais idosa que outra ou ter maior ou menor redução da capacidade funcional do que a esperada para aquela idade.

Isso decorre em parte do fato de os órgãos não envelhecerem com a mesma velocidade em um indivíduo. De modo semelhante, o mesmo órgão envelhece com velocidades distintas em pessoas diferentes. Por esse motivo, há pessoas que têm 70 anos e são ativas, enquanto outras com 40 sentem-se como se fossem mais idosas. Mais do que interferir no processo de senescência, muitos estudos procuram entender o processo a fim de detectar sinais de uma doença o mais rápido possível.

Alterações gerais do envelhecimento

Forma e composição do corpo

Estudos em que foram medidos alguns parâmetros do corpo mostraram que a estatura começa a diminuir cerca de 1 cm por década a partir dos 40 anos. Esta perda é consequência da diminuição no comprimento tanto do tronco quanto dos membros inferiores. O encurtamento dos membros inferiores quase sempre precede o do tronco e decorre da diminuição dos arcos do pé e da espessura das cartilagens. No caso do tronco, a redução de comprimento deve-se ao aumento das curvaturas da coluna, além de um encurtamento da coluna vertebral por causa da compressão nos discos intervertebrais. A largura do ombro tende a diminuir em razão da atrofia dos músculos da região. Entretanto, a largura do quadril está mais propensa a aumentar em virtude da deposição de tecido adiposo. Em decorrência do maior esforço que o idoso faz para respirar devido à perda de elasticidade pulmonar, a circunferência do tórax tende a aumentar com a idade. O nariz e as orelhas crescem, dando a conformação típica facial do idoso.

Quanto ao peso, no sexo masculino, há tendência ao ganho até os 50 anos, ao passo que, após esta idade, há maior probabilidade à perda. As mulheres tendem a aumentar de peso até os 60 anos.

Técnicas simples, não invasivas, como a medida das pregas cutâneas em várias regiões do corpo, têm possibilitado analisar mudanças na composição corporal com a idade. Há alterações evidentes, com o aumento do tecido adiposo que tende a depositar-se nos omentos, na região perirrenal e em substituição ao parênquima perdido dos diversos órgãos. No tecido celular subcutâneo, o tecido adiposo diminui nos membros e aumenta no tronco. O jovem masculino tem, em média, 60% do peso de água no corpo, e a jovem, aproximadamente 52%. O teor total de água do corpo diminui com a idade para 54 e 46%, respectivamente, no homem e na mulher. Isso ocorre por perda de água intra e extracelular. A perda de água intracelular é maior do que a extracelular, provocando diminuição da relação fluido intracelular para o extracelular, ou seja, há certa desidratação celular durante o envelhecimento.

O potássio total, que na maior parte é intracelular, também diminui. A perda de água e de potássio é consequência principalmente da diminuição geral do número de células nos órgãos.

A espessura das pregas cutâneas aumenta na região abdominal. Em outras áreas, ela mantém-se constante ou diminui com a idade. Entretanto, estudos indicam que o aumento de tecido adiposo com a idade faz-se mais internamente, em torno de vísceras e nos mesentérios do que no subcutâneo.

Com relação à perda de massa, dentre os órgãos internos, os mais afetados são os rins e o fígado, mas a maior perda de massa magra, com o tempo, deve-se aos músculos.

Envelhecimento celular e das substâncias intercelulares

Os órgãos, como se sabe, são compostos por células e pelos produtos delas, as substâncias intercelulares. Dentre estas últimas, destacam-se as fibras colágenas e elásticas. As fibras colágenas, por serem proteínas, são constituídas de numerosas cadeias de pequenas moléculas, os peptídios.

Os aspectos do envelhecimento observados nos órgãos são, ao final, resultados de alterações que ocorrem nas células e seus produtos, substâncias extracelulares, com o envelhecimento.

Alterações nas substâncias intercelulares

Com o envelhecimento, ocorrem as chamadas ligações cruzadas entre moléculas de peptídios, as quais causam alterações na estrutura e na função das proteínas. Estas alterações afetam também as enzimas, que são proteínas.

Quando o colágeno altera-se, a estrutura do órgão em que ele se encontra é afetada, modificando a função. Por exemplo, são essas alterações no colágeno que determinam, em grande parte, a perda de elasticidade da parede das artérias, a qual se verifica no processo de envelhecimento. Além disso, há uma tendência à deposição de colágeno nos órgãos com o envelhecimento, o que ocorre como um processo de substituição de células mortas.

Quando há excesso de glicose no sangue, como em diabéticos, as moléculas de glicose ligam-se a proteínas e formam-se complexos moleculares unidos por ligações cruzadas, denominados produtos finais de glicosilação. Estas proteínas glicosiladas são alteradas na estrutura e na função. Com o envelhecimento, elas acumulam-se nos órgãos e tecidos, inclusive no colágeno, na hemoglobina e na lente do olho.

O colágeno glicosilado é menos elástico, e isso causa alterações funcionais importantes nos órgãos, como, por exemplo, as paredes das artérias.

As fibras elásticas exibem alterações estruturais na elastina com o envelhecimento, modificando as propriedades elásticas das fibras.

Estrutura da célula

Antes de serem estudadas as alterações celulares do envelhecimento, serão recordados alguns aspectos sobre a estrutura e a função das células, que são unidades microscópicas constituídas por três elementos: membrana plasmática, citoplasma e núcleo. A membrana plasmática é composta por uma dupla camada de fosfolipídios, em que se encontram também moléculas de proteínas e glicoproteínas. Esta membrana é importante por sua função na seletividade de substâncias que entram e saem da célula.

O núcleo é formado por uma massa contendo os cromossomos e o nucléolo, envolvidos pela membrana nuclear. Os cromossomos em número de 46 (23 pares) na espécie humana albergam os genes, constituídos pelas moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*). Os genes DNA controlam toda a síntese de proteínas por meio de um sistema de código, o qual é transferido para o citoplasma pelas moléculas de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*), que compõem o RNA mensageiro. No citoplasma, o RNA mensageiro contendo o código atrai as moléculas de peptídios, que se alinham junto aos ribossomos do citoplasma. Estas são carreadas pelo chamado RNA transferidor. Assim, formam-se longas cadeias de peptídios que constituirão as proteínas "solicitadas" pelos genes.

O citoplasma contém numerosas microestruturas, as organelas, cada uma com uma função específica, além de inclusões dispersas, como moléculas de glicogênio e gotículas de lipídios. As organelas mais importantes são: retículo endoplasmático, ribossomos, aparelho de Golgi, lisossomos, mitocôndrias e citoesqueleto.

O retículo endoplasmático é um complexo sistema de túbulos e canais, no qual ocorre a síntese de ácidos graxos e esteroides. Os ribossomos são grânulos minúsculos constituídos por proteínas e RNA, em que ocorre a síntese de proteínas. O aparelho de Golgi é representado por numerosos sacos membranosos interligados e localizados próximos ao núcleo. Neste local, acontece a síntese de glicoproteínas e enzimas. Eventualmente, moléculas lá formadas podem ser eliminadas da célula, dentro de vesículas que se destacam do aparelho e movem-se até a membrana plasmática, com a qual se fundem e eliminam seu conteúdo no meio externo. Os lisossomos são vesículas contendo enzimas digestivas que destroem substâncias, como lipídios, proteínas, DNA e RNA, além de terem importância na remoção de restos celulares. As mitocôndrias são estruturas ovaladas, formadas por dupla membrana e com pregas internas, as cristas mitocondriais. Nelas, ocorrem reações importantes para a produção de energia, que é acumulada em moléculas denominadas trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). O citoesqueleto é representado pelos microfilamentos e microtúbulos. Estão envolvidos em funções importantes, como a manutenção da forma da célula, o transporte de moléculas dentro do citoplasma e a movimentação de alguns tipos de células.

Envelhecimento celular

Muitos dos conhecimentos que se têm sobre as alterações nas células decorrentes do envelhecimento são provenientes de estudos realizados em células em cultura. Diversas pesquisas mostram que os resultados obtidos por este método são válidos e aplicáveis ao indivíduo vivo. Por exemplo: células jovens de cultura transplantadas para animal jovem vivem mais que células velhas transplantadas para animal jovem, ou seja, células velhas, mesmo

de cultura, têm menor longevidade que células jovens, como ocorre *in vivo*. Assim, também as células de indivíduo com progéria em cultura vivem menos que as de indivíduos normais. Pessoas com progéria sofrem alterações que se assemelham a um envelhecimento acelerado, falecendo com idade de 13 anos em média.

As alterações que ocorrem nas membranas das células, não somente na membrana plasmática, mas também em todas as outras, compreendem alterações moleculares e estruturais, consistindo principalmente em aumento no teor de ácidos graxos saturados nas membranas com o envelhecimento. Como consequência, transporte de íons e nutrientes altera-se.

A capacidade metabólica das mitocôndrias diminui no idoso, em parte por causa dessas alterações nas suas membranas.

No núcleo, ocorrem reações cruzadas entre moléculas de DNA; assim, ele fica mais condensado, dificultando os mecanismos de reparo. Com isso, forma-se menor número de moléculas de RNA, o que complica a síntese proteica e o processo de divisão celular.

Existem evidências de que substâncias existentes no citoplasma sejam somente núcleo e capazes de inibir a síntese de novo DNA, no núcleo. Dentre as alterações do envelhecimento que ocorrem no citoplasma, podem-se destacar as seguintes: o volume celular aumenta em parte, como consequência de numerosas enzimas do núcleo que passam para o citoplasma e neste não têm nenhuma função.

Há, em muitas células, acúmulo gradual de um pigmento denominado lipofuscina. É discutível se esse acúmulo altera ou não a função celular. Trabalhos realizados mostram que, se retirarmos a lipofuscina de células velhas, elas comportam-se, em muitos aspectos, como células jovens.

No processo de envelhecimento, o número de ribossomos diminui, mas, no que parece, tal fato não altera a síntese de proteínas.

As mitocôndrias sofrem vários tipos de alterações: diminuem em número, suas cristas ficam desorganizadas, formam-se muitos radicais livres e grânulos semelhantes aos de lipofuscina. Este fato levou alguns autores a relacionarem a origem dos grânulos de lipofuscina com os grânulos das mitocôndrias.

Os lisossomos sofrem alterações em suas membranas e também reduzem em número. Como consequência, há acúmulo de material nocivo no citoplasma, que pode prejudicar a função normal da célula.

Todas essas alterações que ocorrem nas células e nas substâncias intercelulares logicamente diminuirão a capacidade de função dos diferentes órgãos no indivíduo idoso.

Alterações dos sistemas com o envelhecimento

Tegumento comum

O tegumento comum (sistema tegumentar) compreende a pele e a tela subcutânea. A pele, camada mais externa, com seus anexos, pelos e glândulas, é um dos principais elementos corporais que indicam que a pessoa está envelhecendo. O envelhecimento da pele está sujeito a vários fatores, intrínsecos e extrínsecos. Dentre os últimos, o sol tem ação importante: acelera o envelhecimento dos constituintes da pele e está relacionado com a incidência de câncer.

Estrutura da pele

A pele é constituída por duas camadas, uma mais superficial e outra mais profunda. A camada superficial da pele é a epiderme, e a profunda, a derme.

A epiderme consiste em várias camadas de células achatadas que não contêm vasos nem fibras nervosas. As células recebem nutrientes e eliminam produtos por difusão de e para vasos da derme. As células da camada mais profunda (basal) renovam-se continuamente e deslocam as outras células para a superfície. As células da camada mais superficial vão morrendo e sendo eliminadas. Estima-se que todas as células da epiderme sejam substituídas a cada 28 dias.

Muitas células da epiderme contêm pigmentos. Um destes, a melanina, protege a pele de excessiva radiação ultravioleta do sol. Entretanto, a exposição à radiação é necessária para converter as moléculas das células em vitamina D. A pele contém também células T, que fazem parte do sistema imune.

A cor da pele é determinada por um conjunto de fatores: pigmentos existentes nas células, entre os quais a melanina, e também os vasos sanguíneos da derme.

A derme é uma camada mais espessa que a epiderme e constituída por tecido conjuntivo, contendo numerosas fibras colágenas e elásticas. As fibras elásticas e colágenas da derme formam feixes dispostos segundo direções preferenciais, conforme as linhas de tensão. Por esse motivo, quando se perfura a pele com um cilindro, obtém-se uma fenda e não um orifício circular. Essas são as linhas de fenda que se dispõem em direções preferenciais nas várias regiões do corpo, exatamente direções correspondentes às linhas de tensão. A derme é rica em vasos sanguíneos e linfáticos e apresenta numerosas fibras e terminações nervosas. Contém ainda glândulas sudoríparas e sebáceas, cujos ductos abrem-se na superfície da epiderme.

As glândulas sudoríferas e os capilares sanguíneos da derme estão envolvidos no mecanismo de regulação da temperatura corporal. A secreção das glândulas sebáceas lubrifica a epiderme. Os receptores e as fibras nervosas possibilitam captar informações sensoriais, como tato, pressão, dor e temperatura. Essas informações ajudam o sistema nervoso a responder adequadamente às mudanças do ambiente.

Alterações na pele com o envelhecimento

As alterações que ocorrem na pele com o envelhecimento tendem a afetar o conceito que a pessoa tem de si mesma, influenciando, desta maneira, suas atitudes.

A epiderme tende a ficar mais delgada em razão da perda de células e da falta de reposição adequada; a permeabilidade da epiderme à penetração de substâncias aumenta e diminui o número de melanócitos; porém, há grande possibilidade de eles agruparem-se, formando placas pigmentadas.

Na derme, há redução do número de fibroblastos, bem como de fibras colágenas e elásticas com o envelhecimento; a derme diminui de espessura.

Devido ao envelhecimento, tais fibras alteram-se, a elastina fica “porosa”, e perdem a elasticidade. Essas alterações são mais intensas na pele exposta à luz e, somadas à diminuição da espessura da pele e do subcutâneo, dão origem às rugas.

Com a idade, ocorre ainda diminuição da quantidade de água, de tecido adiposo e outras substâncias. As fibras elásticas modificam-se, perdendo parte da elasticidade. Há formação de ligações cruzadas e depósitos de cálcio em muitas fibras elásticas. A pele, então, torna-se menos lisa, e aparecem as rugas, próprias da idade.

Manchas na pele

Os melanócitos podem sofrer alterações no seu funcionamento em certas regiões, como face e dorso da mão, provocando formação de manchas hiperpigmentadas, marrons, lisas e achatadas. Uma vez que a epiderme fica mais delgada, os menores traumas podem provocar equimoses com manchas vermelhas ou púrpuras salientes. São comuns também manchas escuras ou marrons e salientes, conhecidas em conjunto como queratose seborreica.

As glândulas sudoríferas e sebáceas sofrem atrofia, e muitas desaparecem. A pele torna-se mais seca e menos oleosa. Com isso, há também diminuição da participação da pele no mecanismo de regulação da temperatura. Devido à perda de capilares, a pele tende a tornar-se mais fria nos idosos, o que leva a uma diminuição do ritmo de crescimento das unhas. Estas ficam também mais espessas, e há depósitos de cálcio.

A cor da pele é determinada, em parte, pelo pigmento contido nos melanócitos que o transferem para as células da epiderme e, em parte, pelo sangue das alças capilares das papilas dérmicas. No idoso, como visto, diminui o número de melanócitos e de alças capilares. Por conta disso, a pele fica pálida, aparentando anemia.

Pelos

Há diminuição geral de pelos no corpo, exceto nas narinas, na orelha e nas sobrancelhas. Na mulher, crescem no lábio superior e no mento em consequência do aumento de hormônios andrógenos e da diminuição de estrógenos.

O fio de cabelo compreende a haste e a raiz. Esta fica encravada na hipoderme, na qual o bulbo contém a matriz produtora de seu crescimento. Cada cabelo é constituído por células modificadas da epiderme que formam a medula e o córtex. As células da medula são separadas por espaços contendo ar ou líquido. As células do córtex têm pigmento e estas estruturas são as responsáveis pela cor do cabelo. Com o envelhecimento, a medula enche-se de ar, e as células do córtex perdem pigmento; o cabelo, então, fica branco. É normal que, após algum tempo de

crescimento do cabelo, as células do bulbo fiquem inativas ou morram, ocasionando a queda. Após um período, novas células começam a funcionar e o cabelo cresce novamente. Há alternância dos bulbos dos vários milhares (125.000) de cabelos; enquanto uns estão inativos, outros estão em funcionamento. No processo de envelhecimento, e dependendo de vários fatores, ocorre diminuição do número de bulbos ativos, e surge a calvície.

Foram descritas alterações estruturais e funcionais em receptores da pele. Há diminuição de sensibilidade tátil em regiões desprovidas de pelos. Existem dúvidas quanto às alterações da sensibilidade da pele à dor com o envelhecimento.

Alterações na tela subcutânea

A tela subcutânea é também conhecida como hipoderme, e suas alterações no processo de envelhecimento afetam também a pele. É constituída por tecido conjuntivo frouxo e rico em adipócitos, que armazenam gordura. Com o envelhecimento, há perda de gordura nos adipócitos da tela subcutânea, especialmente na face e nos membros, sendo a principal causa de formação das rugas na pele dos idosos. A perda da gordura subcutânea reduz a capacidade de acolchoamento das regiões do corpo. Aliada à perda de capilares, esta é a causa da tendência à formação de úlceras de pressão nos idosos. Tais úlceras ocorrem quase sempre em áreas que estão sob constante pressão por cobrirem proeminências ósseas. A perda de tecido subcutâneo também provoca, na pessoa idosa, a sensação de mais frio, pois este tecido funciona como isolante térmico.

Sistema esquelético

O sistema esquelético compreende dois diferentes tipos de tecidos: tecido ósseo e cartilagíneo.

Tecido ósseo

O tecido ósseo apresenta-se sob dois aspectos: o compacto e o esponjoso. Nos ossos longos, que são os mais comuns e importantes do ponto de vista prático, o tecido compacto está concentrado na diáfise do osso, região que também é conhecida como cortical. O tecido esponjoso aparece especialmente nas epífises dos ossos longos, sendo formado por delgadas lâminas ósseas entrecruzadas, cuja disposição geral segue a direção das linhas de tensão a que o osso está sujeito.

Histologicamente, a cortical é formada por sistemas de lamelas concêntricas denominados sistemas de Havers ou osteonas. Em torno de um canal central, estão numerosas células ósseas, os osteócitos. Na matriz extracelular, ficam seus elementos, as fibras colágenas, dispostas epiraladamente ao redor do canal central, e os sais de cálcio. As moléculas de sais de cálcio estão aderidas às fibras colágenas da matriz óssea. Os sistemas de Havers, no jovem, são regulares e com canais centrais de tamanhos normais.

No idoso, os sistemas de Havers do tecido compacto apresentam canais centrais mais amplos, ficando mais porosos. Há também zonas de reabsorção interna que transformam a compacta interna em uma espécie de esponjosa. A compacta fica mais delgada.

No tecido esponjoso do osso idoso, há perda de lâminas ósseas em relação ao jovem, formando-se cavidades relativamente amplas entre as trabéculas ósseas. Ocorre, portanto, perda de massa óssea.

Os osteócitos, que controlam todo o metabolismo da matriz extracelular, diminuem em número e atividade com o envelhecimento. Consequentemente, o metabolismo do cálcio entra em desequilíbrio e há perda de cálcio na matriz. Esta talvez seja a alteração mais importante que ocorre no osso com o envelhecimento. Como a destruição de colágeno no idoso é mais lenta do que a formação de novas fibras, a quantidade de sais inorgânicos no osso passa a ser maior do que a quantidade de colágeno, embora haja perda real de cálcio. Isso torna o osso mais quebradiço.

As modificações do tecido ósseo nas pessoas idosas ocorrem de maneira diferente no homem e na mulher. Nesta, não há perda de massa óssea significante antes da menopausa. Após este período, porém, o processo é mais intenso do que nos homens, o que altera a densidade óssea, tanto do tecido compacto quanto do esponjoso.

Tecido cartilagíneo

Existe nos vários tipos de articulações do esqueleto. As articulações entre os corpos vertebrais são feitas, em parte, por discos de tecido cartilagíneo fibroso, os discos intervertebrais. Estes são constituídos por um núcleo

central e de consistência mole, o núcleo pulposo, e um anel externo composto por fibrocartilagem, o anel fibroso. O núcleo pulposo, no jovem, é formado por grande quantidade de água, fibras colágenas delgadas e proteoglicanas. A fibrocartilagem do anel é constituída por condrócitos e uma matriz, em que se encontram fibras colágenas espessas e proteoglicanas.

No envelhecimento, o núcleo pulposo perde água e proteoglicanas, e as fibras colágenas aumentam em número e espessura. No anel fibroso, ao contrário, há perda de células, acúmulo de cálcio e as fibras colágenas ficam mais delgadas. Com tudo isso, a espessura do disco diminui, acentuando-se as curvas da coluna, em especial a torácica, contribuindo para a cifose torácica, comumente observada entre os idosos. Essas alterações são mais comuns nas regiões cervical e lombar.

Nas articulações sinoviais (ou diartroses), nos locais em que os ossos entram em contato, eles são revestidos por uma camada de tecido cartilagíneo, denominada cartilagem articular. A função principal desta cartilagem é diminuir o atrito entre as superfícies articulares. Daí sua aparência lisa e brilhante, além de sua estrutura adaptada a essa função. No jovem, ela é constituída por camadas de células, condrócitos e uma matriz em que se encontram água, fibras colágenas e proteoglicanas. Com o envelhecimento, ocorrem alterações, em particular nas camadas superficiais da cartilagem articular: o número de células, a água e as proteoglicanas diminuem, enquanto as fibras colágenas aumentam em número e espessura. Como consequência, a cartilagem fica mais delgada, e surgem rachaduras e fendas na superfície. Tais alterações aumentam em frequência com a idade.

Sistema muscular

Mais de 600 músculos existem no corpo, os quais desempenham numerosas funções. Os músculos atuam por contrações em ações simples, como fechar os olhos, ou ações mais complexas, como movimentar as várias articulações, produzindo movimento. Assim, alterações dos músculos com a idade podem causar importantes mudanças funcionais no corpo.

Em geral, os músculos contraem-se voluntariamente, mas existem contrações involuntárias, como as reflexas. São exemplos os reflexos de retirada, quando se afasta uma parte do corpo de um estímulo doloroso, e o reflexo miotático, em que o músculo contrai-se como resposta a um estiramento (p. ex., no reflexo patelar).

Estrutura do músculo

Cada músculo é constituído por uma parte vermelha, o ventre muscular, e partes brancas, os tendões de origem e de inserção. No ventre, encontram-se as células musculares, também chamadas de fibras musculares, as quais efetivamente produzem a contração muscular. Deste modo, o ventre é a parte ativa do músculo. O citoplasma da célula muscular contém numerosas miofibrilas, constituídas por miofilamentos de actina e miosina e dispostas longitudinalmente ao longo da célula. Os miofilamentos dispõem-se ao longo da miofibrila, formando segmentos repetidos, os sarcômeros. Cada célula muscular recebe inervação de um ramo do axônio de uma célula nervosa. A extremidade do axônio entra em contato com a membrana da célula muscular, constituindo a junção neuromuscular. Quando o impulso nervoso passa pela junção, o axônio libera acetilcolina, que despolariza a membrana da célula muscular. A despolarização penetra no interior da célula pelo sistema de túbulos, o que desencadeia o processo de contração das miofibrilas e consequentemente da célula muscular. Os tendões não têm capacidade de contração, ou seja, são passivos, transmitindo para o osso a força criada no ventre.

No envelhecimento, o peso do músculo diminui, e o mesmo ocorre com sua área de secção transversal, demonstrando perda de massa, isto é, de células musculares. Muitas células atrofiam-se e morrem. Inúmeras fibras musculares são substituídas por tecidos adiposo e conjuntivo, ocorrendo, assim, aumento do tecido adiposo e do colágeno intersticial no músculo do idoso.

A perda de células musculares com a idade depende de uma série de fatores, inclusive do grau de atividade física que o indivíduo desenvolve, de sua nutrição e do seu aspecto hereditário. Os diferentes músculos sofrem o processo de atrofia de maneira diferente no mesmo indivíduo. Os músculos que são menos usados atrofiam-se mais com o envelhecimento.

A maior parte dos músculos apresenta, em proporções variadas, fibras brancas, ou de contração rápida, e fibras vermelhas, ou de contração lenta. No músculo do idoso, são encontradas, com frequência, fibras musculares em degeneração, de ambos os tipos. Há também fibras hipertrofiadas, talvez compensatoriamente. Estudo em ratos mostrou que a diminuição do número de fibras musculares decorre especialmente da perda de fibras vermelhas, e as

fibras brancas diminuem mais em volume. No homem, também as fibras que diminuem em volume são especialmente as brancas. Relacionada com isso ocorre redução da força muscular. A prática de exercícios moderados retarda o grau de atrofia muscular com o envelhecimento.

À microscopia eletrônica, é frequente a existência de grânulos de lipofuscina em substituição as miofibrilas que degeneram no citoplasma da célula muscular do idoso. O sistema de tubos T e o retículo sarcoplasmático proliferam, talvez como um mecanismo de compensação, para assegurar a transmissão do impulso nervoso nas células; é comum também a ocorrência de miofibrilas desorganizadas. Além disso, o número de núcleos da célula diminui.

As placas motoras, que no jovem mostram uma série de pregas regulares, no idoso apresentam aumento do número de pregas. A fenda sináptica fica mais ampla, reduzindo a área de contato entre o axônio terminal e a placa motora da célula. Ao mesmo tempo, ocorre também diminuição na quantidade de acetilcolina liberada nas sinapses. O número de motoneurônios da medula sofre redução com a idade, o que, somado à atrofia das fibras musculares, acarreta diminuição da quantidade de unidades motoras do músculo. Assim, o idoso precisa utilizar maior número de unidades motoras para mover determinado peso, o que requer maior esforço nessas pessoas.

Sistema nervoso

Para compreender as alterações que ocorrem no sistema nervoso com o envelhecimento, é necessária uma revisão de sua organização geral, bem como dos tipos de células deste sistema.

Células do sistema nervoso

O sistema nervoso é constituído por dois tipos de células: as nervosas (neurônios) e as da glia (neuroglia).

Os neurônios transmitem os impulsos nervosos e contêm prolongamentos que saem do corpo celular – os dendritos e o axônio, também chamados de fibras nervosas. Os axônios são longos e conduzem os impulsos nervosos para células localizadas em pontos distantes do corpo. Os nervos são formados por axônios e dendritos mantidos por bainhas de tecido conjuntivo. Os neurônios motores conduzem impulsos do encéfalo ou da medula para células musculares ou glandulares; os neurônios sensitivos conduzem impulsos de receptores localizados nos vários tecidos do corpo para o encéfalo e a medula espinal. Os chamados neurônios de associação transmitem impulsos de um grupo de neurônios para outros grupos no interior do sistema nervoso central.

As células da glia estão no sistema nervoso central e no periférico. Na parte central, auxiliam em processos metabólicos dos neurônios e formam as bainhas de mielina para as fibras nervosas. Na parte periférica (nos nervos), são as células de Schwann que compõem as bainhas de mielina. As fibras com essas bainhas denominam-se mielinizadas, e as que não as têm, não mielinizadas. Os pontos de contato entre as terminações dos axônios de um neurônio com outro neurônio são as sinapses. Nesses locais, quando passa o impulso nervoso, são liberadas pelas terminações do primeiro neurônio (pré-sináptico) substâncias químicas denominadas neurotransmissores. Estes reagem com as membranas do outro neurônio (pós-sináptico). Quando despolarizam, essas membranas são chamadas de neurotransmissores excitatórios e, se inibem as respostas do segundo neurônio, denominam-se inibitórios. Atualmente, são conhecidas numerosas substâncias neurotransmissoras excitatórias, entre as quais a acetilcolina e a norepinefrina, as mais comuns. No sistema nervoso central, estão também a serotonina e a dopamina.

Organização geral do sistema nervoso

O sistema nervoso compreende uma parte central e outra parte periférica. A parte central compreende o encéfalo e a medula espinal. O encéfalo é dividido em cérebro, cerebelo e tronco encefálico. A parte periférica do sistema nervoso compreende os nervos e os gânglios.

O cérebro compreende dois hemisférios cerebrais, direito e esquerdo. A superfície de cada hemisfério apresenta pregas denominadas giros cerebrais, os quais são separados por sulcos e fissuras. Cada hemisfério é recoberto por uma camada de substância cinzenta denominada córtex cerebral, constituído por células nervosas e da glia. Diferentes áreas do córtex cerebral estão relacionadas com funções específicas. Algumas áreas são essencialmente motoras, ou seja, relacionadas com o controle da motricidade, ao passo que outras são essencialmente sensitivas, isto é, receptoras de impulsos sensoriais, de tato, pressão, dor, temperatura e propriocepção. Outras áreas são de

associação, responsáveis pela integração e pelo armazenamento da informação. No interior de cada hemisfério cerebral, encontram-se massas de substância cinzenta denominadas núcleos da base. Seus neurônios estão envolvidos no controle da motricidade. Microscopicamente, o córtex cerebral é constituído por várias camadas de células. A maior parte destas células são nervosas, ou neurônios, mas há também numerosas células da glia.

O cerebelo, localizado logo abaixo do cérebro, está envolvido no controle do tônus muscular, do equilíbrio e no planejamento do movimento voluntário.

O tronco encefálico contém numerosos núcleos, alguns relacionados com nervos cranianos, que controlam diferentes funções, tanto sensitivas quanto motoras.

A medula espinal conduz impulsos motores e sensitivos e também processa informações.

Os nervos estabelecem a comunicação entre a parte central do sistema nervoso e os tecidos. Compreendem 12 pares de nervos cranianos, que têm origem no encéfalo, e 31 pares de nervos espinais, com origem aparente na medula espinal. A maior parte dos nervos contém fibras aferentes (sensitivas) e eferentes (motoras). As aferentes provêm de receptores situados em músculos, tendões, articulações, na pele e nas vísceras. As eferentes dirigem-se aos músculos esqueléticos, cardíacos e lisos das vísceras, bem como às glândulas. As fibras e os respectivos neurônios que se dirigem para músculos cardíacos e lisos e glândulas constituem o denominado sistema nervoso autônomo. Este compreende uma divisão simpática e uma parassimpática. De modo geral, as ações das duas divisões são antagônicas, uma aumentando e outra diminuindo a atividade do órgão.

Alterações com o envelhecimento

Talvez a alteração mais importante que ocorre no sistema nervoso seja a perda de neurônios. Alguns autores sugerem que há perda de cerca de 10.000 neurônios por dia a partir dos 30 anos. Como consequência, há, progressivamente, menor número de neurônios e fibras no sistema nervoso central e de fibras nervosas nos nervos. No caso do encéfalo, a perda de neurônios e de fibras nervosas promove certo grau de atrofia no córtex cerebral com o progredir da idade, ocorrendo também aumento volumétrico dos ventrículos encefálicos. Em necropsias, observa-se nitidamente que a espessura dos giros cerebrais está diminuída; os sulcos entre eles, ampliados; e os ventrículos, alargados. Estes dados podem ser observados também em pessoas vivas, por meio de tomografias computadorizadas.

As contagens de neurônios do encéfalo, especialmente do córtex cerebral, em várias idades mostram que a perda neuronal é contínua, mas não é uniforme em todas as áreas do encéfalo. No cérebro, ela ocorre especialmente no córtex dos giros pré-centrais (área motora voluntária), nos giros temporais e no córtex do hipocampo, região relacionada com a memória para fatos recentes. Os efeitos da perda de neurônios encefálicos sobre a função dependerão da intensidade e da localização dessas perdas. No cerebelo, a perda de neurônios alcança 25%, podendo afetar o equilíbrio e causar dificuldade para o idoso coordenar os movimentos.

Vários trabalhos têm demonstrado que o peso do encéfalo diminui com a idade. Até os 90 anos, o encéfalo chega a perder cerca de 10% de seu peso total.

Com o envelhecimento, muitas das células nervosas, em particular as piramidais do córtex cerebral, mostram dendritos inchados na base, perda de dendritos e de espinhas dendríticas em várias áreas do córtex. Essas alterações podem evoluir até a morte completa da célula. Outro achado frequente em células nervosas do idoso são os pigmentos de lipofuscina no citoplasma. No entanto, não é aceito por todos que este pigmento seja prejudicial ao funcionamento do neurônio.

No giro do hipocampo do idoso, são quase sempre encontradas as denominadas placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares. Estes são massas de neurofibrilas no interior do citoplasma neuronal, e aquelas são massas de proteína amiloide localizadas entre os neurônios. O significado funcional desses elementos não é conhecido. Em alguns idosos, o número desses elementos é pequeno e parece não alterar as funções celulares. No paciente com Alzheimer, porém, a quantidade de placas e emaranhados é grande. O mesmo ocorre em pacientes com doença de Parkinson.

Em alguns tipos de neurônios do córtex cerebral, mesmo no idoso, pode haver aumento do número de dendritos e espinhas dendríticas, o que pode contribuir para o estabelecimento de novas sinapses entre neurônios. O motivo dessa assimetria de alterações é ainda desconhecido.

Foram também constatadas perdas de neurônios nos núcleos da base e na medula espinal. Nesta, não há perda de neurônios antes dos 60 anos. Após esta idade, começa a ocorrer morte celular.

Com relação às células gliais, há discordância na literatura: alguns trabalhos relatam aumento de tais células com o envelhecimento, enquanto outros mostram diminuição. A perda de alguns tipos de células da glia poderia afetar o metabolismo dos neurônios, pois essas células têm a função de prover certos nutrientes para os neurônios a partir dos capilares sanguíneos.

No caso do envelhecimento do sistema nervoso autônomo, algumas alterações importantes foram descritas. Os neurônios do sistema simpático produzem norepinefrina, que é utilizada como neurotransmissor por estes neurônios. Com o envelhecimento, ocorre aumento dos níveis de norepinefrina no sangue, ou por elevação de produção ou por utilização diminuída. Acredita-se que a substância em excesso passe pelos capilares sanguíneos e penetrem na corrente circulatória. Alguns autores afirmam que, com o envelhecimento, os receptores celulares ficariam menos sensíveis à ação da norepinefrina. É possível, por exemplo, que esse fenômeno contribua para explicar a diminuição da força de contração do ventrículo esquerdo no idoso. O aumento de produção de norepinefrina seria, então, uma tentativa do sistema simpático de normalizar a sensibilidade dos tecidos à sua ação.

Órgãos dos sentidos

Órgãos especializados chamados de receptores, localizados na pele, no olho, na orelha interna, na língua e nas cavidades nasais, têm a função de captar, por meio de estímulos adequados, as informações que chegam do meio ambiente e do próprio corpo. Os receptores transformam os vários tipos de estímulos em impulsos nervosos, os quais chegam ao córtex cerebral e cerebelar. Neste, os impulsos são interpretados pelos centros nervosos, que, assim, podem controlar funções corporais, como os movimentos, o equilíbrio, a postura e a comunicação com o meio externo.

Esses vários tipos de sensores sofrem alterações com o envelhecimento e, consequentemente, as pessoas idosas ficam menos capazes do que os jovens de detectar as informações sensoriais. Isso pode ocasionar vários tipos de consequências para o indivíduo idoso.

Olho e estruturas pertinentes

Estrutura e função do bulbo do olho

O bulbo do olho é constituído por três camadas ou túnicas. A túnica mais externa, fibrosa, branca e opaca, é chamada de *esclera*. Sua função é de proteção e manutenção da forma do olho. A parte anterior, modificada, clara e transparente, é denominada córnea.

A túnica vascular é a túnica média do bulbo do olho, formada por *coroide*, *íris* e *corpo ciliar*. A *coroide* é constituída por vasos e pigmento; próximo à córnea, ela forma um anel, o *corpo ciliar*, constituído especialmente por músculo liso. Mais anteriormente, forma-se a *íris*, composta por músculo liso e pigmentos que dão a cor do olho. A íris apresenta um orifício no centro, a *pupila,* pela qual entra a luz no olho.

A túnica interna do bulbo do olho é a *retina,* uma camada constituída por células nervosas que contêm receptores para a luz chamados cones e bastonetes. Fibras nervosas saem desses receptores e formam o nervo óptico, terminando no córtex cerebral, na área visual, localizada no lobo occipital. É aqui que são percebidas as imagens. O local de saída das fibras do nervo óptico é conhecido como *ponto cego*, porque não existem receptores nele.

Os vasos sanguíneos que chegam para nutrir a retina entram pelo ponto cego e podem ser examinados pelo oftalmoscópio. Ao lado do ponto cego, está uma área amarelada, a *mácula*, composta por uma pequena depressão, a *fóvea central*, a qual contém somente cones. Neste local é que se podem distinguir detalhes dos objetos. Quando se enxerga um objeto de forma nítida é porque a imagem dele formou-se na fóvea.

Lente (cristalino)

A lente é caracterizada conforme explicado a seguir.

▸ **Câmaras anterior e posterior do bulbo.** A *lente* (anteriormente, *cristalino*) localiza-se atrás da pupila. É uma lente convexa que apresenta certa elasticidade, muda de forma e, assim, ajuda a colocar as imagens exatamente na retina. A lente fica suspensa em posição por ligamentos que se fixam no corpo ciliar. Ela separa a cavidade do olho em duas câmaras: a *anterior* e a *posterior*. A anterior contém líquido claro, o *humor aquoso*, produzido por células do corpo ciliar. A câmara posterior dispõe de uma substância gelatinosa chamada *humor vítreo*, constituída

por uma rede de fibras colágenas e proteínas de cadeias longas.

▸ **Estruturas oculares acessórias.** Compreendem os músculos extrínsecos do bulbo, as pálpebras, a túnica conjuntiva do bulbo e o aparelho lacrimal. Os movimentos do olho são produzidos por *músculos esqueléticos* pequenos que se originam nas partes ósseas da órbita e inserem-se na esclera (*músculos extrínsecos do bulbo do olho*). Estes músculos são controlados voluntariamente por fibras nervosas que entram na órbita, pertencentes a três nervos cranianos: oculomotor, troclear e abducente. As *pálpebras* são estruturas cobertas de pele que podem fechar o olho e, desta maneira, impedir a entrada de excesso de luz, além de proteger o olho do contato com objetos externos. Ela também reduz a evaporação de líquido da superfície do olho, que se mantém úmido pelo piscar das pálpebras, a qual ocorre automática e repetidamente, espalhando, assim, a lágrima na superfície do olho.

A túnica *conjuntiva do bulbo* reveste internamente a superfície das pálpebras e do olho. É uma camada fina de células epiteliais produtoras de mucina, substância que lubrifica a superfície do olho e das pálpebras para que o movimento seja mais suave. Evita também o excesso de evaporação de líquido da superfície do olho.

O aparelho lacrimal compreende várias estruturas, dentre as quais se destaca a *glândula lacrimal*, situada na parte lateral superior da órbita. Ela secreta lágrimas na superfície da túnica conjuntiva. Parte da lágrima produzida evapora, mas, se há excesso, pode fluir pelo canal que liga a superfície da conjuntiva ao meato nasal inferior, na cavidade nasal (canal lacrimonasal).

▸ **Meios atravessados pela luz.** Para alcançar a retina, os raios luminosos devem atravessar vários meios: a córnea, os humores aquoso e vítreo e a lente. A lente, ao mudar de forma, focaliza as imagens na fóvea central da retina. Os problemas relacionados com o foco, por estarem os objetos mais perto ou mais distantes, podem ser em razão de problemas na lente, que não consegue mudar sua forma adequadamente, ou na córnea, devido a defeitos na sua curvatura (astigmatismo) ou por alterações no tamanho do olho: mais curto (hipermetropia) ou mais longo (miopia).

Alterações decorrentes do envelhecimento

As alterações do olho que ocorrem com o envelhecimento estão explicadas a seguir.

▸ **Córnea.** A curvatura da córnea muda, ficando menos esférica, o que torna comum o astigmatismo em idosos. É frequente a deposição de colesterol e sais de cálcio em torno dela, produzindo um anel cinzento chamado anel senil, o qual não afeta a visão.

▸ **Humor vítreo.** As fibras colágenas do humor vítreo sofrem alterações estruturais, tornando-o mais liquefeito. Partes do humor podem destacar-se da retina. Já as partes que ficam presas podem exercer tensão na retina, produzindo impulsos nervosos que são sentidos como pontos luminosos. O humor vítreo fica também mais opaco, dificultando, em parte, a penetração da luz até a retina. É por esse motivo que as pessoas idosas precisam de mais luz para verem bem.

▸ **Miose senil.** O músculo dilatador da pupila sofre atrofia e, consequentemente, diminui a abertura da pupila, condição chamada de miose senil. Assim, a quantidade de luz que chega à retina acima dos 70 anos é apenas $^1/_3$ da quantidade do jovem. Tal diminuição da capacidade de a pupila dilatar ocasiona ainda uma redução na drenagem do humor aquoso, o que causa aumento da pressão na câmara anterior do olho, semelhante ao glaucoma.

▸ **Lente (cristalino).** Alterações na lente ocasionam dificuldades para perceber cores, especialmente do amarelo ao azul. Mais tarde, a pessoa pode também ter dificuldade para reconhecer o verde, neste caso por causa de alterações na retina.

As fibras colágenas da lente espessam-se e aumentam em número, o que provoca espessamento da lente. Esta chega a ficar cerca de 50% mais espessa aos 70 anos, perdendo elasticidade e diminuindo sua capacidade de mudar de forma, o que prejudica o foco perfeito. Este processo pede evoluir para catarata.

▸ **Retina.** Na retina, ocorre diminuição da quantidade de fotopigmento nos cones e bastonetes e também perda de eficiência de remoção de metabólitos em células, o que acarreta acúmulo de lipofuscina nelas. Quando há excesso deste pigmento, pode ocorrer degeneração da retina.

Os vasos da retina podem sofrer o processo de arteriosclerose, que geralmente não chega a causar problemas visuais, a não ser que seja um processo muito intenso.

Em virtude da alteração na velocidade de formação do fotopigmento nos receptores, calcula-se que, aos 85 anos, a retina de um idoso é 1.000 vezes menos sensível que a de um jovem.

▸ **Consequências funcionais.** Por causa de todas essas alterações na retina, na córnea, no humor vítreo e na

lente, a capacidade de distinguir perfeitamente os objetos diminui a partir dos 50 anos. A acuidade visual, portanto, é reduzida em aproximadamente 85% aos 85 anos.

Como a velocidade de processar informações pelo córtex cerebral está diminuída, mesmo que a visão do idoso esteja boa, ele tem maior dificuldade em acompanhar objetos em movimento e identificá-los claramente, o que é necessário para dirigir veículos em uma grande cidade, por exemplo. A velocidade de processar informações visuais começa a reduzir-se a partir dos 30 anos.

▸ **Túnica conjuntiva.** *Anel senil.* Com a idade, a conjuntiva tende a tornar-se mais delgada, áspera e frágil. Por esse motivo, algumas pessoas sentem como se existisse areia dentro dos olhos.

▸ **Pele e tela subcutânea.** Há perda de gordura e tecido elástico em volta do olho, bem como diminuição da espessura da pele das pálpebras. Consequentemente, formam-se rugas em torno do olho e espaços que podem causar "sacos" na pálpebra inferior.

▸ **Músculos que movem as pálpebras.** *Glândulas lacrimais.* Os músculos que movem as pálpebras enfraquecem e, com isso, as pálpebras podem não se fechar completamente durante o sono. Tal fato pode levar a córnea a ficar seca, irritada e inflamada. Além disso, as glândulas lacrimais de cada olho diminuem sua produção de lágrimas. Daí a existência de lágrimas produzidas artificialmente à venda no comércio, que podem amenizar esse quadro para os idosos. O enfraquecimento do músculo levantador da pálpebra, em algumas pessoas, leva a pálpebra superior a ficar discretamente caída.

Orelha

A orelha (anteriormente denominada ouvido) é dividida em orelha externa, orelha média e orelha interna.

A *orelha externa* compreende a orelha e um canal em forma de túnel, o meato acústico externo. Ele é revestido por pele que contém glândulas produtoras de secreção oleosa e cerume. A *orelha média* é uma cavidade do osso temporal cheia de ar. Separa-se do meato acústico externo pela membrana timpânica. A cavidade da orelha média comunica-se também com a parte nasal da faringe pela chamada tuba auditiva. No interior da orelha média, há três ossículos que transmitem as vibrações da membrana do tímpano para a orelha interna. A *orelha interna* é representada por um sistema de canais ósseos, o labirinto ósseo, o qual é revestido por membranas, constituindo o labirinto membranáceo. Os tubos membranáceos estão preenchidos pela endolinfa, e, entre eles e o tecido ósseo, encontra-se a perilinfa.

As duas partes mais importantes do labirinto ósseo são os ductos semicirculares e a cóclea. O labirinto membranáceo compreende o labirinto vestibular e o labirinto coclear, o qual contém o órgão espiral (de Corti) responsável pela audição. Os ductos semicirculares, bem como as duas porções do vestibular, ou seja, o utrículo e o sáculo, apresentam células especiais com receptores capazes de detectar os movimentos da cabeça. Estão, portanto, relacionados com o controle do equilíbrio e o balanço.

Alterações em razão do envelhecimento

As alterações em razão do envelhecimento estão descritas a seguir.

▸ **Órgãos relacionados com a audição.** Ocorre diminuição da produção das glândulas sudoríferas do meato auditivo externo e aumento da produção de cera, o que torna a pele do meato mais ressecada. O excesso de cera pode resultar em diminuição da acuidade auditiva.

Há perda da acuidade auditiva especialmente para sons de alta frequência em cerca de 40% das pessoas com mais de 70 anos. A principal causa é a perda de células ciliadas do órgão espiral da cóclea e dos neurônios do gânglio espiral. A perda de células está relacionada com o processo de aterosclerose da parede das arteríolas que suprem esses órgãos.

▸ **Órgãos relacionados com o equilíbrio.** Geralmente, julga-se a capacidade que o sistema de controle do equilíbrio tem de manter a postura estável, pela extensão de oscilação do indivíduo quando na posição em pé, com os olhos fechados. A capacidade de manter a postura ereta estável depende do órgão vestibular, de receptores proprioceptivos localizados em músculos e também dos órgãos da visão e da audição. É por este motivo que se faz o exame com o paciente de olhos fechados. Assim, o equilíbrio passa a depender apenas dos outros fatores, especialmente dos órgãos do labirinto vestibular.

Os órgãos do labirinto vestibular dos idosos mostram significante redução no número de células ciliadas do utrículo e sáculo e dos canais semicirculares, o que prejudica a informação sobre as modificações da posição da

cabeça no espaço, as quais são importantes para o controle do equilíbrio. Além disso, ocorre perda de fibras do nervo vestibular. As áreas do cerebelo relacionadas com a recepção de informações sobre equilíbrio também se alteram. Os receptores proprioceptivos localizados em músculos e articulações ligados ao equilíbrio e ao balanço (antigravitários) são outros a sofrerem alterações. Estes músculos perdem células e, consequentemente, força, podendo provocar maior dificuldade para controlar a postura ereta e o equilíbrio. Entretanto, apesar dessas alterações, os resultados de testes específicos para medir o controle do equilíbrio são conflitantes. De qualquer modo, porém, as oscilações do indivíduo idoso em pé com os olhos fechados são mais amplas que as do jovem. As alterações nos órgãos da audição e da visão também são fundamentais no controle do equilíbrio. As mudanças nos mecanismos de controle do equilíbrio e das posturas são particularmente importantes no idoso por causa das quedas.

- **Órgãos gustatórios e olfatórios.** Estes órgãos também apresentam alterações importantes com a idade. Ocorre redução das sensações do paladar e do olfato, principalmente por causa da perda de células nervosas responsáveis pela veiculação dessas sensações. A perda parcial do paladar e do olfato leva o idoso a deixar de alimentar-se adequadamente, o que pode causar distúrbios alimentares graves.

Sistema circulatório

Serão consideradas as alterações que ocorrem no coração e nas artérias em função do envelhecimento. O coração contém quatro câmaras: os átrios direito e esquerdo e os ventrículos direito e esquerdo. Entre os átrios e os ventrículos existem membranas fibrosas, as válvulas atrioventriculares direita e esquerda, antigamente denominadas cúspides. Ao conjunto das válvulas chama-se valva, considerando-se, portanto, a valva atrioventricular direita e a esquerda. Na saída da aorta e do tronco pulmonar, encontram-se as valvas da aorta e do tronco pulmonar, constituídas, cada uma, pelas válvulas semilunares. Fazem parte do denominado complexo estimulante do coração (antigamente denominado sistema excitocondutor do coração): o nó sinoatrial (SA), responsável pela geração e condução dos estímulos cardíacos; o nó atrioventricular (AV); o fascículo atrioventricular (antigo feixe de Hiss), com seus ramos direito e esquerdo e os ramos subendocárdicos (antiga rede de Purkinje). A função desse complexo é iniciar e coordenar a contração do músculo cardíaco. O impulso inicia-se no nó sinoatrial e percorre o músculo atrial, que se contrai e passa para o nó atrioventricular e seus ramos, alcançando os ramos subendocárdicos, quando ocorre a contração do miocárdio ventricular.

Finalmente, é importante para a função cardíaca o sistema nervoso autônomo (SNA), representado pelas divisões simpática e parassimpática, que serve como mediador entre a periferia e o coração.

O coração recebe fibras pós-ganglionares da divisão simpática e fibras pré-ganglionares parassimpáticas pelo nervo vago. Estas últimas fazem sinapses em neurônios situados na parede dos átrios, os quais enviam suas fibras pós-ganglionares para os nós SA e AV, para os vasos do coração e o músculo cardíaco. As fibras simpáticas inervam essas mesmas estruturas do coração, aumentam a frequência cardíaca e são vasodilatadoras para as artérias coronárias, além de elevarem a força de contração do miocárdio. As fibras parassimpáticas têm efeito oposto. O neurotransmissor para as fibras simpáticas é a norepinefrina, e para as parassimpáticas, a acetilcolina.

As alterações que ocorrem no coração com a idade fornecem o substrato sobre o qual as enfermidades desenvolvem-se. Assim, o conhecimento de tais alterações é fundamental para abordar e entender as doenças cardiovasculares no idoso.

Por outro lado, as alterações no sistema vascular, em especial no que diz respeito às artérias, refletem-se diretamente no coração, pois afetam a resistência à propulsão do sangue pelo órgão e, possivelmente, por conseguinte, o desempenho cardíaco.

Envelhecimento do coração

Na ausência de doenças cardíacas, o tamanho do coração permanece o mesmo ou até diminui discretamente com o envelhecimento. Esta redução ocorre principalmente em razão da diminuição da massa muscular do ventrículo esquerdo, por causa da menor demanda devido à redução da atividade física do idoso. Entretanto, como as doenças das artérias são comuns nessa fase, é mais frequente que o coração aumente de tamanho com o envelhecimento. Nesses casos, o aumento decorre do crescimento do volume das câmaras cardíacas e da hipertrofia das células musculares.

Miocárdio

No envelhecimento normal, ocorre diminuição do número e do tamanho das células musculares cardíacas, com consequente redução da força de contração. Muitas fibras musculares mostram o pigmento lipofuscina com aspectos variados, acúmulos localizados de mitocôndrias, mitocôndrias em degeneração e gotas lipídicas no citoplasma. Nos espaços intercelulares, há aumento de fibras colágenas e elásticas. Vários tipos de colágeno foram identificados no miocárdio, com predominância para os tipos 0 e 3. No adulto jovem, predomina o tipo 3, que contém fibrilas colágenas de menor diâmetro. Com o envelhecimento, passam a predominar as fibras do tipo 1, cujas fibrilas constituintes são mais espessas. O miocárdio fica então mais fibroso e menos complacente, afetando, assim, a diástole ventricular. Parte da perda da força de contração que ocorre com o envelhecimento do miocárdio é consequente de uma redução do número de capilares cardíacos decorrente do envelhecimento. Os capilares que nutrem as células musculares normalmente formam uma rede em torno destas. No rato idoso, diminui a densidade de capilares tanto em animais submetidos a treinamento quanto em sedentários, e nestes a redução é ainda mais intensa.

Outro tecido que aumenta no coração do idoso é o adiposo, tanto na superfície do coração quanto nos espaços intercelulares da parede cardíaca. Nos espaços intercelulares, há elevação de elementos do tecido conjuntivo, como as fibras colágenas e elásticas.

Valvas cardíacas

As válvulas atrioventriculares e semilunares tendem a ficar espessas e tornar-se mais rígidas em virtude da deposição de placas fibrosas na sua espessura. Pode ocorrer também deposição de cálcio na parede das válvulas, em especial as da atrioventricular esquerda (mitral). Entretanto, essas alterações nas valvas não são clinicamente significantes.

Complexo estimulante do coração

As alterações mais frequentes nos nós SA e AV e em seus ramos são o aumento de fibras colágenas e elásticas e a diminuição do número de fibras especializadas. Ocorre também infiltração de tecido adiposo nos nodos e feixes de condução. Não se sabe se essas alterações afetam a condução do impulso cardíaco, mas o padrão de eletrocardiograma do coração do idoso mostra certas diferenças em relação ao dos jovens.

Sistema nervoso autônomo

Com o envelhecimento, há redução no número de neurônios parassimpáticos da parede cardíaca e também de fibras simpáticas que inervam o coração. Em consequência disso, os mecanismos controladores da frequência cardíaca e da força de contração do músculo cardíaco, em resposta às demandas dos tecidos, ficam discretamente alterados no idoso.

Envelhecimento das artérias

Depois de sair do coração, o sangue circula por todo o corpo pelos vasos sanguíneos, e os que saem do coração são as artérias. Estas penetram nos órgãos e ramificam-se continuamente, constituindo vasos de pequeno calibre, as arteríolas, até chegarem aos vasos de paredes muito delgadas, os capilares sanguíneos. As trocas de nutrientes, gases, hormônios, produtos finais do metabolismo e outras substâncias entre o sangue e os líquidos tissulares ocorrem pela parede dos capilares. Por meio de outros tipos de vasos, as vênulas e as veias, o sangue retorna ao coração.

Estrutura da parede arterial

As artérias podem ser classificadas, de acordo com seu calibre, em: de grande calibre ou elásticas, de médio calibre ou musculares, e de pequeno calibre ou arteríolas. Em qualquer caso, a parede das artérias é constituída por três túnicas, que são, de fora para dentro: íntima, média e adventícia.

A túnica íntima é composta por células endoteliais e tecido conjuntivo subendotelial. As células endoteliais estão justapostas umas às outras. O tecido subendotelial é formado por fibras colágenas, elásticas, fibroblastos, glicosaminoglicanos e células especiais, os intimócitos, que podem incorporar lipídios. Ao separar a túnica interna

da média, há uma camada de fibras elásticas espessas, a limitante interna.

A túnica média é composta por células musculares lisas, colágeno, fibras elásticas e proteoglicanas. Nas artérias elásticas, como a aorta e seus ramos maiores, predominam, nessa camada, as fibras elásticas. Durante a contração do ventrículo esquerdo, o sangue é expulso sob pressão e distende as fibras elásticas da parede dessas artérias. Durante o relaxamento do ventrículo, o encurtamento dessas fibras ajuda a manter certo nível de pressão dentro dos vasos.

Na túnica média das artérias musculares, há predomínio de células musculares lisas, as quais podem contrair-se sob influência de fibras nervosas do sistema nervoso autônomo.

As artérias musculares levam o sangue para as arteríolas. A túnica média dessas artérias também é rica em fibras musculares lisas. As arteríolas têm a função de regular o fluxo sanguíneo para os capilares. Elas podem reduzir o próprio diâmetro, causando vasoconstrição, o que reduz o fluxo de sangue para os capilares; ou aumentá-lo pela vasodilatação, tornando possível a livre passagem do sangue aos capilares.

A túnica adventícia, mais externa e delgada, é constituída por fibras colágenas, elásticas, poucas células musculares lisas e proteoglicanas.

Arteriosclerose

Algumas considerações sobre a doença estão discriminadas a seguir.

- **Distinção entre arteriosclerose e aterosclerose.** A arteriosclerose é um fenômeno fisiológico normal; é o conjunto de alterações que ocorrem na parede das artérias com o processo de envelhecimento. A aterosclerose é um processo patológico, que consiste na deposição de placas de ateroma na túnica íntima das artérias, resultante de vários fatores.
- **Artéria aorta.** Com o envelhecimento, a aorta dilata-se, e seu diâmetro interno aumenta. A parede da aorta caracteriza-se por conter grande densidade de fibras elásticas em sua parede (sob a forma de membranas elásticas), em meio a fibras musculares e colágenas em menor proporção.

Com o envelhecimento, as fibras elásticas diminuem em número enquanto as colágenas aumentam. Ocorre ainda deposição de cálcio em toda a parede da aorta.

Particularmente importante é o depósito de cálcio na elastina da parede da aorta. O microscópio eletrônico mostra que, na criança, as fibras elásticas da aorta aparecem com seu material amorfo, e a elastina tendo uma superfície regular. No idoso, as fibras exibem protuberâncias na superfície da elastina. Tratando as fibras com elastase, digere-se a elastina, e as saliências aparecem na forma de massas eletrondensas com saliências pontiagudas, identificadas como cristais de cálcio que estavam aderidas às moléculas de elastina.

- **Outras artérias.** Os processos arterioscleróticos afetam também as artérias menores e as arteríolas. Há aumento de fibras colágenas e de fibras elásticas em todas as camadas da parede arterial, reduzindo, em maior ou menor grau, a luz do vaso. Ocorre ainda diminuição das células musculares lisas e da água na parede das artérias. Essas alterações acarretam endurecimento da parede arterial. Há aumento da espessura da parede e elevação das ligações cruzadas entre fibras colágenas; ocorre ruptura das pontes entre as células endoteliais, o que facilita a entrada de macromoléculas na parede arterial; há ainda degeneração das fibras elásticas e acúmulo de lipídios intracelulares. O estreitamento, porém, não é uniforme nas várias artérias. As artérias carótidas estreitam-se com o envelhecimento, da mesma maneira que as coronárias, sendo este processo mais intenso no homem que na mulher. Nas arteríolas renais, o diâmetro é sempre menor no idoso que no jovem.

Outro vaso que também mostra tais alterações é a arteríola do labirinto, na orelha interna. Esta artéria, com a idade, tem progressivo espessamento da parede e diminuição de sua luz.

Na cóclea, a arteríola e os capilares do órgão de Corti estão moderadamente espessados no idoso em relação ao jovem. O espessamento dessas artérias decorre sempre de um aumento da deposição de tecido fibroso com a idade.

As alterações próprias do envelhecimento, ou seja, as que levam à arteriosclerose, ocorrem em todas as artérias do corpo, independentemente do seu calibre, e não produzem alterações funcionais, a não ser em fases muito avançadas da vida.

Sistema linfático

Os órgãos do sistema linfático produzem células envolvidas nas defesas dos tecidos contra agentes invasores,

tais como: bactérias, vírus, fungos e substâncias estranhas. Os órgãos do sistema linfático compreendem os órgãos linfáticos primários, que são o timo e a medula óssea, e os órgãos linfáticos secundários, o baço, as tonsilas e os linfonodos.

Timo

Localizado atrás do esterno, o timo é dividido em lobos por septos de tecido conjuntivo. Cada lobo contém numerosos linfócitos e alguns macrófagos, células que fagocitam.

Medula óssea

Há dois tipos de medula óssea: a vermelha e a amarela. A medula amarela está localizada nos canais medulares de ossos longos, sendo constituída especialmente por tecido adiposo. A medula óssea vermelha encontra-se nas cavidades medulares de alguns ossos, como esterno, cristas ilíacas, costelas e vértebras. Ela produz as células do sangue, vermelhas e brancas. No interior da medula vermelha, as células imaturas dão origem às células do sangue, que percorrem os numerosos capilares sanguíneos nela existentes, passando a circular no sangue.

Baço

Localizado no quadrante superior esquerdo da cavidade abdominal, sob o músculo diafragma, o baço é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo que penetra no órgão e o divide em vários compartimentos. No interior de cada compartimento, encontram-se dois tipos de tecido linfoide: a polpa branca e a polpa vermelha. A polpa vermelha é predominante e constituída por hemácias, plaquetas, linfócitos e macrófagos. A polpa branca consiste em pequenas massas espalhadas pela polpa vermelha, contendo, principalmente, aglomerados de linfócitos. Duas importantes funções do baço são: filtrar o sangue e retirar células velhas ou alteradas do mesmo.

Tonsilas

São massas de tecido linfoide existentes junto à faringe. As tonsilas palatinas (amígdalas palatinas), faríngea e lingual formam um anel que protege a entrada da faringe, o anel linfático da faringe. As tonsilas não têm cavidades e, portanto, não filtram a linfa.

Linfonodos

São massas de tecido linfoide localizadas no trajeto dos vasos linfáticos. Cada linfonodo apresenta uma cápsula de tecido conjuntivo, que penetra no órgão sob a forma de trabéculas e o divide em compartimentos, nos quais se encontram numerosos linfócitos e macrófagos. A linfa penetra no linfonodo pelos vasos linfáticos aferentes, é filtrada e sai pelos vasos linfáticos eferentes.

As células essenciais de defesa são os linfócitos. Embora semelhantes, há dois tipos: os linfócitos B e os linfócitos T. Os linfócitos B, quando em contato com elementos estranhos (antígenos), como bactérias e toxinas, dão origem a células denominadas plasmócitos, as quais produzem os anticorpos que reagirão com os antígenos, inativando-os ou destruindo-os. Os linfócitos T, quando em contato com elementos estranhos ao corpo, tais como vírus, fungos e células de transplantes, atacam diretamente estes elementos. Um dos tipos de linfócitos T, denominados linfócitos T auxiliares, tem a função de ativar e aumentar a produção dos linfócitos B.

Alterações decorrentes do envelhecimento

As alterações do sistema linfático que ocorrem com o envelhecimento estão relacionadas a seguir.

- **Medula óssea.** Há uma discreta redução do tecido da medula óssea com o envelhecimento, a qual, porém, não afeta a produção de células do sangue.
- **Timo.** O tecido do timo começa a ser substituído gradativamente por tecido conjuntivo a partir da adolescência. Aos 50 anos, tem apenas cerca de 10% de sua massa inicial. O timo produz pequenas quantidades de um grupo de hormônios denominados timosinas, que atuam na diferenciação dos linfócitos T. Com o envelhecimento, ocorre diminuição na produção de linfócitos T e, como consequência, há diminuição das reações antígeno-anticorpos, pois os linfócitos T auxiliares ativam a produção de linfócitos B, os quais atuam especialmente contra vírus. Assim, os idosos tendem a ser menos resistentes às infecções virais e mais resistentes às infecções bacterianas.

- **Baço.** Após os 50 anos, a massa de tecido linfoide do baço diminui, aumentando o tecido conjuntivo fibroso no órgão.
- **Tonsilas.** As tonsilas palatinas começam a atrofiar-se progressivamente aos 12 anos. A tonsila faríngea praticamente desaparece no indivíduo idoso. Em ambos os casos, há redução do número de linfócitos nas tonsilas.
- **Linfonodos.** Ocorre aumento de tecido conjuntivo nos linfonodos. Além disso, aumenta o número de macrófagos, os quais, frequentemente, apresentam pigmentos e vacúolos no citoplasma. Tais características possibilitam identificar os linfonodos de um idoso em relação aos linfonodos de um indivíduo jovem.

Sistema respiratório

O sistema respiratório é constituído por cavidade nasal, faringe, laringe, traqueia, brônquios, alvéolos e pulmões.

Cavidade nasal

É revestida por uma membrana mucosa contínua e rica em vasos sanguíneos e glândulas mucosas, as quais produzem o muco que a mantém sempre umidificada e que retém partículas. Desse modo, o ar inalado é aquecido e umidificado. A membrana contém ainda células ciliadas, que levam o muco e as partículas para a faringe, na qual são deglutidos. Cavidades pares dos ossos da face, revestidas por mucosa (seios da face ou paranasais), abrem-se na cavidade nasal.

Faringe

É um tubo musculomembranoso que recebe o ar da cavidade nasal e o transporta para a laringe. Esta se apresenta constituída por várias cartilagens unidas entre si por articulações sinoviais e músculos. No seu interior, encontram-se duas pregas, as cordas vocais, que possibilitam a fonação.

Traqueia

É a continuação da laringe. É um tubo constituído por vários anéis de cartilagem e uma membrana musculofibrosa. Os anéis impedem o colabamento da traqueia, mantendo-a sempre aberta. A traqueia também é revestida por uma membrana mucosa com células ciliadas. Os cílios movimentam-se para cima, levando o muco e as partículas para a faringe.

Posteriormente à artéria aorta, a traqueia divide-se em brônquios primários, estes em secundários e terciários, os quais se dividem nos bronquíolos. Já estes se fracionam várias vezes até terminarem em pequenos sáculos, os alvéolos. Todas essas divisões e subdivisões constituem a chamada árvore brônquica. Junto ao músculo liso na parede desses tubos, encontram-se os anéis de cartilagem. Os bronquíolos não contêm anéis de cartilagem, mas apenas músculo liso na parede.

Alvéolos

São constituídos por um epitélio que faz contato com a parede de numerosos capilares sanguíneos, os quais estão aderidos à parede alveolar. As trocas gasosas ocorrem por essas paredes. A superfície interna dos alvéolos é revestida por uma camada de líquido, cujas moléculas atraem-se fortemente, produzindo uma força de coesão chamada força de tensão superficial. Esta tende a dificultar a expansão dos alvéolos durante a inspiração. Para reduzir um pouco seu efeito, as células da parede alveolar produzem uma substância denominada surfactante, diminuindo, assim, o esforço inspiratório.

Pulmões

Cada pulmão contém um ápice e uma base, a qual se apoia ao músculo diafragma. O tecido pulmonar não apresenta músculos, mas muitas fibras elásticas, que dão certa elasticidade aos pulmões, os quais são divididos por fissuras em partes denominadas lobos. Cada lobo ainda é dividido por septos de tecido conjuntivo em segmentos broncopulmonares.

Cada pulmão é envolvido por uma dupla membrana serosa, a pleura. A membrana em contato com o pulmão é a

pleura visceral, e aquela em contato com a caixa torácica e com o músculo diafragma, pleura parietal. Entre ambas, existe uma cavidade virtual, a cavidade pleural, preenchida por uma película de líquido, o líquido pleural. Este facilita o deslizamento das pleuras durante os movimentos respiratórios e também as mantém unidas pela força de tensão superficial que se estabelece entre elas.

Durante a inspiração, o músculo diafragma contrai-se, retifica-se e expande a caixa torácica em direção inferior. Ao mesmo tempo, as costelas são elevadas, fazendo com que a caixa torácica amplie-se em direção lateral e anteroposterior. Com isso, a pressão intrapulmonar é reduzida a um nível tal que a pressão atmosférica fica maior que a intrapulmonar, fazendo com que o ar entre nos pulmões. Assim, a inspiração é um fenômeno ativo, o qual necessita da ação de músculos (diafragma e músculos que elevam as costelas). A expiração é um fenômeno passivo, que ocorre pelo relaxamento do diafragma e dos músculos elevatórios das costelas. Somam-se a isto, as forças de retração elástica da caixa torácica e dos pulmões. Como consequência, o ar é expulso dos pulmões.

Alterações anatômicas e funcionais com o envelhecimento

A redução da capacidade de praticar atividade física no idoso decorre, em parte, de alterações nos sistemas locomotor e cardiovascular. Entretanto, grande parte dessa incapacidade é determinada por alterações que ocorrem no sistema respiratório. Além disso, essas alterações constituem base para manifestações de várias doenças do idoso. Dentre elas, as mais importantes estão listadas a seguir.

- **Caixa torácica e músculos respiratórios.** Ocorre calcificação das cartilagens costais, fibrose das articulações costocondrais e esternocostais, diminuindo a complacência da caixa torácica. Atrofia da musculatura respiratória reduz a amplitude de expansão da caixa torácica e o poder da tosse.
- **Árvore brônquica e pulmões.** Redução da área da parede alveolar por perda de septos alveolares e do número de capilares alveolares, diminui a capacidade de oxigenação do sangue. A calcificação dos anéis e fibrose da parede da traqueia e brônquios e dos bronquíolos reduz sua capacidade de expansão. Nos pulmões, ocorrem alterações estruturais nas fibras colágenas e elásticas, com perda da capacidade de retração elástica, oferecendo, desta maneira, menor resistência à expansão.

As partes inferiores dos pulmões recebem maiores quantidades de sangue do que outras regiões em razão da ação da gravidade. Esse fato, associado à redução da capacidade de retração elástica do pulmão, faz com que essas áreas não sejam suficientemente ventiladas no idoso, e, portanto, grande quantidade de sangue pobremente oxigenado deixa essas regiões, o que contribui para a baixa oxigenação do sangue no idoso. Todos esses fatores, associados à exposição prolongada de outros fatores ambientais, como a poluição e o tabagismo, favorecem a instalação de doenças respiratórias no idoso, as quais se caracterizam por serem obstrutivas, ou seja, aumentam a resistência ao fluxo do ar.

- **Outras alterações estruturais associadas.** É frequente a cifose na coluna do idoso por causa da osteoporose das vértebras, o que reduz o volume da caixa torácica e dificulta a expansão dos pulmões. As alterações da caixa torácica e dos pulmões fazem com que o idoso exija mais dos músculos respiratórios, especialmente do diafragma. Entretanto, em consequência de sua posição no tórax, o diafragma é largamente influenciado pela pressão intra-abdominal. Daí o motivo pelo qual o idoso tem maior facilidade de inspirar quando deitado com o tronco mais elevado do que na posição horizontal.

Sistema digestório

O sistema digestório é formado por um longo tubo, o trato gastrintestinal, que inicia na boca e termina no ânus. Numerosas glândulas localizadas na parede do tubo e outras maiores, as salivares, o fígado e o pâncreas, constituem as glândulas anexas. As regiões que compõem o sistema digestório são boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso. Do esôfago até o canal anal, o tubo digestório apresenta-se constituído pelas seguintes camadas, de fora para dentro: serosa; túnica muscular, com duas camadas, a longitudinal externa e a circular interna; túnica submucosa e mucosa. O esôfago não apresenta serosa, e sim uma camada de tecido conjuntivo externamente, a túnica adventícia. Entre as camadas musculares circular e longitudinal, encontra-se um plexo nervoso, o plexo mientérico (ou de Auerbach), e, na túnica submucosa, está o plexo submucoso (ou de Meissner). Os neurônios desses plexos inervam as túnicas musculares, as glândulas e os vasos da parede do tubo digestório.

Boca

Na boca, o alimento é reduzido a pequenos fragmentos e umidificado pela saliva, que tem também função protetora contra agentes estranhos. Contém ainda uma enzima, a amilase, que atua sobre os hidratos de carbono. As papilas gustativas da língua estimulam o apetite.

Faringe e esôfago

A partir da faringe até o ânus, todo o tubo digestório é constituído por camadas denominadas túnicas. De fora para dentro, têm-se as túnicas serosa, muscular, submucosa e mucosa. Da faringe e do esôfago, o alimento é levado para o estômago.

Estômago

Nesta região, a mucosa apresenta numerosas glândulas, as glândulas gástricas, que secretam muco protetor, ácido clorídrico e pepsina, a qual atua sobre proteínas. A musculatura do estômago produz movimentos que misturam o alimento com o suco gástrico, transformando-o no quimo. Também propele o quimo para o duodeno, passando por um esfíncter, o esfíncter pilórico.

Intestino delgado

No intestino delgado, há numerosas glândulas produtoras de substâncias que completam a digestão das proteínas e dos hidratos de carbono e promovem a digestão dos lipídios. Pelos ductos específicos, essa região também recebe os sucos pancreáticos e a bile, respectivamente do pâncreas e do fígado. O intestino delgado tem três porções: duodeno, jejuno e íleo. Os ductos que levam o suco pancreático e a bile drenam para o duodeno. A absorção ocorre no intestino delgado. O íleo desemboca no ceco pela valva ileocecal. A mucosa do intestino delgado apresenta numerosas vilosidades, as quais aumentam muito a superfície de absorção. Cada vilosidade dispõe de um capilar linfático, rodeado por uma rede de capilares sanguíneos.

Intestino grosso

Tem início no ceco e termina no ânus. Após o ceco, segue-se o colo, o qual se continua com o reto e o canal anal, que se abre na superfície pelo ânus. A estrutura do intestino grosso é tal que não ocorre digestão no seu interior, mas nele há absorção de água e sais. A retenção de água torna as fezes mais sólidas. Numerosas bactérias existentes neste intestino produzem vitaminas, como, por exemplo, a vitamina K, que é também absorvida. No canal anal, há dois esfíncteres, um interno, de contração involuntária, e um externo, voluntário. Por meio deste último, o indivíduo pode controlar a saída das fezes que se encontram no reto.

Fígado

O fígado recebe todo o sangue venoso proveniente de intestinos, estômago, pâncreas e baço. Desse modo, as substâncias absorvidas entram nas células hepáticas e podem ser metabolizadas ou alteradas. O fígado produz importantes proteínas, armazena algumas substâncias e destrói outras tóxicas. As substâncias metabolizadas podem voltar ao sangue, a fim de serem utilizadas ou armazenadas no fígado, como glicogênio, para uso posterior. Os numerosos macrófagos do fígado fagocitam bactérias e outros materiais estranhos que passam pelo órgão. Finalmente, o fígado produz a bile, que é armazenada na vesícula biliar. A bile emulsifica os lipídios, transformando-os em gotículas pequenas, as quais são mais facilmente digeridas pelas enzimas.

Pâncreas

Produz o suco pancreático, que contém várias enzimas, atuando na digestão dos hidratos de carbono, das proteínas e dos lipídios. O suco pancreático ajuda a neutralizar a acidez do quimo proveniente do estômago.

Alterações do envelhecimento

De modo geral, no envelhecimento, há redução de produção de secreções pelas glândulas e diminuição da motilidade do trato gastrintestinal. Em parte, tais alterações são decorrentes da perda de neurônios que ocorre nos plexos mientérico e submucoso. Verificam-se ainda alterações nas várias regiões e nos órgãos do sistema

digestório, as quais estão listadas a seguir.

- **Boca.** A alteração mais importante é a perda dos dentes. A causa mais comum disso é o processo inflamatório das gengivas e da membrana periodontal. Ocorre também perda de tecido ósseo na mandíbula e na maxila. Os idosos queixam-se de sensação de boca seca, que talvez seja consequência de disfunções sistêmicas e ação de medicamentos. Há redução do volume de saliva, o que pode levar o idoso a procurar mais frequentemente certos tipos de alimentos pobres em fibras. Por esse motivo, pode ocorrer constipação intestinal crônica nesses indivíduos. A diminuição do volume de saliva, com a idade, contribui para certa redução do paladar. Entretanto, mais importante, neste aspecto, é a atrofia dos botões gustativos, da língua, que ocorre com o envelhecimento.
- **Esôfago.** É muito comum, entre os idosos, a dificuldade para engolir (disfagia). Isso ocorre em razão de alterações neurológicas, que controlam esse mecanismo, e alterações no esfíncter inferior do esôfago. O esfíncter, normalmente, ao longo dos anos, passa a não relaxar completamente, causando dificuldade para engolir; permanece continuamente fechado, só se abrindo para a passagem do alimento em direção ao estômago.

  Em alguns idosos, ocorre o oposto: o esfíncter não se fecha totalmente e acontece refluxo do suco gástrico do estômago para o esôfago, o que causa a sensação de queimação. Por outro lado, não há redução da motilidade do esôfago com o envelhecimento.
- **Estômago.** Há atrofia das glândulas do estômago, o que provoca redução na produção de muco e suco gástrico. A túnica mucosa fica mais delgada. A digestão das proteínas no estômago torna-se mais difícil, podendo acarretar sintomas conhecidos como gastrite atrófica. A redução na produção de ácido clorídrico no estômago pode alterar a acidez no trato digestório, sendo possível facilitar o crescimento de bactérias no intestino grosso.
- **Intestino delgado.** Com o envelhecimento, há atrofia da mucosa da parede e redução na produção de enzimas digestivas no intestino delgado. No entanto, esses fatores parecem não influenciar significativamente a absorção, a não ser a do cálcio e das vitaminas B_6 e B_{12}.
- **Intestino grosso.** O adelgaçamento da parede do intestino grosso, que ocorre com o envelhecimento, pode causar mais facilmente a formação de pequenas bolsas na parede, condição conhecida como diverticulose. É possível que a alteração na produção de ácido clorídrico no estômago provoque alcalinização do conteúdo do intestino grosso, o que pode alterar a flora bacteriana nesta região. Como esta flora é importante na produção de certos tipos de vitaminas, o crescimento de outros tipos de bactérias pode resultar em deficiências nutricionais no idoso. Além disso, algumas bactérias são capazes de consumir vitaminas (p. ex., a B_{12}), reduzindo sua oferta para o indivíduo.
- **Fígado.** As alterações mais importantes que ocorrem no fígado com o envelhecimento são em nível celular: há diminuição do número de mitocôndrias e acúmulo de lipofuscina nas células hepáticas. Funcionalmente, não há alterações importantes, a não ser uma redução da capacidade de metabolizar substâncias. Assim sendo, essa condição deve ser levada em conta ao prescrever medicamentos aos idosos.
- **Pâncreas.** Ocorre discreto depósito de gordura no pâncreas com o envelhecimento, o que não chega a alterar sua função.

Sistema urinário

Consiste em rins; órgãos produtores da urina e ureteres, que levam a urina até a bexiga urinária, na qual ela é armazenada; e uretra, canal pelo qual a urina é transportada para o meio externo.

Rins

Cada rim, localizado junto à parede posterior da cavidade abdominal, apresenta uma região externa denominada córtex renal e uma região interna, a medula renal. Esta é constituída por várias massas piramidais, as pirâmides renais. Cada pirâmide renal tem um ápice voltado para o centro do rim, a papila renal. Esta apresenta uma série de pequenos poros, pelos quais a urina sai e é coletada pelos cálices renais. Os cálices reúnem-se e formam a pelve renal, que se prolonga pelos ureteres, pelos quais a urina alcança a bexiga urinária.

A unidade funcional do rim é o néfron. Este é constituído pela cápsula glomerular, que envolve uma rede de capilares sanguíneos provenientes de uma arteríola denominada arteríola aferente. A rede de capilares é chamada de glomérulo renal. Os capilares saem da cápsula glomerular e desembocam em outra arteríola, a eferente. A cápsula glomerular prolonga-se em uma série de túbulos, os quais desembocam nos túbulos coletores, localizados na medula renal e que acabam por desembocar no ápice da papila renal. Água e várias substâncias do plasma passam

dos capilares sanguíneos para a cápsula glomerular, constituindo o filtrado glomerular. Os túbulos renais do néfron são também envolvidos por uma rede de capilares, peritubulares, provenientes da arteríola eferente. Os capilares desembocam em vênulas, as quais drenam para veias renais. O filtrado glomerular contém vários tipos de substâncias do plasma, exceto células do sangue e proteínas. Muitas substâncias, tais como moléculas de glicose e íons sódio, que formam o filtrado glomerular, acabam sendo reabsorvidas nos capilares peritubulares e retornam ao plasma. Dos túbulos coletores, o filtrado é excretado como urina. Aproximadamente 20% do plasma que entra nos rins sofrem filtração nos néfrons e formam o filtrado glomerular. Normalmente, são produzidos 180 ℓ de filtrado glomerular por dia. Entretanto, como ocorre reabsorção, apenas 1 a 2 ℓ de urina são excretados diariamente. Se o volume de água no plasma diminui, o hormônio antidiurético produzido pela hipófise atua nos túbulos do néfron, aumentando a reabsorção de água. Caso o volume de líquidos no plasma aumente, então ocorre o contrário: menor quantidade de hormônio é secretada e de líquido é reabsorvida nos túbulos.

Ureteres

Os ureteres são tubos que levam a urina para a bexiga urinária. Sua parede contém uma camada de músculo liso, que produz contrações peristálticas.

Bexiga urinária

A bexiga urinária é constituída por camada interna mucosa e três camadas de músculo liso, denominadas, em conjunto, de músculo detrusor da bexiga. Quando se acumulam 300 mℓ de urina na bexiga, a pressão interna estimula receptores da parede vesical, que fazem a musculatura contrair-se e expulsar a urina. A bexiga pode conter cerca de 600 mℓ de urina.

Uretra

A uretra é um tubo muscular, revestido internamente por mucosa, que leva a urina da bexiga até o meio externo. No seu início, junto à bexiga, há um anel muscular, o esfíncter interno da uretra, constituído de músculo liso e, portanto, de contração involuntária. Ele abre-se automaticamente quando a bexiga se contrai. Ao atravessar o músculo transverso profundo do períneo, localizado no diafragma urogenital, a uretra contém um anel de músculo estriado esquelético denominado esfíncter externo da uretra, de contração voluntária. Este esfíncter é que possibilita controlar a eliminação da urina. A uretra masculina tem cerca de 20 cm de comprimento e se abre na extremidade do pênis. Ela atravessa a glândula próstata, na qual podem ocorrer problemas de obstrução urinária. A partir da próstata, a uretra masculina transporta também o ejaculado. Já a uretra feminina tem apenas cerca de 4 cm de comprimento e abre-se entre os lábios menores do pudendo.

Alterações decorrentes do envelhecimento

As alterações no sistema urinário decorrentes do envelhecimento estão explicadas a seguir.

▸ **Rins.** Ocorre perda de glomérulos renais, reduzindo, portanto, a massa renal. Aos 80 anos, o rim já perdeu cerca de 30% do seu peso enquanto jovem. Muitos glomérulos sofrem fibrose e outros apresentam alterações. Entretanto, a capacidade de filtração não se altera substancialmente. A velocidade de filtração glomerular diminui progressivamente a partir dos 40 anos. Aos 70 anos, chega a ser 50% em relação à do adulto jovem. Para medir a velocidade de filtração glomerular, geralmente administra-se inulina e creatinina e calcula-se a velocidade com que essas substâncias são eliminadas na urina. No jovem, ela é de aproximadamente 120 mℓ/min. Alterações na cápsula glomerular e espessamento das paredes dos túbulos renais também são comuns no envelhecimento, causando perda de proteínas na urina e falhas na reabsorção de glicose e sódio. A capacidade de eliminar substâncias também se altera, o que resulta na necessidade de ajustes na administração de medicamentos para o idoso. Em razão de alterações na parede das artérias renais, menor quantidade de sangue entra nos rins com o envelhecimento. No jovem, cerca de 1.200 mℓ/min passam pelos rins, ao passo que, no idoso, este número cai para 600 mℓ/min. De modo geral, nos idosos sadios, a capacidade de manter o equilíbrio ácido-base está preservada.

▸ **Bexiga.** A musculatura vesical sofre enfraquecimento, e as fibras colágenas e elásticas da bexiga alteram-se com a idade, resultando em perda de elasticidade da parede. Como consequência, a bexiga reduz sua capacidade de expandir-se e contrair-se no idoso. Além disso, a bexiga do idoso retém apenas 250 mℓ de urina, contra 600 mℓ no jovem. É frequente que, nas pessoas idosas, ocorra retenção de cerca de 100 mℓ de urina após urinar. A capacidade

de perceber quando a bexiga está cheia no idoso fica diminuída, e isso ocorre apenas quando a bexiga está no seu limite. Assim nos idosos, há uma necessidade urgente de urinar. Ademais, por causa da fraqueza do músculo esfíncter externo da uretra, é frequente a perda de urina. Grande número de idosos levantam-se várias vezes para urinar à noite. Isso decorre de alterações nos rins e da retenção de urina na bexiga. Os músculos do assoalho pélvico, que têm participação importante no mecanismo de contenção urinária, em conjunto com o músculo esfíncter externo da uretra sofrem atrofia e, consequentemente, contribuem para a perda de urina, especialmente quando há tosse ou espirro. Este fenômeno é denominado incontinência de estresse.

Sistema genital masculino

O sistema genital masculino compreende testículos, epidídimos, ductos deferentes, glândulas seminais, próstata, glândula bulbouretral, pênis e escroto.

Testículos

Localizam-se junto à base do pênis. Neste local, a temperatura é um pouco mais baixa que a do corpo, o que é necessário para o adequado desenvolvimento dos espermatozoides. Para regular essa temperatura, os testículos ficam suspensos pelo músculo cremaster. Quando a temperatura sobe, o músculo relaxa e os testículos descem. Se a temperatura diminui, o músculo cremaster eleva os testículos para junto do corpo, aumentando sua temperatura. Os testículos contêm numerosos túbulos seminíferos, nos quais são produzidos os espermatozoides. Entre os túbulos, há células especiais, células intersticiais, produtoras do hormônio masculino, a testosterona. Tanto a produção de testosterona quanto a de espermatozoides são controladas por hormônios da hipófise (luteinizante e folículo estimulante, respectivamente). A manutenção de níveis adequados de testosterona no sangue é importante para o desenvolvimento das características sexuais secundárias próprias do sexo masculino e da função dos órgãos genitais masculinos. Os túbulos seminíferos prolongam-se em tubos enovelados que constituem os epidídimos, nos quais os espermatozoides completam seu amadurecimento e são armazenados.

Ductos deferentes

O epidídimo de cada lado prolonga-se em um tubo denominado ducto deferente, o qual entra na cavidade abdominal pelo canal inguinal. No interior da cavidade pélvica, passa junto à bexiga urinária e termina em um ducto denominado ducto ejaculatório. Este resulta da união do ducto deferente com o ducto da glândula seminal. O ducto ejaculatório abre-se na parte prostática da uretra.

Glândulas seminais

Localizam-se posteriormente à bexiga urinária e produzem substâncias que se agregam ao líquido seminal durante a ejaculação.

Próstata

Tal como as glândulas seminais, a próstata produz secreções que fazem parte do líquido seminal.

Glândula bulbouretral

Os ductos das glândulas bulbouretrais desembocam na parte esponjosa da uretra. Secretam substâncias que neutralizam a acidez da uretra, provocada pela passagem da urina, a qual poderia inviabilizar os espermatozoides.

Pênis

É constituído por três massas cilíndricas de tecido erétil, os corpos cavernosos e o corpo esponjoso. A excitação sexual faz com que os espaços dos corpos cavernosos encham-se de sangue, produzindo a ereção do pênis.

Alterações decorrentes do envelhecimento

Algumas alterações estão explicadas a seguir.

- **Testículos.** As células intersticiais sofrem atrofia e produzem menor quantidade de testosterona. Como

consequência, a força muscular e a produção de espermatozoides diminuem. Não está ainda bem estabelecido se a diminuição do desejo sexual decorre da queda dos níveis de testosterona no sangue ou se o oposto é que acontece: a menor atividade sexual provoca atrofia das células intersticiais. A atrofia dos túbulos seminíferos é responsável pela menor produção de espermatozoides no idoso. Apesar disso, o idoso continua sendo fértil.

- **Próstata.** Há atrofia da glândula a partir dos 50 anos. Em razão disso, há redução da produção do líquido prostático. As células musculares são substituídas por tecido fibroso, reduzindo a capacidade de contração e expansão da glândula. Há crescimento de massas no seu interior, o que pode acarretar compressão da uretra, tornando difícil a eliminação da urina.
- **Pênis.** Ocorre deposição de tecido fibroso na parede dos vasos do pênis e dos espaços do tecido erétil, o que os torna mais rígidos e menos elásticos. Com isso, a ereção fica mais difícil.

As alterações que ocorrem nos vários órgãos do sistema genital do homem, com o envelhecimento, podem resultar em certo grau de depressão, alterações de humor e inquietação.

Sistema genital feminino

O sistema genital feminino compreende ovários, tubas uterinas, útero e vagina. Cada um desses órgãos será revisado a seguir.

Ovários

Os folículos ováricos produzem os óvulos a cada 28 ou 30 dias, no processo da ovulação. Produzem ainda os hormônios progesterona e estrógenos, que atuam no desenvolvimento dos órgãos genitais e dos caracteres sexuais secundários.

Tubas uterinas

Levam o óvulo para o útero por meio de movimentos tanto peristálticos quanto de cílios de células da própria mucosa. A fertilização geralmente ocorre no seu terço proximal.

Útero

É um órgão muscular oco. Apresenta uma camada interna de tecido epitelial muito importante, o endométrio. Na sua parte inferior, afunila-se em um canal denominado colo do útero.

Vagina

É um tubo muscular que se estende do colo do útero até a região do pudendo, na qual se abre entre os lábios menores. O clitóris é um órgão constituído por tecido erétil semelhante ao do pênis e tem importante função no processo de estimulação sexual.

O ciclo ovárico consiste em uma série de eventos que ocorrem repetitivamente. Tem início com a estimulação de um folículo ovárico pelo hormônio foliculoestimulante da hipófise. Após 10 a 14 dias, o folículo libera o óvulo. Durante esse período, as células do folículo secretam estrógenos. Após a ovulação, as células do folículo transformam-se no corpo lúteo. Este, sob a ação do hormônio luteotrófico da hipófise, passa a produzir outro hormônio, a progesterona. Se não houve fertilização, cerca de 8 a 10 dias após a ovulação, o corpo lúteo degenera e dá lugar ao corpo albicante.

Estreitamente associado ao ciclo ovárico, ocorre o ciclo menstrual, que consiste em uma série de eventos que se passam no endométrio uterino mensalmente. Na primeira fase do ciclo ovárico, os hormônios estrógenos atuam sobre o endométrio, o qual prolifera, fica mais espesso, mais glandular e mais rico em vasos sanguíneos. Se não há fertilização, ao cessar a produção de estrógenos e progesterona pelo corpo lúteo, o endométrio desprega-se e é eliminado como fluxo menstrual. A partir de então, tem início um novo ciclo, com a estimulação de um novo folículo ovárico.

Alterações decorrentes do envelhecimento

As alterações do sistema genital feminino em virtude do envelhecimento estão descritas a seguir.

▸ **Ovários.** A principal alteração do envelhecimento no sistema genital feminino é a falência dos ovários, com a consequente queda na produção de hormônios estrógenos e progesterona. A redução do nível desses hormônios causa atrofia dos órgãos genitais e suspensão do ciclo menstrual, que é o início da menopausa. Acredita-se que, nesse período, as células dos folículos alteram-se e não respondem mais ao estímulo dos hormônios da hipófise.

Vários tipos de sintomas têm sido descritos como parte do quadro da menopausa. Algumas mulheres relatam calores e sudorese. Outros sintomas comuns são irritabilidade, depressão, cefaleia e insônia. Muitas mulheres têm esses sintomas muito atenuados. De modo geral, os órgãos genitais atrofiam-se. Os folículos ováricos degeneram, e podem aparecer cistos ovarianos.

▸ **Útero, tubas uterinas e vagina.** O útero atrofia-se, e o tecido muscular é substituído por tecido fibroso. As tubas uterinas passam a apresentar contrações fracas. A vagina perde parte de sua elasticidade. As glândulas vestibulares começam a secretar pouco, e a parede da vagina tende a ficar seca, tornando o ato sexual doloroso. O pH da vagina modifica-se em razão de alterações nas secreções vaginais, o que a torna mais suscetível a infecções.

Como consequência da redução na produção de hormônios, após a menopausa, ocorrem várias alterações em muitos órgãos. Há tendência a acúmulo de gordura, especialmente nas coxas e na região glútea. A pele fica adelgaçada e afunda. O tecido glandular das mamas tende a atrofiar-se e ser substituído por gordura, tornando-se, assim, mais flácido.

Glândulas endócrinas

As glândulas endócrinas são órgãos que produzem substâncias químicas, hormônios, os quais atuam sobre diferentes outros órgãos-alvo. As principais glândulas endócrinas são hipófise, tireoide, paratireoides, suprarrenais, pâncreas e gônadas. Outros órgãos contêm grupamentos de células que também fornecem hormônios: coração, estômago e rins. Uma região do diencéfalo, o hipotálamo, está relacionada com o controle de alguns tipos de hormônios. Os efeitos dos hormônios no processo de envelhecimento sempre foi objeto de estudos. Por conta disso, resultam certas ações, tais como suplementação hormonal, visando diminuir os efeitos do envelhecimento.

Os hormônios produzidos pelas glândulas endócrinas atuam somente em determinados órgãos denominados órgãos-alvo. São os únicos que contêm os receptores específicos para cada hormônio em suas células. Receptores para hormônios proteicos estão localizados nas membranas das células dos órgãos-alvo, ao passo que os receptores para hormônios esteroides localizam-se dentro das células. Os hormônios são liberados das glândulas sob a influência de vários fatores, tais como impulsos nervosos e ação de hormônios de outras glândulas, pelo mecanismo denominado retroalimentação. Um exemplo deste mecanismo é o que ocorre com a hipófise: quando os níveis de determinados hormônios aumentam no sangue, inibem a produção de certos hormônios da hipófise e vice-versa.

Estrutura e função das glândulas endócrinas

Hipófise

Esta glândula está localizada em uma depressão do osso esfenoide, na base do crânio. Compreende duas partes distintas: a adeno-hipófise e a neuro-hipófise. Esta última encontra-se unida ao hipotálamo por uma haste, o infundíbulo.

Os hormônios liberados pela adeno-hipófise são: hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*), hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e prolactina.

O GH estimula o crescimento de vários tecidos, especialmente os ossos e a síntese de proteínas. Um hormônio do hipotálamo, o liberador de GH, é que promove sua liberação.

O TSH proporciona a síntese e a liberação dos hormônios da tireoide, sendo liberado sob a ação de um hormônio do hipotálamo.

O ACTH estimula o córtex das suprarrenais a sintetizar e liberar seus hormônios, os quais atuam no metabolismo dos hidratos de carbono e sais minerais.

O FSH inicia o desenvolvimento do folículo do ovário, que induz à produção de estrógenos. O LH atua com o FSH no mecanismo da ovulação e na formação do corpo lúteo. No homem, este hormônio estimula as células

intersticiais a produzirem a testosterona.

A prolactina está relacionada com a produção de leite nas glândulas mamárias.

A neuro-hipófise produz o hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) e a ocitocina. O ADH atua nos rins, reabsorvendo água. Este hormônio controla a quantidade de fluido no sangue.

A ocitocina promove a contração do músculo liso do útero no final da gravidez, na expulsão do feto. Atua ainda na musculatura lisa das glândulas mamárias, na lactação.

Na verdade, ambos os hormônios, o ADH e a ocitocina, são produzidos por células do hipotálamo e apenas armazenados na neuro-hipófise.

Glândula tireoide

Tal glândula contém dois lobos e está localizada anteriormente à laringe. As células da tireoide produzem seus hormônios, que são armazenados em folículos. Os hormônios da tireoide são a tiroxina (T_4) e o T_3, os quais estimulam as células em geral e a calcitonina, que diminuem os níveis de cálcio e fosfato no sangue, depositando-os nos ossos. A produção de T_3 e T_4 é controlada pelo TSH da adeno-hipófise.

Glândulas paratireoides

Quase sempre em número de quatro glândulas, encontram-se embutidas na face posterior da glândula tireoide. Seu hormônio, o paratormônio, atua ao contrário da calcitonina, promovendo a retirada de cálcio dos ossos e reduzindo sua excreção pelos rins, o que aumenta seus níveis no sangue.

Glândulas suprarrenais

Cada glândula está localizada sobre o polo superior do rim e dispõe de duas partes: o córtex, externamente, e a medula, internamente.

A medula produz a epinefrina e a norepinefrina, que atuam em situações de emergência. Estes hormônios aumentam a frequência cardíaca e promovem dilatação dos bronquíolos, vasoconstrição em geral e vasodilatação nos músculos. As células da medula da suprarrenal são estimuladas por fibras da divisão simpática do sistema nervoso autônomo.

O córtex da suprarrenal fornece dois grupos distintos de hormônios corticoides, os mineralocorticoides e os glicocorticoides. Os mineralocorticoides, como a aldosterona, promovem a reabsorção de sódio e água e a excreção de potássio nos rins. Um dos fatores que controlam a liberação de mineralocorticoides é a renina, produzida pelos rins. Os glicocorticoides, como a cortisona e o cortisol, aumentam os níveis de glicose no sangue, convertendo gordura e proteínas em glicose. Sua liberação é controlada pelo ACTH da hipófise.

O córtex da suprarrenal produz também estrógenos e andrógenos. Na mulher, os andrógenos influenciam a libido e a tendência à masculinização que ocorre após a menopausa, já que os ovários não produzem mais estrógenos.

Ilhotas pancreáticas

Suas células produzem dois hormônios: a insulina e o glucagon. A insulina facilita a entrada de glicose nas células, diminuindo seus níveis no sangue, e o glucagon aumenta os níveis de glicose no sangue, reduzindo a utilização de glicose pelas células. Os níveis de glicose no sangue controlam a liberação desses hormônios.

Os hormônios dos testículos e dos ovários foram discutidos em itens anteriores, sobre o sistema genital.

Alterações decorrentes do envelhecimento

Diferentes alterações estruturais têm sido observadas em glândulas endócrinas com o envelhecimento. Ao que parece, porém, não há mudanças substanciais de função. Os receptores para alguns hormônios diminuem em número.

As alterações estão descritas a seguir.

- **Hipófise.** Há discreta diminuição do peso e aumento do tecido conjuntivo na glândula após os 50 anos. Foi sugerido que a manutenção de altos níveis de GH em adultos poderia reduzir a velocidade do envelhecimento, mas

isso não ficou comprovado. Entretanto, pesquisas indicam que a atividade física pode ajudar a manter a sensibilidade dos receptores para esse hormônio durante o envelhecimento, o que explica as boas condições físicas de homens idosos praticantes de atividade física. Os níveis de FSH e LH aumentam após a menopausa, pelo fato de os ovários cessarem a produção de estrógenos que inibem a produção daqueles hormônios.

- **Tireoide.** Ocorre uma atrofia da tireoide, com deposição de tecido conjuntivo na glândula, que aparentemente não altera a função desta, pois os níveis de hormônios da tireoide no sangue não se alteram significativamente, exceto os do T_4, que diminuem. O tecido glandular continua a responder adequadamente aos estímulos do TSH da hipófise. Como o índice metabólico diminui no idoso devido à redução da atividade física, há menor consumo dos hormônios da tireoide, inibindo a hipófise, a qual estimula menos a tireoide, e esta passa a produzir menos hormônios T_4.
- **Paratireoides.** Há uma deposição de tecido gorduroso na glândula, o que parece não interferir significativamente em sua função. Os níveis do hormônio paratireóideo aumentam até os 50 anos no sexo masculino, quando então começam a diminuir progressivamente. Na mulher, ocorre o oposto: reduz até os 40 anos, para, então, começar a subir. Como consequência, há maior retirada de cálcio dos ossos e menor reabsorção de fosfato no rim, o que acarreta perda de massa óssea e enfraquecimento do osso.
- **Suprarrenais.** Os trabalhos realizados sobre alterações estruturais nas suprarrenais com o envelhecimento mostram que há perda de células, células alteradas, outras contendo lipofuscina e deposição de tecido conjuntivo fibroso nas suprarrenais. Ocorre discreta diminuição na secreção de hormônios corticais com o envelhecimento. A aldosterona pode sofrer maior redução após os 50 anos, em razão, principalmente, da redução de secreção de renina pelos rins. Entretanto, essas alterações não modificam significativamente o equilíbrio hidreletrolítico do idoso. Os níveis de epinefrina e norepinefrina parecem aumentar com o envelhecimento.
- **Ilhotas pancreáticas.** Alguns estudos mostram discreto declínio dos níveis de insulina no sangue com o envelhecimento, o qual, ao que se acredita, seja por causa de menor sensibilidade das células à ação da insulina. Além disso, a diminuição da atividade física por parte dos idosos resulta em menor gasto de glicose, que se acumula no sangue e também inibe as ilhotas quanto à produção de insulina. A menor sensibilidade das células musculares à ação da insulina altera os resultados dos testes de tolerância à glicose: muitos idosos têm níveis mais elevados de glicose e levam mais tempo para retornar aos níveis normais em comparação aos jovens. Por tudo isso, aumenta a incidência de diabetes com o envelhecimento.

Capítulo 387

Avaliação Multidimensional do Idoso

Ricardo Shoiti Komatsu

Introdução

Manutenção da independência social, mobilidade funcional e habilidades cognitivas são desafios permanentes para a crescente população de idosos, uma vez que incapacidades funcionais frequentemente acompanham o processo de envelhecimento e as doenças associadas e podem impossibilitar ou prejudicar as atividades da vida diária.

A avaliação multidimensional do idoso deve considerar a vida cotidiana e seus aspectos práticos a serem conhecidos pelo avaliador, iniciando-se por uma história clínica ampliada que não se limite à dimensão biológico-funcional, mas que envolva as dimensões social e psicológica: como vive e se relaciona cada pessoa idosa que se está avaliando, qual seu momento e contexto de vida.

A avaliação multidimensional da pessoa idosa tem de ser, então, altamente individualizada, pois é essencial no cuidado ao idoso determinar necessidades específicas advindas de perda funcional, cognitiva, afetiva, financeira ou social.

A sistematização da avaliação multidimensional do idoso e a intervenção sobre os fatores de risco encontrados resultam em aumento da sobrevida, redução da hospitalização e da institucionalização, diminuição dos custos com atenção médica e melhoria do estado funcional.[1,2] Pode ainda contribuir para cuidado orientado pela funcionalidade (e não pela doença), estabelecimento de prognóstico e melhor seleção de recursos diagnósticos e terapêuticos (incluindo a racionalização da medicação em uso).[3]

O que pode parecer à equipe de cuidados com o idoso uma melhoria "pequena" nas habilidades funcionais, cognitivas ou psicológicas tem a possibilidade de resultar em benefícios substanciais na qualidade de vida do paciente.[4]

Nem sempre as escalas de avaliação desenvolvidas com o propósito de pesquisa são úteis na prática cotidiana. Isso levou a considerar este aspecto na seleção dos instrumentos apresentados neste capítulo.

A avaliação multidimensional do idoso deve percorrer e transpassar as três dimensões não excludentes e contíguas: biológico-funcional, psicológica e social.

A dimensão biológico-funcional precisa envolver as atividades da vida diária, que podem ser classificadas em atividades básicas ou de autocuidado,[5] como: vestir-se, alimentar-se, caminhar, realizar a higiene e o toalete, e atividades de interação comunitária ou "instrumentais",[6] como comprar, realizar trabalho doméstico, pagar contas, preparar alimentos e locomover-se utilizando meios de transporte. Algumas atividades da vida diária podem ser consideradas como avançadas e específicas a cada paciente: ocupação, recreação, esportes, serviços comunitários e viagens de turismo.

A avaliação da dimensão psicológica tem de envolver a observação de atitudes, comportamento e respostas da pessoa idosa especialmente perante situações de estresse, como perdas ou enfermidade.

Na dimensão social, deve-se avaliar a interação do paciente no meio social e sua capacidade de envolvimento em atividades coletivas e em grupo, como em associações, clubes ou universidades abertas à terceira idade.

Alguns propósitos da avaliação multidimensional do idoso são: aumentar a acurácia diagnóstica da situação de cada pessoa idosa, especialmente se frágil ou de risco; otimizar a terapia e a promoção da saúde; melhorar a resposta às intervenções, assim como a funcionalidade e a qualidade de vida; otimizar as condições de vida; minimizar o uso desnecessário de recursos ou serviços (p. ex., medicamentos, exames complementares ou

internações) e contribuir para o manejo de cuidados crônicos.

Foram organizados, nos tópicos a seguir, alguns marcos fundamentais na avaliação multidimensional do idoso.

Mobilidade

A detecção precoce do prejuízo dessa função pode identificar pessoas com reduzida mobilidade, sem condicionamento físico e com risco para sofrerem lesões como as decorrentes de quedas.

Em pacientes com história de quedas ou limitação da mobilidade, é relevante a detecção do risco de fraturas, como as do fêmur proximal, uma vez que a incidência desta é considerável em pacientes idosos.[7] Tal procedimento envolve a investigação de fatores de risco para a osteoporose (um dos quais a própria idade) e a realização de exames, como a densitometria óssea de coluna lombar e fêmur proximal.

A simples pergunta: "o(a) senhor(a) sofreu alguma queda ao solo no último ano?" é capaz de servir para detectar pacientes com alterações da mobilidade e risco de queda.

O exame neuromuscular simplificado realizado rotineiramente pelo médico pode ser insuficiente para avaliar a mobilidade de pessoas idosas.

É necessária avaliação cuidadosa de marcha, equilíbrio, coordenação, força, sensibilidade, função articular, rigidez, movimentos involuntários, uso de próteses e órteses. A identificação de fatores de risco para quedas envolve ainda a avaliação da visão, de fatores intrínsecos determinantes de queda (p. ex., as doenças coexistentes e o uso de medicamentos) e de fatores extrínsecos (ambiente).

Marcha

Para uma marcha adequada, há dependência de boa mobilidade articular, ação muscular apropriada em força e coordenação, além de propriocepção, visão e equilíbrio, podendo o envelhecimento e as doenças associadas acarretarem alterações significativas em cada um desses requisitos. A avaliação de marcha e equilíbrio com 28 pontos, proposta por Tinetti, pode ser realizada em aproximadamente 20 a 30 min,[8] existindo ainda uma versão condensada, bastante útil e conhecida como *Get up and Go Test*,[9] que se recomenda para a prática clínica cotidiana. Consiste nas seguintes instruções dadas ao paciente sentado: levante-se (sem se apoiar nos braços da cadeira, se possível); aguarde em pé um momento; caminhe para frente cerca de 3 m, vire-se e retorne caminhando para a cadeira; contorne a cadeira e sente-se novamente, por favor. Devem-se observar: equilíbrio ao sentar e levantar, passo e estabilidade na caminhada, habilidade para girar e voltar. É esperado que se possa realizar esse teste em poucos segundos, mas a observação qualitativa é mais importante, especialmente para detecção de risco de queda ao trocar de posição, instabilidade, desequilíbrio e falta de coordenação.

Equilíbrio

O equilíbrio pode ser aferido pelo exame Romberg modificado, por exemplo. Neste procedimento, é perguntado ao paciente que está em pé, inicialmente com olhos abertos e pés confortavelmente afastados, se ele se sente estável. Pode-se aumentar gradativamente a dificuldade do teste com olhos fechados, pés juntos lado a lado, um pé ligeiramente à frente do outro, ou com um pé totalmente à frente do outro, repetindo a pergunta. O examinador deve estar próximo o suficiente para amparar o paciente sempre que necessário, interrompendo o teste à medida que se detecta dificuldade por parte dele.

Função do ombro

Algumas condições, como cifose torácica, artrite ou artrose, traumas e desuso, podem contribuir para alterar a mobilidade e a função do ombro, manifestas como síndromes clínicas bem conhecidas: capsulite adesiva, "ombro congelado", artrose acromioclavicular, tendinites, manguito rotador, entre outras. A verificação da amplitude de movimento do ombro é importante para a pessoa idosa, pois pode causar dor e limitar as atividades básicas da vida diária, criando impacto negativo na qualidade de vida e elevando o risco da institucionalização. Um teste simples consiste em solicitar que o paciente coloque as mãos juntas com as palmas voltadas para a nuca, cruzando os dedos, e, depois disso, inverta a posição das palmas das mãos, agora voltadas para fora, na altura da cintura, entrecruzando

os dedos. Qualquer dor ou limitação na mobilidade do ombro pode requerer avaliação mais cuidadosa.

Função das mãos

Artrite reumatoide, artrose, déficits neurológicos, traumas e doenças vasculares podem ocasionar limitações importantes na função das mãos em idosos. A limitação do uso das mãos acarreta prejuízos significativos para vestir-se, alimentar-se, realizar a higiene pessoal, escrever ou mesmo assinar documentos. A simples verificação da capacidade de preensão com as mãos, ao cumprimentar o paciente, por exemplo, aliada ao teste da capacidade de segurar uma folha de papel entre o polegar e o indicador de ambas as mãos, serve para a detecção de situações que requerem análise mais detalhada dessa função.

Cognição

A demência talvez seja a síndrome mais temida entre as pessoas idosas por comprometer a capacidade de viver independentemente, já que provoca alterações drásticas no curso de vida e torna mais frágeis os pacientes que ficam mais suscetíveis ao *delirium,* às perdas funcionais e suas complicações. Isso resulta em maior desgaste do cuidador ou de familiares, aumento da utilização de serviços médicos, internações e mortalidade.

A avaliação da função cognitiva deve ser aplicada em pessoas idosas, especialmente nas de grupos de alto risco para desenvolvimento de síndrome demencial: pacientes hospitalizados, com 80 anos de idade ou mais, contendo história de *delirium*, depressão, diabetes, doença de Parkinson, perdas funcionais recentes ou mudança na situação de vida (p. ex., institucionalização). Pode ser realizada por meio de testes que avaliem orientação, atenção, cálculo, linguagem e habilidades de desenvolvimento de raciocínio.

Testes simplificados podem ser úteis, tais como o miniexame do estado mental (MMSE, *minimental state examination*),[10] instrumento de triagem de 30 pontos capaz de detectar adequadamente tanto um declínio cognitivo grave quando abaixo de 24 pontos (ou abaixo de 20 pontos para pacientes com escolaridade inferior a 8 anos) quanto um declínio cognitivo, se for possível estabelecer um escore inicial e escores subsequentes no decorrer do tempo. É necessário que o paciente a ser examinado tenha a visão preservada o suficiente para fazer a cópia de uma figura, ler e escrever uma frase, e que o examinador permaneça neutro, não respondendo se está certo ou errado nem corrigindo o paciente.

O teste do desenho do relógio é outro instrumento de simples aplicação e útil na avaliação cognitiva, especialmente para detecção de déficits na construção visual e espacial.[11,12] Oferece-se ao paciente uma folha de papel com um grande círculo e ele é convidado a desenhar o mostrador de um relógio analógico indicando um horário (p. ex., 10:10 h) com o auxílio de um lápis ou uma caneta. Este teste é de fácil aplicação, mas tem valor preditivo baixo quando utilizado isoladamente.

Caso já se suspeite de uma síndrome demencial com fundamento em alterações observadas no ambiente familiar ou de trabalho, tais como dificuldade de linguagem, mudança de comportamento ou atitude, ou com o miniexame do estado mental de resultado duvidoso ou "normal", ou apresentando depressão associada, uma avaliação mais compreensiva pode ser indicada, inclusive com a realização de testes psicométricos e avaliações neurológica e psiquiátrica.

Pacientes com manifestação de síndrome demencial recente (menos de 12 meses) ou atípica (com convulsões, déficits motores ou outros sinais e sintomas neurológicos focais associados), pós-trauma ou acidente vascular encefálico devem ser especialmente avaliados, buscando-se refinar testes diagnósticos que contribuam para o diagnóstico etiológico mais provável.

Humor

Perdas de pessoas próximas do paciente idoso, como a de familiares e amigos, além da viuvez, somadas a incapacidades funcionais, mudança de *status* social, aposentadoria, troca de domicílio, redução do círculo de relacionamento pessoal, ou mesmo as doenças orgânicas e particularmente em comorbidade, podem ser desencadeadores relevantes de síndrome depressiva.

Para a detecção de síndromes depressivas, pode-se utilizar uma pergunta simples, como: "o(a) senhor(a) se sente frequentemente triste ou depressivo?", ou "com os seus problemas recentes poderia o(a) senhor(a) estar triste

ou deprimido(a)?”

A sensibilidade na triagem aumenta com o uso de instrumentos, como a escala de depressão geriátrica (GDS, *Geriatric Depression Scale*) na versão de 15 perguntas (GDS-15),[13,14] que mantém boa correlação à sua versão de 30 questões ou o inventário de depressão de Beck.[15,16]

Watson e Pignone identificaram, em uma revisão sistemática, as três escalas mais utilizadas em atenção primária para detecção de depressão em idosos:[17] a GDS-15, a Center for Epidemiologic Studies (CES-D) e a SelfCARE (D), que apresentaram boa sensibilidade e especificidade, tempo de aplicação e número de questões adequados, com vantagem para a GDS-15 pela simplicidade do formato sim ou não para cada resposta. A GDS-15 demonstrou, nesse estudo de Watson e Pignone, sensibilidade de 82 a 100% e especificidade de 72 a 82%, bem como tempo de aplicação entre 2 e 3 min, o que confirma sua utilidade em consultório e ambulatórios de atenção primária.

A confirmação diagnóstica de depressão deve ser realizada por médico com experiência em psicogeriatria (p. ex., psiquiatra ou geriatra), com base em critérios diagnósticos, como os do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4ª edição (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition*) e os da Classificação de Doenças Mentais e Comportamentais da Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão (CID-10).

Visão

O comprometimento da visão afeta funções importantes no cotidiano do idoso, tais como caminhar, dirigir autos, realizar compras, ler e assistir à televisão. O risco de queda aumenta substancialmente em vigência de perda da acuidade visual e também quando se associa este déficit a uma perda auditiva.

A pessoa idosa pode ter diminuição da acuidade visual central ou periférica decorrente de alterações no cristalino, na retina e na córnea, de déficits de campo visual e doenças comumente associadas à idade, como catarata, degeneração macular, glaucoma e retinopatias (p. ex., a diabética), que possivelmente resultam em perda progressiva da visão, enquanto outras condições, como o acidente vascular, a trombose arterial ou arterite de células gigantes, podem determinar perda aguda e não progressiva da visão.

Uma questão simples de triagem pode ser realizada: “o(a) senhor(a) tem dificuldade enquanto dirige, caminha, assiste à televisão, lê ou realiza outras atividades do dia a dia por causa da sua visão, mesmo com o uso de óculos?”

A avaliação das alterações funcionais da visão deve incluir a existência de diplopia, escotomas, dor ocular, problemas com a visão noturna, incapacidade para ler, assistir à televisão ou realizar trabalhos manuais, perda da visão súbita ou recente (central, parcial ou completa), restrições nas atividades ocupacionais ou de vida diária.

Não é rara a negação do paciente, mesmo que a perda visual seja importante, daí a importância da realização de uma avaliação objetiva por meio do teste da acuidade visual para perto e longe (com diagramas, como de Snelen, para longe, e Jaeger, para perto) e do exame dos olhos (aspecto das conjuntivas, da córnea e opacidade do cristalino, além da fundoscopia).

Audição

A presbiacusia é o tipo mais comum de perda auditiva, na qual, inicialmente, os pacientes têm dificuldade de ouvir sons com elevada frequência, podendo escutar o som, mas não compreender a fala. A perda auditiva piora lentamente e afeta também as frequências mais baixas.

A triagem sistemática da audição é importante porque os idosos podem não relatar ou nem mesmo reconhecer que tenham uma perda auditiva. O profissional de saúde deve perguntar ao paciente e familiar ou cuidador sobre alterações na audição, início e progressão da disacusia observada, sintoma predominantemente unilateral ou bilateral, medidas empregadas ou tratamento instituído.

Tanto durante a anamnese quanto no exame físico, é possível observar se o paciente tem prejuízo importante da acuidade auditiva. Por exemplo, quando se examina o paciente sentado, de costas, e mantém-se fora do alcance visual dele, podem-se enunciar algumas perguntas a distâncias variáveis ou também palavras e pedir que o paciente as repita, observando a percepção e a resposta do paciente.

O *whisper test* (teste de sussurrar) pode ser realizado sussurrando três letras a uma distância de 30 cm de cada orelha, sendo considerado alterado o teste que com três repetições resulte em uma compreensão inferior a 50%. Há outra versão do mesmo exame, no qual se sussurram 10 palavras a 15 cm de distância por trás de cada orelha. Neste, um teste alterado é resultante da incapacidade de repetir pelo menos 50% das palavras. O declínio cognitivo importante obviamente pode afetar o resultado deste procedimento.

O diapasão tem utilidade limitada na avaliação da acuidade auditiva; contudo, um diapasão de 256 Hz pode ser aplicado ao processo mastoide (para teste da condução óssea) e, então, posicionado próximo à orelha (condução aérea), em cada lado, perguntando-se ao paciente se detecta o som e onde é mais audível (habitualmente, a condução aérea). O audioscópio portátil (p. ex., o de 40 dB para detecção da incapacidade de alcance de sons com as frequências de 1.000 ou 2.000 Hz), se disponível, pode ser mais útil no exame de triagem.

O exame otoscópico é capaz de revelar cerume (eventualmente, um tampão) ou otite serosa, sendo, portanto, relevante a sua realização antes de qualquer outro exame complementar, como a audiometria.

Continência

Em razão do embaraço causado pela situação de incontinências urinária e fecal, percepção de que não há solução para o problema, ou de que se trata de uma consequência normal do envelhecimento, pessoas idosas podem negar tal condição quando diretamente arguidos pelo profissional de saúde.

Com algumas questões simples, é possível iniciar mais facilmente o assunto durante a entrevista, tais como: "a senhora, às vezes, perde urina?" ("a urina escapa mesmo quando não quer urinar?" ou "tem dificuldade para segurar a urina?"), "o senhor já se molhou perdendo urina?" ("a urina sai sozinha quando tosse, ri, faz esforço?") e "a senhora utiliza fraldas geriátricas?" (ou "tem urgência para evacuar ou urinar?" ou "perde urina ou fezes sem perceber?").

A incontinência em mulheres idosas pode estar associada a lesões no assoalho pélvico e no períneo, decorrentes de partos, episiotomia, fraqueza da musculatura (desuso), hipoestrogenismo, além da disfunção vesical, uretrite atrófica, ou vaginite, e infecção urinária.

Em homens idosos, é frequente a incontinência urinária associada a hiperplasia prostática, disfunção esfincteriana pós-prostatectomia, doenças uretrais, disfunção vesical decorrente de cateterização, diabetes, infecção urinária, hiperglicemia, abuso de álcool, estado confusional, medicamentos, imobilidade, insuficiência cardíaca congestiva e impactação fecal.

Nutrição

A manutenção adequada da nutrição é fundamental para a prevenção do declínio funcional e de enfermidades associadas ao envelhecimento. A desnutrição relaciona-se com o aumento de morbidade, permanência hospitalar ou readmissões, a suscetibilidade a úlceras por pressão, e elevação da mortalidade.

Devem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento da desnutrição em idosos: detecção de baixa ingestão calórica determinada por pobreza; isolamento; depressão; demência; dor; imobilidade; constipação intestinal; refluxo gastresofágico; dispepsia; disfagia; alcoolismo; polifarmácia (incluindo intoxicação digitálica); problemas odontológicos ou bucais; xerostomia (boca seca); alterações do mecanismo de reconhecimento da fome e/ou da sede, do paladar, da olfação (p. ex., a cacosmia), que podem contribuir para anorexia.

Uma pergunta simples pode ser formulada ao paciente, como: "o(a) senhor(a) perdeu peso nos últimos 6 meses mesmo sem querer?".

A perda de 5% (ou 2,3 kg) ou mais da massa corpórea em 1 mês ou de 10% (ou 4,5 kg) ou mais em 6 meses é significante.[18]

Pacientes que não saibam precisar sua variação de massa corpórea poderão ainda dizer como está seu apetite, se as roupas estão largas ou o cinto tem de ser mais apertado que de costume.

Inquéritos sobre a alimentação e recordatórios sobre a dieta podem ser utilizados para a estimativa da ingestão calórica, proteica, lipídica e de hidratos de carbono.

A determinação do índice de massa corporal (IMC) é realizada com a simples aferição da massa (em

quilogramas) e da altura (em metros), em que se divide a massa pelo quadrado da altura. O IMC proporciona uma avaliação geral da massa corpórea do idoso, mas sua determinação e seus índices estão validados para adultos jovens.

Caso o paciente esteja desnutrido ao exame físico, podem-se encontrar, entre outros, os seguintes achados: diminuição do tecido celular subcutâneo e da massa muscular, glossite, icterícia e edema.

Os testes laboratoriais não foram validados para a triagem de desnutrição em idosos. Possivelmente, anemia, hipoalbuminemia e linfocitopenia farão parte do quadro de desnutrição, assim como hipocolesterolemia total (inferior a 160 mg/dℓ), um achado inespecífico, que pode estar associado ao aumento da morbidade em idosos.

Com o fenômeno da transição nutricional, deve-se também considerar a avaliação nutricional de pacientes idosos que apresentam aumento da massa corpórea, visando detectar sobrepeso e obesidade.

Alcoolismo

Alcoolismo em pessoas idosas pode estar associado a depressão, ansiedade, estados confusionais, alterações do sono, quedas, incontinência, doenças gastrintestinais, desnutrição e demência.

Alterações farmacocinéticas em idosos podem determinar níveis circulantes mais elevados de etanol e efeitos tóxicos mais prolongados. O consumo de quantidade de etanol considerada como aceitável em adultos jovens pode produzir efeitos deletérios à pessoa idosa, especialmente com baixa massa corpórea e/ou idade avançada: alterações do equilíbrio, disfunção ventricular esquerda, arritmias, diurese profusa e desidratação, além de interação com medicamentos em uso.

O uso de etanol é particularmente perigoso para os pacientes com demência, história de quedas, sangramento digestivo ou em uso de anticoagulante oral (varfarina).

Para a triagem, pode-se iniciar com uma pergunta como: "pode-me falar sobre a bebida alcoólica" ou "o que gosta de beber com seu prato preferido?" e, a seguir, utilizar o instrumento de quatro questionamentos conhecido como CAGE, sigla mnemônica em inglês: *Cut down* (você já tentou parar de beber?); *Annoyed or angered* (alguém já se incomodou ou ficou bravo pelo fato de você beber?); *Guilty* (você já se sentiu culpado por beber?) e *Eye-opener* (você já utilizou bebida alcoólica para acalmar os nervos como primeira bebida pela manhã ou para reduzir os efeitos da ressaca?).

O valor preditivo positivo com duas ou mais respostas afirmativas com o CAGE supera 75% em idosos, e uma única resposta afirmativa já faz com que uma investigação mais detalhada seja realizada.[19]

Avaliação de necessidades

O crescente número de idosos frágeis na comunidade faz com que cada vez mais seja importante estabelecer uma avaliação de suas necessidades.

A avaliação de necessidades do paciente idoso habitualmente é feita por médicos, enfermeiros e assistentes sociais e refere-se à situação funcional, de saúde e social de cada pessoa a fim de estabelecer um plano de cuidados com a vida.

A identificação de fatores de risco não somente para agravos à saúde, mas para desfechos relevantes na vida das pessoas, deve ser sistematizada. Questões complexas poderiam ser colocadas: quando uma pessoa perde a capacidade de viver sozinha em seu domicílio? Quando o idoso perde este direito? É claro que jamais se terão critérios tão claros que possibilitem uma resposta genérica para todas as situações de vida. Alguns fatores de risco sugestivos de necessidade de serviço de cuidados domiciliares ou de institucionalização que devem ser investigados são: dependência nas atividades de vida diária (especialmente alimentar-se e vestir-se), incontinência urinária ou fecal, demência ou *delirium*, estresse do cuidador, idade superior a 85 anos, paciente vivendo só (solteiro, viúvo ou com alteração recente do modo de vida), necessidade prévia de cuidados domiciliares e/ou institucionalização, novo ou complexo regime terapêutico (p. ex., infusão intravenosa, suporte nutricional, tomadas frequentes de medicação), falta de adesão ao tratamento proposto, necessidade de serviço de reabilitação, doença em fase terminal, diagnóstico de úlcera por pressão (decúbito), assistência ventilatória, uso de sondas (nasogástrica ou nasoenteral, vesical) e ostomias (p. ex., bolsa de colostomia ou gastrostomia).

Considerações finais

Algumas recomendações são efetivas na realização da avaliação multidimensional do idoso em consultórios e ambulatórios: ter como alvo prioritário os idosos com maior risco para incapacidades (frágeis), utilizar instruções impressas e formatos de autoavaliação sempre que possível (pacientes com capacidade de leitura e interpretação), obter dados de informantes-chave, tais como familiar próximo ou cuidador, e agendar múltiplas visitas podem ser preferíveis e mais factíveis que uma consulta, envolver a equipe de profissionais de saúde disponível, preparar uma rotina de procedimentos para as situações mais comuns, estabelecendo uma sequência hierárquica para a realização da avaliação (buscar encadear os testes de maneira a facilitar sua aplicação).

Uma avaliação compreensiva e multidimensional do idoso é imprescindível à atenção racional e efetiva de saúde que leve em consideração não apenas a doença, mas, sobretudo, o contexto de vida e as necessidades de saúde de cada pessoa idosa.

Capítulo 388

Promoção da Saúde do Idoso

Emilio Moriguchi e Sergio Antonio Sirena

Introdução

Promoção da saúde é o processo pelo qual um indivíduo se torna capaz de ter o controle e de melhorar a própria saúde.[1] No processo de envelhecimento, a promoção da saúde associada à prevenção das doenças são elementos essenciais para se alcançar a meta global de um envelhecimento ativo e saudável.[1]

Na promoção da saúde, a manutenção da independência social, da mobilidade e das habilidades cognitivas é um dos principais objetivos do cuidado de pessoas com mais de 60 anos. Estima-se que a população de idosos deverá duplicar até 2050 e alcançar 15% do total da população brasileira.[2] Para promover a saúde neste processo de envelhecimento populacional, a maior frequência de pacientes idosos com graus variáveis de dependência determina a necessidade de uma identificação individualizada de suas necessidades. A gravidade das disfunções e o grau de dependência não podem ser avaliados somente com base no número ou na gravidade dos diagnósticos estabelecidos.[3,4] Por meio de uma avaliação específica do estado funcional, é possível identificar disfunções, proporcionando oportunidade de modificação daqueles fatores que podem invalidar ou influir em outras decisões no tratamento.[5]

A promoção da saúde envolve a identificação de pacientes sob risco para uma determinada condição, bem como a orientação e o apoio na implementação das mudanças de estilo de vida necessárias e/ou início de terapêutica específica para impedir ou prevenir o aparecimento de doença. Assim, pode-se dizer que a promoção da saúde no processo de envelhecimento "engloba" a prevenção das doenças associadas a ele. Parte do desafio da prevenção está na determinação de quais pacientes devemos rastrear e quando seria o melhor momento.

A relação entre manejo proativo dos pacientes idosos, qualidade de vida e longevidade ainda não é totalmente conhecida. É necessário produzir mais evidências sobre o quanto a intervenção pode influenciar positivamente nos desfechos. Apesar do grau de incerteza, há consenso quanto aos objetivos da promoção da saúde e prevenção de doenças nos pacientes idosos. São eles:

- Redução da mortalidade prematura causada por doenças agudas ou crônicas
- Manutenção da independência funcional
- Extensão da expectativa de vida ativa
- Melhora na qualidade de vida.

Uma abordagem sistematizada para a promoção e manutenção da saúde voltada às especificidades da população idosa é uma importante tarefa a ser desempenhada principalmente pelos clínicos e médicos que atuam na atenção primária à saúde, além dos geriatras. A U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)[6] indica as funções de sensopercepção (déficit de visão e audição) e prevenção de acidentes, especialmente de quedas, como categorias específicas para a avaliação de pacientes com mais de 65 anos. Outros itens de avaliação, comuns a outras faixas etárias, porém com repercussão na saúde dos pacientes idosos, incluem dieta e exercícios, imunizações e sexualidade. Embora exista pouca evidência científica para recomendar rastreamento de demências, os recentes avanços nos manejos comportamentais e farmacológicos, bem como a melhoria na organização do tratamento do paciente e de sua família, justificaria a inclusão desse item na avaliação sistemática.

A abordagem ao paciente idoso na clínica deve ser um processo diagnóstico multidimensional influenciado por diferentes fatores, tais como o ambiente onde o paciente vive; as relações médico-paciente e médico-familiares; a história clínica, que compreende aspectos biológicos, psíquicos, funcionais e sociais; e o exame físico. De acordo

com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os grupos de idosos em situação de risco são:

- Os muito idosos (de 80 anos ou mais)
- Os que vivem sozinhos
- As mulheres idosas, sobretudo as viúvas ou solteiras
- Os que vivem em instituições
- Os que estão socialmente isolados
- Os idosos sem filhos
- Os que têm limitações graves ou disfunções
- Os casais de idosos em que um deles é incapacitado ou está muito doente
- Os que contam com poucos recursos econômicos.

O uso de instrumentos de avaliação funcional de fácil aplicação ajuda no reconhecimento de problemas que são comuns na população de idosos e frequentemente negligenciados. Possibilita modificar o foco de intervenção centrada na doença para uma intervenção preventiva e de manejo clínico proativo daqueles problemas que mais afetam a qualidade de vida do idoso, contribuindo para a promoção da saúde.

No processo de envelhecimento, a promoção da saúde junto com a prevenção das doenças são elementos essenciais para atingir a meta global de um envelhecimento ativo e saudável.[35]

Avaliação funcional do idoso

Os itens a serem avaliados devem levar em consideração a prevalência das disfunções, sua vulnerabilidade à intervenção, a relação com aspectos de prevenção dos agravos mais frequentes e a capacidade de identificação de alguns problemas de grande repercussão funcional que geralmente são assintomáticos ou não são registrados de maneira sistemática (Boxe *Avaliação multidimensional do idoso*).

Visão

O processo normal de envelhecimento está associado a uma diminuição da acuidade visual devido a alterações fisiológicas das lentes oculares, déficit de campo visual e doenças de retina. Mais de 90% dos idosos necessitam de óculos. Dados da literatura americana apontam que 16% da população entre 75 e 84 anos, e 27% daqueles com mais de 85 anos estão cegos ou são incapazes de ler jornal mesmo com lentes corretivas.[7,8] No Rio Grande do Sul, dados do Relatório Preliminar da Pesquisa "O Idoso do Rio Grande do Sul: Estudo multidimensional de suas condições de vida"[9] revelam que 24,02% da população avaliam sua própria visão como péssima ou ruim.

Para a avaliação desta função, os pacientes devem ser perguntados sobre a existência de dificuldade para ler, ver TV, dirigir ou desenvolver suas atividades comuns da vida diária decorrentes da falta de visão. Aqueles que responderem afirmativamente deverão ser encaminhados para um exame oftalmológico mais especializado.

Audição

Um terço dos idosos relata graus variáveis de deficiência auditiva.[9] Tratamento com aparelho de surdez melhora funcionamento social, emocional, comunicativo e cognitivo em idosos.[10]

Presbiacusia, que é a perda progressiva da audição de alta frequência, é a causa mais comum de deficiência auditiva; entretanto, o déficit auditivo muitas vezes não é reconhecido pelo paciente e pode não ser motivo de queixa.

Avaliação multidimensional do idoso

Visão

Perguntar: você tem dificuldade para dirigir, ver TV, ler ou fazer qualquer outra atividade de vida diária devido a problemas de visão?

Se sim: aplicar o cartão de Snellen.

Olho direito (D): _____
Olho esquerdo (E): _____

Audição

Aplicar teste Whisper
O paciente responde à pergunta? Ouvido D: _____ Ouvido E: _____
Se não: verificar presença de cerume: Ouvido D: _____ Ouvido E: _____

Função dos membros superiores

Proximal: ver se o paciente é capaz de tocar a nuca com ambas as mãos: _____
Distal: ver se o paciente é capaz de apanhar um lápis sobre a mesa com cada uma das mãos e colocá-lo de volta no lugar: _____

Função dos membros inferiores

Ver se o paciente é capaz de executar as tarefas:
Levantar da cadeira _____ Caminhar 3,5 m _____ Voltar e sentar _____

Estado mental

Solicitar ao paciente que repita o nome dos objetos "mesa/maçã/dinheiro"
Após alguns minutos (até 3 min), faça-o repetir.
(1) Sim. Repetiu os três nomes (2) Não*
*Se ele for incapaz de repetir os três nomes, aplicar o teste cognitivo.

Humor

Perguntar: Você, *frequentemente*, sente-se triste ou desanimado?
Se sim, aplicar teste para depressão.

Domicílio

Perguntar: sofreu queda em casa nos últimos 12 meses? ____.
Quantas vezes? _____
Na sua casa tem: escadas? (n°) ___ tapetes soltos? ____
corrimão no banheiro? _____

Atividades diárias

Perguntar: sem auxílio, você é capaz de:
Sair da cama? _____Vestir-se?_____ Preparar suas refeições? _____
Fazer compras?_____

Incontinência

Perguntar: você às vezes perde urina ou fica molhado? _____
Se sim, perguntar:
Quanta(s) vez(es)? _____ Isso provoca algum incômodo ou embaraço?_____

Nutrição

Perguntar: você perdeu mais de 4 kg no último ano? _____
Peso usual: _____ kg Altura: _____ cm

Suporte social

Perguntar: alguém poderia ajudá-lo caso você ficasse doente ou incapacitado?
Quem poderia ajudá-lo?
Quem seria capaz de tomar decisões de saúde por você caso não fosse capaz de fazê-lo?

Essa função pode se testada por meio do teste do sussurro (*whisper*), já validado em relação à audiometria.[11] Nesse teste, o examinador, fora do campo visual do paciente, a uma distância de aproximadamente 33 cm, sussurra uma questão breve e simples, como "Qual é o seu nome?" em cada ouvido. Se o paciente não responder, deve-se examinar o conduto auditivo para afastar a possibilidade de cerume. Não identificando obstáculos nos condutos auditivos externos, deverá proceder-se audiometria em ambulatório especializado.

Função dos membros superiores

A limitação na movimentação dos ombros pode aparecer de modo insidioso e por vezes sem dor. Essa disfunção pode levar a dificuldades na execução de tarefas como dirigir e vestir. Casos de longa evolução podem determinar fraqueza muscular, diminuição da resistência, dor crônica, distúrbios do sono e graves limitações nas atividades de vida diária nos casos mais graves. Para o teste da função proximal dos membros superiores, solicita-se ao paciente que posicione ambas as mãos na parte posterior do pescoço, observando a ocorrência de dor e limitação durante a execução do teste. Se o paciente é capaz de tocar a nuca com ambas as mãos, provavelmente ele tem uma adequada função proximal dos membros superiores.

A capacidade de empunhar e exercer a função da pinça digital é essencial na manutenção da capacidade de vestir-se, banhar-se e comer. A habilidade de pegar e recolocar objetos leves, tais como colher, moeda, lápis etc., sugere que o paciente tenha capacidade de escrever e manipular utensílios, livre de disfunção distal dos membros superiores.

Função dos membros inferiores

Problemas de mobilidade e quedas são muito frequentes em idosos. Geralmente resultam de uma associação de disfunções que podem incluir desde problemas de sensopercepção e déficit cognitivo até problemas próprios dos membros inferiores. Quando o paciente tem história de queda, deve ser questionado sobre frequência, circunstâncias e particularidades da queda, com o objetivo de esclarecer tanto aspectos relacionados com o meio quanto disfunções específicas.

Esta função pode ser testada por meio do teste *get-up and go*.[12] O paciente é convidado a levantar-se da cadeira, andar aproximadamente 3 m, girar, retornar à sua cadeira e sentar-se novamente. Lentidão e hesitação excessivas, oscilação do tronco, necessidade de apoio ou tropeço indicam disfunção de marcha e/ou equilíbrio. Nesses casos está indicada avaliação neurológica completa e atenção a amplitude e presença de dor aos movimentos. Considerar a possibilidade de fisioterapia.

Estado mental

Um indicador sensível de diminuição das funções cognitivas é a perda de memória recente e habilidade de cálculo.[13] A avaliação da memória recente provavelmente é o melhor teste, tendo em vista que a habilidade de cálculo pode ser prejudicada pelo nível cultural e de educação formal dos pacientes. O teste de memória recente tem origem em um dos itens do teste *Folstein minimental.*[14] Consiste em solicitar ao paciente que relembre o nome de três objetos imediatamente e 3 min após serem citados.[15] Mediante a incapacidade de relembrar os três nomes, deve-se realizar a aplicação completa de teste para avaliação da função cognitiva.

Avaliação do humor

As perdas funcionais e psicossociais que acompanham o envelhecimento frequentemente podem resultar em depressão. A maior prevalência de depressão varia entre 5 e 9% entre os adultos, e até 50% dos pacientes deprimidos não são diagnosticados.[16,17] Embora não haja incidência precisa, a depressão é um dos transtornos mentais mais comuns no idoso.

A formulação da pergunta: "você, frequentemente, se sente triste ou desanimado?", enfatizando a palavra "frequentemente", serve como introdução para uma investigação mais detalhada (sensibilidade = 0,78; especificidade = 0,87).[18] Este teste breve de rastreamento parece ser capaz de detectar a maioria dos pacientes deprimidos e, em alguns casos, tem uma *performance* melhor do que o instrumento original do qual foi derivado.[19]

Pacientes que respondem afirmativamente serão testados com Escala de Depressão Geriátrica (GDS –15).[20] Um escore de cinco ou mais pontos sugere depressão de relevância clínica.

Depressão associada a outras doenças é muito mais comum em idosos, podendo dificultar o diagnóstico. Na avaliação de um paciente idoso enfermo e com sintomas psiquiátricos associados, é importante determinar se representam a exacerbação de uma condição neuropsiquiátrica preexistente (p. ex., depressão maior); se mimetizam doenças psiquiátricas (p. ex., hiperparatireoidismo); se são secundários a outras doenças ou tratamentos (p. ex., hipotireoidismo, uso de corticosteroide); ou se são a primeira manifestação de uma doença neuropsiquiátrica (p. ex., doença de Parkinson ou Alzheimer). Essas distinções têm implicações terapêuticas importantes.

Condições associadas a sintomas de ansiedade ou depressão estão listadas na Tabela 388.1.

Riscos de acidentes domiciliares

As condições do ambiente em que o idoso vive podem aumentar o risco de quedas. Alguns ensaios clínicos que incluíram idosos não institucionalizados e sem problemas de cognição mostraram uma redução de quedas e traumatismos quando riscos específicos foram alvos de intervenção.[21–23]

As quedas representam um sério problema para os idosos. Elas estão associadas a elevados índices de morbidade e de mortalidade, redução da capacidade funcional e institucionalizações precoces. Estudo recente mostrou que as quedas são a principal causa de institucionalização de pacientes idosos, aproximadamente 40% dos casos analisados.[24]

Escadas são particularmente perigosas; diferenciação inadequada das bordas dos degraus, iluminação fraca e diminuição da acuidade visual das pessoas idosas também contribuem para impor dificuldades ao seu uso. Tapetes soltos, fios elétricos e cacos de ladrilho no chão também podem aumentar o risco de quedas.[24] Para identificar riscos potenciais, deve-se perguntar ao paciente sobre dificuldade com escadas, presença de tapetes soltos, adequação da luminosidade interna e externa a casa. Também é importante inquirir sobre a presença de equipamento de segurança, tal como corrimões no banheiro. Se qualquer uma dessas áreas tiver problemas, deve ser feito um inventário completo sobre a segurança do domicílio.

Tabela 388.1 Condições associadas a sintomas de ansiedade e depressão.

Condição	Depressão	Ansiedade
Medicamentos e outras substâncias	Corticosteroide, cimetidina, AINHs, anti-hipertensivos, sedativos, digitálicos, álcool, opiáceos	Broncodilatadores, xantinas, simpaticomiméticos, antidepressivos, psicoestimulantes
Doenças do SNC	Doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson, Alzheimer, Huntington), AVE	Doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla
Doenças cardíacas	Pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva	Prolapso de válvula mitral, arritmias
Doenças endócrinas	Doença de Cushing, hipotireoidismo	Hipertireoidismo, hiperadrenalismo
Neoplasias	Pâncreas, pulmão, mama	Carcinoide, feocromocitoma
Doenças colágeno-vasculares	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, arterite temporal	–
Doença respiratória	–	Asma, DPOC, embolia pulmonar
Doença renal	Diálise	–

Estado de abstinência	–	Depressores do SNC

AINHs = anti-inflamatórios não hormonais; SNC = sistema nervoso central; AVE = acidente vascular encefálico. DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Pacientes que apresentaram história de uma ou mais quedas, queda recente ou ainda, anormalidades na marcha ou no exercício devem ser avaliados, levando em consideração os seguintes aspectos:

- Circunstância na qual ocorreu a queda
- Uso de medicações
- Problemas médicos agudos ou crônicos
- Nível de mobilidade
- Exame de visão
- Marcha e equilíbrio
- Função de membros inferiores
- Avaliação neurológica básica (estado mental, força muscular, nervos periféricos, propriocepção, reflexos, funções cortical, extrapiramidal e cerebelar)
- Avaliação cardiovascular (ritmo e frequência cardíaca, pulsos, pressão arterial).

Recomendações específicas para a prevenção de quedas em idosos são descritas na Tabela 388.2.

Tabela 388.2 Recomendações específicas para a prevenção de quedas em paciente idoso.

Recomendações gerais para pacientes que vivem na comunidade	Treinar a marcha com eventual utilização de objetos auxiliares, como bengalas ou andadores (evid.2). Revisar as medicações utilizadas pelos pacientes e realizar as modificações necessárias, especialmente em relação aos psicofármacos (evid.2). Realizar programas de exercícios para o equilíbrio (evid.2). Tratar a hipotensão postural (evid.2). Modificar os fatores ambientais que colocam o paciente em risco (evid. 3). Tratar as doenças cardiovasculares, incluindo as arritmias cardíacas (evid.4).
Pacientes que recebem assistência domiciliar ou que vivem em casas geriátricas	Proporcionar programas de educação para a equipe que assistirá o paciente (evid.2). Treinar a marcha do paciente, utilizando objetos auxiliares da marcha (evid.2). Revisar as medicações utilizadas pelo paciente e realizar as modificações necessárias (evid.2).
Exercícios	Existem boas evidências de que os exercícios físicos demonstram benefícios em relação à prevenção de quedas. Os tipos ideais de exercício, sua duração e a intensidade ótima ainda permanecem obscuros (evid.2). Aos idosos que apresentam quedas recentes devem ser oferecidos programas de exercícios continuados que valorizem o ganho de equilíbrio (evid. 2). O *tai chi chuan* representa um tipo de exercício de equilíbrio promissor; porém necessita de mais estudos para que possa ser recomendado como um dos métodos de treinamento de equilíbrio preferenciais (evid.3).
Ambiente	Quando pacientes idosos que apresentam elevado risco para quedas

	recebem alta hospitalar, o preparo adequado do ambiente domiciliar (melhora da iluminação, tapetes fixos, utilização de barras de apoio nos banheiros) mostrou-se efetivo na prevenção de quedas (evid.2).
Medicamentos	Todos os pacientes que já apresentaram quedas devem ter suas medicações revisadas e alteradas ou suspensas sempre que for apropriado. Atenção especial deve ser dada a todos os idosos que estejam utilizando quatro ou mais medicamentos e/ou substâncias psicoativas (evid. 3).
Objetos auxiliares da marcha	A utilização de métodos auxiliares, como bengalas, andadores ou protetores de quadril mostrou-se efetiva na prevenção de quedas quando utilizada em conjunto com outras intervenções, como programas de exercícios, modificações ambientais e programas educacionais e comportamentais (evid.3).

Atividades de vida diária

Incapacidade no desempenho das atividades de vida diária tem sido identificada como fator de risco para quedas[25] e para a institucionalização do idoso. O termo "atividades de vida diária" (AVDs) refere-se às habilidades necessárias para a manutenção independente das funções básicas de banho, alimentação, vestir-se, ir ao banheiro, locomover-se e caminhar. O questionamento sobre a habilidade funcional deve ser posto em relação às atividades recentes (p. ex., "você vestiu-se sozinho esta manhã?". Nos casos em que o paciente apresenta déficit cognitivo, as respostas devem ser confirmadas com o acompanhante ou cuidador. Informação adicional pode ser obtida no momento da consulta, simplesmente por observação do paciente. Esta observação direta da *performance* física do paciente proporciona uma estimativa acurada da capacidade funcional. Quando deficiências no desempenho das AVDs são identificadas, o motivo e o tempo de aparecimento podem ajudar na determinação da causa da disfunção e sua potencial reversibilidade. Déficits agudos ou subagudos frequentemente são sintomas de doença,[26] e seu tratamento ajudaria no restabelecimento da função. A avaliação dessas atividades tem por objetivo identificar pessoas em risco para quedas ou com necessidade de apoio ou suporte social. Ao identificar os indivíduos com dificuldades de autocuidado (atento tanto aos aspectos de motivação quanto às limitações físicas) devem-se promover intervenções apropriadas no âmbito de atendimento médico, ambiente doméstico e convívio social.

Continência urinária

Embora até 30% dos idosos não institucionalizados apresente incontinência urinária, frequentemente este problema não é identificado. Geralmente os pacientes não relatam incontinência a menos que sejam perguntados. Seu questionamento deve ser realizado de maneira direta e neutra por meio de uma simples questão: "Você já perdeu urina ou sentiu-se molhado?". A frequência e a importância do evento deverão ser relacionadas com a repercussão emocional e social. Causas comuns reversíveis devem ser investigadas, tais como delírio, restrição da mobilidade e retenção urinária, infecção e efeitos de medicação.

Nutrição

A manutenção de uma nutrição adequada é essencial na prevenção de doenças e declínio funcional. Desnutrição está claramente relacionada com o aumento de morbidade, o que inclui permanência hospitalar prolongada, readmissão mais frequente, suscetibilidade a úlceras de pressão e aumento da mortalidade.[27] Quase todas as doenças sistêmicas ou procedimentos cirúrgicos recentes podem provocar diminuição da ingestão e consequente perda de peso. Entretanto, uma série de causas pode estar envolvida, como: pobreza, isolamento social, depressão, demência, dor, imobilidade, refluxo gatresofágico, constipação intestinal, alcoolismo, uso de medicamentos, problemas dentários, xerostomia, alterações no reconhecimento de fome e sede, diminuição do paladar.

Estima-se que metade da população idosa institucionalizada seja afetada por disfagia secundária a acidente vascular encefálico (AVE), Parkinson, efeitos colaterais de medicação, xerostomia ou demência.[28]

Peso corporal é um sinal vital em geriatria. Emagrecimento sugere que um paciente idoso não está bem, quer por problemas médicos, sociais ou emocionais. O indicador do estado nutricional mais útil em idosos é a variação

de peso em relação ao basal ou a presença de anorexia. Uma perda de peso de mais de 5% (± 2,3 Kg) em 1 mês, ou mais de 10% (± 4,5 Kg) em 6 meses é significativa.[28] A aferição rotineira de peso deve ser feita regularmente a cada consulta ou, no máximo, a cada 12 meses, já que muitas vezes o relato de peso feito pelo paciente pode não ser acurado.

Suporte social

A identificação de cuidadores ativos ou em potencial revela a rede social de que o paciente pode dispor em caso de incapacidades temporárias ou internações hospitalares, bem como perda ou incapacidade de familiares próximos. Outra medida preventiva é a identificação, com nome, endereço e telefone, da pessoa que poderia tomar decisões sobre a saúde do paciente em caso de sua impossibilidade diante de uma doença ou emergência incapacitante.

Atividade sexual

A frequência e a intensidade da atividade sexual podem mudar ao longo da vida; entretanto, problemas na capacidade de desfrutar do prazer nas relações sexuais não devem ser considerados como parte normal do processo de envelhecimento. Estudos mostram que 74% dos homens casados e 56% das mulheres casadas têm vida sexual ativa após os 60 anos de idade.[29] Quando uma disfunção sexual é identificada, sua fonte pode estar relacionada com problemas fisiológicos, psicológicos ou ambos. É essencial fazer distinção entre distúrbios do desejo, inibição neurótica, disfunção erétil, dificuldade de ejaculação, dispareunia e inibição cultural. Muitas vezes a disfunção percebida é resultado da ignorância sobre as alterações na sexualidade que ocorrem com a idade e que podem ser resolvidas com informação e educação. Problemas comuns também podem afetar o desempenho sexual. Artrites, diabetes, fadiga, medo da precipitação de um "ataque cardíaco" e efeitos colaterais de medicamentos e álcool podem ser agravantes da disfunção sexual.

Atividade física

Nos idosos, a inatividade é um importante fator de risco para a perda da independência funcional. Da mesma maneira que nos adultos jovens, a prática de exercícios regulares traz comprovados benefícios à saúde.[30] Melhorias na saúde cardiovascular, metabólica, endócrina e psicológica resultantes da prática regular de exercícios já estão bem documentadas.[30–33] Aumento do condicionamento aeróbico e/ou exercícios regulares estão associados à diminuição de todas as causas de mortalidade e morbidade em adultos de meia idade e idosos.[34] Embora poucas, é importante lembrar que há contraindicações para exercícios aeróbicos ou de resistência (Tabela 388.3).

A maioria dos idosos pode iniciar com segurança um programa moderado de exercícios aeróbicos ou de resistência sem a realização de um teste de sobrecarga cardíaca, desde que seja iniciado de maneira branda com aumento gradativo da atividade física. Os pacientes devem ser orientados a parar com os exercícios e procurar atendimento médico se experimentarem sintomas ou sinais de alerta (p. ex., dor no peito, palpitações, tonturas). A recomendação do American College of Sports Medicine é de que seja feito um teste de esforço cardíaco em todos os pacientes idosos sedentários ou minimamente ativos que desejam iniciar um programa de exercícios de maior intensidade. As outras indicações de teste cardíaco de esforço estão listados a seguir:

- Homens de idade ≥ 45 anos e mulheres de 55 anos ou mais que planejam iniciar atividades físicas vigorosas (Vo_2 máx. de 60% ou mais)
- Doença coronariana conhecida ou sintomas cardíacos
- Dois ou mais fatores de risco para doença coronariana[1]
- Diabetes melito

Tabela 388.3 Potenciais contraindicações para exercícios aeróbicos ou de resistência.

Absolutas	Relativas
Alteração recente no ECG ou infarto do miocárdio	Cardiomiopatia
Angina instável	Doença cardíaca valvular

Bloqueio cardíaco de 3° grau Insuficiência cardíaca congestiva aguda Hipertensão não controlada Doença metabólica não controlada	Extrassístoles ventriculares complexas

- Doença pulmonar ou metabólica conhecida ou sinais e/ou sintomas sugestivos (fatores de risco para doença coronariana: hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia, obesidade, sedentarismo e história familiar de doença coronariana precoce).

Idosos sedentários devem ser incentivados a aumentar as atividades físicas. Elas podem ser de resistência (caminhar, nadar, pedalar), de força muscular (contrações de grupos musculares isolados), de flexibilidade (alongamento de vários grupos musculares) e de equilíbrio (*tai chi*, dança). A indicação de atividade física por meio de prescrição por escrito demonstra sua importância e pode melhorar a adesão (Tabela 388.4). Dessa maneira, nunca é tarde para que os pacientes possam se beneficiar com atividades físicas orientadas.

Imunização

A situação vacinal do paciente idoso deve ser sistematicamente inquirida. A não adesão frequentemente está relacionada com a preocupação do paciente em relação aos efeitos colaterais e a não prescrição médica. A vacinação recomendada é de uma dose anual de vacina contra *influenza* no outono. Pacientes com mais de 65 anos devem receber pelo menos 1 dose de vacina pneumocócica durante sua vida. Aqueles com alto risco devem receber nova dose em 6 anos. A vacina dupla DT deve ser ministrada a cada 10 anos. Toxoide tetânico pode ser ministrado novamente em 5 anos nos casos de ferimentos considerados "sujos".[6]

Considerações finais

No processo de envelhecimento, a promoção da saúde e a prevenção das doenças são elementos essenciais para que se alcance a meta global de um envelhecimento ativo e saudável. A manutenção da independência social, da mobilidade e das habilidades cognitivas, com a preservação da qualidade de vida ao longo do processo de envelhecimento é o grande objetivo da promoção da saúde.

A gravidade das disfunções e o grau de dependência não podem ser avaliados somente com base no número ou na gravidade dos diagnósticos estabelecidos. Por meio de uma avaliação específica do estado funcional, é possível identificar disfunções, proporcionando oportunidade de modificação daqueles fatores que podem invalidar ou influir em outras decisões no tratamento (Tabela 388.5).

Tabela 388.4 Níveis recomendados de atividade física.

Cardiovascular	Atividade aeróbica moderada1 pelo menos por 30 min, na maioria dos dias da semana. Pode ser executada em turnos separados de pelo menos 10 min de atividade (para a maioria dos idosos, equivale a um nível de caminhada de 3,2 a 7,2 km/h)
Treinamento de força	Sessões únicas de 10 a 15 repetições usando 8 a 10 diferentes exercícios, desenvolvidos 2 a 3 vezes/semana. Cada repetição deve ser executada lentamente por meio da amplitude completa do movimento, evitando prender a respiração (manobra de Valsalva). O programa de treinamento deve envolver os principais grupamentos musculares (extensores do quadril, extensores do joelho, flexor plantar do tornozelo e dorsiflexores, bíceps, tríceps, ombros, extensores lombares e músculos abdominais)1
Equilíbrio e flexibilidade	Alongamento dos principais grupamentos musculares 1 vez/dia depois dos exercícios1 Treinamento de equilíbrio e transferência de peso2

	• O alongamento deve ser feito do modo “alongar-parar” para evitar alongamentos com ímpeto muito vigoroso • Supervisionados e com grau progressivo de dificuldade • São exercícios posturais que reduzem a base de sustentação (ficar sobre um pé só) ou alteração do centro de gravidade (movimentos circulares) ou tensão sobre os músculos posturais, (ficar sobre os calcanhares) ou reduzirem estímulos sensoriais (p. ex., visão)

A promoção da saúde do idoso é um processo holístico que envolve a identificação de pacientes sob risco para uma determinada condição, bem como a orientação e o apoio na implementação das mudanças de estilo de vida necessárias e/ou início de terapêutica específica para impedir ou prevenir o aparecimento de doença, contribuindo para a preservação da qualidade de vida no envelhecimento.

Tabela 388.5 Procedimentos para avaliação funcional do paciente idoso com rastreamento positivo.

Problema	Rastreamento positivo	Intervenção
Visão	Incapacidade de ler além de 20/40 no cartão de Jaeger	Relatar ao oftalmologista
Audição	Não responde a pergunta formulada no teste do sussurro	Verificar presença de cerume por meio de otoscopia. Em caso positivo, promover a remoção; em caso negativo, relatar ao otorrinolaringologista
Membros superiores	Incapacidade de realizar as tarefas propostas	Exame completo dos Ms Ss (músculos, articulações e nervos), atenção para dor, fraqueza muscular e limitação de movimentos. Considerar possibilidade de fisioterapia
Membros inferiores	Incapacidade de levantar-se ou mover-se	Avaliação neurológica e músculo-esquelética completa. Atenção para dor, amplitude dos movimentos, equilíbrio e avaliação da marcha. Considerar possibilidade de fisioterapia
Estado mental	Incapacidade de repetir três nomes depois de um minuto	Aplicar instrumento de avaliação do estado mental
Humor	Resposta afirmativa	Aplicar teste de depressão
Risco domiciliar	Resposta afirmativa	Avaliar segurança domiciliar e instituir adaptações necessárias
Atividades diárias	Resposta afirmativa	Determinar as razões da inabilidade (comparar limitação física com motivação), corroborar a resposta com o que aparenta o paciente, solicitar informações junto aos familiares. Instituir intervenções médicas, sociais e ambientais apropriadas
Continência	Resposta afirmativa	Definir quantidade e frequência. Pesquisar causas reversíveis, incluindo irritação local, estados poliúricos e medicações. Considerar referência ao urologista
Nutrição	Resposta afirmativa ou peso abaixo do aceitável	Fazer avaliação médica apropriada

Suporte social	–	Identificar as pessoas no prontuário. Familiarizar-se com os recursos disponíveis na comunidade
Atividade sexual	Problemas na capacidade de desfrutar do prazer nas relações sexuais	Fornecer informações essenciais sobre as alterações da sexualidade. Identificar problemas fisiológicos e/ou psicológicos relacionados

Capítulo 389

Nutrição do Idoso

Julio Cesar Moriguti, Rômulo Rebouças Lôbo, Eny Kiyomi Uemura Moriguti, Júlio Sérgio Marchini, Eduardo Ferriolli e Nereida Kilza da Costa Lima

Introdução

A conquista e a manutenção da saúde estão diretamente relacionadas com alimentação balanceada e equilibrada dos mais diferentes alimentos. Segundo a VIII Conferência de Saúde (1986), definiu-se que "... a saúde é o conjunto das condições de alimentação, habitação, educação, renda, meio ambiente, trabalho, transporte, emprego e lazer, bem como o acesso aos serviços de saúde. É assim, antes de tudo, o resultado das formas de organização social da produção, as quais podem gerar grandes desigualdades nos níveis de vida".

As alterações fisiológicas que acontecem com o envelhecimento afetam a necessidade de vários nutrientes. Enquanto o impacto das alterações relacionadas com o envelhecimento na fisiologia e metabolismo tem sido extensivamente avaliado em estudos farmacológicos, somente nas últimas duas décadas muitas pesquisas têm sido conduzidas para definir o impacto destas alterações nas necessidades nutricionais humanas.

As condições sociais podem afetar o estado nutricional do idoso que também é influenciado pela ocorrência de doenças crônicas e uso de medicações que podem, algumas vezes, provocar interações indesejáveis com os nutrientes.

As necessidades energéticas diminuem com o envelhecimento como resultado de alterações do metabolismo basal e atividade física. A necessidade basal não está sob comando do indivíduo, mas o gasto energético no exercício físico varia de acordo com os padrões de atividade.[1]

Há declínio progressivo da disfunção do paladar e olfato em idosos e essas perdas sensoriais podem resultar em consumo de dieta mais monótona.

É necessário entender que, no cuidado do idoso doente e frágil, os aspectos de nutrição e hidratação são renegados a posição inferior no *ranking* das prioridades de avaliação e tratamento. Em hospitais e clínicas de repouso e na comunidade, pacientes idosos podem receber uma variedade de intervenções médicas complexas e dispendiosas financeiramente, tal como o suporte ventilatório mecânico, enquanto a rotina de avaliação de necessidades de fluidos e nutrientes é negligenciada.

Por que a nutrição não é mais claramente reconhecida como prioridade para o idoso pelos outros profissionais de saúde que não sejam da área da nutrição? A necessidade por avaliação e intervenção nutricional é particularmente crucial neste grupo etário, em quem a incidência de doenças crônicas é muito prevalente e uma infinidade de fatores sociais e econômicos aumenta a possibilidade de erro nutricional. Os resultados destes estudos, frequentemente indicam que grande parte dos idosos está em risco de desnutrição ou desnutridos.

O conhecimento sobre nutrição é fundamental para o entendimento do desenvolvimento saudável e envelhecimento bem-sucedido. O conhecimento relacionado com alimentação e nutrição para prevenção de doença e manutenção da saúde tem alcançado níveis em que a avaliação e o planejamento nutricional são mandatórios no acompanhamento do paciente. O enfoque sobre nutrição e envelhecimento tem ultrapassado os limites da prevenção da pobreza e da subnutrição e alcançado o papel crítico da alimentação e fatores nutricionais no sucesso do processo de envelhecimento, na prevenção do declínio funcional e das doenças associadas à idade.

Com o envelhecimento, há dificuldades de manutenção do equilíbrio do balanço energético quando exposto a algum período de restrição calórica pela dieta,[2] e talvez por isso, também diante da perda de peso, voluntária ou não, estes idosos também apresentam dificuldade de restabelecer ao peso anterior.[3]

Atualmente, em vez de ter como base a quantidade de nutrientes para prevenir a ocorrência de estado de deficiência, as recomendações da ingestão diária de nutrientes são fundamentadas na quantidade de nutrientes necessárias para prevenir a ocorrência de doença crônica ou otimizar a função fisiológica.[4]

Necessidades nutricionais

O envelhecimento resulta em significante diminuição da necessidade de energia. O principal mecanismo é a diminuição do gasto energético em repouso como consequência do declínio da massa muscular.[4] A redução da função da tireoide não parece contribuir com a redução da necessidade energética de pessoas mais idosas.

A diminuição da necessidade de energia também resulta da diminuição da atividade física relacionada com a coexistência de doenças ósseas e articulares, perda de estabilidade postural e doenças crônicas que podem limitar a atividade como a insuficiência coronariana e a claudicação intermitente.

O apetite também é afetado em pessoas mais velhas. Em resposta ao jejum, idosos aparentam ter menos fome do que pessoas jovens, além disso, a saciedade ocorre mais rapidamente.

Alterações no apetite podem estar relacionadas com redução do esvaziamento gástrico. Em animais velhos, a saciedade ocorre mais rapidamente em resposta ao aumento da colecistoquinina circulante. Por outro lado, reduções em opioides, neuropeptídios Y, hormônio sexual e concentração de insulina, com o envelhecimento podem também contribuir com a redução do apetite.

A inabilidade para desenvolver resposta no apetite tem sido sugerida como mecanismo responsável pela dificuldade de idosos em readquirir o peso perdido. O envelhecimento também afeta a qualidade hedônica do alimento. Alteração no odor e paladar pode afetar, negativamente, o apetite.

A ingestão energética total é determinada primeiramente pela necessidade de energia. Portanto, a redução de 30% na necessidade de energia será acompanhada por 30% na redução de ingestão de alimentos. A redução na ingestão calórica em idosos tem sido confirmada tanto em estudo transversal como longitudinal.[4]

Os estudos epidemiológicos de ingestão dietética de indivíduos idosos saudáveis demonstram, frequentemente, evidências de ingestão deficiente. Em contraste, avaliações bioquímicas do estado nutricional indicaram que deficiências significativas de macro e micronutrientes são raras em pessoas idosas saudáveis.

Isto é explicado pelo fato de a ingestão dietética inadequada de um nutriente ser determinada pela comparação da ingestão atual com a recomendação dietética permitida para aquele nutriente. A recomendação diária permitida geralmente é muito mais alta do que a ingestão, e esta diferença, matematicamente, resultaria em deficiência nutricional.

No entanto, a diminuição da ingestão leva a reduzida capacidade de reserva. Na ocorrência de doença, com aumento das necessidades energéticas, ou por causa do declínio da ingestão causada pela anorexia, as deficiências nutricionais graves são muito comuns em pacientes idosos em hospital ou em instituições de longa permanência, tanto com doenças agudas como crônicas.[5]

Carboidratos

Carboidratos são grande fonte de energia e previnem a gliconeogênese dos estoques proteicos. As calorias advindas dos carboidratos devem compreender 50 a 60% das calorias diárias. Suprimento inadequado de carboidrato resulta em consumo muscular e perda do tecido subcutâneo.

Deve ser sugerida a ingestão de carboidratos complexos em detrimento dos açúcares. A função primária dos carboidratos (açúcares e amido) é fornecer energia às células especialmente aquelas que dependem quase exclusivamente de glicose, como os neurônios.

A *Recommended Dietary Allowance* (RDA) de carboidratos para idosos é a mesma dos adultos jovens (130 g/dia) com base na utilização média de glicose pelo cérebro. No entanto, este nível de ingestão é habitualmente excedido para compensar as proporções de consumo aceitas para gorduras e proteínas.

A heterogeneidade física, econômica, social e cultural bem como as alterações fisiológicas do metabolismo oxidativo e das proteínas, obstruem o caminho de bons trabalhos científicos para padronização de recomendações exclusivas para esta faixa etária. As recomendações dietéticas, apesar de semelhantes, não avaliam isoladamente populações idosas, especialmente aquelas muito idosas.

O impacto das alterações fisiológicas no metabolismo dos carboidratos é um tema ainda pouco explorado na terceira idade, assim como os mecanismos responsáveis pela sua regulação e pela determinação da normalidade glicêmica.

No entanto, há evidências convincentes de diminuição na tolerância à glicose da terceira até a nona década de vida levando aos pequenos aumentos nos valores glicêmicos em jejum e em testes de tolerância à glicose e, consequentemente, ao aumento percentual de idosos com subdiagnóstico de diabetes melito ou glicemia de jejum alterada. Acredita-se em um aumento de 8 e 6% na glicemia de jejum em homens e mulheres, respectivamente, após a sétima década de vida.

Os principais mecanismos determinantes destas alterações não estão totalmente elucidados. Postula-se que o aumento na resistência periférica à insulina, semelhante ao que ocorre no diabetes melito tipo II, seja o protagonista desta evolução. Dessa maneira, fatores como sedentarismo, erros alimentares e obesidade (especialmente a abdominal), frequentemente encontrados na terceira idade, podem contribuir para acentuar o distúrbio original.

A intolerância à utilização dos carboidratos durante o envelhecimento fisiológico parece ser consequência da maior resistência periférica à insulina. Por outro lado, parece haver consenso de que a secreção de insulina não é alterada com o envelhecimento.

Outras alterações na homeostase dos carboidratos estão sendo descritos e elucidados. Apesar da maior porcentagem de gordura, os idosos utilizam preferencialmente carboidratos à gordura corporal. Essa menor atividade lipolítica tem levantado hipóteses para o ganho de peso e acúmulo de gordura em determinados segmentos do corpo durante o envelhecimento.[6]

Futuros conhecimentos a respeito do envelhecimento do arsenal metabólico, do comportamento e da utilização dos carboidratos associados à maior homogeneidade desta população em franco crescimento, trarão informações a respeito das necessidades energéticas diárias e da abordagem preventiva contra doenças do metabolismo glicêmico.

Fibras

Podem ser classificadas em solúveis (pectina, mucilagens e algumas hemiceluloses) e insolúveis (celuloses e hemiceluloses), de acordo com suas propriedades físicas. As pectinas são encontradas em frutas e vegetais. Outras formas de fibras solúveis estão presentes em farelo de aveia, cevada e leguminosas.

A relação das fibras solúveis com o trato gastrintestinal está na sua habilidade de reter água e formar géis, além de servir como substrato para fermentação de bactérias. Retardam o esvaziamento gástrico tornando mais lentas a digestão e a absorção dos alimentos, além de diminuir os níveis séricos de colesterol.

As fibras insolúveis têm sua maior fonte nas camadas externas dos grãos de cereais. Outras funções das fibras são: a estimulação da mastigação, da salivação e da secreção gástrica; o aumento do bolo fecal e, normalmente, a otimização do tempo de trânsito intestinal.

É relativamente frequente a queixa de constipação intestinal entre idosos por motivos como erros alimentares, imobilização, deficiência no aporte hídrico, doença diverticular, distúrbios motores, entre outros.

Ambas as fibras, solúveis e insolúveis, contribuem para aumentar o bolo fecal pela absorção de água. As fibras insolúveis, em particular, parecem normalizar o tempo de trânsito em idosos com constipação intestinal e prolongando-o naqueles com trânsito rápido ou diarreia. Outras doenças do cólon são afetadas pelos níveis aumentados de fibras na dieta entre elas a doença diverticular e o câncer de cólon e de reto.

O aumento no consumo de fibras proveniente de cereais, frutas e vegetais em fases tardias da vida está associado à redução na incidência de eventos cardiovasculares, reforçando a orientação para aumento no consumo de fibras na terceira idade.

O consumo de fibras na dieta, especialmente as solúveis, pode abaixar os níveis de colesterol e ajudar a normalizar os níveis sanguíneos de glicose por interferir na absorção do primeiro e por reduzir os picos de hiperglicemia pós-prandial, fazendo com que estas dietas sejam parte da abordagem terapêutica para diabéticos de portadores de doenças cardiovasculares. Estas fibras aumentam o tempo de esvaziamento gástrico resultando no aumento da saciedade e ajudando no controle de peso de pacientes obesos. Ainda não estão claros os trabalhos que mostram que as fibras possam reduzir a incidência de pólipos de cólon.[7]

Segundo as recomendações da *American Dietetic Association*, a ingestão de fibras deve ser de 20 a 35 g/dia para adultos e idosos, porém acredita-se que valores inferiores sejam consumidos pela maioria da população.

Proteínas

As proteínas são os maiores componentes estruturais do corpo, além de funcionarem como enzimas, hormônios e carreadores intracelulares, entre outros. Seus principais componentes, os aminoácidos, são precursores de vitaminas, ácidos nucleicos e outras importantes moléculas.

O envelhecimento está associado à diminuição do conteúdo de proteína corporal em aproximadamente 45% da terceira para a oitava década de vida, especialmente dos compartimentos musculares (sarcopenia).

Este efeito parece estar associado ao maior sedentarismo, à redução no aporte de proteínas da dieta e a situações recorrentes de aumento das necessidades energéticas na vigência de doenças agudas e crônicas inflamatórias. Alguns autores acreditam que a sarcopenia associada ao envelhecimento pode ser revertida, parcialmente, por meio de exercícios físicos e suplementação de proteínas.[8]

Administrando dietas com conteúdos diferentes de proteínas (12 e 21% do total de energia) para jovens e idosos, foi observado que o aumento na quantidade de proteínas na dieta leva a um aumento nas taxas de quebra e síntese das proteínas, ou seja, o *turnover* é elevado com o aumento da ingestão, tanto em jovens quanto em idosos.

No entanto, o *turnover* basal durante o consumo da dieta com 12% de proteína era menor em idosos. Estes resultados têm encontrado opiniões divergentes e, portanto, não conclusivas a respeito do metabolismo das proteínas em idosos bem como a interpretação de alterações que justifiquem o menor ou maior aporte de proteínas na dieta.

De maneira geral, dados sobre o balanço nitrogenado, em conjunto com índices funcionais de adequada ingestão proteica e estudos de cinética de aminoácidos, indicam que as necessidades de proteínas e aminoácidos, individualmente, não são inferiores às de adultos jovens.

As recomendações nutricionais (RDAs, do inglês, *recommended dietary allowances*) são estabelecidas pelo *Food and Nutrition Board/National Research Council*, desde 1941. As quotas de proteínas recomendadas pelo *Food and Nutrition Board* mantiveram as indicações para adultos e idosos em 0,8 g de proteína de boa qualidade por quilograma de peso por dia, com base em estudos de balanço nitrogenado.

A Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição adaptou as recomendações nutricionais para a população brasileira considerando que a digestibilidade "verdadeira" da proteína da dieta brasileira se encontra entre 80 e 85% em relação ao padrão. Desta maneira, a recomendação é de 1 g/kg/dia de proteína para homens e mulheres acima de 18 anos.[9–11]

Lipídios

Vários autores sugerem que a capacidade reduzida para oxidar gordura talvez contribua para o acúmulo de gordura. O envelhecimento está associado à redução da oxidação da gordura em repouso, após refeição e durante o exercício, promovendo acúmulo da gordura total e central do corpo.

A lipólise é regulada por vários hormônios, incluindo catecolaminas, glucagon, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio do crescimento, prostaglandinas, hormônio tireoidiano, glicocorticoides e esteroide sexual. A regulação hormonal da lipólise pode ser afetada pelo processo do envelhecimento.[12]

O envelhecimento não altera qualquer das necessidades específicas para qualquer dos lipídios essenciais. Admite-se como adequada a proporção de 30% ou menos do valor energético total na forma de gordura.

A ingestão de gorduras saturadas, presentes em alimentos de origem animal, não deve ultrapassar 10% da ingestão calórica. Devido ao potencial efeito imunossupressor, ácidos graxos poli-insaturados não devem ultrapassar 12 a 15% da ingestão energética; os ácidos graxos monoinsaturados, presentes no óleo de oliva, podem ser consumidos em uma porcentagem de até 7% do valor calórico total.

A ingestão de colesterol não deve ser superior a 300 mg/dia; se houver hipercolesterolemia, a ingestão deve limitar-se a 200 mg/dia. A redução da hipercolesterolemia é benéfica inclusive em idosos com mais de 80 anos e deve ser o objetivo a ser alcançado.[13]

Água

Uma das alterações da composição corporal com maior implicação clínica é a diminuição na porcentagem da

água intracelular e um dos reflexos desta alteração é a propensão aumentada à desidratação. Desta maneira, o balanço hídrico é extremamente importante. Como regra geral, a ingestão hídrica diária deve ser de, aproximadamente, 30 mℓ por quilo de peso.

Em hospitais, a desidratação é muito prevalente em idosos e é causa comum de estado confusional agudo. Associado à diminuição da água intracelular é também relatado o declínio na sensação de sede relacionado com a idade. Caso a água perdida não seja prontamente reposta, a desidratação se instala rapidamente. Isto leva a um quadro confusional, piora da desidratação e rápido desenvolvimento de doença grave que pode ser ameaçadora à vida, garantia de hospitalização e necessidade de internação prolongada.

Os idosos e seus familiares devem ser educados para enfatizar a importância da manutenção adequada da ingestão hídrica e monitorar a ingestão cuidadosa se alguma doença mínima se desenvolver ou se a necessidade hídrica estiver aumentada, como ocorre durante períodos de alta temperatura ambiente. Para os pacientes idosos internados em hospital, a possibilidade que a confusão ou *delirium* seja causada pela desidratação deve ser alta na lista de diagnóstico diferencial. Médicos devem assegurar que seus pacientes tenham adequado acesso à água.[14]

Minerais e vitaminas

Por meio de vários estudos há a indicação de que, para vários minerais e vitaminas, a ingestão é significativamente menor do que a recomendação diária permitida para grande fração de pessoas idosas em ambulatório. Por outro lado, em grande parte dos idosos que ingerem quantidade bem inferior às recomendações, notam-se valores adequados quando estes elementos são avaliados no sangue.

Cálcio

No decorrer da vida, há inadequada ingestão de cálcio, o que contribui para a alta prevalência de osteoporose em pessoas idosas, porém o fator preponderante se encontra nas alterações que ocorrem no metabolismo da vitamina D. Geralmente, é recomendado que a ingestão de cálcio seja de 1,2 g/dia nas mulheres acima de 65 anos. Suplementos que combinam cálcio com vitamina D podem ser recomendados.[15]

A ênfase em dietas ricas em cálcio pode levar a excessiva ingestão em algumas pessoas. Ingestão de cálcio em excesso (maior que 2.500 mg/dia) pode ter efeitos adversos incluindo a síndrome *milk-alkali*, litíase renal em idosos propensos a hipercalciúria e deterioração na absorção de alguns minerais (ferro, zinco, e magnésio).[15]

Zinco

A prevalência de deficiência de zinco é importante por causa do papel que este mineral tem na ingestão alimentar e cicatrização de feridas. Em idosos com doenças debilitantes crônicas, pequena deficiência de zinco pode contribuir com a anorexia.

Embora não seja clinicamente comprovado, também há evidências de que suplementação de zinco é benéfica em cicatrização em geral, e na cicatrização de úlceras de decúbito, em particular. A suplementação de zinco também tem mostrado ser eficaz no incremento da função imune e na interrupção do desenvolvimento de degeneração macular em pessoas idosas.

A recomendação da ingestão diária de zinco é de 11 mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres. Doses consideradas excessivas (acima de 40 mg/dia) podem levar à deficiência de cobre. Os íons divalentes podem competir entre si na absorção de um ou outro, inibindo competitivamente, assim o zinco do sulfato de zinco atrapalha a absorção do ferro do sulfato de ferro, e vice-versa.[16]

Ferro

O envelhecimento está associado ao aumento gradual no estoque de ferro em ambos: homens e mulheres. Como consequência, a deficiência de ferro é incomum em pessoas idosas e, invariavelmente, é causada pela perda patológica de sangue.

É importante enfatizar que a anemia de doença crônica, que está associada à deficiência eritropoética de ferro, que inclui baixa concentração sérica de ferro e redução na saturação de transferrina, é muitas vezes diagnosticada erroneamente como anemia por deficiência de ferro em pessoas idosas. Isto resulta em terapia inadvertida de administração oral de ferro e é desnecessário o procedimento de investigação para identificar a fonte de perda de

ferro.

A anemia de doença crônica está associada a uma habilidade prejudicada do sistema reticuloendotelial em reciclar o ferro obtido da quebra da fagocitose, ou ainda com a ingestão insuficiente de proteína. Portanto, na anemia de doença crônica, o estoque de ferro está normal ou aumentado, enquanto na deficiência de ferro o estoque de ferro está ausente.

Muitos idosos, principalmente em países desenvolvidos, fazem uso de complexos de vitaminas e minerais que contêm a recomendação diária de ferro permitida. Em idosos sem evidência de perda sanguínea e com adequado estoque de ferro, isto é inapropriado. Existem estudos demonstrando forte relação entre estoque de ferro tecidual e aumento do risco de doenças cardíacas e de alguns tipos de neoplasias.[17]

Selênio

Existem evidências sugestivas que a deficiência de selênio possa contribuir com o declínio da função imune celular relacionada com a idade e a insuficiência cardíaca congestiva.

O mineral pode minimizar o prejuízo de radicais livres, como isto é essencial para a função normal da glutationa peroxidase, significativa deficiência de selênio tem sido mostrada frequentemente em pessoas idosas, embora síndromes associadas à deficiência de selênio sejam incomuns (cardiomiopatia, anormalidades da unha, e miopatias).

Há algumas evidências de que a deficiência de selênio possa contribuir com maior risco de neoplasias e declínio na função imune. A recomendação diária é de 55 mg/dia e doses acima de 400 mg/dia são consideradas excessivas e podem levar à queda de cabelo e fragilidade ungueal.[18]

Tiamina (vitamina B1)

Baixos níveis de tiamina estão associados aos altos níveis de resistência à insulina e com a síndrome do túnel do carpo. Baixos níveis também contribuem com o declínio da função imune associado à idade. Com base em todos esses fatos uma razoável suposição é que devemos buscar a manutenção dos níveis desejáveis de tiamina com o envelhecimento.

A deficiência pode acontecer por ingestão inadequada, aumento na utilização tecidual, absorção diminuída, maior perda de tiamina ou pela combinação desses fatores. A deficiência grave leva ao quadro de beribéri, que pode manifestar-se nas formas seca (neuropática), úmida (insuficiência cardíaca congestiva e acidose metabólica e vômitos incoercíveis) e cerebral.

Há indícios de que a tiamina melhore a cognição em pacientes com doença de Alzheimer e o desempenho de idosos durante o exercício, mas o pequeno número de estudos existentes não dá suporte ao uso clínico nessas situações. A dose recomendada é de 1,2 mg/dia.[19,20]

Riboflavina (vitamina B_2)

A recomendação de riboflavina está relacionada com a ingestão proteica e energética. Para idosos e indivíduos que ingerem menos de 2.000 kcal/dia é recomendado um mínimo de 1,2 mg/dia.

A riboflavina é amplamente distribuída nos alimentos de origem animal e vegetal. As fontes mais ricas são leite, carnes magras, ovos, brócolis, além de pães e cereais enriquecidos.

A deficiência de riboflavina pode ocorrer por baixa ingestão ou por prejuízos na sua absorção ou utilização. O quadro clínico da deficiência de riboflavina é inespecífico, já que sintomas primordiais tais como dermatite e glossite são manifestações comuns de outros estados de deficiência vitamínica, tornando o seu reconhecimento clínico difícil, até porque sua deficiência raramente ocorre isoladamente.

A riboflavina é necessária para a metabolização da vitamina B_6, do folato, da niacina e da vitamina K, tornando o quadro da hipovitaminose ainda mais inespecífico pela superposição de deficiências vitamínicas.

Estudos cuidadosos têm demonstrado que o envelhecimento não reduz as necessidades de riboflavina.[19,20]

Piridoxina (vitamina B_6)

As deficiências das vitaminas do complexo B, clinicamente relevantes, são muito raras em pessoas mais velhas.

Contudo, a deficiência de vitamina B6 é comum em idosos alcoólatras e pode ser importante fator contribuinte no desenvolvimento de distúrbios da cognição, neuropatias e, talvez, cardiomiopatias.

Deficiências dessa vitamina são relativamente comuns em pessoas idosas institucionalizadas e que fazem uso de isoniazida. Estudos têm mostrado que deficiências marginais de vitamina B_6 podem ser mais prevalentes em idosos saudáveis.

Os hormônios femininos estão implicados na inibição da atividade da piridoxina no metabolismo do triptofano. Alcoólatras têm necessidades aumentadas de piridoxina, pois o acetaldeído, metabólito ativo do etanol, atua favorecendo a degradação desta vitamina.

Os principais alimentos ricos em piridoxina são: fígado, músculo, vegetais e cereais integrais.

Quanto ao quadro clínico, as alterações mais proeminentes são: dermatite seborreica ao redor dos olhos, nariz e boca; queilose, estomatite, glossite, náuseas, vômitos, tontura, irritabilidade, anemia hipocrômica microcítica e neuropatia periférica.

Níveis séricos elevados de homocisteína, associados à deficiência de piridoxina, estão implicados como fator de risco forte e independente para doença cardiovascular, demência e doença de Alzheimer.

A ingestão de grandes quantidades de piridoxina como 6 g/dia está implicada no aparecimento de neuropatia sensitiva periférica, reversível com a suspensão do tratamento, sendo atribuída à neurotoxicidade direta pela vitamina. A dose recomendada é de 1,7 mg/dia.[19,20]

Vitamina B12 e ácido fólico

Como a tiamina, a deficiência de folato em pessoas idosas é predominantemente encontrada naquelas com problemas de alcoolismo. Isto também é comum em idosos que estão utilizando medicamentos que interferem no metabolismo do folato ou naqueles com doenças associadas ao aumento da necessidade de folato (anemia hemolítica e eritropoese inefectiva). Por ser necessário para a síntese de purinas e timidilato, o folato se constitui em elemento essencial para a síntese de DNA e RNA, sendo elemento fundamental na eritropoese.

Deficiência de folato pode resultar em perda cognitiva ou depressão significativa e poderia sempre ser avaliada no acompanhamento de voluntários com doença da memória.

Uma boa parte dos idosos consome grandes quantidades de folato, tanto na forma de alimentos fortificados, como por meio de suplementos. Este fato torna-se relevante, pois grande fração de pessoas idosas tem deficiência de vitamina B12 e altas doses de ingestão de folato pode mascarar e agravar a deficiência de vitamina B12. A recomendação de folato é de 400 mg/dia enquanto a de vitamina B12 é de 2,4 mg/dia.

A anemia megaloblástica resultante da deficiência de folato é indistinguível da causada pela deficiência de vitamina B12, no entanto, a ocorrência de alterações neurológicas é rara na deficiência de folato isolada. A manifestação clínica da deficiência de folato é mais precoce do que quando ocorre deficiência de vitamina B12, tendo em vista as reservas limitadas de folato no organismo.

Aproximadamente 10% de idosos saudáveis têm baixa concentração de vitamina B12. Os seres humanos dependem da ingestão da vitamina pela dieta de origem animal, e pode haver desenvolvimento de deficiência de vitamina B12 em vegetarianos estritos.

Alguns estudos sugerem que a má absorção de cobalamina torna-se problema comum em idosos. Esta causa é claramente multifatorial e inclui gastrite atrófica, supressão de ácido gástrico por uso de substâncias psicoativas, pessoas submetidas à gastrectomia e infecções gastrintestinais.

A deficiência de vitamina B12, classicamente, causa anemia megaloblástica morfologicamente idêntica à provocada pela deficiência de folato, já que a deficiência de vitamina B12 leva ao quadro de deficiência intracelular de folato.

Não é incomum a ocorrência de manifestações não hematológicas de deficiência de vitamina B12 na ausência de anemia. Estes incluem: alteração da marcha, *déficit* neurológico sensitivo e motor e perda de memória. Esta vitamina deveria ser quantificada rotineiramente no acompanhamento de qualquer idoso com distúrbio de cognição ou depressão, e promover uma terapia de reposição para qualquer pessoa com nível sérico diminuído.

A deficiência de folato e vitamina B12 resulta em aumento da concentração de homocisteína, pois a sua metabolização é um processo dependente de vitamina B12. A homocisteína tem sido implicada em diversos estudos como fator de risco independente para doenças cardiovasculares e para o desenvolvimento de demência do tipo

Alzheimer e demência vascular.

A vitamina B12 pode ser administrada por via oral, intramuscular ou subcutânea, não devendo ser administrada por via intravenosa pelo possível risco de anafilaxia. A administração por via oral é suficiente nos estados de deficiência de origem alimentar, desde que não haja alterações hematológicas e neurológicas proeminentes e ainda assim corre-se o risco de defeitos na absorção por deficiência de fator intrínseco ou alteração ileal associados.

O tratamento deve ser iniciado com 100 mg/dia durante 1 semana com espaçamento entre as doses com o objetivo de administrar 2.000 mg nas primeiras 6 semanas. Em seguida, recomenda-se dose de manutenção de 100 mg mensal. A administração de doses acima de 100 mg cursa com depuração do excesso de vitamina pela urina, não acarretando maiores incrementos na retenção da vitamina pelo organismo.[19,20]

Vitamina C

Numerosos estudos têm indicado inadequada ingestão dietética de vitamina C em pessoas idosas. Outros têm mostrado alta prevalência de suplementação de vitamina C. Porém, não há evidências de que a deficiência de vitamina C tenha qualquer relevância clínica nas pessoas idosas saudáveis, e também que a reposição com megadoses de vitamina C tenha qualquer valor clínico.

Em idosos com doença debilitante crônica existem algumas evidências de que a suplementação de vitamina C melhora o resultado da cicatrização da ferida e úlcera de decúbito.

A utilização de megadoses de vitamina C pode apresentar algum efeito colateral relevante, dentre eles diarreia osmótica, interpretação equivocada da pesquisa de sangue oculto nas fezes e imprecisões nas determinações de glicose, tanto no sangue como na urina. Recentes recomendações trazem aumento para 90 mg/dia para homens e 75 para mulheres e doses acima de 2.000 mg/dia são consideradas excessivas.[19,20]

Vitamina A

Tem sido sugerido que a vitamina A é um dos únicos nutrientes que tem sua necessidade diminuída com o avanço da idade. O envelhecimento está associado a eficiente absorção de vitamina A pelo trato gastrintestinal acompanhado de reduzida taxa de catabolismo. Esses efeitos explicam a razão pela qual pessoas idosas apresentam maior suscetibilidade à toxicidade, caso uma quantidade excessiva desta vitamina seja consumida como suplemento.

Efeitos colaterais da ingestão diária, em excesso (maior que 3.000 mg), incluem cefaleia, astenia, redução na contagem de leucócitos, disfunção hepática e artralgia. Entretanto, tem sido demonstrado que doses de 1.500 mg por dia causam desmineralização óssea e osteoporose.

A vitamina A tem função importante na acuidade visual, contudo, não há evidência de que a suplementação de vitamina A melhore a deterioração da acuidade visual relacionada com a idade.

Tem sido sugerido que a vitamina A e seu precursor betacaroteno possam ter efeito protetor contra neoplasias e doenças cardiovasculares. Porém, vários experimentos controlados têm falhado, definitivamente, em provar efeito benéfico do betacaroteno na proteção do desenvolvimento de câncer de pulmão e doenças cardiovasculares. Em um dos estudos, inclusive, houve maior mortalidade no subgrupo com infarto do miocárdio prévio, o que tem levado autoridades a recomendar que a suplementação de betacaroteno não deva ser realizada em cardiopatas, principalmente fumantes. A recomendação de vitamina A é de 900 mg/dia para homens e de 700 mg/dia para mulheres.[19,20]

Vitamina D

A deficiência de vitamina D é preocupação séria em pessoas idosas. A ingestão da vitamina D é em média de 50% da recomendação diária (5 mg de colecalciferol/dia = 200 UI de vitamina D) em indivíduos acima da idade de 50 anos.

Ingestão inadequada combinada com pobre absorção leva à osteomalacia e ao agravamento do risco de fratura em homens e mulheres idosas com osteopenia relacionada com a idade.

Com base nesses fatos, a recomendação de ingestão da vitamina D para idosos tem sido duplicada de 200 para 400 UI para pessoas de 51 a 70 anos e triplicada, ou seja, 600 UI, para pessoas com mais de 70 anos de idade.

Em adição, ao papel conhecido da vitamina no metabolismo ósseo, também se associa o acometimento da função macrofágica, em geral, e macrofágica pulmonar, em particular. Isto sugere que a deficiência de vitamina D

aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de tuberculose pulmonar por comprometer esta função. Em qualquer paciente com osteoporose grave, fratura ou dor nos ossos, osteomalacia induzida por deficiência de vitamina D deve ser excluída.[19,20]

Vitamina E

Vitamina E (alfatocoferol) é abundante na dieta, e as deficiências dessa vitamina virtualmente nunca ocorre. A vitamina E interfere na propriedade biofísica da membrana celular reduzindo o aumento na microviscosidade da membrana relacionada com a idade. Isto também influencia a função imune, e recentes evidências indicam que administração de vitamina E aumenta a função imune em pessoas idosas e pode minimizar o risco de infecção.

Não se demonstrou que a vitamina E possa prevenir a mortalidade por doenças cardiovasculares. Há controvérsias sobre a eficácia desta vitamina na prevenção da doença de Alzheimer.

A recomendação da vitamina E foi aumentada em 33 a 50%, passando para 15 mg/dia, com base na quantidade necessária para proteger contra a hemólise de células vermelhas do sangue.[19,20]

Vitamina K

Esta vitamina é essencial para a produção de vários fatores envolvidos na cascata da coagulação. Há evidências de que a administração de vitamina K seja benéfica em pessoas idosas que têm tempo de protrombina inexplicavelmente aumentado, tanto via oral (VO) como intravenosa (IV).

Embora a ingestão dietética seja adequada, podem ocorrer deficiências pela administração de substâncias que inclui: cumarínicos, salicilatos, determinados antibióticos de largo espectro (neomicina, sulfaquinoxalina, cefamandol), por interferência na flora bacteriana intestinal, e megadoses de vitaminas A e E, que antagonizam a ação da vitamina K flora bacteriana.

O sangramento constitui a principal manifestação da deficiência de vitamina K, não importando se a causa for deleção genética, ingestão alimentar inadequada ou antagonismo à vitamina K por medicamentos.

A recomendação diária de vitamina K é de 120 mg para homens e 90 para mulheres.[19,20]

Distúrbios nutricionais em idosos

É importante reconhecer que períodos de balanço energético positivo e negativo podem ocorrer no decorrer da vida com consequente flutuação do peso corporal. Contudo, perda de peso além da flutuação normal deve ser investigada.

Após a terceira década de vida ocorre perda de massa magra na proporção de 0,3 kg/ano, que tende a ser compensada por aumento de gordura até aproximadamente os 65 a 70 anos, quando acontece o pico do peso corporal. Após esta idade ocorre perda de peso de 0,1 a 0,2 kg/ano, portanto, perda de peso maior que esta faixa deve ser investigada.

Podemos dividir as maiores causas de perda involuntária de peso em quatro categorias: social (pobreza, isolamento emocional, desconhecimento de informações sobre nutrição); psiquiátrica (demência, depressão, anorexia nervosa, alcoolismo, manipulação, fobia do colesterol); médica (efeitos farmacológicos, problemas de dentição, salivação e mastigação, incapacidade funcional e doenças sistêmicas) e relacionadas com o envelhecimento (disfunção da sensibilidade olfatória e do paladar, supressão do apetite).

A avaliação clínica deve incluir cuidadosa história clínica e exame físico. Caso não sejam suficientes para o diagnóstico, alguns testes laboratoriais são indicados. Se os resultados dos testes laboratoriais são normais, é preferível um período de observação à investigação sem critérios que poderia seu pouco útil.

Atenção precoce à nutrição e prevenção da perda de peso durante os períodos de trauma agudo, particularmente durante internações hospitalares, pode ser extremamente útil já que os esforços despendidos para realimentação, frequentemente apresentam resultados frustantes.[21]

Relação entre nutrição e o envelhecimento de sistemas e órgãos

Alterações na composição corporal

Peso corporal e índice de massa corporal

Por meio de estudos transversais tem sido demonstrado que o peso corporal e o índice de massa corporal (IMC [= peso (kg)/altura^2 (m)])aumentam com a idade em países desenvolvidos. Este aumento, relacionado com a idade, no peso e na adiposidade são observados em ambos: mulheres e homens.

Após os 70 anos, entretanto, peso corporal e IMC diminuem. Vários estudos em indivíduos mais jovens sugerem que peso corporal e IMC elevados estão associados a mortalidade aumentada.

Nos idosos esta relação persiste, porém mais atenuada. Há evidências em mulheres idosas de que o IMC elevado está associado a saúde prejudicada, incapacidades e qualidade de vida inferior. Um problema fundamental na interpretação destas tendências no peso corporal e IMC é que eles não refletem as alterações na composição corporal e na distribuição de gordura corporal. Para entender melhor os efeitos do envelhecimento sobre as necessidades proteicas e energéticas, as alterações da composição corporal devem ser conhecidas.[21,22]

Composição corporal

A adiposidade abdominal aumenta com a idade com a redistribuição da gordura corporal para o compartimento abdominal central, ocorre em ambos, homens e mulheres, mas podem acelerar em mulheres na pós-menopausa. A centralização da gordura corporal com a idade em idosos tem implicações, pois aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas.

A massa magra diminui com a idade. Esta redução está primariamente associada à perda de massa muscular esquelética, embora alterações em outros órgãos e tecidos também podem contribuir. Perda de massa muscular contribui para reduzir a força muscular, capacidade de exercício e atividade física. Estas alterações contribuem para reduzir a capacidade funcional e isto pode aumentar as fraturas por quedas.

Parte das alterações na adiposidade e na massa muscular esquelética pode não ser consequência imutável do processo de envelhecimento, mas pode ocorrer secundariamente as alterações no estilo de vida.

Desta maneira, atividade física aumentada pode atenuar algumas destas alterações na composição corporal, relacionadas com a idade. Exercícios aeróbicos podem ser efetivos na atenuação do aumento da adiposidade relacionada com a idade, enquanto exercícios de resistência podem diminuir a perda de músculos esqueléticos.[22]

Sistema cardiovascular

Fatores dietéticos têm função importante na gênese de doença cardiovascular aterosclerótica (doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca); essa associação fica clara quando estudamos alguns fatores de risco já bem estabelecidos tais como dislipidemia e hipertensão arterial que são influenciados por intervenções dietéticas.

Dislipidemia

A dislipidemia é reconhecidamente um fator de risco importante para doença aterosclerótica, particularmente doença coronariana. Define-se dislipidemia como níveis sanguíneos elevados de colesterol total (CT), assim como outras anormalidades incluindo níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis elevados de triglicerídios.

Ocorre aumento progressivo do risco de doença coronariana com valores de CT e LDL acima dos desejáveis; já a respeito do colesterol HDL a relação é inversa. Também existem evidências indicando que o nível elevado de triglicerídios se mostra como marcador ou até mesmo como fator de risco independente para doença cardíaca.

No idoso, o risco de doença coronariana também aumenta com elevações dos níveis séricos de colesterol total e LDL e a necessidade do controle da dislipidemia, pela dieta e/ou por agentes farmacológicos, em pacientes acima de 65 anos com e sem coronariopatia, tem sido consensual em diversos estudos.

Pacientes acima de 80 anos beneficiam-se da mesma maneira das terapêuticas para redução de colesterol na prevenção primária e secundária de doença coronariana reduzindo morbidade e mortalidade. Ocorre redução significativa na mortalidade e nos riscos de desenvolvimento de doença coronariana, AVC, novo infarto do

miocárdio, doença arterial periférica, doença de artérias carótidas extracranianas.

A hiper-homocisteinemia está relacionada com progressão de doença aterosclerótica. Tem sido descrita como fator de risco independente para doença vascular. Níveis elevados de homocisteína sérica estão associados a aumento no risco de sequelas ateroscleróticas, incluindo morte por causas cardiovasculares: doença coronariana, aterosclerose carotídea e AVCs.

Este aminoácido contribui para o processo de aterosclerose ao estimular o crescimento de células musculares lisas, alterar a regeneração endotelial, oxidar o colesterol de baixo peso molecular (LDL) e aumentar a trombogênese.

Existem referências atuais que também associam os níveis elevados de homocisteína sérica ao desenvolvimento de doença de Alzheimer.

É clara a importância das intervenções dietéticas no controle dos níveis de colesterol assim como do tratamento medicamentoso, inclusive em idosos. Em estudo com acompanhamento de 8 semanas foi mostrado que os pacientes com dislipidemia que eram submetidos ao programa de intervenção nutricional reduziam o colesterol total em 13% ($p < 0,001$), o LDL em 15% $p < 0,0001$), triglicerídios na ordem de 11% ($p = 0,05$) e o HDL em 4% ($p = 0,05$).

Há de se ressaltar que nas dislipidemias mais graves indica-se o uso de medicamentos hipolipemiantes, desde o início do tratamento, associado à dieta.

Além disso, inúmeras organizações profissionais, incluindo a *American Heart Association* e a Sociedade Brasileira de Cardiologia, além de consensos no Brasil, Europa e EUA, recomendam a terapia nutricional como parte obrigatória da terapia de rotina para pessoas com dislipidemia.[23,24]

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está entre os principais fatores de risco para doença vascular aterosclerótica (doença coronária e AVC), doença renal e insuficiência cardíaca congestiva na população geral, assim como entre pessoas idosas em que a sua prevalência é crescente. Estes dados originam-se de numerosos estudos longitudinais que avaliaram o aparecimento de sintomas de doença vascular aterosclerótica em relação aos níveis pressóricos.

A diminuição da mortalidade e morbidade por AVC isquêmico e hemorrágico, doença coronariana, insuficiência cardíaca e doença renal com a terapêutica anti-hipertensiva foi referida em uma série de estudos desde a década de 1960.

O tratamento é realizado por medidas não farmacológicas e farmacológicas. A adoção de estilos de vida saudáveis é, sem dúvida, fundamental para o tratamento e a prevenção de hipertensão arterial.

As medidas não farmacológicas mais importantes para a redução de níveis pressóricos são: a perda de peso para pessoas obesas e com sobrepeso, a adoção de medidas dietéticas com dietas ricas em cálcio e potássio e pobres em sódio em sua composição, exercícios físicos, moderação no consumo de álcool e cessação do tabagismo.

Desse modo, a orientação cuidadosa da dieta a ser instituída é extremamente importante para o tratamento da hipertensão arterial tendo, em algumas situações, efeito similar ao da terapia medicamentosa.

A redução do teor de sódio da dieta diminui tanto a pressão sistólica quanto a diastólica em pacientes. As pessoas de raça negra e os idosos parecem ser mais sensíveis aos efeitos do sódio na pressão arterial. Já em relação ao teor de potássio da dieta parece haver uma relação inversa e dessa maneira uma suplementação diária de potássio pode reduzir as pressões sistólica e diastólica

Dieta com baixo teor calórico é necessária quando em vigência de sobrepeso ou obesidade com redução dos níveis de pressão arterial consequente à redução do peso.[25]

Sistema osteoarticular

Osteoporose é um problema de saúde pública que afeta 75 milhões de pessoas nos EUA, Europa e Japão, incluindo um terço das mulheres após a menopausa e a maioria dos idosos em todo o mundo. É caracterizada por diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração de sua microarquitetura, levando ao aumento da fragilidade óssea e consequente aumento do risco de fraturas.

As fraturas de vértebra são as mais frequentes e respondem por 40% de todas as fraturas associadas à osteoporose. Fraturas de quadril e punho e outras não vertebrais também ocorrem, porém com menor frequência. Fraturas de quadril estão associadas à mortalidade de 20 a 25% 1 ano após a fratura em mulheres, sendo este índice maior entre homens. Além disso, cerca de metade desses pacientes não retomam sua independência, e um terço irá necessitar de institucionalização.

O padrão ouro para seu diagnóstico é a densitometria óssea, exame que mede a densidade mineral óssea em todo o esqueleto ou em regiões específicas e classifica em normal, osteopenia ou osteoporose.

Seu tratamento também envolve terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. As mudanças de estilo de vida são peças fundamentais para bons resultados do tratamento instituído.

Além de exercícios físicos, redução do consumo de álcool e cafeína e cessação do tabagismo, a implementação de dieta rica em cálcio é recomendação de consensos e de diversos estudos referentes ao tratamento e à prevenção da doença.

Os adultos em geral devem ingerir 1.000 mg de cálcio elementar por dia para manutenção de uma boa saúde dos ossos. Todas as pessoas com 65 anos ou mais devem ingerir 1.500 mg de cálcio elementar por dia.

A suplementação com carbonato ou citrato de cálcio está recomendada quando temos dietas insuficientes desse elemento, e a adição de vitamina D em doses de 800 UI por dia está indicada para pessoas acima de 50 anos que apresentam exposição limitada à luz do sol, notoriamente idosos institucionalizados.[26]

Sistema respiratório

Dentre as alterações que o envelhecimento pode trazer ao sistema respiratório estão: a diminuição da força e da massa dos músculos respiratórios, o aumento da complacência pulmonar e a redução da complacência da parede torácica que promovem a redução da capacidade vital e o aumento dos volumes residuais dos pulmões. A subnutrição, além de reduzir a força dos músculos respiratórios, também diminui a eficácia da resposta imune.

Embora a terapia nutricional e a correção de distúrbios eletrolíticos possam melhorar a função muscular e ventilação, idosos apresentam maiores riscos de desenvolver síndrome de realimentação e devem ser monitorados em relação ao aporte de carboidratos dando ênfase maior à retenção de gás carbônico.[27]

Sistema urinário

Por meio de estudos transversais, tem-se demonstrado redução da função renal que não se reflete em aumento das escórias azotadas no sangue do idoso. Há menor capacidade de concentração urinária fazendo com que o idoso necessite de maior ingestão hídrica.

Com a diminuição da função renal, há também menor hidroxilação da vitamina D3, levando a menor formação da vitamina D4 com consequente diminuição da absorção de cálcio pelo intestino, podendo levar, finalmente, a osteoporose. Existem relatos de que a ingestão de dieta hiperproteica poderia levar a uma hipercalciúria, porém, pelo menos em homens idosos, esta informação não tem sido comprovada.[28]

Sistema imune

Com o envelhecimento, ocorrem algumas alterações na resposta imune que podem estar relacionadas com a maior prevalência de infecções nos idosos, principalmente alterações na resposta imune celular. Principalmente na última década, tem sido estudada a importância da função imunomoduladora de vários nutrientes: arginina, glutamina, zinco, selênio, vitamina E, entre outros.[29]

Sistema digestório

Sabe-se que a incidência de doença bucal e a perda de dentes aumentam com o envelhecimento. A perda dos dentes diminui a capacidade mastigatória e limita a seleção de alimentos. Idosos sem dentes têm maior probabilidade de apresentar sinais de subnutrição do que aqueles com dentes ou com próteses totais bem adaptadas.

Higiene oral precária e uso de próteses também afetam a capacidade de percepção do sabor e da textura dos

alimentos, podendo diminuir o prazer de alimentar-se e resultar em menor ingestão de alimentos. A atrofia de glândulas salivares, o tabagismo, efeitos de medicamentos e de doenças podem resultar em xerostomia, queixa comum entre idosos e que pode afetar o padrão de ingestão de alimentos.[30]

Exceto, talvez, com relação ao cálcio, não existem evidências de que os idosos necessitem de maior ingestão de nutrientes devido à absorção anormal.

Considerações finais

Um novo paradigma tem sido usado para estabelecer as necessidades médias estimadas (EAR) e as quotas diárias recomendadas (RDA). Em vez de ter como base a quantidade de nutriente que poderia prevenir a ocorrência de um estado de deficiência, as novas recomendações são fundamentadas na quantidade de nutrientes suficientes para: ou prevenir a ocorrência de doença crônica ou tornar possível a perfeita função do órgão ou organismo.

Capítulo 390

Atividade Física e Envelhecimento

José Maria Santarem

Introdução

Atividade física pode ser conceituada como contração muscular, independentemente de suas características e finalidades, geralmente leva ao movimento, mas nem sempre: contração muscular isométrica é atividade física e não produz movimento articular. Exercício é uma atividade física mais estruturada, com objetivos a serem alcançados e técnicas específicas de realização. A atividade física atualmente é reconhecida como importante fator promotor de saúde em todas as idades.[1] Estudos epidemiológicos evidenciaram que as populações fisicamente ativas têm menor incidência de muitas doenças crônicas, entre elas hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo II, dislipidemia, osteoporose, sarcopenia, ansiedade e depressão.[2] Assim sendo, a atividade física diminui a ocorrência de aterosclerose e suas consequências: doença coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. Quando as pessoas já apresentam essas doenças, como é o caso de muitos idosos, a atividade física pode ser um importante recurso auxiliar para o tratamento, reduzindo a necessidade ou as doses de fármacos em geral. A atividade física também tende a manter níveis adequados de aptidão física durante o envelhecimento, reduzindo o risco de quedas e possibilitando a realização confortável e segura dos esforços da vida diária.[3] As pessoas adequadamente ativas apresentam menor risco de confinamento no leito devido a fraturas ósseas ou incapacidade física, apresentando menor taxa de mortalidade por infecções pulmonares e tromboembolismo.

De maneira geral, a atividade física tem efeitos fisiológicos contrários aos do sedentarismo. A composição corporal tende a piorar no sedentarismo devido ao aumento do tecido adiposo e redução de massas óssea e muscular. Todas as qualidades de aptidão física apresentam redução em seus níveis nas pessoas sedentárias pode dificultar a vida diária e reduzir o bem-estar psicológico e social. O fato de os efeitos do sedentarismo serem lentamente instalados explica porque pessoas jovens sedentárias não costumam ter consciência de seus malefícios. Por outro lado, as pessoas idosas sentem os efeitos do sedentarismo nas limitações que encontram na vida diária e nas doenças crônicas manifestadas.

Atualmente a atividade física é reconhecida como o fator ambiental mais importante para estimular a saúde geral das pessoas, diminuindo a ocorrência de mortes por todas as causas. Esse é um consenso bem estabelecido e com sólidas bases em evidências, algumas revisadas no posicionamento do *American College of Sports Medicine* sobre Exercício e Atividade Física para Adultos Idosos publicado na revista *Medicine and Science in Sports and Exercise* em 2009.[4]

Os efeitos profiláticos e terapêuticos da atividade física em relação às doenças crônicas ocorrem devido a alguns mecanismos conhecidos e a outros ainda mal compreendidos.[3,5] Entre eles estão a redução da atividade inflamatória basal do organismo, a redução da pressão arterial de repouso (principalmente devido à diminuição da sensibilidade adrenérgica dos vasos), o aumento da sensibilidade das células à insulina, a redução da gordura corporal (em razão de maior gasto calórico e tendência à elevação da taxa metabólica basal), a melhora do perfil lipídico do sangue, estímulo de fatores endoteliais de vasodilatação, redução da agregação plaquetária, estímulo à fibrinólise, estímulo ao metabolismo dos carboidratos, estímulo hormonal anabolizante, modulação imunológica, estímulo trófico musculoesquelético, melhora da estabilidade articular dinâmica e analgesia neuroendócrina.

Saúde cardiovascular

A atividade física tem sido identificada como o mais importante fator ambiental favorável à saúde

cardiovascular.[6] Aspecto relevante é que a menor incidência de doenças sistêmicas crônicas que evoluem para aterosclerose parece ser efeito comum de qualquer tipo de atividade física. A característica em comum de todos os tipos de atividade física é o gasto calórico. Assim sendo, são esperados efeitos salutares advindos do trabalho braçal, das diversas modalidades esportivas, do lazer com atividades físicas e dos programas sistematizados de condicionamento físico. Nas atividades físicas de baixa intensidade (pequeno gasto energético na unidade de tempo), o gasto calórico total é um parâmetro que parece manter proporcionalidade com a redução na incidência de doenças sistêmicas crônicas. Quanto mais calorias forem gastas em atividade física habitual, maiores serão os benefícios para a saúde, mas as maiores diferenças na incidência de doenças ocorrem entre os sedentários e os pouco ativos. Entre estes e as pessoas mais ativas, a diferença não é grande.

Os chamados exercícios aeróbicos, que são atividades contínuas e suaves, são populares e adequados para promoção de saúde cardiovascular. Como qualquer tipo de atividade física, esses exercícios são eficientes para essa finalidade e relativamente seguros mesmo para pessoas que já apresentam comorbidades ou baixos níveis de aptidão física. No entanto, exercícios aeróbicos de baixa intensidade não são os mais eficientes para promover saúde cardiovascular[7] e também não são os mais seguros, tanto do ponto de vista cardiocirculatório[3,8] quanto do ponto de vista musculoesquelético.[3] Trabalhos recentes têm documentado que atividades físicas mais intensas são mais eficientes em promover efeitos protetores cardiovasculares. Um estudo de coorte[7] com 44.452 homens acompanhados por 12 anos verificou que 1 h de corrida por semana reduziu o risco de doença arterial coronariana em 42%; 1 h de remo por semana, em 18%; e apenas meia hora por semana de musculação (treinamento resistido, geralmente realizado com pesos), em 23%. Atualmente já encontramos revisões sobre trabalhos que documentaram importantes efeitos protetores cardiovasculares do treinamento resistido.[5]

Trabalhos relativamente recentes conseguiram identificar os mecanismos pelos quais a atividade física consegue diminuir a ocorrência de muitas doenças crônicas e evitar a aterosclerose.[9] Na situação de sedentarismo o organismo produz substâncias chamadas citocinas pró-inflamatórias, sendo a mais conhecida o Fator de Necrose Tumoral ou TNF-alfa. Essas substâncias induzem um estado inflamatório basal no organismo que está implicado na origem da aterosclerose. Esse estado inflamatório pode ser identificado pelo aumento no sangue dos níveis de Proteína C Reativa ou PCR. Outro efeito indesejável do TNF-alfa é aumentar a resistência à insulina, dificultando a entrada de glicose nas células de todo o organismo, favorecendo a ocorrência de várias doenças crônicas. Por outro lado, a contração muscular produz substâncias denominadas miocinas e que fazem parte do grupo das interleucinas, conhecidas pelos seus efeitos no sistema imunológico. As miocinas antagonizam a ação das citocinas pró-inflamatórias produzindo efeitos anti-inflamatórios. Por meio da produção aumentada de miocinas a contração muscular habitual oferece proteção para as doenças cardiovasculares, para o diabetes do tipo 2, para a obesidade, para a hipertensão arterial, para várias doenças autoimunes e para alguns tipos de câncer, como os de intestino e das mamas.

Um conceito atual é que os músculos esqueléticos em atividade funcionam como órgãos endócrinos, produzindo substâncias que vão atuar em todo o organismo com efeitos importantes para a saúde. Donges *et al.* publicaram na revista *Medicine and Science in Sports and Exercise* em 2010 um estudo comparando exercícios resistidos com exercícios aeróbicos e demonstraram que os resistidos são mais eficientes em produzir miocinas, controlando melhor o estado inflamatório basal avaliado pela PCR.[10] Em 2008, Ruiz *et al.* publicaram trabalho na revista *Britsh Medical Journal* demonstrando que a força muscular em homens está associada a menor risco de mortes por todas as causas, confirmando trabalhos anteriores e sugerindo que os exercícios que aumentam a força muscular têm importantes efeitos promotores de saúde geral.[11] Em 2011 Artero *et al.* publicaram um trabalho na revista *Journal of the American College of Cardiology* demonstrando que a força muscular está associada a menor risco de morte por todas as causas também em homens hipertensos.[12] Nesse trabalho foram acompanhados 1.506 homens hipertensos com mais de 40 anos de idade. Os resultados mostraram que pessoas com altos níveis de força muscular e alta aptidão cardiorrespiratória tiveram diminuição de 51% no risco de morte por todas as causas em relação ao grupo de referência que foram pessoas com baixa força muscular e baixa aptidão cardiorrespiratória. Pessoas com alta força muscular e baixa aptidão cardiorrespiratória tiveram diminuição de 48% no risco de mortes por todas as causas. Pessoas com baixa força muscular e alta aptidão cardiorrespiratória tiveram diminuição de 37% no risco de morte por todas as causas. Trabalhos anteriores já haviam demonstrado que níveis mais altos de V_O2, um parâmetro de aptidão aeróbica como veremos posteriormente, também estão associados a menor risco de morte por todas as causas, mas a força muscular parece ter uma associação mais forte. O que ocorre nos estudos populacionais é que tanto a força muscular quanto o V_O2 são marcadores de atividade física: a força mais alta indica

que as pessoas se dedicaram mais a exercícios contra resistências e o V_O2 em níveis elevados sugere que os exercícios aeróbicos foram predominantemente praticados.

Aspecto que pode provocar alguma confusão de conceitos é que toda atividade física é promotora de saúde cardiovascular por diminuir a incidência ou ajudar a controlar doenças crônicas que evoluem para a degeneração vascular, mas apenas exercícios contínuos, aeróbicos ou não, conseguem desenvolver de maneira acentuada a chamada "aptidão cardiovascular" que pode ser conceituada como a capacidade do coração e dos músculos esqueléticos suportarem aumento de função por tempo relativamente prolongado. No entanto, atletas de musculação que não realizam exercícios contínuos, também apresentam melhora significante de parâmetros hemodinâmicos e de função ventricular esquerda.[13]

Outro aspecto importante é que, em função de maiores sobrecargas, exercícios contínuos intensos como correr ou remar e atividades intervaladas como a musculação intensa, não são adequadas para pessoas com doenças crônicas instaladas ou com baixos níveis de aptidão física. Exercícios aeróbicos, musculação suave[14] ou outras atividades não intensas são as mais adequadas para pessoas debilitadas.

Pessoas idosas frequentemente têm dificuldades para realizar exercícios aeróbicos mesmo que suaves, como caminhar. Dores articulares, vertigens, falta de equilíbrio e dispneia podem ser fatores limitantes nesses casos, não raros na população idosa. Para essa população, os exercícios resistidos estão sendo considerados os mais adequados não apenas pela possibilidade de realização, mas também pelos seus importantes efeitos, incluindo a promoção de saúde cardiovascular.[2,15,16]

Saúde musculoesquelética

Entende-se por saúde musculoesquelética a ausência de dores e uma boa capacidade funcional do ponto de vista biomecânico. Embora na dependência da individualidade biológica, o envelhecimento potencializado pelo sedentarismo tende a produzir processos degenerativos em cartilagens, ligamentos, tendões e músculos, além de reduzir a massa óssea. A atividade física em geral apresenta efeitos que se contrapõem aos anteriormente citados, mas mesmo com uma vida fisicamente ativa, na medida em que as pessoas se afastam da juventude o organismo começa a apresentar sinais de desgastes nas articulações e algumas doenças crônicas ficam mais prevalentes. Essa situação frequentemente exige medicamentos e cuidados nos esforços físicos. Os exercícios realizados em aparelhos para musculação, conhecidos como exercícios resistidos, têm sido identificados como os mais eficientes e seguros nas situações em que o organismo apresenta fragilidades em geral. Sendo os aspectos neuromusculoesqueléticos de grande relevância para o bem-estar das pessoas idosas, compreende-se a atual ênfase dada aos exercícios resistidos para essa população.

O estímulo da atividade física para aumento da massa óssea se deve às compressões dos ossos, e a efeitos hormonais ainda não bem esclarecidos. A compressão óssea pode ocorrer pelo suporte de pesos, como o peso do corpo ou de equipamentos, ou pelo impacto, que é a desaceleração brusca do corpo em movimento. Exercícios com pesos são mais eficientes para estimular a massa óssea do que os exercícios com impacto. Aspecto relevante é que, nos exercícios resistidos, a compressão óssea ocorre sem impacto, portanto, sem um importante fator de lesão nas atividades físicas. Essas qualidades dos exercícios resistidos têm sido consideradas em propostas terapêuticas e profiláticas para a osteoporose.[2,3]

As cartilagens articulares, discos intervertebrais, ligamentos e tendões são estruturas cuja integridade é importante para a boa função musculoesquelética, e que é mais bem estimulada pelos exercícios resistidos.[3]

Após a maturidade todas as pessoas perdem massa muscular e força. A perda de massa muscular ocorre basicamente devido a processo degenerativo do sistema nervoso, que leva ao desaparecimento de motoneurônios no corno anterior da medula espinal. Dessa maneira, algumas fibras brancas entram em processo de atrofia. Com muita frequência, associa-se a esse processo involutivo a hipotrofia de desuso, que não acomete apenas as pessoas sedentárias. As atividades físicas que não impõem aos músculos esqueléticos situações de tensão mais elevada, como por exemplo as atividades aeróbicas, não impedem a hipotrofia de desuso no envelhecimento. Idosos que envelheceram praticando corrida e natação apresentaram parâmetros de saúde e aptidão superiores aos que envelheceram sedentários, mas a massa muscular decaiu nos mesmos níveis. Entretanto, idosos treinados com pesos preservaram a massa muscular.[19] A diminuição da velocidade dos movimentos apresenta paralelismo com a redução de massa muscular e da força: idosos treinados em musculação também preservaram a velocidade dos

movimentos.[19] Sem estímulos adequados, são observadas importantes reduções de massa muscular durante o envelhecimento.[3,17–19]

Gordura corporal em quantidades reduzidas é necessária não apenas para promoção de saúde cardiovascular, mas também para não levar a sobrecargas excessivas no aparelho locomotor. Todos os tipos de atividade física contribuem para a redução do tecido adiposo. Condição indispensável para que ocorra mobilização da gordura corporal é o balanço calórico negativo, cujo principal mecanismo é a redução da ingestão alimentar. Sendo o tecido adiposo a principal maneira de reserva de energia do organismo, compreende-se que quando faltam calorias na alimentação para suprir a demanda energética, ocorre mobilização de gordura corporal. A contribuição dos exercícios físicos em geral para o processo de emagrecimento decorre do aumento no gasto calórico diário. No caso dos exercícios resistidos, também ocorre o estímulo para aumento da taxa metabólica basal, devido ao aumento da massa muscular. Acredita-se que a tendência das pessoas engordarem com a idade, seja em grande parte devido à redução da taxa metabólica basal em razão de perda progressiva de massa muscular. O fato de que a mobilização de gordura ocorre apenas pela via energética aeróbica levou a conclusões precipitadas, no sentido de que apenas os exercícios aeróbicos estimulariam o emagrecimento. Na realidade, os exercícios não aeróbicos levam à mobilização de gordura no período de repouso, que é uma situação de metabolismo aeróbico. Numerosos estudos documentam redução do tecido adiposo estimulada pelos exercícios resistidos, que, a longo prazo, podem ser mais importantes do que os exercícios aeróbicos em função do aumento da massa magra.[3,5]

Aptidão física

As qualidades de aptidão como coordenação, velocidade, força, flexibilidade, potência, resistência e os parâmetros de condição aeróbica são estimuladas de modo diferente pelas diversas maneiras de atividade física. Assim sendo, para alguns objetivos específicos alguns tipos de atividade física poderão ser mais eficientes. O aprimoramento das qualidades de aptidão física tem importância evidente quando existe o objetivo de realizar esforços intensos, como no caso da prática esportiva. No caso dos esforços da vida diária a aptidão física é necessária em níveis adequados para que as atividades sejam possíveis e não representem fatores de desconforto ou risco de lesões musculoesqueléticas e acidentes cardiovasculares.[20]

O sedentarismo ou a hipocinesia induzida por doenças levam a uma redução gradativa e, às vezes, acentuada das qualidades de aptidão física, podendo comprometer seriamente a capacidade de realizar atividades diárias, dificultando a locomoção, aumentando os riscos de quedas e criando situações de risco cardiovascular nos esforços habituais.[19] As qualidades de aptidão física que mais comprometem a qualidade de vida, quando reduzidas, são força e flexibilidade.

A importância da força muscular na qualidade de vida é grande e envolve mecanismos fisiológicos só há pouco tempo compreendidos. Do ponto de vista biomecânico, a força muscular é fundamental para a realização dos movimentos. Tomando como exemplo a ação de levantar-se de uma cadeira, sabe-se que uma pessoa idosa pode apresentar extrema dificuldade ou mesmo ser incapaz de realizar a atividade. A realização dos movimentos necessários para a vida diária depende de graus relativamente elevados de força muscular, o que não é percebido pelas pessoas mais jovens porque a força necessária está disponível. Particularmente, o trabalho braçal, profissional ou doméstico é muito dependente da força e da resistência dos músculos esqueléticos. Os exercícios mais utilizados para aumento da força dos músculos também são os mais eficientes para promover a chamada resistência muscular localizada (RML), possibilitando o prolongamento das atividades intensas.

A capacidade de manter o equilíbrio do corpo é importante para diminuir o risco de quedas.[3,19] A redução da força muscular parece ser o principal responsável pelo aumento da incidência de quedas em pessoas idosas, tendo importância secundária a redução dos reflexos posturais. Mesmo com reflexos existentes, a queda pode ser inevitável se os efetores finais que são os músculos esqueléticos estiverem fracos. A capacidade de locomoção pode ser seriamente afetada pela redução da força muscular. Para que a marcha seja possível, confortável e segura, a força é a aptidão mais importante.[18] A capacidade de manutenção da postura, do equilíbrio e de aceleração para os passos depende diretamente da força muscular. Resistência para caminhar significa poder prolongar a marcha confortavelmente. Essa condição depende da capacidade aeróbica, medida pelo limiar anaeróbico e muito estimulada pelo aumento da força muscular.[18] O limiar anaeróbico é a intensidade de esforço acima da qual a produção energética não pode ser mantida apenas pela via metabólica aeróbica. Sempre que as fibras musculares individualmente apresentam discretos graus de força, a tensão necessária para o movimento é conseguida com o

recrutamento de maior número de fibras. Pessoas fortes caminham com ativação de poucas unidades motoras, ao passo que as pessoas fracas utilizam muitas fibras para a marcha. Quando mais de 30 a 40% das fibras musculares são ativadas, a produção energética não pode ser realizada exclusivamente pela via metabólica aeróbica, pois a contração das fibras leva à oclusão parcial de vasos intramusculares e assim algumas fibras não recebem sangue e oxigênio. Muitos idosos debilitados caminham anaerobiamente, com desconforto por acidose metabólica e consequente fadiga precoce. O quadro clínico é o de claudicação intermitente, com o repouso possibilitando a continuação da marcha por mais algum tempo. Pessoas debilitadas têm limiar anaeróbico baixo porque pequenas intensidades de esforço já solicitam mais de 40% das fibras musculares. O aumento da força muscular aumenta o limiar anaeróbico, o que melhora a resistência para esforços de baixa intensidade, como caminhar.[18]

Aspecto ainda pouco divulgado é que a força muscular também é importante para diminuir o risco de acidentes cardiovasculares nos esforços da vida diária. Isso ocorre porque as pessoas mais fortes realizam as atividades com menor número de fibras musculares, comparativamente com pessoas mais debilitadas. A utilização de menor número de unidades motoras ativa menos os ergoceptores musculares, que são terminações nervosas livres dispersas entre as fibras. A ativação dos ergoceptores desencadeia por mecanismos reflexos o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, além do aumento da frequência respiratória. Assim sendo, pessoas mais fortes realizam tarefas com menores alterações hemodinâmicas do que pessoas debilitadas, apresentando nos esforços menores valores de duplo-produto (frequência cardíaca *versus* pressão arterial sistólica). Portanto, as pessoas com músculos mais fortes realizam esforços com menores riscos cardiovasculares e maior conforto respiratório. Esta é a base da aplicação crescente dos exercícios resistidos em pacientes coronarianos e com insuficiência cardíaca.[8,21]

A redução da flexibilidade pode dificultar a realização de movimentos ou até mesmo impedi-los. No entanto, mesmo quando ocorrem processos degenerativos ou inflamatórios crônicos das articulações, é possível promover ganhos de flexibilidade. Aspecto relevante é que os exercícios resistidos, tão eficientes para aumentar a força muscular, também promovem ganhos de amplitude articular, até os limites permitidos pelas alterações patológicas.[22]

O consumo normal de oxigênio (V_O2) máximo é um parâmetro metabólico de aptidão necessário para prolongar atividades com produção energética relativamente elevada, como é o caso de correr, pedalar ou nadar. Esse parâmetro é uma variável diretamente associada a níveis de saúde, mas a relação não é de causa e efeito. Pessoas com níveis elevados de atividade física do tipo contínua costumam apresentar bons indicadores de saúde e V_O2 máximo elevado. Indivíduos com outros tipos de atividade física podem ter os mesmos estímulos salutares, mas com menores níveis de V_O2 máximo. No caso das pessoas idosas com limitações patológicas ou de aptidão que impedem exercícios contínuos, não deve haver preocupação com os níveis de V_O2 máximo, desde que outras atividades físicas sejam realizadas.[9] Exercícios resistidos conseguem elevar o V_O2 máximo discretamente em jovens, mas já foram documentados aumentos de até 23% em idosos.[23] Além do V_O2 máximo, outros parâmetros de aptidão cardiovascular são estimulados pelos exercícios resistidos.[13]

Segurança dos exercícios físicos

A segurança de qualquer atividade física é determinada pela adequação correta das sobrecargas às condições físicas dos praticantes.[14] Exercícios intensos, com grande produção energética na unidade de tempo, geralmente têm sobrecargas elevadas. Nas atividades menos intensas, as sobrecargas são menores e, portanto, exercícios suaves são mais adequados às pessoas debilitadas. As sobrecargas musculoesqueléticas são as compressões, trações, torções, impactos e repetições. As sobrecargas cardiovasculares são o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Considerando as atividades esportivas mais comuns, os jogos com bola e as lutas em geral são as modalidades com maiores sobrecargas musculoesqueléticas. Os exercícios contínuos intensos, como correr, pedalar e nadar são as atividades com maiores sobrecargas cardiovasculares. A musculação intensa tem sobrecargas consideráveis, tanto musculoesqueléticas quanto cardiovasculares, porém em graus menos elevados do que as anteriormente citadas. Os exercícios contínuos suaves, geralmente aeróbicos, como caminhar, pedalar ou nadar lentamente, têm baixas sobrecargas e são seguros para a maioria das pessoas. Mas a musculação suave é uma atividade ainda mais adequada para pessoas debilitadas, com doenças crônicas e baixos níveis de aptidão física, como é o caso de grande parte da população idosa. Suportar o peso do corpo e caminhar pode impor sobrecargas musculoesqueléticas excessivas para pessoas nessas condições. Pedalar ou caminhar com alguma velocidade pode elevar excessivamente

a frequência cardíaca. Assim sendo, os exercícios resistidos estão cada vez mais sendo preferenciais em casos de pessoas idosas debilitadas, não apenas em função da sua eficiência em promover as adaptações mais importantes para a qualidade de vida, mas também pelo elevado grau de segurança geral.[3,8,14,18] Aspecto relevante para corretos conceitos em fisiologia do exercício é que embora os exercícios resistidos possam ser extremamente suaves, a produção energética é do tipo anaeróbica, visto que mais de 40% das fibras musculares são ativadas nas contrações. O conceito de que exercícios anaeróbicos são intensos e aeróbicos são suaves é válido apenas para atividades contínuas, não se aplicando às atividades intervaladas como a musculação.

Segurança dos exercícios resistidos

Os exercícios resistidos podem ser definidos como "exercícios controlados", porque todos os fatores de sobrecarga são facilmente controlados.[20] Por essa razão e pelos seus importantes efeitos fisiológicos, eles são exercícios terapêuticos por excelência.[3] As cargas são definidas por aproximação sucessiva e, no caso de doenças ou lesões, devem ser limitadas pelas sensações dolorosas. Os aparelhos para exercícios resistidos possibilitam contrações musculares contra resistências muito mais baixas do que as habituais em movimentos clássicos de ginástica, onde atua o peso corporal, muitas vezes excessivo. A adequação das amplitudes de movimento também é importante para garantir a segurança dos exercícios resistidos. Em alguns casos, deve ser muito limitada, com apenas poucos graus de movimentação articular, em função de dores. Tanto as cargas quanto as amplitudes devem ser gradativamente aumentadas, em pequenos incrementos, sempre que possível. Nos exercícios resistidos não ocorrem fatores de lesões comuns em esportes, como acelerações e desacelerações bruscas, torções, impactos, traumas diretos e risco de quedas. O volume do treinamento, determinado pela duração das sessões e por sua frequência semanal, também pode ser adequadamente adaptado às condições individuais, e evoluir lentamente. Por todas essas razões, a segurança musculoesquelética dos exercícios resistidos está assegurada.[3]

A segurança cardiovascular dos exercícios resistidos é garantida pela adequação do duplo-produto às condições individuais.[8] A frequência cardíaca (FC) nos exercícios resistidos em geral é menor do que a habitual em exercícios contínuos. Fatores que podem aumentar a FC nos exercícios resistidos são as repetições altas, acima de dez, os intervalos de descanso entre séries curtos, abaixo de um minuto, e o esforço máximo.[3,24] Portanto, em treinamento resistido para pessoas debilitadas ou em grupo de risco cardiovascular, mantêm-se as repetições na faixa de 8 a 12, os intervalos entre séries entre 1 e 2 min e o grau de esforço em nível submáximo, interrompendo os movimentos cerca de duas repetições antes da falência muscular. A pressão arterial tende a subir em todas as formas de exercício físico. Nos exercícios contínuos, a tendência é a elevação da pressão sistólica e queda ou manutenção da diastólica. Nos exercícios resistidos, a pressão sistólica aumenta em picos no começo da contração concêntrica, e pode alcançar valores elevados nas contrações lentas em apneia. Essa situação caracteriza o esforço máximo em treinamento resistido, que não é recomendado por prudência no caso de pessoas com risco de acidentes cardiovasculares, mas tem se mostrado inócua em testes de carga máxima em idosos e cardiopatas de baixo e médio riscos. Por outro lado, durante exercícios resistidos, a pressão arterial diastólica tende a aumentar, sendo um dos fatores que explica a menor incidência de intercorrências arrítmicas e isquêmicas em coronarianos, comparativamente a exercícios aeróbicos. O aumento da pressão arterial diastólica durante os exercícios resistidos garante maior fluxo coronariano. Outro fator explicativo da boa tolerância cardiovascular dos exercícios resistidos com grau de esforço submáximo é a menor frequência cardíaca, que traduz menor trabalho do coração em relação a exercícios aeróbicos. Outro fator de maior segurança, sempre em comparação com exercícios aeróbicos, é o menor volume diastólico final dos ventrículos, que determina baixa pressão de parede e consequentemente melhor circulação coronariana subendocárdica. Isto ocorre porque nos exercícios resistidos o retorno venoso está pouco aumentado e o volume diastólico final é pequeno. Nos exercícios contínuos, nos quais a sobrecarga cardíaca é dita "de volume", em contraste com a sobrecarga "de pressão" dos exercícios resistidos, o volume diastólico final é elevado, com maior pressão de parede no miocárdio e circulação coronariana dificultada. A relação pressão diastólica/duplo-produto tem sido considerada um bom indicativo da relação oferta/demanda de oxigênio para o miocárdio e é francamente favorável aos exercícios resistidos em relação aos exercícios aeróbicos.[8,24,25] Em um estudo com coronarianos em processo de reabilitação cardíaca pós-infarto do miocárdio, a incidência de arritmias e/ou isquemia foi de 70% em exercícios aeróbicos e de apenas 3% em exercícios resistidos.[8] Os poucos casos de hemorragia cerebral documentados na literatura em associação com treinamento de força foram atribuídos à ruptura de aneurismas congênitos. Em mais de 26.000 testes de carga máxima realizados em ambiente universitário, não foi

documentado qualquer caso de acidente cardiovascular. A manobra de Valsalva aumenta as respostas pressóricas do exercício resistido, sendo considerada indicativo de grau de esforço inadequado para cardiopatas em geral. Mas, por outro lado, a apneia aumenta a pressão externa sobre as artérias torácicas, abdominais e cerebrais, diminuindo a probabilidade de rupturas pelo equilíbrio das pressões transmurais.[3] A segurança do treinamento resistido para pacientes com disfunção ventricular esquerda moderada também tem sido estabelecida.[21]

Escolha do tipo de atividade física

Do ponto de vista do idoso, considerando a frequente situação de comorbidades, a indicação de atividade física deve considerar seus efeitos salutares em geral e efeitos mais específicos para cada caso, mas também devem ser levadas em conta as limitações e os riscos individuais.[4] Sempre que possível a preferência individual deve ser considerada. Para que a indicação de atividade física pelo profissional médico seja adequada, é necessário o conhecimento de alguns aspectos importantes.

Atividades esportivas em geral podem ser muito úteis para promover qualidade de vida para pessoas idosas, em todos os aspectos. No entanto, algumas considerações são necessárias: muitas atividades esportivas não desenvolvem força e flexibilidade em níveis adequados; muitos idosos não têm níveis de aptidão necessários para a prática esportiva em geral; muitos idosos não tiveram experiência prévia em ambiente esportivo e apresentam dificuldades de adaptação social nessas situações; mesmo com cuidados técnicos, com frequência não é possível evitar na prática esportiva as situações de risco de lesões e de acidentes cardiovasculares. Traumas musculoesqueléticos são comuns em atividades que envolvem saltos, arremessos, acelerações e desacelerações, torções articulares, quedas, impactos e movimentos excessivamente repetidos. Fenômenos trombóticos são predispostos pelas atividades prolongadas ao sol, acompanhadas de desidratação e acidose. Necrose isquêmica de vilosidades intestinais e de papilas renais, com consequente perda crônica de sangue, pode ocorrer nas atividades excessivamente prolongadas. É possível que ocorra isquemia do miocárdio quando a frequência cardíaca se eleva acima dos limites individuais de tolerância. Ruptura de aneurismas ou de vasos cerebrais com aterosclerose pode ocorrer quando o duplo-produto sobe excessivamente durante a atividade. Depressões hormonal e imunológica podem ser consequências de altos volumes de atividade física sem recuperação adequada do organismo.

Nossa proposta em atividade física para promoção de saúde no idoso consiste em programas simples de condicionamento físico com exercícios resistidos, que possam estimular as aptidões importantes para a vida diária confortável e segura, associando objetivos terapêuticos, quando necessário.[20] O aprimoramento da aptidão física do idoso com programas desse tipo pode tornar possível e mais segura qualquer outra forma de atividade física.[2,3,21] Para todos recomendamos a caminhada frequente, desde que a força muscular esteja em níveis compatíveis com a segurança e o conforto na marcha. Como se sabe, muitos idosos gostam de dançar e alguns gostam de atividades esportivas em modalidades específicas. Apenas para os envolvidos em esportes recomendamos treinamento aeróbico mais intenso. Nossa experiência no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Figura 390.1) foi no sentido de que esse tipo de programa para idosos é eficiente e seguro para os objetivos mencionados, mesmo para pessoas muito debilitadas e com muitas comorbidades. Cerca de cinco ou seis aparelhos para exercícios resistidos com sistema de alavancas para alívio de sobrecargas articulares, e com graduação das amplitudes de movimentos para atender a necessidades individuais (Figura 390.2) possibilitam ativar todos os grupos musculares de maneira adequada para idosos. A área física necessária é de 20 a 30 m^2, o custo é acessível e cerca de 15 a 18 pessoas podem ser atendidas em aproximadamente 1 h, 2 vezes/semana.

Figura 390.1 Ginásio utilizado no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Figura 390.2 Exercício abdominal realizado em aparelho com sistema de alavancas.

Atualmente, os programas de condicionamento físico para idosos estão enfatizando cada vez mais os exercícios resistidos, em função da documentação de suas qualidades.[2,4] Aspecto que vem sendo muito valorizado é a grande oportunidade de socialização proporcionada pelas sessões de exercícios com pesos. Isto porque, embora individuais, os exercícios são realizados em grupos, nos quais cada pessoa se sente companheira da outra, com um objetivo em comum, que é o treinamento. Os exercícios não produzem sensação de desconforto respiratório e são interrompidos para intervalos de descanso, o que favorece a interação verbal entre as pessoas.

Capítulo 391

Envelhecimento e Qualidade de Vida

Sérgio Márcio Pacheco Paschoal

"Depois que fica velho, acaba tudo. É bom quando se é jovem." (C. M. A. – mulher, 87 anos, portadora de osteoartrose e depressão. Totalmente independente, viúva há 14 anos, mora sozinha)

"Não gostaria de viver muito. Ficar dependendo dos outros... não é bom. Mas Deus é quem sabe. Já fiz a minha parte." (M. S. – homem, 72 anos, portador de bronquite, hiperuricemia, osteoartrose de coluna e obesidade. Totalmente independente, casado)

"Viver é a melhor coisa do mundo! Com saúde, lógico. Sou feliz!" (L. M. – homem, 81 anos, portador de hipertensão arterial, miocardiopatia com insuficiência mitral, aórtica e tricúspide, tosse crônica e rinite alérgica. Totalmente independente, casado)

"Minha vida é 100% porque faço tudo o que quero sem depender dos outros. Graças a Deus!" (J. P. T. – mulher, 84 anos, portadora de hipertensão arterial, infartos cerebrais lacunares, insuficiência coronariana, osteoartrose de joelhos e coluna, arteriopatia periférica generalizada com ausência de pulsos em membro superior direito. Totalmente independente, viúva)

Introdução

No Brasil, é comum se deparar com queixas de ceticismo e desesperança quando se acompanha ou cuida de pessoas idosas que lamuriam a falta de perspectiva nessa etapa da vida. Falam da saudade de sua juventude, da falta de motivação para continuar vivendo, da "certeza" de que não têm mais nenhum papel a desempenhar. Ao mesmo tempo, observam-se outros idosos aparentemente alegres e satisfeitos, deixando a impressão de estarem vivendo sua velhice plenamente. É verdade que, em nossa sociedade, os idosos são pessoas com possibilidades menores de vida digna, em razão não apenas da imagem social da velhice, vista como época de perdas, incapacidades, decrepitude, mas – e principalmente – pela situação objetiva de aposentadoria insuficiente, oportunidades negadas, desqualificação tecnológica, exclusão social, pelo menos da maior parte dessa população. Mesmo em condições psicossociais tão adversas, encontram-se idosos que se sentem felizes e se dizem contentes com sua vida. A idade, portanto, não explica tais diferenças, pois ela, por si só, não discrimina entre os bem e os malsucedidos.

Entender os motivos de sensações e posturas tão díspares é fundamental se o objetivo for o de propor condutas e políticas que favoreçam um caminho feliz para a velhice, a fim de que seja uma etapa da vida repleta de significado.

Com a expectativa de vida aumentando em todo o mundo, um número cada vez maior de indivíduos passa a sobreviver até 70, 80, 90 anos. Qual a qualidade dessa sobrevivência? Como aumentar o vigor físico, intelectual, emocional e social dessa população até os momentos que precedem a morte?[1] Como o envelhecimento populacional já é realidade em quase todos os países, torna-se necessário e obrigatório avaliar a qualidade de vida das pessoas dessa faixa etária. Profissionais que trabalham com idosos têm um grande desafio: como medir qualidade de vida, não apenas para fazer um retrato da velhice, mas, principalmente, para avaliar o impacto de tratamentos, condutas e políticas, corrigir seus rumos, alocar recursos e planejar serviços, visando à melhor sobrevida.

A longevidade cada vez maior do ser humano trouxe uma situação ambígua, vivenciada pela maioria das pessoas, mesmo aquelas que ainda não chegaram à idade da velhice: o desejo de viver cada vez mais e o temor de viver um período com maior probabilidade de incapacidades e dependência. Assim, viver cada vez mais tem implicações importantes para a qualidade de vida; a longevidade pode ser um problema, com consequências sérias nas diferentes dimensões da vida humana, física, psíquica e social. Esses anos vividos a mais podem ser anos de sofrimento para os indivíduos e suas famílias, anos marcados por doenças com sequelas e complicações, declínio

funcional, aumento da dependência, perda da autonomia, isolamento social e depressão. Todavia, se os indivíduos envelhecerem mantendo-se autônomos e independentes, com boa saúde física, desempenhando algum papel social, estando ativos em seu meio, com senso de significado pessoal e um sentido para a própria vida, a sobrevida aumentada poderá ser plena de significado.[1]

Quando se trabalha com pessoas de meia-idade, ou mesmo com jovens, a maioria manifesta um desejo contraditório: almeja intensamente a longevidade, desde que sob certas condições, sendo duas principais a de não ficar dependente e a de não ficar velho. A primeira é lógica e deve ser motivo de preocupação de todos, inclusive das políticas. A segunda, não, já que não é possível envelhecer sem ficar velho, pelo menos no estágio atual do nosso desenvolvimento científico e tecnológico. A experiência do envelhecimento, a própria e a de outros (pais, tios, avós), pode trazer angústias e decepções, sendo a velhice associada, em nosso país, a experiências negativas e a uma visão aterrorizante do final da existência. Também se encontra essa mesma visão entre os idosos.

Na verdade, o envelhecimento acarreta duas situações-limite: uma marcada por qualidade de vida muito ruim, a outra, por excelente qualidade de vida; entre essas duas, há inúmeras situações intermediárias. O resultado final depende de como ocorre o processo de envelhecimento, cujos determinantes podem ser modificáveis, pelo menos em parte. O desafio é conseguir uma sobrevida cada vez maior, com uma qualidade de vida cada vez melhor, para que esses anos vividos a mais, quantos forem, sejam anos plenos de significado, de uma vida digna e respeitosa, que valha a pena ser vivida.

Histórico

Após a Segunda Guerra Mundial, a qualidade de vida tornou-se um constructo importante, significando melhoria do padrão de vida. Paulatinamente, o conceito foi ampliado, englobando o desenvolvimento socioeconômico e humano e a percepção das pessoas a respeito de suas vidas. Não há consenso sobre seu significado, existindo várias correntes de pensamento e diversas tendências de pesquisa, todas complementares entre si. Além disso, no decorrer do tempo, a maneira de se avaliar qualidade de vida se alterou, passando de uma avaliação com base em parâmetros objetivos, ou idealizados pelo pesquisador, para outra que valoriza a percepção subjetiva das pessoas.

No contexto da atenção à saúde, o uso aumentado do termo na pesquisa social foi seguido por um incremento de seu uso em ensaios clínicos na metade dos anos 1970, particularmente nas áreas de oncologia, reumatologia e psiquiatria. Chegava-se à conclusão que "uma vida longa não era necessariamente uma boa vida".[2]

Provavelmente, a primeira vez que o termo *qualidade de vida* foi utilizado em um periódico médico aconteceu na metade dos anos 1960, quando Elkington[3] escreveu um editorial intitulado *Medicina e Qualidade de Vida*. Levantou questões acerca das responsabilidades da Medicina para melhorar a qualidade de vida dos doentes e usou pacientes renais crônicos em hemodiálise como exemplo. De lá para cá, a utilização do termo na literatura médica e das ciências da saúde vem aumentando impressionantemente.

Assim, no campo da Saúde, avaliações de qualidade de vida tornaram-se prática frequente e importante em pesquisa, acompanhamento clínico, planejamento de ações e de políticas, alocação de recursos e avaliações de programas, principalmente em países desenvolvidos. No Brasil, sua importância surgiu mais recentemente e vem, pouco a pouco, ganhando popularidade. Qualidade de vida tem sido usada no lugar de indicadores de saúde tradicionais, como taxas de mortalidade e de morbidade, em inúmeros ensaios clínicos e em avaliações de resultados. A importância da sua utilização no campo da saúde reflete-se no aumento exponencial de publicações em periódicos médicos e em revistas das ciências sociais. Assim, desde a década de 1970 tem havido uma explosão de interesse sobre o assunto, com um número aumentado de citações na literatura especializada em saúde.[4] Albrecht,[5] *apud* Wood-Dauphinee,[6] encontrou, de 1966 a 1974, apenas 40 referências relacionadas com a "qualidade de vida"; de 1986 a 1994, foram mais de 10.000 referências.

Quanto à avaliação de qualidade de vida em pessoas idosas, apesar do grande número de instrumentos encontrados na literatura (803, entre genéricos e específicos),[4] poucos foram desenvolvidos tendo como alvo a população idosa. Quando havia necessidade de se avaliar idosos, geralmente aplicavam-se instrumentos de uso universal, construídos e validados em populações de outras faixas etárias e utilizados em investigações de qualquer grupo populacional. Mcdowell e Newell,[7] em extenso levantamento da literatura, encontraram apenas sete instrumentos criados com a finalidade de avaliar indivíduos dessa faixa etária: *The Life Satisfaction Index*, LSI

(Neugarten, B. L. e Havighurst, R. J., 1961); *The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale – Morale Scale* (Lawton, M. P., 1972); *The Physical and Mental Impairment of Function Evaluation*, PAMIE (Gurel, L., 1972); *The Multilevel Assessment Instrument,* MAI (Lawton, M. P., 1982); *The Comprehensive Assessment and Referral Evaluation*, CARE (Gurland, B., 1977, revisada em 1983); *The Self Evaluation of Life Function Scale*, SELF (Linn, M. W. e Linn, B. S., 1984) e *The OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire*, OMFAQ (Older Americans Resources and Services, Duke University, 1975, revisada em 1988). Revisando posteriormente pela Internet, encontraram-se mais três instrumentos desenhados para essa faixa etária: *The Memorial University of Newfoundland Scale of Happiness*, MUNSH,[8] *The Comprehensive Older Persons' Evaluation*, COPE (Pearlman, 1987), este para avaliar enfrentamento de situações estressantes, e o *Geriatric Quality of Life Questionnaire*, desenhado para o idoso fragilizado.[9] Muitos outros instrumentos são aplicados eventualmente em idosos, mas não foram feitos pensando nessa população.

Na América Latina e no Brasil, em particular, o interesse é mais recente, quando se compara com a literatura internacional. Em levantamento realizado em Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), de 1982 a janeiro de 2000, Paschoal[10] encontrou 727 referências com qualidade de vida como descritor, das quais 289 (39,8%) eram brasileiras. Verificando essas referências por ano de publicação, mostrou que a qualidade de vida passou a ter algum significado e importância na literatura brasileira de ciências da saúde na última década do século 20, mais precisamente a partir de 1992. Em uma análise mais criteriosa, verificou que, em muitos trabalhos, qualidade de vida não era um assunto de importância central, sendo meramente uma citação em algum lugar da publicação, não constando nem em seu título, nem no resumo. Desconsiderando tais publicações por não terem qualidade de vida como enfoque principal, apenas 161 referências brasileiras (55,7% do total de referências brasileiras) preenchiam esse critério (Tabela 391.1). Assim, de 1982 a 1991, o número médio de publicações foi 2,4 por ano e, de 1992 a janeiro de 2000, 17,1 publicações por ano, um aumento de sete vezes no número de publicações anuais, comparativamente com os 10 primeiros anos. Além disso, muitos trabalhos não utilizaram qualquer instrumento e só a partir de 1997 eles se tornaram mais consistentes, com tradução e validação de instrumentos, aplicando-se técnicas psicométricas apropriadas e adaptação transcultural dos instrumentos.[10]

Tabela 391.1 Número de publicações brasileiras que têm qualidade de vida como descritor (161), conforme o ano de publicação.

Ano	No	Ano	No
1982	2	1992	22
1983	0	1993	11
1984	1	1994	18
1985	0	1995	15
1986	1	1996	21
1987	3	1997	16
1988	2	1998	17
1989	4	1999	17
1990	7	Jan/2000	0
1991	4		
Total	24	Total	137
Média	2,4	Média	17,1

Fonte: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), de 1982 a janeiro de 2000.

Do mesmo modo, o estudo da qualidade de vida de pessoas idosas também era pequeno em nosso meio. Das 727 referências da LILACS, apenas 36 diziam respeito à *qualidade de vida do idoso*, 10 brasileiras e 26 de outros países latino-americanos. Assim, na literatura brasileira, das 289 referências com "qualidade de vida" como

descritor, apenas dez se referiam a pessoas dessa faixa etária, oito delas com qualidade de vida como enfoque principal. Apesar de a LILACS não ser um banco de dados completo, a análise desses dados demonstra que o estudo da qualidade de vida do idoso ainda é pequeno na literatura latino-americana e, caso se considere o número restrito dessas publicações que têm esse constructo como tema central ou importante, o número é ainda menor. Para a população idosa não foi encontrado qualquer instrumento genuinamente brasileiro.[10]

Falta de consenso sobre o significado da expressão

A natureza abstrata do termo *qualidade* explica porque "boa qualidade" tem significados variados para diferentes pessoas, em lugares e ocasiões diversos. É por isso que há inúmeras conceituações de *qualidade de vida;* talvez cada indivíduo tenha seu próprio conceito. Assim, *qualidade de vida* é um conceito que está submetido a múltiplos pontos de vista e que tem variado de época para época, de país para país, de cultura para cultura, de classe social para classe social e, até mesmo, de indivíduo para indivíduo. E mais: tem variado para um mesmo indivíduo, conforme o decorrer do tempo. O que hoje, para o autor, é uma boa qualidade de vida, pode não ter sido há algum tempo; poderá não ser amanhã, ou daqui a algum tempo. Talvez possa variar mesmo de acordo com o meu estado de espírito ou de humor. Essa multiplicidade de conceitos, colocados de maneira tão heterogênea, dificulta comparações. Farquhar[2] considera que "uma razão para essa falta de consenso talvez seja o fato do termo ser o de uso mais multidisciplinar da atualidade".

Assim, apesar do uso disseminado do termo *qualidade de vida,* seu significado não é o mesmo, e varia em cada publicação. O que um pesquisador entende por qualidade de vida não é, em geral, o que o outro entende. Bowling,[11] revendo os conceitos empregados na literatura, conclui que qualidade de vida é um conceito amorfo, utilizado por muitas disciplinas, sendo também um conceito vago, além de ser multidimensional, incorporando, teoricamente, todos os aspectos da vida humana.

Minayo *et al.*[12] explicam melhor o porquê de tamanha variabilidade de conceitos. Para eles, "o termo abrange muitos significados, que refletem conhecimentos, experiências e valores de indivíduos e coletividades que a ele se reportam em variadas épocas, espaços e histórias diferentes, sendo, portanto, uma construção social com a marca da relatividade cultural". Há uma razão histórica para explicar tal variabilidade: uma sociedade, em determinado momento de seu desenvolvimento, estabelece um parâmetro de qualidade de vida diferente do que a mesma sociedade estabeleceu para si mesma em outro momento histórico. Uma segunda razão é cultural, pois valores e necessidades são construídos e hierarquizados diferentemente pelos povos, de acordo com suas tradições.

Definições

> Qualidade de vida é a qualidade de nossas vidas em cada ponto do tempo entre o nascimento e a morte (Torrance, 1987).
>
> Qualidade de vida é o grau de satisfação ou insatisfação sentido pela pessoa, com vários aspectos de sua vida (Abrams, 1973).
>
> Qualidade de vida é o produto do dote natural de uma pessoa (DN) pelo esforço feito a favor dela pela família (F) e pela sociedade (S) (QV = DN × F × S, Shaw, 1977).
>
> Qualidade de vida é o grau em que as pessoas realizam seus objetivos de vida (Cella e Cherin, 1987).
>
> Qualidade de vida é expressa em termos de distância entre a posição de uma pessoa e seus objetivos. A satisfação se refere à conquista de um objetivo, ou à sensação de aproximação dele (Sartorius, 1987).
>
> Qualidade de vida é o quanto a vida de uma pessoa vale a pena para a própria pessoa (Sandoe e Kappel, 1994).
>
> Qualidade de vida é a resposta emocional do indivíduo à sua situação, de acordo com algum padrão ético sobre como viver a boa vida (Bjork e Roos, 1994).

A natureza abstrata do termo qualidade de vida explica o motivo de haver inúmeros conceitos do constructo. Da mesma maneira, resulta no surgimento de inúmeras definições. Musschenga[13] diz que, "como o termo qualidade de vida foi simplesmente um veículo para a crítica (ao conceito de bem-estar econômico), não houve necessidade de uma definição mais precisa".

Bowling,[11] após citar algumas definições significativas encontradas na literatura, apresenta duas afirmações contundentes, que merecem reflexão. A primeira, de Campbell *et al.*,[11] fala sobre o conceito, sabendo que isto

interfere diretamente na definição do constructo: "Qualidade de vida é uma entidade vaga e etérea, algo sobre o qual muitas pessoas falam, mas ninguém sabe claramente o que significa". A segunda, de Annas,[11] é radical: "o termo qualidade de vida é tão mal usado, que deveria ser banido de nosso léxico". Não deixa de ter certa razão, pois há definições que nada definem.

McSweeny e Creer[14] analisando definições e dimensões de qualidade de vida na literatura médica chegam à conclusão de que o termo é usado de maneiras tão diferentes que, na verdade, "é usado como um descritor, sem nenhuma definição ou avaliação do conceito". Mostram que alguns autores usam uma variável única como indicador de qualidade de vida, sem defini-la; são exemplos: felicidade geral, funcionamento sexual ou emprego. Em seguida, mostram que outros autores preferem definições superdetalhadas, incorporando várias dimensões com subdimensões.

Farquhar[15] enfatiza que "qualquer sugestão feita para melhorar a qualidade de vida deve definir o conceito em termos que sejam claros, precisos e universalmente compreendidos e aceitos". Acha provável que a falta de consenso a respeito do significado do constructo decorra do fato de o termo ser um dos mais usados multidisciplinarmente nos dias atuais, resultando em definições multifacetadas.

Como é possível demonstrar, há variadas e inúmeras definições, o que, além de tornar difícil a operacionalização do constructo, dificulta comparações entre os trabalhos, pois o que é entendido e definido em um deles não é a mesma coisa em muitos outros.

A definição de qualidade de vida apresentada pelo grupo de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS)[16] é uma definição mais abrangente e a que mais tem sido citada nas últimas publicações:

> Qualidade de vida é a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida, de acordo com o contexto cultural e os sistemas de valores nos quais vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.

Características de qualidade de vida

Embora não haja definição consensual de qualidade de vida, há concordância considerável entre os pesquisadores acerca de algumas características do constructo qualidade de vida, sendo três características frequentemente citadas: *subjetividade, multidimensionalidade* e *bipolaridade.*[16] Quanto à primeira, cada vez se reconhece mais que o constructo é subjetivo. É inegável que também há condições externas às pessoas, presentes no meio e nas condições de vida e trabalho, que influenciam a qualidade de vida delas. O *World Health Organization Quality of Life Group* propõe que os instrumentos se preocupem com as percepções das pessoas. Quanto à multidimensionalidade, consenso entre os pesquisadores, ele inclui pelo menos três dimensões, a física, a psicológica e a social. Outras dimensões podem ser acrescentadas a essas três básicas, dependendo dos objetivos. Por último, a bipolaridade. O constructo tem dimensões positivas e negativas. Exemplos daquelas podem ser o desempenho de papéis sociais, mobilidade e autonomia, dentre outros. Exemplos de dimensões negativas: dor, fadiga, dependência. Assim, qualquer avaliação de qualidade de vida deve sempre incluir dimensões positivas e negativas, enfatizando as percepções dos indivíduos acerca dessas dimensões.

Mais duas características devem ser acrescentadas: *complexidade* e *mutabilidade.* É muito complexo aferir e avaliar qualidade de vida, dada sua subjetividade, multidimensionalidade e bipolaridade. Quanto à mutabilidade, como dito anteriormente, a avaliação de qualidade de vida muda de acordo com o tempo, a pessoa, o lugar e o contexto cultural, aumentando a dificuldade de aferição.

Avaliação da própria vida

Avaliar a própria vida, a fim de concluir a respeito de sua qualidade e saber se é boa ou ruim, é um processo intrapsíquico complexo, abrangendo julgamentos, emoções e projeções para o futuro. Fatores ambientais e pessoais, negativos e positivos, saúde e doença, o físico, o mental e o social, tudo é processado pelo indivíduo, determinando o "como" e o "quanto" ele valoriza sua vida. Lawton *et al.*[11] afirmam que "a avaliação de vida constitui uma definição operacional de um estado interno, que expressa uma mistura de saúde mental positiva, qualidade de vida domínio-específica, determinação e propósito de vida". O indivíduo faz um balanço de sua vida usando valores, princípios e critérios por ele incorporados ao longo de sua existência, dados, evidentemente, pelo meio cultural em que vive e viveu, e procura determinar o grau de satisfação alcançado. O grau de satisfação com sua vida atual

depende não apenas de sensação de prazer e ausência de sofrimento, mas também de esperança, visão de futuro, propósito, significado, persistência e autoeficácia.[17,18] A própria condição atual de uma pessoa afeta os julgamentos em relação a estados futuros, influenciando o desejo de continuar vivendo ou não.[17] Dessa maneira, na avaliação da própria vida, o indivíduo avalia não apenas o que vivenciou até então, sua vida pregressa, suas conquistas, seus fracassos, sua satisfação/insatisfação com o que realizou, se preencheu ou não seu plano de vida, suas expectativas, mas olha para frente e avalia suas possibilidades futuras, se, dado o que conseguiu até então, terá oportunidade de construir/vivenciar um futuro melhor ou se as perspectivas são sombrias; até mesmo, se terá forças de superar o mau momento, caso esteja passando por uma circunstância ruim.

O indivíduo agrega valores e princípios desde que nasce e procura pautar suas ações por eles. Quando faz avaliação de sua vida, utiliza prioritariamente uma das concepções de qualidade de vida ou todas ao mesmo tempo, colocando, intuitivamente, uma hierarquia entre elas. Para alguns, os aspectos materiais da vida é que contam, para outros, não: mais importante é a busca de uma vida virtuosa, ancorada em princípios éticos, que deverão ser obedecidos, mesmo que não traga recompensa material. Alguns dão importância fundamental à satisfação de suas necessidades, ao preenchimento de suas expectativas, ao passo que outros valorizam mais o bem-estar psicológico ou a sensação de estar satisfeito e a alegria de viver.

Por conseguinte, o processo de avaliação de vida é pessoal, único e diferente, variando de indivíduo para indivíduo. Duas pessoas de uma mesma família, filhas dos mesmos pais, sofrendo influência de certo modo igual, do mesmo ambiente socioeconômico-cultural, poderão avaliar suas vidas de maneira diferente, por vezes antagônica. Os referenciais adotados são dessemelhantes, mas, quaisquer que sejam eles, o indivíduo faz uma síntese que os instrumentos nem sempre conseguem captar.[10]

Qualidade de vida na velhice

> Sem dentes, sem visão, sem paladar, sem nada (*As you like it*, *Act II*, *Sc.2* – Shakespeare).

Fallowfield,[19] em sua revisão sobre qualidade de vida, cita Shakespeare para mostrar a importância de se estudar a qualidade de vida de idosos. Apesar do quadro desanimador por meio do qual o dramaturgo inglês descreve a velhice, a situação pode ser ainda pior, pois Shakespeare se deteve, apenas, na deterioração física. Fallowfield diz que, para muitos idosos, seria possível acrescentar aos versos de Shakespeare: "sem autoestima, sem eficácia pessoal, sem amor, sem companhia, sem suporte social...". Ela acrescenta que "todos, mesmo os mais independentes, precisam de afeto, de ser amados, cuidados, estimados e valorizados e de termos a sensação de se estar ligado a uma rede de comunicação e de obrigações mútuas; sem esses suportes, muitos idosos vivenciam impotência psicológica, que resulta em um estado de abandono e desesperança."

Portanto, estudar e avaliar a qualidade de vida da população idosa é extremamente importante. As pessoas desejam viver cada vez mais, desde que essa longevidade lhes proporcione uma vida com boa qualidade. Têm-se a obrigação de pensar sobre o destino que caberá a essa maior sobrevida. Será uma etapa agradável, plena de sentido e significado, livre de doenças, sequelas e complicações? Ou serão tempos de sofrimentos, incapacidades e dependências? Será possível reduzir a morbidade e viver bem ou a prevalência aumentada de doenças crônico-degenerativas, nessa fase da vida, impedirá seu bom aproveitamento? Como o envelhecimento é uma experiência heterogênea para cada indivíduo, o qual pauta sua vida de acordo com padrões, normas, expectativas, desejos, valores e princípios diferentes, há necessidade de instrumentos multidimensionais, sensíveis à grande variabilidade dessa população. Esses instrumentos devem considerar as especificidades dessa faixa etária.

Como o envelhecimento é uma experiência heterogênea, cada indivíduo pautará sua vida de acordo com padrões, normas, expectativas, desejos, valores e princípios diferentes. Dessa maneira, há necessidade de instrumentos multidimensionais, sensíveis à grande variabilidade dessa população. Esses instrumentos devem considerar as especificidades dessa faixa etária, pois, em virtude de seus valores e experiências de vida, os idosos diferem dos mais jovens. Além disso, fatores relacionados com a idade afetam a saúde, dimensão importantíssima para a qualidade de vida na velhice. É também nessa fase da vida que ocorrem diversas situações sociais (aposentadoria, viuvez, dependência, perda de autonomia e de papéis sociais, diminuição da rede social de apoio e outras mais), colocando obstáculos a uma vida de melhor qualidade. Todos são fatores que aumentam a complexidade da mensuração da qualidade de vida das pessoas idosas.[19]

Por outro lado, quando se discute qualidade de vida na velhice, há a necessidade de um debate ético a respeito

de qual vida deva ser prolongada. Antes, retardar a morte era razão suficiente para se administrar um tratamento. Entretanto, com a longevidade advinda do desenvolvimento socioeconômico e cultural e da evolução das ciências de saúde e sociais, retardar a morte já não é uma razão suficiente para um tratamento. Atualmente há exceções a essa regra, pois muitos tratamentos podem piorar a qualidade de vida.

Nos dias atuais a vida consegue ser prolongada pela utilização de novas tecnologias, mas isso pode ser um benefício equivocado. De que vida se está falando? Será essa a vida que as pessoas desejam? É evidente que não se pode dar a impressão de que não se deseja a tecnologia e de que esta não tem o seu lugar. Novos avanços tecnológicos na área da Saúde são importantíssimos, como a descoberta de novos produtos farmacêuticos e de novas vacinas. O que se quer enfatizar é o tipo de vida que pode resultar do prolongamento artificial dessa mesma vida. A aplicação de tecnologia sofisticada, mantenedora da vida, nas pessoas que estão vivendo o que poderia ser considerado os seus dias finais, muitas vezes coloca em risco a manutenção de uma boa qualidade de vida. Ao contrário, é preciso levar dignidade aos dias finais, sem excesso de intervenções tecnológicas.[20]

Importância da dimensão psicossocial

No mundo globalizado, urbanizado e rico, com maior destaque para o mundo ocidental, há certa valorização de alguns parâmetros objetivos, quando os indivíduos fazem avaliações de suas vidas. Conforto, prazer, consumo de arte e cultura, viagens, moda, carro, utilidades domésticas, comodidades e riqueza, todos passam a ser extremamente desejados e procurados. É a valorização de uma vida com boa qualidade, calcada, quase exclusivamente, em riquezas e bens materiais. É como se fosse necessário ter bens para se ter boa qualidade de vida. E, quanto mais bens tiver, maior será a qualidade de vida. Mas, como já enfatizado anteriormente, o constructo qualidade de vida é uma combinação de parâmetros objetivos e subjetivos, com um privilégio estabelecido para as percepções a respeito dos parâmetros objetivos, realçando-se, assim, uma das características do constructo que é a subjetividade.

Não se pode esquecer que valores não materiais, como amor, liberdade, solidariedade, inserção social, realização pessoal, senso de controle e autonomia e de eficácia pessoal, sentido de vida, felicidade, todos compõem a concepção de qualidade de vida de maneira importante.

É evidente que os bens materiais têm importância. Existe um patamar material mínimo para se falar em qualidade de vida. Esse patamar mínimo seria a satisfação das necessidades mais elementares da vida humana: alimentação, moradia, saúde, educação, trabalho, lazer, saneamento básico, acesso a serviços e outras. Para cada uma delas há um nível minimamente aceitável. Portanto, para se começar a falar em qualidade de vida, é necessário garantir um "nível de vida", um "padrão de vida" para todos os cidadãos, inclusive idosos.

Essas considerações não são recentes. Na década de 1980, Amartya Sen e Nussbaum já afirmavam que o crescimento econômico (ou o aumento do Produto Interno Bruto (PIB) ou da renda *per capita*) era somente um *meio* de se alcançar o bem-estar ou a qualidade de vida dos seres humanos. Mostravam que os economistas elegeram, no pós-guerra, PIB, renda *per capita* e crescimento econômico em bens e serviços como favoritos, mas criticavam a focalização grosseira em mercadorias. Amartya Sen falava que "o desenvolvimento tem por último objetivo melhorar os tipos de vida que os seres humanos estão vivendo". Entretanto, que vida, que tipo de vida? Nussbaum questionava a si e a nós: "Devemos perguntar que coisas são tão importantes a ponto de, sem elas, não considerarmos uma vida como vida humana". Eles se perguntavam se "os bens materiais são bons por si mesmos (intrinsecamente bons) ou são valiosos apenas por contribuírem para o desenvolvimento humano". Na verdade, os bens "são eticamente básicos para o bem-estar e um bom padrão de vida dos seres humanos". Já havia, à época, uma percepção correta de que o desenvolvimento humano não ocorre sem prosperidade material, pois "as pessoas sequer podem ser, se não dispõem de certos bens". É lógico que as pessoas podem sofrer de grave privação e, mesmo assim, estarem "cheias de alegria", pois se não esperam muito da vida, podem ter enorme contentamento com quaisquer "pequenas mercês", com qualquer esmola que surja para elas. O pior é que os excluídos ajustam suas aspirações ao pouco que é possível, pois "levados pela desesperança, fazem os compromissos mais derrotistas com a dura realidade". Reconhecem que "há vidas em que pequenas mercês contam muito".[21] Um prato de comida para quem está passando fome traz muita felicidade. Assim, as pessoas abaixo dos patamares minimamente aceitáveis, carentes do mínimo necessário para sua sobrevivência, socialmente excluídas, dificilmente poderão alcançar graus satisfatórios de bem-estar. Não que seja impossível, mas Sen e Nussbaum mostram que a sociedade não pode aceitar políticas de "pequenas mercês". Além disso, na avaliação da vida, outros valores podem ser

priorizados. Há pessoas felizes mesmo vivendo na extrema pobreza.

De certa maneira, rompeu-se a ilusão que identificava, inequivocamente, desenvolvimento e crescimento econômicos com bem-estar e qualidade de vida, havendo, é lógico, interesse importante pelo desenvolvimento, pois se espera que os povos que ainda vivem em situações de baixos níveis de vida consigam, pela industrialização e modernização, melhorar de situação. Os indicadores sociais mediriam o desenvolvimento socioeconômico de uma nação. Saúde, trabalho, moradia, lazer, renda, segurança, família, ambiente físico-social, educação, religião, política, todos sendo, também, dimensões de qualidade de vida conseguiriam medir o êxito ou o fracasso das políticas implementadas. Para cada um deles seria fundamental estabelecer os níveis minimamente aceitáveis e os desejados. Os primeiros definiriam a exclusão social; esse mesmo nível deveria ser suplantado na reinserção social. Contudo, o nível de exclusão ou o de reinserção social não basta para se chegar a uma boa qualidade de vida. São importantes, mas não suficientes. Para se alcançar o bem-estar é preciso haver bom desempenho social. Na opinião de Kane,[22] para idosos, há diversas dimensões do desempenho social, a saber: as relações sociais, família inclusa (sua frequência, natureza e qualidade), as atividades sociais (sua frequência, natureza e qualidade), os recursos sociais (incluindo rendimentos, moradia e condições ambientais) e o suporte social (que tipo de ajuda de outras pessoas o indivíduo recebe e com que tipo de ajuda se pode contar, caso necessário). Baldassare *et al.*[23] já mostraram que "as relações sociais são fatores preditivos importantes de felicidade, mesmo após se descontar os efeitos de diversas variáveis demográficas e de saúde. Ausência de solidão é o melhor fator preditivo de felicidade dentre todas as variáveis de relações sociais". Pihlblad e Adams[24] demonstraram que "amizade é associada muito fortemente à satisfação de vida, assim como a participação em grupos formais, notadamente os religiosos". Complementam: "viuvez produz uma alteração mais drástica na satisfação de vida para homens que para mulheres".

Ao mesmo tempo, o bem-estar psicológico, também designado como ajustamento, estado de espírito (*morale*), felicidade, contentamento, satisfação de vida, boa vida e outros, assume importância fundamental na composição do constructo qualidade de vida. Parte da pesquisa gerontológica discute "envelhecimento bem-sucedido", "envelhecimento positivo" e "envelhecimento ativo". Assim, estado de espírito, satisfação de vida, felicidade, vontade de viver, alegria de viver, disposição para mudanças, capacidade de enfrentamento, competência comportamental, senso de eficácia pessoal, empoderamento, senso de controle pessoal, autonomia, autoestima, inserção familiar e social, respeito da sociedade, papel social a desempenhar, significado para os outros, maneira de encarar a vida, sentido da vida e sentido para a vida, todos ajudam a compor, de maneira importante o constructo qualidade de vida.

Considerações finais

Ninguém conhece as sensações, os valores e as experiências de uma pessoa melhor que ela própria. As pessoas definem e qualificam a sua própria qualidade de vida, usando critérios inferidos, mais que medidos. Avaliações subjetivas de qualidade de vida frequentemente mostram resultados que são muito diferentes de resultados de avaliações objetivas. No entanto, as avaliações subjetivas também apresentam limitações. Tendem a ser instáveis, sujeitas a variações no dia a dia. O que hoje para mim é boa qualidade de vida, pode não sê-lo daqui a algum tempo, ou mudar abruptamente, dependendo do meu estado de espírito ou humor. Assim, em resposta a alterações importantes em suas vidas, as pessoas mudam, não apenas a avaliação, mas a maneira pela qual avaliam sua qualidade de vida.

Quando estão ausentes dados objetivos ("mais confiáveis") fica difícil interpretar dados subjetivos de qualidade de vida e, até mesmo, usá-los como indicadores da eficácia das intervenções. Todavia, captar as percepções dos indivíduos é extremamente importante, apesar das dificuldades. Tomando como exemplo ações de reabilitação, podem-se realizar intervenções que diminuam bastante os danos, ou que melhorem a habilidade funcional, mas essas intervenções podem não prover uma vida satisfatória para muitos pacientes, mesmo melhorando sua habilidade; as pessoas podem ser infelizes de qualquer maneira. Alguns podem preferir que haja adaptação às circunstâncias, aceitando a limitação; outros desejam aumentar a independência ou diminuir a dependência; outros, ainda, só aspiram à independência total. Para estes últimos, as intervenções de reabilitação são fundamentais; para aqueles, os resignados, intervenções outras, mais psicossociais, é que são desejadas.[25]

Há abordagens em pesquisa de qualidade de vida que possibilitam um grau de objetividade, mesmo nos itens subjetivos. Questionam-se aspectos específicos da experiência de vida, aspectos mais objetivos que satisfação de vida ou sensações gerais. Pergunta-se acerca dos "problemas" ou "dificuldades" em certos aspectos de desempenho,

saúde, doença, sintomas ou necessidades. Mesmo assim são itens, em parte, subjetivos, não só pelo autorrelato e autoavaliação, mas também porque as pessoas, ao avaliarem os problemas e as dificuldades, usam valores intrínsecos, diferentes umas das outras.

Uma dessas abordagens é a autoavaliação do estado de saúde, uma vez que saúde é uma das dimensões mais importantes para a qualidade de vida das pessoas, em especial dos idosos. Não é possível, porém, ficar apenas nessa avaliação, pois qualidade de vida é multidimensional. Uma segunda abordagem é o preenchimento de necessidades e expectativas. Os modelos com base em preenchimento de expectativas, desejos e necessidades preveem qualidade de vida global com certo sucesso.[25]

Conceituar qualidade de vida não é tarefa das mais fáceis. Estimá-la, medi-la e compará-la, menos ainda. No entanto, em razão da importância que hoje se atribui a ela, tanto para avaliação de resultados, condutas, tratamentos e políticas, quanto para avaliação de atendimento e serviços, um número muito grande de instrumentos de qualidade de vida está disponível, alguns gerais, que tentam analisar todas as dimensões da nossa vida; outros específicos para determinados procedimentos ou patologias. Entretanto, poucos foram desenvolvidos tendo como alvo a população idosa. Quando há necessidade de se avaliar em idosos, aplicam-se, geralmente, instrumentos de uso universal, construídos e validados em populações de outras faixas etárias e aplicados em qualquer grupo populacional.

Velhice com melhor qualidade e envelhecimento bem-sucedido são possíveis, mas, como garanti-los e garanti-los para todos ou, pelo menos, para a maioria? Quais seriam os determinantes de uma boa qualidade de vida na velhice? O que os idosos pensam de tudo isso? Como definem qualidade de vida? Do ponto de vista deles, que modificações precisam ser implementadas para que, na velhice, uma má qualidade de vida dê lugar a uma qualidade de vida excelente? Ou, de outro ângulo, o que precisa ser mantido ou não pode deixar de existir para que sua qualidade de vida não piore?

Fala-se de vida e de qualidade. O dono da vida deve ter participação ativa na avaliação do que é melhor e mais significativo para ele; o dono da vida é quem define o padrão de qualidade.

Capítulo 392

Particularidades das Principais Alterações Geriátricas

Insuficiência Coronariana Crônica em Idosos

Alberto de Macedo Soares, Milton de Macedo Soares Neto, Eduardo Vargas de Macedo Soares e Wilson Albino Pimentel Filho

Envelhecimento e insuficiência coronariana

O fenômeno *senescência* geralmente resulta em algumas modificações da circulação coronariana por meio de fenômenos como espessamento da íntima, calcificação das coronárias, fragmentação da lâmina elástica interna e destruição parcial da camada endotelial da íntima. Tais alterações podem ser as responsáveis, pelo menos em parte, pela alta prevalência de coronariopatia em idosos, colocando esse grupo populacional como um dos mais frequentemente acometidos pela síndrome isquêmica coronariana.

Epidemiologia

Setenta por cento dos idosos com 70 anos de idade são portadores de consideráveis lesões coronarianas.[1]

A maior suscetibilidade dos homens em relação às mulheres diminui com a idade, chegando a ser 1:1 nos pacientes com 70 anos ou mais, ao passo que antes dos 40 anos é de oito homens para uma mulher, e de 4:1 nos pacientes com idade entre 40 e 70 anos.

Mesmo assim, as pesquisas envolvendo idosos coronarianos ainda estão aquém do necessário. Os ensaios clínicos envolvendo pacientes com mais de 75 anos aumentaram de 2 para 9% em pouco mais de 10 anos, apesar de esse grupo populacional representar cerca de 40% dos pacientes infartados.

A grande preocupação consiste no diagnóstico precoce e no tratamento adequado. Dados da literatura constatam que, apesar dos progressos na prevenção da insuficiência coronariana, aproximadamente 50% das mortes decorrentes de eventos coronarianos agudos ocorrem em ambiente extra-hospitalar, e a maioria dos pacientes que apresentam eventos agudos não sabia ser portadora desse risco.[2]

Fisiopatologia

A coexistência de doenças prevalentes em idosos, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e obesidade, também denominados como fatores de risco convencionais para o fenômeno aterosclerótico, pode atuar como precipitadora das lesões arteriais e estão quase sempre associadas à insuficiência coronariana (ICo). Além desses fatores, hábitos de vida como tabagismo e sedentarismo contribuem para o desencadeamento da síndrome isquêmica.

Entretanto, embora seja amplamente difundido que os fatores de risco convencionais provocam desencadeamento do processo aterosclerótico, a literatura não esclarece por que nem todos os portadores desses processos manifestam a doença. Uma possível explicação para tal fenômeno decorre da possibilidade da existência de colaterais que possam tornar o miocárdio menos vulnerável às situações de isquemia. Esta é uma linha de pesquisa que tem sido adotada por alguns autores: verificar quais situações permitiriam aos pacientes a possibilidade do desenvolvimento de vasos colaterais, por mecanismos como *vasculogêneses*, *angiogêneses* e

arteriogêneses.[3]

Nas últimas décadas, pesquisadores deram novos rumos aos estudos envolvendo a progressão da doença aterosclerótica, sua relação com a placa intracoronária, bem como com sua instabilidade e ruptura. No processo de *aterogênese*, estudos angiográficos demonstraram que o acúmulo de lipídios, a proliferação celular e a síntese de matriz extracelular não têm progressão linear, como anteriormente se acreditava. A ruptura imprevisível da placa, com consequente formação do trombo, e as alterações da geometria da própria placa aterosclerótica justificam o porquê de pessoas com lesões coronarianas discretas evoluírem para estenoses graves ou oclusão total do vaso coronariano em período de poucos meses.

O endotélio, anteriormente tido como uma simples barreira com função de troca de água e macromoléculas, hoje é sabidamente um órgão capaz de atuar no equilíbrio hemodinâmico vascular por meio da síntese e liberação de substâncias vasoativas, como óxido nítrico e endotelina. Mecanicamente, a funcionalidade vascular coronariana divide-se em vias endotélio-dependentes e não endotélio-dependentes. Em situações de equilíbrio, substâncias como acetilcolina, bradicinina e *substância P* causam vasodilatação da microcirculação coronariana e no epicárdio, mas, diante da lesão endotelial, essas substâncias podem ter efeitos reduzidos ou mesmo antagonistas à vasodilatação coronariana.[4]

Outro aspecto importante referente à placa aterosclerótica diz respeito à instabilidade multifocal do acometimento (caráter sistêmico). Tal processo tem sido verificado não só em artérias coronarianas, como também em vasos periféricos (extracardíacos) e, em alguns casos, de maneira concomitante. Esses achados confirmam a hipótese de que a instabilidade da placa não é somente um acidente vascular local, mas sim um processo fisiopatológico sistêmico com o potencial de desestabilizar placas ateroscleróticas contidas no sistema vascular.

Além dos fatores de risco convencionais, existem hoje os fatores denominados independentes para o processo aterosclerótico, dentre os quais lipoproteína (a), viscosidade sanguínea, fibrinogênio,[5] hiper-homocisteinemia, hipoestrogenemia na mulher e níveis séricos elevados de proteína C reativa, um indicador inespecífico de processo inflamatório que tem sido descrito como fator de risco isolado para eventos coronarianos. Mais ainda, em pacientes pós-infarto do miocárdio, altos níveis de proteína C reativa estiveram relacionados com maior mortalidade.

Estudos recentes têm reconhecido o valor preditivo de outros fatores de risco, dentre os quais destacam-se dímero D e fibrinogênio.

Recente meta-análise de estudos prospectivos relatou associação do marcador de estados de hipercoagulabilidade dímero D com aumento dos riscos de eventos coronarianos. O valor preditivo do dímero D para eventos trombóticos arteriais pode refletir o processo de aterogênese e a trombogênese relacionada com a fibrina.[6]

Avaliando e seguindo por mais de 50 meses 2.671 americanos sem evidências clínicas de insuficiência coronariana, os níveis de fibrinogênio foram preditores de eventos coronarianos, independentemente dos fatores de risco tradicionais.[7]

As evidências têm sido tão favoráveis que alguns autores têm sugerido a dosagem desses fatores em pacientes com dor precordial aguda, mesmo naqueles em que os níveis de troponina foram normais.

Todos esses fatores tornam o indivíduo idoso mais predisposto ao desenvolvimento da coronariopatia, sendo tal fenômeno, muitas vezes, precipitado por situações que facilitam o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco.

As situações que colaboram para o desencadeamento da insuficiência coronariana são:

- Taquicardia: por exemplo, anemia, febre, hipoxia, tireotoxicose
- Aumento da pós-carga: por exemplo, estenose aórtica, hipertrofia ventricular esquerda
- Aumento da pré-carga: por exemplo, dilatação de câmaras cardíacas, sobrecarga ventricular
- Estados inotrópicos aumentados: consequente, por exemplo, ao uso de drogas simpaticomiméticas.

Existem ainda os mais recentemente descritos “gatilhos” que precipitam a lesão coronariana, podendo aumentar as chances da ocorrência do evento agudo em 2 a 20 vezes. Exercícios físicos em excesso, dor precordial, exercícios físicos durante o período matinal, atividade sexual, estresse mental, uso de drogas, como cocaína, e exposição a ambientes poluídos podem contribuir para o desencadeamento de infarto do miocárdio, existindo relatos que demonstram que tais fatores podem ser responsáveis por, pelo menos, 20% das síndromes agudas.

Manifestações clínicas

A primeira manifestação da insuficiência coronariana em idosos pode ser o infarto agudo do miocárdio, visto que muitos não apresentam as manifestações clássicas da angina, representadas por dor precordial em caráter de aperto, com irradiação para epigástrio, região dorsal ou mento; parestesias em membro superior esquerdo; náuseas; vômitos e palidez cutânea.

As queixas de um idoso com insuficiência coronariana podem estar ausentes ou representadas por sintomas menos típicos, como dispneia aos esforços, dores epigástricas, náuseas e/ou vômitos, quadros súbitos de tontura, cansaço intenso ou sudorese profusa durante um esforço físico ou mesmo em repouso. Cabe ao profissional estar consciente de que tais sintomas podem ser secundários ao fenômeno isquêmico e investigar apropriadamente a presença da coronariopatia.[8]

Exames subsidiários

Existem vários exames a serem feitos para a comprovação da hipótese de ICo. Os principais e mais utilizados estão destacados a seguir:

- Eletrocardiograma
- Holter eletrocardiograma de 24 h
- Teste ergométrico
- Ecocardiograma de estresse farmacológico
- Estudos com radionucleotídios:
  - Cintigrafia do miocárdio associada ao estresse físico
  - Cintigrafia do miocárdio associada ao estresse farmacológico
- Angiotomografia coronariana
- Cineangiocoronariografia.

O eletrocardiograma (ECG) pode demonstrar alterações compatíveis com isquemia, mas a ausência dessas alterações não exclui a presença de ICo.

O Holter ECG ou eletrocardiografia dinâmica ambulatorial apresenta sensibilidade em torno de 45% na avaliação da isquemia miocárdica. Várias são, porém, as situações que podem interferir na análise do Holter, como variações posturais, alterações respiratórias, bloqueios de ramo presentes no ECG de repouso, sobrecarga ventricular esquerda e possibilidade de zonas eletroinativas prévias.

O teste ergométrico apresenta sensibilidade de 72 a 90% e especificidade variando de 79 a 90%. Deve-se ter em mente, entretanto, que se o eletrocardiograma de repouso apresentar alterações, como bloqueio completo do ramo esquerdo, bloqueio completo do ramo direito, hipertrofia ventricular esquerda ou síndrome de Wolff-Parkinson-White, essa especificidade pode diminuir para cerca de 40%, tornando esse método menos útil para o diagnóstico de ICo. Além do mais, muitos idosos encontram-se sem condicionamento físico suficiente para atingir a frequência cardíaca submáxima preconizada.

O ecocardiograma de estresse farmacológico tem sido utilizado para detectar anomalias de movimento regional da parede ventricular esquerda secundária à isquemia, apresentando sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 95 e 75%.[9] É um método utilizado em pacientes com dificuldade para se locomoverem por causa de doenças como osteoartrose, doença arterial periférica, sequela de acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiências renal e respiratória. A administração de dipiridamol, dobutamina ou adenosina é útil quando a intenção é verificar a ocorrência de disparidade regional de fluxo na área irrigada por um vaso estenosado.

Os estudos com radionucleotídios também podem ser utilizados nos pacientes que têm dificuldade de se exercitar. A cintigrafia com Tálio ou com metoxi-isobutilsonitrila (MIBI) é um método recomendável, podendo também se associar o dipiridamol por via intravenosa (IV), bem como adenosina ou dobutamina, com o intuito de promover estresse farmacológico. A captação pelo miocárdio tanto do Tálio como do MIBI depende da integridade metabólica e da viabilidade do miócito. Recentemente, a cintigrafia também tem sido correlacionada a fatores prognósticos em pacientes coronariopatas. As vantagens das imagens de perfusão para o diagnóstico e a estratificação de risco da doença coronariana são várias: as hipocaptações são mais prevalentes que as alterações do

segmento ST ou a angina induzida pelo exercício; a isquemia pode ser diagnosticada em territórios coronarianos específicos; a extensão e a gravidade da isquemia podem ser estimadas pelo tamanho do defeito; a cintigrafia é superior ao eletrocardiograma de exercício em identificar doença em múltiplos vasos; o estresse farmacológico pode ser empregado em pacientes incapazes de se exercitar; e a avaliação da viabilidade pode ser obtida em imagens de repouso.

A angiotomografia tem por meta ser mais um coadjuvante nos métodos diagnósticos de insuficiência coronariana.

Estudos recentes têm demonstrado uma boa correlação dos dados obtidos nesse exame quando comparados a outros, inclusive à própria cineangiocoronariografia. Cabe ressaltar, entretanto, que esse exame apresenta, até o presente momento, limitações, principalmente em pacientes idosos portadores de arritmias cardíacas ou com frequências cardíacas elevadas.

A angiografia coronariana é a visualização radiográfica das artérias coronárias após a opacificação direta pela utilização de contraste. Seu propósito é definir a anatomia e o grau de obstrução luminal das artérias coronárias, sendo o meio mais preciso atualmente disponível para se documentar a presença e a extensão da doença obstrutiva coronariana. É utilizada para: (1) determinar a presença e a extensão da doença obstrutiva arterial coronariana (CAD, *coronary artery disease*) em um subgrupo em que o diagnóstico de CAD é incerto e os exames não invasivos não conseguem excluir; (2) avaliar as possibilidades e aplicações das terapias; (3) avaliar os resultados do tratamento e da progressão ou regressão da aterosclerose coronariana. Estreitamentos acima de 50% do diâmetro luminal são considerados clinicamente significantes, embora a maioria das lesões que produzem isquemia esteja associada a estreitamentos superiores a 70%. A coronariografia também pode ser útil na demonstração de qual a melhor maneira de se abordar as obstruções coronarianas. A *guideline* de angiografia, publicada em 1999, não faz referências específicas ao subgrupo de idosos no tocante às indicações de angiografia, apesar de reconhecer que essa população representa um risco adicional.

A morbidade e a mortalidade do idoso em relação à angiografia são inferiores a 2%. As complicações, ainda que raras, são mais frequentes em determinados subgrupos de pacientes, tais como: pacientes moribundos, portadores de estenose do tronco da coronária esquerda, choque hemodinâmico, infarto do miocárdio, insuficiência renal e miocardiopatia. A experiência do hemodinamicista e o número de procedimentos realizados, quando superior a 150 por ano, são fatores relacionados com menores taxas de complicações. Não existe contraindicação absoluta quanto ao procedimento; contudo, sabe-se que a piora da função renal em pacientes com insuficiência renal prévia varia entre 10 e 40%, ao passo que em pacientes sem insuficiência renal prévia o risco de esta ocorrer é de até 0,5%. Mais de 75% dos pacientes que apresentarem insuficiência renal recuperarão totalmente a função renal, entretanto, cerca de 10% necessitarão de diálise. A adequada hidratação prévia ao exame é fundamental para minimizar essa complicação.

As recomendações para angiografia em pacientes com doença conhecida ou com suspeita de CAD em pacientes que estão assintomáticos ou que têm angina estável são as seguintes:[9]

- Classe I
  - Pacientes com angina estável segundo a classificação da Canadian Cardiology Society (CCS) de angina estável graus III e IV em tratamento clínico (nível de evidência: B)
  - Pacientes que apresentam critérios de alto risco pelos testes não invasivos, independentemente da gravidade da angina (nível de evidência: A)
  - Pacientes que foram submetidos à reanimação bem-sucedida de morte súbita ou tiveram taquicardia ventricular sustentada por mais de 30 s (nível de evidência: B)
- Classe IIa
  - Angina CCS graus III e IV que melhora passando à classe I ou II com terapia medicamentosa (nível de evidência: C)
  - Quando testes não invasivos seriados, utilizando os mesmos protocolos ou no mesmo nível, mostram piora progressiva (nível de evidência: C)
  - Pacientes com angina e suspeita de doença coronariana que, em razão da doença ou mudança física, não podem ser adequadamente estratificados por outros meios (nível de evidência: C)
  - Pacientes com angina classe CCS I ou II com intolerância à adequada terapia medicamentosa ou com resposta insuficiente, ou pacientes que têm recorrência dos sintomas apesar de terapia medicamentosa adequada

(nível de evidência: C)

- Indivíduos cuja atividade envolve a segurança de terceiros (p. ex., pilotos, motoristas de ônibus etc.) e que tenham testes anormais, independentemente de representar alto risco, ou que tenham múltiplos aspectos clínicos que sugerem alto risco (nível de evidência: C)

- Classe IIb
  - Angina classe CCS I ou II que demonstra isquemia, mas sem critério de alto risco por testes não invasivos (nível de evidência: C)
  - Homens assintomáticos e mulheres pós-menopausa com dois fatores de risco clínico ou mais, porém sem critério de alto risco por testes não invasivos e sem doença cardíaca coronária conhecida (nível de evidência: C)
  - Pacientes assintomáticos com infarto do miocárdio (IM) prévio com função ventricular esquerda normal em repouso, com isquemia em teste não invasivo, mas sem critério de alto risco (nível de evidência: C)
  - Avaliação periódica pós-transplante cardíaco (nível de evidência: C)
  - Candidatos a transplante de fígado, pulmão ou rim com idade igual ou superior a 40 anos para avaliação para o transplante (nível de evidência: C)
- Classe III
  - Angina em pacientes que se recusam a submeter-se à revascularização (nível de evidência: C)
  - Angina em pacientes que não são candidatos à revascularização ou nos quais a revascularização provavelmente não melhora a qualidade ou a duração de vida (nível de evidência: C)
  - Como teste de *screening* em pacientes assintomáticos (nível de evidência: C)
  - Após cirurgia de revascularização (enxerto de desvio da artéria coronária [CABG, *coronary artery bypass graft*]) quando não há evidência de isquemia em testes não invasivos, a menos que haja consentimento informado para propósitos de pesquisas (nível de evidência: C)
  - Calcificação coronária na fluoroscopia, na tomografia computadorizada ou outros testes sem critérios de isquemia (nível de evidência: C).

Conduta

Após o diagnóstico de ICo, surgem dúvidas e possibilidades sobre qual seria a conduta mais adequada, qual ofereceria melhor sobrevida, qual seria de menor risco e menos invasiva e qual proporia melhor qualidade de vida ao paciente idoso coronariopata. São questionamentos comumente elaborados pelos profissionais que lidam na área de geriatria e gerontologia, que devem ser analisados sob vários ângulos, verificando não apenas as lesões coronarianas de maneira isolada, mas também o estado geral do paciente, sua atividade cognitiva, as doenças pregressas e as associadas, para que, a partir desses dados, se possa delinear, de maneira individualizada, a melhor conduta para o paciente.

Alguns artigos de revisão colocam em debate qual seria o tratamento ideal para o paciente portador de ICo estável, alertando para o fato de que alguns procedimentos invasivos estão sendo aplicados em pacientes estáveis, com boa tolerância ao exercício, além de não terem sido previamente submetidos à terapia medicamentosa de eficácia comprovada, como ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e estatinas.

Artigos recentes que comparam o tratamento clínico com a angioplastia concluem que as terapias intervencionistas, como angioplastias ou procedimentos de revascularização, devem ser vistos como complementares, em vez de estratégias adversárias. Tais pesquisas sugerem ainda que todos os pacientes portadores de coronariopatia deveriam ser submetidos aos tratamentos medicamentosos de eficácia comprovada de maneira otimizada, além da prescrição das mudanças de estilo de vida.

Têm sido muito frequentes ponderações sobre tratamentos adotados com relação à qualidade de vida. Uma pesquisa que verificou a qualidade de vida de acordo com o procedimento adotado, utilizando o instrumento SF-36 (*short form-36*) para comparar angioplastia com o tratamento clínico, demonstrou que a angioplastia esteve relacionada com um incremento na qualidade de vida, especialmente função física (dispneia e angina) e vitalidade, quando comparada ao tratamento clínico nos primeiros 3 meses e ao término do primeiro ano de procedimento, não se verificando as mesmas diferenças ao término do terceiro ano. Outra pesquisa recentemente publicada, comparando tratamento conservador com intervenção em idosos, verificou que tanto a incidência de sintomas como qualidade de vida e infarto não fatal não foram diferentes. Nesse estudo, o grupo que sofreu intervenção foi

submetido ao risco da intervenção mais precoce, ao passo que o grupo submetido ao tratamento conservador teve uma chance de 50% de hospitalização e revascularização, em período de 1 ano.[10]

Enfim, tem sido proposta, com base nas terapias emergentes, classificação criteriosa da insuficiência coronariana, bem como sua definição como aguda ou não. Tal proposta implica diretamente no uso correto dos dados obtidos, nas propostas terapêuticas e nas intervenções possíveis.

Tratamento medicamentoso

Uma orientação para o tratamento da ICo consiste na elaboração dos 10 itens da regra mnemônica preconizada pelas Diretrizes do American College of Cardiology (ACC) em concordância com a American Heart Association:

- AA: antiadesivos plaquetários/antianginosos (*aspirin/antianginals*)
- BB: betabloqueador/controle da pressão arterial (*beta blocker/blood pressure control*)
- CC: controle do colesterol/combate ao fumo (*cholesterol/cigarettes*)
- DD: dieta adequada/controle do diabetes (*diet/diabetes*)
- EE: orientação/exercícios (*education/exercise*).

Segundo essas mesmas diretrizes, as recomendações farmacêuticas têm dois propósitos importantes: (1) prevenção de infarto do miocárdio com diminuição da mortalidade, melhorando a quantidade de vida; (2) redução dos sintomas, melhorando a qualidade dessas vidas.

Nitratos

Os nitratos orgânicos constituem o grupo mais antigo de vasodilatadores. Atualmente, utilizam-se nitroglicerina, dinitrato de isossorbida, propatilnitrato e 5-mononitrato de isossorbida.

O metabólito ativo dos nitratos é o óxido nítrico, identificado como o próprio fator de relaxamento do endotélio, propondo ação direta na musculatura lisa vascular, exercendo efeitos diretos na circulação coronariana e indiretos no coração, pelas suas ações na circulação sistêmica.

Esse grupo de fármacos possui ação moduladora sobre o tônus vasomotor e, pelo fato de seu metabólito ativo ser o óxido nítrico, as ações farmacológicas são idênticas às do óxido nítrico endógeno. Tal fenômeno sugere que os nitratos podem ter importante papel na melhora da disfunção endotelial da cardiopatia isquêmica; importância maior do que simplesmente prevenir ou reverter os episódios de isquemia miocárdica.

Os efeitos benéficos dos nitratos de ação prolongada na terapia crônica da angina estável, reduzindo a frequência e a intensidade dos episódios, aumentando a tolerância ao esforço e melhorando a qualidade de vida, são amplamente conhecidos.

Nitratos disponíveis em nosso meio:

- Nitroglicerina: medicamento de melhor absorção por mucosa oral e pele, sendo mais lentamente absorvido pelo tubo digestivo
- Dinitrato de isossorbida: bem absorvido pelas mucosas oral e digestiva, iniciando-se os efeitos por via sublingual em 1 a 3 min
- Propatilnitrato: possui farmacocinética semelhante ao dinitrato de isossorbida
- Mononitrato de isossorbida: é completamente absorvido por via oral (VO), possuindo biodisponibilidade de praticamente 100%. Seus efeitos farmacológicos são semelhantes aos do dinitrato; entretanto, por serem hidrossolúveis, são menos eficazes por via sublingual. O 5-mononitrato de isossorbida pode ser ainda utilizado na forma intravenosa, em crises agudas, administrado em soluções diluídas, com infusão em 2 a 3 h.

A tolerância é o efeito indesejável que pode ocorrer nos pacientes que fazem uso crônico de tais medicamentos e principalmente naqueles que usam os nitratos em dose mais alta e em períodos curtos. Os estudos evidenciaram a ocorrência de tolerância a diversos nitratos VO, inclusive mononitrato e dinitrato de isossorbida, nitroglicerina transdérmica e intravenosa, tanto na terapia da cardiopatia isquêmica como na da insuficiência cardíaca.

Antiadesivos plaquetários

Ácido acetilsalicílico

O mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico se dá pela inibição da enzima ciclo-oxigenase-1 das plaquetas. Como consequência, leva a uma diminuição da produção de tromboxano A2, potente ativador da agregação plaquetária e vasoconstritor.

VO, os níveis plasmáticos são obtidos a partir de 20 a 30 min e o pico plasmático, em 1 a 2 h com as preparações convencionais e em 3 a 4 h com as preparações de revestimento entérico. O tratamento na insuficiência coronariana crônica é indicado a longo prazo ou indefinidamente, e a posologia do ácido acetilsalicílico pode variar, mas habitualmente mantêm-se doses de 75 a 1.500 mg/dia. Nas intervenções percutâneas, recomenda-se uma dose de ataque de 162 a 325 mg, pelo menos 30 min antes, e uma dose de manutenção entre 75 e 162 mg/dia por tempo indeterminado.

Ticlopidina

A ticlopidina é um derivado da tienopiridina com ação inibitória potente e irreversível da atividade plaquetária. Inibe a ativação da glicoproteína IIb/IIIa e bloqueia a ligação do fibrinogênio e do fator von Willebrand com esse receptor plaquetário. A ticlopidina inibe também a agregação plaquetária mediada por outras vias além da adenosina difosfato (ADP, *adenosine diphosphate*), como colágeno, trombina, serotonina, epinefrina e fator de ativação plaquetária, não interferindo, porém, na via do ácido araquidônico.

A absorção da ticlopidina é VO e a inibição plaquetária depende da dose e do tempo. A dose habitual é de 250 mg, 2 vezes/dia, devendo ser administrada juntamente às refeições, para aumentar a absorção da droga e diminuir a incidência de diarreia. Níveis plasmáticos de pico são atingidos em 1,5 h, entretanto, a atividade antiagregante manifesta-se 2 dias após, com inibição máxima em cerca de 8 dias.

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados foram diarreia, náuseas, vômitos, erupções cutâneas morbiliformes e urticariformes. Hemorragias menores (epistaxe, hematúria, púrpura e petéquias) ocorreram em 8,3% dos casos e hemorragia gástrica, em 1,5% sendo necessária a suspensão da droga em 0,5%. Dentre as possíveis reações adversas, as mais temidas são a a neutropenia grave, que pode ocorrer entre 1 e 3%, e a púrpura trombocitopênica, que pode ocorrer em 0,03%, razão pela qual se recomenda a realização do hemograma antes de instituir a medicação e a sua repetição a cada 2 semanas no início do tratamento. Tem indicação na prevenção da trombose *intrasstent*. O estudo International Standards of Accounting and Reporting (ISAR) demonstrou a eficácia da terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico [AAS] e ticlopidina) na redução da incidência de complicações cardíacas, hemorrágicas e vasculares quando comparada à anticoagulação oral após implante de *stent* intracoronário.[11]

Clopidogrel

O clopidogrel também é um derivado da tienopiridina, com mecanismo de ação semelhante ao da ticlopidina e ação antiagregante plaquetária *in vivo*. Esse medicamento difere da ticlopidina na inibição da agregação plaquetária, por ter início de ação mais rápido e por causar menos efeitos colaterais. O uso do clopidogrel pode provocar diminuição em até 20% no risco relativo de morte de origem cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral. A associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel representa o maior avanço no tratamento das síndromes coronarianas agudas[12] e na prevenção da trombose *intrastent*.[13]

Betabloqueadores

Bloqueadores beta-adrenérgicos são substâncias que antagonizam de forma específica, competitiva e reversível a ação das *catecolaminas* endógenas ou exógenas nos receptores beta-adrenérgicos.

Dividem-se basicamente em dois grupos: os cardiosseletivos (atenolol, bisoprolol, esmolol e metoprolol com atividade mais seletiva para o miocárdio) e os não cardiosseletivos (acebutolol, carvedilol, labetalol, nadolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol, com atividade para musculatura lisa vascular, brônquios e outros órgãos).

Os betabloqueadores seletivos atuam reduzindo a frequência cardíaca, diminuindo a intensidade da contratilidade miocárdica, além de acarretarem redução das cifras pressóricas arteriais. São medicamentos considerados eficazes

no tratamento da insuficiência coronariana, reduzindo não só a frequência bem como a intensidade dos episódios anginosos. Sua utilização propicia diminuição do consumo de nitratos sublinguais, além de aumentar a tolerância ao esforço e diminuir o consumo de oxigênio.

Esses medicamentos são reconhecidos como os agentes antianginosos capazes de prolongar a vida de pacientes com doença coronariana. Outras evidências demonstraram que, até em pacientes pós-infarto do miocárdio portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), os betabloqueadores podem melhorar a sobrevida.

Antagonistas dos canais de cálcio

São substâncias que interferem no transporte de cálcio transmembrana, pela interação específica nesses canais. São medicamentos que têm sido amplamente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, em especial hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e arritmias cardíacas.

São divididos em três grupos, de acordo com sua estrutura química: fenilalquilaminas (verapamil, galopamil, tiapamil); benzotiazinas (diltiazem, cientiazen) e di-hidropiridínicos (nifedipino, nitrendipino, nicardipino, nisoldipino, isradipino, felodipino, anlodipino, lacidipino, lercanidipino).

A ação vasodilatadora coronariana desses medicamentos promove incremento do fluxo coronariano, melhor perfusão e oferta de oxigênio, sobretudo, às áreas isquêmicas. Os efeitos inibitórios do nó sinusal e da contratilidade miocárdica do verapamil e diltiazem contribuem adicionalmente à redução do consumo de oxigênio. Por outro lado, o emprego de nifedipino de ação rápida não é recomendável, em razão da possibilidade de piora da isquemia, decorrente da intensa vasodilatação periférica e da taquicardia reflexa.

Hipolipemiantes

A indicação dos hipolipemiantes como medicação coadjuvante no tratamento para os pacientes com coronariopatia obteve mais ênfase na última década, quando se observou que a utilização das vastatinas na redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*) demonstrou, por comprovação angiográfica, menor progressão e maiores estabilização e regressão das lesões coronarianas.

Os agentes hipolipemiantes mais frequentemente utilizados são: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina. Tais medicamentos agem competindo com a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) pela HMG-CoA redutase, inibindo a ação desta última, diminuindo, assim, a produção do ácido mevalônico e, consequentemente, a síntese intracelular de colesterol. As vastatinas aumentam também o número de receptores de LDL (receptores B-E), principalmente no fígado, provocando, dessa forma, maior depuração dessas partículas e consequente declínio de seus níveis plasmáticos.

Os triglicerídios elevados constituem importante fator de risco para a doença arterial coronariana por meio de diversos mecanismos: pelo efeito direto das lipoproteínas ricas em triglicerídios, pela influência sobre as moléculas LDL e pela influência sobre o metabolismo da lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*). Além disso, as hipertrigliceridemias estão associadas a importantes alterações do sistema *hemostático*, causando hipercoagulabilidade, alterando a fibrinólise e promovendo hiperagregabilidade plaquetária.

Dentre os grupos de fármacos hipotrigliceridemiantes disponíveis em nosso meio, destacam-se os fibratos (genfibrozila, bezafibrato, fenofibrato, etofibrato, ciprofibrato) e o ácido nicotínico (niacina) e seus derivados.

Preocupam, porém, a despeito de todos os dados e evidências que confirmam os benefícios da utilização de medicamentos hipolipemiantes, constatações sobre a falta de aderência da população idosa a esses medicamentos. Talvez a descontinuação precoce dessa terapia esteja diretamente associada à dificuldade em se obter os benefícios.

Elegibilidade para os procedimentos terapêuticos: tratamento clínico × tratamento clínico invasivo | Angioplastia com stent ou cirurgia de revascularização

A dúvida sobre qual o melhor procedimento persiste: será que é o tratamento clínico isolado? Será que é o tratamento clínico + intervenção, quer seja esta através da angioplastia com *stent* angioplastia com implante de *stent* farmacológico? Ou o melhor seria a cirurgia de revascularização? Uma noção se torna muito clara: o tratamento

clínico isolado não é uma opção definitiva, muito menos deve ser considerado de forma isolada. Em grande parcela da população idosa os tratamentos não devem ser entendidos como opções isoladas, mas sim como propostas de complementação terapêutica. Por outro lado, alguns autores chamam nossa atenção para as decisões precipitadas que sugerem tratamentos mais invasivos em pacientes nos quais as propostas de tratamento clínico não foram devidamente otimizadas (na dose do betabloqueador, da estatina, do antagonista de canal de cálcio etc.) e que, de maneira equivocada, são interpretadas como insucesso com tratamento clínico.

Com base nas diretrizes realizadas pela força tarefa do ACC/AHA de 2002 sobre o manuseio de pacientes com angina crônica estável, a indicação apropriada para revascularização por intervenção coronária percutânea ou por cirurgia deverá ocorrer somente quando a terapia clínica não for bem-sucedida. Apesar das evidências que dão suporte a essas recomendações não serem fortes, as indicações são crescentes: em 1990 o consenso americano estimou que 25% dos 31 milhões de pessoas com mais de 65 anos tinham doença arterial coronária sintomática, projetando para 2020 um aumento da doença da ordem de 65%. De 1987 a 1990, o número de procedimentos envolvendo angioplastia e cirurgia entre os idosos aumentou em 55 e 18%, respectivamente. Os pacientes idosos submetidos a procedimentos de revascularização são mais frequentemente do sexo feminino, têm acometimento mais difuso, mais calcificações, angina instável, infarto do miocárdio prévio e pior fração de ejeção quando comparados aos mais jovens. No seguimento aos pacientes idosos revascularizados com sucesso, mais de 75% apresentaram melhora dos sintomas. As taxas de sobrevivência de 12 e de 36 meses, são em torno de 95 e 90%, respectivamente, com taxas de infarto do miocárdio em torno de 5%, de necessidade de revascularização por cirurgia em torno de 15% e por angioplastia em torno de 20%, similar a pacientes de outras faixas etárias submetidos à angioplastia.[14]

Nas fases iniciais da angioplastia com uso apenas do balão, sem implante de *stent*, os estudos comparativos entre a cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronária, não desenhados para idosos, demonstravam que ambos os procedimentos eram equivalentes em relação à incidência de mortalidade, infarto ou acidente vascular cerebral, mas que os que se submeteram à angioplastia em consequência da reestenose necessitaram de mais procedimentos adicionais.[15]

No estudo Arterial Revascularization Trial Study (ARTS), que comparou a cirurgia de revascularização miocárdica com a angioplastia com implante de *stent* coronário em pacientes multiarteriais, portadores de angina estável e instável, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade, infarto ou AVC entre os grupos no seguimento de 1 ano. No entanto, as taxas de sobrevivência livre de eventos em 1 ano foram de 87,8% para os pacientes submetidos à revascularização por cirurgia *versus* 73,8% para os submetidos à intervenção percutânea, devido também a maior necessidade de revascularização em decorrência da reestenose no grupo tratado percutaneamente.[16]

Uma subanálise do estudo ARTS evidenciou que apenas 5,4% dos 139 pacientes com menos de 54 anos submetidos à cirurgia apresentaram MACE no seguimento de 1 ano, comparativamente com 23% de MACE apresentados por 162 pacientes com menos de 54 anos que se submeteram à angioplastia. Nos pacientes com mais de 68 anos submetidos à cirurgia, houve 15,4% de MACE, comparativamente com 24,1% nos que se submeteram à angioplastia.

Os resultados do estudo *Stent* or Surgery (SOS), em que a idade média se situava entre 61 ± 9,2 anos para o grupo ICP e de 62 ± 9,5 anos para o grupo CABG, demostraram que, no seguimento de 2 anos, os pacientes tratados pela angioplastia tiveram maior necessidade de revascularização do vaso-alvo (21%) comparativamente aos tratados pela cirurgia (6%); $p < 0,001$, não demonstrando, no entanto, diferença estatística quando foram comparados eventos como óbito e infarto simultaneamente.[17]

Ao se indicar um procedimento percutâneo para um paciente idoso é fundamental que se tenha noção dos riscos frente aos benefícios a serem alcançados, bem como dos riscos inerentes ao estado clínico em que o paciente se encontra. O Registro Nacional Cardiovascular, do American College of Cardiology (ACC), dos resultados intra-hospitalares de 8.828 pacientes octogenários entre 100.253 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) em 145 centros, entre os anos de 1998 e 2000, demonstra bem este aspecto: a mortalidade global intra-hospitalar entre os 8.828 pacientes foi de 3,77%, mas foi de apenas 1,35% para os pacientes que foram submetidos à ICP, quando estes pacientes não apresentavam infarto agudo do miocárdio (IAM). Entre os pacientes que foram submetidos à ICP e que estavam dentro das primeiras 6 h de IAM, a mortalidade foi aumentada em 10 vezes (13,79%) comparativamente com a mortalidade de 9,87% para os que foram tratados entre 6 e 24 h do IAM e 4,93% de mortalidade para os pacientes tratados entre 1 e 7 dias do IAM. Somente 10,7% dos pacientes dessa base

de dados apresentavam angina estável, os demais apresentavam angina instável ou IAM.[18]

Na análise combinada de seis estudos multicêntricos, composta de 6.186 pacientes, comparou-se a segurança da PCI em 301 (4,9%) idosos com idade média de 83,1 ± 2,9 anos com 5.885 pacientes não idosos com idade média de 61,3 ± 10,4 anos. Apesar de excluídos os pacientes com IAM recente e os com FE inferior a 30% em ambos os grupos, foram incluídos pacientes com angina instável e que predominaram no grupo de idosos (50,8% *versus* 42,1%; p = 0,003). Os pacientes idosos também apresentaram maior incidência de doença multiarterial, bem como vasos mais calcificados e de menor diâmetro luminal. Demonstrou-se que a ICP pode ser realizada com excelente resultado agudo e com baixa incidência de reestenose no seguimento tardio de 1 ano. No entanto, observou-se maior mortalidade intra-hospitalar entre os idosos do que entre os não idosos, 1,33 e 0,10%, respectivamente (p = 0,001); e no seguimento tardio entre os idosos do que entre os não idosos, 5,65% e 1,41%, respectivamente (p < 0,001).[19]

Na comparação entre as características clínicas e os resultados intra-hospitalares de 7.472 octogenários (média de 83 anos) e de 102.236 pacientes mais jovens (média de 62 anos) submetidos a PCI entre 1994 e 1997 em 22 centros que compõem o National Cardiovascular Network (NCN), observou-se que os octogenários tinham mais comorbidades, doença coronária mais extensa e duas a quatro vezes mais risco de complicações intra-hospitalares, incluindo morte (3,8% *versus* 1,1%), infarto do miocárdio (1,9% *versus* 1,3%), AVC (0,58% *versus* 0,23%), insuficiência renal (3,2% *versus* 1,0%) e complicações vasculares (6,7% *versus* 3,3%); p < 0.001 para todas as comparações. Aproximadamente 80% destes pacientes apresentavam angina estável classe CCS III e IV, sendo os demais pacientes portadores de síndrome coronariana aguda (SCA). A ICP foi realizada somente por balão em 50% dos casos, sendo que o implante do *stent* ocorreu em apenas 40% destes pacientes. Para os procedimentos eletivos, a mortalidade nos octogenários variou em aproximadamente 10 vezes e foi fortemente influenciada pelas comorbidades (0,79% de mortalidade na ausência de comorbidades *versus* 7,2% caso os pacientes apresentassem insuficiência renal ou FE < 35%).[20]

O seguimento de 5 anos do estudo Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II), que comparou as três estratégias de tratamento: clínico (n = 203), cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) (n = 203) e ICP (n = 205) entre 600 pacientes com angina estável, cuja faixa etária se situava ao redor dos 60 anos, não observou diferença nas taxas de mortalidade entre as três estratégias de tratamento. No entanto, o objetivo primário do trabalho, a associação entre morte cardíaca, infarto e angina refratária necessitando de revascularização, foi significativamente menor para o grupo cirúrgico, principalmente devido a menor necessidade de revascularização. Cabe salientar que no grupo da ICP apenas 72% dos pacientes receberam o implante de *stents*, não sendo implantados *stents* liberadores de substâncias farmacológicas e a revascularização foi considerada completa em somente 41% dos pacientes.[21]

O estudo ARTS II recrutou 607 pacientes com as mesmas características demográficas dos pacientes do estudo ARTS I para receberem *stents* farmacológicos com sirolimus, comparando-os com os pacientes de ambos os grupos, cirúrgicos e da angioplastia, do estudo ARTS I, que serviram como controle. O objetivo primário foi a análise dos eventos cardíacos e cerebrais maiores (MACCE, *major advance cardiac and cerebrovascular events*), compostos de morte, infarto, AVC e necessidade de nova revascularização no seguimento de 1 ano. Observou-se que no seguimento de 12 meses, apresentado no ACC de 2005, os pacientes tratados com *stent* com sirolimus apresentaram sensível redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo, se comparadas às taxas dos pacientes tratados com angioplastia no estudo ARTS I, além de apresentar sobrevida livre de MACCE de 89,5% *versus* 88,5% dos pacientes tratados pela cirurgia; p = 0,46.[22]

O clássico estudo canadense Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH), baseando-se nos dados de registros, comparou o tratamento clínico com as modalidades de revascularização percutânea e cirúrgica entre pacientes que se incluíam em três faixas etárias distintas: (1) menos de 70 anos; (2) entre 70 e 79 anos; (3) 80 anos ou mais. As análises de sobrevivência de 4 anos evidenciaram superioridade das estratégias de revascularização percutânea e cirúrgica sobre a estratégia conservadora em todas as faixas etárias, sendo ainda o benefício mais marcante justamente nos pacientes de maior faixa etária (80 anos ou mais). No entanto, cabe salientar que os pacientes das diversas faixas etárias que apresentavam angina estável representavam menos de 30% da população estudada, sendo as síndromes clínicas agudas, angina instável ou infarto do miocárdio a maioria das indicações clínicas.[23]

Não existem evidências conclusivas sobre a melhor estratégia de revascularização em idosos portadores de angina crônica, visto que os estudos publicados não foram especificamente desenhados para esse fim, tampouco incluíram as melhores práticas e recursos disponíveis neste momento, como, por exemplo, os implantes de *stents*

que liberam fármacos com propriedades antiproliferativas capazes de inibir a hiperplasia neoinitimal e, portanto, capazes de reduzir a reestenose *intrastent*. Exemplos desses fármacos são sirolimus (rapamicina) e taxol, já aprovados e comercializados em nosso meio. Além desses, vários outros fármacos, como, por exemplo, everolimus, zotarolimus e o implante de *stents* cuja camada de polímero seja bioabsorvível ou ausente, entre outras estratégias (actinomicina D, astimastat, ácido micofenóilico e estrógeno), vêm sendo atualmente testados, apesar de se tratarem de pesquisas não focadas única e exclusivamente em idosos.

Do ponto de vista cirúrgico, a despeito da prevalência de idosos sob maior risco ser crescente – de 16,2% entre 1982 e 1986, para 19,5% entre 1987 e 1991, e para 26,9% entre 1992 e 1996 – a mortalidade global operatória nos pacientes idosos no Hospital de Toronto tem decrescido, de 7,2% entre 1982 e 1986, para 4,4% entre 1987 e 1991.

O que se tem estudado em cirurgia de revascularização é o tipo de procedimento: na Itália, em 188 pacientes com mais de 70 anos, que foram randomizados para serem submetidos à revascularização cirúrgica com enxertos somente arteriais *versus* a revascularização convencional com a anastomose da artéria mamária e os demais enxertos através da veia safena, evidenciou-se no seguimento de 12 meses 98,2% de patência no grupo que recebeu revascularização arterial total *versus* 86% de patência no grupo em que se utilizaram enxertos venosos ($p < 0,001$), demonstrando que a revascularização com enxertos apenas arteriais é segura e efetiva também em idosos. Outra contribuição atual demonstrou que em pacientes idosos submetidos à cirurgia de revascularização, com *follow up* de 10 comparou a revascularização miocárdica utilizando as duas artérias torácicas internas (ATI) *versus* apenas uma ATI em três grupos de pacientes divididos pela faixa etária (< 65 anos, 66 a 75 anos e > 76 anos). Concluiu que a revascularização com as duas ATI deve ser considerada em pacientes com idade acima de 65 anos, devido a significativo benefício da sobrevida obtido com esta técnica sem adicionar riscos de infecção no esterno relacionado com a idade.

Mais ainda, em tempos de idosos "muito idosos" (aqueles com oitenta anos de idade ou mais, no Brasil), já estamos na fase da reabordagem dos pacientes que se submeteram, em alguma ocasião, a algum procedimento. Em pesquisa recentemente publicada (maio de 2013), fazendo-se valer de números extraídos dos bancos de dados da Sociedade Torácica de Cirurgiões (entre 1991 e 2007; n = 723.134 pacientes) e do Medicare and Medcaid Services, os autores determinaram as taxas tardias (seguimento de até 18 anos) de repetição da revascularização coronária, quer por intervenção coronária percutânea (PCI) ou nova cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) após CABG em pacientes com mais de 65 anos. As taxas de nova revascularização foram de 2, 7, 13 e 16% para os seguimentos de 1 ano, 5 anos, 10 anos e 18 anos, respectivamente. Os autores observaram que fatores como sexo feminino, doença coronária grave representada por antecedentes de PCI pré-CABG, diálise pré-operatória e revascularização incompleta estiveram fortemente associados a maiores taxas de revascularização. Importante: concluíram que a repetição da revascularização foi realizada infrequentemente e, quando foi realizada, ocorreu em sua grande maioria por PCI (96% *versus* 4% de CABG) em pacientes idosos que se submeteram a CABG aos 65 anos.

Concluindo, com o intuito de se avaliar e comparar o manuseio clínico e a estratégia invasiva em idosos, vários estudos têm sido realizados, e a conclusão é que não é tanto o tipo de abordagem terapêutica que interfere significativamente na mortalidade, mas sim as comorbidades individuais, nas quais idosos que apresentavam insuficiência cardíaca prévia, fração de ejeção (FE) menor ou igual a 0,45, duas ou mais comorbidades (acidente vascular cerebral [AVC], doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, insuficiência renal, doença hepática, úlcera e história de tumor) é que foram preditores de resultados menos satisfatórios.

Prevenção primária

Prevenção primária é a possibilidade que consiste em intensificar os esforços no sentido de modificar fatores de risco que tenham o potencial aterosclerótico. Tais procedimentos não só visam evitar o acometimento do órgão-alvo, bem como a postergá-lo ao máximo.

Apesar da dificuldade em se modificar alguns fatores de risco, atualmente está claro que interrupção do tabagismo, combate ao sedentarismo, tratamento das dislipidemias e hipertrigliceridemias, adequação dos níveis glicêmicos, redução do peso excessivo e diminuição da pressão arterial, entre outros, podem prevenir a doença das artérias coronárias.

A idade avançada foi também, pelos estudos de Framinghan, considerada um fator de risco, bem como hiperlipoproteinemia A e situações de aumento da coagulabilidade sanguínea.

A identificação de todos esses fatores de risco significou grande avanço nas estratégias de prevenção de doença cardiovascular. Novos escores, entretanto, com base nos estudos de Framinghan e com o respaldo de entidades como o Comitê de Prevenção Norte-americano, têm sido propostos, não só no sentido da identificação desses fatores de risco, mas ainda da possibilidade de subcaracterizar níveis, por exemplo, de colesterol.

Prevenção secundária

A prevenção secundária baseia-se na intenção de se reduzir novos eventos e, consequentemente, diminuir a mortalidade dos pacientes com doença cardiovascular já instalada. Dessa forma, os fatores de risco ateroscleróticos tradicionais, compostos por hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sedentarismo, obesidade, tabagismo e diabetes, devem ser rigorosamente combatidos e/ou controlados, mesmo naqueles pacientes que já desenvolveram a síndrome da insuficiência coronariana, tentando-se, assim, evitar a ruptura das placas ateroscleróticas.

Tais fatores devem ser identificados e, quando presentes, tratados como parte de uma estratégia de prevenção secundária em pacientes com angina estável crônica. Não se pode esquecer que são fatores comuns na população idosa e seu tratamento pode interferir favoravelmente nos resultados clínicos.

Existem, entretanto, outros fatores de risco, denominados fatores de risco independentes, dentre os quais se destacam atualmente: lipoproteína *a* (LPA), fibrinogênio, viscosidade sanguínea, alterações endoteliais e fenômenos inflamatórios e infecciosos.[24] As pesquisas demonstram não só a associação desses fatores com as síndromes isquêmicas cardíacas, bem como evidenciam piora no prognóstico quando na presença deles, sendo cabível esperar por um futuro breve que possa esclarecer quais desses fatores, quando devidamente tratados, possam não só evitar o desencadeamento das síndromes coronarianas, como reverter o processo aterosclerótico já instalado.

Insuficiência Cardíaca em Idosos

Alexandre Leopold Busse e Luís Cláudio Rodrigues Marrochi

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) tem alta prevalência e grande impacto na morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo considerada hoje um grave problema de saúde pública de proporções epidêmicas. Atualmente, conhecemos um pouco mais sobre os pacientes com IC aguda, em comparação há 10 anos. Segundo os registros ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) e OPTIMIZE-HF, a média de idade dos pacientes com IC aguda é de 72 e 73 anos, com história prévia de IC entre 75 e 87%, respectivamente, sendo 48% do sexo masculino. Metade tem fração de ejeção normal, um terço tem fibrilação atrial ou insuficiência renal, 40% são diabéticos, porém a minoria (< 3%) tem pressão arterial sistólica < 90 mmHg. Dados do National Hospital Discharge Survey (NHDS), avaliando os anos entre 1979 e 2004, mostraram que durante esse período as internações por IC triplicaram, atingindo quase 4 milhões em 2004. Um milhão de hospitalizações anuais são por piora da IC. As taxas de hospitalização aumentaram com a idade, e mais de 80% ocorreram em idosos. A IC aguda descompensada que resulta em hospitalização acarreta problemas específicos. Primeiro: a IC aguda marca uma mudança fundamental na história natural da progressão da doença. As taxas de mortalidade no ano seguinte à internação por IC são mais elevadas do que naqueles que não foram internados, e a hospitalização por IC permanece como um dos fatores de risco mais importantes para mortalidade.[1] Segundo: a internação por IC aguda por si gera mais hospitalização, com taxas de re-hospitalização de 50% dentro dos 12 meses após alta hospitalar. Terceiro: a internação por IC continua a ser a grande responsável por mais de trinta bilhões de dólares usados anualmente para o custeio dos cuidados a estes doentes. Assim, qualquer redução nessas internações pode resultar em ganhos econômicos substanciais e melhora clínica dos pacientes. A incidência da IC tem aumentado no mundo e no Brasil. Vários fatores são apontados como causa desse cenário no nosso país. A cardiopatia isquêmica ultrapassou a doença de Chagas como etiologia mais frequente de IC no Brasil. Muitos avanços ocorreram no diagnóstico e nos tratamentos clínico e cirúrgico da doença cardiovascular, além do rápido envelhecimento populacional no Brasil, devido principalmente ao adiamento da mortalidade em função dos avanços da medicina e dos meios de comunicação. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) responde hoje pelo atendimento de 80% da população

brasileira; os outros 20% usam o sistema privado, como planos e seguros de saúde.[2]

Cerca de cinco milhões de americanos têm insuficiência cardíaca (IC) atualmente e mais de 500 mil novos casos são relatados a cada ano.[3] A prevalência de IC aumenta com o envelhecimento, sendo em torno de 1% abaixo dos 50 anos e mais de 10% acima dos 80 anos. É a causa mais comum de hospitalização do idoso, correspondendo a 20% de todas as internações de pacientes acima de 65 anos.

Os dados disponíveis pelo DATASUS permitem fazer análise apenas para edema agudo de pulmão, que em 2002 teve 21.553 internações, com taxa de óbito (número de internações sobre o número de óbitos) de 17,30; em 2007, foram 20.405 casos, com aumento da taxa de óbito para 19,2. Houve uma incidência de choque cardiogênico em adultos, no ano de 2002, de 3.780 internações e taxa de óbito de 56,6; já em 2007, foram 4.545 casos, com taxa de óbito de 63,34. Da mesma forma, estamos vivenciando uma redução no número de internações por IC no Brasil nos últimos 8 anos, tanto nos pacientes abaixo como naqueles acima de 65 anos. Esses dados nos fornecem um cenário sombrio e de grande preocupação, pois há aumento na taxa de mortalidade concomitantemente à redução de hospitalizações, mostrando que os pacientes devem ser mais graves, há falta de vagas, o tratamento utilizado não está sendo eficaz e provavelmente a IC está sendo substituída por patologias menos onerosas aos hospitais.[2]

A elevada prevalência de IC no idoso está muitas vezes relacionada com modificações estruturais do coração, próprias da idade, que resultam em disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Esses aspectos serão comentados adiante. A insuficiência coronariana e a hipertensão arterial são os maiores fatores de risco para o desenvolvimento da IC no idoso. Outras etiologias comuns são: diabetes melito e valvulopatias, especialmente a estenose aórtica e a insuficiência mitral. Quase sempre existem diversos desses fatores sobrepostos.[4]

A sobrevida dos pacientes com IC tem melhorado nos últimos anos, pois se conhece melhor sua fisiopatologia e história natural, além das novas opções terapêuticas. Entretanto, é uma doença de evolução maligna, com tempo médio de sobrevida de 1,66 a 3,17 anos após o diagnóstico e sobrevida de 5 anos em 25 a 38%. Alcança, em determinadas situações, mortalidade superior a 60% no primeiro ano, mesmo nos dias atuais.[5] Médicos e pacientes têm atribuído sinais e sintomas da doença a características próprias da idade, o que, de certa forma, pode subestimar o diagnóstico dessa condição. Isto se torna particularmente importante na IC diastólica, uma vez que muitos clínicos são pouco familiarizados com essa situação.

Em conclusão, percebemos que o envelhecimento populacional como fato real e concreto traz consigo situações multivariadas que merecem total atenção do clínico que administrará e acompanhará o tratamento do idoso acometido pela insuficiência cardíaca.

Alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento[6]

Com o envelhecimento, o miocárdio e as artérias tendem a se tornarem mais rígidos. Ocorre diminuição de células, aumento de fibrose, diminuição de fibras elásticas e aumento de fibras colágenas com ligações cruzadas firmes, entre outras alterações celulares e moleculares.

As grandes artérias, mais rígidas, tendem a aumentar a sobrecarga mecânica no coração senescente, que necessita ejetar o sangue através de artérias menos elásticas e menos complacentes, resultando em hipertrofia miocárdica leve e fibrose intersticial. Existe a manutenção do débito cardíaco em repouso, contudo, durante o exercício, há redução da capacidade de atingir frequência cardíaca máxima e consumo de oxigênio máximo, em comparação com os mais jovens.

Com o aumento da rigidez miocárdica ocorre diminuição da velocidade do enchimento ventricular e maior dependência da contração atrial durante a quarta fase da diástole (sístole atrial). Isso explica, em parte, a maior prevalência de insuficiência cardíaca diastólica em idosos e o maior comprometimento do débito cardíaco perante uma situação em que ocorre taquicardia e/ou perda da contração atrial.

A fibrilação atrial, condição frequentemente encontrada no idoso, traz diminuição da contração na sístole atrial e do débito cardíaco final.

No sistema de geração e condução do estímulo observam-se perda celular e substituição por tecidos adiposo e fibroso, resultando em queda da frequência sinusal intrínseca e máxima e atrasos de condução, que predispõem ao aparecimento de disfunção sinusal e bloqueios diversos.

Existe ainda menor reposta cardiovascular aos estímulos beta-adrenérgicos, provavelmente por causa da diminuição dos receptores adrenérgicos e da sensibilidade barorreceptora. As valvas cardíacas, principalmente

aórtica e mitral, tornam-se espessadas e calcificadas, podendo alterar seus fechamentos, mas quase nunca com comprometimento funcional.

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e envelhecimento

Com o envelhecimento, ocorrem mudanças fisiológicas no sistema cardiovascular com influência na fisiopatologia da insuficiência cardíaca no idoso. Entre elas, se destacam: diminuição da complacência de ventrículo esquerdo, aumento da resistência vascular periférica, aumento da pressão arterial, diminuição da frequência cardíaca máxima e aumento dos níveis séricos de norepinefrina.[4] Assim, para a mesma intensidade de manifestação clínica, o idoso apresenta, em geral, menor grau de disfunção sistólica, menor dilatação ventricular e maior grau de disfunção diastólica.

O aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina que ocorre com o envelhecimento, e mais intensamente com a IC, está diretamente correlacionado com o prognóstico do paciente. O aumento da ativação simpática ocasiona vasoconstrição periférica e retenção renal de água e sódio. Estimula, ainda, outros sistemas hormonais: sistema renina-angiotensina-aldosterona, peptídios natriuréticos, receptores endotelina-A e receptores de fator de necrose tumoral-a.[7]

Esses mecanismos compensatórios, para manutenção da pressão arterial e do débito cardíaco, acabam provocando efeitos deletérios: apoptose, disfunção endotelial, redistribuição inadequada de sangue, aumento do estresse oxidativo e remodelação de ventrículo esquerdo. Essa mudança na forma do ventrículo esquerdo (VE) acarreta: aumento da tensão de parede e do consumo de oxigênio, diminuição da perfusão subendocárdica e maior risco de arritmias.[4]

Quadro clínico e diagnóstico

Os sintomas típicos, como dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse seca quando deitado e fadiga, nem sempre são muito evidentes em idosos. Eventualmente, podem ocorrer sintomas atípicos que reproduzam baixo fluxo sanguíneo cerebral, como: confusão mental, alterações do sono, síndrome depressiva e anorexia. A dispneia pode estar presente em idosos sem IC com baixa aptidão física e, por outro lado, pode estar mascarada em idosos com IC e baixa capacidade funcional.[8]

Os sinais mais encontrados são: taquipneia, estase jugular, reflexo hepatojugular, estertores em bases pulmonares e edema de membros inferiores. Os estertores e o edema podem ocorrer em outras doenças que frequentemente acometem o idoso. As presenças de terceira ou quarta bulha podem ajudar na diferenciação de IC sistólica e IC diastólica, respectivamente.[9]

Apesar das dificuldades, decorrentes das comorbidades e da forma de apresentação no idoso, o diagnóstico é clínico. Algumas particularidades quanto à discussão sobre IC diastólica serão expostas mais adiante. Entre os critérios para diagnóstico de IC definitiva estão: presença de sinais e sintomas, congestão pulmonar na radiografia de tórax e resposta clínica ao tratamento com diuréticos.[10]

O ecodopplercardiograma (ECO) é importante para verificar alterações cardíacas estruturais e obter a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), bem como para mensurar índices de velocidade máxima do fluxo diastólico inicial da valva mitral (onda E), a velocidade máxima de fluxo determinada pela contração atrial (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E (TDE) e o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo.[11]

O eletrocardiograma (ECG) mostra o ritmo de base e pode eventualmente sugerir uma causa isquêmica. A eletrocardiografia dinâmica (Holter) não é adotada como rotina, mas pode revelar arritmias ventriculares complexas que indicam mau prognóstico ou até inadequação do regime terapêutico adotado.[12]

A radiografia de tórax mantém a importância da avaliação como de qualquer outra faixa etária. Utiliza-se para avaliar o tamanho da área cardíaca, as alterações da aorta, da circulação pulmonar e da presença da retenção de líquido nos pulmões.[12]

Peptídios natriuréticos (BNP e NT-proBNP – liberados com o aumento das pressões de enchimento ventricular, causando vasodilatação e natriurese) possuem bom valor preditivo negativo para excluir o diagnóstico de IC. Um BNP < 100 pg/mℓ tem sido sugerido como critério de exclusão para IC em pacientes com dispneia aguda. Um valor acima de 400 pg/mℓ torna o diagnóstico de IC provável. Outras situações (síndrome isquêmica aguda, insuficiência

renal, fibrilação atrial, DPOC, embolia pulmonar, idosos) podem cursar com BNP dentro da "zona cinzenta", na qual o exame é menos acurado. Importante lembrar que o BNP sofre influência da função renal. Em pacientes com *clearance* < 60 mℓ/min, esses cortes deveriam ser mais altos. De modo inverso, pacientes obesos (IMC > 35) deveriam ter cortes mais baixos. Em pacientes com insuficiência mitral aguda ou edema pulmonar *flash*, o BNP à admissão pode estar normal. Peptídios natriuréticos elevados à admissão estão relacionados com a pior evolução hospitalar. Além disso, a dosagem por ocasião da alta hospitalar apresenta importante valor prognóstico a curto e longo prazo, assim como o percentual de queda de BNP entre admissão e alta hospitalar.[2]

Abordagem clínica

Feito o diagnóstico de IC, é importante identificar as causas potencialmente reversíveis e as condições que possam causar uma descompensação. Recomenda-se uma avaliação laboratorial com eletrólitos, glicemia, urinálise e funções renal, hepática e tireoideana.

O consenso de IC feito pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) em 2001 estratificou a IC em quatro estádios (A, B, C e D). Indivíduos no estádio A são aqueles com alto risco de desenvolver IC. Neste e nos demais estádios deve-se controlar rigorosamente a pressão arterial e os lipídios séricos, realizar exercícios físicos regulares, abandono de álcool e tabagismo, controle de resposta ventricular naqueles com taquiarritmias supraventriculares e uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes diabéticos, hipertensos e/ou arteriopatas.[2,4]

Pacientes no estádio B não têm sintomas, mas têm lesões cardíacas estruturais decorrentes de infarto do miocárdio prévio, miocardiopatias ou valvulopatias. Nesses pacientes recomenda-se o uso de IECA, betabloqueadores e correção das valvulopatias hemodinamicamente significantes.[2,4]

Pacientes no estádio C têm sinais e sintomas na presença das lesões cardíacas estruturais. Esses pacientes recebem classificação da New York Heart Association (NYHA) estabelecendo suas capacidades funcionais em Classes I, II, III e IV.[3] As recomendações mais evidentes para os pacientes com IC sistólica, se não houver contraindicações, são: diuréticos para os pacientes com retenção hídrica, IECA e betabloqueadores para todos os pacientes, digitálicos para tratamento sintomático, retirada de medicações com conhecido efeito adverso (anti-inflamatórios não hormonais, a maioria dos antiarrítmicos e dos bloqueadores de canal de cálcio) e seguir apropriadamente as recomendações dos estádios anteriores.[2] Outras recomendações menos consensuais são: espironolactona para pacientes em classe funcional IV com função renal preservada e sem hiperpotassemia; bloqueador de receptor de angiotensina, quando não é possível usar IECA; a combinação de nitrato e hidralazina no caso de insuficiência renal.[2]

No estádio D, os sinais e sintomas são graves, mesmo com a máxima terapia medicamentosa, necessitando de rigoroso controle de retenção hídrica, em ambiente capacitado a atender a IC refratária e verificar possibilidade de transplante cardíaco.[2,4]

Os objetivos do tratamento são: melhorar a sobrevida, reduzir a progressão da doença, aliviar os sintomas e diminuir os fatores de risco. Modificações no estilo de vida podem ajudar no controle dos sintomas. Por exemplo, restrição de sal na dieta, controle do peso, exercícios físicos regulares, manter boa aderência medicamentosa e identificar precocemente retenção hídrica. Evitar os anti-inflamatórios não hormonais, que são amplamente utilizados pela população idosa, pois estes têm grande potencial de iniciar ou agravar um quadro de IC. Inclusive aqueles com ação específica na ciclo-oxigenase 2 (COX-2) causam retenção de sódio e água, vasoconstrição, hipertensão, diminuição da função renal, além de interferir na eficácia de diuréticos, IECA e betabloqueadores.[4]

Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca em pacientes idosos

A associação com outras múltiplas comorbidades, frequentes na população idosa, traz inevitavelmente uma condição de polifarmácia e, em consequência, grandes possibilidades de interações medicamentosas e iatrogenias.[13] As maiores evidências para o uso das medicações na prática clínica vêm de grandes estudos clínicos randomizados, os quais tipicamente excluem os pacientes mais idosos[13–15]e pacientes com múltiplas comorbidades.[13]

Todavia, estudos recentes têm mostrado aumento da utilização de IECA, bloqueadores de receptores de

angiotensina e, principalmente, betabloqueadores em idosos. Uma melhora significativa da morbidade e mortalidade foi atribuída ao aumento da utilização de betabloqueadores.[16–18]

Diuréticos

Os diuréticos são drogas de primeira linha no tratamento de IC em idosos com sobrecarga de volume. Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, podem ser usados para tratamento da IC leve, entretanto, são ineficazes se a filtração glomerular for inferior a 30 mℓ/min. Idosos com IC moderada e grave devem ser tratados com diuréticos de alça, como a furosemida.[4]

Os eletrólitos devem ser monitorados, pois hipopotassemia e hipomagnesemia podem induzir a arritmias cardíacas ou intoxicação digitálica. Hiponatremia pode ativar o sistema renina-angiotensina.[4] Os idosos são mais vulneráveis à depleção de volume e à hipotensão postural. Pacientes com IC diastólica têm ainda maior sensibilidade à redução de pré-carga e, por isso, as doses devem ser reduzidas gradualmente e até suspensas, caso não haja mais retenção hídrica.[4,19]

A espironolactona na dose de 25 mg diminuiu a mortalidade de pacientes com IC sistólica grave no estudo RALES.[20] Existe o risco de hiperpotassemia, especialmente pela associação com IECA e em idosos com função renal mais comprometida. Mais estudos são necessários para confirmar os benefícios do uso em IC diastólica e em associação com betabloqueadores conjuntamente com IECA.[4,19]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Diversos IECA em grandes estudos como Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS),[21] Study on Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)[22] e Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)[23] mostraram benefícios na diminuição de sintomas, melhora de qualidade de vida e aumento da sobrevida, especialmente em pacientes com IC sistólica.[4] Deve-se ter atenção às doses-alvo, para evitar o subtratamento, e, por outro lado, ter atenção à função renal e à potassemia. Em geral, o paciente idoso tem boa tolerância, mas deve-se iniciar com doses baixas, reavaliando a cada 2 semanas. Evitar usar nos pacientes com depleção de volume ou com hiperdiurese. Pode ser necessário aumentar a dose de diurético após chegar à dose de manutenção.[4] Existe controvérsia se o uso de ácido acetilsalicílico pode ter influência negativa sobre a ação dos IECA, porém doses diárias inferiores a 100 mg provavelmente não teriam efeitos sobre a síntese de prostaglandinas, minimizando esse efeito negativo.[4]

Bloqueadores de receptores de angiotensina

Quando existe intolerância aos IECA, podem-se usar os bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA), que têm menor incidência de tosse e angioedema. Todavia, não há evidência para o uso destes, no caso de insuficiência renal, hipotensão ou hiperpotassemia com o uso de IECA.[19] O estudo Evaluation of Losartana in the Elderly II (ELITE II)[24] mostrou equivalência de Losartana 50 mg/dia ao Captopril 150 mg/dia quanto à morbidade e à mortalidade. O estudo Valsartana Heart Failure Trial (Val-HeFT)[25] mostrou diminuição da mortalidade com a adição de Valsartana ao tratamento em vigor, com IECA ou betabloqueador. Contudo, houve aumento da mortalidade quando foi adicionado a um IECA conjuntamente com betabloqueador, sugerindo que um bloqueio extenso de múltiplos sistemas neuro-hormonais pode ter efeito deletério.[4,19]

Betabloqueadores

Quando as condições do paciente estiverem estáveis, após IECA ou bloqueador de receptor de angiotensina, com melhora da retenção hídrica, pode-se iniciar com um betabloqueador. Carvedilol, metoprolol e bisoprolol em estudos prospectivos randomizados demonstraram significante redução da morbidade e mortalidade tanto em pacientes com IC sistólica quanto diastólica.[4,15,26,27] Um recente estudo em pacientes com mais de 70 anos mostrou esses benefícios especialmente naqueles com hipertensão arterial.[17] As doses iniciais devem ser baixas e dobradas a cada 2 a 3 semanas, e devem-se monitorar os sintomas, como retenção líquida, hipotensão e, em particular, bradicardia nos pacientes idosos (Tabela 392.1). Em caso de piora dos sintomas ou hipotensão, pode-se diminuir

temporariamente a dose do betabloqueador e aperfeiçoar a dose das demais medicações.[4]

Tabela 392.1 Recomendações para o uso de betabloqueadores em idosos.[1]

Betabloqueador	Dose inicial	Forma de incremento de dose/vez	Dose-alvo
Carvedilol	3,125 mg, 2×/dia	6,25; 12,5 e 25 mg, 2×/dia	25 mg, 2×/dia
Metoprolol (liberação prolongada)	12,5 a 25 mg, 1×/dia	25; 50; 100 e 200 mg, 1×/dia	200 mg, 1×/dia
Metoprolol (liberação rápida)	5 mg, 2×/dia	10; 15; 30; 50 e 75 mg, 2×/dia	75 mg, 2×/dia
Bisoprolol	1,25 mg, 1×/dia	2,5; 3,75; 5; 7,5 e 10 mg, 1×/dia	10 mg, 1×/dia

Hidralazina e nitrato

Além da indicação para pacientes com piora da função renal (em substituição ao IECA ou BRA), para aqueles que não estão evoluindo bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que em avaliação documente-se que persistem com sinais de resistência periférica elevada, esta associação deve ser considerada como opção terapêutica no tratamento usual.[3]

Digitálicos

A digoxina pode ser usada em idosos com IC sistólica, para melhora sintomática ou controle da frequência cardíaca de fibrilação atrial crônica. Geralmente usa-se a dose de 0,125 mg/dia, mas é prudente o monitoramento dos níveis séricos de digoxina, mantendo abaixo de 0,09 ng/mℓ.[28] Além da sarcopenia e da redução da função renal associadas ao envelhecimento, algumas medicações também aumentam os níveis séricos de digoxina, entre elas a amiodarona e a espironolactona. Distúrbios eletrolíticos, acidose metabólica e hipoxia podem causar intoxicação digitálica mesmo com níveis séricos normais.[4] O estudo Digitalis Investigation Group (DIG) mostrou que a digoxina reduziu o número de hospitalizações por IC, mas sem interferir na sobrevida de pacientes com baixa fração de ejeção. Nesse estudo, em torno de um quarto dos pacientes tinha mais de 70 anos, com os mesmos resultados.[29]

Antiarrítmicos/anticoagulantes

A utilização de anticoagulantes orais em pacientes com IC não encontra respaldo na investigação científica atual. De certo, alguns subgrupos específicos se beneficiam de sua indicação, como os portadores de fibrilação atrial. Atualmente, deve-se incorporar à prática clínica a utilização dos critérios $CHADS_2DS_2VASC$ para início de varfarina, mantendo-se os alvos conhecidos. A anticoagulação oral com Dabigratam ou Rivaroxabam ou Apixabam em indivíduos com IC não foi inferior e nem superior em seu desfecho primário quando comparados à varfarina.[3] Como já discutido anteriormente, o achado de arritmias complexas constitui-se de marcador de gravidade da doença ou de tratamento farmacológico inadequado ou insuficiente. Discute-se que a forma mais adequada de controle dessas arritmias seria o aperfeiçoamento do tratamento da IC, bem como correção de fatores precipitantes. Entretanto, quando necessária, a amiodarona parece ser a melhor opção para controle e redução do risco cardiovascular.[3]

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou diastólica ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca e com fração de ejeção de VE normal, em razão de diminuição do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) e redução da sua complacência.[3,30] A proporção de indivíduos com ICFEP aumenta com o

envelhecimento, aproximando-se de 50% dos idosos com IC. Estima-se que a mesma proporção seja encontrada na população de indivíduos portadores de IC (não apenas idosos).[9] Ocorre com maior frequência em mulheres e quase sempre está associada a obesidade, hipertensão arterial, diabetes melito, insuficiência renal, anemia e fibrilação atrial. Esta última condição em especial traz consigo piores prognósticos quando comparado aos indivíduos portadores de ICFEP sem fibrilação atrial.[9] Na ICFEP a mortalidade e os índices de hospitalização são semelhantes aos dos pacientes com IC sistólica.[28]

A ICFEP é uma síndrome complexa que se compõe de elementos periféricos que causam aumento da impedância vascular como: agressão vascular; disfunção endotelial; remodelamento vascular; apoptose; estresse oxidativo e aterogênese, bem como também de elementos centrais que causam diminuição da complacência do ventrículo esquerdo como: agressão miocárdica; hipertrofia miocárdica; fibrose; apoptose; isquemia miocárdica e disfunção endotelial. Esses elementos se correlacionam, causando função diastólica anormal, elevação da pressão diastólica e desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Diagnóstico

O diagnóstico de ICFEP se faz pela suspeita clínica de IC, como já descrito anteriormente, por meio de sinais e sintomas compatíveis, exames complementares, além do ecodopplercardiografia com fração de ejeção de VE acima de 45%. O aumento do BNP, se disponível, auxilia muito nesse caso.

Vasan e Levy[10] definiram os critérios para o diagnóstico de IC diastólica (Tabela 392.2), visando à padronização em ensaios clínicos para identificar a terapia apropriada. As fases para o diagnóstico são as seguintes: (1) presença de IC; (2) documentação objetiva da função do VE normal em até 72 h do episódio de IC com ecocardiografia e/ou ventriculografia radioisotópica com fração de ejeção acima de 50%; (3) documentação objetiva de disfunção do VE por cateterismo cardíaco. Um diagnóstico provável pode ser obtido se dois critérios anteriores forem cumpridos, mesmo que não houvesse informações na função diastólica do VE ao diagnóstico era ainda possível em um paciente com sintomas e sinais de IC, fração de ejeção ≥ 50%, mas não dentro de 72 h do evento HF, e a falta de informações sobre a função diastólica do VE. Esta abordagem foi com base no pressuposto de que o ecocardiograma não era uma ferramenta confiável para avaliar a função diastólica do VE.[9]

Tratamento

As evidências científicas continuam sobre o mesmo prisma tendo abordagem predominantemente sintomática.[3] Os diuréticos podem ser efetivos no controle de retenção hídrica (congestão pulmonar e edema periférico) – recomendação (R) I – nível de evidência (NE) C guardando-se referência aos cuidados com hipotensão arterial e redução de pré-carga. Esta última é de extrema importância na manutenção do débito cardíaco adequado em virtude do mecanismo de Frank-Starling.[9] Os IECA, ou os bloqueadores de receptor de angiotensina II, além dos betabloqueadores e antagonistas de cálcio, mantêm suas evidências R-IIa/NE-C. A normalização dos níveis de pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica R-I/NE-A e o controle ou reversão da fibrilação atrial com utilização de digital são R-IIa/NE-C no tratamento da ICFEP. No manuseio, a longo prazo, dos pacientes com ICFEP deve ser enfatizado: (1) tratar e prevenir o estado congestivo; (2) controlar hipertensão arterial; (3) avaliar e tratar a isquemia miocárdica; (4) manter o ritmo sinusal e prevenir taquicardia; (5) atuar bloqueando a ativação neuro-humoral; (6) melhorar a função diastólica.

Tabela 392.2 Critérios diagnósticos para insuficiência cardíaca diastólica (ICD).

ICD	Evidência definitiva de insuficiência cardíaca	Evidência objetiva de função sistólica de ventrículo esquerdo normal	Evidência objetiva de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
Definitiva	Sim	Sim (em até 72 h do evento clínico de IC)	Sim
Provável	Sim	Sim (em até 72 h do evento clínico de IC)	Sem informação conclusiva

Possível	Sim (dado obtido após 72 h do evento clínico de IC)	Sim	Sem informação conclusiva

IC = insuficiência cardíaca. (Adaptada de Vasan e Levy.[10])

Hipertensão Arterial Sistêmica em Idosos

Alberto de Macedo Soares, Milton de Macedo Soares Neto e Eduardo Vargas de Macedo Soares

Definição

A hipertensão arterial é uma síndrome de origem multifatorial, caracterizada pelo aumento das cifras pressóricas arteriais, possibilitando anormalidades cardiovasculares e metabólicas que podem provocar alterações funcionais e/ou estruturais de vários órgãos, principalmente coração, cérebro, rins e vasos periféricos.[1]

Epidemiologia

De acordo com o Conselho Americano em Cardiogeriatria, a hipertensão arterial sistêmica ocorre em 60 a 70% dos idosos. Nos EUA, estima-se que, em 2030, a população de idosos será em torno de 22%, o que significará um número de 65.000.000 de idosos, dentre os quais cerca de 35.000.000 serão hipertensos. Dados recentes indicam que 30% da população hipertensa não têm sequer ciência de estar portando tal síndrome.[2]

Em pesquisa realizada na cidade de Santos (São Paulo) em ambiente extra-hospitalar, observou-se prevalência de hipertensão arterial sistêmica em 57,7% da população idosa avaliada.[3] Caso estime-se que, em 2025, será 14% da população brasileira constituída de pessoas acima de 60 anos, teremos algo em torno de 32.000.000 de idosos, cerca de 20.000.000 a 21.000.000 pacientes idosos hipertensos.

Fisiopatologia

A progressiva deposição de cálcio, maior deposição de colágeno e menores quantidades de elastina nas camadas arteriais contribuem para menor distensibilidade e maior rigidez arterial com consequente aumento da resistência periférica vascular, levando à hipertensão arterial sistêmica, caracterizada principalmente pela elevação das cifras pressóricas sistólicas.

Por outro lado, situações que de alguma maneira promovam ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona provocam liberação de substâncias como angiotensina II e aldosterona, que implicam em maior retenção de sódio e água, além de promoverem constrição do leito arterial vascular.

Mais recentemente pôde-se observar outros fatores ligados à hipertensão arterial sistêmica, dentre os quais alterações genéticas, distúrbios metabólicos e o próprio acometimento endotelial:

- Pesquisas genéticas atuais chegam a apontar relações estreitas de interações entre genes do angiotensinogênio e da enzima conversora de angiotensina como preditores da hipertensão
- Outros estudos têm demonstrado que a hiperinsulinemia é um ativador do sistema nervoso simpático, além de promover maior reatividade vascular e crescimento das células musculares lisas subintimais, podendo, dessa maneira, contribuir para a elevação dos níveis tensionais
- O endotélio, décadas atrás considerado como uma simples barreira mecânica de troca de moléculas, água e nutrientes, hoje é reconhecidamente um órgão dinâmico, capaz de integrar sinais mecânicos e bioquímicos e de gerar substâncias vasoconstritoras e vasorrelaxantes, dentre as quais endotelina e óxido nítrico, respectivamente. Além desse importante papel no equilíbrio da pressão arterial, sabe-se que situações como diminuição de estrógeno menopausa-indizida, obesidade, dislipidemia, hiperuricemia, tabagismo e a própria hipertensão arterial podem, após a agressão endotelial, promover desequilíbrio na síntese e liberação dessas substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, causando o aumento da resistência periférica com elevação da pressão arterial

- O estresse da atualidade nos centros urbanizados também tem sido relacionado com a elevação da pressão arterial
- A síndrome da apneia obstrutiva do sono, por ter como consequência despertares frequentes e paralelamente estímulos repetitivos ao SN/A também tem sido relacionada com a hipertensão e refratariedade em seu tratamento.

Classificação

Independentemente de alguns centros divergirem no que tange à classificação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) quando os níveis estiverem entre 130 e 139 mmHg sistólica e/ou entre 85 e 89 mmHg diastólica, todos são unânimes em classificar como hipertenso aquele que obtiver níveis de pressão arterial (PA) iguais ou acima de 140 × 90 mmHg. Desde o VII Joint National Committee de 2003, observam-se algumas modificações, dentre as quais a exclusão do estágio III da hipertensão e a inclusão da nova denominação *pré-hipertensão*, visando não só a maior rigor no tratamento dos hipertensos, bem como a instituição de orientações não farmacológicas para aqueles com PA entre 120 e 139 mmHg e/ou 80 a 89 mmHg (Tabela 392.3).

Quadro clínico

A anamnese de um paciente portador de hipertensão deve incluir a investigação do uso de medicamentos anorexígenos, anti-inflamatórios não hormonais ou esteroides, descongestionantes nasais e antidepressivos tricíclicos, pois se sabe que tais medicamentos podem interferir nos níveis pressóricos.

Deve-se ter também em mente que situações como pós-prandial podem levar a uma diminuição temporária da pressão arterial sistólica em até 10 mmHg nos primeiros 60 min após as refeições e que atividade física, café e cigarro podem aumentar, mesmo que temporariamente, a pressão arterial. O esfigmomanômetro utilizado deverá estar devidamente calibrado, e o manguito precisa estar de acordo com a circunferência do braço (80% da circunferência), devendo o paciente estar sentado e com o braço apoiado, após repouso de pelo menos 5 min, devendo a pressão ser verificada em pelo menos dois períodos distintos.

Cabe ainda levar em consideração alguns aspectos que dizem respeito à verificação da pressão arterial:

- Labilidade emocional: sabe-se que 10 a 20% dos idosos apresentam acréscimo dos seus níveis pressóricos quando estão diante dos médicos, a conhecida "síndrome do jaleco branco"
- Lacuna auscultatória, identificada pelo apagamento dos sons durante a passagem da segunda para a terceira fase dos sons de Korotkoff
- Hipotensão postural, traduzida pela queda em 20 mmHg ou mais da pressão sistólica e/ou queda de 10 mmHg ou mais da pressão diastólica após 2 min da mudança de decúbito clinostático para ortostático
- Pseudo-hipertensão, fenômeno que ocorre na presença de processos arterioscleróticos graves, nos quais nem a insuflação do manguito consegue colabar a artéria radial, facilmente verificada através da manobra de Osler, que é a palpação do pulso distal durante a insuflação do próprio manguito

Tabela 392.3 Classificação da pressão arterial (2003).

Categoria	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120 a 139	80 a 89
Hipertensão estágio 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	≥ 100

- A presença de arritmias cardíacas como, por exemplo, a fibrilação atrial, que podem dificultar a ausculta da pressão arterial.

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) tem seu emprego justificado principalmente diante de dúvidas, como a labilidade emocional e a hipertensão episódica, podendo, ainda, graças às suas diversas

mensurações (até 100 leituras em 24 h), orientar na avaliação da eficácia do medicamento administrado, bem como verificar alterações noturnas da pressão arterial e ainda os sintomas de hipotensão. Teoricamente, média das pressões obtidas durante o período de vigília acima de 135 × 85 mmHg, bem como média das pressões acima de 120 × 75 mmHg confirmam o diagnóstico de hipertensão.

Mais recentemente tem sido descrito que a medida domiciliar da pressão arterial pode ser útil no intuito de se verificar a resposta pressórica à terapia instituída, além de auxiliar nas hipóteses de "hipertensão do jaleco branco". Indivíduos com pressão superior a 135 × 85 mmHg são geralmente considerados portadores de hipertensão.

Riscos da hipertensão

Apesar de ser uma doença, na maioria das vezes, sem sintomas, a HAS provoca alterações funcionais e estruturais de vários órgãos e sistemas, sendo o coração, o cérebro, os rins e os vasos periféricos os mais acometidos. Dados recentes dos estudos de Framinghan demonstram que 90% dos pacientes normotensos aos 55 anos de idade serão hipertensos com a evolução dos anos. Cerca de 70% dos pacientes idosos que têm acidente vascular cerebral são hipertensos.

Quanto mais alta for a pressão, maior será o risco de complicações cardíacas: 60% dos idosos que têm infarto do miocárdio são portadores de hipertensão arterial. Paolo *et al.* seguiram 2.482 pacientes hipertensos por um período de 16 anos e verificaram que o avançar da idade e/ou a hipertrofia ventricular podem atuar como fatores de risco independentes para o desencadeamento da fibrilação atrial.[4]

Outro aspecto importante, contrariando o que se pensava anos atrás, foi a demonstração de que a hipertensão sistólica é tão ou mais maléfica que a hipertensão diastólica. Nos *trials* epidemiológicos, como os de Framingham e o Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT), a pressão sistólica acima de 160 mmHg foi fator de risco mais importante que pressão diastólica superior a 100 mmHg.

Exames subsidiários

Uma vez feito o diagnóstico de HAS, alguns exames deverão ser realizados no intuito de:

- Verificar se a hipertensão é essencial ou secundária
- Constatar a presença de eventuais lesões em órgãos-alvo, como cérebro, coração, rins e vasos periféricos
- Orientar o profissional para qual tipo de anti-hipertensivo deverá ser escolhido diante do perfil metabólico e bioquímico do paciente, visto de maneira individualizada.

Dentre esses exames, destacam-se: hemograma completo, glicemia de jejum, ureia e creatinina, eletrólitos (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}), colesterol total e frações, triglicerídios, ácido úrico, hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), proteína C reativa, exame de fundo de olho, eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax e microalbuminúria.

Desses exames, a recomendação atual da microalbuminúria tem como objetivo verificar de maneira precoce a possibilidade de lesão renal, ao passo que a proteinúria propriamente dita já reflete a lesão renal instalada. A verificação da proteína C reativa tem sido incentivada pela Sociedade Europeia de Cardiologia, em razão de evidências de que é um forte fator de risco para o fenômeno aterosclerótico, no mínimo, equivalente ao do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, *low density lipoprotein-cholesterol*), além da sua provável associação com a síndrome metabólica.[5]

Existem ainda estudos que compararam o espessamento intimal carotídeo com as placas carotídeas e ileofemorais, demonstrando que a presença de placas foi mais significativa como marcador de acometimento cardiovascular em hipertensos. Tais pesquisas necessitam ainda de estudos prospectivos que corroborem esses dados, para a partir de então poder se fazer tal recomendação.

Benefícios do tratamento

Os estudos que foram realizados até 1990 basearam-se na pressão arterial diastólica, e nesses *trials* houve demonstração significativa de redução de eventos cardíacos nos pacientes que obtiveram reduções das pressões

arteriais:

- Hypertensive Detection and Follow-up Program: 16,4%
- Australian National Blood Pressure Study: 52%
- European Working Party on Hypertension in the Elderly: 36%.

No Hypertensive Detection and Follow-up Program (HDFP), realizado em 1979, pacientes com pressão de átrio direito (PAD) maior que 90 mmHg e idade acima de 60 anos tiveram reduções de 16,4% na mortalidade quando comparados ao grupo controle.

No *trial* australiano de hipertensão leve, realizado em 1981, pacientes entre 60 e 69 anos tratados adequadamente tiveram reduções de até 39% de eventos, e a taxa de mortalidade por evento cardiovascular foi 52% menor quando comparada ao grupo placebo.

No European Working Party on Hypertension in the Elderly (EWPHE – 1985), o tratamento reduziu as taxas de morte cardiovascular em 36%, incluindo redução de 60% nas taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM).

Todos esses *trials* constataram a certeza da diminuição da morbimortalidade cardíaca nos grupos populacionais em que se conseguiu diminuir as taxas de pressão arterial diastólica.

Quatro *trials* subsequentes demonstraram que o tratamento da pressão arterial sistólica, quando acima de 160 mmHg, acarretou diminuição da morbimortalidade cardiovascular de maneira tão ou mais eficaz, quando comparada à diminuição da pressão arterial diastólica (Tabela 392.4).

No Systolic Hypertension Elderly Program (SHEP – 1991), os pacientes iniciaram o tratamento com diuréticos tiazídicos (clortalidona 12,5 mg) e alguns tiveram que adicionar reserpina ou atenolol. A duração desse estudo foi de 4,5 anos.

O Swedish Trial in Older Persons with Hypertension (STOP – 1991) foi conduzido com 1.627 pessoas com idade entre 70 e 84 anos, hipertensos sistodiastólicos. Com a utilização de diuréticos e betabloqueadores, observou-se diminuição das taxas de eventos cerebrais, morte e eventos cardiovasculares, sem, contudo, diminuirem-se os eventos coronarianos isolados.

No estudo inglês Medical Research Council (MRC – 1992), 4.396 pacientes com idade entre 60 e 74 anos foram randomizados para tiazídicos (25 mg) + amilorida (2,5 mg) 1 vez/dia, betabloqueador (atenolol 50 mg) e placebo. Comparado ao placebo, o grupo que utilizou diuréticos obteve diminuição das taxas de AVC em 31%, diminuição das taxas de eventos coronarianos em 44% e diminuição das taxas de eventos cardiovasculares em 35%.

No estudo europeu Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR – 1997), randomizado, controlado com placebo, 4.695 pacientes com mais de 60 anos fizeram uso de um antagonista de canal de cálcio di-hidropiridínico de ação longa (nitrendipino) 10 a 40 mg, com associação de enalapril (5 a 20 mg) e hidroclorotiazida (12,5 a 25 mg). Esse estudo foi interrompido após o segundo dos quatro *endpoints* planejados, por causa da alta diminuição na incidência de acidente vascular cerebral (AVC). Observaram-se reduções importantes nas taxas de AVC e eventos cardiovasculares, apesar de não se ter observado diminuição estatisticamente significativa nas taxas de insuficiência coronariana e insuficiência cardíaca.[6]

Dentre os estudos mais recentemente publicados, o estudo Losartana Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE) comparou um antagonista de receptor 1 da angiotensina II (AT1) betabloqueador cardiosseletivo, e embora não formalmente designado como específico para população geriátrica, foi um estudo que abordou pacientes com idade média de 67 anos. Os pacientes foram seguidos por 54 meses, e, quando necessário, houve associação de tiazídico em ambos os grupos. Ao final desse estudo duplo cego e randomizado, ambos os grupos apresentaram reduções eficazes da pressão arterial. Os objetivos foram verificar mortalidade cardiovascular, mortalidade total, infarto do miocárdio e AVC. Os antagonistas dos receptores AT1 apresentaram superioridade na redução dessas complicações concomitantemente, na diminuição das taxas de AVC e na incidência de novos casos de diabetes, apresentando resultados similares na redução do infarto do miocárdio.[7]

No estudo Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), publicado em 2001, foram envolvidos cerca de 6.000 pacientes que tinham apresentado um evento primário caracterizado por AVC ou isquemia transitória. Durante 48 meses, os pacientes tratados com o inibidor da enzima conversora de angiotensina apresentaram reduções de 28% nas taxas de AVC recorrente, bem como diminuição de 26% dos eventos vasculares maiores, quando comparado ao placebo.[8]

O estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), utilizando um inibidor da enzima conversora de angiotensina, também demonstrou eficácia na diminuição de eventos cardiovasculares.[9]

Atualmente questiona-se qual seria o melhor anti-hipertensivo, se os antigos (diuréticos e betabloqueadores) ou os mais recentemente disponíveis no mercado (antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II e antagonistas alfa-adrenérgicos). Tentando responder a essa questão, Staessen *et al.* verificaram 15 *trials* envolvendo 120.574 pacientes hipertensos. Ambos os grupos farmacológicos foram eficazes na prevenção contra mortalidade cardiovascular e total, infarto do miocárdio não fatal, AVC e insuficiência cardíaca. Porém, enquanto os antagonistas dos canais de cálcio e os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II se mostraram mais eficazes na prevenção contra AVC, os antagonistas dos canais de cálcio e os antagonistas alfa-adrenérgicos apresentaram maiores taxas de insuficiência cardíaca, quando comparados ao uso de diuréticos. A recomendação atual é de que cada caso seja analisado de maneira isolada, incluindo não só os valores pressóricos, mas também as comorbidades individuais, no intuito de se beneficiar, ao escolher uma droga anti-hipertensiva, o idoso como um todo.

Tabela 392.4 Redução das taxas de eventos cardiovasculares graças à diminuição da pressão arterial sistólica.

Programa	SHEP	STOP	MRC		SYST-EUR
Número	4.736	1.627	4.396		4.695
Idade	> 60	70 a 84	65 a 74		> 60
PA (mmHg)	160 a 219/< 90	180 a 230/≥ 90	160 a 209/< 115		160 a 219/< 95
Medicamento	Clortalidona	HCTZ/betabloqueador	HCTZ/AML	Atenolol	Nitrendipino
Redução AVC (%)	36	47	31	17	42
Redução ICO (%)	27	13	44	–	27
Redução ICC (%)	49	51	–	–	26
Redução mortalidade (%)	13	43	35	–	14

AML = amilorida; AVC = acidente vascular cerebral; HCTZ = hidroclorotiazida; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICO = insuficiência coronariana; MRC = Medical Research Council; PA = pressão arterial; SHEP = Systolic Hypertension Elderly Program; STOP = Swedish Trial in Older Persons with Hypertension; SYST-EUR = Systolic Hypertension in Europe.

Dificuldades no tratamento da hipertensão arterial

Apesar de as pesquisas evidenciarem os benefícios do tratamento, muito ainda há que ser feito no intuito de otimizar sua eficácia entre os hipertensos. Até 1997, somente 27% dos hipertensos estavam sendo tratados de maneira eficaz. Em 2003, de acordo com dados do VII Joint, apenas 34% dos pacientes hipertensos encontravam-se devidamente controlados (Tabela 392.5).

Estudos realizados na Europa ratificam a falta de adequação no tratamento da hipertensão arterial, relatando que 30% dos pacientes que internam com síndromes coronarianas agudas deixam o hospital com níveis pressóricos além dos preconizados, e 50% desses pacientes estão fora de controle pressórico 6 meses após o evento primário.[10]

Em pesquisa realizada no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, constatou-se que 41% dos idosos hipertensos que faziam parte do grupo de assistência multidisciplinar (Grupo de Atendimento Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial [GAMIA]) tinham seus níveis pressóricos abaixo de 140 3 90 mmHg.[11]

Vários fatores têm sido associados à má aderência: o fato de ser uma doença crônica e tratável, porém sem cura definitiva; a necessidade da requisição de muitos exames de rotina e/ou de investigação mais sofisticados; a associação de medicamentos, que muitas vezes ultrapassam os limites planejados, e a dificuldade em se conseguir

mudar o estilo de vida são os fatores mais implicados na falta de aderência.

Em pesquisa realizada pela disciplina de Geriatria da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, pôde-se observar que a principal causa de inaderência foi a falta de verba para compra do medicamento; mas o fato que mereceu especial atenção foi a constatação de que as causas subsequentes de inaderência estiveram relacionadas ou à orientação inadequada aos pacientes, ou à falta de conscientização dos mesmos, fatores que devem ser especialmente considerados na prescrição a pacientes idosos.[12]

Tratamento não farmacológico

Mudanças no estilo de vida devem ser recomendadas sempre que possível, incluindo os pacientes com pré-hipertensão. O propósito é diminuir os níveis pressóricos e, consequentemente, controlar melhor outros fatores de risco que possam estar presentes. O ideal é que se promovam mudanças nos hábitos de vida, independentemente da necessidade ou não da instituição de medicamentos.

A meta do tratamento da hipertensão arterial nos idosos é atingir níveis pressóricos abaixo de 140 3 90 mmHg. Para pacientes idosos com insuficiência renal ou diabetes, a meta é obter pressão abaixo de 130 3 80 mmHg.

Os idosos possuem maior prevalência de lesões de órgão-alvo, como: alterações no fundo do olho, insuficiência renal, doenças cardio e cerebrovasculares e doença arterial periférica. A presença de lesões em órgãos-alvo ou de doença cardiovascular altera o prognóstico e também a conduta terapêutica (Tabela 392.6).

Tabela 392.5 Percentual de pacientes hipertensos cientes da hipertensão, em tratamento e devidamente controlados.[4.]

Tipo de pacientes	1976 a 1980	1988 a 1991	1991 a 1994	1999 a 2000
Cientes	51	73	68	70
Em tratamento	31	55	54	59
Devidamente controlados	10	29	27	34

Tabela 392.6 Estratificação de risco e tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica.

Estágio (mmHg)	Grupo de risco A	Grupo de risco B	Grupo de risco C
Limítrofe 130 a 139/85 a 89	MEV	MEV	TM
Estágio 1 140 a 159/90 a 99	MEV (até 12 meses)	MEV (até 6 meses)	TM
Estágio 2 PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 110	TM	TM	TM

Grupo de risco A = sem fatores de risco, lesão de órgão-alvo (LOA) ou doença cardiovascular (DCV). Grupo de risco B = com pelo menos um fator de risco, excluindo diabetes. Grupo de risco C = com diabetes, LOA ou DCV. Fatores de Risco = tabagismo, dislipidemia, diabetes, idade > 60 anos, história familiar de DCV (homens < 55 anos ou mulheres < 65 anos). LOA/DCV = hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, nefropatia, doença arterial periférica, retinopatia hipertensiva; MEV = modificações no estilo de vida (medidas não farmacológicas); PAD = pressão de átrio direito; PAS = pressão arterial sistêmica; TM = terapia medicamentosa. A TM deve ser sempre acompanhada das MEV. Hipertensos em estágio 1 que não obtiverem resultado com as MEV deverão iniciar TM.

- Obesidade: a obesidade, depois da idade, é o fator mais consistente correlacionado com a HAS. Seu exato mecanismo de ação ainda é questionado; sabe-se que a expansão do volume plasmático e a resistência à insulina

com consequente hiperinsulinemia resultam em um estímulo do SNA simpático. Mais recentemente, tem-se demonstrado que a obesidade *per si* pode ser um estimulante do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[13] Do ponto de vista prático, para cada perda de 5 kg, diminui-se a PA sistólica em torno de 5 mmHg. Por outro lado, dietas balanceadas trazem os benefícios decorrentes, incluindo melhor resistência à insulina, controle de lipídios e benefícios em pacientes com hipertofia ventricular esquerda

- Álcool: o álcool tem efeito pressor tanto em hipertensos como em normotensos. Eleva as cifras pressóricas quer seja por ativação do sistema nervoso central (SNC) simpático, quer por aumento de substâncias como o cortisol. Além de diminuir a ação de alguns medicamentos, faz com que os indivíduos se sintam mais doentes ou sejam mais rebeldes ao tratamento, aumentando também a morbimortalidade em função de outras causas, como traumas ou quedas. A diminuição do álcool pode reduzir a PA em 5 mmHg em 3 semanas
- Sódio: diminuindo-se o sódio da dieta, diminui-se a PA sistólica em 5 a 7 mmHg e a diastólica em 2 a 7 mmHg. O mecanismo de ação do sódio se dá pela expansão do volume plasmático e a polêmica em torno da sensibilidade ao sal é menos intensa quando se trata de idosos, pois se sabe que os trabalhos feitos verificando a associação entre sódio da dieta e pressão arterial em humanos demonstraram que os indivíduos idosos e os de raça negra são os mais sensíveis ao sal da dieta
- Exercício: a atividade física regular e devidamente programada pode diminuir PA em até 11/6 mmHg em hipertensos e 4/4 mmHg em normotensos, pela diminuição da atividade simpática. Sabe-se que o estado físico de um indivíduo é um dos maiores preditores independentes de mortalidade, independentemente de estar ou não associada à hipertensão, fazendo com que sempre se tenha a atividade física como meta a ser adotada. Inicialmente, para os sedentários, recomenda-se a caminhada, 30 a 120 min, 3 a 4 vezes/semana. Deve-se ter em mente que pacientes com outros fatores de risco deverão ser submetidos a teste ergométrico prévio. Outra observação importante é a de que os efeitos benéficos do exercício sobre a PA desaparecem cerca de 2 semanas após a interrupção
- Tabagismo: embora anteriormente não relacionado diretamente à HAS, o tabagismo, por ser o fator de risco mais relacionado com a doença cardiovascular, foi sempre desaconselhado. Mais recentemente, as pesquisas têm demonstrado relação direta entre tabagismo e lesão endotelial
- Dieta com frutas e vegetais: a recomendação de maior ingestão de frutas e vegetais tem sido frequente, bem como a redução na ingesta de alimentos gordurosos e/ou saturados. De acordo com o Consenso Europeu, dietas equilibradas são sempre recomendadas.

Tratamento farmacológico

A maior parte dos estudos realizados com idosos avaliou indivíduos com menos de 80 anos. Em metanálise de estudos duplo-cegos com pacientes acima de 80 anos, em tratamento anti-hipertensivo, houve redução de 34% de acidentes vasculares cerebrais e 39% de insuficiência cardíaca.

O estudo denominado The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) avaliou o tratamento anti-hipertensivo em pessoas com 80 anos ou mais. Utilizando diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou nenhum tratamento medicamentoso, os resultados foram favoráveis à terapêutica, com redução do risco de morbimortalidade e de acidente vascular cerebral.

A hipertensão arterial tem sido associada a maior risco de demência vascular, bem como de doença de Alzheimer. Já existem alguns estudos longitudinais que demonstram redução significativa da incidência de demência em pacientes tratados. O Syst-Eur mostrou redução de 55% do risco de demência, seja de causa vascular, Alzheimer ou mista. Outros estudos não evidenciaram benefícios, mas são passíveis de críticas metodológicas. O balanço geral é ainda favorável ao tratamento como forma preventiva de distúrbios cognitivos.

Ao se iniciar a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos para os idosos, é importante começar com baixas doses, aguardar tempo suficiente para que haja efeito da medicação, avaliando sempre a pressão, além da posição sentada, as posições clinostática e ortostática, pois os riscos de hipotensão ortostática são extremamente frequentes, independetemente dos sintomas. É fundamental envolver a família do idoso no tratamento, para que esta o auxilie em situações de dificuldade. Deve-se ainda considerar a situação socioeconômica para a escolha do medicamento e dar referências claras ao paciente e à família de como proceder em caso de dúvidas ou intercorrências, com o intuito de se melhorar a adesão do paciente.

A seguir, estão relacionados os grupos farmacológicos disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial. Na

sequência, serão citados os medicamentos mais comumente utilizados em nosso meio, com os respectivos nomes comerciais e as doses diárias preconizadas:

- Diuréticos
- Bloqueadores beta-adrenérgicos
- Antagonistas dos canais de cálcio
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina
- Antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II
- Inibidores diretos da renina
- Agonistas alfa-2 centrais
- Inibidores dos receptores imidazolínicos
- Antagonistas alfa-1 periféricos
- Vasodilatadores de ação direta
- Anti-hipertensivos em combinações fixas

Diuréticos

De acordo com as diretrizes atuais, os diuréticos são a primeira opção de tratamento nos pacientes idosos não portadores de condições especiais. Dentre eles, os tiazídicos são os que têm maior ação anti-hipertensiva; inibindo a reabsorção ativa de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal, promovem aumento do fluxo urinário, com consequente perda de soluto e água, provocando equilíbrio hídrico negativo. A diminuição do volume plasmático resultará em redução do volume extracelular, com menor resistência periférica, resultando em melhora do trabalho cardíaco e da pressão arterial (Tabela 392.7).

Esse grupo farmacológico demonstrou diminuição de morbidade e mortalidade cardiovasculares, mas pode, entretanto, causar efeitos colaterais, como sensação de fraqueza ou hipotensão postural, além de terem a capacidade de induzir a distúrbios eletrolíticos como hipopotassemia e hipomagnesemia, geralmente traduzidos por fenômenos parestésicos ou cãibras. Podem ainda promover aumento dos níveis de LDL colesterol e aumentar a resistência à insulina, piorando níveis lipídicos e de glicemia.

Tabela 392.7 Diuréticos.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Tiazídicos		
Clortalidona	Higroton Clortalil	12,5 a 25
Hidroclortiazida	Clorana Diurezin Drenol	12,5 a 25
Indapamida	Natrilix	1,25 a 5
Diuréticos de alça		
Furosemida	Lasix	20 a 80
Bumetanida	Burinax	0,5 a 2
Diuréticos poupadores de potássio		
Amilorida	–	5
Triantereno	–	5
Antagonistas dos receptores da aldosterona		

Espironolactona	Aldactone	25 a 100
Epleronone	–	50 a 100

Bloqueadores beta-adrenérgicos

São substâncias que antagonizam de forma específica, competitiva e reversível a ação das catecolaminas endógenas ou exógenas nos receptores beta-adrenérgicos (Tabela 392.8).

Os receptores adrenérgicos beta-1 e beta-2 estão presentes em vários tecidos, mas principalmente em tecidos miocárdicos, nos vasos periféricos e em tecidos brônquicos. Reduzindo-se a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca, reduz-se o trabalho cardíaco. Por outro lado, reduzindo-se a atividade beta-adrenérgica renal, consegue-se reduzir a liberação de renina, promovendo, dessa maneira, a diminuição da pressão arterial.

Dentre os betabloqueadores, atenolol e metoprolol agem de maneira seletiva e teoricamente não induzem a efeitos colaterais como broncospasmo e claudicação de membros inferiores, além dos outros efeitos colaterais induzidos pelo bloqueio dos receptores beta-2 adrenérgicos. Mais recentemente, aprovado em 1997 pela Food and Drug Administration (FDA), o carvedilol, um betabloqueador não cardiosseletivo associado a um antagonista alfa-1 adrenérgico, pode ser prescrito em situações de hipertensão arterial associada à insuficiência cardíaca. Existem trabalhos que demonstram melhora da sintomatologia, diminuição das taxas de internação por descompensação da insuficiência cardíaca e melhora da qualidade de vida dos pacientes que fizeram uso desse medicamento.

Em decorrência de seus efeitos, os betabloqueadores em geral devem ser contraindicados para pacientes com bradicardia acentuada, bem como para portadores de bloqueio atrioventricular de II e III graus, e ainda nos pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Tabela 392.8 Betabloqueadores.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Atenolol	Atenol, Angipress, Neotenol	25 a 100
Carvedilol	Coreg, Divelol	6,25 a 100
Metoprolol	Selopress, Selozok, Seloken	50 a 300
Nadolol	Corgard	40 a 320
Pindolol	Visken, Viskaldix	10 a 60
Propranolol	Inderal, Tenadren	40 a 180
	Rebaten LA	80 a 240

Inibidores da enzima conversora de angiotensina I

Como o próprio nome já diz, esses medicamentos agem bloqueando a enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II, com consequente diminuição considerável da resistência periférica e queda da pressão arterial. Medicamentos bem-tolerados entre os idosos têm demonstrado eficácia também na redução das taxas de mortalidade quando diante de associações como hipertensão arterial e doença cardiovascular ou pós-infarto do miocárdio (Tabela 392.9).

Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II

Medicamentos mais recentes agem inibindo especificamente os receptores AT1 da angiotensina II, provocando menor ativação do sistema nervoso central, menores graus de vasoconstrição vascular, sem influenciar nos níveis de bradicinina, deixando, assim, de produzirem efeitos indesejáveis como a tosse seca (Tabela 392.10).

Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio agem modificando o influxo dos íons de cálcio para dentro das células musculares lisas vasculares, inibindo a contração, promovendo graus variáveis de relaxamento da musculatura lisa, com consequente vasodilatação (Tabelas 392.11 e 392.12).

Em razão da possibilidade de maior risco cardiovascular em pacientes coronariopatas, os bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos de ação curta, como nifedipino, devem ser evitados.[14] Alguns trabalhos científicos têm colocado sob suspeita outros tipos de antagonistas, como nisoldipino[15] e anlodipino, enquanto se aguardam os resultados dos estudos randomizados em andamento, como o Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) e o estudo Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE).[16]

Inibidores diretos da renina

Mais recentes e disponíveis em nosso meio, os inibidores diretos da renina também têm se mostrado eficazes na redução das cifras pressóricas.

Tabela 392.9 Inibidores da enzima conversora de angiotensina I.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Benazepril	Lotensin	5 a 40
Captopril	Capoten	25 a 150
Cilazapril	Vascase	0,5 a 5
Enalapril	Renitec	2,5 a 40
Fosinopril	Monopril	10 a 40
Lisinopril	Zestril	5 a 40
Perindopril	Coversyl	2 a 8
Quinapril	Accupril	5 a 40
Ramipril	Triatec	1,25 a 20
Trandolapril	Odrik	2 a 6

Tabela 392.10 Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Candesartana	Atacand/Blopress	8 a 16
Irbesartana	Aprovel/Ávapro	150 a 300
Losartana	Cozaar Corus/Redupress	25 a 100
Telmisartana	Micardis	20 a 80
Valsartana	Diovan	80 a 320

Tabela 392.11 Antagonistas dos canais de cálcio di-hidropiridínicos.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Anlodipino	Norvasc, Cordarene	2,5 a 10
Felodipino	Splendil	2,5 a 20

Isradipino	Lomir	5 a 20
Lacidipino	Lacipil	2 a 6
Lercanidipino	Zanidip	10 a 20
Nifedipino	Adalat, Oxcord Cardalin, Dilaflux	20 a 120
Nisoldipino	Syscor AP	10 a 40

Tabela 392.12 Antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Diltiazem	Cardizem Balcor Angiolong	90 a 360
Verapamil	Dilacoron	120 a 480
	Cronovera	180 a 480

Agonistas alfa-2 centrais

Apesar de anti-hipertensivos eficazes graças à diminuição da descarga simpática adrenérgica e/ou à diminuição da ação das catecolaminas nas terminações nervosas, a utilização desses medicamentos tem diminuído nos últimos anos, fato não só atribuído à chegada de novas drogas no mercado, mas principalmente aos efeitos adversos a elas atribuídas, como boca seca, fadiga e diarreia, entre outros (Tabela 392.13).

Inibidores dos receptores imidazolínicos

Medicamentos mais recentes no mercado agem no sistema nervoso central de maneira mais seletiva, reduzindo a hiperatividade simpática no tronco cerebral, promovendo também menor estimulação simpática cardíaca (ver Tabela 392.13).

Antagonistas alfa-1 periféricos

Os antagonistas alfa-1 periféricos diminuem a pressão arterial pela redução da resistência periférica secundária ao bloqueio dos receptores adrenérgicos. Eficazes na diminuição da pressão, podem, entretanto, provocar efeitos colaterais importantes, principalmente hipotensão postural, fazendo com que seu uso em idosos seja limitado (ver Tabela 392.13).

Tabela 392.13 Demais anti-hipertensivos em formulação isolada.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
Agonistas alfa-2 centrais		
Alfametildopa	Aldomet	250 a 2.000
Clonidina	Atensina	0,1 a 1,2
Inibidores seletivos dos receptores imidazolínicos		
Moxonidina	Cynt	0,2 a 0,4
Rilmenidina	Hyperium	1 a 2

Antagonistas alfa-1 periféricos		
Prazozina	Minipress	1 a 4
Doxazosina	Zoflux	1 a 8
Terazosina	Hytrin	1 a 20
Vasodilatadores de ação direta		
Hidralazina	Apresolina	25 a 300

Vasodilatadores de ação direta

Medicamentos que agem diretamente na musculatura lisa dos vasos promovendo relaxamento vascular, com queda significativa dos níveis pressóricos; podem acarretar efeitos colaterais indesejáveis, como taquicardia reflexa, hipotensão ortostática, cefaleia e retenção de líquido, deixando de ser, em função desses efeitos indesejáveis, recomendados como monoterapia inicial para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (ver Tabela 392.13).

Anti-hipertensivos em combinações fixas

Uma nova opção terapia tem sido sustentada pela combinação fixa de medicamentos anti-hipertensivos, visando não só à facilidade posológica, bem como ao ajuste de meia-vida e à melhor aderência no tratamento anti-hipertensivo (Tabela 392.14).

Racionalização da terapia

Com tantos grupos farmacológicos e diante dos inúmeros medicamentos disponíveis no mercado, fica difícil para o profissional decidir qual o ideal.

A indústria farmacêutica tem realizado ou participado de maneira indireta em muitos trabalhos científicos que, de forma ética, têm trazido informações adicionais.

Inicialmente, eram os trabalhos demonstrando a aplicabilidade prática e os resultados a curto e longo prazo dos anti-hipertensivos no que dizia respeito às diminuições das lesões em órgãos-alvo, graças a um melhor controle pressórico.

Posteriormente, e em razão da medicina com base em evidências, surgiram os trabalhos comparativos, ora comparando resultados clínicos diferentes com o mesmo medicamento em diversas posologias,[17] ora comparando a eficácia de um medicamento dado isoladamente ou em associação a outros,[18] e ainda estudos comparando grupos farmacológicos semelhantes ou distintos, tomando-se por base não só a eficácia anti-hipertensiva de cada grupo,[19,20] como a ocorrência de efeitos colaterais entre eles.

A grande dificuldade, entretanto, ocorre no momento da prescrição, em que o profissional se depara muitas vezes com aqueles pacientes que, em função de uma idade mais avançada, concorrem com maior número de doenças como diabetes, doenças cardiocirculatórias, nefropatias, problemas na próstata, depressão etc. Em decorrência desses fatos e da frequência com que se encontra esse tipo de situação, tem-se por recomendação básica para o tratamento da hipertensão arterial em idosos a *individualização* do tratamento. A Tabela 392.15 cita algumas sugestões terapêuticas, de acordo com a situação clínica individual de cada paciente, associada à hipertensão arterial.

Considerações finais

As recomendações atuais sugerem rigor na investigação e tratamento da hipertensão em idosos. Os riscos das complicações causadas pela hipertensão têm sido amplamente divulgados e os benefícios do tratamento, comprovados de maneira eficaz e inequívoca. As evidências dos *trials* demonstram que mesmo aqueles com mais de 80 anos podem ter os benefícios do tratamento.[21]

Na maioria das vezes (70% dos casos) ter-se-á que associar dois medicamentos ou mais para idosos que mantenham níveis pressóricos acima de 140 × 90 mmHg.

As perspectivas na área da hipertensão continuam: existem atualmente estudos envolvendo os peptídios natriuréticos atriais, cerebrais e os peptídios tipo C. Em animais, os peptídios natriuréticos administrados em doses baixas podem resultar em diminuição da resistência periférica pela diminuição do tônus simpático arteriolar, com redução da pressão arterial, tendo ainda a ação de diminuir o limiar dos aferentes vagais, suprimindo a taquicardia reflexa, bem como a vasoconstrição que acompanha a redução da pré-carga. Acredita-se que possam ter, em um futuro próximo, importante papel na defesa contra a hipertensão e contra a expansão de volume plasmático.[22]

Tabela 392.14 Anti-hipertensivos utilizados em combinação fixa.

Fármaco	Nome comercial	Dose diária (mg)
IECA + antagonistas dos canais de cálcio		
Anlodipino + benazepril	Press Plus	2,5/10 a 5/20
Anlodipino + enalapril	Sinergen	2,5/10 a 10/10
Enalapril + felodipino	–	–
Ramipril + anlodipino	Naprix A	2,5/5 a 10/10
Alfa-2 adrenérgico + diuréticos		
Metildopa + hidroclorotiazida	Hydromet	250/15 a 250/25
IECA + diuréticos		
Benazepril + hidroclorotiazida	Lotensin H	5/6,25 a 20/25
Captopril + hidroclorotiazida	Lopril-D	50/25 a 150/50
Cilazapril + hidroclorotiazida	Vascase	–
Enalapril + hidroclorotiazida	Vasopril Plus/Co-Renitec/Pressel H/Eupressin H/Enatec F/Co-Pressotec/Atens-H	10/25 a 20/12,5
Fosinopril + hidroclorotiazida	–	–
Lisinopril + hidroclorotiazida	Monoplus	10/12,5 a 20/12,5
Quinapril + hidroclorotiazida	Zestoretic/Prinzide	–
Ramipril + hidroclorotiazida	Triatec D	2,5/12,5 a 5/25
Antagonistas dos receptores da angiotensina II + diuréticos		
Candersartano + hidroclorotiazida	Aprozide	150/12,5 a 300/12,5
Irbesartana + hidroclorotiazida	Aradois H/Corus-H/Hipress/Hyzaar	50/12,5 a 100/25
Losartana + hidroclorotiazida	Micardis HCT	–
Telmisartana + hidroclortiazida	Diovan HCT	80/12,5 a 160/12,5
Valsartana + hidroclortiazida	–	–
Betabloqueadores + diuréticos		
Atenolol + clortalidona	Atenoric/Ablok Plus/Angipress-CD/Tenoretic	50/12,5 a 100/25
Bisoprolol + hidroclorotiazida	–	2,5/6,25 a 10/6,25
Metoprolol + hidroclortiazida	Biconcor	50 a 100

Pindolol + clopamida	Selopress/Selopress Zoc	10/5 a 20/10
Propranolol + hidroclortiazida	Viskaldix/Tenadren	40 a 80
Antagonista dos canais de cálcio + betabloqueadores		
Nifedipino + atenolol	Nifelat	10/25 a 20/50
Diuréticos + diuréticos		
Amilorida + hidroclorotiazida	Diurezin-A/Amirétic	–
Amilorida + clortalidona	Diupress	–
Clortalidona + reserpina	Higroton reserpina	50/0,25
Espironolactona + hidroclorotiazida	Aldazida	50
Furosemida + triantereno	–	–
Triantereno + hidroclorotiazida	Diurana	–
Reserpina + diidralazina + hidroclorotiazida	Adelfan-esidrex	0,1/10/10

IECA = inibidor de enzima conversora de angiotensina.

Outra fonte de estudo tem verificado o papel dos antagonistas da endotelina (potente substância vasoconstritora), e já existem conclusões favoráveis, demonstrando que tais antagonistas, como o TAK – 044, promovem diminuição da pressão arterial em humanos e produzem efeitos satisfatórios na hemodinâmica sistêmica e pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca.[23]

Sem dúvida que estes e outros são estudos extremamente interessantes e promissores, mas cabe reiterar que a todos nós já está disponível mais de uma centena de medicamentos anti-hipertensivos e que, mesmo assim, ainda temos como maior obstáculo a real aderência ao tratamento.

Tabela 392.15 Sugestões terapêuticas para o início do tratamento da hipertensão arterial associada a outras situações clínicas em idosos.

Doença	Indicar	Evitar
Diabetes	IECA/inibidor dos receptores AT1 Bloqueador dos canais de cálcio Betabloqueador	Diurético
Insuficiência cardíaca	IECA/inibidor dos receptores AT1 Diuréticos/Betabloqueadores cardioseletivos Betabloqueadores não cardioseletivos Betabloqueador não cardioseletivo (Carvedilol) Antagonistas da aldosterona	Bloqueador dos canais de cálcio
Insuficiência coronariana	Betabloqueadores em geral IECA/inibidor dos receptores AT1 IECA/bloqueador dos canais de cálcio	Vasodilatadores diretos
HVE	Inibidor dos receptores AT1	–

	Bloqueador dos canais de cálcio	
Dislipidemia	IECA	Tiazídicos Betabloqueadores
Arritmias (ES)	Betabloqueadores	Diuréticos de alça
Osteoporose	Tiazídicos	Diuréticos de alça
Gota	IECA/inibidor AT1	Diuréticos/betabloqueadores
Cálculo renal	Tiazídicos	–
DPOC	IECA/bloqueadores dos canais de cálcio IECA/inibidor dos receptores AT1	Betabloqueadores
Insuficiência renal	Diuréticos de alça	Tiazídicos
Tremor essencial	Betabloqueador	–
Hiperplasia prostática	Bloqueador alfa-adrenérgico	–
Enxaqueca	Betabloqueador	–
Depressão	–	Betabloqueadores/agonistas alfa-2
Hipotensão postural	–	Antagonistas alfa-1/agonistas alfa-2
Insuficiência da artéria periférica	–	Betabloqueadores
Incontinência urinária	–	Diuréticos Bloqueador dos canais de cálcio

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ES = extrassístoles; HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; IECA = inibidor de enzima conversora de angiotensina.

Valvopatias em Idosos

Alberto de Macedo Soares, Rubens Vaz Feijó Júnior e Wilson Jacob Filho

Introdução

A incidência de doença valvar em idosos vem aumentando em decorrência do aumento da expectativa de vida, que começou na última metade do século 20. Nos EUA, por exemplo, o número de pessoas com idade de 80 anos ou mais deverá aumentar de 6,9 milhões em 1990, para aproximadamente 25 milhões no ano de 2050.[1]

Alterações na estrutura valvar cardíaca implicam, muitas vezes, em alterações funcionais capazes de instabilizar hemodinamicamente o organismo, comprometendo o próprio funcionamento cardíaco.

As lesões anatomopatológicas incidentes nas valvas cardíacas podem acarretar três alterações funcionais: insuficiência pura, estenose pura ou disfunção completa (com predomínio da estenose ou da insuficiência valvar).

Doenças valvares cardíacas

Valva mitral

Estenose mitral

A história natural da estenose mitral é gradual e progressiva, e a queixa inicial mais comum é a intolerância aos

esforços. Eventualmente, poderá haver dispneia a mínimos esforços como se vestir ou se banhar, raramente encontrada em idosos, e, quando presente, acusa envolvimento valvar grave. As principais causas de estenose mitral são:

- Doença reumática
- Endocardite infecciosa
- Calcificação do anel mitral
- Lúpus eritematoso sistêmico.

A calcificação do anel mitral advém de um processo degenerativo que ocorre em torno de 10% das pessoas com mais de 50 anos, podendo estar presente em até 44% dos pacientes com 90 anos. Varia de discreta (depósitos cálcicos focais entre a cúspide valvar e a parede ventricular) a grave (calcificação significante envolvendo todo o anel). É mais comum em pacientes portadores de insuficiência renal crônica, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica. Quando importante a ponto de provocar comprometimento funcional da valva, causa aumento progressivo do átrio esquerdo, com consequente hipertensão venosa pulmonar.

Insuficiência mitral

Insuficiência mitral é uma das mais frequentes lesões valvares encontradas em idosos, especialmente frequente em pacientes com pelo menos 60 anos de idade, por calcificação do anel mitral.[2,3] Em um relatório do estudo de Framingham com 3.589 indivíduos submetidos a Doppler ecocardiografia, a idade avançada esteve associada a um aumento da prevalência de insuficiência valvar (*odds ratio* de 1,3 por aumento de 10 anos de idade).[4] As causas mais comuns de insuficiência mitral são:

- Prolapso de valva mitral
- Doença cardíaca reumática
- Endocardite infecciosa
- Doença coronariana
- Miocardiopatia dilatada
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Endomiocardiofibrose
- Calcificação do anel mitral
- Ruptura das cordoalhas tendinosas.

O prolapso de valva mitral é caracterizado por uma protrusão sistólica dos folhetos da valva mitral para dentro do átrio esquerdo. É geralmente benigno, apresentando, à ausculta, um clique mesossistólico, podendo ou não estar acompanhado por um sopro sistólico tardio.

Valva aórtica

Estenose aórtica

Lesão frequente em idosos, antigamente denominada de esclerose nodular aórtica ou estenose aórtica cálcica senil, é uma causa comum de estenose, particularmente em mulheres. Há uma inflexibilidade das cúspides da valva aórtica, produzindo estenose aórtica funcional.

Roelandt e Meeter[5] observaram que, com o envelhecimento, ocorre um espessamento das cúspides da valva aórtica em função de fibrose. O estroma colágeno degenera e provoca acúmulo de lipídios, posteriormente. O processo afeta, inicialmente, a base das cúspides e, posteriormente, a calcificação estende-se para as margens livres das mesmas. A fusão das comissuras é rara, e a calcificação degenerativa pode resultar também em insuficiência valvar nos idosos.

Embora a prevalência da doença valvar degenerativa aórtica aumente com a idade, existindo trabalhos que demonstraram espessamento de cúspides, calcificação ou ambas em mais de 50% dos pacientes entre 75 e 86 anos, várias linhas de pesquisa sugerem que a doença degenerativa valvar aórtica não seja simplesmente uma consequência do envelhecimento.[6]

Pouca atenção, entretanto, tem sido dada aos possíveis fatores que provocam degeneração cálcica da valva aórtica. Lindroos *et al.*[7] estudaram fatores que influenciavam a calcificação da valva aórtica em idosos e observaram que idade, hipertensão e índice de massa corpórea foram preditores independentes para a calcificação da valva aórtica. Por outro lado, fumo, gênero, diabetes, lipídios séricos e insulina não tiveram correlação com a calcificação. As principais causas de estenose aórtica são: febre reumática, estenose aórtica calcificada e calcificação congênita da valva aórtica bicúspide.

Insuficiência aórtica

A insuficiência aórtica em idosos é mais rara que a estenose. Existem dois mecanismos básicos: o dano valvar intrínseco, secundário a uma doença reumática ou endocardite; e a dilatação da aorta ascendente e do anel valvar em decorrência do aumento do ventrículo esquerdo, causando estiramento das cúspides e eventual insuficiência.

Portadores de insuficiência aórtica se mantêm assintomáticos durante muitos anos, mesmo com sobrecarga de ventrículo esquerdo.[8] As principais causas de insuficiência aórtica são:

- Valva aórtica bicúspide congênita
- Doença cardíaca reumática
- Endocardite infecciosa
- Doença da raiz da aorta
- Prolapso da valva aórtica
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Valvulite de Takayasu
- Valvulite granulomatosa de Wegener
- Degeneração idiopática da valva aórtica
- Síndrome de Reiter.

Doenças que podem pode afetar a raiz da aorta, como aortite sifilítica, aneurisma dissecante, e aortite de Takayasu e alterações relacionadas com a idade, podem acarretar dilatação do anel aórtico, com disfunção funcional da valva e insuficiência.

A degeneração idiopática da valva aórtica é uma degeneração idiopática que provoca aumento de desorganizadas deposições de colágeno e elastina, podendo resultar em insuficiência aórtica.

Valva tricúspide

As principais doenças que acometem a valva tricúspide são:

- Estenose tricúspide: doença cardíaca reumática, doença cardíaca carcinoide
- Insuficiência tricúspide: secundária à dilatação ventricular direita, doença cardíaca reumática, endocardite infecciosa, endomiocardiofibrose.

Valva pulmonar

As principais doenças que afetam a valva pulmonar são:

- Estenose pulmonar: febre reumática, doença cardíaca carcinoide
- Insuficiência pulmonar: dilatação do anel pulmonar, endocardite infecciosa, trauma torácico.

Doença multivalvar

Embora a doença valvar cardíaca seja entendida com mais facilidade e comumente classificada como lesão isolada valvar, é frequente um mesmo paciente apresentar o acometimento de várias valvas.

A combinação das lesões valvares pode confundir o exame clínico; além disso os aspectos hemodinâmicos podem ser alterados devido a esta concomitância. Em muitos casos, as lesões valvares combinadas consistem em lesão primária, com envolvimento secundário de outra valva, em razão de efeitos fisiopatológicos da primeira lesão.

Um exemplo dessa citação é o da insuficiência mitral secundária a um processo degenerativo de calcificação. A insuficiência mitral pode ocorrer como consequência à estenose aórtica. De acordo com alguns estudos, a insuficiência mitral secundária à estenose aórtica pode ser um marcador de disfunção ventricular esquerda. Outros estudos demonstraram que o grau de insuficiência mitral avança com a evolução da estenose aórtica.

Como principais causas de doença multivalvar, têm-se: doença reumática, doença valvar mixomatosa e endocardite infecciosa.

As lesões valvares pós-intervenções são: valvotomia, valvoplastia. Os tumores valvares são: fibroelastoma, mixoma, condroma e fibrolipoma.

Outras etiologias

Valvopatias endócrinas e/ou quimicamente induzidas

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo primário caracteriza-se pela hipersecreção hormonal da paratireoide (PTH, paratormônio), resultando em hipercalcemia e relativa hipofosfatemia. As manifestações cardíacas relacionadas com o hiperparatireoidismo se fazem graças à calcificação dos folhetos, observada com maior frequencia nas valvas aórtica e mitral.[9]

Doença valvar carcinoide

A síndrome carcinoide em razão de tumor carcinoide é a causa mais comum de estenose valvar pulmonar adquirida. As causas não reumáticas são mais comuns para estenose tricúspide que para estenose mitral, e a síndrome carcinoide é uma causa importante. Pelo fato de a serotonina ser metabolizada pelo fígado, pacientes com síndrome carcinoide em geral desenvolvem metástases hepáticas; podem ainda, desenvolver metástase à distância, como a pulmonar. As lesões valvares são quase sempre as de coração direito, dando estenose tricúspide, estenose ou insuficiência pulmonar, podendo, entretanto, comprometer as valvas do coração esquerdo também.

Amiloidose valvar

A amiloidose cardíaca é decorrente do depósito de uma imunoglobulina de cadeia leve (*L amyloid*). A condição, que poderá estar associada ao mieloma, tinha sido inicialmente denominada de amiloidose primária. Essa forma de amiloidose cardíaca acomete o miocárdio e o endocárdio. Várias causas podem provocar depósitos de substância amiloide nas valvas cardíacas. A amiloidose valvar isolada é uma forma rara de acometimento valvar, mas a amiloidose cardíaca senil ocorre em cerca de 50% dos idosos com mais de 65 anos.

Espessamento das cordoalhas tendíneas associado à doença hepática alcoólica

Stout *et al.*[10] observaram um espessamento das cordoalhas tendíneas da valva mitral em proporção significativa em pacientes com hepatite alcoólica e cirrose micronodular.

Doença valvar causada por agentes físicos

Terapia radioativa

Irradiação mediastinal é bem conhecida como causa de pericardite, derrame pericárdico, fibrose miocárdica e infarto do miocárdio. Entretanto, as lesões valvares têm sofrido menos atenção. As valvas mitral e tricúspide são mais frequentemente afetadas, seguidas pelas valvas aórtica e pulmonar.

Doença valvar iatrogênica

A insuficiência tricúspide é uma complicação do transplante cardíaco, sendo atribuída, segundo alguns autores, à geometria da anastomose do átrio direito.[11] Outros acreditam que a insuficiência pode ser decorrente das biopsias endomiocárdicas realizadas nos corações doados.

Ruptura de valva mitral induzida por trauma não penetrante

A ruptura da valva mitral é em geral associada a danos nos músculos papilares, cordoalhas tendíneas, ou a outras lesões cardíacas. Recentemente é que se descobriu a ruptura da base do folheto mitral por origem traumática.[12]

Doença valvar secundária à disfunção miocárdica

Miocardiopatia isquêmica

Miocardiopatia isquêmica é o termo que se utiliza para se descrever uma doença arterial coronariana capaz de resultar em disfunção do miócito. A maioria dos pacientes com insuficiência coronariana crônica e insuficiência mitral já teve um infarto prévio.[13] A disfunção ou ruptura dos músculos papilares também pode acarretar em insuficiência mitral.

Miocardiopatias

A dilatação do ventrículo esquerdo nas miocardiopatias dilatadas pode causar alterações dos ângulos dos músculos papilares, resultando em incompetência funcional da valva. Se a hipertrofia septal assimétrica estiver presente na miocardiopatia hipertrófica, o folheto mitral anterior pode afetar o septo interventricular, com formação de placa e posterior espessamento do folheto mitral anterior, decorrente da organização de depósitos de fibrina nas superfícies correspondentes.

Endomiocardiofibrose

A endomiocardiofibrose é causa comum de insuficiência cardíaca na África.[13] Nessa patologia, há espessamento fibroso endocárdico, parecido com o do comprometimento reumático valvar, podendo provocar insuficiência mitral ou tricúspide.

Miscelânias

Desnutrição

De acordo com Nahmias *et al.*, há maior prevalência de doença valvar em pacientes desnutridos.[14] O acometimento geralmente ocorre em valvas mitral, aórtica e tricúspide. Fator de risco segundo alguns autores,[15] consequência para outros, a doença valvar, independentemente de sua causa, é um fator associado à piora da nutrição. Dos pacientes acometidos com doença valvar há melhora do aspecto nutricional.

Doença valvar associada a neoplasias

Metástases tumorais, principalmente de pâncreas, pulmões e linfomas, são os maiores responsáveis pela endocardite trombótica não bacteriana. Esses tumores produzem imunocomplexos, promovendo a formação de trombose nas válvulas cardíacas. Outros mecanismos também aceitos na formação da endocardite trombótica não bacteriana seriam a promoção, por esses tumores, de coagulação intravascular disseminada e a associação da neoplasia com desnutrição.[16]

Nas endocardites bacterianas não trombóticas, o acometimento valvar faz-se mais frequentemente em válvulas aórtica e mitral, sendo menos comum em valvas tricúspides e pulmonar.[17]

Granulomatose de Wegener

Em um recente caso de granulomatose de Wegener, a substituição da valva aórtica teve de ser adotada, em função da incompetência aórtica.

Diagnóstico

Além do exame físico citado anteriormente, o profissional conta, atualmente, com exames subsidiários (eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma Doppler e cintigrafia).

Ecocardiograma

Dentre os métodos diagnósticos não invasivos, a Doppler ecocardiografia ocupa a posição de destaque. O modo M tem valor na análise qualitativa, sem, contudo, conseguir reproduzir a análise quantitativa das valvopatias. As ecocardiografias uni e bidimensionais representaram importante marco, principalmente nas lesões valvares estenóticas, nas quais, além de seu diagnóstico, permite quase sempre a quantificação da sua gravidade, por meio da medida direta do orifício de fluxo através da planimetria da imagem do corte transversal da válvula. Esse método, porém, ainda encontra dificuldades na análise das lesões regurgitantes, pois depende de sinais e aspectos indiretos, como dimensões de câmaras cardíacas (câmaras esquerdas para regurgitação mitral e ventrículo esquerdo para regurgitações aórticas) nas lesões isoladas com função ventricular preservada.

Posteriormente, a incorporação do efeito Doppler possibilitou a análise de fluxos intra e extracardíacos, com os benefícios de sua interpretação. Esse princípio baseia-se na observação de que a frequência da onda ultrassônica refletida por uma estrutura em movimento (p. ex., hemácias) é alterada proporcionalmente à velocidade do movimento dessa estrutura, aumentando quando esta se move em direção ao transmissor (transdutor) e diminuindo com a movimentação em direção contrária. A modificação na frequência dos sinais transmitidos é conhecida como efeito Doppler, por meio do qual pode-se determinar instantaneamente direção, sentido e velocidade do fluxo sanguíneo.

Utilizando-se a Doppler, pode-se, de maneira precisa, determinar a presença e a quantificação das lesões orovalvares, quer sejam estenóticas, regurgitantes ou ambas.

Cintigrafia

A cintigrafia tem sido, atualmente, de extrema importância, não só pela possibilidade de, como método não invasivo, ser de auxílio na avaliação evolutiva das lesões valvares, mas também como coadjuvante na investigação de doenças associadas, como coronariopatias ou atividade inflamatória reumática, por exemplo.

A ventriculografia radioisotópica possibilita a análise da função ventricular; a cintigrafia de perfusão miocárdica com Tálio-201 ou metoxiisobutilsonitrila (MIBI)-99mTc pode distinguir pacientes com isquemia miocárdica associada; a cintigrafia com Gálio-67 identifica processos inflamatórios concomitantes, como na atividade reumática.[8]

Apesar de a ecocardiografia levar vantagem sobre a ventriculografia isotópica quando se refere à visualização de estruturas, avaliação do volume da cavidade, espessura e massa da parede ventricular, estresse sistólico e diastólico da parede, esses dados podem ser limitados no ecocardiograma em razão das possíveis modificações da geometria ventricular e da mobilidade. Diante dessas considerações, a ventriculografia radioisotópica (repouso e exercício) poderia vir a oferecer informações complementares.[8]

Deve-se levar em conta, porém, que a idade do paciente, o grau de condicionamento físico, as doenças associadas, o tipo de exercício realizado e os medicamentos em uso são fatores que terão de ser considerados na interpretação da ventriculografia radioisotópica ao exercício. Além disso, nos pacientes portadores de lesões em valva mitral, que quase sempre desenvolvem ritmo de fibrilação atrial, a irregularidade do ritmo impede o adequado registro da ventriculografia.[8]

Já a cintigrafia com Gálio-67 para as patologias inflamatórias que acometem o coração, como a cardite reumática, tem sido amplamente utilizada. Pelo aumento da permeabilidade vascular do órgão em atividade inflamatória, com exsudação de complexo de Gálio-67 transferrina, após 48 h de injeção, obtêm-se imagens do radiofármaco presente. Essa hipercaptação pode ser classificada em discreta, moderada e grave, pela comparação entre a intensidade da captação cardíaca e a intensidade de captação nos arcos costais e esterno, estruturas que normalmente concentram o Gálio-67.

Lesões estenóticas

Estenose mitral

Eletrocardiograma

Se o paciente ainda estiver em ritmo sinusal, o eletrocardiograma (ECG) evidenciará sinais de sobrecarga atrial esquerda. Muito frequentemente, porém, esse sinal pode não ser visto em função da presença do ritmo de fibrilação atrial já instalado. Diante do comprometimento ventricular direito, será possível observar sinais de desvio do eixo e

sobrecarga ventricular direita.

Radiografia de tórax

À radiografia de tórax, será percebido o aumento do átrio esquerdo, com o sinal do quarto arco, na borda cardíaca esquerda, e com um duplo contorno, na borda cardíaca direita. Quando as hipertensões atrial esquerda e venosa pulmonar se desenvolvem, há redistribuição da vascularidade dos campos pulmonares. O edema instersticial pode ser denunciado pelas *linhas B de Kerley*, densidades lineares com cerca de 1 cm de comprimento localizadas lateralmente nas bases pulmonares acima do diafragma, representando vasos linfáticos septais ingurgitados, e o edema pulmonar agudo é expresso pelas densidades em forma de borboletas nas regiões hilares.

O ecocardiograma Doppler avalia a estenose mitral adquirida e define:

- A morfologia do aparelho valvar, excluindo, assim, outras causas de obstrução, identificando os candidatos a valvoplastia por cateter balão, comissurotomia ou troca valvar
- Quantificação da gravidade da lesão, por cálculo da área valvar, estudo bidimensional (planimetria) e/ou com estudo doppler (equação de continuidade e mapeamento de fluxo a cores) e pelo cálculo dos gradientes diastólicos máximo e médio (Doppler pulsado e onda contínua)
- Associação de outras lesões orovalvares ou malformações congênitas
- Cálculo da pressão sistólica da artéria pulmonar
- Existência de trombos intracavitários.

Morfologia

A espessura e a mobilidade dos folhetos e do aparelho valvar, assim achados como a presença de calcificação do anel da válvula (comuns na estenose de pacientes idosos), são extremamente bemdocumentados pela ecocardiografia bidimensional. O achado característico é a abertura em cúpula do folheto anterior, responsável pelo diagnóstico qualitativo da doença, uma vez que pacientes portadores de regurgitação aórtica significativa ou baixo débito cardíaco podem sofrer diminuição da abertura da válvula mitral, que se encontra intrinsicamente normal, com ausência desse achado.

Pela análise do espessamento e mobilidade dos folhetos, o acometimento do aparelho subvalvar e o grau de calcificação, consegue-se identificar os candidatos ao tratamento pelo cateterismo.

Quantificação pela gravidade

A ecocardiografia bidimensional permite o cálculo, por meio da planimetria, do orifício valvar, correlacionando-se bem com o grau de estenose.

A aplicação da técnica de ecocardiografia Doppler para cálculo de gradientes requer uma básica compreensão da hidrodinâmica do sangue que atravessa o orifício estreitado. O fluxo sanguíneo próximo à válvula estreitada é laminar, com velocidade normal em toda sua distribuição tridimensional. Ao passar através do orifício estenosado, o fluxo tem sua velocidade aumentada, tornando-se turbulento, com hemácias se movimentando em inúmeras direções e com diversas velocidades. A energia total é conservada pela estenose com conversão dessa energia potencial em cinética, refletida na queda da pressão do orifício estenótico. Desprezando-se a aceleração do fluxo e as perdas de energia por causa do atrito, pode-se calcular a diferença de pressão por meio de uma válvula estenosada.

A ecocardiografia Doppler é fundamental, ainda, em estenose mitral, para a verificação da pressão pulmonar e de trombos intra-atriais, sendo estes últimos ainda mais frequentes na presença de átrios esquerdos aumentados e na vigência de fibrilação atrial.

O ecocardiograma transtorácico apresenta, entretanto, baixa sensibilidade (cerca de 30%) para a visualização de trombos intracavitários, pelo fato da dificuldade em se visualizar certas regiões atriais, como o apêndice, além da perda de sinais refletidos por estruturas distantes do transdutor, tais como o teto do átrio.[15] Essas dificuldades foram, porém, superadas pela ecocardiografia transesofágica.

Em razão da proximidade do esôfago com o coração e a ausência de interferência acústica ocasionada por calcificação intercostal e tecido pulmonar, entre outras, a ecocardiografia Doppler por via transesofágica proporciona excelente visualização das valvas cardíacas, permitindo, assim, uma adequada análise de suas morfologias.

Com a qualidade de imagem superior ao estudo por via transtorácica convencional, o exame transesofágico fornece detalhes anatômicos não observados anteriormente, possibilitando a avaliação minuciosa da arquitetura valvar e do grau de comprometimento da doença. Cabe ainda salientar a superioridade da ecocardiografia Doppler transesofágica no diagnóstico de trombo intra-atrial esquerdo.

Após analisarem 45 pacientes submetidos previamente a cateterismo cardíaco, Kamp *et al.*[18] concluíram que o diagnóstico de regurgitação mitral pela ecocardiografia transesofágica foi mais bem determinado pela presença de jato holossistólico com comprimento acima de 2,5 cm e área superior a 2 cm^2, ao passo que sua classificação como grave teve como valores preditivos positivos a presença de comprimento e área de jato regurgitante superiores a 4 e 5 cm^2, respectivamente.

Infelizmente, problemas técnicos inerentes à sua realização fazem com que a ecocardiografia Doppler transesofágica tenha valor limitado na avaliação da valvulopatia aórtica, em decorrência da maneira pela qual o feixe ultrassônico incide sobre esse aparelho valvar.

Estenose aórtica

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de um paciente com estenose aórtica evidenciará uma sobrecarga ventricular esquerda. Convém lembrar que os critérios para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda, com base nas alterações de voltagem, não são absolutamente sensíveis, nem específicos. Os critérios de Sokolow e Lyon[19] têm uma sensibilidade de 55% e uma taxa de falso positivo de, no mínimo, 10%.

Radiografia de tórax

As radiografias podem ser praticamente normais, mesmo diante de estenoses aórticas graves, ou apresentar sinais de aumento ventricular esquerdo, quando este estiver hipertrofiado ou em disfunção. Áreas de calcificação ao redor da valva aórtica também podem ser visualizados às radiografias.

Ecocardiografia Doppler

A ecocardiografia Doppler permite uma precisa mensuração não invasiva dos gradientes de pressão nos pacientes portadores de estenose aórtica. Pelo fato de os gradientes estarem sujeitos a variações em um mesmo paciente, torna-se essencial, para a exata avaliação deles, o cálculo da área valvar.

O emprego do ecocardiograma Doppler na estenose aórtica visa a:

- Determinação do nível de obstrução, identificação da causa da estenose e morfologia valvar
- Quantificação da gravidade pelo cálculo da área valvar (planimetria e equação de continuidade) e dos gradientes máximo (instantâneo) e médio
- Avaliação do ventrículo esquerdo (VE) (funções, dimensões, espessura e estresse de paredes).

Pode-se classificar a gravidade da estenose aórtica de acordo com a abertura da valva, pelo ecocardiograma Doppler, sendo estenose grave quando a área valvar for menor ou igual a 0,75 cm^2, estenose aórtica moderada, quando a área valvar estiver entre 0,75 e 1,2 cm^2, e estenose discreta quando a área valvar estiver entre 1,2 e 2 cm^2. Pacientes com gradiente superior a 50 mmHg em repouso são considerados portadores de estenose aórtica grave.

Alguns autores têm observado que os pacientes portadores de estenose aórtica "senil" apresentam envolvimento acentuado do anel valvar e da base das cúspides, ao passo que, no acometimento valvar reumático, normalmente o que compromete é o corpo dos folhetos.

Em idosos, porém, a pouca penetração do ultrassom, consequente à acentuada calcificação intercostal, resulta na obtenção de imagens subótimas. O excesso de calcificação valvar pode ocasionar reverberações e ser responsável por um orifício muito irregular, sendo ambos causa comum de erro na planimetria. Segundo Robert *et al.*,[20] em pacientes acima de 65 anos portadores de estenose aórtica calcificada, a ecocardiografia bidimensional raramente é capaz de definir com precisão a geometria e a área valvar, por causa da complexidade de sua anatomia tridimensional.

Por outro lado, para alguns autores[21], o ecocardiograma Doppler está substituindo o cateterismo, quando este é feito somente no intuito de se verificar a intensidade da estenose, antes da troca valvar. Um trabalho realizado em

100 pacientes com idade média de 73 mais ou menos 12 anos[22] verificou excelente correlação entre análise por ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico e cateterismo.

Verificação da função ventricular esquerda

O comprometimento das funções sistólica e diastólica de VE pode induzir a erros na avaliação da gravidade de estenose por meio da ecocardiografia, motivo pelo qual uma cuidadosa observação da contratilidade miocárdica, segmentar e global e do fluxo diastólico pela válvula mitral deve ser feita. O comprometimento da função sistólica do VE, observado pela ecocardiografia, desempenha papel fundamental na decisão do tratamento cirúrgico. Não obstante, melhora na contratilidade ventricular esquerda tem sido observada nos pacientes submetidos à troca valvar.

Lesões regurgitantes

Embora numerosas informações obtidas com o uso da ecocardiografia modo M e bidimensional sejam úteis na avaliação dos portadores de regurgitações mitral e aórtica crônicas, é o estudo com Doppler, incluindo todas as suas modalidades, que permite o diagnóstico preciso e a exata quantificação de sua gravidade.

Insuficiência mitral

No eletrocardiograma, os sinais eletrocardiográficos da insuficiência mitral são semelhantes aos da estenose mitral: aumento do átrio esquerdo ou presença de fibrilação atrial. Se a insuficiência mitral for grave, será possível encontrar sinais de hipertrofia ventricular esquerda em 50% dos casos[23] ou, ainda, sinais de sobrecarga ventricular direita em 15% dos casos.

Pela radiografia de tórax, podem ser evidenciados sinais de crescimento atrial esquerdo, já referidos anteriormente. Pode haver ainda cardiomegalia, e os pulmões podem estar congestos, com predominância dos hilos.

No ecocardiograma, a sensibilidade e a especificidade do estudo com Doppler no diagnóstico do refluxo mitral apresentam números bastante elevados, podendo alcançar 100% nos refluxos moderados e graves. Sua aplicação pode ser dividida em análise semiquantitativa e quantitativa do refluxo.

O mapeamento do jato regurgitante do interior do átrio esquerdo também pode ser realizado pelo estudo com Doppler colorido.

A gravidade do refluxo mitral pode ser estimada pela redução entre a área máxima do jato regurgitante e a área do átrio esquerdo, medidas no mesmo quadro.

Insuficiência aórtica

No eletrocardiograma, os sinais de hipertrofia ventricular esquerda estão presentes e, se a pressão final diastólica do ventrículo esquerdo for muito elevada, será possível, ainda, encontrar sinais eletrocardiográficos de sobrecarga atrial esquerda. A fibrilação atrial é uma complicação tardia e relativamente rara.

Na radiografia de tórax, observa-se aumento de área cardíaca, à custa do ventrículo esquerdo, e dilatação da raiz da aorta, com continuidade para aorta ascendente. A calcificação do anel aórtico não é comum nas insuficiências aórticas puras, mas pode estar presente caso a insuficiência esteja associada à esclerose valvar.

No ecocardiograma, o mapeamento da distribuição especial do jato regurgitante pelo Doppler pulsado foi um dos primeiros métodos empregados na avaliação semiquantativa da regurgitação aórtica. Quando o fluxo diastólico é confinado à via de saída do VE, na justavalvar, o fluxo é classificado como discreto. Inversamente, quando largo e detectado na região do músculo papilar ou abaixo desta (em direção apical), classifica-se a regurgitação aórtica como grave.

Outro método prático e rápido para determinar a gravidade da regurgitação aórtica consiste na pesquisa de fluxo reverso na aorta abdominal, na região logo abaixo do diafragma; técnica esta que se beneficiou com o mapeamento com fluxo de cores.

Ainda nos casos de insuficiência aórtica, o ecocardiograma Doppler tem função de verificar sua evolução, pois trata-se de uma patologia que progride não só nos casos graves, mas também em casos leves e moderados de insuficiência.[24]

Lesões da valva tricúspide

A avaliação da estenose e regurgitação valvar tricúspide não conta com as diversas técnicas propostas para as lesões valvares mitral e aórtica. A utilização da ecocardiografia bidimensional presta-se à análise da morfologia valvar, identificando espessamento e calcificações, responsáveis por diferenciar a regurgitação tricúspide orgânica da funcional. A observação da mobilidade dos folhetos bem como a impressão subjetiva da abertura valvar são dois parâmetros que merecem destaque na avaliação da estenose. No entanto, é extremamente difícil a planimetria valvar nesses casos. Por meio do Doppler em cores, é possível uma melhora na noção da distribuição espacial do jato regurgitante no interior do átrio direito.

Diagnóstico diferencial

Endocardite infecciosa

Várias são as condições cardíacas que predispõem um indivíduo idoso à endocardite infecciosa:

- Estenose aórtica
- Insuficiência aórtica
- Prolapso de valva mitral
- Estenose mitral
- Insuficiência mitral
- Próteses valvares
- Defeito em septo ventricular
- Implantes
- Endocardite prévia.

Além das condições cardíacas predisponentes presentes, vários fatores colaboram para o desenvolvimento da infecção, dentre os quais: manipulações dentárias, como extrações ou cirurgias gengivais; procedimentos cirúrgicos, principalmente os cardíacos, gastrintestinais, ortopédicos e ginecológicos; procedimentos diagnósticos, como cistoscopias, por exemplo; manipulações intravenosas; diálise peritoneal ou hemodiálise; e ainda situações diversas como diabetes, neoplasias ou o uso de corticoides, levando os pacientes a um quadro de imunossupressão.

A possibilidade de a lesão orovalvar ser decorrente de uma endocardite infecciosa não pode ser descartada, mas existe grande dificuldade em se identificar os sintomas pouco específicos de endocardite em um paciente idoso: a febre pode estar ausente; o emagrecimento pode ser interpretado como síndrome consuptiva de algum processo neoplásico incipiente; a hemiplegia secundária a um fenômeno tromboembólico pode ser confundida com acidente vascular cerebral; a fadiga ou a queixa de fraqueza secundária ao processo infeccioso pode ser interpretada como depressão; as confusões mentais podem ser atribuídas a algum déficit cognitivo a ser investigado. Em trabalho realizado por Jacob Filho *et al.*,[25] observou-se que dentre 23 pacientes idosos com endocardite infecciosa, o período de evolução da doença até a internação foi em média de 77 dias, e em oito desses pacientes, o diagnóstico só foi realizado pelo exame anatomopatológico.

Convém salientar a acurácia diagnóstica de endocardite pelo ecocardiograma em idosos; ao passo que a sensibilidade do ecocardiograma transtorácico gira em torno de 45%, a sensibilidade do ecocardiograma transesofágico foi de 90%.

Insuficiência cardíaca

Apesar de uma lesão valvar poder resultar em comprometimento ventricular esquerdo, não se pode esquecer que existem outras causas, que não as valvares, de insuficiência cardíaca, como as relacionadas a seguir:

- Insuficiência coronariana
- Hipertensão coronariana
- Valvopatias
- Cardiopatia hipertrófica
- Miocardiopatia tóxica

- Miocardiopatia infecciosa
- Miocardiopatia infiltrativa
- Miocardiopatia idiopática.

Insuficiência coronariana

A doença coronariana tem sua prevalência aumentada em idosos e chega a ser responsável pela metade das mortes em pacientes idosos com problemas cardíacos.[26] Ao contrário dos jovens, nos quais as chances de um paciente ser portador de isquemia miocárdica sem os sintomas clássicos (isquemia miocárdica silenciosa) ocorre em menos de 5%, existem trabalhos mostrando que, em idosos com mais de 70 anos, a incidência de isquemia miocárdica silenciosa chega a 36%. Uma pesquisa realizada na Clinica Mayo mostrou que nas necropsias realizadas 72% dos homens e 54% das mulheres com mais de 70 anos apresentavam lesões de 75% ou mais em pelo menos uma artéria coronariana.

Dentre as manifestações atípicas da insuficiência coronariana em idosos, os sintomas mais comumente encontrados são: tontura ou síncope, dispneia, fadiga, palpitações, fraqueza ou fadiga. Existem os casos mais graves, que podem evoluir para edema agudo de pulmão ou ainda para arritmias complexas, com consequente morte súbita. O que preocupa é que esses sintomas podem ser atribuídos aos de uma valvopatia já existente, fazendo com que o profissional não reconheça a possibilidade de uma coronariopatia coexistente ao processo valvar presente.

Por outro lado, um fenômeno isquêmico agudo pode levar uma valva à disfunção, como é o caso da insuficiência mitral aguda secundária à disfunção ou ruptura de cordoalhas, decorrente de um infarto agudo do miocárdio.

Terapia medicamentosa nas valvopatias

Quem norteia o tratamento, quer seja ele clínico ou cirúrgico, é o quadro clínico apresentado pelo paciente, com base na capacidade funcional (New York Heart Association [NYHA]). No entanto, a indicação imediata de um procedimento poderia expor o paciente prematuramente aos riscos inerentes à cirurgia torácica, quer por manter morbidade elevada, quer pelo uso das próteses, que frequentemente tem tempo finito de duração. Por tais razões, alguns autores dão preferência a métodos alternativos de tratamento, que não os cirúrgicos.[27]

Com o tratamento clínico conservador, os objetivos seriam os de se proporcionar aos pacientes portadores de valvopatias uma melhor qualidade de vida, retardando-se, assim, a indicação do momento cirúrgico, reservando-se ainda os medicamentos para a prevenção de complicações específicas, como tromboembolismo ou endocardite infecciosa.

Estenose mitral

A hipertrofia do átrio esquerdo, secundária ao aumento de pressão e volume dessa mesma câmara, implica fibrose dos tratos internodais. Essas alterações propiciam mudanças no ritmo cardíaco, podendo este evoluir para a fibrilação atrial, com a repercussão hemodinâmica de uma perda de débito cardíaco que pode chegar a até 30%, em decorrência da falta da sístole atrial esquerda.

Por outro lado, pacientes em que não se conseguiu reverter o ritmo de fibrilação atrial para ritmo sinusal estarão mais propensos ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos, principalmente se forem portadores de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial ou se já tiverem algum tipo de evento tromboembólico prévio, apresentando aumento na probabilidade de eventos embólicos e devendo, nesses casos, ser submetidos à anticoagulação oral, além de medicamentos que controlem a frequência cardíaca.

Estenose aórtica

Os pacientes portadores dessa lesão permanecem assintomáticos por um longo tempo, e, quando os sintomas surgem, provavelmente a área valvar aórtica já se encontra com lesão grave. Portanto, tais pacientes devem ser submetidos a exames periódicos de controle de lesões, bem como orientados sobre os tipos de exercícios e a carga de esforço que poderão fazer sem que comprometam seus organismos.

Do ponto de vista medicamentoso, a terapia visa tratar doenças cardiovasculares coexistentes ou sobrepostas que

possam exacerbar os efeitos de obstrução da válvula, manter condições de carga ideal e tratar os sintomas. No caso dos sintomas os diuréticos estariam indicados quando da presença de quadros de congestão pulmonar e/ou edema periférico, devendo ser utilizados com cautela, pois podem diminuir o retorno venoso, dificultando o enchimento ventricular, com consequente agravo do débito cardíaco.

Os vasodilatadores arteriais devem ser evitados por aumentarem o gradiente transvalvar, bem como os betabloqueadores, que podem precipitar uma piora da função ventricular nos pacientes com disfunção ventricular esquerda. Os agentes inotrópicos positivos, como dobutamina, devem ser utilizados com precaução por provocar taquicardia e isquemia do miocárdio (devido ao aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio).

Insuficiência mitral

Os portadores de insuficiência mitral crônica podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo, mantendo fração de ejeção ventricular esquerda, com diâmetros das cavidades esquerdas normais ou pouco aumentados. A esses pacientes, a indicação de qualquer grupo de medicamentos não parece trazer benefícios. Questiona-se, porém, a utilização de medicamentos para os pacientes com cavidades cardíacas aumentadas, no intuito de mantê-los compensados por mais tempo, alterando, assim, a evolução natural da doença e postergando a indicação cirúrgica.

Para os pacientes sintomáticos com disfunção ventricular esquerda estão indicados medicamentos glicosídios digitálicos, dados isoladamente ou em associação com diuréticos, que inicialmente podem ser os tiazídicos, e com a evolução do quadro, os diuréticos de alça. A utilização de vasodilatadores (hidralazina ou captopril) também pode ser indicada, uma vez que, por diminuírem o volume sistólico final sem alterar o volume diastólico final, acarretam em diminuição na pressão do leito capilar, com consequente melhora do índice cardíaco.

Insuficiência aórtica

Da mesma forma que na insuficiência mitral, pacientes com insuficiência aórtica crônica podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo, em repouso ou mesmo em exercícios.

Apesar de existirem trabalhos que aconselhem o uso precoce de digitálicos, não há consenso sobre tal assunto.

Na tentativa de se alterar a evolução natural da doença, os vasodilatadores podem ser empregados nos pacientes em classe funcional I com dimensões cardíacas aumentadas.

Os diuréticos, para a insuficiência aórtica, devem ser reservados para situações de congestão pulmonar ou edema periférico.

Prevenção de endocardite infecciosa

Em idosos, as possibilidades de desenvolvimento de endocardite infecciosa estão cada vez maiores. Na metade do século 20, apenas 20% dos pacientes com endocardite tinham mais de 60 anos. Atualmente, cerca de 55% dos pacientes acometidos por essa patologia têm mais de 60 anos.[28]

Além disso, a mortalidade por endocardite infecciosa é mais alta em idosos (44 a 72%) quando comparada a jovens (14 a 33%). Torna-se, portanto, de fundamental importância que pacientes idosos sejam submetidos à terapia antibiótica profilática quando diante das condições cardíacas predisponentes e dos fatores de risco anteriormente citados.

Prevenção de fenômenos tromboembólicos

Existem várias doenças cardíacas que podem estar envolvidas na gênese da fibrilação atrial, como:

- Estenose aórtica
- Estenose mitral
- Insuficiência mitral
- Insuficiência cardíaca
- Doença do nó sinusal
- Hipertensão arterial

- Miocardiopatia hipertrófica
- Insuficiência coronariana.

Dentre elas, as valvopatias, principalmente estenose, insuficiência mitral e estenose aórtica, ocupam papel de destaque.[29] Sabe-se que a fibrilação atrial é uma das causas mais frequentes de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) embólico, sendo responsável por 15 a 20% dos casos. Por outro lado, em 75% dos casos de AVEi em pacientes portadores de fibrilação atrial, constata-se a presença de trombos intracavitários.[30] Sabe-se ainda que o risco de um paciente portador de fibrilação atrial desenvolver um acidente vascular encefálico é 5 vezes maior do que um paciente em ritmo sinusal.

Além desses dados, deve-se estar atento para os fatores de risco para os eventos tromboembólicos em um paciente portador de fibrilação atrial: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e eventos tromboembólicos prévios. Os riscos de um paciente com fibrilação atrial sem esses fatores de risco desenvolver um AVEi são de 2,5% ao ano. Se esse mesmo paciente apresentar um dos fatores de risco anteriormente citados, seu risco sobe para 7,2% ao ano e, no caso de dois fatores de risco presentes, para 17,6% ao ano. Nesses casos, preconiza-se o uso de anticoagulação oral com controle laboratorial realizado pela relação normatizada internacional (INR, international normalyzed ratio) ou dos mais modernos anticoagulantes orais, inibidores diretos da trombina ou inibidores do Fator X.

Indicação cirúrgica

Com o envelhecimento da população, aumentou o número de indivíduos idosos com 80, 90 ou até 100 anos que apresentam doenças valvares em estádio avançado, necessitando de cirurgia. Apesar da maior morbidade e mortalidade perioperatória dos idosos quando comparados aos adultos, já existem autores mostrando maior sobrevida nos pacientes submetidos à cirurgia comparados a não submetidos da mesma faixa etária.

A decisão de quando se indicar a terapia intervencionista em valvopatas idosos dependerá de vários fatores. O objetivo do tratamento clínico é o de se postergar o máximo possível a troca ou o reparo valvar, sem, contudo, permitir que se estabeleçam lesões cardíacas e hemodinâmicas irreversíveis ao paciente.

A cirurgia apresenta índices de morbidade e mortalidade que variam em torno de 10% e mortalidade anual em torno de 2 a 3%, relacionada com refluxo paraprotéticos, disfunção de próteses, hemorragia e outros problemas decorrentes da anticoagulação.[31] Por outro lado, graças a melhor infraestrutura no que diz respeito a cuidados intensivos, melhor aparato anestésico e maior controle pós-operatório, já se observa queda nesses índices.[32]

Não é difícil para um profissional decidir pelo tratamento clínico nos pacientes portadores de lesões valvares discretas e sem comprometimento hemodinâmico; da mesma forma que naqueles em que as lesões valvares são graves e comprometem de maneira importante seu estado hemodinâmico, a terapia intervencionista estaria indicada. Difícil é decidir quando indicar o tratamento intervencionista para os pacientes assintomáticos com lesões moderadas ou graves e já com algum grau de comprometimento hemodinâmico. Mais do que nunca, nessa hora, deve-se recorrer a um número algumas vezes exagerado de exames, no intuito de verificar a real gravidade da lesão, para que se possa decidir com segurança.

Além de uma anamnese dirigida, do eletrocardiograma, da radiografia de tórax e do ecocardiograma, muitas vezes os pacientes têm de ser submetidos a outros exames, como ventriculografia radioisotópica ou estudo hemodinâmico, para uma melhor precisão em seu diagnóstico.

Apesar de a idade avançada estar relacionada com um dos fatores que podem levar a resultados pós-operatórios não muito satisfatórios, alguns estudos têm demonstrado um aumento no número de cirurgias com sucesso em idosos. Isquemia miocárdica, fibrilação atrial, doenças não cardíacas concomitantes e a própria condição de urgência cirúrgica estão entre os fatores que podem estar relacionados com menores índices de sucesso.[31]

Estenose mitral

A área mitral valvar normal é de 4 a 6 cm^2 e a sintomatologia surge normalmente quando essa área cai para cerca de 2 cm^2. O quadro clínico de dispneia, hemoptoicos ou sinais de baixo débito surge diante de uma área valvar em torno de 1 cm^2, o que corresponde a 20 a 25% da área normal.[31]

Diante dessa lesão, há três opções intervencionistas: cirurgia de comissurotomia, substituição da valva por

prótese e valvoplastia por cateter balão.

Os resultados imediatos e a médio prazo da valvoplastia têm sido comparados aos da comissurotomia cirúrgica, sendo que, de preferência, opta-se pela comissurotomia. Entretanto, situações como trombo em átrio esquerdo, tromboembolismo recente (últimos 6 meses), fibrose do septo atrial, presença de insuficiência mitral moderada ou grave ou outra lesão valvar moderada ou grave contraindicam a valvoplastia,[31] bem como a calcificação do anel mitral, o que torna a valva refratária a comissurotomia.

A valvoplastia por cateter balão é preferível sempre que a morfologia valvar permanecer preservada. É um procedimento de baixo risco (estudos evidenciam mortalidade associada ao procedimento, realizada em pacientes acima de 70 anos, de 4%).[33] Assim como a comissurotomia cirúrgica, tal procedimento não é indicado quando há calcificação do anel mitral, pela chance de reestenose e reparação da valva no seguimento.

Insuficiência mitral

O prolapso de valva mitral perfaz, juntamente com a insuficiência mitral isquêmica, a principal causa de indicação cirúrgica na insuficiência mitral.

Como a insuficiência mitral é relativamente bem-tolerada, alguns autores sugerem que se baseie nos testes de tolerância aos esforços como um auxílio para a decisão de quando indicar a cirurgia.

Estenose aórtica

As indicações para a substituição valvar em pacientes com estenose aórtica calcificada, independentemente de terem 70 ou mesmo 80 anos, são as mesmas que se faz para os pacientes mais jovens. Porém, aspectos não cardíacos, como qualidade e estilo de vida, devem ser vistos com mais atenção nos idosos.[34]

Teoricamente, a substituição da valva aórtica tem sido recomendada para os pacientes que apresentem uma área valvar inferior a 0,7 cm^2, com gradiente pressórico acima de 50 mmHg em repouso, posto que os sintomas e a deterioração hemodinâmica são raros em pacientes com área valvar superior a 0,7 cm^2 e gradiente pressórico abaixo de 50 mmHg em repouso.

Se o paciente tiver estenose aórtica grave sintomática, com disfunção ventricular esquerda e gradiente de pressão significativo, o único tratamento efetivo é a substituição valvar.[23] Observa-se que, com a substituição da valva lesada, ocorre melhora da função ventricular esquerda, bem como da classe funcional, com consequente melhora clínica[35]. A cateterização cardíaca prévia e a angiografia coronariana em idosos são fundamentais, pois 50% dos idosos terão doença coronariana sintomática ou assintomática associada.[23]

Recentemente, a realização de implantes percutâneos do dispositivo *Corevalve* para tratamento da estenose aórtica moderada a grave, especialmente nos pacientes com idade avançada e com comorbidades, tem se mostrado de boa eficácia.

Insuficiência aórtica

Pelo fato de a insuficiência aórtica ser bem-tolerada por longos períodos de tempo, torna-se difícil decidir a hora da substituição valvar.[23] O ideal seria se postergar ao máximo a indicação cirúrgica, evitando-se, assim, os riscos inerentes à cirurgia bem como os inerentes à própria prótese. Entretanto, essa decisão tem de ser suficientemente precoce para evitar a disfunção ventricular irreversível no pós-operatório.

No que tange à indicação cirúrgica da insuficiência aórtica crônica, a fração de ejeção ventricular esquerda bem como o volume sistólico final são variáveis indicativas de sobrevida pós-operatória. Forman *et al.*[36] demonstraram que pacientes com função ventricular esquerda normal à ventriculografia radioisotópica apresentavam sobrevida a longo prazo da ordem de 93%, contra 64% nos pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 50%. Outro fator preditivo é o volume sistólico final: volume sistólico final acima de 90 $m\ell/m^2$ está relacionado com uma mortalidade maior.

Os pacientes assintomáticos com boa função ventricular esquerda e fração de ejeção superior a 0,55, com fração de encurtamento superior a 55 mm devem ser acompanhados clinicamente, de 6 em 6 meses, e ecocardiograma anual.

Os pacientes assintomáticos, mas com algum grau de disfunção ventricular, devem ser submetidos à ecocardiografia semestralmente, e ao se observar progressão da disfunção ventricular, indica-se a cirurgia.[31]

O fato de alguns pacientes com insuficiência aórtica apresentarem disfunção ventricular esquerda com diminuição de fração de ejeção ventricular e aumento de diâmetro ventricular esquerdo sistólico final implica mais uma alta mortalidade operatória; tal fato, porém, não justifica a contraindicação para a cirurgia.

Arritmias Cardíacas na População Geriátrica

Rafael de March Ronsoni, Juliana Miyuki Yanagi e Rubens Vaz Feijó Júnior

Introdução

A incidência das arritmias cardíacas e dos distúrbios de condução aumenta com o envelhecimento da população em geral. Alterações celulares e biomoleculares estão presentes no processo senescente do coração. Têm-se como principais alterações do envelhecimento celular diminuição do número de miócitos, aumento da fibrose cardíaca principalmente no nó sinusal com a redução do número de células, aumento da massa ventricular esquerda, dilatação das câmaras atriais e diminuição da sensibilidade dos barorreceptores.[1,2]

Bradiarritmias

Doença do nó sinusal

A doença do nó sinusal, em todas as suas formas, tem frequentemente como causas alterações degenerativas do nó sinusal, processos isquêmicos, disfunção do automatismo cardíaco e uso prévio de drogas que atuam no nó sinusal. O termo doença do nó sinusal engloba um número de anormalidades sendo elas: bradicardia sinusal, pausa sinusal, bloqueio sinoatrial e a síndrome braditaquicárdica.

Sua incidência está aumentada nos pacientes geriátricos, com prevalência elevada no sexo feminino.[3,4]

Quaisquer atitudes em relação ao tratamento da doença do nó sinusal, ou seja o implante de marca-passo definitivo, deve-se ter em mente se o paciente vem em uso prévio de medicação cronotrópica e/ou dromotrópica negativa, ter o conhecimento da vida média, metabolismo e interação medicamentosa dessas substâncias.

Bradicardia sinusal

É definida como ritmo sinusal com frequências cardíacas inferiores a 60 bpm. Na maioria das vezes, a bradicardia sinusal tem caráter benigno,[5] porém, naqueles pacientes sintomáticos, isto é, que apresentem pré-sincope, sincope ou naqueles que apresentam insuficiência cardíaca relacionada com a bradicardia sinusal, o implante de marca-passo definitivo estará indicado.[6,7]

Pausa sinusal

É definida pela ausência de onda P no traçado eletrocardiográfico, no qual não se encontra relação matemática com a duração do intervalo PP de base. A prevalência da pausa sinusal pode chegar até 16% da população de idosos.[8]

Entretanto, a indicação de implante de marca-passo definitivo está indicada apenas nos pacientes sintomáticos.

Bloqueio sinoatrial

É definido como distúrbio de condição ao nível da junção sinoatrial, acarretando dificuldade da passagem de estímulos provenientes do nó sinusal ao tecido atrial. Seu aparecimento é menos frequente em relação as outras bradiarritmias. Tem como causas principais os processos degenerativos e drogas que atuam no sistema de condução e no tecido atrial. A indicação de marca-passo definitivo nesses pacientes deve ser realizada naqueles que apresentam sinais de baixo débito cardíaco ou na insuficiência cardíaca decorrente de bradicardia.

Síndrome braditaquicárdica

É definida com o aparecimento de ritmos taquicárdicos, sendo os mais observados: fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia atrial, alternando com períodos de bradicardia após o término dessas taquiarritmias. Nos pacientes sintomáticos o implante de marca-passo definitivo deve ser indicado para o controle dos sintomas relacionados com bradicardia e, afim de controlar a taquiarritmia, indica-se o uso de drogas antiarrítmicas.

Bloqueios atrioventriculares

Os bloqueios atrioventriculares caracterizam-se pelo atraso ou a não condução dos impulsos atriais para os ventrículos. De maneira mais didática se falará na formas mais frequentemente apresentadas.

São classificadas nas categorias a seguir:

- Bloqueio atrioventricular de primeiro grau
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau
  - Tipo I ou Wenckebach (Mobitz tipo I)
  - Tipo II (Mobitz tipo II)
- Tipo 2:1
- Tipo alto grau
- Bloqueio atrioventricular de terceiro grau ou total.

Bloqueio atrioventricular de primeiro grau

É definido como prolongamento do intervalo PR, acima de 0,20 s ao eletrocardiograma de superfície. Tem caráter benigno comumente encontrado nos pacientes idosos sem cardiopatia[9] e naqueles pacientes em uso de medicações que diminuem a condução pelo nó atrioventricular. O tratamento não se faz necessário.

Bloqueio atrioventricular de segundo grau (Mobitz tipo I)

É definido pelo prolongamento progressivo do intervalo PR, até o aparecimento de uma despolarização atrial sem resposta ventricular. É quase sempre encontrado em pacientes sem cardiopatias.

Na maioria das vezes, o bloqueio encontra-se no nó atrioventricular. Tem como principais causas os processos degenerativos do sistema de condução, uso de drogas que interferem na condução atrioventricular e a doença isquêmica do coração. O implante de marca-passo definitivo está indicado naqueles pacientes sintomáticos que apresentam sinais de baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca relacionada com a bradicardia.

Bloqueio atrioventricular de segundo grau (Mobitz tipo II)

Nessa situação diferentemente do bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo I, observa-se o intervalo PR fixo dos ciclos que precedem ao batimento atrial bloqueado. Tem a sua localização no sistema de condução distal abaixo do nó atrioventricular, portanto, apresenta-se com pior prognóstico,[10] evoluindo, com frequência, para bloqueio atrioventricular total.[11]

A degeneração do sistema de condução e a doença coronariana são as patologias mais encontradas nessa situação. O implante de marca-passo definitivo está indicado na grande maioria das vezes.

Bloqueio atrioventricular tipo 2:1

Tanto o bloqueio AV de primeiro quanto o de segundo grau pode conduzir de uma forma a qual ocorram ondas P bloqueadas e conduzidas de forma alternada.

Bloqueio atrioventricular de alto grau

Ocorre quando mais de cinquenta por cento das ondas P são bloqueadas consecutivamente.

Bloqueio atrioventricular de terceiro grau

Caracteriza-se pela interrupção dos impulsos atriais para os ventrículos, aparecendo dois marca-passos distintos; pode apresentar-se em caráter transitório ou definitivo. O nível do bloqueio pode estar localizado desde o nó atrioventricular até o sistema de Purkinje.

Nos pacientes idosos, está relacionado mais comumente aos processos degenerativos do sistema de condução e da válvula aórtica e à doença arterial coronariana. O implante do marca-passo definitivo está indicado na grande maioria das vezes.

Arritmias supraventriculares

Nesta parte do capitulo optou-se por comentar as taquiarritmias mais frequentes e de maior significado na pratica clínica nos pacientes geriátricos.

Cabe ressaltar que as alterações cardíacas estruturais e funcionais do envelhecimento contribuem para algumas características especiais das manifestações clínicas das arritmias do idoso. A fibrilação atrial, um problema epidemiológico cardiovascular claramente relacionado com a idade, apresenta prevalência < 5% antes dos 60 anos e > 10% após os 80 anos.[12–14] Da mesma forma, extrassístoles atriais e ventriculares são mais frequentes nos idosos, mesmo na ausência de cardiopatia estrutural.[15–18] As arritmias mais frequentes em jovens e em adultos, mediadas por via acessória e por reentrada nodal, não serão abordadas neste momento.

Deve-se considerar, ainda, que o tratamento com fármacos antiarrítmicos tem limitações importantes na população de idosos. Os dados sobre farmacodinâmica e farmacocinética desses medicamentos são limitados para indivíduos com idade superior a 65 anos e quase nulos em octogenários. A probabilidade de comorbidade, redução na motilidade gástrica, função renal e fluxo sanguíneo hepático, além de alteração no balanço autônomo e resposta barorreflexa, podem influenciar a farmacodinâmica em idosos. O uso de muitas drogas pode também induzir interações medicamentosas, limitando a eficácia terapêutica e aumentando a toxicidade dos fármacos nessa população.[19]

É importante salientar que os benefícios do estudo eletrofisiológico na população idosa são claros devido à alta prevalência de arritmias neste grupo. A análise de coortes de faixas etárias avançadas demonstra que os riscos para os idosos são os mesmos para a população em geral diante deste método invasivo.[20,21]

Extrassístoles atriais

As extrassístoles atriais (ESA) são encontradas com frequência em pacientes idosos, com prevalência de até 10% ao eletrocardiograma de superfície[22] e até 87% no sistema de monitoramento ambulatorial (holter de 24 h).[23]

Esta arritmia possui caráter benigno em idosos sem cardiopatia, logo, não há necessidade de tratamento, exceto, nos casos sintomáticos onde é semelhante ao da taquicardia atrial.

Taquicardia atrial

Arritmia iniciada no tecido atrial, apresentando ondas P com morfologia diferente da onda P sinusal. Sua frequência média situa-se entre 140 e 200 bpm, sendo mais frequentemente encontrada nos pacientes geriátricos com cardiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e intoxicação digitálica.[24]

A identificação e a correção dos fatores e das doenças precipitantes da taquicardia atrial podem restabelecer o ritmo sinusal, do contrário o uso de drogas como a adenosina ou verapamil estará indicado para o controle ou a restituição do ritmo sinusal.[24]

Na prevenção de recorrência dos episódios a ablação deve ser considerada ou tratamento medicamentoso (betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio).[25]

Fibrilação atrial

Na fibrilação atrial (FA) ocorre o processo de ativação atrial desordenado,[26] resultando em contrações atriais ineficazes.[27] A FA pode ser classificada de acordo com sua apresentação em um determinado momento: (1) forma

paroxística, que se caracteriza por episódios recorrentes, apresentando reversão espontânea; (2) forma *persistente*, com duração acima de 7 dias, necessitando de cardioversão química ou elétrica para o restabelecimento do ritmo sinusal; (3) forma *permanente*, aquela com duração maior que 1 ano, refratária às diferentes formas de cardioversão.[28]

A média de idade dos pacientes portadores de FA permanente é de 75 anos e a sua prevalência dobra a cada 10 anos após a idade de 55 anos.[29,30]

Os fatores mais envolvidos para o desenvolvimento da FA são a doença cardíaca valvular mitral e aórtica, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), miocardiopatias dilatada e hipertrófica, hipertrofia ventricular esquerda e DPOC.[31]

Manejo não invasivo da fibrilação atrial

O manejo apropriado consiste em reversão ao ritmo sinusal (cardioversão química ou elétrica), manutenção do ritmo sinusal, controle adequado da resposta ventricular em caso de falha do restabelecimento do ritmo sinusal e prevenção de eventos embólicos.

As opções para a cardioversão farmacológica são:[32]

- Propafenona VO ou intravenosa, na ausência de cardiopatia estrutural ou em pacientes acima de 80 anos
- Amiodarona intravenosa para reversão farmacológica da FA, na ausência ou presença de disfunção ventricular. VO em pacientes ambulatoriais, quando a reversão ao ritmo sinusal não é imediatamente necessária.

As indicações para cardioversão elétrica são:[32]

- FA com frequência ventricular rápida sem resposta imediata a medidas farmacológicas ou acompanhada de isquemia miocárdica, hipotensão, angina ou insuficiência cardíaca
- FA associada à pré-excitação ventricular com taquicardia muito rápida ou instabilidade hemodinâmica
- FA muito sintomática, mesmo não havendo instabilidade hemodinâmica.

A reversão ao ritmo sinusal baseia-se em cronologia e anticoagulação:[32]

- Episódio com intervalo inferior a 48 h são candidatos a cardioversão com baixo risco de fenômenos embólicos
- Naqueles pacientes que a instalação da FA se fez por mais de 48 h, apresentam maiores chances para a formação de trombos atriais
- A presença de trombos intra-atriais é melhor evidenciada pela ecocardiografia transesofágica. Não se identificando trombos, devemos iniciar a administração de heparina fracionada com a injeção de um bolo inicial, seguido de infusão contínua com dose ajustada para prolongar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 1,5 a 2 vezes o valor controle, mantida até que a anticoagulação oral com a razão normalizada internacional (RNI) maior do que 2,0 tenha sido atingida. Manutenção da anticoagulação oral terapêutica por pelo menos 4 semanas após a reversão ao ritmo sinusal
- Na presença de trombos, a anticoagulação oral deve ser iniciada e a dose ajustada para a taxa RNI 2,0 a 3,0 por no mínimo 3 semanas.[29] Após este período, a cardioversão poderá ser realizada.

As opções para controle da resposta ventricular são:[32]

- Em pacientes sem cardiopatia estrutural significativa: uso de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem) em doses individualizadas
- FA aguda na ausência de pré-excitação, administração intravenosa de betabloqueador (esmolol, metroprolol ou propranolol) ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem), exceto nos pacientes com hipotensão ou insuficiência cardíaca sintomática e significativa
- Administração intravenosa de digital ou amiodarona para controle da FC em pacientes com FA e insuficiência cardíaca significativa.

A anticoagulação oral (ACO) é o tratamento mais efetivo para prevenir o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e outros eventos vasculares em pacientes com fibrilação atrial,[33] embora exista uma grande variabilidade da resposta individual e diária.[34] A terapia com anticoagulantes requer ajuste criterioso da dosagem da relação RNI,

obtendo uma faixa terapêutica entre 2,0 e 3,0.[33,34]

Nos pacientes idosos com FA de origem não valvular, é preciso identificar e estratificar os fatores de risco para tromboembolismo com maior precisão, baseando-se em escores, como o $CHADS_2$.[35] Na presença de mais de um fator de risco moderado (HAS, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva) ou na presença de um fator de alto risco (Acidente isquêmico transitório ou AVC prévio), a anticoagulação está indicada.

O estudo ACTIVE A[36] mostrou que em pacientes com moderado a elevado risco de eventos tromboembólicos, mas que não toleram ACO, a combinação de clopidogrel e AAS pode trazer melhor proteção, quando comparado com o uso isolado de AAS.

Manejo Invasivo da FA

Abordaremos o papel da ablação por cateter, cujas taxas de sucesso e complicações foram semelhantes nas diversas faixas etárias, incluindo a de pacientes idosos.[37]

Na publicação mais atual abordando ablação de FA em idosos, não houve diferença significativa na incidência de complicações do procedimento.[38]

Portanto, o isolamento elétrico das veias pulmonares para tratamento de FA paroxística mostrou ser um procedimento seguro na população idosa, sem comprometimento significativo na sua eficácia. Contudo, até que surjam evidências científicas provenientes de estudos multicêntricos controlados, a ablação de FA deve permanecer como opção de tratamento para os pacientes idosos com poucas comorbidades e difícil manejo clínico no controle do ritmo e/ou anticoagulação[32]

Em casos de FA sintomática, refratária a tratamento clínico, evoluindo com taquicardiomiopatia, o tratamento com ablação do nó atrioventricular + implante de marca-passo é uma opção.[32]

Flutter atrial

O manejo farmacológico e a terapia antitrombótica do *flutter* atrial (FLA) seguem as mesmas orientações da FA, salientando a pobre resposta do ritmo e da resposta ventricular obtida com o tratamento clínico.

O estudo LADIP[39] 51 foi um marco na literatura específica, randomizando pacientes entre 73 e 78 anos com o primeiro episódio documentado de FLA típico para o tratamento clínico (cardioversão elétrica e manutenção com amiodarona) ou ablação por cateter sem o uso adjuvante de drogas antiarrítmicas.

Após média de 13 meses de acompanhamento, observou-se uma taxa de recorrência significativamente maior no grupo com tratamento clínico (29% *versus* 3%). De fato, não há evidência na literatura de que a idade avançada seja um fator independente de risco para a ocorrência de complicações em pacientes submetidos a procedimentos ablativos para tratamento do FLA. Dessa forma, o estudo LADIP estabeleceu que o tratamento ablativo deva ser recomendado como tratamento de escolha (primeira linha) para pacientes idosos já no primeiro episódio de FLA típico.

Arritmias ventriculares

Extrassístoles ventriculares

Na população idosa é muito frequente, sendo que em indivíduos com mais de 80 anos a quase totalidade apresenta pelo menos uma extrassístole ventricular (EV) no Holter de 24 h, e 1/3 têm EV na frequência de 10 a 50 por hora.[16]

As EVs são comumente encontradas em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, mas também se relacionam com cardiomiopatia dilatada, hipertensiva, prolapso da valva mitral e outras valvopatias, além de cardiopatias congênitas. São também observadas em indivíduos sem cardiopatia. O prognóstico da EV é dependente da presença e status da cardiopatia subjacente.[16]

Causas associadas a extrassístoles devem ser tratadas quando possível. O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, toxicidade digitálica, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipertrofia e disfunção ventricular esquerda e isquemia miocárdica pode eliminar ou reduzir as EVs.[16]

Nos pacientes sem cardiopatia evidente, a presença de EVs não está associada a aumento da incidência de morte súbita; assim, o tratamento é necessário apenas nos casos sintomáticos, nos quais poderemos utilizar betabloqueadores e/ou bloqueador de canal de cálcio.[40]

Três tipos de agentes antiarrítmicos parecem oferecer a melhor escolha para o tratamento da EV em pacientes com doença cardíaca estrutural: betabloqueadores, sotalol e amiodarona. Pelo efeito pró-arrítmico do Sotalol,[41–43] os betabloqueadores convencionais devem ser utilizados preferencialmente para tratamento das arritmias ventriculares não sustentadas, principalmente em pacientes idosos.[44] Em caso de insucesso no controle da sintomatologia, a opção recai sobre a amiodarona.

Independente da presença ou não da cardiopatia estrutural, no caso de insucesso da terapia medicamentosa, a indicação é ablação por radiofrequência para controle dos sintomas.[40]

Taquicardia ventricular

A prevalência de episódios de taquicardia ventricular (TV) não sustentada (TVNS) na população acima de 60 anos com ou sem cardiopatia é de 4,3% no sexo feminino e 10,3% nos homens.[45] A TV pode apresentar-se na forma TVNS e assintomatica[46] ou na forma sustentada, acarretando importantes repercussões hemodinâmicas, podendo degenerar para fibrilação ventricular, causando a morte.[47]

A insuficiência coronariana é particularmente a patologia mais encontrada nesta população seguida de miocardiopatia dilatada[48] e da hipertrófica.[49]

A abordagem inicial dessas arritmias depende da gravidade dos sintomas e do estado hemodinâmico associado. Pacientes que estão hemodinamicamente instáveis ou apresentam edema pulmonar e/ou angina grave associada à taquicardia de complexo QRS largo devem ser prontamente submetidos à cardioversão elétrica (CVE) com choque sincronizado. Em pacientes com TV monomórfica sustentada (TVMS) estável, recomenda-se a administração de procainamida, amiodarona ou lidocaína. A amiodarona intravenosa é frequentemente eficaz. Se a terapêutica farmacológica não interromper a arritmia, o paciente deve ser submetido à CVE.[50] Nos casos TVMS estável a ablação é uma excelente opção terapêutica.[40,50]

Com relação à taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsade de pointes* após a reversão para o ritmo sinusal, o tratamento de escolha é o aumento da frequência cardíaca, preferencialmente com estimulação cardíaca artificial, mantendo a frequência cardíaca acima de 90 bpm. O sulfato de magnésio pode ser útil.[32]

É importante salientar que o cardiodesfibrilador implantável (CDI) resulta em melhor sobrevida quando comparado à amiodarona, especialmente em pacientes com fração de ejeção < 35.[51–59] Nos estudos realizados, o número de pacientes idosos randomizados foi relativamente pequeno. Além disso, comorbidades existentes nessa faixa etária podem atenuar o benefício do CDI observado em relação à redução de mortalidade.

Pró-arritmia

É o termo utilizado para o evento no qual ocorre a indução de outra arritmia ou exacerbação de arritmia preexistente como consequência da utilização de uma droga antiarrítmica. O aparecimento dos fenômenos pró-arrítmicos é relativamente alto, principalmente naqueles pacientes com TV sustentada e disfunção ventricular grave. Outros fatores, como insuficiência renal, insuficiência hepática, alterações eletrolíticas e uso concomitante de digital, também estão associados à pró-arritmia.[60]

Vale destacar que as drogas do grupo IA são comumente as mais implicadas para o aparecimento da pró-arritmia.[60]

Pneumonia em Idosos

Alberto de Macedo Soares e Maria Niures Pimentel dos Santos Matioli

Introdução

Infecções em idosos ocupam a terceira causa mais frequente de morte, e, dentre estas, as infecções pulmonares têm aumentado em sua prevalência.

As alterações osteoarticulares torácicas presentes na maioria dos idosos permitem certa retração, com consequente diminuição da complacência da caixa torácica. Por outro lado, a diminuição de elastina bronquiolar propõe maior complacência pulmonar. Somadas, essas duas alterações culminam no aumento do volume residual. A partir do momento em que se identifica aumento da relação do volume residual sobre a capacidade pulmonar total, ocorre diminuição da capacidade vital.

Com o envelhecimento do trato respiratório ocorre também diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), com consequente prejuízo na eficácia da tosse.

O idoso tem ainda menor resposta à hipoxia ou à hipercapnia em razão de menor débito neural para musculatura respiratória e alterações da capacidade perceptiva de hipoxia e hipercapnia.

Todos esses fatores tornam os indivíduos de idade avançada mais suscetíveis, não só ao desenvolvimento de infecções pulmonares, bem como podem interferir na evolução natural do processo instalado, tornando-o mais grave.

Comorbidades mais frequentes em pacientes nessa faixa etária, como diminuição dos níveis de consciência, disfagia, alteração do tônus do esfíncter inferior do estômago causada pelo uso de medicamentos e doenças que provocam deglutição desordenada e/ou disfunção esofágica, como acidente vascular cerebral, acabam por torná-los um grupo de risco maior para o desenvolvimento de doenças respiratórias.

Com todos esses aspectos em mente, o profissional que lida com a geriatria deverá ter ciência de que o idoso, além de constituir um grupo de alto risco para o desenvolvimento de doenças respiratórias, apresenta peculiaridades clínicas que tornam mais difícil o diagnóstico precoce de pneumonia, com consequente retardo na instituição de medicamentos específicos, o que, com certeza, poderá interferir negativamente no prognóstico do quadro.

Epidemiologia

A pneumonia é uma importante causa de morte em idosos, porém, não é uma doença de notificação compulsória, e, em decorrência disso, existem poucos dados sobre sua incidência na população adulta e idosa. Maior ainda é a dificuldade em se obter dados epidemiológicos sobre pneumonia adquirida em instituição asilar.

Sabe-se também que a incidência de pneumonia em idosos aumenta durante os surtos de gripe.[1]

A pneumonia adquirida em instituição asilar é a principal causa de infecção nessas locais, com taxas que variam de 15 a 50%. Em hospitais, os processos penumônicos são a segunda causa de infecção hospitalar e representam cerca de 18% das infecções hospitalares em idosos.[2]

Nos EUA, a pneumonia corresponde a sexta causa de morte geral. Em 1994, a incidência foi de 5,6 milhões de casos em 1 ano, sendo que 1,1 milhão desses pacientes ficou internado, e 1,7 milhão era de indivíduos com 65 anos ou mais.[3–5] Já em 2007, a ocorrência de pneumonia em idosos já perfazia mais da metade das pneumonias em geral. Quanto a internações, enquanto dois em cada 1.000 jovens com pneumonia precisam de internação hospitalar, 12 em cada 1.000 idosos com a mesma doença precisam ser internados. Quando os números se referem a idosos internados em instituições de longa permanência, 32 em cada 1.000 precisam de internação para se tratarem de forma adequada.

No Brasil, segundo os dados do Datasus de 2004, as doenças do aparelho respiratório foram a segunda causa de internação, correspondendo a 16,44% em indivíduos na faixa de 60 a 69 anos e a 21,58% para aqueles com 70 anos ou mais. A pneumonia é a primeira causa de internação dentre as doenças do aparelho respiratório, equivalendo a 46,20%.[6]

Fatores predisponentes

Diversos fatores são descritos como predisponentes de pneumonia em idosos:

- Idade superior a 65 anos
- Implemento na colonização da orofaringe
- Macro ou microaspiração

- Prejuízo no transporte mucociliar
- Deficiência nos mecanismos de defesa do hospedeiro
- Desnutrição
- Internação em asilos ou hospitais
- Hospitalização recente
- Intubação nasogástrica ou orotraqueal
- Condições gerais de saúde ruim
- Tabagismo
- Cirurgia recente.

A colonização da orofaringe por microrganismos gram-negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ou por *Staphylococcus aureus* é um fator importante especialmente em pacientes residentes em instituições asilares ou internados em hospitais.[1,2,5] Os pacientes da comunidade têm 6% de colonização da orofaringe por gram-negativos, e, em instituições asilares, essas taxas sobem para 22%. Já nos indivíduos hospitalizados, é de 40% a partir do quinto dia de internação e pode chegar a 60% nos pacientes seriamente enfermos.[1]

A pneumonia pode ter origem na aspiração de bactérias colonizadoras da nasofaringe. Alguns fatores facilitam a aspiração em idosos, tais como: alteração da peristalse esofágica, ineficiência do reflexo da tosse, alterações do nível de consciência, disfagia e intubação nasogástrica ou endotraqueal.[2,5]

O envelhecimento pulmonar apresenta modificações, como o enrijecimento da caixa torácica, diminuição da elasticidade pulmonar, aumento do diâmetro do tórax, diminuição da massa e da força da musculatura respiratória, prejuízo do reflexo da tosse e alterações da função pulmonar. Essas alterações não constituem, necessariamente, um fator de risco isolado para o desenvolvimento de uma pneumonia nos idosos, entretanto, existem trabalhos que descrevem a redução do VEF1 como um fator de risco importante.[7]

O trato respiratório superior pode estar colonizado por microrganismos, enquanto o trato respiratório inferior é normalmente estéril. O mecanismo de transporte mucociliar é o primeiro mecanismo que auxilia na eliminação de bactérias e partículas inaladas. Nos idosos não fumantes, esse mecanismo encontra-se com sua função diminuída, porém se torna potencialmente prejudicado em pacientes idosos fumantes e/ou portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), facilitando a infecção pulmonar.[1]

A desnutrição também é descrita como fator de risco importante para desenvolvimento de pneumonia em idosos, especialmente quando diante de baixos níveis séricos de albumina.[2]

O macrófago alveolar é a primeira defesa pulmonar perante um micro-organismo. Sabe-se que essa defesa está comprometida em idosos com condições patológicas iniciais e/ou por uso de algumas medicações. A imunidade celular sofre modificações durante o envelhecimento, com consequente alteração da subpopulação de linfócitos T, com aumento de células imaturas, atenuação da resposta mitótica ante a um antígeno, assim como sua capacidade de produzir ou responder a citocinas, prejuízo da função do T-*helper* e, em consequência, da resposta do anticorpo ao antígeno. A atenuação da ação dos linfócitos T está notadamente mais acentuada na presença de doenças crônicas.[2]

Etiologia

O diagnóstico etiológico das pneumonias adquiridas na comunidade em adultos é pouco realizado, chegando a 50% ou menos. Em idosos, esse fato também ocorre, seja pela dificuldade de coletar escarro, ou por ser um hábito pouco praticado na rotina clínica, além da possibilidade de contaminação da amostra por germes gram-negativos com maior frequência, que podem colonizar a orofaringe desses pacientes.[3]

Há diferenças entre os principais patógenos, dependendo do local de origem do paciente: comunidade, instituições asilares ou processos adquiridos no meio intra-hospitalar (Tabela 392.16).[2,5,8–10]

Poucos dados são encontrados na literatura sobre agentes etiológicos em pacientes considerados muito idosos, mas um estudo realizado por El-Solh *et al.* avaliou 104 pacientes de 75 anos ou mais com pneumonia grave e encontrou como principais agentes:

- Pneumonia adquirida na comunidade: *Streptococcus pneumoniae* (14%), bacilos entéricos gram-negativos

(14%), *Legionella* sp. (9%), *Haemophilus influenzae* (7%) e *Staphylococcus aureus* (7%)

- Pneumonia adquirida em instituições asilares: *Staphylococcus aureus* (29%), bacilos entéricos gram-negativos (15%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (4%).

Outro estudo, feito por Núria Fernández-Sabé *et al.*, [11] que avaliou 305 idosos com mais de 80 anos com pneumonia adquirida na comunidade, encontrou como principais etiologias: *Streptococcus pneumoniae* em 23% dos casos, a pneumonia aspirativa em 10%, vírus em 8%, *Haemophilus influenzae* em 5%, bacilos gram-negativos em 3% e *Legionella pneumophila* em apenas 1% dos pacientes.

Os idosos apresentam comorbidades, sendo assim, são também descritas associações de agentes etiológicos de pneumonia com condições clínicas preexistentes (Tabela 392.17).[4,8]

Tabela 392.16 Principais agentes etiológicos de pneumonias em idosos com base no local de aquisição.

Pneumonia adquirida na comunidade	Pneumonia adquirida em instituições asilares	Pneumonia adquirida no hospital
Streptococcus pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*	Bacilos Gram-negativos: *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp.
Haemophilus influenzae	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus pneumoniae*
Bacilos gram-negativos: *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp.	Bacilos gram-negativos: *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp.	*Staphylococcus aureus*
Cocos gram-negativos: *Moraxella catarrhalis* *Staphylococcus aureus*	*Staphylococcus aureus* Anaeróbios	Anaeróbios Outros patógenos: *Moraxella catarrhalis, Streptococcus do grupo* B, enterococos
Anaeróbios	Patógenos atípicos: *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila*	Vírus *influenza*
Vírus *influenza*	Outros patógenos: *Moraxella catarrhalis, Streptococcus* do grupo B, enterococos	Patógenos atípicos: *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila*
Patógenos atípicos: *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila*	Vírus *influenza*	–

Tabela 392.17 Correlação entre condição de base e agente etiológico de pneumonia adquirida na comunidade em idosos.

Condição de base	Patógeno comumente encontrado
Diabetes melito	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*
DPOC e tabagismo	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Legionella* sp.

Doenças estruturais pulmonares: bronquiectasias, fibrose cística etc.	*Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia, Staphylococcus aureus*
Alcoolismo	*Streptococccus pneumoniae*, anaeróbios, bacilos Gram-negativos, tuberculose
Higiene bucal pobre e condições dentárias e periodontais ruins	Anaeróbios
Aspiração de grande volume	Anaeróbios e pneumonite química
Influenza ativa na comunidade	Vírus *influenza, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza*
Obstrução endotraqueal	Anaeróbios
Terapia antibiótica recente	Pneumococo droga-resistente, *Pseudomonas aeruginosa*

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Quadro clínico

As pneumonias em idosos podem se manifestar de forma atípica em relação aos adultos.[1,2,4,11–13] O quadro clínico pode variar pela presença de poucos sintomas e até mesmo sintomas inespecíficos, sendo, às vezes, denominada de "infecção silenciosa". As manifestações atípicas decorrem da dificuldade de integração dos sistemas orgânicos e da perda da reserva funcional, comumente encontradas nos indivíduos mais idosos e mais frágeis. Febre, tosse, expectoração, calafrios e dor torácica, que sistematicamente compõem o quadro mais característico, podem estar ausentes nesses indivíduos. Muitas vezes a tosse está ausente ou vem acompanhada de pouca expectoração, por causa da dificuldade que os idosos apresentam para eliminar a secreção pulmonar. A taquipneia pode ser o sinal clínico de maior importância para sinalizar uma infecção do trato respiratório inferior em idosos.[14,15] A febre pode estar ausente entre 40 e 60% dos casos.[15] O quadro "incaracterístico" ou "atípico" é assim denominado, pois os sinais e sintomas não são específicos das manifestações respiratórias, sendo, porém, quase sempre representados por alterações do humor, da consciência, especialmente o *delirium*; letargia, anorexia, fraqueza, cefaleia, dor abdominal, emagrecimento, episódios de quedas, síncopes, incontinência e declínio funcional. O *delirium* está presente de 15 a 50% dos idosos com pneumonia e pode ser o primeiro ou o único sintoma, assim como um sinal de gravidade da doença.

Frente a um quadro infeccioso pulmonar, o idoso pode apresentar também piora clínica de doenças crônicas, como: insuficiência cardíaca, DPOC, diabetes melito e quadros demenciais, entre outros.[2]

A bacteriemia, observada como complicação de uma pneumonia, também se apresenta de forma incaracterística nos grupos populacionais de idade mais avançada, dificultando seu diagnóstico em relação ao paciente adulto.

Os pacientes residentes em instituições de longa permanência apresentam *delirium*, anorexia e declínio funcional como manifestações mais frequentes quando diante de quadros pneumônicos. O diagnóstico de pneumonia em idosos internados em hospitais também está dificultado, no qual se observa mais frequentemente piora das funções respiratória e cognitiva, até septicemia e a falência de múltiplos órgãos. Os pacientes hospitalizados portadores de demência apresentam como principais sintomas inespecíficos quedas, *delirium* e fraqueza. Os pacientes que não apresentam demência têm mais sintomas específicos, porém cabe lembrar que *delirium* é um achado inespecífico presente em ambos os grupos independentemente do estado cognitivo prévio.

Em razão dessas peculiaridades, o profissional que lida com idosos deve estar sempre atento a outras hipóteses diagnósticas que possam se assemelhar aos processos pulmonares, dentre as quais se destacam: insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, tuberculose, micoses e neoplasias.[1]

O desconhecimento das manifestações atípicas da pneumonia em idosos retarda seu diagnóstico e consequentemente seu tratamento adequado, contribuindo, entre outros fatores, para alta mortalidade que essa infecção acarreta. O resumo da apresentação clínica da pneumonia está descrito na Tabela 392.18.

A frequência dessas manifestações chamadas de "atípicas" é tão elevada que poderiam ser descritas e ensinadas como manifestações "típicas" nos pacientes mais idosos e/ou fragilizados. Dessa forma, o diagnóstico poderia ser

feito com maior agilidade e o tratamento instituído mais rapidamente.

Diagnóstico

Diante de uma hipótese de pneumonia na população idosa, devem fazer parte da avaliação inicial uma radiografia de tórax, hemograma.[2,12] Proteína C Reativa e velocidade de hemossedimentação.

A radiografia de tórax é importante não só para a confirmação diagnóstica, assim como para fornecer informações, como a presença de extensa consolidação, que pode ser um sinal de mau prognóstico, como ainda ser útil na constatação da presença de comorbidades (p. ex., DPOC, miocardiopatias, neoplasias, tubrculose etc.), e complicações advindas do próprio fenômeno infeccioso, como cavitações ou derrame pleural.[3] A radiografia pode ser normal no início do quadro, ou em pacientes desidratados e neutropênicos.[16,17] Após 24 a 48 h ou depois de hidratação adequada, a imagem radiológica normalmente aparece. As imagens alveolares heterogêneas, padrão de broncopneumonia, são mais frequentes e podem ser confundidas com carcinomatose, fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca.[1,3] A resolução radiológica da pneumonia em idosos é mais lenta e pode levar até 12 semanas para o desaparecimento da imagem. A radiografia, assim como o quadro clínico, são fracos preditores da causa da pneumonia.[17]

O hemograma é um exame auxiliar inicial, porém, a leucocitose pode estar ausente em 30% dos idosos; o desvio à esquerda também não é um achado comum sendo a presença de leucopenia um fator preditor de pior prognóstico.[1] A velocidade de hemossedimentação, quando extremamente elevada pode ser um sinal indireto de tuberculose. Já a proteína C Reativa tem sido recomendada por alguns autores como marcador da evolução do quadro penumônico.

Exames bacterioscópicos do escarro por coloração de Gram e a cultura com antibiograma são métodos auxiliares para o diagnóstico etiológico e devem ser feitos antes de instituir a antibioticoterapia, quando possível. Deve-se ter em mente, entretanto, as dificuldades que os idosos apresentam para eliminar o escarro, a diminuição do reflexo da tosse e a alteração na produção de muco.[2,5] A pesquisa de bacilo álcool-acidorresistente no escarro ou a cultura para micobactérias deve ser feita na suspeita de tuberculose.[12]

Tabela 392.18 Quadro clínico da pneumonia adquirida na comunidade em idosos.[5.]

Quadro clínico	Características
Febre	Menos presente em relação aos pacientes mais jovens
Taquipneia	Comum e sinal confiável para pneumonia
Estado mental	*Delirium* ou confusão mental é mais comum em relação aos pacientes mais jovens
Apresentação	Tosse e produção de escarro podem estar ausentes. Dor pleurítica é menos comum em relação aos pacientes mais jovens. Confusão e piora de outras comorbidades são mais frequentes. Podem apresentar quedas, incontinência, anorexia e redução das atividades de vida diária. O retardo no diagnóstico é comum
Radiologia	Sinais radiológicos incompletos. A radiografia pode piorar com a hidratação do paciente
Curso clínico	Retardo no curso clínico e/ou na resolução radiológica

Técnicas invasivas como broncoscopia, lavado brônquico ou aspiração transtraqueal são métodos de pouca aplicabilidade na prática clínica, devendo ser utilizados apenas em situações especiais, tais como falência na terapia inicial ou suspeita de patógenos atípicos, quando houver dúvidas no diagnóstico etiológico não esclarecido pela cultura de escarro ou hemocultura.[2]

A hemocultura deve ser um método utilizado para todos os pacientes internados com pneumonia, preferencialmente antes de se instituir a antibioticoterapia.

A toracocentese está indicada para os pacientes com derrame pleural, seja com intuito diagnóstico e/ou para

alívio de sintomas.

Testes sorológicos não são indicados rotineiramente por serem dispendiosos e muitos necessitarem de coletas seriadas, mas podem ser realizados na suspeita de vírus, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae*.

Exames bioquímicos de rotina, a gasometria arterial ou a oximetria de pulso são métodos auxiliares na estratificação de pacientes para internação e avaliação prognóstica, além de detectar comorbidades (p. ex., diabetes melito, hipoalbuminemia e insuficiência renal, entre outras).

Mortalidade e fatores prognósticos

No início do século passado, 90% dos pacientes internados por pneumonia pneumocócica faleciam.[8] Atualmente, a mortalidade em idosos tem sido em torno de 14 a 20% para pneumonias adquiridas na comunidade e de 32 a 40% para as adquiridas em instituições asilares.[2,18] Em indivíduos muito idosos com pneumonia adquirida na comunidade, as taxas de mortalidade variam de 15%,[11] podendo atingir taxas de até 54,8% nos quadros de pneumonia grave. Em suma, os riscos de morte em pacientes idosos com pneumonia é 3 a 5 vezes maior em idosos, quando comparados a adultos.[19]

Vários fatores são descritos em diversos trabalhos na literatura correlacionados com o mau prognóstico: envolvimento multilobular, presença de choque séptico, inadequada cobertura antibiótica, redução do volume urinário nas primeiras 24 h,[7] incontinência urinária de início recente, hipotensão arterial, piora da hipoxia, ausência de febre, hipotermia, desnutrição, alcoolismo, leucopenia, esplenectomia, frequência respiratória acima de 30 respiração/min, comorbidades e alteração do estado mental.[1,4,5,7,11] Os principais fatores associados ao curso complicado da pneumonia adquirida na comunidade estão relacionados na Tabela 392.19.

Existem fatores também descritos relacionados com bom prognóstico para idosos hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade:

- Poucos lobos pulmonares comprometidos
- Frequência respiratória < 30 respirações/min na admissão
- Ausência de choque
- Atividade física prévia normal
- Paciente não acamado no período anterior à admissão
- Febre de 37°C ou mais
- Ausência de cianose
- Ausência de suspeita de aspiração
- Ausência de distúrbios de deglutição
- Nível de creatinina sérica < 1,4 mg/dℓ
- Pao_2/FIo_2 > 200 mmHg na admissão
- Leucocitose > 14 × 103
- Tosse presente e normal.

Tratamento

Local para tratamento

Não é tarefa simples ou fácil decidir, ante um paciente idoso com pneumonia, o melhor local para seu tratamento. Essa decisão não deve incluir somente o estado clínico inicial do paciente, condições clínicas prévias e o estado cognitivo, mas também outras variáveis, tais como condições econômicas, suporte familiar e/ou de outros cuidadores, suporte social, condições de moradia, capacidade de autocuidado e capacidade funcional. Dessa forma, muitas vezes o idoso pode ser internado sem que a indicação seja a gravidade da infecção, mas sim a impossibilidade de tratamento em seu domicílio. Para o geronte de instituição de longa permanência, é necessário avaliar não só as suas condições clínicas, como também as condições que o estabelecimento oferece para seu tratamento, tais como antibióticos e soluções parenterais, oxigenoterapia, condições ambientais e de higiene, além

de uma equipe capacitada para o adequado atendimento.

Tabela 392.19 Fatores associados ao curso complicado da pneumonia adquirida na comunidade.[20.]

Fator	Característica
Idade	> 65 anos
Comorbidades	DPOC, bronquiectasias, neoplasias, diabetes melito, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, alcoolismo, desnutrição, hepatopatia crônica, AVC, pós-esplenectomia
Achados físicos	FR > 30 respirações/min PA diastólica < 60 mmHg PA sistólica < 90 mmHg Pulso > 125 bpm Temperatura < 35°C ou > 40°C Diminuição do nível de consciência Evidência de infecção extrapulmonar
Dados laboratoriais	Leucócitos < 4 ou > 30 × 10^3 ou contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm^3 Po_2 < 60 mmHg e/ou Pco_2 > 50 mmHg em ar ambiente Creatinina sérica > 1,2 mg/dℓ, ureia > 20 mg/dℓ Anemia (Hb < 9 mg/dℓ; Ht < 30 mg/dℓ)
Radiologia	Mais de um lobo comprometido Infiltrado rapidamente progressivo Derrame pleural Presença de cavidade
Septicemia	Coagulopatia, acidose metabólica, pH < 7,35, evidência de coagulação intravascular disseminada
Outros	Suspeita de aspiração Necessidade de ventilação mecânica

AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FR = frequência respiratória; Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; PA = pressão arterial; Pco_2 = pressão parcial de gás carbônico; Po_2 = pressão parcial de oxigênio.

Os critérios para internação variam de acordo com cada autor, mas a escala americana denominada "CURB 65" tem sido acompanhada, de forma prática, por médicos que lidam com idosos. Os critérios para admissão em hospital e/ou unidade de terapia intensiva para portadores de pneumonia, através do critério CURB 65, devem se enquadrar em pelo menos dois dos seguintes achados:

- Confusão mental
- Ureia elevada
- Frequência respiratoria ≥ 30 ciclos por min
- Pressão arterial sistólica de 90 mmHg ou menos
- Idade ≥ 65 anos.*

Cuidados gerais

A primeira recomendação: o diagnóstico precoce! Independentemente dos sinais e sintomas que possam estar presentes, quanto antes se iniciar o tratamento, melhores as chances de uma evolução satisfatória.

Em segundo lugar, a visão global do idoso com pneumonia. Torna-se praticamente uma regra a necessidade do profissional que lida com idosos estar atento não só para a eventual pneumonia instalada, mas também para o estado geral do paciente, bem como as comorbidades existentes.

Correção dos distúrbios hidreletrolíticos, principalmente desidratação, abordagem aos distúrbios nutricionais, promoção de analgesia, e atenção para doenças muitas vezes silentes são itens obrigatórios a se proceder em gerontes com infecção pulmonar.

A oxigenoterapia está indicada para pacientes quando a gasometria arterial mostrar uma pressão arterial de oxigênio (Pa_O2) menor do que 60 mmHg ou a oximetria de pulso apresentar uma saturação de oxigênio inferior a 90%. Na indisponibilidade dessas duas medidas, deve-se utilizar oxigênio em caso de queixa de dispneia com aumento da frequência respiratória igual ou maior a 24ir/min ou de indivíduos com instabilidade hemodinâmica.

Frequentemente, o profissional se depara com complicações advindas do fenômeno infeccioso, como agitação e até *delirium*, arritmias cardíacas decorrentes de hipoxia, distúrbios do sono, febre, dor, piora do nível cognitivo e fadiga ou em outras situações concorre com os efeitos colaterais secundários ao uso de medicamentos, como gastrites, náuseas e vômitos ou diarreias, além da possibilidade de interações medicamentosas entre as drogas de uso crônico e as relacionadas com o evento pneumônico.[22]

Antibioticoterapia empírica

Qualquer prescrição de medicamento antibiótico em idosos deve ser norteada por alguns aspectos: atenção para possíveis efeitos colaterais, experiência clínica, resultados da microbiologia, prováveis interações medicamentosas, padrões locais de resistência e presença de comorbidades individuais a cada paciente.

O ideal antes de se iniciar um tratamento antibacteriano seria o de se identificar com precisão o agente causador. Esforços, porém, no sentido de se identificar a etiologia do processo pneumônico por meio de hemoculturas e culturas de secreção têm sido questionados em razão de baixas taxas de sucesso, e além do mais, mesmo quando positivados, são muitas vezes postergados à seleção do(s) antibiótico(s).[23]

Devido, então, à gravidade e à rapidez com que uma pneumonia pode evoluir em idosos, muitas vezes temos de optar pelo tratamento empírico.[21]

Até os momentos atuais, o patógeno predominante continua sendo o Streptococcus pneumoniae. Outros patógenos comumente encontrados são: Haemophilus influenzae, bactérias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, e *Legionella* spp.), aeróbios de orofaringe, anaeróbios (em casos de aspiração), e vírus respiratórios (*Influenza*). Apesar destes serem os mais frequentemente encontrados, um estudo retrospectivo recentemente publicado sugere que Staphylococcus aureus tem aumentado sua incidência em pneumonias adquiridas na comunidade.[21]

Várias sociedades médicas dos EUA se reuniram no intuito de organizar diretrizes para o tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC).[24] As propostas terapêuticas obtiveram a colaboração da Infectious Diseases Society of America e da American Thoracic Society (IDSA/ATS) em 2007 e da British Thoracic Society (BTS) em 2009 e estão resumidas a seguir:

- Para pacientes admitidos em hospital com PAC, fluoroquinolonas antipneumocócicas (p. ex., levofloxacino, moxifloxacino) ou a combinação de betalactâmico associado a macrolídio são uma boa opção terapêutica
- Para pacientes admitidos em hospital com PAC em estadiamento mais grave, que requeiram internação em UTI, as recomendações são da utilização de betalactâmicos (ceftriaxone, cefotaxime, ampicillina + sulbactam) associados a macrolídio (p. ex., azitromicina).[24]

As chamadas pneumonias “atípicas”, causadas por *Legionella*, *Chlamydia* ou *Mycoplasma*, optar pelo tratamento com betalactâmico ou cefalosporina associados a um macrolídeo (azitromicina, claritromicina, eritromicina e roxitromicina); as quinolonas respiratórias também apresentam atividade contra esses germes. A moxifloxacino é a quinolona mais indicada na suspeita de pneumonia por aspiração.

Em casos de pneumonia aspirativa podem ser utilizados: betalactâmicos com inibidor de betalactamase; e a associação de clindamicina ou de metronidazol a quinolonas ou a cefalosporinas de terceira geração.

Em caso de pacientes em uso crônico de corticoides ou com DPOC com pneumonia grave, deve-se suspeitar de infecção por pseudomonas. Nestes casos, podem ser administrados ciprofloxacino em altas doses associadas à ceftazidima, cefepima ou acilureidopenicilina (piperacilina com tazobactam) ou, ainda, a um carbapenêmico (meropenem, ertapenem, ou imipenem/cilastina).

Antibioticoterapia específica

A Tabela 392.20 apresenta a relação entre tratamento antibiótico e o principal agente etiológico.[25]

Deve-se lembrar que essas escalas são apenas pontuações adicionais para auxiliar na decisão do adequado tratamento ao indivíduo idoso portador de pneumonia, devendo-se considerar todos os outros fatores anteriormente descritos, tornando o tratamento muitas vezes individualizado a cada paciente.

Terapêutica coadjuvante

A administração de mucolíticos, medicamentos mucocinéticos e expectorantes pode ajudar a remover a secreção pulmonar. Oxigenoterapia (em baixas concentrações) umedecida por cateter nasal ou por máscara facial também pode ser utilizada como alternativa de benefício.

Alguns autores recomendam o emprego de travesseiros na região lombar e sob os braços, no intuito de minimizar os esforços respiratórios, propiciando melhores ventilação e perfusão.

Outro fator preocupante diz respeito à posição adquirida por idosos com pneumonia. Por vezes, posturas não recomendadas podem predispô-los a mais uma complicação: a aspiração de outras secreções, incluindo o suco gástrico.

Tabela 392.20 Tratamento específico para agentes etiológicos das pneumonias.[25.]

Agente	Antibiótico
Streptococcus pneumoniae	Amoxacilina; cefalosporina; macrolídeos (se resistentes: quinolonas de ação respiratória, cefalosporina de terceira geração, telitromicina)
Haemophilus influenzae	Cefalosporinas de segunda, terceira ou quarta gerações; betalactâmico com inibidor de betalactamase; quinolonas respiratórias; telitromicina
Moroxella catarrhalis	Cefalosporinas de segunda e terceira gerações; betalactâmico com inibidor de betalactamase; macrolídeos; teletromicina
Staphylococcus aureus	Cefalosporinas de primeira geração; quinolonas; oxacilina (se resistente: vancomicina, teicoplamina e linezolida)
Mycoplasma pneumoniae	Macrolídeos; cefalosporinas de terceira e quarta gerações; teletromicina
Chhlamydia pneomoniae	Macrolídeos; cefalosporinas de terceira e quarta gerações; teletromicina
Legionella pneumophila	Macrolídeos; cefalosporinas de terceira e quarta gerações; rifampicina
Bacilos Gram-negativos	Cefalosporinas de terceira e quarta gerações; quinolonas respiratórias; telitromicina; aminoglicosídios
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacino; aminoglicosídios; cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas; piperacilina com tazobactam; cefalosporina de quarta geração; acilureidopenicilina; carbapenem
Anaeróbios	Betalactâmico com inibidor de betalactamase; clindamicina; metronidazol; quinolona respiratória; telitromicina

Fisioterapia

A fisioterapia tem sido grande aliada no tratamento e reabilitação dos pacientes idosos com pneumonia, devendo ser precocemente instituída.

A necessidade em se promover condições mínimas para tosse eficaz e as frequentes aspirações corroboram para o restabelecimento precoce.

Oxigenoterapia e ventilação acessória

A oxigenoterapia e a ventilação mecânica não invasiva ou invasiva têm sido de grande valia no tratamento dos pacientes idosos portadores de infecção pulmonar melhorando o prognóstico. O emprego destas modalidades terapêuticas deve ser bastante criterioso para que não se desencadeie complicações delas decorrentes.

Prevenção

Vários aspectos induzem a atuar de maneira preventiva contra a pneumonia nos idosos. Além das altas taxas de morbimortalidade, e do comprometimento na qualidade de vida de um idoso acometido, a possibilidade de resistência aos antibióticos tem sido motivo de crescente preocupação.

A vacinação antipneumocócica, recomendada a cada 5 anos, tem ganhado popularidade ao longo dos últimos anos, principalmente nos grupos de maior risco, nos quais se incluem os idosos.[18] Além do mais, as evidências demonstram sua eficácia na prevenção de pneumonias de 60 a 70%.

A vacinação anual, atualmente (2013) atua de forma tríplice: anti-influenza sazonal A, Anti-influenza sazonal B e anti-H1N1. Em virtude dos números crescentes de acometimento e devido ao fato de que, dentre os grupos populacionais, os idosos são os que apresentam maiores taxas de mortalidade, tem sido preconizada pelos especialistas.

Outro aspecto a ser comentado como medida preventiva, extremamente relevante, inclui a simples lavagem das mãos. Por mais óbvio que possa parecer, tal medida tem sido negligenciada e, dessa forma, pode favorecer a colonização.

Algumas medidas podem auxiliar na prevenção de quadros aspirativos, tais como: higiene oral, cuidados dentários, evitar medicamentos sedativos ou anticolinérgicos, alimentar o paciente em posição sentada e não deitá-lo logo após a alimentação.

Mais uma vez, a intervenção precoce da fisioterapia dirigida e a acomodação postural dos indivíduos idosos acometidos por quadros virais podem favorecer a mobilização das secreções, evitando-se, assim, a superposição bacteriana.

Medidas básicas que incluem hidratação adequada e suporte nutricional também têm ação preventiva, pois sabe-se que a desidratação e a desnutrição podem causar prejuízo ao sistema imune, além de tornarem seus portadores mais predispostos a fraqueza, letargia e diminuição do reflexo da tosse.[19]

Pneumopatias Intersticiais em Idosos

Ronaldo Adib Kairalla e Marcelo Jorge Jacó Roca

Introdução

As doenças intersticiais pulmonares (DIP) representam um grupo de doenças, de várias etiologias, que acometem o interstício pulmonar e apresentam quadros clínico, radiológico, funcional e histopatológico semelhantes. O interstício é o tecido de sustentação pulmonar e, para efeitos didáticos, pode ser dividido em quatro compartimentos: axial, septal, subpleural e alveolar. Além do tecido conjuntivo, células inflamatórias e vasos estão presentes nesse compartimento. Geralmente, o comprometimento não é restrito ao espaço intersticial, com envolvimento concomitante do epitélio alveolar e endotélio vascular.[1]

Uma série de diferentes etiologias pode provocar esse tipo de acometimento pulmonar. Algumas com etiologia conhecida: infecção, reação a drogas, exposição ocupacional, entretanto, a maioria das doenças intersticiais pulmonares é de etiologia desconhecida (Tabela 392.21).[2] Recentemente, as DIP idiopáticas foram reclassificadas; aquelas que não possuíam um quadro clinicopatológico bem específico ou não estivessem relacionadas a doenças sistêmicas, foram agrupadas nas pneumonites intersticiais idiopáticas. Essa revisão permitiu subdividir as pneumonites idiopáticas em subgrupos mais homogêneos, o que facilitou especialmente a definição do prognóstico.[1] Na população geriátrica, algumas são mais frequentes, como a fibrose pulmonar idiopática (FPI), mas, com o aumento progressivo da população nessa faixa etária, há uma tendência ao aumento de casos de DIP.[3]

Patogenia

Independentemente da causa da DIP (conhecida ou não), as alterações morfológicas são semelhantes e seguem um modelo de progressão que permite uma generalização da patogenia dessas doenças. Uma sequência de eventos é iniciada por um agente agressor, seguida por uma fase inflamatória (alveolite), caracterizada pelo aumento de células inflamatórias na parede alveolar. Dependendo da natureza do estímulo inicial, da persistência da agressão e de características individuais, pode haver, uma vez interrompido o insulto, reparação do espaço alveolar ou, então, ocorrer progressivamente um aumento da população de fibroblastos e de deposição de tecido conjuntivo, em especial colágeno, caracterizando a fase de fibrose. Com isso, o parênquima pulmonar é progressivamente substituído por espaços císticos com paredes espessas, caracterizando o pulmão terminal em "favo-de-mel" (Figura 392.1). Vale lembrar que elas constituem, na grande maioria, doenças crônicas de evolução lenta.[1]

Apesar de a fase terminal ser semelhante (favo-de-mel), o tipo de célula inflamatória predominante na alveolite varia conforme a doença, assim, há predomínio de linfócitos na sarcoidose (CD4+), na pneumonite de hipersensibilidade (CD8+) e na pneumonia linfocitária, enquanto, na FPI, há predomínio de neutrófilos.

Tabela 392.21 Classificação das principais doenças intersticiais pulmonares.

Etiologia conhecida	Etiologia desconhecida
Pneumonites intersticiais idiopáticas:	Pneumoconioses
• Fibrose pulmonar idiopática	Pneumonite de hipersensibilidade: vírus
• Pneumonite intersticial não específica	Insuficiência cardíaca
• Bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar	Aspiração crônica
• Pneumonite intersticial descamativa	
• Bronquite obliterante com pneumonia organizante idiopática	
• Pneumonite intersticial linfocitária	
• Pneumonite intersticial aguda	
Sarcoidose	
Bronquiolites	
Associadas às colagenoses	
Pneumonias eosinofílicas	
Infiltrações linfocitárias	
Vasculites	
Proteinose alveolar pulmonar	
Histiocitose X	

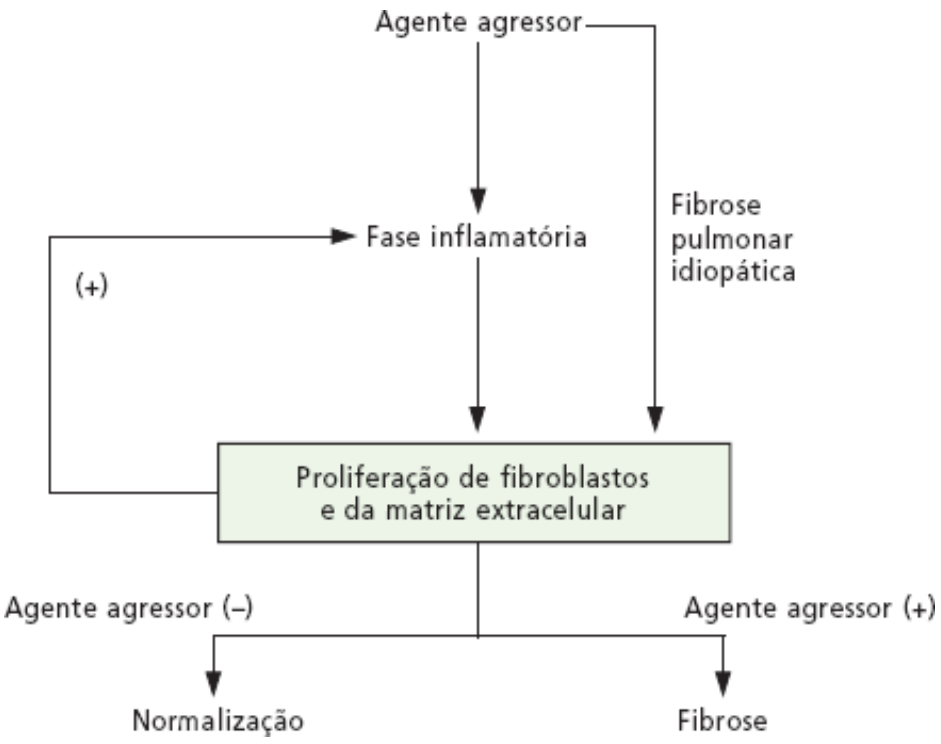

Figura 392.1 Patogenia das doenças intersticiais pulmonares. O agente agressor promove a inflamação (alveolite), seguida da reparação, que pode reconstituir o parênquima pulmonar ou resultar em cicatrização (fibrose). Notar que, na fibrose pulmonar idiopática, a fase inflamatória é insignificante.

Avaliação de doenças intersticiais pulmonares em idosos

Uma sequência na investigação é fundamental para o diagnóstico diferencial, devendo ser sempre seguida. A apresentação inicial de um paciente com DIP, que leva o paciente ao médico, pode ser por:[2]

- Dispneia progressiva e/ou tosse seca
- Alteração isolada da radiografia de tórax
- Alteração isolada de testes de função pulmonar.

Na população idosa, a limitação ao esforço é frequentemente confundida pelos pacientes como uma evolução natural do envelhecimento, por isso, a procura de atendimento médico às vezes só é feita em fases avançadas da doença, devendo o médico estar atento a essa situação.[3]

Quadro clínico

A história clínica deve ser completa, e alguns pontos já são importantes para o diagnóstico diferencial:[2]

- Idade: fibrose pulmonar idiopática e aspiração crônica maior de 50 anos. Na faixa etária até os 50 anos, predomina: sarcoidose, colagenoses, linfangioliomiomatose (LAM) e histiocitose X
- Sexo: feminino associado às colagenoses e, em idade fértil, à LAM e esclerose tuberosa. Masculino associado às doenças ocupacionais e DIP associada à artrite reumatoide
- Raça: sarcoidose associada à raça negra e panbronquiolite difusa à raça amarela, sendo essa comum em idosos
- Exposições: uma detalhada anamnese dos antecedentes ocupacionais, exposições ambientais e *hobbies* é fundamental, especialmente quanto a poeiras inorgânicas e a ambientes propícios à exposição a inalantes orgânicos (criação de animais, depósito de alimentos, ambientes úmidos)
    - Poeiras inorgânicas: sílica, silicatos (asbestos, talco), metais (berílio), metais pesados, carbono (carvão, grafite) e ferro
    - Poeiras orgânicas/químicas: fungos termofílicos, bactérias, fungos, proteínas animais (aves, ratos), inalantes químicos (fibras sintéticas), gases (óxidos de nitrogênio, dióxido sulfúrico), fumaças e vapores

- Drogas: relação completa das drogas utilizadas nos últimos anos. As mais frequentemente relacionadas com DIP são: antibióticos (nitrofurantoína, sulfassalazina), anti-inflamatórios (ácido acetilsalicílico, ouro, penicilamina), antiarrítmicos (amiodarona), quimioterápicos (bleomicina, bussulfano, metotrexato, carmustina, lomustina), ilícitas (heroína, cocaína), cigarro
- Fumo: associado a: histiocitose X, bronquiolites, em particular bronquiolite respiratória associada a DIP e pneumonite intersticial descamativa (PID)
- Tempo de evolução: a maioria das DIP é de evolução subaguda ou crônica, entretanto, algumas podem ter apresentação aguda, podendo ser confundidas com quadros infecciosos:
  - Agudas: pneumonite intersticial aguda, pneumonite de hipersensibilidade (PH) e bronquiolite obliterante com pneumonia organizante (BOOP, *bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*)
  - Subaguda: sarcoidose, colagenoses, bronquiolites
  - Crônica: fibrose pulmonar idiopática, algumas formas de PH e sarcoidose
- Sintomas: ao redor de 10% dos casos de DIP podem ser assintomáticos. O quadro típico é dispneia progressiva aos esforços acompanhada ou não de tosse seca, a intensidade da dispneia deve ser quantificada para facilitar o acompanhamento clínico. Dor torácica é pouco comum, habitualmente associada a pneumotórax (histiocitose X, LAM). Hemoptise ocorre nas vasculites, LAM, cardiopatias ou em neoplasias associadas às DIP. Queixas extrapulmonares devem ser investigadas: artralgias, dores musculares, alterações cutâneas e oculares nas colagenoses e sarcoidose, sinusopatias recorrentes na panbronquiolite difusa
- Exame físico: pode ser normal, especialmente nas doenças granulomatosas, a presença de estertores crepitantes "em velcro" é o achado mais comum na FPI. Baqueteamento de dedos e sinais de *cor pulmonale* são mais observados nas fases avançadas da FPI, PH e histiocitose X. Alterações extrapulmonares podem auxiliar no diagnóstico de colagenoses, vasculites e sarcoidose.

Exames laboratoriais

Nas pneumonites idiopáticas, o laboratório pouco contribui para o diagnóstico diferencial, auxiliando na avaliação da atividade inflamatória. A principal utilidade é no diagnóstico de doenças sistêmicas, como autoanticorpos para colagenoses, vasculites e sorologia para agentes infecciosos.

Radiografia de tórax

É fundamental para a identificação de uma DIP, mas pode ser normal em 10% dos casos. O padrão mais frequente é reticulado com redução dos volumes. Outros achados, como: padrão nodular, vidro-despolido, consolidações, adenomegalias, derrame pleural, cardiomegalia e pneumotórax, podem contribuir para o diagnóstico diferencial e/ou identificar complicações. Assim, consolidações mais localizadas são mais comuns na BOOP, predomínio de processo inflamatório (vidro-despolido) na PH e na pneumonia intersticial não específica, bem como quadros com predomínio de fibrose e distorção arquitetural na FPI.

Tomografia computadorizada de alta resolução

Desenvolvida nas últimas décadas, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) permite o estudo detalhado do parênquima pulmonar, por meio de cortes finos (1 mm). É um exame fundamental no diagnóstico e estadiamento das DIP; algumas doenças apresentam alterações bastante típicas na TCAR e há boa correlação com a biopsia pulmonar, bem superior às radiografias. Os padrões principais e os correspondentes histológicos habituais são:[4]

- Vidro despolido: aumento da atenuação pulmonar, porém sem obscurecer as margens brônquicas e vasculares (patologia: inflamação)
- Consolidação: aumento homogêneo da atenuação pulmonar, que obscurece as paredes vasculares, pode conter broncograma aéreo (patologia: inflamação)
- Micronódulo/nódulo: opacidades arredondadas, até 7 mm em caso de micronódulo e até 3 cm em caso de nódulo (patologia: granuloma)
- Espessamento septal (reticular): opacidade linear que corresponde a um espessamento do septo interlobular (patologia: edema, inflamação ou fibrose)

- Cisto: espaço aéreo arredondado, com paredes bem-definidas (patologia: fibrose)
- Faveolamento (favo-de-mel): cistos aéreos medindo de 0,3 a 1 cm de diâmetro, periféricos (subpleural) e agrupados, habitualmente com diâmetros semelhantes (patologia: favo-de-mel)
- Mosaico de perfusão: áreas hipertransparentes alternadas com áreas de atenuação normal, causadas pela diminuição na perfusão de regiões hiperinsufladas (patologia: bronquiolite).

As principais alterações da TCAR nas diferentes DIP estão na Tabela 392.22.

Função pulmonar

O estudo da função pulmonar tem pouco papel no diagnóstico diferencial; sua importância maior está na definição da gravidade e na avaliação da resposta ao tratamento. O padrão habitualmente observado é um distúrbio restritivo com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO), os fluxos estão normais ou aumentados (Figura 392.2). Outro aspecto comum é a redução da complacência pulmonar, traduzindo um aumento da rigidez alveolar (fibrose). A presença de padrão obstrutivo pode ocorrer em algumas DIP (sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, bronquiolite constritiva, LAM), pois a lesão predomina na região peribronquiolar. O teste de esforço (ergoespirometria) permite um diagnóstico mais precoce da alteração funcional e está reservado para avaliação de dispneia de etiologia duvidosa, sendo sua utilização na população geriátrica mais limitada.[1,2]

Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar (LBA) consiste na recuperação, pela broncoscopia, de material do interior dos alvéolos. Apesar de teoricamente interessante, sua aplicação prática é limitada pela falta de uma metodologia repetitiva e dificuldades de interpretação. Em algumas situações específicas, o LBA pode ajudar no diagnóstico diferencial, principalmente quando há suspeita de sarcoidose e pneumonite de hipersensibilidade, em que um predomínio de células linfocitárias pode auxiliar no diagnóstico diferencial. No procedimento, pode ser realizada a biopsia transbrônquica.[2]

Biopsia pulmonar

A investigação clínica pode definir o diagnóstico mais provável, especialmente quando há história de exposição ou doença sistêmica, entretanto, o diagnóstico definitivo é histopatológico. Com o desenvolvimento da TCAR, aceita-se, atualmente, o diagnóstico com base nos quadros clínico, laboratorial e tomográfico, assim, nem sempre a biopsia é necessária. Nos casos duvidosos, ela deve ser realizada, desde que não haja contraindicação para o procedimento. Pode ser realizada por via transbrônquica, nas patologias com predomínio axial (peribrônquico), ou cirúrgica naquelas com predomínio periférico, sempre orientada pela TCAR (ver Tabela 392.22):[12]

Tabela 392.22 Padrão da tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças intersticiais pulmonares mais frequentes em idosos.

Doença	Localização	Padrão
Fibrose pulmonar idiopática	Periférica, zonas inferiores	Reticular, cistos
Sarcoidose	Axial, zonas superiores	Nodular, vidro despolido
Pneumonite de hipersensibilidade aguda	Zonas superiores	Vidro despolido, nódulos centrolobulares
Pneumonite de hipersensibilidade subaguda	Difuso	Vidro despolido, mosaico de perfusão
Pneumonite de hipersensibilidade crônica	Difuso	Vidro despolido, mosaico de perfusão e reticular
Pneumoconioses	Zonas superiores	Nodular, massas
Pneumonite intersticial	Periférica	Vidro despolido

descamativa		
BOOP	Periférica	Consolidações
Colagenoses	Periférica, zonas inferiores	Reticular, vidro despolido
Histiocitose X	Zonas superiores	Cistos, nódulos

BOOP = bronquite obliterante com pneumonia organizante.

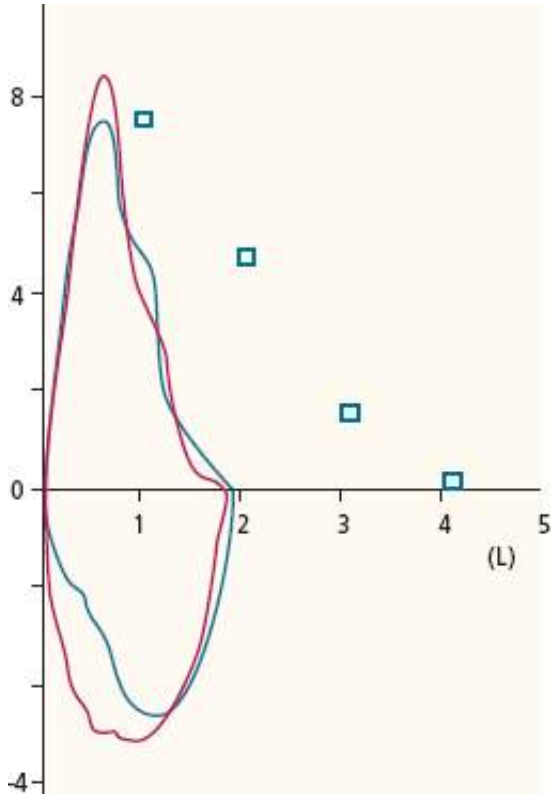

Figura 392.2 Curva fluxo-volume de paciente com fibrose pulmonar idiopática. Notar a redução do volume com preservação dos fluxos (*linha vermelha*).

- Contraindicação para transbrônquica: hipoxemia refratária, comorbidades graves
- Contraindicação para cirurgia: cardiopatia, obesidade, grave alteração funcional, extenso favo-de-mel periférico na TCAR (a biopsia provavelmente mostrará apenas fibrose) e idade avançada. Considera-se o procedimento de risco em maiores de 70 anos, devendo cada caso ser analisado cuidadosamente.[1,5]

As vantagens do diagnóstico de certeza (histopatológico) são permitir um tratamento mais específico, principalmente por envolver drogas com efeitos colaterais significativos, identificar a presença de atividade inflamatória e propiciar melhor definição do prognóstico.

A seguir serão discutidos os aspectos de algumas doenças, em particular de FPI, a mais frequente na população idosa.

Fibrose pulmonar idiopática

A FPI é uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante limitada aos pulmões, com quadros clínico, funcional e radiológico bem-definidos, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (UIP, *usual intersticial pneumonia*).[1] Para o diagnóstico definitivo, é necessário além do padrão UIP na biopsia pulmonar a presença dos seguintes critérios:[1,5]

- Exclusão de outras causas conhecidas de fibrose pulmonar (toxicidade por drogas, exposição ambiental, colagenoses)
- Função pulmonar evidenciando padrão ventilatório restritivo e/ou redução da difusão de CO e/ou alargamento do gradiente alvéolo-arterial de O_2

- Anormalidades típicas na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.

Suas reais incidência e prevalência não são conhecidas, mas se estima uma incidência anual de 10,7 casos/100.000 no sexo masculino e 7,4/100.000 nas mulheres. A faixa etária varia de 40 a 70 anos, com uma idade média de 66 anos. Tem sido demonstrado um claro aumento da prevalência da doença em idades mais avançadas.[5]

Patogenia

Vários estudos observacionais, tipo caso-controle e corte transversal, têm encontrado diferentes fatores de risco para o desenvolvimento de FPI.[5] A exposição à poeira de determinados metais aumenta o risco de desenvolvimento de FPI em até 5 vezes.[6] O uso do antidepressivo imipramina, por exemplo, tem um *odds ratio* (OR) de 4,8.[7] Outra associação demonstrada é com o tabagismo.[8] A prevalência em pacientes com fibrose pulmonar é de 85%, com um OR de 5,4. Foi demonstrada ainda prevalência elevada de diabetes melito (33%), doença coronariana (16%) e de refluxo gastresofágico (94%) nessa população.[9–11]

Apesar de essas diversas associações relatadas, não se sabe ainda qual a etiologia da FPI. Diferentemente do que ocorre na maioria das doenças, a fibrose pulmonar idiopática não é precedida por um processo inflamatório intenso.[12] Na verdade, a reação inflamatória nessa patologia é praticamente ausente. O que existe é um processo de cicatrização anormal, no qual uma agressão inicial, ainda não conhecida, causa lesão do epitélio alveolar e apoptose do pneumócito tipo II. Há, então, proliferação e ativação de fibroblastos e miofibroblastos com secreção de proteínas da matriz extracelular (colágeno). A lesão da membrana basal alveolar impede o processo de reepitelização, com perpetuação do processo e evolução para fibrose terminal.[12]

Quadros clínico e laboratorial

O início dos sintomas geralmente é gradual, sendo dispneia e tosse os mais frequentes. Sintomas constitucionais, como febre e perda de peso, quase sempre estão ausentes. Ao exame físico, destaca-se a presença de crepitações finas teleinspiratórias, inicialmente localizadas nas bases pulmonares. Com a progressão da doença, podem se tornar disseminadas e presentes em todo o ciclo inspiratório. Baqueteamento digital está presente em até 50% dos casos. Artrite, fotossensibilidade e fenômeno de Raynaud sugerem a existência de doença do tecido conjuntivo, que deve ser excluída para o diagnóstico de FPI.[5]

Na avaliação laboratorial, autoanticorpos (fator antinuclear [FAN], fator reumatoide) estão presentes em até 20% dos casos, mas, com frequência, em títulos baixos. Níveis elevados de desidrogenase láctica (DHL), velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia são achados inespecíficos encontrados em alguns pacientes.[2,5]

Radiologia

Praticamente todos os pacientes têm alteração na radiografia simples de tórax no momento do diagnóstico. Opacidades reticulares periféricas bilaterais com predominância nas bases pulmonares associadas à redução do volume pulmonar são os achados mais frequentes. A manutenção dos volumes pulmonares pode significar presença concomitante de enfisema pulmonar, já que o tabagismo está associado às duas doenças.[5]

Na TCAR, evidenciam-se opacidades reticulares subpleurais associadas à bronquiectasia de tração e áreas com espaços císticos caracterizando o chamado “favo-de-mel”.[1,5] Há também opacidades tipo vidro-despolido, mas em menor extensão. Em virtude da alta especificidade da TCAR para o diagnóstico de FPI (90 a 100%), alguns autores dispensam a realização de biopsia pulmonar para confirmação diagnóstica de UIP e presença de achados tomográficos típicos.[13]

Provas de função pulmonar e troca gasosa

A alteração típica de função pulmonar nos pacientes com FPI consiste em diminuição dos volumes pulmonares e da difusão de monóxido de carbono com manutenção da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF)/capacidade vital forçada (CVF), o que caracteriza um distúrbio ventilatório restritivo. Inicialmente, os pacientes apresentam hipoxemia apenas durante o exercício. Nas fases mais avançadas, é comum o encontro de hipoxemia em repouso e alcalose respiratória.[5]

Biopsia pulmonar

O diagnóstico de certeza da FPI exige a realização de biopsia pulmonar, evidenciando o padrão histológico de UIP. Esse se caracteriza pela presença de áreas de fibrose intercaladas com áreas de pulmão normal (heterogeneidade espacial), acometendo principalmente a região subpleural. Nas zonas fibróticas, encontram-se regiões com fibrose avançada, caracterizadas por deposição de colágeno e faveolamento ao lado de regiões com reação fibrogênica mais aguda (focos de fibroblastos). A inflamação é discreta e geralmente restrita às áreas de fibrose.[5,12,13]

Embora seja um procedimento de baixo risco, a indicação de biopsia pulmonar, para diagnóstico de FPI, deve ser avaliada com cautela nos pacientes idosos. Levantamentos realizados no Reino Unido mostraram frequência de biopsia pulmonar a céu aberto inferior a 10% nos casos de DIP.[5] Atualmente, com o aperfeiçoamento radiológico, o diagnóstico de FPI pode ser feito apenas com os dados clínicos, funcionais e da TCAR, evitando-se, dessa maneira, um procedimento cirúrgico, podendo realizar a biopsia transbrônquica com o objetivo de excluir outros diagnósticos.[1,5]

Tratamento e prognóstico

A fibrose pulmonar idiopática é uma doença progressiva, sem remissão espontânea, com sobrevida média de 3 anos após o diagnóstico. Até o momento, nenhuma droga se mostrou efetiva no controle dessa patologia. O tratamento proposto pela American Thoracic Society e European Respiratory Society (ATS/ERS), apesar de não haver estudos definitivos que justifiquem o seu uso, consiste no uso de drogas anti-inflamatórias e imunossupressoras com acompanhamento clínico contínuo em razão de efeitos colaterais dessas medicações. Recomenda-se repetir os exames de função pulmonar em 3 meses e depois a cada 6 meses. A resposta é considerada favorável na presença de pelo menos dois dos seguintes achados, associado à melhora sintomática:[5]

- Aumento superior a 10% e/ou acima de 200 mℓ na capacidade pulmonar total (CPT) ou capacidade vital forçada (CVF)
- Aumento superior a 15% e/ou acima de 3 mℓ/min/mmHg no teste de difusão do monóxido de carbono
- Aumento maior que 4% na saturação de O e/ou acima de 4 mmHg na pressão arterial de oxigênio (Pa_O2) durante um teste cardiopulmonar de esforço.

Na ausência de melhora objetiva ou pelo menos estabilização do quadro, as medicações devem ser suspensas, evitando-se, assim, efeitos colaterais indesejáveis.

Esquema de tratamento

Pode ser realizado de duas maneiras:

- Corticosteroides: prednisona 0,5 mg/kg/dia durante 4 semanas com redução para 0,25 mg/kg/dia durante mais 8 semanas seguida de redução gradual da dose até 0,125 mg/kg/dia
- Imunossupressor: azatioprina 2 a 3 mg/kg/dia (dose máxima de 150 mg/dia) ou ciclofosfamida 2 mg/kg/dia (dose máxima de 150 mg/kg/dia).

Outras medicações têm sido avaliadas no tratamento da FPI, mas nenhuma se mostrou efetiva (colchicina, captopril, penicilamina). Novos ensaios clínicos estão em andamento testando novas drogas como: gamainterferon, Bosentana (inibidor de endotelina), Etanercepte (antifator de necrose tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]), Relaxina (inibidor da produção de colágeno), Zileuton (inibidor da proliferação de miofibroblastos), n-acetil-cisteína (ação antioxidante), mas ainda não há estudos definitivos.

Na população geriátrica em particular, levando-se em conta os efeitos colaterais das drogas e a baixa eficácia do tratamento, justifica-se um período de 3 a 6 meses de observação sem tratamento.[3,5] Assim, é possível avaliar a velocidade de progressão da doença e decidir pelo início de algum tratamento. Das drogas estudadas a colchicina (l mg/dia) e a n-acetil-cisteína (1.800 mg divididos em 3 vezes/dia) são aquelas com menor incidência de efeitos colaterais.

A suplementação de oxigênio deve ser indicada quando a saturação da hemoglobina em repouso for inferior a 90%. Durante o esforço é mais significativa a queda da oxigenação; o melhor método para suplementação nessa

situação é o oxigênio líquido que permite uma autonomia de até 8 h com um recipiente leve de 3 kg, porém esse dispositivo é relativamente caro quando comparado ao concentrador e ao cilindro de oxigênio.[5]

Embora seja um tratamento bastante eficaz em outras doenças respiratórias crônicas, como a DPOC, o papel da reabilitação pulmonar nas DIP, em especial na FPI, não está bem-definido, não havendo estudos sobre o assunto. A dispneia intensa quase sempre é um fator limitante importante, entretanto, os pacientes devem ser estimulados para a atividade física, mesmo que limitada. O uso de oxigênio durante o esforço é fundamental para permitir melhor desempenho.[5]

O prognóstico da fibrose pulmonar idiopática é ruim, com sobrevida média variando de 3 a 5 anos. A avaliação seriada da função pulmonar e da saturação de O_2 durante o exercício apresenta forte valor prognóstico. Queda nos valores de CVF e difusão de CO acima de 10% e na saturação de O acima de 4% no teste de 6 min estão associados a maior mortalidade, podendo ser utilizados como ferramentas extras para indicação mais precoce de transplante pulmonar, este, contudo, tem como idade limite 65 anos não se aplicando aos idosos.[14–16]

Outras doenças intersticiais

Pneumonia intersticial não específica

É uma das pneumonites intersticiais idiopáticas (PII), anteriormente classificada como FPI, possui características próprias, como a idade média de diagnóstico de 40 a 50 anos, sem predomínio de sexo e quadro inflamatório mais intenso. São reconhecidos dois subtipos histológicos: o padrão celular, caracterizado por infiltrado inflamatório linfomononuclear difuso nos septos alveolares com áreas de pneumonia em organização e agregados linfoides.[1] O outro padrão histológico, mais raro, é caracterizado pela presença de inflamação acompanhada de fibrose, podendo ser confundido com o padrão UIP. Na TCAR de tórax, evidenciam-se opacidades tipo vidro-despolido difuso com predomínio subpleural e, nos casos com fibrose, áreas de distorção arquitetural com bronquiectasias de tração e até mesmo áreas de faveolamento. Os indivíduos com o padrão celular geralmente têm bom prognóstico, muitos com recuperação total do quadro. Entretanto, nos pacientes com padrão fibrótico, a evolução é pior, assemelhando-se, algumas vezes, à FPI. Apesar de a patogenia da doença ainda não ser conhecida, sabe-se que a maioria dos casos de pneumonia intersticial não específica (NSIP, *non-specific intersticial pneumonia*) é secundário a outras patologias, principalmente colagenoses e pneumonia de hipersensibilidade.[17]

Ao contrário da FPI, a pneumonia intersticial não específica apresenta uma resposta bastante favorável ao corticoide, na dose inicial de 1 mg/kg por 6 semanas e redução progressiva até 0,25 mg/kg, que deve ser mantida por 1 ano. No caso de falha da terapia, imunossupressores (azatioprina ou ciclofosfamida) podem ser associados. A experiência em idosos é limitada; habitualmente é feita uma redução na dose inicial para 40 mg/dia.[1,17]

Pneumonia em organização criptogênica

A pneumonia em organização criptogênica (POC) era antigamente chamada de BOOP. As alterações histológicas características são a presença de plugues de tecido conjuntivo (fibroblastos e miofibroblastos) dentro dos ductos alveolares e bronquíolos, com os septos alveolares adjacentes apresentando leve infiltrado inflamatório linfomononuclear. A idade média de apresentação é de 55 anos com quadro clínico arrastado de tosse, dispneia, perda de peso e mialgia, muito sugestivo de pneumonia, especialmente nas fases iniciais. Por isso, também é conhecida como a "pneumonia" que não melhora com antibióticos. Não obstante a maioria dos casos ser idiopática, a doença pode ser secundária ao uso de medicamentos (amiodarona, sotalol) ou estar associada a outras patologias, como pneumonia de hipersensibilidade, granulomatose de Wegener, infecções, LES e outras colagenoses.[1,3]

Na radiologia, evidenciam-se áreas de consolidação alveolar com broncograma aéreo predominando nos lobos inferiores, frequentemente bilaterais, com distribuição subpleural ou peribrônquica em até 50% dos casos. Uma característica importante é o padrão migratório das lesões; assim, um foco de condensação pode desaparecer e, ao mesmo tempo, surgir outro em região distinta.[1,18]

A evolução é satisfatória com uma resposta à terapia com corticoide em mais de 90% das vezes. Tradicionalmente, a dose inicial é de 1 mg/kg, entretanto, atualmente, doses menores podem ser utilizadas nos casos mais leves (0,5 mg/kg). Nos casos refratários, drogas imunossupressoras, como ciclofosfamida e azatioprina, podem ser utilizadas. Outro aspecto particular da BOOP é a possibilidade de recidiva após a retirada do corticoide,

podendo ocorrer em até 25% dos casos, o que faz alguns autores recomendarem até 1 ano de tratamento, mesmo com a resposta rápida ao tratamento.[1,18]

Sarcoidose

Doença sistêmica caracterizada por inflamação granulomatosa em diversos órgãos, principalmente os pulmões.[19] Acomete, especialmente, adultos jovens, mas há vários relatos da doença em indivíduos idosos.[3,20] Caracteriza-se por apresentação clínica variável, quase sempre com quadro insidioso de dispneia, tosse e dor torácica. Os achados radiológicos mais comuns são linfonodomegalia hilar e/ou mediastinal e opacidades reticulonodulares; em alguns casos fibrose com distorção da arquitetura pulmonar pode estar presente (Tabela 392.23). O acometimento extrapulmonar pode ocorrer em virtualmente qualquer órgão, sendo os mais frequentes: gânglios, pele, fígado e olhos.[19,20]

O diagnóstico de sarcoidose é feito com a confirmação histológica de granulomas não caseosos, exclusão de outras doenças granulomatosas (infecciosas), associado ao quadro clínico compatível com a doença. A elevação da enzima conversora de angiotensina (ECA) não é diagnóstica de sarcoidose, pois pode encontrar-se elevada em outras doenças granulomatosas.[19]

A biopsia pode ser feita em qualquer órgão acometido, assim, é importante identificarem possíveis locais para biopsia, como pele, lábio ou linfonodos periféricos. Na doença restrita ao tórax, a biopsia transbrônquica é indicada na maioria dos casos, com rendimento diagnóstico de 40 a 90%. Na falha desse método, pode optar-se pela biopsia de linfonodos mediastinais por mediastinoscopia ou, como última opção, a biopsia cirúrgica do pulmão (videotoracoscopia ou aberta).[19]

A sarcoidose é progressiva em pequena porcentagem dos casos, geralmente o prognóstico é bom, havendo remissão espontânea em grande parte dos casos. Muitos pacientes não necessitam de tratamento. O tratamento sistêmico é indicado quando há comprometimentos cardíaco e neurológico, hipercalcemia, ou lesão ocular sem resposta ao tratamento tópico. Na doença restrita ao pulmão, o estádio radiológico é importante para a definição do tratamento, não devem ser tratados inicialmente os estádios 1 e 2, em decorrência de alta taxa de remissão, os grupos 3 e 4, em geral, são tratados desde o início. Assim, na maioria dos casos, não há urgência de iniciar o tratamento, podendo ser observados com acompanhamentos clínico, radiológico e funcional periódicos. Devem ser tratados os pacientes bastante sintomáticos, com comprometimento funcional significativo, sinais de fibrose pulmonar ou doença pulmonar parenquimatosa sem regressão após 6 a 12 meses ou com progressão em 3 meses de acompanhamento.[19]

Tabela 392.23 Classificação radiológica da sarcoidose.

Estágio	Radiografia de tórax
0	Normais
I	Linfadenomegalia hilar bilateral (LHB)
II	LHB + infiltrado pulmonar
III	Infiltrado pulmonar (sem LHB)
IV	Fibrose pulmonar

O tratamento com corticoide na dose inicial de 20 a 40 mg/dia (0,5 mg/kg/dia) por 3 meses é a opção inicial. Nos pacientes que apresentarem resposta ao tratamento, essa dose deve ser reduzida gradualmente até 5 a 10 mg/dia, devendo manter o tratamento por no mínimo 12 meses. Nos casos de intolerância ao corticoide ou ausência de resposta, pode-se considerar o uso de metotrexato (10 a 25 mg/semana), azatioprina (50 a 200 mg/dia) ou hidroxicloroquina (200 a 400 mg/dia). Os pacientes devem ser acompanhados por longo tempo, pois há a possibilidade de recorrência da doença com a redução ou suspensão do tratamento, sendo algumas vezes necessária a manutenção de dose baixa de corticoide.[19]

Recente revisão de sarcoidose em idosos observou alguns aspectos diferentes nessa população. Houve incidência maior em mulheres, e o quadro clínico na maioria era de sintomas sistêmicos (astenia, anorexia e perda de peso),

presentes em 53% dos casos, seguido de dispneia em 23%. A forma intratorácica exclusiva foi a mais comum em 43%. O tratamento baseou-se em corticoide com resposta em 81% dos casos. No geral, a evolução foi semelhante à observada em outras faixas etárias.[20]

Pneumonite por aspiração crônica recorrente

Embora frequente em associação à FPI11, uma série de estudos tem relação com broncoaspiração crônica como etiologia de doença intersticial pulmonar.[21–24] Seja por refluxo gastresofágico (RGE) ou por dificuldades na deglutição, a microaspiração crônica é bem mais frequente na população geriátrica, por sequelas neurológicas, ação de drogas, diminuição do reflexo de tosse, alterações do sono ou aumento da incidência de RGE.[25] As manifestações pulmonares dependem do tipo de material aspirado e da intensidade.

O RGE, por causa da presença de material ácido, causa lesão fibrosante, com distribuição bronquiolocêntrica. Os padrões histológicos variam de bronquiolites[26] (alteração predominante bronquiolar) até quadros de fibrose pulmonar, que podem ser confundidos com a entidade idiopática, diferindo pela localização centrolobular.[21] A sintomatologia é variável, dependendo do grau de alteração funcional, podendo ter comportamento clínico semelhante ao da FPI.[21] O diagnóstico de certeza é difícil, baseando-se nos sintomas, alterações radiológicas pulmonares e de exames funcionais esofágicos. A terapia antirrefluxo, como inibidores da bomba de prótons, pró-cinéticos e medidas de postura tendem a aliviar os sintomas, reservando o tratamento cirúrgico esofágico para casos bem selecionados.[24]

As doenças pulmonares secundárias à aspiração de conteúdo da orofaringe dependem do tipo de material aspirado. Em termos de doença intersticial pulmonar, o mais comum é a aspiração de material gorduroso, acarretando pneumonia lipídica. Em idosos, a mais comum causa é aspiração de laxantes de óleo mineral, com menor frequência leite ou restos alimentares. Na maioria dos casos, é assintomático, sendo o achado radiológico de condensação ou massas observado em exames de rotina. A tomografia computadorizada é bastante sugestiva pela demonstração de valores de atenuação de gordura (UH < 0), tornando a biopsia raramente necessária.[22,23]

Doença intersticial pulmonar em colagenoses

O acometimento intersticial pulmonar é uma complicação frequente das colagenoses. Apesar de quase sempre aparecer após o diagnóstico da doença sistêmica, eventualmente o envolvimento pulmonar pode ser a primeira manifestação da doença, por isso, perante DIP idiopática é sempre recomendada a investigação de colagenose. O tipo de lesão pulmonar é extremamente variável, qualquer padrão histopatológico descrito é encontrado em associação com as doenças reumáticas: pneumonia intersticial usual, não específica, dano alveolar difuso, BOOP, pneumonia aspirativa (escleroderma), bronquiolites.[27,28]

O manejo dos pacientes com DIP associada às colagenoses segue praticamente a mesma orientação das idiopáticas, reservando, nesse caso, a biopsia pulmonar para casos selecionados, por exemplo, quadros agudos nos quais a hipótese de infecção ou reação à droga seja uma forte possibilidade, ou quando o comportamento clínico não é o habitual. Assim, a alteração tomográfica é fundamental no diagnóstico diferencial do padrão de acometimento pulmonar. O tratamento habitualmente consiste na associação de corticoide com imunossupressores, dependendo da experiência em cada doença específica.[28]

A incidência de alteração intersticial nas colagenoses varia conforme a doença estudada, sendo mais comum na esclerodermia e na artrite reumatoide, e mais rara em LES e polimiosite. Como a prevalência da maioria dessas doenças é maior em adultos jovens, em idosos é mais frequente a associação de DIP com doença reumatoide que será discutida separadamente.[3]

Doença intersticial pulmonar na artrite reumatoide

A incidência de DIP em artrite reumatoide varia conforme o método utilizado para o diagnóstico, podendo, em até 20%, preceder as manifestações sistêmicas da artrite reumatoide (AR). Nas descrições iniciais, em torno de 5% dos pacientes apresentavam alterações radiológicas, entretanto, estudos com avaliação funcional observaram redução em até 40% e em biopsias pulmonares, realizadas em doentes não selecionados, foram observadas alterações em 80% dos casos. Embora a AR ser mais comum em mulheres, a prevalência de DIP é maior em homens e em fumantes. São também relacionados com a DIP altos títulos de autoanticorpos e a presença de nódulos subcutâneos,

mas não a intensidade da doença articular.[27,28]

As alterações histológicas mais comuns são padrão pneumonia usual com favo-de-mel associada à hiperplasia linfoide peribronquiolar e interlobular, sendo este último achado bastante relacionado com a AR. Com menor frequência são encontrados padrões de BOOP e bronquiolite constritiva. A TCAR tem grande sensibilidade em identificar precocemente alterações na AR, sendo a associação de alterações de vias respiratórias com vidro-despolido e sinais de fibrose bastante sugestiva desse diagnóstico.[27]

A sintomatologia é inespecífica, sendo dispneia aos esforços progressiva e tosse seca, os achados mais comuns. É importante ressaltar que, pelas limitações às atividades provocadas pela artrite, quase sempre a dispneia não é uma queixa importante. No exame físico, estertores em velcro podem ser encontrados.[28]

O prognóstico é bem melhor que o da FPI, apresentando queda lenta e variável da função pulmonar. A instituição de terapia específica para a doença pulmonar depende da sua intensidade, da evolução funcional e do estado geral do paciente. A maior experiência é com prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia durante 4 a 6 semanas, porém, os resultados são variáveis. Metotrexato e outros imunossupressores podem ser associados, no entanto, sem estudos definitivos. É importante lembrar que a evolução habitualmente é lenta e benigna na maioria dos casos.[28]

Pneumonite por exposição ocupacional ou ambiental

As doenças respiratórias associadas às exposições representam um capítulo extenso de acometimento pulmonar. As DIP apresentam dois tipos principais: aquelas causadas pela inalação de material inorgânico (pneumoconioses: sílica, asbesto, carvão mineral) e doenças relacionadas com a inalação de material orgânico. Na população geriátrica, a exposição no trabalho é inexpressiva, pois a grande maioria já está afastada de atividades profissionais. Nessa faixa etária, é mais comum a exposição encontrada no ambiente domiciliar, no qual pode ocorrer a inalação de poeiras orgânicas, provocando pneumonite de hipersensibilidade ou alveolite alérgica extrínseca. Destacam-se a exposição a animais (aves, penas, ratos), fungos e bactérias termofílicas (mofo, sauna, ar condicionado, depósitos de substâncias orgânicas) e agentes químicos de baixo peso molecular como isocianatos (tintas) e anidridos (plásticos).[3,29,30]

O quadro clínico da exposição a poeiras orgânicas é variável, dependendo da intensidade, tipo e duração, assim como, de características individuas. Três apresentações distintas são encontradas:[30]

- Aguda: exposição intensa, com aparecimento em algumas horas, apresentando tosse e dispneia com forte sintomatologia sistêmica
- Subaguda: exposição de intensidade moderada, com sintomatologia gradual, em semanas, podendo, em alguns casos, apresentar sintomatologia sistêmica
- Crônica: exposição de baixa intensidade, gradualmente sintomática, com história de meses. Essa forma pode evoluir para fibrose, de modo semelhante à FPI.

A alteração histológica típica é uma tríade: bronquiolite, alveolite com predomínio de linfócitos e presença de células gigantes tipo corpo estranho. Essas alterações são suficientes para o diagnóstico, mas a apresentação pode ser outra como BOOP ou não específica. Todavia, a necessidade da biopsia não é fundamental, podendo o diagnóstico se basear na história clínica de exposição, quadros clínico e radiológico, e no LBA. Na TCAR, as alterações mais típicas são nódulos centrolobulares e mosaico de perfusão, vidro-despolido nas formas agudas e reticulado com fibrose nas crônicas. No LBA, o achado típico é uma linfocitose, quando acima de 30% é bastante sugestivo.[29,30]

O tratamento consiste na retirada do contato com o agente desencadeante, podendo associar prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia). Nos quadros agudos, a resolução é rápida, mantendo-se por 3 a 4 semanas. Nas formas subagudas e crônicas, a ação do corticoide não está definida, podendo associar-se imunossupressores.[29]

Doença intersticial pulmonar por drogas

A incidência de reação pulmonar aos medicamentos vem aumentando consideravelmente, muitas delas manifestando-se como DIP. Em especial na população geriátrica, pela grande quantidade de medicamentos utilizados, esse problema merece atenção particular. A apresentação clínica das pneumopatias por drogas é bastante variável, com quadros agudos tipo pneumonia intersticial aguda (PIA) ou BOOP e quadros mais arrastados

semelhantes à fibrose pulmonar idiopática.[31]

O diagnóstico de reação pulmonar à droga deve ser suspeitado sempre que o paciente estiver utilizando uma droga potencialmente tóxica. A confirmação nem sempre é possível, devendo-se levar em conta a relação temporal do início da medicação com os sintomas, o padrão radiológico e, eventualmente, o padrão histológico. Como a maioria tem evolução aguda/subaguda, a hipótese de infecção deve ser exaustivamente pesquisada. A suspensão da droga é recomendada na maioria dos casos em associação ao uso de corticoterapia sistêmica. As principais drogas são:[31]

- Amiodarona: padrão tomográfico e histológico tipo pneumonia em organização. Pode cursar com fibrose (semelhante à FPI) e quadros agudos com necessidade de ventilação mecânica
- Nitrofurantoína: pode apresentar um quadro de pneumonia de hipersensibilidade aguda e um quadro crônico com fibrose e distorção arquitetural
- Metotrexato: a incidência de pneumonia é de 3 a 6%. Os quadros radiológico e histológico são semelhantes à pneumonia de hipersensibilidade, podendo evoluir para fibrose
- Quimioterápicos: com o aumento dos casos de neoplasias e das drogas utilizadas no tratamento, a presença de DIP em pacientes em uso de quimioterapia vem se tornando um dos principais enigmas. Nessa situação, a piora pulmonar pode ser decorrente da doença de base, infecção ou ração à droga, com alguns pacientes apresentando quadro de insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica. O padrão histológico é variável desde pneumonia intersticial aguda semelhante à síndrome da angústia respiratória do adulto até BOOP. Praticamente todo quimioterápico está associado à toxicidade pulmonar, alguns mais frequentes como bleomicina, gencitabina, melfalana e carmustina. Elevam o risco, o uso concomitante de radioterapia, frações elevadas de oxigênio e, para alguns quimioterápicos, a idade avançada.[32]

Tromboembolismo Pulmonar em Idosos

Virgílio Alexandre Nunes Aguiar, Beatriz Pereira Arnaldo e Alberto de Macedo Soares

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é um evento clínico grave, com mortalidade elevada. A idade é considerada fator independente para trombose venosa.[1] Nas idades mais avançadas, a incidência pode ser até 10 vezes maior. As comorbidades existentes podem gerar manifestações clínicas semelhantes às do TEP, implicando em dificuldades para o diagnóstico.[2] A precocidade no tratamento, com anticoagulação ou trombólise, corresponde a melhores resultados, podendo apresentar índices de recorrência de até 20%. Os exames mais específicos para o diagnóstico nem sempre são de fácil acesso, constituindo dificuldade adicional.

Epidemiologia do tromboembolismo pulmonar

Não existem dados estatísticos oficiais no Brasil que estimem a prevalência e/ou incidência de TEP.

Nos EUA, o TEP é responsável por aproximadamente 500.000 a 600.000 casos anuais, com até 200.000 mortes ao ano.[3]

Foi demonstrado o aumento da incidência de trombose venosa (TEV) com a idade: 0,5% aos 50 anos; 0,9% aos 54 anos; 1,3% aos 60 anos; 2% aos 67 anos e 4,5% aos 75 anos, embora aos 80 anos houvesse um decréscimo para 3,8%.[4] Estudo envolvendo 16 centros hospitalares na França[5] observou que, em 547 pacientes com trombose venosa profunda (TVP) ou TEP, mais da metade possuía entre 65 e 85 anos. Cinco a 10% das mortes que ocorrem em pacientes hospitalizados podem ser decorrentes de embolia pulmonar, sem diagnóstico clínico na maioria dos casos.[6]

Fatores de risco para tromboembolismo

Existem várias situações que podem tornar um indivíduo predisposto a desenvolver TEV:[7] formas

geneticamente herdadas, doenças adquiridas, alterações mecânicas e formas sugeridas como mistas e/ou desconhecidas (Tabela 392.24).

Dentre os fatores de risco predisponentes à formação de TEV, algumas doenças se destacam. Na insuficiência cardíaca, o aumento da pressão venosa aumenta em pelo menos duas vezes as chances do desenvolvimento de TVP.

As neoplasias estão estreitamente relacionadas com o TEV, incluindo as neoplasias do pâncreas, estômago, ovário, fígado, cérebro, cólon, mama e trato geniturinário. Tanto em suas formas primárias quanto metastáticas podem causar lesão endotelial com consequente agregação plaquetária.[8] As células neoplásicas são capazes de liberar produtos citoplasmáticos na corrente circulatória, como ocorre em certas leucemias cujas células liberam grânulos ricos em material tromboplástico.[7]

As doenças autoimunes favorecem a TEV por sua frequente associação com vasculites. Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia e doenças de Behçet e de Kawasaki, síndrome do anticorpo antifosfolipídio podem cursar com deposição de imunocomplexos no leito vascular, precipitando a formação de TEV.

As infecções são outra forma de agressão. A lesão vascular secundária ao processo inflamatório facilita a formação de trombos.[7]

Tabela 392.24 Fatores de risco para tromboembolismo.

Doenças pré-trombóticas | Formas herdadas	Deficiência da antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Displasminogenemia Disfibrinogenemia Resistência à ativação da proteína C – fator V de Leiden Protrombina alterada (G202 10 A) Deficiência na liberação do ativador do plasminogênio Excesso de liberação do inibidor do ativador do plasminogênio
Doenças pré-trombóticas | Formas adquiridas	Insuficiência cardíaca congestiva Doenças neoplásicas Doenças autoimunes Doenças infecciosas Drogas desencadeantes Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
Alterações mecânicas	Cirurgias Traumas Imobilidade prolongada Obesidade Lesões vasculares prévias
Formas sugeridas como mistas e/ou desconhecidas	Hiper-homocisteinemia Altos níveis de fatores VIII, IX e XI Resistência à ativação da proteína C na ausência do fator V de Leiden

	Disfibrinogenemia

Dentre as causas mecânicas, são importantes as grandes cirurgias ortopédicas de prótese, como as de colo de fêmur, quadril e joelho, em que cerca de 40% dos pacientes sem tratamento profilático desenvolvem TVP. Outras causas predisponentes são: imobilidade prolongada, obesidade e grandes traumas musculares.

Trombose venosa e sua evolução para tromboembolismo pulmonar

Em torno de 90% dos episódios de TEP provêm de TVP de membros inferiores.[9] Os idosos apresentam maior risco para TVP, com frequência até 10 vezes maior que os indivíduos de 30 a 49 anos. Até 70% dos casos de TVP podem ser assintomáticos.[6]

As fontes de trombo incluem trombos oriundos do átrio direito, das veias pélvicas profundas, renais, cava inferior e axilares. O sistema fibrinolítico age sobre os coágulos venosos e, mesmo sem a administração de heparina,[10] por volta de 21 dias pode ocorrer a reperfusão. Se houver demora na indicação dos exames para identificação dos trombos, pode não conseguir-se evidenciá-los. Em 15 a 20% dos casos, a resolução é incompleta e persistem alterações perfusionais após o evento embólico primário.

Repercussões da embolia pulmonar

As repercussões hemodinâmicas da oclusão aguda do trombo pulmonar dependerão de:

- Extensão da oclusão da circulação arterial pulmonar
- Capacidade do ventrículo direito em vencer a elevação da pós-carga
- Intensidade da bronco e vasoconstrição pulmonar secundárias à liberação de mediadores neuro-humorais.

Quando a área transversa vascular ocluída for superior a 25% do total, poderá haver elevação da pressão arterial pulmonar, com consequente aumento da pressão ventricular direita, alterações em geral reversíveis após a instituição do tratamento.

O grau de obstrução do leito vascular pulmonar não tem relação linear direta com a pressão média na artéria pulmonar. A hipertensão pulmonar não depende somente da oclusão mecânica, mas também da hipoxemia e acidose que podem estar presentes, bem como da liberação de substâncias secundárias ao evento trombótico que podem interferir na vasoconstrição arteriolar pulmonar, como:

- Derivados plaquetários (serotonina, ADP, metabólitos do ácido araquidônico, TxA2, PGH2, PAF, PDGF)
- Neutrófilos (PAF, TxA2)
- Leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4)
- Radicais livres de O2
- Fatores plasmáticos (trombina, fração C3 e C5ª do complemento, fragmento D da fibrina)
- Endotélio (endotelina, deficiência de NO e PGI2)
- Substância P
- Histamina.

Normalmente, a pressão sistólica do ventrículo direito (VD) é levemente maior que a da artéria pulmonar e varia em torno de 15 a 30 mmHg. A pressão arterial média pulmonar habitual é de 9 a 16 mmHg. Pode atingir até 25 a 30 mmHg nos casos de obstrução de dois lobos e entre 30 e 40 mmHg nos pacientes que apresentarem obstrução de três ou mais lobos.

A elevação da pós-carga do ventrículo direito poderá acarretar sua disfunção. A insuficiência ventricular direita pode ser desencadeada por recorrência de fenômenos tromboembólicos ou por agravamento da própria hipertensão pulmonar já instalada. A hipertensão pulmonar residual estará diretamente relacionada com uma maior mortalidade: quanto mais alta essa hipertensão, menor será a sobrevida em 5 anos.

A insuficiência ventricular direita com consequente diminuição do débito cardíaco e diminuição da perfusão

coronariana poderão precipitar insuficiência cardíaca esquerda e até choque cardiogênico.

As principais complicações do TEP são:

- Hipertensão pulmonar
- Disfunção ventricular direita
- Arritmias cardíacas
- Insuficiência cardíaca
- Choque cardiogênico
- Morte súbita.

Episódios de TEP podem agravar a insuficiência cardíaca, sendo causa de aumento da mortalidade no período de internação e de reinternação em período inferior a 3 meses.[11]

No TEP comprovado, a mortalidade pode alcançar 25%.[12] O óbito pode ser devido a complicações inerentes ao fenômeno embólico, ou por complicações das comorbidades cardíacas, de doenças pulmonares, câncer e doenças infecciosas.

A mortalidade gira em torno de 8% nos pacientes em que o tratamento foi iniciado sem diagnóstico confirmado. Nos não tratados, a mortalidade atinge 30%. Se o paciente apresenta alta probabilidade para TEP, inicia-se o tratamento, mesmo sem confirmação diagnóstica definitiva. Nos casos de embolia maciça, com instabilidade hemodinâmica, a mortalidade chega a 18% na fase intra-hospitalar, nos pacientes tratados.[13] Observa-se ainda uma taxa de recorrência que varia de 18 a 23% dos casos.

Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

Diagnóstico clínico de tromboembolismo pulmonar

A hipótese diagnóstica de TEP deverá ser realizada o quanto antes, tendo em vista que a maioria dos óbitos ocorre nas seis primeiras horas (85%), sendo 45% nas duas primeiras horas.

A tríade clássica da embolia pulmonar, caracterizada por dor torácica tipo pleural, dispneia e hemoptise, apenas está presente em 20 a 30% dos casos e independe da idade do paciente. Corresponde com maior precisão ao aparecimento de infarto pulmonar. O TEP sempre deve ser incluído na investigação da hemoptise em idosos.

A dispneia súbita sempre[14] levanta a suspeita de TEP, em qualquer faixa etária, principalmente na presença de fatores predisponentes.

O TEP não apresenta características clínicas próprias nos idosos e, como nas outras idades, na maioria das vezes os achados são inespecíficos. Tal qual o infarto do miocárdio e a dissecção aórtica, é uma das causas de dor torácica aguda com maior mortalidade, devendo sempre ser considerado na investigação.

Em pacientes portadores de doença cardíaca ou pulmonar prévia, eventualmente, a única manifestação é a piora funcional.

Sinais de mínima especificidade são febre, sudorese profusa sem causa aparente, períodos de confusão mental secundários à hipoxia ou às alterações hemodinâmicas presentes, existindo relatos de acidente vascular cerebral por embolização paradoxal.[9]

Exames complementares

Vários exames subsidiários poderão ser úteis para o diagnóstico de embolia pulmonar:

- Radiografia de tórax
- Gasometria arterial
- Eletrocardiograma
- Ecocardiograma
- Mapeamento pulmonar de ventilação – perfusão
- Angiotomografia computadorizada helicoidal
- Angiorressonância

- Arteriografia pulmonar
- Dosagem de D-dímero
- Troponina/peptídio natriurético.

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é normal na maioria dos pacientes com TEP.

Sinais como elevação da hemicúpula diafragmática, presença de derrame pleural, opacidade em cunha de base pleural (corcova de Hampton – *Hampton's hump*) e atelectasias laminares são as alterações mais frequentes, porém, as menos específicas.

Sinais muito sugestivos de TEP, entretanto, incomuns são: oligoemia focal (áreas de hipertransparência sem visualização vascular – sinal de Westermark); dilatação hilar uni ou bilateral por proeminência da artéria pulmonar ou de seus ramos centrais; interrupção abrupta de vaso central (*stop*) e dilatação da artéria pulmonar descendente direita (sinal de Palla).

A radiologia de tórax tem papel importante no diagnóstico diferencial de TEP como pneumotórax, dissecção aórtica, neoplasias e insuficiência cardíaca, entre outras.

Gasometria arterial

Os achados mais frequentes são hipoxemia e alcalose respiratória secundária à hiperventilação reflexa. Mais de 80% das embolias com repercussão clínica revelam pressão arterial de oxigênio (Pa_O2) inferior a 80 mmHg.

Gasometrias normais afastam a hipótese de TEP clinicamente importante.

Eletrocardiograma

A maioria dos pacientes apresenta taquicardia sinusal, achado pouco específico. Sobrecarga de câmaras direitas, desvio do eixo para a direita e bloqueio de ramo direito são mais específicos. O padrão S1Q3T3 não demonstra a especificidade descrita em outras épocas. Fibrilação atrial aguda pode ser o primeiro sinal de TEP. A inversão das ondas T de V1 a V4, quase sempre encontrada em TEP, pode ser confundida com insuficiência coronariana. Apesar de inespecífico para o diagnóstico, o ECG pode ser útil para afastar a presença de infarto agudo do miocárdio (IAM) e pericardite.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame mais utilizado para avaliação da gravidade, podendo confirmar o diagnóstico. Indispensável, pois define o tipo de tratamento. Na presença de disfunção ventricular direita, o tratamento será preferencialmente com fibrinolíticos.

Podem estar presentes: dilatação de câmaras direitas, regurgitação tricúspide e movimentação paradoxal do septo interventricular. Hipocinesia do ventrículo direito e visualização de estruturas ecodensas que representam trombos retidos nas cavidades direitas também são possíveis de serem identificadas. Podem-se visualizar essas estruturas no tronco da artéria pulmonar ou logo após sua bifurcação, especialmente quando se usa o eco transesofágico.

Além dessas aplicações, o ecocardiograma é útil na avaliação do grau de hipertensão da artéria pulmonar e auxilia no diagnóstico diferencial de outras doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, endocardite bacteriana, derrame pericárdico e dissecção aórtica.

Existem, porém, casos em que mesmo havendo uma embolia maciça, o resultado do eco pode ser normal.

Mapeamento pulmonar de ventilação/perfusão

O mapeamento de perfusão normal exclui TEP. O padrão clássico para TEP consiste em déficits perfusionais sem alterações ventilatórias. Pacientes portadores de doença pulmonar prévia (doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], atelectasias e derrames pleurais) e TEP poderão apresentar alterações tanto perfusionais quanto ventilatórias, dependendo do grau de obstrução vascular e da intensidade do acometimento pulmonar associado.

Podem ser reconhecidos padrões de baixa, intermediária e alta probabilidade para TEP. Enquanto o padrão de baixa probabilidade exclui o diagnóstico, o padrão de alta probabilidade confirma o diagnóstico. Infelizmente, a

maioria dos casos apresenta padrão intermediário, necessitando de prosseguimento da investigação.

Está especialmente indicado nos pacientes que não podem receber contraste para realização de angiotomografia do tórax e nas pacientes grávidas.

Angiotomografia computadorizada helicoidal

É o método diagnóstico mais usado. Apresenta sensibilidade de 95,5% e especificidade de 97,6% até o nível segmentar.[15] Permite exames muito rápidos, facilitando o emprego do método mesmo em pacientes dispneicos. A concordância entre os observadores é grande, o que, muitas vezes, não acontece com o mapeamento pulmonar. Apenas 5% dos exames são indeterminados. Outra vantagem é poder demonstrar outras doenças torácicas.

Angiorressonância

Essa nova e promissora técnica poderá ser útil não somente na visualização do trombo, bem como na visualização da motilidade da parede do ventrículo direito.[16] É um exame de difícil realização em pacientes taquidispneicos.

Arteriografia pulmonar

É o exame mais específico para o diagnóstico de embolia pulmonar. Pode demonstrar defeitos de enchimento vascular até níveis subsegmentares. Sua interpretação desse exame é altamente condicionada à qualidade das imagens e à experiência daqueles que as interpretam. Além do mais, não é isento de complicações, existindo relatos de perfuração de ventrículo direito e arritmias cardíacas. A especificidade da arteriografia diminui à medida que o quadro evolui, por causa da possibilidade de resolução natural do trombo. A presença de hipertensão pulmonar indica obstrução de pelo menos 25% do leito vascular pulmonar, que pode não ser visualizada mesmo na arteriografia, por estar localizada em pequenos ramos arteriais, com diâmetro abaixo de 2 mm.

Dosagem de D-dímero

Detecta-se a presença no plasma de produtos de degradação da fibrina (PDF) e do fibrinogênio, provenientes do trombo, submetidos à ação da fibrinólise. A sensibilidade para TEP é de 90%, porém, a especificidade pode variar de 25 a 80%, pois seus valores podem estar elevados também no infarto agudo do miocárdio, nas pneumonias, em septicemias, doenças neoplásicas, coagulação intravascular disseminada e pós-cirurgias e/ou traumas. O valor de corte aceito para positividade é de 500 ng/mℓ. Trata-se de um exame excludente para TEP quando negativo. Se positivo, não confirma o diagnóstico, indicando prosseguimento da investigação.

Troponina/peptídio natriurético

A enzima troponina pode se elevar em casos agudos de TEP, principalmente nas embolias maciças, em razão de dano aos miócitos decorrente da sobrecarga ventricular direita. A elevação de troponina em pacientes com TEP atua como um marcador para mortalidade.[17] Deve-se excluir TEP quando se estiver diante de um paciente com dor torácica e aumento de troponina, em vez de se considerar IAM como única possibilidade.

Outro marcador prognóstico do TEP consiste na dosagem do peptídio natriurético cerebral. Valores inferiores a 50 pg/mℓ diminuem a probabilidade de eventos cardiovasculares concomitantes como morte, reanimação cardiopulmonar, ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, trombólise e embolectomia cirúrgica.[18]

Dificuldades no diagnóstico

A presença de outras doenças pode confundir ou dificultar o diagnóstico de TEP, pois as manifestações clínicas muitas vezes são variáveis ou inespecíficas e podem ser atribuídas a doenças já existentes, como insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica

Os exames confirmatórios nem sempre estão disponíveis. Por vezes, são invasivos e limitados aos grandes centros médicos, como a angiorressonância nuclear magnética pulmonar. Esses aspectos justificam índices tão baixos de diagnóstico clínico de TEP. Dados de necropsias indicam que 73% das embolias pulmonares diagnosticadas em necropsias não tinham sido clinicamente detectadas.[19]

Estratificação da probabilidade de diagnóstico

Vários escores clínicos, mais ou menos complexos, pretendem avaliar a probabilidade clínica para TEP. Os critérios de Wells modificados são extremamente simples para uso pela fácil memorização (Tabela 392.25). O algoritmo para diagnóstico de TEP sugerido pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia tem sido de grande valia para auxílio em pacientes clinicamente estáveis (Figura 392.3).[20]

Trombose venosa profunda

A trombose venosa profunda (TVP) é responsável por cerca de 90% dos casos de TEP e não apresenta suas manifestações clássicas em 50% dos pacientes, ou seja, não se detectam nesses pacientes sinais como calor, dor, rubor ou edema de membros inferiores.[9]

A queixa principal é a dor, que dependerá do local acometido, sendo de intensidade variável, podendo ser traduzida como cãibra ou apenas mialgia, sintomas estes que pioram com a deambulação ou com os membros inferiores pendentes.

Tabela 392.25 Regra de predição clínica para TEP (escore de Wells).

Critérios	Pontuação
Sinais objetivos de TVP (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (FC > 100 bpm)	1,5
Imobilização ≥ 3 dias consecutivos (exceto idas ao banheiro) ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TVP ou TEP prévias (com diagnóstico objetivo)	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia maligna (ativa ou término do tratamento < 6 meses)	1,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0

Probabilidade clínica: baixa = < 2,0 pontos; moderada = entre 2,0 e 6,0 pontos; alta = > 6,0 pontos. Como derivação, pontuação ≤ 4,0 pode ser considerada improvável de TEP aguda; pontuação > 4,0 pode ser considerada como provável de TEP aguda.

Na suspeita de recorrência de TVP, a atenção deverá ser maior em razão da grande dificuldade em se diagnosticar o novo acometimento, quer seja em função do próprio linfedema, quer seja por causa da doença preexistente como insuficiência venosa, doença renal e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), entre outras.[9]

A identificação da TVP clinicamente ou com auxílio da ultrassonografia ou do ecodoppler colorido indica tratamento imediato com anticoagulante.

Tratamento

Considerações iniciais

O tratamento é obrigatório! Disto já se sabe há mais de meio século![20]

Os objetivos básicos consistem na redução da massa trombótica e diminuição da liberação de mediadores vaso e broncoconstritores, visando o restabelecimento da circulação, com diminuição da hipertensão pulmonar e consequente melhora do desempenho cardíaco.

A recomendação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia é de que o fundamental é a estratificação do risco, sendo a instabilidade hemodinâmica o preditor mais importante. Pacientes de baixo risco devem ser tratados com heparina, com preferência às de baixo peso molecular. Para pacientes de alto risco (hipotensão, síncope e/ou hipoxemia grave, trombolíticos. A utilização de biomarcadores como troponina e BNP (*Brain*

Natriuretic Peptidium) auxilia na estratificação do risco.[21] A longo prazo, os pacientes devem receber anticoagulantes por no mínimo 3 meses, sendo sua manutenção decidida pela presença de fatores de risco para a recorrência contrapostos à probabilidade de sangramento. A profilaxia é altamente eficaz e deve ser amplamente utilizada, tanto em pacientes clínicos como cirúrgicos.

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada catalisa a inativação da trombina e dos fatores IXa e Xa, pela potencialização da antitrombina III e libera o inibidor da via do fator tissular pela parede vascular, permitindo lise passiva do trombo; por isso tem sido o tratamento de escolha para a embolia pulmonar por várias décadas.

A administração da heparina não fracionada deve ser intravenosa (IV) e a infusão da droga será modificada de acordo com os valores obtidos pelo TTPA, a cada 4 a 6 h, valores estes que deverão estar em torno de 1,5 a 2,5 vezes o normal. Esse tipo de administração deverá ser mantido até que a anticoagulação oral, iniciada concomitantemente, torne-se efetiva (relação normalizada internacional [INR, *international normalized ratio*] entre 2,0 e 3,0 por pelo menos 2 dias consecutivos).

O risco de hemorragia fatal induzida pela heparina não fracionada é pequeno, em torno de 0,1%. Não se deve hesitar em manter níveis adequados de anticoagulação desde o início do tratamento. O uso contínuo da heparina: em dose diária de 32.000 UI/dia, com dose inicial de 5.000 UI, seguida por infusão contínua de 1.000 a 1.500 UI/h, permite que um terço dos pacientes fique em subdose, um terço fique com doses terapêuticas e um terço sob *superdosagem* do anticoagulante.[19] Existe necessidade absoluta de controle do nível de anticoagulação pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) adotando-se o intervalo de TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o valor de referência do paciente. Mais ainda, a combinação entre reagentes e coagulômetros pode fornecer valores muito irregulares de TTPa, resultando na inadequação da anticoagulação. Para evitar esse tipo de erro, sugere-se, quando possível, a dosagem de heparina plasmática e que o intervalo de TTPa corresponda à dosagem plasmática de 0,3 a 0,7 UI/mℓ (para o lote de reagente testado).[20] Diante da impossibilidade da dosagem da heparina sérica, deve-se adotar o intervalo entre 2,5 e 3,5 vezes o valor de base do paciente.[20]

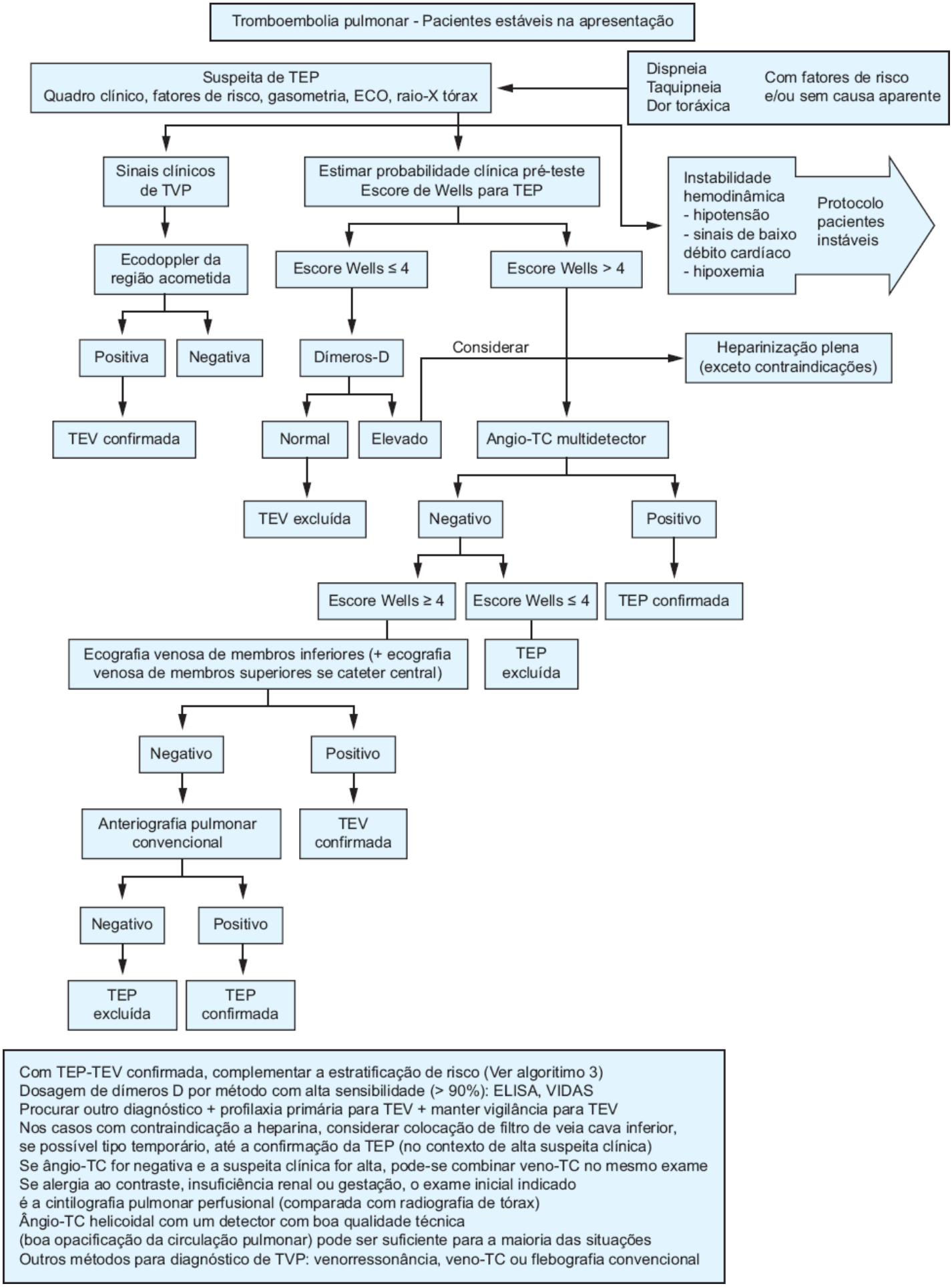

Figura 392.3 Algoritmo para diagnóstico de TEP sugerido pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Heparina de baixo peso molecular

O estudo Columbus, primeiro a incluir pacientes não selecionados com tromboembolismo pulmonar sintomático

foi realizado há pouco mais de quinze anos. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados para dose fixa e ajustada de heparina de baixo peso molecular (HBPM) por via subcutânea (SC), e heparina não fracionada intravenosa (IV). Anticoagulantes orais derivados cumarínicos foram iniciados concomitantemente e continuados por 12 semanas. Foi confirmado TEP em cerca de um terço dos pacientes. Os eventos estudados no período após as 12 semanas foram tromboembolismo recorrente, sangramento maior e morte. Os resultados provaram que HBPM em doses fixas levou a resultados semelhantes à utilizada com doses corrigidas e também comparáveis às doses de heparina não fracionada IV para o tratamento inicial de TEV, independentemente do paciente apresentar TVP ou TEP. Vinte e sete dos quinhentos e dez pacientes em uso de HBPM (5,3%) tiveram algum evento tromboembólico recorrente, comparado com 25 pacientes que fizeram uso de heparina não fracionada (4,9%).[22]

A HBPM apresenta algumas vantagens tanto na prevenção quanto no tratamento do TEP; pois é utilizada por via SC e não IV e não necessita de exames laboratoriais de controle, existindo várias disponíveis no mercado, cada uma com sua dosagem específica. As HBPM passaram a ser alternativas tão eficazes quanto os antagonistas da Vit-K na anticoagulação de duração um pouco mais longa. São excretadas por via renal. Em pacientes com função renal normal, a enoxaparina é utilizada na dose de 1 mg/kg de peso a cada 12 h ou 1,5 mg/kg a cada 24 h, a nadroparina é utilizada na dose de 90 UI/kg a cada 12 h ou 190 UI/kg a cada 24 h, e a dalteparina é utilizada na dose de 120 UI/kg a cada 12 h ou 200 UI/kg a cada 24 h.[20] Já nos pacientes nefropatas, trabalhos clínicos não randomizados mostraram maior chance de sangramentos importantes com o uso da HBPM em pacientes com insuficiência renal.[20]

Trombolíticos

O uso de trombolíticos como terapia inicial está indicado nos pacientes mais graves, ou seja, nos pacientes com instabilidade hemodinâmica (hipotensão arterial, choque hemodinâmico e disfunção ventricular direita), desde que não haja contraindicação (Tabela 392.26).

Ao promoverem a dissolução ativa do trombo, restabelecem a circulação pulmonar mais rapidamente que os anticoagulantes, com consequente melhora da hipertensão pulmonar. A liberação de mediadores plaquetários também diminui, e a associação desses fatores favorece o desempenho ventricular direito, a ponto de reverter o choque cardiogênico.

Os trombolíticos realizam a ativação do plasminogênio em plasmina, que age sobre os trombos e/ou tampões hemostáticos, degradando a fibrina em peptídios solúveis. A administração dos trombolíticos é exclusivamente venosa, promovendo, assim, trombólise sistêmica.

Os fibrinolíticos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e os critérios para o uso no TEP estão na Tabela 392.27 e especificados a seguir:

- Estreptoquinase (uma proteína de cadeia polipeptídica simples derivada do estreptococo beta-hemolítico): ativa o plasminogênio tanto em sua forma ativa, como na forma ligada à fibrina. O excesso de plasmina circulante degrada o fibrinogênio e os fatores V e VIII, causando hipocoagulabilidade por 24 a 36 h, até haver nova síntese hepática deles
- Ativador tecidual do plasminogênio recombinante: o fator ativador do plasminogênio (tPA, *type plasminogen activator*), naturalmente sintetizado pelas células endoteliais como molécula de cadeia simples, é rapidamente clivado em cadeia dupla, ambas com atividade fibrinolítica semelhante. Ao contrário da estreptoquinase, é inativo na ausência de fibrina, mas, quando presente, tem a propriedade de aumentar a capacidade de ativar o plasminogêniio em 1.000 vezes. Como a produção de plasmina está limitada à superfície do coágulo, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena

Tabela 392.26 Contraindicações para o uso de trombolíticos.

Relativas	Absolutas
Hipertensão arterial incontrolada (PAS > 200 e/ou PAD > 110 mmHg)	Hemorragia interna em período inferior a 3 meses
Acidente vascular cerebral isquêmico	Acidente vascular cerebral hemorrágico
Cirurgia nos últimos 10 dias, inclusive biopsias	Neoplasia intracraniana ou intraespinal
	Traumatismo cranioencefálico recente

Endocardite infecciosa	Neurocirurgia recente
Diátese hemorrágica	Pericardite
Trombocitopenia < 100.000	Dissecção aórtica

PAD = pressão de átrio direito; PAS = pressão arterial sistêmica.

Tabela 392.27 Fibrinolíticos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e os critérios para uso no tromboembolismo pulmonar.

Fármacos	Administração
r-tPA (alteplase)	IV, contínua, 100 mg, em 2 h
Estreptoquinase	250.000 UI, dose de ataque 100.000 UI/h, 24 a 72 h IV, contínua
Uroquinase	4.400 UI/kg, em 10 min 4.400 UI/kg/h, 12 a 24 h IV, contínua

IV = IV; r-tPA = ativador tecidual do plasminogênio recombinante.

- Uroquinase: enzima fibrinolítica isolada na urina humana, é rapidamente inativada pela uropeptidase urinária. Não é antigênica e ativa diretamente o plasminogênio. Obtida por meio de células embrionárias do parenquima renal e da bactéria *Escherichia coli*, é atualmente produzida por técnica de engenharia genética recombinante.[18]

Anticoagulação oral

Antagonistas da Vit-K

A anticoagulação oral deve ser iniciada no primeiro dia de heparina e poderá se suspender a heparina, quando a anticoagulação oral ficar efetiva. Cabe lembrar que idosos são muito sensíveis aos Antagonistas da Vit-K e, muitas vezes, requerem doses bem menores que as utilizadas em adultos mais jovens para obterem anticoagulação ideal. O controle da anticoagulação é feito pela INR, devendo os valores ficarem entre 2,0 e 3,0, pois índices inferiores a 2,0 apresentam correlação com altos índices de eventos trombóticos e, por outro lado, os índices muito altos apresentam elevada probabilidade para eventos hemorrágicos.[23] A proposta recente de se testar um alvo terapêutico mais baixo para os antagonistas da Vit-K (entre 1,5 e 2,0) mostrou que, comparado ao placebo, foi mais eficaz em prevenir a recorrência da TEV, mas pior que a anticoagulação em níveis convencionais (alvo de 2,5).[24] O período médio recomendado para o uso do anticoagulante oral em idosos com fatores de risco temporários é de 6 meses, podendo ser contínuo, se o fator de risco for permanente. Pacientes que tiveram TVP idiopática devem ser tratados por um período de 6 meses. Entretanto, caso a TEP tenha sido em decorrência de uma cirurgia que não resulte em imobilização, um problema clínico transitório ou trauma sem sequelas, a anticoagulação pode se resumir a 3 meses como no TEP durante a gravidez.[20]

Inibidores da trombina

Recentemente, estão disponíveis alguns inibidores da trombina: o etexilato de dabigatrana, inibidor reversível do sítio ativo da trombina, é um agente para uso oral que prescinde de monitoramento laboratorial. A dose utilizada é de 150 a 220 mg/dia em uma tomada. Foi testado em ensaios clínicos de fase III na prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas, sendo comparado à enoxaparina. Na maioria dos estudos, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos de incidência de TEV, sangramento e mortalidade. É uma alternativa às HBPM na prevenção de TEV em pacientes ortopédicos. Apesar de ter comprovada eficácia na anticoagulação plena no contexto da fibrilação atrial, ainda não foram liberados os resultados do uso da dabigatrana no tratamento de TEV. Seu uso nessa indicação ainda é incipiente, podendo ser discutidos os riscos e benefícios com o paciente no contexto da trombocitopenia por heparina.[20] Quando comparado ao warfarim, na prevenção de eventos embólicos na fibrilação atrial, dabigatram esteve associado a menores taxas de eventos embólicos e menores taxas de sangramento, embora

tenha havido uma maior taxa de sangramentos maiores com dabigatrana em idosos com mais de 75 anos, motivo pelo qual os europeus recomendam sua utilização em doses menores quando se trata de idosos com 75 anos ou mais.[25]

Inibidores do fator Xa

Há cerca de um ano, a FDA (US Food and Drug Administration) aprovou a utilização do Rivaroxaban para o tratamento do TEP. É usado em dose fixa e sem a necessidade de controles laboratoriais, sendo contraindicado em pacientes com clearance de creatinina iguais ou inferiores a 30 mℓ/min ou em idosos com insuficiência hepática. As recomendações ainda são de que não sejam utilizados de forma rotineira, até que novos estudos confirmem seus benefícios.[26]

Filtros de veia cava

Tradicionalmente, filtros de veia cava têm sido indicados para pacientes com TEP aguda, na presença de contraindicação ou de complicação relacionada com o uso de anticoagulantes.[20] São também utilizados nas recidivas de TEP, a despeito de anticoagulação adequada, bem como na presença de TEP maciça. Mais recentemente, com o advento dos filtros removíveis, sua indicação foi estendida para pacientes acometidos por TVP proximal com alto risco temporário para TEP. Entretanto as complicações com uso de filtros de veia cava permanentes são comuns: trombose do sítio de punção, recorrência de TVP e a síndrome pós-trombótica tardia estão entre as mais frequentes. A oclusão da veia cava inferior ocorre em 22% dos pacientes após 5 anos e em 33% após 9 anos, independentemente do uso e do tempo de anticoagulação. Pacientes com filtros permanentes, após passada a contraindicação de anticoagulantes, deverão receber essa terapia adicionalmente. Filtros removíveis devem ser empregados para pacientes com contraindicação temporária ao uso de anticoagulantes, devendo permanecer por aproximadamente 2 semanas. O uso de filtros de veia cava deve ser considerado no pré-operatório de pacientes candidatos à cirurgia e acometidos por evento trombótico nos últimos 30 dias, para os quais a anticoagulação precisa ser interrompida.[20]

Procedimentos invasivos | Embolectomia cirúrgica

Nos pacientes em que a anticoagulação e/ou trombólise não obtiverem sucesso na reperfusão, alguns procedimentos menos invasivos podem ser realizados: embolectomia por sucção; fragmentação, dispersão e pulverização mecânica pelo uso de cateteres especiais; esses cateteres também permitem a administração local de trombolíticos e ultimamente tem sido proposto a angioplastia por balão. A embolectomia cirúrgica vem apresentando melhores resultados principalmente se houver estrutura hospitalar adequada (equipe de cirurgia cardiovascular e disponibilidade para circulação extracorpórea).

Prevenção

A profilaxia para TEP se inicia com a proteção contra a TVP, ou sua detecção precoce, e deve ser dirigida contra os fatores que desenvolvem a tríade de Virchow, melhorando-se o fluxo sanguíneo, diminuindo-se os fatores pró-coagulantes e protegendo-se o endotélio vascular.

Os riscos de TVP e TEP podem ser estratificados tanto para pacientes clínicos como para pacientes cirúrgicos e dependerá dessa estratificação o nível das intervenções profiláticas.

A estratificação de risco para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes clínicos está explicada a seguir:

- Risco baixo: abaixo de 40 anos, sem fator de risco, com doença aguda
- Risco moderado:
  - Acima de 40 anos, sem fator de risco, com doença aguda
  - Abaixo de 40 anos com fator de risco (obesidade, varizes e tabagismo)
- Risco alto: qualquer faixa etária, com doença crônica descompensada
- Risco muito alto: pacientes adultos, de qualquer idade, com doença crônica com fatores adicionais de risco e/ou antecedentes específicos de TEV e/ou com neoplasia (pulmão, próstata, mama, rins etc.) e/ou com cateter em veias

centrais e/ou com conhecido estado trombofílico.

A estratificação de risco para TEV em pacientes cirúrgicos é a seguinte:

- Risco baixo: pequena cirurgia/abaixo de 40 anos, sem fator de risco
- Risco moderado: qualquer cirurgia/40 a 60 anos/sem fator de risco ou grande cirurgia/menos de 40 anos/sem fator de risco ou pequena cirurgia com fator de risco
- Risco alto: grande cirurgia/mais de 60 anos, sem fator de risco ou 40 a 60 anos com fator de risco
- Risco muito alto: grande cirurgia em paciente com mais de 40 anos com antecedente de TEV ou doença maligna ou estado de pró-coagulação (trombofilias). Grande cirurgia ortopédica de membros inferiores (MMII) (colo de fêmur/prótese de quadril). Trauma múltiplo. Lesão de medula espinal.

As medidas profiláticas mais utilizadas compreendem:

- Medidas físicas:
- Elevação de membros inferiores
  - Meias elásticas compressivas graduadas: processo simples, prático e moderadamente eficaz de se prevenir contra TVP. Uma recente revisão de Cochrane conclui que o uso de meias de compressão graduada reduzem os episódios de TVP em até 50% de pacientes hospitalizados em pós-operatório imediato[6]
  - Compressão intermitente de MMII: o uso dos pneumáticos intermitentes para MMII promove aumento de fluxo nas veias profundas, prevenindo a estase venosa, podendo ainda aumentar a atividade fibrinolítica sanguínea
  - Fisioterapia ativa e passiva
- Medidas farmacológicas:
  - Heparinas de baixo peso molecular: são tão eficazes como as heparinas não fracionadas, e levam a vantagem de apresentarem menos efeitos colaterais como hematomas e hemorragias graves.[27] O uso de heparina de baixo peso molecular para idosos acamados, imobilizados ou hospitalizados parece ser o melhor método para a profilaxia do TEP.[28] Os estudos atuais ratificam estas informações e demonstram preferência à enoxiparina como medicamento para profilaxia da TVP em pacientes em fase aguda de acidente vascular encefálico isquêmico, tendo em vista os benefícios clínicos e a melhor posologia destas drogas.[29] Outras pesquisas demonstram que a fondaparinux (ainda não existente em nosso meio) e as demais heparinas de baixo peso molecular são mais eficazes que as heparinas não fracionadas na prevenção de TVP em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas[30]
  - Heparina não fracionada: em baixas doses, administradas em doses médias de 5.000 UI 2 a 3 vezes/dia
  - Anticoagulantes orais: para profilaxia, os anticoagulantes orais podem ser administrados no pré- ou pós-operatório precoce, lembrando-se que a introdução dos anticoagulantes no pós-operatório não protege totalmente contra os fenômenos embólicos, visto que os anticoagulantes demoram cerca de 3 a 5 dias para agirem por completo
- Medidas invasivas: uso de filtros de veia cava inferior, indicados em pacientes de risco alto e muito alto que não possam receber anticoagulação ou com antecedentes de insucesso com as medidas usuais.

Profilaxia do tromboembolismo venoso segundo os níveis de risco

As medidas gerais indicadas em todos os níveis de risco são: elevação de membros inferiores, movimentação de membros inferiores e deambulação precoce.

As medidas específicas são:

- Risco baixo: medidas gerais acrescidas ou não de meias elásticas
- Risco moderado: 5.000 UI de heparina não fracionada SC, de 12/12 h, ou HBPM, 1 vez/dia ou compressão pneumática intermitente
- Risco alto: 5.000 UI de heparina não fracionada por via subcutânea (SC), de 8/8 h, ou HBPM, 1 ou 2 vezes/dia ou compressão pneumática intermitente
- Risco muito alto: HBPM, 2 vezes/dia, em dose máxima profilática; cumarínico (INR entre 1,5 e 2); heparina em dose ajustada ou compressão pneumática intermitente combinada com 5.000 UI de heparina não fracionada SC, 8/8

h, ou HBPM, 2 vezes/dia, em dose máxima profilática.

Tuberculose no Idoso

Beatriz Pereira Arnaldo, Virgílio Alexandre Nunes Aguiar e Alberto de Macedo Soares

> A Consumpção do homem jovem, que está na flor da sua idade, quando o calor do sangue é ainda elevado e portanto mais predisposto a fermentação febril, é em sua maior parte aguda. Já no homem velho, em que o calor natural é diminuído, ela é mais crônica. (Richard Morten, 1689 – recuperado por Fernando Fiúza de Melo.)

Epidemiologia

Incidência e prevalência

Nos países desenvolvidos, vem aumentando a incidência e a prevalência da tuberculose, fato justificado em parte pelo aumento da expectativa de vida,[1] 95% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento.[2] Nestes, a doença afeta todas as faixas etárias, concentrando-se nos adultos jovens (15 a 44 anos). Na África, 96% dos casos estão abaixo dos 65 anos. No Japão e EUA, países de baixa prevalência, os idosos já representam mais de 35% dos casos. O Sudeste Asiático também apresenta aumento na incidência em idades mais avançadas. O Japão é o grupo de maior prevalência.[3] O comportamento da doença vem apresentando deslocamento do adoecimento para faixas etárias mais elevadas, talvez por apresentarem maior número de comorbidades, por vezes má condição nutricional ou pelas consequências do envelhecimento na imunidade.[2,4–6]

Nos países desenvolvidos, os imigrantes idosos constituem 40% do total de imigrantes e apresentam prevalência aumentada de tuberculose,[2,7] ligada a fatores como viuvez ou viver sozinho, recente chegada ao país e proveniência de regiões com alta prevalência da doença.[7]

No Brasil, a incidência está aumentando na população idosa, a partir de 2002. Nessa data, a incidência na população geral era de 28/100.000 e, acima de 65 anos, atingia 65/100.000 habitantes (SINAM). O Centro de Vigilância Epidemiológica – Seção Tuberculose, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, já informa esse aumento, acima de 60 anos, desde o final da década de 1970, coincidindo declínio no risco de infecção com a transição demográfica da doença. Os idosos vão constituir 5 a 14% da população brasileira em 40 anos, esperando-se um aumento no número de casos. Na Europa, aproximadamente 80% dos portadores de tuberculose-infecção têm mais de 50 anos.[2]

Um melhor controle da tuberculose vem sendo conseguido pelo tratamento diretamente observado, pela implantação de práticas de biossegurança, e pelos esforços dirigidos contra a pandemia de HIV/AIDS.[2] Pelo melhor controle atual da AIDS, com diminuição progressiva do número de casos, espera-se redução do número de casos de tuberculose HIV-relacionados, contrabalançada por estimativas de aumento da infecção pelo vírus HIV em idosos.[8]

Oitenta a 90% dos casos de tuberculose em idosos ocorre na comunidade. Vão constituir fonte bacilar para os mais jovens.[2,9] invertendo o sentido habitual da transmissão da doença.[3]

A incidência é maior entre os moradores em asilos, pelas facilidades de transmissão da doença, semelhante às prisões e abrigos para sem-teto.[2,10] Nos idosos asilados, a forma mais comum seria uma infecção exógena recente. Os que fazem refeições juntos têm maior risco.[11] Para isso contribui a falta de aderência às normas de biossegurança nessas instituições.[4]

Os institucionalizados têm maior frequência de positividade do teste tuberculínico.[2,12] São reservatórios bacilares pela alta taxa de infecção em épocas anteriores, de incidência muito alta da doença.[12] Acima de 90% dos casos são endógenos, por reativação de infecção dormente, fato demonstrado por técnicas de tipagem molecular.[13] Estão mais predispostos à reativação endógena pelas características da idade avançada que permite o recrudescimento da infecção inativa, e, também, à reinfecção exógena, por maior tempo de permanência dentro de casa (dificuldades para se movimentar)[14,15] ou pelo ambiente de aglomeração urbana na residência.[6,14]

Quando se identifica um caso de tuberculose em albergues e asilos de idosos, deve-se realizar minuciosa investigação entre os comunicantes, sendo descritas microepidemias nessa situação.[16]

As minorias idosas apresentam prevalência maior da doença provavelmente pela interação de vários fatores, isto é, condições biológicas (doença subjacente, nutrição, estado imune, medicações e uma possível suscetibilidade racial), ou fatores sociais (pobreza, renda, condições de vida, educação, emprego, acesso à saúde), ou ambos.[17]

Idosos, tanto fumantes quanto ex-fumantes apresentam maior risco para tuberculose do que não fumantes.[18]

Mortalidade

Nos idosos, a taxa de diagnóstico de tuberculose apenas na necropsia é 20 vezes maior.[19]

Nos EUA, 60% dos óbitos ocorrem acima dos 60 anos.[20] No Brasil, esse coeficiente, dependendo da região, pode ultrapassar duas a dez vezes o da população geral.[20]

As dificuldades diagnósticas, com retardo no tratamento e as comorbidades estão relacionadas com mortalidade até 6 vezes mais elevada.[21,14]

Huisman *et al.*[14] referem incremento da mortalidade nos idosos europeus com menor nível de escolaridade e maior carência social. Em 1995, a mortalidade geral por tuberculose no Brasil decresceu, mas com menor intensidade nos idosos, com aumento da sua participação para um quarto dos óbitos, sendo o subgrupo "70 anos e mais" responsável por metade das mortes.[22]

Os idosos apresentam maior tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, mais reações medicamentosas, mais necessidade de tratamento por mais de 6 meses, maior número de doenças associadas e mais mudanças no esquema de tratamento.

Por outro lado apresentam menos sintomas e menor número de abandonos de tratamento.[23]

Em pacientes idosos internados por tuberculose, predominou o sexo masculino, e o mau estado geral foi o principal motivo da internação. 42,6% constituíam retratamento, em 65,4% dos mesmos tratando-se de abandono. O diabetes foi a comorbidade mais presente, em 16,4% dos casos. O tempo médio de permanência foi de 61 dias ou mais em 59% dos pacientes. O óbito ocorreu em 31,1%.[24]

Aspectos imunológicos

A frequência aumentada de tuberculose disseminada, miliar e extrapulmonar no idoso compara-se à progressão da doença primária na criança. Pelo processo de envelhecimento, as células CD4, marcadas pela prévia exposição ao M. tuberculosis, e o macrófago, ativado pelas citocinas liberadas pelas células CD4, quando reexpostos à micobactéria, revertem com facilidade ao estado imunológico nativo, semelhante ao da criança que ainda não desenvolveu sua imunidade.[25] Entretanto, a produção de citocinas após estímulo pelo Mycobacterium tuberculosis não estaria alterada na velhice.[13]

A disseminação é mais comum e as características de doença pós-primária menos comuns nas idades avançadas.[8]

As células NK (natural killers) apresentam diminuição acentuada de atividade, principalmente nas formas fibrocavernosas da doença.[26]

Acima dos 60 anos até 40% dos indivíduos apresentam déficit do hormônio do crescimento e/ou fator de crescimento semelhante à insulina, o que pode ter um papel nas alterações imunitárias nessa idade.[27]

Doenças associadas à idade avançada, como malignidade, diabetes melito, desnutrição e insuficiência renal crônica, bem como o abuso de álcool e uso de drogas imunossupressoras, comprovadamente contribuem para risco aumentado de tuberculose-doença.[20]

Manifestações clínicas

Tuberculose pulmonar

História e quadro clínico

É a forma mais frequente da doença. Uma história precisa de tuberculose no passado, ou em familiares, por vezes não é conseguida pelos déficits cognitivos associados à idade avançada, como alterações da memória, surdez,

confusão mental e dificuldades para se expressar, o que também é válido para os sintomas.[28]

O diagnóstico pode não ser cogitado, principalmente nos locais de baixa incidência da doença.[28]

O quadro clínico e a história apresentam diferenças quando comparados com os dos adultos jovens mas, ao contrário do que já se pensou, o quadro geral tem mais semelhanças que diferenças.[4,29,30]

As características mais conhecidas da tuberculose como tosse, febre, sudorese noturna, perda de peso e hemoptoicos, por vezes, não estão presentes. Metanálise mostrou menor prevalência de febre, sudorese noturna, hemoptise, doença cavitária, positividade da prova tuberculínica e menores níveis de albumina sérica e contagem de leucócitos em idosos.[31]

Dificuldades nas atividades da vida diária, fadiga crônica, anorexia, prejuízo cognitivo ou febre baixa sem explicação, nem sempre são valorizados como manifestações da doença. Se persistem ao longo de semanas, a possibilidade de tuberculose deve ser lembrada.[2] As comorbidades podem dificultar o diagnóstico, principalmente as doenças consumptivas, pela semelhança dos sintomas. O diagnóstico acaba sendo feito em estágios já mais avançados da doença.[3]

As doenças cardiovasculares, a DPOC e o diabetes são as comorbidades mais frequentes.[2]

Radiologia

Radiografia simples do tórax

Na tuberculose ativa em idosos é frequente a dissociação clínico-radiológica, isto é: poucos sintomas, exame físico pouco alterado e alterações radiológicas avançadas.[32] O quadro radiológico pode ser diferente dos adultos não idosos: cavitações e acometimento de lobos superiores aparecem com menos frequência e podem estar presentes massas, consolidações de padrão pneumônico e alargamento hilar em até 25% dos idosos.[32,33] Para alguns os achados mais comuns são opacidades basais com derrame ou espessamento pleural associado. O acometimento extenso é mais comum.[3]

Tomografia computadorizada do tórax

Tem maior sensibilidade para lesões apicais menores.[34] Demonstra com facilidade cavidades, opacidades apicoposteriores, pequenos derrames pleurais e espessamentos, lesões fibróticas com distorção parenquimatosa, elevação de fissuras, dos hilos e bronquiectasias de tração. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução (TCAR) detecta disseminação broncogênica precoce. Achados mais comuns são nódulos centrolobulares de 2 a 4 mm, padrão de árvore em brotamento e opacidades lineares.[35] Em torno de 5% dos pacientes, existem lesões fibrocalcificadas sequelares.[35]

Tuberculose miliar

A frequência é maior entre idosos, por vezes só demonstrada na necropsia. Costuma seguir um padrão de perda de peso, febre intermitente, eventualmente alta, associada a acometimento meníngeo ou de serosas (derrame pleural, pericárdico etc.), podendo haver hepatoesplenomegalia. Apresenta-se também como febre de etiologia indeterminada. O exame do fundo de olho pode demonstrar coriorretinite granulomatosa, (tubérculos coroidais). A tomografia computadorizada de alta resolução pode demonstrar com maior clareza o padrão miliar, pois, a radiografia de tórax pode ser normal. A biopsia transbrônquica tem boa positividade para a demonstração de granulomas.[3]

Outras manifestações

A incidência de outras formas de tuberculose extrapulmonar é maior nas idades avançadas.[2,36]

Tuberculose esquelética

Sintomas gerais podem estar presentes. O envolvimento da coluna vertebral é frequente, com acometimento torácico e lombar, raramente cervical. Abscessos paravertebrais (abscessos frios) podem estar presentes. O sintoma inicial costuma ser dor sobre a vértebra envolvida. Déficits neurológicos e fistulização podem ocorrer. A artrite

tuberculosa incide principalmente em grandes articulações, mas, nos idosos, pode acometer articulações periféricas e ser confundida com doença articular degenerativa. Pode haver associação de ambas, escapando facilmente o diagnóstico.

Meningoencefalite tuberculosa

O quadro em geral é semelhante ao dos pacientes mais jovens, com febre, cefaleia, confusão, precedidos ou concomitantes com fraqueza, anorexia e fadiga. Os pacientes podem apresentar demência ou rebaixamento do nível de consciência não explicadas, sem febre ou rigidez de nuca.

A meningite tuberculosa apresenta mortalidade extremamente alta entre os idosos, sendo frequentes sequelas neurológicas.

Tuberculose urinária

Mais comum da 3ª à 5ª década, apresenta o rim como o sítio mais comum de acometimento, com até 30% dos pacientes sendo assintomáticos. Pode acometer qualquer estrutura do sistema urinário. Os sintomas mais comuns são disúria, polaciúria, dor lombar e hematúria. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes que apresentem piúria sem bacteriúria ou hematúria, bem como massas pélvicas ou escrotais com fistulização.[2]

Diagnóstico da infecção tuberculosa

O teste de escolha para diagnóstico de infecção tuberculosa permanece a prova tuberculínica.[2] A reatividade à prova tuberculínica tende a diminuir com o tempo e até a desaparecer.[2,4]

O teste cutâneo negativo deve ser seguido de reteste em 2 semanas, para evitar interpretar falso-negativo como negatividade real. O efeito *"booster"* positivo consiste em uma induração cutânea > ou = que 10 mm ou um aumento de 6 mm ou mais em comparação com a primeira reação cutânea. Neste caso, considera-se o teste positivo.[2]

Quando surge nova reatividade à tuberculina em um idoso sabidamente não reator, supõe-se que tenha ocorrido uma reinfecção. O teste tuberculínico pode ser negativo, mesmo na tuberculose-doença, principalmente na caquexia.[4] Quando positivo, confirma apenas o diagnóstico de tuberculose-infecção e não o de tuberculose-doença.

Um teste tuberculínico positivo na presença ou não de sintomas respiratórios ou gerais, deve ser seguido do exame radiológico do tórax.

O aspecto radiológico não confirma o diagnóstico, apenas pode torná-lo mais provável ou menos provável.[2,37]

Diagnóstico da tuberculose-doença

O exame rotineiro de saúde, incluindo uma radiografia do tórax, mostra-se importante para o diagnóstico de tuberculose em algumas regiões do mundo.[38]

A tuberculose de reativação, que seria a mais frequente nas idades avançadas, classicamente acomete principalmente os lobos superiores (segmentos apicais e posteriores), mas vários estudos mostram acometimento preferencial do lobo médio e lobos inferiores.[2]

A baciloscopia de escarro permanece o exame confirmatório de escolha em pacientes que apresentem expectoração, sendo realizado, sempre que possível, em pelo menos 3 amostras. Se não há expectoração esta pode ser induzida a produção de escarro pela inalação de cloreto de sódio hipertônico, procedimento que deve ser feito em local que preencha as normas de biossegurança.

A broncoscopia flexível permite a realização de lavado brônquico para pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes, cultura para micobactérias quando indicado e biopsia transbrônquica.[22,37]

A cultura para micobactérias, com o correspondente teste de sensibilidade aos medicamentos, confirma o diagnóstico, pode demonstrar micobactérias não tuberculosas e enseja a demonstração de resistência ou não aos tuberculostáticos.[2,22,37] Apresenta alta sensibilidade e especificidade.

A clássica cultura em meio de Löwestein-Jensen requer 6 semanas e vem sendo substituída por técnicas mais

rápidas, como os sistemas radiométricos, sondas de DNA e PCR. O papel destes últimos exames está ainda por ser definido pelo Centros de Excelência, como o Center for Diseases Control, nos EUA.[2,22]

Muitas vezes, o diagnóstico é histopatológico, a partir de biopsias teciduais de vários locais, como fígado, linfonodos, medula óssea, pleura e sinóvia, revelando granulomas com necrose caseosa.[2,22,37]

*Cabe lembrar que, em nosso país, um indivíduo é considerado idoso com idade a partir dos 60 anos e não 65, como ocorre nos EUA. Outro dado a ser salientado é o de que, recentemente, alguns autores têm feito a indicação de internação em unidades de terapia semi-intensiva e/ou intensiva quando diante de pontuações superiores a três itens, dos cinco supramencionados.[21]

Tratamento

O início do tratamento frequentemente é tardio. O diagnóstico, por vezes, só é feito em ambiente hospitalar.[28] Em Recife, a maioria dos pacientes procurou 2 ou mais serviços de saúde e levou mais de 2 meses para o diagnostico ser realizado.[30]

Como várias drogas são usadas, os déficits de memória, os estados depressivos/confusionais e os distúrbios da visão, frequentes nos idosos, bem como o medo de tomar muitos medicamentos podem resultar em má aderência.[30] O tratamento diretamente supervisionado (DOT) é uma boa alternativa.[4,9,12] Em Cuiabá, Mato Grosso, houve redução do percentual de abandono de 50% para 4%.[33]

A maioria dos casos em idosos é decorrente de cepas sensíveis às drogas tuberculostáticas,[2,4] e a infecção foi adquirida antes da disponibilidade de tratamento tuberculostático eficiente, não havendo multirresistência com frequência, pois não houve exposição aos tuberculostáticos atuais.[28]

Surge em pacientes já submetidos a tratamento anterior com tuberculostáticos ou reinfectados por contato portador de bacilo já multirresistente.[2]

No Brasil, a prevalência de tuberculose multirresistente é considerada importante (resistência à isoniazida > 4%) e o tratamento inclui inicialmente quatro drogas.[2,22] O tratamento nos idosos é feito com o esquema habitual preconizado pelo Ministério da Saúde, sendo iniciado com a associação de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, nos pacientes virgens de tratamento.[37] Condutas no abandono, no retratamento, nas complicações e na multirresistência seguem linhas gerais, sem condutas especiais para idosos.[22,37]

Os tuberculostáticos produzem mais reações adversas nos idosos do que nos jovens.[4,28] Há maior risco de hepatotoxicidade pela isoniazida, principalmente no caso de doença hepática preexistente.[2,12,39]

Recomenda-se estudo da função hepática nos idosos, antes do início da terapêutica tuberculostática e acompanhamento regular, principalmente se existirem sintomas.[2,22]

Aumento da aminotransferase sérica maior que 5 vezes o valor de referência determina interrupção da administração de isoniazida ou qualquer outra droga hepatotóxica, o que raramente é necessário.[2]

As drogas podem ser reintroduzidas em doses menores acompanhando-se a tolerância do paciente clínica e laboratorialmente.[4] O uso de regime alternativo minimamente hepatotóxico pode oferecer vantagens.

A isoniazida pode provocar manifestações neuropsiquiátricas e deficiência de piridoxina.[40] Outros fatores predisponentes, além da idade avançada são diabetes, insuficiência hepática, alcoolismo, história familiar ou pessoal de doença mental e a condição de acetilador lento da isoniazida.

O controle repetido da função hepática em idosos em uso da associação de rifampicina com isoniazida é necessário apenas quando estão presentes sintomas de hepatotoxicidade. Neste caso, há necessidade de ajuste no tratamento, com maior frequência.[41]

A comparação do tratamento de idosos usando isoniazida, pirazinamida e etambutol com idosos em uso das mesmas drogas acrescidas da rifampicina mostrou que o grupo que incluía a rifampicina apresentava maior concentração estável de isoniazida e maior incidência de efeitos colaterais, principalmente na presença de doenças coexistentes.[42]

A existência de comorbidades e seus respectivos tratamentos está relacionada com interações medicamentosas. Por exemplo, a isoniazida pode reduzir a ação anticonvulsivante da fenitoína, a rifampicina pode diminuir a ação do digital, dos corticosteroides, da varfarina e dos hipoglicemiantes orais. Recomenda-se o uso de insulina nos pacientes diabéticos, durante o tratamento tuberculostático.[8]

Os pacientes acima de 50 anos, aqueles com disfunção renal ou com déficit auditivo têm risco maior de desenvolver disfunção vestibular com a estreptomicina e há relação direta com a dose diária. As funções renal e auditiva devem ser avaliadas antes do início do tratamento. Duas condutas não comprometem a eficácia: diminuir a

dose diária para 0,5 g ou administrar 1 g (dose máxima diária) em dias alternados.[8]

O etambutol pode apresentar como efeito colateral diminuição da acuidade visual, escotomas e distúrbios da visão do verde-vermelho, pois causa, mas muito raramente, neurite óptica. Estes sintomas podem não ser valorizados em idosos com distúrbios visuais, como catarata e glaucoma, requerendo avaliação oftalmológica antes do início da terapêutica com etambutol.[9]

O prolongamento do tratamento pode ser necessário, principalmente em portadores de diabetes melito, silicose e nos imunocomprometidos.[9]

Nos idosos, não são raros conceitos errôneos e antiquados sobre todos os aspectos da tuberculose e um trabalho educacional é obrigatório envolvendo o paciente e sua família,[28,37] principalmente em relação aos aspectos de transmissão da doença (uso de talheres, roupa, proximidade com os familiares), conduta nos contatos, duração do tratamento, cuidados e limitações durante o tratamento e quanto ao prognóstico. Em nosso meio, os idosos apresentaram índice de cura discretamente melhores que faixas etárias menores[30] Entretanto vários autores relatam maior tempo de tratamento, maior taxa de abandono e maior mortalidade, está relacionada com as comorbidades presentes.[3]

Prevenção do adoecimento

Tratamento da tuberculose latente

Deve ser excluída tuberculose ativa pelo exame clínico e pela radiografia de tórax.

O teste tuberculínico positivo orienta para o tratamento da tuberculose latente. Quando maior ou igual a 5 mm é considerado positivo e está indicado tratamento da tuberculose latente nos infectados com HIV, contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos, indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax. Ainda: pacientes candidatos a transplantes ou transplantados imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês), candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-α,[43] viragem tuberculínica, trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos, pessoal de laboratórios de micobactérias, profissionais da área da saúde e contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade. Quando maior que 10 mm é considerado positivo e está indicado o tratamento da tuberculose latente em contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos, usuários de drogas injetáveis, pacientes com depressão da imunidade por diabetes melito insulinodependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou submetidos a procedimentos como gastrectomia, hemodiálise ou *bypass* gastrintestinal e nas populações indígenas.

O tratamento da TBL, independente do TT está indicado nos indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de sequela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB.[22]

O teste tuberculínico é positivo forte (igual ou maior que 10 mm) apenas em torno de 60% dos casos, em idosos.[28]

Nos idosos candidatos a uso de terapias biológicas, como com inibidores do TNF alfa, com teste tuberculínico negativo, se houver história de tratamento anterior de tuberculose ativa ou de TBL deve-se investigar se o tratamento foi correto e por tempo suficiente. Nos pacientes com indicação de tratamento para TBL, idealmente, o tratamento com agentes biológicos só deverá ser iniciado após o tratamento com isoniazida, por 6 meses. Por vezes, pela gravidade das comorbidades, que indicam o uso desses medicamentos, a terapêutica com isoniazida é concomitante àquela com os agentes biológicos.

Quimioprofilaxia

A eficácia da quimioprofilaxia inclui os idosos. No Brasil, é feita através da utilização da isoniazida, na dose de 10 mg/kg/peso corporal/dia, com dose máxima diária de 300 mg VO, durante 6 meses.[22,36,37]

Existe a opção do tratamento da infecção tuberculosa latente com isoniazida, nos EUA, por 6 ou 9 meses. O último documento da American Thoracic Society sugere que o prolongamento não oferece vantagens significativas, mas está sendo revisto (ATS consensos e diretrizes – junho 2013).

Vacinação BCG

A vacinação BCG é realizada ao nascer, no Brasil. Pessoas com qualquer idade podem ser vacinadas.

Os idosos negativos ao teste tuberculínico podem ser vacinados, desde que não apresentem evidências para doença ativa ou infecção ou doença anterior.

A revacinação apresenta uma série de resultados favoráveis disponíveis na literatura reforçados por argumentos vários que incluem:

- Que a proteção do BCG se esvai em um prazo médio de 10 anos, impondo-se reativar o sistema imunológico da população exposta, a exemplo do que ocorre nos modelos experimentais da tuberculose
- Criar nova oportunidade de imunização para aqueles que, por problemas técnicos da aplicação da vacina, ou por falhas de conservação receberam número insuficiente de unidades bacilares viáveis.

As determinações do Ministério da Saúde não incluem considerações específicas para os idosos.[37]

Alterações Osteoarticulares

Maria do Carmo Sitta e Elina Lika Kikuchi

A dor osteoarticular é entidade frequente no idoso e está relacionada com várias patologias. A osteoartrite, a artrite reumatoide, a fibromialgia, a gota e as patologias da coluna vertebral como as lombalgias, as discopatias, os distúrbios posturais e as fraturas vertebrais osteoporóticas podem ser desencadeantes. Há uma década, doenças com osteoporose e osteoartrite eram reconhecidas como naturais do envelhecimento, mas por aumentar a morbimortalidade e influenciar a qualidade de vida, e pudemos assistir a uma mudança de postura radical da classe médica frente ao idoso portador destas patologias. Procuramos através de uma abordagem global e multiprofissional proporcionar ao paciente o melhor tratamento baseado nas evidências atuais. Doenças como artrite reumatoide e fibromialgia podem se apresentar sintomatologia variável no idoso, mas os critérios diagnósticos não são diferentes da população adulta. Destaca-se sempre a necessidade de entender a fisiologia do idoso para que se possa proceder ao tratamento sem aumentar a frequência de iatrogenias e com respeito interações medicamentosas.[1] Devido à prevalência, a osteoporose e a osteoartrite serão apresentadas de forma detalhadas a seguir.

Osteoartrite em idosos

Osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa ou osteoartrose) é o principal problema reumatológico e uma das doenças crônicas mais comuns no idoso, sendo a principal causa de incapacidade.

A osteoartrite (OA) pode ser definida pelas anormalidades radiográficas ou pelos sintomas clínicos típicos e, por isso há grande variação de sua prevalência nos estudos epidemiológicos dependendo dos critérios utilizados, pois existe pouca correlação entre ambos.

Em revisão realizada por Arden e Nevitt,[1] a evidência radiográfica da osteoartrite está presente em 10 a 20% em mãos aos 40 anos crescendo para 75% aos 60 a 70 anos e em 1% dos joelhos aos 25 a 34 anos, aumentando para 30% em indivíduos com 75 anos ou mais. Porém a prevalência de doença sintomática é de 2,5% em mãos, 18 a 28% em joelhos e 0,7 a 4,4% em quadril em maiores de 55 anos.

Fatores de risco

O padrão do envolvimento articular na osteoartrite é surpreendentemente afetado pela idade, sexo e a história ocupacional prévia. Como descrito por Arden e Nevitt,[1] a incidência de OA aumenta com a idade e, antes dos 50 anos, a prevalência de osteoartrite na maioria das articulações é maior em homens do que nas mulheres. Após os 50 anos, as mulheres são as mais acometidas, principalmente nas mãos e joelhos, enquanto os homens apresentam maior prevalência de OA de quadril do que as mulheres.

Após a idade, a obesidade é o maior fator de risco para osteoartrite de joelho, particularmente nas mulheres O antecedente de lesão traumática ou de cirurgia no joelho é também um fator de risco para osteoartrite, como por

exemplo, meniscectomia prévia. Os fatores de risco da osteoartrite são: idade, obesidade, sexo feminino, antecedentes familiares, fraqueza de quadríceps, lesão articular traumática, alteração de marcha, atividade física importante e deficiência hormonal de estrógeno.

Patogênese

A patologia da osteoartrite envolve toda a articulação em um processo de doença que inclui perda focal e progressiva da cartilagem hialina com concomitantes alterações no osso localizado abaixo da cartilagem, incluindo o desenvolvimento de osteófitos marginais e aumento da espessura óssea subcondral. As estruturas das partes moles, que incluem a sinóvia, podem mostrar um modesto infiltrado inflamatório; os ligamentos tornam-se frouxos e os músculos enfraquecidos.

No passado, as alterações da cartilagem foram assumidas como alterações exclusivamente degenerativas ou de desgaste, resultado do uso prolongado da articulação. No envelhecimento, as alterações nos tecidos articulares resultam em aumento da suscetibilidade para lesão e diminuição da capacidade de reparação. A cartilagem é um tecido metabolicamente ativo que demonstra aumento de atividade sintética e catabólica – quando o catabolismo excede a síntese de cartilagem, há o desenvolvimento da osteoartrite.

Classificação

A osteoartrite pode ser dividida em primária (idiopática) e secundária, conforme a presença de causas ou fatores de risco identificáveis. A osteoartrite primária pode ser dividida ainda em duas categorias principais: OA localizada e OA generalizada (acometimento de 3 ou mais articulações). A OA secundária pode resultar de uma lesão articular ou alteração da matriz da cartilagem ou do osso subcondral. Geralmente decorre de doenças osteoarticulares congênitas ou adquiridas (osteonecrose, artrite reumatoide, gota, Paget), sistêmicas (diabetes, acromegalia, hipotireoidismo) ou trauma, com lesão significativa resultando em desalinhamento em varo ou valgo, fratura intra-articular ou ruptura dos ligamentos.

Quadro clínico

A osteoartrite é uma doença articular caracterizada pelo desenvolvimento gradual de dor articular, rigidez e limitação do movimento. O paciente típico portador de osteoartrite é de meia-idade ou idoso, com queixa de dor no joelho, quadril, mãos ou coluna. Muitas vezes, o paciente apresenta dor e rigidez na e ao redor da articulação, acompanhada de alguma limitação funcional. Os sintomas são insidiosos no início, caracteristicamente pioram com o uso da articulação afetada e são aliviados com o repouso (Tabela 392.28).

Exames complementares

O exame complementar mais utilizado é a radiografia simples da articulação. Para membros inferiores deve ser realizada com carga. As características radiográficas mais importantes são a diminuição do espaço articular e a presença de esclerose subcondral e osteófitos.

Outros exames que podem ser realizados em casos específicos são a dosagem sérica de fator reumatoide, velocidade de hemossedimentação e análise do líquido sinovial, para diagnóstico diferencial com artrite reumatoide, polimialgia reumática, gota e artrite séptica.

Diagnóstico

A osteoartrite é diagnosticada por uma tríade de sintomas típicos, achados de exame clínico e alterações radiográficas. Os critérios do American College of Rheumatology ajudam a diagnosticar pacientes com osteoartrite a partir dos sintomas e achados radiográficos compatíveis em mãos, joelho e quadril (Tabela 392.29).[2–4]

Tratamento

Os objetivos do tratamento do paciente com osteoartrite são: controlar a dor e os outros sintomas, manter e/ou

melhorar a mobilidade articular, limitar a incapacidade funcional, evitando os efeitos adversos das medicações e educar o paciente e sua família sobre a doença e seu tratamento.

Tabela 392.28 Quadro clínico da osteoartrite.

Sintomas	Dor articular Rigidez matinal (< 30 min de duração) Instabilidade articular Perda funcional
Sinais	Alargamento ósseo periarticular Limitação da amplitude de movimento Crepitação à mobilização Dor à mobilização Deformidade articular
Padrão de envolvimento articular	Axial: coluna cervical e lombar Periférico: interfalangeana distal, interfalangeana proximal, 1ª carpometacarpiana, joelhos e quadril

Tabela 392.29 Critérios para o diagnóstico de osteoartrite (OA).

OA MÃOS[2]	OA JOELHO[3]	OA QUADRIL[4]
Dor ou rigidez Alargamento ósseo de 2 ou + das 10 articulações selecionadas* Menos que 3 articulações MCF edemaciadas 2 ou + articulações IFD com alargamento ósseo Deformidade em 2 ou + das 10 articulações selecionadas*	Dor Osteófitos na radiografia 1 ou mais dos seguintes itens: • Idade > 50 anos • Rigidez matinal ≤ 30 min • Crepitação à mobilização	Dor Dois ou mais dos seguintes itens: • VHS < 20 mm/h • Osteófitos acetabulares ou femorais • Diminuição do espaço articular à radiografia

*Articulações selecionadas: 2ª e 3ª IFD, 2ª e 3ª IFP e 1ª carpometacarpiana de ambas as mãos. MCF = metacarpofalangeana; IFD = interfalangeana distal; IFP = interfalangeana proximal.

Não existem até o momento medicamentos que possam prevenir a progressão da lesão na osteoartrite e nem que possam reparar o dano causado na cartilagem articular.

Como não há cura atualmente para osteoartrite, o tratamento clínico dos pacientes é amplamente sintomático (Tabela 392.30).

Tratamento não farmacológico

Os aspectos não farmacológicos do tratamento são tão ou mais importantes quanto o tratamento medicamentoso. É fundamental a busca pela melhora global do paciente, o que envolve a participação da equipe multiprofissional. Destacamos os seguintes itens:

- Educação do paciente: a educação do paciente é parte integral do manejo da osteoartrite. Pode ser realizada através de manuais escritos ou associações de autoajuda

- Suporte social: o suporte social pode ser tão importante quanto o tratamento medicamentoso. Allen *et al.*[5] mostraram que um programa de monitoramento com ligações telefônicas mensais e orientações específicas sobre osteoartrite resultou em melhora da dor articular
- Suporte psicológico: o suporte psicológico através da terapia cognitivo comportamental com a finalidade de orientar maneiras de conviver com a sua dor, enfatiza o seu controle por desenvolver o entendimento da interação das emoções e cognição com os aspectos físicos e comportamentais da dor

Tabela 392.30 Tratamento da osteoartrite.

Tratamento não farmacológico	Educação do paciente Suporte social Suporte psicológico Redução de peso Fisioterapia: • Exercícios de amplitude de movimentos e fortalecimento muscular • Órteses e equipamentos de auxílio à marcha (bengalas, muletas) • Agentes físicos: termoterapia (calor e frio) Terapia ocupacional: proteção articular e conservação de energia; equipamentos de auxílio para aivd e abvd Atividade física
Tratamento farmacológico	Tratamento sintomático de curta duração: • Analgésicos não opioides (paracetamol, dipirona) • AINH (inibidores da COX2 ou AINH não seletivo + inibidor de bomba de prótons) • Analgésicos opioides (tramadol, codeína) • Analgésicos tópicos (AINH e capsaicina) Tratamento sintomático de longa duração: • Corticosteroide intra-articular • Ácido hialurônico intra-articular • Diacereína • Cloroquina

AIVD= atividades instrumentais de vida diária; ABVD = atividades básicas de vida diária; AINH = anti-inflamatório não hormonal; COX_2 = ciclo-oxigenase.

- Redução de peso: a perda de peso em indivíduos obesos está associada a uma menor chance de desenvolvimento de osteoartrite. Em um estudo de Felson *et al.,*[6] uma redução de 5 kg foi associada a uma diminuição de 50% de chance de desenvolver osteoartrite de joelho sintomática. Nos pacientes que já estão sintomáticos, a perda de peso pode reduzir o efeito da gravidade da dor articular
- Fisioterapia: o exercício é uma intervenção efetiva na osteoartrite e um componente importante da prevenção primária, secundária e terciária. O descondicionamento muscular, a mobilidade inadequada e rigidez periarticular podem contribuir para os sinais e sintomas da osteoartrite. Os exercícios orientados para os pacientes com osteoartrite devem ser focados no prejuízo da articulação e dos componentes ao redor (fraqueza muscular, perda de movimentos, dor), com os objetivos de:

- Proteção da articulação de lesões
- Redução da incapacidade e melhora da função
- Prevenção da incapacidade secundária à inatividade.

As órteses e equipamentos de auxílio à marcha, como colar cervical, colete, palmilha, bengala, muleta e andador podem ajudar a melhorar os sintomas. A bengala, por exemplo, quando utilizada apropriadamente, pode aumentar a base de suporte e diminuir a carga sustentada no quadril em até 50%, como mostrado por Neumann.[7] Como consequência, pode melhorar a marcha e diminuir a dor.

O uso de agentes físicos, incluindo a termoterapia, também pode ser coadjuvante no controle da dor. Aplicações de calor ou frio, ou ambos, têm sido empregados no alívio a curto-prazo da dor da osteoartrite. O calor pode aumentar o limiar da dor, produzir relaxamento muscular e diminuir a rigidez articular. O frio pode diminuir o espasmo muscular, diminuir o edema em um trauma agudo e aumentar o limiar da dor:

- Terapia ocupacional: o terapeuta ocupacional pode avaliar a habilidade dos pacientes em realizar as atividades instrumentais da vida diária (AIVD) e atividades básicas da vida diária (ABVD) e providenciar equipamentos para adaptação quando necessário. O paciente deve ser orientado a proteger a articulação e a evitar atividade de impacto. Por exemplo, pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril devem ser aconselhados a viver em um pavimento de suas casas e evitar subir e descer escadas, quando possível
- Atividade física: um programa de atividade física regular pode diminuir a incapacidade física, melhorar o controle das comorbidades e melhorar a qualidade de vida para indivíduos portadores de OA, como mostra um painel realizado pela American Geriatrics Society.[8]

A caminhada, a dança, a bicicleta e a esteira ergométrica são excelentes exemplos de exercícios e devem ser recomendados para melhora da capacidade física e da massa muscular. Colaboram ainda para a melhora da coordenação e do equilíbrio. Quando executadas em grupo também colaboram para a socialização.

São especialmente recomendadas a natação e a hidroginástica. Devido ao efeito antigravitacional da água, há diminuição do impacto sobre a articulação, e o paciente mesmo com dor, consegue executar os exercícios.

Muitos pacientes com osteoartrite conseguem tolerar exercícios com carga e podem participar com segurança de programas de exercícios de condicionamento apropriados para melhorar a aptidão e saúde, sem aumento da dor articular ou da necessidade de analgésicos ou AINH.

Os pacientes com osteoartrite de quadril ou joelho devem evitar subir e descer escadas, pois, apesar de ser um excelente exercício aeróbico, são nestas condições que ocorre a máxima carga articular.

Tratamento farmacológico

O tratamento sintomático de curta duração engloba:

- Analgésicos não opioides (paracetamol e dipirona): o paracetamol é medicação de primeira escolha com melhor perfil de efeitos colaterais e é tão eficaz quanto os anti-inflamatórios (AINH). A dose diária não deve exceder 3 g/dia, em intervalos de 6/6 h. Nas doses terapêuticas, o paracetamol raramente causa hepatotoxicidade, porém, apesar disso, deve ser utilizado cuidadosamente em pacientes com doença hepática existente e evitado em pacientes com abuso crônico de álcool, devido ao conhecido aumento do risco nestas condições. A dipirona, embora não seja tão amplamente estudada na OA, também se mostra eficaz, sendo utilizada na dose de 500 a 1000 mg a cada 6/6 h
- Anti-inflamatórios não hormonais (AINHs): as opções para o tratamento clínico da osteoartrite nos pacientes que não responderam aos analgésicos comuns incluem o uso dos anti-inflamatórios. Porém, devido à inibição das prostaglandinas, podem provocar vários efeitos colaterais que incluem insuficiência renal, efeitos gastrintestinais (gastrite, úlcera péptica e sangramento digestivo) e retenção hídrica levando à descompensação de insuficiência cardíaca (IC) ou de hipertensão arterial (Tabela 392.31). Os inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 (COX2) mostraram-se promissores por terem menor efeito adverso no trato gastrintestinal, mas alguns medicamentos desta classe foram suspensos pelo maior risco de trombose e isquemia. Atualmente, temos o celecoxibe (100 e 200 mg 2 vezes/dia) e o etoricoxibe (60, 90 e 120 mg 1 vez/dia). É importante lembrar que os inibidores da COX 2 podem causar toxicidade renal e, portanto, devem ser utilizados com cuidado em pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou disfunção renal leve a moderada e não devem ser usados em pacientes com insuficiência renal grave. O uso de celecoxibe é também contraindicado em pacientes com história de reação alérgica a

sulfonamidas. Uma alternativa para o uso de inibidores da COX 2 é o uso de AINH não seletivos em baixas doses, por curto período de tempo, associado a inibidores de bomba de prótons, como omeprazol 20 mg/dia, para prevenção de sangramento TGI

- Analgésicos opioides: o tramadol e a codeína são analgésicos opioides de ação central utilizados para o tratamento de dor moderada a grave e podem ser considerados em pacientes que apresentam contraindicações aos AINH não seletivos e aos inibidores da COX2, incluindo portadores de disfunção renal. As doses efetivas diárias são, em média, de 200 a 300 mg/dia de tramadol, dividido em 4 doses e 90 a 180 mg/dia de codeína, dividido em 4 a 6 doses. Os efeitos colaterais comuns são náuseas, constipação intestinal e sonolência
- Analgésicos tópicos: pacientes com osteoartrite e dor leve a moderada, que não responderam ao paracetamol e não toleraram outra medicação sistêmica, podem utilizar analgésicos tópicos (AINH e capsaicina) como tratamento adjuvante ou monoterapia, especialmente em pacientes com OA de mãos ou joelhos.

No tratamento sintomático de longa duração, as medicações têm um início variável de benefício, com um efeito prolongado após a retirada:

- Corticosteroide intra-articular: as injeções intra-articulares de corticosteroides podem ser utilizadas no tratamento da dor aguda em pacientes com osteoartrite de joelho, em monoterapia ou adjuvante ao tratamento sistêmico, sendo particularmente benéficas nos pacientes que apresentam sinais de inflamação local ou derrame articular. O paciente deve manter repouso da articulação após a injeção, idealmente por 24 h e deve evitar atividade física vigorosa por 2 a 3 dias. As contraindicações incluem fratura recente ou microtrauma ou suspeita de artrite séptica. Geralmente, é recomendado que as injeções de corticoides em uma articulação não sejam realizadas mais do que 3 a 4 vezes por ano, devido à possibilidade de lesão progressiva da cartilagem pelas injeções repetidas

Tabela 392.31 Fatores de risco para complicações de AINH.

Fatores de risco TGI	Fatores de risco renais
Idade ≥ 65 anos	Creatinina sérica ≥ 2,0 mg/dℓ
Comorbidades clínicas	Idade ≥ 65 anos
Antecedente de doença péptica	Hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca
Antecedente de hemorragia digestiva	Uso de diuréticos
Uso de corticosteroides orais	Uso de IECA
Uso de anticoagulantes	

AINH = anti-inflamatório não hormonal; TGI = trato gastrintestinal; IECA = inibidor da enzima de conversão de angiotensina.

- Ácido hialurônico intra-articular: o ácido hialurônico é o maior componente não estrutural da matriz extracelular sinovial e da cartilagem e, que se encontra diminuído nos pacientes com OA. Ele confere propriedades visco-elásticas e lubrificantes à articulação. O tratamento com hialuronato intra-articular é indicado para os pacientes que não responderam ao tratamento não farmacológico e aos analgésicos simples e naqueles em que a cirurgia seja contraindicada. As injeções são dadas semanalmente por 3 a 5 semanas. O mecanismo de ação ainda não é conhecido. Há evidências para efeitos anti-inflamatório, lubrificante a curto-prazo, analgésico por ação direta nas terminações nervosas sinoviais e de estimulação na produção de ácido hialurônico normal pelas células sinoviais
- Diacereína: a diacereína é uma medicação que inibe a produção ou liberação de interleucina-1, que foi desenvolvida para o tratamento de osteoartrite. Outras ações potenciais incluem a redução da fagocitose, quimiotaxia e migração de neutrófilos e macrófagos e, inibição da liberação lisossomal e da produção de radicais livres pelos neutrófilos. Em revisão sistemática realizada pela Cochrane,[9] a diacereína mostrou benefício pequeno, mas consistente em melhorar a dor. A diacereína apresenta ação lenta com início dos efeitos a partir de 4 semanas após o início do tratamento. Em muitos estudos,[9] o alívio da dor persistiu por semanas após a descontinuação do medicamento, sugerindo a presença de outros mediadores dos efeitos da droga. É dada na dose de 50 a 100 mg/dia. Como não há efeitos inibitórios na síntese de prostaglandinas, a diacereína é segura quanto à possibilidade de sangramento do TGI e, portanto, talvez seja uma alternativa aos AINH para os idosos. Os efeitos adversos mais

comuns são as alterações no hábito intestinal: diarreia, amolecimento das fezes e dor abdominal

- Cloroquina: a cloroquina, ainda que não incluída formalmente no grupo de tratamento de longa-duração, também pode ser considerada. É utilizada em osteoartrite com inflamação persistente, mono ou oligoarticular ou naquelas em que o componente erosivo é uma de suas características (osteoartrite inflamatória erosiva). Existem poucos trabalhos sobre cloroquina na osteoartrite erosiva, como de Bryant, Rosier e Carpenter,[10] principalmente utilizada quando não há resposta eficaz aos AINH. A eficácia da hidroxicloroquina e do difosfato de cloroquina na osteoartrite erosiva pode ser decorrente dos seus efeitos inibitórios da atividade lisossomal, e também, sua influência no sistema imune, como sugerido pelo efeito frequentemente satisfatório nas doenças autoimunes reumáticas
- Sulfato de glucosamina e condroitina: a glicosamina é um derivado farmacológico do monoaminossacarídio glicosamina que ocorre naturalmente como constituinte dos glicosaminoglicanos da matriz cartilaginosa e do líquido sinovial. Pode ser encontrado comercialmente sob a forma de sulfato de glicosamina, associado ou não a outros componentes como à condroitina. Sua eficácia é controversa como mostra a revisão sistemática da Cochrane,[11] porém o Colégio Americano de Reumatologia[12] atualmente não recomenda o seu uso para o tratamento de osteoartrite.

Tratamento cirúrgico

Pacientes cujos sintomas não são adequadamente controlados com tratamento clínico e aqueles que apresentam dor moderada a grave e prejuízo funcional são candidatos ao tratamento cirúrgico.

A osteoartrite do joelho complicada por *debris* internos pode ser tratada com desbridamento artroscópico ou lavagem articular. A osteotomia pode ser realizada se há desalinhamento significativo do joelho ou quadril. A artroplastia total articular, quando bem indicada, tem um excelente resultado e melhora claramente a qualidade de vida. A principal indicação da artroplastia total é uma dor crescente e intratável, mas a perda progressiva de amplitude do movimento e o aumento da deformidade são indicações relativas.

Conclusão

A osteoartrite é muito prevalente na população idosa, sendo uma das principais causas de incapacidade nesta faixa etária. Atualmente, o tratamento da osteoartrite objetiva o alívio sintomático e a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. O tratamento efetivo é uma combinação de muitas ferramentas disponíveis, incluindo a educação, medidas físicas, abordagem psicológica, medicações e cirurgia.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea disseminada por todo esqueleto caracterizada por uma baixa massa óssea e uma deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e a suscetibilidade a fraturas.[13]

As fraturas e suas complicações são as principais manifestações clínicas da osteoporose. As fraturas típicas ocorrem no colo do fêmur, vértebras e punho, mas todos os ossos são suscetíveis. A fratura de colo de fêmur é a mais grave manifestação da osteoporose; 5-20% das vítimas deste tipo de fratura falecerão no mesmo ano que ocorreu o evento e cerca de 50% das sobreviventes ficarão incapacitados ou dependentes de modo permanente.[14]

A osteoporose é um problema de saúde pública mundial. Nos EUA, acomete mais de 25 milhões de pessoas, predispondo a 1,3 milhões de fraturas anuais.[15] Os custos do tratamento e da recuperação são muito elevados e com o aumento da expectativa de vida, o Brasil já enfrenta situação semelhante.

Massa óssea

A medida da massa óssea é a maior determinante mensurável do risco de fratura por osteoporose. A massa óssea aumenta durante a infância e adolescência, atinge seu pico na década de trinta, e depois inicia um declínio progressivo e contínuo com a idade. A mulher adulta tem menor massa óssea em relação ao homem em todas as idades e apresenta uma acentuada aceleração de perda de massa óssea durante os 5 anos seguintes à menopausa. A perda de massa óssea associada à idade causa uma perda aproximada de 1% ao ano e pode se acelerar até 5% ao ano

após a menopausa.[16]

Classificação da osteoporose

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária. A osteoporose primária pode ser dividida em:

- Tipo I ou pós-menopausa: caracteriza-se por aumento da reabsorção óssea
- Tipo II ou senil: caracteriza-se por diminuição da formação óssea.

A osteoporose secundária, decorrente de outras patologias, pode ser desencadeada por:

- Patologias endócrinas: hipertireoidismo, diabetes, hiperpatireoidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo
- Patologias reumáticas: artrite reumatoide, espondilite
- Síndromes de má absorção, doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, pós-gastrectomia
- Insuficiência Renal
- Neoplasias: mieloma, linfoma
- Drogas: corticosteroides, anticonvulsivantes, álcool, hormônio tireoidiano.

Avaliação da massa óssea

A melhor forma de quantificar a massa óssea e diagnosticar a osteoporose é através da densitometria óssea que pode ser realizada através dos aparelhos de densitometria, por ultrassonometria e por tomografia. Estudos recentes demonstram que a realização sistemática do exame de densitometria em idosos está relacionada com menor prevalência de fraturas futuras. Há aumento progressivo da prevalência de fraturas com o aumento da idade (Figura 392.4).[16]

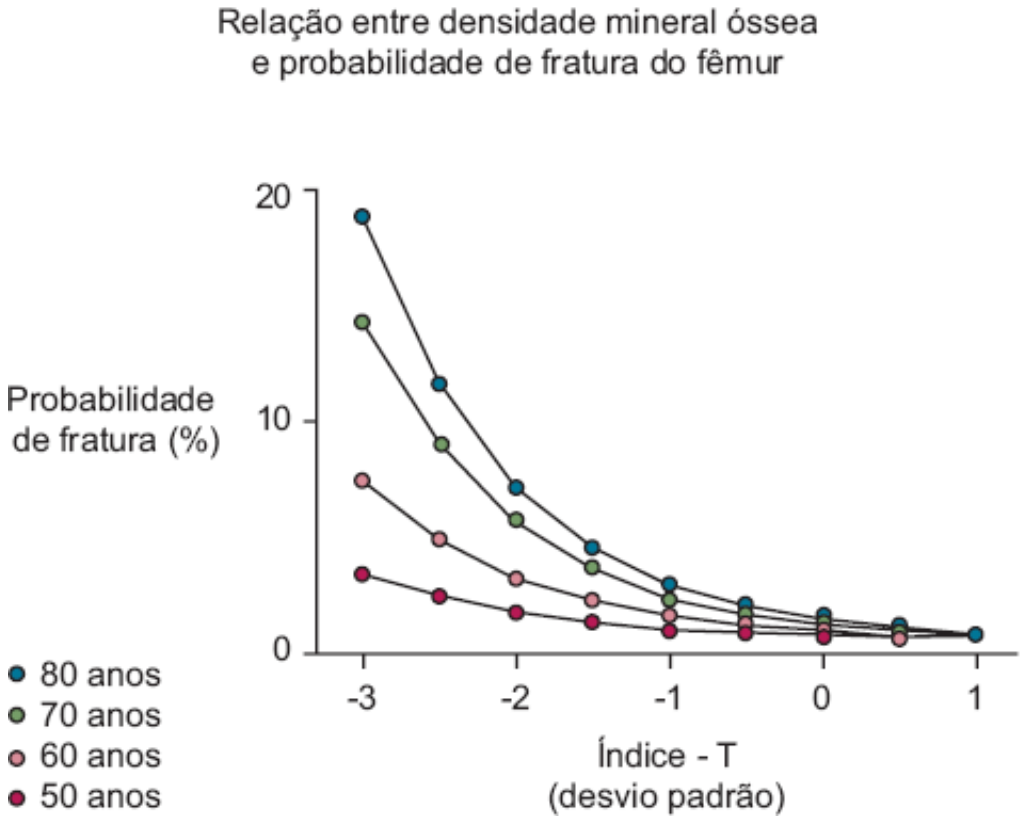

Figura 392.4 Densidade mineral óssea (DMO) e probabilidade de fratura de acordo com a idade. (Adaptada de Kanis *et al.*[17]).

Densitometria com dupla energia

A densitometria com dupla energia (DEXA, *double energy x-ray absorptiometry*) é o método mais utilizado e o único que está padronizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) até a presente data. O tempo de realização

do exame é de 5 a 10 min, é bastante precisa (Erro = 1 a 2%), tem baixa radioatividade, custo razoável e universalmente utilizada.[18]

Para o resultado da densitometria considera-se o *Índice-T* que representa o desvio padrão (DP) da densidade mineral óssea em relação ao adulto jovem (25 a 45 anos). O *Índice-Z* representa o número de desvios padrões em relação à média da densidade óssea para a população de mesma idade

- Índice-T = 0 a –1,0 DP – normal
- Índice-T = –1,0 a –2,5 DP – osteopenia
- Índice-T = > –2,5 DP – osteoporose.

As medidas da densitometria são realizadas na coluna lombar nas vértebras L_1, L_2, L_3 e L_4. Considera-se como padrão a média entre L_1-L_4 ou L_2-L_4. No fêmur, os valores são determinados no colo do fêmur, no triângulo de Wards e no trocânter maior. Recomenda-se como padrão o colo do fêmur ou a média dos valores chamada de fêmur total.

Os exames de tomografia e ultrassonometria não foram validados para o uso populacional embora possam se constituir em medidas úteis da DMO em casos isolados.

Fatores de risco

Os vários fatores de risco, principalmente a idade, o sexo, o peso e a raça estão relacionados com a densidade mineral óssea, mas é impossível predizer a DMO a partir da combinação destes fatores.[15] São listados a seguir os considerados fatores de risco maiores e menores para osteoporose e fraturas:

- Fatores maiores:
  - Sexo feminino
  - Baixa massa óssea
  - Fratura prévia
  - Raça asiática ou caucásica
  - Idade > 65 anos em ambos os sexos
  - História materna de fratura ou osteoporose
  - Menopausa precoce não tratada (antes dos 40 anos)
  - Tratamento com corticoides
  - Doença reumática, especialmente artrite reumatoide
- Fatores menores:
  - Amenorreia primária ou secundária
  - Hipogonadismo primário ou secundário em homens
  - Baixo índice de massa corpórea (IMC < 19 kg/m^2)
  - Tabagismo
  - Alcoolismo
  - Sedentarismo
  - Uso de heparina, varfarina, anticonvulsivante, lítio, methotrexate
  - Imobilização prolongada
  - Dieta pobre em cálcio.

Em 2008, a OMS introduziu o algoritmo FRAX *Fracture Risk Assessment Tool* que pode estimar 10 anos de probabilidade de fratura do quadril ou fraturas combinadas por osteoporose maior (quadril, coluna, úmero e punho) para um paciente não tratado usando o índice T ou índice Z do colo do fêmur e os fatores predisponentes a fratura.[19]

O teste preditivo pode ser acessado no *site* http://www.shef.ac.uk/FRAX/clica-se em *Calculation Tool* e seleciona-se o país: EUA, Reino Unido, Espanha, Japão. Não há o item Brasil validado até o momento. O FRAX usa a densidade mineral óssea (DMO) do colo do fêmur ou do fêmur total. A DMO dos demais sítios (coluna, punho, corpo total não está validada. O FRAX permite aperfeiçoar a seleção dos pacientes que merecem o tratamento farmacológico e otimiza a relação custo-benefício. Os fatores de risco solicitados para o cálculo e o resultado obtido com a paciente citada inicialmente, ilustrando como é feito o cálculo do FRAX, estão listado a

seguir:

- Idade: entre 40 e 90 anos. Para idades abaixo ou acima, o cálculo é corrigido para 40 ou 90 anos, respectivamente
- Sexo
- Peso em kg
- Altura em cm
- Fratura prévia por baixo trauma: é o fator que mais pontua no risco. Deve-se considerar que um indivíduo saudável não a teria tido para o mesmo padrão de queda. Consideram-se também as fraturas de vértebras mesmo de achados radiológicos e assintomáticas. Não é estimado o número de fraturas prévias
- Fratura prévia por baixo trauma materno ou paterno
- Tabagismo atual: interfere a quantidade e o tempo de exposição, mas o algoritmo não contempla estes itens. Cabe ao avaliador decidir se o risco é alto ou baixo
- Corticoterapia: é considerado o uso de corticoide oral por mais de 3 meses com uma dose equivalente a 5 mg de prednisona ou maior. O corticoide por via inalatória não é considerado
- Artrite reumatoide: se confirmada laboratorialmente. Não é considerada osteoartrite ou artrite sem comprovação
- Etilismo: considera-se alto risco o uso regular de 3 ou mais doses de álcool por dia (equivalente a 3 doses de 8 ou 10 g ao dia). Considera-se uma dose = 1 copo de cerveja (285 mℓ), 1 taça média de vinho (120 mℓ), 1 dose de destilados (30 mℓ) ou 1 dose de aperitivo (60 mℓ).

Que paciente deve medir a DMO?

A National Osteoporosis Foundation (NOF)[15] recomenda que a densitometria óssea deve ser realizada nas seguintes situações:

- Todas as mulheres com 65 anos ou mais
- Mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos
- Mulheres na peri e pós-menopausa com fatores de risco
- Mulheres com amenorreia secundária prolongada (> 1 ano)
- Todos os indivíduos que tenham sofrido fratura por trauma mínimo ou atraumática
- Indivíduos com evidências radiográficas de osteopenia ou fraturas vertebrais
- Homens com 70 anos ou mais
- Indivíduos que apresentam perda de estatura (maior que 2,5 cm) ou hipercifose torácica
- Indivíduos em uso de corticoides por mais de 3 meses (dose > 5 mg de prednisona)
- Mulheres com baixo índice de massa corpórea (< 19 kg/m^2)
- Portadores de doenças ou uso de medicações associadas à perda de massa óssea
- Para monitoramento da evolução da doença e dos diferentes tratamentos disponíveis.

Avaliação bioquímica | Marcadores bioquímicos ósseos

Os marcadores bioquímicos determinam a alteração do metabolismo ósseo. Conhecendo-se o defeito do metabolismo ósseo pode se traçar uma terapêutica mais racional com a utilização de drogas para inibir a reabsorção ou para aumentar a formação óssea.

Deve-se determinar a dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, fosfatase ácida. Na urina, o cálcio de 24 h deve estar acima de 75 mg/24 h. O cálcio urinário baixo é evidência de deficiência de vitamina D e reflete a baixa absorção intestinal do cálcio.

A osteocalcina, a fosfatase alcalina óssea, o peptídio procolágeno, a osteonectina e a sialoproteína óssea II são os principais marcadores séricos de formação óssea. Os principais marcadores de reabsorção disponíveis são as dosagens séricas dos fragmentos amino e carboxiterminais das moléculas de colágeno tipo I (CTX – Interligadores C-terminais e NTX – Interligadores N-terminais).

Atualmente, é possível avaliar o nível sérico 25-OH-vitamina D que se tornou um recurso muito útil para a sua reposição e suplementação. São considerados deficientes os valores abaixo de 20 ng/mℓ, ideais entre 30 e 60 ng/mℓ

e tóxicos acima de 150 ng/mℓ.[20]

Chama a atenção a epidemia de deficiente em vitamina D3, mesmo em países ensolorados como o Brasil. É produto das mudanças de hábitos da vida moderna como o uso de protetores solares, vidros com *insufilm* ou proteção UV-A, UV-B, baixa exposição ao sol, exercícios em ambientes de academia ou quadra coberta, trabalhos em ambientes internos com luz fria e/ou protegidos do sol.[21]

Biopsia óssea

A biopsia está indicada nos casos de suspeita de osteomalacia não esclarecido com a dosagem da vitamina D, na falência do tratamento clínico, estudo bioquímico divergente e avaliação da qualidade óssea.[22] Há casos de deficiência de vitamina D com osteomalacia comprovada por biopsia e descritos na literatura médica.[23]

Definição quanto ao início do tratamento

Desde 1998, Eddy, Johnston e Cummings em revisão sistemática e uma análise do custo-benefício, mostraram ampla evidência para que o tratamento seja recomendado em mulheres com osteoporose e fatores de risco, pois diminui o aparecimento de novas fraturas.

Vários medicamentos são aprovados para o tratamento da osteoporose: bifosfonados, raloxifeno, calcitonina e reposição hormonal porque diminuem o risco de fratura em mulheres que já tiveram fratura ou apresentam *Índice-T* maior que -2.5 DP. O valor do tratamento para mulheres sem fratura vertebral com osteopenia permanece incerto, mas pode diminuir a prevalência de fraturas ao longo dos anos.

Tratamento

Medidas ambientais e comportamentais são importantes para prevenção de osteoporose, quedas e fraturas. Tabagismo, consumo excessivo de cafeína e álcool são fatores de risco para osteoporose e devem ser evitados. É importante uma dieta rica em cálcio, composta por leite, derivados do leite, peixe e verduras tipo espinafre, brócolis e folhas escuras.

Os exercícios regulares na frequência de pelo menos 3 vezes/semana mostram que são capazes de melhorar a massa óssea e de reduzir o risco de fratura. Os exercícios físicos estimulam o desenvolvimento ósseo, e a imobilização causa perda de massa óssea. O exercício também colabora para potencializar o efeito dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose e colabora para melhorar a agilidade, a coordenação, a massa muscular e o equilíbrio. Em metanálise, Bonaiuti D, Shea B *et al.*[12] demonstraram que mulheres na pós-menopausa se beneficiam de exercícios aeróbicos e exercícios resistido. Devem ser realizados contra a gravidade, pois melhoram o ganho de massa óssea e diminuem o ritmo de perda. São mais recomendados: a caminhada, a corrida, a bicicleta, a ginástica de solo e a musculação (exercícios resistidos).[24] Estudos randomizados mostram que o exercício pode reduzir o risco de quedas em até 25%. É importante prevenir as quedas que são as principais responsáveis pelas fraturas através do diagnóstico e tratamento dos distúrbios da marcha e do equilíbrio. Os perigos dentro de casa devem ser reduzidos e, se possível, eliminados. São exemplos os tapetes, os chinelos escorregadios e a baixa luminosidade.

O cálcio é fundamental para saúde óssea, não existe dúvida que uma quantidade inadequada de cálcio na dieta leva a um aumento dos níveis de PTH, aumento da reabsorção e perda de massa óssea. A suplementação de cálcio é necessária nas doses de 1 g/dia. Deve fazer parte de qualquer estratégia de tratamento e prevenção.[25]

Há necessidade de suplementar a vitamina D3-colecalciferol, na dose de 400 a 800 UI, especialmente em pacientes com baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D, baixa exposição ao sol ou má absorção. Pacientes que apresentem níveis baixos de vitamina D sérica deverão receber a dose semanal de 7000 UI ou diária de 1000 UI. Casos de deficiência mais grave necessitarão de níveis de reposição maiores.[20]

O uso de calcitriol é relatado para o uso preventivo em pacientes que utilizem corticoides sistêmicos e pode ser utilizado para uso em pacientes com osteomalacia comprovada. Deve-se monitorar a calciúria ou controlar o uso de cálcio VO para se evitar a hipercalciúria.

São candidatos ao tratamento farmacológico os pacientes com alto risco de fratura determinados pela densitometria ou pelos fatores de risco combinados. O algoritmo FRAX citado acima tem sido amplamente utilizado

e divulgado para padronizar esta seleção. As indicações se concentram principalmente em mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos com osteoporose densitométrica (Índice T ≥ –2.5) ou com história de fratura de fêmur ou vertebral.

Os medicamentos disponíveis podem ser classificados de acordo com o seu principal mecanismo de ação.

As antirreabsortivas são:

- Bifosfanatos (alendronato, risedronato, ibandronato de sódio, ácido zoledônico)
- Terapia de reposição hormonal (TRH) ou análogos
- Androgênios
- Raloxifeno
- Calcitonina
- Ranelato de estrôncio
- Denosumabe.

Os estimulantes da formação óssea são:

- Teriparatida (PTH)
- Hormônio de crescimento
- Ranelato de estrôncio (possível).

Terapia de reposição hormonal

Medidas preventivas e terapêuticas com estrogênio pós-menopausa acarretam uma parada do processo de perda de massa óssea. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a medicação estrogênica pós-menopausa protege contra as fraturas tardias de colo de fêmur.

É importante considerar que além dos efeitos osteotróficos dos estrogênios, há melhora do equilíbrio, da coordenação motora, da orientação espacial e colaboram para minimizar o risco de queda. Com as novas evidências de que a reposição hormonal aumenta o risco potencial de câncer de mama, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral deve-se optar por esta forma de tratamento apenas para as mulheres em pós-climatério imediato e sintomático. Não se recomenda o uso por mais do que 5 anos e, portanto, para as pacientes idosas, esta não é uma opção de tratamento.

Raloxifeno

O Raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM), e apresenta os mesmos benefícios da reposição hormonal a nível ósseo. Inibe a reabsorção óssea através de um mecanismo agonista estrogênico no receptor específico. É apresentado em comprimidos de 60 mg, que devem ser tomados na dose de 1 cp/dia. O Raloxifeno é a primeira droga da classe dos receptores seletivos de estrógeno aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. Seu uso foi aprovado para prevenção em 1995 e para tratamento da osteoporose em 1999. É uma droga classificada como SERM 2ª geração, devido a seu efeito órgão específico nos órgãos alvos de ação do estrógeno. Tem efeito agonista no osso e sistema cardiovascular e ação antagonista no endométrio e mama.

O tamoxifeno é o protótipo dos SERMs, porém seu efeito sobre o tecido ósseo é pequeno e tem efeito agonista sobre o endométrio. Não é indicado para o tratamento da osteoporose. Em grande estudo duplo cego randomizado com 7.075 mulheres na pós-menopausa com osteoporose estabelecida (estudo MORE), avaliou-se o impacto do Raloxifeno em fraturas vertebrais. Nesse estudo, demonstrou-se um aumento da DMO em 36 meses de 2,1 e 2% na coluna e no fêmur ($p < 0,001$). Houve também uma redução no risco de novas fraturas vertebrais em 30 a 50% para o grupo do raloxifeno. Apresentou boa tolerância gastrintestinal. Os efeitos colaterais mais comuns do raloxifeno foram ondas de calor, cãibras e os mais sérios foram os eventos tromboembólicos (TVP e TEP).

O raloxifeno teve comprovado efeitos extraósseos. Melhorou o perfil do colesterol por diminuir os níveis de LDL e do colesterol total, mas não interferiu no aparecimento de novos eventos cardiovasculares. Na mama, apresentou uma redução significativa na incidência de câncer de mama invasivo nos 3 anos de segmento. A redução de 76% no risco de câncer de mama invasivo no grupo do Raloxifeno (RR 0,24, 95% IC 0,13 a 0,44, $p < 0,001$), com número necessário para tratar (NTT) de 126 pacientes para prevenir 1 caso de câncer de mama invasivo em 40 meses de tratamento. Houve uma diminuição de risco de 90% (RR 0,10, 95% IC 0,04 a 0,24) de câncer de mama

invasivo com receptor estrógeno positivo. Não houve diferença estatística na incidência de tumores com receptores estrógenos negativos.

É atualmente uma boa opção terapêutica para o tratamento da osteoporose em mulheres com doença dispéptica ou antecedente familiar de câncer de mama.

Calcitonina

A calcitonina também pode ser utilizada para o tratamento inicial da osteoporose. Apresenta uma importante ação analgésica óssea. Apresenta um mecanismo de acomodação do receptor após 2 a 3 anos de uso e perde sua ação de inibir a reabsorção óssea. É utilizada na forma injetável, para uso subcutâneo, na dose de 50 a 100 UI/dia. Na forma spray nasal, a dosagem eficiente, é de 100 a 200 UI/dia. A Calcitonina não demonstrou eficiência para diminuir a prevalência de novas fraturas.

Bisfosfonatos/bifosfonados

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea e comprovadamente aumentam a massa óssea e diminuem a frequência de novas fraturas. São drogas antirreabsortivas usadas para o tratamento da osteoporose e doenças que aumentam o remodelamento ósseo. São efetivos para prevenir a perda óssea associada à deficiência de estrógenos, ao uso de glicocorticoides e à imobilidade. É considerado como o tratamento de primeira linha no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas.

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato e se ligam aos cristais de hidroxiapatita na superfície óssea, particularmente em sítios de remodelação ativa. Esta classe de droga inibe diretamente os osteoclastos, diminuindo a ação reabsortiva e diminuindo a produção de enzimas lisossomais. Diminuem a reabsorção óssea e reduzem o *turnover* ósseo principalmente durante os dois primeiros anos de tratamento. Há diminuição tanto dos marcadores de reabsorção quanto de formação óssea mostrando diminuição do processo de remodelação. Como há predomínio do bloqueio da reabsorção sobre a formação, há aumento da densidade mineral óssea que ocorre através de um aumento do processo da mineralização óssea.

Os bisfosfonatos são absorvidos no intestino delgado e em condições ideais, menos de 5% da dose oral do Alendronato de Sódio é absorvida (absorção varia de 0,5 a 7,0%). A absorção é significativamente reduzida se estas drogas forem administradas com alimentos que contêm cálcio ou bebidas que não a água. Cerca de 20 a 50% dos bisfosfonatos absorvidos se ligam à superfície óssea após 12 a 24 h após sua administração. Não são metabolizados no organismo e são excretados de forma intacta pela urina. Devido à eliminação renal não devem ser usados em pacientes com insuficiência renal grave. Em doses apropriadas são seguras e isentas de toxicidade sistêmica. A hipocalcemia é rara. Podem ocorrer alguns efeitos colaterais no trato gastrintestinal como esofagite, náuseas e vômitos. Um efeito colateral grave relacionado com os bisfosfonatos é a osteonecrose de mandíbula que foram relatados principalmente em pacientes com câncer e uso de altas doses IV.

Estão disponíveis o alendronato de sódio, o risedronato de sódio, o ibandronato de sódio e o ácido zoledrônico.

Há relato recente de aumento da frequência de fraturas diafisárias e atípicas de fêmur que podem estar relacionadas com o uso prolongado dos bifosfonados (acima de 10 anos). Há questionamento sobre o tempo de uso que seja seguro. Embora não haja consenso, é razoável considerar o uso por 10 anos na pós-menopausa ou múltiplos fatores de risco com períodos de descanso para que não haja um congelamento do mecanismo de metabolismo ósseo. Pacientes com poucos fatores de risco deve-se considerar o uso por 5 anos com intervalos de 1 a 2 anos de descanso e reavaliação da terapêutica após este período.

Alendronato de sódio

O alendronato foi aprovado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em 1995. Posteriormente, foi aprovado para prevenção da perda de massa óssea em mulheres na menopausa, da osteoporose induzida por corticosteroides e osteoporose em homens.

Nos estudos randomizados, comparados ao placebo, com mulheres na pós-menopausa mostrou-se eficaz e capaz de prevenir a perda óssea, aumentar a massa óssea de coluna lombar e fêmur e diminuir o risco fraturas vertebrais. O alendronato reduziu significativamente o risco de fraturas clínicas em 36% (RR 0,64; 95% IC 0,5 a 0,82) em mulheres que já tinham osteoporose de base, mas não houve redução no risco de fraturas em mulheres que não tinham osteoporose. Em 2000, foi aprovada para uso clínico a dose semanal de 70 mg. O Alendronato de Sódio está

disponível em comprimidos de 10 mg para uso diário e de 70 mg para uso semanal. Deve ser tomado com água, longe da dose do comprimido de cálcio e longe do horário das refeições. Recomenda-se o uso preferencialmente em jejum, 30 min antes da refeição. O comprimido não deve ser ingerido na posição deitada, devido ao risco de úlcera esofágica.

Contraindicações absolutas para o uso do alendronato são: insuficiência renal grave e doenças do trato gastrintestinal alto como acalasia e estenose de esôfago. A doença do refluxo gastresofágico é considerada contraindicação relativa. Os maiores inconvenientes são os efeitos colaterais digestivos como a gastrite e a esofagite. O comprimido de uso semanal passou a ser uma alternativa segura, pois ameniza os efeitos dispépticos indesejáveis e aumenta a aderência ao tratamento.

Risedronato de sódio

O risedronato foi aprovado para o tratamento da osteoporose em 2000 e tem se mostrado eficaz em aumentar a DMO da coluna e fêmur. Nos estudos com mulheres idosas, tem se mostrado eficaz na prevenção de fraturas e redução de fraturas de quadril e vértebra. O risedronato também é eficaz para prevenir a perda da massa óssea em pacientes com uso crônico de corticoides.

Está disponível nas apresentações de 5 mg para uso diário e 35 mg para uso semanal. Há estudos com 150 mg mensais ou 75 mg a cada 2 semanas. São válidas as mesmas recomendações citadas para o alendronato. Até o momento, é o bifosfonado que melhor demonstrou redução de fraturas de fêmur.

Ibandronato de sódio

O ibandronato de sódio apresenta as mesmas características farmacológicas e pode ser usado na dose mensal VO de 150 mg ou 3 mg IV a cada 3 meses. Facilita a aderência e a tolerância ao tratamento VO, mas são válidas as mesmas recomendações para o uso em jejum, com água e sem bebidas lácteas.

Zoledronato

O uso do zoledronato (ácido zoledrônico) intravenoso é aprovado para uso em hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, metástases ósseas e doença de Paget. Recentemente foi aprovado para o uso em osteoporose na dose única anual de 5 mg. Facilita a aderência ao tratamento e pode ser uma alternativa para pacientes com intolerância gástrica ao uso dos bifosfonados orais.

Denosumabe

Recém-aprovado para o uso em osteoporose, o denosumabe faz parte da nova classe de imunobiológicos. Trata-se de um anticorpo monoclonal anti RANKL – proteína reguladora dos osteoclastos. Tem ação antirreabsortiva óssea e a facilidade de ser usado na dose semestral de 60 mg SC. Ainda há pouco tempo de observação, mas promete ser alternativa segura para pacientes com intolerância gástrica e pode aumentar a aderência ao tratamento.

Teriparatida [PTH(1 a 34)rh]

A teriparatida (recombinante sintético do paratormônio) é um recombinante sintético de 34 aminoácidos do paratormônio humano (PTH). A teriparatida se liga o receptor de PTH e estimula a ação dos osteoblastos, principais responsáveis pela formação do osso.

Fisiologicamente, o PTH aumenta a excreção renal de fósforo, aumenta a reabsorção renal de cálcio e acelera a conversão da 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol levando a maior absorção de cálcio e fósforo intestinal. No tecido ósseo, o PTH atua nos osteoblastos promovendo a síntese de um ativador local de osteoclastos incrementando a reabsorção óssea. No hiperparatireoidismo em que há aumento persistente dos níveis de PTH, há ativação intensa da reabsorção óssea e aumento persistente dos níveis séricos do cálcio e fósforo.

O PTH, quando usado de forma intermitente, apresenta ação anabólica, com aumento de osso trabecular. Há um aumento do número e da atividade associada a uma diminuição do apoptose dos osteoblastos. Ocorre a deposição de camadas compactas de osso lamelar, o que aumenta a resistência e a conectividade das trabéculas ósseas. A injeção subcutânea diária promove aumento dos marcadores de formação e reabsorção óssea com aumento da massa óssea, mostrando que há aumento do processo de remodelação óssea com predomínio da ação osteoblástica. Deve ser

usado na dose de 20 mcg/dia SC. A meia-vida sérica é de 4 h com ação após 30 min e pico em 2 h. Ao final das 24 h não pode ser detectado no plasma. Pode haver hipercalcemia transitória, mas o cálcio não apresenta oscilações significativas nas 24 h. Os casos de hipercalcemia não esclarecido, hiperparatireoidismo e doença de Paget são contraindicações absolutas para seu uso. O medicamento é recomendado para osteoporose grave e os estudos clínicos que mostram que a teriparatida aumenta significativamente a densidade óssea e diminui a incidência de fraturas osteoporóticas em homens e mulheres na pós-menopausa. Sua ação é mais evidente na coluna e na diminuição de novas fraturas vertebrais.

Não há evidência de sinergismo entre o Alendronato e a Teriparatida e observa-se redução do efeito anabólico do PTH com esta associação.

Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio, que apresenta duplo mecanismo de ação, inibindo a reabsorção e ativando a formação óssea, potencializando o processo de remodelação óssea. Os estudos mostram boa segurança e redução dos índices de fraturas principalmente da coluna vertebral (40%) em mulheres pós-menopausa. Tem se mostrado seguro e deve ser utilizado na dose diária de 2 g por via oral (VO). Deve ser tomado preferencialmente à noite, dissolvido em água e fora do horário do cálcio e das refeições. Apresenta baixa incidência de efeitos adversos. É mais comum o aparecimento de sintomas gastrintestinais com diarreia e flatulência. Está aprovado para uso regular no Brasil e na Europa. Recentemente, foi descrito efeito para o tratamento da osteoartrose, mas há necessidade de estudos adicionais para melhor esclarecer o mecanismo de ação.

Outros tratamentos podem ser empregados, como:

- Hormônio de Crescimento (GH, *growth hormone*): só mostrou eficiência em pacientes com deficiência comprovada. Em pacientes com níveis séricos normais de IGF1 (*insulina-like growth factor-I ou fator de crescimento semelhante a insulina tipo I*) o uso é controverso e os efeitos colaterais apresentados contraindicam o uso nestes casos
- Androgênios: não recomendados para a maioria das mulheres devido a seus efeitos virilizantes. Pode ser recomendado em casos especiais para melhora da massa muscular ou em pacientes com hipopituitarismo. A testosterona é recomendada em homens que apresentem osteoporose e deficiência comprovada. O melhor entendimento do metabolismo ósseo permitirá em poucos anos o desenvolvimento de terapias mais efetivas para a prevenção de fraturas e melhora da qualidade óssea.

A Tabela 392.32 resume as principais terapias disponíveis e doses utilizadas.

Tabela 392.32 Opções, doses, indicações e efeitos comprovados dos medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose.

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose	Gênero	Prevenção de fraturas
Calcitonina	Antirreabsortivo	100 a 200 UI *Spray* nasal	Homens Mulheres	Não comprovada
Alendronato de sódio	Antirreabsortivo	10 mg diário 70 mg semanal VO	Homens Mulheres	Coluna Fêmur*
Risedronato de sódio	Antirreabsortivo	5 mg diário 35 mg semanal VO	Homens Mulheres	Coluna Fêmur
Ibandronato de sódio	Antirreabsortivo	150 mg mensal VO	Homens Mulheres	Coluna Fêmur*

Ácido zoledrônico	Antirreabsortivo	5 mg anual IV	Homens Mulheres	Coluna Fêmur
Ranelato de estrôncio	Antirreabsortivo ↑ formação (?)	2 g diário VO	Mulheres	Coluna Fêmur*
Denosumabe	Antirreabsortivo	60 mg semestral SC	Mulheres Homens	Coluna Fêmur*
Teriparatida	↑ Formação	20 mcg diário SC	Homens Mulheres	Coluna Fêmur

*Efeito positivo provável, mas ainda controverso.

Seguimento terapêutico

Não há consenso sobre o melhor tempo de observação ou sítio para o seguimento da DMO. Não há relação linear entre a melhora da DMO e a redução do risco de fratura. Pacientes em tratamento deverão ser acompanhados para que possam ser identificadas as falhas ou não aderência aos tratamentos propostos. Após o início do tratamento, a densitometria óssea deverá ser repetida em 1 ano, e a conduta, estabelecida de acordo com o resultado encontrado:

- Aumento da DMO: manter o tratamento e repetir a cada 2 anos
- Manutenção da DMO: manter o tratamento e repetir após 1 ano
- Diminuição da DMO: confirmar aderência e repetir após 1 ano para confirmar. Realizar os marcadores bioquímicos especialmente de reabsorção que deverão estar reduzidos nas pacientes em uso de bisfosfonatos e raloxifeno (CTX – interligadores C-terminais) ou de formação, no caso da teriparatida (osteocalcina)
- Diminuição da DMO após 2º ano: modificar o tratamento farmacológico e pesquisar causas secundárias. Repetir a densitometria após 1 ano para verificar a resposta terapêutica.

Devido às fraturas atípicas descritas pelo uso prolongado sugere-se o uso por 5 a 10 anos com intervalo de descanso de 1 a 2 anos (não definido) com reavaliação do metabolismo e da densidade óssea.

Considerações finais

Os métodos disponíveis para a aferição da densidade óssea são capazes de detectar pacientes com maior risco de fratura que podem se beneficiar dos tratamentos disponíveis. No seguimento com a densitometria óssea, somente após 1 ano pode se ter noção real da eficiência do tratamento instituído. Os marcadores bioquímicos quando disponíveis podem revelar após 3 meses se o tratamento instituído está modificando o metabolismo ósseo principalmente com diminuição dos marcadores de reabsorção óssea. Baseado nas evidências atuais e na análise do custo benefício, sugere-se que seja feita a medida da DMO em mulheres com mais de 65 anos e em mulheres antes dos 65 anos com fatores de risco para osteoporose e fratura, permitindo eleger as pacientes que possam se beneficiar do tratamento medicamentoso preventivo. Para o tratamento, as doses necessitam ser adaptadas para cada paciente e as drogas podem ser combinadas de acordo com a gravidade da osteoporose e as doenças preexistentes do paciente. Há evidências de que o tratamento é eficaz e maior em mulheres com osteoporose e com maior número de fatores de risco em relação às mulheres sem osteoporose. Os medicamentos atualmente disponíveis agem nos osteoclastos inibindo o processo de reabsorção e diminuindo a perda de massa óssea. Ao inibir a reabsorção pode haver uma diminuição da remodelação óssea, mas existe ganho de densidade mineral óssea através de um processo de mineralização secundária. Há evidências de que os medicamentos antirreabsortivos como o Alendronato, o Risedronato e o Raloxifeno contribuem para a diminuição do número de novas fraturas no período pós-menopausa em que predomina um aumento da reabsorção óssea. Há, entretanto situações em que há predomínio da diminuição do processo de formação óssea e, neste caso, ao inibir a reabsorção haverá um bloqueio ainda maior da formação e da remodelação óssea. Este processo é particularmente importante no homem e na mulher idosa após os 65 anos. Em caso de osteoporose grave ou de fraturas na vigência do tratamento antirreabsortivo deve optar pelo uso da

Teriparatida. Em casos de dúvida sobre a disfunção do metabolismo ósseo, os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são fundamentais para colaborar na decisão da terapêutica mais racional.

Há boas perspectivas de tratamento e reversão da osteoporose, mas a melhor medida ainda é a prevenção com dieta rica em cálcio, sol (fonte de vitamina D) e atividade física. Toda fratura osteoporótica representa uma oportunidade perdida de fazer a prevenção ou a detecção precoce de uma doença que além da alta mortalidade interfere radicalmente na qualidade de vida do indivíduo.

Alterações Cognitivas e Comportamentais

Alberto Stoppe Junior e Omar Jaluul

Introdução

O aumento da expectativa de vida e a melhora dos indicadores de saúde, nos últimos anos, são motivos de grande satisfação para geriatras e gerontólogos, porém, essa nova situação inegavelmente acarreta mudanças no perfil de diversas doenças que apresentam sua prevalência elevada com a idade.

O estudo da distribuição das perturbações mentais que possam levar os idosos a apresentarem alterações cognitivas e comportamentais, bem como fatores que exercem influência, são de grande importância para determinação de estratégias de prevenção e tratamento; entretanto, existem inúmeras dificuldades metodológicas desses estudos; entre elas a definição de normalidade (p. ex., alterações de memória), padronização dos testes diagnósticos para população idosa, dificuldade no nosso meio de sistematização dos dados epidemiológicos e até relutância dos idosos e de seus familiares em relatar sintomas psicológicos. Há poucos estudos realizados no Brasil sobre a prevalência de transtornos mentais em idosos vivendo em comunidade. No município de Montes Claros, em Minas Gerais, Maia *et al.*[1] avaliaram 327 idosos residentes na cidade e encontraram 29,3% de distúrbios mentais nessa população. Em outro estudo realizado no município de São Paulo, Ramos *et al.*[2] detectaram prevalência de 27% de transtornos mentais e Almeida Filho *et al.*[3] encontraram 33% de prevalência para esses transtornos em idosos em uma área urbana de Salvador, Bahia.

Considerando as dificuldades técnicas descritas anteriormente pode-se ter ideia do grande problema que se deve enfrentar com o envelhecimento populacional e consequentes desdobramentos em saúde pública. No ponto de vista dos autores, deve-se aprofundar nas pesquisas que devem impulsionar mudanças da política de atendimento ao idoso para que se possa adaptar ao novo cenário.

Neste capítulo, serão abordadas separadamente, de forma didática, as doenças que com maior intensidade provocam distúrbios cognitivos e comportamentais.

Demência

As queixas cognitivas são comuns em ambulatórios e consultórios de profissionais que lidam com idosos e um ponto de fundamental importância é definir se esse sujeito apresenta ou não um quadro demencial e se realmente houve declínio cognitivo. Sabe-se que a idade é um fator de risco importante para o desenvolvimento da demência, o que torna a queixa de alteração na memória extremamente angustiante para um idoso. Diferentemente do jovem, que ao esquecer de pagar uma conta ou o nome de um colega que não via há tempo, simplesmente não dá importância ao fato. Um idoso nessas mesmas situações pode se imaginar com deterioração cognitiva, mesmo que não seja, necessariamente, verdade.

Nos EUA, a prevalência das demências dobra a cada 5 anos, passando de 1% aos 60 anos para mais de 40% aos 85 anos.[4] Em um estudo populacional brasileiro, realizado em idosos da comunidade, a prevalência de demência variou de 1,6%, entre os sujeitos com idade de 65 a 69 anos a 38,9% entre aqueles com idade superior a 84 anos.[5]

Várias são as causas de demência, as mais frequentes são: doença de Alzheimer e demências vascular, por corpúsculos de Lewy e frontotemporal. Não se aterá ao diagnóstico diferencial específico, mas sim, na síndrome como um todo.

Conceito

Demência pode ser definida como síndrome caracterizada por declínio de memória, associado a déficit de pelo menos uma outra área da cognição (gnosias, praxias, linguagem ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do sujeito. Importante lembrar que as funções acometidas devem ser comparadas com estados prévios, pois alguns indivíduos podem sempre ter funcionado em nível mais baixo em determinada função. Por exemplo, se uma pessoa nunca realizou determinada tarefa (fazer compras, serviço de banco etc.) e ao se suspeitar de um declínio cognitivo verifica-se a impossibilidade de realização dessas tarefas, deve-se perguntar como anteriormente essas atividades eram desempenhadas.

Diagnóstico

Deve ser realizado por meio de uma história bem feita, com ênfase em algumas perguntas como: O início da doença foi súbito ou progressivo?

As demências quase sempre são decorrentes de processos crônico-degenerativos do sistema nervoso central e, portanto, apresentam início insidioso. Se a doença teve início súbito pode-se pensar em outras situações como *delirium* e acidentes vasculares cerebrais. Deve-se salientar que, em alguns casos, a família e o paciente podem interpretar alterações cognitivas relevantes como parte do envelhecimento normal e apenas se dar conta quando algo de mais dramático acontecer, como, por exemplo, se perder no caminho da padaria para casa, ficando com a impressão de que a doença teve início abrupto, quando, na verdade, as alterações já estavam acontecendo, como pequenos esquecimentos, perguntas repetitivas e dificuldade de linguagem interpretadas como normais.

Houve comprometimento de outra área da cognição além da memória?

Essa pergunta também é fundamental para o diagnóstico, pois deve existir comprometimento de outra área da cognição além da memória e essas alterações deverão influenciar nas atividades da vida diária.

Em relação ao exame neurológico, principalmente nas fases iniciais, não há alterações definidas, porém, não será possível deixar de fazer um exame minucioso. Devem-se procurar evidências de sinais de parkinsonismo, sinais focais que poderão dar pistas de comprometimento vascular, presença de reflexos axiais primitivos comuns na doença frontal que poderão ajudar na definição do quadro e na investigação de diagnóstico diferencial.

A próxima etapa para o esclarecimento diagnóstico seria uma avaliação cognitiva completa com testes neuropsicológicos, feitos por profissionais especializados. Na prática clínica, nem sempre é possível, por não haver bom número de profissionais habilitados a realizar os testes e até pelo custo que geralmente não é coberto pelos planos de saúde; portanto, os profissionais que atendem aos possíveis casos de demência devem realizar alguns testes simples para auxiliar no diagnóstico. Nenhum teste isolado pode fechar um diagnóstico presumível, pois como já foi dito, eles são auxiliares.

O teste mais difundido de rastreio é o miniexame do estado mental (MEEM), que é rápido de ser aplicado, autoexplicativo e universalmente conhecido. O exame tem pontuação máxima de 30 e na publicação original a nota de corte é de 24 pontos. O baixo desempenho nos testes não necessariamente tem importância para uma suspeita de demência. Lembrando-se de que outras situações, como depressão e *delirium*, podem interferir nos resultados. Outro fator de influência negativa é a baixa escolaridade e por isso recomenda-se nota de corte distinta. Embora não haja dados definitivos do teste na população brasileira, estudo epidemiológico feito no nosso meio[6] sugere as seguintes notas de corte:

- 18: analfabetos
- 21: escolaridade de 1 a 3 anos
- 24: escolaridade de 4 a 7 anos
- 26: mais de 7 anos de escolaridade.

Classificação de gravidade

Existem várias escalas para classificação de gravidade e estas são importantes, pois podem nortear diferentes decisões de intervenção. Na prática clínica, nos deparamos frequentemente com a necessidade de decidir se um tratamento, exame ou procedimento deve ou não ser realizado, e, nesses casos, é muito mais importante o grau de funcionalidade do que a idade ou o diagnóstico do paciente.

Além das classificações clássicas de atividades diárias de vida, atualmente usamos com frequência a Functional Assessment Staging (FAST), que separa em diversos estágios relacionados com a funcionalidade. Na Tabela 392.33, está a versão simplificada em português de Ricardo Nitrini.

Exames complementares

O paciente com suspeita de demência deverá ser submetido a uma bateria básica de exames e modificada em casos individuais. São eles: exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética do encéfalo), hemograma completo, eletrólitos, funções hepática e renal, testes de função da tireoide, dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico, sorologia para sífilis e, se comportamento de risco, pesquisar anticorpos antivírus da imunodeficiência adquirida (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Tratamento

Antes de entrar no tratamento farmacológico propriamente dito, serão feitas algumas considerações de extrema importância.

Quando um paciente procura o profissional de saúde com sintomas cognitivos e comportamentais, tanto o paciente quanto o cuidador experimentam uma sensação de angústia e incapacidade, que deve ser tratada da forma mais clara e humana possível.

Tabela 392.33 Classificação de gravidade da demência de acordo com a Functional Assessment Staging (FAST).

Estágio	Características	Diagnóstico
1	Nenhuma dificuldade objetiva ou subjetiva	Adulto normal
2	Queixas de esquecimento de locais ou objetos. Dificuldades subjetivas no trabalho	Idoso normal
3	Decréscimo do funcionamento no trabalho, evidente para os colegas. Dificuldade nas viagens para novas localidades.	Compatível com DA incipiente
4	Decréscimo na habilidade de execução de tarefas complexas, manejo de finanças pessoais, execução de compras etc.	DA leve
5	Requer assistência na escolha de trajes adequados	DA moderada
6 A	Dificuldade em vestir-se adequadamente	DA moderada a grave
6 B	Incapaz de banhar-se adequadamente, pode desenvolver medo do banho	–
6 C	Incapacidade de manuseio da toalete	–
6 D	Incontinência urinária	–
6 E	Incontinência fecal	–
7 A	Capacidade de falar limitada a meia dúzia de palavras ou menos, no curso médio de um dia	DA grave
7 B	Capacidade de falar limitada a uma única palavra inteligível no curso médio de 1 dia	–
7 C	Capacidade de deambulação perdida	–

7 D	Perda da capacidade de se sentar sem assistência	–
7 E	Perda da capacidade de sorrir	–
7 F	Perda da capacidade de levantar a cabeça	–
7 G	Postura fletida	–

Fonte: Reisberg, 1986 (versão simplificada em português de Ricardo Nitrini).

O tratamento começa com orientações ao paciente e ao cuidador, na tentativa de minimizar a ansiedade, responder todas as questões propostas e orientando os cuidados que deverão ser tomados. A intervenção junto aos cuidadores visa basicamente a abordar os seguintes aspectos:[7]

- Aceitar o diagnóstico
- Orientar o cuidador quanto às fases da doença e ao aparecimento de sintomas
- Orientar em questões judiciais e financeiras
- Orientar quanto à comunicação do paciente
- Dividir a responsabilidade das decisões
- Ajudar a manter a saúde mental do cuidador
- Diminuir o isolamento do cuidador
- Ajudar a construir uma rede de suporte social
- Orientar sobre possibilidades de institucionalização.

Uma situação na prática clínica, que é muito comum e serve como bom exemplo de ação do profissional, é o fato de alguns dementados, que por vários motivos passam curtos períodos na casa de diversos cuidadores e em cada mudança apresentam piora do quadro confusional. Em geral, a simples explicação de que o paciente pode piorar com a perda de referências (lado da cama, lugar da televisão, direção do banheiro e assim por diante) poderá, além de diminuir a ansiedade familiar, organizar uma estratégia melhor para minimizar o problema.

O tratamento farmacológico tem como objetivo o controle dos sintomas psicóticos e podem-se citar as drogas:

- Antiepilépticas:
  - Carbamazepina (100 a 1.000 mg/dia)
  - Valproato (250 a 3.000 mg/dia)
  - Divalproato (250 a 3.000 mg/dia)
- Ansiolíticos:
  - Buspirona (15 a 45 mg/dia)
  - Lorazepam (0,5 a 3 mg/dia)
- Neurolépticos:
  - Haloperidol (0,5 a 2 mg/dia)
  - Risperidona (0,5 a 4 mg/dia)
  - Olanzapina (2,5 a 10 mg/dia)
  - Quetiapina (25 a 125 mg/dia)
- Inibidores da acetilcolinesterase: poderão contribuir para melhora dos sintomas, além de diminuir a progressão da doença. Têm sido mais indicados para quadros leves e moderados:
  - Donepezila (5 a 10 mg/dia)
  - Rivastigmina (3 a 12 mg/dia)
  - Galantamina (8 a 24 mg/dia)
- Outras substâncias:
  - Memantina (5 a 20 mg/dia): é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, glutamatérgicos e também pode contribuir para melhora de sintomas e retardar a evolução da doença. Tem sido mais indicada para casos moderados a graves
  - Alfatocoferol (2.000 UI/dia): na diminuição da progressão da doença
  - Seleginina (10 mg/dia): na diminuição da progressão da doença.

Como se pode ver existem várias formas de ajudar pacientes e seus familiares a conviverem com situações críticas de comprometimentos cognitivo e comportamental.

Delirium

O conceito de *delirium* é antigo na literatura médica e nos dias de hoje, com exceção de certas situações, como abuso de drogas e álcool, o estado confusional agudo é uma doença que atinge predominantemente a população idosa por diversos motivos, como menor reserva cerebral com diminuição do volume cerebral, redução da massa neuronal, alterações dos órgãos dos sentidos como visão e audição, maior uso de medicamentos e ainda pela alta prevalência de doenças crônicas.

Conceito

Síndrome mental aguda, de base orgânica, com início abrupto, de duração breve, com prejuízo global das funções cognitivas, de atenção, psicomotricidade e de ciclo sono-vigília.

Epidemiologia

Existe uma grande variedade de dados epidemiológicos por diversos motivos como dificuldade do diagnóstico, falta de sistematização nos relatos de prontuário e diferenças entre as metodologias e populações estudadas, mesmo nos dias de hoje cerca de 67% dos casos são diagnosticados equivocadamente como demência, depressão e até como aspecto normal do envelhecimento.

Um estudo realizado em comunidade, encontrou prevalência de 1,1% de *delirium* em indivíduos acima de 55 anos.[8] Em outro estudo, os autores determinaram a prevalência de *delirium* em 235 indivíduos acima de 70 anos, admitidos em hospital geral e encontraram a taxa de 16%.[9]

Em relação às cirurgias, a ortopédica de quadril é a que mais se relaciona com *delirium* e um trabalho feito por Gustaffson *et al.*[10] encontrou incidência de *delirium* em mais de 60% dos pacientes.

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser realizado por meio da história e do exame físico. O início, em geral, é agudo e em idosos pode ser mais insidioso; o curso é transitório (horas ou dias), podendo ser mais prolongado nos idosos (1 a 2 semanas), caracteristicamente com flutuações durante o dia.

O *delirium* é caracterizado por alterações de atenção tanto voluntárias quanto espontâneas, fazendo com que o paciente fique distraído, e o contato verbal, prejudicado; alteração de memória apresentando um certo grau de amnésia do episódio de *delirium* com desorientação temporoespacial; alucinações tanto visuais quanto auditivas, principalmente ao entardecer e à noite; alteração de sono-vigília em que o alerta é diminuído durante o dia com cochilos e agitação à noite, acarretando, frequentemente, excessivo cansaço do cuidador e consequente motivo de estresse de toda a família. Não é possível prever a alteração psicomotora, mas os pacientes com síndrome de abstinência tendem a ser mais hiperativos enquanto os pacientes com distúrbios metabólicos tendem a ser mais hipoativos, o que é mais comum nos idosos. Os critérios de diagnóstico para *delirium* de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV) são:[11]

Distúrbio de consciência com redução da capacidade para focar, sustentar e dividir a atenção

- Modificação cognitiva ou distúrbio de percepção não relacionado com a demência preexistente
- Quadro clínico que se desenvolve em período curto de tempo (horas ou dias) e tende a apresentar curso flutuante ao longo do dia
- Evidência por história, exame físico e exames laboratoriais de que o distúrbio é consequência direta de doença clínica.

Fatores predisponentes

Algumas situações podem desencadear e até prolongar o *delirium*, como idade, doença orgânica grave,

demência, desnutrição, imobilidade, isolamento social, privação da visão, audição e sono e aqui vale lembrar que quando se interna um idoso na enfermaria ou o encaminha para a unidade de terapia intensiva, muitas vezes se esquece de que se esse indivíduo necessita de aparelhos auditivos, óculos ou próteses dentárias para se comunicar; a simples retirada desse suporte pode desencadear um quadro confusional.

Causas

Uma das principais causas é o uso de drogas e entre elas se destacam as com ação anticolinérgicas, como antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos, drogas psiquiátricas (antidepressivos em geral, antipsicóticos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes), drogas de ação gastrintestinal (bloqueadores H2, metroclopramida), de ação cardiovascular (antiarritmícos, digitálicos e anti-hipertensivos) e antibióticos (quinolonas, penicilinas).

Em razão da grande gama de drogas que podem resultar em *delirium* deve-se realizar uma história detalhada e tentar identificar um elo entre o início da administração do medicamento com o *delirium*.

Outras causas comuns são infecciosas, distúrbios hidreletrolíticos (principalmente Na+, K+, Ca++ e Mg++), endocrinológicas (disfunção da tireoide ou glicemia) e vasculares (infarto e angina do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório).

Exames complementares

Os exames de rotina são: hemograma, funções renal e hepática, glicemia, eletrólitos, urina 1, radiografia de tórax e eletrocardiograma.

Exames facultativos, dependendo da história e do exame físico, incluem hemocultura, gasometria arterial, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de encéfalo, liquor e eletroencefalograma.

Tratamento

O tratamento de escolha é a retirada da causa e dos possíveis fatores predisponentes. Portanto, algumas medidas não farmacológicas devem ser sempre empregadas:

- Favorecer a comunicação com o paciente com instruções simples e diretas
- Manter, quando possível, o uso de óculos e próteses auditivas e dentárias
- Orientação adequada com calendários, relógios e fotos de familiares
- Visitas de familiares e amigos feitas de forma ordenada e sem exageros
- Manter o ambiente tranquilo e de preferência com iluminação natural.

O tratamento farmacológico, apesar de difundido, não deve ser feito com benzodiazepínicos, a não ser em duas situações que é o *delirium tremens* e na síndrome de abstinência.

O tratamento ideal consiste no uso de neurolépticos e, em geral, a escolha deve ser feita levando em conta o perfil de efeitos colaterais e pela experiência do médico. Os antipsicóticos mais utilizados em *delirium* são:

- Haloperidol (0,5 a 10 mg/dia)
- Periciazina (0,5 a 2 mg/dose, divididos em três tomadas)
- Tioridazina (10 a 30 mg/dose, divididos em três tomadas)
- Risperidona (0,5 a 4 mg em uma ou duas tomadas)
- Olanzapina (2,5 a 10 mg/dia, em uma ou duas tomadas).

Concluindo, o *delirium* aumenta a morbidade e a mortalidade dos sujeitos acometidos, além de ser uma situação de extremo constrangimento para a família; dessa forma, deve-se estar atentos para identificar e tratar mais rapidamente possível.

Depressão

A clínica dos quadros depressivos em idosos tem sido tema recorrente da literatura das últimas décadas. O

interesse pelo tema surge pelo crescente aumento do porcentual de idosos na população e pelas dificuldades encontradas na prática clínica no diagnóstico e no manejo terapêutico desses pacientes. Sugere-se que, nessa faixa etária, a depressão apresente particularidades, importantes modificações clínicas e maiores dificuldades no tratamento.

A depressão é altamente prevalente no idoso com grande impacto negativo na qualidade de vida, morbidade e mortalidade.

Estudos epidemiológicos em comunidades de diversos países indicam que a prevalência de depressão maior é aproximadamente 1%, de distimia, 2% e de transtorno de ajustamento com humor depressivo, 4%. Cerca de 15% dos idosos têm sintomas depressivos que não preenchem critérios para os diagnósticos anteriores. Estudos realizados em países em desenvolvimento encontram taxas mais altas de até 30% de sintomas depressivos clinicamente significativos em idosos vivendo em comunidade. Em ambulatórios e em hospitais, as taxas de depressão são muito mais elevadas. Há estudos relatando 9% de depressão maior e 6,5% de depressão maior, 5,2% de depressão menor e 9% de distimia. Em instituições, esses números aumentam bastante, sendo observados de 30 a 35% de transtornos depressivos.[12]

Características clínicas

A heterogeneidade é a marca da depressão no idoso. Os dados da literatura sugerem que os transtornos afetivos, com frequência, não se manifestam nos idosos da mesma forma estereotipada que se manifestam em jovens. Com isso, quase sempre se encontra dificuldade no diagnóstico e na classificação desses quadros. Um grande número de pacientes, que poderiam se beneficiar de tratamento adequado, permanece não diagnosticado.

A correta identificação dos sintomas relacionados com a depressão, diferenciando-os das manifestações próprias do envelhecimento, é decisiva para o seu diagnóstico. Queixas somáticas, dores crônicas, distúrbios de sono e apetite podem, com frequência, ser as principais queixas de idosos deprimidos. Além disso, os transtornos depressivos em idosos estão comumente associados ou sobrepostos a quadros demenciais ou outras doenças orgânicas preexistentes.

Dividindo-se arbitrariamente os sintomas depressivos em idosos em psicológicos e somáticos, observa-se que os primeiros são menos prevalentes, porém, mais relevantes para o diagnóstico. Os sintomas somáticos relacionados com mais frequência aos transtornos do humor (falta de energia e distúrbios de sono) são pouco específicos para o diagnóstico da depressão. Subdividindo-se ainda os sintomas psicológicos entre alterações do *humor* e da *motivação* (volição), nota-se que os primeiros, embora menos prevalentes, são os mais específicos para o diagnóstico de *transtornos* depressivos. Os demais estariam mais relacionados com o surgimento de *sintomas* depressivos na ausência de uma síndrome depressiva completa, condição essa mais prevalente do que a primeira em idosos. Por outro lado, alguns autores têm proposto que a idade não é *per se* o fator decisivo para o desenvolvimento de sintomas ou transtornos depressivos:[13] quando certas variáveis são controladas (baixa renda, precariedade do suporte social, limitações físicas, doença crônica e déficits cognitivos), verifica-se que a associação entre envelhecimento e depressão tende a se desfazer.

Depressão de início tardio

Na clínica da depressão em idosos, faz-se importante a diferenciação entre a depressão recorrente com a primeira fase ocorrendo no adulto jovem, que se prolonga ou recorre na idade avançada (*early-onset depression*) e a depressão que surge pela primeira vez no idoso (acima de 65 anos) (*late-onset depression*).

Essas duas formas de depressão nos idosos apresentam significativas diferenças clínicas e evolutivas entre si. A depressão de início tardio exibe particularidades biológicas específicas.

A depressão de início tardio apresenta menor participação de fatores genéticos, que a depressão de início mais precoce.

Encontram-se mais frequentemente alterações em morfologia e função cerebral na depressão de início tardio que se assemelham às encontradas em quadros demenciais, quando comparada à depressão de início precoce e controles normais. Existe íntima associação entre depressão de início tardio e síndromes cerebrais orgânicas com um grande subgrupo de pacientes que desenvolvem depressão, como parte de um quadro demencial.

Doenças físicas, incluindo diminuição de acuidades auditiva e visual, estão mais relacionadas com a depressão

tardia que a recaídas de depressão em idosos.[14]

Depressão, demência e outras doenças cerebrais

Outra forma importante de apresentação clínica de depressão no idoso é a associação de depressão com demência e outras doenças cerebrais, como doença de Parkinson.

Esses distúrbios guardam íntima relação com transtornos depressivos no idoso. A doença cerebral pode ser etiologicamente relacionada com a depressão pelo acometimento cerebral em si ou por suas consequências psicossociais. A ocorrência dessa comorbidade pode acarretar importantes modificações no quadro clínico, curso e prognóstico dos transtornos depressivos nesses pacientes.

A depressão é considerada o distúrbio neuropsiquiátrico mais frequentemente associado à doença de Parkinson com prevalência de cerca de 40%.

Encontram-se, com maior frequência, em pacientes deprimidos com doença de Parkinson, disforia, pessimismo, irritabilidade, tristeza, ansiedade e crises de pânico; e com menor frequência ideias de culpa, autorrecriminação e sentimentos de falência.

O aumento de sintomas de ansiedade, disforia, irritabilidade e desânimo sugere que as características clínicas da depressão associada à doença de Parkinson, reflitam maior frequência de transtornos depressivos "menores", como a distimia e a reação de ajustamento tipo depressivo (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 3ª edição revisada [DSM-III-R, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised*]) ou neurose depressiva (nona revisão da Classificação Internacional de Doenças [CID-9]).

A associação de transtornos depressivos com quadros demenciais é bastante comum em idosos. A prevalência de sintomas depressivos em pacientes portadores de demência tipo Alzheimer varia de 10 a 86%, dependendo dos critérios diagnósticos das formas de avaliação utilizadas e das populações estudadas.[15]

As alterações cerebrais presentes no paciente com demência podem provocar modificações na apresentação clínica da sintomatologia dos quadros depressivos, assim como de seu curso e prognóstico.

Quatro formas clínicas de combinação entre demência e depressão foram propostas por Lauter e Dame:[16] depressão na demência (*depression in dementia*), demência com depressão (*depression on dementia*), deficiências cognitivas na depressão (*cognitive impairment in depression*) e demência na depressão (*dementia in depression*).

Essa divisão, apesar de arbitrária, pode facilitar o raciocínio clínico nos casos em que essa associação está presente.

A *depressão na demência* refere-se aos casos cujos sintomas depressivos são considerados parte integrante da demência, tanto como reação psicológica à experiência de perda de funções cognitivas e suas consequências na vida do indivíduo, como consequência direta do distúrbio orgânico cerebral da demência.

Pode-se supor que, ao menos uma parcela dos quadros de depressão de início tardio, seja uma forma de depressão na demência, em que a última ainda não se manifestou clinicamente.

No caso de *demência com depressão*, sustenta-se que os dois distúrbios coexistem, mas estão menos intimamente relacionadas, com a depressão sobrepondo-se ao quadro demencial já instalado. Nesses casos, supõe-se maior independência entre os fatores relacionados com cada uma delas. Nos casos em que existe história de episódios anteriores de doença afetiva uni ou bipolar, essa forma de abordagem da associação depressão/demência é facilitada.

Demência com depressão na sua forma típica refere-se ao paciente com história de declínio cognitivo lento e gradual, que subitamente apresenta significante piora do quadro clínico, com rápida deterioração cognitiva, associada ao surgimento ou acentuação de sintomas depressivos. Essa sintomatologia depressiva pode não estar evidente.

Deficiências cognitivas na depressão, sem que seja possível o diagnóstico de demência, são frequentes em qualquer faixa etária. A depressão no idoso pode-se manifestar com deficiências cognitivas na ausência de disfunção neurológica. Indivíduos deprimidos podem queixar-se de diminuição de memória, dificuldade de concentração e diminuição da capacidade intelectual. Essas queixas, muitas vezes, não correspondem à *performance* desses pacientes em testes psicométricos.

Nos casos de *demência na depressão*, os distúrbios cognitivos associados à depressão podem ser muito

pronunciados, com o quadro clínico assemelhando-se ao de demência. Supõe-se que, nesses pacientes não esteja presente um distúrbio mental orgânico e que a depressão em si seja responsável pela apresentação clínica com aspecto demencial.

O termo pseudodemência tem sido extensivamente utilizado nesses casos. No início dos anos 1960, Kiloh[17] usou o termo pseudodemência para descrever doenças psiquiátricas com sintomas predominantemente cognitivos simulando quadros demenciais, mas que revertiam com tratamento adequado. Com a evolução do conceito de demência, em particular, pelo fato de não ser considerada necessariamente irreversível, o termo pseudodemência depressiva passou a ser inadequado. Diversos autores consideram esse quadro uma forma de demência reversível ou tratável. Esse conceito também é contestado, pois a definição de demência nos principais códigos diagnósticos pressupõe a existência de uma base orgânica. Outros autores sugerem o uso do termo síndrome demencial da depressão como sendo o mais adequado.[18]

Essa apresentação da depressão no idoso é a que traz maiores dificuldades no reconhecimento e no diagnóstico diferencial. A distinção clínica e neuropsicológica entre esses quadros, e quadros de demência e depressão associada à demência tem sido extensamente pesquisada.

Clinicamente, história de doença afetiva, predominância de sintomas depressivos, início mais abrupto do distúrbio cognitivo e boa resposta dos sintomas cognitivos ao tratamento com antidepressivos são sugestivos de síndrome demencial da depressão. A principal queixa desses pacientes são as dificuldades cognitivas. O demenciado nem sempre nota suas dificuldades e pode apresentar queixas vagas e inconsistentes.

Alguns dos casos considerados como síndrome demencial da depressão podem, na verdade, ser casos cuja depressão está associada a distúrbios demenciais leves, determinando piora importante dos sintomas cognitivos.

Depressão e doença física

Na depressão em idosos, é frequente a associação com doenças físicas. Estima-se que de 35 a 45% dos idosos internados por problemas físicos apresentem síndromes depressivas.

Clinicamente, a diferenciação entre reações psicológicas normais, disforia e depressão no idoso com doenças físicas, em certos casos, pode ser difícil.

Em idosos, essa associação é de grande importância clínica. Os pacientes idosos internados, que apresentam depressão associada à doença física, tendem a evoluir de forma menos satisfatória, com maior tempo de permanência no hospital e maior mortalidade. A depressão, nesses pacientes, pode estar relacionada, tanto à gravidade da doença, como à incapacitação funcional a ela relacionada.

Em muitos casos, encontra-se dificuldade na diferenciação dos sintomas somáticos da depressão, dos sintomas de uma doença física coexistente e as alterações físicas próprias do envelhecimento.

Diversos estudos sugerem que esses pacientes são, com frequência, mal diagnosticados e pouco tratados, o que pode comprometer a qualidade de vida de um grande número de indivíduos, que deixam de se beneficiar de tratamentos adequados.

Estima-se que dois terços dos pacientes com doenças físicas e sem depressão apresentam distúrbios de sono, fadiga e retardo motor. Esses sintomas são quase sempre relacionados com o quadro clínico de depressão. Por outro lado, a depressão com múltiplas queixas somáticas, muitas vezes, pode-se assemelhar a doenças físicas ou ser vista como complicação de uma doença física preexistente.[19]

Esses pacientes, em geral, procuram médicos não psiquiatras, que, com certa frequência, não reconhecem o distúrbio depressivo, não oferecendo tratamento adequado. O foco da atenção tanto dos profissionais de saúde, como do próprio paciente, pode estar voltado, exclusivamente, para as queixas físicas, fazendo com que sintomas depressivos passem desapercebidos.

Do ponto de vista clínico, utilizando os códigos de diagnóstico correntes, a associação entre depressão e doença física pode ser apresentada de quatro modos: síndrome orgânica de humor tipo depressivo, doença física e depressão associadas, reação de ajustamento tipo depressivo e depressão com sintomas somáticos. Apesar de que em determinados casos, a diferenciação dessas formas clínicas pode não estar clara ou ainda estar sobreposta; essa tentativa de diferenciar as diversas formas de associação pode ser útil no estudo e no tratamento desses distúrbios.

A depressão pode ser abordada como primária ou secundária à doença física. Dentro das depressões primárias estão incluídas a depressão coexistindo com a doença física, a depressão com intensos sintomas físicos, e a

depressão com doença física secundária. Em depressão secundária, estão os quadros de depressão causada por doença física e os quadros de depressão reativa à doença física. Essa divisão é, de certo modo, arbitrária e tem como função facilitar o raciocínio clínico sobre as diversas formas de associação de depressão com doença física.

Evolução

Estudos longitudinais apontam para 7 a 30% de evolução para depressão crônica. Em estudo com 97 idosos deprimidos (DSMIII), após 15 meses a 5 anos encontraram-se 50% dos pacientes com depressão crônica, sendo os principais fatores relacionados: mau prognóstico, gravidade do episódio, luto e doença física.[20] Em metanálise, encontrou-se que, na média, após 24 meses do episódio depressivo, 33% dos pacientes estavam bem, 33% deprimidos, 21% mortos. Fatores relacionados com o prognóstico foram principalmente: doença física, déficit cognitivo e gravidade do episódio depressivo.[21]

São fatores associados à boa resposta ao tratamento: história de recuperação de episódios prévios, história familiar para depressão, sexo feminino, ter emprego, não ter abuso ou dependência de substâncias, não ter outros transtornos psiquiátricos. Vários estudos indicaram que pacientes que relatam suporte social adequado têm maior resposta ao tratamento.[22]

Transtorno bipolar no idoso

Existe muito pouca literatura sobre o transtorno bipolar (TB) em idosos. O TB caracteristicamente inicia-se na terceira ou quarta década de vida. Menos de 10% dos idosos com diagnóstico de bipolaridade apresentou a doença após os 65 anos. Em estudo epidemiológico que utilizou a base de dados de atendimento de saúde mental na região de San Diego (EUA), nos anos de 2003 e 2004 (n = 34.970), encontrou-se uma prevalência de 7% de idosos com TB, um pouco abaixo do encontrado em outras faixas etárias, que foi de aproximadamente 8,5%. Comparados aos indivíduos mais jovens, os idosos apresentaram mais déficits cognitivos e funcionais, menor taxa de abuso de substâncias, menor comorbidade e menor utilização de serviços de urgência.[23]

Na maioria dos casos, vê-se na prática que o indivíduo bipolar que envelheceu apresenta modificações no quadro clínico relacionadas com a própria evolução da doença e também ao processo de envelhecimento. Existe uma tendência a menor gravidade das crises de mania e maior frequência de estados mistos. A mania em idosos pode ser difícil de diagnosticar pois, em muitos casos, os sintomas de déficit cognitivo podem ser acentuados. Condições mórbidas associadas como desidratação, distúrbios hidreletrolíticos, infecções etc. frequentemente levam ao diagnóstico de *delirium* ou mesmo de demência. Os estados mistos são frequentemente diagnosticados como "depressão agitada" ou "depressão ansiosa". Em nosso meio, muitas vezes, o paciente não recebe o diagnóstico ao longo da vida, sendo tratados como portadores de depressão grave recorrente, depressão com transtorno de personalidade associado e até mesmo esquizofrenia, nos casos com histórico de sintomas psicóticos. Algumas características clínicas são mais relacionadas com o TB: longa história de doença, alto número de episódios depressivos graves e presença de sintomas psicóticos. Com relação ao diagnóstico diferencial de TB com depressão recorrente no idoso, no TB os sintomas depressivos tendem a ser mais graves, sintomas psicóticos são mais comuns e existe maior déficit funcional.[14]

Visto que o correto diagnóstico de TB tem forte impacto em prognóstico e na terapêutica, é fundamental a pesquisa deste diagnóstico em todos os casos de depressão recorrente e nos casos com sintomas psicóticos.

Transtornos ansiosos

Ansiedade é uma manifestação comum para muitos indivíduos idosos. Em geral, o termo ansiedade descreve sensação de desconforto interno com manifestações psíquicas (p. ex., irritabilidade, medo, apreensão) e manifestações físicas (p. ex., taquicardia, tremores). Pode ser relacionada com um estímulo específico ou ocorrer espontaneamente e é parte da experiência humana normal. A ansiedade é considerada patológica quando se torna muito intensa, quando perdura por tempo excessivo ou quando é desproporcional ao estímulo desencadeante.

Sintomas ansiosos estão presentes em grande número de transtornos psiquiátricos, como depressão, abuso e dependência de substâncias e quadros psicóticos. Podem também ser um dos principais sintomas de quadros classificados como transtornos de ansiedade, sendo os mais importantes: transtorno de ansiedade generalizado

(TAG), o transtorno de pânico (TP), os transtornos fóbicos (TF) e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

Em idosos, o estudo, assim como o diagnóstico e o tratamento da ansiedade, são dificultados pelas modificações nas apresentações clínicas que ocorrem no envelhecimento. Cronificação dos transtornos ansiosos não tratados, associação com doenças clínicas, bem como modificações na bioquímica cerebral fazem com que certos sintomas ansiosos, como crises de pânico, se tornem menos característicos. Além desse fato, a comorbidade dos transtornos ansiosos com outras doenças psiquiátricas é frequente, e a chance de ocorrer aumenta com o passar do tempo.[22] Zimmerman *et al.*[24] avaliaram 373 pacientes adultos jovens, em tratamento ambulatorial para depressão e verificaram que metade destes preenchia critérios para algum transtorno de ansiedade e que mais da metade dos pacientes com ansiedade era portador de mais que um transtorno ansioso. Em muitos casos, a relação temporal é clara com o transtorno ansioso precedendo o desenvolvimento de depressão, em idosos.

Prevalência

Apesar de a reconhecida importância dos quadros ansiosos em idosos, poucos estudos epidemiológicos têm sido realizados. De forma geral, os estudos encontram prevalência menores de transtornos ansiosos, comparado com populações mais jovens, sendo duas vezes mais comuns em mulheres. Nos EUA, um grande estudo epidemiológico, o Epidemiologic Catchment Area avaliou a prevalência de TP, TF e TOC na comunidade: a prevalência em todas as faixas etárias, de ao menos um desses diagnósticos, foi de 7,7%. Dos indivíduos acima de 65 anos, 5,5% apresentavam diagnóstico de transtorno de ansiedade, sendo a prevalência em mulheres de 6,8% e em homens 3,6%. O transtorno mais frequente foi o TF presente em 4,8% dos idosos. Para certos autores, esses números não refletem a real prevalência de quadros ansiosos em idosos, por não avaliarem quadros subsindrômicos e quadros ansiosos comórbidos com depressão, doenças clínicas ou causados por medicações. Esses chamados quadros subsindrômicos, que não preenchem critérios para um transtorno ansioso, foram avaliados em 268 indivíduos (acima de 60 anos) diagnosticados como quadros sindrômicos ou subsindrômicos.[25] Desses pacientes, 6,6% apresentaram transtorno de ansiedade ao longo da vida e 18,5% quadro ansioso subsindrômico. A ocorrência deste último foi maior em mulheres, e idade e baixa escolaridade foram fatores de risco para esses quadros.[24]

Quadro clínico e diagnóstico

Diante de um paciente idoso com sintomas ansiosos, o primeiro, e mais importante, passo é o estabelecimento do diagnóstico, ao menos sindrômico, que implicará em condutas específicas e prognósticos diversos. De forma geral, na avaliação inicial, o médico se deparará com três possibilidades: sintomas ansiosos associados à doença física ou psiquiátrica, sintomas ansiosos apropriados e relacionados com um evento estressante, e sintomas ansiosos como parte de um transtorno de ansiedade específico. Esta última apresentação, com quadros ansiosos "puros" é menos frequente em idosos e, em geral, ocorre em indivíduos que manifestaram essa doença ao longo de toda a vida.

A avaliação deve começar pela descrição dos sintomas atuais, assim como doenças e medicações em uso. No idoso com sintomas ansiosos, é fundamental avaliar se o quadro não é causado ou agravado por doenças clínicas ou medicações (Tabela 392.34). Em muitos casos, o tratamento da doença de base e/ou modificações na terapia podem resolver ou aliviar os sintomas ansiosos. O uso de álcool e de estimulantes (cafeína, *fórmulas para emagrecer*) devem sempre ser investigados.

Deve-se ter particular atenção à associação da ansiedade com dor crônica e com quadros demenciais. Apesar de a dor crônica ser mais associada à depressão, pode ser também relacionada com a ansiedade por vários fatores, como aumento da tensão muscular e do alerta e a possibilidade de um paciente ansioso queixar-se mais de dor. Em pacientes com demência, os sintomas ansiosos são mais frequentes nos estádios iniciais da doença. Na avaliação psiquiátrica, em pacientes com transtorno cognitivo leve (TCL), apenas as síndromes ansiosas foram significativamente associadas ao TCL.[26] Aparentemente, a ansiedade é secundária ao início das perdas cognitivas e é um importante fator preditivo de futuro declínio cognitivo. Portanto, pacientes idosos com ansiedade devem ser avaliados do ponto de vista cognitivo e monitorados em relação a uma possível evolução demencial.

Tabela 392.34 Doenças clínicas e medicações associadas à ansiedade.

Doenças cardiovasculares	Prolapso mitral

	Angina Infarto agudo do miocárdio Arritmias
Doenças pulmonares	Hipoxia Doença pulmonar obstrutiva crônica Tromboembolismo pulmonar
Doenças endócrinas	Hiper/hipotireoidismo Síndrome de Cushing Hiperparatireoidismo Carcinomas Hipoglicemia Feocromocitoma Acidose láctica
Doenças cerebrais	Acidente vascular cerebral Tumores Epilepsia Enxaqueca Cefaleia Demências Mal de Parkinson Traumatismo cranioencefálico
Medicações	Teofilina Estimulantes beta-adrenérgicos Estimulantes Inibidores de monoamina oxidase Inibidores seletivos da recaptação de serotonina Bupropiona Antipsicóticos Corticosteroides
Outros	Dor crônica Síndrome de abstinência (álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos) *Delirium*

Eventos estressantes recentes devem ser investigados, assim como a relação temporal dos sintomas ansiosos com esses eventos e com doenças e medicações. Exame físico e exames laboratoriais completam a avaliação.

É importante frisar que os dados de história serão fundamentais para o diagnóstico correto e, por conseguinte, a terapia mais adequada.

Ao longo deste texto os transtornos ansiosos serão tratados separadamente, assim como a associação depressão/ansiedade, comum em idosos.

Transtorno de ansiedade generalizado

O transtorno de ansiedade generalizado (TAG) é reconhecido como uma síndrome independente, com critérios diagnósticos definidos de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV):

- Ansiedade e preocupação exageradas ocorrem na maior parte do tempo por 6 meses ou mais
- A preocupação é difusa e de difícil controle
- Os sintomas acima são acompanhados de pelo menos três dos seguintes sintomas: agitação, tensão muscular, fadiga, perturbações no sono e dificuldade de concentração
- Significantes comprometimentos sociais e ocupacionais pela doença
- Sintomas não são atribuíveis a outras doenças psiquiátricas, como transtorno do pânico ou depressão
- Sintomas não são causados por abuso de drogas ou condições médicas.

Estudos epidemiológicos demonstram que é o transtorno de ansiedade mais comum na população geral. É um transtorno grave, surgindo precocemente na vida do indivíduo, com predomínio no sexo feminino, de evolução crônica, com recuperação lenta e recidivas frequentes. Os portadores de TAG sofrem prejuízos psicossociais significativos, maior morbidade e maior risco de suicídio.

Muitos dos pacientes com TAG apresentam sintomas depressivos e a associação com depressão ao longo da vida pode chegar a 50%. O TAG também é quase sempre associado a outros transtornos de ansiedade. Quando ocorrem essas comorbidades, o TAG é geralmente primário.

Aparentemente não há modificações significativas na apresentação clínica do TAG em idosos. O contexto das preocupações é o mesmo que ocorre habitualmente em idosos: saúde física, problemas econômicos, medo de ser vítima de crimes, saúde e segurança da família. Entretanto, nessa população, esses sintomas são muitas vezes interpretados como relacionados com doenças físicas, resultando em muitos exames desnecessários, sem tratamento adequado para os sintomas ansiosos.

Transtorno do pânico

O TP é uma doença comum e bastante incapacitante. Apesar de o quadro clínico típico e bem estabelecido, ainda é pouco diagnosticado e tratado, em todas as faixas etárias. Os critérios diagnósticos para transtorno de pânico com agorafobia são:

- Ataques de pânico recorrentes e inesperados
- Ao menos um dos ataques seguido por 1 mês (ou mais) das seguintes manifestações
- Preocupação persistente pela possibilidade de ter outros ataques
- Preocupação acerca das implicações do ataque ou de suas consequências (p. ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, enlouquecer)
- Uma alteração comportamental significativa relacionada com o ataque
- Agorafobia (quando ausente, faz-se o diagnóstico de pânico sem agorafobia)
- Os ataques de pânico não decorrem dos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicação ou condição médica geral, como hipotireoidismo)
- Os ataques de pânico não são mais bem explicados por outro transtorno mental, como fobia social, fobia específica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do estresse pós-traumático ou transtorno de ansiedade de separação.

Em idosos, os ataques de pânico tendem a ser menos característicos, com sintomas menos intensos e menor tendência para desenvolver agorafobia. Essas modificações na apresentação clínica e a alta comorbidade com doenças físicas e psiquiátricas fazem com que o TP em idosos seja pouco diagnosticado e tratado.

A associação com depressão é bastante importante, sendo esta, a apresentação mais frequente no idoso. De 45 a 70% dos pacientes com TP têm depressão associada. Crises de pânico podem ser parte do quadro clínico da depressão, assim como o TP, particularmente quando não tratado, tende a evoluir para depressão.

No indivíduo idoso com TP, sempre devem ser avaliados sintomas depressivos, assim como outras

complicações comuns do TP, como fobias, alcoolismo e abuso de substâncias. Outro fator importante nessa população, em particular nos ataques de pânico de início tardio (acima de 60 anos), é a possível associação a doenças e medicações (ver Tabela 392.34) que devem ser sempre avaliados.

Transtornos fóbicos

Fobias são definidas como medo persistente e irracional de um objeto específico, atividade ou situação (estímulo fóbico). São geralmente divididas em agorafobia, fobia específica e fobia social.

Na agorafobia, o estímulo é uma situação ou local do qual pode ser difícil ou embaraçoso sair ou escapar, incluindo sair de casa ou viajar. É quase sempre associada ao TP, mas em idosos pode estar associada a quedas, vertigem e síncopes.

Nas fobias específicas, existe o medo à exposição e condutas evitativas em relação a um objeto ou situação específica como insetos, animais ou alturas. A fobia social é a mais frequente e se refere ao medo de situações públicas, em que o indivíduo pode passar por uma situação embaraçante ou humilhante. Em idosos, pode ser secundária ao surgimento de déficits cognitivos ou distúrbios motores (p. ex., Parkinson).

Aparentemente, os conteúdos fóbicos são semelhantes a outras faixas etárias. Algumas fobias, como a fobia social, são menos comuns em idosos. As evitações fóbicas podem resultar em isolamento, afastamento social e dos recursos de saúde. Como em todos os transtornos de ansiedade, a associação com depressão é habitual e deve ser avaliada.

Transtorno obsessivo-compulsivo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) caracteriza-se por obsessões ou compulsões que acarretam importante impacto no bem-estar psicossocial. Obsessões são pensamentos, imagens ou impulsos recorrentes e persistentes vivenciados pelo indivíduo como intrusivos, inapropriados e sem lógica. Compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais realizados com o intuito de diminuir a ansiedade ou afastar a possibilidade da ocorrência de ameaças obsessivas.

Cerca de um terço dos casos inicia-se na infância e parte significativa até o final da adolescência. A prevalência do TOC é de 2 a 3% na população geral. A história natural da doença é estável, com remissão completa em 10 a 15% dos casos. Com isso, a maior parte dos indivíduos idosos com TOC apresenta quadro crônico e mascarado. Os indivíduos se sentem constrangidos e não relatam seus sintomas. Podem se apresentar como pessoas excêntricas e/ou de vida solitária. A adaptação aos sintomas pode levar o paciente, familiares e médicos a considerarem as manifestações patológicas como "seu modo de ser" ou sua personalidade, em vez de uma doença potencialmente tratável.

Sintomas obsessivos e/ou compulsivos de início tardio podem ser secundários a quadros depressivos e melhoram com o tratamento da depressão. Em estádios precoces de demências, esses sintomas podem refletir uma tentativa de organizar e manter a ordem e o controle de suas atividades e de sua vida.[14]

Ansiedade e depressão

A relação entre depressão e ansiedade é bastante controversa e tema de diversos estudos e propostas de classificação. Como foi citado anteriormente nos estados ansiosos, o desenvolvimento de depressão é uma complicação comum, assim como a presença de sintomas ansiosos, incluindo ataque de pânico, medos patológicos e obsessões, são comuns durante episódios depressivos.[27]

Na prática clínica, em particular em idosos, essas apresentações *mistas* são bastante frequentes e, muitas vezes, é difícil caracterizar uma das entidades como primária e/ou predominante e, ambos os sintomas ansiosos e depressivos são de número ou intensidade limitados, não suficientes graves para preencher critérios diagnósticos de transtornos específicos depressivos ou ansiosos. Reconhecendo esse fato, a décima edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) introduziu conceito de transtorno misto ansioso e depressivo (TMAD). Entretanto, diferente de outros diagnósticos, não fornece critérios operacionais para o diagnóstico de TMAD.

Alguns autores são contrários à criação do diagnóstico de TMAD, pois este desencorajaria o rigoroso raciocínio diagnóstico e também porque seria um diagnóstico pouco útil do ponto de vista farmacológico, visto que a maior

parte dos agentes antiansiedade é também antidepressiva.[28] Todavia, estudos epidemiológicos mostram que esses casos são bastante frequentes e que esses indivíduos podem apresentar significativa diminuição em capacidades funcionais, apresentar sintomas somáticos inexplicáveis com alto grau de procura de serviços médicos não psiquiátricos, apresentam sintomas de duração prolongada e estão sob risco de doenças psiquiátricas mais graves. Estudos longitudinais demonstraram que esses pacientes têm maior risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos ou ansiosos, particularmente depressão maior.[19]

Quando possível, o diagnóstico de TMDA deve ser evitado, procurando-se sempre estabelecer uma relação etiológica e temporal entre o quadro ansioso e o quadro depressivo, facilitando o raciocínio clínico e o planejamento terapêutico.

Transtornos delirantes

Delírios paranoides e ideação persecutória são sintomas psiquiátricos comuns em idosos com deficiências cognitivas ou alterações do humor. Há relatos, em populações de idosos na comunidade, de 4 a 13% de ideação paranoide. No estudo na comunidade Epidemiologic Catchment Area, que avaliou 5.700 indivíduos acima de 60 anos, a taxa de esquizofrenia foi inferior a 0,1%.

Nos quadros delirantes em idosos, os delírios podem ser erotomaníacos, somáticos e de grandeza, além de persecutórios e de ciúmes. Não são bizarros, envolvendo situações que poderiam ocorrer na vida real (p. ex., ser observado ou roubado). São crônicos e bem sistematizados, diferenciando dos que ocorrem na demência e *delirium*.

A esquizofrenia de início tardio é um diagnóstico recente e ainda polêmico. Não há consenso quanto à idade a partir da qual se considera início tardio – há autores que consideram 40, 45, 60 e 65 anos. Além disso, muitas vezes é difícil ter certeza quanto à data de início da doença, pois os pacientes podem não lembrar com exatidão. O diagnóstico de esquizofrenia se faz como em qualquer faixa etária com o início dos sintomas após os 45 anos.

A esquizofrenia de início tardio distingue-se de estados paranoides transitórios pela presença de delírios bizarros, principalmente paranoides e quase sempre alucinações auditivas. Os delírios em geral são sistematizados e, muitas vezes, envolvem vivências de influência. Nos pacientes que desenvolveram a doença ainda jovens tendem a apresentar com o envelhecimento, predomínio de sintomas negativos. Por vezes, a doença pode reagudizar na terceira idade.

Fatores orgânicos podem induzir a psicoses. As doenças médicas mais associadas a sintomas psicóticos na terceira idade são: endocrinopatias (tireoide, paratireoide e adrenal), neurológicas (demências, esclerose múltipla, tumores, encefalopatias e encefalites), deficiências de vitaminas (B12) e outras (lúpus eritematoso sistêmico, arterite temporal). Medicações podem produzir alucinações em níveis tóxicos ou terapêuticos e idosos são mais suscetíveis a efeitos colaterais.[14]

Tratamento psiquiátrico no idoso

A maior parte dos idosos portadores de transtornos psiquiátricos pode responder de forma satisfatória ao tratamento. Quadros mais leves não devem ser negligenciados, pois implicam em piora da qualidade de vida, morbidade e mortalidade no idoso. A presença de doença física, particularmente neurológica, também não deve desestimular o tratamento, pelo contrário o tratamento nesses pacientes pode ser bem-sucedido, proporcionando melhora no estado geral do paciente.

Os principais objetivos do tratamento estão sintetizados a seguir:

- Diminuição dos sintomas-alvo
- Redução do risco de recaída e recorrência
- Melhora da qualidade de vida
- Melhora do estado clínico geral
- Diminuição de morbidade e mortalidade.

Uma das maiores dificuldades no tratamento psiquiátrico é a adesão ao tratamento, e seus principais fatores responsáveis são:

- Falta de informação ao paciente e aos familiares
- Deficiência cognitiva, que pode ser agravada pela própria medicação
- Limitações físicas
- Intolerância a efeitos colaterais
- Regimes medicamentosos muito complexos.

Nas primeiras 3 semanas de tratamento, 10 a 15% abandonam o tratamento. Orientação e esclarecimento ao paciente e a seus familiares sobre a doença e o plano terapêutico são fundamentais. Deve-se procurar conduzir o tratamento de forma segura, com especial atenção a queixas relacionadas com a medicação, estabelecendo-se relação de confiança com o paciente.

Modalidades de tratamento

O tratamento divide-se em tratamento biológico e abordagens psicossociais. No primeiro, incluem-se farmacoterapia e eletroconvulsoterapia e, no segundo, abordagens psicoterápicas, sociais e ocupacionais. Com frequência, mais de uma forma de tratamento é utilizada simultaneamente, dependendo das necessidades do paciente.

Em decorrência dos diversos fatores relacionados com o desencadeamento e manutenção dos quadros depressivos em idosos, em muitos casos faz-se necessária a participação de uma equipe multiprofissional no tratamento desses pacientes.

Psicoterapia

A psicoterapia para idosos é semelhante a que é realizada em qualquer outra faixa etária, mas necessita de algumas adaptações técnicas e conceituais. Deve ser realizada por profissionais treinados, familiarizados com essa população, com conhecimentos de gerontologia e sobre o processo de envelhecimento do ponto de vista mental. As psicoterapias que apresentam melhores resultados são as terapias centradas em questões do presente, que fornecem, ao paciente, recursos adicionais para enfrentar tais problemas.

Existe um número relativamente pequeno de estudos sobre psicoterapia em idosos. A indicação dependerá das necessidades e da motivação do paciente. Portadores de transtornos de ansiedade com sintomas de pânico, fóbicos e obsessivo-compulsivos, beneficiam-se particularmente de terapias estruturadas, centradas no sintoma. Em idosos, encontra-se resistência particular às psicoterapias, potencializada por dificuldades físicas, de locomoção e econômicas. Cabe ao médico, além de indicar a psicoterapia, estimular a adesão do paciente a essa forma de tratamento.

Assim como em outras faixas etárias, a forma mais estudada de psicoterapia é a terapia cognitiva ou cognitivo-comportamental. A terapia cognitiva ou cognitivo-comportamental é uma forma de terapia com ênfase na modificação de comportamentos e pensamentos disfuncionais. Apesar de poucos estudos estruturados, na prática, essa forma de terapia apresenta bons resultados no tratamento da ansiedade em idosos, associada ou não a medicações.[29]

Farmacoterapia

O tratamento farmacológico em idosos não difere significativamente do tratamento em outras faixas etárias, mas apresenta particularidades e merece cuidados especiais.

O idoso, de forma geral, faz uso de diversos fármacos e, portanto, pode estar mais sujeito a interações medicamentosas. Outro fator que pode dificultar o tratamento psicofarmacológico em idosos são modificações fisiológicas, que podem alterar a farmacocinética dessas substâncias. As modificações de farmacodinâmica e farmacocinética em idosos são:[19]

- Diminuição de absorção intestinal
- Diminuição de fluxos sanguíneos entérico e hepático
- Diminuição de atividade de enzimas hepáticas
- Aumento da proporção de gordura em relação ao peso corporal com maior volume de distribuição de medicações lipofílicas (maior parte dos antidepressivos)

- Diminuição de proteínas plasmáticas, às quais se ligam medicações
- Diminuição de filtração glomerular.

Por esses motivos pode ser encontrado aumento da meia-vida dos medicamentos, sendo, em muitos casos, necessárias doses menores para se atingir níveis plasmáticos terapêuticos. Recomenda-se iniciar o tratamento com um terço a metade da dose usual para jovens, com aumento lento e gradativo da medicação até atingir a dose máxima tolerada pelo paciente.

O idoso pode apresentar menor adesão à farmacoterapia, e esta deve ser uma preocupação frequente ao longo do tratamento. Um dos fatores é o aumento do número e da sensibilidade e da gravidade dos efeitos adversos. Estima-se que indivíduos acima de 70 anos apresentem 2 vezes mais efeitos adversos que aqueles abaixo de 50. Diminuição de acuidade visual pode dificultar o reconhecimento das medicações, limitações motoras podem dificultar o manejo e deficiências auditivas e cognitivas podem dificultar o entendimento da orientação médica.

Orientação e esclarecimento ao paciente e a seus familiares sobre a doença e o plano terapêutico são fundamentais. Deve-se procurar conduzir o tratamento de forma segura, com especial atenção a queixas relacionadas com a medicação, estabelecendo-se uma relação de confiança com o paciente.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BDZ) são potentes ansiolíticos, classicamente usados para o controle de estados ansiosos. Esse grupo de drogas tem várias indicações, como:

- Sintomas de ansiedade agudos ou muito intensos
- Aliviar *piora inicial* de sintomas ansiosos no início do tratamento com antidepressivos
- No início de tratamentos mais prolongados, em associação a antidepressivos, nos casos em que seja desejável o alívio mais rápido de sintomas de ansiedade, particularmente ataques e sintomas de transtorno de pânico
- Bloqueio ou alívio de sintomas ansiosos na troca ou descontinuação de antidepressivos
- Síndrome de abstinência ao álcool ou outros sedativos.

Em razão de seu rápido início de ação, estão particularmente indicados para o tratamento de quadros agudos de ansiedade, para o início do tratamento de transtornos de ansiedade mais intensos (particularmente TP) e/ou mais crônicos e para o início do tratamento de depressão com ansiedade. Para tratamentos mais prolongados, os efeitos potenciais do uso crônico dos benzodiazepínicos (abuso, dependência, interação com álcool, efeitos cognitivos) devem ser levados em consideração. Os BDZ devem ser evitados em pacientes com história de abuso ou dependência de substâncias (incluindo os BDZ), com comprometimento cognitivo e doenças graves e/ou debilitantes. Em idosos, a ocorrência de *delirium* e déficits cognitivos deve ser monitorada.

Os BDZ são geralmente classificados de acordo com sua meia-vida de eliminação. A meia-vida é quase sempre determinada pelo índice de depuração e de distribuição corporal. Os BDZ são divididos em: meia-vida ultracurta (inferior a 5 h), curta ou intermediária (5 a 24 h) e meia-vida longa (superior a 24 h).

Os BDZ de meia-vida longa sofrem acumulação gradual e eliminação mais lenta em idosos. Por exemplo, o diazepam e seus metabólitos podem ter meia-vida de até 100 h em idosos. Sedação e efeitos tóxicos podem ser potencializados e mantidos por longo tempo. De forma geral, evita-se o uso dessas medicações em idosos.

Para o tratamento da ansiedade no idoso são preferidos os BDZ de meia-vida curta ou intermediária como o lorazepam, o alprazolam e o bromazepam. As características dos principais BDZ disponíveis em nosso meio e suas posologias habituais estão na Tabela 392.35.

Os idosos são particularmente sensíveis aos efeitos colaterais dos BDZ, além do risco de desenvolvimento de dependência outros efeitos são, em especial, importantes em idosos:[30]

- Sedação: este é um efeito que pode ser desejado principalmente à noite, mas que pode se prolongar durante o dia, causando confusão, agitação e até mesmo agressividade. É mais frequente em pacientes debilitados, portadores de doenças físicas, em particular, do sistema nervoso central (SNC) e com uso concomitante de álcool ou outras drogas sedativas
- Toxicidade cerebelar: quase sempre se manifesta por ataxia, disartria, descoordenação e instabilidade postural. A principal consequência são quedas com risco de fraturas e traumatismo cranioencefálico (TCE). Diversos estudos têm demonstrado a relação entre o uso de BDZ e aumento de quedas no idoso

- Alterações em psicomotricidade: caracterizadas por alentecimento do tempo de reação e diminuição de velocidade e habilidade em tarefas motoras. Esses efeitos podem ser particularmente danosos para condutores de veículos. Podem também aumentar o risco de acidentes com máquinas e artefatos domésticos e ferramentas como facas e serrotes
- Deficiências cognitivas: geralmente manifestadas por amnésia anterógrada, alentecimento de mecanismos de evocação, esquecimentos e diminuição de atenção. Em casos mais graves, pode-se instalar um *delirium*. Esses efeitos são mais comuns em indivíduos mais idosos e naqueles com deficiência cognitiva prévia.

Antidepressivos

A depressão em idosos é um importante fator para a piora da qualidade de vida desses indivíduos, em especial para os que permanecem não diagnosticados e sem tratamento. As particularidades do tratamento da depressão em idosos podem trazer dificuldades aos profissionais que se ocupam da população geriátrica. As taxas de remissão encontradas em idosos, quando tratados adequadamente, são similares às encontradas em outras faixas etárias.

Tabela 392.35 Principais benzodiazepínicos no Brasil.

Benzodiazepínicos	Metabólitos ativos	Meia-vida (h)	Dose (mg/dia)
Lorazepam	Não	8	0,5 a 3
Alprazolam	Sim	12 a 15	0,25 a 3
Diazepam	Sim	75 a 100	2 a 10
Bromazepam	Sim	8 a 30	1,5 a 3
Clonazepam	–	> 100	0,25 a 4
Midazolam	Sim	2,4	7,5 a 15
Flurazepam	Sim	47 a 95	15

Adaptada de Bottino e Castilho.[30]

A maior parte dos idosos portadores de quadros depressivos responde de forma satisfatória ao tratamento; por conseguinte, ele está indicado para qualquer indivíduo idoso com sintomatologia depressiva clinicamente significativa.

O tratamento da depressão divide-se em três fases: aguda, continuação e manutenção. A primeira fase visa a remover os sintomas depressivos no menor tempo possível com restauração do funcionamento psicossocial. A fase de continuação visa a evitar a recaída dos sintomas depressivos, o que pode ocorrer quando o tratamento da fase aguda é suspenso precocemente. A fase de manutenção tem por objetivo a prevenção de recorrência de novas fases depressivas.

Atualmente, existe grande número de medicamentos antidepressivos à disposição dos médicos, além dos que estão em fase de desenvolvimento. A cada ano surgem novos medicamentos e, por vezes, torna-se difícil, mesmo para o profissional da área, manter-se atualizado.

Serão citados apenas os medicamentos disponíveis no Brasil, que são divididos em grupos por afinidade farmacológica: Os antidepressivos cíclicos, os inibidores de monoamina oxidase (IMAO), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), além de outros medicamentos com potencial antidepressivo.

O tratamento farmacológico é o principal tratamento para pacientes com quadros depressivos moderados ou graves. Não se encontram nos estudos existentes na literatura, diferenças significativas entre os diversos antidepressivos existentes no mercado, no que se refere à eficácia e ao tempo de início de ação. Por outro lado, encontram-se significativas diferenças nos efeitos adversos e na tolerabilidade dessas medicações.

A escolha do medicamento antidepressivo depende dos efeitos do envelhecimento em sua farmacocinética, história de resposta a outros tratamentos, estado físico, medicações em uso e do conhecimento do perfil de efeitos colaterais do medicamento.

Os idosos, frequentemente, apresentam maior sensibilidade aos efeitos colaterais dos antidepressivos, sendo

esta um dos principais motivos de interrupção de tratamento. Na escolha do antidepressivo, o perfil de efeitos colaterais tem peso particularmente importante no idoso. O aparecimento de efeitos colaterais está relacionado com a afinidade de determinados fármacos aos neurorreceptores (Tabela 392.36).

Os antidepressivos apresentam importantes diferenças na afinidade por receptores, mesmo dentro de um mesmo grupo de fármacos (Tabela 392.37). É importante notar que cada indivíduo apresenta sensibilidade particular aos efeitos colaterais das medicações.

Qualquer que seja o fármaco escolhido, o tratamento deve ser otimizado visando a maior resposta à terapia possível. Como em qualquer outra faixa etária, o idoso pode não responder positivamente ao primeiro medicamento escolhido. Está indicado, então, o uso de outro medicamento, de preferência de outro grupo farmacológico. O idoso, assim como o jovem, se beneficia de novas abordagens farmacológicas quando ocorre má resposta a uma primeira tentativa.

Tabela 392.36 Principais receptores relacionados com o surgimento de efeitos adversos.

Propriedade	Possíveis consequências clínicas
Bloqueio de recaptação de norepinefrina	Tremores, taquicardia, disfunção ejaculatória e de ereção, bloqueio dos efeitos anti-hipertensivos de guanetidina e guanadrel, aumento dos efeitos pressóricos de aminas simpaticomiméticas
Bloqueio de recaptação de serotonina	Distúrbios gastrintestinais, variação de ansiedade, disfunção sexual, sintomas extrapiramidais
Bloqueio de recaptação de dopamina	Ativação psicomotora, efeito antiparkinsoniano, agravamento de psicose
Bloqueio de receptores histamínicos (H1)	Potencialização de depressores do SNC, sedação, ganho de peso, hipotensão
Bloqueio de receptores muscarínicos	Turvação de visão, boca seca, taquicardia sinusal, obstipação intestinal, retenção urinária, distúrbio de memória
Bloqueio de receptor alfa-1 adrenérgico	Potencialização de efeitos anti-hipertensivos de prazosina, terazosina, doxazosina e labetalol, hipotensão postural, taquicardia reflexa

SNC = sistema nervoso central.

Tabela 392.37 Principais antidepressivos disponíveis no Brasil, sua capacidade de bloqueio de recaptação de receptores (efeito terapêutico) e sua afinidade por receptores pós-sinápticos (efeitos colaterais).

Medicação	Bloqueio de recaptação		Bloqueio de receptor pós-sináptico		
	Serotoninérgico	Noradrenérgico	Histaminérgico (H1)	Colinérgico (muscarínico)	Alfa-1 adrenérgico
Imipramina	++	+++	+++	++	+++
Amitriptilina	+++	++	++++	++++	++++
Clomipramina	++++	++	++	+++	+++
Nortriptilina	++	++++	+	+	++
Maprotilina	0	++++	+++	0	++
Tranilcipromina	++	++	+	+	+++
Fluoxetina	++++	+	0	0	0

Paroxetina	++++	+	0	0	0
Sertralina	++++	0	0	0	0
Citalopram	++++	0	0	0	0
Nefazodona/mirtazapina	++++	0	0	0	0
Venlafaxina/reboxetina	+++	+++	0	0	0

0 = insignificante; + = pouco significativo; ++++ = muito significativo. (Adaptada de Stoppe Jr. e Louzã Neto.[19])

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) bloqueiam a recaptação de norepinefrina e serotonina pelos terminais pré-sinápticos, do que resulta seu efeito antidepressivo.

Por causa do extenso conhecimento acumulado de sua eficácia, efeitos adversos, complicações e uso por tempo prolongado, essas medicações ainda são consideradas boa escolha no tratamento da depressão, mesmo para idosos. O mais sério efeito adverso dos ADTs é a cardiotoxicidade, mas existe um certo exagero em relação à baixa tolerabilidade e à cardiotoxicidade dos antidepressivos tricíclicos, que podem ser usados com segurança em idosos.

Os antidepressivos tricíclicos devem ser iniciados em doses baixas, com aumento progressivo da dose, de acordo com os efeitos e a tolerabilidade do paciente, até níveis terapêuticos (Tabela 392.38). O início da ação do medicamento em doses terapêuticas pode demorar de 2 a 6 semanas.

Dentre os antidepressivos tricíclicos, a nortriptilina tem sido considerada a melhor opção em idosos por apresentar menor incidência de efeitos adversos. Isso decorre, ao menos em parte, do fato da nortriptilina apresentar efeito terapêutico em doses séricas mais baixas.

A hipotensão ortostática (HO) é o efeito adverso mais comum dos ADTs e é mais grave em idosos por suas possíveis consequências como quedas com fraturas e acidentes vasculares cerebrais. Ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda e/ou pacientes em uso de diuréticos e vasodilatadores. A HO pode ocorrer com doses baixas de medicação, parece ser dose-dependente e pode não desaparecer com o tempo de uso da medicação.

Os ADTs são antiarrítmicos do tipo 1A, como a quinidina, e a associação com outros antiarrítmicos pode ser perigosa por somação dos efeitos cardiovasculares de ambos. Outras arritmias, como os bloqueios atrioventriculares, podem ser agravadas pelo uso de ADT. Não há contraindicação do uso de ADTs em pacientes com marca-passo.

Tabela 392.38 Antidepressivos tricíclicos.

Medicamento	Dose inicial (mg/dia)	Dose média (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Imipramina	10 a 25	100 a 200	300
Clomipramina			
Amitriptilina			
Nortriptilina	5 a 25	75 a 100	150

Adaptada de Stoppe Jr. e Louzã Neto.[19]

Os ADTs podem retardar a condução intraventricular, podendo-se verificar aumento dos intervalos PR, QRS e QTc no eletrocardiograma. Nos pacientes com distúrbios da condução, como bloqueios de ramo, particularmente de ramo esquerdo, ou bloqueios atrioventriculares, há maior risco para complicações.

Por bloqueio de receptores colinérgicos muscarínicos, podem ocorrer outros efeitos, como: boca seca, diminuição da motilidade gastrintestinal, retenção urinária, exacerbação de glaucoma de ângulo estreito e aumento da frequência cardíaca. A retenção urinária pode favorecer a ocorrência de infecções do trato urinário. Os efeitos anticolinérgicos podem provocar também distúrbios cognitivos, principalmente em memória, e desencadear quadros de confusão mental. Bloqueio de receptores histamínicos pode causar sedação e ganho de peso.

Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) são antidepressivos clássicos com eficácia comprovada e têm sido utilizados extensamente nas últimas décadas. Já o uso em idosos tem sido pouco estudado. Esses compostos agem aumentando a disponibilidade de serotonina, norepinefrina e dopamina.

Os IMAOs clássicos agem tanto sobre a MAO-A como a MAO-B e são irreversíveis. O representante desse grupo, disponível no Brasil, é a tranilcipromina.

O uso dos IMAOs irreversíveis é limitado em idosos pelo perfil de efeitos colaterais (em particular hipotensão postural) e pelo risco de desenvolvimento de crises hipertensivas, associada ao uso de medicações simpaticomiméticas e alimentos ricos em tirosina. Indivíduos idosos estão mais propensos ao uso delas e por prejuízo de memória podem ter maior dificuldade em seguir as orientações dietéticas. Ademais, uma crise hipertensiva é potencialmente mais lesiva nessa faixa etária. Por outro lado, os IMAOs apresentam fraco efeito anticolinérgico e não afetam a condução cardíaca.[30] A dose inicial de tranilcipromina é de 10 mg/dia, podendo ser elevada até 80 mg/dia.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina pelos terminais pré-sinápticos. Não apresentam efeitos sobre a estabilidade de membranas e têm pouca afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. São geralmente bem tolerados e com pouco risco em cardiopatas. Os ISRS, pela tolerabilidade, têm sido considerados a primeira escolha na depressão leve e moderada no idoso.

Os dois representantes mais antigos desse grupo são fluoxetina e paroxetina e os mais recentes a sertralina e o citalopram. Eles diferem entre si principalmente na meia-vida da medicação e seus metabólitos e no potencial de inibição de metabolismo hepático via citocromo P450. Essas características e as doses recomendadas estão na Tabela 392.39.

Não existem dados suficientes para conclusões sobre eficácia comparativa entre esses compostos. De forma geral, os estudos com ISRS são comparativos com ADT. Eles ainda apresentam conclusões limitadas, por avaliarem pacientes idosos ambulatoriais, sem outras patologias, sem uso de outras medicações, sem outros diagnósticos psiquiátricos, e com quadros depressivos em geral leves ou moderados, sem características melancólicas e sem risco de suicídio1.[4,31]

De modo geral, os efeitos adversos dos diversos ISRS são semelhantes e se relacionam com o próprio efeito do bloqueio de recaptação de serotonina. Os mais importantes são: gastrintestinais, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia; insônia; aumento de ansiedade; tremores; inquietação; disfunção sexual; e cefaleia.

Esses efeitos adversos podem ser transitórios e quase sempre não têm consequências clínicas mais sérias, mas podem acarretar descontinuação do tratamento.

Outras substâncias

A venlafaxina é um inibidor seletivo para a recaptação de serotonina e norepinefrina, com baixa afinidade por outros receptores. Apresentou eficácia e tolerabilidade boas em comparação com ADT.[31]

Em virtude da meia-vida curta, recomenda-se administração de 12 em 12 h, com dose inicial de 37,5 a 75 mg/dia, com aumento até 150 mg/dia, sendo a dose máxima de 375 mg/dia. Os principais efeitos colaterais são: náuseas, sonolência, insônia e tonturas. Alguns pacientes apresentam elevação transitória da pressão arterial (PA), dose-dependente, implicando em monitoramento da PA durante o início do tratamento.[31]

A mirtazapina é um medicamento estimulador pré-sináptico (autorreceptor alfa-2) da norepinefrina e da serotonina (5 HT1). Ao mesmo tempo é bloqueador pós-sináptico de receptores 5 HT2 e 5 HT3 o que diminuiria a frequência de efeitos colaterais. Não há diferenças na farmacocinética em ambos os sexo ou com a idade. Não é inibidor de enzimas hepáticas e não parece ter potencial para interações medicamentosas. A dose diária de início do tratamento é de 15 mg, sendo a dose efetiva em torno de 30 a 45 mg/dia, em dose única. Os efeitos colaterais mais comuns são aumento de peso, sonolência, tontura e obstipação intestinal.

A reboxetina é um inibidor seletivo da recaptação de norepinefrina. A dose usual é 8 a 10 mg/dia, divididas em duas tomadas. Podem ser necessárias doses menores em idosos. Apresenta pouca interação medicamentosa e não tem efeito sobre as principais enzimas hepáticas. Pode ser associada a IMAO, sem riscos.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma forma segura e eficaz de tratamento da depressão em idosos. Estudos demonstram que sua eficácia é igual ou superior aos antidepressivos tricíclicos e IMAO. Em idosos, as principais indicações são: história de intolerância ou pouca resposta a outros tratamentos, boa resposta anterior à ECT, situações em que o risco do uso de medicações é maior que o da ECT, situações nas quais existe necessidade de resposta clínica rápida em razão do estado do paciente, e preferência por parte do paciente. Situações em que esta rápida resposta é desejável incluem: casos mais graves em que exista intenso alentecimento, presença de agitação e agressividade, sintomas psicóticos, anorexia importante, risco iminente de suicídio.[32]

Tabela 392.39 Inibidores seletivos de recaptação da serotonina disponíveis no Brasil.

Medicação	Dose média (mg/dia)	Meia-vida (metabólitos)	Inibição hepática
Fluoxetina	20 a 80	7 a 15 dias	++++
Paroxetina	20 a 60	1 dia	+++
Sertralina	50 a 150	1 dia	+
Citalopram	10 a 40	1 dia	0

0 = insignificante; + = pouco significativa; ++++ = muito significativa.

O número e a frequência das aplicações variam de acordo com a necessidade e a resposta clínica. De forma geral, são realizadas de 8 a 12 aplicações, 2 a 3 vezes/semana.

É um tratamento de baixo risco e praticamente sem contraindicações, desde que praticado em condições técnicas satisfatórias, em pacientes cuidadosamente avaliados. Pode ser utilizado em pacientes com doenças neurológicas e com doenças físicas, e, neste último caso, a ECT, por vezes, é mais bem tolerada que os psicofármacos.

De forma geral, evita-se o uso da ECT após 6 meses de um acidente vascular cerebral (AVC), e 3 meses após infarto agudo do miocárdio (IAM).

Boa parte dos pacientes submetidos à ECT não apresenta efeitos adversos significativos. Os principais efeitos adversos em idosos são distúrbios cognitivos, especialmente memória de fixação. Esses efeitos são, em geral, leves e de curta duração. Ocorrem com menor frequência: cefaleia, náuseas e vômitos. A mortalidade encontrada[23,33] no ECT é de 1/10.000.

A maior parte dos estudos sobre o uso de antipsicótico em idosos se refere a componentes de agitação, inquietação e agressividade em pacientes demenciados, para os quais são muito úteis. Por vezes, os antipsicóticos são utilizados pelo seu efeito sedativo. Deve-se lembrar de que a toxicidade (parkinsonismo, efeitos anticolinérgico, discinesia tardia) dessas drogas deve limitar seu uso para essa indicação.

No tratamento de quadros psicóticos em idosos, deve-se dar especial atenção a possíveis causas orgânicas que são etiologicamente relacionadas com o surgimento dos sintomas. O tratamento dos sintomas psicóticos não difere do de outras faixas etárias e as drogas de escolha são os neurolépticos.

Idosos são particularmente sensíveis aos efeitos adversos dessas drogas, que, muitas vezes, causam grande impacto negativo na qualidade de vida. De forma geral, evitam-se doses maiores de neurolépticos mais sedativos e usos de drogas com alto potencial anticolinérgico para indivíduos com prejuízos cognitivos. Por outro lado, os neurolépticos mais incisivos, como o haloperidol, causam, com muita frequência, efeitos colaterais neurológicos (Tabela 392.40), em especial os extrapiramidais.

No tratamento dos efeitos extrapiramidais, a prática habitual de associação com drogas anticolinérgicas deve ser evitada por causa de possíveis efeitos sobre cognição.

Os antipsicóticos de segunda geração são particularmente indicados para idosos por seu perfil de efeitos adversos e seu principal limitante na prática é o elevado custo. A Risperidona deve ser iniciada com dose de 0,5 a 1 mg/dia, podendo essa dose ser elevada até 4 a 6 mg/dia. A Olanzapina iniciada com 2,5 mg/dia até 10 a 15 mg/dia.

Alterações Endócrinas e Metabólicas

Sami Liberman

Generalidades

A população humana está progressivamente envelhecendo. Na Roma Antiga, a expectativa de vida não passava dos 22 anos; na Idade Média essa idade passou a 33 anos; ao redor de 1950, a expectativa de vida nos EUA passou a 66,7 anos e ao final do século 20, 72,1 anos para homens e 78,9 anos para mulheres. Em consequência, a porcentagem de indivíduos com mais de 65 anos na população mundial, que era de 4% em 1900, passou a 12,7% em 1990, com uma projeção de 21,2% para o ano 2030. O envelhecimento pode ser visto como um processo dinâmico e progressivo, no qual há modificações morfológicas, funcionais, psicológicas e bioquímicas que determinam a perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, perda da reserva funcional, com maior incidência de processos patológicos que determinam por levá-lo à morte.

Tabela 392.40 Efeitos adversos (neurológicos) de neurolépticos em idosos.

Tipo	Tempo	Risco	Curso	Tratamento
Distonia	0 a 5 dias	Jovens	Agudo, doloroso	Antiparkinsonianos, benzodiazepínicos
Acatisia	0 a 10 dias	Idosos	Duradouro	Redução de dose ou descontinuação
Parkinsonismo	0 a 30 dias	Idosos	Duradouro	Antiparkinsonianos ou redução de dose
Discinesia tardia	Meses ou anos	Idosos	Permanente	Clozapina?

Alterações no sistema endócrino (e imune) associadas à idade resultariam em determinação do organismo e do processo do envelhecimento; a teoria neuroendócrina sugere a presença de um marca-passo central que provocaria falência do sistema endócrino.

Essa teoria se baseia no fato de que muitos indivíduos jovens com patologias endócrinas (osteoporose, diminuição da secreção de hormônio de crescimento, hipogonadismo) apresentam alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas (diminuição das massas óssea e muscular, hipertensão arterial) que são encontradas em indivíduos idosos *sem patologia*.

Nos indivíduos jovens, o tratamento adequado pode reverter parcial ou totalmente essas alterações, levando a crer que algumas das "características próprias da senescência" poderiam ser minimizadas ou revertidas por terapia.

Alguns efeitos do envelhecimento no sistema endócrino são bem conhecidos (Tabela 392.41).

Aumento da incidência de patologias como diabetes melito, associação de falências de mais de um órgão endócrino acarretando síndrome de falência poliglandular e apresentação atípica de patologias (hipertireoidismo e hipotireoidismo) são características do envelhecimento.

Sintomas e sinais não específicos (emagrecimento, delírio, fadiga), associados a valores de laboratório *anormais* (cujo valor normal foi estabelecido em jovens sadios), podem dificultar o diagnóstico. Esses valores "anormais" podem refletir o processo de envelhecimento (normal?; patológico?). A presença de patologias coexistentes (síndrome de eutiróideo doente), o emprego de polifármacos e a incidência aumentada de neoplasias (produção ectópica de hormônios) podem contribuir para a dificuldade do diagnóstico adequado (e da terapia indicada).

Na Tabela 392.42, colocam-se algumas das alterações hormonais encontradas em indivíduos idosos (acima de 60 anos).

As secreções hormonais obedecem *ritmo de 24 h* (maiores ou menores) e são influenciadas por fatores endógenos e exógenos. Vários estudos demonstram relação entre o ritmo de sono e o ritmo de secreção hormonal (p. ex., secreção de hormônio de crescimento). No exemplo citado, dever-se-ia elucidar totalmente se a insônia do indivíduo idoso pode contribuir para a diminuição de secreção de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) nesse grupo etário.

As alterações de secreção de hormônio do crescimento, hormônios esteroides sexuais (testosterona, estrógenos, desidroepiandrosterona [DHEA]), melatonina (importante para regularização de sono adequado) encontradas no

envelhecimento podem contribuir para patologias encontradas nessa faixa etária (osteoporose, doença coronariana). A reposição adequada desses hormônios provavelmente ocasiona efeitos positivos; no entanto, cada pessoa deve ser avaliada individualmente para determinar os riscos/benefícios próprios decorrentes dessa terapia.

Tabela 392.41 Efeitos do envelhecimento no sistema endócrino.

Alteração	Consequência
Diminuição da reserva funcional dos órgãos	Aumento da prevalência de doenças endócrinas
Diminuição dos linfócitos T supressores/aumento de autoanticorpos	Aumento da prevalência de doenças autoimunes
Diminuição das respostas pré- e pós-receptores	Apresentação atípica, diagnóstico demorado
Variação dos valores de referência	Diagnóstico não apropriado; alteração nas dosagens hormonais; alteração nas doses de reposição

Função tireoideana no idoso

Introdução

A tireoide desempenha papel importante na relação entre o sistema endócrino e o envelhecimento.[1] Inicialmente, os sintomas de hipotireoidismo podem ser confundidos com achados da senescência e as manifestações cardiocirculatórias do hipertireoidismo podem ser confundidas com as do envelhecimento.[2,3]

Tabela 392.43 Hipoglicemiantes orais.

Hormônios		Efeitos do envelhecimento
Hormônios hipofisários		
Hormônio do crescimento	Secreção de 24 h	↓
	Resposta a GnR	↓
	Resposta de arginina	nℓ
Prolactina		Pouco T
Hormônio estimulante da tireoide	Basal	nℓ
	Resposta a TRH	? (homens)
Hormônio adrenocorticotrófico	Basal	nℓ
	Resposta a CRF	Pouco T
Gonadatrofinas (LH/FSH)		T
Hormônios tireoidianos		
T4, T3		nℓ, pouco T
Hormônios adrenais		
Cortisol		nℓ
Aldosterona		↓
Desidroepiandrosterona-S		↓
Hormônios calcitróficos		

Paratormônio		T
25(OH) vitamina D		↑
1,25(OH) vitamina D		nℓ/ ↓
Hormônios sexuais		
Homens	Testosterona total	nℓ/ ↓
	Testosterona livre	↓
	Di-idrotestosterona	↓
	Globulina ligadora dos hormônios sexuais	nℓ/ T
Mulheres	Estradiol	↓
	Estrona	↓
	Testosterona	↓

CRF = fator liberador de corticotrofina; FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = fator liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante; nℓ = normal; T3 = tri-iodotironina; T4 = tetraiodotironina; TRH = hormônio liberador de tireotrofina.

A população idosa apresenta aumento na incidência de patologias tireoidianas, porém, suas manifestações clínicas são diferentes das encontradas em uma população mais jovem. A população idosa manifesta quase sempre múltiplas patologias e faz uso de fármacos que podem contribuir para essa apresentação diferente, dificultando a interpretação dos achados laboratoriais. Finalmente, o tratamento de indivíduos com faixa etária mais elevada merece atenção pelo risco de efeitos colaterais.

Alterações anatômicas

As alterações morfológicas da tireoide durante o envelhecimento começaram a ser descritas há mais de 80 anos.[4] Em humanos, são descritas alterações que mostram aumento,[3–5] diminuição[6,7] ou alteração[8,9] do peso da tireoide. Na maioria dos casos, as alterações anatômicas não estão relacionadas com as alterações funcionais, mas principalmente ao aumento na incidência de bócio na população idosa.[10]

Estudos histológicos de glândulas tireoidianas de indivíduos idosos, aparentemente normais comprovaram aumento da fibrose interfolicular, diminuição do tamanho dos folículos, degeneração de células epiteliais e infiltrados linfocíticos de várias intensidades.[10,11] Estudos em humanos e ratos demonstraram que a glândula tireoidiana apresenta com o envelhecimento um aumento no número de células parafoliculares com aumento de hiperplasia micronodular.[12]

Alterações funcionais

A captação tireoidiana de iodo está reduzida com o envelhecimento.[13] Uma análise mais direta mostrou diminuição da distribuição de tetraiodoironina (T4), aumento da meia-vida de T4 e diminuição da liberação de T4 pela tireoide.[14] A produção de T4 e triiodotironina (T3) está diminuída, porém, a reserva funcional da tireoide após teste com TRH está preservada.[15] Não são observadas alterações significativas nos níveis plasmáticos de T4 total e T4 livre. Entretanto, há diminuição nos níveis de T3 total e de T3 livre.[16,17]

A diminuição dos níveis plasmáticos de T3 decorre possivelmente da diminuição da conversão periférica de T4 em T3. Poucas alterações têm sido descritas na concentração e na capacidade de ligação da tireoglobulina. A degradação periférica de T4 está diminuída na população idosa, em consequência de menor atividade da 59deiodinase. A secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) está diminuída em idosos sadios, possivelmente por alteração no eixo hipotálamo-hipófise (Figura 392.5).

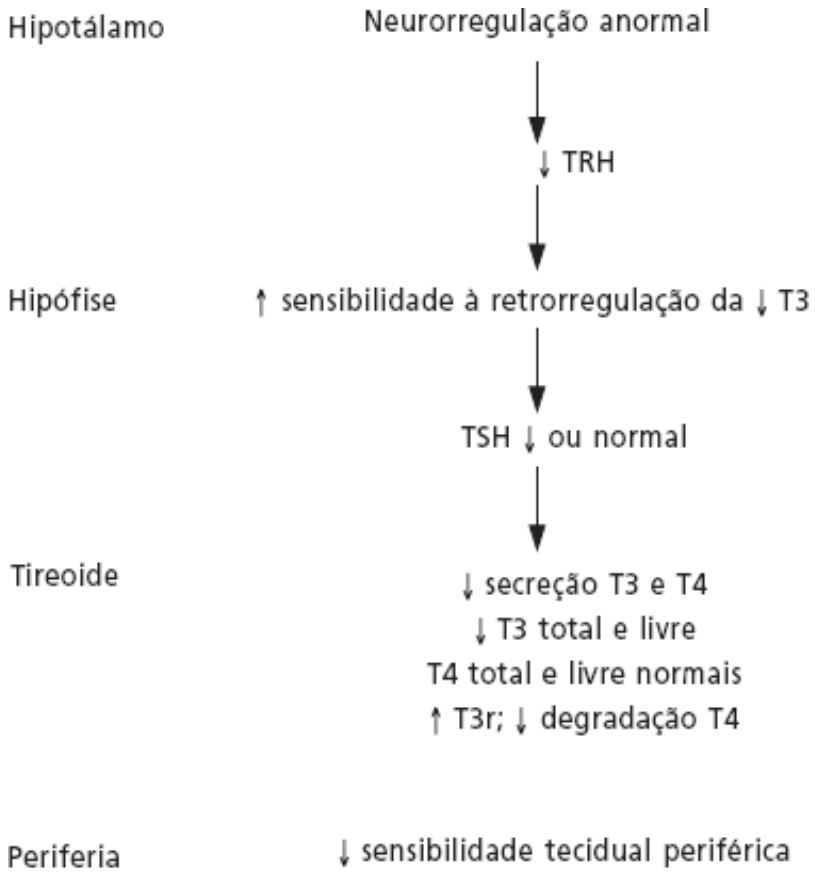

Figura 392.5 Alterações hipotálamo-hipófise-tireoidianas no envelhecimento. T3 = tri-iodotironina; T3r = tri-iodotironina reversa; TRH = hormônio liberador de tireotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Aspectos clínicos

Hipotireoidismo

A incidência de hipotireoidismo aumenta a partir dos 60 anos com uma frequência de 0,5 a 5% nos casos de hipotireoidismo franco e de 15 a 20% nos casos de hipotireoidismo subclínico, dependendo das referências,[2,3,18,19] sendo mais frequente em indivíduos do sexo feminino e na raça branca. A causa mais comum de hipotireoidismo, na terceira idade, é a tireoidite autoimune. A falência tireoidiana também pode ser causada pela evolução de um quadro de doença de Graves, ocorrido em uma idade mais jovem. Não incomuns são os casos decorrentes de iatrogenia, após o uso de iodo radioativo, drogas, tais como tioaminas, amiodarona, lítio e uso de substâncias contendo iodo como xaropes antitussígenos.[3,18,20,21]

A apresentação clínica do hipotireoidismo nos indivíduos idosos é atípica. Isso decorre do início insidioso pela coexistência de patologias e por sintomas atribuíveis ao processo normal do envelhecimento (fadiga, cansaço, intolerância ao frio, pele seca, perda de cabelo, obstipação, anorexia, depressão, perda auditiva, cardiomegalia).

Especial atenção deve ser dada a sinais como aumento inexplicável dos níveis de colesterol, insuficiência cardíaca congestiva, anemia macrocítica, síndrome do túnel do carpo e deficiência cognitiva.[22] Sintomas neuropsiquiátricos ocorrem em aproximadamente 60% dos indivíduos e uma incidência de 80% de óbitos associados ao mixedematoso.[23]

A confirmação laboratorial é fundamental para o diagnóstico de hipotireoidismo. Como a falência da tireoide está presente na maioria dos casos, a investigação inicial pela dosagem dos níveis de TSH é fundamental. Níveis aumentados de TSH, associados a níveis diminuídos de T4 livre, confirmam o diagnóstico de hipotireoidismo.[2,3,18,24] Contudo, em muitos casos, níveis elevados de TSH são acompanhados de níveis normais de T4 livre, configurando os casos subclínicos de hipotireoidismo.[20,25,26] Da mesma forma, aumentos intermitentes dos níveis de TSH podem ocorrer em pacientes eutireóideos durante a fase de recuperação de alguma enfermidade.[27] Apesar de a grande maioria dos idosos apresentar autoanticorpos, a presença de anticorpo antitireoglobulina (anti-TG) e/ou antimicrossomal, pode ser usada como preditivo para a progressão ao hipotireoidismo franco.[28]

O tratamento do hipotireoidismo em qualquer idade requer doses de reposição com hormônios tireoidianos. Atualmente, a droga de escolha recai sobre a l-tiroxina. A terapia deve ser iniciada com doses baixas, de 12,5 a 25

mg/dia, elevadas até 100 a 150 mg/dia a cada 3 semanas. Especial cuidado deve ser tomado com indivíduos que apresentam quadro sugestivo de insuficiência coronária, pelo fato de que a 1-tiroxina proporciona aumento no consumo de O pelo miocárdio. No caso de aparecimento ou piora dos sintomas de isquemia miocárdica, a dose de reposição hormonal pode ser suspensa até a resolução da patologia cardíaca.[29] Uso de betabloqueadores e vasodilatadores coronários é sempre sugerido, durante ou inclusive antes de iniciar a terapia hormonal substitutiva (Figura 392.6).

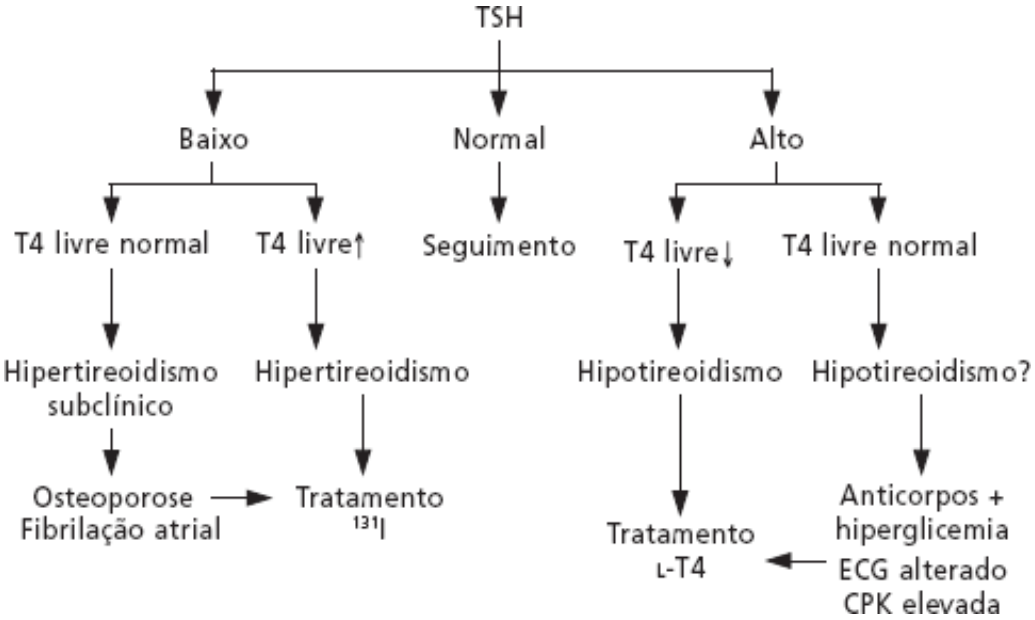

Figura 392.6 Avaliação da função tireoidiana nos idosos. CPK = creatinofosfoquinase; ECG = eletrocardiograma; L-T4 = levotiroxina; T4 = tetraiodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Hipertireoidismo

A incidência de hipertireoidismo na população idosa varia de 0,5 a 3%.[2,30] A doença de Graves ainda é a causa mais comum de hipertireoidismo nos EUA, e, em alguns países europeus, ocorre aumento na incidência de bócio multinodular tóxico. Os quadros subclínicos de hipertireoidismo, caracterizados por níveis indetectáveis ou subnormais de TSH e níveis de T4 livre no limite superior da normalidade, podem ser encontrados em uma frequência de 6,3% em mulheres e 5,5% em homens.[31] O seu significado é incerto, visto que, na maioria dos casos, os níveis de TSH retornam ao normal após 1 ano. Os indivíduos idosos podem apresentar hipertireoidismo em razão, basicamente de todas as causas conhecidas, porém, grande importância tem se dado a drogas que contêm iodo, em particular, a amiodarona. Os termos "hipertireoidismo mascarado" e "hipertireoidismo apatético" chamam a atenção para a apresentação atípica do hipertireoidismo nos indivíduos idosos. Os sintomas clássicos de tremor, sinais oculares, intolerância ao calor, nervosismo e taquicardias são incomuns. Especial atenção deve ser dada às arritmias supraventiculares, como fibrilação atrial aguda, que ocorre em aproximadamente 25% dos casos.[32] Sintomas de perda de peso, associados a sintomas gastrintestinais (diarreia, náuseas, vômitos), podem dominar o quadro clínico. Sintomas neuropsiquiátricos, como depressão ou mania, podem ser as manifestações primárias da tireotoxicose nos idosos.[2] Importância tem sido dada para os casos de hipertireoidismo subclínico, principalmente pela relação com o desenvolvimento de quadros de fibrilação atrial e osteoporose,[33,34] o que justifica o tratamento em pacientes nessa faixa etária. O diagnóstico se confirma com dosagens aumentadas dos hormônios tireoidianos, com a ressalva de que em casos de adenoma tóxico ou bócio multinodular, podem ocorrer níveis elevados de T3 total e/ou T3 livre com níveis normais de T4 total e T4 livre (T3-toxicose). Níveis suprimidos de TSH estão presentes, e a avaliação por meio de cintigrafia e ultrassonografia podem ajudar na etiologia do quadro.

O tratamento de escolha[2,4,34] na maior parte dos casos deve ser feito com a utilização de ^{131}I. Esse conceito decorre do fato de se desejar um tratamento definitivo e pelos riscos consequentes da opção cirúrgica nessa faixa etária. A utilização de tionamidas (propiltiouracila e metimazol) também pode ser considerada na doença de Graves, entretanto, muitas vezes essa opção não apresenta grande aderência por parte dos pacientes. Quanto à opção pelo iodo radioativo, deve-se ter em mente que esse tratamento demanda certo período para controle do hipertireoidismo e pode estar associado a períodos de piora da tireotoxicose. Especial cuidado deve ser tomado com pacientes com antecedentes cardíacos, de modo que previamente à dose de ^{131}I podem se utilizar doses de betabloqueadores e

drogas antitireoidianas. Após uma dose simples de iodo radioativo, os pacientes podem se tornar eutireóideos, hipotireóideos ou permanecerem hipertireóideos.[35] Dessa maneira, particular atenção na dose de iodo radioativo deve ser tomada, no sentido de se prevenir o surgimento de hipotireoidismo (ver Figura 392.6).

Bócio nodular

Como já mencionado, ocorre aumento na incidência de alterações estruturais da tireoide com a idade. A real prevalência dessas alterações varia segundo a ingesta de iodo e o método diagnóstico (clínico, ultrassonográfico ou anatomopatológico). Em países desenvolvidos, a prevalência de nódulos tireoidianos atinge 5% da população acima de 60 anos.[36] Essa prevalência aumenta para 50% quando avalia indivíduos idosos de áreas com deficiência de iodo.[7] A investigação diagnóstica dessas alterações não difere da utilizada em pacientes jovens, de maneira que nódulos clinicamente relevantes devem ser investigados por meio de biopsias aspirativas, no sentido de se descartarem patologias malignas. A conduta, na grande maioria dos casos, deve ser conservadora, devendo-se ter em mente sempre o custo-benefício ao se introduzir terapia supressiva com L-tiroxina.

Neoplasias

Os carcinomas tireoidianos diferenciados apresentam picos de incidência relacionados com a idade, de maneira que os carcinomas papilíferos ocorrem mais frequentemente na terceira e quinta décadas; os carcinomas foliculares durante a quinta década, enquanto os carcinomas anaplásicos são quase que exclusivos da faixa etária acima dos 65 anos.[37] De acordo com recentes critérios patológicos, os carcinomas tireoidianos diferenciados são, na realidade, linfomas.

Diabetes melito e envelhecimento

O envelhecimento pode estar associado à deficiência do controle glicêmico, principalmente pela diminuição da ação da insulina.[38] Recentemente, utilizando a técnica de *clamp* de glicose, o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina, em grande número de indivíduos normais (n = 1.146), confirmou o declínio da ação da insulina com o avançar da idade, em homens e mulheres.[39] O declínio da ação insulínica pode explicar o aumento do débito hepático de glicose em idosos; a diminuição da expressão de transportadores de glicose-2 (GLUT-2, *glucose transporters-2*) nas células hepáticas e nas células beta do pâncreas explica também a redução da resposta do pâncreas à glicose e o progressivo aumento da glicemia de jejum com o avançar da idade.[40]

Embora a diminuição da ação da insulina seja comprovada em idade avançada, as causas dessa resistência insulínica não são totalmente conhecidas. Alterações de fatores nos idosos como composição corpórea (aumento do tecido adiposo preferencialmente intra-abdominal, acompanhado de elevação do índice de massa corpórea); resposta ao exercício físico (menor utilização de glicose dependente da disfunção endotelial, com vasodilatação e massa muscular menores); diminuição da concentração de DHEA-sulfato, e consequente diminuição da produção de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, *insulina-like growth factor type 1*) hepático e efeitos pós-receptor da insulina; aumento da concentração plasmática de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) com diminuição de GLUT 4 em adipósitos e miócitos e de ação de insulina nessas células, entre outros, podem estar implicados na resistência insulínica do idoso.[41]

Utilizando-se critérios da American Diabetes Associantion (ADA) para o diagnóstico de diabetes melito, (glicemia de jejum acima de 126 mg/dℓ e glicemia ocasional superior a 200 mg/dℓ), a prevalência de diabetes melito não dependente de insulina tem aumentado em grande número de países, nos quais o contingente idoso está proporcionalmente aumentado.

A prevalência de diabetes melito não dependente de insulina (tipo 2) tem atingido níveis de 20% entre a população acima de 65 anos. Além disso, recente estudo conduzido em 1988 a 1994, e publicado em 2000 nos EUA, mostra que a frequência de diabetes melito não diagnosticado na população idosa (60 a 74 anos) é de até 7,96% com semelhante incidência (até 7,6%) de glicemia acima de 200 mg/dℓ após carga de glicose. Esses dados identificam o grupo (não relatado como diabético antes desse 3° Estudo Nacional de Saúde e Nutrição [HANES III, Health and Nutrition Examination Survey) com riscos para doença cardiovascular e exposição crônica à hiperglicemia.[42]

Diabetes no idoso

Como já foi dito, cerca de 20% da população com mais de 65 anos têm diabetes, metade não diagnosticada. Além disso, até 40% da população idosa têm grau de intolerância a hidratos de carbono.[43]

O conceito de que o diabetes melito no idoso é uma condição benigna e de que a pouca expectativa de sobrevida (no grupo acima de 65 anos) torna o controle glicêmico irrelevante é um dos conceitos errôneos mais frequentes em clínica médica. Pacientes que desenvolvem diabetes melito aos 65 anos de idade podem desenvolver complicações, uma vez que a expectativa de vida pode ser de até 20 anos mais. A redução da sobrevida do diabético não controlado, mesmo quando a doença se inicia aos 60 a 70 anos de idade, assim como as complicações agudas do diabetes com mortalidade mais elevadas nesse grupo sugerem necessidade de bom controle da doença. É reconhecida maior incidência de acidentes vasculares cerebrais, infarto de miocárdio, infecções urinárias no grupo idoso não metabolicamente controlado.

A morbidade decorrente do mau controle de hiperglicemia e glicosúria (poliúria, incontinência urinária, interferência com sono, facilitação de queda, desidratação, alteração de adesividade plaquetária, incidência maior de quadros vasculares cerebrais, coronarianos e periféricos, infecções com dificuldade de cicatrização) deve sempre ser levada em conta na terapia do diabético idoso. A função cognitiva apresenta acentuada melhora com o controle glicêmico.[44]

Catarata, glaucoma e retinopatia diabética (25 a 70% de diabéticos com mais de 74 anos), assim como piora da função renal (pela idade e pela maior probabilidade de agentes nefrotóxicos – como anti-inflamatórios – nesse grupo etário) e neuropatia diabética dolorosa (76,8% dos diabéticos de 60 a 70 anos em comparação com 38% no grupo diabético não idoso) devem ser lembrados no controle do diabético idoso.

A maioria dos pacientes idosos com diabetes melito não dependente de insulina apresenta-se pela primeira vez em regular estado geral (hiperglicemia ocasional ou assintomática), mas não é incomum a apresentação de pacientes diabéticos idosos em coma hiperosmolar.

A grande frequência de polifarmácia nos idosos predispõe, às vezes, o desencadear da hiperglicemia (glicocorticoides, diuréticos) e quase sempre posteriormente ao diagnóstico da hiperglicemia, a retirada desses medicamentos pode ocasionar o retorno da normoglicemia.

Sintomas atípicos, como emagrecimento e anorexia (e não polifagia), incontinência urinária, alteração de conduta, confusão mental e intolerância à dor, podem ser sintomas iniciais. A avaliação clínica inicial deve incluir a avaliação das atividades diárias e a possibilidade de depressão. Da mesma forma que com o diabético não idoso, o paciente diabético idoso deve ser avaliado quanto à presença de complicações (nefropatia, retinopatia e neuropatia).

Terapia do diabetes melito no grupo idoso

Considerando-se que o diabetes melito é comum no grupo idoso e que essa patologia é associada à maior morbidade e mortalidade se não controlada, considera-se todo indivíduo acima de 45 anos candidato à avaliação glicêmica. Níveis glicêmicos de jejum acima de 126 mg/dℓ e níveis glicêmicos ocasionais superiores a 200 mg/dℓ necessitam de reavaliação.[45]

Duas são as metas a serem atingidas no controle do diabetes melito tipo 2; estes também são os objetivos na terapia do diabetes do idoso, a saber: o controle metabólico e a prevenção das complicações micro e macrovasculares.

O controle metabólico implica na normalização nos níveis de glicose de jejum e pós-prandiais, normalização dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) e lipoproteína de baixa densidade (LDL, low *density lipoprotein*) colesterol e triglicerídios e da hemoglobina glicosilada. A prevenção e o adiamento das complicações microvasculares e neuropáticas podem ser atingidos pelo controle a longo prazo da glicemia. O risco das complicações microvasculares pode ser reduzido pela manutenção de glicemias quase normais no diabetes tipo 1 (dependente de insulina), como demonstrado no estudo do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).[46]

De forma semelhante, os dados fornecidos pelo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstraram que o controle dos níveis glicêmicos permitem a prevenção das complicações microvasculares no diabetes melito tipo 2.[47,48] A prevenção das complicações macrovasculares pode também ser tentada pelo controle dos níveis lipídicos, da pressão arterial e com a interrupção do fumo e com o controle do peso.

Paralelamente à procura do melhor controle possível da glicemia, é importante se lembrar o maior risco dos idosos em desenvolver hipoglicemia.

O efetivo tratamento do diabético idoso requer o uso combinado de dieta, exercício, agentes orais e, eventualmente, insulina.

Controle da nutrição no idoso diabético

Em muitos diabéticos idosos, terapia que visa à dieta e ao exercício é suficiente para o controle metabólico (hiperglicemia e hiperlipemia). Dados laboratoriais, como transferrina inferior a 200 mg/dℓ, albumina sérica abaixo de 3,5 mg/dℓ, colesterol menor que 150 mg/dℓ e índice de massa corpórea menor que 22 kg/m^2, podem ser indicativos de desnutrição. No entanto, 80% dos pacientes diabéticos tipo 2 são obesos (índice de massa coporal [IMC] acima de 27 kg/m^2), portanto, perda de peso pode ser a principal meta da terapia. Isso pode ser atingido com razoável restrição calórica e atividade física. Predisposição genética a obesidade, regulação do apetite e principalmente mudanças de hábitos alimentares podem influenciar a capacidade de perda de peso. É experiência habitual o fenômeno da recuperação do peso após o período em dieta, por abandono do regime dietético.

Geralmente, a gordura corpórea aumenta com a idade (diminuição da massa muscular pela falta de exercício); e a gordura acima do quadril predispõe a desenvolvimento de diabetes, doença cardiovascular e hipertensão arterial. A relação cintura-quadril deve ser mantida inferior a 1 e abaixo de 0,8 nos homens (cintura menor que 102 cm) e nas mulheres (cintura menor que 88 cm), respectivamente.

Diminuição de duas unidades de IMC, ou 4 a 8 kg (perda de até 1 kg por semana), melhora o controle glicêmico e reduz a pressão arterial e níveis de lipídios sanguíneos. Uma restrição dietética de 500 calorias por dia pode ocasionar perda de 0,5 kg por semana; isso também pode ser conseguido pelo aumento da atividade física. O consumo diário de calorias pode ser avaliado multiplicando-se o peso (em kg) por 20 a 30 e a diminuição gradual de peso pode ser atingida mais facilmente com restrição calórica gradual (menos 250 calorias por dia) e com aumento da atividade física.

Controle mais rápido pode ser obtido com restrições calóricas mais intensas (800 calorias por dia), o que também ocasiona quase sempre controle glicêmico mais rápido.[49]

Pacientes em uso de medicação hipoglicemiante podem necessitar de redução da farmacoterapia durante o período de perda de peso pela restrição calórica. O autocontrole glicêmico (pelo controle diário) facilita os ajustes dietético e medicamentoso, evitando-se grandes oscilações glicêmicas e, principalmente, o temido episódio de hipoglicemia.

A utilização de 0,8 g/kg, de proteína por dia evita o agravamento da insuficiência renal, frequentemente presente no idoso diabético.

A ingesta proteica representando 10 a 20% do total de calorias e a combinação gordura-hidratos de carbono representarão o restante da alimentação diária.

Em geral, utiliza-se dieta com gordura predominantemente não saturada (óleos vegetais não hidrogenados, carne magra, peixe), diminuindo-se gordura saturada (gorduras animais). Gordura saturada não deverá representar mais que 10% de calorias totais pelo maior poder em elevar colesterol e LDL-colesterol sérico, enquanto a gordura poli-insaturada pode diminuir esses parâmetros. A ingestão de colesterol deve ser limitada a menos de 300 mg/dia (leite pobre em gordura, três a quatro ovos por semana). O uso de óleos, contendo ácidos graxos poli-insaturados na forma de ácidos graxos ômega-3 em diabéticos, apesar de ter efeito benéfico quanto a triglicerídios e agregação plaquetária pode piorar o controle glicêmico. Quando colesterol e LDL-colesterol estão elevados, gordura deverá ser restrita a fornecer até 30% de calorias diárias, o que fornecerá cerca de 50 a 60% de calorias a partir de carboidratos. Estes deverão ser ingeridos na forma de fibras (aveia, legumes) em cerca de 25 g por dia e devem ser distribuídos pelas refeições do dia todo. A utilização de adoçantes não calóricos (aspartame, sacarina) deve ser preferida a de frutose (4 cal/g) ou sorbitol e manitol (2 a 3 cal/g).

Pelo fato de que antioxidantes, como betacaroteno, vitamias E e C, podem ter algum valor na redução do risco cardiocirculatório e catarata na população geral, seu uso tem sido defendido no diabetes melito tipo 2. Em pacientes hipertensos, é recomendada a utilização de 2,4 g de sódio por dia. O uso moderado de álcool (duas doses diárias) pode ser sugerido. Eventualmente, o uso de álcool em períodos de jejum pode desencadear hipoglicemia.

Como atividade física, às vezes, é limitada no idoso e apenas 15% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 são capazes de manter normoglicemia com dieta (50 a 55% de carboidratos com 30 g de fibra por dia; 30-35% de gordura e 10 a 15% de proteína), a associação de terapia medicamentosa far-se-á necessária em pacientes que provavelmente sobreviverão tempo suficiente para ser risco de desenvolvimento de complicações diabéticas.

Farmacoterapia do diabetes melito tipo 2 no idoso

A Tabela 392.43 ilustra os produtos orais utilizados na terapia do diabetes melito no idoso.[50–52]

Sulfonilureias

As sulfonilureias agem aumentando a secreção de insulina pancreática. Ligam-se a receptores das células beta, associados ao complexo de canais de cálcio na membrana das células beta. Por meio desse mecanismo, fechamento dos canais de potássio causa despolarização da célula beta, influxo de cálcio e estimulação da secreção de insulina, mas, também, a de insulina estimulada pela glicose. A queda da glicemia (diminuição ou normalização da hiperglicemia) reduz o fenômeno da glicotoxicidade, tornando o tecido periférico mais sensível à insulina.

Quase sempre as sulfonilureias são administradas às refeições e têm duração de ação variável: clorpropamida (60 h e exceção hepática lenta; 1 vez/dia). Pela sua ligação proteica plasmática, elas podem deslocar ou serem deslocadas de sua ligação por outras substâncias (salicilatos, antibióticos, varfarina etc.), alterando sua ação e efeito hipoglicemiante. Os pacientes idosos são os mais suscetíveis de hipoglicemia (ação prolongada da droga, interação com outras drogas, insuficiência coronariana). A ação prolongada da clorpropamida, sua ação *antabuse-simile* (intolerância ao álcool) e a possibilidade de ocorrer intoxicação aquosa (potencialização de hormônio antidiurético) tornaram essa droga pouco utilizada nos idosos. Outros efeitos colaterais são incomuns, porém, podem, ocasionalmente, ocorrer com as sulfonilureias: prurido e púrpura; leucopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica; colestase com ou sem icterícia. Aumento de peso é verificado com o emprego das sulfonilureias e a redução glicêmica com as sulfonilureias geralmente é suficiente para ocasionar o equivalente à redução de 1 a 2% de hemoglobina glicosilada A1 c (HbgA1 c).

Repaglinida e nateglinida

A repaglinida pertence ao grupo do ácido carbomoilmetil benzoico. Sua ação *in vitro* insulinotrópica (estimula a secreção de insulina), em ilhotas pancreáticas isoladas de rato, foi demonstrada apenas na presença de glicose. *In vivo*, em cães, a secreção de insulina ocasiona insulinemia máxima em 60 a 90 min. Repaglanida faz parte da classe de secretagogos de insulina que atuam pelo fechamento dos canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*) na membrana das células beta, ligando-se a receptor diferente do das sulfonilureias. A ação rápida em pacientes idosos diabéticos tipo 2, sugere t 1/2 de cerca de 1 h, com perfil cinético semelhante em doses até 4 mg 4 vezes/dia. A administração pré-prandial de repaglanida ocasiona redução da glicemia pós-prandial por cerca de 4 h com paralelo incremento na secreção de insulina.

Tabela 392.43 Hipoglicemiantes orais.

Fármacos	Nome comercial	Dose diária (mg)
Biguanidas		
Metformina	Dimefor, Glifage, Glucoformin	500 a 2.550
Inibidor da alfaglicosidase		
Acarbose	Glucobay	25 a 300
Metiglinida		
Nateglinida	Starlix	120 a 360
Repaglinida	Novonorm, Prandin	1 a 16
Sulfonilureias		
Clorpropamida	Diabinese	100 a 500
Glibenclamida	Daonil	2,5 a 10
Gliclazida	Diamicron	40 a 200
Glimepirida	Amaryl	1 a 8

Glipizida	Minidiab	2,5 a 30
Tiazolidinedionas		
Pioglitazona	Actos	15 a 45
Rosiglitazona	Avandia	1 a 8

A ação rápida e curta da repaglanida, em comparação as sulfonilureias, a coloca como indicativa para pacientes diabéticos idosos, apresentando menor possibilidade de ocasionar hipoglicemia profunda nesse grupo de pacientes. A eliminação de repaglanida é preferencialmente pela bile e fezes (90%), sendo metabolizada pelo fígado. Doses de repaglanida de 0,5 a 4 mg podem reduzir a glicemia pós-prandial de 2 h em até 108 mg/dℓ e a glicemia de jejum em até 72 mg/dℓ com queda da HbgA1 c em até 2%. Igualmente às sulfonilureias, a administração de repaglanida pode ocasionar aumento de peso (até 2,5 kg). Não foi observado efeito sobre os níveis de lipídios sanguíneos pela administração da repaglanida.

Mais recentemente foi lançada no mercado brasileiro a nateglinida, derivada da fenilalanina, que de modo similar à repaglinida, após a administração oral, é rapidamente absorvida no intestino delgado, ligando-se às proteínas plasmáticas. A nateglinida e seus metabólitos são rapidamente eliminados, em sua maior parte, pela via renal. A nateglinida, da mesma forma que a repaglinida, estimula a secreção de insulina pela interação com os canais de potássio ATP dependentes, localizados na membrana das células beta do pâncreas. A interação da nateglinida (semelhantemente à repaglinida) com o influxo de cálcio, pela abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, é seguida de secreção de insulina. A eficácia da nateglinida tem sido comprovada, no diabetes tipo 2, em monoterapia e em terapias combinadas (com metformina e outros sensibilizadores da insulina). Doses de 120 mg, 1 a 3 min antes das principais refeições, 3 vezes/dia, têm sido empregadas.

Biguanidas

Metformina é a única biguanida atualmente utilizada; ela atua aumentando a sensibilidade hepática e de tecidos periféricos à insulina, não sendo descrito qualquer efeito direto na função da célula beta pancreática.

Metformina inibe a glicogenólise e neoglicogênese hepática; a sensibilidade aumentada à insulina periférica é explicada pelos efeitos em músculo, principalmente, com aumento da atividade do receptor tirosinoquinase, aumento do número e atividade do transportador GLUT4, bem como elevação de síntese de glicogênio.[53] A metformina retarda a absorção de hidratos de carbono do intestino e aumento a conversão de glicose em lactato. Embora tenha sido escrito efeito hipoglicemiante semelhante ao obtido com sulfonilureias, contrariamente a elas, a metformina isolada não produz hipoglicemia. Em razão de seu efeito anorético, não existe ganho de peso com o uso da metformina, o que a torna a droga preferida na terapia de diabéticos tipo 2 obesos.

Cerca de 25% dos pacientes com diabetes tipo 2, em uso de monoterapia com metformina, podem atingir glicemias de jejum inferiores a 140 mg/dℓ com níveis de HbgA1 c abaixo de 7%; isso corresponde à queda de glicemia de jejum de aproximadamente 60 a 70 mg/dℓ e queda de HbgA1 c de até 2% em relação aos níveis basais em pacientes diabéticos não controlados.

Esses resultados colocam a metformina como igualmente eficaz, quando comparada às sulfonilureias; além disso, a associação metformina e sulfonilureia mostra efeitos aditivos quanto ao controle glicémico em diabéticos tipo 2.

Metformina também diminui os níveis circulantes de triglicerídios e de LDL-colesterol em cerca de 15%, com redução da hiperlipemia pós-prandial.

O efeito máximo anti-hiperglicemiante é obtido com doses de até 1.500 mg/dia, divididas nas refeições para evitar efeitos gastrintestinais; a máxima dose empregada é de 2.550 mg/dia. Pelos efeitos colaterais gastrintestinais, em torno de 5% dos pacientes não toleram o uso de metformina. Raros casos de acidose láctica foram descritos; geralmente isso ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal. Portanto, em pacientes idosos, em que quase sempre há diminuição da filtração glomerular, esta deve ser avaliada previamente ao emprego da metformina. Como em idosos, em especial com mais de 80 anos de idade, a massa muscular e a creatinina plasmática tendem a diminuir e deve-se, nesses casos, utilizar a depuração de creatinina antes do emprego da metformina.

Tiazolidinedionas

A troglitazona foi a primeira droga desse grupo introduzida no mercado para uso clínico (Rezulin); porém, por causa da incidência de toxicidade hepática, a troglitazona vem sendo rapidamente substituída pela rosiglitazona (Avandia) e pela pioglitazona (Actos).

As tiazolidinedionas também aumentam a sensibilidade à insulina no tecido adiposo. Esse grupo de drogas liga-se ao receptor ativado gama proliferador de peroxisoma (PPAR gama), aumentando a expressão do transportador de glicose. Efeito estimulador no número de adipócitos explica a redução de ácidos graxos livre, que, por sua vez, é a causa do aumento do metabolismo da glicose no músculo e da inibição de produção de glicose hepática. Estudos têm demonstrado queda de 34 mg/dℓ na glicemia de jejum e de 0,6 a 1,5% na HbgA1 c, durante a utilização de tiazolidinediona isoladamente.

Todas as tiazolidinedionas aumentam o peso corpóreo (3 a 5 kg); diminuição de triglicerídios com aumento de HDL-colesterol, porém, associadamente ao aumento de LDL-colesterol é também observado. Doses iniciais de 2 e 15 mg para rosiglitazona e pioglitazona, respectivamente, são indicadas, com dose máxima de 8 e 45 mg, respectivamente para cada um dos produtos. Em razão da possibilidade de alteração de função hepática, níveis de enzimas hepáticos devem ser monitorados durante o emprego de rosiglitazona e pioglitazona, com suspensão da medicação se houver aumento superior a três vezes dos níveis basais dessas enzimas hepáticos. Isso pode ocorrer em 0,25% dos pacientes diabéticos que utilizam esse tipo de hipoglicemiantes.

Inibidores da alfaglicosidase

Acarbose foi o primeiro inibidor de alfaglicosidase introduzido no mercado (Glucobay no Brasil); inibe as enzimas maltase, isomaltase, sucrase e glicoamilase, no intestino delgado, na sua capacidade de transformar oligossacárides e dissacárides em monossacárides.

Sua ação principal é sobre os amidos, com efeitos também sobre a sacarose (glicose e frutose) e pouca ação sobre a lactose.

Pela digestão retardada de carboidratos, a absorção dessas substâncias é efetuada nas porções mais distais do intestino delgado e no colo; isso pode ocasionar fermentação e produção de gases no colo. Por isso, seus efeitos colaterais mais frequentes são flatulência, distensão abdominal e diarreia.

Pelo seu mecanismo de ação, a acarbose diminui a hiperglicemia pós-prandial, permitindo resposta insulínica ao aumento atenuado de glicemia. Como monoterapia, a acarbose pode ocasionar diminuição de 25 a 30 mg/dℓ da glicemia de jejum e de cerca de 1% da HbgA1 c. Sua maior indicação é nas hiperglicemias pós-prandiais moderadas; a dose inicial de 25 mg, 1 ou 2 vezes/dia, junto às refeições, com dose máxima de 100 mg 2 ou 3 vezes/dia. O produto isoladamente não causa hipoglicemia, o que pode ocorrer nas associações com outras drogas. Nessa situação, o hidrato de carbono a ser administrado deve ser a glicose pura.

Mais recentemente tem-se correlacionado com presença de hiperglicemia pós-prandial (mais do que a hiperglicemia de jejum) com o aparecimento das complicações do diabetes. O uso de medicamentos orais e pré-refeições, que rapidamente atuam evitando a hiperglicemia pós-prandial, têm base nessa observação.

Associação de substâncias orais na terapia do diabético tipo 2

Como no máximo 25% dos diabéticos tipo 2 alcançarão bom controle de glicemia com monoterapia oral (glicemia de jejum inferior a 140 mg/dℓ e HbgA1 c abaixo de 8%, seja com dose máxima de sulfonilureia, biguanida, acarbose ou tiazolidinedionas isoladamente), o uso combinado de drogas orais será efetuado na maioria dos pacientes.

Além disso, a falência secundária com o emprego de monoterapia de drogas orais, uma vez que diabetes melito tipo 2 é uma doença progressiva, fará a utilização de duas ou três drogas orais bastante frequente.

A associação de sulfonilureia e metformina poderá ocasionar bom controle glicêmico em cerca de 50% dos pacientes com não perfeito controle na monoterapia; a associação de sulfonilureia com rosiglitazona propicia semelhantes bons resultados, porém, com aumento de peso corpóreo. Tem se tornado frequente a associação de várias drogas hipoglicemiantes (3 ou 4) em pacientes diabéticos tipo 2 antes que se opte pelo emprego da insulinoterapia.

Associacão de susbstâncias orais e insulina no diabético tipo 2

Pequenas doses de insulina suprimem a produção hepática de glicose sem afetar a captação de glicose pelo músculo; esse efeito é utilizado para o controle glicêmico nos pacientes diabéticos tipo 2, em que a glicemia de jejum continua elevada com multiterapia oral.

A associação de pequena dose noturna (ao deitar) de insulina NPH ao hipoglicemiante oral permite controle glicêmico adequado (HbgAlc inferior a 2,5% em relação aos níveis pré-associação insulina-hipoglicemiante oral). Isso pode ser obtido sem aumento de peso corpóreo, pelas pequenas doses de insulina empregadas. Diferentemente, quando se utiliza monoterapia insulínica no diabetes tipo 2 (uma ou duas doses ao dia), doses maiores de insulina devem ser empregadas, ocasionando quase sempre aumento de peso corpóreo.

Insulina

O manuseio do diabetes tipo 2 no idoso envolve o conceito de que o controle glicêmico é um dos componentes mais importantes: o controle da hipertensão arterial e hiperlipemia, a interrupção do fumo e a utilização de ácido acetilsalicílico são os outros componentes da morbidade. A terapia do diabetes tipo 2, inicialmente dependente da resistência insulínica, permite a utilização de secretores de insulina (sulfonilureias e repaglinida e nateglinida) e de sensibilizadores da insulina (metformina e tiazolidinedionas). Quando a produção de insulina diminui, caminhando para a exaustão da célula beta pancreática, faz-se necessário a utilização das insulinas.

Na utilização das insulinas, o monitoramento dos níveis glicêmicos é fundamental, pois a revisão do padrão glicêmico e o autoajuste da dose de insulina são necessários para o melhor controle glicêmico. No estudo do UKPDS, a utilização de insulina protamina neutra Hagedorn foi adicionada ao regime terapêutico oral, no horário noturno (ao deitar: mais ou menos 22 h). Com o decorrer dos anos, houve necessidade de se utilizar insulina regular às refeições, por meio da automonitoramento das glicemias.

A dose de insulina média é de cerca de 0,45 U/kg; doses de até 1,2 U/kg podem ser necessárias, no esquema de insulina 2 vezes/dia ou múltiplas doses ao dia, para se atingir ótimo controle glicêmico. A relação de insulina empregada é de aproximadamente 50 a 60% de insulina basal (insulina protamina neutra Hagedorn) para 40 a 50% de insulina regular em bolo.

A administração de análogo insulínico de ação rápida, lispro, tem se tornado componente comum nos esquemas de insulina, aumentando-se a dose de insulina lispro, se em comparação à glicemia pré-refeição, após refeição (2 h após) é superior a 20 a 40 mg/dℓ. Geralmente, pode-se ter a necessidade de insulina lispro antes de cada refeição e de 30% de insulina protamina neutra Hagedorn durante o dia e de 70% à noite.

A utilização de sensibilizadores da insulina à insulina é muitas vezes empregada; o melhor regime, aparentemente, é o de insulina protamina neutra Hagedorn ao deitar, associada à metformina (para não ocorrer aumento de peso). Com esse esquema há grande possibilidade de se atingir HbgA1 c e cerca de 7%.[54,55]

Função adrenal no envelhecimento

Várias alterações na regulação da esteroidogênese adrenal ocorrem com o envelhecimento. No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a retrorregulação da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) é atenuada provavelmente pela redução de receptores no cérebro, sem que haja alteração na disposição metabólica do cortisol.[56]

O decaimento progressivo nas concentrações de andrógenos adrenais, sem diminuição da secreção de cortisol, também tem sido verificado no envelhecimento humano; a secreção de pregnenoloma, 17-hidroxipregnenolona e DHEA em resposta à estimulação adrenal está diminuída.

Na mulher idosa, é postulado que a diminuição de secreção adrenal decorre da deficiência estrogênica que acompanha a menopausa; estrógeno e progesterona poderiam influenciar a maquinaria enzimática adrenal, diminuindo a secreção androgênica.[57,58] Estudos de material adrenal, obtido de necropsia após morte súbita de adultos, demonstraram a alteração no zoneamento da córtex adrenal com o envelhecimento: há redução da camada reticular com aumentos das camadas fasciculada e glomerulosa. Essas alterações poderiam ser a base anatômica da diminuição de secreção androgênica adrenal no envelhecimento.[59] A importância de outros fatores (fator de crescimento fibroblástico [FGF, *fibroblast growth factor*], fator de crescimento epidérmico [EGF, *epidermalgrowth factor*], IGF-I, TNF-alfa e TGF-beta) além de ACTH, na diminuição da secreção androgênica adrenal no

envelhecimento, ainda deve ser elucidada, podendo contribuir para a redução seletiva da massa adrenal.[60]

Os níveis de sulfato de DHEA correlacionam-se inversamente com a mortalidade cardiovascular, nos homens, segundo dados de Feldman *et al.*,[61] Han *et al.*[62] mostraram que a suplementação dietética de DHEA a ratos, durante envelhecimento, reduziu o peso, a massa gordurosa corpórea e aumentava a ação insulínica no consumo de glicose. Dados de correlação positiva de níveis de DHEA sulfato com massa corpórea, níveis de HDL-colesterol e inversamente com LDL-colesterol foram relatados em homens com mais de 60 anos.[63] No entanto, mais recentemente, estudos controlados, parecem demonstrar que a suplementação (fisiológica) de DHEA não tem ação no bem-estar psicológico ou físico, em humanos. Apenas doses muito elevadas (50 a 100 mg/dia) parecem ter algum efeito, sem efeitos dramáticos na força muscular.[64]

Menopausa

A menopausa é definida como a falência total da função ovariana (*produção de esteroides e ausência de ovulação*), resultando em amenorreia permanente. Ausência de menstruação por um período de 12 meses confirma o diagnóstico em mulheres idosas. Portanto, a menopausa é um diagnóstico retrospectivo.

O climatério é uma terminologia usada para caracterizar as alterações fisiológicas e os sintomas que decorreram da transição do período reprodutivo para o não reprodutivo na mulher. A idade média de ocorrência da menopausa em nosso meio é em média 47,8 anos.[65] Levando-se em conta que a expectativa de vida atualmente em países desenvolvidos está em torno de 78 anos, conclui-se que a mulher passará um terço de sua vida como um indivíduo na pós-menopausa. Dados do Ministério da Saúde do Brasil (1997) indicam que a mortalidade por doença coronariana isquêmica no sexo feminino aumenta de forma assustadora a partir da quinta década de vida, com taxas de 7,9; 14,8 e 29,4% nas faixas etárias de 35 a 39 anos, 40 a 44 anos e 45 a 49 anos, respectivamente, atingindo cifras de 1.060,3 por 100.000 mulheres acima dos 80 anos.[66]

A doença cardiovascular (DCV) tem causado altos custos para as mulheres com taxas de incapacidade de 36% entre 55 e 64 anos e de 55% acima dos 75 anos. Estudos do Ministério da Saúde demonstram que a morbidade hospitalar por DCV ocupa o terceiro lugar em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS).[66]

Outra situação que apresenta relação com a deprivação hormonal é a osteoporose que exibe correlação fisiopatológica, preventiva e terapia com os níveis estrogênicos. A notável diferença de incidência das fraturas de colo de fêmur e Colles tem implicado em deficiência estrogênica na gênese da osteoporose.[67]

Atualmente, podem-se facilmente separar os sintomas, decorrentes de menopausa, em precoces e tardios:

- Precoces: ondas de calor, atrofia geniturinária, incontinência urinária, dispareunia, alteração da libido
- Tardios: alterações de humor/depressão, doença cardiovascular, osteoporose, doença de Alzheimer.

Estudos epidemiológicos demonstram que a probabilidade de uma mulher caucasiana, com idade de 50 anos, apresentar uma fratura de colo de fêmur, punho ou vertebral é de aproximadamente 16, 15 e 32%, respectivamente, na sua vida.[68]

A real incidência dos sintomas precoces é muito discutida na literatura e sua prevalência em relação a diferentes faixas etárias promove controvérsias.[69] Analisando-se uma população com idade entre 46 e 62 anos, observou-se que os sintomas vasomotores foram relatados em 57%, depressão/irritabilidade 57,1%, distúrbios do sono em 52%, sintomas osteomusculares em 57%, perda de libido em 57% e secura vaginal em 21%.[69,70] Como colocado anteriormente, a relação entre esses sintomas e o estado de hipoestrogenismo possibilita, nos casos em que não existem contraindicações e existe o desejo do paciente, que se inicie a terapia de reposição hormonal. Nesse mesmo estudo, apesar da presença dos sintomas, apenas 21% das mulheres estavam em uso regular de reposição hormonal contra 45% que optaram por terapias não hormonais. Contudo, a terapia de reposição hormonal apresentou, segundo as pacientes, bons resultados em 90% dos casos contra 45% para a terapia não hormonal.[69]

É um conceito válido que a terapia de reposição hormonal não apresenta data-limite para ser iniciada; são necessários, entretanto, seleção correta, avaliação ginecológica prévia e entendimento da paciente para a utilização dessa terapia (Figura 392.7).

A ação protetora estrogênica pode não estar relacionada com a expressão gênica (não genômicas) ou depender da expressão gênica (genômico). A ação vasodilatadora dos estrógenos ocorre em média 5 a 20 min após a

administração delas e é considerada não genômica. Por outro lado, o efeito protetor contra lesão vascular e aterosclerose demanda horas ou dias e é geneticamente determinado. Existem descritos dois receptores estrogênicos, os receptores alfa e beta, membros de uma superfamília de receptores esteroides.[71,72] Os receptores alfa já foram identificados em células vasculares endoteliais, tanto em mulheres como em homens. Os receptores beta já foram encontrados na próstata, ovários, testículos, bexiga, pulmões e cérebro.

Os sintomas tardios têm conotação de prevenções primária e secundária. As medidas preventivas devem incluir abordagem global da mulher, não só medidas terapêuticas, mas também a mudança do estilo de vida. Em relação às medidas terapêuticas, a literatura mostra que a terapia de reposição hormonal com estrógeno emerge como um legítimo componente preventivo da doença cardiovascular. Segundo alguns autores,[73] a terapia de reposição hormonal poupa a vida de 284 em cada 100.000 mulheres ao ano. O impacto da redução do infarto agudo do miocárdio em usuárias de estrogenioterapia – ao redor de 50% – é comparável à abolição do cigarro ou à prevenção de hipertensão arterial.[74] Da mesma maneira, o Nurse's Health e o Lipid Research Clinics Follow-up Study[75,76] mostraram redução de 50 e 63% no risco relativo de doença cardiovascular, respectivamente.

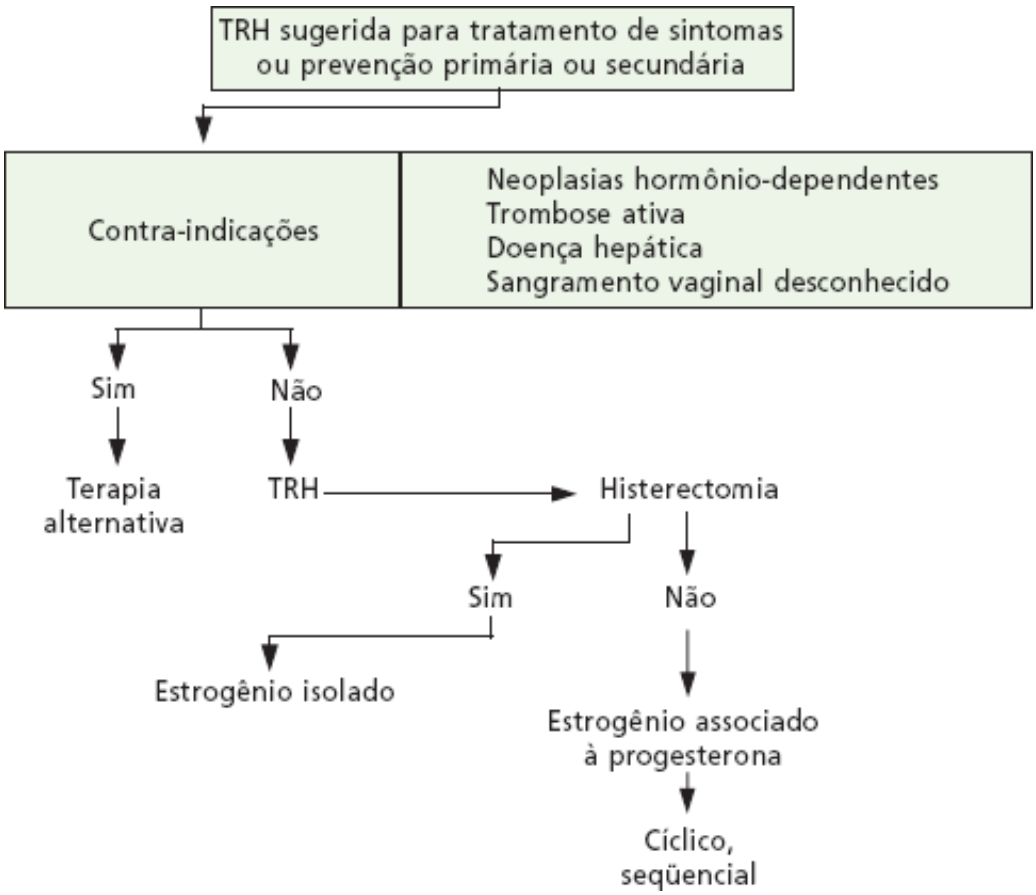

Figura 392.7 Algoritmo para início de terapia de reposição hormonal (TRH).

Os mecanismos propostos para a proteção cardiovascular, desempenhados pelos estrógenos, são resumidos a seguir:

- Aumento do HDL-colesterol
- Diminuição do LDL-colesterol
- Diminuição da lipoproteína a
- Diminuição da oxidação do LDL-colesterol
- Aumento da prostaglandina I_2
- Diminuição do tromboxano A_2
- Diminuição da glicemia
- Diminuição da homocisteína
- Diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio
- Diminuição da insulinemia
- Diminuição do fibrinogênio.

Estudos recentes de Tang *et al.*[77] e Kawas *et al.*[78] mostram evidências de que a terapia de resposição hormonal pode diminuir o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Da mesma maneira, indivíduos com doença de Alzheimer, em uso de hormônio liberador de tireotrofina (TRH, *thyrotropinreleasing hormone*), apresentam melhor *performance* em testes de avaliação cognitiva *(Mini-Mental State Examination*), quando comparados a paciente com mesma idade, nível de escolaridade e duração da doença.[79]

Contudo, o recente Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[80] demonstrou que a associação de estrógeno mais progesterona, além de não promover a prevenção secundária, aumentou a incidência de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e litíase biliar durante o primeiro ano de seguimento.

Assim, estudos como o Women's Health Initiative (WHI) e o Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (Wisdom), previstos para terminarem nos anos de 2007 e 2011, respectivamente, têm o objetivo de avaliar a eficácia da TRH nas prevenções primária e secundária.

Além deles, o efeito da TRH sobre o metabolismo da glicose tem sido vastamente estudado. É sabido que após a menopausa instala-se, muitas vezes, um quadro de resistência periférica à ação da insulina, que resulta em hiperinsulinemia e piora da tolerância à glicose. A reposição com estrógenos diminui os níveis séricos de insulina, melhora a tolerância à glicose e previne a tendência de aumento da gordura corpórea abdominal.[81]

Dessa maneira, a seleção de candidatas ao uso de TRH deverá pesar riscos e benefícios (presentes e futuros).

Hipogonadismo masculino (andropausa) no idoso

Hipogonadismo no indivíduo adulto é a incapacidade dos testículos de produzirem quantidades adequadas de testosterona ou espermatozoides ou ambos.

Em decorrência das mudanças demográficas que estão ocorrendo atualmente, uma grande preocupação surge com relação ao aumento da expectativa de vida, paralelamente a aumento da fragilidade, diminuição da sensação de bem-estar e disfunção sexual na população idosa masculina. Civilizações antigas, gregas e egípcias, já mencionavam que o uso de extratos de testículos de animais poderia manter a potência, a virilidade e o vigor do homem. Brown-Sequard[82] enaltecia o fato de ter rejuvenescido a si próprio com a utilização de injeções de extratos de testículos de cobaias. Apesar de a testosterona (T) ter sido o primeiro hormônio a ser descoberto e sintetizado, é irônico que a literatura médica ainda esteja caminhando no conhecimento da sua relação com o processo de envelhecimento.

Como no sexo feminino, o homem apresenta alterações na sua função reprodutiva com o envelhecimento. A avaliação do nível circulante de testosterona deve levar em conta o estado de saúde do indivíduo, assim como hábitos de fumar, uso de álcool, obesidade e horário da coleta. É interessante ressaltar que os níveis de globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) aumentam com a idade, resultando em declínio dos níveis de T livre ou T não ligadas a SHBG, em uma intensidade maior que o declínio dos níveis de T total.[83]

Testosterona livre é a quantidade da testosterona total sérica não ligada a qualquer proteína (cerca de 1 a 2% da testosterona total igual a 3 a 10 ng/dℓ). Testosterona "não ligada a SHBG", também denominada de testosterona biologicamente presente (*bioavailable*), é a porção de testosterona total não SHBG ligada mais à albumina (igual a fracamente ligada). Aumento de SHBG (e níveis normais de testosterona total e níveis baixos de testosterona biologicamente presente) pode ocorrer na síndrome de Klinefelter, no hipertireoidismo, nas hepatopatias, nos estados de hiperestrogenismo e com o avanço da idade. É estimado que 50% dos idosos sadios apresentam, aos 60 anos, níveis de T livre abaixo do limite normal para homens aos 30 anos.[84] Caso se julgue necessário incluir níveis elevados de gonadotrofinas como critério diagnóstico de hipogonadismo, concluir-se-á que entre 3 e 4% de todos os homens com idade entre 40 e 60 anos seriam considerados hipogonádicos.[85] Estudos epidemiológicos demonstram que a taxa anual de declínio dos níveis de T total e T livre chega a 0,4 e 1,2%, respectivamente, com aumento pequeno, mas significante dos níveis de hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating* hormone).[85,86]

Grande alteração ocorre na variação circadiana de secreção de T entre jovens e idosos. Enquanto os jovens apresentam um zênite no período entre 6 e 8 h e um nadir entre 17 e 18 h, nos idosos o ritmo circadiano, quando detectável, tende a ser mais "achatado" e não consistente.[86,87] Clinicamente, isso significa que a diferença entre os níveis de T entre jovens e idosos é percebida quando se avaliam níveis coletados durante a manhã e perdido quando se avaliam níveis coletados no período da tarde. Em resumo, indivíduos com níveis de T total inferiores a 2 ng/mℓ

(7 nm/ℓ) devem ser considerados hipogonádicos. A avaliação dos níveis de gonadotrofinas e, por exemplo, prolactina, deve ser realizada posteriormente no sentido de se avaliar a etiologia do processo. No momento não é claro como se devem classificar indivíduos com níveis de T total entre 2 e 3 ng/mℓ (7 a 10,5 nm/ℓ). A suspeita clínica de hipogonadismo deve ser feita quando o indivíduo se apresenta com queixas de alteração de libido, vigor, potência sexual, diminuição de fâneros, fraqueza muscular e diminuição da massa muscular (Figura 392.8). Ocasionalmente, o hipogonadismo masculino no idoso pode ser acompanhado de ondas de calor.

À medida que o indivíduo envelhece, uma diminuição na sua massa magra e muscular ocorre e sua porcentagem de gordura corpórea aumenta; ainda ocorre sarcopenia, tendência a quedas, fraturas e perdas de mobilidade e da independência para as atividades diárias. Alterações metabólicas, como diminuição de taxas do metabolismo basal e do controle da termorregulação, bem como alteração do metabolismo da glicose, também podem estar presentes.[88] Ginecomastia pode ocorrer em idosos normais, embora possa indicar patologia subjacente: parece ser decorrente de alterações do metabolismo andrógeno após 70 anos de idade.

Se o paciente idoso apresentar quadro clínico sugestivo e confirmação do diagnóstico de hipogonadismo (e afastadas causas orgânicas), a próxima questão a ser respondida é formulação, dosagem e monitoramento da reposição com testosterona. No passado, vários esteroides androgênicos foram utilizados sem protocolos de controle. Em particular os compostos derivados da 17-alfametiltestosterona, fluoximesterona, estanozolol devem ser evitados por apresentarem hepatotoxicidade e poderem ocasionar colestase e induzirem a tumores hepáticos.[89] Atualmente podem ser encontrados no mercado preparados de testosterona para serem utilizados por via oral, injetáveis, implantes percutâneos e transdérmicos.[90] Os preparados injetáveis (enantato e cipionato de testosterona) continuam a ser os mais utilizados em doses (200 a 250 mg), com intervalos de 2 a 3 semanas. Os implantes subcutâneos produzem picos suprafisiológicos e mantêm níveis detectáveis por aproximadamente 6 meses. O medicamento de testosterona, administrado por via oral, produz picos de curta duração, necessitando da utilização de até três doses diárias. Finalmente, a testosterona transdérmica pode ser administrada na pele não genital ou escrotal, produzindo níveis plasmáticos de testosterona próximos dos fisiológicos, mimetizando a variação circadiana e propiciando níveis fisiológicos de di-hidrotestosterona (DHT) e estradiol.

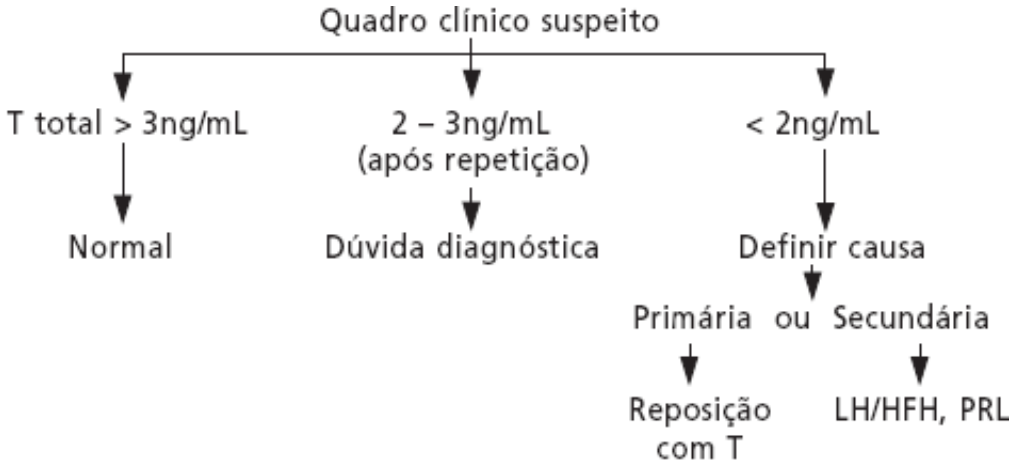

Figura 392.8 Algoritmo da avaliação de hipogonadismo no homem idoso. HFH = hipercolesterolemia familiar hereditária; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; T = testosterona.

Os resultados da reposição de testosterona em indivíduos idosos são, muitas vezes, conflitantes, não existindo no momento trabalhos publicados referindo-se ao efeito em idosos com doenças crônicas, o número de pacientes estudados é pequeno e a duração da terapia curta. Os resultados, porém, são consistentes quanto ao aumento na massa magra de 3,2 a 5%, declínio da massa gordurosa de 6,4 a 14% e diminuição dos níveis de glicemia.[82,91] Em termos de força muscular, seis de sete estudos demonstraram aumento significativo desse quesito com a terapia com testosterona.[84,91,92]

Existem poucos dados quanto ao efeito da administração de testosterona sobre o risco cardiovascular em idosos. Estudos com doses baixas (25 mg, IM, semanal, 4 anos) demonstraram diminuição dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol sem efeito sobre o HDL-colesterol.[93] Estudos com doses maiores, entretanto, por tempo curto, mostraram os mesmos efeitos.[91,94]

Não há relação estabelecida entre a reposição de testosterona e o desenvolvimento de hiperplasia prostática

benigna.[95] Ocorre aumento significativo dos níveis do hematócrito, sendo justificável a suspensão da medicação quando são atingidos níveis superior a 54%. A outra indicação absoluta ao uso de reposição com testosterona é a presença de neoplasias de próstata. Como a incidência de neoplasia subclínica é muito grande na população idosa e como não se conhecem as implicações da utilização de testosterona na evolução desses casos, a terapia com testosterona deve ser utilizada com cautela.

Síndrome da deficiência de hormônio do crescimento no idoso

Atualmente, as situações clínicas em que o uso de reposição com hormônio do crescimento recombinante humano está aprovado incluem quadros em que há deficiência de GH (crianças ou adultos), nas síndromes da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e de Turner, bem como na insuficiência renal crônica. No âmbito experimental, existem evidências do benefício do uso de GH em algumas condições: infertilidade, estados catabólicos crônicos, obesidade, queimados e nos idosos (somatopausa).[96]

O GH desempenha papel no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas em todas as idades e é fundamental na manutenção da composição corpórea.[97,98] Indivíduos adultos com deficiência de GH (DGH) apresentam massa magra 8% a menos e água extracelular 15% a menos; em contraste, apresentam aumentos de 26% no peso e de 7% na massa gordurosa subcutânea e visceral, acarretando elevação no índice cintura-escapular em comparação a adultos normais.[99–101] Dessa maneira, não é surpresa que, em muitos casos, encontram-se resistência à insulina, hipertensão, baixos níveis de HDL colesterol e altos níveis de triglicerídios e do factor de inibidor de plasminogênio I.[102–104] Crianças, como os adultos com déficit de GH, apresentam diminuição da densidade mineral óssea ao nível da coluna lombar, fêmur e punho.[105]

Indivíduos adultos com GH apresentam aumento na prevalência de arteriosclerose, comprometimento da função cardíaca e na capacidade de exercício e aumento na mortalidade cardiovascular.[106] Frequentemente, encontram-se queixas de fadiga, letargia e diminuição da sensação de bem-estar.[107]

A constelação de sintomas e sinais descritos anteriormente constitui o que a literatura médica já consagrou como sendo a síndrome de deficiência de GH no adulto. No entanto, o quadro descrito em adultos com DGH também pode estar presente no grupo "normal" de faixa etária mais avançada. É fundamental se diferenciar quando essas alterações são próprias do envelhecimento ou secundárias a algum processo patológico. Pela concomitância de sintomas e sinais, tanto no grupo de adultos jovens com DGH e idosos "normais" e pelo fato de que a reposição de GH no primeiro grupo reverte total ou parcialmente os sintomas e sinais, discute-se se os idosos que apresentam quadro clínico semelhante deveriam ser "tratados" e/ou investigados para se comprovar a possível etiologia da deficiência de GH. É de grande importância se diferenciar alterações no eixo GH- IGF-I-IGFBP próprias do envelhecimento das encontradas na "síndrome da deficiência de GH no idoso".

Sempre se deve ter em mente que a maior parte dos eixos de secreção hormonal sofre influência da idade, doenças preexistentes, medicação, alterações antropométricas, atividade física, alimentação e sono.[108]

A secreção hipofisária de GH sofre ação estimulatória pelo hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) e inibitória pela SRIH (somatostatina). Superposta a esses peptídios está uma série de neurotransmissores que também influenciam a secreção de GH. Os alfa-2-agonistas têm ação preferencial na estimulação da liberação de GHRH, enquanto os agonistas colinérgicos têm ação inibitória sobre o hormônio liberador da inibição da somatotrofina (*somatotrophin releasing inhibitor hormone*). Além deles, a síntese de um hexapeptídio, como membro da família dos secretagogos de GH, permitiu a estimulação da secreção de GH por um mecanismo não GHRH dependente.[109] A secreção de GH é feita por meio de pulsos, sendo máxima nas primeiras horas do sono profundo (estádios III e IV). Após ser liberado na circulação, o GH age em órgãos-alvo (fígado e outros), estimulando a geração de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e II). Estes, por sua vez, se ligam a um grupo de proteínas transportadoras (proteína ligadora de IGF [IGFBP, *IGF binding protein*]). Na circulação, a maior parte de IGF-I e IGF-II compõe um complexo formado por IGF, IGFBP-3 e uma subunidade de ácido lábil. Esse complexo ternário sofre ação de enzimas proteolíticas formando frações livres de proteínas transportadoras e de IGF.

Em nossa experiência,[110] indivíduos idosos (60 a 75) apresentam, na secreção noturna de GH, amplitude e área de secreção descritas pelos pulsos significativamente menores do que as encontradas em indivíduos adultos jovens (3,95 mais ou menos 1,12 *vs* 13,31 mais ou menos 2,60 ng/mℓ e 874,35 mais ou menos 183,6 *vs* 2378,34 mais ou

menos 618,60 ng/mℓ/12 h; p inferior a 0,05). Da mesma forma, os níveis plasmáticos encontrados na média das 12 h noturnas são menores nos idosos do que nos adultos jovens (1,39 mais ou menos 0,17 ng/mℓ *vs* 1,94 mais ou menos 1,02 ng/mℓ, p inferior a 0,03). É possível verificar uma diferença no padrão de secreção de GH entre homens e mulheres. Hindmarsh *et al.*[111] verificaram que a média de secreção de GH nas 24 h era menor em homens do que em mulheres (0,88 mU/ℓ vs 1,31 mU/ℓ, p inferior a 0,009), porém, sem diferença nos picos, quando avaliados idosos com idade entre 59 e 73 anos. A diferenciação da deficiência de GH orgânica das alterações próprias da idade (hiposomatotrofismo) é fundamental na seleção de indivíduos que se beneficiarão da reposição de GH. Nesse sentido, Toogood e Shalet,[112] estudando idosos com doença hipotálamo-pituitária orgânica, observaram que eles apresentavam parâmetros do eixo GH-IGF-I-IGFBP-3 alterados em relação a idosos normais (áreas descritas pelos pulsos de GH de 119,25 *vs* 968,54 mg/ℓ/min; p igual a 0,000001; IGF-I igual a 102 *vs* 147 ng/mℓ, p igual a 0,00002; IGFBP-3 igual a 2,29 vs 2,41 mg/ℓ, p não significativo [NS]).

Em nossa casuística,[110] os indivíduos idosos também apresentaram parâmetros de IGF-I diferentes do que os adultos jovens (134,7 mais ou menos 8,12 *vs* 165 mais ou menos 14,3 ng/mℓ). Concentrações séricas como IGF-I, IGF-I livre, IGFBP-3, por apresentarem correlação entre si e com o quadro clínico da deficiência de GH mesmo na população idosa, poderiam ser usadas como parâmetros para se melhor selecionar os indivíduos idosos "normais" com deficiência de GH e que, por sua vez, poderiam se beneficiar da reposição de GH.

Com essa finalidade foi proposto, em abril de 1997, um consenso para diagnóstico e tratamento da deficiência de GH no adulto.[113]

Os indivíduos idosos, que apresentarem quadro clínico sugestivo, evidência da doença hipotálamo-pituitária, passado de irradiação cefálica ou de deficiência de GH com início na infância, deveriam ser avaliados bioquimicamente. O diagnóstico bioquímico de déficit de GH envolve testes de secreção dinâmica de GH (teste de intolerância à insulina, GHRH, GHRH + arginina, clonidina, piridostigmina). Até o momento, o teste mais apropriado seria a indução de hipoglicemia com insulina; no entanto, o teste é contraindicado em indivíduos com doenças isquêmicas cardíacas, e convulsões, e, finalmente, não há dados suficientes em indivíduos idosos. Indivíduos adultos normais apresentam pico de GH, após esses testes, em níveis superiores ou iguais a 5 ng/mℓ a deficiência de GH é definida como uma resposta de secreção de GH menor ou igual a 3 ng/mℓ. Podem-se também utilizar as dosagens bioquímicas de marcadores da ação do GH, para se caracterizar a deficiência hormonal. Em adultos, níveis normais de IGF-I não excluem o diagnóstico de déficit de GH. Níveis abaixo da referência para idade são sugestivos de deficiência de GH na ausência de possíveis causas secundárias (desnutrição, doença hepática, diabetes descompensada). A dosagem de IGFBP-3 ou da subunidade de ácido lábil, até o momento, não acrescentaram vantagens sobre a dosagem de IGF-I. Na experiência do autor no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), encontraram-se, após avaliação com teste dinâmico de piridostgmina 120 mg VO, níveis de GH 2,84 mais ou menos 0,68 ng/mℓ inferiores a de adultos jovens normais.

Quando se deseja utilizar os níveis de IGF-I e IGFBP-3 como parâmetros para o diagnóstico de deficiência de GH, observa-se uma superposição entre os indivíduos normais e os com déficit de GH em ambos os casos.[114,115] Na casuística do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, níveis de IGF-I abaixo de 82 ng/mℓ, associados ou não a níveis de IGFBP-3 inferiores a 2 mg/mℓ, são fortes indicadores de déficit de GH no indivíduo idoso.

Os parâmetros IGF-I e IGFBP-3, mais do que elementos para o diagnóstico, são utilizados para o monitoramento da resposta à reposição com GH. Atualmente, a dose de reposição com GH deve ser iniciada em torno de 0,15 a 0,30 mg/dia ou 0,45 a 0,90 UI/dia. A dose de reposição pode ser aumentada de modo a se manter os níveis de IGF-I não superiores a 250 a 300 ng/mℓ (individualização terapia). Recomenda-se a utilização de dose única diária administrada no período da tarde.[113] O tempo de manutenção da terapia ainda não está definido na literatura, porém, deve-se ter em mente a razão pela qual se está utilizando a terapia. o monitoramento dos níveis de IGF-I é importante na prevenção dos efeitos colaterais da administração de GH. Os efeitos colaterais mais frequentes e relacionados com níveis de IGF-I superior a 250 a 300 ng/mℓ são: artralgias, síndrome do túnel do carpo, hipertensão, ginecomastia, descompensação do diabetes e edema.

A reposição com GH visa a corrigir total ou parcialmente as alterações encontradas no quadro clínico descrito anteriormente. Estudos por curto período mostraram aumento na massa magra na ordem de 4 a 9% com diminuição de 12 a 14% na massa gordurosa.[112] A administração de GH também produz alterações no metabolismo lipídico e dos carboidratos. Estudos demonstram que a diminuição do catabolismo de lipoproteína de muito baixa densidade-

triglicerídios e/ou aumento da síntese hepática de triglicerídios decorrem do aumento verificado nos níveis de insulina ou IGF-I.[114]

A experiência no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP mostrou um aumento da massa magra da ordem de 16% e diminuição da massa gordurosa de 14%, diminuição de 6,8% nos níveis de colesterol total, 17% nos níveis de LDL-colesterol, 1,8% nos níveis de HDL-colesterol e aumento de 6,7% nos níveis de triglicerídios, após 12 meses de terapia. Ainda se observou ganho de 2% na densidade mineral óssea ao nível da coluna lombar, 5,5% do nível do trocânter, 2,2% ao nível do triângulo de Ward e diminuição de 0,6% ao nível do colo do fêmur.

Questões, como a diferenciação definitiva das alterações próprias do envelhecimento com o quadro de deficiência orgânica, na secreção de GH a dose ideal diária de GH e o tempo de tratamento, permanecem ainda sem resposta.

Envelhecimento do Sistema Digestório

Julio Cesar Moriguti, Rômulo Rebouças Lôbo, Nereida Kilza da Costa Lima e Eduardo Ferriolli

Introdução

O sistema digestório também é alvo do envelhecimento com modificações em suas propriedades estruturais e funcionais em cada um de seus segmentos, que variam em intensidade e natureza. Estas alterações podem ser menos marcantes do que as que ocorrem em outros sistemas e nem por isso o seu conhecimento deixa de ser de fundamental importância, uma vez que queixas gastrintestinais respondem por grande proporção da demanda dos idosos aos serviços de saúde.

Cavidade oral

Dentes

A perda dos dentes não é uma consequência inevitável do envelhecimento. Essa perda é o resultado de complexa interação entre doenças dentárias e a falta de medidas preventivas e terapêuticas utilizadas tanto pelo indivíduo em questão como pelo profissional que o assistiu. Uma das alterações mais importante em relação à saúde bucal é o declínio na perda dos dentes. Nos EUA, atualmente, menos de um terço da população com 65 ou mais anos não possui dentes. No Brasil, o último levantamento epidemiológico constatou que o número médio de dentes com cáries, restaurados ou perdidos foi de 27,53 entre indivíduos de 65 a 74 anos. Os dentes perdidos representavam 91,9% de tal índice e 97,7% desses idosos necessitam de prótese dentária. Por outro lado, o mesmo levantamento constatou que 44,5% desse grupo etário se encontrava satisfeito com sua saúde bucal, contradição já relatada em estudos semelhantes.[1]

Por outro lado, a tendência é de queda do número de idosos sem dentes. Entre os principais motivos para esse declínio podemos citar: o declínio na incidência de cáries, disponibilidade de água tratada com flúor; a mudança na filosofia do profissional, aconselhando a manutenção da dentição natural, e a concomitante alteração da expectativa dos indivíduos em manter os seus dentes; a informação sobre os aspectos preventivos que resultam na redução da prevalência de doenças periodônticas.[2,3]

A doença periodôntica, manifestada como inflamação gengival e com retração da mesma e exposição da raiz do dente e perda da estrutura óssea alveolar que sustenta os dentes, tem sido tradicionalmente vista como a principal causa de perda dos dentes em adultos. O tabagismo tem sido identificado como o maior fator de risco para essa inflamação, e a osteoporose também tem sido relacionada como fator de risco para o edentulismo. Idosos que são dependentes, funcionalmente, seja por doenças mentais, seja por problemas do meio ambiente, fazem parte do grupo de risco para desenvolver doença periodontal por causa da inabilidade para manter a higiene oral.[3]

Tem sido claramente demonstrado que a função mastigatória não se altera como resultado direto do envelhecimento. Dentição estável e a falta de problemas médicos ou a não utilização de medicação que afete a

função salivar ou o paladar têm como resultado a manutenção dessa função. Saúde bucal deteriorada, caracterizada por perda de dentes e reposição inadequada, pode ser um fator etiológico para grave comprometimento do estado nutricional e ainda é causa prevalente de perda involuntária de peso no idoso.[3]

Saliva

A função das glândulas salivares, medida pelo fluxo salivar, permanece essencialmente inalterada com o envelhecimento, na ausência de doença sistêmica ou uso de medicamentos. A redução na secreção da saliva está bem relacionada com várias doenças e também como efeito adverso de diversos medicamentos. Idoso, com fluxo salivar reduzido, tem contagem significativamente maior de leveduras e isto é fator de risco importante para a candidíase oral. As leveduras são comensais normais da cavidade oral que podem provocar lesões sob certas condições, que incluem o uso de antibióticos, a presença de disfunção salivar, a presença de próteses desajustadas e, mais raramente, o uso de corticosteroide inalatório em asmáticos. Essas lesões podem aparecer sob várias formas: candidíase pseudomembranosa, candidíase hiperplástica crônica e candidíase atrófica crônica, frequentemente acompanhada por queilite angular e fissura linear ulcerada, que podem ser superinfectadas por bactérias.[3]

Neoplasia da cavidade oral

A incidência de neoplasias da cavidade oral em idosos é maior no homem do que na mulher. A exemplo de outros aspectos da saúde bucal em idosos, a neoplasia não é consequência inevitável do envelhecimento, mas está significativamente associada aos fatores de risco específicos, como o álcool e o tabagismo. Aproximadamente, 4 a 5% de todas as neoplasias malignas ocorrem na cavidade oral ou em tecidos adjacentes. O tipo mais prevalente é o carcinoma de células escamosas, e o sítio mais frequente é a língua, seguida dos palatos, gengivas e lábio.[3]

Carcinoma de lábio está fortemente associado ao hábito de fumar cachimbos e à exposição solar. O carcinoma de língua é mais comum nas bordas laterais e pode apresentar como ulceração, placa de coloração branca ou eritematosa e frequentemente com a periferia hiperceratótica. Na mucosa bucal e gengivas, as lesões podem se apresentar de várias formas, que incluem ulcerações, massa endurecida e placas brancas. Os adenocarcinomas podem aumentar pequenas glândulas salivares, apresentando-se como massa firme ou flutuante, indolores, mais frequentemente localizadas perto da transição do palato duro para o mole.[3]

Tratamento dos problemas da cavidade oral

Como os idosos visitam mais frequentemente os médicos e outros profissionais da saúde do que os dentistas, o reconhecimento dos problemas orais pelo profissional que não seja o dentista tem papel fundamental na detecção precoce de problemas e consequentemente no direcionamento do tratamento específico.[3]

A xerostomia é, frequentemente, relatada pelos idosos e pode ser controlada com o uso de vários produtos disponíveis comercialmente, como os substitutos da saliva e lubrificantes orais. Xerostomia grave tem sido tratada, com algum sucesso, com secretagogos como a pilocarpina e a carbacolina nos idosos que ainda apresentam alguma função glandular salivar residual.[3]

Estomatodinia e glossodinia são queixas comuns entre os idosos. Deficiências de vitaminas, especialmente as do complexo B, podem estar implicadas, além de outras condições como anemias, síndromes de Sjögren, Mikulicz e Plummer-Vinson e efeitos colaterais de medicamentos usados no controle de problemas psiquiátricos. O tratamento deve ser baseado na substituição ou na modificação da dose da medicação implicada, tratamento de candidíase oral subclínica, caso esse agente possa estar implicado, uso de suplementos vitamínicos, quando a deficiência é identificada, ou, ainda, uso de estimulantes das glândulas salivares ou substitutos da saliva.[3]

A *Candida albicans*, normalmente residente na cavidade oral em pessoas saudáveis, pode proliferar em certos idosos como resultado de algumas situações. O tratamento com nistatina por um período de 2 semanas normalmente é suficiente nos casos não complicados. Fluconazol ou cetoconazol também pode ser usado por via sistêmica.[3]

Hiperplasia papilar é frequentemente observada em pacientes que usam prótese dentária por longos períodos sem removê-la, e a correção da causa, obviamente, passa a ser o tratamento de eleição.[3]

As alterações da articulação temporomandibular podem se apresentar como dor, intumescimento local, limitação de movimentos e crepitações. O tratamento inicial consiste no uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Avaliação

radiológica mais detalhada está indicada nos idosos com persistência ou piora dos sintomas.[3]

Orofaringe

Alterações relacionadas com o envelhecimento incluem redução da força de propulsão da língua, menor amplitude de contração da parede faríngea e redução da deglutição faríngea, alterações que favorecem a retenção de alimento na valécula e seios piriformes. O ramo aferente do reflexo do esfíncter esofágico superior encontra-se prejudicado e há referências de ausência de reflexo de vômito em cerca de 40% de idosos saudáveis. Alterações de deglutição ocorrem em taxas de 16 a 22% de indivíduos acima de 50 anos e pelo menos 60% na população idosa institucionalizada. Disfagia orofaríngea é comum em idosos, causando sintomas como dificuldade para início da deglutição, parada de comida na garganta, tosse ao se alimentar, regurgitação nasal e aspiração, estando associada a alta taxa de complicações. A coexistência de demência, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, bem como outras condições crônicas, aumenta o risco de aspiração e suas consequências deletérias nessa população. Disfagia tem forte associação com a ocorrência de pneumonia aspirativa, respondendo por até 45% da mortalidade em 12 meses em institucionalizados.[4]

Esôfago

O esôfago é um tubo muscular cujo terço superior é formado por musculatura estriada e os dois terços inferiores por musculatura lisa. Inicia-se 15 cm abaixo da arcada dentária superior e termina 40 cm abaixo, atuando funcionalmente como transportador do bolo alimentar entre a faringe e o estômago pela atividade peristáltica controlada por mecanismos neuro-humorais e miogênicos. Possui pontos de constrição fisiológicos constituídos pelo esfíncter superior e inferior além de estruturas adjacentes ao seu trajeto que podem ser responsáveis por constrições patológicas entre elas o átrio esquerdo, brônquio fonte esquerdo e arco aórtico. Apresenta inervação extrínseca simpática (cadeia simpática paravertebral), parassimpática (nervos vago e glossofaríngeo) e inervação intrínseca determinada pelos plexos de Meissner e Auerbach. Sua mucosa é formada por epitélio escamoso estratificado não queratinizado até dois centímetros do estômago na chamada junção escamocolunar, definida pela banda Z. O suprimento sanguíneo é formado por extensa rede anastomótica e a drenagem venosa feita para veia cava superior em seus dois terços superiores e pelo sistema ázigos e veia porta em seu terço inferior.

Disfagia, regurgitação, pirose e dor torácica são comuns na população geriátrica com prevalência de 35% entre os indivíduos de 50 a 80 anos. Estudos de função esofágica demonstram anormalidades em 20 a 30% apenas dos pacientes sintomáticos. Os distúrbios de motricidade sintomáticos são mais facilmente encontrados em idosos com diabetes, doenças neurológicas, hipotireoidismo ou por efeitos colaterais de medicamentos. Mudanças na mucosa têm sido pouco estudadas, porém, sabe-se que o limiar de percepção à dor está aumentado no idoso à infusão de ácidos.[3]

Disfagia, dor torácica, regurgitação, odinofagia, hematêmese, pirose e manifestações clínicas de doenças do aparelho respiratório como tosse, chiado e pneumonias recorrentes podem estar relacionados com doenças específicas do esôfago cuja frequência encontra-se aumentada na população anciã. Somam-se ao fato a maior prevalência de doenças de outros aparelhos e a apresentação clínica pouco exuberante, dificultando a consolidação diagnóstica.[3]

Presbiesôfago é um termo que descreve as disfunções de motilidade esofágica relacionadas com o envelhecimento, sendo estas descritas na década de sessenta. O significado clínico destes achados permanece obscuro, uma vez que a maioria dos idosos sadios mostra-se assintomática. Desde então, uma série de trabalhos acerca das alterações da motilidade esofágica relacionadas com o envelhecimento foram publicadas revelando alterações manométricas discretas incluindo a diminuição da amplitude das contrações, um leve aumento do número de contrações não peristálticas no corpo do esôfago e redução na regularidade na qual as ondas peristálticas primárias ocorrem após a deglutição, diminuição da pressão de repouso do esfíncter superior do esôfago e manutenção da pressão de repouso do esfíncter inferior do esôfago.[5,6] O significado clínico dessas alterações permanece obscuro uma vez que a maioria dos idosos sadios mostra-se assintomática.

Acalasia é uma condição que ocorre pela perda de inervação do esôfago, dificultando o relaxamento do esfíncter esofágico inferior e consequentemente a passagem de alimento ao estômago. É comum a queixa de disfagia e dor retroesternal pelo paciente, sendo os picos de incidência na terceira e sétima décadas de vida, sendo portanto de

interesse na população idosa. O tratamento pode ser por miotomia ou dilatação pneumática, devendo o paciente ser encaminhado ao especialista para definição da melhor terapêutica.[4]

A doença de refluxo gastresofágico (DRGE) é a doença mais comum do esôfago e é frequente seu diagnóstico em idosos. Existem vários fatores que causam DRGE, e muitas alterações já descritas acima estão relacionadas com esta doença.[7] No idoso, doenças osteoarticulares degenerativas com mudanças na postura como a osteoporose; uso de medicações como anti-inflamatórios não esteroidais e bloqueadores de canal de cálcio; e a maior prevalência de gastrite atrófica pelo *Helicobacter pylori*, podem justificar a maior gravidade dos achados encontrados nestes indivíduos como esôfago de Barret, esofagite, estenose péptica etc. Sua sintomatologia varia desde queixas de pirose, dor retroesternal e epigástrica, disfagia, tosse crônica, asma refratária e até sangramento gastrintestinal alto. Na maioria das vezes, a sintomatologia da DRGE em idosos é bem menos rica que em jovens, o que se contrapõe a maior gravidade do quadro neste grupo etário (Tabelas 392.44 a 392.47).[8]

Tabela 392.44 Manifestações atípicas da DRGE em idosos.

Esofágicas	Dor torácica sem doença coronariana
Pulmonar	Tosse crônica, asma, bronquite, pneumonias de repetição
Otorrinolaringológica	Pigarro, rouquidão, laringite, sinusite crônica, otalgia
Oral	Halitose, aftas

Tabela 392.45 Alterações no envelhecimento e DRGE.

Cavidade oral	Diminuição de saliva/xerostomia, alteração de paladar e olfato, doença periodontal
Esôfago	Pressão do esfíncter esofágico superior (EES) diminuída; aumento da resistência do EES; atraso no relaxamento do EES após deglutição; diminuição da amplitude da peristalse; aumento nas contrações sincrônicas; diminuição de sensibilidade esofágica; maior incidência de hérnia hiatal
Estômago	Esvaziamento gástrico alentecido; maior prevalência de infecção por Helicobacter Pylori

Tabela 392.46 Medicações associadas à DRGE.

Alteração de função esofágica	Bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, nitratos, diazepam, narcóticos, beta-agonistas, anticolinérgicos, progesterona
Retardam esvaziamento gástrico	Bloqueadores dos canais de cálcio, narcóticos, anticolinérgicos, clonidina, dopaminérgicos, lítio, nicotina, progesterona
Dano direto ao esôfago	AINEs, ácido acetilsalicílico, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprima, antirretrovirais, ácido ascórbico, sulfato ferroso, fenitoína, cloreto de potássio, propranolol, quinidina, teofilina, bisfosfonados

Tabela 392.47 DRGE – características clínicas e terapêuticas em idosos.

Sintomatologia é diferente em idosos em relação a jovens	Inibidores de bomba de prótons (IBPs) são mais efetivos que antagonistas de receptor H2 na cicatrização e redução de recorrências

Esofagite mais grave costuma ocorrer em idosos	Tratamento com inibidores da bomba de prótons é altamente efetivo e bem tolerado
Recorrências são mais comuns em idosos	Interrupção do tratamento se associa à alta taxa de recorrência
A medida mais efetiva para evitar recorrências é a terapia de manutenção	–

Estômago

O estômago é um órgão com funções digestivas e motoras bemdefinidas. É constituído por uma camada muscular e uma mucosa rica em células exócrinas e endócrinas.[9]

O envelhecimento está associado a alterações marcantes nas propriedades funcionais e estruturais da mucosa gástrica. Estas alterações na verdade têm pequena expressão clínica e pacientes sem doenças associadas mostram-se geralmente assintomáticos. Estudos recentes em idosos sadios revelaram alterações não significativas na produção basal e estimulada de ácido gástrico com o avançar da idade.[10]

A secreção basal e estimulada de pepsina gástrica diminui com o envelhecimento e este achado parece ser independente da presença de gastrite atrófica, infecção por *Helicobacter pylori* ou tabagismo. Por outro lado, os níveis séricos de pepsinogênio parecem aumentar com a idade no sexo feminino, fenômeno não encontrado no sexo masculino.[11] Estudos recentes com a inclusão de idosos sem gastrite atrófica apontam para manutenção da secreção ácida no estômago com o envelhecimento; a presença de gastrite atrófica se associa à presença de H. pylori e pode estar presente em 50 a 70% de pacientes idosos. A diminuição da secreção ácida ocorre na gastrite atrófica, podendo levar a supercrescimento bacteriano e problemas de absorção de nutrientes (vitamina B12, cálcio, ferro etc.).[12]

O tempo de esvaziamento gástrico, notoriamente para líquidos, tem discreta a moderada elevação o que poderia alterar o tempo e a intensidade de absorção de medicações que por ventura dependem da exposição ao meio ácido (cetoconazol, fluconazol, indometacina, tetraciclinas). Alguns estudos mostraram que a peristalse gástrica encontra-se reduzida em idosos no período pós-prandial, sendo tal redução mais importante em idosos sedentários; mostrou-se ainda que o retardo de esvaziamento gástrico provocado por lipídios encontra-se exacerbado em idosos, com melhora do efeito após a administração de lipase. Os mecanismos responsáveis por esse efeito ainda não estão completamente elucidados, mas degeneração do sistema nervoso entérico parece estar relacionada.[12]

A gastrite atrófica está também associada a metaplasia intestinal, e as duas condições estão relacionadas com o envelhecimento, sendo consideradas lesões pré-cancerígenas.[13] Dessa forma, idosos com gastrite atrófica têm, estatisticamente, maior risco, porém não determinado de desenvolver câncer gástrico.[13] Além disso, com o envelhecimento, a colonização da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* tende a aumentar. A prevalência desta colonização chega a 75% em idades avançadas, podendo este fato afetar a secreção de ácido gástrico e estar parcialmente associado às doenças idade-dependentes como metaplasia intestinal, atrofia gástrica e neoplasia.[14,15]

A doença ulcerosa péptica gástrica e duodenal tem incidência aumentada em idosos. Isso se dá provavelmente pela maior prevalência de colonização por *Helicobacter pylori* já comentada e do desequilíbrio entre fatores protetores e de agressão das mucosas.[15,16]

Os fatores protetores da mucosa gástrica têm merecido atenção de uma série de estudos apontando para redução das prostaglandinas na mucosa e alterações na composição do muco protetor da mucosa gástrica.

As principais drogas implicadas na gênese de úlceras gastroduodenais são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), esteroides, antibióticos e drogas antineoplásicas. Entre estas, os AINEs se mostram como a causa mais frequente, principalmente em populações idosas. Os mecanismos da lesão de mucosa estão principalmente relacionados com a inibição direta da ciclo-oxigenase, lesão de mucosa por radicais livres e por contato direto da droga com a mucosa.[17] Metade dos pacientes que usam AINEs tem erosões gástricas, e 15 a 30% têm úlceras à endoscopia digestiva alta. A maioria dos pacientes é assintomática, e aqueles sintomáticos não expressam na intensidade de seus sintomas a gravidade das lesões de mucosa.

Não parece existir associação direta de infecção por *Helicobacter pylori* e lesão de mucosa gastrintestinal por AINEs.[17] O reconhecimento de fatores de risco associados às úlceras por AINEs é primordial para que possamos

prevenir estas lesões, dentre estes fatores destacam-se: idade maior que 60 anos; história prévia de úlceras; uso de anticoagulantes; uso de corticosteroides; tempo de duração de uso; altas doses de AINEs; além da presença de doenças cardíacas ou artrite reumatoide grave.

Para a prevenção de lesões gástricas e duodenais associadas ao uso crônico de AINEs podem ser destacadas as seguintes drogas: misoprostol, inibidores de bomba de prótons e dose dobrada de antagonistas de receptor H_2.[18]

Intestino delgado

Existem ainda controvérsias na literatura acerca das modificações fisiológicas do intestino delgado com o envelhecimento. Os achados dependem da espécie, da idade e do segmento intestinal estudado. Parece haver discreta redução na altura das vilosidades e dos enterócitos no jejuno proximal.[19]

Parece não haver mudanças no tempo de trânsito intestinal com o envelhecimento. Apesar disso sugere-se que a motilidade sofra alterações que permitiriam a hiperproliferação bacteriana, que poderia figurar como fator etiológico para a perda de peso em idosos.

Estudos com animais têm mostrado uma capacidade de adaptação e proliferação da mucosa do intestino delgado semelhante entre ratos novos e velhos em resposta à ressecção proximal do intestino.[20]

As alterações da absorção de proteínas e carboidratos, em pessoas idosas sadias, não são usuais, enquanto a absorção de lipídios pode estar diminuída especialmente em situação de sobrecarga, porém nenhum estudo mostrou que tais alterações possam ter importância no estado nutricional do idoso.[21]

A absorção de alguns nutrientes parece estar comprometida com o envelhecimento, tais como ácido fólico, vitamina D, vitamina B12, cálcio, cobre, zinco, ácidos graxos e colesterol. Por outro lado, por meio de experimentos em animais, foi demonstrado que outros nutrientes podem ter sua absorção aumentada como vitamina A e glicose.[22,23]

Cólon

A constipação intestinal é uma das queixas digestivas mais frequentes entre os idosos sendo relatada por 50% de idosos na comunidade e em cerca de 70% naqueles institucionalizados; pode ser explicada por uma série de fatores como dieta inadequada, alterações hormonais e sedentarismo. Pode ser referida pelo paciente como evacuação de esforço ou incompleta, fezes endurecidas ou diminuição da frequência de evacuação, sendo importante para o médico a identificação da queixa e de sintomas associados. Nos idosos, está relacionada com dismotilidade do cólon como um todo (funcional) ou especificamente do segmento anorretal associado ao assoalho pélvico, constituindo disfunção do mecanismo de defecação. Além disso, uso de medicações (opioides, anticolinérgicos), existência de comorbidades (AVC, depressão, demência, doença de Parkinson etc.), imobilidade e diminuição de sensibilidade ano-retal são fatores contribuintes comuns. A constipação intestinal crônica pode levar a complicações médicas importantes como, impactação fecal, úlceras estercorais e incontinência fecal.[4]

O manejo da constipação intestinal sem sinais de alarme (sangramento, perda de peso) ocorre, em geral, com abordagem sintomática. A introdução de dieta adequada, rica em fibras, e treinamento de hábito intestinal costuma auxiliar em casos mais leves. Com a manutenção do quadro, laxativos osmóticos (sorbitol, lactulose, polietileno-glicol) e modificadores das fezes podem ser usados. Quando utilizados, os laxantes irritativos devem ser administrados por pouco tempo.[24]

Ocorre também com o envelhecimento aumento da incidência de neoplasias do cólon. Pelo menos em parte, esta maior incidência está relacionada com o maior tempo de exposição da mucosa colônica aos agentes carcinogênicos e a hiperproliferação das células crípticas. Esta doença é a principal causa de mortalidade e morbidade em idosos nos EUA, correspondendo a mais de cento e cinquenta mil casos novos diagnosticados anualmente.

As alterações morfológicas e biomecânicas do cólon estão estreitamente relacionadas com maior prevalência de doença diverticular com a idade. Sua incidência varia de 5% entre pessoas na quinta década até 50% na nona década. As pressões intraluminais elevadas e o comprometimento da resistência das paredes colônicas contribuem para esse desfecho. Ocorrem alterações no plexo mioentérico que têm como consequência a predominância dos movimentos de segmentação em relação aos de progressão do bolo alimentar, resultando em câmaras de alta pressão. Além disso, dietas pobres em fibras parecem exercer um papel na gênese da doença por aumento da pressão intracolônica,

em associação aos fatores descritos acima.

Reto e ânus

Estudos com idosos saudáveis mostraram redução na elasticidade retal e alteração da sensibilidade à sua distensão, porém este resultado não foi demonstrado por outros autores.

Defecação e continência estão intimamente relacionadas com função anorretal normal. A incontinência fecal ocorre em 4 a 27% de indivíduos idosos, chegando a taxas em torno de 60% em indivíduos institucionalizados. A presença do problema deve ser considerada em todo idoso com queixa de diarreia. A avaliação inicial deve avaliar cognição, mobilidade e alterações de esfíncter. Previamente a outras avaliações, impactação fecal deve ser excluída. A abordagem deve se direcionar ao fatores contribuintes em cada caso, sendo importante prevenir impactação fecal. Pacientes com alteração cognitiva e de mobilidade podem se beneficiar de treinamento de hábito intestinal. Loperamida pode ser útil em pacientes com fezes diarreia. Biofeedback e reparo cirúrgico de anormalidades de esfíncter são possíveis em casos selecionados.[24] A incontinência fecal tem se relacionado ainda a outras condições como acidentes vasculares cerebrais, neuropatia diabética, doença inflamatória intestinal, cirurgias no períneo, dentre outras.[25]

Pâncreas

O pâncreas sofre modificações anatômicas com o processo de envelhecimento. Dentre estas modificações, incluem a redução do peso em aproximadamente 30% na nona década, alterações estruturais como dilatação de ductos pancreáticos e formação de cistos, e histológicas como fibrose intralobular, lipoatrofia focal são descritas, e apesar destas levarem a declínio da função exócrina pancreática (diminuição da secreção de lipase e de bicarbonato), a digestão de macronutrientes mostra-se inalterada.[26,27] Isso se dá, provavelmente, pela grande reserva funcional deste órgão. Diminuição na produção de insulina, associada a maior taxa de resistência insulínica explica o aumento dos casos de diabetes e intolerância a glicose em idosos.

Fígado

O fluxo sanguíneo do fígado diminui progressivamente com o envelhecimento e é proporcional à redução do peso do fígado que é de aproximadamente 35%. O número de mitocôndrias nos hepatócitos reduz com aumento compensatório do volume dessas células. Áreas de fibrose no parênquima hepático são observadas, o que pode ser consequência do catabolismo reduzido do tecido conectivo. Há marcante deposição de lipofuscina o que proporciona a cor acastanhada ao fígado. Apesar desses achados, foi demonstrado que a maioria dos testes de função hepática mostra-se inalterados com o envelhecimento, não ocorrendo alteração nos níveis de bilirrubinas e de enzima hepáticas. Ocorre, no entanto, nítida redução no *clearance* e metabolismo de algumas drogas que têm metabolização hepática, com clara redução na metabolização hepática de fase I, com repercussão bem mais discreta no metabolismo de fase II; este achado demonstra o porquê da necessidade do uso parcimonioso de vários medicamentos em geriatria com doses muitas vezes menores que as habituais.

Além disso, as funções secretoras deste órgão ficam alteradas. A produção de albumina e de colesterol fica reduzida; por outro lado, ocorre aumento na secreção de alfa-ácido-glicoproteínas. Aparentemente, não ocorrem modificações na degradação proteica no fígado com o envelhecimento.[28]

Diante destas alterações, a farmacocinética de algumas drogas também fica comprometida, pois a albumina e as glicoproteínas têm funções no transporte de medicamentos de uso corrente como antipsicóticos, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos e antiarrítimicos, dentre outros.

Sistema nervoso entérico

O sistema nervoso entérico (SNE) é a divisão do sistema nervoso autônomo responsável pela regulação de algumas funções do trato gastrintestinal, incluindo absorção, secreção e motilidade. Alterações nas funções do SNE pode levar a diversos sintomas específicos descritos a depender da região afetada, podendo contribuir em maior ou menor intensidade para o surgimento de disfagia, refluxo gastresofágico, retardo no esvaziamento gástrico, dor

abdominal, diarreia/constipação intestinal e incontinência fecal.[29]

A atividade motora do trato gastrintestinal (TGI) é controlada pelos plexos nervosos mioentérico e submucoso, além de células especializadas responsáveis pelo controle do ritmo de despolarização, as células intersticiais de Cajal. Durante o envelhecimento ocorre a perda de células nos plexos nervosos citados, com início na idade adulta. Estudos de envelhecimento em camundongos demonstram perda prioritária de células colinérgicas, como as células da glia, e com predomínio na porção distal do TGI. Tais alterações podem predispor a retardo no trânsito intestinal, particularmente no cólon. Além disso, a inervação extrínseca simpática e vagal do TGI também é afetada, com ocorrência de distrofia e varicosidades em axônios. Os mecanismos sugeridos para a perda das células dos plexos durante o envelhecimento são estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.[4]

Anorexia relacionada com o envelhecimento

Em torno de 50% da população acima de 65 anos apresenta diminuição do olfato, chegando a 75% após os 80 anos. Alterações focais nas membranas de papilas gustativas ocorrem em idosos, levando a perda de sensibilidade do paladar; concomitantemente, alterações salivares já descritas, uso de medicações e tabagismo são outras condições que respondem por perda de paladar em idosos. Alguns ainda apontam deficiência de zinco como outro fator que interfere na sensação gustativa e olfatória, podendo ocorrer em diabéticos, neoplasias, hepatopatias e com o uso de diuréticos.[30]

Em 1988, foi sugerido o termo “anorexia do envelhecimento” para o fenômeno de declínio na ingestão calórica que se observa em idosos. Embora reconhecesse algum papel para as alterações sensoriais descritas acima, a principal hipótese é que a anorexia ocorresse devido à resposta alterada do TGI superior ao alimento, levando a alterações na liberação de hormônios gastrointenstinais e ativação de fibras ascendentes vagais. Além disso, possíveis alterações de neurotransmissores no núcleo central de controle de saciedade poderiam desempenhar algum papel.[30]

Estudos em idosos demonstraram falha em aumento de ingestão calórica após períodos de deprivação de comida e que essa população apresenta saciedade de forma mais precoce ao se alimentar em relação aos mais jovens.[30]

Com o envelhecimento ocorre aumento dos níveis de colecistocinina (CCK), que pode se dever em parte à diminuição de *clearance* do hormônio. CCK é um importante indutor de saciedade em idosos. Homens parecem apresentar maior taxa de anorexia senil que mulheres, podendo tal fato se relacionar à diminuição dos níveis de testosterona que levaria a aumento nos níveis de leptina, outro hormônio indutor de saciedade.[30]

Em resumo, a anorexia senil é reconhecida como evento que ocorre em idosos, levando a problemas como sarcopenia e caquexia, sendo condição multifatorial (Tabela 392.48)

Considerações finais

Apesar da importância do sistema digestório, ainda são escassos estudos específicos sobre o seu envelhecimento, o que tem motivado pesquisas nos últimos anos buscando melhor entendimento de sua fisiologia e possíveis implicações na prática clínica. Como comentado em todo o texto, alterações nesse sistema podem levar a diversas condições deletérias para idosos, que vão desde alterações psicossociais, como depressão e/ou isolamento social como consequência de um quadro de incontinência fecal, até condições orgânicas mais graves como desnutrição e sarcopenia levando a dependência funcional, quedas e úlceras de decúbito. Por conta disso, é fundamental para o praticante de clínica médica o conhecimento das alterações comuns no trato digestório de idosos, tendo em vista a ocorrência de condições bastante comuns no dia a dia e necessidade de manejo ágil para evitar consequências deletérias.

Distúrbios da Marcha, Equilíbrio e Quedas

Antonio Carlos Pereira Barretto Filho

Conceito

A mobilidade é uma função humana básica, a qual é necessária para independência, interação social e execução das atividades da vida diária. Com o envelhecimento normal, ocorrem apenas pequenas alterações na marcha e no equilíbrio, as quais não são suficientes para afetar, de maneira significativa, a mobilidade de indivíduos idosos. Entretanto, na sociedade brasileira atual, é frequente que os idosos apresentem o que se chama de "envelhecimento patológico", com a presença de doenças associadas e hábitos de vida pouco saudáveis. Nesse caso, pode haver alterações da marcha e do equilíbrio bastante significativas, em razão de comorbidades e não do envelhecimento.

A ocorrência de quedas é uma forma de apresentação muito comum das alterações de marcha e equilíbrio no idoso. Em decorrência de sua grande frequência na população idosa, a síndrome de quedas é uma das mais importantes síndromes geriátricas e sua abordagem específica e direcionada será descrita neste capítulo.

Tabela 392.48 Anorexia relacionada com o envelhecimento.

Alterações sensoriais	Diminuição do olfato Diminuição do paladar
Fatores TGI	Menor complacência de fundo gástrico Maior distensão antral Esvaziamento gástrico alentecido
Fatores hormonais	Diminuição de testosterona (homens) Aumento dos níveis de leptina (homens > mulheres) Aumento dos níveis de CCK, citocinas
Fatores psicossociais	Depressão Declínio funcional Pobreza Outros

Epidemiologia

A prevalência de indivíduos idosos com alteração significativa da sua marcha e/ou equilíbrio não é grande. Imagens estereotipadas do envelhecimento, utilizando o idoso com bengala como símbolo, não refletem em absoluto o que se encontra na população em geral. A noção disseminada de que todo idoso apresenta marcha peculiar e diferente da do jovem está incorreta.

Na realidade, sabe-se que apenas um quarto dos pacientes acima dos 65 anos apresenta alguma limitação para a execução das atividades da vida diária, como limpar a casa, lavar roupas ou fazer compras. Mesmo entre os pacientes acima dos 85 anos, somente metade apresenta alguma limitação funcional.

A prevalência exata de alterações significativas da marcha e/ou equilíbrio na população idosa em geral não está estabelecida e varia muito, dependendo do grupo estudado. O principal determinante da presença dessas alterações em uma população será a prevalência das doenças que as causam. Vários estudos, envolvendo idosos não portadores de doenças que acometem esses sistemas, demonstraram que as alterações da marcha e equilíbrio presentes no envelhecimento normal são de pequena monta e insuficientes para causar prejuízo funcional significativo isoladamente. Entretanto, essas alterações predispõem o idoso a quedas quando há um insulto adicional ou doença associada (ver Fisiopatologia).

Dessa forma, um terço dos idosos vivendo na comunidade relata ao menos uma queda no ano anterior.[1] Todos os anos, nos EUA, ocorrem 250.000 fraturas de quadril e 10.000 mortes como resultado de quedas em idosos.[2]

Etiopatogenia

Alteração da marcha e do equilíbrio

A mobilidade depende do bom funcionamento de três esferas: sensores (propriocepção, sistema vestibular e a visão), integração (no sistema nervoso central), e efetores (sistema musculoesquelético). Distúrbios da marcha e do equilíbrio podem decorrer de problemas nas três esferas ou, como é muito comum no idoso, de uma somatória de alterações, por vezes pequenas, em vários sistemas ao mesmo tempo. A causa de uma alteração da marcha e/ou do equilíbrio no idoso é quase sempre multifatorial. Além da análise da função dos sistemas nervosos central e periférico, não se deve esquecer de avaliar a visão, cuja alteração comumente tem papel importante nesses quadros. O enfraquecimento do sistema efetor do movimento (musculoesquelético), muito comum em idosos fragilizados ou com descondicionamento físico, pode se apresentar com alteração da marcha, mas também aparentar alteração do equilíbrio, dessa vez causada pela falta de força muscular para cumprir as ordens do sistema nervoso e manter a postura.

Atenção especial deve ser dada às medicações em uso. Várias substâncias podem diminuir a coordenação, a cognição e/ou os reflexos posturais, afetando, assim, a marcha e o equilíbrio: benzodiazepínicos (especialmente os de longa duração), neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, relaxantes musculares, anti-hipertensivos, álcool, anticonvulsivantes, opioides, hipoglicemiantes, outros hipnóticos e sedativos.

Estão descritas, a seguir, as principais causas de alterações da marcha e/ou equilíbrio no idoso, com ênfase nas suas características importantes para o diagnóstico diferencial.

Marchas patológicas

A *marcha atáxica* é a marcha com a base alargada (pés mais afastados do que o normal), pouco estável, com passos erráticos e arrastados, e dificuldade nas transições posturais e mudanças de direção. A causa mais comum é disfunção cerebelar. Em indivíduos idosos, decorre principalmente do infarto cerebelar (acidente vascular cerebral). Deve-se afastar a possibilidade de massas comprimindo o cerebelo, o que é bem demonstrado por ressonância nuclear magnética. Outras causas de disfunção cerebelar incluem alcoolismo, hipotireoidismo, síndrome paraneoplásica ou déficit de vitamina E.

Disfunções vestibulares podem se apresentar com marcha atáxica, mas, em geral, sem outros sinais neurológicos. Alterações da propriocepção mais frequentemente causam marcha tabética (ver adiante), entretanto, às vezes, pode-se encontrar uma marcha atáxica por causa sensorial. Por fim, a presença de múltiplos déficits, principalmente com déficit visual, pode produzir uma marcha levemente atáxica como mecanismo compensatório.

A *marcha tabética* é uma marcha com passos fortes e bem marcados, como se o paciente estivesse querendo sentir o impacto na sola dos pés. A causa mais comum é neuropatia periférica, quase sempre resultado de doença sistêmica (como diabetes ou vasculite) ou por efeito colateral a drogas e medicações. Doenças desmielinizantes ou paraneoplásicas, mais raras, não devem ser esquecidas. Embora alterações discretas da propriocepção ocorram com o envelhecimento, neuropatia sintomática não é atribuível à idade e deve ser investigada.

A marcha anserina caracteriza-se quando há perda da massa muscular envolvendo a musculatura proximal dos membros inferiores. Os pacientes exibem tipicamente um movimento lateral, afastando-se do pé que se levanta, uma rotação exagerada da pelve e um rolamento da bacia a cada passo. Com frequência, há queixa de dificuldade em subir escadas ou se levantar de uma cadeira. As causas principais são miopatias inflamatórias (polimiosite, dermatomiosite), osteomalacia e hipotireoidismo. Na suspeita diagnóstica, dosar enzimas musculares é fundamental. Em idosos, deve-se considerar o diagnóstico de miosite por corpos de inclusão (*body-inclusion myositis*), uma doença antes considerada rara, mas que alguns especialistas agora acreditam ser a doença inflamatória muscular mais comum do idoso. Ocorre, em particular, acima dos 50 anos, mais comumente em homens, e manifesta-se com fraqueza proximal e distal. Alguns grupos musculares são especificamente envolvidos (quadríceps, tríceps, bíceps, flexores dos dedos), havendo uma fraqueza seletiva em comparação, por exemplo, com o iliopsoas. A biopsia muscular é necessária ao diagnóstico e mostra os chamados corpos de inclusão. Infelizmente, a resposta a imunossupressores e corticoides é pobre, diferentemente da polimiosite e dermatomiosite.

A *marcha ceifante* (parética ou espástica) é observada em pacientes com hemiplegia ou hemiparesia e paraparesias. Ao caminhar, o balanço do braço afetado está prejudicado e os dedos do pé atingido arranham ou se arrastam sobre o solo, daí o nome ceifante. A causa mais comum de hemiparesia em idosos são os acidentes vasculares cerebrais. Uma imagem do sistema nervoso central deve ser obtida, para se determinar o tipo de acidente

vascular cerebral (AVC), e afastar outras causas como hematoma subdural ou tumores. Paraparesia geralmente levanta a suspeita de uma doença ou compressão da medula espinal, mas também pode decorrer de múltiplos infartos lacunares ou lesões expansivas na linha média do encéfalo. A causa mais comum de mielopatia no idoso é a espondilose cervical por causa de osteófitos de osteoartrose. Metástases ósseas e deficiência de vitamina B são outras causas de paraparesia em idosos.

Doença de Parkinson

É uma importante causa de alteração da marcha e equilíbrio, bem como de quedas. A incidência é maior entre a sexta e oitava décadas de vida, e se apresenta com pelo menos dois dos achados da tétrade clássica de bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. A marcha em geral é de pequenos passos, lenta, com uma postura estática e diminuição do movimento associado dos braços e tronco. O paciente muda de direção "em bloco". Quando há bradicinesia, a marcha é mais lenta e pausada, com pouco uso dos braços, face imóvel e dificuldade de se iniciar o movimento.

O uso de medicamentos com efeito colateral antidopaminérgico, como a cinarizina (Stugeron®), metoclopramida (Plasil®), e neurolépticos, é uma causa comum de parkisonismo em idosos. O uso da medicação pode causar parkisonismo transitório, que cede após 1 a 2 meses sem a droga, mas também pode precipitar o início dos sintomas em um paciente já com doença de Parkinson incipiente.

A síndrome parkinsoniana inclui várias doenças com sinais semelhantes aos da doença de Parkinson. Devem ser suspeitadas quando há rápida progressão dos sintomas, quedas e instabilidade logo no início do quadro, ou presença de outros achados neurológicos. A presença do tremor característico sugere doença de Parkinson, e não síndrome parkinsoniana. As doenças da síndrome também respondem mal à levodopa, de forma que um teste terapêutico pode ser de grande utilidade diagnóstica.

A síndrome do lobo frontal, que engloba grande variedade de doenças neurológicas, apresenta a chamada marcha magnética, arrastando os pés como se estivessem magneticamente atraídos ao chão. Apesar de essa descrição clássica, a marcha é difícil de diferenciar da parkinsoniana, exceto talvez pelo maior uso dos braços no movimento e melhor postura do tronco. Também responderá mal ao uso de levodopa. As causas principais são isquêmicas, tumorais, ou a hidrocefalia de pressão normal, descrita a seguir.

Hidrocefalia de pressão normal

Essa doença vem sendo cada vez diagnosticada com mais frequência, desde a descrição relativamente recente por Addams em 1965. O paciente se apresenta com a tríade clássica de alteração da marcha, incontinência urinária e demência, com os sintomas surgindo nessa ordem. Em muitos casos, portanto, a alteração da marcha pode ser o único sintoma. A marcha é chamada magnética, como descrito anteriormente. A imagem do sistema nervoso central mostrará uma hidrocefalia, sem obstruções aparentes, mesmo quando se realiza ressonância nuclear magnética com estudo do fluxo liquórico. Deve-se suspeitar dessa condição sempre que houver dilatação ventricular sem atrofia cortical significativa concomitante. A pressão liquórica é normal a maior parte do dia, com picos de elevação que causam a hidrocefalia. Talvez o nome mais apropriado para essa doença fosse hidrocefalia de pressão intermitente, termo já utilizado em alguns centros. A resposta ao tratamento, drenagem liquórica por meio de um *shunt*, é variável, dependendo do grau de lesão permanente. Testar a resposta clínica com a retirada de 40 a 50 mℓ de liquor é uma das maneiras propostas para predizer o sucesso de um *shunt*.

Tontura no idoso

Tontura é uma das principais queixas do idoso ambulatorial. É a queixa mais comum para visitas ao médico na população acima dos 75 anos e a terceira razão mais frequente para a visita em pacientes com mais de 65 anos.[3]

Há apenas um pequeno declínio da função vestibular com a idade. Entretanto, há também um declínio dos mecanismos compensatórios (principalmente dos sistemas neuromuscular e visual, e também da propriocepção), o que deixa os idosos vulneráveis a condições de instabilidade postural para os quais uma pessoa jovem poderia facilmente se adaptar (ver Fisiopatologia).

Em pacientes jovens, dependendo do levantamento, quase sempre o principal tipo de tontura é a vertigem. Em idosos, geralmente este é a tontura tipo desequilíbrio. Torna-se mais frequente em idosos a presença de mais de um tipo de tontura, seja por associação de doenças, seja porque a tontura leva o idoso a limitar em demasia suas

atividades e daí a um quadro de desequilíbrio por descondicionamento físico.

Embora haja aumento da prevalência de causas centrais de vertigem, as causas periféricas ainda são as mais comuns no idoso, e a vertigem posicional paroxística benigna é a causa mais usual de vertigem no idoso como é no jovem, e não a chamada "labirintite". As causas de pré-síncope são as mesmas, mas a prevalência de doenças cardíacas e hipotensão postural aumenta. Na tontura tipo desequilíbrio do idoso, surge o déficit sensorial múltiplo, causa pouco presente em jovens, e que juntamente com a fraqueza de membros inferiores e o uso de medicações constituirão a maioria dos diagnósticos. As doenças neurológicas, ao contrário do que se imagina e diferentemente dos jovens, não são a causa principal de desequilíbrio no idoso.

Independentemente do tipo de tontura do idoso, sua causa será comumente multifatorial. Além da possibilidade de mais de um diagnóstico como causa principal, quase sempre alguma medicação em uso tem papel causal ou é cofator na tontura. Déficits visuais são muito comuns e a perda de força muscular é quase regra, podendo essas deficiências também ser cofatores ou uma das causas.

Em qualquer tipo de tontura no idoso, as medicações e seus efeitos colaterais têm papel muito maior do que no jovem, seja pelo maior número de medicações em uso, seja pela maior sensibilidade do idoso aos efeitos colaterais. Uma revisão detalhada deve ser realizada e medicações que possam estar implicadas devem ter sua indicação discutida. É comum que o idoso faça uso crônico de antivertiginosos, o que é deletério e, muitas vezes, mal indicado para pacientes que não apresentam nem nunca apresentaram vertigem. O uso crônico de medicações sedativas é igualmente ruim e a consulta por queixa de tontura é um ótimo momento para trabalhar na cessação destas, se for possível.

O sistema musculoesquelético é um órgão de choque no idoso. O envelhecimento normal reduz a massa muscular, o que é agravado pelo sedentarismo frequente. Pode-se dizer que o idoso não tem reserva funcional no sistema muscular. A maioria dos idosos normais não consegue se levantar rapidamente de uma cadeira e o fazem utilizando 100% da capacidade muscular do quadríceps, donde a afirmação que a reserva é zero. Dessa forma, trabalhar para melhorar o sistema musculoesquelético será benéfico em qualquer idoso, mas principalmente naqueles com tontura, e será um dos pilares do tratamento do desequilíbrio no idoso. De uma forma geral, o médico deve estimular todo paciente, o idoso em particular, para a prática de atividade física regular, e a consulta por queixa de tontura é um excelente momento para isso.

O sistema visual é outro afetado, com frequência, em idosos, e outra vez não por causa do envelhecimento normal. Deve-se testar sistematicamente a acuidade visual do idoso com tontura e lembrá-lo da necessidade da consulta anual com o oftalmologista. Mesmo quando o déficit visual não está implicado diretamente na tontura, a melhora da visão quase sempre traz alívio ao quadro de tontura, por ser um dos órgãos do sistema vestibular que mais consegue compensar o déficit de outros, além de contribuir, de modo significativo, para a segurança do paciente com tontura. Até quadros de vertigem podem ser amenizados, pois a vertigem diminui com a fixação do olhar, que ocorrerá mais fácil e eficazmente com a melhora da visão. Portanto, deve-se trabalhar para a melhora da acuidade visual do idoso com tontura, seja estimulando-o a operar sua catarata, seja simplesmente orientando-o a usar os óculos em casa.

Para se determinar a causa da queixa de tontura no idoso, em primeiro lugar, deve-se discernir qual é o tipo de tontura. Queixas de tontura tipo vertigem eliciam uma abordagem descrita no tópico a seguir. Se há queixa de pré-síncope e/ou síncope, haverá a necessidade de uma investigação mais detalhada se a causa não for evidente. A avaliação de quadros de pré-síncope e síncope é descrita em outros capítulos deste livro. Algumas das principais causas de pré-síncope no idoso são doenças cardiocirculatórias ou qualquer condição que reduza o débito cardíaco, dentre as quais se destacam: arritmias, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, hipersensibilidade do seio carotídeo, estenose aórtica, hipotensão postural, episódio vasovagal (ou síncope neurocardiogênica), hipoglicemia, hipocapnia e hipoxia, síndrome do pânico, isquemia vértebro-basilar, convulsão, síncope da micção e síncope tussiva.

Não havendo descrição de quadros de vertigem ou pré-síncope, a pergunta seguinte é se a tontura afeta o equilíbrio do paciente. Se a tontura é apenas um sintoma referido e o equilíbrio está mantido, chama-se tontura tipo atordoamento, cujas causas principais são psicológicas ou psiquiátricas. Havendo sinal ou sintoma de prejuízo do equilíbrio, mesmo sem haver vertigem ou pré-síncopes no momento em questão, chama-se tontura tipo desequilíbrio, o tipo mais comum de tontura no idoso, e sua abordagem é descrita em um dos tópicos a seguir. É importante ressaltar novamente que muitos idosos relatam mais de um tipo de tontura e cabe ao médico discernir separadamente se há episódios vertiginosos, se há episódios pré-sincopais e se há desequilíbrio, bem como abordar

cada uma dessas queixas de maneira apropriada.

Vertigem no idoso

Vertigem é a sensação de movimento ilusório, não necessariamente rotatório, do paciente em relação ao ambiente ou o contrário. Perguntar ao paciente se ele sente "rodar" não é, por conseguinte, adequado, devendo-se perguntar se há sensação de movimento durante a tontura. Sintomas associados, como náuseas, vômitos e sintomas autônomos, como sudorese fria são indicativos de vertigem mesmo que o paciente não descreva sua tontura como tal e sugerem causa periférica, mas podem ser vistos em doenças vestibulares centrais. Sintomas, como dispneia e palpitações associadas à tontura ou vertigem, sugerem causas não vestibulares, por exemplo, cardíacas.

Os diagnósticos mais comuns em um idoso com crises vertiginosas são de causas periféricas: vertigem posicional paroxística benigna, vestibulopatia periférica (labirintite ou neuronite) e doença de Menière. Deve-se estar atentos para o uso de medicações vestibulotóxicas, traumas prévios e doenças da coluna cervical, pensando nos diagnósticos de vertigens medicamentosa e pós-traumática e tontura cervical. A maioria das causas centrais de vertigem é incomum. Estas devem ser suspeitadas quando existem sinais e sintomas neurológicos associados, nistagmo de características centrais ou quando há evolução diferente daquela esperada nas causas periféricas. O nistagmo espontâneo *periférico* (doenças do labirinto e nervo vestibular) é em geral horizonto-rotatório e nunca puramente vertical, que "bate" para o lado oposto da lesão, e é suprimido pela fixação visual. O nistagmo espontâneo *central* (doenças do tronco cerebral ou cerebelo) pode ter qualquer direção, mesmo puramente vertical, "bate" para o lado lesado (ou muda de direção com o tempo), e não é suprimido pela fixação visual.

Vertigem originária do orelha interna frequentemente é de início súbito. História de instalação gradual de um quadro de vertigem direciona para o sistema nervoso central. Vertigem intermitente é típica de doenças da orelha interna, ao passo que sintomas contínuos remetem ao sistema nervoso central. Perguntar sobre crises anteriores de vertigem é importante para identificar um quadro intermitente. A neuronite vestibular, muitas vezes, causa vertigem por alguns dias, de forma que nos primeiros dias do quadro faz-se diagnóstico diferencial com causas centrais.

Quando a vertigem é intermitente, a duração dos episódios é importante. Entre as causas mais comuns, a vertigem posicional paroxística benigna apresenta crises de menos de 1 min, episódios isquêmicos transitórios comumente duram vários minutos, a doença de Menière tem crises habituais de horas de duração e a crise de neuronite vestibular em geral dura dias.

Tontura ou vertigem desencadeada por movimentos da cabeça ou do corpo, em especial olhar para cima ou para baixo, suscitam imediatamente a hipótese de vertigem posicional paroxística benigna, que deve ser descartada com manobra propedêutica descrita mais adiante. Faz-se diagnóstico diferencial com hipotensão postural ou tontura ortostática. É importante lembrar que vários tipos de tontura pioram com o movimento, independentemente da etiologia.

Sintomas auditivos, como hipoacusia, pressão ou dor auricular, zumbido e presença ou história de infecções ou otorreia, devem ser ativamente pesquisados, por indicarem causa periférica. Embora a possibilidade de tumor cerebral ou neuroma do acústico (schwanoma vestibular) seja um temor comum no paciente com tontura ou vertigem, esses tumores mais frequentemente se apresentam como perda de audição e/ou zumbido.

Vertigem posicional paroxística benigna

A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) é a causa mais usual de vertigem no idoso (e também no adulto em geral). Seu diagnóstico e tratamento são inteiramente realizados com manobras à beira do leito, dispensando-se exames complementares e medicações. Apesar de ter sido descrita por Bárány em 1921 e bem caracterizada por Dix e Hallpike em 1952, sua fisiopatologia só foi estabelecida em 1992; de forma que mesmo os médicos formados neste milênio não receberam treinamento adequado sobre essa doença.

A doença decorre da presença de partículas de carbonato de cálcio (otólitos) flutuando na endolinfa do canal semicircular posterior, que se desprendem da mácula do utrículo por motivos desconhecidos, e se depositam no canal semicircular posterior do labirinto por ação da gravidade e movimentos da cabeça. Quando o canal semicircular posterior é ativado por movimentos da cabeça ou do corpo, a presença dos otólitos aparentemente provoca um sinal disfuncional que causa a vertigem.

Classicamente, o paciente refere tontura ou vertigem em crises de curta duração (menos de 1 min), causada por movimentos da cabeça. Os movimentos mais comuns são olhar para cima, se abaixar e rolar na cama. O quadro tem

início súbito e as primeiras crises costumam ser acompanhadas de náuseas e vômitos, quedas e grande incapacitação. Com a evolução, os movimentos são instintivamente evitados e há habituação, havendo diminuição progressiva dos sintomas. Sem tratamento, o quadro quase sempre é autolimitado (provavelmente por habituação neurológica, mesmo com os otólitos presentes), com duração de semanas a mais de 1 ano. Grande limitação dos movimentos da cabeça ou uso de antivertiginosos pode causar perpetuação da doença.

O diagnóstico pode ser realizado com a manobra de Dix-Hallpike (Figura 392.9). Posiciona-se o paciente previamente na maca sentado, com a cabeça virada 45° para o lado a ser testado e com os pés voltados à cabeceira da maca, certificando-se de que ao se deitar sua cabeça e a porção superior dos ombros saiam para fora da maca. A manobra propriamente dita é deitar o paciente rápido, até que sua cabeça penda para fora da maca, inclinada 30° abaixo do plano da cama e com a cabeça virada 45° para o lado do labirinto testado. É vital explicar para o paciente que se trata de "um teste para labirintite", que sua cabeça será pendida para fora da cama e que a manobra poderá resultar em vertigem. O paciente deve ser orientado a manter os *olhos abertos*, uma vez na posição final, e "olhar longe" (não fixar objeto algum), e o examinador deve prestar atenção para o surgimento de nistagmo.

A manobra é positiva quando o paciente descreve tontura (que pode ser rotatória ou não), iniciada após latência de 1 a 5 s da manobra (tontura imediatamente após a manobra deve ser avaliada melhor), e que tenha uma *duração* de 10 a 40 s. A tontura ou vertigem, classicamente, é acompanhada de *nistagmo* para cima e rotatório durante a sensação vertiginosa, mas é frequente que o paciente fixe o olhar ou não coopere com a manobra, impossibilitando a constatação do nistagmo.

Existem várias manobras para o tratamento da VPPB. A mais aceita e utilizada é a manobra de Epley, por ter substrato fisiopatológico. Ela é chamada manobra de reposição canalicular, por perfazer a rotação equivalente ao canal semicircular posterior, jogando os otólitos de volta ao utrículo. Pacientes com doença cervical avançada ou com obstrução carotídea e/ou vértebro-basilar importantes têm contraindicação relativa para a realização da manobra. Os idosos em geral, exceto nos casos citados anteriormente, conseguem realizar as manobras e respondem ao tratamento como os jovens.

Figura 392.9 Manobra de Dix-Hallpike para diagnóstico de vertigem posicional paroxística benigna.

A manobra de Epley (Figura 392.10) parte da posição de cabeça pendente obtida após a manobra de Dix-Hallpike, com a cabeça virada para o lado afetado e a ser tratado. Deve-se esperar a cessação da vertigem/nistagmo antes de começar. A manobra consiste em rodar a cabeça do paciente lentamente para o outro lado (alguns autores

falam em 1 min para a rotação total), perfazendo 225°, até o nariz do paciente apontar para o chão. O paciente precisará rodar parcialmente o corpo, pois o pescoço sozinho não permite toda a rotação, por isso certificar-se de que há espaço na maca para a rotação para aquele lado e pedir ajuda ao acompanhante do paciente para auxiliá-lo no movimento. Após a rotação, deixa-se o paciente com o nariz apontando para o chão por 10 a 15 s e, em seguida, senta-se o paciente. É comum o paciente sentir tontura durante e/ou após a manobra.

A remissão dos sintomas e a negativação do Dix-Hallpike é obtida, segundo a literatura, em 44 a 89% dos casos com uma única intervenção. Isso aumenta para até 100% com mais de uma sessão. A recorrência é relativamente alta, estimada em 15% ao ano. Deve-se orientar o paciente a procurar novamente o médico na recorrência dos sintomas. É importante notar que mesmo após o tratamento da VPPB, muitos pacientes permanecerão com a queixa de tontura, de outras etiologias. A presença da VPPB por meses acarreta limitação das atividades, podendo resultar em tontura tipo desequilíbrio, por causa do enfraquecimento da musculatura postural.

Vestibulopatia periférica | Labirintite viral aguda e neuronite vestibular

Essa é a correta denominação da condição chamada de "labirintite" pelos leigos e infelizmente também por membros da classe médica. Várias condições, como a VPPB e a doença de Menière, acabam sendo englobadas na denominação pouco precisa de "labirintite", o que deve ser combatido.

Denomina-se vestibulopatia periférica um conjunto de condições de evolução geralmente benigna, cuja fisiopatologia ainda é bastante discutida. O diagnóstico de vestibulopatia periférica baseia-se em sinais e sintomas clínicos típicos, porém, não patognomônicos. No seguimento do caso, é importante considerar causas centrais e progressivas de vertigem.

O quadro típico é o aparecimento súbito e espontâneo de vertigem moderada ou grave. Como todo quadro de vertigem intensa e de início súbito é quase sempre acompanhado de náuseas e vômitos. A vertigem piora com mudanças de posição da cabeça e do corpo, como ocorre geralmente com outros tipos de vertigem. Em geral, não há queixa de hipoacusia ou zumbido na neuronite, mas são comuns na labirintite.

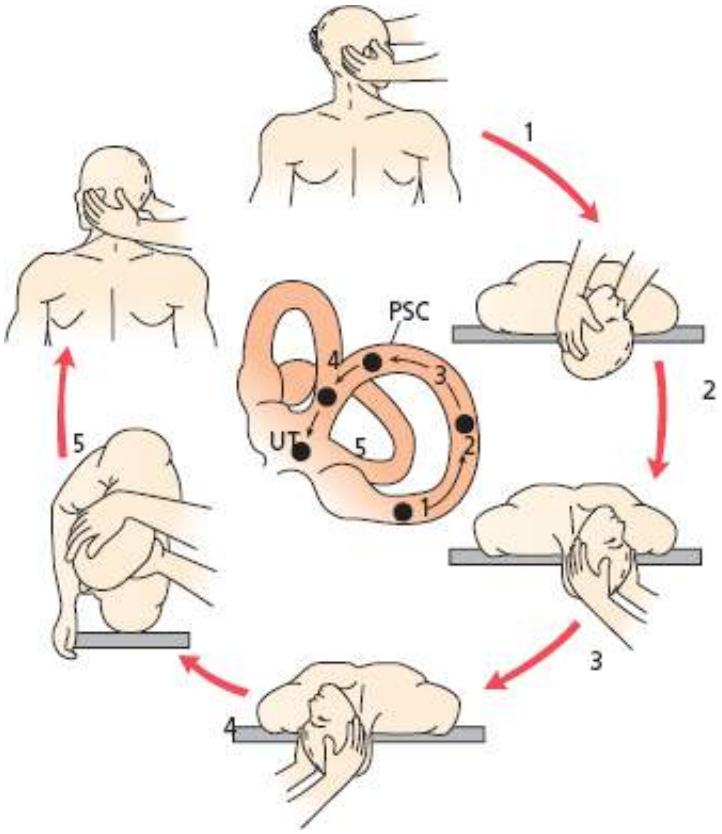

Figura 392.10 Manobra de Epley para diagnóstico de vertigem posicional paroxística benigna. PSC = canal semicircular posterior; UT = utrículo.

A crise mais intensa de vertigem dura, tipicamente, alguns dias e a vertigem cessa por completo em até 6 semanas. O nistagmo poderá ainda ser demonstrado por meses, em especial pela eletronistagmografia.

Ao exame, nistagmo espontâneo com características periféricas (em geral horizonto-rotatório e nunca puramente

vertical, que “bate” para o lado oposto da lesão, e é suprimido pela fixação visual) está presente. Como a maioria dos casos é unilateral, o nistagmo geralmente é suprimido também ao se pedir para o paciente olhar na direção do lado lesado.

Não há tratamento específico. Os pacientes devem ser orientados de que os sintomas mais intensos duram alguns dias e a vertigem cessa em 4 a 6 semanas. Eles devem ajustar suas atividades à intensidade dos sintomas. Muitos pacientes necessitarão de repouso no leito nos primeiros dias para controle sintomático e o médico deve estimular o retorno às atividades assim que possível, com medicação sintomática se necessário. Durante a crise de vertigem, o sintoma pode ser muito incapacitante. Há risco de quedas, especialmente nos pacientes idosos. O uso de antivertiginosos pode aliviar bastante o sintoma, mas não anula o risco de quedas e acidentes.

O uso de medicações antivertiginosas, com frequência, é indicado, mas não é necessário em todos os casos. As medicações são somente sintomáticas e podem até atrapalhar a recuperação do paciente, pois inibem a compensação vestibular que provocará remissão dos sintomas. O paciente deve ser orientado no ato da prescrição que o uso deve ser limitado a poucos dias e sobre os riscos do uso crônico.

Doença de Ménière

A doença de Ménière é caracterizada por crises de vertigem, classicamente acompanhadas de hipoacusia flutuante, zumbido e plenitude auricular (sensação de “ouvido entupido”). Entretanto, não é incomum que a tétrade clássica de sintomas não esteja toda presente. A crise dura de minutos a 1 h (às vezes, algumas horas), em geral, com nistagmo espontâneo presente ao exame.

Acredita-se que os sintomas decorram de hidropisia endolinfática, ou seja, de excesso de fluido endolinfático na cóclea e labirinto, com consequente aumento da pressão no sistema endolinfático. Isso conduz a três sintomas que quase sempre antecedem à vertigem. É provável que a vertigem decorra de vazamento súbito de endolinfa, que cede após a normalização da pressão e cicatrização. A evolução da doença pode provocar hipoacusia e zumbido fora das crises, por lesão neurossensorial.

Os sintomas são unilaterais na maioria dos casos. A vertigem pode ser acompanhada de náuseas e vômitos, principalmente nos primeiros episódios.

A audiometria, um exame muito importante na suspeita dessa doença, demonstra perda neurossensorial predominante nas frequências mais baixas (o contrário da presbiacusia ou hipoacusia por exposição a ruído, em que há perda em frequências mais altas). Essa alteração começa nos estádios mais iniciais da doença, mas pode não ser encontrada na época da primeira crise.

O tratamento clássico envolve dieta e o uso de diuréticos, tipicamente hidroclorotiazida na dose de 25 a 50 mg/dia; além de antivertiginosos ou antieméticos nas crises. Se o paciente pode usar tiazídicos por outra indicação clínica, como hipertensão arterial sistêmica, trocar a medicação em uso ou introduzir um tiazídico ante à suspeita de doença de Menière pode solucionar o problema do doente. Dieta hipossódica pode ser o tratamento em casos leves.

O tratamento é mais bem conduzido por um otorrinolaringologista, que além de confirmar o diagnóstico pode oferecer tratamento cirúrgico para os casos mais graves ou refratários a tratamento clínico.

Desequilíbrio no idoso

Desequilíbrio é a sensação de perda do equilíbrio sem a sensação de movimento ilusório (chamado vertigem) ou a iminência de perda da consciência (chamada pré-síncope). Tipicamente, os pacientes não relatam sintomas sentados ou deitados, mas se sentem desequilibrados ao se levantarem ou andarem. Casos graves podem gerar sintomas com o paciente sentado, ou seja, dificuldade de se equilibrar em uma cadeira sentado. É o tipo mais comum de tontura nos idosos.

O desequilíbrio em geral se instala quando há disfunção da integração entre os dados gerados pelos órgãos sensoriais envolvidos no equilíbrio e o sistema efetor musculoesquelético. Os órgãos sensoriais principais são os órgãos da orelha interna, a visão e o sistema proprioceptivo. É importante ressaltar que, em muitos casos, a visão e/ou a propriocepção têm papel mais importante no quadro do idoso do que os labirintos. Muitos casos, prontamente nomeados de “labirintite”, têm seu principal fator causal centrado no sistema visual ou proprioceptor, na integração realizada pelo sistema nervoso central, ou no sistema musculoesquelético. Igualmente, muitos casos em que extensa investigação foi realizada nos órgãos sensoriais e sistema nervoso central, na realidade, eram decorrentes de alterações do sistema efetor musculoesquelético, que, com frequência, é negligenciado na

investigação.

O que se observa no meio acadêmico dedicado ao assunto é uma "deslabirintização", uma compreensão de que os labirintos não são o centro do problema na maioria dos casos de desequilíbrio. A atenção deve ser desviada e, muitas vezes, centrada na visão e no sistema muscular. A participação da equipe multiprofissional, principalmente fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, é de grande auxílio no tratamento e no diagnóstico, por meio de avaliação fisioterapia.

Doenças neurológicas, juntamente com medicações, são as principais causas de desequilíbrio em pacientes jovens. No idoso, o diagnóstico mais importante é o déficit sensorial múltiplo, e a fraqueza de membros inferiores pode ser a causa ou estar associada. Como utilizam mais medicações, uma delas pode ser a causa ou um cofator.

O déficit sensorial múltiplo pode incluir baixa acuidade visual, descondicionamento físico com pobre controle postural, uso de medicações, doença da coluna cervical, hipofunção vestibular uni ou bilateral, neuropatia periférica leve, entre outros. O tratamento será identificar e corrigir as alterações passíveis de intervenção. A correção da visão é muito importante, pois o sistema visual consegue compensar significativamente déficits em outros sistemas. Além da correção das doenças oculares (incluindo operar catarata se presente), o paciente deve ser incentivado a usar os óculos em casa (o que muitos não fazem) e a melhorar a iluminação da casa à noite de forma a melhorar o equilíbrio como um todo. Fisioterapia ou atividade física deve ser indicada para melhora da força muscular e coordenação. O tratamento de doenças osteoarticulares (como osteoartrose) deve ser iniciado ou otimizado. A sedação da dor com analgésicos também contribui. As medicações em uso devem ser revistas e deve-se tentar retirar ou reduzir a dose das medicações não essenciais. Suspender medicações, em vez de tentar tratar o desequilíbrio com alguma droga, é geralmente o melhor tratamento.

A fraqueza de membros inferiores e/ou musculatura postural pode advir de alterações em vários locais, como sistema nervoso (neurônio motor superior e inferior, raízes, plexos e nervos periféricos), a integração neuromuscular ou músculos. Neuropatias, reumatopatias e doenças primárias do músculo devem ser lembradas nos casos de fraqueza generalizada. O sistema musculoesquelético é o efetor do equilíbrio, a única via final para obtenção da estabilidade do tronco à marcha ou posição sentada. Condições que afetam o funcionamento desse sistema têm menor possibilidade de compensação, por ele ser o único sistema efetor, ao contrário de uma condição que afeta um órgão sensorial, que pode ser mais facilmente compensada por aumento da ação ou percepção de outro órgão sensorial. A avaliação é principalmente pelo exame neurológico, testando-se a força muscular de vários grupamentos e observando-se a presença de fasciculações e os reflexos profundos. Uma constatação importante é se a fraqueza afeta grupos musculares localizados ou se é simétrica ou generalizada. Na dúvida, o paciente deve ser encaminhado ao neurologista para diagnóstico.

Fraqueza muscular suficiente para causar desequilíbrio pode ser decorrente apenas de *descondicionamento físico* em pacientes idosos. Perda significativa da força muscular, necessária para realizar uma tarefa rotineira, pode ocorrer após poucos meses do abandono da dita tarefa. Isso é uma complicação comum do idoso com tontura de qualquer tipo, que limita suas atividades por medo de cair ou receio dos familiares, e acaba agravando ou associando o desequilíbrio à queixa de tontura. Pacientes com história de limitação de suas atividades diárias anterior ao início do quadro de desequilíbrio podem ter o descondicionamento físico como cofator ou até causa principal do sintoma, bem como podem ser orientados a fazer caminhadas ou a retomar suas atividades como parte do tratamento. É importante explicar para o paciente que a obtenção do recondicionamento geralmente demora semanas ou meses.

Etiopatogenia das quedas

Classicamente, os fatores etiológicos das quedas são chamados de intrínsecos ou extrínsecos. Essa classificação, entretanto, pode levar à falsa ideia de que existem fatores para quedas que são "intrínsecos" ao envelhecimento, o que não é verdade. Neste capítulo, os fatores foram reagrupados e certos fatores, outrora intrínsecos, foram agora chamados de "demográficos".

A incidência de quedas aumenta progressivamente com a idade, em ambos os sexos e em todos os grupos étnicos.[4] Isso é decorrente da superimposição de múltiplas doenças e condições às alterações próprias do envelhecimento, uma vez que o envelhecimento normal não causa deterioração de magnitude suficiente para ocasionar quedas. Uma análise mais detalhada das alterações da marcha e do equilíbrio atribuíveis ao envelhecimento normal encontra-se no tópico seguinte.

Os fatores e as causas que levam a quedas são bastante numerosos. Algumas causas mais prevalentes merecem especial atenção:[5]

- Arritmias
- Causa externa: acidente, fator ambiental, queda da cama
- Alterações da marcha e do equilíbrio, fraqueza e dor articular
- Vertigem
- Medicações e álcool
- Doenças agudas
- Confusão mental ou distúrbio da cognição
- Hipotensão postural
- Baixa acuidade visual
- Síncope cardíaca ou não (*drop attacks*, epilepsia, distúrbios do sistema nervoso central).

Levando-se em conta essas causas mais prevalentes, o diagnóstico etiológico e o tratamento e a prevenção das quedas estarão centrados na análise dos fatores ambientais, da marcha e do equilíbrio e das medicações em uso, bem como na busca por alterações agudas ou crônicas da cognição, de hipotensão postural e baixa acuidade visual (ver Diagnóstico Clínico).

Analisando-se os fatores e causas das quedas, certas condições de vida estão estatisticamente relacionados com quedas, em geral, por acarretar menor força muscular ou por sinalizar a presença de doenças associadas. Esses fatores, ditos demográficos, estão listados a seguir:

- Idade avançada
- Sexo feminino
- Quedas prévias
- Vida restrita ao domicílio
- Uso de bengala ou andador
- Morar sozinho.

As causas externas ou ambientais são o principal fator para quedas no idoso. O envelhecimento normal está associado a perda da reserva funcional, e não da função, da grande maioria dos órgãos e sistemas. O equilíbrio de indivíduos idosos é efetivo apesar das alterações associadas ao envelhecimento. Entretanto, em condições em que ocorre perturbação importante do equilíbrio, ou limitação sensorial aguda (como baixa iluminação), os indivíduos idosos caem com muito mais frequência do que os mais jovens, dada a pequena reserva funcional dos sistemas envolvidos no equilíbrio. Na situação muito comum da superimposição de múltiplas doenças ao envelhecimento, isso se torna ainda mais frequente.

Um dos primeiros passos no diagnóstico e tratamento das quedas é a identificação e a eliminação dos fatores ditos extrínsecos (ver Tratamento). Os principais fatores ambientais para quedas em idosos são:

- Superfície inadequada: tapetes ou objetos soltos no chão, piso escorregadio ou mal-conservado, degraus isolados entre ambientes
- Móveis inadequados: mobília instável ou muito baixa, móveis ou objetos depositados em área de passagem, armários muito altos ou muito baixos
- Iluminação inadequada: pouca iluminação, interruptores apenas em uma extremidade dos recintos, ausência de luzes noturnas, luzes ofuscantes
- Banheiro não adaptado: vaso sanitário baixo, ausência de barras de segurança e piso antiderrapante
- Calçado inadequado, roupas muito compridas ou apertadas
- Bengalas ou andadores inadequados ou com manutenção inadequada
- Escadas sem corrimão ou em mau estado
- Objetos ou fios soltos no chão, animais de estimação
- Comportamentos de alto risco (como subir em pequenos bancos em vez de escadas).

As doenças e condições que mais frequentemente causam quedas em idosos são aquelas que alteram a marcha

e/ou o equilíbrio, que já foram descritas nos tópicos anteriores. Atenção especial deve ser dedicada à possibilidade da ação de medicações como causas ou cofatores para quedas em idosos. Um dos efeitos colaterais a drogas mais comuns no idoso é a hipotensão postural, por causa da grande frequência do uso de medicações hipotensoras. Esta quase sempre é assintomática e deve ser buscada ativamente no exame físico do idoso que cai. Baixa acuidade visual é outro cofator ou causa importante para quedas. Os idosos comumente acham que enxergam o suficiente para suas atividades diárias e não relatam déficits leves a moderados, de forma que testar ativamente a acuidade visual é também obrigatória.

Finalmente, qualquer doença aguda pode ser um cofator ou mesmo a causa das quedas. Até mesmo um simples quadro de infecção urinária pode ser a causa para um idoso com idade mais avançada subitamente começar a cair. Um dos mecanismos principais é afetar a cognição em idosos com baixa reserva cerebral. Deve-se estar atento a alterações das funções cognitivas em idosos caidores, fazendo-se o diagnóstico de comprometimentos transitórios em decorrência de síndromes mentais orgânicas (*delirium*) e de demências incipientes, quadros depressivos e psiquiátricos que podem se tornar evidentes pela primeira vez por meio das quedas frequentes.

Fisiopatologia

O envelhecimento normal acarreta apenas alterações discretas das funções sensorial e motora e, consequentemente, da marcha e do equilíbrio. Figuras portando bengalas, simbolizando indivíduos idosos e outros estereótipos sobre a marcha do idoso são incorretos e devem ser combatidos. Embora dos pontos de vista anatômico e anatomopatológico, as alterações sejam notáveis, do ponto de vista funcional há apenas pequenas alterações. O envelhecimento normal traz diminuição ou perda da reserva funcional, não da função em si, ou seja, há um declínio funcional de vários sistemas com o passar dos anos, mas todos esses sistemas têm uma reserva funcional e continuam desempenhando suas funções normalmente apesar de alguma perda. Entretanto, em situações de maior demanda, em que a reserva seria requisitada, as limitações dos indivíduos idosos se tornam visíveis.

Equilíbrio do idoso

A oscilação ao ficar em pé imóvel aumenta muito pouco com a idade (cerca de 3%). Mesmo com privação da visão ou do estímulo tátil, a variação com a idade é discreta. Entretanto, quando tanto a visão quanto a propriocepção tátil são bloqueados ou distorcidos, 30 a 50% dos idosos apresentam perda do equilíbrio durante o teste.[6] Aparentemente, a informação dos sensores vestibulares não é suficiente para manter o equilíbrio.

A capacidade para fazer ajustes posturais restauradores do equilíbrio é crítica para evitar quedas e pode ser testada em plataformas que produzem forças de desestabilização. A resposta a essas forças é diferente nos idosos, que apresentam muito mais perdas de equilíbrio do que os jovens testados.[6]

A função vestibular testada por eletronistagmografia e testes calóricos apresenta apenas pequena diminuição.[7] Não há nenhum dado sugerindo que isso seja um fator importante para alterações do equilíbrio em idosos.

Apesar dessas alterações associadas ao envelhecimento normal, o equilíbrio dos idosos é efetivo, exceto em situações desestabilizadoras. Na ausência de doenças afetando o equilíbrio, apenas uma perda modesta da capacidade de equilíbrio pode ser demonstrada entre 70 e 80 anos de idade.[6]

Marcha do idoso

Há grande variação das características da marcha entre diferentes indivíduos idosos, como há entre indivíduos jovens. A marcha de alguns idosos tem sido descrita como de pequenos passos e com a postura anterofletida, mas, com certeza, esta não é uma descrição universal e não está claro se esses idosos com a marcha citada não possuem doenças produzindo essas alterações.

A velocidade da marcha permanece relativamente constante até a sexta década de vida e depois diminui cerca de 15% por década. Concomitantemente, há redução do tamanho da passada e aumento do tempo em que o indivíduo fica com os dois pés no chão, em comparação com os momentos da marcha em que somente um pé toca o chão.[8] Embora esses decréscimos sejam significativos do ponto de vista estatístico, são modestos em relação à função de mobilidade da marcha.

Anatomia patológica

As estruturas nervosas motoras são afetadas pela idade. A contagem de células em material de necropsia mostra perda neuronal da ordem de 20 a 50% no córtex motor, substância negra e córtex cerebelar, bem como diminuição da árvore dendrítica dos neurônios motores, quando se comparam idosos com crianças.[9] Não há relatos de perdas de neurônios periféricos.

Há também diminuição da dopamina estriatal, bem como redução de 50% da atividade da tirosina hidroxilase (passo limitante para a produção de dopamina).[10] Essas alterações são substancialmente menores do que as encontradas em necropsias de pacientes com doença de Parkinson, sugerindo que são necessárias alterações estrutural e química maiores do que as encontradas no envelhecimento normal para haver prejuízo notável da função motora.

As alterações associadas à idade podem diminuir ou alentecer as respostas, mas a reserva funcional é adequada para a manutenção da atividade motora necessária às atividades diárias e à independência funcional. À luz dos conhecimentos atuais, é razoável sugerir que uma disfunção significativa da marcha e do equilíbrio seja decorrente de doenças, e não associada ao envelhecimento.

Quadro clínico

O quadro clínico do paciente é variável dependendo das doenças que estiverem afetando sua marcha, equilíbrio e/ou levando a quedas. Estão descritas, a seguir, algumas características clínicas comuns em idosos com distúrbio do movimento.

O medo de cair constitui-se em síndrome geriátrica de grande importância. Pacientes idosos com alteração da marcha e/ou do equilíbrio frequentemente experimentam o medo de quedas, tendo ou não apresentado quedas no passado. A perda de confiança decorrente quase sempre resulta em restrição de atividades, acarreta descondicionamento físico, provocando maior fraqueza muscular e confiança ainda menor. Esse círculo vicioso pode progredir e se tornar debilitante. Pode também constituir um fator significativo para a transferência do paciente para um ambiente supervisionado, como uma instituição de longa permanência. Em situação intermediária, os familiares do paciente lhe impõem uma série de proibições e restrições visando à sua suposta segurança. Essa síndrome deve ser identificada prontamente e combatida com orientações e psicoterapia, se necessário, além da restituição da confiança pelo tratamento do distúrbio de movimento, se houver.

Sintomas depressivos também são comuns em idosos com distúrbios de movimento, como consequência ou mesmo como a causa que acarretou piora da marcha e do equilíbrio. Havendo o diagnóstico de depressão maior, deve-se optar por antidepressivos com perfil de efeitos colaterais menos predisponente a quedas. Classicamente, os tricíclicos e os antidepressivos mais sedativos, como a mirtazapina, estão mais associados ao risco de quedas, e os inibidores de recaptação da serotonina são mais seguros, embora também aumentem o risco de quedas, como qualquer medicação com ação do sistema nervoso central.

Uma síndrome de imobilidade pode se instalar em decorrência direta das doenças da mobilidade ou em razão de restrições ao movimento, impostas ao paciente por si mesmo ou por familiares. Nos seus estádios iniciais, frequentemente não é identificada pelo paciente ou seus familiares. No início, o paciente mantém suas atividades domésticas e, por se manter teoricamente “ativo”, a restrição às atividades não é percebida. De uma forma geral, é improvável que um paciente restrito ao domicílio ou que poucas vezes sai de casa tenha um padrão de atividade adequado à manutenção do condicionamento físico, a menos que, deliberadamente, realize exercícios físicos. Estereótipos do idoso, que se consideram normal e esperado que indivíduos idosos fiquem em casa, dificultam a identificação precoce de síndromes de imobilidade parciais, de forma que esse diagnóstico deve ser buscado ativamente, não se esperando que seja uma queixa na maioria dos casos.

Diagnóstico clínico

Havendo alteração da marcha, primeiro deve-se estar atento para assimetrias regulares, que indicarão doença neurológica ou musculoesquelética unilateral. Já uma marcha imprevisível ou altamente variável indica perda do controle motor, sugerindo síndromes cerebelares ou do lobo frontal. Dificuldade em iniciar a marcha é típico de parkinsonismo, principalmente se, após iniciada a marcha, ela é contínua. Instabilidade postural pode ser causada

por disfunção cerebelar, subcortical ou parkinsonismo. Uma marcha de pequenos passos é inespecífica e pode apenas refletir medo de cair. Quando o passo é menor de um dos lados, quase sempre isso reflete um problema do outro lado, uma vez que a passada de um lado é na realidade realizada pela perna do lado oposto. Deve-se estar atento para marchas patológicas, como as marchas atáxica, ceifante, anserina e tabética.

Se a queixa principal é de alteração do equilíbrio, primeiro deve-se verificar se há crises de vertigem e/ou de pré-síncope. Crises vertiginosas geralmente são decorrentes de causas periféricas, entretanto, as causas centrais, mais raras, porém, mais graves, devem ser descartadas. As principais causas de vertigem no idoso são vertigem posicional paroxística benigna, doença de Menière e neuronite vestibular (ou "labirintite"), e o primeiro passo na diferenciação é pela duração das crises de vertigem, respectivamente, poucos minutos, poucas horas e várias horas ou dias. A investigação de pré-síncope é a mesma de síncopes, sendo a maioria dos diagnósticos uma condição cardiovascular que reduza o débito cardíaco.

Havendo desequilíbrio (que pode existir concomitantemente com crises de vertigem e/ou pré-síncope que também precisam ser diagnosticadas), o diagnóstico é quase sempre multifatorial. Doenças neurológicas podem ser uma das causas. Outras causas associadas incluem baixa acuidade visual, descondicionamento físico com pobre controle postural por fraqueza muscular e uso de medicações.

No idoso com alteração da marcha e/ou equilíbrio, sempre se deve estar atento à acuidade visual e ao uso de medicações, que constituem fatores associados muito comuns. Avaliação cognitiva e do grau de função que o paciente desempenha são importantes para identificar alterações cognitivas agudas ou crônicas, e identificar prejuízos funcionais não percebidos até o momento.

Havendo quedas, deve-se determinar sua frequência e mecanismo. Uma única queda pode não ser um sinal de problemas maiores nem aumentar o risco para quedas subsequentes. No entanto, se há pelo menos duas quedas em um período de 6 meses, uma avaliação deve ser realizada. Deve-se obter descrição detalhada do mecanismo da queda e em que local ocorreu, caso o paciente tenha se machucado. Os familiares podem se recordar melhor do número e característica das quedas, principalmente se presenciaram algumas delas. Alguns elementos cruciais para o diagnóstico incluem uso de medicações, diagnóstico de alterações cognitivas agudas ou crônicas e determinação de fatores ambientais que determinem quedas. Mais uma vez é importante verificar a acuidade visual, a força de membros inferiores, e a presença de hipotensão postural. Se presentes, suas causas devem ser identificadas e eliminadas, se possível.

Exame físico

O exame físico deve incluir medida da acuidade visual (que pode ser obtida com cartazes padronizados), exame neurológico, bem como exame das articulações em busca de alterações e limitações.

O exame neurológico deve incluir exame da marcha. Idealmente, o paciente deve estar usando roupas que permitam perceber os joelhos (calças ou bermudas) e, se possível, deambular sem o uso de bengalas ou andadores (se indicado, com o médico ou o acompanhante andando bem próximo para oferecer auxílio, se necessário). Deve-se observar o tamanho e a cadência dos passos, a altura dos passos e se o paciente arrasta os pés, a ocorrência de desvios e perdas de equilíbrio e se o paciente os corrige satisfatoriamente.

Avaliação objetiva e simplificada pode ser obtida com o *timed up and go test*,[11] no qual o paciente se senta em uma cadeira com braços e realiza o seguinte teste: levantar da cadeira, andar 3 m, virar, andar de volta à cadeira e se sentar, sem o uso de bengalas e sem se apoiar nas paredes (porém, utilizando o apoio dos braços da cadeira). Realiza-se isso uma vez a título de teste e depois 3 vezes seguidas que são cronometradas e a média obtida. Uma média de 30 s ou mais para a realização do teste indica que o paciente tem mobilidade restrita e maior risco de quedas, necessitando de intervenção. Complementarmente, pode-se pedir ao paciente para se levantar da cadeira sem usar os braços, o que testa objetivamente a força muscular proximal.

A busca por hipotensão postural deve ser realizada com o paciente previamente deitado por alguns minutos, a pressão arterial medida e depois medida novamente após 3 min em pé. Uma queda de pelo menos 20 mmHg na pressão sistólica ou de 10 mmHg na pressão diastólica chamar-se-á hipotensão postural. A principal causa são medicações hipotensoras, que devem ser revistas. Outra causa comum é depleção de volume, por desidratação ou doenças. Descartadas essas duas causas, as causas não neurogênicas (a maioria cardiocirculatória) são mais comuns do que as neurogênicas (principalmente alterações do sistema autônomo ou disautonomias). Deve-se suspeitar de causas neurogênicas quando o paciente em pé tiver hipotensão postural sem a esperada elevação compensatória da

frequência cardíaca, de cerca de 15 a 30 bpm.

Uma visita domiciliar é quase sempre a maneira mais efetiva de avaliação dos riscos ambientais. Pela visita, que pode ser realizada pelo próprio médico ou por uma fisioterapeuta, enfermeira ou assistente social, ou por meio de entrevista com o paciente e outros moradores da casa, deve-se identificar condições de risco para quedas no domicílio e propor modificações que o reduzam, como:

- Barra de apoio ao lado do vaso sanitário
- Barra de apoio dentro do chuveiro
- Cadeira dentro do chuveiro
- Adesivos antiderrapantes no piso do chuveiro
- Remoção de escadas (colocar rampas) ou instalação de corrimãos em ambos os lados
- Fixação de tapetes no chão
- Colocação de corrimãos e barras de apoio nas áreas de circulação
- Uso de bengala ou andador, se indicado
- Nivelamento do piso (eliminando, por exemplo, degraus isolados)
- Elevação de vaso sanitário, sofá, cama, cadeiras (de forma que o paciente sentado tenha um ângulo de 90° nos joelhos e quadris, diminuindo o deslocamento para sentar e levantar).

Tratamento clínico

Uma vez identificadas as causas para a alteração da marcha, equilíbrio e/ou quedas do paciente, o tratamento será direcionado às causas. Algumas medidas gerais se aplicam à maioria dos casos:

- Readequação das medicações em uso: o uso de certas medicações é uma causa ou cofator frequente de distúrbios da mobilidade em idosos. Se presentes, devem ser retiradas ou ter suas doses reduzidas
- Identificar e tratar hipotensão postural
- Identificar baixa acuidade visual e tratá-la ou encaminhar ao Oftalmologista para avaliação
- Avaliar a força de membros inferiores e, se reduzida, indicar exercícios (como caminhadas de pelo menos 30 min quase todos os dias ou hidroginástica) e/ou fisioterapia com treino de marcha
- Identificar riscos ambientais e eliminá-los.

Essas medidas gerais, mesmo que não corrijam a causa principal para o distúrbio de marcha e/ou equilíbrio do idoso, podem, por si só, resolver o problema ao restituir ao idoso mecanismos compensatórios eficientes, como a visão e a força muscular, e eliminando cofatores que aumentem a magnitude do problema.

Redução de riscos ambientais

Os riscos ambientais ou fatores externos são os principais responsáveis por quedas em idosos. Havendo um paciente com distúrbio da marcha e/ou equilíbrio, tendo este apresentado queda ou não, deve-se orientar a ele e a seus familiares e cuidadores uma reestruturação ambiental, visando a diminuir o risco de quedas.

Outra intervenção muito importante é orientar ao paciente idoso o uso de calçados adequados. O sapato adequado é fechado tanto em cima do pé como atrás do calcanhar, podendo, entretanto, expor os dedos. Deve ter apoio para o arco plantar medial na sola (solados totalmente retos são inadequados, devem ter a curvatura anatômica) e um *salto de 2 cm* (o salto masculino habitual, que visa a redistribuir o peso do corpo entre o antepé e o retropé). A sola deve ser *antiderrapante*. Se o paciente aceitar, o uso de tênis é excelente solução. O uso de chinelos deve ser desencorajado, mesmo em casa, pois produzem marcha de pés arrastados que aumenta o risco de quedas. Se o paciente não se habituar a usar calçados em casa, pode ser orientado a ficar descalço ou usar meias em vez de chinelos.

Em casos mais graves, orientações específicas podem ser fornecidas por fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional, incluindo, provavelmente, uma visita domiciliar.

Indicação e uso correto de bengalas e andadores

Frequentemente, distúrbios da marcha e/ou equilíbrio no idoso não dispõem de tratamento curativo. Nesse caso, ou enquanto se aguarda a resposta ao tratamento oferecido, o paciente pode se beneficiar do uso de bengalas ou andadores. Estes são órteses (dispositivos que atuam como extensão à anatomia, ao contrário das próteses, que substituem partes faltantes da anatomia) que aumentam a base de apoio do paciente e também divergem parte do peso do paciente, poupando articulações de carga.

Bengalas quase sempre são feitas de madeira ou alumínio. As de alumínio devem ser ajustáveis, enquanto as de madeira necessitam ser serradas para se atingir o tamanho pretendido. Todas devem ter peças de borracha na ponta, que devem ser trocadas de tempos em tempos. A empunhadura pode ser em J, as mais antigas e comuns, ou em T. A empunhadura em T deve ser preferida, por conferir maior firmeza. As bengalas *offset* têm uma curvatura em S na haste, permitindo que a força realizada pelo paciente seja totalmente vertical, com o ponto médio da empunhadura alinhado com a ponta da bengala. A Figura 392.11 mostra os modelos mais comuns de bengalas.

Existem também bengalas com vários pés (três ou quatro), que supostamente aumentariam a base de apoio e a estabilidade. Elas têm a vantagem de permanecerem em pé sozinhas, permitindo ao paciente apoiá-las para realizar outras atividades facilmente. A principal desvantagem é que todos os pés devem tocar o chão ao mesmo tempo. Por isso, muitos pacientes as acham desajeitadas. Para pacientes com marcha mais rápida, seu uso é quase impossível. Um estudo não demonstrou nenhuma vantagem para o equilíbrio no uso dessas bengalas em relação às tradicionais.[12]

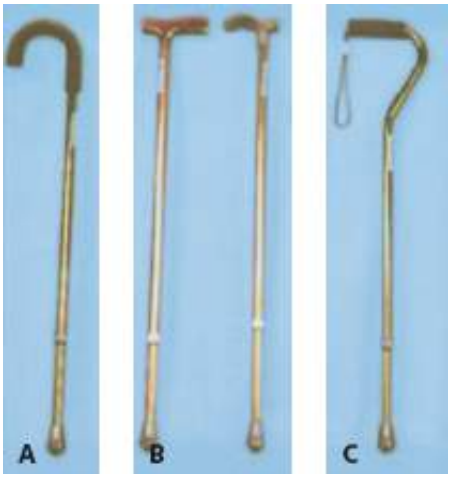

Figura 392.11 Modelos mais comuns de bengalas. **A.** Empunhadura em J. **B.** Empunhadura em T. **C.** Bengala *offset*.

Andadores são armações metálicas com empunhaduras para as mãos e quatro pés, fechadas em três lados, restando um lado aberto em que o paciente se posiciona. São leves, em geral de alumínio, e com as quatro pernas com tamanho ajustável. Os tipos mais comuns são o andador padrão, o andador com rodas frontais e o andador recíproco. Este último é igual ao padrão, mas é articulado, permitindo ao paciente adiantar as pernas esquerdas ou as direitas. Andar com esse tipo de andador requer maior coordenação, mas permite uma marcha mais próxima da fisiológica e com maior base de sustentação. A Figura 392.12 mostra exemplos de andadores.

Indicação de bengalas e andadores

Uma forma simples de determinar sua indicação, é o médico caminhar ao lado do paciente, no lado mais afetado, oferecendo o braço como apoio. Se a mobilidade do paciente melhorar, o que ocorre na maioria dos casos, este provavelmente se beneficiará do uso de uma bengala ou andador. Pacientes que necessitam de movimentos amplos dos braços para estabilidade e equilíbrio, pacientes com distúrbios cognitivos e pacientes com fraqueza dos membros superiores são os principais grupos que não se adaptam ao seu uso. O paciente deve, ainda, possuir visão adequada, bem como julgamento e discernimento necessários à deambulação sozinha com o uso de órteses.

O uso de bengala está indicado principalmente em condições unilaterais e em alterações da marcha por perda sensorial (ataxia sensorial ou marcha tabética, e pacientes com vestibulopatias e déficits visuais). Situações bilaterais ou globais, como ataxia cerebelar, parkinsonismo, síndrome do lobo frontal, hidrocefalia de pressão normal e paraparesias, se beneficiam mais de andadores, exceto em casos bastante leves, quando uma bengala pode ser suficiente.

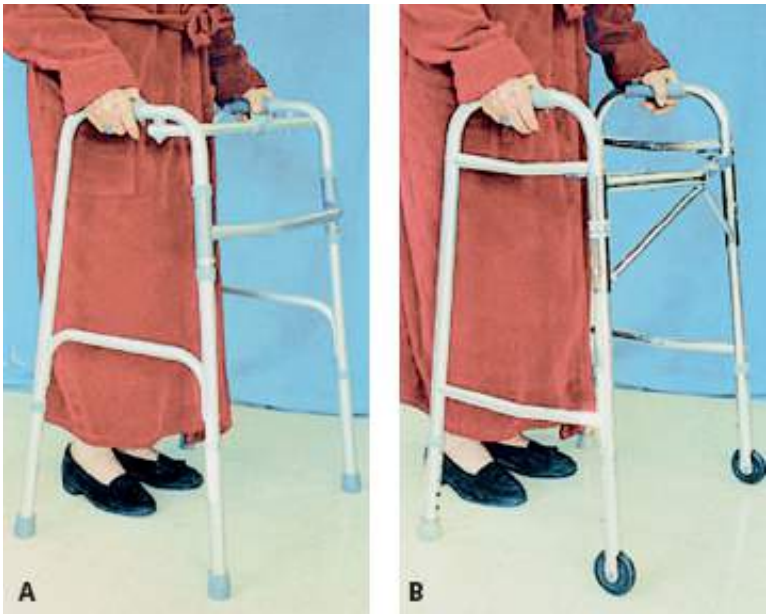

Figura 392.12 **A.** Andador padrão. **B.** Andador com rodas frontais. O andador recíproco é idêntico ao padrão, mas articulado.

A bengala deve ter empunhadura em T, que confere mais firmeza do que a clássica empunhadura em J. Se a bengala estiver sendo indicada para aliviar a carga das articulações dos membros inferiores, a bengala offset é a mais indicada. Andadores necessitam que o paciente consiga levantá-los completamente do chão. Em casos de maior fraqueza, ou que se deseje marcha mais veloz, andadores com rodas frontais podem ser indicados, embora estes confiram menor estabilidade. Andadores recíprocos permitem marcha mais fisiológica, mais veloz e mais estável, porém necessitam de boa coordenação e treinamento para seu uso.

Tanto as bengalas como os andadores devem ser individualizados para cada paciente e doença. Simplesmente comprar uma bengala em uma loja não é adequado. Equipamentos que não estão adaptados ao paciente podem aumentar o risco de quedas em vez de diminuí-lo. Tanto as bengalas quanto os andadores devem ser ajustados para uma altura igual a distância entre o trocânter maior do fêmur do paciente e o chão. O cotovelo deve ficar fletido em ângulo de apenas 15 a 30°. O paciente não deve ter de levantar nem abaixar seu ombro para se apoiar. As peças de borracha nos pés devem ser verificadas e trocadas conforme houver desgaste.

Uso correto de bengalas e andadores

Bengalas são utilizadas na mão do lado mais forte, geralmente o lado livre de doença ou menos doente. Os pacientes têm a tendência a segurar a bengala na mão do lado afetado, o que deve ser identificado e combatido. A ponta da bengala deve tocar o chão a cerca de 60 cm da base do dedo mínimo.

A marcha com bengalas visa a poupar o lado afetado; então, a ideia é que, a cada passada do lado afetado, o paciente desvie seu centro de gravidade para o lado oposto, apoiando na bengala e desviando a carga para longe do lado afetado. Portanto, antes que o paciente adiante a perna do lado afetado, deve adiantar a bengala, que está do outro lado. Quando o pé do lado afetado tocar o chão, o paciente se apoiará apenas parcialmente nesse pé mais fraco e, ao mesmo tempo, se apoiará na bengala, que está do outro lado. Principalmente se o objetivo for aliviar a carga das articulações, o paciente deve ser treinado a depositar a maior parte do peso possível na bengala, poupando a perna afetada.

Ao subir e descer escadas o mesmo princípio é observado. Se a escada possui corrimão, o paciente deve usá-lo na mão do lado mais forte, em vez da bengala, e segurá-la com a outra mão, ou pendurá-la no braço que está usando o corrimão. Para subir, o paciente deve primeiro subir a perna mais forte, depois seguir com a perna afetada. Para descer, primeiro a perna afetada, depois a perna mais forte. Ou seja, nas transições, a perna mais forte está sempre mais alta e, portanto, fazendo mais força. Pode-se ensinar ao paciente a regra mneumônica “a perna boa sobe, a perna ruim desce”.

Para sentar, o paciente deve primeiro encostar a parte posterior das pernas na borda do assento, depositar a bengala no braço da cadeira e se sentar usando as duas mãos apoiadas nos braços da cadeira, e não utilizando a bengala. Para se levantar da cadeira, o paciente segura a bengala no lado mais forte como sempre, avança um pouco

a perna afetada e se levanta utilizando ambos os braços da cadeira. Uma vez em pé, inicia o uso da bengala, e o lado afetado já está adiantado como na primeira passada.

Para usar o andador, o paciente inicia com os pés lado a lado e avança o andador cerca de 15 a 20 cm. Daí, se apoiando neste, avança primeiro a perna mais forte, depois a perna afetada. Se as pernas têm força semelhante, tanto faz qual será adiantada primeiro. Se uma das pernas não pode ser utilizada, o paciente avança o andador e a partir disso, apoiando neste, avança ambas as pernas juntas em bloco.

Ao se utilizar um andador recíproco, pode-se realizar a marcha em dois ou quatro tempos. A de quatro tempos é mais simples e mais estável. Nesta, primeiro se avança o lado do andador do lado mais forte do paciente e daí o paciente dá a passada com esse lado. Depois, avança o outro lado e dá a passada. Na marcha de dois tempos, que é mais rápida e necessita de maior coordenação, o paciente avança um dos lados enquanto dá a passada do lado contralateral, invertendo, depois, o processo (Figura 392.13).

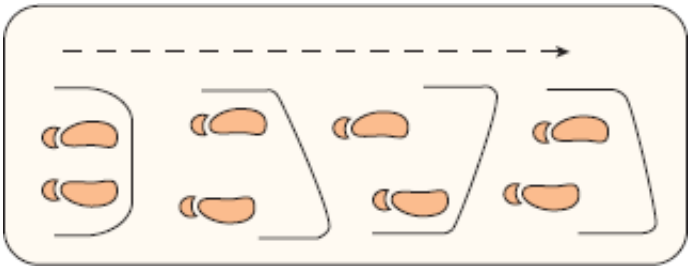

Figura 392.13 Esquema de marcha de dois tempos utilizando um andador recíproco.

Prognóstico

O prognóstico do idoso com alteração da marcha e/ou equilíbrio é variável, dependendo das doenças ou condições que a estão causando. Muitas delas são irreversíveis, principalmente doenças neurológicas. Entretanto, a atuação nos mecanismos compensatórios traz resultados na maioria dos casos. Trabalhar para melhorar a visão e a força muscular dos pacientes quase sempre diminui ou até elimina o problema, mesmo sem a solução da causa de base. O mesmo ocorre quando as medicações em uso são revistas. Reduzindo-se os riscos ambientais, as quedas podem ser bastante reduzidas ou eliminadas.

Deve-se ter em mente que alterações da marcha e/ou equilíbrio comumente são multifatoriais. Mesmo que a doença que foi o fator precipitante da piora evidente não possa ser tratada a contento, atuando-se nos outros fatores, que podem estar presentes há muitos anos, mas oligossintomáticos, muitas vezes consegue-se restituir o idoso a uma nova condição de equilíbrio funcional, com a melhora dos mecanismos compensatórios.

Incontinência em Idosos

José Renato Amaral

Incontinência urinária

Introdução

A incontinência urinária (IU), definida como perda urinária involuntária que representa um problema social e/ou higiênico para seu portador, é uma condição frequente na população idosa. Nos EUA, atinge 15 a 30% dos idosos da comunidade, um terço dos idosos hospitalizados e metade dos internos de instituições asilares, gerando um custo anual direto de U$ 15 bilhões.

A IU é uma síndrome associada a estigmatização, isolamento e institucionalização, além de predispor a outras condições mórbidas como dermatite perineal, úlceras de pressão, infecção urinária, quedas e fraturas. Entretanto, pacientes e cuidadores quase sempre negligenciam o problema, atribuindo a IU ao envelhecimento normal. Na verdade, a IU é anormal e tratável em qualquer idade. Como os pacientes em geral não se queixam espontaneamente, e, com frequência, os médicos não abordam a questão, para eles o problema permanece oculto, a despeito de sua importância na saúde global do indivíduo.

O envelhecimento normal cursa com alterações na morfologia e função do trato urinário inferior. A contratilidade e a capacidade vesical, bem como a capacidade de postergar a micção, diminuem com o passar dos anos em ambos os sexos, ao passo que aumentam as contrações involuntárias do detrusor e o volume residual pós-miccional. Tais alterações predispõem o idoso à incontinência, e essa predisposição, associada a maior probabilidade de o idoso ser portador de outras doenças e fazer uso de drogas que interfiram com a fisiologia da micção, explica o fato de o idoso tornar-se incontinente com tanta facilidade.

Além disso, o envelhecimento cursa com menor capacidade renal de concentração urinária, menor capacidade de retenção de sódio, perda do ritmo circadiano de secreção do hormônio antidiurético, menor secreção de renina-angiotensina-aldosterona e maior secreção do hormônio natriurético atrial, o que resulta em maior produção noturna de urina. Essas alterações, associadas a maior fragmentação do sono no idoso, acarretam 1 a 2 episódios de noctúria na maioria dos idosos hígidos.

Adiante, abordaremos as principais etiologias de IU em idosos, sua abordagem clínica e tratamento.

Etiologia

A etiologia da IU abrange causas definitivas e transitórias. Na comunidade, a IU é transitória em até um terço dos casos. As causas transitórias abrangem condições que, quando adequadamente tratadas, promovem a restauração da continência normal. Quase sempre, ao se avaliar um idoso com IU encontram-se fatores transitórios que, se não forem responsáveis por todo o distúrbio, exacerbam os sintomas ou comprometem o tratamento da causa definitiva. Essa é uma das características que mais distinguem a IU em idosos dos mais jovens; nestes últimos, o habitual é haver uma única causa de disfunção do trato urinário inferior (Figura 392.14). Dessa maneira, se por um lado a anamnese e o exame do idoso devem ser mais detalhados, para que se identifiquem possíveis fatores transitórios, a terapia em geral é recompensadora, pois estes frequentemente são resolvidos com intervenções simples.

Causas transitórias

As causas mais comuns de IU transitória, usando o mnemônico de 4D e 4I, são: *delirium*, depressão, débito urinário aumentado, deficiência de estrógeno, infecção, imobilidade, iatrogenia, impacção fecal.

Delirium é uma condição de morbidade e mortalidade altas, subjacente a uma afecção sistêmica aguda grave, que, além das alterações psiquiátricas clássicas, geralmente cursa com incontinência. A identificação do seu fator causal e seu tratamento devem resolver o quadro.

Depressão e estados ansiosos podem cursar com incontinência como um dos sintomas.

Débito urinário aumentado refere-se a condições clínicas que cursam com poliúria, como o diabetes descompensado, diabetes insípido, hipercalcemia, grandes edemas, ou excesso de ingesta hídrica, bem como alcoolismo.

A *deficiência de estrógeno* refere-se à vaginite atrófica, condição comum em idosas sem reposição estrogênica e caracterizada por atrofia da mucosa vaginal, que ao exame apresenta-se pálida, ressecada, friável, com erosões e hemorragias puntiformes. A atrofia vaginal associa-se a vários sintomas de trato urinário inferior na mulher, como frequência, noctúria, disúria, urgência e incontinência, que costumam aliviar, quando não remitir, com a aplicação tópica de estrógenos.

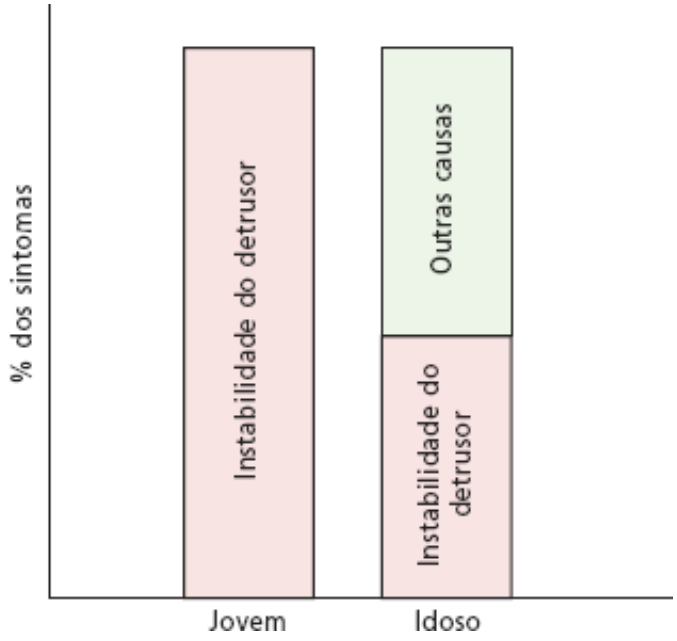

Figura 392.14 Ambos os pacientes com urge-incontinência têm a mesma intensidade de sintomas. Entretanto, enquanto a incontinência do jovem deve-se unicamente à hiperatividade do músculo detrusor, no idoso apenas parte do quadro sintomático deve-se a tal alteração. Contribuem para a incontinência do idoso outros fatores como drogas, edema, constipação intestinal, imobilidade etc. Adaptada de Resnick e Marcantonio.[1]

Infecção urinária é um exemplo clássico de incontinência transitória, embora a bacteriúria assintomática (comum em idosos) não o seja.

A *imobilidade* ou a restrição à mobilidade é uma causa frequente de IU, podendo ser também o catalisador da conversão do sintoma de urgência em incontinência.

Iatrogenia remete às drogas como agente causal da IU. Como na maioria dos problemas em Geriatria, na IU também se deve avaliar se o sintoma que se apresenta não é, em verdade, efeito adverso de alguma droga. Na Tabela 392.49, listam-se as principais drogas que podem causar IU.

Impacção fecal é uma condição comum em idosos imobilizados, em polifarmácia, e nos portadores de diversos distúrbios do sistema nervoso central. Deve ser sempre pesquisada como causa de IU, há relato de que em 10% dos idosos internados que cursaram com incontinência pôde-se atribuí-la à impacção fecal.

Causas definitivas

Quando a IU não pode ser curada pela remoção de um fator desencadeante identificável (como os listados anteriormente) ela é dita definitiva ou permanente. Três mecanismos básicos são responsáveis pela incontinência definitiva em quase todos os casos: a instabilidade do detrusor, a incontinência de esforço e o sobrefluxo, além da chamada incontinência funcional do idoso, que será discutida adiante.

A *instabilidade ou hiperatividade do detrusor* manifesta-se como *IU de urgência*, ou *urge-incontinência*. Nesse caso, contrações involuntárias da bexiga sobrepujam a capacidade de contenção e inibição da micção, e o paciente é tomado por um desejo súbito e incontrolável de urinar. A urge-incontinência é o tipo mais comum de IU em ambos os sexos.

A *IU de esforço* é a segunda causa mais comum de IU em mulheres e relaciona-se à incompetência do esfíncter uretral em reter a urina na bexiga quando há aumento súbito da pressão intra-abdominal (p. ex., na tosse ou agachamento), resultando em perda urinária sem desejo de micção. O exemplo clássico de IU de esforço é a paciente multípara que sofreu relaxamento do assoalho pélvico, acarretando hipermobilidade do esfíncter uretral e subsequente prejuízo à sua função. A IU de esforço "primária" é rara em homens, sendo sua causa mais frequente, nesse grupo, o dano uretral por complicação de prostatectomia.

A *incontinência por sobrefluxo ou paradoxal* caracteriza-se por se associar à incapacidade de esvaziamento vesical adequado, seja por obstrução uretral (p. ex., por hipertrofia prostática obstrutiva, invasão neoplásica etc.) ou por hipocontratilidade do detrusor (p. ex., neuropatia autonômica, distensão vesical crônica etc.). Em tais situações, o paciente perde urina por transbordamento, quando a pressão intravesical sobrepuja a do esfíncter, em pequenos volumes.

Tabela 392.49 Drogas que afetam a continência.

Substância	Efeito	Situações que pioram com seu uso
Anticolinérgicos (antidepressivos tricíclicos, opioides, biperideno, oxibutinina etc.)	Inibição da contração vesical, retenção urinária, constipação intestinal	Hipotonia do detrusor, obstrução uretral (p. ex., por hiperplasia prostática), constipação intestinal
Diuréticos	Aumento do fluxo urinário	Todos os tipos de IU
Psicotrópicos (ansiolíticos, opioides, neurolépticos e antidepressivos sedativos, anticonvulsivantes)	Inibição do sistema nervoso central	Todos os tipos de IU
Bloqueadores alfa-adrenérgicos	Relaxamento uretral	IU de esforço
Agonistas adrenérgicos	Contração uretral	Obstrução uretral, hipotonia do detrusor
Bloqueadores dos canais de cálcio	Relaxamento vesical	Obstrução uretral, hipotonia do detrusor

IU = incontinência urinária.

Define-se também a *incontinência funcional do idoso*, termo que se refere a situações em que causas externas ao trato urinário, que comumente acometem idosos frágeis, com imobilidade ou alto grau de dependência, comprometem a continência normal.

É importante notar que quase sempre as disfunções da micção associam-se no mesmo caso. Assim, em torno de um terço das mulheres com hiperatividade detrusora tem deficiência esfincteriana e se apresentam com *incontinência mista* (sintomas de urgência e de esforço), pacientes com hipocontratilidade vesical podem cursar com sintomas de urgência (*hiperatividade detrusora com contratilidade prejudicada*) e a maioria dos portadores de incontinência funcional apresenta várias comorbidades e uso de polifarmácia, de maneira que, com frequência, também serão encontrados nesse grupo fatores que agem negativamente na função do trato urinário inferior.

Avaliação

A *história clínica* quase sempre aponta para a causa da IU. Quando o sintoma é recente ou crônico, mas com piora aguda, é fundamental se considerarem as causas reversíveis ou doenças específicas do trato urinário inferior.

O relato de perda urinária crônica e estável ou com piora lentamente progressiva sugerem causa definida.

É importante determinar a frequência das perdas, se há predomínio de perdas diurnas ou noturnas, necessidade ou não de uso de absorventes, além dos impactos psicológico e social dos sintomas.

Ao abordar os antecedentes, lembrar-se de inquirir sobre antecedentes obstétricos, cirurgias pélvicas, tabagismo, etilismo, doenças coexistentes, medicações em uso, desempenho cotidiano e grau de dependência, se houver suspeita de comprometimento funcional.

Outros sintomas urinários e neurológicos, bem como hábito intestinal devem ser avaliados.

Sempre que possível, a realização de um *diário* ou *mapa miccional*, como o do exemplo (Figura 392.15), mostra-se bastante útil para melhor avaliação e controle terapêutico. Solicita-se ao paciente que anote, durante 3 dias consecutivos de sua rotina habitual, as quantidades de líquido que ingere a cada horário, a frequência e quantidade de diurese, com os respectivos horários, bem como as perdas e circunstâncias associadas (manobras de esforço ou sensação de urgência).

O *exame físico* geral, na maioria dos casos, é normal; entretanto, sempre deve ser cuidadosamente realizado. Pode-se avaliar, por exemplo, se o globo vesical é palpável ou se o cólon esquerdo está repleto. Em homens, deve-se proceder ao toque retal para avaliação da próstata e, em mulheres, a genitália deve ser avaliada, quanto a trofismo

da mucosa, ocorrência de cistocele ou retocele e mobilidade uretral à manobra de Valsalva. Se o clínico não estiver habituado ao exame, ou julgar mais conveniente, deve-se solicitar, a depender do caso, *avaliação ginecológica ou urológica* especializada. O *exame neurológico* sucinto é importante na avaliação de casos suspeitos de neuropatia associada, como, por exemplo, sequela de acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, demência, neuropatia diabética etc.

Diário miccional Nome: _____

Hora	Fluidos ingeridos	Micções			Perdas urinárias		
		Número de vezes	Quantidade (mL)	Teve urgência?	Número de vezes	Quantidade (mL)	Esforço durante a perda?
6 – 8h							
8 – 10h							
10 – 12h							
12 – 14h							
14 – 16h							
16 – 18h							
18 – 20h							
20 – 22h							
22 – 0h							
0 – 2h							
2 – 4h							
4 – 6h							

Figura 392.15 Exemplo de diário miccional.

Alguns *exames complementares* devem ser realizados em todos os pacientes, sobretudo, para avaliar causas reversíveis e doenças do trato urinário. Recomenda-se a dosagem de *glicemia*, *ureia* e *creatinina* séricas, além do exame *sumário de urina*. Além disso, deve ser determinado se há ou não *resíduo pós-miccional* clinicamente significativo (acima de 100 mℓ), o que pode ser feito com sondagem vesical, ou, de preferência, *ultrassom* do aparelho urinário. A ultrassonografia, além de não ser invasiva, pode avaliar melhor se há patologia renal, vesical ou prostática associada à IU (p. ex., tumores, divertículos etc.).

Em homens com incontinência, a *fluxometria* urinária é útil para determinar se há ou não obstrução. O *estudo urodinâmico* completo, com a medida das pressões abdominal, vesical e do detrusor, além da fluxometria, durante o enchimento da bexiga e micção, por ser invasivo e desconfortável, deve ser reservado para casos mais complexos, quando há dúvida diagnóstica, ou se houver falência na terapia inicial.

Tratamento

As opções de tratamento para a IU são abordadas adequadamente em outras seções deste Tratado. As opções terapêuticas disponíveis para idosos são as mesmas que para outras faixas etárias. No entanto, vale ressaltar os seguintes aspectos:

- Sempre procurar fatores reversíveis
- Priorizar tratamentos conservadores (fisioterapia, terapias comportamentais)
- Anticolinérgicos são drogas problemáticas em idosos, especialmente para os mais frágeis. Se houver indicação de anticolinérgico para a urge-incontinência, a preferência deve recair sobre os mais seletivos para o trato urinário
- Tratamentos cirúrgicos, quando bem indicados, podem resolver o problema, então, se por um lado devemos ser

cuidadosos com nossos pacientes, por outro não devemos superestimar genericamente o risco de procedimentos invasivos em idosos: cada caso deve ser avaliado individualmente.

Incontinência fecal

A incontinência fecal, embora compartilhe fatores de risco com a incontinência urinária em idosos, é bem menos comum que esta última; é incomum em idosos continentes quanto à urina e atinge em torno de um terço dos portadores de IU.

As principais causas de incontinência fecal em idosos relacionam-se a distúrbios neurológicos (demência, sequela de acidente cerebrovascular, mielopatia) e gastrintestinais (obstipação crônica, impacção fecal, doença diarreica, neuropatia autonômica ou dano mecânico ao esfíncter anal). Excetuando-se as doenças neurológicas, obstipação e impacção fecal, bem como diarreia por abuso de laxativos ou dieta enteral hiperosmolar são as principais causas do problema em idosos, que, dessa forma, em geral, apresenta uma solução clínica com o tratamento desses distúrbios.

Para o correto diagnóstico, na história clínica, deve-se avaliar o uso de drogas que interfiram na função intestinal, fatores de risco para neuropatia (p. ex., diabetes), distúrbios neurológicos centrais, cirurgias pélvicas ou proctológicas pregressas. Ao exame, são fundamentais inspeção anal e toque retal, além dos testes de sensibilidade perineal, reflexos anais e capacidade de contração do esfíncter.

Se a incontinência fecal estiver associada a transtorno da mobilidade intestinal, este deve ser tratado apropriadamente.

Quando houver defeito esfincteriano intrínseco, como nas neuropatias e lesões pós-cirúrgicas, o treinamento da musculatura esfincteriana (que bastante se assemelha às técnicas de treinamento da musculatura do assoalho pélvico) oferece bons resultados. Em casos apropriados, há a possibilidade de correção cirúrgica, com a transposição de músculo estriado (p. ex., o grácil) para o esfíncter anal.

Capítulo 393

Evolução da Geriatria | Aspectos Históricos e Éticos

Luiz Eugênio Garcez Leme

Introdução

Em uma época de conceitos efêmeros e percepções cambiantes da verdade como a nossa, não deixa de ser interessante perceber que poucos problemas têm merecido tanto a atenção e a preocupação do homem em toda a sua história como os problemas do envelhecimento e da incapacidade funcional comumente associada a ele. Pode-se considerar, por um lado, o que leva as pessoas à velhice, aumentando a possibilidade de enfrentar a morte, característica própria do ato de envelhecer e, por outro, as características dos velhos em cada sociedade, seus direitos ou não a apoios específicos, consideração inseparável da realidade ética dos direitos inerentes à pessoa humana e da justiça social.

Pode-se, dessa forma, perceber que o estudo da ética e da história da atenção aos idosos deve ser considerado de maneira conjunta, para que se possa ter a plena dimensão dessa realidade sociológica e antropológica. Já se disse que a História é o laboratório da Filosofia, e a realidade do envelhecimento humano confirma plenamente essa asserção.

Muitas vezes, o geriatra e o gerontólogo podem imaginar, dado que a Geriatria e a Gerontologia são preocupações acadêmicas recentes, que todo o conhecimento geriátrico e gerontológico foi gerado em nossos dias. Nada mais equivocado. Podem-se observar testemunhos históricos, de diversas culturas, não apenas da preocupação com os problemas médicos do envelhecimento, mas, e principalmente, com todo o seu perfil sociocultural e ético que permeia a História como um todo e em suas diversas partes. Não é sem motivo que José Ortega y Gasset, nas primeiras décadas do século 20, define o móvel da História como sendo não a luta pelo controle dos meios de produção, mas sim o inter-relacionamento de gerações que são contemporâneas sem serem coetâneas.

Evidências antropológicas parecem indicar que a esperança de vida humana (idade máxima esperada para cada espécie) não se tenha alterado substancialmente nos últimos 10.000 anos. Não obstante, a expectativa de vida humana (média do tempo de vida esperado para cada indivíduo ao nascer ou em determinada idade em uma dada sociedade) nas sociedades antigas era extremamente reduzida em relação à atualidade, ante os problemas de saúde pública, de doenças endêmicas e epidêmicas e da violência, sendo extremamente raro e digno de registro o fato de um determinado indivíduo sobreviver até a senectude.

Nessas sociedades primitivas, por outro lado, o conceito de doença esteve ligado, segundo Reinhard Hofschlaeger, à chamada teoria dos corpos estranhos. Essa teoria corresponde a uma percepção intuitiva de um paralelismo entre os traumas por objetos que penetram o corpo como flechas e pedras, seguramente os primeiros problemas com que defrontaram os seres humanos primitivos e as enfermidades internas percebidas como possível consequência da penetração no corpo de parasitas, venenos, alimentos etc. Daí serem as medidas terapêuticas mais antigas relacionadas com a eliminação provocada de fluidos corpóreos, tais como clisteres, catárticos, sangrias, sudorese etc.

Em tais sociedades, a valorização pessoal parece ter estado ligada diretamente à capacidade física. Homens que se mantinham vigorosos mesmo na senectude parecem ter tido mais consideração social que os que apresentavam fraquezas e mazelas peculiares do envelhecimento. A valorização do conhecimento e da experiência dos idosos parece ter variado na dependência direta do montante de conhecimento e cultura e da disponibilidade de meios alternativos de transmissão deles. Essa visão utilitarista e sua ética particular infelizmente não parecem ter se

extinto nos primitivos povos, na era pré-filosófica. Reaparece, episodicamente, no decorrer da história e pode ser vista, com raro vigor para sua idade, em nossa sociedade dita pós-moderna.

O conceito de solidariedade humana e de apoio pessoal da sociedade a seus membros mais fracos deve ser atribuído a uma evolução de conceitos de apoio em algumas sociedades primitivas, tendo evoluído de maneira mais notável na tradição judaica, em que os mais pobres e necessitados, entre os da própria nação, deveriam receber tratamento diferenciado, por preceitos bíblicos; e principalmente na tradição cristã, que ao amor ao próximo associa, de maneira revolucionária, o amor aos inimigos, inimaginável em qualquer sociedade primitiva.

Esse conceito de amor gratuito e radical, devotado a todas as pessoas indistintamente, permeou a cultura ocidental com maior ou menor força nos últimos 20 séculos e se encontra na base de todas as instituições sociais, religiosas ou não, de nosso tempo. Não é sem motivo que o moderno Serviço Social, indispensável na adequada atenção à população idosa, tem suas origens não em qualquer conquista da Revolução Francesa de 1792, mas na modesta e operosa obra das Damas de Caridade de São Vicente de Paulo, fundada por um professor universitário, Frederico Ozanan, em 1833 e, mais remotamente, nas tradições monásticas desde o século V.

Antiguidade

Oriente

China

A mais antiga filosofia de saúde e doença na China (2900 a.C.) baseia-se no *Tao*, o caminho, o equilíbrio da dualidade da natureza: o princípio masculino ou *Yang* (ativo, quente, seco, luminoso e positivo); e o princípio feminino ou *Yin* (passivo, frio, úmido, escuro e negativo). Viver, segundo o *Tao*, significa ser equânime, moderado e ter conduta apropriada. O texto *Clássico de Medicina Interna do Imperador Amarelo*, compilado em 200 a.C., descreve as doenças como alterações do equilíbrio entre o *Yin* e o *Yang*, bem como a saúde e a longevidade como consequência do equilíbrio pelo seguimento do *Tao*.

Durante toda a sua história, os chineses colocaram a ênfase primária na prevenção de doenças, envolvendo o equilíbrio de cinco elementos: terra, ar, fogo, água e metal, por meio de dietas específicas, exercícios e aspectos da vida diária que se alteravam de maneira sazonal. Existe referência ainda à vacinação contra a varíola, bem como a cirurgias com anestesia, incluindo esplenectomia.

Mesmo reconhecendo a limitação natural da vida humana, acreditava-se que, de maneira natural, esta devesse se prolongar até a senectude, com a preservação das faculdades mentais e dos sentidos. Manifestações do envelhecimento, como hipoacusia, também eram consideradas doença e tratadas por meios que incluíam acupuntura, moxibustão, modificações dietéticas e medicamentos fitoterápicos com o fim de restaurar o equilíbrio.

Do ponto de vista social, os idosos parecem ter sido respeitados e bem tratados na antiga China. A própria filosofia de Confúcio (500 a.C.) exalta a virtude da piedade filial.

Japão

Pouco se sabe sobre a medicina japonesa anterior ao século 7. Aparentemente, até essa época grande influência exerceu aí a medicina da China, da qual eram importados, inclusive, os medicamentos. No século 16, a medicina ocidental foi introduzida pelos missionários portugueses. Após o contato com o comodoro Perry, o Japão apresentou rápido progresso na área médica, sendo atualmente um dos principais centros de desenvolvimento gerontológico.

Índia

O tratado *Sushruta Samhita*, escrito em 400 d.C. por Sushruta, grande médico hindu, compila um conhecimento de transmissão oral muito anterior e, de alguma maneira, abarca grande parte da ciência médica hindu, já relacionando a malária aos mosquitos, a praga aos ratos e referindo mais de 700 plantas medicinais. Esse documento também se refere ao rejuvenescimento e ao prolongamento da vida. Nesse contexto, a doença é vista como uma desarmonia dos elementos do corpo. Quatro tipos de doenças são assim identificados: traumáticas, causadas por lesões externas; corpóreas, causadas por desequilíbrios físicos internos; mentais, causadas por emoções excessivas; e naturais, causadas pela privação das necessidades físicas e pelo envelhecimento. Cria-se que

o homem possuía tendências mórbidas inatas e limitada expectativa de vida. O prolongamento desta é também considerado como possibilidade de melhor preparo espiritual para o nirvana. Acreditava-se que se poderia reduzir o processo de envelhecimento pelo controle de influências desarmoniosas, associado ao uso de medicamentos específicos, como os feitos por meio de algumas plantas alucinógenas.

Oriente Médio

Mesopotâmia

Por volta de 2000 a.C., os amoritas unificaram as nações e tribos no vale entre os rios Tigre e Eufrates. Nesse ambiente foi construída a cidade da Babilônia, tendo florescido a ciência e a arte graças a alguns monarcas, entre eles Hamurabi, responsável pelo código em que, pela primeira vez, definem-se responsabilidades e padrões de conduta dos profissionais médicos, bem como dos diversos setores da sociedade de então.

É originário da Mesopotâmia o mais antigo símbolo médico conhecido, o caduceu, já presente em vasos datados de 2700 a.C. Esse símbolo está intimamente ligado à aspiração ancestral do rejuvenescimento. Outra coisa não significa a serpente que, ao renovar sua pele permanentemente se rejuvenesce, na visão da época.

É interessante notar que a legislação mesopotâmica, registrada no código de Hamurabi, baseia-se essencialmente em um controle de relações comerciais, definindo, por exemplo, quanto o médico poderia cobrar por determinado procedimento, bem como em uma justiça retributiva, com multas e penalidades fixas para as diferentes infrações, inclusive da prática médica. Não se vê, por outro lado, qualquer vestígio de conceituação de direitos humanos intrínsecos ou de valores éticos pessoais. Não se pode deixar de notar certa semelhança com os valores propostos por sociedades economicamente desenvolvidas da atualidade.

Egito

Já podiam ser observadas no antigo Egito, por volta de 3000 a.C., uma vida familiar desenvolvida e uma estrutura social intrincada, na qual se ressaltavam as crenças religiosas e suas influências na vida cotidiana. Diversos documentos ressaltam a obrigação dos filhos de cuidar de seus pais idosos e de manter suas tumbas após a morte.

Uma das primeiras representações gráficas do conceito de envelhecer encontra-se no hieróglifo que significa “velho” ou “envelhecer”, visto a partir dos anos 2700 a 2800 a.C. e que representa uma imagem humana arqueada e apoiada em um bastão, um ideograma representativo de fraqueza muscular e perda óssea, algo semelhante à que se pode encontrar, na atualidade, para designar os locais reservados a idosos nos estacionamentos e transportes públicos.

Não obstante as limitações, os egípcios objetivavam vida longa e saudável. Viver 110 anos era considerado o prêmio por uma vida equilibrada e virtuosa. A par disso, grande importância foi dada a medidas higiênicas como banhos, rituais de sudorese, vômitos e clisteres. A importância dessas práticas pode ser medida pela saudação normal de então: “Como você tem suado?”.

Em 1600 a.C. parece ter sido escrito o documento conhecido como “o papiro cirúrgico de Edwin Smith”. Além de descrições clínicas, esse documento também refere diversas formulações. Uma delas chama-se “o livro para a transformação de um homem velho em um jovem de 20 anos”, o qual contém a prescrição e a formulação de um unguento especial feito a partir de uma pasta, mantida em um recipiente de pedras semipreciosas e usado em fricção para a eliminação de rugas e manchas, seguramente um problema comum no clima do Egito.

O papiro de Ebers, em 1550 a.C., é uma compilação de múltiplas fontes. Apresenta também valiosas prescrições, como o óleo de rícino como catártico e o ácido tânico para o tratamento das queimaduras. Esse documento também é referido como um dos primeiros a tentar explicar as manifestações do envelhecimento, considerado como consequência da debilidade do coração, teoria que posteriormente foi assumida pelos gregos.

Israel

A civilização hebreia, contemporânea à mesopotâmica, reforçou principalmente as medidas higiênicas e preventivas no tratamento das doenças. Muitos desses preceitos encontram-se codificados em livros da Bíblia, particularmente no Pentateuco, bem como no Talmude.

O respeito do povo judeu pelos idosos fica patente em seus principais livros. No livro de Ben Sirak (*Eclesiástico*), escrito aproximadamente em 200 a.C., podem-se ler conselhos não apenas sobre o cuidado com idosos, mas também referências aos cuidados necessários a pacientes demenciados: "Meu filho, ajuda a velhice de teu pai, não o desgostes durante sua vida. Se seu espírito desfalecer, sê indulgente, não o desprezes porque te sentes forte, pois tua caridade para com teu pai não será esquecida" (Eclesiástico 3:14,15); ou máximas sobre a velhice como as seguintes: "Como acharás na velhice aquilo que não tiveres acumulado na juventude? Quão belo é para a velhice o saber julgar e para o ancião o saber aconselhar! Quão bela é a sabedoria nas pessoas de idade avançada... A experiência consumada é a glória dos anciãos!" (Eclesiástico 25:3-8).

Também dos pontos de vista legal e político a velhice era valorizada. Maltratar os pais era um crime que podia chegar a ser punido com a morte. O Sinédrio, órgão máximo do povo hebreu, era composto por 70 "anciãos do povo", título honorífico concedido aos principais chefes das tribos, homens ilustres, cujas filhas poderiam casar-se com sacerdotes.

Uma das características mais marcantes do povo judeu foi sua vida diária impregnada por uma estrutura teocêntrica. Nessa perspectiva, a doença era vista como a consequência do pecado, vinda como castigo ao pecador ou a seus descendentes. A figura do médico era extremamente valorizada, bem como os preceitos de higiene, havendo vários rabinos que proibiam em seus escritos a permanência de seus discípulos em cidades que não tivessem médico ou condições sanitárias adequadas.

No entanto, o forte da medicina hebraica era a prevenção. Se por um lado as informações que se têm sobre recursos medicamentosos ou terapêuticos indicam que os médicos usavam diversas plantas, o azeite e o vinho para diversos tratamentos, por outro, abundam os conselhos para uma vida longa e sadia. Pode-se ler no tratado Gittin: "Existem oito coisas em que o excesso é prejudicial e em que deve ser observada moderação: viagens, relações sexuais, riqueza, trabalho, comida e bebida, sono, banhos quentes e sangrias." Em outro dos livros pode-se encontrar a recomendação de banhos de vapor seguidos de duchas frias e massagens com óleo, o que, se refere, mantinha o rabino Khaninna, aos 80 anos, ainda capaz de "ficar em um pé só, enquanto colocava o chinelo no outro".

No entanto, mesmo com esses cuidados, os anos chegavam para todos em que se pode ler: "Não tenho nele prazer! A época em que os homens fortes e as mulheres se encurvam e não podem mais moer o trigo nem as azeitonas e quando, na verdade, como disse o poeta, a canção do pássaro se esvai." Também merece atenção a percepção da disparidade, muitas vezes observada nos grandes idosos, entre quantidade e qualidade de vida, explicitada na afirmação do salmista: "A soma da nossa vida é de setenta anos, os mais fortes chegam aos oitenta; mas a maior parte deles é fadiga e dor, passam depressa e nós desaparecemos" (*Salmos* 90:10).

Possivelmente, a maior contribuição da cultura hebraica à história como um todo e à história da medicina em particular está ligada não tanto aos conhecimentos científicos precários, mas à conceituação, muito anterior aos filósofos gregos, do valor intrínseco da pessoa humana, base fundamental da consideração ética.

Ocidente

Grécia

O envelhecimento, para os gregos, representava um declínio na juventude e vigor, altamente valorizados pela cultura helênica. Contudo, encontram-se demonstrações de respeito pelos antigos vencedores e suas passadas vitórias, bem como por seus velhos estadistas e filósofos. Curiosamente, Esparta, na qual o ideal físico era mais valorizado, foi o local em que o conselho dos cidadãos idosos foi mais valorizado. Um conselho de 28 homens, com idade acima dos 60 anos tinha, por meio da Gerúsia, o total controle da cidade-estado.

Por volta do século 6 a.C., por influência dos pitagóricos, aceitava-se a existência de quatro elementos básicos que participavam na composição de todas as substâncias: terra, ar, fogo e água, com suas correspondentes qualidades: secura, frio, calor e umidade. Na época de Hipócrates (460 a.C.), em meados do século 5 a.C., essa doutrina tinha evoluído para a dos quatro humores: sangue, fleuma, bile amarela e bile negra. O equilíbrio de tais humores no corpo correspondia à condição de saúde; sendo a deficiência ou o excesso de um ou mais desses humores causada por fatores externos ou internos, relacionados com a doença.

O método hipocrático de exame incluía observação cuidadosa da aparência do paciente, seu estado emocional, condições funcional, de vida e ambiente, incluindo clima e costumes locais.

Hipócrates registrou grande número de observações sobre alterações peculiares aos idosos, incluindo distúrbios respiratórios, disúria, doenças renais, artralgias, vertigens, acidente vascular encefálico (AVE), perda ponderal, catarata, hipoacusia etc. Percebeu também que as doenças crônicas, que acompanham o envelhecimento, raramente se curam. Ele sugeria moderação em todas as atividades e desaconselhava aos idosos suspender suas ocupações habituais.

Durante esse período da história grega, a teoria predominante de envelhecimento referia-se ao calor intrínseco, um dos elementos essenciais, e o principal deles relacionado com a vida. Essa teoria postulava que, a princípio, cada pessoa possuía uma quantidade limitada de matéria, inclusive calor, para ser usada durante toda a vida. A taxa de utilização e o tempo necessário a essa variariam de um indivíduo para o outro. O calor intrínseco poderia ser reforçado ou restaurado, mas nunca inicialmente; assim, a reserva total diminuiria até a morte.

Aristóteles, um século mais tarde, expôs, de maneira detalhada, sua teoria do envelhecimento nos livros: *Sobre a Juventude e a Velhice*, *Sobre a Vida e a Morte* e *Sobre a Respiração*. Segundo essa teoria a alma é combinada, ao nascer, ao calor intrínseco e dele depende para se manter unida ao corpo. A vida consistiria na manutenção desse calor e de sua relação com a alma que se localizaria no coração. Para continuar aquecido, o calor intrínseco exige combustível. À medida que esse combustível vai sendo consumido, o calor intrínseco diminuiria sobrevindo o envelhecimento. Toda a chama débil pode ser extinta com mais facilidade que uma chama vigorosa (juventude), mas, deixada por si, essa chama poderia perdurar até o total consumo do combustível.

Certamente não passará despercebido a qualquer moderno gerontólogo o paralelismo destes conceitos milenares com os atuais conceitos sobre a síndrome da fragilidade e sua importância na compreensão do processo de envelhecimento e suas complicações.

Não menos importante que a tradição hipocrática, a antiguidade grega iluminou a Filosofia e, em consequência, a Ética. A partir dos conceitos pré-socráticos de pessoa, também expressos em Hipócrates no seu conhecido "juramento" já se pode observar a visão do ser humano como fim em si mesmo e não como meio, a Filosofia de Platão (428 a.C.) e Aristóteles (384 a.C.) estruturou e definiu os conceitos relativos à identidade da pessoa, condição essencial da natureza humana e base de todos os seus direitos intrínsecos.

Roma

Os idosos parecem ter recebido o respeito, ao menos nominal, na antiga Roma. A mais importante instituição de poder, o Senado, deriva seu nome do *senex* (idoso), valorizando a experiência desses cidadãos. Um dos mais interessantes documentos sobre o envelhecimento foi legado por Marco Túlio Cícero, político, orador e filósofo, que, em seu livro *Sobre a Velhice* (*De Senectute*), faz preciosas considerações quanto aos diversos problemas do envelhecimento, como a memória, a perda da capacidade funcional, as alterações dos órgãos dos sentidos, a perda da capacidade de trabalho etc. Impressiona na leitura desse clássico a clareza com que são tratados problemas com os quais os gerontólogos ainda se debatem mais de 2.000 anos após o seu lançamento e as soluções, absolutamente atuais, propostas para muitos desses problemas pelo genial intelectual romano. Exemplar é o tratamento proposto aos problemas da memória, que põe em relevo, entre outros, a importância dos exercícios mentais.

Entre as mais importantes figuras médicas do Império Romano têm-se Celsus e Galeno.

Aulus Cornelius Celsus (10 a 37 d.C.), de origem aristocrática, situação rara em Roma, em que a medicina era exercida principalmente por escravos gregos, escreveu uma enciclopédia médica de oito volumes denominada *De re medica*, em que trata, nos primeiros seis volumes, do diagnóstico de diversas doenças e de seus tratamentos, incluindo recursos de dieta, drogas e manipulação; e nos dois últimos de cirurgia, com a descrição do tratamento para doenças comuns nos idosos como a catarata, o bócio e os cálculos de bexiga.

Galeno, médico romano nascido na Grécia (129 a 200 d.C.), fez observações extensas de anatomia fisiologia em animais (porcos, cães e bodes), descrevendo conceitos sobre digestão, formação do sangue e função dos nervos. Tem ainda extensa produção em clínica, sendo o primeiro a valorizar o estudo do pulso como recurso diagnóstico. Foi autor de trabalhos que exerceram capital importância em Medicina. Em seu livro *Gerontomica*, adverte: o idoso deve ser aquecido e umedecido. Devem-se tomar banhos quentes, fazer dietas especiais, tomar vinho e permanecer ativo.

Do ponto de vista ético, os romanos adotaram os conceitos gregos da Filosofia e da Ética. Incorporaram a esses conceitos seu pragmático sistema jurídico, criando uma sólida tradição que incorpora a Filosofia Grega ao Direito Romano; tradição esta que, de alguma maneira, molda toda a cultura ocidental. Pode-se lembrar do nome de

Anicius Manlius Torquatus Severinus Boetius (475 d.C.) já no ocaso do Império Romano e transição para a Idade Média que, entre muitas outras contribuições dá, talvez a melhor definição de Pessoa como sendo "substância individual de natureza racional". Graças a essa definição e à sua adequada análise pode-se deduzir quase toda a filosofia personalista e suas implicações no comportamento e na ética.

Idade Média

A chamada Idade Média compreende um milênio (500 a 1500 d.C.). Imaginar que tal período de tempo possa ser chamado, em bloco, de idade de trevas, como por vezes se vê, mesmo em ambientes acadêmicos, é uma suposição no mínimo temerária. Em nossos dias, cada vez mais estudos vêm demonstrando uma pujante vida intelectual e científica em muitos períodos deste milênio, cujas descobertas e invenções vieram a marcar definitivamente a história da humanidade e permitir o ulterior desenvolvimento de ciências específicas, aí incluída a Medicina.

Nesse período, a medicina ocidental enfrentou o problema de concatenar as tradições dos invasores bárbaros com as tradições clássicas greco-romanas e a influência cristã. Pode-se dizer que a influência de Galeno ficou praticamente inalterada. O interesse acadêmico centrou-se, quase exclusivamente, em medidas higiênicas para a manutenção de boa saúde até uma idade avançada, sem se definirem, não obstante, medidas concretas de saúde pública, realidade impensável em uma sociedade dividida em feudos como a medieval.

Deve ser dito que, em matéria de higiene, a Renascença teria muito a aprender com o período medieval. Chama a atenção a importância dada a medidas de higiene pessoal e banhos prescritos nessa época. Um singelo testemunho arquitetônico pode ser encontrado no fato de a Abadia de Cluny dispor de aproximadamente 40 banheiros, comodidade desconhecida, por exemplo, no palácio de Versalhes, que dispunha de um único.

No século VII iniciou-se a grande expansão islâmica, atingindo o Oriente Médio, o norte da África e o sul da Europa, principalmente a Espanha. Nesse período observa-se uma captação da cultura clássica, principalmente a grega pela cultura árabe. Atuaram, pois, os árabes como preservadores da cultura médica grega que, em um segundo tempo, foi restituída por inúmeros centros de estudos.

Altamente eclética, a medicina islâmica associou aos elementos dos clássicos gregos, cujo conhecimento lhes veio por monges nestorianos, os conhecimentos do Talmude, conhecimentos de Astrologia provenientes do Egito e do Oriente. Processos químicos básicos como destilação, cristalização e sublimação datam dessa época. Não é sem motivo que palavras árabes como álcali, álcool, xarope e droga são, até hoje, usadas em Medicina.

Maimônides (Moses ben Maimon, 1135-1204), de origem israelita, foi médico do sultão Saladino e líder da comunidade judaica no Egito. Foi um influente médico de formação essencialmente hipocrática e galênica, um dos autores que mais valorizaram a Medicina preventiva e que já advertia os idosos, em alguns de seus 10 tratados, para evitar excessos, manter cuidados de higiene, beber vinho e fazer acompanhamento médico periódico, unindo, dessa forma, orientações relativas à prevenção primária e secundária na atenção aos idosos.

Paralelamente à participação árabe, a Escola Médica de Salerno, fundada em 800 d.C., no sul da península italiana, foi um dos primeiros e mais famosos centros médicos do medievo, combinando um centro de ensino, um hospital e uma escola médica, com um ensino influenciado por conhecimentos da filosofia grega, com influências árabes e judaicas. A grande liberdade de ensino aí reinante pode ser avaliada pela presença de mulheres como professoras, fato absolutamente inusitado até esse momento. A mais conhecida, Trotula, publicou um dos primeiros tratados de Ginecologia. A anatomia baseava-se no estudo do porco, seguindo os passos de Galeno. O curso durava 5 anos, e os alunos deviam passar por um exame de qualificação antes de poder exercer a Medicina.

Cem anos mais tarde, no início do século 10, já se encontrava em Veneza legislação que tributava em 10% as heranças para, com esse fundo, prestar assistência específica às pessoas incapazes e idosas.

O surgimento das universidades contribuiu para organizar o ensino médico e criar critérios de excelência aceitos pelas principais instituições da época, como as Universidades de Paris (1110), Bolonha (1113) e Oxford (1167).

Fundada em 1161, um pouco depois de Salerno, a Escola Médica de Montpellier teve maior ligação intelectual com a Medicina islâmica.

De Montpellier é justo que se destaque o nome de Arnold de Villanova (1235-1312), doutor em teologia, leis e filosofia; diplomata, médico e químico que imaginou atingir o elixir da longa vida. Seu livro *Da Conservação da Juventude e da Proteção da Velhice* foi escrito em 1290 e, embora contenha uma crítica a Galeno, concorda

essencialmente com o conceito galênico de que o envelhecimento decorre do aumento dos humores secos e frios, podendo ser contrabalançado pela utilização de humores úmidos.

Nessa mesma época, Roger Bacon (1212-1294), frade franciscano que é considerado, com justiça, o primeiro advogado do método científico, defendia os conceitos galênicos sobre a ligação do envelhecimento com a diminuição do calor intrínseco, acrescentando conceitos próprios sobre situações que intensificariam a perda desse calor, como infecções, desordem na organização de nossas vidas e ignorância sobre hábitos de higiene. Para prolongar a vida, esse autor sugeria medidas até hoje ortodoxas, como controle dietético, repouso e exercícios moderados e bons hábitos de higiene. A esse cientista deve a Medicina a ideia de tratar a deficiência visual com o uso de lentes corretoras.

Dignas de nota são, ainda no século 13, as *Tacuina*, textos médicos com preciosas iluminuras, que destacam uma série de recursos terapêuticos de origem vegetal e animal. Nesses textos, encontrados nos últimos 100 anos em bibliotecas de vários centros europeus (*tacuinum* de Paris, Viena, Liège, Ruão, Roma), mas que parecem ter sua comum origem na região norte da Itália (vale do rio Pó), podem-se ver, por exemplo, citadas as vantagens do uso da manjerona pelos idosos, melhorando a "obstrução do cérebro".

No tocante à Ética, dificilmente se poderia encontrar período mais florescente. A contribuição de pensadores e filósofos cristãos, judeus e árabes ilumina a Idade Média em todos os campos da Filosofia, da Metafísica à Filosofia da Ciência, que nesse período tem, em Alberto Magno (1200) e Roger Bacon (1214), seus primeiros estruturadores. A contribuição mais significativa nesse período deve-se ao gênio de Tomás de Aquino (1225) que, como Agostinho de Hipona (354 d.C.), fizera no início da Idade Média em relação a Platão, desenvolve, a partir de Aristóteles, toda uma escola filosófica que é, com certeza, a que individualmente mais contribuiu para a formação da cultura e da ética das civilizações ocidentais a partir do medievo.

Renascimento

Nessa fase, pode-se observar progressivo aumento na expectativa de vida, bem como maior interesse com referência aos problemas do envelhecimento. Na segunda metade do século 15, Gabriele Zerbi (1468-1505), anatomista, professor e clínico escreve seu livro *Gerontocomia*, um manual de higiene para idosos e que representa o primeiro livro impresso destinado exclusivamente à Geriatria. Nesse texto, Zerbi define que o idoso tem compleição especial, definindo essa compleição, uma predisposição para mais de 300 doenças: "Os velhos têm dificuldade de respiração, catarro acompanhado de tosse, dores e dificuldades à micção, dores nas juntas, doenças nos rins, tonturas, apoplexia, caquexia, pruridos por todo o corpo, falta de sono, descargas líquidas pelas fezes, olhos e narinas, dificuldades de visão, catarata e diminuição da audição."

Nesse livro, Zerbi cobre muitas das atividades normais dos idosos, orientando, inclusive, os melhores lugares para as casas de idosos, bem como adequada prescrição dietética. Ponto curioso nesse autor é a defesa do uso de leite humano para a melhoria de condição dos idosos. Tal conceito, aparentemente estranho, pode ser encontrado em muitas passagens históricas desde então. É conhecido o fato de que o duque de Alba, ao morrer em Lisboa em idade avançada e já muito doente, somente conseguia se alimentar de leite humano. Mesmo recentemente pode-se ler em *As Vinhas da Ira*, de John Steinbeck, o episódio em que o velho moribundo é cuidado por uma jovem que acabara de perder um bebê.

Muito interessante também é o fato de, nesse texto, Zerbi ter colocado as virtudes necessárias aos que quisessem se dedicar à atenção dos idosos, os *gerontocomus* que deveriam ser: "Humanos, conhecedores da Medicina, moralizados, experientes, frugais, religiosos, limpos, moderados no comer, com bons hábitos, de boa aparência, sem odores corpóreos ou perspiração excessiva." Essas características seriam necessárias nos profissionais para que eles, por sua própria vida, pudessem servir de exemplo de conduta para os pacientes idosos.

Um pouco depois, Luigi Cornaro (1467-1566), veneziano nobre e especialista em leis, escreveu aos 88 anos o *Tratado sobre Saúde e Vida Longa e sobre os Meios Seguros para Consegui-las*, um manual de higiene que se tornou extremamente popular, em especial pelo fato de o autor ter vivido até os 99 anos. Na verdade esse autor, por volta dos 40 anos, percebeu que problemas importantes de saúde que apresentava eram decorrentes de seu estilo de vida. Restringiu-se, a partir disso, a 350 g de alimentos sólidos e 500 g de líquidos por dia, com o que refere ter recuperado sua saúde e paz de espírito, evitando, ao mesmo tempo, os estresses físicos e emocionais.

Paracelsus (Teophrastus Philipus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541), médico e químico alemão,

teve posição extremamente polêmica em seu tempo, condenando a Medicina tradicional e definindo como causa das doenças, não o desbalanço do equilíbrio interno, mas a agressão de agentes externos, contra os quais, afirmava, devia se direcionar o tratamento. Esse autor considerava como inata a tendência do corpo a corrupção, separação e acúmulo de detritos, processo este que acarretaria não apenas as doenças como o envelhecimento, sendo possível retardar este processo de dissolução com medidas como nutrição e ambientes geográficos adequados, bem como com algumas substâncias místicas.

Por ocasião do aparecimento da ciência experimental, no século 15, a necessidade de verificação experimental dos eventos tornou-se patente. O primeiro livro de Geriatria em língua francesa é escrito nessa época por Andre Laurens, médico da corte e professor universitário, que a partir de necropsia em idosos, discute a antiga teoria de que o coração diminui de idade após os 50 anos.

Francis Bacon (1561-1626), proponente do raciocínio indutivo, escreveu *A História Natural da Vida e da Morte e a Prolongação da Vida*, em que contradiz muitas das antigas teorias sobre o envelhecimento e a morte natural, retornando ideias de Galeno sobre o espírito (*pneuma*). Segundo Bacon, um espírito jovem inserido em um corpo velho faria regredir a evolução da natureza. Para prolongar a vida recomendava uma dieta apropriada, exercício, certas ervas, massagens e banhos especiais. Francis Bacon é o primeiro a se referir a transplantes de órgãos. É interessante notar ainda que, apesar disso, como muitos sábios do Renascimento, Bacon era um crédulo seguidor da astrologia, com conceitos que fariam muitos de seus predecessores medievais sorrir, cinco séculos antes.

O primeiro livro de Geriatria impresso originalmente em inglês foi *Medicina Gerontocomia* ou a *Arte Galênica de Preservar a Saúde dos Homens Velhos*, escrito por Sir John Floyer (16491734), médico inglês. George Cheyne (1671-1743) escreveu um tratado de Higiene denominado *Considerações sobre a Saúde e a Vida Longa*. Em comum, esses autores têm a defesa da teoria humoral da Patologia, sendo seus escritos indicativos dos primeiros passos da Ciência.

Do ponto de vista filosófico, o Renascimento, parte da era moderna, que só passou a ser assim chamado a partir do século 19, apresenta muito menos brilho que os demais períodos da História. Não tem mais o fulgor de Platão, Aristóteles ou Tomás de Aquino e ainda não tem o brilho de Descartes. No entanto, deve-se a esse período a contribuição de Francis Bacon na estruturação da Ciência Experimental. Chama a atenção a colocação, nesse período, do Homem como o centro da atenção e do pensar filosófico, dando origem ao Humanismo, no qual se destacam os florentinos do século 15 como Leonardo da Vinci, Marsílio Ficino ("Conhece-te a ti mesmo, ó linhagem divina vestida com trajes mortais") e Giovanni Pico della Mirandola, autor do famoso discurso sobre a dignidade do homem; por outro lado, dado o culto à Antiguidade clássica observado no Renascimento, os conceitos de dignidade humana inerente ao ser do homem permaneceram, em muitos autores, estáveis. Pode-se, entretanto, observar em pensadores, como Nicolau Machiavel, a elaboração de uma ética de resultados, não ligada à dignidade intrínseca. Por natureza, afirma, os homens são vorazes, nunca se contentam com nada. É preciso dominá-los com o poder e a astúcia. Para Maquiavel, o conceito de virtude centra-se no saber fazer e não em qualquer conceito moral.

Era Moderna

Os avanços na Química, Anatomia, Fisiologia e Patologia nos séculos 17 e 18 tornaram mais realistas as discussões sobre o problema do envelhecimento. Morgagni, cientista italiano (1682-1771), em seu livro *Sobre os Locais e Causas das Doenças*, descreve 50 anos de pesquisa em 500 cadáveres, estudando a correlação entre os sintomas clínicos e os achados necroscópicos. Foi a eliminação final da teoria humoral como causa única e final de todas as doenças. Esse livro, verdadeiro divisor de águas na história da Medicina, foi publicado quando o autor já contava 79 anos.

Johann Bernard von Fischer (1685-1772) escreveu o primeiro livro sobre idosos que rompe com a tradição medieval, dirigindo-se à modernidade. Em seu trabalho *De Senio Eiusque Gradibus et Morbis* (*A Velhice, seus Estádios e suas Doenças*), publicado na Alemanha em 1754, o autor ataca energicamente o pessimismo existente no meio médico sobre a atenção aos idosos. Na primeira parte de seu livro, von Fischer dedica-se ao estudo da anatomia e fisiologia dos idosos, procurando separar envelhecimento normal e doença. Como características do envelhecimento são listadas: dilatação do coração e da aorta, calcificação dos pequenos vasos, adelgaçamento cerebral, espessamento de cartilagens e degeneração dos ossos. Descreve ainda as características de respiração,

pulso, sono, nutrição e excreção. A segunda parte do livro é dedicada às doenças e seu tratamento, e a terceira define regras de higiene a serem seguidas pelos idosos.

Com o início da Revolução Industrial e do Racionalismo, autores passam a comparar o corpo a uma máquina, sujeita ao desgaste. Erasmus Darwin (1731-1802), avô de Sir Charles Darwin, propunha que o envelhecimento e a morte decorriam da incapacidade de irritabilidade e uma menor resposta dos tecidos; ainda nessa época, importante contribuição é dada pelo médico americano Benjamin Rush (1745-1813) com o livro *Análise do Estado do Corpo e da Mente na Velhice com Observações sobre as Doenças e os Remédios*, no qual o autor faz uma análise da fisiologia do envelhecimento, com as implicações clínicas das alterações observadas. Esse autor, de maneira pioneira, lança o conceito de que as doenças e não o envelhecimento em si são as responsáveis pela morte e de que o envelhecimento não é doença.

Em seu livro *A Arte de Prolongar a Vida do Homem*, Christoph Hufeland (1762-1836) afirma que a força vital é capaz de renovar continuamente o corpo e, por isso, a vida poderia ser prolongada pelo aumento da força vital, fortificando os órgãos e diminuindo sua perda; no entanto, esse prolongamento não podia ser feito de maneira indefinida. Outros, mais otimistas, como Condorcet (1743-1794), acreditavam que com o progredir da ciência, a expectativa de vida poderia crescer indefinidamente. Com o final do século 18 e início do século 19, métodos progressivamente mais científicos são descritos. Burkhard Seiler (1779-1843) publicou em 1799 um livro referente à anatomia do idoso, baseando-se em dissecções *postmortem* e que teve grande valor durante o século 19. Carl Canstatt (1807 1850), na Alemanha, e Clovis Prus (1793-1850), na França, publicaram simultaneamente sistemáticas descrições de doenças nos idosos.

Carl Friedrich Canstatt apresentou, durante seus 43 anos de vida, impressionante produção científica. Além de publicar um livro e fundar um periódico anual de atualização médica, publicou em 1839, em Erlangen, *Die Krankheiten des höheren Alters und ihre Heilung (As Doenças da Idade Avançada e seu Tratamento*). Nesse impressionante tratado, considerado erroneamente o primeiro tratado científico de Geriatria, título que deve ser concedido a von Fischer, podem ser encontradas verdadeiras pérolas da verdade científica em Geriatria: "O idoso morre gradualmente enquanto ainda vive" ou: "O envelhecimento identifica-se à involução: um enfraquecimento do estado mental, exteriorizado em uma indiferença psíquica que pode levar à melancolia e ao suicídio." Em seu trabalho, Canstatt não hesita em indicar os inúmeros problemas não resolvidos, estimulando os estudantes e leitores a completar suas observações. Esse trabalho marcou de tal maneira sua época que autores franceses estranharam como poderia o autor ter tanta experiência em idosos clinicando na pequena cidade de Anspach, na Baviera. Poderiam talvez obter como resposta a máxima de Goethe: "O gênio floresce em ambientes tranquilos."

Na metade do século 19, a população idosa começou a crescer e o interesse médico no cuidado dos idosos como um grupo separado passou a existir. O Hospital Salpétrière em Paris, que acomodava de dois a três mil idosos, pode ser considerado como o primeiro estabelecimento geriátrico. Nesse hospital, Jean Martin Charcot (1825-1893), a par de suas atividades nas áreas de neurologia e psiquiatria, deu suas famosas aulas sobre o envelhecimento, tendo publicado em 1867 as *Lições sobre o Envelhecimento*. Esse trabalho, rico em observações clínicas e estilo de vida dos pacientes, também traz consigo muito do estilo pessoal de observação e de ensino de Charcot: "Nos idosos, os órgãos parecem estar independentes uns dos outros. Eles sofrem independentemente e as lesões de cada um podem afetar muito pouco a economia geral do organismo. Assim, doenças graves podem ter manifestações muito discretas, podendo mesmo passar despercebidas. Nos idosos, pode-se encontrar grande número de doenças latentes". De interesse é o fato de que Charcot teve, entre seus pacientes idosos ilustres, o Imperador Pedro II, de quem cuidou até a morte em Paris.

Do ponto de vista filosófico, a era moderna inicia-se com René Descartes como importante referencial.

Descartes reconhece o corpo humano como a mais perfeita das máquinas; trabalha por impulsos naturais –, o que é hoje chamado reflexos condicionados, que podem ser controlados ou modificados pela mente, pelo poder da vontade racional. A higiene do corpo é importante, mas há igualmente a necessidade de uma higiene mental, com base no conhecimento dos fatores psicológicos que condicionam o comportamento. A mente necessita do treinamento do "bom senso" e a aquisição de sabedoria, o que, por sua vez, depende do conhecimento das verdades da metafísica, incluindo o conhecimento de Deus. A atividade moral baseia-se no conhecimento verdadeiro dos valores, ou seja, em ideias claras e distintas garantidas por Deus, do valor relativo das coisas.

A partir da filosofia cartesiana passa a se desenvolver racionalismo (Pascal) e o cientificismo (Espinosa, Leibniz), o que permearão toda a filosofia do século 18.

Já no período de iluminista pode-se encontrar Emanuel Kant, que pensava que a moralidade pode resumir-se em um princípio fundamental, a partir do qual se derivam todos os deveres e obrigações. Chamou a esse princípio *imperativo categórico*. Na *Fundamentação da Metafísica dos Costumes* (1785) exprimiu o dessa forma: "Age apenas segundo aquela máxima que possas ao mesmo tempo desejar que se torne lei universal", sendo, também significativo esse outro pensamento kantiano: "Age de tal forma que trates a humanidade, na tua pessoa ou na pessoa de outrem, sempre como um fim e nunca apenas como um meio".

Era Contemporânea

O médico I. L. Nascher (1863-1944) pode ser considerado o pai da moderna Geriatria. Americano nascido em Viena, ali teve oportunidade de visitar casas de idosos e pôde verificar a boa saúde deles e escreveu: "Isso decorre do fato de que os idosos são tratados da mesma maneira que os pediatras tratam as crianças." Esse fato levou-o, em 1909, a criar um novo ramo da Medicina que ele denominou Geriatria. Em 1912, fundou a Sociedade de Geriatria em Nova York e em 1914 publicou o livro *Geriatria*. Em 1917, o *The Medical Review of Reviews* decidiu ter uma seção de Geriatria e convidou Nascher para seu editor.

Alfred Worcester (1855-1951) foi considerado um pioneiro em muitas áreas do conhecimento médico em Clínica, Cirurgia e Obstetrícia nos EUA. Iniciando sua carreira na Harvard Medical School sob a orientação de Oliver Wendell Holmes, Sr. Worcester foi o pioneiro a propor, entre outras coisas, a operação precoce na apendicite aguda e a internação dos tuberculosos. Seu livro de 77 páginas tem o curioso título *Cuidados com os Idosos, os Moribundos e a Morte* e foi, por muitos anos, considerado um clássico da literatura médica. Nesse texto pode-se ler: "A melhora e o conforto dos pacientes deveriam ser os objetivos principais e não o simples prolongar de suas vidas, mesmo porque a melhoria das condições de vida fornecidas aos idosos frequentemente reflete-se em um prolongamento de suas vidas, por restaurar sua vontade de viver. É importantíssimo tirar o idoso do leito que é, por vezes, a única maneira de salvá-lo. Se necessário deve o próprio médico carregá-lo como a uma criança desde o leito até uma poltrona próxima a uma janela aberta".

Pode-se ainda observar, nesse autor, interessante e válida avaliação do desempenho dos jovens médicos a partir de seu relacionamento com os idosos. "Creio que a qualificação de um jovem médico pode ser medida pela reação de seus pacientes idosos a seus cuidados com eles. Não existe maneira mais precisa de medir seu tato e cortesia, sua simpatia e dedicação. Estas são qualificações indispensáveis ao médicos. Alguns parecem tê-las como características naturais, com maior facilidade de expressão, que, com a prática, pode ser levada à facilidade de conduzir à ação os interesses de cada um".

Em 1939, Vincent Cowdry (1888-1975) escreveu seu livro *Problems of Aging*.

O progressivo interesse da comunidade médica pelos temas geriátricos desembocou nos EUA na criação de duas sociedades: The American Geriatrics Society, em 1942, iniciando seu jornal em 1946; e The Gerontological Society, em 1945, com seu jornal também em 1946.

Em 1950 foi fundada a International Society of Gerontology, que passou a congregar, em nível mundial, as sociedades médicas interessadas no estudo do envelhecimento.

No Brasil, apesar de se terem referências específicas sobre algumas particularidades do exame físico do idoso já no início do século 20, com trabalhos de Ovídio Pires de Campos, o interesse sistemático pela atenção ao idoso é bem mais recente. Apenas em 1961 é fundada a Sociedade Brasileira de Geriatria, posteriormente designada Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, tendo como fundador e primeiro presidente Roberto Segadas, do Rio de Janeiro. O primeiro serviço universitário aparece por volta de 1975 na Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob a direção de Yukio Moriguchi. A este viria juntar-se já na década de 1980 o Serviço de Geriatria da Universidade Federal do Rio Grande, sob a orientação de Jorge Silvestre.

Em São Paulo, o interesse pela Geriatria começa a se delinear na década de 1970, com a fundação, em 1975, da seção São Paulo da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, por meio do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual, dirigido por Reynaldo Chiaverini e que teve como estimuladores iniciais além do próprio Chiaverini as figuras de Wanderley Nogueira da Silva e de Ney Perracini.

Na Universidade de São Paulo, as atividades começam pouco depois dessa época. Em 1979, um grupo de médicos do Serviço de Propedêutica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo visitou centros de ensino e pesquisa gerontológica nos EUA, Inglaterra, Holanda, Alemanha e Itália,

conseguindo subsídios técnicos para a criação do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas, inicialmente ligado à disciplina de Propedêutica e a partir de 1982 como um serviço independente.

Pouco depois dessa data iniciaram-se serviços de Geriatria na Escola Paulista de Medicina, no Instituto do Coração e na Santa Casa de Misericórdia.

Em 1992, a Universidade de São Paulo incluiu a Geriatria como disciplina obrigatória no currículo do quarto ano médico, tendo sido realizado o primeiro concurso de livre docência em Geriatria. Ainda em 1992, iniciou-se o trabalho da Clínica Geronto-geriátrica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

O início do século 21 encontra o Brasil com grande número de serviços de Geriatria, particularmente na Região Sudeste. Chama a atenção a existência de diversos programas de Residência Médica em Geriatria credenciados pelo MEC, bem como grande número de cursos de especialização e difusão cultural em Geriatria e em Gerontologia. Tal condição tende a adequar, já tardiamente, o Brasil à realidade epidemiológica e aos desafios do futuro.

Do ponto de vista filosófico, a era contemporânea apresenta peculiaridades nem sequer imaginadas nos demais períodos históricos. À sequencia de escolas filosóficas modernistas somaram-se, a partir dos séculos 19 e 20, múltiplas linhas de pensamento, como idealismo, positivismo, materialismo, evolucionismo, espiritualismo, realismo, historicismo e existencialismo. A intensa evolução tecnológica ocorrida, particularmente após a Segunda Guerra, bem como notáveis mudanças sociológicas, como progressivo aumento da população idosa, diminuição do tamanho das famílias, que se tornaram nucleares, urbanização galopante de sociedades tradicionalmente rurais e progressiva participação das mulheres no mercado de trabalho, tornou patentes faces desconhecidas da realidade, com a consequente perplexidade diante de situações para as quais não existem soluções tradicionais. Por outro lado, as correntes filosóficas ligadas ao materialismo, individualismo e relativismo, já latentes na sociedade ocidental desde os séculos anteriores, encontraram terreno fértil na onda de hedonismo que se pode observar após a Segunda Guerra. O conceito de pessoa passou a ser relativizado por algumas correntes filosóficas, que negam ser esta condição intrínseca ao ser humano, negando-a aos limitados, aos ainda não nascidos, aos doentes terminais e a muitos que são apenas socialmente inconvenientes. Soluções impensáveis em outros momentos, como o aborto eugênico ou a eutanásia, podem ser vistas em prática em algumas sociedades no século 20, como a sociedade alemã no período nazista ou a sociedade soviética. Já no século 21, algumas sociedades, como a holandesa, tornaram realidade práticas de eutanásia, inclusive em menores de 12 anos.

A partir dos anos 1970, pode-se perceber a estruturação de uma abordagem filosófica dessas novas realidades pela chamada Bioética, termo utilizado para se referir a uma nova abordagem do ser humano, consistindo no estudo sistematizado da conduta humana no âmbito das ciências da vida e do cuidado da saúde. Poter define, em 1978 os princípios fundamentais da Bioética relacionando-os a beneficência, não maleficência, autonomia e justiça. De uma maneira geral, pode-se considerar a Bioética como interessada em problemas já historicamente presentes na consideração ética como é o caso do aborto, eutanásia, sigilo profissional etc. e a problemas emergentes de novas realidades tecnológicas como é o caso da tecnologia de reprodução, manipulação genética, transplantes etc.

Como aspecto positivo a Bioética representa uma evolução sobre a simples ética médica, na medida em que insere a consideração de todo o universo de atenção à saúde, além do profissional médico, incluindo, ainda, conceituação ampliada de saúde em seus aspectos ambientais e sociais. Por outro lado, a Bioética não se pode afastar das bases pessoais da dignidade humana, intrínseca ao próprio ser do homem. Nessa perspectiva, a Bioética também não pode ser confundida com a simples Epistemologia, em que pese ambas terem relação importante com os aspectos do atual desenvolvimento tecnológico. De fato, do ponto de vista epistemológico não é ético afirmar-se o que não seja comprovado pelo método científico; no entanto, realidades cientificamente comprovadas podem ser absolutamente contrárias à vida e dignidade humana.

A atualidade oferece uma realidade paradoxal no tocante à população idosa. Em nenhum momento da História foi tão grande a quantidade de idosos, com expectativas de vida cada vez maiores e com possibilidades de suporte técnico mais eficiente; por outro lado, em muito poucas épocas pode-se encontrar tão patentes evidências de desvalorização do ser humano limitado e tão poucas possibilidades de suporte humanizado a essas faixas da população.

A necessidade gritante de progresso humano nas relações sociais, a procura de um crescente conhecimento filosófico e antropológico que possa embasar uma Bioética bem-sucedida, em paralelo ao desenvolvimento tecnológico, será o melhor caminho para o desenvolvimento da Geriatria e da Gerontologia nos anos vindouros.

Capítulo 394

Particularidades Geriátricas do Tratamento

Tratamento Farmacológico

Milton Luiz Gorzoni

Introdução

Uso contínuo e simultâneo de vários medicamentos por parte de idosos é observação frequente na prática clínica. Estima-se que pacientes nessa faixa etária consumam médias acima de três substâncias ativas por dia.[1–6] Emprega-se nessas circunstâncias a palavra polifarmácia, com definições diversas, prevalecendo as que a conceituam como a tomada regular e simultânea de três ou de cinco medicamentos.[1,3–5] Percentuais significativos de idosos, independentemente do local de atendimento ou da definição utilizada como polifarmácia, são potenciais candidatos a altos índices de interações medicamentosas e/ou efeitos colaterais.[2,3,5,6] A associação desses dados clínicos a alterações próprias do envelhecimento humano provoca peculiaridades merecedoras de atenção ao se prescrever medicamentos a pacientes idosos

Terapia medicamentosa e envelhecimento

Idosos são pacientes que com frequência apresentam várias queixas e doenças simultaneamente.[1,2,4,5] Isto induz ao consumo de vários medicamentos ao mesmo tempo, não necessariamente por intermédio de prescrição médica de apenas um profissional da saúde. Acrescente-se também a automedicação – nem sempre relatada em consulta – e regimes terapêuticos complexos ou mal compreendidos devido a distúrbios auditivos, visuais ou cognitivos.

Agregam-se a esses fatos mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes do envelhecimento e merecedoras de atenção no ato da prescrição medicamentosa ao paciente idoso.

Farmacocinética

O envelhecimento humano provoca mudanças farmacocinéticas, ou seja, no processo de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos.[7,8] Isto gera alterações posologias – em dosagens, intervalo e/ou via de administração e padrão medicamentoso – muitas vezes relevantes ao paciente. Ignora-las pode determinar, em várias situações clínicas, quadros de complicações graves e risco de hospitalização e/ou de morte.[7–10] Deve-se atentar também ao fato de haver variações farmacocinéticas individuais, sendo necessário cautela em generalizações conforme o fármaco e a gravidade do quadro clínico.

Absorção

Funções gastrintestinais sofrem alterações com o envelhecimento e apresentam potencial de interferência na absorção de fármacos.[7–9,11] O aumento do pH gástrico, pela menor produção basal e máxima de ácido clorídrico, compromete a ionização e a solubilidade de alguns medicamentos. Igualmente, a redução da superfície da mucosa gastrintestinal e de seu fluxo sanguíneo retardam ou reduzem a absorção de vários fármacos. Ocorre também diminuição do esvaziamento gástrico, o que prolonga o período de absorção e/ou aumenta a degradação dos medicamentos pelo ácido clorídrico restante. Há semelhante redução quanto à mobilidade e esvaziamento intestinal. O transporte ativo e o efeito da primeira passagem hepática diminuem, interferindo na disponibilidade dos fármacos na circulação sistêmica.

A magnitude dessas alterações gastrintestinais e seus efeitos na absorção medicamentosas não são significativas na maioria dos idosos. Deve-se isto à extensa superfície da mucosa do aparelho gastrintestinal, que suporta normalmente as alterações próprias do envelhecimento. Apesar disto, recomenda-se atenção em associações idade + doenças + medicamentos, visto que apresentam potencial de interferência na absorção por via oral (VO) de fármacos. Exemplos comuns são observados na prática clínica pelo uso contínuo e regular de metformina e/ou inibidores da bomba de prótons que, ao interferir na absorção de cianocobalamina (vitamina B12), provoca anemia megaloblástica e/ou reduzem a absorção de medicamentos fracamente ácidos como sulfonamidas.[11]

Outras vias de absorção de fármacos merecem observação especial em idosos. Deve-se ter cautela em manter prescrições, dadas inicialmente VO, em pacientes com sondas de alimentação. Número significativo de apresentações farmacológicas por via enteral sofrem alterações em suas ações farmacológicas e/ou obstruem as sondas. A principal regra nessa circunstância é a de evitar apresentações na forma de cápsulas, drágeas e/ou de liberação prolongada. Recomenda-se consulta em literatura sobre essa via e medicamentos apropriados a ela.[12,13]

Colírios criam outra via alternativa de absorção a ser avaliada cuidadosamente em consulta clínica, visto que as dosagens dos fármacos em apresentações oftalmológicas são altas, devido ao baixo grau de absorção deles nos tecidos oculares. Acrescente-se a isto o fato de que uma gota de colírio equivale a 50 mℓ embora a cavidade palpebral retenha volume máximo de 30 mℓ, ou seja, 20 mℓ (40% da gota) não toca na córnea, indo diretamente para o sistema de drenagem lacrimal que, sendo mucosa, apresenta alto índice de absorção. Esse percentual aumenta em processos inflamatórios e/ou em hiperemias, devido à maior absorção vascular dos fármacos, ou em lacrimejamentos que diluem as substâncias e diminuem a absorção por via ocular delas. Exemplo comum na prática clínica é a prescrição de betabloqueadores de uso oftalmológico em idosos portadores de doenças sistêmicas (hipertensão arterial, insuficiência coronariana, tremor essencial) e usuários de betabloqueadores VO. A sobreposição das doses dos dois fármacos apresenta potencial de gerar efeitos colaterais como bradicardia, hipotensão e distúrbios do comportamento. A opção clínica mais simples nesses casos é a de reduzir a dose do betabloqueador VO até o término do uso do colírio equivalente.[14,15]

Outra via de administração medicamentosa que pode sofrer alterações durante o envelhecimento é a muscular. Notadamente em acamados por longo tempo ou com sequelas e/ou atrofias musculares. Essas situações provocam progressiva sarcopenia e alterações circulatórias.[16]

Distribuição

O envelhecimento altera significativamente a composição corporal com reflexos na distribuição medicamentosa.[7–9,11,16] O tecido adiposo aumenta de 15 para 30% do peso corporal total entre 25 e 75 anos de idade e a massa tissular total, particularmente pela perda de tecido muscular esquelético, decresce 30% no mesmo período de vida. Septuagenários contêm 20% a menos de água intracelular do que adultos jovens, gerando redução do volume de água corporal total. Essas alterações provocam em medicamentos lipossolúveis, como anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, deposição e liberação mais lentas do tecido adiposo com maior tempo de ação e de meia-vida. Em oposição, fármacos hidrossolúveis, como digitálicos e aminoglicosídios, apresentam menor volume de distribuição com altas concentrações plasmáticas e maiores efeitos medicamentosos. Isto leva a implicações na administração intravenosa de fármacos, com o uso de doses maiores de medicamentos lipossolúveis e de menores dos hidrossolúveis.[7–9,11,16]

Ocorre também diminuição da concentração sérica de albumina e aumento de glicoproteína ácida alfa-1. Número significativo de fármacos como, por exemplo, anti-inflamatórios não hormonais e anticoagulantes orais, são transportados pelas proteínas plasmáticas e a associação do envelhecimento com doenças graves e/ou desnutrição provoca ou acentua a queda na concentração sérica de albumina, principal proteína carreadora de fármacos circulantes. Pequenas variações nas concentrações séricas dessas proteínas possibilitam alterações de frações livres de substâncias próximas ou efetivas com toxicidade medicamentosa.[7–9,11,16] Fármacos ácidos são tamponados pela albumina sérica e os básicos pela glicoproteína ácida alfa-1 e, durante o envelhecimento, nota-se alterações da fração livre biologicamente ativa de medicamentos como propranolol e lidocaína que interagem com a glicoproteína ácida alfa-1.[11,16]

Cabe ao clínico considerar essas alterações de composições corporal e plasmática quando prescrever medicamentos em idosos, necessitando, em determinadas circunstâncias, individualizar as dosagens farmacológicas.

Metabolismo

Define-se biotransformação ou metabolização de fármacos como a conversão de medicamentos em metabólitos pelo fígado. Perde-se entre 20 e 50% da massa, peso e volume hepático entre os 30 e 80 anos de idade. Há também perda proporcional do fluxo sanguíneo do fígado e esplâncnico, o que gera menor reserva funcional no órgão com diminuição no metabolismo de fármacos fluxo-dependentes.[7–9,11,16,17] Isto provoca menor depuração medicamentosa, aumentando as concentrações séricas e os efeitos farmacológicos de fármacos como propranolol e furosemida.

Divide-se a metabolização hepática em duas fases principais: a fase I que converte os medicamentos em metabólitos ativos ou inativos e a fase II que define o grau de polaridade e de hidrossolubilidade dos fármacos para auxiliar sua eliminação intestinal e urinária. O envelhecimento reduz a atividade da fase I, provocando aumento da meia-vida de medicamentos metabolizados por ela como, por exemplo, benzodiazepínicos. Fatores coadjuvantes como gênero feminino, comorbidades, número e tipo de fármacos em uso concomitante e interações medicamentosas acentuam esse decréscimo do metabolismo hepático.

Cabe a observação que testes habituais de avaliação de função hepática não apresentam alterações em idosos. Este dado clínico prejudica a avaliação individual da real capacidade de biotransformação. Recomenda-se que fármacos com metabolização hepática devam ter a dose inicial reduzida entre 30 e 40% em pacientes com idade superior a 70 anos.[7–9,17]

Excreção

O processo do envelhecimento humano corre paralelo com a perda progressiva da reserva funcional renal. A maioria dos idosos apresenta equilíbrio homeostático basal normal mas com potencial de piora em situações de estresse, particularmente se agudas. Assim, desidratações, medicamentos nefrotóxicos, hipertensão arterial e diabetes melito aceleram a perda de função renal, reversível ou irreversivelmente.[7–9]

Essa curva decrescente na reserva funcional renal, paralela ao envelhecimento, decorre de vários fatores: (1) perda de 20 a 25% massa renal, principalmente cortical, entre 30 e 80 anos de idade; (2) progressiva esclerose glomerular e nas arteríolas aferentes; (3) fibrose intersticial com menor ação tubular, particularmente nos nefrons de alça longa.[7–9,18] A somatória desses fatores resulta em queda na capacidade total de filtração glomerular e de concentração urinária máxima e provoca o decréscimo da taxa de filtração glomerular em aproximadamente 9% por década de vida após a idade de 30 anos. Cabe assim, atenção a medicamentos com excreção renal – como lítio, digoxina e aminoglicosídios – pois sua meia-vida estará aumentada.[7–9,11,16,18]

Visto que a perda da massa muscular ocorre paralelamente com a redução da função renal, a análise isolada das concentrações séricas de creatinina não necessariamente espelham o grau de comprometimento funcional dos rins. Havendo o risco de se superestimar a função renal em idosos, recomenda-se particularmente quando da necessidade de ajuste da dosagem de fármacos – como, por exemplo, vancomicina e aminoglicosídios – o uso de *clearance* de creatinina ou fórmulas como a de Cockroft e Gault:[19]

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg\%)} \times 0{,}85 \text{ (mulheres)}}$$

Atenção também à redução de 50% do fluxo plasmático renal entre 40 e 90 anos de idade, com a formação de circulações colaterais e aumento da vulnerabilidade renal a alterações circulatórias como as relacionadas com quadros de insuficiência cardíaca e hipotensão arterial. Igual menção merece a observação sobre a maior dependência à secreção de prostraglandinas como contraponto aos efeitos vasoespásticos locais da renina na filtração glomerular. Isto gera o encontro comum de piora da função renal em idosos medicados com anti-inflamatórios não hormonais.[7–9,11,18] Deve-se ainda observar que o aparelho justaglomerular, em consequência da redução do fluxo plasmático renal, produz menor volume de renina/aldosterona, interferindo em sua capacidade de adaptação a situações vinculadas a perda de volume ou hipercalcemia e a diuréticos poupadores de potássio.[7–9,18]

Farmacodinâmica

Conceitua-se farmacodinâmica como a medida e a definição do tipo, intensidade e duração do efeito de uma concentração determinada de um fármaco em seu local de ação. Em oposição às alterações farmacocinéticas relacionadas com o envelhecimento, que têm seu início em torno da quarta década de vida, as mudanças farmacodinâmicas provocadas pela idade ocorrem normalmente após os 70 anos, notadamente as relacionadas com receptores específicos.[20]

O envelhecimento humano interfere em mecanismos homeostáticos e em receptores e locais de ação como descritos a seguir.

Alterações em mecanismos homeostáticos

Idosos apresentam com regularidade respostas desproporcionais a vários tipos de medicamentos. Isto decorre, pelo menos parcialmente, de alterações em várias funções orgânicas produzidas pelo envelhecimento.[7–9,20,21] Há progressiva perda de sensibilidade no sistema nervoso autônomo, provocando quadros como os de hipotensão postural e disfunções vesical e intestinal. Surgem alterações tanto na barorregulação, o que dificulta o controle postural, como na termorregulação propiciando maior risco de hipotermia e ausência ou menor intensidade de hipertermias. Aumenta a frequência de disfunções cognitivas relacionadas com o *delirium*, demências senis e quadros depressivos. Observa-se também mudanças metabólicas, como aumento de intolerância à glicose, de sensibilidade à ação e inibição enzimática e da imunidade, particularmente devido a diminuição da resposta celular.

Modificações em receptores e locais de ação

Fármacos e seus agonistas interagem com receptores celulares que, por intermédio de ligações enzimáticas, amplificam respostas específicas na estrutura tissular, alterando, assim, a homeostase.[7–9] Vários passos farmacodinâmicos entre a conexão do medicamento com seu respectivo receptor até a resposta específica final podem sofrer alterações, de forma não uniforme, durante o envelhecimento.[7–9,20] Destaque às alterações em receptores colinérgicos, alfa e beta-adrenérgicos e GABA, com mudanças de afinidade e capacidade reativa a fármacos como atropina, clonidina e benzodiazepínicos.[7–9]

Clínica

As alterações farmacológicas descritas neste capítulo indicam o observado rotineiramente na prática clínica: idosos são constantes desafios terapêuticos a todas especialidades médicas. O uso abusivo de medicamentos e/ou polifarmácia propicia maior risco de reações adversas e de interações medicamentosas. Cabe a observação da necessidade do médico clínico nessas circunstâncias para agregar de forma racional diferentes posologias originárias do tratamento de diversas doenças simultâneas.

Regras básicas necessárias à boa prescrição medicamentosa para pacientes dessa faixa etária encontram-se relacionadas a seguir.[1–11,20,21]

Tratar apenas quando a qualidade de vida estiver prejudicada

Avaliar a real necessidade do fármaco prescrito, analisando outras opções, medicamentosas ou não, para o tratamento proposto. Recomenda-se o uso mais restrito possível de sintomáticos e contatos periódicos entre os médicos assistentes de cada paciente para que ocorra coordenação de condutas. Reduz-se, desse modo, o risco de interações farmacológicas e de redundância medicamentosa, ou seja, de sobreposição de fármacos com ações semelhantes.

Começar e aumentar medicações gradativamente

Alterações de peso, área e composição corpórea, metabolização e excreção provocados pelo envelhecimento determinam doses iniciais entre 25 e 50% das indicadas para adultos jovens em vários medicamentos. As doses devem ser aumentadas progressivamente, semanal ou quinzenalmente e entre 10 e 25%, até o paciente apresentar efeitos colaterais e/ou chegar à dose do adulto jovem. Observa-se regularmente a melhora clínica de idosos, mesmo com doses “subterapêuticas”, não estando aparentemente relacionada com “efeito placebo”. Esse dado deve fazer

parte de análise em mudanças da posologia em uso. Atenção também a regimes terapêuticos complexos, quando possível, pacientes nessa faixa etária devem ser medicados com doses únicas diárias em razão do aumento da meia-vida de vários fármacos e da melhor aderência ao tratamento.

Recomenda-se cuidado ao aplicar protocolos, diretrizes e consensos baseados em estudos com casuísticas de adultos jovens e/ou de meia-idade em idosos, notadamente os mais dependentes, frágeis, com múltiplas doenças e os de idade acima de 80 anos. Aconselha-se o uso de informações sobre medicamentos potencialmente inapropriados a idosos. Há listas desses medicamentos – definidos como fármacos com risco de provocar efeitos colaterais superior aos benefícios em idosos – e todas são auxiliares úteis na prática clínica como orientação à prescrição e prevenção de iatrogenias. Várias delas foram publicadas nas duas últimas décadas.[22–26] As versões dos critérios de Beers[26] tornaram-se as mais citadas e utilizadas mundialmente. Encontra-se na literatura brasileira traduções para o português de duas dessas listas (PRICUS e Beers – versão 2003).[27]

Objetivos e acompanhamento de tratamento com padrões definidos

Deve-se, sempre que possível, estabelecer a indicação precisa de cada novo medicamento, prazo para ação plena e programação de retirada e/ou substituição. Anotações em prontuários médicos, justificando o tratamento, reduzem o risco de redundância medicamentosa. Despender tempo explicando a finalidade, intervalo de ação plena, período de uso e efeitos colaterais de cada medicamento reduz o risco de interpretações errôneas e/ou comparações com dados de bulas farmacêuticas ou de portais eletrônicos. Solicitar a elaboração de uma espécie de diário sobre as reações aos fármacos e o relato deste em cada consulta médica é outra forma de diminuir o risco de efeitos colaterais e de interações medicamentosas. Embora óbvia, cabe sempre a lembrança de que em caso de algum sintoma novo, relacionado com o consumo de determinado medicamento, deve o paciente procurar assistência médica.

Tempo de uso e análise de retirada de medicamentos avaliados periodicamente

Comum na prática clínica o encontro de idosos relutantes em trocar medicamentos por que disseram anteriormente a eles que os fármacos em uso eram “para o resto da vida”. Embora de uso contínuo, deve-se sempre lembrar ao paciente que o corpo humano sofre alterações pelo envelhecimento, o que obriga eventuais reajuste de doses ou substituições dos medicamentos utilizados. A boa prática clínica propõe que ocorram tentativas semestrais ou anuais, de retirada de algum dos medicamentos. A utilização de fármacos inespecíficos, sintomáticos ou sem prescrição médica é relativamente comum em idosos e deve sempre ser arguida. Medicamentos como laxantes e hipnóticos podem interferir em outros fármacos ou simular doenças, reduzindo espaço para novas terapias.

Levar todos os medicamentos a cada consulta

Solicitar aos pacientes que tragam à consulta todos os medicamentos utilizados na semana anterior à reavaliação médica permite observar como lidam com a medicação e, frequentemente, detecta-se o consumo de fármacos não prescritos ou já retirados do tratamento. Cabe lembrar ao idoso e/ou a seus familiares que medicamento significa toda substância com fins terapêuticos em uso naquela momento. È frequente a observação do consumo de vitaminas, fitoterápicos, laxantes, sintomáticos e produtos tópicos, como colírios e pomadas, não referido pelos pacientes. A justificativa mais frequente é a de não considerar esses produtos como fármacos ou de que não fazem mal, tendo em vista sua origem natural, sua ação local ou seu uso esporádico. Ao insistir para que os idosos tragam todos os medicamentos a cada consulta permite detectar situações como o uso simultâneo de ácido acetil salicílico, *Ginkgo biloba* e anti-inflamatórios não hormonais, aparentemente fármacos inocentes, mas todos com ação antiagregante plaquetária e potenciais causadores de hemorragias no usuário.

Medicação simples e alterações paulatinas

A administração de medicação de mais baixo custo, com menor número de tomadas diárias e embalagens de fácil manipulação colabora para que os tratamentos apresentem efeitos positivos. Sempre que possível, ao iniciar, suspender, aumentar ou diminuir a dose de determinado medicamento, deve-se procurar não alterar o restante da

posologia. Analisam-se, por conseguinte, de forma mais fácil, os efeitos benéficos e adversos de cada fármaco.

Sumário

Torna-se necessário a todo profissional da saúde envolvido na assistência a populações idosas estar atento ao padrão terapêutico medicamentoso desse segmento etário. Há o risco concreto de graves iatrogenias, incluindo-se hospitalizações e morte, que pode ser minimizado com o desenvolvimento de normas e condutas correlacionadas com as mudanças corporais provocadas durante o processo do envelhecimento humano.

Tratamento Complementar e o Paciente Idoso

José Antonio Curiati, Yolanda Maria Garcia, Helena Izzo e Silvia Affini Borsoi Tamai

Introdução

A terapia do indivíduo idoso é um tópico de extrema importância no estudo da Gerontologia. A definição da terapia mais adequada às necessidades do paciente que está sendo atendido passa por diversas questões relevantes e desafiadoras, que podem contrariar alguns princípios básicos claramente aplicáveis a adultos jovens, como, por exemplo, o da busca de um único diagnóstico para justificar todos os sintomas e sinais descritos. Fatores como alta prevalência de quadros clínicos imprecisos, que dificultam a realização de bons diagnósticos com base principalmente nessas informações, são outro motivo para que a escolha da terapia dos idosos tenha peculiaridades bastante próprias. Ultrapassado o obstáculo do diagnóstico, surgem novos problemas que quase sempre são de difícil resolução para essa população: toxicidade excessiva de drogas teoricamente bem indicadas, problemas quanto a interações medicamentosas, muito mais prováveis nessa idade, efeitos colaterais insuportáveis. Essas dificuldades têm grande relação com a idade cronológica do paciente, tornando-se mais prováveis à medida que ela aumenta, mas também com um fator que exige muito maior capacitação do profissional de saúde, que é a perda de capacidade funcional, muito mais provável no idoso, em particular nas idades extremamente avançadas, mas que ocorrem em um ritmo que pode variar muito de indivíduo para indivíduo.

As condições descritas anteriormente fazem com que a terapia não farmacológica se torne uma opção particularmente atraente para a população idosa.

A expressão tratamento complementar pode comportar dois tipos de interpretação. Uma delas é o tratamento com medidas terapêuticas descritas pela medicina convencional, mas que não utilizam fármacos como agentes terapêuticos, que poderia ser também chamada de terapia não medicamentosa. Serão descritas duas modalidades terapêuticas de aceitação tradicional e grande utilidade na abordagem do indivíduo idoso: fisioterapia e terapia ocupacional.

A outra interpretação é chamar de medicina complementar o que há alguns anos era denominado “medicina alternativa”, termo hoje rejeitado por seus praticantes que têm uma formação científica convencional e que julgam indispensável a adoção de critérios científicos para a avaliação de segurança e resultados desses métodos.

Neste capítulo, procurar-se-á oferecer uma visão gerontológica dessas duas formas de definir tratamento complementar, tentando disponibilizar ao leitor algumas possibilidades seguras de proporcionar ao idoso estratégias não medicamentosas de resolver suas questões de saúde.

Prevalência do uso de terapias alternativas e complementares

Estudos recentes têm destacado a grande procura pelas chamadas terapias alternativas e complementares (TAC). O primeiro grande estudo a chamar a atenção para esse fato foi o de Eisenberg *et al.*,[1] mostrando que em 1990, nos EUA, 60 milhões de americanos, ou 33,8% da população, havia usado, no ano anterior, alguma forma de terapia alternativa, em um total de aproximadamente 425 milhões de consultas com chamados terapeutas alternativos, correspondendo a 40 milhões de consultas a mais do que com médicos de atendimento primário. Esse mesmo estudo mostrou ainda, que 70% dos usuários das TAC não informaram a seus médicos o uso dessas terapias. O gasto com as TAC foi estimado em cerca de 13,7 bilhões de dólares, correspondendo 10,3 bilhões a gastos não

reembolsáveis. As principais terapias utilizadas foram prece, relaxamento, quiroprática e massagem. As principais condições que acarretaram busca de tratamento foram dores de coluna, de cabeça e articulares, ansiedade, depressão, alergias e dores.

O mesmo Eisenberg, em novo estudo[2] comparando a evolução da procura por terapias complementares, mostra que no período de 1990 a 1997, o uso delas aumentou de 33,8 para 42,1% da população; o número de consultas com terapeutas alternativos aumentou 47%, de aproximadamente 425 para 629 milhões de consultas, agora excedendo em 243 milhões o número de consultas previstas para todos os médicos de atendimento primário; os gastos aumentaram 45,2% atingindo 21,2 bilhões de dólares, sendo 12,2 bilhões não reembolsáveis. As principais doenças tratadas foram condições crônicas, como problemas de coluna, ansiedade, depressão e dores de cabeça.

Entre americanos acima dos 65 anos, o uso de TAC também é elevado, mas significativamente menor do que abaixo dos 65 anos. Segundo Foster *et al.*,[3] o uso de TAC no ano anterior havia sido de 30% contra 46% na população abaixo dos 65 anos, e o número de consultas com um terapeuta alternativo havia sido de 19%, contra 26% abaixo dos 65 anos. Estimou-se em 63 milhões o número de consultas de idosos com terapeutas alternativos. As principais terapias utilizadas foram quiroprática (11%), fitoterapia (8%), relaxamento (5%), megadoses de vitaminas (5%) e cura espiritual (4%). Um dado novo apresentado nesse estudo foi o de que idosos em acompanhamento com clínicos gerais recorreram às TAC mais frequentemente (34% *versus* 7%) do que aqueles sem médicos. Quanto maior o número de consultas médicas, maior a probabilidade do uso de TAC e de consultas com um terapeuta alternativo. As mais baixas taxas de uso de TAC estiveram entre os que não consultaram um médico no ano anterior. Entre os pacientes com mais do que seis consultas anuais com um médico tradicional, quase 50% utilizaram alguma TAC. A busca de tratamentos com TAC pelos idosos americanos não significa rejeição à medicina ou abandono do sistema médico tradicional, pois a maioria dos idosos usuários de TAC é a mesma que utiliza os serviços médicos tradicionais, provavelmente buscando algo que não tem encontrado, ou não é oferecido pelo sistema de saúde oficial. Da mesma forma que jovens, 57% dos idosos não relatam ao médico o uso das TAC. Isso também ocorreu em uma população idosa de um seguro de saúde[4] que oferece cobertura para quiroprática e acupuntura, em que 41% dos idosos fizeram uso de TAC, principalmente de fitoterápicos (24%), quiroprática (20%), massagem (15%) e acupuntura. Embora 80% admitissem ter recebido substancial benefício do uso da TAC, a maioria – 58% – não discutiu o uso dessas terapias com o seu médico. Essa taxa elevada é particularmente problemática nos idosos, em função de interações medicamentosas.

Também na Itália, o uso de TAC foi significativo, de acordo com estudo conduzido entre 1996 e 1997 com idosos da comunidade em Pádua, ocorrendo o uso de pelo menos uma TCA em de 29,5%, principalmente fitoterápicos (47%) e acupuntura (34%).[5]

Não são conhecidos estudos semelhantes em nosso meio, mas pode-se supor que a situação não seja diferente da de outros países.

Preditores do uso de terapias alternativas e complementares

Entre os preditores do uso de TAC estão:[6] nível educacional mais elevado; considerar-se em pior condição de saúde; orientação holística em relação à saúde, ou seja, a crença na importância do corpo, mente e espírito na saúde; a ocorrência de experiência transformadora com alteração da visão pessoal do mundo; pertencer a grupo cultural comprometido com ecologia, feminismo, espiritualidade e crescimento pessoal. Entre os problemas de saúde estão ansiedade, dores nas costas e crônicas, bem como problemas urinários. A insatisfação com a medicina convencional não foi fator preditor do uso das TAC.[6]

Entre os idosos, os usuários de TAC tendem a ser mais jovens, mais educados, apresentarem ou artrite e/ou depressão e ansiedade, engajados em exercícios, praticantes de meditação e com consultas médicas mais frequentes.[4]

Esses estudos mostram o aumento da população buscando TAC, mais do que a elevação do número de consultas por paciente; que a maioria das doenças em que se busca auxílio nas TAC é adequadamente tratada pela medicina convencional; as pessoas que buscam TAC tendem a pertencer a um nível socioeconômico e cultural diferenciado; e que os médicos não são informados desse uso na maioria das vezes. Esse fenômeno pode ser entendido pelo estudo de Burstein *et al.*[1] com 480 mulheres com câncer de mama em estádios iniciais, que mostrou o uso de TAC em 28%, associadas à terapia convencional. As características das usuárias de TAC, 3 meses e 1 ano

após o diagnóstico mostrou: maior evidencia de depressão, baixos níveis de satisfação sexual, maior medo de recorrência da doença e sintomas somáticos mais graves e mais frequentes. Em conclusão, essas mulheres buscaram TAC para aliviar seu desconforto.

O que se percebe é que desejo por contato e atenção (contato e atenção são as características primordiais de todas as TAC) é tão forte que as pessoas estão dispostas a pagar do próprio bolso para satisfazer essa necessidade. Em última instância, talvez se possa atribuir o fenômeno TAC a uma relação médico-paciente negligenciada e a um apelo para o resgate do humanismo médico hoje relegado a plano secundário pelo avanço tecnológico.

Fonte de informação científica sobre terapias complementares

O National Center for Complemenary and Alternative Medicine (NCCAM) facilita a pesquisa e a avaliação de práticas alternativas e complementares, fornecendo informações sobre uma variedade de práticas para os profissionais de saúde e para o público. O NCCAM foi criado pelo governo americano em 1998, ligado aos National Institutes of Health, para estimular, desenvolver e financiar pesquisas com TAC. O NCCAM pode ser contatado pelo website www.nccam.nih.gov.

Definição e classificação das terapias complementares pelo National Center for Complemenary and Alternative Medicine

O NCCAM define as práticas complementares, como os cuidados de saúde e práticas médicas, que não são correntemente parte integral da medicina convencional. A lista das práticas que são consideradas alternativas ou complementares muda continuamente à medida que práticas são aprovadas como seguras e eficazes e se tornam parte da medicina convencional.

O NCCAM classificou as TCA em cinco principais grupos:

- Sistemas médico-alternativos: medicina tradicional chinesa [MTC], acupuntura, *ayurveda*, naturopatia, homeopatia, medicina tibetana etc.
- Técnicas mente-corpo: meditação, hipnose, dança, arte e musicoterapia, cura espiritual e prece
- Tratamentos biológicos: fitoterapia, suplementos dietéticos, dietas especiais e medicina ortomolecular
- Métodos corporais e manipulativos: quiroprática, massagem etc.
- Terapias energéticas: *reiki*, toque terapêutico, magnetismo etc.

Técnicas mente-corpo

As técnicas mente-corpo visam utilizar a capacidade da mente em afetar funções corporais e sintomas. Baseia-se nas interações entre a mente e os sistemas neurológico, hormonal e imunológico.

Dentre as técnicas mente-corpo, a mais bem estudada é a meditação. Em uma linguagem atual, a meditação pode ser entendida como um processo mental consciente que, por meio da autorregulação da atenção, induz a um conjunto de alterações fisiológicas integradas.[8] O fundamento da meditação é a focalização intencional da atenção sobre pensamento, som ou imagem por um período (autorregulação da atenção). As diversas técnicas de meditação têm princípio comum: focalização da atenção mental sobre um objeto de meditação (imagem, som, respiração, sensações físicas e estados emocionais). O termo meditação, então, refere-se a uma família de técnicas que tem em comum a tentativa consciente de focalização da atenção de uma forma não analítica.[9]

As técnicas de meditação são, de modo geral, consideradas seguras, e a ocorrência de efeitos adversos parece ser incomum,[10] mesmo havendo milhões de praticantes regulares.

Estudos clínicos com as várias técnicas de meditação mostram efeitos positivos em hipertensos;[11] no alívio de dor crônica;[12,13] na regularização do padrão de sono em pacientes com insônia crônica;[14] em dor no pós-operatório de cirurgia cardíaca;[15] em psoríase grave;[16] na ansiedade generalizada e pânico,[17] e na depressão recorrente.[18] Do ponto de vista cardiovascular, os estudos clínicos com meditação mostram aumento da tolerância ao exercício, do trabalho máximo realizado e do retardo no início da depressão do segmento ST em coronariopatas;[19] melhora significativa no tempo de exercício até a depressão do segmento ST, na depressão máxima do segmento ST e na

qualidade de vida em mulheres com síndrome X cardíaca;[20] redução da aterosclerose carotídea em negros hipertensos medida pela espessura da camada íntima da média da carótida;[21] diminuição da incidência de doença cardíaca isquêmica, bem como infarto do miocárdio fatal, em pacientes com pelo menos dois fatores de risco para doença coronariana (hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo).[22]

Os principais sucessos terapêuticos das técnicas meditativas são conseguidos por intervenções combinadas, que apresentam também alguns dos estudos de melhor qualidade científica. O Lifestyle Heart Trial, de Ornish *et al.*,[23] combina meditação, visualização, relaxamento progressivo, além de dieta vegetariana e exercício físico moderado. Ao longo dos anos, Ornish *et al.* vêm demonstrando, de forma consistente, regressão de placa coronariana, em estudo arteriográfico;[24,25] a viabilidade dos pacientes manterem as alterações do estilo de vida por 5 anos, com continuação da redução do diâmetro médio da estenose e do risco de evento cardiovascular.[26] A avaliação de perfusão miocárdica, por tomografia por emissão de pósitrons, também mostra diminuição do tamanho e da gravidade das anormalidades de perfusão.[27] Esse programa também foi capaz de evitar revascularização miocárdica por, pelo menos, 3 anos, a um custo substancialmente menor, sem aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular, com redução no número de crises anginosas comparáveis àquelas obtidas com a revascularização do miocárdio.[28]

Em idosos ambulatoriais do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com insuficiência cardíaca, meditação melhorou a qualidade de vida, tanto do ponto de vista físico quanto do emocional; reduziu o nível da norepinefrina plasmática; e melhorou a eficiência ventilatória avaliada por teste ergoespirométrico.[29]

As evidências sugerem que as várias técnicas de relaxamento e meditação podem tornar-se mais amplamente utilizadas, como parte integrante da assistência médica, com riscos mínimos e possíveis benefícios significativos, podendo ser facilmente aplicadas no contexto da medicina convencional.

Bases de dados científicos sobre terapias alternativas e complementares

O NCCAM e a National Library of Medicine (NLM) desenvolveram conjuntamente o *Complementary and Alternative Medicine on PubMed (CAM on PubMed),* uma ferramenta de pesquisa grátis e de fácil uso para o encontro de citações em revistas científicas sobre TAC e *links* para *websites* de 1.800 revistas. O *CAM on PubMed* está disponível em http://nccam.nih.gov/. Também pode ser acessado em http://www.ncbi.nim.nih.gov/PubMed, selecionando *Limits* e escolhendo *Complementary Medicine* como subgrupo.

O Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM) financia pesquisas com TAC em câncer e fornece informação sobre TAC relacionados com o câncer para profissionais de saúde e para o publico em geral, podendo ser acessado em http://occam.nci.nih.gov/.

Acupuntura, medicina tradicional chinesa e o idoso

A acupuntura, oficializada no Brasil como especialidade médica no ano de 1995, é uma parte da Medicina Tradicional Chinesa. Trata-se de uma técnica terapia originária da China e cuja prática se disseminou por diversos países asiáticos ao longo dos séculos. Existem descrições de técnicas com diferenças maiores ou menores, praticadas em vários outros países dessa região do mundo, incluindo Japão, Coreia e Filipinas. Sua utilização se estende, além da medicina humana, à medicina veterinária.

A MTC é um sistema completo, como a medicina oficial ocidental, que comporta estratégias para diagnóstico, incluindo dados de anamnese, exame físico, mecanismos fisiopatológicos para as doenças, agentes etiológicos endógenos (internos) e exógenos (externos). Oferece, como terapia, dietas, recomendação de hábitos de vida considerados saudáveis, fármacos, sob forma de ervas (fitoterapia), exercícios físicos (*Tai Chi Chuan* e *Xi Gong*), massoterapia (*Do-In* e *Shiatsu*) e acupuntura.

A acupuntura, que na sua denominação original é designada como acupuntura e moxabustão, consiste na estimulação de pontos determinados da superfície corporal pela introdução de agulhas muito finas, a profundidades e de formas que variam de acordo com o local da inserção e com o efeito desejado. Existem registros sugestivos da utilização dessa técnica, ainda em uma forma muito primitiva, há até 5.000 anos. As agulhas mais primitivas eram

feitas em pedra, posteriormente em madeira, e mais tarde foi introduzida sua produção em metal. Registros históricos propõem que o tipo de metal utilizado poderia modificar o efeito terapêutico da inserção, porém, essa noção não é aceita nos dias atuais pela versão científica cartesiana do procedimento. A moxabustão consiste em aquecer os mesmos pontos que podem ser tratados pela inserção de agulhas ou mesmos pontos em que não se recomenda agulhamento, obtendo-se, dessa forma, efeitos terapêuticos diferentes.

Dentro da visão moderna de medicina, a acupuntura deve ser praticada mediante conhecimento do diagnóstico convencional da doença a ser tratada, de forma a garantir que será oferecida a melhor opção terapia disponível, independentemente das preferências filosóficas do médico ou do paciente (mesmo que o paciente deseje ser tratado por acupuntura, é dever ético do médico informá-lo da existência de outras opções e das vantagens e riscos da escolha feita por ele). Por envolver a necessidade de diagnóstico, ao mesmo tempo que a medicina convencional aceita a acupuntura como método terapêutico, restringe também a prática a profissionais capacitados a fazer diagnósticos amplos e a prática de procedimentos invasivos, ou seja, médicos, dentistas e veterinários, devendo os dois últimos só praticá-la dentro do âmbito de suas respectivas especialidades, isto é, veterinários em animais e dentistas em queixas craniocervicais vinculadas à área odontológica. O material utilizado deve seguir as recomendações habituais para instrumentos e material a ser utilizado em terapia humana: esterilização adequada prévia, descarte após único uso, com cuidados de proteção ambiental a aos trabalhadores em serviços de saúde.

O indivíduo idoso é descrito, pela Medicina Tradicional Chinesa, de uma forma muito semelhante à da ciência moderna. O acesso aos textos básicos da MTC é bastante limitado pelas barreiras linguísticas, distorções produzidas pelas sucessivas traduções, mas, principalmente, por questões temporais e culturais. Esses conhecimentos foram adquiridos e acumulados em uma época remota, dentro de uma civilização bastante diferente da ocidental atual. A linguagem utilizada é arcaica, e sua interpretação literal com certeza distorce o sentido original dos textos. Sua criação ocorreu em um ambiente que desconhecia alguns princípios básicos da biologia moderna, como a microbiologia, a imunologia, a fisiologia do organismo humano e a fisiopatologia das doenças. Existe também um padrão diferente na difusão tradicional dos conhecimentos na MTC e na medicina moderna. Enquanto na ciência ocidental o procedimento padrão é a rápida divulgação de conhecimentos adquiridos, desde que resguardados os direitos comerciais às patentes, nas escolas antigas da MTC as informações deveriam ser transmitidas exclusivamente aos membros de um círculo de confiança do mestre e sua divulgação fora dele constituía-se em um ato de traição. Embora essa tradição tenha sido abandonada nos dias de hoje, com certeza, dificultou muito a disseminação desses conhecimentos antigos.

Apesar desses obstáculos, é extremamente interessante a comparação dos conceitos da MTC com a medicina científica moderna. Usando terminologia diferente, ambas descrevem o processo de envelhecimento como a perda da reserva funcional e da capacidade de manutenção da homeostase. A MTC tem uma visão bastante integrada do funcionamento do corpo humano, compreendendo que o mau funcionamento de um setor do organismo produz efeitos deletérios em todo o sistema.

Como a medicina moderna, descreve o idoso como um indivíduo com maior risco para desenvolver doenças, típicas dessa fase da vida e que deve ser abordado de forma particularizada. Descreve o maior risco de desenvolvimento deficiências nutricionais pelo idoso, embora usando uma linguagem diferente, e sugerindo a manutenção do bom estado nutricional como uma estratégia para a manutenção da boa saúde nessa idade. Propõe que a terapia do idoso leve em consideração suas características peculiares, para que seja eficiente.

A acupuntura, como as demais terapias não medicamentosas, apresenta diversas vantagens no idoso. Ao evitar a introdução de novos medicamentos, ou até mesmo permitir a redução dos medicamentos em uso, auxilia na solução de um problema bem conhecido em geriatria, que é o uso de múltiplos medicamentos como consequência da comorbidade comum nessa fase da vida. Além de ser um bom recurso para controle da dor, uma queixa de alta prevalência no idoso, produz simultaneamente outros efeitos interessantes, como a melhora do sono ou a redução da ansiedade, também queixas frequentes nessa população. Por outro lado, ao produzir resultados por meio da estimulação do próprio organismo para que produza substâncias endógenas que tenham resultado benéfico, seu efeito é limitado no idoso, pela própria queda da reserva funcional. Em termos práticos, isso se traduz em tratamentos mais prolongados e recidivas mais precoces de sintomas. Além disso, como em pacientes idosos há predomínio de doenças crônico-degenerativas, com presença de lesões estruturais, o idoso tende a ter pior evolução no tratamento por acupuntura, em comparação com o adulto jovem. Apesar disso, por conta das vantagens dessa modalidade terapia, sua utilização na população idosa pode ser bastante benéfica.

Fisioterapia em geriatria

Depois de anos de estudos sobre o envelhecimento, pode-se considerar que o envelhecer está relacionado não apenas à idade cronológica, mas a um processo biopsicossociocultural.

Para entender de maneira mais ampla o processo de envelhecimento e sua prevenção, as incapacidades, as doenças degenerativas, as deficiências e as mudanças sociais existentes, é necessário uma abordagem multidisciplinar. Estar com saúde compreende um conceito muito mais amplo e que depende de cada indivíduo, da maneira como ele lida com a sua motivação, suas conquistas, suas derrotas, sua independência e autonomia.

Estudo epidemiológico realizado no município de São Paulo mostrou que 86% dos idosos da comunidade eram portadores de pelo menos uma doença crônica e 46% deles necessitavam de alguma ajuda para realizar ao menos uma atividade básica e/ou instrumental da vida diária.

O estudo mostrou que cerca de 30% dos idosos têm comprometimento em sete ou mais atividades da vida diária (AVD), o que os torna um encargo para a família e para o sistema de saúde. Mostrou que 19,2% têm dificuldade nas atividades básicas de vida diária (ABVD).

Já segundo o estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento na América Latina e Caribe (SABE),[30] no município de São Paulo, no ano de 2000 verificou-se que há uma dissociação entre o desempenho nas atividades de vida diária (AVD) com a idade avançada e o gênero, no caso o feminino.

Pode-se considerar que a questão da dependência é cada vez mais real em nosso meio, pois, pelo último censo, em 2000, já se contava com 25 mil centenários no Brasil. Esse fato representa uma conquista social e é reflexo de progressos técnico

e científico e de uma ampla cobertura dos serviços de saúde, já que essa população é a sua maior consumidora. Por outro lado, mostra uma necessidade de mudança nas políticas públicas, para que sejam adequadas ao atendimento dessa faixa etária.

Fisioterapia

A fisioterapia em gerontologia desenvolve atividades relacionadas a: promoção de saúde do idoso, em que a ênfase é a educação em saúde; prevenção de deformidades e incapacidades. A reabilitação gerontológica, que engloba a geriátrica, parte para uma ação preventiva, enfatizando não só a doença, mas a intervenção precoce e a promoção do envelhecimento saudável, a manutenção e a recuperação da capacidade funcional.

Segundo Becker e Kaufman,[31] reabilitação gerontológica é um conjunto de intervenções diagnósticas e terapias cujo objetivo é o de manter e/ou restaurar a capacidade funcional dos idosos, otimizando o potencial individual.

A reabilitação geriátrica tem como objetivo otimizar a capacidade funcional, a partir do desenvolvimento de uma doença, com alterações cardiorrespiratórias, neurológicas como demência, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral (AVC), reabilitação vestibular e um campo novo, relacionado com os pacientes fora de possibilidades terapêuticas de cura, em que a atuação visa ao conforto do paciente.

Segundo Pfeiffer, cuidar dos idosos requer treinamento especializado em geriatria e em gerontologia, o que inclui conhecimento das doenças e distúrbios comuns que afetam essas pessoas, as manifestações não específicas de doenças típicas, as doenças que as acometem primariamente, enfim uma abordagem multidisciplinar ampla.

A atuação da fisioterapia com grupos de idosos vem aumentando a cada ano. Também cresce o número de grupos da terceira idade nas comunidades de bairro, nos clubes e nas igrejas, nos quais são incentivadas as atividades físicas. A maioria dos cursos de Fisioterapia já está incluindo em seus currículos a disciplina de Fisioterapia em Gerontologia e Geriatria.

O trabalho do fisioterapeuta na promoção da saúde do idoso visa ao atendimento em grupo, em que é feito um trabalho educativo, a prevenção de deformidades, treino de equilíbrio e a orientação do grupo de cuidadores de idosos frágeis e de funcionários das instituições asilares.

No atendimento individual, as atividades muitas vezes são exercícios globais, orientações para prevenção sobre quedas e adequação ambiental. Seu objetivo é oferecer segurança e bem-estar ao idoso.

Nas disfunções uroginecológicas, a atuação da fisioterapia com o idoso é um consenso entre os urologistas, porque estudos mostram que em 30% dos idosos da comunidade, 60% das mulheres acima de 60 anos, 50% dos residentes nas instituições asilares e 80% da população de unidades hospitalares de psicogeriatria, a incontinência

urinária está presente.[32] Os exercícios de Kelge para o assoalho pélvico, a utilização dos cones vaginais, a eletroestimulação e o uso do *biofeedback* têm apresentado resultados significativos.

O atendimento domiciliário vem crescendo vertiginosamente, exigindo profissional com especialização, alta tecnologia e formação humanística e generalista, pois boa relação entre paciente, família e terapeuta contribui para o sucesso do tratamento. No domicílio, o fisioterapeuta tem a oportunidade de conhecer particularidades do idoso e da família, de investigar quais as necessidades de suporte que podem favorecer a capacidade funcional e cognitiva do idoso e o prognóstico de sua doença, além de verificar qual o papel social que ele ocupa junto aos seus familiares. O fisioterapeuta deve estar atento às características, às dificuldades e às condições dessa habitação, e lembrar que estará entrando na intimidade do idoso, convivendo com seus familiares, seu espaço físico e mobiliário e talvez bichos de estimação.

Os distúrbios vestibulares são prevalentes nos idosos, provocando o prejuízo no equilíbrio corporal, gerando inseguranças física e emocional, prejudicando as atividades domésticas e profissionais. Aproximadamente 85% dos pacientes que referem tontura estão com o sistema vestibular comprometido.

A reabilitação vestibular corresponde a exercícios físicos específicos de movimentação ocular, dos segmentos cefálico e cervical e do corpo como um todo, cuja função é estimular a neuroplasticidade vestibular para recuperar o equilíbrio corporal adequado.

A atuação da fisioterapia com a equipe de cuidados paliativos vem mostrar outra forma de atendimento, na qual a família é incorporada à equipe, fazendo parte desse processo, requisitando dos membros da equipe aceitação quanto às diferenças culturais, valores e visão do mundo. Os recursos terapêuticos manuais, analgésicos e cinesioterápicos são alguns dos tratamentos a que o fisioterapeuta pode recorrer nos cuidados paliativos.

A atuação da fisioterapia no idoso abrange um leque de opções para o profissional em questão, além de beneficiar a pessoa mais importante desse processo que é o idoso. Propiciar a máxima independência e manutenção da mobilidade, a satisfação e a sensação de bem-estar, o conforto do melhor posicionamento no leito, são a meta e o desafio a cada dia, contribuindo para um envelhecimento com dignidade.

Terapia ocupacional

Referindo Thomas Jefferson:[33] "Não é nem a riqueza nem o esplendor, mas a tranquilidade e a ocupação que trazem a felicidade." Da mesma forma, Hebb,[34] um grande psicólogo, apontou a necessidade da atividade e o cuidado em evitar o tédio, resultado da inatividade, como importante determinante do comportamento humano.

A importância da atividade, ou a falta dela, como determinante do comportamento humano pode ser constatada pela história de vida de dois jovens, uma canadense e o outro americano.

No Canadá, uma mulher de 25 anos chamou a atenção da mídia nacional ao lutar pelo direito legal de desligar os aparelhos que a mantinham viva, após 2 anos e meio de restrição ao leito em função de uma doença que resultou na perda permanente suas funções autônomas, inclusive a de respirar. Nancy B. alegou ao juiz que não valia a pena viver sem a capacidade de fazer as coisas por conta própria (*woman makes*[35]). Ela ganhou a causa e morreu em 13 de fevereiro de 1992.

Nas mesmas condições de dependência, mas em razão de um acidente de motocicleta, Larry McAffee, de 29 anos, lutou pelo mesmo direito. Sem recursos financeiros e após 1 ano de reabilitação intensiva, chegou a declarar que "costumava ficar deitado o dia inteiro apenas quando estava chateado".[36] Depois de 2 anos se sentindo abandonado em uma série de instituições, ele lutou pelo direito legal de desligar o aparelho que o mantinha vivo, e ganhou. Enquanto lutava pelo direito de morrer, McAfee foi morar na primeira residência terapia do Estado da Geórgia, na qual descobriu um ambiente que lhe dava condições de desenvolver uma vida ativa e com significado, desistindo, assim, da ideia de morrer. Entretanto, advertiu: "Se algum dia eu tiver de voltar a uma instituição, eu prefiro morrer."

Esses são dois exemplos extremos que ilustram de forma bem clara a importância da ocupação ou o desenvolvimento de atividades significativas ao longo da vida e seu papel como um dos indicadores das saúdes física e mental do indivíduo.

O que influenciou Nancy e Larry a darem um rumo tão diferente às suas vidas, mesmo acometidos do mesmo grau de dependência física e assistidos por todos os recursos médicos e tecnológicos disponíveis na época, foi o significado que a vida estava proporcionando para cada um deles, que levou Nancy a optar pela morte e Larry pela

vida.

O serviço de terapia ocupacional é justamente chamado quando se observa que o doente apresenta um quadro de inatividade, falta de motivação ou dificuldade para executar as atividades de vida diária, trabalho e lazer. As atividades da vida diária são tarefas de desempenho ocupacional que a pessoa realiza todos os dias. Elas são subdivididas em atividades básicas de vida diária, que se referem à capacidade de se vestir, alimentar, arrumar, tomar banho, pentear e mover ou locomover de um lugar para o outro, e atividades instrumentais da vida diária, que se referem a uma série de habilidades comuns, como usar o telefone, comunicar-se, manipular correspondência, dinheiro, livros ou jornais, fazer compras, realizar trabalhos domésticos e cuidar da própria medicação.

Até hoje se associa a figura do terapeuta ocupacional ao técnico da área de saúde que faz uso de atividades como forma de tratamento, tais como pintura, artesanato, jogos, dentre outras, com o propósito de ocupar o tempo que o paciente está inativo, adaptando e desenvolvendo meios para que ele possa executá-las da maneira mais independente possível. O ocupar-se vem com a ideia de preencher o tempo livre, entreter o paciente com alguma coisa, melhorando seu desempenho nas atividades de vida diária. A atividade seria prescrita para um determinado fim.

A partir do estudo dos fundamentos teóricos do Modelo de Ocupação Humana e do Modelo Ecológico de Performance Humana foi possível conhecer a amplitude desse conceito e analisá-lo sob outro prisma, que será discutido a seguir.

Ocupação e saúde

Para Kielhofner e Burke[37] a ocupação é inerente ao ser humano, sendo considerada uma necessidade básica. Todo ser humano tem a necessidade de fazer alguma coisa e possui um instinto básico para explorar e dominar o ambiente em que vive.

Na mesma linha de pensamento, Polatajko[38] afirma que a ocupação é básica em relação às necessidades de sobrevivência, sendo essencial para a satisfação pessoal, da mesma forma que comer e dormir. Tanto que a privação ocupacional, como a do sono e da comida, pode resultar em sérios problemas físicos e mentais. Segundo a mesma autora, a ocupação é uma construção extremamente complexa e multifacetada.

Ela se divide em atividades de autocuidado, produtividade e lazer. Tem atributos cognitivos, afetivos e físicos, o que a torna uma característica individual, sofrendo influência do ambiente (físico, social e cultural). Dessa forma, o estudo da ocupação é realizado a partir da investigação da interação desses três aspectos. A competência ocupacional é o resultado da adequação dessa interação. Competência pode ser definida como a adequação, como resposta às demandas do ambiente.

Diante de tal complexidade de conceitos, correlacionando esses valores com a prática, pode-se dizer que:

- A prática da terapia ocupacional é centrada no cliente, que tem total autonomia para intervir no tratamento, direcionando-o para as suas necessidades e interesses
- A prática da terapia ocupacional trabalha com o fortalecimento da autonomia, aumentando a possibilidade da pessoa em tomar decisões em relação a sua vida, tanto pessoal como socialmente
- O objetivo último da prática da terapia ocupacional é possibilitar a competência ocupacional
- O terapeuta ocupacional domina técnicas para o desenvolvimento da competência ocupacional
- A prática da terapia ocupacional é centrada no contexto em que a pessoa está inserida
- O terapeuta ocupacional utiliza uma série de recursos para o desenvolvimento de sua prática e a atividade é apenas uma delas. Dentro desses recursos incluem-se tecnologia assistiva, adaptação ambiental, orientação familiar, educação da sociedade, desenvolvimento de mudança de atitude e mudanças na política
- O corpo de conhecimento da disciplina de terapia ocupacional é a ocupação
- O terapeuta ocupacional é o especialista em ocupação.

Por conseguinte, a anamnese ocupacional passa por um processo de análise das características individuais, das habilidades da pessoa e das demandas do ambiente.

Com base na importância do contexto (ambiente) no desenvolvimento da ocupação, agrega-se nesse ponto, o escopo do Modelo ecológico de performance humana. Esse modelo foi desenvolvido com o objetivo de formar uma rede de investigação que estuda o relacionamento de importantes construtos na prática da terapia ocupacional: a

pessoa, o contexto (temporal, físico, social e cultural), as tarefas, a *performance* das tarefas e a intervenção terapia, para que se possa entender melhor o domínio do desenvolvimento do desempenho humano.

Modelo ecológico de performance humana

O primeiro postulado desse modelo é a ecologia ou interação entre a pessoa e o ambiente, que afeta o comportamento humano e o seu desempenho nas tarefas. Nesse modelo, a *performance* não pode ser compreendida fora desse contexto.

A pessoa é considerada a partir de suas características individuais, munida de experiências e habilidades prévias; ela está dentro de um círculo, que representa o contexto (físico, temporal, social e cultural). A única forma de compreender essa pessoa é considerando o contexto no qual ela está inserida.

A partir das necessidades da pessoa e das demandas do ambiente é que ela terá a possibilidade de executar diferentes tarefas, que resultará na aquisição de habilidades e experiências. Tarefas são definidas como comportamentos específicos para se chegar a um objetivo. A partir das habilidades e experiências prévias, a pessoa poderá desenvolver sempre novas experiências e novas habilidades. Essas habilidades específicas farão com que a pessoa construa uma série de diferentes papéis ocupacionais ao longo da vida, como, por exemplo, uma mulher, o papel de mãe, de esposa, de empresária e, assim por diante.

Como dito anteriormente, a interação do indivíduo com o seu contexto permitirá a ele que desenvolva e execute uma série de diferentes tarefas. As necessidades e desejos individuais é que farão com que a pessoa dê atenção a uma tarefa em particular, influenciando, assim, a escolha dos papéis ocupacionais.

Quando existem alterações de ordem pessoal e/ou do contexto, a pessoa pode passar a ter dificuldades de desempenhar seus papéis ocupacionais, sentindo-se limitada para realizar as atividades de autocuidado, produtividade e lazer, por conta própria. É nesse momento que se torna necessária a intervenção de um terapeuta ocupacional.

Abordagem da terapia ocupacional dentro do modelo ecológico de performance humana

Com base no modelo ecológico, a terapia ocupacional é muito mais efetiva quando inserida na vida real do paciente. Avaliar as habilidades do indivíduo sem levar em consideração o contexto é arriscar uma análise errônea do comportamento dessa pessoa, resultando em escolha inapropriada da conduta terapia.

Por exemplo, considere-se que um terapeuta ocupacional é chamado para avaliação domiciliar de um idoso em fase inicial de demência, que se encontra inativo e recusa-se a sair de casa, mesmo tendo condições para tal. Após o levantamento dos hábitos e das atividades que o paciente costumava realizar antes do aparecimento da patologia, o terapeuta ocupacional constata que o idoso tinha tido uma vida social ativa e gostava muito de jogar cartas com os amigos, participando inclusive de campeonatos. Fora isso, a família tinha o hábito de jogar cartas como distração, passatempo que tinha abandonado em função das circunstâncias. Questionados do porquê, a esposa relatou que já havia feito algumas tentativas, mas o idoso ficava nervoso, terminava o jogo no meio, tendo inclusive rasgado as cartas uma vez. Para surpresa da esposa, o terapeuta ocupacional conseguiu realizar a atividade com o paciente, envolvendo-o por horas no jogo. Foi necessário adaptar algumas regras em função das limitações do paciente. Após algumas sessões com sucesso, a esposa ofereceu-se para participar da atividade e foi nesse momento que o terapeuta pôde observar o comportamento dela perante as dificuldades do paciente. Ela confrontava-o com os seus déficits, discutindo com ele durante o jogo, mostrando as falhas e repreendo-o constantemente. Foi necessário um trabalho de suporte emocional e orientação em relação a essa esposa, que, na realidade, angustiava-se muito em acompanhar o desenvolvimento da doença do marido, demonstrando dificuldade e desconhecimento de como lidar com as dificuldades dele.

Esse diagnóstico da situação só foi possível a partir de uma análise do contexto. Apenas com o relato da família, o idoso era considerado incapaz de executar a tarefa de jogar cartas, em função de um distúrbio de comportamento. A partir do momento que o terapeuta ocupacional detectou que o distúrbio de comportamento do paciente era decorrente do comportamento da família, esta pôde ser orientada e o distúrbio de comportamento controlado.

O terapeuta ocupacional direcionará a sua prática tendo como fundamento teórico o Modelo Ecológico de

Performance Humana. Esse modelo oferece cinco alternativas de intervenções que serão correlacionadas de forma sintética a um caso clínico de uma idosa de 75 anos, que se chamará T, com hemiplegia direita em função de um acidente vascular cerebral, sem comprometimento cognitivo. T mora com seu filho, sua nora e dois netos.

O primeiro passo é *estabelecer* ou *restabelecer* as habilidades do indivíduo para desempenhar suas tarefas dentro do contexto. A ênfase é identificar as habilidades remanescentes do paciente e as barreiras para o bom desempenho das tarefas. No caso de T, o terapeuta ocupacional identifica quais as limitações físicas decorrentes do acidente vascular cerebral (AVC), e quais as funções preservadas, optando por um trabalho de reabilitação das funções comprometidas (coordenação motora, sensibilidade, força muscular) e sua aplicabilidade na retomada das atividades da vida diária.

O segundo passo é *alterar* o contexto no qual a pessoa desempenha as tarefas. A ênfase é selecionar diferentes contextos que permitam ao paciente desenvolver novas habilidades e experiências perante diferentes situações do cotidiano, estimulando destreza e competência. O terapeuta e T discutem a necessidade de sociabilização, pois T abandonou o grupo de artesanato que frequentava semanalmente, em função do AVC. O terapeuta sugere que ela passe a frequentar grupos, atividades sociais, culturais e de lazer que não exijam o uso da coordenação motora fina, como no artesanato.

O terceiro passo é *adaptar* as características do contexto às demandas das tarefas, oferecendo suporte para o desenvolvimento de habilidades e melhora do desempenho ante às tarefas. Como T expressa sua vontade de poder cuidar de sua higiene pessoal sozinha, o terapeuta ocupacional desenvolve adaptações de acessórios para banho e cuidados pessoais (engrossadores de cabos de escova de dente, cabelos, torneiras, chaves da porta, extensores de buchas para lavar as costas etc.) e do espaço físico do banheiro (como instalação de barras de apoio para box e vaso sanitário, piso antiderrapante, cuidados com a iluminação) que possibilite a ela executar essas tarefas mesmo tendo uma limitação física.

O quarto passo é *prevenir* a ocorrência de resultados de desempenhos negativos em relação à interação do indivíduo com seu contexto, mais as demandas do meio. O terapeuta auxilia T a estabelecer uma rotina de cuidados diários para manter os resultados positivos obtidos com o trabalho de reabilitação física. Paralelo à adaptação dos acessórios para cuidados pessoais, o terapeuta realiza um treinamento do uso destes. Ao adaptar o espaço físico do banheiro, o terapeuta previne o risco de acidentes e quedas.

O último passo é *criar* situações que promovam maior adaptação da pessoa ao meio, possibilitando ao indivíduo a vivência de novas experiências. Essa intervenção terapia não assume a deficiência presente e sim promove enriquecimento de experiências contextualizadas, que aumentam o desempenho individual perante as tarefas. O terapeuta ocupacional estimula T a planejar horários regulares para brincar com seus netos, estimulando o relacionamento familiar.

Assim, para o terapeuta ocupacional, um déficit físico, mental, social ou econômico não é empecilho para que a pessoa possa desenvolver uma vida significativa e com satisfação. O papel do terapeuta ocupacional é justamente instrumentalizar essa pessoa para que ela possa atuar de uma maneira mais autônoma e independente.

Um exemplo que representa de forma bem clara todo esse processo é do cientista britânico Stephen Hawking, que desenvolveu a maioria das suas obras e estudos restritos a uma cadeira de rodas, sem a capacidade de poder se comunicar pela fala e movimentando apenas usando os dedos da mão, por causa de uma doença neurológica progressiva, esclerose lateral amiotrófica ou doença de Lou Gehring. Mesmo com deficiência física importante, mas com mente ativa e brilhante, ele foi capaz de manter sua autonomia, dando continuidade ao seu trabalho, tornando-se um cientista reconhecido e admirado mundialmente.

Terapia ocupacional aplicada à gerontologia

Ao contemplar os aspectos gerontológicos na prática da terapia ocupacional, a preocupação do profissional será compreender como se desenvolve a ocupação humana nessa fase da vida, quais os fatores que podem influenciar negativamente o processo de envelhecimento saudável e como prevenir e tratar a perda de autonomia e independência do idoso, à medida que ele envelhece.

Basicamente, sabe-se que a saúde na terceira idade depende dos hábitos de vida da pessoa, como manutenção da saúde, por meio de exames preventivos periódicos, uma dieta equilibrada, atividade física, satisfação, sociabilização e desenvolvimento de interesses e atividades.

Inatividade, falta de interesse e insatisfação podem trazer sérios prejuízos à saúde do idoso, como em qualquer outra fase da vida. Por mais que a mídia e os profissionais especializados na área mostrem que é possível envelhecer com saúde e chegar a uma vida longeva em plena atividade e lucidez, ainda existe culturalmente uma imagem negativa relacionada com o processo de envelhecimento: a de doença e a da incapacidade.

Outro marco importante que pode afetar negativamente a adaptação do idoso a essa fase é a aposentadoria, trazendo consigo a ruptura das relações de amizade e convivências adquiridas no ambiente de trabalho, a perda de papéis com diminuição de *status* e prestígio social em decorrência do afastamento do sistema produtivo e mudanças nos papéis e na dinâmica do grupo familiar. Tudo isso se soma à dificuldade em lidar com o tempo livre.

Quando indicar a intervenção de um terapeuta ocupacional

Geralmente, o médico é o primeiro profissional de saúde a ser procurado pelo idoso e sua família. E na maioria das vezes a inatividade não é vista como um problema, mesmo quando o paciente apresenta limitação de ordem física ou mental, pois o cuidar implica fazer tudo por e pelo paciente.

Dessa forma, o médico deve estar atento às seguintes situações:

- Quando o idoso apresentar dificuldade de se adaptar ao envelhecimento, trazendo a queixa de solidão, inatividade e isolamento. Por meio de trabalhos grupais e orientações, o idoso poderá se sociabilizar, realizar atividades de lazer, culturais, físicas e sociais, desenvolvendo novos interesses e reestruturando o seu tempo livre, dando um novo sentido à vida
- Quando o idoso apresentar dificuldade de realizar as atividades da vida diária sozinho ou quando o médico perceber que o idoso teria condição de fazer muito mais coisas do que anda fazendo
- Quando o idoso e sua família necessitam se adaptar a uma nova realidade, como em um caso de AVC. O terapeuta ocupacional poderá realizar orientações e adaptações ambientais que facilitem o dia a dia do paciente, além da utilização da tecnologia assistiva, tais como: usar utensílios adaptados para alimentação, vestuário, higiene e cuidados pessoais, bem como adaptar o ambiente em relação às barreiras arquitetônicas, orientando quanto à disposição dos móveis, substituição de degraus por rampas, aumento da largura das portas para passagem de cadeiras de rodas, andador ou barras fixas em pontos estratégicos da casa e pisos antiderrapantes
- Quando o idoso ou seu familiar manifestar o desejo de que o paciente volte ou retome atividades que foram abandonadas, mas não tem ideia de como fazer isso.

Imunização em Idosos

Carolina Toniolo Zenatti

Introdução

As doenças infecciosas são responsáveis por elevadas taxas de morbidade, internações e mortes em idosos. A importância clínica das infecções na população de idade avançada está relacionada com a menor capacidade de reserva funcional, alterações nos mecanismos de defesa (disfunção imunológica e alterações intrínsecas à fisiologia do envelhecimento) e concomitância de doenças crônicas degenerativas.

Os conhecimentos desses fatos implicam em discussão a respeito da utilização da prática de imunização específica em idosos. Com a ênfase que vem sendo dada as medidas de prevenção e promoção à saúde, médicos e outros profissionais da saúde devem se responsabilizar pela orientação da população geriátrica e seus familiares quanto a necessidade da utilização deste recurso simples e de comprovado custo benefício. Nesta população, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a utilização de três vacinas: contra Influenza, pneumocócica e difteria-tétano.[1]

Vacina contra influenza

A doença

A gripe é uma infecção do trato respiratório causada pelo vírus Influenza. Quase sempre tem início súbito e compromete o estado geral. O paciente apresenta sintomas sistêmicos como febre, mialgia, cansaço, fraqueza, cefaleia e tosse seca.[2]

É geralmente uma afecção autolimitada, mas em idosos passa a ter grande valor epidemiológico pelas graves consequências que provoca, com aumento substancial da morbimortalidade.[1,2]

O diagnóstico diferencial entre essa doença e o resfriado comum é muito importante. Até alguns anos não se dava a devida importância para as diferenças existentes, porém com a possibilidade da prevenção efetiva da Influenza por meio da vacinação e de suas complicações graves por meio do tratamento com drogas antivirais, essa distinção passa a ter importância fundamental.[2]

O vírus

O vírus da Influenza pertence à família Orthomyxoviridae, classicamente dividida em três tipos imunológicos: A, B e C, sendo que apenas os tipos A e B têm relevância clínica em humanos.

Caracteriza-se como um vírus de ácido ribonucleico (RNA), envelopado de fita simples e segmentado. O envelope do vírus é composto por uma dupla camada lipídica e pelas glicoproteínas hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA).[1,4] Esses dois antígenos desempenham funções fundamentais durante o ciclo replicativo do vírus e podem sofrer intensa alterações estruturais, propiciando as mutações virais que auxiliam o vírus a escapar de anticorpos neutralizantes desenvolvidos pela vacinação prévia ou infecções e que são responsáveis pelos surtos periódicos da doença.[5,6]

As pandemias por Influenza têm sido constantes na história. Esse fato leva essa doença a ser considerada como uma das enfermidades que mais tragicamente marcou o passado humano. Apesar de todo avanço tecnológico que temos atualmente, continua sendo uma ameaça, tanto pelo risco iminente de novas pandemias, quanto pela alta morbimortalidade. Assim, é uma das últimas patologias de caráter epidêmico, que ainda não se tem o devido controle a ponto de evitar a ocorrência de novas pandemias.[7]

A última pandemia de Influenza ocorreu em 2009. O vírus, Influenza A H1N1/09, foi responsável por aproximadamente 61 milhões de casos com 274.000 hospitalizações e 12.470 mortes entre abril/2009 e abril/2010. No Brasil, foi confirmado um total de 46.100 casos de infecção e 2.146 óbitos causados pelo vírus pandêmico no ano de 2009.[5] Apesar de taxas elevadas, acredita-se ainda que esses números sejam subestimados.

Vacinação no Brasil

A vacinação é a medida mais eficaz de prevenir a Infuenza e reduzir a morbimortalidade associada à doença.[2,8] O isolamento do vírus influenza de humanos ocorreu em 1933, abrindo a possibilidade de produção da vacina em 1940. A partir de 1943, quando a eficácia foi estabelecida, os países passaram a imunizar os indivíduos que eram mais suscetíveis a desenvolver complicações da doença.[8]

Desde o início, ficou estabelecido que a composição da vacina fosse modificada todos os anos, pois se percebeu que as epidemias por Influenza sazonal são causadas pelas variantes novas de vírus. Desde 1947, a Organização Mundial da Saúde (OMS) coordena a rede de vigilância da gripe, coletando cepas virais (esfregaço de células nasais ou aspirado nasal) em indivíduos nas primeiras 48 h de sintomatologia compatível com gripe em vários continentes. Assim, é possível ter uma estimativa sobre onde, quando e que tipo de vírus da gripe estão circulando no mundo. Com base nesses dados a OMS recomenda as cepas de vírus influenza que deverão ser incluídas na composição da vacina na próxima temporada.

Em 1995, um grupo de profissionais da saúde criou o Grupo Regional de Observação da Gripe (GROG), com o objetivo de ampliar o conhecimento epidemiológico das doenças virais no Brasil. A partir desse trabalho, teve-se o Projeto da Vigilância Epidemiológica da Gripe (VigiGripe), com ampliação da rede de vigilância no Brasil. No mesmo período, a Argentina e o Chile também passaram a coletar mais informações sobre a circulação do influenza.

Até 1999, apenas as cepas virais identificadas no hemisfério Norte eram incluídos na composição da vacina, utilizada em todo o mundo. Porém, com o aperfeiçoamento dos sistemas de vigilância no Hemisfério Sul, a OMS passou a recomendar que, também, as cepas virais do deste hemisfério fossem incluídas.

Em 1998, ocorreu em São Paulo o primeiro "Dia de Vacinação no Idoso". Nos anos seguintes, o projeto foi ampliado por todo país, dando origem à Campanha de Nacional de Vacinação no Idoso. O Ministério da Saúde tornou-se responsável não só pelas campanhas, que ocorrem anualmente nos meses de abril e maio, quanto pelo sistema de vigilância.[2]

Tipos de vacina

As vacinas são preparadas a partir do cultivo do vírus em fluidos alantoicos de embriões de galinha, purificados a fim de reduzir a reatogenicidade e inativados para se tornarem não infecciosos. Sua formulação é feita para conter antígenos de cepas relevantes em quantidade equivalente a 15 mg de hemaglutinina por cepa por dose.[2,3]

A OMS recomenda que as vacinas sejam trivalentes, contendo dois subtipos de influenza A e um subtipo de influenza B.[1,3,9] Há disponibilidade de dois tipos de vacina Influenza, a vacina com vírus vivo atenuado e a com vírus inativado (de vírus íntegro, vírus fracionado ou subunitárias). Apesar de todas as vacinas serem similares quanto ao conteúdo de hemaglutinina, elas diferem na preparação, reatogenicidade e imunogenicidade.[9]

A composição viral da vacina para ser utilizada no ano de 2013 no hemisfério sul, segundo a OMS é: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Victoria/361/2011 (H3N2) e B/Wisconsin/1/2010.[9,10]

Eficácia e efeitos adversos

Em adultos jovens saudáveis, a eficácia da vacina Influenza é de cerca de 70 a 90%. A detecção de anticorpos protetores ocorre, geralmente, cerca de 2 semanas após a vacinação, e o pico máximo do título de anticorpos, 4 a 6 semanas após a mesma. A proteção conferida pela vacinação é de, aproximadamente, 1 ano. Em idosos estima-se que a prevenção de doença respiratória aguda seja de, aproximadamente, 60%, no entanto, os reais benefícios da vacina estão na capacidade de prevenir a pneumonia viral primária ou bacteriana secundária, a hospitalização e a morte, principalmente em pessoas com doenças crônicas cardiovasculares e pulmonares.[2,9]

Os efeitos colaterais mais encontrados foram: dor local, febre baixa e cefaleia discreta nas primeiras 24 a 48 h. Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos coincidentes e não estão relacionados com a vacina.[2]

Há relatos raros da ocorrência de Síndrome de *Guillain Barré* (SGB): geralmente, os sintomas aparecem entre 7 e 21 dias, no máximo, até 42 dias (7 semanas) após a exposição ao possível agente desencadeante. É importante dizer que a incidência aumentada dessa síndrome esteve relacionada com alguns lotes específicos da vacina há alguns anos e que o risco de SGB causada pela infecção por influenza é muito maior do que o risco pela vacina Influenza.[2]

Perspectivas de novas vacinas

Vacinas quadrivalentes, com duas linhagens do vírus Influenza B, atenuada e inativada, serão utilizadas em outros países a partir de 2014, com a vantagem de oferecer maior cobertura em relação aos vírus influenza circulantes atualmente.

Vacina contra pneumonia estreptocócica

A doença

O *Streptococcus pneumoniae* é a principal bactéria responsável pelas pneumonias adquiridas na comunidade e uma das principais causadoras de morbidade e mortalidade em crianças e idosos no mundo. Dados de estudos comunitários mostram que a incidência global anual estimada de bacteriemia pneumocócica nos EUA é de 15 a 30 casos por 100.000 habitantes, sendo maior para idosos > 65 anos de idade (50 a 83 casos por 100.000 habitantes) e para crianças < 2 anos de idade (160 casos por 100.000 habitantes), com taxa de letalidade global crescentes variando de 20% (em adultos jovens) a 60% (em idosos), principalmente pelo surgimento e a rápida disseminação de cepas resistentes aos antibióticos comuns (cepas resistentes à penicilina e multirresistentes).[11] No Brasil, um estudo demonstrou que durante o período de 1993 a 2004, o número de cepas de pneumococos penicilina-resistentes

cresceu de 10,2% para 27,9%. A proporção de resistência intermediária e alta foi de 9,1 e 1,1% em 1993, para 22,0 e 5,9%, respectivamente em 2004.[12] A única maneira efetiva de prevenir a doença causada pelo *S. pneumoniae* é a vacinação.

O pneumococo

O *S. pneumoniae* pertence ao gênero *Streptococcus*, família Streptococcaceae. Foi primeiramente isolada por Pasteur em 1881. São bactérias Gram-positivas, com morfologia de cocos lanceolados e com cerca de 0,8 nm de diâmetro.

Os pneumococos patogênicos são encapsulados por uma camada de polissacarídios complexos, que protege o microrganismo da fagocitose pelos leucócitos. A cápsula é responsável pela sua virulência, e a diferença na estrutura química dos polissacarídios é a base para classificar os pneumococos em sorotipos.[13] Os pneumococos são subdivididos em 90 tipos sorológicos e são esses antígenos que induzem a formação de anticorpos protetores tipo-específicos.

O *S. pneumoniae* pode causar doenças pneumocóccicas invasivas como pneumonia, meningite e bacteriemia.

Tipos de vacinas

Existem atualmente duas opções estabelecidas para a vacina pneumocócica: vacinas polissacarídicas capsulares e vacinas conjugadas proteico-polissacarídicas.

Vacina polissacarídica pneumocócica

Para a vacinação de idosos, o recomendado é usar a vacina polissacarídea pneumocócica, criada em 1983 e efetiva em prevenir as formas mais graves da doença. É uma vacina 23-valente, composta por antígenos polissacarídicos capsulares purificados de 23 sorotipos que representam aproximadamente 90% de todos os sorotipos causadores de doença pneumocócica invasiva (pneumonia, bacteriemia e meningite), embora só cubra 66% dos sorotipos causadores de bacteriemia em pacientes com ≥ 65 anos nos EUA.[14] Após a vacinação ocorre aumento de anticorpos específicos de duas vezes ou mais a partir de 2 a 3 semanas, com duração de efeito, em média, de 5 anos, podendo chegar até 10 anos. Sua eficácia é de 57% em evitar bacteriemia pneumocócica em pacientes idosos imunocompetentes.[15] A exceção são pacientes nefropatas crônicos e asplênicos funcionais e/ou anatômicos que, por terem seu sistema imune ainda imaturo, não respondem adequadamente.[3] Atualmente as novas recomendações preconizam o uso da vacina conjugada 13-valente junto com a 23-valente em diversos casos. As recomendações para o uso da vacina pneumocócia 23-valente de acordo com as diretrizes do United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) e do Centers of Desease Control and Prevention (CDC) (outubro de 2012) estão listadas a seguir:[16]

- Pessoas imunocompetentes ≥ 65 anos
- Pessoas entre 19 e 64 anos com doenças cardiovasculares crônicas como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou outras cardiopatias, doenças pulmonares crônicas como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma, diabetes melito, hepatopatia crônica e cirrose, alcoolismo, tabagismo e perda de liquor
- Pessoas entre 19 e 64 anos com asplenia funcional como verificada na anemia falciforme ou anatômica como esplenectomia. Pessoas em tais condições deveriam ser informadas de que a vacinação não garante proteção contra doença pneumocócica fulminante, cujo índice de mortalidade por caso é de 50 a 80%. Se uma esplenectomia está sendo planejada, a vacina pneumocócica deveria ser administrada no mínimo 2 semanas antes da cirurgia
- Imunodeprimidos entre 19 e 64 anos devem ser vacinados, o que inclui portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neoplasias generalizadas, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica ou outras situações como transplante de medula óssea e órgãos sólidos, além de pacientes recebendo radioterapia, quimioterapia ou corticosteroides sistêmicos a longo prazo
- Receptores de implantes cocleares, pois foi visto que esses pacientes têm alta incidência de doença pneumocócica, em especial meningite.

No Brasil, desde 1999, o Ministério da Saúde tem recomendado a vacina para indivíduos ≥ 60 anos que vivem em instituições fechadas (clínicas geriátricas, hospitais, asilos, casas de repouso), além de portadores de doenças

crônicas (doenças cardiovasculares, DPOC, diabetes, alcoolismo, cirrose, entre outras) entre 2 e 59 anos.

Em razão de sua natureza polissacarídica, induz resposta imunológica T independente, portanto, de curta duração e sem memória. Apesar desta limitação, não se recomenda a revacinação em grande número de casos, pela questão da tolerância imunológica. O CDC preconiza uma segunda dose para pessoas de 65 anos de idade ou mais, se houver passado mais de 5 anos de intervalo, e para os pacientes que entram na classe da asplenia funcional e/ou anatômica, ou que entram na classe dos imunodeprimidos. Os idosos e as pessoas com doenças crônicas têm resposta sorológica à vacina pior que os adultos; porém, a recomendação de vacinar é mantida por serem indivíduos de alto risco para doença pneumocócica grave.

É administrada por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) em dose de 0,5 mℓ. Pode ser dada ao mesmo tempo em que a vacina da influenza (em injeção separada no outro braço), sem aumento dos efeitos colaterais ou resposta de anticorpos diminuída para ambas as vacinas.

Efeitos colaterais leves no local da aplicação, como dor, eritema e inchaço, que duram 48 h ou menos ocorrem em 30 a 50% das pessoas que recebem a vacina antipneumocócica. Reações moderadas (febre e mialgia) e reações mais graves, como anafilaxia, são raras. Em relação à revacinação, após diversos estudos foi concluído que não há aumento do risco para reações sistêmicas graves na revacinação quando comparada com a primeira dose. Pessoas saudáveis têm risco cinco vezes maior de ter reação local após a revacinação comparada com a vacinação inicial.

É contraindicada apenas em casos de hipersensibilidade grave após vacinação anterior pela antipneumocócica 23-valente.

Vacinas pneumocócicas conjugadas

Atualmente existem três vacinas pneumocócicas conjugadas: a 7-valente, a 10-valente e a 13-valente. Todas aprovadas pela FDA. São compostas por polissacarídios capsulares purificados do *S. pneumoniae*, cada qual acoplado a uma cadeia proteica a fim de que a resposta imune dependa de células T e haja indução de células de memória.[3] Além disso, conferem redução de casos de bacteriemia por pneumococo por efeito indireto até mesmo para pessoas não vacinadas. Tanto no Brasil, como em países desenvolvidos, a 7-valente vem cada vez sendo menos usada, não sendo mais preconizada no calendário pelo menor número de cepas cobertas. Atualmente, o Ministério da Saúde indica para crianças menores de 2 anos o uso da vacina 10-valente em esquema de doses com 2, 4 e 6 meses, além de reforço com 1 ano de vida. Após o esquema completo, a soroconversão para todos os 10 sorotipos, é maior que 90% em crianças hígidas.[17]

Nos EUA, entretanto, em 2010, a 7-valente foi substituída pela 13-valente para as crianças. Além disso, em pacientes com indicação, a 13-valente já tem sido recomendada tanto pela ACIP como pelo CDC como primeira vacina a ser administrada, sendo seguida pela 23-valente após 8 semanas nos pacientes que nunca usaram nem a 13, nem a 23-valente; e após ≥ 1 ano da última dose de 23-valente se assim já o fizeram, podendo repetir nova dose de 23-valente após 8 semanas da 13-valente, mas respeitando o intervalo mínimo de 5 anos após a última dose de 23-valente. Ela cobre 44% dos sorotipos de pneumococos que causam bacteriemia em pacientes ≥ 65 anos de idade, porém tem uma eficácia importante contra esses sorotipos.[14] As indicações para o uso da vacina pneumocócica 13-valente de acordo com as diretrizes do United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) e do Centers of Desease Control and Prevention (CDC) (outubro de 2012) estão relacionadas a seguir:[16]

- Pacientes ≥ 19 anos imunocompetentes e com perda de líquido cefalorraquidiano ou receptor de implante coclear
- Pacientes ≥ 19 anos com asplenia funcional e/ou anatômica
- Pacientes ≥ 19 anos imunodeprimidos.

As vacinas conjugadas são administradas por via intramuscular em dose de 0,5 mℓ. Podem ser administrada junto à vacina trivalente contra Influenza, embora a resposta do sistema imunológico seja menor nessa condição.

As principais reações adversas são locais como rubor e irritação local, embora possa, frequentemente, ocorrer também mialgia e artralgia generalizadas recentes e de curta duração, cefaleia, erupção cutânea, alteração do apetite, diarreia, entre outras. Reações de hipersensibilidade importantes incluindo broncospasmo e dispneia ocorrem em menos de 1% dos casos. Reações adversas locais tem frequência aumentada com a revacinação.

São contraindicadas em pacientes hipersensíveis a látex ou a qualquer outro componente da vacina, incluindo o toxoide diftérico, pois contêm a proteína diftérica CRM197.

Vacina contra difteria e tétano

As doenças

O tétano é causado pelo *Clostridium tetani*, bactéria anaeróbia, gram-positivo, sensível ao calor, que pode se apresentar na forma de esporos muito resistentes que sobrevivem no solo, nos intestinos dos animais e fezes. A contaminação do homem ocorre pelo contato de ferimentos com locais em que existem esporos. Não ocorre disseminação da doença por contato com pessoa infectada. Na presença de baixas concentrações de oxigênio, como em tecidos necróticos, os esporos germinam e produzem uma neurotoxina responsável pelas manifestações clínicas (espasmos musculares, convulsões e alterações no sistema nervoso autônomo).

A faixa etária geriátrica é de grande risco para infecção pelo *Clostridium tetani*, pois somado à diminuição da resposta imunológica própria do processo de envelhecimento, o individuo idoso costuma apresentar maiores taxas de déficit psicomotor e de percepção do espaço estando mais propenso a acidentes, dos quais poderão advir soluções de continuidade na pele permitindo a exposição à bactéria.

Os casos atuais ocorrem em adultos que nunca foram vacinados anteriormente ou que não receberam reforço adequadamente 5 ou 10 anos antes da lesão (dependendo da gravidade do caso). Embora o número de casos de tétano acidental tenha diminuído 44% no período de 2001 a 2011, no Brasil,[18] os idosos representam o principal grupo de risco para adoecer pela doença. A letalidade é de cerca de 10%, ocorrendo principalmente, em idosos e pessoas nunca vacinadas.

A difteria é causada pelo bacilo Gram-negativo *Corynebacterium diphtheriae*. Os bacilos infectados por vírus bacteriófago com o gene da toxina causam a forma grave da doença. O número de casos notificados no Brasil vem diminuindo progressivamente ao longo dos anos em decorrência do aumento do uso da vacina, apresentando uma queda importante de 640 casos notificados em 1990 para 33 casos em 2010, sendo que 28 casos foram originários do Estado do Maranhão em 2010.[18] A letalidade é de 5 a 10%, sendo maior nas faixas etárias abaixo de cinco e acima dos 40 anos. A maioria dos casos ocorre em não imunizados. Um dos fatores para continuar ocorrendo casos graves de difteria em várias partes do mundo é a falta de vacinação de rotina. Alguns dados sugerem que nos idosos existe maior proporção de pessoas com título sorológico inadequado de anticorpos para proteção contra a doença.

A vacina

A vacina é uma combinação do toxoide tetânico com o diftérico, sendo, portanto, protetora contra o tétano e a difteria. A formulação para crianças (difteria e coqueluche; difteria, tétano e coqueluche; difteria, tétano e coqueluche acelular) contém mais toxioide diftérico e pode conter a vacina contra a coqueluche (*B. pertussis*). A DTP atualmente é combinada com a vacina contra hepatite B e contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), formando a pentavalente que é administrada com 2, 4 e 6 meses. A criança recebe ainda dois reforços sem as outras combinadas (apenas com a DTP) com 15 meses e com 4 a 6 anos. No caso do adulto a vacina recomendada é a dT. A vacinação é feita em conjunto, porque se recomenda a dose de reforço no mesmo intervalo, 10 anos.

A recomendação para idosos nunca vacinados, com esquema incompleto ou sem história vacinal conhecida é de três doses, com intervalo entre as doses de 60 dias e de no mínimo de 30 dias. Para todos os idosos já vacinados com três doses é indicado uma dose de reforço a cada 10 anos. Em casos de ferimentos graves deve-se antecipar a dose de reforço quando a última dose administrada foi a mais de 5 anos. A dose preconizada é de 0,5 mℓ e deve ser aplicada IM profunda.

Eficácia, efeitos adversos e contraindicações

A eficácia clínica da vacina é alta, sendo de quase 100% no caso do tétano e de cerca de 97% no caso da difteria.[19]

As reações locais como eritema e enduração, geralmente, são leves e não necessitam de tratamento. Eventualmente, em pessoas com relatos de vacinações frequentes ou altos títulos de anticorpos podem ocorrer reações locais exageradas. Sintomas sistêmicos e reações alérgicas graves são incomuns. Foram descritos alguns casos de síndrome de Guillain-Barré e neurite braquial após vacinação com o toxoide tetânico, porém são reações muito raras.

As contraindicações restringem-se a pessoas com reações anafiláticas em doses anteriores da vacina dT ou de suas variantes (DTP, DTPa e DT), além de crianças com menos de 7 anos. Deve ser adiada em pacientes com sintomas febris ou infecção aguda.

Vacina contra herpes-zóster

A doença

O herpes-zóster é causado pela reativação do mesmo vírus da varicela, quando há alteração imunitária por doença ou por imunossenescência, sendo mais de 90% da população suscetível.

Na fase prodrômica é caracterizada por mal-estar, febre, cefaleia, dor e parestesia. Evolui com lesões bolhosas em dermátomo unilateral e dor intensa. Pode acometer nervos cranianos, as meninges e o encéfalo. Sua complicação mais comum é a neuralgia pós-herpética, principalmente quando o herpes-zóster ocorre nas idades mais avançadas, sendo responsável por comprometimento da qualidade de vida.

A vacina

A vacina contra a varicela não é eficiente para prevenir o herpes-zóster, mas um novo produto com o mesmo vírus vivo, atenuado e em quantidade muito maior já está aprovado e disponível para prevenção do herpes-zóster em países desenvolvido, como EUA, na União Europeia e na Austrália.

Estudos recentes avaliando a eficácia da vacina contra o herpes-zóster mostram redução da incidência de aproximadamente 50% de casos em indivíduos vacinados. Os efeitos colaterais não são proibitivos e estão principalmente ligados a efeitos no local da vacinação, como dor e rubor. Alguns riscos da vacina seriam a reativação da queratite herpética e da uveíte pelo vírus. Casos muito raros de herpes-zóster pelo vírus vacinal foram descritos, todos muito mais leves que o herpes-zóster clássico e casos ainda mais raros de neurite pós-herpética.

Há também estudos com vacinas que não são feitas com vírus vivo atenuado, como, por exemplo, vacinas de glicoproteínas recombinantes. Este pode ser um produto útil no futuro já que poderia ser produzido de maneira industrial com maior facilidade, tornando-se mais eficiente e barato. No entanto, essas vacinas ainda não têm testes em grandes populações.

O herpes-zóster é uma doença de pequena mortalidade, o que pode ser um argumento contra a adoção dessa vacina no Brasil, já que há outros problemas de saúde mais relevantes. No entanto, o herpes-zóster é responsável por razoável morbidade e complicações graves, principalmente a neurite herpética. Dessa forma, talvez não seja essa uma vacina que deva ser disponibilizada para toda a população, mas poderia ser útil em grupos específicos, como idosos acima dos 60 anos e pacientes com imunodeficiências.[20]

Tratamento da Dor Crônica

Luis Alberto Saporetti

Conceito

A dor é entendida hoje como uma "experiência sensorial, emocional e cognitiva desagradável e que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais";[1] desse modo, pode-se perceber que sua natureza é totalmente subjetiva e está estreitamente relacionada com o estado de espírito e interpretações culturais. Fordyce, em 1988, formulou o diagrama da Figura 394.1 para melhorar o entendimento da dor.[2]

Figura 394.1 As quatro dimensões da dor. JI = julgamento intelectual; IN = impulso nociceptivo; ME = motivacional-emocional; SC = sociocultural.[2]

Nesse modelo, os vértices da pirâmide são: impulso nociceptivo, estado emocional, situação sociocultural e julgamento intelectual. As facetas da pirâmide formam a definição pessoal do problema, sofrimento pessoal e sofrimento social. Pode-se notar, ainda, que o impulso causador da dor é apenas um vértice e não compreende todo o sofrimento do paciente.

Embora tal definição pareça muito subjetiva, sabe-se que há substrato neurofisiológico para as interações sensoriais, emocionais e cognitivas da dor que tornam seu entendimento tão complexo.

Como visto na Figura 394.2, o impulso vindo de um órgão somático ou visceral faz sua primeira conexão com o sistema neurovegetativo ao nível do gânglio simpático e segue para o corno posterior da medula; neste as fibras nervosas que conduzem sensações discriminativas, como calor, frio e tato, competem com os estímulos nociceptivos e formam o chamado mecanismo de comporta. Ao ganhar a medula espinal, o impulso atinge primeiramente o sistema límbico para então chegar ao córtex discriminativo. Desse modo, pode-se notar que mesmo antes de se entender o que está doendo, a dor já causou reações neurovegetativa e emocional.

Classificação

A classificação da dor permite dar um tratamento adequado. Pode-se classificá-la quanto ao tempo de duração em:

- Aguda: início preciso, curta duração e associada a sintomas neurovegetativos
- Crônica: duração superior a 1 mês e não se associa a respostas autonômicas.

Quanto à sua fisiopatologia:

- Nociceptiva: decorrente da ativação de fibras sensitivas somáticas ou viscerais, por exemplo, fraturas, metástases ósseas, isquemia
- Neuropática: causada por lesões das fibras aferentes, por exemplo, neuralgia trigeminal e pós-herpética, neuropatia diabética
- Disfuncional: quando não há evidência de lesões orgânicas. Frequentemente associada a depressão, ansiedade ou como expressão de sofrimento em qualquer esfera da vida humana.

A identificação dos tipos de dor permite uma terapia mais efetiva. Assim, as dores de origem nociceptiva são mais bem tratadas com analgésicos, anti-inflamatórios e opiáceos; já as dores neuropáticas, com anticonvulsivantes e antidepressivos. Depressão e ansiedade devem ter seu tratamento adequado e as outras questões trabalhadas com ajuda de outros profissionais.[3]

Mensuração

Em razão de sua complexidade muitos são os métodos usados para sua mensuração, no entanto, as escalas mais usadas na prática clínica são escala numérica e visual analógica (VA). Na escala numérica pede-se ao paciente que

de uma nota de 0 a 10 para sua dor, sendo zero sem dor e 10 a mais intensa possível. Na escala VA usa-se um traço de 10 cm de comprimento sem marcas, o paciente é orientado a marcar em que ponto da escala está, sendo seu início ausência de dor e o fim a dor mais intensa possível. O resultado é, então, dado em milímetros.[4]

Entretanto, se a dor tem um universo tão complexo como se podem utilizar instrumentos tão simples? Usando o exemplo da pirâmide, a escala mede o valor da pirâmide e não seus componentes individuais. Cabe ao médico discriminar que componentes estão atuando naquele momento.

Caracterização da dor no idoso

A dor representa a principal queixa de ambulatório e o sintoma mais frequente da anamnese. As dores agudas acometem adultos e idosos em uma frequência semelhante, cerca de 5%. Contudo, as dores crônicas, principalmente de origem osteoarticular e cardiocirculatórias aumentam tremendamente com o avançar da idade. Em uma pesquisa realizada no Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 1996 pôde-se notar a gravidade do problema: 35% dos pacientes tinham uma dor, 37% duas dores, 28% três ou mais dores e apenas 10% não queixavam dor. Dos pacientes com dor, 52% consideravam suas dores intensas ou insuportáveis, 70% tinham dores diariamente e 60% apresentavam limitação para suas atividades por causa delas.

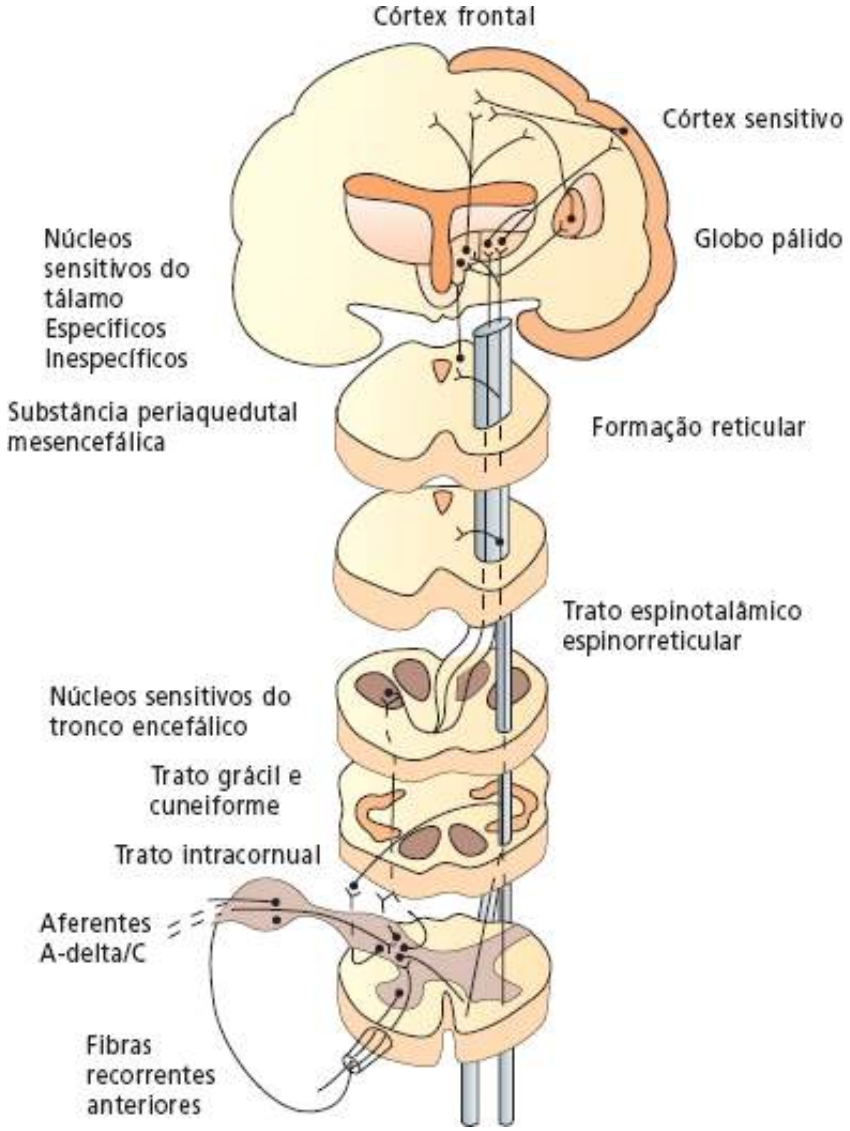

Figura 394.2 Vias aferentes da dor.

Estatísticas americanas demonstram que 20% dos idosos tomam analgésicos regularmente, 45% deles visitaram três ou mais médicos nos últimos 5 anos por causa da dor.[5] Pacientes institucionalizados chegam a ter dor não tratada em 45 a 80% dos casos.[6,7]

As consequências da dor não tratada são inúmeras: depressão, ansiedade, isolamento social, distúrbios do sono,

perda funcional, aumento da utilização do sistema de saúde e automedicação.[3]

As alterações na percepção da dor no idoso têm sido exploradas nas ultimas décadas, no entanto, não há respostas definitivas a esse respeito.[8,9]

Apesar de os idosos apresentarem sintomas álgicos com maior frequência, eles são sistematicamente excluídos dos estudos farmacológicos, o que dificulta o entendimento dos efeitos colaterais nessa faixa etária. Sabe-se, todavia, que nessa faixa etária a redução do *clearence* de creatiniana e da metabolização hepática torna o efeito de muitas drogas mais potentes e duradouras. O uso de morfina, por exemplo, tem sua intensidade e duração maior em idosos em relação aos controles jovens.[10,11]

Avaliação do idoso com dor

A forma mais acurada de avaliar a existência de dor é o relato do paciente.[12] Sendo um sintoma subjetivo e de grande complexidade, a dor é aquilo que o paciente diz que é, e cabe ao médico identificá-la melhor e tratá-la adequadamente.

Apesar de o uso de escalas simples como a numérica e a visual analógica, muitos idosos têm dificuldade para pontuar sua dor. Assim, outros instrumentos podem ser utilizados como escalas em forma de termômetros ou faces de dor.[13,14]

Muitos idosos também não relatam suas dores por acreditarem que isso é normal do envelhecimento ou por não acreditar em uma melhora de seus sintomas. Outros também se mostram apreensivos com novos exames diagnósticos, novos medicamentos, efeitos colaterais e dependência.

As alterações cognitivas e sensoriais do idoso também podem dificultar uma avaliação mais precisa.

Durante a consulta médica deve-se atentar para algumas características:[15]

- Anamnese:
  - Determinar características da dor, locais, intensidade, frequência, duração, fatores de melhora e piora
  - Determinar o quanto a dor limita o paciente em suas atividades diárias
  - Determinar o quanto a dor interfere no sono, apetite, humor e relações sociais
  - Avaliar o uso prévio de analgésicos, classe terapia, frequência, outras terapias e sua eficácia
  - Avaliar as crenças do paciente sobre sua dor e o controle dela
  - Avaliar a satisfação do paciente com o tratamento atual e efeitos colaterais
- Exame físico:
  - Avaliar o local da dor, lesões e dor referida. Deve-se enfocar o sistema osteoarticular em busca de deformidades e sinais inflamatórios; e sintomas neurológicos como disestesias, parestesias e perda de força
  - Avaliar o estado funcional, marcha, levantar da poltrona, mobilidade para atividades habituais, como comer, vestir-se e pentear os cabelos
- Exames complementares: somente deverão ser realizados exames que mudarão a terapia, evitando-se, dessa forma, iatrogenias e desconforto para o paciente
- Pacientes com alterações cognitivas:
  - Deve-se atentar para as informações dos cuidadores em busca de comportamentos associados a dor, a saber:[15]
    - Expressões faciais: tristeza, olhos apertados, testa franzida, piscar os olhos
    - Sons: gemidos, grunhidos, respiração ruidosa, gritar por socorro, xingamentos
    - Movimentos corporais: retirada abrupta, tensão, posturas antálgicas, restrição de movimentos, mancar ao andar
    - Relacionamentos: agressividade, isolamento, dificuldades para cuidado pessoal
    - Mudanças nas atividades diárias: recusa alimentar, mudança de habito do sono, aumento dos períodos de repouso, quebra de rotinas
    - Alterações mentais: confusão, choro, irritabilidade.

Nos pacientes demenciados ou com dificuldade de expressão, os sinais anteriores podem denotar dor ou desconforto. É necessário, inicialmente, verificar se as necessidades básicas estão supridas, tais como higiene,

sede, fome, frio e posicionamento. Caso tais necessidades estejam supridas e não haja evidência de lesão causadora de dor, o uso de analgésicos empiricamente está recomendado.[16]

Tratamento da dor no câncer

Estatísticas americanas revelam que 70% dos pacientes com câncer avançado têm dor. Cinquenta por cento ou mais não têm dor adequadamente controlada, sendo 70% das dores por neoplasias controláveis farmacologicamente. Acredita-se que esse panorama tão sombrio decorra de: falta de conhecimento dos profissionais sobre farmacologia das medicações, crenças e medos com relação ao uso de opioides e um sistema de saúde que dificulta o acesso a drogas mais potentes como a morfina.[17]

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o tratamento da dor no câncer deve passar por um escalonamento progressivo de potência analgésica como na Figura 394.3.[18]

Os não opiáceos incluem os anti-inflamatórios e analgésicos. Os opiáceos fracos incluem codeína e tramadol. Os opiáceos fortes são morfina, metadona, oxicodona e fentanila. As drogas adjuvantes são aquelas que não são usadas primariamente como analgésicos, tais como antidepressivos e anticonvulsivantes.

Tratamento farmacológico

Todo tratamento farmacológico implica relação entre benefícios e riscos. Os melhores resultados serão atingidos pelo acompanhamento de perto do paciente e o conhecimento entre as drogas, seus efeitos terapêuticos e colaterais. Os idosos são mais suscetíveis a efeitos colaterais, de modo que se deve iniciar o tratamento com doses menores e aumentar as doses de modo mais cauteloso. O que não significa, em hipótese alguma, postergar o efeito desejado. O conhecimento das drogas e do organismo senescente permite fazê-lo de modo rápido e seguro.[11,19]

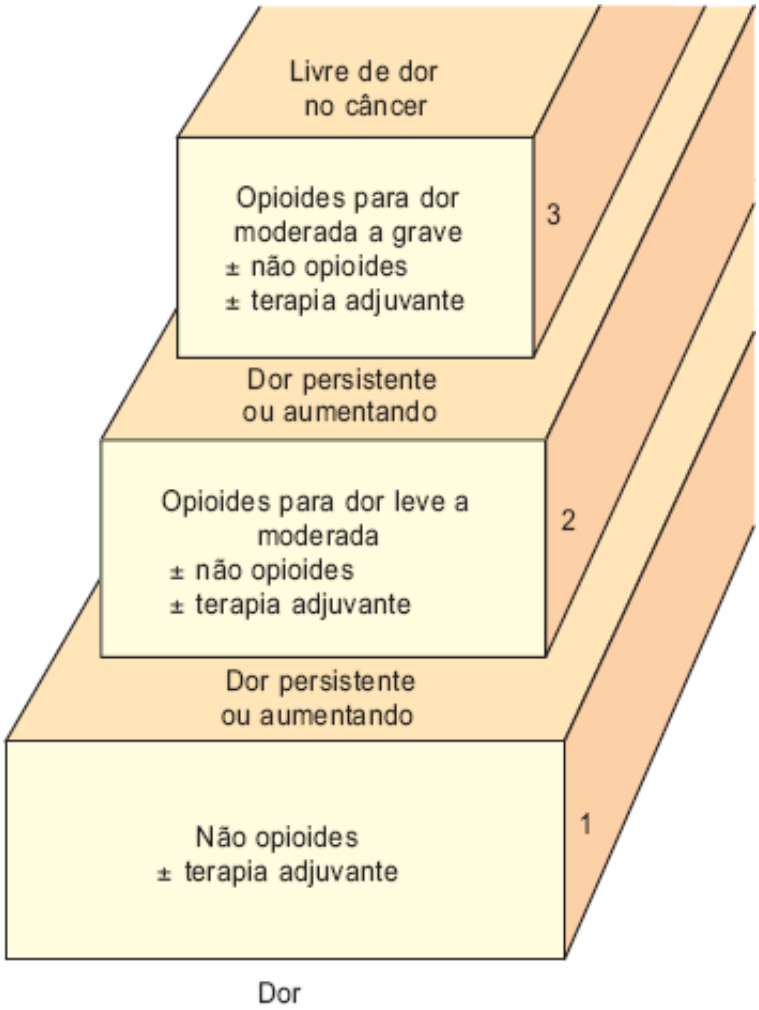

Figura 394.3 Escala de potência analgésica (Organização Mundial da Saúde).

Apesar de já demonstrado que a associação de pequenas doses de medicamentos com mecanismos de ação

diferentes pode causar maior alívio da dor com menor toxicidade,[3,20] essa prática pode ser perigosa em idosos por causa das interações medicamentosas existentes. Desse modo, o profissional deve estar atento aos efeitos colaterais a cada nova droga acrescentada.

Recomendações gerais:[15,18,21,22]

- Determinar a causa da dor e oferecer o tratamento mais eficaz: é sem dúvida o melhor tratamento para a dor. No entanto, os idosos são quase sempre acometidos por doenças crônico-degenerativas que não possuem tratamento específico
- Usar a VO sempre que possível: a VO é a mais fácil, confortável e frequentemente a mais barata para o tratamento da dor
- Seguir uma escala progressiva de potência analgésica: tal abordagem previne efeitos colaterais desagradáveis e permite uma racionalização do tratamento. Na maioria dos casos parece de bom senso seguir a recomendação da Organização Mundial da Saúde para tratamento da dor no câncer iniciando com um analgésico, como dipirona ou paracetamol e progredir para os anti-inflamatórios, antidepressivos, estabilizadores de membrana e opiáceos[15,18]
- Usar a medicação de horário: o objetivo do tratamento é que o paciente fique sem dor, para tanto a medicação deve ser dada de horário conforme a farmacologia da droga
- Prescrever dose de resgate: mesmo usando medicações de horário o paciente pode necessitar de doses extras para uma analgesia adequada. Assim, o paciente deve ser orientado quanto à dose a ser oferecida caso haja um escape de dor
- Prevenir efeitos colaterais: opiáceos apresentam efeitos colaterais frequentes, como obstipação e náuseas. Devem-se prescrever drogas que controlem tais efeitos profilaticamente
- Conhecer a farmacologia dos medicamentos: cada droga apresenta um perfil farmacológico que deve ser conhecido pelo médico para sua adequada prescrição
- Titular a dose de maneira individual: indivíduos idosos apresentam diminuição do *clearence* de creatinina e do metabolismo hepático, assim como usam outras drogas e possuem outras patologias
- Não associar opiáceos de classes diferentes: a associação entre opiáceos de classes diferentes não resulta em analgesia melhor, todavia, o uso simultâneo dos de mesma classe pode potencializar o efeito. Por exemplo, fentanila e morfina
- Não usar agonistas parciais (buprenorfina e nalbufina):[23] os agonistas parciais não são recomendados para controle de dor crônica por apresentarem efeito teto, causarem alucinações e confusão com maior frequência, não possuírem formulações orais e causarem abstinência em usuários de agonistas puros
- Não usar meperidina: a meperidina está proscrita no tratamento da dor crônica (ver adiante).

Analgésicos não opiáceos

Esse grupo de drogas trata dor nociceptiva e apresenta efeito teto, ou seja, seu poder analgésico é limitado por uma dose máxima a partir da qual só somam-se efeitos adversos (Tabela 394.1). Sua ação decorre do bloqueio da ciclo-oxigenase nos tecidos periféricos, o qual também é responsável pelos seus efeitos colaterais (sangramento digestivo, dispepsia, insuficiência renal, distúrbios plaquetários, broncospasmo, tonturas e zumbidos [Tabela 394.2]).

Segundo a Organização Mundial da Saúde não há, de modo geral, um anti-inflamatório melhor que o outro. Deve-se escolher o mais acessível ao paciente em termos de custo e facilidade de compra. Os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 apresentam perfil de tolerabilidade melhor, mas com custo maior.[18,21]

Tabela 394.1 Analgésicos e anti-inflamatórios.

Medicamento	Dose (mg)	Posologia (h)
AAS	500 a 600	4 a 6
Paracetamol	650 a 1.000	4 a 6
Ibuprofeno	394 a 600	4 a 6

Naproxeno	250 a 500	8 a 12
Piroxicam	20 a 40	12 a 24
Celecoxibe	100 a 200	12
Rofecoxibe	25 a 50	12 a 24

AAS = ácido acetilsalicílico.

Tabela 394.2 Abordagem dos efeitos colaterais de opiáceos.

Efeitos colaterais	Tratamento/prevenção
Nâuseas e vômitos	Dimenidrinato, metoclopramida, neurolépticos
Depressão respiratória	Menor dosagem possível, naloxona
Sedação	Menor dosagem possível, metilfenidato
Confusão	Menor dosagem possível, neuroléptico
Prurido	Anti-histamínicos
Obstipação	Sena, lactulona, docusato

Analgésicos opiáceos

O uso de opiáceos no controle da dor crônica tem sido cada vez mais aceito. A dependência física é inevitável diante do uso crônico dessas drogas, e a sua retirada pode ser realizada gradualmente ao longo de dias ou semanas se não houver mais indicação do seu uso.[24] A adicção verdadeira ou comportamento de vício é rara, principalmente se comparada à prevalência da dor crônica. Comportamentos aberrantes geralmente refletem mau controle analgésico (pseudoadicção) e devem ser avaliados adequadamente. Estudos demonstram que a tolerância é lenta diante de uma doença estável.[25] A necessidade de aumentos de dose reflete, na quase totalidade das vezes, piora da doença de base.

Esse grupo de drogas trata a dor de origem nociceptiva e em altas doses, a dor neuropática. Ao contrário dos anti-inflamatórios não hormonais, sua dose não apresenta teto, ou seja, quanto maior a dose maior a analgesia. Sua ação ocorre em receptores opioides no sistema nervoso central.[26]

É importante antecipar-se aos efeitos colaterais. Efeitos colaterais, como náuseas, vômito e obstipação, são tão frequentes que se recomenda o uso de antieméticos e laxativos logo no início do tratamento com opiáceos.[8,21,22]

A potência dos analgésicos opiáceos é diferente, de tal modo que caso seja necessário mudar de uma droga para outra é preciso que se saiba sua equivalência. Todo o cálculo de equivalência tem como base 10 mg de morfina parenteral conforme a Tabela 394.3.[26]

Morfina

A morfina[23,26] é um agonista puro, pois se liga completamente aos receptores opioides tipo mu. Seu metabolismo é hepático, e sua excreção é renal. O sulfato de mofina deve ser administrado de 4 em 4 h com doses de resgate equivalentes de um quarto a um sexto da dose prescrita em 24 h. Essas doses de resgate devem ser acrescidas ao esquema de 24 h no dia seguinte (p. ex., paciente em uso de 10 mg de 4/4 h, seu resgate será de 10 a 15 mg cada 4 h. Suponha-se que além da dose habitual o paciente necessitou de três cápsulas de 10 mg, total: 60 + 30 = 90. Assim, no dia seguinte deve-se prescrever 15 mg de 4/4 h [total: 90 mg/24 h] com resgate de 15 a 20 mg).

Tabela 394.3 Doses equianalgégicas dos opiáceos.

Fármaco	Oral (mg)	IM/SC (mg)	Ação (h)
Morfina	30	10	3 a 6

Codeína	200	130	2 a 4
Tramadol	120	100	4 a 6
Metadona	20	10	6 a 8
Oxicodona	30	15	2 a 4
Meperidina	300	75	2 a 3

IM = via intramuscular; SC = via subcutânea.

Após a adequação do esquema analgésico pode-se converter o medicamento para sua forma de liberação lenta cada 12 h, para maior comodidade posológica. Os *produtos no mercado* são Dimorf 10 e 30 mg, Dimorf LC 30, 60, 100 mg.

Codeína

A codeína[26,23] também é um agonista puro e pertence ao grupo de opiáceos fracos. No mercado brasileiro encontram-se o Tylex® 7,5 e 30 mg (associação com paracetamol) e o Codein® 30 e 60 mg. O tylex® apresenta limitações ao seu uso por estar associado ao paracetamol que é hepatotóxico acima de 4 g/dia.

Tramadol

É um analgésico com duplo mecanismo de ação: ligação com receptores opiáceos tipo mu e inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina. É considerado um analgésico para dor de moderada intensidade com perfil de efeitos colaterais para o idoso bem tolerado.[27] Entre os efeitos colaterais possíveis estão: sedação, confusão, náuseas, tontura e diminuição do limiar convulsivo. Apesar de ser classificado como opiáceo possui dose máxima: 394 mg/dia. Apresentações: Sylador® e Tramal® 50 mg, 100 mg retard e gotas.

Meperidina

A meperidina *não* é recomendada para controle de dor crônica, pois apresenta metabólito tôxico, a normeperidina, a qual causa confusão, alucinações e convulsões. Seu tempo de ação é muito curto (em torno de 2 h), não possui formulação oral e tem potencial de adicção muito superior a outros derivados da morfina.[26,28]

Fentanila

O uso da fentanila transdérmica está recomendado para situações em que a VO não é possível ou há intolerância à morfina. Os adesivos possuem 25, 50, 75 e 100 mg e sua ação começa em 12 h após a aplicação. Os adesivos devem ser trocados a cada 48 a 72 h e como a analgesia é lenta deve-se prescrever dose de resgate com outro opiáceo. Deve-se atentar para as doses equivalentes a morfina para seu uso adequado (Tabela 394.4).[23,26]

Metadona

A metadona[26] é um potente opiáceo sintético, agonista de receptores opioides tipo mu e possui ação importante em dores de origem neuropática.[29] Por causa de sua meia-vida longa pode ser administrada a cada 8 h e seus metabólitos ativos podem permanecer no sangue por mais de 72 h, dificultando seu manejo em idosos.[30] Outra característica dessa droga é a variação da dose equivalente que pode variar de 1:1 com a morfina quando usada na fase aguda até três vezes mais potente que a morfina em uso crônico. Desse modo, seu uso só é recomendado sob intenso monitoramento em razão do risco de intoxicação.[26] As *apresentações* são: Mytedon, 5 e 10 mg.

Tabela 394.4 Equivalência analgésica morfina/fentanila transdérmica.

Morfina oral (mg/24 h)	Fentanila (mg/h)
45 a 134	25
135 a 224	50

225 a 314	75
315 a 404	100
405 a 494	125
495 a 584	150
585 a 674	175

Oxicodona

É um potente analgésico sintético, análogo da morfina, cuja potência varia, segundo autores, de uma a três vezes a potência da morfina.[26] No Brasil, dispõe-se apenas da formulação de liberação contínua: Oxicontin® 10, 20 e 40 mg, o qual deve ser administrado a cada 12 h. Assim, é necessária a prescrição de morfina como droga de resgate.

Fármacos adjuvantes

As drogas adjuvantes são aquelas que não são usadas primariamente como analgésicos, mas têm efeitos moduladores da dor; pertencem a esse grupo os antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides, neurolépticos, ansiolíticos e bifosfonados.[31]

Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos tratam a dor neuropática e modulam a percepção da dor nas outras formas. Seu efeito analgésico é diferente de seu efeito antidepressivo. Geralmente, a dose analgésica equivale a um terço a metade da antidepressiva, e seu efeito ocorre na metade do tempo. A droga mais usada para fins analgésicos é a amitriptilina.

Os bloqueadores de serotonina são pouco analgésicos, entretanto, agem no componente afetivo da dor. Os bloqueadores de norepinefrina e serotonina, como a venlafaxina, apresentam atividade analgésica semelhante aos tricíclicos.

Com relação aos tricíclicos deve-se iniciar com 12,5 a 25 mg à noite e ascender a dose a cada 3 dias até 100 mg. Doses superiores a 25 mg necessitam de acompanhamento eletrocardiográfico.

São contraindicações ao uso: bloqueios atrioventriculares de segundo grau, bloqueio de ramo esquerdo, arritmias complexas, cardiopatias graves e glaucoma de ângulo agudo. *São efeitos colaterais*: arritmia cardíaca, hipotensão postural, retenção urinária, confusão/alucinação, obstipação, xerostomia, aumento do apetite e glaucoma.[31]

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes são a segunda opção no tratamento da dor neuropática. Agem como estabilizadores de membranas e estão mais indicados nas dores tipo lancinantes ou choques (Tabela 394.5). Efeitos colaterais mais importantes: ataxia, sedação, discrasias sanguíneas e disfunção hepática.

Cabe ainda ressaltar o uso da gabapentina em idosos em decorrência de sua maior tolerabilidade, de tal modo que é considerada por alguns autores como a primeira opção terapia para dor neuropática em idosos.[32]

Neurolépticos

Sua ação ocorre no sistema nervoso central por meio de antagonismo dopaminérgico. Sua ação analgésica é duvidosa, devendo sua prescrição restringir-se aos casos de dor associada a *delirium*, alucinações, vômitos incoercíveis e ansiedade. Seus efeitos colaterais são vários, destacando-se parkinsonismo, distonias e hipotensão.[31]

Corticosteroides

Os corticosteroides agem amplamente nos processos inflamatório pelo bloqueio da formação do ácido araquidônico. Suas indicações são várias entre elas: dor por compressão medular, metástases ósseas, distensão cápsula, hipertensão intracraniana, linfangite, pneumonia actinica, obstrução de cava superior, hipercalcemia.[31]

Tabela 394.5 Anticonvulsivantes para tratamento da dor neuropática.

Fármacos	Dosagem (mg/dia)
Carbamazepina	200 a 1.200
Ácido valproico	500 a 1.500
Hidantoína	100 a 300
Gabapentina	300 a 3.600

Entre suas vantagens adicionais eles são responsáveis por aumento do apetite e sensação de bem-estar, principalmente em pacientes em estado terminal. Seus efeitos colaterais são diversos e limitam seu uso crônico: Cushing, candidíase, miopatia, psicose, retenção hídrica, hiperglicemia, osteoporose e Addison pós-uso.

Bifosfonados

Agem inibindo a ação de osteoclastos, melhorando a dor óssea em pacientes com metástases ósseas e mieloma. Os trabalhos com pamidronato em mieloma múltiplo e câncer de mama mostraram melhora da dor, de fraturas e diminuição de novas lesões. Também são usados para controle da hipercalcemia.

Sua ação analgésica não é imediata, demorando até 2 semanas para se manifestar.[31]

Tratamento não farmacológico

Muitas técnicas não farmacológicas podem auxiliar no tratamento da dor, principalmente em idosos, uma vez que essas abordagens apresentam efeitos colaterais mínimos. Serão abordados rapidamente os métodos fisiátricos para alívio da dor, a saber: calor, frio, neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*), massagem e acupuntura.[33,34]

- Calor
  - Tipos: superficial (forno, lâmpada etc.), profundo (micro-ondas, ultrassonografia)
  - Mecanismo de ação: estímulo discriminativo, vasodilatação, relaxamento
  - Indicações: dores articulares crônicas, dor miofascial, pós-trauma
  - Contraindicações: trauma recente (< 48 h), inflamação local, insensibilidade local, marca-passo, implantes metálicos e gestação (calor profundo)
- Frio
  - Tipos: gelo, *spray* de fluorometano
  - Mecanismo de ação: estímulo discriminativo, diminuição do processo inflamatório
  - Indicações: trauma recente (< 48 h), inflamação
  - Contraindicações: insensibilidade, Raynaud, insuficiência arterial
- TENS
  - Mecanismo de ação: estímulo discriminativo
  - Indicações: dores neuropática, miofascial e articulares
  - Contraindicações: infecção local, gravidez, marca-passo e pescoço
- Massagem
  - Mecanismo de ação: estimula circulação, relaxamento muscular, inativação de pontos-gatilho, estimulação discriminativa, conforto afetivo
  - Contraindicações: instabilidades articular e óssea, infecção local
- Acupuntura
  - Mecanismo de ação: estimulação discriminativa, inativação de pontos-gatilho, relaxamento muscular, modulação neurovegetativa
  - Indicações: dores em geral, controle do tônus simpático
  - Contraindicações: edema e infecção local, coagulopatias.

Considerações finais

Dor é um sintoma subjetivo e extremamente frequente na população idosa. O tratamento da dor crônica no idoso deve passar por anamnese e exame físico detalhado do paciente e uma entrevista com seus cuidadores. A causa da dor deve ser esclarecida adequadamente e exames complementares só deverão ser indicados caso mudem a decisão terapia. O uso de medicamentos deve seguir um racional com base no tipo de dor e seguir uma escala de potência analgésica. Não há motivos para temer o uso de opiáceos no tratamento da dor crônica em idosos, no entanto, o correto conhecimento da farmacologia das drogas e das alterações do organismo senescente, bem como das interações medicamentosas permitirá melhor controle analgésico com menor risco de iatrogenias.

Cuidados Paliativos

Tiago Pugliese Branco, Tania Vannucci Vaz Guimarães, Manuela Vasconcelos de Castro Sales e Toshio Chiba

Introdução

O ser humano, assim como todo ser vivo, evolui naturalmente à morte. No último século a humanidade vem experimentando um aumento progressivo de sua expectativa de vida. Este fato deve-se principalmente a avanços científicos como a vacinação em ampla escala, medidas preventivas e de controle de doenças crônicas bem como melhorias do saneamento básico. Desta maneira, as principais causas de morte atualmente são secundárias às doenças crônicas e progressivas que afetam a população idosa, como neoplasias, disfunções cardiovasculares, neurológicas, pulmonares, renais dentre outras.[1] O processo de morte que anteriormente se dava muitas vezes de forma súbita e precoce, atualmente passou a ser um longo processo de adoecimento, envolvendo intenso sofrimento ao paciente e seus familiares. Este processo traz muitas vezes desafios à equipe de saúde que se vê frente a sintomas a serem compensados de ordem não só física, bem como de ordem emocional, social e espiritual. Sendo assim, surge a necessidade de uma melhor capacitação da equipe de saúde para o cuidado dos indivíduos que enfrentam o processo de doenças graves ameaçadoras da vida. É neste contexto que se aplica a filosofia dos cuidados paliativos. Neste capítulo serão abordados os conceitos e fundamentos do cuidado paliativo, bem como as diretivas para o auxílio no controle dos sintomas físicos mais frequentemente presentes nesta população, exceto dor, que será abordada em um capítulo a parte.

História

Certamente, a humanidade deve ter a sua atenção voltada a um indivíduo que se encontra nos seus últimos momentos de vida. Os primeiros relatos de uma forma sistemática de atendimento a esse tipo de paciente apareceram na época das Cruzadas. Um enfermo naquele tempo, na maioria das vezes sem grandes perspectivas de cura pela própria condição da época, era abrigado em hospedarias para receber os cuidados disponíveis oferecidos pelos monges religiosos. Esses locais eram denominados *hospices*, o que originou o termo que atualmente se designa, não somente um local de atendimento aos pacientes em cuidados paliativos, mas também denomina a própria filosofia de atendimento multidimensional para indivíduos que sofrem diante de doenças graves e debilitantes.[2] Obviamente, os medicamentos apresentavam seus efeitos limitados, mas as atenções e os cuidados dispensados para os doentes nos *hospices* fizeram o nome dessa hospedaria como símbolo e filosofia dos Cuidados Paliativos, que defende um cuidado humanizado a todo indivíduo que enfrente uma doença grave que ameace a sua vida.

O desenvolvimento moderno de cuidados a esta população retomou o seu rumo no final do século 19 e até o final do século 20,[3] quando avançou a expansão global com o esforço notável da Dame Cicely Saunders que fundou o St. Christopher's Hospice em Londres no ano de 1967, data que se considera marco inicial dos cuidados paliativos da atualidade. Desde essa época, surgiram literalmente milhares de *hospices* nos EUA e Canadá, iniciando o movimento atual de cuidados paliativos. No começo do século 21 a filosofia de cuidados paliativos se estendeu a diversos países inclusive ao Brasil de forma que hoje muitos serviços de saúde brasileiros já contam com equipes de cuidados paliativos.

Cuidado paliativo | Definição e princípios

Em meados do século passado a abordagem de cuidados paliativos focava nos pacientes com doenças sem possibilidades de cura e que, muitas vezes, encontravam-se na fase final de suas vidas. Estes pacientes apresentavam frequentemente intenso sofrimento físico, psíquico, social e espiritual de forma que se tornava imperativo um cuidado mais amplo, abordando os sofrimentos nas suas mais variadas dimensões. Ao longo do século 20, porém, esta abordagem se ampliou, de maneira que atualmente se entende que todo indivíduo que enfrente uma doença grave, capaz de ameaçar a sua vida, tem indicação de Cuidados Paliativos. Esta ampliação se deve ao fato de que no momento do diagnóstico de uma doença grave, já há uma enorme demanda para uma abordagem mais ampla de todos os sofrimentos que abarcam estes pacientes e suas famílias. Tal abordagem independe da indicação de tratamentos específicos para a sua doença. Esta forma mais moderna de se entender os cuidados paliativos advoga que estes devem estar *integrados* aos cuidados curativos ou modificadores de doença desde o momento do seu diagnóstico, seguindo todo o seu percurso e, certamente, intensificando-se à medida que a fase final de vida se aproxima (Figura 394.4).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou, em 2002, uma definição clara e abrangente de *cuidado paliativo*:

> Cuidado paliativo é uma abordagem que aprimora a qualidade de vida, dos pacientes e famílias que enfrentam problemas associados a doenças ameaçadoras de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meios de identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas de ordem física, psicossocial e espiritual (The World Health Organization, 2002[4]).

A OMS pontua ainda que os cuidados paliativos:

- Reafirmam a vida e consideram a morte como natural
- Não postergam nem aceleram a morte
- Aliviam os sintomas desagradáveis
- Integram-se ao tratamento "curativo"
- Integram aspectos psicológicos e espirituais
- Ajudam o paciente a ter uma vida ativa até a morte
- Oferecem suporte aos familiares
- São aplicados precocemente no curso da doença, em conjunto inclusive com outras terapias que possam ter o objetivo de prolongar a vida como quimioterapia ou radioterapia e incluem toda investigação necessária para o melhor entendimento e manejo das complicações clínicas presentes.

Um bom cuidado paliativo resulta de atendimento centrado não somente no paciente, mas também nos familiares que o cercam. A atenção deve se dirigir a um ser como um todo – físico, social, psicológico e espiritual, por meio de uma equipe interdisciplinar para avaliação e tratamento. Deve possibilitar um processo contínuo de avaliação e diagnóstico, baseando as tomadas de decisões fundamentadas em evidências e sempre respeitando a autonomia do paciente. O atendimento deve incluir suporte durante o luto e, se possível, seguimento dos familiares.

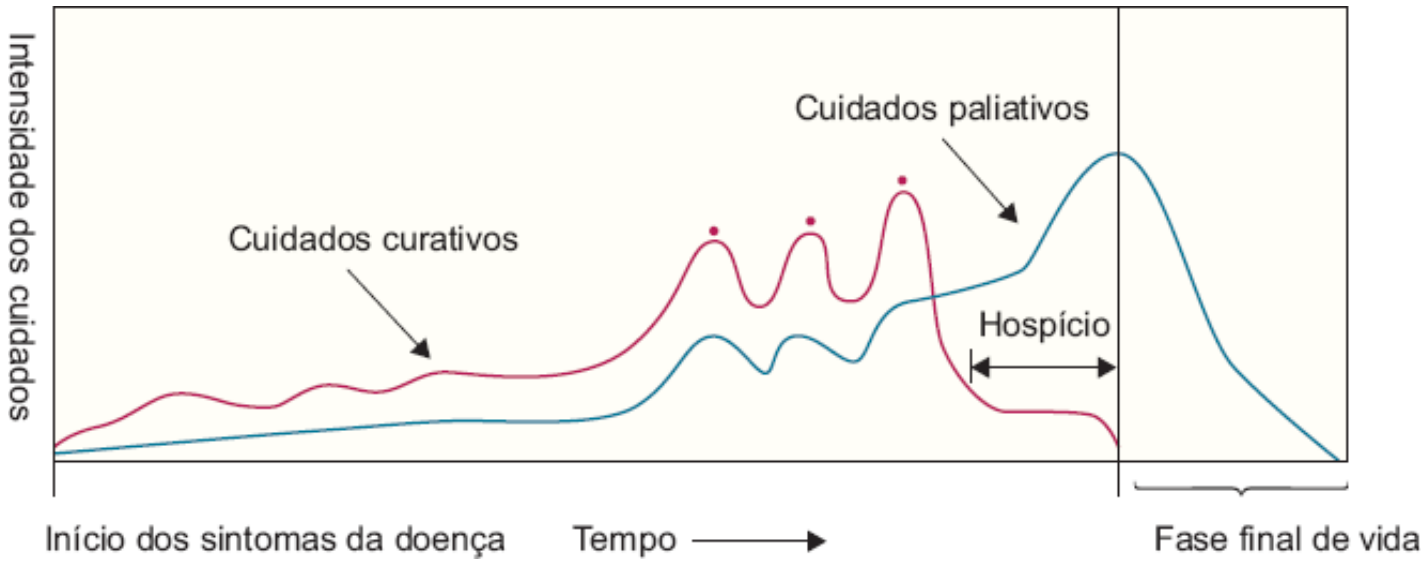

Figura 394.4 Gráfico da relação entre cuidados paliativos e cuidados curativos. (Fonte: World Health Organization, 1990.)

A OMS reforça que a eutanásia (abreviação intencional do processo de morte sob a forma de fármacos letais) e a distanásia (prolongamento do processo de morte de forma artificial e à custa de sofrimento) devem ser combatidas no contexto de Cuidados Paliativos. Deve-se promover sempre um cuidado que aprimore a qualidade de vida e o conforto, favorecendo que a morte ocorra no seu momento natural (ortotanásia), de forma digna e pacífica.

Vale salientar que o conceito de *qualidade de vida* é extremamente individual e subjetivo.[6,7] É imprescindível que o profissional da área de saúde saiba se comunicar adequadamente para, assim, compreender o que aquele paciente entende como qualidade de vida para si, auxiliando-o a tomar decisões frente as suas preferências de tratamento e cuidado.

A Organização Nacional de Hospice nos EUA traz alguns critérios objetivos de gravidade, individualizados para algumas doenças, que são os critérios para a inclusão de um paciente no programa de Hospice Americano (Tabela 394.6). Preenchendo estes critérios o paciente tem acesso ao acompanhamento por uma equipe de cuidados paliativos. Como todo tipo de classificação de qualquer fenômeno, esta também é passível a críticas. Entretanto, é um bom exemplo a ser considerado quando necessário.

Considerações éticas

O alívio do sofrimento é um dogma fundamental de cuidados de saúde em geral. Driver[8] considera que os clínicos têm dever moral de avaliar e tratar a dor e outros sintomas que prejudicam a qualidade de vida de pacientes cuja sobrevida é limitada por doença progressiva incurável. Esta ação, contudo, está quase sempre acompanhada de considerações, preocupações e dilemas éticos.

É papel do médico que atende pacientes com doenças progressivas e fora de possibilidade de cura não apenas dominar o controle de sintomas físicos, como também compreender conceitos éticos relacionados com estas condições. Tais conhecimentos propiciam manejo clínico adequado e melhores condições para comunicação efetiva com os pacientes e familiares nas horas mais difíceis.

Sharma[9] e Driver[8] reveem os princípios éticos e práticos subjacentes a decisões no final de vida e identificam ao menos cinco: preservação de vida (sacralidade de vida); alívio de sofrimento (beneficência); não maleficência (*primum non nocere*); autonomia do paciente e justiça.

A vida humana é considerada digna de respeito e de preservação e este princípio é amplamente respeitado na tomada de decisões em contexto de fim de vida. Nestas situações o tratamento proposto não visa prolongar a vida através de procedimentos dolorosos e ineficazes (distanásia),[10] tampouco a adoção de medidas que abreviem o processo de terminalidade (eutanásia). A prática adequada de cuidados paliativos propõe a utilização de recursos que garantam conforto e bem-estar ao paciente portador de doença incurável e em condição irreversível (ortotanásia).

O Conselho Federal de Medicina (CFM) através da resolução 1805/2006 oficializou pela primeira vez em nosso meio o caráter ético da prática da ortotanásia, dizendo que:

Tabela 394.6 Indicadores de prognósticos da Organização Nacional de Hospice.

Doença cardíaca	NYHA Classe IV Fração de ejeção < 20% Refratariedade a tratamento otimizado, incluindo vasodilatadores Outros fatores indicando mau prognóstico: arritmia sintomática resistente, história de parada cardíaca, síncope a esclarecer, embolia cardiogênica
Doença pulmonar	Dispneia incapacitante VEF1 < 30% Emergências frequentes

	Cor pulmonale Hipoxemia em oxigenoterapia com retenção de CO2 Perda de peso não intencional
Demência	Restrito a leito ou cadeira Dependência para atividade de vida diária Incontinências Impossibilidade de comunicação Comorbidade importante Comprometimento nutricional na recusa de alimentação via sonda ou nutrição via sonda prejudicada
Acidente vascular cerebral (AVC)	Fase aguda, até 3o dia: coma, resposta anormal de tronco cerebral Disfagia precedido de recusa de alimentação via sonda Demência pós-AVC Índice de Karnofsky < 50% Comprometimento nutricional Broncopneumonia aspirativa ou infecção de trato urinário recorrente Sepse Úlceras de pressão
Doença hepática	Contraindicação para transplante hepático TP > 5 s além do controle Hemorragia varicosa recorrente Caquexia Uso de álcool
Pelo menos um dos seguintes	Ascite refratária Peritonite bacteriana espontânea Síndrome hepatorrenal Encefalopatia hepática Coma
Doenças renais	Recusa de indicação de transplante ou procedimento dialítico *Clearance* de creatinina < 15 m ℓ/min Creatinina sérica > 8 mg/d ℓ (6 mg/d ℓ, se diabetes melito tipo 2)

NYHA = classe funcional pela New York Heart Association; TP = tempo de protrombina; VEF_1 = volume expiratório forçado de primeiro segundo. (Adaptada de Leland.[5])

> Na fase terminal de enfermidades graves e incuráveis é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, garantindo-lhe cuidados necessários para aliviar os sintomas que levam ao sofrimento, na perspectiva de uma assistência integral, respeitada a vontade do paciente ou de seu representante legal.[11]

O Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo também endossa prática de Cuidados Paliativos e

ortotanásia na atualização do Código de Ética Médica de 2009 (capítulos I – parágrafo XXII e V – artigo 41).[12]

O princípio da autonomia consiste no direito do paciente de aceitar ou recusar o tratamento ou procedimento médico proposto. Esse princípio já se tornou lei no Estado de São Paulo desde 1999, conhecida como Lei Covas (Lei Estadual nº 10.241, de março de 1999), quando o então Governador Mário Covas vivenciou a sua finitude na plena competência de exercer o seu direito de cidadão.

O CFM recentemente publicou resolução 1995/2012, que reforça a importância do respeito à autonomia e descreve instrumento de diretrizes antecipadas da vontade do paciente, o chamado Testamento Vital. Através deste documento, o paciente pode declarar seu desejo referente aos cuidados e tratamento que deseja receber no momento em que estiver incapacitado de expressar sua vontade.[13]

Outros itens discutidos em literatura são: (1) estabelecimento, junto com o paciente, de metas para o tratamento; (2) relacionamento entre paciente, família, cuidador, médico e outros profissionais de saúde; (3) informação sobre o processo terapêutico e suas consequências; (4) comunicação, confidencialidade e divulgação sobre a doença; (5) tomada de decisões baseada em informações e consentimento; (6) benefício *versus* risco de tratamento; (7) terapia curativa *versus* paliativa; (8) recusa/não introdução (*withholding*) e interrupção/retirada (*withdrawing*) de tratamento; (9) qualidade de vida; (10) futilidade terapêutica, alocação de recurso proporcional; (11) conceito de duplo efeito.

Comunicação

Habilidade essencial e infelizmente pouco valorizada no currículo médico no Brasil. Envolve os seguintes aspectos: (1) diagnóstico e prognóstico; (2) história natural da doença; (3) manejo de sintomas; (4) adesão a tratamento; (5) esperança e expectativa sobre tratamento; (6) planejamento futuro; (7) transição de tratamento curativo para cuidado paliativo; (8) diretrizes avançadas de cuidados (adoção de tratamentos invasivos ou priorização de conforto); (9) questões de final de vida.

Uma comunicação habilidosa, segundo Baile,[14] envolve mais do que transmitir informações. Consiste em uma relação de empatia, influenciando na forma como pacientes e seus entes queridos encaram a doença. A maior dificuldade de comunicação atual não se dá no diagnóstico inicial de câncer, dada a possibilidade de terapia modificadora, principalmente se o achado for precoce. Dá-se na recorrência da doença, surgimento de metástases, falha de tratamento proposto e questões de fim de vida.

A própria Baile propõe um protocolo de comunicação de más notícias de seis etapas chamado SPIKES, desenvolvido para promover comunicação individualizada e centrada no paciente de forma racional e encorajadora (Tabela 394.7).[15]

Trazer a má notícia é tarefa que sempre evoca a ansiedade e afeta significativamente o relacionamento médico-paciente. Recomenda-se devida preparação para a discussão, que deve ser feita de forma honesta, com tato e empatia. Preferencialmente em ambiente calmo, sentado e em contato visual. Perguntar ao paciente sobre sua compreensão sobre a condição de saúde e determinar o quanto gostaria de saber a respeito. Dar a informação direta e clara e evitar uso de jargões médicos ou estímulo a falsas esperanças. Jamais usar frases que reflitam abandono, como “não há mais nada a ser feito”. Valorizar o sentimento e emoção do paciente e afirmar o amparo da equipe.

Controle de sintomas não dolorosos

Constipação intestinal

Definida como passagem infrequente ou difícil de fezes. Ocorrência comum em cuidado paliativo, agravada em idosos em decorrência de comorbidades e hábitos de vida.[16] Pode afetar 50% dos pacientes em cuidados paliativos por neoplasias avançadas e 95% dos pacientes que utilizam opioides. Algumas considerações estão explicadas a seguir.

- **Causas comuns.** Uso de opioide e outras medicações (anticolinérgicos, diuréticos, anti-inflamatórios não hormonais, tricíclicos, fenotiazinas anti-histamínicos, ferro etc.), desnutrição que origina neuropatia autonômica, alimentação inadequada, ingesta inadequada de líquido e desidratação, hipopotassemia e hipocalcemia, inatividade ou imobilidade, compressão colônica por tumor ou invasão do plexo neural. É essencial o conhecimento da causa

para correta intervenção terapêutica.

- **Complicações comuns decorrentes da constipação intestinal.** Distensão e dor abdominal (especialmente em paciente que apresentava dor preexistente ou malignidade retroperitoneal), náuseas e vômito, diarreia paradoxal, hemorroida ou fissura anal, retenção urinária e confusão mental aguda (relevante na faixa etária geriátrica).

Tabela 394.7 Protocolo SPIKES.

Etapas	Metas	Processo
Etapa 1: preparo de reunião (*Setting up*)	Preparar-se para a reunião Estabelecer a empatia com o paciente e deixá-lo à vontade	Facilitar a troca de informações Refletir sobre a tarefa em mãos Disponibilizar um tempo que não seja interrompido Decidir quem poderia estar presente na reunião Determinar se o paciente está preparado Sentar ao conversar com o paciente Manter contato visual Ter lenços de papel por perto
Etapa 2: descobrir a percepção do paciente sobre a doença (*patient's Perception*)	Determinar a compreensão do paciente até o momento Avaliar a negação do paciente ou da família Promover a empatia por meio de escuta Entender a expectativa e a preocupação do paciente	Fazer uma questão aberta, como "Conte para mim o que você vem falando..." ou "gostaria de ter a certeza se você compreendeu o porquê daqueles exames..." Corrigir informações incorretas e mal entendidas Discutir a negação Discutir expectativas irreais Definir o seu papel
Etapa 3: ter em mãos convite a dar informações (*get an Invitation to give information*)	Determinar o quanto de informações gostaria de ter e quando estaria pronto para ouvi-las Reconhecer que a necessidade da informação do paciente pode mudar ao longo do tempo Resolver o conflito com familiares em relação à divulgação de informação	Perguntar "você é do tipo de pessoa que quer informação em detalhe ou..." Explorar fonte de preocupação da família
Etapa 4: dar ao paciente conhecimento e informação (*Knowledge*)	Preparar o paciente para a má notícia Assegurar compreensão do paciente	Antecipar a chegada de má notícia, como "temo dizer que tenho algumas notícias ruins..." Dar as informações em pequenas parcelas Verificar periodicamente a compreensão

		Evitar o uso de termos médicos Discutir todas as questões
Etapa 5: Respondendo à emoção do paciente (*Emotion*)	Discutir resposta emocional Facilitar recuperação de episódio emocional Reconhecer a própria emoção	Antecipar reação emocional Resistir à tentação de fazer má notícia parecer melhor do que ela realmente é Amparar o paciente utilizando-se da resposta empática, para as expressões de emoção como choro Esclarecer a emoção que você não está convencido Validar e valorizar o sentimento do paciente Amparando o paciente: • Estar preparado e ter a estratégia (fugir não é a estratégia) • Ter alguém junto com você se a reunião for difícil • Assumir o papel de amparador – dar o tempo para se emocionar e ter lenços de papel • Sentar-se e estar perto se possível • Responder a qualquer emoção com empatia, valorizando o sentimento e, por vezes, explorando-o
Etapa 6: Comunicando a estratégia e resumo (*Strategy*)	Certificar se há plano claro e negociado para o futuro	Discutir resposta emocional Fazer recomendações de tratamento Assegurar a compreensão do paciente Oferecer opções de tratamento Compreender impedimentos e preocupações Comunicar o seu papel e a sua função

Adaptada de Baile.[9]

▸ **Avaliação e diagnóstico.** História relacionada com o uso de medicamentos, movimento irregular de cólon, diarreia, desconforto abdominal, presença ou não de flato, náuseas ou vômito e tenesmo. Esses dados podem dirigir a propedêutica armada e o exame físico em próximo passo. O exame físico do abdome pode revelar distensão, firmeza e dor, ou massa fecal palpável especialmente em quadrante inferior esquerdo. Toque retal nessa situação é obrigatório e pode revelar hemorroidas, fissuras ou fístulas, fibrose ou estenose. A ampola retal vazia pode indicar uma localização de possível impactação mais proximal. Então, como primeiro passo de exame complementar, pode-se indicar uma radiografia de abdome simples.

▸ **Prevenção.** As medidas gerais são atividade física leve, alimentação adequada, ingestão de líquido em boa quantidade. No caso do uso de opioide, deve-se evitar ingestão excessiva de fibras e *sempre* considerar a prescrição de laxativos. Quando do uso de grande quantidade de medicações, eliminar aquelas que interfiram na motilidade colônica, se possível. Considerar a combinação de laxativos de diferentes classes: estimulantes (sena) e osmóticos

(lactulose).

▸ **Tratamento.** Direcionado à causa específica. Quando esta avaliação é esgotada, inicialmente considerar o uso de estimulante como sena (394 mg), uma a duas unidades posológicas, associado a 100 a 240 mg de docusato de sódio. Se a situação for refratária, considerar o uso de lactulose 30 mℓ de 6 em 6 h, até surgir o movimento colônico e depois titular conforme a frequência da evacuação. Estando difícil a resolução, introduzir supositório de bisacodil ou enema glicerinado. O enema de "resgate" deve ser programado quando não há movimento colônico por mais de 3 dias. Mancini[16] sugere a mudança de tipo de opioide se for necessário, sendo metadona e fentanila são menos constipantes do que morfina, por exemplo.

Antagonista de opioide, a naltrexona tem apresentado efeitos em casos de constipação intestinal induzida por opioide em apresentação oral, com mínima interferência no efeito analgésico.

Nos casos de suspeita diagnóstica de pseudo-obstrução intestinal aguda (síndrome de Ogilvie), deve-se tentar a prova terapêutica com a neostigmina. Nos casos de suboclusão de intestino delgado, sugere-se uso de esteroides, laxativos e metoclopramida. Persistindo quadro, considerar octreotide e descompressão gástrica.

Náuseas e vômito

Náuseas é um sintoma desagradável muito comum nos pacientes oncológicos (70 a 90%). É mais prevalente em pacientes abaixo de 65 anos, mulheres e portadores de câncer de estômago, mama ou ginecológico. Juntamente à dor é um dos sintomas que tem maior impacto na qualidade de vida do paciente. Considerações sobre esse sintoma estão especificadas a seguir.

▸ **Avaliação.** Elsayem sugere avaliação em quatro etapas:[17]

- Etapa 1: determinar a intensidade (usar escala numérica ou escala visual analógica); determinar início, duração e frequência de episódios de náuseas e vômitos; determinar quantidade e qualidade de vômitos; avaliar hábito intestinal; avaliar o fator de melhora e piora
- Etapa 2: rever a história do paciente e prescrição para determinar possível causa da náuseas
- Etapa 3: examinar o paciente para excluir obstrução intestinal, envolvimento de sistema nervoso central e outros mecanismos
- Etapa 4: conduzir estudo diagnóstico, como avaliação laboratorial de eletrólitos, funções renal e hepática ou outros parâmetros pertinentes.

▸ **Manejo.** Náuseas crônica é uma entidade que difere da náuseas induzida por quimio ou radioterapia.

▸ **Correção de causas subjacentes.** Ocasionalmente, uma causa específica da náuseas pode ser identificada e tratada, como a constipação intestinal, revertida com terapia laxativa e outras medidas não medicamentosas. Rodízio de opioide pode melhorar a náuseas juntamente com a melhor resposta à dor. Uso de corticosteroide e/ou radioterapia em pacientes com hipertensão craniana de origem tumoral pode aliviar a pressão e consequentemente a náuseas. Explicação e tranquilização podem ser benéficas para os pacientes que sofrem de ansiedade importante ou náuseas antecipatória. Correção de hipercalcemia através de hidratação e bifosfonado também pode melhorar sintoma de náuseas. Tratamento de infecções também pode trazer a melhora do estado hiperemético. Obstrução mecânica do cólon pode requerer descompressão cirúrgica.

▸ **Medidas farmacológicas.** A maioria dos pacientes acaba apresentando náuseas crônica com etiologia multifatorial, requerendo medidas farmacológicas.

A terapia medicamentosa deve ser dirigida ao provável receptor envolvido (Tabela 394.8).

Fadiga

O quadro de fadiga caracteriza-se por falta de energia, mal-estar, letargia e diminuição de funcionamento mental que incapacita o paciente. Para o idoso, em particular aquele com câncer ou outros diagnósticos de doenças crônicas, traz grande impacto na qualidade de vida, principalmente no que se refere à funcionalidade ou à atividade da vida diária. É um dos sintomas mais frequentes em cuidados paliativos com prevalência que varia de 48 a 78%. Em idosos com doenças crônicas sua frequência varia de 47 a 99%.[18] Considerações sobre a fadiga estão especificadas a seguir.

▸ **Avaliação da fadiga.** As causas da fadiga são multifatoriais e inter-relacionadas. Estas incluem, no caso de

doenças avançadas, problemas relacionados com a própria doença, efeitos colaterais do tratamento, alterações fisiopatológicas sistêmicas subjacentes e de várias outras. As etiologias multifatoriais de fadiga são: alteração metabóloica e desidratação, anemia, imobilidade, anorexia/caquexia, citocinas inflamatórias, insuficiências de órgãos (coração, pulmão, rim, fígado), tratamento de doença de base (quimioterapia, radioterapia, cirurgia), desequilíbrio de balanço energético, ansiedade e depressão, medicação, distúrbio de sono e dor.

A avaliação deve ser baseada na análise subjetiva do paciente, com o uso de perguntas simples de rastreio como "Você está se sentindo cansado, fraco ou sem energia?", ou pode ser baseada em escalas de avaliação com questionários estruturados. A intensidade do sintoma pode ser mensurada e documentada por escala visual ou numérica de 0 a 10.

▸ **Manejo de fadiga.** Como primeira etapa, os itens mencionados anteriormente devem ser otimizados.

Algumas medidas farmacológicas devem ser consideradas com muita cautela, levando em consideração o estágio da doença e a expectativa de vida do paciente. O uso de acetato de megestrol (160 mg VO, 3 vezes/dia) associado a dexametasona (4 a 8 mg VO, 2 vezes/dia), tem mostrado evidência em aliviar a fadiga dos pacientes com câncer avançado. Psicoestimulantes, como metilfenidato (5 a 10 mg VO, pela manhã e à tarde) e modafenil (200 a 394 mg/dia), podem ser úteis nos casos de fadiga associada a depressão, *delirium* hipoativo ou sonolência decorrente de opioide.[19] Uso de antidepressivos, como inibidor de recaptação de serotonina ou tricíclico, para alguns pacientes pode acarretar melhora parcial em pacientes com sintomas depressivos associados.

Dispneia

Dispneia é uma sensação subjetiva, caracterizada pela percepção desconfortável da respiração, receio de não conseguir respirar ou ainda uma sensação de avidez por ar.[20] Ocorre entre 20 e 80% dos pacientes com câncer avançado, mesmo sem acometimento pulmonar. Pacientes podem sentir respiração curta sem mostrar sinais de angústia ou eles podem evidentemente parecer angustiados sem a sensação de falta de ar, justamente porque dispneia é um sintoma subjetivo. Desse modo, na sua avaliação é imperativo que se pergunte ao paciente especificamente sobre a percepção do sintoma.

Tabela 394.8 Medicações para tratamento crônico de náuseas.

Nome da medicação	Receptor principal	Indicação principal	Dose inicial	Efeitos colaterais
Metoclopramida	D2	Induzido por opioide Estase gástrica	10 mg cada 4 h/VO SC IV	Sintomas extrapiramidais
Procloperazina	D2	Induzido por opioide	10 mg cada 6 h/VO IV	Sedação, hipotensão
Ciclizine	H1	Causa vestibular, obstrução intestinal	25 a 50 mg cada 8 h/VO SC VR	Sedação, boca seca, visão turva
Prometazina	H1	Vestibular, cinetose, obstrução intestinal	12,5 mg cada 4 h/VO VR IV	Sedação
Haloperidol	D2	Induzido por opioide, química, metabólica	1 a 2 mg cada 12 h/VO IV SC	Sintomas extrapiramidais
Ondansetron	5-HT3	Quimioterapia	4 a 8 mg cada 6 h/VO IV	Cefaleia, constipação intestinal

Difenidramina	H1, Ach	Obstrução intestinal, vestibular, hipertensão intracraniana	25 mg cada 6 h/VO IV SC	Sedação, boca seca, visão turva
Metil buscoplamina	Ach	Cólica intestinal, secretiva	0,2 a 0,4 mg cada 4 h/SL SC, TD	Boca seca, visão turva, retenção urinária, agitação
Meclizina	H1	Vestibular, cinetose	25 a 50 mg/VO	Boca seca, visão turva
Octreotide	–	Obstrução intestinal, secretiva	100 a 200 mg cada 6 h/SC	Hipoglicemia, boca seca, tubação de visão

IV = via intravenosa; SC = via subcutânea; VO = via oral; VR = via retal. (Adaptada de Elsayem.[13])

▸ **Causas de dispneia.** Em pacientes com câncer pode ser causada por efeito direto do tumor, como obstrução da via respiratória, atelectasia, envolvimento tumoral de parênquima, linfangite carcinomatosa, derrame pleural ou síndrome de cava superior; ou por efeitos indiretos como pneumonia, embolia pulmonar e anemia. Problemas relacionados com o tratamento incluem pneumonite ou fibrose em razão de rádio ou quimioterapia. Patologias prévias, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), podem agravar o quadro. Elevação diafragmática por hepatomegalia, ascite ou mesmo paralisia do nervo frênico podem causar dispneia. Fraqueza muscular generalizada, em decorrência de caquexia, anorexia e astenia importante, pode exacerbar a falta de ar. Ansiedade deve ser considerada como fator desencadeante ou agravante desta.

▸ **Manejo de dispneia.** A meta primária em cuidado paliativo para o manejo da dispneia é a melhora rápida e subjetiva.

Inicia-se pela avaliação da intensidade pelo relato subjetivo, escala visual analógica ou numérica. A anamnese e um bom exame físico podem evidenciar alguma causa subjacente, quantificar a oxigenação, de preferência, com métodos não invasivos, como oximetria de pulso e uma radiografia de tórax. Evidenciando as causas subjacentes, elas devem ser tratadas especificamente de acordo com a etiologia, tal como, derrame pleural a ser drenado se for de volume significante; considerar radioterapia em síndrome de cava superior ou obstrução de via respiratória; introduzir corticosteroide caso evidenciar linfangite carcinomatosa ou obstrução de via respiratória por tumor; otimizar o tratamento para DPOC e/ou ICC se for identificado a sua descompensação; introdução de antibiótico diante de quadro infeccioso pulmonar; anticoagulação para tromboembolismo.

Concomitante à introdução de medidas específicas, iniciar também as medidas gerais sintomáticas. Se o paciente apresenta-se hipoxêmico, oferecer oxigênio suplementar para manter pelo menos em 90%. Uma das medidas gerais é o uso de opioide, que reduz a sensação subjetiva de dispneia sem reduzir a frequência respiratória ou aumentar saturação de oxigênio. Para os pacientes já em uso de opioides, doses nos intervalos de tomadas regulares podem ser usadas para gerenciar a dispneia. Para os que não haviam iniciado opioides doses de 5 a 10 mg VO, ou 2,5 a 5 mg SC a cada 4 h seguida de dose adicional, se necessário de 2,5 a 5 mg VO ou 2,5 mg subcutânea, nos intervalos até de 1/1 h. Uso de opioide inalatório mostrou pouca evidência de efetividade e não deve ser administrado de rotina. O uso de benzodiazepínico, apesar de ser frequentemente prescrito, ainda não foi demonstrado como eficaz em dispneia em cenário de cuidados paliativos, em estudo randomizado e controlado. No entanto, eles podem ser efetivos nas situações específicas, como no caso de episódio de ansiedade. Como os sedativos desse gênero causam inúmeros efeitos colaterais, como quedas, sonolência ou confusão mental, seu uso rotineiro deve ser evitado.

▸ **Ruído do moribundo.** Na fase final de vida, geralmente horas antes de falecer, o paciente entra em estado comatoso e sem assistência ventilatória via intubação orotraqueal, passa a fazer um ruído consoante a sua frequência respiratória, na região faringolaríngea. Isto decorre do acúmulo de secreção nessa região, que, na literatura americana, denomina-se *deathrattle* e no Brasil recebe o nome de sororoca. Esse fenômeno já não incomoda o paciente, que se encontra em estado neurológico avançado, a tal ponto de não ter essa percepção.

Entretanto, essa situação inquieta a todos os envolvidos: familiares, cuidadores e profissionais de saúde. O clínico responsável não deve simplesmente manter-se em contemplação, mas sim tomar atitudes que controlem ativamente o ruído. Medidas antisecretivas efetivas são uso de anticolinérgicos, como atropina 0,4 mg, IV, SC ou IM a cada 2 a 4 h ou butilescopolamina, 10 a 40 mg IV, SC, VR ou IM, até 100 mg/dia (ampola comercializada é de 20 mg)[21] e ipratrópio inalatório (0,5 mg a cada 4 h). Além de medidas farmacológicas, sugere-se evitar a hiper-hidratação para minimizar a quantidade de secreção. A aspiração oro ou nasotraqueal para a retirada de secreção acumulada pode ser realizada, mas não com muita frequência, para evitar desconforto ao paciente.

Hidratação

Hidratação adequada é uma medida importante de conforto e no controle de sintomas.

▸ **Avaliação de desidratação.** Sinais e sintomas devem ser avaliados, como fadiga, boca seca, confusão mental, constipação intestinal e pouca diurese. O exame físico pode vir a revelar hipotensão arterial, turgor subcutâneo diminuído, redução de pressão venosa jugular, membrana mucosa seca e hipotensão postural, mesmo para quem estiver mantendo pressão arterial em repouso na faixa da normalidade. Avaliação laboratorial apresenta elevação de sódio sérico, hematócrito elevado refletindo a hemoconcentração, ureia sérica elevada acompanhada de alteração ou não de creatinina sérica. A manutenção de creatinina pode indicar o início do quadro de desidratação relativamente recente. Densidade urinária poderia estar elevada e com sódio urinário baixo.

▸ **Manejo de desidratação.** Considerado o quadro de desidratação estabelecido no seu paciente, escolher dentro do cenário terapêutico que se encontra uma maneira efetiva e simples de hidratá-lo. Essa preocupação na tomada de decisão acaba sendo importante, pois os idosos que se encontram nessa fase de cuidado, não raras vezes, estão em cuidados domiciliares e eventualmente apresentam comorbidades preexistentes, como insuficiência cardíaca. Caso não haja a melhora do quadro após tentativa de hidratação adequada, ou se o paciente ou seus familiares considerarem que o desconforto causado pela hidratação for maior, o procedimento deve ser interrompido.

Em relação às vias de administração, sempre preferir a VO desde que não haja contraindicação, como alteração de deglutição ou rebaixamento de nível de consciência. A dificuldade nessa situação é de atingir o volume que o médico predetermina. Caso as vias alternativas, como sonda nasogástrica, nasoenteral, de gastrostomia ou de jejunostomia, já estiverem estabelecidas, não apresenta grandes dificuldades, a não ser o quadro de náuseas, vômito ou diarreia. Não sendo possíveis essas alternativas anteriores, hidratação intravenosa acaba sendo a opção, devendo-se considerar, nessa altura, as desvantagens de tal procedimento, pois requer que o paciente seja internado em ambiente hospitalar ou em esquema de internação domiciliar que possa manter venóclise em funcionamento. Sendo a IV uma opção difícil, tem-se outra alternativa de via de administração que é a hipodermóclise,[22,23] que é a administração de fluidos no tecido subcutâneo.

Soros podem ser administrados via hipodermóclise, em *bolus* ou de forma contínua. Essa via conta com a série de vantagens como: (1) fácil acesso; (2) possibilidade de administração domiciliar com segurança; (3) possibilidade de utilizar o mesmo local de punção até 7 dias; (4) interrupção do procedimento facilitado para mobilizar o paciente; (5) quando aplicado em bolus diários, o paciente pode ficar livre de equipos e conexões do soro.

Para a reidratação pode ser utilizado soro fisiológico (NaCl a 0,9%), em infusão contínua com ritmo de 70 a 100 mℓ/h. Como soro de manutenção, pode ser uma composição de dois terços de glicose a 5% e um terço de soro fisiológico, ou meio a meio, com ritmo de infusão de 40 a 80 mℓ/h. Se for em bolo, 1.000 mℓ, durante à noite (4 a 6 h), ou 500 mℓ 2 vezes, sendo o tempo de infusão com mais de 1 h para cada bolo.

O estado clínico do paciente deve ser reavaliado constantemente, visto que a hidratação excessiva é muito comum nessa fase, pois os pacientes apresentam redução de massa corporal e volume intravascular, diminuição de perdas insensíveis e de água livre. Em geral, hidratação contínua de 1.000 a 1.500 mℓ é suficiente para manter o débito urinário e o conforto. Sempre se deve lembrar que há uma possibilidade razoável do paciente ser hipoalbuminêmico e evitar o surgimento de edema. Se dentro da evolução houver indicação da parada de hidratação, na fase final de vida, a posologia medicamentosa deve ser revista, principalmente dos opioides para se evitar ter acúmulo de metabólito deletério.

Perspectivas

Cuidar do idoso em fase final da sua vida, como mostra a estatística, é situação cada vez mais frequente. As

particularidades enfrentadas não são podem ser explanadas de forma sintética. Fica a lição de que cada idoso tem a sua história e não é um ser simplesmente biológico e sim um indivíduo que tem a sua vida cronológica a ser considerada. Os profissionais da saúde devem adentrar, sem medo, nesse espaço, para que esses pacientes possam ser atendidos de forma mais íntegra possível, quer isto seja no consultório particular, ambulatório de hospital público ou enfermaria.

O interesse da comunidade tem aumentado gradativamente em relação ao cuidado paliativo, com a influência da mídia e o crescimento importante de serviços de internação domiciliar e de cuidados paliativos. Com a recente resolução do CFM regulamentando o documento de diretrizes antecipadas de vontade, o Testamento Vital, o paciente pode escolher, orientado por seu médico, a não ser submetido a procedimentos invasivos ou fúteis em caso de terminalidade da vida. Desta forma a equipe médica tem suporte ético e legal para seguir o desejo do paciente.

Ainda encontramos vários desafios pela frente. A literatura estrangeira, na qual se baseia a maior parte do conhecimento em cuidados paliativos, certamente não cobrirá o aspecto sociocultural da nossa realidade. Há necessidade de se criar a maneira brasileira de atender esses indivíduos. A cultura heterogênea do Brasil e a falta de recursos farão isso se tornar uma tarefa árdua e ao mesmo tempo criativa e interessante.

Capítulo 395

Idoso Frágil

Eduardo Ferriolli, Julio Cesar Moriguti e Paulo F. Formighieri

Introdução

Nas últimas décadas, tem havido interesse crescente na relação entre envelhecimento e função, frisando-se a redução da morbidade e aumento da expectativa de vida ativa como pontos centrais de um envelhecimento bem-sucedido.[1,2]

Neste contexto e em contraponto a este ideal, há pelo menos 15 anos, é reconhecida por diferentes autores[3–7] a existência de um estado de fragilidade fortemente associado ao envelhecimento, o qual ainda hoje carece de consenso quanto à sua definição e caracterização como síndrome propriamente dita.

O termo "idoso frágil" é utilizado em muitas circunstâncias para referir-se a indivíduos com redução na autonomia e nas habilidades para o desenvolvimento de atividades da vida diária. Assim, Woodhouse[3] definiu como idoso frágil aquela pessoa com idade superior a 65 anos, dependente de outros para as atividades da vida diária. Gillick[4] classificou como frágeis as pessoas debilitadas, que não podem sobreviver sem o auxílio de outros, e Morley[5] definiu fragilidade como estado em que há habilidade diminuída para o desenvolvimento de atividades práticas e sociais da vida diária.

No entanto, a partir do pressuposto de que se possa caracterizar a fragilidade como uma entidade clínica própria, essas definições pouco acrescentam em relação à natureza desse estado, bem como à sua fisiopatologia; tampouco esclarecem ser esta condição estritamente relativa à consequência de doenças ou condição que caracteriza uma síndrome.

Com o passar dos anos foram identificados alguns padrões frequentes na apresentação de grupos de idosos considerados fragilizados. Na busca de uma melhor definição da fragilidade como síndrome, esta foi conceituada como uma condição complexa de desajustamento biológico, na qual as respostas aos estímulos do meio são pouco adaptadas ou "negativas".[6–9] Essa condição resulta em dificuldade de restabelecimento das funções após agressões de várias naturezas, decréscimo da eficiência de medidas terapêuticas e de reabilitação, baixa resposta dos sistemas de defesa, reduzida interação com o meio e redução da independência e da qualidade de vida. Sua progressão acarreta declínio constante das funções fisiológicas até a morte.

Esta última definição sugere que a fragilidade advenha de uma alteração multissistêmica, envolvendo um declínio complexo em que prejuízos iniciais e limitações em diversas esferas precipitam novos declínios até que se alcance um limiar a partir do qual as alterações se tornam autossustentadas. Nesse sentido, destaca-se a proposição de Fried *et al.*,[9] que definiram a fragilidade como uma síndrome de declínio espiral de energia, embasado por um tripé de alterações relacionadas com o envelhecimento, composto por sarcopenia, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica. De acordo com a autora, redução da massa muscular, alterações de eixos hormonais como o dos hormônios de crescimento, tireoideanos e sexuais, bem como cortisol e alterações imunológicas com tendência a um estado inflamatório crônico, se associados a fatores extrínsecos como incidência de doenças agudas ou crônicas, imobilidade, redução da ingestão alimentar e outros, provocariam um ciclo vicioso de redução de energia e aumento da dependência e suscetibilidade a agressores, que relaciona esse conceito aos anteriormente propostos. As bases fisiológicas e o ciclo vicioso proposto por Fried *et al.* e sua relação com as proposições de outros autores serão apresentadas mais adiante.

Atualmente, diversas linhas de pesquisa estudam os diferentes fatores de gênese da fragilidade do idoso e relações entre dieta, inatividade, sarcopenia, eixos hormonais, estados inflamatórios crônicos e fragilidade vêm sendo consistentemente confirmadas, e outros fatores, como resiliência "psicológica", estrutura de apoio social e

marcadores genéticos, têm sido acrescidos ao rol fisiopatológico.

Para compreensão e melhor definição da síndrome da fragilidade, são considerados na literatura como principais desfechos da progressão da síndrome: declínio funcional,[7,9,10] diminuição da atividade física, prejuízos adicionais do balanço e marcha, quedas.[7,9,11] imobilização, dependência,[9,11] incapacidades, institucionalização,[7,9–11] aumento da mortalidade,[9] número de hospitalizações,[7,9–11] tempo de hospitalização, acúmulo de morbidades[7,9] e má resposta aos estressores.[3]

Epidemiologia da fragilidade, fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapia serão discutidos nas seções seguintes.

Epidemiologia

Incidência e prevalência da síndrome de fragilidade variam de acordo com a definição adotada para a síndrome.

Diversos grupos, testando critérios diferentes, chegaram a valores de prevalência entre 2 e 50% dos idosos, com prevalência diretamente proporcional à idade, como esperado.

Segundo os critérios adotados por Fried e Walston,[11,12] atualmente os mais frequentemente utilizados ou adaptados (serão descritos adiante), 6,3% da população do Cardiovascular Health Study foram identificados como frágil (7,3% das mulheres e 4,9% dos homens), enquanto 48,3% como não frágil e 45,3% como fragilidade intermediária. Em relação à idade, a prevalência foi de 2,5% entre 65 e 70 anos para 32% entre o grupo de 90 anos ou mais.

Dos idosos classificados como frágeis, em 3 anos, 59% dos frágeis havia sido hospitalizados contra 33% dos não frágeis, 28% sofreram quedas, comparados a 15%; 39% apresentaram piora nas atividades de vida diária (AVD), comparados a 8% do grupo não frágil; e 18% morreram comparados a 3%. As diferenças permaneceram estatisticamente significativas após 7 anos de estudo. Aqueles indivíduos categorizados como intermediários apresentaram taxas de hospitalização, quedas acidentais, piora das AVD, incapacidade e morte entre os dois grupos polares.

Fisiopatologia e fatores predisponentes

Apesar de ser postulado que a fragilidade tem base biológica distinta, as alterações determinantes são de difícil caracterização, dada a complexidade dos sistemas envolvidos, a frequente coexistência de doenças agudas e crônicas e incapacidades.[11] Além disso, os declínios fisiológicos associados ao envelhecimento apresentam velocidades individuais diferentes e existem limiares diferentes de reserva funcional.

Para Fried[9] e Cohen,[10] a desregulação dos sistemas (em especial, dos sistemas muscular, neuroendócrino e imune[9]) não só desencadeada pelo envelhecimento, mas influenciada de forma variável por diversas intercorrências no processo vital, seria a contribuinte mais crítica para o desenvolvimento da fragilidade, acarretando inter-relação negativa entre os diversos sistemas, especialmente o muscular, neuroendócrino e imune,[9] e gerando um declínio funcional espiral autossustentado que seria reconhecido como fragilidade (Figura 395.1). Estes componentes estão mais bem discriminados na Tabela 395.1).

O impacto agregado dos múltiplos declínios poderia embasar o que é considerado marca da fragilidade: vulnerabilidade aos estressores e comprometimento da capacidade de manter a homeostase, sendo o estado de repouso mais frequentemente preservado.[9]

Diversos outros pesquisadores propõem a fisiopatologia de maneira semelhante, porém com pequenas variações conceituais. Bortz[13] identificou como elementos fundamentais na etiologia da fragilidade, além do envelhecimento: carga genética; estilo de vida; doenças e lesões; e envelhecimento. Morley[5] propõe como fatores etiológicos da síndrome itens não modificáveis como idade, considerando ainda genética e nível educacional prévio. Considera como principais fatores intrínsecos na patogênese da fragilidade: sarcopenia e fatores patogênicos metabólicos, aterosclerose, prejuízo cognitivo e desnutrição. Cita, ainda, como fatores precursores tratáveis: anorexia, inatividade, ausência de exercícios, medo de cair, dor, diabetes melito, depressão e *delirium.*[5] Desta forma, fica evidente que a fisiopatologia da síndrome ainda não está estabelecida de forma consensual, porém já apresenta concordância em pontos fundamentais.

Um segundo componente da síndrome da fragilidade, não completamente explicado pelo declínio fisiológico, seria a síndrome consumptiva *(wasting syndrome)* da fragilidade,[9] com fraqueza progressiva, perda de peso, declínio da atividade e anormalidades do balanço e marcha. É sugerido como explicação dessas manifestações o conceito de espiral ou ciclo decrescente de energia,[5,9] que poderia ocorrer como um segundo estádio da fragilidade, na qual a persistência dos fatores desencadeantes associados às consequências geradas pelos componentes do ciclo afetariam passos seguintes da cadeia e seriam retroalimentados em uma sequência que, ao atingir determinado limiar individual, provocaria, de forma constante, o declínio de todos os componentes e da perda energética, considerada por alguns como uma síndrome consumptiva,[3,11] conceito mais bem visualizado no fluxograma proposto por Fried (Figura 395.2).

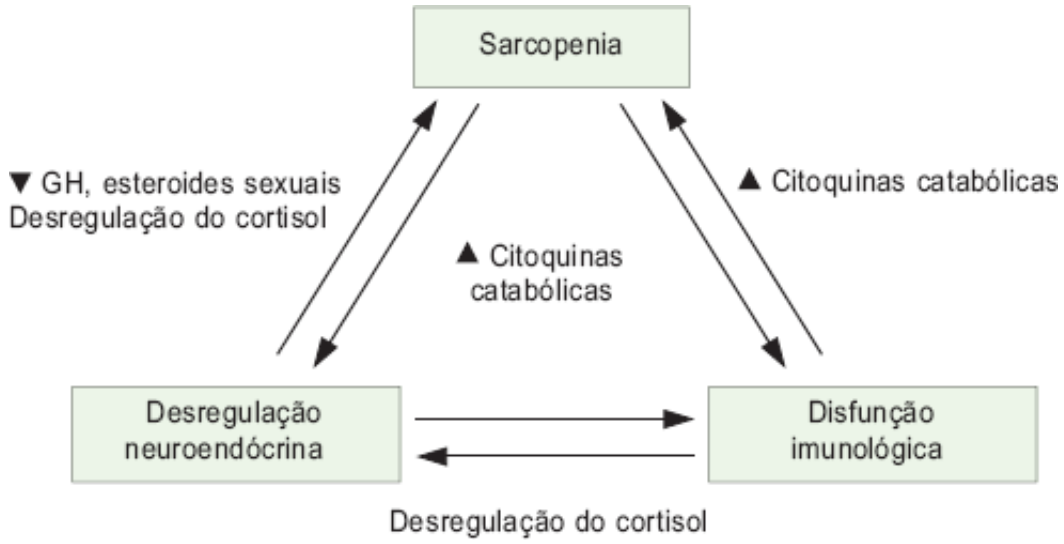

Figura 395.1 Modificações fisiológicas propostas por Fried para as alterações relacionadas com a idade que seriam centrais para a síndrome da fragilidade. Essas mudanças representam muito a pobre resposta aos estressores e o estado de vulnerabilidade exibido por indivíduos frágeis. GH = hormônio do crescimento. Adaptado de Fried e Walston.[9]

Tabela 395.1 Sintomas e sinais clínicos dos declínios fisiológicos relacionados com o envelhecimento que são centrais para a síndrome da fragilidade.

Sarcopenia	Diminuição da massa muscular
	Diminuição do Vo_2 máximo
	Diminuição da força e tolerância ao exercício
	Diminuição da termorregulação
	Diminuição do gasto energético
	Redução da qualidade óssea
	Osteopenia
	Aumento da resistência insulínica
Disfunção imunológica	Aumento das células de memória
	Diminuição das células *naive*
	Diminuição de IL-2
	Diminuição de IgG e IgA
	Aumento de IL-6 e IL-1
	Redução da função das células de memória
	Diminuição da resposta mitogênica
Desregulação neuroendócrina	Diminuição do GH

	Diminuição do estrógeno
	Diminuição da testosterona
	Desregulação do cortisol
	Aumento do tônus simpático

GH = hormônio do crescimento; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; VO_2 = volume de oxigênio. (Adaptada de Fried e Walston.[9])

Esse componente da síndrome poderia também ser justificado por diferentes "entradas" dos sistemas, como ativação crônica do processo inflamatório, além de componentes nutricionais, prejuízos adicionais por agressões ou imobilidade, ausência de suporte psicossocial e baixa resiliência, entre outros.

Fried[9] cita, ainda, alterações nos processos molecular e/ou celular que poderiam contribuir para a fragilidade: acúmulo de lesões oxidativas ao DNA, declínio na capacidade de reparo, anormalidades na transcrição, deleções e mutações no DNA mitocondrial, encurtamento telomérico e alterações proteicas, como glicação e oxidação, as quais prejudicariam a capacidade de recuperação dos tecidos e manutenção da homeostase.

Segue-se breve discussão dos fatores predisponentes e determinantes da síndrome de fragilidade.

Idade

As diversas alterações orgânicas associadas ao desenvolvimento da fragilidade têm, de uma forma ou de outra, relação com o processo de envelhecimento. É evidente, em diversos estudos, que a prevalência da fragilidade é diretamente proporcional ao envelhecimento.

O papel do envelhecimento se daria em sua associação com a diminuição de reservas energéticas e empobrecimento das respostas adaptativas dos diversos sistemas com declínio fisiológico, nutricional, alterações da estrutura muscular e neural, desregulação hormonal, metabólica e do sistema imunológico; além do aumento da incidência de comorbidades, sequelas de incidentes mórbidos[8–11] (acidente vascular cerebral, fraturas, síndrome pós-queda), entre outras já consideradas.

Sarcopenia

Um dos principais responsáveis pela fragilidade seria o declínio da massa muscular e função do sistema musculoesquelético, conhecido como sarcopenia,[9,14,15] com um impacto importante no declínio dos demais sisstemas e no ciclo de energia. Essas alterações do sistema musculoesquelético são causadas por alterações da qualidade das fibras musculares, na efetividade do comando neural, do controle fino do equilíbrio associado a déficits de proprioceptores e mecanorreceptores (além da diminuição das aferências sensitivas visuais e labirínticas). Também são envolvidas na gênese da sarcopenia alterações da homeostase proteica, com balanço nitrogenado negativo, processos catabólicos crônicos e alterações de eixos hormonais.[9,14]

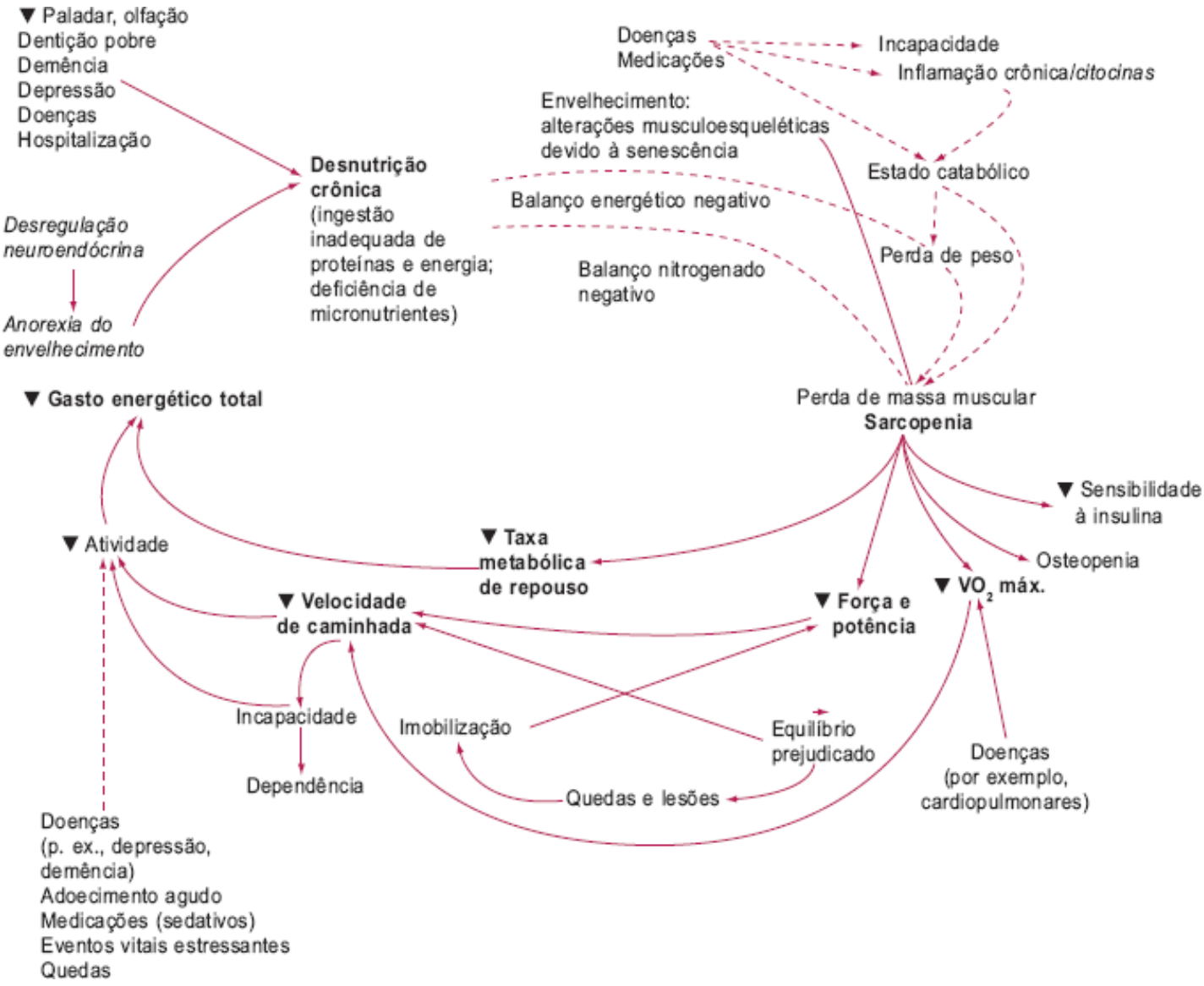

Figura 395.2 Ciclo da fragilidade. Os componentes-chave da fragilidade que sustentam suas manifestações fenotípicas em um ciclo negativo são: desnutrição crônica, sarcopenia, declínio da força, potência e tolerância aos exercícios, bem como declínios na atividade e gasto energético total. Fatores que poderiam precipitar ou exacerbar esse ciclo nuclear são indicados em linhas pontilhadas. Fatores cuja relação é hipotética são indicados em itálico. V_O2 máx. = volume de oxigênio máximo. Adaptado de Fried e Walston.[9]

Desnutrição

Outro componente fundamental é o declínio nutricional. O processo de envelhecimento *per se* é relacionado diretamente com diminuição da habilidade de modular apropriadamente a ingestão alimentar para alcançar o gasto energético total.[9] Essa anorexia do idoso pode ser composta por muitos fatores como paladar e olfato diminuídos, dentição pobre, depressão, demência e doenças agudas e crônicas. Com o envelhecimento aumenta, ainda, a probabilidade da existência de dificuldades de ordens mecânica e social que também trariam prejuízo à nutrição. Dessa forma, a dieta do idoso tende a ser monótona, simplificada, improvisada e as refeições realizadas sem prazer, perdendo o seu papel integrador da família.

Esse déficit energético provoca um estado de desnutrição proteico-calórica (DPC) crônica,[9] perda de proteínas corporais e balanço nitrogenado negativo, acarretando perda de massa magra e, dessa forma, influenciando diretamente o processo de sarcopenia e suas consequências.

Desregulação hormonal

O sistema neuroendócrino é um sistema especializado altamente complexo, responsável por manter parte importante do balanço homeostático.[9] Esse balanço é crítico na manutenção do funcionamento basal e na capacidade de responder adequadamente às exigências do meio.[9]

Muitas das mudanças documentadas no processo de envelhecimento são relacionadas com a perda dos mecanismos de coordenação e de controle regulatório fino,[9] exemplificadas pela alteração no padrão pulsátil ou atrasos na ativação ou desativação hormonal, resultando em prejuízos na qualidade de resposta do idoso.

A resposta neuroendócrina ao estresse é um dos elementos-chave do ajuste do organismo às agressões externas. Fazem parte dessa resposta a ativação do sistema simpático e a elevação dos níveis de glicocorticoides.[9] Em um sistema bem regulado, essas respostas são finamente ajustadas para minimizar os impactos de eventos estressantes. Contudo, os efeitos a longo prazo da ativação do sistema de estresse podem ser deletérios, principalmente quando esta é prolongada.[9]

Muitos estudos têm mostrado que a atividade basal do sistema de estresse se eleva com o envelhecimento (tanto os níveis de cortisol quanto a atividade simpática), o que poderia estar associado a supressão da função imune, aumento da resistência a insulina e do tecido adiposo e perda de massas magra e óssea.[9]

Estudos comprovaram[16] que 70 a 80% dos idosos têm níveis séricos de fator de crescimento semelhante à nsulina tipo O (IGF-1, *insulin-like growth factor 1)* reduzidos e praticamente todos os homens e mulheres idosas têm níveis de secreção de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone)* reduzidos em relação aos jovens.

As alterações encontradas nos esteroides sexuais com o envelhecimento também são citadas quase sempre como componentes da síndrome da fragilidade.

Outros hormônios ainda são citados como influentes nas diversas funções de controle do catabolismo/anabolismo, apetite, sede e termorregulação. Entre eles estariam leptina, colecistocinina e neuropeptídio Y.[9]

Alterações da imunidade

O sistema imunológico é extremamente complexo e finamente regulado.

Cohen[10] sugere papel importante dos mediadores inflamatórios e de todo o processo inflamatório como precursores da fragilidade, resultado de um processo crônico e discreto de inflamação desencadeado por doença periodontal, divertículos, doença renal ou outros, na regulação inapropriada da sua resposta pelo processo de envelhecimento, resultando em nível discreto, mas contínuo de atividade.[13]

Por essas alterações, ocorre a produção exagerada e desregulada de citocinas catabólicas, especialmente IL-6, interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha)* e proteína C reativa.

Essa disfunção do sistema imunológico seria responsável pela vulnerabilidade a infecções e por um estado inflamatório generalizado crônico que potencialmente contribuiria para um declínio fisiológico[9] com sarcopenia e desregulação neuroendócrina, assim como para o espiral decrescente da fragilidade.

Fatores psicossociais

Vários fatores psicossociais são implicados na síndrome da fragilidade,[3] tanto como colaboradores para o declínio de diversos sistemas (nutrição, força muscular, perda de peso, inatividade, prejuízo cognitivo) como para a piora das condições de resposta ao declínio. Entre os principais, citam-se falta de suportes social e familiar, depressão, falta de adaptação da moradia às necessidades e condições do cuidador.

Comorbidade

Apesar de não se atribuir de forma isolada às doenças a responsabilidade na fisiopatologia da fragilidade, já que diferentes indivíduos com as mesmas morbidades apresentam comportamento bastante distinto, as doenças têm impacto negativo em qualquer ponto do ciclo de desenvolvimento da fragilidade.[9] Doenças crônicas e múltiplas acarretam também incapacidade, associada à fragilidade. Esses processos influenciariam desde nutrição, sarcopenia, diminuição da atividade, sistema imunológico e perda de suporte social, podendo, eventualmente, ser o início do processo. A frequência aumentada de comorbidades nos idosos definidos como frágeis é um indicador dessa influência.[3]

Grau de atividade diária

A imobilidade e a falta de atividade física são consideradas como outros fatores principais na patogenia da fragilidade,[5] por sua influência direta na sarcopenia,[5] osteopenia, efetividade de controle neuromuscular, flexibilidade, redução da taxa metabólica basal[17] e suas consequências. Esses fatores estão relacionados diretamente com o aumento dos riscos de quedas, de depressão e demência, bem como elevação da dependência e interação social diminuída.

Quedas

As quedas e o medo de cair[18] são considerados possíveis contribuintes do desenvolvimento da fragilidade e marcadores potenciais deste.[17] Esses elementos sabidamente acarretam declínio da atividade diária, perda de força e mobilidade, perda de independência, sendo associados à elevação da morbidade e mortalidade,[17] de forma a influenciar direta ou indiretamente o desenvolvimento da fragilidade.

Disfunção cognitiva

O desempenho cognitivo é um componente fundamental da inter-relação do indivíduo com o meio. Várias das capacidades funcionais são influenciadas de forma negativa pelos déficits eventualmente apresentados na cognição, como planejamento de atividades, volição, execução de tarefas diárias entre diversas outras.

Alguns pesquisadores consideram importante o prejuízo cognitivo no desenvolvimento da fragilidade, visto que este estaria associado a desnutrição crônica, imobilidade e falta de exercício, prejudicando, dessa forma, o desempenho motor[5] e os demais sistemas. Contudo, as interações entre fragilidade e demência, principalmente em seus estádios iniciais, ainda não estão esclarecidas.[7]

Aterosclerose

Alguns pesquisadores, ainda, atribuem à aterosclerose um papel de destaque na fisiopatologia da fragilidade. Morley[5] propõe que, por provocar um déficit de fluxo sanguíneo e suprimentos perifericamente (agravando a sarcopenia e piorando a capacidade funcional), por estar associada a pequenos ou grandes acidentes vasculares cerebrais e ao declínio cognitivo e incapacidade, e por estar associada à obstrução coronariana, à perda de débito cardíaco e ao declínio no consumo máximo de oxigênio, a aterosclerose mereceria ser considerada como um dos componentes principais da síndrome.[5]

Gillick,[4] todavia, ressalta que é mais provável que a doença vascular seja apenas um dos caminhos para a fragilidade, já que os desfechos avaliados para predição de fragilidade se interpõem aos desfechos já conhecidos das doenças vasculares.

Características clínicas

A identificação de um indivíduo frágil pode ser bastante simples e intuitiva em sistuações “avançadas”, por exemplo, avalia-se idosos com demência já apresentando restrição prolongada ao leito, infecções de repetição, úlceras de pressão e desnutrição grave. Todavia, a identificação precoce, na maioria das vezes, não é simples assim.

As manifestações clínicas da fragilidade são resultantes de seu processo fisiopatológico e, portanto, sugere-se que múltiplos sistemas sejam afetados para que a síndrome se constitua.

As manifestações da fragilidade mais amplamente aceitas na literatura[9] são perda de peso não intencional (redução da massa magra), fraqueza muscular, fadiga e percepção de exaustão, inatividade e aceitação alimentar reduzida.[9,11,19]

São referidos como componentes relacionados com a síndrome: sarcopenia, anormalidades da marcha e balanço, descondicio- namento, alteração do metabolismo energético e da distribuição corporal, redução da massa óssea e dependência. Também a vulnerabilidade a processos infecciosos ou traumáticos e a má resposta às terapias instituídas são características frequentes dessa população.

É evidente que incapacidade e fragilidade dividem entre si um número significativo de similaridades.[13] Ambas comprometem a função, são associadas a dependência e conferem risco aumentado de morte. Ambas são mais

comuns com o avançar da idade e associadas a aumento do uso de serviços de saúde e hospitalização.

Ressalta-se, porém, que apesar de a maioria dos idosos frágeis apresentar incapacidades, nem todo sujeito portador de incapacidade é frágil, sugerindo que a incapacidade seria mais apropriadamente um desfecho da fragilidade ou um fator contribuidor do que essencialmente a fragilidade em si.

Dois fatores diferenciam primordialmente fragilidade e incapacidade segundo Rockwood.[7] O primeiro é a causa: incapacidade pode surgir de disfunção em um único sistema ou de muitos sistemas, entretanto, fragilidade sempre significa disfunção de múltiplos sistemas. Há uma série de outras vias para a incapacidade por meio de doenças específicas que podem ter um impacto em outros aspectos das funções físicas, não incluindo a síndrome da fragilidade na sua via causal.[9] Em segundo lugar, incapacidade não precisa ser associada à instabilidade – respostas desproporcionais aos estímulos – enquanto a fragilidade necessariamente é.

A comorbidade é bastante comum com o envelhecimento. É responsável por declínios em vários aspectos do metabolismo, como aumento do catabolismo, esgotamento de reservas, anorexia e desnutrição, além de influenciar negativamente na atividade diária e independência. De forma esperada, comorbidade é associada a elevação do risco de desfechos adversos, como aumento da mortalidade em curto e longo prazos, bem como acréscimo da frequência de incapacidades.[9] É associada a maior prevalência de imobilização, hospitalização e institucionalização. Contudo, isoladamente, a comorbidade não consegue identificar a população de idosos de mais alto risco para desfechos adversos, ou seja, a população de idosos frágeis.

Critérios diagnósticos

Critérios clínicos

Diversos autores propuseram nas últimas décadas, critérios próprios para definição de fragilidade. Rockwood[20] sugere para o diagnóstico de fragilidade e sua gradação os critérios apresentados na Tabela 395.1.

Os critérios utilizados apresentaram boa correlação com piora dos índices de mortalidade e institucionalização. O risco relativo para os desfechos elevou-se, respectivamente, nos grupos de 1 a 3, para institucionalização de 1,7 – 3,6 – 9,4 e para morte de 1,2 – 2 – 3,1.

Speechley e Tinetti[17] propuseram, em 1991, critérios para fragilidade em um estudo sobre quedas. Os critérios foram definidos a partir da análise estatística, por meio de fatores que mais se associavam a aumento de incapacidades, sendo selecionados:

- Idade acima de 80 anos
- Anormalidades do balanço e marcha
- Caminhadas infrequentes como exercício
- Depressão
- Uso de sedativos
- Diminuição da força nos joelhos
- Incapacidade de extremidades inferiores
- Perda de visão para próximo.

Os autores empregaram, ainda, como contraponto de fragilidade o termo vigor, que seria apontado por:

- Idade abaixo de 80 anos
- Cognição intacta
- Exercício físico frequente
- Boa visão para perto.

Os idosos frágeis seriam os que apresentassem quatro ou mais atributos de fragilidade e um ou menos atributos de vigor, enquanto os vigorosos deveriam apresentar três ou mais atributos de vigor e dois ou menos de fragilidade, assumindo-se a existência de um grupo de transição. Com esses critérios os autores definiram grupos com taxa aumentada de incapacidades, frequência maior de quedas e aumento da mortalidade.

Os critérios mais freqentemente aceitos em estudos internacionais são adaptados a partir dos estudos de Fried e

Walston,[11,12] os quais são apresentados na Tabela 395.2. Propôs-se como critérios diagnósticos a presença de três ou mais critérios, sendo a presença de um ou dois designada como intermediária entre a normalidade e a fragilidade.

Estes critérios utilizam apenas variáveis clínicas e identificam indivíduos que se enquadram na proposta de fisiopatologia da fragilidade da autora.

Critérios laboratoriais

Não existem marcadores isolados que apresentem especificidade para o diagnóstico de fragilidade.

Tabela 395.2 Níveis de fragilidade de acordo com Rockwood *et al.* [20]

Nível 0	Aqueles que caminham sem auxílio, realizam todas as AVD, são continentes – urina e fezes –, têm cognitivo preservado
Nível 1	Somente incontinência urinária
Nível 2	Uma (duas, se houver incontinência) ou mais necessidades de assistência nas AVD ou mobilidade, prejuízo cognitivo sem demência, incontinência de urina ou fezes
Nível 3	Duas (três, se houver incontinência) ou mais necessidades de assistência nas AVD a totalmente dependente para transferências ou para uma ou mais AVD, incontinência urinária ou fecal e diagnóstico de demência

AVD = atividades de vida diária.

Várias linhas de pesquisa em fragilidade tentam identificar marcadores biológicos que estariam relacionados com a fisiopatologia da síndrome da fragilidade.

Os candidatos a marcadores, de uma forma mais ampla, surgem a partir de vários pontos no espiral da fragilidade.

Em geral, eles são relacionados com declínios nutricionais, alterações dos sistemas musculoesquelético, imunológico e neuroendócrino, modificações na estrutura molecular e genética intranuclear e mitocondrial, modificações hematológicas, havendo ainda outros.[19]

Ferrucci[19] sugere como marcadores biológicos potenciais alguns mediadores solúveis da resposta inflamatória, além de hormônios, radicais livres, antioxidantes e macro e micronutrientes (Tabelas 395.3 e 395.4). Níveis elevados de interleucina-6 e PCR são associados ao desenvolvimento de incapacidades e elevação da mortalidade.[21–23]

Walston e Fried[11,12] identificaram em seu estudo várias correlações positivas entre o estado de fragilidade e proteínas de fase aguda como proteína C reativa, também independentemente da presença de morbidades sabidamente relacionadas com elevações desses marcadores.

Marcadores da coagulação, como os dímeros-D[11] e fibrinogênio, são claramente envolvidos no processo de aterosclerose coronariana, assim como preditores de mortalidade em alguns estudos mais recentes.

Entre os marcadores relacionados com o sistema endócrino,[11] foram demonstrados níveis mais elevados de insulina de jejum e após teste de tolerância à glicose em idosos considerados frágeis.

Com relação aos marcadores nutricionais, os principais são baixos níveis de colesterol e albumina. Morley[5] cita os baixos níveis de colesterol como representativos tanto de desnutrição como de excesso de citocinas, sugerindo ser excelente marcador para fragilidade em idosos[13]. Também nos estudos de Walston[11] verificou-se diferença mínima, mas significante, na albumina, triglicerídios e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C, *high density lipoprotein cholesterol*) entre os grupos frágeis e não frágeis, acreditando que alterações no sistema de inflamação relacionadas com a idade podem embasar o desenvolvimento tanto de critérios clínicos da fragilidade, quanto de vulnerabilidade fisiológica observada em idosos frágeis.

Tabela 395.3 Critérios diagnósticos da síndrome de fragilidade de acordo com Fried *et al.*[12]

Força de preensão palmar	A força de preensão palmar é aferida na mão do membro dominante. Três tentativas de esforço máximo são registradas. O valor médio é ajustado pelo índice de massa corporal (IMC) individual. Aqueles com força de preensão entre os 20% com menor força são considerados positivos para esse critério de fragilidade
Velocidade de marcha	Indivíduos são solicitados a caminhar 4,5 m em seu passo usual; o tempo é aferido por um examinador treinado. São usados pontos ajustados por altura e sexo, sendo os 20% mais lentos considerados positivos para esse critério de fragilidade
Perda de peso	Indivíduos com mais de 4,5 kg de perda não intencional de peso no ano anterior são considerados positivos para esse critério de fragilidade
Exaustão	Dois itens da escala CES-D são usados para caracterizar exaustão. Estes são: (1) "Sinto que tudo que faço é um esforço"; (2) "Não consigo seguir". Indivíduos são solicitados a indicar se eles sentem-se daquela forma: nunca (0 ponto); parte do tempo (1 a 2 dias na semana – 1 ponto); parte moderada do tempo (3 a 4 dias – 2 pontos); ou a maior parte do tempo – 3 pontos. Sujeitos respondendo 2 ou 3 para ambas as questões são considerados positivos para o critério de exaustão
Atividade física	Esta parte do screening é embasada no Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire modificado e envolve avaliações autorreferidas a respeito da realização de 18 atividades diferentes na semana anterior, concernentes à frequência e à duração dessas atividades. Quilocalorias de energia despendida durante a semana em atividades de lazer são calculadas. Aqueles indivíduos no quartil inferior são considerados positivos para esse critério de fragilidade. Pontos de corte são estratificados por sexo. Homens com gastos inferiores a 383 kcal por semana e mulheres com gastos abaixo de 270 kcal por semana nessas atividades são considerados positivos para esse critério de fragilidade

CES-D = Center for Epidemiologics Studies Depression. (Adaptada de Walston *et al.*[10])

Tabela 395.4 Marcadores laboratoriais da fragilidade.

Genéticos	Mutações do DNA mitocondrial Polimorfismos de nucleotídio simples Variabilidade genética ApoE[10]
Endócrinos	↓ esteroides sexuais ↓ hormônios somatotróficos ↑ insulina de jejum ↑ insulina após teste de tolerância à glicose ↑ leptina
Processo de coagulação	↑ fibrinogênio ↑ dímeros-D
Inflamação crônica	↓ imunidade celular ↑ TNF-a

	↑ IL-6 ↑ IL-1 ↑ PCR Citocinas e quimoquinas
Estado nutricional	↓ albumina Proteínas modificadas ↓ colesterol ↓ micro e macronutrientes
Outros	↓ antioxidantes ↑ radicais livres

ApoE = apolipoproteína E; DNA = ácido desoxirribonucleico; IL = interleucina; PCR = proteína C reativa; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa Adaptado de Ferrucci *et al.*[15]

Nos últimos anos, alguns marcadores genéticos têm atraído o interesse de pesquisadores, como polimorfismos de nucleotídio simples e mutações de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) mitocondrial,[13] que poderiam estar associados à fragilidade. Estes indícios, porém, provêm apenas estudos iniciais.

Todos os estudos, apesar de não apresentarem resultados definitivos e incontestáveis, fazem parte das pedras fundamentais para construir o caminho para o entendimento da fragilidade.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da síndrome da fragilidade é feito basicamente de três formas:

- Pela impossibilidade de identificar a presença de seus componentes suficientes, sendo, então, o diagnóstico proposto o das alterações isoladas (envelhecimento, incapacidades, comorbidades, depressão, demência)
- Com doenças consumptivas no seu curso clínico, que também entrariam no diagnóstico diferencial por sua interposição de características clínicas.[9] Poderiam ser citadas doenças da tireoide, diabetes, insuficiência cardíaca, tuberculose, câncer ou doenças crônicas inflamatórias
- Com diagnósticos de condições terminais que teriam a síndrome da fragilidade como sua apresentação, como tumores sem tratamento, insuficiência cardíaca terminal e outras.

Tratamento

Diversos tratamentos vêm sendo propostos para a reversão da fragilidade, tendo como intervenções principais suplementação dietética, prática de atividade física e reposição hormonal.[24,25]

O treinamento de força é uma das medidas mais benéficas no controle dessa síndrome, de acordo com diversos estudos.[24] O treinamento de força propicia: aumento de força muscular, velocidade de marcha, elevação da atividade espontânea como caminhar para as refeições, participar em atividades artísticas e educacionais.

O tratamento com reposição de GH parece aumentar a massa muscular sem se refletir de forma significativa na força, além de estar relacionado com o aumento da mortalidade em idosos.[5] Vários efeitos adversos têm sido relatados com o uso atual do GH, entre eles podem-se destacar: síndrome do túnel do carpo, artralgias, edema, hipertensão arterial, diabetes melito e intolerância à glicose. Portanto, atualmente, a reposição de GH não é recomendada para a reversão da fragilidade senil, exceto em situações raras e específicas. Sobre a desidroepiandrosterona (DHEA), não existem evidências suficientes para sustentar a sua indicação.[15]

Alguns pesquisadores buscaram caracterizar o papel das unidades de reabilitação e avaliação global (*geriatric assessment units*) na melhoria dos desfechos como institucionalização e dependência, assim como manutenção da capacidade funcional. Apesar de essas iniciativas gerarem internações iniciais mais prolongadas, elas permitiriam a

pacientes de maior risco, diminuição da frequência de institucionalização prolongada, e àqueles com risco inicial mais baixo, redução da mortalidade em 6 meses e melhoria no desempenho de atividades diárias.[26]

Embora ainda haja controvérsias de que suporte nutricional agressivo possa retardar a fragilidade,[5] têm-se mostrado que adequações na nutrição, associadas a exercício físico, oferecem benefício adicional.

Vários pesquisadores têm verificado o benefício do exercício físico no manejo terapêutico da fragilidade, sejam eles exercícios de resistência e balanço[5] ou apenas de exercícios físicos de resistência mais vigorosos.[1]

Tratamento efetivo das comorbidades (depressão, *delirium*, diabetes melito, osteoporose e hipertensão arterial), provimento de suporte social necessário, além do tratamento agressivo da dor, podem tanto prevenir, como retardar a evolução da fragilidade.[5]

Segundo Barer,[25] a reabilitação de idosos frágeis deve ser realizada de forma criteriosa, proporcionando-se tempo suficiente para incremento da aptidão física e da capacidade funcional global bem acima dos níveis necessários para a realização das atividades diárias.

Interferências no campo psicossocial, como integração social, melhora do suporte familiar e programas de reabilitação e tratamento comunitário,[1] podem ser também utilizadas.

Tendo em vista que a abordagem terapia dos pacientes com síndrome de fragilidade ainda carece de maior efetividade, a prevenção dela é de fundamental importância.

Prevenção

A prevenção da síndrome da fragilidade é um elemento primordial e para o qual todos os esforços deveriam confluir, visto o grande impacto já detalhado que essa entidade tem sobre idoso, família e sociedade.

Bortz sugere que a avaliação da força muscular, um dos pivôs do diagnóstico da fragilidade, seja parte constante da avaliação geriátrica como um quinto sinal vital.[13]

As opções existentes para a prevenção primária da fragilidade, ainda não definitivamente comprovadas, são: mudanças no estilo de vida,[17] suspensão de hábitos deletérios como cigarro, álcool e drogas psicoativas, vida ativa tanto física, social como intelectual e tratamento rígido das doenças crônicas.[17]

Como medidas de prevenção secundária, também não comprovadas, encontram-se os exercícios físicos de força muscular e flexibilidade, reabilitação precoce e extensiva de todas as perdas funcionais, internações hospitalares curtas, uso judicioso de medicações. Destacam-se, ainda, prevenção de quedas, correção de perdas com órteses (quando possível: visão, audição) e atenção especial à nutrição, com reposição de vitaminas e minerais quando apropriada. O tratamento atencioso de condições mórbidas, como incontinência, artropatias, doenças musculares, é outro componente da prevenção secundária.[1,9]

Capítulo 396

Senescência e Longevidade Humanas sob a Ótica Evolutiva

Thiago Mônaco, Paulo Sergio Panse Silveira e Wilson Jacob Filho

Histórico

Desde a Antiguidade sabemos que, *pari passu* com a passagem do tempo, nosso corpo sofrerá mudanças adversas.[1] Na mais antiga referência conhecida sobre estas, no século 24 a.C.,[2] o egípcio Ptah-hotep diz: "a idade avançada desce sobre mim (...); os olhos estão pequenos; as orelhas, surdas; a energia, diminuída." Fertilidade e força física caem; nossa probabilidade de morrer aumenta. Esta progressiva transformação está relacionada com um processo que hoje chamamos *senescência.*[3]

Para além de um interesse antigo do ser humano, Comfort acredita que tomamos desde muito jovens consciência acerca da senescência: "Qualquer criança desde a emergência da linguagem provavelmente perguntou 'Por que aquele homem morreu?' e foi-lhe contado que 'Ele morreu porque era velho'".[4]

Embora o interesse pela senescência seja antigo, foi a partir do século passado, no entanto, que diversas hipóteses e estudos procuraram entender o envelhecimento sob um ponto de vista científico e responder às duas perguntas fundamentais da biogerontologia: "Como senescemos?" e "Por que senescemos?"

A primeira pergunta relaciona-se aos mecanismos diretamente em operação no organismo que senesce; a segunda pergunta, às origens evolutivas destes mecanismos. Ao investigar a origem evolutiva da senescência, pesquisadores poderão decidir em que mecanismos concentrar as buscas pelas causas mecânicas da senescência, bem como entender melhor como a genética de um indivíduo produz o fenótipo senescente.[5]

Finalmente, dois conceitos frequentemente confundidos são senescência e longevidade. Esta é a idade máxima que pode ser atingida por um indivíduo de uma espécie, enquanto senescência é o conjunto de manifestações que reduzem progressivamente a capacidade funcional e a fertilidade do indivíduo. Dado que a senescência afeta progressivamente a capacidade funcional, maior senescência implica menor longevidade máxima. No entanto, medidas de longevidade máxima são observacionais e, portanto, sujeitas a imprecisões.

Se a medida da longevidade é imprecisa, o mesmo não se pode dizer da senescência: por influência desta, as taxas de mortalidade de uma dada espécie dobram a intervalos fixos de tempo. O tempo de duplicação das taxas de mortalidade (TDTM) é definidor da velocidade de senescência de cada espécie. o TDTM na espécie humana é de cerca de 8 anos em diferentes populações e aumenta lentamente apenas após os 85 anos de idade.[6] Parte da confusão entre senescência e longevidade ocorre porque a expectativa de vida ao nascer, que aumentou de 39,9 anos em 1826 para 73,5 anos em 1980,[7] sofre forte influência ambiental, diferentemente da longevidade máxima de uma espécie, que reflete seu potencial nas condições ótimas. Ressalte-se em relação à senescência humana, que nosso TDTM não mudou de forma significativa desde a sua identificação em 1825.

Por que senescemos? | Hipóteses mecânicas

Impulsionadas pelo grande aumento da expectativa de vida das populações humanas, notadamente a partir da segunda metade do século passado, diversos fatores causais ou mecânicos para a senescência foram propostos.[8]

Atualmente, sabemos que o fenômeno da senescência é complexo e nosso conhecimento sobre seu mecanismo é apenas parcial.[9] Entre outras, as alterações decorrentes da senescência surgem secundariamente a desgaste biológico por fatores externos,[10] dano contínuo por radicais livres,[11,12] acúmulo de subprodutos metabólicos,[13] ligações

covalentes de proteínas por colágeno ou por glicose[14] ou pelo potencial limitado de duplicações celulares ligado ao encurtamento de telômeros.[15]

Como senescemos? | Hipóteses evolutivas

Breve histórico

Em 1881, apenas três décadas após a publicação por Darwin de *A Origem das Espécies*, August Weismann formulou a primeira hipótese evolutiva sobre a senescência.[16] Para ele, esta eliminaria indivíduos de maior idade, que já se reproduziram, permitindo, maior disponibilidade de recursos para os mais jovens, ainda em período reprodutivo. Através deste mecanismo, indivíduos que adquirisse por mutação a propriedade de senescer teriam vantagens adaptativas e, sua genética, favoravelmente selecionada.

Tal tipo de seleção não se concilia com a Moderna Síntese Evolutiva, além de basear-se em um argumento impossível: perda de capacidade reprodutiva, pressuposto de Weismann para a vantagem da eliminação dos mais velhos, é também parte da senescência; portanto, a vantagem evolutiva que ele vê no surgimento da senescência depende da existência prévia deste mesmo fenômeno, uma falácia conhecida como argumento circular. Apesar de incorreta, ainda hoje esta ideia é popular e leva a um falso entendimento da senescência e do papel biológico do indivíduo idoso.

Desde a década de 1950 do século passado, no entanto, surgiram hipóteses compatíveis com a teoria evolutiva. Estas não são contraditórias entre si e, com efeito, apontam para uma provável multicausalidade do fenômeno da senescência.

Bases evolutivas da senescência

A senescência pode ser definida como a queda progressiva na fertilidade e nas reservas funcionais de um ser vivo, acompanhada pelo aumento de sua mortalidade em função da idade.

Embora a passagem do tempo e o acúmulo de eventuais danos acidentais sejam inevitáveis, a senescência não é um fenômeno universal entre os seres vivos, dada a variabilidade nos mecanismos de autorreparo dos organismos. De fato, há espécies que não parecem senescer.[17] Isto nos leva a um problema evolutivo denominado *paradoxo da senescência:* esta é um processo nitidamente deletério que não apenas não foi eliminado pela Seleção Natural, mas é extremamente comum entre espécies animais filogeneticamente distintas, tendo sido descrita de vermes a mamíferos.[18,19]

Hipóteses evolutivas da senescência

Importante frisar que ausência de senescência nada tem a ver com a fantasia de imortalidade: apenas significa não haver queda de fertilidade nem aumento de mortalidade ao longo da vida. Em uma espécie sem senescência, a morte ainda ocorreria, mas devido a causas alheias à biologia dos indivíduos, tais como predação, fome ou acaso – a chamada *mortalidade extrínseca*. Populações naturais são evidentemente submetidas a mortalidades extrínsecas; dado que coortes mais idosas estão expostas à mortalidade por mais tempo, tais populações necessariamente são compostas predominantemente por indivíduos jovens. Consequentemente, a contribuição genética de indivíduos idosos para as próximas gerações é pequena. Esta é a ideia básica da primeira hipótese evolutiva moderna, chamada *acúmulo de mutações*: mutações sobre genes deletérios que se manifestem no início da vida, caso afetem a idade de manifestação, serão progressivamente selecionadas para manifestações mais tardias, diminuindo o impacto destes genes para as próximas gerações.[20]

A senescência, no entanto, é um processo contínuo de alterações ao longo da vida, não podendo ser explicada pelo acúmulo de genes de manifestação deletéria tardia. Buscando entender o que explicaria o início precoce do processo de senescência, Williams postulou a existência de genes pleiotrópicos com efeitos manifestos em idades distintas – ou seja, efeitos evolutivamente benéficos e individualmente deletérios em diferentes idades (hipótese da *pleiotropia antagônica*). De acordo com esta, o processo evolutivo fundamental para o surgimento e manutenção da senescência é a ação seletiva sobre um gene que determina fenótipos que se opõem: para simplificar, imaginemos uma característica de manifestação precoce que aumente a fertilidade de seu portador associada a outra que lhe

aumenta a mortalidade em uma idade tardia.[21]

Atualmente, diversos mecanismos pleiotrópicos têm sido descritos. Como exemplo, o gene para o hormônio juvenil encontrado em espécimes selvagens de drosófila expressa-se no início do ciclo de vida da mosca e leva a aumento na fertilidade e a maturação sexual precoce, mas reduz a expectativa máxima de vida.[22]

Outra interessante hipótese, a do *corpo descartável,* que poderia ser entendida como uma situação especial de pleiotropia antagônica, introduziu um argumento ecológico para explicar o paradoxo da senescência:[23] a dificuldade na obtenção de energia e alimento é reconhecida como uma força motora na evolução. Esta força exerceria pressão seletiva pela otimização da alocação de recursos metabólicos entre a manutenção do organismo (com alentecimento da senescência) e o gasto reprodutivo. Como a reprodução da espécie é priorizada pela seleção natural, o corpo é "descartável" depois que sua função reprodutiva foi suficientemente cumprida, e os fenômenos de senescência que surjam após este período não são elimináveis por seleção natural (uma vez que qualquer custo metabólico na manutenção do corpo após este período apenas retiraria recursos alocáveis para a reprodução). Há suporte experimental para esta hipótese. Quando moscas drosófilas são artificialmente selecionadas para uma maior expectativa de vida, observa-se queda na fertilidade.[24]

A hipótese do corpo descartável é interessante porque muda a pergunta fundamental sobre a evolução da senescência: em vez de questionar por que senescemos, poderíamos questionar porque nós humanos apresentamos um período de vida pós-reprodutiva tão longo.[25]

Como já mencionamos, as hipóteses evolutivas para a senescência (acúmulo de mutações, pleiotropia antagônica, e corpo descartável) não são mutuamente excludentes; um problema atual da pesquisa na área é justamente quantificar a importância de cada processo.[26] Evidências de acúmulo de mutações na evolução de senescência acelerada induzida em laboratório em drosófilas[27] contrastam com outros experimentos que sustentam o modelo da pleiotropia antagônica.[28] Finalmente, para alguns, a relação inversa entre máximo potencial reprodutivo e máxima longevidade no ciclo de vida dos mamíferos ilustra fortemente a ideia do corpo descartável.[29]

Evolução da longevidade humana

As hipóteses evolutivas para a senescência baseiam-se na premissa de que a alta mortalidade extrínseca associa-se com a escassez de recursos que caracteriza a competição entre fenótipos, condições nas quais linhagens longevas não tenderiam a surgir.

A hereditariedade da longevidade humana foi primeiro analisada em 1889, por Beeton e Pearson,[30] que descobriram forte relação positiva entre a longevidade de um indivíduo e a de seus pais e irmãos. Desde então, diversos estudos têm demonstrado maior hereditariedade para a longevidade em humanos do que em outras espécies mamíferas.[31,32]

Humanos diferem dos mamíferos não somente no grau de hereditariedade de sua longevidade, mas também pela extensão da longevidade humana. Chimpanzés, a espécie geneticamente mais próxima da nossa, têm longevidade média em cativeiro de cerca de 50 anos. O exemplar mais longevo registrado, a "Cheeta" da série original "Tarzan", viveu cerca de 71 anos.[33] Em contraste, Jeanne Calment, o ser humano mais longevo de que se tem registro acurado, viveu 122 anos e 164 dias.[34] Com uma longevidade máxima na casa dos 120 anos, o homem é o mais longevo dentre os mamíferos.

Nossa espécie, de fato, parece ter evoluído sob pressões seletivas bastante particulares: de um caminho de mais de 65 milhões de anos de evolução dos mamíferos, os últimos 6 milhões, aproximadamente, ocorreram no já diferenciado grupo dos hominídeos.[35] Neste último período, as características do ciclo de vida humano – como crescimento e desenvolvimento fetais, desenvolvimento infantil, idade de maturação sexual, entre outros – e a senescência humana evoluíram sob processos estritamente biológicos (evolutivos), mas também sob processos socioculturais (bioculturais). Estes últimos, os quais não influenciaram a evolução da senescência em células, vermes, insetos ou roedores, estruturaram cada aspecto da sociedade humana.[36]

Outra característica evolutiva parece importante para a evolução da senescência humana: à medida em que a socialização e o desenvolvimento tecnológico permitiram aos nosso ancestrais maior proteção e acesso a alimentos, a mortalidade por fome e predação, importantes componentes da mortalidade extrínseca, teriam caído, aumentando o impacto deletério da senescência e gerando pressão seletiva contrária a este processo. As hipóteses evolutivas

preveem que uma diminuição na mortalidade extrínseca deverá exercer pressão evolutiva pelo alentecimento da senescência.[37]

Isto impõe um importante problema metodológico para pesquisadores da senescência humana, pois nossa complexidade biocultural e o fato de termos evoluído sob mortalidades extrínsecas em queda são frequentemente ignorados nos estudos sobre a nossa senescência.

Hipótese da avó

A hipótese da avó talvez tenha sido a primeira ideia sobre a evolução particular da longevidade humana. A menopausa, ou, mais precisamente, a longa vida pós-reprodutiva da fêmea, é uma característica muito rara em mamíferos.[38] Esta poderia ser uma adaptação da nossa espécie: menopausa impede a reprodução da fêmea em um momento de seu ciclo vital já caracterizado pela senescência e pelos altos riscos da gestação e do parto; ao mesmo tempo permite sua dedicação como auxiliar na criação de seus netos. A avó, aumentando a chance de sobrevivência de seus netos, favorece sua própria genética. Sendo este o caso uma maior longevidade da avó impactaria em maior sobrevivência de seus netos, fazendo com que mutações que lentificassem nossa senescência fossem selecionados. Há evidências que suportam esta hipótese. Coortes históricas no Canadá e na Finlândia mostram correlação positiva entre o número de e a longevidade pós-reprodutiva da avó materna;[39] no censo populacional japonês dos séculos 17 a 19, a presença da avó materna na residência familiar exibe tendência protetora do risco anual de morte dos netos.[40]

Há também exemplos atuais, como no caso dos Hadza, uma comunidade de caçadores-coletores do interior da Tanzânia. Após a fase de lactação, a nutrição de suas crianças depende dos esforços de coleta de suas mães, que é interrompido na amamentação de um filho mais novo. A partir deste momento, a sobrevivência destas crianças até a adolescência depende dos esforços de coleta de suas avós, sem o que as mães Hadza teriam de escolher entre a amamentação de seus bebês e a alimentação de suas crianças.[41] Parece razoável supor que, nesta comunidade, mais indivíduos sobrevivam à infância devido ao auxílio das avós.

Coevolução entre longevidade e cérebro humano

Outra peculiaridade humana é o nosso dispendioso cérebro, cerca de 2,5 vezes maior do que o dos outros hominídeos. Enquanto o cérebro de um mamífero não primata demanda cerca de 3 a 5% de seu metabolismo basal e o de um primata não humano, de 8 a 10%, o cérebro humano consome 20 a 25% do nosso gasto metabólico basal.[42] Postula-se que pode ter havido uma coevolução entre o cérebro humano e a longevidade da espécie, e que a razão para isto é o compromisso entre o custo investido pela espécie na manutenção de um cérebro aumentado e o benefício gerado.[43]

O progressivo desenvolvimento de melhores tecnologias para proteção e obtenção de alimento, pode também ter contribuído para a diminuição da mortalidade extrínseca de nossa espécie, maximizando o impacto de mutações que lentificassem nossa senescência. De fato, indivíduos mais velhos, além de continuarem a utilizar suas habilidades para produzir recursos para a comunidade, poderiam aumentar a sobrevivência de seus descendentes, seja através da contribuição das avós, seja por melhor transferirem seus conhecimentos para os mais jovens.[44,45]

Considerações finais

Compreender os fatores básicos que levam ao surgimento, evolução e manutenção do processo de senescência e quais as contribuições de cada fator para a gênese deste processo poderá nos auxiliar na identificação dos mecanismos cruciais dentre aqueles que têm sido implicados na fisiologia da senescência, passo fundamental para o entendimento de como saúde e doença se relacionam com a senescência humana.

Este tipo de conhecimento se faz progressivamente importante diante do envelhecimento da população mundial. Este, de fato, tem levado a um enorme interesse de profissionais e da população geral no processo de senescência. Profissionais mal informados ou mal intencionados apregoam conhecer medicamentos ou hormônios que poderiam reverter o processo de senescência, o que não só carece de qualquer evidência científica até a presente data, mas constitui uma possibilidade extremamente remota, dada a multifatorialidade da senescência e sua provável coevolução com elementos essenciais de nossa fisiologia.

A pesquisa sobre a evolução da senescência também encerra uma importante questão moral ao sugerir que parte da vitória evolutiva da espécie humana seja devida às vantagens conferidas por indivíduos mais idosos. Ao favorecerem a maior procriação e sobrevivência da espécie por cuidar, ensinar e coevoluírem com a evolução cognitiva, os indivíduos mais longevos podem ter sido cruciais para o espalhamento dos humanos no planeta. Tais dados nos fazem inferir que a importância biológica e social dos indivíduos mais velhos é muito mais antiga do que se supunha e, em realidade, torna todos herdeiros dos seus feitos.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 21 | Terapia Intensiva

Coordenador
Renato Sérgio Poggetti

Capítulo 397 | Índices Prognósticos em Unidades de Terapia Intensiva
Capítulo 398 | Diagnóstico da Dor Abdominal em Urgência
Capítulo 399 | Reanimação Cardiopulmonar
Capítulo 400 | Analgesia e Sedação do Paciente Crítico
Capítulo 401 | Análise dos Gases Sanguíneos Arteriais e Distúrbios Metabólicos
Capítulo 402 | Tromboembolismo Pulmonar
Capítulo 403 | Coagulopatia no Paciente em Estado Grave
Capítulo 404 | Sangue, Componentes e Substitutos
Capítulo 405 | O Paciente Oncológico na Unidade de Terapia Intensiva | Indicações de Internação, Prognóstico e Definição Terapêutica
Capítulo 406 | Cuidados com o Potencial Doador de Órgãos na Unidade de Terapia Intensiva
Capítulo 407 | Equilíbrio Acidobásico
Capítulo 408 | Rabdomiólise
Capítulo 409 | Controle Glicêmico do Paciente Grave
Capítulo 410 | Fisiopatologia do Choque
Capítulo 411 | Monitoramento Hemodinâmico
Capítulo 412 | Choque Cardiogênico
Capítulo 413 | Choque Neurogênico
Capítulo 414 | Choque Hipovolêmico
Capítulo 415 | Fármacos Vasoativos
Capítulo 416 | Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
Capítulo 417 | Síndromes Coronarianas Agudas com Supradesnível do Segmento ST
Capítulo 418 | Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível do Segmento ST
Capítulo 419 | Edema Agudo de Pulmão
Capítulo 420 | Arritmia Cardíaca de Alto Risco
Capítulo 421 | Insuficiência Cardíaca Refratária
Capítulo 422 | Insuficiência Respiratória Aguda
Capítulo 423 | Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Capítulo 424 | Princípios da Ventilação Mecânica
Capítulo 425 | Desmame da Ventilação Mecânica
Capítulo 426 | Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
Capítulo 427 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Capítulo 428 | Exacerbações Asmáticas Graves
Capítulo 429 | Broncoaspiração
Capítulo 430 | Hemoptise
Capítulo 431 | O Politraumatizado em Terapia Intensiva
Capítulo 432 | Hemorragia Digestiva Maciça
Capítulo 433 | Sepse Abdominal
Capítulo 434 | Pancreatite Aguda

Capítulo 435 | Terapia Nutricional Enteral no Paciente Grave
Capítulo 436 | Suporte Parenteral no Paciente Grave
Capítulo 437 | Acidente Vascular Cerebral
Capítulo 438 | Traumatismo Cranioencefálico e Complicações Clínicas Associadas
Capítulo 439 | Hipertensão Intracraniana
Capítulo 440 | Estado de Mal Epiléptico
Capítulo 441 | Intoxicação
Capítulo 442 | Delírio, Ansiedade e Agitação em Unidades de Terapia Intensiva
Capítulo 443 | Cardioversão Elétrica e Desfibrilação
Capítulo 444 | Marca-passo Provisório
Capítulo 445 | Acesso Venoso Central
Capítulo 446 | Drenagem de Tórax, Toracocentese e Pericardiocentese

Capítulo 397

Índices Prognósticos em Unidades de Terapia Intensiva

Enrique Javier Montoya Rivera, Edson Pedro Rocha e Waldimir Saraiva de Souza Neto

Introdução

A medicina intensiva, apesar das constantes mudanças ocorridas nos últimos anos, continua sendo um processo empírico.

Especialidade resultante da necessidade de manter ventilados os pacientes com insuficiência respiratória, abarcou posteriormente aqueles com instabilidade hemodinâmica e trauma múltiplo, além dos pacientes cirúrgicos de alto risco que antes permaneciam nas salas de recuperação pós-operatória. O impacto das novas tecnologias interferindo na evolução da história natural da doença permanece em debate pela ausência de informações mais precisas desses pacientes, tornando dificultosa a condução de estudos randomizados em pacientes graves com doenças agudas.[1] Mediante essas premissas quanto à utilização adequada dos recursos da medicina intensiva, tem-se esforçado na procura de elementos de referência que orientem e quantifiquem o risco da situação clínica, assim como o resultado final do tratamento intensivo, que em último termo é a morte, além de outros resultados que precisam ser considerados, como morbidade, tempo de internação e sobrevida e qualidade de vida após a alta hospitalar.[2–4]

O desenvolvimento de índices prognósticos em unidades de terapia intensiva (UTI) foi precedido por outros modelos voltados para doenças específicas: para doença neurológica, a escala de coma de Glasgow, descrita em 1974 por Teasdale e Jannet.[5]

As classificações para infarto agudo do miocárdio de Killip, em 1967, e de Forrester,[6,7] em 1977. A classificação para pancreatite por Ransom,[8] em 1974.

Esses índices não eram aplicados a toda a população de pacientes internados em UTI. Um marco importante na busca desses índices foi o desenvolvimento do *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS)[9] em 1974, o qual consistia em medir 78 procedimentos médicos, de enfermagem e de monitoramento diferentes, expressando indiretamente a gravidade da doença. Knaus,[10] em 1981, descreveu o sistema *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE), estabelecendo as bases científicas para avaliar e desenvolver programas de qualidade para o cuidado desses pacientes em estado grave.

Tipos de índices prognósticos

Os índices utilizados em terapia intensiva podem ser específicos,[5–8] quando utilizados para certo tipo de pacientes, ou genéricos,[9] quando podem ser usados para avaliar todos, ou quase todos, os pacientes.

Os índices também podem ser anatômicos ou fisiológicos. Os anatômicos avaliam a extensão da lesão, enquanto os fisiológicos consideram o seu impacto sobre a função orgânica. Os índices anatômicos são fixos, enquanto os fisiológicos são mais dinâmicos, de acordo com a resposta fisiológica da lesão. Os índices anatômicos foram desenvolvidos para trauma e foram especificamente anatômicos – índice de lesão abreviada (AIS), em 1969; índice de queimaduras (BS), em 1971; índice de intensidade da lesão (ISS), em 1974 – ou mais fisiológicos – índice de trauma (TS), em 1971; escala de coma de Glasgow (GCS, *Glasgow coma score*), em 1974; escore de trauma (TS), em 1981.

Índices prognósticos em unidades de terapia intensiva

- Os índices prognósticos mais utilizados são aqueles que avaliam os pacientes na admissão na UTI. Knaus et al.[10] desenvolveram o sistema APACHE; posteriormente, outros sistemas foram descritos, como o Simplified Acute Physiology Score (SAPS),[11] em 1984, e aqueles que avaliam a evolução da doença no curso da internação na UTI: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA),[12] desenvolvido por J.L. Vincent et al.; Índice de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (MODS, Multiple Organ Dysfunction Score),[13] desenvolvido por Marshall et al.; e Logistic Organ Dysfunction Score (LOD).[14]

APACHE I

Primeiro sistema de avaliação da gravidade da doença,[10] consistia em duas partes: uma primeira pontuação fisiológica, *Acute Physiology Score* (APS), calcada em 34 medidas clínicas e laboratoriais para avaliar as alterações agudas, e outra pontuação com base nas doenças crônicas para caracterizar o estado pregresso.

APACHE II

Desenvolvida em 1985 porque, no índice anterior, a avaliação da doença crônica era muito pouco discriminatória, e as 34 variáveis, tanto fisiológicas como clínicas, não eram mensuradas com facilidade. Com esse novo índice, tomavam-se os piores valores de 12 variáveis fisiológicas e laboratoriais coletadas nas primeiras 24 h de internação na UTI, assim como uma avaliação mais compacta da doença crônica, e foi incorporada a idade cronológica ao componente fisiológico. Também foram mais reconhecidos o peso da insuficiência renal e a escala de coma de Glasgow, incorporando também o impacto da cirurgia de emergência. Esse índice tem como pontuação final valores de 0 a 71 pontos, que correspondem à soma do componente fisiológico, da idade e da doença crônica (Tabelas 397.1 a 397.3).

São variáveis computadas para cálculo dos desvios fisiológicos agudos:

- Temperatura retal (°C)
- Pressão arterial média (mmHg)
- Frequência cardíaca (bpm)
- Frequência respiratória (rpm)
- $(A\text{-}a)O_2$ (com $FiO_2 > 0{,}5$)
- PaO_2 (com $FiO_2 < 0{,}5$)
- pH arterial
- Sódio sérico (mmol/mℓ)
- Potássio sérico (mmol/mℓ)
- Creatinina sérica (mg%)
- Hematócrito (%)
- Leucocitometria (103/mℓ).

O cálculo do risco de óbito se realiza a partir da pontuação final do APACHE II associada à presença ou não de cirurgia de emergência mais um coeficiente por categoria diagnóstica. Essa pontuação total, quando combinada com a doença que originou a internação do paciente, permitiu avaliar a gravidade da doença e o risco de óbito pela análise logística multivariada. O sistema APACHE II foi validado em 5.815 doentes em 13 hospitais da América do Norte, mostrando uma relação constante entre a estimativa do óbito e a mortalidade observada ao longo de todo o período de gravidade, tanto nos pacientes de baixo risco pós-operatório quanto nos de alto risco, com falência de múltiplos órgãos.

Tabela 397.1 APACHE II. As colunas detalham os valores das variáveis que constituem a pontuação APS.

Variáveis	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4

1	> 41	39 a 40,9	–	38,5 a 38,9	36 a 38,4	34 a 35,9	32 a 33,9	30 a 31,9	< 29,9
2	> 160	130 a 159	110 a 129	–	70 a 109	–	50 a 69	–	< 49
3	> 180	140 a 179	110 a 139	–	70 a 109	–	55 a 69	40 a 54	< 49
4	> 50	35 a 49	–	25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9	–	< 5
5	> 500	350 a 499	200 a 349	–	< 200	–	–	–	–
6	–	–	–	–	–	61 a 70	–	55 a 60	< 55
7	> 7,7	7,6 a 7,69		7,5 a 7,59	7,3 a 7,49	–	7,25 a 7,3	7,15 a 7,2	< 7,15
8	> 180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149	–	120 a 129	111 a 119	< 110
9	> 7	6 a 6,9	–	5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9	–	< 2,5
10	> 3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9	–	0,6 a 1,4	–	< 0,6	–	–
11	> 60	–	50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9	–	20 a 29,9	–	< 20
12	> 40	–	20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9	–	1 a 2,9	–	< 1

APS = Acute Physiology Score.

Tabela 397.2 Pontuação atribuída à idade.

Idade (anos)	Pontos
< 44	0
45 a 54	2
55 a 64	3
65 a 74	5
> 75	6

Tabela 397.3 Pontuação atribuída à doença crônica.

Pacientes	Pontuação
Clínicos	5
Cirúrgicos de urgência	5
Cirúrgicos eletivos	2

Escore fisiológico simplificado

Foi desenvolvido em 1984 como esforço para simplificar o APACHE II, utilizando uma análise de regressão linear múltipla. Foram selecionadas 13 variáveis fisiológicas para a estratificação dos pacientes com base em seus riscos de mortalidade pré-tratamento.

Essas variáveis incluíam idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diurese, azotemia, hematócrito, glicemia, leucocitose, natriemia, potassemia, bicarbonato plasmático e a escala de coma de Glasgow. Os pesos atribuídos a essas variáveis eram muito próximos ao APACHE II; no entanto, comparando estimativas de risco entre ambos, revelou-se melhora significativa mensurável em favor do APACHE II quando utilizadas em populações com múltiplos diagnósticos, enquanto essas diferenças se tornavam quase insignificantes quando aplicadas a pacientes de um mesmo grupo diagnóstico.

Avaliação da falência orgânica relacionada com a sepse

Mais tarde conhecido como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), trata-se de um sistema de avaliação de gravidade de pacientes com disfunção ou falência múltipla de órgãos e sistemas, elaborado por Vincent *et al.*, que calcula e descreve de forma simples a sequência de complicações em pacientes graves. Seis variáveis são utilizadas para caracterizar o grau de disfunção de um órgão ou sistema (Tabela 397.4). O desvio de cada variável tem uma pontuação de acordo com uma escala previamente definida pelo grupo de trabalho de sepse da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM, European Society Intensive Critical Care Medicine).

Tabela 397.4 Variáveis medidas para caracterizar a avaliação da função orgânica segundo o SOFA.

Sistema/Órgão	Medida
Respiratório	Relação PaO2/FiO2
Da coagulação	Contagem de plaquetas
Fígado	Bilirrubina sérica
Cardiovascular	Hipotensão
Sistema nervoso central	Escala de coma de Glasgow
Renal	Creatinina sérica ou diurese

FiO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

Os sistemas são avaliados em uma pontuação de 0 a 4 para cada um dos seis órgãos. No sistema cardiovascular, consideram-se a pressão arterial média e o uso de drogas vasoativas: dopamina, dobutamina, epinefrina e norepinefrina, com pontuação mínima de 0 e máxima de 24. Quanto maior a pontuação, maior a disfunção orgânica (Tabela 397.5).

Índice de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas

Desenvolvido por Marshall *et al.* para avaliar a disfunção multiorgânica. Nesse sistema, como no SOFA, também são avaliados os seis sistemas; a diferença é que, na avaliação do sistema cardiovascular, utiliza-se a relação da pressão arterial ajustada para a frequência cardíaca (PAR), calculada como o produto da frequência cardíaca (FC) e da relação da pressão venosa central (PVC) sob pressão arterial média (PAM) (Tabela 397.6).

Considerações finais

Os índices prognósticos em UTI são reconhecidos como de vital importância na estratificação de pacientes em grupos de risco. A estratificação é utilizada para avaliar o tratamento dos pacientes com quadros clínicos de gravidade que são comparáveis quando submetidos a diferentes modalidades de tratamento em grupos de pacientes com a mesma doença, ou para avaliar quantitativamente o tratamento oferecido por diferentes UTI que tratam grupos de pacientes com risco prognóstico semelhante.

Ainda existem questionamentos legais ou éticos acerca de quando aplicá-los em forma individual, quando indicariam a necessidade do tratamento intensivo, reforçando critérios de alta, ou mesmo apontando os pacientes em que se deva suspender qualquer manobra extraordinária de suporte avançado.

Não existem dúvidas sobre a importância dos índices prognósticos para estratificar grupos de pacientes para ensaios clínicos. Hoje, muitos trabalhos científicos se baseiam nesses índices para catalogar subgrupos de pacientes, avaliar novas terapias ou estratificar a gravidade em sistemas como a IMOS ou o SOFA, desenvolvidos para estimar a sequência das complicações nos pacientes em estado grave. Da mesma forma, quando se utilizam esses índices para avaliar o desempenho de diversos serviços com populações específicas, é preciso agir com muita cautela, pois constituem um poderoso meio de informação no controle de qualidade do cuidado que se dedica ao paciente em estado grave.

Tabela 397.5 Sistema de Avaliação de Falência Orgânica Sequencial (SOFA).

Índice SOFA	1	2	3	4
Respiração				
PaO2/FiO2 mmHg	< 400	< 300	< 200; com suporte ventilatório	< 100; com suporte ventilatório
Coagulação				
Plaquetas × $10^3/mm^3$	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado				
Bilirrubinas mg/dℓ (µmol/ℓ)	1,2 a 1,9 (20 a 32)	2 a 5,9 (33 a 101)	6 a 11,9 (102 a 204)	< 12 (< 204)
Cardiovascular Hipotensão	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina	Dopamina < 5 ou epinefrina < 0,1 ou norepinefrina < 0,1	Dopamina > 1,5 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 0,1
Neurológico				
Escala de coma de Glasgow	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Renal				
Creatinina, mg/d ℓ (µmol/ℓ) ou diurese	1,2 a 1,9 (110 a 170)	2 a 3,4 (171 a 299)	3,5 a 4,9 (300 a 440) ou < 500 m ℓ/dia	5 (> 440) ou < 200 m ℓ/dia

FiO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; MAP = proteinoquinase ativada por mitógenos.

Tabela 397.6 Índice de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (IMOS).

Índice IMOS	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO_2/FiO_2 mmHg	> 300	226 a 300	121 a 225	76 a 150	< 75
Renal					
Creatinina sérica	< 100	101 a 200	201 a 350	351 a 500	> 500
Hematológico					
Plaquetas × $10^3/mm^3$	> 120	81 a 120	51 a 80	21 a 50	< 20
Fígado					

Bilirrubinas mg/dℓ (µmol/ℓ)	< 20	21 a 60	61 a 120	121 a 240	> 240
Cardiovascular (PAR)					
Neurológico	< 10	10,1 a 15	15,1 a 20	20,1 a 30	> 30
Escala de coma de Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	7 a 9	< 6

FiO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio.

Capítulo 398

Diagnóstico da Dor Abdominal em Urgência

Eliana Steinman

Definição

A dor abdominal aguda é comumente definida como dor com menos de 1 semana de duração. O termo abdome agudo se refere a um distúrbio agudo, súbito e espontâneo cuja principal manifestação é dor abdominal na qual uma cirurgia de urgência costuma ser necessária. O espectro das afecções inseridas no termo abdome agudo varia de casos triviais até as doenças eminentemente fatais e, muitas vezes, o diagnóstico preciso só é estabelecido no intraoperatório. É necessário ter em mente que mais importante que um diagnóstico apurado, nesses casos, é estabelecer a conduta correta rapidamente, com o tratamento dos desequilíbrios hemodinâmicos e hidreletrolíticos e a cirurgia imediata. Na maioria das vezes, existe tempo para se estabelecer uma história, um exame físico e organizar as investigações que ajudarão no diagnóstico e no planejamento terapêutico.

Epidemiologia

A dor de estômago e a dor abdominal são as principais causas de admissões nos departamentos de emergências. A taxa de admissão por dor abdominal varia de 18 a 42%, chegando a 63% em pacientes com mais de 65 anos. Em até 30% dos casos, não se consegue chegar ao diagnóstico etiológico.

Fisiopatologia

A dor abdominal é classicamente dividida em três categorias: visceral, parietal e referida. Em geral, tanto a dor visceral (autonômica) quanto a parietal (somática) são consideradas as duas causas básicas de dor abdominal. A dor referida pode ser considerada separadamente como má interpretação cortical de um estímulo aferente visceral ou parietal. Apesar de cada tipo de dor apresentar um processo neuropatológico diferente, essas categorias não são distintas. Por exemplo, uma dor visceral com frequência se torna também parietal à medida que o processo patológico evolui. Em virtude da complexa rede de sensibilidade visceral e parietal, a dor abdominal não é tão bem localizada como nas extremidades.

A dor visceral costuma ser causada por estiramento das fibras aferentes C que inervam a parede das vísceras e as cápsulas que envolvem os órgãos parenquimatosos. A dor visceral ocorre por distensão, inflamação ou isquemia que estimula os neurônios receptores ou por envolvimento direto da inervação sensorial. Como os aferentes viscerais seguem uma distribuição segmentar, a dor visceral pode ser localizada pelo nível medular determinado pela origem embriológica do órgão envolvido (Tabela 398.1). Como os órgãos intraperitoneais são inervados bilateralmente, os estímulos são enviados para os dois lados da medula; por isso, a dor é sentida na linha média, independentemente de sua origem anatômica ser direita ou esquerda. Por exemplo, os estímulos das fibras viscerais na parede do apêndice entram na medula no nível de T10. Quando ocorre a distensão do apêndice, na fase inicial, a dor é percebida na cicatriz umbilical, que corresponde ao dermátomo cutâneo de T10.

Dor parietal

A dor abdominal somática ou visceral é mediada pelas fibras nervosas Delta C e A, sendo esta última responsável pela transmissão da dor mais aguda, intensa e localizada. A dor é causada por irritação direta (pus, bile, urina ou outras secreções) das fibras que inervam o peritônio parietal, que cobre a porção anterior da parede

abdominal. A distribuição cutânea da dor parietal corresponde às areas de T6 a L1. A dor parietal é mais bem localizada porque as fibras aferentes somáticas são dirigidas a apenas um dos lados do sistema nervoso. A dor abdominal parietal costuma ser descrita em um dos quadrantes ou na região epigástrica ou central. À medida que o processo patológico evolui, os sintomas da dor visceral são substituídos pela dor parietal, causando irritação peritoneal.

Dor referida

A dor referida é sentida em um local distante do órgão primariamente acometido e produz sintomas, não sinais. Ela costuma ser ipsilateral ao órgão envolvido e ocorre na linha média apenas se o processo patológico estiver localizado na linha média. Assim como em dor visceral, o padrão de dor referida também se baseia no desenvolvimento embriológico. Por exemplo, os ureteres e os testículos são anatomicamente contíguos e, dessa maneira, dividem a mesma inervação segmentar. Assim, a obstrução ureteral aguda é quase sempre associada à dor testicular unilateral. Outros locais de dor referida mostram divisão dermatômica similar, explicando várias associações, como a irritação supra ou subdiafragmática e a dor no ombro ou supraclavicular unilateral; doença do trato biliar e dor infraescapular direita; isquemia miocárdica e dor epigástrica, no braço, no pescoço ou na mandíbula.

Tabela 398.1 Níveis sensoriais associados às estruturas viscerais.

Estruturas	Sistema nervoso	Nível sensorial
Fígado, baço e parte central do diafragma	Nervo frênico	C3-5
Parte periférica do diafragma, estômago, pâncreas, vesícula biliar e intestino delgado	Plexo celíaco e nervo esplâncnico maior	T6-9
Apêndice, cólon e vísceras pélvicas	Plexo mesentérico e nervo esplâncnico menor	T10-11
Cólon sigmoide, reto, rins, ureteres e testículos	Nervo esplâncnico	T11-L1
Bexiga e retossigmoide	Plexo hipogástrico	S2-4

A localização da dor serve como um guia ao diagnóstico, porém é preciso lembrar que o quadro clássico ocorre em apenas dois terços dos casos. A grande variabilidade é dada pelos padrões de dor atípica, evolução da doença e estado imunológico do paciente.

Quadro clínico

Classificação

A dor abdominal pode ser dividida em duas categorias: intra-abdominal (intra e extraperitoneal) e extra-abdominal. As causas intra-abdominais podem ser divididas, de acordo com o sistema envolvido, em 3 G: gastrintestinal, ginecológico e geniturinário, além de um quarto sistema, menos comum, que é a emergência vascular. Cada um desses sistemas pode ser subdividido em diagnósticos específicos (Tabela 398.2). A dor de origem extra-abdominal pode ser dividida em quatro categorias: cardiopulmonar, parede abdominal, tóxico-metabólica e neurogênica. É necessária uma avaliação sistemática para diagnosticar a origem da dor.

O abdome agudo é classicamente dividido em cinco subtipos: inflamatório, perfurativo, obstrutivo, vascular e hemorrágico. A avaliação clínica varia conforme o tipo de abdome agudo (Tabela 398.3).

A causa da dor abdominal também pode ser pesquisada de acordo com a localização topográfica (Tabela 398.4).

Essas associações entre a localização da dor e a doença associada, embora importantes na orientação diagnóstica, nem sempre são precisas. Um em cada três casos de abdome agudo costuma ter apresentação clínica atípica e é preciso lembrar que, embora seja possível errar o diagnóstico inicial, a terapia deve ser correta.

Características da história clínica

Os dados da história podem ser divididos em atributos da dor (localização, intensidade, duração, fatores de melhora e piora e alteração da dor em relação ao tempo), sintomas associados e história pregressa.

O modo de instalação da dor reflete a natureza e a gravidade da doença. A instalação da dor pode ser explosiva (em segundos), rapidamente progressiva (em 1 a 2 h) ou gradual (várias horas). Em geral, a dor abdominal intensa generalizada sugere uma catástrofe abdominal, como perfuração de víscera oca, aneurisma de aorta abdominal roto ou gravidez ectópica rota. Os sinais sistêmicos associados (taquicardia, taquipneia, choque) alertam para a gravidade da situação e a laparotomia exploradora imediata se impõe. A Tabela 398.5 mostra algumas associações do tipo de dor e as afecções mais frequentes.

A natureza, a intensidade e a periodicidade da dor também fornecem pistas diagnósticas. A dor constante, aguda, superficial e intensa decorre da irritação peritoneal intensa e deve ser considerada em perfuração de víscera oca, peritonite difusa e isquemia intestinal. A dor espasmódica ou em cólica é característica de obstrução de uma víscera oca (delgado, cólon, ureter, vesícula biliar). O médico deve conhecer a fisiopatologia e o quadro clínico das principais doenças que ocasionam o abdome agudo.

Sintomas associados à dor abdominal

Vômitos

O vômito é um sintoma importante frequentemente associado às crises abdominais agudas. Na história, é importante verificar a relação do vômito com o início da dor, o caráter, a frequência e o volume do vômito. Na maioria dos problemas abdominais agudos, a dor precede o vômito. Em pacientes com cólica biliar ou renal, o vômito costuma aparecer quase ao mesmo tempo que a dor. Em obstrução do intestino delgado, os vômitos costumam aparecer 2 a 3 h depois do início da dor; na obstrução de cólon, a ocorrência do vômito costuma ser mais tardia e é tipicamente fecaloide. O paciente com obstrução pilórica apresentará vômitos em grande quantidade, com aspecto claro, pouca ou nenhuma bile. O volume de líquido é maior quando existe obstrução alta do trato gastrintestinal.

Tabela 398.2 Causas comuns de abdome agudo.

Trato gastrintestinal	Fígado, baço, via biliar, pâncreas	Trato urinário	Ginecológico	Vascular	Peritônio/retroperitônio
Dor abdominal não específica	Colecistite aguda	Cólica renal/ureteral	Prenhez ectópica rota	Aneurisma roto	Abscesso intra-abdominal
Apendicite	Colangite	Pielonefrite	Torção de ovário	Colite isquêmica	Peritonite primária
Obstrução intestinal	Abscesso hepático	Cistite aguda	Ruptura de cisto de ovário	Trombose mesentérica	Peritonite tuberculosa
Úlcera perfurada	Ruptura de tumor hepático	Infarto renal	Salpingite aguda	–	Hemorragia retroperitoneal
Hérnia encarcerada	Ruptura esplênica	–	Dismenorreia	–	–
Divertículo de Meckel	Infarto esplênico	–	Endometriose	–	–
Diverticulite	Cólica biliar	–	–	–	–

Doença inflamatória intestinal	Hepatite aguda	–	–	–	–
Gastrenterite	–	–	–	–	–
Adenite mesentérica	–	–	–	–	–

Tabela 398.3 Classificação e apresentação usual do abdome agudo.

Sintomas	Abdome agudo				
	Inflamatório	Perfurativo	Obstrutivo	Hemorrágico	Vascular
Dor abdominal	Localizada	Súbita, forte intensidade	Cólica	Súbita, fraca	Variável
Tempo de história	12 a 36 h	< 12 h	24 a 72 h	< 6 h	6 h a 7 dias
Parada de gases e fezes	+	+++	++++	+	+++
Vômitos	++	+	++++	+	++
Febre	+++	+	+	+	+

Tabela 398.4 Possibilidades diagnósticas relacionadas com a topografia da dor abdominal.

Quadrante superior direito	Quadrante inferior direito	Quadrante superior esquerdo	Quadrante inferior esquerdo	Dor abdominal difusa
Abscesso hepático	Abscesso de psoas	Abscesso esplênico	Abscesso de psoas	Adenite mesentérica
Apendicite retrocecal	Aneurisma roto	Empiema pleural	Diverticulite	Aneurisma roto
Colecistite	Apendicite	Herpes-zóster	Cálculo ureteral	Apendicite
Coledocolitíase	Cálculo ureteral	Infarto esplênico	Cisto de ovário	Cisto de ovário hemorrágico
Empiema	Endometriose	Infarto do miocárdio	DII	DII
Gastrite/duodenite	Hematoma de parede abdominal	Nefrolitíase	Hérnia inguinal	Gastroenterocolite
Hepatite	Obstrução intestinal	Obstrução intestinal	Pielonefrite	Isquemia mesentérica
Herpes-zóster	Pancreatite	Pancreatite	Prenhez ectópica	Peritonite primária
Insuficiência cardíaca	Prenhez ectópica	Pielonefrite	Salpingite	Situações clínicas
Infarto do miocárdio	Úlcera perfurada	Pneumonia	Obstrução intestinal	Úlcera perfurada

DII = doença inflamatória intestinal.

Tabela 398.5 Tipo de dor e doenças mais frequentes.

Dor referida	Dor irradiada	Dor lancinante abrupta	Instalação rápida de dor intensa	Dor gradual	Dor em cólica, intermitente
Colecistite aguda (infraescapular)	Apendicite (início no epigástrio)	Cólica biliar	Pancreatite aguda	Colecistite aguda	Pancreatite (inicial)
Pancreatite (dorso)	Úlcera perfurada (pode ir para a FID)	Cólica ureteral	Trombose mesentérica	Apendicite	Obstrução intestinal
Cólica ureteral (testículo)	–	Úlcera perfurada	Gravidez ectópica	Salpingite	DII
Aneurisma roto (flanco ou dorso)	–	Ruptura de aneurisma	–	Diverticulite	–

DII = doença inflamatória intestinal; FID = fossa ilíaca direita.

Algumas patologias agudas podem não estar associadas a vômitos, como úlcera perfurada ou abdome agudo hemorrágico.

Função intestinal

A avaliação da função intestinal atual e pregressa é muito importante. Habitualmente, ocorre parada de eliminação de gases e fezes mediante uma afecção peritoneal aguda, embora possa haver diarreia em apendicite com abscesso pélvico ou diarreia mucossanguinolenta acompanhando isquemia intestinal. Nos casos de obstrução colônica por neoplasia, pode haver história pregressa de alteração do volume e formato das fezes. Nas doenças inflamatórias, costuma haver diarreia mucossanguinolenta.

Sintomas urinários

Disúria, polaciúria e hematúria costumam estar associadas a cólica renal. Ao urinar, a dor se exacerba nos cálculos ureterais, na apendicite aguda e na diverticulite. Fecalúria sugere fortemente diverticulite com fístula colovesical. Há colúria nas afecções biliopancreáticas.

História ginecológica

Em mulheres, é imprescindível a avaliação do ciclo menstrual (prenhez ectópica, *mittelschmertz* – dor resultante da ruptura de folículo ovariano, endometriose) e da presença de corrimento vaginal, uso de dispositivos intrauterinos (DIU), dismenorreia (doença inflamatória pélvica), cirurgias prévias.

Sintomas associados

São sintomas associados: icterícia, colúria, acolia fecal, história de febre, hematoquezia, hematêmese, melena.

História clínica pregressa

Para a história clínica pregressa, levar em consideração:

- Uso de medicamentos: os anticoagulantes podem causar hematomas da bainha do reto, jejunais, duodenais e retroperitoneais. O uso de contraceptivo oral está associado a infarto venoso mesentérico e adenomas hepáticos benignos; os anti-inflamatórios, com perfuração gástrica e duodenal

- História familiar: neoplasias
- História de viagens e alimentares: possibilidade de abscesso amebiano, cisto hidático, malária, febre tifoide e diarreias infecciosas
- Cirurgias prévias: tentar obter informação sobre achados cirúrgicos e procedimentos realizados
- Sintomas vasculares: história de infarto do miocárdio, cardiomiopatia, fibrilação atrial, anticoagulação, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, história familiar de aneurisma de aorta são características pertinentes a pacientes idosos
- História clínica pregressa: diabetes, AIDS, trauma, internações anteriores, tabagismo, uso de drogas, exposição tóxica.

Exame físico

É importante uma avaliação global metódica e completa do paciente. A abordagem abdominal deve ser sistemática com inspeção, ausculta, possível dor no ato de tossir, percussão, pesquisa de descompressão brusca, palpação, percussão nas áreas costal e costovertebral, pesquisa de sinais específicos, exame da região inguinal, genitália e toques retal e vaginal. O médico deve procurar sinais específicos para confirmar ou descartar possíveis diagnósticos.

Geral

Deve-se observar a aparência geral, incluindo expressão facial, sudorese, palidez e grau de agitação, que propicia informações sobre a intensidade da dor e o estado geral do paciente. A intensidade da dor nem sempre está relacionada com a gravidade da doença de base. Por exemplo, na fase inicial da isquemia mesentérica, pode ser apenas um desconforto vago, em contraste com a dor lancinante da cólica renal. Os pacientes com dor em cólica costumam estar agitados e não conseguem ficar parados, enquanto aqueles com peritonite preferem ficar imóveis.

Sinais vitais

Sinais vitais básicos

Temperatura, pulso, incursões respiratórias e pressão arterial são essenciais na avaliação do paciente com dor abdominal. Enquanto o médico observa a história, deve avaliar a posição, o esforço respiratório, a cor e outras ações para observar quaisquer alterações.

▸ **Febre.** Devem-se avaliar as temperaturas axilar e retal. Habitualmente a temperatura não costuma ser muito elevada em casos de apendicite, diverticulite e colecistite aguda. Porém, a salpingite aguda costuma ser acompanhada de temperatura elevada. Confusão mental, letargia febre e calafrios são sinais de choque séptico e costumam aparecer em peritonites avançadas e colangite supurativa aguda. Porém, a febre pode ser baixa ou ausente em pacientes idosos ou imunocomprometidos.

O exame físico deve ser completo, pois várias afecções clínicas cursam com dor abdominal.

Exame do abdome

Inspeção

O abdome deve ser avaliado notando-se distensão, peristaltismo visível, cicatriz cirúrgica prévia, equimose periumbilical (sinal de Cullen, hemorragia intraperitoneal grave) ou no flanco (pancreatite necro-hemorrágica). Após a inspeção do abdome, deve-se pedir ao paciente que aponte o local de maior intensidade da dor.

Ausculta

Os ruídos intestinais podem estar normais, ausentes ou aumentados. Na obstrução de intestino delgado, o ruído costuma ter timbre aumentado. Nos processos inflamatórios, os ruídos diminuem com a progressão da doença. Ao escultar o abdome, é sempre importante passar pelo menos 1 min com o estetoscópio sobre a parede abdominal.

A seguir, deve-se solicitar que o paciente tussa e aponte a área de máxima dor. Com isso, demonstra-se a

irritação peritoneal sem causar maior dor ao paciente. A dor em cólica é do tipo visceral e raramente é agravada por inspiração profunda ou tosse.

Percussão

A dor ocasionada pela percussão reflete irritação peritoneal e dor parietal. Além disso, a percussão permite determinar se a distensão decorre da presença de gás ou líquido. É possível avaliar a macicez hepática, e a presença de ar na topografia hepática sugere pneumoperitônio.

Palpação

A palpação deve ser iniciada em um ponto distante do local de maior dor. No início, a pressão precisa ser leve, devendo-se avaliar o grau de resistência muscular. A palpação deve ser feita exercendo-se pressão com as pontas digitais. Palpam-se o fígado e o baço e verifica-se se estão aumentados ou com outras anormalidades. É necessário avaliar a presença de tumoração abdominal. Descompressão brusca é um sinal importante de irritação peritoneal e significa que o peritônio está comprometido por reação inflamatória, a qual pode ser localizada ou difusa, dependendo da doença e de sua intensidade. Na colecistite aguda, ocorre descompressão dolorosa na área subcostal direita (sinal de Murphy). A rigidez da musculatura do reto abdominal reflete inflamação peritoneal, podendo ocorrer também na cólica renal (porém, o espasmo se reflete apenas no reto abdominal ipsilateral).

Massas mais profundas podem estar aderidas à parede posterior ou lateral e são parcialmente envolvidas pelo omento e o intestino delgado. Como resultado, as bordas são bem definidas e a dor ocorre apenas com a palpação profunda; por exemplo, fleimão pancreático, aneurisma de aorta roto e contido.

Em um abscesso do psoas, pode haver massa palpável na fossa ilíaca ou flanco direito e a dor pode piorar quando o quadril é estendido de forma passiva ou flexionado de maneira ativa contra resistência (sinal do ileopsoas). O teste de obturador é realizado flexionando-se a coxa em ângulo reto com o tronco e, a seguir, fazendo-se a rotação externa da perna. O teste poderá desencadear dor no hipogástrio se houver um processo inflamatório em contato com o músculo obturador interno, como um abscesso pélvico. A punho-percussão dolorosa na área hepática ou esplênica sugere abscesso e também ocorre em colecistite aguda, hepatite aguda ou infarto esplênico. A dor no ângulo costovertebral (sinal de Giordano) é comum em pielonefrite aguda. É importante a avaliação de presença de hérnia crural ou inguinal.

Exames subsidiários

A história e o exame físico podem determinar o diagnóstico em dois terços dos casos de abdome agudo. Os exames subsidiários são indispensáveis para diagnóstico em um grande número de casos, para auxiliar ou no diagnóstico diferencial ou na avaliação pré-operatória. É preciso ter em mente que os exames são importantes somente se alterarem ou melhorarem as decisões terapêuticas. Em pacientes idosos e/ou em estado muito grave, o uso de exames deve ser mais liberal, pois a história e o exame físico são menos confiáveis.

A disponibilidade e a confiabilidade de certos exames variam nos diversos hospitais. Antes de solicitar o exame, é necessário pesar os riscos, a invasibilidade do método e o custo-benefício. Os resultados devem ser analisados no contexto de cada caso e é preciso ter em mente que não se deve tratar o exame.

Exames laboratoriais e radiológicos

O leucograma e a radiografia simples de abdome são os exames mais utilizados na prática clínica. Esses exames são inespecíficos; porém, quando francamente positivos, auxiliam sobremaneira o diagnóstico. Leucocitose acentuada (> 13.000) com neutrofilia e desvio para células jovens (bastonetes e metamielócitos) é indicativa de infecção mais grave. Sempre que uma laparotomia exploradora estiver indicada, é importante a coleta de amostra para tipagem e provas cruzadas.

A dosagem de ureia, creatinina, eletrólitos e gasometria arterial é importante em pacientes com sinais e sintomas de hipovolemia e/ou septicemia ou suspeita de isquemia mesentérica. A amilasemia corrobora o diagnóstico de pancreatite aguda, embora níveis moderadamente elevados possam estar presentes em casos de isquemia intestinal, cisto de ovário torcido e úlcera perfurada. Em pacientes com afecções biliopancreáticas, devem-

se solicitar testes de função hepática como bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (g-GT). O coagulograma e a contagem de plaquetas são importantes em pacientes com história de hepatopatia. A dosagem do beta-HCG é importante na avaiação da dor abdominal em mulheres em idade fértil. A análise urinária é importante para investigar hematúria, leucocitúria, piúria, colúria e para auxiliar no diagnóstico diferencial. O PCR (proteína C reativa), embora inespecífico é de grande valor, pois é um marcador de resposta de fase inflamatória aguda e sua elevação é uma evidência inequívoca de um processo de dano tissular ativo. O lactato é um excelente marcador de isquemia tissular.

Exames de imagem

Radiografia de tórax

É importante em todos os casos de abdome agudo. Além de possibilitar uma avaliação pré-operatória, permite avaliar eventuais doenças da região supradiafragmática que podem simular abdome agudo (p. ex., pneumonia lobar, ruptura de esôfago). A presença de elevação de cúpula diafragmática e derrame pleural deve lembrar a possibilidade de lesão inflamatória subfrênica.

Radiografia simples de abdome

Habitualmente, a radiografia é solicitada com o paciente em posição ereta e deitado, com visualização de cúpulas. As anormalidades radiográficas estão presentes em mais de 40% dos pacientes, porém esses achados fazem o diagnóstico em apenas metade dos casos. A radiografia está indicada a pacientes com distensão abdominal, irritação peritoneal, cirurgia abdominal prévia, suspeita de ingestão de corpo estranho, suspeita de perfuração de víscera oca, obstrução e isquemia intestinal, cálculo renal ou ureteral. A radiografia tem pouco valor na suspeita de apendicite ou na infecção do trato urinário. Hoje a sua maior indicação é para abdome agudo perfurativo.

Na radiografia, deve-se analisar a distribuição gasosa nas vísceras ocas, a presença de pneumoperitônio (ocorre em 80% dos casos de úlcera perfurada), pneumorretroperitônio e aerobilia. Distensão de intestino delgado com nível líquido sugere abdome agudo obstrutivo. A distensão colônica pode sugerir síndrome de Ogilvie, neoplasia de cólon obstrutiva ou megacólon tóxico. Imagens em formato de dedo na parede colônica ocorrem em metade dos pacientes com colite isquêmica. A obliteração das margens do músculo psoas ou o alargamento da sombra renal indicam doença retroperitoneal. É possível observar, em alguns casos, cálculo em vesícula biliar, renal, ureteral, vesical ou flebolito sugestivo de apendicite aguda.

Ultrassonografia

Exame extremamente útil, pois pode ser feito à beira do leito, é rápido e barato e inócuo; porém, depende do operador e é limitado na presença de distensão gasosa e na obesidade. Tem sensibilidade de 80% para apendicite aguda e constitui o exame ideal para pacientes grávidas. Havendo suspeita do abdome agudo de origem ginecológica, a avaliação por via transvaginal ajuda a diferenciar as várias doenças ginecológicas. Também é muito útil na avaliação das afecções das vias biliares, sendo a primeira escolha no diagnóstico de colecistite aguda.

Tomografia computadorizada de abdome

Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) de abdome está disponível na maioria dos centros e, com a utilização do tomógrafo helicoidal *multislice*, os exames estão mais acurados e rápidos. Pode-se utilizar a TC na avaliação de qualquer lesão intra ou retroperitoneal, sendo o exame mais indicado para avaliação pancreática. Hoje, a TC com contrastes oral e retal permite avaliar obstruções intestinais com alta sensibilidade e especificidade. Além disso, a angiotomografia pode sugerir o diagnóstico de embolia ou trombose mesentérica, identificando o ponto de localização do êmbolo. O contraste intravenoso deve ser utilizado na maior parte das vezes, exceto em casos de contraindicação do meio de contraste intravenoso e quando ele não é necessário (p. ex., na pesquisa de litíase ureteral). O contraste VO positivo pode não ser necessário em algumas situações e até pode atrapalhar a interpretação ou a reformatação tridimensional das imagens e o contraste VR está indicado em doenças do retossigmoide e cólon esquerdo.

No diagnóstico de abscesso intracavitário, tanto o ultrassom como a CT permitem o diagnóstico e a terapêutica, com a drenagem percutânea das coleções.

Outros exames podem ser utilizados em casos selecionados, como:

- Arteriografia: utilizada em isquemias intestinais, hemobilia, alguns casos de hemorragia digestiva, inclusive com finalidade terapêutica
- Cintigrafia: com o ácido 2,6-dimetiliminodiacético (HIDA) ou o diisopropriliminodiacético (DISIDA) para diagnóstico de colecistite aguda com gálio para diagnóstico de abscessos intra-abdominais e com tecnécio para pesquisa de mucosa gástrica ectópica no divertículo de Meckel
- Endoscopia/colonoscopia: indicadas tanto para diagnóstico como para terapêutica
- Paracentese abdominal: presença de sangue, bile, líquido entérico ou fecal no aspirado peritoneal é indicativa de laparotomia de urgência. Por outro lado, auxilia no diagnóstico de peritonite primária, peritonite tuberculosa e ascite quilosa. A punção de fundo de saco de Douglas pode também auxiliar no diagnóstico
- Laparoscopia: está indicada aos casos de dúvida diagnóstica, sobretudo em mulheres, e permite tanto o diagnóstico como a terapêutica cirúrgica.

Propedêutica por imagem em situações específicas

Em algumas situações clínicas específicas, a sequência proposta de exames auxilia no fluxo de informações e na resolução dos casos.

Litíase renal e ureteral

Iniciar a avaliação através de radiografia simples, pois a maior parte dos cálculos costuma ser radiopaca. Sendo positivo ou persistindo a dúvida clínica, a ultrassonografia permite confirmar a hipótese de litíase e avaliar o impacto do cálculo, em termos de dilatação, no sistema coletor. A ultrassonografia tem sensibilidade reduzida para detecção de cálculos pequenos (inferior a 0,5 cm) no rim ou cálculos no terço médio do ureter, onde há interposição gasosa intestinal. A avaliação do estudo radiográfico previamente à ultrassonografia ajuda na realização desta na localização do cálculo. Como último recurso pela persistência de dúvida com os outros exames negativos ou na impossibilidade de detecção do cálculo e com ultrassonografia indicando hidronefrose pode se prosseguir na investigação através da tomografia computadorizada. Embora a tomografia computadorizada seja altamente sensível e específica nesse contexto, sua limitação se deve ao custo, acessibilidade e à radiação envolvida no processo, principalmente considerando-se a necessidade de repetição do estudo.

Colecistopatia

A avaliação da suspeita da colecistopatia inflamatória aguda deve incluir como primeiro exame a ultrassonografia que resolve praticamente todos os casos indicando a presença de cálculos e/ou processo inflamatório agudo e hepatopatias virais agudas e raramente necessita outro estudo complementar, especificamente a cintigrafia ou a tomografia computadorizada.

Icterícia

Em pacientes com icterícia ou hiperbilirrubinemia, o primeiro exame também deve ser a ultrassonografia, que permite adequada avaliação hepática como das vias biliares intra e extra-hepáticas. Em geral ela avalia a dilatação biliar, presença de cálculos e em que nível há obstrução. Havendo cálculos vesiculares e dilatação de vias biliares, a coledocolitíase pode ser apontada pela ultrassonografia e em caso positivo, sugere-se prosseguimento com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Nos casos em que se confirma a dilatação de vias biliares, porém em que não se observa o fator obstrutivo ou a avaliação da porção pancreática do colédoco não for visível, pode se prosseguir na investigação através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética com protocolos específicos.

Pancreatite

Em casos agudos, a avaliação inicial pela ultrassonografia sempre é recomendada para a detecção de cálculos na vesícula biliar ou no colédoco pancreático, bem como eventuais alterações texturais ou coleções pancreáticas. Em casos de suspeita de pancreatite crônica agudizada, necrose/hemorragia pancreática ou de pancreatite grave há indicação de prosseguimento na investigação através da tomografia computadorizada com protocolo específico, que inclusive faz parte dos critérios diagnósticos e prognósticos estabelecidos.

Abdome agudo inflamatório

O primeiro exame nesse contexto deve ser a radiografia abdominal em decúbito e ortostática (e complementar com bases pulmonares se na incidência ortostática as cúpulas diafragmáticas não forem englobadas). Ela permite a primeira triagem e avaliação, e a propedêutica pode ser interrompida na presença de imagem sugestiva de apendicolito ou pneumoperitônio. Necessitando prosseguimento na investigação, o próximo exame é a ultrassonografia, que também permite uma adequada avaliação abdominal e pesquisa de segmentos intestinais inflamatórios, como diverticulite ou apendicite. A ultrassonografia em nosso meio apresenta adequada sensibilidade e especificidade na detecção, sendo preferível a sua realização, face ao custo, acessibilidade e ausência de riscos da ultrassonografia, tanto quanto ao contraste quanto à radiação envolvida com a tomografia computadorizada. Eventuais dúvidas diagnósticas, principalmente na apendicite, podem ser resolvidas através de estudo resumido tomográfico dirigido. Também, havendo sinais de complicação que tenha impacto no planejamento terapêutico, pode ser indicada a tomografia computadorizada para se obter essas informações complementares.

Abdome agudo obstrutivo

O primeiro exame nesse contexto também deve ser a radiografia abdominal, semelhante ao do abdome agudo inflamatório. Confirmando o padrão de obstrução e excluídos vólvulos e hérnias encarceradas, em que o tratamento não necessita de outro estudo, o próximo passo recomendado é se prosseguir diretamente à tomografia computadorizada, pois a distensão de alças habitualmente observada nesse contexto pode atrapalhar a realização da ultrassonografia, reservando-se essa para indicações mais específicas.

Abdome agudo vascular

Também pode se iniciar o estudo através da radiografia e, em sua forte suspeita associado a pneumoperitônio ou pneumatose intestinal, o tratamento deve ser o próximo passo. Não havendo esses sinais, o ideal é prosseguir na investigação através de tomografia computadorizada com protocolo específico.

Aneurisma de aorta agudo

Havendo suspeita de ruptura, o exame inicial deve ser a tomografia computadorizada com protocolo arteriográfico dirigido. Se o paciente não tiver condições clínicas de ser transportado à tomografia computadorizada, pode se realizar a ultrassonografia na sala de emergência, considerando-se as suas limitações.

O diagnóstico correto é muito difícil apenas com informações clínicas e exames básicos. Quando se comparam os diagnósticos inicial e final, a acurácia diminui entre 50 e 65%. Os erros diagnósticos em adultos aumentam com a idade, variando de 20% em pacientes jovens até 70% em pacientes muito idosos. Apesar da experiência aumentar a acurácia, os exames de imagem contribuem sobremaneira para o diagnóstico.

A abordagem inicial do paciente com dor abdominal segue o algoritmo apresentado na Figura 398.1.

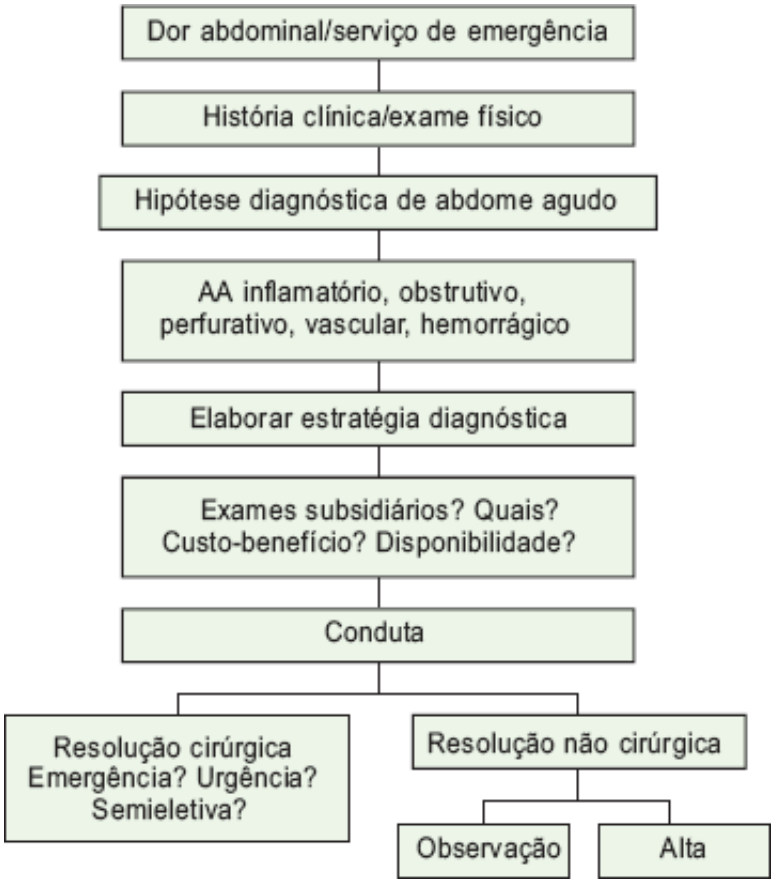

Figura 398.1 Classificação e apresentação usual do abdome agudo. AA = abdome agudo.

Diagnóstico diferencial

No sentido de se estabelecer o diagnóstico diferencial, é importante levar em consideração a idade e o sexo do paciente. Muitas vezes, o quadro inicial é indefinido. Seguem algumas considerações especiais das afecções mais frequentes.

Apendicite aguda

A apendicite aguda é uma doença bastante frequente (20% da população mundial teve ou terá apendicite aguda) e, em cerca de 20% dos casos, a apresentação clínica é atípica. Portanto, deve-se suspeitar da doença e investigá-la quando houver qualquer dúvida diagnóstica. O algoritmo diagnóstico pode ser visto na Figura 398.2.

Doença do trato biliar

As afecções agudas das vias biliares são as mais comuns nos pacientes com mais de 50 anos. Naqueles com colecistite aguda, a leucocitose está presente em 60% dos casos e a maioria não apresenta febre. É importante a correta avaliação da colecistite aguda, da cólica biliar, da coledocolitíase e da colangite aguda. Os algoritmos diagnósticos da colecistite aguda e da colangite aguda podem ser vistos nas Figuras 398.3 e 398.4.

Obstrução intestinal

Os aspectos centrais da obstrução do intestino delgado são o diagnóstico da doença e a detecção precoce do estrangulamento ou da isquemia, se presentes. Na história clínica, cirurgia prévia, dor em cólica, achados físicos de distensão abdominal e ruídos hidroaéreos aumentados têm valor preditivo para o diagnóstico. A radiografia simples pode mostrar a altura da obstrução e permite reavaliar a evolução do tratamento clínico. A TC abdominal com contraste permite o diagnóstico diferencial da etiologia da obstrução.

Pancreatite aguda

Cerca de 80% das pancreatites agudas são causadas por ingestão de álcool ou por colelitíase. Na maioria dos casos, a dor abdominal é difusa e a intensidade da dor é variável, embora seja intensa em grande parte dos pacientes. O algoritmo diagnóstico pode ser visto na Figura 398.5.

Diverticulite

A dor em diverticulite costuma estar confinada na fossa ilíaca esquerda em 25% dos pacientes e, no hipogástrio, em um terço dos casos. Nos demais, a dor tende a ser mais generalizada. O melhor método diagnóstico é a tomografia abdominal com contraste VR, que permite avaliar a gravidade do processo inflamatório.

Figura 398.2 Apendicite aguda: quadro clínico e conduta inicial. FID = fossa ilíaca direita.

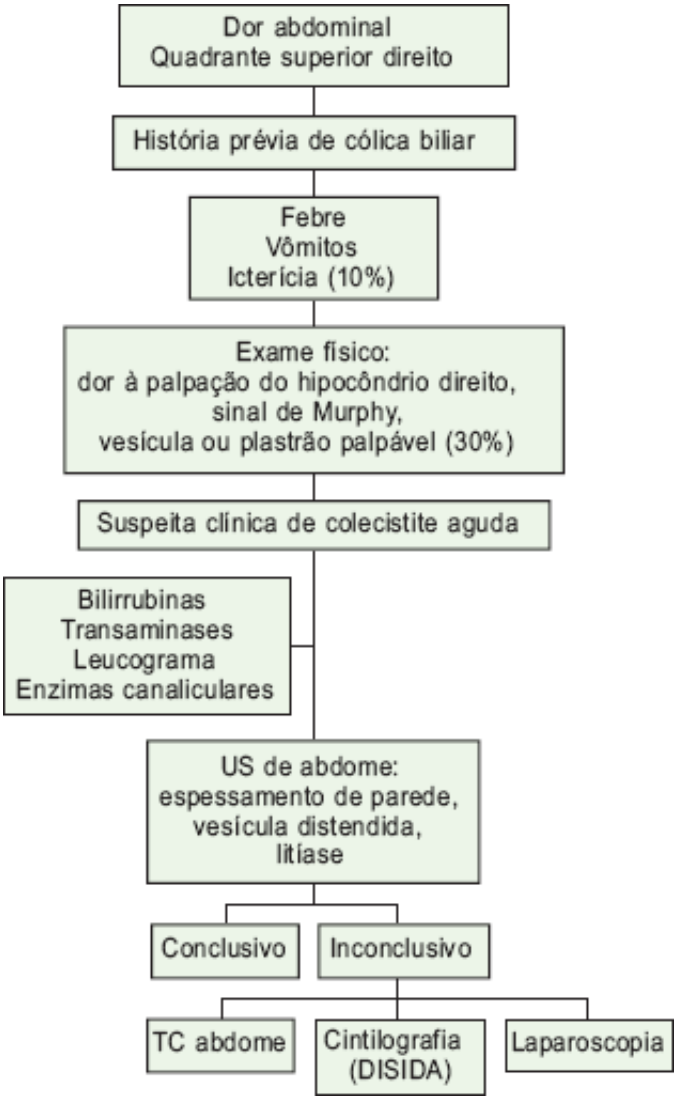

Figura 398.3 Colecistite aguda: diagnóstico clínico e conduta diagnóstica. DISIDA = ácido di-isopropiliminodiacético; TC = tomografia computadorizada; US = ultrassonografia.

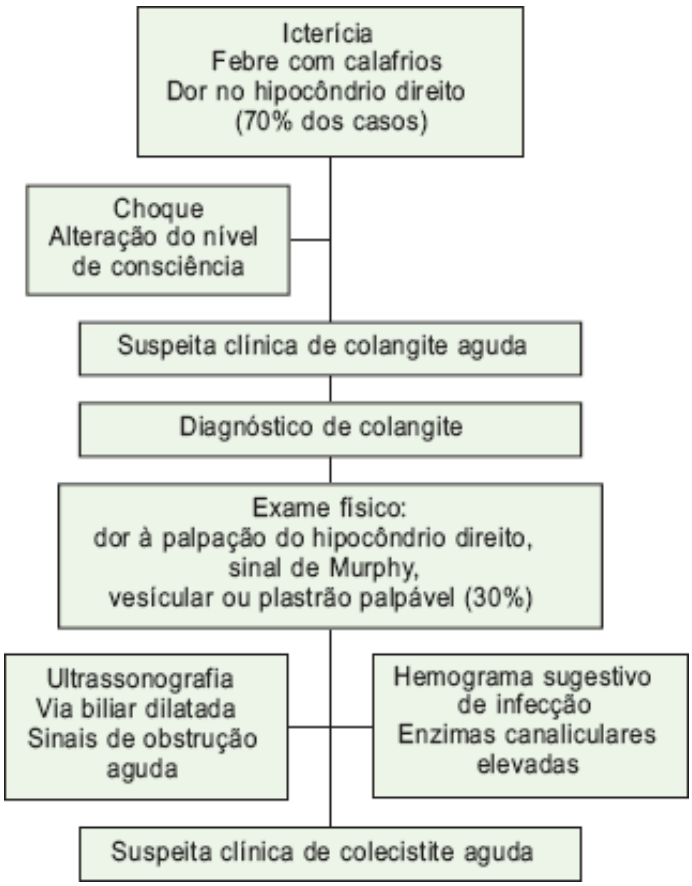

Figura 398.4 Colangite aguda: diagnóstico.

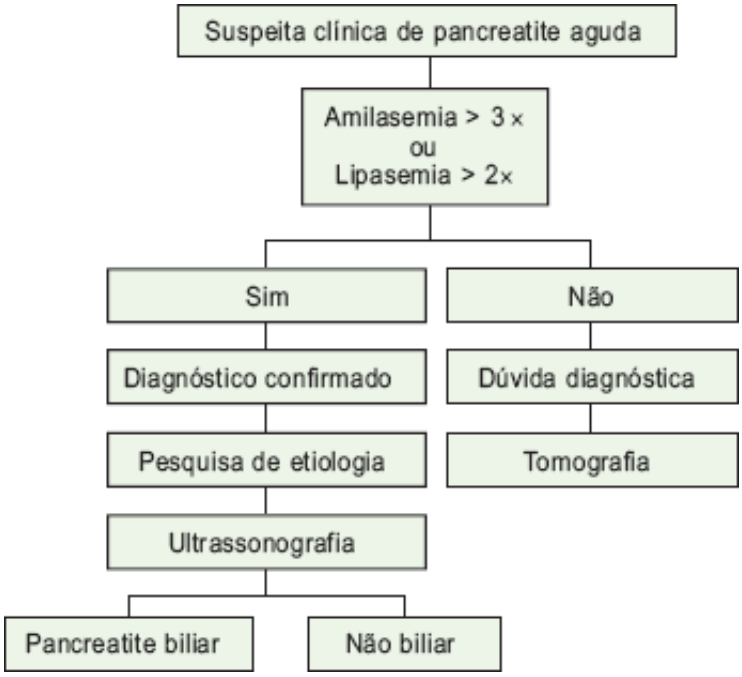

Figura 398.5 Pancreatite aguda: diagnóstico.

Retenção urinária aguda

Uma causa comum de dor abdominal é a obstrução uretral aguda, produzindo distensão vesical aguda. A bexiga se apresenta com uma massa pélvica, dolorida. É importante prestar atenção na história e a passagem de sonda vesical faz o diagnóstico e trata o problema imediato.

As causas clínicas de dor abdominal devem ser excluídas antes de uma laparotomia exploradora. A dor no andar superior do abdome pode estar presente em infarto do miocárdio, pneumonia, pleurisia e hepatite aguda. O desconforto abdominal migratório pode ser visto em casos de febre reumática, poliarterite nodosa, vasculite e porfiria intermitente aguda. As principais causas clínicas que simulam abdome agudo podem ser vistas na Tabela 398.6. As afecções clínicas podem ser diferenciadas das cirúrgicas por meio de história e exame físico cuidadoso.

Problemas mais frequentes para o cirurgião

Dor na parede abdominal

Herpes-zóster

A primeira infecção pelo vírus varicella-zoster, geralmente ocorre na infância manifestando-se como varicela, doença cutânea vesicular de evolução na maioria das vezes benigna e autolimitada. A reativação dos vírus latentes, depositados nos gânglios das raízes dorsais dos nervos sensitivos espinais e cranianos caracteriza a infecção pelo herpes-zóster. Nesta fase geralmente ela acomete indivíduos idosos, debilitados, ou com alguma forma de imunodeficiência. Classicamente a infecção manifesta-se através de um período prodrômico caracterizado por intensa hiperestesia cutânea dolorosa devida ao acometimento, principalmente das raízes dos nervos torácicos. Cerca de 1 semana após o início do quadro doloroso, o aparecimento de um exantema seguido de erupções vesículo-ulcerativas localizadas na face posterolateral da transição toracoabdominal, acompanhando o trajeto dos espaços intercostais do lado corporal acometido, praticamente fornecem as pistas para o diagnóstico da afecção. Como o acometimento das raízes e dos nervos torácicos se faz de maneira a acompanhar os respectivos dermátomos, o pródromo doloroso do início da doença, geralmente se faz sentir na parede anterolateral do abdome. Os dermátomos correspondentes a T7 ocasionam dor no epigástrio, os relacionados com T10 dor no umbigo, e os de T12 na região suprapúbica. O tratamento da doença se faz com sintomáticos e com cuidados higiênicos locais das vesículas e ulcerações. No caso dos pacientes debilitados e com imunodeficiência, está indicada a ministração de antivirais.

Tabela 398.6 Situações clínicas que simulam abdome agudo.

Causas	Doenças
Cutâneas	Infecção por varicela-zóster
	Radiculopatia sensorial
Parede abdominal	Hematoma da bainha do reto
Intoxicação	Ferro
	Alcoóis
	Chumbo
Metabólicas/genéticas	Febre do Mediterrâneo
	Porfiria aguda intermitente
	Deficiência aguda de glicocorticoides
	Hipercalcemia
	Cetoacidose diabética
Envenenamento	Picada de aranha
Cardiopulmonar	Infarto do miocárdio
	Pneumonia
Infecções abdominais	Adenite mesentérica
	Peritonite bacteriana espontânea
	Enterite infecciosa
Urológicas	Epididimite
	Prostatite
	Nefroureterolitíase
Moléstias infecciosas	Malária
	Tétano
	Sífilis terciária
Vasculite	Febre das Montanhas Rochosas
	Lúpus
Hematológicas	Anemia falciforme
	Púrpura de Henoch-Schõnlein
Neurológicas	Enxaqueca
	Epilepsia

Radiculopatia compressiva

A dor originada pela compressão das raízes dos nervos espinais sensitivos pode se irradiar para o abdome através dos dermátomos correspondentes, simulando uma doença de origem intraperitoneal. Os dermátomos envolvidos nesta situação são aqueles inervados por fibras sensitivas provenientes das raízes espinais torácicas medianas e mais distais. O tipo de dor e irradiação lembra muito aquela que ocorre nas fases iniciais da infecção pelo herpes-zóster. São várias as doenças que podem provocar estas compressões radiculares e entre elas

destacamos as decorrentes das doenças articulares degenerativas da coluna, hérnia de disco, fraturas vertebrais, subluxações póstraumáticas e compressão por tumores primários ou metastáticos. O diagnóstico diferencial entre a dor compressiva radicular e de origem intra-abdominal é feito pela história clínica e exame físico, principalmente neurológico. A tomografia computadorizada de coluna e a ressonância nuclear magnética, a última capaz de fornecer informações mais precisas, podem colaborar para o diagnóstico definitivo. O tratamento é direcionado para a causa básica da compressão radicular.

Hematoma da bainha do reto abdominal

Clinicamente, o hematoma da bainha do reto abdominal pode apresentar-se como um quadro de abdome agudo de tratamento cirúrgico. Constitui uma entidade pouco frequente e que na maioria das vezes não é suspeitada no diagnóstico diferencial entre as moléstias que causam dor abdominal aguda. Ele resulta do sangramento intra-aponeurótico ou intramuscular decorrente da ruptura dos vasos epigástricos, geralmente os inferiores, ou de seus ramos, na intimidade das fibras musculares. O conhecimento anatômico desta região ajuda a compreender melhor a sua fisiopatologia. Esforços repetidos de tosse, vômitos ou de contraturas da parede abdominal durante atividade física intensa são responsáveis pela ruptura dos vasos intra-aponeuróticos e formação de hematomas. Pacientes anticoagulados ou portadores de distúrbios hemorrágicos não diagnosticados previamente, frente aos agentes desencadeantes expostos anteriormante, tem um risco maior para a formação de hematomas. A hipertensão local e a dor, assemelham-se àquelas que acompanham as síndromes compartimentais dos grupos musculares dos membros. Embora o paciente apresente-se com dor intensa, outros sinais de comprometimento sistêmico, como febre, leucocitose, taquicardia e mau estado geral, raramente estão presentes. O diagnóstico presuntivo baseia-se na história clínica e no exame físico que evidencia tumoração dolorosa palpável na topografia do músculo reto do abdome. Durante o exame, a contratura voluntária da parede abdominal com a manutenção da tumoração dolorosa (sinal de Fothergill), é um indício forte de que ela é de origem extra-abdominal. Quando existe dúvida diagnóstica, os exames auxiliares de imagem como o ultrassom, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, poderão ser úteis. O ultrassom, embora mais rápido e menos dispendioso, poderá não distinguir o hematoma de um tumor da parede abdominal. A tomografia geralmente é capaz de mostrar uma massa hiperdensa na intimidade muscular, embora no hematoma crônico com liquefação, poderá mostrar halos hipodensos. A ressonância nuclear magnética é o exame de eleição para o esclarecimento de dúvida, mostrando hipersinal tanto nas imagens obtidas em T1 como em T2. Tem como elementos desfavoráveis um custo maior e não estar disponível em qualquer serviço de atendimento de emergência.

O diagnóstico diferencial obrigatoriamente deverá ser feito com hérnia da parede abdominal, mais rara nesta localização, bem como com tumores de partes moles da parede abdominal.

O tratamento do hematoma da bainha do reto abdominal é clínico na grande maioria das vezes com a utilização de analgésicos, acompanhado da elucidação da sua causa. Em situações extremas, como por exemplo a sua expansão progressiva causando muita dor e risco de síndrome compartimental, estará indicado o seu tratamento cirúrgico, com drenagem e hemostasia definitiva.

Intoxicações ou envenenamentos

Intoxicação por chumbo

O chumbo é um metal pesado e tóxico, muito utilizado em vários produtos comerciais, principalmente na indústria automotiva, na fabricação de baterias para automóveis, na produção de tintas em geral e na de encanamentos para os mais variados fins. Foi muito utilizado no passado como aditivo na gasolina para aumentar o seu rendimento mas, frente à sua toxidade e exposição dos trabalhadores de bombas de gasolina aos riscos da sua manipulação, as regulamentações ambientais tornaram-se cada vez mais restritivas quanto a esta aplicação. No Brasil a presença do chumbo tetraetílico na gasolina está proibida por lei desde 1978.

A exposição repetida e crônica ao chumbo conduz a um estado de intoxicação com repercussões importantes e adversas na função celular, comprometendo principalmente os sistemas nervoso, digestório e hematopoético. Ele é absorvido pelo trato gastrintestinal e pulmões, sendo transportado na forma de fosfato pelo sangue na membrana dos glóbulos vermelhos até atingir os órgãos alvo. Sua excreção se faz pela bile e urina. Os seus efeitos tóxicos incluem edema cerebral, neuropatia periférica, depressão da medula óssea com anemia, hepatite e insuficiência renal. Nas intoxicações crônicas, a anemia de características microcíticas está sempre presente e decorre da

competitividade do metal com enzimas envolvidas na síntese do grupo heme da hemoglobina com aumento da portoporfirina eritrocitária livre.

Os sintomas gastrintestinais mais comuns incluem dor abdominal em cólica, náuseas e vômitos. Pode haver diarreias importantes acompanhadas de astenia. O exame físico além da palidez devida a anemia pode apresentar dor à palpação abdominal sem sinais de irritação peritoneal e aumento dos ruídos hidroaéreos. Um achado físico importante é a tonalidade azulada das gengivas decorrente da impregnação crônica (linha azul de Burton). O diagnóstico baseia-se na história clínica, principalmente no conhecimento da atividade profissional ou o risco de exposição crônica ao chumbo. O diagnóstico de certeza, além da anemia microcítica e da elevação da protoporfirina livre, é feito pela dosagem de chumbo no sangue. Valores entre 0,05 e 0,07 mg/100 mℓ estão associados a intoxicação moderada e valores acima de 0,08 mg/100 mℓ relacionam-se com intoxicação grave. É muito importante o diagnóstico diferencial com o abdome agudo cirúrgico. A história clínica e ocupacional, bem como os dados de laboratório, auxilia nessa diferenciação.

Intoxicação por ferro

Compostos contendo ferro são amplamente utilizados no tratamento de várias formas de anemia e estão presentes em vários suplementos vitamínicos. As preparações pediátricas contêm de 12 a 15 mg de ferro elementar na forma de sais (fumarato, sulfato) por dose, comparadas aos 60 a 90 mg nas preparações para indivíduos adultos.

O ferro tem efeito corrosivo sobre a mucosa gastrintestinal, é um depressor do miocárdio e altera a atividade das enzimas ligadas ao Ciclo de Krebs. A ingestão de doses até 30 mg/kg produzem distúrbios gastrintestinais moderados. A ingestão de quantidades acima de 60 mg/kg produz uma intoxicação grave manifestada por vômitos, sangramento gastrintestinal induzido por uma gastrenterite hemorrágica química em forma principalmente de hematêmese. A progressão do quadro, em questão de 6 a 12 h conduz às insuficiências cardíaca, renal e hepática graves. A hipotensão e acidose decorrentes da perda de grandes volumes de fluídos e sangue leva a um estado de choque grave. Em situações extremas, existe perfuração intestinal com peritonite, agravando o quadro. A morte resulta de choque e sepse.

O papel do cirurgião nesta eventualidade se faz mais para o tratamento das complicações gastrintestinais, hemorragia, perfuração e peritonite do que para a elucidação diagnóstica. O papel do médico nesta situação é de fazer o diagnóstico da intoxicação por ferro, levando em conta a história clínica e a utilização pelo paciente de compostos com ferro tanto para uso terapêutico como também na eventualidade de medida suicida.

O tratamento visa manter as condições gerais do paciente, tratando efetivamente a hipotensão e o choque com reposição vigorosa de volume com solução salina isotônica e de Lactato de Ringer. Lavagem gástrica efetiva e enteroclismas para a remoção dos compostos de ferro também são necessários. O uso de deferoxamina, um quelante do ferro, na dose de 10 a 15 mg/kg/h em infusão intravenosa contínua, constitui uma forma específica de tratamento nas intoxicações graves. A presença do complexo ferro-deferoxamina produz uma aparência de urina em "vinho *rosé*". O seu uso prolongado, acima de 36 h, está associado a Síndrome Aguda de Desconforto Respiratório.

Alcoóis

Os alcoóis compõem uma ampla variedade de produtos disponíveis comercialmente. Os mais comuns ingeridos intencional ou incidentalmente são o etanol (álcool etílico) presente nas bebidas alcoólicas de um modo geral, o isopropanol (álcool isopropílico) muito utilizado na indústria gráfica e em produtos para a limpeza de vidros e lentes de óculos, o metanol (álcool metílico) utilizado em solventes industriais e o etilenoglicol presente nos produtos anticongelantes automotivos. A importância toxicológica dos dois últimos decorre da sua metabolização em ácido fórmico (metanol) e nos ácidos glicólico e oxálico (etilenoglicol), extremamente tóxicos. Após a sua ingestão em questão de horas, a presença destes ácidos em circulação conduz à uma acidose grave, taquipneia compensatória, confusão mental, convulsões e coma. A intoxicação pelo metanol geralmente causa distúrbios visuais, enquanto a pelo etilenoglicol produz cristalúria e insuficiência renal. O papel do cirurgião nestes casos muitas vezes se faz necessária para o tratamento da gastrite aguda inicial manifestada por dor abdominal, simulando muitas vezes doença ulcerosa péptica ou mesmo uma pancreatite aguda. Em casos extremos de lesão mucosa com sangramento gastrintestinal maciço quer por hematêmese ou enterorragia, a abordagem cirúrgica pode ser necessária.

Ingestão de cáusticos

Cáustico é um termo genérico usado para definir qualquer substância corrosiva. Estão presentes em muitos produtos comerciais usados para limpeza e como desinfetantes em geral. São ingeridos muitas vezes nas tentativas de suicídio e incidentalmente pela população pediátrica.

As duas classes principais das substâncias cáusticas são os álcalis e os ácidos (Tabela 398.7).

Os álcalis estão presentes em produtos de limpeza doméstica e chamam a atenção pela sua aparência e textura semelhantes a sabão. Aqueles com pH acima de 12 são particularmente perigosos e lesivos. Agem quando em contato com a pele, ou quando ingeridos, produzindo lesões profundas predominantemente no esôfago, decorrentes de intensa necrose de liquefação. Os sintomas iniciais incluem dor retroesternal e epigástrica em queimação, náuseas e sangramento digestivo alto. Dependendo do grau de intoxicação pode haver intenso edema oral e da orofaringe, com sinais de obstrução das vias respiratórias superiores. Lesões mais profundas do esôfago podem complicar com perfuração e mediastinite. A ingestão de ácidos causa mais lesões gástricas do que esofágicas e devem-se à necrose de coagulação. Os sintomas iniciais incluem dor intensa na orofaringe e no epigástrio, vômitos sanguinolentos ou mesmo hematêmese, dificuldade para engolir, respirar e de falar. Nos casos mais graves poderá haver choque e intensa acidose metabólica sistêmica devida à falência circulatória e à absorção de ácido. Em ambas as situações o cirurgião poderá ser chamado para avaliar um paciente que se apresenta com sintomas gastrintestinais altos, hemorragia ou mesmo uma suspeita de perfuração esofágica ou gástrica. A história clínica de possível ingestão de substância cáustica associada aos sinais e sintomas são elementos fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras doenças que causam dor abdominal e sangramento gastrintestinal alto. A endoscopia digestiva realizada nas primeiras horas após a ingestão cáustica (de 8 a 36 h) tem um risco mínimo de perfuração esofágica, será muito útil para diagnosticar o grau de lesão do esôfago e do estômago e para delinear o tratamento a ser instituído na fase aguda e mais tardiamente

Tabela 398.7 Agentes corrosivos comuns.

Categoria de corrosivos	Tipos de lesão
Álcalis (soda cáustica; potassa cáustica)	Necrose de liquefação
Ácidos (ácido clorídrico; ácido fluorídrico)	Necrose de coagulação

A sondagem nasogástrica e lavagem gástrica pela sonda poderá ser realizada no intuito de diminuir a ação local e a absorção sistêmica do agente lesivo. O uso de esteroides para a prevenção de estenoses futuras, ainda é controverso. Nos casos de hemorragia grave e incoercível e nas perfurações estará indicado o tratamento cirúrgico.

Picada de aranha viúva-negra

A inoculação de toxinas da maioria das espécies de aranhas causa apenas dor local, eritema e edema. No Brasil, as aranhas dos gêneros *Latrodectus, Loxoceles e Phoneutria* são consideradas as mais peçonhentas do mundo. Seus venenos veiculam toxinas que tem ação no sistema nervoso central e periférico que causam, após a picada, intensa dor, espasmo e rigidez musculares. A viúva-negra (*Latrodectus mactans*) é uma espécie de aranha de distribuição cosmopolita presente em toda a América e no Brasil principalmente nas regiões litorâneas. A fêmea com mais ou menos 1 centímetro de comprimento, possui coloração negra brilhante com uma mancha vermelha larga na face ventral do abdome. Tem este nome porque após a cópula ataca e mata o macho. Além dos sinais e sintomas gerais de envenenamento (dor local, febre, calafrios, salivação intensa e alterações respiratórias), a ação do seu veneno sobre a musculatura abdominal produz dor, espasmos e rigidez intensa, simulando quadro abdominal agudo compatível com perfuração de víscera oca. O diagnóstico diferencial poderá ser feito baseado na história clínica quando existe alusão do contato com o inseto ou do conhecimento da procedência do paciente de região suspeita. Exames de imagem como a radiografia simples abdominal com cúpulas diafragmáticas ou mesmo tomografia computadorizada poderão ser úteis.

Genéticos, metabólicos ou endócrinos

Febre familiar do Mediterrâneo

A Febre familiar do Mediterrâneo (FFM), também conhecida como poliserosite recorrente, é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por apresentar episódios breves e periódicos de febre, peritonite, pleurite e artrites, associados à uma intensa resposta inflamatória. Tem uma expressão familiar e ocorre mais comumente em indivíduos de origem mediterrânea, principalmente judeus sefarditas, turcos, armênios e árabes do Oriente Médio. Descreveram-se também casos em populações não mediterrâneas como no Japão, provavelmente devidos à mutação genética. A febre está presente invariavelmente no episódio agudo atingindo temperaturas de 38° a 40°C nos casos mais exuberantes e valores menores nos quadros mais brandos e com duração de 12 h até 3 dias. Quase todos os pacientes (75 a 95%) apresentam dor abdominal com componentes peritoníticos, simulando um abome agudo cirúrgico. A dor geralmente precede a febre em algumas horas e persiste por mais 1 ou 2 dias após o retorno da temperatura a valores normais. Frequentemente os sintomas são compatíveis com apendicite aguda ou colecistite, não sendo raro a realização de apendicectomias e colicistectomias nestas eventualidades, antes de se ter o diagnóstico de certeza. A dor pleural típica também é uma outra manifestação clínica frequente da FFM.

A amiloidose é a complicação sistêmica mais significativa desta doença aparecendo em 25% a 30% dos casos. Geralmente os pacientes evoluem para uma insuficiência renal crônica progressiva, sendo a principal causa de invalidez e morte nestes casos. Além dos rins, a amiloidose pode afetar também o trato gastrintestinal, fígado, baço, coração e testículos, estes dois últimos mais tardiamente. O uso de colchicina é muito efetivo na prevenção dos ataques agudos da FFM e no seu controle a longo prazo, com um impacto importante na evolução da amiloidose.

A patogênese da FFM não é totalmente conhecida e não dispõe-se ainda de testes laboratoriais específicos para o seu diagnóstico. Uma boa história clínica, correlacionada com o conhecimento do grupo étnico do paciente e à existência de quadros semelhantes no passado, constituem ainda as ferramentas mais importantes para o seu diagnóstico.

Porfiria

O grupo *heme* que compõe a hemoglobina é formado por vários processos bioquímicos por precursores denominados porfirinas. Deficiências enzimáticas que podem ocorrer nas diversas fases da síntese do grupo *heme* resultam no acúmulo tóxico das porfirinas, resultando em síndromes clínicas distintas denominadas de porfiria. Estas síndromes podem predominantemente envolver a pele, o fígado e o sistema nervoso, ou em combinação, envolvendo estes três sistemas. É uma doença hereditária autossômica dominante. O acúmulo tóxico das porfirinas podem desencadear crises agudas e podem ser precipitadas por hormônios sexuais, certos medicamentos, desnutrição e estresse. As manifestações clínicas dependem de qual fase nas reações bioquímicas da síntese do *heme* ocorreu o defeito enzimático na sua constituição. Se ele ocorrer nas fases iniciais do processo haverá um acúmulo de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio, responsáveis por manifestações e alterações neurológicas. Esses dois metabólitos têm excreção renal e produzem uma urina de coloração vermelho-violácea, semelhante à do vinho do Porto. Se o defeito enzimático ocorrer nas fases finais do processo as manifestações cutâneas, principalmente as de fotossensibilidade, serão predominantes, consequentes ao acúmulo de porfirinas na pele. Os sintomas incluem basicamente dor abdominal em cólica muitas vezes intensa, distúrbios neuropsiquiátricos, manifestações cutâneas e fraqueza muscular. Substâncias intermediárias neurotóxicas da síntese do grupo *heme* induzem à uma neuropatia visceral autonômica responsável pelo íleo adinâmico que acompanha as crises. Pode haver alterações do estado mental, variando desde obnubilação até uma psicose franca. O exame do abdome mostra distensão, dor à palpação, defesa voluntária e diminuição dos ruídos hidroaéreos. A combinação dos achados físicos abdominais associados às alterações mentais pode simular um quadro de sepse de origem abdominal. Muitos pacientes contam história pregressa de laparotomia não terapêutica em outras ocasiões, devido ao quadro abdominal exuberante, muitas vezes compatível com obstrução intestinal. O diagnóstico baseia-se na história clínica e na presença de porfirinas (porfobilinogênio) na urina.

Deficiência de glicocorticoide

As duas causas primárias das baixas concentrações de glicocorticoides são as doenças do córtex da glândula suprarrenal (neoplasias, infecção, hemorragia e as doenças hipotalâmico-hipofisárias (infarto, neoplasias, doenças infiltrativas). Os pacientes com doenças do córtex podem também apresentar deficiência de mineralocorticoides com as suas respectivas consequências para o perfil eletrolítico e acidobásico, isto é, hiponatremia, hiperpotassemia e acidose metabólica, secundários à falta de regulação da excreção renal destes íons pela aldosterona. A deficiência

de glicocorticoides manifesta-se clinicamente com fraqueza, cansaço, hipoglicemia, hipotensão, sintomas gastrintestinais e dor abdominal em 50% dos casos. A dor abdominal geralmente é difusa, acompanhada de vômitos claros e diarreia. O exato mecanismo do quadro abdominal ainda é desconhecido mas pode estar associado à má absorção de gordura. Nestes casos a esteatorreia é comum. O desconhecimento dos sinais e sintomas associados à deficiência de glico e mineralocorticoides muitas vezes leva à realização de laparotomias desnecessárias. O tratamento inclui a abordagem da causa básica e a reposição dos hormônios.

Hipercalcemia

Várias doenças ou estados podem causar hipercalcemia, sendo as mais comuns as neoplasias, o hiperparatireoidismo e a sarcoidose. É uma causa bem conhecida de dor abdominal não cirúrgica. Os sintomas são inespecíficos e incluem náuseas, vômitos, obstipação intestinal, anorexia e dor abdominal difusa, secundários aos efeitos do cálcio na motilidade da musculatura lisa gastrintestinal. Concomitantemente, níveis elevados de cálcio sérico também associam-se com nefrolitíase, pancreatite aguda e doença ulcerosa péptica, devendo-se ter o devido cuidado ao interpretar a dor abdominal da hipercalcemia como consequente à doença do metabolismo do cálcio e não como advinda de patologias com potencial cirúrgico. Desta forma, estas outras possibilidades de dor abdominal devem ser descartadas principalmente se os sintomas não cederem com as medidas tomadas para baixar a concentração do cálcio sérico. A hipercalcemia também acompanha-se de outros sintomas como poliúria com desidratação e polidipsia secundária, fraqueza muscular, mialgias, confusão mental e arritmias cardíacas.

Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética pode ser a primeira manifestação clínica do paciente portador de diabetes tipo I ou pode resultar do aumento da necessidade de insulina dos pacientes diabéticos sob grande estresse orgânico com demandas energéticas aumentadas, como na infecção, trauma, cirurgias e em outras situações agudas clínicas ou mesmo psicológicas. Geralmente a cetoacidose é precedida por um período prodrômico de alguns dias de duração caracterizado por polifagia, poliúria, polidipsia, acompanhadas por intensa fadiga, náuseas e vômitos, podendo evoluir se não diagnosticada e tratada para o estupor e coma. Clinicamente o paciente apresenta-se com desidratação importante, taquipneia e exala um hálito cetônico característico. A desidratação pode levar à hipotensão e taquicardia, indicando uma perda hídrica e um distúrbio eletrolítico graves. Pode haver uma discreta hipotermia. Os mecanismos responsáveis para o aparecimento de dor abdominal não são claros, mas atribui-se este sintoma à hiperglicemia grave e à acidose metabólica que causam dilatação gástrica e íleo paralítico que causariam distensão e dor visceral abdominal generalizada. A distensão aguda da cápsula hepática de Glisson também poderia causar dor abdominal. Nos exames laboratoriais estes pacientes apresentam glicosúria (4+) e cetonúria francas, hiperglicemia, cetonemia, acidose metabólica (pH < 7,25) acompanhada de baixos níveis de bicarbonato sérico. Pode haver leucocitose, às vezes significativa e com desvio à esquerda (> 18.000/mm^3), porém a febre é infrequente e quando presente deve-se pesquisar a presença de foco infeccioso. O diagnóstico diferencial com outras causas de dor abdominal é feito pela história clínica, exame físico e achados laboratoriais típicos (glicosúria, cetonúria, hiperglicemia e acidose). A resposta ao tratamento específico com insulinoterapia, reposição hídrica vigorosa, correção dos distúrbios eletrolíticos e acidose, acompanhada da melhora dos sintomas abdominais colabora para a interpretação correta da cetoacidose como causadora da dor abdominal.

Cardiopulmonares

Infarto do miocárdio

Dor retroesternal em aperto, de forte intensidade, muitas vezes irradiada para o mento, região cervical e membro superior à esquerda, acompanhada de ansiedade, sudorese, palidez cutânea e taquicardia, é característica dos processos isquêmicos agudos do miocárdio. Associada à história pregressa de quadros anginosos e/ou com outras comorbidades preexistentes (hipertensão arterial, aterosclerose, diabetes, dislipidemias, tabagismo), é altamente sugestiva de infarto agudo do miocárdio e nesta eventualidade deverá ser assim encarada. Os infartos da parede diafragmática do coração, inferiores, muitas vezes podem ter representação abdominal alta, manifestando-se clinicamente por dor epigástrica às vezes acompanhada de náuseas e vômitos. A dor de localização epigástrica pode estar associada a doenças do aparelho digestório como a esofagite aguda, doença ulcerosa péptica, colecistite, pancreatite aguda e mesmo com a apendicite aguda na sua fase inicial. É de extrema importância então o seu

diagnóstico diferencial de uma doença isquêmica aguda. A anamnese e o exame físico suportados pelo ECG e pela dosagem seriada das isoenzimas cardíacas, poderão auxiliar neste sentido. Entretanto, frente a um paciente considerado de risco para ser portador de doença coronariana, a dor epigástrica deverá em primeira instância ser interpretada como manifestação desta doença e ser tratada inicialmente como tal.

Pneumonia

Pacientes portadores de pneumonias lobares podem apresentar dor abdominal principalmente à direita embora os processos localizados nos lobos superiores também podem cursar com dor abdominal. O mecanismo da dor é atribuído à irritação e ao comprometimento inflamatório da pleura parietal porém pode ser de natureza mais complexa. É um achado frequente em crianças. Febre, taquicardia, taquipneia, leucocitose, náuseas e vômitos são sinais e sintomas comuns. Tosse, dor tipo pleural à inspiração, roncos e estertores pulmonares no lado correspondente à dor abdominal, podem ser a chave para o diagnóstico. A dor no lado direito do abdome e uma certa resistência à palpação podem estar presentes ao exame físico, fazendo-se pensar em apendicite aguda. A semiologia pulmonar associada ao RX de tórax com evidências de comprometimento do parênquima pulmonar podem ser conclusivos para o diagnóstico diferencial com doença abdominal aguda.

Hematológicas

Anemia falciforme

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária autossômica recessiva caracterizada pela presença de hemoglobina S(HbS) anormal nas hemácias que conduz à uma anemia crônica com várias consequências clínicas, aparecendo predominantemente em indivíduos da raça negra. Esta hemoglobina quando desoxigenada forma polímeros insolúveis que deformam a membrana celular das hemácias conferindo às mesmas a forma de foice. Este processo é chamado de falcização. A falcização pode ocorrer devido a alguns fatores precipitantes principalmente hipovolemia, hipoxia, hipotermia e infecção. As manifestações clínicas aparecem já na infância e decorrem dos fenômenos de oclusão capilar em vários territórios corporais, principalmente ossos longos e abdome, seguidos de isquemia, hemólise e anemia. Sob o ponto de vista abdominal, nas crises de falcização o paciente pode apresentar dor aguda tipo cólica de forte intensidade decorrente da isquemia visceral, muitas vezes simulando um quadro cirúrgico. O tratamento inicial visa combater as causas desencadeantes da crise, com reposição volêmica, correção da anemia, combate à hipoxia e hipotermia e também da infecção, se estiver presente. É importante o acompanhamento da evolução do quadro abdominal que tende a melhorar durante a instituição das medidas adequadas. Cerca de 60% dos pacientes portadores de anemia falciforme apresentam colelitíase decorrente da hemólise crônica e são imunologicamente comprometidos devido à uma autoesplenectomia secundária aos infartos esplâncnicos repetidos durante as crises, aumentando o risco de infecções. Além disso o sequestro das hemácias pelo baço nas crises agudas pode promover esplenomegalia, com distensão da sua cápsula, dor e às vezes até ruptura, com consequente hemoperitônio. A história clínica das crises precoces já na infância em grupo étnico definido (negros), com anemia e história familiar positiva ajuda no diagnóstico da doença e orienta a conduta quanto a dor abdominal. O diagnóstico é confirmado por meio da eletroforese de hemoglobina que mostra concentração elevada de hemoglobina S (HbS).

Púrpura trombocitopênica trombótica

É uma doença rara caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia e por níveis séricos marcadamente elevados de DHL (desidrogenase láctica), particularmente das suas isoenzimas LD-1e LD-2 de origem cardíaca ou eritrocitária. Normalmente a concentração de LD-2 é maior do que a de LD-1. A inversão desta relação pode estar presente no infarto agudo do miocárdio mas pode também aparecer nas anemias hemolíticas. Os portadores podem também apresentar mais raramente febre de origem não infecciosa, distúrbios neurológicos e renais. Ela é prevalente em adultos jovens entre os 20 e 50 anos de idade e ligeiramente mais frequente em mulheres. Geralmente a síndrome aguda é desencadeada pelo uso de estrógeno, gravidez, certas drogas (quinina e ticlopidina) ou por infecção. Pode ocorrer também seguindo um transplante de medula óssea e com o uso de ciclosporina.

Clinicamente os pacientes apresentam-se com anemia importante e sangramentos devidos à trombocitopenia. Ao exame físico, mostram-se portadores de uma doença aguda e febris. Palidez, púrpura e petéquias são frequentes

nesta fase e mais raramente podem apresentar distúrbios neurológicos. Podem apresentar dor e desconforto abdominal, sintomas atribuídos a possível pancreatite aguda que tem como substrato patológico microinfartos pancreáticos. O diagnóstico é feito pela história clínica, presença de anemia e de lesões cutâneas. Às vezes, biopsias destas lesões com o devido estudo anatomopatológico elucidam as dúvidas, principalmente quando a vasculite estiver presente.

Intra-abdominais

Adenite mesentérica

É um processo inflamatório autolimitado que acomete os linfonodos mesentéricos localizados no quadrante inferior direito do abdome. Constitui-se em uma causa comum de dor abdominal em crianças e em adultos jovens e muitas vezes simula e mimetiza um quadro de apendicite aguda. Atribui-se a doença como resultado do acometimento linfonodal abdominal através da drenagem pelos linfáticos intestinais de vários tipos de microrganismos, desde bactérias como *streptococcus* beta-hemolíticos, *staphylococcus* sp., *E. coli*, *streptococcus viridans*, *Yersinia* sp. (mais comum) até agentes virais, entre outros os mais comuns, coxsakievirus (A e B), rubéola e adenovírus. Os pacientes acometidos agudamente queixam-se de dor abdominal intermitente localizada preferencialmente no quadrante inferior direito, podendo ser difusa, acompanhada de febre de moderada intensidade e leucocitose. Pode haver linfadenopatia em outras regiões do corpo, principalmente cervicais (20%). A dor à palpação é predominante no quadrante inferior direito do abdome, mas diferentemente da apendicite aguda, não há piora com a manobra de descompressão brusca. O diagnóstico diferencial principal é com a apendicite aguda e que é muitas vezes confirmado à laparotomia ou à videolaparoscopia. A história clínica de infecção extra-abdominal recente pode ajudar no diagnóstico diferencial. A tomografia computadorizada abdominal é útil para afastar a apendicite aguda e na maioria das vezes mostra os linfonodos ileais e cecais aumentados de tamanho com ceco e apêndice normais, achados de valor preditivo altamente positivo para a adenite mesentérica. No caso de abordagem cirúrgica, o achado do apêndice normal e dos linfonodos aumentados confirma o diagnóstico. Nesta situação tornam-se obrigatórias a apendicectomia e a biopsia ganglionar para estudo anatomopatológico e pesquisa de microrganismos por meio de culturas específicas.

Doença inflamatória pélvica

Como o próprio nome diz, é uma doença infecciosa com grande componente inflamatório que acomete os órgãos do sistema reprodutor feminino incluindo o útero, as trompas e estruturas pélvicas adjacentes. É uma doença comum com vários graus e estágios de gravidade, desencadeada por infecção ascendente da vagina e colo uterino. A infecção pode progredir produzindo abscesso túbulo-ovariano e pelviperitonite franca. Quando de origem gonocócica pode se apresentar com peritonite purulenta generalizada, acometimento inflamatório da cápsula hepática com discreta icterícia e dor no hipocôndrio direito, constituindo a síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (peri-hepatite gonocócica) Uma demora no diagnóstico e na instituição de tratamento adequado podem resultar em sequelas importantes a longo prazo como dor pélvica crônica e infertilidade. Os fatores de risco para a doença incluem principalmente o início precoce da atividade sexual, promiscuidade (múltiplos parceiros), uso de álcool e outras drogas e falta de acompanhamento médico. A doença inflamatória pélvica (DIP) é a causa mais comum de infecção em mulheres na faixa etária dos 16 aos 26 anos e responsável pela maioria dos quadros de dor abdominal aguda que simulam abdome agudo em pacientes do sexo feminino. A história clínica da doença tem a dor hipogástrica como seu principal componente, acompanhada ou não de outros sintomas e tem como característica a sua relação com o início do ciclo menstrual ou no final da menstruação. Outros sintomas importantes incluem o corrimento vaginal (75%), dor durante o coito (dispareunia) e sangramento vaginal após a relação sexual. Ao exame físico a paciente apresenta dor abdominal geralmente no hipogástrio, podendo apresentar descompressão brusca positiva no caso de haver peritonite. O exame ginecológico pode revelar dor à mobilização do colo uterino e dos anexos. No caso de coleções de líquido abdominal pode haver abaulamento do fundo de saco. O diagnóstico baseia-se na história clínica, nos antecedentes pessoais e no exame ginecológico bem conduzido. A ultrassonografia pélvica transvaginal pode ser útil para identificar líquido livre, abscessos pélvicos e alterações anexiais. A tomografia computadorizada pélvica poderá também ser útil neste sentido, principalmente quando existe dúvida quanto à possibilidade de uma apendicite aguda ser a responsável pelo quadro.

Enterites infecciosas

São causas comuns de dor abdominal e decorrem da infecção aguda do trato gastrintestinal a partir de vários agentes etiológicos como vírus (rotavírus, enterovírus), bactérias (*E. coli, Shiguella, Salmonella, Yersinia, Clostridium difficile*) e protozoários (*Giardia, Entamoeba*). A dor, geralmente acompanhada de diarreia aquosa, é difusa e tem pouca relação com a palpação da parede abdominal. O abdome pode estar ligeiramente distendido e os ruídos hidroaéreos estão aumentados, indicando hipermotilidade intestinal. A presença de febre é comum, indicando a origem infecciosa do quadro. O mesmo pode ser de intensidade e gravidade variáveis, de acordo com os microrganismos causadores. Os quadros mais brandos, menos tóxicos, apresentam diarreia não disentérica (muco e sangue) e são decorrentes da infecção por vírus, *Giardia* e *E. coli* não invasiva. Já os quadros mais graves, toxêmicos, apresentam-se com diarreia disentérica intensa e são causados por microrganismos mais virulentos como *E. coli* invasiva, *Shiguella, Salmonella, Yersinia* e *Clostridium difficile.* A presença nas fezes de leucócitos e de glóbulos vermelhos, acompanha estes quadros mais graves. A dor associada à distensão abdominal e ao aumento da frequência dos ruídos hidroaéreos presentes nas enterites infecciosas pode às vezes ser confundida como decorrente de um quadro de suboclusão intestinal, principalmente quando o paciente apresenta cicatriz abdominal devida à cirurgia pregressa. Geralmente os exames laboratoriais e de imagem são inespecíficos. A história clínica e os antecedentes, auxiliados pela presença de leucócitos e sangue nas fezes, podem ser pistas diagnósticas importantes. Pelo fato de o tratamento inicial de uma suboclusão intestinal ser inicialmente clínico, uma urgência no diagnóstico diferencial com a enterite não é tão premente. O tratamento inicial baseia-se na reposição volêmica e correção dos distúrbios eletrolíticos e na ministração de antibióticos de largo espectro nas enterites de causa bacteriana. A instituição de antibioticoterapia específica deve basear-se nos resultados da coprocultura.

Peritonite bacteriana espontânea

A infecção bacteriana primária do líquido ascítico ocorre sem a presença de foco infeccioso primário intra-abdominal específico. Quase que invariavelmente acomete os pacientes portadores de doença hepática crônica com ascite, embora, excepcionalmente, pode estar presente em crianças, em portadores de insuficiência cardíaca direita e de síndrome nefrótica. A condição bioquímica de transudato (proteínas < 1,0 g/dℓ) do líquido ascítico oferece um risco maior para a infecção do que nos exsudatos, sendo rara nas ascites malignas. A fisiopatologia da peritonite bacteriana espontânea não é totalmente conhecida, mas a translocação de bactérias através da parede intestinal e a sua disseminação a partir de linfonodos mesentéricos parecem ser os principais fenômenos responsáveis pelo processo. Uma característica básica desta peritonite é que ela é causada por uma infecção bacteriana monomicrobiana, envolvendo geralmente microrganismos entéricos gram-negativos (*E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus* sp.) ou bactérias gram-positivas (*Streptococcus pneumoniae*). Clinicamente os pacientes portadores de uma peritonite bacteriana espontânea apresentam um quadro subfebril arrastado, queda do estado geral e confusão mental logo no início do quadro, seguidos de dor abdominal difusa e sinais de irritação peritoneal. Como doentes cirróticos são mais propensos a terem úlcera duodenal e diverticulite, deve-se estar atento para não descartar o quadro abdominal agudo como originário das complicações destas doenças, principalmente abdome agudo perfurativo com peritonite secundária associada. O diagnóstico diferencial poderá ser feito através da análise do líquido colhido por paracentese que, no caso de uma peritonite espontânea revelará uma infecção monomicrobiana. A utilização de exames de imagem, radiológicos simples do abdome ou tomografia computadorizada revelando a presença de pneumoperitônio, com certeza afastará a primeira possibilidade diagnóstica, confirmando então a causa secundária da peritonite como uma patologia de tratamento cirúrgico. A resposta rápida e favorável do quadro abdominal infeccioso com a ministração de antibióticos específicos, falará mais a favor de peritonite bacteriana espontânea.

Urológicas

As doenças urológicas agudas frequentemente manifestam-se por meio de dor abdominal referida, simulando muitas vezes patologias de origem supostamente intra-abdominal. Isto decorre da posição retroperitoneal e pré-peritoneal dos órgãos e estruturas urológicas que quando acometidos expressam-se clinicamente com dor referida no abdome. A seguir descreveremos as principais situações em que isto pode ocorrer.

Pielonefrite aguda

É uma doença inflamatória infecciosa que acomete o parênquima e a pelve renais, causada na maioria das vezes por bactérias gram-negativas como *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter e Pseudomonas*, sendo menos comum o envolvimento de bactérias gram-positivas como agentes etiológicos. Quando presentes, o *Enterococcus faecalis* e o *Staphylococcus aureus* são os microrganismos mais comumente envolvidos. A infecção é ascendente a partir das vias urinárias inferiores, exceto quando o *Staphylococcus aureus* está envolvido, quando a infecção é devida à disseminação hematogênica. Os sintomas incluem dor lombar no lado acometido, às vezes irradiada para as regiões anterolaterais do abdome, associada à náuseas e vômitos, muitas vezes reflexos, devido à intensidade dolorosa. Urgência urinária, polaciúria e disúria são queixas comuns. Ao exame físico o paciente apresenta-se agudamente enfermo, com febre alta, calafrios e taquicardia. Dor lombar intensa à compressão do ângulo costovertebral e a punhopercussão ipsilateral é sinal físico quase que patognomônico de pielonefrite aguda. Embora a história clínica e o exame físico sejam muito caracterísiticos, é muito importante o diagnóstico diferencial de patologias intra-abdominais como apendicite aguda, colecistite aguda, pancreatite aguda e diverticulite, principalmente, que poderá ser auxiliado por exames laboratoriais e de imagens específicos para cada situação. O tratamento da pielonefrite aguda é primordialmente clínico, com suporte geral e antibioticoterapia de largo espectro até se obter os resultados da cultura e antibiograma da urina. Para as infecções recorrentes, principalmente em crianças, é imperativo que se pesquise causas antômicas, e, em adultos, também causas obstrutivas. Orientações quanto aos hábitos higiênicos também constituem uma conduta protocolar. As complicações como os abscessos nefréticos e perinefréticos são na maioria das vezes de abordagem intervencionista.

Nefroureterolitíase

A cólica nefrética é a forma mais comum de dor apresentada pelos pacientes portadores de doença litiásica renal e, dada a sua intensidade e irradiação, muitas vezes simulam quadro doloroso de origem intra-abdominal. Os cálculos renais formados por oxalato de cálcio são os mais comuns (80%), seguidos pelos com estruvita (15%), ácido úrico (5%) e cistina (1%). Cerca de 20 por cento dos homens e 10 por cento das mulheres sofrem ou sofrerão de nefroureterolitíase durante as suas vidas. Os cálculos formados por cálcio e estruvita são mais comuns em mulheres; os que contêm ácido úrico são muito mais frequentes em homens e aqueles constituídos por cistina afetam igualmente ambos os sexos. A dor é de caráter agudo, intensa e intermitente, originando-se no flanco e irradiando-se pela parede anterolateral do abdome, podendo incluir o testículo nos homens e os grandes lábios da vulva nas mulheres. Os pacientes mostram-se ansiosos e agitados devido à dor intensa, sem encontrarem uma posição mais confortável e às vezes podem apresentar vômitos reflexos. Não há febre acompanhando o quadro, a não ser que exista infecção concomitante. Pode haver queixa de disúria, urgência miccional e de hematúria. Uma característica da dor é que durante o exame físico, o paciente não consegue apontar um local mais definido do seu trajeto. O exame abdominal não revela sinais de irritação peritoneal e a descompressão brusca do abdome é negativa. Os exames complementares para o diagnóstico incluem o exame do sedimento urinário que invariavelmente mostra hematúria e a presença de cristais, a não ser que a via urinária esteja totalmente obstruída. A tomografia abdominal espiral com cortes ultrafinos sem contraste intravenoso é comumente utilizada atualmente para se realizar o diagnóstico definitivo. A radiologia simples do abdome poderá mostrar imagens de cálculos radiopacos (cálcio, estruvita e cistina). Outros exames radiológicos que poderão ser utilizados incluem a urografia excretora, que demanda a injeção de contraste iodado intravenoso a pielografia retrógrada com injeção de contraste pela uretra. A ultrassonografia renal constitui-se em um excelente exame não invasivo que mostra os cálculos renais e do ureter proximal e também a presença ou não de hidronefrose. É um ótimo exame para o "screening" de hidronefrose na presença de doença litiásica. O tratamento inicial visa o combate à dor e às complicações devidas à obstrução da via urinária, quando houver. É de fundamental importância a caracterização da constituição dos cálculos, para o tratamento concomitante dos fatores desencadeantes da sua formação.

Epididimite

É uma doença inflamatória do epidídimo, geralmente com componentes infecciosos envolvidos. É a causa mais comum de massa escrotal não neoplásica e tipicamente apresenta-se com dor testicular hemiescrotal com 6 a 24 h de duração. É uma dor vaga e constante às vezes profunda, que com frequência irradia-se para o quadrante inferior abdominal ipsilateral, simulando apendicite ou diverticulite agudas. O aumento do epidídimo está sempre presente, podendo a sua palpação variar de um leve edema até a presença de massa bem constituída com abscedação. É

importante o seu diagnóstico diferencial de uma hérnia inguinal encarcerada, suspeita esta muitas vezes responsável pela procura médica por parte do paciente. A palpação proximal do funículo espermático e do anel inguinal externo, praticamente excluem a hipótese diagnóstica de hérnia inguinal. A elevação escrotal com melhora da dor devido à diminuição da tensão sobre o epidídimo (Sinal de Prehn), auxilia no diagnóstico diferencial. Outra causa de dor escrotal aguda e que deve ser também levada em conta no diagnóstico diferencial é a torção do testículo. O diagnóstico é clínico e o tratamento voltado ao combate da dor, da inflamação e dos agentes etiológicos, geralmente *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* nos pacientes abaixo dos 35 anos de idade. Os mais velhos geralmente são acometidos por germes da gram-negativos componentes da flora intestinal. Nos casos de formação de abscessos do epidídimo está indicada a drenagem cirúrgica.

Prostatite

A prostatite bacteriana aguda é uma infecção urológica comum, afetando cerca de 50 por cento dos homens em alguma fase da sua vida. É uma doença causada na maioria das vezes por bacilos gram-negativos, particularmente *E. coli* e *Pseudomonas* sp., sendo as infecções por germes gram-positivos menos frequentes. A via preferencial de infecção se faz retrogradamente pela uretra e pelo refluxo de urina infectada para os ductos prostáticos. A dor prostática é referida na região suprapúbica e nos quadrantes abdominais inferiores bilateralmente. Esta irradiação abdominal muitas vezes simula apendicite ou diverticulite agudas e estas doenças deverão ser afastadas no diagnóstico diferencial. Além da dor, estão presentes febre alta, disúria e polaciúria. Dependendo do grau de inflamação prostática, o paciente poderá apresentar retenção urinária aguda. O exame prostático por toque retal identificará uma próstata aumentada de tamanho, extremamente sensível e dolorosa. O toque deverá ser cuidadoso, evitando-se assim a manipulação exagerada da próstata, o que poderá desencadear uma disseminação da infecção e septicemia. A massagem prostática para obter-se material para cultura e antibiograma ainda não tem consenso na literatura, mas existe uma tendência em não realizar o procedimento. O diagnóstico baseia-se na história clínica, na existência de episódios pregressos e pelo exame prostático. O tratamento é realizado pelo uso de antibióticos de largo espectro, até se ter o resultado da cultura e antibiograma. Geralmente os microrganismos são sensíveis ao ciprofloxacino.

Vasculites intra-abdominais

As vasculites constituem um grupo amplo de doenças inflamatórias caracterizadas pelo comprometimento vascular de vários órgãos e sistemas, acompanhadas na maioria das vezes por sintomatologia geral como febre, mal-estar, perda de peso, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada. Suspeita-se que em muitas delas o substrato etiopatogênico seja imunológico. Frequentemente outras manifestações clínicas podem estar presentes como artralgias, conjuntivite e eritema nodoso. Certas drogas (anfetaminas, hidralazina, procainamida), infecções (hepatite B, gonococcias, estreptococcias), doenças inflamatórias crônicas e o câncer são apontados como fatores desencadeantes de vasculites. Independentemente das causas, as vasculites intra-abdominais apresentam sintomatologia semelhante, decorrente do processo inflamatório e edema presentes nas alças intestinais. Compõem o quadro clínico, dor difusa de difícil localização, distensão abdominal discreta e, ocasionalmente nas complicações, sangramento digestivo, necrose seguida de perfuração intestinal. Os achados do exame físico dependerão do grau de acometimento intra-abdominal, podendo o paciente queixar-se de dor ligeira à palpação até a apresentação de sinais francos de peritonite acompanhando uma perfuração visceral.

As vasculites que mais comumente podem apresentar sintomatologia abdominal incluem: púrpura de Henoch-Schönlein, febre das Montanhas Rochosas (EUA), lúpus eritematoso sistêmico, vasculite reumatoide, poliarterite nodosa e arterite de Takayasu. Descreveremos sumariamente as mais facilmente diagnosticadas clinicamente e presentes no nosso meio:

Púrpura de Henoch-Schönlein

É a vasculite sistêmica mais comum em crianças, embora possa ocorrer também em adultos. De causa desconhecida, geralmente segue infecções virais na população pediátrica e pode ser consequência de uma resposta autoimune. Tipicamente os pacientes apresentam púrpuras pruriginosas palpáveis nas nádegas e membros inferiores, poliartrites migratórias, vasculite intra-abdominal e glomerulonefrite. A dor abdominal pode ser acompanhada por sangramento digestivo e a presença de hematúria indica lesão renal que pode progredir para uma

insuficiência renal aguda. A doença é autolimitada, podendo durar de 1 a 6 semanas e regride sem deixar sequelas se o grau de envolvimento renal não for muito importante. Às vezes o seu tratamento requer a ministração de corticoides.

Lúpus eritematoso sistêmico

É uma doença crônica de origem autoimune com comprometimento multissistêmico, cujo substrato anatomopatológico é a deposição de complexos imunes (anticorpos precipitando ácidos nucleicos) na rede capilar dos órgãos alvo, produzindo vasculite e insuficiências orgânicas. As mulheres jovens são as mais acometidas. É característica a erupção cutânea facial eritematosa em forma de borboleta com as asas abertas disposta na base do nariz e regiões malares bilateralmente. Os sintomas incluem as poliarterites, os decorrentes da vasculite intra-abdominal e dos acometimentos sistêmicos múltiplos, principalmente renais (glomerulonefrites) e cardíacos (pericardites). Raramente as manifestações clínicas são gastrintestinais isoladas. O diagnóstico baseia-se na história clínica, exame físico e na identificação de anticorpos antinúcleo).

Neurológicas

Migraine abdominal

A palavra *migraine* deriva do grego, *hemi* (metade) e *kranion* (crânio) e significa hemicrania. É uma condição debilitante causada por cefaleia unilateral pulsante, de moderada à alta intensidade, com 4 a 72 h de duração em média, acompanhada de náuseas, vômitos e fotofobia. Alguns portadores apresentam sono irregular e depressão. É três vezes mais frequente em mulheres do que em homens, existindo evidências fortes de tratar-se de uma doença hereditária dominante. A variante abdominal é vista com mais frequência em crianças e caracteriza-se clinicamente por surtos de dor abdominal sem localização característica, acompanhada de náuseas e vômitos. Não há sinais de irritação peritoneal. Febre e leucocitose são praticamente ausentes. Geralmente o quadro é acompanhado por cefaleia, entretanto sem as características do migraine clássico (dor pulsátil, fotofobia). Existem várias hipóteses que tentam relacionar a cefaleia com a dor abdominal, entre elas as mais aceitas são a existência de uma mesma origem vasoespástica central e abdominal; fatores estressantes emocionais e fisiológicos, principalmente doença inflamatória ácido-péptica. Apesar desses mecanismos, esta entidade deve ser pensada como um diagnóstico de exclusão para explicar uma dor abdominal com estas características.

Epilepsia abdominal

É uma causa extremamente rara de dor abdominal. Caracteriza-se por quadros paroxísticos de dor abdominal difusa sem sinais de comprometimento peritoneal. Os pacientes geralmente são do sexo feminino e geralmente contam história compatível com surtos epilépticos anteriores. O eletroencefalograma realizado durante a crise de dor abdominal revela uma intensa atividade do lobo temporal. A introdução de medicação anticonvulsivante praticamente controlam e eliminam a dor assim como regularizam o traçado eletroencefalográfico. Assim como o migraine abdominal, a epilepsia abdominal é um diagnóstico de exclusão.

Outras

Pleurodinia

É uma complicação incomum da infecção por vírus coxsackie B, manifestada por ataques de dor lancinante de localização torácica inferior ou abdominal superior, ou ambas, frequentemente associada à febre, mal-estar geral e cefaleia. A musculatura estriada é o órgão alvo preferencial pelo vírus, responsável pelas crises de dor intensa na parede torácica. Na verdade o uso do termo pleurodinia é inadequado, pois apenas uma pequena parcela dos pacientes acometidos pela infecção desenvolve pleurite. Existe necrose da musculatura intercostal estriada com consequente elevação dos níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK). As sequelas crônicas mais frequentes como miocardite, dermatopolimiosites, síndrome da fadiga crônica e possivelmente o desencadeamento do diabetes juvenil tipo I, decorrem provavelmente de mediação imunológica. Clinicamente a pleurodinia manifesta-se por meio de dor torácica aguda paroxística de alta intensidade, de rápida duração, ocorrendo em intervalos separados por minutos até algumas horas. Durante a crise dolorosa a movimentação respiratória piora a dor de maneira

significante, podendo comprometer a respiração. A dor geralmente acomete os arcos costais inferiores unilateralmente podendo-se irradiar ao hipocôndrio ipsilateral simulando quadro de origem abdominal superior (no lado direito cólica biliar ou colecistite aguda). Entre os ataques, os pacientes permanecem com dor menos intensa e constante do tipo pleural. As crises dolorosas têm de 3 a 5 dias de duração em média, podendo posteriormente alternar-se entre períodos de remissão e de exacerbação. O diagnóstico baseia-se na história clínica e exame físico e o tratamento é sintomático.

Indicações ao tratamento cirúrgico

Na maioria das vezes, o tratamento cirúrgico está indicado com base no diagnóstico; às vezes, porém, a cirurgia é indicada sem um diagnóstico de certeza, em virtude da gravidade do quadro clínico. Há indicação de cirurgia de urgência em quadros de irritação peritoneal difusa, distensão abdominal com choque hipovolêmico ou séptico associado, presença de tumoração abdominal com hipotensão, suspeita de isquemia intestinal, pneumoperitônio ou pneumorretroperitônio, distensão intestinal progressiva, suspeita de obstrução colônica em alça fechada, extravasamento de contraste na cavidade, oclusão mesentérica na arteriografia, lesão gástrica ou duodenal perfurada ou com sangramento incoercível, achado de urina, sangue, bile ou pus na paracentese.

Junto com o diagnóstico, o paciente deve ser preparado para a cirurgia. Sua dor deve ser controlada com analgésicos parenterais. Indicam-se a hidratação e a correção de distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos. A passagem de sonda nasogástrica deve ser feita em pacientes com vômitos profusos, obstrução intestinal e íleo paralítico. A sonda vesical deve ser colocada em pacientes com hipoperfusão sistêmica. A antibioticoterapia profilática deve ser iniciada na indução anestésica.

Capítulo 399

Reanimação Cardiopulmonar

José Paulo Ladeira, Miriam Altagracia Romero Arauco e Edson Pedro Rocha

Introdução

Mais de um terço das mortes no Brasil decorre de causas cardiovasculares, que perfazem 300.000 casos anuais. Já nos EUA, estimam-se 250.000 mortes súbitas de causa coronariana por ano. A rapidez e a eficácia das intervenções adotadas são cruciais para que haja melhor resultado no atendimento de qualquer situação de emergência, sobretudo em casos de parada cardiorrespiratória (PCR).

O atendimento da PCR deve ser entendido como uma sequência de intervenções aplicadas de forma integrada e contínua, conforme está ilustrado a seguir (Figura 399.1). Essa sequência é chamada de corrente da sobrevivência do atendimento cardiovascular de emergência, onde a falha de um elo da cadeia compromete o resultado como um todo. O primeiro elo envolve o reconhecimento precoce da PCR e o chamado do sistema de emergência disponível. O segundo elo é caracterizado pelo suporte básico de vida, seguido da desfibrilação precoce. O emprego de medidas avançadas de suporte de vida como intubação e emprego de drogas é o quarto elo. O quinto elo foi adicionado no último consenso e reforça a importância dos cuidados pós-reanimação aplicados aos sobeviventes da PCR, como a hipotermia induzida.

As recomendações atuais para o atendimento da PCR têm como pilar de sustentação o Consenso Internacional para Reanimação Cardiopulmonar de 2010. As atitudes terapêuticas adotadas durante o atendimento da PCR podem ser classificadas de acordo com a qualidade dos trabalhos científicos que a sustentam. A qualidade das evidências sobre o tema varia desde estudos duplo-cegos randomizados prospectivos até a opinião de especialistas, na ausência de melhores evidências para a recomendação terapêutica. As recomendações para uso terapêutico estão descritas a seguir (Tabela 399.1) e foram elaboradas levando-se em conta a efetividade das medidas, a facilidade do ensino e características dos sistemas locais de atendimento.

Figura 399.1 Cadeia de sobrevivência no atendimento cardiovascular de emergência.

A nova diretriz trouxe mudanças importantes em vários pontos do atendimento da PCR reforçando atenção sobre a qualidade das compressões torácicas, a alteração da sequência no suporte básico de vida (SBV) de A-B-C para C-A-B, a retirada da atropina como droga de suporte na PCR e outras alterações que serão mais bem discutidas ao longo do capítulo.

Suporte básico de vida

As manobras utilizadas no suporte básico de vida visam estabelecer as condições mínimas necessárias para manutenção ou recuperação de oxigenação e perfusão cerebral, já que é a viabilidade neurológica que define, em grande parte, o prognóstico da vítima.

Portanto, as atitudes terapêuticas devem ser adotadas de acordo com a prioridade, visando ao impacto

terapêutico eficaz sobre o paciente. É possível, didaticamente, dividir o suporte básico em 4 passos, como descrito a seguir.

Passo 1 | Avaliação do nível de consciência – Responsividade

A checagem do nível de consciência fornece, rapidamente, informações valiosas sobre o grau de atividade do sistema nervoso central (SNC). Quando o paciente responde ao chamado, mesmo que a resposta seja incompreensível, fica assegurada uma condição funcional mínima do SNC, afastando a possibilidade de PCR.

Tabela 399.1 Classificação dos níveis de recomendação.

Classe	Interpretação
I	Sempre aceitável, seguro e eficaz
IIa	Aceitável, seguro e útil
IIb	Opcional, seguro e possivelmente útil
III	Inaceitável, lesivo ou inútil

Se não houver resposta, assume-se que a função do SNC está prejudicada, por exemplo, por hipoxia (como em parada respiratória), baixo fluxo sanguíneo cerebral (como em choque hipovolêmico ou PCR) ou por causas metabólicas (hipoglicemia grave), o que aproxima o paciente da pior condição possível: a PCR. A presença de sinais indiretos de parada circulatória, como apneia, ausência de movimentação espontânea e extremidades frias, também reforça a probabilidade de estar ocorrendo a PCR. Caracterizada a inconciência, o próximo passo é o chamado por ajuda. A presença de *gasping* também deve ser entendida como PCR iminente e deve ser tratada da mesma forma.

Passo 2 | Chamado por ajuda e solicitação de desfibrilador

O desencadeamento do sistema de emergência constitui passo crucial no atendimento. Como não é possível a definição detalhada da condição clínica do paciente em curto espaço de tempo, é obrigatório o chamado para ajuda buscando o desencadeamento do sistema de emergência disponível para a melhor estrutura de recursos para atendimento do paciente. Além do chamado por ajuda, deve-se perdir pelo desfibrilador elétrico automático (DEA). O DEA é um aparelho eletrônico portátil, constituído basicamente de uma bateria com capacitor elétrico e por um computador capaz de reconhecer a fibrilação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular (TV), as arritmias mais frequentes no início da PCR. Quando presentes, o aparelho determina o choque em corrente contínua sobre o tórax da vítima, organizando o ritmo elétrico do coração. Esse aparelho deve estar facilmente disponível nos ambientes hospitalares e nos extra-hospitalares onde há grande concentração de pessoas (aeroportos, teatros e outros), pois o tempo de chegada do desfibrilador até o paciente é determinante da sobrevida na PCR. A necessidade do chamado precoce de ajuda e do desfibrilador se justifica pelo fato de que cerca de 80% dos eventos de PCR extra-hospitalar são desencadeados por estes ritmos que apresentam bom índice de resposta à desfibrilação quando tratados em tempo hábil (minutos). No entanto, evoluem com rapidez para assistolia ou tornam-se progressivamente refratários à desfibrilação quando tratados tardiamente. Somente no caso de afogamento ou obstrução de via respiratória testemunhada seguida da perda de consciência, o pedido de ajuda pode ser postergado, aplicando-se primeiro o suporte básico de vida por 2 min. Após este período, desencadeia-se o chamado para ajuda.

Passo 3 | Reanimação cardiopulmonar

A checagem de pulso carotídeo por cinco a dez segundos é passo importante no atendimento da vítima, pois é a sua ausência que define a parada cardíaca. Deve ser realizada por todo resgatista não leigo. Para o leigo, a checagem do pulso central não é indicada, pois existe grande chance de erro de interpretação pelo resgatista não treinado. Nesta condição, orienta-se ao leigo que a identificação da PCR através de sinais indiretos de parada circulatória (apneia, cianose e frialdade de extremidades e ausência de movimentos espontâneos).

Definida a PCR, as manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP) devem ser iniciadas de imediato, com 30

compressões torácicas alternadas com duas ventilações assistidas enquanto o paciente não for intubado; após a intubação, não existe mais a necessidade de sincronismo.

As compressões torácicas devem ser aplicadas em uma frequência acima de 100 compressões por minuto, de forma contínua, rápida e com deformação do tórax de no mínimo 5 cm de profundidade. Após a compressão, deve-se permitir que o tórax retorne à posição de repouso. Após 30 compressões torácicas, deve-se aplicar 2 ventilações assistidas, completando 1 ciclo de RCP. Os ciclos de RCP não devem ser interrompidos até que a equipe de suporte avançado assuma a RCP, o paciente apresente sinais de retorno da circulação ou seja colocado o DEA para análise do ritmo cardíaco (ver Figura 399.1)

Para as ventilações, as vias respiratórias (VA) devem ser abertas através da elevação da mandíbula e hiperextensão da coluna cervical. Fica contraindicada a hiperextensão se houver suspeita de lesão cervical, aplicando-se apenas tração/elevação da mandíbula. A abordagem da VA é necessária porque o rebaixamento do nível de consciência desencadeia o relaxamento da musculatura que sustenta a posição correta da língua e da faringe, sendo a queda da língua a causa mais comum de obstrução da ventilação. As ventilações devem ser aplicadas pelo conjunto máscara – bolsa – reservatório (AMBU) de forma a promover elevação do tórax e duração de 1 s.

Nas diretrizes anteriores, a sequência de abordagem da PCR demandava a abertura das vias respiratórias (VA), duas ventilações assistidas e a checagem de pulso central, seguida de compressões torácicas (A-B-C). A checagem da presença de ventilação (ver-ouvir-sentir) também não é mais recomendada por retardar o início das RCP. Atualmente se recomenda a inversão de prioridades, onde um ciclo de 30 compressões torácicas é a primeira medida a ser aplicada, seguido da abertura de vias respiratórias e de 2 ventilações assistidas (C-A-B). Esta inversão se deve principalmente por haver retardo no início das compressões torácicas quando a VA era prioridade; além disto, o leigo aplica de forma inadequada a abertura da VA. Além disto, a recomendação atual para o leigo resgatista é da realização apenas das compressões torácicas, pois quando a RCP é realizada sem ventilações por ele, a mortalidade da vítima não se eleva.

A RCP é uma das poucas atitudes terapêuticas com nível I de recomendação durante o atendimento da PCR, devendo ser aplicada com o maior rigor possível, assim como a desfibrilação precoce. As interrupções das compressões devem ser evitadas ao máximo e a qualidade da compressão torácica garantida.

Passo 4 | Realização de desfibrilação elétrica se indicada

Quanto mais precoce a desfibrilação, melhores os resultados na sobrevida. Um estudo recente onde se utilizou o desfibrilador com tempo de desfibrilação inicial de 3 min, a sobrevida foi de 74%. Portanto, a colocação do DEA deve ser realizada assim que o aparelho estiver disponível. O desfibrilador automático possui um programa que permite a ele identificar e reconhecer os ritmos de FV e TV, indicando então o choque. Quando o ritmo identificado não for de FV/TV sem pulso, o choque não é indicado, cabendo ao resgatista manter a massagem cardíaca e as ventilações por cinco ciclos de 30 compressões e 2 ventilações ou por dois minutos, até a chegada do suporte avançado de vida.

Quando indicado, o choque inicial será aplicado de forma única, na energia máxima do DEA ou do desfibrilador manual disponível (360 J no aparelho monofásico ou 180-200 J no aparelho bifásico). No momento do choque, o socorrista deve se certificar de que ninguém está em contato com a vítima para evitar acidentes durante o atendimento. Após o choque a RCP deve ser reiniciada imediatamente, sendo mantida por 2 min ou 5 ciclos de 30 compressões intercaladas com duas ventilações assistidas. Após este período, o desfibrilador irá novamente analisar o ritmo cardíaco. Caso a arritmia seja mantida, o aparelho indicará novo choque seguido de RCP por mais 2 min até que o ritmo seja revertido. Quando houver reversão do ritmo, o aparelho não indicará o choque e solicitará a checagem do pulso central.

Se houver reversão da PCR, o paciente deve ser mantido em assistência ventilatória até que recobre a ventilação de forma espontânea ou até que o suporte avançado chegue ao local.

Caso não haja pulso, é necessário continuar reanimando o paciente por mais ciclos de 2 min de RCP, avaliando-se a indicação de novo choque nesses intervalos. A tecnologia do uso de onda bifásica desfibrilatória foi adicionada aos desfibriladores automáticos, nos quais se utiliza a energia de 150-200 J. O choque bifásico é superior ao monofásico somente em pacientes com alta impedância de caixa torácica, como os obesos. A Figura 399.2 representa o algoritmo de suporte básico de vida simplificado.

Suporte avançado de vida

Deve ficar claro que, por mais avançados os recursos disponíveis para o atendimento da PCR, o suporte básico de vida é crucial para a manutenção da perfusão e da oxigenação cerebral e coronariana, na qual se mantém a viabilidade clínica do doente. O suporte avançado de vida envolve a utilização de procedimentos terapêuticos como o uso de drogas, abordagem invasiva de via respiratória e monitoramento cardíaco. Algumas dessas atitudes são de autonomia e aplicação exclusiva do profissional médico, como a intubação traqueal, a desfibrilação elétrica com aparelho não automatizado e a prescrição de drogas intravenosas.

No suporte avançado, a identificação do ritmo cardíaco é realizada pelas pás do desfibrilador/monitor cardíaco, cabendo ao médico a interpretação do ritmo encontrado. O emprego direto das pás tem o objetivo de poupar tempo durante o atendimento, permitindo a rápida desfibrilação, caso indicada. Com a identificação do ritmo cardíaco, é possível dividir a PCR em duas modalidades: PCR em fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso (FV/TV) e PCR não FV/TV (atividade elétrica sem pulso e assistolia).

Parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso

As formas mais frequentes de atividades elétricas iniciais na PCR extra-hospitalar são a fibrilação ventricular e a taquicardia ventricular sem pulso, encontradas em cerca de 80% dos casos no início. São as formas de melhor prognóstico para reversão.

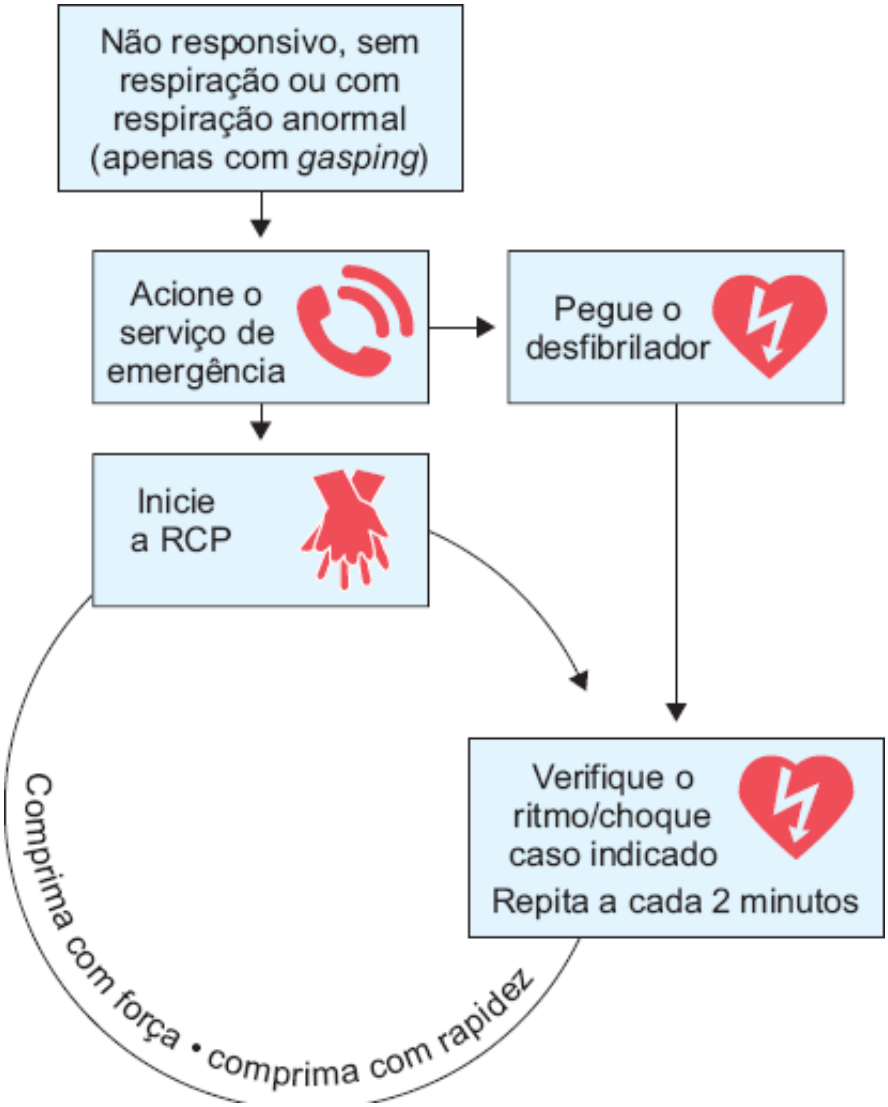

Figura 399.2 Algoritmo de suporte básico de vida (SBV).

A FV é caracterizada por uma atividade elétrica caótica e desorganizada do coração, sendo ritmo incapaz de gerar contração cardíaca eficiente, daí a ausência de pulso central nesse ritmo elétrico. A TV difere da FV por

tratar-se de ritmo elétrico organizado, caracterizado por complexos QRS alargados, idênticos entre si, com frequência elevada e sem ondas P identificáveis ao traçado. Esse ritmo pode ou não gerar contração miocárdica eficaz (pulso). Na ausência de pulso, a TV deve ser tratada como FV. Identificada a FV/TV sem pulso, o tratamento inicial é a desfibrilação com choque único e imediato na energia máxima do aparelho (360 J, monofásico ou 180-200 J, bifásico).

O correto posicionamento das pás, a aplicação de força sobre as pás e a utilização de gel condutor contribuem para uma melhor taxa de êxito na desfibrilação por determinarem redução da impedância torácica, determinando a chegada de quantidades de energia elétrica sobre o coração.

Após o choque, as manobras de RCP são imediatamente retomadas, promovendo-se a aplicação de medidas de suporte avançado de vida que incluem o acesso venoso ou intraósseo, a aplicação de drogas, a abordagem invasiva da via respiratória e o monitoramento cardíaco contínuo do paciente. O tubo endotraqueal não é mais utilizado como via de administração para algumas drogas, dando-se preferência ao acesso intraósseo enquanto não se tem o acesso intravenoso disponível.

A intubação pode ser realizada durante a RCP, procurando não interromper as compressões torácicas; caso seja necessário para a IOT, as compressões podem ser interrompidas pelo menor tempo possível. Após a realização da intubação, procede-se à checagem primária da via respiratória por meio da ausculta epigástrica (para identificação rápida de intubação esofágica) e pulmonar (bases e ápices). A utilização de capnógrafo neste momento é indicada para confirmar o correto posicionamento da cânula traqueal, além de possibilitar a aferição da qualidade da RCP, pois valores de $EtCO_2$ acima de 10 mmHg estão relacionados com o melhor prognóstico da PCR. Quando valores abaixo de 10 mmHg são encontrados, deve-se melhorar a qualidade da RCP. Outros dispositivos de abordagem à via respiratória durante a PCR, como o combitubo ou a máscara laríngea, também estão liberados para uso nessa situação.

Caso o acesso venoso não esteja disponível, pode-se utilizar a via intraóssea para infusão de drogas durante a RCP. Os possíveis pontos de punção são a crista ilíaca anterior, o maléolo medial e dois centímetros abaixo da tuberosidade da tíbia. Essa via para uso de drogas é quase tão efetiva quanto a IV.

Dois acessos venosos calibrosos devem ser instalados assim que possível, de preferência em veias antecubitais. Na impossibilidade dessa abordagem, deve-se optar pela punção de veia jugular externa, veia femoral e flebotomia, nessa ordem. A colocação de acesso venoso profundo durante a PCR pode ser utilizada como última alternativa para infusão de drogas.

Na FV/TV sem pulso, são utilizadas drogas vasopressoras e antiarrítmicas. A primeira droga a ser administrada em casos de FV/TV sem pulso é a epinefrina (1 mg a cada 3 a 5 min IV/IO) ou a vasopressina em uma única dose de 40 UI. A vasopressina tem a vantagem inicial de ter meia-vida mais longa do que a epinefrina, permitindo que por até 10 min da primeira dose, nenhum outro vasopressor seja necessário. Na sequência de drogas, a amiodarona é o primeiro antiarrítmico a ser utilizado (300 mg IV/IO), podendo ser aplicada a segunda dose (150 mg IV/IO), se não houver reversão da arritmia após a próximo choque. Em estudo recente, a amiodarona mostrou-se superior à lidocaína na FV/TV refratária, em atendimento extra-hospitalar, quanto à sobrevida na admissão hospitalar; no entanto, a mortalidade intra-hospitalar não foi diferente nos dois grupos.

A lidocaína (nível de recomendação indeterminado) é aceita como antiarrítmico na dose de 1 a 1,5 mg/kg de peso do paciente, na dose máxima de 3 mg/kg. O sulfato de magnésio (1 a 2 g IV/IO) pode ser benéfico quando há hipomagnesemia precipitando a arritmia. Na ausência de hipomagnesemia, o sulfato de magnésio não traz benefício ao doente.

A introdução das drogas durante a PCR ocorre durante os ciclos de dois minutos de RCP, de acordo com a prioridade e intervalo das drogas. Nesta condição, após a primeira desfibrilação, a epinefrina ou vasopressina são administradas; no próximo ciclo há tempo para emprego da amiodarona e assim por diante.

Entre os ciclos de RCP é obrigatória a checagem do ritmo elétrico e os ciclos são mantidos até haver mudança de ritmo ou suspensão das manobras de RCP. Se houver mudança do ritmo, a presença de pulso central deve ser avaliada. Se estiver ausente, os ciclos de RCP são continuados. Se houver a presença de pulso, a PCR foi revertida.

Quando ocorrer a reversão da arritmia e o pulso central estiver presente, uma dose de manutenção do último antiarrítmico utilizado pode ser administrada por 12 a 24 h para evitar a recidiva da arritmia, até que os fatores desencadeantes da PCR estejam controlados ou a critério do julgamento clínico (Tabela 399.2).

Parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso ou assistolia

As PCRs determinadas por assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AESP) recebem tratamento muito semelhante e serão abordadas em conjunto.

Durante a PCR, após a colocação das pás no tórax da vítima, a identificação de qualquer atividade elétrica regular e sustentada diferente de FV/TV sem pulso ou assistolia define uma PCR em atividade elétrica sem pulso (AESP). A AESP é caracteriza por um ritmo elétrico (atividade elétrica miocárdica) que em geral deveria estar associado a um pulso central (contração miocárdica efetiva). São várias as atividades elétricas englobadas nessa definição (dissociação eletromecânica, pseudodissociação eletromecânica, ritmo idioventricular e outros), mas o tratamento é o mesmo para esses ritmos. A PCR é determinada pelo impedimento do acoplamento entre a atividade elétrica organizada do miocárdio e a contração muscular eficaz que deveria resultar dessa atividade elétrica. Existem várias causas de AESP, e o tratamento a cada uma delas é descrito na Tabela 399.3.

Tabela 399.2 Antiarrítmicos usados na FV/TV sem pulso.

Droga	Dose de ataque	Dose de manutenção
Amiodarona	300 mg 150 mg (2a dose)	1 mg/min/6 h e 0,5 mg/min/18 h
Lidocaína	1,0 a 1,5 mg/Kg; máximo de 3 mg/Kg	2 a 4 mg/min
Sulfato de magnésio*	1 a 2 g	1 a 2 g/h

*Em caso de hipomagnesemia. FV/TV = fibrilação ventricular/taquicardia ventricular.

Tabela 399.3 Causas de atividade elétrica sem pulso.

Causa	Tratamento
Hipovolemia	Volume
Hipoxia	Oxigênio (intubação endotraqueal)
Hipo/hiperpotassemia	Cloreto de potássio/Bicarbonato de sódio 1 mEq/kg
H+ (acidose metabólica)	Bicarbonato de sódio 1 mEq/kg
Hipotermia	Reaquecimento
Tamponamento cardíaco	Punção pericárdica (Marfan)
Tromboembolismo pulmonar	Volume + reversão da PCR
Trombose de coronária	Volume + reversão da PCR
Pneumotórax hipertensivo	Punção torácica de alívio
Tóxicos (drogas)	Antagonista específico

PCR = parada cardiorrespiratória.

A PCR em assistolia é a forma de PCR de pior prognóstico, consistindo na ausência de atividade elétrica no coração, cujas principais causas são as mesmas descritas para a PCR em AESP. Tão importante quanto o tratamento da assistolia é a sua confirmação diagnóstica, pois há situações nas quais o médico enganosamente diagnostica por vários motivos a assistolia como o ritmo da PCR quando o ritmo real é de FV/TV sem pulso ou AESP. Para o correto diagnóstico de assistolia, deve-se proceder ao *protocolo da linha reta*, que consiste em checar

a conexão dos eletrodos, aumentar o ganho do monitor cardíaco e, por fim, checar o ritmo em duas derivações contíguas. Todo cuidado na identificação desse ritmo é pouco, pois o ritmo de base verdadeiro é a FV em até 10% dos ritmos identificados como assistolia pelas pás.

Isso pode ocorrer porque o eixo elétrico resultante da FV pode ser perpendicular à derivação do monitoramento pelas pás, gerando um ritmo isoelétrico no monitor (assistolia), bem como por cabos ou eletrodos desconexos. O aumento do ganho do sinal no monitor também deve ser realizado para permitir a identificação de FV fina.

Na identificação de PCR em AESP ou assistolia, o tratamento imediato é a compressão torácica, pois a desfibrilação é contraindicada nesta situação porque poderá desorganizar o ritmo elétrico na AESP e não irá gerar ritmo se aplicada na assistolia.

A sequência seguinte de tratamento é a mesma da FV/TV sem pulso, ou seja, 5 ciclos de RCP ou 2 min interrompidos para verificação do ritmo e presença de pulso central, associados às medidas de suporte avançado de vida. A intubação, a obtenção de um acesso para infusão de drogas e a pesquisa e tratamento de possíveis causas associadas são essenciais para a reversão do quadro.

Para os ritmos bradicárdicos na AESP e para a assistolia, a atropina não é mais recomendada por ser considerada medida fútil, assim como o marca-passo transcutâneo para a assistolia.

As doses de epinefrina e vasopressina são as mesmas explicadas anteriormente, assim como os seus intervalos de aplicação.

O término dos esforços deve ser considerado com a análise de diversos fatores como o tempo de PCR até o primeiro atendimento, tempo de atendimento da PCR, prognóstico do paciente, idade da vítima, causa associada e outros. Apesar disto, na assistolia, não havendo reversão da PCR após as medidas terapêuticas cabíveis, o término dos esforços deve ser considerado, pois o ritmo de assistolia em PCR carrega consigo um péssimo prognóstico. A Figura 399.3 representa o algoritmo para suporte avançado de vida na PCR.

Uma atitude clínica importante no tratamento da AESP e da assistolia é a determinação da causa do evento e a aplicação do seu tratamento específico. São 10 as causas reversíveis e é possível nominá-las de forma simples para memorização como 5H e 5T (ver Tabela 399.1).

O tratamento das causas da AESP é o principal fator determinante da reversão do quadro. Caso não se encontre uma dessas causas durante o atendimento, a chance de reversão da PCR fica muito diminuída.

A principal causa de AESP é a hipovolemia, a qual deve ser sempre tratada com provas de volume, assim como a assitolia. A hipoxia é controlada com a administração de oxigênio pela intubação. A acidose metabólica que determina uma PCR deve ser controlada com bicarbonato de sódio na dose de 1 mEq/Kg, assim como a hiperpotassemia. A hipopotassemia deve ser corrigida na PCR com a infusão de 40 mEq/ℓ de KCl 19,1% em 1 h de infusão. A hipotermia deve ser revertida com medidas de reaquecimento como infusão de soro aquecido, nebulização com ar aquecido e outras disponíveis. O tamponamento cardíaco é revertido pela punção pericárdica. A trombólise durante a RCP no diagnóstico ou forte suspeita clínica de infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo pulmonar não é indicada por não agregar benefício ao doente. O pneumotórax hipertensivo é controlado com a drenagem ou punção de tórax. Dentre os agentes presentes nas intoxicações exógenas e que diretamente deprimem o miocárdio, os bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores e antidepressivos tricíclicos são os mais frequentes. Seus antagonistas são respectivamente o cálcio iônico, o glucagon e o bicarbonato de sódio.

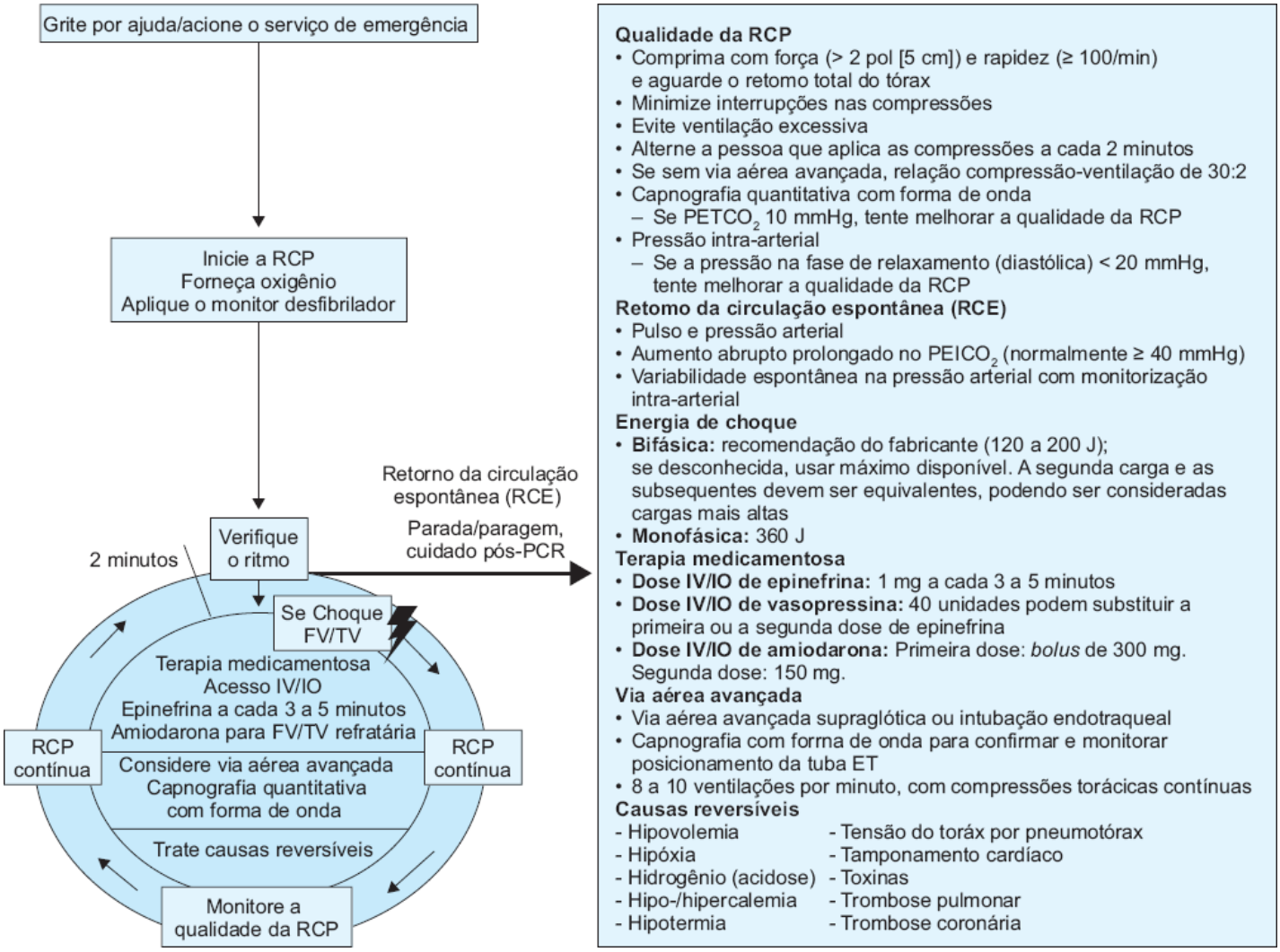

Figura 399.3 Algoritmo de suporte avançado de vida (ACLS). AESP = atividade elétrica sem pulso; FV/TV = fibrilação ventricular/taquicardia ventricular; IO = via intraóssea; IV = via intravenosa; PCR = parada cardiorrespiratória; RCP = reanimação cardiopulmonar.

Cuidados após a reanimação

Após a reversão da PCR, alguns cuidados são necessários para impedir a deterioração da vítima e possibilitar a melhor condição possível para a sua recuperação.

A reabordagem do ABC deve ser realizada periodicamente, sobretudo após o menor sinal de deterioração clínica do doente.

A verificação do correto posicionamento da cânula e da adequação das ventilações assegura a boa oxigenação do paciente.

Após a reversão da PCR, o paciente pode ser colocado em ventilação mecânica. A colocação de um oxímetro de pulso permite avaliar a adequação da oxigenação. A verificação do correto funcionamento do acesso venoso disponível e dos dados vitais – pressão arterial por meio de um monitor de pressão arterial não invasiva e do monitoramento da FC e do ritmo de base – permite avaliar e manipular a condição hemodinâmica do paciente com infusão de volume, drogas vasoativas e antiarrítmicos, quando necessários. Após a estabilização do paciente, pode-se providenciar o seu transporte para recursos mais adequados (unidade de terapia intensiva, sala de hemodinâmica etc.).

O controle glicêmico, a estabilidade hemodinâmica e evitar hiperóxia são medidas que contribuem para um melhor prognóstico, assim como a intervenção hemodinâmica precoce para os pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST.

Outra medida terapêutica que deve ser aplicada no período pós-PCR é a hipotermia induzida (temperatura central de 32 a 34°C) por 12 a 24 h. Os pacientes que se beneficiam são aqueles com sinais e sintomas de encefalopatia anóxica grave após recuperação da circulação espontânea (postura patológica ao estímulo doloroso, coma arreativo, midríase fixa, crises convulsivas, ausência de reflexos de troco encefálico) e aqueles que já

demonstram recuperação neurológica significativa (movimentação espontânea, abertura ocular, obedecer ordens, localizar estímulo doloroso). Quando iniciada até a 6ª hora após o restabelecimento da circulação espontânea, a hipotermia determina melhor prognóstico neurológico, bem como de mortalidade, por alterar a evolução natural da lesão cerebral associada à hipoxia e é a única medida que reduz a mortalidade dos sobreviventes à PCR.

Capítulo 400

Analgesia e Sedação do Paciente Crítico

Helga Bezerra Gomes da Silva, Gabriel Magalhães Nunes Guimarães e Hazem Adel Ashmawi

Introdução

Apesar de o tema sedação de pacientes críticos não ser novo, o número de publicações ainda é crescente, como mostra a Figura 400.1, obtida buscando pelos termos "sedation AND icu" no MEDLINE. Ao longo dos anos muitos paradigmas foram propostos e novas opções de drogas ficaram disponíveis. O grande foco das publicações é a sedação de pacientes intubados devido ao desconforto causado tanto pelo tubo quanto pelo ventilador, contudo a discussão também é relevante para pacientes não intubados.

O nível considerado ideal de sedação mudou ao longo dos anos. Isso porque tanto a sedação em excesso quanto a sedação insuficiente geram muitos problemas graves, como os listados na Tabela 400.1.[1–9]

Historicamente vários tipos de estratégias foram usados. Há estratégias farmacológicas e não farmacológicas. A estratégia inicial foi usar infusão contínua de benzodiazepínicos e posteriormente de propofol, gerando excesso de sedação.[8–10] Um censo americano em 2003 mostrou que 80% das UTIs baseavam sua sedação em propofol ou midazolam contínuos.[11] Em 1998 uma publicação mostrou que o uso de sedação contínua estaria associado a maior tempo de ventilação mecânica e de UTI.[8] Um ano depois o mesmo grupo propôs o uso de *bolus* intermitentes guiados por escalas de sedação mostrando diminuição destes efeitos adversos, a chamada sedação guiada para o paciente.[12] Em 2000 propôs-se a utilização da interrupção diária da sedação para diminuir a acumulação de drogas, o que diminuiu vários dos efeitos deletérios do excesso de sedação, como os listados na Tabela 400.1.[9] Outro paradigma recente é a analgossedação.[13] Ela consiste em basear a sedação em opioides e complementar com hipnóticos apenas o minimamente necessário.

Tabela 400.1 Problemas relacionados com a sedação.

Sedação insuficiente	Sedação excessiva
Imunossupressão	Imunossupressão ou hiperativação
Aumento do TI na UTI	Aumento do TI na UTI
Aumento do TI no hospital	Aumento do TI no hospital
Delirium	*Delirium*
Extubações acidentais	Aumento do tempo de ventilação mecânica
Ansiedade extrema	Mais tomografias e EEGs
Taquicardia	Bradicardia
Aumento do nível sérico de catecolaminas	Instabilidade hemodinâmica
Aumento da incidência de isquemia do miocárdio	Depressão miocárdica
Agitação	Hipotrofia da musculatura ventilatória

Dor	Dor não percebida
Aumento do consumo de oxigênio	Aumento da mortalidade
Pesadelos	
Memória do desconforto	
Síndrome do estresse pós-traumático	
Hipoxemia	

TI = tempo tempo de internação.

Paralelamente, estratégias não baseadas em hipnóticos e analgésicos foram formalizadas como posicionamentos adequados, estabilização de fraturas, compressas mornas ou frias locais, e até mesmo bloqueios periféricos – que não estão associados aos efeitos do excesso de sedação.[7] Essas estratégias, juntamente com uso de escalas de níveis de sedação cada vez melhores diminuíram a dose total necessária de hipnóticos para manter o paciente em adequada sedação. Tecnologias para mensuração do nível de consciência independentes do avaliador como BIS e Entropia também foram desenvolvidas paralelamente e também diminuindo o excesso de sedação e seus efeitos colaterais. A seguir, serão detalhadas as principais estratégias de sedação.

Estratégias farmacológicas

Interrupção diária da sedação

Um primeiro ensaio clínico, norte-americano, em 2000, estudou o impacto da interrupção diária da sedação (1 vez/dia e reiniciada ao primeiro sinal de desconforto do paciente) em 128 pacientes em ventilação mecânica, diminuindo significativamente o tempo de ventilação mecânica e a necessidade de exames complementares para avaliação do estado mental e que em uma reanálise 4 anos mais tarde mostrou também diminuição das principais complicações relacionadas com a ventilação mecânica e intubação prolongada.[9,14] Outro estudo semelhante, canadense, mostrou significativa diminuição no tempo de ventilação e no tempo total de UTI.[15] Em 2009 um estudo grego não conseguiu mostrar diferença significante com o uso desta técnica em relação a duração da ventilação mecânica, do tempo de UTI ou de internação, mas outro ensaio clínico, em crianças, mostrou diminuição significante de tempo de ventilação mecânica, de UTI e de custos.[16,17] Uma metanálise incluindo um total de 699 pacientes críticos de trabalhos publicados entre 1996 e 2010 mostrou diferença apenas na redução de risco de traqueostomia.[18]

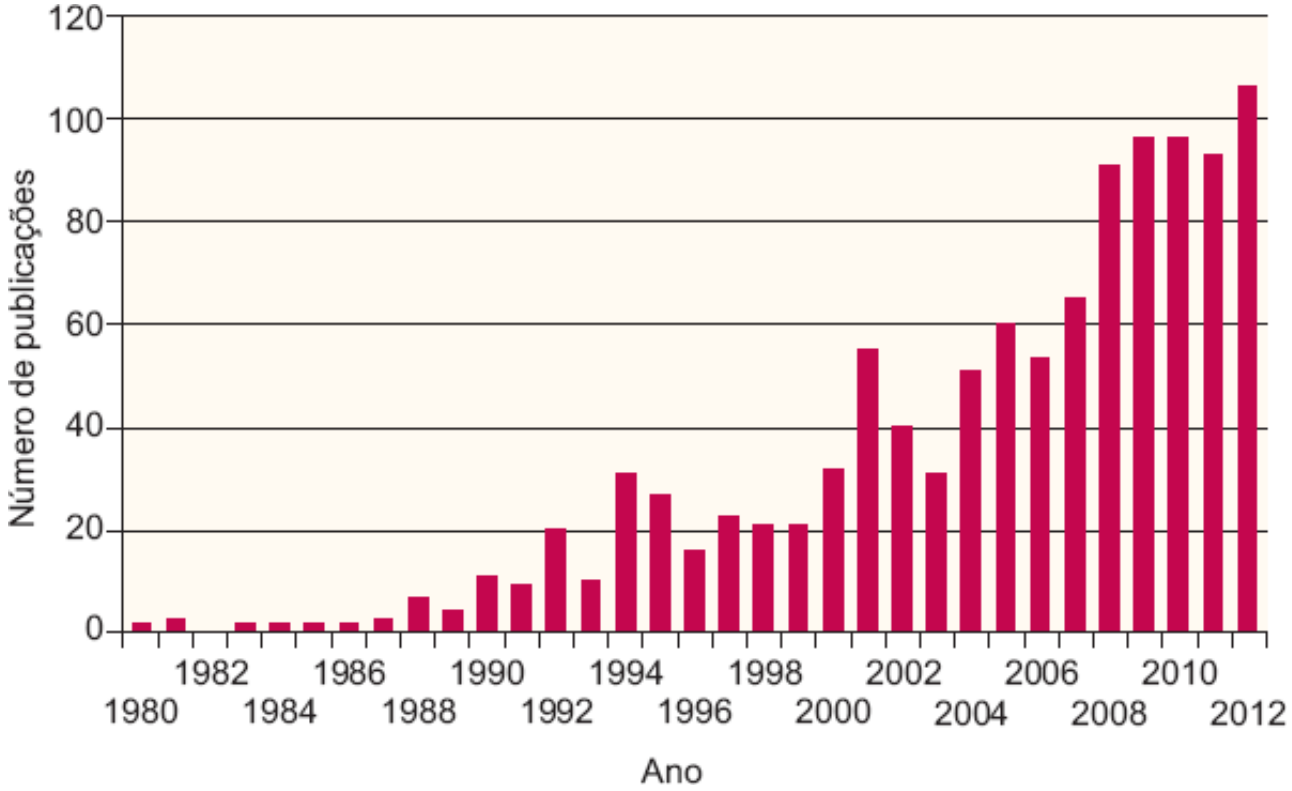

Figura 400.1 Número de publicações no MEDLINE por ano na busca por "Sedation AND icu".

Analgossedação

Apesar dos esforços para otimizar a intensidade da sedação, um trabalho canadense recente mostrou que 77% dos pacientes em UTIs por cirurgias cardiovasculares sofriam de dor.[19] Outro estudo canadense evidenciou que mais de 50% dos pacientes em ventilação mecânica tiveram consciência e memória de dores moderadas a extremas, ansiedade, medo e insônia durante a internação na UTI, quando sedados sob a técnica de sedação contínua com interrupção diária.[1] A sedação com hipnóticos pode mascarar a dor[20] contudo os efeitos deletérios da dor persistem. Além disso a dor aumenta a dose necessária de hipnóticos aumentando ainda mais seus efeitos colaterais. Por estes e outros motivos a dor não pode ser negligenciada e muitos autores defendem que a analgesia seja feita antes de proceder com a hipnose.[13,21] A analgossedação, conhecida também como sedação baseada em analgesia, está associada a menores doses de drogas hipnóticas.[13,21–24]

Principais hipnóticos e analgésicos

A Tabela 400.2 mostra a dose usual dos principais opioides usados em infusão contínua e a Tabela 400.3 mostra a dose usual dos principais hipnóticos usados para sedação. A Figura 400.2 serve para comparar a meia-vida de alguns opioides e hipnóticos após determinado tempo de infusão contínua (meia-vida contexto-sensitiva).

Agonistas do receptor $GABA_A$

O receptor $GABA_A$ é um receptor transmembrana de íon cloro muito prevalente no sistema nervoso central (SNC). Agonistas $GABA_A$ aumentam a frequência de abertura ou a duração, facilitando a hiperpolarização da membrana do neurônio e consequentemente inibindo a neurotransmissão.[26] Os agonistas mais usados são propofol, etomidato, benzodiazepínicos, barbitúricos e anestésicos inalatórios, cada um deles agindo em locais diferentes do receptor $GABA_A$ e com intensidades diferentes.[27]

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos, como diazepam, lorazepam e midazolam, agem aumentando a frequência com que o canal $GABA_A$ abre, tendo efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Eles também aumentam o limiar para convulsões e induzem amnésia anterógrada. Comparados ao propofol interferem pouco na pressão intracraniana (PIC) e na

pressão de perfusão cerebral (PPC) de pacientes vítimas de trauma cranioencefálico (TCE).[28]

Tabela 400.2 Dose dos principais opioides.

Droga	*Bolus* inicial (µg/kg)	Manutenção
Alfentanila	25 a 100	0,5 a 2 µg/kg/min
Fentanila	4 a 20	2 a 10 µg/kg/h
Remifentanila	1 a 2	0,05 a 1 µg/kg/min
Sufentanila	0,25 a 2	0,5 a 1,5 µg/kg/h

Tabela 400.3 Dose dos principais sedativos.

Droga	Uso	Dose
Midazolam	*Bolus*	0,05 a 0,15 mg/kg IV
		0,05 a 0,1 mg/kg IM
		0,1 a 0,5 mg/kg VO
	Manutenção	1 µg/kg/min IV
Propofol	*Bolus*	1 a 2,5 mg/kg IV
	Manutenção	25 a 150 µg/kg/min IV
	Antiemético	10 µg/kg/min IV
Etomidato	*Bolus*	0,2 a 0,6 mg/kg IV
	Manutenção	10 µg/kg/min IV
Tiopental	*Bolus*	3 a 4 mg/kg IV
	Manutenção	5 a 15 mg/kg/h IV
Cetamina	*Bolus*	0,5 a 2 mg/kg IV
		4 a 6 mg/kg IM
	Manutenção	15 a 90 µg/kg/min IV
	Sedação	0,2 a 0,8 mg/kg IV
		2 a 4 mg/kg IM
	Analgesia preemptiva	0,15 a 0,25 mg/kg IV
Dexmedetomidina	*Bolus* inicial	1 µg/kg/h por 10 min
	Manutenção	0,2 a 0,7 µg/kg/h

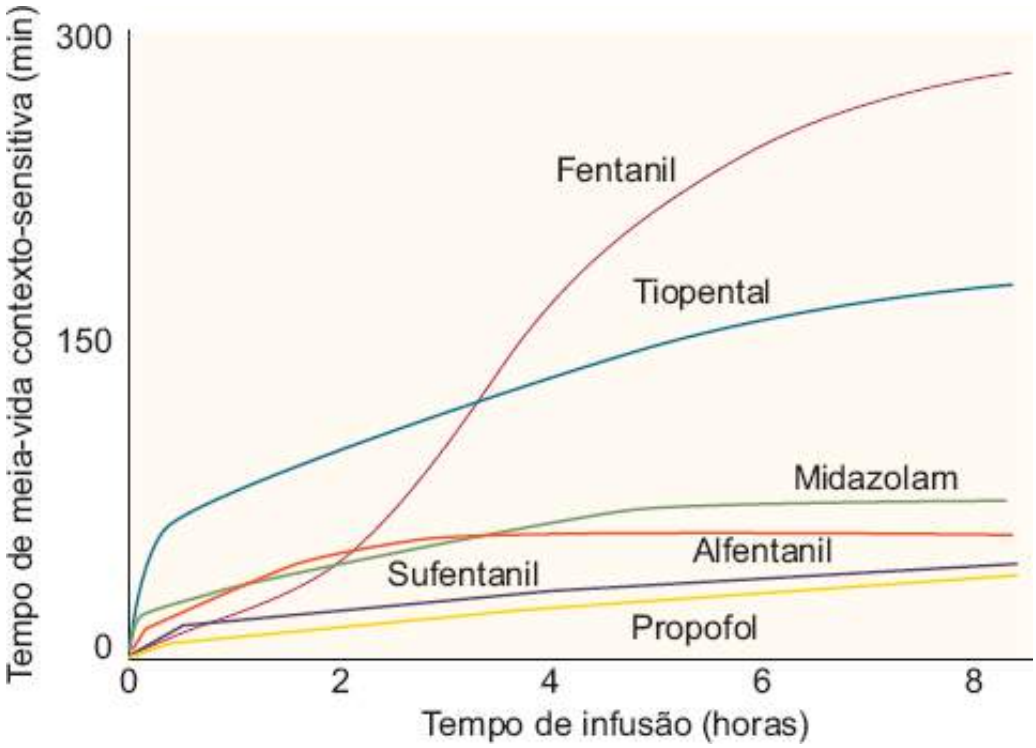

Figura 400.2 Tempo de meia-vida contexto-sensitiva de alguns opioides e hipnóticos. O gráfico foi plotado com os resultados de uma simulação usando as constantes e equações publicadas por Huges *et al.*[25]

O midazolam, por ter seu início rápido após infusão venosa (2 a 5 min), é muito útil em casos de agitação aguda. O diazepam e o midazolam sofrem metabolismo hepático e extra-hepático pelos CYP3A4 e CYP2C19 enquanto o lorazepam sofre glucoronização de fase 2 diretamente no fígado, sendo por isso menos suscetível a interações medicamentosas e a efeitos de disfunções hepáticas. O midazolam e o diazepam apresentam metabólitos ativos de eliminação predominantemente renal, devendo-se ter cuidado com infusões contínuas e prolongadas. Deve-se sempre verificar tabelas de compatibilidade com outras drogas infundidas na mesma via pois são muitas as incompatibilidades como com albumina, ampicilina, dexametasona, furosemida, bicarbonato de sódio, cetamina, dexmedetomidina, heparina, norepinefrina e vecurônio.

Fatores como idade, comorbidades, e terapias instituídas afetam a intensidade e duração dos benzodiazepínicos em pacientes críticos. Hipoalbuminemia e obesidade aumentam o tempo de ação possivelmente por acúmulo da droga em tecido adiposo e aumento de seu volume de distribuição.[21] A administração de drogas com a mesma via de metabolização como CYP4A4 (fluconazol e midazolam) e CYP2C19 (diazepam e omeprazol) também aumentam a duração do efeito.

Entre os efeitos adversos destacam-se o aumento na incidência de *delirium*, um conhecido preditor independente de mortalidade, agitação paradoxal e síndrome de abstinência. Especificamente o lorazepam apresenta risco aumentado de intoxicação por propilenoglicol, principalmente em infusão contínua, por ser este seu diluente.

Propofol

Assim como os benzodiazepínicos produz ansiólise, amnésia anterógrada e hipnose dose dependente. Outros efeitos incluem o antiemético e o anticonvulsivante. Tem início de ação muito rápido (1 a 5 min), sua duração é dose-dependente, mas é curta, possuindo melhor perfil farmacocinético que os benzodiazepínicos para infusões prolongadas por sua meia-vida contexto-sensitiva depender menos do tempo de infusão, como mostra a Figura 400.2.

Infelizmente o propofol também foi associado a vários efeitos colaterais. Ele é preparado em uma emulsão de óleo e água, provoca dor à infusão, é ótimo meio de cultura bacteriana, devendo ter seus frascos descartados no máximo 12 h após a abertura, pode causar depressão ventilatória, diminuição da pressão arterial por diminuição da pré-carga, aumento da capacitância venosa, diminuição do retorno venoso e leve depressão miocárdica.[29–31] Ele também pode causar hiperlipidemia e hipertrigliceridemia até o ponto de induzir pancreatite, sendo indicado monitorar triglicerídios se o propofol for infundido por mais de 48 h.[32,33] A reposição calórica do paciente deve considerar que o propofol 1% fornece 1,1 kcal/mℓ de energia.

Por fim a síndrome da infusão do propofol, potencialmente fatal, causada por disfunção na cadeia respiratória mitocondrial, pode ocorrer principalmente em doses maiores que 5 mg/kg/h por períodos superiores a 48 h. Outros fatores de risco são crianças, baixa ingesta de carboidratos e alta de lipídios e terapia com esteroides ou catecolaminas.[34–39] Sinais laboratoriais da síndrome da infusão do propofol incluem acidose metabólica, hiperlipidemia, hiperpotassemia secundária a rabdomiólise, podendo levar a bradicardia e assistolia refratárias.[40]

Etomidato

Sua maior vantagem sobre outros agonistas $GABA_A$ é a estabilidade hemodinâmica, produzindo pouca alteração na pressão arterial ou frequência cardíaca.[41–44] Ele também diminui o fluxo sanguíneo cerebral, a taxa metabólica cerebral e a PIC em pacientes com TCE.[28] É portanto uma droga muito útil para indução e intubação em pacientes em choque séptico ou hemorrágico.[45,46]

Sua grande desvantagem é a supressão adrenal porque ele é potente inibidor da enzima 11 b-hidroxilase, que converte a 11 b-deoxicortisona em cortisol.[47] Uma metanálise recente mostrou que mesmo um *bolus* único de etomidato está associado não apenas ao risco aumentado de supressão adrenal (RR 1,64; IC 95% 1,52 a 1,77) mas também de mortalidade (RR 1,19; IC 95% 1,1 a 1,3).[48] O etomidato foi então sendo menos usado e até mesmo abandonado em pacientes críticos.[48,49] Também há aumento da incidência de náuseas e vômitos.

Tiopental

O tiopental é um hipnótico barbitúrico que age como agonista GABA mas também com efeitos no receptor N-Metil-Apartato (NMDA). Destaca-se por potente efeito redutor do metabolismo cerebral, redução do EEG, redução do consumo de ATP e por proteção sobre isquemia cerebral incompleta. Ele, quando oferecido em doses suficientes para tornar o EEG isoelétrico, é capaz de reduzir a taxa metabólica cerebral em até 50%, sobrando apenas o metabolismo basal neuronal que só pode ser reduzido por hipotermia. Há redução na PIC maior que na PAM mantendo portanto a perfusão cerebral. Ele não produz efeitos analgésicos e têm meia-vida contexto-sensitiva ruim quando comparado ao propofol.

A metabolização do tiopental é hepática, com metabólitos inativos que são eliminados pela urina, sendo a principal via a oxidação. Por outro lado seu metabolismo permanece praticamente inalterado até estágios muito avançados de cirrose porque a quantidade de proteínas disponíveis para que a droga se ligue ainda é suficiente.

Após a injeção, pode haver *rash* na cabeça, pescoço e tronco, que dura alguns minutos, mas também pode haver edema facial, broncospasmo e anafilaxia. É muito comum o paciente queixar-se de sensação de sabor de cebola ou alho. Há depressão da função miocárdica, caracterizada por diminuição do inotropismo e aumento do cronotropismo (10 a 36%), e vasodilatação como com o uso do propofol. Outro efeito colateral importante é a depressão respiratória.

Alguns cuidados especiais não podem ser esquecidos: o tiopental é incompatível com soluções ácidas como lactato de Ringer, pancurônio, vecurônio, atracúrio, alfentanila, sufentanila e midazolam, podendo haver formação de precipitados capazes de ocluir a linha venosa. Pacientes com porfiria podem ter crise precipitada pelo uso do tiopental.

Outros anestésicos

Cetamina

A cetamina é um agente neuroléptico que bloqueia o receptor NMDA glutamaérgico,[50] inibe o influxo celular de cálcio e produz amnésia dose-dependente, analgesia e sedação. Ela induz a um estado de anestesia dissociativa durante a qual o paciente está consciente e vai continuar respirando espontaneamente mantendo abertura ocular e reflexos, incluindo relfexos laríngeos. Ela ativa o sistema nervoso simpático, mantém a pressão arterial, aumenta a frequência cardíaca e produz broncodilatação.[51] Em modelos animais ela também mostrou efeitos anti-inflamatórios inibindo citocinas pró-inflamatórias e TNF-a.[52–55]

A cetamina tem seu efeito máximo após 1 min da administração venosa e sua duração após um *bolus* é de 10 a 15 min.[56] Ela é metabolizada pelas enzimas CYP2B6, CYP2C8/9 e CYP3A4 em norcetamina (que tem de um quinto a um terço da potência original) e hidroxinorcetamina que são de eliminação renal.[57]

Os principais efeitos adversos da cetamina incluem alucinações durante anestesia dissociativa, *delirium*, experiências dissociativas de sair do corpo, memória desagradável, hipersalivação, aumento da incidência de náuseas e vômitos, lacrimejamento, taquicardia, aumento da demanda miocárdica de oxigênio e aumento do metabolismo cerebral.[51,58] Apesar de ser classicamente associada a um aumento na PIC[59–61] uma revisão sistemática recente mostrou que seu efeito é quase neutro na PIC e PPC em pacientes com TCE.[28] Mais que isso, não há nenhuma forte evidência de que ela esteja associada a maior risco neurológico ou de mortalidade em pacientes com TCE.[28]

Anestésicos voláteis

Preocupações com efeitos adversos de anestésicos venosos e a disponibilização de dispositivos de conservação de halogenados (AnaConDa, Hudson RCI, Uppsland Vasby, Suécia) renovaram os interesses em usar anestésicos voláteis para sedação em UTI.[62,63] Em concentrações baixas anestésicos voláteis produzem amnésia, euforia, analgesia e hipnose.[64] Em concentrações mais altas produzem sedação profunda, relaxamento muscular e diminuição das respostas autonômicas ao estímulo doloroso.[64] Entre suas vantagens destacam-se rápido início e final de ação, fácil titulação, eliminação praticamente totalmente pulmonar – logo independente de função renal ou hepática, possibilidade de monitoramento dinâmico do nível sérico por analisador de gases.[64]

Desvantagens incluem influência do volume corrente e da frequência respiratória, poluição ambiental, aumento da incidência de náuseas e vômitos, ausência de estudos sobre administração prolongada e risco de hipertermia maligna.[62]

Agonistas de receptores a_2-adrenérgicos

A clonidina é um agonista a_2-adrenérgico de ação central.[65] Foi desenvolvida como agente anti-hipertensivo,[65,66] tem efeito sedativo e analgésico.[67] É útil como adjuvante na sedação de pacientes com história de abuso de álcool ou opioides ou para amenizar a síndrome de abstinência.[68–71]

Os efeitos adversos mais importantes da clonidina são hipotensão, bradicardia e xerostomia.[65] A retirada súbita da clonidina pode estar associada a hipertensão rebote e taquicardia.[72,73]

A dexmedetomidina também é um a_2-adrenérgico de ação central, mas é altamente seletivo (a_2 1.600 vezes mais que a_1), possuindo também efeitos sedativos, ansiolíticos e analgésicos.[74] Muitos ensaios clínicos foram realizados com o uso prolongado de dexmedetomidina sem demonstrar algum grande problema de segurança.[21] Esta droga não está associada a depressão respiratória, o que a torna especialmente útil para pacientes críticos.[75] Ela também diminui a incidência de *delirium*[76] e diminui o tempo até a extubação quando comparado com benzodiazepínicos.[77]

A dexmedetomidina possui meia-vida de distribuição de 6 min e meia-vida de eliminação de 2 h. É completamente metabolizada pelo CYP2A6 na fase I e por N-glucorinização em metabólitos inativos.[78] Idade, sexo e insuficiência renal não influenciam sua farmacocinética, mas disfunções hepáticas podem prolongar seu efeito, com seu metabolismo reduzido em 74%, 64% ou 53% em insuficiência hepática leve, moderada ou grave respectivamente.[78] Sua meia-vida contexto-sensitiva vai de 4 min após uma infusão de 10 min até 250 min após 8 h de infusão. Pacientes em UTI sedados com dexmedetomidina parecem acordar facilmente e obedecer comandos e dormir rapidamente quando não perturbados.[79]

Seus principais efeitos colaterais também são bradicardia, hipotensão e xerostomia.[21] Os efeitos cardiovasculares são bifásicos: logo após o *bolus* inicial pode ocorrer bradicardia e hipertensão, talvez devido à ativação de receptores a_{2b}-adrenérgicos periféricos enquanto a hipotensão é observada durante a infusão contínua devido a uma atividade simpaticolítica central por ativação de receptores a_{2b}-adrenérgicos (que inibem a liberação de norepinefrina).[80] Esse efeito hipotensor é mais intenso em pacientes críticos com hipovolemia prévia. A dose de *bolus* inicial de 1 mg/kg/h tem sido menos usada, dando lugar a uma titulação lenta até 0,2 e 0,7 mg/kg/h, com aumento na dose a cada 30 min até atingir o efeito desejado.[81]

Estratégias não farmacológicas

De acordo com o protocolo da sociedade de medicina intensiva americana (Society of Critical Care Medicine – SCCM), medicações sedativas devem ser apenas adjuvantes no tratamento da ansiedade e agitação.[7] Em 2012 foi

publicado um grande estudo multicêntrico que mostrava que a sedação farmacológica precoce era preditor independente de demora na extubação, maior mortalidade e maior tempo de internação.[82] Em 2010 um ensaio clínico, da Dinamarca, com amostra de 428 pacientes, comparando um grupo sem sedação com um grupo com sedação interrompida diariamente mostrou diminuição (favorecendo o grupo sem sedação) significante do tempo de ventilação mecânica, no tempo de UTI e no hospital, sem aumento no número de complicações como extubações acidentais, contudo com maior incidência de *delirium* e agitação.[83] Estas evidências reforçam a ideia de que a sedação, mesmo com avanços como a interrupção diária, ainda tende a ser excessiva.

Entre as causas de ansiedade destacam-se impossibilidade de falar, ruídos (de alarmes/equipamentos, outros pacientes e profissionais), luz ambiente contínua, excesso de estimulação (avaliações frequentes, reposicionamentos, aspirações do tubo orotraqueal), imobilidade, temperatura ambiente desagradável, jejum, presença de sondas, cateteres e tubos, dor e privação de sono, entre outras.[7] Vários estudos demonstraram que a ansiedade e agitação pioram a sincronia do paciente com o ventilador, o consumo de oxigênio e aumentam a perda inadvertida de cateteres, sondas e tubos.[84–87]

Mudanças na rotina da UTI visando maior conforto do paciente como fazer apenas o número mínimo necessário de procedimentos, prover ambiente silencioso, períodos de luz diminuída, temperatura ambiente adequada, orientações diárias dos pacientes são medidas de baixo custo e não estão associadas aos efeitos colaterais dos sedativos mais comuns, devendo ser prioridade.[7,88] Em 2012 um trabalho mostrou que medidas simples como máscaras faciais e protetores auriculares podem ajudar os pacientes a dormir sem os efeitos colaterais já citados.[89] Além disso, mesmo na vigência de sedação farmacológica, essas medidas diminuem a dose necessária para manter o paciente sedado e tornam o ambiente mais humanizado.

Capítulo 401

Análise dos Gases Sanguíneos Arteriais e Distúrbios Metabólicos

Almerindo Lourenço de Souza Jr. e Luiz Dalfior Jr.

Introdução

Amostras de sangue arterial (gasometria arterial) podem ser coletadas por punção percutânea repetida ou por meio de cateter mantido intra-arterial. São seguras e facilmente obtidas, permitindo analisar o pH, a pressão arterial de oxigênio (PaO_2), a pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) e o cálculo da concentração de bicarbonato pela equação de Henderson-Hasselbalch. A partir da PaO_2, pode-se ter o valor da saturação da hemoglobina.

$$pH = 6{,}1 + \log [HCO^-]/0{,}003\ PaCO_2$$

A análise dos gases sanguíneos arteriais é útil para diagnóstico de condições associadas ao paciente em estado crítico e no acompanhamento de outras, como insuficiência respiratória (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo).

Indicação

A análise de gases sanguíneos arteriais está indicada à suspeita clínica de distúrbio acidobásico, hipoxemia e/ou hipercapnia (insuficiência respiratória). A oximetria pode fornecer, de forma não invasiva, o valor da saturação da hemoglobina, havendo correlação não linear com a PaO_2. Além disso, a saturação periférica da hemoglobina pode ter acurácia reduzida em casos de anemia grave, anormalidades da hemoglobina (metemoglobinemia, carboxi-hemoglobinemia, presença de hemoglobina fetal), hipotensão, hipotermia, parada cardíaca, medida simultânea da pressão arterial não invasiva e na indicação de uso de oxigenoterapia domiciliar. A esses casos, a gasometria arterial está indicada.

Contraindicação

A punção arterial é contraindicada a pacientes com distúrbio de coagulação, sobretudo em punção de artérias profundas ou quando há dificuldade de compressão.

Técnica para punção arterial

Para a escolha da artéria a ser puncionada, deve-se levar em consideração:

- Presença de circulação colateral para que, em caso de espasmo ou coágulo possível, o território seja, mesmo assim, suprido
- Artéria de bom calibre e superficial.

A artéria radial (Figura 401.1) preenche esses critérios, sendo por isso a mais frequentemente puncionada.

Para análise de fluxo colateral, no caso de punção da artéria radial, pode ser feito o teste de Allen,[1] como mostrado na Figura 401.2.

Técnica convencional recomendada para punção da artéria radial:

- Usar luvas protetoras e manter-se em posição confortável
- Após leve hiperextensão, palpar levemente a artéria, sentindo as pulsações arteriais
- Realizar assepsia da pele com álcool a 70%
- Aplicar lidocaína a 1% via intradérmica, sem vasoconstritor, para anestesia tópica
- Penetrar na pele com agulha de 22 G, com ângulo de aproximadamente 45°, sendo a agulha conectada a uma seringa de 5 mℓ (a qual estará lubrificada em seu interior com heparina, mas sem que sobre qualquer volume desta), sem realizar aspiração. Após a introdução da agulha na luz arterial, o sangue refluirá para o interior da seringa, devendo-se preenchê-la com 3 mℓ
- Logo após a coleta do sangue, deve-se retirar qualquer ar da seringa. É necessário proteger a agulha para evitar acidentes perfurantes; enviar a amostra colhida ao laboratório imediatamente
- Deve-se comprimir o local de punção por pelo menos 5 min, ou por mais tempo, se houver coagulopatia.

Complicações

Usando as técnicas convencionais descritas para punção, as complicações são raras, com frequência de 0,58% e limitadas a episódios vasovagais, dor local e hematomas.

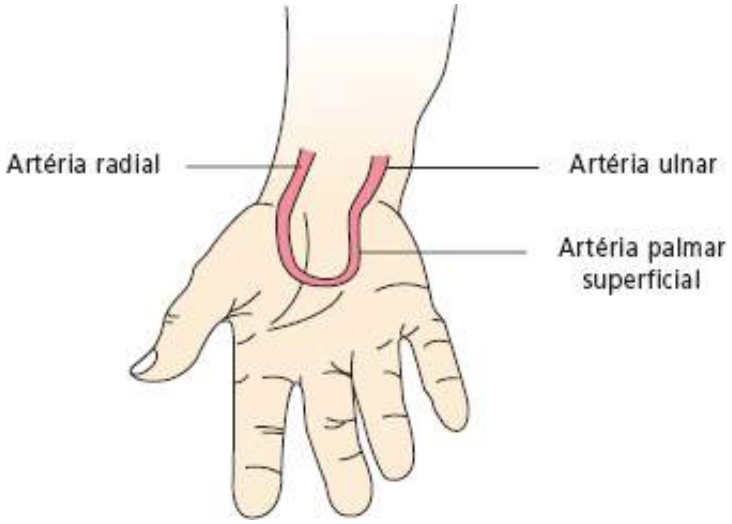

Figura 401.1 Anatomia da irrigação arterial do punho e da mão.

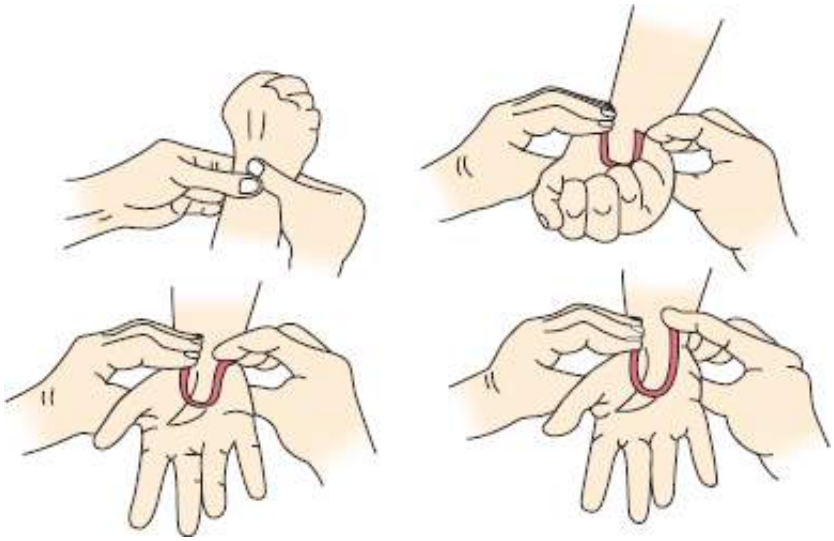

Figura 401.2 Teste de Allen modificado.

Valores normais de referência

Os valores normais de referência da composição acidobásica do sangue,[2] com intervalo de confiança de 95%, estão na Tabela 401.1.

Classificação dos distúrbios pela análise dos gases arteriais

Os distúrbios acidobásicos podem ser classificados de acordo com a anormalidade plasmática primária, seja alteração da concentração do bicarbonato, seja alteração da tensão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$), ou ambas.

Anormalidades do pH decorrentes de alteração primária na concentração plasmática de bicarbonato, com alterações associadas da $PaCO_2$, são chamadas de acidose ou alcalose metabólica. Anormalidades do pH devidas à alteração primária na $PaCO_2$, com alterações associadas da concentração plasmática de bicarbonato, são chamadas de acidose ou alcalose respiratória.

Uma regra rápida para identificação do distúrbio pode ser feita da seguinte maneira:

- Identificando-se o valor do pH:
  - Se menor que 7,35: acidose
  - Se maior que 7,45: alcalose
- Analisando-se o bicarbonato e a $PaCO_2$. Se estiverem alterados, o paciente pode ter um distúrbio misto, por exemplo, acidose metabólica compensada por alcalose respiratória etc.

Para auxílio na classificação dos distúrbios, existe um nomograma no qual é possível incluir os valores encontrados e determinar se o distúrbio é simples ou misto[3,4] (Figura 401.3).

Tabela 401.1 Composição acidobásica normal do sangue arterial.

Agente	Média	Variação
pH	7,4	7,35 a 7,45
$[H^+]$	40nM	36 a 44 mEq/ℓ
$PaCO_2$	40 mmHg	35 a 45 mmHg
$[hco^-_3]$	24 mM	22 a 26 mEq/ℓ
Excesso de base	0 mM	-2 a +2 mEq/ℓ

Adaptada de Tobin.[2] $PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico.

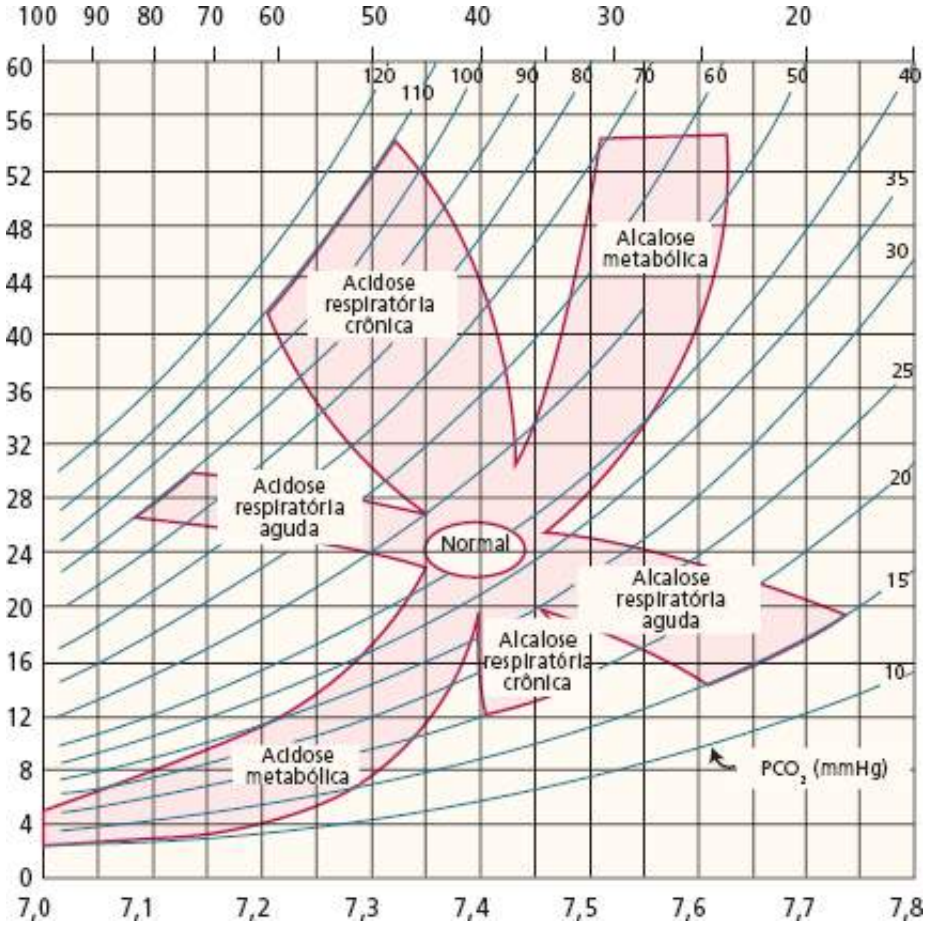

Figura 401.3 Nomograma. PCO_2 = pressão parcial de gás carbônico. (Adaptada de Cogan.)[3]

Para a identificação dos distúrbios acidobásicos, é necessário:

- Confirmar compatibilidade de pH, $PaCO_2$ e concentração sérica de bicarbonato por meio de:[4]
  - Equação de Henderson-Hasselbalch
  - Nomograma acidobásico
  - Identificar o distúrbio primário
  - Determinar se o distúrbio é simples ou misto.

Acidose metabólica

Ocorre quando há redução primária da concentração sérica do bicarbonato, em geral associada à diminuição compensatória da $PaCO_2$, sendo de maior ou menor grau se o caso for agudo ou crônico. O rim gera reabsorção de bicarbonato para reverter o quadro.

A classificação de acidose metabólica envolve uma subclassificação, de acordo com o *ânion gap,* cujo valor normal é de 12 ± 4 mEq/ℓ.

$$\textit{Ânion Gap}\ [Na^+] + [(HCO^-) + (Cl^-)]$$

O *ânion gap* refere-se à diferença entre os ânions e cátions não medidos. Acidose metabólica com *ânion gap* aumentado sugere ácidos fortes dissociados no plasma.

A incapacidade de gerar bicarbonato faz com que ocorra um aumento da concentração de cloreto, que passa a ser o ânion predominante. Nesses pacientes, a acidose metabólica não gera ânions não mensuráveis, fazendo com que o *ânion gap* permaneça normal (acidose metabólica hiperclorêmica). O aumento do *ânion gap* significa queda do bicarbonato.

Acidose metabólica hiperclorêmica ou com ânion gap normal

A acidose metabólica hiperclorêmica decorre de quatro mecanismos:

- Diluição do extracelular com soluções livres de bicarbonato
- Adição de ácido clorídrico (HCl)
- Defeito no mecanismo de acidificação renal
- Excreção de ânions com reabsorção de cloreto.

A diluição do extracelular com soluções livres de bicarbonato ocorre quando se realiza uma reanimação volêmica com solução fisiológica, gerando a redução sérica de bicarbonato por diluição. O mecanismo renal de compensação consiste na natriurese e na diurese, normalizando o volume extracelular e a concentração de bicarbonato.

A administração de HCl é rara e usada para tratamento de alcalose metabólica grave. Mais comumente, pode haver perda de bicarbonato pelo trato gastrintestinal, em casos de diarreia, ou perdas de líquidos alcalinos por fístulas.

A falência do mecanismo renal de acidificação urinária gera perda de bicarbonato. É a chamada acidose tubular renal, que gera acidose metabólica por incapacidade de regenerar bicarbonato (Tabela 401.2).[3] Drogas como acetazolamida e diuréticos inibidores da anidrase carbônica também podem gerar quadro semelhante e reversível.

Pacientes com cetoacidose diabética podem ter acidose metabólica hiperclorêmica em virtude da troca dos cetoácidos, na excreção renal, com cloreto.

Acidose metabólica com ânion gap aumentado

Costuma ser aguda, com exceção da uremia, e é causada por aumento na produção de ácidos que se dissociam em íons H^+ e ânions não mensuráveis. As causas[3,5] de acidez metabólica *com ânion gap* aumentado são listadas a seguir e na Tabela 401.3:

- Acidose láctica: superprodução, subutilização, substâncias ou drogas, distúrbios hereditários
- Cetoacidose: diabetes, jejum prolongado, erro inato do metabolismo
- Intoxicações: salicilatos, etilenoglicol, metanol
- Uremia.

Os achados clínicos associados à acidose não são específicos e refletem a doença de base. Pode haver respiração com alto volume corrente (respiração acidótica de Kussmaul). É possível ocorrer déficit contrátil quando o pH for inferior a 7,1, gerando baixo débito cardíaco, com hipotensão, depressão do sistema nervoso central, fadiga, cansaço e letargia.

O tratamento inicial deve ser dirigido para a causa primária, com correção dos distúrbios hidreletrolíticos, da volemia, uso de insulina no caso de cetoacidose diabética, tratamento da sepse e do choque cardiogênico.

Existem poucos estudos sobre o tratamento da acidose metabólica, estabelecendo-se que, quando o pH for inferior a 7, deve-se tratar diretamente a acidose. Quando o pH estiver entre 7 e 7,2, é preciso tratar cada caso individualmente, de acordo com a sua gravidade. No caso de acidose láctica, existem evidências que apontam para piora do quadro de lactatemia quando se usa bicarbonato. Quando usado, é necessário ter por base o peso do paciente, em decorrência de sua distribuição no intra e extracelular. Ele pode ser administrado após cálculo da seguinte maneira:

$$\text{Dose} = \text{déficit de } [HCO^-_3] \times \text{distribuição} \times 0{,}5$$

Em que:

$$\text{Déficit de } [HCO^-_3] = \text{concentração normal} - \text{concentração presente.}$$

Volume total de distribuição = peso total × 0,5.

Ou:

Dose = 0,4 × déficit de base × peso, podendo-se infundir metade ou um terço da dose de acordo com as condições do paciente, com reavaliação posterior para verificar a necessidade de nova dose.

Alcalose metabólica

Consiste no aumento do bicarbonato e do pH e na diminuição da concentração sérica de cloreto. Uma vez que a diminuição do cloreto e o aumento do bicarbonato não são de igual monta, o *ânion gap* é sempre aumentado. As principais causas de alcalose metabólica[4] estão listadas a seguir:

- Síndrome do leite álcali
- Infusão de bicarbonato, acetato, citrato ou lactato
- Contração de volume associada à depleção de potássio
- Perdas pelo trato gastrintestinal
- Uso de diuréticos tiazídicos e de alça
- Síndrome de realimentação
- Hipopotassemia e hipomagnesemia
- Expansão volêmica com solução pobre em potássio
- Hiperaldosteronismo primário.

Tabela 401.2 Acidose metabólica com *ânion gap* normal na acidose tubular normal.

Tipo	Lesão renal	TFG	$[K^+]$ sérico	Sec. proximal H^+	PH urinário mínimo	NH_4^+ urinário	*Ânion gap* urinário
Tipo I	Sec. proximal H^+	Normal	↓	↓	< 5,5	Normal	Zero ou positivo
Tipo II	Sec. distal H^+	Normal	↓	Normal	> 5,5	↓	Zero ou positivo
Tipo III	Oferta distal de NH3	↓	Normal	Normal	< 5,5	↓	Zero ou positivo
Tipo IV	Reabsorção distal de Na e sec. K^+ e H^+	↓	↑	Normal	< 5,5	↓	Zero ou positivo

Adaptada de Cogan.[3] NH_4^+ urinário = amônia urinária; sec. = secreção; TFG = taxa de filtração glomerular; ↑ = elevado; ↓ = reduzido.

Tabela 401.3 Causas de acidose metabólica com *ânion gap* aumentado.

Tipo	Ácido	Ânion plasmático
Acidose láctica	Ácido láctico	Lactato
Cetoacidose diabética	Ácido β-hidroxibutírico, ácido acetoacético	β-hidroxibutirato, acetoacetato
Alcoolismo	-	-
Jejum prolongado	-	-
Intoxicação por salicilato	Ácido salicílico	Lactato e salicilato
Etilenoglicol	Ácido glicólico	Glicolato
Metanol	Ácido fórmico	Formato
Uremia	Ácidos orgânicos	Ânions orgânicos

Adaptada de Cogan.[3]

Em pacientes adultos, o uso de 20 mEq/kg/dia de bicarbonato não gera alteração significativa do pH.

Em pacientes em uso de nutrição parenteral total nos quais existe acetato em grande volume, é possível observar a ocorrência de alcalose metabólica.

A causa mais comum de perda de íons H^+ é o vômito. Êmese ou drenagem por cateter gástrico contínua e prolongada é causa comum de alcalose metabólica em pacientes em estado crítico. Dessa forma, perde-se H^+ e Cl^-, absorvendo-se bicarbonato, além de haver contração da volemia. A urina pode ser paradoxalmente ácida em decorrência da hipopotassemia que pode ocorrer. Havendo depleção volêmica, ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente caliurese e hipopotassemia. A hipopotassemia estimula a entrada de íons H^+ na célula, gerando alcalose. Além disso, incentiva a geração renal de amônia, a qual, por sua vez, estimula a geração e absorção de bicarbonato.

Os sinais e sintomas associados à alcalose metabólica, tal como à acidose metabólica, são inespecíficos. É possível observar sinais de hipovolemia, diminuição do volume-minuto e, em pacientes com doença pulmonar prévia, pode ocorrer hipercapnia grave. Hipocalcemia pode acontecer à medida que progride a alcalose metabólica.

Alcalemia leve (7,4 a 7,5) é bem tolerada e não requer tratamento. Devem-se tratar os casos de alcalemia grave ou aqueles em que se observam manifestações de complicações cardíacas, respiratórias ou neuromusculares.

A base do tratamento é a restauração do volume circulante e a reposição de potássio. A solução para repor a volemia deve ser rica em cloreto, pois ele estimula a bicarbonatúria, levando à correção mais efetiva da alcalose. Caso o paciente não apresente hipovolemia, podem-se usar diuréticos inibidores da anidrase carbônica como a acetazolamida, na dose de 250 a 500 mg.

Em casos de alcalose metabólica grave, é possível usar solução de HCl da seguinte forma:

$$\text{Necessidade HCl} = ([HCO^-_3] - 24) \times 0{,}5 \times \text{Peso}$$

Administra-se metade da dose em um período de 4 a 8 h e a outra metade até que se completem 24 h.

Existem casos de alcalose metabólica, principalmente quando induzidos por droga, que são resistentes à solução salina. É preciso administrar antagonistas da aldosterona (espironolactona) como terapia definitiva.

Acidose respiratória

A acidose respiratória resulta de acúmulo plasmático de $PaCO_2$, gerando íons H^+ e acidose. Como o gás carbônico é facilmente difusível para os tecidos, o pH do liquor cai, podendo gerar sonolência.

A hipercapnia, seja obstrutiva ou restritiva, pode ser causada por doenças pulmonares ou neuromusculares com fraqueza, após trauma ou anestesia. Raramente ocorre secundária a hipercatabolismo, como em caso de sepse. Outras causas de acidose respiratória[4] são listadas na Tabela 401.4.

A resposta esperada para o aumento de 1 mmHg na $PaCO_2$ é de aumento de 0,25 mEq/ℓ do bicarbonato. A hipercapnia crônica (duração maior que 30 min) estimula a produção renal de amônia, o aumento da excreção renal de amônia e cloro, com queda do pH urinário e aumento da absorção de bicarbonato.

Sinais e sintomas são inespecíficos, com achados direcionando para a doença de base. É possível observar sibilos, aumento do trabalho respiratório e aumento do volume-minuto. Cefaleia ou sonolência podem aparecer, bem como papiledema, tremor, asterixe, fraqueza, incoordenação, alteração de pares cranianos, hemorragia retiniana e síndrome piramidal.

O tratamento deve ser direcionado para a doença de base que está gerando a acidose respiratória. O aumento do bicarbonato ocorre em horas a dias, sendo a eliminação por via respiratória a forma mais rápida de correção da $PaCO_2$.

Alcalose respiratória

Provocada por redução da $PaCO_2$, após hiperventilação alveolar, cujas causas mais comuns são:

- Hipoxemia
- Lesão do sistema nervoso central

- Doença pulmonar
- Ventilação mecânica excessiva
- Gravidez
- Distúrbio da ansiedade
- Falência hepática
- Intoxicação por salicilatos (por geralmente requerer ventilação).

A principal medida de correção é a eliminação renal de bicarbonato, a qual ocorre após horas a dias do início do processo. Esse aumento da perda de bicarbonato gera caliurese e cloriurese.

Na hiperventilação exacerbada, pode ocorrer tetania sem fácil distinção daquela causada por hipocalcemia. Ela pode gerar queda da pressão arterial e da perfusão cerebral, podendo haver vertigem ou síncope, irritabilidade e ansiedade.

Podem acontecer alterações eletrocardiográficas como retificação do segmento ST e da onda T, bem como aumento do número de ondas lentas no eletroencefalograma.

O tratamento consiste em identificar e tratar a causa básica. Caso o paciente se encontre em hipoxemia, é possível aumentar a fração de oxigênio inspirado (FIO_2), da mesma forma que a anemia pode contribuir para a hiperventilação, havendo então necessidade de hemotransfusão.

Tabela 401.4 Causas de acidose respiratória.

Aguda	Crônica
Obstrução de via respiratória	Obstrução de via respiratória
Broncoaspiração	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Broncospasmo	Depressão do centro respiratório
Laringospasmo	Uso crônico de sedativos
Depressão do centro respiratório	Síndrome de Pickwickian
Anestesia	Tumor cerebral
Superdosagem de sedativos e narcóticos	Causas neurológicas
Traumatismo cranioencefálico	Esclerose múltipla
Causas neurológicas	Distrofias musculares
Lesão medular	Esclerose lateral amiotrófica
Síndrome de Guillain-Barré	Distúrbios restritivos
Drogas	Hidrotórax
Distúrbios restritivos	Fibrotórax
Hemotórax	Ascite
Pneumotórax	Obesidade
Síndrome do desconforto respiratório agudo	

Capítulo 402

Tromboembolismo Pulmonar

Marta Candido

Introdução

A doença tromboembólica pulmonar apresenta-se, na população geral, em alta incidência no ocidente, estimada em 5/10.000 pacientes.[1] Em nosso meio, o Ministério da Saúde, nos índices de mortalidade da população, não especifica a mortalidade por causas tromboembólicas pulmonares, porém classifica a de origem cardiovascular não isquêmica e não cerebrovascular. Os dados do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) de 2001 mostram que 56,52% das mortes estão dentro das demais doenças do aparelho cardiocirculatório.[2] A gravidade que o quadro clínico impõe aos pacientes implica alta taxa de mortalidade, correspondendo em aproximadamente 10% na primeira hora após o evento, e o restante varia de 8 a 32%, com relação direta com o tempo decorrido até o diagnóstico e a terapêutica aplicada. Dessa forma, fica claro que o pronto diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), seguido de tratamento apropriado, reduz em quatro vezes a mortalidade desses pacientes.[1,3] O progresso constante da ciência possibilita novas terapêuticas que utilizam novas tecnologias no tratamento das doenças tromboembólicas. Um exemplo marcante no tratamento do TEP são os trombolíticos, que, ao longo das três últimas décadas, têm sido motivo de estudos multicêntricos.

Em 1980, o National Institutes of Health, dos EUA, recomendou que a terapia trombolítica em TEP fosse instituída em caso de obstrução de um lobo ou múltiplos segmentos pulmonares e naqueles pacientes com instabilidade hemodinâmica, independentemente do número de segmentos comprometidos.

Fisiopatologia

A complexa fisiopatologia da doença justifica o amplo espectro de sua apresentação, o que muitas vezes acarreta dificuldade diagnóstica e, consequentemente, retardo no tratamento.

O fenômeno embólico implica a existência de um fator mecânico, que determina o grau de obstrução da artéria pulmonar e de um fator reflexógeno, que aumenta temporariamente o grau de obstrução. Esses dois fatores são determinantes do quadro clínico e caracterizam o grau de repercussão hemodinâmica súbita em decorrência da oclusão do leito arterial pulmonar. Tanto o quadro clínico como o hemodinâmico estão diretamente relacionados com a área arterial ocluída, a capacidade de o ventrículo direito vencer a pós-carga e a intensidade da bronco e da vasoconstrição pulmonar, que são mediadas pela liberação de serotonina e tromboxano A_2 pelas plaquetas da massa trombótica.[4] Quando a área ocluída for maior que 25%, haverá elevação da pressão arterial pulmonar, com consequente aumento da pós-carga do ventrículo direito. Hipoxia e acidose concomitantes poderão agravar a hipertensão pulmonar pela vasoconstrição reflexa do leito arterial pulmonar.[5] A elevação da pós-carga do ventrículo direito aumenta seu consumo de oxigênio, que, se associado à baixa reserva de perfusão coronariana, poderá precipitar manifestações clínicas do tipo anginoso, associadas à falência miocárdica e, por consequência, ao choque cardiogênico.[6]

A principal fonte de tromboembolismo são os vasos venosos profundos da coxa, da pelve e da região poplítea, seguida da câmara cardíaca direita e de vasos oriundos da veia cava superior. Quanto ao sexo e à idade, o TEP tem maior incidência em homens e idosos.

Dentre os mediadores que causam vasoconstrição arteriolar pulmonar, estão derivados plaquetários (serotonina, difosfato de adenosina [ADP] e metabólitos do ácido araquidônico: tromboxano A_2 [TXA_2], prostaglandina H_2 [PGH_2], fator de ativação de plaquetas [PAF] e fator de crescimento dos derivados de plaqueta [PDGF, *platelet-*

derived growth factor]); neutrófilos (PAF, TXA_2); leucotrienos C4, D4 e E4 (LTC4, LTD4 e LTE4); radicais livres de oxigênio; plasmáticos (trombina, fração C_3 e C_{5a} do complemento, fragmento D da fibrina); endotélio (endotelina, deficiência de óxido nítrico e prostaciclina [PGI_2]); substância P; e histamina.[7]

Diagnóstico

Fatores de risco

A existência de fatores de risco para tromboembolismo venoso é a condição inicial para o estabelecimento de suspeita clínica e também para a realização de profilaxia adequada.[8] As situações em que prevaleçam um ou mais componentes da tríade de Virchow[8] (estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade) são as de maior relevância para o desenvolvimento da trombose.[9]

Trombofilias

Algumas patologias hematológicas que se caracterizam por deficiência de antitrombina, deficiência de proteínas C e S, resistência à proteína C (fator V de Leiden); desfibrinogenemia, anticorpo antifosfolipídio/antiocardiolipina, mutação da protrombina e desordens do plasminogênio podem representar maior possibilidade de quadros tromboembólicos para os portadores dessas alterações.

Métodos complementares diagnósticos

Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas mais específicas em TEP são aquelas com sinais de sobrecarga aguda do ventrículo direito. O bloqueio do ramo direito, o desvio do eixo elétrico para a direita, o padrão S1Q3T3 e a inversão da onda T nas derivações precordiais de V1 a V4 são as principais anormalidades eletrocardiográficas correlacionadas com o TEP.[10]

Radiografia do tórax

As principais alterações correlacionadas com o embolismo são áreas de hipoperfusão pulmonar (sinal de Westermark), imagens cuneiformes (sinal de Hampton), dilatação da área pulmonar (sinal de Palla), atelectasia, derrame pleural e elevação da hemicúpula diafragmática. Das alterações descritas, a identificação de áreas de hipoperfusão é a mais específica. A radiografia de tórax é fundamental no subgrupo de pacientes a serem submetidos à cintigrafia pulmonar de ventilação e perfusão, ajudando a definir a probabilidade diagnóstica[11] (Figura 402.1).

Gasometria arterial

A gasometria arterial é de baixa especificidade e moderada sensibilidade para o diagnóstico de TEP.[12] Hipoxemia e hipocapnia possuem valor preditivo negativo entre 65 e 68%, considerado insuficiente para afastar o diagnóstico de TEP.[13] A gasometria deve orientar a necessidade de oxigenoterapia suplementar e de ventilação mecânica em pacientes instáveis.

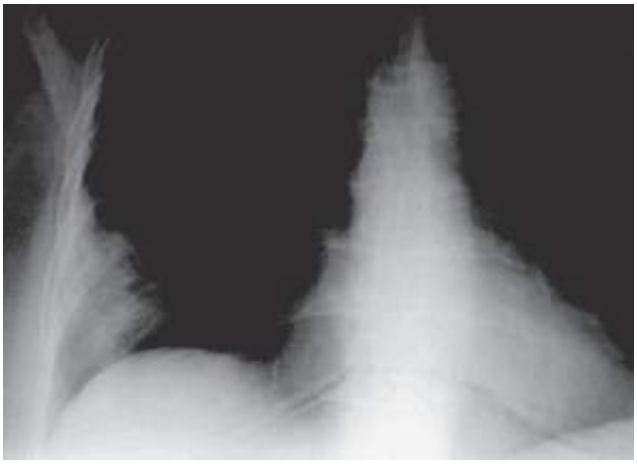

Figura 402.1 Radiografia de tórax. Tromboembolismo acometendo lobo médio do pulmão direito.

Dímero D

O dímero D, um produto de degradação da fibrina, pode ser dosado por meio de várias técnicas, sendo o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) considerado o de melhor acurácia, com sensibilidade de 97% e especificidade de 42%. O método de avaliação semiquantitativo pela técnica do látex é o mais utilizado, porém com níveis de acurácia inferiores aos do método ELISA: sensibilidade de 70% e especificidade de 76%. Ginsberg *et al.* evidenciaram alto valor preditivo negativo do dímero D, demonstrando a sua utilidade para a exclusão do diagnóstico.[14]

Marcadores de necrose miocárdica

Os marcadores da necrose miocárdica, creatinoquinase e troponina I, podem estar elevados em TEP. O infarto do ventrículo direito (VD) desencadeado por um episódio de TEP, com valores da creatinoquinase fração MB (CK-MB) acima da normalidade, foi demonstrado por Adams *et al.*[15] A elevação da troponina I está associada à disfunção do VD e a múltiplos defeitos segmentares na cintigrafia pulmonar.[16]

Duplex-scan venoso

O exame é considerado positivo quando é visualizado o trombo ou a redução da compressibilidade das veias profundas dos membros inferiores, com sensibilidade e especificidade superiores a 90% para trombose venosa proximal.[17,18] O diagnóstico da trombose venosa profunda (TVP) é um preditivo positivo para investigação de TEP em doentes que apresentem histórico sugestivo (Figura 402.2).

Cintigrafia pulmonar

Nos pacientes considerados com alta probabilidade, a especificidade da cintigrafia foi de 97%, com sensibilidade de 41%. Os pacientes considerados com alta probabilidade clínica e com alta probabilidade cintigráfica são diagnosticados como portadores de TEP, enquanto naqueles com baixa probabilidade clínica e cintigrafia pulmonar normal, esse diagnóstico é excluído.[11] Em pacientes com probabilidade baixa ou intermediária – mais de dois terços dos casos – é necessária a realização de outro método para esclarecimento do diagnóstico[11] (Figura 402.3).

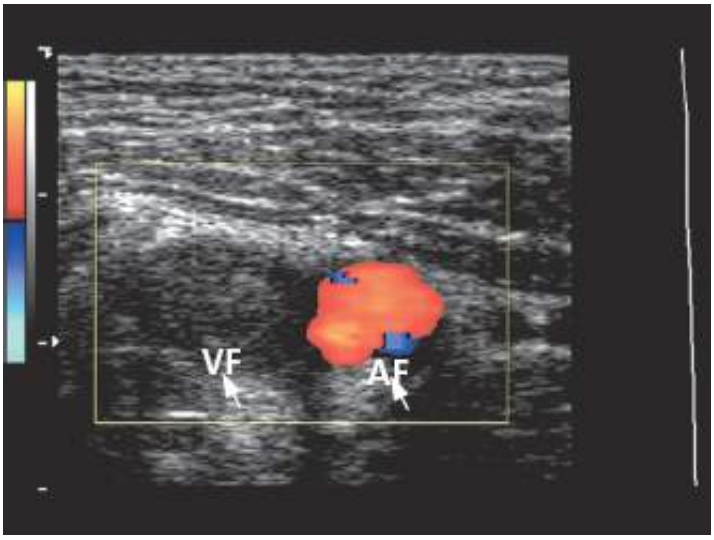

Figura 402.2 *Duplex-scan* venoso de membro inferior. Observa-se imagem heterogênea na luz venosa indicando trombo. Não há fluxo detectável na veia femoral (VF). AF = artéria femoral.

Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico não possui boa acurácia para a visualização do trombo na artéria pulmonar, sendo, entretanto, importante para a avaliação da função do VD. A disfunção do VD foi detectada em 40% dos pacientes avaliados no estudo *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER) e a sua existência determinou um aumento de duas vezes na incidência de trombos em 14 dias, e uma vez e meia em 3 meses de seguimento.[19] O ecocardiograma transesofágico possui acurácia diagnóstica superior ao transtorácico para a visualização do trombo na artéria pulmonar. Para trombos de localização central, ou seja, no tronco da artéria pulmonar ou nos ramos principais, o ecocardiograma transesofágico possui sensibilidade de 98% e especificidade de 86%.[20]

Tomografia computadorizada helicoidal

A tomografia helicoidal vem sendo amplamente utilizada na investigação de pacientes com suspeita clínica de TEP. A boa acurácia, o custo relativamente baixo – se comparado ao da arteriografia convencional – e a possibilidade de investigação de outros diagnósticos diferenciais estão entre as vantagens da tomografia computadorizada (TC). A revisão sistemática de nove estudos demonstrou sensibilidade variando de 53 a 100% e especificidade entre 81 e 100%, sendo o método mais sensível para identificar trombos nos ramos principais, lobares e segmentares.[21,22] A possibilidade da avaliação de TVP pela venografia constitui um outro atrativo para a utilização da TC, que tem a possibilidade de analisar vasos pélvicos e abdominais nos casos para os quais o *duplex-scan* apresenta limitações[23] (Figura 402.4).

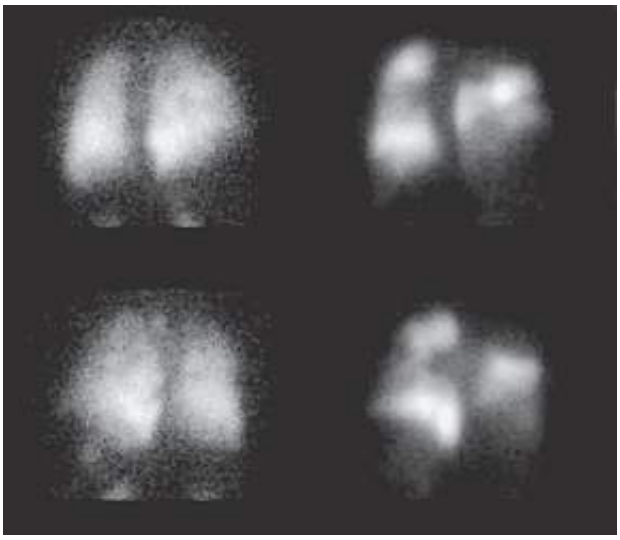

Figura 402.3 Imagens de inalação e perfusão. Projeções oblíquas posteriores do tórax. Imagens de inalação normal e

perfusão demonstrando comprometimento perfusional segmentar. Alta probabilidade de tromboembolismo pulmonar.

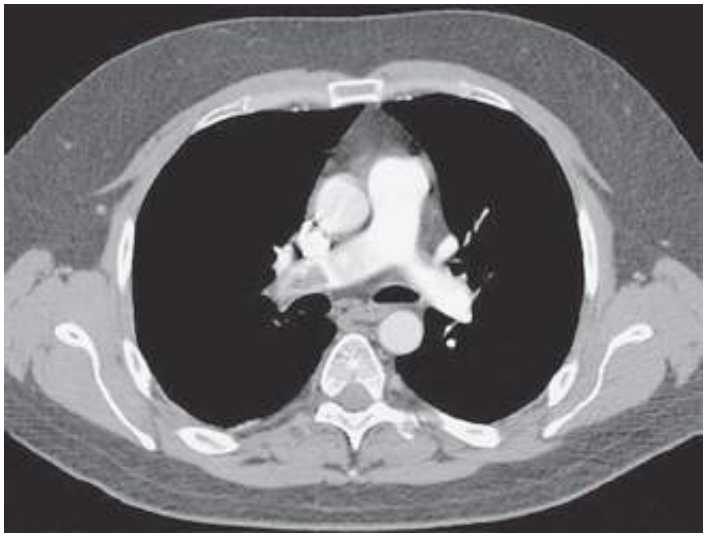

Figura 402.4 Tomografia computadorizada helicoidal de tórax. Observa-se imagem típica de embolismo pulmonar com trombo nos ramos principais da artéria pulmonar.

Ressonância nuclear magnética

A possibilidade de visualização das artérias pulmonares sem necessidade da utilização de contraste iodado e sem exposição à radiação é a principal vantagem da ressonância nuclear magnética (RNM). Em um estudo comparativo com a tomografia helicoidal, avaliado por cinco observadores, a RNM mostrou sensibilidade de 46% e especificidade de 90%.[24]

Arteriografia pulmonar

Método diagnóstico de grande valor e especificidade no tromboembolismo pulmonar. Na maioria das vezes, a arteriografia pulmonar (AGP) pode detectar as alterações morfológicas específicas do TEP. A técnica consiste em cateterismo do tronco da artéria pulmonar e injeção de contraste para a obtenção de imagem panorâmica, seguidos de cateterização seletiva da artéria pulmonar e de seus ramos para um estudo mais detalhado. Os defeitos de enchimento intraluminal são o achado positivo mais encontrado. Outros achados são: obstrução de ramos lobar, segmentar ou subsegmentar da vasculatura pulmonar; distensão da artéria pulmonar e troncos hilares, apagamento da vasculatura periférica e redução e retardamento do fluxo sanguíneo[25] (Figura 402.5).

Quadro clínico

O grande desenvolvimento da medicina fez com que pacientes em estado grave sobrevivam por períodos cada vez maiores. Isso provoca hospitalização prolongada, com aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos.

Vários são os fatores de risco para o fenômeno tromboembólico venoso, sendo os principais e mais frequentes: traumatismos, procedimentos cirúrgicos, idade superior a 40 anos, tromboembolismo venoso prévio, imobilizações, doenças malignas, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, paralisia de membros inferiores, obesidade, veias varicosas, estrogênio, parto e doença pulmonar obstrutiva crônica.[26]

O aspecto sindrômico resulta em um quadro clínico inespecífico, que inclui taquipneia, tosse com secreção esbranquiçada ou hemoptoica e dor pleurítica. A correlação entre os fatores predisponentes e o quadro clínico pode facilitar o diagnóstico, mas os quadros infecciosos pulmonares com congestão podem dificultá-lo. Dessa forma, fica evidente a necessidade de se lançar mão dos recursos diagnósticos disponíveis para iniciar a terapêutica em casos confirmados.

Um critério que se pode utilizar para estimar o risco de TEP é o escore de Wells, que utiliza parâmetros clínicos para classificar a probabilidade de risco para tromboembolismo venoso profundo. Para muitos autores, o escore de Wells tem maior valor que a análise das características individuais de cada paciente. Ele estratifica os pacientes em grupos com risco alto, intermediário e baixo para trombose venosa profunda (Tabela 402.1).

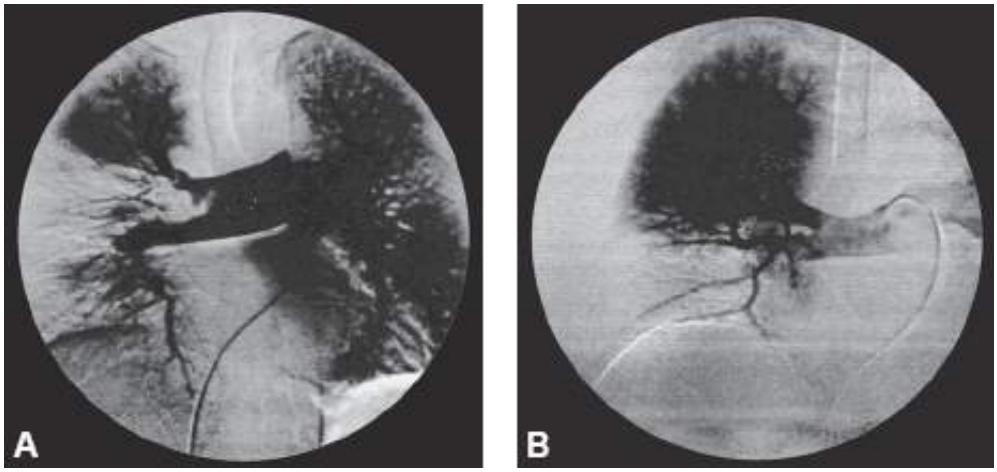

Figura 402.5 **A.** Arteriografia pulmonar panorâmica. Observa-se imagem de trombo no tronco da artéria pulmonar direita. **B.** Arteriografia pulmonar seletiva direita. Tromboembolismo pulmonar comprometendo segmentos do lobo médio pulmonar direito.

Tabela 402.1 Escore de Wells.

Critérios		Pontos
Suspeita de tromboembolismo venoso		3
Alternativa menos provável que EP		3
Frequência cardíaca > 100 bpm		1,5
Imobilização ou cirurgia nas 4 semanas anteriores		1,5
Tromboembolismo venoso ou EP prévio		1,5
Hemoptise		1
Malignidade		1
Escore	**Probabilidade de EP %**	**Interpretação do risco**
0 a 2 pontos	3,6	Baixo
3 a 6 pontos	20,5	Moderado
> 6 pontos	66,7	Alto

bpm = batimentos por minuto; EP = embolismo pulmonar.

Tratamento

Medidas gerais

A internação dos doentes que apresentam quadro de TEP será direcionada para as unidades de terapia intensiva (UTI) somente quando houver instabilidade hemodinâmica ou respiratória; isso ocorrerá principalmente em pacientes que apresentarem trombos em posições centrais – tronco da artéria pulmonar, ramos primários e secundários. Aqueles que apresentarem quadros clínicos mais brandos poderão ser internados em unidades de terapia semi-intensiva.

Anticoagulação

São indicados no tratamento anticoagulação:

- Heparina não fracionada
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

- Inibidor do fator Xa
- Anticoagulantes orais
- Antitrombínicos.

Terapia trombolítica

A terapia anticoagulante por si só não trata o êmbolo pulmonar. Vários estudos para lise do coágulo têm sido realizados com a infusão intravenosa de agentes fibrinolíticos, demonstrando que a terapia fibrinolítica melhora a perfusão pulmonar mais rapidamente se comparada à infusão de heparina isolada.[27] No entanto, devido ao risco de sangramento ocasionado pelo fibrinolítico, essa terapia tem se limitado ao subgrupo de pacientes com maior gravidade clínica. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a estreptoquinase (EK) em 1977 e o ativador tecidual do plasminogênio recombinante (r-tPA), em 1990, para tratamento do TEP. A dose intravenosa preconizada de estreptoquinase é: inicial de 250.000 UI, em 30 min, seguida de infusão contínua de 100.000 UI/h, por 24 h e, do r-tPA, 100 mg em 2 h.[25] Deve ser administrada heparina, 5.000 UI em *bolus*, seguida de 1.000 UI/h.

A terapia trombolítica influencia o tratamento do TEP; no entanto, nem todos os pacientes são candidatos à fibrinólise.[28] Esta é indicada a pacientes que representam o subgrupo de pior prognóstico: com instabilidade hemodinâmica e disfunção do VD, caracterizando TEP maciço.[25] A maior controvérsia para o uso de fibrinolíticos em TEP abrange os pacientes normotensos com evidências de disfunção do VD, que podem representar 40 a 50% dos casos. Nesse subgrupo, a trombólise melhorou a perfusão em cintigrafia pulmonar, a disfunção do VD em ecocardiograma e a resolução do trombo em arteriografia, mas não reduziu a mortalidade, quando comparada à heparina.[25] Os fibrinolíticos são especialmente contraindicados a pacientes com tendência a sangramentos, sistêmicos ou localizados. Assim, são consideradas contraindicações absolutas pacientes com:

- Sangramento ativo
- Diáteses hemorrágicas e discrasias sanguíneas
- Acidente vascular cerebral; neurocirurgia há menos de 2 meses
- Hemorragia digestiva
- Trauma recente com sangramento
- Intervenções cirúrgicas não cerebrais até 10 dias.

As contraindicações relativas são:

- Gravidez
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada (pressão de átrio direito [PAD] > 120 mmHg)
- Insuficiência renal ou hepática
- Idade superior a 75 anos
- Retinopatia diabética
- Endocardite bacteriana.[29]

A terapia trombolítica com cateter direcionado com infusão arterial intrapulmonar de drogas trombolíticas é uma técnica alternativa defendida por muitos autores, que visa acelerar a lise do coágulo e atingir mais rapidamente a reperfusão da circulação pulmonar.[30] Trabalhos experimentais mostram que o êmbolo pulmonar é dissolvido mais rapidamente quando o agente fibrinolítico é infundido por um cateter posicionado dentro do coágulo. A grande vantagem da terapia intervencionista é a capacidade de restabelecer rapidamente o fluxo sanguíneo pulmonar, em especial se houver falha na terapêutica com fibrinolítico sistêmico.[31] Outra vantagem da utilização do fibrinolítico com cateter direcionado e impactado intratombo é a possibilidade de se utilizar baixas doses de fibrinolítico com bons resultados e menor risco de sangramento. Vários autores usaram baixas doses de r-tPA intratrombo com bons resultados na lise do coágulo e na restauração da circulação pulmonar.[32–34] Nós optamos por também utilizar baixa dose de r-tPA intratrombo em três pacientes com TEP que apresentavam risco de sangramento e obtivemos bons resultados sem complicações importantes (Figura 402.6). A técnica requer o posicionamento do cateter via acesso femoral, impactado dentro do coágulo na artéria pulmonar, e a injeção em *bolus* da droga fibrinolítica, mantendo infusão contínua por 12 a 24 h. A heparinização sistêmica também é utilizada em associação com a terapia fibrinolítica (Figura 402.7).

Para potencializar a velocidade da trombólise, recentemente, vários procedimentos minimamente invasivos, como embolectomia percutânea e fragmentação do êmbolo, e a colocação de *stent* na artéria pulmonar, usados isoladamente ou em associação, têm sido indicados em casos de embolia pulmonar maciça. Existem dispositivos mecânicos no mercado que realizam a remoção, a fragmentação, a maceração e até a aspiração do coágulo. Muitas técnicas disponíveis não eliminam totalmente o coágulo, mas fragmentam o trombo em pequenas partes, as quais migram para a periferia pulmonar, abrindo a circulação pulmonar principal. O balão de angioplastia está sendo usado há vários anos para fragmentação do êmbolo pulmonar, levando rapidamente à restauração do fluxo sanguíneo, à melhora do débito cardíaco e à redução da pressão na artéria pulmonar.

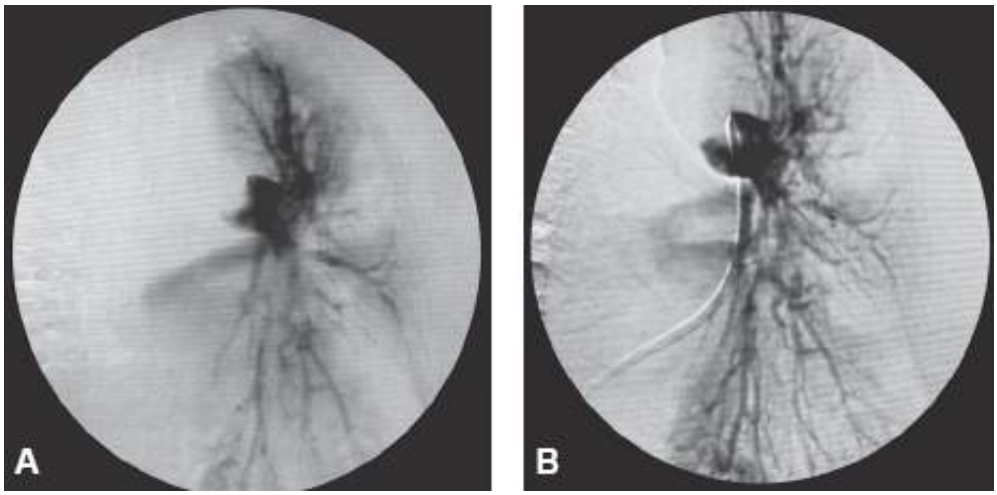

Figura 402.6 **A.** Arteriografia seletiva pulmonar esquerda evidenciando êmbolos na artéria pulmonar esquerda, com ausência de fluxo no lóbulo inferior. **B.** Arteriografia de controle após 24 h com infusão de baixa dose de r-tPA e com cateter posicionado intratrombo. Observa-se lise de grande parte dos êmbolos e melhora da perfusão no lóbulo inferior do pulmão esquerdo. r-tPA = ativador tecidual do plasminogênio recombinante.

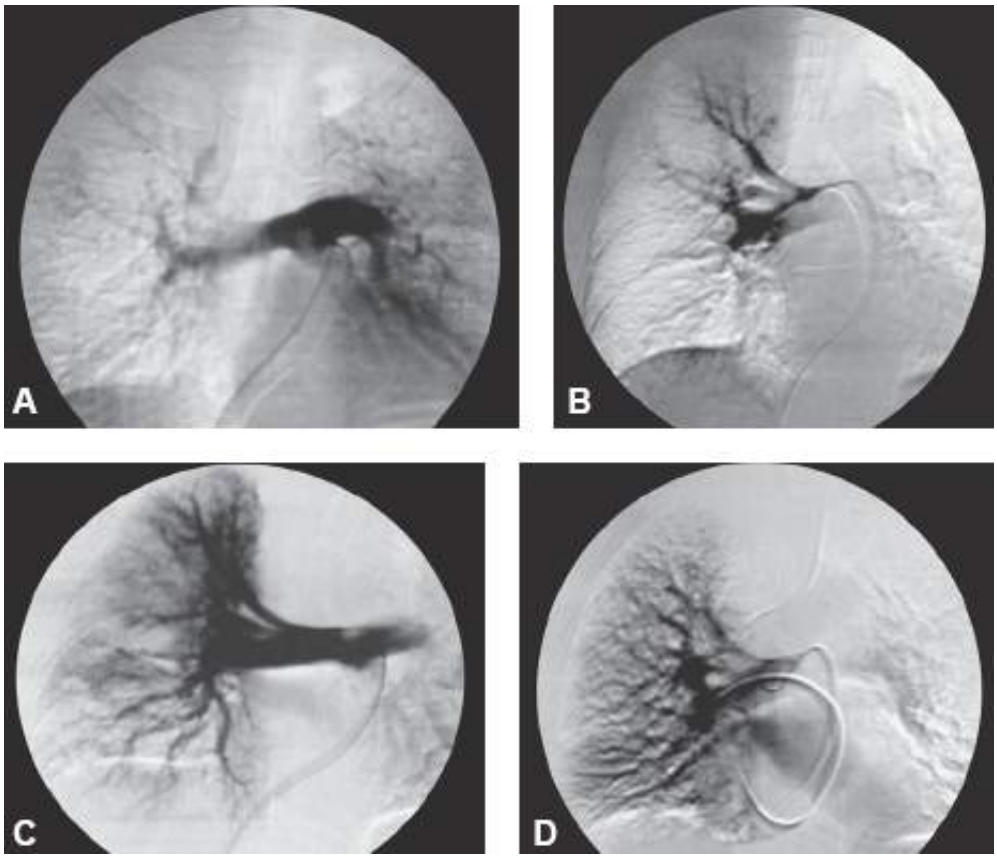

Figura 402.7 **A.** Arteriografia do tronco da pulmonar. **B.** Arteriografia seletiva pulmonar direita. Embolismo pulmonar do lóbulo inferior direito. **C.** Arteriografia de controle após 24 h. Terapia realizada com infusão de baixa dose de r-tPA com cateter posicionado intratrombo. Observa-se melhora significativa da vascularização pulmonar. **D.** Arteriografia seletiva do pulmão direito – pós-fibrinólise – controle tardio (4 dias). r-tPA = ativador tecidual do plasminogênio recombinante.

O aumento da superfície do coágulo causado pela fragmentação é o maior contribuinte para potencializar a

trombólise nesse tipo de caso. A melhora pós-procedimento é genericamente percebida, mas os aumentos da sobrevida e da perfusão pulmonar a longo prazo ainda devem ser consistentemente demonstrados. Embora seja cabível assumir que a reperfusão precoce pode melhorar os resultados a longo prazo, são necessários estudos randomizados mais amplos para comprovar essa hipótese. Em um relatório recente, a lise rápida do coágulo foi obtida em 94% dos pacientes, com lise mais evidenciada em 66% com uso do r-tPA.[27]

Verstraete *et al.*,[35] em 1988, publicaram um estudo multicêntrico comparativo do tratamento intrapulmonar *versus* o tratamento intravenoso de TEP maciço com r-tPA. Esse estudo não mostrou benefício significativo comparando as duas técnicas e também sugeriu que a infusão prolongada de r-tPA por mais de 7 h é superior à infusão de 50 mg por 2 h. Entretanto, ele não usou a técnica padrão atualmente praticada, que é a impactação do cateter dentro do trombo, a fragmentação do trombo e a administração da droga em *bolus*.

O esquema terapêutico proposto com a administração do agente trombolítico cateter-direcionado intrapulmonar é:[27,30,36,37]

- *r-tPA*: 10 mg em *bolus*, seguido de 20 mg/h em 2 h (total de 50 mg) ou 100 mg por 7 h
- *Heparina*: infusão de 1.000 UI/h, mantendo o tempo de tromboplastina ativada (TTPA) entre 1,5 a 2,5 vezes o valor basal.

O nível do fibrinogênio deverá ser monitorado em intervalos de 4 a 6 h e, se os níveis caírem para menos de 30 a 40% do valor inicial, a infusão do fibrinolítico deve ser reduzida ou até mesmo interrompida. O produto de degradação da fibrina e os antígenos r-tPA também podem ser medidos.

O principal efeito colateral do fibrinolítico é o sangramento. Ele ocorre em um terço dos pacientes e depende da dose e da duração da terapia fibrinolítica. Na maioria dos casos, o sangramento é localizado e de pequena monta, no nível do local da punção ou de entrada de cateteres. O risco de sangramento é maior quando se utiliza a IV em doses sistêmicas, em comparação com administração localizada cateterdirecionada intratrombo; em doses baixas, no entanto, ainda não está devidamente comprovado.[31]

Cirurgia

Quando o TEP é maciço, existe o comprometimento do estado hemodinâmico e circulatório, evoluindo com choque, às vezes, irreversível. Se os pacientes não responderam ou têm contraindicação à trombólise e permaneceram instáveis a despeito do tratamento intensivo, a trombectomia cirúrgica é o tratamento a ser realizado.

O melhor resultado cirúrgico é reservado para os casos de obstrução subtotal do tronco da artéria pulmonar ou dos seus ramos principais. A mortalidade dos pacientes submetidos à embolectomia é elevada, principalmente pela gravidade do estado de quem sofre tal procedimento.[25]

Filtro de veia cava

O TEP persiste como causa importante de morbidade e mortalidade, apesar de todos os esforços desenvolvidos para aperfeiçoar a profilaxia e o diagnóstico precoce da TVP, sua principal causa. O tratamento básico do TEP é a anticoagulação. No entanto, nos casos em que essa terapêutica não é eficaz ou não pode ser utilizada, é necessário optar por procedimentos de interrupção venosa, visando impedir a passagem de êmbolos para o pulmão. Essas operações começaram com a ligadura da veia femoral e evoluíram para ligadura, plicatura e colocação externa de clipes na veia cava inferior (VCI), até chegarem, recentemente, aos filtros internos de veia cava.

Os filtros intraluminais de VCI são dispositivos seguros, de baixa morbidade e eficientes na prevenção do TEP e na manutenção da perviedade venosa local.

Existem vários tipos de filtros disponíveis no mercado e revisões de várias séries clínicas indicando que esse dispositivo é eficaz na prevenção do TEP, sendo um método muito popular.[29,38,39] Esses dispositivos podem ser introduzidos por via percutânea, por acesso femoral ou jugular e posicionados na VCI. Deve ser realizada uma cavografia de controle para se avaliar a extensão da trombose em VCI, sua anatomia, duplicação, tortuosidade e calibre[40] (Figura 402.8).

Os filtros da veia cava estão indicados a:

- Prevenção da TEP em pacientes com contraindicação à anticoagulação
- Pacientes que apresentam recorrência do tromboembolismo venoso a despeito do tratamento anticoagulante
- Quando a anticoagulação bem controlada falha em prevenir a ocorrência de TEP.

Para pacientes com grave disfunção cardíaca ou pulmonar – situações de alto risco de tromboembolismo – alguns autores sugerem o filtro de veia cava.

Os filtros estão sendo indicados como terapia profilática a pacientes com alta probabilidade de desenvolver TVP e TEP e que não podem receber heparina profilática como, por exemplo, os politraumatizados com lesões extensas e graves.

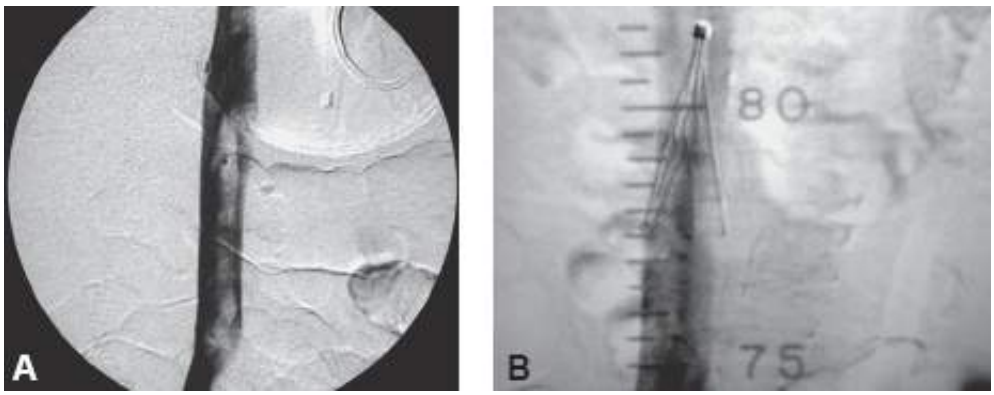

Figura 402.8 **A.** Cavografia evidenciando trombo na veia cava inferior. **B.** Filtro de Greenfield nela posicionado.

Capítulo 403

Coagulopatia no Paciente em Estado Grave

Alexandre Toledo Maciel e Luciano César Pontes Azevedo

Introdução

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) com frequência apresentam algum grau de comprometimento no seu sistema de coagulação. Alguns são ali internados primariamente por causa da coagulopatia e suas consequências clínicas (basicamente sangramentos de monta ou eventos tromboembólicos). Entretanto, muitas vezes, a coagulopatia se desenvolve já dentro da UTI como complicadora da doença de base, ou mesmo de terapias instituídas, tendo grande repercussão em termos de prognóstico e morbimortalidade desses pacientes.

Serão discutidos separadamente, neste capítulo, três grandes tópicos que abrangem a essência da maioria das causas de coagulopatia em pacientes em estado crítico. De início, serão abordadas as plaquetopenias, por serem bastante prevalentes e por representarem, para muitos pacientes, um fator preditivo independente de má evolução e prognóstico desfavorável. Em seguida, será discutida a coagulação intravascular disseminada (CIVD) que, apesar de ser causa de boa parte das plaquetopenias que ocorrem na UTI, por sua complexidade e recentes avanços no diagnóstico e tratamento merece ser discutida de forma isolada. Por fim, será abordado o tópico de coagulopatias específicas da doença hepática, outra entidade bastante prevalente nas UTI.

Plaquetopenia em unidade de terapia intensiva

Plaquetopenia (ou trombocitopenia), definida como contagem plaquetária inferior a 150.000/mm^3, é provavelmente o distúrbio da hemostasia mais comum em pacientes em estado crítico. Estudos conduzidos em UTI clínicas e cirúrgicas[1,2] mostram que 20 a 40% dos pacientes apresentam plaquetopenia em algum momento durante o período de internação e 10 a 20% cursam com diminuição importante das plaquetas (inferior a 50.000/mm^3). Embora a causa não fosse identificada em alguns casos, a maioria estava associada a sepse, CIVD, quimioterapia e transfusão sanguínea maciça (plaquetopenia dilucional). Plaquetopenia parece estar associada a maior tempo de internação hospitalar e servir como um importante marcador de gravidade da doença e fator preditivo isolado de pior prognóstico,[3] mesmo quando não associada a maior incidência de sangramentos.[4]

São basicamente cinco os mecanismos que levam à plaquetopenia,[5] a saber:

- Diminuição da produção plaquetária
  - Infecções virais (vírus da imunodeficiência humana [HIV], vírus Epstein-Barr [EBV], parvovírus, caxumba, rubéola)
  - Infiltrações neoplásicas ou infecciosas (tuberculose, fungos)
  - Drogas ou toxinas (álcool, rádio e quimioterapia)
  - Deficiências nutricionais (ácido fólico e vitamina B_{12})
  - Doenças congênitas ou adquiridas da hematopoese (aplasia de medula, síndromes mieloproliferativas)
  - Doença hepática (diminuição da produção de trombopoetina)
- Aumento da destruição e do consumo plaquetário (imunes e não imunes)
  - Púrpura trombocitopênica imune (idiopática, drogas, infecções)
  - Destruição aloimune (pós-transfusão, pós-transplante)
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Púrpura trombocitopênica trombótica

    - Síndrome hemolítico-urêmica
    - Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
    - Síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas, plaquetopenia)
    - Destruição mecânica (circulação extracorpórea, hemangioma cavernoso gigante)
- Dilucional
    - Perda sanguínea maciça e suporte transfusional
- Sequestro esplênico das plaquetas circulantes
    - Esplenomegalia decorrente de infiltração tumoral
    - Congestão esplênica decorrente de hipertensão portal
- Pseudoplaquetopenia
    - Aglutininas dependentes de ácido etilenodiaminotetracético
    - Anticoagulação insuficiente da amostra de sangue.

Esses mecanismos podem englobar desde defeitos na produção até destruição periférica e consumo aumentado, ou ainda sequestro esplênico das plaquetas circulantes. A caracterização da causa da plaquetopenia é muito útil na escolha da terapia adequada.

Além de história e exame físico cautelosos, a avaliação inicial da plaquetopenia deve incluir a análise das outras linhagens sanguíneas e de lâmina de sangue periférico. A presença de esquizócitos (hemácias fragmentadas) é compatível com o diagnóstico de microangiopatia. Hemácias em lágrima, hemácias nucleadas ou ainda precursores imaturos de granulócitos sugerem infiltração medular (mieloftise) por fibrose, doença granulomatosa, câncer metastático ou mesmo uma disfunção primária da hematopoese, como as leucemias. Anisocitose plaquetária é característica das síndromes mieloproliferativas, mielodisplásicas ou disfunções plaquetárias. As plaquetas gigantes, quando presentes, falam a favor de doenças que cursam com intensa destruição periférica, como a púrpura trombocitopênica imune.

A seguir serão discutidas algumas das principais causas de plaquetopenia em pacientes internados em UTI.

Plaquetopenia induzida por drogas

Plaquetopenias induzidas por drogas podem ser de difícil diagnóstico porque diversos medicamentos podem provocar plaquetopenia, e pacientes em estado crítico, em geral, estão utilizando inúmeras medicações. Plaquetopenia induzida por heparina é uma entidade à parte e será discutida com mais detalhes adiante. Outras medicações sabidamente causadoras de plaquetopenia e de uso frequente em UTI são:[6,7] ácido acetilsalicílico, tiazídicos, furosemida, carbamazepina, ácido valproico, sulfametoxazol-trimetoprima, quinidina e fenitoína. O diagnóstico costuma ser de exclusão, não sendo recomendada rotineiramente a pesquisa de anticorpos antiplaqueta pela falta de sensibilidade e especificidade do método.[8] Hipoplasia ou aplasia megacariocítica isolada é rara, porém deve ser considerada em pacientes em uso de tiazídicos, álcool e estrógenos.

Plaquetopenia induzida por heparina

De forma diferente das outras plaquetopenias induzidas por drogas, a plaquetopenia induzida por heparina (TIH) costuma se manifestar clinicamente por eventos trombóticos e não por sangramentos. É causa incomum de plaquetopenia em pacientes críticos, com incidência em torno de 0,3 a 0,5%.[9]

São dois os tipos de TIH: o tipo I, mais comum, acomete de 10 a 20% dos pacientes recebendo heparina não fracionada, não tem etiologia imunológica e se manifesta precocemente (entre o 1º e o 4º dia de tratamento). Em geral, os níveis de plaquetas não caem abaixo de 100.000/mm^3. Eventos hemorrágicos e trombóticos são raros e o manejo consiste apenas em observação, havendo normalização da contagem plaquetária na maioria dos pacientes, mesmo com a continuação do emprego da heparina.[10]

O tipo II, em contrapartida, está associado a eventos trombóticos em 30 a 80% dos casos, a maioria em território venoso (quatro vezes mais comum que em vasos arteriais).[5] Embolismo pulmonar grave ocorre em cerca de 25% dos pacientes com trombose.[11] Sua incidência é menor que a TIH tipo I, acometendo entre 1 e 3% dos indivíduos em uso de heparina não fracionada, sendo de início mais tardio (5º ao 10º dia do início do tratamento). É

mediada por anticorpos que reagem com o complexo heparina-fator 4 plaquetário e tende a induzir plaquetopenias mais importantes (reduções de, em média, até 50.000/mm^3). É importante notar que 10 a 15% dos pacientes com TIH tipo II apresentam declínio na contagem de plaquetas apenas dentro da faixa de normalidade, ou seja, plaquetas acima de 150.000/mm^3 e, mesmo assim, manifestam eventos trombóticos.[11] Portanto, para qualquer paciente com diminuição de 50% ou mais nos níveis plaquetários, iniciada 5 a 10 dias após o início da heparina, deve cogitar-se o diagnóstico de TIH tipo II. Os ensaios para diagnóstico são basicamente de 2 tipos: (a) dosagem dos anticorpos contra o complexo heparina-fator 4 plaquetário e (b) ensaio "funcional" no qual se evidencia a ativação plaquetária na presença de heparina. Outro dado relevante é que pacientes que tenham recebido heparina nos últimos 3 a 4 meses podem apresentar TIH tipo II de início mais precoce. Sempre que se suspeitar do diagnóstico de TIH tipo II, o uso de heparina deve ser suspenso, mesmo em se tratando de heparina de baixo peso molecular (HBPM). Embora o uso de HBPM mais raramente cause TIH, a reação cruzada de anticorpos com heparina não fracionada ocorre em praticamente 100% dos casos, podendo perpetuar o processo, não sendo recomendada, portanto, como medicação anticoagulante substituta.

Como os pacientes estão em grande risco ou até já desenvolveram eventos tromboembólicos, a anticoagulação é obrigatória.[12] São três as opções atualmente aprovadas como anticoagulantes alternativos em pacientes com TIH tipo II: a lepirudina, também chamada de r-hirudina (hirudina recombinante), o argatroban, ambos inibidores diretos da trombina, e o danaparoide (um análogo sintético da heparina).[9] A lepirudina não apresenta reação cruzada com anticorpos induzidos por heparina e sua monitoração é feita pelo tempo de tromboplastina ativada (TTPA), tal qual a heparina não fracionada. Já os danaparoides apresentam reação cruzada fraca com anticorpos induzidos por heparina em 10 a 40% dos casos (de importância clínica incerta) e seu monitoramento requer a dosagem de antifator X, o que é uma desvantagem em relação à lepirudina. Em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se preferencialmente o uso do argatroban.

Por fim, o uso de varfarina também está contraindicado, pois a deficiência adquirida de proteína C induzida por cumarínicos pode exacerbar o efeito pró-trombótico da TIH tipo II. Seu uso só deve ser liberado quando a contagem de plaquetas for superior a 150.000/mm^3 e o quadro de TIH tipo II estiver claramente em resolução.[11] Alguns autores recomendam que, nos primeiros dias de uso de varfarina, a medicação anticoagulante substituta seja mantida.[13] A transfusão plaquetária deve ser restrita a casos de sangramento ativo ou para realização de procedimentos invasivos com alto risco de sangramento.

Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) são doenças que apresentam características semelhantes, de modo que são consideradas, por alguns autores, expressões distintas do mesmo processo patológico: a microangiopatia trombótica.[14] Caracterizam-se classicamente por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, febre, alterações renais e neurológicas. A SHU caracteristicamente apresenta um acometimento renal mais marcante, que é o componente principal da síndrome. Embora semelhantes, a fisiopatologia é distinta: na PTT, ocorre ativação plaquetária; na SHU, há lesão endotelial, sobretudo na vasculatura renal.[5] De todos os elementos da síndrome, a anemia microangiopática e a plaquetopenia estão sempre presentes, ao passo que a febre é a menos comum. Os achados neurológicos costumam ser difusos, como cefaleia e confusão mental (mas lesões focais podem ocorrer) e, assim como a disfunção renal (proteinúria, oligúria), só são observados em pacientes com plaquetopenia[15] inferior a 30.000/mm^3. Os testes de coagulação em geral estão normais e não há aumento de produtos de degradação de fibrina. Inúmeras condições estão relacionadas com o desenvolvimento das microangiopatias trombóticas, incluindo infecções enteroemorrágicas (como a produzida pela *E. coli* 0157:H7), neoplasias (adenocarcinoma mucinoso de trato gastrintestinal, pâncreas e próstata), intoxicação por drogas (ticlopidina, mitomicina, ciclosporina), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipídio), AIDS, gravidez, puerpério[5] e ainda hipertensão grave, transplantes, válvulas protéticas.[16]

A PTT tem evolução de dias a semanas na maioria dos pacientes, porém eventualmente se perpetua por meses. Assim que o diagnóstico de PTT ou SHU é estabelecido, o tratamento com plasmaférese deve ser iniciado. Sessões diárias devem ser realizadas até que a contagem de plaquetas e os níveis de desidrogenase láctica (DHL) (marcador de hemólise e isquemia tecidual) normalizem. O acometimento neurológico tende a reverter paralelamente ao aumento da contagem de plaquetas e a disfunção renal é a última a reverter em grande parte dos casos. Quando há

falha ou recidiva, duas sessões diárias de plasmaférese podem ser a melhor opção.[5] Outras alternativas terapêuticas a serem consideradas são corticoides em altas doses nos casos sem disfunção renal ou neurológica importante e ácido acetilsalicílico e dipiridamol como terapia adjuvante.[17] Transfusões de plaquetas estão formalmente contraindicadas, pelo risco de exacerbação dos eventos trombóticos.

Embora até hoje a distinção entre PTT e SHU tenha sido bastante arbitrária, alguns estudos mais recentes tendem a mostrar um evento fisiopatológico diferente entre a PTT e as demais microangiopatias trombóticas: uma deficiência importante na metaloprotease que cliva o fator de von Willebrand. Dessa maneira, um ensaio para dosar a atividade dessa metaloprotease (conhecida como ADAMTS 13) poderia distinguir entre PTT e SHU, bem como outros tipos de microangiopatias trombóticas.[16,18] No momento, esse ensaio ainda está pouco disponível, sendo realizado apenas em laboratórios especializados.

Pré-eclâmpsia e síndrome hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia

Cerca de 15% das gestantes com pré-eclâmpsia (hipertensão, edema e proteinúria) apresentam plaquetopenia e até um terço delas manifesta plaquetopenia grave (inferior a 50.000/mm^3).[19] A síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia) pode complicar os quadros de pré-eclâmpsia, tendendo a cursar com plaquetopenias mais graves e CIVD em até 20% dos casos. Embora a síndrome HELLP esteja comumente associada à pré-eclâmpsia, uma pode se manifestar na ausência da outra.

As manifestações hematológicas dessas doenças ocorrem normalmente no terceiro trimestre de gravidez, resolvendo-se logo nos primeiros dias após o parto. Entretanto, 30% das pacientes iniciam os sintomas em até 7 dias após o parto. Na HELLP pré ou pós-parto, o uso de corticoides parenterais parece ser benéfico, reservando-se a plasmaférese para os casos arrastados, evoluindo com insuficiência renal ou sinais neurológicos. A transfusão plaquetária é recomendada em plaquetopenias inferiores a 20.000/mm^3, pelo risco de hematoma hepático, embora não existam evidências claras de que a transfusão profilática previna esse tipo de complicação.

Transfusão de plaquetas

A transfusão de plaquetas, como qualquer outra transfusão de hemoderivados, deve ser restrita a situações bastante específicas. Apenas pacientes com sangramento ativo ou em sério risco de complicações hemorrágicas e trombocitopênicos (ou com disfunção plaquetária) devem ser considerados. Sangramentos cirúrgicos, por exemplo, não costumam ocorrer com contagem de plaquetas superior a 50.000/mm^3. Sangramentos espontâneos só passam a ser comuns com contagem inferior a 10.000/mm^3. É importante acrescentar que, em casos de PTT ou TIH tipo II, a transfusão de plaquetas costuma estar contraindicada, pois poderia favorecer a formação ou perpetuação dos fenômenos trombóticos. Entretanto, ainda existem dúvidas na literatura quanto ao real dano causado pela transfusão plaquetária em casos de PTT. Alguns autores não observaram efeitos adversos quando a transfusão foi necessária para a realização de procedimentos invasivos.[20,21]

Desse modo, um gatilho transfusional de 5.000 a 10.000/mm^3 é recomendado para pacientes sem sangramentos ou apenas com petéquias e equimoses e sem nenhuma outra condição que predisponha a sangramentos graves. Em pacientes com infecção e/ou febre (condições que aumentam o risco de sangramento), esse valor[5] pode ser aumentado para 15.000 a 20.000/mm^3. Apenas quando houver sangramento ativo ou no preparo para procedimentos invasivos, o gatilho passa a ser mais alto: 50.000/mm^3. Avaliação do tempo de sangramento não é recomendada na decisão de transfundir plaquetas, pois o teste sofre interferências consideráveis de vários fatores técnicos.[5] Nos casos de PTT e SHU, com as controvérsias ainda existentes, o mais adequado parece ser limitar a transfusão plaquetária aos casos de plaquetopenia grave refratária e quando houver necessidade de procedimentos invasivos.[20]

A transfusão de aférese de plaquetas é sempre a primeira opção, pois, por ser proveniente de doador único, diminui uma série de riscos associados à transfusão (aloimunização, risco de infecções virais). Uma aférese corresponde a 6 a 10 unidades de plaquetas, elevando o número total, em média, em 20.000 a 30.000/mm^3, respectivamente,[22] embora alguns estudos descrevam rendimento maior por unidade transfundida.

Coagulação intravascular disseminada

A CIVD é uma síndrome que consiste na intensa ativação intravascular do sistema de coagulação e deposição disseminada de fibrina. É resultante, essencialmente, da formação excessiva de trombina pelo desequilíbrio entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico. Manifesta-se secundariamente a inúmeras condições patológicas e, em especial, aos quadros sépticos, sobretudo no ambiente de terapia intensiva. São exemplos de condições patológicas:

- Sepse causada por qualquer tipo de microrganismo
- Trauma (politrauma, embolismo gorduroso, traumatismo cranioencefálico)
- Pancreatite grave
- Neoplasias (tumores sólidos e doenças linfo/mieloproliferativas)
- Doenças obstétricas (ruptura de placenta, embolismo de líquido amniótico)
- Anormalidades vasculares (hemangiomas gigantes – síndrome de Kasabach-Merrit e aneurismas de grandes vasos)
- Insuficiência hepática avançada
- Reações imunológicas ou tóxicas (picadas de cobra, drogas ilícitas, graves reações transfusionais, rejeição pós-transplante).

A CIVD é um componente importante da fisiopatogenia da insuficiência de múltiplos órgãos, uma vez que leva à oclusão de vasos de pequeno e médio calibre pela intensa formação de trombos, contribuindo assim, de forma significativa, para o aumento da morbimortalidade da sepse. Sua presença é considerada um importante fator preditivo de morte nesses pacientes.[23]

Fisiopatogenia

A formação sistêmica de fibrina, peça central no desenvolvimento da CIVD, resulta basicamente de três mecanismos: aumento da formação de trombina, supressão dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos e atraso na remoção da fibrina por comprometimento do sistema fibrinolítico.[24]

Todo esse processo tem origem na estimulação da via extrínseca da coagulação (mediada pelo complexo fator tecidual/fator Vila) induzida por citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral a (TNF-α). A origem do fator tecidual nem sempre é evidente, podendo ser expressa em monócitos em resposta ao aumento dessas citocinas ou em células do endotélio vascular, embora o papel da expressão endotelial de fator tecidual na CIVD ainda precise ser elucidado.[24] A via intrínseca da coagulação parece contribuir para a disseminação do processo,[25] bem como a crescente exposição de superfícies fosfolipídicas com cargas negativas em células ativadas, lesadas ou apoptóticas. Essas superfícies são capazes de ativar ainda mais o processo de coagulação e perpetuá-lo.[26,27]

Os três principais anticoagulantes fisiológicos no organismo humano – antitrombina, sistema das proteínas S e C e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI, *tissue factorpathway inhibitor*) parecem estar comprometidos na CIVD, bem como o sistema fibrinolítico, cujo principal responsável é o aumento nos níveis séricos do inibidor da ativação do plasminogênio tipo I.

A antitrombina, principal inibidora da trombina, tem os seus níveis plasmáticos bastante reduzidos na CIVD, o que é atribuído não apenas ao aumento do seu consumo pelo exacerbado processo de coagulação, mas também pelo aumento da sua degradação por elastases produzidas pelos neutrófilos ativados e comprometimento da sua síntese.[24]

O comprometimento da atividade da proteína C é causado, fundamentalmente, por três mecanismos: diminuição da sua produção, diminuição da atividade da trombomodulina endotelial (a qual é responsável pela ativação da proteína C) e diminuição dos níveis da fração livre da proteína S, cofator essencial da proteína C.

Em pacientes com CIVD, o TFPI parece não regular de forma eficiente a atividade do fator tecidual, contribuindo para a perpetuação do processo de coagulação.

Embora haja uma importante atividade fibrinolítica na CIVD, com aumento dos níveis circulantes de produtos de degradação de fibrina (ver a seguir), essa atividade não consegue contrabalançar a intensa deposição de fibrina que caracteriza a doença. Esse desequilíbrio entre geração e degradação da fibrina tem a contribuição dos níveis aumentados do inibidor da atividade do plasminogênio tipo I, que é o principal inibidor fisiológico da fibrinólise.[28] A intensidade da atividade fibrinolítica parece ter relação com a evolução ou não para a temida insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS). Pacientes que evoluem com IMOS apresentam atividade fibrinolítica mais

comprometida em relação àqueles com CIVD que não evoluem com IMOS.[29]

Diagnóstico

É estabelecido a partir de dados clínicos e laboratoriais. Clinicamente, o espectro de manifestações é amplo, podendo ocorrer sangramentos incoercíveis, inclusive de pele, mucosas e locais de punção, até eventos tromboembólicos, associados a sinais e sintomas de hipoperfusão nos diferentes órgãos.

Não existe exame laboratorial que seja isoladamente marcador de presença ou ausência da CIVD. Entretanto, o somatório de uma condição clínica que predispõe à síndrome com o resultado de alguns exames laboratoriais pode fazer o diagnóstico com algum grau de certeza. Esses exames são: contagem plaquetária menor que 100.000/mm^3 ou rápido declínio da contagem inicial, alargamento dos tempos de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada), presença de produtos de degradação de fibrina (p. ex., dímero D) em níveis elevados no plasma e baixos níveis de inibidores da coagulação, como a antitrombina. A dosagem do fibrinogênio costuma ter baixa sensibilidade e ser um marcador apenas de casos avançados e graves, uma vez que seus níveis podem estar normais em vigência da CIVD, por se tratar de proteína de fase aguda, ou seja, o aumento do consumo pode ser compensado por aumento da produção em quadros inflamatórios sistêmicos. Embora haja outros testes laboratoriais mais sofisticados que medem a quantidade de fibrina solúvel ou a formação de trombina, tais exames não estão disponíveis na prática clínica diária. É importante ressaltar que a avaliação seriada dos testes laboratoriais costuma ajudar a fazer o diagnóstico mais do que uma medida isolada.

A International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) propôs, em 2001, dois algoritmos distintos: um para o diagnóstico de CIVD estabelecida, que abrange os exames já descritos e outro para o diagnóstico de CIVD em progressão, que engloba também a dosagem de marcadores mais especializados da coagulação (dosagem de antitrombina, proteína C e complexos trombina-antitrombina e plasmina-a_2-antiplasmina) e enfatiza a importância da evolução temporal dos marcadores para o diagnóstico.[30]

Alguns estudos dividem a CIVD em aguda e crônica. A aguda, caracteristicamente presente nos casos de sepse, teria uma manifestação clínica na qual predominariam sangramentos importantes, enquanto a forma crónica ou "compensada" da CIVD, mais associada a condições crónicas como neoplasias, teria um diagnóstico laboratorial menos evidente e poderia se manifestar clinicamente por eventos trombóticos recorrentes.

Tratamento

O principal elemento no tratamento adequado da CIVD é a resolução da doença de base que predispôs à síndrome. Em alguns casos, a CIVD se resolve poucas horas após a resolução da condição clínica de base (p. ex., ruptura de placenta ou embolismo de líquido amniótico).[31] Entretanto, em casos de CIVD relacionada com sepse ou síndromes inflamatórias sistêmicas, a resolução do quadro pode levar dias, mesmo com tratamento adequado.

Paralelamente à formação de trombos, o excessivo consumo de fatores de coagulação e plaquetas predispõe o paciente com CIVD a importantes sangramentos. Esse processo simultâneo de intensa coagulação e de maior propensão a sangramentos torna complexo o manejo clínico dessa síndrome.[24] A transfusão de plasma e/ou plaquetas não deve ser guiada isoladamente apenas pelos resultados dos exames laboratoriais, mas sim quando houver sangramento ativo, necessidade de realização de procedimentos invasivos ou em situações de grande risco de complicações hemorrágicas (p.ex., pós-operatórios). O crioprecipitado, que contém os fatores VIII e XIII, além de fibrinogênio, fibronectina e fator de von Willebrand, pode ser indicado a pacientes com sangramento e níveis de fibrinogênio sérico inferiores[32] a 100 mg/dℓ. Uma unidade de crioprecipitado (20 a 30 mℓ) para cada 10 kg de peso corpóreo aumenta o fibrinogênio plasmático em cerca de 50 mg/dℓ.

Embora a anticoagulação com heparina tenha sido capaz de inibir, pelo menos parcialmente, a ativação da coagulação em sepse e em outras causas de CIVD em estudos experimentais, não há estudos clínicos controlados demonstrando seu benefício no manejo da CIVD. Além disso, a segurança do uso da heparina em pacientes com propensão a sangramentos é ainda questionável. Entretanto, a maioria dos pacientes com CIVD deve receber profilaxia adequada de trombose venosa profunda,[33] o que pode ser obtido com heparina em baixas doses. Em vista disso, há casos em que a administração de heparina subcutânea ou mesmo intravenosa em baixas doses pode estar indicada, reservando-se a heparina em altas doses apenas para pacientes com tromboembolismo clinicamente manifesto ou intensa deposição de fibrina, como *em purpura fulminam* (Figura 403.1).[34]

O uso de HBPM, em particular a dalteparina, também tem sido estudado em CIVD e, apesar de se mostrar superior à heparina não fracionada em termos de menor incidência de sangramentos e melhora de disfunção orgânica, não está associada a melhora significativa em termos de sobrevida.[35]

Intuitivamente, o anticoagulante mais apropriado para uso em CIVD seria aquele que inibisse a atividade do fator tecidual. O uso da TFPI ou tifacogina (inibidora recombinante da via do fator tecidual) foi inicialmente promissor,[36] porém um estudo controlado e randomizado[37] não mostrou redução de mortalidade em pacientes com sepse grave e ainda aumentou o risco de sangramentos. Um inibidor potente e específico do complexo fator tecidual/fator Vila e fator Xa foi desenvolvido e denominado rNAPc2, embora não existam grandes estudos clínicos que comprovem sua eficácia.

Uma vez que a antitrombina é uma das mais importantes inibidoras fisiológicas da coagulação, o uso de concentrados de antitrombina tem sido amplamente investigado em pacientes com CIVD, sobretudo de origem séptica. A maioria dos estudos mostra algum benefício em termos de duração da CIVD e melhora de função orgânica, porém uma diminuição estatisticamente significativa de mortalidade não foi obtida em nenhum dos estudos[23,38,39] isoladamente, apenas em meta-análises.

Entre os inibidores fisiológicos da coagulação, o único que foi liberado para uso por anos na sepse grave/choque séptico foi a drotrecogina oc-ativada (proteína C ativada recombinante). O estudo PROWESS[40] demonstrou benefício significativo em pacientes com *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II maior que 24 ou com duas ou mais falências orgânicas, com menos de 48 h de evolução. Nesse grupo, entretanto, houve tendência a risco aumentado de eventos hemorrágicos importantes. O estudo ADDRESS[41] mostrou posteriormente que, em pacientes com baixo risco de morte (APACHE II inferior a 25 ou menos de duas disfunções orgânicas), o risco de sangramentos significativos associado à ausência de benefício comprovado contraindicavam seu uso nesses pacientes. As principais contraindicações ao seu uso eram: pacientes com alto risco de complicações hemorrágicas (plaquetopenia inferior a 30.000/mm^3, INR* > 3,0), gestantes, idade inferior a 18 anos, transplantados, renais crônicos dialíticos, cirróticos e pacientes com AIDS e última contagem de CD4 inferior[40] a 50. O fato de a proteína C ativada possuir propriedades anti-inflamatórias e antiapoptóticas[42] podia explicar, em parte, por que ela se mostrava mais promissora que os demais anticoagulantes endógenos no tratamento da sepse grave.[43] O uso do zimogênio da proteína C, ou seja, a proteína C *não* ativada, embora houvesse alguns relatos de que poderia ser benéfica em alguns casos, nunca foi liberado e sua funcionalidade tende a ser bem menor, pois sua conversão *in vivo* depende de receptores de superfície celular (trombomodulina e receptor da proteína C endotelial), os quais podem estar bem diminuídos na sepse.[44] Mais recentemente, o estudo PROWESS-SHOCK foi interrompido precocemente por não confirmar efeito benéfico da proteína C ativada na mortalidade em 28 dias de pacientes sépticos, levando seu fabricante a suspender em definitivo sua produção e comercialização, bem como todos os estudos clínicos em andamento com o uso do Xigris®.

Figura 403.1 Paciente com *purpura fulminans* secundária à sepse e doença de Still do adulto. Observam-se alterações da circulação periférica com hipoperfusão secundária à trombose vascular por hiperatividade do sistema de coagulação.

Coagulopatia na doença hepática

As coagulopatias estão invariavelmente presentes em pacientes com doença hepática aguda ou crônica avançada e possuem natureza multifatorial, ocorrendo por mecanismos hemostáticos tanto primários como secundários. Dentre esses mecanismos estão defeitos quantitativos e qualitativos plaquetários, diminuição da produção de fatores

da coagulação e seus inibidores, diminuição do *clearance* de fatores ativados, hiperfibrinólise e disfibrinogenemia.[32,45]

Pacientes com disfunção hepática internados em UTI quase sempre necessitam ser submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos, cuja morbimortalidade se deve, em grande parte, à propensão a sangramentos que esses pacientes apresentam.[32]

A seguir serão discutidos os mecanismos de alteração da hemostasia primária e secundária na doença hepática.

Hemostasia primária | Plaquetopenia e disfunção plaquetária

Plaquetopenia é comum em pacientes com disfunção hepática crônica avançada, sendo encontrada em cerca de 30 a 64% dos cirróticos.[46,47] Entretanto, os níveis não costumam ser inferiores a 30.000/mm^3 e sangramentos espontâneos não são habituais.[32] A principal causa de plaquetopenia é o hiperesplenismo secundário a hipertensão portal e esplenomegalia. Todavia, é importante ressaltar que a produção plaquetária é regulada pela trombopoetina, um hormônio sintetizado pelo fígado. Um estudo demonstrou que pacientes com doença hepática avançada transplantados evoluíam com normalização dos níveis plaquetários coincidindo com o aumento da produção de trombopoetina,[48] o que sugere que a deficiência desse hormônio contribui de forma importante para o desenvolvimento da plaquetopenia. Outra causa seria a presença de CIVD crônica de baixo grau,[49] porém sua real existência ainda é controversa.[50] Embora a relevância clínica ainda seja discutível, existem evidências de que a interação das plaquetas entre si e com a superfície endotelial também esteja alterada em doença hepática,[51,52] demonstrando que essa condição está associada a comprometimento quantitativo e qualitativo das plaquetas.

Hemostasia secundária | Comprometimento simultâneo dos mecanismos pró e anticoagulantes

Em pacientes com insuficiência hepática, todas as proteínas envolvidas na geração de trombina (exceto o fator VIII) têm seus níveis plasmáticos diminuídos. Isso ocorre porque todas essas proteínas são sintetizadas no fígado, inclusive o fator VIII, porém a produção extra-hepática (ou intra-hepática pelas células endoteliais) desse fator parece aumentar nesses pacientes, de modo que sua concentração plasmática não parece ficar comprometida.[53]

Além de diminuição da produção de fatores da coagulação, parte dos fatores produzidos parece ser disfuncional. Fatores ditos dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X e os anticoagulantes, proteínas C e S), para serem funcionantes, necessitam ser carboxilados, o que pode estar comprometido na doença hepática, seja por deficiência de vitamina K, seja por um defeito enzimático intrínseco.[32,45]

Entre os fatores da coagulação, o fibrinogênio parece ser o mais comprometido do ponto de vista qualitativo, o que é resultado da polimerização anormal dos monômeros de fibrina. Na prática, isso se traduz por um tempo de trombina anormalmente alargado em presença de tempo de protrombina (TP) e TTPA apenas levemente alargados e dosagem normal de fibrinogênio.[32] Os níveis de fibrinogênio, entretanto, podem estar diminuídos na cirrose avançada, insuficiência hepática aguda ou quando do consumo na CIVD. A fibrinólise também parece estar exacerbada nos indivíduos cirróticos, contribuindo ainda mais para o comprometimento hemostático desses pacientes. Os mecanismos propostos para a hiperfibrinólise são vários, incluindo desequilíbrio entre os níveis de ativador de plasminogênio tecidual e de seu inibidor, ou algum grau de CIVD.

Paralelamente, fatores anticoagulantes como a antitrombina e a a_2-macroglobulina também são produzidos pelo fígado, de modo que a inibição da trombina pode estar reduzida. Além disso, as proteínas C e S, também anticoagulantes, apresentam seus níveis reduzidos, pois também são de produção hepática. Concluiu-se, portanto, que tanto a coagulação como a anticoagulação estão comprometidas na doença hepática. Isso faz com que, em alguns casos, possam ocorrer complicações trombóticas bastante graves, como trombose de veia porta.

Hemorragia no paciente com doença hepática

Como a insuficiência hepática interfere em múltiplos mecanismos envolvidos na coagulação, é difícil estabelecer qual (ou quais) contribui mais para as complicações hemorrágicas vistas nesses pacientes.[45] Além das coagulopatias, fatores mecânicos contribuem para a maior incidência de sangramentos, como as varizes de esôfago,

as quais apresentam alta morbi-mortalidade.

Sangramentos em pacientes com plaquetopenia acima de 50.000/mm^3 são raros, mesmo quando submetidos a pequenos procedimentos invasivos. Quando a concentração plaquetária cai abaixo de 50.000/mm^3, a transfusão de plaquetas deve ser feita na presença de sangramento ativo ou se houver necessidade de realização de procedimentos invasivos, incluindo biopsia hepática. É importante notar que o rendimento plaquetário costuma ser mais baixo nesses pacientes, em virtude de uma parte das plaquetas transfundidas ficar sequestrada no baço aumentado. A esplenectomia, embora aumente o número de plaquetas, costuma não ser indicada a casos de hipertensão portal, por ter alta morbimortalidade.[54]

Existem duas formas principais de correção (agudamente) da deficiência de fatores da coagulação na disfunção hepática: transfusão de plasma fresco congelado (PFC) ou dos concentrados de complexo de protrombina (CCP). O PFC, embora bem mais disponível no nosso meio, apresenta algumas desvantagens: grandes volumes são necessários para corrigir coagulopatias graves, podendo haver sobrecarga volêmica. Além disso, os fatores de coagulação costumam ter meia-vida curta, em especial o fator VII, de modo que a correção dos testes de coagulação dura apenas de 12 a 24 h. O volume de PFC transfundido costuma ser de 10 a 20 mℓ/kg, o que normalmente reduz o prolongamento do TP para menos de 3 s. A transfusão de PFC costuma ser indicada a casos de sangramento persistente, com o intuito de deixar o INR inferior a 2 ou para corrigir prolongamento do TP superior a 4 s. Quando a correção não ocorre, apesar de transfusão de PFC adequada, o motivo costuma ser a presença de inibidores como produtos de degradação de fibrina e disfibrinogenemia.[32] O CCP, além de bem menos disponível, contém apenas os fatores dependentes de vitamina K, corrigindo apenas parcialmente a coagulopatia e aumentando o risco de eventos tromboembólicos, a transmissão de vírus (uma vez que é obtido a partir de inúmeros doadores), CIVD e anafilaxia.

Além do PFC e do CCP, a desmopressina tem sido estudada e, embora seja capaz de diminuir o tempo de sangramento (TS), o TP e o TTPA em pacientes com insuficiência hepática,[55] o real benefício do seu uso na prática clínica ainda não está bem estabelecido. Alguns autores recomendam sua utilização em indivíduos com disfunção hepática e TS alargado que serão submetidos a procedimentos invasivos.[56]

Agentes antifibrinolíticos como aprotinina, ∈-ácido aminocaproico e ácido tranexâmico já demonstraram ser capazes de diminuir a perda sanguínea e a necessidade de transfusão em pacientes submetidos a grandes cirurgias hepáticas e mesmo nos transplantes hepáticos.[57–59] Entretanto, seu uso em cirrose hepática é limitado, pelo risco de trombose em casos que evoluem com CIVD associada.

Por fim, o fator Vila recombinante é um agente promissor no tratamento dos distúrbios hemostáticos em indivíduos com insuficiência hepática. Alguns estudos preliminares demonstraram normalização do TP por mais de 12 h em pacientes com cirrose Child-Pugh[60] B e C, crianças com insuficiência hepática e sangramento agudo[61] e redução da necessidade de transfusão em pacientes submetidos a transplante hepático.[62] Estudos randomizados e controlados ainda são necessários para confirmar esses resultados.

Indicação do fator VII ativado recombinante

O uso do fator VII ativado recombinante deixou de ser exclusivo do tratamento das hemofilias congênitas na presença de inibidores de fatores VIII e IX e, nos últimos anos, vem sendo avaliado em várias situações de sangramento importante em pacientes críticos como agente hemostático adicional na tentativa de maximizar a correção de coagulopatias e, assim, tentar diminuir a morbi-mortalidade decorrente de grandes sangramentos. Vários trabalhos incluindo pacientes com acidente vascular cerebral hemorrágico,[63,64] trauma,[65] hemorragia alveolar,[66] doença hepática[67] e intraoperatório de grandes cirurgias[68] foram publicados recentemente, porém ainda sem evidência suficiente que torne seu uso rotineiro nessas situações de doença crítica.

Considerações finais

O conhecimento a respeito da fisiopatologia e das possibilidades de tratamento das inúmeras causas de coagulopatias que acometem pacientes em estado crítico vem crescendo de forma significativa nos últimos anos, tendo impacto muito relevante no prognóstico desses pacientes. Cabe ao intensivista saber diagnosticar a causa da coagulopatia de maneira adequada e fazer uso apropriado dos recursos de que a medicina dispõe para ajudá-lo a

combater esses distúrbios tão frequentes no ambiente de terapia intensiva.

*Relação internacional normalizada (INR, *International normalized ratio*)

Capítulo 404

Sangue, Componentes e Substitutos

Silvano Wendel e Silvana Biagini

Introdução

A utilização de componentes sanguíneos e hemoderivados é uma prática comum e constante nos pacientes internados em terapia intensiva. Para tanto, o intensivista, assim como clínicos, anestesistas e cirurgiões devem conhecer e dominar os principais problemas pertinentes à hemoterapia básica, quando prescrever algum produto hemoterápico a seus pacientes. Este capítulo refere-se apenas aos problemas hemoterápicos pertinentes a pacientes críticos.

Anemia

A anemia é uma alteração comum em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), no entanto, seus efeitos na morbidade e mortalidade ainda são pouco definidos. Cerca de 95% dos pacientes apresentam anemia no terceiro dia de internação na UTI.[1] A análise retrospectiva de 142 pacientes transfundidos em UTI, com internações superiores a 1 semana, demonstrou que 85% dos pacientes recebem transfusão de hemácias e, em 29% deles, não havia indicação precisa na terapêutica transfusional.[2] Finalmente, um estudo descritivo de pacientes críticos mostrou que, em um único dia, ao redor de 14% dos pacientes críticos eram transfundidos (4 a 27% dos pacientes clínicos e cirúrgicos, respectivamente).[3] Isso demonstra a importância da transfusão nesses pacientes, assim como muitas vezes ela é feita de uma forma imprecisa e inadequada.

Etiopatogenia da anemia em pacientes graves

Vários são os fatores que contribuem para a ocorrência de anemia em pacientes graves.

Atualmente sabe-se que os principais fatores relacionados com o desenvolvimento e à manutenção da anemia em pacientes críticos e necessidade transfusional são: a produção inadequadamente baixa de eritropoetina (EPO) em resposta ao estímulo fisiológico (associada a alterações do metabolismo do ferro e supressão da medula óssea, semelhante ao que ocorre nas doenças crônicas)[1,4] e a flebotomia (coleta de amostras).[2,4]

A eritropoetina (principal regulador da eritropoese) é produzida principalmente pelas células intersticiais renais.

Os mecanismos responsáveis pela diminuição da EPO em pacientes críticos ainda não estão completamente esclarecidos. A expressão dos genes da EPO e, portanto, a eritropoese, é regulada por um mecanismo *de feedback* pela hipoxia e diminuição da capacidade de liberação de oxigênio. Por exemplo, a diminuição da massa eritrocitária ou o aumento da afinidade do oxigênio pela hemoglobina estimula a célula precursora dos eritrócitos a acelerar a produção e maturação dessas células.[5] Esse mecanismo *de feedback* pode estar comprometido nos pacientes críticos, não ocorrendo produção adequada de eritrócitos em resposta à anemia. Tal comprometimento parece ser resultado da inibição dos genes da EPO[2] pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-1 e interleucina-6. Também foi mostrado que essas citocinas inflamatórias inibem diretamente a produção das células vermelhas pela medula óssea e podem produzir anormalidades distintas no metabolismo do ferro.[5]

A deficiência funcional de ferro, idêntica ao que ocorre na doença crônica, também faz parte da fisiopatologia da anemia em pacientes graves.[5] Dessa forma, a menor disponibilidade do ferro plasmático (baixos níveis de ferro sérico, transferrina e saturação da transferrina e altas concentrações de ferritina) tem papel fundamental no

desenvolvimento e manutenção da anemia em pacientes críticos.

Portanto, a fisiopatologia da anemia nesses pacientes envolve a diminuição na produção da eritropoetina e da resposta da medula óssea à eritropoetina endógena, associada a uma deficiência funcional do ferro.

A flebotomia ainda permanece como um importante fator na perda sanguínea de pacientes críticos.[2,4] Um estudo recente da prática de UTI na Europa Ocidental demonstrou que a perda diária por meio de flebotomia era em média de 41 mℓ/dia.[4] Deficiências nutricionais não parecem ser uma causa importante de anemia nesses pacientes.[1,5]

Não obstante, sangramentos gastrintestinais, septicemia, sangramento oculto, insuficiência renal, insuficiência hepática, diminuição da sobrevida dos eritrócitos, perda sanguínea pós-cirúrgica e hemólise contribuem para o desenvolvimento da anemia.

Além disso, várias substâncias pró-inflamatórias promovem alterações funcionais e estruturais dos eritrócitos, diminuindo sua deformidade e piorando dessa forma a microcirculação. Todas essas alterações na fisiologia do glóbulo vermelho diminuem o transporte de oxigênio ao tecido e, portanto contribuem para a falência de múltiplos órgãos em pacientes críticos.[5]

Transfusão de glóbulos vermelhos

A decisão transfusional em terapia intensiva é influenciada por vários fatores, como: grau de anemia, idade, *performance* cardíaca, previsão de perda sanguínea, comorbidades e até mesmo conceitos religiosos. A anemia deve ser corrigida com transfusão de glóbulos vermelhos, cuja finalidade é restaurar a capacidade de oferta de oxigênio (O) aos tecidos, quando outros mecanismos adaptativos já tiverem se esgotado. A concentração de hemoglobina de um paciente é somente um dos fatores críticos que determina a oferta total de oxigênio para os tecidos; essa oferta também depende do grau de saturação da hemoglobina e do débito cardíaco. Apesar disso, a transfusão ainda é o tratamento mais utilizado para restabelecer a oxigenação tecidual em pacientes de terapia intensiva, independentemente da causa.

Por décadas, o gatilho transfusional foi arbitrariamente estabelecido em 10 g/dℓ de hemoglobina. Essa prática transfusional vem sendo reavaliada desde os anos 1980, inicialmente devido à transmissão de doenças infecciosas, particularmente vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) e hepatite C, e, mais recentemente, por complicações inerentes à transfusão, como reações imunológicas e não imunológicas. Além disso, atualmente discute-se o risco ligado à imunossupressão que, para o paciente crítico, representa uma grande preocupação, principalmente porque pode acarretar aumento de infecções ou maior recorrência de tumores com consequente aumento no tempo de estadia hospitalar, morbidade, mortalidade e custos.[6]

Todas essas considerações resultaram em reformulação de conceitos, levando à elaboração de uma série de protocolos em que se recomenda que o gatilho transfusional esteja entre 7 e 8 g/dℓ de hemoglobina para pacientes considerados de baixo risco. Todavia, esses protocolos não contemplam pacientes críticos, os quais apresentam características próprias.[7]

Com a finalidade de determinar qual seria a melhor conduta transfusional de glóbulos vermelhos em pacientes críticos, foi realizado um ensaio clínico multicêntrico (25 centros), controlado, randômico, em 838 pacientes de terapia intensiva, durante 3 anos, denominado TRICC (Transfusion Requirement in Critical Care)[8] O objetivo era determinar qual seria a melhor conduta frente à transfusão de glóbulos vermelhos: liberal (hemoglobina, Hb, 10 a 12 g/dℓ) ou restritiva (Hb 7 a 9 g/dℓ). Esse estudo foi um "divisor de águas" na prática transfusional de terapia intensiva. Participaram dele pacientes normovolêmicos com nível de hemoglobina inferior a 9 g/dℓ, com permanência na UTI superior a 24 h. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que apresentavam sangramento ativo (mais de três unidades de transfusão em um período de 24 h), anemia crônica e pacientes que iriam se submeter a cirurgia cardíaca. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: um recebendo estratégia transfusional restritiva e outro liberal, com gatilho de 7 g/dℓ, ou 10 g/dℓ, e manutenção entre 7 e 9 g/dℓ, ou 10 a 12 g/dℓ, respectivamente. Os pacientes do grupo restritivo atingiram uma média de Hb igual a 8,5 + 0,7 g/dℓ, os quais receberam 54% menos transfusão, quando comparado ao grupo liberal (Hb 10,7 + 0,7 g/dℓ). Não houve diferença estatística na mortalidade de 30, 60 dias e durante o tempo de estadia na UTI e no hospital. Neste grupo, observou-se apenas uma tendência a menor mortalidade durante a estadia no hospital (p = 0,05). Esse estudo conclui que a manutenção dos níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dℓ é no mínimo equivalente, sendo inclusive superior em alguns pacientes *(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* – APACHE II menor ou igual a

20 ou menos de 55 anos de idade) do que mantê-los sob níveis de hemoglobina superiores a 10 g/dℓ. Além disso, abordagem restritiva mostrou-se mais eficaz como método de preservação de sangue, comparado ao uso de substâncias como a aprotinina e a eritropoetina, além de ser mais custo-efetivo.

Em análise posterior,[9] os mesmos autores avaliaram especificamente os pacientes com doença cardiovascular (43%) e não foi encontrada nenhuma diferença entre as duas abordagens acima citadas (RR,0,25 [IC:0,07 a 0,88]). Outros ensaios clínicos[10,11] avaliando pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca compararam as duas estratégias e não encontraram diferença em mortalidade ou pior evolução dos pacientes. Todavia nestes estudos os pacientes haviam sido submetidos a procedimento de revascularização miocárdica por obstrução coronariana e podem não ser aplicáveis para pacientes que não se submeteram a cirurgias.

Após análise destes estudos, a indicação transfusional restritiva foi considerada também segura em pacientes críticos com doença cardiovascular, incluindo doenças coronárias. Uma possível exceção seriam as síndromes coronarianas isquêmicas instáveis (infarto agudo do miocárdio e angina instável).

Corroborando estes dados, a Associação Americana de Bancos de Sangue publicou recentemente um guia de indicação de transfusão de glóbulos vermelhos, em pacientes adultos e pediátricos, hemodinamicamente estáveis[12] após revisão sistemática da literatura de estudos comparativos de estratégia liberal *versus* conservadora no período de 1950 até 2012.

De acordo com esses últimos estudos, conclui-se que os pacientes em UTI geralmente são transfundidos e a indicação na maioria das vezes baseia-se em parâmetros laboratoriais. A conduta terapêutica mais adequada é a avaliação clínica detalhada, com indicação baseada em evidência, definida por guias transfusionais criadas por comitês multidisciplinares, em cada instituição, seguidos de auditorias periódicas e educação continuada das equipes envolvidas.

Levando-se em conta a análise dos dados acima descritos, pesquisados em fontes de referência como a base de dados MEDLINE, LILACS, Centro Cochrane do Brasil e a Portaria que regulamenta a transfusão no Brasil[13] as recomendações gerais de acordo com os graus de evidência são apresentadas na Figura 404.1[14] e a seguir:

- A transfusão não está indicada quando a hemoglobina for superior a 9 g/dℓ (grau de recomendação A)
- A transfusão está habitualmente indicada quando a hemoglobina for inferior a 7 g/dℓ (grau de recomendação A)
- Em pós-operatório a transfusão deve ser considerada se a hemoglobina for ≤ 8 g/dℓ ou se os sintomas (dor torácica, hipotensão ortostática ou taquicardia) não responderem à reanimação com líquidos ou com insuficiência cardíaca congestiva. Essa indicação também deve ser considerada em pacientes que têm unidades autólogas pré-depósito armazenadas (grau de recomendação A)
- Pacientes com doença cardiovascular prévia se hemoglobina igual ou menor a 8 g/dℓ ou se sintomas (dor torácica, hipotensão ortostática ou taquicardia) que não respondem à reanimação com líquidos ou insuficiência cardíaca congestiva (grau de recomendação B)

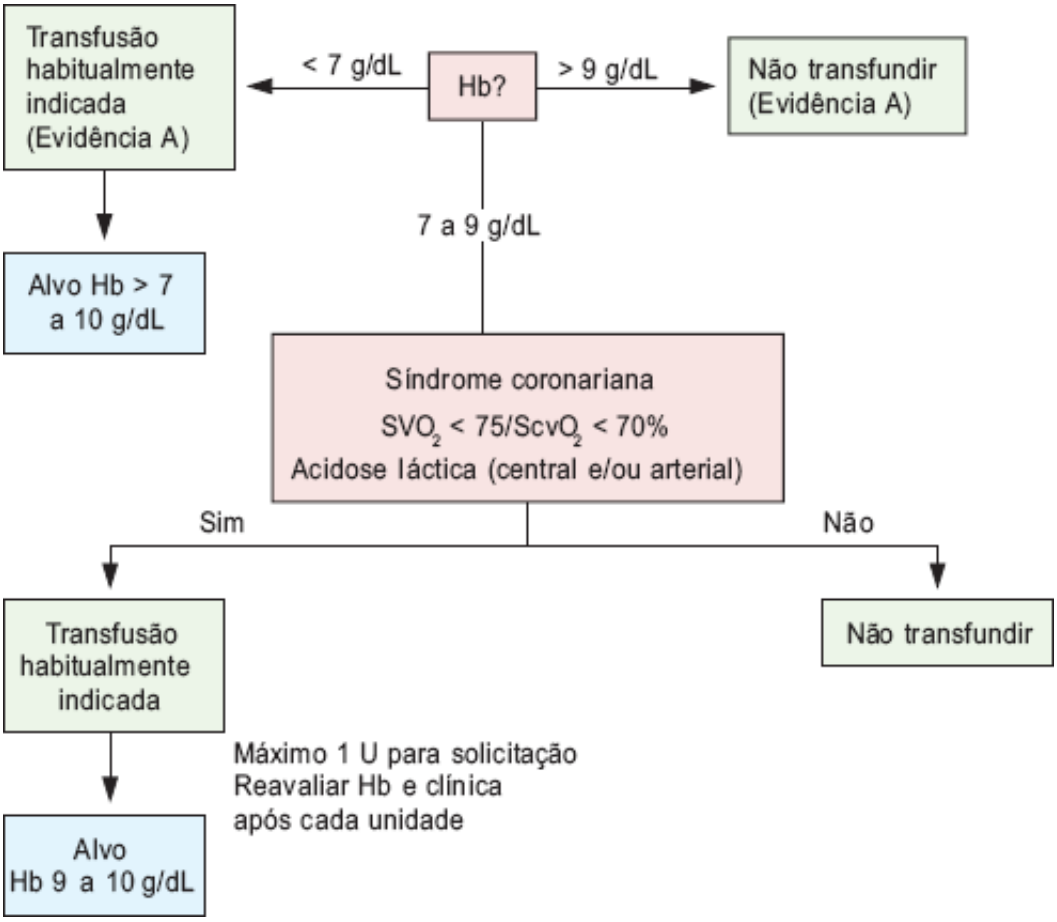

Figura 404.1 Indicação de transfusão de glóbulos vermelhos: Guia de Condutas Hemoterápicas do Hospital Sírio-Libanês.[14] Hb = hemoglobina; $ScvO_2$ = saturação venosa mista de oxigênio; SVO = saturação venosa de oxigênio na artéria pulmonar.

- Em coronariopatas, na vigência ou com história de doença coronariana instável, é aceitável transfundir quando o nível de hemoglobina estiver entre 8 e 10 g/dℓ, mantendo em 10 g/dℓ se for inferior a 9 g/dℓ (grau de recomendação B).

A transfusão deve ser administrada conforme a velocidade de perda (no máximo 2 U de concentrado de hemácias por solicitação). É aconselhável reavaliar o paciente após cada unidade transfundida, até que se atinja o nível de hemoglobina entre 7 e 9 g/dℓ e a estabilidade hemodinâmica.

- A estratégia correta entre 7 e 9 g/dℓ de hemoglobina é menos clara. Verificar o quadro clínico (taquicardia, hipotensão) e parâmetros laboratoriais (consumo de oxigênio) (grau de recomendação B)
- Em pacientes urêmicos com sangramento, transfundir se o nível de hemoglobina for inferior a 10 g/dℓ.

Vale ressaltar que o critério de classificação do grau de recomendação está relacionado com a força de evidência científica do trabalho. As diferenças entre A, B, C e D devem-se exclusivamente ao desenho empregado na geração da evidência do trabalho: A refere-se a metanálises, ensaios clínicos aleatórios, diretrizes com base em evidência; B, a outros ensaios clínicos ou estudos observacionais; C refere-se a relatos ou séries de casos; D, a publicações com base em consensos ou opiniões de especialista.

Estocagem dos glóbulos vermelhos

Alterações bioquímicas

Os glóbulos vermelhos (GV) são estocados em temperatura de 1 a 6°C em refrigeradores monitorados, com soluções anticoagulantes e conservantes, cuja finalidade é prevenir a coagulação e prover nutrientes para o metabolismo das células. Todas as soluções utilizam o citrato, como o anticoagulante, cuja função é quelar o cálcio, evitando dessa forma a coagulação. O citrato também tem como função, retardar a glicólise.

Os GV estocados metabolizam a glicose para lactato e ácido pirúvico; os íons de hidrogênio se acumulam e há

queda de pH. A degradação dos GV libera potássio e amônia para o plasma. A carga de potássio nas unidades de GV estocados aumenta durante a estocagem, devido a parada de funcionamento da bomba de sódio e potássio a baixas temperaturas, resultando na liberação de potássio para o plasma.

Com a queda do pH durante a estocagem ocorre redução dos níveis de 2,3-DPG e do 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) que aumentam a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, reduzindo a sua liberação aos tecidos. Os níveis de ATP (adenina trifosfato) também diminuem durante a estocagem. Após a transfusão, os GV do doador regeneram rapidamente os níveis de adenosina trifosfato (ATP) e 2,3-DPG, mesmo em casos de longa estocagem; os níveis de 2,3-DPG retornam a um nível de 50% da normalidade dentro de 3 a 8 h após a reinfusão na circulação do receptor, voltando aos níveis normais em 24 h.[15]

Alterações corpusculares

Os GV estocados perdem progressivamente a membrana lipídica, devido à queda do ATP, desenvolvendo maior fragilidade osmótica e perda de deformabilidade, levando à liberação de hemoglobina para o plasma.[15]

Vários trabalhos vêm sendo publicados com a finalidade de avaliar a relação entre tempo de estocagem e possíveis efeitos deletérios. Esses estudos, todavia, são na sua maioria observacionais, retrospectivos, com glóbulos vermelhos administrados com tempo variável de estocagem em pacientes com diferentes comorbidades. Para melhor esclarecimento desse debate, estão sendo realizados estudos prospectivos, controlados e randomizados, comparando-se a evolução dos pacientes transfundidos de acordo com o tempo de estocagem.[16,17]

Até o momento não há evidências suficientes para a utilização preferencial de componentes com curto período de estocagem;

Concluindo, a anemia é uma alteração frequente em paciente crítico e, embora os riscos transfusionais estejam muito mais conhecidos desde os anos 1980, ainda não estão bem caracterizados os riscos da anemia e os benefícios da transfusão, principalmente nesses pacientes. O benefício esperado da transfusão de glóbulos vermelhos é melhorar imediatamente a liberação de oxigênio aos tecidos; evitando, dessa forma, o dano celular; entretanto, é difícil mostrar esse benefício na prática. Considerando-se ainda que os estoques de hemocomponentes estão reduzidos de forma crônica, uma vez que a demanda continua crescente e os números de unidades coletadas são proporcionalmente menores, deve-se avaliar criteriosamente a indicação de transfusão, levando-se em conta os dados clínicos do paciente.

Etiopatogenia da plaquetopenia

A plaquetopenia, geralmente definida por contagem plaquetária abaixo de 100.000, é uma alteração laboratorial muito frequente em pacientes de terapia intensiva. Ocorre por aumento da destruição (imune e não imune), hemodiluição, decréscimo da produção ou sequestro (hiperesplenismo), pseudoplaquetopenia e plaquetopatia. Na grande maioria das vezes é de natureza multifatorial.[18]

São causas de plaquetopenia e plaquetopatia:

- Aumento da destruição devido a causas imunes ou não imunes
  - Púrpura trombocitopênica imunológica
  - Trombocitopenia induzida por fármacos (heparina, quinina, quinidina, metildopa etc.)
  - Trombocitopenia associada à infecção (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite)
  - Destruição aloimune (pós-transfusional, neonatal)
  - Coagulação intravascular disseminada
  - PTT-SHU (púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica)
  - Síndrome antifosfolipídio
  - Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)
  - Destruição mecânica (circuito extracorpóreo, hemangiomas cavernosos gigantes)
- Dilucional
  - Transfusão maciça
- Decréscimo na produção ou sequestro

- Infecções virais (citomegalovírus;, vírus da hepatite, vírus Epstein-Barr, parvovírus, vírus da imunodeficiência humana;, rubéola, varicela, parotidite epidêmica)
- Substâncias ou toxinas (álcool, quimioterapia, radioterapia)
- Deficiências nutricionais (vitamina B_{12}, ácido fólico)
- Distúrbios congênitos ou adquiridos da hematopoese (aplasia de medula óssea, síndromes mieloproliferativas)
- Doenças hepáticas
- Sequestro esplênico

- Pseudoplaquetopenia
  - Aglutinina dependente de ácido etilenodiaminotetracético
  - Anticoagulante insuficiente na amostra
- Desordens qualitativas
  - Fármacos
    - Antiagregantes plaquetários
      - Abciximabe
      - Clopidogrel
      - Dipiridamol
      - Ticlopidina
      - Tirofibana
    - Anti-inflamatórios
      - Ácido acetilsalicílico
      - Anti-inflamatórios não hormonais
    - Antibióticos
      - Penicilinas
      - Cefalosporinas
      - Nitrofurantoína
      - Miconazol
    - Inibidores da fosfodiesterase
      - Dipiridamol
    - Metilxantinas (p. ex., teofilina)
  - Outros fármacos
      - Anti-histamínicos
      - Alfabloqueadores
      - Betabloqueadores
      - Dextrana
  - Causas metabólicas
    - Uremia
    - Coagulação intravascular disseminada (produto de degradação da fibrina).

Embora muitas vezes a causa da plaquetopenia em pacientes críticos não seja diagnosticada, ela é mais comumente associada à sepse (correlacionada com a gravidade do quadro séptico), e a seguir, ao trauma. Outras causas de plaquetopenia são: fármacos, cateteres intravasculares, transfusão maciça, choque, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Entre as causas menos frequentes encontram-se: púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítica urêmica (SHU), púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia, do inglês *hemolysis, elevated liver enzymes e low platelets in pregnancy)* e doenças oncológicas.

Plaquetopenia e sepse

A incidência estimada de plaquetopenia em sepse é alta (35 a 59%) e há correlação com a gravidade da mesma. Os mecanismos da plaquetopenia relacionados com a sepse ainda não estão completamente compreendidos. Em

alguns pacientes sépticos, observa-se o desenvolvimento de anticorpos anti-EDTA (ácido etilenodiaminotetracético); estes anticorpos ocasionam uma aglomeração *in vitro,* que se manifesta por diminuição da contagem plaquetária nos aparelhos automáticos (contadores celulares), produzindo *pseudoplaquetopenia laboratorial,* o que pode ser geralmente confundido com uma plaquetopenia real; para o diagnóstico correto é necessária a realização de contagem plaquetária, utilizando-se como anticoagulante a heparina.[18]

Anticorpos não específicos associados a plaquetas podem ocorrer em 30% dos casos de pacientes críticos. A hemofagocitose é um achado comum na medula óssea de pacientes com sepse e plaquetopenia.

Outros fatores devem ser considerados em pacientes críticos sépticos, como a destruição não imune das plaquetas por CIVD ou complicação pelo uso da heparina. Outras substâncias podem também estar envolvidas, mas são menos frequentes.

Plaquetopenia induzida por heparina

A plaquetopenia induzida pela heparina (HIT, *heparina-induced thrombocytopenia)* está geralmente associada a tromboses e não sangramentos. Existem dois tipos de HIT, o mais comum, denominado HIT tipo I, ocorre em 10 a 20% dos pacientes que recebem heparina não fracionada. Observa-se uma queda na contagem de plaquetas (não inferior a 100.000/mm^3) em geral 1 a 4 dias após o início da administração; não está associada a sangramento ou trombose, e retorna ao normal independentemente da continuidade do uso da substância. Não parece ter causa imunológica.[18]

A plaquetopenia induzida por heparina tipo II (HIT tipo II) ocorre em 1 a 3% dos pacientes que a utilizam, geralmente mais tardia (após o quinto dia); nesse grupo, 30 a 80% dos pacientes evoluem para fenômenos trombóticos. A frequência varia de acordo com o tipo de heparina: a heparina bovina não fracionada (UFH) é a mais relacionada com essa patologia seguida por heparina porcina (UFH) e heparina de baixo peso molecular (HBPM). Quanto ao tipo de paciente, o mais suscetível é o paciente cirúrgico, seguido pelo clínico e obstétrico.[18] O risco de ocorrência de plaquetopenia por heparina aumenta com o tempo de utilização da substância. Quanto à fisiopatologia, ocorre ativação plaquetária mediada por imunoglobulina G (IgG), que leva à geração de trombina *in vivo,* com risco de tromboses venosa e arterial. Anticorpos anti-HIT também ativam as células endoteliais e monócitos. Ocorre queda na contagem plaquetária (50.000/mm^3 a 60.000/mm^3) cinco a dez dias após a administração da heparina, entretanto, em 10 a 15% dos pacientes a contagem não cai abaixo dos níveis normais (150.000 mm^3) a despeito do desenvolvimento de trombose. Portanto, deve se suspeitar de HIT tipo II, sempre que houver uso de heparina nos últimos cinco a dez dias e queda maior ou igual a 50% da contagem de plaquetas inicial.[19]

Como essa entidade é uma complicação grave, qualquer paciente que se tornar plaquetopênico, durante a terapia com a heparina, deve ser considerado de risco para trombose. O manuseio clínico desses pacientes é complexo e envolve a retirada da heparina tão logo surja a suspeita diagnosticada e utilização de anticoagulante nos casos de forte suspeita, mesmo não havendo sinais clínicos de trombose. Vários anticoagulantes podem ser utilizados, incluindo aqueles que inibem diretamente a trombina, como argatrobana e lepirudin.[20] Os dicumarínicos são contraindicados, pois têm potencial para causar trombose microvascular em pacientes que apresentam geração descontrolada de trombina, como a que ocorre na HIT.

Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica

A PTT, a SHU e a CIVD (abordada adiante) são classificadas como anemias hemolíticas microangiopáticas. A presença de grande número de esquizócitos, associada à elevação exacerbada da enzima desidrogenase láctica (DHL) com um coagulograma normal, auxilia no diagnóstico da PTT.[18]

A pentade clássica da PTT-SHU (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, alterações neurológicas, alteração renal e febre) ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com PTT. Atualmente, o achado de plaquetopenia e anemia sem outros fatores que justifiquem o quadro são suficientes para o diagnóstico da síndrome.

Várias condições estão associadas a essas patologias: deficiência da protease que cliva o fator von Willebrand (ADAMTS 13), infecção por *Escherichia coli OJ57:H7,* câncer (adenocarcinomas mucinosos do trato gastrintestinal, pâncreas e próstata), toxicidade por substâncias (alguns quimioterápicos, por exemplo, mitomicina, contraceptivo oral, quinina e ticlopidina), gravidez, puerpério, doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodefwiency syndrome)* e infecção pneumocócica. O

tratamento de primeira escolha para PTT é a plasmaférese terapêutica.[18] Nesses casos, a transfusão de plaquetas está contraindicada.

Pré-eclâmpsia e síndrome hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia

Ao redor de 15% das gestantes com quadro de pré-eclâmpsia (hipertensão, proteinúria e edema) desenvolvem plaquetopenia; destas, cerca de 30% desenvolvem plaquetopenia significativa (plaquetas inferiores a 50.000/mm^3).

A síndrome HELLP é definida como a presença de: anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia (plaquetas inferior 50.000/mm^3), DHL acima de 600 UI/ℓ e aspartato aminotransferase (AST) acima de 40 UI/ℓ. A maioria dos pacientes apresenta dor no quadrante abdominal superior, náuseas e vômitos. Um pequeno número de casos é assintomático. A síndrome HELLP pode complicar a pré-eclâmpsia.[18]

As manifestações hematológicas da síndrome HELLP e da pré-eclâmpsia ocorrem geralmente no terceiro trimestre da gravidez. Na maioria das pacientes, o parto é o tratamento efetivo.[18]

Se houver queda de plaquetas abaixo de 20.000/mm^3 há risco de formação de hematoma hepático e posterior ruptura. Porém, não há evidência de que a transfusão profilática previna essa complicação.

Púrpura trombocitopênica autoimune

A púrpura trombocitopênica autoimune (PTAI) é uma doença adquirida comum, não maligna, caracterizada por autoanticorpos que opsonizam as plaquetas, que são destruídas por fagócitos, principalmente no baço. A doença ocorre em crianças e adultos; manifesta-se como plaquetopenia isolada, não relacionada com outros fatores. Seu diagnóstico baseia-se na exclusão de outras causas de plaquetopenia. Na criança, ocorre de forma aguda: a principal manifestação clínica é o aparecimento de petéquias e hematomas. Cerca de 10% dos pacientes manifestam hemorragia grave; 83% dos casos são autolimitados. Por outro lado, no adulto, o quadro clínico é insidioso; a principal manifestação é a de hemorragia cutânea e somente 2% dos casos são autolimitados. O tratamento está indicado somente nos casos com manifestações hemorrágicas e contagens inferiores a 30.000 plaquetas/mm^3. A terapêutica inclui uso de corticosteroides, gamaglobulina em altas doses, globulina anti-Rh (D), esplenectomia, anticorpo monoclonal anti-CD20 e, nos casos refratários, o uso de quimioterápicos, como a ciclofosfamida e alcaloides da vinca.[19]

A transfusão de plaquetas nesses pacientes é ineficaz; quando transfundidas, as plaquetas são destruídas da mesma forma que as produzidas pelo próprio paciente. A transfusão só deve ser indicada na presença de sangramento com risco de morte, associada a outras formas de terapêutica descritas anteriormente.[19]

Alterações na função plaquetária

Fármacos

Os fármacos representam a causa mais comum de disfunção plaquetária. Muitos deles são frequentemente utilizados em pacientes graves de terapia intensiva. Todas as substâncias não essenciais devem ser consideradas suspeitas e descontinuadas em pacientes com evidência de disfunção plaquetária. A transfusão de plaquetas, nesses casos, deve ser reservada a procedimentos invasivos ou na presença de sangramento ativo.[20]

Condições sistêmicas

A uremia é uma causa comum de disfunção plaquetária em pacientes críticos e está associada ao prolongamento do tempo de sangramento (TS), alteração da adesividade e agregação plaquetária e da atividade pró-coagulante. Observa-se que após a diálise ocorre melhora dos sangramentos. Além disso, o paciente com insuficiência renal geralmente apresenta anemia, o que interfere no quadro reológico, contribuindo para a diátese hemorrágica observada nesses pacientes.

Alterações na função plaquetária também ocorrem após cirurgias com circulação extracorpórea *(bypass* cardiopulmonar). Quase todos os pacientes após esse procedimento apresentam um prolongamento do TS, que pode estar associado ao sangramento que ocorre no pós-operatório. A patogênese é incerta, mas pode envolver alterações nas glicoproteínas plaquetárias ou ativação de enzimas proteolíticas.

Na CIVD, a disfunção plaquetária resulta dos altos níveis de produtos de degradação da fibrina, que diminuem a agregação plaquetária.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A plaquetopenia é uma causa comum de sangramento em pacientes críticos. Pacientes com plaquetopenia podem apresentar petéquias, equimoses, hematomas ou sangramento franco. O médico intensivista deve estabelecer a causa da plaquetopenia mediante história clínica detalhada, exame físico e revisão de todas as medicações que o paciente esteja utilizando, monitorar e controlar as consequências clínicas da plaquetopenia e da doença de base e indicar a transfusão de plaquetas, quando necessário. O diagnóstico laboratorial é feito por hemograma. O esfregaço periférico pode mostrar aglomeração plaquetária; nesses casos, deve-se suspeitar de anticorpo anti-EDTA e coletar a amostra com outro anticoagulante. Se a plaquetopenia for associada a CIVD, outros exames devem ser solicitados como: tempo e atividade de protrombina e relação normalizada internacional (INR, *international normalized ratio),* tempo de tromboplastina ativada (TTRA), tempo de trombina (TT), dímero D, fibrinogênio, complexo trombina antitrombina (TAT) e verificar a presença de esquizócitos (fragmentos de células vermelhas) no esfregaço periférico. A presença de células em "lágrimas", células nucleadas e precursores imaturos de granulócitos sugere a substituição do tecido hematopoético normal da medula óssea por fibrose, infecção, infiltração tumoral ou desordem hematopoética primária, como leucemia.[18]

Transfusão de plaquetas

Trabalhos retrospectivos mostram a correlação da plaquetopenia com o aumento de permanência no hospital e pior evolução clínica, entretanto, esses estudos não levam em conta a gravidade da doença.[15,21]

Um estudo prospectivo observacional,[22] que analisou a prevalência, gravidade, prognóstico e implicações terapêuticas da plaquetopenia, à admissão, de 145 pacientes clínicos, à admissão na UTI, com contagem plaquetária normal (acima de 150.000/mm^3) para determinar a prevalência, gravidade, prognóstico e implicações terapêuticas da plaquetopenia nesses pacientes. A plaquetopenia foi classificada como leve (menos de 150.000/mm^3), moderada (menos de 100.000/mm^3), grave (menos de 50.000/mm^3) ou muito grave (menos de 20.000/mm^3) em 52, 30, 14 e 5% dos casos, respectivamente, nos dois primeiros dias de internação.

Em 33% desses pacientes houve sangramento comparado a somente 9% dos pacientes não plaquetopênicos ($p < 0,001$). Os pacientes com contagem plaquetária inferiores a 50.000/mm^3 (8%) consumiram 36% do total de unidades de plasma fresco, 39% de unidades de glóbulo vermelhos e 97% das aféreses de plaquetas.

A reanimação cardiopulmonar à admissão, CIVD e sinais de falência de órgãos, foram preditivos de plaquetopenia durante a internação na UTI.

Esse estudo[22] conclui que plaquetopenia é um achado comum em pacientes de terapia intensiva, e que esses pacientes têm maior prevalência de sangramentos, requerimento transfusional, período de estadia na UTI e mortalidade. A queda dos níveis de plaquetas maior ou igual a 30%, independentemente da contagem, está associada a óbito, portanto, devem ser realizadas coletas em série para avaliação de contagem plaquetária; qualquer queda merece pronta avaliação.

Outro trabalho prospectivo de coorte observacional[21] acompanhou 329 pacientes admitidos na UTI para avaliar incidência, causas e complicações de plaquetopenia e, dessa forma, verificar se a plaquetopenia (plaquetas inferiores a 150.000/mm^3) em pacientes críticos é um marcador independente de prognóstico. Para tal, utilizou critérios bem estabelecidos de escore para avaliar a gravidade da doença nas primeiras 24 h de admissão, como APACHE II, índice de Disfunção Multiorgânica (MODS, Multiple Organ Dysfunction Score), SAPS (Simplified Acute Physiology Score).

Dos 329 pacientes, 41,3% apresentaram pelo menos uma contagem plaquetária inferior a 150.000/mm^3, e menos de 5% apresentaram grave plaquetopenia (menos de 20.000/mm^3). Houve correlação entre gravidade da doença (avaliado pelo escore), maior tempo de permanência e maior mortalidade (na UTI e durante a internação) dos pacientes com contagem plaquetária inferior a 150.000/mm^3, quando comparados aos pacientes que apresentaram contagem diária maior que 150.000/mm^3. A sepse (47,8%) foi a causa mais frequente de plaquetopenia, seguida por doenças hepatosplênicas (27,9%). Todos os pacientes receberam profilaxia para trombose com heparina fracionada, e junto com as substâncias citostáticas (6,6%), a heparina foi a medicação implicada com mais frequência com a

plaquetopenia.

A incidência de sangramento encontrada foi: 4,1% em pacientes não plaquetopênicos, 21,4% se plaquetas entre 101.000/mm^3 e 149.000/mm^3 ($p = 0,0002$) e 52% em pacientes com contagem mínima de plaquetas menos de 100.000/mm^3 ($p < 0,0001$). Independentemente das comorbidades, a contagem plaquetária inferior a 150.000/mm^3 na admissão foi associada a maior mortalidade.

Além da contagem absoluta de plaquetas, o grau de declínio teve valor prognóstico, pois metade dos pacientes que apresentaram queda superior a 50% faleceu.

O trabalho conclui que a plaquetopenia é um marcador de mortalidade em pacientes críticos, independentemente da gravidade da doença. Portanto, deve-se prestar atenção a esse dado e acompanhá-lo para intervir o mais precocemente possível.

Existem vários protocolos para o manuseio de plaquetopenia em pacientes oncológicos, porém, até o presente momento não há nenhum específico para transfusão de plaquetas em pacientes críticos.[23]

Protocolos internacionais recomendam transfusão de plaquetas com finalidade terapêutica em pacientes com sangramento, ou para preparo de procedimentos invasivos e contagem plaquetária inferior a 50.000/mm^3.[3,14] Se o sangramento for do sistema nervoso central ou oftálmico, esse limite aumenta para 100.000/mm^3. Os pacientes críticos podem apresentar febre, sepse, sangramento, CIVD, terapia com múltiplas substâncias, uremia, sangramento cirúrgico e após trauma; todos esses fatores podem levar a sangramento espontâneo, mesmo com níveis mais elevados de plaquetas.[24]

O manuseio da plaquetopenia em pacientes críticos é muitas vezes difícil, devido ao número de causas potenciais.

Levando-se em conta a análise dos dados acima descritos recomenda-se a transfusão de plaquetas apresentadas na Figura 404.2.

Outras coagulopatias

Vários fatores interferem na coagulação sanguínea do paciente crítico, cuja manifestação final pode ser trombótica ou hemorrágica.

Essas manifestações incluem sangramento pós-cirúrgico, deficiência de vitamina K, CIVD, diluição dos fatores de coagulação por transfusão maciça, doença hepática, superdosagem de anticoagulantes (heparina e varfarina), plaquetopenia e plaquetopatia (já discutidas anteriormente), PTT-SHU, tromboembolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio, anticoagulante lúpico e coagulopatias congênitas. São condições associadas a distúrbios da coagulação em UTI:

- Associadas a sangramento ou potencial sangramento
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Doença hepática/insuficiência hepática
  - Deficiência de vitamina K
  - Transfusão maciça
  - Superdosagem de anticoagulantes (heparina/varfarina)
  - Plaquetopenia (fármacos, imunológica)
  - Defeitos adquiridos das plaquetas (fármacos, uremia)
- Síndromes clínicas trombóticas
  - Púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome urêmico-hemolítica
  - Trombose venosa profunda
  - Tromboembolia pulmonar
  - Infarto agudo do miocárdio
  - Síndrome antifosfolipídio
- Coagulopatias congênitas
  - Von Willebrand
  - Hemofilia.

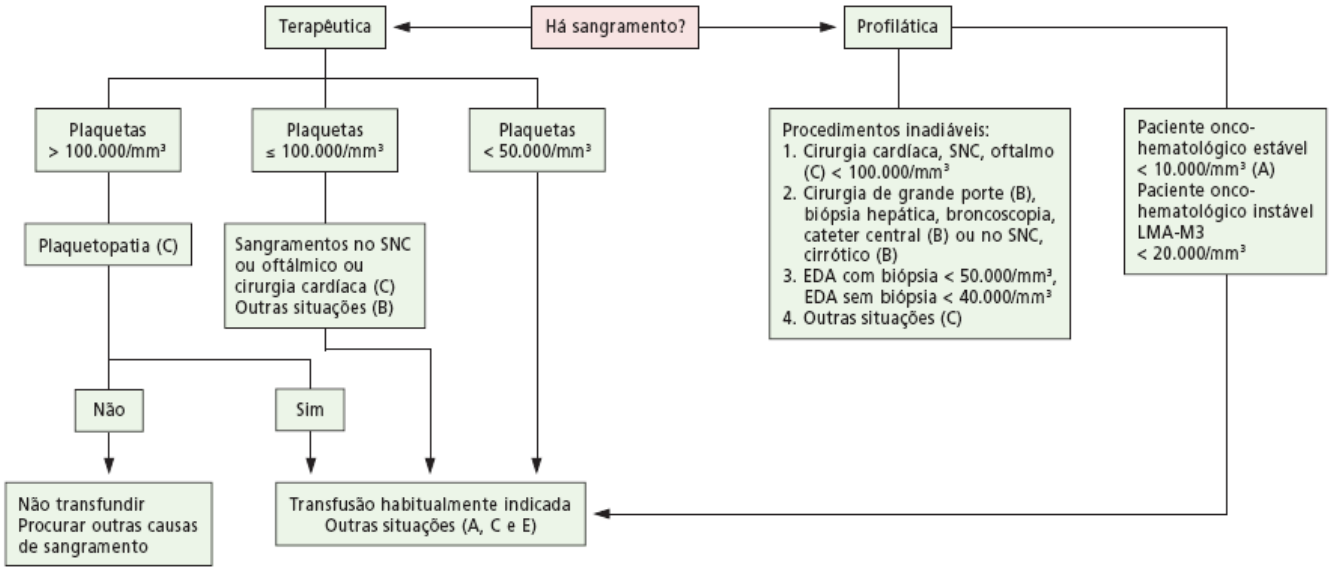

Outras situações: discutir individualmente com a equipe médica do Banco de Sangue

A. A dose a ser transfundida é de 1 U de concentrado de plaquetas para cada 10 kg de peso do receptor. No caso de aférese, deverá ser administrada 1 U para o paciente adulto. Sempre realizar a contagem plaquetária antes da transfusão desse hemocomponente

B. Em cirurgias cardíacas, avaliar a possibilidade de utilização de antifibrinolíticos, como, por exemplo, aprotinina, nas seguintes situações: em pacientes que utilizam antiagregantes plaquetários, reoperações (coronárias ou válvulas) e procedimentos combinados

C. A critério do Banco de Sangue, poderá ser feita contagem pós-transfusional para verificar eficácia transfusional. Quando o rendimento transfusional for inadequado, far-se-á, sob orientação do Serviço de Hemoterapia, a pesquisa de aloimunização plaquetária

D. 1. Ocorrendo sangramento difuso em cirurgias cardíacas, sem causa cirúrgica, com perfusão por período superior a 2 h, a transfusão de plaquetas pode ser benéfica, mesmo com contagens superiores a 100.000/mm³ (alteração da função plaquetária)

2. Havendo sangramento difuso no pós-operatório de cirurgia cardíaca, sem causa cirúrgica e sem outras alterações da coagulação, a transfusão de plaquetas está indicada se houver perda sanguínea > 200 mℓ/h nas primeiras 4 a 6 h, ou > 150 mℓ/h em 12 h, ou de 300 a 500 mℓ na primeira hora, em adultos. Em crianças, existirá indicação se a perda sanguínea for > 2 mℓ/kg/h nas primeiras 2 h

3. Procedimentos

Biopsia óssea	20.000/mm³
Trombocitopenia neonatal aloimune	30.000/mm³
Procedimento invasivo em cirróticos	50.000/mm³
Instalação de cateter peridural, punção liquórica – adultos	50.000/mm³
Extração dentária	50.000/mm³
Instalação de cateter venoso central	30 a 50.000/mm³

E. As receptoras Rh-negativo, do sexo feminino e com menos de 50 anos de idade, se as plaquetas administradas forem Rh-positivas e a pesquisa de anti-D negativa, recomenda-se administrar gamaglobulina anti-D (Rhogam®, Matergam®) até 72 h após a transfusão (300 μg via subcutânea). Nas transfusões subsequentes, deve-se repetir a pesquisa de anti-D; se este não for detectado, deve-se repetir a dose de imunoglobulina anti-D

Figura 404.2 Indicação de transfusão de plaquetas: Guia de Condutas Hemoterápicas do Hospital Sírio-Libanês.[14] anti-D = anticorpo contra o sistema Rh; EDA = endoscopia digestiva alta; LMA = leucemia mieloide aguda; SNC = sistema nervoso central. Letras em parênteses indicam o grau de evidências.

Neste capítulo, serão abordadas apenas as alterações da coagulação que causam sangramento.

Frequentemente, o paciente crítico recebe uma grande quantidade de hemocomponentes. Portanto, o intensivista deve estar atento a todas as causas possíveis de sangramento para poder atuar de maneira efetiva.

No pós-operatório, o diagnóstico diferencial de sangramento sempre deve considerar a hipótese de lesão anatômica ("sangramento cirúrgico"), porém outras causas de coagulopatias sistêmicas (doença hepática, deficiência de vitamina K etc.) devem ser afastadas.

Dentre as causas de hemorragia, a CIVD é frequentemente lembrada, mas de fato, ela não é tão comum nesses pacientes. O PDF (produto de degradação da fibrina) pode estar elevado no pós-operatório e, em pacientes com doença hepática, não colaborando dessa forma para o diagnóstico de CIVD.

A coleta de amostras nesses pacientes é geralmente realizada por cateter central, venoso ou arterial; dessa forma, ocorre muitas vezes contaminação com heparina. Dependendo da concentração de heparina, muitos resultados laboratoriais podem ser alterados, como o alargamento do tempo de atividade de trombina (TAP), TTPA e TT. Um mínimo de 10 mℓ de sangue deve ser descartado antes de coletar a amostra para os exames laboratoriais.

Coagulação intravascular disseminada

A CIVD ocorre como manifestação de outras patologias graves, que podem evoluir para óbito. A síndrome caracteriza-se por ativação do sistema de coagulação, acarretando aumento da geração de trombina. O resultado final desse processo é a formação indiscriminada de trombos de fibrina na microcirculação, com consumo de fatores de coagulação e plaquetas, levando a sangramento. A fibrinólise invariavelmente acompanha a formação de fibrina na CIVD, ocorrendo geração de plasmina que termina por degradar o coágulo de fibrina e contribuir para o sangramento. Além das complicações hemorrágicas, a presença de trombos de fibrina na microcirculação também

leva à isquemia tecidual e falência de órgãos.

A combinação de anemia hemolítica microangiopática, TAP prolongado, hipofibrinogenemia e plaquetopenia na vigência de um quadro clínico sugestivo é, na maioria das vezes, suficiente para fazer o diagnóstico de CID.[25]

Devido à heterogeneidade das doenças de base, que podem causar a CID, e a grande variação na sua apresentação clínica, o manuseio dessa síndrome é ainda controverso, sendo ainda seu principal tratamento a correção da doença de base[26] A terapia de suporte na vigência de sangramento ativo inclui transfusão de hemocomponentes: glóbulos vermelhos, plasma fresco, plaquetas e crioprecipitado. O plasma fresco está indicado se ocorrer sangramento ativo e grande diminuição na concentração sérica de múltiplos fatores, com alongamento do TAP e/ou TTPA de pelo menos 1,5 vez e/ou INR = 2,0. O crioprecipitado está indicado para repor fibrinogênio, se os níveis forem menores que 80 a 100 mg/dℓ. A dose preconizada de plasma fresco é de 10 a 15 mℓ/kg de peso corporal, a de crioprecipitado é de uma unidade para cada 10 kg de peso corporal.[14]

Doença hepática

É uma causa comum de alteração da coagulação em pacientes críticos. Esta ocorre devido à diminuição da síntese dos fatores de coagulação; em apenas 15% desses casos[26] apresenta repercussão clínica (sangramento). Além da diminuição na produção dos fatores de coagulação, esses pacientes têm aumento da atividade fibrinolítica. Na presença de sangramento ativo, muitas vezes é difícil fazer o diagnóstico diferencial com CIVD. A plaquetopenia pode estar presente em graus variáveis, em geral secundária ao sequestro esplênico.

O defeito hemostático é multifatorial. Em fase inicial ocorre alargamento do TAP; com a gravidade da doença o TTPA também é afetado, e em fase final ocorre queda acentuada dos níveis de fibrinogênio. A indicação de transfusão relaciona-se à presença de sangramento ativo, independentemente das alterações laboratoriais e à realização de procedimentos invasivos.[26] O crioprecipitado só deve ser administrado, se houver hipofibrinogenemia e sangramento ativo.

Deficiência de vitamina K

A deficiência da vitamina K é a causa mais comum de TAP alargado em pacientes críticos.[21] A vitamina K é necessária para a gamacarboxilação dos fatores n, VII, IX e X, sem o que esses fatores não atuam. O fator VII é o de menor meia-vida (2 a 6 h). O TAP é o mais sensível indicador da deficiência dessa vitamina.

A deficiência de vitamina K nesses pacientes deve-se a vários fatores: dieta inadequada, uso de antibióticos de amplo espectro (p. ex., cefalosporinas de segunda e terceira gerações) que interferem na absorção intestinal e inibição ou eliminação da flora bacteriana responsável pela sua produção e excreção; desnutrição, uso de varfarina, insuficiência renal, disfunção hepática, alimentação parenteral sem suplementação dessa vitamina e, finalmente, má absorção de gorduras.[26]

Normalmente, o que ocorre em pacientes críticos é a associação desses fatores, sendo responsabilidade do intensivista tratar a deficiência de maneira adequada. O principal diagnóstico diferencial é feito com as doenças hepáticas. Na maioria das vezes, o diagnóstico da deficiência de vitamina K é realizado mediante sua reposição de maneira empírica.

Os achados laboratoriais incluem TAP alargado e demais exames normais (fibrinogênio, plaquetas e fator V). O plasma fresco só deve ser administrado se houver sangramento ativo, apesar do uso da vitamina K. Se disponível, o complexo protrombínico deve ser a primeira escolha.[14]

Transfusão maciça

Classicamente, a transfusão maciça era definida pela troca de pelo menos uma volemia sanguínea em um período menor ou igual a 24 h. Atualmente, a definição mais aceita é a transfusão ≥ de 10 unidades de CH em um período de 24 h. Todavia esta definição não considera uma grande parcela de pacientes de evolução mais aguda, e outras definições vem sendo consideradas como transfusão ≥ 5 ou mais unidades de CH em um período de 4 h e ≥ 6 CH em 6 h. É mais comum ocorrer com em pacientes vítimas de trauma, sangramento gastrintestinal maciço, cirurgias vasculares de grande porte, cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. O desenvolvimento da coagulopatia depende do volume de sangue transfundido, da manutenção da volemia e da temperatura.[27]

A conduta terapêutica na reposição de hemocomponentes vem se modificando nos últimos anos; vários estudos mostram que uma abordagem precoce da coagulopatia tem impacto na menor morbimortalidade quando comparado a esquemas transfusionais mais conservadores.[28] Esse novo conceito sugere a transfusão de plasma fresco e plaquetas na proporção de 1:1:1 à do concentrado de hemácias. O racional desta reanimação hemostática está no conceito que ocorre a perda de sangue total e não apenas de concentrado de hemácias. Ainda há muitas controvérsias na proporção "ideal" desses hemocomponentes; estudos randomizados e controlados são ainda necessários.

Outro debate seria qual a melhor maneira de avaliar a coagulação, tendo em vista ser um processo dinâmico; parece que a avaliação através de testes "point of care" com a utilização do tromboelastograma pode ser mais eficiente que os tradicionais testes de coagulação, mas ainda há um certo grau de incerteza sobre este assunto.

Levando-se em conta a análise dos dados anteriormente descritos, recomenda-se a transfusão de plasma fresco e crioprecipitado apresentada nas Figuras 404.3 e 404.4.[14]

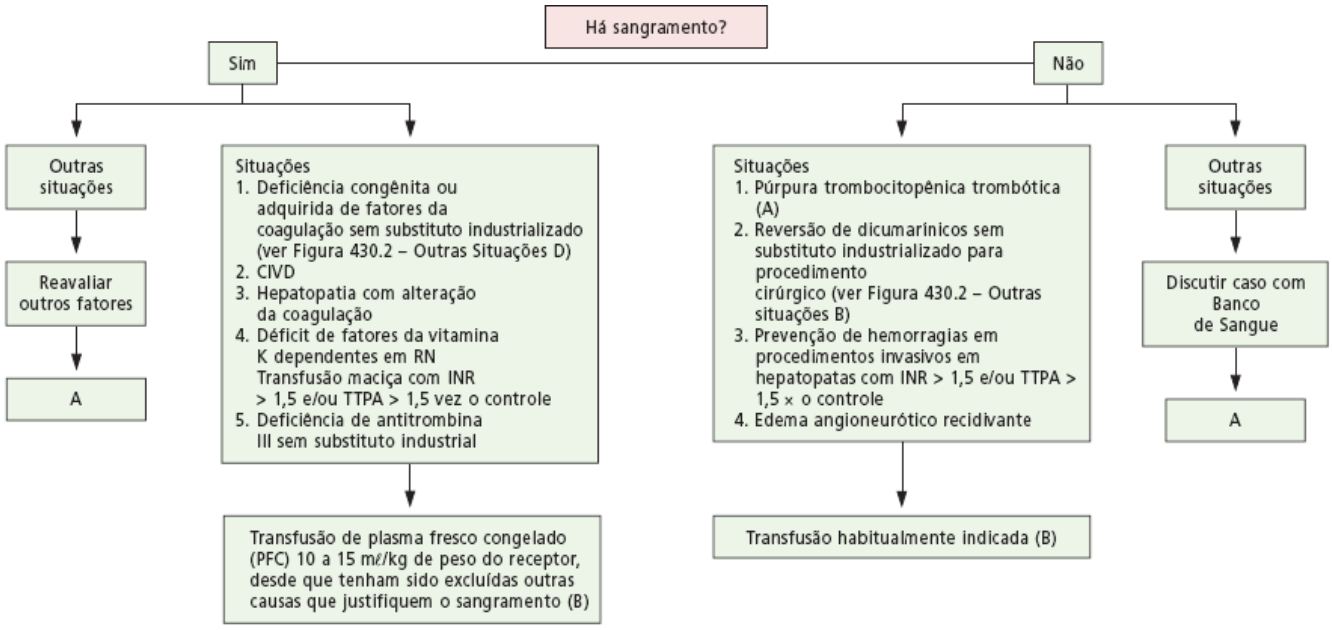

Plasma fresco congelado

A. Contraindicações
1. Expansor volêmico
2. Manutenção da pressão oncótica
3. Sangramento sem coagulopatia
4. Imunodeficiência
5. Septicemia sem CIVD
6. Grandes queimados
7. Fonte de imunoglobulina
8. Fórmula de reposição em transfusões maciças
9. Acelerar processo de cicatrização
10. Desnutrição e como complemento de nutrição parenteral
11. Prevenção da hemorragia intraventricular do recém-nascido
12. Reposição de volume de sangria terapêutica

B. Advertência – Considerar antes da transfusão de plasma fresco congelado:
1. Suspensão de antiagregantes plaquetários (por exemplo, aspirina)
2. Reversão de anticoagulação (utilização de vitamina K e/ou complexo protrombínico); a dose de 5 a 8 mℓ/kg pode ser suficiente
3. Uso de drogas farmacológicas para diminuir sangramento (por exemplo, aprotinina, DDAVP)
4. Disponibilidade de hemoderivados específicos, como complexo protrombínico (Prothromplex-T®, Beriplex P®), fator rVIIa (Novo Seven®), fator VIII (Beriate P®, Imumunate®), fator de von Willebrand (Haemate P®), fator IX (Benefix®, Immunine®), fator XIII (Fibrogammin P®)

Figura 404.3 Indicação de transfusão de plasma fresco: Guia de Condutas Hemoterápicas do Hospital Sírio-Libanês.[14] CIVD = coagulação intravascular disseminada; DDAVP = acetato de demospressina; INR = relação internacional normalizada; RN = recém-nascidos; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada.

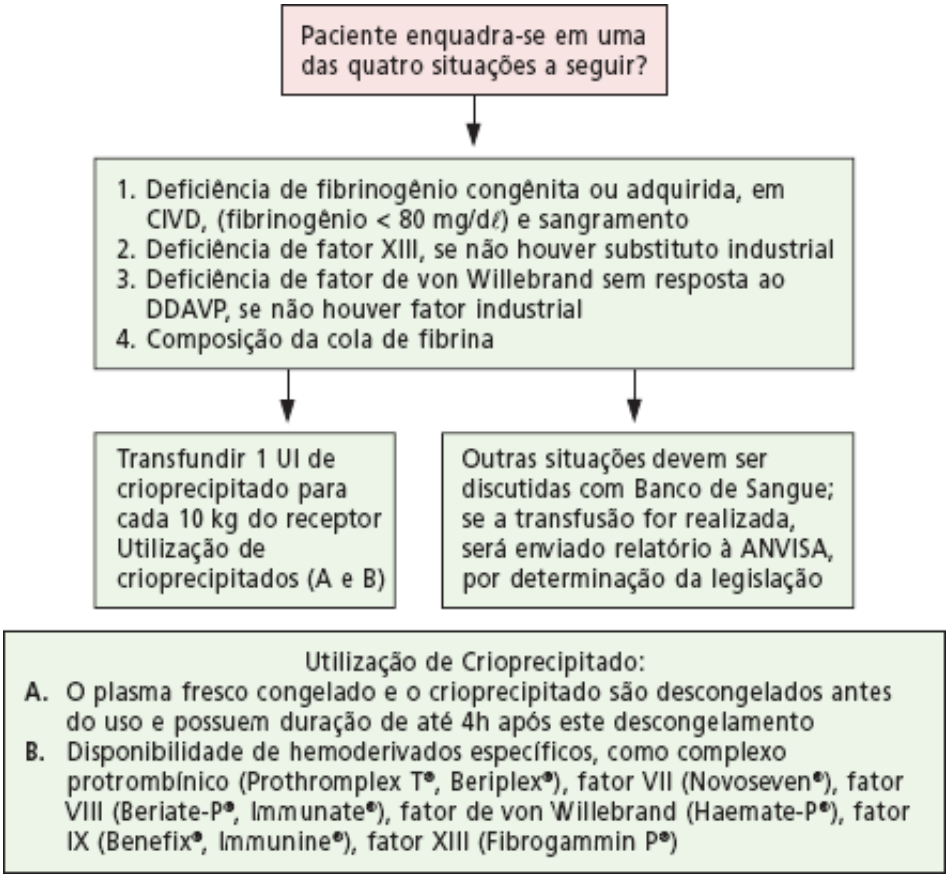

Figura 404.4 Utilização de crioprecipitado: Guia de Condutas Hemoterápicas do Hospital Sírio-Libanês.[14]

Riscos transfusionais

Incidente transfusional

A transfusão é um evento irreversível que acarreta benefícios e riscos em potencial para o receptor. Na atualidade, o incidente transfusional mais frequente é o erro de identificação, principalmente à beira do leito, e/ou no preparo dos hemocomponentes. A frequência desse tipo de incidente é de 1:14:000-1:18.000 transfusões. Segundo informe da Food and Drug Administration (FDA) e do programa de Hemovigilância do Reino Unido (SHOT, Serious Hazards of Transfusion), essa situação responde por 1:300.000 fatalidades relacionadas com a transfusão (duas vezes mais frequente que a infecção), sendo dez vezes mais frequente do que a transmissão de infecção.

A reação transfusional é a ocorrência de qualquer evento desfavorável decorrente da administração de hemocomponentes. Ela pode ser de caráter infeccioso e/ou imunológico, imediato ou tardio. Seu reconhecimento adequado é obrigatório para a realização de uma terapêutica e prevenção adequadas.

Transfusion related acute lung injury

Embora essa denominação possa ser conhecida em português por edema agudo pulmonar não cardiogênico, a sigla TRALI *(transfusion related acute lung injury)* é mundialmente conhecida, e, por isso, prefere-se essa denominação. Trata-se de uma síndrome imune mediada que está entre as principais causas de fatalidades relacionadas com a transfusão de hemocomponentes, que na sua forma mais grave é indistinguível da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). A incidência atual é desconhecida (1:5.000) e certamente é subdiagnosticada e subnotificada.[29]

Caracteriza-se por insuficiência respiratória de início abrupto, edema pulmonar bilateral não cardiogênico, dispneia, febre, hipotensão e hipoxemia. A síndrome geralmente ocorre durante, ou até 6 h após, o início da transfusão, mas aparece tipicamente nas primeiras 2 h da transfusão de um componente plasmático, embora existam relatos dessa reação com todos os hemocomponentes. Ao contrário da SARA, o paciente necessita de suporte ventilatório geralmente nas primeiras 72 h. Ainda assim apresenta morbidade significativa (6 a 10% dos casos evoluem para óbito).

A etiopatogenia é ainda incerta.[29] A hipótese mais aceita é a de que a reação ocorra em duas etapas: a primeira seria a adesão dos neutrófilos à superfície endotelial pulmonar decorrente de um processo inflamatório e/ou infeccioso prévio (cirurgias, trauma, sepse, transfusão maciça etc.) a segunda seria a ativação desses neutrófilos por fatores ainda não bem definidos, que culminaria com a produção de citocinas com consequente lesão endotelial, aumento de permeabilidade capilar e lesão pulmonar.

Medidas de prevenção são a utilização de produtos plasmáticos (plasma fresco, crioprecipitado e plaquetaférese) provenientes de doadores masculinos.[30]

Reação hemolítica transfusional

Pode ser dividida em aguda (até 24 h após a transfusão) e tardia. A causa mais frequente dessa reação é o erro transfusional, que ocorre na maioria das vezes devido à falta de conferência à beira do leito. Neste capítulo, será abordada apenas a reação hemolítica aguda. A real incidência no nosso meio é desconhecida. Segundo a literatura, ocorre por volta de 1:25.000 unidades de glóbulos vermelhos transfundidos, com consequência clínica em 1:77.000, sendo fatal em 1:300.000.[31] O quadro clínico mais frequente é a presença de febre ou calafrios, dor no local da infusão, lombar ou torácica, hipotensão, taquicardia e náuseas, vômitos e dispneia. Outro dado importante é a existência de hemoglobinúria. Se a suspeita diagnóstica não for feita prontamente o paciente tem mais chances de evoluir com complicações como insuficiência renal e CIVD. O tratamento consiste em suporte hemodinâmico e manutenção da função renal.

Infecções virais

Houve uma redução drástica do risco de transmissão virais com a realização de testes sorológicos mais sensíveis e específicos, aliados a testes de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase).[32] Algumas doenças têm risco estimado de transmissão conhecido, tais como hepatite B (1:210.000), HIV (1:1.900.000), vírus da hepatite C – HCV (1:1.600.000);[32] no entanto, os chamados patógenos emergentes ou desconhecidos constituem um risco potencial de transmissão, bem como uma possível contaminação bacteriana dos hemocomponentes (em especial das plaquetas).

Outro vírus de grande importância na medicina transfusional é o citomegalovírus (CMV), responsável pela morbidade e mortalidade em pacientes imunossuprimidos. Os pacientes de risco são aqueles que fazem transplante de medula óssea e transplante de órgãos. Esse risco é acentuadamente reduzido com o uso de componentes CMV-negativos, ou leucorreduzidos (por se tratar de um vírus intracelular). Como ambos os métodos apresentam o mesmo resultado clínico, e por haver alta prevalência de doadores que já tiveram contacto com o CMV em nosso meio, a leucorredução é um método mais prático e operacional.[15]

Contaminação bacteriana

Vários são os agentes bacterianos capazes de infectar os componentes sanguíneos e dependem do momento que ocorreu a contaminação, a saber:

- Via endógena
  - Manipulação dentária: *Staphylococcus* sp., *Streptococus viridans*, *Serratia liquefaciens*
  - Intestino (pós-gastroenterocolite): *Yersinia enterocolitica*; *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp.
  - Osteomielite: *Staphylococcus* sp., *S. cholerasuis*
  - Incubação (insuficiência respiratória): *Streptococcus pyogenes*
- Via exógena
  - Assepsia inadequada (local de punção): *S. epidermidis,*

S. aureus, Diphteroids sp., *Micrococcus* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacillus cereus, Propionibacterium acnes, Flavobacterium* sp.

  - Contaminação da bolsa de coleta: *S. marcescens*
  - Contaminação da água do banho-maria: *Burkholderia cepacea*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*
  - Contaminação na solução de aférese: *Enterobacter cloacae*

- Contaminação no processamento: *Burkholderia cepacea.*

O início dos sintomas ocorre com mais frequência durante a transfusão, com mortalidade de até 60% e média de 25 h entre os sintomas e o óbito. O maior risco, no entanto, ocorre com a transfusão de plaquetas, pois permanecem estocadas à temperatura de 20 a 24°C, constituindo um ótimo meio de cultura para o crescimento bacteriano. A observação das culturas bacterianas sugere que a contaminação dos concentrados de plaquetas e aférese ocorram em aproximadamente 1:1.000 a 1:2.000 unidades. Acredita-se que os episódios de sepse grave associada à transfusão estejam ao redor de 15 a 25% das transfusões contaminadas.[33] Para reduzir tal ocorrência, utiliza-se um método de cultura rápida dos hemocomponentes. A casuística do Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês para a cultura microbiológica dos hemocomponentes encontra-se na Tabela 404.1.

Efeitos adversos dos leucócitos

O motivo pelo qual a transfusão de GV está associada à piora da evolução clínica ainda não está claro. Desde os anos 1980, a literatura sugere que a exposição a leucócitos alogênicos possa desencadear no receptor uma resposta imune, levando a aumento de risco de infecção, à recorrência precoce de tumor e maior probabilidade de morte. Dessa forma, estaria indicada a leucorredução dos GV. Todavia, estudos de metanálises têm falhado em demonstrar uma correlação estatisticamente significativa entre hemocomponentes leucorreduzidos e menor índice de infecção ou recorrência de tumor.[34]

Substitutos do sangue

O termo *substitutos do sangue* é um termo errôneo, sendo a denominação substitutos de glóbulos vermelhos ou transportadores artificiais de oxigênio as mais corretas, pois sua função é transportar e liberar oxigênio para os tecidos. As pesquisas nesse sentido se iniciaram devido à preocupação com as limitações do estoque de sangue, e tornaram-se mais sérias com o advento do HIV nos anos 1990.

Tabela 404.1 Contaminação bacteriana com hemocomponentes (jan/1997 a jul/2011 – Banco de Sangue do Hospital Sírio-Libanês).

Parâmetros	ST	CH	PR	AF	PF	CR	BC	TOTAL
Total inoculado	215	101.463	19.890	22.041	1.514	682	1.573	147.378
Positivo	0	122	27	28	3	5	5	190
Positivo/10.000 U	0,0	12,0	13,6	12,7	19,8	73,3	31,8	12,9
Agentes isolados								
Propionibacterium sp.	–	10,9	1,2	11,6	–	–	31,8	11,2
Streptococcus sp.	–	–	0,1	–	–	–	–	0,2
Staphylococcus sp.	–	1,7	0,1	2,3	–	17,0	–	1,6
Lactobacillus sp.	–	–	0,1	–	–	–	–	0,1
Enterobacter sp.	–	–	–	0,6	–	–	–	0,1
Flavimonas sp.	–	–	–	0,0	7,3	–	0,0	0,1
Sphingomonas sp.	–	–	–	–	7,3	–	–	0,1
Bacillus sp.	–	1,1	–	–	–	–	–	1,1

Micrococcus sp.	–	0,2	–	–	–	–	–	0,2
Pseudomonas sp.	–	0,1	–	–	–	–	–	0,1
Serratia sp.	–	–	–	0,6	–	–	–	0,1
Brevibacterium sp.	–	0,1	–	–	–	–	–	0,1
Acinetobacter sp.	–	–	–	–	–	–	–	0,1
Corynebacterium sp.	–	0,1	–	–	–	17,0	–	0,2
Ralstonia sp.	–	–	–	–	34,0	–	–	0,2
Acidovorax sp.	–	1	–	–	–	–	–	0,1
Não identificado	–	–	0,1	–	–	–	–	0,2

AF = aférese de plaquetas; BC = *buffycoat;* CH = concentrado de hemácias; CR = crioprecipitado; PF = plasma fresco; PR = plaqueta randômica; ST = sangue total.

Os transportadores artificiais de oxigênio apresentam três vantagens em potencial, quando comparados ao sangue humano: podem ser esterilizados, não contêm antígenos dos grupos sanguíneos (A, B, Rh etc.) e podem ser armazenados por longo período de tempo. Com tais características, possuem a vantagem de evitar a transmissão de doenças infecciosas, eliminam a necessidade de tipagem e provas de compatibilidade (eliminando, dessa forma, o risco de transfusão incompatível) bem como as dificuldades relacionadas com baixos estoques de determinados grupos sanguíneos (Rh-negativo ou sangue raro).

As principais limitações incluem: interferências em testes laboratoriais, curta permanência na circulação sanguínea (24 a 48 h), produção de meta-hemoglobina, diminuição da contagem plaquetária, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar, reação alérgica, nefrotoxicicidade, liberação de radicais livres, ativação de complemento e desconforto gastrintestinal.[35]

O substituto de glóbulos vermelhos ideal é aquela substância não tóxica, eficaz, estável, sem risco de transmissão de doenças infecciosas, não antigênica e de baixo custo.[36] Atualmente, existem duas grandes categorias de transportadores de oxigênio: soluções de hemoglobina e produtos à base de perfluorocarbonos.

Soluções de hemoglobina

Amberson *et al.,* em 1949, foram os primeiros a relatar a infusão de hemoglobina livre em seres humanos. Após a infusão de pequenos volumes da solução de hemoglobina (usado de glóbulos vermelhos) em uma paciente que apresentava grave choque hemorrágico no pós-parto, a mesma recuperou-se do choque, porém faleceu de insuficiência renal aguda. Vinte anos depois, Rabiner *et al.* trataram vinte pacientes com choque hemorrágico com 180 a 300 mℓ/kg de solução de hemoglobina desprovida do estroina celular e observaram melhora clínica. Em outro estudo, envolvendo oito voluntários saudáveis transfundidos com 250 mℓ de solução de hemoglobina (também sem estroma), ocorreu disfunção renal transitória, hipertensão e dor abdominal.[35] Sabe-se atualmente que os efeitos adversos que inicialmente eram atribuídos à presença das membranas dos eritrócitos são, na sua maior parte, devido à instabilidade do tetrâmero de hemoglobina e à sua dissociação espontânea para dímeros e monômeros, além da presença de tetrâmeros livres na circulação, que se ligam ao óxido nítrico, ocasionando hipertensão.[35] Desde 1980, uma série de modificações vem sendo realizada com a finalidade de aumentar a permanência dessas soluções no espaço intravascular e diminuir seus efeitos tóxicos.[35]

Existem, atualmente, quatro grupos de solução de hemoglobina em fase clínica:[31]

- Hemoglobinas conjugadas*:* solução com macromoléculas, como o dextrana ou polietilenoglicol (PEG), que apresentam maior permanência no espaço intravascular e menor antigenicidade, porém apresentando alto poder oncótico e maior viscosidade. A permanência intravascular é de 24 a 48 h
- Hemoglobina com ligação cruzada intramolecular (*cross-linked*): a ligação cruzada da molécula tem a finalidade

de prevenir sua dissociação em dímeros e monômeros, melhorando dessa forma a estabilidade do composto. A permanência média intravascular é de 12 h

- Hemoglobina polimerizada: tem a vantagem de aumentar a permanência intravascular sem aumentar a pressão oncótica. Todavia, quanto maior a polimerização, maior a antigenicidade. A permanência média no intravascular é de 12 a 14 h
- Hemoglobina encapsulada dentro de lipossomos: nesse tipo de solução, a hemoglobina natural é encapsulada em lipossomos que permanecem estáveis durante sua estocagem. A permanência média intravascular é de 4 a 20 h. Essa hemoglobina não apresenta toxicidade renal ou antigenicidade, porém é retirada da circulação pelos macrófagos do baço e fígado, ocasionando disfunção desses órgãos. O custo da produção é alto e até o momento não existem estudos clínicos desse produto.

Fonte de hemoglobina

Para criar as soluções anteriores existem três fontes de hemoglobina, com potenciais vantagens e desvantagens:[36]

- Glóbulos vermelhos humanos: utilizam-se glóbulos vermelhos vencidos, porém o estoque pode ser um fator limitante para produção em larga escala
- Glóbulos vermelhos bovinos: há grandes estoques, porém existe o risco potencial de antigenicidade e transmissão de doenças, como o da encefalite espongiforme (vCJD, *variant of Creutzfeldt-Jakob diasease*)
- Soluções de hemoglobina recombinante: têm a vantagem de apresentar capacidade de ligação e dissociação de oxigênio similar à do sangue humano. O risco de transmissão de doenças é praticamente eliminado, embora exista risco de contaminação durante o processo. São aceitas por Testemunhas de Jeová, porém são difíceis de se obter em escala industrial e têm alto custo.

Tabela 404.2 Soluções de hemoglobina.

Produto	Fonte	Fabricante	Modificação	*Status* clínico
Hemopure®[a]	Bovina	Biopure	Polimerizada	Fase III descontinuada
PHP®[b]	Humana	Apex Bioscience	Conjugada	Fase III Choque séptico
Hemolink®[c]	Humana	Hemosol	Polimerizada	Vide abaixoc
HemAssist®[d]	Humana	Baxter	*Cross-linked*	Estudo interrompido (mortalidade)
PolyHeme ®[e]	Humana	Northfield	Polimerizada	Fase III
Hemospan®[f]	Humana	Sangart	Conjugada	Fase III Europa, fase II EUA
Optro®[g]	Recombinante	Somatogen	Engenharia genética	Estudo interrompido (hipertensão)

[a]Interrompido o uso na África do Sul em 2008 devido a risco aumentado de AVC e IAM. [b]Utilizado em pacientes sépticos devido à sua propriedade vasoativa. Atualmente em estudo fase III. [c]Disponível na África do Sul. Aguardando liberação da FDA para cirurgias ortopédicas, Fase III na Europa para cirurgias ortopédicas, fase II para *Bypass* cardiopulmonar e aneurisma de aorta. [d]Primeira solução de hemoglobina que atingiu a fase III de estudo, que foi interrompido devido a aumento de efeitos adversos comparados com o grupo-controle. [e]Eficaz na redução de transfusão alogênica em pacientes de trauma, sem efeitos adversos graves ou inesperados. [f]Maior poder oncótico e viscosidade, portanto maior sobrevida no intravascular (48 x 24 h), quando comparado com outras soluções. [g]Hemoglobina *cross-linked* Hb (rHbl.1) produzida em *E. coli* pela expressão da hemoglobina (Hb) humana modificada. Estudo descontinuado devido à ocorrência de hipertensão.

A eficácia das soluções de hemoglobina para transportar o oxigênio tem sido demonstrada em uma série de trabalhos,[36-39] todavia, a despeito de grandes esforços das instituições de pesquisa e da indústria farmacêutica, ainda não há um produto disponível adequado devido à toxicidade. Metanálises de ensaios clínicos com diversos produtos: HemAssist®, Hemolink®, Hemopure® e PolyHeme® mostraram que a administração destes produtos ainda foi associada a sérios efeitos adversos incluindo hipertensões arterial e pulmonar, inflamações local e sistêmica, distúrbios gastrintestinais, AVC, ataques cardíacos e inclusive morte[40] (Tabela 404.2).

Perfluorocarbonos

Perfluorocarbonos são substâncias estáveis, capazes de dissolver grandes volumes de gases, entre eles o oxigênio (O_2) e o dióxido de carbono (CO_2). Entretanto, o perfluorocarbono puro não se mistura com a água e deve ser preparado sob a forma de emulsão para aplicação intravenosa. Embora o perfluorocarbono seja biologicamente inerte, os agentes emulsificantes podem não ser, e dessa forma são responsáveis por algumas das toxicidades das preparações iniciais (ativação do sistema de complemento e secreção de citoquinas inflamatórias, acarretando uma síndrome *flu-like* em alguns receptores). As novas formulações, com partículas menores, têm diminuído a incidência desses efeitos colaterais. Todavia, é observada moderada rombocitopenia em pacientes que recebem grandes volumes.[37] A capacidade de transporte de oxigênio (O_2) por essa substância é linearmente relacionada com a pressão parcial de O. Dessa forma, o paciente necessita de altos níveis de fração inspirada de oxigênio (FI_O2 de 70 a 100%) para transportar a quantidade necessária de O_2.

A maior vantagem desse produto é ser sintético e estável, podendo portanto ser produzido em larga escala com baixo custo, não depender de fonte biológica e ser armazenado por longo período de tempo. As principais vantagens e desvantagens dos perfluorocarbonos são:

- Vantagens
  - Produção em larga escala
  - Custo baixo
  - Risco de infecção mínimo
  - Tempo de estocagem prolongado
  - Imunogenicidade mínima
- Desvantagens
  - Necessidade de emulsificação
  - Heterogeneidade das partículas
  - Níveis altos de FiO_2 necessários
  - Alta afinidade pelo oxigênio
  - Meia-vida curta.

A primeira geração comercial utilizada em estudos clínicos nos EUA foi o Fluosol-DA® em 1990 (angioplastia).[37] Apresentou curta permanência na corrente sanguínea; portanto, foi pouco eficaz. Atualmente é utilizado para preservar órgãos *in vitro* antes do transplante. A segunda geração, cujo representante maior é o Oxygent™®, tem sido avaliada em estudos clínicos avançados, como líquido de oxigenação temporário para uso em pacientes com potencial de grande sangramento cirúrgico, em hemodiluições agudas normovolêmicas. Estudos clínicos iniciais foram encorajadores, porém estudos de fase III mostram um aumento da incidência de AVC em pacientes tratados, comparados com o grupo-controle, sendo interrompidos os estudos.

Considerações finais

Muitos progressos estão ocorrendo no desenvolvimento de transportadores de oxigênio nos últimos anos. Inicialmente desenvolvidos como *substitutos do sangue,* sabe-se atualmente que dificilmente suprirão a função do sangue integralmente. Há numerosas vantagens dessas soluções, quando comparadas aos glóbulos vermelhos naturais, tais como: longos períodos de estocagem, disponibilidade imediata, provas de compatibilidade desnecessárias, contaminação viral ou bacteriana praticamente inexistente, menor viscosidade e efeito imunossupressor inexistente. As desvantagens incluem: interferência em testes laboratoriais, produção de meta-

hemoglobina, vasoconstrição e curta vida intraplasmática. Estudos atuais sugerem que esses agentes possam ser uma alternativa segura e eficaz para ressuscitar pacientes de trauma e como adjuvante em técnicas de conservação de sangue (hemodiluições isovolêmicas, recuperação autóloga intraoperatória). Todavia, esses produtos ainda não estão aprovados para uso clínico no Brasil.

Capítulo 405

O Paciente Oncológico na Unidade de Terapia Intensiva | Indicações de Internação, Prognóstico e Definição Terapêutica

Mauro Roberto Tucci, Sergio Eduardo Demarzo e Ramon Teixeira Costa

A Unidade de Terapia Intensiva e o paciente com câncer

No cotidiano do médico intensivista cada vez torna-se mais frequente o desafio de acompanhar pacientes oncológicos em condições críticas. As causas que acometem esses pacientes são as mais diversas podendo estar relacionadas com a progressão do tumor ou ao tratamento oncológico, seja ele cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a principal causa de morte no mundo. Estima-se que em 2008 foi responsável por um total 7,6 milhões de óbitos (13% de todos os óbitos) e que em 2030 haja 27 milhões de novos casos de câncer e a ocorrência de 17 milhões de óbitos associados a esta patologia. Para o ano de 2013, a projeção para o Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de que ocorram cerca 520 mil novos casos de câncer.

Atualmente, esses doentes representam mais de 15% de todas as internações em unidades de terapia intensiva (UTI).[1] Tal fato decorre do aumento na sobrevida destes pacientes, resultado da melhora nos métodos diagnósticos, desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos lesivos, além da melhor escolha dos pacientes para terapêuticas ditas agressivas.[2] Dessa forma houve uma queda na mortalidade tanto para pacientes com tumores hematológicos quanto sólidos.[2] Outro aspecto relevante é que o envelhecimento da população mundial determinou um aumento na incidência de tumores tanto sólidos como hematológicos.[3,4]

O tratamento em UTI representa cerca de 10% de todo o gasto com saúde.[5] Além disso, 28% dos gastos com saúde ocorrem nos últimos 6 meses de vida de um paciente e, boa parte deste custo, decorre de condutas distanásicas, que não adicionam qualquer benefício clínico ou de qualidade de vida para o paciente.[6] Por isso, a internação na UTI deve ser reservada para aqueles pacientes com condições médicas reversíveis, que apresentam razoável perspectiva de melhora.[7] No entanto, existem dados sugerindo que uma porção significativa do tratamento oferecido é de natureza fútil, pois resulta em prolongamento desnecessário do processo de morte e não em aumento da sobrevida ou da qualidade de vida.

Essa questão, às vezes, torna-se mais complicada em pacientes oncológicos, pois, em decorrência da sua doença de base, eles podem apresentar pior prognóstico que aqueles sem comorbidades. No entanto, ao contrário do que se acreditava alguns anos atrás, muitas vezes o paciente oncológico tem mortalidade equivalente ou menor que algumas patologias crônicas como cirrose hepática e insuficiência cardíaca.[5,8] Na década de 1990, alguns autores não consideravam os pacientes com diagnóstico de câncer como candidatos a internação em UTI.[8,9] Essa visão mudou com o conhecimento de que a chance de óbito desses, quando internados para tratamento intensivo, está associada a diversos fatores e não somente ao câncer.[1,8] Além disso, é importante frisar que tem havido melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos pela melhor seleção dos pacientes a serem admitidos, internação precoce uma vez definida sua indicação, melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados com as disfunções orgânicas, assim como avanço nas técnicas de suporte intensivo.[8,9] Apesar de todo este progresso, alguns subgrupos de pacientes ainda apresentam alta mortalidade.[8]

A indicação de admissão na UTI de um doente oncológico deve ser sempre discutida com o paciente, seus

familiares, equipe oncológica e o intensivista, de preferência antes de sua internação na UTI, o que, em muitos locais, infelizmente, raramente acontece. Neste momento, deverão ficar claro as perspectivas prognósticas e terapêuticas, assim como os prós e contras relacionados com o tratamento proposto. Além disso, serão levadas em consideração as demandas do doente, sempre respeitando sua autonomia. Mesmo após sua internação na UTI, deve-se reavaliar frequentemente o prognóstico, assim como o benefício do tratamento que está sendo instituído. Independente do caráter curativo do tratamento, não se pode restringir o tratamento apenas a questões técnicas. Deverão ser observados o controle dos sintomas, acolhimento familiar, atendimento religioso e outras terapêuticas complementares a fim de fornecer ao paciente um acompanhamento pleno e integrativo.[10,11]

A transferência de pacientes com câncer para UTI está indicada quando existe perspectiva de oferecer um tratamento melhor, seja no suporte das disfunções orgânicas ou no controle de dor e demais sintomas. A mortalidade dos pacientes em UTI com câncer recém-diagnosticado está mais associada ao número de falências orgânicas do que com o tipo ou estádio da doença neoplásica.[10] Por outro lado, em pacientes com câncer em tratamento, fatores de mau prognóstico incluem tempo de internação hospitalar prolongada prévia à admissão na UTI, "*performance status*" (capacidade física) ruim, necessidade de ventilação mecânica invasiva e recorrência ou progressão da neoplasia.[10] Algumas outras condições também estão associadas ao risco aumentado de morte, como neutropenia e transplante de medula óssea, condições essas que tem apresentado melhora na sobrevida em estudos mais recentes.[8]

Indicações de Terapia Intensiva a pacientes com câncer

Quando avaliamos as indicações de internação em UTI de pacientes oncológicos observamos que, em muitos casos, o motivo que leva o doente até a unidade não difere substancialmente de um paciente não oncológico.

Dos pacientes portadores de neoplasia, 40 a 50% são admitidos por infecções clinicamente documentadas, sendo este número maior nos pacientes com neutropenia.[8] Sendo assim é importante sempre considerar esta possibilidade e iniciar antibiótico empírico adequado precocemente.

Entre as falências orgânicas, a insuficiência respiratória é a indicação mais comum e, também, a principal causa de morte após quimioterapia ou transplante de medula óssea.[8,10] Além disso, é a causa mais frequente de óbito por quadros não relacionados com o próprio câncer.

Cerca de um terço dos pacientes com câncer tem lesão renal aguda, dos quais aproximadamente metade vai necessitar de terapia dialítica.[8] Outras causas frequentes são sepse, edema agudo de pulmão, instabilidade hemodinâmica, distúrbios hidreletrolíticos, confusão mental e coma, obstrução de vias respiratórias e cuidados pós-operatórios.[10]

Estudo realizado no Brasil com 717 pacientes internados em UTI, portadores de neoplasias diversas, evidenciou que destes, 57% internaram para cuidados pós-operatório, 15% por sepse e 10% por insuficiência respiratória.[12]

Ao se avaliar a eleição de um paciente portador de câncer para o suporte intensivo é preciso individualizar vários aspectos como sua funcionalidade, comorbidades, condição clínica atual e, obviamente, seu prognóstico oncológico. A partir deste momento deverá ser traçado um plano terapêutico a fim de determinar o melhor cuidado para este doente.

Quando os dados avaliados são considerados insuficientes para a definição prognóstica pode-se optar pela internação na UTI e realização de um "trial" terapêutico ou teste terapêutico. Isso consiste em instituir tratamento intensivo pleno por 3 a 7 dias e conforme a evolução do paciente a decisão de prosseguir ou não com as medidas invasivas será tomada. Nos doentes em que houver resposta terapêutica adequada, tais suportes serão mantidos ou escalonados; já naqueles em que for comprovada a irreversibilidade do quadro, será discutida a priorização das medidas de conforto e controle de sintomas em detrimento de tratamento invasivo.[13]

Um aspecto relevante é que a equipe assistencial da UTI deve caminhar de maneira integrativa com o grupo de hematologia ou oncologia. Grandes melhorias nos cuidados intensivos oncológicos decorreram desta aproximação.

É importante o intensivista compreender os mecanismos fisiopatológicos do tumor em questão a fim de determinar a melhor opção de tratamento. Nesses processos de decisão deverão ser levadas em conta não só as disfunções agudas, mas também as características da patologia de base. Dessa mesma forma realizam-se as discussões prognósticas e definições terapêuticas (manutenção do tratamento invasivo, não adição ou não escalonamento de tratamentos, retirada de suporte) que deverão ser realizadas também de maneira compartilhada.

Principais causas de internação em UTI

Conforme discutido anteriormente, no paciente oncológico, as principais causas de internação em UTI são insuficiência respiratória, cuidados pós-operatórios e infecção/sepse. De importância para essa população também temos as emergências oncológicas, compostas pela síndrome de lise tumoral, hipercalcemia maligna, síndrome de veia cava superior e a compressão medular.

Insuficiência respiratória no paciente com câncer

As causas de insuficiência respiratória podem ser decorrência direta da própria doença, complicações do tratamento do câncer ou não associadas à doença neoplásica. São causas de insuficiência respiratória em pacientes com câncer:

- Câncer/metástases pulmonares
- Derrame pleural
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Infecção respiratória
- Fraqueza muscular
- Tromboembolismo pulmonar
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A necessidade de ventilação mecânica invasiva é o principal fator determinante de mau prognóstico. Pacientes oncológicos sem insuficiência respiratória têm 25% de probabilidade de morrer (comparável aos pacientes sem câncer).[1,10] Os pacientes oncológicos que requerem ventilação mecânica por insuficiência respiratória têm mortalidade de 80% ou mais, proporcionalmente maior quanto mais grave for a lesão pulmonar.[14] Um estudo[15] que avaliou de 782 pacientes oncológicos submetidos a ventilação mecânica observou mortalidade global de 76%. Os principais fatores de risco foram: intubação após 24 h na UTI, leucemia, recorrência ou progressão do tumor, transplante de medula alogênico, arritmias cardíacas, coagulação vascular disseminada e uso de drogas vasoativas. Comparando com outros casos, o risco relativo (RR) de óbito foi de 3,7 para a insuficiência respiratória, enquanto o número total de insuficiências teve RR de óbito de 2,7. Novamente, é interessante notar que o tipo de tumor (exceção às leucemias) e seu estadiamento não definem prognóstico nesses casos. A frequência de insuficiência respiratória como causa de internação pode variar de acordo com o tipo primário do tumor, mas a mortalidade independe dele.

O infiltrado radiológico associado à insuficiência respiratória é a forma mais comum de acometimento pulmonar nessa população, sendo necessário avaliar mesmo formas mínimas de infiltrado. Esses infiltrados podem ser por processos múltiplos, infecciosos ou não. Diagnósticos não infecciosos incluem embolia pulmonar, metástases tumorais, linfangite carcinomatosa, pneumonite actínica, hemorragia alveolar, toxicidade por droga, edema pulmonar e a fase fibrótica da resolução de infiltrados. Diagnósticos infecciosos incluem predominantemente bactérias convencionais, mas também fungos, vírus, pneumocistose, nocardiose e micobacterioses, sendo frequentes (20%) infecções mistas. A tomografia computadorizada de tórax pode auxiliar no diagnóstico. O lavado broncoalveolar coletado por broncoscopia foi o método com melhor resultado, com cerca de 30% de positividade. A grande dúvida persistente é a necessidade ou não de biopsia pulmonar para o esclarecimento etiológico.

Uma entidade bastante grave e frequente nessa população é a hemorragia alveolar, cuja tríade infiltrado radiológico, hemoptise e queda de hemoglobina deve ser pensada e procurada em todos os eventos respiratórios em oncologia. O lavado broncoalveolar por broncoscopia, com recuperação de alíquotas progressivamente mais hemorrágicas, é sugestivo deste diagnóstico. O tratamento é feito com reposição de hemoderivados (plaquetas, plasma fresco e transfusão de concentrado de hemácias) e ventilação mecânica com pressão positiva, inicialmente

ventilação não invasiva com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) elevada e, quando indicado, ventilação mecânica invasiva. O uso de valores de PEEP mais elevados diminui o sangramento por manter a pressão intra-alveolar constantemente positiva, funcionando como um "manguito pneumático". Outra entidade frequente é a pneumonia em organização (BOOP) ou pneumonia criptogênica em organização (COP), que pode se originar de processos infecciosos ou pode ser manifestação de reações a drogas associada ou não à hemorragia alveolar.

Muitas drogas empregadas no tratamento do câncer podem apresentar toxicidade pulmonar em até 10% dos casos com insuficiência respiratória.[16,17] As mais comuns são: ciclofosfamida, bleomicina, methotrexate, busulfan e carmustina (BCNU). Algumas, como antraciclinas, bortezomibe, fludarabina, gemcitabina, ifosfamida, irinotecan, oxaliplatina, alcaloides da vinca e talidomida podem causar pneumonite intersticial; outras como doxorrubicina e oxaliplatina, pneumonia em organização (BOOP); ou pneumonite eosinofílica (gemcitabina, oxaliplatina e procarbazina). Os taxanos, paclitaxel e docetaxel, também podem causar lesão pulmonar, agudamente durante a infusão, com dispneia e broncospasmo; ou de maneira subaguda, causando pneumonite intersticial.

Cuidados pós-operatórios no paciente oncológico

Em algumas unidades, a principal causa de indicação de internação para os pacientes oncológicos é para cuidado pós-operatório. A complexidade do procedimento varia desde o implante de um cateter de longa permanência até cirurgias citorredutoras com infusão de quimioterápicos intra-abdominais (HIPEC).

Além do aspecto cirúrgico outro fator que sempre deve ser levado em consideração é a condição clínica do paciente. Desta forma, procedimentos simples em pacientes com várias comorbidades têm indicação de acompanhamento intensivo assim como pacientes com poucas comorbidades, mas que foram submetidos a cirurgias de grande porte, também têm indicação de receber cuidados pós-operatórios na UTI.

Com o desenvolvimento de novas técnicas operatórias, melhor seleção e preparo pré-operatório dos doentes para os procedimentos e avanço nas medidas de suporte, percebe-se que tais pacientes, em geral, têm uma boa evolução. A mortalidade na UTI de um doente submetido a uma cirurgia oncológica é menor que 20%. Apesar de elevada, esse valor é bem menor quando se compara a outras causas de internações clínicas como insuficiência respiratória, com 80% de óbitos naqueles em ventilação mecânica, e sepse, com 43%.

Sepse no paciente oncológico

A sepse é uma síndrome de resposta inflamatória associada a um processo infeccioso. É a principal causa de óbito em UTI e apesar dos progressos no seu tratamento apresenta mortalidade que varia entre 20 e 50%.[18] Por conta da imunossupressão relacionada com o tratamento oncológico e muitas vezes relacionadas com o próprio tumor, é mais comum nestes pacientes. Em um estudo, 15% de todos os pacientes em tratamento de choque séptico são portadores de algum tipo de neoplasia.[19]

O tratamento desta síndrome não diferente dos pacientes sem doenças oncológicas e baseia-se no diagnóstico e tratamento precoces, assim como suporte às disfunções orgânicas. No entanto, sabe-se que características de alguns subgrupos podem estar associadas a pior prognóstico. Pacientes com neutropenia, quanto mais grave e por maior tempo menor a sobrevida. A existência de cateteres assim como a quimioterapia ou radioterapia com lesão de mucosas aumentam o risco de bacteriemia. Da mesma forma, quimioterápicos que induzem disfunção de linfócitos B ou T, assim como o uso de glicocorticoides estão relacionados com a maior incidência de sepse.

Em resumo, como o doente oncológico pode tratar-se de um doente de alto risco e como não há, até o momento, tratamento altamente eficaz específico para o tratamento da sepse, é de fundamental importância para boa evolução do paciente a identificação precoce da sepse assim como a identificação do seu foco.

Assim como em pacientes sem doença tumoral, a síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) que pode ser consequência do choque séptico está associada a pior prognóstico. A associação de quatro insuficiências ou mais define óbito em 100% dos casos em diferentes séries da literatura.

Emergências oncológicas

Pacientes com neoplasias avançadas podem apresentar condições caracterizadas como emergências oncológicas no decorrer do tratamento da sua doença. Entre essas emergências temos a síndrome de lise tumoral, a síndrome da

veia cava superior, a hipercalcemia maligna e a síndrome de compressão medular.

A síndrome de lise tumoral está associada a tumores com crescimento rápido que são muito sensíveis aos efeitos do tratamento, em geral hematológicos como os linfomas de alto grau. Esta síndrome é caracterizada por elevação do ácido úrico, hiperfosfatemia, hiperpotassemia, hipocalcemia e em alguns casos insuficiência renal. Estes relacionados com a liberação de material celular, incluindo o RNA e DNA, no sangue. O tratamento consiste na identificação dos pacientes com alto risco para a síndrome, hidratação adequada, correção dos distúrbios hidreletrolíticos e ácido-base, prevenção e tratamento da hiperuricemia pela administração de alopurinol ou rasburicase.[20]

A síndrome da veia cava superior ocorre na maioria das vezes em pacientes portadores de neoplasias de pulmão, sendo o tumor de pequenas células o mais frequente, e em outros cânceres de acometimento secundário mediastinal, como linfomas e o câncer de mama. As manifestações clínicas são tosse, dispneia, disfagia, edema e mudança da coloração da face, pescoço e membros superiores. O tratamento deve ser direcionado para a neoplasia em questão, seja quimioterapia ou radioterapia. É possível avaliar a possibilidade de implante de um *stent* venoso. Além disso, está indicado anticoagulação plena uma vez que em mais de 50% dos casos há formação de trombo.[21]

Hipercalcemia maligna ocorre em 10 a 20% dos pacientes com câncer, especialmente câncer de pulmão, mama e hematológicos como mieloma e linfomas. Seus sintomas são fraqueza muscular, poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos e muitas vezes insuficiência renal e rebaixamento do nível de consciência. O manejo deverá ser realizado através de hidratação vigorosa e estímulo diurético (furosemida) quando necessário. Além destes, poderão ser utilizados os bifosfonatos, calcitonina e corticoides. O uso desses medicamentos deverá ser individualizado conforme as características do doente e as contraindicações farmacológicas de cada um. Em última instância está indicado tratamento dialítico.[22]

A síndrome de compressão medular ocorre em cerca de 5% dos pacientes portadores de câncer, em geral, carcinoma de próstata, pulmão ou mama. Seu sintoma mais comum é dor (96%). Outros comemorativos como plegia, paresia e parestesia poderão ocorrer conforme o grau de acometimento medular. O tratamento consiste no início de corticoide, quimioterápicos ou radioterapia conforme indicação oncológica e cirurgia para estabilização.[23]

Transplante de medula óssea

Essa modalidade terapêutica é muito utilizada no tratamento de tumores hematológicos. A sua utilização no tratamento de tumores sólidos já teve indicação mais ampla do que atualmente, porém ainda é realizada em casos específicos. Cerca de 40% de todos os casos de transplante de medula óssea (TMO) necessitarão de terapia intensiva em algum momento de sua evolução.[10] Novamente, a causa mais comum é a insuficiência respiratória, sendo outras causas mucosite, sangramento, hemorragia intracraniana, disfunção cardíaca, doença do enxerto *versus* hospedeiro, doença venoclusiva pulmonar e reações adversas a diferentes drogas.[10] Cerca de 25% de todos os casos de TMO necessitarão de ventilação mecânica nos primeiros 60 dias pós-transplante.[10] Pacientes submetidos à TMO que necessitam de ventilação mecânica invasiva têm prognóstico pior, mas a sobrevida nas séries recentes tem melhorado o que justificativa o suporte invasivo pleno nesses pacientes.[8] No entanto, existe uma grande diferença entre o prognóstico dos pacientes com TMO autólogo para aqueles com TMO alogênico que necessitam de suporte avançado, sendo a mortalidade extremamente alta no grupo alogênico.[8] A mortalidade hospitalar global dos pacientes com tumores hematológicos admitidos em UTI varia entre 45 e 55%, aumentando para 72% quando é necessária ventilação mecânica.[1]

Nos pacientes submetidos à TMO, uma alternativa para suporte nos pacientes com insuficiência respiratória é a utilização de ventilação com pressão positiva não invasiva (geralmente com máscara orofacial). Ela é especialmente atraente já que pode ser usada de maneira intermitente e por não requerer intubação orotraqueal. Estudos sobre pneumonia associada à ventilação mecânica demonstram, de forma inequívoca, que a intubação é um dos principais fatores de risco para esse evento.

A UTI e os diferentes tipos de neoplasias

Quando se está acompanhando pacientes portadores de neoplasias sólidas na UTI, deve-se estar atento a alguns fatores. Por exemplo, o local do seu sítio primário é fundamental, pois é necessário saber se há estruturas nobres

adjacentes como vasos, feixes nervosos ou até mesmo órgão vital. A segunda questão é o seu estágio. Identificar precocemente as metástases, assim como os sintomas relacionados com os locais mais comuns de disseminação daquele tumor, poderá fazer a diferença no tratamento do paciente.

Pacientes com tumores hematológicos apresentam peculiaridades diferentes daquelas relacionadas com as neoplasias sólidas. A maioria destes cânceres já se encontra disseminado no momento do diagnóstico e por isso induzem reações sistêmicas como leucoestase, síndrome de lise tumoral e coagulação intravascular disseminada. Por se tratarem de patologias sistêmicas, em boa parte das vezes, são tratados com quimioterápicos que pode determinar efeitos colaterais como pancitopenia, insuficiência renal, acometimento miocárdico e outros.

A mortalidade de pacientes com tumores hematológicos que necessitem de ventilação mecânica continua elevada apesar de ter mudado nos últimos anos. Cerca de 50% dos doentes hematológicos necessitarão de suporte ventilatório invasivo e destes quase 80% evoluirão a óbito.

Fatores que influenciam a mortalidade |Índices prognósticos

A mortalidade de pacientes com câncer tratados em UTI é influenciada pela proporção do tipo de admissão (clínica e/ou pós-operatória) da UTI avaliada. UTIs com porcentagem grande de pacientes em cuidado pós-operatório podem apresentar mortalidade igual ou menor a 15,9%.[9] Por outro lado, em uma série de 1.713 pacientes com câncer, predominantemente clínicos, internados em UTI,[24] a mortalidade hospitalar total foi de 40%, sendo de 70% em pacientes que necessitam de ventilação mecânica e de 90% em doentes com alteração neurológica. Com base nesses dados, esses autores[24] desenvolveram um índice prognóstico específico para essa população, composto de 16 variáveis coletadas na admissão, a saber:

- Parada cardiorrespiratória antes da admissão
- Intubação à admissão
- Efeito de massa intracraniana
- Transplante de medula alogênico
- Evidências de progressão da doença neoplásica
- *Performance status* (Zubrod)
- Frequência respiratória
- Pressão sistólica
- Escala de coma de Glasgow < 5
- Relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FIO_2)
- Contagem de plaquetas
- Tempo de protrombina
- Albumina < 2,5 g/dℓ
- Bilirrubina > 2 mg/dℓ
- Ureia > 50 mg/dℓ
- Dias de internação hospitalar antes da admissão na UTI.

Esse estudo foi particularmente interessante por demonstrar, pela primeira vez, o impacto de algumas variáveis diretamente relacionadas com o câncer: transplante de medula alogênico, progressão da doença e "performance status" (capacidade física).

No entanto, é importante novamente ressaltar que, em muitas situações, os estudos recentes mostram que as características do câncer têm pouco ou nenhum impacto na sobrevida a curto prazo dos pacientes de UTI e que o prognóstico da doença oncológica tem pouca correlação com o prognóstico de um acometimento agudo que leva o paciente com câncer para UTI.[1,8] Dados de nosso grupo também sugerem que a mortalidade de pacientes com câncer em UTI está mais associada à gravidade do quadro clínico e não com a doença neoplásica.[25,26] O principal fator prognóstico é o número de insuficiências orgânicas na UTI e o tempo de instalação dessas insuficiências nos primeiros dias de internação na UTI.[8] Em pacientes sob ventilação mecânica, o quadro clínico caracterizado por baixo "performance status" e gravidade das disfunções orgânicas, idade mais avançada e "status" do câncer foram os preditores de mortalidade.[27]

Alguns autores sugeriram o uso de índices prognósticos para definir suspensão de tratamento para pacientes com óbito iminente. No entanto, os índices prognósticos são criados para predizer a mortalidade em grupos de pacientes, não sendo adequados para prever o risco de morte de pacientes individuais como mostrado em alguns estudos.[13,28] É importante salientar que as comorbidades apresentadas pelo paciente com câncer também são preditores de mortalidade. Essas comorbidades podem ser mensuradas e ajudar a estabelecer o prognóstico de pacientes oncológicos admitidos na UTI,[29] facilitando a tomada de decisões e a discussão com o paciente e responsáveis.

Definição de cuidados paliativos e sua importância para pacientes de UTI

No paciente com câncer, as discussões sobre prognóstico e as diretivas do tratamento devem ser abordadas durante a fase de cuidados paliativos, que deveria começar junto com tratamento da doença oncológica, mesmo antes dela ser considerada não passível de cura.[30,31] Muito frequentemente, em alguns serviços, isso não ocorre, sendo o doente com câncer internado em UTI sem que essas questões tenham sido abordadas com ele ou com seus familiares. Por isso, tão logo um paciente seja internado em UTI, independente de ele ter diagnóstico de câncer ou não, a discussão sobre diagnóstico, prognóstico e objetivos do tratamento deve ser feita.[10] Em algumas situações, por exemplo, pacientes com câncer terminal se beneficiam mais com alta da UTI e cuidados paliativos exclusivos em enfermaria com a presença dos familiares, do que com permanência na UTI.

Neste contexto é importante definir o que são cuidados paliativos, área de atuação que no Brasil somente recentemente vem tornando-se mais conhecida.[30,31] A definição de cuidados paliativos tem evoluído com o tempo. Atualmente este termo se refere a uma especialidade multidisciplinar, onde o profissional médico é um dos participantes da equipe que trata do paciente, que visa prevenir e aliviar o sofrimento, visando a melhor qualidade de vida para o paciente, que sobre de uma doença grave, e para seus familiares.[30–32] Os objetivos dos cuidados paliativos são: o tratamento dos sintomas; estabelecer objetivos de cuidados que respeitem os valores e as preferências dos pacientes; prestar suporte psicossocial e espiritual para o paciente e seus familiares; estabelecer uma comunicação de qualidade, mesmo em assuntos difíceis de lidar, como a proximidade da morte.[30,32] Os pacientes atendidos por esta especialidade podem estar em qualquer estágio da doença grave, quer dizer não é preciso que o paciente esteja na fase terminal da doença para ser considerado o tratamento de cuidados paliativos.[30–32] Os pacientes podem estar na fase inicial da doença, ainda potencialmente curável, ou, inclusive, o tratamento pode ser estendido para a fase de luto.

Tratamento fútil

Com o avanço da tecnologia médica, pacientes com doenças crônicas ou terminais que são encaminhados para UTI podem ser candidatos a diversas terapias e procedimentos de alta tecnologia que podem oferecer pequeno ou nenhum benefício para sua quantidade ou qualidade de vida.[33] Décadas atrás, a prática médica era caracterizada pelo paternalismo, e o médico ou um conjunto de médicos definia a utilidade e indicação dos diversos tratamentos, sendo considerado fútil o tratamento que não permitisse obter os objetivos desejados.[31] Esse conceito paternalista tem mudado radicalmente, dando lugar a uma decisão compartilhada com o paciente e seus responsáveis.

Atualmente, o termo tratamento fútil é utilizado para descrever intervenções que não podem alcançar os objetivos terapêuticos desejados para o paciente, objetivos estes que devem ser acordados com ele ou com seus responsáveis.[34] Sugere-se que não se considerem fúteis os tratamentos com pequena probabilidade de alcançar os objetivos para o paciente ou que tenham um risco-benefício desfavorável. Estes tratamentos podem ser denominados “potencialmente inapropriados”. Essa diferenciação entre tratamentos que “não funcionam” e aqueles que “podem funcionar”, mas não devem ser recomendados, é importante, pois o segundo envolve um juízo complexo de valores que, nem sempre, podem claramente ser articulados em regras práticas em uma sociedade pluralística.[34] A indicação deste segundo grupo de tratamento deve ser “negociado” com o paciente e seus responsáveis. Mesmo quando um tratamento pode ter algum efeito benéfico, nem sempre esse tratamento deverá ser realizado quando se considera todo o quadro clínico do paciente.

O julgamento do que é fútil é complexo porque existem diversas concepções entre as sociedades e entre as

pessoas na sociedade, incluindo os médicos, sobre quais objetivos devem ser perseguidos no final da vida. Nas situações onde há desacordo entre os objetivos da equipe que trata da UTI e o paciente ou seus responsáveis deve se atuar no sentido de evitar conflitos, pois isso pode determinar sofrimento e angústia para ambas as partes. Muito das discussões com familiares e pacientes não se deve a conflitos reais, mas a uma comunicação e suporte inadequados devido à carga emocional e psicológica diante da proximidade da morte.

Definições de tratamento

Conforme discutimos, a decisão sobre se a internação do paciente com câncer na UTI ou se determinada intervenção é adequada nem sempre é simples. O objetivo principal é limitar os cuidados que não trazem benefícios para o paciente (tratamento fútil) e utilizar adequadamente os recursos finitos do sistema de saúde, garantindo ao paciente as chances possíveis de melhorar do acometimento que o levou à UTI. O processo de tomada de decisão deve ser colaborativo, envolvendo a equipe que cuida do paciente, o próprio paciente e quando apropriado, os representantes do paciente ou membros da família.

Sempre deve se levar em conta nos pacientes oncológicos que as características da doença neoplásica de base não são atualmente considerados critérios confiáveis para avaliar um potencial benefício da internação na UTI.[1,8] Também se deve considerar que a opinião do médico sobre o prognóstico do paciente pode estar errada em 25% dos casos.[34] Conforme já foi dito, o uso de índices prognósticos para definir o prognóstico de um paciente individual também não é adequado, mas avaliar a evolução do quadro clínico ou das falências orgânicas da internação entre o dia 3 a 6 após a internação pode ser bem efetivo para definir um prognóstico para o paciente.[8,13]

Baseados em fluxogramas testados em estudos clínicos,[2,13,35] alguns autores sugerem, para abordagem inicial da indicação de internação na UTI para pacientes oncológicos, as seguintes recomendações:

- Admissão à UTI, em geral, não deve ser considerada para pacientes oncológicos muito debilitados e restritos ao leito ou para os quais não existe tratamento para estender a expectativa de vida ou melhorar a qualidade de vida. Nestes pacientes se recomenda tratamento exclusivo com cuidados paliativos
- Pacientes na fase inicial do diagnóstico ou tratamento da doença oncológica devem receber tratamento pleno e posterior reavaliação
- Nos pacientes que não se encontram em nenhuma das duas categorias, o benefício da UTI é difícil de ser estabelecido e um “teste terapêutico” deve ser recomendado, sendo o quadro clínico reavaliado após alguns dias e a estratégia de tratamento revista.

Quando o paciente já está internado na UTI, os seguintes passos podem ser usados com o objetivo de obter consenso sobre a melhor estratégia para tratamento do paciente:[34]

- Definir a condição do paciente e o seu prognóstico
- Confirmar que o paciente ou responsáveis entenderam a situação
- Entender os valores do paciente e determinar os objetivos para seu tratamento, sejam eles restaurar a saúde, estender o tempo de vida, aliviar a dor ou sofrimento ou garantir uma morte tranquila
- Definidos os objetivos, devem ser determinadas as intervenções que permitam obter esses objetivos e cujos resultados benéficos superem os resultados indesejáveis. As intervenções consideradas fúteis devem ser descartadas.

Esse processo deve ser reavaliado periodicamente.[36,37] Trata-mentos que não levem aos objetivos definidos devem ser considerados fúteis e não devem ser utilizados ou devem ser limitados (retirados ou não escalonados). Quando houver discordância entre a equipe e os familiares sobre se um tratamento deva ser oferecido, a equipe deve dialogar com o paciente ou seus responsáveis para avaliar os valores ou objetivos dos dois lados. Estudos mostraram que os conflitos em geral são passíveis de serem resolvidos colaborativamente através de diálogo[34] ou com a ajuda de especialista em ética ou em comunicação. Treinamento da equipe da UTI para melhorar habilidades de comunicação pode favorecer o processo.[36] É eticamente problemático recusar ou aceitar unilateralmente a oferta de tratamento solicitado pelo paciente ou seus responsáveis sem um processo de tomada de decisão adequado, quando não existe certeza sobre o que é aceitável.

Quando não há definição sobre quais tratamentos são adequados, um plano temporário deve ser iniciado até que

o processo concordância dos objetivos esteja estabelecido. Pode se sugerir reavaliar a situação do paciente em 48 ou 72 h para ver a resposta ao tratamento inicial. No caso de não haver concordância com os responsáveis, pode se envolver mais profissionais da equipe ou mais familiares para tentar consolidar um consenso. Na ausência de consenso ainda pode se tentar ativar o comitê de ética do hospital (no Brasil comitês atuando com essa função ainda são raros) ou sugerir transferência para outro serviço.

Questões éticas no tratamento paliativo no Brasil

O termo paciente terminal ou fora de possibilidade terapêutica era utilizado para definir os pacientes que na evolução da sua doença grave eram considerados incuráveis, estando em processo irreversível de morte. Atualmente tem se recomendado evitar esses termos por serem muito estigmatizantes ou geradores de confusão.[30,31] Tem se dado preferência por utilizar o termo "paciente em processo de morte" para aqueles que apresentam sinais de rápida progressão da doença, com tempo de vida estimado de semanas a meses e "fase final da vida" para aqueles em que o tempo de vida é estimado de horas a dias.

Apesar da definição dos termos parecer clara, enquadrar um paciente de UTI nessas categorias, nem sempre é tão simples, seja pela manifestação do quadro clínico do paciente que é alterado diante de várias medidas de suporte às falências orgânicas, seja pelas expectativas dos familiares ou do próprio médico assistente.

Quando um "paciente em processo de morte" não morre de um evento agudo (arritmia, embolia pulmonar etc.), isso quase sempre se dará pela falência de múltiplos órgãos e sistemas. Até a primeira metade do século passado, quando ainda não haviam UTIs, e esse processo era de algumas horas e, segundo Terzi:[38] "O paciente tinha uma passagem suave e natural para a morte, 'rodeado de parentes e algumas flores' no cantar de Astor Piazzola". Hoje, na UTI, esse processo pode ser desacelerado, em dias ou semanas, por um freio movido a máquinas, tubos, drenos, drogas e, com frequência, isolamento, dor e sofrimento.[38]

Em alguns pacientes deve ser discutido a limitação (retirada ou não introdução ou não aumento) de intervenções médicas no caso de pacientes sem perspectivas terapêuticas curativas ou que estejam em processo de morte irreversível.[39] A limitação inclui retirada ou não incremento de drogas vasoativas em paciente em choque ou de antimicrobianos em pacientes com infecção, retirada de suporte ventilatório (raramente feito nas UTIs brasileiras), suspensão de terapêutica nutricional e hidratação e definição de "ordens de não ressuscitar".[39]

No Brasil, frequentemente o debate sobre a limitação de tratamento é turvado pela confusão entre ortotanásia, que é evitar o prolongamento ou adiamento da morte, e o sofrimento associado a isso, com o abreviar ou antecipar deliberadamente a morte, que seria eutanásia. A eutanásia é proibida por lei no Brasil, e não é uma opção que o médico brasileiro possa considerar. No entanto, manter obstinadamente o suporte avançado de vida, quando a morte é iminente e inevitável, além de ser um ato irracional, atenta contra os princípios éticos definidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).[40,41] O CFM recomenda a prática da ortotanásia, seja no novo Código de Ética Médica [40] como na resolução específica sobre terminalidade.[41]

A Resolução CFM nº 1.805/2006[41] discorre sobre a permissão do médico em suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida de paciente terminal, portador de enfermidade grave e incurável respeitada a vontade do paciente ou seu representante legal. Esclarece ainda que a decisão deve ser documentada em prontuário e que o paciente continuará recebendo tratamento para alívio dos sintomas que levem a sofrimento, assegurando o conforto do paciente e, inclusive, o direito a alta hospitalar.

O novo código de Ética Médica (Resolução 1.931/2009)[40] estabelece:

> "Princípios básicos:
>
> XXII – Nas situações clínicas irreversíveis e terminais, o médico evitará a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e propiciará sob sua atenção todos os cuidados apropriados"
>
> No Capítulo V,[40] que trata da relação com pacientes e familiares, estabelece:
>
> "É vedado ao médico (art. 41): abreviar a vida do paciente, ainda que a pedido deste ou de seu representante legal.
>
> Parágrafo único: Nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis sem empreender ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal".

Muitas vezes o médico brasileiro se sente inseguro sobre o amparo legal no caso de ações judiciais relativas a

conflitos nas discussões de fim de vida e da prática da ortotanásia.[42] Alguns consideram que o intensivista brasileiro vive um dilema diário, pois tem o dever de assegurar o direito à vida, sem infringir ditames da ética (resoluções) ou da lei (desatualizada). Outros autores acreditam que essa é uma falsa questão, que mesmo na legislação atual a ortotanásia (que consiste no uso de condutas médicas restritivas) não é crime, mas sim decisão de indicação ou não indicação médica de tratamento.[42] Outros ainda arguem que a recusa, por parte do médico, em administrar um tratamento que poderá prolongar o sofrimento de um paciente, não pode ser considerada erro médico, pois não pode ser encaixada como imprudência, negligência ou imperícia.[43] É importante ressaltar que, se o envolvimento de médicos em causar ou apressar a morte de pacientes é proibido, existe, por outro lado, suporte ético para o aumento progressivo de medicação para alívio da dor em pacientes terminais, mesmo que isso traga risco para a vida.[11,42,43]

De todo modo, estão em andamento discussões e projetos de lei sobre alterações no Código Penal para trazer maior tranquilidade para os médicos que se sentem em risco quando indicam limitação de tratamento para os pacientes.[38,39]

Importante ainda ressaltar, em relação ao risco de ações legais, que a gênese de problemas e ações judiciais contra médicos acontece por falhas na comunicação entre esses profissionais e o paciente/família.[34,39] Mesmo considerando a pretensa insegurança legal, não quer dizer que os médicos não tomem uma postura ativa em relação ao problema. Uma avaliação com questionário anônimo durante o IX Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva mostrou que 94% (dos 82 médicos que responderam) já haviam participado de discussões sobre a recusa ou a suspensão de um tratamento.[44] Os sedativos e analgésicos foram as medicações menos recusadas ou suspensas, e os métodos dialíticos constituíram a terapia mais recusada ou suspensa.[44] Para negar a admissão de um paciente na UTI, os fatores considerados com maior frequência foram o diagnóstico e o prognóstico da enfermidade.[44]

No Brasil, como em quase todos os países, o número de vagas de UTI é limitado. Utilizar todos os recursos de UTI para todos os potenciais pacientes é impossível. Por isso, a definição do que é o uso justo das vagas de UTI é uma discussão que deve ser empreendida pela sociedade. Enquanto isso não acontece, o médico intensivista, junto com o paciente e seus responsáveis, deve sempre buscar o melhor para o paciente. Pois, muito pior é tentar se isentar desta discussão, pois assim pode não dar chances a pacientes com bom prognóstico devido à ausência de vagas, o que pode ser ainda mais prejudicial para a sociedade.

Recentemente, o Conselho Federal de Medicina publicou a resolução 1.995/2012[45] que permite ao médico considerar, na definição do tratamento de pacientes que se encontram incapazes de se comunicar, o uso de diretivas antecipadas de vontade feitas pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer ou não receber no momento em que estiver incapacitado. Isso pode facilitar a discussão sobre limitação de tratamento no ambiente de UTI e dá ao paciente maior autonomia na definição de seu tratamento. Esta resolução veio se somar à lei do estado de São Paulo (Lei nº 10.241/99) que possibilita aos usuários do sistema de saúde do estado de São Paulo recusar tratamentos dolorosos ou extraordinários que visam tentar prolongar a vida.

Considerações finais

A indicação de UTI e a definição do prognóstico de pacientes com câncer internado em UTI devem levar menos em consideração a existência do câncer e mais o estado geral do paciente, incluindo o grau de disfunção de diferentes órgãos e sistemas. O critério mais importante para indicar uma internação em UTI deve ser o reconhecimento da causa aguda que leva esse paciente a necessitar de UTI e a possibilidade de reversão desse quadro. Nos pacientes oncológicos internados em UTI, deve-se discutir os objetivos do tratamento, e periodicamente reavaliar se esses objetivos podem ser atendidos, e, em casos específicos, considerar limitação de tratamento ou alta da UTI.

Capítulo 406

Cuidados com o Potencial Doador de Órgãos na Unidade de Terapia Intensiva

Margareth Pauli Lallée

Introdução

O trabalho árduo em laboratório e a persistência de diversos profissionais em diferentes áreas da medicina culminaram com a realização com sucesso dos transplantes de diversos órgãos.[1,2] Essa evolução tem como consequência natural o aumento no número de procedimentos realizados e uma melhora progressiva nos resultados obtidos. Paralelamente houve uma ampliação na indicação do transplante como medida terapêutica e melhor acesso da população a esse recurso. Atualmente o Brasil possui um dos melhores sistemas de alocação de órgãos, com mais de 500 estabelecimentos cadastrados em 23 estados brasileiros, sendo mais de 90% pelo sistema público de saúde, e a fiscalização tem sido efetiva. A realização do procedimento, por sua vez, se vê limitada pelo número de doadores disponíveis (Tabela 406.1).[3,4]

Classificação de potenciais doadores

Doador falecido

Com morte encefálica

Completa e irreversível parada das funções do cérebro e tronco cerebral, diagnosticada por exame físico e história clínica, e confirmada por teste complementar. Nessa condição, a função cardiorrespiratória é mantida por suportes artificiais (Tabela 406.2).[6]

Com coração parado recente ou doador sem batimentos cardíacos

Doador com parada cardíaca recente, do qual é possível a retirada de órgãos, especialmente rins, além de tecidos (Tabela 406.3).[7]

Tabela 406.1 Número de pacientes em lista de espera para transplante no Brasil segundo o órgão.[5]

Rim	Fígado	Coração	Pulmão	Pâncreas	Pâncreas/rim	Córnea
20.005	1.351	192	152	13	451	6.421

Tabela 406.2 Órgãos que devem ser retirados antes da parada cardiorrespiratória (PCR).

Órgão-tecido	Tempo máximo de preservação extracorpórea
Pulmões	4 a 6 h
Coração	4 a 6 h
Fígado	12 a 24 h
Pâncreas	12 a 24 h

Tabela 406.3 Órgãos e tecidos que podem ser doados após a PCR.

Órgão-tecido	Tempo máximo para retirada	Tempo máximo de preservação extracorpórea
Cóneas	6 h após PCR	Até 7 dias
Rins	Até 30 min após PCR	Até 48 h
Ossos	6 h após PCR	Até 5 anos

Doadores em coração parado tardio

Até 6 h, quando ainda é possível a retirada de tecidos (p. ex., córnea) (Ver Tabela 406.3).

Doador vivo

Indivíduo saudável, que, por consentimento livre e informado, propõe-se a doar tecido ou órgão (parte ou integral), pretendendo-se que não haja sequela para o mesmo.[8]

Com exceção de uma considerável parcela dos transplantes renais, alguns transplantes hepáticos e de casos excepcionais de transplante pulmonar e pancreático, a maioria dos transplantes se utilizam de doadores falecidos com morte encefálica. Isso equivale a cerca de 1 a 4% das pessoas que morrem em hospital e de 10 a 15% daquelas que morrem em unidade de tratamento intensivo.[9,10] Desses, uma pequena parcela se tornará doadores efetivos. Entre a população brasileira, estudos retrospectivos mostram uma estimativa de 81 a 105 pmp de óbitos com morte encefálica.[5,11,12] Entre janeiro e setembro de 2012 no Brasil foram notificados 6.240 potenciais doadores, o que equivale a 43,6 pmp/ano. Entretanto apenas 29,7% desses doadores se tornaram efetivos, o equivalente a 12,9 pmp/ano. Esse índice, embora crescente nos últimos anos, ainda está abaixo de índices considerados ideais, que está em torno de 10 a 34 doadores pmp nos países desenvolvidos.[5,13]

Dentre as principais causas de morte encefálica encontram-se o traumatismo cranioencefálico (TCE) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC), com 40 e 47%, respectivamente, das notificações de morte encefálica em 2012 no Brasil. A faixa etária dos doadores oscila em sua maioria entre 18 e 64 anos (82%), sendo 60% do sexo masculino.[5,14,15]

Essas situações são comuns ao médico que trabalha nos setores de atendimento de urgência e de terapia intensiva. Logo, a parceria e o treinamento dos profissionais envolvidos é fundamental na otimização desses potenciais doadores, com o maior aproveitamento possível de órgãos e tecidos. Dentre as causas da não efetivação da doação (Tabela 406.4), a ausência de cuidado clínico criterioso é responsável por grande parte das perdas.

O processo de doação de órgãos é complexo e demanda que todos os envolvidos estejam adestrados. As etapas são semelhantes na maioria dos países onde há um programa de transplantes de órgãos bem estabelecido. O Brasil elaborou sua organização estrutural de captação de órgãos baseada no modelo de três níveis adaptado da Espanha. Em geral, nos países onde se realizam transplantes, encontra-se regulamentado em lei todas as diretrizes relacionadas com o procedimento, e no Brasil isso não é diferente.

Tabela 406.4 Causas da não efetivação da doação no Brasil relativo a 6.240 potenciais doadores (ano 2012).[5]

Causas da não efetivação da doação	Porcentagem
Não autorização familiar	27,3
Contraindicações médicas	10
PCR	14
Morte encefálica não confirmada	8

Infraestrutura inadequada	1
Outras	9

A política nacional de transplantes de órgãos e tecidos no Brasil está fundamentada nas leis nº 9.434/97[16] e nº 10.211/01,[17] e a partir de 1997, através do Decreto nº 2.268[18] criou-se no Brasil o Sistema Nacional de Transplantes (SNT). O SNT tem como âmbito de intervenção as atividades de conhecimento de morte encefálica verificada em qualquer ponto do território nacional e a determinação do destino dos tecidos, órgãos e partes retirados. As centrais de notificação, captação e distribuição de órgãos – CNCDOs – são as unidades executivas das atividades do SNT, afetas ao Poder Público, como previstas no Decreto. Cabe a esse órgão coordenar as atividades de transplantes no âmbito estadual. Em 2001, por determinação da portaria GM/MS 905/2000[19] foram criadas as Comissões intra-hospitalares de transplantes, baseadas no modelo espanhol. Em São Paulo, o sistema em seu modelo inicial já se instalou de forma descentralizada, com a criação das Organizações de Procura de Órgãos (OPOs), que administrativamente são responsáveis pelo processo-doação em regiões geográficas previamente estabelecidas (Figura 406.1).

As OPOS (organização de procura de órgãos) são responsáveis por:

- Identificar o doador
- Avaliar o potencial doador
- Confirmar a morte encefálica
- Solicitar consentimento para a família
- Fazer a manutenção do doador a partir da doação
- Organizar a retirada dos órgãos junto às equipes captadoras
- Preservar e embalar os órgãos para transplante.

Alguns desses aspectos estão relacionados com o profissional que presta assistência direta ao potencial doador. O profissional em questão identifica o doador e notifica a OPO, que a seguir avalia esse doador por meio de gráfico clínico, exame físico, testes laboratoriais, bem como da história clínica e social.

Identificação do potencial doador

Com os avanços técnicos e a escassez de órgãos, cada vez mais se utilizam critérios expandidos quando comparados aos inicialmente considerados ideais.[20,21,22] Um potencial doador é o paciente que se encontra internado sob cuidados intensivos, em decorrência de lesão cerebral grave, na maioria das vezes causada por acidente com traumatismo craniano, acidente vascular cerebral ou tumor, com subsequente lesão irreversível das funções do encéfalo. Existem, entretanto, contraindicações absolutas e relativas à doação:

Contraindicações absolutas[10,23,24]

São absolutamente contraindicados doadores portadores de:

- Sorologia positiva para HIV ou para HTLV I e II
- Neoplasia maligna, com exceção dos carcinomas basocelulares da pele, carcinoma *in situ* do colo uterino e tumores primitivos do sistema nervoso central, com algumas exceções: astrocitoma anaplásico (grau I), glioblastoma multiforme, meduloblastoma, oligodendroglioma anaplásico (Schmidt C e D), ependimoma maligno, pineoblastoma, meningioma anaplásico e maligno, sarcoma intracranial, tumor de células germinais (exceto teratoma bem diferenciado), cordoma e linfoma cerebral primário. Os portadores de astrocitoma de baixo grau (grau II) e a gliomatose cerebri podem ser considerados para doador
- Septicemia ativa e não controlada
- Tuberculose em atividade
- Doença conhecida no órgão a ser utilizado.

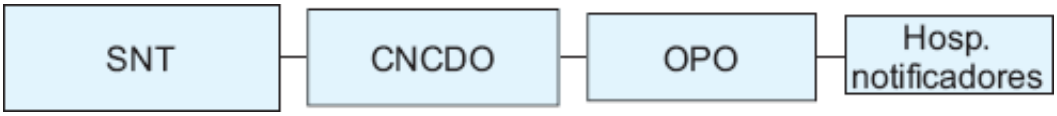

Figura 406.1 Fluxograma da captação e distribuição de órgãos no Brasil.

Contraindicações relativas[10,23,24]

São relativamente contraindicados doadores:

- Com tempo de internação em UTI maior que 3 dias
- Usuários de drogas vasoativas em altas doses e/ou com história de instabilidade hemodinâmica ou hipotermia prolongada
- Com alterações laboratoriais que sugiram lesão significativa do órgão a ser utilizado, tais como: aumento de transaminases, ureia, creatinina e sódio plasmático, que comprovadamente estão relacionadas com menor sobrevida do enxerto
- Com peso e classificação ABO.

A aplicação das contraindicações absolutas compete às OPOs, enquanto a decisão pela utilização de determinado órgão pertence às equipes transplantadoras. A notificação do paciente com critérios clínicos de morte encefálica as CNDOs é uma obrigatoriedade legal, independente da efetivação ou não da doação.

Avaliação do potencial doador

Uma vez notificada à CNDO a existência do potencial doador, essa informação é repassada a OPO responsável, que inicia a avaliação inicial por meio de história clínica e social, revisão do gráfico clínico, exame físico e testes laboratoriais (Tabela 406.5). Avalia a viabilidade dos órgãos e a existência ou não de doenças potencialmente transmissíveis ao receptor. A família é consultada sobre a doação e informada sobre o processo de confirmação da morte encefálica, o qual deve ser realizado, independente da possibilidade de doação de órgãos.

Diagnóstico de morte encefálica

O diagnóstico de morte encefálica (ME) é essencialmente clínico, descrita pioneiramente em 1959, por Mollaret, na França, o qual a denominou “coma depassé”. Entretanto foi codificada e reconhecida em 1968 pelo Harvard Comitte on Brain Death.[6] O diagnóstico de ME deve ser realizado por uma junta de no mínimo dois médicos com experiência em pacientes em coma, não pertencentes a nenhuma equipe de transplante, sendo um deles necessariamente neurologista ou neurocirurgião. Quatro condições são fundamentais para se atestar morte encefálica:

- Demonstração de uma causa suficiente do extenso dano cerebral
- Exclusão de causas reversíveis do coma, tais como: superdosagem por drogas, hipoglicemia, hiperglicemia, uremia, falência hepática, hiponatremia, hiperpotassemia, pan-hipopituitarismo, mixedema, falência cortical adrenal, Síndrome de Reyes, choque e hipotermia (nos casos em que esta última está sendo empregada como parte do tratamento, a temperatura deve ser restaurada antes de qualquer teste diagnóstico)

Tabela 406.5 Exames mínimos necessários para avaliação do potencial doador de acordo com o órgão a ser utilizado.[25–28]

Para avaliação	Exames
Tipagem sanguínea	Grupo ABO
Sorologias	Anti-HIV, HTLV I II, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, CMV*, EBV, Chagas, Lues*, Toxoplasmose*
Hematologia	Hemograma, plaquetas

Eletrólitos	Na, K
Doador de coração	CPK, CKMB, ECG, Ecocardiograma, Cateterismo: masc. > 45 anos, fem. > 50 anos
Doador de pulmão	Rx de tórax, medida da circunferência torácica ao nível do mamilo. Broncoscopia s/n
Doador rim	Ureia, cretinina, urina tipo I
Doador pâncreas	Amilase, glicemia
Infecções	Culturas deverão ser colhidas no local de origem

*Seu resultado não representa contraindicação à doação.
Alguns exames específicos e invasivos só serão realizados após a confirmação da morte encefálica e efetivação da doação pela família ou responsável legal.

- Confirmação de que a condução neuromuscular está intacta
- Confirmação da ausência de reflexos do tronco cerebral.

No Brasil, deve obedecer às determinações da resolução nº 1.480/97[25] do Conselho Federal de Medicina, considerando que a parada total e irreversível das funções encefálicas equivale à morte, conforme critérios já bem estabelecidos pela comunidade científica mundial:

- O paciente deve ter identificação e registro hospitalar
- A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias
- Deverá ser consequência de processo irreversível e de causa reconhecida
- Os parâmetros clínicos a serem observados para constatação de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supraespinal e apneia
- Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas necessárias para a caracterização da morte encefálica serão definidos por faixa etária, conforme especificado a seguir:
    - De 7 dias a 2 meses incompletos: 48 h
    - De 2 meses a 1 ano incompleto: 24 h
    - De 1 ano a 2 anos incompletos: 12 h
    - Acima de 2 anos: 6 h.

Os exames complementares a serem observados para constatação da morte encefálica deverão demonstrar de forma inequívoca (serão realizados apenas após o segundo exame clínico):

- Ausência de atividade elétrica cerebral (p. ex., EEG)
- Ausência de atividade metabólica cerebral (p. ex., PET)
- Ausência de perfusão sanguínea cerebral (p. ex., angiografia, ultrassonografia com doppler transcraniano, tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética).

Os exames complementares serão utilizados por faixa etária, conforme abaixo especificado:

- Acima de 2 anos – um dos exames citados alíneas *a*, *b* e *c*
- De 1 a 2 anos incompletos: um dos exames citados alíneas *a*, *b* e *c*. Quando optar-se por eletroencefalograma, serão necessários 2 exames com intervalo de 12 h entre um e outro
- De 2 meses a 1 ano incompleto: 2 eletroencefalogramas com intervalo de 24 h entre um e outro
- De 7 dias a 2 meses incompletos: 2 eletroencefalogramas com intervalo de 48 h entre um e outro.

Consentimento a doação

Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o diretor-clínico da instituição hospitalar, ou quem for

delegado, comunicar tal fato aos responsáveis legais do paciente, se houver, e à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) a que estiver vinculada a unidade hospitalar onde o mesmo se encontra internado.

O sistema de doação vigente no Brasil é o presumido fraco, onde se necessita a autorização da família para a retirada dos órgãos ou tecidos para transplante. Uma vez confirmada a morte encefálica, procede-se a entrevista familiar.

Alguns aspectos são importantes nesse momento, não só para efetivar a doação, mas também para preservar o direito. São eles:[20]

- A família pode solicitar, caso deseje, avaliação de médico de sua confiança
- O médico deve conhecer as condições do potencial doador e as circunstâncias que determinaram sua morte
- O "entrevistador" que aborda a família sobre a doação deve estar em contato com o médico ou equipe que prestou assistência ao paciente, que se possível, deve acompanhar a entrevista.

Muitas vezes o profissional envolvido no atendimento inicial ao potencial doador pode colocar a opção da doação, entretanto, há estudos que demonstram que a opção pessoal do profissional ou a falta de informação em relação ao diagnóstico de morte encefálica e ao resultado dos transplantes pode interferir no resultado.[26] A informação por parte de profissional capacitado apresenta melhores resultados.

Uma vez autorizada à doação, cabe a CNDO alocar o órgão, com base em uma lista de espera que segue os critérios definidos pela legislação vigente para cada órgão.[27] A equipe responsável pelo receptor selecionado é informada do doador e a cirurgia de captação é realizada no hospital onde se encontra o mesmo.

Manutenção do potencial doador

O objetivo da manutenção do potencial doador é otimizar a perfusão tecidual e preservar a viabilidade dos órgãos (Tabela 406.6). Alguns órgãos são mais sensíveis às alterações decorrentes do processo de morte encefálica; logo, o aproveitamento ocorre de forma irregular, consequência direta do processo de manutenção do doador até a retirada pelas equipes específicas.[28,29] O processo de captação dos órgãos deve idealmente ser efetivado no prazo de até 12 a 24 h a partir do diagnóstico de ME.

Recomendações gerais e órgão específico

São parâmetros ideais na manutenção do doador de órgãos.[28,30-34]

- pH 7,35 a 7,45
- Hematócrito = 30%
- Plaquetas > 50.000
- Glicemia > 80 e < 200 mg/dℓ e protocolo de insulina quando necessário
- Sódio 130 a 150 mEqℓ
- Potássio 3,5 a 5.0
- Magnésio 1,8 a 4,5
- Fósforo: 2,0 a 4,5
- PVC entre 6 e 12
- PAM 60 a 80
- FC > 60 e < 120 bpm
- Débito urinário: 0,5 a 1,0 cc/Kg/h e maior de 200 cc/h
- Temperatura corporal > 34 e < 37,5°C.
- Saturação > 92%
- PCO_2 40 ± 5.

Coração

Para doação de coração, é necessário:

- Controlar a hipotermia
  - aquecer o ar ambiente
  - mantas e colchão térmico
  - fluidos intravenosos aquecidos à temperatura ao redor de 33 à 36°C
  - recomenda-se o aquecimento do ar inspirado do ventilador
  - irrigação gástrica e colônica com fluidos aquecidos se as medidas anteriores não forem suficientes
- Ajustar a volemia: manter PVC entre 6 e 10 mmHg
- Corrigir alterações respiratórias
  - PO_2 > 80 mmHg saturação O_2 > 95%
  - PCO_2 > 30 a 35 mmHg

Tabela 406.6 Nível de utilização dos órgãos para transplante.[12]

	Órgãos disponibilizados	Órgãos utilizados	
Órgão	**N**	**n**	**Porcentagem**
Rim	931	812	87,2
Fígado	467	430	92,1
Coração	406	74	17,9
Pâncreas	415	122	29,4
Pulmão	734	47	6,4

- Corrigir alterações metabólicas (repetir dosagens de eletrólitos e gasometria no mínimo a cada 6 h)
  - Acidose: pH 7,40 a 7,45
  - Hipernatremia: Na > 145 mEq/ℓ
  - Hipocalcemia: Ca < 3,5
  - Hipomagnesemia: Mg > 1,5
  - Hiperglicemia: 120 a140 mg/100
  - Corrigir anemia Ht < 30%, Hb < 10 (administrar concentrado de hemácias)
  - Controle do diabetes insípido (polaciúria > 7 mℓ/kg/h), administrar vasopressina (pitressina) – 10 unidades diluídas em 250 mℓ soro glicosado (5 unidades/hora ajustando dose)
  - Reposição hormonal, especialmente hormônio tireoideano, é altamente recomendada para recuperar doadores chamados limítrofes:
    - T3, 4 µg seguidos de infusão de 3 mg/h
    - T4, 10 µg seguidos de solução de 200 µg de T4 diluídos em 500 mℓ de glicose 5%, 4 a 12 µg por minuto
- O uso de todos os recursos de monitoramento hemodinâmica (cateter de Swan-Ganz, PAM invasiva), ecocardiografia, cateterismo cardíaco e tratamento agressivo são desejáveis. Parâmetros ideais esperados: fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 50%; ausência de alterações estruturais e da contratilidade, índice, cardíaco > 2,5 ℓ/min/m e POAP ≤ 15 mmHg
  - Iniciar tratamento farmacológico quando houver hipertensão (PAS > 180 mmHg e PAD > 120 mmHg ou PAM > 95 mmHg) sustentada (30 min ou mais, ou lesão de órgão alvo atribuível à hipertensão). Os fármacos sugeridos são: nitroprussiato de sódio ou betabloqueadores de curta duração
  - Manter a pressão arterial média acima de 65 mmHg ou pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg
    - Administrar 500 UI/kg de heparina sódica nas fases iniciais da RCP, sempre que for considerada a retirada e/ou perfusão imediata dos órgãos.

Pulmão

Os procedimentos são semelhantes aos da retirada do coração, acrescentando-lhe:

- Radiografia de tórax recente; e a cada 24 h, gasometria arterial colhida com FIO_2 de 100%, PEEP de 5 cm H_2O e volume corrente de 6 a 8 mℓ/kg; Os parâmetros ideais são: $SaO_2 \geq 95\%$ e $PaO_2 \geq 80$ mmHg, PCO_2 entre 30 e 35 mmHg ou $PaO_2/FIO_2 \geq 300$ mmHg
- Manter com a menor FIO_2 possível e pressão intratraqueal de 15 a 20 cm de água e volume corrente de 10 mℓ/kg de peso
- Aspirar o tubo orotraqueal sempre que houver secreção. Realizar mudança de decúbito a cada 2 h (D)(1,19,77). Manter a cabeceira elevada ≥ 30° (A) (78 a 80)
- Realizar oximetria de pulso contínua, gasometria arterial a cada 6 h
- Broncoscopia
- São fundamentais os usos de: sonda nasogástrica calibrosa aberta, insuflação adequada do balonete traqueal mantendo a pressão entre 20 e 30 cm H2O (evitando a aspiração de conteúdo gástrico para a árvore brônquica), aspiração asséptica da secreção brônquica e expansão de volume de forma criteriosa optando-se sempre que possível pelo uso de coloides prevenindo o edema pulmonar que pode inviabilizar a utilização do órgão.

Fígado, pâncreas, rins e intestino

Para a manutenção desses órgãos retirados:

- Manter o sódio sérico inferior a 160 mEq/ℓ
- As medidas de manutenção do doador devem ser comuns a todos os órgãos, além de expansão volêmica preferencialmente com coloides; para o pâncreas, a realização de glicemia capilar 2/2 h, repondo insulina intravenosa visando a níveis glicêmicos inferiores a 150 mg/dℓ.

Rim

Para a manutenção do rim retirado:

- Manter PAM ≥ 65 mmHg e débito urinário ≥ 1 mℓ/kg/h
- Mensurar a creatinina basal a cada 24 h
- Considerar o uso de doses baixas de dopamina (4 mg/kg/min em indivíduos estáveis com baixas doses de vasopressores), por diminuir a necessidade de diálise no pós-transplante.

Retirada de tecidos

Em caso de tecidos retirados:

- Hemodiluição superior a 50% deverá ser motivo de recusa pelas equipes de retirada e transplante de tecidos, exceto córneas.

Infecção

Culturas devem ser colhidas na suspeita de infecção no doador e iniciado antibiótico de largo espectro. Não interromper o processo de manutenção do doador, mesmo na suspeita da infecção que será analisada por cada equipe órgão específica.

Documentos importantes a serem obrigatoriamente conferidos antes da cirurgia de extração

Antes da cirurgia de extração, é necessária a conferência dos seguintes documentos:

- Termo de declaração de morte encefálica com laudo do exame complementar que comprova a morte encefálica
- Termo de autorização de doação de múltiplos órgãos; (órgão específico)
- Ficha de informação de doador de múltiplos órgãos onde constará a tipagem sanguínea e laudo de sorologias.

Liberação do corpo

Antes de ser iniciada a retirada dos órgãos e tecidos, a declaração de óbito deve ser fornecida em casos de morte natural. Deve ser assinada pela equipe que constata a morte encefálica, e o horário do óbito é o da confirmação da mesma. Em casos de morte por causa externa, obrigatória e independente da doação, o corpo deve ser encaminhado ao Instituto Médico Legal, onde será realizada a necropsia e emitido o atestado de óbito. As descrições dos procedimentos cirúrgicos realizados devem constar do prontuário médico e o corpo deve ser entregue à família, condignamente recomposto.

Considerações finais

A escassez de órgãos é a principal barreira a ser ultrapassada, principalmente em nosso país. De oito potenciais doadores, apenas um é notificado e é cinco vezes mais provável depender de um transplante do que se tornar um doador. Apesar desse cenário, a evolução do transplante no Brasil desde 1996 e principalmente nos últimos 10 anos é surpreendente. Nesse contexto as equipes diretamente relacionadas com a assistência ao potencial doador têm um papel primordial nas fases iniciais do processo que se inicia a partir da constatação do diagnóstico de morte encefálica. A adequada identificação, manutenção e participação na abordagem da família têm impacto direto não só na quantidade, mas na qualidade dos órgãos. Um trabalho multidisciplinar, integrando equipe de UTI, equipe das OPOs e equipes transplantadoras promovem maior qualidade e transparência ao processo de doação com efeitos benéficos não só em quem se submete ao transplante, mas também tranquilidade às famílias dos doadores.

Capítulo 407

Equilíbrio Acidobásico

Renato Delascio Lopes e Letícia Sandre Vendrame

Introdução

O organismo humano funciona por meio de inúmeras reações químicas que, para ocorrerem de maneira ideal, dependem de alguns fatores, dentre os quais a concentração dos íons hidrogênio. Dessa forma, somente variações tênues do equilíbrio acidobásico são toleradas.

Para manter a precisa regulação exigida por essa condição, o organismo utiliza diversos mecanismos fisiológicos. Contudo, em determinadas situações, esses mecanismos de manutenção do equilíbrio acidobásico são insuficientes, podendo culminar com a morte. Daí a importância do reconhecimento precoce das condições que causam tais desequilíbrios, para então prevenir e/ou tratar suas complicações.

Apesar da relevância demonstrada, um estudo realizado em hospital-escola por Hingston *et al*. constatou que, dos médicos interrogados, 70% declararam ser experientes no diagnóstico dos distúrbios acidobásicos; porém, quando avaliados, constatou-se índice de acerto de somente 40% das interpretações de gasometria arterial. A interpretação errônea desse exame tão rotineiro chega a ser responsável por até um terço dos erros de conduta nos pacientes a ele submetidos. Essa informação torna-se mais dramática ao ser considerada em uma unidade de terapia intensiva, onde 90% dos pacientes apresentam distúrbios do equilíbrio acidobásico.

É de extrema importância, pelos motivos anteriormente citados, o monitoramento da concentração dos íons hidrogênio $[H^+]$ nos fluidos extracelulares, em especial no plasma sanguíneo. Porém, sua concentração da ordem de 0,00004 mEq/ℓ e suas variações são ínfimas quando comparadas às de outros íons extracelulares como o sódio, por exemplo. Contudo, graças ao químico dinamarquês Soren Peter Lauritz Sorensen, convencionou-se expressar a concentração dos íons hidrogênio pelo seu cologaritmo decimal – o pH, para maior comodidade na expressão dos valores em soluções com baixas concentrações desses íons. Sendo assim:

$$pH = \text{co-log}\,[H^+] = -\log\,[H^+] = \log 1/[H^+]$$

A molécula de água ioniza-se fracamente, de forma que, a 25°C, apenas 10 a 7 mol/ℓ encontram-se ionizados. Portanto, formam-se 10 a 7 mol/ℓ de H^+ e 10^{-7} mol/ℓ de hidróxido (OH-), mantendo, ainda assim, a concentração de água praticamente constante.

$$H_2O \leftrightarrow H^+_{(aq)}, + OH^-_{(aq)}$$

Sendo a constante de ionização (Ki) = $[H^+] \times [OH^-]/[H_2O]$.

O produto iônico da água (K_w) é uma constante, já que é obtida pela multiplicação de duas outras constantes: a de ionização da água (K_i) e a sua concentração.

$$K_w = K_i \times [H_2O] = [H^+] \times [OH^-] = 10^{-14}\ (\text{mol}/\ell)$$

Logo, quando a concentração de H^+ aumenta, a de OH^- diminui e vice-versa, de forma que o produto entre eles permanece constante. Dessa maneira, quando essas concentrações são iguais (pH = 7), o meio é dito neutro, sendo ácido quando a concentração de H^+ é maior (pH < 7) e básico ou alcalino quando a concentração de OH^- é maior (pH > 7).

O pH sanguíneo é discretamente alcalino, pois tem seus valores normais compreendidos na faixa de 7,35 a 7,45.

Além disso, valores menores caracterizam as acidemias, ao passo que os valores maiores são compreendidos como alcalemias.

Para a manutenção do pH plasmático nesses restritos níveis séricos normais, são utilizados largamente pelo organismo os chamados sistemas tampão, constituídos de qualquer substância capaz de se ligar de modo reversível aos íons H^+ de forma a minimizar as variações do pH, mesmo quando a ela são adicionados ácidos ou bases. Em geral, as soluções tampão são formadas por um ácido fraco e seu respectivo sal ou por uma base igualmente fraca com seu sal correspondente.

Existem diversos tampões intra e extracelulares no organismo humano, como o bicarbonato, as proteínas, o fosfato e a hemoglobina. Dos tampões extracelulares, o principal é o bicarbonato, que será utilizado para demonstração do mecanismo pelo qual esses sistemas agem.

A respiração celular produz dióxido de carbono (1), que reage com água para formar ácido carbônico (2).

$$\text{Glicose} + 6\ O_2 \rightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O\ (1)$$

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \rightarrow H_2CO_{3\,(aq)}\ (2)$$

Essa reação, por si só, é muito lenta, o que prejudicaria a eficácia do sistema tampão, não fosse a ação catalítica da anidrase carbônica.

O produto da reação 2 é um ácido fraco, que se decompõe em CO_2 e H_2O. Sendo assim, quando em solução aquosa, pouco se ioniza, formando quantidades muito pequenas de íons hidrogênio e bicarbonato (3).

$$H_2CO_{3\,(aq)} \leftrightarrow H^+_{(aq)} + HCO^-_{3(aq)}\ (3)$$

O metabolismo celular gera também íons H^+, que se combinam com íons bicarbonato (3), obtidos principalmente a partir do bicarbonato de sódio absorvido no trato gastrintestinal. Juntando as equações 2 e 3, resulta:

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \leftrightarrow H_2CO_{3\,(aq)} \leftrightarrow H^+_{\,(aq)} + HCO^-_{3\,(aq)}\ (4)$$

Quando é aumentada a concentração dos íons H^+ na solução tampão (5), há formação de H_2CO_3, que logo se decompõe em CO_2 e H_2O (6), ou seja, a equação é deslocada para a esquerda, atenuando a elevação de H^+ (diminuição do pH).

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_{3\,(aq)} \leftrightarrow\uparrow H^+ + HCO^-_{3\,(aq)}\ (5)$$

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \leftarrow H_2CO_{3\,(aq)} \leftarrow H^+_{\,(aq)} + HCO^-_{3\,(aq)}\ (6)$$

Se a concentração de H^+ diminui (7), como quando uma base é adicionada na solução, a equação é deslocada para a direita (8), amenizando as perdas desses íons, tendendo a aumentar o pH e a alcalinizar o meio.

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \leftrightarrow H_2CO_{3\,(aq)} \leftrightarrow \downarrow H^+_{\,(aq)} + HCO^-_{3\,(aq)}\ (7)$$

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \rightarrow H_2CO_{3\,(aq)} \rightarrow H^+_{\,(aq)} + HCO^-_{3\,(aq)}\ (8)$$

Situações que elevam a concentração de HCO^-_3 ou que diminuem a de CO_2 geram tendência à alcalemia, ou seja, produzem alcalose. Quando a alteração envolve o bicarbonato, ela é dita metabólica; quando está em questão o CO_2, é denominada respiratória. Sendo assim, tem-se alcalose metabólica e alcalose respiratória.

Por outro lado, a tendência à acidemia (acidose) está presente nos quadros de diminuição da concentração de HCO^-_3 e de elevação de CO_2, ou seja, nas acidoses metabólicas e nas acidoses respiratórias, respectivamente.

As alterações descritas nos dois parágrafos anteriores constituem os chamados distúrbios primários do equilíbrio acidobásico, ou seja, aqueles que cursam com variações das concentrações de CO_2 e/ou de HCO^-_3, gerando a tendência de variação do pH (acidose e/ou alcalose).

As variações na concentração de íons hidrogênio e do dióxido de carbono são detectadas pelo sistema de

quimiorreceptores periféricos, sobretudo os corpúsculos carotídeos e aórticos, e regulam a ventilação pulmonar, controlando a taxa de extração de CO_2 dos componentes sanguíneos nos alvéolos pulmonares. As concentrações do bicarbonato e do íon H^+ são reguladas por meio de suas quantidades excretadas na urina. Dessa forma, quando ocorrem os distúrbios primários, os sistemas tampão atuam para atenuar variações do pH. Tais adaptações são chamadas de mecanismos compensatórios, que nada mais são do que mecanismos secundários (distúrbios secundários) cuja função é conservar o pH em níveis próximos dos normais quando estes tendem a ser alterados pelos distúrbios primários do equilíbrio acidobásico.

Torna-se evidente a importância das funções pulmonar e renal, juntamente com a atuação dos sistemas tampão, na regulação dos níveis plasmáticos de pH. Os tampões atuam em segundos para controlar a quantidade de H^+ livre. O sistema respiratório, mais lentamente, em minutos, elimina o CO_2 e, por conseguinte, diminui a concentração de H^+. Bem mais tardia é a correção feita pelos rins, que se dá por meio da maior ou menor reabsorção de bicarbonato e da regulação da excreção de H^+.

É possível calcular o valor do pH por meio da equação de Henderson-Hasselbach (10), que consiste no cálculo da constante de equilíbrio (K) da equação 9, disposto de maneira mais funcional.

Da equação (4) tem-se:

$$CO_{2\,(g)} + H_2O_{\,(1)} \leftrightarrow H^+_{\,(aq)} + HCO^-_{3\,(aq)}$$

Sendo:

$$K = [H^+] \times [HCO^-_3]/[CO^2] \quad (9)$$

que pode ser escrita como:

$$[H^+] = K \times [CO_2]/[HCO^-_3]$$

E considerando o logaritmo negativo:

$$pH = pK + \log [HCO^-_3]/[CO_2]$$

Sendo a concentração de CO_2 função linear da pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) multiplicada pelo seu coeficiente de solubilidade (a), tem-se então a equação de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log [HCO^-_3]/(a \times PaCO_2) \quad (10)$$

Na temperatura corpórea normal, as constantes pK e *a* apresentam os valores de 6,1 e 0,03, respectivamente.

Ficam claramente enfatizadas pela equação (9) as influências do bicarbonato (Bic) e do CO no valor do pH.

Resumindo:

$$pH = 6{,}1 + \log [HCO^-_3]/(0{,}03 \times PaCO2) \quad (10)$$

$$[H^+] = 24 \times PaCO_2/[HCO^-_3]$$

Dada a ampla variedade de condições clínicas que causam e são causadas pelos desequilíbrios acidobásicos (p. ex., a insuficiência cardíaca gera acidose metabólica que, por sua vez, diminui a função cardíaca já previamente prejudicada), torna-se fundamental a contínua e atenta avaliação dos distúrbios acidobásicos e hidreletrolíticos, bem como suas correlações.

Conceitos

Serão definidos agora alguns conceitos, bem como seus valores de referência (Tabela 407.1), fundamentais para o bom entendimento do equilíbrio acidobásico:

- pH: concentração de H^+ expressa por seu cologaritmo decimal
- Alcalemia: pH sanguíneo > 7,45

- Acidemia: pH sanguíneo < 7,35
- Alcalose: tendência à alcalemia
- Acidose: tendência à acidemia
- Tampão: substâncias que, em solução, reduzem a variação do pH
- Ânion gap (AG): subtração entre os ânions e cátions não mensuráveis. É calculado pela fórmula AG = Na^+ – (Bic + Cl^-)
- Osmolalidade sanguínea: concentração de partículas osmoticamente ativas presentes no sangue, calculada pela fórmula Osm = 2 Na^+ + glicemia/18 + ureia/6
- Gap osmolar: diferença entre a osmolalidade medida e a osmolalidade calculada
- Distúrbios primários: alterações de CO_2 e/ou HCO^-_3 que, se não corrigidas, levarão à alteração do pH

Tabela 407.1 Valores considerados normais.

pH	7,40 ± 0,05
PaO_2	96 mmHg – 0,4 × idade
$PaCO_2$	40 ± 5 mmHg
[HCO^-_3]	24 ± 2 mEq/ℓ
Excesso de base	0 ± 2,5
Saturação de oxigênio	≥ 94%
Cloro	95 a 105
Ânion gap	10 ± 2 mEq/ℓ
Osmolalidade estimada	290 ± 5 mOsm/ℓ
Gap osmolar	até 15 mOsm/ℓ

$PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio.

- Distúrbios secundários: mecanismos compensatórios dos distúrbios primários
- Distúrbios mistos: distúrbios primários concomitantes.

A interpretação da gasometria, assim como a de qualquer exame complementar, deve sempre se basear no quadro clínico do paciente.

Ânion Gap

O ânion gap representa a diferença entre os ânions e cátions não mensuráveis. É calculado pela fórmula: AG = Na^+ – (Bic + Cl^-). Seu valor normal varia entre 8 e 12 mEq/ℓ. Como será abordado adiante, o ânion gap é fundamental para o estudo dos diferentes tipos de acidose metabólica.

Ânions = Cátions

Bic + Cl^- + ânions não mensuráveis = Na^+ + cátions não mensuráveis

Na^+ – Bic – Cl^- = ânions não mensuráveis – cátions não mensuráveis

Independentemente do pH, para que o equilíbrio eletrolítico do plasma seja mantido, o total de cátions deve ser igual ao total de ânions, como se pode observar na Figura 407.1. O principal cátion do plasma é o Na^+, ao passo que os principais ânions são o Cl^- e bicarbonato. Os demais íons do plasma serão denominados não mensuráveis, por sua baixa concentração no plasma em relação a Na^+, Cl^- e bicarbonato. Dessa forma, é possível afirmar que:

Na^+ + cátions não ânions não mensuráveis – cátions não

$$AG = \text{ânions não mensuráveis} - \text{cátions não mensuráveis}\ AG = Na^{+} - (Bic + Cl^{-})$$

Conclui-se, portanto, que o ânion gap aumentará quando houver aumento nos ânions não mensuráveis ou redução nos cátions não mensuráveis. Ao contrário, reduções nos ânions não mensuráveis ou elevações nos cátions não mensuráveis provocarão diminuição do ânion gap.

O principal ânion não mensurável é a albumina, mas o fosfato, o sulfato, o lactato e os cetoânions (acetoacetato e hidroxibutirato) também são importantes. Hipoalbuminemia é uma importante causa de ânion gap diminuído. Por isso, o ânion gap sempre deve ser corrigido para albumina, para evitar erros de análise.

Para cada redução de 1 g/dℓ na albumina sérica (a partir de 4 g/dℓ), o ânion gap apresenta redução de 2,5 mEq/ℓ.

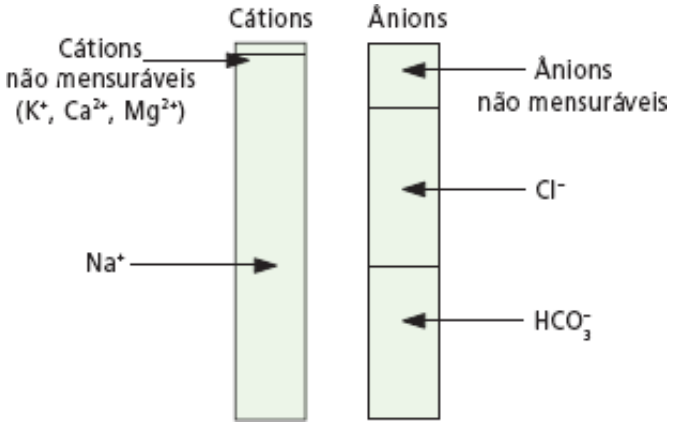

Figura 407.1 Equilíbrio entre cátions e ânions no organismo.

$$AG\ corrigido = AG + 2{,}5 \times (4 - albumina)$$

Os principais cátions não mensuráveis são cálcio, magnésio, potássio e gamaglobulinas. Hipergamaglobulinemias monoclonais, hipercalcemia, hiperpotassemia e hipermagnesemia são causas clássicas de ânion gap diminuído.

Hipernatremia, hiponatremia e antibióticos (p. ex., carbenicilina é um ânion não mensurável e polimixina é um cátion não mensurável), entre outros, podem provocar alterações no ânion gap, gerando confusão em sua interpretação.

Distúrbios primários

Esses distúrbios são aqueles em que a alteração primária se dá na concentração de bicarbonato e/ou na $PaCO_2$. Se não corrigidos, eles levarão à alteração do pH. Existem quatro distúrbios primários: acidose metabólica, alcalose metabólica, acidose respiratória e alcalose respiratória. Cada um deles será abordado em detalhes a seguir.

Acidose metabólica

A acidose metabólica é definida por uma diminuição dos níveis sanguíneos de bicarbonato, independentemente do pH. Suas principais causas são listadas na Tabela 407.2. Se a acidose metabólica for primária, uma concentração de bicarbonato menor que 22 mEq/ℓ determina a presença do distúrbio. No entanto, na prática clínica diária, é comum diferentes distúrbios acidobásico se associarem, sendo possível a ocorrência de acidose metabólica mesmo com o bicarbonato superior a 22 mEq/ℓ. Também é frequente a ocorrência de acidose metabólica com pH maior que 7,35, ou seja, mesmo na ausência de acidemia. Os distúrbios mistos e compensatórios serão abordados adiante.

A acidose metabólica pode ocorrer por três causas:

- Acúmulo de substâncias ácidas
- Perda de fluidos contendo bicarbonato
- Retenção apenas de H^+.

Na primeira situação, as substâncias ácidas na circulação se dissociam em H^+ e base aniônica (p. ex., ácido

láctico → H^+ + lactato). O bicarbonato diminui, pois é consumido para tamponar o H^+. O acúmulo de bases aniônicas (lactato, sulfato, fosfato, cetoânions) provoca aumento do ânion gap, pois são ânions não mensuráveis. Como o ânion gap está aumentado, o cloreto costuma estar dentro da faixa normal (acidoses normoclorêmicas).

Tabela 407.2 Causas de acidose metabólica.

Ânion gap aumentado (normoclorêmicas)	Ânion gap normal (hiperclorêmicas)
Redução da excreção de ácidos	**Perda de bicarbonato digestivo**
Insuficiência renal (aguda e crônica)	Diarreia
Produção de ácidos aumentada	Fístula entérica, biliar ou pancreática
Cetoacidose: diabética, alcoólica, jejum	Alça jejunal, alça ileal
Acidose láctica	Drenagem externa pelo pâncreas ou intestino delgado
Intoxicações: metanol, etilenoglicol, salicilatos	Derivação ureteral (ureterossigmoidostomia)
	Fármacos
	Perda de bicarbonato renal
	Acidose tubular renal
	Inibidores da anidrase carbônica
	Hiperparatireoidismo primário
	Ausência de regeneração de bicarbonato
	Insuficiência suprarrenal
	Diuréticos poupadores de K^+
	Nefropatias intersticiais
	Uso de cloreto de amônia
	Uso de hidrocloreto de lisina ou arginina
	Retenção primária de H^+
	Fase de resolução da cetoacidose diabética
	Nutrição parenteral total
	Fase inicial da insuficiência renal crônica

Já na segunda e terceira ocasiões, o ânion gap está normal, pois não há acúmulo de ânions não mensuráveis. Nesses casos, a redução do bicarbonato provoca alteração na relação de ânions e cátions do sangue, a qual é normalizada pelo aumento do cloreto sanguíneo – acidoses metabólicas hiperclorêmicas. A Figura 407.2 demonstra a distribuição de Na^+, Cl^-, Bic e ânion gap plasmáticos nas situações normais e acidoses.

A principal causa de acidose metabólica com ânion gap normal (hiperclorêmica) é a perda de fluidos contendo bicarbonato. Essa perda pode ser de origem renal, como na acidose tubular renal, ou digestiva, como na diarreia. Para diferenciá-las, é preciso, sempre que se encontrar acidose metabólica com ânion gap normal, calcular o ânion gap urinário, que funciona como estimativa da excreção renal de H^+.

Para se entender o ânion gap urinário, primeiro é necessário compreender o mecanismo de eliminação renal do H^+. A maior parte do H^+ é excretada pelo rim na forma de NH_4Cl. Inicialmente, o H^+ se liga ao NH^+_3 formando NH^+_4, que se associa ao Cl^- formando o NH_4Cl, o qual finalmente é eliminado pela urina. Observe como isso ocorre:

$$H^+ + NH^+_3 \rightarrow NH^+_4 + Cl^- \rightarrow NH_4Cl \rightarrow \text{urina}$$

Conclui-se, facilmente, portanto, que a eliminação renal de H^+ é diretamente proporcional à eliminação do Cl^-. O ânion gap urinário é calculado por meio da dosagem de Na^+, K^+ e Cl^- em amostra isolada de urina, pela fórmula:

$$\text{AG urinário} = Na^+_u + K^+_u - Cl^-_u$$

Pela fórmula, deduzimos que o ânion gap urinário será negativo quando a excreção renal de H^+ e Cl^- estiver aumentada. Ao contrário, será positivo quando houver um defeito na excreção renal de H^+, pois o Cl^- será baixo.

- Em acidoses metabólicas com ânion gap normal por perda de bicarbonato pelo trato gastrintestinal (diarreia), a excreção renal de ácidos está aumentada. Portanto, o ânion gap urinário é negativo, em geral entre –20 e –50 mEq/ℓ. Ou seja, o rim, quando não é a causa primária da acidose metabólica, excreta ácido na vigência de acidose, como era de se esperar
- Em acidoses metabólicas com ânion gap normal por perda de bicarbonato renal (acidose tubular renal), costuma haver disfunção renal associada e a excreção de H^+ encontra-se prejudicada. O ânion gap urinário, portanto, é positivo, pois o Cl^-_u é baixo.

Essas duas situações estão ilustradas na Figura 407.3.

Há fatores de confusão que podem diminuir a acurácia diagnóstica do ânion gap urinário: cetonúria, hipovolemia grave e presença de ânions não usuais na urina (drogas como carbenicilina, por exemplo).

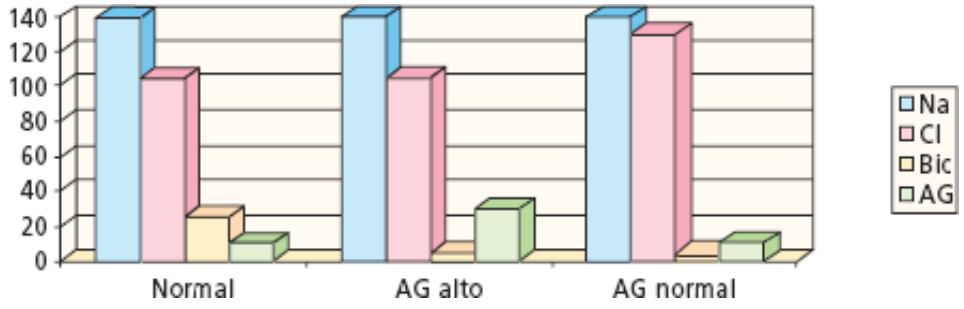

Figura 407.2 Distribuição de Na^+, Cl^-, Bic e ânion gap plasmáticos: normais e em acidoses. AG = ânion gap; Bic = bicarbonato.

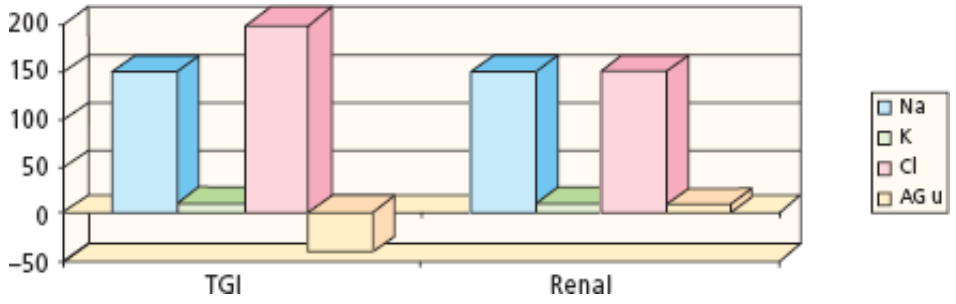

Figura 407.3 Distribuição de Na^+, K^+, Cl^- e ânion gap urinário em acidoses metabólicas hiperclorêmicas. AG u = ânion gap urinário; TGI = trato gastrintestinal.

Manifestações clínicas

Quando há intensa depleção de bicarbonato (< 10 mEq/ℓ), o pH pode cair para níveis inferiores a 7,1, trazendo condições ameaçadoras à vida do paciente. Os sistemas respiratório, cardíaco e nervoso são os mais afetados.

A acidose metabólica grave acompanha-se de um aumento característico da ventilação, sobretudo do volume corrente (respiração de Kussmaul), na tentativa de aumentar o pH sanguíneo com a eliminação de CO_2. A hiperventilação e a consequente diminuição do CO_2 são as responsáveis pela alcalose respiratória compensatória que ocorre na acidose metabólica. Além disso, ocorre diminuição da contratilidade dos músculos respiratórios, causando fadiga e dispneia.

Ocorre depressão da contratilidade cardíaca intrínseca e vasodilatação arterial periférica, ocasionando diminuição do débito cardíaco, hipotensão e hipoperfusão tecidual. Acontecem ainda venoconstrição e aumento da resistência vascular pulmonar. A consequente diminuição da complacência central e vascular pulmonar pode

predispor a edema pulmonar, mesmo com sobrecargas mínimas de volume. Diminui o limiar para fibrilação ventricular e predispõe a arritmias reentrantes. Além disso, atenua as respostas cardiovasculares às catecolaminas, elevando a dose necessária de drogas vasoativas para manter pressão arterial média adequada.

Há depressão do sistema nervoso central (SNC), provocando cefaleia, letargia, estupor e até mesmo coma.

Predispõe a uma série de complicações metabólicas, como resistência à insulina, aumento da demanda metabólica, inibição da glicólise anaeróbica, redução da síntese de adenosina trifosfato (ATP) e aumento da degradação proteica. Há tendência à hiperpotassemia, pois o H^+ é transportado do meio extracelular para o intracelular em troca de K^+. Além disso, no túbulo coletor para cada sódio reabsorvido, normalmente é secretado um íon K^+ ou um íon H^+; nos estados de acidose, preferencialmente o H^+ será eliminado e o K^+ retido.

A acidose desloca a curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio para a direita, ou seja, diminui a afinidade da ligação da hemoglobina ao oxigênio aumentando a sua liberação nos tecidos periféricos. Dessa forma, melhora a oxigenação celular em pacientes com hipoxia tecidual.

Acidose láctica

É a causa mais frequente de acidose metabólica. Ocorre sempre que há acúmulo de ácido láctico no organismo, podendo ser por ácido L-láctico ou D-láctico, sendo o último mais raro. O ácido láctico se dissocia em H^+ e lactato. O bicarbonato é consumido para neutralizar o H^+, levando à acidose. O acúmulo de lactato aumenta o ânion gap, pois ele é um ânion não mensurável.

Classicamente, a acidose láctica se divide em dois tipos. Quando há hipoxia tecidual clinicamente evidente, é denominada tipo A; caso contrário, é chamada de tipo B (Tabela 407.3). No entanto, hipoxia tecidual faz parte da patogenia de várias condições classificadas como acidose láctica tipo B. Em outras, podem ocorrer áreas regionais de hipoperfusão clinicamente inaparentes, também enquadradas como tipo B. A diferenciação entre esses dois tipos torna-se, muitas vezes, confusa. Portanto, considera-se tal classificação meramente didática e irrelevante na prática clínica.

Acidose L-láctica

O ácido L-láctico deriva da glicólise anaeróbica, ou seja, da degradação da glicose na ausência de oxigênio.

A grande maioria dos casos de acidose L-láctica decorre de hipoxia tecidual por insuficiência circulatória (choques séptico, cardiogênico e hipovolêmico, insuficiência cardíaca, parada cardiorrespiratória). A acidemia resultante, por sua vez, quando grave (pH < 7,2), pode piorar o quadro hemodinâmico e, consequentemente, a hipoxia, gerando um ciclo vicioso.

Em intoxicação por cianeto, que pode ocorrer com o uso de nitroprussiato de sódio (Nipride®), há bloqueio da utilização de oxigênio pela célula. Na intoxicação por monóxido de carbono, o oxigênio é deslocado da hemoglobina, não chegando até os tecidos. Drogas como as biguanidas (metformina), antirretrovirais, isoniazida e ácido acetilsalicílico (AAS) podem bloquear a fosforilação oxidativa mitocondrial, levando à produção excessiva de lactato. Na insuficiência hepática grave, ocorre acidose láctica por dois mecanismos: há diminuição do clearance de ácido láctico e falência hemodinâmica. Na rabdomiólise e no estado de mal epiléptico ocorre liberação maciça do pool de ácido láctico armazenado nos tecidos. Outro exemplo de acidose láctica são os erros inatos do metabolismo (doenças de depósito de glicogênio e deficiência de piruvato quinase, por exemplo).

Tabela 407.3 Causas de acidose láctica.

Tipo A	Tipo B
Insuficiência circulatória (choque séptico, choque cardiogênico, choque hipovolêmico, parada cardiorrespiratória) Hipoxemia grave (PaO_2 < 30 mmHg) Anemia grave Intoxicação por cianeto e monóxido de carbono	Sepse Insuficiência hepática grave Câncer Diabetes melito Drogas

Isquemia mesentérica	Rabdomiólise Estado de mal epiléptico Hipertermia Erros inatos do metabolismo Feocromocitoma Tóxicos (etanol, metanol, estricinina) Infecção pelo HIV Exercício extenuante Acidose por ácido D-láctico

HIV = vírus da imunodeficiência humana; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio.

Acidose D-láctica

O ácido D-láctico, não mensurado nos testes séricos habituais de lactato sérico, é produzido a partir da degradação dos carboidratos da dieta pelas bactérias colônicas, sendo prontamente absorvido pelo intestino. Acidose D-láctica ocorre associada à síndrome do intestino curto, na qual há superproliferação das bactérias intestinais. Manifesta-se clinicamente sobretudo nos períodos pós-prandiais, como um quadro semelhante à embriaguez alcoólica. Seu diagnóstico deve ser considerado na presença de acidose metabólica sem etiologia definida, com lactato sérico normal e associada a manifestações intestinais. O tratamento é realizado com antibióticos e dieta pobre em carboidratos.

Acidose láctica por antirretrovirais

A acidose láctica grave e sintomática é uma complicação pouco frequente do uso de antirretrovirais em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (1,5 a 2,5%), enquanto a hiperlactatemia, levando à acidose leve a moderada, é encontrada com mais frequência em cerca de 8 a 21%. A acidose láctica e a hiperlactatemia são, na maioria das vezes, subclínicas pela resposta compensatória. Podem ocorrer em qualquer paciente portador de HIV que esteja em uso de qualquer inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídio (ITRAN) como zidovudina, estavudina, lamivudina, didanosina e abacavir. No entanto, a associação mais relacionada com risco de acidose láctica é o uso de didanosina com estavudina, parecendo aquela conferir o maior risco. Em alguns estudos, o abacavir parece proteger contra o surgimento de acidose láctica.

Não há evidências de que os outros grupos de antirretrovirais (inibidores da protease, como o ritonavir e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídio, como o efavirenz) possam causar acidose láctica em pacientes HIV positivos.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica por antirretrovirais são: terapia com antirretrovirais por tempo prolongado (mais de 6 meses), exposição simultânea a três ITRAN (atualmente esquema pouco usado), obesidade, doença HIV avançada, hepatite B ou C, elevação de transaminases, hiperglicemia, uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas e gravidez. Os pacientes em que essa acidose ocorre comumente apresentam comprometimento da função hepática, tendo como substrato anatomopatológico mais encontrado a esteatose hepática.

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídios interferem no funcionamento normal das mitocôndrias. Acredita-se que a disfunção mitocondrial seja o principal mecanismo de ação da acidose láctica induzida por esses antirretrovirais. A enzima aparentemente envolvida nessa disfunção é DNA polimerase-gama, que se encontra inibida. Com isso, haverá o bloqueio do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa mitocondrial, ocorrendo produção de ATP através da glicólise anaeróbica, com grande produção de lactato.

Vários estudos demonstram que os pacientes que desenvolvem acidose láctica por antirretrovirais já possuíam níveis modestamente elevados de lactato. No entanto, não se demonstrou benefício do screening de acidose láctica, com dosagens seriadas de lactato, em pacientes com HIV recebendo tais drogas, pois níveis elevados de lactato têm valor preditivo positivo muito baixo de acidose láctica no futuro. Recomenda-se o screening quando há sinais,

sintomas e/ou dados laboratoriais compatíveis com acidose láctica e acidemia (fadiga, dispneia, perda de peso, náuseas, baixos níveis de bicarbonato, cloro e albumina, aumento do ânion gap), aumento inesperado de enzimas hepáticas, quadro clínico de insuficiência hepática aguda, gestantes e pacientes com história pregressa de acidose láctica por ITRAN. Algumas situações em que a indicação do screening é incerta são: recém-nascidos expostos a ITRAN e pacientes com osteopenia, neuropatia periférica ou lipodistrofia, situações que vêm sendo associadas à acidose láctica.

Pouco se tem comprovado sobre o tratamento dessa situação. Primeiro, é preciso excluir outras causas de acidose láctica mais frequentes (desidratação, infecção, hipoxemia, intoxicação alcoólica, insuficiência renal, hipertireoidismo, exercício físico vigoroso, neoplasias, doenças cardiovasculares e respiratórias e outras drogas). Somente depois se deve retirar o ITRAN, única conduta consensual até o momento.

Com base no tratamento de algumas doenças mitocondriais congênitas mais bem estudadas, propõe-se, como tratamento da acidose láctica por ITRAN, sem estudos conclusivos, o uso de algumas vitaminas e aminoácidos na tentativa de reverter tal situação. Nesse contexto citam-se riboflavina, tiamina, L-carnitina e vitaminas C, E e K.

Em casos muito graves, pode-se administrar bicarbonato de sódio intraperitoneal ou via hemofiltração, uma vez que seu uso intravenoso não foi estudado e pode trazer riscos.

Conclui-se que a acidose láctica por antirretrovirais (ITRAN) é mais comum do que se pensa, podendo ser muito grave, com taxas de letalidade variando entre 56 e 100%. Quanto mais altos os níveis de lactato e mais baixo o pH, pior é o prognóstico. É necessário, portanto, atentar para essa situação a fim de que se possa fazer o diagnóstico precoce e tentar melhorar o quadro clínico e o prognóstico do paciente.

Cetoacidose

Cetoacidose é a acidose que ocorre pelo acúmulo de substâncias ácidas chamadas de corpos cetônicos. Acetona, ácido acetoacético e ácido beta-hidroxibutírico são os três corpos cetônicos existentes. Eles são utilizados pelas células como fonte de energia alternativa na falta de glicose. São produzidos pelo fígado, sobretudo em três situações: diabetes melito tipo I descompensada, intoxicação alcoólica e jejum prolongado. O ânion gap costuma estar elevado pelo acúmulo dos cetoânions (acetoacetato e beta-hidroxibutirato).

A cetoacidose diabética é uma causa importantíssima de acidose metabólica, pela sua frequência, gravidade e excelente resposta ao tratamento adequado e precoce. No diabetes melito tipo I ocorre deficiência insulínica grave. Nesses casos, mesmo havendo excesso de glicose no sangue, ela não é transportada para o meio intracelular em razão da falta de insulina. Como consequência, o fígado produz corpos cetônicos que serão utilizados pelas células como fonte de energia. Quando a produção supera a capacidade renal de eliminação, os cetoácidos começam se acumular na circulação, causando acidose. Com o início do tratamento e a administração de insulina, ocorre diminuição da produção dos corpos cetônicos. O rim elimina os cetoânions com mais rapidez, demorando mais a excretar o excesso de H^+. Isso provoca um novo tipo de acidose na fase de resolução da doença, na qual há excesso apenas de H^+ e, portanto, acidose com ânion gap normal – acidose hiperclorêmica. Existem casos descritos de cetoacidose diabética em pacientes com diabetes melito tipo II; no entanto, eles são raros, pois esses pacientes ainda possuem uma produção residual de insulina, impedindo a cetogênese hepática.

O álcool, em última análise, inibe a gliconeogênese hepática, desencadeando hipoglicemia em pacientes que consomem grande quantidade de bebidas alcoólicas sem ingerir alimentos. O fígado passa a produzir corpos cetônicos para substituir a glicose, levando à acidose. A cetoacidose alcoólica é facilmente revertida com a administração de glicose hipertônica, sem necessidade de administração de insulina, pois a glicose estimula a produção de insulina pelas ilhotas de Langerhans do pâncreas. Nos alcoólatras crônicos, os quais em geral apresentam deficiência de vitamina B_1 (tiamina), a administração de glicose pode precipitar a síndrome de Wernicke-Korsakoff, caracterizada por sonolência, irritabilidade, manifestações oculares, confusão mental e amnésia. Nesses pacientes, a administração de 100 mg (uma ampola) de tiamina IM ou intravenosa, deve preceder a infusão de glicose.

Durante jejum prolongado, voluntário ou não, também ocorrerá produção de corpos cetônicos pelo fígado, os quais servirão como fonte de energia alternativa na falta de glicose. Nesses casos, raramente há acidose grave, e o nível de bicarbonato costuma ser maior que 18 mEq/ℓ.

Intoxicação por etilenoglicol e metanol

Na maioria das circunstâncias, o sódio, a ureia e a glicose são responsáveis pela osmolalidade do sangue, como pode ser observado na fórmula de osmolalidade plasmática calculada, referida no começo do capítulo. Em condições normais, a osmolalidade calculada não deve diferir em 10 a 15 mOsm/ℓ da osmolalidade dosada. Nas circunstâncias em que há diferença na osmolalidade dosada e calculada (em que só entram no cálculo sódio, ureia e glicose) de mais de 15 a 20 mOsm/ℓ, serão possíveis duas situações: (1) o sódio sérico está espuriamente baixo (pseudo-hiponatremia), como na hiperlipidemia ou na hiperproteinemia (na hiperglicemia não ocorre essa situação, pois a glicose influencia tanto a osmolalidade medida como a calculada), ou (2) houve um acúmulo de novas substâncias osmoticamente ativas como manitol, contrastes radiológicos, álcool isopropílico, etilenoglicol, metanol, etanol e acetona. Nessas situações, haverá um quadro de acidose metabólica com gap osmolar aumentado, se colhidos na fase aguda, pois com o passar das horas o álcool vai sendo metabolizado.

Etilenoglicol

O etilenoglicol é o principal produto químico utilizado como líquido anticongelante para radiadores de automóveis, sendo também encontrado em fluidos de freios, produção de explosivos, solventes de manchas, óleos, resinas, esmaltes, tintas e tinturas. O quadro clínico da intoxicação, acidental ou intencional (sempre pensar em tentativa de suicídio), caracteriza-se por quadro muito grave, estando presentes crises convulsivas, coma, insuficiência renal aguda e acidose metabólica grave. A acidose metabólica é multifatorial, e é causada pelo acúmulo dos metabólitos do etilenoglicol (ácidos glicólico e oxálico, entre outros), da própria insuficiência renal e da produção de ácido láctico secundariamente à inibição do ciclo do ácido tricarboxílico e à alteração do estado de oxirredução intracelular. A insuficiência renal que se estabelece é do tipo oligúrica e deve-se à precipitação do oxalato nos túbulos renais sob a forma de oxalato de cálcio. Uma pista diagnóstica é o achado de cristalúria por oxalato de cálcio no exame de urina I, que ocorre na metade dos casos.

Metanol

O metanol, também chamado de "álcool de madeira", é usado como solvente para graxas, óleos, resinas e nitrocelulose e na fabricação de tinturas, formaldeído (formol), líquidos anticongelantes, combustíveis especiais e plásticos. A acidose decorre do acúmulo de ácido fórmico secundário ao metabolismo hepático do metanol pelas enzimas álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase. Os metabólitos do formaldeído e do ácido fórmico geram lesão grave ao nervo óptico e ao SNC, resultando em perturbações visuais, retinite grave com edema e vermelhidão do nervo óptico, podendo causar cegueira, cefaleia, vertigem, vômitos e dor abdominal importante em virtude da pancreatite. Além desses achados, há acidose grave.

O tratamento é semelhante para as duas condições (metanol e etilenoglicol). Devem ser instituídas, além das medidas gerais de suporte, diurese com expansão do volume plasmático e suplementação com tiamina, piridoxina e ácido fólico, que inibem a produção de metabólitos tóxicos dessas substâncias. Pacientes com toxicidade significativa (manifestada por acidose metabólica grave, alteração do estado mental, nível sérico do etanol ou etilenoglicol superior a 50 mg/dℓ ou gap osmolar maior que 15 mOsm/ℓ) devem ser levados para hemodiálise o mais rápido possível, na tentativa de remover os produtos tóxicos. Pode-se usar etanol como antídoto, pois ele compete com o etilenoglicol e o metanol quanto ao metabolismo pela álcool-desidrogenase e altera o estado de oxirredução celular. Outra droga com essa função é o fomepizol. A dose empregada de etanol é uma solução diluída, de forma que se ofertem 100 a 150 mg/kg/h. A concentração sérica de etanol desejada é de 100 mg/dℓ.

Intoxicação por salicilatos

Depois de ingerido, o AAS é metabolizado em ácido salicílico, que por sua vez se dissocia em H^+ e salicilato. O bicarbonato é consumido para neutralizar o H^+, levando à acidose. Além disso, o salicilato interfere no metabolismo celular, produzindo ácido láctico e corpos cetônicos. Ocorre, portanto, acúmulo de três substâncias ácidas na intoxicação por AAS: ácido acetilsalicílico, ácido láctico e cetoácidos. O ânion gap encontra-se aumentado pela presença de ânions não mensuráveis (salicilato, lactato, hidroxibutirato e acetoacetato). Na intoxicação por salicilatos, não há aumento do gap osmolar, ao contrário das intoxicações por metanol e etilenoglicol.

Intoxicações por AAS clinicamente evidentes requerem ingestões excessivas de uma só vez da droga,

habitualmente maiores que 3 g em crianças (30 comprimidos de AAS infantil ou seis comprimidos de AAS adulto) ou maiores que 10 g em adultos (100 comprimidos de AAS infantil ou 20 comprimidos de AAS adulto).

Há uma particularidade na intoxicação pelo AAS. Além de ocorrer alcalose respiratória compensatória à acidose metabólica, pode haver alcalose respiratória primária; portanto, distúrbio misto, com associação de acidose metabólica e alcalose respiratória primárias. O salicilato provoca alcalose respiratória por estimulação direta do centro respiratório localizado no bulbo.

Nos casos leves, habitualmente encontra-se apenas alcalose respiratória pura; já nos casos graves, é mais frequente o achado de distúrbio misto, com associação de alcalose respiratória e acidose metabólica. Acidose metabólica sem alcalose respiratória é menos comum.

As manifestações neurológicas dominam o quadro clínico e se devem ao acúmulo de salicilato no SNC. O tratamento deve ser iniciado com a realização de lavagem gástrica e administração de carvão ativado para limitar a absorção intestinal da droga. O pH sanguíneo deve ser mantido entre 7,45 e 7,5, por meio da administração de bicarbonato de sódio. A alcalinização do plasma provoca a saída do salicilato do SNC e a alcalinização da urina, que, por sua vez, aumenta a excreção renal da droga. Devem-se administrar cristaloides ao paciente para manter um bom débito urinário. Nos casos graves com risco de morte, em especial quando há disfunção renal, deve-se recorrer à hemodiálise de urgência.

Insuficiência renal

Como já foi visto, os rins atuam de forma importante no equilíbrio acidobásico. Eles precisam eliminar todo o excesso de H^+ que é produzido diariamente pelo organismo, sobretudo pelo metabolismo proteico. Apesar de ser secretado ativamente pelo túbulo coletor, a maior parte do H^+ é eliminada ligada às bases urinárias, das quais a amônia (NH^+_3) produzida pelos túbulos contorcidos proximais é a mais importante. O H^+ é eliminado na forma de NH^+_4 depois de se ligar ao NH^+_3.

Na insuficiência renal crônica (IRC), a produção de NH^+_3 pelo rim está comprometida, levando à retenção de H^+. Na fase terminal da doença, quando o clearance de creatinina é inferior a 20 mℓ/min, ocorre retenção também de ácido sulfúrico, principal substância ácida derivada do metabolismo das proteínas. Ele se dissocia em H^+ e sulfato. Em decorrência do acúmulo de sulfato, ocorre acidose metabólica com ânion gap aumentado. O cloro está normal ou diminuído na IRC avançada.

Nas fases mais iniciais da IRC, quando o clearance de creatinina se encontra entre 20 e 50 mℓ/min, não ocorre acúmulo de ácido sulfúrico. Há retenção apenas de H^+, pela baixa produção de amônia; como nenhum novo ânion é retido, a acidose é hiperclorêmica, com ânion gap normal.

Na insuficiência renal aguda (IRA), os níveis de acidose tendem a ser mais rigorosos, pois a afecção costuma acometer pacientes que se apresentam em estados hipercatabólicos, com intenso metabolismo proteico e maior produção de H^+. O ânion gap costuma estar muito aumentado.

A hiperpotassemia é outro fator que pode contribuir para o surgimento de acidose metabólica nos pacientes com insuficiência renal.

Na IRA, a reposição de bicarbonato de sódio está indicada quando Bic < 15 mEq/ℓ ou pH < 7,2. Na IRC, para evitar desmineralização óssea decorrente de acidose crônica, costuma-se indicar a reposição de bicarbonato de sódio mais precocemente, quando Bic < 20 mEq/ℓ. Deve-se iniciar a reposição com uma medida de bicarbonato de sódio VO 2 vezes/dia, aumentando ou diminuindo a dose conforme necessário. Na IRA, deve-se manter o Bic > 15 mEq/ℓ e o pH > 7,2, enquanto na IRC o bicarbonato deve ficar entre 20 e 24 mEq/ℓ.

Nos casos de acidose grave, quando o pH for menor que 7,2, deve-se usar bicarbonato de sódio IV visando a manter o pH maior que 7,2. No entanto, quando a disfunção renal já é avançada, a acidose costuma ser refratária à reposição de bicarbonato de sódio ou torna-se recorrente. Nessas situações, deve-se indicar diálise.

Perdas digestivas de bicarbonato

O líquido intestinal é bastante rico em bicarbonato, recebendo-o das secreções entérica, biliar e pancreática. Sua perda pode provocar acidose metabólica hiperclorêmica com ânion gap normal. Diarreia é a situação mais comum em que se encontra perda digestiva de bicarbonato, mas isso também pode ocorrer nos casos de fístulas,

procedimentos de drenagem, alças intestinais e uso de algumas drogas. Os laxantes, as resinas de troca iônica (colestiramina) e o sulfato de magnésio provocam diarreia.

Nessas situações, a prioridade é manter o paciente bem hidratado e com bom débito urinário, pois, se não houver disfunção renal, a acidose cedo ou tarde resolver-se-á espontaneamente, uma vez que o rim é bastante eficiente na eliminação do excesso de H^+. Costuma-se repor o bicarbonato de sódio junto com soro fisiológico a 0,9%, na dose aproximada de 50 mℓ de bicarbonato de sódio a 8,4% para cada litro de fluido digestivo perdido.

Acidose tubular renal

A acidose tubular renal (ATR) consiste em um distúrbio de acidificação renal em que existe acidose desproporcional à taxa de filtração glomerular, que geralmente se encontra normal. Ela pode ser subdividida, de acordo com as anormalidades que produzem acidificação, em tipos I, II e IV (o tipo III foi excluído da classificação). Os tipos I e II podem ser hereditários ou adquiridos.

Na ATR, o defeito pode ser tanto na excreção tubular de H^+ quanto na reabsorção inapropriada de HCO^-_3. Caracteristicamente, trata-se de acidoses leves a moderadas que cursam como acidoses com ânion gap normal (cloro aumentado). Esse é o principal passo para diferenciar a ATR das outras acidoses. Para distingui-la de outras causas de acidose com ânion gap normal, abriremos mão do ânion gap urinário que, se positivo, fala a favor de ATR. Uma vez diagnosticada uma acidose de causa renal, partiremos para o quadro clínico, pH urinário e K^+ sérico (Tabela 407.4) para melhor classificá-la.

Tabela 407.4 Diagnóstico diferencial entre acidoses tubulares renais.

	Tipo I (distal)	Tipo II (proximal)	Tipo IV (distal)
Potássio sérico	Baixo	Baixo	Alto
Ânion gap urinário	Positivo	Positivo	Positivo
Síndrome de Fanconi	Não	Sim	Não
Calculose renal/nefrocalcinose	Sim	Não	Não
pH urinário mínimo	> 5,5	< 5,5	< 5,5
% excretada da carga filtrada	< 10%	> 15%	< 10%

Na ATR tipo I, também chamada de ATR clássica ou distal, o problema encontra-se na deficiência seletiva na secreção de H^+ no néfron distal. Assim, além da acidose por retenção de ácido, há hipotassemia, pois o K^+ nessa situação é secretado em detrimento do H^+. Na ATR tipo I, o pH urinário é geralmente maior que 5,5, mesmo na vigência de acidemia, pelo motivo já explicado. A tipo I é a mais grave das ATR e a mais comum em crianças. Pode ser hereditária ou secundária a outras doenças, como síndrome de Sjögren, nefropatia por analgésicos e nefrocalcinose. Esse distúrbio quase sempre vem acompanhado de nefrolitíase (cálculos de fosfato de cálcio) e nefrocalcinose (podendo ser a causa ou consequência). O tratamento pode ser com citrato de potássio, mais bem tolerado VO, quando comparado com o $NaHCO_3$. O citrato inibe diretamente a precipitação de cálculos de fosfato de cálcio; o potássio presente na fórmula serve para repor o déficit existente desse elemento.

Na ATR tipo II ou proximal, ocorre um defeito na capacidade de o túbulo proximal reabsorver o HCO^-_3 filtrado. Em condições normais, sua capacidade de reabsorção chega a cerca de 90% do filtrado. Com a diminuição da reabsorção, ocorre sobrecarga do néfron distal, que tem seu limiar de absorção ultrapassado, evoluindo assim, no primeiro momento, com bicarbonatúria, até o HCO^-_3 sérico chegar a uma concentração em torno de 15 a 18 mEq/ℓ, quando a bicarbonatúria cessa, em virtude do novo limiar estabelecido. Isso ocorre porque, nesses níveis, o túbulo distal consegue reabsorver grande parte do HCO^-_3 filtrado que não foi reabsorvido pelo túbulo proximal.

Em geral, o pH urinário é inferior a 5,5 graças ao mecanismo fisiopatológico exposto, pois, após o limiar de HCO^-_3 (que é baixo) estar estabelecido, desenvolve-se um meio acidótico; o potássio sérico costuma ser baixo em decorrência do maior aporte de HCO^-_3 ao néfron distal, estimulando a secreção de K^+. É comum haver perda renal

de outras substâncias, as quais são reabsorvidas no túbulo proximal, como aminoácidos, glicose, fosfato e ácido úrico, constituindo a síndrome de Fanconi (urina I com glicosúria sem hiperglicemia chama atenção para esse distúrbio). A ATR tipo II pode ser hereditária ou secundária a doenças como mieloma múltiplo, amiloidose, intoxicação por chumbo e rejeição ao transplante renal, situações que cursam com lesão tubular proximal. A hipofosfatemia resultante da perda crônica de fosfato pode resultar em quadro de raquitismo ou osteomalacia, dependendo da época da instalação do defeito tubular. O tratamento também pode ser com citrato de potássio, porém em doses maiores. Nesse tipo de acidose, é preciso repor fosfato neutro e vitamina D quando associada à síndrome de Fanconi.

A ATR tipo IV é caracteristicamente associada à hiperpotassemia, o que ajuda a diferenciá-la dos outros tipos. O defeito presente é a deficiência de aldosterona (hipoaldosteronismo hiporreninêmico) ou o antagonismo a ela, culminando com a perda de Na^+ na urina e retenção de K^+ e H^+. O hipoaldosteronismo hiporreninêmico é a causa mais comum de ATR. Ele cursa com acidose e hiperpotassemia, sem déficit de filtração glomerular a ponto de justificar esses achados (clearance de creatinina > 30 mℓ/min). Em geral, a acidose é leve e a hiperpotassemia domina o quadro clínico. As causas mais comuns de hipoaldosteronismo hiporreninêmico são nefropatia diabética, algumas nefropatias obstrutivas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, anti-inflamatórios não hormonais, ciclosporina, espironolactona, amilorida, triantereno, pentamidina, trimetoprima (em dose alta). O tratamento envolve dieta com restrição de K^+, furosemida e $NaHCO_3$.

Diuréticos

A acetazolamida (Diamox®) é um diurético que age por meio da inibição da enzima anidrase carbônica. Hoje em dia, tem sido especialmente indicada a casos de glaucoma de ângulo aberto, gota, hidrocefalia e acidose tubular renal. Inibe a reabsorção de bicarbonato pelos túbulos proximais, induzindo à acidose hiperclorêmica e hipopotassêmica, ou seja, um quadro semelhante ao da acidose tubular renal tipo II.

Os diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno) reduzem a eliminação de potássio e H^+ pelo túbulo coletor, podendo induzir à acidose hiperclorêmica e hiperpotassêmica, ou seja, um quadro semelhante ao da acidose tubular renal tipo IV.

Nutrição parenteral total

O metabolismo dos aminoácidos presentes na nutrição parenteral total leva à produção de H^+, o que pode induzir à acidose metabólica hiperclorêmica.

Tratamento

O tratamento da acidose metabólica é fundado em sua etiologia. Deve-se sempre tentar identificar a causa da acidose para só então instituir o tratamento. Nas acidoses com ânion gap (normoclorêmicas), como acidose láctica e cetoacidose, o simples tratamento da condição de base faz com que os ânions acumulados (lactato, hidroxibutirato, acetoacetato) sejam metabolizados em bicarbonato, revertendo a acidose sem necessidade de administração de bicarbonato de sódio. No entanto, essas considerações não são tão válidas para certas acidoses com ânion gap normal (hiperclorêmicas), em que o uso de bicarbonato já está mais bem estabelecido.

Indica-se reposição de bases para quase todas as acidoses metabólicas com ânion gap normal (hiperclorêmicas), pois nessas situações os ânions acumulados não são metabolizáveis. As três principais exceções são a ATR tipo IV e o hipoaldosteronismo, nos quais é necessário corrigir a hiperpotassemia, e o uso de diuréticos, os quais devem ser suspensos. Sem a administração de bases na acidose por perdas digestivas, a acidose demora a se corrigir e simplesmente não se corrige de forma espontânea quando a causa é renal. Assim, ao contrário dos pacientes com acidose metabólica com ânion gap aumentado, que só devem receber bicarbonato nas acidemias graves, aqueles com *ânion gap* normal devem receber terapia com álcalis, seja VO ou intravenosa, na quantidade necessária para aumentar *lentamente* o bicarbonato quantidade sérico para a faixa de 20 a 22 mEq/ℓ.

O uso do bicarbonato de sódio para o tratamento da acidose metabólica é cercado de controvérsias nas acidoses com ânion gap aumentado (normoclorêmicas). Em diversas situações, seus malefícios com certeza superam os benefícios. Infelizmente, ele é usado de forma indiscriminada e, de fato, poucos são os dados na literatura que

permitem indicar ou contraindicar seu uso com grau adequado de evidência.

Acidose láctica e cetoacidose diabética são as duas situações nas quais mais se deve evitar o uso de bicarbonato de sódio, devendo-se usá-lo apenas quando houver acidemia ou hiperpotassemia grave. Para intoxicações por salicilatos, insuficiência renal e acidoses metabólicas com ânion gap normal (hiperclorêmicas), no entanto, o uso de álcalis normalmente está indicado.

Efeitos indesejáveis do uso de bicarbonato de sódio

Piora da hipoxia tecidual

A administração de bicarbonato e o possível aumento do pH sanguíneo deslocam a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda. Com isso, mesmo chegando aos tecidos, o oxigênio não se dissocia da hemoglobina, aumentando a hipoxia tecidual. Esse efeito será deletério sobretudo para pacientes com choque, acidose láctica ou cetoacidose diabética. Pacientes com cetoacidose diabética possuem deficiência de 2,3-difosfoglicerato eritrocitário. O 2,3-difosfoglicerato tem efeito semelhante ao da acidose, deslocando a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a direita. A deficiência dessa substância terá efeito contrário, deslocando a curva para a esquerda e aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Por isso, em razão dos efeitos antagônicos da acidose e da deficiência de 2,3-difosfoglicerato, na cetoacidose diabética a curva de dissociação da oxi-hemoglobina geralmente está normal. Nesses casos, se a acidose for rapidamente revertida, a deficiência de difosfoglicerato torna-se franca, aumentando a avidez de ligação da hemoglobina ao oxigênio e reduzindo sua liberação aos tecidos periféricos. Por isso, só se repõe bicarbonato de sódio na cetoacidose diabética com níveis de pH e bicarbonato bem mais baixos que em outras situações.

Hipervolemia e hipernatremia

A solução de bicarbonato de sódio disponível comercialmente para uso intravenoso, a 8,4%, é muito rica em Na^+. Ao administrarmos 100 mℓ dessa solução, estamos ofertando ao paciente o equivalente a 500 mℓ de soro fisiológico a 0,9%. Além disso, o Na^+ é um expansor plasmático. Essa sobrecarga de volume pode induzir a hipervolemia e edema agudo de pulmão, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal oligúrica. Portanto, para esses pacientes, a administração de bicarbonato de sódio deve ser mais cautelosa, com doses menores e tempo de infusão mais prolongado. Por ser uma solução muito rica em sódio, outro inconveniente que pode ocorrer é a hipernatremia.

Acidose liquórica paradoxal

O principal determinante do pH do líquido cefalorraquidiano e do SNC é a $PaCO_2$ plasmática, pois, ao contrário do bicarbonato, que não tem boa difusão pela barreira hematencefálica, o CO_2 é altamente difusível. Como resposta compensatória à acidose metabólica, ocorrem hiperventilação e diminuição da $PaCO_2$ plasmática e, por consequência, da $PaCO_2$ liquórica. Portanto, na vigência de acidose metabólica, o líquido cefalorraquidiano é mais alcalino que o plasma. Com a administração de bicarbonato de sódio e a correção da acidose metabólica, o paciente não irá mais hiperventilar. Ocorrerá aumento da $PaCO_2$ plasmática e liquórica, podendo induzir a uma acidose no líquido cefalorraquidiano. Além disso, o bicarbonato de sódio administrado alcaliniza muito pouco o líquido cefalorraquidiano, pois praticamente não atravessa a barreira hematencefálica. A acidose liquórica e do SNC pode provocar distúrbios da consciência, culminando em coma. Esse fenômeno foi descrito em raros casos de cetoacidose diabética após o tratamento com bicarbonato de sódio. No entanto, sua real existência e relevância clínica nunca foram totalmente comprovadas.

Hipocalcemia sintomática

Na alcalemia, há redução do cálcio ionizado sem interferir no cálcio sérico total, pois o aumento do pH sanguíneo promove a ligação do cálcio à albumina. Administrações excessivas de bicarbonato de sódio ou seu uso em pacientes com cálcio ionizado previamente baixo podem levar ao aparecimento de sintomas de hipocalcemia, como tetanias, espasmos musculares, alargamento do intervalo QT, arritmias e diminuição da contratilidade cardíaca. O quadro de hipocalcemia sintomática induzido pela administração de bicarbonato é conhecido como síndrome de Rapapport.

Redução do pH intracelular e retenção de gás carbônico

Quando se administra bicarbonato de sódio para tratamento da acidose metabólica, o HCO^-_3 reage com o H^+ formando H_2CO_3, que, por sua vez, sofre ação da enzima anidrase carbônica, dissociando-se em H_2O e CO_2. O excesso de CO_2 é eliminado pela ventilação alveolar. Em condições de depleção de volume e hipoperfusão tecidual, no entanto, como na parada cardiorrespiratória e na acidose láctica por hipoperfusão, o fluxo sanguíneo existente não é suficiente para levar o CO_2 recém-formado aos alvéolos. O excesso de CO_2 poderá se acumular nos tecidos, piorando a acidose celular e, consequentemente, agravando a disfunção orgânica. Por isso, o bicarbonato de sódio não deve ser usado rotineiramente em parada cardiorrespiratória.

Hipopotassemia

A administração de bicarbonato de sódio a pacientes com tendência à hipopotassemia pode precipitar hipopotassemia franca e todas as suas complicações. Ao contrário da acidemia, na alcalemia o H^+ tende a sair nas células em troca da entrada do K^+. Pacientes com cetoacidose diabética e diarreia são de alto risco para sofrer esse efeito deletério do bicarbonato.

Alcalose rebote

Pode ocorrer sobretudo nos pacientes com acidose metabólica com ânion gap aumentado que recebem quantidades excessivas de bicarbonato de sódio. Com a correção do distúrbio, os ânions orgânicos (p. ex., lactato) são convertidos em bicarbonato, provocando aumento excessivo do pH. Além disso, esses pacientes apresentam $PaCO_2$ baixa pela hiperventilação persistente.

Indicações do uso de bicarbonato de sódio intravenoso em acidose metabólica

De forma geral, indica-se reposição de bicarbonato de sódio intravenoso em acidose metabólica quando o pH for menor que 7,1 e a concentração de bicarbonato for inferior a 8 mEq/ℓ.

Método clássico de reposição de bicarbonato de sódio

Déficit de bicarbonato (mEq) = excesso de base × peso × 0,3

Aplicando essa fórmula, encontra-se o déficit total de bicarbonato em mEq. Essa quantidade teoricamente deveria normalizar o pH, se fosse totalmente infundida. No entanto, todo esse déficit nunca é reposto. Calcula-se um terço do total encontrado e infunde-se em 8 h. Após esse período, o paciente deve ser reavaliado e, se o pH > 7,1 e Bic > 8, não se torna necessária nova reposição. Como 1 mℓ de bicarbonato de sódio a 8,4% tem 1 mEq de bicarbonato e 1 mEq de Na^+, a reposição se torna bastante simples. Por exemplo, se 450 mEq for o déficit total de bicarbonato e 150 mEq (um terço de 450) forem infundidos em 8 h, prescrevem-se 150 mℓ de bicarbonato de sódio a 8,4%, pois 1 mℓ da solução tem 1 mEq de bicarbonato de sódio.

A reposição de bicarbonato, entretanto, não depende apenas do pH e do nível de bicarbonato; depende, sobretudo, da etiologia da acidose.

De acordo com a causa da acidose, é necessário ser mais ou menos agressivo na reposição. Algumas situações especiais serão abordadas a seguir.

Nas acidoses crônicas relacionadas com perdas digestivas ou renais de bicarbonato, é possível ser mais liberal com o uso de bicarbonato de sódio, procurando mantê-lo próximo da faixa da normalidade (20 a 24 mEq/ℓ).

Na acidose metabólica do choque séptico, a reposição de bicarbonato é muito controversa. Já se sabe que, em tal situação, quando o pH for maior ou igual a 7,15 a 7,2, não há benefícios em se administrar bicarbonato. No entanto, quando pH for menor que 7,15 a 7,2, não há evidências suficientes para sustentar qualquer conduta, ficando a reposição de bicarbonato a ser avaliada caso a caso. Uma explicação para possível reposição de bicarbonato na acidose metabólica do choque séptico com pH menor que 7,15 a 7,2 é a tentativa de restaurar níveis de pH sérico acima desses valores citados, uma vez que a acidemia grave pode trazer inúmeras repercussões clínicas indesejáveis. A acidemia grave provoca depressão miocárdica, vasodilatação e atenua as respostas vasculares às catecolaminas, piorando a instabilidade hemodinâmica e, assim, aumentando a dose necessária de drogas

vasoativas, ou até mesmo induzindo a choque refratário. É comum a ocorrência de pacientes em choque séptico ainda hipotensos apesar de altas doses de norepinefrina, que, após a correção da acidemia pelo uso de bicarbonato de sódio ou pela realização de hemodiálise, melhoram substancialmente e ficam normotensos com doses bem menores de droga. Uma situação que quase sempre acompanha o choque séptico e tem consequências no equilíbrio acidobásico é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sobre a qual algumas considerações devem ser feitas. Como parte de uma estratégia de ventilação mecânica protetora empregada na SDRA, utilizam-se volumes correntes baixos, em torno de 6 mℓ/kg, visando evitar volumotrauma e a manutenção de uma pressão de platô máxima de 30 cmH_2O, juntamente com inversão da relação I:E (relação entre os tempos inspiratório e expiratório), que visa melhorar a oxigenação. Isso costuma causar uma situação de hipercapnia e, portanto, acidose respiratória nesses pacientes. Quando se adota tal conduta, devem-se monitorar a $PaCO_2$ e o pH. Devem-se tolerar $PaCO_2$ máxima de 80 mmHg (hipercapnia permissiva) e pH mínimo de 7,15 a 7,2. Quando a $PaCO_2$ é maior que 80 mmHg, devem-se inicialmente tomar medidas ventilatórias para corrigi-la, por meio de ajustes na ventilação mecânica que não serão abordados neste capítulo. Quando pH inferior a 7,15 a 7,2 ocorre no contexto da hipercapnia permissiva, acontece um novo impasse.

Nessa situação, alguns autores recomendam baixar a $PaCO_2$, enquanto outros defendem a administração de bicarbonato e a manutenção da $PaCO_2$ alta, para que não seja necessário elevar o volume corrente e correr o risco de provocar volutrauma (lesão pulmonar por administração de volumes correntes excessivos). Resumindo, quando no choque séptico se encontra pH inferior a 7,15 a 7,2, pode-se estar diante de três situações:

- pH < 7,15 a 7,2 e $PaCO_2$ > 80 mmHg: deve-se reduzir a $PaCO_2$
- pH < 7,15 a 7,2 e $PaCO_2$ < 45 mmHg: deve-se avaliar a reposição de bicarbonato, com tendência a administrá-lo
- pH < 7,15 a 7,2 e $PaCO_2$ entre 45 e 80 mmHg: deve-se avaliar a reposição de bicarbonato. Caso se decida pela reposição, o que é bastante controverso, deve-se fazê-la com parcimônia, monitorando o pH e a $PaCO_2$ e atuando rápida e prontamente com ajustes ventilatórios para correção do incremento da $PaCO_2$, que poderá ocorrer com a administração de bicarbonato de sódio (lembrando que o bicarbonato reagirá com H^+, produzindo H_2O e CO_2). Caso se decida pela não reposição de bicarbonato, deve-se tentar reduzir a $PaCO_2$ para manter o pH superior a 7,15 a 7,2 (sem piorar a oxigenação).

Como já explicado, na insuficiência renal aguda, é preciso repor bicarbonato intravenoso quando a concentração de bicarbonato for menor que 15 mEq/ℓ ou o pH for inferior a 7,2, enquanto na insuficiência renal crônica é necessário repor bicarbonato VO para manter o bicarbonato sérico entre 20 e 24 mEq/ℓ.

A hiperpotassemia grave associada a acidose metabólica é outra indicação à administração de bicarbonato por via intravenosa. Deve-se, no entanto, ter cuidado em pacientes com doença renal terminal, pois quase nunca respondem a essa intervenção e podem não tolerar a sobrecarga salina.

Na intoxicação por salicilatos, como já comentado, deve-se administrar bicarbonato IV, para manter o pH entre 7,45 e 7,5.

Na cetoacidose diabética, há vários motivos para evitar o uso do bicarbonato:

- Risco de induzir à hipopotassemia
- Bicarbonato endógeno já é gerado com o tratamento com insulina
- Casos fatais descritos de acidose liquórica paradoxal
- Piora da hipoxia tecidual, agravando os efeitos da deficiência de 2,3-difosfoglicerato
- Risco de alcalemia rebote
- Risco de hipertonicidade pelo excesso de Na^+ e glicose associados
- Risco de o bicarbonato administrado levar a aumento da produção de CO_2 com piora da acidose intracelular em pacientes com ventilação pulmonar comprometida
- O CO_2 tem maior ação intracelular; logo, apesar da acidose sistêmica, o pH intracelular não está tão baixo
- Risco de edema cerebral fatal (demonstrado em estudos experimentais em cães submetidos a tratamento com bicarbonato para cetoacidose diabética induzida)
- O bicarbonato aumenta a cetogênese hepática, retardando em cerca de 6 h a melhora da cetose
- A reposição de bicarbonato nessa situação não demonstrou benefício em diminuir os níveis de glicemia, aumentar o bicarbonato sérico, aumentar o pH arterial e liquórico, recuperação neurológica e diminuição dos corpos

cetônicos.

Alguns autores contraindicam o uso de bicarbonato de sódio em cetoacidose diabética sob qualquer hipótese (exceto com pH inferior a 7 e/ou presença de choque refratário à reanimação hídrica). A American Diabetes Association recomenda reposição de bicarbonato de sódio em doses baixas quando o pH for menor que 7, da seguinte forma:

- pH entre 6,9 e 7: 50 mℓ de bicarbonato de sódio a 8,4% em 1 h, diluído em 200 mℓ de água destilada
- pH < 6,9: 100 mℓ de bicarbonato de sódio a 8,4% em 2 h, diluído em 400 mℓ de água destilada.

A acidose láctica por hipoperfusão tecidual é a situação clínica em que o uso do bicarbonato de sódio é mais controverso e sujeito a trazer malefícios. Alguns autores consideram que nunca se deve usar bicarbonato de sódio na acidose láctica. O foco principal do tratamento deverá ser conseguir perfusão tecidual adequada e identificar e tratar a causa de base. Normalmente, quando esta é corrigida, a acidose é plenamente revertida por meio da metabolização hepática do lactato em bicarbonato. Em casos de grave acidemia (pH < 7,1), no entanto, recomenda-se a administração inicial de não mais que 1 a 2 mℓ/kg de bicarbonato de sódio a 8,4% em 1 h, seguida de cuidadosa avaliação para infusões adicionais.

Hoje em dia, prefere-se a fórmula a seguir para calcular o déficit de bicarbonato, pois ela permite determinar o bicarbonato desejado, que varia de acordo com a etiologia da acidose.

Método atual de reposição de bicarbonato

Déficit em Bic (mEq) = (Bic desejado – Bic encontrado) × peso × 0,6

De forma geral, o bicarbonato desejado nas acidoses graves é 10 mEq/ℓ. Em situações nas quais se deseja manter o pH um pouco mais alto, como sepse e insuficiência renal, será entre 15 e 17 mEq/ℓ. A concentração encontrada deverá ser infundida em não menos que 2 a 3 h. Após esse período, o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de nova reposição, como regra. Não se devem infundir mais de 100 mℓ/h de bicarbonato de sódio a 8,4%.

Outra vantagem dessa fórmula é poder considerar a $PaCO_2$ no cálculo de correção do pH. Obviamente, quanto maior a $PaCO_2$, menos o distúrbio está compensado, portanto mais bicarbonato será necessário. Ao contrário, se houver alcalose respiratória primária associada, o bicarbonato desejado poderá ser menor, evitando o risco de sobrecargas desnecessárias de bicarbonato de sódio.

$$\text{Bic desejado} = 0{,}38 \times PaCO_2$$

Alcalose metabólica

Introdução

A alcalose metabólica, um distúrbio bastante frequente na prática clínica, não tem a mesma notoriedade que a acidose metabólica, apesar de ser descrita, por alguns autores, como o distúrbio acidobásico mais comum em pacientes hospitalizados. A alcalose metabólica primária é conceituada como o aumento do bicarbonato superior a 26 mEq/ℓ, independentemente do pH. O aumento do bicarbonato se dá pela perda de íons H^+ (mecanismo mais comum) para as células ou para o meio externo ou quando ocorre excesso de oferta de bicarbonato, por exemplo, nas tentativas de correção de acidose metabólica com bicarbonato ou na ingestão excessiva (alcaloses de retenção).

Sempre que ocorre perda de H^+, existe retenção de HCO^-_3, pois para cada H^+ perdido, uma molécula de CO liga-se à água, desviando a reação no sentido da formação de H^+, formando assim 1 HCO^-_3 e 1 H^+, fazendo com que, na "contabilidade" dos íons, haja excesso de bicarbonato, pois esse novo HCO^-_3 formado vai se juntar ao que já existia, havendo sempre déficit de H^+ em relação ao HCO^-_3. Portanto, alcalose metabólica é sinônimo de retenção de bicarbonato. Os rins em condições normais, como já referido, são dotados da capacidade de excretar todo o excesso de bicarbonato do corpo, mecanismo que já está presente quando as concentrações de HCO^-_3 excedem 28 mEq/ℓ, ocorrendo bicarbonatúria. Em condições normais, o HCO^-_3 (carga negativa) filtrado pelos rins é, em sua grande maioria, reabsorvido no túbulo proximal, acompanhando o Na^+ (carga positiva) para manter a

eletroneutralidade no lúmen dos túbulos renais. Porém, quando o limiar de reabsorção é ultrapassado, ocorre perda renal de bicarbonato. Outro íon que também pode ser reabsorvido com o Na^+ para manter a neutralidade eletroquímica é o cloro, de importância fundamental, como será abordado adiante. Existem condições nas quais esses mecanismos estão alterados, e elas podem ser divididas em dois grandes grupos.

O primeiro, muito mais frequente, é caracterizado por condições de hipovolemia (contração do líquido extracelular) que, caracteristicamente, também vêm associadas a hipocloremia e hipopotassemia (Tabela 407.5). Na hipovolemia, o néfron está ávido por reabsorver Na^+, na tentativa de restaurar a volemia; como a reabsorção de bicarbonato está associada à do Na^+, mais HCO^-_3 será reabsorvido. Ao mesmo tempo, como existe menos cloro para ser reabsorvido com o Na^+, mais HCO^-_3 será reabsorvido, na tentativa de manter o gradiente eletroquímico. No néfron distal, o bicarbonato também pode ser secretado pelo túbulo em troca de íons cloro; porém, esse mecanismo também está prejudicado pela hipocloremia. Nessas situações, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado em virtude do baixo fluxo renal, que estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares da mácula densa. A aldosterona, atuando na região distal do néfron, sobretudo no túbulo coletor, promove a reabsorção de Na^+, a qual estimula a secreção de uma carga iônica positiva para o lúmen tubular para manter a estabilidade eletroquímica (entra uma carga positiva e sai uma carga positiva), que pode ser o K^+ ou o H^+ (dependendo da situação clínica). Como essas situações cursam com hipopotassemia, existe predominância de excreção de H^+, favorecendo a manutenção da alcalose.

O segundo mecanismo, muito menos frequente, ocorre nas situações em que o hiperaldosteronismo surge de forma autônoma, havendo também hipopotassemia, pois a diminuição de H^+ no túbulo distal que ocorre nas alcaloses predispõe ao predomínio da secreção de K^+ em detrimento da de H^+. A alcalose também estimula a perda de cloro pelos rins, pois como o bicarbonato está elevado no plasma, é necessária a excreção de um ânion para manter o equilíbrio plasmático, ocorrendo então a perda de cloro, já que nessas situações o fluxo renal está preservado. O espectro de situações que cursam com hiperaldosteronismo pode ser subdividido em portadores de renina baixa ou de renina alta.

Causas especiais de alcalose metabólica

Alcalose de contração

Ocorre quando há diminuição aguda do volume extracelular, por perda urinária de água e cloreto de sódio, como acontece, por exemplo, com o uso de certos diuréticos. Não havendo bicarbonatúria, há aumento do bicarbonato plasmático, a despeito de o HCO^-_3 corpóreo permanecer normal.

Tabela 407.5 Causas de alcalose metabólica.

Cargas exógenas de HCO^-		
Administração aguda de álcalis		
Síndrome leite-álcali		
Contração do volume extracelular efetivo, normotensão, deficiência de K^+, hiperaldosteronismo, hiper-reninêmico secundário		
A. Origem gastrintestinal	Vômitos	Adenoma viloso
	Aspiração gástrica	Cloridrorreia congênita
B. Origem renal	Diuréticos	Deficiência de K^+ e Mg^{++}
	Estados de edema	Síndrome de Bartter
	Estados pós-hipercapnia	Hipercalcemia/hipoparatireoidismo
	Recuperação de acidose láctica ou cetoacidose	
Expansão do volume extracelular, hipertensão, deficiência de K^+ e excesso de mineralocorticoide		

A. Renina elevada	Estenose da artéria renal	Tumor secretor de renina
	Hipertensão acelerada	Terapia com estrogênio
B. Renina baixa	Aldosteronismo primário (adenoma, hiperplasia, carcinoma), defeito enzimático suprarrenal (deficiência de 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase)	
	Síndrome de Cushing (corticoide exógeno, adenoma da suprarrenal, hipofisária primária)	
C. Outras	Síndrome de Liddle	

Alcalose pós-hipercapnia crônica

Portadores de insuficiência respiratória crônica desenvolvem, como mecanismo compensatório, aumento do HCO^-_3. Esses pacientes, em decorrência de sua doença de base, com frequência necessitam de ventilação mecânica e, quando a ela submetidos, podem apresentar alcalose e alcalemia pela rápida correção da $PaCO_2$, uma vez que o mecanismo de compensação renal é mais demorado, aparecendo a bicarbonatúria posteriormente. Outra possibilidade é a somação do efeito de alcalose de contração e a predisposição à alcalose que ocorre nesses doentes em uso de diuréticos.

Vômitos e drenagem gástrica

O suco gástrico é rico em ácido clorídrico; então, em situações nas quais ocorre perda importante desse líquido, como nos casos de vômitos de repetição (estenose do piloro, obstrução do piloro por câncer, doença ulcerosa etc.) ou drenagem gástrica por sonda, há alcalose metabólica por perda de ácido clorídrico (alcalose hipoclorêmica) e também hipopotassemia pela perda renal de K^+, em detrimento da retenção do H^+ no túbulo distal.

Diuréticos de alça e tiazídicos

Outro mecanismo pelo qual essas drogas causam alcalose decorre da inibição da reabsorção de Na^+, seja na alça de Henle (furosemida), seja no túbulo contorcido distal (tiazídicos). Dessa maneira, uma maior quantidade de sódio chega ao túbulo coletor, havendo maior reabsorção desse íon nessa região e, ao mesmo tempo, maior excreção de K^+ e H^+. A aldosterona também está ativada nessa situação, em decorrência da hipovolemia resultante, acentuando a excreção de K^+ e H^+.

Administração excessiva de bicarbonato ou de seus precursores

A administração excessiva de bicarbonato no tratamento das acidoses metabólicas ou a administração excessiva de algum de seus precursores como o citrato (anticoagulante comumente usado nos concentrados de hemácia) pode levar à alcalose. No caso dos concentrados de hemácias, são necessárias pelo menos oito bolsas para o HCO^-_3 se elevar.

Hipertensão renovascular

Nessa situação, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado pelo baixo fluxo renal, ocorrendo alcalose, hipertensão arterial sistêmica volume-dependente e hipopotassemia.

Síndrome de Cushing

Nas situações em que ocorre aumento do cortisol plasmático, este, em altas concentrações, é capaz de provocar um efeito aldosterona-símile.

Hiperaldosteronismo primário

Nessa situação, ocorre aumento da produção da aldosterona, independentemente do estímulo da renina, cursando

com hipertensão arterial sistêmica volume-dependente, hipopotassemia e hiporreninemia com excreção urinária de aldosterona aumentada. As principais causas são adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia suprarrenal bilateral.

Adenoma viloso do cólon

Esse tipo de adenoma tem a peculiaridade de secretar um líquido pobre em HCO^-_3 e bastante rico em K^+. Esses adenomas, quando de grandes proporções e próximos ao reto, podem gerar perda significativa de K^+, cursando com alcalose.

Síndromes de Bartter, Gitelman e Liddle

A síndrome de Bartter é uma doença autossômica recessiva na maioria dos casos, cursando com distúrbio genético da alça de Henle, que leva a um quadro indistinguível daquele do abuso de furosemida (alcalose, hipopotassemia e normo ou hipotensão). A síndrome de Gitelman é um distúrbio genético do túbulo contorcido distal levando a um quadro clínico semelhante ao do abuso de tiazídicos. A síndrome de Liddle desenvolve-se com quadro clínico idêntico ao do hiperaldosteronismo primário, porém cursa com níveis de aldosterona indetectáveis. O provável defeito está em uma mutação no canal de sódio amilorida-dependente, ocorrendo possível hiper-responsividade desse canal à aldosterona.

Hipopotassemia e hipomagnesemia

A hipopotassemia, como já visto, pode ser tanto a causa como o fator perpetuador da alcalose. Esta, por sua vez, pode ser o fator desencadeante e perpetuador da hipopotassemia. A hipomagnesemia é um fator perpetuador da hipopotassemia, contribuindo assim para a alcalose, pois estimula indiretamente, via renina, a liberação de aldosterona.

Ânions não reabsorvíveis

A administração de grandes quantidades de ânions não reabsorvíveis como, por exemplo, penicilina ou carbenicilina, pode potencializar a acidificação distal e a secreção de K^+, por aumentar as diferenças de potencial no lúmen do túbulo.

Fica evidente, então, que uma das características da alcalose metabólica que a torna tão prevalente é a capacidade de se autossustentar após o quadro que a desencadeou. Isso é atribuído à depleção de cloreto de sódio, o que otimiza a absorção de bicarbonato em nível tubular renal para manter a neutralidade elétrica no compartimento extracelular. É notória também a percepção de que a principal causa de alcalose metabólica é iatrogênica.

Manifestações clínicas

Em relação às manifestações clínicas da alcalose, não existem sintomas ou sinais característicos. Em geral, os sintomas decorrem da hipovolemia ou dos distúrbios hidreletrolíticos associados. São eles: astenia, cãibras, hipotensão postural, polidipsia, poliúria, parestesias e espasmos musculares; contudo, podem ocorrer outras manifestações, como as citadas a seguir:

- Cardiovasculares: constrição arteriolar e redução do fluxo coronariano, angina, arritmias ventriculares e supraventriculares refratárias ao tratamento
- Metabólicas: estímulo à glicólise anaeróbica e produção de ácidos orgânicos, hipopotassemia, hipocalcemia (diminuição do cálcio ionizado pelo aumento da fração ligada à albumina), hipomagnesemia, hipofosfatemia
- Respiratórias: hipoventilação com hipercapnia, desmame da ventilação mecânica difícil
- Neurológicas: depressão do nível de consciência, convulsões generalizadas, tetania, letargia, delírio, torpor e espasmo carpopedal; contudo, essas manifestações estão quase sempre associadas à alcalose respiratória e não à alcalose metabólica. Isso se explica pela maior tendência de a alcalose respiratória influenciar o equilíbrio acidobásico do SNC
- Oxigenação tecidual: diminuição da oxigenação tecidual pela diminuição do débito cardíaco, desvio da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda (efeito de Bohr) e aumento das necessidades de oxigênio tecidual

por aumentar a glicólise.

Avaliação da alcalose metabólica

A causa da alcalose metabólica, na maioria das vezes, é evidente (p. ex., aspiração nasogástrica, diuréticos). Contudo, uma maneira de dividir as causas de alcalose metabólica, com implicações de facilitar o raciocínio diagnóstico nos quadros mais obscuros e também guiar a terapia mais adequada, é dividi-las em cloreto-responsivas e cloreto-resistentes, por meio da dosagem do cloro urinário (Tabela 407.6).

As alcaloses listadas no primeiro grupo (hipovolêmicas) caracteristicamente evoluirão com cloro urinário inferior a 15 mEq/ℓ (indicando depleção volêmica e, portanto, reabsorção de cloro). Essas alcaloses são chamadas de cloreto-responsivas. A única exceção a essa regra são os estágios iniciais da terapia com diuréticos, quando a concentração do cloreto está elevada, mas a alcalose resultante é cloreto-responsiva. As alcaloses cloreto-responsivas são responsáveis pela maioria dos casos de alcalose metabólica em pacientes hospitalizados. As alcaloses cloreto-resistentes são caracterizadas pela concentração de cloro urinário elevada (> 20 mEq/ℓ) e são compostas, na maioria dos casos, por situações que cursam com excesso de mineralocorticoides e hipopotassemia (alteração do transporte tubular de cloro e potássio), frequentemente em conjunto. Esse tipo de alcalose caracteriza-se por normovolemia ou expansão volêmica.

Tratamento

Deve-se sempre buscar o diagnóstico etiológico para que possam ser iniciadas as medidas específicas para cada distúrbio subjacente, compreendendo a fisiopatologia de cada caso para que se possa intervir da maneira mais adequada, administrando, além das medidas gerais, o tratamento específico. Alcalemias leves são bem toleradas; porém, quando graves (pH > 7,6) ou sintomáticas, devem ser tratadas com urgência. Uma vez que a maioria das alcaloses é cloreto-responsiva, a reposição de cloreto é a principal medida terapêutica para a alcalose metabólica na maioria dos pacientes, além da suspensão do uso de diuréticos e da administração de antieméticos no caso de vômitos e bloqueadores da secreção gástrica.

Cloreto-sensíveis

É preciso garantir que o paciente permaneça euvolêmico e corrigir a hipocloremia e a hipopotassemia. Na maioria dos casos, as duas primeiras situações se corrigem com cloreto de sódio a 0,9%. O volume necessário para correção da volemia pode ser determinado pela estimativa do déficit de cloreto pela fórmula:

$$\text{Déficit de cloreto (mEq)} = 0{,}3 \times \text{peso (kg)} \times (100 - \text{cloro plasmático})$$

$$\text{Volume de NaCl a 0,9\% } (\ell) = \text{déficit de cloreto}/154$$

Tabela 407.6 Classificação da alcalose metabólica.

Cloreto-responsiva	Cloreto-resistente
Cloreto urinário < 15 mEq/ℓ	Cloreto urinário > 20 mEq/ℓ
Perda de ácido gástrico	Excesso de mineralocorticoides
Diuréticos	Depleção de potássio
Depleção volêmica	
Pós-hipercapnia	

Nos pacientes com função pulmonar ou cardíaca limítrofe que impeça adequada reposição volêmica, além de se instituir uma reposição mais lenta, pode-se fazer uso de acetazolamida, com o cuidado de monitorar os níveis de potássio (risco de hipopotassemia). A administração de cloreto de potássio está indicada somente a pacientes hipopotassêmicos, tornando-se uma medida importante para correção da alcalose, pois a hipopotassemia pode precipitar e perpetuar esse distúrbio. Em situações de emergência, pode-se utilizar ácido clorídrico 0,1 N (100 mEq/

ℓ), infundido em veia calibrosa e central e respeitando a velocidade de infusão. Para o cálculo, devem-se seguir os passos de cálculo de déficit de H^+, volume e velocidade de infusão como se segue:

$$\text{Déficit de } H^+ \text{ (mEq)} = 0{,}3 \times \text{peso (kg)} \times (HCO^-_3 \text{ plasmático} - 35)$$

$$\text{Para uma solução de HCl 0,1 N (100 mEq/}\ell\text{): Volume (}\ell\text{): déficit } H^+/100$$

$$\text{Velocidade (L/h)} = 0{,}2 \times \text{peso (kg)}/100$$

Cloreto-resistentes

O tratamento baseia-se na causa do distúrbio subjacente e irá variar desde reposição de K^+, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, espironolactona, diminuição da dose ou suspensão de corticoides exógenos, acetazolamida, até cirurgia para ressecção de tumor. Nesses casos, os pacientes costumam estar com a volemia otimizada.

Acidose respiratória

As acidoses de causa respiratória são decorrentes do aumento da $PaCO_2$. Toda acidose respiratória tem como mecanismo a hipoventilação pulmonar, resultando na retenção, em maior ou menor grau, de CO_2, que reage com H_2O, resultando na liberação de H^+. A acidose respiratória primária é definida por $PaCO_2$ maior que 45 mmHg, independentemente do pH. Esses distúrbios podem ser classificados como agudos ou crônicos (em menos ou mais de 24 h, respectivamente). A retenção de CO_2 cursa com acidose, a qual gera estímulo para um mecanismo compensatório renal pela retenção de bicarbonato. A compensação renal começa em 12 a 24 h e só é concluída em cerca de 5 dias.

Na acidose respiratória aguda, há uma elevação compensatória imediata do HCO^-_3 (em razão de mecanismos de tamponamento celular), que aumenta 1 mEq/ℓ para cada aumento de 10 mmHg da PaCO2. Nos distúrbios crônicos, devido à adaptação renal, o HCO^-_3 aumenta em 4 mEq/ℓ para cada aumento de 10 mmHg da $PaCO_2$. O HCO^-_3 não costuma ultrapassar 38 mEq/ℓ. A acidose respiratória aguda costuma decorrer de doença pulmonar grave, que já levou à fadiga quase completa da musculatura respiratória, ou de obstrução grave das vias respiratórias por corpo estranho, edema de glote, secreção, entre outros. O grupo das acidoses respiratórias crônicas tem como principal representante o paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica, retentor crônico de CO_2. Os pacientes pertencentes a esse grupo caracteristicamente apresentam níveis altos de $PaCO_2$ e níveis aumentados de HCO^-_3. Estados avançados de doenças restritivas intra ou extrapulmonares também podem cursar com acidose respiratória crônica, por fadiga respiratória e hipoventilação.

As causas de acidose respiratória (Tabela 407.7) podem ser divididas, de acordo com a origem da causa da hipoventilação, em:

- Central: depressão do centro respiratório, lesão ou doença cerebral
- Vias respiratórias: obstrução e doenças obstrutivas da via respiratória
- Parênquima: doenças do parênquima que impedem a adequada ventilação
- Neuromuscular: anormalidades ou doenças do neurônio motor, placa neuromuscular e musculatura esquelética respiratória, resultando em fadiga
- Outras: como a hipoventilação associada à obesidade.

Tabela 407.7 Causas de acidose respiratória.

Central	Fármacos (anestésicos, morfina, sedativos)
	Acidente vascular cerebral
	Infecção
Vias respiratórias	Obstrução

	Asma
Parênquima	Enfisema
	Pneumoconiose
	Bronquite
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
Neuromuscular	Poliomielite
	Cifoescoliose
	Miastenia
	Distrofias musculares
Outras	Obesidade e hipoventilação

Quadro clínico

As manifestações clínicas variam de acordo com a doença causadora do distúrbio, com a gravidade da acidose respiratória, com a duração da acidose e com o grau de hipoxemia que geralmente vem associado a esses distúrbios. Aumento rápido nos níveis de $PaCO_2$ pode resultar em um quadro de ansiedade, dispneia, confusão mental, psicose e alucinações, podendo evoluir para o estado de coma, se não revertido. A esses sintomas somam-se as manifestações que a acidose pode ocasionar no organismo. Na hipercapnia crônica, observam-se distúrbio do sono, perda da memória, sonolência diurna, modificações da personalidade, dificuldade de coordenação e distúrbios motores (tremores, abalos mioclônicos e asterixe). Também podem estar presentes sintomas de hipertensão intracraniana pelo efeito vasodilatador cerebral do CO_2.

Tratamento

A acidose respiratória aguda deve ser prontamente revertida, pois suas consequências podem ser gravíssimas. O tratamento envolve, além da terapia para o evento causador ou desencadeador, medidas para revertê-la, simultaneamente com a restauração de ventilação alveolar adequada, bem como a garantia de adequada oferta de oxigênio. Isso muitas vezes pode implicar intubação traqueal e ventilação mecânica. A acidose respiratória crônica, na maioria dos casos, é muito difícil de ser corrigida; em decorrência disso, deve-se melhorar a função pulmonar (abandono do tabagismo, uso de oxigênio, fisioterapia respiratória e reabilitação cardiopulmonar) e prevenir os fatores que costumam desencadear as agudizações desses pacientes. De modo geral, a conduta visa apenas ao controle da doença de base. Porém, quando a falência respiratória crônica desses pacientes torna-se aguda, deve-se avaliar a necessidade de intubação se houver alteração do sensório, fadiga respiratória ou o pH cair abaixo de 7,25. Assim que detectado algum sinal de descompensação, esses pacientes podem ser selecionados para um modo ventilatório não invasivo, desde que não apresentem indicações para intubação.

Alcalose respiratória

As alcaloses de origem respiratória são decorrentes da diminuição da $PaCO_2$ arterial; portanto, o mecanismo de toda alcalose respiratória é a hiperventilação alveolar. A hiperventilação alveolar diminui a $PaCO_2$ e aumenta a relação $HCO^-_3/PaCO_2$, aumentando, assim, o pH. A hipocapnia surge quando um estímulo suficientemente forte faz com que o débito de CO_2 dos pulmões ultrapasse a produção metabólica de CO_2 dos tecidos. A alcalose respiratória primária é definida por $PaCO_2$ inferior a 35 mmHg, independentemente do pH.

Da mesma forma que a acidose respiratória, a alcalose respiratória pode ser classificada, por meio da interpretação da gasometria arterial, como aguda e crônica, havendo compensação renal em proporções diferentes nas duas situações. Em geral, a concentração de HCO^-_3 cai em 2 mEq/ℓ para cada redução de 10 mmHg da $PaCO_2$. A hipocapnia crônica reduz o HCO^-_3 sérico em 5 mEq/ℓ para cada redução de 10 mmHg da PaCO2.

Algumas considerações especiais devem ser feitas sobre algumas causas de alcalose respiratória (Tabela 407.8). Os salicilatos são a causa mais comum de alcalose respiratória induzida por fármacos, atuando, entre outros motivos, por estimulação direta dos quimiorreceptores bulbares. Outros fármacos que estimulam a ventilação são teofilina e aminofilina. O estado gravídico estimula a ventilação por meio do estímulo da progesterona sobre o centro da respiração. Portanto, alcalose respiratória crônica é um achado comum na gravidez. A alcalose respiratória também chama atenção na insuficiência hepática e sua gravidade tem correlação com o grau de insuficiência hepática. Na septicemia por Gram-negativos, é possível encontrar alcalose respiratória como achado inicial, antevendo-se muitas vezes febre, hipoxemia e hipotensão. A síndrome de hiperventilação, presente em alguns casos de ansiedade importante, pode apresentar-se com parestesia, dormência perioral, dor ou sensação de constrição da parede torácica, tonturas, incapacidade de encher completamente os pulmões e, em alguns casos, chegando até a tetania. Muito dessas manifestações pode ser explicado pela hipocalcemia (cálcio ionizado) induzida pela alcalose. O diagnóstico de síndrome de hiperventilação deve ser sempre de exclusão.

Quadro clínico

Os efeitos da alcalose respiratória variam de acordo com a sua duração e gravidade, mas os sintomas que costumam predominar no quadro clínico correspondem, basicamente, aos da doença de base. A diminuição rápida da $PaCO_2$ pode causar, por diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, tonturas, confusão mental e convulsões, mesmo na ausência de hipoxemia. Nos pacientes cardiopatas, pode haver arritmias cardíacas decorrentes da diminuição da oferta de oxigênio pela hemoglobina (efeito de Bohr). Muitos distúrbios cardiopulmonares manifestam alcalose respiratória em seus estágios iniciais e intermediários; portanto, o encontro de normocapnia nesses pacientes chama atenção para o surgimento de insuficiência respiratória, devendo-se avaliá-los para a necessidade de intubação. A alcalose respiratória pode, ainda, gerar deslocamento intracelular de Na^+, K^+ e PO^-_4 e reduz o Ca^+_2 ionizado.

Tratamento

O único tratamento satisfatório para as alcaloses respiratórias é a resolução da causa básica. Portanto, deve-se suspender ou tratar o fator desencadeador sempre que possível. Alguns autores indicam, em determinados casos de hipocapnia grave, a ventilação mecânica. Os pacientes com síndrome de hiperventilação se beneficiam de tranquilização, respiração em saco de papel durante os ataques sintomáticos, para respirarem ar rico em CO_2, e controle do estresse emocional.

Tabela 407.8 Causas de alcalose respiratória.

Aguda	Crônica
Ansiedade, histeria (síndrome de hiperventilação)	Alta altitude
Dor	Doença hepática crônica
Acidente vascular cerebral	Trauma, tumores ou infecção do SNC
Insuficiência hepática	Intoxicação crônica por salicilatos
Tromboembolismo pulmonar	Gravidez
Edema pulmonar moderado	Anemia grave
Hipoxia	
Febre	
Sepse	

SNC = sistema nervoso central.

Distúrbios secundários e mistos

Existem quatro distúrbios acidobásicos primários: acidose metabólica, alcalose metabólica, acidose respiratória e alcalose respiratória. Os distúrbios metabólicos primários causam alterações na concentração de bicarbonato, ao passo que os distúrbios respiratórios primários causam alterações na $PaCO_2$. No entanto, os distúrbios primários são acompanhados por alterações compensatórias, com a intenção de atenuar as variações do pH. Ou seja, cada distúrbio primário pode apresentar normalmente um distúrbio secundário (ou compensatório).

Os distúrbios metabólicos afetam primariamente a concentração de bicarbonato e são compensados por alterações na $PaCO_2$.

Os distúrbios respiratórios afetam primariamente a concentração de $PaCO_2$ e são compensados por alterações na concentração de bicarbonato.

Em outras palavras, os distúrbios metabólicos levam a compensações respiratórias, enquanto os distúrbios respiratórios levam a compensações metabólicas. Vale lembrar que os distúrbios metabólicos, que dependem do pulmão para compensação, são corrigidos com mais rapidez que os distúrbios respiratórios, que dependem do rim.

Para cada distúrbio primário, uma magnitude de compensação já é esperada (Tabela 407.9). Isso foi verificado por meio de estudos experimentais em que voluntários eram expostos intencionalmente a distúrbios primários, observando-se as respostas compensatórias. Por exemplo, em voluntários submetidos à acidose por ingestão de ácidos, verificou-se que, para cada redução de 1 mEq/ℓ do bicarbonato, era esperada como resposta compensatória uma diminuição de 1,2 mmHg na $PaCO_2$.

Distúrbios mistos

Quando coexistem dois ou mais distúrbios primários independentes, diz-se que há um distúrbio misto. Podem existir distúrbios mistos duplos ou triplos, mas nunca quádruplos, pois acidose e alcalose respiratórias nunca ocorrem juntas. A diferenciação entre distúrbios compensatórios e mistos é bastante simples. Uma vez identificado o distúrbio primário, basta calcular a resposta compensatória esperada. Se ela corresponder ao previsto, há apenas um distúrbio compensatório secundário; no entanto, se for maior ou menor que o calculado, há um distúrbio misto. Para facilitar os cálculos, foram desenvolvidas várias fórmulas de fácil memorização.

São fórmulas para o cálculo das respostas compensatórias:

- Acidose metabólica
  - $PaCO_2$ esperado = 40 a 1,2 (24 – Bic) ou $\Delta PaCO_2 = 1{,}2 \times \Delta Bic$
- Alcalose metabólica
  - $PaCO_2$ esperada = 40 + 0,6 (Bic – 24) ou $\Delta PaCO_2 = 0{,}6 \times \Delta Bic$
- Acidose respiratória aguda
  - Bic esperado = 24 + 0,1 ($PaCO_2$ – 40) ou $\Delta Bic = 0{,}1 \times \Delta PaCO_2$
- Acidose respiratória crônica
  - Bic esperado = 24 + 0,4 ($PaCO_2$ – 40) ou $\Delta Bic = 0{,}4 \times \Delta PaCO_2$

Tabela 407.9 Respostas compensatórias esperadas.

Distúrbio primário	Distúrbio secundário	Magnitude da compensação esperada
Acidose metabólica	Alcalose respiratória	Para cada ↓ 1 mEq/ℓ do Bic há ↓ 1,2 mmHg da $PaCO_2$
Alcalose metabólica	Acidose respiratória	Para cada ↑ 1 mEq/ℓ do Bic há ↑ 0,6 mmHg da $PaCO_2$
Acidose respiratória aguda/crônica	Alcalose metabólica	Para cada ↑ 10 mmHg da $PaCO_2$ há ↑ 1 mEq/ℓ do Bic
		Para cada ↑ 10 mmHg da $PaCO_2$ há ↑ 4 mEq/ℓ do Bic
Alcalose respiratória	Acidose metabólica	Para cada ↓ 10 mmHg da $PaCO_2$ há ↓2 mEq/ℓ do

aguda/crônica		Bic
		Para cada ↓ 10 mmHg da $PaCO_2$ há ↓5 mEq/ℓ do Bic

Bic = bicarbonato.

- Alcalose respiratória aguda
  - Bic esperado = 24 a 0,2 (40 – $PaCO_2$) ou ΔBic = 0,2 × Δ$PaCO_2$
- Alcalose respiratória crônica
  - Bic esperado = 24 a 0,5 (40 – $PaCO_2$) ou ΔBic = 0,5 × Δ$PaCO_2$.

Nessas fórmulas, Δ corresponde à variação entre o valor normal e o valor encontrado do bicarbonato ou da $PaCO_2$. Para o bicarbonato, devem-se considerar 24 mEq/ℓ como o valor normal e, para a $PaCO_2$, 40 mmHg. Note que as duas fórmulas para cada distúrbio são as mesmas, apenas escritas de forma diferente. Para o resultado esperado do bicarbonato ou da $PaCO_2$, deve-se sempre considerar uma variação de ± 2.

Outra fórmula classicamente conhecida para calcular a $PaCO_2$ esperada na acidose metabólica é $PaCO_2$ esperada = 1,5 × Bic + 8 (± 2). Na alcalose metabólica, outra fórmula classicamente conhecida é $PaCO_2$ esperada = 0,9 × Bic + 16 (± 5).

Por exemplo, considere-se um paciente com diarreia, pH = 7,35, Bic = 12 mEq/ℓ e $PaCO_2$ = 40 mmHg. Esse paciente tem, portanto, acidose metabólica e, naturalmente, deveria apresentar alcalose respiratória secundária. No entanto, para confirmá-la, é necessário primeiro calcular a resposta compensatória esperada, ou seja, a $PaCO_2$ esperada e observar se ela corresponde à $PaCO_2$ do paciente. Como ΔBic foi 12 (24 a 12), a Δ$PaCO_2$ será 1,2 × ΔBic = 14,4. A $PaCO_2$ esperada será 40 a 14,4 = 25,6 ± 2, ou seja, entre 23,6 e 27,6. Resultado semelhante será obtido aplicando-se a outra fórmula $PaCO_2$ esperada = 1,5 × Bic + 8 (± 2) = 26 (± 2). Com isso, conclui-se que:

- Se a $PaCO_2$ do paciente estiver entre 24 e 28 mmHg, ele terá apenas alcalose respiratória compensatória à acidose metabólica
- Se a $PaCO_2$ do paciente for inferior a 24 mmHg, ele terá, além da acidose metabólica primária, alcalose respiratória também primária, portanto um distúrbio misto
- Se a $PaCO_2$ do paciente for superior a 28 mmHg, como no exemplo anterior, ele terá, além da acidose metabólica primária, acidose respiratória também primária, portanto um distúrbio misto (acidose mista).

Outra forma de identificar distúrbios mistos é por meio do Δ/Δ (delta/delta), calculado pela divisão entre a variação do ânion gap e a variação do bicarbonato (ΔAG/ΔBic). Só é utilizado nos casos de acidose metabólica com ânion gap aumentado para identificar associações com alcalose metabólica ou com acidose metabólica com ânion gap normal. Nas acidoses metabólicas com ânion gap aumentado, a variação do bicarbonato é proporcional à variação do ânion gap, ou seja, o Δ/Δ situa-se entre 1 e 2. Se for inferior a 1, indica associação da acidose metabólica com ânion gap normal (hiperclorêmica) associada; se superior a 2, indica associação com alcalose metabólica.

$$\Delta/\Delta \text{ (delta/delta)} = \Delta AG/\Delta Bic = AG - 10)/(24 - Bic) = 1 \text{ a } 2$$

Por exemplo, considere-se um paciente que apresenta pH = 7,2, Bic = 10, $PaCO_2$ = 17, Na^+ = 140, Cl^- = 114. Primeiramente, observa-se que o distúrbio primário é uma acidose metabólica. Calculando o ânion gap (Na^+ – Bic – Cl^- = 16), observa-se que ele está aumentado, ou seja, trata-se de acidose metabólica com ânion gap aumentado. Como o ΔBic foi 14, Δ$PaCO_2$ será 1,2 × 14 = 16,8. Então, a $PaCO_2$ esperada é 40 a 16,8 = 23,2 ± 2. Portanto, há também alcalose respiratória primária associada, caracterizando um distúrbio misto duplo. Como se trata de acidose metabólica com ânion gap aumentado, deve-se também calcular o delta/delta para analisar se existe associação com alcalose metabólica ou acidose metabólica com ânion gap normal associada.

Cálculo do delta/delta:

$$\Delta AG = 16 - 10 = 6$$

$$\Delta Bic = 24 - 10 = 14$$

$$\text{Portanto, } \Delta/\Delta = 6/14 = 0{,}4$$

Como delta/delta foi menor que 1, isso indica a presença de acidose metabólica com ânion gap normal associada. Na verdade, trata-se de um distúrbio triplo, com acidose metabólica com ânion gap aumentado e acidose metabólica com ânion gap normal, além de alcalose respiratória. O paciente em questão tinha 16 anos e estava com cetoacidose diabética, diarreia intensa e pneumonia bacteriana. A cetoacidose diabética foi a causa da acidose metabólica com ânion gap aumentado, a diarreia provocou acidose metabólica com ânion gap normal (hiperclorêmica) e a pneumonia estava causando hiperventilação por taquipneia, sendo a causa da alcalose respiratória.

Existe outra maneira bastante simples de se pesquisar a associação de acidose metabólica com ânion gap aumentado com alcalose metabólica ou acidose metabólica com ânion gap normal. Basta somar o aumento do ânion gap (AG – 10) ao bicarbonato do paciente. Se o resultado for correspondente ao bicarbonato normal, ou seja, entre 22 e 26, não há associação. Se for menor que 22, indica associação com acidose metabólica com ânion gap normal; se maior que 26, indica alcalose metabólica concomitante.

Capítulo 408

Rabdomiólise

Valter Gurfinkel

Introdução

Rabdomiólise, que literalmente significa dissolução do músculo esquelético, é uma síndrome basicamente definida por suas características clínicas e bioquímicas. A rabdomiólise é uma condição potencialmente fatal, em que uma variedade de mecanismos, traumáticos e não traumáticos, afeta o miócito e as membranas musculares, levando à liberação de componentes sarcoplasmáticos na corrente sanguínea, em especial mioglobina e potássio. As principais complicações da rabdomiólise são a insuficiência renal aguda e a hiperpotassemia.

O conhecimento da rabdomiólise não é novo. O Velho Testamento contém a descrição indireta mais antiga desta síndrome. A citação, presente no Livro dos Números, 11:33, descreve que os Israelitas, em sua jornada pelo deserto, encontraram uma migração de codornizes, as quais foram capturadas e consumidas em grande quantidade, seguindo-se à ingesta uma "grande praga". De fato, vários autores já relacionaram a ingesta de codornizes, em particular àquelas que se alimentaram de sementes de cicuta, à rabdomiólise.[1–3]

Os primeiros estudos sobre condições clínicas que se assemelhavam à rabdomiólise foram publicados ao final de 1800 na literatura germânica. Em 1911, foi descrita uma síndrome clínica caracterizada de urina escura, dor muscular e fraqueza. Por volta de 1930, o consumo de peixes contaminados foi relacionado com uma epidemia de mioglobinúria na área Báltica.

A primeira descrição bem estabelecida da associação clínica entre lesão muscular traumática, urina escura e insuficiência renal foi feita nas vítimas que ficaram por longos períodos sob os escombros resultantes dos bombardeios de Londres, na Segunda Grande Guerra Mundial. A partir de então, a rabdomiólise vem sendo frequentemente descrita em situações catastróficas como colapso de minas, acidentes de trem e terremotos.

Fisiopatologia

A rabdomiólise resulta de lesão direta ao músculo ou uma relação metabólica alterada entre produção e consumo de energia. Além do trauma, lesão muscular direta e hipoxia, a rabdomiólise está relacionada com causas tóxicas, infecciosas, inflamatórias, genéticas, metabólicas e endócrinas.

Estima-se atualmente que as causas não traumáticas de rabdomiólise são, ao menos, cinco vezes mais frequentes que as causas traumáticas nos pacientes hospitalizados. Aproximadamente 26.000 novos casos de rabdomiólise são notificados anualmente nos EUA e estima-se que até um terço destes pacientes desenvolverão insuficiência renal aguda.[4,5]

A fisiopatologia da rabdomiólise consiste em um complexo processo de lesão do miócito. A rabdomiólise se apresenta como dois problemas distintos: a lesão local e os efeitos sistêmicos diretamente relacionados com esta lesão. Localmente, músculo, vasos, edema e compressão nervosa são os problemas primários. Os problemas sistêmicos estão relacionados com a liberação de mioglobina, depleção do volume intravascular, distúrbios eletrolíticos e lesão renal.

Curtos períodos de isquemia são geralmente bem tolerados pelos tecidos musculares. O músculo é capaz de suportar isquemia por até duas horas com recuperação completa. No entanto, isquemia com duração geralmente superior a este tempo está associada a um aumento na incidência de lesão do miócito.

Uma isquemia parcial, ou seja, fluxo sanguíneo inadequado ou insuficiente, pode ser mais prejudicial que uma isquemia total. Um músculo parcialmente perfundido pode produzir efeitos sistêmicos mais pronunciados, uma vez

que subprodutos metabólicos resultantes da isquemia parcial são continuamente liberados para a circulação sistêmica.

Quando um músculo isquêmico é reperfundido, verifica-se um padrão distinto de mudanças histológicas, com áreas de tecido normal adjacentes a áreas com lesão. Esta distribuição desigual está relacionada com um desarranjo heterogêneo na reperfusão do músculo isquêmico, em nível de microcirculação. À medida que os estoques de ATP se esgotam, os mecanismos de transporte necessários para criar e manter gradientes osmóticos cessam, e o equilíbrio osmótico é perdido. Isto resulta em acúmulo de líquido no espaço intersticial e edema celular.

Após a lesão de isquemia-reperfusão, a permeabilidade capilar aumenta e contribui para o edema tecidual localizado. Geralmente, mais que duas horas de isquemia é necessário para este efeito e estão relacionados leucócitos e vários mediadores inflamatórios. A membrana celular é danificada por peroxidação lipídica e torna-se mais permeável. Este fenômeno ocorre quando radicais livres, através de processo de oxidação, danificam o componente lipídico da membrana celular. A peroxidação lipídica compromete a fluidez e permeabilidade da membrana, resultando em um influxo de sódio e cálcio para o interior da célula, levando à lise celular e liberação de mioglobina para a circulação.

O influxo de cálcio para o interior da célula é o principal fator da lesão celular na isquemia, isquemia/reperfusão e na rabdomiólise por esforço. Na rabdomiólise induzida pelo esforço, a concentração do cálcio intracelular pode aumentar em até 11 vezes o valor normal. Alterações na concentração e metabolismo deste íon são reconhecidas como as principais causas da lesão da célula muscular. Normalmente, a concentração do cálcio no líquido extracelular é muitas vezes superior que a concentração do cálcio total intracelular. Este amplo gradiente de concentração de cálcio é mantido através de mecanismos ativos de transporte energia-dependente, acoplamento do cálcio no citosol e a relativa impermeabilidade da membrana celular ao cálcio. Embora pequenas alterações no cálcio intracelular sejam observadas na lesão isquêmica, os aumentos significativos na concentração intracelular deste íon são observados no início da reperfusão e aparentemente são independentes da integridade da membrana celular.[6–8]

A disfunção celular secundária a anormalidade do cálcio intracelular ocorre através de múltiplos mecanismos. Com o aumento do cálcio intracelular, as fosforilases cálcio-dependentes são ativadas e as membranas celulares e as miofibrilas são degradadas. Proteases e nucleases também são ativadas pelo aumento do cálcio intracelular, assim como a fosfolipase A2. Altas concentrações de cálcio nas mitocôndrias bloqueiam a respiração celular e a produção de ATP. A redução de ATP mediada pelo cálcio agrava a crise de energia nas células já isquêmicas, permitindo um maior influxo de cálcio, criando um mecanismo de autossustentação destrutiva. Alterações profundas e sustentadas no cálcio intracelular resultam na morte e lise celular, com extravasamento de conteúdo intracelular tóxico na circulação sistêmica.[9]

Neutrófilos polimorfonucleares (PMN) são importantes mediadores da lesão muscular após isquemia. Aumento das concentrações de quimioatratantes neutrofílicos como fator de ativação plaquetária, leucotrieno B_4 e fator de complemento C_5 são notados em tecidos pós-isquêmicos. A quimioatração resulta em altas concentrações de neutrófilos ativados no tecido reperfundido. A expressão de complexos CD18/CD11 nos neutrófilos é induzida por radicais livres e promove adesão e acúmulo nos tecidos pós-isquêmicos. PMN ativados danificam tecidos reperfundidos através da liberação de enzimas proteolíticas, geração de radicais livres e citoquinas.[10,11]

O aumento da adesividade e enrijecimento dos leucócitos pela atividade inflamatória resultam em importantes anormalidades do fluxo e permeabilidade microvascular. Em condições fisiológicas normais, os leucócitos contribuem com apenas 1% da resistência vascular total. Quando os leucócitos são ativados, tornam-se enrijecidos e aderentes à parede vascular, e sua contribuição para a resistência vascular passa a ser de até 16%. Estas mudanças nos aspectos reológicos agravam ainda mais a já comprometida perfusão microvascular e o déficit de oxigenação tecidual.[12]

Pacientes com rabdomiólise estão em risco imediato para desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA). A IRA ocorre em 15 a 35% dos pacientes com rabdomiólise e, embora as terapias de substituição renal tenham efeito satisfatório na redução da azotemia e correção dos distúrbios eletrolíticos, o risco de morte nestes pacientes é significantemente maior. A fisiopatologia da IRA em pacientes com rabdomiólise envolve vários mecanismos. A hipovolemia é uma das causas mais importantes e é muito comum nos pacientes que desenvolvem síndrome de esmagamento, podendo ter como causa o sequestro maciço de plasma nos tecidos musculares lesados. Não raramente, lesões musculares maciças de membros inferiores podem sequestrar vários litros de fluidos, o que

ressalta a importância da hipovolemia na gênese da IRA pós-rabdomiólise e a necessidade de reposição agressiva do conteúdo intravascular para evitar a progressão para a lesão renal.

Mioglobina em excesso na urina é outro mecanismo de dano renal. A rabdomiólise, especialmente secundária a esforço, danifica predominantemente as fibras musculares vermelhas (Tipo II). A mioglobina é uma proteína muscular, correspondendo a 1 a 3% do peso seco do músculo esquelético. Esta possui um peso molecular de 17.800 Daltons e contém um grupo heme único com um átomo de ferro em seu centro que serve como sítio de ligação com o oxigênio. A maior diferença entre hemoglobina e mioglobina é o valor de P_{50}, que é a pressão de O_2 no sangue a 37°C para saturar 50% dos sítios de ligação. A P_{50} da hemoglobina é 26 mmHg, enquanto da mioglobina é de apenas 3 mmHg. A mioglobina, portanto, tem uma afinidade ao oxigênio muito superior a hemoglobina e libera oxigênio apenas em baixas pressões parciais de oxigênio (PaO_2). Esta propriedade facilita a transferência de oxigênio da hemoglobina no sangue para a mioglobina nos miócitos.[13,14]

A mioglobinúria representa a presença de mioglobina na urina, sendo que os níveis normais de mioglobina na urina são inferiores a 5 ng/mℓ. A taxa de excreção renal de mioglobina é dependente da taxa de filtração glomerular, do fluxo urinário e da porcentagem de mioglobina livre no plasma. Quando a mioglobina plamática excede a 0,5 a 1,5 mg/dℓ, correspondente a lesão de aproximadamente 100 g de músculo, a capacidade de ligação da haptoglobina sérica fica saturada, ocorrendo mioglobinúria. No entanto, é necessária uma concentração de acima de 100 mg/ℓ de mioglobina para produzir a coloração escura típica na urina. A mioglobina não é reaborvida nos túbulos renais e aumenta em concentração à medida que água é reabsorvida do filtrado glomerular.[15,16]

A mioglobina no filtrado glomerular, quando em excesso e em pH ácido, pode interagir com a proteína de Tamm-Horsfall (glicoproteína secretada pelas células tubulares distais) e precipitar, formando cilindros-tampões e obstruir mecanicamente o fluxo urinário nos túbulos renais, levando a um aumento da pressão intratubular e consequente redução aguda do ritmo de filtração glomerular.[17]

As células tubulares podem ser lesadas pela mioglobina. Quando em excesso, a mioglobina e o ferro existente na molécula heme tem efeitos tóxicos na célula tubular renal, agravados pelo pH ácido, isto porque o ferro catalisa a formação de radicais livres levando ao dano celular por peroxidação lipídica. A ativação de potentes agentes vasoconstritores (catecolaminas, vasopressina, angiotensina II e tromboxane intrarenal), secundários aos processos oxidativos, pode causar ou agravar a isquemia renal, levando à redução ainda maior do ritmo de filtração glomerular e progressão para a insuficiência renal aguda.[18,19]

Etiologia da rabdomiólise e fatores de risco

As causas da rabdomiólise nem sempre são bem definidas. As mais comuns, além de trauma direto, são esforço muscular excessivo, lesões por corrente elétrica, alterações de temperatura, infecções, compressão muscular prolongada, ingestão de álcool, drogas ilícitas, certos medicamentos e distúrbios eletrolíticos.[5,20–22]

Toxinas e drogas respondem por até 80% dos casos de rabdomiólise em adultos. Em algumas situações, causas inerentes, como as genéticas e metabólicas, devem ser consideradas, especialmente em crianças. Drogas antineoplásicas e estatinas também estão envolvidas. Estas causas devem sempre ser suspeitadas também nos indivíduos que apresentam rabdomiólise recorrente após esforços mínimos ou moderados, uso de medicamentos ou após infecções virais.[10,23,24]

Causas únicas foram identificadas em 38% dos pacientes com rabdomiólise, enquanto causas múltiplas foram identificadas em 59%. Nenhum fator foi identificado em 3% dos casos. Os principais medicamentos e substâncias tóxicas que aumentam o risco de rabdomiólise são:

- Ácido epsilonaminocaproico
- Agentes bloqueadores musculares
- Álcool
- Amiodarona
- Anfetamina
- Anfotericina
- Anticolinérgicos
- Antidepressivos

- Antineoplásicos
- Arsênico
- Azatioprina
- Barbitúricos
- Benzodiazepínicos
- Betabloqueadores
- Butirofenonas
- Ciclosporina
- Claritromicina
- Clofibrato
- Cloreto de mercúrio
- Cocaína
- Codeína
- Colchicina
- Corticosteroides
- Doxilamina
- Ectasy (metilenodioxmetanfetamina – MDMA)
- Eritromicina
- Estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase), especialmente em combinação com derivados de fibratos
- Estreptoquinase
- Etilenoglicol
- Famotidina
- Fenciclidina
- Fenfluramina
- Fenoverine
- Gemfibrosil
- Glutemidina
- Heroina
- Hidroclorotiazidas
- Interferona-a
- Intoxicação pela teofilina
- Intoxicação pelo alcaçuz
- Intoxicação pelo meprobamato
- Intoxicação pelo salicilato
- Isoniazida
- Itraconazol
- Levodopa
- Lítio
- LSD (dietilamida do ácido lisérgico)
- Metadona
- Metanol
- Monóxido de carbono
- Opiáceos
- Organofosforados
- Paracetamol
- Propofol
- Quetiapina
- Quinidina
- Succinilcolina

- Tioridazina
- Tolueno
- Triazina
- Vapores de gasolina
- Vasopressina
- Zidovudina.

São causas traumáticas, isquêmicas, de esforço e relacionadas com a temperatura da rabdomiólise:

- Trauma:
  - Compressões
  - Imobilização prolongada
  - Lesão por esmagamento
  - Lesões por descarga de raios
  - Lesões por eletricidade (alta voltagem)
  - Posicionamento cirúrgico
  - Queimaduras profundas
- Isquemia:
  - *Bypass* cardiopulmonar
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Embolismo aéreo
  - Lesão isquêmica das extremidades (oclusões vasculares)
  - Ligação da veia cava
  - Síndrome compartimental
- Relacionadas com a temperatura:
  - Bloqueio na dissipação de calor
  - Hipertermia maligna
  - Hipotermia
  - Insolação
  - Síndrome neuroléptica maligna
- Relacionadas com o esforço:
  - Cardioversões e desfibrilações prolongadas
  - Convulsões
  - Delirium tremens
  - Eletroconvulsoterapia
  - Estado asmático
  - Maratonas
  - Psicose aguda
  - Sobrecarga física em indivíduos com doença falciforme
  - Sobrecarga física em indivíduos não condicionados.

São causas infecciosas, inflamatórias, metabólicas e endocrinológicas da rabdomiólise:

- Infecção por bactérias:
  - B. abortus
  - *C. perfringens*
  - C. tetani
  - E. cloacae
  - E. coli
  - F. tularensis
  - *Legionela* sp.

    - *Leptospira* sp.
    - *Listeria* sp.
    - *Plasmodium* sp.
    - *S. aureus*
    - *S. pneumoniae*
    - *S. viridans*
    - *Salmonela* sp.
    - *Shigela* sp.
- Infecção por vírus:
    - Adenovírus
    - Citomegalovirus
    - Vírus Coxsackie
    - Ecovírus
    - Herpes simples
    - HIV
    - Influenza A e B
    - Parainfluenza
    - Varicela-zóster
    - Vírus Epstein-Barr
- Infecção por fungos:
    - *Candida* sp.
    - *Aspergilus* sp.
- Envenenamentos:
    - Cicuta (pela ingestão de codornizes que se alimentam da semente da planta – comum em áreas do Mediterrâneo)
    - Mordeduras por cobras e aranhas (América do Sul, Ásia e África)
    - Certos peixes (Doença de Haff)
- Inflamatório:
    - Dermatomiosite
    - Miopatia necrosante paraneoplásica
    - Pancreatite
    - Polimiosite
    - Síndrome da fragilidade capilar
    - Vasculites
- Metabólico e endocrinológico:
    - Acidose tubular renal
    - Cetoacidose diabética
    - Desequilíbrios eletrolíticos: hiponatremia, hipernatremia, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipocalcemia
    - Doença de Addison
    - Hiperaldosteronismo (primário e secundário)
    - Hipotireoidismo
    - Mioglobinúria paroxística
    - Nutrição parenteral prolongada
    - Polidipsia psicogênica
    - Síndrome hiperosmolar não cetótica
    - Tireotoxicose.

Por fim, são causas inerentes e genéticas da rabdomiólise:

- Metabolismo lipídico:

    - Deficiência de acil-coenzima A de cadeias longa e curta
    - Deficiência de carnitina
    - Deficiência de carnitina palmitoiltransferase
- Metabolismo dos carboidratos:
    - Deficiência de fosfofrutoquinase
    - Deficiência de fosfoglicerato mutase
    - Deficiência de fosfoglicerato quinase
    - Deficiência de fosforilase B quinase
    - Deficiência de lactato desidrogenase A
    - Deficiência de miofosforilase – doença de McArdle
    - Deficiência de a-amilo-1,6-glicosidase
- Outros:
    - Deficiência de mioadenilato deaminase
    - Deficiência de G6 PDH
    - Deficiência de aconitase
    - Deficiência de lipoamida desidrogenase
    - Distonia muscular deformante
    - Distrofia muscular de Duchenne
    - Doença de Wilson
    - Miopatias da nemalina
    - Doença falciforme.

Rabdomiólise induzida por esforço muscular

A rabdomiólise e a mioglobinúria podem ocorrer após esforços acentuados, como por exemplo, nos exercícios extenuantes, especialmente em indivíduos mal condicionados fisicamente. A lesão muscular ocorre mais frequentemente em pessoas desidratadas e que fazem exercícios predominantemente excêntricos. O grau de lesão muscular está relacionado com a duração e intensidade do esforço e, no caso de exercícios, ocorre predominantemente nos membros inferiores. Em algumas ocasiões o edema muscular pode progredir a ponto de desenvolver uma síndrome compartimental. Quadros convulsivos prolongados e outras causas que levem a contrações musculares involuntárias também podem causar rabdomiólise.[25,26]

Lesão por corrente elétrica

Acidentes elétricos de alta voltagem ou raios podem levar ao desenvolvimento de rabdomiólise e mioglobinúria grave o suficiente para causar lesão renal aguda. Embora alterações no ritmo cardíaco sejam as principais causas de morte após acidentes elétricos, o diagnóstico de rabdomiólise não deve ser subestimado neste grupo de pacientes. Lesões de entrada ou saída pequenas e mal definidas não precluem graves lesões musculares.[27,28]

Alterações de temperatura

Condições de temperatura alteradas, especialmente hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica e insolação podem resultar em rabdomiólise. Na hipertermia maligna, que é uma síndrome caracterizada por contração muscular generalizada e rigidez, hipertermia e acidose metabólica em pacientes suscetíveis, após o uso de certas drogas tipicamente utilizadas em anestesia, como hidrocarbonetos halogenados e succinilcolina, existe um defeito no canal de cálcio do retículo sarcoplasmático. Na síndrome neuroléptica maligna, febre alta e rigidez se desenvolvem após a exposição à fenotiazínicos ou haloperidol, ou combinados a com antidepressivos tricíclicos e drogas antiparkinsonianas. A síndrome serotoninérgica resulta do excesso de atividade da serotonina em um quadro clínico que compreende alteração do estado mental, irritabilidade neuromuscular e instabilidade autonômica, podendo levar à rabdomiólise com insuficiência renal mioglobinúrica. Esta síndrome é causada por ativação excessiva de receptores que inibem neurônios cerebrais dopaminérgicos. As drogas mais relacionadas com esta síndrome são as combinações de inibidores seletivos da recaptação da serotonina

(especialmente a fluoxetina) com inibidores da monoamina oxidase (IMAO), IMAO com petidina, antidepressivos tricíclicos com lítio e bromocriptina com levodopa.[29,30] A insolação pode causar rabdomiólise através da combinação de hipertermia, desidratação e atividade muscular excessiva. Hipotermia, especialmente devido exposições prolongadas ao frio extremo, também está relacionada com a rabdomiólise.

Infecções

A rabdomiólise pode ocorrer em associação a uma ampla variedade de doenças infecciosas. A Legionela é a bactéria mais relacionada, seguida de estreptococos e salmonelas. A malária é uma conhecida causa de hemólise, rabdomiólise e insuficiência renal.[31] Certos vírus, como a influenza tipo A e B (mais comum), o HIV, o vírus Coxsackie, o Epstein-Bar, enterovírus, entre outros, também estão associados a rabdomiólise. O possível mecanismo de lesão muscular pelos vírus é a invasão celular, enquanto a das bactérias incluem a geração de toxinas e a invasão bacteriana direta.[32]

Compressão muscular prolongada

O posicionamento impróprio, alcochoamento inadequado durante ou após o ato operatório e longos períodos de cirurgia, levando à compressão e isquemia dos tecidos musculares, com subsequente lesão por reperfusão, estão entre as principais causas de rabdomiólise. Os pacientes com maior peso corporal, submetidos a cirurgias bariátricas e urológicas, estão entre aqueles de maior risco. Compressões prolongadas que podem resultar em lesão muscular também são frequentemente encontrados nos pacientes aditos a drogas e álcool, bem como todas as condições clínicas que levem a uma perda de consciência prolongada e imobilização.[33,34]

Rabdomiólise e álcool e drogas

O consumo de álcool etílico é uma das mais importantes causas de miopatia e rabdomiólise em situações clínicas apropriadas, respondendo por até 20% dos casos. O etanol pode causar lesão direta do sarcolema, que se agrava naqueles com deficiência de potássio e distúrbios na homeostase do fósforo, achados frequentes nos alcoólatras crônicos e desnutridos. O álcool também inibe o sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e inibe as bombas de sódio-potássio ATPase, fundamentais para a manutenção da integridade da membrana celular. O paciente alcoólatra frequentemente não se alimenta, e o jejum prolongado potencializa a ação tóxica do álcool. Além da ação tóxica direta do álcool sobre a célula muscular, o alcoólatra apresenta outros fatores contribuintes para a rabdomiólise como o “delirum tremens”, convulsões, hipoxia muscular decorrente de imobilização prolongada e compressão muscular e desidratação. A suscetibilidade destes pacientes à infecção acentua ainda mais os efeitos tóxicos do álcool sobre a célula muscular. Os pacientes com cirrose hepática têm uma maior tendência à alcalose, que por sua vez desloca o fósforo e potássio para o espaço intracelular, levando a hipopotassemia e hipofosfatemia, estando mais suscetíveis à rabdomiólise.[35,36] Pacientes aditos a drogas ilícitas estão mais sujeitos ao desenvolvimento de rabdomiólise. A cocaína é a droga ilícita mais relacionada, e a gravidade da rabdomiólise parece ser proporcional à gravidade da intoxicação pela droga. Pacientes que fazem uso da cocaína, assim como de outras drogas, podem desenvolver rabdomiólise através da associação de diversos mecanismos como convulsões, atividade muscular excessiva, hipertermia, hipovolemia e compressão muscular prolongada nos casos de perda de consciência.[37,38]

Rabdomiólise e medicamentos

Muitos medicamentos estão relacionados com lesão muscular e ao desenvolvimento de rabdomiólise. O mecanismo de lesão varia com o tipo de droga. Algumas drogas parecem ter ação tóxica direta sobre o músculo, como a emetina, zidovudina, vincristina e ácido épsilon-aminocaproico. Um mecanismo imunológico parece ser responsável pelas lesões provocadas pelo D-penicilamina, L-triptofano e mais raramente pela procainamida, cimetidina, colchicina, quinidina, fenitoína e levodopa. Anfotericina B, alcaçuz, itraconazol, metixantinas, carbenoxolona, laxativos e diuréticos podem causar rabdomiólise secundariamente à hipopotassemia gerada por estas drogas. A excessiva estimulação neuromuscular pode ser a causa da rabdomiólise causada pela fenciclidina, cicuta (ingesta de codornizes contaminadas), quetamina, lítio, LSD, salicilatos e inibidores da acetilcolinesterase.

As drogas hipolipemiantes, no entanto, têm destaque na gênese da rabdomiólise. As primeiras descrições de lesão muscular por estes medicamentos datam de 1968 com o clofibrato, mas todos os fibratos, aparentemente, podem induzir miopatia, provavelmente por ação tóxica direta sobre a célula muscular. As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) também estão relacionadas com o desenvolvimento de rabdomiólise. As causas do desenvolvimento de rabdomiólise com as estatinas não estão bem estabelecidas. Supõe-se que estes agentes reduziriam a produção de ubiquinona (coenzima Q), que desempenha importante papel na produção de ATP na mitocôndria. Assim, as estatinas provocariam, como efeito final, uma redução na produção de energia na célula muscular, podendo levar à rabdomiólise. Embora o uso de estatinas seja geralmente seguro do ponto de vista muscular, a associação entre estatinas e fibratos aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de rabdomiólise, especialmente naqueles pacientes com função renal comprometida. Muitas outras drogas também interagem com as estatinas e fibratos, portanto, todos os pacientes recebendo estas classes de medicamentos devem ser acompanhados e monitorados quanto a queixas de dor, sensibilidade e fraqueza muscular, sintomas iniciais e sugestivos de lesão muscular.[39–41]

Hipopotassemia e hipofosfatemia

A hipopotassemia aumenta o risco de desenvolvimento de rabdomiólise. Lesão muscular subclínica é comum na hipopotassemia, particularmente na hipopotassemia crônica. O baixo nível de potássio despolariza o músculo e outras membranas excitáveis, que pode representar um dos mecanismos de lesão. A redução dos níveis séricos de potássio também compromete a performance cardíaca, a dissipação de calor, a resposta às catecolaminas, a liberação de insulina (levando à intolerância a glicose), a síntese de glicogênio no músculo esquelético e o fluxo de sangue muscular durante o exercício, fatores que podem contribuir com o desenvolvimento da rabdomiólise. A hipofosfatemia é um fator importante na redução de produção de ATP pela célula muscular, levando a déficits importantes na produção de energia essencial para suas funções biológicas, em particular as bombas de sódio-potássio e cálcio. Embora curtos períodos de hipofosfatemia não sejam significativos em pessoas saudáveis, esta deficiência na produção de energia por períodos prolongados em pacientes suscetíveis, como diabéticos, alcoólatras e desnutridos, reduz a integridade e capacidade de regulação da homeostase da membrana celular muscular, levando a mionecrose. A necrose muscular, por sua vez, libera quantidades significativas de fosfatos intracelulares, o que pode fazer com que haja redução ou mesmo desaparecimento da hipofosfatemia, obscurecendo sua contribuição original à lesão muscular.[42]

Diagnóstico e apresentação clínica e laboratorial

A apresentação clínica da rabdomiólise é, muitas vezes, inespecífica. Menos que 50% dos casos apresentarão os sinais e sintomas clássicos desta síndrome, dificultando o diagnóstico imediato. Suspeição baseada em situações clínicas apropriadas é a chave para o diagnóstico precoce e a redução das complicações.

A rabdomiólise tem características locais e sistêmicas. A síndrome clínica da rabdomiólise compreende a necrose muscular aguda com edema, sensibilidade, dor e redução da força dos grupos musculares afetados, assim como uma coloração acastanhada da urina, se a quantidade de mioglobina na urina for suficiente. Em cerca de 50% dos casos de rabdomiólise, a sintomatologia em geral está localizada em grandes músculos como as coxas, panturrilhas e lombar. O paciente pode apresentar ainda mal-estar, febre, náuseas, vômitos, taquicardia, agitação e redução da diurese, além de outros sinais e sintomas, dependendo da causa básica da rabdomiólise e das complicações associadas.

O exame e, principalmente, o reexame periódico do paciente, são importantes para a identificação da lesão muscular e fatores predisponentes para o desenvolvimento de rabdomiólise. Embora a lesão muscular secundária a trauma e atividade muscular excessiva possa ser facilmente identificada, é importante também ter-se em mente que pacientes com causas não tão evidentes ou com lesões no sistema nervoso central, intoxicados ou que apresentem lesões múltiplas, podem ser de difícil avaliação, e a possibilidade destes desenvolverem rabdomiólise não pode ser descartada em um exame inicial que apresenta poucas evidências clínicas.

Normalmente, o diagnóstico da rabdomiólise pode ser feito através de suas características clínicas e laboratoriais. Em alguns casos, especialmente naqueles com suspeita de transtornos inerentes, a biopsia muscular com análise imuno-histoquímica pode ser necessária.

A gravidade do desarranjo metabólico produzido pela rabdomiólise depende, em grande parte, da extensão do

músculo lesado e fatores potencializadores como hipotensão, hipovolemia, distúrbios eletrolíticos, temperatura, sepse, drogas mio e nefrotóxicas, doenças preexistentes, padrão hormonal e predisposição genética à lesão muscular.

Urina escura de coloração semelhante ao chá, positiva para sangue em testes de tira reagente para uroanálise (ortotoluidina), mas sem a presença de eritrócitos no exame microscópico, implica mioglobinúria secundária a lesão muscular. A mioglobinúria é uma característica invariável da rabdomiólise, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico. A determinação da concentração de mioglobina na urina e no plasma é importante para o diagnóstico precoce da rabdomiólise. No entanto, os exames para esta determinação podem não estar imediatamente disponíveis, devendo ser utilizados outros dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico. Além disto, devido ao alto "clearence" de mioglobina, a mioglobinúria é apenas transiente (geralmente menor que 6 h), e o quadro clássico de urina positiva para sangue em tira reagente com ausência de eritrócitos na microscopia é encontrado em apenas 50% dos casos.

Proteinúria é detectada em cerca de 40% dos pacientes com rabdomiólise. A causa exata da proteinúria nestes pacientes não é certa, mas supõe-se que a mioglobina e outras substâncias, liberadas pelas células musculares, alterem a permeabilidade glomerular ou a capacidade de manejo tubular de proteínas de baixo peso molecular.

A lesão muscular provoca a liberação de conteúdo intracelular, além da mioglobina, de potássio, creatinina, ureia, fósforo, ácido úrico, creatinoquinase e outras enzimas como aminotransferase, aldolase, desidrogenase láctica, desidrogenase hidroxibutirato e anidrase carbônica III. A creatinoquinase (CK) é um sensível indicador de lesão muscular e um nível superior a cinco vezes o normal, na ausência de infarto cardíaco e cerebral, indica lesão muscular significativa. Muitas das causas de rabdomiólise são subclínicas e somente são detectadas pela elevação do CK plasmático.[43]

A dosagem CK provê uma conveniente avaliação qualitativa e quantitativa da lesão muscular. A CK é uma enzima que catalisa a regeneração da adenosina trifosfato (ATP) da adenosina difosfato (ADP) usando a ligação de fosfato de alta energia na creatina fosfato. Existem várias isoenzimas distintas da CK: a CK-MM, encontrado predominantemente no músculo esquelético; a CK-MB, constituindo 25 a 40% da CK do músculo cardíaco e a CK-BB, encontrado no cérebro. Pequenas quantidades de CK-MB (1 a 10%) estão presentes no músculo esquelético, predominantemente nas fibras tipo 2. Quando as células musculares são lesadas, o conteúdo dessas células é liberadao, incluindo a CK. Na rabdomiólise não complicada, o CK plasmático atinge seu pico ao redor de 24 a 36 h. A quantificação dos níveis das isoenzimas permitem diferenciar entre lesão muscular esquelética, cerebral e cardíaca.

A anidrase carbônica III é um marcador de lesão muscular mais específico que a CK, não estando presente no miocárdio. A dosagem desta enzima pode ser utilizada nos casos de suspeita de rabdomiólise em que outros dados mais evidentes não estão presentes ou podem estar mascarados. Sua quantificação é normalmente feita por radioimunoensaio.[44]

A ressonância magnética nuclear vem sendo utilizada como meio de diagnóstico da rabdomiólise, com excelentes resultados, especialmente naqueles casos de alta suspeição clínica, mas sem as evidências clássicas que permitam o diagnóstico de certeza. Algumas causas não traumáticas de rabdomiólise, como as inerentes (genéticas e metabólicas), apresentam padrões específicos na ressonância magnética, sendo útil no diagnóstico diferencial das miopatias.[45]

A insuficiência renal aguda, que pode ocorrer em mais que 30% dos casos de rabdomiólise, é a mais séria das complicações da síndrome. A insuficiência renal é considerada uma complicação relativamente tardia, ocorrendo 12 a 24 h após o início dos sintomas. A frequência de oligúria é de aproximadamente um terço dos casos de insuficiência renal aguda secundária à rabdomiólise. A insuficiência renal agrava significativamente as complicações como hiperpotassemia e a mortalidade na rabdomiólise.[46]

A hiperpotassemia é o distúrbio eletrolítico mais encontrado na rabdomiólise, ocorrendo em 10 a 40% dos casos, como consequência da lesão tecidual e insuficiência renal. A hiperpotassemia é, sem dúvida, a maior causa de morbidade e mortalidade na rabdomiólise. Músculos lesados podem liberar grandes quantidades de potássio. O potássio é liberado do espaço intracelular para o extracelular também em resposta à acidose sistêmica. Adicionalmente, a redução da função renal encontrada na rabdomiólise também reduz o "clearence" do potássio do plasma. Os níveis de potássio sérico podem, desta forma, elevar-se perigosamente, levando a arritmias cardíacas sérias. De fato, 26% de todas as mortes precoces (menores que 5 dias) que ocorreram após o terremoto de Kobe em

1995 foram devidas a paradas cardíacas secundária à hiperpotassemia. Arritmias fatais devido à elevação do potássio sérico também foram causas significativas de mortes após o terremoto na Armênia em 1988. Avaliações laboratoriais frequentes e eletrocardiogramas sequenciais são importantes para o diagnóstico precoce e controle da hiperpotassemia e suas complicações.

Acidose metabólica é um achado comum nos casos de rabdomiólise grave, sendo esta acidose tipicamente mista e apresentando intervalo aniônico aumentado, devido ao excesso de ácidos orgânicos não detectáveis pelos métodos convencionais de dosagem (lactato, acetoacetato, b-OH-butirato etc.).

Ureia e creatinina estão frequentemente elevadas na rabdomiólise. A elevação desproporcional da creatinina nestes pacientes é comum, e suspeita-se que seja devido à liberação de quantidades maciças de creatinina pelo músculo lesado.

Hiperfosfatemia e hipocalcemia são observadas precocemente e com frequência na rabdomiólise. A hiperfosfatemia é resultado da liberação de fosfatos orgânicos e inorgânicos pelas células lesadas. A causa da hipocalcemia é multifatorial. Uma das causas é o depósito de cálcio nos tecidos necróticos. A hipocalcemia pode ainda ser agravada pela baixa produção de 1 a 25 di-hidroxicolecalciferol induzida pelos altos níveis de fosfatos, resultando em uma insensibilidade do hormônio paratireoidiano e bloqueio na liberação de cálcio dos ossos. Hipercalcemia é observada mais tardiamente, geralmente nos pacientes com insuficiência renal aguda na fase poliúrica, quando o cálcio passa a ser mobilizado de seus depósitos nos músculos lesados e ocorre aumento na produção de 1 a 25 di-hidroxicolecalciferol pelos rins em recuperação.[47,48]

A hiperuricemia é relativamente comum na rabdomiólise, especialmente pós-esforço e traumas. A hiperuricemia, normalmente, não requer tratamento na rabdomiólise. Em raras situações, a liberação maciça de ácido úrico pode levar à insuficiência renal aguda por deposição de cristais de ácido úrico nos túbulos renais.[49]

Disfunção hepática foi encontrada em 25% dos pacientes com rabdomiólise. Acredita-se que esta disfunção seja decorrente das proteases liberadas na lise da célula muscular.[50]

A coagulação intravascular disseminada é uma complicação frequentemente descrita na rabdomiólise e é mais encontrada após esmagamento, infecções graves, picadas de cobras e superdosagens. A coagulação intravascular ocorre em decorrência da liberação, dos músculos lesados, de fatores pró-coagulantes, como a tromplastina, e consequente ativação da cascata da coagulação com formação de microtrombos. Raramente a coagulação intravascular disseminada na rabdomiólise leva a quadros de sangramento ou tromboses graves. O controle dos fatores e tempos de coagulação deve ser feito desde os primeiros momentos de atendimento do paciente.[51,52]

Os pacientes com rabdomiólise podem desenvolver síndrome compartimental, especialmente nos casos de trauma. Esta complicação ocorre primariamente nos músculos cuja expansão em decorrência da lesão é limitada pela fáscia rígida, resultando em uma elevação da pressão hidrostática suficiente para reduzir a perfusão tecidual abaixo dos níveis necessários para manter a viabilidade celular. Deve-se ter cuidado na avaliação clínica destes casos. Os pulsos periféricos podem estar presentes mesmo na síndrome compartimental plenamente instalada. A presença de dor e déficit sensitivo nas extremidades são mais significativos nesta condição, mas podem ser de difícil avaliação nos pacientes com alterações do nível de consciência. Nestes casos, a medida das pressões compartimentais torna-se bastante útil na detecção e manuseio do paciente com síndrome compartimental.

É preciso ter em mente que a sintomatologia e os achados clínicos variam consideravelmente na rabdomiólise, de forma que o diagnóstico diferencial com outras patologias depende muito da causa básica. A urina com coloração escura e semelhante ao chá também não é encontrada exclusivamente na rabdomiólise. Outras condições podem fazer com que a urina tenha coloração acastanhada, incluindo hemólise (dano mecânico ou imunológico, microangiopatias), hematúria (causas renais e pós-renais), drogas (vitamina B_{12}, rifampicina, fenoftaleína, fenitoína) e metabólitos (bilirrubina e porfirina).[47]

Prevenção e tratamento

A rápida restauração de fluxo sanguíneo adequado para o músculo lesado é fundamental na prevenção de rabdomiólise. Atraso na reperfusão dos tecidos isquêmicos aumenta a probabilidade de complicações locais e sistêmicas. Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de rabdomiólise grave são lesões de extremidades, mecanismo de trauma fechado, sexo masculino, taquicardia e índice de massa corporal maior que 30 kg/m^2.[53]

As principais preocupações no paciente com rabdomiólise é a evolução para a insuficiência renal aguda e hiperpotassemia. Durante muito tempo tentaram-se detectar formas de predizer quais pacientes iriam evoluir para insuficiência renal. A dosagem de CK, por si só, não permite predizer quais pacientes irão progredir para a insuficiência renal mioglobinúrica, sendo útil, porém, como parte dos componentes da estratificação do risco e na análise da resposta do paciente ao tratamento.

A dosagem dos níveis de bicarbonato venoso, por outro lado, tem-se mostrado um teste útil para avaliação preditiva da insuficiência renal após rabdomiólise. Pacientes que apresentem valores iniciais de bicarbonato menores que 17 mmol/ℓ tem alta probabilidade de desenvolverem insuficiência renal mioglobinúrica.[54]

A medida do "clearence" urinário de mioglobina, por sua vez, é um dos mais sensíveis preditores de disfunção renal nos casos de rabdomiólise grave. Valores de mioglobina urinária superiores a 1.000 ng/mℓ tem um índice preditivo de quase 100% para a insuficiência renal mioglobinúrica.[55]

Embora alguns valores laboratoriais possam ter valor preditivo para a lesão renal antes da mesma se instalar, a prevenção da insuficiência renal aguda é a mais crítica tarefa no paciente com rabdomiólise e mioglobinúria. o monitoramento e a restauração imediata da volemia é fundamental nestes pacientes, e deve ser uma prioridade no tratamento.[56]

A infusão de grandes volumes de cristaloides tem sido usada com sucesso para diluir a mioglobina e manter um volume intravascular adequado nos pacientes com rabdomiólise. A expansão volêmica estratégica, que deve ser enérgica, rápida e precoce, reduz a formação de cilindros-tampões nos túbulos proximais, carreia a mioglobina para fora dos túbulos renais e reduz a formação de ácidos, sendo considerada a melhor forma de tratar os pacientes deste grupo. A administração vigorosa de fluidos deve ser iniciada, se for o caso, ainda no local do trauma. Estudos retrospectivos mostram que, em casos de lesões por esmagamentos, a infusão vigorosa de fluidos pela equipe de atendimento pré-hospitalar leva esses pacientes a um melhor prognóstico.[57–59]

Vários esquemas de tratamento têm sido propostos para o tratamento da rabdomiólise. Um esquema inicial de tratamento com fluidos sugerido é a infusão rápida de 1 a 1,5 ℓ de solução salina, seguido de 750 a 1.500 mℓ/hora, ajustado para manter um fluxo urinário de aproximadamente 200 a 300 mℓ/h até que a mioglobinúria tenha cessado. É importante ter-se em mente que a lesão muscular pode provocar o sequestro de uma quantidade significativa de líquidos, e a necessidade de reposição pode ser surpreendentemente grande. A principal causa de insucesso no tratamento da rabdomiólise é a administração insuficiente de fluidos.[60]

O ritmo de queda da CK também pode ser utilizado como guia de tratamento com fluidos. Com o tratamento adequado e na ausência de complicações, espera-se uma queda de 50% da CK a cada 48 h. O tratamento com altos volumes de líquidos deve ser mantido até que a CK caia a valores inferiores a 1.000 U/ℓ. A persistência de valores elevados de CK deve levantar a suspeita de tratamento volêmico insuficiente, lesão muscular continuada ou lesões secundárias, como síndrome compartimental.

A infusão de grandes volumes de cristaloides, por outro lado, pode causar sobrecarga hídrica em pacientes com função cardíaca marginal. Nestes pacientes, o monitoramento hemodinâmica a beira do leito com cateter venoso central ou cateter em artéria pulmonar pode estar indicada para guiar a terapêutica com fluidos ou o uso de drogas vasoativas.

O uso do manitol tem sido estudado durante décadas no tratamento da insuficiência renal. Embora sua administração não seja um consenso como proteção renal na rabdomiólise, o manitol, além de seu papel como diurético osmótico, tem outros efeitos que podem ser benéficos. O manitol não acidifica a urina como os diuréticos de alça e tem rápido início de ação. O manitol tem efeito osmótico importante, podendo diminuir o edema nos tecidos musculares e a compressão vascular e nervosa. O manitol reduz a viscosidade sanguínea e tem ação vasodilatadora renal. Estes efeitos resultam em aumento do fluxo renal e do ritmo de filtração glomerular. Adicionalmente, há evidências sugerindo que o manitol é um efetivo inativador de radicais livres, podendo prover alguma proteção renal contra lesões provocadas por agentes oxidantes. Entretanto, por ser um diurético potente, não se deve administrar manitol enquanto o paciente estiver hipovolêmico, sendo necessário monitorar atentamente a volemia do paciente antes e após a sua administração. O manitol também não deve ser administrado se o paciente apresentar hiperosmolaridade plasmática ou desenvolver insuficiência renal oligúrica não responsiva, pelo risco de desenvolvimento de edema agudo de pulmão.

O pH ácido da urina aumenta os riscos de desenvolvimento de insuficiência renal aguda no paciente com rabdomiólise e a alcalinização da urina é advogada como útil para minimizar o dano renal após a rabdomiólise.

Pacientes que sofreram grandes traumas frequentemente mantém-se hipotensos por períodos relativamente longos, tornando-se acidóticos e com significativo déficit de bases. Após a reanimação e restauração da perfusão renal, os rins passam a se tornar o principal meio de eliminação da carga ácida, resultando em uma urina também ácida. Embora após a reanimação volêmica adequada o aumento do fluxo renal possa alcalinizar por si só a urina, uma parte destes pacientes não são capazes de produzir urina suficientemente alcalina e estão sob risco de desenvolver lesão renal sem administração suplementar de bicarbonato. O objetivo da alcalinização da urina é manter o pH urinário igual ou maior que 6,5 e um pH plasmático entre 7,40 e 7,45. O bicarbonato deve ser dado com cautela e sob monitoramento estrito uma vez que pode haver hiperosmolaridade e hipernatremia secundária as doses necessárias para alcalinizar a urina nestes pacientes, bem como o risco de agravamento de uma hipocalcemia. O uso de altas doses de bicarbonato não está indicado se houver a instalação de insuficiência renal aguda oligúrica.[61]

O uso de inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida) para a alcalinização da urina não se mostrou tão benéfica na rabdomiólise como o bicarbonato. As razões para esta discrepância não são claras. No entanto, a acetazolamida pode estar indicada nos casos em que o pH arterial está acima de 7,45 e o pH urinário ainda se mantém abaixo de 6,0 após o uso de bicarbonato.

O uso de deferoxamina, um quelante do ferro, tem sido avaliado para reduzir a lesão renal induzida pela mioglobina. Apesar de promissor, ainda não há estudos que validem seu uso na prática clínica.

A hiperfosfatemia, normalmente, não requer tratamento. No entanto, se significativa, pode ser tratada com quelantes específicos, como o cloridrato de sevelamer, um polímero catiônico (polialilamina hidroclorada) livre de alumínio e cálcio e que se liga ao fosfato, reduzindo assim a possibilidade de calcificações metastáticas.

A hiperuricemia é uma condição relativamente comum nos casos de rabdomiólise, decorrente da lesão muscular. Esta condição responde satisfatoriamente à hidratação, se a diurese está presente, não requerendo tratamento específico. Inibidores da xantina oxidase geralmente não são efetivos, mas uricosúricos podem ser utilizados se o paciente apresenta diurese suficiente.

A hipocalcemia, complicação comum no início do quadro de rabdomiólise, geralmente não requer tratamento, corrigindo-se com a queda dos níveis de fosfato. O tratamento desta condição pode estar indicado se o paciente desenvolver sintomatologia significativa, especialmente aumento da excitabilidade neuromuscular com cãibras, tetania, laringospasmo, parestesias dos lábios e extremidades e convulsões, ou sinais de alterações da excitabilidade cardíaca com prolongamento significativo do intervalo QT e arritmias ventriculares. Nestes casos, a administração lenta e cautelosa de sais de cálcio pode ser necessária.

A hiperpotassemia nos casos de rabdomiólise pode ser fatal, e requer tratamento imediato. O uso de soluções contendo glicose e insulina pode ser efetivo, mas apenas como medida inicial e de forma transitória. Da mesma forma, o uso de inalações com b2-agonistas pode ser utilizado para deslocar o potássio para o compartimento intracelular, mas seu efeito também é transitório e o pico de ação é incerto. Resinas trocadoras de potássio (poliestirenossulfonato de cálcio) são de ação lenta e devem ser dadas por via oral ou retal, nem sempre viável em pacientes politraumatizados. A administração de soluções contendo cálcio para combater a hiperpotassemia pode ser perigosa na rabdomiólise, pois estes pacientes podem cursar com hiperfosfatemia causada pela necrose muscular. Nestes casos, o cálcio administrado combina rapidamente com o fósforo extracelular, levando a calcificações metastáticas. O uso de bicarbonato de sódio, embora indicado para alcalinizar a urina, pode ser inadequado para tratar a hiperpotassemia grave nos casos de rabdomiólise. A quantidade de bicarbonato necessária para reduzir e manter os valores de potássio plasmático em níveis aceitáveis pode ser muito grande, levando a uma alcalose metabólica importante e podendo agravar uma hipocalcemia já existente. Desta forma, a hiperpotassemia persistente pode requerer tratamento dialítico de emergência.

Apesar do tratamento adequado, uma parte dos pacientes com rabdomiólise irá evoluir para a insuficiência renal aguda. Estes pacientes poderão requerer terapia renal substitutiva para corrigir as anormalidades hídricas, eletrolíticas e metabólicas. A principal indicação do processo dialítico no paciente com rabdomiólise é a correção da hiperpotassemia e da acidose metabólica. Pacientes oligúricos podem evoluir rapidamente com sobrecarga hídrica e edema agudo de pulmão, sendo também candidatos à diálise de emergência. A diálise peritoneal normalmente não é indicada, pois é inadequada para a remoção da grande carga hídrica e solutos existente neste grupo de pacientes. A hemodiálise contínua, especialmente a hemodiafiltração veno-venosa contínua, é a terapia substitutiva de escolha. A mioglobina plasmática, entretanto, não é reduzida pela diálise.[62–64]

Os diuréticos de alça podem ser utilizados na tentativa de reverter uma insuficiência renal oligúrica em não

oligúrica, mas somente se houver certeza que o paciente está adequadamente expandido do ponto de vista volêmico. O uso de diuréticos de alça deve ser feito com cautela, pois estas apresentam uma tendência de acidificar a urina.

A coagulação intravascular disseminada, na rabdomiólise, raramente requer tratamento. Quando necessário, a administração de plasma fresco, crioprecipitado e plaquetas tende a corrigir os problemas causados por esta condição. Estudos laboratoriais específicos permitem o diagnóstico e acompanhamento do tratamento.

Nos pacientes que desenvolvem síndrome compartimental, como já discutido, a presença de déficit neuromuscular é um dado mais importante que a presença ou ausência de pulsos. Naqueles que não cooperam com o exame clínico, a medida das pressões compartimentais poderão guiar a conduta apropriada. A fasciotomia descompressiva deve ser considerada naqueles com pressão compartimental superior a 30 mmHg.

Em um pequeno subgrupo de pacientes, a mionecrose pode ser maciça e estender-se de forma que o salvamento de uma extremidade pode não mais ser possível. Nestes pacientes, a extremidade (ou extremidades) lesada coloca-se como uma ameaça séria à vida. A amputação pode ser necessária para isolar o paciente do músculo lesado que seja fonte de mediadores inflamatórios, mioglobina, potássio e infecção. Um sistema de escores pode ser utilizado para ajudar na difícil decisão de amputar uma extremidade gravemente lesada e que esteja associada ao risco de níveis altos e prolongados de mioglobina e potássio. O *Mangled Extremity Severity Score* (MESS) é um dos sistemas disponíveis e que usa critérios clínicos para identificar prospectivamente extremidades não salváveis. Um MESS igual ou superior a 7 tem um valor preditivo positivo de quase 100% para amputação.[65–67]

Prognóstico

Os pacientes que são vítimas de trauma e esmagamentos, e que desenvolvem insuficiência renal aguda, dependendo da forma que foram tratados, podem ter uma mortalidade de até 50%. A maior incidência de óbitos está nos pacientes com mais de 60 anos.[68,69]

Em situações de catástrofe, a insuficiência renal aguda e suas complicações secundárias à rabdomiólise se tornam um problema logístico de grande importância. Em 17 de agosto de 1999, um terremoto com um valor de 7.4 na escala Richter atingiu o noroeste da Turquia. Com a colaboração dos Médicos sem Fronteiras, vários grupos europeus especializados na condução de lesões renais em grande número de vítimas se deslocaram para a área de catástrofe com milhares de membranas de rim artificial, soluções de diálise, cateteres e resinas de troca iônica. Aproximadamente 30 enfermeiras e seis nefrologistas de diferentes países europeus foram auxiliar seus colegas turcos. Um número sem precedente de 462 pacientes com insuficiência renal aguda submeteu-se a aproximadamente 5.000 sessões de diálise, com uma taxa inesperadamente baixa de mortalidade (menor que 19%).

Nas catástrofes, onde a necessidade de hemodiálises pode superar em muito a disponibilidade de pessoal especializado e facilidades médicas, equipamentos de hemofiltração arteriovenosa contínua podem salvar muitas vidas. Estes equipamentos são relativamente simples de serem utilizados, não requerem energia elétrica e bombas e são efetivos para a remoção de grande quantidade de potássio da circulação.[70]

A experiência mostra que o número de pacientes com trauma grave e rabdomiólise com insuficiência renal aguda é influenciado na maior parte por circunstâncias locais, tais como a mortalidade global, a gravidade do choque, o tamanho da área de desastre, a qualidade das construções, o tempo necessário para a extrincação, os procedimentos de triagem e identificação, a disponibilidade de equipes locais de salvamento e de facilidades médicas.

Os músculos esqueléticos podem se recuperar dos episódios de rabdomiólise com danos permanentes mínimos. A sobrevivência total nesta condição é aproximadamente 77% quando o tratamento é rápido e oportuno, incluindo hidratação agressiva e hemodiálise, sendo que a maioria das mortes estará relacionada com os ferimentos ou estados da doença de base, não sendo um resultado direto de rabdomiólise.

Capítulo 409

Controle Glicêmico do Paciente Grave

Carlos Eduardo Nassif Moreira

Introdução e epidemiologia

A hiperglicemia é um fenônemo comum, bem conhecido, em pacientes graves internados nas unidades de terapia intensiva, mas a pevalência é difícil de estimar, dado as variáveis de diagnóstico e o perfil dos pacientes.

Para este grupo de pacientes a maioria dos autores tem adotado os critérios de hiperglicemia determinados pela ADA (Associação Americana de Diabetes), ou seja: maior que 125 mg/dℓ para pacientes em jejum e > 200 mg/dℓ em situações aleatórias, sem que o paciente esteja em jejum

Um estudo realizado em UTI clínica de um hospital terciário americano,[1] mediu a prevalência de hiperglicemia em seus pacientes e verificou que, logo depois da admissão na UTI, 60% deles tinham glicemia maior que 110 mg/dℓ, 38% maior que 150 mg/dℓ e 23% maior que 200 mg/dℓ e somente 1 de cada 5 pacientes tinham história conhecida de diabetes melito. Estes resultados são consistentes com um outro estudo, mas com perfil diferente de pacientes, pois consistiam em pós-operatório de cirurgia cardíaca.[2]

Antes de 2001 a hiperglicemia era um evento negligenciado nas UTIs, mas isto começou a mudar radicalmente com um estudo publicado neste mesmo ano, de autoria da Dra Van den Berghe e colaboradores,[3] que mostrou que os pacientes, de uma UTI cirúrgica, que tiveram um controle rígido de seus níveis glicêmicos, mantendo-os entre 80 e 110 mg/dℓ tiveram mortalidade 42% menor

Isso despertou a atenção no mundo todo a cerca desta questão, e, desde então, esforços globais têm sido dispensados para elaborar estratégias, protocolos, treinamento de pessoal, uso de equipamentos, com o intuito de encontrar a melhor e mais segura maneira de ajustar os níveis glicêmicos a fim de melhorar os resultados assistênciais, reduzindo morbimortalidade e custos da internação.

Através de um grande estudo publicado em 2009 NICE-SUGAR[4] e com a chancela da ADA (Associação Americana de Diabetes) e da Associação Americana de Endocrinologia, têm-se adotado níveis glicêmicos entre 140 e 180 mg/dℓ como alvo a ser mantido para tratamento da hiperglicemia em pacientes graves de terapia intensiva. Este estudo mostrou que não há benefício (diminuição de mortalidade) entre grupos que mantiveram controle estrito de glicemia (80 a 110 mg/dℓ) e aqueles que mantiveram controle moderado da glicemia (140 a 180 mg/dℓ), mas este grupo apresentou menos complicações, principalmente hipoglicemia.

Fisiopatologia da hiperglicemia

A resposta ao estresse, que pode levar à hiperglicemia, é consequência de uma complexa ação combinada de hormônios contrarreguladores, citocinas e alterações na sensibilidade à insulina. Glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol, hormônio do crescimento e TNF aumentam a gluconeogênese e a glicogenólise, aumentando a glicemia.[5,6]

A produção de insulina também é aumentada, mas em pacientes graves há uma alteração na via de ação da insulina, com diminuição do transportador Glut-4, que medeia a captação celular de glicose e também levando a resistência à insulina.[7]

No paciente grave as citocinas exercem um papel negativo sobre a ação do transportador Glut-1, responsável pela captação de glicose não mediada por insulina, aumentando o metabolismo oxidativo e diminuindo o metabolismo não oxidativo, levando a dano celular.[8,9]

O “stress” orgânico causa um grande dessaranjo no metabolismo da glicose no paciente diabético, porque, além de tudo, neles não ocorre um aumento compensatório de insulina.[10]

Causas de distúrbios da glicemia

Dentre as causas mais comuns de hiperglicemia no paciente grave podemos citar: infecções, doença aguda grave não infecciosa (grandes queimados, politraumatizados), uso inadequado de nutrição enteral (hiperalimentação – overfeeding), uso de nutrição parenteral, procedimentos dialíticos, uso de corticoides e substâncias simpaticomiméticas, desidratação, uso inadequado da insulinoterapia, estar acamado, diminui a sensibilidade do músculo à insulina.[11]

Causas de hipoglicemia, que também é deletéria e deve ser evitada, temos: uso inadequado de insulina, descontinuação abrupta da nutrição parenteral, jejum, resolução do “stress”, diminuição no uso de corticoides e de agentes simpaticomiméticos, síndrome de má absorção e gastroparesia, desnutrição grave, insuficiências hepática e renal graves.

Efeitos adversos da hiperglicemia

A hiperglicemia pode causar distúrbios eletrolíticos e afetar negativamente o balanço hídrico, por aumento na osmolaridade plasmática e glicosúria, levando à desidratação, além de também causar distúrbios inflamatórios e disfunção imunológica,[12,13] o que compromete o resultado terapêutico.

Estudos *in vitro* mostram que a hiperglicemia está associada a anormalidades na função dos leucócitos, como afetar a adesão granulocítica, quimiotaxia, fagocitose, alteração mitocondrial com formação de superóxidos, levando a dano celular. Pode também diminuir a atividade de complemento e tem potencial para competir com os microrganismos pela ligação com o complemento, inibindo a opsonização.[14,15]

O aumento na produção celular de espécies reativas de O_2, cria uma cascata de efeitos celulares, levando ao aumento no influxo de polióis, de produtos finais de glicação avançada, NFkB, e da via da hexosamina,[16] levando ao aumento da permeabilidade vascular, angiogênese, oclusão capilar, diminuição do fluxo sanguíneo tecidual e ativação de genes pró-inflamatórios.[17]

O aumento do catabolismo, lipotoxicidade e ativação simpática também contribuem para os efeitos teciduais deletérios da hiperglicemia.

Insulinoterapia nas UTIs

Não há mais dúvidas que o controle dos níveis glicêmicos em pacientes graves tem efeito positivo na morbidade e mortalidade.

Estudo realizado com pacientes adultos traumatizados graves a hiperglicemia precoce, definida como aquela que ocorre nas primeiras 48 h da admissão, tem forte correlação com pior prognóstico.[18]

Outro estudo, realizado com pacientes de UTI de queimados,[19] mostrou que não só a hiperglicemia, mas também a variabilidade glicêmica tem importante influência na mortalidade.

Um estudo recente, interessante, publicado em 2013, mostrou que em pacientes com lesão cerebral aguda grave, a relação glicose cerebral/glicose sérica menor do que 0,12 (expectativa normal seria de 0,40), era consistente com menor transporte de glicose através da barreira hematencefálica e estava associada a maior “distress” metabólico cerebral e maior mortalidade.[20]

A controvérsia está na definição de em que nível a glicemia deveria sem mantida: fazer controle mais rigoroso da glicemia (manter de 80 a 110 mg/dℓ) ou controle moderado da glicemia (manter de 140 a 180 mg/dℓ).

Vários estudos não demonstraram diminuição da mortalidade quando se compara grupos que mantiveram controle estrito (rigoroso) da glicemia com o grupo de controle moderado da glicemia, porém no primeiro grupo houve maior incidência de hipoglicemia,[21–26] um complicador que poderia estar relacionado com pior desfecho. Em alguns deles, inclusive, houve menor mortalidade, mas não tão significativa, no grupo de controle moderado.[22, 24] Em um destes estudos, em um subgrupo de pacientes com tempo de internação na UTI maior ou igual há 3 dias

houve diminuição significativa da mortalidade no grupo de pacientes de tiveram controle rigoroso da glicemia (mantiveram glicemias em torno de 80 a 110 mg/dℓ).[27]

Outro exemplo de grande estudo, para alimentar ainda mais esta controvérsia, foi o NICE-SUGAR,[4] publicado em 2009, multicêntrico com mais de 6.000 pacientes estudados, que comparou a mortalidade em 28 e 90 dias em 2 grupos de pacientes: um grupo com controle intensivo da glicemia (mantiveram em média glicemias de 81 a 108 mg/dℓ) e outro grupo com controle moderado da glicemia (mantiveram em média glicemias de 144 a 180 mg/dℓ) e teve como resultado que no grupo de controle rigoroso da glicemia houve maior ocorrência de hipoglicemias e mortalidade significativamente maior em 90 dias.

O não reconhecimento ou demora no reconhecimento da hipoglicemia em pacientes mais graves, onde a percepção clínica da hipoglicemia é mais difícil, como nos pacientes com nível de consciência ruim, seja pela patologia que o acometeu (AVC, por exemplo) ou por ato médico (sedação em pacientes intubados, por exemplo), podem ser responsáveis pelo aumento da morbimortalidade nestes pacientes.

Há também controvérsia quando se compara mortalidade em subgrupos de paciente com e sem diabetes melito, porém a maioria deles mostram um pior resultado, maior mortalidade, nos pacientes com hiperglicemia de "stress" que não eram ou não tinham conhecimento de serem diabéticos.[28]

Dois estudos que avaliaram paciente com AVC, mostraram que a existência de hiperglicemia na admissão[29] e/ou prolongada hiperglicemia de "stress"[30] eram preditivos de pior prognóstico, especialmente em pacientes não diabéticos.

Há ainda alguns estudos mostram a importância do controle adequado na glicemia na redução dos custos hospitalares destes pacientes. Van den Berghe e colaboradores[31] demonstraram uma diminuição dos custos em 2.638 euros/paciente no grupo de pacientes que, através de insulinoterapia IV contínuo, mantiveram níveis glicêmicos adequados. Comprovado em outro estudo,[32] que mostrou diminuição do tempo de internação e redução dos custos da internação hospitalar em 1.580 dólares/paciente.

O ajuste adequado da glicemia, portanto, diminui tempo de internação em UTI e hospitalar, diminui tempo de ventilação mecânica e incidência de insuficiência renal aguda.[27]

Além da insulinoterapia, outras medidas podem ajudar no ajuste da glicemia do paciente grave: ajuste do suporte nutricional, dando preferência a início precoce de dieta VO ou enteral, com formulações específicas para pacientes com hiperglicemia, contendo hidratos de carbono com baixo índice glicêmico, fibras e enriquecido com ácidos graxos monoinsaturados,[33] redução da dose de corticoide, substâncias simpaticomiméticas e da glicose na NPP (nutrição parenteral), evitar medicações de uso oral/enteral com sacarose.

No momento atual se preconiza, para tratamento da hiperglicemia de "stress", o uso de insulina regular IV contínua, com controle frequente de glicemia (h/h até estabilização e espaçando de 2/2 h até 4/4 h, paulatinamente, à medida que se mantiver estável), mantendo glicemias de 140 a 180 mg/dℓ.

Futuras pesquisas poderão determinar se o controle rígido da glicemia trará melhores resultados, minimizando-se o risco de hipoglicemia com o uso de novas tecnologias, como o sistema de monitoramento contínua da glicemia.

Para que o controle glicêmico seja seguro, atingindo as metas glicêmicas desejadas e com baixa variabilidade nos seus níveis, é importante que um protocolo seja elaborado, aplicado e gerenciado, com envolvimento de uma equipe multiprofissional, que a instituição hospitalar provenha recursos tecnológicos, de estrutura e capacitação para esta equipe.[34]

Capítulo 410

Fisiopatologia do Choque

Fábio Santana Machado

Introdução

O choque é uma síndrome clínica que tem várias causas em sua etiologia, como hipovolemia, infecção, disfunção miocárdica, entre outras. Essa síndrome está associada a altas taxas de mortalidade, independentemente do tratamento. Por tudo isso, são fundamentais o diagnóstico precoce e o tratamento intensivo.

Quando se pensa em choque, tem-se em mente diminuição da pressão arterial, hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica. Contudo, quando se entende melhor essa síndrome, é possível conceituá-la como um desequilíbrio entre a oferta e a utilização do oxigênio tecidual e celular, sem que necessariamente ocorra hipotensão arterial.

Esse déficit de oxigenação tecidual quantitativa ou qualitativa causa, muitas vezes, sinais de disfunção orgânica antes do aparecimento da hipotensão arterial. Os principais sinais de disfunção orgânica são:

- Disfunção renal caracterizada por oligúria e/ou aumento de ureia e creatinina
- Disfunção neurológica que se caracteriza por confusão mental e/ou diminuição do nível de consciência
- Disfunção pulmonar caracterizada por taquipneia, dispneia e hipoxemia
- Disfunção do sistema de coagulação caracterizada por fenômenos hemorrágicos e/ou trombóticos, bem como por alteração dos fatores de coagulação e dos produtos da degradação da fibrina
- Disfunção metabólica que se caracteriza por acidose metabólica
- Disfunção gastrintestinal caracterizada por íleo funcional.

Hipotensão arterial, em adultos, é definida como uma pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pressão arterial média inferior a 60 mmHg ou diminuição de 40 mmHg na pressão arterial sistólica de base.

Fisiopatologia do estado de choque

O entendimento fisiopatológico dos estados de choque possibilita não só a classificação dos diversos estágios e situações clínicas, mas também o direcionamento a um padrão terapêutico.

Classificação fisiopatológica de acordo com o estágio evolutivo

Os estados de choque podem ser classificados quanto ao seu estágio evolutivo, o qual está diretamente relacionado com a resposta do organismo à ocorrência do choque. Na primeira fase, também chamada de *choque compensado*, o organismo lança mão de mecanismos compensatórios para evitar a hipotensão arterial e a hipoperfusão sistêmica. Essa fase caracteriza-se por aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, vasoconstrição do sistema venoso e arterial. Todo esse processo é mediado por uma secreção aumentada de catecolaminas. Nessa fase, o paciente pode manter níveis aceitáveis de pressão arterial, pode ou não estar oligúrico e com alteração de consciência, porém apresenta acidose metabólica e má perfusão tecidual. O tratamento nessa fase é bem mais eficaz.

A segunda fase, também chamada de *choque descompensado*, é caracterizada por falência dos mecanismos compensatórios e, como consequência, as disfunções orgânicas tornam-se mais acentuadas e evidentes. As principais disfunções orgânicas encontradas são a cardiovascular, renal, metabólica, pulmonar e neurológica.

A terceira fase, denominada *choque irreversível*, caracteriza-se por falta de resposta cardiovascular à infusão de volume e de fármacos vasoativos. Nessa fase, a cascata vasodilatadora mediada pelos altos níveis de óxido nítrico, depleção dos estoques de vasopressina e abertura dos canais de potássio causam hipotensão de difícil controle e má perfusão tecidual (Figura 410.1).

Como se pode notar, o diagnóstico e o tratamento dos estados de choque em fase precoce possibilitam reversão mais eficaz, pois há menor número de disfunções orgânicas. Por isso, é preciso estar atento a outros sinais como oligúria, acidose e alteração do nível de consciência.

Classificação fisiopatológica do choque de acordo com o tipo de hipoxia

Uma das marcas do choque é a má perfusão tecidual. Com absoluta certeza, é possível afirmar que a hipoxia tecidual é um dos principais determinantes da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e do óbito decorrente do choque. De acordo com o tipo de hipoxia existente, pode-se classificar o choque em:

- Hipoxia tipo estagnante: nesse tipo de choque, o baixo fluxo (ou o baixo débito cardíaco) existente provoca aumento da taxa de extração de oxigênio tecidual compensatório. Caso o organismo não compense o déficit de oxigênio, aparecerão os sinais de disfunção orgânica
- Hipoxia tipo anêmica: nessa situação, o déficit de oxigenação tecidual não decorre de baixo fluxo, e sim de uma queda do conteúdo arterial de oxigênio secundária à queda importante dos níveis de hemoglobina
- Hipoxia tipo hipóxica: a hipoperfusão tecidual deve-se a um déficit de oxigenação caracterizado por queda do conteúdo arterial de oxigênio secundária à queda da saturação arterial de oxigênio (SaO_2)
- Hipoxia tipo citotóxica ou histotóxica: nessa situação clínica, o fluxo e o conteúdo arterial de oxigênio podem estar adequados, mas há disfunção celular e mitocondrial que leva à utilização inadequada do oxigênio que chega até os tecidos. Este tipo de hipoxia está diretamente relacionado com a disfunção de órgãos e à mortalidade.

Por ordem de importância e gravidade, as hipoxias estagnante e citotóxica são as mais importantes quando comparadas às hipoxias anêmica e hipóxica, pois o organismo tem mecanismos mais eficientes para combater as hipoxias anêmica e hipóxica. Essa compensação é feita com o aumento do débito cardíaco e da taxa de extração de oxigênio tecidual. Entretanto, existem medidas terapêuticas para todos os tipos de hipoxia tecidual, com exceção da citotóxica ou histotóxica, para a qual as formas de tratamento são, na grande maioria das vezes, ineficazes.

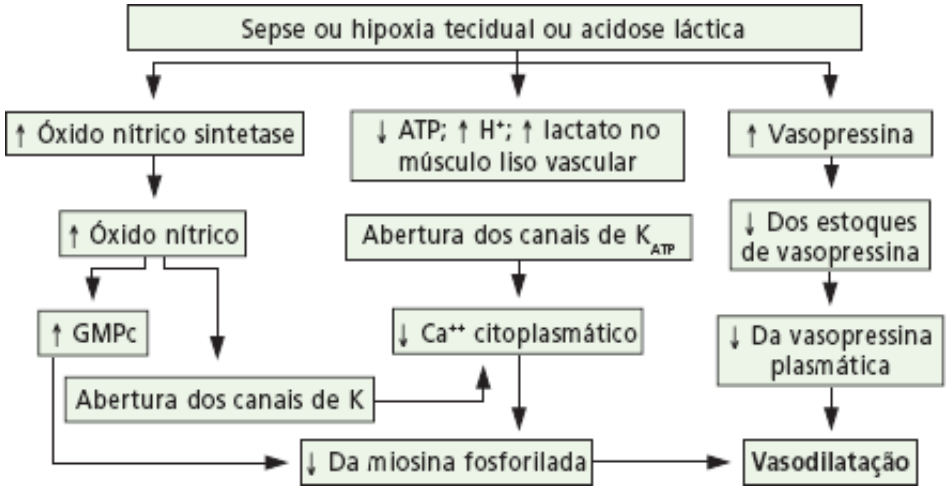

Figura 410.1 Fisiopatologia do choque vasoplégico. ATP = adenosina trifosfato; GMPc = guanosina monofosfato cíclico. (Adaptada de Londry *et. al.*[1])

Classificação fisiopatológica do choque de acordo com o padrão de fluxo

É fundamental para o tratamento do estado de choque definir se a síndrome é de baixo ou alto fluxo (Tabela 410.1). A definição de uma síndrome de baixo ou alto fluxo terá impacto direto na sua decisão terapêutica.

A *síndrome de baixo fluxo* caracteriza-se por hipoxia regional e global. Observa-se dependência direta entre o transporte e o consumo de oxigênio. Nessa condição, os parâmetros de oxigenação tecidual mostram saturação venosa mista de oxigênio diminuída e diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico elevada.

A *síndrome de alto fluxo* é caracterizada por hipoxia regional. Nesse tipo de choque, não se observa dependência direta entre o transporte e o consumo de oxigênio, e suas variáveis de oxigenação tecidual demonstram saturação venosa mista de oxigênio normal ou elevada e diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico normal ou baixa.

Classificação fisiopatológica do choque de acordo com o padrão hemodinâmico

Os estados de choque podem ser classificados, de acordo com seu padrão hemodinâmico, em quatro grandes grupos (Tabela 410.2). Pode ocorrer sobreposição entre esses grupos.

Choque hipovolêmico

É o mais frequente tipo de choque nos pacientes que sofreram trauma e o mais encontrado em pacientes de terapia intensiva. Qualquer distúrbio que provoque perda de líquido pode causar choque hipovolêmico. Esse tipo de choque leva a uma *hipoxia tipo anêmica* (diminuição do conteúdo arterial de oxigênio decorrente de perda sanguínea) e/ou *hipoxia tipo estagnante* (em decorrência da diminuição do débito cardíaco e, consequentemente, uma síndrome de baixo fluxo). Essa condição é caracterizada por (Figura 410.2):

- Pressão arterial: pode ser normal ou próxima dos níveis normais em estádios iniciais em virtude da liberação de catecolaminas; porém, na sua evolução, hipotensão arterial se instalará
- Débito cardíaco baixo ou normal: na fase inicial, poderá estar normal graças aos mecanismos compensatórios. Contudo, na evolução, a queda do débito cardíaco será uma constante
- Pressões de enchimento ventriculares: a pressão venosa central e a pressão ocluída de artéria pulmonar estarão diminuídas
- Parâmetros de oxigenação tecidual: apresentaram o seguinte comportamento:
  - O transporte de oxigênio (DO) aos tecidos estará diminuído
  - O consumo de oxigênio (VO) tecidual estará aumentado
  - A saturação venosa de oxigênio (SvO) estará diminuída. Essa diminuição ocorre por aumento da taxa de extração de oxigênio, o que decorre de um DO diminuído e uma hipoxia tipo estagnante e anêmica
  - A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
  - Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

A queda do débito cardíaco no choque hipovolêmico se deve a uma diminuição das pressões de enchimento, que causa diminuição do estiramento da fibra muscular cardíaca interferindo diretamente na lei de Frank-Starling (Figuras 410.3 e 410.4). Como é possível observar na Figura 410.4, a pré-carga ter valores diferentes e impactos clínicos variáveis dependerá das características do paciente. Em geral, a complacência ventricular e a contratilidade cardíaca são variáveis importantes na interpretação da pré-carga.

Tabela 410.1 Classificação dos estados de choque quanto ao padrão de fluxo.

Síndrome	Hipoxia tecidual	DO_2/VO_2 dependência	SvO_2	$(CaO_2 – CvO_2)$ ou $(CvCO_2 – CaCO_2)$
Síndrome de baixo fluxo	Sim	Sim	Baixa	Elevada

Síndrome de alto fluxo	Variável	Não necessariamente	Normal ou elevada	Normal ou baixa

(CaO_2 – CvO_2) = diferença entre o conteúdo arterial e o venoso de oxigênio; ($CvCO_2$ – $CaCO_2$) = diferença entre o conteúdo venoso e o arterial de gás carbônico; DO_2 = oferta de oxigênio; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio; VO_2 = consumo de oxigênio.

Tabela 410.2 Classificação dos estados de choque com base nos padrões hemodinâmicos.

Hipovolêmico	Hemorragia Desidratação Sequestro de líquidos
Cardiogênico	Falência ventricular esquerda Infarto agudo do miocárdio Miocardite, miocardiopatia Arritmias, distúrbios de condução Lesões valvares Disfunção miocárdica da sepse
Obstrutivo	Embolismo pulmonar Tamponamento cardíaco Pneumotórax hipertensivo
Distributivo	Vasoplégico (choque séptico, intoxicação por monóxido de carbono, qualquer choque prolongado etc.) Neurogênico Anafilaxia Hipotireoidismo, hipocortisolismo Síndrome de hiperviscosidade

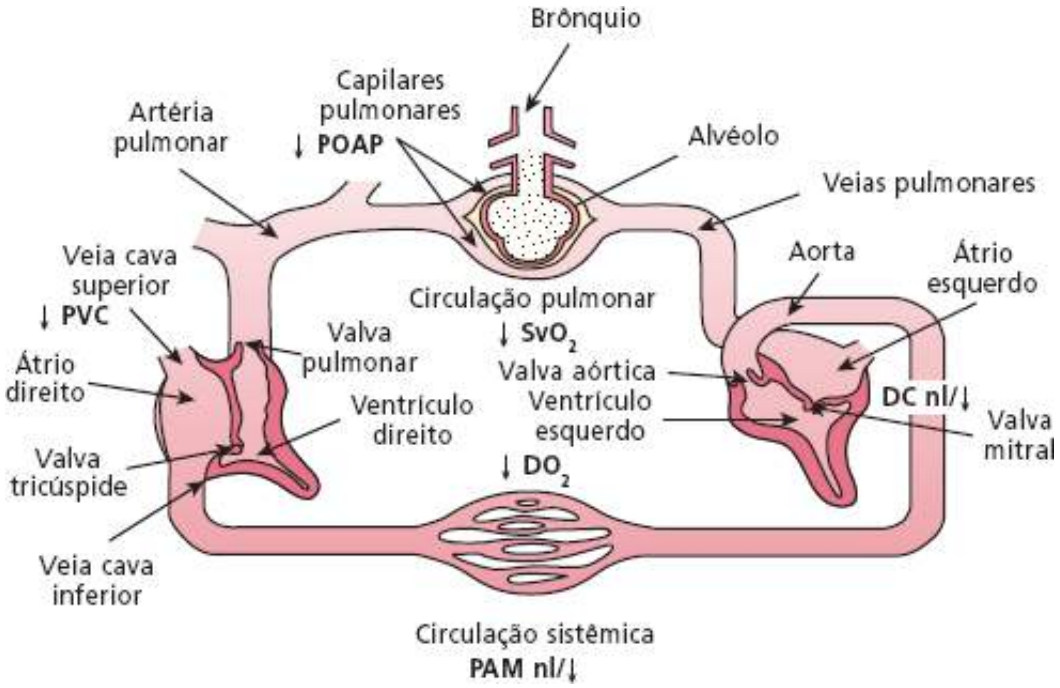

Figura 410.2 Choque hipovolêmico. Esquematização dos parâmetros hemodinâmicos. ↓ = reduzido; DC = débito

cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

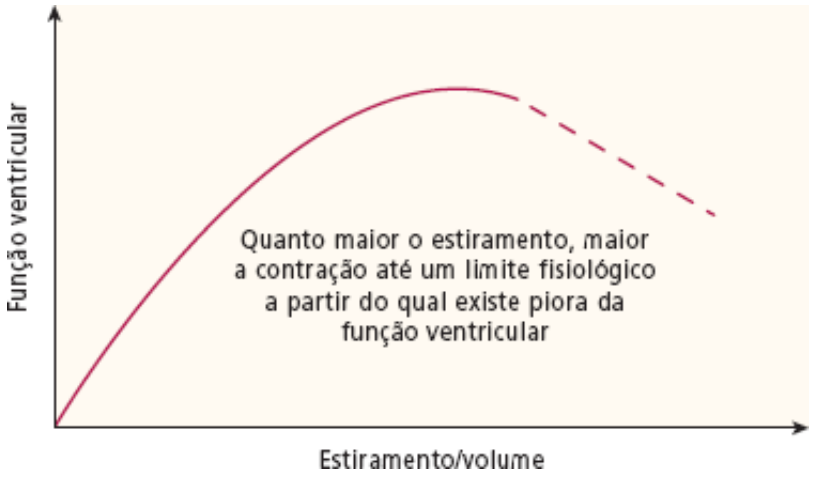

Figura 410.3 Curva de Frank-Starling. Em choque hipovolêmico, a menor quantidade de volume que chega ao coração determina menor estiramento da fibra muscular (pré-carga), diminuindo o débito cardíaco.

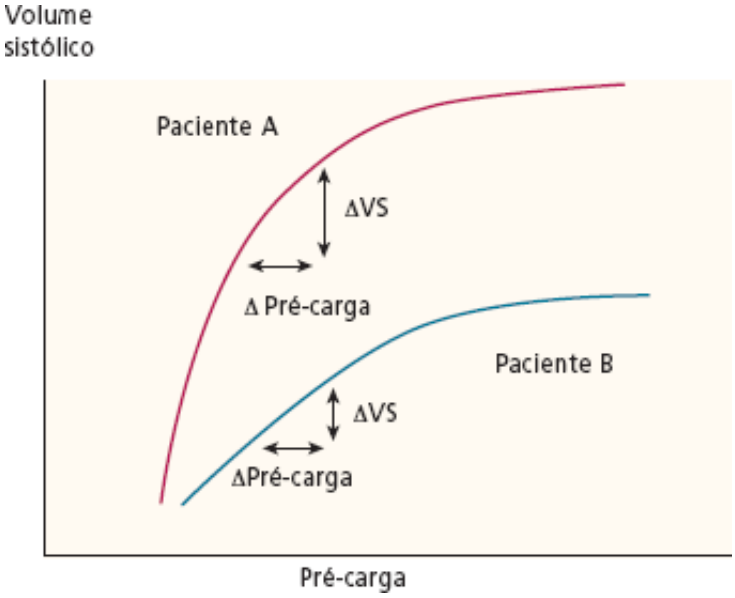

Figura 410.4 Em choque hipovolêmico, a pré-carga é sempre muito importante; contudo, cada paciente terá a sua. O paciente A tem pré-carga diferente do paciente B. VS = volume sistólico.

Apesar de não haver uma classificação geral para o choque hipovolêmico, a hipovolemia pode ser classificada de acordo com a gravidade, com base em dados clínicos, sobretudo em pacientes politraumatizados (Tabela 410.3).

Nos últimos anos, surgiu o conceito de *choque hipovolêmico oculto.* Esse tipo de choque pode ser caracterizado por hipoperfusão oculta, em que as variáveis de perfusão e oxigenação tecidual (lactato arterial e saturação venosa mista ou central) poderão estar alteradas, enquanto outras (pressão arterial, diurese, oclusão da artéria pulmonar etc.) poderão estar normais. Na Figura 410.5, observa-se que elevação do lactato nas primeiras 24 h é estatisticamente significante nos não sobreviventes em comparação aos sobreviventes, mantendo-se medidas de pressão de oclusão da artéria pulmonar semelhantes. A elevação progressiva e não corrigida de lactato nas primeiras horas da internação está estatisticamente associada a um aumento de mortalidade na unidade de terapia intensiva (Figura 410.6).

Choque cardiogênico

Esse tipo de choque pode acontecer em diversas situações, como demonstradas na Tabela 410.2. Com toda certeza, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a mais frequente causa de choque cardiogênico na prática clínica. Estima-se que 5 a 10% dos casos de IAM evoluam para choque cardiogênico.

A melhor maneira de entender esse tipo de choque é a observação das curvas de Frank-Starling (ver Figura

410.3). Nesse tipo de choque, observa-se que as pressões de enchimento cardíacas aumentam de modo desproporcional aos valores de índice cardíaco semelhantes aos desenvolvidos em pacientes com função ventricular normal. Isso mostra uma importante alteração da complacência ventricular (Figura 410.7). Outra importante alteração é a inadaptação às variações de pré e pós-carga. Pequenas variações da pré e/ou pós-carga para mais ou para menos poderão levar a uma queda do débito cardíaco em pacientes com choque cardiogênico (Figura 410.8).

Como discutido, o choque cardiogênico causa alterações de contratilidade (disfunção sistólica) e de complacência (diastólica). A *disfunção sistólica* provoca queda do débito cardíaco e, por consequência, uma síndrome de baixo fluxo e uma hipoxia do tipo estagnante. O organismo reage com aumento de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando a vasoconstrição e retenção hidrossalina. Isso causará queda do volume sistólico, criando um círculo vicioso que poderá provocar a morte se não for revertido. A *disfunção diastólica* leva a um aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo que, por sua vez, aumenta a pressão hidrostática no território da artéria pulmonar, favorecendo o extravasamento de líquido e a congestão pulmonar. Isso favorecerá o aparecimento da hipoxia tipo hipóxica e a piora da isquemia miocárdica e tecidual, criando outro círculo vicioso (Figura 410.9).

Tabela 410.3 Classificação de gravidade da hipovolemia.

Parâmetros	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perda sanguínea ou de líquido	cerca de 750 mℓ.	750 a 1.500 mℓ	1.500 a 2.000 mℓ	> 2.000 mℓ
Frequência cardíaca	< 100 bpm	> 100 bpm	> 120 bpm	> 140 bpm
Pressão arterial	Normal	Normal	Diminuída	Diminuída
Pressão de pulso (mmHg)	Normal ou diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Frequência respiratória	14 a 20	20 a 30	30 a 40	> 35
Volume urinário (mℓ/h)	> 30	20 a 30	5 a 15	< 5
Estado mental	Ansiedade leve	Ansiedade moderada	Confuso	Confuso e letárgico

Adaptada de ATLS.

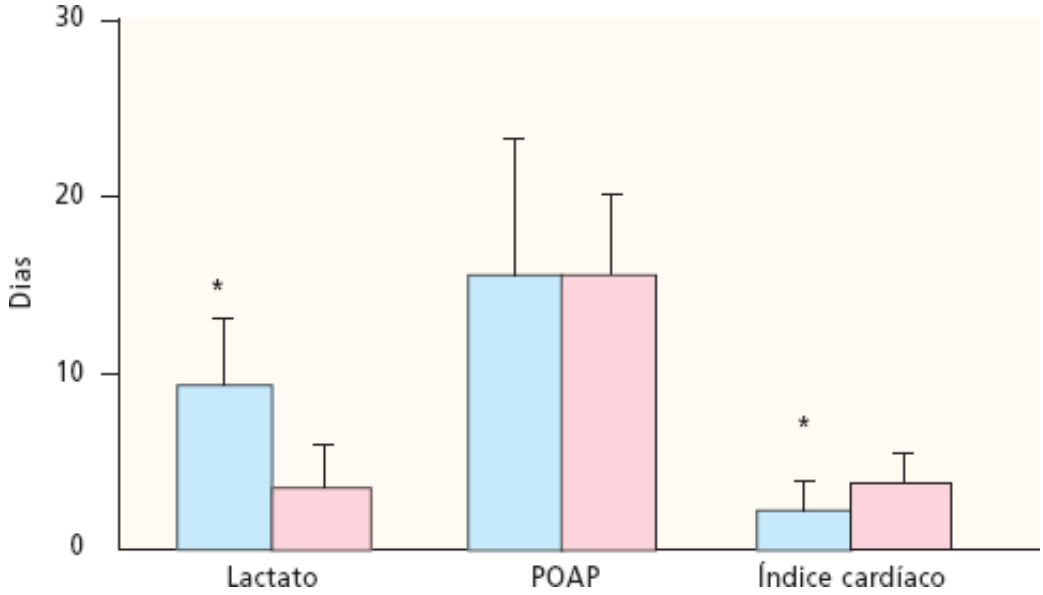

Figura 410.5 A pressão de oclusão da artéria pulmonar não foi diferente entre sobreviventes e não sobreviventes.

Entretanto, níveis elevados de lactato e baixo índice cardíaco se correlacionaram a mortalidade. Adaptada de Blow *et al.*[2] *p < 0,05. POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar.

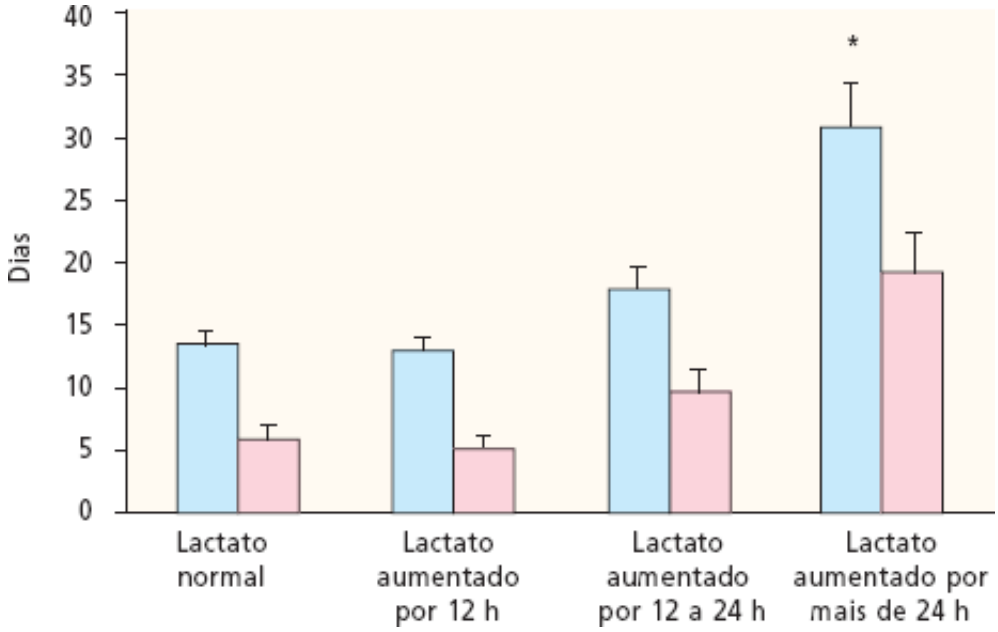

Figura 410.6 Níveis de lactato e período da hiperlactatemia se correlacionam com mortalidade. Adaptada de Claridge *et al.*[3] *p < 0,05.

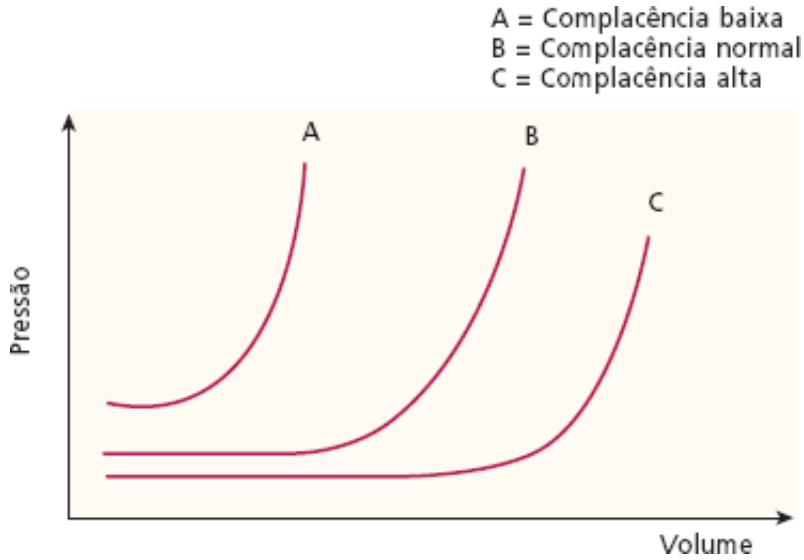

Figura 410.7 Curvas de complacência ventricular. O paciente A (choque cardiogênico) apresenta baixa complacência ventricular e as pressões de enchimento aumentam abruptamente após pequenas alíquotas de volume em comparação com os pacientes B e C.

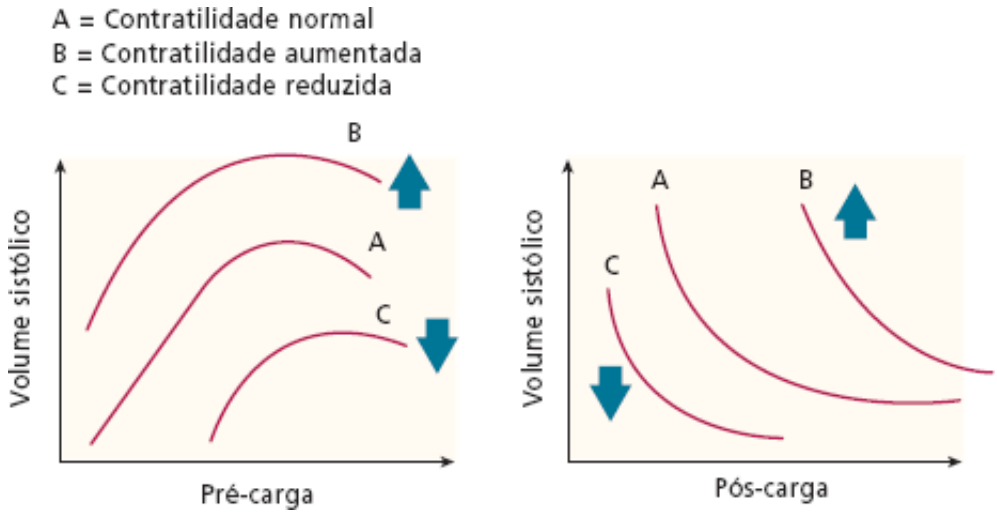

Figura 410.8 Gráfico de contratilidade. O paciente C (choque cardiogênico) responde com queda do volume sistólico a pequenas variações de pré e pós-carga tanto para mais quanto para menos, quando comparado aos pacientes A e B.

Durante a avaliação de um paciente com choque cardiogênico, encontram-se os seguintes dados (Figura 410.10):

- Pressão arterial: em torno de 90 mmHg, podendo ser mais baixa
- Débito cardíaco baixo: o índice cardíaco varia entre 1,8 e 2,2 ℓ/min/m^2. No *choque cardiogênico decorrente de ruptura do septo ventricular,* será observado maior débito cardíaco no ventrículo direito que no esquerdo
- As pressões de enchimento ventriculares [pressão venosa central e de oclusão da artéria pulmonar (maior que 18 mmHg)] estarão *aumentadas*. Contudo, na disfunção miocárdica do ventrículo direito (infarto do miocárdio), quase sempre se encontra *pressão de oclusão de artéria pulmonar normal* ou *diminuída* em virtude de uma queda na pré-carga do ventrículo esquerdo. *No choque cardiogênico decorrente de insuficiência mitral aguda*, encontram-se as ondas V na curva da pressão de oclusão da artéria pulmonar

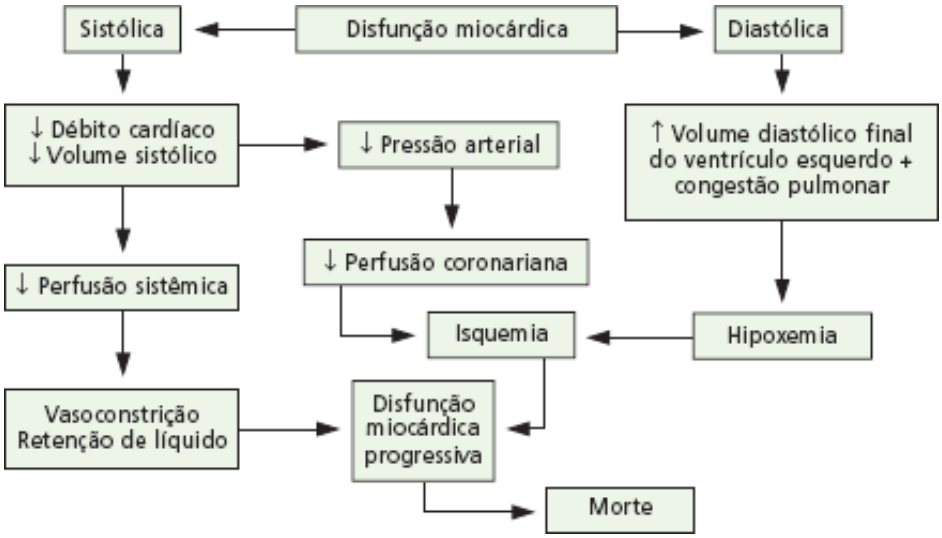

Figura 410.9 Fisiopatologia do choque cardiogênico.

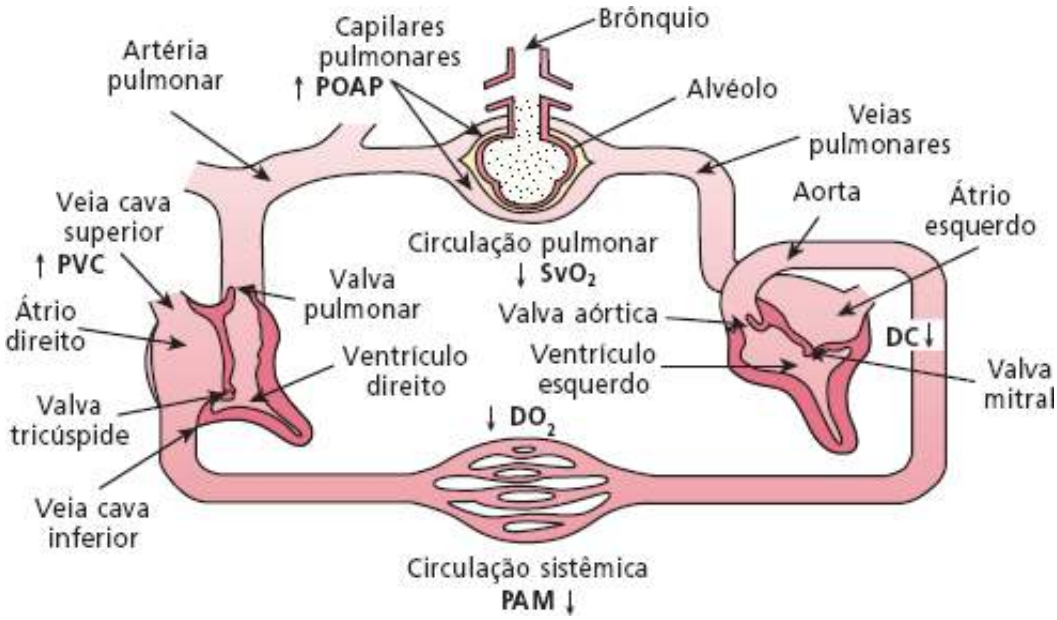

Figura 410.10 Choque cardiogênico. Esquematização dos parâmetros hemodinâmicos. ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

- Os *parâmetros de oxigenação tecidual* apresentaram o seguinte comportamento:
  - O DO aos tecidos estará *diminuído*
  - O VO_2 tecidual estará aumentado
- A SvO_2 estará *diminuída.* Essa diminuição ocorre por aumento da taxa de extração de oxigênio, o que reflete

um *DO* diminuído e uma hipoxia tipo estagnante. Contudo, no *choque cardiogênico decorrente da ruptura do septo ventricular,* será observada uma saturação venosa mista elevada em razão da mistura entre os sangues arterial e venoso

- A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO- gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
- Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

É preciso lembrar que os achados hemodinâmicos podem variar de acordo com a etiologia do choque cardiogênico. Por exemplo, o choque cardiogênico decorrente de IAM do ventrículo direito pode apresentar uma pressão de oclusão da artéria pulmonar diminuída ou normal e um índice cardíaco diminuído por queda da pré-carga do ventrículo esquerdo.

Não há uma classificação geral para todos os tipos de choque cardiogênico, mas a Tabela 410.4 mostra uma classificação clínica de Killip e uma classificação hemodinâmica de Forrester que podem ser utilizadas em pacientes com IAM. Essas classificações apresentam boa correlação com o prognóstico e ajudam a planejar estratégias de tratamento. Analisando melhor as duas classificações, nota-se que os pacientes do grupo II de Killip podem corresponder aos grupos II e IV de Forrester, dependendo da existência de disfunção sistólica (caracterizada por diminuição do índice cardíaco). Esse mesmo raciocínio vale para pacientes do grupo III de Killip, que pode corresponder aos grupos II e IV de Forrester, dependendo da existência de disfunção sistólica (caracterizada por diminuição do índice cardíaco). Essa diferenciação é fundamental para o tratamento e o prognóstico. No grupo II de Forrester predomina a disfunção diastólica, enquanto no grupo IV predominam tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica.

Tabela 410.4 Classificação clínica e hemodinâmica dos pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Classificação de Killip	Características clínicas	Mortalidade hospitalar (%)
Grupo I	Sem sinais de congestão	< 6
Grupo II	B3, estertores basais	< 17
Grupo III	Edema agudo de pulmão	38
Grupo IV	Choque cardiogênico	81
Classificação de Forrester	**Características hemodinâmicas**	**Mortalidade hospitalar (%)**
Grupo I	POAP < 18, IC > 2,2	3
Grupo II	POAP > 18, IC > 2,2	9
Grupo III	POAP < 18, IC < 2,2	23
Grupo IV	POAP > 18, IC < 2,2	51

Choque distributivo

No passado, o choque distributivo era considerado um tipo de choque com várias causas possíveis, as quais eram agrupadas por apresentarem um mesmo padrão hemodinâmico. Com o melhor entendimento da fisiopatologia, é possível observar que era um equívoco não redefinir esse tipo de choque. Com o intuito de melhor classificar o choque distributivo de acordo com a sua fisiopatologia, foram criados cinco novos grupos, a saber:

- Choque vasoplégico
- Choque neurogênico
- Choque anafilático
- Choque por hipotireoidismo/hipocortisolismo
- Choque por hiperviscosidade.

Dentre as causas de choque vasoplégico, podem-se citar:

- Sepse
- Intoxicação com monóxido de carbono
- Hipotensão prolongada
- Doenças mitocondriais
- Parada cardiorrespiratória, intoxicação com cianeto e com metformina.

O choque vasoplégico pode ser causado por inúmeras situações as quais, porém, apresentam mecanismos fisiopatológicos semelhantes para hipotensão (ver Figura 410.1).[1] No choque vasoplégico, será enfatizado o choque séptico que, com certeza, é a causa mais frequente desse tipo de choque e está associado a altas taxas de mortalidade.

▸ **Choque séptico.** É o mais frequente e o mais importante representante desse grupo. Por isso, reconhecer e entender os diversos conceitos que envolvem infecção e choque séptico (Tabela 410.5) é muito importante.

Tabela 410.5 Definições da Conferência de Consenso (SCCM/ACP).

Infecção	Fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória reacional à existência de microrganismos ou à invasão de tecido normalmente estéril àqueles microrganismos
Bacteriemia	Existência de bactéria viável no sangue
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	Resposta inflamatória sistêmica a diversas agressões clínicas graves A resposta se manifesta por duas ou mais das seguintes condições: • Temperatura > 38°C ou < 36°C • Frequência cardíaca > 90 bpm • Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou $PaCO_2$ < 32 torr (< 4,3kPa) • Leucócitos > 12.000 células/mm^3 ou < 4.000 células/mm”3, ou > 10% de formas jovens (bastões)
Sepse	Existência da síndrome da resposta inflamatória decorrente de uma infecção Não é necessária a identificação de uma bactéria, mas o foco infeccioso deve ser bem definido (pneumonia, abscesso etc.)
Sepse grave	Sepse associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a, acidose, oligúria ou alteração aguda do estado mental
Choque séptico	Sepse com hipotensão, a despeito de adequada reanimação hídrica, associada a anormalidades da perfusão que podem incluir, mas não estão limitadas a, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental
	Pacientes que estão sob agentes inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades da perfusão são mensuradas
Hipotensão	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou redução > 40 mmHg da linha de base sem outras causas de hipotensão Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos Função orgânica alterada em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção

ACP = American College of Physicians; $PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico; SCCM = Society of Critical Care Medicine.

Em razão de sua própria fisiopatologia complexa, intervenções terapêuticas e eventos clínicos correlacionados, o choque séptico pode apresentar inúmeros padrões hemodinâmicos e de oxigenação tecidual. Os dois padrões hemodinâmicos mais encontrados são de choque hipo e/ou hiperdinâmico. É necessário ressaltar que essa diferenciação hemodinâmica só pode ser caracterizada após a adequação de volemia.

O *choque séptico hiperdinâmico* é caracterizado por (Figura 410.11):

- Pressão arterial diminuída, podendo ser normal em fases iniciais
- Pressão venosa central diminuída; mas, se houver alteração da complacência ventricular direita e/ou aumento da pressão em artéria pulmonar, pode haver *aumento* desproporcional
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar estará diminuída. Débito cardíaco normal ou aumentado
- Resistência vascular pulmonar estará normal, mas pode haver aumento se houver associação a síndrome do desconforto respiratório agudo ou congestão pulmonar
- Os parâmetros de oxigenação tecidual apresentaram o seguinte comportamento:
  - DO_2 aos tecidos estará aumentado
  - VO_2 tecidual estará normal ou diminuído
  - SvO_2 estará aumentada (75%). Esse aumento ocorre por diminuição da taxa de extração de oxigênio, o que reflete alterações de fluxo regional e/ou hipoxia do tipo citotóxica
  - A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) estará normal ou aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
- Os níveis de ácido láctico estarão normais ou aumentados.

O *choque séptico hipodinâmico* é caracterizado por (Figura 410.12):

- Pressão arterial diminuída
- Pressão venosa central diminuída; mas, se houver alteração da complacência ventricular direita e ou aumento da pressão em artéria pulmonar, pode acontecer *aumento* desproporcional
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar estará *diminuída* se houver hipovolemia; contudo, poderá estar *normal* ou *aumentada* se ocorrer diminuição da complacência de ventrículo esquerdo
- Débito cardíaco baixo em decorrência de depressão miocárdica associada à sepse
- Resistência vascular pulmonar estará *normal,* mas pode haver aumento se ocorrer associação a síndrome do desconforto respiratório agudo ou congestão pulmonar
- Os parâmetros de oxigenação tecidual apresentaram o seguinte comportamento:
- DO_2 aos tecidos estará *diminuído*
- VO_2 tecidual estará diminuído

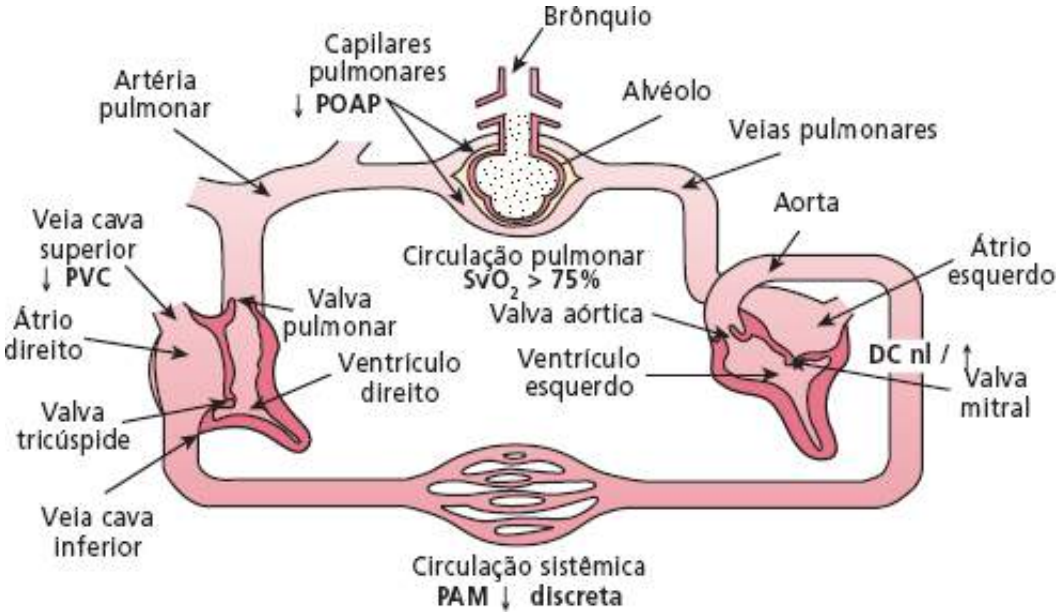

Figura 410.11 Choque séptico – hiperdinâmico. Esquematização hemodinâmica. ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; DC =

débito cardíaco; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

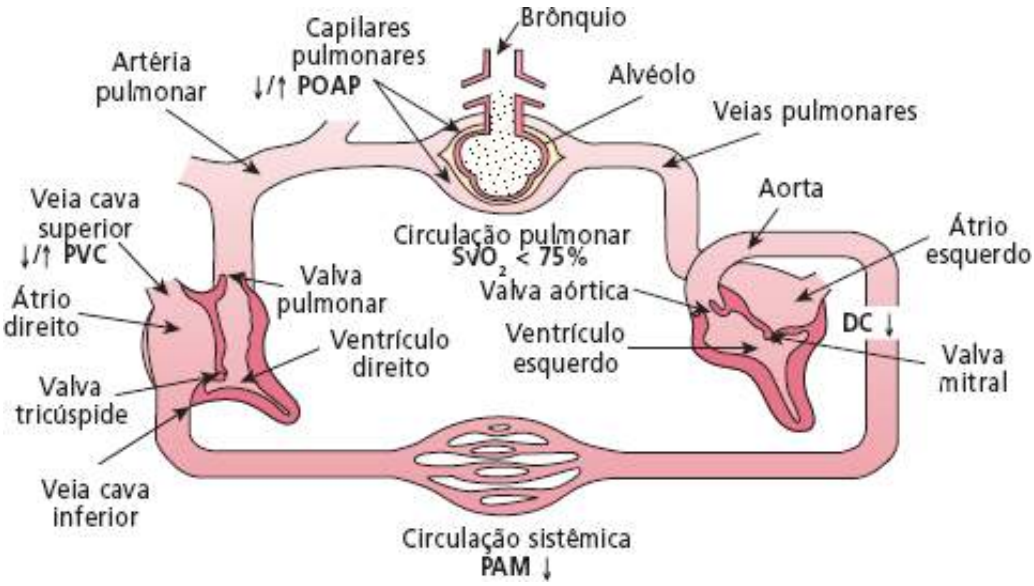

Figura 410.12 Choque séptico – hipodinâmico. Esquematização hemodinâmica. ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

- SvO_2 estará *baixa* (inferior a 75%); porém, em algumas situações, pode estar normal ou aumentada, sobretudo se o componente de hipoxia do tipo citotóxica for o mais prevalente
- A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) será maior, bem como a diferença arteriovenosa entre oxigênio e gás carbônico
- Os níveis de ácido láctico estarão elevados.

▸ **Choque neurogênico.** Em geral, as lesões intracranianas não levam ao choque; por isso, é importante a investigação de outras causas. Por exemplo, *o choque associado ao trauma de crânio costuma ser hipovolêmico.* Outro exemplo é o choque neurogênico associado a hemorragia subaracnóidea e hipertensão intracraniana grave, cuja fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas que provavelmente está associado a uma descarga adrenérgica intensa. Esses quadros costumam estar associados a um prognóstico ruim em virtude da catástrofe intracraniana.

O *choque neurogênico* associado à lesão medular é bem mais conhecido e bem frequente em pacientes com trauma raquimedular. A fisiopatologia desse tipo de choque deve-se à perda do tônus simpático em decorrência da denervação. Quanto mais alto o nível da lesão, maior será esse efeito. Além disso, esse quadro causa um aumento do efeito fisiopatológico da hipovolemia. Os achados hemodinâmicos mais frequentes são (Figura 410.13):

- Pressão arterial normal ou próxima dos níveis normais (pressão sistólica de aproximadamente 100 mmHg). Há grande variação da pressão arterial mediante a mudança de posição (tolera mal a posição supina). Outra característica importante desse tipo de choque é a hipotensão postural associada à bradicardia

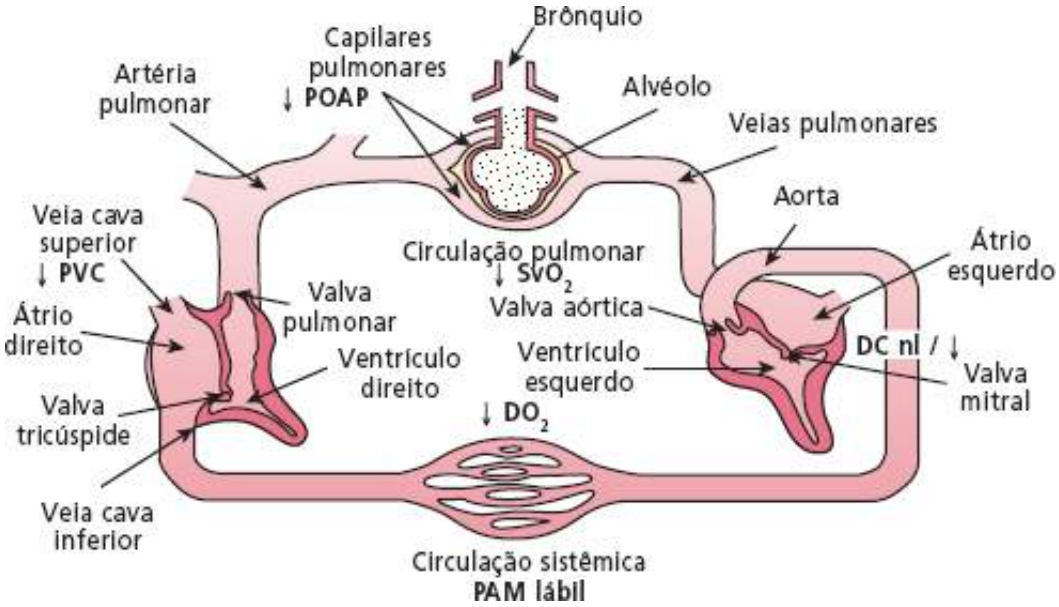

Figura 410.13 Choque neurogênico em paciente com trauma raquimedular. Esquematização hemodinâmica. ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

- Débito cardíaco baixo ou normal. Em geral, a queda do débito cardíaco está associada a uma diminuição importante das pressões de enchimento e ao não aumento da frequência cardíaca em decorrência da denervação
- As pressões de enchimento ventricular *(pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar)* estarão *diminuídas,* em razão do aumento do compartimento venoso decorrente da diminuição do efeito simpático
- Os parâmetros de oxigenação tecidual apresentaram o seguinte comportamento:
  - DO_2 aos tecidos estará *diminuído*
  - VO_2 tecidual estará aumentado, em decorrência de um aumento na taxa de extração tecidual de oxigênio
  - SvO_2 estará *diminuída* por conta do aumento da taxa de extração de oxigênio, o que reflete um *DO* diminuído e uma hipoxia tipo estagnante
  - A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
  - Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

Uma vez que o choque neurogênico costuma ser associado a traumas, até que se prove o contrário, todo choque em politraumatizado, com ou sem lesão raquimedular, deve ser tratado como choque hipovolêmico.

▸ **Choque anafilático.** Essa condição clínica é dramática, podendo levar à morte rapidamente se não for tratada. Esse tipo de choque caracteriza-se por insuficiência respiratória quase sempre associada à hipotensão arterial, podendo ou não estar associado a urticária e/ou angioedema, que ocorre minutos após a exposição a um antígeno específico. Inúmeras substâncias podem causar choque anafilático:

- Antibióticos: penicilinas, anfotericina B, aminoglicosídios, cefalosporinas etc.
- Anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos
- Venenos: cobras, aranhas etc.
- Agentes diagnósticos: contrastes
- Hormônios: insulina, hormônio adrenocorticotrófico etc.
- Anestésicos: lidocaína
- Pólens
- Comidas: chocolate, ovos etc.
- Derivados do sangue
- Outros: heparina, diuréticos etc.

Os achados hemodinâmicos mais frequentes são (Figura 410.14):

- A pressão arterial invariavelmente estará diminuída
- No início, o *débito cardíaco* poderá estar *normal* ou *aumentado,* em decorrência da descarga adrenérgica. Contudo, a queda do débito cardíaco será o achado mais encontrado

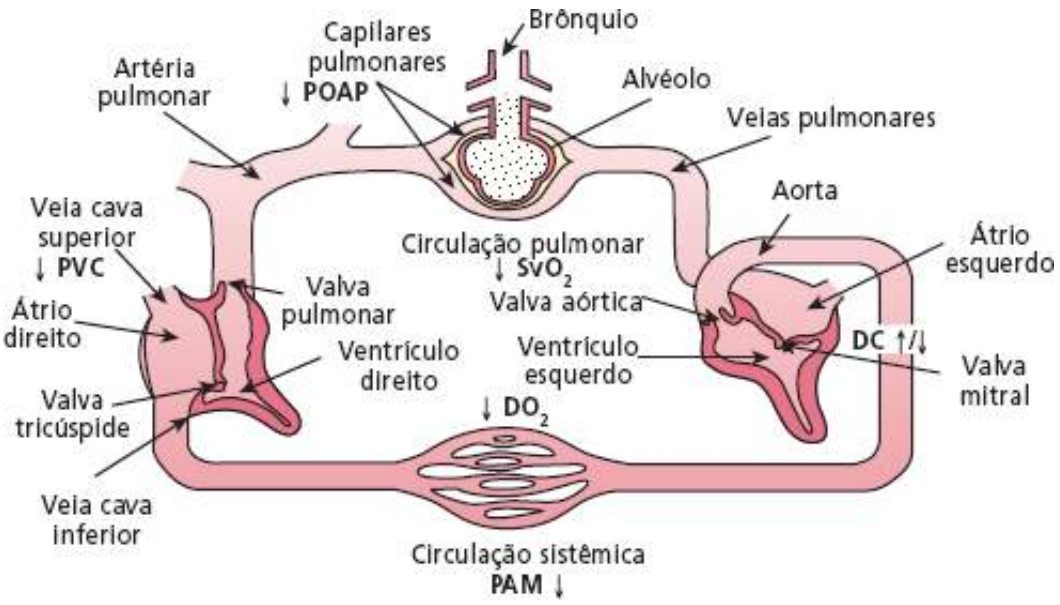

Figura 410.14 Choque anafilático. Esquematização hemodinâmica. ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

- As pressões de enchimento ventricular *(pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar)* estarão *diminuídas* em virtude da instalação da vasodilatação e do aumento do compartimento venoso. Em situações de aumento da resistência pulmonar (em razão de hipoxia e aumento de catecolaminas), poderá desencadear aumento da pressão venosa central e da pressão de oclusão de artéria pulmonar, sem, contudo, haver hipervolemia
- Os *parâmetros de oxigenação tecidual* apresentaram o seguinte comportamento:
  - DO_2 aos tecidos estará *diminuído*
  - VO_2 *tecidual* estará *aumentado* no início, mas poderá diminuir rapidamente na evolução por causa da dependência entre oferta e consumo
  - SvO_2 estará *diminuída* em decorrência do aumento da taxa de extração de oxigênio e hipoxemia
  - A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
- Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

Choque obstrutivo

Esse tipo de choque é caracterizado por uma obstrução a fluxo de sangue em algum ponto da circulação. Os pontos mais frequentes de ocorrência de obstrução são os vasos pulmonares ou a parte direita do coração. A obstrução dos vasos pulmonares por êmbolos (embolismo de pulmão) pode provocar dificuldade de esvaziamento do ventrículo direito. Por outro lado, obstrução do fluxo no ventrículo direito causa diminuição do enchimento do ventrículo direito, como ocorre no tamponamento cardíaco ou no pneumotórax hipertensivo.

▸ **Choque obstrutivo por embolismo pulmonar.** Nesse tipo de choque, a obstrução da pequena circulação por êmbolos causa uma dificuldade de esvaziamento do ventrículo direito, provocando queda do débito cardíaco decorrente da diminuição da pré-carga do coração esquerdo. Caso ocorra grande aumento da pressão em território pulmonar, isso gerará uma sobrecarga pressórica intensa do ventrículo direito, levando o abaulamento do septo ventricular para dentro do ventrículo esquerdo (efeito Berheim) e, como consequência, piora do débito cardíaco. Esse tipo de choque causa uma hipoxia tecidual do tipo estagnante e, com frequência, hipoxia tipo hipoxêmica.

É preciso entender que nem todo embolismo de pulmão provoca choque e que, quando essa condição se instala, algumas características deverão ser consideradas, como tamanho e número de êmbolos, velocidade de instalação e condições associadas.

O *tamanho do êmbolo* é fundamental para o desencadeamento do choque. Os êmbolos maiores obstruem vasos pulmonares maiores, como o tronco da pulmonar e seus ramos, causando dificuldade de esvaziamento do ventrículo direito. Esse mesmo processo fisiopatológico poderá ocorrer quando há embolismo pulmonar por múltiplos êmbolos. Nesse último caso, se houver embolismo múltiplo de *instalação gradual,* o coração direito pode adaptar-se a esse regime de pressão mais elevado. As condições associadas como doença pulmonar prévia e insuficiência cardíaca afetam demais o poder de adaptação do coração aos fenômenos embólicos. Em resumo, o organismo adapta-se melhor a êmbolos pequenos, em pequena quantidade e com velocidade de instalação gradual. Na Tabela 410.6 estão as características hemodinâmicas dos embolismos pulmonares maciço e não maciço.

▸ **Choque obstrutivo por tamponamento cardíaco.** Nesse tipo de choque, ocorre dificuldade de enchimento ventricular direito, levando a uma queda do débito cardíaco decorrente de uma diminuição da pré-carga da parte esquerda do coração. Esse tipo de choque causa uma hipoxia tecidual do tipo estagnante. A apresentação hemodinâmica desse tipo de choque dependerá de fatores como volemia, velocidade de acúmulo de líquido no pericárdio, respostas do sistema nervoso simpático e doenças associadas (insuficiência cardíaca, trauma, insuficiência renal crônica, neoplasia etc.).

Tabela 410.6 Achados hemodinâmicos e de oxigenação tecidual observados habitualmente em embolismo pulmonar.

Variáveis	Embolismo pulmonar não maciço	Embolismo pulmonar maciço
Frequência cardíaca	Normal ou aumentada	Raramente aumentada ou muito aumentada
Pressão arterial média	Normal	Diminuída
Pressão venosa central	Normal*	Aumentada ou raramente normal
Pressão de oclusão da artéria pulmonar	Normal	Normal ou raramente aumentada**
Débito cardíaco	Normal ou raramente aumentado	Diminuído
Resistência vascular pulmonar	Aumentada ou raramente normal	Aumentada
Pressão de artéria pulmonar	Normal ou raramente aumentada	Aumentada***
Oferta de oxigênio (DO_2)	Normal	Diminuída
Consumo de oxigênio (VO_2)	Normal	Diminuído
Saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2)	Normal ou diminuída	Diminuída
Lactato arterial	Normal	Aumentado
Diferença entre a pressão parcial de CO_2 da mucosa gástrica e do sangue arterial	Normal	Aumentada
Diferença entre a pressão parcial de CO_2 do sangue venoso e do sangue arterial	Normal	Aumentada

*Depende da existência ou não de insuficiência tricúspide, hipovolemia e da funcão ventricular direita. **Ocorre raramente, em virtude da disfunção ventricular esquerda importante associada. ***Em algumas situações, a pressão da artéria pulmonar não aumenta muito, pela queda do débito cardíaco.

A *volemia* é um determinante importante na apresentação hemodinâmica. Pacientes hipovolêmicos tendem a

tolerar muito mal o tamponamento, e o choque se instala muito mais rápido que nos pacientes hiper ou normovolêmicos.

A *velocidade de acúmulo de líquidos* é um fator importante na apresentação clínica e hemodinâmica do tamponamento cardíaco. O organismo pode tolerar 1 a 2 ℓ de líquidos, acumulados em semanas ou meses, sem aumentar as pressões intracardíacas de forma importante e, consequentemente, não apresentar choque. No entanto, pacientes que acumulem pequenos volumes (p. ex., 100 mℓ) em minutos a horas podem apresentar instabilidade hemodinâmica rapidamente.

A *resposta do sistema nervoso simpático* pode ser atenuada por fármacos como bloqueadores P-adrenérgicos, vasodilatadores etc. Essa alteração de resposta pode influenciar de maneira importante a hemodinâmica do paciente. É necessário lembrar que, nas fases iniciais do tamponamento cardíaco, há intensa liberação de catecolaminas que evita a hipotensão arterial e, às vezes, induz hipertensão. Portanto, o bloqueio desse sistema pode causar uma hipotensão arterial mais abrupta.

As *doenças coexistentes* (insuficiência cardíaca, trauma, insuficiência renal crônica, neoplasia etc.) pioram em muito a resposta hemodinâmica do paciente, além de piorar o prognóstico.

Os achados hemodinâmicos e de oxigenação encontrados no tamponamento cardíaco são (Figura 410.15):

- A *pressão arterial* pode, de início, estar aumentada em razão da resposta adrenérgica. No entanto, na evolução, tenderá a diminuir (em torno de 90 a 100 mmHg). Outro comportamento da pressão arterial é o aparecimento do pulso paradoxal, definido como a queda da pressão arterial sistólica em mais de 10 mmHg durante a inspiração
- O débito cardíaco estará diminuído
- As pressões de enchimento ventricular (*pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar*) estarão *aumentadas,* tendendo a apresentar valores numéricos próximos. A pressão sistólica da artéria pulmonar costuma ser normal. A pressão diastólica da artéria pulmonar irá se igualar à pressão venosa central. Esse comportamento é denominado equalização das pressões e ocorre por conta do saco pericárdio cheio de líquido e com a pressão aumentada

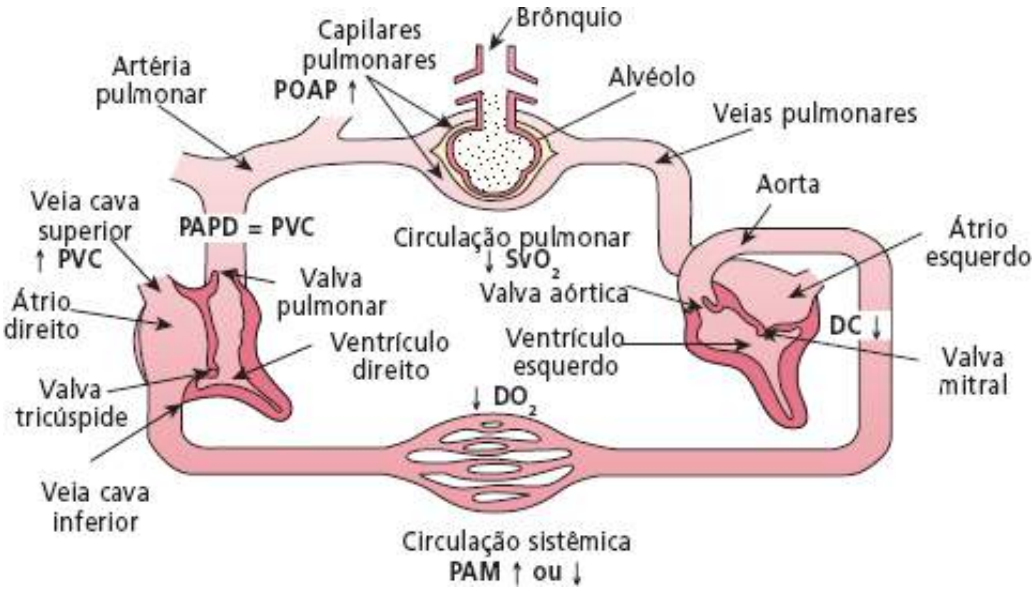

Figura 410.15 Choque obstrutivo – tamponamento. Esquematização hemodinâmica. ↑ = aumentado; ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; PAM = pressão arterial média; PAPD = pressão em artéria pulmonar diastólica; POAP = pressão ocluída de artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa mista de oxigênio.

- A resistência vascular pulmonar poderá estar aumentada se houver hipoxemia e acidose
- Os parâmetros de oxigenação tecidual apresentaram o seguinte comportamento:
  - DO_2 aos tecidos estará *diminuído*
  - VO_2 *tecidual* estará *aumentado* no início, mas poderá diminuir rapidamente na evolução em virtude da dependência entre oferta e consumo
  - SvO_2 estará *diminuída* por conta do aumento da taxa de extração de oxigênio e hipoxemia

- A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (pCO-gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
- Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

Capítulo 411

Monitoramento Hemodinâmico

Maristela Monachini

Introdução

A oferta de oxigênio para as células é função essencial desenvolvida pelos seres aeróbicos, já que a sua falta está inevitavelmente associada à falência das funções celulares e até mesmo a morte do organismo. Para garantir a oferta de oxigênio para os tecidos existe uma interação complexa envolvendo o sistema cardiovascular, os pulmões e o sangue.

Denomina-se disóxia a condição caracterizada por inadequada oxigenação tecidual acarretando níveis de oxigênio tão baixos nas células que impedem a respiração mitocondrial. Disóxia tecidual é o principal fator determinante do surgimento e propagação da falência de múltiplos órgãos em pacientes críticos. Assim a manutenção de perfusão e oxigenação tecidual adequadas têm sido o objetivo principal do suporte hemodinâmico no paciente crítico.

Deste modo, o monitoramento dos parâmetros de perfusão e oxigenação tecidual, preferencialmente por meio de métodos pouco invasivos, e de modo contínuo e em tempo real, tem sido o sonho de médicos intensivistas nas últimas décadas.

Avaliação da perfusão tecidual

Em pacientes críticos, a avaliação da perfusão tecidual inicia-se pelo exame físico, principalmente mediante a observação do nível de consciência, as características da pele (que pode encontrar-se pálida, fria e sudoreica nos casos de choque cardiogênico, ou quente e hiperemiada nos pacientes com choque séptico), e o monitoramento da diurese horária, que fornecem informações indiretas da perfusão cerebral, da pele e renal, respectivamente.

Pressão arterial sistêmica média

Em seguida, procede-se à aferição da pressão arterial sistêmica, que nos pacientes em choque deve ser feita preferencialmente por meio da punção da artéria femoral, pois é a que melhor reflete a pressão na raiz da aorta. A pressão arterial sistêmica medida pelos métodos não invasivos, assim como pelos acessos das artérias radiais ou braquiais, tem grande dissociação em relação a real pressão na raiz de aorta, pois estão sujeitas aos fenômenos de vasoconstrição e vasodilatação periféricas presentes nesses pacientes. Pacientes instáveis hemodinamicamente necessitam de frequentes ajustes das doses de drogas vasoativas, e, nesta situação, o monitoramento da pressão arterial sistêmica média (P_{AM}) de maneira invasiva e contínua é mandatório para que rápidas alterações da P_{AM} possam ser prontamente diagnosticadas e tratadas. Além disto, a punção arterial facilita a coleta sanguínea, particularmente naqueles pacientes em ventilação mecânica que necessitam de várias coletas de sangue arterial para a avaliação dos gases sanguíneos. Nessa situação, a cateterização arterial evita repetidos traumas a uma artéria decorrentes de repetidas punções.

Pressão venosa central

Em 1962 foi introduzido o monitoramento da pressão venosa central (PVC) à beira leito, que foi o primeiro passo importante na avaliação da volemia e função cardíaca de pacientes críticos. Para medir a PVC, utiliza-se um cateter de um ou mais lúmens introduzido através de uma veia periférica ou da punção de uma veia central, até que

a ponta do cateter atinja a veia cava superior. Como a veia cava superior comunica-se diretamente com o átrio direito, a pressão venosa central assim como a pressão do átrio direito (PAD) podem ser medidas continuamente por um transdutor de pressão.

O valor da PVC reflete diretamente a pressão nas grandes veias torácicas. Nos pacientes sem lesão valvar tricúspide, a PVC e a PAD são iguais à pressão diastólica final de ventrículo direito, e representam a pressão de enchimento, ou seja, pré-carga, do ventrículo direito. Esta correlação é possível, porque quando a válvula tricúspide está aberta ao final da diástole, o átrio direito e o ventrículo direito se comunicam livremente, possibilitando que as pressões se equilibrem no final da diástole. Os valores normais da PVC, considerando-se a linha axilar média como a referência para o zero do transdutor, variam de 0 a 8 mmHg. Quando não há disfunção cardíaca, existe uma correlação razoável entre PVC, PAD e a pressão de capilar pulmonar (PCP). A correlação entre PVC e PCP em pacientes com doença arterial coronariana é boa quando há fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo normal (FE > 50%) e quando não há áreas discinéticas ou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Também existe fraca correlação entre PVC e PAD ou PCP em pacientes com doença valvular cardíaca, naqueles com infarto de ventrículo direito ou hipertensão pulmonar.[1] Nessas situações é preferível o monitoramento da PCP, em vez do da PVC, para aferir a volemia e guiar a reposição volêmica.

É importante lembrar que a PVC medida por meio dos transdutores eletrônicos normalmente registra a pressão em milímetros de mercúrio (mmHg). Um método alternativo de aferição da PVC é mediante a coluna de água, sendo então a pressão medida em cm H_2O. Para converter cm H_2O em mmHg, basta dividir o valor obtido por 1,36 (*i. e.* cm H_2O/1,36 = mmHg).

O cateter venoso central também viabiliza a coleta de amostras sanguíneas, principalmente para a gasometria venosa central, que fornece os dados de pressão parcial venosa de oxigênio (PvO_2) e saturação venosa de O2 (SvO_2), informações extremamente importantes para guiar o suporte hemodinâmico de pacientes em choque.

Monitoramento da pressão de artéria pulmonar

Os cateteres de artéria pulmonar possibilitam a medida da pré-carga, da pós-carga e do débito cardíaco, fornecendo dados adicionais para auxiliar nas decisões clínicas. Desde que foram introduzidos na prática clínica em 1970,[2] os cateteres de artéria pulmonar tornaram-se um importante aliado na avaliação e no tratamento de pacientes críticos. Os mais utilizados atualmente são os de 7 F e com quatro lúmens; dois lúmens são utilizados para transmitir sinais de pressão e colher amostras sanguíneas da artéria pulmonar e do átrio direito. Um lúmen é utilizado para a insuflação do balão e o último lúmen conduz um cabo para um termistor localizado na ponta do cateter. O cateter de quatro lúmens torna possível:

- Monitoramento da pressão de artéria pulmonar (PAP, lúmen distal com o balão desinsuflado), da PCP (lúmen distal com o balão insuflado) e da PAD (lúmen proximal) (Figura 411.1)
- Determinação do débito cardíaco mediante a técnica de termodiluição (Tabela 411.1)
- Coleta de amostras sanguíneas da artéria pulmonar e do átrio direito.

Pressão de capilar pulmonar

A pressão de capilar pulmonar (PCP) reflete, com bastante acurácia, a pressão de átrio esquerdo (PAE). Mediante a insuflação do balão da porção distal do cateter de artéria pulmonar, que oclui um ramo da artéria pulmonar, pode-se abolir a pressão diferencial entre os ramos distais da artéria pulmonar em relação à ponta do cateter e os capilares e veias pulmonares, e o átrio esquerdo. Por meio de um sistema de vasos comunicantes, a PCP reflete a PAE. As variações fásicas do traçado de PCP obtido desta maneira são similares às do átrio esquerdo. Durante a diástole do ventrículo esquerdo, e quando não há obstrução da válvula mitral, PAE e pressão diastólica de ventrículo esquerdo (PdVE) têm uma correlação muito próxima. Assim, determinando-se a PCP, uma estimativa da PdVE pode ser obtida.

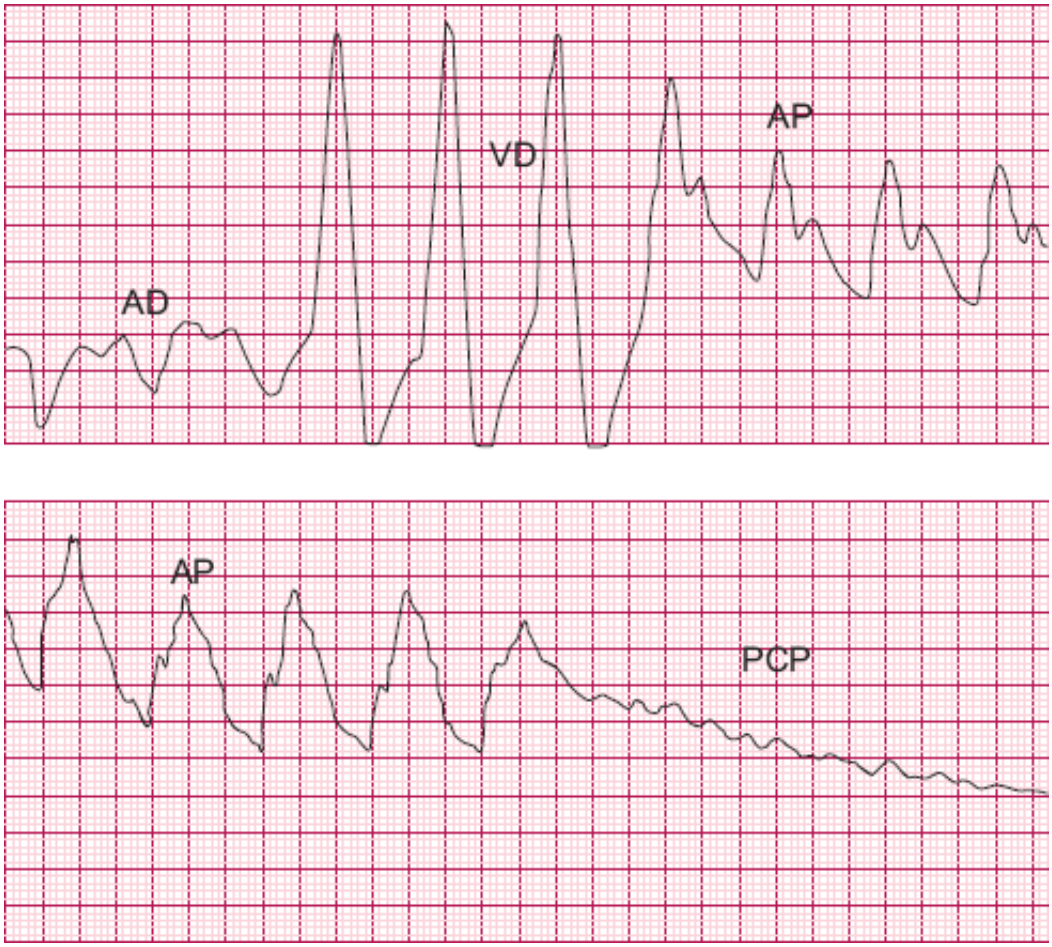

Figura 411.1 Curvas referentes à passagem de cateter de artéria pulmonar mostrando sequencialmente as pressões referentes ao átrio direito (AD), ventrículo direito (VD), artéria pulmonar (AP) e pressão de capilar pulmonar (PCP).

Tabela 411.1 Valores normais dos parâmetros hemodinâmicos medidos e calculados.

Parâmetros hemodinâmicos	Valores normais
Pressão arterial sistêmica (PAS)	
• Sistólica	100 a 140 mmHg
• Diastólica	60 a 80 mmHg
• Média (PAM)	70 a 100 mmHg
Pressão de artéria pulmonar (PAP)	
Sistólica	25 a 35 mmHg
Diastólica	6 a 12 mmHg
Média (PAPm)	15 a 20 mmHg
Pressão média de capilar pulmonar (PCP)	8 a 12 mmHg
Pressão média de átrio direito (PAD)	5 a 10 mmHg
Índice cardíaco (IC) = Débito cardíaco (DC)/superfície corpórea	2,8 a 4,2 ℓ/min/m^2
Índice de volume sistólico (IVS) = IC/frequência cardíaca (FC)	30 a 70 mℓ/m^2
Índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo (ITSVE) = [IVS × (PAM – PCP)] × 0,0136	40 a 65 g – m/m^2
Índice de trabalho sistólico de ventrículo direito (ITSVD) = [IVS × (PAPm – PAD) × 0,0136]	8 a 12 g – m/m^2

Resistência vascular sistêmica (RVS) = [(PAM – PAD)/DC] × 80	900 a 1.400 dinas/seg/cm–5
Resistência vascular pulmonar (RVP) = [(PAPm – PCP)/DC] × 80	150 a 250 dinas/seg/cm–5

No final da diástole, a pressão diastólica de artéria pulmonar (PdAP), a PCP, a PAE e a PdVE são virtualmente idênticas. Uma correlação excelente entre PCP e PAE tem sido demonstrada em pacientes com doença arterial coronariana e doença valvular cardíaca. No entanto, em níveis elevados de PCP (acima de 25 mmHg), existe discrepância entre estas pressões, relacionada com as diferenças entre a complacência das veias pulmonares e do átrio esquerdo.

A ventilação mecânica e a pressão positiva no final da expiração (PEEP) também produzem diferenças variáveis entre a PCP e a PAE. Altos níveis de PEEP aumentam a pressão de átrio direito (PAD), a PAP e as pressões pleurais. Embora, em geral, a PCP tenda a aumentar com o PEEP, diminuição ou não alteração dos valores da PCP também têm sido relatadas. A posição de cateter, a complacência pulmonar, o nível de PEEP, o tipo de ventilação e o nível inicial da PAE contribuem para estas discrepâncias. Com níveis de PEEP abaixo de 10 cm H_2O, as diferenças entre PCP e PAE são mínimas, sendo que as disparidades aumentam com níveis de PEEP superiores a 10 cm H_2O. Em pacientes com ventilação mecânica, a medida da PCP deve ser obtida no final da expiração, quando não existe interferência da pressão positiva inspiratória na medida da PCP (Figura 411.2).

Com o uso de PEEP ou durante a contração da musculatura expiratória, a pressão pleural pode exceder os valores habituais. Embora valores elevados de PEEP (> 10 cm de H_2O) tenham o potencial de interromper a coluna de sangue entre o átrio esquerdo e a ponta do cateter de artéria pulmonar, fazendo com que a PCP reflita a pressão alveolar em vez da PAE, os estudos têm demonstrado que, na maioria dos pacientes (incluindo aqueles com síndrome da angústia respiratória aguda), não existem discrepâncias relevantes entre determinações simultâneas de PCP e PdfVE em valores de PEEP variando de 16 a 20 mmHg. Para a aferição da PCP nestes pacientes, não é recomendada a retirada ou diminuição do PEEP, que pode levar a hipoxia e instabilidade hemodinâmica.

A posição do cateter no tórax e sua relação com o átrio esquerdo são também importantes para a adequada reflexão da PAE quando se mede a PCP. O acesso à PAE na aferição da PCP depende da existência de líquido (sangue) preenchendo os segmentos vasculares entre a ponta do cateter e o átrio esquerdo. O enchimento dos segmentos intermediários (capilares e veias pulmonares) depende da pressão da artéria pulmonar (PAP), da pressão alveolar, da PAE, e da relação hidrostática entre os vasos sanguíneos e o átrio esquerdo. Quando a pressão alveolar excede a PAP e as pressões venosas pulmonares, como na zona I do modelo de West (ápice do pulmão), a microvasculatura é comprimida e o sistema de líquidos deixa de existir. A pressão das vias respiratórias é então transmitida para a porção colapsada da vasculatura pulmonar. O centro do pulmão é a zona II. Nesta zona, a pressão alveolar é maior que a pressão venosa pulmonar, mas é menor do que a PAP, e a microvasculatura pulmonar apresenta-se apenas parcialmente colapsada. As bases pulmonares são a zona III, onde as pressões arteriais e venosas pulmonares são maiores do que a pressão alveolar. Nesta região, a vasculatura pulmonar permanece preenchida por líquido, sem sofrer compressão, refletindo com acurácia a PAE (Figura 411.3). Na posição supina, a maior parte do pulmão encontra-se na zona III, que neste caso corresponde à região posterior dos pulmões. Quando a ponta do cateter encontra-se na zona III, o traçado da PCP geralmente demonstra ondas a e v bem distintas, que correspondem respectivamente à contração atrial e à contração ventricular.

Pressão diastólica de artéria pulmonar

A pressão diastólica de artéria pulmonar (PdAP) é frequentemente utilizada como reflexo da PCP, e portanto também da pressão de enchimento ventricular esquerdo. A PdAP tem uma boa correlação à PCP em pessoas normais e em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou insuficiência ventricular esquerda. A PdAP é geralmente 1 a 2 mmHg mais elevada do que a PCP e a PAE. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, particularmente quando há diminuição da complacência ventricular esquerda, a PdfVE é geralmente maior do que a PdAP.

Em certas condições clínicas, existe significante disparidade entre PdAP e a PCP, e a PdAP nestes casos não reflete a PCP ou a PdfVE. A PdAP é consideravelmente maior do que a PCP em pacientes com hipertensão arterial

pulmonar pré-capilar. O aumento da resistência vascular pulmonar, independentemente da causa, está associado ao aumento da PdAP. Se a PdAP excede o PCP em mais de 4 a 5 mmHg, aumento da resistência vascular pulmonar deve ser suspeitado. A diferença entre a PdAP e a PCP também reflete a magnitude do aumento da resistência vascular pulmonar. A resistência vascular pulmonar está elevada em pacientes com hipertensão arteriolar pulmonar, assim como hipertensão pulmonar primária, hipertensão pulmonar secundária ao tromboembolismo pulmonar, *cor pulmonale* agudo e crônico, em alguns casos de hiperfluxo pulmonar (como *shunt* esquerda para direita), síndrome de Eisenmenger, hipoxia, alguns casos de elevação crônica da pressão venosa pulmonar (doença valvular cardíaca, insuficiência crônica de ventrículo esquerdo) e obstrução venosa pulmonar.

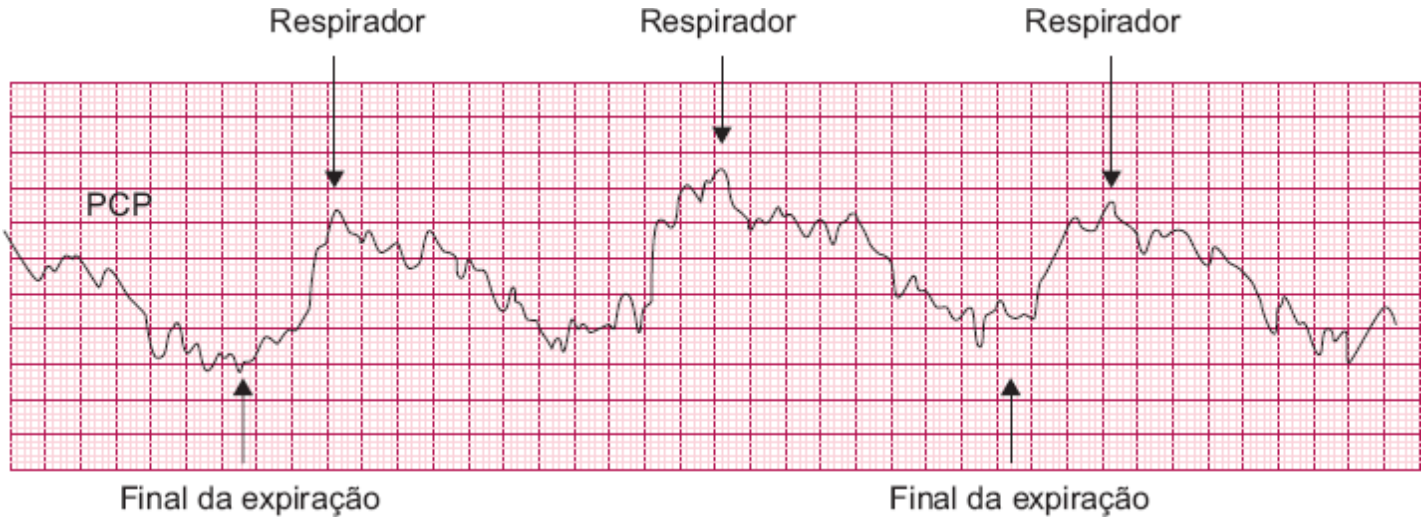

Figura 411.2 Oscilação da curva de pressão de capilar pulmonar (PCP) em paciente com ventilação mecânica com pressão positiva. O ponto ideal para aferição da PCP é ao final da expiração.

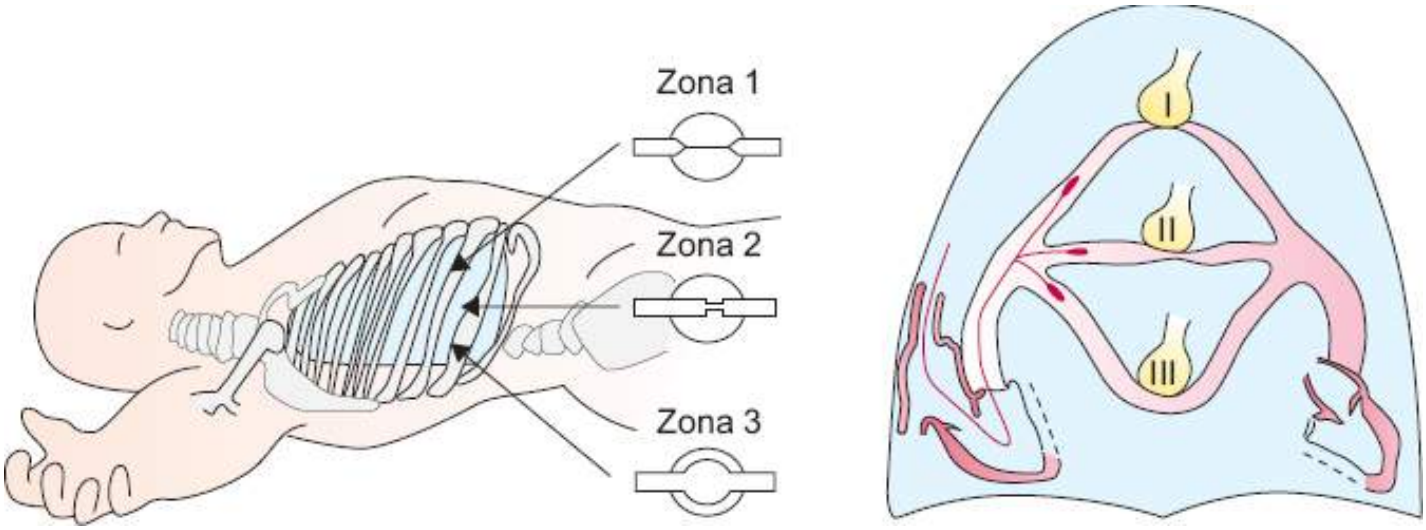

Figura 411.3 Representação esquemática do pulmão de um paciente deitado. Na zona 1, a pressão alveolar é maior do que a pressão de capilar pulmonar (PCP), que se encontra colabado. Nesta região, o orifício distal do cateter de artéria pulmonar sente apenas a pressão intra-alveolar. Na zona 2, os capilares pulmonares estão parcialmente colabados, não possibilitando a acurácia das medidas de PCP. Na zona 3, a pressão intravascular excede a pressão intra-alveolar, e os capilares pulmonares estão totalmente abertos, viabilizando a medida correta da PCP.

Havendo taquicardia excessiva, a PdAP é maior do que a PCP. No momento de colocação do cateter de artéria pulmonar, a diferença entre a PdAP e a PCP deve ser anotada. Se não houver diferenças significantes (< 4 mmHg), a PdAP poderá ser monitorada em vez da PCP, para se estimar a pressão de enchimento ventricular esquerdo.

Pressão diastólica final de ventrículo esquerdo

Uma grande vantagem do cateter de artéria pulmonar é possibilitar o acesso às pressões do lado esquerdo do coração, especificamente a PAE e a pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PdfVE), mediante punção venosa realizada à beira leito.

A pressão de enchimento ventricular esquerdo é uma pressão transmural, que é a diferença entre a pressão de distensão no final da diástole (PdfVE) e a pressão extramural resistindo ao seu enchimento. As pressões intrapericárdicas e intrapleurais e a complacência pulmonar contribuem para esta resistência. Com pressões intrapericárdica e intrapleural normais (negativas ou iguais a zero), a PdfVE reflete a pressão de enchimento ventricular esquerdo. Por outro lado, pressões elevadas intrapericárdicas e intrapleurais são associadas a elevação passiva das pressões nas câmaras cardíacas, incluindo o ventrículo esquerdo. No entanto, as pressões transmurais não se alteram concomitantemente. Como a PCP aumenta em paralelo com a PdfVE, esta não pode ser utilizada para se estimar a pressão de enchimento ventricular esquerdo nestas circunstâncias.

A PCP também não reflete a pressão de enchimento ventricular esquerdo em pacientes com estenose ou insuficiência mitral significativas. Nestes casos, a PCP é normalmente superior à PdfVE. Ao contrário, quando há hipertrofia do ventrículo esquerdo e diminuição da complacência ventricular esquerda, como, por exemplo, em pacientes com estenose aórtica, hipertensão arterial sistêmica ou miocardiopatia hipertrófica, a PdfVE pode ser consideravelmente maior que a PCP.

Débito cardíaco

A técnica da termodiluição é a mais utilizada para aferição do débito cardíaco (DC) em pacientes críticos. O princípio da termodiluição para aferição do DC foi descrito em 1954, e passou a ser utilizado clinicamente em 1972, com a associação da termodiluição ao cateter de artéria pulmonar. Esta técnica é baseada no princípio da diluição do indicador, onde 10 mℓ de uma solução cristaloide em temperatura ambiente são injetados na corrente sanguínea em velocidade contínua e em triplicata através do lúmen localizado no átrio direito. Um termistor distal, localizado na artéria pulmonar, transmite para o computador as alterações de temperatura ocorridas pela solução em contacto com a temperatura corpórea. Estes dados são admitidos pelo computador que constrói e integra uma curva, calculando o valor do DC em litros/minuto. Quanto maior a velocidade com que a solução é levada através do fluxo sanguíneo até o termistor distal, maior é o débito cardíaco. A relação inversa também é verdadeira, ou seja, quanto menor a velocidade, menor é o débito (Figura 411.4).

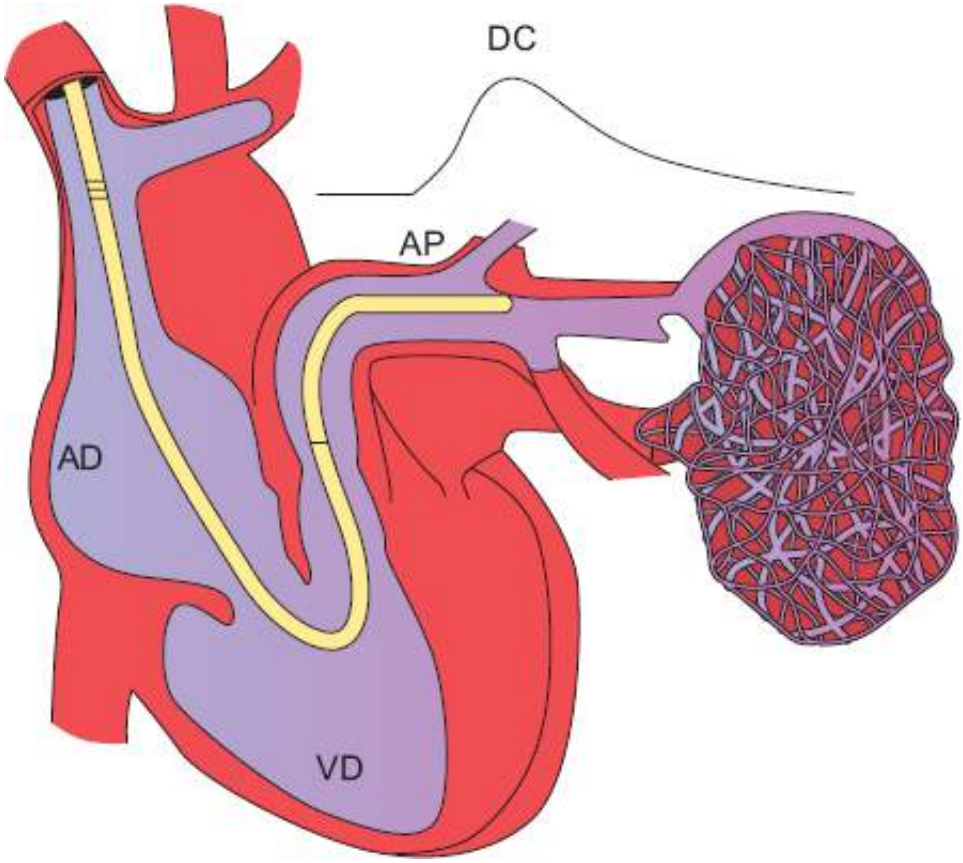

Figura 411.4 Aferição do débito cardíaco (DC) utilizando-se o método da termodiluição. São injetados 10 mℓ de solução cristaloide em temperatura ambiente através do átrio direito (AD), que se misturam completamente com o sangue no ventrículo direito (VD). O fluxo sanguíneo resfriado pela solução é então transportado até o termistor localizado próximo da ponta do cateter, na artéria pulmonar (AP). A variação de temperatura é sentida pelo termistor e transmitida para o computador, que constrói uma curva. O cálculo da integral desta curva corresponde ao débito cardíaco (DC).

Em pacientes com insuficiência tricúspide grave, arritmias cardíacas e *shunts* intracardíacos, a medida do DC pode não ser confiável.

Novos cateteres de artéria pulmonar têm a adição de um quinto lúmen contendo dois filamentos de fibras ópticas, para medir continuamente a SvO_2. Além disso, novas técnicas foram incorporadas aos cateteres de artéria pulmonar fluxo dirigível para determinação do débito cardíaco contínuo (DCC).

A aferição do DCC baseada no princípio da termodiluição foi possível mediante a incorporação de um filamento térmico de 10 cm que envolve o cateter e fica no nível do ventrículo direito. Esta nova tecnologia utiliza alterações na temperatura sentidas pelo termistor distal para determinar o fluxo sanguíneo, mas, em vez de utilizar injeções de solução cristaloide, pulsos térmicos de pequena energia (7,5 W) são enviados pelo computador, levando ao aquecimento do cateter e do sangue ao redor (a temperatura do cateter permanece sempre abaixo de 44°C, não havendo, deste modo, efeitos deletérios para o miocárdio ou para os componentes sanguíneos). O termistor localizado na ponta distal do cateter sente as pequenas alterações da temperatura sanguínea, que se eleva em contato com o filamento térmico. O DCC é computado por meio da equação de conservação da energia, sendo atualizado a cada 30 s, e o monitor apresenta a sua tendência a cada 3 a 6 min. Desta maneira, a medida do DC não é contínua e em tempo real, e sim contínua e quase em tempo real.

A correlação do DCC com o método clássico da termodiluição (débito cardíaco intermitente [DCI]) é muito boa (r = 0,86) (Figura 411.5), tendo as vantagens da menor intervenção do usuário, de não haver necessidade da infusão de volume e de possibilitar a análise contínua do débito cardíaco.

Um novo cateter de artéria pulmonar foi introduzido nos anos 1990 na prática clínica, sendo capaz de aferir a fração de ejeção de ventrículo direito (FEVD) e de calcular o volume diastólico final de ventrículo direito (VdfVD). O conhecimento da função ventricular direita em várias situações clínicas pode esclarecer dados hemodinâmicos importantes no paciente crítico, principalmente no entendimento da interdependência ventricular, e da função cardíaca global, em pacientes com doença cardiopulmonar.

De acordo com a lei de Frank-Starling, o ventrículo direito tem capacidade de receber grandes quantidades de volume, com pequenas variações de pressão, ao contrário do ventrículo esquerdo, que sofre maiores alterações de pressão, com pequenas variações de volume. A medida do VdfVD parece refletir melhor a pré-carga do VD, quando comparado com a medida da pressão de enchimento ventricular direita (PVC), possibilitando melhor avaliação das necessidades de líquido no paciente crítico. Este novo cateter é equipado com um termistor de resposta rápida na sua porção distal, que possibilita a medida das alterações de temperatura da artéria pulmonar a cada batimento cardíaco. Por meio de um cabo que capta o sinal do eletrocardiograma e transmite para o computador (Vigilance Monitor, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA), precisa-se o ponto exato da sístole, em que está sendo captado o sinal. Mediante a estimativa acurada das alterações de temperatura que ocorrem entre os consecutivos batimentos cardíacos durante a porção logarítmica do decaimento da curva enquanto ocorre o retorno à temperatura basal, o computador pode calcular a temperatura residual e converter este cálculo em fração de ejeção de ventrículo direito (FEVD). O índice de volume sistólico (calculado pela divisão do índice cardíaco pela frequência cardíaca – IVS = IC/FC) pode ser dividido pela fração de ejeção, possibilitando o cálculo do índice de volume diastólico de VD (IVdfVD). Subtraindo-se o IVS do IVdfVD, obtém-se o índice de volume sistólico final de VD (IVsfVD). Assim, esta nova tecnologia, incorporada ao cateter de artéria pulmonar, viabiliza os cálculos repetitivos da FEVD e dos volumes sistólicos e diastólicos de VD.

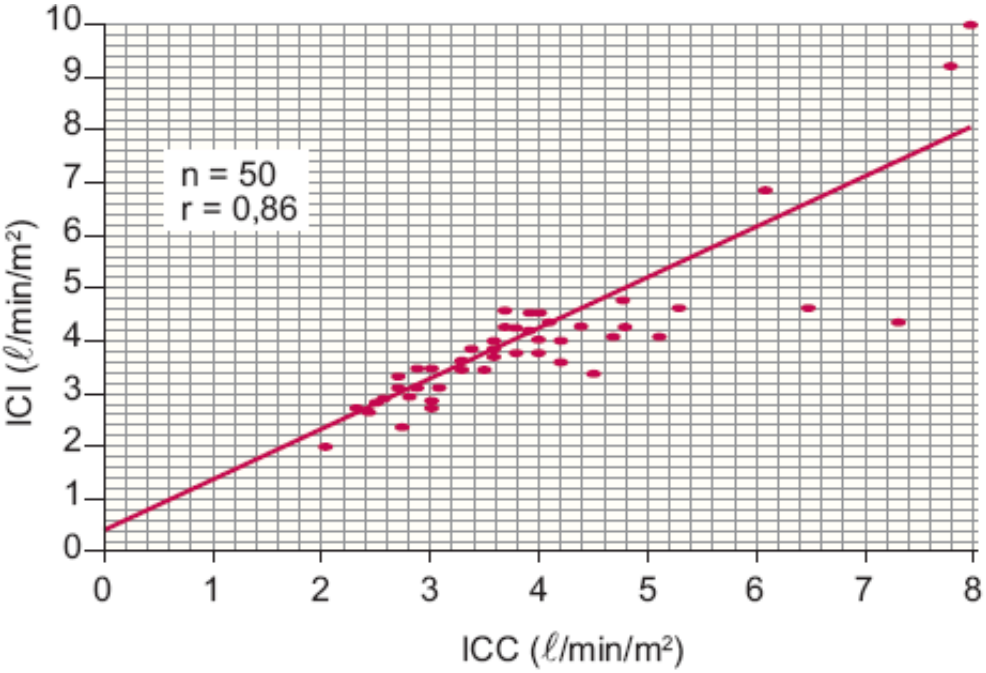

Figura 411.5 Curva de correlação de pontos entre índice cardíaco contínuo (ICC) e índice cardíaco intermitente (ICI), em pacientes com choque internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Este cateter é especialmente útil nos pacientes:

- Com hipertensão pulmonar
- Com disfunções ventricular direita (p. ex., infarto de ventrículo direito) e/ou esquerda
- Em ventilação mecânica com níveis de PEEP elevado, que alteram a medida da pressão de capilar pulmonar
- Com insuficiência hepática e instabilidade hemodinâmica.

$$IVS = IC/FC \text{ (nl – 30 a 65 m}\ell\text{/bat/m}^2\text{)}$$

$$FEVD = IVS/IVdfVD \text{ (nl – 40\%)}$$

$$IVdfVD = IVS/FEVD \text{ (nl – 60 a 100 m}\ell\text{/m}^2\text{)}$$

$$IVsfVD = IVdfVD - IVSVD \text{ (nl – 30 a 60 m}\ell\text{/m}^2\text{)}$$

Monitoramento contínuo da saturação venosa de oxigênio

O transporte de oxigênio é definido como o balanço total entre a oferta e a demanda de oxigênio. A demanda de oxigênio é mais difícil de ser calculada. Na maior parte das situações clínicas, a demanda de oxigênio é igual ao consumo de oxigênio (VO_2), que é a quantidade de oxigênio realmente utilizada pelo paciente.

O consumo de oxigênio é definido pela equação de Fick como:

$$VO_2 = DC \times \text{hemoglobina sérica (Hb)} \times 13{,}8 \times (\text{saturação arterial de oxigênio } [SaO_2] - SvO_2)$$

A partir da equação de Fick, calcula-se a SvO_2 como sendo a diferença entre oferta e o consumo de oxigênio ($SvO_2 = TO_2 - VO_2$); ($TO_2 = CaO_2 \times DC \times 10$). Portanto, a SvO_2 depende de quatro determinantes primários: DC, Hb, saturação da oxi-hemoglobina e VO_2 de oxigênio. Aumentos não compensados do VO_2, ou queda do DC, da concentração da hemoglobina ou da SvO_2, reduzem a SvO_2. Por outro lado, aumento da oferta de oxigênio, além das alterações do VO_2, elevam a SvO_2.

Em 1980 os cateteres de artéria pulmonar sofreram a sua principal modificação, desde que a termodiluição para aferição do DC havia sido introduzida em 1972. Foram incorporados ao cateter dois filamentos de fibras ópticas, que transmitem e recebem ondas estreitas de luz de espectro vermelho e infravermelho, refletindo as características da hemoglobina total e da oxi-hemoglobina. Quando as células vermelhas passam pelo sensor do cateter de artéria

pulmonar, a luz é refletida de volta para o transdutor de fibra óptica, que transmite a informação para um microprocessador. O computador interpreta o sinal e calcula a diferença entre a hemoglobina total e a oxi-hemoglobina e, desta maneira, afere os níveis de SvO_2 nos últimos 5 s; o monitor mostra uma média atualizada a cada segundo.

Aplicações clínicas | Análise das curvas e oximetria

Em pacientes críticos, as medidas das pressões intracardíacas e do DC, obtidas mediante monitoramento hemodinâmico à beira leito, auxiliam no diagnóstico e no manuseio de várias condições fisiopatológicas associadas a alteração da função ventricular (Tabela 411.2). Além disso, a determinação dos índices hemodinâmicos fornece informações a respeito do prognóstico em alguns pacientes críticos.

Além dos valores numéricos, a análise cuidadosa das curvas hemodinâmicas auxilia no diagnóstico e no tratamento destes pacientes. Em pacientes com insuficiência mitral aguda, como, por exemplo, decorrente de complicação mecânica de infarto agudo do miocárdio ou de ruptura de cordoalhas em pacientes com prolapso de válvula mitral, pode-se observar aumento da onda *v* (que corresponde à contração ventricular), na curva de capilar pulmonar (Figura 411.6). A onda *v* na curva de átrio direito corresponde a insuficiência tricúspide.

Comunicação interventricular pode ser diagnosticada pela detecção de aumento da saturação de oxigênio no nível de ventrículo direito e artéria pulmonar, quando comparados com a amostra sanguínea em átrio direito (Figura 411.7). Saltos oximétricos, ou seja, diferenças de saturação de oxigênio superiores a 10%, confirmadas em duas amostras diferentes, com coletas simultâneas de gasometria de átrio direito e artéria pulmonar, são diagnósticas de comunicação interventricular.

Quando ocorre equalização das pressões no átrio direito, na artéria pulmonar e capilar pulmonar, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre as seguintes condições clínicas: tamponamento cardíaco, infarto de ventrículo direito com insuficiência ventricular direita, insuficiência ventricular direita secundária a tromboembolismo pulmonar, insuficiência tricúspide importante, pericardite constritiva ou miocardiopatia restritiva (Figura 411.8).

Indicações, riscos e benefícios do monitoramento hemodinâmico

Embora os benefícios da cateterização cardíaca direita à beira leito sejam inegáveis, pois possibilitam entender e diagnosticar a fisiopatologia cardiopulmonar, bem como ter acesso à gravidade das anormalidades hemodinâmicas e à resposta às intervenções terapêuticas, sua utilidade é questionável, particularmente em relação aos seus potenciais riscos.[3,4,5]

Tabela 411.2 Diagnóstico diferencial das condições fisiopatológicas associadas a instabilidade hemodinâmica.

Condição hemodinâmica	DC	PAD	PCP	PdAP-PCP	RVS	RAP
Choque hipovolêmico	Baixo	Baixa	Baixa	nl	nl ou ↑	nl ou ↑
Insuficiência ventricular esquerda (com ou sem choque)	Baixo	nl ou ↑	↑	nl	↑	nl ou ↑
Insuficiência ventricular direita	Baixo	↑	nl ou ↑	nl ou ↑	nl	nl ou ↑
Tamponamento cardíaco	Baixo	↑	Elevada	nl	↑	↑
Insuficiência mitral aguda	Baixo	↑ ou nl	↑ com onda v apiculada	nl	↑	↑
Comunicação interventricular aguda	Baixo	↑	↑	nl	↑	↑

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

Choque séptico	Alto	Baixa	Baixa	nl ou ↑	Baixa	nl ou ↑
Síndrome da angústia respiratória do adulto	Alto ou Baixo	nl ou Alta	nl	↑	nl, baixa ou ↑	↑
Tromboembolismo pulmonar	Baixo	Alta	nl	↑	↑	↑

DC = débito cardíaco; PAD = pressão média de átrio direito; PCP = pressão média de capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; RAP = resistência vascular pulmonar; nl = normal; ↑ = elevada.

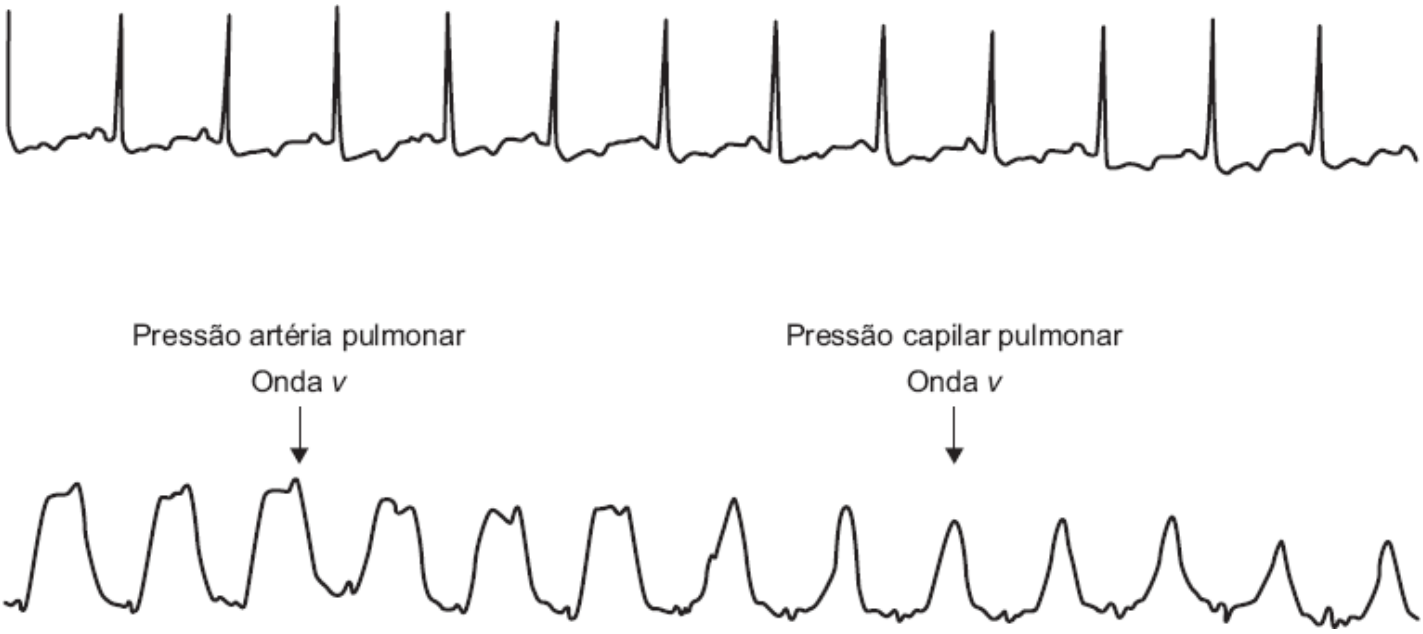

Figura 411.6 Onda *v* gigante na análise da curva de pressão de capilar pulmonar (PCP) em paciente com insuficiência mitral aguda pós-infarto agudo do miocárdio.

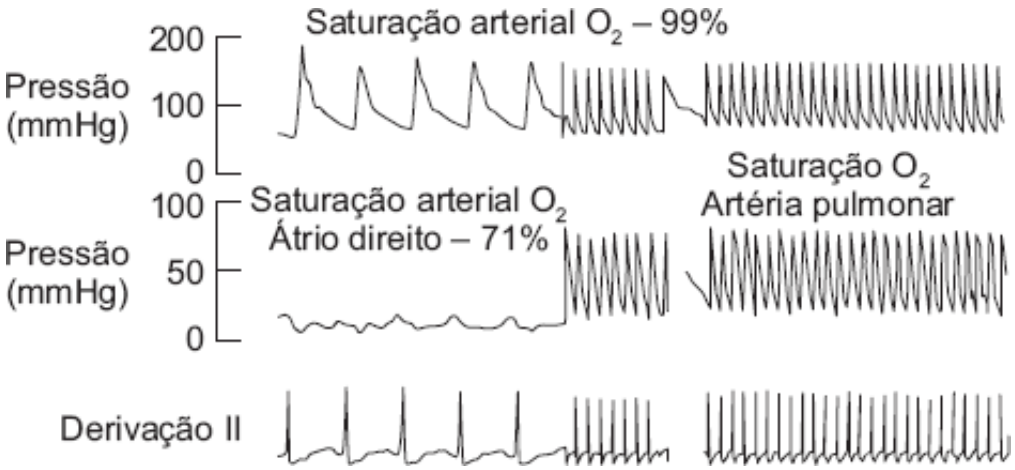

Figura 411.7 Exemplo de comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio. Observa-se diferença de oximetria entre a artéria pulmonar e o átrio direito de 22%; O_2 = oxigênio; art. pulmonar = artéria pulmonar; derivação II = derivação D II do eletrocardiograma.

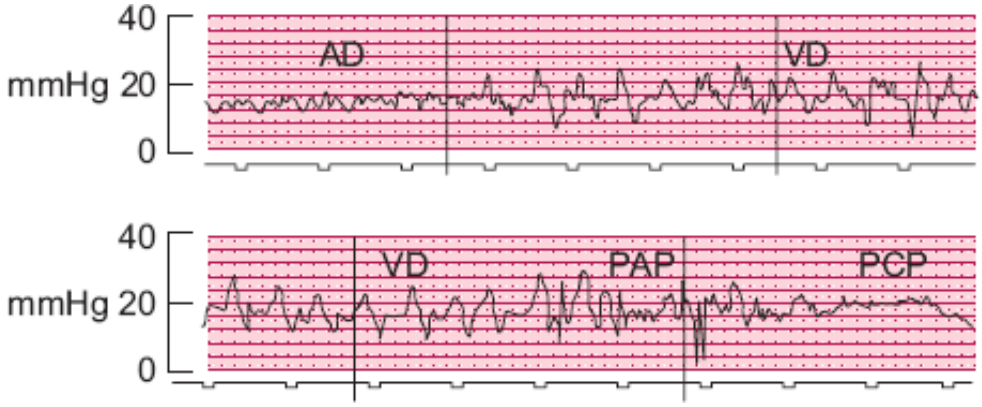

Figura 411.8 Equalização de pressões. AD = átrio direito; VD = ventrículo direito; PAP = pressão de artéria pulmonar; PCP = pressão de capilar pulmonar.

É muito importante ressaltar que o cateterismo de artéria pulmonar é um guia terapêutico, e não uma intervenção terapêutica. Deve ser utilizado para o entendimento e auxílio no diagnóstico da fisiopatologia de base, das anormalidades hemodinâmicas e na avaliação da terapêutica empregada.

Monitoramento hemodinâmico em pacientes clínicos

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a falta de correlação dos subgrupos hemodinâmicos com os clínicos foi superior a 20%.[6] Em um estudo prospectivo, comparando-se diagnóstico clínico e dados hemodinâmicos, a predição correta para DC foi 71% e, para PCP, apenas 62%.[7]

Vários estudos têm relatado que em pacientes críticos em unidades de terapia intensiva clínicas e cirúrgicas, o diagnóstico clínico dos dados hemodinâmicos é impreciso em um grande número de pacientes. Muitos estudos têm relatado que o monitoramento hemodinâmico auxilia na seleção da terapêutica apropriada. Connors[8] demonstrou que a informação obtida mediante a cateterização da artéria pulmonar foi responsável pela alteração da terapêutica em 48% dos pacientes estudados. Eisenberg descreveu alteração do esquema terapêutico em 50% dos pacientes,[9] e Boyd reportou mudança da terapêutica em 35% dos casos.[10] Portanto, o monitoramento hemodinâmico é útil não apenas na escolha da terapêutica, mas também na avaliação da resposta à terapêutica instituída, possibilitando alterações apropriadas sempre que for o caso, de uma maneira objetiva, precisa e rápida. O monitoramento hemodinâmico é particularmente útil quando a combinação de agentes inotrópicos, pressóricos e vasodilatadores é necessária, durante o manuseio do estado de baixo débito cardíaco ou hipotensão.

Se o prognóstico dos pacientes críticos é influenciado pelo monitoramento hemodinâmico, ainda não está bem estabelecido. No entanto, o impacto sobre o prognóstico por qualquer intervenção terapêutica depende da eficácia da terapêutica e se há viabilidade de um tratamento efetivo para corrigir a doença de base. A cateterização da artéria pulmonar não tem um efeito direto terapêutico, mas apenas fornece informações a respeito da gravidade das anormalidades hemodinâmicas e auxilia na seleção da terapêutica e no acesso aos resultados da terapêutica. Experiência é necessária para a interpretação dos dados e o uso da informação no manuseio adequado de pacientes críticos.

No entanto, até o presente momento, não foram realizados estudos randomizados em grande escala, em cada um dos subgrupos de pacientes nos quais o monitoramento hemodinâmico é frequentemente utilizado. Além disso, com a viabilidade do ecocardiograma transtorácico, transesofágico e Doppler, informações anatômicas e fisiológicas, incluindo as medidas estimadas das pressões intracardíacas e do débito cardíaco, podem ser obtidas de uma maneira não invasiva, mesmo em pacientes críticos. A determinação concomitante da hemodinâmica e da ecocardiografia frequentemente oferece melhor entendimento dos mecanismos anatômicos e fisiopatológicos envolvidos na hipotensão e nos estados de baixo débito cardíaco. Com base nas informações disponíveis até o presente momento, várias diretrizes práticas têm sido propostas.

Resumidamente, as principais indicações para o monitoramento hemodinâmico fundamentadas nas recomendações dessas diretrizes são:

- Choque cardiogênico
- Choque hipovolêmico
- Complicações mecânicas infarto agudo do miocárdio:
  - Infarto de ventrículo direito com hipotensão, não responsiva à expansão volêmica
  - Edema agudo de pulmão refratário
  - Tamponamento pericárdico
- Insuficiência cardíaca (IC):
  - Diferenciação entre choque cardiogênico e não cardiogênico
  - Diferenciação entre edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico
  - Monitoramento da terapêutica em IC grave
  - Avaliação pré-transplante cardíaco: análise da hipertensão pulmonar e resposta a vasodilatadores
- Choque séptico:

- Pacientes que não respondem à reanimação agressiva inicial com líquido e baixas doses de inotrópicos e vasoconstritores
- Hipertensão pulmonar:
  - Diagnóstico diferencial de hipertensão pulmonar pré-capilar e pós-capilar
  - Avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar
  - Seleção de vasodilatadores para uso a longo prazo dependendo da resposta hemodinâmica aguda
  - Manuseio perioperatório de receptores de transplante pulmonar
- Monitoramento hemodinâmico perioperatório em cirurgia cardíaca:
  - Diagnóstico das causas de baixo débito cardíaco
  - Diferenciação entre disfunção ventricular direita e esquerda
  - Confirmação de tamponamento pericárdico
- Monitoramento hemodinâmico em cirurgia cardíaca:
  - Diagnóstico de causas de baixo débito cardíaco
  - Diferenciação entre disfunção ventricular direita e esquerda
  - Monitoramento da terapêutica na síndrome de baixo débito cardíaco
- Cirurgia não cardíaca
  - Manuseio perioperatório de pacientes com disfunção ventricular ou pneumopatia descompensada, que serão submetidos a cirurgia de grande porte, com possibilidade de instabilidade hemodinâmica.

Monitoramento hemodinâmico em pacientes cirúrgicos

Em relação aos pacientes cirúrgicos, os dados do monitoramento hemodinâmico com cateter de artéria pulmonar são responsáveis pela alteração da terapêutica de 30 a 62% dos casos. Destes, modificações do tratamento foram consideradas importantes em 25% dos casos.

Em alguns relatos de séries de casos não randomizados, o cateterismo de artéria pulmonar realizado no pré-operatório foi associado a cancelamento ou modificação do procedimento cirúrgico; os investigadores, então, concluíram que o monitoramento com cateter de artéria pulmonar pode evitar mortalidade. Não há diferença entre o monitoramento realizado doze ou três horas antes do procedimento. O cateterismo de artéria pulmonar nos pacientes de risco pode ser realizado imediatamente antes do procedimento cirúrgico, desde que as pressões de enchimento e o índice cardíaco sejam otimizados antes do início do procedimento, diminuindo, deste modo, a incidência de insuficiência renal e de complicações cardiovasculares no período perioperatório.

Os pacientes que mais se beneficiam do monitoramento hemodinâmico perioperatório são os que têm doença cardíaca ou pulmonar, aqueles com insuficiência renal e que serão submetidos a cirurgia de grande porte, com maior risco de instabilidade hemodinâmica.

Vigileo ou FloTrac

O Vigileo ou FloTrac faz uma análise da curva de pressão derivada da linha arterial e correlaciona a alteração da pressão de pulso ao volume sistólico usando os dados demográficos do paciente e ajustando-os à complacência vascular. Desta maneira, calcula os valores do débito cardíaco contínuo. Este método tem boa correlação ao débito cardíaco contínuo.[11]

Transporte de oxigênio, relação oferta-consumo de O_2 e hipoxia tecidual

Apesar de o oxigênio (O_2) ser o elemento mais abundante na superfície da terra, não se dissolve facilmente em água, não sendo então possível o seu estoque nos tecidos. Desta maneira, a oxigenação tecidual periférica e o metabolismo oxidativo dependem primariamente da oferta constante de oxigênio para a corrente sanguínea. Os mecanismos que controlam a distribuição do oxigênio não estão completamente esclarecidos, mas envolvem mecanismos de difusão e convecção. O transporte de O_2 por convecção é o responsável pelo transporte maciço em nível pulmonar e sanguíneo e é mediado por processos consumidores de energia e geradores de fluxo no nível de

árvore traqueobrônquica e circulação. Por outro lado, o transporte por difusão é o transporte passivo por intermédio do gradiente de concentração ao longo de várias barreiras como a membrana alveolocapilar e ao longo da matriz extracelular entre os capilares teciduais e as células, até chegar à mitocôndria no intracelular. A quantidade de oxigênio que se difunde depende normalmente da distância e do gradiente de tensão do O_2.

A oferta de oxigênio tissular (TO_2) diz respeito à quantidade de oxigênio no sangue arterial multiplicada pela capacidade de ofertar essa quantidade de oxigênio aos tecidos no decorrer de um minuto, ou seja, o débito cardíaco. Assim, a oferta pode ser expressa pela fórmula:

$$TO_2 = CaO_2 \times DC \times 10 – (VN: 700 \text{ a } 1.400 \text{ m}\ell/\text{min})$$

Por sua vez, o conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) é definido como o somatório da quantidade de oxigênio que se encontra ligada à hemoglobina e a quantidade de oxigênio que circula dissolvida no plasma, sendo representado pela fórmula:

$$CaO_2 = (Hb \times 1{,}34) \times Sat\ AO_2 + (PaO_2 \times 0{,}0031)\ (VN: 16 \text{ a } 22\ \text{m}\ell/O_2\ \text{d}\ell\ \text{sge})$$

Em que: 1,34 é uma estimativa da capacidade de ligação do oxigênio à hemoglobina e 0,0031 é o coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma.

Se for obtida uma amostra de sangue venoso misto da extremidade distal do cateter de artéria pulmonar, será possível uma estimativa do conteúdo venoso de O_2, o qual é representado pela fórmula:

$$CvO_2 = (Hb \times 1{,}34) \times Sat\ VO_2 + (PvO_2 \times 0{,}0031)\ (VN: 12 \text{ a } 17\ \text{m}\ell/O_2\ \text{d}\ell\ \text{sge})$$

Os conteúdos de oxigênio são dependentes principalmente da hemoglobina e de sua saturação, pois a quantidade de O_2 que se encontra dissolvida no plasma é bastante inferior à ligada à hemoglobina.

A diferença entre o conteúdo arterial e venoso de oxigênio fornece uma estimativa da extração periférica de O_2 e é dada pela fórmula:

$$C\ (a – v)\ O_2 = CaO_2 – CvO_2\ (VN: 3{,}5 \text{ a } 5{,}5\ \text{m}\ell\ O_2/\text{d}\ell\ \text{sangue})$$

Estados hiperdinâmicos ou sépticos cursam geralmente com baixos valores de diferença arteriovenosa (por baixa extração), ao passo que estados hipodinâmicos como disfunção cardíaca ou choque hemorrágico cursam com valores de $C(a – v)O_2$ elevados.

A quantidade de oxigênio consumida globalmente pelo organismo dá origem ao termo consumo de O_2 (VO_2). Esta variável pode ser mensurada de maneira indireta, por meio da estimativa dos gases inspirados e expirados ou dos dados obtidos pelo cateter de artéria pulmonar. A fórmula para calcular o consumo de O_2 é:

$$VO_2 = C(A – V)\ O_2 \times DC \times 10\ (VN: 180 \text{ a } 280\ \text{m}\ell/\text{min})$$

O consumo do oxigênio é mediado pela demanda metabólica e não pela oferta de O_2 em condições normais. Deste modo, quando ocorre queda da oferta de O_2 nos tecidos, há um incremento na extração de oxigênio (EO_2), com o objetivo de manter inalterado o consumo. A extração de O_2 é definida como a relação entre o O_2 consumido e o O_2 ofertado:

$$EO_2 = VO_2/TO_2\ (VN: 0{,}23 \text{ a } 0{,}32)$$

Em circunstâncias normais, quedas no TO_2 são acompanhadas por relativa manutenção do VO_2 em níveis constantes (fase de *plateau*) (Figura 411.9 – reta A). Esta é a fase denominada de desacoplamento do consumo em relação à oferta. Se ocorre uma queda da TO_2 abaixo do seu limite crítico (TO_2 crit), o VO_2 passa a ser regulado pela oferta de O_2 (TO_2), e, consequentemente, o consumo também cai, constituindo a fase de acoplamento TO_2/VO_2. A partir daí, instala-se um déficit de oxigênio, com deflagração de metabolismo anaeróbico, produção aumentada de lactato e acidose metabólica pela hipoxia tecidual. Se o déficit de oxigênio for muito prolongado ou intenso, os estoques intracelulares de ATP diminuem significativamente, levando à despolarização da membrana, perda de sua integridade e morte celular.

A extração de oxigênio pode ser aumentada mediante a redistribuição de fluxo sanguíneo interórgãos e intraórgãos. Por outro lado, em circunstâncias como sepse e SDRA, pode ocorrer dependência patológica TO_2/VO_2 (Figura 411.9 – reta B). Nessas condições, a dificuldade de redistribuir o fluxo sanguíneo e de aumentar a densidade de perfusão dos capilares dentro dos tecidos pode levar ao bloqueio da extração de O_2. Com efeito, uma habilidade diminuída de extrair oxigênio tem sido demonstrada em modelos animais de sepse. Assim, quedas na TO_2 nas condições citadas se acompanham de quedas concomitantes do VO_2, e o VO_2 parece depender do TO_2 mesmo em altas quantidades de oferta O_2. Após os primeiros estudos que demonstraram de modo aparentemente inequívoco esta "dependência patológica", atualmente parece mais consensual a visão de que essa relação poderia tratar-se de algo artefatual, derivada do meio de aferição dos dados, o assim chamado "acoplamento matemático".

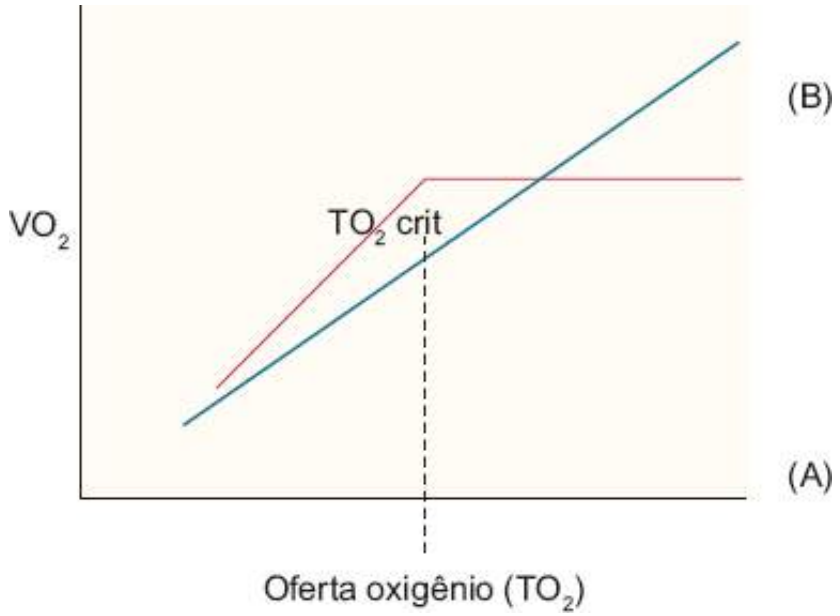

Figura 411.9 Relação TO_2/VO_2.

Ora, sendo a oferta e o consumo fórmulas calculadas a partir do débito cardíaco e do conteúdo arterial de O_2, pequenas incorreções na medição de uma dessas duas variáveis poderiam levar a uma correlação falsa entre TO_2 e VO_2 e, consequentemente, explicar o fenômeno de dependência patológica. Quando foram realizados estudos nos quais o VO_2 foi medido de modo independente do TO_2, como pela análise dos gases respiratórios, essa inter-relação deixou de ser demonstrada.

Uma das características importantes do paciente com sepse grave e choque séptico é o fato de frequentemente esses indivíduos cursarem com valores de TO_2 normais ou até mesmo elevados, porém com evidências de hipoperfusão celular como acidose metabólica e hiperlactatemia. Como dito, parece ocorrer dificuldade na extração de oxigênio em nível celular, com consequente déficit substancial de O_2. Diversas teorias foram propostas para explicar o fenômeno, desde alterações primárias celulares até distúrbios da microcirculação gerando dificuldade na chegada do O_2 à célula.

A hipótese de lesão celular direta por citocinas ou produtos bacterianos tem como argumento o fato de que o oxigênio poderia estar disponível para a célula mediante um transporte adequado, porém, por bloqueio intrínseco de diversos mecanismos celulares, não poderia ser captado. Já se demonstrou efetivamente que diversas substâncias no organismo no contexto da sepse podem levar a um desacoplamento de diversas enzimas da fosforilação oxidativa, com bloqueio importante da função mitocondrial. Além disso, diversas alterações mitocondriais vistas no choque séptico se assemelham a alterações vistas no choque hemorrágico e na isquemia tecidual de outras etiologias, sugerindo, assim, que a lesão isquêmica por alterações da microcirculação pode ser responsável pelas mudanças na função mitocondrial.

As alterações da microcirculação estão bem definidas, sendo um componente importante na gênese do choque séptico e da disfunção de múltiplos órgãos. Elas se caracterizam basicamente por perda na regulação do fluxo sanguíneo, na medida em que áreas com demanda metabólica aumentada recebem relativamente pouco O_2 e vice-versa. Essas alterações compreendem principalmente fenômenos de microembolização, lesão celular endotelial e fenômenos de vasodilatação, todos eles contribuindo para o déficit de O_2, com consequente metabolismo anaeróbio,

evolução para disfunção orgânica e, eventualmente, óbito.

O acesso à oxigenação tecidual tem sido motivo de estudos em pacientes em estado crítico nas últimas quatro décadas. Apesar das limitações inerentes da hemodinâmica central em relação à avaliação da oxigenação dos tecidos ou dos órgãos individualmente, a tendência no início do século 21 ainda tem sido a medida dos índices globais. No entanto, continua a pesquisa de novos métodos que possibilitem a análise contínua e em tempo real da perfusão tecidual.

Capítulo 412

Choque Cardiogênico

Leonardo Nicolau Geisler Daud Lopes, Liliane Kopel, Claudia Bernoche e Silvia G. Lage

Conceito

Choque cardiogênico é uma condição clínica caracterizada por inadequada perfusão tecidual em decorrência de grave disfunção cardíaca. O coração torna-se incapaz de atender as demandas metabólicas dos tecidos periféricos devido a uma diminuição do débito cardíaco, com evidência de hipoxia tecidual quando o volume intravascular é adequado.[1] A avaliação clínica inicial revela hipotensão e evidência de má perfusão tecidual: oligúria, cianose, extremidades frias e alterações do sensório. Quando o monitoramento hemodinâmico está disponível, o diagnóstico é feito mediante os seguintes critérios:

- Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou um valor 30 mmHg abaixo dos níveis basais por no mínimo 30 min, não responsiva a administração de líquido
- Diferença arteriovenosa de oxigênio elevada (> 5,5 mℓ/dℓ)
- Índice cardíaco diminuído (< 2,2 ℓ/min/m^2)
- Pressão capilar pulmonar elevada (> 18 mmHg).

Etiologia

A causa mais comum de choque cardiogênico é o infarto agudo do miocárdio (IAM). Esta grave complicação surge em cerca de 7% dos pacientes com infarto.[2] Mais frequentemente, o choque cardiogênico está relacionado com uma perda de massa ventricular esquerda, secundária ao infarto, maior do que 40%. Porém, em pacientes com disfunção miocárdica prévia, um pequeno infarto pode ser suficiente para desencadear o choque. Pacientes idosos, diabéticos ou aqueles com disfunção ventricular prévia são mais propensos a desenvolver choque cardiogênico após infarto com ou sem elevação do segmento ST.[3] Além da perda de grande quantidade de massa muscular miocárdica, o choque cardiogênico pode ocorrer quando houver complicações mecânicas, como insuficiência mitral aguda, ruptura do septo interventricular ou da parede livre do ventrículo esquerdo secundárias ao IAM e também em casos de infarto do ventrículo direito (Figura 412.1).[4]

Além do IAM, várias outras situações clínicas podem ser causa de choque cardiogênico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) prévia, tais como:

- Miocardiopatia dilatada em estádio terminal, refratária ao tratamento clínico
- Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva
- Mixoma atrial esquerdo
- Valvopatias aórtica e mitral crônicas
- Regurgitação mitral aguda (ruptura de cordoalha)
- Insuficiência aórtica aguda

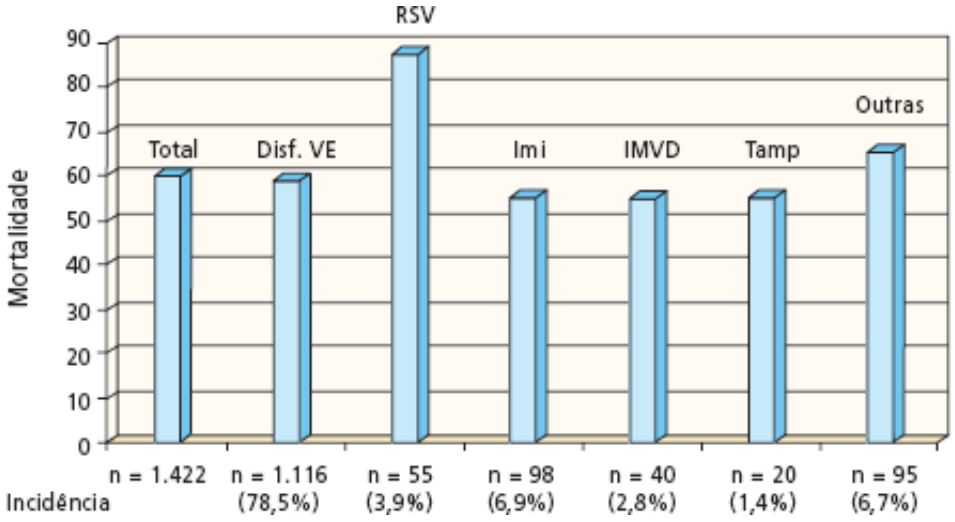

Figura 412.1 Choque cardiogênico associado ao infarto do miocárdio: incidência e mortalidade. Adaptada de Hochman *et al.*[4] Disf. VE = disfunção de ventrículo esquerdo; Imi = insuficiência mitral; IMVD = infarto de ventrículo direito; RSV = ruptura do septo interventricular; Tamp = tamponamento.

- Embolismo pulmonar
- Taqui e bradiarritmias
- Miocardites
- Contusão miocárdica
- *Bypass* cardiopulmonar prolongado
- Toxinas cardíacas: álcool, cocaína
- Crise hipertensiva
- Tireotoxicose.[3 e 5]

Fisiopatologia

O choque cardiogênico é uma situação clínica na qual há deterioração progressiva da função cardíaca juntamente com má perfusão sistêmica e insuficiência funcional de órgãos. Trata-se de uma entidade que envolve todo o sistema circulatório, na qual complexos mecanismos neuro-humorais participam da gênese dos sintomas. Apesar de a fisiopatologia descrever classicamente uma condição de isquemia miocárdica como ponto inicial, a sequência de eventos é a mesma para todas as causas de disfunção ventricular aguda.

Uma vez instalada a disfunção ventricular, ocorre diminuição da perfusão no próprio tecido miocárdico, causando perda funcional adicional com piora progressiva da perfusão sistêmica. Isso constitui um círculo vicioso, com queda do débito cardíaco e hipotensão progressivas. Desencadeiam-se mecanismos compensatórios no sentido de aumentar a pré e pós-cargas, com aumento da volemia e da resistência vascular, respectivamente. Durante a evolução do quadro, os mecanismos compensatórios passam a ser inapropriados e levam à piora progressiva da condição hemodinâmica e da perfusão sistêmica (Figura 412.2). Má perfusão tecidual e, consequentemente, hipoxia celular ativam a glicólise anaeróbia, aumentam a produção e provocam o acúmulo de ácido láctico, acidose intracelular e morte celular.

Novas evidências sugerem que paralelamente à resposta hemodinâmica, ocorre no choque cardiogênico um aumento da resposta inflamatória sistêmica com a ativação do sistema do complemento, liberação de citocinas inflamatórias, aumento da produção de óxido nítrico com consequente vasodilatação periférica inadequada que compromete ainda mais a perfusão sistêmica e coronária.[6]

Em pacientes portadores de IC crônica, episódios de descompensação aguda podem levar ao choque cardiogênico. Cada novo episódio de descompensação poderá piorar a função ventricular comprometendo o prognóstico e retorno às condições clínicas basais do paciente. Instala-se assim a IC terminal (Figura 412.3).

São causas de descompensação nos paciente com IC crônica:

- Má aderência do paciente ao tratamento clínico
- Estresse físico, mental e ambiental

- Anemia

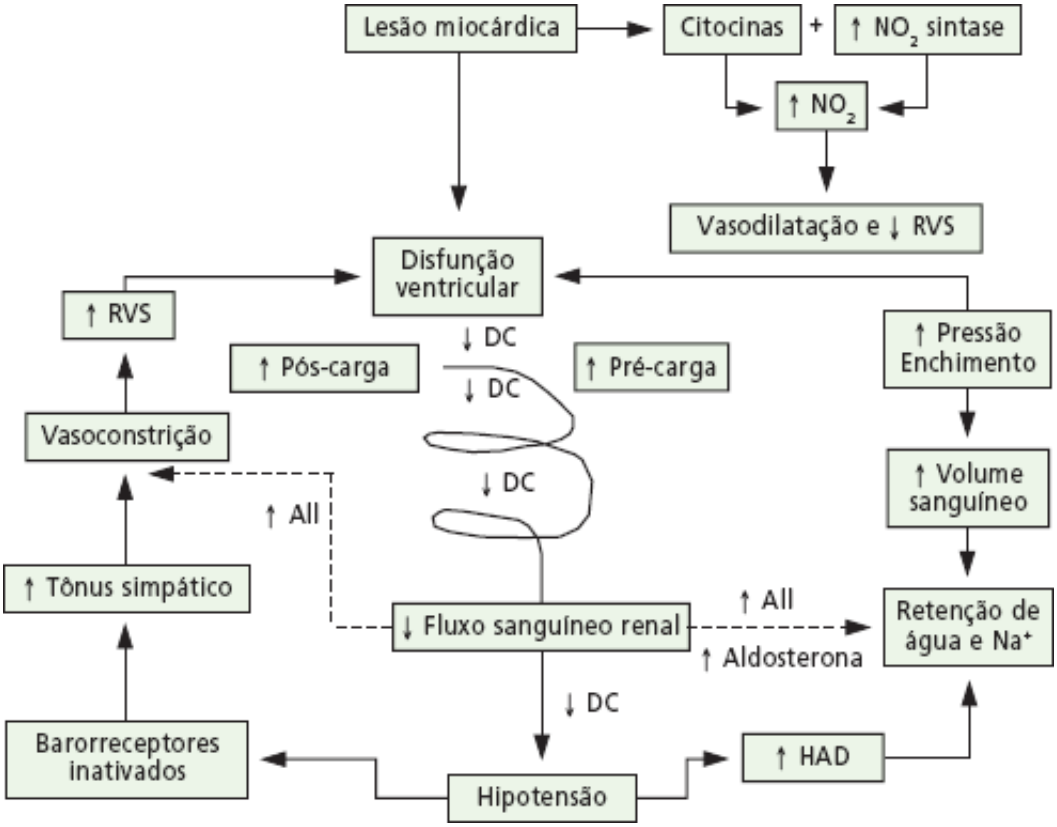

Figura 412.2 Fisiopatologia do choque cardiogênico. AII = angiotensina II; DC = débito cardíaco; HAD = hormônio antidiurético; RVS = resistência vascular sistêmica.

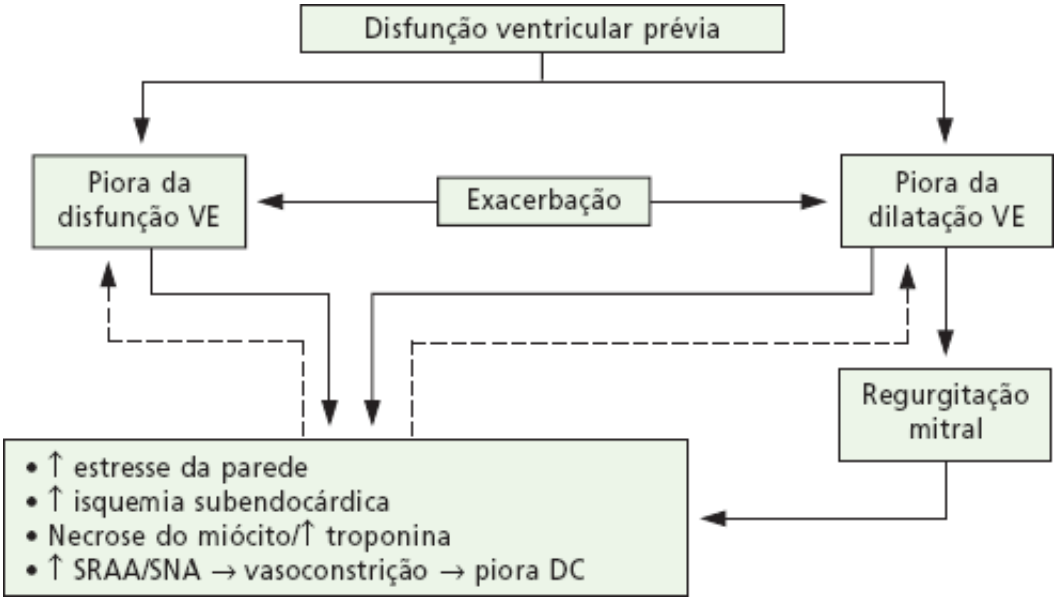

Figura 412.3 Influência das descompensações clínicas na evolução da insuficiência cardíaca. DC = débito cardíaco; SNA = sistema nervoso autônomo; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; VE = ventrículo esquerdo.

- Infecção
- Isquemia miocárdica
- Uso de bloqueadores de canais de cálcio ou qualquer agente inotrópico negativo
- Uso de anti-inflamatórios não hormonais
- Uso de glitazonas (pacientes diabéticos)
- Uso de teofilina e b-agonistas (por induzirem arritmias)
- Exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica
- Tromboembolismo pulmonar
- Hipertireoidismo.

Quadro clínico

A apresentação clínica do choque cardiogênico pode variar de acordo com a etiologia. Pode haver achados clínicos secundários ao baixo débito, congestão sistêmica ou pulmonar simultaneamente ou haver predomínio de um deles. Podem-se dividir didaticamente os sinais e sintomas de acordo com a sua natureza em fenômenos congestivos e aqueles relacionados com o baixo débito e consequente má perfusão de órgãos, conforme segue:

- Sinais e sintomas congestivos:
  - Dispneia
  - Estase venosa
  - Hepatomegalia
  - Ascite
  - Má digestão
  - Edema (pode ser generalizado)
- Sinais e sintomas por má perfusão:
  - Sonolência/confusão mental
  - Oligúria
  - Extremidades frias
  - Distensão abdominal/vômitos
  - Hipotensão.

O diagnóstico é eminentemente clínico, com base na história e no exame físico. Entretanto, os exames complementares como eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma e cineangiocoronariografia são importantes na determinação da etiologia do choque bem como na avaliação do prognóstico e decisão do melhor tratamento específico a ser adotado.

Monitoramento hemodinâmico

Além de auxiliar o diagnóstico, o monitoramento hemodinâmico possibilita avaliar a gravidade da doença, a resposta à terapia empregada e fornece dados com valor prognóstico. Entretanto, ao contrário dos pacientes com doenças gerais sem acometimento cardiopulmonar específico, os portadores de IC crônica e choque cardiogênico apresentam particularidades quanto ao regime de pressões pulmonares e das câmaras cardíacas, exigindo maior critério na análise dos dados hemodinâmicos.

Monitoramento da pressão arterial

A pressão arterial pode ser aferida de maneira indireta (medida não invasiva), com manguito, ou direta (invasiva), obtida pela cateterização arterial. Equipamento de aferição automática, utilizando-se do método oscilométrico não invasivo, consiste em metodologia adequada para pacientes normotensos e clinicamente estáveis, mas de pouco valor devido à falta de acurácia do método para pacientes em estado crítico, hipotensos e com arritmias. Nestes, o monitoramento invasivo é necessário, em particular quando há vasoconstrição periférica importante encontrada na síndrome de baixo débito cardíaco, pois podem existir disparidades significativas entre as medidas da pressão arterial invasiva e da não invasiva. Em nosso meio, dá-se preferência à canulação da artéria radial ou femoral para obtenção da pressão invasiva. Recomenda-se monitoramento invasivo da pressão arterial para todos os pacientes em choque.

Recentemente demonstrou-se em pacientes sépticos a relação existente entre as variações da pressão de pulso obtidas de modo invasivo, durante o ciclo respiratório em pacientes sob ventilação mecânica e a resposta à expansão volêmica. Nesses pacientes, variações da pressão de pulso acima de 13% foram preditivas de resposta pressórica à expansão volêmica. Esse método pode ser considerado mais confiável para estimar a volemia e responsividade a líquidos do que as tradicionais medidas de pressão venosa central (PVC) e pressão de capilar pulmonar (PCP).[7]

Monitoramento da pressão venosa central

A medida da PVC é utilizada tradicionalmente para avaliar a condição de volemia e estimar as pressões de enchimento das câmaras direitas. Na presença de função ventricular normal e ausência de qualquer doença cardiovascular, existe boa correlação entre a PVC (aferida na veia cava), a pressão de átrio direito e a PCP. Quando há alteração na função ventricular direita ou esquerda, tais correlações não são observadas.

Monitoramento da pressão da artéria pulmonar e das câmaras direitas

Os cateteres de artéria pulmonar fluxo dirigidos (cateter de Swan-Ganz) foram introduzidos na prática clínica na década de 1970.[8] Desde então, contribuíram significativamente para o entendimento das condições hemodinâmicas em diferentes situações clínicas, possibilitando adequado manuseio e controle das intervenções terapêuticas. Esses cateteres viabilizam a realização de medidas da pressão de átrio direito, da artéria pulmonar e da PCP, a determinação do débito cardíaco pela técnica de termodiluição, a coleta de sangue da artéria pulmonar e do átrio direito para determinação da saturação de oxigênio.

Pacientes em estado crítico são muitas vezes difíceis de serem examinados. Isso interfere no índice de acerto diagnóstico a partir do exame físico comum, dificultando a correta predição das pressões intracavitárias cardíacas e do território pulmonar. A porcentagem de acurácia clínica na predição das pressões de átrio direito, capilar pulmonar, artéria pulmonar e índice cardíaco nesses pacientes varia entre 40 e 50%.[9] Além disso, dados obtidos com o monitoramento hemodinâmico podem indicar necessidade de mudanças da terapia em cerca de 50% desses pacientes.

Embora o edema alveolar seja altamente específico com relação à elevação da PCP ($\geq$ 25 mmHg), isso ocorre em cerca de apenas 30% dos pacientes com PCP elevada. A sensibilidade de outras anormalidades radiológicas relativas ao acúmulo de líquido, tais como redistribuição venosa, edema intersticial e derrame pleural, no diagnóstico da elevação da pressão capilar pulmonar parece ser baixa em pacientes com IC crônica, sobretudo em estágio mais avançado.[10]

Medida do débito cardíaco

O cateter de artéria pulmonar possibilita também a medida de débito cardíaco, utilizando o método de termodiluição. O princípio baseia-se no fato de que, ao se injetar um líquido com volume e temperatura conhecidos no átrio direito, ele se mistura com o sangue (cuja temperatura é medida por sensor localizado na extremidade distal do cateter) até que se alcance o equilíbrio térmico entre os dois líquidos. Quanto mais rápido for alcançado, maior será o fluxo sanguíneo (débito cardíaco). A medida apropriada do débito cardíaco pela técnica da termodiluição requer cuidadosa inspeção de cada curva de determinação do débito para que se possa avaliar a adequação técnica da medida. Em pacientes com insuficiência tricúspide grave existe um potencial para medidas inapropriadas do débito cardíaco em virtude do volume regurgitante para o átrio direito. O débito cardíaco nunca deve ser interpretado de maneira isolada, mas sempre levando-se em consideração o quadro clínico e os parâmetros de oferta, consumo e extração tecidual de oxigênio. Nesse contexto, o dado de saturação venosa central auxilia e completa a avaliação.

Controvérsias sobre o uso do cateter da artéria pulmonar no manejo de pacientes em estado crítico continuam a existir. Connors *et al.*, em 1990,[11] avaliaram o benefício do uso do cateter de Swan-Ganz em pacientes em estado crítico com e sem cardiopatia e demonstraram que o exame clínico não tinha acurácia suficiente para estimar a PCP e o índice cardíaco. Entretanto, em 1996, o mesmo autor demonstrou que houve aumento significativo de mortalidade nos pacientes submetidos à cateterização de artéria pulmonar com o cateter de Swan-Ganz, trazendo dúvidas quanto ao seu real benefício.[12]

O choque cardiogênico continua sendo uma situação de difícil manuseio clínico e alta mortalidade na qual o ajuste da volemia e uso adequado de inotrópicos são necessários. Assim, o uso do cateter de artéria pulmonar deve ser considerado para auxiliar no manejo dos pacientes. Além disso, sua utilização tem importância estabelecida na indicação de procedimentos de suporte mecânico e na avaliação das pressões e resistência pulmonar em candidatos a transplante cardíaco.

Classicamente, o perfil hemodinâmico do choque cardiogênico se apresenta com débito cardíaco diminuído e aumento das resistências vascular sistêmica e pulmonar, além de pressões de átrio direito e de capilar pulmonar aumentadas. Nas fases finais da evolução, há liberação de citocinas e substâncias vasodilatadoras em alguns pacientes, determinando redução da resistência vascular sistêmica e hipotensão.[6]

Monitoramento da saturação venosa mista

O motivo principal de se monitorar a saturação venosa mista ou central de oxigênio é que essa variável fisiológica reflete o balanço entre a oferta de oxigênio aos tecidos (DO_2) e seu consumo (VO_2). O desequilíbrio entre o DO_2 e o VO_2 resulta em hipoxia tecidual que, se não tratada, leva a falências orgânicas e aumento de mortalidade.

Um aumento do VO_2 pelos tecidos deve estar associado a um aumento do débito cardíaco, da extração de O_2 ou de ambos. No indivíduo normal, há aumento combinado do débito cardíaco e da extração de oxigênio nas condições de consumo aumentado. Nos pacientes em choque cardiogênico, o débito cardíaco é incapaz de responder de maneira adequada às necessidades teciduais de VO_2. Como resultado, a extração tecidual de oxigênio aumentará de modo desproporcional, refletida na queda da saturação venosa mista de oxigênio.[13]

Tratamento

Sendo o choque cardiogênico uma situação clínica de alto risco, uma vez estabelecido seu diagnóstico, medidas terapêuticas devem ser iniciadas imediatamente. Didaticamente, o tratamento do choque cardiogênico pode ser dividido em etapas. Porém na prática, todas as medidas são tomadas de modo simultâneo no sentido de restabelecer-se, o mais rápido possível, a perfusão dos diversos tecidos, visando interromper o círculo vicioso de piora progressiva e morte.

Medidas gerais

Visam estabilizar parâmetros hemodinâmicos com objetivo de minimizar a hipoxia celular e suas consequências. Destacam-se as seguintes medidas:

- Corrigir a hipotensão deve ser prioridade para impedir ou retardar progressiva deterioração da função cardíaca e dos outros órgãos
- Garantir ventilação e oxigenação com suplementação de oxigênio, utilizando-se da ventilação mecânica se necessário, para melhorar a oferta tecidual de oxigênio
- Adequar volemia, guiando-se por sinais clínicos, como perfusão periférica, débito urinário, pressão venosa central e, se necessário, monitoramento com cateter de artéria pulmonar
- Diagnosticar e tratar de taqui e bradiarritmias rapidamente, pois podem ser o fator determinante da instabilidade hemodinâmica. O tratamento deve ser agressivo, com o uso de cardioversão elétrica, fármacos antiarrítmicos ou marca-passo provisório
- Identificar e corrigir distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico e acidobásico, possibilitando maior eficiência das drogas vasoativas e estabilidade elétrica do miocárdio diminuindo o risco de arritmias.

Terapia farmacológica

O uso de fármacos vasoativos na instabilidade hemodinâmica é indicado quando não ocorre pronta recuperação depois de tomada das medidas gerais. Porém, é importante ressaltar que, apesar de muito úteis no controle da instabilidade hemodinâmica, esses fármacos são de uso temporário, não melhoram a mortalidade dos pacientes, contribuem para o aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e predispõem ao surgimento de arritmias. Os medicamentos mais utilizados são:

- Aminas simpaticomiméticas:
  - Dobutamina: fármaco sintético, com ação em receptores beta-adrenérgicos, sobretudo b_1, promovendo aumento do débito cardíaco, aumento do volume sistólico e diminuição das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. A dose utilizada varia de 2 a 20 mg/kg/min
  - Dopamina: catecolamina endógena que promove liberação de norepinefrina das terminações nervosas periféricas. Seus efeitos hemodinâmicos são dose-dependentes. Em doses de 2 a 5 mg/kg/min, o efeito predominante se dá por ação em receptores dopaminérgicos, promovendo vasodilatação esplâncnica. Embora a dopamina possa promover aumento da diurese, o débito urinário não reflete aumento da taxa de filtração

glomerular, sendo discutível sua indicação com esse objetivo. Em doses intermediárias, entre 5 e 10 mg/kg/min, o fármaco apresenta ação predominante sobre receptores b_1-adrenérgicos, aumentando o inotropismo cardíaco. Em doses mais elevadas, acima de 10 mg/kg/min, apresenta ação predominante sobre receptores alfa-adrenérgicos periféricos, levando a vasoconstrição sistêmica, elevação da pressão arterial média e das pressões do território pulmonar

  - Norepinefrina: catecolamina endógena que atua nos receptores a e beta-adrenérgicos. É um potente vasoconstritor periférico, indicado em casos de hipotensão grave (pressão arterial sistólica inferior a 70 mmHg). As doses utilizadas são bastante variáveis, dependendo da resposta pressórica de cada paciente, podendo chegar até 1 a 2 mg/kg/min. Recentemente foi publicado um estudo que comparou a eficácia entre dopamina e norepinefrina em diversos tipos de choque.[14] No subgrupo com choque cardiogênico, houve melhores desfechos com o uso da norepinefrina, sendo ainda necessários estudos adicionais para esta validação

- Inibidores da fosfodiesterase: fármacos inotrópicos e vasodilatadores arteriolares, também denominados inodilatadores. Promovem aumento do volume sistólico e do débito cardíaco, diminuição da PCP e da resistência vascular sistêmica. Por apresentarem efeito vasodilatador precoce, sua utilização exige níveis adequados de volemia e pressão arterial sistólica superior a 90 mmHg. As doses preconizadas para o uso intravenoso da milrinona são 50 mg/kg em 15 a 30 min, seguidos da manutenção contínua de 0,35 a 0,75 mg/kg/min. A dose deverá ser corrigida se houver insuficiência renal
- Sensibilizadores do cálcio: os sensibilizadores do cálcio, classe de agente intravenoso mais novo, utilizados no tratamento da IC descompensada, são um grupo de medicamentos que aumentam a contratilidade miocárdica sem aumentar a liberação intracitoplasmática de cálcio. O mecanismo de ação consiste em aumentar a sensibilidade do miofilamento ao cálcio por ligar-se à troponina C, em uma reação cálcio-dependente. Isso estabelece uma mudança na conformação da troponina C, mudando a cinética de ligação entre os filamentos de actina e miosina, com consequente efeito inotrópico positivo. Além disso, o fármaco apresenta ação vasodilatadora periférica atribuída à ativação de canais de potássio dependentes de energia. O levosimendana é o representante desta classe disponível para uso intravenoso. A dose terapêutica inicial é de 3 a 6 mg/kg em 10 min, seguida de administração intravenosa contínua de 0,05 a 0,2 mg/kg/min por 24 h. Deve-se salientar que seu uso está indicado em pacientes com IC descompensada, e não na vigência da fase aguda do choque cardiogênico[15,16]
- Vasodilatadores: a utilização de vasodilatadores é desejável nos casos de instabilidade hemodinâmica decorrente de falência ventricular desde que não ocorra hipotensão. Esses fármacos, por atuarem reduzindo a pré e a pós-carga, diminuem as pressões de enchimento ventricular, facilitam a ejeção ventricular, reduzem a resistência vascular sistêmica e o consumo miocárdico de oxigênio. Entretanto, são contraindicados nos casos de hipotensão importante, com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pelo risco de precipitar piora da perfusão sistêmica e coronária. Os medicamentos mais utilizados são nitroprussiato de sódio, nas doses de 0,1 a 5 mg/kg/min, e nitroglicerina, nas doses de 10 a 20 mg/min.

Assistência circulatória mecânica

Quando a terapia farmacológica é insuficiente para restabelecer a perfusão sistêmica de maneira satisfatória, pode-se lançar mão da assistência circulatória mecânica. Durante as últimas duas décadas, o suporte circulatório mecânico temporário tem sido uma opção para os pacientes com IC grave, em particular aqueles aguardando transplante cardíaco. Com base na experiência adquirida na utilização como ponte para transplante, os sistemas de assistência ventricular esquerda estão entrando em uma nova fase de desenvolvimento que visa à independência do paciente, qualidade de vida e maior durabilidade. O incremento na função cardíaca observado em pacientes recebendo suporte mecânico prolongado tem importante implicação para o tratamento moderno da IC terminal.

Os benefícios hemodinâmicos obtidos com a utilização do suporte circulatório mecânico são: incremento do fluxo sanguíneo periférico, com consequente melhora da função hepática, renal e de outros órgãos; aumento do fluxo coronário secundário ao aumento da pressão arterial; diminuição do consumo miocárdico de oxigênio em virtude da diminuição do trabalho realizado pela câmara ventricular assistida; descompressão do ventrículo esquerdo com diminuição da pressão de átrio esquerdo.[17]

Dentre os dispositivos de assistência circulatória mecânica, o balão intra-aórtico (BIA) é o mais utilizado e disponível na prática clínica, atuando na diminuição da pós-carga, aumento da pressão de perfusão diastólica coronária, aumentando o débito cardíaco e melhorando o fluxo sanguíneo coronariano. Ao contrário dos agentes

inotrópicos e dos vasopressores, o benefício da terapia com BIA ocorre sem aumento do consumo de oxigênio miocárdico. O BIA é indicado para pacientes com volemia ajustada, em uso de doses plenas de um ou mais inotrópicos e que persistem com sinais de má perfusão tecidual. Pode ser usado como suporte até a realização de terapia definitiva como revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, ponte para transplante cardíaco, tratamento cirúrgico de valvopatias e complicações mecânicas do infarto ou até o tratamento de fatores precipitantes da descompensação. Porém, em estudo publicado recentemente, o uso do BIA não reduziu significativamente a mortalidade em 30 dias de pacientes com choque cardiogênico secundário a IAM com programação de revascularização precoce.[18]

Nos pacientes que persistem com quadro de hipoperfusão tecidual apesar do uso de inotrópicos, vasodilatadores, BIA e de procedimento de revascularização miocárdica, quando houver indicação, existem outras opções de dispositivos de assistência ventricular, considerados ponte para transplante cardíaco, ponte para recuperação ou ponte para decisão, ou ainda, servir como terapia visando à alta hospitalar. Porém, a disponibilidade de tais dispositivos ainda permanece limitada em nosso meio.

Tratamento específico

Adotadas as medidas terapêuticas no choque cardiogênico, o objetivo passa a ser identificar a causa básica da doença e sempre que possível o tratamento específico. Nesse sentido, muitas vezes o tratamento intervencionista está indicado como a correção cirúrgica de complicações mecânicas do IAM, revascularização do miocárdio cirúrgica ou percutânea,[19] tratamento cirúrgico de valvopatias, correção de cardiopatias estruturais ou transplante cardíaco. Essas medidas mudam a evolução natural do choque cardiogênico e alteram a sobrevida desses pacientes.

Prognóstico

O choque cardiogênico permanece como uma situação clínica grave com altas taxas de mortalidade, entre 40 e 50%.[20] A melhora observada na sobrevida desta população nas duas últimas décadas provavelmente se deve ao aumento da utilização precoce de estratégias de reperfusão coronária.[19,20,21]

Capítulo 413

Choque Neurogênico

Fábio Santana Machado

Introdução

O choque neurogênico é um tipo de choque distributivo. Os outros tipos de choque distributivo são vasoplégico, anafilático, hipotireoidismo, hipocortisolismo e por hiperviscosidade.

A incidência dessas complicações circulatórias e do choque neurogênico não é conhecida. Contudo, sabe-se que, quanto mais grave o evento neurológico, maior é a incidência dessas complicações. As complicações cardiovasculares ocorrem com maior frequência nos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (hemorragias subaracnoide e intraparenquimatosa), embora também possam acontecer em outras condições.

Em geral, as lesões intracranianas não causam choque. Por isso, é importante a investigação de outras causas. Por exemplo, *o choque associado ao trauma de crânio ou raquimedular costuma ser hipovolêmico.* Outro exemplo de causa de choque neurogênico é aquele associado a hemorragia subaracnoide e a hipertensão intracraniana grave, cuja fisiopatologia não está totalmente conhecida. Nos tópicos seguintes, serão discutidos os principais pontos que envolvem esse tipo de choque.

Classificação e fisiopatologia

O choque neurogênico pode ser classificado, de acordo com o mecanismo fisiopatológico, em dois tipos, a saber: choque neurogênico associado a trauma raquimedular e choque neurogênico associado a uma "catástrofe" intracraniana (trauma de crânio, acidente vascular cerebral hemorrágico ou hemorragia subaracnoide).

Choque neurogênico associado a trauma raquimedular

O *choque neurogênico associado à lesão medular* é bem mais conhecido e frequente. Ocorre em pacientes com trauma raquimedular, sobretudo quando o nível da lesão está entre a 1ª cervical e a 6ª torácica (Figura 413.1). O trauma raquimedular afeta com mais frequência homens em idade produtiva e, em sua grande maioria, decorre de acidentes automobilísticos. A associação ao alcoolismo ocorre em 60% dos casos. Não se deve esquecer que o trauma raquimedular se associa ao trauma de crânio em 10% dos casos e, por isso, a avaliação da coluna cervical é uma prioridade em qualquer paciente politraumatizado. Habitualmente, a mortalidade no trauma raquimedular isolado gira em torno de 6%, mesmo nos casos de choque neurogênico; entretanto, se houver outras lesões associadas à mortalidade, pode chegar a 80%. Cerca de 5 a 10% dos casos de trauma raquimedular se associa ao trauma de crânio. Apesar de a taxa de mortalidade no trauma raquimedular ser relativamente baixa, a morbidade é bastante alta e gira em torno de 50%.

A fisiopatologia desse tipo de choque deve-se à perda do tônus simpático em decorrência da denervação (Figura 413.2). Essa denervação provoca perda do tônus simpático, vasodilatação e hipotensão arterial. A queda do débito cardíaco decorre da diminuição da frequência cardíaca e das pressões de enchimento. Quanto mais alto o nível da lesão, mais intenso será o comprometimento hemodinâmico. Os achados hemodinâmicos e de perfusão tecidual mais frequentes são (Figura 413.3):

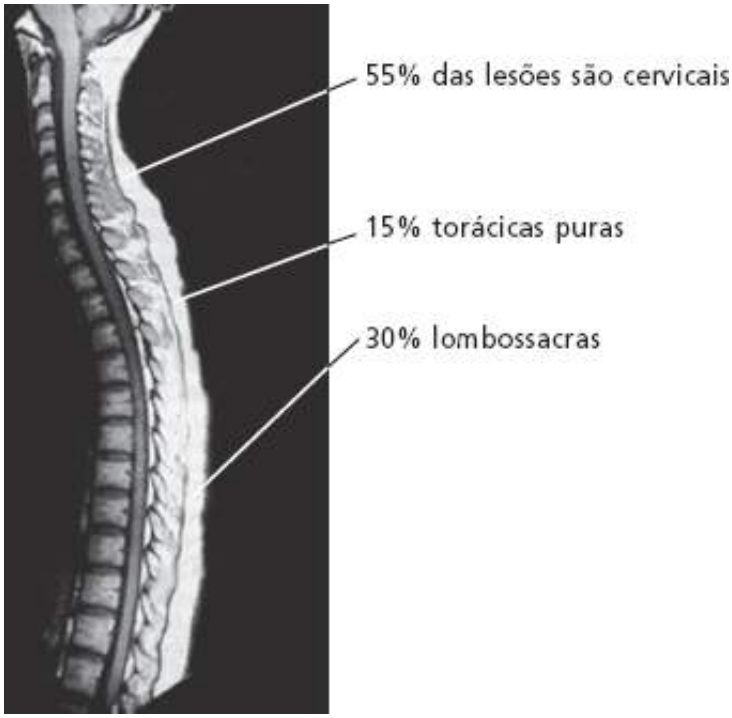

Figura 413.1 Distribuição das lesões medulares.

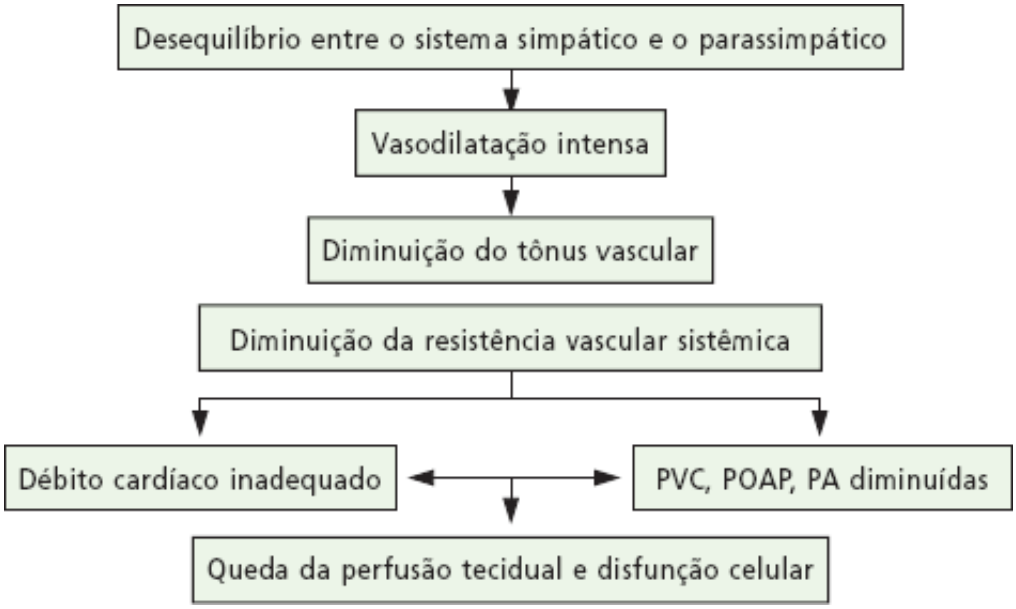

Figura 413.2 Choque neurogênico – fisiopatologia. PA = pressão arterial; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central.

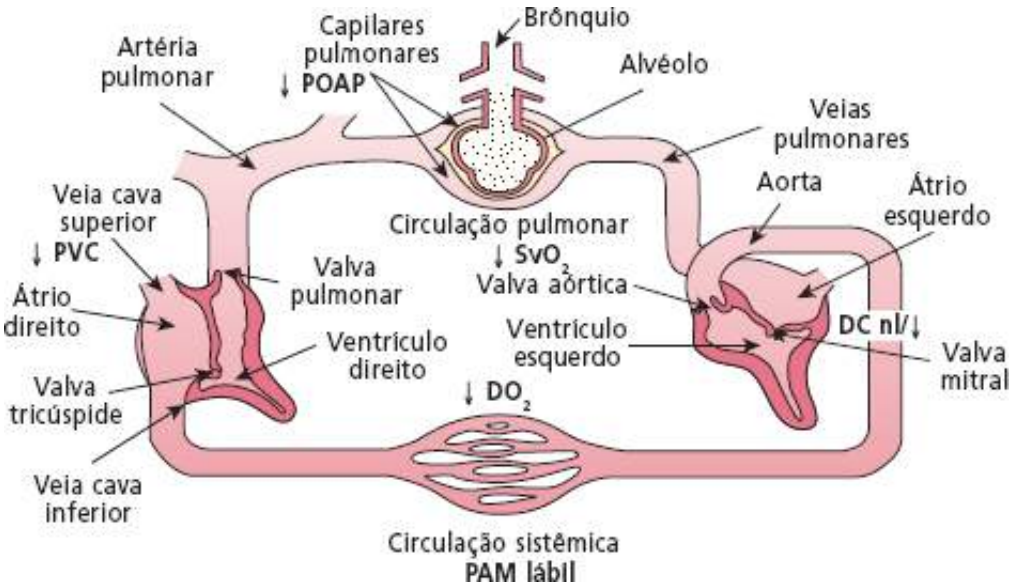

Figura 413.3 Choque neurogênico em paciente com trauma raquimedular. Esquematização hemodinâmica. ↓ = diminuído; DC = débito cardíaco; DO_2 = transporte de oxigênio; nl = normal; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; SvO_2 = saturação venosa de oxigênio.

- Pressão arterial que pode ser normal ou próxima dos níveis normais (pressão sistólica de aproximadamente 100 mmHg). Há grande variação da pressão arterial mediante a mudança de posição (tolera mal a posição supina). Outra característica importante desse tipo de choque é a hipotensão postural associada a bradicardia
- Débito cardíaco baixo ou normal. Em geral, a queda do débito cardíaco está associada a uma queda importante das pressões de enchimento e ao não aumento da frequência cardíaca por conta da denervação
- As pressões de enchimento ventricular (pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar) *estarão diminuídas*, em virtude do aumento do compartimento venoso decorrente da diminuição do efeito simpático
- Os *parâmetros de oxigenação tecidual* apresentaram o seguinte comportamento:
  - O transporte de oxigênio (DO_2) aos tecidos estará diminuído
  - O consumo de oxigênio (VO_2) tecidual *estará aumentado*. Isso decorre de um aumento na taxa de extração tecidual de oxigênio
  - A saturação venosa de oxigênio (SvO_2) estará diminuída, por conta do aumento da taxa de extração de oxigênio, o que reflete um DO_2 diminuído e uma hipoxia tipo estagnante
  - A diferença entre a pressão parcial de gás carbônico na mucosa gástrica e a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PCO_2-gap) estará aumentada, bem como a diferença arteriovenosa de oxigênio e de gás carbônico
  - Os níveis de ácido láctico estarão aumentados.

Uma vez que o choque neurogênico costuma ser associado a trauma, até que se prove o contrário todo choque no politraumatizado, com ou sem lesão medular, deve ser tratado como choque hipovolêmico.

Choque neurogênico associado a trauma de crânio, acidente vascular cerebral hemorrágico ou hemorragia subaracnoide

O mecanismo fisiopatológico básico das alterações cardiocirculatórias parece ser a hiperatividade simpática secundária à lesão neurológica. As regiões da medula caudal, do trato e núcleo solitário, hipotálamo e córtex insular podem ser os locais mais prováveis de estar envolvidos nas alterações cardiocirculatórias. Modelos de isquemia experimental nessas regiões induzem alterações eletrocardiográficas. De modo prático, as complicações cardiocirculatórias secundárias aos processos neurológicos graves podem ser divididas em cinco grupos principais: *arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, edema pulmonar neurogênico, hipertensão arterial* e *choque neurogênico.* Neste capítulo, será discutido o choque neurogênico.

Choque neurogênico associado a catástrofe intracraniana, na grande maioria das vezes, não é diagnosticado, sobretudo pela dificuldade em estabelecer o diagnóstico. Está associado a altas taxas de mortalidade. Obviamente, não decorre de qualquer evento intracraniano; habitualmente, há um processo expansivo intracraniano (grande hematoma ou grande área de isquemia) associado a diminuição importante do nível de consciência (escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8).

No primeiro momento, ocorre aumento dos níveis de pressão intracraniana, o qual se segue por bradicardia, hipertensão, aumento da resistência vascular sistêmica e do volume sistólico. Na fase seguinte, segue-se o choque neurogênico propriamente dito (Figura 413.4). Todos esses eventos parecem ser mediados por uma descarga maciça de catecolaminas (Figura 413.5).

Na fase final do processo, a falência cardíaca é inevitável, possivelmente pela lesão miocárdica que ocorre em razão do excesso de catecolaminas. O espectro da lesão miocárdica nesse tipo de situação pode ir desde isquemia e focos de necrose miocárdica até infarto extenso com disfunção ventricular esquerda grave. Na maioria dos casos, não há evidência angiográfica de lesão coronariana aterosclerótica. Para que seja possível fazer o diagnóstico da disfunção ventricular esquerda associada à catástrofe neurológica, alguns passos devem ser seguidos (Figura 413.6):

- Realizar eletrocardiograma diário e marcadores de necrose cardíaca (isoenzima da creatinoquinase e troponina) nas primeiras 72 h. Isso é importante, pois o evento cardiovascular de origem neurogênica ocorrerá nesse período

- Se houver hipotensão, edema agudo de pulmão e alterações isquêmicas no eletrocardiograma, recomenda-se a realização de um ecocardiograma. Deve-se considerar o monitoramento com cateter de artéria pulmonar
- Em situações que demonstrem apenas inversão de onda T ou prolongamento do intervalo QT, uma avaliação ecocardiográfica é recomendada. Havendo alteração de contratilidade, cateter de artéria pulmonar deverá ser recomendado.

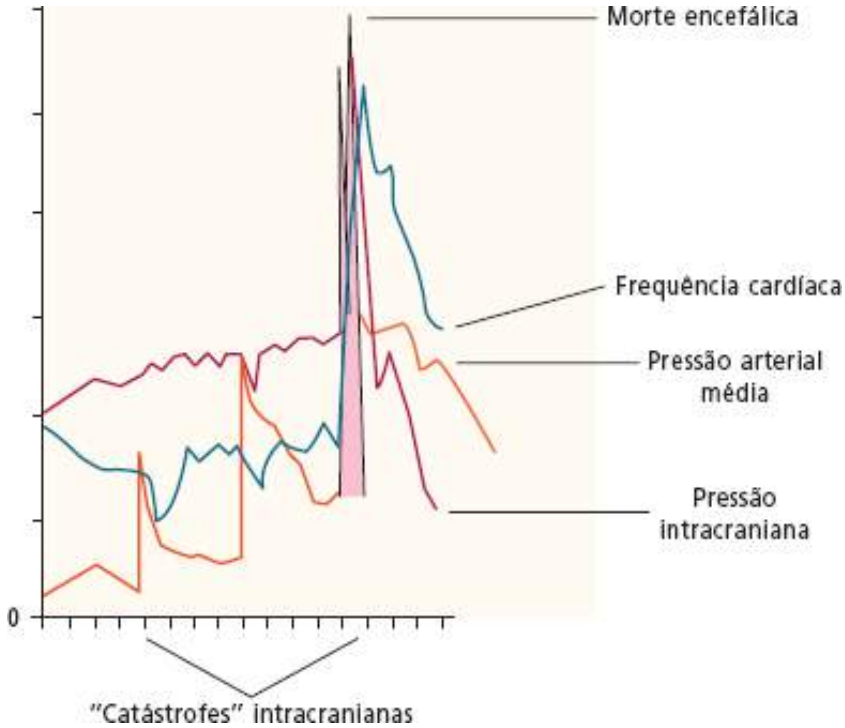

Figura 413.4 Evolução de pressão intracraniana e pressão arterial média. Frequência cardíaca, em evolução de uma "catástrofe" intracraniana.

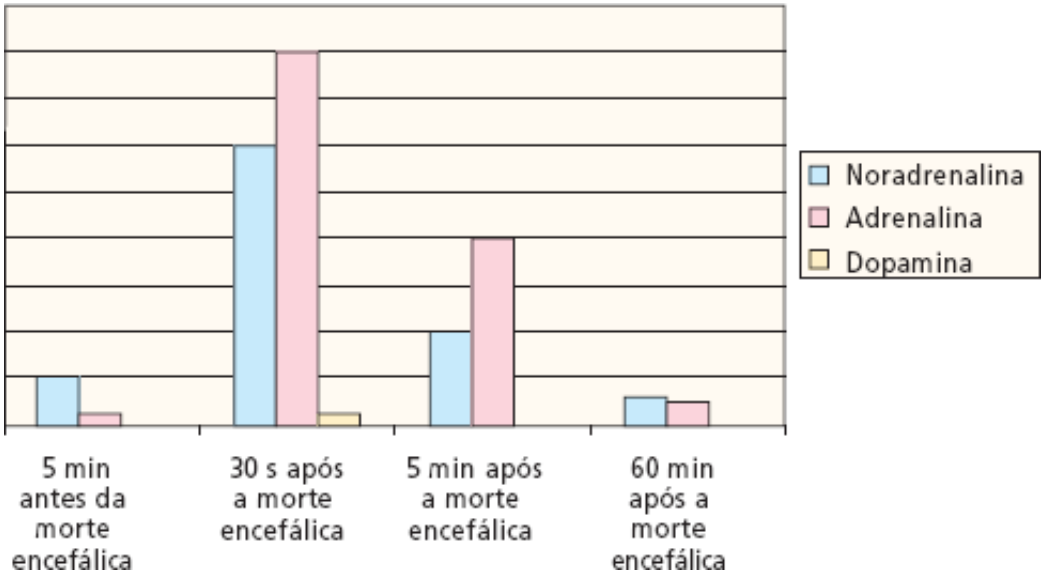

Figura 413.5 Distribuição esquemática dos níveis de catecolaminas ao longo do tempo, em lesão intracraniana grave. Adaptada de Herijgers *et al.*

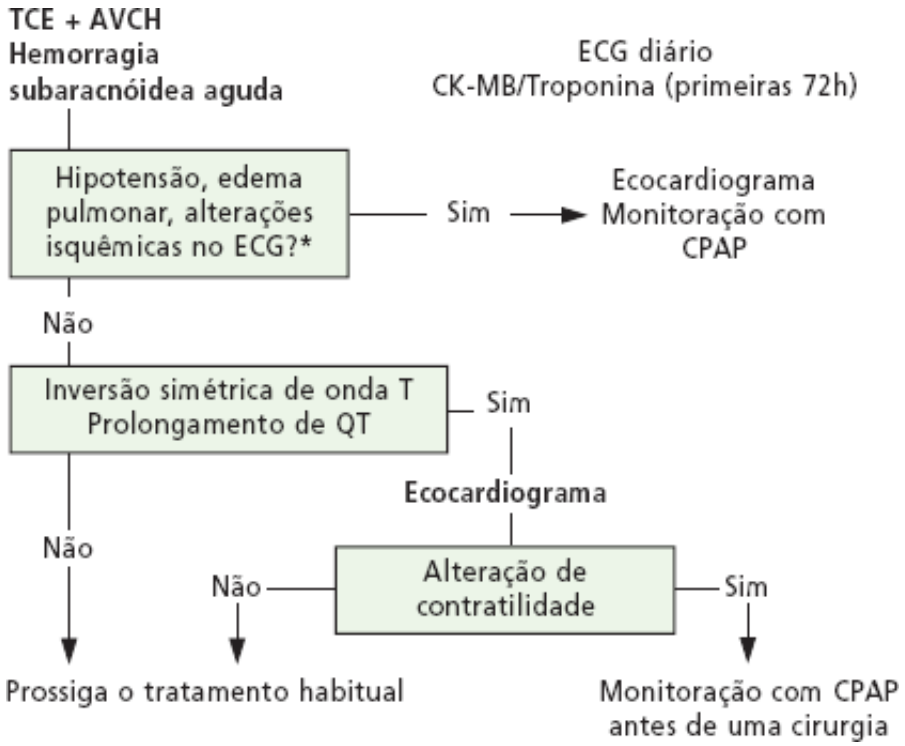

Figura 413.6 Algoritmo para diagnóstico de disfunção ventricular esquerda em pacientes com catástrofe neurológica. *Ondas Q, elevação de ST, e outras alterações diagnósticas; AVCH = acidente vascular cerebral hemorrágico; CK-MB = isoenzima creatinoquinase; CPAP = pressão positiva contínua em vias aéreas; ECG = eletrocardiograma; TCE = traumatismo cranioencefálico.

Tratamento

Choque neurogênico associado a trauma raquimedular

Esse tipo de choque se comporta como um choque hipovolêmico, como discutido anteriormente. Por isso, a primeira linha de tratamento desse choque é a reposição volêmica. Contudo, bradicardia intensa e vasoplegia, na maioria dos casos, pedem a associação a um fármaco vasopressor (dopamina ou norepinefrina). O uso de cateter de artéria pulmonar e pressão arterial deve sempre ser considerado e indicado de acordo com a gravidade do caso (julgamento clínico).

A meta de tratamento desse choque deve se galgar em otimização da pressão arterial média (65 a 70 mmHg), do débito urinário (0,5 a 1 mℓ/kg/h), saturação venosa central de oxigênio de 70% e lactatemia dentro dos limites de normalidade.

Nas fases tardias, o paciente pode apresentar uma dificuldade em manter a pressão arterial sem o vasopressor (dose baixa, habitualmente). Nessa situação, é preciso lançar mão do aumento da carga de sódio e das medidas fisioterápicas e associar mineralocorticoide, se necessário.

Choque neurogênico associado a catástrofe intracraniana

Como discutido, esse choque habitualmente é catastrófico e associado a taxas de mortalidade elevadíssimas. Na grande maioria das vezes, não é possível nem introduzir tratamento imediato. É provável que a melhor maneira de melhorar os resultados nessa condição seja evitar a sua instalação. Por isso, seria fundamental o monitoramento dos doentes neurológicos em estado grave para que seja possível detectar situações de hipertensão intracraniana grave e que apresentem indicação cirúrgica. Com certeza, a operação antes da situação crítica de hipertensão intracraniana diminuiria a probabilidade de choque neurogênico.

Nos casos em que o tratamento clínico consegue manter o paciente estável, a investigação de disfunção ventricular, conforme a Figura 413.6, poderia ajudar a otimização do tratamento.

Capítulo 414

Choque Hipovolêmico

Gustavo Amarante e André Loureiro Rosário

O choque hipovolêmico é uma síndrome clínica cuja causa se traduz em oferta inadequada de oxigênio aos tecidos a partir de perda absoluta de volemia, seja por perda de sangue, de plasma ou de água livre. É o tipo de choque mais prevalente na prática clínica. Integra a grande lista de inúmeros diagnósticos realizados e pouco entendidos entre as doenças e/ou síndromes que acometem o paciente em estado crítico.

No século passado, John Collins Warren definiu choque como *a momentary pause in the act death*. A má perfusão tecidual promove um desacoplamento da oferta e do consumo de oxigênio nos tecidos, não atendendo às necessidades metabólicas das células (Figura 414.1).

Tal desacoplamento desencadeará respostas orgânicas de acordo com as reservas metabólicas prévias de cada paciente, a duração da má perfusão, o número de órgãos atingidos e a existência de insuficiências orgânicas prévias à lesão.

Por apresentar alta morbimortalidade, o choque hipovolêmico deve ser prontamente tratado, mesmo antes do término da avaliação clínica e/ou definido o diagnóstico.

Figura 414.1 Fisiopatogenia do choque hipovolêmico.

Fisiopatogenia

Resposta neuroendócrina

A resposta neuroendócrina e metabólica, a partir de uma perda volêmica aguda, é capaz de compensar uma redução no volume sanguíneo efetivo entre 20 e 25%, independentemente de intervenções terapêuticas.

A perda volêmica promove uma redução nas pressões médias circulatórias que, aliada à diminuição no volume

sanguíneo circulante efetivo, determina menor distensão de mecanorreceptores no átrio direito, além de menor estimulação dos barorreceptores carotídeos e aórticos. Esses receptores deflagram uma alça aferente do reflexo de resposta à perda volêmica, liberando para a circulação grande quantidade de catecolaminas, hormônio antidiurético (ADH) e cortisol. Resumidamente, tais hormônios retêm sódio e água, aumentando o crono e o inotropismo cardíacos e redistribuindo o débito cardíaco para órgãos nobres.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Quando o organismo consegue responder às perdas iniciais de maneira efetiva, não há grandes danos à homeostasia, mas, quando as perdas não são equilibradas com respostas fisiológicas primárias e não há pronta reanimação volêmica terapêutica, a má perfusão dos tecidos deflagra um *continuum* de respostas imunomediadas que se resumem em aumento da permeabilidade capilar, vasodilatação e isquemia-reperfusão, acarretando agravo ainda maior à homeostasia, o qual pode se tornar pior que a própria perda volêmica.

Quadro clínico

A apresentação clínica dependerá da gravidade do choque, ou seja, da perda volêmica. Os sistemas inicialmente acometidos são o nervoso central (ansiedade, agitação, sonolência, torpor e coma), o cardiocirculatório (taquicardia e hipotensão) e o urinário (redução do débito urinário).

A temperatura corpórea central pode estar diminuída. Há vasoconstrição periférica, com lentidão da perfusão cutânea, extremidades frias e tremor.

Parâmetros oxi-hemodinâmicos

Os barorreceptores centrais percebem a hipovolemia e deflagram uma resposta autonômica caracterizada por vasoconstrição dos leitos arterial e venoso. A primeira promove diminuição da oferta tecidual de oxigênio do leito esplâncnico, da musculatura esquelética e da pele para um melhor aporte do coração e do sistema nervoso central. A segunda tenta melhorar o retorno venoso e, por conseguinte, o débito cardíaco. Embora tais respostas fisiológicas momentaneamente equilibrem o déficit da homeostase, a gravidade da lesão ou sua duração determinam um desequilíbrio na resposta fisiológica, marcando o início do estado de choque, caracterizado por baixo débito cardíaco, baixa pressão venosa central (PVC), alta resistência vascular periférica e baixa saturação venosa mista.

Quando a oferta tecidual de oxigênio não atende às demandas celulares, há um aumento da extração tecidual, marcando um alargamento da diferença arteriovenosa de oxigênio e uma saturação venosa central mista mais baixa, pois os tecidos utilizam grande parte do oxigênio que lhes é garantido pela perfusão.

A partir do monitoramento invasivo com o cateter de artéria pulmonar, é possível observar baixa pressão de oclusão da artéria pulmonar e baixa pressão arterial pulmonar. Tal monitoramento apresenta indicação questionável nesse tipo de choque, pois não há dúvidas quanto à etiologia do choque, e as respostas ao tratamento são obtidas de modo mais direto por meio de parâmetros como pressão arterial, frequência cardíaca e débito urinário. O APVC (delta PVC) e o APp (delta Pp, diferença pressão de pulso) são parâmetros dinâmicos que possibilitam a avaliação da resposta à reposição volêmica, ou seja, indicam pacientes responsivos a volume e pacientes não responsivos a volume.

Tipos de choque hipovolêmico

Hemorrágico

O choque hipovolêmico hemorrágico é caracterizado pela perda abrupta de sangue total, sendo tal perda perceptível ou não ao exame clínico. A Tabela 414.1 possibilita aferir a quantidade de sangue perdida e a quantidade e o tipo de solução utilizados na reanimação volêmica.[1]

As principais causas de choque hipovolêmico hemorrágico são: trauma, hemorragia em cirurgias, hemorragia digestiva, metrorragia, perda oculta de sangue e ruptura de aneurisma de aorta.

Não hemorrágico

O choque hipovolêmico não hemorrágico caracteriza-se por perda de líquido intravascular depletando a volemia efetiva. Tem como principais causas:

- Perdas gastrintestinais: vômitos, diarreia, fístulas, cateteres gástricos
- Perdas renais: diabetes melito e insípido, cetoacidose diabética e uso de diuréticos
- Perdas insensíveis: febre, exposição prolongada de cavidades
- Perdas para o terceiro-espaço: trauma, pancreatite, obstrução intestinal e grandes queimados.

É possível quantificar a necessidade de reposição volêmica da seguinte maneira:

- Pacientes agudamente doentes sem sinais de perdas: 10% da volemia
- Pacientes com evidências de perdas e pressão arterial média superior a 80 mmHg: 20% da volemia
- Pacientes com evidências de perdas e pressão arterial média inferior a 80 mmHg: 25% da volemia, associado a pele fria, alteração mental e oligúria.

Tratamento

O tratamento baseia-se em restauração imediata da volemia, busca ativa da causa do choque (desde que tal procedimento não retarde a primeira ação) e prevenção de falência orgânica. A reanimação volêmica precoce e a identificação imediata da causa do choque, associadas à sua pronta abordagem, reduzem o dano tecidual secundário ao choque, prevenindo disfunções orgânicas decorrentes dele.

O monitoramento da resposta ao tratamento é observado de maneira contínua por meio de parâmetros clínicos objetivos como frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, débito urinário, perfusão cutânea, entre outros.

Se houver necessidade de fármacos vasoativos após a reanimação volêmica adequada, é indicada a pesquisa diagnóstica de outros fatores que deteriorem a resposta do paciente ou até mesmo uma revisão no diagnóstico de choque hipovolêmico. Nesse momento, uma avaliação criteriosa quanto ao uso do cateter de artéria pulmonar se faz imperativa.

Tabela 414.1 Classificação do choque hipovolêmico.[1]

Classificação	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perda estimada (mℓ/%)	> 750	750 a 1.500	1.500 a 2.000	> 2.000 mℓ
	> 15	15 a 30	30 a 40	> 40
Frequência cardíaca	< 100	> 100	> 120	> 140
Pressão arterial	Normal	Normal	Diminuída	Diminuída
Enchimento capilar	Normal	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Pressão de pulso	Normal	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Frequência respiratória	14 a 20	20 a 30	30 a 40	> 35
Débito urinário (mℓ/h)	> 30	20 a 30	5 a 15	< 5
Alteração neurológica	Ansiedade	Agitação	Confusão	Letargia
Reposição volêmica	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangue	Cristaloide + sangue

Até o momento, não se tem resposta quanto ao expansor adequado para os diferentes tipos de choque, incluindo

o hipovolêmico. A seguir se descrevem os diferentes tipos de soluções utilizadas na reanimação volêmica[2] (Tabela 414.2).

Cristaloides

O sódio é o principal elemento da solução. De acordo com a osmolaridade, a solução pode ser hipotônica, isotônica e hipertônica em relação ao plasma. Os principais exemplos de cristaloides são: cloreto de sódio a 0,9% (isotônico); cloreto de sódio a 3 e 7,5% (hipertônicos); Ringer simples e Lactato de Ringer.

As soluções hipertônicas expandem o espaço intravascular com rapidez e têm baixo custo. Elas expandem o volume superior ao infundido porque reabsorvem o líquido do interstício, apresentando rápida melhora em parâmetros hemodinâmicos.

As principais complicações relacionadas com o seu uso são reposição inadequada, uma vez que o volume infundido deve ser três a quatro vezes a estimativa da perda, edema pulmonar e edema periférico.

Coloides

- Albumina a 20 e 25%: a infusão de 100 mℓ promove expansão de 450 mℓ no líquido intravascular. Tem como complicações coagulopatia e anafilaxia, além do alto custo
- Dextrana: polímero de glicose de alto peso molecular
- Dextrana 40 e 70: capazes de recuperar a volemia em caráter mais duradouro que os cristaloides, além de melhorar a microcirculação tecidual. Estão associados a coagulopatia por diluição e por ação direta no fator VIII, insuficiência renal provocada por depósito tubular induzido pela dextrana 40
- Gelatinas: derivadas do colágeno, comercializadas em líquidos ligados à ureia, estão relacionadas com a anafilaxia e à coagulopatia dilucional
- Amidos: moléculas derivadas da amilopectina, com efeito expansor semelhante ao da albumina. Suas moléculas podem ser encontradas circulando no plasma até 8 dias após sua infusão. São excretados por via renal. Têm como efeitos colaterais coagulopatia, anafilaxia e aumento dos níveis séricos de amilase
- Hemoderivados: a transfusão de hemoderivados é fundamental no tratamento do choque de classes III e IV. A transfusão maciça está associada a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), lesão pulmonar induzida por transfusão de hemoderivados (TRALLI), síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS), piora da oferta de oxigênio aos tecidos. A transfusão de plasma fresco é indicada apenas quando há sangramento ativo secundário a déficits dos fatores de coagulação e contagem de plaquetas inferior a 50.000.

Tabela 414.2 Expansores plasmáticos.[2]

Características das soluções	Composição	Características	Desvantagens
Soluções cristaloides isotônicas			
Soro fisiológico a 0,9%	154 mEq/ℓ NaCl pH 6 308 mOsm/ℓ	Permanência intravascular de 25% do volume infundido	Acidose hiperclorêmica Efeitos hemodinâmicos transitórios
Ringer simples	147 mEq/ℓ de Na 4 mEq/ℓ de K 155 mEq/ℓ de Cl 4,95 mEq/ℓ de Ca	Permanência intravascular de 25% do volume infundido	Acidose hiperclorêmica Efeitos hemodinâmicos transitórios
Lactato de Ringer	130 mEq/ℓ de Na 4 mEq/ℓ de K 4,95 mEq/ℓ de Ca	Permanência intravascular de 20% do volume infundido	Efeitos hemodinâmicos transitórios

	28 mEq/ℓ de lactato 109 mEq/ℓ de Cl		
Soluções cristaloides hipertônicas			
Soro fisiológico a 3%	513 mEq/ℓ de NaCl 1.025 m0sm/ℓ	Aumentam a volemia 3 a 4 vezes o volume infundido, aumento da contratilidade miocárdica, redução da resistência vascular periférica	Hipernatremia, hipercloremia, mielinólise pontina, sangramento em SNC, convulsões
Cloreto de sódio a 7,5%	250 mEq/ℓ de NaCl 2.400 m0sm/ℓ	Aumentam a volemia 3 a 4 vezes o volume infundido, aumento da contratilidade miocárdica, redução da resistência vascular periférica	Hipernatremia, hipercloremia, mielinólise pontina, sangramento em SNC, convulsões
Cloreto de sódio a 7,5% + dextrana 70 6%	250 mEq/ℓ de NaCl Polissacarídio 6%	Baixo custo, diminuição da PIC, maior duração dos efeitos hemodinâmicos	Hipocalcemia, insuficiência renal, diurese osmótica
Soluções coloides proteicas			
Plasma fresco congelado	Proteínas, carboidratos e gorduras	Restaura fatores de coagulação e proteínas imunologicamente ativas	Transmissão de hepatite B e outros
Albumina a 25%	250 g/ℓ de albumina 130 a 160 mEq/ℓ de NaCl	100 mℓ aumentam o volume plasmático em 465 mℓ, efeito duradouro por 24 h	Anafilaxia, hipocalcemia, custo elevado, sobrecarga de sódio
Soluções coloides não proteicas			
Dextrana 40	Solução a 10% polissacarídios e NaCl	Permanência de 30% após 24 h, excreção renal 1 ℓ aumenta o volume plasmático em 2 ℓ Aumenta a viscosidade Aumenta a oxigenação tecidual	Reações anafiláticas e disfunção plaquetária Insuficiência renal aguda
Dextrana 70	Solução a 6% polissacarídios e NaCl	Permanência de 30% após 24 h, excreção renal 1 ℓ aumenta o volume plasmático em 2 ℓ Aumenta a viscosidade	Reações anafiláticas e disfunção plaquetária

		Aumenta a oxigenação tecidual	
Gelatina	Polipeptídio 145 mEq/ℓ Na 5,1 mEq/ℓ K 12,6 mEq/ℓ Ca 163 mEq/ℓ de Cl	Permanência plasmática de 4 a 6 h	Reações anafiláticas

PIC = pressão intracraniana; SNC = sistema nervoso central.

Capítulo 415

Fármacos Vasoativos

Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Ludhmila Abrahão Hajjar e José Otávio Costa Auler Jr.

Introdução

Os fármacos vasoativos são substâncias amplamente utilizadas no tratamento do doente em estado crítico, ocupando posição de destaque no arsenal terapêutico da terapia intensiva. São caracterizados por determinarem:

- Efeitos vasculares periféricos, pulmonares ou cardíacos, diretos ou indiretos
- Início de ação em pequenas doses, com resposta dose-dependente
- Efeito rápido e curto.

Habitualmente, são medicações de uso intravenoso contínuo, o que possibilita um controle preciso e graduado dos efeitos.

Essas propriedades tornam os fármacos vasoativos parte fundamental da prescrição em terapia intensiva; entretanto, os efeitos adversos decorrentes do uso inadequado podem ser deletérios. Assim, os critérios de indicação e o modo de utilização devem ser precisos e rigorosos e a dose ideal titulada de acordo com as respostas clínica e hemodinâmica.

Os fármacos vasoativos, de acordo com sua principal ação, podem ser divididos em três grandes grupos: vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores. A maior parte dos agentes vasopressores e inotrópicos disponíveis hoje são aminas simpaticomiméticas que exercem seu efeito mediante a ligação e estimulação dos receptores adrenérgicos. Para maior entendimento a respeito desses fármacos, deve-se conhecer a distribuição e a função dos receptores adrenérgicos.

Fisiologia dos receptores adrenérgicos e ação das catecolaminas

Os receptores adrenérgicos podem ser divididos em alfa e beta, com os subtipos conhecidos alfa-1 e alfa-2, beta-1 e beta-2, e em receptores dopaminérgicos DA_1 e DA_2. A maior parte dos fármacos simpaticomiméticos influencia tanto os receptores alfa quanto os receptores beta; contudo, a seletividade e a taxa de atividade variam entre os fármacos em um espectro contínuo de atividade alfa predominante (fenilefrina) a atividade beta predominante (isoproterenol). Os receptores alfa-1-adrenérgicos são encontrados nas células musculares lisas de muitos leitos vasculares, incluindo arteríolas da pele, mucosas, músculo esquelético, rins e veias periféricas. A estimulação alfa-1-adrenérgica causa vasoconstrição e é o principal mecanismo de ação vasopressórica. A existência dos receptores alfa-1 tem sido demonstrada também no miocárdio, onde a estimulação parece resultar em efeito inotrópico com pouca alteração na frequência cardíaca. A ativação dos receptores alfa-1 promove vasoconstrição arteriolar, em especial na pele, no rim e na circulação esplâncnica, com consequente aumento na pressão arterial sistêmica e nas pressões de perfusão coronariana e cerebral. Os receptores alfa-2 são pré-sinápticos e seu estímulo promove retroalimentação negativa de norepinefrina nas terminações nervosas. Para os receptores alfa, existe uma ordem decrescente de resposta: epinefrina > norepinefrina > isoproterenol.

Os receptores beta-1-adrenérgicos são os predominantes no coração e são responsáveis por respostas positivas inotrópicas e cronotrópicas. A ativação dos receptores beta-2 causa relaxamento da musculatura brônquica, gastrintestinal e uterina, como também vasodilatação do músculo esquelético. Para os receptores beta, a ordem decrescente da resposta é: isoproterenol > epinefrina > norepinefrina.

Os receptores dopaminérgicos DA_1 estão localizados no rim, na circulação esplâncnica, coronariana e cerebral, e sua estimulação produz vasodilatação, inibição da aldosterona e do hormônio antidiurético, com aumento da diurese e da natriurese. Os receptores DA_2 são encontrados no corpo carotídeo, no trato gastrintestinal e na hipófise, atribuindo-se a eles redução da resposta ventilatória, hipoxemia, inibição da secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e prolactina.

A seletividade pelos receptores das aminas simpaticomiméticas pode ser dose-dependente. Por exemplo, os receptores beta-2 são mais sensíveis à epinefrina que os receptores alfa-1. Assim, doses baixas de epinefrina determinam efeito vasodilatador mediado por receptores beta-2 enquanto, com doses elevadas, predominam os efeitos vasoconstritores mediados por alfa-1.

Os efeitos clínicos dos agentes vasoativos dependem não só dos resultados da estimulação adrenérgica, como também da resposta reflexa homeostática. Por exemplo, a estimulação dos receptores beta-1-adrenérgicos pela norepinefrina deveria ser responsável por aumentar a frequência cardíaca. Entretanto, o efeito alfa-1 da norepinefrina induz aumento reflexo no tônus vagal, mediado pelos barorreceptores do arco aórtico, que antagoniza seus efeitos cronotrópicos positivos, culminando em redução da frequência cardíaca. Além disso, alguns dos agentes vasoativos têm ação indireta, estimulando diretamente a liberação de catecolaminas endógenas.

Assim, as diferentes catecolaminas, de acordo com fatores individuais e com a dose utilizada, podem apresentar efeitos alfa, beta ou dopa, sendo então classificadas em alfa-adrenérgicas, beta-adrenérgicas, dopaminérgicas ou mistas. A seguir, estão representadas as principais catecolaminas e seu efeito de acordo com o receptor (Tabela 415.1).

As principais ações das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos são classificadas em:

- Ação excitatória periférica em alguns tipos de músculo liso, como a vasculatura da pele, dos rins e de membranas mucosas, e em células glandulares

Tabela 415.1 Efeito das catecolaminas nos receptores adrenérgicos.

Catecolamina		Receptor alfa	Receptor beta-1	Receptor beta-2	Receptor DA1	Receptor DA2
Isoproterenol		0	++	+++	0	0
Dopamina	0 a 3 µg/kg/min	0/+	+	+	++	++
	2 a 10 µg/kg/min	+	++	+	++	++
	> 10 µg/kg/min	++	++	+	++	++
Dopexamina		0	+	+++	+	+
Dobutamina		+	+++	++	0	0
Epinefrina		+++	++	+	0	0
Norepinefrina		+++	++	+	0	0
Fenilefrina		+++	0	0	0	0

- Ação periférica inibitória em algumas células musculares lisas, como as da parede intestinal, da árvore brônquica e dos vasos sanguíneos do músculo esquelético
- Ação cardíaca excitatória, responsável por aumento na frequência cardíaca e contratilidade
- Ações metabólicas como aumento na taxa de glicogenólise no fígado e músculo e liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo
- Ações endócrinas como modulação da secreção de insulina, renina e hormônios hipofisários
- Ações pré-sinápticas que resultam em inibição ou liberação de neurotransmissores como norepinefrina ou acetilcolina.

Os simpaticomiméticos apresentam ações diferenciadas de acordo com a seletividade pelos receptores, causando efeitos distintos nos órgãos-alvo.

O efeito pressórico dos extratos adrenais foi inicialmente descrito em 1895 por Oliver e Schafer. O princípio ativo foi denominado epinefrina em 1899 e, em 1910, utilizou-se o termo simpaticomimético para descrever as aminas sintéticas relacionadas. Nesse período, foi compreendida a ação diferencial dos fármacos simpaticomiméticos. A betafeniletilamina pode ser vista como o componente modelo das aminas simpaticomiméticas, consistindo de um anel benzeno e de uma cadeia lateral etilamina. A estrutura das aminas possibilita que sejam feitas substituições no anel aromático, nos carbonos alfa e beta e no grupo aminoterminal. A norepinefrina, a epinefrina, a dopamina e o isoproterenol têm substituições hidroxila nas posições 3 e 4 do anel benzeno. Uma vez que o o-di-hidroxibenzeno é conhecido como catecol, as aminas simpaticomiméticas com substituições hidroxila no anel aromático são denominadas catecolaminas.

Principais fármacos vasoativos

Serão discutidos individualmente os fármacos vasoativos, suas propriedades farmacológicas, uso clínico e toxicidade. Muitos fármacos vasoativos têm ações pleitrópicas; no entanto, para nortear a indicação clínica, é necessário distinguir esses agentes utilizados em terapia intensiva, classificando-os de acordo com o predomínio de seus efeitos: vasopressores, inotrópicos, vasodilatadores.

Vasopressores

Epinefrina

Propriedades farmacológicas

A epinefrina ou adrenalina é uma catecolamina endógena, potente vasopressora, agonista não seletiva dos receptores alfa e betadrenérgicos. Exerce efeito cardiotônico significativo e age, predominantemente, nos receptores beta-1 do miocárdio e nas células do sistema de condução. O estímulo dos receptores beta-1 e beta-2 aumenta a contratilidade e a frequência cardíaca, resultando em aumento do débito cardíaco. Este também se eleva em decorrência do aumento no retorno venoso secundário à venoconstrição mediada pelos receptores alfa-1. A resposta cardíaca à ação da epinefrina inclui aumento da força contrátil, aumento da taxa de tensão isométrica, estímulo à excitabilidade e indução do automatismo em regiões específicas do coração.

A pressão arterial sobe rapidamente após a infusão de uma dose de epinefrina. O mecanismo de elevação deve-se à estimulação direta do miocárdio (inotropismo positivo), ao aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo) e à vasoconstrição dos leitos vasculares, preferencialmente de vasos de resistência pré-capilares, como da pele, mucosa e rins.

A frequência cardíaca, inicialmente alta, após a elevação da pressão arterial, pode diminuir pela descarga vagal compensatória. A pressão arterial diastólica e a resistência vascular periférica podem diminuir em virtude da vasodilatação do músculo esquelético. Com doses crescentes de epinefrina, a estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos dos vasos de resistência da pele, mucosa e rins antagoniza a vasodilatação muscular mediada por receptores beta-2, resultando em aumento das pressões arteriais sistólica e média.

O efeito da epinefrina na circulação cerebral é relacionado com a sua ação na pressão arterial sistêmica. Em doses terapêuticas habituais, o fármaco determina efeito constritor nas arteríolas cerebrais, ocorrendo aumento do fluxo sanguíneo cerebral sem modificação na resistência cerebrovascular. Entretanto, mecanismos autorreguladores limitam o aumento do fluxo sanguíneo cerebral causado por aumento da pressão arterial sistêmica.

Doses de epinefrina com pouco efeito na pressão arterial média podem elevar de maneira significativa a resistência vascular renal e reduzir o fluxo sanguíneo renal em até 40%. Tanto a absorção quanto a excreção tubular não sofrem influência da epinefrina. A secreção de renina é aumentada como consequência da ação direta da epinefrina nos receptores beta-1 no aparato justaglomerular. A epinefrina aumenta as pressões pulmonares arterial e venosa. Embora ocorra vasoconstrição pulmonar direta, a redistribuição de fluxo da circulação sistêmica para a pulmonar por constrição da musculatura das veias sistêmicas desempenha papel fundamental na elevação da pressão pulmonar. Concentrações muito elevadas de epinefrina podem causar edema pulmonar precipitado por aumento da

pressão de filtração capilar pulmonar e, possivelmente, por aumento da permeabilidade capilar.

O fluxo coronariano eleva-se após a administração da epinefrina, por ação direta e por estímulo simpático. A epinefrina promove relaxamento da musculatura brônquica, agindo como antagonista fisiológico das substâncias que causam broncoconstrição. Os efeitos benéficos da epinefrina na asma decorrem da inibição da liberação dos mediadores inflamatórios dos mastócitos e da redução de congestão e edema brônquicos. A inibição da secreção mastocitária é mediada por receptores beta-2-adrenérgicos, enquanto os efeitos na mucosa devem-se à sua ação nos alfarreceptores. Em indivíduos que sofrem de ataque asmático agudo, a epinefrina alivia a dispneia (respiração forçada) e aumenta o volume de gases inspirados e expirados. A epinefrina exerce efeitos variados no metabolismo, destacando-se sua ação hiperglicemiante, elevação dos ácidos graxos e dos níveis de lactato. A hiperglicemia decorre do aumento da secreção de glucagon pela ativação dos receptores beta das células alfa das ilhotas pancreáticas, da redução da captação de glicose pelos tecidos e do estímulo à glicogenólise alfamediada. Outros efeitos observados com a utilização da epinefrina incluem leucocitose, eosinopenia, aceleração da coagulação por aumento da atividade do fator V, redução da secreção glandular por vasoconstrição e midríase.

A epinefrina não é eficaz após administração oral por ser rapidamente conjugada e oxidada na mucosa do trato gastrintestinal e do fígado. Absorção de tecidos subcutâneos ocorre lentamente por vasoconstrição local, sendo mais rápida após administração intramuscular. Quando soluções concentradas (1%) são inaladas e nebulizadas, as ações do fármaco restringem-se ao trato respiratório, porém reações sistêmicas podem ocorrer com altas doses. A epinefrina é inativada com rapidez no organismo, sobretudo pelas enzimas monoaminoxidase (MAO) e catecol-orto-metil-transferase (COMT). Está disponível em várias formulações para diversas indicações clínicas e vias de administração, como subcutânea, venosa, orotraqueal, por inalação ou tópica. É instável em solução alcalina e, quando exposta ao ar ou à luz, sofre mudança de coloração por formação de adrenocromos e polímeros. Injeções de epinefrina estão disponíveis em soluções de 1:1.000 e 1:10.000. A dose habitualmente utilizada nos adultos é de 0,3 a 0,5 mg SC. Quando necessário o uso intravenoso, deve-se diluí-la e infundi-la lentamente (Figura 415.1).

Dose

Infusão intravenosa contínua, iniciando-se com doses de 0,05 a 0,1 mg/kg/min, que podem ser aumentados a cada 10 min até a obtenção do efeito desejado, não sendo aconselháveis doses maiores que 1,5 a 2 mg/kg/min. Durante as manobras de reanimação cardiopulmonar, a dose preconizada é de 1 mg IV ou 3 mg via tubo traqueal.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

A epinefrina pode causar reações variadas como medo, ansiedade, tremores, tensão, fraqueza, cefaleia, dificuldade respiratória e palpitações. Esses efeitos são fugazes e passam com repouso. Indivíduos hipertensos ou portadores de hipertireoidismo são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos e pressóricos da epinefrina. Reações mais sérias incluem hemorragia cerebral e arritmias cardíacas. Arritmias ventriculares podem acontecer com a administração de epinefrina. Fibrilação ventricular pode ocorrer, em especial se o fármaco é utilizado em anestesia com halogenados ou em cardiopatas. O uso de epinefrina é contraindicado em pacientes que estão recebendo betabloqueadores adrenérgicos não seletivos, uma vez que sua ação não oposta nos receptores alfa pode causar hemorragia cerebral e agravar a hipertensão.

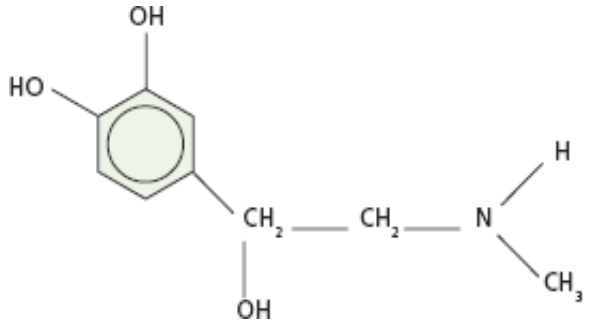

Figura 415.1 Fórmula estrutural da epinefrina.

Uso terapêutico

A epinefrina é um fármaco fundamental na reanimação cardiopulmonar e no manejo da anafilaxia. É o fármaco

de escolha no tratamento de emergências nas quais ocorrem broncoconstrição e diminuição das trocas gasosas (choque anafilático, ataque agudo de asma). Nesses casos, ela deve ser utilizada por via subcutânea, podendo ser repetida dependendo do quadro clínico. É também útil na reversão da hipotensão com ou sem bradicardia que ocorre após transplante cardíaco ou circulação extracorpórea.

Por seus efeitos adversos no fluxo esplâncnico e renal e pelo potencial de indução de isquemia miocárdica e taquiarritmias, a epinefrina é considerada um agente de segunda escolha no tratamento do choque séptico. Quando utilizada no tratamento da hipotensão, deve ser administrada em infusão contínua, iniciando-se com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/min. A epinefrina pode ser adicionada a soluções de anestésicos locais para prolongar o efeito anestésico, uma vez que ocorrerá vasoconstrição no local, evitando a distribuição e inativação do anestésico.

Norepinefrina

Propriedades farmacológicas

A norepinefrina é uma catecolamina endógena e potente agonista adrenérgica alfa-1 e beta-1, com pouca atividade beta-2. Seu principal efeito cardiovascular é a vasoconstrição arterial e venosa dose-dependente por estimulação alfa-adrenérgica. Seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos costumam ser contrabalanceados pelo aumento da pós-carga e da atividade vagal reflexa induzidos pela elevação da resistência vascular sistêmica. Assim, em geral, o débito cardíaco e a frequência cardíaca não se modificam de maneira significativa, embora o débito cardíaco possa se elevar ou reduzir de acordo com a resistência vascular, função ventricular e respostas reflexas. Sua ação é rápida e a meia-vida é curta (2 a 3 min), o que possibilita um ajuste de doses a cada 10 min (cerca de três meias-vidas), quando em infusão contínua. A norepinefrina, assim como a epinefrina e a dopamina, é sintetizada a partir da tirosina (Figura 415.2).

A norepinefrina, quando infundida em doses de 0,5 a 30 mg/kg/min, é um potente vasopressor. Embora inicialmente considerada agente de segunda escolha no choque vasoplégico, é hoje o fármaco vasopressor de escolha, associando-se a melhor sobrevida quando comparada com dopamina. Após a infusão de 10 mg/kg/min, observa-se elevação da pressão arterial sistólica e diastólica, aumento da resistência vascular periférica e pouca ou nenhuma alteração no débito cardíaco. A atividade reflexa vagal compensatória reduz a frequência cardíaca. A resistência vascular periférica torna-se elevada na maioria dos leitos vasculares e o fluxo sanguíneo mantém-se reduzido nos rins, no fígado e no músculo esquelético. A taxa de filtração glomerular é mantida, a menos que haja redução significante do fluxo plasmático renal. A norepinefrina determina constrição da árvore mesentérica, reduzindo o fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático. O fluxo coronariano é aumentado de modo substancial, tanto pelo efeito dilatador direto quanto pela elevação da pressão arterial. Diferentemente da epinefrina, pequenas doses de norepinefrina não causam vasodilatação nem reduzem a pressão arterial, pois os vasos sanguíneos do músculo esquelético sofrem constrição e não vasodilatação. Alteração eletrocardiográfica observada com frequência nessas situações é bradicardia por aumento do tônus vagal, com ou sem prolongamento do intervalo RR. Eventualmente, podem ser encontrados ritmo juncional, dissociação atrioventricular, bigeminismo, taquicardia e fibrilação ventriculares. A norepinefrina causa hiperglicemia e outros efeitos metabólicos semelhantes aos da epinefrina; estes, entretanto, só ocorrem com doses altas. A norepinefrina é ineficaz quando administrada por via oral. É metabolizada pelas mesmas enzimas que oxidam e metilam a epinefrina (Figura 415.3).

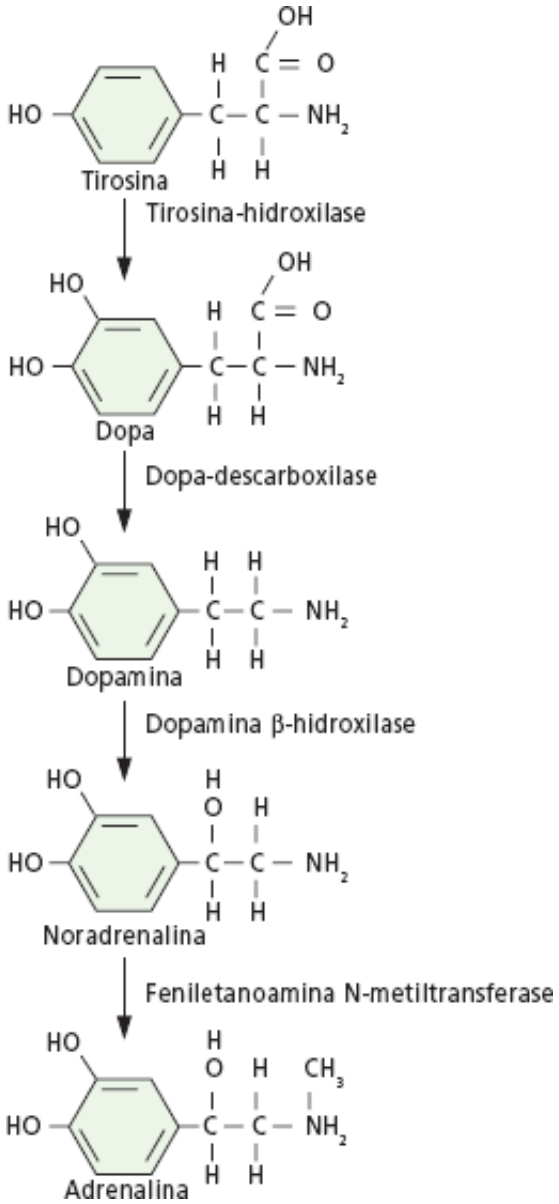

Figura 415.2 Síntese das catecolaminas.

Dose

A norepinefrina é administrada via infusão intravenosa contínua, iniciando-se com doses de 0,05 a 0,1 mg/kg/min. Essa dose é aumentada de acordo com o efeito hemodinâmico desejado e a ausência de efeitos colaterais importantes. Doses máximas podem ser muito variáveis, situando-se em torno de 1,5 a 2 mg/kg/min.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

Os efeitos vasoconstritores renal, esplâncnico e cutâneo acentuados limitam a utilização prolongada em doses elevadas. Deve-se evitar a administração junto com soluções alcalinas na mesma via; evita-se o extravasamento em tecido subcutâneo pelo risco de necrose isquêmica.

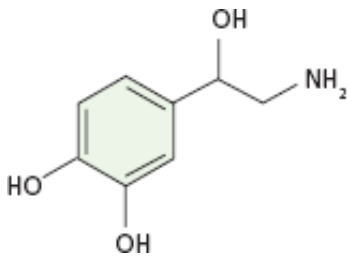

Figura 415.3 Fórmula estrutural da norepinefrina.

Uso terapêutico

A norepinefrina é muito utilizada no manejo do choque hiperdinâmico, em especial o choque séptico. Também pode ser usada em condições extremas de choques de outras etiologias, como hipotensão e hipoperfusão cerebral e coronariana.

Dopamina

Propriedades farmacológicas

A dopamina é uma catecolamina endógena que funciona como neurotransmissor central e precursor sintético de norepinefrina. Quando administrada por via intravenosa, seus efeitos são mediados (1) pela estimulação dose-dependente dos receptores dopaminérgicos e adrenérgicos; (2) pela liberação de norepinefrina dos terminais nervosos. Em doses reduzidas (menos de 5 mg/kg/min), a dopamina estimula os receptores dopaminérgicos nos vasos renais, mesentéricos e coronarianos com efeitos adrenérgicos mínimos. Por ativar a adenilciclase e aumentar as concentrações intracelulares de adenosina monofosfato (AMP), a estimulação dos receptores dopaminérgicos determina vasodilatação. Em indivíduos normais, a então denominada dopamina dose renal aumenta o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a natriurese, com pouco efeito sobre a pressão arterial. Sua utilização vem sendo cada vez mais questionada, não tendo sido demonstrados benefícios em relação à redução de morbimortalidade. Por causar natriurese e aumentar o fluxo plasmático renal, é bastante utilizada em pacientes portadores de baixo débito cardíaco que cursam com hipovolemia e retenção hidrossalina.

Doses intermediárias de dopamina (5 a 10 mg/kg/min) estimulam os receptores beta-1 no miocárdio, aumentando o débito cardíaco por aumentar a contratilidade e, em menor instância, aumentar a frequência cardíaca. Além disso, pode ocorrer venoconstrição mediada por receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos. Em doses elevadas (mais de 10 mg/kg/min), o estímulo dos receptores alfa-1-adrenérgicos predomina, resultando em vasoconstrição arteriolar sistêmica. Os efeitos da dopamina em doses elevadas são semelhantes aos da norepinefrina (Figura 415.4).

Dose

O hidrocloreto de dopamina é utilizado apenas por via intravenosa. É inicialmente administrado na dose de 2 a 5 mg/kg/min, podendo-se aumentar gradualmente até 20 a 50 mg/kg/min de acordo com a indicação clínica.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

O uso da dopamina está associado a vários efeitos adversos, incluindo taquicardias, taquiarritmias e vasoconstrição excessiva. Embora esses efeitos sejam dose-dependentes, individualmente pode haver sobreposição de afinidade de receptores de tal modo que mesmo doses baixas podem resultar em toxicidade. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, o aumento de consumo miocárdico de oxigênio associado a uma vasoconstrição coronariana com altas doses de dopamina pode resultar em isquemia miocárdica. A dopamina, por aumentar o fluxo para regiões pobremente oxigenadas do pulmão, pode causar *shunt* e hipoxemia.

Há evidências concretas relacionando a dopamina com hipoperfusão esplâncnica, em doses utilizadas no choque séptico. Um estudo randomizado de pacientes com sepse demonstrou que a infusão de dopamina foi associada a hipofluxo esplâncnico e hepático, com desproporção entre a oferta e o consumo de oxigênio. Por outro lado, nesse mesmo estudo, a norepinefrina não se associou a hipoperfusão esplâncnica, resultando em equilibrada relação entre a oferta e o consumo de oxigênio. Outro estudo randomizou pacientes sépticos para tratamento com dopamina ou norepinefrina com o objetivo de avaliar o pH gástrico intramucoso. Ficou demonstrado que o uso de dopamina foi associado a redução significativa da pHmetria intramucosa, *shunt* esplâncnico, comprometimento da oxigenação da mucosa gástrica e risco aumentado de sangramento intestinal.

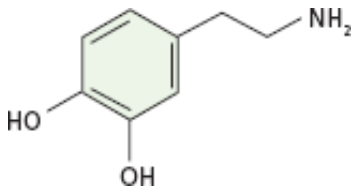

Figura 415.4 Fórmula estrutural da dopamina.

Uso terapêutico

A dopamina é o fármaco mais amplamente utilizado no manejo da hipotensão arterial. Estudos clínicos de choque séptico demonstraram que a dopamina produziu um aumento de 25% na pressão arterial média, sobretudo em decorrência do aumento do débito cardíaco e, em menor efeito, pela elevação na resistência vascular periférica. No choque séptico, quando a vasodilatação excessiva é a principal causa da hipotensão, a adição ou a substituição por um agonista alfa-adrenérgico mais potente como a norepinefrina costuma ser necessária. Isolada ou em combinação com outros agentes, a dopamina pode ser utilizada em doses moderadas no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e hipotensão. Agentes venodilatadores (nitroprussiato ou nitroglicerina) podem ser associados para reduzir a tendência da dopamina em elevar as pressões de enchimento. A dopamina pode ser combinada com a dobutamina com o objetivo de potencializar o inotropismo.

Efedrina

Propriedades farmacológicas

É uma amina simpaticomimética natural derivada de plantas. Sua ação farmacológica resulta da estimulação direta não seletiva dos receptores adrenérgicos, como da liberação dos estoques de norepinefrina. Embora a efedrina seja menos potente e tenha meia-vida mais longa (3 a 6 h) que a epinefrina, seu perfil hemodinâmico é semelhante, causando vasoconstrição e estimulação cardíaca (Figura 415.5).

Dose

É administrada em bolo de 10 a 20 mg a cada 5 a 10 min, não devendo exceder a dose de 150 mg em 24 h.

Uso terapêutico

Fármaco de utilização pouco habitual em terapia intensiva, exceto no tratamento da hipotensão arterial induzida pela anestesia.

Isoproterenol

Propriedades farmacológicas

É uma amina simpaticomimética com atividade beta-adrenérgica não seletiva potente que determina pouco efeito nos adrenorreceptores. Seu principal efeito cardiovascular é o aumento do débito cardíaco por efeitos positivos no inotropismo e no cronotropismo. O isoproterenol também aumenta a frequência cardíaca por aumentar a condução atrioventricular. Determina redução nas resistências vascular sistêmica e pulmonar em razão da acentuada vasodilatação beta-2-mediada na vasculatura muscular esquelética e pulmonar. A queda na resistência vascular periférica causa redução na pressão arterial diastólica e média, enquanto a pressão sistólica não se altera ou eleva-se pouco em virtude do aumento no débito cardíaco (Figura 415.6).

Dose

A dose inicial é de 0,05 a 0,1 mg/kg/min, titulando-se a dose de acordo com a resposta desejada e com o surgimento de efeitos adversos. As doses médias máximas de uso situam-se entre 1 e 2 mg/kg/min.

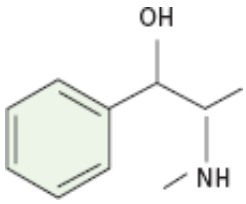

Figura 415.5 Fórmula estrutural da efedrina.

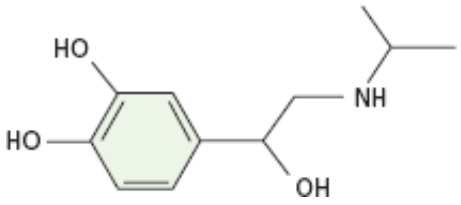

Figura 415.6 Fórmula estrutural do isoproterenol.

Uso terapêutico

A estimulação dos receptores beta-adrenérgicos no coração pelo isoproterenol aumenta o risco de taquicardia excessiva, taquiarritmias e isquemia miocárdica. Dada a probabilidade de toxicidade e a disponibilidade de outras opções terapêuticas, o isoproterol não é mais utilizado como um agente inotrópico; seu uso limita-se ao tratamento temporário da bradicardia com comprometimento hemodinâmico até que seja estabelecido um tratamento definitivo, como o implante de marca-passo. Suas indicações sem terapia intensiva são restritas, incluindo o tratamento do *torsade de pointes* refratário ao magnésio, suporte inotrópico e cronotrópico após transplante cardíaco e suporte em alguns casos de baixo débito com pressões de enchimento elevadas e resistências pulmonares e sistêmicas elevadas. Também é indicado no manuseio terapêutico da hipertensão pulmonar.

Fenilefrina

Propriedades farmacológicas

A fenilefrina é uma amina simpaticomimética que estimula os receptores alfa-1-adrenérgicos. Quando administrada por via intravenosa, causa vasoconstrição arterial dose-dependente e aumento da resistência vascular periférica. À medida que a pressão arterial aumenta, a ativação das respostas reflexas vagais causa redução da frequência cardíaca (Figura 415.7).

Dose

A fenilefrina deve ser infundida em uma dose de 40 a 180 mg/min.

Efeitos adversos, contraindicações e toxicidade

Assim como os outros vasopressores, a fenilefrina em doses elevadas pode causar vasoconstrição excessiva, o que pode piorar o débito cardíaco de pacientes com disfunção ventricular acentuada.

Uso terapêutico

A fenilefrina costuma ser utilizada no tratamento da hipotensão associada à indução anestésica e, às vezes, no tratamento do choque séptico. Entretanto, há poucos dados comparando sua eficácia com os vasopressores mais utilizados, como a dopamina e a norepinefrina. A ausência de atividade agonista beta-adrenérgica em doses habituais a torna um agente atraente quando se pretende tratar a hipotensão em situações clínicas nas quais taquiarritmias limitam as opções terapêuticas.

Vasopressina

Propriedades farmacológicas

A arginina vasopressina, um hormônio antidiurético, tem-se destacado como alternativa potencial aos vasopressores adrenérgicos no tratamento do choque vasoplégico refratário. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas provavelmente envolve ligação aos receptores V1 nas células musculares lisas dos vasos. Embora tenha atividade pressórica mínima em indivíduos normais, a vasopressina melhora a pressão arterial em pacientes com sepse e naqueles com choque vasoplégico após circulação extracorpórea. Nos estudos iniciais, a vasopressina foi iniciada em uma dose de 0,1 U/min e mantida em infusão contínua em uma dose de 0,01 a 0,04 U/min. Notadamente, muitos pacientes nesses estudos eram refratários ao suporte de catecolaminas intravenosas e tinham níveis apropriadamente baixos de vasopressina antes do tratamento consistente com defeito na síntese de

vasopressina mediada por barorreflexos. Não está esclarecido até o momento se os benefícios da vasopressina estão confinados aos pacientes com deficiência de vasopressina, hipersensibilidade ou ambos.

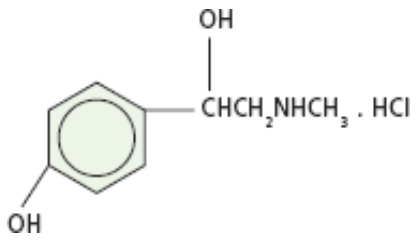

Figura 415.7 Fórmula estrutural da fenilefrina.

Uso terapêutico

A vasopressina pode ser eficaz na reanimação cardiopulmonar de pacientes não responsivos à epinefrina e à desfibrilação. Recomendações recentes do suporte básico de vida indicam a vasopressina como alternativa à epinefrina no tratamento da fibrilação ventricular refratária ao choque e como opção terapêutica no choque hiperdinâmico refratário. Estudos recentes recomendam a vasopressina como opção para elevar a pressão arterial no choque séptico e para facilitar a retirada dos outros vasopressores. No contexto do choque, a exaustão das reservas neuro-hipofisárias por estimulação intensa e prolongada, assim como o comprometimento da liberação de vasopressina mediada por barorreflexos, podem resultar em níveis insuficientes de vasopressina e justificar sua utilização.

Dose

A vasopressina pode ser administrada em infusão contínua de 0,01 a 0,05 U/min no tratamento do choque. Na reanimação cardiopulmonar, a dose recomendada é de 40 U em bolo.

Efeitos adversos, contraindicações e toxicidade

Os efeitos adversos potenciais da vasopressina incluem vasoconstrição excessiva, causando isquemia miocárdica e hipoperfusão esplâncnica, além da hiponatremia. Pode-se observar piora do débito cardíaco por aumento da resistência vascular sistêmica.

Inotrópicos | Vasodilatadores

Dobutamina

Propriedades farmacológicas

A dobutamina é uma amina simpaticomimética derivada do isoproterenol, em uma tentativa de se criar um inotrópico menos arritmogênico com efeitos vasculares mínimos. Embora inicialmente considerada um agonista beta-1-adrenérgico, seu mecanismo de ação parece ser mais complexo. A dobutamina está disponível para uso clínico como uma mistura de dois enantiômeros com propriedades farmacológicas diferentes. Embora ambas as formas sejam beta-agonistas não seletivos, o isômero positivo é várias vezes mais potente. O isômero positivo é um alfa-antagonista e o isômero negativo é um alfa-agonista. O efeito final da mistura racêmica é a potente estimulação beta não seletiva e alfa-adrenérgica leve. A contratilidade é aumentada pela estimulação alfa e beta-1-adrenérgica. A frequência cardíaca pode se elevar, mas em menor magnitude quando comparada à dopamina ou ao isoproterenol. Em contraste com a dopamina, a dobutamina reduz as pressões de enchimento, o que a torna o agente de escolha no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. A resistência vascular sistêmica não se altera ou sofre pequena redução, na medida em que a vasoconstrição alfa-1-mediada é contrabalanceada pela vasodilatação beta-2 e pela inibição do tônus simpático que ocorre em resposta ao aumento do débito cardíaco. A dobutamina tem meia-vida de 2 min, com rápido início de ação.

A dobutamina não tem efeito nos receptores dopaminérgicos. Entretanto, o fluxo sanguíneo renal cresce em proporção ao aumento do débito cardíaco. A dobutamina é útil no suporte de função miocárdica em pacientes com hipotensão e hipoperfusão, incluindo aqueles com insuficiência cardíaca descompensada e pacientes com choque

séptico associado à depressão miocárdica. Em pacientes com choque cardiogênico, o efeito da dobutamina na resistência vascular sistêmica é difícil de se predizer. Nesse contexto, a dobutamina muitas vezes é utilizada em associação a outros fármacos, como a dopamina e a norepinefrina (Figura 415.8).

Dose

A dobutamina costuma ser iniciada em uma dose de 2,5 mg/kg/min e pode ser aumentada até 15 a 20 mg/kg/min ou mais para alcançar os efeitos clínicos e hemodinâmicos desejados.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

Os efeitos adversos da dobutamina que limitam a elevação da dose incluem o aumento da frequência cardíaca e a exacerbação das arritmias supraventriculares e ventriculares. Considerando-se que a dobutamina facilita a condução atrioventricular, pacientes com fibrilação atrial têm maior risco de apresentar elevação da frequência cardíaca induzida por esse agente. Assim como outros agentes inotrópicos, o aumento do consumo miocárdico pode piorar a isquemia. Embora as pressões arteriais sistólica e média aumentem, hipotensão pode ocorrer se a dobutamina for administrada em pacientes hipovolêmicos. Alguns pacientes com insuficiência cardíaca podem ser resistentes à dobutamina por causa da baixa responsividade dos betarreceptores, em especial os usuários de betabloqueadores. Após alguns dias de uso contínuo, pode ser observada tolerância aos efeitos do fármaco.

A dobutamina é incompatível com soluções alcalinas e não deve ser misturada com soluções como o bicarbonato de sódio 5%. Não se recomenda a mistura ou administração de dobutamina pela mesma linha venosa pela qual se administram heparina, succinato de hidrocortisona e sódio, cefazolina, cefamandol, cefalotina, penicilina ou etacrinato sódico.

Uso terapêutico

A dobutamina está indicada no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada que pode ocorrer em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, em situações de isquemia miocárdica aguda e no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A dobutamina aumenta o débito cardíaco e o volume sistólico nesses pacientes, sem causar elevação significante na frequência cardíaca. Outro cenário no qual o uso da dobutamina se destaca cada vez mais é a depressão miocárdica do choque vasoplégico, na qual a dobutamina tem-se mostrado eficaz na melhora da oferta de oxigênio aos tecidos e no equilíbrio da hipoperfusão.

Inibidores da fosfodiesterase

Propriedades farmacológicas

Fármacos que inibem a fosfodiesterase (FDE), como a cafeína e a teofilina, são conhecidos há muitos anos. No entanto, apresentam inibição inespecífica sobre os sete subtipos de FDE, os quais se expressam de modo diferente nos diversos tecidos. A partir da década de 1980, foram extensivamente estudados os inibidores específicos da FDE-III para tratamento de pacientes com disfunção miocárdica. Essa inibição seletiva ocorre apenas em uma estreita faixa terapêutica, perdendo a especificidade em altas concentrações.

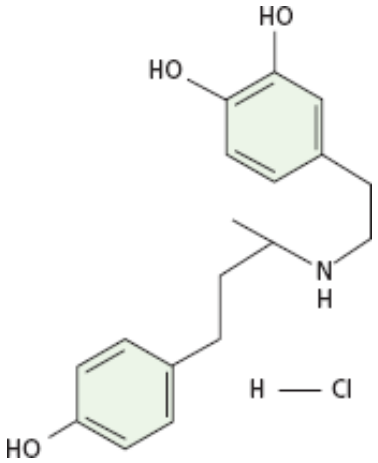

Figura 415.8 Fórmula estrutural da dobutamina.

Dentre esses fármacos, encontram-se (1) derivados bipiridínicos, como anrinona e milrinona; (2) derivados imidazólicos, como enoximona e piroximona; (3) derivados benzimidazólicos, como pimobendana e sulmazol. Dentre esses fármacos, o mais utilizado no tratamento de pacientes em estado crítico é a milrinona.

A inibição da FDE-III no miocárdio leva à menor degradação do adenosina monofosfato cíclico (cAMP), com consequente fosforilação de certas proteínas quinase, resultando em maior influxo de cálcio através dos canais de cálcio tipo L, voltagem-dependentes. Há também maior liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, resultando em maior concentração do íon junto às proteínas contráteis, aumentando a força de contração. Ocorre ainda melhora do relaxamento, em virtude de maior captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a fase diastólica e da fosforilação da troponina I, o que diminui a sensibilidade ao cálcio da interação entre actina e miosina.

Nas células musculares lisas vasculares, a inibição da FDE produz aumento da concentração de cAMP, com efeitos comparáveis à estimulação dos receptores beta-adrenérgicos. Além disso, fármacos como a milrinona podem aumentar a concentração do guanosina monofosfato cíclico (GMPc) como mecanismo independente de vasodilatação.

Os efeitos hemodinâmicos agudos da inibição da FDE-III são caracterizados por aumento no débito cardíaco e no volume sistólico, com diminuição na pressão de átrio direito, pressão de capilar pulmonar e pressão arterial pulmonar. A resistência vascular sistêmica sofre um decréscimo, normalmente com modesta diminuição na pressão arterial média e aumento na frequência cardíaca. Efeito benéfico no relaxamento ventricular e, consequentemente, na função diastólica pode ser visto, em particular com o uso de anrinona e milrinona. Esses agentes podem, ainda, gerar vasodilatação direta do leito coronariano, aumentando a oferta de oxigênio ao miocárdio, mas causar má distribuição do fluxo sanguíneo, o que pode ser deletério em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Embora haja aumento no consumo de oxigênio pelo incremento na contratilidade e na frequência cardíaca, o aumento na oferta é suficiente para evitar desbalanços. Ocorre aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos sem ação seletiva no fluxo sanguíneo renal e esplâncnico (Figura 415.9).

Dose

As doses habitualmente usadas são:

- Para a anrinona, 0,5 a 0,75 mg/kg em bolo (2 a 3 min), seguidos de infusão contínua de 2 a 20 mg/kg/min
- Para a milrinona, de 50 mg/kg como dose de ataque (em 10 min), com taxa de infusão de 0,25 a 1 mg/kg/min.

As meias-vidas são de 4 a 5 h e de 2 a 3 h, respectivamente, para anrinona e milrinona, podendo estar aumentadas em casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

Pacientes em uso de anrinona apresentam risco aproximado de 10% de desenvolver plaquetopenia significativa, efeito raramente observado com milrinona, o que, associado ao seu melhor perfil farmacocinético, torna esse agente mais atraente para o suporte hemodinâmico a curto prazo de pacientes com disfunção miocárdica acentuada, em especial na disfunção diastólica.

Uso terapêutico

A anrinona e a milrinona são utilizadas com frequência, por via intravenosa, para o tratamento a curto prazo de pacientes com insuficiência cardíaca grave, normalmente associados a outros agentes. Podem ser utilizadas em substituição à dobutamina em pacientes que desenvolveram tolerância farmacológica a ela ou, ainda, em associação a esse fármaco, em especial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Por apresentarem efeito positivo no inotropismo do ventrículo direito, oferecem maior benefício para pacientes submetidos à circulação extracorpórea. Também são bastante utilizadas no contexto de pós-operatório de cirurgia cardíaca, com efeitos benéficos de aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica, redução das pressões de enchimento e melhora da função diastólica.

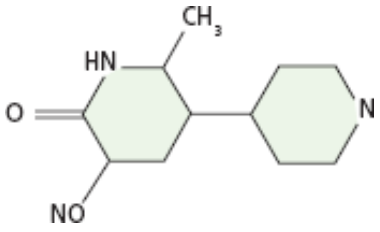

Figura 415.9 Fórmula estrutural da milrinona.

Levosimendana

Propriedades farmacológicas

A levosimendana é um agente inotrópico sensibilizador de cálcio cujo efeito sobre a contratilidade dá-se não por aumentar o cálcio intracelular, mas sim por capacitar o miocárdio a gerar maior força contrátil por um certo montante de cálcio citoplasmático. A levosimendana representa a classe dos sensibilizadores de cálcio, derivada da dinitrila-piridazinona. Sua ação é pleotrópica. Seu efeito inotrópico deve-se à manutenção da troponina C em conformação ideal para contração na existência de cálcio. A sensibilização ao cálcio é íon-dependente; assim, o aparato contrátil é sensibilizado na sístole e não na diástole, obtendo efeito inotrópico sem comprometer o relaxamento diastólico e sem causar sobrecarga citoplasmática de cálcio, que pode provocar disfunção de miócitos, arritmogênese e morte celular. A levosimendana também aumenta os efeitos inotrópicos cálcio-dependentes por estimular a liberação e a recaptação do cálcio no retículo sarcoplasmático. Ela estabiliza a troponina no músculo cardíaco, além de ter propriedades vasodilatadoras. A inibição da FDE-III é mais aparente com doses maiores da levosimendana. Nos estudos clínicos em insuficiência cardíaca descompensada, a levosimendana aumentou o débito cardíaco em 30% e reduziu a pressão capilar pulmonar em 17 a 28%. Enquanto a eficiência cardíaca melhora com esse fármaco em pacientes com insuficiência cardíaca, o consumo de oxigênio não se altera. O tratamento com levosimendana pouco altera a frequência cardíaca. Os estudos não têm demonstrado aumento da incidência de arritmias em pacientes recebendo levosimendana, apesar de seu uso estar associado a prolongamento do intervalo QT em alguns casos. A prescrição de levosimendana para pacientes usuários de betabloqueadores não determina consequências em seus efeitos benéficos, diferentemente dos fármacos catecolaminérgicos.

A levosimendana tem um metabólito farmacologicamente ativo, o OR-1896. A meia-vida de eliminação da levosimendana é de 0,6 a 1,4 h e a de seu metabólito ativo, 77 a 81 h, o que confere benefício residual após sua retirada. Sua eliminação reduz-se em pacientes com insuficiência renal (Figura 415.10).

Dose

Recomenda-se uma dose de ataque de 12 a 24 mg/kg/min em 10 min, seguida de infusão contínua de 0,1 a 0,2 mg/kg/min por 24 h. A dose deve ser titulada de acordo com a resposta e a tolerância.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

A levosimendana costuma ser bem tolerada. Os efeitos colaterais mais observados são cefaleia (14%), distúrbios do ritmo cardíaco (10%) e hipotensão. Entretanto, nos estudos controlados, a proporção de pacientes que apresentam hipotensão e/ou isquemia durante a infusão de levosimendana é semelhante à proporção encontrada no grupo placebo. Em altas doses, observa-se taquicardia sinusal em 5% dos pacientes.

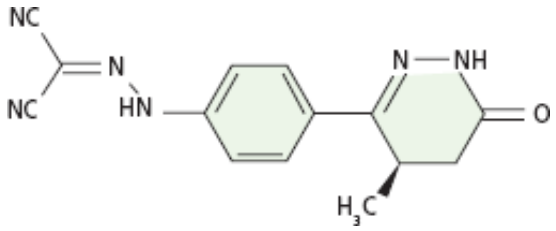

Figura 415.10 Fórmula estrutural da levosimendana.

Uso terapêutico

A levosimendana tem sido utilizada no tratamento agudo da ICC descompensada em vários estudos controlados, randomizados e cegos, comparados com placebo ou dobutamina, mostrando efeitos benéficos, superiores à dobutamina em alguns aspectos. Três estudos grandes, randomizados e duplo-cegos investigaram a eficácia da levosimendana intravenosa (bolo de 6 a 24 mg/kg/min, seguido de infusão contínua de 0,1 a 0,4 mg/kg/min por 6 a 24 h) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. A levosimendana foi hemodinamicamente mais eficaz que placebo ou dobutamina, resultando em elevação mais significante do débito cardíaco e do volume sistólico e redução mais acentuada da pressão capilar pulmonar, quando comparada à dobutamina. Melhora significante da dispneia foi observada em dois desses estudos. A mortalidade com levosimendana foi menor que com a dobutamina em 31 dias (8% *versus* 17%) e em 180 dias (26% *versus* 38%), $p < 0,05$. Os pacientes tratados com levosimendana tiveram menos dias de internação hospitalar e menor risco combinado de morte ou piora da insuficiência cardíaca.

Nitroprussiato sódico

Propriedades farmacológicas

O nitroprussiato sódico é um nitrovasodilatador. É transformado pelas células musculares lisas em um metabólito ativo, o óxido nítrico. O óxido nítrico ativa a guanilatociclase, levando à formação de GMP cíclico e à vasodilatação. A ativação metabólica do nitroprussiato é catalisada por um sistema gerador de óxido nítrico diferente do da nitroglicerina, o que é responsável tanto pela diferença de potência entre esses fármacos nos diferentes locais vasculares quanto pelo fato de se desenvolver tolerância à nitroglicerina e não ao nitroprussiato. O nitroprussiato dilata arteríolas e vênulas e a resposta hemodinâmica à sua administração resulta de redução da pós-carga e de venodilatação. Sua administração resulta em aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica, com pequeno aumento na frequência cardíaca e no consumo de oxigênio miocárdico.

O nitroprussiato sódico é uma molécula instável que se decompõe sob condições alcalinas e quando exposta à luz. Deve ser administrado em infusão contínua. Seu início de ação dá-se em 30 s, o pico hipotensivo ocorre em 2 min e, quando a infusão para, o efeito desaparece em 3 min. O metabolismo do nitroprussiato é iniciado por sua redução, seguida pela liberação de cianeto e óxido nítrico. O cianeto é então metabolizado pela rodanase hepática a tiocianato, que é eliminado quase completamente pela via renal. A meia-vida de eliminação do tiocianato é de 3 dias em pacientes com função renal normal, podendo ser mais longa em pacientes com insuficiência renal.

Dose

A dose habitualmente utilizada é 0,25 a 1,5 mg/kg/min. Doses mais elevadas podem ser necessárias, não se devendo utilizar mais de 5 mg/kg/min por período prolongado por poder causar intoxicação por cianeto e tiocianato.

Efeitos adversos, toxicidade, contraindicações

Os efeitos imediatos do nitroprussiato devem-se à vasodilatação excessiva, com hipotensão e suas consequências. O monitoramento da pressão arterial e a administração em bomba de infusão contínua minimizam os riscos de sua administração. Mais raramente, a toxicidade pode resultar da conversão do nitro a cianeto e a tiocianato. O acúmulo tóxico do cianeto leva à acidose láctica se a infusão ocorrer em dose maior que 5 mg/kg/min. O fator limitante no metabolismo do cianeto parece ser a disponibilidade de substratos contendo enxofre no organismo (em especial o tiossulfato). A administração concomitante de tiossulfato sódico pode impedir o acúmulo de cianeto em pacientes que utilizem doses elevadas por período prolongado. O risco da intoxicação por tiocianato aumenta quando o nitroprussiato de sódio é infundido por mais de 24 a 48 h, sobretudo em pacientes com função renal comprometida. Sinais e sintomas da intoxicação incluem anorexia, náuseas, fadiga, desorientação e psicose. A concentração plasmática do tiocianato deve ser medida durante a infusão prolongada do nitroprussiato e não deve exceder 0,1 mg/mℓ. Em raros casos, concentrações excessivas de tiocianato podem causar hipotireoidismo por inibir a captação de iodo pela tireoide.

O nitroprussiato pode piorar a hipoxemia arterial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica por interferir na vasoconstrição hipóxica e alterar a relação ventilação/perfusão.

Uso terapêutico

O nitroprussiato é utilizado principalmente para tratar emergências hipertensivas, mas pode ser utilizado em qualquer situação em que se deseja reduzir a pré ou a pós-carga. É empregado para controlar a pressão em pacientes com dissecção aórtica e indicado no manejo da descompensação aguda da insuficiência cardíaca, como no cenário de pós-operatório de cirurgia cardíaca. O nitroprussiato melhora o débito cardíaco na ICC e reduz a demanda de oxigênio do miocárdio nas síndromes coronarianas agudas.

Nitroglicerina

Os nitratos aliviam a congestão pulmonar sem comprometer o volume sistólico ou aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio na insuficiência cardíaca. Em doses baixas, promovem apenas venodilatação; à medida que as doses se elevam, gradualmente ocorre vasodilatação arterial, incluindo do leito coronário. De maneira geral, em doses habituais, causam redução da pré e da pós-carga, sem comprometer a perfusão tecidual.

Os nitratos são fármacos muito úteis no tratamento da congestão pulmonar. Uma desvantagem dos nitratos é o desenvolvimento de tolerância, em especial quando administrados por via intravenosa em altas doses. A nitroglicerina pode ser administrada por via intravenosa, inalatória ou oral, esta última em preparação de liberação rápida ou lenta. A utilização intravenosa requer cuidado quanto à ocorrência de hipotensão, iniciando-se com doses de 20 mg/min titulando até 200 mg/min (Figura 415.11).

Hidralazina

Propriedades farmacológicas

A hidralazina é um vasodilatador de ação direta que propicia o relaxamento da musculatura lisa arteriolar. Não tem ação em vasos de capacitância, nem em leito venoso.

Seu mecanismo de ação está relacionado com a produção intracelular de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3) e, como consequência, sobre a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (Rang *et al.,* 1999). Esse mecanismo é sustentado por achados de Ellershaw e Gurney (2001), que verificaram, em aorta e artéria pulmonar de coelhos, que o agente era capaz de produzir relaxamento quando esses vasos eram expostos ao IP3 e também inibia o aumento na concentração de cálcio intracelular induzido pela cafeína (Figura 415.12).

Dose

A dose usual é de 25 a 100 mg/dia em 2 a 3 tomadas, sendo a dose máxima de 200 mg/dia. Pode ser usada durante a gestação.

Efeitos adversos, toxicidade e contraindicações

Cefaleia, náuseas, rubor, hipotensão, palpitações, taquicardia e *angina de peito* podem ocorrer. Algumas manifestações imunológicas são descritas com sua utilização, como síndrome de lúpus fármaco-induzida, doença do soro, anemia hemolítica, vasculite e glomerulonefrite rapidamente progressiva. Não deve ser utilizada na isquemia miocárdica e em pacientes com dissecção de aorta.

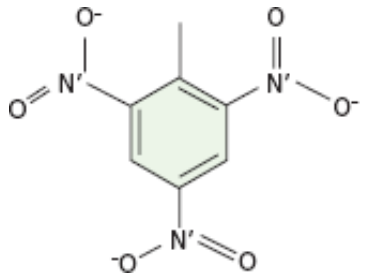

Figura 415.11 Fórmula estrutural da nitroglicerina.

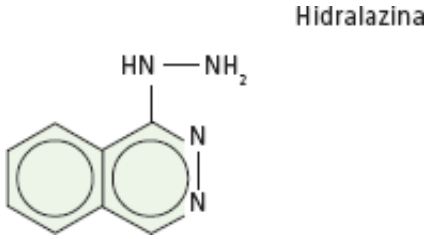

Figura 415.12 Fórmula estrutural da hidralazina.

Uso terapêutico

A vasodilatação da hidralazina induz atividade simpática intensa que causa taquicardia, aumento do débito cardíaco, ativação do eixo da renina e retenção hidrossalina. Portanto, o fármaco não é recomendado para uso em monoterapia, devendo ser associado a diurético e/ou bloqueadores simpáticos. Deve ser usado com cautela nos coronarianos por poder desencadear isquemia miocárdica, induzida por não agir nos vasos epicárdicos (de capacitância), em vista do fenômeno de roubo.

Uso clínico dos fármacos vasoativos

Apesar de 50% dos pacientes com choque retornarem ao equilíbrio hemodinâmico somente com a administração de líquido, muitos evoluem com estado de choque moderado ou grave, cujo tratamento visa restaurar e manter a perfusão tecidual. Nesse contexto, a terapia com vasopressores e/ou inotrópicos faz-se necessária, visando restabelecer a pressão arterial para manter o fluxo e obter a perfusão necessária.

A observação dos parâmetros clínicos, hemodinâmicos e de oxigenação é essencial na indicação e na avaliação da terapia vasopressora. Dentre os dados hemodinâmicos, atualmente a análise seriada das medidas estáticas como pressão venosa central, pressão arterial média e pressão capilar pulmonar é enriquecida pela avaliação de variáveis dinâmicas como a variação da pressão de pulso no ciclo respiratório e a variação da pressão venosa central.

Quando a adequada reposição volêmica falha em estabelecer a pressão arterial média e a perfusão tecidual, a terapia com vasopressores e/ou inotrópicos deve ser iniciada. O objetivo final tanto da reposição volêmica quanto do emprego de fármacos vasoativos é restaurar a perfusão tecidual sistêmica e regional, revertendo a acidose láctica e normalizando o metabolismo celular. Os parâmetros utilizados para monitorar a reanimação do paciente em choque incluem os hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa central, pressão capilar pulmonar, variação da pressão de pulso, débito cardíaco, volume diastólico do ventrículo direito) e os de oxigenação tecidual sistêmica e regional (lactato, excesso de base, saturação venosa central e tonometria gástrica).

A seleção do agente vasoativo apropriado deve ser individualizada, levando-se em consideração, principalmente, a causa determinada ou suspeita do choque. Em algumas ocasiões, o paciente apresenta-se, de início, com um choque grave de etiologia desconhecida. Nesses casos, deve-se utilizar um vasopressor como medida temporária mesmo antes que seja restaurado o volume intravascular. A dopamina é uma boa alternativa nesse contexto em virtude do seu efeito combinado como vasopressor e inotrópico. Na hipotensão mais acentuada (pressão sistólica abaixo de 70 mmHg), um agonista alfa-1-adrenérgico mais potente, como a norepinefrina, deve ser considerado. Para o paciente hipotenso com disfunção cardíaca acentuada (índice cardíaco abaixo de 2,2 ℓ/min/m^2 associado à disfunção de órgãos), a dobutamina é o agente inotrópico de escolha. Entretanto, no choque cardiogênico franco ou na disfunção cardíaca associada a vasodilatação, um agente vasopressor é necessário. Nesse cenário, a dopamina pode ser utilizada de maneira isolada ou em associação à dobutamina. Em pacientes com choque séptico e disfunção miocárdica, a dobutamina pode ser associada à norepinefrina ou à dopamina para suporte inotrópico.

A situação clínica encontrada com mais frequência em terapia intensiva é o paciente hipotenso com vasodilatação periférica e baixa resistência vascular sistêmica em decorrência de sepse. O agente vasopressor ideal nessa situação é ainda controverso. A dopamina e a norepinefrina são os dois fármacos mais utilizados. Dada a maior potência vasopressora da norepinefrina e considerando os dados demonstrando piora da perfusão esplâncnica com a dopamina em altas doses, a norepinefrina está assumindo o papel de agente preferencial no tratamento do choque séptico. Ela pode ser utilizada como alternativa ou em casos nos quais um efeito inotrópico é desejado. A experiência atual com a fenilefrina é insuficiente para analisar sua eficácia comparada aos outros medicamentos, embora sua seletividade periférica e a ausência de efeito cronotrópico tornem-na um agente teoricamente útil em

casos nos quais as taquiarritmias limitam o uso dos outros agentes. A epinefrina é o agente menos seletivo dentre as catecolaminas, sendo ocasionalmente adicionada no tratamento do choque refratário. A vasopressina está emergindo como uma alternativa aos agentes adrenérgicos, mas seu uso na hipotensão até o momento limita-se a pacientes com colapso hemodinâmico resistente às catecolaminas.

Os agentes vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores são fármacos com considerável potencial de toxicidade. Monitoramento adequado e ajustes farmacocinéticos de acordo com o contexto clínico são essenciais. Além disso, ressalta-se a importância do conhecimento das interações medicamentosas, uma vez que o paciente em estado crítico costuma ser tratado com múltiplos fármacos, o que pode alterar a resposta aos agentes vasoativos.

Dessa maneira, conclui-se que as possibilidades terapêuticas no manejo do paciente em estado crítico com instabilidade hemodinâmica são amplas e que a escolha adequada do agente deve se basear nos conhecimentos prévios de farmacologia, além da análise criteriosa do caso. Idealmente, deve-se realizar monitoramento adequado e avaliação contínua e dinâmica da resposta do indivíduo, evitando-se o uso irracional desses agentes.

Capítulo 416

Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas

Belchor Fontes, Renato Sérgio Poggetti, Wagner Fontes e Valter Gurfinkel

Introdução

Nas últimas décadas, avanços significativos no tratamento hospitalar têm possibilitado que pacientes criticamente enfermos sobrevivam aos primeiros dias de tratamento intensivo da disfunção ou mesmo falência de órgãos isolados graças às novas técnicas de suporte orgânico como ventilação pulmonar com pressão positiva, hemodiálise, monitoramento invasivo e suporte cardiovascular, que transformam situações antes rapidamente fatais em longos períodos de permanência em unidades de terapia intensiva (UTI), embora ainda com alta mortalidade. Nesse contexto, incluem-se, com frequência:

- Pacientes vítimas de trauma e/ou submetidos a cirurgias de grande porte, eletivas ou de emergência, que evoluem com complicações
- Portadores de sepse de origem infecciosa que evoluem com choque séptico
- Pacientes com outras condições patológicas de alta gravidade, como pancreatite aguda, grandes queimaduras, isquemia, aspiração de conteúdo gástrico para a árvore brônquica e politransfusão.

A sobrevivência desses pacientes à agressão inicial e o maior tempo de permanência em UTI tornaram possível a identificação de uma nova condição patológica, caracterizada por disfunções progressivas e sequenciais de vários órgãos e sistemas, a qual acarreta alta mortalidade, definida como síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS).[1]

A SDMOS representa uma ampla e complexa resposta do hospedeiro envolvendo vários sistemas orgânicos. Essa resposta é desencadeada com mais frequência por condições graves como trauma, sepse, choque, pancreatite aguda, queimaduras e isquemia. Constitui característica marcante da SDMOS o fato de que, nos casos fatais, os pacientes em geral não sucumbem diretamente da causa que os leva à UTI, mas sim de uma via final comum a essa síndrome, afetando órgãos e sistemas orgânicos não comprometidos pela agressão ou estímulo inicial. Nas últimas décadas, numerosas pesquisas experimentais e clínicas foram realizadas buscando investigar os mecanismos e mediadores da SDMOS causada por agressões ou estímulos como infecção bacteriana, trauma, pancreatite aguda e outros.[2]

Um breve histórico da SDMOS informa que o conhecimento da inflamação e de seus efeitos no organismo não é novo. Os sinais cardeais da inflamação (rubor, calor, tumor e dor) foram descritos no primeiro século d.C. por Celsius (30 a.C. a 38 d.C.). O cirurgião escocês John Hunter, em 1794, já havia compreendido que a inflamação não deveria ser encarada como uma doença, mas sim como uma reação inespecífica de defesa que o organismo desenvolve ante as agressões; observou, entretanto, que a inflamação, quando não alcança seu objetivo salutar, pode causar efeitos adversos ao organismo. Em 1959, Skilmann *et al.* descreveram a ocorrência simultânea de insuficiência respiratória, sepse e icterícia em pacientes em estado grave com hemorragia digestiva.[3] Tillney *et al.* notaram que a disfunção sequencial de órgãos era uma ocorrência frequente nos pacientes que sobreviviam à correção cirúrgica de aneurismas rotos da aorta abdominal.[4] Einseman *et al.* foram os primeiros a utilizar o termo falência de múltiplos órgãos (FMO) e identificaram, como situações mórbidas de risco, as doenças preexistentes, o choque e as infecções graves.[5] Em 1980, Fry *et al.* estabeleceram que a infecção era a causa primária da FMO e que essa era "a expressão fatal de uma infecção não controlada".[6]

Nas descrições iniciais da FMO, admitia-se sistematicamente ser ela causada por infecção muitas vezes oculta, não diagnosticada ou mal controlada. Assim, os modelos tradicionais de interações entre microrganismos e hospedeiro atribuem a morbidade da infecção aos efeitos citotóxicos diretos dos microrganismos nos tecidos do hospedeiro. Estudos subsequentes mostraram, porém, que a FMO poderia ocorrer na ausência de infecção, e que esta quase sempre se seguia ao desenvolvimento da FMO, e não a precedia. Ademais, significativo número de pacientes vítimas de trauma fechado, que desenvolveram disfunção orgânica progressiva, não apresentava infecção identificável, achado esse que sugeria que a causa primária da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) nesses pacientes poderia não ser a infecção, mas sim uma resposta inapropriada do hospedeiro à agressão, acarretando ativação da resposta inflamatória sistêmica e liberação maciça de mediadores inflamatórios, seja por infecção ou por outras causas.

A resposta do organismo ao trauma e à cirurgia tende a restaurar a homeostase, envolve a interação coordenada dos sistemas neuroendócrino e imune, e dos processos inflamatórios e metabólicos, levando ao restabelecimento da homeostase. No entanto, em alguns pacientes com trauma grave e lesão tecidual extensa, ocorre ativação e desenvolvimento de uma resposta inflamatória descontrolada, sistêmica, intensa e sustentada cujas manifestações constituem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Essa resposta inflamatória exagerada pode acarretar SDMOS.[2,7] A ativação da resposta inflamatória sistêmica subjacente à SRIS decorre da ação de diversos mediadores celulares (neutrófilos, células endoteliais, macrófagos, monócitos), bem como da ação de componentes dos sistemas da coagulação e do complemento, resultando na síntese, expressão e liberação de inúmeras substâncias também mediadoras da resposta inflamatória, dentre as quais radicais livres de oxigênio, moléculas de adesão, produtos da degradação de lipídios e citocinas. Estudos mais recentes sugerem que o organismo tem mecanismos contrarregulatórios – síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS, *compensatory anti-inflammatory response syndrome*) – que se opõem à expansão da resposta inflamatória sistêmica, atenuando-a e diminuindo o risco do desenvolvimento da SRIS.[8]

Genericamente, os estudos desenvolvidos nas últimas três décadas consolidaram a ideia de que estímulos, embora de natureza diversa, podem provocar no organismo a mesma reação inflamatória sistêmica que, quando inapropriada ou desregulada e exacerbada, pode causar lesão tecidual focal, localizada em órgãos não comprometidos pelo estímulo inicial, e acarretar disfunção de um ou mais desses órgãos cujas manifestações caracterizam a SDMOS. Os principais estímulos que desencadeiam a SDMOS incluem infecção bacteriana, traumatismos com grande destruição tecidual e/ou hemorragia grave, processos inflamatórios graves como pancreatite aguda e isquemia tecidual extensa. A investigação do mecanismo fisiopatológico da SDMOS levou à identificação de vários mediadores celulares (p. ex., monócitos, macrófagos, neutrófilos polimorfonucleares e células endoteliais), bem como numerosos mediadores moleculares (p. ex., endotoxina bacteriana, citocinas, produtos da degradação lipídica, espécies reativas do oxigênio e componentes dos sistemas do complemento e da coagulação sanguínea) da resposta inflamatória sistêmica.

Definições

No início da década de 1990, a diversidade de expressões empregadas na designação de entidades clinicopatológicas (p. ex., septicemia, bacteriemia, sepse, síndrome séptica, choque séptico) envolvidas no processo que culmina na SDMOS levou ao reconhecimento de que tal terminologia mostrava-se inconsistente e imprecisa e requeria aprimoramento. Assim, em 1991, o American College of Chest Physicians (ACCP) e a Society of Critical Care Medicine (SCCM) reuniram-se em uma Conferência de Consenso, com o objetivo de encontrar definições adequadas e uniformes para uma série de situações mórbidas que envolviam pacientes em estado grave, cuja terminologia gerava confusões na interpretação de dados e na avaliação de resultados de tratamentos. A FMO, que sugeria uma situação irreversível, foi substituída pelo termo disfunção de múltiplos órgãos (DMO), que melhor representava a reversibilidade da condição. Da mesma maneira, termos básicos como infecção, sepse, SRIS, sepse grave e choque séptico foram estabelecidos e definidos de modo consensual, passando a ser adotados globalmente por clínicos, cirurgiões e pesquisadores, conforme segue:

- Infecção: fenômeno caracterizado por uma resposta inflamatória reacional à existência de microrganismos ou à invasão de tecido, líquido ou cavidade normalmente não habitados por aqueles microrganismos
- Bacteriemia: bactérias viáveis no sangue
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS): resposta inflamatória sistêmica a diversos agravos clínicos

graves, não obrigatoriamente relacionada com a infecção. A resposta é manifestada por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura > 38°C ou < 36°C
- Frequência cardíaca superior a 90 bpm
- Frequência respiratória superior a 20 movimentos/min ou $PaCO_2$ < 32 torr (< 4,3 kPa)
- Leucócitos > 12.000 ou < 4.000 células/mm^3, ou mais de 10% de formas jovens (bastões)

- Sepse: resposta sistêmica à infecção. É a SIRS decorrente da infecção
- Sepse grave: sepse associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a, acidose, oligúria ou alteração aguda do estado mental
- Choque séptico: sepse com hipotensão (PAS < 90 mmHg ou redução de 40 mmHg da PAS basal) apesar da adequada reanimação hídrica, associada a anormalidades da perfusão, que podem incluir, mas não estão limitadas a, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental, na ausência de outras causas para essas anormalidades. Pacientes em uso de inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos quando se avaliam as anormalidades da perfusão
- Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos: função alterada de três ou mais órgãos em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

Em reunião para avaliação de resultados, em dezembro de 2001, os membros da ACCP/SCCM concluíram que as definições de 1991, apesar da alta sensibilidade e da especificidade relativamente baixa, em especial no caso da SRIS, mantêm-se adequadas e úteis na prática clínica e para pesquisadores.[9] Embora úteis para explorar a patogênese e o tratamento, termos como SRIS e SDMOS descrevem melhor uma combinação de achados clínicos e laboratoriais em função de uma ou mais causas do que uma doença bem definida. De fato, a disfunção orgânica da SDMOS não envolve todas as alterações das funções orgânicas que podem ocorrer no paciente em estado grave, mas somente aquelas que surgem em função da resposta inflamatória. Assim, a disfunção miocárdica secundária à sepse pode ser apropriadamente considerada como parte da SDMOS, enquanto aquela que decorre do infarto agudo do miocárdio provavelmente não. Alguns autores consideram que a SRIS não é uma doença, nem mesmo uma síndrome, mas é o conceito de que a morbidade de diversos processos (infecção, lesão tecidual, isquemia etc.) surge não das consequências citotóxicas diretas do estímulo que os provoca, mas de modo indireto, como resultado da ativação da resposta inflamatória do hospedeiro.

Epidemiologia

Nos pacientes traumatizados em estado grave internados em UTI, a SDMOS continua como primeira causa de óbito tardio. Nesses pacientes, a SRIS tem alta incidência, sendo diagnosticada nas primeiras 48 h em mais de 50% dos casos, dos quais 30% desenvolvem SDMOS, e apresentam permanência em UTI superior a 20 dias, com custo estimado em mais de US$ 100.000 por paciente ou US$ 500.000 por sobrevivente. Os avanços na medicina intensiva nos últimos 20 anos não modificaram de modo significativo a incidência da SDMOS.

Fisiopatologia

Modelos teóricos propostos para o mecanismo da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

Algumas teorias ou modelos procuram explicar o desarranjo da regulação inflamatória e o desenvolvimento das disfunções sequenciais nos pacientes com lesões extensas ou infecções graves. Um dos modelos se apoia no conceito de que a SDMOS ocorreria em função de uma resposta inflamatória bimodal, acarretando a SDMOS em uma fase precoce ou em uma fase tardia. A SDMOS precoce seria resultado de uma resposta inflamatória inicial exuberante e sistêmica, e a SDMOS tardia decorreria de uma acentuada imunossupressão.[10,11] Após o trauma grave, a resposta inflamatória inicial, se equilibrada e controlada, poderia ser considerada adequada e benéfica, mas uma resposta exagerada e descontrolada poderia precipitar a SDMOS. A intensidade da resposta inflamatória inicial dependeria da extensão dos tecidos lesados, da gravidade do choque e de vários outros fatores relacionados com o hospedeiro. Mecanismos de contrarregulação controlariam vários aspectos dessa resposta inflamatória para o

retorno à homeostase. Também essa contrarregulação, se adequada e controlada, seria benéfica. No entanto, se exagerada e descontrolada, levaria o hospedeiro a um profundo estado de imunossupressão. Um estado adquirido de imunodeficiência ou paralisia imune é um problema tão importante e grave quanto a ativação exagerada e descontrolada da inflamação na SDMOS. As potenciais manifestações desse estado de imunidade comprometida são muitas, favorecendo infecções e desencadeando ou agravando a SDMOS. Outro modelo apoia-se na teoria dos dois estímulos (*two hit theory*). O primeiro evento ou estímulo seria o trauma tecidual inicial ou o choque hemorrágico, que conduziria a um estado de inflamação generalizado em questão de horas, com liberação maciça de mediadores, caracterizando-se a SRIS, com a possibilidade de desenvolvimento de uma SDMOS precoce. Os pacientes sobreviventes, ou aqueles que não desenvolveram a SDMOS precoce, estariam com o sistema imune sensibilizado, incluindo neutrófilos e macrófagos. Esse processo de sensibilização também poderia ser relativamente assintomático ou não ser clinicamente relevante naqueles pacientes que não desenvolveram SDMOS de início. Na vigência do curso clínico do paciente, poderá ocorrer um segundo estímulo (em geral menor que o inicial), como um processo infeccioso secundário ou uma nova intervenção cirúrgica, geralmente estímulos menores que a lesão inicial.[10] Após esse segundo estímulo, a resposta inflamatória, por meio dos elementos previamente ativados, será grandemente aumentada, com liberação exagerada e descontrolada de mediadores inflamatórios, provocando instabilidade hemodinâmica e lesões orgânicas difusas. Essas teorias têm gerado discussões e controvérsias. Na realidade, existe uma sobreposição significativa entre os diversos modelos que procuram explicar o desordenamento das respostas fisiológicas à agressão. Embora o desenvolvimento da sepse grave, nos traumatizados, esteja relacionado com a depressão da resposta imune celular, a hiperinflamação e a imunoparalisia podem ocorrer ao mesmo tempo, e não apenas em sequência temporal após o trauma ou grandes procedimentos cirúrgicos.

Há evidências experimentais que confirmam o conceito de que a morbidade em doenças infecciosas agudas que ameaçam a vida é, em grande parte, uma função do hospedeiro, e não apenas do estímulo. Por exemplo, utilizando-se um modelo experimental de sepse em camundongos de uma linhagem mutante que difere dos não mutantes (controles) apenas porque as células imunes dos mutantes não respondem à endotoxina, verificou-se que os animais mutantes sobrevivem a uma dose de endotoxina que é letal aos controles não mutantes. A investigação clínica também fornece evidências de que a gravidade da resposta do hospedeiro, e não o estímulo etiológico, é o determinante maior do prognóstico.

O organismo humano responde de modo semelhante a agressões de natureza diversa, seja traumática, infecciosa e não infecciosa, que representam estímulos desencadeadores dos seus mecanismos de defesa. Um dos componentes desse mecanismo de defesa é a inflamação que, por meio de inúmeros processos celulares e humorais, determinará a resposta do organismo à agressão. Essa resposta é acompanhada, quase simultaneamente, pela ativação concorrente de mecanismos contrarreguladores anti-inflamatórios do hospedeiro, os quais caracterizam a *CARS*. O equilíbrio entre reações inflamatórias e anti-inflamatórias é decisivo para o prognóstico do paciente. Os mecanismos contrarreguladores decorrem da ação de mediadores anti-inflamatórios e costumam ser capazes de manter o processo localizado e em equilíbrio.[12]

A inflamação pode ser definida como uma resposta dos tecidos vascularizados a uma agressão. É fundamentalmente um conjunto de eventos inespecíficos do organismo em resposta à agressão tecidual produzida por estímulos mecânicos, químicos e infecciosos (incluindo microrganismos invasores, materiais estranhos e células mortas ou danificadas) e cujas consequências favoráveis ao organismo são o reconhecimento, o aniquilamento e a remoção de agentes invasores, materiais estranhos e debris celulares, bem como a iniciação dos processos de reparação tecidual. Morfologicamente, a inflamação é caracterizada pela marginação dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN), sua aderência ao endotélio e seu extravasamento. Uma resposta apropriada do hospedeiro ao estímulo inicial é necessária para garantir a recuperação. Por outro lado, pacientes com certas condições graves como trauma, sepse, pancreatite aguda, dentre outras, apresentam risco de desenvolver SDMOS, pois tais condições patológicas podem levar à liberação descontrolada de mediadores pró-inflamatórios que, uma vez na corrente sanguínea, atingem órgãos distantes ou não envolvidos no estímulo inicial, onde podem provocar lesão tecidual e disfunção de órgãos, caracterizando a SDMOS. A Tabela 416.1 apresenta um modelo conceitual da patogênese da SDMOS.

Fagócitos altamente ativados e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias são encontrados nesses pacientes. Reação anti-inflamatória extensa, caracterizada pela presença de altos níveis de citocinas anti-inflamatórias circulantes e funções imunes nativas ou adaptativas deprimidas, tornam os pacientes criticamente doentes predispostos a infecções secundárias, bem como ao desenvolvimento da SRIS e à ocorrência de alterações

morfológicas em órgãos distantes da lesão primária, levando à DMOS.[14] A hiperinflamação e a imunoparalisia não ocorrem apenas em sequência de uma em relação à outra, mas em paralelo após o estímulo das agressões ao organismo. O desenvolvimento de sepse grave nos pacientes com trauma está intimamente relacionado com uma marcada depressão da resposta celular imune. Há evidências clínicas de que existe inflamação sistêmica em praticamente todos os pacientes que desenvolvem SDMOS. Os eventos que terminarão em DMO ocorrem de modo a apresentar diversas interações entre si, formando uma rede de correlações e não apenas uma cascata linear de eventos, apesar de algumas das manifestações serem observadas, com frequência, de maneira sequencial. Tais eventos são mediados pelos mesmos fatores e processos, seja qual for a exata natureza do estímulo ou a agressão desencadeante inicial.[15]

Mecanismo da inflamação

Logo após a lesão, seja de origem traumática, inflamatória ou infecciosa, são ativados sistemas humorais como coagulação, fibrinólise e complemento. Ademais, sistemas celulares como endotélio, macrófagos, linfócitos e granulócitos também são ativados, liberando potentes mediadores pró e anti-inflamatórios como eicosanoides, fator ativador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucinas (IL-6, IL-8 e IL-10). A interação desses mediadores dá início à resposta inflamatória do hospedeiro. A lesão por trauma/cirurgia ou queimadura leva à exposição de colágeno e de adenosina trifosfato (ATP) extracelular, que são fortes ativadores da via alternativa do sistema complemento. Na pancreatite aguda, ocorre liberação de enzimas proteolíticas que ativam sistemas inflamatórios adicionais como o sistema calicreína-cinina, e as cascatas da coagulação e da fibrinólise.

Tabela 416.1 Modelo conceitual da patogênese da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Processo patológico	Manifestações clínicas e laboratoriais
Infecção não controlada	Infecção persistente, infecção hospitalar, endotoxemia
Inflamação sistêmica	Excesso de citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-8), leucocitose, aumento da permeabilidade capilar
Imunossupressão	Infecção hospitalar, aumento de citocina anti-inflamatória (IL-10), redução da expressão do HLA-DR
Hipoxia tecidual	Aumento do lactato
Coagulopatia microvascular e ativação endotelial	Aumento da atividade pró-coagulante, redução da atividade anticoagulante, aumento do fator de von Willebrand, aumento de trombomodulina solúvel, aumento da permeabilidade capilar
Desregulação da apoptose	Aumento da apoptose epitelial e linfoide, redução da apoptose neutrofílica
Eixo intestino-fígado	Aumento da infecção com microrganismos intestinais, endotoxemia, ativação das células de Kupffer

Adaptada de Marshall.[13] HLA-DR = antígeno leucocitário humano DR de histocompatibilidade (*human leucocyte antigen*).

A isquemia e a hipoxia, decorrentes da hemorragia e do choque, causam a ativação da cascata do ácido araquidônico e, após a reperfusão, a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS, *reactive oxygen species*) que, por sua vez, ativam macrófagos. A hemorragia, além de induzir hipoxia tecidual, ativa o sistema da coagulação, que leva à ativação do sistema complemento. A invasão do organismo por bactérias e suas toxinas provoca uma resposta inflamatória mais intensa pela ativação tanto da via direta (antígeno-anticorpo) como da indireta do sistema complemento. Enquanto seus fatores etiológicos desencadeantes podem ser múltiplos, a resposta inflamatória subsequente, embora de intensidade variada, é qualitativamente similar para as diversas etiologias (infecciosa, traumática etc.). Ela envolve a ativação da cascata dos sistemas anteriormente mencionados, a expressão de

moléculas de adesão endotélio-leucócito, ativação de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e de macrófagos e liberação de citocinas, enzimas proteolíticas e ROS. Na SRIS e na SDMOS, a inflamação ocorre em áreas distantes do estímulo primário, afetando tecidos normais e suas respectivas funções.

Aspectos morfológicos da inflamação

Morfologicamente, a inflamação tem sido definida como a marginação de PMN, sua adesão ao endotélio e seu extravasamento. Na SRIS e na SDMOS, tais alterações morfológicas são verificadas em órgãos distantes da lesão primária.

A disfunção do sistema respiratório é, invariavelmente, a primeira a ocorrer no desenvolvimento da SDMOS, fato mencionado em praticamente todos os estudos publicados sobre a síndrome. Há várias razões para a predominância do pulmão na SDMOS após o trauma grave. A disfunção respiratória está relacionada com a lesão pulmonar direta no trauma (p. ex., contusão pulmonar) seguida de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), bem como à posição privilegiada do pulmão na circulação, em que o sistema capilar pulmonar, agindo como filtro, recebe debris, toxinas, células ativadas e mediadores, causando mudanças da permeabilidade capilar pulmonar, com formação de edema intersticial e alteração dos padrões de oxigenação. Biopsias pulmonares realizadas precocemente depois do trauma e após o óbito ocorrido em períodos diferentes após trauma mostraram essas alterações características, que motivaram Schlag *et al.* a cunharem a expressão "pulmão de choque", como efeito da inflamação pulmonar precoce pós-traumática, não bacteriana.[16]

A essa descrição *post-mortem* da resposta inflamatória em pacientes traumatizados adiciona-se o achado de agregação e marginação de PMN no fígado, onde se observa edema das células de Kupfer, e nos rins, concomitante com lesão celular renal, bem como excessivo número e macrófagos esplênicos contendo debris de PMN fagocitados, caracterizando o baço séptico (*septic spleen*). Tais relatos não mencionam achados de abscessos ou bactérias em exame microscópico de lâminas, ou culturas dos tecidos envolvidos. Conjuntamente, essas alterações sugerem tratar-se de uma resposta inflamatória inapropriada, distante do local primário da lesão. A inflamação localizada caracteriza-se bioquimicamente por ativação do complemento, ativação do PMN, liberação de enzimas proteolíticas, como a elastase, formação de radicais de oxigênio (*i. e.*, mieloperoxidase, lipofuccina) e liberação de citocinas (p. ex., TNF, IL-1 e IL-6). Em pacientes com SRIS e SDMOS, todos esses produtos têm sido encontrados na circulação sistêmica em concentrações anormalmente altas, e seu aparecimento precede o desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos. Em pacientes com peritonite, SRIS e SDMOS, verificou-se extensa expressão de molécula de adesão leucócito-endotelial (ELAM-1, *endothelial-leucocyte adhesion molecule*) em endotélio distante do abdome e na ausência de bactéria local. Outros achados em pacientes com SRIS e SDMOS incluem produtos inertes da ativação de macrófagos (p. ex., neopterina), que foram encontrados em excesso e considerados preditores de prognóstico fatal.[16–18]

Há extensa evidência experimental de que a administração intravenosa de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1) e de produtos da atividade fagocitária (elastase, radicais tóxicos de oxigênio) pode induzir uma síndrome semelhante à SRIS e à SDMOS. Essas síndromes podem ser induzidas, de modo experimental, por estímulos pró-inflamatórios como a infusão de soro ativado pelo complemento em combinação com breve episódio de hipoxia respiratória ou infusão de zimosan intraperitoneal. Entretanto, observou-se pouca correlação entre os níveis séricos de TNF e IL-1 e sua produção por macrófagos peritoneais. Assim, o aumento dos agentes inflamatórios no soro tem interpretação difícil por não se correlacionar bem com sua produção local.

Bactérias, toxinas e síndrome da resposta inflamatória sistêmica

O termo SRIS inicialmente descrevia condições (p. ex., trauma) em que a síndrome clínica não podia ser atribuída diretamente aos microrganismos e suas toxinas. Assim, as evidências de etiologia infecciosa para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a DMOS nesses pacientes são pobres, constatando-se em estudos menos recentes ser a infecção documentada o fenômeno inicial em menos de 50% dos casos de SDMOS. Ademais, em pacientes traumatizados, a invasão bacteriana costuma ocorrer tardiamente, e quase sempre consta de bactérias de baixa virulência. Por outro lado, a SIRS atribuível à infecção é comumente considerada responsável pela SDRA e SDMOS tardias, em que os pacientes revelam defesa antibacteriana diminuída, em geral apresentam febre e têm alta incidência de infecção nosocomial, a qual se mostra mais grave nos pacientes que evoluem para óbito. Entretanto, uma mesma síndrome clínica ocorre, seja em pacientes com peritonite bacteriana, pancreatite (não

bacteriana) grave ou trauma grave, e não há diferenças clínicas, bioquímicas ou morfológicas atribuíveis à existência ou não de infecção nos grupos de pacientes que desenvolvem SRIS e SDMOS. Ademais, dados sobre a possível relação entre níveis séricos de endotoxina e subsequente sepse e SDMOS não são considerados convincentes.

Pacientes que morrem com SDMOS ou SRIS após peritonite bacteriana podem não conter foco infeccioso detectável. Além disso, tratamentos com vários antibióticos ou diversos anticorpos monoclonais contra endotoxina não alteraram o prognóstico da SDMOS e SRIS. O intestino foi implicado como o "motor" da SDMOS, mas mesmo a descontaminação do trato gastrintestinal não modificou o prognóstico nem clínica nem experimentalmente. Verificou-se, de maneira experimental, que SRIS e SDMOS podem ser induzidas em animais *germ-free* por estímulo intenso, não bacteriano e não endotóxico, como o zimosan administrado na cavidade peritoneal.

Papel das citocinas no mecanismo da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

O sistema imune está intimamente envolvido na resposta inflamatória do organismo a agressões de natureza diversa, por meio da produção de mediadores, em especial as citocinas, cuja cascata ativada em resposta a uma agressão inicial exerce diversos efeitos no hospedeiro. Citocinas direcionam a resposta inflamatória para os locais de lesão e infecção e são essenciais à promoção dos mecanismos reparadores. Por outro lado, a produção e liberação exageradas de citocinas promovem efeitos adversos, como instabilidade hemodinâmica e lesão em órgãos distantes do local do estímulo inicial. Grande número de estudos realizados sugere que o papel das citocinas na fisiopatologia da SDMOS está bem estabelecido, tendo-se verificado, por exemplo, que a injeção de citocinas em animais provoca SDMOS ou que, em determinadas situações, o bloqueio de citocinas evita a lesão orgânica, impedindo, assim, a SDMOS ou, ainda, que níveis elevados desses mediadores são encontrados em pacientes com SDMOS. Contribuindo para a complexidade da SDMOS, as citocinas exibem profunda interdependência, pleiotropia, sinergia, redundância e antagonismo, variando seus efeitos de acordo com o tempo, o local de ação e a concentração, de maneira complexa e não linear, podendo ainda amplificar ou reduzir as ações de outras citocinas.

Ao contrário dos mediadores hormonais clássicos, que são produzidos em tecidos especializados e exercem suas influências por vias endócrinas, as citocinas são proteínas e glicoproteínas produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células imunes sistêmicas. As citocinas também diferem dos hormônios porque não são armazenadas como moléculas pré-formadas, funcionando predominantemente por mecanismos parácrinos e autócrinos. O aparecimento relativamente rápido das citocinas após a agressão inicial reflete transcrição gênica ativa e tradução pela célula lesada ou estimulada. O TNF-alfa e a IL-1b são os mediadores pró-inflamatórios proximais, iniciando a elaboração e liberação de outras citocinas e estimulando a resposta da fase aguda hepática. Têm efeitos similares, embora apresentem diferentes receptores e vias de sinalização intracelular. O TNF-alfa é um dos mais precoces e potentes mediadores da resposta inflamatória. É sintetizado principalmente pelos macrófagos, e participa diretamente da sensibilização do sistema imunológico, iniciando e perpetuando a SDMOS após agressões não infecciosas. É o principal responsável pelo catabolismo da fase aguda após trauma, levando os aminoácidos disponíveis para a circulação hepática como substrato. Em modelos animais, a administração intravenosa de altas doses de TNF-alfa causa hipotensão, taquicardia, taquipneia, acidose láctica, hemoconcentração, hiperpotassemia e hiperglicemia seguida de hipoglicemia. Em humanos, baixas doses de TNF-alfa causam alguns dos sinais e sintomas de sepse, incluindo hipotensão, febre, anorexia, rigidez muscular e cefaleia. Administrado em baixas doses, o TNF-alfa causa neutrofilia; em altas doses, causa neutropenia em humanos saudáveis. O TNF-alfa aumenta a adesão do leucócito ao endotélio, estimula a secreção de quimiocinas e induz a ativação do neutrófilo para a liberação de ROS e enzimas proteolíticas.[19,20]

A IL-1 é liberada primariamente por macrófagos ativados e por células endoteliais. Das duas formas conhecidas, IL-1ª e IL-lp, esta última é capaz de provocar alterações fisiológicas e metabólicas similares àquelas provocadas pelo TNF-alfa. A IL-1, em altas doses, inicia um estado de descompensação hemodinâmica, efeito também verificado com o TNF-alfa, o que demonstra a ação sinérgica dessas citocinas na resposta inflamatória. A IL-1 induz a resposta inflamatória febril clássica, em resposta à lesão, estimulando a atividade local de prostaglandina no hipotálamo anterior e liberando p-endorfinas na glândula hipófise. Ativa a coagulação, promove a expressão e secreção de moléculas de adesão, prostaglandina E2, PAF, glicocorticoides, eicosonoides e TNF-alfa, estimulando a síntese de óxido nítrico (NO) por meio da óxido nítrico sintase induzida (iNOS), podendo causar

hipotensão.

A IL-6 é estimulada por TNF-alfa, IL-1, lipopolissacarídios, fator de crescimento dos derivados de plaqueta, interferona-gama, fator de estimulação de colônias de macrófagos-granulócitos (GMCSF), prostaglandina E2 e bradicinina. A IL-6 pode ser liberada de praticamente todas as células e tecidos, incluindo monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e B, células endoteliais, células musculares lisas, mastócitos e fíbroblastos. Após trauma, os níveis de IL-6 na circulação são detectados em 60 min, atingem um pico entre 4 e 6 h e podem persistir por até 10 dias. Os níveis de IL-6 são proporcionais à extensão dos tecidos lesados. A IL-6 participa da ativação dos linfócitos T e B e da estimulação da hematopoese, sendo um importante mediador da resposta de fase aguda hepática. A IL-6 induz ainda a ativação do neutrófilo na lesão e inflamação e retarda o processo de apoptose dos neutrófilos ativados e disfuncionais, prolongando os efeitos lesivos mediados por essas células. A IL-6 é um dos mais confiáveis indicadores de prognóstico na sepse e SDMOS.[19–21]

A IL-8 pertence a um grupo de mediadores denominados quimiocinas, graças à sua habilidade de recrutar células inflamatórias para o local da lesão por quimiotaxia. A IL-8 é sintetizada por monócitos, macrófagos, neutrófilos e células endoteliais. *In vivo,* a liberação de IL-8 é estimulada por TNF-alfa, IL-1 e IL-2. A IL-8 não causa a instabilidade hemodinâmica característica do TNF-alfa e da IL-1, mas é um potente ativador do neutrófilo, estimulando a quimiotaxia, a expressão das moléculas de adesão, a degranulação e a "explosão respiratória" (*respiratory burst)*. A IL-8 é também um indicador confiável de prognóstico para o desenvolvimento da SDMOS.

A IL-4 e a IL-10 são citocinas anti-inflamatórias que exercem efeitos similares. Nas células-alvo *in vivo* e *in vitro*, inibem a síntese de TNF-alfa e IL-1, IL-6 e IL-8 e de fatores estimulantes de colônia de células. A IL-10 é sintetizada por linfócitos e monócitos e, com frequência, está elevada em pacientes com trauma. A IL-10 tem sido considerada uma citocina moduladora da atividade do TNF-alfa e da IL-1. Evidências experimentais têm demonstrado que a neutralização da IL-10 durante sepse e endotoxemia acarreta aumento da produção de TNF-alfa pelo monócito, bem como da taxa de mortalidade, mas a reposição de IL-10 reduz a atividade do TNF-alfa e seus efeitos adversos. A IL-10 está marcadamente elevada nos pacientes com trauma que desenvolvem SDMOS.

Outros mediadores humorais

Receptores solúveis de fator de necrose tumoral

Podem surgir como resultado de estímulos desencadeantes da resposta inflamatória, como parte de um processo natural de regulação, com a função de limitar efeitos deletérios dos mediadores, participando assim como moduladores da SRIS. Os receptores solúveis de fator de necrose tumoral (TNF-alfa-sR) competem com os receptores ligados à membrana que regulam a sinalização das citocinas, apesar de serem inibidores endógenos do TNF-alfa. Vários estudos mostraram que os pacientes não sobreviventes à SDMOS apresentaram concentrações maiores que os sobreviventes.

Fator ativador de plaquetas

É um fosfoglicerídio sintetizado e liberado por plaquetas, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células endoteliais que apresenta potente ação de sensibilização e ativação dos PMN. É um dos promotores da adesão de PMN e um dos responsáveis pelo aumento da permeabilidade capilar na sepse e no choque. O fator ativador de plaquetas (PAF) causa também agregação plaquetária, hipotensão sistêmica e vasoconstrição arteriolar, levando a hipertensão pulmonar e vasoconstrição coronariana.[22]

Óxido nítrico

É produzido por vários tipos de células, incluindo endotélio, neurônios, macrófagos, células musculares lisas e fibroblastos, e está associado à SDMOS. O óxido nítrico (NO) provoca vasodilatação por mecanismo dependente de guanosina monofosfato (GMP) cíclico e regula continuamente o tônus vascular. Nas células endoteliais, o NO é sintetizado em baixos níveis pela óxido nítrico sintase constitutiva (cNOS). Em resposta a um estímulo, como a endotoxina ou citocinas, o NO é também produzido pela NOS induzível (iNOS) no endotélio, em macrófagos, neurônios, células de Kupffer e hepatócitos. Após trauma, o intestino e o fígado são as maiores fontes de NO. Excesso de produção de NO bloqueia a capacidade da musculatura vascular de contrair-se de maneira apropriada em resposta à norepinefrina, bloqueia a contratilidade miocárdica e pode lesar os miócitos e a microvasculatura

coronariana. Alguns dos efeitos atribuídos ao NO podem ser mediados diretamente por peroxinitritos ($ONNOO^-$), um produto da reação do NO com o radical superóxido ($O2^-$). O peroxinitrito é um potente radical livre de oxigênio de longa duração que pode provocar lesão celular por peroxidação lipídica, ruptura proteica e inibição da respiração mitocondrial. Nos macrófagos, a maior parte do NO é convertida para peroxinitrito, imitando a maioria dos efeitos cardiovasculares do NO, incluindo disfunção endotelial, hiporreatividade vascular e disfunção miocárdica.

Proteínas de fase aguda

São produzidas pelo fígado em resposta a uma agressão e fazem parte da resposta inflamatória, funcionando como opsoninas (proteína C reativa), inibidores das proteases (inibidor da alfa1-proteinase, alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimiotripsina), agentes hemostáticos (fibrinogênio) e agentes transportadores (alfaglicoproteína ácida, transferrina).

Radicais livres de oxigênio

As espécies reativas de oxigênio (ROS) (p. ex., ânions superóxidos, peróxido de hidrogênio, íons hidroxilas) são moléculas pró-inflamatórias e estão envolvidos na ativação da resposta inflamatória sistêmica e na lesão tecidual da SDMOS por diversos mecanismos, quer inibindo diretamente as enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e a atividade da Na/K ATPase, aumentando o consumo de antioxidantes (glutationa e tocoferol), inativando os canais de sódio na membrana celular, modificando a membrana por meio da peroxidação lipídica e alterando a permeabilidade microvascular. Os PMN e a xantina oxidase são as principais fontes de ROS em condições patológicas. A isquemia tecidual seguida de reperfusão provoca ativação das células inflamatórias, sobretudo os PMN (com alteração do metabolismo do ácido araquidônico), bem como aumento da atividade da xantina oxidase, causando liberação de oxidantes e consequente lesão tecidual e orgânica, em especial do pulmão e do fígado. A adesão de PMN ao endotélio provoca ativação da xantina oxidase endotelial, mesmo na ausência de isquemia. Citocinas, como TNF-alfa e PAF, também estimulam a produção de ROS, os quais, dentre suas ações principais, têm a peroxidação lipídica, que diminui a fluidez e aumenta a permeabilidade da membrana celular, provocando lesão e disfunção celular. Os ROS também inativam as catecolaminas, contribuindo para a hiporreatividade vascular à norepinefrina e para a hipotensão.[23]

Sistema complemento

O complemento parece coordenar a resposta inflamatória pós-trauma, sendo ativado precocemente pela via alternativa, levando à liberação de substâncias biologicamente ativas como as anafilatoxinas C3ª, C4ª, C5ª e o complexo C5-C9, que agem particularmente sobre os granulócitos, ativando-os. A ativação do complemento participa da resposta inflamatória por vários mecanismos, incluindo quimiotaxia, opsonização, fagocitose, contração da musculatura lisa, piora da hipertensão, aumento da permeabilidade vascular, estimulação da liberação da histamina e de produtos do ácido araquidônico, bem como da aderência e agregação dos granulócitos ao endotélio vascular. O complemento induz a liberação de TNF-alfa e IL-1 de modo dose-dependente. Quando a ativação do sistema complemento é intensa e persistente, a depleção de componentes essenciais do complemento está associada a efeitos deletérios, incluindo inflamação descontrolada e disfunção orgânica progressiva. Os pacientes com lesões teciduais extensas levando a ativação maciça do complemento apresentam maior possibilidade de desenvolver SDMOS.[8]

Papel do neutrófilo na síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

Os neutrófilos são leucócitos prevalentes na circulação e de fundamental importância no sistema imune e na resposta inflamatória, em que participam com uma ampla gama de respostas, normais ou patológicas, a diversos estímulos. Como principal fagócito circulante, o neutrófilo é o primeiro e o mais abundante tipo de leucócito a ser recrutado em um local infeccioso ou inflamatório, sendo, portanto, parte integrante da imunidade inata. Além do seu papel na defesa do hospedeiro, o neutrófilo está envolvido na patogênese da lesão tecidual e de diversas doenças inflamatórias. O papel paradoxal do neutrófilo, tanto na defesa quanto na lesão do hospedeiro, tem fomentado

pesquisas dos processos de migração ao local e função durante o processo inflamatório, bem como sua remoção ao final do processo.

Como agentes auxiliares no combate a patógenos invasores, ou na recuperação de tecidos lesados, os neutrófilos circulantes migram do interior dos vasos através do endotélio até o local onde mediadores quimiotáticos tenham sido liberados. Uma vez no local de destino, os PMN são capazes de atacar os microrganismos e os debris tanto por fagocitose como pela liberação de substâncias tóxicas, incluindo radicais livres, enzimas e peptídios antimicrobianos. Os neutrófilos são finalmente dispensados do processo inflamatório quando sinais, geralmente transmitidos na forma de citocinas, indicam que a resolução do processo está prestes a se iniciar. Todas essas funções do PMN são precisamente reguladas, desde a maturação celular, passando pelos fenômenos de marginação, estimulação, quimiotaxia, fagocitose, degranulação e até mesmo a apoptose. Tais mecanismos de regulação sofrem forte influência de uma variedade de citocinas e de proteínas de membrana que participam de mecanismos de interação entre células, como, por exemplo, na interação entre neutrófilo e endotélio, que será detalhada adiante.[24]

O processo inflamatório sistêmico, que representa o componente fundamental do mecanismo da SDMOS, pode ser considerado um sistema complexo. De maneira geral, sistemas complexos são aqueles compostos de muitos elementos e/ou subsistemas diferentes interagindo espacialmente e temporalmente de modo não linear, gerando padrões emergentes observáveis apenas em escalas maiores. Tal conceito se aplica ao processo inflamatório devido às interações e às modulações encontradas entre seus componentes, de modo que a resposta sistêmica à infecção, ao trauma ou ao choque compreende uma rede de interações não lineares entre variáveis metabólicas, neurais, endócrinas, inflamatórias e imunes.[15]

Para a situação específica da SDMOS resultante da SRIS, a atividade de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios não pode ser considerada como simples ação de antagonistas, tendo sido demonstrado, por exemplo, que na ação das citocinas ocorrem interdependência, pleiotropia e redundância. As citocinas podem atenuar ou amplificar os efeitos de outras citocinas; por exemplo, TNF-alfa e IL-1 agem em sinergia, já IL-10 diminui os níveis séricos de TNF-alfa e IL-1. Ademais, as respostas a uma citocina também variam de modo não linear; por exemplo, TNF-alfa causará neutrofilia se administrado em dose baixa, porém em altas doses causa neutropenia em humanos saudáveis.[25]

Os mecanismos de ativação de PMN são regulados por citocinas, um grupo de proteínas secretadas em baixíssimas concentrações por vários tipos de células, sobretudo os monócitos e macrófagos. As citocinas regulam atividades funcionais de diversos tipos celulares. Dentre elas destacam-se as quimiocinas, cuja atividade costuma ser pró-inflamatória, apresentando a maioria efeito quimiotático para diferentes tipos celulares, e também as interleucinas, que são citocinas secretadas por leucócitos e envolvidas no processo de transmissão de informações entre células. Dentre as citocinas, citam-se o TNF-alfa, secretado por neutrófilos após estimulação por lipopolissacarídios bacterianos, e o NF-capa-beta, um fator de transcrição encontrado em diversos tipos celulares, cujo local de ligação está nos promotores de diversos genes que codificam citocinas, receptores e moléculas de adesão celular. Além das citocinas, alguns ésteres, como o forbol-miristoil-acetato (PMA), também exercem importante papel na ativação de leucócitos, como agonista da proteinoquinase C. Também envolvidas nesse processo de ativação dos neutrófilos estão diversas proteínas de membrana, como os antígenos classificados pela nomenclatura *cluster of differentiation*, as moléculas de adesão intercelular (ICAM, *intercellular adhesion molecules*), as moléculas de adesão das plaquetas ao endotélio (PECAM, *platelet endothelial cell adhesion molecule*), as integrinas, que são proteínas transmembrana diretamente envolvidas no processo de adesão entre duas células e entre uma célula e a matriz extracelular, e as selectinas, que são proteínas de membrana no endotélio e com participação nos processos de marginação e captura dos neutrófilos por meio de interações com proteínas de membrana destes, e ainda as glicoproteínas-1 de ligação da selectina-P (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand-1*).

As vias de ação de mediadores envolvidas nesse processo fisiopatológico são múltiplas e apresentam várias superposições de etapas. Inicialmente, a captura do neutrófilo pelo endotélio e o início do processo de rolamento do neutrófilo são mediados pelas interações entre selectinas e seus receptores. A selectina-L da superfície do neutrófilo interage com oligossacarídios expostos na superfície das células endoteliais e as selectinas E e P da superfície do endotélio reconhecem carboidratos específicos expostos no neutrófilo.[26] Segue-se a ativação do neutrófilo, que costuma ocorrer pelo contato deste com quimiocinas como a IL-8, desencadeando a adesão mais firme do PMN ao endotélio, mediada pela interação entre as integrinas b2 do neutrófilo e as ICAM-1 (ou CD54) endoteliais,[27] levando ao completo aprisionamento (ou sequestro) do neutrófilo. Embora esses eventos sejam suficientes para remover os neutrófilos da corrente sanguínea, admite-se que uma reação inflamatória real, localizada ou sistêmica,

apresente-se muito mais complexa, envolvendo a participação de múltiplos mediadores por vias diversas, ainda não totalmente esclarecidas.

Os eventos que se seguem à adesão dos neutrófilos estão menos esclarecidos em comparação aos anteriormente mencionados. Uma vez aderidos ao endotélio, os neutrófilos migram em direção ao local da inflamação, guiados por gradientes de quimiocinas, como C5ª, leucotrieno B4, PAF, fMLF e IL-8.[26] A expressão de selectinas diminui e os efeitos de PECAM-1 e CD31 causam a migração dos neutrófilos por meio de junções tricelulares endoteliais em vênulas pós-capilares, ou nos próprios capilares, no caso do pulmão. Em pacientes com SARA observa-se uma elevada taxa de migração de neutrófilos para o pulmão, dado coerente com a elevada taxa de mortalidade associada ao aumento de IL-8 no lavado broncoalveolar.

Para gerar tração em seu movimento na matriz extracelular, os neutrófilos precisam tanto interagir com as moléculas circundantes quanto quebrar barreiras. Embora as proteases sejam importantes na digestão do colágeno e da laminina, sua participação no processo de migração dos neutrófilos ainda é controversa.[26] A ligação do neutrófilo a componentes da matriz, tais como colágeno, vitronectina e laminina, novamente envolve integrinas, como VLA, VLA-4, VLA-5, VLA-6. A PECAM também está envolvida nesse processo, mas por meio de um domínio heterofílico (uma região da proteína PECAM que se liga a outro tipo de proteína), e não do domínio homofílico (uma outra região da PECAM que se liga a outra molécula de PECAM), envolvida na diapedese.

O neutrófilo apresenta grande diversidade de citocinas, enzimas e radicais de oxigênio, capazes de infligir lesões celulares e teciduais difusas no processo inflamatório sistêmico.[10,22,26] Após a ativação, leucócitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) elaboram e liberam várias substâncias como enzimas proteolíticas (elastase, catepsina G), espécies reativas de oxigênio (radicais livres de oxigênio, produtos de peroxidação lipídica) e substâncias vasoativas (leucotrienos, eicosanoides). Um grande número de citocinas é expresso pelo neutrófilo, como as pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1, IL-1alfa, IL-1beta, IL-8, GROalfa, IL-12, e fator de ativação plaquetária [PAF], as anti-inflamatórias IL-1ra e TGF-beta, entre várias outras. As enzimas proteolíticas liberadas pelos PMN ativam o sistema cinina/calicreína que, por sua vez, estimulam a liberação de angiotensina II, plasminogênio ativado e bradicinina, esta última responsável por vasodilatação e aumento da permeabilidade do endotélio vascular.[28]

Uma vez alcançado o local de destino, interações de receptores e seus respectivos ligantes promovem a ligação do neutrófilo ao seu alvo, desencadeando o processo de fagocitose. O englobamento da partícula, a formação do fagossomo, sua fusão e, finalmente, a morte e/ou degradação do material endocitado são divisões teóricas de um processo contínuo. A fagocitose de partículas opsonizadas por imunoglobulinas é extensamente descrita, sendo a família de receptores FC-γ bem caracterizada como responsável pelo envolvimento de partículas, graças à ligação consecutiva de receptores associada à concentração destes na região da membrana celular que tem contato com o agente externo a ser fagocitado. O receptor para IgG na superfície de neutrófilos, CD64, é considerado um marcador de ativação de neutrófilos, por não ser encontrado nas células em repouso. A fagocitose pelo neutrófilo é dependente do complemento, pois é mediada pelas integrinas CD11b/CD18, que funcionam como receptores para a fração C3b do sistema complemento, e é reconhecida como um mecanismo distinto das demais funções do neutrófilo, pois não desencadeia a *respiratory burst*.[29]

Os neutrófilos normalmente apresentam meia-vida curta na circulação (8 a 20 h), embora possam perdurar por períodos muito mais longos durante um processo inflamatório. Neutrófilos senescentes são eliminados do organismo por apoptose, seguida pela fagocitose das vesículas apoptóticas por macrófagos, sem que ocorra a liberação do conteúdo intracelular, que tem grande potencial citotóxico.[8] Em doenças nas quais a resposta inflamatória foge à regulação normal (como a SDMOS), observa-se uma resistência exacerbada dos neutrófilos à apoptose. Embora os neutrófilos sejam essenciais para a defesa do hospedeiro, eles podem exercer efeitos adversos, promovendo inflamação e citotoxicidade por mecanismos oxigênio-dependentes e oxigênio-independentes. Nos neutrófilos dos pacientes com SRIS, o fator nuclear-capa-beta (NF-kb) está significativamente elevado. O NF-capa-beta é um fator transcripcional requerido para a expressão de mediadores inflamatórios, regulando positivamente a produção de várias citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, atividade oxidativa e enzimas. O NF-capa-beta também é responsável pela inibição da apoptose do neutrófilo ativado.[30] Os PMN circulantes de pacientes traumatizados agem como mediadores remotos da hiperinflamação, constituindo importante parte do processo de transição entre a lesão inicial e a inflamação sistêmica.[31] Um dos marcadores mais importantes da ativação do neutrófilo é a elastase, havendo correlação positiva entre a elastase plasmática e a gravidade dos pacientes com trauma. Da mesma maneira, existe uma correlação significativa entre a elastase do PMN, sepse e gravidade da

SDMOS.

Todos os mecanismos fisiopatológicos mencionados estão integrados com alterações celulares que refletem a precisão dos mecanismos de regulação envolvidos. O estado intermediário das transformações funcionais do neutrófilo entre o estado quiescente, ou em repouso, e o estado completamente ativado representa um gradiente de ativação que varia de um extremo (em que o neutrófilo se encontra quiescente) ao outro (neutrófilo ativado). A forma intermediária de ativação do neutrófilo é descrita na literatura com mais frequência pelo termo *priming*, sendo também chamada de pré-ativação ou ativação parcial ou ainda estimulação. O neutrófilo pré-ativado (*primed*) tem a capacidade de resposta a novos estímulos amplificada, podendo chegar à ativação máxima se um estímulo complementar (ativador) for aplicado.[25] Um grande número de agentes estimuladores e ativadores de PMN já foi descrito, incluindo citocinas (como IL-8, TNF-alfa, GM-CSF, IFN-γama), mediadores lipídicos (PAF e PMA, este em baixas concentrações) e hormônios (VIP, substância P e a fração C5ª do complemento). Embora frequentemente se mencione o aumento da queima respiratória pela estimulação prévia do neutrófilo, outras mudanças funcionais de importância são induzidas pela estimulação, como a expressão de receptores de superfície, a polimerização da actina, o aumento da fagocitose e a inibição da apoptose.

Apoptose

A apoptose ou morte celular programada é o principal mecanismo pelo qual as células senescentes ou disfuncionais são eliminadas do organismo. Apoptose é um processo fisiológico pelo qual a célula ativa um programa endógeno que leva à morte controlada da própria célula e à sua transformação em vesículas ligadas a membranas, que são fagocitadas e eliminadas por macrófagos, sem que haja reação inflamatória. A expressão normal da apoptose é fundamental no desenvolvimento embrionário, na maturação imune, no envelhecimento, no *turnover* celular nas superfícies epiteliais e na resolução da inflamação. Entretanto, a expressão da apoptose pode ser alterada (aumentada ou diminuída). Assim, na inflamação sistêmica, a apoptose pode estar diminuída, retardando a eliminação e, portanto, aumentando a sobrevida de células inflamatórias ativadas, elevando consequentemente a duração e a gravidade da resposta inflamatória e precipitando ou agravando a SDMOS. A apoptose da célula endotelial é um processo altamente regulado; normalmente, menos de 0,1% dessas células encontra-se em apoptose no organismo. Mediadores da sepse, como TNF-alfa, IL-1, interferona, ROS e hipoxia, podem induzir apoptose da célula endotelial. Monócitos ativados por lipopolissacarídios promovem apoptose de célula endotelial por mecanismos TNF-alfadependentes ou independentes.[32] Estudo experimental em modelo murino de endotoxemia demonstrou que a administração intraperitoneal de lipopolissacarídios resultou em apoptose disseminada do endotélio. Outros estudos mostraram que a administração intravenosa de lipopolissacarídios em camundongos induz apoptose de célula epitelial no pulmão, mas não no fígado, fato que sugere a existência de diferenças órgão-específicas na morte celular programada, apontando possível papel da apoptose da célula endotelial na determinação da localização orgânica da SDMOS. Observações *in vitro* revelam que diversas citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1, IL-6 e produtos bacterianos, como a endotoxina, podem retardar a apoptose de neutrófilos e macrófagos *in vitro*. Por outro lado, a apoptose das células endoteliais pode ser induzida por certas bactérias patogênicas, bem como em culturas de células endoteliais com adição de lipopolissacarídios.[33]

Coagulopatia microvascular

A redução do número funcional de capilares, sobretudo decorrente da sua obstrução por plugues de fibrina e agregados de hemácias, reduz a capacidade de extração máxima de oxigênio. O aumento da permeabilidade microvascular, causando formação de edema e compressão extrínseca, também contribui para a disfunção da microcirculação.[34] Os mecanismos que regulam a expressão da inflamação estão intimamente ligados àqueles que controlam a expressão da coagulação. Evidências clínicas indicam que alterações nos níveis de fatores que regulam o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise são comuns nos pacientes gravemente enfermos, e causam um desvio em direção ao estado pró-coagulante. Em pacientes politraumatizados, a evidência precoce de coagulação intravascular disseminada foi um forte preditor de disfunção orgânica, bem como de pior prognóstico, e a contagem de plaquetas inferior a 80.000/mℓ teve sensibilidade de 83,3% e especificidade de 100% para predição de SDMOS.

A coagulação sanguínea pode ser induzida por produtos bacterianos como endotoxina, por citocinas inflamatórias ou por interação de integrinas, e inicia-se pela ação do fator tecidual expresso na superfície da célula

endotelial e de monócitos. O fator tecidual na superfície celular promove ativação do fator VII, e o resultante complexo de fator VIIa e fator tecidual converte o fator X a fator Xa. Em atuação conjunta com o fator Va, o fator Xa converte protrombina em trombina, a qual, por sua vez, resulta na clivagem do fibrinogênio em fibrina. Embora a deposição de fibrina desempenhe papel crítico na hemostasia e na localização de microrganismos dentro da cavidade de um abscesso, a coagulação intravascular impede o fornecimento de oxigênio a tecidos e pode induzir mais lesão inflamatória indiretamente por meio da resposta à hipoxia, e diretamente por meio de sinais liberados para o receptor da trombina. O envolvimento do receptor da trombina ativa o fator de transcrição nuclear (NF-capa-beta), causando a transcrição de genes pró-inflamatórios, resultando na liberação de NO. A ativação da coagulação é mantida em equilíbrio por três vias anticoagulantes endógenas principais: antitrombina III, inibidores da via do fator tecidual e proteína C. A antitrombina III é um inibidor de proteases serinas que forma com a trombina o complexo trombina-antitrombina. Interage com a célula endotelial liberando prostaciclina, um inibidor da agregação plaquetária. Inibidores da via do fator tecidual sintetizados por células endoteliais inibem o fator Xa e o complexo fator VIIa/fator tecidual. Por fim, a proteína C, que é sintetizada principalmente no fígado e circula como um precursor inativo, é ativada por meio da ligação da trombina à trombomodulina na superfície endotelial, gerando proteína C ativada, uma protease serina que forma um complexo com a proteína S para inibir os fatores Va e VIIIa.

A biologia da proteína C exemplifica as complexas interações entre coagulação e inflamação, que podem amplificar ambas, aumentando a lesão tecidual resultante. A proteína C liga-se ao seu receptor específico na célula endotelial (EPCR), em um processo que amplifica a geração da proteína C ativada por complexos trombina-trombomodulina. Verificou-se experimentalmente que a inibição dessa interação, por meio de um anticorpo bloqueador, resultou em aumento da mortalidade, em associação a um infiltrado de células inflamatórias no fígado, nos rins e nas glândulas adrenais, bem como elevados níveis circulantes de IL-6 e IL-8. Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, inibem a expressão de EPCR pelo aumento do seu descolamento da superfície da célula endotelial e depressão da sua transcrição. Ademais, a alfa-1-antitripsina, um reagente da fase aguda, encurta a meia-vida da proteína C ativada. Assim, interações dessa proteína *in vivo* são predominantemente anti-inflamatórias, enquanto a inflamação reduz os seus níveis e a sua atividade. Como descrito anteriormente, a ligação da trombina ao seu receptor inicia a transcrição gênica inflamatória NF-capa-beta dependente; além disso, a trombina aumenta a expressão da selectina-P endotelial e induz a síntese de PAF.

Outro exemplo das complexas interações entre esses processos fisiológicos é visto nas interações entre coagulação e apoptose. Fosfatidilserina costuma ser expressa de forma assimétrica na face interna da membrana celular. Como parte da expressão da apoptose, fosfatidilserina torna-se exteriorizada e serve como um dos marcadores pelos quais macrófagos reconhecem e fagocitam células apoptóticas. Entretanto, fosfatidilserina exteriorizada é também um potente estímulo para ativação da via alternativa do complemento e para indução de atividade pró-coagulante, levando à geração de trombina.[13] Em síntese, níveis elevados de citocinas em pacientes traumatizados graves ou sépticos induzem a coagulação mediada pelo fator tecidual e inibem as vias anticoagulantes e a fibrinólise, com a consequente deposição de fibrina na microvasculatura. Mediadores pró-inflamatórios estimulam a expressão da molécula de adesão celular e a atividade endotelial pró-coagulante, enquanto inibem a expressão de trombomodulina, que é um fator ativador da via anticoagulante mediada pela proteína C. Essas alterações precedem o desenvolvimento da disfunção orgânica e persistem nos pacientes que desenvolvem SDMOS ou que não sobrevivem.[13,35]

Papel do intestino na disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

Translocação bacteriana

A identificação da endotoxina como componente da parede de bactérias gram-negativas entéricas, bem como de seu papel de mediador central no desencadeamento da sequência de eventos fisiopatológicos da resposta inflamatória sistêmica, muito contribuiu para o conhecimento da SDMOS. Assim, a translocação bacteriana foi conceituada como a passagem de bactérias ou de produtos bacterianos através da barreira entérica para tecidos extraintestinais, podendo ser provocada por fatores diversos, como choque hipovolêmico ou administração de endotoxina, que alteram a permeabilidade e, portanto, a função de barreira da mucosa entérica. A abrangência do conceito de disfunção de barreira possibilita sua aplicação às alterações da permeabilidade do endotélio da microvasculatura provocadas pelos mediadores da resposta inflamatória. Tal alteração da permeabilidade endotelial contribui, por exemplo, para o edema pulmonar da SARA. O hipofluxo mesentérico, decorrente da resposta do

organismo ao choque hemorrágico traumático, que afeta a membrana mucosa entérica, possibilita explicar a ocorrência de translocação de endotoxina do lúmen intestinal para a linfa mesentérica e, consequentemente, para a corrente sanguínea, onde o contato da endotoxina com mediadores celulares pode iniciar a resposta inflamatória sistêmica. Esses conhecimentos contribuíram para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o controle da SDMOS dirigidas aos mediadores da resposta inflamatória, como endotoxina e citocinas.

Isquemia e reperfusão intestinal, permeabilidade da mucosa entérica e translocação bacteriana são temas marcantes no estudo da fisiopatologia da SRIS e da SDMOS. A ideia inicial de que a SDMOS resultava de infecção oculta ou não diagnosticada foi substituída pelo conceito de que a SDMOS pode existir quando não houver infecção, fato consubstanciado em observação clínica e de necropsia, revelando inexistência de bacteriemia em mais de 30% de pacientes que morreram por SDMOS. Apesar de numerosos estudos terem revelado a ocorrência de translocação bacteriana provocada por estímulos diversos, a existência de bactérias jamais chegou a se consolidar como condição necessária para a ocorrência de SDMOS. Ademais, a descontaminação seletiva do trato gastrintestinal não resultou em melhora do prognóstico em condições de risco de desenvolvimento de SDMOS.

Por outro lado, a inclusão da translocação de produtos bacterianos no conceito de translocação bacteriana, bem como a ampla existência de endotoxinas no organismo humano e o papel de mediador da SDMOS desempenhado pelas endotoxinas bacterianas, possibilitaram superar essas controvérsias. Vários fatores, como íleo prolongado, alterações do fluxo biliar, aperistalse, existência de tubos nasogástricos, uso de agentes bloqueadores H2 ou de antibióticos de largo espectro, podem facilitar a colonização do trato gastrintestinal superior e das vias respiratórias por bactérias que representam fonte potencial de endotoxinas.[36] A mucosa do tubo digestivo compreende uma superfície epitelial de cerca de 250 m^2 que isola dos demais órgãos e tecidos os microrganismos da flora entérica, representada, em condições normais, por cerca de 10^9 bactérias potencialmente patogênicas contidas no lúmen intestinal. Os principais fatores determinantes da translocação bacteriana são as alterações (qualitativas ou quantitativas) da flora bacteriana entérica, ou as alterações da função de barreira mecânica representada pela mucosa entérica. Dentre os fatores que provocam disfunção da barreira mucosa entérica destacam-se choque hemorrágico, trauma, sepse e endotoxemia, que podem associar-se a translocação bacteriana, todos podendo ter como denominador comum a lesão intestinal mediada por isquemia e reperfusão. Nos pacientes sépticos, apesar do débito cardíaco aumentado, a perfusão dos órgãos esplâncnicos é marcadamente reduzida. Em estudos experimentais na sepse, observou-se que, apesar de o fluxo sanguíneo na artéria mesentérica superior ser normal, houve queda de até 27% no fluxo microvascular do intestino delgado, com redução da perfusão da mucosa e da submucosa.[36]

O trato gastrintestinal humano, cuja circulação é regulada intrínseca e extrinsecamente pelo sistema nervoso e por substâncias vasoativas, recebe normalmente cerca de 20% do débito cardíaco. As diversas agressões que culminam na SDMOS, como choque e sepse, podem ser associadas a intensa vasoconstrição esplâncnica e isquemia mesentérica relativa resultantes da resposta adaptativa do organismo, que mantém a perfusão sanguínea aos órgãos vitais às custas de redução da perfusão esplâncnica. O intestino tem baixa densidade capilar e é incapaz de recrutar capilares para aumentar o fluxo local para atender às necessidades metabólicas, fato que contribui para a ocorrência de hipoxia tecidual.

Um sistema de fluxo sanguíneo em contracorrente entre as circulações arterial e venosa na mucosa intestinal deixa o trato gastrintestinal particularmente sensível aos estímulos vasoconstritores neuronais e sistêmicos. A hipoxia da mucosa, associada aos efeitos da reperfusão, produz alterações histológicas notadas inicialmente no ápice das vilosidades, podendo chegar à necrose, dependendo da intensidade e duração da hipotensão. Mesmo breves períodos de isquemia entérica são associados a perda da função de barreira da mucosa entérica e com a translocação de endotoxina ou de bactérias do lúmen intestinal para a linfa mesentérica ou sangue portal, de onde atingem a circulação sistêmica. A linfa mesentérica tem sido considerada a possível via de acesso dos mediadores inflamatórios produzidos no intestino e/ou resultantes da translocação bacteriana e responsáveis pelo desenvolvimento da SRIS e SDMOS. Em estudos experimentais, a interrupção linfática intestinal reduziu de maneira significativa a incidência desses efeitos patológicos.[36]

Observa-se, em particular, que a ruptura da barreira mucosa viabiliza a translocação de endotoxina e que a administração intravenosa dessa substância provoca ruptura da barreira mucosa entérica, podendo explicar assim o idêntico efeito observado na sepse. Além da sua função na absorção de nutrientes, o *intestino é considerado também um componente do sistema imunológico e inflamatório*, podendo produzir mediadores como TNF-alfa e IL-6 em resposta a estímulos como choque e hipoxia tecidual, com aumento da expressão gênica inflamatória nas placas de Peyer durante e após a hemorragia e reanimação. A reperfusão do intestino isquêmico ativa o neutrófilo e

a xantina oxidase, e ambos promovem a produção e liberação de radicais livres de oxigênio, os quais podem provocar lesão pulmonar e hepática.[2,36,37]

Quebra da função da barreira endotelial

A perda de líquido do espaço intravascular para o espaço extravascular no paciente séptico, levando ao edema no pulmão, nos rins e no cérebro, não é um fenômeno distribuído de modo uniforme em todo o organismo, mas ocorre de maneira não homogênea no pulmão, no fígado e na região abdominal. Também não decorre de alterações na pressão hidrostática e/ou osmótica no compartimento intravascular, mas sim da quebra da função de barreira endotelial, possibilitando assim a emigração de água e macromoléculas (incluindo proteínas) para o espaço extravascular. Vários mecanismos foram propostos para explicar a disfunção da barreira endotelial, incluindo separação das junções (*tight junctions*) entre as células no endotélio. O aumento da permeabilidade endotelial parece depender do acúmulo de PMN na microvasculatura, pois foi evitado pelo bloqueio da adesão de moléculas.

Endotélio

As inúmeras funções do endotélio constituem um complexo sistema de ações que podem ser confluentes, superpostas, divergentes e mesmo opostas, resultando em um equilíbrio cuja manutenção resulta de delicado controle. O paradoxo de ações opostas dos mediadores, inerente ao endotélio, levou Lehr a utilizar a expressão *a face de Janus* para caracterizar, pelo menos, quatro funções moduladoras do endotélio: regulação do tônus vascular, sinalização de crescimento, hemostasia e resposta inflamatória, sendo as duas últimas de relevância na patogênese da sepse, pois a ação de mediadores pró-inflamatórios, como endotoxina e citocinas TNF-alfa e IL-1b, desloca o equilíbrio para o estado pró-coagulante e, ao mesmo tempo, estimula a atividade pró-inflamatória da célula endotelial. Endotoxina provoca diminuição dose-dependente da proliferação de células endoteliais, estimula a expressão de moléculas de adesão, a liberação de quimiocinas, aumenta expressão de fator tecidual e diminui a expressão da proteína C e da antitrombina III. No PMN, a endotoxina provoca aumento da expressão de moléculas de adesão e liberação de ROS (explosão oxidativa). Também induz a expressão de moléculas citoprotetoras antiapoptóticas em células endoteliais microvasculares e PMN, contribuindo para o sequestro de PMN na sepse.

Quadro clínico da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

A SDMOS é uma condição clínica caracterizada por disfunções concomitantes, e em graus variáveis, acometendo vários órgãos. É relacionada com a SRIS e, em geral, manifestam-se por taquicardia, hipotensão, alterações do nível de consciência, débito cardíaco alto, redução da resistência vascular periférica, consumo de oxigênio relativamente baixo e saturação venosa alta (o ácido láctico pode estar também aumentado), indicativos de baixa extração de oxigênio. Vasodilatação periférica generalizada é evidenciada pela presença de pele rósea e aquecida, aumento geral do fluxo sanguíneo e débito cardíaco elevado. Pode haver também hipoalbuminemia, trombocitopenia e sinais de coagulação intravascular disseminada. Na maioria dos pacientes, seja qual for a causa, a disfunção orgânica segue um curso previsível, iniciando-se quase sempre com a disfunção respiratória, seguindo-se, sem uma sequência constante, disfunção gastrintestinal, hepática, renal, endócrino/metabólica, neurológica, hematológica e cardiovascular. As duas últimas disfunções costumam ocorrer mais tarde que as demais, sendo a disfunção cardiovascular fortemente relacionada com a mortalidade. A sequência de disfunções pode variar em razão de doenças preexistentes, tratamento instituído e natureza do evento predominante. Do mesmo modo, embora sejam numerosos os eventos que podem ocorrer no desenvolvimento da SDMOS, não há uma combinação particular destes que a defina.

Assim, o grande número de fatores potencialmente existentes e a complexidade dos mecanismos determinantes da SDMOS não possibilitam uma definição exata do quadro clínico dessa síndrome. Por exemplo, pacientes que tenham disfunção grave do miocárdio podem não apresentar débito cardíaco elevado, bem como aqueles em uso de medicamentos podem não desenvolver taquicardia. As doenças de base, a terapêutica empregada e inúmeras outras variáveis tornam extremamente variável a apresentação clínica da SDMOS. As principais manifestações clínicas encontradas na SDMOS estão representadas na Tabela 416.2. Invariavelmente, a disfunção do sistema respiratório é

a primeira a ocorrer no desenvolvimento da SDMOS, fato mencionado em praticamente todos os estudos publicados sobre a SDMOS. Como a função primária do pulmão é a oxigenação do sangue dessaturado, a inflamação dos capilares pulmonares e o subsequente edema intersticial pulmonar provocam redução precoce da difusão de oxigênio, causando desconforto respiratório. O critério da descrição da disfunção respiratória reflete o comprometimento da oxigenação arterial ou a necessidade de ventilação mecânica. A razão PaO_2/FIO_2, que provê a medida da oxigenação corrigida para a terapia, é um dos melhores marcadores da disfunção respiratória da SDMOS. A reação inflamatória em outros órgãos, não relacionada com a oxigenação, parece demandar dias para se tornar clinicamente evidente.[38]

Tabela 416.2 Principais manifestações clínicas na síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Sistema	Sinais e sintomas
Sinais vitais	Febre Hipotermia Taquicardia Taquipneia Hipotensão
Nervoso central	Confusão Obnubilação Coma Encefalopatia metabólica
Cardiovascular	Taquicardia Hipotensão Débito cardíaco normal ou aumentado Resistência vascular sistêmica baixa
Respiratório	Taquipneia Hipocapnia Hipoxemia Síndrome do desconforto respiratório agudo
Renal	Oligúria Elevação da creatinina sérica Insuficiência renal aguda
Gastrintestinal	Íleo Gastroparesia Hiperbilirrubinemia Elevação das enzimas hepáticas Elevação da amilase Intolerância à nutrição enteral Diarreia Hemorragia digestiva alta

Hematológico	Leucocitose Leucopenia Trombocitose Trombocitopenia Coagulação intravascular disseminada
Metabólico e eletrolítico	Hipoalbuminemia Hiperglicemia Hipoglicemia Acidose láctica Hipopotassemia Hiperpotassemia Hiponatremia Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia
Musculoesquelético	Rabdomiólise

Diagnóstico

O diagnóstico da SDMOS é, sobretudo, clínico. A determinação de níveis séricos de mediadores pró e anti-inflamatórios, apesar de essencial em pesquisas, ainda não é usual na prática clínica. Os critérios estabelecidos na Conferência de Consenso associados aos achados clínicos ou cirúrgicos têm sido úteis na identificação dos pacientes em risco de SDMOS. A evolução clínica do paciente com infecção, processos inflamatórios diversos ou vítima de trauma também levanta a hipótese de progressão para a SDMOS. Sinais como vasodilatação periférica, taquicardia sustentada, hipotensão inexplicável e alterações do nível de consciência devem levantar a suspeita. Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais como aumento do débito cardíaco, redução da resistência periférica, flutuações no consumo de oxigênio, aumento do ácido láctico e trombocitopenia também são indícios comuns de evolução desfavorável do paciente e, associados ao uso de índices de gravidade, como MODS (*multiple organ disfunction score*) e avaliação da disfunção orgânica sequencial (SOFA, *sequential organ failure assessment*), tornam possível identificar e quantificar as disfunções orgânicas para o diagnóstico de SDMOS. O monitoramento de funções orgânicas, de longa data imprescindível às UTI, já faz parte da rotina diária nas salas de atendimento de emergência de pacientes vítimas de trauma ou acometidos por doenças agudas. A quantificação da disfunção orgânica por meio de sistemas de índices de gravidade tem se tornado um procedimento usual nas UTI e fundamental para a análise de dados em estudos clínicos comparativos. Sistemas de índices que se aplicam a situações clínicas complexas, quantificando-lhes a gravidade e exprimindo-a em valores numéricos de alta sensibilidade e especificidade, são úteis para acompanhar a evolução diária de pacientes internados, fazer estimativas de prognósticos, comparar a eficácia de tratamentos e, ainda, para avaliação de qualidade e custo do tratamento. O *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II há anos tem sido extensamente utilizado para avaliar a gravidade dos pacientes criticamente enfermos. No entanto, com os recentes avanços nas terapias de suporte, os parâmetros de disfunção orgânica empregados nos sistemas de índices tradicionais nem sempre refletem de forma correta a extensão da disfunção orgânica no momento da avaliação. Por exemplo, o nível de creatinina sérica, que é utilizado como parâmetro da função renal em muitos sistemas de índices, pode agora ser mantido em nível normal utilizando-se terapia de substituição renal contínua, não mais representando a extensão da disfunção renal. Ademais, o APACHE II, bem como o APACHE III, são prontamente afetados por vários tipos de tratamento de suporte orgânico comumente utilizados em terapia intensiva, como administração de drogas

vasoativas, ventilação mecânica e diálise. Esses índices, embora úteis para a avaliação da gravidade do paciente no momento da admissão, perdem sua funcionalidade após o início do tratamento.[39]

O índice de FMO, publicado por Goris *et al.*[40] em 1985, foi uma das primeiras tentativas de quantificação da disfunção orgânica no paciente em estado grave. Desde então, vários índices seguiram-se, com certa variedade de definições, sendo atualmente utilizados para a SDMOS o MODS (Tabela 416.3) e o SOFA (Tabela 416.4). O MODS baseou-se na revisão de todos os estudos relatados na literatura sobre disfunção orgânica publicados entre 1969 e 1993, visando determinar as características utilizadas para se definir *falência orgânica*. O SOFA foi desenvolvido durante uma conferência de consenso organizada pela *European Society of Intensive Care and Emergency Medicine.*

Tanto o MODS quanto o SOFA possibilitam a avaliação de seis sistemas orgânicos (respiratório, hematológico, hepático, cardiovascular, nervoso central e renal). Quatro níveis de disfunção podem ser determinados para MODS e SOFA. Ambos caracterizam e quantificam a disfunção orgânica em termos de gravidade, tornam possível acompanhar sua evolução e servem como indicadores prognósticos de mortalidade. No cálculo do SOFA utilizam-se a pressão arterial média e as intervenções terapêuticas com vasopressores para quantificar a função cardiovascular. A utilização de variáveis relacionadas com a terapia para avaliar a função cardiovascular, como no SOFA, traz alguma vantagem quando este é comparado ao MODS. O SOFA diferencia-se do MODS quanto à avaliação da função cardiovascular que, no MODS, baseia-se na *frequência cardíaca ajustada à pressão*, ou seja, o produto da frequência cardíaca multiplicada pela razão entre pressão no átrio direito e pressão arterial média. O MODS revelou confiabilidade como preditivo de mortalidade, bem como alto desempenho quando comparado ao SOFA na previsão de mortalidade.

Embora por vezes difícil, o diagnóstico diferencial entre sepse e SRIS é importante para a orientação terapêutica, em especial na indicação cirúrgica para erradicação de um foco séptico, bem como na determinação de início ou mudança no tratamento com antimicrobianos. Contribui para a dificuldade o fato de que a contagem de leucócitos no sangue, nesses casos, não é útil para determinar a existência de infecção. Vários marcadores sorológicos foram investigados para auxiliar no diagnóstico entre sepse e SRIS, entre eles a procalcitonina, a proteína C reativa e a IL-6. A proteína C reativa e a IL-6 revelaram-se marcadores poucos específicos, pois a biossíntese de ambas ocorre tanto havendo quanto não havendo infecção. A procalcitonina é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado que se revelou um marcador precoce do estado inflamatório do paciente em estado grave e do desenvolvimento da SDMOS, tendo-se mostrado uma variável laboratorial mais confiável que a proteína C reativa e a IL-6 para o diagnóstico de sepse. Revelou também grande sensibilidade (73 a 85%) e especificidade (83 a 91%) em diferenciar os pacientes com sepse daqueles com SRIS sem infecção. Valores de procalcitonina acima de 1 ng/mℓ são encontrados em pacientes sépticos e se correlacionam com pior prognóstico. Valores acima de 10 ng/mℓ são indicativos de sepse grave ou choque séptico. Pacientes vítimas de trauma que evoluíram com SRIS mostraram procalcitonina significativamente mais elevada que aqueles que não apresentaram SRIS. Ademais, altas concentrações de procalcitonina apresentaram forte associação com a gravidade da SDMOS quando esta foi avaliada pelo SOFA. Determinações diárias da procalcitonina, associadas ao contexto clínico global do paciente, podem auxiliar nas decisões precoces sobre mudanças de antibióticos ou indicações de cirurgias, bem como na previsão de prognóstico.[42]

Tabela 416.3 Índice de disfunção multiorgânica (MODS).

Órgão/Sistema afetado	0	1	2	3	4
Respiratório – PaO_2/FiO_2a	> 300	226 a 300	151 a 225	76 a 150	≤ 75
Renal – creatinina sérica mmol/ℓb	≤ 100	101 a 200	201 a 350	351 a 500	> 500
Hepático – bilirrubina sérica mmol/ℓ	≤ 20	21 a 60	61 a 120	121 a 240	> 240

Cardiovascular – PAR	≤ 10	10,1 a 15	15,1 a 20	20,1 a 30	> 30
Hematológico – plaquetas/mℓ	> 120	81 a 120	51 a 80	21 a 50	≤ 20
Neurológico – Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	7 a 9	≤ 6

[a]Calculado sem referência ao modo da ventilação mecânica e ao nível de pressão positiva no final da expiração (PEEP). [b]Medido sem referência ao uso de diálise. FIO_2 = fração de oxigênio inspirado; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; PAR = frequência cardíaca ajustada à pressão: (FC × PVC)/PAM, em que FC = frequência cardíaca, PAM = pressão arterial média e PVC = pressão venosa central. (Adaptada de Marshall *et al.*[38])

Tabela 416.4 Avaliação da disfunção orgânica sequencial (SOFA).

Escore	0	1	2	3	4
Respiração: PaO_2/FiO_2 (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 com suporte respiratório	≤ 100
Coagulação: plaquetas × 103 mm3	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: bilirrubinas (mg/d ℓ/mmol/ℓ)	< 1,2/< 20	1,2 a 1,9/20 a 32	2 a 5,9/33 a 101	6 a 11,9/102/204	> 12/> 204
Cardiovascular: hipotensão	Sem hipotensão	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou epinefrina ≤ 0,1 ou norepinefrina	≤ 0,1 dopamina > 15 ou epinefrina > 0,1 ou norepinefrina > 0,1
Sistema nervoso central: Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Renal: creatinina (mg/d ℓ/mmol/ℓ)	< 1,2/< 110	1,2 a 1,9/110 a 170	2 a 3,4/171 a 299	3,5 a 4,9/300 a 440 ou diurese < 500 mℓ/dia	5/> 440 ou diurese < 200 ml/dia ou diurese

Adrenérgicos administrados por, pelo menos, 1 h (doses em g/kg/min); FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; PAM = pressão arterial média; PAO_2 = tensão arterial de oxigênio. Adaptada de Moreno *et al.*[41]

Prevenção e tratamento

Idealmente, um programa preventivo de SRIS e DMOS deveria incluir:

- Prevenção e tratamento de condições que favorecem, estimulam ou ativam a cascata do sistema inflamatório e o desenvolvimento de SRIS e DMOS; por exemplo, infecção grave, hipoxemia, hipoxia tecidual
- Modulação do papel dos fagócitos na resposta inflamatória visando evitar lesão de órgãos a distância.

Como SRIS e DMOS podem originar-se quando não há bactérias ou toxinas, mas não quando não há um sistema inflamatório/imunológico apropriadamente eficaz, seu controle poderia ser obtido pela modulação da resposta inflamatória, por exemplo, por meio da proteção dos tecidos ainda não envolvidos por essa resposta, ou

pela interrupção da atividade de células inflamatórias quando sua ação não é mais requerida. Estratégias terapêuticas anticitocinas, ou de inibição de proteinases, ou a utilização de *scavengers* de radicais livres de oxigênio (OFR, *oxygen free radicals*) resultaram inefetivas. Táticas visando atuar sobre mediadores celulares, como fagócitos, já foram estudadas, por exemplo, admitindo-se a hipótese de que SRIS e MODS resultam da falha da apoptose de fagócitos quando sua ação não é mais necessária. Entretanto, a interferência no sistema de defesa natural, sobretudo o imune, requer abordagem delicada a fim de não deixar que a verdadeira sepse bacteriana se expanda.[43]

Apesar do progresso no entendimento da SRIS e SDMOS, ainda não há tratamento específico para essas condições. As ações médicas são voltadas, sobretudo, para a prevenção do desenvolvimento do processo inflamatório sistêmico e para o suporte orgânico após o desenvolvimento de disfunções. Os esforços de tratamento, no entanto, poderão ser ineficazes ou ter seus resultados reduzidos se iniciados após decorrido longo período desde o início da disfunção, bem como na falência orgânica estabelecida, ou nos pacientes cujas condições clínicas já atingiram o máximo de compensação, como ocorre nos pacientes com comorbidades. Nos casos de vítimas de trauma grave, a prevenção da SDMOS está relacionada com a precocidade e otimização da sequência de atendimento do paciente. Os parâmetros primários a serem avaliados devem ser a oxigenação e as evidências de perfusão dos órgãos vitais. A primeira etapa na prevenção da SDMOS é a rápida recuperação da oferta de oxigênio e substratos para os tecidos. A administração apropriada de líquido logo no início do atendimento é fundamental para a restauração da perfusão orgânica adequada. Na fase de reanimação, pressão arterial e diurese podem não ser indicadores adequados para a avaliação da perfusão. Os dois melhores critérios para orientar a reposição de volume, nessa fase, são o déficit de base e o lactato sérico. A normalização desses índices, em especial do lactato, está relacionada com a melhoria da perfusão e correção da hipoxia tecidual. A persistência ou piora da perfusão indicada por esses parâmetros sugere reanimação inadequada ou perdas sanguíneas continuadas, requerendo tratamento mais agressivo na UTI, ou mesmo indicação de cirurgia.[44]

Após a estabilização clínica e/ou cirúrgica, o monitoramento hemodinâmico e metabólico sistemático deve continuar nas UTI, em particular nos pacientes com maior risco de desenvolverem a SDMOS. Sauaia *et al.*[43] propuseram certos fatores indicativos de risco de desenvolvimento da SDMOS no trauma: *injury severity score* (ISS) maior ou igual a 25 pontos, idade maior ou igual a 55 anos, transfusão superior a seis unidades de sangue/12 h, lactato plasmático superior a 2,5 mmol/ℓ (12 a 24 h) e excesso de base inferior a –8 mmol/ℓ (0 a 12 h). Esses critérios possibilitariam identificar pacientes com maior probabilidade de desenvolver a SDMOS, os quais, recebendo maior atenção e vigilância mais estrita, teriam disfunções orgânicas detectadas mais precocemente, em condições mais propícias para controle efetivo e redução da mortalidade.

Em certas situações, o monitoramento de pacientes criticamente enfermos, pela medida de sinais vitais, débito urinário, índices cardíacos, transporte de oxigênio e indicadores metabólicos, como o lactato, pode não ser adequado para a caracterização rigorosa de disfunções presentes. Assim, a pressão arterial pode estar normal apesar de um baixo volume sanguíneo ou débito cardíaco. A frequência cardíaca pode ser afetada por inúmeras situações não diretamente relacionadas com a reanimação, como dor ou uso de medicamentos. O débito urinário pode estar alterado por variações hormonais do paciente, incluindo o hormônio antidiurético e a aldosterona, obstruções e lesões diretas no rim ou sistema excretor urinário. As medidas das pressões de enchimento, índice cardíaco, variáveis de transporte de oxigênio, gases arteriais e lactato sérico avaliam a perfusão global e nem sempre refletem e identificam alterações de perfusão periférica localizada. Embora a reanimação volêmica inicial normalmente restaure a oferta de oxigênio de forma global no organismo, hipoperfusão e hipoxia tecidual persistentes em tecidos como o trato gastrintestinal ou o cérebro é um fenômeno bem documentado nos pacientes reanimados utilizando-se apenas parâmetros hemodinâmicos de pressões e fluxos.

A hipoperfusão mesentérica persistente, apesar da reanimação agressiva e das indicações de reanimação global adequada, está relacionada com significativo aumento da morbimortalidade no trauma. A tonometria gástrica é um sistema de monitoramento minimamente invasivo que, apesar de certas limitações técnicas, é útil para identificar hipoperfusão esplâncnica persistente, mesmo não detectada pelas variáveis hemodinâmicas e metabólicas globais. Em pacientes traumatizados graves, o pH intramucoso gástrico, medido pela tonometria, mostrou-se superior a outras variáveis como débito cardíaco, oferta e consumo de oxigênio, previsão de SDMOS, tempo de permanência na UTI e hospital, êxito de extubação e mortalidade. A reanimação em níveis supranormais, por exemplo, com o uso de hemotransfusão, altas doses de fármacos vasoativos e índices de oferta de oxigênio supranormais, não traz benefícios e pode ser prejudicial, aumentando o risco de SDMOS em pacientes sépticos ou traumatizados. A transfusão de concentrados de hemácias tem sido considerada um fator independente para o desenvolvimento da

SDMOS no traumatizado, fato provavelmente atribuível à existência de fatores no sangue estocado que ativariam neutrófilos e a cascata inflamatória. Assim, o uso de sangue com pouco tempo de estocagem poderia ser benéfico no traumatizado.[45,46]

Em geral, o tratamento de traumatizados graves requer exploração cirúrgica, reparo e remoção de órgãos lesados, remoção de tecidos desvitalizados e/ou infectados e fixação de fraturas. A realização dos procedimentos precocemente e em extensão adequada contribui para acelerar o restabelecimento da homeostase, limitar a resposta inflamatória excessiva do hospedeiro ao trauma e reduzir o risco de SDMOS. Na fase de cuidados intensivos, fazem parte da prevenção da SDMOS o monitoramento contínuo dos parâmetros hemodinâmicos, ventilatórios, metabólicos e imunes, o suporte nutricional precoce, o uso adequado de antibióticos, o suporte orgânico específico e, em pacientes traumatizados ou cirúrgicos, a realização das intervenções cirúrgicas nos tempos adequados. A introdução precoce de nutrição enteral é desejável e, em uma série de estudos, mostrou-se capaz de reduzir significativamente a morbidade, as complicações sépticas e o desenvolvimento de SDMOS em pacientes vítimas de trauma grave.[47] Em vista da possibilidade de refluxo gastresofágico e retardo no trânsito intestinal, comuns em pós-operatórios e em pacientes gravemente enfermos, é aconselhável que a dieta enteral seja administrada em baixos volumes iniciais e por sondas nasoenterais ou por jejunostomias. Quando comparada à nutrição parenteral em pacientes com queimaduras graves ou trauma, a nutrição enteral reverteu parcialmente a imunossupressão, reduziu a incidência de infecção hospitalar e aumentou os índices de sobrevivência.[47]

A disfunção pulmonar é o problema mais comum na terapia intensiva em pacientes cirúrgicos ou traumatizados graves. Seus fatores principais são contusão pulmonar, efeitos da anestesia geral, sedação e analgesia, imunossupressão pós-traumática, administração excessiva de fluidos e redução da capacidade residual funcional associada à laparotomia ou toracotomia. Condições preexistentes como asma, enfisema e obesidade aumentam o risco de disfunção pulmonar nesses pacientes. Podem-se evitar certas complicações em pacientes intubados e traumatizados de alto risco por meio da traqueostomia precoce, isto é, após 4 a 6 dias da lesão. Demonstrou-se, em vários estudos, que essa prática reduz a incidência de pneumonia nosocomial, abrevia a duração do período até a extubação e reduz, de maneira significativa, o custo e o tempo de permanência na terapia intensiva.

A administração excessiva de líquido está associada ao comprometimento da função pulmonar. A entrada e o acúmulo de líquido no interstício e nos alvéolos do pulmão são facilitados pelo aumento da permeabilidade vascular em decorrência da lesão da membrana capilar pulmonar causada por processo inflamatório, mesmo quando não há elevação da pressão hidrostática. A administração de líquido, de maneira monitorada e na medida adequada ao paciente, é fundamental para evitar ou agravar o comprometimento pulmonar, sem, no entanto, comprometer a perfusão tecidual e a função renal.

A diversidade de resultados dos estudos envolvendo altas doses de corticoides ou ibuprofeno reforça o conceito de que a ativação da cascata inflamatória, a ação dos mediadores inflamatórios e a resposta endotelial ocorrem de maneira complexa, não linear, redundante e por meio de múltiplas vias. Os mediadores envolvidos na inflamação são muitos e interdependentes entre si, de modo que a atividade de um mediador induz a expressão de outros que, por sua vez, amplificam, inibem ou modificam a expressão do processo. As estratégias direcionadas a uma manifestação podem resultar em consequências inesperadas em outras.[48,49]

Os inúmeros estudos clínicos envolvendo estratégias para inibição da cascata inflamatória nos pacientes criticamente enfermos foram decepcionantes até o momento. Os ensaios clínicos no tratamento da SRIS e SDMOS com base na utilização de antimediadores, apesar do otimismo inicial decorrente de evidências biológicas e de estudos em animais, foram invariavelmente desapontadores. Em dezenas de estudos, testou-se a eficácia de anticorpos anti-*Escherichia coli,* antiendotoxina glicolipídica (I5), antiendotoxina monoclonal murina, anticorpo IgM monoclonal humano, antiendotoxina HA-1A, anticorpo antibradicininas, anticorpo monoclonal anti-TNF, anticorpos antiprostaglandinas, receptores solúveis do TNF, receptores antagonistas da IL-1, antagonistas do PAF, bem como o uso de corticosteroides em altas doses, de hormônio do crescimento e terapia com interferona. Esses agentes não demonstraram efeito convincente, podendo estar, inclusive, associados a aumento da morbimortalidade.

O insucesso dos ensaios clínicos que visaram bloquear ou estimular mediadores tem sido atribuído à extrema complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da SDMOS, cuja abordagem parece requerer a utilização da teoria da complexidade, empregada na análise de fenômenos decorrentes de variáveis múltiplas, que indicam representação não linear.[48,49]

O próprio conceito de SDMOS como uma síndrome resultante de disfunções de múltiplos órgãos ou sistemas

orgânicos já nos aponta essa complexidade, dada a diversidade estrutural (anatômica, histológica, celular, molecular, entre outras) dos órgãos, bem como de suas funções e disfunções. Incluem-se ainda nessa complexidade a diversidade de fatores etiológicos (que incluem infecção, trauma, choque, processos inflamatórios), a influência de condições mórbidas preexistentes e de intervenções terapêuticas, entre outras.

Do ponto de vista terapêutico, a mera documentação de mudanças em parâmetros bioquímicos ou fisiológicos, sem evidências de melhora clínica, pode não ser suficiente para a aceitação de uma terapia. A documentação de uma atividade biológica mostra que a terapia funciona, enquanto a documentação do benefício clínico mostra que a terapia é efetiva. O tratamento da SRIS e da SDMOS parece ser mais efetivo por meios que modulem a resposta inflamatória em lugar do simples bloqueio dos mediadores. Um exemplo de modulação é o uso da solução salina hipertônica (NaCl a 7,5%). A solução hipertônica mostrou-se um meio seguro de modular a resposta inflamatória sistêmica e pulmonar no choque hemorrágico, melhorando a oxigenação e perfusão tecidual e reduzindo as taxas de citocinas plasmáticas e a mortalidade de maneira significativa.[50]

O único agente terapêutico biológico, uma forma de proteína C ativada recombinante (rhAPC), a drotrecogina-alpha, que mostrou eficácia na redução significativa da mortalidade nos pacientes sépticos com SDMOS por meio de efeitos anti-inflamatórios, antitrombóticos e anti-inflamatórios, ainda é motivo de controvérsia quanto à sua eficácia, uso apropriado e custo-benefício.[51]

A possibilidade de eliminação de mediadores inflamatórios e endotoxinas por meio da hemodiafiltração venovenosa contínua nos pacientes com SRIS e SDMOS teve, de início, algum resultado quanto à melhora significativa dos parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, redução da mortalidade, redução do tempo de permanência na UTI e no hospital.[52] A hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) iniciou-se experimentalmente em 1990, e se mostrou factível e promissora. Demonstrou-se que a HVVC remove da circulação vários mediadores da sepse, mas o efeito benéfico disto no complexo mecanismo imunoinflamatório da sepse, da SRIS e da SDMOS não foi ainda comprovado, apesar de investigado experimental e clinicamente. Dificuldades técnicas como o tipo de filtração (hemofiltração venovenosa contínua, hemodiálise venovenosa contínua ou intermitente), os tipos de membranas utilizadas e o custo dos estudos dificultam as investigações. Ademais, a avaliação do impacto da remoção simultânea de mediadores que seriam benéficos na modulação do estado imune do paciente não foi ainda concretizada. Assim, apesar dos êxitos iniciais e das vantagens teóricas, o tratamento permanece experimental.[53]

Recursos terapêuticos, cuja real eficácia ainda aguarda investigações conclusivas, têm sido motivo de estudos recentes. Verificou-se nesse contexto que indivíduos do sexo masculino apresentaram depressão cardiovascular e imune mais acentuadas que os do sexo feminino, fato que sugere a existência de uma possível resposta imune cardiovascular dimórfica no trauma segundo o sexo do paciente. Assim, substâncias como flutamida, deidroepiandrosterona, metoclopramida (que estimula a secreção de prolactina) e 17-betaestradiol, que age no eixo hormonal, poderiam ter ações positivas no tratamento da depressão imune e cardiovascular secundárias ao trauma e choque. As espécies reativas de oxigênio participam ativamente das lesões orgânicas encontradas na SDMOS. Alguns estudos mostraram que a suplementação do tratamento com substâncias antioxidantes (entre elas alfatocoferol, ácido ascórbico, alopurinol, manitol, selênio, N-acetilcisteína e folatos) pode reduzir a morbidade, a necessidade de ventilação mecânica, o tempo de permanência na UTI e no hospital e a mortalidade nos pacientes com SDMOS.[23] Mais recentemente, tem merecido grande destaque a administração de proteína C, que provocou melhora do prognóstico de pacientes com *purpura fulminans*. Um estudo fase II da proteína C ativada empregada no tratamento da sepse mostrou tendência à melhora da sobrevivência em uma pequena coorte de pacientes. Por fim, um grande estudo fase III, com utilização da proteína C ativada, foi interrompido em virtude da impressionante evidência de eficácia clínica em comparação ao grupo controle. Tal resultado representa forte evidência de que a coagulação desregulada é fundamental na patogênese da MODS.[13]

Prognóstico e mortalidade

A SDMOS está relacionada com 50 a 80% do total de mortes que ocorrem em UTI, sendo a mortalidade diretamente relacionada com o número de órgãos em disfunção, à duração da disfunção, à idade do paciente e à duração da SDMOS. Vários estudos sugerem que a disfunção de um órgão ou sistema com duração maior que 1 e 7 dias resulta em mortalidade hospitalar de 40%; se a disfunção é de dois órgãos ou sistemas, a mortalidade é de 60%; se a disfunção é de três ou mais órgãos ou sistemas por mais de 1 semana, a mortalidade é de 98%.[6] Em pacientes traumatizados, a SDMOS representa a principal causa de óbito dos que sobrevivem à reanimação inicial[8] e

está relacionada com 10 a 20% de todas as mortes por trauma.

Capítulo 417

Síndromes Coronarianas Agudas com Supradesnível do Segmento ST

Edson Stefanini e Andréa de Medeiros Matsushita

Definição

As síndromes coronarianas agudas (SCA), também denominadas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, referem-se ao conjunto de manifestações clínicas que refletem isquemia ou necrose miocárdica. Incluem-se entre elas a angina instável, o infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSST ou SCASST) e o infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMST ou SCAST) objeto deste capítulo. Destaca-se assim a importância do eletrocardiograma (ECG) inicial na conceituação desses eventos isquêmicos.

Classicamente, a definição de infarto agudo do miocárdio (IAM) obedecia aos critérios da Organização Mundial da Saúde:

- História clínica de desconforto precordial sugestivo de isquemia
- Alterações em traçados seriados do ECG
- Aumento e queda das enzimas cardíacas.

Com a possibilidade de se determinar marcadores de lesão miocárdica mais sensíveis e específicos, como as troponinas, foi proposta uma redefinição para o diagnóstico de IAM. Conforme esses novos critérios, define-se IAM quando houver elevação e redução gradual das troponinas no sangue ou aumento e diminuição mais rápidos da fração MB da creatinoquinase com, pelo menos, uma das seguintes ocorrências:

- Sintomas isquêmicos
- Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG
- Alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST).

Epidemiologia

As doenças cardiovasculares resultam em mais de 19 milhões de mortes por ano no mundo, sendo a doença coronariana responsável pela maioria dessas mortes. As SCAST, em particular, continuam sendo um grave problema de saúde pública tanto em países industrializados como naqueles em desenvolvimento, apesar dos importantes avanços no diagnóstico e tratamento nas últimas décadas.[1] Há uma nítida tendência à redução no número de internações hospitalares por SCAST e aumento de internações por SCASST, explicando uma apreciável queda da mortalidade nas últimas décadas.[2]

Estima-se que são atendidos anualmente nas salas de emergência dos EUA 5 a 8 milhões de indivíduos com dor no peito ou outros sintomas sugestivos de isquemia miocárdica aguda (que correspondem a 5 a 10% dos atendimentos de emergência daquele país). Metade a dois terços desses pacientes não confirmam diagnóstico de causa cardíaca para a dor torácica.

A cada ano, cerca de 800.000 indivíduos nos EUA apresentam SCAST e cerca de 213.000, aproximadamente a quarta parte destes, morrem. Pelo menos metade dos pacientes morre na primeira hora do início dos sintomas, antes de chegar ao hospital. Muitos sobreviventes desenvolvem quadro de piora funcional, sintomas de angina e piora na qualidade de vida.

Estima-se que no Brasil ocorram 300.000 a 400.000 novos casos de infartos a cada ano.

Etiopatogenia

Quase todas as manifestações clínicas de SCA são decorrentes de aterosclerose coronariana, em geral apresentando trombose coronariana sobreposta.[1] A ruptura é o tipo mais comum de complicação da placa aterosclerótica, ocorrendo em cerca de 70% dos infartos fatais e/ou mortes súbitas coronarianas. A patologia das lesões coronarianas responsáveis pelo IAM envolve as seguintes opções:

- Placas rotas (< 70%)
  - Estenóticas (< 20%)
  - Não estenóticas (< 50%)
- Placas não rotas (< 30%).

O estreitamento lento e gradual de uma artéria coronariana epicárdica pode progredir até sua completa oclusão, mas não costuma precipitar o IAM, provavelmente em virtude do desenvolvimento de rica rede de circulação colateral. Após a ruptura da placa, ocorre exposição de substâncias que promovem agregação e ativação plaquetária, geração e formação do trombo. Nas SCASST (angina instável ou IAMSST), o trombo se desfaz de maneira espontânea, restabelecendo precocemente o fluxo coronariano. Já nas SCAST, o trombo é rígido, ocluindo a coronária e provocando desequilíbrio persistente e intenso entre a oferta e o consumo de oxigênio, ocasionando a necrose miocárdica.

Muitas vítimas das doenças coronarianas, até então aparentemente saudáveis, morrem subitamente sem sintomas prévios. Ainda não somos capazes de identificar as vítimas antes que os sintomas ocorram. O reconhecimento do papel das placas vulneráveis tem oferecido novas oportunidades no campo da medicina cardiovascular. Os conhecimentos atuais possibilitam concluir que:

- Placas propensas à ruptura não são somente as vulneráveis. Todos os tipos de placas ateroscleróticas com alta probabilidade de complicações trombóticas e progressão rápida deveriam ser consideradas vulneráveis
- Placas vulneráveis não são os únicos fatores culpados pelo desenvolvimento das SCA: angina instável, IAM e morte súbita. O sangue vulnerável (predisposto à trombose) e o miocárdio vulnerável (predisposto à arritmia fatal) desempenham um importante papel na evolução. O termo *paciente vulnerável* pode ser, então, mais apropriado e ser proposto para a identificação de sujeitos com alta probabilidade de desenvolver eventos cardíacos em um futuro próximo
- Um método quantitativo para estimar o risco cumulativo de pacientes vulneráveis precisa ser desenvolvido e incluir variáveis com base na placa, no sangue e no miocárdio vulnerável.

Algumas características têm sido propostas como critérios para identificar as placas vulneráveis:

- Critérios maiores:
  - Inflamação ativa (monócitos/macrófagos e, às vezes, infiltrado de células T)
  - Capa fina com grande núcleo lipídico
  - Exposição endotelial com agregação plaquetária superficial
  - Fissura da placa
  - Estenose > 90%
- Critérios menores:
  - Nódulo superficial calcificado
  - Tonalidade amarelo-brilhante
  - Hemorragia intraplaquetária
  - Disfunção endotelial
  - Remodelamento externo (positivo).

A existência de um desses ou sua combinação pode significar risco aumentado para complicações da placa.

Fisiopatologia

A cessação abrupta do fluxo sanguíneo coronariano na região do miocárdio nutrida pela artéria correspondente causa isquemia e necrose, envolvendo parcial ou totalmente a espessura da parede ventricular.

Em experimentos animais, demonstrou-se que a evolução da isquemia para necrose miocárdica é um processo dinâmico e temporal. Adjacente à área de necrose encontra-se miocárdio isquêmico com grande potencial de viabilidade. A progressão da necrose se dá como verdadeira "onda", caminhando pela espessura da parede do ventrículo do endocárdio para o epicárdio (Figura 417.1). A restituição precoce do fluxo coronariano reperfundindo a área infartada preserva o tecido isquêmico, porém viável, reduzindo a extensão da necrose.[3] Daí a importância de se instituir precocemente a terapia de reperfusão nas SCAST. A progressão da necrose e, por conseguinte, a extensão do IAM dependerão do fluxo coronariano residual, de circulação colateral para a área afetada, de fatores hemodinâmicos (hipotensão, taquicardia, elevação da pressão de enchimento ventricular) e, provavelmente, da lesão celular provocada pela reperfusão.

Do ponto de vista patológico, pode-se classificar o IAM em dois grupos: o infarto transmural, que atinge toda a espessura da parede ventricular, e o subendocárdico, que fica restrito ao seu terço interno.

Diagnóstico

Importância do diagnóstico precoce

A melhor terapia para o paciente com SCAST é tempo-dependente. Todo o arsenal farmacológico e a avançada tecnologia colocada à nossa disposição perdem sua efetividade à medida que o tempo passa e não se tem uma definição adequada do quadro clínico. Assim, quanto mais precoce e seguro for o diagnóstico, melhor será a estratégia terapêutica, reduzindo a morbimortalidade. No SCAST, isso está claramente demonstrado há duas décadas. Por outro lado, também está claro que o risco de óbito no paciente liberado do serviço de emergência com infarto é o dobro do habitual.

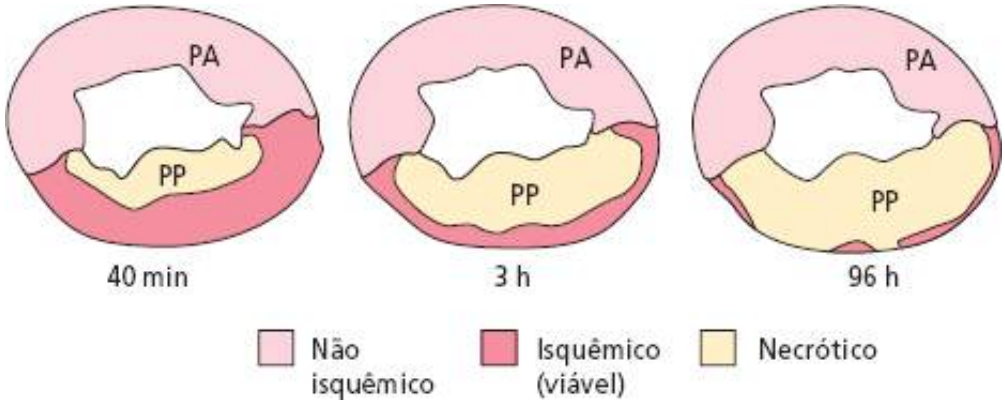

Figura 417.1 Progressão da necrose através da espessura da parede do ventrículo esquerdo, da região endomiocárdica para o subepicárdio. Influência da reperfusão precoce.[4] PA = músculo papilar anterior; PP = músculo papilar posterior.

O melhor desempenho no atendimento de emergência com a disseminação do conceito da unidade de dor torácica, adotando-se protocolos de atendimento, treinando-se os profissionais envolvidos, integrando os diferentes métodos diagnósticos e implementando a terapia adequada, tem levado a experiências muito edificantes. Essa estratégia tem propiciado melhora na qualidade do tratamento, com consequente redução da morbimortalidade e significativa redução dos custos.

Fatores predisponentes ou desencadeantes

Pelo menos cerca de 50% dos pacientes com manifestações clínicas compatíveis com IAM relatam algum fator desencadeante como, por exemplo, exercícios extenuantes em indivíduo não habituado a realizá-lo ou desenvolvido em situação de grande estresse emocional e aumento súbito de consumo de oxigênio pelo miocárdio na existência de obstrução coronariana grave, entre outros.

Algumas situações clínicas podem ser relacionadas como desencadeantes de infarto em portadores de doença

coronariana grave: quadros anginosos instáveis no período intra ou pós-operatório de cirurgia não cardíaca, redução acentuada da perfusão coronária nos quadros de choque com hipovolemia extrema, demanda miocárdica excessiva de oxigênio secundária a estenose aórtica, febre, taquicardia, hipoxemia extrema, tromboembolismo pulmonar, hipoglicemia, ação de medicamentos como os vasoconstritores ou drogas ilícitas como a cocaína.

Anamnese

A dor torácica é a principal manifestação clínica da SCAST. É graduada de 1 a 10, sendo o valor 10 indicativo de dor torácica muito intensa, como ocorre habitualmente. Pode ser caracterizada como aperto, peso, constrição, ardência, queimação acentuada ou mesmo em facada. Em geral, ocorre em repouso, mas às vezes é desencadeada durante esforço físico ou estresse, como já mencionado. Enquanto na angina instável os episódios de dor são repetitivos, costumam durar menos de 20 min e cessam espontânea ou rapidamente com a utilização de nitrato sublingual, na SCAST o episódio de dor é mais prolongado, com duração de 20 min ou mais, podendo durar horas, é mais intenso e quase sempre acompanhado de sudorese, palidez, náuseas e vômitos.

No quadro clínico clássico de IAM, a dor se caracteriza pela localização precordial ou retroesternal, com irradiação para os membros superiores (em geral o esquerdo), mandíbula, pescoço e/ou região dorsal. Com frequência, a dor se localiza na região do epigástrio, irradiando-se para a face anterior do tórax, confundindo-se com manifestações do trato digestivo alto como dispepsia, gastrite, colecistopatia ou úlcera péptica. Náuseas e vômitos em consequência da ativação vagal ou do reflexo de Bezold-Jarisch contribuem ainda mais para a dificuldade diagnóstica. Esse quadro clínico ocorre frequentemente nos infartos de parede inferior.

Algumas vezes, a apresentação clínica é atípica, com existência ou não de sintomas de desconforto, peso ou mal-estar torácico indefinido, sudorese e fraqueza sem causa aparente. Essas formas de apresentação são frequentes sobretudo em idosos, diabéticos, mulheres e portadores de insuficiência cardíaca. Vale lembrar que algumas condições clínicas como confusão mental, dispneia, edema agudo do pulmão, síncope, parada cardíaca e tromboembolismo arterial cerebral ou periférico podem ter o IAM como substrato patológico, mesmo quando não há dor torácica.[1]

Os antecedentes pessoais e familiares, assim como o levantamento completo sobre a existência de fatores de risco para *doença aterosclerótica*, podem contribuir para a valorização da dor torácica como manifestação de isquemia miocárdica na avaliação inicial. Entre eles, destacam-se os não modificáveis, como hereditariedade, sexo e idade, e os modificáveis, como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e sedentarismo. O diabetes e a história de doença coronariana prévia reforçam, em particular, a possibilidade diagnóstica de evento isquêmico miocárdico agudo, como também o uso prévio de medicações anti-isquêmicas é um indicador valioso.

É importante enfatizar que a existência de fatores de risco, por si só, tem pouco poder para discriminar a origem da dor torácica e viabilizar um diagnóstico diferencial. É de suma importância a caracterização da dor ou do desconforto torácico e de todo o conjunto de informações, inclusive os dados do ECG, para o diagnóstico correto de SCAST.

Exame físico

O exame físico inicial dirigido para o sistema cardiovascular e neurológico, embora sumário, é fundamental antes de qualquer atitude terapêutica. Uma propedêutica mais detalhada auxiliará na detecção das repercussões hemodinâmicas do infarto agudo e no diagnóstico diferencial. Os principais focos de atenção na avaliação de admissão do paciente com suspeita de IAM são:[2]

- Vias respiratórias, respiração e circulação
- Sinais vitais
- Existência ou não de estase jugular
- Ausculta pulmonar: estertores
- Ausculta cardíaca: sopros, B3
- Sinais sugestivos de acidente vascular cerebral
- Existência, assimetria ou inexistência de pulsos
- Sinais de choque.

O paciente com SCAST costuma evidenciar fácies de dor, inquietação, apreensão, palidez, sudorese, extremidades frias, náuseas e vômitos. Essas manifestações clínicas melhoram com o desaparecimento da dor graças à redução da hiperestimulação simpática.

Dependendo do grau de comprometimento da função ventricular esquerda pelo episódio isquêmico, o paciente pode apresentar graus variáveis de desconforto respiratório e tosse, procurando manter-se na melhor posição com o tórax elevado. Nos quadros mais graves de disfunção ventricular esquerda que evoluem com choque cardiogênico, o paciente apresenta-se pálido, com sudorese fria e extremidades cianóticas, com algum grau de perturbação do sensório.

A frequência cardíaca geralmente estará elevada enquanto o paciente permanecer com dor e ansioso, melhorando após o tratamento inicial. A frequência cardíaca muito baixa está associada a bradiarritmia. A maioria dos pacientes apresenta extrassístoles na fase inicial e, algumas vezes, taquiarritmias.

A pressão arterial sistêmica pode estar normal, alta ou baixa. Mesmo o paciente normotenso pode apresentar níveis pressóricos elevados em uma fase inicial, pela descarga adrenérgica decorrente de dor intensa, voltando aos níveis normais após receber os primeiros medicamentos. Um quadro de hipotensão pode significar evolução para choque cardiogênico quando houver áreas de extensa necrose ou for transitório, associado a bradicardia, no infarto de parede inferior, por ativação do reflexo de Bezold-Jarisch.[1] A hipotensão e o baixo débito cardíaco na ausência de sinais de congestão pulmonar podem estar associados a infarto do ventrículo direito, desidratação, hipovolemia ou uso de medicamentos: opiáceos, vasodilatadores, betabloqueadores ou estreptoquinase.[3]

Estase jugular pode estar associada a insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico na vigência de hipotensão e hipoperfusão periférica. Uma importante estase jugular sem estertores pulmonares no infarto de parede inferior sugere insuficiência de ventrículo direito secundária a isquemia ou necrose.

A avaliação dos pulsos carotídeos e periféricos, se presentes e simétricos, assim como a sua intensidade, é fundamental para o diagnóstico diferencial com a dissecção aórtica aguda.

Ainda na avaliação dos sinais vitais, o paciente pode estar com temperatura de 38 a 39°C nas primeiras 24 ou 48 h em consequência de manifestações sistêmicas da necrose miocárdica. A manutenção de um quadro febril após 3 ou 4 dias de evolução pode estar relacionada com um foco infeccioso.

A ausculta cardíaca pode, rapidamente, revelar bradi ou taquiarritmia. Terceira bulha e ritmo de galope são compatíveis com disfunção do ventrículo esquerdo, enquanto a quarta bulha significa redução da complacência ventricular relacionada com o episódio isquêmico. A ausculta de sopro sistólico precordial indica a possibilidade de complicações mecânicas do IAM, como disfunção do músculo papilar e comunicação interventricular. Um sopro diastólico no foco aórtico torna possível suspeitar de dissecção aórtica aguda. Sinais de tamponamento cardíaco, como hipofonese de bulhas cardíacas, estase jugular importante e sinais de baixo débito, podem significar ruptura miocárdica.

A ausculta pulmonar pode identificar estertores úmidos em bases, significando algum grau de estase pulmonar por insuficiência sistólica ou redução da complacência do ventrículo esquerdo. Sibilos, tosse com secreção rósea ou mesmo hemoptise, além de terceira bulha cardíaca, são compatíveis com insuficiência ventricular esquerda com edema agudo de pulmão.

Após as primeiras horas, com o desaparecimento ou alívio da dor, o exame físico pode ser absolutamente normal, sobretudo se não estiverem ocorrendo complicações do infarto.

A pesquisa de desorientação cognitiva – perda de memória, disartria, afasia ou detecção de um distúrbio motor ou sensitivo em exame neurológico básico – é de importância fundamental antes da administração de medicamento fibrinolítico.[2]

Diagnóstico diferencial

Com as informações obtidas na história clínica e no exame físico, é possível suspeitar de alguns diagnósticos diferenciais do IAM e orientar para a realização de exames subsidiários. Dentre os diagnósticos diferenciais mais importantes, destacam-se:

- Dissecção aórtica aguda, suspeitando-se sempre de assimetria de intensidade ou mesmo desaparecimento de pulsos periféricos

- Pericardite ou miopericardite, quando se constata um atrito pericárdico
- Tromboembolismo pulmonar, em pacientes com intensa dispneia e fatores de risco importantes para essa afecção
- Quadros digestivos altos como colecistite aguda, úlcera gastroduodenal e abdome agudo de diferentes causas, em que o exame clínico abdominal cuidadoso é de extrema importância.

Eletrocardiograma

O ECG de 12 derivações deve ser realizado e interpretado por médico experiente em, no máximo, 10 min após a chegada do paciente ao local do atendimento. Esse exame é o centro da decisão da conduta terapêutica em virtude da forte evidência de que a elevação do segmento ST identifica os pacientes que serão beneficiados pela terapia de reperfusão. É importante lembrar que o tempo é fator determinante para a redução da morbimortalidade com esse tipo de tratamento. O primeiro traçado pode não ser diagnóstico em 20 a 40% dos casos, em razão de distúrbios de condução como bloqueio de ramo esquerdo, infartos prévios, sobrecargas ventriculares, eventual atraso no aparecimento das alterações eletrocardiográficas ou ainda se o paciente for atendido tardiamente. Se o ECG inicial não for diagnóstico de IAM e o paciente permanecer sintomático e com alto grau de suspeita clínica, traçados seriados com intervalo de 5 a 10 min devem ser realizados. O monitoramento contínuo do segmento ST em 12 derivações possibilita a detecção de desnível do segmento ST no período de observação.

No infarto com oclusão coronária e necrose miocárdica transmural com consequente desenvolvimento de onda Q, a principal anormalidade aguda é o supradesnível do segmento ST de, pelo menos, 1 mm em derivações periféricas e 2 mm nas derivações precordiais, correspondentes à região miocárdica afetada pela isquemia aguda (Tabela 417.1).

Nas horas ou dias que se seguem, há redução do supradesnível, crescimento de ondas Q e progressiva inversão das ondas T (Figura 417.2).

Tabela 417.1 Localização do infarto agudo do miocárdio (IAM) no eletrocardiograma, no ecocardiograma (ECO), e relação com a coronária responsável pelo infarto.

Local do IAM	Supra do ST	Local ECO	Coronária
Anterior	V1-4	Apical e anterosseptal média	ADA
Anterior extenso	V1-6 (D1, AVL)	Apical e anterosseptal	ADA
Inferior	D2, D3, AVF	Inferior (e dorsal)	ACD/ACx
Posterior	V7-8 infra V1-V4	Posterior e/ou lateral	ACx/ACD
Lateral alto	D1, AVL	Lateral e/ou dorsal	ACx
Ventrículo direito	DV3-DV4	Posterior e lateral do ventrículo direito	ACD

CD = artéria coronária direita; ACx = artéria circunflexa; ADA = artéria descendente anterior; ECO = ecodopplercardiograma.

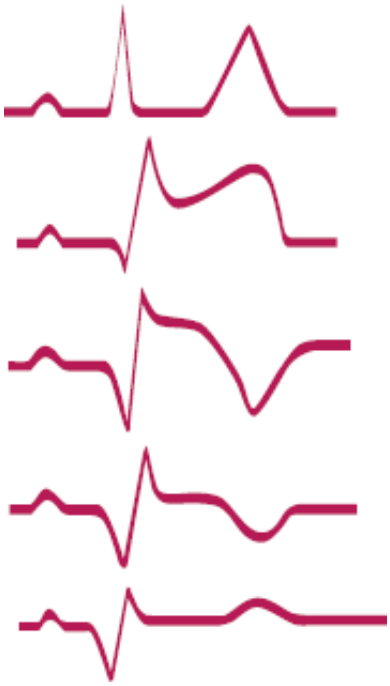

Figura 417.2 Evolução eletrocardiográfica típica de infarto com onda Q.

Ao contrário do que se acreditava no passado, onda Q no ECG nem sempre significa que o infarto é transmural. Da mesma maneira, sua ausência não identifica, necessariamente, infarto não transmural ou subendocárdico. A onda Q pode não estar presente pela falta de sensibilidade do método em detectar áreas de necrose miocárdica em regiões "silenciosas" como as paredes dorsal e lateral do ventrículo esquerdo.

As 12 derivações, portanto, podem não ser suficientes para o diagnóstico de infartos na localização dorsal ou lateral, secundários à oclusão da artéria circunflexa. O mesmo ocorre com o infarto de ventrículo direito. Para o diagnóstico deste, é fundamental que se acrescentem as derivações V_3R e V_4R e, para a localização da necrose em região dorsal do ventrículo esquerdo, as derivações V_7 e V_8. Assim, todo ECG realizado em pacientes com infarto inferior deve conter essas derivações. O supradesnível de ST em V_3R e V_4R diagnostica o infarto de ventrículo direito com sensibilidade de 100% e especificidade de 87%.[5] Esse tipo de alteração quase nunca está presente após 12 h do infarto. O supradesnível de ST em V_1 associado ao supradesnível em D_2, D_3 e AVF, com supradesnível de ST em D_3 maior que em D_2, contribuem para o diagnóstico de oclusão proximal de artéria coronariana direita e infarto do ventrículo direito. A realização de derivações adicionais traz subsídios não só para o diagnóstico, como também para o direcionamento terapêutico (p. ex., indicação de terapia fibrinolítica ou não indicação de nitrato no infarto de ventrículo direito).

Distúrbios de condução de ramo

Diferentemente do que acontece com o bloqueio de ramo direito, as alterações de ST e T associadas ao bloqueio de ramo esquerdo dificultam o diagnóstico de IAM.

Sgarbossa *et al.*,[6] em 1996, estabeleceram um algoritmo com base em três critérios, com alta especificidade (90%) e baixa sensibilidade (50%) (Tabela 417.2). Esses critérios foram posteriormente validados em estudo que demonstrou concordância diagnóstica entre cardiologistas e emergencistas.

Tabela 417.2 Algoritmo para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio na vigência de bloqueio de ramo esquerdo.[7]

Alterações no segmento ST (no ponto J)	Número de pontos
Supradesnível de ST > 1 mm V5, V6 em concordância com QRS/T	5
Infradesnível de ST > 1 mm em V1, V2 e V3 em concordância com QRS/T	3
Supradesnível de ST > 5 mm em V1, V2 e V3 em discordância com QRS/T	2

3 pontos apresentam especificidade de 90% para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, e 2 pontos, especificidade

de 80%.

A rápida evolução do ECG nas primeiras horas, com reversão do supradesnível do segmento ST, sugere reperfusão miocárdica espontânea, produzida por fármacos (vasodilatadores, trombólise) ou cateterismo (angioplastia/*stent*). A normalização do supradesnível de ST é um excelente indicador da perfusão tecidual restabelecida após terapia de reperfusão. A ausência de regressão do supradesnível de ST após 90 min da infusão do fibrinolítico orienta para a realização de angioplastia coronariana percutânea de salvamento. Por outro lado, a regressão de 70% do supradesnível de ST na derivação em que a elevação foi máxima revela uma perspectiva de boa evolução clínica.[8] Também a inversão precoce das ondas T nos traçados eletrocardiográficos evolutivos nas primeiras 4 h de evolução indica, com grande probabilidade, êxito do tratamento de reperfusão.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais devem ser realizados como parte do acompanhamento dos pacientes com SCAST, porém não devem atrasar a implementação da terapia de reperfusão.

Marcadores de necrose miocárdica

Os marcadores de lesão miocárdica atualmente disponíveis começam a elevar-se na circulação sanguínea após o tempo ideal de reperfusão e são essenciais para o diagnóstico do infarto.

Os marcadores cardíacos (creatinoquinase [CK] e especialmente a fração MB da creatinoquinase [CK-MB], troponinas cardíacas específicas I e T e mioglobina) são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto agudo, estimar sua extensão, fazer o diagnóstico de reinfarto, infarto tardio e de êxito do tratamento de reperfusão.

Embora a CK total seja um marcador de necrose miocárdica bastante sensível, apresenta pequena especificidade devido à sua alta concentração no músculo esquelético. A isoenzima CK-MB é mais adequada, pois tem maior concentração no músculo cardíaco que no esquelético, conferindo-lhe maiores sensibilidade e especificidade principalmente quando medida a CK-MB massa. Níveis elevados de CK-MB podem decorrer de problemas intrínsecos aos testes laboratoriais, a lesões miocárdicas na cirurgia cardíaca, a doenças associadas que diminuem o *clearance* de proteínas, à liberação de tecidos necróticos com níveis elevados da enzima, a lesões musculares periféricas agudas e crônicas e ao uso de certos medicamentos e drogas ilícitas. A CK-MB eleva-se na circulação entre 3 e 6 h após o início dos sintomas, atinge o pico entre 16 e 24 h e normaliza-se entre 48 e 72 h. Considera-se diagnóstico de IAM níveis de CK-MB atividade acima de 5,0 e de CK-MB massa que é mais sensível e específica, além de mais rapidamente dosada, níveis acima de 2,5.

As troponinas cardíacas I e T, diretamente ligadas ao complexo contrátil celular, não costumam ser detectadas no sangue de indivíduos normais, a definição de valor anormalmente elevado é o valor que excede 99% da referência do grupo controle. Em vista da especificidade quase absoluta para tecido miocárdico e da sua alta sensibilidade para necrose miocárdica em zonas microscópicas, o American College of Cardiology e a European Society of Cardiology declararam as troponinas cardíacas como marcadores biológicos preferenciais para o diagnóstico de IAM. São específicas para o diagnóstico de infarto agudo e não para isquemia miocárdica Elevam-se em 4 a 8 h, após o início dos sintomas; atingem o pico em 36 a 72 h, e normalizam-se em 5 a 14 dias após o evento agudo.

A mioglobina é uma proteína de baixo peso molecular encontrada nos músculos esquelético e cardíaco. Não é específica para o músculo cardíaco, mas é liberada mais rapidamente pelo miocárdio infartado que a CK-MB, podendo ser detectada 2 h após o início dos sintomas de IAMST. Não é utilizada na prática por seu rápido desaparecimento da circulação e baixa especificidade.

A CK-MB é útil para o diagnóstico de reinfarto porque sua curva de elevação e queda é mais rápida. Uma queda interrompida dos seus níveis, seguida por nova elevação em seus valores, faz o diagnóstico, de maneira não invasiva, de novo infarto. As troponinas cardíacas não se prestam a esse papel, uma vez que seus níveis ficam elevados por 7 a 10 dias (no caso da troponina I) e 10 a 14 dias (no caso da troponina T), o que facilita o diagnóstico tardio de IAM.

A Tabela 417.3 apresenta, de modo resumido, a evolução temporal dos níveis séricos dos marcadores de lesão cardíaca na SCAST.

Métodos de imagem

Assim como os exames laboratoriais, os métodos de imagem não devem retardar a terapia de reperfusão.[2] No entanto, são obrigatórios antes da infusão de fibrinolíticos, se houver suspeita de dissecção aguda de aorta.

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é um exame simples, de baixo custo e pode ser realizado à beira do leito. Pacientes com SCAST devem ser submetidos à realização de radiografia de tórax na sala de emergência ou na unidade de terapia intensiva.

Ecocardiograma

O ecocardiograma, transtorácico e/ou transesofágico, realizado com aparelho portátil, à beira do leito, é útil nos casos em que não é clara a diferenciação do quadro com relação à dissecção de aorta, antes que seja implementada a terapia de reperfusão (principalmente se for escolhida e reperfusão por fármaco: fibrinólise). O ecocardiograma também auxilia no diagnóstico do quadro isquêmico agudo nos casos de dor precordial, com diagnóstico eletrocardiográfico prejudicado por bloqueio do ramo esquerdo ou pela existência de marca-passo definitivo. Também é útil quando o infarto se localiza na parede posterior e o ECG apresenta infradesnível de ST na parede anterior. Trata-se de um exame fundamental para esclarecimento diagnóstico na suspeita de complicação mecânica.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética do tórax

Ambas podem ser úteis para elucidar quadros de precordialgia e suspeita clínica de quadros como dissecção de aorta e tromboembolismo pulmonar, em que o ECG é pouco elucidativo ou normal. Destaque-se ainda o papel da ressonância magnética na avaliação da viabilidade miocárdica pós IAM.

Cinecoronariografia

Embora, na prática, esse exame seja realizado com grande frequência, ainda na fase intra-hospitalar, não há consenso nas diretrizes internacionais quanto à indicação indiscriminada de cinecoronariografia a todos os pacientes pós-infarto. No entanto, há forte recomendação para essa investigação invasiva em pacientes de alto risco: aqueles com isquemia espontânea ou induzida por testes provocativos, quando houver instabilidade hemodinâmica, com insuficiência cardíaca ou fração de ejeção abaixo de 40% ou arritmias ventriculares malignas.[9]

Tabela 417.3 Biomarcadores frequentemente utilizados para avaliação de pacientes com SCAST.

Biomarcador	Tempo inicial de elevação	Tempo médio de pico de elevação (sem reperfusão)	Tempo de retorno aos valores normais
CK-MB	3 a 12 h	24 h	48 a 72 h
TnI	3 a 12 h	24 h	5 a 10 dias
TnT	3 a 12 h	12 h a 2 dias	5 a 14 dias

CK-MB = isoenzima da creatinoquinase; TnI = troponina; TnT = troponina T; SCAST = síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST.

Prognóstico

A avaliação clínica e o ECG de admissão viabilizam estratificação prognóstica já no atendimento inicial. Essa avaliação é importante, uma vez que a definição da estratégia terapêutica com maior ou menor complexidade depende das repercussões clínicas do infarto e do risco de óbito do paciente.

Com base na ausculta pulmonar e cardíaca, há quase quatro décadas, Killip e Kimball propuseram uma classificação prognóstica dos pacientes com IAM cujo valor se mantém mesmo na era da reperfusão[7] (Tabela 417.4).

Com base na detecção de fatores preditivos independentes de mortalidade em 30 dias de acompanhamento em uma população de cerca de 15.000 portadores de SCAST submetidos à fibrinólise do estudo TIMI II, foi elaborado um índice, o *TIMI Risk Score*, para avaliação prognóstica rápida à beira do leito. Na Tabela 417.5 encontram-se os marcadores independentes de mortalidade aos 30 dias, com a respectiva pontuação; na Figura 417.3, verifica-se a probabilidade de morte aos 30 dias, de acordo com o número de pontos. Observa-se que o risco de morte aos 30 dias entre aqueles com escore acima de 8 pode ser 40 vezes maior que entre os que têm escore 0; constatou-se concordância excelente entre o escore de risco avaliado e as taxas de mortalidade observadas[10] (Tabela 417.5).

Tratamento

Abordagem no atendimento inicial

Diante de um paciente admitido no serviço de emergência com dor torácica suspeita de SCA pelas características da dor, os antecedentes de doença cardiovascular, a idade e os fatores de risco de doença aterosclerótica, uma sequência de medidas terapêuticas e diagnósticas deve ser tomada:

- Atenção aos sinais vitais pressão arterial e frequência cardíaca, além de criterioso exame físico
- Oxigênio por cateter nasal ou máscara
- Obtenção de acesso venoso e coleta de sangue para exames
- Monitoramento do ritmo cardíaco e da saturação de oxigênio não invasiva
- Administração de 200 mg de ácido acetilsalicílico VO
- Nitrato sublingual 5 mg (salvo contraindicações)
- Obtenção de ECG nos primeiros 10 min
- Administração intravenosa de morfina 2 a 4 mg quando a dor é muito intensa e não melhora com nitrato.

Monitoramento

O monitoramento contínuo do ritmo cardíaco possibilita detectar precocemente uma arritmia que pode causar instabilidade hemodinâmica, como fibrilação atrial, distúrbios de condução atrioventricular ou arritmias ventriculares que podem levar à morte. Possibilita ainda a detecção de desvios do segmento ST, revelando expansão do quadro isquêmico e determinando medidas intervencionistas mais precoces.

Tabela 417.4 Mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio, de acordo com a classificação de Killip.[7]

Classe (Killip)	Ausculta pulmonar e cardíaca	Mortalidade hospitalar (%)
I	Sem estertores e sem B_3	6
II	Estertores até metade dos pulmões com ou sem B_3	17
III	Estertores até ápice ou edema agudo de pulmão	38
IV	Choque cardiogênico	81

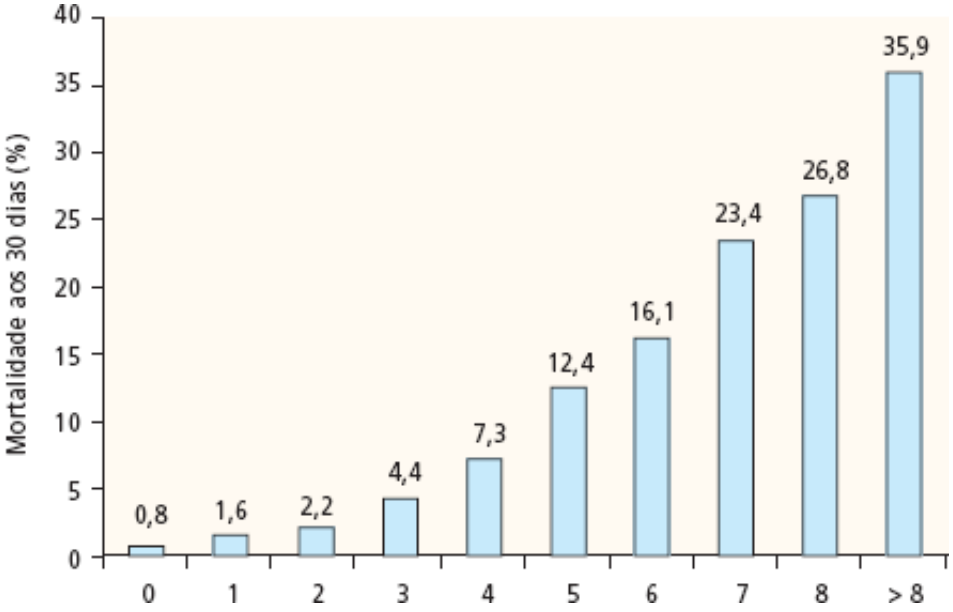

Figura 417.3 Risco de morte aos 30 dias em pacientes com IAM submetidos a trombólise, de acordo com o *TIMI Risk Score*.[11] IAM = infarto agudo do miocárdio.

Tabela 417.5 Fatores preditivos de morte 30 dias após infarto agudo do miocárdio e respectiva pontuação.

Idade entre 65 e 74 ou > 75 anos	2/3
Pressão arterial sistólica < 100 mmHg	3
Frequência cardíaca > 100 bpm	2
Killip II-IV	2
Supradesnível de ST em parede anterior ou bloqueio completo de ramo esquerdo	1
História de diabetes, hipertensão arterial ou angina	1
Peso < 67 kg	1
Início do tratamento em mais de 4 h	1

Escore de risco = 0; 14 pontos possíveis. (Fonte: Morrow *et al.*[10])

Oxigênio

O oxigênio sob máscaras ou cateter nasal (3 a 5 ℓ/min) é utilizado de rotina em todos os pacientes nas primeiras horas, exceto naqueles com doenças pulmonares retentoras de gás carbônico. Depois de 6 h, deverá ser mantido apenas nos pacientes com congestão pulmonar com saturação arterial de oxigênio abaixo de 90. Apesar de ser uma prática consagrada, não existe evidência definitiva de que a oxigenação leva à redução da morbimortalidade, a não ser se houver hipoxemia. No entanto, foi demonstrada experimentalmente redução da extensão da necrose com a administração de oxigênio.

Analgesia

A analgesia deve ser vigorosa na SCAST, pois a dor intensa exacerba a hiperatividade simpática com elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, dois fatores de aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A medicação de escolha deve ser a morfina, na dose de 2 a 4 mg IV, podendo-se acrescentar 2 a 8 mg a cada 5 a 15 min até a dose máxima de 25 a 30 mg. É importante estar atento para a possibilidade de hipotensão ou depressão respiratória.

Terapia farmacológica

Antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico

É o medicamento que apresenta as mais fortes evidências de que interfere de maneira benéfica no prognóstico precoce e na evolução tardia dos pacientes com SCA. Sua potente ação antiagregante plaquetária ocorre pela inibição da ciclo-oxigenase no metabolismo do ácido araquidônico, reduzindo a produção de tromboxano A2. Na SCAST, os benefícios do ácido acetilsalicílico foram claramente demonstrados no estudo ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), em que o efeito desse fármaco foi semelhante ao da estreptoquinase na redução da mortalidade. A associação dos dois medicamentos reduziu a mortalidade ao final de 5 semanas[12–14] em 42% com 2 $p < 0,00001$. A dose inicial recomendada em nosso meio é de 200 mg, preferencialmente mastigada, para que haja absorção sublingual rápida e, como manutenção, 100 a 200 mg/dia no almoço.[2,9]

Derivados tienopiridínicos

A ticlopidina e o clopidogrel são antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo adenosina difosfato (ADP), reduzindo a agregação das plaquetas. Agem ainda bloqueando parcialmente os receptores glicoproteicos IIb e IIIa, impedindo a sua ligação com o fibrinogênio. O efeito antiplaquetário dessas substâncias é bastante potente, mas seu início de ação é relativamente tardio (12 a 24 h), o que limita seu uso no atendimento inicial das SCA. Tanto a ticlopidina como o clopidogrel mostraram-se benéficos na prevenção secundária de eventos isquêmicos (acidente vascular cerebral – AVC ou IAM) em pacientes portadores de doença aterosclerótica de mais alto risco. Também se mostraram benéficos na prevenção de reoclusão de *stents* e de enxertos vasculares. O clopidogrel tem sido utilizado como medicamento preferencial devido a maior frequência dos efeitos colaterais com a ticlopidina, entre eles erupções cutâneas e diarreia, e os mais temidos, trombocitopenia e plaquetopenia.

Assim como foi demonstrado nas SCASST dois outros estudos mostraram os efeitos benéficos do clopidogrel, reduzindo reinfarto e óbito, quando associado ao ácido acetilsalicílico, no tratamento do paciente com IAM com supra de ST. No *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial* (CLARITY-TIMI 28),[11] foram estudados 3.500 pacientes tratados com fibrinolíticos e, no *Clopidogrel as Adjuntive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Miocardial Infarction* (COMMIT),[12] 45 mil pacientes tratados ou não com fibrinolíticos foram randomizados para AAS mais placebo ou AAS mais clopidogrel. Com essas evidências, sugere-se o acréscimo do clopidogrel com dose de ataque de 300 mg, exceto naqueles com mais de 75 anos, e manutenção de 75 mg/dia, à terapia antiplaquetária a todos os pacientes com IAM com supra de ST, principalmente àqueles tratados com fibrinolíticos e nas primeiras 12 h dos sintomas.[13]

De acordo com as diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento das SCAST, recomenda-se o clopidogrel em substituição ao ácido acetilsalicílico em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou com importantes sintomas gastrintestinais. Deverá ser mantido na alta hospitalar por 30 dias nos pacientes tratados com angioplastia e *stent* convencional e por 1 ano naqueles que receberam *stent* revestido com medicamento.[2,9,13]

Um novo tienopiridínico, o prasugrel, profármaco cujo metabólito ativo é também, como o clopidogrel, inibidor dos receptores P2Y12, foi testado em comparação contra clopidogrel no estudo TRITON que incluiu 13.608 pacientes com SCA com e sem supra de ST. O prasugrel na dose de ataque de 60 mg e manutenção de 10 mg/dia mostrou maior eficácia que o clopidogrel, com efeito inibidor da agregação plaquetária mais intenso e mais rápido, reduzindo a incidência do objetivo primário (óbito cardiovascular, reinfarto ou AVCI), embora com excesso de sangramento importante. Entre os pacientes de maior risco de sangramento e, portanto, nos quais o medicamento deve ser evitado, incluem-se os idosos, aqueles com antecedentes de AVC ou ataque isquêmico transitório e os de baixo peso. O benefício líquido quando se inclui, além do objetivo primário, a ocorrência de sangramento, também foi claramente favorável ao prasugrel em relação ao clopidogrel, tanto para SCA com supra como sem supra de ST. É importante destacar que no estudo TRITON o prasugrel foi estudado no contexto do tratamento intervencionista, não sendo indicado, portanto, em pacientes com SCA e estratégia inicial de tratamento clínico. No paciente indo para angioplastia primária, a diretriz europeia de 2012 recomenda prasugrel como indicação I b, à frente do clopidogrel.[14,15]

O ticagrelor é rapidamente absorvido após a administração oral e se liga ao receptor plaquetário P2Y12 de forma reversível, ao contrário do clopidogrel e do prasugrel. Não é um profármaco e não requer ativação metabólica. Tem efeito antiplaquetário mais consistente e rápido do que o clopidogrel. Após a dose de ataque de 180 mg, a inibição plaquetária máxima se dá em duas horas, atingindo 87%, e a reversão do seu efeito ocorre entre

4 e 72 h. Assim, esse medicamento deve ser utilizado na dose de 90 mg a cada 12 h. Alguns efeitos colaterais, não identificados com clopidogrel e prasugrel, são dispneia, bradicardia, elevação discreta do ácido úrico e da creatinina. No estudo PLATO, em SCA com e sem supra de ST, ficou evidente o maior benefício do ticagrelor em relação ao clopidogrel, associado ao ácido acetilsalicílico, atingindo o objetivo composto de redução de óbito, IAM não fatal e Acidente Vascular Cerebral. Houve ainda redução de óbito por qualquer causa no grupo que utilizou o ticagrelor, sem maior incidência de sangramentos significativos. O ticagrelor foi estudado no contexto do tratamento clínico ou por intervenção nas SCA, seja a AI ou o IAM, mas não foram incluídos pacientes submetidos ao tratamento de reperfusão com trombolíticos. Na Diretriz Europeia de 2012 o ticagrelor é considerado o medicamento de escolha em SCA para associação ao ácido acetilsalicílico, indicação I b, exceção aos pacientes submetidos ao uso de trombolítico, nos quais falta informação.[15,16]

Antitrombínicos

A formação do trombo sobre a fissura da placa aterosclerótica é desencadeada não apenas pela ativação e agregação plaquetária, como também pela produção local de trombina. Agindo sinergicamente, os dois mecanismos contribuem para ampliar o trombo sobre a placa, por isso é importante utilizar, além dos antiplaquetários, as heparinas nas SCA. As heparinas exercem seu efeito anticoagulante acelerando a ação da antitrombina circulante, precipitando a inibição do fator IIa (trombina) e dos fatores IXa e Xa. É importante lembrar que os antitrombínicos previnem a formação do trombo, mas não promovem a sua lise.

A HNF é uma mistura de cadeias com pesos moleculares que variam de 5.000 a 30.000 dáltons, com variáveis efeitos anticoagulantes. É administrada inicialmente em bolos de 5.000 U IV e, a seguir, em infusão contínua na dose aproximada de 30.000 U nas 24 h. A dose adequada de heparina deve ser ajustada pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que deve ser mantido em 1,5 a 2 vezes acima do valor basal. Além dos cuidados com sangramento, deve-se estar atento para a possibilidade de plaquetopenia (abaixo de 100.000 mℓ), que pode ocorrer em 1 a 5% dos pacientes entre a primeira e segunda semanas de tratamento, podendo ser reversível com a suspensão do medicamento.

Nos pacientes com SCAST, a heparina é recomendada em doses plenas para pacientes submetidos a terapia trombolítica com o ativador tecidual do plasminogênio (tPA, *tissue-type plasminogen activator*) ou tenecteplase (TNK-tPA). Não há obrigatoriedade da utilização da heparina nos pacientes que são tratados com a estreptoquinase, embora alguns estudos tenham demonstrado algum benefício do anticoagulante mesmo quando se utiliza esse trombolítico.[13] Outra importante indicação da heparina nos pacientes infartados, independentemente do tipo de trombolítico utilizado, inclui aqueles com maior risco de tromboembolismo sistêmico (infartos extensos ou em parede anterior atingindo a região apical e ainda na fibrilação atrial, história prévia de embolismo e constatação de trombose intracardíaca). A heparina SC é indicada para profilaxia também em pacientes com maior risco de trombose venosa profunda.[2,9]

As preparações de HBPM ou heparina fracionada apresentam peso molecular de 4.000 a 6.000 dáltons, têm perfil farmacocinético mais previsível, maior biodisponibilidade, meia-vida mais longa e maior facilidade de aplicação, já que utilizam a via subcutânea, dispensando a bomba de infusão contínua. Também não há necessidade de monitoramento da dose com o TTPA em virtude de sua ação preferencial sobre o fator Xa. Estão disponíveis para uso em nosso meio a enoxaparina, cuja dose é de 1 mg/kg a cada 12 h, e a nadroparina, na dose de 0,4 a 0,8 mℓ a cada 12 h. Nas SCASST, tem-se demonstrado que a eficácia da HBPM é igual ou mesmo superior à da HNF para reduzir eventos como infarto, óbito ou angina recorrente. Nas SCAST, a HBPM é hoje recomendada no tratamento adjuvante ao fibrinolítico, com base no estudo *Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction* (EXTRACT-TIMI 25).[17] Comparou-se a enoxaparina à HNF em 20.506 pacientes tratados com trombólise. Ocorreu uma significativa redução do risco relativo do objetivo composto: morte ou reinfarto entre aqueles que receberam enoxaparina (9,9%) em relação aos que utilizaram HNF (12,0%) ($p < 0,001$). Os benefícios da enoxaparina ocorreram tanto em pacientes tratados com tPA ou TNK quanto entre os que receberam estreptoquinase. Parece, portanto, razoável admitir que a HBPM é superior à HNF também para o tratamento das SCAST. O estudo *Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic: TNK-tPA* (ASSENT-III PLUS), avaliando a eficácia e a segurança da TNK-tPA em associação a HNF ou HBPM no atendimento pré-hospitalar, mostrou maior incidência de hemorragia intracraniana em pacientes acima de 75 anos que utilizaram HBPM, alertando para um ajuste da dose de enoxaparina nessa população.[18]

A dose recomendada de enoxaparina aos pacientes com IAM com supra de ST é de 1 mg/kg de peso, de 12 em

12 h, precedida de *bolus* intravenoso (IV) de 30 mg. Os pacientes com 75 anos ou mais não devem receber dose de ataque, e a dose subcutânea deve ser de 0,75 mg/kg a cada 12 h. Quando o *clearance* de creatinina for igual ou inferior a 30, não deve ser feita dose de ataque, devendo-se reduzir a dose subcutânea para 1 mg/kg a cada 24 h.

Anti-isquêmicos

Nitratos

Embora não se tenham demonstrado resultados estatísticos significantes de redução de mortalidade ou incidência de infarto com o uso dessa medicação, os nitratos são largamente utilizados nos quadros isquêmicos miocárdicos reduzindo a sintomatologia. Nas SCAST, estudos multicêntricos não demonstraram redução de mortalidade entre os pacientes que utilizaram nitratos.[19] Vários são os efeitos benéficos demonstrados com a ação desses medicamentos: redução da pré-carga e da pós-carga, reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio; vasodilatação arterial; melhora do fluxo colateral; diminuição do vasospasmo coronariano e potencial inibição da agregação plaquetária.

As recomendações atuais para o uso de nitrato nas SCAST são:[2,20]

- No atendimento inicial após a realização do ECG, o nitrato deve ser administrado na forma sublingual (dinitrato de isossorbida 5 mg, mononitrato de isossorbida 5 mg ou nitroglicerina 0,4 mg), respeitando-se as contraindicações. Após 5 a 10 min, realiza-se novo ECG com a finalidade de verificar possível regressão do supradesnível de ST caracterizando um quadro de espasmo coronariano
- A administração intravenosa por infusão contínua deverá ser mantida principalmente se o paciente estiver hipertenso ou com congestão pulmonar. Utiliza-se nitroglicerina na dose de 10 mg/min, aumenta-se 10 mg a cada 5 a 10 min até o máximo de 100 mg/min, tendo-se o cuidado de monitorar a pressão arterial e a frequência cardíaca, evitando-se taquicardia reflexa ou hipotensão acentuada (nos normotensos, no máximo 10%; nos hipertensos, 30% na redução da pressão sistólica). Em nosso meio, a substância mais utilizada é o mononitrato, na dose de 20 mg IV contínua a cada 8 h. Após 24 a 48 h, a administração intravenosa deve ser substituída pela via oral, com intervalo livre de pelo menos 8 a 12 h para evitar tolerância. A manutenção do nitrato após 48 h só se justifica quando persiste o quadro anginoso ou na vigência de congestão pulmonar.

Entre as contraindicações para o uso de nitratos incluem-se:

- Hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg)
- IAM que compromete o ventrículo direito (atenção aos infartos de parede inferior do ventrículo esquerdo)
- Uso de sildenafila nas últimas 24 h, pelo risco de hipotensão grave.

Betabloqueadores

Os efeitos benéficos dessas substâncias nas SCA resultam da diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio, controlando a frequência cardíaca, a pressão arterial e reduzindo a contratilidade. Entre os pacientes com angina instável, verifica-se redução na evolução para infarto. Entre os portadores de SCAST que recebem betabloqueadores nas primeiras 12 h, em especial aqueles com isquemia contínua ou recorrente, hipertensão arterial, taquicardia e taquiarritmia, independentemente do uso de trombolíticos ou angioplastia primária, ocorre redução da área de necrose, da incidência de ruptura de parede, de morte súbita, reinfarto e mortalidade global.[20,21]

Os betabloqueadores devem ser utilizados preferencialmente por via oral iniciando-se no momento em que o paciente estiver estabilizado, procurando-se ajustar a dose para atingir FC em torno de 50 a 60 bpm. O propranolol é utilizado na dose de 40 a 80 mg, a cada 8 h; o metoprolol na dose de 50 a 200 mg, a cada 12 h, e o atenolol, na dose de 25 a 100 mg, a cada 12 h.

O estudo COMMIT,[12] já referido anteriormente, demonstrou que o metoprolol, utilizado inicialmente IV e depois VO, reduziu o risco de reinfarto e fibrilação ventricular; entretanto, não demonstrou benefícios em relação à mortalidade global. O betabloqueador reduziu as mortes por arritmia, mas levou a um aumento significativo (29%) de óbitos por choque cardiogênico nas primeiras 24 a 48 h em pacientes hipotensos, taquicárdicos ou em Killip III. Com base nessas evidências, recomenda-se que a indicação de betabloqueador IV deve ser feita pesando-se riscos e benefícios. A administração intravenosa deve ser restrita a pacientes estáveis, sem evidência de disfunção ventricular, com dor isquêmica persistente e/ou taquicardia não compensatória. Já o betabloqueador por via oral

pode ser utilizado rotineiramente a todos os pacientes no início do atendimento, desde que não haja contraindicações. Deve-se atentar para as contraindicações e os efeitos colaterais dessas substâncias: broncospasmo, hipotensão, bradiarritmia e insuficiência ventricular esquerda. Vale lembrar que, nessa condição, o medicamento é fortemente recomendado na alta hospitalar, no início em doses mais baixas, elevando-as de modo progressivo.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A ação anti-isquêmica desses fármacos ocorre à medida que, bloqueando a entrada de cálcio nas fibras miocárdicas, reduz-se a contratilidade e, consequentemente, o consumo de oxigênio. A ocorrência do mesmo fenômeno nas fibras musculares lisas das paredes dos vasos promove vasodilatação, melhorando o fluxo coronariano na área isquêmica. Os antagonistas de canais de cálcio também agem reduzindo a condução atrioventricular e tornando o nó sinusal mais lento, levando à redução da frequência cardíaca e consequente redução do consumo de oxigênio (MVO_2).

Na angina instável, os bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos, como o nifedipino, quando utilizados isoladamente, não demonstraram efeito benéfico na redução de infarto ou óbito. Na ausência de um betabloqueador, o uso do nifedipino deve mesmo ser evitado, pois pode produzir eventos adversos, piorando o quadro isquêmico em decorrência de uma potente ação vasodilatadora periférica, causando taquicardia reflexa. Algum benefício pode ser obtido quando se associa esse bloqueador de cálcio ao nitrato e ao betabloqueador nos casos refratários a esses fármacos. Os antagonistas de canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, por terem ação bradicardizante, reduzindo a contratilidade miocárdica e a pós-carga por vasodilatação arterial, promovem redução na incidência de óbito e reinfarto nos pacientes com SCA não portadores de insuficiência ventricular esquerda.

Portanto, recomenda-se que, nas SCAST, os bloqueadores de canais de cálcio não sejam utilizados de rotina. No entanto, nos casos de isquemia persistente ou recorrente e de frequência cardíaca elevada, quando há contraindicação aos betabloqueadores, o diltiazem poderá ser administrado na dose de 30 a 120 mg a cada 8 h, desde que não haja disfunção de ventrículo esquerdo. Nessa condição, utiliza-se o anlodipino na dose de 5 a 10 mg/dia. Admite-se ainda o uso de di-hidropiridínico de liberação imediata, como o nifedipino, sempre associado ao betabloqueador nos casos de angina recorrente.[2,9,13]

Terapia para prevenção secundária

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina

Esses medicamentos têm se mostrado úteis na prevenção de óbito, infarto e AVC em pacientes com doença arterial aterosclerótica com comprometimento coronariano, mesmo aqueles com função normal do ventrículo esquerdo. Particularmente entre os pacientes com SCAST, pode evitar a incidência de insuficiência cardíaca, melhora a capacidade funcional reduzindo os sintomas, previne o reinfarto e aumenta a sobrevida.

Rodrigues *et al.*[22] analisaram 14 estudos que iniciaram os inibidores da ECA precocemente pós-infarto e outros oito que o fizeram mais tarde. Verificaram que o uso desse medicamento foi associado à redução da mortalidade em todos os pacientes, portadores ou não de insuficiência cardíaca. Os benefícios foram mais expressivos na mortalidade a longo prazo, tanto entre aqueles que iniciaram o medicamento precocemente como entre os que o receberam mais tarde. Essa análise sugere que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) sejam mantidos a longo prazo.

De acordo com as mais recentes diretrizes nacionais e internacionais, os inibidores da ECA podem ser utilizados em todos os pacientes com SCAST, mas em particular naqueles com infarto de parede anterior com fração de ejeção abaixo de 40% ou congestão pulmonar, a menos que haja contraindicação, devendo-se utilizar baixas doses nas primeiras 24 h.[2,9] Entre os medicamentos disponíveis dessa classe e suas respectivas doses, incluem-se o captopril (6,25 mg, 2 vezes/dia, a 50 mg, 2 a 3 vezes/dia), enalapril (2,5 a 10 mg, 2 vezes/dia), ramipril (2,5 a 5 mg, 2 vezes/dia), lisinopril (5 a 10 mg, 1 vez/dia) e tandolapril (1 a 4 mg, 1 vez/dia).

Os efeitos colaterais mais encontrados com esses medicamentos são: hipotensão arterial, disfunção renal, tosse seca e persistente e, mais raramente, angioedema, *rash* cutâneo, hiperpotassemia e inapetência. Entre esses efeitos indesejáveis, a tosse é a causa mais frequente de suspensão do medicamento.

Os bloqueadores seletivos dos receptores AT1 da angiotensina II têm ação mais efetiva que os inibidores da ECA no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, não produzindo aumento da bradicinina e evitando os efeitos colaterais. Demonstrou-se inicialmente que a losartana apresentou efeitos similares ao enalapril na prevenção da remodelação ventricular esquerda pós-infarto e, apesar de mais bem tolerado que o captopril, não foi superior na redução da mortalidade. A valsartana como monoterapia comparada ao captopril não mostrou ser inferior a esse último, mas a associação de ambos não mostrou benefícios em relação ao captopril. Assim, recomenda-se a utilização dos bloqueadores AT1 aos pacientes com baixa fração de ejeção (menos de 40%) ou sinais clínicos/radiológicos de insuficiência cardíaca que apresentam contraindicação ou intolerância para o uso de inibidores da ECA.[2,9,13]

Antagonistas da aldosterona

O estudo Ephesus (Ref 44 Nicolau SOCESP) demonstrou que pacientes com disfunção ventricular pós-IAM (fração de ejeção igual ou abaixo de 40%) e manifestações de insuficiência cardíaca ou diabetes se beneficiaram do bloqueio da aldosterona promovido pelo esplerenone. Houve redução significativa na mortalidade por qualquer causa, morte súbita e morte cardiovascular ao final de 16 meses. Como não dispomos deste medicamento no Brasil, recomenda-se a espironolactona na dose de 25 mg/dia, introduzida nas fases iniciais do IAM e mantida por tempo indefinido, desde que o paciente não apresente disfunção renal (creatinina > 2,5 mg/dℓ para homens ou 2,0 mg/dℓ para mulheres) ou hiperpotassemia.[13]

Medicamentos hipolipemiantes | Estatinas

O maior atrativo para a indicação de estatinas precocemente, ainda na fase hospitalar, aos pacientes com SCA, é a maior adesão, após a alta hospitalar, ao uso desses importantes agentes farmacológicos para a prevenção secundária de eventos coronarianos agudos. Tem sido demonstrada ainda expressiva redução da mortalidade entre os pacientes que utilizam precocemente esses medicamentos. O MIRACL, que incluiu pacientes com angina instável ou IAMSST, e o PROVE-IT-TIMI 22 demonstraram efeitos benéficos da terapia precoce de redução do colesterol com estatinas iniciada ainda na fase hospitalar.[23] O PROVE-IT-TIMI 22 demonstrou que a terapia mais intensiva para redução dos níveis de LDL-colesterol com atorvastatina em altas doses promove maior proteção contra a morte e eventos cardiovasculares a médio e longo prazos do que doses habituais de pravastatina.

Enquanto as diretrizes norte-americanas recomendam a utilização rotineira de estatinas em todos os pacientes com SCAST, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomendam, de maneira mais incisiva, o medicamento aos portadores de LDL-colesterol maior ou igual a 130 mg/dℓ, admitindo a utilização em pacientes com LDL-colesterol maior ou igual a 100 mg/dℓ. Em que pese as diferentes opiniões na literatura, há uma tendência a se recomendar o uso de estatina nos pacientes com IAM, procurando-se manter os níveis de LDL-colesterol abaixo de 70 mg/dℓ.[13] É importante lembrar que a avaliação dos níveis lipídicos deve ser realizada na admissão ou até 24 h após a internação para que se tenha o dado mais fiel para iniciar o tratamento hipolipemiante.

Tratamento de reperfusão

Como já relatado neste capítulo, a SCAST decorre de oclusão coronária por processo trombótico e o desenvolvimento da necrose miocárdica é um fenômeno dinâmico que pode ser contido pelo restabelecimento precoce do fluxo sanguíneo coronário.[21] Essas observações constituem a base do tratamento de reperfusão. A recanalização precoce da artéria responsável pelo infarto limita a necrose miocárdica e reduz a mortalidade nos pacientes com IAM.

Fibrinolíticos

O uso de substâncias fibrinolíticas foi o maior determinante para a significativa redução (50 a 60%) da mortalidade na SCAST. Um importante estudo, o ISIS-2, mostrou expressiva redução da mortalidade entre os pacientes que receberam a associação da estreptoquinase intravenosa e ácido acetilsalicílico.[20,21]

Verificou-se em estudos realizados que os pacientes com SCA apresentando ECG normal, com alterações apenas em onda T ou infradesnível do segmento ST, não se beneficiam da terapia trombolítica. Portanto, aqueles com angina instável ou IAM sem supra de ST não devem receber fibrinolíticos. Demonstrou-se mesmo maior

mortalidade entre os pacientes que receberam esses medicamentos, possivelmente pelo efeito protrombótico da fibrinólise.

Os reais benefícios da administração dos fibrinolíticos ocorrem quando o fármaco é administrado precocemente, até 6 a 12 h do início dos sintomas, aos pacientes que se apresentam com manifestações clínicas de IAM: dor torácica com duração superior a 20 min e não responsiva ao nitrato e ECG inicial mostrando supradesnível de ST maior que 1 mm em duas derivações periféricas, ou maior que 2 mm em pelo menos duas derivações contíguas no plano horizontal, ou ainda bloqueio completo de ramo esquerdo novo ou que se presume ser novo. Foi demonstrado em estudos populacionais que, quanto mais precoce for introduzido o tratamento trombolítico, maior é o número de vidas salvas por 1.000 pessoas tratadas. Isso se deve à possibilidade de reduzir a extensão do infarto e, por conseguinte, evitar a disfunção do ventrículo esquerdo tanto na fase hospitalar como tardiamente. A indicação de trombólise aos pacientes admitidos 12 h depois dos sintomas precisa ser avaliada caso a caso.

Os pacientes incluídos nas condições citadas devem ser considerados para tratamento trombolítico, respeitando-se as contraindicações que representam situações de maior risco de hemorragia:[2,9]

- Contraindicações absolutas:
  - Acidente vascular cerebral hemorrágico prévio em qualquer tempo; outros acidentes vasculares ou eventos cerebrovasculares no último ano
  - Acidente vascular cerebral isquêmico nos últimos 3 meses
  - Neoplasia intracraniana conhecida
  - Trauma maior/cirurgia nos últimos 3 meses
  - Sangramento interno ativo (exceto menstruação)
  - Sangramento gastrintestinal no último mês
  - Suspeita de dissecção de aorta
  - Doença terminal
- Contraindicações relativas:
  - Ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses
  - Gravidez ou período pós-parto na última semana
  - Doença hepática avançada
  - Endocardite infecciosa
  - Úlcera péptica ativa
  - Hipertensão grave não controlada (pressão arterial > 180/110 mmHg)
  - Outras doenças intracerebrais não incluídas nas contraindicações absolutas
  - Uso atual de anticoagulantes (INR > 2 a 3) ou doença hemorrágica conhecida
  - Trauma recente (2 a 4 semanas), incluindo traumatismo cranioencefálico
  - Reanimação cardiopulmonar prolongada (> 10 min) ou potencialmente traumática
  - Cirurgia de grande porte (< 3 semanas)
  - Punções vasculares não compressíveis
  - Sangramento interno recente (2 a 4 semanas)
  - Para estreptoquinase: uso prévio, especialmente no período de 5 dias a 2 anos; reação alérgica.

A idade avançada, pacientes com 75 anos ou mais, não constitui contraindicação para trombólise, porém aumenta o risco de sangramento intracraniano. Nesse grupo, a indicação de trombolítico deve levar em conta o custo/benefício da terapia. A angioplastia primária parece mais apropriada a esses pacientes. Na impossibilidade de angioplastia primária, o trombolítico de escolha é a estreptoquinase, por apresentar menor incidência de AVCH do que o tPA.

Um acesso venoso calibroso, em geral pela veia antecubital, possibilita coleta de sangue para exames laboratoriais e facilita a infusão da medicação no paciente com SCAST. Deve-se evitar a punção de veia central de difícil compressão em caso de sangramento local.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de IAM com supra de ST e o início da infusão do medicamento não deve ultrapassar os 30 min.

Dispomos, já há alguns anos, em nosso meio de dois fármacos fibrinolíticos para uso de rotina: a

estreptoquinase e o tPA, a alteplase. Uma terceira foi introduzida recentemente, a tenecteplase (TNK-tPA).

▸ **Estreptoquinase.** É o agente de menor custo e o mais utilizado na prática cardiológica em nosso meio. Deve-se evitar nova administração desse trombolítico por, pelo menos, 2 anos (anticorpos neutralizam o efeito da nova infusão e aumentam a chance de alergia). A dose intravenosa recomendada é de 1,5 milhão de unidades em 100 mℓ de soro glicosado a 5% ou solução salina a 0,9%, administrada em 30 a 60 min. Além de efeitos colaterais como sangramentos e reações alérgicas, deve-se estar atento para hipotensão e bradicardia, que levam à redução da velocidade de infusão do medicamento. Recomenda-se suspendê-lo até que se restabeleça a pressão arterial, colocando o paciente em posição de Trendelemburg ou expandindo cuidadosamente a volemia com solução salina a 0,9%.

▸ **Ativador tecidual do plasminogênio | Alteplase.** Em infusão acelerada e combinada com heparinização plena, a alteplase é atualmente o trombolítico mais eficaz para recanalização coronária precoce – obtém-se maior patência do vaso em curto período. Porém, os benefícios clínicos adicionais são pífios quando se compara com a estreptoquinase. A dose recomendada é de 100 mg IV, em 90 min (tPA acelerado); 15 mg IV, em bolo; 0,75 mg/kg nos próximos 30 min (não excedendo 50 mg) e 0,50 mg/kg nos 60 min seguintes (não excedendo 35 mg). O estudo GUSTO[24] demonstrou que essa forma acelerada de administração do tPA, ao contrário da anterior em 3 h, associada à heparinização plena, resultou na redução de 10 mortes adicionais por 1.000 pacientes tratados em relação à estreptoquinase, levando, no entanto, a um número de hemorragia intracraniana discretamente maior.

▸ **Trombolíticos de terceira geração.** Apesar de o tPA apresentar melhores índices de permeabilidade da coronária responsável pelo infarto e melhor fibrino-especificidade que a estreptoquinase, outras substâncias têm sido pesquisadas com o objetivo de vencer as limitações desses fármacos. Dos novos agentes, a TNK-tPA, com meia-vida inicial de 15 a 30 min, é o que apresenta perfil mais vantajoso e já está sendo introduzido na prática clínica em nosso meio. Originado de uma modificação genética do tPA, tem potência fibrinolítica três vezes maior do que este. Tem maior especificidade à fibrina, com redução desprezível do fibrinogênio plasmático, e um *clearance* plasmático mais reduzido. Uma de suas principais virtudes é a resistência à inativação do PAI-1 (inibidor da ativação do plasminogênio). Diferentes estudos testaram a segurança e a eficácia da TNK-tPA em relação ao t-PA. O principal deles, o ASSENT-II,[25] demonstrou que 0,5 mg/kg IV, em bolo de TNK-tPA apresenta, comparado ao t-PA acelerado, a mesma eficácia clínica em termos de mortalidade e patência arterial aos 90 min. O perfil de segurança também foi semelhante – praticamente a mesma incidência de eventos cerebrais, incluindo hemorragia intracraniana. A vantagem adicional desse novo trombolítico é a possibilidade de administração por via intravenosa, em bolo único, o que diminui a chance de erro na dosagem e viabiliza o uso pré-hospitalar, tornando o tratamento da SCAST mais precoce.

A dose IV de TNK-tPA é administrada em único *bolus* e deve ser de acordo com o peso do paciente: 30 mg se < 60 kg, 35 mg se entre 60 e 70 kg, 40 mg se entre 70 e 80 kg, 45 mg se entre 80 e 90 kg e, se > de 90 kg, 50 mg. Vale lembrar que aos pacientes com 75 anos ou mais tem sido recomendada metade da dose.

▸ **Terapia adjuvante aos fibrinolíticos.** Como relatado anteriormente, a associação do ácido acetilsalicílico à estreptoquinase intravenosa determinou significante acréscimo na redução da mortalidade.

Depois do estudo EXTRACT –TIMI-28,[17] tem sido recomendada a utilização da HBPM, particularmente a enoxaparina, independente do trombolítico administrado, nas dosagens e com os cuidados referidos anteriormente.

O estudo ASSENT-3 demonstrou que o TNK-tPA associado a abciximabe ou HBPM apresentou taxas mais baixas de óbitos aos 30 dias, reinfarto ou isquemia refratária do que a associação do TNK-tPA à HNF. Apesar de o TNK-tPA associado à enoxaparina parecer uma boa alternativa pela facilidade de administração, é importante lembrar a ocorrência de maior número de AVCH em pacientes acima de 75 anos verificada no estudo de trombólise pré-hospitalar utilizando essa associação.[18] Aguardam-se novos estudos para o uso, com segurança, dessa nova estratégia terapêutica.

Angioplastia

Apesar das grandes conquistas obtidas na redução da mortalidade com a recanalização coronariana utilizando a terapia trombolítica, algumas limitações desses agentes farmacológicos são apontadas:

- Maior chance de sangramentos, inclusive AVCH, sobretudo em idosos, indivíduos de menor peso corpóreo, hipertensos e naqueles tratados com agentes fibrino-específicos
- Menor chance de obtenção de patência plena da coronária responsável pelo infarto (fluxo TIMI 3) em relação à

recanalização mecânica

- Maior possibilidade de reoclusão, principalmente com o uso do tPA, o que determina perda do benefício inicial e até maior mortalidade.[24]

A *angioplastia primária*, realizada no máximo entre 6 e 12 h do início dos sintomas, tem sido considerada a melhor forma de reperfusão miocárdica nas SCAST. A restauração do fluxo por meio de intervenção mecânica (angioplastia primária) tem mostrado benefício substancial sobre a terapia trombolítica em termos de eficácia de reperfusão (95% *versus* 60% de restauração de fluxo TIMI 3) e sobrevida livre de eventos. Uma meta-análise que incluiu os resultados de 23 estudos randomizados avaliando os dois métodos de reperfusão concluiu que, após 30 dias, a angioplastia primária reduziu de modo mais significativo a mortalidade, o reinfarto e o AVC.[26]

Assim, entre as vantagens da angioplastia em relação ao tratamento trombolítico, incluem-se:

- Patência arterial precoce superior a 90%
- Melhor manutenção de fluxo coronariano pleno
- Menor lesão de reperfusão
- Melhora da função ventricular
- Redução da mortalidade no choque cardiogênico
- Redução das taxas de reoclusão, reinfarto e mortalidade hospitalar
- Menores taxas de mortalidade, eventos isquêmicos e insuficiência cardíaca a longo prazo
- Menor risco de sangramento e AVC.

Para que esses resultados sejam alcançados, a angioplastia primária deve ser realizada em, no máximo, 90 min por hemodinamicista treinado (tendo realizado pelo menos 75 intervenções/ano) em hospital adequadamente equipado, com volume de intervenções de pelo menos 200/ano com bons resultados e disponibilidade de cirurgia cardíaca de emergência.[2,9]

No choque cardiogênico, a angioplastia deve ser realizada mesmo que o paciente tenha recebido trombolítico, de preferência até 18 h. Outras situações associadas às SCAST que levam à indicação de angioplastia incluem angina pós-IAM, insuficiência ventricular esquerda caracterizada clínica e laboratorialmente e ocorrência de arritmias ventriculares malignas.

A *angioplastia de salvamento* está indicada nos casos de insucesso do tratamento trombolítico, caracterizado como persistência do supradesnível de ST (ou discreta redução) e/ou da dor precordial, com intensidade semelhante, após 1 h da infusão da medicação, ou ainda com instabilidade hemodinâmica. Recomenda-se que seja realizada, no máximo, 180 min após a fibrinólise. É importante ressaltar que os maiores benefícios dessa estratégia terapêutica foram demonstrados em pacientes com grandes extensões de infarto na parede anterior e ainda não se demonstraram os mesmos resultados em infartos inferiores sem complicações.[9]

Resultados de estudos mais recentes reunidos em meta-análise têm demonstrado que existe benefício na transferência rápida de pacientes que se apresentam em hospitais comunitários locais (onde a angioplastia primária não pode ser oferecida) para centros terciários que ofereçam angioplastia primária, quando comparado à administração de terapia trombolítica no local, a despeito de 60 a 90 min adicionais no atraso para início do tratamento.[27] No entanto, a transferência para intervenção coronariana percutânea ainda apresenta controvérsias, até pelas dificuldades na transferência em condições adequadas, peculiares a cada comunidade. Dois estudos incluídos na meta-análise citada, o PRAGUE II e o CAPTIM, demonstraram que, entre os pacientes que se apresentaram nas primeiras 2 a 3 h no serviço de emergência, não houve diferença na mortalidade entre as duas formas de tratamento: uso de fibrinolítico ou transferência para angioplastia primária.

O advento dos *stents* não farmacológicos e farmacológicos (estes têm indicação precisa em vasos finos, lesões longas e em diabéticos) e o uso de dupla ação antiplaquetária, além de antiplaquetários mais potentes, têm contribuído para um sucesso ainda maior da ATC na reperfusão do IAM. O uso do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa deve ser individualizado, tendo clara indicação em pacientes com grande quantidade de trombos intracoronários. Fica, portanto, sua utilização a critério do hemodinamicista.

Escolha da melhor estratégia de reperfusão

É importante lembrar que, embora se prefira a reperfusão com angioplastia primária, na impossibilidade de

realizá-la nas condições já descritas, o tratamento trombolítico não deve ser retardado. Assim, antes de se implementar o tratamento de reperfusão, devem ser considerados o tempo do início dos sintomas e o risco do infarto em relação ao risco da fibrinólise. A seguir, faz-se a escolha da melhor estratégia:[2]

- Prefere-se a fibrinólise se:
  - Apresentação precoce: ≤ 3 h do início dos sintomas e atraso previsto para instituição estratégia invasiva
  - Estratégia invasiva não for opção:
    - Laboratório de hemodinâmica não está disponível ou está ocupado
    - Dificuldade de acesso vascular
    - Não se tem acesso a laboratório habilitado (laboratório habilitado = experiência do operador > 75 angioplastias primárias/ano e da equipe > 36 angioplastias primárias/ano)
  - Atraso na estratégia invasiva:
    - Transporte prolongado
    - (ΔT porta-balão) – (ΔT porta-agulha) > 1 h
    - Contato médico-balão ou porta-balão > 90 min
- Prefere-se a estratégia invasiva se:
  - Laboratório habilitado estiver disponível com retaguarda cirúrgica:
    - ΔT contato médico-balão ou porta-balão é < 90 min (ΔT porta-balão) – (ΔT porta-agulha) < 1 h
  - IAM de alto risco:
    - Choque cardiogênico
    - Classificação de Killip ≥ 3
- Contraindicações para fibrinólise, incluindo risco de sangramento aumentado e acidente vascular cerebral hemorrágico:
  - Apresentação tardia: início dos sintomas > 3 h
  - Dúvida no diagnóstico de IAM.

Complicações das síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST

As complicações dos quadros isquêmicos miocárdicos agudos, sobretudo nas SCAST, constituem dois grandes grupos: as instabilidades hemodinâmicas e as arritmias cardíacas. As instabilidades hemodinâmicas podem se manifestar de diferentes formas, desde um quadro de hipotensão leve ou moderada até uma situação de acentuado baixo débito cardíaco, caracterizando um estado de choque.

A hipotensão pode ser secundária aos efeitos dos medicamentos utilizados no tratamento das SCA, como vasodilatadores (nitratos, inibidores da ECA e antagonistas de cálcio), betabloqueadores ou trombolíticos. Outras causas de hipotensão devem ser lembradas, como hipovolemia, tromboembolismo pulmonar, infecção, arritmias e comprometimento do ventrículo direito por isquemia ou infarto.

A complicação hemodinâmica mais grave e de pior prognóstico é o choque cardiogênico. Esse quadro pode ser desencadeado por acentuada disfunção do ventrículo esquerdo, secundária às grandes extensões de necrose miocárdica ou às complicações mecânicas nas SCAST pela ruptura de estruturas anatômicas, como insuficiência mitral aguda por ruptura ou acentuada disfunção isquêmica do músculo papilar, comunicação interventricular aguda por ruptura do septo interventricular ou ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo que leva ao tamponamento pericárdico, com raríssimas chances de tratamento. O comprometimento do ventrículo direito no infarto de parede inferior também pode levar ao choque cardiogênico.

Choque cardiogênico

O choque cardiogênico é a principal causa de morte em pacientes com SCAST que sobrevivem à primeira hora e conseguem chegar ao hospital. Não houve alterações significantes em sua incidência nos últimos 20 anos, ocorrendo em cerca de 7% dos quadros de IAM. No entanto, a taxa de sobrevida a curto prazo tem aumentado nos anos recentes, à medida que o uso de estratégias de reperfusão tem aumentado.[28] A mortalidade do choque

cardiogênico é bastante elevada (maior que 50%), apesar da utilização da terapia de revascularização instituída precocemente nas primeiras 48 h após início do choque.

O choque cardiogênico caracteriza-se por um estado de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg) com duração de, pelo menos, 30 min, apesar da pré-carga e frequência cardíaca adequadas, causando hipoperfusão sistêmica. Em geral, é causado por disfunção ventricular sistólica. Nos estudos de necropsias, observou-se que a base patológica para o choque cardiogênico é uma extensa área de necrose. Em estudos recentes, observaram-se lesões obstrutivas em três coronárias ao estudo angiográfico em mais de 60% dos pacientes.[28,29]

Na tentativa de manter o débito cardíaco, o miocárdio remanescente não isquêmico torna-se hipercontrátil, causando aumento no consumo de oxigênio. A efetividade dessa resposta depende da extensão do dano miocárdico (atual e preexistente), da gravidade da doença coronariana coexistente e da existência de outras afecções cardíacas, como a doença valvular.

A noção clássica de que uma redução abrupta do débito cardíaco leva a uma resposta vasoconstritora compensatória não foi confirmada em muitos pacientes do *Shock Trial*. Hoje se reconhece que um quadro de IAM extenso pode desencadear uma resposta inflamatória sistêmica, com redução da resistência vascular sistêmica e comprometimento ainda maior da função sistólica miocárdica, levando a prejuízo do suprimento de órgãos vitais e não vitais, ocasionando aumento na mortalidade. Pacientes com infartos extensos quase sempre apresentam febre, aumento da contagem de leucócitos no sangue periférico, aumento de interleucinas, proteína C reativa e outros marcadores inflamatórios. Com frequência, esses achados conduzem a um diagnóstico clínico secundário de suspeita de septicemia.[28,29]

O tratamento do choque cardiogênico deve ser instituído o mais rápido possível, com oxigenação adequada. Deve-se realizar intubação ou ventilação não invasiva prontamente, caso haja anormalidades nas trocas gasosas. A hipotensão induz à fadiga dos músculos respiratórios, que pode ser prevenida pela ventilação mecânica.

Terapia antitrombótica com ácido acetilsalicílico ou heparina intravenosa é apropriada.

O suporte da pressão arterial é necessário para manutenção da perfusão em órgãos vitais (como o cérebro e mesmo o coração) e para diminuir, ou mesmo reverter, os efeitos metabólicos da hipoperfusão dos órgãos. Fármacos inotrópicos estimulam a função miocárdica e aumentam o tônus vascular, provocando aumento da pressão de perfusão.

O balão de contrapulsação intra-aórtico apresenta um efeito dramático na pressão sanguínea sistêmica. Sua insuflação ocorre na diástole e leva a aumento na pressão diastólica na aorta em níveis superiores à sua pressão sistólica, ocasionando aumento na pressão de perfusão coronariana. A deflação ocorre no início da sístole e reduz a pressão aórtica, diminuindo assim a demanda miocárdica de oxigênio e a pós-carga. É utilizado nos pacientes com SCAST em três situações clínicas:

- Pacientes hemodinamicamente instáveis que necessitam de suporte hemodinâmico para realização de angiografia e são possíveis candidatos a correção cirúrgica (revascularização miocárdica) ou angioplastia
- Pacientes com choque cardiogênico que não respondem ao tratamento com fármacos vasoativos
- Raramente, nos casos em que haja dor isquêmica persistente que não responde ao uso de oxigênio, betabloqueadores e nitratos.

O uso do balão de contrapulsação intra-aórtico é contraindicado nos casos de regurgitação aórtica grave, aneurisma de aorta torácica ou abdominal e doença aortoilíaca ou vascular periférica grave. As possíveis complicações do balão de contrapulsação intra-aórtico não são frequentes, mas incluem dano ou perfuração na parede da aorta, isquemia distal ao local de inserção do balão na artéria femoral, plaquetopenia, hemólise, embolismo renal e falha mecânica, como a ruptura do balão.

Embora o uso de inotrópicos e suporte mecânico aumente a pressão sanguínea sistêmica, essas medidas são temporárias e não apresentam melhora na sobrevida a longo prazo, a menos que seja combinado ao uso de recanalização arterial coronariana e reperfusão miocárdica.

No *Shock Trial*, os pacientes com choque cardiogênico foram tratados agressivamente com fármacos inotrópicos, balão de contrapulsação intra-aórtica e trombolíticos. Os pacientes foram então randomizados para angiografia coronariana seguida de intervenção percutânea (angioplastia coronariana) ou cirurgia de revascularização miocárdica em 6 h, ou estabilização clínica (com tratamento de revascularização permitido somente após 54 h). Embora a redução da mortalidade em 30 dias não tenha alcançado significância estatística, as taxas de morte

divergiram progressivamente e o grupo revascularização precoce apresentou, em 12 meses, benefício significante na mortalidade (55%) comparado com o grupo estabilização clínica (70%). Os maiores benefícios foram alcançados nos pacientes com menos de 75 anos e naqueles tratados precocemente (com menos de 6 h). Essa magnitude de benefício é comparável àquela da cirurgia de revascularização miocárdica *versus* terapia médica para pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda (ver Figura 417.3).

A cirurgia de revascularização miocárdica imediata é o tratamento preferencial para lesões graves de três vasos ou lesão de tronco de coronária esquerda. Se a revascularização miocárdica não pode ser realizada prontamente, a angioplastia de único vaso ou de múltiplos vasos pode ser tentada.

A Figura 417.4 mostra a estratégia para tratamento de reperfusão miocárdica na SCAST e no choque cardiogênico.

Infarto do ventrículo direito

O infarto do ventrículo direito acompanha um infarto de parede inferior do ventrículo esquerdo incidindo em 24 a 50% destes infartos. Mais raramente, pode ocorrer de modo isolado.

Nas medidas hemodinâmicas, apresenta-se com pressões de enchimento do lado direito elevadas, enquanto as pressões de enchimento do lado esquerdo apresentam-se normais ou discretamente elevadas; as pressões sistólica do ventrículo direito e de pulso aparecem diminuídas e o débito cardíaco, marcadamente reduzido.

Deve-se suspeitar de comprometimento do ventrículo direito em pacientes com infarto de parede inferior que se encontram inexplicavelmente hipotensos, com débito cardíaco diminuído ou que respondem com hipotensão exacerbada a pequenas doses de nitratos. Pacientes com infarto de parede inferior que se apresentam com pressões de enchimento normal do lado esquerdo e redução no índice cardíaco devem estar sofrendo infarto do ventrículo direito.

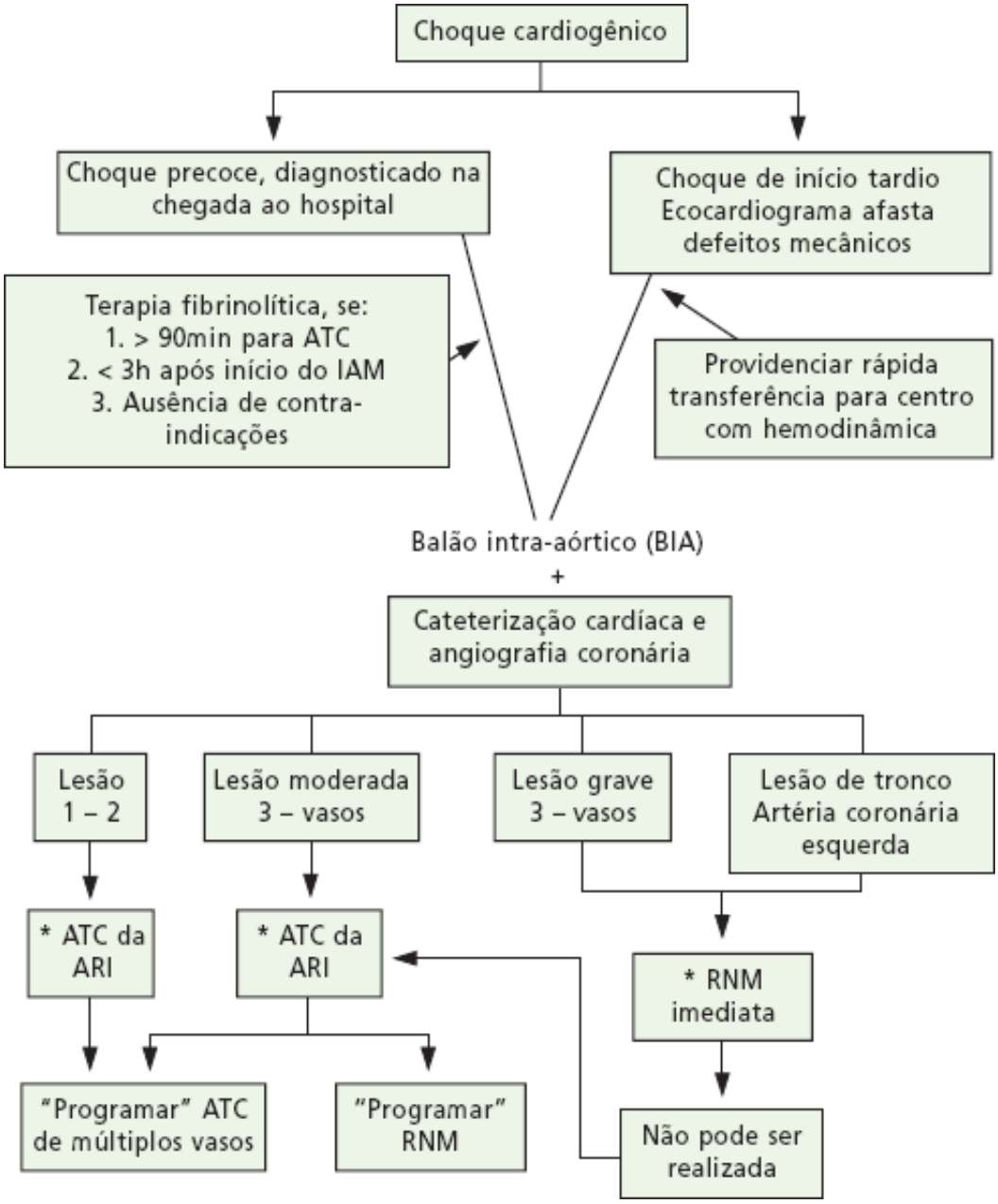

Figura 417.4 Algoritmo para a reperfusão miocárdica em SCAST evoluindo com choque cardiogênico.[28] A revascularização mecânica com ATC/RCM é fortemente indicada a: < 75 anos, elevação de segmento ST, BRE ou IAM posterior e desenvolvimento de choque < 36 h do IAM. A revascularização pode ser realizada 18 h após início do choque. ARI = artéria responsável pelo infarto; ATC = angioplastia transcoronária; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; RCM = revascularização cirúrgica do miocárdio; SCAST = síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST.

Nos pacientes que apresentam infarto de parede inferior, devem-se realizar derivações precordiais direitas no ECG para detecção de supradesnível do segmento ST naquelas derivações, sendo V4R a derivação que apresenta maior sensibilidade e especificidade para IAM de ventrículo direito.[5]

O ecocardiograma é importante método diagnóstico para pacientes com infarto inferior e comprometimento hemodinâmico. Além de possibilitar o diagnóstico de infarto do ventrículo direito, poderá diferenciá-lo de outras condições que possam causar confusão, como o tamponamento cardíaco. No ecocardiograma bidimensional, observam-se movimentação anormal da parede do ventrículo direito, bem como dilatação do ventrículo direito e depressão da fração de ejeção do ventrículo direito. Quando ocorre infarto do ventrículo direito, a liberação enzimática é maior que a esperada mediante a extensão da necrose ventricular esquerda concomitante.

O choque cardiogênico é uma das complicações mais proeminentes do infarto do ventrículo direito na fase aguda, embora este último seja causa isolada de choque em não mais de 3% dos casos. Em geral, desenvolve-se na fase mais precoce do curso da doença e costuma ser rapidamente reversível. Em alguns casos, no entanto, pode ser muito intenso, persistente e até mesmo levar à morte. O prejuízo na contratilidade ventricular direita, resultando em enchimento reduzido do ventrículo esquerdo, exerce um papel significativo na patogênese do choque no infarto do

ventrículo direito.

Entre os principais aspectos relacionados com o tratamento do infarto do ventrículo direito incluem-se:

- A reperfusão deve ser alcançada o mais rápido possível. A reperfusão bem-sucedida da artéria coronária direita melhora significantemente a função do ventrículo direito e reduz a mortalidade intra-hospitalar nesses casos
- Deve-se estabelecer sincronia atrioventricular o mais rápido possível, bem como corrigir bradicardia existente. É necessário utilizar atropina na bradicardia sinusal acentuada, cardioversão na fibrilação atrial e implantação de marca-passo no bloqueio atrioventricular de alto grau. A contribuição atrial ao débito cardíaco é de importância primordial no paciente com complacência ventricular direita diminuída
- A pré-carga do ventrículo direito deve ser otimizada, o que costuma requerer administração inicial de volume
- A pós-carga do ventrículo direito deve ser otimizada com terapia concomitante para tratamento da disfunção do ventrículo esquerdo
- Suporte inotrópico deve ser usado para instabilidade hemodinâmica que não responde a correção de volume
- Deve-se evitar ou utilizar com cuidado nitratos, diuréticos e morfina no infarto de ventrículo direito.

Complicações mecânicas das síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST

As complicações mais dramáticas das SCAST são aquelas que envolvem ruptura ou rasgo de tecido agudamente infartado. As características clínicas dessas lesões variam de maneira considerável e dependem do local da ruptura: músculos papilares, septo interventricular e parede livre do ventrículo. Essas complicações respondem por cerca de 15% de todas as mortes por IAM.

Ruptura da parede livre do ventrículo infartado

Ocorre em mais de 10% das mortes intra-hospitalares por SCAST. Acredita-se que essa complicação tenha mortalidade aproximada de 98%. O quadro clínico mais característico é a hipotensão progressivamente mais acentuada sem sinais de congestão pulmonar. Em geral, a ruptura ocorre em uma área de infarto recente, frequentemente 3 a 6 dias após o início dos sintomas (podendo ocorrer após 1 dia ou até 3 semanas depois do IAM). A formação de um pseudoaneurisma (parede constituída por pericárdio apical em vez de miocárdio) talvez seja a forma subaguda da doença. É mais comum em pacientes mais velhos, em mulheres e nos hipertensos.

A ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo geralmente leva à formação de hemopericárdio e morte por tamponamento cardíaco. Às vezes, pode ser a primeira manifestação de um IAM, podendo ser considerada uma forma de morte súbita com atividade elétrica sem pulso.

O ecocardiograma detectará um derrame pericárdico novo ou em expansão após ruptura cardíaca. O diagnóstico da própria ruptura por esse método não é comum. Nos casos de pseudoaneurisma, pode-se detectar abaulamento incomum na radiografia de tórax, confirmado por ventriculografia. A ventriculografia contrastada convencional é preferível à ventriculografia por radioisótopos por sua definição mais nítida do ventrículo, bem como para definição da anatomia coronariana antes da correção cirúrgica.

Nos casos de suspeita de ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo, a pericardiocentese de urgência deve ser realizada nos pacientes instáveis, tanto como manobra diagnóstica como para intervenção terapêutica. Os pacientes com SCAST e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo devem ser submetidos a tratamento cirúrgico urgente.

Ruptura do septo interventricular

Antes do início da era trombolítica, a incidência de comunicação interventricular após infarto era, em média, de 10%. Atualmente, é citada incidência de 0,2% nos estudos de trombólise. A ruptura do septo ocorre em uma zona de tecido miocárdico necrótico e, mais comumente, incide na primeira semana do infarto do miocárdio.

Entre os fatores associados ao aumento do risco de ruptura do septo interventricular incluem-se: perda do fluxo da rede de circulação colateral, idade avançada, hipertensão, localização do infarto em parede anterior e, possivelmente, terapia trombolítica.

Pacientes que desenvolvem comunicação interventricular pós-SCAST apresentam maior mortalidade em 30 dias

(74%) comparados àqueles que não desenvolvem essa complicação (7%). Após instalação do choque cardiogênico, a mortalidade com tratamento clínico ou cirúrgico pode chegar a quase 90%.[30]

A ruptura interventricular após infarto caracteriza-se por um sopro áspero, holossistólico, mais audível em bordo esternal esquerdo baixo, de início recente e quase sempre acompanhado de frêmito. Ocorre, com frequência, na primeira semana pós-infarto. Em geral, o achado na ausculta coincide com a deterioração abrupta no quadro clínico com insuficiência cardíaca congestiva e, frequentemente, choque cardiogênico. Metade dos pacientes apresenta recorrência da dor torácica. O diagnóstico diferencial inclui regurgitação mitral secundária à ruptura e/ou disfunção do músculo papilar ou dilatação do ventrículo esquerdo.

A diferenciação entre comunicação interventricular pós-infarto e ruptura de músculo papilar pode ser feita com rapidez por ecocardiograma Doppler colorido. A utilização de cateterismo do coração direito também poderá auxiliar nessa diferenciação: pacientes com comunicação interventricular apresentam um "salto" na saturação de oxigênio em amostras do ventrículo direito e da artéria pulmonar, comparados à do átrio direito. Pacientes com regurgitação mitral não apresentam esse "salto".

A revascularização miocárdica cirúrgica deve ser realizada ao mesmo tempo que a correção da comunicação interventricular.

A colocação do balão intra-aórtico e o encaminhamento imediato ao tratamento cirúrgico são recomendados a quase todos os pacientes com ruptura aguda do septo interventricular. Indica-se monitoramento invasivo a todos os pacientes, junto com a administração de inotrópicos e vasodilatadores para manutenção de melhores condições hemodinâmicas.

Ruptura do músculo papilar

A ruptura parcial ou total do músculo papilar é uma complicação rara, mas quase sempre fatal, do infarto transmural. Sua incidência varia entre 0,5 e 5% dos casos entre as SCAST. Apenas 50% dos pacientes que desenvolvem regurgitação aguda pós-infarto terão sofrido uma verdadeira ruptura do músculo papilar. O infarto de parede inferior pode levar à ruptura do músculo papilar posteromedial, mais comum que a ruptura do músculo anterolateral, que seria uma consequência do infarto anterolateral. A transecção completa do músculo papilar do ventrículo esquerdo é incompatível com a vida por conta da regurgitação mitral súbita e intensa que se desenvolve e não pode ser tolerada. A ruptura de uma porção do músculo papilar, em geral sua extremidade ou sua cabeça, resultando em regurgitação mitral grave, mas não necessariamente avassaladora, é a mais frequente, não sendo imediatamente fatal. Ao contrário da ruptura do septo interventricular, a ruptura de músculo papilar costuma ocorrer em infartos relativamente pequenos em cerca de metade dos casos vistos.

A ruptura do músculo papilar apresenta-se como insuficiência cardíaca grave nos primeiros 3 a 6 dias após o IAM. Pode ser difícil distingui-la clinicamente da ruptura do septo interventricular em pacientes que apresentam sopro cardíaco de início súbito na evolução da SCAST. O melhor método para tal diferenciação é o ecocardiograma Doppler colorido, como descrito anteriormente.

Pacientes com ruptura de músculo papilar devem ser conduzidos para tratamento cirúrgico precoce. A angioplastia não parece interferir no prognóstico desses pacientes. A cirurgia de revascularização miocárdica deve ser realizada concomitantemente ao reparo cirúrgico da regurgitação mitral. Enquanto esses pacientes aguardam a cirurgia, devem ser estabilizados com suporte mecânico (balão de contrapulsação intra-aórtico), suporte inotrópico e redução da pós-carga (para reduzir o volume regurgitante e a congestão pulmonar).

A Tabela 417.6 resume os principais aspectos da apresentação clínica e dos prognósticos das complicações mecânicas relacionadas com as SCAST.

Arritmias

Entre as arritmias cardíacas que podem ocorrer na evolução das SCAST, as mais temidas e de pior prognóstico são as ventriculares (taquicardia e fibrilação ventriculares) e os bloqueios atrioventriculares avançados.

Tabela 417.6 Padrão clínico das complicações mecânicas em SCAST.

		Ruptura da parede livre	

Variável	Ruptura do septo interventricular	do ventrículo esquerdo	Ruptura do músculo papilar
Idade (média em anos)	63	69	65
Dias após IAM	3 a 5	3 a 6	3 a 5
Infarto da parede anterior	66%	50%	25%
Sopro novo	90%	25%	50%
Frêmito palpável	Sim	Não	raro
Infarto prévio	25%	25%	30%
Achados ecocardiográficos			
Bidimensional	Visualiza o defeito	Pode apresentar derrame pericárdico	Prolapso de folheto
Doppler	Detecta o *shunt*	–	Jato regurgitante no átrio esquerdo
Mortalidade			
Tratamento clínico	90%	> 90%	90%
Tratamento cirúrgico	50%	> 90%	40 a 90%

IAM = infarto agudo do miocárdio; SCAST = síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST.

Capítulo 418

Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível do Segmento ST

Luiz Francisco Cardoso e André Moreira Bento

Introdução

A apresentação clínica da doença isquêmica do coração inclui angina estável, isquemia silenciosa, angina instável, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte súbita. As síndromes coronarianas agudas são um contínuo diagnóstico fisiopatológico que vai desde a angina instável até o infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAM com supra). Na interface entre a angina instável e o infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAM sem supra), muitas características são compartilhadas e essas entidades se tornam quase indistintas. De fato, a expressão *angina instável* foi criada no início da década de 1970 para descrever uma apresentação clínica de gravidade intermediária entre a angina estável e o infarto agudo do miocárdio (IAM). A angina instável e o IAM sem supra constituem uma síndrome clínica, a síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCA sem supra), causada em geral por doença aterosclerótica das coronárias e associada a um risco aumentado de morte cardíaca e infarto do miocárdio. O IAM sem supra se difere da angina instável pela existência de necrose miocárdica detectável pela elevação dos marcadores de lesão miocárdica. Os resultados de estudos angiográficos sugerem que a SCA sem supra, com frequência, decorre da ruptura de uma placa aterosclerótica e da subsequente cascata de processos patológicos que reduzem o fluxo coronário.

Fisiopatologia

As síndromes coronarianas agudas costumam ser causadas por uma redução aguda no suprimento de oxigênio, provocada pela lesão na placa aterosclerótica associada a inflamação, trombose, vasoconstrição e microembolismo.

A lesão na placa aterosclerótica parece ser o evento inicialmente associado à ocorrência de modificação nos sintomas de isquemia miocárdica. As placas com maior chance de sofrer ulceração são aquelas com maior conteúdo lipídico, baixa densidade de células musculares lisas, alta densidade de macrófagos e atividade inflamatória, além de fina camada de colágeno. A trombose é o evento que se segue à lesão na placa instável, podendo levar a graus variáveis de obstrução ao fluxo no lúmen do vaso. O conteúdo lipídico da placa aterosclerótica é altamente trombogênico e estimula a agregação plaquetária e a seguinte deposição de fibrina. O trombo na SCA sem supra é rico, sobretudo em plaquetas, e tem natureza dinâmica, com contínuo processo de formação e degradação.

A trombose formada no local da placa instável pode se fragmentar em pequenas partículas, as quais podem migrar pela circulação e ocluir arteríolas e capilares. Esses êmbolos plaquetários podem causar mínimas áreas de infarto, mesmo sem oclusão de um vaso epicárdico.

O trombo rico em plaquetas é capaz de produzir serotonina e tromboxano A2, substâncias indutoras de vasoconstrição no local da lesão da placa ou na microcirculação. A vasoconstrição pode ser um fator adicional na obstrução ao fluxo, ou ainda, como na angina de Prinzmetal, o fator dominante na etiologia da isquemia. Neste caso, a isquemia decorre de uma obstrução dinâmica, causada pelo espasmo focal de uma coronária provocado pelo aumento da contratilidade da camada muscular do vaso e/ou por disfunção endotelial.

A isquemia pode, ainda, ser causada por um fator extrínseco à circulação coronariana. Nesses pacientes, costuma haver lesão coronariana que limita a perfusão miocárdica e, com frequência, há angina estável. A angina

secundária pode ser precipitada por fatores que aumentam o consumo de oxigênio (taquicardia, febre e tireotoxicose), reduzem o fluxo coronário (hipotensão) ou reduzem a oferta de oxigênio ao miocárdio (hipoxemia e anemia).

Quadro clínico

A apresentação clínica da SCA sem supra engloba uma grande variedade de sintomas. Tradicionalmente, a dor precordial é o sintoma mais importante, embora em algumas ocasiões esteja ausente ou ainda tenha características atípicas para dor isquêmica. As principais apresentações das síndromes coronarianas agudas são: angina de repouso, angina de início recente (com sintomas aos esforços habituais) e angina progressiva (sintomas mais frequentes, com duração mais prolongada ou diminuição do limiar da angina em, ao menos, uma classe funcional). Dor prolongada em repouso é encontrada em até 80% dos pacientes com SCA sem supra. A angina típica se caracteriza como uma dor opressiva, profunda, de localização torácica mal definida, que pode ser reproduzida ao esforço ou estresse emocional com alívio rápido (em até 5 min) com repouso ou uso de nitrato sublingual. Os pacientes com SCA sem supra podem apresentar desconforto com todas essas características típicas de angina estável, mas os episódios podem ser mais prolongados, ocorrer em repouso ou com menor esforço que antes. Alguns pacientes não sentem dor na região precordial; apenas nos braços, no pescoço, na mandíbula ou no epigástrio. Caso esses sintomas estejam associados ao esforço ou estresse e possam ser melhorados com o uso de nitratos, devem ser considerados equivalentes à angina. Por outro lado, a apresentação atípica da SCA sem supra não é incomum, acometendo sobretudo pacientes com idade abaixo de 40 anos ou acima de 75, diabéticos e mulheres. As apresentações atípicas incluem dor anginosa que ocorre predominantemente com o repouso, dor reproduzida com a palpação, dor epigástrica, dor tipo pleurítica, dispneia progressiva, além de náuseas e vômitos sem dor. Embora características típicas aumentem a possibilidade de se tratar de uma SCA sem supra, características atípicas como dor pleurítica ou dor reproduzida com a palpação não excluem a possibilidade de SCA sem supra.

O exame físico, direcionado à avaliação do tórax, ausculta pulmonar e cardíaca, medida de pressão arterial e pulsos periféricos, costuma estar normal. O propósito da avaliação física é excluir causas de dor torácica de origem não isquêmica (dor não cardíaca, pericardite, dissecção de aorta, entre outras), causas precipitantes de isquemia (elevação da frequência cardíaca e pressão arterial) e, por fim, buscar sinais de instabilidade hemodinâmica, disfunção ventricular (regurgitação mitral, congestão pulmonar ou terceira bulha) e doença arterial extracardíaca. Esses três últimos fatores estão associados a maior chance de doença aterosclerótica coronariana extensa e a pior prognóstico.

Avaliação inicial

A avaliação inicial do paciente com dor torácica busca ser capaz de fornecer informações para dois aspectos fundamentais. O primeiro ponto importante a ser esclarecido é a chance de o quadro apresentado pelo paciente ser causado por isquemia miocárdica. Outro aspecto de suma importância é a evolução esperada, em especial quanto à possibilidade de apresentação de eventos adversos como infarto, isquemia recorrente, insuficiência cardíaca e morte. A Tabela 418.1 representa a probabilidade de um quadro ser decorrente de doença coronária.[1] Para a SCA sem supra, há forte associação entre a existência de indicadores de possível doença coronariana e pior prognóstico. Pacientes com maior probabilidade de isquemia apresentam também maior risco de eventos cardíacos.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) de repouso é uma ferramenta essencial na avaliação do paciente com suspeita de SCA sem supra, sendo capaz de fornecer dados que sugiram o diagnóstico de isquemia miocárdica ou outros diagnósticos diferenciais, como pericardite, tromboembolismo pulmonar ou miocardiopatia. Sua importância é crítica não apenas para apoiar o diagnóstico de SCA sem supra, mas também para adicionar informações prognósticas. A realização de um ECG durante a ocorrência de sintomas pode ser de grande utilidade. A existência de alterações do segmento ST e onda T durante episódios de dor precordial que se resolvem após o alívio da dor sugere fortemente o diagnóstico de SCA sem supra. Nos pacientes que se apresentam com ECG inicial alterado, a comparação com um ECG prévio pode auxiliar na avaliação diagnóstica. Apesar de suas limitações, o ECG atua

como ferramenta central na avaliação e no manejo dos pacientes com isquemia miocárdica. Supradesnível do segmento ST de ao menos 0,1 mV em duas derivações contíguas estabelece o diagnóstico de IAM com supra e faz com que o paciente seja considerado um candidato à terapia de reperfusão. Pacientes com infradesnível de ST são considerados, de início, portadores de angina instável ou IAM sem supra, sendo a distinção entre esses diagnósticos fundada na existência de marcadores de lesão miocárdica no sangue periférico.

As alterações do segmento ST são os indicadores ao ECG com maior especificidade para o diagnóstico de SCA sem supra. Além disso, o infradesnível do segmento ST é uma das alterações com maior risco de evolução adversa. A inversão de onda T em derivações com onda R predominante tem menor especificidade para o diagnóstico de SCA sem supra, além de imputar um risco intermediário. Quanto maior o número de derivações com alterações sugestivas de isquemia e maior o grau da alteração, maior o risco do paciente. Outras alterações do segmento ST e da onda T (onda T achatada ou com inversão inferior a 0,2 mV, ST com desvio inferior a 0,05 mV) apresentam especificidade menor, sendo comumente encontradas naqueles que tiveram o diagnóstico de SCA sem supra excluído. Por fim, é essencial se ter em mente que um ECG normal não exclui a possibilidade de SCA sem supra, posto que ao redor de 5% dos pacientes com essa síndrome se apresentam dessa maneira.[2]

Como o ECG é capaz de registrar apenas um momento de um processo dinâmico, como isquemia e reperfusão, é ideal que se façam ECG seriados, sendo um logo na admissão do paciente, o mais rápido possível, outro em até 6 h e, a seguir, diariamente e sempre que houver modificação dos sintomas clínicos.

Tabela 418.1 Chance de que os sinais e sintomas sejam decorrentes de síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST secundária à doença aterosclerótica coronariana.

Características	Alta probabilidade Existência de ao menos 1 fator dentre os seguintes	Moderada probabilidade Inexistência de fatores de alto risco e existência de ao menos 1 dos seguintes	Baixa probabilidade Inexistência de fatores de alto ou moderado risco
História	Dor torácica ou nos membros superiores que reproduza angina previamente documentada Doença coronariana conhecida, incluindo infarto prévio	Dor torácica ou nos membros superiores Idade superior a 70 anos Sexo masculino Diabetes melito	Inexistência de características de alto ou moderado risco Uso recente de cocaína
Exame físico	Congestão pulmonar, hipotensão arterial e regurgitação mitral transitória	Sinais ou sintomas de doença vascular extracardíaca	Dor reproduzida com a palpação
Eletrocardiograma	Novo ou presumivelmente novo desvio transitório do segmento ST (1 mm ou maior) ou inversão de onda T em múltiplas derivações	Depressão do segmento ST de até 1 mm ou inversão de onda T maior do que 1 mm	Onda T achatada ou invertida com menos que 1 mm ou eletrocardiograma normal
Marcadores de necrose miocárdica	CKMB ou troponina elevados	Normais	Normais

CKMB = isoenzima da creatinoquinase.

Marcadores de lesão miocárdica

Os marcadores de necrose miocárdica (MNM) são elementos fundamentais na diferenciação entre angina instável e IAM sem supra, além de conferirem valor prognóstico. O tempo entre a chegada ao pronto-socorro e a

disponibilidade dos valores desses marcadores não deve exceder 60 min. Proteínas no sangue periférico com alta especificidade para o cardiomiócito favorecem fortemente o diagnóstico de necrose miocárdica. Por outro lado, a inexistência de marcadores de lesão miocárdica na corrente sanguínea não descarta o diagnóstico de SCA sem supra, mas define o quadro como angina instável. É importante frisar, porém, que nenhum marcador bioquímico confere isoladamente o diagnóstico de SCA, e seus valores devem ser sempre analisados dentro do contexto clínico. Várias outras doenças alteram os MNM, como embolia pulmonar, sepse, insuficiência cardíaca descompensada, hemorragia subaracnoide, pós-parada cardíaca ressuscitada e pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os dois MNM de maior valor clínico são as troponinas e a CK-MB.

As troponinas I e T são os marcadores mais específicos para necrose miocárdica, pois são encontradas exclusivamente no cardiomiócito. Em razão das troponinas serem detectadas somente a partir de 4 h, não podem ser usadas para excluir IAM nas primeiras horas dos sintomas. Desse modo, à admissão precoce, uma medida de troponina dentro do valor normal não é o suficiente para excluir o diagnóstico. Para que se possa demonstrar ou excluir necrose miocárdica, é recomendável que se repita a medida 12 h após o último episódio de sintomas. Caso o paciente seja atendido com mais de 12 h de evolução do último episódio de dor precordial, apenas a medida inicial de troponina será suficiente.

Outra característica das troponinas é sua capacidade de permanecerem elevadas por até 14 dias, sendo também úteis para o diagnóstico de IAM nesse período. Por outro lado, essa característica limita sua utilização para o diagnóstico de reinfarto nesse período.

Os testes laboratoriais para troponina são capazes de detectar alterações que estão abaixo do limite de detecção dos exames atuais para CK-MB, provavelmente demonstrando a maior sensibilidade da troponina e sua capacidade de reconhecer pequenas áreas de necrose. Troponina elevada, mesmo quando não há elevação de CK-MB, é um fator de pior prognóstico.

A mensuração da atividade da CK-MB viabiliza o diagnóstico de IAM e de reinfarto; além disso, torna possível o monitoramento de reperfusão miocárdica, de procedimentos intervencionistas e de pacientes com SCA sem supra. Sua grande vantagem é o custo mais baixo e, portanto, sua disponibilidade mais abrangente. Essa característica a tornou, até recentemente, o marcador mais utilizado e conhecido pelos clínicos em geral. Em comparação a este processo, a utilização de método por imunoensaio com a determinação da CK-MB massa mostrou melhor sensibilidade e especificidade. Ambas são detectadas a partir de 4 a 6 h do evento isquêmico, sendo importantes marcadores precoces de lesão. A especificidade da CK-MB é menor nos casos com lesão ou doença muscular, por ser uma proteína encontrada também no músculo esquelético. Além disso, seus níveis se correlacionam com a extensão do IAM. Como seus níveis tendem a normalizar depois de 48 a 72 h, podem ser usadas para o diagnóstico de reinfarto. O nível de corte para a CK-MB deve ser duas vezes o valor normal para o kit utilizado.

Estratificação de risco

Em pacientes com diagnóstico estabelecido de SCA sem supra, a estratégia de tratamento selecionada a um paciente em particular depende do seu risco de apresentar evolução desfavorável. A incidência de IAM não fatal ou óbito no primeiro ano após um episódio de SCA sem supra é de 6 a 8%, impondo a necessidade de uma estratificação de risco no sentido de detectar o paciente que mais se beneficia com a utilização de recursos diagnósticos e terapêuticos mais sofisticados.[3] Tal estratificação de risco se justifica pela grande heterogeneidade da SCA sem supra quanto à extensão e gravidade da doença aterosclerótica e do risco trombótico. Para que o tratamento mais adequado seja selecionado, o risco de eventos subsequentes deve ser repetidamente avaliado a partir da admissão ao hospital, de seus exames iniciais e mesmo durante a internação. A avaliação de risco inicial poderá ser modificada de acordo com os sintomas e com informações adicionais com base em sinais de isquemia ao ECG, marcadores de lesão miocárdica e sinais de disfunção ventricular. De modo geral, a estimativa do risco é útil na seleção de pacientes que necessitam de internação em unidades monitoradas, para direcionar a terapia medicamentosa (sobretudo o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e selecionar os pacientes que mais se beneficiam de procedimentos invasivos que visam à revascularização do miocárdio.

A estratificação do risco para infarto não fatal ou óbito pode ser realizada de algumas formas diferentes. Dentre os vários escores de risco preditores de evolução desfavorável a curto e médio prazos, alguns dos mais utilizados são o do Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[4] e o TIMI.[5] Com base nas comparações diretas, o escore de risco GRACE oferece uma estratificação mais precisa do risco, tanto na admissão quanto na alta

hospitalar.[6,7] No entanto, a complexidade de sua estimativa requer o uso de um programa computadorizado para seu cálculo, podendo ser realizado *on-line* (http://www.outcomes.org/grace) ou por meio de um dispositivo pessoal. O escore TIMI, apresentado na Tabela 418.2, leva em consideração sete variáveis que se correlacionam com pior prognóstico: idade acima de 65 anos, existência de mais de dois fatores de risco para doença arterial coronariana, estenose superior a 50% na artéria relacionada com o evento, desvio do segmento ST, dois ou mais episódios de dor anginosa nas últimas 24 h, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) na semana prévia ao episódio e elevação dos marcadores de lesão miocárdica. O risco de um indivíduo apresentar desfecho desfavorável, tal como óbito, (re)infarto ou isquemia recorrente com necessidade de revascularização, variou de 5 a 41% com o *TIMI risk score*, definido pela soma individual das variáveis prognósticas. Pacientes com escore de até dois pontos são classificados como de baixo risco; com três ou quatro pontos, de risco intermediário; com cinco ou mais pontos, de alto risco.

Tabela 418.2 Escore de risco TIMI para pacientes com SCA sem supra.

Variável	Pontuação	Definição
Idade ≥ 65 anos	1	
Mais de 2 fatores de risco para DAC	1	Fatores de risco: história familiar de DAC, HAS, dislipidemia, diabetes e tabagismo
Uso de AAS nos últimos 7 dias	1	
Angina grave recente	1	Eventos de angina nas últimas 24 h
Elevação de marcadores de necrose miocárdica	1	Elevação de CKMB ou troponina
Alteração do segmento ST	1	Infradesnível do segmento ST > 0,5 mm ou supradesnível do segmento ST transitório
Estenose coronariana > 50%	1	
Escore	**Óbito/IAM/RM**	**Classificação**
Zero ou um	5%	Baixo risco
2	8%	Baixo risco
3	13%	Moderado risco
4	20%	Moderado risco
5	26%	Alto risco
6	41%	Alto risco

DAC = doença arterial coronária; HAS = hipertensão arterial sistêmica; AF = antecedente familiar; AAS = ácido acetilsalicílico; RM = revascularização do miocárdio.

Tratamento

Aspectos gerais

Uma vez que o diagnóstico de SCA sem supra tenha sido feito, o manejo inicial ideal deve objetivar uma série de metas de modo simultâneo e mais precoce possível, incluindo: estratificação de risco, alívio da isquemia, avaliação do estado hemodinâmico, correção de anormalidades e, por fim, início da terapia antitrombótica.

Pacientes com SCA sem supra com sintomas recorrentes, alterações do segmento ST ou elevação de marcadores de lesão miocárdica com estabilidade hemodinâmica devem ser admitidos em uma unidade com monitoramento contínuo do ritmo cardíaco, observação para isquemia recorrente e tratados para isquemia miocárdica. Aqueles com

desconforto contínuo e/ou instabilidade hemodinâmica ou elétrica devem permanecer por, ao menos, 24 h em unidades com monitoramento do ritmo, avaliação frequente dos sinais vitais, acesso à rápida desfibrilação e equipes médica e assistencial capazes para essas atividades.

Pacientes considerados como de baixo risco de acordo com a estratificação citada podem receber alta após avaliação e período de observação na unidade de emergência ou de dor torácica, caso os marcadores séricos após pelo menos 9 h de sintomas, os ECG seriados não apresentem evidência de isquemia e o paciente permaneça estável. Esses pacientes são candidatos à realização de um exame complementar antes da alta hospitalar ou, precocemente, durante o seguimento ambulatorial. O propósito desse teste é confirmar ou estabelecer o diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana, além de avaliar o risco de futuros eventos nesses pacientes. O teste de isquemia selecionado pode variar de acordo com as características dos pacientes e a disponibilidade e experiência do local de atendimento. Pacientes capazes de realizar atividade física e sem alteração que possa interferir na interpretação do ECG (hipertrofia ventricular, bloqueio de ramo esquerdo, uso de marca-passo) podem ser submetidos a um teste ergométrico limitado por sintomas. Pacientes com essas limitações podem ser avaliados com testes de estresse farmacológico com cintigrafia miocárdica ou ecocardiograma, ou ainda pela angiotomografia de coronárias. Diversos estudos têm revelado o poder da angiotomografia de coronária realizada na unidade de emergência a fim de descartar SCA nesse grupo de pacientes. Quando a probabilidade de SCA é intermediária ou baixa, com ECG e MNM inalterados, uma tomografia normal teve um valor preditivo negativo de praticamente 100% de eventos cardíacos em 30 dias.[8] De qualquer modo, quando o exame complementar provocativo de isquemia ou angiotomografia forem negativos, o risco de eventos cardíacos é bastante baixo e, portanto, o paciente pode receber alta hospitalar mais precocemente. Por outro lado, nos pacientes que apresentam um teste complementar alterado, qualquer que seja o método escolhido, a realização de cinecoronariografia e subsequente revascularização deve ser considerada.

Os pacientes de risco moderado ou alto devem ser hospitalizados. Nesse caso, a opção habitual é pela estratificação invasiva precoce, mediante a cinecoronariografia, nas primeiras 48 h de internação, sobretudo se o paciente for de alto risco. Naqueles com risco intermediário o benefício da estratégia invasiva é menor e a estratificação deve ser individualizada.

Tratamento medicamentoso

O manejo ideal para a SCA sem supra deve ter como objetivo reverter a isquemia o mais rápido possível, além de combater a formação do trombo coronariano. Para tanto, dispõe-se de uma abordagem que inclui o uso de terapias anti-isquêmicas, antitrombóticas e antiplaquetárias. A terapêutica farmacológica depende da estratificação de risco do paciente e da estratégia optada para a estratificação, invasiva ou conservadora. Pacientes de alto risco devem ser tratados com os três componentes da terapêutica associados à realização de cinecoronariografia precoce.

Anti-isquêmicos

Betabloqueadores

Os benefícios primários do uso de betabloqueadores são relacionados em seu efeito nos receptores beta-1, resultando na queda do consumo de oxigênio pelo miocárdio. As evidências dos efeitos benéficos dos betabloqueadores na SCA sem supra baseiam-se em dados limitados de estudos randomizados, além de considerações fisiopatológicas e da extrapolação das informações e da experiência na angina estável e no IAM. Apesar da inexistência de estudos randomizados de larga escala avaliando a ação sobre desfechos relevantes, como mortalidade, esses fármacos são considerados agentes de primeira escolha no tratamento da SCA sem supra.

Os betabloqueadores estão recomendados na SCA sem supra quando não há contraindicações (sinais de insuficiência cardíaca, baixo débito, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, asma ou hiper-reatividade brônquica). A via intravenosa deve ser considerada para os pacientes com elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca, principalmente naqueles com isquemia recorrente e requer monitoramento contínuo do ritmo cardíaco. A terapia oral deve ser iniciada nas primeiras 24 h de internação, desde que não haja as contraindicações descritas acima.

Não há evidências de que qualquer agente betabloqueador seja superior aos demais. Se houver dúvida quanto à tolerância ao betabloqueador, como na existência de disfunção ventricular esquerda e doença pulmonar, deve-se preferir o uso de agentes de curta duração em baixas doses e com vigilância.

Nitratos

O uso de nitratos fundamenta-se em considerações patofisiológicas e na experiência clínica. Os benefícios terapêuticos dos nitratos estão relacionados com os seus efeitos na circulação periférica e coronariana. Sua maior implicação terapêutica provavelmente se relaciona ao seu efeito venodilatador, que leva à redução da pré-carga que, por sua vez, causa a redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Além disso, observam-se efeitos de vasodilatação de artérias coronárias normais ou ateroscleróticas, aumento de circulação colateral e inibição da agregação plaquetária.

Os estudos com nitratos na angina instável foram de pequena escala e observacionais. Não há estudos randomizados e controlados com placebo para confirmar o benefício dessa classe de fármacos no alívio dos sintomas ou na redução de eventos adversos.

O tratamento com nitratos deve ser iniciado na sala de emergência, administrando-se um nitrato por via sublingual; caso não haja alívio dos sintomas, o paciente pode optar pelo uso intravenoso. A dose deve ser titulada até que haja alívio dos sintomas ou surgimento de efeitos colaterais, como hipotensão ou cefaleia. A dose recomendada de nitroglicerina intravenosa é de 10 mcg/min com incrementos de 10 mcg a cada 5 min. Seu uso é preconizado em todos os pacientes com SCA sem supra quando não há contraindicações como hipotensão (pressão arterial sistólica [PAS] < 100 mmHg) ou uso de sildenafila nas últimas 24 h. Após o controle dos sintomas, a apresentação intravenosa deverá ser trocada pela oral ou transdérmica, com apropriado período de intervalo, inibindo a ocorrência de tolerância.

Antagonistas dos canais de cálcio

Esses agentes têm diferentes capacidades de produzir vasodilatação, reduzir a contratilidade e a frequência cardíaca. Os efeitos benéficos na SCA sem supra se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio, associado a uma melhoria da oferta de oxigênio, pelo efeito de vasodilatação das artérias coronárias. O nifedipino e o anlodipino produzem maior vasodilatação e queda da pressão arterial, enquanto o diltiazem e o verapamil reduzem a condução atrioventricular.

Os bloqueadores de canais de cálcio devem ser utilizados nos pacientes com sintomas isquêmicos refratários ou recorrentes em uso de adequadas doses de betabloqueadores e nitratos. Para o controle dos sintomas, diltiazem e verapamil são tão eficientes quanto os betabloqueadores.[9]

Os bloqueadores dos canais de cálcio são capazes de proporcionar alívio dos sintomas em pacientes em uso de betabloqueadores e nitratos, podendo ser úteis em pacientes com contraindicação ao uso de betabloqueadores e naqueles com angina de Prinzmetal. O nifedipino, ou outro di-hidropiridínico de curta duração, deve ser evitado sem o uso concomitante de betabloqueadores. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda importante ou com distúrbio da condução atrioventricular, os bloqueadores de canais de cálcio devem ser evitados.

Terapia antiplaquetária

A trombose coronariana tem papel central na fisiopatologia das SCA sem supra. A ativação das plaquetas e agregação posterior desempenham um papel dominante na propagação de trombose arterial e, consequentemente, são os principais alvos terapêuticos no tratamento da SCA. A terapia antiplaquetária deve ser instituída tão cedo quanto possível de modo a reduzir o risco de complicações isquêmicas recorrentes e aterotrombose. As plaquetas podem ser inibidas por três classes de medicamentos, cada um dos quais tem um mecanismo de ação distinto: o AAS, os inibidores do receptor de ADP e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (InGpIIb/IIIa).

De um modo geral, todos pacientes com diagnóstico de SCA sem supra devem receber a cominação de dois antiplaquetários, exceto se houver contraindicação. Nestes casos, um dos antiplaquetários deve ser o AAS e o segundo um bloqueador do receptor de ADP ou um InGpIIb/IIIa. A escolha entre estas opções deve ser baseada na estratificação de risco programada, o risco de sangramento e a disponibilidade de cada instituição. Em pacientes que serão submetidos a cinecoronariografia nas primeiras 48 h a terapia adicional ao AAS deve ser iniciada antes do cateterismo, podendo-se optar tanto pelo bloqueador do ADP, quanto pelo INGpIIb/IIIa. Em pacientes de alto risco, habitualmente se faz uso da associação das 3 classes de antiplaquetários.

- **Ácido acetilsalicílico.** Inibe a ciclo-oxigenase e bloqueia a formação de tromboxano A. Dessa maneira, a agregação plaquetária induzida por essa via é bloqueada. Os estudos que avaliaram o uso de ácido acetilsalicílico

(AAS) evidenciaram consistentemente a redução de óbito ou infarto em pacientes internados por angina instável. A dose de 75 a 150 mg é tão efetiva quanto doses maiores, mas resulta em menos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais gastrintestinais são relativamente pouco frequentes nessas doses mais baixas.

O tratamento com AAS está recomendado para todos os pacientes quando não há contraindicações (alergia ao medicamento, úlcera péptica ativa, sangramento ativo e diátese hemorrágica). A dose inicial recomendada é de 160 a 325 mg tão logo seja diagnosticada a síndrome. A seguir, a dose de 75 a 160 mg/dia deve ser mantida.

▸ **Bloqueadores do receptor de adenosina difosfato.** Os agentes desta classe disponíveis para uso atualmente são a ticlodipina, o clopidogrel, o prasugrel e ticagrelor. A ticlodipina é uma medicação com efeitos colaterais mais frequentes (gastrintestinais, neutropenia e plaquetopenia) e ação mais lenta, tendo sido substituída, na prática clínica, pelos demais.

O clopidogrel foi avaliado, no estudo Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE), em 12.562 pacientes com SCA sem supra em uso de AAS (dose de 75 a 325 mg/dia).[10] Os pacientes foram randomizados para receber uma dose de ataque de 300 mg, seguida pela dose diária de 75 mg de clopidogrel ou placebo durante o período médio de 9 meses. A frequência de eventos primários como óbito, infarto não fatal e acidente vascular cerebral foi reduzida em 20%, independentemente do risco clínico do paciente. O maior benefício foi a redução de infarto. Embora tenha havido redução da mortalidade e de acidente vascular cerebral, essa redução não foi estatisticamente significativa. A ocorrência de sangramentos foi maior no grupo que utilizou a associação de clopidogrel e AAS, sobretudo no grupo que fez uso de doses maiores de AAS e naqueles que não tiveram a suspensão da medicação do estudo em até 5 dias antes da realização de revascularização cirúrgica do miocárdio.

Mais recentemente, outros dois agentes desta classe foram estudados como opção ao clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor. No estudo Triton, que envolveu pacientes com SCA sem supra submetidos a angioplastia, o prasugrel foi superior ao clopidogrel na redução de eventos combinados de morte, AVC e reinfarto.[11] O aumento do risco de sangramento contraindica seu uso de pacientes com acidente vascular cerebral, transitório ou não, e sugere-se cautela e dose inferior em pacientes acima de 75 anos ou com peso inferior a 60 kg.

No estudo PLATO, o ticagrelor se mostrou superior ao clopidogrel na redução de eventos (inclusive mortalidade) em pacientes com SCA sem supra tratados clinicamente, com angioplastia ou com cirurgia.[12] Houve aumento de sangramento não relacionado com a cirurgia de revascularização, porém sem anular o benefício em qualquer subgrupo.

Estes dois novos bloqueadores de ADP têm como vantagens em relação ao clopidogrel maior eficácia e início de ação mais precoce. No entanto, estão associados a maior risco de sangramento, sobretudo em pacientes idosos, de baixo peso, com disfunção hepática ou renal e com acidente cerebral prévio.

Baseados nos dados publicados nos estudos acima e outros estudos recentes, a diretriz da sociedade europeia de cardiologia sugere que o prasugrel (somente nos casos com indicação de angioplastia) ou o ticagrelor sejam considerados como primeira opção para pacientes com SCA sem supra e que o clopidogrel seja utilizado naqueles com contraindicação aos agentes mais recentes.[13] Por outro lado, as diretrizes americanas, em publicação ainda mais recente, ao levar em conta, sobretudo, o maior risco de sangramento dos agentes mais recentes, não favorecem o uso de um agente em detrimento aos demais.[14]

Atualmente recomenda-se o uso de um bloqueador do receptor do ADP como medicação de primeira linha, indicada em associação ao AAS para todos os pacientes com SCA sem supra, exceto aqueles com alto risco de sangramento e pacientes nos quais a possibilidade da necessidade de revascularização cirúrgica de urgência não possa ser excluída. Dessa maneira, as indicações incluem os pacientes com SCA sem supra que apresentam intolerância ao AAS, aqueles submetidos a angioplastia e os candidatos a tratamento clínico e/ou estratégia não invasiva. A caracterização do uso destes agentes, suas biodisponibilidades e o tempo de suspensão antes de cirurgias maiores estão dispostas na Tabela 418.3.

▸ **Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.** A glicoproteína IIb/IIIa ativada se liga ao fibrinogênio para formar as pontes de ligação entre as plaquetas ativadas, levando à formação do trombo plaquetário. Os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa têm sido avaliados em várias condições nas quais as plaquetas ativadas desempenham papel central, em particular nos pacientes submetidos a angioplastia coronariana, aqueles com SCA sem supra e os com IAM que recebem terapia trombolítica. Há três InGpIIb/IIIa em uso atual: abcximab, tirofibana e eptibatide. Estes agentes estão indicados nos pacientes com SCA sem supra de alto risco, em uso de AAS, bloqueador do receptor do ADP e terapia antitrombótica na perspectiva de estratificação invasiva e revascularização percutânea quando há

baixo risco de sangramento. Pode ainda ser utilizado como substituto dos bloqueadores do receptor do ADP nos pacientes de alto risco de evolução desfavorável (risco elevado de IAM, isquemia recorrente ou morte) com perspectiva de angioplastia. Nenhum dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa parece eficaz em pacientes de baixo risco e naqueles sem perspectiva da realização de angioplastia.

Tabela 418.3 Farmacologia e posologia dos bloqueadores do receptor de ADP.

Parâmetros	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Reversibilidade	Não	Não	Sim
Início da ação	2 a 4 h	30 min	30 min
Duração do efeito	3 a 10 dias	5 a 10 dias	3 a 4 dias
Retirada antes de procedimento maior	5 dias	7 dias	5 dias
Posologia	Ataque de 300 a 600 mg e manutenção de 75 mg/dia	Ataque de 60 mg e manutenção de 10 mg/dia	Ataque de 180 mg e manutenção de 90 mg 2 vezes/dia

Terapia antitrombótica

Os anticoagulantes são utilizados nas SCA sem supra com o intuito de inibir a atividade ou formação do trombo. As evidências apontam para um efeito adicional ao dos antiplaquetários, estando, portanto, indicados em todos pacientes com este diagnóstico. Diversos anticoagulantes foram estudados ou estão em investigação na SCA sem supra: as heparinas (tanto a não fracionada quanto a de baixo peso molecular), os inibidores indiretos da cascata de coagulação como o fondaparinux e os inibidores diretos da trombina como a bivalirudina. A escolha por um destes agentes deve levar em conta, sobretudo, o risco de isquemia recorrente e de sangramento, dando preferência àquele com melhor perfil de eficácia e segurança. O fondaparinux e a bivalirudina são fármacos mais recentes e menos familiares a maior parte dos clínicos.

A heparina não fracionada (HNF) é um inibidor indireto da trombina. Liga-se à antitrombina III (ATIII) e aumenta a capacidade desse cofator em inativar a trombina, fator Xa e, em menor intensidade, os fatores XIIa, XIa e IXa. O monitoramento do efeito anticoagulante é realizado por meio da determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Deve ser feito um *bolus* de 60 U/kg com dose máxima de 4000 U, seguida por manutenção de 10 a 12 U/kg/h com controle laboratorial periódico do TTPA. Em geral, o TTPA ideal é de 1,5 a 2,5 vezes o valor do controle ou do limite superior da normalidade.

As heparinas de baixo peso molecular (HPBM) apresentam algumas vantagens em relação à HNF: efeito anticoagulante mais previsível e menor incidência de plaquetopenia. Além disso, são habitualmente utilizadas por via subcutânea e não costumam necessitar de monitoramento laboratorial. A enoxaparina é usada na dose de 1 mg/kg 2 vezes/dia e a daltaparina 100 a 120 U/kg dividida em duas doses. A enoxaparina, a HBPM com os melhores resultados nos estudos, foi comparada à HNF na SCA sem supra e se mostrou ao menos, tão eficaz quanto a HNF e, talvez, mais eficaz que a HNF nesses pacientes.

O fondaparinux é um inibidor indireto seletivo do fator Xa e pode ser utilizado como opção às heparinas a dose de 2,5 mg SC 1 vez/dia. Sua principal vantagem é o menor risco de sangramento em comparação à enoxaparina, fato que motivou a Sociedade Europeia de Cardiologia a indicá-lo como primeira opção nos pacientes com SCA sem supra.[13]

Por fim, a bivalirudina, inibidora direta da trombina, também foi comparada à enoxaparina em pacientes com SCA sem supra. Os resultados dos dois grupos foram semelhantes no que se refere a desfechos primários e com redução do risco de sangramento. Seu uso pode ser indicado nos pacientes em uso de InGpIIb/IIIa com perspectiva de estratificação invasiva precoce, particularmente, naqueles com alto risco de sangramento.

Outras medidas terapêuticas

Controle glicêmico

Os dados a respeito do controle glicêmico rigoroso em pacientes com SCA sem supra são inconclusivos. Em pacientes predominantemente estáveis e em internados em unidades de terapia intensiva, o controle glicêmico rigoroso não esteve associado a melhor evolução clínica, mas sim a maior risco de hipoglicemia. Enquanto não se tem dados definitivos, o tratamento deve ter como alvo evitar a hiperglicemia acima de 200 mg/dℓ assim como a hipoglicemia (concentração de glicose abaixo de 90 mg/dℓ).

Transfusão de hemácias

A anemia está associada a pior prognóstico e maior chance de morte, isquemia recorrente e infarto nos pacientes com SCA sem supra. Algumas comorbidades como idade avançada, insuficiência renal, diabetes e condições extracardíacas como doença maligna ou diástase hemorrágica podem justificar ao menos em parte este pior prognóstico. O manejo de pacientes com anemia e SCA é basicamente empírico. Deve-se dar importância à pesquisa da causa da anemia, particularmente se for provocada por perda oculta. Como o paciente anêmico tem maior risco de sangramento, deve-se ter atenção especial à terapia antitrombótica e antiplaquetária. A definição pela realização de angiografia e o sítio de punção devem ser realizados de maneira criteriosa. A transfusão de concentrados de hemácias deve ser realizada somente sob indicação rigorosa, pois há evidências de que pode estar associada a pior mortalidade. Os estudos observacionais sugerem que as transfusões devem ser evitadas e que um hematócrito de até 25% costuma ser bem tolerado. A infusão de concentrado de hemácias está indicada naqueles com hematócrito abaixo deste valor ou com comprometimento hemodinâmico.

Revascularização do miocárdio

A revascularização do miocárdio controla a isquemia persistente e evita a progressão para IAM e óbito. Alivia os sintomas, previne as complicações isquêmicas e melhora a capacidade funcional e o prognóstico. Pode ser realizada tanto por intervenção percutânea quanto cirúrgica. As indicações para a revascularização do miocárdio, assim como o método utilizado, dependem da extensão e da característica angiográfica das lesões identificadas pela angiografia coronária. Suas indicações têm variado de acordo com as diversas correntes de opinião, desde aquelas com posição extremamente conservadora até aquelas que recomendam seu uso indiscriminado. Em relação às modalidades de intervenção, a angioplastia vem ganhando cada vez mais espaço com o emprego de novas tecnologias e medicações como os *stents* farmacológicos e os novos antiplaquetários e antitrombóticos.

De modo geral, as indicações para revascularização cirúrgica na SCA sem supra são semelhantes àquelas empregadas nos pacientes com angina crônica estável. A adoção da revascularização cirúrgica deve levar em consideração a anatomia coronariana e a função ventricular esquerda. Também influenciam a decisão a expectativa de vida, doenças associadas, a gravidade dos sintomas e a quantidade de miocárdio viável em risco.

Capítulo 419

Edema Agudo de Pulmão

Nabil Mitre (in memoriam) e Nelson Kasinski

Introdução

O edema agudo dos pulmões deve ser conceituado como uma doença grave frequentemente diagnosticada em ambientes de cuidados intensivos. Demanda reconhecimento clínico rápido e tratamento imediato, já que pode caminhar para a morte por hipoxemia progressiva secundária a insuficiência respiratória aguda.

Conceitua-se edema pulmonar (EP) como um acúmulo anormal de líquido nos compartimentos extravasculares dos pulmões; espaços intersticiais e alveolares,[1] resultando em hipoxemia, complacência pulmonar diminuída, trabalho respiratório aumentado e relação ventilação perfusão anormal.

A síndrome clínica caracteriza-se pelo desenvolvimento de dispneia associada ao acúmulo rápido de líquido dentro dos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões, que resulta de elevações agudas das pressões de enchimento cardíaco.[2] É mais comumente devida à disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica, associada ou não a doença cardíaca de base. Vale lembrar que uma variedade de condições ou eventos pode causar edema pulmonar cardiogênico quando não há doença cardíaca, incluindo sobrecarga primária de líquido (devido à transfusão de sangue), hipertensão grave, estenose de artéria renal e doença renal grave.

O EP não cardiogênico é uma síndrome clínica distinta associada a enchimento difuso dos espaços alveolares quando não há pressão de capilar pulmonar elevada.[2]

Fisiopatologia

A patogenia do EP deve ser compreendida a partir do estudo das estruturas anatômicas que compõem a denominada unidade alvéolo-capilar.

O endotélio dos capilares pulmonares consiste em células escamosas, que são permeáveis à água e eletrólitos, mas não a proteínas séricas, a despeito de pequenas fendas intercelulares. Estas, por sua vez, podem se ampliar, quando ocorre elevação da pressão intravascular. Em adição, as células endoteliais apresentam diversas funções metabólicas, tais como síntese, conversão e catabolismo de diversas substâncias vasoativas.[3]

O espaço intersticial é formado por tecido conectivo distribuído amplamente em torno de vasos sanguíneos, tecido brônquico e espaços interlobulares. Este tecido interposto entre alvéolos e capilares torna-se mais abundante quando envolve bronquíolos terminais, arteríolas e vênulas e apresenta nesta situação vasos linfáticos cuja função consiste na remoção de líquido e solutos provenientes do espaço intravascular.

A capacidade de drenagem linfática pulmonar varia de paciente para paciente e com a rapidez da instalação do edema.[4] Desta maneira, o acúmulo agudo e abrupto de líquido intersticial pode encontrar uma rede linfática não adaptada.

A parede do alvéolo pulmonar é composta por células epiteliais escamosas denominadas pneumócitos tipo I, que se associam a células epiteliais contendo grânulos no seu interior, denominadas pneumócitos tipo II. Estas últimas são responsáveis pela produção da membrana surfactante, que, em parte, mantém a estrutura alveolar adequada para efetuar trocas gasosas.

Os pneumócitos do tipo II também viabilizam a reabsorção de líquidos intra-alveolares por meio de transporte ativo de Na^+, via Na e K – ATPase, existentes na membrana celular em contato com o interstício pulmonar. A disposição deste epitélio possibilita que não ocorra inundação dos alvéolos por líquido proveniente do espaço

intersticial, salvo nos estágios finais de progressão do EP.[5]

O conteúdo aquoso do espaço intersticial é mantido sob a forma "gel", que pode se alterar quando há extravasamento de líquido do intra para o extravascular. Este movimento de líquido em diferentes situações clínicas está determinado pela equação de Starling, cuja relação matemática pode ser assim expressa:[6]

$$Ql = Kf[(Pc-Pi) - @(Poc-Poi)]$$

na qual:

Ql = fluxo de líquido transvascular ou taxa de filtração de líquido

Kf = coeficiente de transporte de água ou permeabilidade

Pc = pressão hidrostática capilar

Pi = pressão hidrostática intersticial

@ = coeficiente de reflexão de proteínas

Poc = pressão coloidosmótica capilar

Poi = pressão coloidosmótica intersticial.

Normalmente, o balanço destas forças conduz a uma transudação de pequena quantidade de líquido dos capilares para o espaço intersticial (Figura 419.1). Este filtrado é drenado por um sistema linfático, que recebe até 500 mℓ de líquido diariamente. Outros mecanismos protetores também impedem que ocorra um aumento indesejável de líquido no interstício. Assim, o próprio aumento de pressão hidrostática no interstício, que ocorre por acúmulo de líquido filtrado, limita a continuidade de fluxo do intra para o extravascular. Mais ainda, a redução de pressão oncótica intersticial favorece o retorno de líquido para o interior dos capilares sanguíneos, já que a pressão oncótica torna-se mais alta no interior dos mesmos.

Quando a pressão hidrostática capilar aumenta para valores acima de 25 mmHg, como pode ocorrer na falência ventricular esquerda aguda, estabelece-se a filtração de líquido e proteínas através do endotélio microvascular em direção ao interstício. Nesta circunstância, a capacidade de drenagem dos linfáticos pode ser insuficiente, surgindo edema intersticial (Figura 419.2). A evolução do acúmulo de líquido instala edema peribrônquico, que determina fechamento de pequenas vias respiratórias e diminuição dos volumes pulmonares. Em sequência, surge oclusão de alvéolos, queda da complacência dos pulmões e aumento do trabalho respiratório.

Líquido extravascular determina alterações na relação ventilação/perfusão dos pulmões, consequentes ao aparecimento de áreas perfundidas, mas hipoventiladas.[7] As modificações hidrodinâmicas a nível da membrana alvéolo-capilar também determinam o aparecimento de alterações na difusão pulmonar.[8] Estas alterações da função pulmonar resultam em hipoxemia que contribui para a ocorrência de acidose láctica ligada à instalação de metabolismo anaeróbio.

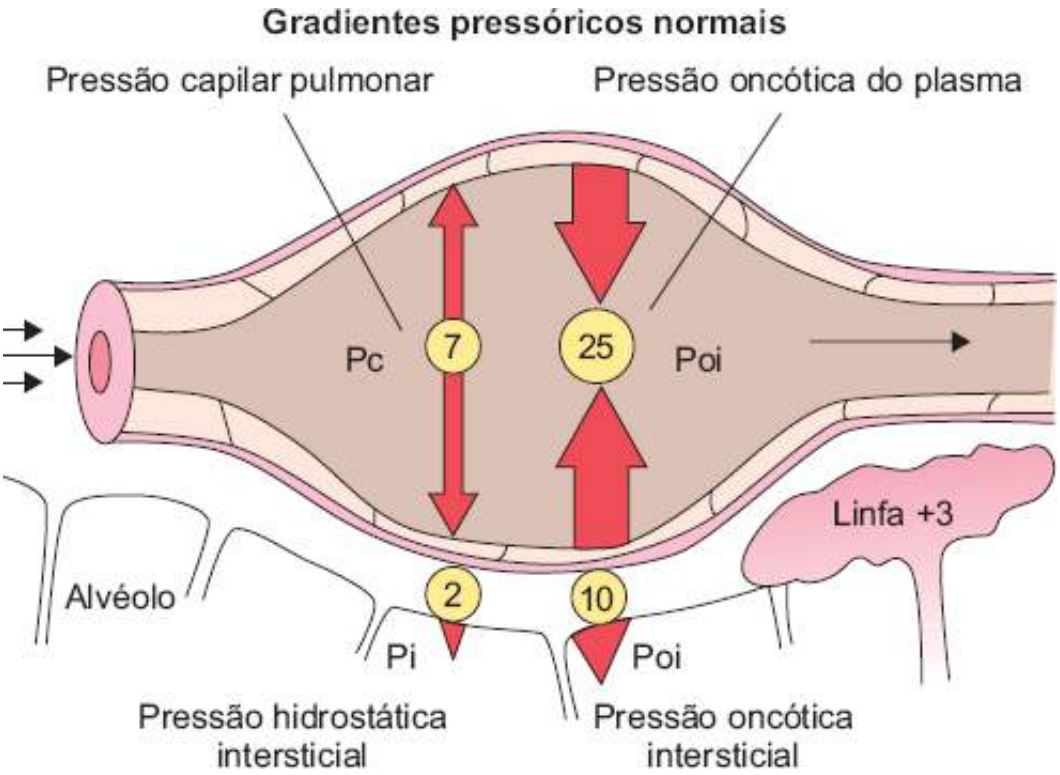

Figura 419.1 Pressões hidrostática capilar (Pc) e intersticial (Pi) e pressões oncóticas capilar (Poc) e intersticial (Poi) pulmonares em condições normais. Observar a importância da pressão osmótica da Poc e da drenagem linfática na manutenção de interstício pulmonar "sem edema".

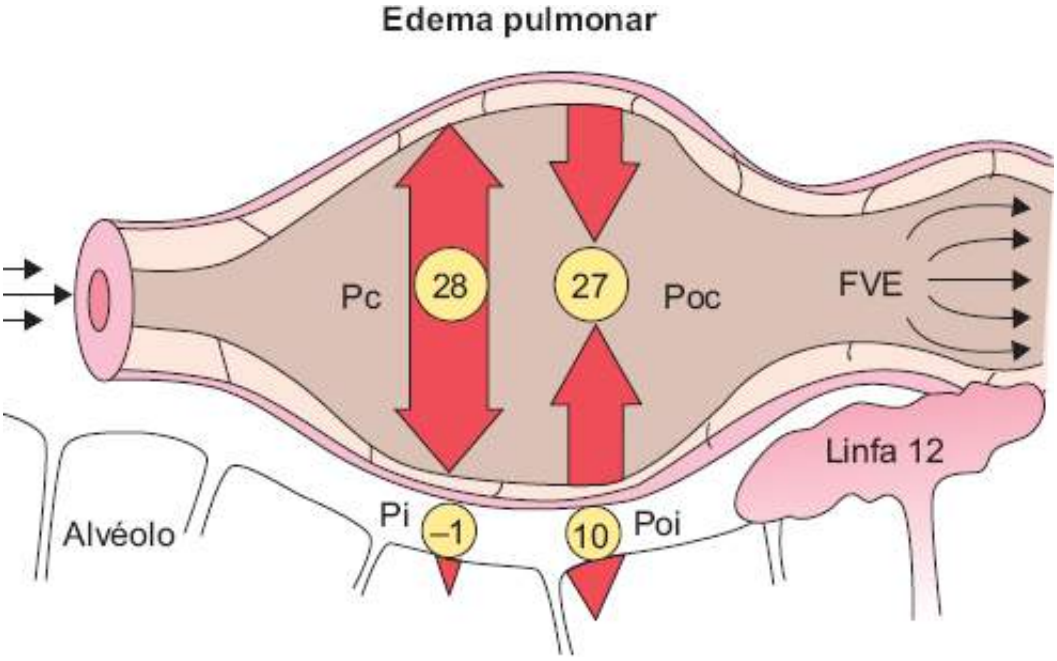

Figura 419.2 Pressões hidrostática capilar (Pc) e intersticial (Pi) e pressões oncóticas capilar (Poc) e intersticial (Poi) em edema pulmonar por falência ventricular (FVE). Há elevação da drenagem linfática.

O aumento da frequência respiratória, provocado pela estimulação de receptores "J" situados no interstício pulmonar, leva à redução da $PaCO_2$. Entretanto, deve-se lembrar que a exaustão física pode provocar hipoventilação aIveolar e retenção de CO_2, possibilitando o aparecimnento de acidose respiratória.

Etiologia

Pelo exposto, pode-se concluir que o aumento de volume de líquido no espaço intersticial pode ocorrer por elevação da pressão hidrostática capilar, pela redução de pressão oncótica, pelo aumento de permeabilidade capilar e pela diminuição da drenagem linfática. Desta maneira, pode-se elaborar um rol de classificação para o EP de acordo com seu mecanismo de instalação:

- Alteração das forças de Starling
  - Aumento da pressão do capilar pulmonar
    - Sem falência de VE: estenose mitral
    - Com falência de VE: infarto agudo do miocárdio
  - Diminuição da pressão oncótica
    - Hipoalbuminemia
  - Aumento da pressão negativa intersticial
    - Drenagem rápida de pneumotórax
- Alteração da permeabilidade alvéolo-capilar
  - Infecções pulmonares
  - Septicemia
  - Pneumonia aspirativa
  - Pancreatite aguda hemorrágica
  - Inalação das toxinas
- Insuficiência linfática
  - Linfangite carcinomatosa
  - Pós-transplante de pulmão
  - Linfangites fibrosantes
- Mecanismos pouco conhecidos
  - Edema pulmonar neurogênico
  - Embolia pulmonar
  - Superdoses de narcóticos.

Em termos práticos, pode-se classificar o EP em cardiogênico e não cardiogênico.

No primeiro caso, o processo pulmonar decorre de mecanismos primariamente ligados ao aumento de pressão hidrostática capilar consequente à falência ventricular esquerda.

Em adição, pesquisas recentes tanto de natureza clínica como laboratorial têm demonstrado que o EP pulmonar cardiogênico está associado a lesão e aumento de permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.[9] Neste contexto estudos realizados em portadores de EP secundário a disfunção cardíaca evidenciaram aumento nas concentrações séricas de moléculas de adesão e selectinas[10] assim como de interleucinas e TNF-Alfa[11], sugerindo a ativação de macrófagos e células endoteliais quando ocorre essa doença pulmonar.

Elevações abruptas, persistentes e prolongadas dos níveis séricos de proteínas surfactantes, mesmo após a melhora clínica radiológica e hemodinâmica, também sugerem inflamação e lesão de pneumócitos em decorrência do aumento das forças de cisalhamento secundárias a hipertensão ao nível dos capilares pulmonares durante o edema cardiogênico.[12]

Estas considerações têm relevância clínica já que tornam possível explicar recidivas inesperadas em pacientes hemodinamicamente compensados e que não apresentam justificativa aparente que as explique.[8,11]

Do ponto de vista etiológico, o EP cardiogênico pode ocorrer[4] por conta de dificuldade no esvaziamento atrial esquerdo (estenose e insuficiência mitral), por disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica (aterosclerose coronária, hipertensão arterial, miocardiopatias em geral), por sobrecarga volumétrica ao ventrículo esquerdo (insuficiência aórtica ou retenção salina) ou ainda por obstáculo na via de saída do ventrículo esquerdo (estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica).

No EP não cardiogênico ocorre um aumento de permeabilidade do endotélio do capilar pulmonar secundário à agressão do mesmo por neutrófilos, macrófagos, complemento sérico, elementos da coagulação sanguínea, citocinas, metabólitos do ácido araquidônico e radicais livres de oxigênio. Este último quadro corresponde ao encontrado na síndrome do desconforto respiratório do adulto ou na síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A diferenciação destas duas formas de EP é crucial para se estabelecer um planejamento terapêutico adequado.

No EP cardiogênico é importante lembrar de condiçoes cardíacas crônicas que podem ser predisponentes, como as apresentadas a seguir.

- **Disfunção sistólica.** O prejuízo da contratilidade do ventrículo esquerdo (VE), resultando em débito cardíaco

diminuído, é a condição predisponente mais comum levando ao EP cardiogênico. A disfunção sistólica do VE *per si* apresenta muitas causas, incluindo doença coronariana, hipertensão arterial, doença valvar, miocardiopatia dilatada, toxinas, doenças metabólicas (p. ex., hipotireoidismo), miocardites virais (p. ex., *Coxsackie B* ou *vírus ECHO*). A redução do fluxo anterógrado pela disfunção sistólica leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) e sistema nervoso simpático. A retenção compensatória de sódio e água induzida por estas adaptações resulta por último em edema pulmonar.

- **Disfunção diastólica.** A disfunção diastólica refere-se a um aumento da rigidez ventricular (complacência diminuída) e prejuízo do relaxamento que impede o enchimento ventricular durante a diástole. Isto pode ser induzido por doenças crônicas tais como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) de qualquer etiologia ou miocardiopatia hipertrófica ou restritiva, e agudamente com isquemia e crise hipertensiva. O resultado da disfunção diastólica é um aumento da pressão diastólica final. Além disso, fatores adicionais que podem promover o desenvolvimento de EP em pacientes com disfunção diastólica incluem disfunção sistólica simultânea, redução do fluxo sanguíneo coronariano diastólico, resultando isquemia subendocárdica; e arritmia, particularmente a fibrilação atrial (FA). Nem todos os casos de EP cardiogênico em pacientes com fração de ejeção normal são decorrentes primariamente de anormalidades intrínsecas da função diastólica. Outras causas incluem sobrecarga de volume (como insuficiência renal) e pós-carga aumentada (como na crise hipertensiva).[13]
- **Obstrução da via de saída do centrículo esquerdo.** A obstrução da via de saída do VE pode ser resultante da estenose aórtica crítica (incluindo estenose supravalvular e subvalvular), miocardiopatia hipertrófica, e/ou hipertensão sistêmica grave. Associa-se a uma parede do VE hipertrofiada, que pode produzir disfunção diastólica e/ou sistólica.
- **Estenose mitral.** É geralmente resultado da doença reumática. A obstrução crônica da via de saída atrial produz pressões aumentadas no átrio esquerdo (AE). A calcificação anular mitral é uma causa rara de estenose mitral sintomática. A progressão lenta da doença viabiliza adaptação gradual às pressões aumentadas e pacientes com graus leves a moderados da estenose não são tipicamente sintomáticos. Entretanto, condições que causam frequência cardíaca elevada e tempo de enchimento diastólico diminuído, tais como FA mal controlada ou exercício, podem levar a elevações agudas das pressões do AE e edema pulmonar.
- **Hipertensão renovascular.** A doença renovascular, particularmente a hipertensão crônica devida à estenose da artéria renal, está associada a condições predisponentes, assim como fatores precipitantes para edema pulmonar. Pacientes com doença renovascular podem estar predispostos a descompensação cardíaca aguda devido à disfunção diastólica secundária a hipertensão crônica e também a retenção de sódio e água secundária à ativação do SRAA e associada à disfunção renal.[13]
- **Crise hipertensiva.** É uma das formas de apresentação ou de complicação da hipertensão arterial sistêmica. Compreende uma grande variedade de situações clínicas que têm em comum elevação rápida, inapropriada, intensa e sintomática da pressão arterial, que pode evoluir com deterioração rápida dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e artérias) e consequente risco de morte para o paciente. Sua fisiopatologia decorre de um desequilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Na crise hipertensiva ocorre uma alteração da curva pressão-natriurese normal, com aumento desproporcional do volume intravascular ou da resistência vascular periférica, ou de ambos. Pacientes com descompensação cardíaca aguda e hipertensão sistêmica concomitante habitualmente configuram um quadro clínico grave.[14] Muitos destes têm fração de ejeção do VE preservada (normal ou próxima do normal). O aumento expressivo da pós-carga, associado ou não à sobrecarga hídrica, pode precipitar a descompensação nestes pacientes.
- **Isquemia miocárdica ou infarto.** Pacientes com descompensação cardíaca aguda comumente têm doença coronária com ou sem síndrome coronariana aguda.[15] O aparecimento agudo de isquemia miocárdica grave pode levar a prejuízo súbito da função sistólica e diastólica, resultando na redução do débito cardíaco, elevação das pressões de enchimento e desenvolvimento de edema pulmonar. Na disfunção sistólica, ocorre um aumento do volume e pressão diastólicos. Por outro lado, na disfunção diastólica, o enrijecimento miocárdico aumenta a pressão diastólica em qualquer volume diastólico. Nos portadores de doença coronariana, mesmo uma isquemia transitória pode exacerbar a disfunção diastólica. A isquemia miocárdica pode também precipitar disfunção valvar aguda, particularmente a insuficiência mitral.
- **Insuficiência aórtica aguda.** O aparecimento abrupto de insuficiência aórtica aguda leva a uma rápida elevação nas pressões cardíacas de enchimento devido a uma inabilidade do VE em adaptar-se imediatamente ao aumento rápido do volume diastólico final causado pelo sangue regurgitante. A disfunção valvar aguda pode ser

vista em casos de endocardite, dissecção da raiz da aorta, complicações associadas a disfunção de próteses valvares e ruptura espontânea ou traumática dos folhetos aórticos.

- **Insuficiência mitral aguda.** A causa mais comum da insuficiência mitral aguda isolada, grave em adultos, é a ruptura de cordoalha com ou sem associação a doença mixomatosa. Outras causas de incompetência valvar mitral aguda incluem a isquemia miocárdica e infarto, resultando em disfunção do músculo papilar, endocardite, que pode levar à ruptura de cordoalha e disfunção de prótese valvar. Nos pacientes com insuficiência mitral aguda, o AE frequentemente não está aumentado (pouco complacente). O fluxo regurgitante em AE não complacente aumenta a pressão na circulação pulmonar. Algumas vezes o EP sem causa aparente pode decorrer de uma insuficiência mitral secundária a isquemia miocárdica não detectável.[16]
- **Obstrução aguda da via de saída do AE.** A falência aguda da via de saída do AE para o VE pode causar pressões pulmonares aumentadas e, embora incomum, pode desencadear edema pulmonar. Alguns exemplos incluem: tumores do AE (p. ex., mixoma) e trombose da prótese valvar. Na falência crônica (estenose mitral ou cor triatriatum), o EP é frequentemente precipitado quando uma frequência cardíaca elevada reduz o tempo de enchimento do VE. O edema pulmonar pode também ser precipitado por aumento do volume intravascular como ocorre na gestação ou ingestão excessiva de sal.
- **Sobrecarga de volume.** A sobrecarga de volume do VE pode ser induzida por qualquer causa de aumento intravascular de volume (retenção primária de sódio), e também pela ruptura do septo interventricular ou insuficiência aórtica.

Diagnóstico clínico

A apresentação clínica do EP cardiogênico se deve ao aumento súbito da pressão de capilar pulmonar. A avaliação inicial inclui uma história clínica e exame físico breves, focados nos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, assim como potenciais fatores contribuintes e doenças preexistentes.

O paciente mostra-se ansioso com dispneia exuberante, tosse e taquipneia, referindo falta de ar muito intensa. A tosse pode ser seca, persistente e irritativa ou pode vir acompanhada de expectoração espumosa rósea abundante. O doente adota a postura sentada com as pernas pendentes. Observa-se taquipneia e cianose com sinais de hiperatividade adrenérgica marcados por frequência cardíaca elevada, palidez cutânea e sudorese fria e viscosa. A pressão arterial pode estar elevada, especialmente nos casos em que a crise hipertensiva é o fator desencadeante. Se a causa for um infarto agudo do miocárdio, o paciente poderá referir também dor precordial.

Na ausculta pulmonar detectam-se estertores crepitantes e subcrepitantes até os ápices pulmonares acompanhados, com frequência, de sibilos. A ausculta cardíaca, embora difícil em função dos ruídos adventícios do pulmão, pode revelar ritmo de galope, sopros e às vezes arritmias.

O EP por alteração de permeabilidade pode aparecer quando houver doenças pulmonares tais como pneumonias infecciosas ou aspirativas, embolia gordurosa ou surgir associadamente a doenças não cardíacas como sepse, choque, pancreatite aguda, politraumatismo e queimaduras graves.

Pode-se observar nesta modalidade de edema pulmonar um período de latência de até 72 h entre a instalação da doença de base e o quadro de insuficiência respiratória aguda devido ao EP. Este intervalo resulta do tempo necessário para que mediadores celulares e humorais ativados determinem uma resposta inflamatória que acomete a membrana alvéolo capilar.[17]

No exame clínico inicial detecta-se toxemia, agitação psicomotora, hipertermia, extremidades quentes e úmidas com aumento da perfusão periférica. Pode haver uma discreta taquidispneia inicial que pode progredir para um aumento importante da frequência respiratória.

A ausculta pulmonar revela estertores subcrepitantes e crepitantes difusos, podendo estar localizados nas bases ou em todo o campo pulmonar. Muitas vezes este quadro auscultatório é semelhante àquele observado no EP cardiogênico. A ausculta cardíaca evidencia apenas taquicardia não acompanhada de sopros ou ritmo de galope.

A adequação da perfusão sistêmica deverá ser avaliada. A hipotensão, se manifesta, pode indicar grave disfunção ventricular e choque cardiogênico iminente.

O *status* de volume deverá ser avaliado. A pressão de pulso jugular aumentada pode refletir pressões de enchimento elevadas do lado direito devidas à disfunção cardíaca direita ou esquerda. A avaliação das extremidades está frequentemente normal, mas pode revelar evidências de edema periférico se o paciente tiver história de

insuficiência cardíaca crônica.

Exames laboratoriais complementares

O diagnóstico do EP é eminentemente clínico visto que se trata de situação de emergência e com risco para o paciente. Ainda assim os exames complementares são bastante úteis principalmente se considerarmos a importância do diagnóstico diferencial entre as formas cardiogênica e não cardiogênica, com nítidas implicações terapêuticas.

A *gasometria arterial* é importante, pois, além de revelar a existência e o grau de hipoxemia e alcalose respiratória nos casos leves a moderados, pode nortear a indicação de ventilação assistida nos casos mais graves onde pode haver retenção de CO_2. É recomendada em todos os pacientes com desconforto respiratório grave.[18]

Dados laboratoriais iniciais podem ser obtidos, mas em geral não são necessários para fazer o diagnóstico ou guiar a terapia inicial; o tratamento não deverá ser retardado enquanto se aguarda resultados dos testes laboratoriais. Um hemograma pode auxiliar na identificação de infecção ou anemia que podem ter precipitado o evento. Exames bioquímicos de rotina podem identificar disfunção renal. Nos pacientes com EP secundário a um infarto agudo do miocárdio, é fundamental a coleta de *enzimas cardíacas*.

O *eletrocardiograma (ECG)* convencional pode fornecer informações importantes sobre a etiologia do EP, já que 10 a 20% dos pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio apresentam o edema agudo como primeira manifestação clínica. O ECG pode identificar condições predisponentes para insuficiência cardíaca como HVE, anormalidades atriais esquerdas, isquemia miocárdica ou infarto ou FA. Síndrome coronariana aguda deve ser prontamente identificada pelo ECG e troponina cardíaca. Anormalidades adicionais no ECG podem ser vistas, e incluem ondas T gigantes, inversões da onda T e prolongamento do intervalo QT. Estas alterações podem representar isquemia, que pode ser a causa ou consequência de EP. Podem ser vistas também em pacientes com EP devido a eventos não coronarianos, como, por exemplo, na doença cerebrovascular.[19]

As causas destas alterações do ECG podem ser decorrentes de isquemia subendocárdica devido ao aumento do estresse da parede, à elevação da pressão diastólica final ou à redução do fluxo coronariano. Estas alterações podem também decorrer de aumento agudo do tônus simpático e aumento da heterogeneidade elétrica.

A *radiografia de tórax* demonstra perda da nitidez dos contornos hilares, acentuação da trama intersticial bilateral ou opacificação difusa interstício-alveolar. Deve-se lembrar que estes achados radiológicos podem ser encontrados tanto nas formas cardiogênica ou não cardiogênica de EP, embora a distribuição do edema peri-hilar indique uma origem cardiogênica, enquanto a distribuição periférica traduz uma forma não cardiogênica de EP.[1] Edema peri-hilar bilateral pode oferecer a aparência típica em asa de borboleta. Derrames pleurais estão frequentemente ausentes, dada a natureza aguda do acúmulo de edema pulmonar.[20]

O *ecodopplercardiograma transtorácico* deve ser solicitado oportunamente já que auxilia a identificação de doenças cardíacas, tais como acinesias ou hipocinesias miocárdicas, valvopatias, possibilitando, também, estimar a função do coração. É útil na caracterização do tipo (sistólica *versus* diastólica), gravidade e potencial causa da disfunção. Quando a fração de ejeção do VE está reduzida (< 40%), a causa da insuficiência cardíaca pode ser disfunção sistólica (com ou sem outras causas como disfunção diastólica ou doença valvar). Quando a função sistólica está preservada, a causa pode ser disfunção diastólica, disfunção sistólica transitória, outra causa de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou erro diagnóstico. Naqueles casos em que a doença de base é uma valvopatia e/ou miocardiopatia, o estudo ecocardiográfico é util para a confirmação diagnóstica.

A *tomografia computadorizada (TC) do tórax* constitui procedimento útil no diagnóstico diferencial entre ambas as formas de EP em que pese a necessidade de transferência de pacientes críticos para unidades tomográficas demandando monitoramento contínuo. Pode-se observar no EP não cardiogênico condensação pulmonar distribuída de modo homogêneo e perda maciça de áreas aeradas com distribuição heterogênea.[21] Podem ser detectadas imagens de condensação compatíveis com infecção pulmonar associada assim como atelectasias de compressão.[21]

A *dosagem sérica do peptídio natriurético tipo B – BNP e NT-proBNP* tem sido utilizada em situações de emergência nas quais é importante identificar se há insuficiência cardíaca como causa de um quadro clínico agudo de EP.[4] O peptídio natriurético do tipo B é uma proteína composta por 32 aminoácidos secretada pelos ventrículos em resposta a uma sobrecarga volumétrica ou pressórica destas câmaras cardíacas.[22] Os níveis do peptídio correlacionam-se tanto com a gravidade dos sintomas quanto com o prognóstico dos pacientes. Níveis de peptídio natriurético atrial acima de 100 pg/mℓ possibilitam diagnosticar insuficiência cardíaca com índices de sensibilidade

e especificidade superiores a 70%.[4]

Análises do BNP e NT-proBNP podem complementar o julgamento clínico quando a causa da dispneia do paciente não está clara, particularmente entre pacientes com probabilidade intermediária de insuficiência cardíaca.[14] Os resultados deverão ser interpretados no contexto de todos os dados clínicos avaliados.

Cateter de Swan-Ganz é utilizado nos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. O diagnóstico diferencial entre o EP cardiogênico e o não cardiogênico pode demandar a utilização de procedimentos invasivos como este. Desta maneira, pressões médias de capilar pulmonar acima de 18 mmHg apontam para uma origem cardíaca do edema pulmonar.

Em um primeiro momento pensou-se que este método poderia fornecer um diagnóstico definitivo. Entretanto, é importante lembrar que em algumas situações como na isquemia miocárdica podem ocorrer elevações transitórias da pressão de capilar pulmonar eventualmente não detectadas pelo Swan-Ganz. Por outro lado, uma pressão capilar pulmonar elevada nem sempre exclui a possibilidade de edema pulmonar não cardiogênico, pois estima-se que 20% dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório apresentam disfunção ventricular esquerda concomitante.[4]

A *cineangiocoronariografia* está indicada nos casos de síndrome coronariana aguda como causa do EP. As estratégias de reperfusão (cirúrgica ou percutânea) devem ser consideradas nos pacientes apropriados, estando relacionadas com a melhora no prognóstico.[23]

Tratamento

Edema pulmonar cardiogênico

Compreende a prescrição de medidas farmacológicas e não farmacológicas seguidas da identificação e tratamento de fatores precipitantes. A avaliação da cardiopatia de base deve ser feita com o paciente estável tanto do ponto de vista ventilatório como hemodinâmico.

As manobras não farmacológicas se iniciam levando o paciente a adotar a posição sentada. Esta conduta visa diminuir o retorno venoso dos membros inferiores com consequente redução da pré-carga. Nesta circunstância ocorre um aumento da ventilação e da capacidade vital dos pulmões.

As manobras farmacológicas incluem de imediato a prescrição de *oxigênio úmido* utilizando-se máscaras ou cateteres nasais. O fluxo de oxigênio deve ser regulado de acordo com a PaO_2 que deve ser mantida em torno de 65 mmHg ou SaO_2 de 90%.

A instalação de um quadro progressivo de insuficiência respiratória demanda a utilização de assistência ventilatória não invasiva empregando máscaras (CPAP) que tornam possível a manutenção de pressão positiva em vias respiratórias.[4] O uso de CPAP ajuda na redução do grau de congestão pulmonar aumentando a pressão intratorácica e diminuindo a pós-carga mediante o aumento do gradiente pressórico entre o VE e as artérias extratorácias.[24]

Exaustão respiratória ou intolerância ao CPAP determina a intubação orotraqueal do paciente e instalação de ventilação mecânica artificial.

A farmacoterapia do EP pulmonar cardiogênico deve incluir a prescrição de *morfina* que promove uma redução de 50% no retorno venoso ao coração determinando, deste modo, uma flebotomia química. A morfina também atua no sistema nervoso central diminuindo a hiperatividade adrenérgica que leva a uma dilatação venosa e arteriolar com queda resultante das pressões de enchimento do coração.[25]

Esse fármaco deve ser administrado por via intravenosa na forma de sulfato de morfina na dose de 3 a 5 mg diluídos em 10 mℓ de salina utilizando-se 2 mℓ desta solução a cada 10 min. Os seus efeitos adversos mais importantes são depressão respiratória, náuseas, vômitos e hipotensão arterial. Tem seu uso contraindicado quando há associação do EP a asma brônquica, DPOC ou hipoventilação.

Quando não houver morfina, podem ser empregados tanto a dolantina como o demerol, que devem ser utilizados por via intravenosa sempre diluídos em soro fisiológico.

A redução da volemia deve ser complementada com diuréticos potentes como a *furosemida*, que promovem diurese e natriurese expressivas atuando no ramo ascendente da alça de Henle.[26] Esta medicação também tem a propriedade de causar venodilatação antes do efeito diurético propriamente dito por meio do aumento da liberação

de prostaglandinas.

Deve ser utilizada por via intravenosa nas doses de 40 a 60 mg, repetidas a cada 2 a 4 h. Os principais efeitos colaterais são hipovolemia, hipotensão arterial, hipopotassemia, hipocalcemia e alcalose hipoclorêmica.

A furosemida intravenosa tem efeito na melhora respiratória por melhora do fluxo pulmonar, em decorrência da sua ação de vasodilatação arterial pulmonar e redução da volemia pela diurese.[27]

As medidas suprarreferidas devem ser complementadas com a prescrição de *fármacos vasodilatadores*,[27] que determinam melhora do desempenho do coração pois diminuem as resistências vasculares sistêmica e pulmonar. Constituem grupo de fármacos potentes que devem ser ministrados no edema agudo por via intravenosa, sob supervisão contínua, a fim de viabilizar titulação criteriosa das doses prescritas.

O *nitroprussiato de sódio* deve ser considerado o modelo de medicamento vasodilatador que interfere tanto na pré como na pós-carga, determinando veno e arteríolo-dilatação. Estes efeitos hemodinâmicos determinam tanto a redução da pressão capilar quanto o aumento do débito cardíaco.

Pela sua ação pronunciada na pós-carga, tem indicação particular nas emergências hipertensivas, na insuficiência aórtica e mitral agudas e nas comunicações interventriculares agudas.

Deve ser empregado nas doses iniciais 0,25 a 0,5 mcg/kg/min, aumentando-se 5 mcg por minuto a cada 5 min. Devem ser observados os níveis de pressão arterial já que o seu principal efeito colateral indesejável é a hipotensão acompanhada de palidez, sudorese fria e má perfusão periférica. Estas alterações clínicas desaparecem rapidamente com o ajuste da dose prescrita ou com a suspensão do medicamento.

A *nitroglicerina* atua principalmente na pré-carga, reduzindo o tônus venoso e o retorno sanguíneo ao coração. Desta maneira, diminui a pressão do capilar pulmonar assim como as pressões de enchimento da cavidade ventricular esquerda. Apresenta a vantagem de atuar sobre a circulação coronária que pode estar comprometida em alguns casos.

Utilizam-se doses iniciais de 5 mg/min com incrementos de 5 mg/min a cada 3 min até que se observe hipotensão arterial com níveis sistólicos inferiores a 100 mmHg.

Quando não há resposta clínica satisfatória, é imposta a prescrição de *inotrópicos* positivos visando aumentar o débito cardíaco.[26]

Os *digitálicos* são eficientes para aumentar a força de contração. Apresentam ação constritora arterial sistêmica, que se atenua pelo aumento do débito cardíaco, fato que determina o aparecimento de uma resposta vasodilatadora reflexa. Estes medicamentos são especialmente úteis nos casos de EP acompanhados de arritimias cardíacas supraventriculares com elevada frequência de resposta ventricular. Por suas respostas dromotrópicas negativas, promovem alentecimento da frequência cardíaca, aumentando o tempo de enchimento diastólico.

O digitálico ideal nas situações de emergência é o lanatosídeo C (Cedilanide®), que deve ser admnistrado por via intravenosa na dose inicial de 0,2 a 0,4 mg, que pode ser repetida a cada 6 ou 8 h sem ultrapassar 1,6 mg nas 24 h.

O principal efeito colateral destes agentes é a intoxicação digitálica e as arritmias dela decorrentes.

A *dobutamina* representa a catecolamina mais indicada no tratamento da falência cardíaca grave. Interage tanto com receptores alfa como beta-adrenérgicos, aumetando o débito cardíaco e diminuindo a resistência periférica. Outros efeitos hemodinâmicos benéficos incluem redução da pressão do capilar pulmonar e discreta elevação da frequência cardíaca.

Pode ser prescrita nas doses iniciais de 2,5 mg/kg/min aumentando-se até 7 a 9 mg/kg/min. Seu principal efeito adverso é a produção de arritmias cardíacas, que pode ser contornada com a redução das doses prescritas. Além disso, aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo desencadear isquemia miocárdica.

A *dopamina* constitui outro agente simpaticomimético que interage com receptores dopaminérgicos, alfa e beta-adrenérgicos de acordo com as doses empregadas. Assim doses de 5 mg/kg/min têm ação dopaminérgica produzindo vasodilatação mesentérica e renal. Efeitos beta-adrenérgicos são obtidos com doses de 6 a 15 mg/kg/min e se traduzem por aumento da contração do coração, taquicardia e aumento do débito cardíaco. Doses superiores a 25 mg/kg/min provocam efeito alfa-adrenérgico, caracterizado por vasocontrição sistêmica.

Apresenta como efeito indesejável a possibilidade de aumentar as pressões de enchimento de ventrículo esquerdo por aumento do retorno venoso secundário a venoconstrição sistêmica. Apresenta atividade arritmogênica e também determina aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Os *inibidores da fosfodiesterase* são fármacos que inibem a ação desta enzima, responsável pela destruição do cAMP que participa da estimulação da atividade inotrópica do coração. Apresentam também ação vasodilatadora, atuando, portanto, na contratilidade miocárdica e na pós-carga. Seus efeitos hemodinâmicos lembram aqueles obtidos quando se associam dobutamina e nitroprussiato de sódio. Estão indicados nos casos em que houver refratariedade terapêutica ao uso de diuréticos, vasodilatadores, digitálicos e catecolaminas. Podem ser prescritos por via intravenosa (amrinona) como *bolus* inicial de 0,75 mg/kg, seguido de infusão contínua de 5 a 10 mg/kg/min. Apresentam ações sinérgicas terapêuticas úteis quando prescritos em conjunto com a dopamina ou com dobutamina. Seus efeitos colaterais incluem hipotensão arterial, arritmias cardíacas e trombocitopenia.

Edema pulmonar por permeabilidade

Este tipo de edema se deve à agressão da membrana alvéolo-capilar levando à instalação de quadro clínico semelhante à síndrome de desconforto respiratório. Assim, compreende-se que a terapêutica inicial deste edema deva ser dirigida para a correção dos distúrbios primários que provocaram a alteração da membrana alvéolo-capilar. É o caso, por exemplo, da remoção de focos infecciosos que mantenham septicemia. Uma vez instaladas as alterações de permeabilidade da membrana, com edema subsequente, prescreve-se uma terapêutica que consiste na adoção de medidas de suporte respiratório que visam manter oxigenação e ventilação adequadas.[1,2]

Pacientes com edema pulmonar não cardiogênico também necessitam de manipulação de volume criteriosa, uma vez que se pretende reduzir a quantidade de líquido nos espaços intersticial e alveolar.

As principais diretrizes recomendam monitoramento diário de sinais vitais (incluindo pressão ortostática), monitoramento diário do peso, ingestão e perdas de líquidos, sintomas e sinais de congestão, eletrólitos, ureia e creatinina séricas e saturação de oxigênio até a estabilização. Potássio sérico e níveis de magnésio devem ser monitorados pelo menos diariamente e mais frequentemente quando a diurese estiver rápida. Dosagens de glicose, troponina, hemograma e RNI se varfarina estiver sendo utilizada. Avaliação do BNP ou NT-proBNP, função hepática e análise de urina são frequentemente indicados, e gases arteriais estão ocasionalmente indicados (p. ex., para detectar retenção de dióxido de carbono). Telemetria é em geral mantida por 24 a 48 h e descontinuada quando o paciente estiver estável hemodinamicamente.[28] Avaliação diária do peso pode ser o método mais eficaz para se documentar a diurese efetiva. Medidas diárias devem ser realizadas no mesmo horário a cada dia, em geral pela manhã, antes das refeições e após esvaziamento da bexiga.[29]

Metas de tratamento para insuficiência cardíaca aguda *versus* crônica

Metas de tratamento incluem melhora dos sintomas, euvolemia, identificação da etiologia e dos fatores precipitantes (particularmente isquemia), início da terapia oral otimizada, mínimo de efeitos colaterais. A terapia inicial é semelhante na insuficiência sistólica e diastólica e inclui: diurese, oxigênio/assistência ventilatória e terapia vasodilatadora em pacientes selecionados. Alguns medicamentos devem ser evitados ou usados com precauções (IECA e betabloqueadores) em pacientes com disfunção sistólica. Nestes pacientes, as medicações podem ser continuadas se o paciente estiver relativamente estável. Agentes inotrópicos não estão indicados em pacientes com disfunção diastólica com função sistólica preservada.[28,30]

Manuseio das arritmias

Arritmias supraventriculares e ventriculares podem ocorrer no EP. A FA pode precipitar o EP ou ser uma consequência do EP. A conduta nestes casos é inicialmente o controle da frequência cardíaca. Nos casos de hipotensão e/ou choque cardiogênico, deve-se considerar a reversão para o ritmo sinusal. A taquicardia ventricular/fibrilação durante o EP quase sempre requer cardioversão elétrica. Sempre que possível, estes pacientes devem se heparinizados.

Capítulo 420

Arritmia Cardíaca de Alto Risco

Jorge Safi Jr.

Conceito

Na unidade de terapia intensiva (UTI), qualquer arritmia cardíaca pode acarretar alto risco por conferir perigos adicionais, como diminuição do débito cardíaco, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e ocorrência de congestão pulmonar, a pacientes já em estado grave ou instável. Dentro ou fora da terapia intensiva, as arritmias ventriculares são as de maior risco, pois respondem por mais da metade das mortes diretamente associadas à arritmia e, por isso, serão abordadas neste capítulo.[1–3]

As arritmias ventriculares caracterizam-se pela morfologia bizarra e alargada (> 120 ms) dos complexos QRS, que ocorrem dissociados da ativação atrial (Figura 420.1). Essas arritmias se originam nas estruturas situadas abaixo do nó atrioventricular, como o miocárdio ventricular e os fascículos do sistema de condução, podendo ocorrer isoladamente ou agrupadas, sendo didaticamente classificadas conforme a Tabela 420.1.

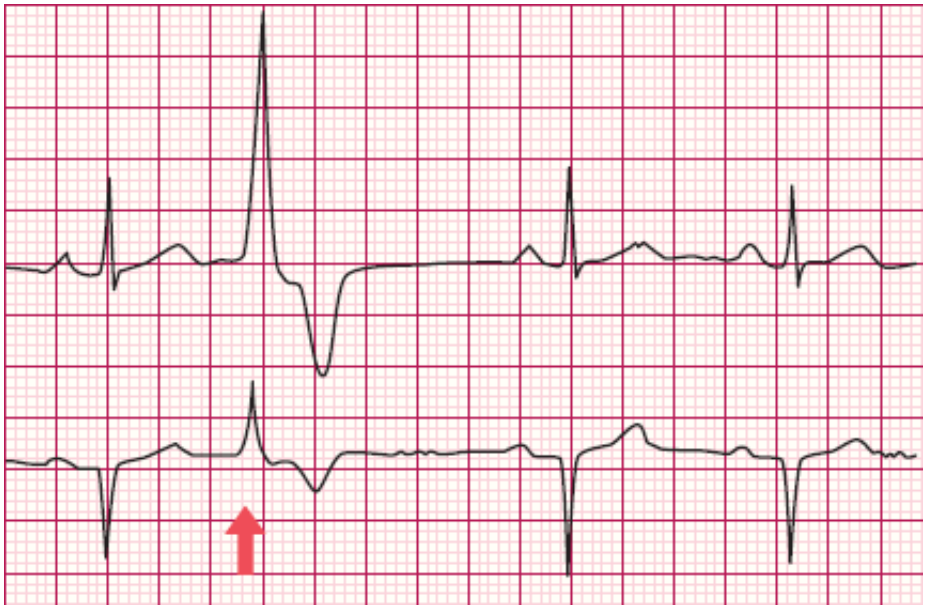

Figura 420.1 Exemplo de batimento ectópico ventricular (extrassístole ventricular isolada) caracterizado pela morfologia aberrante, quando comparado com batimento sinusal e duração superior a 120 ms (neste caso, 140 ms).

Tabela 420.1 Arritmias ventriculares.

Extrassístoles isoladas	Batimentos ventriculares isolados, podendo ser monomórficos ou polimórficos
Pareadas	Batimentos ventriculares que ocorrem aos pares, podendo ser monomórficos ou polimórficos
Bigeminismo ou trigeminismo	Acoplamento extrassístole: batimento sinusal nas proporções 1:1 e 1:2, respectivamente
Taquicardia ventricular não sustentada	Salva de três ou mais extrassístoles, com duração menor que 30 s e sem instabilidade hemodinâmica

Taquicardia ventricular sustentada	Salva de extrassístoles com duração maior que 30 s ou com instabilidade hemodinâmica

Eletrofisiologia e mecanismo de arritmogênese

O potencial de ação da célula muscular cardíaca representa o fluxo rápido de íons através da membrana celular (Figura 420.2). Correntes de potássio são responsáveis pela manutenção do potencial de repouso (fase 4) ao redor de –90 mV. Células especializadas do sistema de condução e geração do estímulo, denominadas células de marca-passo, sofrem despolarização lenta e gradual durante a fase 4, elevando o potencial de repouso em direção ao potencial limiar. Uma vez atingido o limiar, ocorre deflagração espontânea do potencial de ação por meio do rápido fluxo de sódio para o interior da célula. O potencial de ação obre abruptamente (fase 0), seguindo-se a repolarização rápida (fase 1) com a saída de potássio da célula e o platô (fase 2), que é produto de múltiplas correntes de sódio, potássio e cálcio. A repolarização (fase 3) decorre da saída rápida de potássio, reiniciando o ciclo.

A gênese das arritmias ventriculares geralmente resulta da interação entre anormalidades estruturais cardíacas e alterações transitórias da eletrofisiologia normal, descrita anteriormente. Isso confere à arritmogênese um caráter multifatorial, e a atribuição de qualquer arritmia a um único fator desencadeante é quase sempre uma simplificação excessiva. Apesar disso, a identificação e correção desses eventuais desencadeantes representam um passo importante para o controle e a prevenção das arritmias dentro e fora da terapia intensiva. Com frequência, os pacientes internados em UTI apresentam algum grau de cardiopatia, o que os torna particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de arritmias. Por sua vez, desvios metabólicos como hipoxemia, hipercapnia, variações eletrolíticas ou do equilíbrio acidobásico, comuns na terapia intensiva, podem favorecer o surgimento das arritmias.[1,4–6] Adicionalmente, isquemia miocárdica, catecolaminas endógenas ou exógenas, medicações variadas e instrumentação invasiva também podem desencadear arritmias em pacientes com ou sem cardiopatia de base.[1,3,4,5,7]

Três mecanismos básicos são responsáveis pela formação das arritmias: (1) alterações do automatismo; (2) atividade deflagrada ou hiperexcitabilidade; (3) reentrada.[5]

As alterações do automatismo resultam de despolarização espontânea na fase 4 (repouso) e consequente geração de impulso em células sem atividade habitual de marca-passo. A isquemia é a principal causa de hiperautomatismo, seguida pela ação de fármacos simpaticomiméticos e o aumento do tônus simpático.[2,5,6]

A atividade deflagrada se caracteriza pela ocorrência de pós-potenciais que surgem no início ou no final da repolarização, denominados pós-potenciais precoces e tardios, respectivamente. Os pós-potenciais precoces são importantes causadores da taquicardia ventricular polimórfica denominada *torsade de pointes* que, na maioria das vezes, decorre da ação de fármacos que prolongam a repolarização e o intervalo QT (p. ex., amiodarona, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, domperidona, droperidol, eritromicina, haloperidol, metadona, pentamidina, procainamida, quinidina, sotalol, tioridazina). Já os pós-potenciais tardios decorrem, com mais frequência, de distúrbios eletrolíticos, podendo ser causados também por intoxicação digitálica.[6,8]

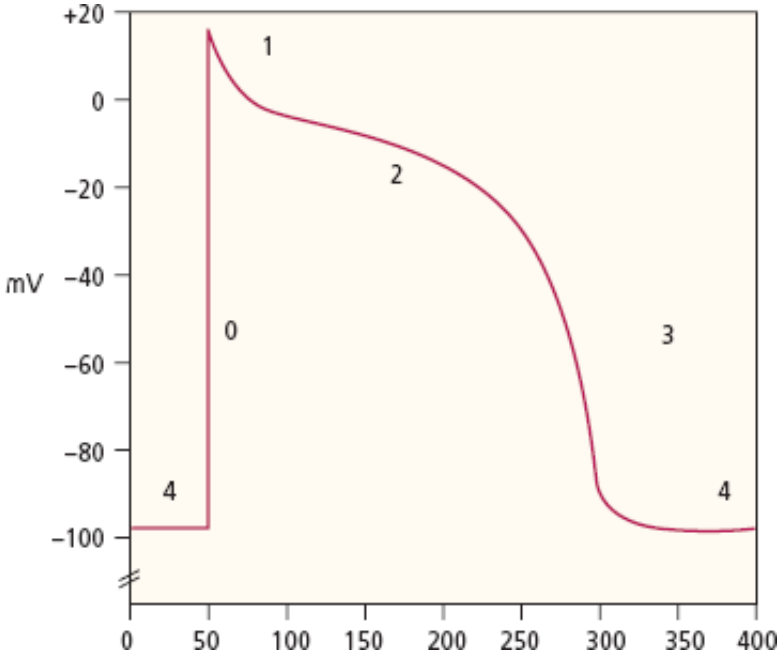

Figura 420.2 Representação gráfica do potencial de ação da célula cardíaca. Fase 0 = despolarização (entrada rápida de sódio); fase 1 = repolarização rápida (saída de potássio); fase 2 = platô (correntes de cálcio, sódio e potássio); fase 3 = repolarização (saída de potássio); fase 4 = potencial de repouso (–90 mV).

A reentrada é o mecanismo arritmogênico mais comum. Nesse caso, a onda de despolarização tem sua propagação bloqueada de maneira unidirecional, retornando à área não despolarizada por via retrógrada. Devido um atraso local na condução, o estimulo retrógrado é capaz de reestimular o tecido já repolarizado após a sua passagem, causando perpetuação do potencial de ação em um movimento circular.[2,5,6]

Quadro clínico

O quadro clínico das arritmias ventriculares depende de três fatores:[1,2,4]

Existência de cardiopatia de base
Função ventricular
Frequência cardíaca determinada pela arritmia.

As extrassístoles ventriculares isoladas, pareadas ou intercaladas ao ritmo de base (p. ex., bigeminismo, trigeminismo), não têm significado prognóstico em indivíduos sem cardiopatia. Podem ocorrer de maneira assintomática ou oligossintomática, quando são percebidas como palpitações (pulos, socos, batedeiras ou falhas). Embora apresentem enchimento diastólico deficiente em virtude de sua precocidade no ciclo cardíaco, com consequente redução do volume sistólico, as extrassístoles ventriculares quase nunca reduzem o débito cardíaco, mesmo em longos períodos de bigeminismo.

Na UTI, extrassístoles ventriculares podem indicar desequilíbrio eletrolítico e acidobásico, hipoxia, isquemia miocárdica, ação de catecolaminas endógenas ou exógenas e irritação direta por fios, cabos ou cateteres em contato direto com o coração.[3,4,9] Essas arritmias devem ser tratadas pela identificação e correção da causa determinante, não havendo necessidade de tratamento antiarrítmico específico. O chamado uso profilático de antiarrítmicos, particularmente a lidocaína, para eliminar extrassístoles ventriculares e evitar o aparecimento de arritmias mais complexas, mostrou-se deletério e há muito foi abandonado, especialmente em pacientes com isquemia miocárdica.[2]

As taquicardias de QRS largo (> 120 ms) podem representar arritmias ventriculares ou supraventriculares conduzidas com a aberrância. Na dúvida, o médico deve sempre assumir que se trata de taquicardia ventricular, pois esse é o diagnóstico mais grave e também o mais frequente.[1] A tentativa de aplicar critérios ou algoritmos para diferenciar essas taquiarritmias em ambiente de terapia intensiva pode atrasar o tratamento e trazer graves consequências para o paciente. Vale lembrar a recomendação do manual de suporte avançado de vida em cardiologia: nas emergências e nos pacientes em estado crítico, o médico deve ignorar critérios detalhados de avaliação do eletrocardiograma e atender o paciente.[10]

Dependendo da frequência cardíaca e da função ventricular basal, qualquer taquicardia ventricular pode provocar sintomas de baixo débito cardíaco ou instabilidade hemodinâmica, como rebaixamento da consciência, hipotensão, dispneia, dor precordial, sudorese, náuseas e vômitos. Os casos mais graves podem levar à perda total da consciência e, nessa circunstância, é imperativo verificar se há pulso em uma artéria de grande calibre (p. ex., carótida ou femoral), pois, se não houver, caracteriza-se a parada cardíaca, e o paciente deve ser tratado segundo o algoritmo correspondente do *advanced cardiac life support* (ACLS).[10]

Tratamento

O princípio básico no tratamento de qualquer arritmia em terapia intensiva é tratar o paciente, não o eletrocardiograma. A abordagem clínica deve ser rápida e incluir a avaliação do pulso, pressão arterial, perfusão periférica e isquemia miocárdica e congestão pulmonar.[1,3,9,10] Enquanto avalia o paciente, o médico deve tentar responder duas perguntas: (a) Essa arritmia justifica o quadro clínico ou são apenas fenômenos concomitantes? (b) Esta arritmia tem uma causa presumida e passível de correção?

Distúrbios eletrolíticos, em especial do potássio e do cálcio, devem ser sempre pesquisados, pois são causas frequentes de arritmias na UTI. No entanto, a correção desses distúrbios só deve ocorrer após a confirmação laboratorial. A administração de sulfato de magnésio sem confirmação laboratorial de hipomagnesemia permanece controversa e os benefícios desta prática ainda não foram confirmados.[1,2,3]

O uso de antiarrítmicos intravenosos está justificado nos casos de taquicardia ventricular estável, isto é, taquicardia ventricular sustentada sem sinais de baixo débito cardíaco ou taquicardia ventricular não sustentada associada à cardiopatia estrutural. Cabe ressaltar que todo medicamento antiarrítmico (Tabela 420.2) tem potencial pró-arrítmico e pode desencadear novas arritmias ou perpetuar as já existentes. Agentes antiarrítmicos diminuem a velocidade de condução e aumentam a refratariedade do tecido cardíaco, mas, como esses efeitos não são homogêneos, a coexistência de áreas com graus variados de condutibilidade e refratariedade cria um cenário favorável ao surgimento de arritmias conhecido como pró-arritmia.[6,8]

A amiodarona é um fármaco de ação complexa que atua nos canais de sódio, cálcio e potássio, além de exercer bloqueio sobre os receptores alfa e beta-adrenérgicos, em especial quando administrada por via intravenosa. A amiodarona pode ser administrada de maneira relativamente segura em pacientes com e sem disfunção ventricular e, em muitos estudos comparativos, provou ser mais eficaz e segura que outros antiarrítmicos. Agudamente, pode ser administrada em uma ou duas doses de 150 a 300 mg por injeção intravenosa lenta. Doses de manutenção de l mg/min podem ser administradas durante as primeiras 6 h, seguindo-se doses de 0,5 mg/min, até a dose máxima diária de 2.000 mg (doses habituais para adultos situam-se entre 900 e 1.200 mg/dia). Esse modo de administração é indicado para as taquicardias ventriculares sustentadas sem instabilidade hemodinâmica. Agudamente, os efeitos colaterais mais comuns da amiodarona são bradicardia e hipotensão.[7,9,10]

A procainamida pode ser administrada em infusão venosa contínua de 20 mg/min, que deve ser interrompida assim que houver a reversão da arritmia ou quando uma dose total de 17 mg/kg for administrada. A infusão de procainamida também deve ser interrompida caso ocorra alargamento do complexo QRS ou hipotensão. A necessidade de infusão lenta da medicação impede o seu uso em bolo, tornando-a menos atrativa que os outros fármacos no cenário das arritmias ventriculares.[7,9]

A lidocaína é um anestésico local com propriedades antiarrítmicas, sobretudo nas arritmias ventriculares induzidas por isquemia. Costuma ser pouco eficaz no tratamento de arritmias por ação pró-arrítmica de outros medicamentos. Durante muito tempo, foi o fármaco de primeira escolha no tratamento das arritmias ventriculares por seu efeito redutor do automatismo celular e consequente elevação do limiar fibrilatório. A lidocaína está indicada na taquicardia ventricular sustentada sem sinais de baixo débito e constitui alternativa ao uso de amiodarona durante o atendimento da fibrilação ventricular e da taquicardia ventricular sem pulso. Deve ser administrada inicialmente em bolo de 1 a l,5 mg/kg IV, e repetida a cada 3 a 5 min até o máximo de 3 mg/kg. Pode ser mantida em infusão contínua na dose de 2 a 4 mg/min. Raramente pode provocar depressão da contratilidade miocárdica e da velocidade de condução do estímulo. Em pacientes idosos, especialmente aqueles com perfusão cerebral limítrofe ou distúrbios metabólicos concomitantes, pode ocasionar sintomas neurológicos.[7,9,10]

Tabela 420.2 Classificação dos antiarrítmicos de Vaughn-Williams.

Classe Ia Bloqueadores dos canais de sódio	Deprimem a fase 0, retardam a condução e prolongam a repolarização (p. ex., disopiramida, quinidina e procainamida)
Classe Ib Bloqueadores dos canais de sódio	Deprimem a fase 0 apenas no miocárdio isquêmico ou fibrótico (p. ex., difenil-hidantoína, lidocaína, mexiletina, tocainida)
Classe Ic Bloqueadores dos canais de sódio	Deprimem a fase 0 e reduzem acentuadamente a velocidade de condução (p. ex., flecainida, propafenona, moricizina)
Classe II Betabloqueadores	Reduzem a atividade simpática nos tecidos excitáveis (p. ex., propranolol, esmolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol)
Classe III Bloqueadores dos canais de potássio	Prolongam a repolarização e a refratariedade (p. ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, dronedarona)
Classe IV Bloqueadores dos canais de cálcio	Modulam o influxo de cálcio na célula (p. ex., diltiazem, verapamil)
Classe V Outros	Adenosina, digoxina, sulfato de magnésio

Na taquicardia ventricular sustentada com sinais de baixo débito cardíaco, a cardioversão elétrica sincronizada deve ser o tratamento de escolha. Após a sedação do paciente, uma corrente sincronizada de no mínimo 100 joules deve ser aplicada sobre o tórax e, se houver necessidade, choques sequenciais com energias crescentes de 200, 300 e 360 joules. Caso ocorra a perda do pulso central (taquicardia ventricular sem pulso) ou haja a degeneração do ritmo para fibrilação ventricular, o choque deve ser aplicado de maneira assíncrona, iniciando-se com 200 joules e progredindo para 300 e 360 joules se necessário, seguindo-se as orientações do algoritmo do ACLS.[10] O êxito da cardioversão ou desfibrilação depende de boa técnica e uso correto da energia. No ímpeto de resolver uma situação urgente, há que se lembrar que a aplicação de corrente elétrica ao miocárdio causa dano celular direto e promove elevações de enzimas cardíacas, por isso é preciso buscar a menor energia suficiente para eliminar a arritmia.

Nos desfibriladores-cardioversores bifásicos, capazes de inverter a polaridade (fase) da onda durante a descarga elétrica, possibilitam o emprego de energias mais baixas comparadas às correntes monofásicas. As energias aqui sugeridas referem-se aos aparelhos de onda monofásica. A correlação entre a energia das ondas monofásicas e bifásicas depende do modelo do desfibrilador-cardioversor empregado e as tabelas de equivalência específicas do aparelho devem ser consultadas.

Pacientes com arritmia ventricular grave e refratária também podem se beneficiar de abordagens que fogem do escopo deste capítulo, como diagnóstico eletrofisiológico por cateteres intracavitários, terapias de ablação e implante de cardioversor-desfibrilador automático.

Capítulo 421

Insuficiência Cardíaca Refratária

Rafael Amorim Belo Nunes, Victor Sarli Issa e Alfredo José Mansur

Introdução

A insuficiência cardíaca é uma causa frequente de hospitalização, com necessidade muitas vezes de cuidados de terapia intensiva. A incidência de hospitalizações por IC triplicou nas últimas três décadas. Estima-se que a elevação no número de internações por insuficiência cardíaca possa ser decorrência do envelhecimento da população e do aumento da sobrevida associado ao surgimento de novas estratégias terapêuticas, com a utilização rotineira de medicações como betabloqueadores, inibidores da enzimas da conversão da angiotensina, antagonistas da aldosterona, e dispositivos eletrônicos como cardiodisfibriladores implantáveis e terapia de ressincronização cardíaca.[1] Pacientes portadores de IC que são hospitalizados apresentam um prognóstico adverso com altas taxas de hospitalizações recorrentes e mortalidade após a alta hospitalar.[2]

Definição

A insuficiência cardíaca refratária ao tratamento convencional representa um espectro de pacientes que apresentam piora súbita ou gradual dos sintomas e sinais da insuficiência cardíaca, necessitando de internação hospitalar para compensação clínica.[3] A insuficiência cardíaca descompensada pode ser de início recente (insuficiência cardíaca aguda) ou resultante da piora de insuficiência cardíaca preexistente (insuficiência cardíaca crônica agudamente descompensada).[4]

Características dos pacientes

Mais comumente os pacientes hospitalizados com IC são idosos, com comorbidades associadas e com ambos os sexos igualmente representados. Cerca de 50% dos pacientes hospitalizados com IC apresentam fração de ejeção ventricular esquerda preservada. Este grupo (IC com fração de ejeção preservada) geralmente é caracterizado por pacientes com idade mais avançada, com predominância do sexo feminino, hipertensão arterial mal controlada e com hipertrofia ventricular esquerda associada. Pacientes com IC aguda mais frequentemente se apresentam em choque cardiogênico ou edema agudo pulmonar, enquanto pacientes com IC crônica agudamente descompensada apresentam-se com um quadro mais insidioso que geralmente envolve sinais de congestão, retenção hídrica, dispneia aos esforços, dispneia paroxística noturna e ortopneia.[5] Estes pacientes apresentam alta prevalência de doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus e insuficiência renal e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Classificação

Inúmeros esquemas são preconizados para classificar os pacientes com insuficiência cardíaca aguda e insuficiência cardíaca crônica agudizada. A Sociedade Europeia de Cardiologia classificou os pacientes com insuficiência cardíaca aguda em 6 grupos com base em parâmetros clínicos e hemodinâmicos (Tabela 421.1).[6]

Outra classificação bastante utilizada na prática clínica foi proposta por Nohria *et al.*[7] e estratifica os pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda ou crônica descompensada em quatro perfis conforme sua apresentação clínica:

- Perfil A (“quente e seco”): inexistência de congestão ou hipoperfusão
- Perfil B (“quente e úmido”): existência de congestão e inexistência de hipoperfusão
- Perfil C (“frio e úmido”): existência de congestão e hipoperfusão
- Perfil L (“frio e seco”): existência de hipoperfusão e inexistência de congestão.

Pacientes internados com IC em perfil B e perfil C apresentam risco de eventos cardiovasculares e morte significativamente maior que pacientes no perfil A.

Tabela 421.1 Classificação de pacientes com insuficiência cardíaca aguda conforme apresentação clínica e hemodinâmica.

Classificação	Início dos sintomas	Sinais e sintomas	Hemodinâmica
I Insuficiência cardíaca congestiva aguda descompensada	Gradual	Edema periférico e dispneia	PAS: baixa, normal ou alta IC: limite inferior da normalidade/alto Boa perfusão periférica
II Insuficiência cardíaca aguda com hipertensão arterial/crise hipertensiva	Muito rápido	Dispneia, confusão mental, oligúria/anúria	PAS: alta (> 180 mmHg) IC: normal PCP: > 18 mmHg
III Insuficiência cardíaca aguda com edema pulmonar	Rápido ou gradual	Dispneia intensa, taquipneia, taquicardia	PAS: baixa, normal IC: alto PCP: aumentada
IVa Choque cardiogênico/baixo débito	Gradual	Hipoperfusão periférica, oligúria	PAS: baixa, normal IC: baixo, < 2,2 ℓ/min/m2 PCP: > 16 mmHg
IVb Choque cardiogênico grave	Rápido	Hipoperfusão grave, oligúria/anúria	PAS: < 90 mmHg IC: muito baixo, < 1,8 ℓ/min/m2 PCP: > 18 mmHg
V Insuficiência cardíaca de alto débito	Rápido ou gradual	Extremidades quentes e bem perfundidas, taquicardia	PAS: variável IC: aumentado PCP: normal ou aumentada
VI Insuficiência cardíaca direita aguda	Rápido ou gradual	Edema, redução da perfusão periférica, estase jugular	PAS: baixa ou normal IC: baixo PCP: baixa

PAS = pressão arterial sistólica; IC = índice cardíaco; PCP = pressão capilar pulmonar.

Fatores precipitantes

A insuficiência cardíaca de início recente está comumente associada a fatores que resultam em agressão e desadaptação rápida da função ventricular. Dentre estes fatores, as causas etiológicas mais reconhecidas em paciente de insuficiência cardíaca de início recente são as miocardites agudas, valvopatias agudas e as síndromes coronarianas agudas.[4]

Na insuficiência cardíaca crônica agudizada, estima-se que 40% dos pacientes não tenham um fator predisponente bem estabelecido.[8] As causas mais comuns de descompensação nesta população são a má aderência ao tratamento farmacológico e não farmacológico proposto, hipertensão arterial mal controlada, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, tromboembolia pulmonar e infecções. Outros fatores que podem contribuir para a piora clínica nestes pacientes incluem: insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia, diabetes melitus e uso de medicações como anti-inflamatórios não hormonais.[9]

Aspectos do tratamento da insuficiência cardíaca

Restrição à ingestão de sal e de água tem sido recomendação corrente para pacientes com insuficiência. Frequentemente recomenda-se a ingestão de 2 g de sódio (ou 5 g de cloreto de sódio) por dia e de 1,5 a 2 ℓ de líquidos por dia. Entretanto, os fundamentos para este tipo de recomendação são incertos. Dados provenientes de séries de casos ou análises retrospectivas de ensaios clínicos têm sugerido intensificação da ativação neuro-humoral com a intensificação da restrição salina, e meta-análise sobre a restrição de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sugeriu aumento da mortalidade.[10] Ademais, acredita-se que a limitação excessiva da ingestão de líquidos e de sal possa dificultar a aceitação alimentar do paciente e contribuir para a ocorrência de caquexia cardíaca. Desta maneira, acredita-se que seja recomendável a restrição de sódio e de líquidos para pacientes com descompensação de insuficiência cardíaca, entretanto, não há valores bem estabelecidos para a intensidade da restrição hídrica e salina, devendo-se levar em consideração variáveis como caquexia cardíaca, anemia, hiponatremia e a intensidade dos fenômenos congestivos.

Ponto central no atendimento a pacientes com insuficiência cardíaca refratária é a atenção ao tratamento farmacológico correntemente recomendado a pacientes com insuficiência cardíaca independentemente de seu estágio. De maneira geral, o tratamento medicamentoso convencional de pacientes com insuficiência cardíaca pode ser dividido entre (1) medicações que influenciam favoravelmente a evolução dos pacientes, reduzindo o risco de morte basicamente por atuarem em mecanismos de remodelamento miocárdico e (2) medicações que não interferem na evolução da doença, mas podem trazer alívio de sintomas. Entre as primeiras encontram-se as que inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas de receptores da angiontensina II e antegonistas da aldosterona) e os betabloqueadores. Dentre as medicações com efeito predominantemente sintomático estão os diuréticos e a digoxina. Em pacientes com insuficiência cardíaca refratária, o uso destas medicações é fundamental, e o tratamento com estas classes de fármacos deve ser explorado ao máximo antes que possibilidades alternativas sejam consideradas. Alguns pontos importantes e frequentemente negligenciados a respeito do tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca são:

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
  - Reduzem a mortalidade e aliviam sintomas de pacientes com IC
  - Previnem progressão de nefropatias, comorbidade frequente em pacientes com IC refratária
  - Elevação transitória da creatinina pode ocorrer no início do tratamento e raramente é razão para sua interrupção
  - Efeitos colaterais mais comuns: piora da função renal, tosse, angioedema, hiperpotassemia
- Inibidores de receptor de angiotensina II
  - Podem substituir os IECA em casos de angioedema e tosse
  - Produzem nefrotoxicidade e hiperpotassemia semelhante aos IECA
  - Podem ser utilizados em associação a IECA para alívio de sintomas
- Antagonista de aldosterona
  - Recomenda-se sua administração a pacientes sintomáticos, com objetivo de redução de sintomas e da mortalidade
  - Não se recomenda o bloqueio triplo com IECA, inibidor de AT II e antagonista de aldosterona pelo risco de

hiperpotassemia

- Betabloqueadores

  Carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol são recomendados a pacientes com IC

  Sua suspensão na descompensação da IC esteve associada a maior risco de arritmias e de morte

  Principais efeitos colaterais: bradicardia, hipotensão e broncospasmo

  A escolha do betabloqueador deve levar em conta suas propriedades farmacológicas.

Entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária medicações adicionais são frequentemente necessárias, incluindo vasodilatadores, antiarrítmicos, anticoagulantes e agentes que modulam a frequência cardíaca.

Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca descompensada

Abordagem inicial

Frente a episódio de insuficiência cardíaca descompensada devem ser observadas algumas medidas para o atendimento inicial do paciente. O objetivo desta fase do tratamento é a restauração de parâmetros cardiovasculares e respiratórios fundamentais, tais como frequência cardíaca, pressão arterial e oxigenação, que devem ser continuamente monitorados. Além disto, o médico deve estar atento a fatores precipitantes ou contribuintes como arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, infecções, embolia pulmonar, entre outros.

Algumas intervenções podem ser necessárias durante o atendimento de emergência. Oxigênio deve ser administrado em casos de hipoxemia com o objetivo de manter a saturação de hemoglobina acima de 90%; o oxigênio não deve ser administrado de maneira rotineira a todos os pacientes, pois a hiperoxia pode causar vasoconstrição e redução do débito cardíaco.[11] Pacientes com insuficiência respiratória apresentam frequentemente congestão pulmonar que pode ser controlada com a administração de diuréticos; o efeito inicial dos diuréticos se dá por venodilatação e posterior eliminação de líquido. Deve-se ter atenção ao fato de que a congestão pulmonar pode ocorrer mesmo em pacientes euvolêmicos, determinada, por exemplo, por redução da complacência ventricular como ocorre no edema pulmonar agudo hipertensivo ou isquêmico; nestes casos o uso de diuréticos pode levar à hipovolemia, que se manifesta como hipotensão arterial ou piora da função renal após o quadro agudo ter sido resolvido. Além dos diuréticos, opioides podem ser administrados por via venosa e podem contribuir para o controle da insuficiência respiratória por determinarem venodilatação e redução da sensação de dispneia; entretanto opioides podem causar náuseas e depressão respiratória e seu uso deve ser cauteloso em pacientes com rebaixamento do nível da consciência ou frente a suspeita de doença pulmonar obstrutiva crônica com retenção de gás carbônico. Pacientes com graus mais acentuados de insuficiência respiratória ou refratários ao tratamento medicamentoso podem necessitar ventilação mecânica não invasiva ou invasiva.

Vasodilatadores reduzem agudamente a pós-carga, aumentam o débito cardíaco e reduzem as pressões de enchimento dos ventrículos e podem ser utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada quando não há hipotensão arterial. Entretanto não há evidência que indiquem que seu uso rotineiro influencie favoravelmente a sobrevida dos pacientes; ademais apesar de ser possível a utilização de vasodilatadores venosos em pacientes com pressão arterial normal ou discretamente hipotensos, esta medida requer monitoramento contínuo da pressão arterial, intervenção em geral indisponível em unidades de atendimento de emergência. Em geral, vasodilatadores são reservados a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e hipertensão arterial. Em pacientes com sinais de hipotensão arterial e/ou baixo débito cardíaco pode ser necessário o uso de inotrópicos para garantir a perfusão de órgãos. Entretanto, o uso de inotrópicos está associado a ocorrência de arritmias e isquemia miocárdica, estando contraindicado seu uso quando não há hipotensão arterial ou sinais de má perfusão tecidual (choque cardiogênico). Mais raramente, pacientes podem se apresentar com sinais de choque e de hipovolemia; nestas circunstâncias recomenda-se a hidratação venosa cautelosa ou a procura por causas de hipovolemia.

Intervenções específicas

Do ponto de vista clínico, o episódio de descompensação pode se manifestar com predomínio de fenômenos congestivos, predomínio de sinais de baixo débito cardíaco ou ambos. Diferentes nomenclaturas têm sido utilizadas

para descrever as possíveis apresentações, sendo grande a superposição das definições propostas;[12,13] nestas circunstâncias a descrição dos fenômenos observados é a melhor maneira de manter a clareza. Trataremos abaixo das intervenções medicamentosas para os episódios de insuficiência cardíaca descompensada, dividindo-os entre os pacientes que tem como manifestação predominante os fenômenos congestivos e os pacientes que têm como manifestação predominante os fenômenos de baixo débito cardíaco.

Intervenções para controle de fenômenos congestivos

Diuréticos

Apesar de existirem poucos dados obtidos de ensaios clínicos prospectivos, os diuréticos são considerados como uma das principais medicações para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada com fenômenos congestivos. Preocupações a respeito do uso de diuréticos envolvem a ocorrência de ototoxicidade, hipopotassemia e hipovolemia induzida por diuréticos, condições que se tornam particularmente importantes quando há hipotensão arterial, disfunção ventricular direita, elevação da pressão abdominal e uso de diuréticos em altas doses. Neste sentido, sugeriu-se que uma estratégia de renoproteção pode ser derivada do uso de doses baixas de diuréticos infundidas de modo contínuo. Diferentes estratégias de infusão de diuréticos foram testadas em ensaio clínico[14] que alocou pacientes com insuficiência cardíaca descompensada para receber furosemida administrada por via venosa ou na forma de *bolus* ou de maneira contínua; além disso a dose de furosemida era variável, podendo os pacientes receber alta ou baixa dose por qualquer uma dos modos de infusão. O estudo não encontrou diferença significativa entre a infusão continua ou em *bolus* e mostrou que a furosemida em alta dose foi tão segura quanto a furosemida em baixa dose, apesar de ter determinado maior perda de peso e aumento do volume urinário.

Além de modificações na dose e no modo de infusão dos diuréticos, pode ser de utilidade a associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, especialmente na suspeita de resistência à ação dos diuréticos de alça. O chamado bloqueio sequencial do néfron pode ser obtido com associação de diuréticos tiazídicos e antagonistas de aldosterona. Mais recentemente sugeriu-se que o uso de solução salina hipertônica possa reduzir o grau de resistência a diuréticos sem prejuízo da função renal.[15]

Peptídio natriurético humano recombinante

Medicamentos como o neseritide são capazes de determinar vasodilatação pulmonar e sistêmica e promover natriurese e diurese e estudos iniciais sugeriram potencial efeito benéfico para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e resultados contraditórios sobre a função renal. Estudo recente mostrou alguns benefícios clínicos com uso de neseritide efeito neutro sobre a função renal; entretanto, a medicação esteve associada a maior taxa de hipotensão arterial.[16] Estes achados não dão fundamento ao neseritide como estratégia renoproterora para pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Estudos com moléculas similares, como o caperitide ainda encontram-se em andamento.

Antagonistas de receptor de vasopressina

Esta classe de medicação aumenta a quantidade de água livre na urina por reduzir o número de poros para água (aquaporinas) no túbulo coletor do néfron. Apesar de determinarem aumento do volume urinário, redução das pressões de enchimento dos ventrículos e melhora dos fenômenos congestivos, seus efeitos não foram superiores ao do tratamento convencional e esta classe de fármacos tem uso limitado na insuficiência cardíaca descompensada.[17]

Ultrafiltração

Este método tem sido proposto como uma alternativa ao uso de diuréticos para se obter alívio de fenômenos congestivos pulmonares e sistêmicos. A ultrafiltração consiste em circuito venovenoso extracorpóreo pelo qual o sangue é impulsionado. Neste processo, água no plasma passa por membrana semipermeável mobilizada por diferença de pressão hidrostática; pequenos solutos também passam pela membrana de ultrafiltração (como eletrólitos) e são também removidos. Portanto, a UF promove retirada isotônica de líquido sem interferir na concentração plasmática de solutos de baixo peso molecular como sódio e outras moléculas pequenas. A maior parte de benefício clínico é derivada da contínua retirada de líquidos e melhora dos fenômenos congestivos;

entretanto, não ocorre correção significativa da hiponatremia, uremia, hipo/hiperpotassemia ou acidose/alcalose metabólicas.

O estudo UNLOAD[18] comparou a ultrafiltração com o uso de diuréticos em pacientes com insuficiência aguda descompensada; a UF determinou maior perda de peso e maior perda de líquidos, além de ter sido associada a redução da taxa de hospitalização. Entretanto, deve-se notar que pacientes com hipotensão arterial, instabilidade hemodinâmica ou uso de inotrópicos foram excluídos do estudo; além disso, não houve melhora da hiperativação neuro-humoral para quantidades equivalentes de líquido removido com as duas estratégias e houve maior elevação da creatinina no grupo que recebeu UF, ainda que a elevação tenha sido transitória.

Intervenções para controle de baixo débito cardíaco

Vasodilatadores

Vasodilatadores tanto arteriais (como o nitroprussiato sódico) como venosos (como a nitroglicerina) podem ser utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e sinais de má perfusão periférica, desde que a pressão arterial média seja superior a 60 mmHg. Estes agentes reduzem a pré e pós-carga dos ventrículos, reduzindo o trabalho e aumentando o débito cardíaco. Em comparação aos inotrópicos, induzem menor hiperativação neuro-humoral e não induzem isquemia ou arritmias cardíacas. Seu uso é limitado pelo risco de hipotensão arterial e de efeitos tóxicos com o uso prolongado (nitroprussiato sódico).

Inotrópicos

Classificados em agentes que aumentam o cálcio intracelular (dobutamina e milrinone) e agentes sensibilizadores do cálcio (levosimendana).

- **Dobutamina.** Agonista beta-adrenérgico que promove efeito inotrópico e cronotrópico mediante o aumento do cálcio intracelular. Em pacientes sem choque seu uso está relacionado com aumento de mortalidade, principalmente por arritmias e aumento de consumo de oxigênio. Está indicada no paciente apresentando má-perfusão periférica e congestão pulmonar. No paciente hipotenso por disfunção miocárdica grave seu uso geralmente promove melhora hemodinâmica sem a necessidade de vasopressores (dopamina e norepinefrina).
- **Milrinona.** Inibidor da fosfodiesterase, promove aumento do cálcio intracelular por aumento da disponibilidade de ATP (independente dos receptores beta-adrenérgicos). Devido à vasodilatação periférica e pulmonar, deve ser utilizado com cuidado em pacientes hipotensos. Seu uso está relacionado com aumento do risco de arritmias.
- **Levosimendana.** É capaz de determinar vasodilatação arterial venosa por ativação de canais de potássio ATP-sensíveis. Ensaio clínicos não indicaram vantagem da levosimendana comparada ao tratamento convencional de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com ou sem choque.[19,20] Ademais, não houve benefício adicional do uso da levosimendana quando comparada à dobutamina em pacientes com choque cardiogênico. Assim como os outros inotrópicos, seu uso está limitado pela falta de resultados benéficos em desfechos clínicos e risco de hipotensão e de arritmias.

Tratamento cirúrgico

Terapia de ressincronização

Sabe-se que no bloqueio de ramo esquerdo (BRE) existe dissincronia de ativação ventricular com consequente perda de eficiência cardíaca. Trabalhos desde a década de 1990 têm demonstrado benefício em relação a melhora de classe funcional, fração de ejeção, refluxo mitral, qualidade de vida e redução de internações na insuficiência cardíaca com a utilização de marca-passo com estimulação ventricular multissítio (biventricular), em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo. Estudos têm demonstrado benefício da terapia ressincronização em pacientes com insuficiência cardíaca de classe funcional II-IV[21,22,23] em termos de melhora de sintomas, e da mortalidade. Entretanto, até 20% dos pacientes não apresentam melhora após o procedimento. Algumas características clínicas como intensidade do bloqueio de ramo (QRS > 150 ms), ritmo sinusal, insuficiência mitral, não ocorrência de disfunção ventricular direita, não ocorrência de grande dilatação ventricular esquerda e não ocorrência de fibrose intensa (em especial na parede lateral do ventrículo esquerdo) foram associados a maior chance de boa resposta à ressincronização. Não é indicada a terapia de ressincronização para pacientes que estejam sob uso venoso de

fármacos vasoativos ou inotrópicos.

Cardiodesfibriladores implantáveis

Nos pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular, o cardiodesfibrilador implantável (CDI) está indicado como prevenção secundária da taquicardia ventricular sustentada ou morte súbita revertida. Na prevenção primária de pacientes otimizados clinicamente tanto em isquêmicos como em não isquêmicos, os trabalhos demonstram benefício de redução de mortalidade;[24,25] entretanto, a custo-efetividade deste procedimento ainda é motivo de debate.[26] Não há benefício do CDI agudamente após o infarto do miocárdio.[27]

Revascularização miocárdica

É indicada quando há angina de peito e anatomia favorável. Em pacientes sem angina de peito ou sem isquemia demonstrável a indicação de revascularização é incerta; recentemente, não foi demonstrado benefício em relação a mortalidade da revascularização miocárdica em pacientes com doença isquêmica e viabilidade miocárdica medida por SPECT.[28] Ademais, associação de reconstrução ventricular à revascularização não trouxe benefício adicional.[29]

Correção da insuficiência mitral

A insuficiência da valva mitral nas miocardiopatias dilatadas ocorre principalmente devido à dilatação do anel atrioventricular. Foram propostas algumas técnicas de correção da insuficiência como a anuloplastia e troca valvar com suspensão do aparelho subvalvar para pacientes com disfunção ventricular esquerda e insuficiência mitral secundária. Séries de casos sugerem poder haver melhora de sintomas; entretanto são escassos os dados relativos a prognóstico e estudo retrospectivo revelou não haver benefício para a sobrevida.[30]

Dispositivos de assistência ventricular

Trata-se de termo amplo que engloba diferentes dispositivos mecânicos capazes de oferecer suporte circulatório para pacientes com grave disfunção ventricular. Existem vários dispositivos atualmente disponíveis e que podem ser utilizados em diferentes condições clínicas. Os objetivos mais comuns para o implante de um dispositivo de assistência ventricular são:

- Assistência até o transplante cardíaco: suporte circulatório para manutenção do estado clínico e hemodinâmico do paciente até a realização do transplante cardíaco; a escolha do tipo de dispositivo dependerá fundamentalmente da expectativa de duração da espera até o transplante. Por sua vez, a duração da espera dependerá da condição do paciente (estado de priorização, peso, tipo sanguíneo, sensibilização imunológica), bem como da disponibilidade de órgãos e estrutura da equipe para a captação
- Assistência para decisão/recuperação: suporte circulatório implantado em pacientes com instabilidade hemodinâmica apesar de tratamento medicamentoso e que apresentam condição cardíaca com potencial de recuperação (miocardite, miocardiopatia periparto, isquemia miocárdica, estado pós-operatório, entre outros) ou com condição que contraindica o transplante cardíaco em dado momento, mas que tem potencial de recuperação (insuficiência renal por baixo débito cardíaco, insuficiência respiratória por insuficiência cardíaca, entre outras). Nestas circunstâncias são utilizados apenas dispositivos paracorpóreos, de curta duração
- Assistência como terapia definitiva: suporte circulatório implantado em pacientes com contraindicação ao transplante cardíaco; nestas circunstâncias são utilizados apenas dispositivos implantáveis, que viabilizem o seguimento ambulatorial do paciente.

Em termos gerais os dispositivos podem ser classificados de acordo com a duração do suporte (curta permanência ou longa permanência) e forma de implante (intracorpóreo ou paracorpóreo).

Dispositivos de assistência circulatória de curta permanência

Trata-se de dispositivos utilizados por curto intervalo de tempo, habitualmente inferior a 30 dias. Seu implante é realizado de maneira mais simples e rápida do que os outros dispositivos, e em geral por via percutânea (exceção

à ECMO). Diferentes modelos têm sido testados e os exemplos mais conhecidos são o balão intra-aórtico e a ECMO (*external circulation with membrane oxigenator*); mais recentemente outros dispositivos tornaram-se disponíveis, para implante por via femoral e locação em região transvalvar aórtica por punção transeptal; idealizado para fornecer suporte de 2,5 ou 5 ℓ/min a curto prazo (até 4 semanas), e que se utiliza de mecanismo de microrrosca embutida em um tubo, que ao girar impulsiona o sangue (parafuso de Arquimedes).

Dispositivos de assistência ventricular mecânica paracorpóreos

Trata-se de dispositivos que têm caráter transitório, mas mais duradouros que os anteriores, podendo permanecer no paciente por várias semanas ou meses. O implante destes dispositivos envolve procedimento cirúrgico, sendo as complicações mais comuns o sangramento, eventos tromboembólicos, infecção e insuficiência renal. Podem fornecer suporte ao ventrículo esquerdo, direito ou a ambos e ter como mecanismo fundamental o uso de bombas centrífugas ou pulsáteis.

Dispositivos de assistência ventricular mecânica implantáveis

Trata-se de dispositivos implantados na cavidade torácica ou abdominal, para longa permanência, possibilitando a alta hospitalar. Podem fornecer suporte ao ventrículo esquerdo, direito ou a ambos. Têm como mecanismo fundamental a utilização de bombas centrífugas, pois as bombas pulsáteis estiveram relacionadas com menor sobrevida.

Transplante cardíaco

Persiste como o melhor tratamento cirúrgico para pacientes com insuficiência cardíaca avançada e choque cardiogênico,[1] sendo sobrevida média de pacientes submetidos a transplante cardíaco de aproximadamente 11 anos.[31] Suas indicações incluem o choque cardiogênico refratário e a persistência de sintomas limitantes apesar de tratamento medicamentoso máximo, especialmente quando há indicadores de mau prognóstico como consumo de máximo inferior a 10 mℓ/kg/min, fração de ejeção inferior a 20%, caquexia, hiponatremia, anemia, disfunção renal, entre outros. Suas limitações estão relacionadas principalmente a falta de doadores. Após o transplante as complicações mais frequentes são a rejeição aguda, infecção, doença vascular do enxerto e neoplasias.

Tratamento das comorbidades

Anemia

Definida como hemoglobina inferior a 13 g/dℓ em homens e 12 g/dℓ em mulheres, sua prevalência é aumentada em mulheres, idosos, e quando há insuficiência renal. A existência de anemia associa-se a maior intensidade de sintomas, menor capacidade funcional e risco aumentado de hospitalização e de morte. Fontes de perda de sangue devem ser pesquisadas e corrigidas; quando houve deficiência de ferro (ferritina inferior a 100 mg/ℓ), a reposição de ferro venoso melhorou a sensação de bem-estar dos pacientes e a classe funcional.[32] Estudos em andamento testam o papel de análogos da eritropoetina para pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Apneia do sono

A apneia central (Cheyne-Stockes) acomete aproximadamente 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca e está associada a aumento de mortalidade. O tratamento com pressão positiva noturna (CPAP, BiPAP) demonstra melhora de distância percorrida e fração de ejeção, entretanto não há dados consistentes em relação a mortalidade. Outros distúrbios do sono incluem a apneia obstrutiva do sono (especialmente em pacientes obesos) e a insônia, que pode ser causada por ortopneia, diurese noturna induzida por diuréticos e transtornos do humor.

Depressão

Ocorre frequentemente em pacientes com insuficiência cardíaca e associa-se a pior estado funcional e pior prognóstico. A intensidade do quadro depressivo guarda estreita relação com a gravidade da cardiopatia. Além de

intervenções psicossociais, é seguro o uso de inibidores de receptação da serotonina, apesar de estudos recentes terem questionado sua eficácia.[33]

Capítulo 422

Insuficiência Respiratória Aguda

Juliana Carvalho Ferreira e Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Definição

Insuficiência respiratória pode ser definida como a incapacidade do sistema respiratório em desempenhar sua principal função, a troca gasosa. Qualquer situação que leve à oferta insuficiente de oxigênio aos tecidos e/ou eliminação inadequada de gás carbônico caracteriza insuficiência respiratória.

É importante lembrar que, apesar de a definição levar em conta a pressão parcial de oxigênio no sangue (hipoxemia), a falta de oxigênio nos tecidos (hipoxia) é que causa comprometimento ao organismo. Dessa forma, alterações na capacidade de carrear o oxigênio captado pelos pulmões até as células, como anemia grave, intoxicações por monóxido de carbono ou choque, também podem provocar insuficiência respiratória, mesmo com pulmões normais.

Desse modo, é possível definir insuficiência respiratória como a incapacidade do sistema respiratório em manter os valores de pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) dentro dos limites da normalidade para determinada demanda metabólica. Caracteriza-se por PaO_2 menor ou igual a 60 mmHg respirando-se em ar ambiente (fração de oxigênio inspirado, $FiO_2 = 0,21$), no nível do mar, e $PaCO_2$ maior que 45 mmHg não secundária à compensação respiratória para alcalose metabólica. Uma definição mais ampla leva em conta a oferta tecidual de oxigênio e o clareamento de gás carbônico, em geral envolvendo uma tríade:

- Oxigenação inadequada do sangue quando de sua passagem pelo pulmão
- Transporte prejudicado de oxigênio para os tecidos, seja por redução do débito cardíaco ou do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2)
- Eliminação deficiente do gás carbônico pelos pulmões, determinada pela ventilação alveolar.

Assim, a insuficiência respiratória é uma síndrome e não uma única doença, e vários mecanismos podem levar à falência do sistema respiratório (Figura 422.1).

Classificação

A insuficiência respiratória pode ser classificada quanto ao mecanismo básico de falência e quanto ao tempo de instalação.

A insuficiência respiratória aguda é de instalação abrupta, de horas ou poucos dias. Os mecanismos compensatórios que o sistema respiratório e outros sistemas desenvolvem são discretos ou ausentes, gerando grande repercussão e maior gravidade, o que exige medidas terapêuticas imediatas e, às vezes, mais invasivas. Por outro lado, a insuficiência respiratória crônica tem instalação lenta e às vezes indolente, podendo progredir por meses ou anos, gerando poucos sintomas, uma vez que o sistema respiratório e outros sistemas desenvolvem mecanismos compensatórios que minimizam as alterações.

Quanto ao mecanismo fisiopatológico, a insuficiência respiratória pode ser classificada em hipoxêmica, ou tipo I, e hipercápnica, ou tipo II.

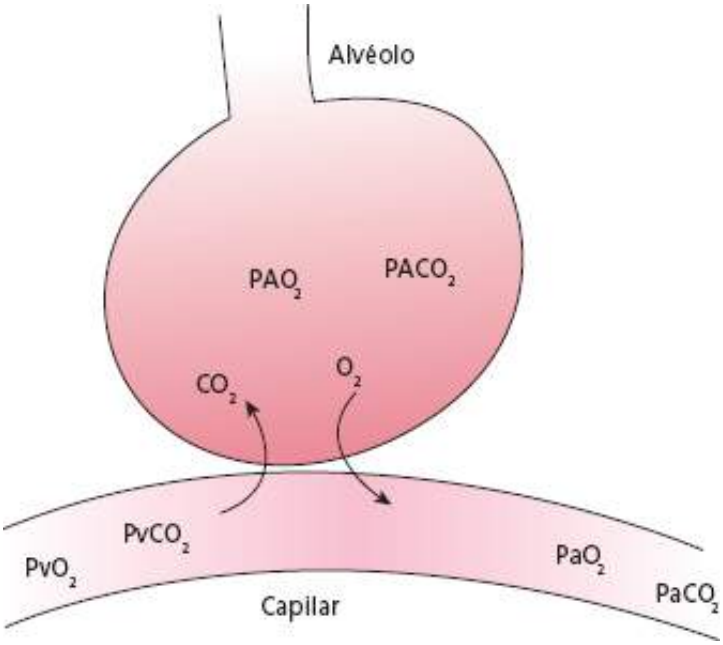

Figura 422.1 Nos alvéolos, o gás carbônico é eliminado por difusão, e o gradiente de difusão é no sentido capilar-alvéolo. O inverso ocorre com o oxigênio, captado também por difusão, obedecendo ao gradiente alvéolo-capilar. $PaCO_2$ = pressão arterial de gás carbônico; $PACO_2$ = pressão alveolar de gás carbônico; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio; $PvCO_2$ = pressão parcial venosa de gás carbônico; PvO_2 = pressão parcial venosa de oxigênio.

Mecanismos fisiopatológicos de hipoxemia

Na insuficiência respiratória tipo I, a alteração primordial é a hipoxemia, ou seja, redução da PaO_2. Ela pode ser causada por qualquer dos cinco mecanismos de hipoxemia discutidos a seguir ou pela combinação de mais de um mecanismo.

A hipoxemia é uma situação grave, pois a redução da PaO_2 gera redução do CaO_2 e, consequentemente, queda da oferta de oxigênio aos tecidos. A partir de um ponto crítico, a queda da oferta de oxigênio não pode mais ser compensada pelas células com aumento de extração, causando queda no consumo de oxigênio e, por conseguinte, hipoxia tecidual, a qual vai limitar o metabolismo celular e, quando for muito intensa e/ou muito prolongada, poderá provocar morte celular.

O consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico variam bastante com o grau de atividade do indivíduo e diversas condições clínicas. O sistema respiratório normal é capaz de adequar sua função mesmo em estados de alto consumo e produção desses gases. Por exemplo, um maratonista tem sua produção de gás carbônico e consumo de oxigênio muito altos quando está correndo e baixos quando está dormindo. Seu sistema respiratório é capaz de se adaptar a cada situação, permitindo eliminação de gás carbônico e consumo de oxigênio adequados para cada caso. Quando esses mecanismos de adaptação estão comprometidos por alguma doença, mesmo em estados de baixo consumo tecidual de oxigênio, pode ocorrer insuficiência respiratória (Figura 422.2).

Há cinco mecanismos fisiopatológicos que podem causar hipoxemia.

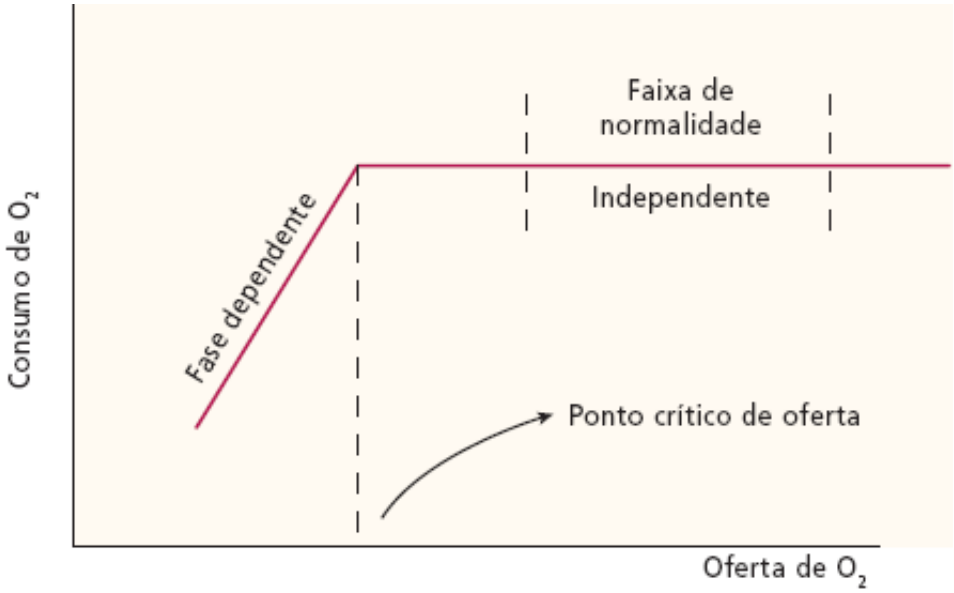

Figura 422.2 Oferta e consumo de oxigênio. Em indivíduos normais, o consumo de oxigênio depende do metabolismo e não é limitado pela sua oferta, pois, caso haja queda na oferta, há aumento de extração. Em situação de grande queda na oferta, abaixo de um ponto crítico, os mecanismos de aumento da extração atingem seu limite e, a partir desse ponto, o consumo de oxigênio fica dependente da oferta de oxigênio.

Redução da fração inspirada de oxigênio

Causa rara de insuficiência respiratória, pois a FIO_2 em ar ambiente é de 21% (FiO_2 = 0,21) e uma redução significativa só ocorre em altitudes muito elevadas (como no pico de montanhas e dentro de aviões) ou com a inalação de misturas gasosas pobres em oxigênio. Na verdade, o mecanismo que explica a queda da PaO_2 nesse caso é uma redução do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, gerando uma queda da difusão. Assim, a redução da FiO_2 pode ser considerada uma alteração difusional e não um mecanismo isolado de hipoxemia.

Hipoventilação

Na hipoventilação, a quantidade de oxigênio chegando ao alvéolo por minuto está reduzida, gerando hipoxemia. A eliminação de gás carbônico pelos alvéolos por minuto também está reduzida, gerando hipercapnia. Observa-se elevação da $PaCO_2$ e queda da PaO_2 associadas a queda da pressão alveolar de oxigênio (PAO_2) e aumento da pressão alveolar de gás carbônico ($PACO_2$). Nessa situação, a hipoxemia é resultado da hipoventilação, sem alteração primária dos mecanismos de captação de oxigênio. Ou seja, a característica gasométrica da insuficiência respiratória ventilatória é elevação da $PaCO_2$, diminuição da PaO_2, porém, mantendo-se normal a diferença ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [$P(A - a)O_2$]. A hipercapnia pode ocorrer de forma aguda ou crônica. Na forma aguda, o organismo usa tampões acidobásicos, principalmente bicarbonato e hemoglobina, para não permitir que a redução do pH seja muito intensa a ponto de prejudicar reações enzimáticas celulares. Na forma crônica, os rins retêm bicarbonato, mantendo o pH normal.

Esse mecanismo é discutido de maneira mais profunda a seguir, quando são descritos os mecanismos fisiopatológicos de hipercapnia.

Distúrbio entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar

O distúrbio entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar (VA'/Q') é definido como a perfusão de unidades alveolares apenas parcialmente ventiladas. O sangue que perfunde essas unidades alveolares chega ao pulmão pouco oxigenado (PvO_2 = 40) e deveria captar oxigênio, porém a ventilação regional desse alvéolos está baixa, e a PAO_2 fica consequentemente baixa. Desse modo, o sangue venoso que perfundiu essa região retorna ao átrio E apenas parcialmente oxigenado, gerando hipoxemia. A utilização de FiO_2 elevadas é capaz de reverter, em parte, a hipoxemia, pois a PAO_2 fica muito elevada nesses alvéolos mal ventilados, permitindo a saturação das moléculas de hemoglobina que os perfundem.

Um exemplo de doença que gera distúrbio VA′/Q′ é a congestão pulmonar causando extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e os alvéolos, os quais ficarão parcialmente preenchidos por líquido e, por conseguinte, serão menos ventilados.

Shunt da direita para a esquerda

É definido como a perfusão de unidades alveolares não ventiladas.

O sangue que perfunde alvéolos não ventilados passa pelo pulmão sem realizar troca gasosa, retornando ao átrio esquerdo com baixa saturação de hemoglobina e baixa PaO_2.

Em doenças pulmonares difusas, como no edema pulmonar agudo (cardiogênico) e nas doenças que cursam com atelectasias e edema pulmonar por alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar (síndrome do desconforto respiratório agudo), esse extremo do distúrbio VA′/Q′ gera hipoxemia grave, justificando assim ser caracterizado como um mecanismo fisiopatológico à parte. Nessa condição, a utilização de altas FiO_2, como o uso de máscaras de oxigênio ou mesmo de suporte ventilatório mecânico, não é capaz de corrigir a hipoxemia secundária ao *shunt*, pois o volume de sangue que perfunde os alvéolos totalmente não ventilados continua a retornar ao átrio esquerdo com baixa saturação da hemoglobina. As áreas normais, que estão ventiladas e perfundidas já promovem uma saturação quase completa da hemoglobina do volume de sangue que as perfunde, e apenas a fração de oxigênio dissolvida no plasma é elevada com o aumento da FiO_2. Como o conteúdo arterial de oxigênio depende fundamentalmente da fração de oxigênio ligada à hemoglobina, a elevação da porção dissolvida no plasma tem pouco impacto no conteúdo arterial e na oferta de oxigênio para os tecidos (Figura 422.3).

Alterações difusionais

As alterações difusionais decorrem da incapacidade do sangue equilibrar-se completamente com o gás alveolar até o final de seu trânsito capilar. Ocorrem quando existe um ou uma associação desses achados: diminuição da área de troca alvéolo-capilar, diminuição do tempo de trânsito capilar, grande diminuição da pressão parcial venosa de oxigênio (PvO_2) e saturação venosa de oxigênio (SvO_2) e espessamento da barreira alvéolo-capilar.

Existe grande reserva funcional em relação à difusão, não sendo esse mecanismo, em geral, isoladamente responsável por hipoxemias graves. A utilização de elevadas FiO_2 corrige totalmente a hipoxemia pois, aumentando-se muito a PAO_2, aumenta muito o gradiente de oxigênio através da membrana, facilitando sua difusão. Exemplo de doença que gera alteração de difusão é a fibrose pulmonar, que gera depósito de colágeno e fibroblastos no interstício pulmonar, causando espessamento da barreira alvéolo-capilar.

$$V' = (A \times d/T) \times P1 - P2$$

Sendo: A = área da membrana; d = coeficiente de difusão da membrana; P1 – P2 = gradiente de pressão do gás entre os dois lados da membrana; T = largura da membrana; V′ = fluxo de gás difundido.

Mecanismos fisiopatológicos de hipercapnia

Na insuficiência respiratória tipo II, a alteração primordial é a redução da ventilação alveolar. Há um desequilíbrio entre a ventilação e a demanda ventilatória. Em situações normais, a demanda ventilatória é bem menor que a capacidade ventilatória.

Para um adulto de 70 kg, a demanda ventilatória em repouso é em torno de 7 ℓ/min, sendo a ventilação minuto igual à demanda. A ventilação sustentável máxima, definida como a ventilação máxima obtida sem causar fadiga muscular, é de cerca de 80 ℓ/min, ou seja, 10 a 15 vezes maior que a demanda ventilatória. Desse modo, aumentos na produção de gás carbônico causados por exercício, febre e estados hipermetabólicos, que elevam a demanda ventilatória, não causam hipercapnia em indivíduos normais, pois é possível elevar a ventilação 10 a 15 vezes sem causar fadiga muscular. Entretanto, quando há algum mecanismo que impede a elevação da ventilação, esta pode ser menor que a demanda ventilatória e causar hipercapnia.

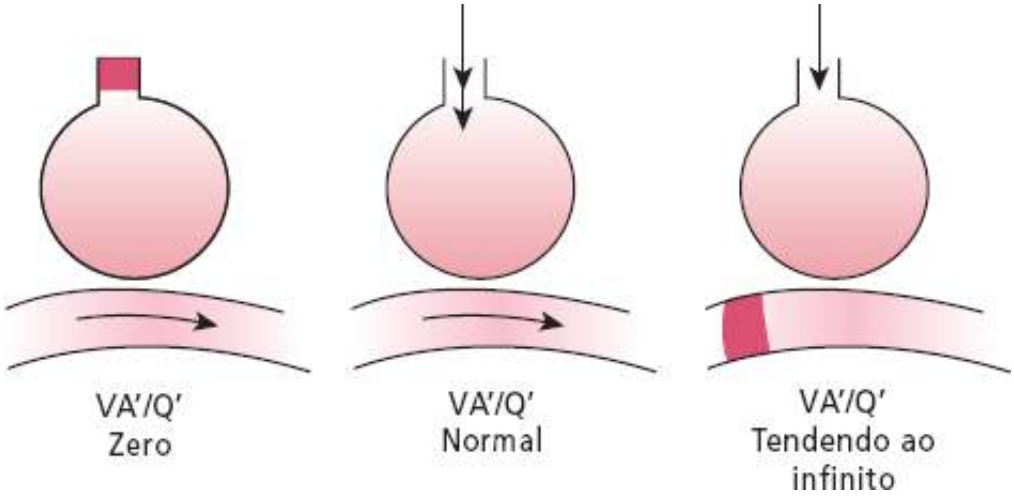

Figura 422.3 Relação entre a ventilação alveolar e a perfusão do capilar pulmonar. Mesmo no pulmão de pessoas normais há populações de alvéolos em todas as situações, desde o extremo de *shunt*, no qual o VA′/Q′ é zero, ou seja, perfunde mas não ventila, até o extremo de espaço morto, no qual o VA′/Q′ tende a infinito, ou seja, ventila mas não perfunde. Porém, a grande maioria dos alvéolos tem VA′/Q′ normal, próxima de 1, ou seja, ventilação proporcional à perfusão. VA′/Q′= ventilação alveolar/perfusão sanguínea capilar.

A ventilação alveolar é definida como a porção da ventilação minuto que realmente chega até os alvéolos, descontada a porção que fica retida no espaço morto (faringe, traqueia, brônquios principais etc.).

$$VA' = (VC - VD) \times FR$$

Sendo: VA′ = ventilação alveolar, em litros por minuto; VC = volume corrente, o volume de ar que entra a cada ciclo respiratório; VD = volume de espaço morto; FR = frequência respiratória.

É a ventilação alveolar que determina a eliminação de gás carbônico, junto com a produção de gás carbônico.

$$PACO_2 = VCO_2' \times (P_{BAR} - P_H2_O)/VA'$$

Sendo: $PACO_2$ = pressão alveolar de gás carbônico; VCO_2' = volume de gás carbônico produzido em 1 min; P_{BAR} = pressão barométrica; P_H2_O = pressão do vapor d'água; VA′ = ventilação alveolar.

Portanto, alterações que levem ao aumento do espaço morto podem causar diminuição da ventilação alveolar, mesmo com ventilação minuto normal ou aumentada.

A queda na ventilação alveolar não causa apenas hipercapnia. Conforme discutido anteriormente, a ventilação alveolar influencia a pressão alveolar de oxigênio, pois causa queda na oferta de oxigênio para os alvéolos por minuto. O aumento da $PACO_2$ é acompanhado de queda na PAO_2.

Vários mecanismos podem levar a esse desequilíbrio entre ventilação e demanda ventilatória:

- Alterações do sistema nervoso central, como *superdosagem* de drogas, acidentes vasculares cerebrais e tumores, que diminuem o *drive* respiratório e deixam de estimular a musculatura respiratória, reduzindo a ventilação minuto
- Alterações do sistema nervoso periférico, da placa muscular ou da musculatura respiratória, como síndrome de Guillain-Barré, miastenia *gravis*, distrofias musculares e uso de bloqueadores musculares, que diminuem a eficiência da musculatura respiratória, reduzindo a ventilação minuto
- Alterações da caixa torácica, como cifoescoliose grave, paralisias do nervo frênico e hiperinsuflação pulmonar, que diminuem a expansibilidade da caixa torácica e, consequentemente, a ventilação minuto
- Alterações das vias respiratórias, como excesso de secreções ou broncospasmo, que causam aumento do espaço morto fisiológico, ou seja, áreas muito ventiladas e pouco perfundidas, de modo que, mesmo com a manutenção da ventilação minuto, há queda da ventilação alveolar e, consequentemente, hipercapnia.

Diagnóstico

O diagnóstico de insuficiência respiratória costuma ser suspeitado a partir de dados clínicos, como dispneia, taquipneia, cianose, uso de musculatura acessória e avaliação da gasometria arterial. A análise dos gases arteriais é

utilizada como substituto da oxigenação e ventilação teciduais, pois as medidas de consumo de oxigênio e de produção e eliminação de gás carbônico não são fáceis na prática clínica.

Assim, atualmente, o diagnóstico da insuficiência respiratória aguda é laboratorial, com base na medida da concentração de oxigênio e gás carbônico no sangue arterial. Considera-se uma troca gasosa inadequada quando a PaO_2 cai a valores abaixo de 60 mmHg (para indivíduos adultos jovens, respirando ar ambiente, no nível do mar), o que implica queda da saturação da hemoglobina para taxas inferiores a 91%; ou ainda quando a $PaCO_2$ ultrapassa 45 mmHg, na presença de pH menor que 7,35.

A gasometria arterial é bastante útil na avaliação da insuficiência respiratória tipo II, pois permite a determinação da $PaCO_2$ e a análise do pH sanguíneo. O pH costuma ser mais baixo nas insuficiências respiratórias agudas, pois não há ainda retenção de bicarbonato pelos rins. Já nas crônicas, é possível encontrar grandes elevações de gás carbônico com pH quase normal, graças à elevação compensatória de bicarbonato.

Para a avaliação das insuficiências respiratórias tipo I, hipoxêmicas, a gasometria arterial é menos útil quando avaliada de forma isolada, pois mostra redução da PaO_2 e da saturação de oxigênio, mas não oferece pistas sobre o mecanismo causador nem permite avaliar quanto a troca gasosa está comprometida, pois, dependendo da oferta de oxigênio no momento da coleta, a PaO_2 poderá variar. Nessa situação, a oximetria de pulso, hoje bastante disponível, permite diagnosticar hipoxemia no momento do exame, de maneira não invasiva.

Na tentativa de avaliar a troca gasosa, alguns outros índices são utilizados.

A relação entre PaO_2 e FiO_2 é muito utilizada na prática clínica, pois associa a PaO_2 obtida com uma oferta de oxigênio conhecida. Esse índice, entretanto, depende de FiO_2 conhecida e estável, o que é possível apenas quando a gasometria é coletada com o paciente respirando ar ambiente ou sob ventilação mecânica invasiva, não sendo possível seu cálculo com uso de cateter ou máscara de oxigênio.

O cálculo do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, que é a diferença entre a PAO_2 e a PaO_2, tem como vantagem o fato de ajudar a diferenciar a insuficiência respiratória tipo I da tipo II. Para seu cálculo, é preciso primeiro calcular a PAO_2:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_{BAR} - P_H2_O) - PACO_2/R$$

Sendo: PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio; FiO_2 = fração de oxigênio inspirado; P_{BAR} = pressão barométrica; P_H2_O = pressão de vapor d'água; $PACO_2$ = pressão alveolar de gás carbônico; R = coeficiente respiratório (relação entre produção de gás carbônico e consumo de oxigênio).

Uma maneira simplificada de se calcular o gradiente alvéolo arterial de oxigênio é a utilização da equação:

$$P(A - a)O_2 = 130 - (PaO_2 + PaCO_2)$$

Essa equação é válida para indivíduos adultos respirando em ar ambiente e em locais com altitudes médias de 700 a 800 m. Com essa simplificação, aceita-se como limite de normalidade até uma diferença de 20 mmHg e define-se insuficiência respiratória grave, quando a diferença for maior que 30 mmHg.

Quando o distúrbio primário é hipercapnia (insuficiência respiratória tipo II), o gradiente é normal; quando se trata de insuficiência respiratória tipo I, está aumentado. Como o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio varia com a FiO_2, seu cálculo só é confiável a 21%, ou seja, em ar ambiente, o que limita sua aplicação a casos menos graves de insuficiência respiratória, que toleram ficar em ar ambiente para a coleta da gasometria.

Para avaliar o *shunt*, é necessário ter uma gasometria arterial e uma gasometria de sangue venoso misto (obtida a partir de um cateter central posicionado no átrio direito ou na artéria pulmonar). É necessário também calcular o conteúdo arterial, venoso e capilar de oxigênio, usando a fórmula de conteúdo de oxigênio:

$$CaO_2 = 1{,}34 \times Hb \times SaO_2 + 0{,}0031 \times PaO_2$$

$$CvO_2 = 1{,}34 \times Hb \times SvO_2 + 0{,}0031 \times PaO_2$$

$$CcO_2 = 1{,}34 \times Hb \times 1 + 0{,}0031 \times PAO_2$$

Sendo: CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio; CcO_2 = conteúdo capilar de oxigênio; CvO_2 = conteúdo venoso

de oxigênio; Hb = taxa de hemoglobina em g%; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio; PvO_2 = pressão parcial venosa de oxigênio; SaO_2 = saturação arterial de oxigênio; SvO_2 = saturação venosa de oxigênio (Figura 422.4).

O *shunt* deve ser calculado com o paciente respirando FiO_2 de 100% para evitar que alterações de difusão interfiram no cálculo e para garantir saturação capilar de hemoglobina de 100%. Obtidas as gasometrias arterial e venosa mista, o cálculo é feito por meio da equação:

$$Qs'/Qt' = (CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$$

Para pacientes que tolerem permanecer em ar ambiente para coleta de gasometria arterial, uma boa maneira de avaliar a troca gasosa na insuficiência respiratória é sugerida na Figura 422.5.

Tratamento

A insuficiência respiratória é uma emergência médica e, quando não é prontamente corrigida, pode levar à morte. Oferta de oxigênio suplementar para corrigir a hipoxemia e/ou suporte ventilatório invasivo ou não invasivo para corrigir hipoxemia e hipercapnia e aliviar o trabalho respiratório devem ser instituídos com rapidez nos casos mais graves, antes mesmo de medidas diagnósticas.

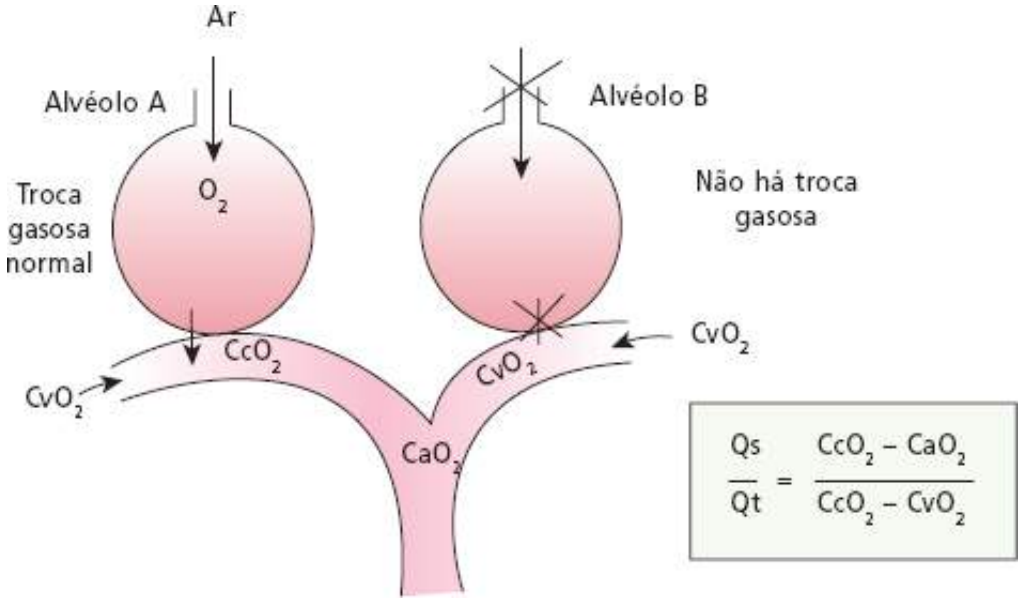

Figura 422.4 Cálculo de fração de *shunt*: o CaO_2 é resultante da mistura do sangue que passou pelo alvéolo A e realizou troca gasosa (CcO_2) com o sangue de capilares que passaram pelo alvéolo B, não ventilado, e não realizou troca (CvO_2). CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio; CcO_2 = conteúdo capilar de oxigênio; CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio; Qs = débito cardíaco desviado para a área de *shunt*; Qt = débito cardíaco total.

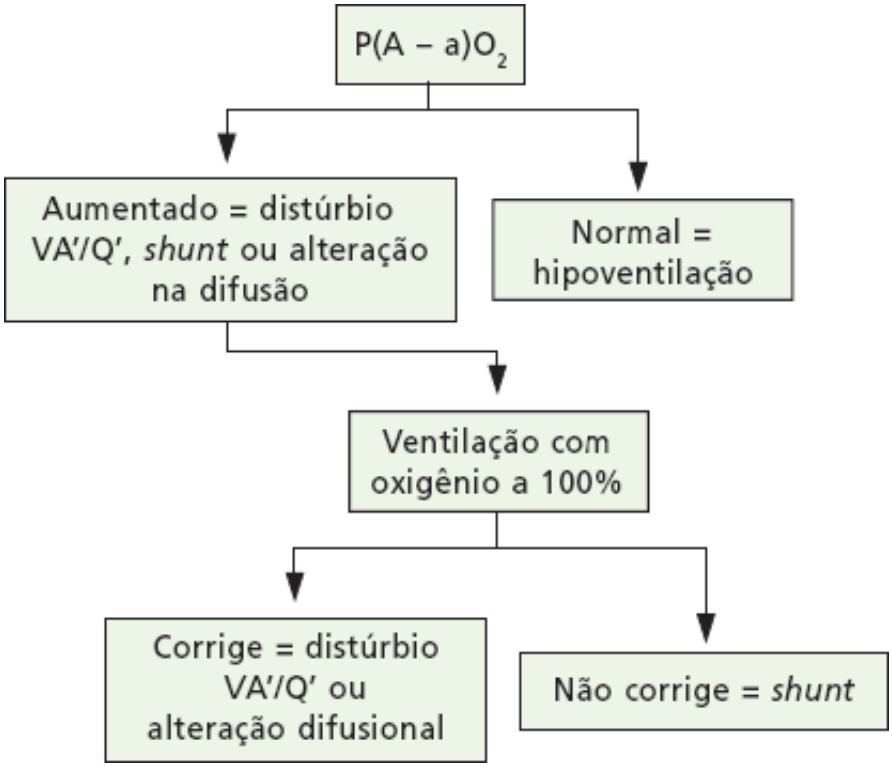

Figura 422.5 Interpretação da diferença alvéolo-arterial de oxigênio. $P(A – a)O_2$ = diferença ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; VA′/Q′ = relação entre ventilação alveolar e perfusão sanguínea capilar.

Em pacientes nos quais existe hipoxemia associada à insuficiência respiratória ventilatória, ou seja, hipercapnia, a hipoxemia deve ser prioritariamente corrigida. PaO_2 e SaO_2 em níveis aceitáveis diminuem o risco de morte por arritmia, melhoram a hipertensão pulmonar e aumentam a oferta de oxigênio para os tecidos, inclusive musculatura respiratória. Discreto aumento de gás carbônico, quando não existe acidose respiratória grave, é bem tolerada e pode ser parte de uma estratégia ventilatória para esses pacientes, pois existe diminuição do trabalho respiratório necessário para manter o equilíbrio entre ventilação alveolar e consumo de gás carbônico.

Uma vez corrigida a hipoxemia ou hipercapnia que oferece risco iminente ao paciente, deve-se buscar o diagnóstico da causa de base e seu tratamento específico.

O tratamento da insuficiência respiratória ventilatória visa restabelecer o equilíbrio entre a capacidade neuromuscular e a carga ventilatória:

- Tratamento, quando possível, das doenças neuromusculares
- Repouso temporário da musculatura respiratória, quando houver diagnóstico de fadiga
- Nutrição: evitar estados de anabolismo e catabolismo
- Atenção à formulação calórica da dieta para diminuir a produção de gás carbônico
- Equilíbrio hidroeletrolítico, com especial atenção para potássio, fósforo, cálcio e magnésio
- Adequação da oferta de oxigênio para a musculatura respiratória ao aumento do débito cardíaco (p. ex., dobutamina) e/ou aumento do conteúdo arterial de oxigênio.

Diminuição da carga respiratória:

- Diminuir volume-minuto necessário com a diminuição da taxa metabólica e produção de gás carbônico: evitar suporte nutricional excessivo, dieta pobre em carboidratos, tratar febre, agitação e hipertireoidismo
- Suporte ventilatório (invasivo/não invasivo, conforme necessário)
- Diminuição da carga elástica: tratar edema pulmonar, pneumotórax, derrame pleural, distensão abdominal, atelectasias
- Diminuição da carga de resistência das vias respiratórias: redução/aspiração de secreções, broncodilatadores
- Melhora da mecânica respiratória: diminuição do represamento aéreo final da expiração, elevar decúbito.

Nas situações em que o distúrbio predominante da disfunção VA′/Q′ seja seu extremo de ausência de ventilação (*shunt*), não existe correção completa da hipoxemia com administração de oxigênio, pois a porção do sangue desviado permanecerá sem entrar em contato com o gás alveolar enriquecido de oxigênio. Já a hipoxemia nos distúrbios de difusão é passível de correção com a suplementação de oxigênio.

Em casos mais graves, a solução é a instalação de suporte ventilatório por meio de uma máscara (ventilação não invasiva) ou de uma cânula orotraqueal (ventilação invasiva), utilizando ventiladores mecânicos.

Uma vez corrigida a hipoxemia ou hipercapnia que oferece risco iminente ao paciente, deve-se buscar o diagnóstico da causa de base e seu tratamento específico.

Capítulo 423

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Juliana Carvalho Ferreira e Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Definição

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi inicialmente descrita por Ashbaugh e Petty, em 1967, como um quadro de infiltrado pulmonar bilateral gerando grave insuficiência respiratória, com alta mortalidade. Desde então, a compreensão da síndrome, sua fisiopatologia e fatores desencadeantes foram mais elucidados e continuam sendo objeto de pesquisas em todo o mundo. Entretanto, a mortalidade da síndrome continua alta, apesar de estratégias ventilatórias protetoras propostas atualmente, o que motiva a busca de novas estratégias.

Clinicamente, apresenta-se como uma lesão pulmonar difusa, de instalação aguda, presença de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax, hipoxemia grave, refratária à administração de oxigênio, e diminuição da complacência pulmonar. Por tratar-se de uma síndrome e não de uma única doença, seu diagnóstico nem sempre é fácil. Para tentar melhorar a concordância de diagnóstico em diferentes centros, foi publicado um consenso para diagnóstico da síndrome em 1994. Em 2012, a definição foi revista e novas definição e classificação foram propostas, conhecidas como Definição de Berlim.

A nova definição classifica a insuficiência respiratória associada à síndrome em três espectros: leve, moderada ou grave, de acordo com o valor da relação PaO_2/FiO_2. O diagnóstico baseia-se em quatro critérios, apresentados na Tabela 423.1.

Quando não houver um cateter locado em artéria pulmonar para medir a pressão de oclusão (*Pwedge*), o paciente não deve ter histórico de disfunção cardíaca nem sinais que indiquem disfunção ventricular esquerda (Figura 423.1).

Na ocasião da elaboração da nova definição, foi testada a inclusão da PEEP no momento do diagnóstico para melhorar a discriminação de quadros mais graves, porém os autores concluíram que a inclusão da PEEP não melhorava a capacidade discriminatória do modelo, e, portanto, esta não foi incluída. Entretanto, acreditamos que, pela natureza retrospectiva da corte usada para validar a nova classificação, a aplicação da PEEP pode não ter sido adequadamente avaliada. Sem levar em conta a PEEP aplicada no momento do diagnóstico e classificação da SDRA, pacientes com quadros graves, tratados com PEEPs altas, podem ter relação PO_2/FiO_2 acima de 200, ou mesmo de 300, graças ao uso de PEEP, e ser erroneamente classificados como SDRA leve ou moderada, quando na verdade teriam relação PO_2/FiO_2 menor do que 100 se fossem ventilados com PEEPs baixas (Figura 423.2). Recomendamos a aplicação de volumes correntes baixos e PEEP de pelo menos 10 cmH_2O por algumas horas para a classificação da SDRA. A gasometria utilizada para classificação deve ser colhida a 100% para melhorar a capacidade discriminatória da relação PO_2/FiO_2.

Figura 423.1 Radiografia de tórax de paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo: infiltrado difuso, bilateral.

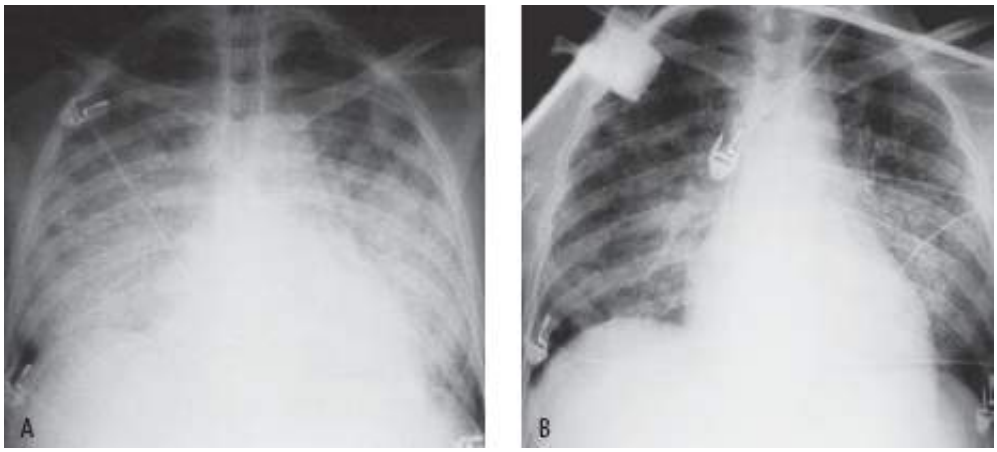

Figura 423.2 Influência da pressão positiva no final da expiração (PEEP) no diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo: mesmo paciente, com FIO_2 de 1. **A.** PEEP de 5, PO_2/FIO_2 de 81. **B.** PEEP de 19, PO_2/FIO_2 de 353. Na situação A, o paciente seria classificado com SDRA grave; na situação B, não teria SDRA. FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio.

Como já foi dito, a SDRA não é uma doença, e sim a via final de uma série de agressões ao organismo, pulmonares ou extrapulmonares. Várias condições clínicas estão associadas ao desenvolvimento da SDRA, em especial sepse, infecções pulmonares, traumatismo torácico ou politraumatismo, embolia gordurosa, aspiração de conteúdo gástrico, quase afogamento, politransfusão, inalação de gases tóxicos e circulação extracorpórea, entre outras. A coexistência de mais de um fator de risco aumenta muito a probabilidade de ocorrência da SDRA; quanto mais fatores associados, maior o risco. Quando nenhum fator de risco é identificado nos 7 dias que precederam o diagnóstico de SDRA, causas cardíacas devem ser afastadas com exames subsidiários, como ecocardiograma ou passagem de cateter se Swan Ganz para medida da pressão de capilar pulmonar.

Fisiopatologia

A lesão inicia-se com a alteração da barreira alvéolo-capilar. Observa-se aumento da permeabilidade capilar e edema intersticial em resposta a uma agressão local ou à distância. Quando o edema intersticial aumenta e a drenagem linfática não é mais suficiente, há extravasamento para os alvéolos, gerando edema. Esse edema pulmonar, não cardiogênico, leva ao preenchimento alveolar, gerando áreas de não pareamento entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar (distúrbio VA'/Q'), sobretudo áreas de *shunt*. A partir da agressão inicial, uma cascata de eventos é deflagrada, perpetuando ou até aumentando a lesão inicial. Outro mecanismo que colabora com a geração de áreas de *shunt* são as microatelectasias, que se formam por instabilização das unidades alveolares e das pequenas vias respiratórias. Essa instabilidade é decorrente, em parte, do peso do pulmão edemaciado. Por isso, é mais evidente nas porções dependentes da gravidade e em decorrência da inativação da substância surfactante pelas proteínas plasmáticas. A lesão de pneumócitos tipo II também contribui para isso, pois causa redução da produção de surfactante, o que agrava ainda mais o desequilíbrio entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar (Figura 423.3).

Tabela 423.1 Critérios para definição de lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).[1]

Grau	Oxigenação	Instalação	Radiografia de tórax	Origem do edema
SDRA leve	200 < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H_2O	Aguda < 7 dias	Opacidades bilaterais, não resultantes de derrame pleural ou atelectasias	Não totalmente explicado por hipervolemia ou causa cardíaca. Avaliação objetiva recomendada se não houver fator de risco
SDRA moderada	100 < PaO_2/FIO_2 ≤ 200 com PEEP ≥ 5 cm H_2O			
SDRA grave	200 < PaO_2/FIO_2 com PEEP ≥ 5 cm H_2O			

O uso da tomografia computadorizada de tórax em pacientes com SDRA mostrou que, apesar de o infiltrado à radiografia torácica parecer difuso, a doença é muito heterogênea, com áreas de colapso nas regiões mais inferiores e posteriores, chamadas gravidade-dependentes, áreas de parênquima normalmente aerado e até áreas de hiperdistensão alveolar mais anterossuperiores (Figura 423.4). Essa descoberta foi decisiva na compreensão da síndrome e do comportamento do pulmão durante a ventilação mecânica, tendo permitido uma nova visão das alterações fisiopatológicas da síndrome e estratégias ventilatórias para o tratamento dos pacientes.

Para tentar explicar o achado tomográfico de colapso gravidade-dependente, alguns autores desenvolveram novas teorias fisiopatológicas para a síndrome: a teoria do *baby lung* se baseia no fato de que, em vista das áreas de colapso em regiões dependentes, o volume corrente oferecido pelo aparelho de ventilação mecânica é desviado preferencialmente para as áreas aeradas (porções superiores) e quase nenhum volume é acomodado pelas regiões inferiores, que estão colapsadas. Assim, o pulmão que participa da ventilação tem volume muito menor que o esperado para um adulto e o uso de volumes correntes com base no peso ideal do paciente causa hiperdistensão das áreas não afetadas, amplificando a lesão alveolar. Nessa situação, o ideal seria o uso de baixos volumes correntes, sendo este um dos princípios, para alguns especialistas o principal, das estratégias protetoras de ventilação mecânica utilizadas no tratamento dos pacientes com SDRA.

O pulmão como esponja é outra tentativa de explicar a heterogeneidade da SDRA verificada na tomografia. Como os pacientes permanecem em decúbito dorsal nas unidades de terapia intensiva durante a maior parte do tempo, e estando seus pulmões congestos, com aumento da densidade e da massa total, o próprio pulmão pesa sobre si mesmo como uma esponja molhada, causando colapso das regiões mais inferiores e basais.

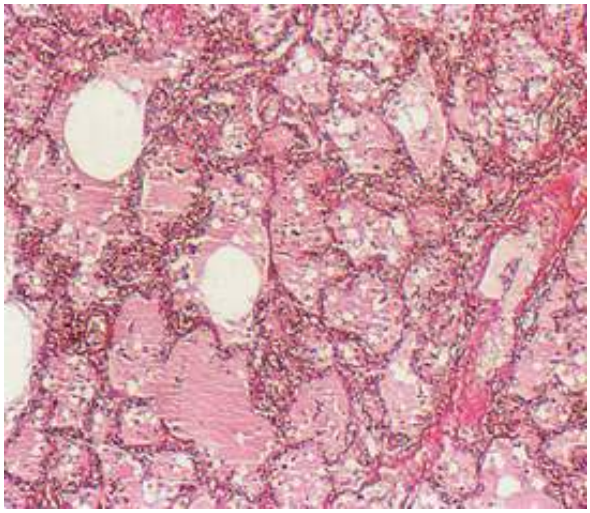

Figura 423.3 Lâmina com coloração HE de fragmento de biopsia de pulmão de paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo e edema preenchendo os espaços alveolares. Há também ingurgitamento dos capilares pulmonares, colapso alveolar e membranas hialinas.

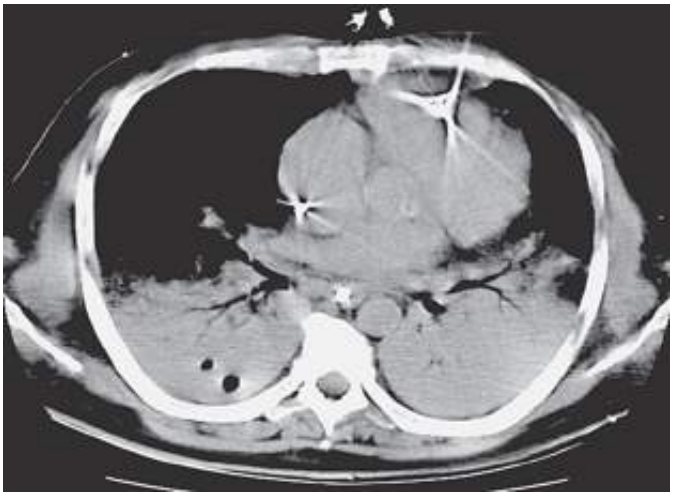

Figura 423.4 Tomografia computadorizada do tórax de paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo mostrando a heterogeneidade do acometimento pulmonar: a área de colapso está restrita à região dorsal, gravidade-dependente. A região apical está normalmente aerada e, em alguns casos, até hiperinsuflada. Cedido por Dr. João Batista Borges Sobrinho.

Também seria possível fazer uma analogia do pulmão com uma mola em posição vertical, na qual os espirais mais inferiores estão mais comprimidos e os superiores, mais espaçados. Também contribuem para o colapso pulmonar a compressão pelo coração e a compressão do diafragma pelas vísceras abdominais, em especial nos pacientes com quadros de distensão abdominal.

Essas duas teorias fundamentam a sugestão de modificação da ventilação mecânica (estratégias protetoras) a ser aplicada a esses pacientes, apesar de muitos autores e pesquisadores mais recentemente acreditarem que essas teorias explicam, em parte, o que acontece nos pulmões de pacientes com SDRA.

Tratamento

Farmacológico

Com base na etiopatogenia do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, uma série de agentes farmacológicos foi testada para o tratamento da SDRA com resultados insatisfatórios. Como a doença tem um componente inflamatório importante, os corticoides foram testados em diferentes situações clínicas. Porém, na fase aguda do processo, a aplicação de altas doses não trouxe benefício. Mais recentemente, os estudos clínicos na fase tardia mostraram resultados conflitantes. Duas metanálises recentes sugerem que o uso de corticoides em doses baixas a moderadas podem ser benéficas para pacientes com SDRA, mas alertam para a necessidade de estudos clínicos randomizados para confirmar essa hipótese, e melhor definição da dose e momento para iniciar os corticoides (na fase aguda ou tardia, após 7 dias de instalação).

Outras drogas foram testadas, como cetoconazol, surfactante sintético, ibuprofeno, albuterol, entre outros, sem êxito. Assim, o uso de medicações em pacientes com SDRA está restrito, hoje, ao tratamento da doença de base e ao suporte clínico.

Ventilatório

O uso de baixos volumes correntes (6 mℓ/kg) é considerado a principal estratégia ventilatória para pacientes com SDRA. Essa estratégia foi testada com êxito pela primeira vez por um grupo de pesquisadores brasileiros em 1998 (Figura 423.5). Foram utilizados volumes correntes baixos (6 mℓ/kg) associados a PEEP elevada, em comparação com ventilação convencional com altos volumes correntes e PEEP baixa. Os pacientes ventilados com menor volume corrente tiveram menor mortalidade e maior êxito na taxa de desmame em comparação com a ventilação convencional (12 mℓ/kg). O uso de baixos volumes correntes, associados à frequência respiratória normal ou também baixa, predispõe à hipercapnia e acidose, mas ainda assim os pacientes beneficiaram-se dessa estratégia de ventilação, sem repercussões hemodinâmicas deletérias.

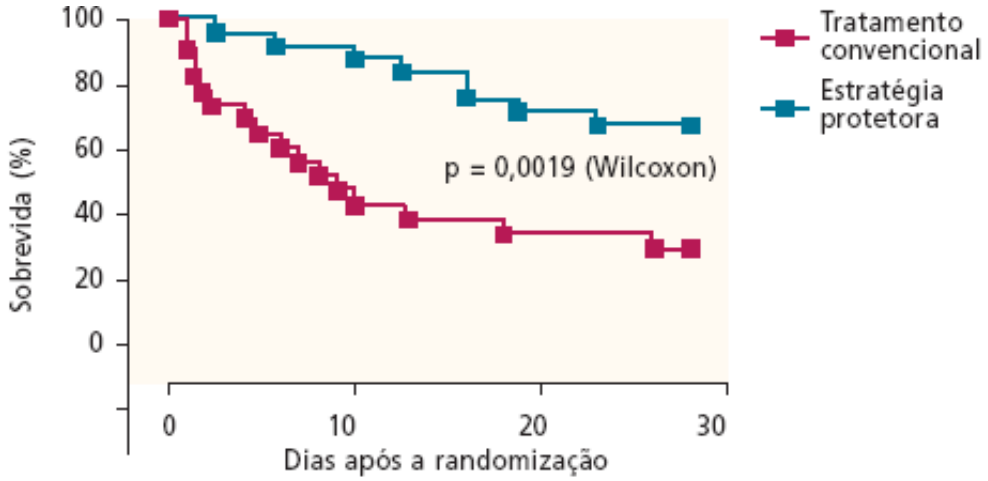

Figura 423.5 Curva de sobrevida dos pacientes do ensaio clínico realizado no Brasil: os pacientes submetidos à estratégia protetora (baixos volumes correntes e pressão positiva no final da expiração [PEEP] ideal) tiveram maior sobrevida em 28 dias em relação aos pacientes tratados de maneira convencional (altos volumes correntes e PEEP baixa).[2].

Em 2000, um consórcio de pesquisadores norte-americanos, o ARDS Network, publicou estudo multicêntrico norte-americano reproduzindo os bons resultados com a estratégia de baixos volumes correntes e limitação da pressão de platô, hoje considerada de primeira linha para pacientes com SDRA.

O ajuste da PEEP em pacientes com SDRA tem sido motivo de grande debate na literatura. Na realidade, o princípio da estratégia protetora de ventilação, apresentado pelo grupo brasileiro, baseava-se em dois pontos: baixos volumes correntes e o ajuste do valor da PEEP com base em conceito fisiológico. No estudo brasileiro, a PEEP, era ajustada em 2 cmH_2O acima do ponto de inflexão inferior obtido com a realização de uma curva pressão volume (curva P × V) e usada em associação aos baixos volumes correntes. Os pacientes eram ventilados dentro da faixa entre os dois pontos de inflexão, em que menores pressões são necessárias, ou seja, a região de melhor complacência da curva P × V.

Entretanto, o ajuste da PEEP com base no ponto de inflexão inferior da curva P × V mostrou-se aquém do ideal pelo fato de estudos com tomografia computadorizada mostrarem recrutamento pulmonar ao longo de toda a curva P × V, mesmo em pressões acima do ponto de inflexão superior. Novas estratégias desenvolvidas para ajustar a PEEP em pacientes com SDRA incluem o uso de tabelas de PEEP e FiO_2, usadas pelo ARDSnet em seus estudos clínicos, e ajuste da PEEP titulada após manobra de recrutamento.

A tabela de PEEP e FiO_2 cria combinações de PEEP e FiO_2, com o racional de que pacientes com pior troca gasosa ficam com PEEPs mais altas, e, à medida que a troca gasosa melhora, é possível reduzir-se a FiO_2 e PEEP gradativamente. A principal vantagem desse método é que permite que diferentes equipes e UTIs padronizem a maneira como a PEEP é ajustada. Entretanto, esse método, a nosso ver, tem sérias desvantagens: a primeira é o fato de não incluir manobras de recrutamento, o que geralmente resulta em elevações da PEEPs graduais, ao longo da alça inspiratória da curva P × V, ou seja, da esquerda para a direita da tabela, frequentemente resultando em hiperdistensão de regiões mais superiores dos pulmões, sem necessariamente recrutamento de áreas colapsadas nas regiões inferiores (Tabela 423.2). Além disso, a mudança de FiO_2 inerente à tabela interfere na relação PaO_2/FiO_2, dificultando a interpretação do efeito da PEEP.

A titulação da PEEP a partir de PEEPs decrescentes é realizada após uma manobra de recrutamento para tentar recrutar regiões colapsadas. Imediatamente após a manobra de recrutamento, partindo de valores altos de PEEP, em geral 25 cmH_2O, procedemos à redução da PEEP em passos de 2 cmH_2O, e a cada passo é calculada a complacência do sistema respiratório. Nos passos iniciais, a complacência está geralmente reduzida por hiperinsuflação pulmonar, e a redução da PEEP resulta em melhora da complacência a cada passo, até o ponto em que a redução da PEEP leva a recolapso das áreas que haviam sido recrutadas com a manobra de recrutamento, levando à queda de complacência. A PEEP é então ajustada para 2 ou 3 cmH_2O acima da PEEP que gerou a melhor complacência do sistema respiratório. Essa estratégia de titulação da PEEP foi testada em estudos fisiológicos, e resultou em melhora da troca gasosa e alta taxa de sucesso em recrutar áreas colapsadas e mantê-las abertas com a PEEP titulada por algumas horas, porém foi utilizada em apenas um estudo clínico em pacientes, o qual ainda não foi publicado. Desde o estudo brasileiro, publicado em 1998, três estudos multicêntricos avaliaram o efeito de PEEPs

mais altas × PEEP mais baixas em pacientes com SDRA ventilados com volumes correntes de 6 mℓ/Kg de peso ideal. Em nenhum deles foi observada diferença de mortalidade entre os grupos, porém nos dois estudos mais recentes, publicados em 2008, pacientes que usaram PEEP mais alta tiveram menos dias de VM e menor necessidade de uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária. Apenas um desses estudos utilizava manobras de recrutamento, mas o ajuste da PEEP era baseado em uma tabela de PEEP e FiO_2. Uma metanálise recente sugere que PEEP alta é benéfica para pacientes com SDRAs moderada e grave, e pode ser deletéria para pacientes com SDRA leve. Outros estudos multicêntricos estão em andamento avaliando o papel da PEEP associada a manobras de recrutamento em pacientes com SDRAs moderada e grave, ventilados com volumes correntes baixos. Até que seus resultados sejam publicados, a aplicação de PEEPs mais altas tem sido recomendada para pacientes com SDRA moderada a grave, mas a maneira como deve ser ajustada ainda está em aberto.

Entre outras opções ventilatórias para pacientes com SDRA estão o uso de manobras de recrutamento isoladamente, oxido nítrico, ventilação de alta frequência, e posição prona. Todas essas modalidades mostraram-se efetivas para melhorar a relação PaO_2/FiO_2 em estudos fisiológicos, porém nenhuma delas comprovadamente tem impacto na mortalidade.

O óxido nítrico inalatório pode ser usado como terapia de resgate para pacientes com SDRA e hipoxemia refratária, porém não está disponível em vários centros, e é atualmente usado para ganhar tempo e permitir que o tratamento do fator desencadeante da SDRA e a ventilação protetora possam agir, e não como tratamento direcionado para a SDRA.

A ventilação de alta frequência aplica uma pressão de vias respiratórias alta e constante, geralmente entre 25 e 30 cmH_2O, com altíssimas frequências respiratórias (entre 100 e 300 rpm), geralmente aplicadas com um ventilador mecânico específico para esse modo ventilatório. Sua eficácia foi recentemente testada em um estudo multicêntrico em pacientes com SDRA moderada a grave, não sendo observado benefício.

O uso de posição prona, ou seja, ventilação dos pacientes em decúbito ventral, foi tentado por diversos grupos. Realizada por períodos de 4 a 24 h por dia, está associada a melhora do acoplamento entre ventilação e perfusão, e melhora da relação PO_2/FiO_2, e em situações de hipoxemia refratária, constitui uma boa opção para a obtenção de melhor troca gasosa. Apesar de vários estudos não terem mostrado benefícios em termos de mortalidade, a posição prona voltou a ser mais utilizada recentemente depois da publicação de uma metanálise que sugeriu que a ventilação em posição prona pode ser benéfica para pacientes com SDRA grave, e de um novo estudo randomizado que mostrou benefícios em mortalidade na utilização de ventilação em posição prona. Para sua aplicação, é importante treinamento adequado da equipe no procedimento e seus cuidados.

Diretrizes de tratamento

Atualmente, a recomendação para ventilação de pacientes com SDRA é de utilização de baixos volumes correntes (cerca de 6 mℓ/kg de peso ideal) e limitação da pressão de platô em 30 cm H_2O. O modo ventilatório pode ser pressão controlada ou volume controlado. Porém, é fundamental estar atento para os valores da pressão de platô atingidos quando usado o volume controlado. Deve-se manter uma pressão de platô preferencialmente não superior a 30 cmH_2O, mesmo que ocorra algum grau de hipercapnia. Para melhorar o volume-minuto e controlar o pH, podem-se utilizar frequências respiratórias mais altas, em torno de 30 rpm, desde que se monitorem níveis de auto-PEEP e não haja comprometimento hemodinâmico. Estudos fisiológicos mais recentes têm mostrado que a pressão de distensão dos pulmões (a diferença entre a PEEP e a pressão de platô) tem correlação com a mortalidade, e portanto devem ser mantidas baixas, preferencialmente abaixo de 15 cmH_2O. A oxigenação deverá ser otimizada com uso de FIO_2 suficiente para manter saturação maior que 90%, sempre que possível com frações inspiradas menores que 60%.

Tabela 423.2 Tabela de PEEP e FiO_2 utilizada nos ensaios clínicos do ARDsnet. O paciente que está piorando anda para a direita na tabela, e o paciente que está melhorando anda para a esquerda.

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	0	0	0	2	4	4	4	6	8	18 a 24

Uma das principais ferramentas para melhorar a oxigenação e diminuir as áreas de *shunt* é o uso de PEEP, e sua efetividade é maior quando titulada após a realização de manobra de recrutamento. Essas manobras podem ser aplicadas com a utilização de PEEP progressivas, atentando-se para a estabilidade hemodinâmica. Com o paciente em pressão controlada, pode-se aplicar uma PEEP de 20 cmH_2O com delta de pressão de 15 cmH_2O, ou seja, pressão limitada em 30, FiO_2 de 100% e frequência respiratória baixa, próxima de 10 rpm. Após 2 min, é possível elevar a PEEP para 25 e, depois de mais 2 min, para 30 (pressão limitada em 45 cmH_2O). Em situações especiais (p. ex., pressão abdominal elevada), pode-se elevar a PEEP ainda mais. É fundamental um controle rigoroso do estado hemodinâmico do paciente para realizar as elevações da pressão intratorácica, e sedação profunda, frequentemente associada a bloqueio neuromuscular. São contraindicações para esse procedimento: estados de choque não compensados, presença de fístula broncopleural, isquemia cardíaca e hipertensão intracraniana.

Após a manobra, a PEEP deve ser reduzida em passos de 2 cmH_2O, no modo volume controlado com volume corrente de 4 mℓ/kg de peso ideal, e calculada a complacência a cada passo. A PEEP deve ser ajustada para 2 cmH_2O acima do valor que teve a melhor complacência, mas antes desse ajuste é importante fazer uma nova manobra de recrutamento, em passo único de PEEP de 25 cmH_2O e delta de pressão de 15 cmH_2O, pois no processo de titulação decrescente da PEEP, ocorre desrecrutamento. Essa PEEP deve ser mantida por no mínimo 24 h, e reduzida gradativamente se o paciente apresentar melhora. As manobras de recrutamento devem ser feitas preferencialmente apenas uma vez, sendo indicada repetição da manobra se o paciente for desconectado do ventilador nas primeiras 24 h após a manobra inicial. Não é necessário repetir a titulação da PEEP nesse caso.

Uma vez controlado o processo que levou à SDRA e obtida melhora das trocas gasosas, desde que o paciente esteja hemodinamicamente estável, pode-se iniciar o desmame, de preferência em pressão de suporte, reduzindo-se inicialmente o suporte até níveis mínimos (7 a 8 cmH_2O), deixando a redução da PEEP para o final. Quando for atingida PEEP de 7 a 10 cmH_2O, pode-se extubar o paciente e a ventilação não invasiva pode ser utilizada nos primeiros dias, de forma intermitente.

Capítulo 424

Princípios da Ventilação Mecânica

Guilherme Schettino e Laerte Pastore Jr.

Introdução

Ventilação mecânica é a técnica de suporte avançado à vida mais utilizada nos hospitais, seja durante a anestesia geral ou para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória internados nas unidades de terapia intensiva (UTI). Seu desenvolvimento, a partir da epidemia de poliomielite que assolou a Europa e a América do Norte no pós-guerra, foi decisivo para o desenvolvimento das UTI como são conhecidas hoje.

A ventilação mecânica é utilizada na insuficiência respiratória com três objetivos principais:[1,2]

- Manutenção das trocas gasosas pulmonares, isto é, garantia da ventilação alveolar com consequente correção da hipoxemia e eliminação do gás carbônico
- Diminuição do trabalho respiratório para prevenção ou tratamento da fadiga muscular
- Alívio da dispneia.

A ventilação mecânica com pressão positiva consiste, basicamente, em insuflar ativamente os pulmões com uma mistura gasosa (fase inspiratória) e permitir que o pulmão esvazie-se passivamente (fase expiratória). A ventilação pode ser controlada pelo ajuste do volume corrente (VT= volume de ar insuflado nos pulmões a cada ciclo respiratório), nos modos volume controlado (VC), volume assistido/controlado (VAC), ventilação mandatória intermitente (IMV), ou pelo ajuste da pressão que é usada para insuflar os pulmões a cada ciclo respiratório, como nos modos pressão controlada (PC), pressão de suporte (PS), ventilação assistida proporcional (PAV) e ventilação por ajuste neural (NAVA). Alguns modos, como, por exemplo, a pressão de suporte com volume garantido (VAPSV), combinam os controles volumétrico e pressórico no mesmo ciclo respiratório e, por isso, são chamados de modos combinados. A pressão positiva mantida nos alvéolos ao final da expiração (PEEP= pressão positiva ao final da expiração ou CPAP= pressão positiva contínua nas vias respiratórias) também pode ser ajustada durante a ventilação mecânica, sendo uma ferramenta poderosa para evitar o colapso alveolar durante a fase expiratória.[1,2]

Hoje, a ventilação mecânica com pressão positiva pode ser aplicada com o uso de uma prótese posicionada dentro da traqueia (tubo naso ou orotraqueal, cânula de traqueostomia) e, por isso, chamada de ventilação invasiva, ou com o uso de uma máscara nasal, oronasal ou mesmo um capacete funcionando como interface entre o paciente e o ventilador, conhecida como ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI).

Neste capítulo, será discutido o emprego da ventilação mecânica com pressão positiva no tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica e nas doenças pulmonares obstrutivas, bem como a utilização da ventilação não invasiva no ambiente hospitalar.

Ventilação mecânica na insuficiência respiratória hipoxêmica (síndrome do desconforto respiratório agudo)

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caracteriza-se pela presença de hipoxemia (relação PaO_2/FIO_2 menor que 300 mmHg), diminuição da complacência do sistema respiratório (valor normal maior ou igual a 80 mℓ/cmH_2O), infiltrado pulmonar difuso, excluindo-se a presença de edema pulmonar pelo aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar (pressão de artéria pulmonar ocluída menor que 18 mmHg).[3] A Conferência de Berlin, publicada em 2012, classifica ARDS em leve, moderada e grave conforme a relação $PaO_2/FiO_2 \geq 200 <$ 300 mmHg; $\geq 100 <$ 200 mmHg e $<$ 100 respectivamente.[4]

Membrana hialina, lesão do endotélio capilar pulmonar, edema intersticial, infiltrado inflamatório e colapso alveolar são os achados patológicos clássicos. Essas alterações explicam a ocorrência da hipoxemia pelo desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e, principalmente, pela presença de *shunt* pulmonar.[3]

Hoje se sabe que o abrir e fechar cíclico das unidades alveolares a cada ciclo respiratório, assim como o seu estiramento excessivo ao final da inspiração, agravam a lesão pulmonar, interferindo negativamente no prognóstico dos pacientes com SDRA.[1,5,6] Assim, a abordagem ventilatória atual na SDRA, conhecida como estratégia ventilatória protetora, é pautada em dois pilares principais (Figura 424.1)

- Evitar hiperdistensão das unidades alveolares
- Abrir os alvéolos e mantê-los abertos (*open lung approach*).

Evitar a hiperdistensão das unidades alveolares

É possível evitar a hiperdistensão das unidades alveolares com a limitação do volume corrente e da pressão ao fim de um ciclo inspiratório.[1,5] O III Consenso da Sociedade Brasileira de Pneumologia recomenda que a pressão alveolar (pressão de platô inspiratório) não deve ultrapassar 30 cmH_2O.[6] Para alcançar essa recomendação, muitas vezes é necessário o uso de pequenos volumes correntes ($\leq$ 6 mℓ/kg de peso ideal), o que pode levar a diminuição da ventilação alveolar e um consequente aumento da pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$). Hipercapnia e acidose respiratória (p. ex., $PaCO_2 \leq 90$ mmHg com pH $\geq$ 7,2) costumam ser bem toleradas pelos pacientes e, por isso, chamadas de hipercapnia permissiva. A presença de edema cerebral, sangramento digestivo, síndrome coronariana aguda e cor-pulmonale agudo são contraindicações para a hipercapnia permissiva.

O modo pressão controlada é o preferido para a ventilação mecânica na SDRA, garantindo melhor controle da pressão alcançada no sistema respiratório. Para o ajuste da pressão controlada, deve-se utilizar o valor mínimo de pressão inspiratória necessário para alcançar o volume corrente desejado. O valor máximo de pressão inspiratória (PEEP + pressão controlada) não deve ultrapassar 30 cmH_2O e o volume corrente deve ser $\leq$ 6 mℓ/kg de peso ideal. A inversão da relação entre o tempo inspiratório e o expiratório (relação I:E $\geq$ 1, ou seja tempo inspiratório mais longo que o tempo expiratório) pode ser empregada para aumentar a pressão média alveolar na tentativa de melhorar as trocas gasosas. O ajuste da relação I:E pode ser obtido com a mudança do tempo inspiratório e/ou da frequência respiratória. Sempre que for utilizada a inversão da relação I/E, deve-se monitorar cuidadosamente o volume corrente, a pressão alveolar no final da expiração (PEEP oculta ou PEEP intrínseca, PEEPi) e os parâmetros hemodinâmicos.

O modo volume controlado também pode ser utilizado na ventilação de pacientes com SDRA. Os estudos clínicos recomendam que o volume corrente deve ser limitado em 6 mℓ/kg de peso ideal para que a pressão alveolar não exceda 30 cmH_2O.

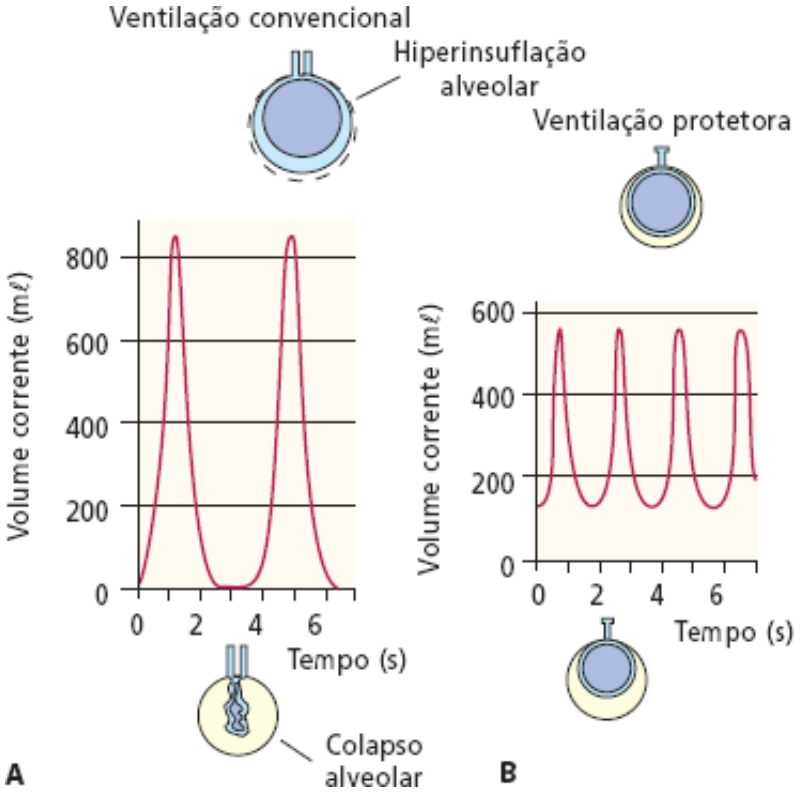

Figura 424.1 Estratégias ventilatórias. **A.** Ventilação convencional com volume corrente de 12 mℓ/kg e ausência de PEEP. Nota-se hiperinsuflação alveolar no final da inspiração e colapso alveolar durante a expiração. **B.** Ventilação protetora com limitação de volume corrente (6 mℓ/kg) e uso de PEEP. Observa-se que o volume alveolar fica próximo do normal tanto durante a inspiração quanto a expiração. PEEP = pressão positiva no final da expiração.

Abrir os alvéolos e mantê-los abertos

O uso da PEEP é a principal medida disponível para manter os alvéolos abertos durante todo o ciclo respiratório. Manter os alvéolos abertos, além de proteger o pulmão da lesão induzida pela ventilação mecânica, leva à diminuição do *shunt* pulmonar e melhora da hipoxemia. Quanto maior o número de alvéolos ventilados maior é a complacência pulmonar, possibilitando o pulmão acomodar maiores volumes com menores pressões inspiratórias. A PEEP pode ser ajustada levando-se em conta parâmetros gasométricos, mecânica respiratória ou imagem (p. ex., tomografia computadorizada de tórax, ultrassonografia de pulmão, tomografia de impedância elétrica). Sempre que for necessário o uso de FiO_2 superior a 40% para alcançar uma saturação arterial de oxigênio (SaO_2) maior que 90%, deve-se reavaliar o valor da PEEP empregada.

Hoje, recomenda-se que PEEP maior ou igual a 8 cmH_2O deve ser utilizada na maioria dos pacientes na fase aguda da SDRA, a menos que exista contraindicação absoluta para o seu uso (p. ex., barotrauma não tratado).

Ajuste da pressão positiva no final da expiração pela melhor troca gasosa

Quanto menor o número de alvéolos colapsados, menor o *shunt* pulmonar, melhor a oxigenação e maior a complacência do pulmão. Assim, critérios de oxigenação como a relação PaO_2/FiO_2 ou tabelas PEEP × FiO_2 têm sido utilizados para o ajuste da PEEP durante a ventilação mecânica de pacientes hipoxêmicos. Alguns autores consideram o ajuste da PEEP adequado quando é possível manter uma $SaO_2 \geq 94\%$ com $FiO_2 \leq 40\%$ ou relação PaO_2/FiO_2 superior a 300 mmHg. A capnografia volumétrica também pode ser utilizada para ajudar no ajuste da PEEP ideal, com a medida da relação entre a ventilação alveolar e o volume corrente.

Ajuste da pressão positiva no final da expiração pela mecânica respiratória

Quanto menor o número de alvéolos colapsados, maior a complacência pulmonar. Contudo, alvéolos hiperinsuflados também causam diminuição da complacência pulmonar. Algumas técnicas de ajuste da PEEP levando-se em conta a mecânica respiratória podem ser utilizadas na prática clínica, sendo a mais frequente a técnica PEEP × complacência do sistema respiratório:

- Paciente obrigatoriamente sedado, se necessário paralisado. Realiza-se monitoramento contínua do

eletrocardiograma, da pressão arterial e da SaO_2. O modo volume é controlado com os seguintes ajustes: volume corrente de 4 mℓ/kg; FiO_2 100%; frequência respiratória a 10 ciclos/min; fluxo inspiratório de 60 ℓ/min; onda de fluxo quadrada; pausa inspiratória de 1,5 s. Diminui-se gradativamente a PEEP de 2 em 2 cmH_2O (24 a 6 cmH_2O), anotando em cada etapa o valor da pressão de platô (pressão da pausa inspiratória). Procede-se ao cálculo da complacência estática do sistema respiratório (Cest mℓ/cmH_2O = VT(mℓ)/Ppalt – PEEP, onde Pplat é a pressão medida durante a pausa inspiratória) para cada valor da PEEP. Ajusta-se a PEEP no valor correspondente à faixa de melhor complacência observada. Reajustam-se os parâmetros do respirador no modo escolhido para ventilar o paciente (p. ex., pressão controlada), mantendo o valor da PEEP escolhida e limitando a pressão inspiratória em 30 cmH_2O.

Manobra de recrutamento alveolar

Indicada quando se deseja recrutar rapidamente os alvéolos colapsados nos casos de hipoxemia grave (necessidade do uso de $FiO_2 \geq 60\%$ para manter $SaO_2 \geq 94\%$) ou quando existirem evidências radiológicas de colapso alveolar. A manobra de recrutamento alveolar também pode ser utilizada em situações que comprovadamente levam ao colapso alveolar nos pacientes com SDRA (p. ex., após desconexão do ventilador ou aspiração traqueal), ou mesmo no pós-operatório imediato de cirurgias abdominais altas ou torácicas/cardíacas:

- Paciente deve estar obrigatoriamente sedado, se necessário paralisado. Realiza-se monitoramento contínua do eletrocardiograma, da pressão arterial e da SaO_2. Seleciona-se o modo de pressão controlada e ajusta-se o seu valor em 15 cmH_2O; FiO_2 100%; frequência respiratória a 10 ciclos/min; relação I:E de 1:1. Aumenta-se a PEEP gradativamente, de 2 em 2 cmH_2O até alcançar o valor de 25 cmH_2O e mantém-se esse valor, se possível, por 2 min. Vale lembrar que um pulmão efetivamente *aberto* (*shunt* inferior a 5%) apresenta relação PaO_2/FiO_2 superior a 350 mmHg (quando medido com FiO_2 100%).

Há grande instabilidade alveolar na SDRA, com alvéolos que tentem a colapsar sempre que ocorrer queda na pressão das vias respiratórias. Assim, o sistema de aspiração fechado deve ser utilizado sempre que for necessário o uso de FiO_2 superior a 40% ou PEEP maior ou igual a 8 cmH_2O. A desconexão do circuito para a inalação, a troca dos filtros ou do aquecedor e a drenagem de água também podem acarretar colapso alveolar, devendo ser evitadas. Caso ocorra queda da relação PaO_2/FiO_2 após esses procedimentos, deve-se realizar manobra de recrutamento.

Métodos complementares para correção da hipoxemia e/ou hipercapnia

Várias estratégias ventilatórias, como ventilação em posição prona, ventilação com oscilação de alta frequência, ventilação com circulação extracorpórea venosa-venosa, ventilação com óxido nítrico inalatório, foram testadas em pacientes com SDRA e hipoxemia refratária com resultados conflitantes. Algumas estratégias ventilatórias que podem ser úteis em situações especiais serão discutidas, de forma breve, a seguir:

- Posição prona: a ventilação em posição prona facilita o recrutamento alveolar pela abertura dos alvéolos colapsados nas áreas gravidade-dependentes dos pulmões, determinando diminuição do *shunt* pulmonar e melhora da hipoxemia. Essa manobra está indicada para os pacientes em que o uso da PEEP não foi suficiente para o recrutamento alveolar ou para aqueles nos quais exista qualquer limitação para o uso da PEEP. O paciente é colocado de barriga para baixo, com apoios na cabeça, no ombro e na pelve. É importante que o abdome fique pendente para maior eficácia dessa estratégia. Durante a manobra para mudança de decúbito, um profissional deve ficar responsável somente pela segurança do tubo traqueal e dos cateteres. É necessária atenção com os pontos de pressão na face e, principalmente, com oclusão e edema dos olhos. Caso haja melhora da relação PaO_2/FiO_2 com a posição prona, manter o paciente neste decúbito por pelo menos 12 h consecutivas
- Insuflação de gás traqueal: indicada em pacientes para os quais existe contraindicação para hipercapnia permissiva causada pela presença de aumento da relação da ventilação do espaço-morto anatômico. Essa técnica consiste na insuflação, de forma contínua ou intermitente (sincronizada com a expiração), de gás na traqueia do paciente por meio de um cateter. Essa fonte de gás faz com que haja uma lavagem do gás carbônico presente na via respiratória do paciente durante a expiração, havendo assim diminuição do espaço morto e da $PaCO_2$. O cateter deve ser posicionado distal à ponta da cânula traqueal, cerca de 3 cm acima da carina, sendo seu posicionamento

confirmado pela radiografia de tórax. Quanto maior o tempo expiratório do paciente, maior a eficácia da insuflação de gás traqueal. O fluxo utilizado varia de 3 a 5 ℓ/min, tomando-se o devido cuidado com sua umidificação e aquecimento. Existem cânulas traqueais desenvolvidas especialmente para o uso da insuflação de gás traqueal. Lesão da mucosa traqueal e ressecamento das secreções são as principais complicações do emprego dessa técnica. É preciso estar atento para o fato que o ventilador mecânico não está programado para a presença dessa fonte adicional de gás. Assim, os valores medidos de volumes, fluxos e pressões podem não corresponder à realidade

- Óxido nítrico inalatório: é um potente vasodilatador arterial. Quando administrado, promove vasodilatação arterial pulmonar seletivamente nas áreas que estão sendo ventiladas de forma adequada. Seu uso inalatório pode determinar tanto diminuição da resistência vascular pulmonar e consequente queda das pressões de artéria pulmonar, sobretudo em casos de hipertensão pulmonar relacionada com hipoxemia (reflexo de vasoconstrição hipóxica), quanto melhora da hipoxemia. Vasodilatação arteriolar nas regiões de alvéolos adequadamente ventilados gera melhora da relação ventilação/perfusão, com diminuição do *shunt* pulmonar. Hipoxemia causada por aumento do *shunt* pulmonar, refratária às manobras de recrutamento alveolar, é uma das principais indicações do uso do óxido nítrico inalatório. O benefício do seu uso no *cor pulmonale* agudo, como no tromboembolismo pulmonar, é discutível. A dose preconizada de óxido nítrico varia de 5 a 40 ppm (doses maiores que 20 ppm quase nunca são utilizadas). Sua administração não pode ser interrompida de maneira abrupta, devendo ser feito um desmame progressivo da droga (redução máxima de 2 ppm/hora), recomendando-se o uso de 1 ppm por, pelo menos, 4 h antes do término da terapia.

A ventilação mecânica com circulação extracorpórea (ECMO) consiste em remover o sangue utilizando uma bomba (centrífuga ou peristáltica) e impulsioná-lo através de um pulmão artificial (membrana para oxigenação e remoção de CO_2 do sangue arterial ou venoso). Para tanto, o método mais utilizado para o tratamento da hipoxemia refratária é o veno-venoso, na qual o sangue venoso é retirado, oxigenado e devolvido no próprio sistema venoso do paciente, oferecendo assim suporte respiratório, mas não circulatório. Hipoxemia refratária ($PaO_2/FiO_2 \leq 50$ com $FiO_2 \geq 80\%$ por pelo menos 3 h) e/ou hipercapnia grave (pH ≤ 7,20 em uso de frequência respiratória ≥ 35 ciclos/min) são indicações clássicas para o uso da ECMO nos casos de ARDS com potencial de reversão da causa primária da insuficiência respiratória.

Ventilação mecânica nas doenças pulmonares obstrutivas

O aumento da resistência das vias respiratórias (valor normal ≤ 5 $cmH_2O/\ell/s$), como encontrado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) agudizada ou asma grave, determina aumento do trabalho respiratório, tanto pelo aumento do componente resistivo do trabalho inspiratório quanto pela presença de PEEPi, fazendo com que esses pacientes com frequência apresentem fadiga muscular, hipoventilação alveolar e hipercapnia. Corrigir a hipoxemia, melhorar a hipercapnia, garantir ventilação alveolar adequada e permitir o repouso da musculatura respiratória, sem correr riscos de piora da hiperinsuflação dinâmica ou barotrauma, são os objetivos básicos da ventilação mecânica nesses pacientes.[7,8]

Hiperinsuflação dinâmica e PEEPi

A limitação do fluxo expiratório, que ocorre tanto pelo aumento da resistência das vias respiratórias quanto pelo colapso das pequenas vias respiratórias durante a expiração, determina um aumento dos volumes pulmonares, em particular do volume residual e da capacidade residual funcional, o que pode levar a alterações na mecânica ventilatória e hemodinâmica. A PEEPi (também conhecida como auto-PEEP, PEEP oculto) é definida como o gradiente entre a pressão alveolar e pressão na via respiratória proximal presente no final da expiração. Estudos demonstram que o valor da PEEPi em pacientes com DPOC agudizada ventilados mecanicamente varia entre 6 e 18 cmH_2O (Figuras 424.2 e 424.3). A PEEPi determina aumento do trabalho respiratório e dificuldade para o paciente disparar o ventilador nos ciclos espontâneos ou assistidos, além de interferir na hemodinâmica, levando à queda do débito cardíaco, sobretudo em pacientes com hipovolemia (a presença de pulso paradoxal é um indicativo de PEEPi em pacientes com obstrução de via respiratória). Sempre que houver piora súbita das trocas gasosas ou instabilidade hemodinâmica em pacientes com doenças obstrutivas ventilados mecanicamente, é necessário descartar imediatamente a ocorrência de barotrauma ou piora da hiperinsuflação dinâmica com aumento da PEEPi.

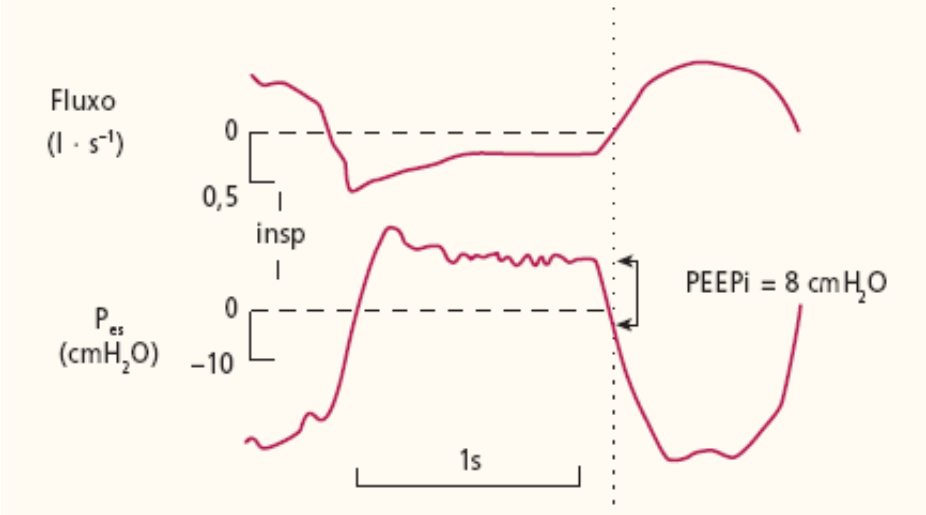

Figura 424.2 Medida dinâmica da PEEPi.

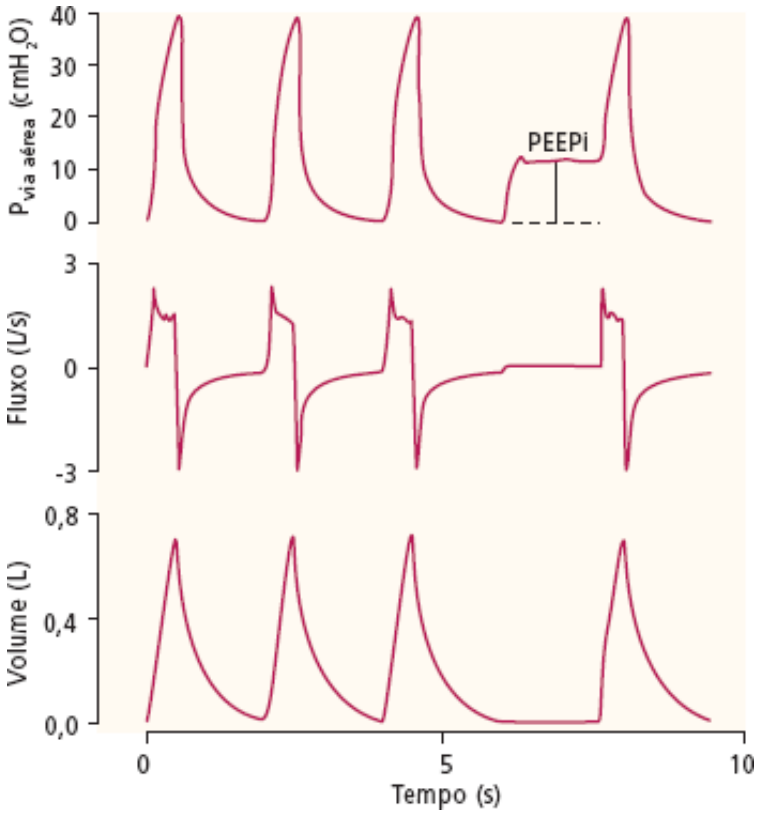

Figura 424.3 Medida estática do PEEPi pela manobra da pausa expiatória.

Existem duas maneiras principais para a quantificação da PEEPi:[7]

- Medida dinâmica: com o uso de um balão esofágico, mede-se a variação da pressão esofágica (medida indireta da pressão pleural) necessária para que se inicie o fluxo inspiratório em uma ventilação espontânea. O valor desta variação de pressão corresponde às unidades alveolares com as menores PEEPi
- Medida estática (pausa expiratória): com o paciente sedado e/ou relaxado, faz-se manobra da pausa expiratória (a maioria dos ventiladores atuais dispõe de um comando para a pausa expiratória). O valor da pressão no manômetro, ou no *display* do ventilador, no final da pausa expiratória corresponde aos valores das unidades alveolares com maiores valores de PEEPi.

Modos ventilatórios e drogas inalatórias

Em geral, após a intubação de um paciente com doença pulmonar obstrutiva, prefere-se manter o paciente sedado e em ventilação controlada (volume controlado ou pressão controlada, sendo esta última preferida pela maioria dos autores) por 24 a 48 h para que haja repouso da musculatura respiratória, possibilitando tempo de recuperação da fadiga muscular e tratamento da causa básica da descompensação.

Pressão controlada

Ajustes: pressão inspiratória inferior a 35 cmH_2O (ou a menor pressão necessária para gerar volume corrente menor ou igual a 8 mℓ/kg); frequência respiratória inferior a 20 ciclos/min; relação inspiração:expiração (I:E) inferior a 3 (deve-se verificar na tela de mecânica se o fluxo expiratório chega a zero antes do início do próximo ciclo ventilatório); PEEP maior que 5 cmH_2O e menor que a PEEPi; FiO_2 necessária para SaO_2 maior que 92%. Utilizando esses ajustes, é provável fornecer baixos volumes-minuto (VE – L/min = frequência respiratória × volume corrente) com consequente hipoventilação alveolar e hipercapnia. Na ausência de contraindicação para a hipercapnia o benefício dessa estratégia é maior que o risco de barotrauma.

Após esse período inicial de descanso da musculatura respiratória e havendo melhora das trocas gasosas e diminuição da resistência de via respiratória, deve-se progredir para algum modo ventilatório assistido ou espontâneo, como por exemplo pressão de suporte ou ventilação assistida para o desmame da ventilação mecânica.

Pressão de suporte

Ajustes: Pressão de suporte necessária para manter um volume corrente ≤ 6 mℓ/kg e frequência respiratória inferior a 30 ciclos/min. A relação entre frequência respiratória e volume corrente (Fr/VT, onde VT é volume corrente em litros) deve, preferencialmente, permanecer abaixo de 100. Caso exista ativação da musculatura abdominal durante a expiração, deve-se tentar diminuir o valor da pressão de suporte (volume corrente pode estar excessivo e agravando a hiperinsuflação dinâmica).

A PEEP deve ser ajustada em valores próximos a 80% da PEEPi para melhorar a sincronia entre paciente e ventilador e diminuir o trabalho respiratório. Na impossibilidade de medir a PEEPi, recomenda-se o uso de PEEP de 6 a 8 cmH_2O.

É preciso observar se existem esforços inspiratórios perdidos (ativação da musculatura inspiratória sem o disparo do ventilador). Em caso afirmativo, deve-se aumentar o PEEP de 1 em 1 cmH_2O até a perfeita sincronia entre paciente e ventilador.

Em pacientes selecionados com obstrução grave das vias respiratórias, a mistura hélio-oxigênio (Heliox, hélio 80% e oxigênio 20%) pode ser utilizada com o intuito de garantir ventilação alveolar com a necessidade de menores pressões inspiratórias. Estudos atuais demonstram que o uso de broncodilatadores em forma de *spray* dosificado (bombinhas) é tão ou mais eficaz que o de nebulizadores de circuito para pacientes intubados. Para seu uso durante a ventilação mecânica, existem espaçadores próprios que devem ser posicionados no ramo inspiratório do circuito do ventilador. A administração da dose deve, quando possível, ser sincronizada com a fase inspiratória do ventilador. A dose utilizada é, em média, cinco vezes superior à habitualmente prescrita para o medicamento quando empregado para inalação oral, com intervalos de até 2 h.

Ventilação não invasiva com pressão positiva

Todos os conceitos de fisiopatologia, mecânica respiratória e ventilação mecânica descritos anteriormente para a ventilação invasiva valem também para o uso da ventilação não invasiva com pressão positiva. A seguir serão discutidas as particularidades do uso da ventilação não invasiva no ambiente hospitalar para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. Ressalta-se que, em pacientes selecionados (p. ex., DPOC agudizada), o uso da ventilação não invasiva pode diminuir a necessidade de intubação, o tempo de internação na UTI e no hospital, os custos e a mortalidade[9–11] (Figura 424.4).

Seleção de pacientes

O cuidado na seleção dos candidatos ao uso da ventilação não invasiva é indispensável para o êxito da técnica.[9–11] Sendo esta uma técnica de suporte ventilatório parcial e sujeita a interrupções, não deve ser empregada em pacientes que dependem totalmente do suporte ventilatório para se manterem vivos. Uma vez que, durante o uso da ventilação não invasiva, não existe uma prótese para garantir a segurança das vias respiratórias, ela só deve ser utilizada em pacientes capazes de manter a patência da via respiratória superior, assim como a integridade dos mecanismos de deglutição e tosse eficaz. Da mesma forma, essa técnica não deve ser utilizada em pacientes com rebaixamento da consciência ou agitação. Instabilidade hemodinâmica grave e presença de arritmias complexas são

listadas como contraindicações para o uso da ventilação não invasiva. Pacientes com distensão abdominal ou vômitos não podem utilizá-la pelo risco de aspiração. Pós-operatório imediato de cirurgia do esôfago é contraindicação absoluta para ventilação não invasiva; por outro lado, alguns autores defendem a possibilidade de seu uso no pós-operatório de cirurgias gástricas. Trauma de face, lesão aguda, sangramento de via respiratória e/ou digestivo alto impedem o seu uso.

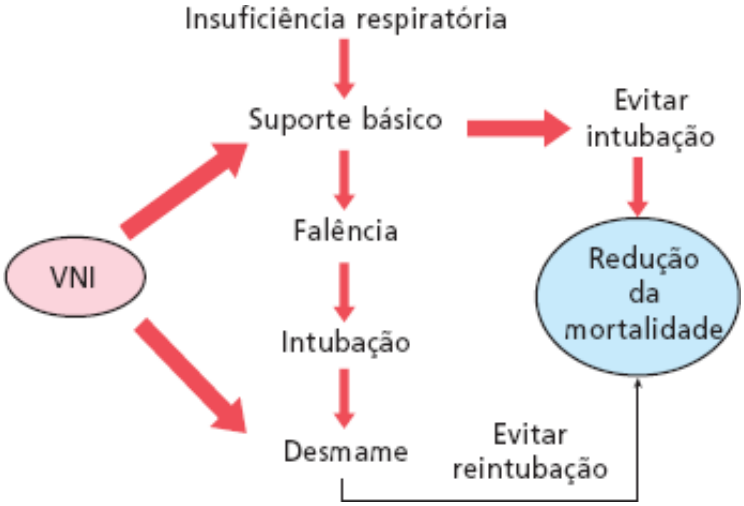

Figura 424.4 Aplicações da ventilação não invasiva (VNI) em insuficiência respiratória aguda.

Modos ventilatórios

Vários modos de ventilação mecânica com pressão positiva, quando aplicados pela técnica não invasiva, foram eficientes em diminuir a necessidade de intubação traqueal e promover a melhora das trocas gasosas em pacientes com insuficiência respiratória. Basicamente, discutem-se as vantagens e desvantagens dos modos limitados à pressão com o fluxo livre (p. ex., pressão positiva contínua em vias respiratórias, pressão de suporte, pressão controlada) quando comparados àqueles modos ciclados a volume com fluxo constante (p. ex., volume assistido/controlado). Os modos de ventilação assistida proporcional e a ventilação com o ajuste neural, promovendo maior sincronia entre paciente e ventilador, tem se mostrado promissor durante a ventilação não invasiva.

Durante a ventilação não invasiva, existe vazamento de ar, em maior ou menor volume, ao redor da máscara. A presença do vazamento pode interferir no funcionamento do modo ventilatório escolhido, causando dessincronia entre paciente e ventilador, como dificuldade do disparo dos ciclos assistidos ou prolongamento excessivo do tempo inspiratório, como descrito com o uso do modo de pressão de suporte. Os novos ventiladores de pressão positiva, desenvolvidos especificamente para o uso não invasivo, apresentam desempenho adequado mesmo na presença de vazamento. Circuitos inspiratório e expiratório únicos propiciando reinalação de gás carbônico, imprecisão no ajuste da FiO_2 e opções reduzidas de alarmes são as principais limitações desses ventiladores, exclusivos para uso não invasivo. Vários dos novos modelos de ventiladores para uso invasivo agora também dispõem de facilidades para o uso de ventilação não invasiva, como o controle de vazamento.

Máscara

Ventilação não invasiva implica, necessariamente, a presença de vazamento de ar ao redor da máscara. De forma intuitiva, acredita-se que a magnitude do vazamento é diretamente relacionada com a pressão positiva alcançada na máscara durante o período inspiratório e inversamente proporcional à pressão de fixação da máscara contra a face. Por outro lado, quanto maior a pressão de fixação da máscara, objetivando menor vazamento de ar, menor será a tolerância ao seu uso e maior a chance de ocorrerem lesões traumáticas da pele pelo contato direto da máscara. Todavia, grandes vazamentos de ar também causam incômodo, além do risco de ressecamento da córnea do usuário.

Desconforto relacionado com o uso da máscara é encontrado em até 50% dos pacientes; entretanto, o abandono da ventilação não invasiva por esse motivo ocorre em apenas 10 a 15% dos casos. Lesão da pele e/ou ulceração da base do nariz está presente em 5 a 20% dos usuários. Apesar disso, não existem até o momento valores definidos para a pressão de fixação da máscara e a influência dessa pressão no volume do vazamento que ocorre ao seu redor.

A aplicação de placas protetoras de hidrocoloide sobre a pele distribui melhor a pressão da máscara sobre a face, diminuindo o risco de lesão cutânea.

As máscaras nasais são mais bem toleradas; porém, em alguns casos, o vazamento de ar pela boca e/ou o aumento da resistência das narinas ao fluxo aéreo impossibilitam o seu uso. O emprego de máscaras faciais (oronasais) permite a correção mais eficiente das trocas gasosas. Novas máscaras, como as faciais totais, ou mesmo o uso de capacetes, têm sido preconizados para melhorar o conforto de pacientes durante a ventilação não invasiva (Figura 424.5). As máscaras transparentes são sempre preferíveis, permitindo a visualização de secreção ou vômito.

Principais indicações da ventilação não invasiva com pressão positiva

Doença pulmonar obstrutiva crônica agudizada

A condição desfavorável de baixa *performance* da musculatura inspiratória e o aumento do trabalho respiratório levam ao desenvolvimento de fadiga muscular ventilatória, diminuição da ventilação alveolar e, por fim, hipercapnia. O trabalho respiratório está aumentado nos pacientes com DPOC agudizada tanto pelo aumento do componente resistivo (aumento da resistência das vias respiratórias) quanto pela presença da PEEPi. A PEEPi medida nessa situação (medida dinâmica com o uso do balão esofágico) apresenta valores de 6 a 12 cmH_2O, podendo até 40% do trabalho respiratório ser causados pela presença da PEEPi. Aplicar CPAP (ou PEEP) por meio de uma máscara, ajustada em valores próximos a 80% da PEEPi, diminui o esforço inspiratório sem causar hiperinsuflação pulmonar ou alterações hemodinâmicas. Volume corrente de 6 mℓ/kg parece ser satisfatório, desde que a frequência respiratória permaneça menor que 30 ciclos/min. Vale lembrar que maiores volumes correntes e/ou a diminuição do tempo expiratório (p. ex., aumento da frequência respiratória) podem acarretar piora da hiperinsuflação dinâmica e aumento do PEEPi, seja qual for o modo ventilatório utilizado.

Os estudos publicados até o momento demonstram, com alto grau de evidência, que a ventilação não invasiva é útil para o tratamento da DPOC agudizada, diminuindo a necessidade de intubação, o tempo de ventilação mecânica, a incidência de pneumonia nosocomial, os custos e, principalmente, a mortalidade desses pacientes, sendo hoje tratamento de primeira linha para essa condição.

Edema pulmonar cardiogênico

A presença de congestão pulmonar determina alterações nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar. Diminuição da difusão de oxigênio, desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e, principalmente, aumento do *shunt* pulmonar, em decorrência do extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e luz alveolar, são responsáveis pela ocorrência de hipoxemia. O aumento da impedância do sistema respiratório – diminuição da complacência e elevação da resistência – determina o aumento do trabalho respiratório e maior variação das pressões intratorácica durante a inspiração, o que leva ao aumento do retorno venoso, desvio do septo interventricular em direção à cavidade ventricular esquerda com diminuição de sua complacência, incremento da pressão transmural do ventrículo esquerdo e consequente aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo. Essa sequência de alterações hemodinâmicas, causada, sobretudo, pelas grandes variações das pressões intratorácicas, pode ser corrigida com a aplicação de pressão positiva por meio de uma máscara. O uso de CPAP de 10 cmH_2O conduz à melhora da congestão pulmonar, corrigindo assim a hipoxemia e diminuindo o trabalho respiratório. O uso da pressão de suporte associada à PEEP, por sua capacidade de diminuir o trabalho respiratório e aumentar a ventilação alveolar, é útil em particular para pacientes com sinais de aumento do esforço respiratório e na presença de hipercapnia associada ao edema pulmonar cardiogênico. Estudos atuais reforçam a ideia de que a pressão expiratória positiva deve ser de, no mínimo, 10 cmH_2O, independentemente do modo ventilatório empregado (CPAP, pressão de suporte/PEEP, BiPAP). O benefício do uso da ventilação não invasiva para diminuir o tempo de resolução do edema pulmonar, correção da hipoxemia e necessidade de intubação no edema pulmonar cardiogênico está claramente definido, devendo essa técnica ser usada o mais precocemente possível nesses pacientes, em conjunto com o tratamento medicamentoso. Vale lembrar que instabilidade hemodinâmica, arritmias complexas e infarto agudo do miocárdio são limitações para o uso da ventilação não invasiva.

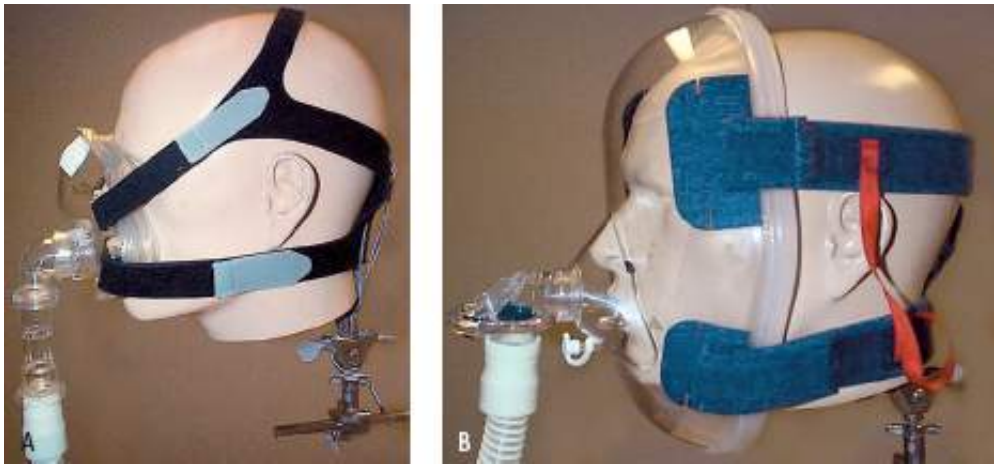

Figura 424.5 Interfaces para ventilação não invasiva. **A.** Máscara oronasal. **B.** Máscara facial total.

Insuficiência respiratória hipoxêmica

Existem relatos do êxito do emprego da ventilação não invasiva para o tratamento das mais diversas etiologias de insuficiência respiratória hipoxêmica (p. ex., pneumonia, hemorragia alveolar, trauma torácico, sepse, atelectasia pós-operatória, SDRA) encontradas rotineiramente no ambiente hospitalar. As melhores evidências disponíveis até o momento em relação ao benefício do uso da ventilação não invasiva no tratamento de pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica apontam para o seu emprego em pacientes imunossuprimidos, bem como no tratamento de hipoxemia leve no pós-operatório imediato de cirurgia abdominal ou torácica eletiva.

Entretanto, vários autores recomendam prudência com o uso dessa técnica em pacientes com hipoxemia grave em vista da elevada taxa de falência da ventilação não invasiva com necessidade de intubação. Por esse motivo, seu uso na insuficiência respiratória hipoxêmica deve ser realizado obrigatoriamente em unidades para tratamento de pacientes em estado crítico para adequado monitoramento, vigilância e facilidades para intubação. Nessa situação, torna-se necessário o uso de uma máscara oronasal ou facial total para garantir maior eficiência da ventilação mecânica e correção mais rápida das trocas gasosas. Pressão de suporte/PEEP é o modo ventilatório mais utilizado nessa condição. A necessidade de FiO superior a 60% para garantir SaO_2 maior ou igual a 94%, queda da SaO_2 para valores críticos imediatamente após a retirada da máscara, ausência de melhora da hipoxemia na primeira hora de tratamento ou qualquer piora do padrão respiratório, das trocas gasosas ou do nível de consciência são indicativos de falência da ventilação não invasiva, sendo necessária intubação imediata. Postergar a intubação, submetendo o paciente aos riscos de uma intubação de urgência, talvez seja a maior complicação do uso da ventilação não invasiva. Na dúvida, deve-se proceder à intubação.

Desmame da ventilação mecânica

A ventilação não invasiva pode ser útil tanto para evitar a intubação quanto para auxiliar o desmame da ventilação mecânica. As primeiras evidências da aplicação da ventilação não invasiva como técnica de desmame remetem ao seu uso em pacientes com extubação acidental ou insuficiência respiratória pós-extubação. Entretanto, as evidências atuais mostram que a ventilação não invasiva é particularmente útil quando utilizada logo após a extubação em pacientes selecionados (p. ex., DPOC e insuficiência cardíaca) para evitar a ocorrência de insuficiência respiratória pós-extubação e, por conseguinte, evitar a necessidade de reintubação.[12] O uso da ventilação não invasiva parece não trazer benefícios para tratar pacientes que desenvolvem insuficiência respiratória nas primeiras 48 h após a extubação.

Capítulo 425

Desmame da Ventilação Mecânica

Laerte Pastore Jr. e Guilherme Schettino

Introdução

A duração da ventilação mecânica está diretamente associada a uma série de complicações, incluindo pneumonia associada ao ventilador, lesões de vias respiratórias, complicações hemodinâmicas e fraqueza muscular, levando a aumento da morbidade, mortalidade e dos custos hospitalares de pacientes com insuficiência respiratória. Por outro lado, a agressividade na sua remoção causa maior risco de extubação precoce e necessidade de reintubação, também relacionados com o aumento na incidência de pneumonia nosocomial e da mortalidade.[1]

O desmame da ventilação mecânica pode ser definido como o processo de transição da ventilação mecânica para a espontânea. Esse processo pode ser feito com a redução gradual do suporte ventilatório ou através da realização de um teste de ventilação espontânea de 30 min para avaliar a capacidade do paciente em assumir a respiração espontânea.[2] Estima-se que 40 a 60% do tempo de ventilação mecânica sejam gastos durante a sua descontinuação. Sendo assim, é muito importante a aplicação de medidas que visem à redução do tempo de ventilação mecânica, sem aumentar a incidência de reintubação.[3]

Critérios para iniciar o desmame da ventilação mecânica

O processo de retirada do suporte ventilatório se inicia com o reconhecimento da recuperação adequada do evento que gerou a falência respiratória. É fundamental avaliação clínica cuidadosa e frequente para a determinação exata do momento em que o paciente está apto para iniciar a retirada do suporte ventilatório e, posteriormente, a extubação. Para o êxito do desmame da ventilação mecânica, é necessário levar em conta não somente a recuperação da função respiratória, mas também o funcionamento adequado de outros sistemas, sobretudo o neurológico e o cardiovascular, e a ausência de distúrbios metabólicos, hidreletrolíticos e de equilíbrio acidobásico, bem como de outros fatores de desequilíbrio como, por exemplo, processo infeccioso em atividade. O desmame é um processo sistêmico e integrado no qual uma completa avaliação do paciente é fundamental para aumentar as probabilidades de êxito e evitar o atraso do seu início.

Devem-se usar critérios objetivos para avaliar os sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, o equilíbrio acidobásico e hidreletrolítico e, em algumas situações, a força muscular.

Na Tabela 425.1 estão os principais critérios para avaliação da condição do paciente em iniciar o desmame da ventilação mecânica. Esses critérios variam de estudo para estudo, sendo em geral muito parecidos. Os critérios iniciais consideram, basicamente, a presença de nível de consciência e *drive* respiratório adequados, a capacidade do paciente em manter a oxigenação com pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) maior ou igual a 150, com pressão positiva final da expiração (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) menor ou igual a 5 a 8 cmH_2O) e a ventilação alveolar adequadas com suporte ventilatório mínimo (pH maior ou igual a 7,3 e Fr/VC menor ou igual a 105, com VC maior ou igual a 5 mℓ/kg e Fr menor ou igual a 35 em CPAP de 5 a 8 cmH_2O ou pressão suporte de 5 a 8 cmH_2O e PEEP menor ou igual a 8 cmH_2O), presença de estabilidade hemodinâmica, mesmo com drogas vasoativas em doses baixas (dopamina ou dobutamina em dose menor ou igual a 5 mg/kg/min), ausência de distúrbio hidreletrolítico (potássio, magnésio, cálcio e fósforo normais) e de equilíbrio acidobásico (pH entre 7,3 e 7,6).[2]

Deve-se realizar uma busca ativa diária de pacientes em ventilação mecânica que preencham os critérios anteriormente citados, pois são candidatos potenciais para iniciarem o desmame da ventilação mecânica.

Índices preditivos de êxito do desmame da ventilação mecânica

Durante muito tempo tentou-se, sem sucesso, determinar índices capazes de predizer a falência do desmame, ou seja, quais pacientes teriam maior probabilidade de serem reintubados em menos de 48 h após a extubação. Como a insuficiência respiratória e a falência do desmame são secundários a disfunções de vários sistemas orgânicos, não é surpresa que não exista, até o momento, um índice capaz de predizer com segurança quais os pacientes de maior risco para falência da extubação.

Na Tabela 425.2 estão listados alguns dos índices mais utilizados nos estudos sobre desmame da ventilação mecânica. Esses índices são, em sua maioria, de pouca aplicabilidade na prática clínica, com exceção do índice da respiração rápida e superficial, não sendo essenciais para iniciar o processo de desmame. Além disso, para ser um bom índice preditivo, deve ser facilmente reprodutivo, utilizar instrumentos simples e ser tecnicamente fácil de ser realizado.[2]

Tabela 425.1 Critérios para avaliação da reversão da insuficiência respiratória e início do desmame.

Parâmetros	Critérios
Oxigenação	$PaO_2/FiO_2 \geq 150 – 300$ com PEEP ≤ 5 – 10cm H_2O
Ventilação	pH ≥ 7,30 e VT ≥ 5 mℓ/kg e Fr ≤ 35 (ou Fr/VT ≤ 105) com CPAP = 5 cm H_2O ou OS + PEEP (8/5 cmH2)
Nível de consciência	Glasgow ≥ 12 e *drive* respiratório estável
Estabilidade hemodinâmica	PAS ≥ 90 mmHg, mesmo com uso de baixas doses de drogas vasoativas, ausência de arritmias complexas ou angina instável
Equilíbrio hidreletrolítico	Potássio, magnésio, cálcio e fósforo normais
Equilíbrio acidobásico	7,3 ≤ pH ≤ 7,6

CPAP = pressão positiva contínua nas vias respiratórias. FiO_2 = fração de oxigênio inspirado. Fr = frequência respiratória. PaO_2 = pressão arterial de oxigênio. PEEP = pressão positiva no final da expiração. PAS = pressão arterial sistólica. PS = pressão de suporte. VT = volume corrente.

Tabela 425.2 Índices fisiológicos para predizer o êxito do desmame.

Medidas	Valores normais	Valores aceitáveis
Pressão inspiratória máxima	115 ± 27 cmH_2O	< – 30 cmH_2O
Pressão de oclusão nas vias respiratórias	< 2 cmH_2O	> 6 cmH_2O
Volume corrente	-	≥ 5 mℓ/kg
Frequência respiratória	12 a 16 rpm	≤ 35 rpm
Frequência respiratória/volume corrente	-	≤ 105 rpm/ℓ
Produto pressão-tempo	-	≤ 250 cmH_2O/ℓ/s
CROP	-	> 12

CROP = complacência/respiração/oxigenação/pressão inspiratória máxima. rpm = respirações por minuto.

Índice de respirações rápida e superficial

O índice mais utilizado na prática clínica durante o desmame é o da respiração rápida e superficial, descrito por Tobin *et al*.[4] Esse índice baseia-se no padrão respiratório desenvolvido durante o surgimento da fadiga respiratória, ou seja, volume corrente pequeno e frequência respiratória elevada, fazendo com que, quanto maior a relação entre ambos, maior seja a chance de falência do desmame ou da extubação.

É medido desconectando-se o paciente do ventilador e adaptando-se um ventilômetro ao tubo T. Mede-se a frequência respiratória e o volume-minuto ao final de 1 min e calcula-se a relação entre a frequência respiratória e o volume corrente (em litros). Se abaixo de 105, o paciente tem boa probabilidade de ser retirado da ventilação mecânica com êxito. O valor preditivo positivo é em torno de 0,78 (a probabilidade de que o paciente seja retirado da ventilação mecânica de forma bem-sucedida quando o teste prediz o êxito); o valor preditivo negativo é de cerca de 0,95 (a probabilidade de que o paciente não seja retirado da ventilação mecânica com sucesso quando o teste prediz a falência). Esses são os maiores valores observados para um índice isolado em estudos prospectivos.[4]

É utilizado em vários estudos como parte da avaliação inicial e ao final dos testes de ventilação espontânea, como tentativa de se predizer o êxito ou a falência da extubação.

Exame físico

Um dos parâmetros mais úteis para se avaliar a probabilidade de êxito do desmame, embora não constitua um índice propriamente dito, é a realização de um exame físico cuidadoso quando o paciente estiver em respiração espontânea. Isso pode fornecer indícios de aumento do trabalho respiratório e sinais de sobrecarga cardiocirculatória. São sinais de aumento do esforço respiratório:

- Batimento de ala nasal
- Uso de musculatura acessória
- Retração de fúrcula esternal e espaços intercostais
- Movimento paradoxal da caixa torácica e do abdome.

Alterações de ritmo e frequência cardíaca, de pressão arterial e de ausculta torácica, presença de sibilos e estertores creptantes são sugestivos de sobrecarga cardiocirculatória e de congestão pulmonar.

Elevações de frequência respiratória, nível de dispneia, presença de sudorese e alterações do nível de consciência, sonolência ou agitação são sinais de falência respiratória e do desmame.

Esses parâmetros são simples, mas podem ser muito úteis no momento de se avaliar a capacidade do paciente em assumir a respiração espontânea, devendo sempre ser considerados, independentemente de outros critérios ou índices preditivos utilizados.[5]

Métodos de desmame da ventilação mecânica

Várias técnicas têm sido utilizadas no desmame da ventilação mecânica, desde o uso de períodos progressivos de respiração espontânea em tubo T até a redução gradual do suporte ventilatório em ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV, *synchronized intermittent mandatory ventilation*) ou em ventilação com pressão de suporte.

Teste de ventilação espontânea em tubo T

Classicamente, essa abordagem se caracteriza por períodos progressivos, por 5 min a 2 h, de ventilação espontânea pelo sistema de tubo T. A duração dos testes é aumentada de forma gradativa, de acordo com a *performance* e a tolerância do paciente, e o intervalo entre os testes varia de 1 a 3 h.[5]

Um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado com 526 pacientes mostrou que testes de ventilação espontânea em tubo T de 30 ou 120 min de duração foram equivalentes em identificar pacientes capazes de tolerar a extubação, com incidência de reintubação em até 48 h de cerca de 13%, independentemente da duração do teste de tubo T.[6] Em outro estudo, comparando quatro métodos de desmame, mostrou-se que a realização do teste de ventilação espontânea (de até 2 h) 1 vez/dia foi tão efetiva quanto a realização de vários testes ao longo do dia. Neste estudo, 76% dos pacientes (416 de 546) foram extubados após tolerarem um teste de ventilação espontânea por 2 h sem sinais de descompensação clínica (Tabela 425.3), não sendo, portanto, *desmamados* no senso estrito do termo.[7]

Em um estudo subsequente controlado e randomizado, 300 pacientes foram avaliados por meio de um *screening* diário com o objetivo de detectar pacientes com potencial para serem extubados. Os pacientes que preencheram os critérios para desmame foram divididos em dois grupos: um submetido a um teste de ventilação espontânea de 2 h e

outro submetido a desmame da ventilação de acordo com o médico responsável pelo paciente. Aqueles submetidos ao teste de ventilação espontânea diário permaneceram menos tempo em ventilação mecânica (4,5 dias *versus* 6 dias, p = 0,003) e tiveram menos complicações (20% *versus* 40%, p < 0,001).[8]

As evidências atuais permitem concluir que o uso do teste de ventilação espontânea com tubo T 1 vez/dia com 30 min de duração é um método bastante seguro e eficaz no desmame da ventilação mecânica. Os critérios para considerar-se a falência ou intolerância do teste de ventilação espontânea estão na Tabela 425.3.

Ventilação mandatória intermitente ou intermitente sincronizada

Baseia-se na ideia de redução gradual do suporte ventilatório e aumento progressivo do trabalho respiratório realizado pelo paciente. Reduz-se a frequência respiratória em 1 a 3 incursões por minuto, 3 a 4 vezes/dia, até se atingir zero de frequência respiratória mandatória. O desmame é guiado pelo controle do pH arterial, da saturação arterial de oxigênio (SaO) e do padrão respiratório.[5]

Em geral, as frequências mandatórias são liberadas sincronizadas com os esforços respiratórios do paciente (SIMV) por meio de uma válvula de demanda do circuito. A pressão negativa que deve ser gerada para ativar a válvula e uma liberação lenta do fluxo inspiratório podem causar grande aumento do trabalho respiratório e causar assincronia paciente-ventilador e fadiga muscular, dificultando o desmame. Além disso, em virtude de uma incapacidade do centro respiratório em se adaptar de imediato ao suporte ventilatório intermitente, com a redução das frequências mandatórias, o trabalho respiratório e o gasto energético aumentam progressivamente, não apenas pelo aumento das respirações espontâneas, mas também por uma desadaptação às frequências assistidas.[9,10]

Tabela 425.3 Critérios para falência do teste de ventilação espontânea.

Frequência respiratória	< 35
Saturação arterial de oxigênio	< 90%
Frequência cardíaca	20% de aumento ou decréscimo com relação ao basal
Pressão arterial sistêmica	> 180 ou < 90
Frequência respiratória/volume corrente	> 105
Sinais de aumento excessivo do trabalho respiratório	Ansiedade, sudorese, uso de musculatura acessória
Alteração do nível de consciência	Agitação ou sonolência

Dessa forma, a SIMV ou a ventilação mandatória intermitente podem contribuir para o surgimento ou a piora da fadiga dos músculos respiratórios e atrasar o processo de desmame da ventilação mecânica.[7,11] Atualmente a SIMV não é mais indicada como método de desmame da ventilação mecânica.

Ventilação com pressão de suporte

A ventilação com pressão de suporte (VPS) é um modo ventilatório muito utilizado no desmame, e também se baseia na ideia de redução gradual do suporte ventilatório. Caracteriza-se pela liberação de um valor de pressão positiva acima da pressão basal das vias respiratórias (PEEP ou CPAP) em cada ciclo respiratório iniciado pelo paciente. A manutenção dessa pressão inspiratória continua até que o fluxo inspiratório diminua até um valor mínimo, específico para cada aparelho. O nível de pressão inspiratória é ajustado pelo médico, mas o paciente controla a frequência respiratória, o tempo inspiratório e a taxa de fluxo inspiratório de acordo com sua demanda ventilatória. É considerada mais confortável que os modos de ventilação convencionais porque o paciente pode controlar a profundidade, a duração e o fluxo inspiratório de cada ciclo respiratório.[12]

Outra vantagem da VPS é sua capacidade em reduzir o consumo de oxigênio pelos músculos respiratórios tanto em pacientes em desmame[13,14] quanto naqueles com acidose láctica e em uso de drogas vasoativas, quando comparada a outras modalidades ventilatórias como ventilação assistida a volume, por exemplo.[15]

Comparação das diferentes técnicas de desmame da ventilação mecânica

Existem dois grandes estudos multicêntricos, randomizados e controlados comparando a eficácia das três técnicas principais de desmame: ventilação mandatória intermitente, VPS e testes de ventilação espontânea em tubo T. Esses estudos, apesar de apresentarem desenho muito semelhante, possuem diferenças importantes nas técnicas empregadas em cada modo ventilatório.

Em um dos estudos, o tempo de desmame foi significativamente menor com a VPS (5,7 ± 3,7 dias) que com ventilação mandatória intermitente (9,9 ± 8,2 dias) ou testes de tubo T (8,5 ± 8,3 dias).[11] Em comparação, no segundo estudo, o uso de teste de tubo T 1 vez/dia levou à extubação cerca de três vezes mais rápido que a ventilação mandatória intermitente, e cerca de duas vezes mais rápido que a VPS, não havendo diferença significativa entre a realização de um ou mais testes de tubo T ao longo do dia nem entre VPS e ventilação mandatória intermitente.[7]

Enquanto, no primeiro estudo, os pacientes precisavam permanecer em SIMV por, pelo menos, 24 h com frequência respiratória de quatro incursões por minuto ou menos antes da extubação, no segundo deviam suportar 2 h com frequência respiratória de cinco respirações por minuto. Com relação aos testes de tubo T, no primeiro estudo foram utilizados, antes da extubação, até três testes de 2 h de duração; no segundo, os pacientes eram extubados se tolerassem apenas um teste de tubo T de 2 h de duração. Os resultados desses dois estudos são complementares e mostram que o tempo de desmame depende muito do modo com que a técnica é aplicada e não da técnica propriamente dita.

Uso de protocolos para desmame da ventilação mecânica

O Centro McMaster de Prática com Base em Evidências realizou uma extensa revisão da literatura médica, no período de 1971 a 1999, e publicou em 2000 um documento com as principais diretrizes a serem seguidas na implementação de protocolos de conduta e pesquisa relacionada com o desmame da ventilação mecânica.[16]

Nesse documento, concluiu-se que o melhor método para retirada dos pacientes da ventilação mecânica era a utilização de protocolos organizados por médicos e conduzidos por profissionais de enfermagem e fisioterapia, não existindo superioridade de um método sobre outro, de acordo com os dados disponíveis até o momento.

Como exemplo, podemos citar o trabalho de Ely *et al.*,[8] em que a aplicação de um *screening* diário, seguida de um teste de ventilação espontânea, em tubo T ou com CPAP de 5 cmH_2O, nos pacientes que preencheram todos os critérios, foi capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica, o tempo de internação, a incidência de complicações e os custos, quando comparado com uma abordagem de desmame convencional. O protocolo foi conduzido pelas equipes de enfermagem e fisioterapia, cabendo ao médico assistente apenas a liberação final para a extubação. Kollef *et al.*[17] usaram três diferentes protocolos também conduzidos por enfermagem e fisioterapia, e conseguiram uma redução da duração da ventilação mecânica em cerca de 30 h.

Quando protocolos de sedação e analgesia são associados, pode-se conseguir uma redução adicional do tempo de ventilação mecânica. Em um estudo randomizado e controlado,[18] o uso de um protocolo de analgesia e sedação, guiado pela enfermagem, foi capaz de reduzir em 50% o tempo de ventilação mecânica e em até 3 dias o tempo de internação na UTI, sem aumento da incidência de efeitos adversos como autoextubação, reintubação e ansiedade. Em outro estudo, Kress *et al.*[19] mostraram que a interrupção diária dos sedativos e o despertar diário dos pacientes também reduziu o tempo de ventilação mecânica, sem aumento da ansiedade ou outros efeitos indesejáveis.

Os dados disponíveis até o momento não são suficientes para endossar um determinado protocolo, mas apenas fornecem dados para que cada instituição estabeleça um protocolo específico com base em suas características próprias. É importante a noção de que o uso de protocolos de sedação e analgesia e desmame da ventilação mecânica não deve, de maneira alguma, substituir o julgamento clínico, mas sim auxiliá-lo.

Uso da ventilação não invasiva para desmame da ventilação mecânica

O uso da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) na prática clínica vem crescendo progressivamente, e suas aplicações e limitações vêm sendo cada vez mais bem estabelecidas. Atualmente as suas principais indicações são em insuficiência respiratória aguda causada por descompensação de doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC), edema pulmonar cardiogênico ou infiltrado pulmonar difuso em pacientes immunodeprimidos.[20] Outra aplicação potencial da VNI é na redução do tempo de ventilação mecânica, podendo ser utilizada como parte do processo de desmame (extubação precoce), para tratamento da insuficiência respiratória pós-extubação e na prevenção da falência de extubação em grupos de risco após uma extubação planejada.

Alguns estudos demonstraram bons resultados com a utilização da VNI em pacientes considerados aptos para iniciar o processo de desmame da ventilação mecânica ou em pacientes que não toleraram o teste de ventilação espontânea, comparando a extubação precoce e o uso da VNI com a realização de testes de ventilação espontânea diários ou desmame em Ventilação com Pressão Suporte. Os melhores resultados ocorreram em pacientes com descompensação de DPOC com hipercapnia, mas dois estudos mostraram bons resultados em pacientes com insuficiência respiratória aguda de qualquer etiologia.[21-24]

O uso da VNI em pacientes que desenvolvem insuficiência respiratória pós-extubação é controverso, sendo que os dois estudos realizados até o momento não mostraram vantagens do uso da VNI nesta situação.[25,26] Em um dos estudos, realizado por Steban and cols., há aumento do tempo médio para reintubação e da mortalidade no grupo que usou a VNI, mostrando que o uso da VNI na insuficiência respiratória pós-extubação pode ser deletério se levar a um retardo na reintubação.[26] Nesta situação a VNI só deve ser utilizada com muita cautela e sob intensa vigilância, por um período de tempo inferior a duas horas, devendo ser interrompido e o paciente intubado, se não houver uma melhora substancial neste período.

Pacientes com maior risco para falência de extubação podem utilizar a VNI logo após serem extubados, como forma de prevenir o surgimento de insuficiência respiratória pós-extubação. Existem três estudos que utilizaram a VNI nesta situação com redução da incidência de insuficiência respiratória pós-extubação e da necessidade de reintubação. São considerados de maior risco para falência da extubação: pacientes com DPOC, pacientes com ICC, pacientes em VM prolongada (mais de 4 dias) e pacientes que falharam em um ou mais testes de ventilação espontânea, $PaCO_2 > 45$ mmHg após extubação (com acidose respiratória), presença de estridor laríngeo após extubação, tosse ineficiente, idade > 65 anos, Pneumonia como causa da insuficiência respiratória.[27-29] Estes pacientes podem se beneficiar do uso da VNI logo após a extubação, como profilaxia da falência de extubação.

Falência do desmame ou desmame difícil

A grande maioria dos pacientes é liberada da ventilação mecânica com facilidade. Entretanto, cerca de 25 a 30% dos pacientes falham a uma primeira tentativa de desmame.[6,7] Pacientes que falham a repetidas tentativas de desmame são responsáveis por grande parte dos custos nos sistemas de saúde e representam um grande problema clínico, econômico e ético.

A falência repetida do desmame se relaciona à resolução incompleta da causa que levou à necessidade da ventilação mecânica ou ao surgimento de novos problemas. O desmame da ventilação mecânica depende da força dos músculos respiratórios, da carga aplicada aos músculos e da ativação do *drive* respiratório. O desequilíbrio entre essas três áreas leva ao insucesso do desmame; por exemplo, o desenvolvimento de miopatia reduz a força muscular, o broncospasmo ou a congestão pulmonar aumenta a carga dos músculos respiratórios, e o uso de opioides pode inibir a ativação do *drive* respiratório. O mais provável é que o aumento da carga ventilatória e a fraqueza muscular ocorram juntos na maioria dos casos, podendo ser agravados por uma ativação exagerada do *drive* respiratório. Na Tabela 425.4 encontram-se as principais condições associadas à falência do desmame.[30]

Estudos recentes mostram que existem fatores de risco para reintubação em pacientes que toleram o Teste de ventilação espontânea. Entre estes podemos destacar: elevação da relação Fr/VC ao longo do teste, balanço hídrico positivo nas 24 a 48 h anteriores ao teste, tosse ineficaz, grande quantidade de secreção e estado neurológico alterado (confuso, períodos de agitação, sonolência).[31] Na presença destas alterações deve-se avaliar a possibilidade de postergar a extubação por algumas horas, e reavaliar posteriormente.

Todos os esforços devem ser feitos para se identificar possíveis causas para a dependência do ventilador, e todos os fatores reversíveis devem ser corrigidos. Na grande maioria dos casos, a falência do desmame é causada por vários fatores, sendo difícil identificar a importância relativa de cada um. Os passos a serem seguidos na abordagem de pacientes com sucessivas falhas no desmame da ventilação mecânica são mencionados a seguir, sendo necessária, nesses pacientes, uma abordagem multiprofissional envolvendo as equipes médicas, de fisioterapia, de enfermagem, de fonoaudiologia, de nutrição e de psicólogos:[1]

Tabela 425.4 Fatores determinantes da falência do desmame.

Drive **respiratório**	Sedação e analgesi Coma Hipertensão intracraniana Hipercapnia
Força dos músculos respiratórios	Distúrbios hidroelotrolíticos (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotassemia) Atrofia muscular Sepse Polineuropatia/miopatia
Carga imposta aos músculos respiratórios	Hiperinsuflação Congestão pulmonar/falência ventricular Broncospasmo Fibrose pulmonar

- Determinar a causa da dependência ventilatória
- Corrigir as causas possíveis
- Desenvolver um plano de desmame
- Informar ao paciente o planejamento e o seu progresso
- Motivar o paciente
- Promover estímulos ambientais
- Garantir sono adequado
- Garantir ajustes adequados do ventilador
- Remoção adequada de secreções
- Terapia broncodilatadora
- Tamanho adequado do tubo traqueal
- Considerar traqueostomia
- Garantir períodos de repouso muscular adequado
- Garantir suporte nutricional adequado
- Corrigir distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos
- Apoio familiar.

A realização da traqueostomia tem como vantagens a melhor higiene brônquica, melhor conforto para o paciente, menor necessidade de sedativos, redução do espaço-morto anatômico e consequentemente do trabalho respiratório e melhora da comunicação. O momento ideal para a realização da traqueostomia não está estabelecido e deve ser individualizado. Alguns estudos têm mostrado que a realização precoce da traqueostomia reduz a mortalidade a curto prazo, o tempo de internação na UTI e a incidência de pneumonia, embora não comprovem esses benefícios. Uma metanálise recente concluiu que as evidências atuais são insuficientes para recomendação de traqueostomia precoce.[32]

Considerações finais

Até recentemente, enfatizava-se uma redução gradual do suporte ventilatório. Porém, vários estudos mostraram que essa abordagem pode levar a um atraso desnecessário na extubação de pacientes que tenham se recuperado, mesmo que parcialmente, de um episódio de insuficiência respiratória aguda.[1,6–8] As evidências atuais mostram que, independentemente do método utilizado para o desmame, deve-se realizar todos os dias um teste de ventilação

espontânea de 30 min de duração, em tubo T, CPAP ou pressão de suporte mínima, em todos os pacientes em ventilação mecânica há mais de 48 h, que possuam critérios para serem descontinuados do suporte ventilatório.[1,6–8,33] Estima-se que, com essa abordagem, cerca de 70% dos pacientes sejam extubados após o primeiro teste, com taxa de reintubação ao redor de 12% a 15%[1,33]. Esses dados favorecem o conceito de que o reconhecimento do momento em que o paciente está recuperado do evento agudo que o levou a necessitar da ventilação mecânica, associado a um teste diário de ventilação espontânea, é mais importante que o modo ventilatório utilizado durante o desmame e mais eficaz que a retirada gradual do suporte ventilatório.[33]

Além disso, existem várias evidências mostrando que a implementação de condutas padronizadas para o desmame da ventilação mecânica, rotinas para sedação e analgesia, assim como protocolos guiados por profissionais de fisioterapia e enfermagem, são medidas efetivas para abreviar o tempo de ventilação mecânica sem aumentar a incidência de complicações e de reintubação.[16–18]

Os pacientes que falham no teste de ventilação espontânea devem ter as causas da falência determinadas e, sempre que possível, corrigidas. Se o paciente continuar preenchendo os critérios para desmame da ventilação mecânica, um novo teste deve ser realizado a cada 24 h. Entre os testes de ventilação espontânea, recomenda-se que o paciente seja mantido em um modo de ventilação no qual fique estável, confortável e que permita um repouso parcial dos músculos respiratórios, sem que haja uma tentativa agressiva de redução do suporte ventilatório.[1,33]

Os pacientes com desmame difícil só devem ser considerados permanentemente dependentes da ventilação mecânica após mais de 3 meses de desmame sem êxito, exceto em casos nos quais haja evidências de irreversibilidade do quadro (lesão de coluna cervical, coma, esclerose lateral amiotrófica, doenças neurológicas graves etc.).[1] É importante salientar que o desmame da ventilação mecânica é um processo multifatorial, que depende de muita atenção da equipe responsável pelo paciente e de uma abordagem multidisciplinar para maior probabilidade de sucesso.

Capítulo 426

Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

Vinício Hernandez Perez Braion

Introdução

A pneumonia nosocomial ou adquirida no hospital (PAH) é definida como pneumonia que ocorre a partir de 48 a 72 h após o início da internação. Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) refere-se àquela que surge a partir de 48 a 72 h após o início da ventilação mecânica e que não estava presente ou em incubação no momento da intubação. Sendo assim, por definição é uma pneumonia nosocomial. Recentemente, foi descrita uma nova categoria chamada traqueobronquite associada à ventilação mecânica (TAV), considerada uma condição intermediária entre colonização bacteriana das vias respiratórias e a PAV.

A maioria das pneumonias bacterianas nosocomiais ocorrem por microaspirações de bactérias que colonizam o trato gastrintestinal superior ou a orofaringe do paciente. Por vezes, pacientes hospitalizados tornam-se colonizados por microrganismos adquiridos no ambiente hospitalar. Embora seus critérios de definição sejam claros em dizer que qualquer paciente internado por 48 h ou mais está sob risco de adquiri-la, os intubados em uso de ventilação mecânica (VM) estão sob maior *judice*, uma vez que perdem suas defesas de primeira linha. Fato que a coloca como protagonista entre as pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar, sendo discutida em detalhes neste capítulo.

Epidemiologia

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma das principais complicações infecciosas em unidades de terapia intensiva (UTI), ocorre em cerca de 10 a 30% de todos os pacientes entubados. Sua suspeita clínica é a responsável pela maioria das prescrições de antibióticos nestas unidades, e ainda, aumenta o tempo de ventilação mecânica, o tempo de estadia na UTI e o tempo de permanência hospitalar, impactando diretamente nos custos da internação. As estimativas de mortalidade atribuível a PAV são de 10 a 72%, e essa variabilidade depende de vários fatores, como o diagnóstico de internação do pacientes, a gravidade da doença no momento da PAV, do tipo de patógenos microbianos e se o tratamento antibiótico adequado é fornecido em tempo hábil. Chastre e Fagon, revisaram 12 estudos de PAV durante as décadas de 80 e 90, encontrando uma redução da média da mortalidade de 55,3% para 38% na última década. E essa melhora, deve-se aos avanços gerais em cuidados intensivos e não a qualquer intervenção única e isolada. Os fatores de risco para pneumonia associada à ventilação mecânica são:

- Idade > 70 anos
- Doença pulmonar crônica
- Rebaixamento do nível de consciência
- Frequente aspiração traqueal
- Cirurgia torácica
- Presença de sonda nasogástrica
- Uso de bloqueador H2 ou inibidor de bomba de prótons
- Transporte da UTI para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos
- Exposição prévia a antibióticos
- Reintubação ou intubação prolongada
- Hospitalização durante a temporada de outono ou inverno
- Ventilação mecânica por SDRA

- Frequentes mudanças do circuito da VM
- Uso de bloqueador neuromuscular
- Multimorbidades.

Diagnóstico clínico

Em todo paciente com mais de 48 h de ventilação mecânica na vigência de um possível quadro infeccioso deve-se suspeitar de PAV. Diferente da pneumonia comunitária, onde sinais clínicos como febre, tosse, dispneia e leucocitose podem ser evidentes, definir o diagnóstico de PAV é um grande desafio. Pois em apenas 40% dos pacientes sob ventilação mecânica, a presença dos sinais clássicos de um novo infiltrado pulmonar ou progressão de um prévio, associados à febre, são de fato infecciosos. Além disso, a interpretação de tais achados radiográficos são dificultados pela técnica.

Contudo, os pacientes com PAV tipicamente apresentam-se com novo infiltrado pulmonar ou piora de infiltrado prévio (critério obrigatório), associado a dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas, que podem se desenvolver de forma insidiosa ou aguda: temperatura > 38°C ou < 36°C, aumento e piora da secreção traqueobrônquica, leucócitos > 12.000 ou < 4.000, e ainda, aumento da frequência respiratória, diminuição do volume corrente, aumento da ventilação minuto e diminuição da oxigenação com piora da relação PaO_2/FiO_2 (Tabela 426.1).

Diante das dificuldade, foram criadas diversas diretrizes para nortear o diagnóstico correto, com variadas abordagens. Dentre elas, destaca-se o escore clínico e radiológico CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), que sofreu algumas modificações ao longo do tempo para melhorar seu desempenho, como a associação de critérios microbiológicos, criando-se o CPIS-modificado (Tabela 426.2). Uma pontuação superior a seis associou-se a alta probabilidade de PAV com sensibilidade e especificidade de 60 e 59%, respectivamente. No entanto, o CPIS carrega a limitação de uma especificidade ainda menor em alguns subgrupos (Queimados, síndrome do desconforto respiratório agudo e vítimas de trauma torácico).

Outra ferramenta disponível para auxiliar na diferenciação entre colonização e infecção, são os biomarcadores, sendo a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) os mais utilizados e clinicamente disponíveis. Estes foram correlacionados com a carga bacteriana na amostra inicial de secreção traqueobrônquica. No entanto, sua maior utilidade é a de acompanhar a evolução clínica e a resposta ao tratamento instituído.

Diagnóstico microbiológico

Uma vez estabelecida a hipótese clínica de PAV, os exames microbiológicos serão solicitados para validação do diagnóstico. Inicialmente, realiza-se a análise da coloração do Gram, que pode diminuir com segurança a incidência de terapia antimicrobiana para cocos Gram-positivos, quando ausentes na amostra. No entanto, o Gram isoladamente não tem bom valor preditivo positivo para definir o resultado microbiológico, devendo sempre ser solicitada a cultura da secreção. Essas amostras podem ser obtidas através de procedimentos não invasivos, e não há consenso na literatura sobre o melhor método para a obtenção de uma cultura apropriada no ambiente de PAV. Abaixo seguem os pontos de corte das técnicas validadas com suas respectivas eficácias para diferenciar a colonização de um quadro de infecção das vias respiratórias inferiores:

Tabela 426.1 Critérios diagnósticos de PAV.

Critérios	Diagnóstico clínico		Diagnóstico confirmatório
	Clínicos	Radiológicos	Microbiológicos
Obrigatórios	Suspeita clínica	Novo infiltrado pulmonar ou piora de infiltrado prévio	–
Associados	+ 2 critérios: 1. Temperatura > 38°C	–	Escovado protegido ≥ 103 UFC/mℓ?ou LBA ≥ 105 UFC/mℓ?ou mini-

	ou < 36°C 2. Leucócitos > 12.000 ou < 4.000 3. Secreção purulenta 4. Piora da relação PaO_2/FiO_2 ou CPIS ≥ 6		LBA ≥ 105 UFC/mℓ?ou aspirado traqueal ≥ 106 UFC/mℓ

Tabela 426.2 Critérios para diagnóstico de PAV (CPIS modificado).

Variáveis	Pontos			
	0	1	2	Adicionar 1 ponto
Temperatura	≥ 36,1 a ≤ 38,4	≥ 38,5 a ≤ 38,9	≥ 39 oi ≤ 36	–
Leucócitos	≥ 4.000 a ≤ 11.000	< 4.000 a > 11.000	–	Bastonetes > 50%
Secreção	Ausente	Presente não purulenta	Presente purulenta	–
PaO_2/FiO_2	> 240 ou SDRA	–	≤ 240 sem SDRA	–
RX Tórax	Sem infiltrado	Infiltrado difuso	Infiltrado localizado	–
Progressão do infiltrado	Sem progressão	–	Com progressão, mesmo após diálise e exclusão de SDRA	–
Cultura traqueobrônquica	Crescimento de pouco microrganismo patogênico ou sem crescimento	Crescimento de microrganismo patogênico em moderada/grande quantidade	–	Mesmo microrganismo visto no Gram

CPIS > 6 pontos (Sugestivo de PAV). **SDRA = Síndrome do desconforto respiratório agudo.

- Aspirado da secreção traqueal (ST): apresenta sensibilidade de 82% e especificidade de 83% quando mais de 10^6 UFC/mℓ
- Lavado broncoalveolar (LBA): apresenta sensibilidade de 67% e especificidade de 95% quando mais de 10^5 UFC/mℓ
- Minilavado broncoalveolar (mini-LBA): apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 65% quando mais de 10^5 UFC/mℓ
- Escovado brônquico protegido (EBP): apresenta sensibilidade de 73% e especificidade de 82% quando mais de 10^3 UFC/mℓ.

Outra questão ainda não resolvida na literatura, é a possível superioridade na obtenção de culturas quantitativas em relação às semiquantitativas. Em uma recente revisão da Cochrane não foi encontrado nenhuma evidência de superioridade em desfechos clínicos, entretanto, as culturas quantitativas podem ser mais vantajosas, levando ao uso mais criterioso de antibióticos por apresentarem menos resultados falso-positivos. Lembrando que a detecção de um patógeno em trato respiratório inferior é insuficiente para o diagnóstico de PAV, pois pacientes sob VM apresentam ampla colonização da árvore traqueobrônquica, e o padrão ouro é a biopsia pulmonar, um procedimento invasivo e pouco utilizado no ambiente de UTI.

Etiologia

No ambiente hospitalar, o principal fator de risco para adquirir a pneumonia é o suporte ventilatório invasivo, elevando este risco em 1 a 3% por dia de ventilação mecânica. Destes eventos, 12,3 a 48% dos agentes etiológicos são polimicrobianos, com estudos demonstrando o predomínio de bacilos gram-negativos (Tabela 426.3). Em uma coorte prospectiva de 158.519 pacientes internados ao longo de um período de 4 anos, houve 327 episódios de PAV confirmados por cultura de secreção traqueobrônquica (*Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (9%), *Staphylococcus aureus* resitente à meticilina (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (18 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (7%), *Acinetobacter spp* (8%) e outros spp. (9%).

Prevenção (bundle)

Os atuais dados nacionais demonstram grande prevalência de PAV, com grande impacto econômico. Justifica-se, assim, o planejamento de ações voltadas à sua redução. As atuais evidências demonstram que a efetiva implementação de protocolos assistenciais gerenciados (*bundle*), baseados em diretrizes validadas, tem impacto na redução desses eventos. A implementação se baseia em intervenções que geram indicadores de qualidade, os quais devem nortear políticas de melhoria assistencial, associadas a programas educacionais, vigilância e feedback aos colaboradores. O protocolo mais utilizado contempla uma check-list de cinco intervenções:

- Manter os pacientes com a cabeceira elevada entre 30 e 45°
- Avaliar diariamente a sedação e diminuir sempre que possível

Tabela 426.3 Prevalência dos agentes em PAV em um estado brasileiro.[1]

Agentes		Porcentagem
Gram-negativos	*Pseudoona aeruginosa*	27,9%
	Acinetobacter baumanii	18%
	Klebsiella Pneumoniae	10,7%
	Stenotrophomonas maltophilia	4,9%
Gram-positivos	*Staphylococcus aureus*	7,4%
	Staphylococcus epidermidis	4,1%
	Enterococcus faecalis	2,5%

- Profilaxia de úlcera péptica
- Profilaxia de trombose venosa profunda
- Higiene oral com antissépticos (clorexidina).

A implementação deste *bundle* em 112 UTIs, reduziu a incidência de 5,5 casos por 1.000 ventilações-dia para zero após 18 meses de seguimento.

Em outro estudo, oito práticas foram escolhidas para evitar PAV: Higiene das mãos; uso de luva estéril e vestimenta adequada; cabeceira elevada entre 30° e 45°; higiene oral com clorexidina; manutenção da pressão do cuff do tubo orotraqueal > 20 cmH_20; alimentação por sonda nasoenteral em vez de sonda orogástrica; evitar hiperdistensão gástrica; e aspiração traqueal somente quando necessária. Após a instituição desses bundle, a taxa de PAV diminuiu de 23 para 13 episódios de PAV por 1.000 ventilações-dia.

Medidas isoladas de prevenção

Entre as estratégias de prevenção citadas acima, isoladamente, apenas a descontaminação da orofaringe com clorexidina e o uso dos dispositivos de drenagem subglóticas demonstraram redução nas taxas de PAV. No entanto, existem diversas estratégias isoladas, sem evidência científica robusta, que devem ser analisadas.

Estratégias para reduzir a colonização da orofaringe

Os dentes e as gengivas tornam-se rapidamente colonizadas por patógenos em pacientes internados devido à má higiene bucal e falta de eliminação mecânica dos alimentos. Em 2007, uma metanálise que incluiu 11 estudos comparando a aplicação oral de antibiótico, antisséptico, ou cuidado oral padrão, mostrou uma redução na incidência de PAV no grupo clorexidina em relação aos outros dois grupos. Sendo assim, sugere-se o uso de 15 mℓ de solução oral de clorexidina a 0,12%, 2 vezes/dia até 24 h após extubação.

Estratégias para evitar a aspiração

A microaspiração de conteúdo do trato orogástrico é um importante mecanismo de predisposição para PAV. O apropriado posicionamento do paciente e a drenagem subglótica são duas modalidades importantes para sua prevenção.

Posicionamento adequado

Um estudo randomizado com 90 pacientes entubados foi interrompido precocemente quando a análise interina demonstrou redução significativa de PAV nos pacientes com decúbito elevado em relação aos em posição supina. Sendo assim, sugere-se manter a cabeceira elevada entre 30 e 45°.

Drenagem subglótica

Tubos orotraqueais têm sido desenvolvidos para proporcionar uma aspiração contínua ou intermitente das secreções subglóticas. Uma metanálise que incluiu 13 estudos randomizados comparando o uso destes dispositivos com o tubo orotraqueal padrão, demonstrou uma redução na incidência de PAV, um menor tempo de permanência na UTI e uma redução no tempo de ventilação mecânica nos pacientes em uso dos dispositivos. Sendo assim, sugere-se o uso de tubo com dispositivo de aspiração subglótica contínua ou intermitente em pacientes com previsão de ventilação mecânica por mais de 48 h. Apesar de seu alto custo, na análise custo-efetiva há impacto econômico positivo.

Uso de tubo orotraqueal com revestimento de prata

Em um estudo que randomizou 2.003 pacientes entubados por mais de 24 h, o grupo que usou o tubo orotraqueal revestido de prata apresentou uma taxa de PAV significativamente menor (4,8%) em relação ao grupo que usou o tubo padrão (7,5%), além de um atraso significativo maior na ocorrência de PAV. No entanto, não houve diferenças significativas entre o tempo de VM, permanência e mortalidade na UTI ou intra-hospitalar. Sendo assim, sugere-se o uso do tubo orotraqueal revestido com prata em pacientes com previsão de VM maior que 24 h, em unidades com baixas taxas de PAV, pelo alto custo dos dispositivos.

Tratamento

Todo paciente com forte suspeita de PAV deve ter seu tratamento empírico iniciado, antes dos resultados das culturas. O tratamento deve ser baseado em critérios clínicos, desde que não existam explicações alternativas. Deve-se contemplar a necessidade de acertar inicialmente o tratamento, minimizar a toxicidade e a resistência bacteriana. A melhor estratégia é o estabelecimento de um guia de tratamento institucional, respeitando a flora bacteriana local, além da estratificação de acordo com os fatores de riscos para multirresistência, conseguindo assim o tratamento mais efetivo possível.

As PAV podem ser classificadas de acordo com o tempo após internação hospitalar em que ocorrem. Nas pneumonias precoces (≤ 4 dias de internação), a etiologia se assemelha àquela da pneumonia adquirida na comunidade (*S. pneumoniae, H. influenzae* e *S. aureus MSSA*). As tardias constituem grupo heterogêneo de infecções, com maiores taxas de falha de tratamento e morte. A etiologia pode variar de acordo com vários fatores e devem fazer parte da avaliação para discernir entre pacientes de alto risco para microrganismos resistentes, daqueles com baixo risco. Os principais fatores são descritos abaixo:

Flora local

Recomenda-se que cada instituição tenha seus próprios dados, sabendo que hospitais de ensino, terciários, de alta complexidade, com capacidade > 200 leitos e com alto consumo de antimicrobianos, em especial antibióticos de amplo espectro, são os mais propensos a serem colonizados por germes multirresistentes.

Uso recente de antibióticos

O principal fator que leva à infecção causada por microrganismos resistentes é o uso recente de antimicrobianos. As cefalosporinas de terceira geração favorecem a emergência de enterococos resistentes à vancomicina, enterobactérias produtoras de ESBL e estafilococos meticilino-resistentes. Os carbapenêmicos e a piperacilina-tazobactam facilitam a resistência aos carbapenêmicos, infecções fúngicas e o surgimento de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacea*. Os glicopeptídios promovem a emergência de cocos Gram-positivos multirresistentes.

Tempo de permanência na UTI

O tempo de permanência prolongado eleva o risco de infecções através de transmissão cruzada, além de maior exposição a procedimentos e dispositivos invasivos.

Gravidade da infecção

A gravidade não leva diretamente a uma maior ocorrência de microrganismos multirresistentes. A virulência de bactérias resistentes não parece ser maior. No entanto, na presença de PAV tardia, cuja gravidade possa ser explicada pela infecção, recomenda-se antibioticoterapia de amplo espectro baseada na flora local, para minimizar a chance de terapia inapropriada (Tabela 426.4).

Em relação ao tempo de tratamento, preconiza-se entre 7 e 10 dias, de acordo com evolução clínica e laboratorial do paciente. Na presença de bactérias Gram-negativas não fermentadoras, como *Pseudomonas* spp. ou *Acinetobacter* spp., a duração do tratamento pode ser um pouco mais longa, entre 10 e 14 dias.

Tabela 426.4 Antibioticoterapia empírica na PAV.

Pneumonia	Esquema empírico	Alternativa
Precoce	Betalactâmico (ceftriaxona ou cefotaxima ou cefepima ou ertapenem)	Ou quinolona respiratória (levofloxacino ou moxifloxacino)
Tardia sem fator de risco	Cobertura para bacilos gram-negativos: ceftadizima ou cefpima ou piperacilina-tazobactam ou ciprofoxacino	Cobertura para MRSA: Vancomicina ou teicoplanina ou linezolida
Tardia com fator de risco	Cobertura para bacilos gram-negativos: um dos acima ou imipeném ou meropeném ou polimixina	Cobertura para MRSA: Vancomicina ou teicoplanina ou linezolida

Terapia adjuvante

Em casos de PAV por bacilos gram-negativos multirresistentes, algumas diretrizes preconizam o uso de terapia adjuvante. Existem duas modalidades, o uso intravenoso ou enteral de aminoglicosídios ou ciprofloxacino, sendo retirados em 3 a 5 dias de terapia. Ou o uso inalatório de aminoglicosídios, colistina ou cetazidima (Tabela 426.5), que esbarra na falta de dispositivos no Brasil, que consigam garantir uma concentração adequada dos fármacos nos alvéolos pulmonares. E ainda, não há consenso sobre o melhor ajuste da VM para este fim. A terapia inalatória deve sempre ser utilizada concomitantemente com a IV.

Evolução clínica

A avaliação da efetividade do tratamento deve ser realizada clinicamente. Diversos estudos recomendam o escore CPIS como critério de melhora clínica entre o terceiro e quinto dia de tratamento. No entanto, este escore parece não ser suficiente para avaliação, pela sua baixa especificidade. Dentre os critérios utilizados, a melhora da relação PaO_2/FiO_2 parece ser o parâmetro mais apropriado.

Quando não há melhora clínica entre o terceiro e o quinto dia de tratamento, deve-se procurar diagnóstico alternativo, outros sítios de infecção e até outros agentes, se os resultados das culturas vierem negativos. Em contrapartida, se as culturas vierem positivas, deverão servir de guia para escalonamento (aumento do espectro) antimicrobiano. No caso de melhora clínica entre o terceiro e o quinto dia de tratamento, com os resultados negativos das culturas, deve-se considerar a suspensão do antimicrobiano. E se as culturas vierem positivas, deve-se proceder à adequação da antibioticoterapia e mantê-la por 7 a 10 dias, e reavaliar a cura clínica.

O algoritmo proposto (Figura 426.1) deve ser seguido juntamente com as particularidades de cada paciente.

São, no entanto, necessárias algumas considerações:

- Os resultados das culturas são seguros para indicar descalonamento (redução de espectro ou suspensão) se houver evidência de melhora clínica, usando principalmente como referência parâmetros de oxigenação (relação PaO_2/FIO_2)
- A presença de cultura positiva para microrganismo resistente ao esquema prescrito não indica obrigatoriamente mudança de antimicrobiano. Estas culturas apresentam acurácia razoável, mas em muitas situações apontam apenas colonização da árvore traqueobrônquica. A cobertura só deverá ser ampliada se o paciente não apresentar melhora clínica

Tabela 426.5 Antibioticoterapia inalatória em PAV.

Antibióticos	Doses
Ceftazidima	15 mg/kg, 8 vezes/dia
Amicacina	25 mg/kg, 1 vez/dia
Gentamicina	40 a 80 mg, 2 vezes/dia
Tobramicina	300 mg, 2 vezes/dia
Colistina	1,5 a 5 milhões de UI, 3 vezes/dia

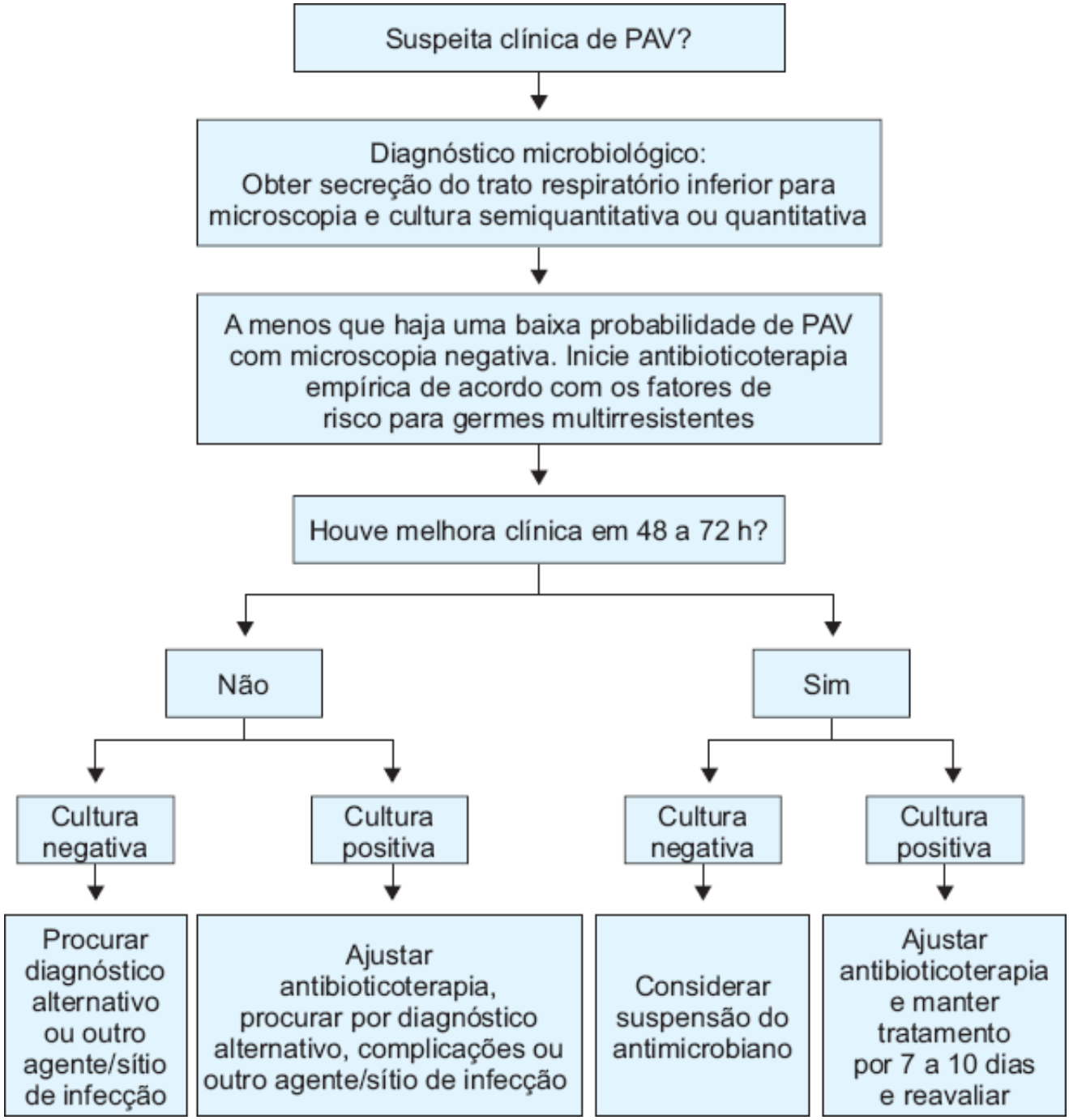

Figura 426.1 Algoritmo de diagnóstico e manejo da pneumonia associada à ventilação mecânica.

- Havendo piora clínica, apesar da adequação de tratamento baseado nos resultados de culturas, além de pesquisa de outros focos, novas culturas de secreções respiratórias devem ser coletadas antes da troca do antibiótico, pelo risco de superinfecção
- Culturas positivas para *Candida* e estafilococos coagulase-negativos devem ser interpretadas com cautela e somente valorizadas em situações de alto grau de suspeição clínica.

Capítulo 427

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Ronaldo Adib Kairalla e Brenno Belazi Nery de Souza Campos

Conceito

A definição de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi uniformizada recentemente por um consenso internacional, o Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease (GOLD), como uma síndrome secundária a uma resposta inflamatória pulmonar anormal à presença de partículas ou gases nocivos.[1] Contudo, o diagnóstico de DPOC ainda permanece basicamente clínico, caracterizado por obstrução crônica ao fluxo aéreo expiratório, normalmente de caráter progressivo, secundária a bronquite crônica ou enfisema (excluindo-se asma e bronquiectasias), sendo confirmado por medidas da limitação do fluxo aéreo usando-se testes espirométricos (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF1 < 80% do predito e relação VEF1/capacidade vital forçada < 70%), que não é totalmente reversível. O tabagismo ainda é o maior fator de risco para o desenvolvimento da DPOC.[1,2]

A *exacerbação aguda da DPOC* é definida de várias formas por diferentes autores, sendo uma definição exata ainda motivo de debates.[2] Em 1999, uma convenção de pneumologistas realizada em Aspen propôs uma definição operacional para esse quadro clínico: "*uma piora sustentada da condição do paciente, de um estado estável e além das variações do dia a dia, com início agudo e necessidade de modificar as medicações regulares*".[2] Contudo, a maioria dos estudos publicados recentemente tem usado a definição proposta por Anthonisen *et al.*[3] em 1987, como descrito a seguir:

- Grave (1): os três sintomas*
- Moderada (2): dois dos três sintomas
- Leve (3): um dos três sintomas, além de um dos seguintes; febre sem outra causa, aumento dos sibilos, aumento da tosse, aumento de 20% na frequência respiratória ou cardíaca.

Epidemiologia

A DPOC é a quarta causa de morte nos EUA, sendo responsável por 14 milhões de consultas médicas e cerca de 500.000 internações/ano, em decorrência de exacerbações, representando a doença de maior morbidade.[4]

Pacientes com DPOC tipicamente têm descompensações agudas com frequência de uma a três vezes por ano; até 50% delas não são relatadas ao médico[5–7] e 3 a 16% necessitam de internação hospitalar.[7] Essa taxa de hospitalizações aumentou de 9,7 para 24,5/10.000 pacientes entre 1988 e 1998,[8] nos EUA, representando de 5 a 10% das internações nas emergências dos hospitais.[3]

A mortalidade hospitalar varia de 3 a 10% em pacientes com DPOC grave,[9,10] sendo maior quando ocorre falha no tratamento de primeira linha. Nesses casos, a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) é comum,[3] elevando a mortalidade para 15 a 24%, chegando a 30% nos maiores de 65 anos.[11,12]

Etiologia

As infecções respiratórias são a causa mais comum de descompensação aguda da DPOC. Contudo, outras condições como poluentes, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, embolismo pulmonar, infecções não pulmonares e pneumotórax podem mimetizar ou agir como desencadeadores de uma exacerbação.[10] Em até um terço

das exacerbações graves, nenhum fator desencadeante pode ser identificado.[10]

Evidências atuais sugerem que até 80% das exacerbações da DPOC sejam causadas por infecções.[13,14] Dessas, 40 a 50% são causadas por bactérias, 30% por vírus e 5 a 10% por bactérias atípicas (Tabela 427.1). Infecções concomitantes por mais de um patógeno parecem ocorrer em 10 a 20% dos casos.[13–23] Em 8,9% dos pacientes com exacerbação aguda da DPOC, o embolismo pulmonar pode estar presente.[24]

Fisiopatologia

O fluxo de ar nas vias respiratórias é diretamente proporcional à pressão de *driving* e inversamente proporcional à resistência das vias respiratórias.[14] A pressão de *driving* efetiva, durante a expiração forçada, é derivada primariamente da força de recolhimento elástico do pulmão. Assim, a redução na elasticidade, que é a característica do enfisema, pode provocar diminuição no fluxo expiratório máximo.[14] Em outras doenças, a limitação ao fluxo aéreo é ocasionada por aumento da resistência, secundária a fatores que causam diminuição da luz das vias respiratórias.[1,2,14] Inflamação brônquica (bronquite) é uma causa comum de aumento da resistência das vias respiratórias. Irritantes como a fumaça do cigarro, poluentes, infecções recorrentes, estimulação imunológica crônica e certas drogas podem induzir metaplasia inflamatória no epitélio brônquico, edema de mucosa e secreção aumentada de muco em pacientes suscetíveis.[1,2,14]

A DPOC é, em resumo, primariamente causada por inflamação e destruição dos septos alveolares, provocando perda da força de recolhimento elástico pulmonar e inflamação das vias respiratórias, gerando hipersecreção das glândulas da mucosa e estreitamento da luz dos brônquios. Os dois mecanismos determinam obstrução ao fluxo aéreo. Essa obstrução pode ainda ser exacerbada pela contração da musculatura lisa brônquica se houver hiper-reatividade brônquica associada.

Tabela 427.1 Causas infecciosas da exacerbação da doença pumonar obstrutiva crônica.

Bactérias	Vírus	Bactérias atípicas
*Haemophilus influenzae**	*Rhinovirus* (resfriado comum)	*Chlamydia pneumoniae*
*Moraxella catarrhalis**	*Influenza*	*Mycoplasma pneumoniae***
*Streptococcus pneumoniae**	*Parainfluenza*	*Legionella*
Pseudomonas aeruginosa	*Coronavirus*	
Enterobacteriaceae	*Adenovirus*	
Haemophilus parainfluenzae	Vírus sincicial respiratório	

*Agentes etiológicos com maior prevalência. **Raro.

A obstrução das vias respiratórias leva às mudanças características nos volumes pulmonares, com aumento do volume residual e da capacidade residual funcional, capacidade pulmonar total normal ou aumentada e capacidade vital diminuída.[2,14]

Alterações das paredes alveolares e a obstrução das vias respiratórias levam a distúrbios nas relações de ventilação-perfusão, ocasionando prejuízo das trocas de oxigênio e gás carbônico; até determinado ponto, o paciente pode aumentar seu volume-minuto suficientemente para prevenir o desenvolvimento de hipercapnia, a despeito da piora da hipoxemia. Em algumas situações, na presença de hipoventilação, a troca gasosa pode piorar durante o sono.[11,14]

A limitação crônica ao fluxo aéreo, com hiperinsuflação pulmonar, associada a alterações de ventilação-perfusão e diminuição da vasculatura pulmonar, causa hipoxemia e hipercapnia crônicas, que podem determinar hipertensão pulmonar e, em estágios mais avançados, quadro de *cor pulmonale*.[11,14]

Quadro clínico

Habitualmente, o paciente portador de DPOC, durante uma exacerbação aguda, apresenta:[14,25]

- Aumento da quantidade de secreção pulmonar, que pode estar mais consistente ou com coloração alterada
- Piora da dispneia
- Alteração do nível de consciência secundário a hipoxemia e/ou hipercapnia
- Insuficiência respiratória aguda grave necessitando de suporte ventilatório mecânico.

Os mecanismos envolvidos na exacerbação e descompensação aguda da DPOC podem ser divididos em cinco categorias básicas: aumento da carga resistiva, aumento da resistência do sistema respiratório, hiperinsuflação dinâmica, eficiência reduzida da bomba respiratória e *drive* respiratório diminuído. Esses mecanismos na descompensação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica[14] são descritos a seguir:

- Aumento da carga resistiva: obstrução disseminada ao fluxo aéreo
- Diminuição da complacência do sistema respiratório: aumento do volume pulmonar
- Hiperinsuflação dinâmica: diminuição do tempo expiratório, enchimento inadequado das unidades pulmonares
- Eficiência reduzida da bomba respiratória: prejuízo da eficiência mecânica, efeitos da acidose e da hipoxemia
- Prejuízo do *drive* respiratório: privação do sono, narcose por gás carbônico.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico. Testes diagnósticos nos auxiliam na investigação de um fator desencadeante da descompensação da DPOC.

A radiografia de tórax pode ser útil em mostrar alterações significantes relacionadas com a descompensação (p. ex., pneumonia, pneumotórax).

A realização da gasometria arterial é de fundamental importância, pois permite classificar a gravidade de uma exacerbação, quantificando adequadamente a hipoxemia e a hipercapnia, e adiciona informações importantes para a identificação de pacientes que necessitarão de suporte ventilatório mecânico adicional. Por exemplo, pH inferior a 7,26 tem sido particularmente implicado com pior prognóstico, além de ser preditor da necessidade de intubação.[26] A acidose respiratória, gerada pela hipercapnia, faz o diferencial entre descompensação aguda e quadro de retenção crônica de gás carbônico, no qual o pH é mantido dentro da faixa normal às custas de retenção renal de bicarbonato.

Evidências atuais não sugerem o uso rotineiro dos testes de função pulmonar (espirometria ou Peak Flow) para pacientes com exacerbação aguda da DPOC, pois não demonstraram influenciar as decisões terapêuticas.[27]

Tratamento

O objetivo do tratamento da descompensação aguda da DPOC é prevenir a hipoxia tecidual e controlar a acidose e a hipercapnia, maximizando a função pulmonar e revertendo o fator desencadeante. Além disso, previne complicações como tromboembolismo e desnutrição.[28]

Outro ponto importante é saber reconhecer quando um paciente com descompensação aguda da DPOC necessita de internação hospitalar e/ou admissão na UTI.

Possíveis indicações para admissão na UTI[29] são:

- Dispneia grave que responde à terapia inicial de forma inadequada
- Confusão, letargia ou fadiga da musculatura respiratória (movimentos paradoxais do diafragma)
- Hipoxemia persistente ou com piora a despeito da suplementação de oxigênio ou acidose respiratória grave (pH < 7,3)
- Necessidade de suporte ventilatório mecânico, por meio de intubação traqueal ou não invasivo.

Oxigenoterapia

A administração de oxigênio leva à melhora da vasoconstrição pulmonar, diminuição do estresse do coração direito, diminuição da isquemia cardíaca (quando presente) e faz parte do cuidado padrão das descompensações

agudas.

Desde 1960, demonstra-se que o uso descontrolado de oxigênio pode produzir acidose respiratória e narcose por gás carbônico, requerendo ventilação mecânica invasiva.[28] Dados prévios sugerem que a hipoxemia e a hipercapnia simultâneas são os maiores fatores de risco para a piora da função respiratória, durante uma exacerbação aguda da DPOC.[29] Contudo, estudos recentes têm garantido a segurança da administração de oxigênio em pacientes com DPOC descompensada.[25,30]

A recomendação atual é a de se manter a saturação de hemoglobina (SpO_2) superior a 90% e/ou a pressão arterial de oxigênio maior que 60 mmHg, utilizando-se a menor fração de oxigênio inspirado (FiO_2) com ajuste individual. O oxigênio deve ser oferecido com uso de máscaras de Venturi ou cateteres de baixo fluxo. Habitualmente, na descompensação da DPOC, uma pequena FiO_2 é necessária para manter oxigenação adequada. Quando isso não ocorre, é indicativo de outro diagnóstico associado (pneumonia, tromboembolismo, edema pulmonar). Há algumas evidências de que manter a saturação arterial de oxigênio entre 85 e 92% minimiza o risco de acidose.[30–32]

Broncodilatador

A ação rápida e a eficácia em produzir broncodilatação fazem dos beta-2-agonistas inalatórios a principal droga no tratamento da exacerbação aguda da DPOC.[33] Essas drogas podem ser utilizadas por nebulização ou inalador dosimetrado, com igual eficácia. O uso de espaçadores adaptados aos inaladores é recomendado para uma entrega mais efetiva da medicação às vias respiratórias.[2,33] Na prática, observa-se que a maioria dos clínicos ainda prefere a nebulização na fase aguda da descompensação. O uso subcutâneo dessas drogas está reservado às situações em que a administração inalatória não pode ser realizada.

Os dados disponíveis na literatura mostram melhora similar no VEF1 com o uso de beta-2-agonistas e anticolinérgicos broncodilatadores. Quando associados, produzem broncodilatação melhor que aquela obtida por cada um dos agentes isoladamente. Além disso, ambos são melhores quando comparados com todos os broncodilatadores administrados parenteralmente (metilxantinas parenterais e simpaticomiméticos).[8,34]

Os anticolinérgicos possuem maior segurança e tolerabilidade aos efeitos adversos (boca seca, tremor, retenção urinária) quando comparados aos beta-2-agonistas (tremores, cefaleia, náuseas, vômitos, taquicardias, palpitações, variações da pressão arterial). Esse pode ser um ponto importante a se considerar na decisão de qual broncodilatador usar durante uma exacerbação aguda da DPOC. Uma recente publicação sugere benefício ao se adicionar um segundo broncodilatador, desde que a dose máxima do primeiro tenha sido atingida,[25] mas revisões sistemáticas não têm encontrado fortes evidências para confirmar essa recomendação.[33]

Há dados limitados em relação ao uso de beta-2-agonistas de longa duração (formoterol e salmeterol) durante exacerbação aguda da DPOC.

O uso de metilxantinas (p. ex., aminofilina) como broncodilatador adicional durante as exacerbações da DPOC não traz outros benefícios broncodilatadores, podendo ainda provocar sérios efeitos adversos. Seu uso rotineiro não é recomendado, devendo-se utilizá-las somente como agentes de segunda linha, com controle do nível sérico de teofilina (Tabelas 427.2 e 427.3).[1,2,28]

Corticoide

Estudos randomizados recentes confirmaram que uma prática antiga, o uso de corticoide sistêmico na exacerbação da DPOC, é benéfica quando utilizada por 10 a 14 dias. Observou-se melhora à espirometria e diminuição da taxa de recorrência.[27] Inicialmente, são utilizadas altas doses de metilprednisolona, que são reduzidas de maneira progressiva (Tabela 427.4). O uso prolongado, por mais de 2 semanas, não acrescenta benefícios e aumenta o risco de efeitos colaterais.

O papel dos corticoides inalatórios na descompensação da DPOC ainda não está bem-definido, sendo necessários mais estudos nessa área.

Tabela 427.2 Beta-2-agonistas e anticolinergéticos broncodilatadores comumente usados para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fármaco	Dose (mg) nebulizador	Dose (µg) dosador	Dose (mg) formulação oral	Duração da ação (h)
Beta-2-agonistas				
Salbutamol*	2,5 a 5	100 a 200	4	4 a 6
Fenoterol*	0,5 a 2	100 a 200	NA	4 a 6
Salmeterol**	NA	50 a 100	NA	> 12
Fomoterol**	NA	12 a 24	NA	> 12
Anticolinérgicos				
Brometo de ipratrópio***	0,25 a 0,5	40 a 80	NA	6 a 8
Brometo de tiotrópio	NA	18	NA	> 24

*Beta-2-agonistas com ação de curta duração. Utilizados em exacerbações. **Beta-2-agonistas com ação de longa duração. ***Drogas utilizadas nas exacerbações. NA = não disponível nesta preparação.

Tabela 427.3 Metilxantinas usadas para o tratamento da exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fármaco	Formulação	Dose
Aminofilina	Intravenosa	0,9 mg/Kg/h
	Oral	225 a 450 mg
Teofilina	Oral	100 a 400 mg

Tabela 427.4 Corticoides usados para o tratamento da exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fármaco	Formulação	Dose
Metilprednisolona	Intravenosa	125 mg, 6/6 h, por 3 dias
Hidrocortisona	Intravenosa	50 mg, 8/8 h
Prednisona	Oral	30 a 60 mg a cada 24 h

Antibiótico

Os antibióticos são recomendados na exacerbação da DPOC,[27,35] sobretudo para os pacientes que apresentam aumento no volume e na purulência do escarro e naqueles com descompensação aguda grave. Observa-se melhora mais rápida da função pulmonar e menor recorrência com o uso de antimicrobianos.

Organismos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* não tipável têm sido isolados principalmente daqueles pacientes com doença de base mais grave, com VEF_1 inferior a 50%.[16] A presença de escarro purulento subjetivamente relatada pelo paciente e confirmada pelos investigadores foi descrita como importante preditor de infecção ativa.[36] Também o tabagismo ativo foi associado a maior risco de isolamento de *Haemophilus influenzae*.[17] As bactérias mais comumente isoladas, em um estudo com 372 pacientes, foram espécies de *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis e Streptococcus pneumoniae*.[14,17]

A escolha dos antibióticos deve levar em conta a sensibilidade aos antibióticos dos agentes mais comuns, devendo ser individualizada para cada região. Resultados recentes têm demonstrado que pacientes tratados com antibióticos que são prescritos em 1 a 2 vezes/dia, por 3 a 5 dias (p. ex., amoxacilina + clavulanato, azitromicina,

levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino) podem ter melhores resultados que os que utilizam antibióticos prescritos em um regime de 7 a 10 dias, 2 a 3 vezes/dia[37–39] (p. ex., amoxacilina, sulfa + trimetropim, doxiciclina).

O estudo do escarro deve ser reservado aos casos em que há falência do tratamento inicial.

Mucolítico

Não há evidências que demonstrem diminuição no tempo de duração da exacerbação aguda da DPOC ou melhora do VEF_1 com o uso de diferentes agentes mucolíticos, não sendo recomendado seu uso rotineiramente.[27,28]

Ventilação mecânica

As indicações para suporte ventilatório em insuficiência respiratória associada à DPOC baseiam-se, principalmente, em julgamento clínico. Apesar de uma série de estudos ter identificado valores que orientem essa decisão, esses resultados nunca foram submetidos a uma avaliação rigorosa e sistemática.[40]

Habitualmente, a ventilação mecânica é indicada quando:

- A hipoxemia não é corrigida com suplementação de oxigênio
- Há presença de acidose respiratória grave
- Ocorrem sinais de falência ventilatória, como dispneia intensa, taquipneia respiração paradoxal, batimento de asa nasal.

O suporte ventilatório pode ser oferecido de duas maneiras: não invasivo, com a utilização de máscaras, ou invasivo, com intubação orotraqueal.

Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva

A utilização da ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva na exacerbação aguda da DPOC é eficaz e apresenta menor morbimortalidade que a invasiva. Entretanto, não é possível utilizá-la em todos os pacientes que necessitam de suporte ventilatório, sendo contraindicações, principalmente: instabilidade hemodinâmica, parada respiratória, coma, risco elevado de aspiração, tosse ineficaz, trauma facial, ansiedade e paciente não cooperativo.

A facilidade de instalação da ventilação não invasiva expandiu as indicações de suporte ventilatório. Assim, a pressão positiva pode ser oferecida mais precocemente e seus efeitos benéficos, como diminuição do trabalho respiratório, têm melhorado o prognóstico da DPOC. No ambiente de UTI, estudos com ventilação não invasiva demonstram redução de 66% (± 7,7%) do risco de intubação com seu uso comparado ao tratamento clínico isolado.[34,41,42] Similarmente, a ventilação não invasiva reduz a mortalidade de 25% (± 8,4%) para 9% (± 5,6%), com redução de risco de morte de 64%, além de redução dos custos.[43,44]

Nesse ambiente, o uso de ventilação não invasiva deve prevenir a deterioração das trocas gasosas, diminuir o trabalho respiratório e a necessidade de intubação traqueal. Contudo, é preciso ter em mente que não há um critério padronizado para predizer quais pacientes irão se beneficiar dessa modalidade terapêutica. Uma padronização da American Association for Respiratory Care recomenda o uso da ventilação não invasiva quando ao menos duas das condições que se seguem estão presentes:[45]

- Frequência respiratória superior a 25/min
- Insuficiência respiratória moderada ou grave
- pH arterial inferior a 7,35 com pressão arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) superior a 45 mmHg.

Ventilação mecânica invasiva[46,47]

A necessidade de intubação na descompensação da DPOC tem diminuído nos últimos anos, graças à ventilação não invasiva. As principais indicações são falência da ventilação não invasiva ou contraindicações para sua utilização, sendo, portanto, reservada para os pacientes em estado mais grave, com instabilidade hemodinâmica e/ou neurológica. As recomendações gerais para ventilação invasiva na DPOC são listadas em seguida. Elas consideram o caráter obstrutivo da doença e os cuidados necessários para se evitar a hiperinsuflação dinâmica. Desse modo, as recomendações para ventilação invasiva em doença pulmonar obstrutiva crônica são:

- Redução do tempo inspiratório com o aumento do fluxo inspiratório (70 a 100 ℓ/min), permitindo o prolongamento do tempo expiatório
- Redução do volume-minuto com o aumento do tempo expiratório
- Volume corrente de 5 a 8 mℓ/kg
- Frequência respiratória de 8 a 10/min
- Adicionar PEEP extrínseca de até 80% da auto-PEEP
- Aplicação adequada de mediações intratraqueais (no circuito inspiratório, utilizando inaladores dosimetrados).

Outro cuidado que deve ser lembrado na instalação da ventilação mecânica decorre da acidose respiratória crônica compensada. Assim, os pacientes retentores crônicos apresentam pH normal graças à compensação pela retenção de bicarbonato. Na descompensação, a acidose respiratória prepondera em virtude da maior retenção aguda de gás carbônico. Caso essa característica não seja levada em conta, uma hiperventilação aguda durante a ventilação mecânica pode resultar em alcalemia grave. Por outro lado, caso um volume-minuto *normal* ($PaCO_2$ de 40 mmHg) seja mantido por 2 a 3 dias, os rins do paciente excretarão o bicarbonato previamente retido, levando o equilíbrio acidobásico para o *normal*, o que poderá dificultar o desmame. Com base nesses dados, o pH deve ser mantido em 7,4 ou menos, por meio de hipoventilação controlada (hipercapnia permissiva), ou seja, não se deve *normalizar* a $PaCO_2$.

Modos de ventilação

Os objetivos principais da ventilação mecânica são manutenção adequada da ventilação alveolar e diminuição do esforço respiratório. Na fase inicial, maior repouso da musculatura e controle mais rígido do volume-minuto são necessários. Assim, modos assistidos-controlados são utilizados: volume ou pressão controlados. O modo volume controlado permite rígido controle da ventilação, aumentando o risco de barotrauma. Para reduzi-lo, o volume corrente deve ser mantido em 5 a 8 mℓ/kg.[6,34] O modo pressão controlada reduz esse risco, mas não permite controle rígido do volume corrente. O controle do volume-minuto deve ser adequado à evolução da gasometria arterial ($PaCO_2$) e a FiO_2 deve ser a necessária para manter uma SpO_2 superior a 92%.[6,34] Com a melhora progressiva, a ventilação com pressão de suporte pode ser instalada.

A frequência de *backup* do aparelho deve ser mantida em torno de quatro respirações por minuto a menos que a do paciente, e o nível de pressão pode ser controlado pela frequência respiratória, o suficiente para mantê-la menor que 30 respirações por minuto. Cuidado adicional com o trabalho respiratório deve ser levado em conta. Níveis muito elevados de pressão de suporte podem causar diminuição excessiva do esforço respiratório e, eventualmente, atrofia muscular.[7,34]

Hiperinsuflação dinâmica e auto-PEEP

São complicações relacionadas com a ventilação mecânica, particularmente frequentes em pacientes com DPOC. A limitação ao fluxo aéreo não permite a expiração completa antes do próximo esforço inspiratório, resultando em volumes pulmonares progressivamente maiores no final da expiração e maiores que a capacidade residual funcional. Esse aprisionamento de ar (hiperinsuflação dinâmica) é maior quando altos volumes correntes são utilizados, quando há maior resistência ao fluxo expiratório e complacência pulmonar aumentada, ou tempo expiratório curto.[48] Essa hiperinsuflação leva a um aumento da pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório no fim da expiração, caracterizando o auto-PEEP (pressão positiva no final da expiração endógena ou intrínseca ou PEEP oculta). O método mais prático para medir a auto-PEEP é pela oclusão no fim da expiração (por meio da oclusão da válvula expiratória ou pressionando-se o botão de pausa expiratória), desde que o paciente não realize esforço inspiratório ou use a musculatura abdominal na expiração. Portanto, a forma mais adequada de medição é com o paciente sedado e paralisado. Ventiladores com monitores gráficos, que permitem a visualização das curvas de pressão, volume e fluxo, permitem a detecção da auto-PEEP pela observação de que o fluxo expiratório não atinge o zero antes da próxima inspiração. As formas de medição da auto-PEEP são sumarizadas a seguir:

- Quadros clínicos nos quais se deve suspeitar de auto-PEEP:
  - Taquicardia inexplicada, hipotensão ou atividade elétrica sem pulso, em especial no início do suporte com ventilação mecânica
  - Paciente realizando esforço intenso para disparar o ciclo respiatório

- O esforço do paciente nunca dispara o ciclo
- Observação clínica de esforço expiatório ou sibilos que continuam no início da inspiração
- Monitoramento da curva de fluxo mostrando que o fluxo expiratório ainda está presente no início da inspiração

- Medidas ou estimativas da auto-PEEP:
  - Oclusão manual da válvula expiratória no final da expiração ou ativando o botão de pausa expiratória. Uma pausa de 2 a 3 s permite o equilíbrio das pressões do ar aprisionado (aplicado somente aos pacientes que não estão respirando ativamente)
  - Medida do volume expirado durante 30 a 50 s de apineia
  - Subtraindo o volume expirado do volume inspirado, tem-se o volume de ar aprisionado
  - Medindo-se as pressões de pico e platô com aumentos progressivos da PEEP, de 3 em 3 cmH_2O, em modo volume controlado: caso as pressões de pico e de platô permaneçam inalteradas, a PEEP está abaixo de auto-PEEP; caso a pressão de pico e/ou de platô aumentem com a adição da PEEP externa, o nível médio de auto-PEEP foi excedido.

A auto-PEEP terá diferentes efeitos, dependendo do modo ventilatório:

- Com ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV) e ventilação mandatória assistida (AMV): aumento nas pressões de pico e platô sem nenhuma mudança do volume corrente
- Com ventilação com pressão controlada (PCV) e ventilação com pressão suporte (PSV): redução do volume corrente sem nenhuma mudança nas pressões de pico e platô.

As complicações decorrentes da hiperinsuflação dinâmica e da auto-PEEP podem ser divididas em:

- Cardiovasculares: os aumentos do volume pulmonar e da pressão intratorácica prejudicam o retorno venoso para o ventrículo direito e as veias pulmonares são mecanicamente comprimidas.[49] Com isso, a pressão venosa central (PVC) e a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) estão aumentadas, refletindo mais um aumento da pressão intratorácica que um aumento do volume intravascular. A combinação de altas pressões de enchimento, baixo débito cardíaco e hipotensão pode levar a um diagnóstico errôneo de falência de ventrículo esquerdo. Hiperinsuflação dinâmica e auto-PEEP devem ser lembradas como potenciais causas de hipotensão logo após a intubação, podendo inclusive levar à parada cardíaca respiratória[48]
- Barotrauma: hiperinsuflação resulta em hiperdistensão do frágil parênquima do pulmão enfisematoso, o que pode causar ruptura dos alvéolos e extravasamento de ar. Após sair dos alvéolos, o ar extravasado disseca o parênquima pulmonar, seguindo o tronco brônquio-vascular para o mediastino, pleura e outros tecidos. Estratégias preventivas consistem em limitar a pressão de platô em 30 a 35 cmH_2O, a fim de evitar o barotrauma, ou aumentar o pico de fluxo inspiratório para diminuir o tempo inspiratório[40]
- Trabalho respiratório: como a auto-PEEP representa uma carga resistiva a mais que o paciente deve ultrapassar para iniciar a inspiração, o trabalho respiratório é maior na sua presença. Uma estratégia para diminuir o trabalho respiratório é a aplicação de PEEP externa *menor* que a auto-PEEP (entre 70 e 80% da auto-PEEP), a fim de diminuir a força inspiratória necessária para iniciar o ciclo respiratório durante a inspiração iniciada pelo paciente,[50] não tendo efeito durante a ventilação controlada, na qual a força necessária é realizada pelo ventilador.

Outro benefício da PEEP externa é facilitar a saída do ar inspirado, por manter a permeabilidade das vias respiratórias durante a expiração.

Desmame da ventilação mecânica

O desmame costuma ser difícil nos pacientes com DPOC em razão do aumento das sobrecargas resistiva e elástica.[51,52] Além disso, o paciente com DPOC é também submetido, com frequência, a estresses não respiratórios como doença coronariana e disfunção ventricular esquerda, desnutrição e iatrogenias (sedação residual, sobrecarga de volume, alteração do equilíbrio acidobásico do paciente). Princípios gerais são descritos a seguir:

- Redução do trabalho respiratório
- Fatores do paciente: uso agressivo de broncodilatadores e corticoides

- Fatores do ventilador
  - Otimizar o fluxo inspiratório e a sensibilidade de disparo do sistema
  - Adicionar PEEP extrínseca de 80 a 85% de auto-PEEP a fim de reduzir o esforço para disparar o sistema
  - Permitir hipercapnia e evitar alcalemia
  - Considerar a adição de 5 a cmH_2O de pressão de suporte durante os testes de respiração espontânea, para reduzir os efeitos deletérios da resistência do tubo endotraqueal
  - Descansar o paciente com suporte total quando ocorrer dispneia ou quando estiver dormindo
- Maximizar os fatores não respiratórios
  - Providenciar suporte nutricional adequado
  - Otimizar o tratamento da sobrecarga do volume, doença coronariana e disfunção de ventrículo esquerdo
  - Corrigir eletrólitos e distúrbios metabólicos
  - Evitar sedação e paralisias excessivas
- Maximizar fatores psicológicos
  - Obter entendimentoe cooperação do paciente
  - Mobilizar o paciente; sentá-lo em uma cadeira
  - Garantir o sono durante a noite
  - Alimentação oral
  - Visitação familiar
- Técnicas de desmame
  - Geralmente se pode iniciar o desmame em 24 a 48 h
  - Manter a PaO_2 entre 55 e 65 mmHg (SaO_2 85 a 90%) quando estiver em teste de respiração espontânea
  - PSV, SIMC com PSV, testes de respiração espontânea com tubo T e CAP são técnicas que podem ser utilizadas
  - Considerar o uso de ventilação não invasiva, após a extubação, como procedimento de transição.

Medicação inalatória

A administração de medicação inalatória durante a ventilação mecânica é problemática, pois parte fica depositada nas conexões e no tubo endotraqueal. Pode ser realizada por nebulizadores *in line* ou inaladores dosimetrados. Os últimos apresentam vantagens em eficácia e custo menor. Alguns cuidados devem ser seguidos:

- Dose de quatro inalações
- Volume corrente maior que 500 mℓ
- Colocar o adaptador do inalador no ramo inspiratório do circuito e verificar a sincronia do paciente com o ventilador
- Manter o tempo inspiratório maior que 30% do tempo da respiração
- Repetir a inalação após, pelo menos, 30 s.

Heliox

O hélio é um gás inerte que, em combinação com o oxigênio (Heliox), tem sido usado como tratamento adjuvante de obstrução das vias respiratórias superiores e outras causas de insuficiência respiratória. Ele age diminuindo o esforço respiratório, a pressão de pico e a auto-PEEP.[32]

Uma recente metanálise avaliou o uso do Heliox nas exacerbações agudas da DPOC (pacientes ventilados ou não ventilados) e concluiu que os dados existentes são insuficientes para garantir o seu uso rotineiro.[44] Dados promissores têm sido obtidos em outros trabalhos, fazendo desta uma potencial opção terapêutica.

Fisioterapia respiratória

Quando realizada durante a exacerbação aguda da DPOC, percussão mecânica do tórax é inefetiva em melhorar os sintomas ou a função pulmonar.[27] Ao contrário, pode ocorrer um decréscimo transitório do VEF1 após as percussões. Ela pode ser indicada quando o paciente apresenta grande quantidade de secreção e dificuldade de

eliminação limitante.

Prognóstico

Alguns preditores de pior prognóstico têm sido identificados. O uso de oxigênio domiciliar e a frequência elevada de exacerbações predizem a falha do tratamento após a alta hospitalar em 83% dos casos de exacerbação aguda da DPOC.

Falha do tratamento tem sido definida como o retorno ao médico em razão da persistência dos sintomas respiratórios que leve à mudança dos antibióticos em menos de 4 semanas.

*Sintomas: aumento de dispneia, aumento da quantidade de escarro e purulência do escarro.

Capítulo 428

Exacerbações Asmáticas Graves

Marcos Soares Tavares

Conceito

Exacerbações graves de asma são emergências médicas que ameaçam a vida. A forma mais segura de tratamento deve ser feito em um ambiente hospitalar de emergência.[1,2]

A crise asmática aguda é responsável por 2% das internações nas UTIs, com cerca de 50% necessitando de IOT nas primeiras 24 h horas e a mortalidade hospitalar pode chegar em torno de 10%.[3]

As causas mais comuns de exacerbações graves são: o uso inadequado das medicações contínuas, infecções respiratórias, exposições a alergênios ou irritantes ambientais e o uso de alguns medicamentos, principalmente AINE.[4]

Uma breve história e exame físico pertinentes à exacerbação devem ser realizadas em simultâneo com o início imediato da terapia. A história deve incluir; a gravidade e a duração dos sintomas, limitação de exercícios e despertar noturno por dispneia [4]

Todos os medicamentos em uso atual devem ser checados, incluindo dose e uso correto do dispositivo, no caso de medicamentos inalatórios. O exame físico deve avaliar a gravidade da exacerbação, observando:

- Capacidade do paciente para completar uma frase
- Frequência respiratória
- Uso de músculos acessórios
- Frequência cardíaca
- Nível de consciência
- Cianose
- Presença de sibilos ou murmúrio vesicular abolido.[4]

Quaisquer fatores complicadores devem ser identificados (p. ex., pneumonia, atelectasia, pneumotórax ou pneumomediastino).[4]

Avaliações funcionais, com PEF ou FEV_1 e saturação de oxigênio arterial, são fortemente recomendadas como parte do exame físico.

A PFE ou medição FEV_1 devem se feitas desde que não atrasem o início do tratamento, e medidas subsequentes devem ser feitas para avaliar a eficácia da terapêutica.[4]

A radiografia de tórax não é rotineiramente necessária, mas deve ser realizada sempre que houver suspeita de um processo cardiopulmonar como causa da exacerbação.[5]

A gasometria arterial embora não seja exame de rotina nestes pacientes, deve ser solicitada nos casos em que PFE esta entre 30 e 50% do previsto, e naqueles que não responderam ao tratamento inicial. $PaO_2 < 60$ mmHg e uma $PaCO_2$ normal ou aumentada (especialmente> 45 mmHg) indica a presença de insuficiência respiratória.[6]

Tratamento

Oxigênio

Deve ser utilizado para atingir uma saturação de oxigênio arterial entre 90 e 93%, pode ser administrado por

cânula nasal ou pelos diversos dispositivos de máscaras faciais, conforme necessidade. A terapia com oxigênio deve ser monitorada e titulada pela oximetria de pulso. [7,8]

Beta-2-agonistas inalatórios de curta duração

Devem ser administradas em intervalos regulares de 10 a 30 min. É semelhante a eficácia desses medicamentos quando administrados através de inalador pressurizado acoplado a espaçador ou de nebulizadores (mais oneroso).[9,10]

Não há nenhuma evidência para apoiar o uso rotineiro de beta-2-agonistas IV, ficando reservado como recurso extremo na tentativa de se evitar uma insuficiência respiratória. [11]

Epinefrina

A injeção subcutânea ou intramuscular de epinefrina (epinefrina) pode ser indicada para o tratamento agudo de anafilaxia e angioedema, mas não é indicada rotineiramente durante as exacerbações de asma.

Brometo de ipratrópio

O brometo de ipratrópio (atrovent) é um anticolinérgico derivado da atropina

Pode ser utilizado nas exacerbações mais graves em doses repetidas em conjunto com o beta-2-agonista de curta duração durante a nebulização.[12,13]

Teofilina

Apresenta um reduzido papel na crise asmática, devido ao seu efeito broncodilatador inferior aos beta-agonistas de ação curta e apresentar efeitos colaterais graves, potencialmente fatais.[14]

Pode ser considerado com terapia adjuvante em pacientes muito graves e refratários ao tratamento convencional, sempre com monitoramento no nível sérico, se possível.[15,16]

Corticoides

Os glicocorticoides sistêmicos são medicamentos fundamentais para o tratamento das exacerbações da asma principalmente nos casos graves.

Devem ser iniciados precocemente e agem reduzindo o estado inflamatório das vias respiratórias, diminuindo os casos fatais.[17,18,19]

Os corticoides administrados por via oral ou intravenosa apresentam eficácia clínica equivalente. Corticoides orais exigem pelo menos 4 h para produzir melhora clínica.

Embora existam estudos, ainda não há evidência suficiente para o uso de corticoides inalatórios em substituição aos sistêmicos no tratamento da exacerbação.[20]

Magnésio

Sulfato de magnésio IV não é recomendado para uso rotineiro em exacerbações da asma, mas pode ser utilizado em casos graves, sem resposta adequada ao tratamento convencional. Quando favorável a melhora ocorre em 1 a 2 h.[21,22,23]

Sedativos

A sedação deve ser evitada durante as exacerbações da asma devido ao efeito depressor do sistema respiratório, sendo utilizada apenas durante intubação orotraqueal e ventilação mecânica.[24,25]

Ventilação mecânica não invasiva (VNI)

A VNI pode ser utilizada em conjunto com a terapia medicamentosa para melhorar à obstrução ao fluxo aéreo e diminuir esforço respiratório em pacientes com crise asmática moderada e acentuada.[26]

Ventilação mecânica invasiva

A deteriorização do quadro clínico com evolução para insuficiência respiratória é o momento mais crítico de uma exacerbação asmática em que a intubação orotraqueal com sequência rápida e ventilação mecânica devem ser prontamente indicadas.[26]

Deve-se evitar morfina e meperidina como analgésico ou sedativo nestes pacientes devido à sua propriedade em liberar histamina. As melhoras alternativas para sedação e analgesia são: fentanila, midazolan, cetamina e propofol (os dois últimos com a vantagem de serem broncodilatadores).[27,28]

Indicações absolutas de ventilação mecânica

Parada cardíaca, parada respiratória, rebaixamento de consciência, hipoxemia (PaO_2 < 60 mmHg; SpO_2 < 90%) não corrigida com máscara ou VNI com FIO_2 40 a 50%, arritmia grave; fadiga progressiva (Hipercapnia progressiva)[26] (Tabela 428.1).

Héliox

Pode ser considerado para pacientes que não respondem a terapia padrão, diminuindo a resistência das vias respiratórias e melhorando a chegada dos broncodilatadores no pulmão.[29]

ECMO

Pode ser considerada em casos críticos não respondedores aos tratamentos medicamentosos e ventilatórios otimizados, respeitando sempre as indicações e contraindicações do método.[30]

Tabela 428.1 Sugestão de como ventilar.[26]

Modalidade	Pressão ou volume
Volume corrente	Aproximadamente 5 a 6 mℓ/kg
Pressão de platô	< 35 cmH_2O
Auto-PEEP (deve ser monitorado)	Sempre < 15
Fluxo	60 a 100 VCV; livre PCV
FiO_2	Necessária para manter SpO_2 > 92% e PO_2 > 60 mmhg
Frequência respiratória	Baixa; 10-12 irpm
PEEP	Baixa; aproximadamente 5 cmH_2O, podendo ser aumentada em casos selecionados pelo efeito em abrir pequenas vias respiratórias
Hiperinsuflação refratária	Hipercapnia permissiva com PCO_2 até 80 mmhg e pH > 7,20

Capítulo 429

Broncoaspiração

Márcia de Moraes de Barros Cavalcante, Enrique Javier Montoya Rivera e Marcos Soares Tavares

Introdução

A aspiração de secreções da orofaringe ou gástrica para o trato respiratório inferior é um evento comum em pacientes criticamente enfermos, e pode levar a diferentes síndromes clínicas como: pneumonite química, pneumonia aspirativa e obstrução de vias respiratórias.

A broncoaspiração é a principal causa de pneumonia em unidade de terapia intensiva e é um dos principais fatores de risco para Síndrome do desconforto respiratória aguda (SDRA).[1,2]

A broncoaspiração ocorre com frequência nas vítimas de trauma ou pacientes de UTI com estado de consciência alterado (traumatismo craniano, álcool ou intoxicação por drogas ou acidente vascular cerebral). A aspiração do fluido gástrico com pH baixo e/ou partículas de material alimentar leva a uma pneumonite química inicial podendo complicar com uma pneumonia bacteriana posteriormente.[3–5]

A tarefa mais difícil para os médicos é diferenciar as duas apresentações mais comuns das síndromes aspirativas: a lesão pulmonar inflamatória e a pneumonia bacteriana por aspiração.

A real prevalência da broncoaspiração com repercussão pulmonar é de difícil estimativa uma vez que a maior parte dos eventos é silenciosa ou não testemunhada. A gravidade da lesão pulmonar após a aspiração gástrica varia de uma leve pneumonite subclínica até a insuficiência respiratória aguda, com significativa morbidade e mortalidade. Aspiração gástrica é uma das principais causas de SDRA.[3,4,6,7]

Fatores predisponentes

A aspiração é um evento frequentemente relatado em pacientes com nível alterado de consciência, como pacientes submetidos à anestesia geral,[8] residentes de casas de repouso,[9,10] trauma craniano e portadores de doenças neuromusculares.[11] Outro grupo de risco para aspiração é o de pacientes com disfunções gastrintestinais e de esôfago.[12] Os fatores de risco para broncoaspiração são:

- Depressão do nível de consciência
- Sedação
- Intoxicação por álcool
- Traumatismo cranioencefálico
- Encefalopatia
- Convulsões
- Reflexo de tosse prejudicada
- Presença de intubação traqueal ou sondas nasogástricas
- Paralisia bulbar
- Distúrbios gastrintestinais
- Transtorno da motilidade esofágica
- Refluxo gastresofágico
- Gastroparesia

- Obstrução intestinal/íleo
- Drogas
- Anticolinérgicos
- Agentes adrenérgicos
- Nitratos
- Inibidores da fosfodiesterase
- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Obesidade
- Trabalho.

Classificação

As três síndromes mais frequentemente vistas na prática clínica são pneumonite química, pneumonia aspirativa (infecção bacteriana) e obstrução das vias respiratórias. Embora possa haver sobreposição e, em algumas vezes, incapacidade de distinguir entre as síndromes, esta classificação é essencial para a compreensão dos efeitos causados pela broncoaspiração.[3]

Pneumonite química

A pneumonite química refere-se a aspiração de substâncias tóxicas para as vias respiratórias inferiores, independente de infecção bacteriana. O protótipo e o melhor exemplo clínico é a pneumonite química ocasionada pela aspiração de ácido gástrico.

O curso da síndrome é variável, mas as seguintes características clínicas devem levantar a possibilidade de pneumonite química:

- Início abrupto de dispneia
- Febre baixa
- Cianose
- Estertores crepitantes
- Hipoxemia
- Infiltrados na radiografia do tórax, envolvendo principalmente segmentos pulmonares posteriores.[13]

Tratamento

A abordagem terapêutica principal é o suporte respiratório.

Os pacientes com uma aspiração observada devem receber aspiração traqueal imediata para limpar fluidos e partículas que possam causar obstrução, O_2 suplementar deve ser iniciado, e o paciente deve ser corretamente posicionado para evitar novos eventos de aspiração.

A ventilação mecânica invasiva e o uso de estratégia ventilatória protetora (VC 6 a 8 mℓ/kg) são indicados em todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda ou rebaixamento de nível de consciência com impossibilidade de proteger vias respiratórias, o uso de VNI deve ser desencorajado.

Com base nos dados disponíveis, a administração de corticoides não é recomendada.[14]

Os agentes antimicrobianos embora não sejam necessariamente úteis, são comumente utilizados devido a impossibilidade de excluir infecção bacteriana em pacientes com aspiração, principalmente nos casos graves. No entanto o esquema ATB eventualmente iniciado deve ser reavaliado em 48 a 72 h de acordo com a evolução clínica e exames microbiológicos.

Pneumonia aspirativa

A lesão pulmonar induzida pela aspiração é um claro fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia.[15,16] As evidências disponíveis indicam que os agentes microbiológicos da pneumonia aspirativa não diferem da pneumonia hospitalar ou relacionada com a ventilação mecânica.[17] Uma vez que o diagnóstico de pneumonia

aspirativa é estabelecida, a administração precoce de antibióticos é fortemente recomendada.[18] As principais manifestações clínicas incluem leucocitose persistente, febre e infiltrado pulmonar em Rx de tórax 48 h após o evento de aspiração.

O tratamento antibiótico deve ser iniciado precocemente, de forma empírico e sempre com antimicrobianos de largo espectro.[19–21] A duração habitual da terapêutica para os casos não complicados por abscesso ou empiema é de 7 a 10 dias.[19,22]

Escolha do agente antimicrobiano

Em pacientes provenientes da comunidade sem outros fatores de risco para germes hospitalares a clindamicina deve ser utilizada como primeira escolha.

A amoxicilina-clavulanato, a combinação de metronidazol mais amoxicilina ou penicilina G são esquemas antibióticos de segunda linha que podem ser utilizados.

Nos casos de pneumonia hospitalar, os bacilos gram-negativos e S. aureus são mais importantes do que os anaeróbios, e o tratamento deve ser dirigido para estes microrganismos sem deixar de contemplar os últimos.[23] Os antibióticos utilizados como primeira escolha devem ser os carbapenêmicos ou a piperacilina-tazobactam. Caso não ocorra melhora clínica, o esquema deve ser ampliado para bactérias gram-positivas.

Aspiração de partículas sólidas | Obstrução mecânica

A gravidade da obstrução da via respiratória depende do tamanho do objeto aspirado e do calibre das vias respiratórias. Aspiração de corpo estranho é mais comum em crianças. Os objetos comumente recuperados das vias respiratórias inferiores são amendoins, outras partículas vegetais, materiais inorgânicos e dentes.[24–27]

As consequências clínicas dependem do grau de obstrução. Grandes objetos que se alojam na laringe ou traqueia causam insuficiência respiratória súbita, cianose e afonia levando rapidamente à morte se a obstrução não for imediatamente revertida.[28] O tratamento recomendado é a manobra de Heimlich (firme e rápida pressão aplicada à parte superior do abdome)

A aspiração de partículas menores provoca obstrução parcial das vias respiratórias. Esses pacientes geralmente apresentam uma tosse irritativa e atelectasia na radiografia de tórax.

Secundariamente, a infecção pulmonar pode ocorrer caso a partícula não seja retirada em poucos dias.[29,30]

A modalidade terapêutica principal é a remoção do corpo estranho, geralmente com broncoscopia.[31]

Capítulo 430

Hemoptise

Angelo Fernandez

Introdução

Hemoptise é o termo usado para definir a expectoração de sangue proveniente da via respiratória. Embora a definição pareça simples, o diagnóstico diferencial pode não ser evidente e inclui outras afecções, como hemorragia digestiva, epistaxe e hemorragias orais. Nessas situações, parte do sangue pode ser aspirada e eliminada pela via respiratória em um segundo momento, mimetizando o quadro clínico característico da hemoptise.

A hemoptise pode se apresentar de diversas formas, e o fator mais importante é a quantidade de sangue expectorada por intervalo de tempo. O sangramento de grande monta, caracterizado como *hemoptise maciça*, é um evento grave e que ameaça a vida. Os episódios menores, caracterizados por pequenas hemorragias, são denominados escarros hemoptoicos, ou simplesmente hemoptoicos, quando quantidades reduzidas de sangue são eliminadas junto com as secreções broncopulmonares na forma de laivos de sangue ou pequenos coágulos.

Os sangramentos agudos de grande monta ou as hemorragias menores, mas persistentes, são episódios potencialmente graves, pois podem levar à inundação da via respiratória e à morte por sufocação. Caracterizar um quadro como hemoptise maciça depende não somente do volume expectorado (existem vários cálculos, desde 100 mℓ/h até 600 mℓ em 24 h, mas é preciso ter em mente que a quantidade de sangue eliminada muitas vezes não reflete a gravidade do quadro), mas também do fluxo e da intensidade do sangramento, associados à deterioração progressiva da função respiratória. De qualquer forma, todos que vivenciaram o atendimento inicial de um sangramento respiratório sabem que poucas situações na emergência médica podem ser tão dramáticas quanto um episódio de hemoptise aguda de grandes proporções.[1,2]

Quadro clínico

Em geral, o sangramento pulmonar caracterizado como hemoptise maciça se manifesta associado a um episódio de tosse aguda, acompanhado de uma sensação de sufocação. Como a via respiratória responde ao estímulo com rapidez, assim que o sangue penetra e se espalha na luz de brônquios de calibre maior, desencadeia-se o reflexo da tosse. Essa tosse tenta eliminar a secreção e reabrir a luz brônquica. Se a hemorragia persistir, parte do sangue é eliminada e parte é aspirada para outros ramos da árvore brônquica, diminuindo a ventilação e aumentando o estímulo da tosse. A tosse progressivamente mais intensa e a consequente inundação da via respiratória reduzem a capacidade ventilatória, aumentando a agitação, a hipoxia e a hipercarbia. Como o volume intrínseco da grande via respiratória (representada pelos grandes brônquios até as divisões de 4ª ou 5ª ordem) é pequeno, o sangramento quase nunca é tão intenso a ponto de provocar distúrbios hemodinâmicos; mesmo assim, hemorragias agudas de volumes de 200 ou 300 mℓ eliminados em curto tempo podem ser potencialmente fatais.[3,4]

Na fase inicial do sangramento, o sangue eliminado costuma estar misturado a secreções broncopulmonares. Com a persistência da hemorragia, o paciente passa a eliminar sangue de aspecto arterial, vermelho vivo e espumoso. Coágulos podem estar presentes no material eliminado, em especial quando a hemorragia é persistente e de grande volume.

Considerações anatômicas

O sangue chega aos pulmões por duas vias: pelo sistema arterial pulmonar e pelas artérias brônquicas. O

primeiro responde por praticamente todo o débito cardíaco, em um regime de alto fluxo e baixa pressão, alimentando o leito capilar pulmonar e promovendo a hematose. Por outro lado, as artérias brônquicas, que são ramos diretos da aorta, acompanham e se ramificam extensamente na submucosa dos brônquios. Essas artérias possuem 1 a 2 mm de diâmetro na sua parte proximal e são responsáveis pela irrigação da via respiratória e estruturas adjacentes, estando submetidas ao regime de pressão arterial sistêmica. Existem inúmeras anastomoses entre o sistema brônquico e outros ramos arteriais mediastinais, esofágicos e, principalmente, intercostais. Apesar de serem responsáveis por uma pequena parcela do fluxo de sangue pulmonar, as artérias brônquicas respondem pela maioria das hemoptises. Qualquer processo que aumente a demanda de irrigação sistêmica (processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos das vias respiratórias) tenderá a incrementar a circulação brônquica local, multiplicando as interligações entre o sistema brônquico e as artérias intercostais. Em algumas situações, como ocorre nas bronquiectasias, as artérias brônquicas se tornam hiperplásicas e tortuosas, podendo desencadear hemoptises maciças.

Por isso, ao contrário do que se costuma imaginar, as artérias brônquicas são responsáveis pela maior parte dos sangramentos respiratórios, ao passo que hemoptises provenientes do sistema arterial pulmonar são muito mais raras.[5]

Etiologia e diagnóstico diferencial

As causas de hemoptise são muitas e o diagnóstico diferencial, sobretudo na fase aguda, pode exigir propedêutica sofisticada. Em quase todas essas situações, encontra-se um processo que provoca hipertrofia localizada de ramos das artérias brônquicas. As etiologias mais comuns estão descritas a seguir.

Doenças da via respiratória

Bronquite, bronquiectasias primárias ou secundárias, carcinoma broncogênico, tumores carcinoides ou metastáticos (rim, cólon, mama, entre outros) são causas comuns de hemoptise. Com a população de indivíduos imunocomprometidos em expansão, deve-se lembrar da possibilidade de neoplasias menos comuns como sarcoma de Kaposi, que também podem acometer a via respiratória e provocar sangramentos graves. Em mulheres jovens, lembrar a possibilidade de hemoptise catamenial, secundária à endometriose traqueobrônquica.[6]

Normalmente, essas afecções sangram quando há um episódio superposto como infecção, crise hipertensiva, distúrbio de coagulação ou trauma (acidental ou iatrogênico).

Doenças do parênquima pulmonar

Infecções específicas (tuberculose) lesam tanto o parênquima, formando cavernas, quanto os brônquios distais, causando bronquiectasias. Essas duas situações podem ser responsabilizadas por hemoptises de maior ou menor monta. No nosso meio, talvez essa seja a etiologia mais comum. Doenças fúngicas que podem acometer o parênquima, como aspergilose invasiva ou na forma de micetomas que contaminam cavidades pulmonares, também têm papel importante na gênese dos sangramentos. Infecções graves agudas como pneumonias necrosantes ou abscessos pulmonares também podem sangrar abundantemente, com a complicação de se sobrepor a uma hematose previamente prejudicada. Doenças inflamatórias ou autoimunes como síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener e pneumonite lúpica, entre outras, também apresentam risco de sangramento. Nesses casos, contudo, a hemorragia alveolar é mais comum, e o risco de hemoptise maciça é menos frequente.

Outras causas menos comuns

Doenças das grandes artérias

Aneurismas da aorta ou seus ramos podem romper para a árvore traqueobrônquica ou para o parênquima pulmonar, desencadeando sangramentos potencialmente fatais. Algumas vezes, a hemoptise pode ser a primeira manifestação da doença arterial, e o desconhecimento desse fato pode dificultar bastante o diagnóstico.

Doenças do sistema vascular pulmonar

Essas são as principais causas de hemoptises cuja origem é o sistema arterial pulmonar. O sangramento pode se originar de fístulas arteriovenosas intrapulmonares, que são entidades raras, mais frequentes em jovens.[7] A hipertensão venocapilar pulmonar secundária à doença valvar mitral é outra causa de sangramento, que, em condições especiais, pode causar hemorragias intensas. Hemoptises também podem seguir casos de tromboembolismo pulmonar, principalmente na fase aguda.

Trauma

Traumatismos pulmonares como ferimentos perfurantes, traumatismo pulmonar contuso, lacerações pulmonares, aspiração de corpos estranhos e trauma da grande via respiratória são causas comuns de hemoptise. A identificação correta do mecanismo do trauma pode facilitar a compreensão e o tratamento primário da lesão. Em situações especiais, deve-se lembrar da possibilidade de sangramentos secundários à inalação de cocaína.

Lesões iatrogênicas

Situação que vem aumentando de forma significativa, sobretudo no ambiente da unidade de terapia intensiva ou centros oncológicos.[8] As causas do trauma iatrogênico são várias: biopsias pulmonares por via transbrônquica ou percutânea e sangramento secundário a trauma de aspiração em pacientes intubados ou traqueostomizados são responsáveis por sangramentos de menor porte. Fístulas traqueo-inominadas em traqueostomias e lesões da artéria pulmonar secundárias a cateter de Swan-Ganz são situações potencialmente fatais e de difícil controle. Infelizmente, mesmo com toda a investigação possível, ainda hoje restam cerca de 10% dos casos de hemoptise em que a etiologia não é determinada, os quais são classificados como casos idiopáticos ou criptogênicos.

Avaliação inicial do paciente com hemoptise

Embora nem sempre seja possível obter dados fidedignos de um paciente apresentando hemoptise, a história clínica é sempre importante. Quando possível, os dados devem ser pesquisados com o próprio paciente ou com seus acompanhantes. Quantidade e aparência do sangue, episódios anteriores, antecedentes mórbidos e dor torácica são questões importantes que devem ser pesquisadas a fundo. Exames radiológicos anteriores devem ser revistos e comparados com os atuais. No paciente sem condições de informar, a condição clínica deve ser rapidamente avaliada. As atitudes terapêuticas iniciais devem visar preservar a ventilação. Quando o sangramento for abundante e persistente, as atitudes que objetivem isolar o foco do sangramento podem ser úteis para evitar a inundação de todo o parênquima pulmonar.

Métodos de suporte

Qualquer atitude diante de um paciente com hemorragia respiratória grave deve ser cautelosa, visando à manutenção de ventilação. Oxigênio suplementar está indicado na maioria das situações. Sedativos da tosse e sedativos sistêmicos devem ser indicados com muito critério, pois podem incrementar a aspiração. A posição de drenagem de decúbito pode facilitar a eliminação do sangue. Aspiração naso ou orotraqueal não costuma ter valor prático e pode piorar o quadro de agitação. Intubação orotraqueal e ventilação mecânica podem ser fundamentais, mas, em geral, exigem alguma forma de bloqueio brônquico para serem completamente efetivas. Traqueostomias quase nunca são benéficas e devem ser indicadas apenas em condições nas quais as outras alternativas não foram suficientes.

Exames radiológicos

A radiografia convencional normalmente é o exame inicial. Infiltrado pulmonar, atelectasia, massa, cavitação ou cisto localizado podem sinalizar o local do sangramento. A tomografia computadorizada tem um poder de definição muito superior, mas em condições de gravidade pode representar uma perda de tempo preciosa. Rever e comparar exames anteriores sempre pode trazer informações importantes.[9]

Broncoscopia

Embora o senso comum sugira que a broncoscopia seja um exame fundamental na avaliação inicial da hemoptise, na prática nem sempre a endoscopia respiratória é o exame adequado na fase aguda. É necessário lembrar que o broncoscópio flexível é um aparelho fino, com um canal de aspiração de, no máximo, 2 mm de diâmetro. É fácil imaginar a dificuldade de examinar a árvore brônquica de um paciente extremamente agitado, hipóxico e com grande quantidade de sangue e coágulos na árvore traqueobrônquica. É possível dizer que, se o foco de sangramento pode ser identificado pela broncoscopia flexível, a hemoptise não é maciça.[10] A manipulação pode piorar o quadro agudo e dificultar a ventilação, aumentando o risco de complicações. O momento de indicar a broncoscopia deve ser pesado de acordo com a evolução do sangramento e do quadro clínico, visando sobretudo à função respiratória. Na maioria das situações, os exames de imagem devem preceder a broncoscopia.[11]

Várias questões se impõem na decisão de indicar a broncoscopia na fase aguda:

- Qual o melhor momento para o exame?
- Que aparelho deve ser usado, o fibroscópio ou o broncoscópio rígido?
- Como ventilar durante o exame?
- Como bloquear o foco de sangramento?

A broncoscopia só ajudará a controlar uma hemoptise maciça em cerca de 30% dos casos, isso contando com pessoal treinado e, principalmente, material adequado, ou seja, se aparelhos flexíveis do tipo terapêutico, broncoscópios rígidos adequados e aspiradores potentes estiverem à disposição. A broncoscopia rígida, embora tecnicamente mais complexa, permite aspiração mais eficiente, ventilação simultânea e facilita a colocação de bloqueios brônquicos. Infelizmente, material rígido de boa qualidade não é facilmente disponível e os endoscopistas treinados para sua execução são relativamente raros. Guimarães, no nosso meio, advoga a broncoscopia rígida como primeira medida terapêutica nos sangramentos graves.[12] A ideia é aspirar o sangue de maneira adequada e lavar a via respiratória com soro gelado, visando promover vasoconstrição, o que levaria a uma redução do sangramento. Os resultados favoráveis dos seus relatos não são repetidos por outros investigadores, inclusive no nosso grupo.

Métodos de bloqueio

Na hemoptise maciça persistente, isolar o foco de sangramento pode ser uma medida salvadora. O uso criterioso de sondas de intubação de duplo lume permite isolar e ventilar cada pulmão de modo independente.[13] Bloqueios lobares podem ser feitos usando um cateter de Fogarty posicionado e insuflado no óstio do brônquio a ser isolado. Embora pareçam óbvios, esses procedimentos são de difícil execução, complexos e de alto risco. Exigem materiais sofisticados e só devem ser feitos por pessoas habilitadas em técnicas de ventilação e experientes no uso do broncoscópio rígido e flexível.

Arteriografia e embolização das artérias brônquicas

Com o desenvolvimento da radiologia intervencionista e do cateterismo vascular seletivo, este parece ser um método bastante eficaz para controlar o sangramento agudo. No nosso grupo, a tendência é indicar a arteriografia precocemente, antes mesmo do exame endoscópico, a não ser que as condições ventilatórias não permitam. Nos casos mais graves, nossa tendência é intubar com sondas de duplo lume, submeter os pacientes a ventilação independente, determinar se há lesões evidentes na radiografia simples e encaminhar o paciente para arteriografia seletiva e embolização. Os resultados imediatos do tratamento endovascular são expressivos e permitem compensar pacientes em estado crítico.[14,15] Aparentemente, os resultados a longo prazo não são tão satisfatórios, mas a embolização é um excelente método indicado como ponte para o tratamento cirúrgico definitivo.

Tratamento cirúrgico

A morbimortalidade das ressecções pulmonares na vigência do sangramento é muito grande. Além disso, a determinação do foco do sangramento pode ser bastante complexa. Dessa forma, a tendência atual é controlar o sangramento, melhorar as condições clínica, ventilatória e hemodinâmica e determinar a extensão real da lesão pulmonar que originou a hemorragia antes de indicar a terapia cirúrgica. A ordem dos procedimentos diagnósticos e

terapêuticos deve ser julgada de acordo com a evolução e gravidade do processo. A operação deve ser indicada quando:

- Há uma lesão brônquica ou parenquimatosa bem-definida
- O foco principal do sangramento foi localizado
- Existe risco de novo sangramento a curto prazo
- As condições ventilatórias são adequadas.

Considerações finais

Embora decisões rápidas possam ser fundamentais, é preciso lembrar sempre que atitudes intempestivas ou julgamentos precipitados podem agravar o problema e dificultar o tratamento definitivo. Além disso, a grande maioria das hemoptises são autolimitadas e, muitas vezes, a principal atitude é manter as condições vitais até que as condições ideais sejam atingidas e a terapia mais adequada possa ser indicada. Embora haja uma tendência a considerar a broncoscopia e a cirurgia como atitudes terapêuticas na urgência, a experiência demonstrou que as técnicas de radiologia vascular intervencionista apresentam um resultado mais seguro e mais duradouro, servindo como ponte de proteção antes do tratamento cirúrgico definitivo.

Capítulo 431

O Politraumatizado em Terapia Intensiva

Alberto Bitran, Renato Sérgio Poggetti e Almerindo Lourenço de Souza Jr.

Introdução

De acordo com os últimos dados da OMS e do CDC, morrem mais de 9 pessoas por minuto no mundo por trauma ou violência e o peso econômico do trauma é ainda mais significativo, representando cerca de 12% do custo das doenças no mundo.

As colisões automobilísticas sozinhas causam mais de 1 milhão de mortes por ano e estima-se que causem de 20 a 50 milhões de lesões significativas e são a principal causa de morte por trauma no mundo.

O trauma é também a principal causa de morte entre pessoas de 1 a 44 anos de idade nos países desenvolvidos e também no Brasil.

Calcula-se que os custos globais relacionados com o trauma excedam 500 bilhões de dólares por ano e mais elevados ainda se considerarmos salários perdidos, custos dos seguros e indenizações, danos patrimoniais, encargos trabalhistas e perdas indiretas por acidente de trabalho.

Muitas doenças receberam ou recebem muita atenção e investimentos dos órgãos competentes, veja o exemplo atual da AIDS, oncologia e da erradicação de algumas doenças como a varíola, mas em relação ao trauma há ainda muita coisa a se fazer e, principalmente no Brasil, a atenção dada a esta doença grave, de grande impacto social, econômico e para a saúde pública, obviamente, está muito aquém do necessário.

A implantação e difusão do programa ATLS a partir de 1980, veio melhorar o atendimento do paciente traumatizado.

Descrita pela primeira vez em 1982 a distribuição trimodal das mortes mostra que a morte relacionada com o trauma ocorre em três períodos ou picos:

- O primeiro pico ocorre nos primeiros segundos e minutos após o trauma. Durante este período as mortes resultam de lesões muito graves (ruptura cardíaca, de grandes vasos, cerebrais, apneia por lesão medular alta). Bem poucos desses pacientes podem ser salvos e só medidas de prevenção podem diminuir significativamente as mortes nesta fase
- O segundo pico ocorre dentro de minutos a várias horas após o trauma. As mortes que ocorrem neste período são geralmente em decorrência, por exemplo, de hematoma subdural ou extradural, hemopneumotórax, lesões de vísceras maciças abdominais, fraturas pélvicas e/ou múltiplas lesões associadas à perda significativa de sangue. A hora ouro do atendimento pós-trauma é caracterizada pela necessidade de avaliação e reanimação rápidas, que são as bases fundamentais do ATLS (Advanced Trauma Life Support – Suporte Avançado da Vida no Trauma)
- O terceiro pico, que ocorre vários dias ou semanas após o insulto inicial e é devido mais frequentemente à sepse e à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Essas mortes ocorrem principalmente nas UTIs.

Melhorar o atendimento às vítimas de trauma requer também investimento em pessoas, com o intuito de aprimorar a qualificação da equipe multiprofissional que atende este paciente, que tem características singulares, e em suporte tecnológico para diagnóstico e tratamento de lesões. Isto é essencial.

Atenção direta, cuidadosa, muitas vezes agressiva na recuperação das funções fisiológicas do paciente traumatizado irá, dentre outras coisas, protegê-lo de complicações e/ou eventos adversos e diagnosticar em tempo lesões que possam passar desapercebidas, em uma primeira avaliação.

A seguir mostraremos os principais tópicos no atendimento a estes pacientes dentro da unidade de terapia intensiva.

Trauma cranioencefálico (TCE)

Com base no entendimento da fisiologia e fisiopatologia do sistema nervoso central, uma série de medidas introduzidas e aperfeiçoadas a partir da década de 60, como o monitoramento da PIC (pressão intracraniana), utilização de padronização da gravidade pela escala de coma de Glasgow (ECG) e o advento da tomografia computadorizada de crânio, melhoraram os cuidados à vítima de TCE. Aproximadamente 75% dos pacientes com TCE que recebem cuidados médicos são classificados como leve (ECG de 13 a 15), 15% como moderados (ECG de 9 a 12) e 10% como graves (ECG 3 a 9), estes dois últimos sempre requerem hospitalização inicialmente dentro de uma UTI ou Semi-intensiva, enquanto os casos de TCE leve, na maioria das vezes, não requerem, mas vale ressaltar que cerca de 3% dos paciente com TCE leve evoluem com piora neurológica, que podem levar à disfunção grave, caso não sejam percebidas rapidamente.

Nos EUA, em levantamento recente, estima-se a ocorrência de 1.700.000 TCE anualmente com 275.000 hospitalizações e 52.000 mortes.

As vítimas sobreviventes de TCE, principalmente os casos de TCE moderado e grave, frequentemente apresentam danos neurofisiológicos que resultam em um certo grau de invalidez, comprometendo o trabalho e as atividades sociais.

Nos EUA, anualmente, cerca de 80.000 a 90.000 pessoas sofrem algum tipo de invalidez de longa duração como consequência de um TCE. Na Dinamarca, por exemplo, cerca de 300 para cada 1 milhão de habitantes sofrem TCE moderado ou grave anualmente, sendo que mais de um terço dessas vítimas requerem reabilitação. Portanto, um pequena redução na mortalidade e, principalmente, na morbidade resultante de TCE teria significativo impacto na saúde pública.

O neurointensivismo sofreu um importante avanço também a partir da introdução do conceito da lesão cerebral secundária, definida como uma cascata de mecanismos de lesão celular que começam no momento inicial do trauma e continuam por horas ou dias. Estes mecanismos incluem: Excitotoxicidade mediada por neurotransmissor (elevação de níveis de glutamato e radicais livres), alterações eletrolíticas, disfunção mitocondrial, cascata inflamatória, apoptose e isquemia secundária a vasospasmo, oclusão microvascular focal e dano vascular.

O objetivo principal do tratamento na UTI dos paciente com TCE visa prevenir ou minimizar a lesão cerebral secundária e seus efeitos deletérios, através principalmente do fornecimento de oxigenação adequada para o tecido cerebral. A abordagem inicial deve ser otimizada rapidamente e, muitas vezes, requer a presença de um neurocirurgião, seja, por exemplo, para drenagem de coleções sanguíneas em expansão levando à hipertensão intracraniana (HIC) ou colocação de cateter para monitoramento contínuo da PIC (pressão intracraniana).

Como a principal causa da lesão cerebral secundária, direta ou indiretamente, é um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio nas células do Sistema Nervoso Central (SNC), as principais medidas adotadas visam aumentar a oferta e/ou diminuir o consumo de oxigênio pelo SNC.

A abordagem inicial, que serve também para todas as vítimas de trauma, consistente em tratar e interromper fontes de sangramentos ativos significativos, estabelecer volemia adequada através de expansão com cristaloides (no caso do TCE dá-se preferência por SF0,9% ou solução hipertônica de Na), além de plasma fresco e concentrado de hemácias, quando se faz necessário, principalmente naqueles pacientes que apresentam grandes perdas sanguíneas/choque hemorrágico. Nos pacientes com TCE grave, não se recomenda reanimação volêmica com Albumina, pois há estudos, o mais conhecido é o SAFE, mostrando aumento de mortalidade no grupo de paciente que receberam Albumina.

Preconiza-se inicialmente uma PAm (Pressão Arterial média) > 70 mmHg, que deve ser atingida rapidamente e, muitas vezes, para isto, é necessário o uso de drogas vasoativas, sendo que a principalmente escolha recai sobre a Norepinefrina (Norepinefrina).

Todos os pacientes com TCE grave e naqueles com TCE moderado, cujas alterações tomográficas iniciais presumem grande possibilidade de aumento de PIC nas horas a seguir ou que estejam sobre efeito de drogas depressoras do SNC, por exemplo, para melhor sincronismo com o ventilador mecânico em casos de insuficiência respiratória grave por contusão pulmonar, torna-se importante a passagem de um cateter para monitoramento contínua da PIC. Este cateter pode ser colocado intraventricular o que permite a drenagem de liquor e, com isto, permitindo a redução da PIC.

Uma vez tendo o valor da PIC contínua, a Pressão de Perfusão Cerebral (PPC) que é a diferença entre a PAm e

a PIC, deve ser mantida acima de 65 mmHg (normalmente entre 65 e 90 mmHg). A otimização da PPC pode ser mais bem obtida com o uso do Doppler Transcraniano, através do qual se consegue, à beira do leito, avaliar com qual nível de PPC se perfunde mais adequadamente os hemisférios cerebrais, evitando regime de oligoemia (hipoperfusão) ou hiperemia (hiperperfusão), ambas deletérias. A PIC deve ser mantida abaixo de 20 mmHg.

Durante a colocação de um cateter que monitora a PIC, o neurocirurgião pode também instalar um cateter de oximetria, que deve ser colocado no parênquima cerebral, em área de penumbra (área de edema, que é a área mais crítica com chance de recuperação) ao redor de uma lesão mais crítica (contusão, por exemplo) que monitora a Pti02, que indica o nível de oxigenação naquela área, onde a hipoxemia causaria dano definitivo. A PTi02 deve ser mantida sempre acima de 15 mmHg, mas pacientes que mantém acima de 25 mmHg têm melhor evolução.

Uma arma que pode ser muito útil na otimização da prevenção da lesão secundária é o uso da microdiálise cerebral, na qual uma solução é colocada no cérebro através de um cateter. Este material seria recolhido para análise após cerca de 2 h, em que se mediria níveis de alguns produtos importantes na avaliação da eficácia do tratamento, tais como glutamato, lactato e relação lactato/piruvato. É ainda muito pouco utilizada no Brasil.

Outra medida para manter oxigenação adequada, preconiza-se uma Pa02 > 80 mmHg ou Sat02 > 95%, lembrando que todos os pacientes com TCE grave devem estar intubados e mantidos em ventilação mecânica. A paC02 deve ser mantida em torno de 35 mmHg, só se hiperventila (paC02 < 30 mmHg) por curtos períodos para casos de PIC que persiste elevada, após uso de outras medidas habituais (p. ex., *bolus* NaCl 20% e/ou sedação e/ou Manitol), enquanto se aguarda que outras medidas sejam tomadas, por exemplo, a drenagem de um Hematoma Subdural (HSD) em expansão. O nível de paC02 exerce importante efeito sobre a dinâmica circulatória cerebral, sendo que nível de paC02 abaixo de 20 mmHg pode reduzir o fluxo sanguíneo cerebral pela metade e dobrar quando paC02 acima de 50 mmHg.

Outras medidas não cirúrgicas para controle da PIC e de neuroproteção são:

- **Cabeceira elevada a 30°.** Melhor relação entre retorno venoso e fluxo arterial cerebral. Deve-se também manter cabeça centralizada e o pescoço em posição neutra.
- **Controle glicêmico.** Ideal é que se mantenha a glicemia entre 80 e 150 mg/dℓ. A hiperglicemia exacerba a cascata inflamatória que ocorre em consequência do TCE, aumenta o lactato e diminui pH sanguíneo e liquórico, acentuando o dano cerebral. Importante ressaltar que oscilações significativas dos níveis glicêmicos são tão deletérios quanto a hiperglicemia.
- **Natremia/Terapia osmótica.** Recomenda-se natremia nℓ, porém nos pacientes com TCE grave e/ou com sinais de HIC a recomendação é manter níveis de natremia entre 146 e 150 mEq/ℓ, tolerando natremia de até 155 mEq/ℓ em algumas situações especiais, pois reduz o conteúdo cerebral de àgua, tem efeito inibitório/modulador sobre a cascata inflamatória e diminui a PIC. Pode ser feito em *bolus* (normalmente para redução imediata da PIC) ou em infusão contínua de solução de Na de 3% a 23,4%. Outra base da terapia osmótica é o uso de Manitol a 20%, que deve ser usado apenas em situações de PIC elevada (> 20 mmHg), na dose de 1,0 g/Kg infundido rapidamente. Não se deve usar Manitol em pacientes hipotensos ou hipovolêmicos.
- **Temperatura corporal/central.** Deve-se manter os pacientes eutérmicos, porém alguns pacientes com TCE grave se beneficiam da hipotermia moderada, chamada medida de segunda linha, usada quando as medidas de primeira linha (sedação/analgesia com Propofol e/ou Dormonid e/ou Fentanila com EEG mostrando surto-supressão, além de eutermia, euglicemia, eutranemia ou leve hipernatremia) não conseguem manter a PIC na meta. Mantém-se a temperatura central (controlada com termômetro retal ou esofágico) entre 32 e 34°C, com isto, reduzindo o consumo de oxigênio pelas células neuronais, a liberação de substâncias inflamatórias e pró-inflamatórias (cascata inflamatória) e a PIC. A hipotermia pode causar poliúria, hipernatremia e hipopotassemia. Quando for indicada a suspensão da hipotermia, o reaquecimento deve ser gradual, aumento da temperatura central em 1C a cada 2 h, monitorando a PIC.
- **Uso de drogas antiepilépticas.** Assunto ainda controverso, porque também os anticonvulsivantes podem retardar a recuperação cerebral. A ocorrência de epilepsia causa dano cerebral, levando à lesão cerebral secundária. Recomenda-se o uso profilático do Hidantal ou Ácido Valproico, durante a primeira semana do TCE nos seguintes casos: nos TCE quando ocorrem fratura com afundamento de crânio e presença contusões/hematomas intracranianos (alto risco de epilepsia pós-traumática), nos pacientes em coma e com TCE grave. Deve-se realizar um EEG (eletroencefalograma) ou vídeoEEG logo que possível nos pacientes em coma (também induzidos) ou que apresentam oscilações inexplicadas do nível de consciência e um vídeo-EEG durante a redução progressiva da sedação (desmame). De 15 a 25% dos pacientes em coma e TCE grave apresentam síndrome epiléptica não

convulsiva, que são diagnosticadas pelo EEG. A terapia anticonvulsivante após a primeira semana só está indicada nos pacientes que apresentaram convulsão ou crise documentada pelo EEG.

▸ **Balanço hídrico (BH)/Volemia.** Preconiza-se a euvolemia e, a partir daí, tentar manter BH próximo de zero. Recomenda-se o monitoramento da PVC mantendo-a de 8 a 12 mmHg naqueles pacientes em ventilação espontânea e 12 a 16 mmHg naqueles em ventilação mecânica; Outros parâmetros importantes, que podem ser monitorados para ajudar na otimização da perfusão tecidual sistêmica são o lactato arterial, saturação venosa central de 02 (SVc02) e taxa de extração de 02 (ER02).

▸ **Nível de hemoglobina.** Outro assunto controverso. De um modo geral, transfusões de concentrado de hemácias têm sua indicação quando esta está abaixo de 7,0 g/dℓ; porém, nos casos de TCE grave, há uma tendência atual de manter Hb > 9,0 g/dℓ.

▸ **Sedação.** É usada normalmente em infusão contínua em pacientes com hipertensão intracraniana/TCE grave com o intuito de reduzir a PIC, reduzindo a demanda metabólica, ajustar o sincronismo do paciente com o ventilador mecânico, diminuir a resposta simpática que é gravemente elevada em algumas situações como na Lesão Axional Difusa (LAD) grave. A sedação deve ser otimizada de modo a não causar transtornos hemodinâmicos significativos, que levam à diminuição da perfusão cerebral, gerando isquemia. Neste caso, a realização de um EEG (deve mostrar um traçado de surto-supressão) ou colocação de um BIS (manter valor em torno de 30), ajuda na otimização da sedação. Como opções de medicamentos temos:

- Propofol: atualmente preferido pela maior parte das UTIs, pois é rapidamente metabolizada, permitindo avaliações neurológicas intermitentes, menor indutora de delirium que os BZD (benzodiazepínicos), diminui a PIC e tem efeito neuroprotetor. A dose não deve ultrapassar 4 mg/kg/h em consequência do risco da ocorrência da grave síndrome da infusão do Propofol, de alta mortalidade. Durante o uso do Propofol deve-se monitorar o lactato, CPK, Mioglobina e ECG
- Midazolam: normalmente de segunda escolha, sendo que algumas vezes é usada em associação com o Propofol, para que a infusão deste não ultrapasse os 4 mg/kg/h
- Fentanila: os pacientes traumatizados têm lesões que frequentemente causam dor, por isso uso de analgésicos potentes se faz necessário. Neste caso, o Fentanila é a melhor indicação, pois promove menor risco de hipotensão, tem efeito mais potente e tempo de ação mais curto que a morfina. Também melhora o sincronismo com o ventilador. Atenção que altas doses de opioide em *bolus* podem gerar aumento transitório da PIC
- Barbitúrico: indicado como medida de terceira linha, quando as medidas anteriores não atingem o efeito desejado no controle da PIC. O fármaco preconizado é o Thiopental ou Pentobarbital. Faz-se uma dose de ataque de 5 a 20 mg/Kg e infusão contínua de 1 a 4 mg/kg/h, de preferência monitorando com ECG: a meta a atingir é também um traçado de surto-supressão. Os barbitúricos não devem ser usados em pacientes hipotensos e deve-se monitorar rigorosamente os níveis de potássio sérico, durante a infusão e nas primeiras 24 h após sua suspensão.

Terapia hemostática

Alguns pacientes com TCE fazem uso de anticoagulante e/ou antiagregante plaquetários e um terço dos pacientes com TCE grave apresentam coagulopatia, que podem desencadear ou acentuar sangramentos, levando ao aumento da PIC. O objetivo é manter INR < 1,4, plaquetometria > 75.000. Ainda é controverso a transfusão de fatores de coagulação e plaquetas (também para aqueles que usam antiagregantes), se não há evidências clínicas de discrasia sanguínea. Neste caso, a realização de um tromboelastograma pode ajudar na tomada de decisão.

Quando a abordagem neurocirúrgica, tais como drenagem de hematoma extra e/ou subdural, de sangue e tecido desvitalizados nas áreas de contusões, associada a medidas clínicas para controle da PIC não surte o efeito desejado, está indicada a craniectomia descompressiva.

Tomografia computadorizada (TC) de crânio inicial deve ser feita em todos os pacientes com TCE moderado e grave e nos pacientes com TCE leve nas seguintes condições: Escala de Coma de Glasgow < 15 até duas horas após o trauma, fratura exposta ou com afundamento, qualquer sinal de fratura de base de crânio, mais que 2 episódios de vômitos, perda de consciência por mais que 5 min, amnésia anterógrada por mais que 30 min e quando o mecanismo de trauma envolve alta energia (atropelamento por veículo automotor, ejeção de veículo automotor, por exemplo). TC de crânio de controle deve ser realizada entre 12 e 24 h da TC inicial nos pacientes com TCE grave, no TCE moderado antes da alta e em todos os casos sempre que houver piora neurológica e após cada intervenção neurocirúrgica.

Importante também investigar a presença de lesões vasculares cervicais que são potencialmente graves, necessitando de diagnóstico precoce. Portanto, em algumas situações, a realização de ângio-TC cervical se faz necessária logo que possível.

Critérios para solicitação de ângio-TC cervical: hematoma cervical em expansão, fraturas Lefort II e III, presença de sinal localizatório com TC-crânio nℓ, fratura de vértebras cervicais, principalmente se acometer o processo transverso, epistaxe volumosa, sopro ou frêmito cervical, presença do sinal de Horner, sinal do cinto de segurança na região supraclavicular, dor cervical com mecanismo de trauma relacionado com desaceleração e paciente com GCS < 9.

Uma dica importante: os pacientes com sinais de fratura de base crânio (sinal de Battle, olhos de guaxinim, otorreia ou rinorreia de liquor e hemotímpano) não devem receber sonda através da via nasal.

Os pacientes com TCE grave têm risco aumentado para pneumonia associada à ventilação mecânica, úlceras de pressão e úlceras pépticas de estresse, portanto medidas de profilaxia devem ser adotadas, pois estas complicações comprometem a recuperação dos pacientes.

Trauma vertebromedular

Pacientes com trauma múltiplo, com ou sem déficit neurológico, devem ser considerados como potenciais candidatos a lesão espinal e devem ser assim tratados até que uma investigação pormenorizada a afaste. Portanto, estes pacientes devem ser mantidos com colar cervical e mobilizados com cuidado, em monobloco.

Dos pacientes com TCE grave, cerca de 30% têm lesão na coluna vertebral, e a coluna deve permanecer imobilizada até sua completa avaliação.

Cerca de 55% das lesões traumáticas da coluna ocorrem na região cervical, 15% na região torácica, 15% na transição toracolombar e 15% na região lombossacra. Aproximadamente 10% dos pacientes vítimas de fratura na coluna cervical apresentam uma segunda fratura, não contígua, na coluna vertebral.

As equipes que atendem estes pacientes devem estar sempre atentos, pois cerca de 5% dos pacientes com lesão de coluna passam a ter manifestações neurológicas apenas após à admissão hospitalar.

No que tange à terapia intensiva, alguns aspectos são mais importantes e serão abordados a seguir.

- **Choque medular.** Refere-se à atonia ou hipotonia muscular e à perda de reflexos notada após a lesão medular, podendo não haver lesão estrutural, anatômica grave, de modo que esta alteração pode-se reverter.
- **Choque neurogênico.** Ocorre nos pacientes com lesão acima de T5, resultando em lesão das vias descendentes do sistema simpático da medula espinal, ocasionando perda do tônus simpático e da inervação simpática do coração. Estes pacientes normalmente apresentam hipotensão por vasodilatação periférica e bradicardia, ou pelo menos, não apresentam taquicardia como resposta à hipotensão. A reanimação hemodinâmica deve sempre começar com expansão volêmica com cerca de 20 a 30 mℓ/Kg de cristaloide, o que é suficiente para reestabelecer a volemia destes pacientes, se não houver lesões associadas que gerem perda de volemia/sangue, porém frequentemente há necessidade de uso de drogas vasoativas (Norepinefrina, preferencialmente, ou Dopamina) para reestabelecer níveis adequados de pressão arterial (PA).
- **Transtornos respiratórios/ventilatórios.** Pacientes com lesão medular abaixo de C4 não costumam apresentar insuficiência respiratória na admissão, pois mantêm alguma função diafragmática, que associada à musculatura acessória, são capazes de promover ventilação adequada. Mas atenção cuidadosa deve-se prestar a estes pacientes, pois podem evoluir com fadiga muscular, que é mais precoce no paciente idoso e/ou cardiopata grave e/ou desnutridos. As lesões entre C3 e C5 podem comprometer as raízes do nervo frênico e gerar paralisia completa ou parcial do diafragma bilateralmente, que associada à paralisia da musculatura intercostal, podem tornar impossível uma ventilação adequada, sendo necessária a intubação traqueal e ventilação mecânica. O importante é que a intubação traqueal não seja retardada e um parâmetro importante que pode guiar a indicação de intubação é a medida da PI (pressão inspiratória) máxima: se < 30 cmH20, o paciente deve ser intubado. O desmame da ventilação mecânica nestes pacientes costuma ser possível entre a segunda e a terceira semanas pós-trauma, sendo controversa a realização da traqueostomia neste período. Uma opção para os pacientes com paralisia diafragmática, para facilitar o desmame da ventilação é o uso da eletroestimulação diafragmática (marca-passo diafragmático), mas de alto custo e com resultados ainda discutíveis.
- **Lesões contusas das artérias carótidas e vertebrais.** As indicações para investigação são amplas, mas

3 são os principais no trauma cervical. Fraturas de C1-C3, fraturas cervicais com subluxação e fraturas envolvendo o processo transverso, que podem levar a grave comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral. O tratamento consiste em anticoagulação, uso de antiagregante plaquetário e/ou correção endovascular com colocação de endoprótese (Stent), deste que não haja contraindicações.

▸ **Prevenção tromboembolismo venoso (TEV).** Os pacientes com trauma raquimedular, principalmente os tetraplégicos, tem alto risco para desenvolver TEV e para estes pacientes tem estudos que recomendam o uso de profilaxia dupla, química e mecânica.

▸ **Retenção urinária.** Situação frequente nos pacientes com lesão medular, o uso de sonda vesical de alívio intermitente 4 a 6 vezes/dia ou cistostomia são indicadas por estarem relacionadas com menor ocorrência de infecção urinária.

▸ **Trânsito gastrintestinal.** Uso de procinético e laxantes normalmente são necessários, pois estes pacientes têm tendência a constipação intestinal e até gastroparesia.

▸ **Úlcera de pressão.** A dificuldade ou incapacidade de se movimentar espontaneamente tornam estes pacientes com alto risco para desenvolveram úlceras de pressão, logo medidas de proteção como manter condição nutricional e hidratação da pele adequadas, fisioterapia motora, mudança frequente de decúbito, uso de colchão e cama adequadas (hoje há camas que promovem alteração no decúbito do paciente, sem necessidade do uso da equipe assistencial), tornam-se essenciais.

Pacientes com trauma vertebromedular que apresentam anestesia ou hipoestesia em alguma região do corpo, pode ter lesão grave de difícil diagnóstico acometendo esta região, de modo que atenção especial deve ser dada para detecção de lesões, através de um exame minucioso (físico e de imagem) e valorizando o mecanismo de trauma. Um exemplo é um paciente tetraplégico, cujo diagnóstico de lesão abdominal grave é difícil, porque dor, que seria o primeiro sinal de alerta, está abolida.

Trauma torácico

O trauma torácico é uma causa importante de morte no trauma. Cerca de 80% das mortes decorrentes de trauma torácico, acontecem na primeira hora após o trauma.

A maior parte do tratamento das lesões decorrentes de um trauma torácico são de natureza conservadora, clínica. Apenas 10% dos traumatismos fechados do tórax e 15 a 30% das lesões penetrantes requerem tratamento cirúrgico.

Algumas das lesões torácicas são de difícil diagnóstico, muitas vezes não detectadas na primeira fase do tratamento, no serviço de emergência, por motivos variados, portanto não podem passar despercebidas pelo intensivista, sob pena para o paciente de graves consequências. Neste sentido, o mecanismo de trauma deve ser muito valorizado, para se suspeitar de potenciais lesões.

As lesões torácicas podem ser agravadas por lesões iatrogênicas, como, por exemplo, um pneumotórax hipertensivo na tentativa de passagem de intracath, portanto, procedimentos invasivos que envolvem riscos significativos devem ser feitos por profissional bem qualificado.

Hipoxia, hipercapnia e acidose são resultados frequentes do trauma torácico, logo medidas devem ser tomadas de maneira rápida para diagnóstico e tratamento das lesões e suas consequências.

Há lesões torácicas que requerem diagnóstico rápido, que devem ser diagnosticadas pela equipe da emergência/PS na avaliação primária, pois ameaçam a vida. São elas: Pneumotórax hipertensivo, hemotórax maciço, tórax instável com contusão pulmonar, pneumotórax aberto e o tamponamento cardíaco.

Outras lesões torácicas normalmente são investigadas na avaliação secundária, que, com frequência, no traumatizado grave principalmente, é feita na unidade de terapia intensiva e são denominadas como lesões potencialmente fatais, como:

- Pneumotórax simples: algumas vezes somente diagnosticado através de TC-Tórax, quando não se opta por drenagem torácica, deve-se manter observação rigorosa sobre o padrão respiratório e Satp02 (Saturação periférica de 02), pois ele pode se expandir e tornar-se até um pneumotórax hipertensivo, que deve ser tratado imediatamente. O pneumotórax simples também deve ser drenado nas situações em que o paciente deverá ser submetido à ventilação com pressão positiva
- Hemotórax: todo hemotórax cuja imagem aparece em Rx-Tórax, deve ser drenado, pois não drenando pode evoluir com encarceramento pulmonar, necessitando, então, de pleuroscopia higiênica e, às vezes, de decorticação

pulmonar. Uma vez drenado o hemitórax simples, se o débito do dreno for mais de 200 mℓ/h por 4 h, se houver necessidade de transfusões repetidas ao longo dos dias e a origem de perdas sanguíneas for somente o tórax, indica-se toracotomia

- Contusão pulmonar: a mais comum das lesões potencialmente fatais, associadas à fratura de costelas. Recomenda-se a intubação traqueal, quando, na primeira hora, o paciente apresenta Satp02 < 90% e pa02 < 65 mmHg, em ar ambiente. Analgesia eficaz na qual o uso de PCA epidural é uma boa opção, e uso adequado de BiPAP pode evitar uma intubação, porém pacientes idosos, desnutridos, cardiopatas, portadores de DPOC e de insuficiência renal devem receber atenção especial, pois desenvolvem estafa muscular mais rapidamente. Recomenda-se que estes pacientes não façam balanço hídrico positivo, pois frequentemente está associada à piora da função respiratória. Risco de complicação infecciosa pulmonar está aumentada nestes pacientes, portanto, medidas que minimizem este tipo de ocorrência devem ser adotadas, como fisioterapia respiratória ajustada às necessidades do pacientes, profilaxia de broncoaspiração e de pneumonia associada à ventilação mecânica
- Lesão da árvore brônquica: no trauma fechado a maioria destas lesões ocorrem 2 a 3 cm da carina e apresentam alto índice de mortalidade, frequentemente devido a lesões associadas. O paciente com lesão traqueobrônquica frequentemente apresenta hemoptise, enfisema de subcutâneo ou pneumotórax. A expansão pulmonar incompleta após drenagem torácica e/ou fístula broncopleural persistente, sugerem lesão da árvore brônquica, que é confirmada através de broncoscopia e o tratamento normalmente é cirúrgico
- Contusão miocárdica: pode resultar em disfunção cardíaca, ruptura de câmaras cardíacas, que leva ao tamponamento cardíaco (necessita de drenagem pericárdica imediata, seguida de toracotomia), dissecção ou trombose de coronárias e/ou laceração valvar. Clinicamente, se pode manifestar com hipotensão (choque cardiogênico), insuficiência respiratória, alterações eletrocardiográficas das mais variadas, sendo mais comum as extrassístoles ventriculares multifocais (mais graves durante as primeiras 24 h), taquicardia sinusal inexplicada, fibrilação atrial, bloqueio de ramo direito e alteração segmento ST.

A realização de ecocardiograma e a dosagem de troponina ajudam a diagnosticar a contusão miocárdica e algumas de suas complicações, porém, ao contrário do infarto agudo do miocárdio, o nível da troponina não está relacionado com a gravidade

- Ruptura traumática da aorta: relacionada com um mecanismo de trauma onde há desaceleração significativa, como queda de altura acima de 6 m, colisão de veículo automotor com anteparo fixo em alta velocidade. O intensivista deve suspeitar desta lesão baseado também na presença das seguintes alterações no Rx-Tórax: Alargamento mediastino (normalmente > 8 cm), obliteração do cajado aórtico, desvio de traqueia para direita, rebaixamento brônquio fonte principal esquerdo, elevação brônquio fonte direito, apagamento da janela da artéria pulmonar, desvio esôfago (sonda nasogástrica) para direita, alargamento da faixa paratraqueal, presença de derrame extrapleural apical e hemotórax à esquerda. Fraturas de escápula, clavícula, esterno, primeiro a terceiro arcos costais sugerem trauma de alta energia e alto risco para lesões de grande vasos mediastinais. De 1 a 13% dos pacientes com lesões de grandes vasos não apresentam anormalidades ao Rx de Tórax, por isto, conhecer o mecanismo de trauma é importante. O diagnóstico é confirmado através de angiotomografia do tórax ou aortografia, e o tratamento é cirúrgico ou colocação de endoprótese
- Ruptura diafragmática: normalmente acontece à esquerda, mas é mais grave quando acontece a D, em virtude de estar associada a trauma hepático grave
- Alterações Rx-tórax: elevação cúpula diafragmática, borramento silhueta diafragmática, seio costofrênico de difícil caracterização, imagem loculada de ar no tórax. Na suspeita, pode-se confirmar o diagnóstico com a passagem de uma SNG, injetar contraste por ela e fazer um Rx-Tórax, que mostra a presença da SNG e estômago intratorácico ou então de uma tomografia computadorizada do tórax. Uma drenagem inadvertida do tórax, nesta situação, implicada em risco de lesão víscera abdominal oca e/ou maciça, agravando o quadro
- Ruptura esofágica por trauma fechado: de difícil diagnóstico, rara, porém e se não for diagnosticada em tempo hábil, frequentemente evoluiu com sepse grave/choque séptico por mediastinite e/ou empiema pleural. O mecanismo de trauma é um dado importante na suspeita e decorre, normalmente, de um forte impacto na região epigástrica ou esternal inferior. Rx de tórax mostrando presença de derrame pleural ou pneumotórax à esquerda, sem fraturas de costela associadas, e/ou pneumomediastino sugerem lesão de esôfago.

Dicas

- Como já foi dito, fraturas de clavícula, escápula, esterno e/ou do primeiro – terceiro arcos costais indicam trauma de alta energia e podem estar associados a lesões de grandes vasos, de coluna, pescoço, cabeça e pulmão
- Fraturas do quarto ao nono arcos costais estão mais relacionados com o tórax instável e contusão pulmonar
- Fraturas do décimo ao décimo segundo arcos costais estão relacionados com trauma esplênico, hepático e ou renal.

Trauma abdominal e pélvico

Lesões abdominais e pélvicas não diagnosticadas continuam sendo uma causa importante de morte evitável no trauma e, muitas vezes, a avaliação do abdome é prejudicada por outros fatores, como intoxicação por drogas, lesões cerebrais, lesões da medula vertebral e danos em estruturas adjacentes como fraturas de arcos costais inferiores. Volumes significativos de sangue podem estar presentes na cavidade abdominal sem aumento significativo do volume abdominal e sem sinais evidentes de irritação peritoneal. Portanto, para o emergencista e para o intensivista, todo paciente com trauma que acomete o tronco deve ser considerado como portador de lesão de estruturas intra-abdominais, até prova em contrário.

Alguns pacientes, que, em virtude da gravidade do trauma, são encaminhados rapidamente da sala de emergência para o centro cirúrgico, por grave dano extra-abdominal, são em seguida encaminhados para a UTI e, sendo assim, as investigações de lesões abdominais, cabem ao intensivista fazê-las junto com a equipe cirúrgica.

Na UTI a avaliação clínica do abdome muitas vezes também é prejudicada, cabendo, na investigação, a realização de uma TC-abdominal com contraste IV, porém, em caso de instabilidade hemodinâmica, a ultrassonografia abdominal total torna-se a primeira opção, mas é um método limitado (ruim para investigar lesões em órgãos de retroperitônio e de diafragma), há distorção de imagens em caso de meteorismo e da presença de enfisema de subcutâneo e é operador dependente.

Em caso de presença de líquido na cavidade abdominal, havendo dúvidas em relação às características deste material e isso for importante para a condução do caso, pode-se solicitar ao cirurgião a realização de um lavado peritoneal diagnóstico (LPD).

TC-abdominal deve ser solicitada sempre que houver deterioração clínica do paciente, que tenha o abdome como potencial causador, mas lembrando que se deve evitar a realização deste exame na vigência de instabilidade hemodinâmica.

Há lesões de vísceras maciças (fígado e baço) que tempos atrás seriam de tratamento cirúrgico, são agora de tratamento não cirúrgico. O paciente é internado na UTI, sua volemia e PA são otimizadas, tolerando até leve hipotensão, desde que não haja sinais e sintomas de hipoperfusão tecidual e outras contraindicações (TCE grave, por exemplo), com controle rigoroso da macro-hemodinâmica e do Ht/Hb. Se a evolução for desfavorável, há opção de embolização da lesão, antes de se optar por conduta cirúrgica.

Há ainda duas situações especiais do trauma abdominal, que requerem conhecimento e atenção do intensivista. Elas estão explicadas a seguir.

▸ **Cirurgia de controle de danos.** Consiste em uma abordagem cirúrgica preliminar, com tempo de duração que seja o mais breve possível, visando promover a correção e estabilização de distúrbios fisiológicos decorrentes de uma lesão abdominal ou pélvica, através de uma hemostasia imediata, controle vascular, limpeza mecânica da cavidade e controle de perdas, antes de se instituir o tratamento definitivo. Esta situação pode ocorrer em traumas com grande transferência de energia, lesões penetrantes múltiplas, com repercussões hemodinâmicas graves decorrentes de grande perda sanguínea. Os princípios da cirurgia de controle de danos baseiam-se em conceitos como:

- Dificuldade no controle da hipotermia na presença de hipovolemia, que podem determinar redistribuição do sangue para áreas menos prioritárias, agravando a hipoxia em setores críticos
- Riscos da expansão volêmica no doente hipotérmico, que podem resultar em insuficiência cardíaca e congestão pulmonar
- Diluição de plaquetas e fatores de coagulação causada por transfusão maciça, assim como a interferência na cascata de coagulação e na agregação plaquetária promovidas pela hipotermia.

Os critérios para a indicação da cirurgia de controle de danos são:

- Temperatura central menor que 32°C
- Tempo de reanimação volêmica > 90 min
- Transfusão maciça (transfusão de mais de 10 U de concentrado de hemácias)
- pH sanguíneo < 7,3
- Número de plaquetas < 60.000
- Excesso de base (BE) < – 15 mEq/ℓ.

O paciente após a cirurgia é encaminhado para UTI, onde se promove o reaquecimento gradual (reaquecimento rápido pode promover distúrbios graves que pode levar à parada cardiorrespiratória) do paciente até a eutermia, correção de distúrbios hidreletrolíticos e acidobásico, correção de distúrbios de coagulação, restauração macro e micro-hemodinâmica visando a recuperação de possíveis disfunções orgânicas.

A reabordagem ocorre entre 48 e 72 h após a abordagem inicial, visando a busca de lesões que passaram desapercebidas nesta primeira abordagem, retirada (ou troca) de compressas "hemostáticas" (comumente usadas), limpeza de cavidade e avaliar a possibilidade de tratamento definitivo.

Após 72 h a manutenção das compressas na cavidade abdominal/pélvica torna-se um risco para o paciente: SRIS (síndrome resposta inflamatória sistêmica)/Sepse, principalmente.

▸ **Hipertensão intra-abdominal (HIA).** Decorre do aumento do volume intraperitoneal (vísceras e líquidos), do volume retroperitoneal e de alterações na parede abdominal, como, por exemplo, nas queimaduras circulares de terceiro grau que acometem a região abdominal. Em pacientes cirúrgicos de terapia intensiva, a PIA (pressão intra-abdominal) se situa entre 5 e 10 mmHg em média. À medida que a PIA aumenta, alterações locais e sistêmicas podem ocorrer, comprometendo a condição clínica do paciente, podendo levar à morte, se não tratada adequadamente. A HIA é dividida em níveis crescentes de gravidade:

- Grau I: PIA de 12 a 15 mmHg
- Grau II: PIA de 16 a 20 mmHg
- Grau III: PIA de 21 a 25 mmHg
- Grau IV: PIA > 25 mmHg.

A melhor maneira de medir a pressão intra-abdominal é através da medida da pressão intravesical (bexiga) com a colocação de uma sonda vesical de demora e hoje, no mercado, temos à disposição um sistema fechado de medida contínua da pressão intravesical. Em algumas situações, a medida da pressão intravesical não é fidedigna e não deve ser valorizada, como na presença de hematomas retrovesicais ou vesicais e perfuração da bexiga. Neste caso, as opções são o estômago ou a cavidade intraperitoneal.

O tratamento da HIA inclui: passagem de SNG e/ou sonda retal, cuidados na reposição volêmica (há recomendações do uso de Albumina e solução hipertônica de sódio pela Sociedade Mundial da SCA como expansores, visando diminuir o uso de cristaloide), uso de laxantes e Clister, drenagem de grandes volumes de liquídos intraperitoneais, uso de sedação/analgesia e até curare, escarotomia para os casos de queimadura de grau 3 circular do abdome etc. O uso de medicamentos vasoativos, às vezes, se faz necessário.

Um parâmetro que pode ser importante é a manutenção de uma PPA (pressão de perfusão abdominal), que é o resultado da PAm (pressão arterial média) – PIA, maior que 60 mmHg, que teria o efeito de evitar isquemia intestinal, que dentre outras coisas promoveria edema das alças e elevação da PIA. Esta era uma recomendação forte até o último consenso da Sociedade Mundial de Síndrome Compartimental em 2013, quando deixou de ser valorizada como antes. Particularmente acho importante manter um nível mínimo de PPA, assim como se faz em relação ao cérebro com a PPC, que é uma meta importante no cuidado do paciente com TCE.

A síndrome compartimental abdominal (SCA) é definida como a HIA associada à disfunção orgânica. Algumas das alterações são: diminuição do retorno venoso e do aumento da pós-carga resultando em diminuição débito cardíaco, diminuição fluxo sanguíneo esplâncnico, levando a insuficiência renal aguda e isquemia mesentérica, elevação cúpula diafragmática, levando a distúrbio ventilatórios e hipoxemia e aumento da PIC.

A SCA normalmente ocorre na HIA grau IV e tem como melhor tratamento a realização de peritoniostomia. Neste caso, a colocação de um sistema de curativo a vácuo promove melhor resultado do que simplesmente colocar uma tela de Bogotá.

Com relação ao trauma pélvico, as lesões graves são abordadas na fase inicial, antes da admissão na UTI,

porque estão associadas a grandes perdas sanguíneas. Havendo sangramento ativo de lesão pélvica, mesmo após fixação da pelve, a arteriografia e embolização pode ter resultado significativo no controle do sangramento.

Trauma multissistêmico com comprometimento pélvico importante, pode promover trombose em veias pélvicas e aumentar significativamente o risco de tromboembolismo pulmonar. Na impossibilidade de se usar drogas anticoagulantes, têm-se indicado a colocação de filtro de veia cava inferior.

Voltamos a ressaltar que a realização de um tromboelastograma na sala de emergência e na UTI, para pacientes com significativa perda sanguínea e que apresentam alterações da crase sanguínea, ajuda na otimização do uso de fatores de coagulação e plaquetas. Evitar a hipotermia também é um fator importante no controle de sangramentos.

Trauma musculoesquelético

As lesões musculoesqueléticas com pouquíssima frequência colocam a vida do paciente em risco e a função do médico é reconhecer as lesões, definir sua anatomia, proteger o doente de incapacidades futuras e prevenir complicações.

Algumas alterações importantes são relacionadas com o trauma musculoesquelético grave e que interessam ao intensivista.

▸ **Síndrome do esmagamento ou rabdomiólise traumática.** As manifestações referem-se às alterações causadas pela lesão muscular direta, pelas lesões musculares decorrentes de isquemia/necrose, com liberação de mioglobina, mediadores inflamatórios, constituintes celulares tóxicos e radicais livres, provocando lesão da microvasculatura, extravasamento capilar, edema e aumento da pressão nos compartimentos musculares.

A mioglobina leva à insuficiência renal aguda (IRA) pelo efeito tóxico direto, por obstrução tubular pelos cilindros formados pelo pigmento da mioglobina e ainda por isquemia renal decorrente do desequilíbrio entre vasoconstrictos e vasodilatadores renais. Além da IRA, outras alterações sistêmicas podem ser: Hipotensão arterial por perda volêmica e SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica), coagulação intravascular disseminada (CIVD) e insuficiência respiratória por lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A urina do paciente com rabdomiólise é amarronzada.

Outras causas de rabdomiólise são: lesões por choque elétrico, síndrome de isquemia e reperfusão que acometem grandes áreas de músculo (p. ex., o tratamento da obstrução arterial aguda em artéria femoral), queimaduras e drogas (classicamente a associação estatina/fibrato).

Normalmente, a insuficiência renal aguda está relacionada com níveis de CPK > 5.000, portanto todas as medidas de prevenção devem ser tomadas a partir de CPK = 5.000

O tratamento e a prevenção da IRA consiste em manter PA adequada, expansão volêmica vigorosa, atentando ao fato de que este paciente pode ter outras lesões que contraindicam este tipo de expansão, promover diurese osmótica com o uso de Manitol, alcalinização da urina, visando manter o pH urinário > ou igual a 6,5. Deve-se manter um fluxo urinário de 1 a 2 mℓ/Kg/h.

Uma vez instalada a IRA que tem por característica ser oligoanúrica, sobra a alternativa da hemodiálise. A síndrome do esmagamento pode estar associada a dano vascular no membro afetado e, neste caso, a revascularização deve ser feita rapidamente. Na evolução, pode-se ter necrose e infecção na área afetada, com necessidades de desbridamentos e uso de antibioticoterapia sistêmica, mas com grande vigilância à situação do membro e às evidências de comprometimento sistêmico para não haver retardo na indicação de novos desbridamentos, mudança na antibioticoterapia e de amputação. Uso de oxigenoterapia hiperbárica pode, em algumas situações, trazer benefícios na recuperação de membro.

▸ **Síndrome da embolia gordurosa.** A característica é de alterações inflamatórias sistêmicas desencadeadas pela liberação de partículas de gordura na circulação a partir de fraturas de ossos longos. Ocorre normalmente nos primeiros dias após trauma e raramente após a primeira semana. As manifestações clínicas mais comuns são: transtornos neurológicos variados, tais como confusão mental, agitação, sonolência e até coma, transtornos respiratórios que vão desde taquipneia leve até insuficiência respiratória grave e a presença de petéquias cutâneas e em mucosas, principalmente na região superior do tórax, pescoço, conjuntivas oculares, palato e retina.

Não há tratamento específico, pode haver sequelas para aqueles que sobrevivem a eventos graves desta síndrome, cuja principal causa de óbito é a insuficiência respiratória.

Vale ressaltar que há uma diferença entre a síndrome da embolia gordurosa e a embolia gordurosa. Nesta não há

alterações clínicas perceptíveis, e a ocorrência da embolia gordurosa é muito mais frequente que a síndrome da embolia gordurosa, felizmente. Por exemplo, a ocorrência de embolia gordurosa em pacientes com múltiplas fraturas de ossos longos é de 100% e a melhor maneira de evitar a síndrome da embolia gordurosa é a fixação o mais precocemente possível das fraturas. Enquanto isto não ocorrer, o membro afetado deve ser imobilizado, evitando manipulações da área afetada.

▸ **Síndrome compartimental.** Desenvolve-se quando a pressão no compartimento osteofacial do músculo é suficiente produzir isquemia e necrose subsequente. Ocorre por aumento do conteúdo com compartimento (p. ex., edema após trauma direto ou após revascularização para correção de lesão arterial) ou pela diminuição do tamanho do compartimento (p. ex., em queimaduras de grau 3, curativo compressivo, métodos de imobilização por fraturas).

O ponto-chave no tratamento da síndrome compartimental é o diagnóstico precoce, cujas alterações iniciais são: alteração de sensibilidade, dor ao estiramento da musculatura afetada, dor mais intensa que a esperada e desproporcional ao estímulo, assimetria dos compartimentos musculares e edema tenso do compartimento. Cianose, déficit motor e ausência de pulso (este um achado incomum e não deve ser valorizado para o estabelecimento do diagnóstico) são sinais tardios da síndrome.

O diagnóstico em uma fase tardia normalmente tem resultados catastróficos que incluem: déficit neurológico, necrose muscular, contratura isquêmica, infecção, atraso na consolidação de fratura e possibilidade de amputação.

A medida da pressão intracompartimental pode auxiliar no diagnóstico precoce: se a pressão tecidual for superior a 30 a 45 mmHg, já pode ocorrer diminuição do fluxo sanguíneo capilar e isquemia na área afetada.

O tratamento consiste em tratar a causa, como escarotomia nos casos de queimaduras, retirada de curativos compressivos, talas e gessos e se o resultado após a abordagem da causa, que nem sempre é possível, não for satisfatória, deve-se realizar uma fasciotomia descompressiva. O retardo na realização de fasciotomia pode resultar em rabdomiólise/mioglobinúria, em suas consequências.

▸ **Fraturas expostas.** Normalmente, são tratadas antes da admissão na UTI, pois são consideradas urgências. Cabe à equipe da UTI, monitorar o local da ferida operatória e evidências clínicas e laboratoriais de infecção que é a complicação mais temida neste tipo de lesão.

▸ **Lesões arteriais graves.** As obstruções arteriais e os sangramentos graves são eventos incomuns e ocorrem no ambiente de terapia intensiva envolvendo o paciente traumatizado. Ambas necessitam de intervenção imediata, e a intervenção direta do intensivista fica restrita a chamar o cirurgião vascular e, no caso de sangramento grave, realizar expansão volêmica/ajuste hemodinâmico (hipotensão permissiva, pode ser indicada) e compressão manual direta sobre o foco do sangramento ou utilizar um torniquete acima da lesão. Lembrar que lesões arteriais sangrantes podem ser consequências de mobilização de foco de fratura não fixado. Logo, fixar fraturas precocemente é uma maneira de se evitar lesões vasculares.

▸ **Lesões ósseas/articulares ocultas.** Nem todas as lesões são diagnosticadas na avaliação primária e devem ser feitas posteriormente, durante a avaliação secundária que, às vezes, é feita na UTI, pelo intensivista, ortopedista e equipe da cirurgia do trauma.

A identificação destas lesões, que podem ser potencialmente graves, em paciente sedado ou com alterações importantes da consciência pode ser muito difícil, portanto uma investigação minuciosa, clínica e com exames de imagem deve ser feita, principalmente neste perfil de paciente quando vítima de trauma de alta energia.

Considerações especiais

Trauma no idoso

Com o crescimento da população idosa (acima de 65 anos), cada vez mais vemos este perfil de paciente internado em UTI, vítima de trauma, e, nos EUA, o trauma já é a sétima causa de morte no idoso.

O idoso é menos vítima de trauma do que jovens, porém eles são mais suscetíveis à morte.

Um trabalho científico realizado por Milzman *et al*. mostrou uma mortalidade 3x maior no grupo de idosos com doença preexistente em relação aos mais jovens sem doenças preexistentes (9,2% × 3,2%). Os escores de trauma ainda mostram maior gravidade envolvendo mais os jovens do que os idosos.

As quedas são os mecanismos de trauma mais comum encontrados em idosos atendidos em centros de trauma, além de serem o principal motivo de trauma não intencional e morte entre os idosos. As quedas são responsáveis

por 40% das mortes neste grupo de pacientes.

Nestes pacientes, mecanismos de trauma menos importantes podem produzir lesões potencialmente letais e complicações graves devido, principalmente, ao uso de medicações que interferem na coagulação, tais como os anticoagulantes orais e os antiagregantes plaquetários. O uso de betabloqueadores, por exemplo, pode evitar a taquicardia que é um mecanismo de compensação quando se tem hipovolemia.

Das lesões decorrentes de queda, a fratura mais comum que leva à internação e necessidade de cirurgia corretiva é a fratura de colo de fêmur. Na presença de comorbidades significativas, o pós-operatório (P.O.) deste tipo de cirurgia pode gerar descompensação clínica importante e ter um desfecho não desejável na evolução do paciente idoso.

Logo um preparo pré-operatório adequado para este paciente, que sem exagero poderia ser feito dentro da UTI, com a participação da equipe de anestesia, discutindo com as equipes já envolvidas a melhor estratégia de condução intraoperatória, minimizam ou evitam situações deletérias no pós operatório, melhorando o desfecho. Temos feito isto em nosso serviço, e o resultado é melhor quando se compara com pacientes que vem para UTI apenas no P.O.

Por causa da reserva cardiopulmonar mais limitada, a intubação traqueal precoce deve ser considerada em situações de choque, trauma torácico e de alterações do nível de consciência (normalmente Escala de Coma de Glasgow < 13). O uso de máscaras faciais para realização de ventilação não invasiva (VNI) pode não ser eficiente pela dificuldade de ajuste adequado da máscara com a face do paciente, em consequência da ausência de dentes.

Na grande parte das vezes, as próteses dentárias móveis devem ser retiradas, pois o paciente corre o risco de engoli-las ou aspirá-las, podendo gerar complicações graves.

Com a idade as deficiências cardiocirculatórias tornam-se mais pronunciadas e o volume sanguíneo total diminui e após um trauma onde o consumo de oxigênio aumenta e descargas simpáticas ocorrem, precipitam-se disfunções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo, arritmias e quadro de hipoperfusão tecidual, sendo, muitas vezes, necessário o uso de inotrópicos e antiarrítmicos. O monitoramento hemodinâmico invasivo, em algumas situações, pode ajudar na otimização do uso de drogas vasoativas e ajuste da volemia.

A perda natural da função renal no idoso, torna os rins destes pacientes mais suscetíveis a danos em situações de hipovolemia e choque, portanto a volemia e a hipotensão devem ser resolvidas mais rapidamentes nestes pacientes, independente da função cardíaca, e deve-se evitar o uso de drogas nefrotóxicas como anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e alguns antibióticos, como os aminoglicosídios, que são normalmente recomendados em casos de fratura exposta, por exemplo. Não há definição quanto ao nível de hemoglobina a se manter, apesar de muitos autores sugerirem Hb > 10 g/dℓ.

Também em virtude do envelhecimento há redução de fluxo sanguíneo cerebral em 20% em pacientes com mais de 70 anos, piorado por lesões ateros e arterioscleróticas em carótidas, artéria vertebral e cerebrais, há perda de massa encefálica e alterações degenerativas na coluna vertebral, de modo que o cérebro do idoso é mais sujeito a lesões hipoxêmicas, grande volume de sangue pode se acumular no espaço subdural, antes que sintomas apareçam e lesões medulares também são mais frequentes.

O comprometimento nutricional, a perda da competência do sistema imunológico, presença de doenças crônicas, como diabetes melito, tornam as complicações infecciosas mais frequentes e suas consequências mais deletérias. Em relação à vigilância infecciosa destes pacientes, ele deve ser redobrada, porque febre e leucocitose podem ser ausentes. Alterações de consciência/delirium, hiperglicemia, piora na função renal e aumento da PCR podem ser sinais de infecção. A dosagem da procalcitonina, que é um marcador melhor que a PCR para situações de infecção, pode ser útil.

A morte do idoso traumatizado, muitas vezes, não é causa direta do trauma, mas da menor reserva fisiológica, da descompensação clínica de disfunções orgânicas prévias e da falta de preparo da equipe em cuidar e atender as necessidades deste paciente. Portanto, há a necessidade de uma equipe multiprofissional treinada para melhor atender este paciente.

Considerações gerais

Para todos os pacientes, não só os que são vítimas de trauma, cabe a aplicação de um ckeck-list diário de boas práticas, para garantir um melhor cuidado. O melhor é que haja na instituição hospitalar uma diretriz ou protocolo voltados para: Profilaxia de TEV (tromboembolismo venoso), profilaxia de úlcera de estresse, profilaxia de PAV

(pneumonia associada à ventilação mecânica), profilaxia de TAV (traqueobronquite relacionada com a ventilação mecânica), profilaxia de úlceras de pressão, controle glicêmico, suporte nutricional (deve ser instituída o mais rapidamente possível, quando se trata de dieta VO ou enteral, e em relação à nutrição parenteral é recomendado iniciar após a primeira semana nos pacientes nutridos e em 48 h nos que são admitidos desnutridos, quando a VO/enteral não é permitida ou como complementação), uso de sedativos e analgésicos (bom controle da dor é essencial no paciente traumatizado), prevenção e tratamento do delirium, além de retirar dispositivos invasivos sempre que não forem necessários e uso criterioso de antibióticos. Os pacientes traumatizados frequentemente são submetidos à exames de imagem que utilizam contraste iodado IV, aumentando os riscos de lesão renal, portanto medidas de profilaxia da lesão renal por contraste iodado deve ser instituída, baseada principalmente em manter PAm adequada, expansão volêmica, uso de n-acetil-cisteína e alcalinização da urina.

Capítulo 432

Hemorragia Digestiva Maciça

Raul Cutait e Brenno Belazi Nery de Souza Campos

Conceito

A hemorragia digestiva é um evento clínico que pode se originar em qualquer segmento do trato gastrintestinal. Define-se como hemorragia digestiva alta (HDA) aquela oriunda do segmento do trato gastrintestinal que vai do esôfago até o ângulo de Treitz e, como hemorragia digestiva baixa (HDB), aquela originada do jejuno proximal até o ânus. As hemorragias digestivas são classificadas quanto à intensidade em leves, médias ou maciças, sendo estas últimas as que habitualmente promovem alterações hemodinâmicas que levam o paciente à unidade de terapia intensiva (UTI) ou agravam a condição de pacientes internados por outros motivos.

Epidemiologia

Nos EUA, a hemorragia digestiva alta é responsável por mais de 300.000 internações hospitalares anuais, com incidência de 102/100.000 por ano e, com frequência, encontra-se presente em pacientes admitidos por outros diagnósticos. Dados da Escócia mostram incidência de 172/100.000 por ano, enquanto dados da Itália reportam incidência de 112/100.000 por ano. No Brasil, essas informações não estão disponibilizadas. Em ambiente de UTI, 1 a 4% dos pacientes apresentam hemorragia maciça, com taxa de mortalidade de 5 a 33%, que tende a ser maior se o episódio de sangramento ocorre durante a internação, na presença de outras comorbidades ou quando é recorrente pós-tratamento. Na UTI do Hospital Sírio-Libanês, identifica-se hemorragia maciça em apenas 1% dos pacientes, mais frequentemente associada a distúrbios de coagulação relacionados com o uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários ou, então, por sepse.

Etiopatogenia

Várias são as causas que desencadeiam ou favorecem o aparecimento de sangramentos profusos em pacientes já internados em UTI ou que para lá são encaminhados em decorrência de hemorragia digestiva maciça (Tabela 432.1).

Tabela 432.1 Causas de hemorragia digestiva alta identificadas por endoscopia.

Diagnóstico	Incidência (%)
Úlcera duodenal	24
Gastrite erosiva	23
Úlcera gástrica	21
Varizes esofágicas	10
Mallory-Weiss	7
Esofagite	6
Duodenite	6
Neoplasia	3

Outras causas	9

Coagulopatias

As coagulopatias podem se desenvolver em pacientes criticamente enfermos, secundárias ao consumo de fatores de coagulação e/ou de plaquetas (p. ex., em sepse), induzidas por drogas (p. ex., com o uso de anticoagulantes e alguns quimioterápicos) ou por iatrogenia. Assim, os pacientes podem apresentar sangramento profuso originado em qualquer segmento do tubo digestivo, porém com mais frequência em estômago, por gastrite, em esôfago, por esofagite erosiva, e em cólon, a partir de lesões angiodisplásicas ou moléstia diverticular. Contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm^3, está associada a aumentado risco de hemorragia digestiva.

Medicamentos

O uso prolongado de determinados medicamentos pode provocar sangramento agudo e profuso. Assim, em pacientes de UTI destacam-se dois grupos de medicamentos que mais comumente associam-se com hemorragia maciça:

- Anti-inflamatórios, que podem levar a sangramentos por sua ação local irritativa, por sua ação sobre a produção de prostaglandina E_2 e pela ação antiagregante plaquetária
- Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, que interferem nos fatores de coagulação, atuando na inibição dos fatores dependentes de vitamina K (como os dicumarínicos), na inibição, direta ou indireta, do fator Xa (p. ex., heparina não fracionada), ou inibição direta da trombina (p. ex., dabigatrana), facilitando sangramentos espontâneos nos casos de anticoagulação excessiva ou de sangramento de lesões preexistentes. Atenção deve ser dada ao uso indiscrimado de novos anticoagulantes, principalmente os que não alteram os parâmetros laboratoriais rotineiramente monitorados.

Doenças, situações clínicas de base e hábitos

Várias afecções previamente existentes podem promover sangramento maciço. Dentre elas destacam-se, por sua frequência, úlcera gastroduodenal, hipertensão portal, moléstia diverticular hipotônica, angiodisplasia do cólon, trauma e neoplasias. O tabagismo e o consumo prolongado e intenso de álcool também favorecem o sangramento digestivo alto.

Quadro clínico

O sangramento maciço oriundo do trato digestivo alto nem sempre se manifesta como hematêmese. Muitas vezes, o paciente apresenta melena e até mesmo enterorragia. Já o sangramento abaixo do ângulo de Treitz produz enterorragia e/ou melena. A história clínica, o exame físico e o conhecimento dos antecedentes pessoais são de grande valia e norteiam a investigação propedêutica. Assim:

- História clínica: valoriza as características do sangramento: início, sintomas associados, tipo de sangramento; avalia ingestão recente de álcool; história de trauma
- Antecedentes pessoais: permitem identificar doença pregressa que pode causar sangramento; esclarecem uso prévio de medicamentos (em especial anti-inflamatórios, anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários); consumo de álcool e/ou tabaco
- Exame físico: procura identificar sinais e sintomas que se relacionem com insuficiência hepática, como, por exemplo, aranhas vasculares, eritema palmar, hepatomegalia, ascite e icterícia.

Encaminhamento para unidade de terapia intensiva

Caso o paciente com hemorragia digestiva maciça não esteja internado em UTI, seu encaminhamento para essa unidade deve ser considerado em função de alguns critérios, que incluem: instabilidade hemodinâmica, sangramentos volumosos de repetição, necessidade de múltiplas transfusões, coronariopatia grave, necessidade de

suporte ventilatório, idade acima de 70 anos. Conforme o quadro clínico, a avaliação diagnóstica deve ser conduzida já em ambiente de UTI. O uso de escalas para prognóstico tem sido recomendado para estratificação dos pacientes em categorias de alto ou baixo risco para ressangramento e mortalidade. Porém, tais escalas são descritas mais para admissão e direcionamento de terapêutica e recursos, não sendo empregadas rotineiramente no ambiente de UTI.

Diagnóstico

Hematêmese

O exame diagnóstico de eleição é a *gastroscopia*, realizada com o objetivo de identificar a causa do sangramento e, quando pertinente, instituir o tratamento endoscópico. A acurácia desse exame para detectar a lesão responsável pelo sangramento supera os 90%. A gastroscopia deve ser indicada o mais precocemente possível, mesmo com o paciente em condições hemodinâmicas desfavoráveis, pela eventual necessidade de intervenção terapêutica endoscópica ou, mais raramente, cirúrgica. Sua indicação endoscópica deve ser ponderada em pacientes com infarto agudo do miocárdio concomitante, com arritmias ventriculares ou evidências de abdome agudo.

Enterorragia ou melena

A investigação propedêutica deve ser iniciada com um *toque retal* e, eventualmente, complementada com *retossigmoidoscopia*. Persistindo a indefinição diagnóstica, indica-se a *gastroscopia* quando a história clínica não é consistente para sangramento baixo. Caso não seja possível realizá-la, por qualquer motivo, a opção é a passagem de sonda nasogástrica para avaliar o líquido gástrico. Se a gastroscopia não definir a causa da hemorragia, o próximo passo é a realização de *colonoscopia*. Nesses casos, o preparo do cólon deve ser feito, de preferência, por meio de lavagens intestinais. O preparo inadequado do cólon é a maior causa de falha diagnóstica em paciente com hemorragia digestiva baixa.

A avaliação endoscópica do intestino delgado tornou-se factível mais recentemente com a *enteroscopia de duplo lúmen*, que permite identificar a causa ou o nível de sangramento em 75% dos casos e realizar procedimentos terapêuticos em 57% das vezes. A enteroscopia intraoperatória pode ser usada como técnica adjuvante para localizar o ponto de sangramento no intestino delgado.

A *cápsula endoscópica,* por sua vez, é um método diagnóstico que permite fotografar a mucosa do intestino delgado em toda sua extensão, sendo indicada principalmente em casos de hemorragia não maciça. Esse método tem se mostrado mais eficaz do que a enteroscopia para diagnosticar a causa da hemorragia digestiva. Em pacientes com sangramento ativo, a cápsula endoscópica pode confirmar que o intestino delgado é o local de sangramento, embora nem sempre seja possível definir a causa da perda de sangue.

A *tomografia computadorizada* de alta resolução com técnicas específicas pode definir a presença de tumor em intestino delgado em até 85% dos casos, sendo uma interessante opção para situações emergenciais com suspeita de neoplasia.

A *cintigrafia* com hemácias marcadas com tecnécio pode detectar sangramentos gastrintestinais tão pequenos quanto 0,05 a 1 mℓ/min e é útil para a localização grosseira de sangramentos ocorrendo no intestino delgado ou cólons direito ou esquerdo, com sensibilidade de 80 a 98%, quando o sangramento está ativo. Uma limitação desse exame é não conseguir definir, com a devida segurança, o local de origem do sangramento. Por outro lado, a cintigrafia está contraindicada em pacientes em choque, tanto pelos resultados falso-negativos quanto pela eventual demora para medidas terapêuticas.

A *angiografia mesentérica* é uma ferramenta diagnóstica que permite detectar o local de origem do sangramento em portadores de hemorragia digestiva baixa, desde que o fluxo de sangramento ultrapasse 0,5 mℓ/min, com sensibilidade que varia de 40 a 86%. Pode ser indicada quando o sangramento é ativo e não diagnosticado ou controlado por colonoscopia. A angiografia também pode ser terapêutica, com a embolização seletiva do vaso sangrante ou infusão de drogas hemostáticas (p. ex., octreotida, vasopressina), porém o risco de isquemia com infarto intestinal deve ser avaliado. A infusão de vasopressina pode controlar 36 a 100% dos casos, com ressangramento relatado em 22 a 71% dos pacientes, porém há que se observar seus efeitos adversos, tais como arritmias, edema pulmonar, hipertensão e isquemias, que ocorrem em 10 a 20% dos casos. Contraindicações ao uso de vasopressina incluem doenças coronariana e vascular periférica. Quando a infusão de vasopressina não consegue

controlar o sangramento, a embolização pode ser utilizada, com risco importante de ocasionar infarto intestinal e taxas de ressangramento de 15 a 40%.

Tratamento

Antes mesmo de iniciar os procedimentos diagnósticos, é fundamental que sejam preservadas ou restauradas, enquanto possível, as condições respiratórias e hemodinâmicas dos pacientes. A adequada oxigenação, até mesmo por intubação endotraqueal, a reposição volêmica e administração de hemoderivados, assim como o eventual uso de drogas vasoativas devem garantir as condições básicas. O constante monitoramento dos sinais vitais, com o apoio de exames laboratoriais e eletrocardiograma contínuo, permite uma condução mais segura do caso. A abordagem terapêutica depende da causa e do local do sangramento, assim como do risco de ressangramento. A seguir, serão comentadas as situações mais frequentes em pacientes de UTI e as condutas básicas em relação a elas.

Coagulopatia

O tratamento tem duas vertentes. Uma delas é abordar a causa que desencadeou a coagulopatia, como suspender medicamentos relacionados ou tratar a doença causadora do sangramento. A outra consiste na administração de hemocomponentes como plasma fresco, crioprecipitado e plaquetas, dependendo da indicação. O uso de complexos pró-trombínicos pode ter espaço neste momento.

Em UTI, estes são administrados em especial em duas condições:

- Em portadores de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Para esses pacientes, a administração de hemocomponentes deve ser limitada àqueles que estejam sangrando ou que apresentam alto risco de sangramento, em virtude da importante depleção de fatores de coagulação levando a níveis de plaquetas inferiores a 10.000/mm e/ou de fibrinogênio abaixo de 80 mg/dℓ. O uso da heparina deve ser restrito a pacientes com tromboembolismo ou com grande deposição de fibrina, como ocorre na púrpura fulminante ou na isquemia de extremidades
- Em pós-operatório de cirurgia cardíaca, em que a coagulopatia decorre da fibrinólise desencadeada pela circulação extracorpórea. Nesses casos, pode estar indicado o uso de plasma fresco, plaquetas e agentes antifibrinolíticos (p. ex., ácido tranexâmico ou ácido alfa-aminocaproico). Devemos também nos lembrar da reversão do efeito da heparina utilizada durante a circulação extracorpórea; isto é feito através da infusão de protamina. Felizmente, este quadro tem sido pouco visto nas UTIs nos dias de hoje devido a melhora técnica e a evolução tecnológica dos aparelhos utilizados.

Uso de medicamento e substância de abuso

Todo e qualquer medicamento pró-hemorrágico, álcool ou tabaco deve ter sua administração ou consumo imediatamente suspenso. O efeito de dicumarínicos deve ser revertido pela administração de vitamina K e plasma fresco. Já a hemorragia decorrente do uso de heparina não fracionada pode ser revertida com a administração de protamina, enquanto para aquela associada ao uso de antiagregantes plaquetários deve ter considerada a infusão de plaquetas. Para a maioria das outras drogas envolvidas com distúrbios de coagulação, que não propriamente os anticoagulantes, não há terapia específica, devendo-se instituir medidas de suporte até que a droga seja eliminada do organismo. O uso de plasma fresco pode ser benéfico.

Abordagem às doenças mais relacionadas com a hemorragia digestiva maciça em unidades de terapia intensiva

Varizes de esôfago

O tratamento inicia-se com a terapia farmacológica às custas de diversos medicamentos (Tabela 432.2), com eficácia entre 50 e 70%. A droga de eleição nos dias atuais é a terlipressina, que reduz a taxa de sangramento em até 70%, embora 45% dos casos voltem a sangrar quando a droga é suspensa antes da terapia definitiva. Porém, em decorrência da indisponibilidade desta droga em muitos hospitais do Brasil (custo comparativo elevado), a mais utilizada na prática clínica vem sendo o octreotide. O uso de betabloqueadores não está indicado na fase de sangramento ativo. A terapia endoscópica com esclerose ou ligadura das varizes de esôfago é efetiva em cerca de

90% dos casos. Já nos casos de varizes gástricas, ambas as terapias são muito pouco eficazes. A colocação do balão de Sengstaken-Blakemore, que controla o sangramento em 50 a 90% dos casos, é opção para quando a escleros ou ligadura das varizes não é possível ou, então, ineficaz; o balão é utilizado em caráter provisório, até que seja possível realizar a endoscopia para tratamento das varizes ou repeti-la. A cirurgia de descompressão do sistema porta por meio de *shunts* portossistêmicos é procedimento altamente eficaz, mas evitado ao máximo, devido a suas altas taxas de mortalidade, que podem chegar a 85% para pacientes com doença hepática avançada. Hoje em dia, prefere-se a colocação de *shunt* intra-hepático por via transjugular (TIPSS, *transjugular intrahepatic portosystemic*) à cirurgia, por possibilitar controle equivalente de sangramento, mas com menor morbidade, mesmo quando utilizado em hepatopatas graves com sangramento ativo não controlável clinicamente. Deve-se frisar que tanto o *shunt* intra-hepático por via transjugular quanto a cirurgia são reservados para casos nos quais a terapia endoscópica ou farmacológica falhou.

Úlcera gastroduodenal

É a causa mais frequente de sangramento digestivo alto maciço. A terapia endoscópica com injeção de epinefrina ou eletrocoagulação no leito ulcerado com sangramento ativo é a opção terapêutica inicial e controla o sangramento em mais de 90% dos casos. Havendo ressangramento, deve-se repetir o procedimento, com possibilidade de controle em 75% das vezes. A cirurgia ou a embolização da artéria gastroduodenal são alternativas extremas. O tratamento clínico deve ser realizado com o uso de inibidores de bomba de prótons, mais eficaz que os bloqueadores de receptores H_2. Em pacientes com alto risco de ressangramento e que receberam tratamento endoscópico, um esquema terapêutico sugerido consiste na administração de omeprazol na dose de 80 mg intravenoso em *bolus*, imediatamente após a endoscopia digestiva alta, seguida por infusão intravenosa contínua de 8 mg/hora por mais 72 h. Caso presente, a infecção por Helicobacter pylori deve ser tratada.

Tabela 432.2 Fármacos para tratamento da hemorragia por varizes.

Fármaco	Dose de ataque	Dose de manutenção
Terlipressina	2 mg IV em infusão rápida	1 a 2 mg a cada 4/4 ou 6/6 h por 72 h
Vasopressina	0,4 UI/min ou 20 unidades em 20 min	
Octreotida	50 µg IV em infusão rápida	2,5 a 5 µg/h por 48 h
Somatostatina	3,5 µg/kg/h (250 mg/h) por 48 a 72 h	
Nitroglicerina	5 mg/min	

IV = via intravenosa.

Gastrite erosiva

O tratamento consiste na administração de inibidores de bomba de prótons em doses divididas ou infusão contínua. Nesses casos, os inibidores de bomba de prótons também são mais eficazes, com ou sem adição de sucralfato, do que os inibidores H_2. O omeprazol é, atualmente, o medicamento mais utilizado, na dose de 40 mg IV ou VO a cada 12 h. O sucralfato pode ser empregado de maneira adicional, na dose de 1 g VO a cada 6 h.

Moléstia diverticular hipotônica

O sangramento decorrente da moléstia diverticular hipotônica cessa espontaneamente em 70 a 80% dos casos, podendo ocorrer ressangramento em torno de 25% dos casos. Nos pacientes em que o sangramento não cessa, está indicada a cirurgia de urgência, cuja extensão depende da identificação prévia do ponto sangrante, em especial por colonoscopia, o que permite ressecções segmentares. Caso este não seja definido por nenhum dos métodos propedêuticos, indica-se a colectomia total.

Angiodisplasia de cólon

Mais comumente identificada no cólon direito e, a seguir, no sigmoide, apresenta possibilidade de tratamento por colonoscopia, por meio de fulguração com argônio ou injeção submucosa de Ethamolin® ou, então, de solução alcoólica, que permitem controle do sangramento em quase todos os casos. Contudo, na presença de múltiplas lesões sangrantes ou de recidivas de sangramento, pode estar indicada a colectomia segmentar.

Profilaxia do sangramento gastroduodenal em unidade de terapia intensiva

O sangramento gastroduodenal pode ocorrer por úlcera gastroduodenal ou gastrite e/ou esofagite desenvolvidas na própria UTI, sendo favorecido por coagulopatia. Outras situações clínicas podem também facilitar o seu aparecimento, como hipotensão, sepse, insuficiência hepática ou renal, trauma, queimaduras extensas, história prévia de doença péptica, ventilação mecânica prolongada, uso de corticosteroides (mais de 250 mg de hidrocortisona/dia ou equivalente). Portanto, como rotina, em ambiente de UTI, é fundamental realizar a profilaxia do sangramento gastroduodenal, preferencialmente com inibidores de bombas de prótons como o omeprazol ou, então, com bloqueadores de receptores H da histamina, como a ranitidina. Em pacientes recebendo nutrição enteral, o uso de profiláticos deve ser reavaliado, uma vez que podem não adicionar vantagens e até mesmo aumentar a chance de complicações, tais como pneumonias.

Incertezas

A despeito de todas as informações disponibilizadas na literatura, existem aspectos relacionados com o manejo de medidas de apoio para pacientes com hemorragia maciça que são ainda controversos, dentre eles o papel das transfusões de hemocomponentes no manejo inicial, o valor aceitável da hemoglobina antes de se hemotransfundir e a dose e via de administração ideais dos inibidores de bomba de prótons, dentre outros.

Capítulo 433

Sepse Abdominal

Almerindo Lourenço de Souza Jr., Brenno Belazi Nery de Souza Campos e Renato Sérgio Poggetti

Conceito

Sepse é definida como a reação inflamatória sistêmica secundária a uma infecção. Alguns critérios ajudam a defini-la, como:

- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
  - Um ou mais dos seguintes
    - Temperatura > 38°C ou < 36°C
    - Frequência cardíaca > 90bpm
    - Frequência respiratória > 20/min
    - Leucócitos > 12.000/mℓ ou > 10% de formas jovens ou < 4.000/mℓ
- Sepse
  - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica mais uma infecção documentada ou fortemente suspeita
- Sepse grave
  - Sepse mais disfunção orgânica
- Choque séptico
  - Hipotensão não responsiva a volume mais sinais de hipoperfusão orgânica.

A sepse abdominal, como o próprio nome diz, é aquela com origem na cavidade abdominal. Pode ser generalizada, localizada ou em forma de abscesso.

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas foi primeiramente descrita como complicação de uma infecção intra-abdominal. A associação entre infecção intra-abdominal oculta e disfunção de órgãos inclusive já foi critério para justificar uma laparotomia exploradora, dada a importância do foco abdominal, quando envolvido na gênese da sepse.

Fisiopatologia

A cavidade abdominal é delineada por uma membrana mesotelial lisa chamada de peritônio. Este, por sua vez, é formado por duas camadas: uma composta de tecido conectivo e outra com células pavimentosas, a qual recobre vísceras e parte da cavidade abdominal. Os órgãos recobertos parcialmente por essa membrana e localizados na parte posterior da cavidade abdominal são denominados retroperitoneais. O peritônio tem uma área de aproximadamente 1,7 m^2, com superfície funcional de 1 m^2. Apresenta poros comunicantes com os vasos linfáticos, pelos quais ocorre o transporte de líquidos e células. Estes, por sua vez, comunicam-se com os linfáticos do peritônio diafragmático, formando estomas especializados de 8 a 12 mm de diâmetro que, em conjunto com a pressão negativa gerada pela contração diafragmática, favorecem esse fluxo de líquido ascendente na cavidade peritoneal.

Outra função do peritônio é a diminuição do atrito entre os órgãos intra-abdominais.

A cavidade peritoneal responde à infecção por muitas vias. O estímulo inflamatório gera uma vigorosa resposta, com aumento da permeabilidade vascular, derrame de líquido rico em proteínas contendo citocinas e células,

principalmente monócitos e neutrófilos (Figura 433.1).

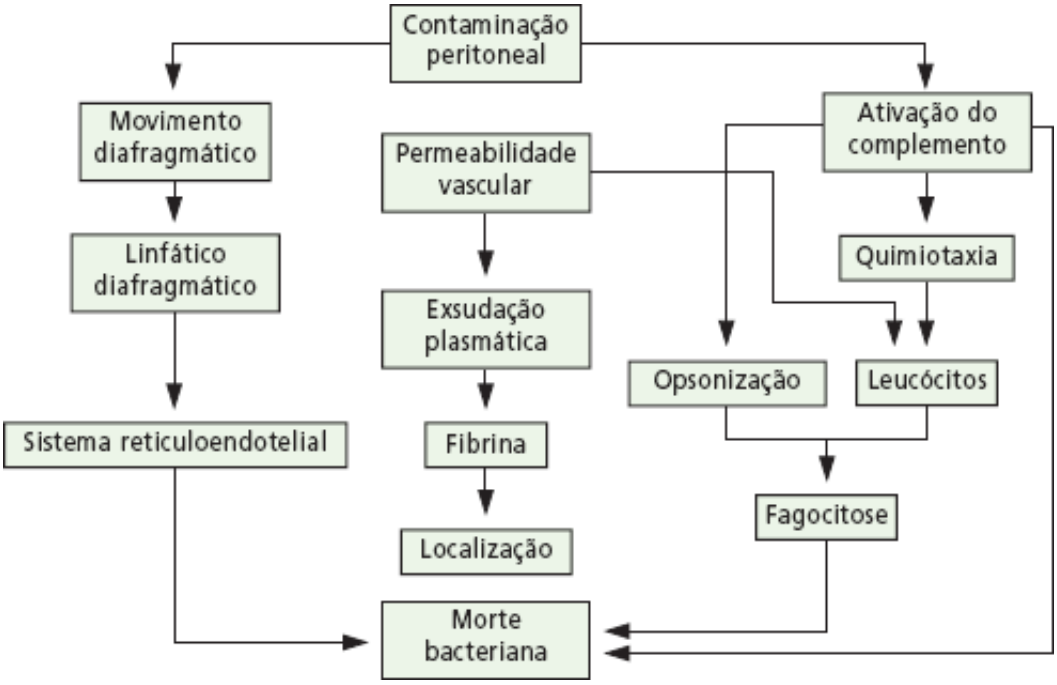

Figura 433.1 Mecanismos de defesa do peritônio.

A ativação da resposta inflamatória induz a expressão de fator tecidual nos macrófagos peritoneais, ativando a cascata de coagulação com a geração acelerada de fibrina, a qual participará na adesão bacteriana e formação de cápsulas, podendo gerar abscessos (Figura 433.2).

A resposta da imunidade inata da cavidade peritoneal é rápida e eficaz, mas há evidências de que a capacidade fagocítica dos neutrófilos esteja prejudicada nos casos de peritonite complicada e que os mecanismos de defesa, como a deposição de fibrina, possam prejudicar o clareamento de agentes infecciosos.

As infecções da cavidade peritoneal costumam iniciar-se a partir ou como consequência da ruptura do trato gastrintestinal, com derramamento da flora nativa para dentro do abdome. Essa flora é complexa e varia de acordo com a região do trato digestivo, com aumento da quantidade e diversificação das espécies quanto mais distal for a amostra estudada (Tabela 433.1).

Alguns autores utilizam-se do termo *infecção bifásica*, enfatizando os processos bacterianos de simplificação e sinergismo para explicar a letalidade das infecções abdominais e a formação de abscessos.

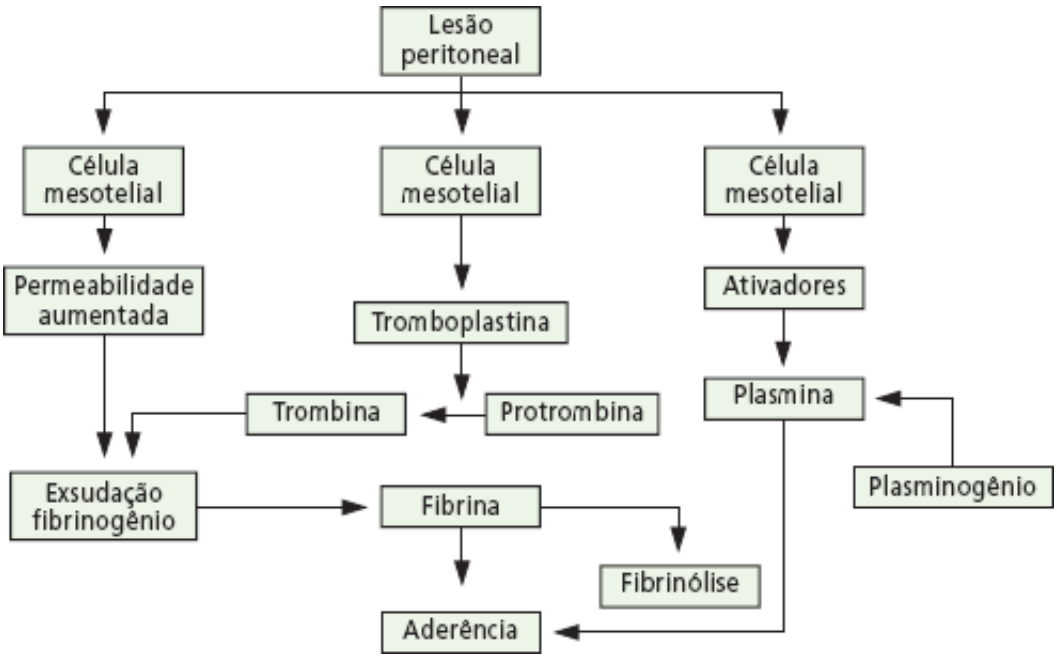

Figura 433.2 Produção de fibrina ou aderência.

Tabela 433.1 Microbiologia das peritonites.

Agentes	Peritonite primária	Peritonite secundária	Peritonite terciária
Gram-negativos	*Escherichia coli* *Klebsiella*	*Escherichia coli* (32 a 61) *Enterobacter* (8 a 26) *Klebsiella* (6 a 26) *Proteus* (4 a 23)	*Pseudomonas* Enterobacter *Acinetobacter*
Gram-positivos	*Staphylococcus aureus* *Enterococcus*	*Enterococcus* (18 a 24) *Streptococcus* (6 a 55) *Staphylococccus* (6 a 16)	*Enterococcus* Estafilococo coagulase-negativa
Anaeróbicos	–	*Bacteroide* (25 a 80) *Clostridium* (5 a 18)	–
Fungos	–	*Candida* (2 a 15)	*Candida*

As peritonites são classicamente classificadas em primária, secundária ou terciária.

Aqui serão descritas, em especial, as peritonites secundárias e terciárias, por sua maior importância no ambiente da terapia intensiva.

Classificação

Peritonite primária

As peritonites primárias englobam a peritonite bacteriana espontânea e a peritonite relacionada com a diálise peritoneal. Ocorrem na ausência de ruptura física da barreira do trato gastrintestinal, podendo acometer também mulheres jovens saudáveis. No ambiente de terapia intensiva, todavia, costumam ocorrer em pacientes hepatopatas cirróticos. Essa infecção é monomicrobiana com aeróbicos Gram-negativos sendo os agentes mais frequentes; contudo, cocos Gram-positivos são altamente prevalentes quando a infecção se dá na unidade de terapia intensiva (UTI).

Seu diagnóstico pode ser sugerido quando há coloração de Gram mostrando apenas um microrganismo, quando há glicose reduzida no líquido ou polimorfonucleares em quantidade superior a 500/mm^3. O diagnóstico pode ainda ser estabelecido por meio da cultura de líquido ascítico.

De início, a peritonite primária é tratada por meio de antibióticos, sem intervenções cirúrgicas.

É importante ter em mente que a peritonite secundária também pode ocorrer em hepatopatas, sendo uma cultura de líquido ascítico polimicrobiana sugestiva dessa afecção.

Peritonite secundária

As peritonites secundárias ocorrem quando há ruptura da barreira do trato gastrintestinal, como úlceras perfuradas, ruptura de anastomoses, isquemia mesentérica etc. São, em geral, polimicrobianas.

Peritonite terciária

As peritonites terciárias são as que persistem ou ocorrem após 48 h de resolução aparente de peritonites primárias ou secundárias. Sua diferença em relação à peritonite secundária é a característica da flora bacteriana e, em geral, a pobre resposta terapêutica aos antibióticos e ao controle cirúrgico do foco.

Diagnóstico

Em pacientes gravemente enfermos, o diagnóstico de infecções intra-abdominais muitas vezes pode ser difícil, em virtude de a história clínica não poder ser obtida e achados do exame físico poderem estar mascarados por alterações do nível de consciência e uso de sedativos e analgésicos. Portanto, o diagnóstico depende de considerações sobre o quadro clínico, tais como o desenvolvimento de sinais inexplicáveis de sepse, disfunção orgânica e, definitivamente, achados de imagem e laboratoriais.

As manifestações clínicas de infecções intra-abdominais, quando presentes, incluem dor abdominal com sinais de irritação peritoneal ou rigidez localizada (*plastrão*) e dor à descompressão. Aumento dos níveis de ureia e creatinina ou das bilirrubinas e transaminases sugere infecção intra-abdominal oculta. Hemoculturas, com frequência, são negativas, o que tem levado alguns autores a sugerir que a ausência de bacteriemia em um paciente cirúrgico febril aumenta a chance de infecção intra-abdominal. Bacteriemia polimicrobiana ou por anaeróbicos também deve aumentar a suspeita de um foco infeccioso abdominal.

Perfurações do trato gastrintestinal superior secundárias a doença ulcerosa ou perfuração do segmento distal do tubo digestivo, decorrentes de doença diverticular ou câncer, são as causas mais comuns de infecções intra-abdominais graves. No paciente vítima de trauma, a lesão oculta do cólon pode resultar em peritonite de início tardio. Isquemia intestinal secundária a doença vascular intrínseca ou obstrução do cólon são outras causas relativamente comuns e devastadoras de infecção intra-abdominal. Isquemia acometendo o cólon esquerdo é uma complicação relativamente comum em pacientes submetidos a cirurgia de urgência para correção de aneurisma de aorta, em razão da ligadura da artéria mesentérica inferior durante o procedimento. Cirurgia abdominal prévia recente sugere a possibilidade de deiscência de anastomose, formação de abscesso intra-abdominal ou lesão do intestino inadvertida e não detectada. Superinfecção pode complicar casos de pancreatite necrosante.

Outra afecção de importância no ambiente de terapia intensiva é a colecistite alitiásica. Possíveis fatores de risco são choque, múltiplas transfusões sanguíneas, ventilação mecânica prolongada e/ou uso de pressão positiva no final da expiração (PEEP, *positive end-expiratory pressure*), terapia com opioides, nutrição parenteral, hiperalimentação e estase biliar (p. ex., jejum). Muitas vezes, esse diagnóstico passa despercebido se não existir um alto grau de suspeição clínica naqueles pacientes com fatores de risco. O diagnóstico pode ser sugerido por ultrassom e/ou tomografia computadorizada.

Microbiologia

A análise microbiológica é necessária para a distinção entre um aspirado estéril e um infectado, podendo confirmar a transição sutil para peritonite terciária. Os aeróbicos Gram-negativos e anaeróbicos da peritonite secundária são muito diferentes das bactérias e fungos nosocomiais da peritonite terciária.

Culturas de materiais do intraoperatório devem ser obtidas a cada procedimento para identificar os patógenos, além de explorar o aparecimento de novos microrganismos e a emergência de resistência. É importante saber e ter em mente que, nos casos de contaminação grosseira da cavidade abdominal com fezes, a cultura será sempre polimicrobiana e não necessariamente relacionada com a infecção.

Culturas de secreções de drenos abdominais devem ser encaradas com restrição, pois refletem, na maioria das vezes, colonização e não infecção da cavidade abdominal.

Nas peritonites primárias, culturas bacteriológicas do líquido ascítico costumam revelar uma infecção aeróbica monomicrobiana. Ela classicamente pode ocorrer em mulheres jovens e é causada por *Streptococcus pneumoniae*. Em adultos, a presença de cirrose hepática e ascite é o fator de risco mais encontrado. Na maioria dos pacientes com cirrose, a bactéria isolada com mais frequência é a *Escherichia coli*. Anaeróbicos são raros.

Nas peritonites secundárias, a infecção é, em geral, polimicrobiana, com média de quatro espécies por paciente e os germes mais incidentes sendo a Escherichia coli e o Bacteroides fragilis. Em casos de perfuração do esôfago e estômago, microrganismos Gram-positivos são predominantes. Quando a perfuração ocorre distalmente, Gram-negativos e anaeróbicos são os mais frequentes.

Nas peritonites terciárias, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas* sp. e *Candida* sp. são os microrganismos predominantes. *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*, ocasionalmente, podem ser encontrados. A provável localização desses microrganismos é o próprio trato digestivo do paciente.

Exames de imagem

Os exames de imagem são a estratégia diagnóstica definitiva para pacientes sob suspeita de infecção intra-abdominal. Radiografias planas (radiografia simples) podem revelar ar livre na cavidade peritoneal (Figura 433.3), obstrução intestinal ou sinais sutis de isquemia intestinal. Estudos com contrastes solúveis em água podem evidenciar fístulas; injeção de contraste pelos drenos, fístulas ou cavidades pode delinear a anatomia de infecções mais complexas e auxiliar no monitoramento da eficácia da drenagem de abscessos.

A ultrassonografia realizada à beira do leito é uma excelente técnica para identificação de abscessos intra-abdominais (Figura 433.4), detecção de líquido livre e avaliação das vias biliares.

Figura 433.3 Ar ao redor da vesícula biliar.

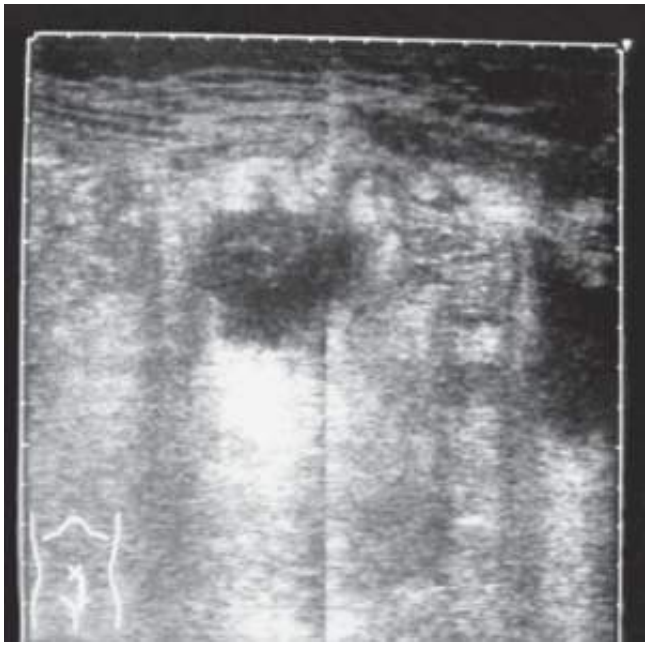

Figura 433.4 Abscesso pós-operatório.

A ultrassonografia também pode ser utilizada para guiar a drenagem de coleções intra-abdominais e obter amostras de líquidos para cultura. Contudo, é um método dependente do observador e com dificuldades técnicas em pacientes com distensão gasosa, íleo paralítico e grandes curativos.

A técnica padrão-ouro para avaliação do abdome em pacientes em estado grave é a tomografia computadorizada. O uso combinado de contraste intravenoso com oral e/ou retal permite facilmente o diagnóstico da maioria das

peritonites secundárias. Coleções na cavidade peritoneal ou no retroperitônio são identificadas, e a infecção é sugerida pela presença de ar intracavitário, nível líquido (Figura 433.5) ou heterogeneidade do conteúdo. Inflamação é suspeita pelo edema e alteração da consistência da gordura peritoneal (Figura 433.6). A tomografia também pode mostrar extravasamento do meio de contraste para fora do tubo digestivo, o que denota fistulização, ou um ponto de estreitamento intestinal indicando uma área de obstrução. A isquemia é suspeita quando há presença de gás dentro da parede intestinal (pneumatose intestinal), na vasculatura mesentérica ou quando há ausência de perfusão tecidual. Contudo, apesar de ser uma ótima ferramenta diagnóstica, a tomografia também tem limitações: o transporte de um paciente instável da UTI para a unidade radiológica pode não ser seguro e o uso de meios de contraste pode não ser possível em pacientes com disfunção renal ou em risco para tal, em vista da provável piora da lesão, ou em pacientes com íleo paralítico, nos quais a VO não deve ser utilizada.

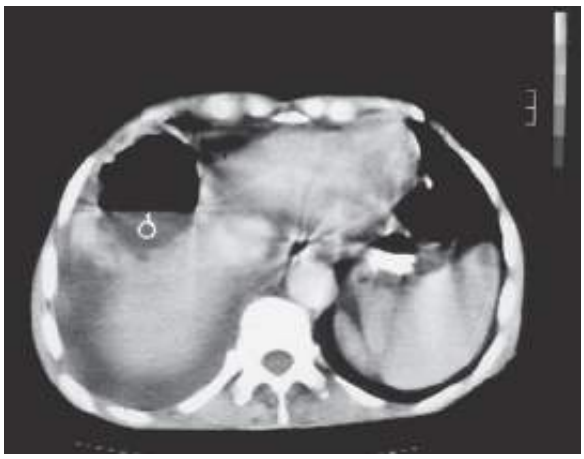

Figura 433.5 Nível líquido em abscesso intra-abdominal.

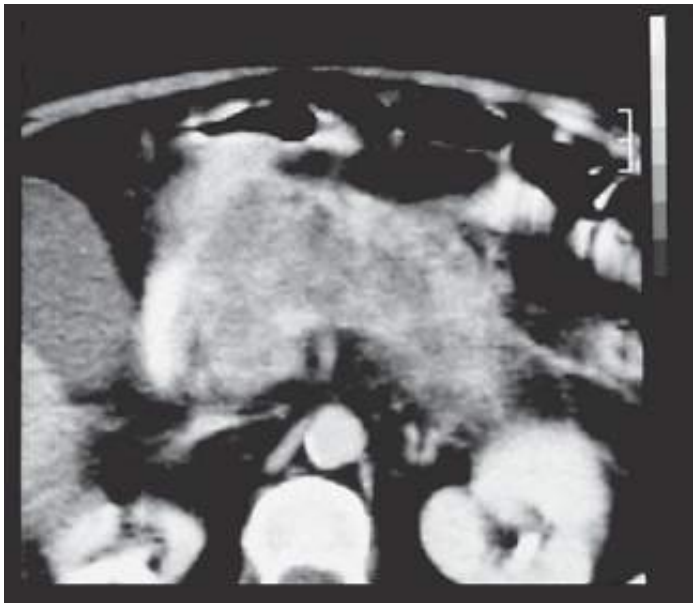

Figura 433.6 Borramento da gordura peritoneal em um caso de pancreatite aguda.

Quando esses métodos falham em detectar infecção intra-abdominal e a suspeita clínica permanece forte, procedimentos mais invasivos podem ser necessários.

O lavado peritoneal realizado à beira do leito pode mostrar bactérias e leucócitos, bile e conteúdo intestinal. Líquido sanguinolento recuperado do lavado pode indicar isquemia mesentérica.

A avaliação laparoscópica pode ser realizada à beira do leito e tem demonstrado reduzir a necessidade de laparotomias desnecessárias. Contudo, a laparoscopia também necessita de equipamento adequado e pode ser necessário transferir o paciente da UTI para o centro cirúrgico. Outro problema são as adesões que podem estar presentes, dificultando a visualização do peritônio, além do pneumoperitônio, necessário para tal visualização, poder comprometer o retorno venoso.

Tratamento

O tratamento inicial de pacientes com infecção intra-abdominal é a reanimação e a manutenção das funções fisiológicas com monitoramento adequado.

O tratamento das peritonites primárias é essencialmente clínico e não será abordado neste capítulo.

Em relação às peritonites secundárias, os objetivos do seu tratamento são resumidos em:

- Medidas de suporte
  - Tratar a hipovolemia e o choque precoce agressivamente e manter a oxigenação tecidual adequada
  - Tratar a infecção não eliminada pela cirurgia com antibióticos adequados
  - Providenciar nutrição adequada, dando prioridade à enteral, quando possível
- Tratamento cirúrgico
  - Princípio 1 (reparo): controlar o local da infecção
  - Princípio 2 (drenagem): evacuar o inóculo bacteriano, pus e adjuvantes (limpeza da cavidade)
  - Princípio 3 (descompressão): tratar a síndrome compartimental abdominal
  - Princípio 4 (controle): previnir ou tratar infecções persistentes ou recorrentes.

Terapia antimicrobiana

A seleção empírica de um regime antibiótico de amplo espectro deve ser guiada pelas condições clínicas do paciente, levando em conta toxicidade, custos e padrão de sensibilidade local. A maioria dos esquemas antimicrobianos propostos atualmente tem eficácia comparável. A ótima duração da terapia é desconhecida; quando o local infeccioso é controlado de maneira efetiva, o papel dos antibióticos é meramente adjuvante, podendo ser restrito a 5 a 7 dias.

Apesar de as taxas de mortalidade serem maiores quando o enterococo é isolado de infecções intra-abdominais polimicrobianas, não há evidências claras de que a cobertura com agentes específicos contra esse microrganismo melhore os resultados. A cobertura antimicrobiana para o enterococo deve ser reservada para infecções adquiridas no hospital e guiada pela suscetibilidade das culturas. De forma semelhante, apesar do isolamento de cândidas de abscessos intra-abdominais identificar um paciente de alto risco de morte, não há evidências de que a terapia antifúngica altere esses resultados. A cobertura antifúngica está indicada para pacientes em uso de imunossupressores para neoplasias, transplantes ou doenças inflamatórias ou para pacientes que tenham infecções intra-abdominais recorrentes ou pós-operatórias, com uso prévio de antibióticos de amplo espectro.

Nos casos de peritonites terciárias, o papel dos antimicrobianos não é bem-definido. Há poucas evidências de que o tratamento antimicrobiano altere o curso da doença, devendo-se guiá-lo pelas culturas e sensibilidade dos microrganismos.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico das peritonites secundárias graves baseia-se em três princípios fundamentais:

- Eliminação do foco de infecção
- Redução da contaminação bacteriana da cavidade peritoneal
- Prevenção de infecção intra-abdominal persistente ou recorrente.

Em geral, a abordagem cirúrgica depende do local da infecção, do grau de contaminação peritoneal, da condição clínica do paciente e das comorbidades associadas.

A cirurgia clássica para o tratamento da peritonite secundária, por meio de laparotomia mediana, permite ao cirurgião identificar e eliminar o foco infeccioso e também realizar a limpeza da cavidade peritoneal de forma adequada, com a finalidade de diminuir a contaminação bacteriana.

O segundo objetivo da abordagem cirúrgica é atingido pela aspiração de todo o exsudato purulento e a remoção de *debris* fecais ou restos alimentares presentes na cavidade peritoneal. Regiões pélvicas, goteiras paracólicas e espaços subfrênicos devem ser abertos e drenados. Lavagem do peritônio com solução salina intraoperatória pode ser feita, a fim de reduzir o grau de contaminação bacteriana e remover sangue, material fecal e tecidos necróticos.

Contudo, sua eficácia não é bem comprovada. A adição de antibióticos à solução de lavagem não tem benefícios e a de antissépticos pode produzir efeitos tóxicos. O conceito de desbridamento radical da cavidade peritoneal não provou ser benéfico em um estudo prospectivo randomizado, porque o desbridamento provocava sangramento excessivo pelo peritônio desnudo, podendo lesar as alças intestinais friáveis.

Apesar da melhora gradual dos cuidados intensivos e dos antibióticos, a mortalidade decorrente de infecções intra-abdominais permanece alta. Verdadeiro progresso foi feito nas últimas décadas, quando as infecções abdominais passaram a ser tratadas de forma mais ativa. Apesar disso, torna-se claro que, quando o procedimento inicial falha, a infecção intra-abdominal recorrente ou persistente é, algumas vezes, ignorada e o diagnóstico é feito tardiamente. A espera por aparecimento de sinais de infecção persistente ou falência orgânica como indicação para reexploração ("sob demanda") do abdome quase sempre se revela fútil. Na década de 1980, dois conceitos de terapia emergiram: a abordagem da cavidade aberta (*peritoniostomia*) e as relaparotomias programadas.

A relaparotomia não programada é realizada para o tratamento de uma complicação não esperada. A relaparotomia programada é indicada por ocasião da cirurgia inicial, que implica reoperação obrigatória, a despeito da evolução do paciente. Já a relaparotomia de demanda (ou de necessidade) é recomendada de acordo com a evolução do paciente. Embora todas essas técnicas tenham seus prós e contras, até o momento não há vantagem entre uma e outra em relação aos resultados finais.

Tratamento de abscessos

O termo abscesso intra-abdominal tem sido erroneamente usado como sinônimo de peritonite. Isso não é verdade, pois abscessos só se desenvolvem quando há resposta imune efetiva do hospedeiro e apresentam resultados relativamente melhores que os da peritonite. O ponto principal no tratamento de abscessos é a drenagem. Drenagem percutânea guiada por ultrassom ou tomografia computadorizada é o procedimento de escolha para abscesso único e "simples". Abscessos múltiplos e/ou complexos (p. ex., multilobulados, associados à necrose tecidual) necessitam de laparotomia para drenagem e erradicação do foco. Sinais de piora clínica ou falência de melhora após drenagem percutânea são indicações de reabordagem cirúrgica imediata.

Peritonite terciária

Duas ou três reoperações planejadas suplementadas com um curto período de antibióticos são suficientes para esterilizar o peritônio na maioria dos casos de peritonite grave. O quadro clínico caracterizado pela cura da infecção, mas com persistência da inflamação sistêmica e peritoneal, é chamado de peritonite terciária. Nesse período, a administração de antibióticos e intervenções cirúrgicas são fúteis e podem contribuir para a superinfecção peritoneal com fungos e outros comensais. A baixa virulência desses organismos representa um marcador da peritonite terciária e não sua causa, refletindo a imunodepressão global do paciente. Portanto, o tratamento da peritonite terciária baseia-se em medidas de suporte da função orgânica com intervenções cirúrgicas discutidas caso a caso.

Prognóstico

A maioria dos sistemas de pontuação é utilizada com o intuito de classificar as infecções intra-abdominais quanto a gravidade e prognóstico, baseando-se em sinais de disfunção orgânica. Isso pode ser criticável, pois só identifica o problema quando ele já está instalado, o que reduz sua utilidade nas abordagens terapêuticas.

Alternativamente, várias escalas têm sido desenvolvidas para predizer a chance do desenvolvimento de falência orgânica mais do que diagnosticá-la. Isso pode proporcionar melhor comparação dos resultados terapêuticos e da evolução, mais do que propriamente auxiliar na terapia.

As escalas descritas para peritonites estão resumidas a seguir:

- *Acute Physioloy and Chronic Health Evaluation score* (APACHE II): sistema de classificação fundamentado em dados fisiológicos, desenvolvido para comparar pacientes em estado grave
- Índice de peritonite de Altona (PIA): sistema de pontuação europeu que emprega idade, distribuição da infecção, neoplasias, risco cardiovascular, leucopenia, medidos no início dos sintomas
- Sistema de estratificação de infecção cirúrgica (SIS): combina a localização da infecção abdominal com o

APACHE II

- Índice de peritonite de Mannheim (MPI): sistema de pontuação alemão para avaliação intraoperatória das peritonites
- Índice de reoperação abdominal de relaparotomia (ARPI): fundamentado em indicadores clínicos; reduz a mortalidade por encurtar o tempo para peritonites.

Capítulo 434

Pancreatite Aguda

Cornelius Mitteldorf

Introdução

Dentre as causas de abdome agudo, a pancreatite aguda aparece como uma das cinco mais frequentes, ao lado da apendicite aguda, da colecistite aguda, da obstrução intestinal e da úlcera perfurada. Assim, é fundamental que o médico que atende em pronto-socorro saiba fazer o diagnóstico com rapidez, para poder iniciar o tratamento sem perder tempo. Embora a maioria dos casos de pancreatite aguda tenha evolução favorável, 10 a 20% dos pacientes podem apresentar pancreatite aguda grave; nestes, a mortalidade esperada gira em torno de 30 a 45%. Na maioria das vezes, as formas graves de pancreatite aguda podem ser reconhecidas já à admissão do paciente, possibilitando, assim, medidas terapêuticas adequadas.

Patogenia

Pancreatite aguda é uma moléstia inflamatória aguda, com origem no pâncreas, que pode se manifestar com sinais e sintomas locais e sistêmicos de intensidade variável, desde uma dor abdominal leve que passa em algumas horas, mesmo sem tratamento, até um quadro gravíssimo, em que o paciente morre em alguns dias ou semanas, em geral pela insuficiência de múltiplos órgãos, apesar de tratamento intensivo. Não se sabe o que determina a gravidade da pancreatite em cada paciente. Tampouco se conhece, pormenorizadamente, a fisiopatologia dessa afecção. Sabe-se que mais de 90% das pancreatites agudas estão associadas à ingestão de grandes volumes de bebida alcoólica ou à litíase biliar. As demais causas de pancreatite aguda, embora menos frequentes (cerca de 10% dos casos), não são menos importantes uma vez que todas podem cursar com manifestações clínicas graves. Assim, é muito importante que se determine e se trate a causa da pancreatite aguda para que se possa evitar que um novo surto da doença seja letal para o paciente. Desse modo, as causas menos frequentes de pancreatite aguda são:

- Hiperlipidemia
- Colangiopancreatografia endoscópica
- Fármacos
- Parasitoses, viroses
- Neoplasia de pâncreas
- Estenose ampular
- Trauma (externo, cirúrgico)
- Isquemia pacreática (hipotensão, vasculite)
- Divertículo duodenal
- Pâncreas bífido
- Hereditárias
- Hipercalcemia
- Veneno de escorpião
- Idiopáticas.

Vários fármacos de uso comum estão implicados na patogenia da pancreatite aguda. Como, por exemplo:

- Diuréticos

- Anti-hipertensivos
- Antimicrobianos
- Sulfametoxazol-trimetoprima
- Isoniazida, procainamida
- Imunossupressores
- Hormônios
- Outras
- Hidroclorotiazida, furosemida
- Alfametildopa
- Metronidazol, tetraciclina, pentamidina
- Azatioprina
- Prednisona, dexametasona, estrógenos.

Assim, deve-se sempre suspeitar de patogenia por fármaco nos casos de pancreatite aguda sem outra causa óbvia.

A observação clínica e estudos experimentais derivados da observação clínica permitem concluir que a pancreatite aguda é uma doença inflamatória, de instalação súbita, na qual ocorre ativação enzimática intrapancreática causada por diversos mecanismos, isoladamente ou em associação, com consequente reação inflamatória local e sistêmica, cuja modulação não se conhece e na qual, por enquanto, não se consegue interferir, isto é, não se sabe por que um paciente desenvolve pancreatite aguda leve e outro, pancreatite aguda grave. Não raramente, alguns pacientes apresentam mais de um surto de pancreatite aguda de gravidade, por vezes, diferente, isto é, um paciente que apresentou pancreatite leve e se recuperou pode, em outra ocasião, apresentar pancreatite aguda letal. Os aspectos fisiopatológicos da pancreatite aguda são:

- Obstrução do ducto de Wirsung (p. ex., litíase biliar, tumor)
- Ativação química (p. ex., ácool, drogas)
- Traumas por agentes externos ou cirúrgicos
- Isquemia (p. ex., choque, vasculite)
- Infeccioso (p. ex., viral, caxumba)
- Hereditários
- Idiopáticos.

A partir do momento em que a pancreatite aguda foi desencadeada, consegue-se, na maioria das vezes, tratar as consequências; no entanto, não se consegue, ainda, modular o processo, isto é, impedir o agravamento da pancreatite aguda.

A causa idiopática, nos últimos anos, tem se tornado menos frequente com a sofisticação dos métodos diagnósticos. Muitas vezes, quando a causa da pancreatite aguda não está clara (idiopática?), tem-se indicado papiloesfincterotomia endoscópica e/ou colecistectomia, uma vez que pequenos cálculos podem não ser vistos pelos métodos diagnósticos atuais. Essa conduta tem trazido bons resultados, conseguindo-se, na maioria dos casos, evitar novos surtos de pancreatite aguda.

Diagnóstico

O quadro clínico da pancreatite aguda costuma ser típico, constituindo o elemento mais importante no diagnóstico. Como é característica do abdome agudo, a dor da pancreatite aguda tem início súbito, de forte intensidade e localiza-se no epigástrio, com irradiação para o dorso ou em faixa, sendo acompanhada de náuseas e vômitos. Com o passar das horas, podem aparecer febre, taquicardia e desidratação. Nos casos de pancreatite aguda grave, os sinais e sintomas locais e sistêmicos começam a se tornar mais exuberantes, isto é, nas primeiras 12 h da doença, o paciente começa a apresentar distensão abdominal, a dor é de difícil controle e se torna mais difusa, a diurese diminui e pode ocorrer hipotensão arterial, hipoxemia e agitação psicomotora. É, portanto, fundamental que o paciente com suspeita de pancreatite aguda seja observado de perto e, se apresentar sinais de deterioração clínica, seja tratado com medidas de terapia intensiva, de preferência em ambiente apropriado, isto é, em unidade de terapia

intensiva (UTI).

A confirmação diagnóstica, na maioria das vezes, é realizada por meio de dosagem da amilase sérica: uma elevação acima de 10 vezes do normal, associada ao quadro clínico, costuma ser suficiente para o diagnóstico. Porém, nem sempre a amilase sérica estará muito aumentada, podendo até estar normal. Nesses casos, caso o paciente não apresente melhora clínica nas primeiras 24 h ou se houver piora rápida, poderá ser indicada uma tomografia computadorizada do abdome para confirmação diagnóstica, uma vez que a tomografia, na maioria das vezes, mostra alterações compatíveis com pancreatite aguda: aumento do volume do órgão, eventualmente áreas de hipocaptação do contraste intravenoso, borramento da gordura peripancreática e líquido livre intraperitoneal. Em alguns raros casos em que se suspeita de grave complicação intra-abdominal, como isquemia mesentérica ou perfuração de alça intestinal, ou se não há tomografia disponível e o paciente evolui com piora clínica rápida, pode estar indicada laparotomia exploradora já nas primeiras 6 a 12 h de evolução da pancreatite, para confirmação diagnóstica.

A partir do momento em que o paciente começa a apresentar quadro clínico preocupante, isto é, dor de difícil controle, oligúria, distensão abdominal e agitação psicomotora, pode-se estar diante de uma pancreatite aguda grave e alguns parâmetros podem ser úteis para determinar o prognóstico do paciente. Assim, Ranson, em 1974, sugeriu 11 critérios, utilizados até hoje, que podem auxiliar no reconhecimento dos casos graves e, consequentemente, no tratamento mais adequado, que são:

- À admissão
  - Idade > 55 anos
  - Leucócitos > 16.000
  - Glicemia > 200 mg%
  - Desidrogenase láctica > 350 UI/ℓ
  - AST* > 250 U/100 mℓ
- Durante as 48 h iniciais
  - Diminuição do hematócrito > 10% do inicial
  - Elevação da ureia > 5 mg/100 mℓ da inicial
  - Diminuição do cálcio sérico para menos de 60 mmHg
  - Déficit de acima de 4 mEq/ℓ
  - Sequestro de líquido estimado maior que 6 ℓ.

Ainda segundo Ranson, pacientes com menos de dois critérios têm praticamente nenhuma mortalidade e aqueles com três ou quatro sinais prognósticos têm mortalidade em torno de 15%. A presença de cinco ou seis critérios eleva a mortalidade a 50%; acima de 7, a mortalidade chega a praticamente 100%.

Diagnóstico diferencial

História e exame físico cuidadosos farão o diagnóstico diferencial, na maioria das vezes. No entanto, não raro, outras causas de abdome agudo poderão se manifestar de maneira muito semelhante à pancreatite aguda, exigindo perspicácia

do examinador e alguns exames complementares. Essas afecções que podem simular a pancreatite aguda são:

- Apendicite aguda
- Úlcera perfurada
- Trombose mesentérica
- Infarto do miocárdio
- Porfiria aguda
- Colecistite aguda
- Suboclusão intestinal
- Aneurisma intestinal
- Aneurisma dissecante de aorta
- Lúpus eritematoso

- Crise de falcização em anemia falciforme.

Tratamento

A partir do conhecimento da fisiopatologia e da história natural da pancreatite aguda, o tratamento atual é bem padronizado, embora ainda haja controvérsia em alguns aspectos.

Quando o paciente chega ao pronto-socorro com dor epigástrica intensa e vômitos há poucas horas, o tratamento inicial consiste em promover analgesia. Recomenda-se, para tanto, a injeção intravenosa de escopolamina 20 mg, associada à dipirona 2,5 g, diluídos em 15 mℓ de solução glicosada a 25%. Para pacientes alérgicos à dipirona, sugere-se injeção intravenosa de tramadol 100 mg, diluído em 100 mℓ de soro fisiológico. Ao mesmo tempo, colhe-se uma amostra de sangue para dosagem de amilase. Na grande maioria das vezes, esse esquema analgésico será eficiente por várias horas, enquanto o paciente aguarda o resultado da amilasemia. A partir do momento em que se confirma o diagnóstico, esse paciente deverá ser internado para tratamento e esclarecimento da causa da pancreatite.

A maioria dos pacientes apresentará pancreatite aguda leve, isto é, as repercussões sistêmicas são mínimas, a dor é facilmente controlada, o paciente para de vomitar e, após 2 ou 3 dias em jejum, com hidratação intravenosa, o paciente fica assintomático e a amilasemia se normaliza. Nesses pacientes, antes de reintroduzir a alimentação, indica-se a realização de ultrassonografia e, se for constatada litíase biliar, recomenda-se que o paciente seja submetido a papiloesfincterotomia endoscópica (se o risco cirúrgico for muito elevado) e/ou, de preferência, colecistectomia, para tratamento da causa da pancreatite aguda. Assim, o paciente trata a pancreatite e sua causa em uma única internação de 5 a 7 dias. Nos pacientes em que a causa não for biliar, como foi mencionado anteriormente, deve-se procurar esclarecer e tratar, se possível, a causa da pancreatite antes da alta hospitalar, para que seja minimizado o risco de um novo surto de pancreatite aguda.

No entanto, 10 a 20% dos pacientes apresentarão pancreatite aguda grave. Essa forma da doença, em geral, irá se manifestar desde o início, quando o paciente chega ao pronto-socorro: a dor é de difícil controle, exigindo derivados da morfina (de preferência a meperidina e não a morfina, pois a morfina pode piorar a pancreatite, por provocar espasmo do esfíncter de Oddi). Em poucas horas, esse paciente, além da dor, apresentará distensão abdominal, oligúria e, não raramente, confusão mental, dispneia e hipotensão arterial, isto é, além de manifestações locais exuberantes, passa a apresentar manifestações sistêmicas preocupantes. Nessa situação, o médico deve procurar confirmar o diagnóstico com rapidez, se não por meio da amilasemia, por tomografia computadorizada do abdome ou laparotomia exploradora.

O tratamento inicial desses pacientes em estado grave consiste, além de analgesia, em hidratação intravenosa com 2000 mℓ de soro fisiológico e internação em UTI, pois foi desencadeada reação inflamatória sistêmica que poderá provocar disfunção de órgão a distância (rins, pulmões) e, na evolução, disfunção de múltiplos órgãos e óbito. Assim, durante os próximos dias, esse paciente deverá receber suporte clínico para que possa superar essa fase inflamatória. Até o momento, nenhuma droga específica conseguiu modular esse processo inflamatório local e sistêmico: o tratamento de suporte consiste em manter as condições hemodinâmicas, com reposição volêmica adequada (soro, sangue, plasma fresco, conforme demanda, orientada por exames de sangue, diurese e pressão venosa central) e, não raro, drogas vasoativas, assistência respiratória e hemodiálise, quando necessário.

Nesses pacientes, em geral, é necessário passar sonda nasogástrica em virtude do íleo paralítico. O suporte nutricional será feito, inicialmente IV.

A administração de antibiótico profilático continua sendo controversa. Na opinião do autor, não há vantagem; apenas se seleciona flora resistente, dificultando antibioticoterapia específica posteriormente.

Passados alguns dias desse tratamento de suporte em terapia intensiva, o paciente poderá apresentar melhora clínica progressiva, com remissão da síndrome inflamatória sistêmica e recuperação completa. Entretanto, alguns pacientes não melhoram ou pioram novamente, após melhora inicial. Esses pacientes, provavelmente, apresentam complicações de tratamento cirúrgico (infecção de necrose, pseudocisto, trombose mesentérica, isquemia e perfuração intestinal). Nesses pacientes, se possível, será útil a realização de tomografia computadorizada de abdome: esse exame poderá revelar sinais sugestivos de infecção ou de complicações de tratamento cirúrgico mencionadas anteriormente. A infecção de pseudocistos ou da necrose pancreática e/ou peripancreática é a complicação mais frequente e ocorre em cerca de 70% desses casos graves. Poderá ser confirmada por punção aspirativa ou por bacterioscópico e cultura colhidos por ocasião do tratamento cirúrgico.

Assim, o tratamento cirúrgico estará indicado nos pacientes que não melhoram com tratamento clínico e/ou naqueles em que se diagnostica complicação de tratamento cirúrgico, em geral infecção da necrose pancreática e/ou peripancreática. Isso ocorre a partir de 7 a 10 dias de evolução da pancreatite aguda grave, mas pode ocorrer mais tarde. Nesse momento, inicia-se, também, antibioticoterapia de amplo espectro, uma vez que diversos patógenos (Gram-negativos, Gram-positivos, aeróbicos, anaeróbicos e fungos) estão implicados na infecção pancreática e da gordura peripancreática.

Tradicionalmente, o acesso cirúrgico para tratamento das complicações da pancreatite aguda grave é a laparotomia mediana, que permite visualização ampla da cavidade abdominal e do retroperitônio. A desvantagem é que o paciente pode evoluir com fístulas intestinais, sangramento abundante e complicações da parede abdominal que, com frequência, precisará ficar aberta (peritoniotomia).

Com o advento da tomografia computadorizada, nos últimos 20 anos, a retroperitoniotomia surgiu como alternativa de acesso cirúrgico nos pacientes que apresentam quadro clínico e sinais sugestivos de infecção peripancreática retroperitoneal, que são os achados cirúrgicos mais frequentes. O acesso cirúrgico poderá ser feito por meio de incisão no flanco esquerdo e/ou direito, conforme achados tomográficos. Esse acesso tem a vantagem de ser extraperitoneal, evitando as complicações da laparotomia mediana nesses casos. O acesso extraperitoneal torna possível drenar amplamente o abscesso peripancreático, além de permitir o desbridamento da necrose infectada.

Muitas vezes, nos pacientes que demandam tratamento cirúrgico, serão necessárias reoperações, que serão indicadas após 48 a 72 h, se não ocorrer melhora clínica evidente. Nesses casos, se possível, é importante realizar controle com nova tomografia, que poderá localizar coleções não drenadas.

O autor tem utilizado o acesso extraperitoneal com frequência, com bons resultados em casos selecionados. Nos casos com suspeita de complicação intraperitoneal, associa-se a laparotomia exploradora mediana e drena-se a necrose infectada por via retroperitoneal, sob visão direta, sem comunicar o retroperitônio com a cavidade peritoneal.

Da mesma forma que outras infecções de tratamento cirúrgico, assim que a necrose infectada estiver drenada de maneira satisfatória e houver remissão das manifestações inflamatórias locais e sistêmicas, o paciente apresentará melhora clínica rápida.

Considera-se que um paciente superou o surto de pancreatite aguda grave, complicado por infecção, quando ocorrer normalização fisiológica, isto é, não houver mais necessidade de suporte hemodinâmico e respiratório, houver a normalização do estado neurológico e o paciente estiver apto a alimentar-se VO. Nesse momento, será possível suspender a antibioticoterapia.

Em geral, pacientes que apresentam pancreatite aguda grave e sobrevivem permanecem internados por mais de 1 mês, a maior parte do tempo em UTI. Ao término desse processo, geralmente estarão muito debilitados. Assim, recomenda-se que o tratamento da causa da pancreatite aguda, se for cirúrgico, aguarde o completo restabelecimento do paciente.

*AST = aspartato aminotransferase.

Capítulo 435

Terapia Nutricional Enteral no Paciente Grave

Edwin Koterba, Belchor Fontes, André Luiz Baptiston Nunes e Renato Sérgio Poggetti

Introdução

A desnutrição é fator isolado de gravidade na evolução clínica do doente em estado grave, afetando a duração da internação, a incidência de complicações e a taxa de mortalidade.

Para definir a terapia nutricional no paciente grave é necessário o reconhecimento da existência e a quantificação do risco nutricional, bem como a avaliação do estado nutricional, a estimativa dos requisitos nutricionais e a estratégia a ser utilizada para atingir as necessidades estimadas. Isto envolve a escolha da via de administração, a progressão do preparado nutritivo, o monitoramento do risco e do resultado, bem como o ajuste da estratégia à evolução clínica do paciente. Este capítulo procura apresentar critérios e ferramentas que permitam implementar este complexo procedimento de modo seguro e efetivo. O foco principal é o paciente com expectativa de internação superior a 72 h, com algum grau de desnutrição e (ou) risco nutricional. No cenário da UTI (Unidade de Terapia Intensiva), os quadros patológicos são diversificados, envolvendo muitas variáveis. Frequentemente, veem-se pacientes vítimas de síndromes inflamatórias, de origem cirúrgica ou clínica, que desenvolvem um tipo específico de desnutrição aguda ou metabólica, portanto distinta da desnutrição crônica. A abordagem nutricional do paciente grave apresenta características próprias. Não se pode tratar a desnutrição crônica da mesma forma que a desnutrição metabólica.

A nutrição moderna está, de certa forma, relacionada com as primeiras pesquisas sobre gasto energético, e com a publicação do estudo de Harris e Benedict,[1] em 1919, com ênfase na importância da individualização das necessidades nutricionais de acordo com sexo, idade, peso e altura dos indivíduos. Quase cem anos após a sua publicação, a equação de Harris-Benedict se mantém válida para se estimar o requisito nutricional do paciente. Utiliza-se a variação do gasto energético, influenciada pelo estresse atribuído a trauma, cirurgia ou infecção. Por outro lado, nas duas últimas décadas, a atividade e temperatura, fatores multiplicadores na equação de gasto energético estabelecidos no estudo de Long *et al.*,[2] foram abandonadas.

A tendência a fornecer grande quantidade de nutrientes, sobretudo tendo-se em vista os resultados decepcionantes dos estudos de nutrição parenteral (NP),[3] bem como a ocorrência de grande número de complicações, paulatinamente deram lugar à oferta calórica mais conservadora. Nutrição precoce traz benefícios, em especial a enteral.[4–7]

Na última década, nutrição enteral (NE) em pacientes com pancreatite grave deixou de ser exceção. Resultados de estudos comparativos foram favoráveis à NE pela menor incidência de complicação e maior sobrevivência.[8] Não há benefício na utilização de NP associada à NE como estratégia para melhorar a oferta nutricional em indivíduos eutróficos. Recomenda-se NE para pacientes graves, com função gastrintestinal preservada, com o objetivo de atingir acima de 60% das necessidades calóricas.

Na década de 1990, o uso de dietas enterais enriquecidas com alimentos capazes de modificar a resposta inflamatória e imunidade (imunomoduladoras) surgiu como a nova alternativa para atenuar a resposta inflamatória em pacientes em condições de estresse decorrente de sepse e trauma. Entretanto, análises de Heyland *et al.*[9] revelaram que, se em alguns pacientes internados em UTI o uso da imunonutrição associou-se a morbidade e mortalidade menores, em outros grupos, como os de pacientes com diagnóstico de pneumonia e(ou) sepse grave, o uso dessas dietas estava associado ao aumento da mortalidade.

Uma coletânea de estudos, dentre eles o brasileiro Ibranutri, identifica que a porcentagem de pacientes desnutridos aumenta com o tempo de internação hospitalar.[10] Mesmo assim a nutrição é negligenciada e desperta

pouca atenção nos profissionais de saúde.

Resposta inflamatória | Evolução do conceito de estresse

A resposta aguda do organismo ao estresse (inflamação, infecção, cirurgia e trauma) constitui uma reação primária de defesa do organismo a agressões. Essa reação é considerada filogeneticamente primitiva, apresenta características semelhantes, independentemente da causa. A fase inicial dessa reação dura poucas horas, caracteriza-se por baixa perfusão tecidual, alta liberação adrenérgica e cursa com instabilidade hemodinâmica, baixo consumo de oxigênio, hipotermia, vasoconstrição, redução do débito cardíaco e da taxa metabólica. É chamada de *ebb phase*, uma fase de hipofluxo ou de reanimação. A fase hiperdinâmica ou "de fluxo", *flow phase*, ocorre após algumas horas, até 48 h, e é dramaticamente hipermetabólica. Associa-se à elevação do débito cardíaco e do consumo de oxigênio, hipertermia e grandes perdas proteicas.

Em 1992, foram estabelecidos os conceitos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), sepse e choque séptico.[11] A SIRS corresponde à reação comum ao estresse, com ou sem infecção associada, bem como às doenças agudas de origem inflamatória e(ou) infecciosa. A presença de alterações de temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e leucometria induzidas por estado patológico caracterizam a SIRS, como se destaca a seguir:

- Temperatura: > 38 ou < 36°C
- Frequência cardíaca: 90 bpm
- Frequência respiratória: > 20rpm ou $PaCO_2$ < 32 mmHg
- Leucócitos: > 12.000 ou < 4.000 cél/mℓ ou > 10% bastonetes.

Em situações de estresse intenso, como sepse grave, trauma, queimadura grave e pancreatite aguda com necrose e hemorragia, entre outros, pode ocorrer um quadro que pode ser descrito como SIRS excessiva (Figura 435.1), que se caracteriza por uma reação inflamatória sistêmica exagerada que leva a disfunções orgânicas, ao choque e a estados pró-coagulantes. No contexto das alterações metabólicas e inflamatórias, que genericamente incluem alterações bioquímicas, celulares, organofuncionais e nutricionais, verifica-se que ocorrem importantes variações na concentração sérica das proteínas da fase aguda. A resposta inflamatória apresenta grande variação de intensidade e complexidade de mecanismos, determinada pela interação de grande número de mediadores.

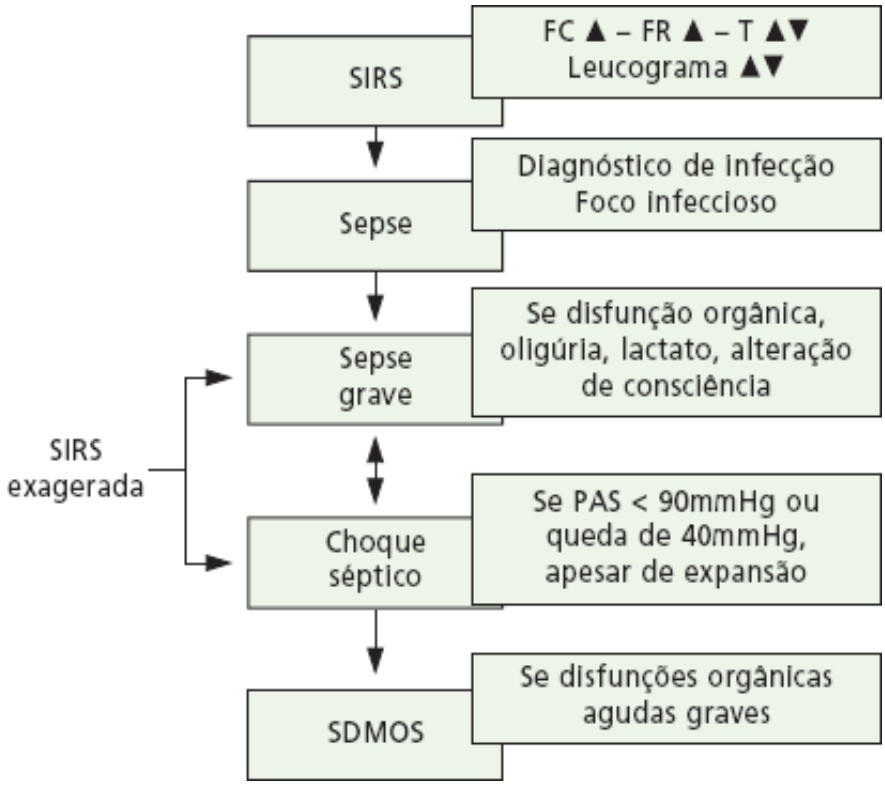

Figura 435.1 Evolução de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) até síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS) em decorrência de SIRS excessiva. FC = frequência cardíaca. FR = frequência respiratória. PAS = pressão arterial sistólica. T = temperatura.

Evidenciou-se também que existe uma contrarregulação concorrente à SIRS, designada síndrome da resposta anti-inflamatória contra regulatória (CARS, *counterregulatory anti-inflamatory response syndrome*). A ideia de que a resposta ao estresse é um processo bifásico no qual, após a resposta imune inflamatória exagerada, sobrevém a imunodeficiência ou imunoparalisação, vem sendo substituída pelo conceito de um modelo complexo em que os processos inflamatório e anti-inflamatório coexistem.[12]

A década de 2001 a 2010 elevou os padrões de cuidados do paciente grave. Houve redução real da mortalidade, e melhora de resultados clínicos evidentes. As publicações de van den Berghe *et al*.[13] e as várias publicações que se seguiram para controle de glicemia, mudaram condutas estabelecidas há décadas. Verificou-se da mesma forma com Ananne *et al*.,[14] Rivers *et al*.[15] e o controverso estudo PROWESS de Bernard, Vincent *et al*.,[16] revelando resultados surpreendentes com corticosteroides, otimização da perfusão-oxigenação e a modulação da inflamação, coagulação e fibrinólise na sepse grave, respectivamente. Finalmente, as campanhas das sociedades de terapia intensiva e do *Institute for Healthcare Improvement* para melhores práticas no tratamento da sepse: *Surviving Sepse Campaign (SSC)*[17] e os pacotes (*bundles*) de prevenção de complicações permitiram estabelecer os cuidados e resultados possíveis e desejáveis para as UTIs. A terapia nutricional está contemplada somente na última revisão da *SSC*, de 2012.[18]

Estas evidências tornam compreensível a dificuldade para se definir não somente o momento adequado para iniciar a terapia nutricional, mas também o requisito, a via de administração, o tipo de dieta e, em especial, a segurança em se utilizar dieta imunoestimuladora. Conhecendo a fisiopatologia da resposta ao estresse com as alterações metabólicas e o catabolismo energético do paciente pós-lesão, tem-se a base para a realização de terapia nutricional (TN) de forma adequada e criteriosa. As sucessivas modificações dos conceitos dos mecanismos da SIRS e da disfunção de múltiplos órgãos, verificadas nos últimos anos, levam ao questionamento do uso de dietas especializadas. Além do critério do bom senso é necessária a prática com base nas evidências mais claramente estabelecidas.

Avaliação nutricional

O grau de desnutrição está diretamente associado à morbidade e mortalidade. O objetivo da TN é minimizar esses efeitos deletérios por meio da prevenção ou correção da depleção de nutrientes. A avaliação do risco nutricional é primordial para permitir a intervenção clínica focada em nutrição.

A avaliação nutricional inclui:

- Identificação dos pacientes sob risco de desnutrição e de complicaçõe relacionadas com a desnutrição
- Avaliação do estado nutricional
- Monitoramento da resposta do paciente à TN e promoção da sua necessária adequação.

Risco nutricional

O objetivo da avaliação do risco nutricional é identificar os pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição. As principais variáveis associadas a risco são diagnóstico primário, comorbidades e variação de peso. Extremos de idade (idosos e crianças), adolescentes, grávidas, nutrizes, pessoas vivendo restrição econômica e os excluídos sociais são considerados de maior risco nutricional. A desnutrição é frequente nos pacientes com doenças ou estados hipercatabólicos: pancreatite grave, traumatismo cranioencefálico (TCE), coma (escala de coma Glasgow ≤ 9) e outras lesões do sistema nervoso central, trauma abdominal (índice de trauma abdominal ≥ 15), outros traumas com ISS ≥ 20, queimaduras ≥ 10% (lesões de 2º e 3º graus), sepse grave, disfunção pulmonar dependente de O_2 ou ventilação mecânica prolongada. A identificação do risco nutricional pode ser realizada por diferentes ferramentas validadas. Os critérios consideram história de perda de peso recente e(ou) durante a estada no hospital, a ingestão alimentar e(ou) volume de dieta administrada, o grau de catabolismo, a função gastrintestinal e algumas comorbidades.[19] Sabendo-se que os pacientes desnutrem durante sua internação, realizar a avaliação do risco periodicamente nas internações prolongadas é imprescindível. Veja a Figura 435.2.[20]

A obrigatoriedade da avaliação do risco nutricional de pacientes internados, bem como a instituição da equipe multiprofissional de terapia nutricional (EMTN), é regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicada em julho de 2000.[21] Estabelecer a EMTN com poder de vigilância e de contribuir com

condutas clínicas é desejável como fator de qualidade e de benefício para o paciente.

Papel da EMTN

Estabelecer e implantar protocolos e recomendações de boas práticas em TN. Identificar risco e desnutrição dos pacientes internados nas instituições hospitalares. Eleger indicadores de qualidade. Coletar dados e fazer análise crítica dos resultados. Os indicadores de TNE mais significativos[22] são: Frequência de realização da triagem nutricional nos pacientes hospitalizados; diarreia; retirada involuntária de sonda; obstrução de sonda; jejum por mais de 24 h; registro e controle de alterações glicêmicas; frequência com que se realiza medição ou estimativa de gasto energético e de necessidades proteicas; adequação da indicação de TN; e frequência com que se realiza a AGS – Avaliação Global Subjetiva.

Avaliação do estado nutricional

Define-se desnutrição como um distúrbio da composição corpórea em que deficiências de macro e/ou micronutrientes ocorrem como consequência do aporte nutricional abaixo do requerido, que resulta em disfunção orgânica, alterações químicas, redução de massa corporal e índices aumentados de complicações e óbitos. Em indivíduos agudamente hipercatabólicos, ocorre consumo proteico intenso como recurso do organismo para fornecer energia e atender à demanda da síntese proteica aumentada. O aporte calórico que ocorre, apesar da TN, mesmo esta sendo criteriosa, faz com que haja proteólise e neoglicogênese em excesso, consumindo músculos e proteínas viscerais.[23]

Os métodos de avaliação nutricional incluem os antropometria, exames bioquímicos, avaliação corporal, imagens e testes funcionais. Entretanto, as ferramentas tradicionais de avaliação nutricional (antropometria, bioquímica e medida dos compartimentos corporais) sofrem grande interferência no doente grave, dificultando sua interpretação e utilização. O excesso e acúmulo de líquido no espaço extracelular modifica rapidamente o peso, além de diluir proteínas viscerais e alterar as medidas de pregas e circunferências. Durante o processo inflamatório sistêmico, a prioridade é a síntese de proteínas de fase aguda, o que inviabiliza também a utilização de albumina ou pré-albumina como marcadores do estado nutricional. Portanto, não há ferramenta ideal para avaliação e monitoramento do estado nutricional do paciente grave. A diretriz brasileira de terapia nutricional (DITEN) sugere associar distintas técnicas disponíveis para melhorar a sensibilidade e o poder de discriminação dos métodos.[5]

Avaliação clínica

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), alcoolismo, câncer, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hepáticas, renais e tabagismo implicam em pior evolução e prognóstico desfavorável. Na elaboração da história clínica do paciente, o enfoque dietético permite identificar condições que influenciam o estado nutricional, como disponibilidade de alimentos e o acesso a eles, regularidade de alimentação, intolerâncias e preferências alimentares, mudanças recentes de apetite e de ingestão, características nutricionais dos alimentos ingeridos, consumo de alimentos especiais ou uso de suplementos, uso de drogas, bebidas alcoólicas e medicações, presença de alergias ou de doenças que acarretam perdas ou requisitos especiais.

Avaliação global subjetiva

Enfoque em anamnese e exame clínico, confiável e de fácil reprodutibilidade. A Avaliação Global Subjetiva[19] estratifica os indivíduos em três categorias:

- Eutrófico: estado nutricional bom, sem indícios de desnutrição
- Desnutrido grave: quadro nutricional ruim, com perda de peso maior que 10% em 6 meses e/ou sinais de hipotrofia muscular e redução de tecido subcutâneo significativas, com alterações funcionais
- Estado nutricional intermediário (indivíduo com desnutrição moderada) ou inconclusivo (suspeita de desnutrição)

AVALIAÇÃO DE RISCO NUTRICIONAL – TRIAGEM

Nome: Peso usual: _____ kg
Idade: Peso atual: _____ kg Altura: _____ cm

* PARTE A – DIAGNÓSTICO
1. ❑ Caquexia (hipotrofia muscular, fraqueza, câncer, caquexia cardíaca)
2. ❑ Coma
3. ❑ Anorexia nervosa/bulimia
4. ❑ Síndrome de má-absorção (doença celíaca, colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome do intestino curto)
5. ❑ Traumatismo múltiplo e/ou TCE
6. ❑ Cirurgia abdominal de grande porte nos últimos 12 meses (esofagectomia, gastrectomia, colectomia, enterectomia extensa, GDP)
7. ❑ Hepatopatia avançada
8. ❑ Nefropatia avançada
9. ❑ Incisões não cicatrizadas

* PARTE B – SINTOMAS GASTROINTESTINAIS E INGESTÃO DIETÉTICA

10. ❑ Diarreia (> 500mL ou 3 evacuações líquidas por mais de 2 dias) 11. ❑ Vômitos (> 5 dias)
12. ❑ Ingestão reduzida (< metade da ingestão habitual por 5 dias ou mais)

* PARTE C – ASPECTO

Paciente visivelmente emagrecido? 13. ❑ Não 14. ❑ Sim

* PARTE D – HISTÓRIA DE PERDA DE PESO

Teve perda de peso não planejada nos últimos 6 meses? 15. ❑ Não 16. ❑ Sim
Se sim, esta perda ocorreu há quanto tempo? _____ semanas ou _____ meses Perda: _____ _____kg
17. ❑ Perda de 3 a 4kg em até 30 dias 18. ❑ Perda > 5kg em até 6 meses

PARTE E – PACIENTE DEPENDENTE DE CUIDADOS OU IDOSO

19. ❑ Demência ou depressão grave 20. ❑ Restrito ao leito ou cadeira de rodas
21. ❑ Escaras e lesões de pele 22. ❑ Deambula, mas não é capaz de sair de casa

AVALIAÇÃO DO RISCO NUTRICIONAL

Se o paciente tiver risco nutricional, solicite avaliação da equipe multidisciplinar de terapia nutricional – EMTN
Risco nutricional ❑ Sim ❑ Não
* Nas partes A, B, C e D, qualquer alteração sugere risco nutricional
Na parte A, duas ou mais alterações indicam risco nutricional

Figura 435.2 Modelo de formulário de avaliação de risco nutricional.[20] GDP = gastroduodenopancreatectomia. TCE = traumatismo cranioencefálico.

- O indivíduo com desnutrição moderada apresenta capacidade laborativa preservada e perda de peso inferior a 10%
- O indivíduo com estado nutricional inconclusivo deverá ser reavaliado por meio de critérios objetivos, incluindo parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem.

A utilização de formulários específicos, como o exemplo[24] da Figura 435.3, permite assegurar vigilância criteriosa. A repetição periódica da coleta de dados, semanal ou bissemanal, e a reavaliação da triagem permitem detectar mudanças do risco e do estado nutricional durante a evolução clínica do doente.

Peso corporal e perda de peso

O emagrecimento está associado à desnutrição proteico-calórica. Para se realizar uma avaliação criteriosa da variação do peso corporal e do estado nutricional, é necessário conhecer o peso usual, o peso real ou atual e a altura do paciente. O peso corporal usual costuma ser informado pelo próprio paciente ou por seus familiares. A obtenção do peso atual, bem como da altura do paciente, requer a realização das respectivas medidas. Na impossibilidade de se pesar o paciente, pode-se utilizar o peso ideal estimado por meio de tabelas correlacionando peso e altura. Embora não haja um critério único ou padronizado para determinação do peso ideal, a Equação 1 é uma das mais utilizadas para calculá-lo. Alguns valores de pesos corporais, obtidos para alturas pré-definidas, estão apresentados na Tabela 435.1. Ademais, o peso ideal é por vezes representado pelo índice de massa corporal (IMC) médio ou por qualquer valor de IMC entre 20 e 25 kg/m^2, ou ainda por valores obtidos em tabelas consagradas.

O relato de perda recente de peso, não intencional, é um indício de alteração do estado nutricional. Perda de peso ≥ 5% em até 30 dias ou ≥ 10% do peso ideal em até 6 meses sugere desnutrição. Os pacientes em estado grave comumente apresentam edema, ascite ou, inversamente, hipovolemia e desidratação. Nessas condições, o peso corporal não representa a massa celular. Considera-se que o IMC de um indivíduo sadio situe-se entre 20 e 25

kg/m^2 para adultos jovens. Indivíduos com IMC menor do que 18 kg/m^2 têm maior morbimortalidade e com IMC menor do que 14 kg/m^2 baixa expectativa de sobrevivência (Equação 2).

Em indivíduos com amputações, subtrai-se o peso relativo às partes do corpo que foram removidas (Figura 435.4) para se realizar o cálculo do peso estimado ou ideal.[25]

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL – EMTN

Marque a coluna apropriada com [X] A soma dos pontos determina o grau de desnutrição (tabela)

História Clínica

I. História da perda de peso

Teve perda de peso não planejada? ❑ Sim ❑ Não

A perda ocorreu nas últimas ____ semanas ou ____ meses

Peso atual: _____ kg

Peso usual: _____ kg

Quantos por cento e em quanto tempo?

Tempo de perda	0	1	2	3
> 5 meses	< 5%	5 – 8%	9 – 10%	> 10%
3 – 4 meses	< 4%	4 – 6%	7 – 8%	> 8%
1 – 2 meses	< 2%	2%	3 – 5%	> 5%
2 – 4 semanas	–	1%	2 – 3%	> 3%
1 semanas	–	–	1 – 2%	> 2%

$$\% \text{ de perda} = \frac{\text{Peso usual} - \text{peso atual}}{\text{Peso usual}} \times 100 \; [\; = \quad] \; \%$$

II. História de redução da ingestão

Informação do paciente sobre hábitos alimentares –
se houve redução, a duração foi de ____ semanas;
alimentação subótima: ingere sólidos;
pobre; só alimentos líquidos;
muito pobre: ingere somente líquidos hipocalóricos, ou jejum

0	1	2	3
Normal	Subótima	Pobre	Muito pobre

III. Sintomas e alterações gastrintestinais

Repercussão na ingestão e no estado geral (duração > 2 semanas):

___ Náuseas ___ Vômitos ____ Diarreia ____ Anorexia

0	1	2	3
Ausente	Leve	Moderada	Importante

IV. Capacidade funcional

Houve diminuição de atividades?
Se houve redução, durou ___ semanas

0	1	2	3
Sem redução	Trabalha subótimo	Reduzida deambula	Limitado ao leito

V. Necessidade nutricional

Quantificação subjetiva do estresse de acordo com o catabolismo
Por exemplo, infecção, sepse, trauma – alto; doença crônica – moderada

0	1	2	3
Ausente	Leve	Moderado	Alto

Exame físico (palpação: percepção subjetiva da perda do subcutâneo, da musculatura, e edema; marque e some de I a III

Perda/redução	0 Ausente	1 Leve	2 Moderado	3 Alto
I.				
II.				
III.				

I. Distribuição do subcutâneo: prega do triceps e tórax (linha axilar média, última costela):
II. Volume muscular: deltoide, quadríceps:
III. Presença de edemas: tornozelo, sacro, ascite:

PACIENTE DEPENDENTE*

❑ Demência ou depressão graves
❑ Escaras e lesões de pele
❑ Restrito ao leito ou cadeira de rodas
❑ Deambula, mas não é capaz de sair de casa

0	1	2	3

* Cada situação assinalada recebe 1 ponto

Pontuação:

Tabela do estado nutricional	Eutrófico: até 4 pontos Desnutrido moderado: 5 a 10 pontos Desnutrido grave > 10 pontos	[ ]

Eutrófico	Desnutrido moderado ou indefinido (precisa de outros exames)	Desnutrido grave
[ ]	[ ]	[ ]

DESNUTRIDOS MODERADOS e GRAVES e/ou COM RISCO NUTRICIONAL ALTO têm indicação de acompanhamento pela equipe multidisciplinar de terapia nutricional (EMTN)

Figura 435.3 Modelo de formulário para avaliação do estado nutricional.[24]

■ Equação 1: cálculo do peso ideal para sexos feminino e masculino

- Mulheres: 45 kg para a altura de 150 cm + 0,9 kg para cada cm a mais (9 kg/10 cm). Por exemplo, 160 cm = 150 + 10 cm®→ 45 + 9 kg = 54 kg (modo prático: altura – 100 a 10%)
- Homens: 48 kg para a altura de 150 cm + 1,1 kg para cada cm acima (11 kg/10 cm). Por exemplo, 175 cm = 150 + 25 cm ®→ 48 + 27,5 kg = 75,5 kg (simplificadamente: altura – 100)

■ Equação 2: cálculo do índice de massa corporal
- IMC = P × A2 kg/m2 em que A = altura (m); P = peso (kg). Dica: usando a calculadora, divida P duas vezes por A ®→ IMC = P: A: A

■ Equação 3: fórmula para o cálculo do valor calórico total
- VCT = peso real × 20 a 30 kcal/kg/dia

■ Equação 4: fórmulas para o cálculo do gasto energético por meio do consumo de oxigênio
- GE = 4,86 × VO_2 × 1,44
- GE = 3,9 × VO_2 + 1,1 × VCO_2 – 2,17 × N urinário não proteico (Weir mod.)

■ Equação 5: equação de Harris-Benedict para o cálculo do gasto energético basal
- GEB (homens) = 66 + 13,7 × P + 5 × A – 6,8 × I
- GEB (mulheres) = 655 + 9,6 × P + 1,7 × A – 4,7 × I

■ Equação 6: cálculo do gasto energético basal utilizando fatores de correção
- GET = GEB × FA × FP × FT

■ Equação 7: cálculo do gasto energético em pacientes queimados
- GE = –4343 + 10,5 × ACQ + 0,23 × (aporte calórico) + 0,84 × (GE HB) + 114 × T – 4,5 × dia (temperatura corporal em°C) – 4,5 (nº de dias após a lesão)
- GET = gasto energético × fator atividade

■ Equação 8: cálculo do valor calórico total ajustado pelo peso ideal para paciente obeso
- VCT obeso = [(P atual – P ideal)/4 + P ideal] × 20 a 30 kcal/kg/dia
- O peso em massa gorda (P atual – P ideal) necessita de 25% das 20 a 30 kcal/kg/dia

■ Equação 9: cálculo de valor calórico total para obesos – fórmula de Ireton-Jones
- Respiração espontânea: VCT (kcal/dia) = 629 a 11 × I + 25 × P – 609 × O
- Ventilação mecânica: VCT (kcal/dia) = 1.784 a 11 × I + 5 × P + 244 × S + 239 × T + 804 × Q
- O = obesidade se IMC ^{3} ≥ 27, atribuir 1; e se < 27, 0; P = peso; Q = se forem queimados > 10% da área corporal 1/sem queimadura 0; S = sexo, masculino 1, feminino 0; T = trauma, se presente 1/senão 0

■ Equação 10: cálculo do balanço nitrogenado
- BN = proteína administrada × 0,16 + ureia urinária × 0,46 + 3 (perdas insensíveis)
- Cada grama de proteína tem 16% de N e de ureia tem 46% de N, em g/24 h

A = altura (cm); ACQ = área corpórea queimada (%); FA = fator atividade; FP = fator patológico ou de lesão; FT = fator térmico; GE = gasto energético;
GE HB = gasto energético calculado pela equação de Harris-Benedict; GEB = gasto energético basal; GET = gasto energético total; I = idade (anos);
IMC = índice de massa corporal; P = peso (kg); VCO_2 = produção de gás carbônico; VCT = valor calórico total; VO_2 = consumo de oxigênio (cálculo realizado a partir da equação de conteúdo arteriovenoso de oxigênio).

Tabela 435.1 Peso (kg) estimado para altura (cm) nos sexos masculino e feminino.*

Altura (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185
Peso (♀) (Kg)	45	49	54	58	63	67	72	76
Peso (♂) (Kg)	48	54	59	64	70	75	81	86

*Menos 10% nos indivíduos com fenótipo pequeno ou mais 10% nos de constituição física grande.

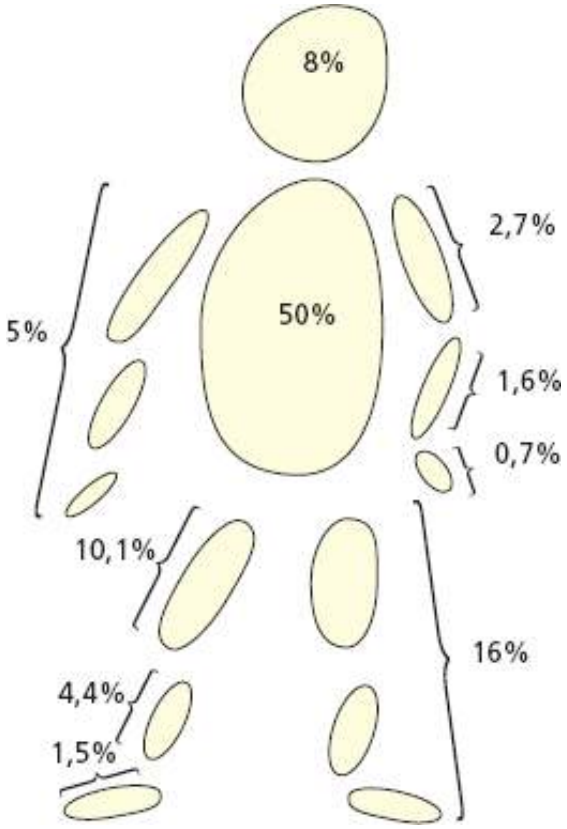

Figura 435.4 Peso relativo das partes do corpo. 0,7% = mão. 2,3% = antebraço e mão. 5% = membro superior inteiro. 1,5% = pé. 5,9% = pé e perna. 16% = membro inferior. (Adaptada de Osterkamp.) [25]

Antropometria

Antropometria é um processo ou técnica de mensuração do corpo humano ou de suas partes. As medidas das pregas cutâneas subescapulares e do tríceps são utilizadas para o cálculo do índice de gordura corporal. Para se estimar a massa magra, utiliza-se a equação da circunferência muscular do braço. A principal vantagem desse parâmetro decorre do fato de ser este de fácil obtenção, por método não invasivo, de baixo custo, bem como pela utilidade da massa magra como recurso para acompanhamento evolutivo do paciente. No entanto, a medida isolada da massa magra não é diagnóstica, pois 20 a 30% dos indivíduos apresentam resultados falso-negativos, ou seja, são eutróficos e não desnutridos. A interpretação desses dados é particularmente prejudicada em pacientes vítimas de trauma, bem como sépticos e portadores de disfunções orgânicas. Isso decorre tanto de variações individuais quanto da presença de edemas ou hematomas. No entanto, dados antropométricos situados abaixo do percentil 5 estão associados a maus resultados clínicos.

Análise da composição corpórea

O corpo humano é constituído de, pelo menos, 35 componentes que são agrupados e distribuídos em cinco compartimentos:

- Atômico: nitrogênio, potássio etc
- Molecular: água, proteína etc
- Celular: massa celular, fluidos intra e extracelulares etc
- Tecidual: músculo esquelético, tecido gorduroso etc
- Corporal: peso, altura etc.

Apesar de ser possível realizar a análise de qualquer dos componentes corporais *in vivo*, não há tecnologia disponível de uso clínico para quantificá-los; ademais, os estudos desses componentes não foram capazes de predizer a evolução clínica dos pacientes de maneira consistente.

Concentração sérica de proteínas

A meia-vida da pré-albumina é mais curta que a da albumina. A concentração sérica da pré-albumina reflete

mais precocemente as alterações do estado nutricional e é um melhor marcador do estado nutricional do que a albumina. Sua dosagem sequencial permite o acompanhamento da variação do estado nutricional no quadro grave. As proteínas secretórias hepáticas, pré-albumina, albumina, transferrina e proteína ligadora do retinol sofrem influência de outros fatores que não a condição nutricional, como alterações da função hepática, perdas proteicas e quadros inflamatórios e/ou infecciosos. No paciente em estado grave, as variações da concentração dessas proteínas (Tabela 435.2) refletem, inicialmente, a intensidade do estresse e, tardiamente, o estado nutricional. Assim, as proteínas hepáticas devem ser consideradas com reservas como indicadores de déficit nutricional ou de eficácia da TN na fase aguda. No entanto, pode-se considerar a elevação espontânea, por exemplo, aumento da albuminemia, em exames sequenciais, como um indicador de estabilização e melhora metabólica e do estado nutricional.

Tabela 435.2 Perfil nutricional de acordo com a concentração sérica.*

Indicador/Classificação	Grave	Moderada	Leve
Pré-albumina (mg/dℓ)	< 7	7 a 10	10,1 a 15
Albumina (mg/dℓ)	< 2	2 a 2,49	2,5 a 3,49
Trasferrina (mg/dℓ)	< 100	100 a 149	150 a 189
Linfócitos (cél/dℓ)	< 800	800 a 1.199	1.200 a 2.000

*Classificação de desnutrição: considerar quadro clínico.

Imunidade celular ou hipersensibilidade cutânea tardia

A depressão da imunidade celular tem sido consistentemente correlacionada com desnutrição e a recuperação do estado nutricional se traduz em melhora da imunocompetência. A utilidade do teste cutâneo de sensibilidade está limitada em pacientes em estado grave em virtude da anergia decorrente da SIRS e/ou de efeitos de medicamentos. As causas de anergia incluem estados inflamatórios e/ou infecciosos, queimaduras, uremia, cirrose hepática, hemorragias e o uso de medicamentos, como anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, corticoides e outros imunossupressores. Testes cutâneos na prática clínica são de difícil aplicação e interpretação.

Contagem de linfócitos

A contagem total de linfócitos (ver Tabela 435.2) pode ser um recurso útil para a avaliação do estado nutricional na desnutrição crônica. Na doença aguda, a diminuição do número de linfócitos está, com frequência, associada a fatores não nutricionais e não deve ser utilizado como parâmetro do estado nutricional.

Função muscular

O teste de função muscular apresenta alta sensibilidade e especificidade para avaliação do estado nutricional. Permite detectar precocemente as alterações induzidas pela desnutrição ou pela TN antes que quaisquer outras mudanças sejam detectáveis.[26] A função muscular é avaliada pela mensuração da força da mão (*grip strength*) e do músculo adutor do polegar e pela avaliação da musculatura respiratória. A medida da resposta aos estímulos elétricos de alguns músculos permite estabelecer a relação de comprometimento da massa magra (tecidos funcionais: músculos, glândulas) pelo processo de perda proteica decorrente do catabolismo prolongado e intenso. Esses métodos são pouco utilizados, apesar de sua acurácia.

Dos vários testes e combinações destes apresentados para a avaliação nutricional, a avaliação clínica é imprescindível, em particular a Avaliação Global Subjetiva ou suas variantes, pela sensibilidade e especificidade associada ao baixo custo e por não ser invasiva. O teste de função e força muscular é promissor para predizer a probabilidade de complicações associadas à desnutrição. Apesar de sua baixa especificidade, exames laboratoriais (pré-albumina, albumina, transferrina, linfócitos plasmáticos) podem ser utilizados na avaliação do estado nutricional e do prognóstico. Não foram mencionados métodos de análise de composição corporal como ressonância nuclear magnética, bioimpedância e condutância, ativação de nêutrons, hidrodensitometria e outras técnicas de maior complexidade e custo. Nenhuma delas mostrou-se superior à avaliação clínica criteriosa como indicador de risco e estado nutricionais. Waitzberg e Correia[27] analisam as vantagens e desvantagens mais comuns dos métodos

de verificação do estado nutricional (Tabela 435.3). A vigilância contínua e a intervenção precoce podem minimizar o processo de consumo de reservas nutricionais e seus efeitos sistêmicos.

Tabela 435.3 Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação nutricional.

Método de avaliação	Vantagens	Desvantagens
Avaliação Subjetiva Global (ASG)	Essencialmente clínica Baixo custo Boa sensibilidade e especificidade	Subjetividade Exige treinamento do avaliador
Exames bioquímicos	Bons marcadores inflamatórios Bons fatores preditivos de morbidade e mortalidade	Maior custo Nem sempre disponíveis Interferência de afecções que não desnutrição
Antropometria	Baixo custo Dados objetivos	Muitos fatores de erro Comparações com tabelas de valores de população saudável Edema pode alterar resultados
Exames de composição corporal de alta tecnologia	Maior precisão em definição de composição corporal	Alto custo Pouco disponíveis

Requisito nutricional

Necessidade energética

Para um indivíduo normal, são necessários cerca de 40 nutrientes para preservar as funções orgânicas, dentre os quais aminoácidos, vitaminas, minerais, ácidos graxos essenciais e água. No doente em estado grave, o metabolismo e o gasto energético (GE) apresentam grande oscilação no tempo em função do tipo de comprometimento orgânico e do perfil individual de metabolismo. Assim, quadros clínicos semelhantes eventualmente apresentam diferentes gastos energéticos. Ocorrem aumentos expressivos do gasto energético na sepse, no trauma grave e em queimados; por outro lado, ocorre o inverso em casos de hipotireoidismo, hipotermia e coma induzido por fármacos. Ademais, a própria restrição alimentar ou inanição pode, em uma fase tardia, provocar redução do GE para níveis inferiores ao do basal (GEB).

Nos últimos anos, várias metanálises e consensos se sucederam com o objetivo de oferecer a melhor recomendação baseada nas mais recentes evidências. Nesse contexto, as recomendações canadenses, *The Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients (CANADIAN)*,[4] as recomendações da Sociedade Americana de Terapia Intensiva, *Society of Critical Care Medicine (SCCM),* em conjunto *com* as recomendações da Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*,[6] e as recomendações da Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*,[7] contribuíram muito para a prática atual. Tais recomendações abrangem conceitos, dados e orientações sobre metas nutricionais, GEB, tipos de nutrientes, vias de acesso, monitoramento e controle.

Meta calórico-proteica para paciente hipercatabólico

Com os dados disponíveis até o momento, o valor calórico total (VCT) para pacientes de UTI deve ser calculado com 20 e 30 kcal/kg/dia. Na fase aguda, 20 a 25 kcal/kg/dia, e na fase pós-aguda, 25 a 30 kcal/kg/dia.

Em situações de estresse metabólico intenso e/ou atividade física, pode ser necessário corrigir o aporte calórico

em até 25% sobre o valor estimado. O cálculo é feito com base no peso real ou atual do indivíduo não obeso (Equação 3). Recomenda-se usar o peso usual (relatado pelo paciente e/ou familiares) nos estados edematosos. Essa fórmula permite estabelecer uma meta inicial adequada para a maioria dos indivíduos e tende a prevenir a hiperalimentação. Os incrementos e ajustes deverão ser instituídos a partir do monitoramento da terapia nutricional. Quanto mais longa a evolução do paciente, mais importante é o papel da vigilância e das intervenções para se atingir a meta nutricional. Durante a evolução clínica do paciente, pode-se ajustar a taxa metabólica pela utilização de diferentes faixas de oferta calórica, com base no monitoramento laboratorial e na observação da variação do peso corporal (Tabela 435.4).

A determinação de estados hipo ou hipermetabólicos é imprecisa. O método ideal para a mensuração e determinação da necessidade energética do doente em estado grave é a calorimetria indireta. A calorimetria indireta é uma técnica de mensuração de volumes e concentrações de gases inalados e exalados para calcular o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico e, a partir desses dados, realizar os cálculos de gasto energético. As medidas da calorimetria indireta representam o GE em repouso, ou seja, aproximadamente 110% do GEB. O fator térmico dos alimentos é cerca de 10% do GEB, o qual representa o gasto energético adicional durante a ingestão e a digestão. Na prática clínica, não se dispõe de calorimetria indireta. Utilizam-se equações para cálculo de necessidades calóricas, sem prejuízo para a grande maioria dos pacientes. O cálculo do gasto energético pelo consumo do oxigênio (V_O2) é possível quando o paciente estiver monitorado com cateter de artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz) (Equação 4). A calorimetria indireta determina o GE por meio do VO_2 e da produção de gás carbônico.

Deve-se fornecer 60% ou mais das metas calóricas na primeira semana para atingir os benefícios clínicos da NE, quando se observa o maior déficit energético (recomendação ASPEN).

A adequação do aporte proteico é o grande desafio nos pacientes graves. Em pacientes com IMC < 30 kg/cm^2 as necessidades proteicas devem estar em uma faixa de 1,2 a 2 g/kg/dia do peso atual. Podendo ser maior, 2,5 a 3 g/kg/dia, em queimados e politraumatizados (ASPEN).

Gasto energético basal

O GEB representa a quantidade de energia necessária para manter as funções fisiológicas. A mais clássica equação para cálculo do GEB foi publicada em 1919, a partir de estudos de Harris e Benedict[1] (Equação 5). O requisito nutricional é composto por três fatores: GEB, fator térmico dos alimentos e atividade física do indivíduo.

Os estudos de Long *et al.*[2] permitiram identificar diferentes faixas de gasto energético total (GET) de acordo com situações e fatores clínicos, como atividade física, tipo de afecção e estado febril (Tabela 435.5). Tais estudos deixam claro que esses indicadores de hipercatabolismo são taxas máximas medidas e que representam o pico de GET, documentado por volta do 10º dia a partir do momento da ocorrência do processo patológico (sepse, trauma etc.).

A partir desses estudos tornou-se usual, nas décadas de 1980 e 1990, o conceito de oferta calórico-proteica ajustada pelo grau máximo dos fatores mencionados (Equação 6), o que se mostrou uma prática de excesso.

Uma maneira de corrigir parcialmente a tendência a superestimar as necessidades calóricas em pacientes, em estado grave é não utilizar o fator de correção atribuído à atividade quando se calcula o gasto energético total pela equação de Harris-Benedict. A vítima de queimadura requer considerações específicas para estimar o GE. Estas condições estão contempladas na Equação 7. Embora as equações de GE, bem como os nomogramas, devam ser empregados com cautela, sua utilização pode ser adequada para o cálculo do aporte calórico, quando os dados nutricionais utilizados baseiam-se em monitoramento e checagem cuidadosas.

Tabela 435.4 Condições clínicas que podem requerer ajuste do valor calórico total.

Situação clínica	Valor calórico total (Kcal/kg/dia)
Manutenção	20 a 25
Infecção menor	25 a 30
Grande cirurgia	35

Sepse	35
Grande queimado	40

Tabela 435.5 Fatores de atividade, lesão e temperatura utilizadas para cálculo de gasto energético total pela equação de Harris-Benedict.

Fatores para correção do gasto energético	Fator multiplicador
Atividade – restrito ao leito	1,2
Atividade – fora do leito	1,3
Cirurgia menor	1,05 a 1,15
Sepse	1,2 a 1,4
Trauma craniano fechado	1,3
Trauma múltiplo	1,4
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	1,5
Grande queimado	2
Temperatura persistente 38 a 39°C	1,1
Temperatura persistente > 39 a 49°C	1,2
Temperatura persistente > 40 a 41°C	1,3
Temperatura persistente > 41°C	1,4

Deve-se notar que não há diferença significativa de morbimortalidade e tempo de internação nos pacientes cujo VCT tenha sido definido por calorimetria indireta comparativamente àqueles em que se utilizaram estimativas baseadas em fórmulas matemáticas.

Macronutrientes

Após estabelecer o VCT a ser administrado, determinam-se as necessidades particulares de macronutrientes (Tabela 435.6), destacando-se:

- Água: o volume de água a ser fornecido ao paciente hipercatabólico em estado grave é de 30 a 35 mℓ/kg/dia para a maioria dos pacientes ou 20 a 25 mℓ/kg/dia para aqueles com restrições ou disfunções orgânicas (cardiomiopatas, nefropatas, idosos, entre outros). Deve-se assegurar o mínimo de 1 mℓ de água para 1 kcal do VCT prescrito
- Proteínas: proteínas ou aminoácidos são administrados na proporção de cerca de 20% do VCT. Nos quadros graves, pode-se iniciar a administração de 1,5 g/kg/dia. Pode haver demanda maior de oferta proteico-calórica para promover balanço nitrogenado (BN) positivo. Deve-se exceder 2,2 g/kg/dia. O monitoramento do BN e de uremia é necessária para estimar a retenção nitrogenada e, se houver elevação da uremia acima de 200 a 250 mg/dℓ, deve-se indicar método dialítico para não se prescindir do benefício da terapia nutricional
- Carboidratos: de 30 a 80% do VCT podem ser fornecidos ao se administrar 2 a 7 g de carboidratos/kg/dia. A capacidade de oxidação celular da glicose, que normalmente atinge 7 a 11 mg/kg/min, torna-se muito reduzida nos estados de estresse e pode se restringir a 2 a 3 mg/kg/min. Na maioria dos casos de pacientes em estado grave, a carga de carboidratos e glicose deve ser de até 3,5 mg/kg/min (5 g/kg/dia) para evitar intolerância à glicose, disfunção hepática e esteatose. A oferta de carboidrato/glicose deve ser ajustada nos casos em que não é possível manter a glicemia controlada por meio da administração vigorosa de insulina. Pacientes de UTI em estado grave com glicemia acima de 180 mg/dℓ devem ser tratados com insulina intravenosa em administração contínua, considerando-se análise de consensos e publicações atuais. Para esse controle metabólico deve-se utilizar protocolo específico. Níveis de glicemia entre 140 e 180 mg% podem ser utilizados para se dar início ao protocolo. Não há benefício nos pacientes com curta permanência na UTI (menos de 3 dias). O protocolo não deve ser usado nos

pacientes com ingestão ou administração de dieta intermitente

Tabela 435.6 Requisitos diários de macronutrientes.

Nutriente	Kcal/g	% Valor calórico total (kcal)	VO ou IV	Observações
Proteína	4	15 a 25	1,2 a 2 g/kg/24 h	Queimados 2 a 3 g/kg
Carboidrato	4	30 a 70		
Lipídio	9	15 a 30	1 a 2 g/kg/24 h	Hiperglicemia de controle difícil: até 60% do valor calórico total

- Lipídios: 15 a 40% do VCT podem ser administrados na forma de lipídios, por via enteral e(ou) parenteral. Triglicerídios específicos e ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, na dose mínima de 7% do VCT, previnem a deficiência de ácidos graxos essenciais. O uso de lipídios facilita o controle da glicemia. As várias fontes de lipídios são similares quanto às proporções de ácidos linoleico, linolênico e oleico, independentemente de serem estes provenientes de soja ou girassol. Como fonte energética, o lipídio é utilizado em doses baixas no paciente em estado grave. No entanto, em sepse grave, quando os tecidos têm baixa capacidade de utilização de glicose (menos de 5 g/kg/dia), a capacidade de oxidação de gordura eleva-se em torno de três vezes.

Micronutrientes

As necessidades de vitaminas, minerais traço (em quantidades mínimas) e eletrólitos são estabelecidas de forma empírica. As concentrações de elementos traço e de eletrólitos no plasma, idealmente, devem ser dosadas para que possam ser corrigidas com precisão. É recomendada a dosagem sérica, a fim de se orientar a conduta, quando se suspeita de deficiências vitamínicas. Tanto a dosagem dos minerais quanto a das vitaminas é dispendiosa e pouco acessível, sendo recomendada apenas em casos selecionados.

A ingestão diária recomendada de nutrientes (IDR ou RDI, *recommended daily intake*) é a orientação sugerida para prevenir deficiências nutricionais (Tabela 435.7). Na insuficiência renal aguda, devem ser reduzidas, ou retiradas, as vitaminas A e D, bem como potássio, fósforo, manganês, zinco e selênio; nessa situação, ferro e cromo não devem ser administrados. Nos casos de hepatopatia colestática, cobre e manganês, que são eliminados pela bile, devem ser retirados a fim de evitar manifestações tóxicas. Por outro lado, as perdas gastrintestinais e urinárias precisam ser repostas de acordo com a Tabela 435.8. Note-se que antioxidantes (incluindo vitamina E e ácido ascórbico) e minerais traços (incluindo Se, Zn e Cu) podem melhorar resultados, especialmente em queimados, trauma e pacientes sob ventilação mecânica.

Terapia nutricional enteral no pós-operatório

Pacientes desnutridos em estado moderado a grave submetidos a grandes cirurgias, vítimas de trauma grave, ou pacientes eutróficos, cuja expectativa de retorno à alimentação voluntária seja de mais de 7 a 10 dias após a cirurgia são as principais indicações para nutrição enteral precoce com vista na utilização consciente de recursos (contenção de custo e melhores resultados). Não há benefício em iniciar terapia nutricional enteral (TNE) precoce em pacientes eutróficos submetidos a cirurgias eletivas, cuja previsão de realimentação seja de até 1 semana.

Tabela 435.7 Recomendações de ingestão diária de vitaminas, eletrólitos e elementos traço.

Elemento	VO/NE	Micronutriente	VO/NE
Ca – cálcio	800 mg	Vitamina A	800 µg
Cl – cloreto	40 a 100 mEq	Vitamina B_{11} – tiamina Síndrome de Wernicke ou etilista: 50	1,4 mg

		mg	
Cr – cromo	200 µg		
Cu – cobre	3 mg	Vitamina B_2 – riboflavina	1,6 mg
F – flúor	4 mg	Vitamina B_5 – niacina	18 mg
Fe – ferro	14 mg	Vitamina B_6 – piridoxina	2 mg
I – iodo	150 µg	Vitamina B_9 - folato	0,2 mg
K – potássio	40 a 80 mEq	Vitamina B_{12} – cianocobalamina	1 mg
Mb – molibdênio	250 µg	Vitamina C	60 mg
Mg – magnésio	300 mg	Vitamina D	5 mg
Mn – manganês	5 mg	Vitamina E	10 mg
Na – sódio	60 a 150 mEq	Vitamina K	80 mg
P – fósforo	800 mg	Ácido pantotênico	6 mg
Se – selênio	70 µg	Biotina	0,15 mg
Zn – zinco	15 mg	–	

Fonte: Ministério da Saúde, Portaria 33/98. NE = nutrição enteral. VO = via oral.

Terapia nutricional enteral no obeso

Nos indivíduos obesos com IMC ≥ 30 kg/m^2 (Tabela 435.9), sabe-se que a produção de energia em resposta ao estresse se faz predominantemente a partir de carboidratos e proteínas. Proporcionalmente, pouco da necessidade nutricional provém da mobilização de gordura. Isso decorre da baixa mobilização da reserva adiposa e da capacidade limitada de oxidação de lipídios, especificamente no obeso.[23]

O obeso tem grande parte do seu peso na forma de massa de baixo gasto energético. Pode-se dizer que o GE do tecido adiposo equivale a cerca de 25% do GE relativo à massa magra (Equação 8). A equação de Ireton-Jones é uma alternativa para se estimar o gasto energético ajustado à massa corporal do obeso (Equação 9). Com o objetivo de simplificar a prática clínica, seguindo a recomendação da ASPEN, para pacientes com IMC > 30 kg/cm^2 pode-se utilizar 11 a 14 kcal/kg/dia do peso atual, ou 22 a 25 kcal/kg/dia do peso ideal. Aporte proteico, calculado com base no peso ideal, 2 g/kg/dia para IMC de 30 a 40 kg/cm^2; e 2,5 g/kg/dia para IMC > 40 kg/cm^2.

Terapia nutricional enteral e hiperalimentação

A hiperalimentação causa azotemia, desidratação hipertônica e acidose metabólica. Na administração excessiva de carboidratos, ocorre hiperglicemia, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. Alta infusão de lipídios (p. ex., infusão superior a 2 g/kg/dia ou de 2 g/kg em menos de 6 a 8 h) causa hipertrigliceridemia e síndrome da sobrecarga de gordura. A oferta exagerada de nutrientes pode causar hipercapnia e síndrome da realimentação após jejum prolongado, caracterizada por hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotassemia, hipervolemia e disfunção miocárdica.[28] Pacientes vítimas de trauma, dependentes de ventilação mecânica, foram monitorados por calorimetria indireta e apresentaram gasto energético mensurado significativamente menor que os valores obtidos em estudos anteriores, sugerindo que, nas décadas de 1970 e 1980, a prática nutricional levava ao excesso de oferta de calorias.[29]

Tabela 435.8 Composição das secreções dos sistemas gastrintestinal e urinário.

Secreção	Volume (mℓ/24 h)	Na^+ (mEq/ℓ)	K^+ (mEq/ℓ)	Cl– (mEq/ℓ)	HCO– (mEq/ℓ)	Mg^{2+} (MEq/ℓ)	Zn^{2+} (mg/ℓ)

Saliva	500 a 2.000	10	20 a 30	15	50	0,6	–
Suco gástrico	100 a 4.000	100	10	120	0	0,9	–
Fluido duodenal	100 a 2.000	130	5 a 10	90	10	1 a 2	12
Fluido ileal	100 a 2.000	140	10 a 20	100	20 a 30	6 a 12	17
Fluido colônico	–	50	30 a 7	15 a 40	30	6 a 12	17
Suco pancreático	100 a 800	140	5	75	70 a 115	0,5	–
Bile	50 a 800	145	5	100	15 a 60	1 a 2	–
Diarreia	–	50	35	40	45	1 a 13	17
Urina	–	60 a 120	30 a 70	60 a 120	–	5	0,1 a 0,5
Urina (após furosemida)	–	90 a 240	60 a 140	–	–	100	–

Tabela 435.9 Classificação de obesidade utilizando índice de massa corporal (em kg/m^2).

Classificação	Índice de massa corporal	Descrição
Faixa desejável	18,5 a 24,9	Peso saudável
Grau I	25 a 29,9	Obesidade leve
Grau II	30 a 39,9	Obesidade moderada
Grau III	≥ 40	Obesidade grave ou patológica

Em síntese, embora a TNE efetiva dependa de inúmeros fatores determinantes das necessidades nutricionais, os resultados almejados podem ser alcançados por meio da administração de nutrientes, iniciando-se com 20 a 30 kcal/kg/dia nas primeiras 24 a 48 h e realizando acompanhamento com monitoramento programado e ajustes frequentes. Duas situações extremas e opostas devem ser evitadas: a oferta deficiente de nutrientes, que pode levar à desnutrição, e a oferta excessiva, que pode provocar complicações como hiperglicemia, esteatose hepática e queda da imunidade. Ambas são associadas a alta morbimortalidade. Nos indivíduos muito pequenos, muito grandes e/ou muito idosos, a hiperalimentação ocorre com mais frequência, podendo resultar na síndrome da realimentação. Além disso, a utilização de critérios muito liberais no cálculo do GET e do VCT e de metas nutricionais superestimadas pode elevar o risco de hiperalimentação.

Os consensos atuais têm como meta nutricional 20 a 30 kcal/kg/dia, do peso seco atual (descontar balanço hídrico positivo excessivo/edemas). Pacientes desnutridos e/ou hipercatabólicos poderão ter seus requisitos elevados a 35 a 40 kcal/kg/dia. Incrementos acima destes níveis deverão ser orientados a partir de avaliações sequenciais.[4–7]

Escolha da via de administração | Nutrição enteral versus nutrição parenteral

A TN nos pacientes hipercatabólicos deve fornecer substrato nutricional em quantidade mais próxima dos gastos energético e proteico. Essa oferta nutricional tem como objetivos proteger tecidos vitais e diminuir a perda proteica de músculo esquelético.

A via de administração deve considerar a disponibilidade do trato gastrintestinal quanto à tolerância e à estabilidade clínica do paciente, entre outras (Figura 435.5). *Se o intestino funcionar, deve-se usá-lo*. A nutrição enteral é superior à parenteral por ser mais segura e econômica, estar associada a menor índice de infecção e ser responsável pela preservação da função intestinal.

Uma razão muito frequente para indicação de nutrição enteral é a incapacidade de alcançar a meta nutricional. As causas são (1) desproporção da capacidade de ingerir *versus* necessidade, a qual pode decorrer de incoordenação, rebaixamento do nível de consciência ou aumento do requisito nutricional em função de estado hipercatabólico; (2) alterações de digestão e absorção. Doenças crônicas podem cursar com redução progressiva de ingestão e de tolerância alimentar que, muitas vezes, são subestimadas até que o paciente já esteja desnutrido. Estimar a ingestão por meio de recordatório de 24 h e verificação de ingestão/sobra de alimentos, atos realizados por nutricionistas, são maneiras de se avaliar a necessidade de suplementação ou de migração para NE.

Os pacientes de UTI que evoluem sem complicações, em sua maioria, reiniciam a ingestão alimentar em poucos dias (geralmente em até 5 dias). Para esses pacientes, não há benefício comprovado em se iniciar TN. Vítimas de estresse grave quase sempre permanecem em jejum prolongado, algumas vezes por mais de 5 a 7 dias. Nesses pacientes, o catabolismo intenso decorrente do estresse grave justifica o início precoce de TNE. A TN deve ser indicada e iniciada precocemente quando o quadro clínico for decorrente de doença grave, em especial no desnutrido. Casos leves e moderados podem ser reavaliados quanto a necessidades nutricionais em 2 a 4 dias.

Tanto a ASPEN quanto a ESPEN recomendam o uso de TNP suplementar nos casos em que a TNE não atinge 60% da meta em pacientes desnutridos. Para pacientes graves eutróficos, a ASPEN diverge desta conduta e recomenda a TNP suplementar somente após 7 a 10 dias sem que se alcance 60% da meta. As duas posições são aceitáveis.

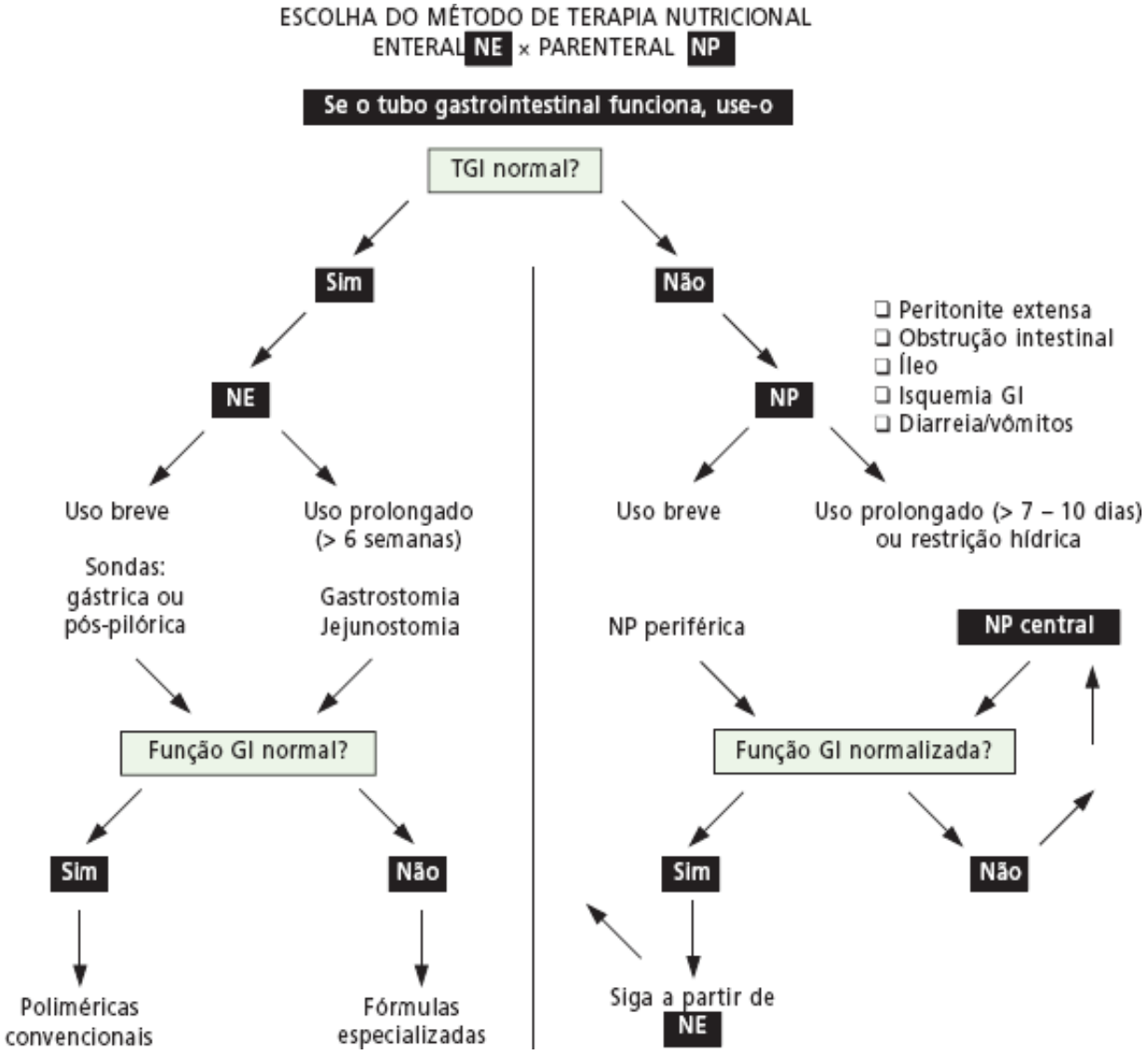

Figura 435.5 Fluxograma de escolha do método de terapia nutricional-nutrição enteral *versus* parenteral.[6] GI = gastrintestinal. NE = nutrição enteral. NP = nutrição parenteral. TGI = tubo gastrintestinal.

Acesso enteral

O acesso gastrintestinal (GI) é, consensualmente, a via de escolha para TN por ser mais fisiológica, mais segura e de menor custo se utilizada sob controles metabólicos adequados. No entanto, nutrição enteral é trabalhosa quando se consideram as características dinâmicas de tolerância, absorção, interferências na administração, progressão e manutenção da meta nutricional, além das eventuais indicações de interrupção e/ou demora para início e reinício. O uso de nutrição enteral é considerado mandatório quando o sistema GI é funcionante e o paciente não pode ou não consegue atingir as metas estabelecidas VO.

TNE, assim como TNP, não deve ser utilizada quando o paciente apresenta indícios de comprometimento da perfusão sanguínea, por exemplo, choque não controlado, acidose láctica grave, vasoconstrição periférica intensa, ou seja, pacientes necessitando suporte hemodinâmico significativo, incluindo altas doses de drogas vasopressoras e/ou grande volume de cristaloides/coloides e/ou transfusão de hemoderivados para manter a perfusão periférica. Nesses casos, a TN deve ser adiada até que o paciente esteja adequadamente ressuscitado ou estável. Entretanto, o uso de drogas vasopressoras, estando a perfusão preservada, não é contraindicação para se iniciar a NE, desde que de forma criteriosa:. São indicações de nutrição enteral:

- Desnutridos com previsão de 5 a 7 dias de jejum ou aporte calórico reduzido (< 800 kcal/24 h)
- Eutróficos com previsão de 7 a 9 dias de jejum ou aporte calórico reduzido (< 800 kcal/24 h)
- Paciente vítima de trauma ou queimadura grave.

Nutrição enteral precoce

A TN deve ser iniciada precocemente em pacientes graves, após reanimação hemodinâmica, nas primeiras 24 a 48 h após a admissão, pela via enteral. A meta deverá ser atingida em mais 48 a 72 h (grau de recomendação E – ASPEN). Na vigência de instabilidade hemodinâmica, ou havendo deterioração da perfusão tecidual, a NE deverá ser interrompida até que haja reanimação ou compensação clínica e laboratorial. A administração precoce de nutrientes promove melhores resultados: menor mortalidade, índice mais baixo de infecção e menos tempo de estada tanto na UTI quanto hospitalar.

A posição pós-pilórica da sonda não é melhor em relação ao posicionamento gástrico, do ponto de vista de desfecho clínico. Pode-se utilizar a sonda posicionada no duodeno ou jejuno com a vantagem de se obter melhor tolerância e, possivelmente, menor ocorrência de bronco-aspiração, em especial no paciente que não pode permanecer em decúbito elevado. Como a sonda instalada além do estômago frequentemente precisa de suporte endoscópico ou radioscópico, pode haver demora, muitas vezes superior a 24 h, para o início da administração da dieta. Em caso de perda ou obstrução, esta demora pode se repetir.[4] Alguns subgrupos de pacientes se beneficiam do posicionamento entérico da sonda, por exemplo os pacientes com trauma cranioencefálico. A ideia é não atrasar o início da TNE.

Evidência de motilidade intestinal não é necessária para início da TNE (ASPEN). A tolerância da TNE deve ser monitorada nos pacientes graves. Protocolos para evitar interrupção indevida da TNE devem ser elaborados em comum acordo entre instituição e as equipes envolvidas. Uma razão habitual para interrupção da TNE é o volume residual gástrico (VRG). Deve-se evitar a suspensão da NE para resíduo menor do que 250 a 500 mℓ na ausência de outros sinais de intolerância. Do ponto de vista prático, a estratégia de mensurar o VRG não é fácil, e os protocolos para este fim devem ser desenhados respeitando a individualização de cada serviço.

Contraindicações da nutrição enteral

Constituem contraindicação para a nutrição enteral condições como oclusão ou suboclusão intestinal, hemorragia do trato gastrintestinal. A ausência de ruído hidroaéreo (RHA) não constitui critério para início ou interrupção de NE. Da mesma forma, a ausência de RHA, de flatos ou de evacuação não representa contraindicação, uma vez que pode não refletir disfunção do intestino delgado.

Presença de dor, enrijecimento e distensão da parede abdominal devem ser valorizadas e são razões para interrupção da nutrição enteral.

A NP deve ser utilizada quando ocorrer disfunção gastrintestinal e/ou por qualquer razão não se conseguir

alcançar 60% das necessidades nutricionais estimadas.

Composição das dietas e tipos de fórmulas para nutrição enteral

Dietas poliméricas contêm macronutrientes intactos e atendem à maioria das necessidades nutricionais dos indivíduos. Esse tipo de dieta é a que se pode chamar de padrão e está indicada como primeira opção para quase todos os pacientes com necessidade de TNE. Dietas hidrolisadas ou oligoméricas contêm macronutrientes parcial ou completamente hidrolisados em minicomponentes, são absorvidas com mais facilidade, podem ser úteis em estados disabsortivos, mas, paradoxalmente, podem causar diarreia por serem, em sua maioria, hiperosmolares. As dietas elementares são tipos de dietas oligoméricas contendo apenas aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos simples, vitaminas e minerais, destinadas à correção de disfunções gastrintestinais graves. As dietas peptídicas contêm proteínas na forma de peptídios, carboidratos que podem ser complexos ou simples e lipídios, predominantemente triglicerídios de cadeia média (TCM) e ácidos graxos essenciais.

A análise da adequação da dieta (Tabela 435.10) deve ser feita observando:

- Densidade e osmolaridade em função da tolerância a volume (disfunções orgânicas, restrição hídrica, 1,2 até 2 kcal/mℓ) e tendência a diarreia (menor osmolaridade, inferior a 300 msm/ℓ, melhor tolerância)
- Conteúdo proteico em porcentagem de calorias, teor em g/100 mℓ, g/100 kcal, o que facilita definir quantas calorias totais são necessárias para determinada quantidade de proteína, e relação caloria não proteica por grama de nitrogênio para caracterizar nível de oferta proteica (quanto maior o catabolismo, menor a relação; por exemplo, 100:1 ou 80:1)
- Proporção de carboidrato (dietas isentas de sacarose e menor porcentagem de glicídio para controle metabólico/glicêmico) e lipídios (hipolipídica, inferior a 1 g/kg no séptico grave, e hiperlipídica, superior a 1,5 g/kg no paciente com glicemia de difícil controle)
- Quantidade de calorias necessárias para atingir 100% da RDI de vitaminas e eletrólitos (depende da composição da dieta)
- Outros nutrientes e aditivos, como fibras, aminoácidos, imunonutrientes, com base nas evidências e características descritas adiante.

Água livre

O teor de água livre encontrado em qualquer dieta obedece a uma proporção relativamente fixa entre água e substrato (Tabela 435.11). Ao se fazer o cálculo da água livre administrada, é necessário descontar parte do volume total da dieta. Por exemplo, no preparo de 1.000 mℓ de uma dieta convencional industrializada (1 kcal/mℓ), é necessária a adição de cerca de 800 mℓ de água (80%) ao pó da dieta. Portanto, para cada litro dessa dieta, considera-se 800 mℓ para hidratação. Por exemplo: se a hidratação desejada for 1 mℓ de água/1 mℓ de dieta e o VCT estimado for 1.500 kcal: água encontrada na dieta 1.200 mℓ, faltariam apenas 300 mℓ. Por outro lado uma dieta com densidade 1,5 kcal/mℓ oferece apenas 700 mℓ para cada 1.500 kcal (1.000 mℓ de dieta) o que significa que faltariam 800 mℓ.

Aditivos e dietas para afecções específicas

Os avanços nas novas formulações, promissoras, com capacidade de modular respostas orgânicas, são altamente instigantes. Glutamina, aminoácidos de cadeia ramificada, arginina, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (óleo de peixe) e antioxidantes (selênio, vitaminas C e E, e betacarotenos) têm sido avaliados visando à identificação de efeitos em funções metabólicas específicas. A utilização de nutrientes não padronizados tem custo relativamente elevado e os reais benefícios destes farmaconutrientes ainda são questionados. Apesar de a arginina parecer muito interessante para imunomodulação e cicatrização de feridas, dietas enriquecidas com arginina associada a outras substâncias imunoestimulantes não são recomendadas em pacientes de UTI. Admite-se que há evidências suficientes para sustentar a recomendação do uso da glutamina em queimados e em trauma. Estudos recentes sugerem que a glutamina está associada a piores desfechos nos pacientes com múltiplas disfunções orgânicas, especialmente na insuficiência renal.[4] A Tabela 435.12 apresenta, de forma objetiva, as indicações, os riscos e benefícios dos imunonutrientes com base na literatura disponível.

Tabela 435.10 Composição aproximada de algumas dietas industrializadas disponíveis.

Tipo	Convencional		Hipoglicídica		Hiper-hiper		Disfunções pulmonares	
Característica	Normoproteica		Normoproteica		Hiperproteica		Hiperproteica	
Densidade calórica	Normocalórica 1 a 1,06 kcal/mℓ		Normocalórica 1 kcal/mℓ		Hipercalórica 1,2 a 1,5 kcal/mℓ		Hipercalórica 1,5 a 1,57 kcal/mℓ	
Macronutrientes	**% de cal**	g/1.000 mℓ	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**
Proteínas	14 a 16	37 a 40	17	42	16,5 a 21	52 a 62	16 a 18	60 a 70
Carboidratos	50 a 60	120 a 160	34	95	45 a 55	130 a 200	25 a 30	95 a 110
Lipídios	25 a 35	30 a 40	49	55	30 a 35	30 a 50	50 a 60	85 a 105
g prot. em 1.000 kcal	35 a 40		42		44 a 62		40 a 45	
cal não prot.: g N	134 a 150:1		125:1		95 a 125:1		120 a 130:1	
Kcal p/100% DRI	1.069 a 3.030 kcal/dia		1.420 kcal/dia		725 a 1.420 cal/dia		715 a 1.420 kcal/dia	
Osmolaridade mOsm/ℓ	230 a 420		330		280 a 500		215 a 365	
Observação	Com ou sem fibra		Com fibra		Com ou sem fibra		↓ carboidrato; ↑ lípidio	
Tipo	**Insuficiência hepática**		**Insuficiência renal não dialítica**		**Insuficiência renal em diálise**		**Elementar/semielementar**	
Característica	Hipoproteica		Hipoproteica		Normoproteica		Normo/hiperproteica	
Densidade calórica	1,25 kcal/mℓ		1,3 a 2 kcal/mℓ		2 kcal/mℓ		1 a 1,3 kcal/mℓ	
Macronutrientes	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**	**% de cal**	**g/1.000 mℓ**
Proteínas	11	34	6 a 10	30 a 32	14	70	13 a 21	34 a 53
Carboidratos	67	210	50 a 70	220 a 250	43	220	55 a 75	160 a 190
Lipídios	22	30	20 a 40	30 a 95	43	95	13 a 25	15
g prot. em 1.000 kcal	43		15 a 25		35		35 a 53	
cal não prot.: g N	200:1		230 a 400:1		155:1		155:1	
Kcal p/100% DRI	760 kcal/dia		1.390 a 2.000 kcal/dia		1.900 kcal/dia		1.900 kcal/dia	
Osmolaridade mOsm/ℓ	365		320 a 420		445		445	

Observação	38% aminoácidos ramificados	Inadequada, se em diálise	Apropriada, quando em diálise	10% (semi), 47 a 79% aminoácidos livres

DRI = recomendações de ingestão diária.

Tabela 435.11 Água livre das fórmulas para nutrição enteral.

Densidade calórica (kcal/mℓ)	Água livre (%)
1	80 a 86
1,5	76 a 78
2	69 a 71

Glutamina

O uso da glutamina tem sido incentivado diante das evidências de melhora da resposta imune, diminuição da ocorrência de infecções, e redução da mortalidade. Efeito benéfico da utilização da glutamina por via enteral foi observado em alguns estudos recentes, nos quais foi possível evidenciar a melhora da função imune e a redução de infecção, bem como em pacientes vítimas de trauma. No entanto, não houve redução da mortalidade. Essa ausência de resultado sobre a mortalidade parece ser explicada pelo fato de que os estudos com glutamina enteral foram realizados com baixas dosagens desse aminoácido, ocasionando baixa concentração sistêmica para influenciar a evolução clínica de pacientes em estado grave. Não se deve esquecer de que a glutamina é um nutriente importante e particularmente seguro como nutriente para uso enteral. Durante a fase de má perfusão, ocasionada pelo estado de choque, em que ocorrem isquemia e reperfusão do intestino, a demanda metabólica para o transporte do nutriente pode exceder o suprimento administrado e piorar a depleção de adenosina trifosfato (ATP).

Tabela 435.12 Imunonutrientes: risco e indicações.

Uso/situação	Cirurgia eletiva	Todos	Sépticos	Trauma	Queimados	LPA
Arginina	Benéfica	Não benéfica	Prejudicial	Não benéfica	Não benéfica	Não benéfica
Glutamina	Possível benefício	Parenteral: benéfica Enteral:?	–	Possível benefício	Possível benefício	–
Ácido graxo ômega-3	–	–	–	–	–	Possível benefício
Antioxidantes	–	Possível benefício	–	–		

LPA = lesão pulmonar aguda.

A glutamina está presente na proteína intacta, portanto dietas poliméricas têm alguma concentração desse aminoácido na sua composição. Glutamina suplementar não deve ser utilizada em indivíduos com disfunção de múltiplos órgãos, especialmente insuficiência renal. Recomenda-se que a glutamina deve ser considerada nos pacientes vítimas de trauma e queimados, na dose 0,3 a 0,5 g/kg/dia durante via enteral. Por via parenteral está bem estabelecido o uso para todos os pacientes clínicos ou cirúrgicos com indicação de TNP.[4–7]

Arginina

A arginina, assim como a glutamina, é um aminoácido condicionalmente essencial e também possui propriedades imunoestimuladoras. Tem efeito na maturação de linfócitos T e na melhora da função imune, além ser

benéfica para cicatrização. Estudos realizados por grupos distintos não mostraram redução de mortalidade, de pneumonia associada à ventilação mecânica, de ocorrência de infecção de ferida cirúrgica ou de tempo de internação. São necessários mais estudos para se determinarem doses seguras e tempo de uso.[4]

Ácidos graxos

Os ácidos graxos de cadeia longa ômega-3 e ômega-6 têm efeito importante na imunidade. Os óleos de soja e de milho, mais comumente utilizados nas dietas, são ricos em ômega-6: o ácido linoleico é precursor de prostaglandinas e leucotrienos com efeito imunossupressor. O óleo de peixe é a principal fonte de ômega-3, precursor do ácido eicosapentaenoico, que é metabolizado em prostaglandinas e leucotrienos menos imunodepressores. O benefício observado com o uso de ômega-3 está associado a menor incidência de infecção e de complicações gastrintestinais em pacientes queimados ou naqueles submetidos a grandes cirurgias abdominais.

Fibras

A adição de ágar, pectina e fibra de aveia, que são fermentadas em ácidos graxos de cadeia curta e têm efeito trófico sobre a mucosa, pode resultar em benefício para evitar ou auxiliar no tratamento de diarreia.

A adição de fibras insolúveis, como celulose, hemicelulose e lignina, favorece o trânsito intestinal. Em pacientes com gastroparesia ou alteração do esvaziamento gástrico, deve-se evitar dieta enriquecida com fibra.

Dieta na disfunção pulmonar crônica

As fórmulas indicadas para doenças pulmonares contêm alta proporção de lipídios e baixa de carboidratos, visando reduzir a produção de gás carbônico e facilitar o trabalho respiratório e/ou restabelecer a respiração independente de aparelhos. Essas dietas são formuladas com densidade mais alta, 1,5 kcal/mℓ, o que representa uma característica útil para pacientes com restrição hídrica. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência respiratória aguda.

Dieta na insuficiência respiratória grave

Até o momento, dietas destinadas a pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), enriquecidas com ácido eicosapentaenoico, ácido gamalinolênico e antioxidantes modificam a resposta pró-inflamatória e devem ser utilizadas conforme as principais diretrizes: ASPEN, ESPEN, DITEN.

Os estudos randomizados, duplo-cegos, realizados para avaliar a resposta ao óleo de peixe e antioxidantes utilizaram dietas hiperlipídicas.[30] Estas, são contraindicadas em insuficiência respiratória aguda. Pode-se usar esta dieta na insuficiência respiratória grave, a evidência se definiu favorável a essa dieta. Não está claro se apenas antioxidantes seriam igualmente eficazes, ou se uma dieta convencional e os padrões de práticas otimizadas resultariam em resultados comparativamente melhores. Esta dieta pode ser utilizada para oferecer 50 a 60% do VCT e por período limitado a cerca de 5 dias (para aumentar a oferta nutricional ou após a 1ª semana substitui-se por dieta convencional).[5–7]

Dieta na disfunção hepática

As dietas para disfunção hepática são ricas em aminoácidos de cadeia ramificada, valina, leucina e isoleucina e contêm baixa quantidade de aminoácidos aromáticos.

Recomenda-se evitar restrição proteica em pacientes com hepatopatia aguda e/ou crônica internados na unidade de terapia intensiva (UTI). Devem-se utilizar dietas convencionais nesses pacientes. Dietas enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada devem ser reservadas aos raros pacientes que apresentam encefalopatia com grau avançado, refratários ao tratamento com antibióticos e lactulose.

Dieta na disfunção renal

Em geral, as dietas para pacientes com disfunção renal fornecem baixo teor total de proteína e/ou contêm proporções variáveis de aminoácidos essenciais. Contêm potássio, magnésio e fósforo em baixíssima concentração. Têm densidade calórica alta, de até 2 kcal/mℓ. Em razão da alta proporção de lipídios, podem ter baixa tolerabilidade por redução do esvaziamento gástrico. Para reduzir o catabolismo do tecido magro e prevenir a

desnutrição aguda no paciente em estado grave, é preferível indicar e iniciar métodos dialíticos para controlar a uremia e a hipervolemia, e instituir TN com aporte proteico adequado para o estresse agudo do que permitir um regime hipoproteico.

Recomenda-se iniciar dieta convencional para todos os pacientes com insuficiência renal, a menos que haja importante distúrbio eletrolítico, condição em que podem ser consideradas dietas para insuficiência renal crônica. Pacientes em regime de hemodiálise intermitente ou contínua deverão receber aporte proteico de até 2 g/kg/dia. Não restringir aporte proteico como meio para adiar processo dialítico.[28] É importante ressaltar que a insuficiência renal aguda no paciente grave é multifatorial e a quantidade de proteína na dieta enteral não deve ser julgada como fator precipitante.

Dieta na disfunção da imunidade

Dietas enriquecidas com arginina e outros nutrientes imunoestimulantes são potencialmente prejudiciais e foram associadas a aumento da mortalidade em pacientes sépticos.[4] Não devem ser empregadas na vigência de sepse grave.

Embora ainda haja controvérsia, com base no consenso SCCM/ASPEN, a melhor indicação de dieta imunoestimuladora é no trauma (com trauma abdominal *index score* > 20), na queimadura extensa (> 30% superfície queimada), no câncer de cabeça e pescoço, nas grandes cirurgias GI eletivas e nos pacientes graves em ventilação mecânica. Nas recomendações canadenses (3/2013), com base em quatro estudos de nível 1 e 22 de nível 2, dietas enriquecidas com arginina e demais suplementos imunoestimulantes devem ser contraindicadas em pacientes graves de UTI, por não apresentarem melhores resultados e pelo risco de aumento de mortalidade, se administradas na vigência de sepse, e considerado seu maior custo.

Dieta no diabetes melito

As dietas para diabéticos são poliméricas, isentas de sacarose e com proporção glicídica inferior a 50% do total de calorias. Esse tipo de dieta está indicado em diabéticos, ou não, apresentando distúrbio metabólico associado a estresse com hiperglicemia. Esta formulação pode permitir a utilização de menores dosagens de insulina. Não se recomenda sua utilização indistintamente nos pacientes de UTI. Mas, pode ser considerada uma opção dentre as dietas poliméricas. Tampouco se recomenda dietas com baixo teor de lipídios e alto de carboidratos para pacientes de UTI.

Complicações associadas à terapia nutricional enteral

As complicações da TNE estão relacionadas com a via de administração, como mau posicionamento, deslocamento e obstrução da sonda; e as infecções, dentre as quais as sinusites e as pneumonias resultantes de broncoaspiração. Não está claro se a dieta sendo administrada além do ângulo de Treitz diminuiria a ocorrência de pneumonia decorrente de aspiração. Outras complicações são diarreia, distensão abdominal e os distúrbios metabólicos: hiperglicemia, alterações eletrolíticas, disfunção hepática e a síndrome da realimentação. A TNE não deve ser utilizada quando o paciente apresenta indícios de comprometimento da perfusão sanguínea, que é o caso dos estados de choque não controlados. Entretanto, o uso de drogas vasopressoras, estando a perfusão preservada, não é contraindicação para iniciar a TNE, desde que realizadas reavaliações clínicas e de tolerância criteriosas.

Profilaxia de úlcera gástrica (por meio de bloqueadores H^+ e de bomba de prótons) é recomendada para os pacientes mantidos em jejum, os neurológicos ou os sob ventilação mecânica.

Monitoramento e progressão da terapia nutricional

O padrão ideal de monitoramento da adequação da TN em pacientes catabólicos com internação prolongada é através de calorimetria e do balanço nitrogenado. No entanto, estudos randomizados, controlados não conseguiram demonstrar benefício com estas medidas. Por outro lado, protocolos nutricionais multidisciplinares têm impacto na evolução e nos resultados clínicos. Entre os indicadores deve-se medir e avaliar risco e estado nutricional na admissão e durante a internação; tempo para início e para atingir meta calórico-proteica da TN, correlação com grau de desnutrição, estado catabólico e instabilidade clínica do doente; complicações, eventos adversos e não conformidades.

Após estabelecerem-se as metas iniciais, é necessário acompanhar funções orgânicas, corrigir equilíbrio acidobásico e hidreletrolítico. Rever requisitos de energia e carga proteica para seu adequado ajuste às demandas variáveis do doente grave. O controle da glicemia deve ser o mais imediato, considerando-se que as condições inflamatórias e o catabolismo estão associados à variação da glicemia, com predomínio de hiperglicemia, que tem relação direta com a gravidade e a expectativa de piores morbidade e mortalidade.

Controle metabólico

Uma intervenção aparentemente simples, o controle da glicemia, permitiu reduzir glicemias (de 180 a 200 mg%) que, até o final da década de 1990, eram ditas *aceitáveis*, para 140 a 150 mg% ou menos (80 a 110 mg%, controle estrito; e 110 a 140 ou 150 mg%, controle *moderado*), fato que resultou em redução da morbidade e aumento da sobrevida, tendo-se observado em alguns estudos que a mortalidade total em UTI passou de 8 para 4,6%.[12] A normoglicemia é obtida com segurança associando-se 200 a 300 g de glicose por via parenteral e insulinoterapia logo nas primeiras 24 h após a admissão. A TN se inicia pela via mais adequada (enteral e/ou parenteral) para permitir a progressão da dieta até a meta nutricional estabelecida. O aporte calórico é aumentado paulatinamente para atingir cerca de 25 kcal/kg/dia entre o 3º e o 5º dia após a admissão. As observações revelam que os pacientes em que se utiliza a insulinoterapia apresentam níveis de glicemia significativamente inferiores em comparação aos controles (sem insulinoterapia). Essas observações salientam a importância do aporte de glicose e do controle da glicemia nas primeiras 24 h, e do empenho na busca da meta nutricional nos primeiros 3 a 5 dias após a internação. A hiperglicemia tem sido considerada um fator prognóstico de mortalidade intra-hospitalar. Com base nesses resultados, tem-se enfatizado a importância da oferta calórica e da insulinoterapia adequadas, no tratamento do paciente em estado grave[31]. Por outro lado, também a hipoglicemia mostrou-se um fator prognóstico isolado de mortalidade e não pode ser menosprezado. A principal causa de hipoglicemia é decorrente de interrupção ou redução da dieta (em infusão contínua) e mudança de NE para alimentação VO.[32]

A intervenção segura e eficaz só é obtida com vigilância e ajustes frequentes. Um protocolo de controle glicêmico deve definir a dose para cada valor de glicemia e sua correção de acordo com elevação, diminuição ou estabilização. A intensidade e a velocidade da resposta à insulina, a presença de doenças associadas e a oferta glicídica também devem ser consideradas. Um protocolo que abrange ampla aplicação prática foi publicado por Trence *et al.*[33] (Tabela 435.13). O controle metabólico requer o treinamento da equipe para aplicação da terapia nutricional.

Por fim, cabe observar que a maior causa de inconformidade em relação aos protocolos e recomendações nutricionais é a baixa adesão por parte dos profissionais de saúde não envolvidos diretamente na terapia nutricional.

Tabela 435.13 Controle glicêmico: tabela de faixas de glicemia com respectivas doses de insulina em quatro níveis de sensibilidade (algoritmos) e orientação para seu uso.

Sequência 1		Sequência 2		Sequência 3		Sequência 4	
GC	mℓ/h	GC	mℓ/h	GC	mℓ/h	GC	mℓ/h
< 70	Zero	< 70	Zero	< 70	Zero	< 70	Zero
70 a 109	0,2	40 a 109	0,5	40 a 109	1	70 a 109	1,5
110 a 119	0,5	110 a 119	1	110 a 119	2	110 a 119	3
120 a 149	1	120 a 149	1,5	120 a 149	3	120 a 149	5
150 a 179	1,5	150 a 179	2	150 a 179	4	150 a 179	7
180 a 209	2	180 a 209	3	180 a 209	5	180 a 209	9
210 a 239	2	210 a 239	4	210 a 239	6	210 a 239	12
240 a 269	3	240 a 269	5	240 a 269	8	240 a 269	16
270 a 299	3	270 a 299	6	270 a 299	10	270 a 299	20

300 a 329	4	300 a 329	7	300 a 329	12	300 a 329	24
330 a 350	4	330 a 350	8	330 a 350	14	> 330	28
> 360	6	> 360	12	> 360	16		

Solução padrão Soro fisiológico: 99mL + Insulina humana regular: 100 UI. Uso obrigatório de bomba infusora. Iniciar a aplicação do protocolo de insulina quando glicemia capilar > 180 mg%. Além do trauma e do queimado, este protocolo beneficia particularmente doentes neurológicos, cardiovasculares, pós-operatórios, SIRS e sepse. Durante a infusão insulínica é necessário garantir administração contínua de dieta (bomba infusora/24 h, sem pausa) ou NP ou solução glicosada. Interromper insulina IV quando se iniciar ingestão oral e administrar insulina por via subcutânea. Recomenda-se de 5 a 10 g de glicose por hora na fase de jejum (SG 5 a 10 %). Coluna 1: na maioria das vezes, iniciar nesta coluna. Coluna 2: pacientes não controlados com a 1ª sequência, ou trauma grave, ou grande cirurgia, ou paciente recebendo alta dose de glicocorticoide, ou diabéticos em uso diário de insulina > 80 UI. Coluna 3: pacientes não controlados com a sequência 2. Coluna 4: pacientes não controlados com a sequência 3

Nos quadros de glicemia de difícil controle, considerar a participação do endocrinologista. Avanço: ir para a próxima sequência. Se a GC estiver > 180 mg% e se a GC se elevar, ou não diminuir ≥ 60 mg% em 1 h; se a GC estabilizar, porém > 150 mg%. Redução: utilizar a tabela para ajustar a dose de insulina conforme a GC; interrupção: quando a glicemia for < 70 mg%. Monitoramento: intervalo entre leituras de GC; 1/1 h até a estabilização da meta glicêmica e manutenção da estabilidade por 4 h – aumentar intervalo; 2/2 h, se estável por 4 h – aumente intervalo; 4/4 h enquanto em uso de insulina. Diminuir intervalo se houver variação importante. GC 1/1 h pode ser necessária em pacientes em estado grave, mesmo com as glicemias estáveis. Hipoglicemia (GC < 60 mg%): interromper a infusão de insulina; administrar G 50% (em paciente consciente: *bolus* de 20 mℓ em paciente inconsciente: *bolus* de 40 mℓ); GC a cada 20 min (se GC < 60 mg% repetir 20 mℓ G 50%; reiniciar insulina se GC > 70 mg%, duas medidas consecutivas com algoritmo abaixo). O médico assistente deve ser avisado se: houver qualquer mudança > 100 mg% em 1 h; GC > 360 mg%; hipoglicemia não resolvida 20 min após interrupção da insulina e *bolus* de G50%. *Nenhum paciente deve iniciar o protocolo nas colunas 3 ou 4. GC = glicemia capilar. SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica. UI = unidade internacional. (Adaptada de Trence *et al*.)[33]

Capítulo 436

Suporte Parenteral no Paciente Grave

Brenno Belazi Nery de Souza Campos e Paulo César Ribeiro

Introdução

O suporte nutricional oferecido ao paciente gravemente enfermo já é parte da rotina das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo e tem papel fundamental na recuperação. O consumo da massa magra e a perda de peso na UTI são inversamente relacionadas com a sobrevida. Tal terapia é recomendada para tratar e/ou prevenir a desnutrição e a deficiência de nutrientes, podendo beneficiar os resultados finais.

A desnutrição proteico-calórica pode estar presente já na internação ou desenvolver-se durante ela. Em pacientes hospitalizados, esta tem sido associada a aumento da morbidade, da mortalidade, com maior tempo de internação e com maiores custos, podendo ser particularmente deletéria em pacientes criticamente enfermos.

Neste capítulo, serão abordados os aspectos da nutrição parenteral quando utilizada em pacientes criticamente enfermos.

Alterações metabólicas durante estados críticos

Na UTI, várias patologias têm um processo em comum, que resulta em mudanças na utilização dos substratos, a qual leva às manifestações clínicas da composição corporal alterada e da deficiência de nutrientes.

Hipermetabolismo, aumento do gasto energético e resistência à insulina são os principais achados clínicos durante o estresse e doenças graves. A Sepse agrava estas alterações metabólicas por meio dos efeitos relacionados com as citocinas. Resumidamente, tais alterações e suas consequências são listadas a seguir:

- Aumento das concentrações dos hormônios contrarregulatórios (p. ex., catecolaminas, glucagon)
- Estimulação metabólica relacionada com as citocinas
- Hipermetabolismo
- Diminuição na concentração dos aminoácidos de cadeia ramificada e um aumento dos aminoácidos aromáticos
- Resistência à insulina
- Aumento da neoglicogênese (oxidação compulsória de proteínas viscerais e gorduras)
- Hiperglicemia atribuída ao aumento da neoglicogênese e ao Ciclo de Cori
- Aumento da captação da glicose e de sua oxidação
- Aumento da oxidação e liberação de lipídios
- Aumento da taxa de reesterificação dos ácidos graxos
- Mudança no padrão plasmático de ácidos graxos: altos níveis de ácido oleico e baixos níveis de ácidos linoleico e araquidônico
- Aumento das concentrações de piruvato e lactato
- Aumento da captação de oxigênio.
- Disfunção da utilização de oxigênio pelas células (hipoxia citopática)
- Aumento da formação de radicais reativos do oxigênio.

A devastação proteica resultante, quando prolongada, talvez seja um cofator relevante, por meio do esgotamento das reservas proteicas de diversos órgãos, para insuficiência orgânica múltipla.

Indicações

Em geral, o suporte nutricional parenteral é recomendado quando a via enteral (diga-se alimentação por sondas enterais ou VO) não pode ser utilizada, ou como complementação à terapia nutricional enteral que não atinge quantidades adequadas de nutrientes. De maneira prática, poderíamos pensar: "Se o trato gastrintestinal está funcionante e não há contraindicações absolutas à sua utilização, use-o."

As possíveis indicações para NPT são:

- Síndrome do intestino curto (menos de 1 m de intestino delgado)
- Enterite actínica grave, incluindo estenoses não cirúrgicas
- Fístulas gastrintestinais distais de alto débito
- Íleo paralítico persistente
- Pseudo-obstrução intestinal não responsiva à nutrição enteral (p. ex., esclerodermia)
- Obstrução intestinal mecânica não cirúrgica
- Pancreatite aguda grave com intolerância à nutrição enteral
- Hiperêmese gravídica grave
- Alguns casos selecionados de doenças inflamatórias intestinais ativas
- No período pré-operatório de pacientes desnutridos, quando não há possibilidade de utilização do trato gastrintestinal
- Vômitos e/ou diarreia incoercíveis
- Desabsorção
- Complementar a nutrição enteral quando esta não alcança as necessidades estipuladas por fatores diversos.

Orientações do Consenso Europeu de Nutrição Parenteral, publicado em 2009 recomendam iniciar a nutrição parenteral dentro de 24 a 48 h em todo paciente que não se tenha a expectativa de atingir suas necessidades nutricionais em 3 dias, nos casos em que a nutrição enteral esteja contraindicada ou não seja tolerada.

Apesar da nutrição parenteral poder ser relacionada com complicações infecciosas e também ser associada a atrofia da mucosa do trato gastrintestinal (descritos principalmente em modelos animais), ao contrário da nutrição enteral, ela não requer muito tempo para adequação às necessidades calóricas e de nutrientes e pode promover suporte total em relação a tais necessidades. Os avanços do conhecimento fisiopatológico das possíveis complicações e da tecnologia têm tornado cada vez mais segura e eficaz a terapia nutricional parenteral.

Precauções plausíveis seriam não iniciar terapia nutricional em situações de significante instabilidade hemodinâmica ou quando há distúrbios metabólicos importantes (p. ex., diabetes descompensado), podendo acarretar mais danos do que benefícios aos pacientes; uso de drogas vasoativas não é contraindicação absoluta desde que o paciente esteja estável.

Cálculo do gasto energético

O primeiro passo ao se iniciar um suporte nutricional é quantificar o gasto energético do paciente, uma vez que tanto a subnutrição quanto a hiperalimentação podem ser prejudiciais.

Existem muitas maneiras de se calcular o gasto energético. Consensualmente, a Calorimetria Indireta é o método de referência para este cálculo, medindo-se o consumo do oxigênio e a produção de gás carbônico durante a troca de gases respiratórios. Através da Equação de Weir e a partir da medida do oxigênio consumido e gás carbônico produzido, calcula-se o gasto energético total.

$$GER = \{[3{,}796 \times VO_2]\} + \{[1{,}214 \times VCO_2]\} \times 1440$$

Em que GER = gasto energético real; VO_2 = consumo de O_2;

VCO_2 = produção de CO_2

O consumo de oxigênio também pode ser calculado através de medidas feitas por um cateter colocado em artéria pulmonar (Cateter de Swan Ganz), naqueles pacientes que já estão com este cateter por outros motivos. Por meio da

Equação de Fick é possível estimar-se o gasto energético do paciente. No entanto, o Método de Fick, descrito a seguir, sistematicamente subestima o gasto energético quando comparado aos métodos de referência.

Segundo o método de Fick para o gasto energético:

$$\text{Consumo de oxigênio } (VO_2) = DC\ (\ell/\text{min}) \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

$$CaO_2\ (m\ell/dia\ell) = Hb\ (g/dia\ell) \times 1{,}37 \times SataO_2 x\ PaO_2$$

$$CvO_2\ (m\ell/dia\ell) = Hb\ (g/dia\ell) \times SatvO_2 \times PvO_2$$

Em que CaO_2 = consumo arterial de oxigênio; CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio; DC = débito cardíaco; Hb = hemoglobina; PaO_2 = pressão artérial de oxigênio; PvO_2 = pressão parcial de oxigênio; $SatvO_2$ = saturação venosa de oxigênio.

Muitas fórmulas têm sido descritas para o cálculo do gasto energético basal sem a necessidade de instrumentos mais sofisticados; a mais antiga e ainda muito utilizada é a de Harris-Benedict, descrita em 1919.

Segundo a equação de Harris-Benedict, para homens:

Gasto energético basal GEB = 66 + (13,7) (peso em kg) + (5) (altura em cm) – (6,8) (idade em anos)

Para mulheres:

GEB = 655 + (9,6) (peso em kg) + (1,7) (altura em cm) – (4,7) (idade em anos)

Em que GEB = gasto energético basal.

Ao gasto energético basal (GEB), adicionam-se fatores de ajuste à gravidade da doença, grau de atividade etc. Estes fatores são difíceis de determinar com precisão e são variáveis com o decorrer do tratamento, principalmente em pacientes críticos, tornando o cálculo muito pouco preciso. Como isto geralmente leva a uma superestimação da necessidade energética, com consequente hiperalimentação, resultados indesejáveis (discutidos adiante) podem ocorrer; portanto, recomenda-se administrar o gasto energético medido ou calculado (GEB) (Kcal/dia) × 1 a 1,1, em regimes de manutenção, e GEB × 1,3 a 1,5, em regimes de repleção.

Outras fórmulas sugeridas são descritas a seguir:

- Saudáveis
  - Mifflin–St Jeor (1990)
    - Homens: peso em kg(10) + altura em cm (6,25) – idade em anos (5) + 5
    - Mulheres: peso em kg(10) + altura em cm (6,25) – idade em anos (5) – 161
  - Livingston (2005)
    - Homens: 293 × 0,4330 (peso em kg) – idade em anos (5,92)
    - Mulheres: 248 × 0,4356 (peso em kg) – idade em anos (5,09)
- Críticos
  - Penn State (1998, 2004, 2010): paciente sob ventilação mecânica invasiva
    - Idade ≥ 60 anos com IMC ≥ 30 kg/m2: Mifflin (0,71) + Tmax (85) + Vmin (64) – 3.085
  - Todos os outros: Mifflin (0,96) + Tmax (167) + Vmin (31) – 6.212

Outra medida mais prática e com valor científico demonstrado, é utilizar-se da chamada *Fórmula de Bolso*, fazendo o cálculo do GE com base no peso usual do paciente, com relação de 20 a 30 Kcal/kg de peso/dia.

As relações grama de nutriente/Kcal são:

- A oxidação de 1 g de proteínas produz 4 Kcal
- A oxidação de 1 g de glicose mono-hidratada produz 3,4 Kcal
- A oxidação de 1 g de gordura produz 9 Kcal.

Administração de nutrientes

As soluções para terapia nutricional parenteral devem ser formuladas com o intuito de oferecer os nutrientes adequados e em concentrações suficientes às necessidades dos pacientes. As soluções básicas devem conter carboidratos (ex. glicose, frutose), aminoácidos, lipídios e água; oligoelementos (elementos-traço), vitaminas, eletrólitos e determinadas medicações podem ser adicionadas, respeitando-se as possíveis interações químicas e farmacológicas que possam vir a ocorrer.

Avaliação e monitoramento frequentes são necessárias para o melhor resultado da terapia nutricional parenteral.

Proteínas

Doentes críticos são, na quase totalidade, hipercatabólicos, com consumo proteico (massa magra) acelerado. A infusão de aminoácidos não reverte este quadro, mas leva a um aumento da taxa de síntese proteica, adequando o aporte de matéria-prima, que dará suporte a tal estado.

A quantidade de proteínas (aminoácidos) recomendada é de 1,3 a 1,5 g/kg/dia, podendo chegar a 3 g/kg/dia em determinadas situações (ex. queimaduras extensas, lesão traumática encefálica grave), ou à 0,8 g/kg/dia em pacientes com insuficiência renal crônica que não estão em regime dialítico devendo ser ajustada por meio de monitoramento periódico adequado com o objetivo de promover a retenção do nitrogênio e dar suporte à síntese proteica, sendo o cálculo do balanço nitrogenado uma ferramenta para isto em pacientes com função renal preservada.

A necessidade de aminoácidos específicos, durante o estresse associado à doença grave, já foi demonstrada em muitos estudos clínicos.

A Glutamina é o aminoácido livre mais abundante no corpo humano, estando deficiente durante o estresse grave com necessidade de administração exógena, portanto considerada como um nutriente condicionalmente essencial. Ela serve como precursor de nucleotídios, doador de nitrogênio para síntese de amônia nos rins aumentando a excreção de ácidos, também é combustível primário de células de rápido *turnover*, como os enterócitos e células do sistema imune (p. ex., leucócitos), além de ter papel importante na síntese da glutationa.

A Arginina é outro aminoácido condicionalmente essencial que contribui com o sistema imune e funções metabólicas. Ela tem efeito pontual em situações de estresse e já está presente em muitas das soluções padrões.

Aminoácidos de cadeia ramificadas (*BCAA>Branched-Chain Amino Acids*) são considerados essenciais e funcionam como sítio primário de energia para os músculos, apesar disto não foi provado que a suplementação com *BCAAs* tenha benefício clínico. Um uso nutricional teórico dos *BCAAs* é na redução do nível de falsos neurotransmissores, implicados em quadros de determinadas encefalopatias (ex. encefalopatia hepática), que são gerados pela metabolização de aminoácidos aromáticos.

Também é importante tentarmos manter a relação calorias não proteicas/g de N entre 80 e 100:1, com intuito de garantir uma oferta adequada de proteínas e ainda balanceada com os outros nutrientes necessários, lembrando que 1 g de nitrogênio está contido em 6,25 g de proteínas.

Carboidratos

Estes permanecem como sendo a primeira fonte calórica nos doentes críticos. A quantidade recomendada de carboidratos deve ser ajustada para corresponder de 40 a 70% (preferencialmente por volta de 60%) do valor calórico total não proteico (VCT_{np}) a ser administrado, basicamente na forma de glicose (2 a 5 g/kg/dia).

Importante lembrar que a taxa máxima de oxidação da glicose é de 5 mg/kg/min, ou seja, 7,2 g/kg/dia, e que quantidades superiores a 5 g/kg/dia estão associadas a complicações como hiperglicemia, esteatose hepática e maior produção de CO_2 com aumento do trabalho respiratório.

Existem outros carboidratos que podem ser utilizados como a frutose o xilitol etc., mas nenhum é tão seguro e custo-efetivo quanto a glicose, nas mais variadas situações.

Lipídios

Os lipídios devem ser dados diariamente, para prevenir a deficiência de ácidos graxos essenciais (ex. ácido

linoleico e ácido alfalinolênico) e como substrato energético, já que a oxidação da glicose está limitada nestas situações e a hiperglicemia grave deve ser sempre evitada e/ou controlada. Eles podem ser dados separadamente das proteínas/glicose ou em conjunto na solução 3 em 1.

A dose recomendada deve ser ajustada de acordo com a porcentagem do VCT_{np} restante (VCT_{np}-% Kcal dos carboidratos), devendo ficar por volta de 30 a 40% do VCT_{np}, não ultrapassando 2 g/kg/dia (ou 109 g/dia) e infundida lentamente por 20 a 24 h, com o intuito de minimizar possíveis efeitos adversos, tais como: sobrecarga do sistema reticuloendotelial com prejuízo da imunidade, citotoxicidade devido a peroxidação lipídica, formação de radicais livres, aumento do consumo da vitamina E, interferência na agregação plaquetária, insuficiência respiratória e hiperlipidemia.

Doentes críticos têm o metabolismo das gorduras alterado, podendo haver elevações plasmáticas indesejáveis dos lipídios com suas consequências adversas já citadas, portanto monitoramento dos mesmos é recomendada, limitando o nível de triglicerídios a 300 mg/diaℓ.

Quanto a qual(is) classe(s) de lipídios deveríamos utilizar e/ou em quais proporções, ainda são motivos de controvérsias. O uso de triglicerídios de cadeia média (TCM) permite um clareamento plasmático mais fácil e rápido, com metabolização mais ágil, pois não dependem da carnitina para entrar nas mitocôndrias; com isso, poderiam levar a menores alterações de função dos neutrófilos e do sistema retículo endotelial. Entretanto, quando os níveis de triglicerídios são mantidos abaixo de 300 mg/diaℓ, mesmo com o uso de triglicerídios de cadeia longa (TCL), estas alterações de função são desprezíveis. Não está determinada a relação ideal entre TCM e TCL, mas o que se recomenda atualmente é uma mistura de 50% de TCM e 50% de TCL. Técnicas mais modernas permitem a mistura de TCM/TCL com o glicerol em uma mesma molécula de triglicerídio, os chamados *lipídios estruturados*.

Líquidos

A quantidade de líquidos a ser oferecida deve ser individualizada a fim de se evitar complicações relacionadas com hiper-hidratação ou hipo-hidratação, que em pacientes críticos pode variar muito dependendo do estado e/ou fase da doença. Para a maioria dos pacientes mais estáveis a necessidade pode ser calculada por meio da fórmula 1500 mℓ + 20 mℓ/kg de Peso acima de 20 kg. Para adultos medianos, 30 a 40 mℓ/kg deve ser o necessário, ou aproximadamente 1 mℓ de água para cada 1 Kcal do VCT necessário. Perdas adicionais devem ser observadas e repostas.

Micronutrientes

As necessidades precisas de vitaminas, minerais e oligoelementos ainda precisam ser determinadas. Embora saiba-se que no doente crítico, tanto as perdas quanto as necessidades de micronutrientes estejam aumentadas, e que talvez sua suplementação possa ser benéfica, as doses ainda não estão estabelecidas e qualquer regime adotado é, infelizmente, empírico. Geralmente, utilizamos as dosagens recomendadas na *RDA* (*Recommended Dietary Allowances*) e, mais recentemente, nas *DRIs* (*Dietary Reference Intakes*) como sendo o mínimo necessário, pois as mesmas são direcionadas para americanos saudáveis, não sendo o ideal para nossa população de doentes gravemente enfermos. Alguns autores sugerem monitorar as perdas de determinados micronutrientes na urina, mas isto é inviável, no presente momento, na prática clínica. Existem várias formulações comerciais já prontas para o uso parenteral que atingem quase na totalidade estas recomendações. A função renal deve ser sempre avaliada quando pensamos em administrar oligoelementos e eletrólitos.

Eletrólitos

Potássio, magnésio, cálcio (iônico – metabolicamente ativo) e fósforo devem ser ofertados com o objetivo de manterem-se níveis séricos normais. Recomendações da Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (*ASPEN – American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) para micronutrientes são sumarizadas na Tabela 436.1.

A utilização da composição do fósforo orgânico tem nos permitido uma melhor distribuição, dentro da mesma solução, de cálcio e fósforo, com menores riscos de precipitação.

Tabela 436.1 Recomendações da ASPEN para oferta mínima diária de eletrólitos e micronutrientes para a população americana.

Micronutrientes	Enteral	Parenteral
Ácido ascórbico	90 mg	100 mg
Ácido fólico	400 µg	400 µg
Ácido pantotênico	5 mg	15 mg
Biotina	30 µg	60 µg
Cálcio	1.200 mg (30 mEq/kg)	5 a 7,5 mEq/kg
Cloreto	750 mg (21 mEq/kg)	Quantidade necessária para manter o equilíbrio acidobásico com o acetato
Cobre	0,9 mg	0,3 a 0,5 mg
Colina	550 mg	Não definido
Cromo	30 µg	10 a 15 µg
Ferro	18 mg	Não rotineiramente adicionado
Fluoreto	4 mg	Não bem-definido
Fósforo	700 mg (23 mEq/kg)	20 a 40 mEq/kg
Iodeto	150 µg	Não bem-definido
Magnésio	420 mg (17 mEq/kg)	4 a 10 mEq/kg
Manganês	2,3 mg	60 a 100 µg
Molibdênio	45 µg	Não rotineiramente adicionado
Niacina	16 mg	40 mg
Potássio	2 g (51 mEq/kg)	1 a 2 mEq/kg
Riboflavina	1,3 mg	3,6 mg
Selênio	55 µg	20 a 60 µg
Sódio	500 mg (22 mEq/kg)	1 a 2 mEq/kg
Tiamina	1,2 mg	3 mg
Vitamina A	900 µg	1.000 µg
Vitamina B6	1,7 mg	4 mg
Vitamina B12	15 mg	10 mg
Vitamina E	15 µg	5 µg
Vitamina K	120 mg	1 mg
Zinco	11 mg	2,5 a 5 mg

ASPEN = American Society of Parental and Enteral Nutrition.

Nutrientes com potencial imunomodulatório

Ácidos graxos poli-insaturados

Os ácidos graxos poli-insaturados (do inglês *PUFAs – Polyunsaturated Fatty Acids*) podem afetar a resposta inflamatória através da alteração da composição das membranas, produção de mensageiros celulares, síntese de prostaglandinas e leucotrienos, liberação de citocinas, estímulo da mitogênese e da quimiotaxia e expressão de produtos de genes inflamatórios.

Em relação às classes de *PUFAs*, temos os tipos v-6 (ômega 6), como os ácidos linoleico e g-linolênico (GLA), que levam à uma maior produção de ácido araquidônico ativando a cascata inflamatória com aumento de mediadores inflamatórios das séries 2 e 4, tais como a prostaglandina E2, o leucotrieno B4 e o tromboxano A2 que, além de imunossupressores, podem ocasionar fenômenos como broncoconstrição, agregação plaquetária e vasodilatação, e os tipos v-3 (ômega 3), como os ácidos eicosapentoico (EPA) e docosa-hexaenoico (DHA), que são convertidos a eicosanoides das séries 3 e 5, os quais são menos imunoestimuladores e levam a fenômenos inflamatórios mais brandos (até 100 vezes menos potentes).

Tendo em vista estes fatos, a administração de uma mistura entre ácidos graxos poli-insaturados dos tipos v-3 e v-6 parece ser o ideal, mas a relação exata para termos os melhores resultados ainda precisa ser definida. Até o momento, uma sugestão segura, porém não ideal, seria a de utilizarmos uma relação v-6/v-3 de 1:1,5 até 1:4. A utilização de emulsões lipídicas com óleo de peixe (rico em ácidos EPA e DHA, tipo v-3) vem demonstrando benefícios clínicos, tais como melhora das funções cardíacas e renal.

O uso de outros substratos lipídicos, como o óleo de oliva, ainda precisa ser mais estudado para uso rotineiro na clínica diária.

Arginina

A arginina promove o funcionamento normal dos linfócitos T, ajuda a manter níveis adequados das células T auxiliares, melhora a blastogênese linfocítica e estimula a função dos macrófagos e das células *natural killer*. Ela também tem um papel significante na recuperação de lesões e na liberação de hormônios anabólicos. É o único precursor do óxido nítrico. Contudo não há evidência consistente para sua suplementação no doente criticamente enfermo. Além disso, a produção endógena de arginina a partir da citrulina é garantida na presença de quantidade suficiente de glutamina.

Glutamina

Como já descrito acima, a glutamina desempenha importantes papéis relacionados com a modulação da resposta inflamatória aguda e na manutenção da barreira do trato gastrintestinal. A glutamina é muito instável em solução, e sua administração por via parenteral se faz de maneira mais segura com a utilização de dipeptídios, tais com a alanil-glutamina e a glicil-glutamina. Outro cuidado que devemos ter seria ao administrarmos este aminoácido em pacientes com edema cerebral ou lesão traumática encefálica, pois a glutamina pode gerar glutamato, o qual é um neurotransmissor excitatório, podendo levar a riscos desnecessários, embora isto não tenha sido provado até o momento. As doses recomendadas são de 0,2 a 0,4 g/kg/dia de L-glutamina ou 0,3 a 0,6 g/kg/dia do dipeptídio alanil-glutamina. Essa necessidade pode estar aumentada em pacientes sob terapia de reposição renal contínua.

Selênio

O selênio é mais bem-conhecido devido ao seu papel na destruição das hidroperoxidases, como um componente da glutationa peroxidase. Desde que ele está contido no centro ativo desta enzima, este oligoelemento é fundamental na proteção celular contra oxidação. Assim como o cobre e o zinco, o selênio pode estar deficiente durante um estado de hipercatabolismo, aumento de perdas cutâneas, antagonismos e ingesta deficitária. Embora haja controvérsias, a recomendação é de se ofertar de 60 a 190 mg/dia de selênio, principalmente nos pacientes submetidos a terapia de nutrição parenteral prolongada. Novas evidências sugerem que, talvez, seja melhor iniciar com doses mais elevadas, entre 500 e 1600 mg/dia, imediatamente após a admissão na UTI e manter por até 14 dias.

Zinco e cobre

Como constituintes das metaloenzimas (antioxidantes), estes oligoelementos têm papel fundamental no

crescimento e replicação celular, na síntese proteica, cura de feridas, imunidade celular e atividades antioxidantes. Eles também são amplamente ligados às proteínas, podendo ocorrer perdas devido à quelação com aminoácidos da dieta ou por subprodutos do catabolismo muscular acelerado no doente crítico. Deficiência de cobre é frequentemente associada a distúrbios do metabolismo do seu carreador, a ceruloplasmina, a qual funciona como uma proteína de fase ativa.

A suplementação de zinco parece ser benéfica, mas alguns estudos relacionados com suplementação parenteral (30 mg/dia) deste oligoelemento demonstram aumento da resposta de fase aguda, com febre mais alta e duradoura e aumento da liberação de Interleucina-1b e interleucina-6. A recomendação empírica é que se reponha de 7 a 10 mg/dia de zinco nos doentes hipercatabólicos em geral, ou até 30 mg/dia em grandes queimados e pacientes com fístulas digestivas de alto débito (débito maior que 500 mℓ/dia). A recomendação é de se ofertar 0,3 a 0,5 mg/dia deste elemento-traço.

Ferro

Durante a resposta inflamatória aguda, o padrão de ferro (Fe) encontrado é: Fe diminuído no plasma, aumento da ferritina e redução da transferrina e da capacidade total de ligação do Fe. O baixo nível de ferro sérico pode ter um papel benéfico, tanto por diminuir a disponibilidade do mesmo para microrganismos invasores que dependem do ferro para seu crescimento, quanto pelo fato de oferecer menos substrato (o Fe catalisa processos oxidativos e peroxidativos) para a formação de oxidantes (p. ex., radicais livres). Tendo em vista estes fatos, a recomendação é de se suplementar Ferro somente quando houver sinais claros de deficiência do mesmo, ou seja, Fe baixo associado a Ferritina baixa e aumento da capacidade de ligação total do Fe.

Nucleotídios

Os nucleotídios (purinas e pirimidinas) são os precursores estruturais para síntese do DNA e do RNA, além do ATP, AMP cíclico e das moléculas transportadoras de energia, tais como o NAD, o NADP e o FAD. Os nucleotídios propiciam o aumento das células de alta taxa de replicação sendo as do sistema imune e da mucosa do trato gastintestinal as mais importantes neste contexto. Dietas isentas de nucleotídios levam à diminuição da resposta de hipersensibilidade tardia, supressão seletiva dos linfócitos T auxiliares, redução das enzimas necessárias à maturação dos linfócitos T e a redução da barreira intestinal.

Antioxidantes

Espécies oxidantes reativas (radicais livres) têm a capacidade de lesar as células tanto diretamente, através da peroxidação lipídica das membranas celulares, quanto indiretamente, através da lesão do DNA mediada por oxidantes. Esta última resulta em ativação excessiva da enzima de reparo do DNA, a poli (ADP ribose) polimerase (PARP), e, juntamente com as enzimas da via de Emden-Meyerhof, resulta em depleção da energia celular e morte celular.

Os radicais livres iniciam, propagam e regulam vários aspectos da resposta inflamatória, sendo úteis em diversos eventos biológicos. Em alguns estados patológicos, no entanto, há produção excessiva de oxidantes, que passam a ter efeitos lesivos, tais como a desativação de proteínas, peroxidação lipídica, liberação de citocinas pelos macrófagos, indução de aderência leucocitária ao endotélio etc.

Sabemos que o estresse oxidativo está aumentado em pacientes críticos (ex. sépticos, grandes queimados, politraumatizados etc.), que as concentrações plasmáticas dos potenciais antioxidantes, tais como selênio e algumas vitaminas (C, E e o betacaroteno, um precursor da vitamina A), estão reduzidas nos pacientes gravemente doentes, e que esta redução corre em paralelo à gravidade da doença. Todos estes micronutrientes, com exceção do betacaroteno, são essenciais.

O nosso organismo possui antioxidantes naturais, que evitam o acúmulo lesivo dos radicais livres, promovendo um equilíbrio benéfico. As defesas antioxidantes podem ser enzimáticas intracelulares, tais como a superóxido dismutase, a catalase, as lipídios peroxidases e a glutationa peroxidase, sendo esta última a mais importante, ou não enzimáticas extracelulares, tais como a vitamina E (a-tocoferol), a vitamina C (ácido ascórbico), o betacaroteno (precursor da vitamina A), a taurina, a cisteína e alguns oligoelementos (ex. Zinco, Selênio, Manganês) listados a seguir.

São antioxidantes enzimáticos intracelulares:

- Superóxido dismutase (radicais superóxido)
- Catalase (peróxido de hidrogênio)
- Glutationa peroxidase (peróxido de hidrogênio e peróxido de lipídios)
- Lipídios peroxidase (peróxido de lipídios).

São antioxidantes endógenos não enzimáticos:

- Vitamina C: hidrossolúvel, quebra de cadeias (superóxidos, MPO-H_2O_2) regenera o tocoferol. Principal antioxidante das membranas celulares
- Vitamina E: lipossolúvel, ligante das membranas
- Betacaroteno: lipossolúvel; carreador extracelular (MPO-H_2O_2, O”)
- Zinco: constituinte da superóxido dismutase sitosólica
- Selênio: constituinte da glutationa peroxidase
- Ferro: constituinte da catalase
- Manganês: constituinte da superóxido dismutase mitocondrial.

É importante sabermos que as defesas enzimáticas e não enzimáticas estão intimamente ligadas formando uma rede, na qual a glutationa reduzida (GHS) tem papel central; por exemplo, quando as vitaminas C e E adsorvem um radical livre, elas se tornam oxidantes e têm que ser recicladas, a vitamina C pode reciclar a vitamina E e o GHS pode reciclar ambas. Muitos estudos em medicina molecular e ensaios clínicos têm demonstrado a ação benéfica dos antioxidantes em situações definidas, por exemplo: grandes queimados têm melhor evolução quando recebem altas doses de vitamina C (1 g/hora) nas primeiras 12 h após o evento.

Em vista disso, a terapêutica antioxidante pode ser benéfica quando suplementada precocemente em situações nas quais é prevista a formação excessiva de radicais livres.

Contudo, as doses recomendadas ainda não são conhecidas, mas com base nos estudos disponíveis, sugere-se suplementar doses duas a três vezes maiores do que as recomendadas para adultos normais.

Limitações técnicas

A glutamina e a cisteína, aminoácidos precursores da GHS, são instáveis em solução, devendo ser dados na forma de dipeptídios, tais como a alanil-glutamina e a alanil-cisteína, sendo mais estáveis e possíveis de se administrar por via parenteral. Outros nutrientes como os nucleotídios, importantes para a imunidade, ou os ácidos graxos de cadeia ultracurta, geralmente oriundos do metabolismo de fibras no lúmen intestinal e fundamentais para manter o trofismo da parede colônica, não estão disponíveis para uso parenteral, em nosso meio.

As vitaminas podem sofrer alterações devido ao pH ou a temperatura das soluções de nutrição parenteral, ou até inativação pela entrada de ar no frasco (ex. vitamina A). Algumas vitaminas, tais como a E e a A, sofrem degradação de até 80% quando em contato com a luz solar ou amarela, não acontecendo quando expostas à luz fluorescente. Recipientes formados por várias camadas com opacidades diferentes, filtram e/ou refletem a luz solar e impedem a entrada de oxigênio, evitando as alterações supracitadas. As vitaminas hidrossolúveis devem ser administradas em pequenas alíquotas ao longo do dia, evitando picos de concentração e tendo um melhor aproveitamento, enquanto as lipossolúveis podem ser dadas em doses maiores uma única vez ao dia, pois as mesmas são depositadas, sendo utilizadas de acordo com as necessidades.

A absorção intestinal é um fator de controle dos níveis plasmáticos de oligoelementos, aumentando ou diminuindo a absorção de determinado micronutriente de acordo com sua concentração plasmática; durante a suplementação parenteral, este controle está ausente, levando à perda do mecanismo protetor intestinal contra administração em excesso desses nutrientes.

A terapia nutricional parenteral quase sempre exige um acesso venoso central, podendo favorecer infecções e outras complicações relacionadas com a inserção destes últimos.

Complicações relacionadas com NPT

As complicações relacionadas com a NPT podem ser divididas em 5 categorias, de acordo com as suas frequências: problemas mecânicos relacionados com inserção do cateter, trombose, infecções, complicações metabólicas e complicações hepatobiliares.

Complicações mecânicas relacionadas com a inserção do cateter

Pneumotórax, punção arterial e mal posicionamento do cateter são os problemas mais comuns durante a canulação de veias centrais. Frequências relatas chegam até 3,5%, mesmo em mãos experientes. Outras complicações raras, mas descritas, são o quilotórax, ocasionado pela lesão do ducto torácico pelo cateter, o hidrotórax, ocasionado pela infusão de líquidos por um cateter localizado fora da veia, lesão do plexo braquial, embolia gasosa, pneumo e/ou hemopericárdio e arritmias.

Trombose

A trombose de veias centrais é associada a importante aumento na morbimortalidade dos pacientes, principalmente devido aos riscos de tromboembolia, infecções secundárias e perda do acesso vascular.

Infecção do cateter, desidratação, dietas hiperosmolares, mal posicionamento da ponta do cateter e estados pró-coagulantes são fatores de risco para trombose.

Tromboflebites são raras quando utilizamos acessos venosos centrais, mas levam à necessidade da remoção do cateter.

Infecções relacionadas com o cateter

Sepse relacionada com o cateter é uma importante, se não a principal, causa de morbimortalidade entre os pacientes recebendo NPT. Este tipo de infecção é tido como o vilão, quando efeitos negativos da NPT são estudados, principalmente quando em comparação com a terapia nutricional enteral. Contudo, a evolução no conhecimento de sua fisiopatologia e da tecnologia, além das medidas profiláticas desenvolvidas a partir delas, têm diminuído significativamente este tipo de complicação. Sepse relacionada com o cateter pode ser classificada em primária, quando o cateter é o único sítio de infecção, ou em secundária, quando bactérias de outro sítio infeccioso migram e colonizam o cateter.

Complicações metabólicas

Hiperglicemia

A hiperglicemia, que pode ocorrer nos pacientes críticos, é resultado de múltiplos fatores: aumento da resistência periférica à insulina, aumento dos hormônios que estimulam a neoglicogênese e o consumo do glicogênio (ex. glucagon, cortisol, catecolaminas) etc., com a nutrição parenteral podendo ser mais um fator agravante desta condição. Esta hiperglicemia é associada a prejuízo da função imune e com aumento do número de infecções, portanto devendo ser controlada através do uso de insulina.

A sobrecarga de carboidratos é um fator conhecido relacionado com hiperglicemia que pode ocorrer com o uso da NPT e deve ser evitada. O uso de lipídios associados aos carboidratos como fonte de calorias é uma medida profilática e benéfica a ser observada.

Hipoglicemia

A hipoglicemia ocorre, mais frequentemente, quando suspendemos abruptamente a infusão da NPT com glicose hipertônica e sem adição de lipídios ou quando há oferta exagerada de insulina para compensar um estado hiperglicêmico. Esta complicação pode ser evitada por meio da diminuição gradativa da oferta de glicose com o uso de soluções de glicose a 10 ou 5%.

Hiperalimentação

A hiperalimentação de doentes gravemente enfermos pode causar complicações metabólicas que são sérias e algumas vezes fatais. Pacientes muito pequenos ou muito grandes, ou em extremos de idades são particularmente

vulneráveis a tal complicação.

Azotemia

Azotemia (uremia) ocorre quando a taxa de produção de ureia ultrapassa a capacidade de excreção. A taxa de síntese de ureia no fígado depende da quantidade de proteínas ingeridas e do catabolismo endógeno. Inflamação e infecção ativam citocinas que aceleram a quebra de proteínas musculares; conjuntamente, hormônios contrarreguladores, como o cortisol, o glucagon e as catecolaminas, estimulam este catabolismo proteico. Proteólise acelerada em pacientes críticos, associada a oferta generosa de proteínas, são os fatores primários responsáveis pela uremia observada nestes casos.

Síndrome da sobrecarga de gorduras

Complicações graves decorrentes da infusão excessiva de lipídios são raras, mas podem ocorrer com o uso de emulsões de óleo de soja.

Insuficiência respiratória, coagulopatias e alterações da função hepática são as manifestações primárias da sobrecarga de gorduras. Manifestações clínicas menos comuns são insuficiência renal aguda, febre, *rash* cutâneo, plaquetopenia, baixos níveis de hemoglobina, hipertensão e taquicardia, podendo evoluir com disfunção de múltiplos órgãos.

Pacientes com persistência da lesão têm a produção de citocinas estimulada e a atividade da lipase deprimida.

Hipertrigliceridemia

Oferta em demasia de carboidratos pode levar também a hipertrigliceridemia em poucos dias. Infusão de lipídios em quantidades maiores que 2 g/kg/dia tem sido associada a hipertrigliceridemia em pacientes recebendo propofol, uma droga baseada em lipídios usada para sedação. Este efeito é independente da ação do propofol, sendo que este pode diminuir a oxidação tecidual e a produção de CO_2.

Anormalidades hepatobiliares

Elevação leve e transitória das enzimas hepáticas geralmente ocorrem após a primeira semana da introdução da NPT. Alterações mais comuns durante a NPT de curta duração são a esteatose hepática e a colestase intra-hepática.

A esteatose ocorre, geralmente, na fase inicial com acúmulo macrovesicular de gorduras ocasionada por excesso de glicose administrada, que é transformada em triglicerídios dentro do fígado, através do acúmulo da insulina plasmática. Já a colestase intra-hepática se manifesta através da elevação das bilirrubinas e da fosfatase alcalina.

Medidas para evitarmos estas complicações incluem reduzir o aporte calórico oriundo da glicose e dos lipídios, através da infusão cíclica, parando por algumas horas a cada dia, o uso do ácido ursodeoxicólico e observação constante para evitarmos uma possível progressão para fibrose hepática e até cirrose, quando o uso da NPT é prolongado.

Hipercapnia e acidose metabólica

O CO_2 é formado quando substratos intracelulares são quebrados para a produção de ATP. Com a hiperalimentação, a relação entre carboidratos e gorduras, como substrato para oxidação, continua a aumentar com o passar do tempo: quanto mais gordura é substituída por glicose, maior é a produção de CO_2, com aumento secundário do trabalho respiratório.

A acidose metabólica relacionada com o uso da NPT tem sido relatada com o uso de dietas com quantidades excessivas de proteínas.

Síndrome de realimentação

A administração de suporte nutricional a pacientes gravemente desnutridos pode resultar em complicações graves, com risco de morte, caso alguns cuidados não sejam tomados. A infusão de glicose em altas quantidades causa, nestes pacientes, um movimento intenso de eletrólitos para dentro das células, que pode levar a profunda hipofosfatemia, hipopotassemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Manifestações clássicas desta síndrome são a hiperglicemia, edema e depleção de eletrólitos. Arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, convulsões e coma podem ocorrer. Os efeitos devastadores da chamada síndrome de realimentação foram primeiramente descritos durante a Segunda Guerra Mundial, quando ocupantes e prisioneiros desnutridos de Leningrado foram realimentados e desenvolveram edema, dispneia, falência cardíaca, que frequentemente resultavam em morte.

Para evitarmos tais complicações, atenção especial deve ser dada aos eletrólitos antes do início da NPT, com correções necessárias devendo ser feitas neste momento; nos primeiros dias, devemos limitar a quantidade de energia ofertada à aproximadamente 15 kcal/kg/dia, limitar também a quantidade de líquidos, e checagem diária dos eletrólitos feita, com reposições caso seja necessário. Controle da hiperglicemia com insulina também deve ser feito por motivos óbvios já descritos anteriormente; a administração de altas doses de Tiamina (ex. 100 mg/dia IV) e a reposição de outras vitaminas do complexo B também deve ser considerada, para evitarmos as complicações cardiológicas.

Conclusão

O entendimento da importância do suporte nutricional nos pacientes gravementes doentes tem avançado muito nos últimos anos e baseia-se nas consequências fisiológicas da desnutrição, tendo, nos dias de hoje, adquirido papel fundamental como terapêutica adjuvante no ambiente da terapia intensiva. Devemos lembrar que com o aprimoramento das técnicas científicas e tratamentos instituídos, os pacientes de UTI sobrevivem por longos períodos de tempo e que a administração de nutrientes é primordial para se evitar a morte por simples inanição; com base nisso, e dentro de determinadas circunstâncias, a única via possível para instituição da terapia nutricional pode ser a parenteral, devendo ser usada.

Capítulo 437

Acidente Vascular Cerebral

Milberto Scaff e Eli Faria Evaristo

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) caracteriza-se por um déficit neurológico, geralmente focal, de instalação súbita e duração maior que 24 h. Suas causas incluem alterações estruturais dos vasos sanguíneos e funcionais, como aquelas que interferem no sistema de coagulação.

Os AVCs podem ser de dois tipos: isquêmicos (AVCI) ou hemorrágicos (AVCH). O AVCH ainda pode ser dividido em dois subtipos: hemorragia intraparenquimatosa (HIP) e hemorragia subaracnoide (HSA).

Outra apresentação clínica dos quadros isquêmicos cerebrais é o ataque isquêmico transitório (AIT), no qual os sinais e sintomas regridem completamente em menos de 24 h, geralmente em menos de uma hora, e sem lesão tecidual permanente nos exames de neuroimagem. Seu reconhecimento é importante pois, após um AIT, o risco de AVCI é de 10 a 20% em 90 dias e 5 a 10% nas primeiras 48 h.[1–3]

A lesão isquêmica causadora do AVCI pode estar associada a diferentes mecanismos, que incluem a trombose de grandes artérias, a embolia de origem cardíaca e a oclusão de pequenas artérias.

A trombose de grandes artérias associa-se frequentemente à doença aterosclerótica, por isso também recebe o nome *aterotrombose* e costuma ocorrer em indivíduos com hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemias e tabagismo. AVCI aterotrombótico pode ser precedido por episódios de AIT no mesmo território vascular.

A embolia de origem cardíaca associa-se a miocardiopatias, valvopatias e arritmias. Alguns casos de AVCI cardioembólico são precedidos de episódios de AIT em diferentes territórios vasculares.

A oclusão de pequenas artérias associa-se à ocorrência de pequenos infartos, na profundidade dos hemisférios cerebrais ou do tronco cerebral, causados por lipo-hialinose, microateromatose e outras alterações da parede arterial. É mais frequente em pacientes hipertensos.

Outros mecanismos de AVCI, menos comuns, são as arterites, as trombofilias e as dissecções arteriais.

A HIP, muitas vezes, está associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS),[4] a qual causa alterações patológicas crônicas na parede de pequenas artérias perfurantes que favorecem sua ruptura e o extravasamento de sangue. Em pacientes hipertensos, a HIP ocorre, sobretudo, no putame e no tálamo. Outras regiões acometidas são a ponte, o cerebelo e os diversos lobos cerebrais. Quando a HIP ocorre em uma região próxima aos ventrículos cerebrais, pode haver hemorragia intraventricular e dilatação ventricular.

Outras causas de HIP (malformações vasculares, aneurismas rotos, coagulopatias, tumores cerebrais, arterites e drogas) merecem suspeita, sobretudo nas hemorragias lobares e em pacientes não hipertensos. Em pacientes acima de 70 anos, angiopatia amiloide é uma causa de hemorragia lobar e costuma ocorrer próxima à corticalidade.

A HSA tem como principal causa a ruptura de aneurismas saculares intracranianos que se localizam preferencialmente nas bifurcações arteriais próximas ao polígono de Willis, como nas artérias comunicantes anterior e posterior e na artéria cerebral média.[5] A HSA é extremamente grave, com letalidade superior a 50% no primeiro mês.

Quadro clínico

Os déficits neurológicos podem ser semelhantes no AVCI e na HIP, dependendo da região cerebral comprometida. Na HIP, além do déficit neurológico propriamente dito, costuma haver cefaleia, náuseas e vômitos,

redução do nível de consciência e níveis pressóricos bastante elevados. Crises convulsivas podem ocorrer, em especial nas hemorragias lobares.

No AVCI, as características do déficit neurológico se correlacionam com o território vascular envolvido. Alterações no território carotídeo (relacionado com as artérias carótidas internas, cerebrais médias e cerebrais anteriores) determinam déficit motor e/ou sensitivo, dificuldade de articulação da fala, alterações de linguagem e de outras funções nervosas superiores e modificação de campo visual. Rebaixamento de nível de consciência pode ocorrer em infartos hemisféricos extensos.

Alterações no território vertebrobasilar (relacionado com as artérias vertebrais, basilar, cerebelares e cerebrais posteriores) causam déficit motor e/ou sensitivo, dificuldade de articulação da fala, modificação de campo visual, alterações de coordenação e de nervos cranianos (diplopia, ptose palpebral, anisocoria, paralisia facial periférica, nistagmo, vertigem, disfagia e outras). Pode ocorrer rebaixamento de nível de consciência por acometimento de núcleos da formação reticular do tronco cerebral relacionados com o sistema ativador reticular ascendente. Da mesma forma, pequenos infartos talâmicos podem causar rebaixamento do nível de consciência.

Na HSA, o quadro neurológico não costuma ser focal, mas predominam sinais e sintomas relacionados com uma disfunção cerebral difusa e à irritação das meninges. Cefaleia súbita, geralmente intensa e holocraniana, é o sintoma mais frequente, associada a náuseas e vômitos. Em alguns casos, pode ocorrer perda de consciência e outras manifestações neurológicas como déficits motores, sensitivos, distúrbios de linguagem, crises convulsivas e alteração de nervos cranianos. Distúrbios cardiovasculares, eletrocardiográficos e respiratórios também podem existir[6].

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de AVC deve ser considerada em todo déficit neurológico de instalação súbita. Dados de anamnese são importantes, como o tempo de evolução do déficit neurológico, a presença de fatores de risco para AVC, a existência concomitante de outras doenças e as medicações em uso. É fundamental averiguar a existência de HAS, diabetes melito, dislipidemias, cardiopatias, tabagismo e neoplasias; o uso de anticoncepcionais orais e drogas, como cocaína e anfetaminas, bem como de drogas hepáticas e renais; a ocorrência recente de outro AVC, trauma craniano, cirurgias e sangramentos; e o uso de anticoagulantes.

Durante a anamnese, alguns diagnósticos diferenciais de AVC devem ser lembrados. Os mais frequentes são déficits neurológicos secundários a crises epilépticas; alterações metabólicas, como hipoglicemia, hiperglicemia, hipoxia e encefalopatia hepática; infecções sistêmicas que, em particular nos idosos, alteram a função cerebral; neoplasias e infecções do sistema nervoso central.[7] Ainda nos idosos, deve-se considerar o hematoma subdural crônico, mesmo na ausência de história de trauma craniano.

Os exames complementares são importantes não só para confirmar o diagnóstico de AVC, mas também para excluir diagnósticos diferenciais.

Os exames complementares na fase aguda do acidente vascular cerebral são:

- Hemoglobina e hematócrito
- Plaquetas
- Glicemia
- Ureia e creatinina
- Sódio e potássio
- Tempo de protrombina
- Tempo de tromboplastina parcial ativada
- Eletrocardiograma
- Tomografia de crânio ou ressonância magnética.

Exames laboratoriais, incluindo taxa de hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, podem revelar anemia, policitemia, trombocitemia, trombocitopenia e distúrbios da hemostasia. O exame de glicemia, mesmo por meio da glicemia capilar, pode evidenciar duas importantes causas de déficit neurológico agudo: hipoglicemia e hiperglicemia. Os exames de ureia, creatinina, sódio e potássio avaliam a presença de distúrbios metabólicos e eletrolíticos que possam trazer dano

adicional ao tecido cerebral.

O eletrocardiograma pode revelar alterações cardíacas associadas ao AVC, seja como causas ou consequências deste.

A tomografia de crânio sem contraste ainda é o exame de neuroimagem mais utilizado. Discretas alterações tomográficas, como um leve apagamento de sulcos cerebrais, uma tênue hipoatenuação nos núcleos da base ou o sinal da artéria cerebral média hiperdensa, podem ser observadas nas primeiras horas do AVCI.[8] Entretanto, a tomografia de crânio sem contraste tem baixa sensibilidade para AVCI agudo, sobretudo nos infartos pequenos e naqueles localizados no tronco cerebral, sendo negativa nas primeiras 24 h em até 50% dos casos.

A HIP se apresenta na tomografia de crânio sem contraste como uma imagem hiperatenuante dentro do parênquima encefálico, com boa definição de seus limites e de sua localização. Complicações estruturais, como inundação ventricular, hidrocefalia, edema cerebral, desvios hemisféricos e herniação, também podem ser visualizadas.

Ainda na tomografia de crânio sem contraste, a HSA se apresenta como uma imagem hiperatenuante nas cisternas e sulcos cerebrais. A sensibilidade desse exame para HSA, que depende da quantidade de sangue no espaço subaracnoide, chega a 90% na fase aguda. Entretanto, após 1 semana de evolução da HSA, a sensibilidade da tomografia cai para cerca de 50%.

Outros exames de neuroimagem, como tomografia de crânio com contraste, angiotomografia e estudo de perfusão por tomografia, podem demonstrar malformações arteriovenosas, aneurismas, tumores, além de acrescentar informações quanto às lesões isquêmicas cerebrais agudas.

A ressonância magnética tem maior sensibilidade que a tomografia na detecção do AVCI. Sequências convencionais permitem a detecção da área infartada após 4 a 12 h do icto. Uma sequência denominada difusão permite o diagnóstico de lesões isquêmicas após minutos do seu início (Figura 437.1).

Sequências convencionais de ressonância magnética têm menor sensibilidade para hemorragias agudas. Nesses casos, a sequência gradiente-eco (ou T2) pode auxiliar na detecção de HIP e, a sequência FLAIR, na detecção de HSA.

O exame de líquido cefalorraquidiano deve ser indicado nas suspeitas clínicas de HSA com tomografia de crânio normal. Nesses casos, ele se apresenta hipertenso e hemorrágico, com xantocromia após a centrifugação. Habitualmente, observa-se hiperproteinorraquia e normoglicorraquia. O exame citológico revela número elevado de hemácias, com quantidade de leucócitos inicialmente na mesma proporção do sangue periférico (1 a 2 leucócitos para cada 1.000 hemácias). Essa proporção pode se alterar após 1 a 2 dias em razão de resposta inflamatória, frequentemente polimorfonuclear. Entretanto, nessas situações, é importante considerar a possibilidade de HSA relacionada com aneurismas infecciosos, secundários à endocardite bacteriana.

Após o diagnóstico do AVC, outros exames podem ser solicitados para investigar sua causa.[9] Ecodopplercardiografia transtorácica e transesofágica, bem como eletrocardiograma de 24 h (Holter), podem revelar alterações sugestivas de embolia de origem cardíaca. O ecodoppler de artérias carótidas e vertebrais, a angiorressonância e a angiotomografia podem revelar alterações sugestivas de mecanismo aterotrombótico. O doppler transcraniano pode auxiliar no diagnóstico de embolia espontânea de origem cardíaca, bem como de embolia paradoxal, além de trazer informações úteis sobre a dinâmica circulatória cerebral. Em certos casos, a angiografia cerebral digital é fundamental na investigação do mecanismo do AVCI. Não obstante, sua indicação deve ser muito criteriosa, considerando o risco inerente à sua realização. Na HSA, a angiografia cerebral digital ainda é o exame mais sensível e específico para o diagnóstico de aneurismas cerebrais saculares (Figura 437.2).

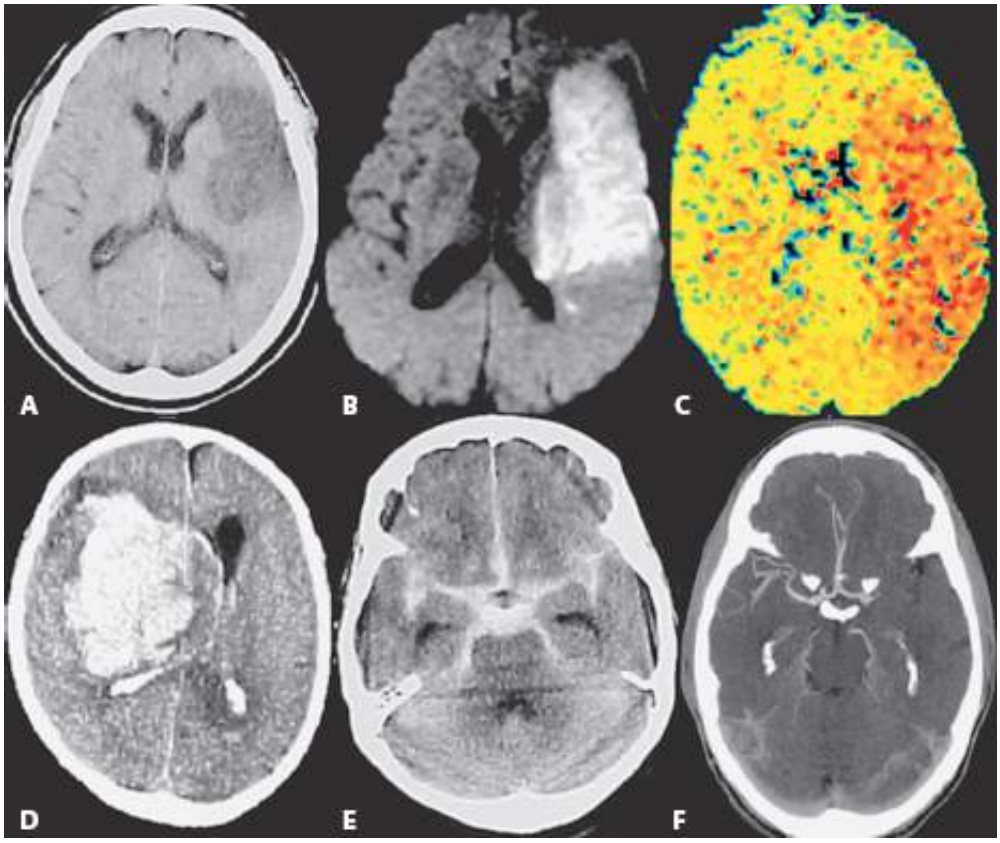

Figura 437.1 **A.** Tomografia sem contraste revelando acidente vascular cerebral isquêmico (imagem hipoatenuante) frontotemporal esquerdo. **B.** Ressonância magnética (difusão) revelando acidente vascular cerebral isquêmico (imagem com hipersinal) frontotemporal esquerdo. **C.** Ressonância magnética (perfusão) revelando região hipoperfundida em território de artéria cerebral média esquerda. **D.** Tomografia de crânio sem contraste revelando hemorragia intraparenquimatosa profunda à direita. **E.** Tomografia de crânio sem contraste revelando hemorragia subaracnoide. **F.** Angiotomografia com oclusão de artéria cerebral média esquerda.

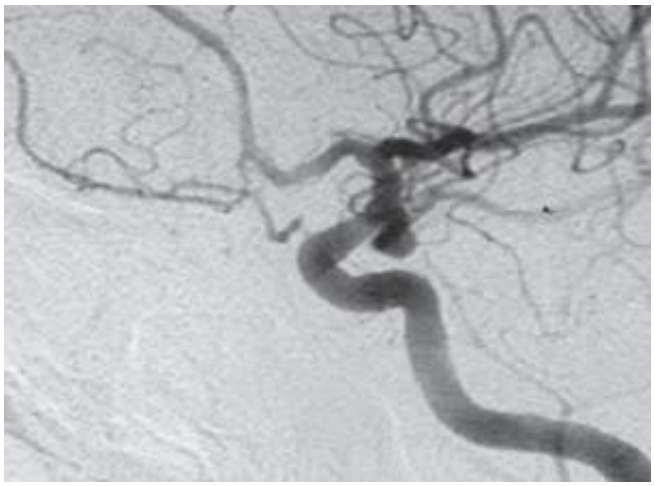

Figura 437.2 Angiografia cerebral digital revelando aneurisma sacular em território de artéria carótida interna.

Tratamento

Acidente vascular cerebral isquêmico

Uma breve introdução sobre a fisiopatologia do AVCI é necessária para a compreensão de seu tratamento na fase aguda. Alterações estruturais e funcionais ocorrem após a lesão isquêmica e levam ao surgimento de duas regiões distintas: uma onde o dano funcional e estrutural é irreversível, denominada infarto cerebral; outra funcionalmente comprometida, porém estruturalmente viável, denominada penumbra isquêmica. Portanto, o déficit neurológico observado na fase aguda do AVCI é a somatória dos déficits relacionados com a região de infarto cerebral e de penumbra isquêmica. A preservação da penumbra isquêmica e sua melhora funcional são os principais objetivos do tratamento na fase aguda do AVCI e, para isso, aspectos importantes incluem as características da

circulação colateral regional, variações no fluxo sanguíneo cerebral, oxigenação tecidual, temperatura corporal e equilíbrio hidreletrolítico e metabólico.

Atendimento inicial, medidas gerais e hipertensão arterial

O atendimento inicial deve avaliar aspectos relacionados com o suporte básico, incluindo função respiratória e cardiovascular. Um acesso intravenoso deve ser providenciado e mantido com solução salina fisiológica até a definição do tratamento do AVCI, com base na avaliação do neurologista e no resultado do exame de neuroimagem.

Algumas medidas gerais devem ser iniciadas:

- Ventilação adequada: garantindo a permeabilidade das vias respiratórias. Usar oxigênio suplementar nos pacientes com hipoxemia (com saturação de oxigênio abaixo de 95% na oximetria de pulso).
- Hidratação adequada: com administração intravenosa diária de 2.000 a 3.000 mℓ de soluções salinas isotônicas. Considerar volumes maiores ou menores em casos selecionados (desidratação, congestão pulmonar etc.).
- Correção de distúrbios metabólicos: especialmente hiper- e hipoglicemia.
- Correção de hipertermia: o tratamento da hipertermia com antitérmicos pode reduzir o dano tecidual na região isquêmica.
- Alimentação: deve ser mantido jejum VO nas primeiras 24 h, pela possibilidade de alterações do nível de consciência, vômitos e broncoaspiração. Após esse período, recomenda-se avaliação da deglutição para se definir quando e qual a melhor forma de alimentação para cada caso.
- Profilaxia de complicações não neurológicas: infecções urinárias, pulmonares, úlceras de decúbito, trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolia pulmonar (TEP). Recomenda-se a administração subcutânea de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada para a prevenção de TVP e TEP. Em casos com contraindicação ao uso de anticoagulantes profiláticos, devem-se utilizar medidas profiláticas não medicamentosas (meias elásticas e dispositivos de compressão pneumática intermitente).
- Fisioterapia motora e respiratória: deve ser iniciada o mais rapidamente possível, após a estabilização clínica do paciente.
- Tratamento da hipertensão arterial: na fase aguda do AVCI, é comum o aumento da pressão arterial em decorrência do aumento dos níveis séricos de cortisol, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) e catecolaminas. Isso contribui para manter uma pressão de perfusão cerebral mais adequada para a região de penumbra. Por isso, deve haver extrema cautela no tratamento da hipertensão arterial.

Nos pacientes que não são candidatos a tratamento trombolítico, não se recomenda o tratamento da hipertensão arterial na fase aguda, exceto quando a pressão diastólica está acima de 120 mmHg ou a pressão sistólica está acima de 220 mmHg. Em pacientes candidatos ao tratamento trombolítico, mas com pressão arterial maior ou igual a 185 × 110 mmHg, esta deve ser reduzida em tempo hábil para a administração do trombolítico. Em nosso meio, os anti-hipertensivos parenterais habitualmente usados incluem metoprolol, esmolol, enalaprilato e, principalmente, nitroprussiato de sódio.[11,12]

Deve-se evitar o uso sublingual de bloqueadores de canal de cálcio, como nifedipino, pela sua rápida absorção e pelo risco de reduções pressóricas abruptas.

Tratamento trombolítico intravenoso

Com base no estudo *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study* (NINDS-SS), a alteplase foi, inicialmente, aprovada nos EUA para uso em pacientes com AVCI e tempo de evolução dos sintomas até 3 h.[13,14] Publicações posteriores demonstram benefício desse tratamento em pacientes selecionados com até 4,5 h de evolução. Entretanto, deve ser lembrado que essa "janela expandida" não foi estudada nos pacientes acima de 80 anos, ou com pontuação superior a 25 na Escala de AVC do NIH, ou naqueles com associação de diabetes melito e AVC prévio, bem como nos pacientes em uso de anticoagulação oral.[15,16]

O tempo de evolução deve ser indagado de forma objetiva. Na falta de informação precisa quanto ao horário de início dos sintomas, considerar-se-á o último em que o paciente foi visto normal. É fundamental a atenção aos critérios de inclusão e exclusão para o tratamento trombolítico intravenoso.

Os critérios de inclusão para trombólise intravenosa são:

- Idade acima de 18 anos
- Diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral isquêmico
- Déficit neurológico de intensidade significativa
- Evolução menor que 270 min antes do início da infusão do trombolítico*
- Tomografia de crânio sem contraste sem evidências de hemorragia.

Os critérios de exclusão para trombólise intravenosa são:

- Anticoagulação oral e RNI > 1,7
- História ou sinais de hepatopatia e atividade de protrombina menor que 50%
- Uso de heparina nas últimas 48 h e tempo de tromboplastina parcial prolongado
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm3
- Apresentação clínica sugestiva de hemorragia subaracnoide, mesmo com tomografia de crânio normal
- Outro acidente vascular cerebral isquêmico ou algum trauma craniano grave nos últimos 3 meses
- Cirurgia ou trauma grave, exceto craniano, nos últimos 14 dias
- Punção arterial recente (7 dias) em local não compressível
- Punção liquórica recente (7 dias)
- Pressão arterial sistólica > 185 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg
- Melhora rápida dos sinais neurológicos
- Discretos sinais neurológicos isolados, como ataxia isolada, alteração sensitiva isolada, disartria isolada ou fraqueza mínima
- História prévia de hemorragia intracraniana
- Glicemia < 50 mg/dℓ ou > 400 mg/dℓ (relativo)
- Crises convulsivas no início do acidente vascular cerebral isquêmico (relativo)
- Sangramento urinário ou gastrintestinal nos últimos 21 dias
- Infarto agudo do miocárdio recente
- Presença conhecida de malformações vasculares ou aneurismas.

Deve-se administrar a alteplase IV, na dose de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg), em período de 60 min, sendo 10% da dose administrada primeiramente em *bolus* durante 1 min. Não devem ser administrados anticoagulantes ou antiagregantes nas primeiras 24 h após o procedimento trombolítico; o paciente deve ser rigorosamente monitorado em vista da possibilidade de complicações hemorrágicas.

Os tratamentos trombolítico intra-arterial e trombectomia mecânica são alternativas terapêuticas para casos selecionados de AVCI, com tempo de evolução abaixo de 6 h, e que estão fora de indicação de trombólise intravenosa, particularmente em pacientes com oclusão proximal de artéria cerebral média, e pacientes em coma com trombose aguda de artéria basilar.

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

Estudos multicêntricos demonstraram benefício do ácido acetilsalicílico na fase aguda do AVCI. Embora não exista definição quanto à dose ideal, algumas publicações recomendam dose inicial de 325 mg/dia.[10,17]

Na impossibilidade de uso do ácido acetilsalicílico, outros antiagregantes plaquetários, como a ticlopidina e o clopidogrel, podem ser utilizados para prevenção secundária.

Com relação aos anticoagulantes, não há recomendação para seu uso rotineiro na fase aguda do AVCI. Entretanto, eles podem ser utilizados nos ataques isquêmicos transitórios recorrentes, na trombose de artéria basilar, no AVCI "em progressão", nos casos de dissecção arterial cervical e, para prevenção secundária, nos casos de AVCI por embolia de origem cardíaca ou estado hipercoagulável (trombofilia).

Drogas neuroprotetoras

As drogas até o momento estudadas, como bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores de canais de sódio, antagonistas de receptores de glutamato, agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA, *gama-aminobutiric acid*), antioxidantes e agonistas de canais de potássio falharam em demonstrar eficácia e segurança que justifiquem seu

uso rotineiro.

Tratamento de complicações neurológicas

Convulsões ocorrem em apenas 10% dos infartos cerebrais, não existindo indicação para o uso profilático de anticonvulsivantes. Quando necessário, após a ocorrência de uma primeira crise, pode-se utilizar fenitoína.

Edema cerebral é uma complicação potencialmente grave dos infartos cerebrais extensos, com letalidade em torno de 80%. O edema cerebral costuma atingir seu máximo entre o segundo e o terceiro dia. No entanto, há casos relatados de herniação cerebral com menos de 24 h e outros com até 5 dias de evolução. Em estudo com tomografia de crânio, hipoatenuação abrangendo extensas áreas do parênquima encefálico nas primeiras 6 h de evolução correlacionou-se com edema cerebral letal em 85% dos casos.

Pode-se indicar craniectomia descompressiva nos infartos extensos hemisféricos e cerebelares. O prognóstico é melhor para os casos de infartos hemisféricos submetidos a craniectomia descompressiva antes do surgimento de qualquer sinal de herniação.[18,19] Hiperventilação, diuréticos osmóticos, manitol e barbitúricos apresentam benefício discutível. Diretrizes atuais não recomendam o uso de corticosteroides.

Transformação hemorrágica é uma complicação frequentemente observada pelos exames de neuroimagem, em especial ressonância magnética, mas a minoria apresenta transformação hemorrágica sintomática ou grandes hemorragias intraparenquimatosas que resultem em mudança de condutas. O uso de trombolíticos e anticoagulantes pode aumentar o risco da transformação hemorrágica, sobretudo nos infartos maiores. Seu tratamento depende da extensão do sangramento, do quadro clínico apresentado e das medicações utilizadas.

Nos casos de hidrocefalia obstrutiva, pode ser necessária derivação ventricular.

Ataque isquêmico transitório

No caso dos ataques isquêmicos transitórios, o objetivo do tratamento é a prevenção secundária de um novo AIT ou mesmo de um AVCI. Para isso, os fatores de risco encontrados devem ser controlados e outros aspectos do tratamento devem se basear no mecanismo causador do AIT.[20]Antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina e a associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol) costumam ser utilizados nos casos de mecanismo aterotrombótico; anticoagulantes, como varfarina sódica, são empregados nos casos de mecanismo cardioembólico. Alguns casos de aterosclerose com estenose arterial crítica podem se beneficiar de endarterectomia carotídea ou tratamento endovascular, com angioplastia e colocação de *stents*.

Hemorragia intraparenquimatosa

Atendimento inicial, medidas gerais e hipertensão arterial

O atendimento inicial e as medidas gerais se assemelham àquelas já comentadas para o AVCI, exceto pela profilaxia de TVP, a qual é realizada com medidas não medicamentosas nos primeiros dias após a hemorragia.

Com relação ao tratamento da hipertensão arterial, algumas diretrizes recomendam que os níveis sistólicos sejam mantidos abaixo de 180 mmHg e, os diastólicos, abaixo de 105 mmHg, sendo a pressão arterial média mantida abaixo de 130 mmHg21. Estudos recentes sugerem que, mesmo na fase aguda da hemorragia intraparenquimatosa, seja seguro manter a pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg, com possível benefício no prognóstico em 3 meses.[22]

Em pacientes com monitoramento de pressão intracraniana, a pressão de perfusão cerebral deve ser mantida acima de 70 mmHg. A escolha da medicação anti-hipertensiva depende da intensidade dos níveis pressóricos e de eventuais restrições clínicas a algum dos medicamentos.

Complicações neurológicas

Hipertensão intracraniana é uma importante causa de morte. É definida como uma pressão intracraniana (PIC) ≥ 20 mmHg por mais de 5 min. O objetivo do tratamento é manter a PIC abaixo de 20 mmHg e a pressão de perfusão cerebral acima de 70 mmHg.

O uso de diuréticos osmóticos, como o manitol a 20%, é uma das alternativas. Deve ser utilizado por via intravenosa, na dose de 0,5 a 1 g/kg, em 5 a 30 min, podendo ser associado à furosemida. Seu efeito começa em

aproximadamente 30 min. Outra possibilidade é o uso de solução salina hipertônica (23,4%).

A hiperventilação pode ser usada com o objetivo de reduzir a pressão parcial de gás carbônico ($P_{CO}2$) para níveis entre 30 e 35 mmHg, determinando vasoconstrição cerebral quase imediata, com efeito máximo em cerca de 30 min.

Sedação com benzodiazepínicos, barbitúricos ou propofol, associada a relaxantes musculares, pode ser usada nos pacientes com hipertensão intracraniana para evitar o aumento da pressão intratorácica e da pressão venosa central decorrente de agitação psicomotora, tosse e dificuldades no ajuste da ventilação mecânica.

Corticosteroides não são recomendados por conta de seus efeitos colaterais e da falta de benefício clínico evidenciado nos estudos previamente realizados.

Indica-se tratamento cirúrgico nos casos de hemorragia cerebelar em que há deterioração neurológica, compressão do tronco cerebral ou hidrocefalia secundária a obstrução ventricular. O tratamento cirúrgico também é recomendado nos casos de hemorragia lobar com volume superior a 30 cm^3, e próxima à superfície cortical, em que haja deterioração neurológica, principalmente em pacientes jovens. Pacientes com pequenas hemorragias, abaixo de 10 cm^3, déficits neurológicos discretos, bem como pacientes com hemorragias extensas e quadro neurológico muito grave em geral não recebem recomendação de tratamento cirúrgico.

Não se recomenda anticonvulsivantes em caráter profilático, mas sim para pacientes que apresentam convulsões. A fenitoína é ainda a droga mais utilizada.

Hemorragia subaracnoide

O tratamento da HSA por aneurisma cerebral roto baseia-se no tratamento do próprio aneurisma, com a consequente prevenção do ressangramento, e na prevenção e tratamento das principais complicações da HSA: vasospasmo, hidrocefalia e convulsões.[23]

O ressangramento é uma das complicações mais temidas após a ruptura de aneurisma cerebral, com letalidade de até 70%. Algumas medidas podem diminuir o risco de ressangramento, dentre as quais o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial, analgésicos, laxantes, ansiolíticos e repouso absoluto, além do tratamento oclusivo do próprio aneurisma, seja por clipagem cirúrgica ou técnicas endovasculares (embolização).[24,25]

O vasospasmo é uma importante causa de sequelas neurológicas, encontrado em até 70% dos exames de angiografia cerebral realizados 7 a 10 dias após a ocorrência da HSA. Entretanto, sua manifestação clínica ocorre em cerca de 40% desses casos, determinando piora da cefaleia, rebaixamento do nível de consciência e sinais localizatórios, nem sempre na topografia do aneurisma roto. Manifesta-se, principalmente, entre o 4º e o 14º dia, podendo durar até em torno de 21 dias. As medidas terapêuticas incluem hipertensão arterial farmacologicamente induzida e euvolemia, podendo incluir angioplastia e o uso intra-arterial seletivo de vasodilatadores. O uso oral de nimodipino parece melhorar o prognóstico do vasospasmo sem, contudo, modificar sua incidência. A hidrocefalia pode ocorrer de forma aguda, subaguda ou tardia. Relaciona-se à quantidade de sangue no espaço subaracnoide e à dificuldade de trânsito e reabsorção do líquido cefalorraquidiano. Nos casos mais graves ou sintomáticos, pode ser necessário o tratamento com derivação ventricular.

Podem ocorrer abalos musculares semelhantes a uma convulsão em até 25% dos casos, sobretudo nas primeiras 24 h, sendo ainda controverso se a natureza dessas é realmente epiléptica. Apesar disso, pode ser utilizado anticonvulsivantes, como a fenitoína, neste período imediatamente após a ocorrência da hemorragia. De forma geral não se recomenda a manutenção profilática do anticonvulsivante por período longo nos pacientes que não apresentaram crise alguma.

*Na janela terapêutica entre 180 e 270 min não foram estudados pacientes acima de 80 anos; Escala de AVC do NIH maior que 25; associação de diabetes melito e AVC prévio; pacientes em uso de anticoagulação oral.

Capítulo 438

Traumatismo Cranioencefálico e Complicações Clínicas Associadas

Almir Ferreira de Andrade, Wellingson Silva Paiva, Nadia Nader Mangini, Robson Luis Oliveira de Amorim e Manoel Jacobsen Teixeira

Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é a principal causa de morte e sequela em crianças e adultos jovens nos países industrializados ocidentais.[16] As estimativas mais recentes indicam que a cada ano 235.000 americanos são hospitalizados por TCE não fatal e 1,1 milhões de pacientes são tratadas nos departamentos de emergência, com 50.000 casos de óbitos.[6] Uma coorte na Finlândia evidenciou que até 3,8% da população tinha experimentado pelo menos uma hospitalização devido a TCE até os 35 anos de idade. A taxa de mortalidade também sofre grande variação, sendo mais baixa em países com menor violência no trânsito.[1] Na Europa e América do Norte, a mortalidade anual varia entre 8,4 a 23,6 por 100.000 habitantes.[1] A estimativa mais recente da prevalência de pacientes nos EUA que vivem com deficiência após o TCE é de 3,2 milhões. No Brasil, levantamento realizado no estado de São Paulo por Maset *et al.*[20] mostrou que a mortalidade associada ao TCE em nosso meio é de 37,99/100.000 habitantes. Se extrapolarmos os valores desse trabalho para todo o Brasil (população estimada em 190 milhões de habitantes) podemos esperar um total de 820.800 pacientes com TCE que chegam ao hospital por ano e até 72.181 óbitos.

Aspectos fisiopatológicos das lesões encefálicas

As lesões encefálicas são classificadas fisiopatologicamente em primárias e secundárias, ou complicações que se estabelecem após o TCE.

Lesões encefálicas primárias

São aquelas que ocorrem no momento do trauma como a contusão, laceração encefálica, lesão axônico difusa, lesão vascular focal múltipla (Pittella-Gusmão,[29] Miller *et al.*[24]). No paciente com ferimento por projétil de arma de fogo ou arma branca que penetram no crânio, a lesão primária ocorre em virtude do trauma direto ao encéfalo. Nos traumatismos fechados, os ferimentos podem resultar da movimentação encefálica associada à energia cinética do acidente (Kelly *et al.*[16]). Nas lesões decorrentes de mecanismos de aceleração e desaceleração linear ou angular, de pequena ou grande duração, nem sempre é necessário o impacto do crânio contra estruturas externas. Como o encéfalo e a caixa craniana possuem densidades diferentes, quando submetidos às mesmas forças inerciais respondem de formas desiguais. Esse descompasso de movimentos pode determinar a ruptura de veias cerebrais que desembocam nos seios durais, promovendo contusão e laceração do encéfalo contra as estruturas rígidas do crânio. Além disso, como a região central do encéfalo é relativamente fixa em virtude da presença do tronco cerebral, as regiões periféricas do cérebro e cerebelo tendem a apresentar maior amplitude de movimento. Essa diferença na amplitude dos movimentos entre a região central e a periférica do encéfalo gera o estiramento de axônios e de vasos sanguíneos intracerebrais, o que pode levar desde uma disfunção temporária até ruptura dessas estruturas.

Lesões encefálicas secundárias

Decorrem de processos que se iniciam após o momento do acidente, resultantes da interação de fatores intra e extracerebrais que corroboram para inviabilizar a sobrevivência de células encefálicas poupadas pelo trauma inicial (Gennarelli e Graham).[12] As lesões secundárias neurocirúrgicas são os hematomas intracranianos, tumefações cerebral focal, hemisférica difusa e bi-hemisférica difusa que são ocasionadas por vários tipos de edemas cerebrais ou por distúrbios vasculares cerebrais; lesões cerebrais isquêmicas e lesões secundárias à hipertensão intracraniana. Podem ocorrer alterações sistêmicas relacionadas com o TCE, como hipoxia respiratória, hipercarbia, hipotensão arterial sistêmica, hipoxia anêmica, distúrbios hemodinâmicos no espaço intracraniano, hipoglicemia, e distúrbios hidreletrolíticos. Posteriormente, são somados outros distúrbios metabólicos e infecciosos sistêmicos, assim como a presença de substâncias neurotóxicas (Chesnut *et al.*;[8] Marmarou *et al.*[18]). Finalmente, o melhor conhecimento das vias de morte celular permitiu o estudo de novas abordagens clínicas e farmacológicas, assim como o reconhecimento de alterações genéticas que aumentam a intensidade da lesão cerebral no TCE.

Fisiopatologia da lesão axônico difusa | Excitotoxicidade e mecanismos de morte celular

Os eventos iniciais são:

- Um defeito traumático na membrana do nódulo de Ranvier no axônio, permite imediata entrada de cálcio e despolarização do axolema associada ao influxo de água que dilui a concentração de cálcio intracelular, causando tumefação axônico. Se o cálcio for em excesso pode ocorrer axoniotomia secundária por ativação da despolarização
- A lesão afeta o corpo celular no sentido antidrômico, a despolarização da célula torna mais sensível a transmissão excitatória, sua excitabilidade é aumentada, resultando em uma superexcitação patológica, que é refletida por potenciais de ação, espalhados através do axônio
- A despolarização também caminha ortodromicamente para as sinapses terminais, as quais são induzidas a lançar seus neurotransmissores aos neurônios secundários.

Os eventos tardios são:

- A combinação destes eventos iniciais resulta em uma axoniotomia tardia ao nível do nódulo de Ranvier lesado ou pode evoluir para regeneração
- Lesões também ocorrem em outros nódulos de Ranvier, no corpo celular, árvore dendrítica, sinapses, astrócitos e neurônios.

O tratamento de pacientes com lesão axônico difusa grave é similar ao das lesões difusas, especial atenção deve-se à HIC tardia no 4º a 5º dia após o trauma. A prevenção de complicações pulmonares são causas primárias de morte na maioria desses pacientes, que necessitam de manuseio na terapia intensiva (Gennarelli, 1993)[11] (Figura 438.1)

Excitotoxicidade

É o mecanismo pelo qual o glutamato e outros neurotransmissores excitatórios causam dano celular. Os níveis de glutamato se elevam no trauma por vários mecanismos. Em um primeiro momento, a energia cinética do TCE causa deformação mecânica nos axônios, levando à despolarização das membranas celulares e a liberação de neurotransmissores, dentre eles o glutamato. Em um segundo momento, outros fatores como a hipoxia, o estresse oxidativo e a própria despolarização gerada pela excitotoxicidade podem comprometer o controle da permeabilidade da membrana e aumentar ainda mais a presença do glutamato extracelular. O glutamato se liga aos receptores acoplados a canais iônicos de Ca^{++} e Na^{+}, os mais importantes são os chamados Kainato, NMDA e AMPA, o glutamato se liga também aos receptores chamados metabotrópicos. Nos mecanismos de excitotoxicidade, os receptores ionotrópicos são os mais estudados. A lesão celular na excitotoxicidade ocorre em dois estágios, em um primeiro momento ocorre um influxo de Na^{+} e água com consequente edema celular. Em um segundo momento, a abertura de canais de Ca^{++} de longa duração leva ao acúmulo excessivo de cálcio intracelular. O acúmulo de cálcio, por sua vez, é capaz de promover a ativação de proteases, fosfolipases e óxido nítrico que desencadeiam uma série de eventos que culminam com a morte celular[26].A ativação da fosfolipase A_2 aumenta a permeabilidade da

membrana, gera a formação de ácido araquidônico (AA) e radicais livres. O AA, além de poder desencadear apoptose na célula, estimula a liberação e inibe a recaptação do glutamato, levando a um ciclo vicioso (Figura 438.2).

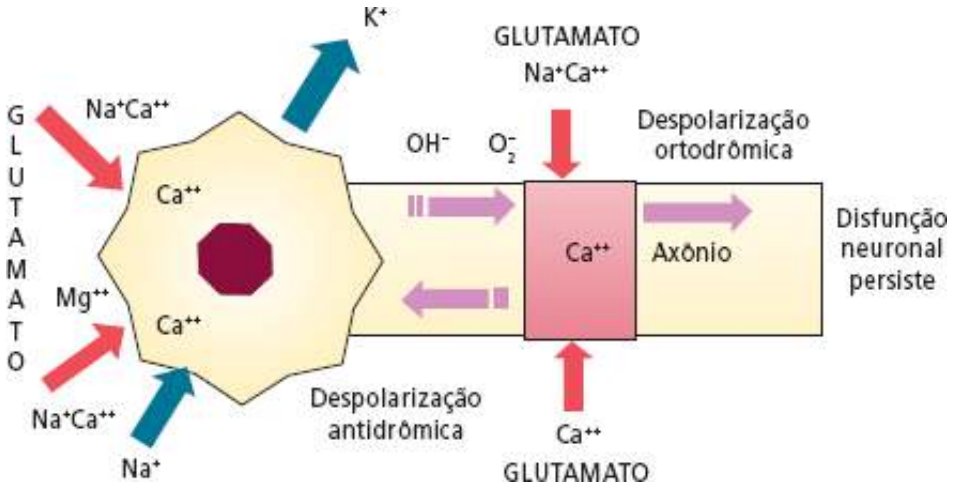

Figura 438.1 Eventos fisiopatológicos sequenciais em lesão axônico difusa (excitotoxicidade). Modificada de Gennarelli.[8]

Estresse oxidativo

É o resultado da ação de radicais livres no tecido. No TCE, a hipoxia é o principal fator para o acúmulo de radicais livres, embora o glutamato, como visto acima, contribua para esse quadro pela ativação da fosfolipase A_2. Os radicais livres lesam a célula por diferentes mecanismos. Na membrana, eles inibem a bomba de Na^+/K^+, oxidam a dupla camada de lipídios e hidrolisam fosfolipídios. Essas ações levam ao aumento da permeabilidade da membrana, que favorece o acúmulo de cálcio intracelular e liberação de glutamato. Ao hidrolisar fosfolipídios, levam também à formação de AA, cujas consequências foram descritas acima.

O óxido nítrico (NO) é produzido pelo aumento na concentração do cálcio intracelular associado aos mecanismos de agressão celular presentes no trauma. No TCE, sua ação pode ser dividida em três fases: antes de 30 min, entre 30 min e seis horas e após seis horas. Na primeira fase, o NO parece agir preservando o fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Em um segundo tempo, existe uma depleção do NO acompanhado de diminuição do FSC. Após seis horas, o NO volta a aumentar. Nessa última fase, o acúmulo de NO acomete o endotélio, causando uma potente vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. A combinação dessas ações leva ao aumento do FSC, da PIC e do edema cerebral. Por outro lado, a depleção persistente do NO está associada à presença de vasospasmo no TCE.[11,33]

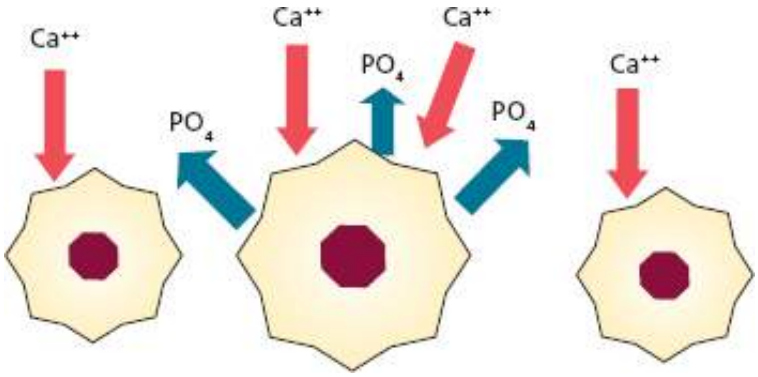

Figura 438.2 Mecanismo de proteção celular induzido pelo cálcio. Essa ilustração demonstra que, durante o processo de morte celular, a entrada de cálcio induz à liberação de íons fosfato que tamponam o excesso de íons cálcio extracelular, diminuindo a indução da cascata de eventos que levam à morte celular por necrose e apoptose.

Atualmente, são conhecidos dois mecanismos de morte celular: a apoptose e a necrose (Ng *et al.*, 2000).[26]

Apoptose

É a manifestação morfológica da morte programada, utilizada em situações fisiológicas como, por exemplo, no

processo de maturação do sistema nervoso, onde neurônios que não desenvolveram sinapses relevantes são descartados. A morte celular por apoptose tem a vantagem de suscitar muito pouca reação inflamatória ao seu redor, o que evita dano tecidual indesejado, por outro lado, como é um mecanismo fisiológico, depende do gasto de energia. A apoptose pode ser deflagrada por estímulos conhecidos como a lesão parcial do DNA, o glutamato e o estresse oxidativo. Por outro lado, todos esses fatores também podem levar à necrose neuronal. Assim, mesmo conhecendo alguns estímulos, ainda não se sabe ao certo o que determina se a célula irá ser destruída por necrose ou apoptose. Alguns autores sugerem a disponibilidade de energia como esse determinante. Como a apoptose depende de energia, na forma de ATP, ela seria o mecanismo preferencial nos casos onde houvesse um meio mais próximo do fisiológico. No TCE, podemos encontrar lesões por apoptose tanto em sítios perilesionais como em estruturas distantes do trauma como o tálamo, o hipocampo e o tronco encefálico. Apesar de bem documentada, a apoptose parece ser responsável por apenas uma pequena parte das mortes neuronais no TCE, logo, sua utilização como possível alvo de novas abordagens terapêuticas ainda está para ser estabelecida.[26]

Necrose

É o principal mecanismo de morte celular no TCE. Ao contrário da apoptose, onde a célula comanda ativamente o processo de sua destruição, na necrose existe uma falência energética e a morte ocorre pela incapacidade da célula de manter sua homeostase. Dessa maneira, é um processo menos organizado e que envolve uma resposta inflamatória de maior intensidade ao seu redor. Os mais conhecidos estímulos que levam à necrose são a excitotoxicidade e o estresse oxidativo. A Figura 438.3 ilustra as vias de morte neuronal.

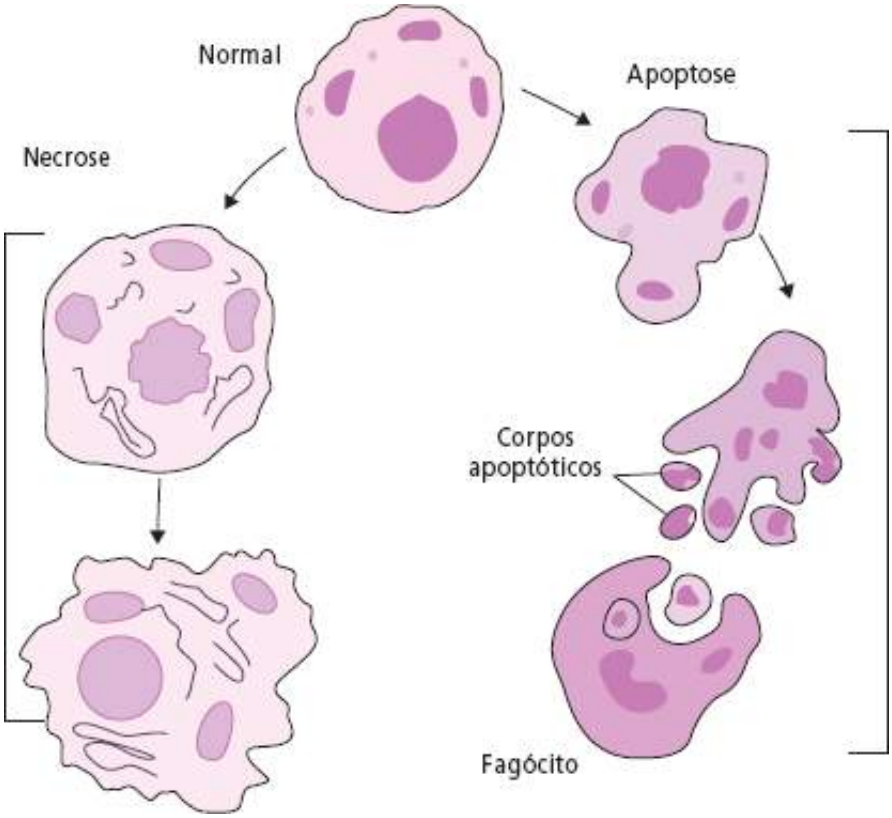

Figura 438.3 Alterações celulares morfológicas durante os dois tipos de morte celular. Em necrose ocorre, inicialmente, edema celular seguido de desorganização das organelas e perda da integridade da membrana plasmática. Em apoptose, há retração celular com preservação das organelas, condensação da cromatina nuclear e formação de corpos apoptóticos que serão fagocitados por outras células.

Aspectos hemodinâmicos e moleculares após cirurgia descompressiva

A descompressão por exérese de hematoma pode melhorar a perfusão das artérias cerebrais e a perfusão retrógrada, otimizando o aporte sanguíneo à zona de penumbra cerebral e, consequentemente, reduzindo o tamanho da isquemia e do déficit neurológico. Se a descompressão cirúrgica é precoce (até 2 h após a isquemia instalada), poderá ocorrer a hiperemia reativa, fenômeno benigno e reversível. Após a descompressão cirúrgica tardia (mais de 2 h após), poderá ocorrer a reperfusão de um hemisfério gravemente isquêmico, determinando o fenômeno da

hipoperfusão pós-hiperemia e o fenômeno da não reperfusão (Stavale, 1996).[33]

Na hiperemia reativa após descompressão precoce, um hematoma produz isquemia leve que evolui para vasodilatação e aumento do volume sanguíneo cerebral com hipertensão intracraniana (HIC) transitória; a reperfusão determina vasodilatação cerebral e edema hidrostático que regride espontaneamente.

Na hipoperfusão pós-hiperemia, que ocorre após descompressão tardia de um hematoma, leva à isquemia moderada incompleta e a reperfusão deste hemisfério cerebral produz a hidrólise dos fosfolipídios e a cascata do ácido araquidônico. Diante do metabolismo anaeróbio da glicose, ocorre intrusão celular de cálcio que ativa a fosfolipase C a qual influencia a ativação da fosfolipase A_2 que hidrolisa a membrana mitocrondial liberando o ácido araquidônico, o qual sob ação da ciclo-oxigenase leva à produção de Prostaglandina G_2 (PGG_2). Esta, durante a conversão para Prostaglandina H_2 (PGH_2), gera a Tromboxane TXA_2 que é trombogênica (o que promove adesão plaquetária e consequente isquemia), e a Prostaciclina vasodilatadora. Ocorre também a geração de Prostaglandinas vasoconstritoras, PGD_2, E_2 e F_2a que perpetuam a isquemia moderada incompleta e a produção de radicais livres superóxidos($-O_2$). O ácido araquidônico sob a ação da 5-lipo-oxigenase leva à formação dos leucotrienos LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4 e LTE_4, sendo os LTC_4 com propriedades de aumentar a permeabilidade da vasculatura cerebral. (Pasqualin, 1996).[28]

O fenômeno da não reperfusão ocorre após descompressão cirúrgica tardia de um hematoma com o hemisfério cerebral em isquemia grave, determinando aumento no espaço extracelular de potássio, radical hidroxila H^-, intrusão de cálcio na célula levando à morte neuronal e endotelial pela formação de vilosidades, tromboses, vasculopatia obstrutiva, vasodilatação produzindo aumento do hemisfério cerebral como também ocorre com a morte da célula glial, a qual lesa a barreira hematoencefálica, edema e congestão vascular.

Classificação das lesões encefálicas

As lesões encefálicas no TCE podem ser classificadas anatomopatologicamente em: difusas e focais.[11]

Lesões cerebrais difusas

As lesões difusas são aquelas que acometem o encéfalo como um todo e, em geral, decorrem de forças cinéticas que levam à rotação do encéfalo dentro da caixa craniana. Podem ser encontradas disfunções por estiramento ou ruptura tanto de axônios como de estruturas vasculares em regiões distintas do encéfalo. As síndromes mais comumente encontradas nas lesões cerebrais difusas traumáticas são concussão cerebral leve, concussão cerebral clássica, lesão axônico difusa, tumefação cerebral difusa, hemorragia subaracnóidea e lesão focal múltipla. Estas lesões são encontradas em cerca de 40% dos pacientes com lesão cerebral grave, causam 33,3% das mortes e determinam incapacidade neurológica persistente de modo frequente.[11]

Concussão cerebral clássica

O termo concussão cerebral clássica é utilizado atualmente para se referir à perda temporária da consciência associada ao TCE,[11] usando parâmetros clínicos, dividiu a concussão cerebral em leve e moderada (clássica). A concussão leve engloba os casos com distúrbios neurológicos completamente reversíveis, sem perda da consciência e pode ser dividida em três subgrupos. O primeiro subgrupo é constituído por pacientes que apresentam confusão e desorientação mental sem amnésia e dura segundos. No segundo, os pacientes desenvolvem amnésia retrógrada de cinco a dez minutos e no terceiro subgrupo os pacientes desenvolvem amnésia retrógrada e anterógrada.

A concussão moderada ou clássica implica na perda da consciência com duração de até 6 h, sempre acompanhada por algum grau de amnésia retrógrada e anterógrada. O paciente pode apresentar momentânea postura de descerebração ou decorticação. A evolução com cefaleia persistente ocorre em 79% e amnésia pós-traumática em 59%.

Os mecanismos que levam a essa perda da consciência não estão totalmente esclarecidos, embora existam evidências de que a distorção mecânica das membranas celulares e axônicos possam abrir canais iônicos, gerando uma disfunção transitória encefálica.[12] Corroborando com essa hipótese, sabe-se, atualmente, que pessoas com mutações genéticas específicas em canais de cálcio apresentam maior risco de desenvolver lesões cerebrais após traumatismos leves. A perda imediata da consciência pode ser justificada pela disfunção transitória de axônios no

sistema ativador reticular ascendente.

Lesão axônico difusa

A lesão axônico difusa (LAD), como descrito por Genarelli,[11] refere-se à perda de consciência por mais de 6 h, associada ao TCE, sem distúrbio metabólico ou lesão expansiva visível na tomografia que justifiquem o quadro de coma. Na LAD, a tomografia pode ser normal ou apresentar pequenos pontos hemorrágicos próximos aos núcleos da base, no tronco ou na região parassagital uni ou bilateral frontal ou parietal. Acredita-se que o mecanismo que dá origem a LAD é o estiramento axônico decorrente do movimento de rotação do encéfalo no momento do trauma. No entanto, a lesão se desenvolve e se estabelece somente após uma sequência de eventos que pode durar horas. De maneira sucinta, podemos descrever esse processo como um bloqueio no transporte axônico, desencadeado pela lesão de estruturas intracelulares, que leva ao surgimento de edema local e, finalmente, ruptura do axônio (Gennarelli, 1993).[11]

As características clínicas e a evolução da lesão axônico difusa são:

- LAD leve (19%): constitui 8% dos TCE graves, coma por 6 a 24 h e recuperação das posturas patológicas. Pode evoluir com déficits psicológicos ou neurológicos. A evolução é favorável em 78% dos casos, com sequelas graves (SG) em 2%, estado vegetativo persistente (EVP) em 1 e 15% evolui para óbito
- LAD moderada (45%): constitui 20% dos TCE graves e é caracterizado por coma superior a 24 h e recuperação frequentemente incompleta. A evolução é favorável em 59%, com SG em 12%, EVP em 5% e óbito em 24%
- LAD grave (36%): constitui 16% dos TCE graves. O paciente mantém-se em coma por dias ou semanas, e a recuperação da consciência é rara. Observa-se sinais persistentes de disfunção do tronco cerebral e imediata disfunção autonômica: hipertensão arterial, hiper-hidrose e hipertemia. A evolução é favorável em 28, com SG em 14%, EVP em 7% e óbito em 57% (Figuras 438.4 e 438.5).[11]

Tumefação cerebral difusa

A tumefação cerebral (*brain swelling*) foi considerada, por anos, como decorrente da perda no controle dos mecanismos do tônus vascular. Acreditava-se que isso levaria a um aumento descontrolado do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), que causaria a tumefação hemisférica uni ou bilateral. Dessa maneira, não haveria um edema verdadeiro, pois não haveria acúmulo de líquido no espaço intersticial. Atualmente, esse conceito tem sido revisto e as evidências se acumulam no sentido da tumefação cerebral ser interpretada novamente como uma combinação de edema principalmente celular ou vasogênico, frutos de um distúrbio extremo na permeabilidade da membrana celular, provavelmente associado a canais de água, como a aquaporina 4.[18] A tumefação cerebral difusa pode ser hemisférica ou bi-hemisférica.

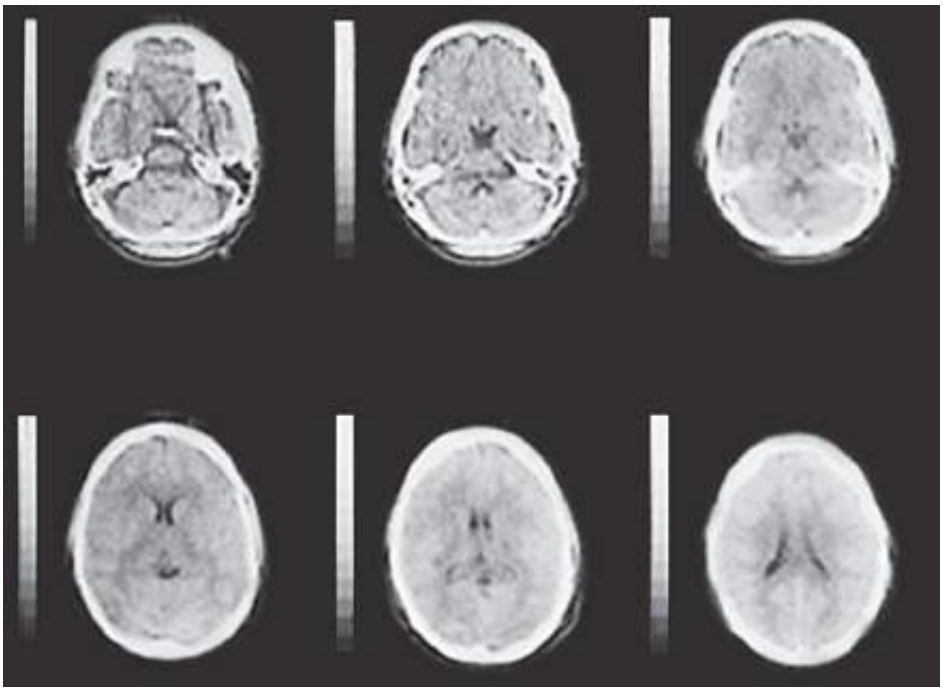

Figura 438.4 Diagnósticos e conduta em traumatismo cranioencefálico grave com tomografia computadorizada normal à

admissão por lesão axônico difusa tipo I. Paciente de 19 anos, com traumatismo cranioencefálico fechado, 7 pontos na escala de coma de Glasgow admissional, isocórico, sem déficits. Permaneceu assim por 1 mês, evoluindo para 2 pontos na escala de recuperação de Glasgow.

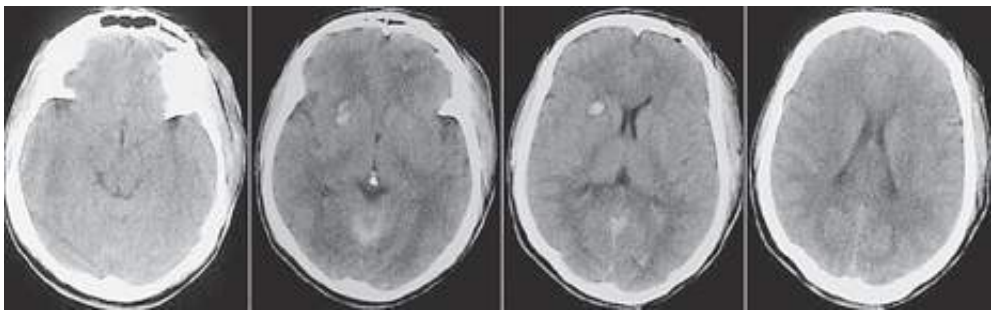

Figura 438.5 Tomografia computadorizada de lesão hemorrágica putaminal direita anterior por aceleração angular de longa duração. Lesão difusa tipo II. Paciente do sexo masculino, 16 anos, vítima de queda de bicicleta, chegou ao hospital 1 h e 30 min após o acidente, com 4 pontos na escala de coma de Glasgow. Evoluiu para 9 pontos na mesma escala após 9 dias.

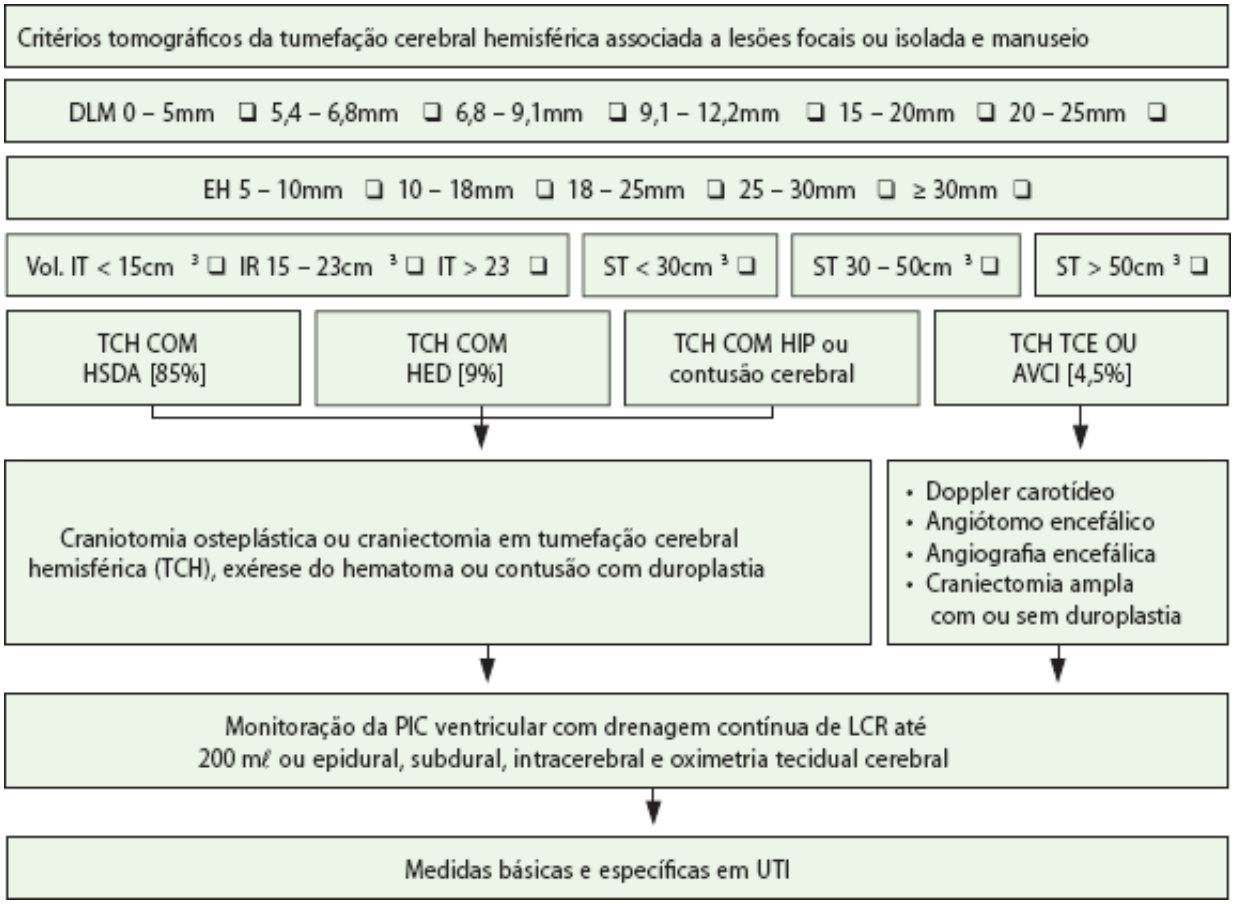

Figura 438.6 Traumatismo cranioencefálico moderado-grave, tumefação cerebral difusa hemisférica (TCH) com lesões focais ou isolada na tomografia inicial. O DLM tem relação com a clínica e o prognóstico. 0 a 5 mm: paciente alerta; 5,4 a 6,8 mm: sonolento; 6,9 a 9,1 mm: confuso; 9,2 a 12,2 mm: torporoso; 12,2 a 15 mm: paciente em coma. A espessura do hematoma (HE) também tem relação com o prognóstico. 10 mm: óbito em 10%; 18 mm: óbito em 50% e 30 mm óbito em 100%. Volume do hematoma tem relação com a conduta. Infratentorial (IT) < 15 cm^3: não cirúrgico; 15-23 cm^3: cirúrgico; > 23 cm^3: cirúrgico, independentemente da clínica e monitoramento da pressão intracraniana (PIC) ventricular com drenagem contínua do líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando supratentorial (ST) < 30 cm3; 30-50 cm^3; e > 50 cm^3; se aplicam as mesmas condutas que nos hematomas infratentoriais, respectivamente. AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; DLM = desvio das estruturas da linha mediana; HED = hematoma epidural; HIP = hematomas intraparenquimatosos; HSDA = hematoma subdural agudo; UTI = unidade de terapia intensiva.

A tumefação cerebral pode ocorrer em qualquer tipo de TCE, porém a magnitude da tumefação não se correlaciona bem com a gravidade do trauma. Assim, TCE leve, moderado ou grave podem ser acompanhados da presença de tumefação. Os efeitos da tumefação cerebral são adicionados àqueles da lesão primária do encéfalo. Em certas situações, a tumefação pode mesmo ser mais grave que a lesão primária. Apesar do desconhecimento do

mecanismo preciso da etiologia, pode ser conceitualizado em duas formas fenomenológicas: tumefação cerebral aguda e tardia. Esta divisão não reflete necessariamente apenas dois tipos distintos de lesões e pode englobar processos fisiopatológicos diversos. A tumefação cerebral aguda (TCA) ocorre tanto associada à lesão focal como à LAD. Quando acompanha lesões focais, pode ser perilesional, como no caso de contusões cerebrais, ou hemisférica, quando se associa a HSDA. A TCH pode causar mais efeito expansivo que o próprio hematoma. Nesta circunstância, uma pequena quantidade de sangue no espaço subdural pode não corresponder ao estado neurológico do paciente. Se o hematoma mesmo pequeno for removido, a TCH aguda pode progredir rapidamente e levar à herniação do cérebro através da craniotomia. Esse tipo de tumefação cerebral maligna ocorre, associado a hematomas e isoladamente.

A tumefação cerebral difusa hemisférica (TCH) pode evoluir ao longo de horas após o trauma, no entanto, às vezes se associa a lesões focais, como o hematoma subdural agudo (HSDA) em 84,5%; hematoma epidural (HED) em 9% e tumefação cerebral hemisférica isolada (TCH) em 4,5% como também associada à hematoma contusional ou contusão propriamente dita (hemorragia, isquemia, edema e necrose), imagem tomográfica tipo sal e pimenta podem apresentar rápida evolução, podendo causar herniação cerebral uncal, giro cíngulo ou através da craniectomia, após a exérese de hematoma intracraniano[17] (Figuras 438.6 e 438.7).

Gennarelli classifica a tumefação cerebral difusa em aguda e tardia. A aguda está associada a lesões focais e pode ser hemisférica (hematoma subdural agudo) ou focal (contusões), além de também poder estar ligada a lesões difusas. Já a tardia pode estar associada a letargia e coma grave (6, 7 e 8 na ECGIa) ou gravíssimo (3, 4 e 5 na ECGIa).

Os tipos mais graves de LAD são associados mais comumente à tumefação cerebral difusa aguda que à tumefação cerebral focal. Embora nem todos pacientes com LAD tenham tumefação cerebral difusa hemisférica (TCH) ou tumefação cerebral difusa bi-hemisférica (TCD), a incidência de TCD na LAD é mais alta que nos pacientes com síndrome de concussão cerebral leve ou clássica. A TCD nem sempre causa aumento da PIC nos primeiros dias após o TCE. O aumento tardio da PIC, provavelmente, reflete, mais a formação do edema cerebral verdadeiro que a TCD aguda. Isso sugere, que a TCD associada à LAD seja danosa, principalmente, pela promoção do edema tardio verdadeiro. De qualquer maneira, esse tipo de tumefação associado à LAD é diferente daquele associado ao HSDA.

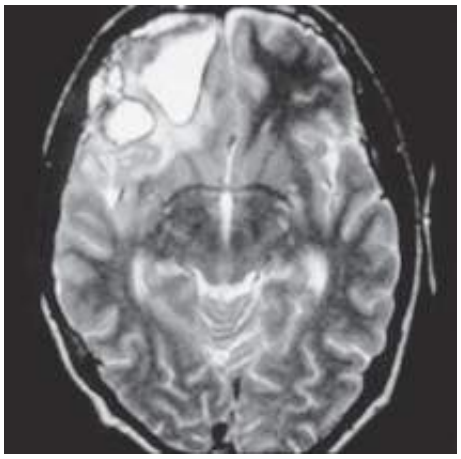

Figura 438.7 Adulto com traumatismo cranioencefálico leve, 15 pontos na escala de coma de Glasgow admissional (ECGIa). Sem sinais ou sintomas neurológicos. Alterações neuropsicológicas. Ressonância nuclear magnética ponderada em T2 de contusão frontal direita com edema perilesional.

A TCD tardia pode ocorrer minutos ou horas após o TCE, em geral é difusa e frequentemente associada a formas menos graves de concussão cerebral. Se a TCD tardia é um fenômeno igual ou diferente da TCD aguda, ainda é desconhecido, o fato é que existe um intervalo de tempo distinto antes da TCD tardia se tornar manifesta, permitindo, assim, a confirmação de que a lesão cerebral primária não foi grave. Considerando a alta incidência das síndromes de concussão cerebral leve ou clássica a incidência da TCD tardia é muito baixa. Porém, quando ocorre pode causar profunda disfunção neurológica ou mesmo morte. A história usual é a de uma concussão leve ou clássica com recuperação da consciência. Minutos ou horas após, o paciente se torna letárgico, torporoso e entra em coma. O coma pode não ser tão grave, com resposta motora apropriada ao estímulo doloroso, ou pode ser profundo associado a postura de decorticação ou descerebração. A diferença desses dois tipos de coma e aqueles com LAD é

que nessas o coma e os sinais motores anormais estão presentes desde o momento do trauma. Na TCD tardia, existe um intervalo lúcido, sem sinais neurológicos. Essa distinção é de grande importância, pois, na LAD, existe certa quantidade de lesão estrutural primária no momento do trauma, o que não ocorre na TCD tardia. Os efeitos danosos da TCD tardia podem ser potencialmente reversíveis se controladas a tempo. Esse controle, que pode ser difícil, inclui monitoramento rápido da PIC com tratamento imediato da HIC, pois com o controle da PIC, uma vez que a HIC é responsável pelas altas taxas de mortalidade.

A TCD tardia frequentemente ocorre em crianças de 4 a 10 anos de idade e de maneira estereotipada. A lesão traumática inicial pode ocorrer de forma variável e, em geral, há um intervalo lúcido mais ou menos completo, logo após o TCE. As crianças se tornam letárgicas e evoluem para coma, frequentemente com crise convulsiva pós o TCE. Uma sequência dinâmica de eventos pode ocorrer mesmo nos meses seguintes. Primeiro a tumefação é verificada na TC com ausência de ventrículos cerebrais e de espaço subaracnóideo. Com o controle adequado da PIC se observa 1 semana ou mais depois do trauma, que a tumefação começa a diminuir e pode evoluir para coleções líquidas extracerebrais. Após alguns meses, essas coleções desaparecem espontaneamente. O cérebro se torna menor e o sistema ventricular maior. Isso é frequentemente associado a grande aumento dos sulcos corticais dando uma impressão de atrofia cerebral na TC. Cerca de 6 a 9 meses após o TCE se verifica algum grau de recuperação neurológica e a TC volta a ter aparência normal.

O mecanismo exato dessa série de eventos é desconhecido, mas o resultado final nesses pacientes é bom caso a PIC seja controlada. Formas mais leves de TCD tardia podem estar associadas a concussões leves ou clássicas, frequentemente não diagnosticadas. Associadas somente à letargia pós-TCE, que desaparece rapidamente. Esses pacientes podem exibir o mesmo curso clínico precoce daqueles pacientes com TCD tardia mais grave. Novamente, após uma TCD tardia com concussão leve ou clássica, o paciente se torna desperto e normal por alguns momentos ou horas, após o evento, algum grau de letargia ocorre por horas ou dias. Esse fato é relativamente comum e provavelmente reflete algum grau de TCD tardia.

Se a TCD tardia leve ou grave é um epifenômeno associado à concussão cerebral, ainda não se sabe ao certo, uma vez que não ocorre em todos os pacientes com concussão. Isso pode ser visto mais como uma reação ao TCE que a uma lesão primária propriamente dita (Figura 438.8).

Hemorragia subaracnóidea traumática

A causa mais comum de hemorragia subaracnóidea traumática (HSAt) é o trauma de crânio e pode ser encontrado tanto em pacientes conscientes quanto em pacientes com TCE grave. Geralmente, estão associados em algum grau com contusões cerebrais e hematomas subdurais, mas podem ocorrer isoladamente.[11] No caso de hemorragias subaracnóideas maciças, localizadas principalmente em fissura silviana ou nas cisternas basais, o vasospasmo pode ser frequentemente visualizado nas angiografias cerebrais. Em nosso serviço, nos casos de vasospasmo por HSAt diagnosticado por Doppler transcraniano associado à clinica, o paciente é acompanhado em UTI e realizada a terapia dos 3 H (hipertensão, hipervolemia e hemodiluição). O uso de nimodipino não é recomendado. Deve-se ter em mente que no caso de recuperação mais lenta que o esperado, ou no caso de deterioração clínica tardia, a possibilidade de vasospasmo ou de hidrocefalia obstrutiva é real.

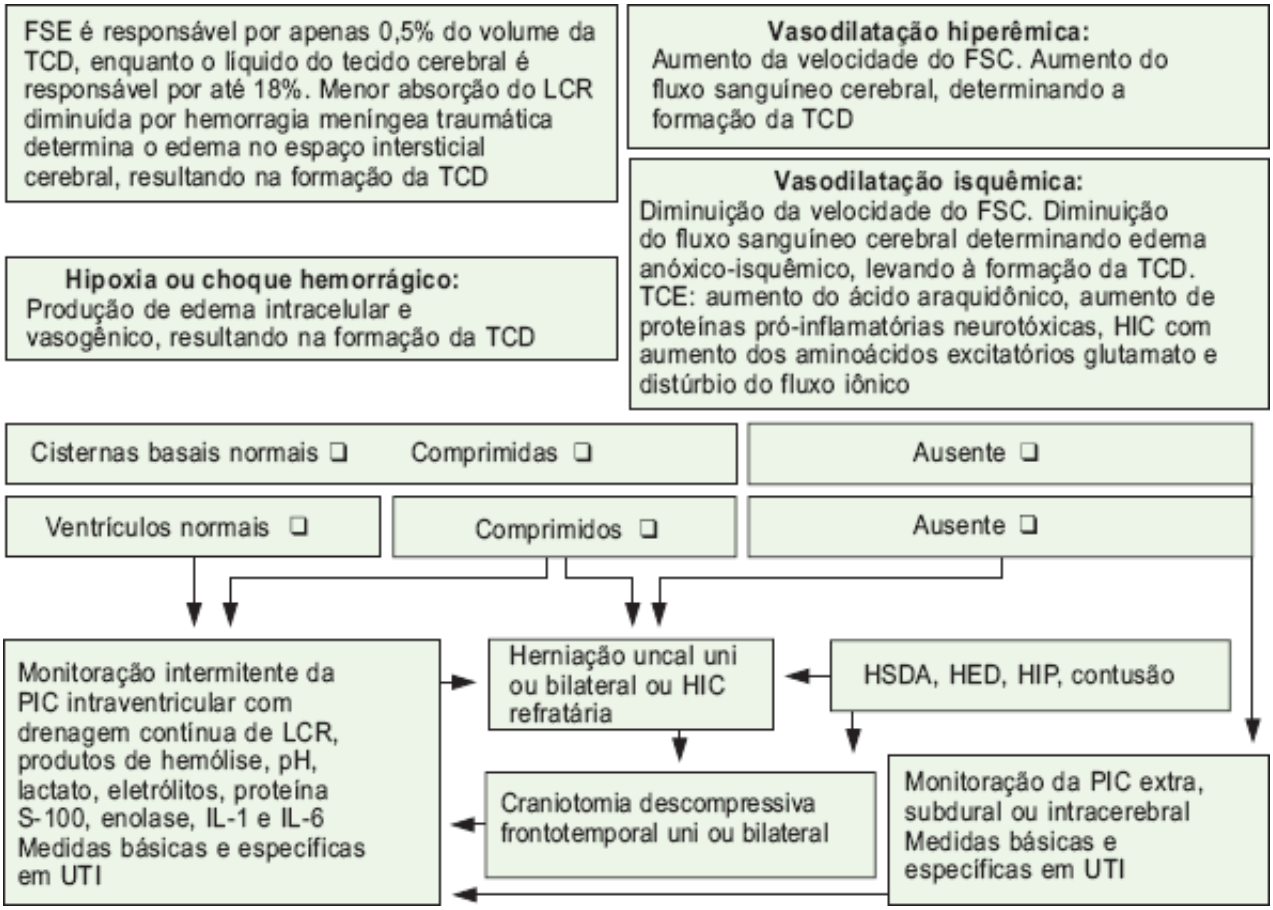

Figura 438.8 Traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado e grave, tumefação cerebral difusa bi-hemisférica (TCD) isolada ou com lesões focais na tomografia inicial. Em TCD, o aumento de volume dos hemisférios cerebrais inicialmente se deve ao edema vasogênico extracelular. Segue-se o edema metabólico intracelular que, associado ao aumento do compartimento vascular, contribui para a tumefação. Casos de cisternas basais diminuídas ou ausentes encerram mortalidade de 39 e 77%, respectivamente. Quando os ventrículos cerebrais estão reduzidos, a colocação de monitor epidural ou subdural é uma opção. FSC = fluxo sanguíneo cerebral; FSE = fluxo sanguíneo encefálico; HED = hematoma epidural; HIP = hematomas intraparen- quimatosos; HSDA = hematoma subdural agudo; HIC = hipertensão intracraniana; LCR = líquido cefalorraquidiano; PIC = pressão intracraniana; UTI = unidade de terapia intensiva.

Lesão vascular focal múltipla

Pittella e Gusmão[29] encontraram em necropsias por acidente de trânsito, 12,5% de lesão vascular focal múltipla (LVFM), macroscópica ou microscópica com hemorragia periarterial, venosa ou capilar na substância branca frontal e temporal, tálamo e tronco cerebral. Todos com LVFM, apresentavam LAD grave, por mecanismo de aceleração de grande intensidade que também determinou lesão vascular em outras áreas do encéfalo. Outros autores referem que são lesões hemorrágicas difusas, com o óbito ocorrendo nas primeiras 12 h, constituindo outro tipo de lesão cerebral difusa primária inercial e caracterizadas por pequenas hemorragias disseminadas encefálica em pacientes que morrem rapidamente após o TCE.

Lesões focais

As lesões focais são compostas por hematomas (intra ou extra cerebrais) ou áreas isquêmicas delimitadas que acometem apenas uma região do cérebro. As principais lesões focais encontradas no TCE são: fratura craniana, hematoma epidural (HED), hematoma subdural, hematoma contusional, contusão, laceração cerebral, ou cerebelar. Geralmente são macroscópicas e limitadas a determinada área. São encontradas aproximadamente em 50% dos pacientes com lesão cerebral grave e produzem 66,6% das mortes por TCE. Essas lesões costumam estar associadas em um mesmo paciente, embora, geralmente, exista o predomínio de um tipo.

Fraturas cranianas

As fraturas cranianas podem ser lineares ou associadas a afundamento focal. Elas decorrem de traumas com baixa energia cinética, onde existe o contato da cabeça contra estruturas rígidas externas. As fraturas lineares costumam ser decorrentes de traumas que deformam a abóbada craniana enquanto os afundamentos refletem uma

colisão mais pontual, como, por exemplo, uma pedrada, onde uma menor área de contato recebe maior transferência de energia. As fraturas lineares isoladas geralmente não causam danos cerebrais, porém, elas podem estar associadas a lesões de estruturas vasculares que causam complicações potencialmente fatais, como os hematomas epidurais. Por sua vez, as fraturas com afundamento craniano, assim como as feridas penetrantes, frequentemente cursam com traumatismo na região do cérebro ou cerebelo subjacente ao ferimento do escalpo. Nos casos onde ocorre a abertura da dura-máter, o paciente passa a apresentar também risco de fístula liquórica, meningite e abscesso cerebral. Em crianças com menos de 1 ano de idade, pode existir ainda um tipo especial de fratura com afundamento, a fratura em "ping pong". Nesse tipo de afundamento, o local da calota craniana que recebe o impacto afunda e se torna côncavo, sem a formação de espículas ósseas. Em geral, não há lesão da dura-máter ou do cérebro subjacente, e a cirurgia tem indicações estéticas[21] (Figura 438.9)

Hematoma epidural

O hematoma epidural resulta de impacto craniano com baixa energia cinética. Para que o sangramento ocorra, é necessário o rompimento de estruturas vasculares localizadas no espaço epidural, o que quase sempre ocorre junto a linhas de fratura. O rompimento da artéria meníngea média é a principal causa dos HED e ocorre em mais de 50%. Contudo, HED por rompimento de veias meníngeas médias (33,3%), laceração de veias da díploe (10%) ou dos seios durais (menos que 10%), também podem provocar sangramentos semelhantes ao do arterial. Embora as fraturas cranianas ocorram em até 90% dos pacientes com HED, sua ausência não exclui a presença do sangramento. Como não é necessário um trauma de grande magnitude para romper as estruturas vasculares epidurais, muitos pacientes chegam lúcidos ao hospital e pioram posteriormente, quando o hematoma cresce e comprime regiões vitais do encéfalo. Esse quadro dramático é conhecido como pacientes que "falam e morrem em 10 a 30%" ou "falam e pioram em 12 a 32%". Essa apresentação clínica, embora clássica na descrição dos HED, acontece em apenas cerca de um terço dos portadores desse tipo de hematoma, além disso, essa evolução pode ser encontrada também em outras entidades traumatológicas. No HED não associado a outras lesões, a mortalidade varia de 0 a 5%. Quando coexistem outras lesões a mortalidade chega a 30%. A diminuição da mortalidade depende também de um atendimento rápido, eficiente e eficaz, para isso sempre que possível o paciente tenha sorte de ser atendido em um centro de trauma especializado (Centro de Trauma nível I). No HED pequeno, espessura menor que 0,5 mm, nas regiões temporais, a conduta é controversa. A observação neurológica é tomada na maioria dos centros, mas a eventual expansão do hematoma pode levar a uma piora clínica rápida, o que necessita de uma craniotomia de urgência. A primeira fase de ressangramento é de 4 a 6 h após o TCE, a segunda fase no 5^0 dia, a terceira no 15^0 dia e a prática médica mostra reexpansão até com 18 dias. Em nosso serviço, em maiores de 16 anos, optamos por tratamento endovascular. Este consiste em oclusão dos vasos meníngeos quando são observados pseudoaneurismas ou extravasamento de contraste. Em nossa casuística, após este procedimento, não foi observado recrescimento do hematoma, o que diminuiu o tempo de internação hospitalar nesses casos. Crianças são monitoradas por aumento do volume ou expessura do hematoma ou extravasamento do contaste na TC[27] (Figura 438.10)

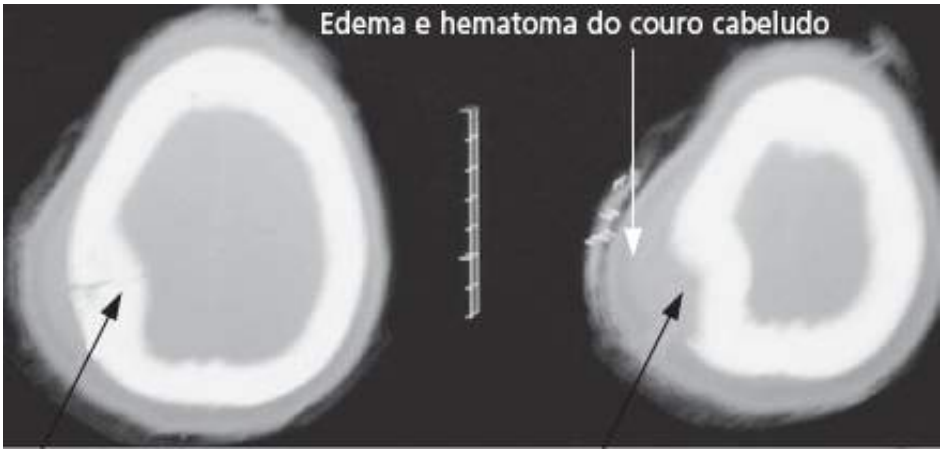

Figura 438.9 Tomografia de crânio: janela para osso.

Hematoma subdural

Os hematomas subdurais podem ser divididos em agudos e crônicos. Apesar do local do sangramento ser o mesmo, ou seja, o espaço subdural, a fisiopatologia, o tratamento e o prognóstico das duas lesões são completamente distintas.

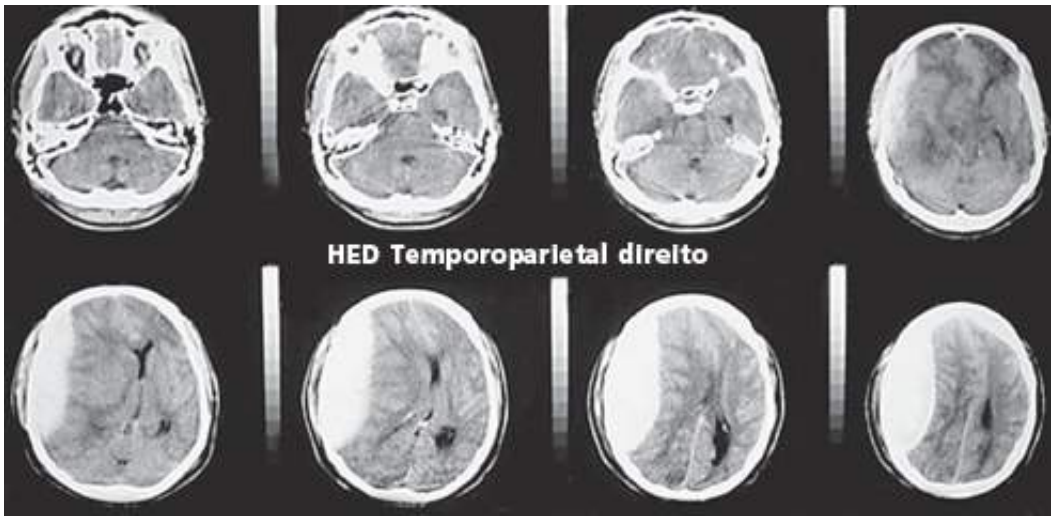

Figura 438.10 Paciente de 17 anos, sexo masculino, vítima de espancamento na cabeça, com 15 pontos na escala de coma de Glasgow admissional (ECGla). Cefaleia; alta com uso de dipirona. Após 12 h, readmissão no hospital de origem e transferência para o pronto-socorro de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (PSNC-HC). Quatro pontos na escala de coma de Glasgow admissional, midríase (pupila) direita maior que a esquerda, intubado. Trepanação diagnóstico-terapêutica na sala de emergência, porque a sala cirúrgica estava ocupada. HED = hematoma epidural.

O hematoma subdural agudo (HSDA) está associado a mecanismos de aceleração e desaceleração dos traumas com grande energia cinética e, do mesmo modo que as lesões difusas cerebrais, geralmente não necessita do contato do crânio com estruturas externas para ser gerado (Pitella e Gusmão, 1995).[29] Devido a essas semelhanças, pacientes com HSDA também apresentam, frequentemente, lesões axônicos difusas, o que piora de maneira significativa seu prognóstico. Nos HSDA, ao contrário das lesões axônicos difusas puras, veias corticais rompem e sangram durante o movimento de rotação cerebral. A presença de sangue no espaço subdural, em íntimo contato com o córtex, pode desencadear lesões associadas à excitotoxicidade ou à tumefação cerebral hemisférica. Pacientes em coma com HSDA submetidos à exérese por craniotomia nas primeiras 4 h, a mortalidade é de 30% e a recuperação funcional de 65%; quando operados após 4 h, a mortalidade supera 90%, com uma recuperação funcional de 6%.[34] Apesar de outros autores apresentarem resultados diferentes, esses dados devem ser levados em consideração para que a descompressão cirúrgica seja a mais precoce possível a fim de evitar lesões isquêmicas de hipoperfusão pós-hiperemia ou não reperfusão (Figura 438.11).

O hematoma subdural crônico (HSDC), como o próprio nome indica, é fruto de um processo crônico, onde o sangramento venoso ocorre após traumas relativamente banais. Esse tipo de hematoma é mais encontrado em idosos. Os sintomas não surgem no momento do trauma, mas sim quando o volume do hematoma começa a exercer efeitos expansivos sobre o encéfalo. Ao contrário do HSDA, o HSDC é revestido por uma cápsula, provavelmente fruto da organização do hematoma, que protege o cérebro da toxicidade do sangue no espaço subdural. Postula-se que o seu crescimento ocorra em virtude de novos sangramentos por distúrbio de coagulação. Foi demonstrado a presença de uma proteína (trombomodulina) que ativa a cascata de coagulação, sangramento da microvasculatura intracapsular, tromboplastina ou por efeito osmótico. Como o sangue degradado é hiperosmótico, ele pode absorver líquido do espaço subaracnoide através da parede de sua cápsula. Eventualmente, pacientes com HSDC podem apresentar sangramentos agudos volumosos no interior da cápsula do hematoma. Embora, às vezes, a imagem tomográfica possa ser idêntica a do HSDA, esses pacientes não costumam apresentar as lesões cerebrais difusas, comumente associadas ao HSDA.

Contusão cerebral

A contusão cerebral é composta de áreas hemorrágicas, isquemia, edema e tecido cerebral necrótico. Em geral, a hemorragia se inicia na superfície dos giros, que é onde ocorre o maior atrito entre o cérebro e as estruturas rígidas do crânio. Os mecanismos de formação das contusões podem ser decorrentes do impacto direto no parênquima,

como no caso das fraturas com afundamento craniano ou pelo movimento do encéfalo dentro da caixa craniana, que pode levar à lesão do parênquima contra a base do crânio ou outras estruturas rígidas. Quando ocorre a ruptura da pia-máter a contusão passa a ser chamada de laceração. Os locais mais comuns das contusões nos traumatismos fechados são a base do lobo frontal, a ponta do lobo temporal e superfície cerebelar. A base do lobo frontal propicia a formação de contusões devido à sua superfície irregular e pelo fato de ser a região onde o cérebro se apoia tanto nos movimentos de rotação como nos de translação (sentido anteroposterior) associados ao traumatismo. O lobo temporal, devido à sua anatomia, também favorece a lesão de sua ponta contra os ossos da fossa média e da asa do esfenoide. A região ao longo da foice costuma ser afetada em acidentes onde ocorre movimento de translação, e o cérebro deslizando no sentido anteroposterior, sofre contusões nos pontos mais altos de sua convexidade frontal ou parietal mediais ou contusões de escorregamento, chamadas de *gliding contusions* que implica aceleração angular de longa duração e podem estar associadas a LAD. Uma vez estabelecida a contusão, forma-se uma área de edema ao seu redor, que pode crescer durante vários dias e gerar importante efeito expansivo. O pico de maior edema costuma ocorrer em torno do terceiro dia após o trauma podendo evoluir com aumento dos lobos temporais ou frontais, piora da consciência, déficit motor e até herniação cerebral e óbito, se não for diagnosticado e rapidamente operado; quando a cirurgia for bi-temporal, o cirurgião tem que conhecer a síndrome Klüver-Bucy, umas das sequelas mais graves após o estado sem funções cognitivas (EVP). Depois disso, a tendência da lesão é ser absorvida deixando apenas uma cicatriz atrófica em seu lugar (ver Figura 438.7).

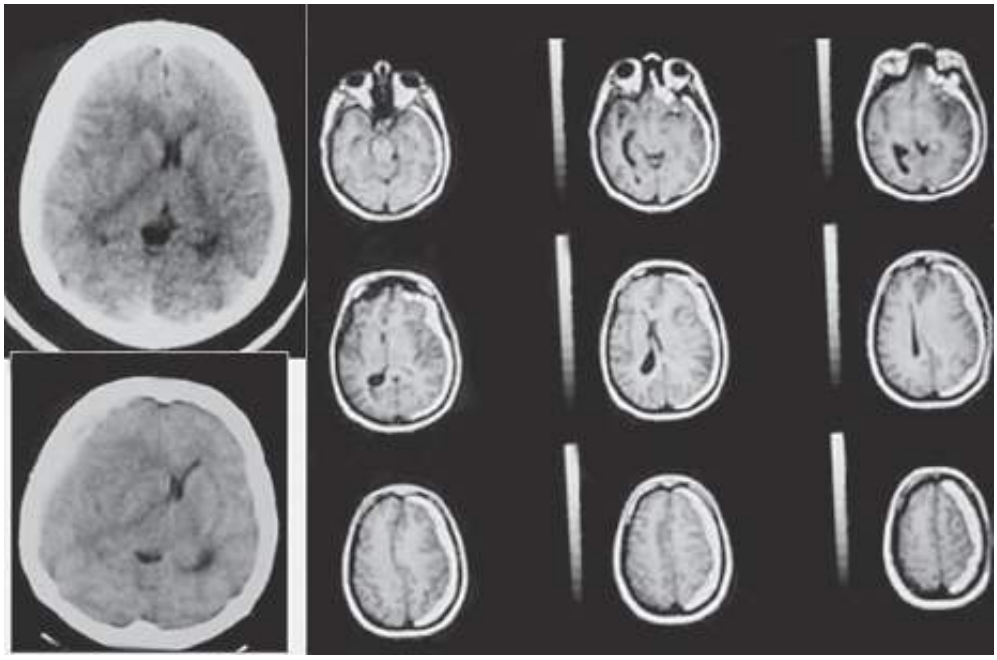

Figura 438.11 Ressonância nuclear magnética ponderada em T1 de hematoma subdural com desvio das estruturas da linha média de paciente com traumatismo cranioencefálico, 13 a 14 pontos na escala de coma de Glasgow admissional (ECGla), com lesão intracraniana. Craniotomia tardia na tumefação cerebral hemisférica com hematoma subdural agudo, evoluindo para fala e piora.

Classificação dos tipos de edemas cerebrais

Dentre as causas de HIC de maiores desafios é o edema cerebral, que tem fisiopatologia e manuseio complexos. Existem cinco tipos principais de edema cerebral: citotóxico, vasogênico, hidrostático, intersticial e osmótico.[24]

Edema cerebral citotóxico ou intracelular ou metabólico

É um processo intracelular afetando, particularmente, os astrócitos. Sua causa é a ausência do aporte de energia, que interfere nos mecanismos da bomba iônica na membrana celular e leva ao acúmulo de Na^+ intracelular e consequente edema. A formação desse edema está intimamente ligada a níveis críticos do FSC. O processo começa com a perda da atividade elétrica quando o FSC cai abaixo de 40% do basal. Quando o FSC cai abaixo de 20% do normal, há falência dos mecanismos da bomba iônica da membrana celular. Esse tipo de edema é frequentemente encontrado ao redor de contusões cerebrais ou no infarto do território vascular. Hoje se sabe que esse edema é relacionado com um distúrbio na aquaporina 4 nas células endoteliais e astrócitos cerebrais no TCE. Esse edema é

mais frequentemente perilesional nas lesões focais, e edema difuso na tumefação cerebral difusa.[18]

Edema cerebral vasogênico

Resulta de distúrbio na barreira hematoencefálica permitindo a passagem de água, sódio e proteína para dentro do espaço intersticial. O edema é formado na substância cinzenta, mas pode se acumular na substância branca. A taxa de formação do edema é aumentada pela hipertensão arterial e aumento da temperatura corporal. Fatores inflamatórios que aumentam a permeabilidade vascular podem contribuir para esse processo.

Edema cerebral hidrostático

Também é devido ao acúmulo de líquido extracelular pobre em proteína, porém, é considerado como resultado de aumento abrupto na diferença de pressão hidrostática entre os espaços intra e extravascular. No TCE, isso pode ocorrer após descompressão súbita de uma lesão expansiva, que causa redução aguda da PIC e aumento abrupto da pressão transmural da vasculatura cerebral. Isso também pode ocorrer quando a autorregulação vascular se altera pelo trauma e existe um concomitante aumento da pressão arterial. Assim, a pressão transmural na rede capilar é abruptamente elevada.

Edema cerebral intersticial

É uma complicação da obstrução do fluxo do LCR que ocorre na hidrocefalia. O aumento da pressão intraventricular força a infiltração de LCR no tecido periventricular.

Edema cerebral osmótico

É resultante de queda da osmolaridade plasmática em geral associada à hiponatremia. A relação entre níveis particulares do sódio plasmático e a formação do edema cerebral é complexa e relacionada com a velocidade de desenvolvimento e duração da hiponatremia.

Classificação tomográfica das lesões encefálicas no TCE grave

Originalmente descrita por Marshall *et al.*,[19] foi modificada por Poca-Sahuquillo,[30] que, usando esta classificação, relataram também a incidência de hipertensão intracraniana depois de TCE grave:

- Lesão difusa tipo I (LAD): sem lesão visível na TC de admissão, hipertensão intracraniana (HIC) em 10 a 15%
- Lesão difusa tipo II (LAD): TC com as cisternas basais cerebrais presentes e desvio das estruturas da linha mediana (DLM) de até 5 mm, sem lesão de alta ou mista densidade maior que 25 cm^3; HIC controlada em 25,7%, HIC não controlada em 3% e PIC < 20 mmHg em 71,4%.
- Lesão difusa tipo III (tumefação cerebral bi-hemisférica): TC com cisternas comprimidas ou ausentes e DLM de 0 a 5 mm sem lesão de alta ou mista densidade maior que 25 cm^3, HIC controlada em 31,6%, HIC não controlada em 31,6% e PIC < 20 mmHg em 36,8%
- Lesão difusa tipo IV (tumefação cerebral hemisférica): pacientes que apresentavam TC com DLM maior que 5 mm sem lesão de alta ou mista densidade maior que 25 cm^3; HIC não controlada em 100%
- Lesões tipo V (lesão expansiva operada): TC com qualquer lesão operada, HIC em 35% controlada e HIC não controlada em 30%; PIC < 20 mmHg em 35%
- Lesão tipo VI (lesão expansiva não operada): TC com lesão maior que 25 cm^3, HIC controlada em 46%, HIC não controlada em 35% e PIC < 20 mmHg em 15%.

Existe na prática médica associação da LAD com todas as lesões difusas e lesões tipo V e VI.

Hipertensão intracraniana

As lesões secundárias, como dito, são decorrentes de processos que contribuem para morte celular após o trauma inicial. Seus principais elementos são a hipoxia, distúrbios metabólicos, distúrbios hidreletrolíticos e hipertensão intracraniana.

O cérebro é nutrido essencialmente pela oxidação da glicose. Seu alto metabolismo faz com que consuma, em situações fisiológicas, cerca de 20% do oxigênio e 25% da glicose utilizada pelo organismo.[36] O aporte de oxigênio às células do SNC depende do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), da saturação de O_2, da concentração de hemoglobina no sangue e da capacidade de troca gasosa pelos capilares Fatores associados ao TCE como obstrução de vias respiratórias, traumatismo pulmonar, choque e hipovolemia podem contribuir para a diminuição de oferta de oxigênio no tecido cerebral. Associado a isso, distúrbios da microcirculação, que comprometem a troca gasosa entre as hemácias e o tecido, podem ocorrer por perda da autorregulação vascular ou processos inflamatórios.[22] A diminuição do aporte de energia, força a célula a utilizar vias anaeróbias, que, por sua vez, aumentam a concentração de radicais livres e glutamato, amplificando a destruição celular intracraniana. Tanto a hipoglicemia, que priva a célula de nutrientes, como a hiperglicemia, que causa acidose tecidual, podem contribuir para o dano cerebral.

Em situações fisiológicas, o organismo mantém um FCS constante, entre 40 e 60 mℓ/100 g/minuto, dentro de uma variação da pressão arterial média (PAM) entre 60 e 150 mmHg. Para manter essa perfusão constante, os vasos intracranianos contraem e dilatam de acordo com a necessidade. Quando a PAM fica abaixo dos limites citados pode haver hipoperfusão tecidual. Por outro lado, quando a PAM ultrapassa esses limites, existe risco de dano cerebrovascular, com lesão da musculatura lisa vascular e perda da barreira hematoencefálica. O FSC passa, então, a variar livremente de acordo com a PAM. No TCE, o FSC deve ser avaliado pela pressão de perfusão cerebral (PPC), que é calculada pela PAM menos a pressão intracraniana. Como o cérebro é confinado em uma caixa óssea rígida e a PPC é dependente da PIC, o controle da hipertensão intracraniana assume papel de máxima importância no TCE (citado no Stávale).[33]

A teoria de Monro-Kellie de 1783, modificada por Burrows em 1846, estabelece que o crânio adulto é um sistema inextensível e que seu volume total é constante. Reconhece-se hoje que 80% deste volume é composto de tecido neural, 10% de sangue e 10% de liquor. Alterações volumétricas dos componentes, individualmente, levam a alterações recíprocas nos demais, de modo a manter o volume intracraniano constante.[35] Em situações normais, o líquido cefalorraquidiano (LCR) é o primeiro componente a se deslocar para o espaço subaracnóideo espinal, seguindo-se do sangue para os seios venosos, permanecendo o cérebro relativamente incompressível. A pressão intracraniana permanece relativamente constante com os acréscimos de volume intracraniano desde que não se esgotem as reservas de liquor e sangue.

A *elastância* é definida a partir do aumento da PIC por unidade de volume acrescentado ao compartimento intracraniano, e a *complacência* é o inverso da elastância e definida a partir do volume necessário para elevar uma unidade de PIC, medida pela comparação entre os diferentes volumes necessários em diversas situações para elevar a PIC em uma unidade. Define-se, pois, uma fase de baixa elastância e alta complacência enquanto houver deslocamentos de volumes intracranianos, e uma fase de alta elastância e baixa complacência quando se esgotam tais reservas (Figura 438.12).

No TCE, a presença de elementos como hematomas, contusões, edemas, acúmulo de LCR ou aumento do volume intravascular, que superam a capacidade de acomodação intracraniana, elevam a PIC.[7]

O valor normal de PIC em adultos é cerca de 15 mmHg. Em posição deitada, os valores de pressão intraventricular e lombar são iguais. Na posição ereta, a pressão lombar pode atingir valores de 20 a 30 mmHg, a depender da altura do paciente. Há elevações transitórias da PIC em situações de esforços físicos ou respiratórios (tosse, evacuação, posição de Trendelemburg) que são bem toleradas se a complacência intracraniana for elevada.[10] Outras variações temporais da PIC foram descritas, por seu caráter cíclico, como ondas de Lundberg. As ondas A, sempre patológicas, também conhecidas como ondas em platô, são elevações da PIC da ordem de até 100 mmHg durante 2 a 20 min, com queda abrupta ao valor basal, e são interpretadas como sinais de grave descompensação da PIC. São considerados eventos pré-terminais quando aumentam em frequência e amplitude. As ondas B ocorrem 1 a 2 vezes por minuto, com amplitude de até 50 mmHg, refletindo a influência do ciclo respiratório sobre a PIC. São consideradas sinal de alerta porque demonstram algum grau de prejuízo da complacência cerebral. As ondas C ocorrem em uma frequência de 4 a 8 por minuto e refletem as ondas arteriais de Traube-Hering-Meyer, quando patológicas, refletem lesão de tronco cerebral, são encontradas sobre as ondas B. Em situações terminais, ocorre o traçado de padrão constante sem ondas de pulso de pressão intracraniana.[1]

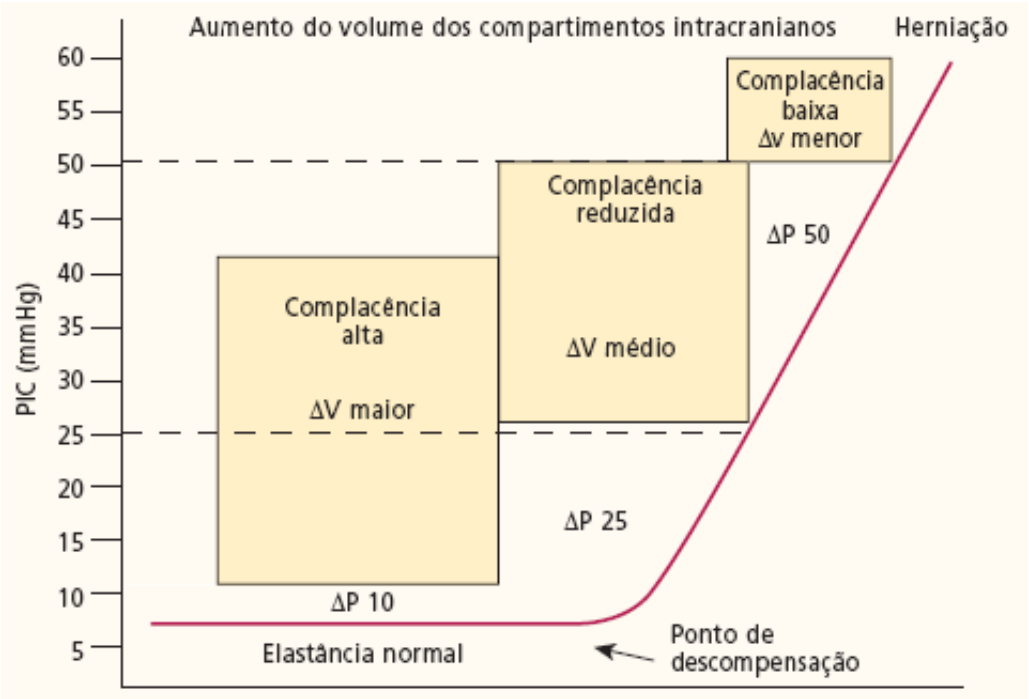

Figura 438.12 Curva volume × pressão. PIC = pressão intracraniana.

Valores persistentes da PIC maiores de 15 mmHg são considerados anormais. Quando se encontram entre 20 e 40 mmHg, indicam HIC moderada e quando acima de 40 mmHg representam HIC grave com risco de morte.[3] Níveis de HIC mantidos acima de 60 mmHg sinalizam ausência de fluxo cerebral e são quase sempre fatais. A HIC se desenvolve em aproximadamente 50% de todos os TCE graves e é mais comum naqueles com lesão expansiva intracraniana. A HIC foi encontrada em 71% dos pacientes operados com hematoma intracerebral e 39% dos com HSDA e HED[2,13] (Figura 438.13).

Avaliação neurológica inicial

O quadro clínico dos pacientes com TCE deve ser visto dentro do contexto do trauma. Dessa forma, intoxicações exógenas e alterações sistêmicas como hipoglicemia, hipoxia respiratória ou hipotensão arterial sistêmica, dentre outros fatores, podem ser responsáveis pela piora do nível de consciência de pacientes sem nenhuma lesão primariamente neurológica. Todo paciente deve ser avaliado de forma padronizada, seguindo a sequência preconizada no ATLS, com estabilização do quadro respiratório e hemodinâmico antes do exame neurológico.[9] São descritos cinco padrões ventilatórios anormais associados ao TCE: a respiração Cheyne-Stokes, a hiperpneia neurogênica central, a respiração atáxica (Biot), a respiração apnêustica (Kussmaul) e a apneia. Na atual rotina de atendimento do paciente traumatizado, a priorização das vias respiratórias praticamente acabou com a observação destes padrões ventilatórios, uma vez que tornou mandatória a ventilação assistida nos pacientes com TCE grave.

No que concerne à avaliação neurológica na sala de admissão, três pontos são fundamentais: nível de consciência, padrão pupilar e déficits motores.

Nível de consciência

A Escala de Coma de Glasgow (ECGl) foi lançada em 1974 para a avaliação sucinta e confiável do nível de consciência em pacientes com TCE (Tabela 438.1). Atualmente, é adotada amplamente pelos serviços de traumatologia em todo o mundo. A ECGl utiliza estímulos verbais e dolorosos para obter respostas motoras, verbais e oculares de pacientes com TCE. A melhor resposta de cada item é avaliada e pontuada. Finalmente, os pontos dos três itens são somados. Os pontos da resposta verbal variam entre 1 e 5, da ocular entre 1 e 4 e da motora entre 1 e 6. Deve-se notar que cada item recebe no mínimo um ponto, assim, o menor coeficiente possível, mesmo quando o paciente não esboça nenhuma reação aos estímulos dolorosos, são 3 pontos. Por outro lado, o máximo a ser alcançado são 15 pontos. A resposta motora parece ser a que tem maior correlação com o prognóstico do paciente, citado por Andrade.[1]

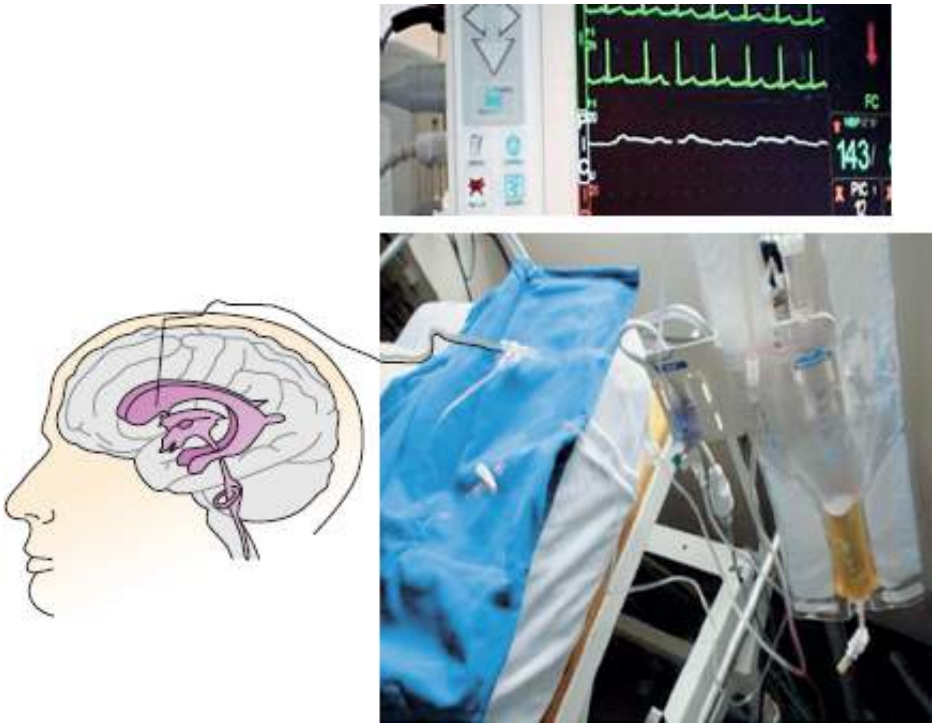

Figura 438.13 Monitoramento intermitente da pressão intracraniana com drenagem contínua de líquido cefalorraquidiano para proteção cerebral.

Tabela 438.1 Escala de coma de Glasgow admissional.

Parâmetros	Pontos
Abertura ocular	
Espontânea	4
Estímulo sonoro	3
Estímulo álgico	2
Nenhuma	1
Resposta verbal	
Orientado	5
Confuso	4
Palavras	3
Sons	2
Nenhuma	1
Resposta motora	
Obedece comando	6
Localiza estímulo	5
Movimento de retirada	4
Postura em flexão	3
Postura em extensão	2
Flácida – arreativa	1

Embora amplamente utilizada, a ECGl apresenta algumas falhas. A mais importante é a inabilidade de se avaliar, as respostas aos estímulos em pacientes entubados e sedados. Com o aumento do atendimento pré-

hospitalar por equipes de resgate, esse tipo de situação tem se tornado cada vez mais comum, o que diminui a validade do uso da ECGl como instrumento de pesquisa.

Padrão pupilar

A avaliação das pupilas pode trazer importantes informações sobre o quadro neurológico do pacientes com TCE. No entanto, devemos ter em mente algumas causas comuns de erro em nossas interpretações. O uso de drogas é um dos fatores mais frequentes de confusão. Anticolinérgicos, como atropina, causam midríase. Por outro lado, opioides produzem intensa miose, e barbitúricos podem gerar discreta midríase e diminuir sua fotorreatividade.

Existem sete padrões de pupilas a serem identificados no trauma: pupilas isocóricas, anisocóricas, midriáticas, mióticas, puntiformes, mediofixas e ovais. A presença ou ausência de reação ao estímulo luminoso também deve constar do exame.

As pupilas isocóricas com reflexo fotomotor presente são consideradas normais. Todas anisocorias em pacientes com múltiplos traumas devem ser consideradas, a priori, patológicas, mesmo sabendo que parte da população apresenta diferenças fisiológicas entre os lados direito e esquerdo no tamanho das pupilas. A midríase unilateral, sem resposta fotomotora, deve ser interpretada como lesão das fibras parassimpáticas do nervo oculomotor (III par craniano). No TCE, a lesão do nervo oculomotor costuma ser decorrente da sua compressão pelo uncus do lobo temporal (herniação cerebral), o que representa risco iminente de morte. Midríase unilateral pode, eventualmente, ser decorrente de trauma ocular direto. A lesão de estruturas simpáticas, como hemorragias hipotalâmicas, lesão do plexo simpático carotídeo ou lesão do gânglio estrelado, podem causar miose pela inabilidade da pupila de se dilatar (pupila de Claude-Bernard-Horner). Hemorragias pontinas causam pupilas puntiformes e a presença de pupilas médias e arreativas (mediofixas), na ausência de drogas depressoras do SNC, em geral refletem grave lesão do tronco cerebral com prognóstico reservado. Pupilas ovaladas ou irregulares podem refletir uma fase intermediária antes da midríase arreativa ou, eventualmente, ser apenas o resultado de cirurgias oculares prévias.

Avaliação de déficits motores

A força muscular deve ser testada nos 4 membros. Deve ser observada, não apenas a intensidade, mas a diferença entre os dois lados do corpo. O paciente consciente deve ser testado com instruções verbais, enquanto o inconsciente deve ser avaliado através de estímulos dolorosos.

A presença de déficit motor, principalmente quando acomete um hemicorpo, deve ser considerado como sinal de lesão expansiva intracraniana contralateral ao déficit. Posturas hipertônicas de decorticação e descerebração refletem, respectivamente, lesão do hemisfério cerebral e tronco cerebral. As lesões que causam déficits motores não são, necessariamente, irreversíveis. Mesmo padrões de resposta motora como a descerebração e a decorticação podem evoluir sem deixar sequela evidente. Grande parte dos pacientes recupera suas funções neurológicas após tratamento adequado.

Diagnóstico por imagem, por exames neurofisiológicos, por oximetria com temperatura e microdiálise cerebral

Após a avaliação inicial do paciente com TCE, o médico deve decidir pela necessidade da realização de exames de imagem. Os exames complementares mais utilizados são: radiografia de crânio (Rx), Tomografia computadorizada cranioencefálica (TC), Eletroencefalograma (EEG), Potencial evocado (PE), Ressonância magnética de encéfalo (RM), Angiotomografia cervicocraniana, SPECT (*single photon emission computadorized tomography*), Doppler transcraniano (DTC), Oximetria cerebral direta e Microdiálise cerebral.[35]

Raios X de crânio

Realizado nas incidências anteroposterior (AP), perfis (P), oblíquas, tangenciais e Towne mostram fraturas da abóboda e base do crânio, desnivelamento e afundamento ósseo. No TCE leve de baixo risco, o Rx mostrou fratura

do crânio em 0,4%, sem desenvolvimento de hematoma intacraniano; no TCE leve de médio risco, o Rx mostrou fratura em 4,2% sendo que 4% apresentaram lesões intracranianas; no TCE leve de alto risco, o Rx revelou fratura em 21,5% com hematoma intracraniano em 29% na TC. Seu uso como método para avaliar a necessidade de TC tem sido questionado, uma vez que o RX normal não exclui a presença de lesões intracranianas. Por outro lado o Rx é útil para auxiliar a TC na avaliação de ferimentos por arma de fogo ou arma branca.[21]

Tomografia cranioencefálica (TC)

Seu uso em todos pacientes com TCE moderado e grave é aceito em todo o mundo devido ao risco da presença de lesões cirúrgicas. As dúvidas surgem nas situações de TCEs leve que pelo mecanismo do trauma, e de grande energia cinética ou pelas características clínicas após o trauma[1] devem ser usados. Como vimos, mesmo pacientes com TCE leve podem apresentar lesões potencialmente graves e evoluir para óbito, caso não sejam tratados. Quanto mais precoce o diagnóstico, melhores as chances de sobrevivência sem sequelas do paciente. Por outro lado, existe a questão de custo, infraestrutura e acesso ao exame. Dessa maneira, existem protocolos em diversos países com o intuito de reduzir o custo e, ao mesmo tempo, manter um padrão de atendimento em que o mínimo de pacientes tenha uma evolução indesejada por falta de diagnóstico.[1] A TC é o exame complementar mais utilizado na avaliação dos pacientes com TCE devido à sua disponibilidade, rapidez, baixo custo relativo, alta precisão no diagnóstico de lesões traumáticas intracranianas, correlação com o nível de consciência e prognóstico do paciente. Em nosso meio, quando o atendimento é realizado em instituições que possuem tomografia de crânio disponível, recomendamos a realização da TC em todos os pacientes com TCE moderado e grave, assim como nos portadores de TCE leve de médio e alto risco para desenvolver lesão intracraniana.[1] Além disso, pacientes com distúrbio de coagulação ou com piora dos sintomas devem repetir a TC em um período de até 24 h.

Eletroencefalograma

O monitoramento através do EEG nas unidades de terapia intensiva fornece informações úteis quanto ao diagnóstico e prognóstico de pacientes em coma pós-TCE ou anóxico-isquêmicos. O EEG digitalizado permite o registro contínuo da atividade elétrica cerebral, demonstrando em tempo real disfunções neuronais em estágios ainda reversíveis, decorrentes de alterações do metabolismo cerebral, isquemia ou hipoxemia, correlacionando com a topografia cerebral. Evidencia ainda, o estado de mal não convulsivo que pode ocorrer em 34% dos pacientes com lesão cerebral aguda, e que, muitas vezes, não sendo diagnosticado, é responsável pelo prolongamento do estado crítico do doente. Pacientes que requerem ventilação mecânica são frequentemente sedados com midazolam, e o EEG é um método objetivo de monitoramento, possibilitando manter a sedação em níveis constantes, apesar das mudanças farmacocinéticas nestes pacientes. A frequência das ondas da atividade elétrica cerebral diminui quando o nível de sedação aumenta. Também, quando são administrados barbitúricos de forma prolongada, as características farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas variam principalmente em doentes críticos, sendo que, em alguns casos, há acúmulo do medicamento e em outros, paradoxalmente, pode haver perda do efeito por fenômeno de tolerância. O EEG através de medidas de frequência e amplitude registra desde o estado hipnótico do paciente até os padrões de surto-supressão e ausência global da atividade elétrica cerebral. O registro contínuo da atividade elétrica cerebral nos pacientes em coma pode mostrar padrão intermitente semelhante ao sono normal. Isto é um indicador do grau de comprometimento cerebral. A comparação entre a melhora gradual da variabilidade da atividade elétrica cerebral, geralmente precede a superficialização do coma e a melhora da avaliação do paciente crítico pela Escala de Coma de Glasgow.

Potencial evocado auditivo de tronco cerebral

Indica prognóstico desfavorável, quando não é obtida a onda V, gerada no mesencéfalo após estimulação auditiva, o que corresponde à lesão do tronco cerebral. As respostas evocadas auditivas normais não garantem bom prognóstico. O PEA-TC é um indicador mais fidedigno do prognóstico quando realizado de modo seriado.

Potencial evocado somatossensorial

É um bom indicador prognóstico tanto favorável como desfavorável em pacientes com lesão cerebral grave. O

valor prognóstico do PESS depende da causa do coma, sendo que tem alto valor preditivo nos pacientes em coma prolongado pós-TCE grave, indicando corretamente a evolução em 80% dos casos. A ausência bilateral dos potenciais corticais após estimulação somatossensorial indica prognóstico desfavorável. Também o paciente não terá bom prognóstico se houver resposta cortical uni ou bilateral com amplitude reduzida ou tempo de condução prolongado. Diferentemente do coma pós anóxico, nos pacientes em coma pós-traumático, o registro do PESS normal tem valor preditivo favorável com recuperação da consciência e da incapacidade física e mental. Lesões hipóxico-isquêmicas que resultam em padrão de perda bilateral das respostas corticais N20 no PESS, indicam prognóstico desfavorável, refletindo patogênese com destruição difusa do córtex e das vias tálamo-corticais. Do ponto de vista de prognóstico, o PESS é um indicador mais fidedigno que a reatividade do EEG, mostrando evolução tanto favorável como desfavorável em um número muito maior de pacientes.

Doppler transcraniano

Demonstra alterações da velocidade do fluxo sanguíneo dos grandes vasos arteriais intracranianos e das artérias carótidas internas extracranianas e a resistência cérebro-vascular através do índice de pulsatilidade, identificando padrões hemodinâmicos cerebrais compatíveis com vasospasmo, hiperemia, hipofluxo, hipertensão intracraniana e identifica estados de colapso circulatório (ausência de fluxo na morte encefálica, nos sistemas carotídeo e vértebro-basilar) Sua maior aplicação ocorre no manuseio de pacientes com traumatismo grave internados na UTI e no diagnóstico de morte encefálica. Entretanto, existem limitações do método para sua aplicação nas UTIs, tais como: ser operador dependente, presença de fístula de LCR, presença de craniectomia, ferimento por projétil de arma de fogo, outras situações que produzam hipotensão intracraniana, ausência de janela óssea na região temporal em 10 a 20% dos casos e pelo fato de ainda retardarem o diagnóstico de ausência de fluxo sanguíneo cerebral. Em UTI de Hospitais Públicos, seu uso ainda é dificultado pela falta de operadores.

Ressonância magnética (RM)

A RM pode revelar lesões não visíveis na TC, no entanto, o tempo necessário para a realização do exame, assim como o custo elevado, limita seu uso na sala de emergência. Quando a TC e a RM convencional não apresentam alterações, a RM funcional por espectroscopia de prótons pode ser solicitada para se ter o diagnóstico de lesão axônico difusa. Esse exame pode revelar alterações neuroquímicas e metabólicas típicas dessa lesão, como a diminuição da relação aspartato/creatina no esplênio do corpo caloso.[6] A RM funcional por espectroscopia de prótons, também é útil em situações onde contusões isquêmico-hemorrágicas podem ser confundidas com metástases ou tumores que sangraram. A RM por Difusão revela lesões isquêmicas e a RM funcional por Tratografia revela a imagem dos axônios na lesão axônico difusa.

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Pode ser solicitado para avaliação da microvasculatura e da perfusão celular encefálica. É um exame mais importante no estabelecimento do prognóstico que no diagnóstico de lesões traumáticas. Na morte encefálica, pode ser usado na confirmação diagnóstica.[34]

Medida da oxigenação tecidual cerebral

Em 1993, Meixensberger *et al.*[22] sugeriram que o monitoramento da pressão tecidual de oxigênio cerebral ($PtiO_2$) pode influenciar na terapia anti-isquêmica. A adequada oxigenação cerebral previne hipoxia e isquemia secundária, as quais podem ser causadas por: hipoxia e hipocapnia arterial, hipotensão sistêmica e hipertensão intracraniana. O relacionamento dos níveis de oxigênio em tecido cerebral e saturação de oxigênio no bulbo da jugular (SjO_2), pressão de perfusão cerebral (PPC) e metabólitos, demonstraram que: (1) o monitoramento multimodal tem se tornado o padrão de cuidados em UTI; (2) existe correlação entre níveis de oxigênio no tecido cerebral e evolução do paciente; (3) a hiperventilação pode resultar em hipoxia cerebral; (4) a oximetria cerebral ($PtiO_2$) pode ser monitorado por SjO_2, contudo, a $PtiO_2$ requer sensor tecidual ou adjacente à lesão cerebral lesando o tecido; (5) medidas da $PtiO_2$ oferecem dados mais confiáveis que cateteres jugulares; (6) os riscos da colocação do sensor são mínimas; e (7) o monitoramento da $PtiO_2$ é segura e confiável.

A oximetria cerebral detecta episódios de hipoxia cerebral mesmo na ausência de HIC ou diminuição da PPC; hipoxia sistêmica está em geral mais associada a hipoxia cerebral que os valores da PIC ou PPC. A elevação da pressão expiratória final positiva (PEEP) evita atelectasia pulmonar e melhora a perfusão de oxigênio alveolar e foi também associada a hipoxia cerebral por diminuir o retorno venoso cerebral. A $PtiO_2$ permite identificar paciente em risco para isquemia durante cirurgia de aneurisma cerebral com clipagem temporária vascular. Pacientes com $PtiO_2$ na substância branca frontal, apresentam durante episódios isquêmicos globais uma simultânea diminuição na SjO_2 e $PtiO_2$.[5] Zauner *et al.*1998,[36] em 60 pacientes com TCE grave observaram que: os pacientes com $PtiO_2$ média > 35 mmHg tinham boa recuperação; com 26 a 35 mmHg foram moderados ou gravemente sequelados; e com ≤ 25 mmHg morreram ou evoluíram para EVP.

O uso de neuromonitoramento multimodal tem permitido intervenções precoces para reduzir as lesões secundárias pelo tratamento da HIC e controle da hemodinâmica cerebral. A oxigenação cerebral previne a isquemia e hipoxia, assim o monitoramento $PtiO_2$ é recomendada como método adicional no tratamento do TCE grave. A maioria dos autores concluem que a $PtiO_2$ durante hiperventilação previne a hipoxia tecidual cerebral e que a SjO_2 não identifica isquemia regional e não é um meio confiável da $PtiO_2$. A $PtiO_2$ é normal entre 25 e 30 mmHg. Recomenda-se tratar o paciente quando for menor que 20 mmHg. Considera-se isquemia cerebral quando menor que 15 mmHg, hipoxia quando menor que 10 mmHg e situação de risco de morte se menor que 5 mmHg. Índices maiores que 35 mmHg são considerados hiperemia (Figura 438.14).

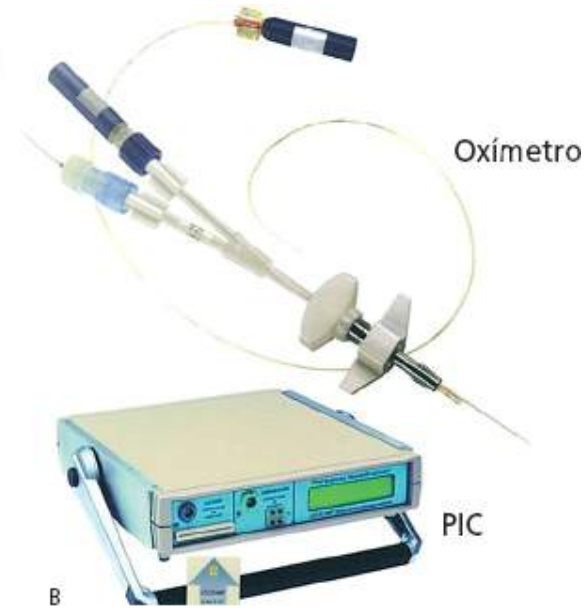

Figura 438.14 A. Aparelho com oxímetro multiparâmetro-Raumedic para monitoramento da oxigenação tecidual cerebral (PtiO 2), pressão intracraniana (PIC) tecidual e temperatura cerebral. Sua instalação faz-se através de um dispositivo que será enroscado ao crânio com um único lúmen para introdução do cateter no tecido cerebral no hemisfério dominante nas lesões difusas, ou perilesional nas lesões focais. **B.** Aparelho com oxímetro-LICOX para monitorar PtiO 2, que será introduzido por um dispositivo fixado ao crânio como o anterior, de duplo lúmen um para o cateter oxímetro e outro para cateter opcional para monitoramento da PIC e temperatura tecidual cerebral-Camino.

Pressão intracraniana tecidual com medida da temperatura cerebral

Pequenos aumentos da Temperatura Cerebral (2°C) podem determinar um significante efeito agravante em lesões isquêmicas experimentais e na prática médica, observadas histopatologicamente.[14] Pekka Mellergard (1990), em Lund na Suécia, desenvolveu um sistema de monitoramento contínuo da pressão intracraniana (PIC) acoplado a um termosensor na extremidade distal do cateter ventricular para aferir, concomitantemente a PIC e a Temperatura Intracraniana em humanos, método seguro, simples e fiel. Usamos sensores para captação de temperatura disponível no mercado nacional, os quais podemos medir concomitantemente a pressão de perfusão cerebral, pressão intracraniana e temperatura cerebral, através de uma fibra óptica com um microssensor na sua extremidade distal cujo diafragma móvel retorna os impulsos de luz emitidos pelo monitor com intensidades diferentes. Estes são transformados em impulsos elétricos no visor do aparelho, registrando-se em números e ondas de PIC. A importância deste método reside no fato de que o aumento da temperatura intracraniana em 2°C além do normal (36,4°C) trará danos para a célula nervosa piorando a isquemia tecidual. Através da temperatura intracraniana e

corporal são acompanhados com segurança eventuais picos de hiperetermia. Inicialmente, lançamos mão de hipotérmicos comuns até o uso de bromoergocriptina 2,5 mg de 6/6 h. Nos casos de hipertermia refratária, o autor preconiza da hipotermia leve induzida (34 a 35°C) para proteção cerebral.[23] Este autor, diante dos seus resultados clínicos, observou a inversão da temperatura cerebral e corporal, servindo para corroborar com o diagnóstico de morte encefálica após 2 h. Acredita-se que, no futuro, este método tornar-se-á um método seguro para o diagnóstico de morte encefálica.

Microdiálise cerebral

Hillered, em 1989,[15] introduziu a microdiálise, como monitoramento metabólica e neuroquímica no homem, técnica que retira substâncias, tais como: glicose, piruvato, lactato, hipoxantina e aminoácidos excitatórios do espaço extracelular do cérebro. A sonda de microdiálise é inserida durante neurocirurgia ou em conjunto com ventriculostomia para monitoramento da PIC; a sonda é perfundida com lactato de Ringer ou LCR artificial, 2 mℓ/min por 2 a 8 dias. A hipertensão intracraniana é associada a elevação de piruvato, lactato, purinas, glutamato e aspartato. O nível de glutamato normal é < 2 mmol/ℓ. A microdiálise é um importante método nas lesões isquêmicas e traumáticas. A proporção lactato/piruvato deve ser o mais confiável indicador de hipoxia e isquemia que lactato e hipoxantina. Glutamato e aspartato são indicadores úteis de isquemia grave. No TCE, a liberação do glutamato exerce um importante papel no desenvolvimento da lesão secundária cerebral. Bullock *et al.*, em 1994,[5] mensuraram a liberação de aminoácido excitatório e íons após o TCE encontrando que: na maioria dos pacientes sem isquemia secundária a liberação de aminoácidos excitatórios (AAE) parece um fenômeno transitório por 6 a 8 h depois do TCE; na contusão focal com baixa densidade na TC, é liberado AAE no espaço extracelular, aumentando seus níveis de 6 a 50 vezes e persistindo durante o monitoramento; naqueles com eventos isquêmicos, a liberação de AAE aumenta 20 a 50 vezes acima do normal (± 2 mM) e persiste durante dias. As mudanças iônicas, aumentam no espaço extracelular, as quais somente ocorrem em pacientes com os mais altos níveis de AAE e implicam íntima ligação entre fluxo iônico e AAE.

A microdiálise é um dos mais promissores métodos para análise dessas alterações neuroquímicas na UTI. A sonda da microdiálise é colocada ao mesmo tempo da PIC ou durante craniotomia descompressiva para hematoma ou contusão. A elevação do lactato correlaciona-se com eventos fisiopatológicos e má evolução clínica. Este marco neuroquímico de metabolismo tecidual anaeróbico corrobora para o papel da lesão isquêmica no TCE, como tem sido sugerido por estudos patológicos, com FSC, SjO_2, PETscan. A magnitude da elevação do lactato dialítico se correlaciona com a evolução, sugerindo que a gravidade relativa da lesão isquêmica afeta a viabilidade do tecido e a recuperação funcional. Estes achados demonstram que o monitoramento neuroquímico utilizando a microdiálise é confiável em pacientes neurológicos. Podem potencialmente provar o entendimento dos eventos bioquímicos no TCE. Correlação foi obtida entre a piora neurológica e elevações de ácido láctico e aminoácidos. o monitoramento neuroquímico usando a microdiálise é viável no paciente neurocirúrgico e pode fornecer entendimento os eventos bioquímicos depois do TCE.

Através da microdiálise torna-se possível determinar o monitoramento bioquímico tecidual cerebral e outro órgão à beira do leito continuamente: a glicose, o lactato e o piruvato que são marcadores para isquemia, hipoxia e hipoglicemia em tecido periférico e central. O glicerol é um marcador para lipólise ou dano da membrana celular. O glutamato é um marcador da citotoxicidade cerebral, enquanto a ureia é um marcador para o clearance da ureia durante a hemodiálise.

A microdiálise promove o monitoramento da bioquímica tecidual cerebral à beira do leito na UTI: no TCE e AVCH que causam profundas mudanças no tecido cerebral, alterando o metabolismo da glicose, lactato, piruvato, glutamato e glicerol no fluido intersticial. Na isquemia pelo retalho microcirúrgico, devido às alterações precoces na glicose, lactato, piruvato, glicerol, indica-se intervenção cirúrgica imediata; em estado de sepse, SARA, insuficiência de múltiplos órgãos, mostram alterações metabólicas teciduais que podem ser avaliadas na beira do leito pela microdiálise.

O analisador de microdiálise CMA 600 (Figura 438.15) tem um tamanho compacto; com capacidade de analizar amostras extremamente pequenas de substâncias (0,5 ou menos "microlitros") até quatro diferentes substâncias podem ser analizadas na mesma amostra e os dados mostrados na forma de gráficos na tela; dados de até 3 pacientes podem ser analizados simultaneamente. O fluido de perfusão é bombeado pela bomba de microdiálise do cateter para a microvia de onde a amostra é transferida para o analisador de microdiálise, que mostra o resultado na

tela. O seu cateter mimetiza o capilar sanguíneo, onde ocorre uma troca de substâncias através do fluido extracelular. A recuperação absoluta (mol/unidade de tempo) de uma substância do tecido depende: dos orifícios e tamanho da membrana de diálise; do fluxo de perfusão do fluido; do coeficiente de difusão do composto em relação ao fluido extracelular. As substâncias químicas do fluido extracelular se difundem através da membrana de diálise e são transportadas do cateter por um fluxo de perfusão de fluido para a microvia que será transferido para o analizador da microdiáise, cujo resultado é mostrado na tela do vídeo[34]. Temos conhecimento de que a oximetria cerebral direta e a microdiálise à beira do leito na UTI são usados de rotina nos grandes centros neurocirúrgicos da Europa. Acreditamos que dentro em breve esses métodos deverão fazer parte, como uso diário, em todo Brasil.

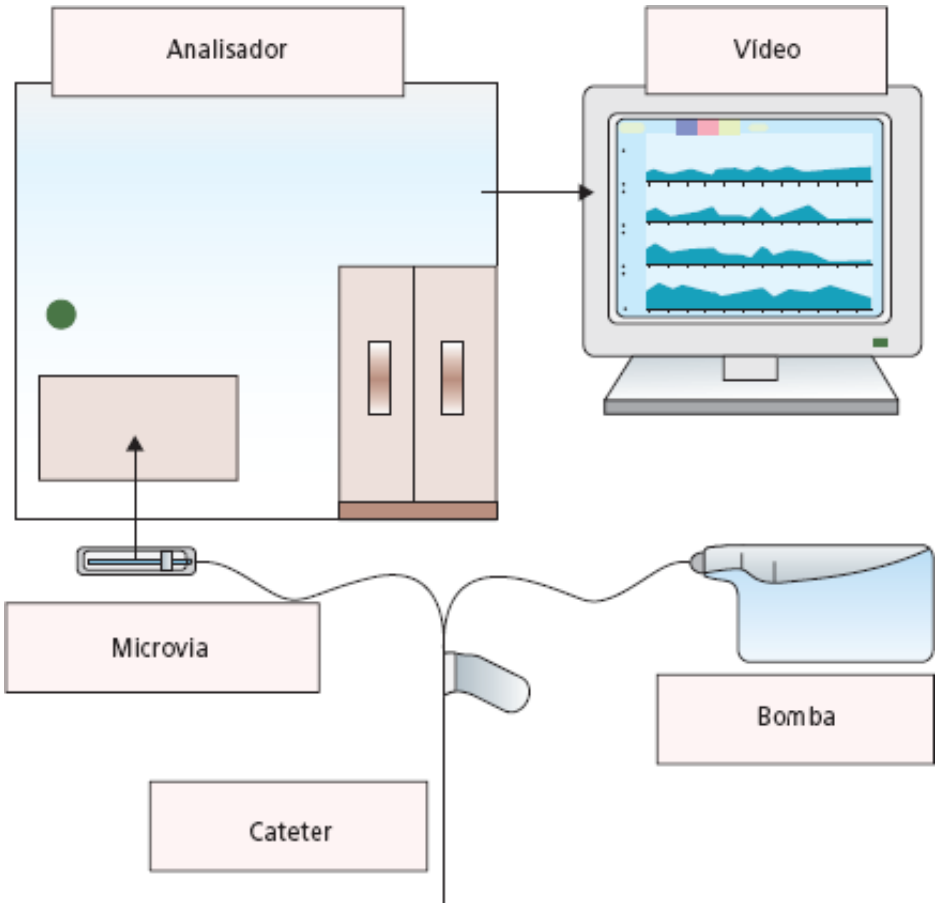

Figura 438.15 Representação esquemática de um aparelho para microdiálise.

Classificação do TCE pelo nível de consciência

Após o exame neurológico inicial e a realização de exames complementares, quando necessários, devemos separar os pacientes em grupos com traumatismos leves, moderados e graves. Estabelecer a gravidade é essencial para se definir as condutas a serem tomadas.

Os traumatismos cranioencefálicos devem ser classificados inicialmente pela gravidade do quadro clínico. Rimel *et al.*,1981[32] criaram três grupos de acordo com a Escala de Coma de Glasgow admissional (ECGla). Pacientes que chegavam ao hospital com pontuação na ECGla entre 13 e 15 eram considerados com TCE leve. Os com pontuação entre 9 e 13 com TCE moderado e os entre 3 e 8 com TCE grave.

Classificação do TCE leve

TCE leve de baixo risco

Pacientes com mecanismo de traumatismo de pequena intensidade, totalmente assintomáticos, exame físico geral normal, sem alteração neurológica ou psicológica. A presença de sinais e sintomas mínimos, como cefaleia e vertigem temporárias, hematoma subgaleal ou lacerações pequenas, se apresentar Rx de crânio ou TC normais, alta hospitalar para o ambulatório com folha de orientação aos familiares;

TCE leve com moderado risco

Encontram-se os pacientes com história de acidente com vítimas fatais ou sem relato confiável do ocorrido. Além disso, são critérios de inclusão a presença de desorientação temporoespacial, amnésias retrógrada ou pós-traumática ou alteração do nível de consciência pelo trauma. Se o paciente apresentar cefaleia progressiva, vômitos, convulsão, síncope pós-traumática intoxicação por álcool ou droga ilícita, idade menor que 2 anos, equimose orbitopalpebral, retroauricular ou lesão significativa de couro cabeludo, traumas múltiplos, lesões faciais graves, fratura de crânio sem lesões cerebrais associadas, ou suspeita de maus tratos à criança com TC normal, recomenda-se observação por 12 h e alta se melhora do quadro clínico.

TCE leve de alto risco

Caracteriza-se pela diminuição do nível de consciência não relacionada com a ingestão de álcool, droga, distúrbios metabólicos ou convulsões. Pacientes com sinais neurológicos focais, lesões penetrantes no crânio, afundamentos cranianos palpáveis, assim como crianças espancadas e a presença de fístula liquórica, distúrbios hematológicos, síndrome de irritação meníngea, lesões vasculares traumáticas cervicocranianas e síndrome de Claude-Bernard-Horner. Pacientes com doenças neurológicas prévias como hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal e tumor cerebral também devem ser incluídos nesse grupo (Andrade *et al.*, 2002).[3]

Recentemente, Andrade *et al.*, 2005[1] demonstraram que os pacientes com pontuação na ECGla de 13 a 15 que possuem anormalidades relacionadas com o trauma na tomografia de encéfalo se comportam, do ponto de vista de evolução clínica, da mesma maneira que os pacientes com TCE moderado. Dessa maneira, esses autores sugerem que todos pacientes com lesões vistas pela tomografia de crânio, nessas pontuações na ECGla, devem ser considerados e tratados como portadores de TCE moderado.

Tratamento das condições clínicas associadas ao TCE

Alterações respiratórias

Pneumonia

É uma complicação grave e frequente nos pacientes com TCE. O risco de desenvolvê-la inicia-se no momento do trauma. A perda de consciência determina a redução dos reflexos de tosse e deglutição, aumentando a probabilidade para aspiração por perda dos mecanismos protetores de vias respiratórias. No palco do acidente, a intubação ocorre com o estômago cheio. Na UTI, o paciente é sedado e paralisado com agentes hipnótico e analgésico (midazolam, fentanila), curarizante (brometo de pancurônio), inibindo os mecanismos ciliares das vias respiratórias. Na vigência de hipertensão intracraniana, o paciente é mantido em decúbito elevado (30º). A neutralização do pH gástrico com bloqueadores H2 e de bomba de hidrogênio ou nutrição enteral predispõem a colonização sucessiva do estômago, esôfago, orofaringe e traqueia por microrganismos gram-negativos. O risco, portanto, de pneumonia nesse tipo de doente varia em torno de 20 a 59% e aumenta significativamente a permanência hospitalar e mortalidade.[8]

São descritas pneumonias de início precoce e tardio em pacientes de UTI. Define-se arbitrariamente como precoce a pneumonia com início até 120 h após o início da ventilação mecânica, frequentemente associada à aspiração durante a intubação. Os agentes causadores variam de acordo com as instituições, porém nota-se predomínio de microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae*). Nas pneumonias de início tardio, os principais fatores predisponentes são o tempo de ventilação mecânica, presença de atelectasias ou doença pulmonar prévia, terapias de neutralização do pH gástrico, presença de outra condição infecciosa associada (sepse, por exemplo). Predominam nessas situações germes Gram-negativos, variáveis de acordo com a instituição. O diagnóstico é difícil dada a sobreposição dos achados clínicos e laboratoriais com outras condições, atelectasias, SARA, contusão pulmonar, derrames pleurais, porém a suspeição deve sempre ser mantida na presença de febre, leucocitose, novo infiltrado ou progressão de infiltrado no raios X de tórax, presença de secreção traqueal purulenta. Justifica-se a antibioticoterapia empírica precoce, após rastreamento de outros focos infecciosos e, se possível, após coleta de material de via respiratória de maneira seletiva, lavado broncoalveolar; eventualmente pode-se mudar a antibioticoterapia de acordo com os achados microbiológicos. Nos pacientes em que a mobilização não for contraindicada pela pressão intracraniana, a

fisioterapia respiratória com mobilização de secreções, drenagem postural e uso de PEEP deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Edema pulmonar neurogênico (EPN)

É outra condição associada ao TCE grave. Outras condições neurológicas como a hemorragia subaracnóidea, meningite e tumores intracranianos também a manifestam. Sua apresentação pode ser precoce (minutos a horas após o insulto), quando pode ser precedida de hipertensão arterial pulmonar e/ou sistêmica, ou tardia, dias após o TCE, com pressões normais. Seu diagnóstico é condicionado a existência de hipertensão intracraniana e ausência de fatores cardiovasculares ou pulmonares que expliquem o edema. Manifesta-se com dispneia, dor torácica, pequena hemoptise, às vezes febre e tosse; a radiografia de tórax revela infiltrado intersticial bilateral; os exames laboratoriais revelam leucocitose leve. Os diagnósticos diferenciais se fazem com pneumonite aspirativa, atelectasias, contusões pulmonares e os demais edemas pulmonares de origem cardiogênica. A fisiopatologia reside em uma descarga adrenérgica e vagal de origem central, com alteração da pressão hidrostática capilar pulmonar e da permeabilidade alveolar, gerando edema. O tratamento consiste em suporte ventilatório, uso de diuréticos osmóticos e redução da pressão intracraniana, com sedação e analgesia. A duração do EPN é geralmente limitada e se resolve com o controle da pressão intracraniana, embora o fluido pulmonar possa permanecer por algum tempo.[8]

O uso de PEEP (positive expiratory end pressure) em pacientes com TCE, quando necessária para obter FIO_2 superior a 0,5 em situações de redução da capacidade residual funcional pulmonar e na presença do efeito '*shunt*', pode ser feito com segurança em valores até 10 cmH_2O em pacientes com monitor de pressão intracraniana os valores da HIC são individualizados de acordo com o valor da PIC e com a complacência cerebral avaliável pela análise qualitativa das ondas patológicas da pressão intracraniana.

A hiperventilação leve obtendo valores de $PaCO_2$ entre 30 e 35 mmHg também pode ser usada com segurança no traumatismo cranioencefálico, em situações de necessidade de rápida redução da PIC. Seus efeitos máximos ocorrem 30 min após e persistem por 6 h em média. Valores inferiores da $Pa_{CO}2$ incorrem no risco de redução de 40% ou mais do volume sanguíneo intracraniano, deletério em situações de perda de autorregulação cerebral pelo TCE (Chesnut, 1993).[7]

Embolia gordurosa

A síndrome da embolia gordurosa (SEG), ocorre em até 28% dos pacientes vítima de trauma com fraturas, e estes representam cerca de 32% dos pacientes com TCE grave. É mais frequentemente observada em pacientes com fraturas de fêmur, entretanto pode ocorrer em situações de fratura de clavícula, tíbia e até fratura isolada de crânio. Em geral é leve ou subclínica, e somente 10 a 20% dos casos têm manifestações exuberantes que consistem em insuficiência respiratória aguda, 75% das situações é a única manifestação, disfunção neurológica global 84% e petéquias na pele e mucosas em 40% dos casos. O quadro pode se instalar dentro de 12 a 72 h após o trauma. Os testes diagnósticos têm baixas sensibilidade e especificidade; descrevem-se achados de gordura urinária e sérica, alterações de atividade de lipase sérica, lavado broncoalveolar com mais de 5% de células coradas para gordura neutra, achados gasométricos de hipoxemia, hipocarbia, alcalose respiratória, infiltrados pulmonares de padrão intersticial bilateral no raios X de tórax. O tratamento consiste no suporte ventilatório, correção das fraturas e corticoide, com mortalidade de até 10 a 15% e recuperação espontânea dos sintomas em 3 a 4 dias[8].

Alterações cardiocirculatórias

Inúmeras alterações de frequência, ritmo e condução cardíaca foram descritas associadas ao TCE grave. Ondas P de alta amplitude, complexo QRS de alta voltagem, ondas Q, intervalo QT prolongado ou reduzido, segmentos ST supra ou infradesnivelados, inversão ou achatamento da onda T, onda T espiculada e onda U são exemplos de alterações de condução. Bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, bloqueios átrio-ventriculares, fibrilação ou *flutter* ventriculares, ritmos ectópicos são as alterações de ritmo mais frequentes.

As anormalidades cardíacas resultantes do TCE frequentemente estão obscurecidas pelas alterações sistêmicas no paciente com múltiplos traumas, dificultando o seu diagnóstico. Existem evidências crescente de associação da fatalidade de pacientes com TCE e alterações cardiovasculares. Pacientes estudados com lesão axônico difusa apresentaram níveis séricos e urinários elevados de catecolaminas e frações CKMB, com demonstração de

alterações eletrocardiográficas progressivas de infarto do miocárdio e posterior confirmação de alguns deles durante a necropsia.

Pacientes com mais de 50 anos de idade podem morrer de infarto do miocárdio após TCE grave sem elevação da PIC. Em estudo de necropsia de 50 pacientes que faleceram de TCE grave, 50% apresentavam hemorragia subendocárdica, que é achado comum em animais de experimentação submetidos à infusão de epinefrina ou norepinefrina. Elevações de pressão arterial superiores a 160 mmHg foram observadas em 25% dos pacientes com TCE grave e taquipneia em um terço dos mesmos.[8]

O sistema nervoso autônomo simpático, especificamente o hipotálamo e a substância reticular mesencefálica desempenham um papel importante nessas situações, produzindo um estado hiperdinâmico com elevação da pressão arterial, aumento do consumo de oxigênio, aumento do trabalho cardíaco e do débito cardíaco, taquicardia às custas de descarga adrenérgica. Mecanismos parassimpáticos, mediados pelo nervo vago e bloqueados pelo uso de atropina em animais de experimentação, também estão envolvidos em menor escala.

É muito importante reconhecer uma resposta hiperdinâmica adaptativa, que satisfaz, na fase aguda do trauma, as necessidades metabólicas do paciente, situações de dor, hipovolemia, traumatismo raquimedular, e diferenciá-la da resposta exagerada, mal adaptativa, com riscos aumentados de morbimortalidade e que precisa ser prontamente tratada. Pacientes idosos com quadro de cardiopatia prévia, apresentando taquicardia sustentada sem sinais de hipovolemia, com alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, devem ser considerados para bloqueio adrenérgico cardiosseletivo na fase aguda do trauma.

Entende-se, pois, que o paciente com TCE grave, especialmente acima dos 50 anos de idade, necessita de monitoramento cardiovascular invasiva em UTI, com aferições detalhadas de sua condição de volemia, das repercussões da reposição volêmica, da evolução eletrocardiográfica e bioquímica em caso de arritmias diagnosticadas por ocasião do traumatismo.

Trombose venosa profunda

A trombose venosa profunda (TVP) é complicação vascular frequente em pacientes neurocirúrgicos estimada em 29 a 43%, manifestando-se com sintomas em 17% e apresentando alterações de exame físico em 10% dos casos. Está associada à imobilização, cirurgia, déficit motor, traumatismo de extremidades, sepse por Gram-negativo, todos estes fatores presentes no paciente neurológico em UTI. O diagnóstico clínico é impraticável no paciente em coma e depende do alto índice de suspeição do médico e de exames subsidiários. Por sua praticidade, custo e não invasividade a ultrassonografia com Doppler de veias é uma excelente opção de estudo complementar. Nos casos em que ainda houver dúvidas, a venografia é o exame padrão-ouro para o diagnóstico. As implicações do diagnóstico de TVP residem no potencial de tromboembolismo pulmonar (TEP), causa de óbito em até 3% dos pacientes neurocirúrgicos em operados e não operados e 1% dos pacientes com traumatismo raquimedular. Não se conhecem estatísticas dos TEP subclínicos para se estabelecer a real incidência dessa doença.[8]

O êmbolo causa uma obstrução na artéria pulmonar, resultando no desacoplamento imediato da ventilação-perfusão (V/Q), aumento do espaço morto, e constrição reflexa das vias respiratórias. A elevação da resistência vascular pulmonar gera sobrecarga no ventrículo direito e pode ocasionar dilatação ventricular direita, insuficiência tricúspide e insuficiência cardíaca. Os diagnósticos diferenciais incluem, portanto, DPOC, asma, pneumonia ou infarto agudo do miocárdio. O quadro clínico é inespecífico, com taquicardia, taquipneia, dispneia, com ou sem dor torácica ou febre. Dor pleurítica ou hemoptise estão presentes em infartos pulmonares extensos. Pode haver hipotensão com embolizações maciças, e, muitas vezes, as alterações hemodinâmicas são os únicos sinais percebidos em pacientes em coma. O diagnóstico poderá ser confirmado por alterações eletrocardiográficas na maioria das vezes o ECG é normal, alterações de raios X de tórax podem ocorrer em infartos pulmonares extensos, e a cintigrafia pulmonar com estudo da ventilação e da perfusão, e a angiografia pulmonar teste padrão-ouro. Atualmente, conta-se com a tomografia helicoidal de cortes finos com contraste para estudo do tórax, com sensibilidade próxima do estudo angiográfico.

O tratamento da TVP e do TEP consiste na profilaxia com mobilização do paciente, quando possível, uso de meias elásticas e de heparina ou heparinoides em baixas doses. Uma vez instituídos, deve-se considerar a possibilidade de intervenção neurocirúrgica nesses pacientes antes de iniciar a anticoagulação plena com heparina e posterior transição para cumarínicos por 6 a 12 meses. Nos pacientes em que a anticoagulação for contraindicada, pós-operatório recente com cirurgia complicada, risco de progressão de hematomas intracranianos, deve-se

considerar o implante de filtros de veia cava inferior.[8]

Alterações hidreletrolíticas

A água corpórea divide-se em espaços intracelular e extracelular. Neste último espaço, encontra-se compartimentalizada em espaços intravascular e intersticial. Entre todos eles ocorre um equilíbrio dinâmico, regulado por forças físico-químicas e processos biológicos, transportes ativo e passivo através de membranas ou barreiras, como a membrana celular e a membrana basal do capilar sanguíneo. Em média, 45 a 55% do peso corporal é constituído por água, variando-se conforme a idade, recém-nascido 75%, idosos 40%, às custas do espaço extracelular e da atividade metabólica.

A concentração e distribuição dos eletrólitos nos espaços mencionados variam e são condicionados pelas propriedades das membranas celulares e das bombas iônicas de membranas.A distribuição da água depende da concentração de partículas osmoticamente ativas nestes compartimentos, de tal forma que os gradientes de pressão osmótica regulam a direção do fluxo de água pela membrana celular, portanto entre os espaços intracelular e intersticial e os de pressão coloidosmótica, determinada pelas concentrações de proteínas plasmáticas, resultam na distribuição da água pela membrana basal capilar, portanto entre os espaços intravascular e extravascular.

Em situações de estresse metabólico, como o TCE, há um aumento da atividade simpática com vasoconstrição renal, redução do fluxo urinário e retenção de sais (Robertson *et al.*, 1982). A liberação de ACTH, glicocorticoides e aldosterona aumentam a retenção de água em detrimento da retenção de sódio, o que justifica a hiponatremia dilucional em tais situações.

Hiponatremia

É o distúrbio hidreletrolítico mais comum após o TCE, e a síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) é responsável por 4,6% dos casos. O estresse, a hipertensão intracraniana, o uso prolongado de ventilação com PEEP, uso de carbamazepina e barbitúricos levam à produção aumentada de hormônio antidiurético (HAD), com consequente retenção de água livre no túbulo renal distal. Os sintomas da hiponatremia aguda ou intoxicação hídrica dependem da etiologia, magnitude rapidez da sua instalação, e incluem anorexia, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, crises convulsivas, hiporreflexia profunda e alterações do nível de consciência. As manifestações neurológicas da intoxicação aguda por água podem ser observadas quando a concentração plasmática de sódio cai abaixo de 130 mEq/ℓ. A hiponatremia aguda sintomática com sódio plasmático menor que 120 mEq/ℓ pode ser letal e determinar lesão cerebral permanente.

O diagnóstico da SIHAD é feito identificando-se a hiponatremia, a hipo-osmolaridade plasmática, a hiperosmolaridade urinária relativa à plasmática, a manutenção da diurese e a ausência de hipovolemia. A hiponatremia aguda sintomática leve a moderada pode ser tratada com restrição de fluidos; apenas os casos graves requerem a reposição do sódio por salina hipertônica. Deve-se evitar a correção rápida cuja consequência é a síndrome de desmielinização osmótica, com mielinólise central pontina. Esta é mais frequente nas situações de hiponatremia crônica, com instalação superior a 48 h, com correções superiores a 12 mmol/ℓ de sódio sérico em menos de 24 h. Para tais situações, uma opção é o uso da demeclociclina oral, 300 mg VO a cada 6 h, que inibe a ação do HAD no rim. Os mineralocorticoides também podem ser empregados, sendo a fluorocortisona (0,1 a 0,2 mg/dia) o agente mais comum.

Deve-se diferenciar as situações anteriormente descritas da síndrome cerebral perdedora de sal, em que os critérios para SIHAD são preenchidos porém existe uma hipovolemia associada. Na síndrome perdedora de sal, há uma redução da quantidade total de sal do organismo que se acompanha de contração volumétrica e, portanto, pode ser exacerbada pela restrição de fluidos. Preconiza-se, como tratamento, a expansão com salina normal ou ocasionalmente com salina a 3% em casos mais graves. O fator atrial natriurético, encontrado no coração e no cérebro, é um dos agentes implicados em sua fisiopatologia, agindo no rim aumentando a taxa de filtração glomerular.[8]

Hipernatremia

É relativamente incomum em pacientes hígidos devido ao mecanismo protetor de sede. Nos pacientes com distúrbios do mecanismo da sede ou sem acesso à água, a hipernatremia é frequentemente iatrogênica e pode ser

prontamente corrigida alterando a ingestão de sais e água. Tratamento da hipertensão intracraniana com furosemida e manitol, perdas insensíveis de água por ventilação mecânica prolongada, traqueostomia, febre, alimentação enteral hiperosmolar, hipercalórica ou com alta concentração de sódio também elevam iatrogenicamente a concentração plasmática de sódio.[8]

Diabetes insípido (DI)

Resulta, em oposição à SIHAD, de uma secreção insuficiente de HAD, perda de pelo menos 85% da capacidade de secreção de ADH, resultando em perda de água livre pelos túbulos renais distais e incapacidade de concentrar urina. Em pacientes conscientes, manifesta-se com poliúria, polidipsia e sede. A depressão do sensório é comum em casos mais graves. A mortalidade entre os adultos com mais de 48 h de hipernatremia, sódio plasmático maior que 160 mEq/ℓ) é de cerca de 60%. O diagnóstico é feito pela elevação da concentração plasmática de sódio, elevação da osmolalidade sérica, poliúria com redução da densidade urinária e da natriurese, sem glicosúria ou proteinúria.[8] O diabetes insípido de origem central pode apresentar três tipos de evolução. A mais frequente, observada em pelo menos 50% dos casos, consiste em um início abrupto, dentro de 24 h após o TCE, com a poliúria e a hipernatremia como primeiras manifestações, e de caráter autolimitado, resolução dentro de 3 a 5 dias. O segundo tipo é o diabetes insípido permanente, que ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes. O terceiro tipo, menos frequente, porém potencialmente mais grave, é o de resposta trifásica: uma fase diurética, de horas a 5 dias, uma fase antidiurética de horas a dias, e um período final de poliúria que pode ser permanente ou autolimitado[8]. O tratamento consiste na reposição adequada do HAD, com acetato de desmopressina (DDAVP), com doses de 5 a 20 mg, 2 vezes/dia, por via intranasal ou por mucosa oral. Alternativamente pode-se utilizar a vasopressiva aquosa, administrada por via subcutânea na dose de 0,05 a 0,1 UI/kg, se necessário repetindo a dose a cada 4 ou 8 h. A dose adequada deve ser individualizada com a evolução do paciente, sempre se levando em conta o valor da concentração plasmática de sódio e da osmolalidade sérica previamente à administração da droga.

Distúrbios de coagulação

O tecido cerebral é rico em tromboplastina, e a lesão tecidual associada à lesão endotelial pode desencadear coagulação intravascular disseminada (CIVD), exacerbada pela liberação periférica de catecolaminas. Há uma coagulação intravascular com geração maciça de trombos na microvasculatura, consumo de fatores de coagulação, fibrinogênio, fatores II, V, VII e XIII, trombocitopenia e, secundariamente, ativação generalizada do sistema fibrinolítico, aumentando os níveis circulantes de produtos de quebra da fibrina. O resultado final é a combinação de trombose microvascular e hemorragia, com manifestações isquêmicas, insuficiência renal e pulmonar, isquemia cerebral e hemorrágicas, petéquias no cérebro e na medula espinal, hematomas intracranianos tardios ou recorrentes[8].

A real incidência da CIVD em pacientes com TCE não é conhecida, dadas as dificuldades diagnósticas. Em muitas ocasiões, as manifestações clínicas são variáveis, alterações focais ou sistêmicas, hemorrágicas ou isquêmicas e nem sempre acompanhadas de alterações em testes laboratoriais convencionais. Os valores anormais de TP, TTPA, contagem de plaquetas e nível de fibrinogênio plasmático são apenas evidências de distúrbio de coagulação, e são, portanto, inespecíficos. Os valores anormais de TT e de produtos de quebra da fibrina são altamente sugestivos de CIVD, e o diagnóstico confirmatório se dá com resultados anormais do teste de protamina plasmática, níveis plasmáticos de fibrinopeptídio A e do produto de degradação do dímero D[8]. Interpreta-se a presença de CIVD como indício de gravidade do TCE, e não se conhece o seu real impacto sobre o prognóstico. Em geral, acredita-se que o quadro seja autolimitado, e o objetivo do tratamento consiste na redução das complicações hemorrágicas do TCE. A terapia tem caráter de reposição de fatores de coagulação depletados, plasma fresco congelado para reposição de fibrinogênio e fator VIII, crioprecipitado para reposição de fator V e transfusão de plaquetas. O uso de heparina é controverso, reservado para os casos de evolução prolongada do quadro como medida de exceção.

Medidas neurocirúrgicas no TCE[2,13]

As condutas no tratamento de pacientes com TCE devem ser ajustadas de acordo com a gravidade do quadro. Nesse capítulo, as medidas terapêuticas serão divididas em TCE leve e moderado/grave. Embora os pacientes com

TCE moderado possam evoluir com melhora e serem tratados como portadores de TCE leve, na maioria das vezes são tratados como pacientes com TCE grave. Dessa maneira, os TCE moderado e grave serão discutidos em conjunto.

Condutas no TCE leve

Os pacientes com TCE leve podem ser observados clinicamente ou submetidos a tratamentos específicos de acordo com a lesão neurológica subjacente ao seu quadro. Quando não possuem anormalidades nos exames de imagem os pacientes podem ser observados e, caso apresentem melhora dos sintomas, recebem alta após 12 h de observação com a folha de orientação ao paciente e acompanhante para observação domiciliar. As principais indicações cirúrgicas nos pacientes com TCE leve são as fraturas cranianas com afundamentos, os hematomas epidurais e as contusões cerebrais[1]. As fraturas cranianas lineares não necessitam de tratamento específico. Por outro lado, podem estar associadas a lesão da dura-máter com fístulas liquóricas. Os locais mais comuns de fístulas no TCE são a base anterior, com vasamento para a cavidade nasal, ou na região da mastoide, com exteriorização pelo ouvido. O tratamento por medidas clínicas com repouso e, eventualmente, drenagem lombar externa é suficiente para corrigir a fístula na maioria dos pacientes. Raramente a cirurgia corretiva é utilizada. A necessidade do uso de antibiótico profilático permanece uma questão em aberto na literatura. Quando a fratura está associada ao afundamento craniano, a conduta cirúrgica irá variar de acordo com a profundidade do afundamento e presença de lesões intracranianas associadas. Em geral, quando existe fratura craniana com afundamento exposto, presume-se lesão da dura-máter e o tratamento é habitualmente cirúrgico, com limpeza local e fechamento dos envoltórios cerebrais.

Existem poucas dúvidas a respeito da indicação cirúrgica nas lesões com efeito expansivo em vigência de piora neurológica progressiva, entretanto os critérios de indicação para pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos com lesões pequenas, frequentemente observadas nos pacientes com TCE leve, são controversos. É consenso, no entanto, que os critérios de indicação cirúrgica devem incluir localização e tamanho da lesão, aumento de volume da lesão, desvio das estruturas da linha mediana, presença de lesões associadas, quadro clínico e neurológico e o tempo entre o TCE e o primeiro atendimento (Pang *et al*., 1983).[27] Pacientes não suscetíveis a cirurgias imediata, como idosos, portadores de graves doenças sistêmicas ou lesões tardias deverão ser acompanhados rigorosamente.

As condutas não cirúrgicas, também dependem da existência de infraestrutura que permita observação constante, acesso rápido a TC, centro cirúrgico e equipe neurocirúrgica. A piora neurológica de modo geral sugere que a lesão deva ser tratada cirurgicamente.

São considerados HED pequenos, as lesões com espessura inferior a 0,5 cm. Acima desta espessura, sugerimos drenagem cirúrgica da lesão. Por se originarem geralmente de sangramento arterial que podem aumentar de volume rapidamente, a indicação cirúrgica deve ser a predominante. Os HED localizados na fossa média ou na fossa posterior devem ser drenados, mesmo quando assintomáticos, pelo risco de descompensação súbita. Em outras localizações, quando o desvio das estruturas medianas for inferior a 5 mm, o volume inferior a 30 cm^3 e espessura inferior a 1 cm, a conduta pode ser não cirúrgica, porém, deve-se considerar que a fase de reexpansão do hematoma pode variar de 6 a 15 dias. Os HED associados a outras lesões focais ou difusas que aumentam o volume intracraniano devem ser drenados. Nos hematomas laminares localizados na fossa média, onde se optou pela conduta não cirúrgica, em pacientes com mais de 16 anos de idade, sugerimos a angiografia seletiva da artéria carótida externa ou angiorressonância para se definir a presença de pseudoaneurisma da artéria meníngea média, fístula arteriovenosa ou extravazamento de contraste (Andrade *et al*., 2002).[3]

A contusão é a lesão de indicação cirúrgica mais controversa. No entanto, diante do risco de descompensação súbita, contusões cerebrais localizadas na fossa média ou na fossa posterior com compressão das cisternas basais devem a princípio ser operadas por craniectomia ou exérese da parte hemorrágica, mesmo quando assintomáticas. Em outras localizações, contusões com desvio das estruturas da linha mediana inferior a 5 mm, volume inferior a 30 cm^3, quando supratentorial ou 16 cm^3, quando infratentorial e cisternas basais patentes podem ter conduta não cirúrgica. Conduta conservadora inicial também pode ser tomada quando, além de pequenas, as lesões se localizam em áreas eloquentes, como o lobo temporal e frontal esquerdos ou áreas próximas ao sulco central, área motora. Contusões que apresentam aumento significativo de volume em controles radiológicos, com ou sem piora clínica devem ser drenadas (Andrade *et al*., 2002).[3]

Condutas no TCE moderado e grave

O TCE grave exige tratamento imediato devido a necessidade de diminuir ao máximo o desenvolvimento de danos cerebrais secundários. Diante da impossibilidade ou da demora para a realização da TC nos pacientes com sinais de herniação uncal ou disfunção do tronco cerebral, podem ser realizadas trepanações frontotemporais diagnóstico-terapêuticas uni ou bilaterais na sala de emergência.

Condutas nas lesões focais

As principais lesões focais de indicação cirúrgica são os hematomas epidurais, os hematomas subdurais agudos, as contusões cerebrais, os hematomas intraparenquimatosos traumáticos e a laceração do lobo temporal ou frontal. A indicação cirúrgica de lesões com efeito expansivo em pacientes com TCE grave gera pouca dúvida. Por outro lado, nos casos onde a lesão focal encontrada não explica o quadro neurológico do paciente, nem representa risco de compressão de estruturas que possam aumentar o dano cerebral, a conduta conservadora pode ser tomada. Devemos sempre lembrar que condutas expectantes dependem da existência de infraestrutura que permita observação constante, acesso rápido a TC, centro cirúrgico e equipe neurocirúrgica de plantão (Andrade *et al.*, 2002).[3]

Uma vez que os pacientes com TCE grave em geral estão sedados e intubados, o que não permite a observação clínica da evolução do quadro neurológico, o volume do hematoma intracraniano é de especial importância na indicação cirúrgica. Ele pode ser calculado pela fórmula: $V = 4/3 \times 3.14\ (p)\ (A.B.C)/2$, onde A e B representam os maiores diâmetros do hematoma e C a espessura, dado pelo número de cortes tomográficos em que a lesão é observada, considerando-se que tenham sido realizados cortes de 1 cm.

Os HED laminares, com espessura inferior a 0,5 cm, criam situações de difícil condução no TCE grave. O hematoma, por si só, não explica o quadro clínico, por outro lado, como ele se origina geralmente de sangramento arterial, pode aumentar de volume rapidamente. Assim, como a conduta conservadora é de alto risco pela falta de parâmetros, a conduta cirúrgica deve ser utilizada de forma mais liberal que no TCE leve.

Hematomas subdurais agudos (HSDA) laminares, espessura < 0,5 cm com desvio das estruturas da linha mediana inferior a 5 mm, volume inferior a 30 cm^3, quando supratentoriais ou 16 cm^3 quando infratentoriais, e cisternas basais patentes podem não ter conduta cirúrgica imediata. Quando estes hematomas estão localizados na fossa média ou posterior, ou então associados a outras lesões intracranianas traumáticas, a conduta é a craniotomia com exérese da lesão e monitoramento ventricular intermitente da PIC e drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) quando níveis da PIC estiverem acima de 15 mmHg.

No caso de HSDA maiores que 0,5 cm de espessura, deve-se realizar craniotomia ampla devido ao risco de tumefação cerebral que, frequentemente, se associa a esse tipo de lesão. A hemicraniectomia, maior do que 12 cm de diâmetro com abertura da dura-máter de 18 a 20 cm de comprimento, e 2,5 a 3,5 cm de largura, deve ser usada quando já existem evidências de tumefação cerebral hemisférica antes da cirurgia. Nesses casos, pode ser necessário o uso de enxerto de periósteo para se conseguir o fechamento da dura-máter. Na literatura, existe referência de abertura ampla e exérese do HSDA por meio de múltiplas fenestrações da dura-máter para se evitar a herniação cerebral pela craniotomia.

Pequenos pontos hemorrágicos localizados no lobo temporal, associados à tumefação cerebral perilesional e desvio das estruturas da linha mediana > 5 mm, têm indicação cirúrgica controversa. Eles podem estar associados a lesões do lobo temporal contralateral e o exame neuropsicológico seria necessário para se realizar um possível diagnóstico da síndrome de Klüver-Bucy parcial ou total. Nesses casos, quando indicado, o procedimento deve ser o mais econômico possível, no intuito de se evitar o estabelecimento definitivo dessa síndrome (Andrade *et al.*, 2005).[1]

Pelo risco de piora súbita do quadro clínico, as contusões cerebrais localizadas na fossa média ou na fossa posterior com hidrocefalia devem ser operadas por craniotomia. Em outras localizações, as contusões hemorrágicas com desvio das estruturas da linha mediana inferior a 5 mm, volume inferior a 30 cm^3, quando supratentoriais ou 16 cm^3 quando infratentoriais e cisternas basais patentes, podem ter conduta conservadora. Conduta conservadora também pode ser tomada quando a lesão se localiza em áreas eloquentes. Pacientes com contusões que apresentam aumento significativo de volume em controles radiológicos, mesmo sem piora clínica associada devem ser submetidos a craniotomia com exérese do tecido desvitalizado e monitoramento ventricular intermitente da PIC com drenagem do LCR quando necessário (Maset *et al.*, 2004).[20]

Os hematomas intraparenquimatosos (HIP) pequenos, e as lesões hemorrágicas profundas na substância branca ou putaminais que apresentam desvio das estruturas da linha mediana inferior a 5 mm, volume inferior a 30 cm^3, quando supratentoriais ou 16 cm^3, quando infratentoriais e cisternas basais patentes podem ter conduta não cirúrgica de imediato. Nos casos com indicação cirúrgica tanto a aspiração por cânula estereotáxica como a microcirurgia por craniotomia podem ser utilizadas.

Conduta nas lesões difusas

As condutas a serem tomadas na tumefação cerebral bi-hemisférica ainda geram controvérsias na literatura. A craniotomia descompressiva bilateral, procedimento mais utilizado, ocasiona bons resultados apenas em crianças (Polin *et al.*, 1997).[31]

A monitoramento da PIC é recomendada em todos os pacientes graves (Narayan *et al.*, 1982).[25] O método de escolha é o uso de cateteres ventriculares, que permite a drenagem de liquor, avaliar a necessidade de derivações ventrículo peritoniais e inferir a pressão de perfusão encefálica PPC com mais segurança.[1] Além de reduzir a pressão intracraniana, a drenagem pelo sistema ventricular promove o redirecionamento do fluido intersticial ao ventrículo, melhorando os edemas intracelular e vasogênico, quando presentes. Dessa maneira, a ventriculostomia permite a retirada de citoquinas pró-inflamatórias, especificamente, leucotrienos LTC4 e interleucina 6; que são identificadas no LCR em pacientes com lesão cerebral (Andrade *et al.*, 2002).[3] Esse procedimento também reduz a necessidade de craniotomias descompressivas na tumefação cerebral bi-hemisférica. A punção ventricular é um procedimento simples e rápido, podendo ser realizada manualmente ou guiada por estereotaxia, mesmo em ventrículos pequenos. Quando ocorre colapso dos ventrículos, ou na presença de lesões traumáticas na fossa posterior, que impeça o uso da drenagem ventricular externa, o monitoramento da PIC deve ser intraparenquimatosa, subdural ou epidural. Recomendamos a manutenção do cateter por 3 a 5 dias, devido ao risco de infecção.

A presença de TCH com lesões focais é fator agravante, pois a tumefação pode determinar maiores desvios das estruturas da linha mediana e evoluir com piora do quadro neurológico e herniação do tecido encefálico. Estes pacientes também devem ser submetidos ao monitoramento da PIC, da mesma forma que na tumefação cerebral bi-hemisférica. Nos pacientes onde não foi possível realizar a craniotomia osteoplástica após a exérese das lesões, a ventriculostomia deve ser realizada no ventrículo contralateral. Quando a craniotomia é osteoplástica, o monitoramento é ventricular homolateral. É importante diferenciar TCH isolada de trombose traumática de artéria carótida interna através do duplex cervical, Doppler transcraniano ou angiografia. Quando há desvio das estruturas da linha mediana igual ou menor que 5 mm, indica-se inicialmente monitoramento contínua da PIC (Andrade *et al.*, 2005).[1]

Os pacientes com LAD deverão ser submetidos à terapia de suporte em UTI e monitoramento da PIC subdural, epidural ou intraparenquimatosa. Quando a PIC for elevada sem resposta ao tratamento clínico, a ventriculostomia deverá ser realizada da mesma forma que na tumefação cerebral bi-hemisférica. Pacientes com LAD podem apresentar hemorragia subaracnóidea traumática (HST). Nestes pacientes, o Doppler transcraniano pode monitorar as alterações na velocidade do FSC e diagnosticar estado de hiperemia ou vasospasmo, que pode piorar a HIC, levando à isquemia cerebral.

Tratamento da hipertensão intracraniana

O tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) pode ser dividido em três medidas principais: a) redução do conteúdo intracraniano, b) aumento do espaço intracraniano e c) proteção cerebral. Essas medidas podem ser tomadas isoladas ou em conjunto para se obter o melhor resultado para o paciente.

A redução do volume intracraniano pode ser obtida pela retirada dos componentes que contribuem para o aumento da PIC. Como foi visto, os componentes normais intracranianos são o encéfalo, o LCR e o sangue. No TCE, podemos acrescentar ainda edema, hematomas e corpos estranhos.

Todo paciente com sinais de HIC necessita de TC. Caso sejam identificados hematomas ou corpos estranhos que justifiquem o quadro, o paciente deve ser operado. Caso ainda persistam sinais de HIC após o procedimento cirúrgico de exérese do hematoma, torna-se necessário monitorar a PIC e realizar medidas específicas na UTI. O método de escolha na atualidade é o monitor de pressão intracraniana com cateter ventricular. Sua vantagem reside

no fato de poder drenar o LCR e, assim, auxiliar no controle da PIC. A drenagem liquórica pode ainda criar uma pressão negativa ventricular gerando um gradiente de pressão que favorece a saída de líquido do espaço intersticial, diminuindo o edema cerebral. Quando não houver condições da utilização do monitor intraventricular, a medida da PIC pode ser obtida por sensores subaracnoides ou subdurais (Narayan, 1982).[25]

As medidas de UTI são voltadas para manter a perfusão cerebral adequada e evitar o aumento do volume sanguíneo intracraniano, seja ele decorrente de estase venosa ou arterial. O controle venoso pode ser obtido por medidas que facilitam o retorno venoso como posicionamento adequado da cabeça, na posição neutra, elevada a 30°, e o uso de relaxantes musculares para redução da pressão intra-abdominal. O controle respiratório é importante uma vez que o aumento da $PaCO_2$ pode causar vasodilatação com aumento da PIC. Por outro lado, a diminuição do $PaCO_2$ pode levar à vasoconstrição, isquemia cerebral, aumento do edema citotóxico e consequente aumento da PIC. A $PaCO_2$ deve ser mantida em geral entre 30 e 35 mmHg (Guidelines for the management of severe head injury, 2004[13]). o monitoramento da PIC permanece como medida padrão em neurointensivismo para todo paciente com sinais tomográficos de hipertensão intracraniano, recentemente um estudo multicêntrico não mostrou resultados favoráveis aos pacientes submetidos o monitoramento,[8] contudo ainda é alvo de muitas discussões e a conduta continua indicada na maioria dos grandes centros.

Na UTI, é necessário o controle da pressão arterial no intuito de se manter o FSC acima de 70 mmHg. Manter os valores de hemoglobina acima de 10 mg/dℓ também é importante, pois a anemia pode aumentar o edema intersticial e citotóxico.

O aumento do espaço intracraniano pode ser obtido pela craniotomia descompressiva, unilateral ou bifrontal.[31] A vantagem da craniotomia descompressiva é o rápido alívio nos níveis pressóricos intracranianos, por outro lado, seus críticos argumentam que esse procedimento aumenta a chance do paciente sobreviver em EVP ou com graves sequelas. Em estudo randomizado, prospectivo e multicêntrico, o estudo com acrônimo DECRA[6] não encontrou melhora de mortalidade ou recuperação funcional no grupo de pacientes submetidos a descompressão bifrontal, contudo não há resposta na literatura quanto ao uso da craniotomia descompressiva bilateral.

Finalmente, a hipertensão intracraniana pode ser tratada pela proteção cerebral. Essa abordagem visa diminuir a lesão encefálica por meio de interrupção farmacológica ou fisiológica dos mecanismos de morte celular. Embora várias drogas tenham sido tentadas nos últimos anos, como os lazaroides, os inibidores do NMDA e os antioxidantes, nenhuma apresentou resultados satisfatórios. O principal motivo para essas falhas parece derivar da incapacidade das medicações de atingir o alvo desejado em virtude dos distúrbios circulatórios presentes no TCE. Ultimamente, a proteção cerebral tem se concentrado em medidas que visam diminuir a demanda energética da célula, criando uma maior resistência ao estado de baixo aporte de nutrientes que existe no TCE. A diminuição do metabolismo celular pode ser obtido por medidas farmacológicas, como o coma induzido ou diminuição da temperatura corporal.[14]

A principal medicação usada para induzir o coma é o thiopental sódico com dose de ataque de 10 mg/Kg em 30 min, seguido por 5 mg/Kg em 3 h e manutenção de 1 a 3 mg/Kg/h. Embora o thiopental seja eficaz na redução da PIC ele pode causar instabilidade hemodinâmica, com hipotensão arterial, e aumentar o risco de infecção pulmonar. Assim, seu uso deve ser restrito aos pacientes com HIC refratária às medidas clínicas.[7]

A terapia por hipotermia é bem conhecida e usada cotidianamente durante cirurgia cardíaca. A hipotermia retarda os processos que conduzem à morte celular provavelmente por diminuir o metabolismo cerebral global, o consumo de energia e o acúmulo metabólico tóxico. Na normotermia, o cérebro humano pode tolerar 5 a 8 min de isquemia global completa sem lesão neurológica, enquanto a 15 a 20°C o cérebro humano pode tolerar aproximadamente 60 min de isquemia. A essa temperatura o consumo de O_2, é de, aproximadamente, um décimo do valor da normotermia. A diferença de 1 a 3°C na temperatura reduz significativamente o metabolismo anaeróbico. Outros mecanismos para esse efeito protetor têm sido propostos, incluindo a homeostase iônica, neurotransmissão excitatória, fluxo de cálcio e potássio, função enzimática, produção de radicais livres, peroxidação lipídica e estabilidade de membrana com permeabilidade de barreira sanguínea cerebral. Investigações preliminares referem que a hipotermia leve (34 a 35°C), pode reduzir a PIC, melhorando os resultados neurológicos em pacientes com TCE grave. Não existem evidências de aumento de arritmia cardíaca, coagulopatia ou complicações pulmonares em pacientes submetidos à hipotermia leve (Hayashi *et al.*, 2000).[14]

Capítulo 439

Hipertensão Intracraniana

Erich Talamoni Fonoff e Héctor Navarro Cabrera

Conceito

A hipertensão intracraniana é uma ocorrência frequente em ambientes médicos de emergência e unidades de terapia intensiva (UTI) e deve constituir motivo de preocupação dos profissionais que nelas atuam. Ocorre no trauma, nos acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos, nos tumores ou em qualquer processo expansivo intracraniano e representa uma das principais causas de morte em pacientes neurológicos.

A necessidade de esclarecer os fatores etiológicos envolvidos na ocorrência da hipertensão intracraniana nortearam pesquisas clínicas e laboratoriais desde o advento da neurocirurgia como especialidade. Por outro lado, até recentemente, havia quantidade restrita de informação a respeito da real incidência, magnitude e importância da clínica de hipertensão intracraniana, pois a pressão quase nunca era medida diretamente na cavidade intracraniana. Naquela época, a ênfase foi dada ao diagnóstico clínico, e o tratamento se baseou, em grande parte, na experiência clínica de cada profissional. Nos últimos 25 anos, graças a novos recursos tecnológicos, a pressão intracraniana pôde ser medida de forma contínua; com isso, as pesquisas foram orientadas para melhor entender os efeitos fisiológicos da pressão intracraniana na função, no metabolismo e no fluxo sanguíneo cerebral.

Lundberg,[1] em 1960, estudou a medida contínua da pressão intracraniana em um número significativo de casos e descreveu com detalhes as ondas de pressão que levam seu nome. Langfitt,[2–4] também na década de 1960, estudou o efeito de várias lesões intracranianas experimentais na pressão intracraniana, no fluxo sanguíneo cerebral e nos sinais vitais. Essas experiências auxiliaram o entendimento de vários fenômenos clínicos descritos inicialmente por Lundberg.[1] Somente a partir de 1970 é que houve descrições de casuísticas de pacientes com hipertensão intracraniana monitorados de forma contínua. Por conseguinte, maior conhecimento dos efeitos da hipertensão intracraniana sobre o metabolismo e a circulação cerebrais só foi possível a partir de então.

Fisiopatologia

O conhecimento sobre fisiologia da pressão intracraniana é importante, pois complementa os conceitos hemodinâmicos de perfusão tecidual que, no restante do organismo, é regida apenas pela manutenção da pressão arterial. O diagnóstico precoce de condições que cursam com hipertensão intracraniana é fundamental, pois o prognóstico neurológico está diretamente relacionado com o tempo de exposição à hipertensão intracraniana, assim como os níveis atingidos.

O crânio funciona como um recipiente semirrígido de volume constante, o continente, que é preenchido totalmente por três componentes: parênquima cerebral, sangue e líquido cefalorraquidiano (conteúdo). A relação entre esses componentes é relativamente constante, em uma proporção respectiva de 8:1:1 (Tabela 439.1).

A relação física entre o conteúdo intracraniano e o crânio em relação à pressão atmosférica é chamada de pressão intracraniana. Em condições normais, ela flutua 5 a 15 mmHg acima da pressão atmosférica. Essa pressão reflete a variação do fluxo sanguíneo cerebral, o qual flutua ritmicamente com os ciclos cardíaco e respiratório. Essa pressão apresenta-se em forma de onda e possui várias fases. A primeira é transmissão direta das contrações do ventrículo esquerdo do coração, na fase sistólica. Esse pico inicial de rápida ascensão é seguido por um descenso com o início da diástole e a incisura dicrótica, que descreve o fechamento da valva aórtica. Logo depois há uma segunda onda, que corresponde à contração elástica das artérias de grosso calibre, e, então, o retorno à linha de base. A mudança de pressão intratorácica durante o ciclo respiratório também imprime um caráter ondulatório na

pressão intracraniana, pois influencia o débito cardíaco, alterando ritmicamente os fluxos sanguíneos arterial e venoso por agir de forma direta e sensível sobre os retornos venosos sistêmico e intracraniano. Durante a inspiração, há uma diminuição na pressão intratorácica que facilita o influxo de sangue no coração e, consequentemente, diminui a resistência venosa cerebral e a pressão intracraniana. Essa onda tem frequência menor que a cardíaca e aparece no monitoramento como uma variação da linha de base da pressão intracraniana sem influenciar a morfologia da onda dicrótica. Um movimento de tosse ou uma manobra de Valsalva elevam a pressão intracraniana por transmissão hidrostática retrógrada da pressão pelo sistema venoso até o compartimento liquórico. Em situações como essa, a pressão intracraniana pode atingir, momentaneamente, 80 mmHg. A pressão intracraniana também pode ser elevada pela simples compressão das veias jugulares, pela mesma razão física. Realizando essa manobra de forma gentil, pode-se testar a sensibilidade de sistemas de monitoramento de pressão intracraniana pelo seu aumento quase imediato. A aferição contínua da pressão em um dos compartimentos reflete a pressão dentro do restante da cavidade craniana. Hoje em dia, pode ser aferida com facilidade, de forma pouco invasiva, por sistemas com transdução digital intracraniana ou hidrostáticos. O conhecimento desses valores instantaneamente e por períodos prolongados tem auxiliado bastante no manejo intensivo de pacientes neurológicos, pois é possível, indiretamente, calcular a pressão de perfusão encefálica.

Tabela 439.1 Componentes intracranianos e seus respectivos volumes.[10]

Componentes	Volume (mℓ)	Volume (%)
Parênquima cerebral	1.420	80
Sangue	140	10
Liquor	140	10
Total	1.700	100

Há um mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral que o mantém constante mesmo com variações da pressão arterial, pela manutenção da pressão de perfusão cerebral. Esta é a resultante da diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC):

$$PPC = PAM - PIC$$

A resposta do mecanismo de autorregulação a uma queda da pressão de perfusão cerebral é a diminuição da resistência vascular cerebral visando à manutenção do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). Observe a equação:

$$FSC = PPC/RVC$$

Assim, para o fluxo sanguíneo cerebral manter-se constante com a elevação da pressão de perfusão cerebral, é necessário o aumento da resistência vascular cerebral (RVC). Esse mecanismo é efetivo quando os valores da PAM variam entre os limites de 60 e 150 mmHg. Abaixo do limite inferior e acima do limite superior, o fluxo sanguíneo cerebral varia de forma quase diretamente proporcional à variação da PAM. À medida que a pressão de perfusão diminui e aproxima-se do limite inferior, os vasos cerebrais dilatam-se para manter o fluxo constante. Quando a pressão diminui para 60 mmHg, ocorre a vasodilatação máxima. Muito abaixo desse valor, as paredes dos vasos maiores entram em colapso, pois, apesar de existir vasodilatação máxima, não há, nesse momento, pressão de perfusão suficiente para manter o fluxo sanguíneo constante.

Quando há hipotensão arterial com níveis discretamente abaixo do limite inferior da autorregulação, o fluxo sanguíneo cerebral pode ser aumentado com a hipercapnia ou com agentes anestésicos halogenados. Porém, em situação de hipotensão arterial intensa, essa resposta compensatória à hipercapnia e aos anestésicos também não é suficiente. Observa-se, então, que há um valor de pressão de perfusão cerebral crítico, ou seja, abaixo do qual há isquemia tecidual.

Quando há hipertensão arterial, as arteríolas cerebrais contraem-se e reduzem seu calibre, o que mantém o fluxo sanguíneo cerebral constante. Porém, a autorregulação perde a efetividade quando a pressão arterial ultrapassa um limite superior. O aumento da pressão intraluminal nas arteríolas e nos capilares causa dilatação forçada desses vasos, alterando seus calibres e danificando a barreira hematoencefálica.

O controle dos mecanismos de autorregulação não é plenamente conhecido. No entanto, há hipóteses a respeito de seus mediadores.

Controle neural do calibre dos vasos

A microvasculatura é ricamente inervada por terminações nervosas advindas de vários centros de projeção difusa do tronco cerebral com os respectivos neurotransmissores, serotonina, norepinefrina e histamina. Os vasos sanguíneos extracerebrais são inervados pelos sistemas nervosos neurovegetativo periférico, simpático e parassimpático. A hipótese da existência de uma inervação encefálica intrínseca parece ser viável, pois recentemente se tem descoberto regiões do encéfalo que podem regular o fluxo sanguíneo locorregional encefálico, como o núcleo fastigial do cerebelo, o núcleo do trato solitário, *locus ceruleus*, a área subtalâmica vasomotora, o núcleo dorsal da rafe mesencefálica e os núcleos hipotalâmicos histaminérgicos.

Controle miogênico

Em linhas gerais, o aumento da demanda metabólica do encéfalo aumenta o fluxo cerebral sanguíneo. A hipótese metabólica prevê que várias moléculas vasoativas funcionariam como mediadores entre a atividade neuronal de uma certa região e o controle do fluxo sanguíneo locorregional. São elas: gás carbônico, hidrogênio, oxigênio, adenosina e nucleotídios de adenina, potássio e cálcio. A função exata de cada uma delas no acoplamento entre a atividade metabólica do neurônio e o fluxo sanguíneo cerebral ainda não está totalmente elucidada.

Controle metabólico

A teoria do mecanismo miogênico sugere que o músculo liso do vaso cerebral responde às variações da pressão transmural. Aparentemente, o mecanismo é uma resposta intrínseca do músculo liso arteriolar à alteração do gradiente de pressão transmural, ou seja, quanto maior a pressão intravascular na luz do vaso causando estiramento da musculatura lisa do vaso, tanto maior é a vasoconstrição reflexa (efeito Bayliss). A rapidez da resposta da autorregulação ou a resposta completa em 15 a 30 s favorece a hipótese da teoria miogênica.

Relação de volume/pressão intracraniana

O aumento da pressão intracraniana é fato comum em muitas afecções cerebrais e sua redução constitui, às vezes, o objetivo principal do tratamento. Uma vez que os mecanismos para reduzir a pressão intracraniana implicam, em geral, a redução do volume de um ou mais dos elementos que ocupam a cavidade intracraniana, o conhecimento da relação volume/pressão é fundamental.

Mesmo em situações fisiológicas diferentes, ocorrem mudanças recíprocas entre os compartimentos. A hipercapnia pode duplicar o volume sanguíneo cerebral e ser acompanhada de um aumento da pressão intracraniana. Esse aumento é rapidamente compensado por diminuição do compartimento liquórico. O compartimento liquórico extracraniano tem a propriedade de tamponar os deslocamentos de líquido do compartimento intracraniano. No entanto, se há obstrução na drenagem ventricular ou cisternal de líquido cefalorraquidiano, esse sistema tampão não pode agir. Se o líquido cefalorraquidiano já foi deslocado cronicamente por qualquer processo expansivo, a hipercapnia provoca aumento muito maior da pressão intracraniana. Mesmo em elevações menores do volume sanguíneo, o aumento da pressão intracraniana pode ser desproporcional, indicando a falência do mecanismo de compensação.

Um fator muito importante em termos de relação volume/pressão intracraniana é o tempo. Durante o aumento gradual de um processo expansivo, o volume deslocado pode ser de líquido cefalorraquidiano, sangue ou água do tecido nervoso. Uma compressão lenta pode levar a atrofia cerebral e redução do seu conteúdo proteico e mineral, mas perdas de componentes sólidos do tecido nervoso são pouco significativas em relação ao volume total em situações agudas. Estudos de Rosomoff[5] estimam que o líquido cefalorraquidiano ocupa 9 a 10% do volume total intracraniano. Se todo ele fosse deslocado, a cavidade intracraniana seria capaz de acomodar um processo expansivo de mesmo volume, sem que houvesse aumento da pressão intracraniana.

As medidas do volume sanguíneo cerebral variam consideravelmente, de acordo com a metodologia utilizada. A maioria dos investigadores relata um valor aproximado de 2% do conteúdo intracraniano em animais. As

determinações em seres humanos mostram valores de até 7% *in vivo*, o que leva a inferir que existe, de fato, um volume sanguíneo considerável dentro do crânio que pode contribuir de maneira significativa para tamponar o crescimento de um processo expansivo. A contribuição do componente líquido do parênquima cerebral como mecanismo de compensação ainda não foi investigada de maneira adequada.

Como já foi citado, o tempo é um fator determinante para a função de compensação espacial. Se o líquido cefalorraquidiano não puder ser deslocado com rapidez, o crescimento rápido de um processo expansivo, mesmo que de pequenas dimensões, causará aumento significativo da pressão intracraniana, já que a cavidade intracraniana comporta-se, nesse caso, como um compartimento completamente fechado. Vários estudos demonstram que até 1 mℓ/min (60 mℓ/h) de líquido cefalorraquidiano pode ser deslocado do espaço intracraniano na presença de pressão elevada. Assim, um hematoma relativamente volumoso poderia ser acomodado no transporte de algumas horas sem causar aumento crítico da pressão intracraniana. A anatomia e a fisiologia dos compartimentos liquóricos são extremamente complexas, de maneira que a simples analogia com sistemas de caixa d'água não corresponde aos dados experimentais. O fato é que o líquido pode ser deslocado do espaço subaracnóideo e ventricular com certa agilidade e, se assim não fosse, qualquer hematoma pequeno levaria rapidamente ao óbito por hipertensão intracraniana.

Nas primeiras descrições da relação existente entre o volume e a pressão na cavidade intracraniana durante o crescimento de um processo expansivo, a pressão intracraniana foi medida por meio de um ou mais caracteres colocados no espaço subaracnóideo de macacos *rhesus* durante a expansão gradual de balão extradural. Quando o balão era expandido com água na razão de aproximadamente 1 mℓ/h, não havia aumento da pressão intracraniana durante a infusão dos primeiros mililitros de água. Os dados foram interpretados como evidência de que o volume injetado no balão era equivalente ao volume que um ou mais dos componentes intracranianos decrescia para manter a pressão intracraniana em nível constante. Com a expansão subsequente do balão, a pressão intracraniana passava a aumentar após a infusão de cerca de 6 mℓ, rapidamente, traduzida por uma curva exponencial. A parte horizontal (fase A) da curva foi chamada de período de compensação espacial e a parte vertical, de período de descompensação espacial. Assim, o aumento da pressão ocorreu quando o volume passível de ser deslocado no espaço intracraniano havia sido reduzido a ponto de o volume adicionado ao balão superar o volume de líquido deslocado, resultando em aumento real e absoluto do volume intracraniano e, consequentemente, da pressão intracraniana (fase B). A última fase (fase C) é marcada por um aumento desproporcional da pressão intracraniana em relação ao aumento do volume, ou seja, não há complacência alguma. O contrário também é verdadeiro; nessa fase, as intervenções terapêuticas podem melhorar a hipertensão intracraniana apenas por reduzir pequenos volumes do conteúdo cerebral[4] (Figura 439.1).

Estudos iniciais também demonstram um desvio da parte vertical da curva da direita para a esquerda quando se expandia rapidamente o balão ou se provocava uma alteração patológica que reduzia a quantidade de líquido passível de ser deslocado antes da expansão do balão (Figura 439.2). O desvio acentuado da curva para a esquerda foi percebido inicialmente em um macaco submetido a um período de anoxia acidental durante a preparação. Quando o balão foi expandido, o período de compensação espacial foi bastante curto, provavelmente por causa da vasodilatação cerebral decorrente da hipoxia que aumentou o volume sanguíneo intracraniano.

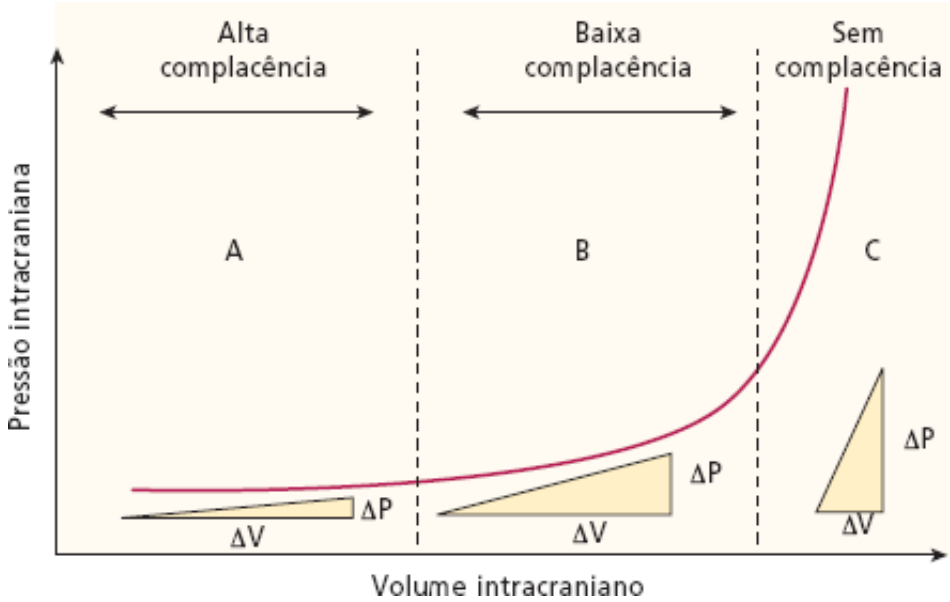

Figura 439.1 Curva volume/pressão descrevendo as três fases de complacência do sistema. A fase *A* mostra complacência normal, ou seja, com grande adição de volume não há repercussão na pressão intracraniana e esse pequeno aumento logo se compensa. Na fase *B*, a adição de volume traz elevação de pressão, estando a complacência reduzida. A fase *C* descreve ausência de complacência, ou seja, pequenos aumentos de volume causam grandes elevações da pressão intracraniana. (Adaptada de Langfitt *et al.*[4])

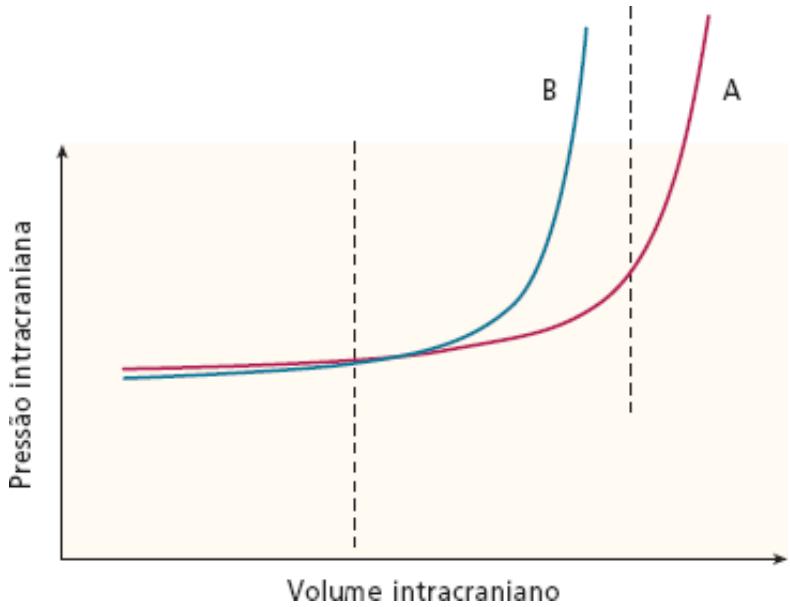

Figura 439.2 Esta curva volume/pressão ilustra a complacência encefálica em duas situações. A curva *A* mostra complacência encefálica normal. A curva *B* é semelhante à curva *A* em forma, no entanto há um desvio superior na fase intermediária e um desvio para a esquerda na fase final, mostrando situação de diminuição de tamponamento pressórico como, por exemplo, em lesões expansivas rapidamente progressivas ou em estados pós-hipoxia em que há vasodilatação arteriolar.

A relação entre o volume e a pressão intracranianos pode ser definida em termos de complacência e elastância de espaço intracraniano. Complacência se refere à quantidade de espaço que o compartimento intracraniano é capaz de ceder. Elastância se refere ao inverso, ou seja, a resistência oferecida à expansão de um processo qualquer ou do próprio cérebro. A complacência pode ser expressa como a derivada do volume sobre a derivada da pressão (dV/dP). Um elevado grau de complacência, isto é, uma boa capacidade de ceder do espaço intracraniano implica uma grande alteração de volume associada a uma pequena alteração da pressão. A elastância pode ser expressa como o inverso da complacência (dP/dV) e o seu valor será maior quando uma pequena alteração de volume provocar grande alteração da pressão intracraniana, como acontece na parte vertical da curva volume/pressão. Nessa fase, é possível constatar que a complacência do espaço intracraniano está reduzida e a elastância, elevada.

Miller e Garibi[6] introduziram a resposta volume/pressão para avaliar a elastância do espaço intracraniano. Em pacientes com várias doenças em que a pressão intraventricular era medida de forma contínua, 1 mℓ de solução fisiológica era injetado por meio do caráter ventricular em 1 s e a mudança imediata na pressão intraventricular era chamada de resposta volume/pressão. Eles verificavam que a resposta estava aumentada de forma paralela à elevação da pressão intracraniana em animais de experimentação e em pacientes com doenças intracranianas hipertensivas.

A principal contribuição de Marmarou *et al.*[7] a esse campo de investigação tem sido o desenvolvimento de modelos matemáticos do funcionamento do sistema. Eles identificaram quatro variáveis (complacência intracraniana, pressão dos seios durais, resistência à absorção e formação de líquido cefalorraquidiano) e propuseram que sua interação determinaria a pressão intracraniana e as características da resposta volume/pressão.

Marmarou[7] também introduziu o termo índice volume/pressão como alternativo à resposta volume/pressão. O índice volume/pressão é definido como o volume em mililitros adicionado à cavidade intracraniana e necessário para aumentar em 10 vezes a pressão intracraniana em relação ao valor inicial. O conceito tem sido aplicado a animais e possui aplicação limitada em pacientes, pois todo o esforço é direcionado no sentido de não aumentar a pressão intracraniana em níveis perigosos durante a avaliação da complacência e da elastância pela injeção do volume adicional.

Estudos recentes na investigação da complacência ou elastância intracraniana têm se preocupado em distinguir a

complacência do líquido cefalorraquidiano e a elasticidade do cérebro propriamente dito. Para compreender esse assunto, assumir-se-á que o cérebro é um corpo rígido rodeado por um líquido passível de ser deslocado. O cérebro e o líquido estão contidos dentro do crânio, cujo volume é constante. Se uma massa, que deverá estar no espaço subaracnóideo, for expandida, considerando que o cérebro foi entendido como rígido e incompressível, a curva volume/pressão será determinada pela complacência do líquido cefalorraquidiano. Essa complacência é função do líquido formado, da resistência à sua absorção no nível das graduações aracnóideas e da pressão nos seios durais. Em uma situação real, o cérebro é passível de deslocamentos e tem uma elasticidade que contribui para modificar a complacência e elastância intracranianas. Existe também um compartimento intravascular venoso cerebral, subdural e subaracnóideo que contribui para modificar a relação volume/pressão para aumentar, a princípio, a capacidade de adaptação do sistema.

Assim, examinando as relações entre volume e pressão no espaço intracraniano, é necessário distinguir a complacência do líquido cefalorraquidiano da elastância do cérebro. O tempo de evolução da hipertensão intracraniana é muito importante ao se fazer uma distinção. Por exemplo, Sklar e Elashvili[8] questionaram se a resposta volume/pressão cumpre uma de suas principais funções, ou seja, determinar o ponto em que se encontra o paciente na curva volume/pressão. Considerando que 1 mℓ de líquido fosse injetado em 1 s para se medir a resposta pressórica, hipoteticamente haveria uma melhor estimativa da elastância cerebral do que da complacência do líquido cefalorraquidiano. Essa, entretanto, refletiria melhor o volume do espaço que ainda resta para expansão de uma massa na cavidade intracraniana. Nos estudos em animais nos quais a relação volume/pressão é definida mediante a infusão contínua de líquido no espaço subaracnóideo ou em um balão, a pressão é descrita como uma função semilogarítmica das mudanças do volume intracraniano. Essas experiências não conseguem dar informações a respeito da contribuição relativa da elastância cerebral e da complacência do líquido cefalorraquidiano para a curva volume/pressão em determinado animal ou paciente. Por exemplo, não está bem claro se essa relação exponencial semilogarítmica necessariamente existe em um paciente com processo expansivo intracraniano de longa duração. De fato, se for possível deslocar um volume de líquido cefalorraquidiano ou sangue igual ao volume da massa durante o crescimento lento desta, a porção inicial da curva volume/pressão será, com certeza, horizontal e a rigidez ou elastância cerebral teria pouca ou nenhuma influência na pressão medida, desde que não houvesse alteração no volume intracraniano.

Essas são questões ainda sob investigação, pois existe pouca informação a respeito das bases fisiopatológicas da redução da pressão intracraniana provocada por várias modalidades terapêuticas como o manitol, que reduz a quantidade de líquido cerebral, alterando, assim, a elastância. Por outro lado, o manitol pode também aumentar o fluxo sanguíneo cerebral sem redução da pressão intracraniana. Um aumento do volume sanguíneo somado a uma redução da água tecidual obviamente alterará a elastância do cérebro.

Transmissão da pressão intracraniana

O termo pressão intracraniana tem valor, em princípio, se for possível assumir que a pressão é igual em qualquer ponto da cavidade intracraniana. A pressão no cérebro adjacente a um processo expansivo pode estar elevada em um momento em que a pressão intraventricular é normal. Se assim for, é preciso falar em pressões intracranianas e, nesse caso, a medida importante em termos funcionais será no cérebro comprimido. A pressão no espaço subaracnóideo lombar costuma ser igual à pressão intracraniana, mas se por algum motivo há perda da comunicação da cavidade intracraniana com o canal espinal, a pressão lombar deixa de ter valor.

Estudos em animais demonstram que a obstrução à comunicação das pressões tanto na incisura tentorial como no forame magno ocorre de maneira progressiva durante a expansão de uma massa. Em relação à transmissão das pressões no compartimento supratentorial, persistem ainda muitas dúvidas.

No macaco, a expansão contínua de um balão supratentorial invariavelmente causa obstrução na incisura tentorial. Quando essa obstrução é completa, a elevação da pressão intracraniana acima da pressão arterial sistólica não traz repercussão alguma sobre a pressão no espaço subaracnóideo lombar. Contrariamente, se a pressão supratentorial é aumentada mediante a infusão de solução fisiológica no espaço subaracnóideo, ocorre ampla comunicação pressórica através do eixo cranioespinal. Essas experiências demonstram que as cisternas no nível da incisura devem estar bloqueadas por tecido cerebral para que ocorra diferença nas pressões, o que pode ser reproduzido de maneira consistente por um processo expansivo. A infusão de líquido no espaço subaracnoide reduziria o bloqueio na incisiva igualando as pressões, mas a massa persistindo o bloqueio seria refeito

rapidamente.

O cérebro, em particular sua superfície com densa rede de vasos sanguíneos, possui propriedades elásticas que resistem ao deslocamento e à deformação. Assim, durante a expansão de um hematoma subdural, por exemplo, a pressão na substância branca profunda pode ser diferente da pressão no espaço subdural e na superfície cortical em razão da elasticidade dos tecidos e vasos.

Existem dificuldades técnicas para determinar se realmente há gradientes pressóricos através do tecido cerebral. A dificuldade maior é a impossibilidade de se medir a pressão em vários pontos do parênquima ao mesmo tempo. As investigações não permitem uma conclusão definitiva, mas cabe a Langfitt[2–4] a proposta mais coerente e aceita. Gradientes de pressão importantes ocorrem através do espaço supratentorial e do tecido durante a expansão rápida de uma massa intra ou extracerebral, e o gradiente diminui rapidamente quando a massa para de expandir. Provavelmente, o desaparecimento dos gradientes é secundário à capacidade do cérebro de amoldar-se na medida em que a massa se expande. Durante a expansão mais lenta de uma massa, os gradientes são muito pequenos ou inexistentes, pois há acomodação contínua do tecido cerebral. Em uma situação de edema em propagação, gradientes pressóricos podem aparecer pela resistência do tecido ao efeito tensional que exerce a onda de fluido. Isso provavelmente se relaciona aos gradientes mais persistentes encontrados na prática clínica.

Quadro clínico

Hipertensão intracraniana e função cerebral

Um aumento difuso da pressão intracraniana pode não afetar a função cerebral até que a pressão intracraniana média alcance a PAM, pois a causa da hipertensão intracraniana é tão importante quanto o seu nível em termos de determinação da função cerebral. Doentes com pseudotumor cerebral, por exemplo, toleram níveis elevadíssimos de pressão intracraniana sem grande comprometimento da função cerebral. A razão parece relacionar-se ao fato de que a autorregulação permanece intacta, permitindo que a pressão de perfusão seja diminuída a níveis muito baixos sem causar redução crítica no fluxo sanguíneo cerebral. É também determinante o fato de que, nessas doenças (pseudotumor, hidrocefalia), não ocorrem desvios através dos compartimentos naturais do crânio, ou seja, síndromes de herniação crônica. Isso impede a compressão de vasos e/ou estruturas nervosas com a consequente tradução clínica.

A situação é totalmente diversa em pacientes com lesões parenquimatosas como hematomas, contusões ou tumores. Esses processos expansivos causam desvios das estruturas cerebrais e afetam a autorregularão adjacente à lesão. Quando o aumento difuso da pressão intracraniana, produzido pelo efeito expansivo de edema ou dilatação vascular decorrente de hipercarbia, é superposto à anomalia regional, o tecido cerebral adjacente à lesão pode ter sua função comprometida ou mesmo sua viabilidade posta em risco em níveis relativamente baixos de pressão intracraniana. Esse fenômeno relaciona-se ao comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral regional e não necessariamente global. O paciente pode, então, apresentar sintomas com pressão intracraniana entre 15 e 26 mmHg, que são rapidamente revertidos quando ela volta ao normal. Essa situação é muito diferente daquela em que um paciente com cérebro essencialmente normal que permanece funcional com pressão intracraniana beirando a PAM.

A hipertensão intracraniana afeta a função cerebral por dois mecanismos:

- Diminuição do fluxo sanguíneo cerebral abaixo do nível crítico necessário para proporcionar ao cérebro uma quantidade adequada de oxigênio
- Herniação cerebral, transtentorial ou através do forame magno, levando à compressão e isquemia do tronco cerebral em um momento no qual o fluxo sanguíneo nos hemisférios ainda é adequado para oxigenação tecidual.

Assim, um processo localizado na ponta do lobo temporal pode causar herniação uncal com compressão do tronco sem aumento significativo da pressão intracraniana ou comprometimento do fluxo sanguíneo hemisférico.

Hipertensão intracraniana e sinais vitais

Os primeiros estudos clínicos a respeito da hipertensão intracraniana sugeriram que alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca e na respiração poderiam servir como indícios da presença e da gravidade da

hipertensão intracraniana. Cushing demonstrou a resposta pressórica e arterial e observou o aparecimento de bradicardia e irregularidades respiratórias. Na evolução das investigações, observou-se que a hipertensão arterial era um evento que só ocorria em níveis de pressão intracraniana muito elevados, se associado ao óbito da maioria dos animais.

Estudos mais recentes demonstram aumentos na pressão arterial sistêmica associados à elevação da pressão intracraniana em pacientes que, em geral, deterioram neurologicamente, mas se recuperam se a hipertensão intracraniana é tratada e aliviada com rapidez. Assim, o reflexo de Cushing implica gravidade, mas não irreversibilidade da lesão.

Atribui-se ao reflexo de Cushing o aumento da resistência vascular sistêmica produzido por pressão e isquemia no nível do tronco cerebral. Entretanto, é provável que a isquemia dos hemisférios cerebrais também possa provocar o reflexo de Cushing, provavelmente pela supressão de inibidores supratentoriais de centros vasomotores no tronco cerebral, o que resultaria na liberação de fatores simpaticomiméticos, causando vasoconstrição periférica. Embora o aumento da resistência vascular periférica pareça ser o fator de maior importância no reflexo de Cushing, a elevação do débito cardíaco também é fator significativo.

Em relação às alterações na frequência cardíaca produzidas pela hipertensão intracraniana, a mais frequente é a bradicardia. Ela não depende do aumento da pressão arterial, pois persiste após a secção do nervo de Hering.

A alteração respiratória mais frequente é a respiração do tipo Cheyne-Stokes, provavelmente decorrente da interferência nas conexões dos centros respiratórios com níveis cerebrais superiores.

Mais recentemente, vários investigadores têm estudado a sequência das alterações que ocorrem nos sinais vitais durante a elevação gradual da pressão intracraniana, utilizando balões extradurais. Na medida em que o balão é expandido em gatos, cães e babuínos, uma queda da frequência cardíaca ocorre precocemente, há discreta queda na pressão arterial sistêmica, aparecem algumas arritmias, a frequência respiratória decresce, mas quase não se altera o pulso de pressão no espaço intracraniano. Continuando a expansão do balão, induz-se o reflexo de Cushing. As circunstâncias que provocam uma resposta pressórica variam consideravelmente. Fitch[9] relacionou o aparecimento do reflexo de Cushing à pressão de perfusão supratentorial e observou que ela pode estar entre 8 e 50 mmHg no instante do desencadeamento do reflexo. Os autores encontraram também uma variabilidade importante na amplitude do gradiente pressórico através do tentório. Imediatamente antes do aumento na pressão arterial sistêmica, o gradiente era de mais ou menos 36 mmHg e, durante o pico de resposta pressórica, era de 46 mmHg.

Na medida em que a pressão arterial sistêmica se eleva, a frequência cardíaca, que diminui lentamente durante a fase inicial da expansão do balão, pode apresentar fase intermediária de aumento. A partir de então, alterações ocorrem de maneira rápida e progressiva, terminando em bradicardia grave, dilatação pupilar e colapso vascular, pelo sofrimento bulbar.

Do ponto de vista prático, o objetivo é saber se um paciente com pressão intracraniana anormal tem ainda reserva, ou seja, complacência cerebral ou se está prestes a apresentar uma elevação acentuada da pressão intracraniana (descompensação repentina) como consequência de pequeno aumento do volume sanguíneo, do líquido cefalorraquidiano ou do componente líquido do tecido cerebral. Pelo conhecimento da relação volume/pressão ou com provas de complacência cerebral (compressão jugular delicada) e da influência que cada um dos compartimentos exerce nessa relação é que será possível fazer a melhor opção de tratamento.

Métodos de avaliação do paciente em unidades de terapia intensiva

Monitoramento clínico

Se o paciente não está sedado, o exame frequente é fundamental. O estado de consciência deve ser avaliado periodicamente. Podem ser utilizadas escalas de avaliação de nível de consciência, como a escala de coma de Glasgow[10] (Tabela 439.2). Embora tenha sido dimensionada para atendimento primário de pacientes com traumatismo cranioencefálico, a escala de coma de Glasgow é extensamente difundida, de fácil aplicação e reprodutibilidade. Tanto a equipe médica quanto as de enfermagem especializadas podem utilizá-la sem dificuldades. Alterações hemodinâmicas, de oxigenação ou mesmo sedação podem falsear a escala. Termos como sonolência, torpor ou coma superficial ou profundo devem ser evitados, pois possuem grande componente de

subjetividade. A Tabela 439.2 mostra a sistematização dos parâmetros e suas respectivas notas.

O padrão pupilar é também de extrema importância. Avaliar a forma, o diâmetro, a simetria e o reflexo fotomotor também devem fazer parte da avaliação periódica. O diâmetro da pupila é mantido pelo sistema nervoso neurovegetativo. O sistema simpático dilata a pupila e o parassimpático tem função constritora. Alguns dos padrões pupilares podem ser vistos a seguir:

- Pupilas mióticas com reflexo fotomotor presente: sobretudo em disfunções bilaterais diencefálicas (hipofunção simpática) e em encefalopatias metabólicas
- Pupila associada à síndrome de Claude-Bernard-Horner: há anisocoria com miose ipsilateral à lesão da via simpática. O reflexo fotomotor é mantido

Tabela 439.2 Escala de coma de Glasgow.

Parâmetros	Pontos
Abertura ocular	
Espontânea	4
Estímulo sonoro	3
Estímulo álgico	2
Nenhuma	1
Resposta verbal	
Orientado	5
Confuso	4
Palavras	3
Sons	2
Nenhuma	1
Resposta motora	
Obedece comando	6
Localiza estímulo	5
Movimento de retirada	4
Postura em flexão	3
Postura em extensão	2
Flácida – arreativa	1
Total	15

- Pupilas médias e fixas: em lesões da região ventral do mesencéfalo (lesão simpática e parassimpática). Apresentam entre 4 e 5 mm de diâmetro, sem reflexo fotomotor
- Pupila tectal: aparecem nas lesões do dorso do mesencéfalo. São levemente dilatadas, com reflexo fotomotor e apresentam oscilações em seu diâmetro (*hippus*)
- Pupilas pontinas: aparecem nas lesões na ponte e, como seu nome as descreve, são puntiformes. Têm reflexo fotomotor, mas é muito difícil detectá-lo
- Pupila uncal: ocorre por compressão do III nervo craniano pela porção medial do lobo temporal (unco) quando este hernia através da incisura da tenda. Trata-se de pupila midriática e sem reflexo fotomotor.

A motricidade ocular extrínseca não tem a mesma importância do padrão pupilar na avaliação do paciente com hipertensão intracraniana, mas sempre que possível deve ser avaliada. A presença ou não de déficits motores é

importante, pois tem caráter localizatório e evolutivo. De igual importância são as posturas patológicas em extensão de quatro membros (descerebração) ou flexão dos membros superiores associada à extensão de membros inferiores (decorticação), pois indicam situações de gravidade.

Monitoramento da pressão intracraniana

O estado de consciência é o parâmetro primordial adotado para o monitoramento da função cerebral. No entanto, há circunstâncias em que o paciente encontra-se em estados alterados de consciência, coma ou mesmo sob sedação induzida como tratamento adjuvante. Nesses casos, faz-se importante a utilização de outros parâmetros que possam substituir, ao menos em parte, a clínica neurológica. Na atualidade, as UTIs dispõem de equipamento de monitoramento de pressão intracraniana, assim como atendimento de equipes especializadas de neurocirurgia para implante dos cateteres. Tanto o valor instantâneo como o histórico da pressão intracraniana são fundamentais para a tomada de decisões terapêuticas rápidas. Com o monitoramento da pressão intracraniana pode-se:

- Ter o valor instantâneo e o desenho da curva de pressão em tempo real
- Estimar a complacência cerebral
- Estimar a pressão de perfusão cerebral
- Detectar precocemente a elevação da pressão intracraniana, antes de haver repercussões neurológicas
- Aliviar a hipertensão intracraniana pela drenagem de líquido cefalorraquidiano intraventricular
- Evitar administração desnecessária de medicamentos com base em sinais clínicos pouco específicos
- Medir a temperatura cerebral
- Tornar qualquer procedimento médico mais seguro (transporte do paciente, procedimentos diagnósticos como tomografia, angiografia, cirurgia, higienização, fisioterapia respiratória etc.)
- Ajudar na determinação do prognóstico.

Na interpretação dos valores de pressão intracraniana, deve-se levar em consideração o quadro clínico, os exames de tomografia do crânio e outros parâmetros vitais. Como visto no início do capítulo, valores de pressão intracraniana até 15 mmHg são considerados normais; no entanto, valores em torno de 20 mmHg são aceitos na prática como fisiológicos. É importante dizer que os valores de pressão intracraniana normais podem ter grande variabilidade interindividual, pois um valor pode ser crítico para um paciente sem complacência (em função de edema cerebral além da lesão primária, ou hipoxia por um problema respiratório), enquanto outro doente pode tolerar 25 ou 27 mmHg sem que haja alterações neurológicas. As repercussões clínicas do aumento da pressão intracraniana dependem da pressão de perfusão cerebral, que deve estar acima de 70 ou 80 mmHg. O local do monitoramento da pressão intracraniana pode ser subdural, intraparenquimatoso ou intraventricular. O local de primeira escolha deve ser sempre intraventricular, pois proporciona registro confiável da pressão intracraniana e permite o tratamento dos surtos de hipertensão intracraniana pela drenagem liquórica contínua ou intermitente. Quando os ventrículos não tiverem tamanho adequado ou houver desvios dificultando a punção ventricular, deve-se colocar o sensor intraparenquimatoso. O monitoramento da pressão intracraniana subdural está reservado para situações de intraoperatório nas quais já há craniotomia e, então, o monitor é deixado no leito cirúrgico para maior segurança. Como complemento ao monitoramento da pressão intracraniana, o monitoramento da PAM de forma invasiva proporciona o cálculo indireto da pressão de perfusão cerebral de acordo com a fórmula:

$$PPC = PAM - PIC$$

Assim, é possível ter uma ideia mais acurada do estado da perfusão tecidual do cérebro. Alguns monitores de pressão intracraniana possuem acoplado um termômetro que permite a medida da temperatura cerebral *in situ*. Esse parâmetro auxilia em pacientes em estado grave ou muito instáveis, pois pode anunciar precocemente a queda na perfusão cerebral. A diferença média entre as temperaturas cerebral e retal é de 1,1°C. Contribuem para a temperatura cerebral o metabolismo celular, que produz calor; o fluxo sanguíneo, que dissipa calor pela passagem de fluido de menor temperatura; e a própria temperatura do sangue arterial. É notável que, se a diferença de temperaturas cerebral e corporal central aumentar, este é um sinal importante de que o fluxo sanguíneo cerebral diminuiu. Além disso, é conhecido o efeito protetor da hipotermia sobre o cérebro.

Capnometria

A capnometria é um instrumento que permite o monitoramento da normoventilação e viabiliza a utilização da hiperventilação leve por curtos períodos. Como regra geral, o paciente deve ser mantido com pressão arterial de gás carbônico ($Pa_{CO}2$) ao redor de 35 mmHg. Periodicamente, devem ser feitas gasometrias de checagem para calibrar o capnógrafo. A hiperventilação prolongada deve ser evitada pelo risco de induzir lesões isquêmicas por queda desregrada do fluxo sanguíneo cerebral.

Tomografia de crânio

Os métodos tomográficos vêm se difundindo e tornando-se mais simples e rápidos em sua execução. Hoje em dia, eles fazem parte da maioria dos arsenais diagnósticos hospitalares. Trata-se de um método de imagem que, por definição, traz uma visão estática da evolução do quadro clínico dos pacientes neurológicos. Portanto, deve-se sempre correlacioná-los ao quadro clínico e à medida da pressão intracraniana, constituindo a base de análise para definir a conduta no paciente com hipertensão intracraniana. Quando o paciente está consciente, exames neurológicos seriados têm grande sensibilidade para detectar disfunção do sistema nervoso. Quando o paciente está sedado ou em coma, tomografias seriadas podem ter caráter evolutivo e ganham grande importância. A tomografia tem grande sensibilidade para a presença de sangue no parênquima e no sistema ventricular cerebral, assim como nas cisternas da base do crânio, quando em cortes finos. As lesões traumáticas sabidamente possuem caráter dinâmico do ponto de vista tomográfico. Às vezes, em questão de horas, um hematoma ou uma contusão pode apresentar efeito de massa e necessitar de tratamento cirúrgico de urgência. Os acidentes vasculares isquêmicos também apresentam evolução na qual a tomografia nas primeiras horas pode ser virtualmente normal. É importante estar atento para esses fatos e saber que uma tomografia feita 1 h antes não isenta o doente de uma lesão cirúrgica. Quando é possível ter a medida da pressão intracraniana, há menos necessidade de repetir tomografias de crânio com tanta frequência.

Doppler transcraniano

Trata-se de um exame não invasivo que utiliza os princípios de ultrassonografia para abordar a velocidade de movimento do sangue dentro do vaso e inferir o fluxo sanguíneo cerebral em cada um dos vasos insonados. É um exame dinâmico e operador-dependente que pode ser feito à beira do leito e realizado repetidas vezes, proporcionando uma visão funcional muito boa. No entanto, perde na avaliação anatômica vascular, pois não produz imagem.

Eletroencefalografia contínua e índice bispectral

A eletroencefalografia tem utilidade não só para diagnosticar atividade epileptiforme, mas também para o manejo da sedação ou do coma barbitúrico, otimizando a dose da medicação utilizada. Nesse caso, o índice bispectral é de simples utilização e permite ver com clareza os surtos e a supressão de onda. É um índice derivado do eletroencefalograma e oferece um valor numérico que representa o nível de sedação. A escala vai de 0 a 100. O paciente com 100 encontra-se acordado; com 70, levemente sedado; com 60, moderadamente sedado; com 40 ou menos, profundamente sedado; entre 20 e 30, apresentará surtos e supressão de ondas. Como as doses para sedação são individuais e dependem de vários fatores, esse recurso é extremamente útil.

Tratamento

A melhor e mais eficiente forma de tratar a hipertensão intracraniana é eliminar a sua causa primária. Isso é verdadeiro quando se está diante de uma lesão passível de ser removida, como hematomas intracranianos ou lesões tumorais. Em muitas situações, no entanto, não é possível tratar a causa primária, pois ela não é facilmente removível ou é difusamente intrínseca ao parênquima cerebral. Portanto, o tratamento da hipertensão intracraniana, nesses casos, visa a minimizar o dano tecidual cerebral. Os objetivos das medidas terapêuticas são:

- Prevenir lesões secundárias ou o agravamento das lesões já existentes
- Diagnosticar precocemente as alterações que podem causar as lesões secundárias.

Prevenir e diagnosticar precocemente implica monitorar o paciente, pois as alterações fisiológicas, que podem ser detectadas por meio da monitoramento, antecedem as alterações clínicas. Considerando que o monitoramento tem limitações, a vigilância contínua pode determinar a boa evolução dos pacientes, os quais devem ser mantidos em ambiente de terapia intensiva com equipe treinada para reconhecer os indícios de descompensação.

Decúbito elevado e cabeça em posição neutra

A elevação do decúbito a 30° facilita a drenagem venosa e, com isso, diminui a pressão intracraniana. A cabeça em posição neutra evita a compressão das veias jugulares internas, permitindo drenagem venosa adequada. É importante lembrar que os pacientes devem estar euvolêmicos e normotensos, pois a queda na pressão de perfusão cerebral é muito deletéria. Portanto, ao se elevar o decúbito de um paciente com hipotensão arterial sistêmica, há isquemia encefálica relativa, vasodilatação precapilar de arteríolas e consequente aumento da pressão intracraniana por aumento do volume sanguíneo cerebral total.

Hiperventilação controlada

O fluxo sanguíneo cerebral depende diretamente da pressão de perfusão cerebral contra a resistência dos vasos cerebrais, dada pelo grau de constrição das arteríolas pré-capilares. O controle é mediado metabolicamente pela variação do pH extracelular. Esse controle químico de modulação do fluxo sanguíneo cerebral pode ser modificado pelo sistema tampão HCO_3, que é regulado pela ventilação pulmonar e, portanto, pode ser terapeuticamente manipulado pelo controle da frequência respiratória revertida em alterações da $PaCO_2$. A hiperventilação resulta em diminuição aguda da $PaCO_2$, alterando o pH intersticial, pois o gás carbônico equilibra-se rapidamente através da barreira hematoencefálica e o íon HCO_3 requer de 12 a 72 h para se equilibrar. Há uma proporção entre a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral de 4% para cada mmHg de $PaCO_2$ até 25 mmHg. Abaixo desses valores, o efeito de vasoconstrição da hipocapnia está diminuído ou ausente.

Acidose ou alcalose metabólica só tem efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral se estiver acompanhada de variações compensatórias da $PaCO_2$, pois o íon HCO_3 não se difunde com rapidez para o líquido cerebral extracelular. Por outro lado, a hiperventilação pode levar a alterações cardiopulmonares secundárias ou ao aumento da pressão intratorácica decorrente da taquipneia. Essas alterações incluem diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco e elevação da pressão venosa central, que influem diretamente na pressão intracraniana.

Quando iniciada a hiperventilação em pacientes com hipertensão intracraniana, ajusta-se a $PaCO_2$ ao redor de 25 a 30 mmHg. Após 8 a 16 h, ela é gradualmente elevada a 30 a 32 mmHg e avaliada segundo o monitoramento da pressão intracraniana. A redução abrupta da hiperventilação leva à vasodilatação, por diminuição do pH extracelular, e à elevação da pressão intracraniana; portanto, deve-se diminuir a hiperventilação de forma progressiva, em um intervalo de 24 a 48 h.

Os vasos das regiões lesadas do cérebro que perderam a sua capacidade de autorregulação permanecem em dilatação máxima. A hipocapnia causa a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral no tecido normal, e a alcalose ajuda a reverter a acidose tecidual nas regiões perilesionais. Portanto, tal medida funciona de maneira diretamente proporcional à capacidade funcional regional do mecanismo de autorregulação da circulação cerebral.

Drenagem do líquido cefalorraquidiano

O volume liquórico participa com 10% do volume intracraniano total. Em situações nas quais a complacência cerebral está diminuída, a retirada de pequenas quantidades de conteúdo intracraniano pode aliviar a pressão intracraniana de forma importante. Em pacientes que possuem cateterização ventricular como método de monitoramento da pressão intracraniana, a drenagem do líquido cefalorraquidiano é um método efetivo e rápido para diminuir a pressão intracraniana, podendo ser de grande valia em situações de emergência como adjuvante no controle de hipertensão intracraniana. Sua limitação reporta-se a situações nas quais há dificuldade de punção ventricular, como em ventrículos colabados por inchaço cerebral ou desvios de estruturas de linha mediana.

Sedação

Os pacientes neurológicos tratados em UTI precisam, com frequência, ser mantidos em ventilação assistida com

tubo endotraqueal por estarem com nível de consciência rebaixado e não conseguirem manter a permeabilidade das vias respiratórias. No entanto, a presença do tubo é um incômodo muito grande, podendo provocar agitação psicomotora. Pacientes agitados podem, acidentalmente, retirar sondas e cateteres de forma traumática, provocando lesões indesejáveis, além de haver dificuldade de ventilação. Alguns anestésicos centrais têm a propriedade de reduzir a necessidade de oxigênio do parênquima cerebral por desacelerarem o metabolismo celular. A sedação tem, portanto, a finalidade de facilitar a ventilação e reduzir a hipertensão intracraniana que ocorre em virtude da agitação por aumento repetitivo da pressão intratorácica (manobra de Valsalva), além de ter um fator neuroprotetor.

O efeito protetor dos barbitúricos nas lesões do sistema nervoso central foi estudado em vários grupos de pacientes, demonstrando-se que essas drogas conferem maior tolerância do cérebro à anoxia e à isquemia. Embora tenha existido, no início, grande entusiasmo, esses efeitos protetores foram posteriormente postos em dúvida. As condições determinantes da hipoxia e da isquemia são traumatismo cranioencefálico (TCE), parada cardíaca, hipertensão intracraniana e isquemia cerebral localizada. Os mecanismos pelos quais os barbitúricos poderiam ter esses efeitos não estão claramente definidos. Sugere-se que um deles poderia ser a redução da taxa de consumo de oxigênio, mas essa explicação não é suficiente, pois várias outras drogas anestésicas também diminuem o consumo de oxigênio e não conferem o mecanismo protetor semelhante aos barbitúricos. Outra possibilidade seria o aumento do fluxo nos locais de isquemia. Desde que exista um controle rigoroso para não haver hipotensão, pode-se obter um aumento de fluxo em regiões isquêmicas e, ao mesmo tempo, diminuição do fluxo em áreas remotas no local da isquemia (oposto ao fenômeno do roubo).

Os barbitúricos também têm sido caracterizados como tendo efeito antioxidante sobre a membrana. Com a diminuição do fluxo sanguíneo ou da oxigenação, ocorre acúmulo de radicais altamente reativos nas cristas mitocondriais. Essas moléculas ativas iniciam uma importante alteração de peroxidação lipídica, com lesão das membranas celulares resultando em edema.

Miller[6] chamou a atenção, entretanto, que o tratamento da pressão intracraniana não deveria começar e terminar nos barbitúricos. Ele observou que não existe, necessariamente, uma relação direta entre pressão intracraniana e funcionamento cerebral. Na avaliação dos efeitos da elevação da pressão intracraniana sobre o fluxo sanguíneo cerebral e o funcionamento cerebral, quatro fatores devem ser considerados:

- Pressão arterial
- Pressão intracraniana
- Componente ativo da resistência cerebrovascular, que pode responder à redução da pressão de perfusão
- Componente passivo imposto por vasospasmo, edema e mecanismos de distorção (hérnias).

O papel de doses anestésicas de barbitúricos no tratamento da hipertensão intracraniana refratária é controverso. Séries não randomizadas demonstram que altas doses de barbitúricos administradas em pacientes com hipertensão intracraniana refratária ao tratamento convencional foram associadas a melhora do controle da pressão intracraniana e da evolução dos pacientes. Em dois ensaios randomizados, nos quais os barbitúricos foram administrados de modo profilático em pacientes com alto risco de hipertensão intracraniana incontrolável ou que não responderam ao manitol, demonstraram-se os efeitos benéficos dos barbitúricos.

O primeiro estudo multicêntrico concluído em 1998 demonstra que há melhor controle da pressão intracraniana com a administração de barbitúricos em pacientes que não respondem ao tratamento convencional. Os pacientes desse estudo foram altamente selecionados, tendo-se tentado todos os tratamentos clínicos e cirúrgicos antes da randomização.

Outro trabalho foi realizado com 45 pacientes com 7 pontos ou menos na escala de Glasgow, dos quais 22 tinham pontuação menor que 4. A utilização de barbitúricos foi iniciada após a ineficiência do tratamento pelos métodos tradicionais. Pentobarbital sódico foi inicialmente administrado em dose dividida em 10 a 20 min, no total de 3 a 5 mg/kg, seguindo-se por 1 a 2 mg/kg suplementares a cada 1 ou 2 h, mantendo-se PAM de 60 a 90 mmHg, pressão intracraniana inferior a 15 mmHg e pressão de perfusão cerebral maior que 50 mmHg, com nível sérico de pentobarbital de 2,5 a 4 mg/diaℓ. A terapia foi suspensa quando se normalizou a resposta volume/pressão e uma pressão intracraniana menor que 15 mmHg foi mantida por 72 h, bem como uma pressão arterial sistólica menor que 160 mmHg.

A terapia também foi suspensa quando não houve redução da pressão intracraniana e desenvolveram-se sinais de deterioração neurológica, ou foi retirada de forma arbitrária após 14 dias. Nesse grupo, observou-se mortalidade de

36% dos pacientes com pressão intracraniana superior a 40 mmHg (nível que, com frequência, leva ao óbito). Houve interação negativa entre o tratamento com barbitúricos e as complicações cardiopulmonares. Os autores concluem que altas doses de pentobarbital podem ser eficazes para um pequeno número de pacientes com TCE. Esses estudos parecem demonstrar que este pode ser um tratamento adequado para pacientes com hipertensão intracraniana refratária, desde que não tenham alterações cardiovasculares associadas. Essa terapia pode levar a hipotensão, depressão cardíaca, hipotermia, pneumonia e hipoxemia, as quais podem tornar sombria a evolução do tratamento da hipertensão intracraniana.

Não há estudos que demonstrem evidente vantagem na evolução de pacientes tratados profilaticamente com barbitúricos ou em substituição ao tratamento básico inicial até hoje recomendado. Todos os pacientes, antes da indução do coma barbitúrico, devem ser avaliados com rigor sob o ponto de vista hemodinâmico, pois a hipotensão que pode ser induzida por esses agentes é mais deletéria que os benefícios dos barbitúricos.

Anticonvulsivantes

Crises convulsivas podem elevar a pressão intracraniana, pois provocam contrações musculares involuntárias repetitivas de grandes grupamentos musculares, incluindo as musculaturas respiratória e abdominal, fazendo aumentar a pressão intratorácica e, por consequência, diminuindo o retorno venoso encefálico. Convulsões incrementam, de forma repentina, o consumo de oxigênio pelas despolarizações celulares repetidas, a acidose tecidual e a produção de gás carbônico que, por conseguinte, provoca vasodilatação arteriolar, aumentando a pressão intracraniana. Em situações limítrofes de complacência, uma crise pode descompensar a hipertensão intracraniana e ser fatal.

O valor do uso profilático de anticonvulsivantes em pacientes com lesões pós-traumáticas não está bem definido. No entanto, pacientes que possuem lesões que aumentem o risco de convulsões devem receber anticonvulsivantes por pouco tempo, sobretudo na fase aguda da doença, como tumores ou hemorragias corticais. Durante o tratamento da hipertensão intracraniana, em particular, as convulsões podem ser mascaradas em pacientes inconscientes, curarizados ou sedados. Por essa razão, alguns autores preferem utilizar anticonvulsivantes sistematicamente e, em casos selecionados, monitorar com eletroencefalograma.

Terapia osmótica

Os agentes osmóticos têm importante papel no tratamento da hipertensão intracraniana por vários mecanismos de ação, como a vasoconstrição e a criação de um gradiente osmótico através da barreira hematoencefálica, que reduz o volume do fluido extracelular. Há evidências de que esse efeito ocorre tanto nas áreas cerebrais normais como naquelas lesadas. Os agentes osmóticos também diminuem a viscosidade sanguínea, resultando em vasoconstrição arteriolar reflexa que diminui a pressão intracraniana. Normalmente, utiliza-se manitol na dose de 0,25 a 1 g/kg de peso, por injeção intravenosa em bolo. Quando utilizado com muita frequência, o manitol induz o paciente a um estado hiperosmolar por perda excessiva de líquido livre, tornando-o ineficiente, e pode desencadear insuficiência renal. Em pacientes submetidos a uso prolongado de manitol, é necessário controlar os eletrólitos rigorosamente, bem como a osmolaridade plasmática, a qual não deve ultrapassar níveis de 320 mOsm/ℓ. O efeito inicial do manitol na diminuição da pressão intracraniana é secundário à vasoconstrição e rápido. O efeito mais tardio é secundário à retirada de líquidos do tecido cerebral. Há também uma provável ação antioxidante do manitol, a qual está, atualmente, em pesquisa.

Diuréticos

A utilização de diuréticos não osmóticos no tratamento da hipertensão intracraniana é controversa. Embora a furosemida seja frequentemente empregada, parece ser menos eficaz no tratamento da hipertensão intracraniana quando comparada ao manitol. Ela é capaz de exacerbar o efeito do manitol em relação à desidratação, chegando a dificultar o controle da volemia e induzindo a uma intensa hiperpotassemia. A acetazolamida reduz a produção de líquido cefalorraquidiano pelos plexos coroides; no entanto, tem um efeito vasodilatador cerebral que, transitoriamente, exacerba a pressão intracraniana. É contraindicada em pacientes com TCE.

Esteroides

Tradicionalmente são utilizados em pacientes com TCE, apesar da falta de evidências de sua eficácia. Inúmeros estudos demonstram que os esteroides não alteram a dinâmica intracraniana nem a evolução dos pacientes com TCE. Em vista da supressão imunológica e de seus efeitos sobre o metabolismo, sua administração nos pacientes com TCE só se justifica em situações excepcionais como, por exemplo, hemorragia subaracnóidea traumática sintomática. São eficazes no tratamento da hipertensão intracraniana secundária a infecções ou neoplasias.

Hipotermia

Trata-se de uma opção terapêutica para situações nas quais a sedação/analgesia, a drenagem liquórica, o decúbito elevado e o restante das medidas citadas não reduzem a pressão intracraniana a níveis compatíveis com uma boa perfusão encefálica. O efeito da hipotermia no cérebro é complexo. Com a diminuição de 1°C de temperatura cerebral, sua taxa de metabolismo decresce em 6%. Como a taxa de metabolismo cerebral de oxigênio é o principal determinante do fluxo sanguíneo cerebral, a hipotermia induzida pode melhorar o suprimento de oxigênio a áreas isquêmicas do cérebro. A hipotermia diminui também a hipertensão intracraniana, provavelmente por diminuição do volume sanguíneo cerebral decorrente da vasoconstrição arteriolar. Alguns cuidados devem ser tomados com os efeitos sistêmicos da hipotermia. Do ponto de vista cardiológico, é necessário prestar atenção às arritmias que podem acontecer, embora sejam mais frequentes na hipotermia acidental e abaixo dos 30°C. A pneumonia é um risco que deve ser levado em consideração principalmente quando se utiliza a hipotermia por períodos superiores a 24 h. Nunca se deve esquecer que, durante a hipotermia, ocorre desvio de potássio para dentro da célula, provocando diminuição relativa do potássio plasmático que não deve ser inadvertidamente corrigida, pois, durante o reaquecimento, pode causar hiperpotassemia. Ocorre também aumento da glicemia decorrente da menor secreção de insulina, que deve ser corrigida. Teoricamente, a hipotermia locorregional seria mais bem tolerada, pois os efeitos deletérios não acometeriam todo o organismo. No entanto, isso não é possível, pois a circulação do sangue é sistêmica e equaliza a temperatura central dos órgãos nobres. Apenas as extremidades podem ser resfriadas, pois há vasoconstrição arterial periférica, o que não seria possível no território cerebral. A técnica de hipotermia resfria o organismo como um todo, de forma controlada, com colchões ou mantas térmicos. Também podem ser utilizadas bolsas de gelo associadas ao controle de temperatura, com termômetros axilares em unidades que não dispõem de equipamentos mais avançados. O bloqueio neuromuscular pode ajudar a alcançar a temperatura desejada em menos tempo. É importante lembrar também que o reaquecimento deve ser lento, em geral 0,5°C a cada 12 h, para evitar o rebote na pressão intracraniana por hiperemia.

Craniotomia descompressiva

Quando não é mais possível promover as medidas terapêuticas com base na diminuição do conteúdo intracraniano, procuram-se medidas que aumentem o continente craniano. Para isso, é necessário retirar parte do crânio, que constitui o componente inextensível da caixa craniana. A dura-máter também exerce continência e pode ser retirada para ceder espaço ao conteúdo intracraniano. Existem técnicas que não realizam a abertura da dura-máter. Essas técnicas possuem menos poder de aliviar a pressão intracraniana, mas conservam o encéfalo dentro dos limites do crânio. Com isso, não há distensão das veias corticais, que podem se romper e originar infartos venosos. Na prática, cabe ao neurocirurgião avaliar e indicar o procedimento de craniectomia descompressiva. O aumento do continente craniano faz diminuir a pressão intracraniana, pois deixa o parênquima cerebral expandir-se pela abertura craniana. É importante que a abertura seja ampla para evitar compressão do parênquima cerebral nas bordas da craniotomia. Mesmo com a ausência de parte do crânio, há uma relação continente/conteúdo que gera uma determinada pressão que pode ser medida. Não é de todo descabido manter o monitoramento da pressão intracraniana mesmo após procedimento de descompressão, pois pode haver momentos de aumento da pressão intracraniana que podem resultar em isquemia relativa do encéfalo. O momento da intervenção é um tema muito controverso; recentemente, contudo, ela tende a ser cada vez mais precoce, pois é importante submeter o tecido cerebral ao mínimo possível de isquemia por tratar-se de um tecido extremamente sensível à hipoxia. Por exemplo, um paciente com acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão completa da carótida interna tem uma lesão com alto risco de herniação uncal pelo inchaço hemisférico envolvido.

Capítulo 440

Estado de Mal Epiléptico

Eduardo Genaro Mutarelli e Eliana Garzon

Introdução

É de suma importância o reconhecimento do estado de mal epiléptico (EME) e seu pronto atendimento, uma vez que a mortalidade em paciente com EME convulsivo é de 54% e do EME não convulsivo chega a 18%, índices altos o suficiente para que todo socorrista e intensivista tenha conhecimento básico para iniciar o atendimento. O prognóstico está diretamente relacionado com o pronto reconhecimento do EME e seu consequente tratamento.

Conceito

EME manifesta-se sob a forma de qualquer tipo de crise epiléptica, ficando sua definição baseada exclusivamente na duração ou persistência das crises.

Em termos práticos EME é definido como qualquer crise epiléptica com duração igual ou maior do que 30 min, ou repetidas crises sem recuperação da consciência entre elas, situação esta que perdure no mínimo 30 min; porém, como veremos, o atendimento é imediato e não se aguarda mais do que 5 min para iniciar a conduta, do ponto de vista prático, caso, ao ser chamado a avaliar um paciente que esteja ainda tendo crise, as condutas devem ser implementadas para EME. Com o intuito de melhor classificar a condição e com implicações terapêuticas, foram criadas definições operacionais. Define-se EME iminente toda crise com duração entre 5 e 30 min, EME estabelecido crises de 30 a 60 min e EME refratário crises com duração maior do que 60 min.[1]

Etiopatogenia

Pessoas com e sem história prévia de epilepsia podem entrar em EME. Naquelas com epilepsia, a causa mais comum de EME é a interrupção abrupta do uso de drogas antiepilépticas (DAE). Lesões estruturais, encefalopatia autoimune, alterações metabólicas, intoxicações também são causas de EME.

Em aproximadamente 25% dos pacientes, a etiologia do EME é a interrupção abrupta e/ou muito rápida das DAEs em uso. Outras drogas como bendiazepínicos, ingestão alcoólica e o consumo de drogas ilícitas quando parados abruptamente também podem causar EME.

Outra parcela de pacientes apresenta EME secundariamente à presença de lesões estruturais, em geral agudas, como acidente vascular cerebral, trauma de crânio e tumores. Estes fatores etiológicos são mais comuns naqueles sem história prévia de epilepsia. Excluindo-se o álcool, um quinto dos pacientes que se apresentam com EME tem um distúrbio tóxico metabólico, a saber:

- Níveis baixos no sangue: glicose, cálcio, sódio, magnésio e fosfato
- Níveis altos no sangue: glicose, ureia, creatinina e osmolaridade.

Quanto à toxicidade algumas drogas em especial podem causar convulsões subintrantes como a teofilina, imipeném, isoniazida, clozapina, ciclofosfamida, fentanila, meperidine, propoxifeno, bupropion e antibióticos intravenosos betalactâmicos.

Um sexto dos casos não tem causa definida, alguns autores preferem dizer que esses pacientes têm uma epilepsia criptogênica em vez de chamá-la de idiopática, pois estas raramente causam EME.

Por fim, até 10% dos casos são causados por infecções sistêmicas ou do sistema nervoso central como as

meningites, encefalites e abscessos.

Fisiopatologia

É bastante incomum que uma crise dure mais do que dois minutos e que não seja autolimitada. Não se sabe ao certo quais os mecanismos que limitam a crise, porém após alguns minutos de crise o microambiente neuronal perde sua homeostasia aumentando a acidose e com o consumo energético ocorre desequilíbrio entre a demanda e a oferta tanto de glicose quanto oxigênio. Estas alterações alteram a resposta dos receptores GABA-A diminuindo sua ação inibitória, e é por isso que o atendimento ao EME deve ser imediato caso contrário a resposta aos benzodiazepínicos fica prejudicada.

Os efeitos sistêmicos do EME convulsivo podem ser divididos em dois estágios: estágio I, estágio inicial ou fase compensada (0 a 30 min) e estágio II, estágio tardio ou fase descompensada (30 a 90 min).

Na fase compensada, o mecanismo de autorregulação cerebral está preservado, a homeostase mantida, a glicemia, a frequência cardíaca e a pressão arterial encontram-se elevadas e a perfusão cerebral dentro dos padrões normais. Se as crises persistirem a condição evolui para o estágio II. Neste estágio, a autoregulação cerebral torna-se comprometida e o fluxo sanguíneo cerebral dependente da pressão arterial. Hipotensão arterial, hipoglicemia e acidose láctica instalam-se.

Com o prosseguimento das crises e a falta de energia ocorrem lesão e morte neuronal.

Além da epileptogênese que pode, por si só, provocar superexcitação das células nervosas, o glutamato e o aspartato podem também mediar a excitotoxicidade. O influxo de cálcio para dentro da célula decorrente de anormalidades de membrana e da falência da bomba de cálcio provocadas pela atividade epiléptica, acidose e ação de aminoácidos excitatórios, excedendo a sua concentração no citosol, podem igualmente levar à morte celular. Na realidade, a atuação de um conjunto de fatores levaria à via final comum, ou seja, a morte celular.

Quadro clínico

Classificação

A classificação clínica vigente de EME ainda é a mesma de 1973,[2] que prevê tantos tipos de EME quanto os tipos de crises incluídas na classificação internacional de crises epilépticas (Tabela 440.1).

Embora a classificação do EME coincida com a classificação das crises epilépticas esta abordagem, muitas vezes, causa confusão, pois só o início do EME é de fato igual ao tipo de crise que causou o EME. Depois de alguns minutos as crises se modificam e já não são tão parecidas quanto as iniciais. Em termos práticos, porém, podemos classificar o EME em convulsivo e não convulsivo. Neste caso, a classificação seria a seguinte (Tabela 440.2).

Tabela 440.1 Classificação clínica do EME conforme o tipo de crise.

EME Generalizado	Convulsivo: tônico-clônico, mioclônico, tônico, clônico
	Não convulsivo ou EME de ausência
EME Focal	Parcial simples: motor, somatossensitivo, sintomas visuais, autônomo, com afasia ou disfasia
	Parcial complexo ou não convulsivo focal
EME unilateral	–

Tabela 440.2 Classificação clínica EME.

EME Não convulsivo	EME Convulsivo
Generalizado: com crises de ausência	Tônico clônico generalizado

Focal: com crise parcial simples ou complexa	

Digo que esta classificação é prática porque dificilmente perde-se o diagnóstico de EME convulsivo, mas, muitas vezes, é difícil o reconhecimento das formas não convulsivas e frequentemente este diagnóstico é perdido, um a cada doze pacientes em coma a esclarecer em UTI geral está em EME não convulsivo que não foi reconhecida.

Como identificar o EME

Como já discutido, quando existirem fenômenos motores evidentes, o diagnóstico não oferece grandes dificuldades, entretanto naqueles pacientes que apresentarem distúrbio de consciência secundário a qualquer etiologia acrescido por uma das formas não convulsivas de EME o diagnóstico clínico torna-se muito difícil. A observação de mioclonias em pálpebras, face ou membros, desvios oculares, automatismos mastigatórios ou ainda flutuações do grau de comprometimento da consciência podem sugerir EME. De qualquer forma, nestas situações somente o eletroencefalograma poderá definir ou afastar o diagnóstico.

Diagnóstico

Investigação diagnóstica

Na fase hiperaguda (enquanto o paciente ainda está em EME)

O eletroencefalograma (EEG) é sem dúvida o exame complementar mais importante na condução do caso de EME. Não só para confirmar o diagnóstico eletroencefalográfico de crise convulsiva, como também de crise não convulsiva.

É importante ressaltar que até 48% dos pacientes que clinicamente pararam de convulsionar, permanecem em EME só demonstrável pelo EEG.[3]

Outro dado da importância do EEG no manuseio dos pacientes na emergência é de que um em cada 12 pacientes com alteração da consciência ou coma à esclarecer estão em EME que só vão ser diagnosticados com a realização do EEG. Como vimos nas causas e veremos no tratamento a coleta de alguns exames de sangue são fundamentais para o manuseio de EME na fase hiperaguda.

Assim, devemos colher a glicemia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, gasometria arterial, cardiometria, ureia, creatinina, hemograma, VHS, nível sérico de DAE caso o paciente venha recebendo tais medicações, hemoculturas e sangue e urina para exame toxicológico.

Após a fase hiperaguda (após o término das crises epilépticas constatadas pelo EEG)

Nesta fase, devemos analisar caso a caso, por exemplo, se o paciente é um epiléptico crônico, já previamente investigado, com a etiologia estabelecida e que por algum motivo parou de receber seus medicamentos anticonvulsivantes, não será necessária nenhuma outra investigação, a não ser aquelas em decorrência de complicações do EME.

Por outro lado, se o paciente nunca apresentou uma crise epiléptica e não tem uma doença previamente conhecida, a investigação poderá ser bastante extensa até que se estabeleça claramente o motivo do EME.

Várias causas já foram investigadas em decorrência da coleta de exames na fase hiperaguda, como o restabelecimento do diagnóstico de diabetes em estado hiperosmolar, a parada do uso de anticonvulsivantes e o uso de drogas ilícitas.

Assim, restam serem investigadas as lesões estruturais e os quadros infecciosos. Para o diagnóstico de lesões estruturais como acidente vascular cerebral tanto hemorrágico quanto isquêmico, tumores, abscessos, a ressonância nuclear magnética é o exame de escolha. Já em casos de traumatismo cranioencefálico sabido pela história do EME, a tomografia pode ser mais rápida e demonstrar as alterações sem muita manipulação do paciente.

Nos casos em que haja suspeita clínica de infecção a coleta do líquido cefalorraquidiano é mandatória tanto para a confirmação diagnóstica como para o diagnóstico etiológico mais específico através do padrão do liquor, das

culturas e eventualmente do PCR.

Tratamento

Protocolo para atendimento

Todo paciente em EME iminente deve ter a terapêutica iniciada, o mais precoce possível. As drogas mais eficazes nesta fase são os benzodiazepínicos. Diazepam IV pode ser usado, porém para pacientes sem acesso venoso, uma alternativa é o midazolam que pode ser feito IM, intranasal ou bucal, na dose de 5 a 10 mg no paciente adulto.[1]

Como em qualquer atendimento de urgência primeiro não se deve esquecer do suporte básico, sendo uma das primeiras coisas, o ABCD do tratamento do paciente com rebaixamento de consciência. Este primeiro passo é extremamente importante, pois, frente a um paciente em EME inequívoco o médico pode tentar ser rápido no controle das crises e deixar de corrigir uma possível anoxia que causou o EME e piorar ainda mais o quadro, pois os medicamentos a serem usados podem deprimir ainda mais a respiração.

A. Garantir a permeabilidade das vias respiratórias
B. Manutenção da frequência respiratória
C. Manutenção de condições hemodinâmicas
D. Glicose e tiamina intravenosas.

Existem algumas propostas para a sequência de passos para o tratamento do EME estabelecido e refratário, procurei agregar (Tabela 440.3), o que me pareceu, o mais racional das diferentes propostas.

Tabela 440.3 Cronograma para atendimento do estado de mal epiléptico, o passo seguinte só é dado se o paciente continua com a crise epiléptica.

0 a 5 min	Suporte básico de vida ABC, coleta de exames de sangue (ver investigação acima)
6 a 10 min	Diazepam ou Midazolam IV, caso haja dificuldade no acesso venoso o diazepam para uso IV pode ser usado VR e o Midazolam para uso IV pode ser usado IM, IN ou Bucal.
11 a 20 min	Fenitoína 15 a 20 mg/kg IV a 50 mg/minuto, com paciente monitorando ECG e PA, se houver bradicardia ou hipotensão diminuir o ritmo de infusão. Como opção, na dependência do tipo de crise, impossibilidade de administração de fenitoína por efeitos colaterais, Valproato IV na dose de 15 a 30 mg/Kg
21 a 30 min	Fenobarbital 20 mg/kg
31 min em diante	Infusão IV contínua ou de midazolam 0,2 mg/kg a cada 3 min até 10 vezes ou propofol 1 mg/kg a cada 3 min até 10 vezes. Pode-se após a dose de ataque manter infusão contínua de propofol (1 a 6 mg/Kg/h). A dose de manutenção pode ser titulada com EEG que deverá manter em surto-supressão, 2 a 8 surtos por minuto.
60 min em diante	Thionenbutal até induzir coma barbitúrico (a dose pode ser titulada com EEG que deverá manter em surto-supressão, 2 a 8 surtos por minuto) e manter por 24 h então reduzir até retirada total em 12 h ou se as crises voltarem a subir a dose do thionembutal para a imediatamente anterior.

ABC = suporte básico; ECG = eletrocardiograma; IV = via intravenosa; IM = via intramuscular; IN = via intranasal; PA = medida da pressão arterial; VR = via retal.

Estudo recente (RAMPART) demonstram a eficiência e segurança superior de midazolam 10 mg IM sobre o lorazepam 4 mg IV, em um primeiro atendimento de paciente sem acesso venoso.[4] Desta maneira, em campo (no socorro) e enfermarias, é recomendável o uso do midazolam IM.

O Valproato intravenoso, recentemente disponível no Brasil, tem sido usado no EME nos últimos 10 anos. Vários tipos de EME, incluindo generalizado tônico-clônico, não convulsivo focal, EME mioclônico e EME de ausência podem ser bem controlados com o valproato IV. A principal vantagem é a ausência de comprometimento cardiorrespiratório e complicações hemodinâmicas. A dose preconizada é a de 15 a 45 mg/Kg em *bolus* (6 mg/Kg/min). Os principais efeitos colaterais são hipotensão, tontura e plaquetopenia.[5]

Atualmente, antecedendo o coma barbitúrico (tratamento clássico) o midazolam contínuo é geralmente tentado para o controle do EME.

O midazolam administrado continuamente com bomba de infusão é uma droga que recentemente tem sido considerada vantajosa pela eficácia em muitos casos[6,7] e em função da meia-vida curta (1,5 a 3,5 h). Como acontece com todos os benzodiazepínicos pode haver tolerância e ser necessário o uso de doses progressivamente mais altas que, eventualmente, demandam suportes ventilatório e circulatório. A dose preconizada é de ataque: 0,2 mg/Kg para adultos e manutenção de 0,05 a 0,4 mg/Kg/h. A dose deve ser titulada com EEG com o objetivo de se determinar a dose ideal em que as crises eletrográficas são suprimidas.

Não havendo resposta com a administração de midazolam contínuo, o tratamento é o coma barbitúrico que pode ser feito com o pentobarbital sódico ou com o tiopental sódico e requer sempre intubação orotraqueal, ventilação e assistência em centro de terapia intensiva. O pentobarbital sódico tem meia-vida entre 20 e 30 h. A dose de ataque para adultos e crianças é de 5 a 7 mg/Kg administrados na velocidade de no máximo 50 mg/min. Em seguida, administra-se *bolus* de 1 a 5 mg/Kg até o EEG exibir surto-supressão e instala-se a manutenção: 0,5 a 5 mg/Kg/h. A dose deve ser titulada com o EEG com o intuito de manter surto-supressão (2 a 8 surtos por minuto).

O tiopental sódico tem menor efeito anticonvulsivante do que os barbitúricos de ação prolongada, porém tem como principal vantagem sua ação ultracurta, com vida média de 3 a 11 h. Esta vantagem, entretanto desaparece na vigência de níveis séricos elevados, quando a vida média passa a ser de 18 a 36 h. Preconiza-se para adultos e crianças a dose inicial de 100 a 250 mg infundidos por via intravenosa em 2 min, seguida de infusão contínua na dose de 3 a 5 mg/Kg/h, até que o EEG mantenha em surto-supressão (2 a 8 surtos por minuto). A solução deve ser preparada em soro fisiológico e não deve ser misturada com outras drogas. A solução torna-se instável quando exposta ao ar. As principais desvantagens são hipotensão arterial grave, sedação e depressão respiratória que requerem o uso prolongado de ventiladores e a permanência dos pacientes em unidades de terapia intensiva.

Outra opção de tratamento, se não houver sucesso com o coma barbitúrico ou mesmo antecedendo o mesmo, é o propofol, um anestésico geral de meia-vida muito curta (30 a 60 min) e extremamente lipossolúvel, sendo sua taxa de penetração no cérebro unicamente dependente do fluxo sanguíneo cerebral. A dose preconizada (adultos e crianças) é de 2 mg/Kg em *bolus* IV, podendo ser repetida se necessário. A dose de manutenção é de 5 a 10 mg/Kg/h em infusão contínua, devendo ser reduzida tão logo seja possível para 1 a 3 mg/Kg/h. A dose também é titulada pelo EEG.

A experiência com o propofol em EME refratário ainda é relativamente limitada.

Considerando ainda EME refratário, relatos de casos adicionando o topiramato após todas as tentativas habituais de controle terem falhado têm sido publicados.[8,9,10] Considerando que o topiramato é um anticonvulsivante com múltiplos mecanismos de ação, em receptores e canais iônicos, pode ser mais eficiente do que as drogas convencionais para o tratamento do EME refratário. A dose utilizada em adultos varia de 300 a 1.600 mg/dia, em três doses diárias e em crianças de 2 a 12 mg/Kg/dia. Os comprimidos devem ser amassados, diluídos em água e administrados por sonda nasogástrica. As doses são tituladas em um período de 24 a 72 h.

Com possibilidades de estar disponível no Brasil, a curto/médio prazo, Levetiracetam intravenoso é outra opção. Apesar de poucos estudos, a droga mostra-se com grande eficácia e baixa toxicidade, o que é vantojoso para o uso em pacientes idosos ou em pacientes com comorbidades e uso de várias outras drogas.[11,12,13]

Levetiracetam é uma das novas drogas antiepilépticas com mecanismo de ação ainda não completamente compreendido, porém sabe-se que produz redução nas correntes dos canais de cálcio dependentes de alta voltagem. LEV parece mediar uma inibição seletiva da atividade neuronal sincronizada, impedindo a propagação das descargas do hipocampo ao córtex. A metabolização não é hepática, apresenta excreção renal e baixa ligação a proteínas plasmáticas (< 10%), não sendo afetada sua absorção pela ingestão de alimentos, têm meia-vida de 6 a 8 h. O uso

oral e ev (março de 2007) de levetiracetam em vários tipos de estado de mal convulsivo focal e generalizado refratários, além de NCSE, tem provado seu valor. Tempo de administração, administração de doses crescentes com rápida titulação (72 h), e dose até 3000 mg dia parecem ser pilares determinantes do sucesso desta droga no SE (1000 mg ev de 8/8 h). O fato de ser utilizada como droga adjuvante, em politerapia, e geralmente em pacientes com baixo nível de consciência confunde o observador quanto aos possíveis efeitos colaterais.[11,12,13]

Complicações

As seguintes complicações sistêmicas tardias do EME podem ocorrer:

- Apneia e hipoxia
- Rabdomiolise
- Hiperpotassemia
- Hipertensão pulmonar
- Edema pulmonar
- Necrose tubular aguda
- Hipertensão arterial
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Leucocitose mesmo na ausência de infecção
- Pleocitose
- Hipertermia
- Sudorese
- Vômitos
- Sialorreia
- Aumento da secreção traqueobrônquica
- Pneumonia aspirativa.

Prognóstico

O índice de mortalidade descrito na literatura é de 23 a 50% [14] e aproximadamente 10% apresenta déficit neurológico após o EME.[15]

Os fatores etiológicos e a faixa etária estão intimamente relacionados com a mortalidade. Em pacientes acima de 60 anos a mortalidade é de até 55%.[16] Os principais fatores etiológicos nesta faixa etária são os acidentes vasculares, infecções do sistema nervoso central e associação de fatores como infecção sistêmica com distúrbio metabólico.[16]

Capítulo 441

Intoxicação

Waldimir Saraiva de Souza Neto e Edson Pedro Rocha

Introdução

Com os desenvolvimentos econômico e social, surgem as doenças das grandes metrópoles. A tentativa de suicídio, seja por uso excessivo de medicamentos ou por produtos químicos, continua em evidência. De acordo com o Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), em 2001 houve 4.114 casos de intoxicação por medicamentos, 1.135 casos por produtos sanitários domésticos e 1.110 casos decorrentes de produtos químicos industriais. No período entre 1994 e 1995, ocorreram 10.000 casos de envenenamento em Minas Gerais, dos quais 30% foram tentativas de suicídio em uma população economicamente produtiva. Outra situação que deve ser sempre lembrada é a de que o paciente pode ser vítima de tentativa de homicídio.

Não se pode esquecer que as crianças são também as principais vítimas de intoxicação, em razão do acesso fácil a tais produtos. A princípio, qualquer medicamento ou produto químico, quando ingerido de forma inapropriada, pode ter efeito nocivo sobre o organismo. O médico emergencista precisa conhecer as reações tóxicas das substâncias químicas, seu potencial tóxico e a existência ou não de antídoto. Em algumas situações, o médico não tem informação acerca do agente ingerido e, muitas vezes, o diagnóstico de envenenamento é feito por exclusão. É necessário saber abordar a família em casos de tentativa de suicídio, que ainda é tratada com certo desconforto pelos familiares. Hoje, com os centros de informação toxicológica, a abordagem terapêutica ficou fácil. O contato entre esses centros e a família do paciente é importante tanto para notificar como para trocar informações em relação à conduta a ser adotada. Antes do contato, uma sucinta anamnese deve ser feita para que seja possível direcionar o paciente que se encontra na sala de emergência. A maioria dos casos é resolvida na sala de emergência e poucos requerem tratamento intensivo. Como em outras situações, o paciente intoxicado será abordado por uma equipe multiprofissional: clínico ou intensivista, equipe de enfermagem, psiquiatra (suicídio, uso de drogas, depressão etc.), médico do trabalho (acidente de trabalho), psicólogo, serviço social. Recomenda-se que a equipe multiprofissional atue durante a internação do paciente. Este capítulo tem por objetivo alertar o médico sobre a possibilidade de intoxicação exógena mediante um paciente em coma e sem acompanhantes. Serão abordadas as principais causas de intoxicação e as recomendações mais importantes no tratamento inicial.

Abordagem inicial

Na sala de emergência, o paciente deve ser abordado com todo cuidado. Uma boa anamnese deve ser feita o mais cedo possível e, em caso de ingestão, o tempo decorrido e a quantidade ingerida são de fundamental importância para o tratamento de prevenção de absorção. É preciso identificar o agente para procurar um antídoto. Deve-se procurar saber em que circunstância o acidente ocorreu: se durante o trabalho (acidente profissional ou acidental), se intencional (suicídio ou homicídio) ou se abusivo. O exame físico revela algumas lesões decorrentes de exposição a produtos químicos, seja por contato físico ou por inalação (avaliar as vias respiratórias com atenção). A maioria das drogas causa depressão do sistema nervoso central. É necessário avaliar o nível de consciência, verificar as pupilas e o reflexo fotomotor. Nas investigações laboratorial e radiológica, devem-se colher exames de rotina (gasometria arterial, glicemia, ionograma, ureia, creatinina, cetonemia, hemograma, urina 1). Em caso de suspeita de ingesta de produto com poder corretivo, solicitar endoscopia digestiva alta e radiografia de abdome quando houver suspeita de drogas empacotadas no trato gastrintestinal.

Medidas para diminuir a absorção

Retirar o paciente do local em caso de produtos inalatórios, como monóxido de carbono. Limpeza minuciosa da pele em caso de contato com agente irritativo ou que tem poder de queimadura. Descontaminação do trato digestivo em caso de ingesta. Nesse procedimento, devem-se considerar o nível de consciência do paciente e o tempo decorrido.

Caso o paciente esteja acordado, consciente e sem risco de depressão do sistema nervoso central (SNC), optar por indução de êmese por ser mais eficaz que a lavagem gástrica. Isso só deverá ser feito até 1 h da ingesta do agente químico. O xarope de ipeca é o agente indicado; atua irritando o trato gastrintestinal e no SNC, induzindo ao vômito.

Criança de 6 meses a 1 ano: 10 mℓ seguidos de 1 a 2 copos de água. Nessa faixa etária, a dose não pode ser repetida. Criança de 1 a 2 anos: 10 mℓ seguidos de 1 a 2 copos de água, podendo a dose ser repetida após 30 min. 2 a 12 anos: 15 mℓ seguidos de 2 a 3 copos de água. Pode-se repetir a dose após 30 min. Adultos: 30 a 60 mℓ seguidos de 2 a 3 copos de água. Pode-se repetir a dose após 30 min.

Em caso de não haver o xarope de ipeca, pode-se usar o xampu infantil na dose preconizada. Em caso de pacientes com depressão do SNC ou que possam evoluir com rebaixamento do nível de consciência, está indicada a passagem de sonda nasogástrica e procede-se à lavagem gástrica com soro fisiológico a 0,9% até o retorno se tornar límpido. A Tabela 441.1 traz a relação de substâncias que causam queimaduras. Nesses casos, não se deve realizar lavagem nem induzir ao vômito. São contraindicados para a provocação de vômito ou para lavagem gástrica produtos como água sanitária, aguarrás, antibióticos, produtos para aquários, lustra-móveis, querosene, conservantes para madeira, polidores, óleo de pinho, derivados de petróleo, desinfetantes, produtos para cabelos, thinners, toluenos, gasolina e vernize.

O carvão ativado (adsorvente) é usado na maioria dos casos de intoxicação por medicamentos e pesticidas. Ele atua formando um complexo com a substância, impedindo ou diminuindo sua absorção pelo trato gastrintestinal. Pode causar obstrução intestinal e, por isso, está indicado o uso de catártico (sulfato de sódio ou sulfato de magnésio). Em casos de acidente por agentes cáusticos, intoxicação por metais e quando o antídoto for ministrado VO, seu uso está contraindicado. As doses de carvão ativado preconizadas para adultos são:

- Dose de ataque: 50 g VO ou intravenosa, diluídos em 150 mℓ de soro fisiológico a 0,9%
- Dose de manutenção: 25 g a cada 4 ou 6 h por 12 ou 72 h. Em crianças: Dose: 1 g/kg de peso.

Medidas para aumentar a eliminação da substância tóxica

Diurese forçada

Algumas substâncias têm seus metabólitos eliminados por via urinária. O incremento do débito urinário pode elevar à excreção de droga, podendo ocorrer pelo aumento da hidratação venosa e/ou com uso de diuréticos. Outro recurso que pode ser usado é alcalinizar a urina nos casos de drogas ácidas (fenobarbital e ácido acetilsalicílico).

Tabela 441.1 Relação de substâncias que causam queimaduras.

Ingestão de ácidos	Ingestão de limpadores de dentaduras	Amônia/amoníaco
Catalisadores	Produtos para piscina	Removedores de ferrugem
Calicidas	Fenóis	Ingestão de iodo

Diálise

A diálise é indicada em casos graves nos quais há risco de morte iminente ou naqueles com instabilidade hemodinâmica. A hemodiálise é superior à diálise peritoneal e a hemoperfusão com carvão ativado é superior à hemodiálise. Recomenda-se a diálise nas intoxicações graves por aminofilina, etilenoglicol, metanol, ferro, barbitúricos e paraquat (herbicida).

Uso de antídoto

Em relação à quantidade de substância tóxica, o número de antídoto/antagonista se torna pequeno. Eles podem atuar por meio de competição, inibição, quelação e antagonismo. No tratamento inicial, manter a homeostase do paciente é mais importante que o uso imediato do antídoto, salvo em caso de intoxicação por cianeto de potássio. A Tabela 441.2 enumera alguns antídotos conhecidos.

Principais causas de intoxicação

Anticolinesterásicos

São substâncias utilizadas em produtos agropecuários e domiciliares, como pesticidas. São representados pelos carbamatos e organofosforados. Podem ser absorvidos pela pele, vias respiratórias ou digestivas. Atuam inibindo a acetilcolinesterase eritrocitária e plasmática, levando ao acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas, causando sintomatologias muscarínica, nicotínica e neurológica central.

Sintomas muscarínicos: bradicardia, broncospasmo, broncorreia, diarreia, diaforese, êmese, espasmo, incontinência urinária, lacrimejamento, salivação. Sintomas nicotínicos: fasciculações, cãibras e paralisia são comprometimentos do músculo estriado. Pode haver comprometimento respiratório. Sintomas neurológicos centrais: ansiedade, voz pastosa, ataxia, convulsões.

Os anticolinesterásicos podem ser divididos em dois grupos: carbamatos, em que a ligação enzima-pesticida é reversível, e organofosforados, em que a ligação enzima-pesticida é irreversível. É descrita uma síndrome intermediária que ocorre em 5 a 10% dos casos caracterizados por paralisia das musculaturas proximal dos membros, flexora do pescoço e respiratória. Essa síndrome pode surgir 24 a 96 h após a sintomatologia clássica e caracteriza um quadro grave, que requer intervenções imediatas. O diagnóstico é feito por história clínica e sintomatologia. Pode-se dosar a pseudoacetilcolinesterase, que é a acetilcolinesterase plasmática, porém seu resultado não se correlaciona com a gravidade do caso, por não se tratar da acetilcolinesterase presente nas terminações nervosas.

Tabela 441.2 Relação dos antídotos conhecidos.

Agente	Antídoto
Paracetamol	N-acetilcisteína (Fluimucil®)
Organofosforados	Atropina, pralidoxima
Metanol	Etanol
Ferro	Deferoxamina
Narcóticos	Naloxona (Narcan®)
Benzodiazepínicos	Flumazenil (Lanexat®)
Anticoagulantes cumarínicos	Vitamina K
Betabloqueadores	Glucagon e atropina
Digitálicos	Fenitoína e marca-passo transvenoso
Monóxido de carbono	Câmera hiperbárica
Carbamatos	Atropina

Tratamento

- Droga anticolinérgica: atropina
  - Em adultos: 2 a 4 mg IV
  - Em crianças: 0,05 mg/kg IV (a dose deve ser repetida em intervalos de 5 a 10 min até o aparecimento de

sinais de atropinação [midríase, boca seca, ausência de estertores, frequência cardíaca de 90 a 100 bpm])

- Pralidoxima (Contrathion®): só deve ser usado em casos moderados a graves de intoxicação por organofosforados. Atua competindo com o pesticida, liberando a acetilcolinesterase
  - Em adultos: 1 a 2 g/kg
  - Em crianças: 20 a 50 mg/kg
    - A dose deve ser infundida a uma velocidade de 200 mg/min. Pode-se repeti-la 1 a 2 h e deve-se mantê-la a cada 10 a 12 h, de acordo com a gravidade do caso
    - Em caso de contato físico, lavar bem a área com água e sabão
    - Monitorar o paciente por 72 h.

Betabloqueadores

São drogas rapidamente absorvidas pelo trato gastrintestinal. Seu pico tóxico ocorre 20 a 30 min após a ingesta e seu pico plasmático se dá em 4 a 6 h. Podem ter excreção tanto hepática como renal, dependendo do composto. Atuam bloqueando os receptores beta-adrenérgicos presentes no coração, nos vasos, nos brônquios e na musculatura esquelética. Alteram a ação das catecolaminas sobre a glicogenólise, o metabolismo das gorduras e a liberação da insulina. O quadro depende de o paciente ser portador de alguma cardiopatia, asmático ou hígido. Nos cardiopatas, tende a ser mais exuberante.

Sintomatologia

Bradicardia, bloqueio atrioventricular de graus variados, insuficiência cardíaca, hipotensão arterial. Os asmáticos podem apresentar broncospasmo grave. No caso do propranolol, que atravessa a barreira hematoencefálica, pode haver letargia, tontura, confusão e convulsão.

Tratamento

- Lavagem gástrica com sonda nasogástrica e uso de carvão ativado estão indicados nas primeiras horas de ingesta
- Hipotensão arterial: expansão volêmica com soro fisiológico a 0,9% e correção da bradicardia (atropina ou isoproterenol)
- Marca-passo temporário: em casos de bloqueio atrioventricular total ou bradicardia refratária a medicação
- Glucagon: atua ativando o sistema adenilciclase, independentemente de betarreceptores, produzindo ação inotrópica e cronotrópica positiva
  - Em adultos: 5 a 15 mg IV, após infusão de 1 a 5 mg/h
  - Em crianças: 0,15 mg/kg IV, seguido de infusão de 0,05 a 0,1 mg/kg/h
- Norepinefrina: nos casos de hipotensão refratária
- Monitoramento por 24 h ou de acordo com a gravidade do caso.

Antidepressivos tricíclicos

Além de serem usados classicamente para depressão, também são utilizados no tratamento de dor crônica e enxaqueca. Atuam como neurotransmissores, bloqueando os locais dos receptores e na recaptação da histamina, dopamina, acetilcolina, serotonina e norepinefrina, impedindo a ação dos mediadores biológicos. Têm ação direta sobre o sistema nervoso central e o coração.

Sintomatologia

Fase inicial: agitação psicomotora, euforia, alucinações. Sistema nervoso central: tremores de extremidades, convulsões e até coma. Sistema respiratório: depressão respiratória. Sistema gastrintestinal: diminuição do peristaltismo e do esvaziamento gástrico. Sistema cardiovascular: inicialmente pico hipertensivo, seguido de hipotensão arterial, arritmias, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e bloqueios atrioventriculares variados. Outros: rabdomiólise, insuficiência renal, edema pulmonar, síndrome neuroléptica maligna. Eletrocardiograma: alargamento do complexo QRS, aumento do segmento PR e prolongamento do

intervalo QT. O alargamento do complexo QRS é marcador de gravidade.

Tratamento

- Não usar quinidina e procainamida no tratamento das arritmias
- Crises convulsivas: benzodiazepínicos e hidantal. Pode-se usar fenobarbital e até anestesia geral; nesse caso, manter o paciente intubado sob ventilação mecânica até a resolução das crises
- Lavagem gástrica independente do tempo decorrido
- Bicarbonato de sódio: com o objetivo de alcalinizar (pH 7,5) para aumentar o limiar de arritmia cardíaca. Dose de 1 a 2 mEg/kg
- Monitoramento por, pelo menos, 24 h.

Barbitúricos

Constituem a segunda causa de intoxicação em adultos. A dose letal é de 6 a 10 g, caso não haja tratamento adequado.

Sintomatologia

É variável desde a leve sedação até o coma com ausência completa de reflexos. Nos casos graves, observam-se coma, hipotensão arterial, bradicardia, insuficiência respiratória (principal causa de morte), diminuição do esvaziamento gástrico, bolhas na pele, hipotermia e retenção urinária. Hipoglicemia e distúrbios hidreletrolíticos ocorrem nos pacientes não atendidos prontamente.

Tratamento

- Lavagem gástrica por sonda calibrosa, seguida de carvão ativado
- Dosagem sérica do fenobarbital
- Diurese forçada (expansão volêmica e/ou diuréticos)
- Alcalinização urinária: pH urinário em torno de 8
- Hemodiálise: em caso grave de depressão do sensório, insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica.

Cocaína

A cocaína causa dependência farmacológica e, em geral, está associada ao uso de outras drogas ilícitas. Usuários crônicos suportam até 10 g/dia sem efeito tóxico. A cocaína promove a liberação de neurotransmissores como dopamina, norepinefrina e acetilcolina, levando a um estímulo excessivo do sistema adrenérgico, além de bloquear a recaptação pelos sistemas nervosos central e simpático. Tem efeito anestésico local pela diminuição da permeabilidade da membrana do axônico pelo sódio; em altas doses, esse efeito contribui para a cardiotoxicidade. A cocaína é metabolizada no fígado pela colinesterase e, nas pessoas com deficiência da pseudocolinesterase, pode ter maior risco de toxicidade.

Sintomatologia

Depende da via de uso:

- Injetável ou inalatória: o estado de euforia ocorre em 3 a 5 min e os efeitos cardiovasculares, em 8 a 12 min
- Insuflação nasal: o efeito de euforia ocorre em 15 a 20 min e os efeitos cardiovasculares, em 20 a 60 min. A toxicidade pode ser dividida em leve, moderada e grave
- Intoxicação leve: sinais vitais dentro da normalidade, ansiedade, cefaleia, euforia, tremores, náuseas, vômitos, diaforese, midríase, dor torácica
- Intoxicação moderada: alteração moderada dos sinais vitais, confusão, alucinação, hiperatividade, clones, aumento do tônus muscular, rabdomiólise e insuficiência renal
- Intoxicação grave: hipertermia, taquiarritmia, estado epiléptico ou coma com paralisia flácida. Pode evoluir com apneia, cianose e respiração de Cheyne-Stokes. Laboratório mostra leucocitose, hipopotassemia e hiperglicemia.

Tratamento

- Glicose, 25 g IV e tiamina, 100 mg IV: pacientes com alteração do estado mental, tontura ou coma
- Benzodiazepínicos: pacientes com agitação, ansiedade e zumbido. Midazolam (2 a 5 mg IV), diazepam (2 a 10 mg IV) ou lorazepam (1 a 4 mg IV)
- Barbitúricos: nos casos de estado epiléptico de difícil controle.
- Relaxante muscular: se necessário usar vecurônio (0,08 a 0,1 mg/kg) ou pancurônico (0,06 a 0,1 mg/kg)
- Nitroprussiato de sódio: nos casos de hipertensão refratária a medicamentos habituais
- Propranolol, esmolol, labetalol: associados à piora da vasoconstrição coronariana
- Retirada de pacotes do trato digestivo por endoscopia digestiva alta
- Uso de carvão ativado: em todos aqueles em que houve ingestão da droga
- Monitoramento contínuo
- Suporte ventilatório
- Procedimento cirúrgico: em caso de obstrução intestinal por ingesta de pacotes de cocaína (obstrução intestinal).

Paracetamol

Analgésico amplamente usado. É rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, atingindo seu pico sérico em 30 a 120 min, e metabolizado pelas enzimas hepáticas microssomais. É eliminado pela urina, cerca de 90% em forma de metabólitos não tóxicos. Apenas 5% sofrem oxidação, formando o N-acetil-p-benzoquinonaimida, uma substância hepatotóxica. Em dose terapêutica, esse metabólito se liga à glutationa, formando cisteína e ácido mercaptúrio, substâncias não tóxicas. Quando ingerido em grandes quantidades, essa capacidade de ligar-se à glutationa fica saturada e o N-acetil-p-benzoquinonaimida começa a se acumular e fazer ligações covalentes com macromoléculas dos hepatócitos, levando à sua necrose. Também pode ocorrer lesão renal. A dose tóxica em adultos é de 10 g, e a dose tóxica em crianças é de 140 mg/kg.

Sintomatologia

O quadro clínico pode ser dividido em quatro fases, de acordo com o tempo de ingesta:

- Fase 1 (30 min a 24 h): desde assintomático até náuseas e vômitos
- Fase 2 (24 a 48 h): sintomas de hepatite, com dor no quadrante superior direito, náuseas e fadiga. Aumento das transaminases, geralmente entre 24 e 36 h após a ingesta; nos casos mais graves, pode ser nas 16 h após a ingesta. Há aumento das bilirrubinas e do tempo de protrombina. Complicações renais começam a aparecer com aumento dos sedimentos urinários e da creatinina sérica
- Fase 3 (72 a 96 h): há piora considerável da lesão hepática (aumento significativo das transaminases, da bilirrubina, prolongamento do tempo de protrombina, acidose metabólica, hipoglicemia). O paciente apresenta-se com icterícia e em encefalopatia hepática. Oligúria ou anúria decorre da necrose tubular aguda. A morte pode ocorrer 3 a 7 dias após a ingesta por edema cerebral ou por distúrbio da hemostasia. Pancreatite e infarto agudo do miocárdio têm sido relatados
- Fase 4 (4 dias a 2 semanas): os pacientes que sobreviveram a essa fase começam a ter recuperação da função hepática. Não há relato de cronificação hepática ou persistência da anormalidade hepática.

Tratamento

- Dosagem sérica do paracetamol entre 4 e 24 h após a ingesta
- Solicitar dosagem de enzimas hepáticas, coagulograma e gasometria arterial. Deverá ser repetida a cada 24 h, até a resolução da toxicidade hepática
- Lavagem gástrica até 1 h da ingestão
- Uso do carvão ativado até 4 h
- O uso de antídoto N-acetilcisteína (Fluimuzil®) pode ser considerado de acordo com a curva de Rumack-Matthew: se a dosagem estiver acima ou abaixo da curva, considera-se risco para hepatotoxicidade. Se a dosagem for superior a 200 mg/ℓ e o tempo de ingesta acima de 24 h, usar N-acetilcisteína, 70 mg/kg VO, a cada 4 h, até completar 17 doses. Se não houver como dosar e a ingesta for superior a 150 mg/kg no adulto e 140 mg/kg na

criança, iniciar imediatamente o antídoto. Se a ingesta ocorreu entre 15 e 24 h, iniciar tratamento sem dosagem sanguínea. Se a ingesta ocorreu após 24 h, pedir dosagem sérica; se maior que 150 mg/kg, iniciar tratamento. Na impossibilidade de usar a VO, pode-se utilizar a IV

- Em gestantes, o tratamento é o mesmo
- O uso tardio de N-acetilcisteína tem sido benéfico nos pacientes com lesão hepática fulminante
- Nos casos crônicos, o nomograma não tem valia. O tratamento com N-acetilcisteína pode ser usado se a dosagem sérica for alta e não houver sinais de hepatotoxicidade.

Opiáceos

Também conhecidos como narcóticos, têm a morfina como protótipo. Atuam em receptores específicos no sistema nervoso central produzindo euforia, analgesia e sedação. Esses receptores são chamados de mi, kappa, sigma e delta. Os opiáceos podem ser sintéticos ou semissintéticos. Seus efeitos fisiológicos são semelhantes aos da morfina, porém existem algumas peculiaridades:

- Heroína: o efeito analgésico é 2 a 5 vezes mais potente que o da morfina. Pode ser administrada por via intravenosa ou intranasal e misturada com outras drogas ilícitas. Em caso de superdosagem, cerca de 50 a 60% apresentam edema pulmonar agudo e 3 a 9% evoluem para óbito
- Fentanila: o efeito analgésico é cerca de 200 vezes mais potente que o da morfina. É comum no ambiente hospitalar
- Meperidina: seu efeito é semelhante ao da morfina, porém apresenta propensão aumentada para produzir episódio de alucinação. Em dose tóxica, pode causar excitação, tremores, midríase e zumbido. Seu efeito tóxico deve-se à normeperidina (metabólico tóxico).

Sintomatologia

- Tríade: miose, depressão do sensório e depressão respiratória
- Delírio, convulsões, alucinações e coma
- Hipotensão, alteração do ritmo cardíaco
- Edema pulmonar agudo e rabdomiólise em caso de intoxicação grave.

Tratamento

- Dosagem sérica do opiáceo
- Naloxona (Narcan®) na dose de 2 a 10 mg IV, intramuscular, endotraqueal ou intraóssea. Pode-se repetir a dose a cada 20 min ou manter em infusão contínua na dose de 0,4 a 0,8 mg/h
- Ampola de 1 mℓ = 0,4 mg
- Monitoramento por, pelo menos, 24 h em unidade de terapia intensiva.

Cáusticos

São representados por água sanitária, soda cáustica, amônia, creolina, ácido muriático, ácido sulfúrico. Atuam imediatamente causando necrose por coagulação e formação de escaras, sobretudo no esôfago, no estômago e no duodeno.

Sintomatologia

Depende da concentração, do tipo do cáustico, da apresentação e da presença ou não de alimentos no estômago:

- Se inalado, pode causar irritação das vias respiratórias, tosse, dispneia e edema pulmonar
- Se em contato com a pele e os olhos, pode provocar irritação. Se houver ingestão, o paciente poderá apresentar enantema, erosões, fístulas, dor retroesternal, edema de glote, disfagia e sialorreia. Poderá ocorrer manifestação grave de mediastinite e/ou peritonite
- Nos casos de ingestão, endoscopia digestiva alta está indicada em 24 h.

Classificação endoscópica da lesão:

- Grau 0: ausência de lesão
- Grau I: enantema e tumefação da mucosa
- Grau IIa: grau I + ulcerações superficiais e distribuídas de forma longitudinal
- Grau IIb: grau IIa + ulceração em anel localizada e restrita
- Grau III: múltiplas ulcerações + áreas de necrose em esôfago.

Tratamento

- Em caso de inalação: beta-adrenérgico inalatório, corticoide sistêmico e oxigenoterapia
- Em caso de contato: lavar com água corrente e, se houver irritação ocular, solicitar avaliação oftálmica.

Acidentes causados por animais peçonhentos

Ofidismo

Existem cerca de 250 tipos de serpentes, sendo 70 venenosas e pertencentes a quatro gêneros: Bothrops, Crotalus, Micrurus e Lachesis. A maioria dos casos de ofidismo é causada por serpentes do gênero Bothrops, por serem mais numerosas e agressivas. É primordial a diferenciação da cobra peçonhenta da não peçonhenta (Tabela 441.3).

São exemplos de serpentes:

- Bothrops: jararaca, jararacuçu, urutu
- Crotalus: cascavel, boicininga
- Micrurus: coral, ibiboboca, boicorá
- Lachesis: surucucu, surucutinga.

Ação do veneno

Ação proteolítica

Ocorre lipo e mionecrose no local da picada. Há uma reação inflamatória local decorrente de endotelite causada pela protease do veneno. Por ação indireta da fração proteolítica do veneno, há formação de trombos na microvasculatura.

Ação coagulante

Há ativação do fator X da cascata de coagulação, causando incoagulabilidade sanguínea. Ocorrem plaquetopenia e distúrbio da hemostasia nos casos graves.

Ação miotóxica

Há liberação de mioglobina para o sangue e a urina, determinando rabdomiólise e insuficiência renal (necrose tubular aguda).

Ação neurotóxica

Ocorre bloqueio da transmissão neuromuscular tanto no sistema central como no periférico.

Tabela 441.3 Diferenças entre serpentes peçonhentas e não peçonhentas.

Serpentes peçonhentas	Serpentes não peçonhentas
Presas diferenciadas	Presas com pouca ou nenhuma diferenciação
Fosseta loreal (orifício entre o olho e a narina)	Ausência de fosseta loreal

Pupilas em fenda	Pupilas circulares
Cabeça destacada do corpo	Cabeça não destacada do corpo
Cauda afina abruptamente	Cauda afina lentamente

Cada tipo de cascavel tem um diferente mecanismo de ação em seu veneno. Veneno de Bothrops tem ação proteolítica, coagulante e hemorrágica. Já o das Lachesis age de maneira proteolítica, coagulante, hemorrágica e neurotóxica. As Crotalus têm veneno com ação neurotóxica, miotóxica, coagulante. Por fim, o veneno das Micrurus age de forma Neurotóxica.

Quadro clínico

- Gênero Bothrops
  - Leve: pouca sintomatologia
  - Moderado: edema, dor, equimose, hematúria discreta, alteração do coagulograma
  - Grave: sangramentos, choque, insuficiência respiratória, depressão do sensório
- Crotalus
  - Moderado: parestesia, ptose palpebral, mialgia, discreta alteração do coagulograma
  - Grave: neurotóxico, distúrbios visuais, sonolência, insuficiência respiratória, mialgia, rabdomiólise
- Gênero Micrurus: ptose palpebral, oftalmoplegia, dificuldade para deglutição, paralisia da musculatura respiratória. Não há distúrbio de hemostasia
- Gênero Lachesis: alterações locais (edema, bolhas, áreas de necrose), sangramentos (hematúria, hematêmeses, epistaxe), bradicardia, diarreia, hipotensão arterial.

Em caso de ingestão: Não provocar vômito nem proceder à lavagem gástrica. Não usar carvão ativado. Não neutralizar o agente. Realizar analgesia; utilizar inibidor de H2. Antibioticoterapia no caso de grau II.

Tratamento

Para todos os casos está indicada a profilaxia de tétano, assim como os cuidados locais. Nos casos graves, deve-se manter suporte ventilatório e circulatório.

O tratamento deve ocorrer da seguinte maneira:

Para o gênero Bothrops, é indicado soro antibotrópico IV, de acordo com a gravidade. Para acidentes leves, devem ser dadas duas ampolas; para os moderados, quatro; e para os graves, seis.

Para o gênero Crotalus, deve ser administrado soro anticrotálico IV. Em acidentes moderados, 10 ampolas são indicadas; e, em casos graves, 20.

Para o gênero Lachesis, deve-se administrar o soro antilaquético na dose de 10 a 20 ampolas. Na ausência desse soro, usar o antibotrópico.

Para o gênero Micrurus, indica-se usar 10 ampolas de soro antielapídico IV.

Capítulo 442

Delírio, Ansiedade e Agitação em Unidades de Terapia Intensiva

Edson Pedro Rocha, Miriam Altagracia Romero Arauco e Enrique Javier Montoya Rivera

Os pacientes internados nas unidades de terapia intensivas podem sofrer dor, ansiedade, delírio e agitação em consequência de diversos fatores: infecção, alterações metabólicas, dor e medicamentos. Procedimentos a que são submetidos podem trazer desconforto como: intubação, traqueostomia, broncoscopia, passagem de cateter venoso central, drenagem de tórax. Os profissionais de saúde que trabalham nas UTIs devem se empenhar para proporcionar ao paciente conforto durante a permanência nesses ambientes. Conforto significa: sedação, analgesia e tratamento do delírio.[1–3]

O uso rotineiro de substâncias sedativas, hipnóticas e analgésicas em unidades de terapia intensiva (UTI) constitui um grande avanço nos cuidados do paciente em estado grave. As substâncias sedativas propiciam calma e sonolência. Os benzodiazepínicos são ansiolíticos e tiram a consciência, os opioides trazem analgesia, os hipnóticos induzem o sono, e os antipsicóticos tratam o delírio.

Essas substâncias, que agem no sistema nervoso central, podem produzir, dependendo da substância e da dose: sedação, sono, inconsciência, anestesia cirúrgica, coma e, por fim, depressão fatal da regulação respiratória e cardiovascular.

É importante voltar a ressaltar que os sedativos suprimem a consciência (memória), mas não são analgésicos a ponto de produzir analgesia ou anestesia adequada. Os opioides são eficientes para suprimir a dor, mas não são sedativos eficazes como os benzodiazepínicos. Nos pacientes internados em UTI, muitas vezes é necessário associar esses medicamentos. O tipo de substância empregada é variável de paciente para paciente. Por isso, a associação de sedativos (benzodiazepínicos) e analgésicos (opioides) pode produz um estado neurológico que mantém os pacientes internados em UTI por dias ou até meses, sem dor ou ansiedade. Quando se recuperam da sedação e da analgesia, eles não se lembram das situações que ali viveram.

A ação de sedativos e opioides permite manter o paciente em ventilação mecânica, submetido a procedimentos que poderiam causar ansiedade e dor.

Os estados confusionais agudos são comuns em pacientes internados em UTI. No passado, esses estados eram atribuídos ao ambiente da UTI, à alteração do ritmo dia/noite, alteração sono/vigília, presença de luzes continuamente acesas e às frequentes intervenções nesses pacientes. Essas situações podem trazer desconforto e ansiedade, mas raramente produzem confusão ou delírio. Hoje, sabe-se que, na maioria das vezes, os estados confusionais agudos são causados por medicamentos, infecções e alterações metabólicas.

Portanto, quando há um paciente confuso e agitado na UTI, deve-se procurar a causa dessa situação, além de usar medicamentos para tratar os estados confusionais agudos.

Com os recursos atuais de que se dispõe para sedação e analgesia, é inaceitável que os pacientes sofram ansiedade, agitação, dor e delírio sob alegação ou receio de que os medicamentos sedativos e analgésicos poderiam causar dependência. É de extrema relevância que os profissionais de saúde reconheçam a importância, a necessidade e o direito que esses pacientes têm de ser aliviados no sofrimento e na dor.

Quando os pacientes em estado grave recuperam a consciência após sedação e analgesia prolongadas, é frequente a ocorrência de depressão, cuja causa é orgânica e decorrente de alterações fisiológicas provocadas pela doença e também pelos tratamentos empregados. O uso de medicamentos antidepressivos é importante nessa fase.

As alterações fisiológicas causadas por dor, delírio e ansiedade e os mecanismos de ação dos sedativos e

analgésicos serão descritos neste capítulo.

Pacientes que podem apresentar estados confusionais agudos

São eles:

- Pacientes idosos, em período pós-operatório, submetidos à anestesia geral
- Pacientes infectados
- Pacientes com alteração do sódio plasmático
- Após suspensão de sedação e analgesia prolongadas. Quando se inicia a saída desses pacientes da sedação e analgesia, é comum apresentarem agitação e confusão (síndrome de abstinência)
- Pacientes dependentes de drogas (álcool, cocaína) podem apresentar síndrome de abstinência após a interrupção do uso dessas drogas durante a internação.

Avaliação da sedação e do delírio

As escalas de avaliação de sedação e delírio ainda são imprecisas, graças à natureza subjetiva da avaliação. Mesmo assim, é preferível usar uma escala a não usar nenhuma. Na avaliação da sedação podemos empregar a escala de Ramsay ou escala de RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale).[4] Na avaliação do delírio podemos empregar o CAM-ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit).[5–8]

Podemos também empregar o DSM-IV (Diagnostic and Statiscal Manual for Mental Disorders)-four edition da sociedade americana de psiquiatria.[9]

Escala de sedação de Ramsay

- Ansiedade e agitação
- Paciente tranquilo, orientado e cooperativo
- Responde ao comando verbal
- Resposta franca à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabela (área entre as sobrancelhas)
- Resposta débil à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabela
- Sem resposta.

A escala sedação de Richmond (RAAS) está relacionada a seguir:

- + 4 combativo: paciente combativo ou violento, perigo para a equipe
- + 3 muito agitado: puxa ou tira sondas ou cateteres
- + 2 agitado: movimentos frequentes, sem finalidade. Não sincroniza com o ventilador
- + 1 inquieto: ansioso e apreensivo, mas sem movimentos vigorosos, nem agressivos
- 0 alerta e calmo
- – 1 sonolento: não totalmente alerta, mas com solicitação mantém-se acordado (mais de 10 s) com contato visual
- – 2 levemente sedado: quando solicitado brevemente (menos de 10 s) mantendo contato visual
- – 3 moderadamente sedado: quando solicitado realiza qualquer movimento, mas não mantem contato visual
- – 4 profundamente sedado: quando solicitado, não responde, mas mexe com estimulação física
- – 5 não despertável: não responde a ordem, nem estimulação física.

Método de diagnóstico de delírio

O delírio é um estado confusional agudo frequente em pacientes graves, porém pouco diagnosticado pelos médicos.

O Confusion Assessment Method For ICU (CAM-ICU) é um formulário de diagnóstico que facilita a

identificação precoce de alterações do estado mental do paciente. As etapas estão descritas a seguir:

- Passo 1: início agudo ou curso flutuante: o paciente tem alguma mudança aguda no estado mental em relação ao que era antes? Ou o paciente teve flutuação do estado mental nas últimas 24 h? Não há delírio se a resposta aos dois itens acima for Não
- Passo 2 – inatenção: leia em voz alta as letras "SAVEAHAART" e peça que o paciente aperte a sua mão toda vez apenas quando ouvir a letra A
  - São erros: paciente não aperta quando ouve a letra A
  - Paciente aperta quando ouve outra letra que não a A
  - Não há delírio quando o paciente comete < 3 erros
  - Se o paciente comete ≥ 3 siga para o passo 3
- Passo 3: nível de consciência alterado (atual RASS):
  - Se RASS ≠ 0, paciente está com delírio
  - Se RAAS = 0 prossiga para o passo 4
- Passo 4: pensamento desorganizado:
  - Uma pedra flutua na água? (ou: uma folha flutua na água?)
  - No mar tem peixe? (ou: no mar tem elefante?)
  - 1 Kg pesa mais do que 2 Kg? (ou: 2 Kg pesam mais do que 1 Kg?)
  - Você pode usar um martelo para bater prego? (ou: você pode usar um martelo para cortar madeira?)
  - Comando: diga ao paciente: "levante estes dedos" (o examinador levanta 2 dedos na frente do paciente). "Agora faça a mesma coisa com a outra mão" (o examinador não deve repetir o número de dedos). Se o paciente comete < 2 erros, Não há delírio; se o paciente comete ≥ 2 erros, o paciente está com delírio.

O Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-IV (DSM -IV), da Sociedade Americana de Psiquiatria, baseia -se nas seguintes características:

- Alteração da consciência (*i. e.* reduzida compreensão do ambiente) com reduzida capacidade de concentrar a atenção
- Mudança na cognição (alteração na memória, desorientação, alteração na linguagem) ou distúrbio na percepção que não é explicado por demência prévia
- Evidência da história, exame físico e exames laboratoriais que a alteração é causada por uma das alterações seguintes:
  - Direta consequência fisiológica de condição médica geral
  - Resultado direto de medicação ou intoxicação por substâncias
  - Consequência de síndrome de abstinência
  - Consequência de uma ou mais etiologias anteriores (delírio devido a múltiplas etiologias).

Indicações para a sedação e analgesia em unidades de terapia intensiva

As indicações para sedação ou analgesia em pacientes internados na UTI são as seguintes:

- Ansiedade e agitação: ocorrem em 71% dos pacientes. Estímulos físicos e psicológicos podem produzir ansiedade e agitação
- Dor: experiência frequente, sobretudo em pacientes cirúrgicos. Além do sofrimento, a dor pode causar aumento das catecolaminas endógenas, isquemia miocárdica, produzir estados hipermetabólicos e dificultar a ventilação mecânica
- Delírio: ocorre em 80% dos pacientes,[5] caracterizando-se por estado mental alterado ou flutuante, falta de atenção, desorganização do pensamento e alteração no nível de consciência, que pode ou não ser acompanhada de agitação
- Facilitar os cuidados do paciente: curativos, mudanças de posição no leito etc.
- Adaptar à ventilação mecânica: principalmente os pacientes intubados para ventilação mecânica que, com

frequência, não toleram o tubo endotraqueal

- Produzir amnésia: o uso dos benzodiazepínicos permite ao paciente ter amnésia anterógrada, não se lembrando do tempo nem das experiências que passaram na UTI.

Complicações relacionadas com o uso de sedativos e opioides

As complicações causadas pelos sedativos e opioides estão relacionadas com o tipo de paciente e a dose do medicamento empregado. O midazolam, por exemplo, pode ter curta duração de ação quando usado em *bolus* em razão da rápida retirada da droga da circulação pelos tecidos periféricos. Quando usado em infusão contínua e por período prolongado, há tendência para acúmulo da substância. Além disso, os pacientes em estado grave exibem imprevisíveis alterações nos perfis farmacodinâmico e farmacocinético desses medicamentos.[9,10] Os pacientes podem requerer doses muito maiores que as recomendadas pela literatura e pelo fabricante. Fatores como idade e insuficiência hepática e renal podem alterar a metabolização das drogas. Em vista da possibilidade de acúmulo dos sedativos e opioides no organismo, os pacientes podem ficar em ventilação mecânica por mais tempo que o necessário e prolongar a permanência na UTI. Outra importante complicação da sedação e analgesia é mascarar o diagnóstico de doenças agudas abdominais, torácicas e intracranianas. A hipotensão é uma complicação frequente da infusão contínua de sedativos, sobretudo em pacientes hipovolêmicos e sépticos. Com frequência, é necessário o uso de substâncias vasoativas para manter a pressão arterial. A síndrome de abstinência ocorre na maioria dos pacientes submetidos à infusão contínua e prolongada de sedativos e analgésicos. Após uso prolongado, quando não forem mais necessárias essas substâncias devem ser retiradas progressivamente, procurando evitar a síndrome de abstinência.

Influência fisiológica da sedação e analgesia

O uso de sedativos e analgésicos interfere em uma série de alterações fisiológicas que ocorrem na resposta aguda dos pacientes internados em estado grave na UTI. Esses pacientes, em especial os cirúrgicos, traumatizados e sépticos, passam por alterações fisiológicas caracterizadas por:[11–19]

- Alteração na função endócrina
- Hipermetabolismo
- Retenção de sódio e água
- Mobilização de substratos de energia armazenados e lipólise aumentada.

Essas respostas fisiológicas à cirurgia, infecção e ao trauma podem ser aumentadas por hipoxia, anemia e infecção. As catecolaminas desempenham importante papel na resposta ao estresse. O aumento das catecolaminas é diretamente relacionado com a gravidade da agressão. A norepinefrina aumenta mais que a epinefrina. Os efeitos fisiológicos da epinefrina são:

- Aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática
- Inibição da liberação da insulina
- Resistência periférica à ação da insulina
- Aumento da lipólise.

A liberação aumentada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior ocorre imediatamente ao começo do trauma ou cirurgia, sendo diretamente responsável pelo aumento da secreção dos corticosteroides pela suprarrenal. As ações dos corticosteroides são:

- Aumento da gliconeogênese
- Aumento da proteólise e lipólise
- Efeito anti-inflamatório
- Resistência à insulina.

A ação sinérgica dos corticosteroides com as catecolaminas induz:

- Balanço nitrogenado negativo

- Intolerância à glicose
- Retenção de sódio
- Leucocitose periférica.

Farmacologia dos principais sedativos, opioides e antipsicóticos

É importante conhecer os aspectos farmacológicos desses fármacos usados com mais frequência nas UTI. Serão revistos os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das substâncias mais utilizadas. Serão considerados apenas os fármacos de uso intravenoso.[20–22]

Farmococinética dos opioides

Os opioides são substâncias endógenas ou exógenas que se ligam aos receptores encontrados no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos. Os mais importantes receptores são *mi* e *kappa*.

Os receptores mi-1 são responsáveis pela analgesia, enquanto os mi-2 são responsáveis por depressão respiratória, náuseas, vômito, constipação intestinal e euforia.

Os receptores *kappa* são responsáveis por efeitos como sedação, miose e analgesia espinal.

A *morfina* tem início de ação relativamente curto (5 a 10 min) em decorrência de sua baixa solubilidade lipídica. A duração da ação é dose-dependente, sendo de 4 h após uma única dose de 5 a 10 mg.

O *fentanila* tem rápido início de ação em virtude de sua alta solubilidade lipídica, mas a duração da ação após uma única dose é curta (0,5 a 1 h) por conta da redistribuição nos tecidos periféricos. Quando a infusão é interrompida, a substância deixa os tecidos periféricos e retorna ao plasma, onde pode ter efeito prolongado. Na UTI o fentanila é rotineiramente usado para analgesia prolongada, sendo potente analgésico. Em doses elevadas produz sedação, mas não tem o efeito sedativo e não produz amnésia como os benzodiazepínicos.

Os opioides e os sedativos, quando em infusão contínua e prolongada, principalmente na insuficiência renal têm farmacocinética alterada e podem ter seus efeitos prolongados.

Farmacodinâmica dos opioides

Os opioides têm efeitos similares e serão discutidos sem referência individual, exceto na presença de importantes diferenças:

- Sistema nervoso central: o efeito principal é a analgesia. Leve a moderado efeito ansiolítico também é comum, embora menos do que com os benzodiazepínicos. Os opioides não causam amnésia.
- Sistema respiratório: os opioides deprimem a ventilação. São as melhores substâncias para atenuar a sensação subjetiva de dispneia, frequente nos pacientes em estado grave. O fentanila pode causar rigidez torácica.
- Sistema cardiovascular: o fentanila é bastante seguro mesmo em pacientes em choque. Quando opioides e benzodiazepínicos são usados ao mesmo tempo, podem produzir efeito sinérgico na hemodinâmica. Morfina causa retenção urinária. Morfina pode causar também liberação de histamina, mas esse efeito não costuma ser importante com as doses habitualmente administradas na UTI. O fentanila não causa liberação de histamina.

Farmacocinética dos benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos atuam em receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) e tem ação ansiolítica, amnésica, sedativa, hipnótica e anticonvulsivante, mas nenhum efeito analgésico. Os pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos dos benzodiazepínicos. Esses medicamentos podem causar depressão respiratória e hipotensão, especialmente quando usados em associação com opioides. Causam tolerância em uso prolongado, *midazolam* tem rápido início de ação (0,5 a 5 min) e a duração da ação é curta após dose única (2 h). A duração da ação de todos os benzodiazepínicos, após uma única dose intravenosa, depende da taxa de redistribuição nos tecidos periféricos, onde não têm efeitos. Quando administrado em infusão contínua, o midazolam se acumula nos tecidos periféricos, bem como na corrente sanguínea. Quando a infusão contínua é interrompida, os tecidos periféricos liberam o midazolam no plasma, a duração do efeito pode ser prolongada e a recuperação clínica pode levar horas ou dias. Os pacientes

obesos e idosos, com funções hepática e renal alteradas, podem ter a metabolização do midazolam prolongada. O midazolan, devido ao seu efeito hipotensor, está sendo menos usado nos pacientes graves.

O diazepam tem rápido início de ação (1 a 3 min) após uso intravenoso. A duração da ação após uma única dose também é curta (30 a 60 min). O diazepam quase nunca é administrado em infusão contínua em consequência de sua longa vida média. Quando os tecidos periféricos são saturados, a recuperação pode levar dias; portanto, o uso intermitente é a melhor maneira de administrá-lo.

O metabolismo do diazepam também depende da função hepática e está prolongado no paciente idoso. Todos os benzodiazepínicos devem ser usados com cautela e em doses menores nos idosos.

Os metabólitos ativos dos benzodiazepínicos podem se acumular no paciente em insuficiência renal.

Os benzodiazepínicos podem causar agitação paradoxal em 10 a 15% dos pacientes, devendo ser associado ao analgésico, principalmente quando usado em pacientes com dor.

Farmacodinâmica dos benzodiazepínicos

Sistema nervoso central

Todos os benzodiazepínicos causam depressão dose-dependente da consciência. Eles são potentes na produção de amnésia, ansiolíticos eficazes e, em doses altas, podem produzir hipnose. Podem também produzir um estado paradoxal de agitação, sobretudo em idosos, ou quando utilizados em pacientes com dor, sem o uso concomitante de analgésicos. Todos os benzodiazepínicos têm importante ação anticonvulsivante.

Sistema respiratório

Os benzodiazepínicos causam depressão da respiração, que é dose-dependente. Ela é menos profunda que com os opioides, mas pode haver sinergia com o uso de opioides. Mesmo em doses baixas, os benzodiazepínicos podem diminuir a resposta ventilatória à hipoxia. Por isso, não devem ser usados ou precisam ser utilizados com cuidado em pacientes com insuficiência respiratória, sobretudo crônica, que não estão em assistência ventilatória.

Sistema cardiovascular

Os benzodiazepínicos têm mínimo efeito no sistema cardiovascular em pacientes normovolêmicos. Hipotensão importante pode ocorrer em pacientes hipovolêmicos ou naqueles com aumentada atividade simpática endógena ou quando associados a outros medicamentos sedativos ou analgésicos.

Farmacologia do propofol e da dexmedetomidina

O propofol é uma substância sedativa que se liga a múltiplos receptores no sistema nervoso central interferindo na neurotransmissão e é empregado em anestesia intravenosa. Tem efeito sedativo, hipnótico, amnésico, antiemético e anticonvulsivante, mas não tem efeito analgésico. Seu mecanismo de ação não é claro. Tem ação rápida (1 a 5 min), cuja duração é dose-dependente e, em geral, curta (2 a 8 min). Quando usado em infusão contínua, o tempo de ação pode aumentar.

O propofol é um agente hipnótico que, semelhante aos benzodiazepínicos, produz depressão dose-dependente da consciência. Em vista de seus efeitos hemodinâmicos, não deve ser usado em infusão contínua e prolongada em pacientes internados na UTI. Pode causar acidose, arritmia e parada cardíaca, chamada síndrome do propofol, que ocorre com mais frequência com infusão prolongada de altas doses, mas pode ocorrer também com infusões de baixas doses. A mortalidade da síndrome do propofol é alta, ocorrendo em 30% dos pacientes com essa síndrome.

A dexmedetomidina é uma substância agonista seletiva do receptor alfa 2 com propriedades sedativas, analgésicas e simpaticolíticas. A dexmedetomidina tem padrão de sedação diferente de outros sedativos, porque os pacientes sedados com essa substância acordam mais facilmente. O mecanismo de ação analgésica dessa substância continua controverso. Pode causar bradicardia e hipotensão em pacientes hipovolêmicos e sob efeito simpático aumentado.

Farmacologia dos antipsicóticos

Os estados confusionais agudos são frequentes em pacientes na UTI. Das substâncias antipsicóticas, a butirofenona (haloperidol) é a mais usada, devido à sua estabilidade hemodinâmica, pois as fenotiazinas (p. ex., clorpromazina) possuem efeito hipotensor quando utilizadas por via intravenosa, sem diluição, mas quando o paciente está agitado, a clorpromazina, devido à ação sedativa melhor do que a do haloperidol, deve ser utilizada, diluída em 50 mℓ de solução fisiológica e infundida em 1 h. Essa dose pode ser repetida até de 4/4 h.

O início da ação do *haloperidol*, após dose de 1 a 10 mg, ocorre em 2 a 5 min. A vida média é de cerca de 2 h, mas é dose-dependente. A dose necessária é variável. Deve-se começar com 1 a 10 mg, podendo ser necessárias doses maiores. Após o uso do haloperidol, o paciente apresenta um estado de indiferença em relação ao ambiente. Não produz amnésia nem tem efeito anticonvulsivante. O haloperidol pode causar, mesmo em doses baixas, aumento do segmento QT no eletrocardiograma e arritmias do tipo *torsade de pointes (taquicardia ventricular polimórfica)*. Pode causar também sintomas extrapiramidais. A síndrome neuroléptica maligna quase nunca ocorre e caracteriza-se por rigidez muscular, febre e alteração do estado mental. O tratamento deve ser feito com bromocriptina, dantroleno e pancurônio.

Capítulo 443

Cardioversão Elétrica e Desfibrilação

André Moreira Bento, Sérgio Timerman, Edison Paiva e Luiz Francisco Cardoso

Introdução

Durante os últimos 50 anos, o uso de energia elétrica para a reversão de arritmias cardíacas se tornou uma prática básica em virtude da sua eficiência e segurança. A cardiologia clínica, assim como a cirurgia cardíaca, foram influenciadas pela disponibilidade de um método simples de reverter arritmias atriais e ventriculares.

Definição

Na cardioversão elétrica, a energia é liberada de modo sincronizado com a onda R. Durante o ritmo cardíaco, o coração é particularmente mais vulnerável no final da sístole, nos 30 min precedentes ao ápice da onda T determinado pelo eletrocardiograma de superfície. Justamente para se evitar esse momento, no qual existe maior risco de indução de fibrilação ventricular, a descarga é sincronizada com a onda R.

A cardioversão elétrica tem sua indicação nos casos de arritmia supraventricular, fibrilação e *flutter* atrial, além de taquicardia ventricular monomórfica.

Em geral, o termo desfibrilação se aplica para a despolarização de uma massa crítica do coração durante a ocorrência de parada cardiorrespiratória decorrente de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso. A descarga elétrica resulta na despolarização de todo o coração, seguida por um breve período de assistolia. A seguir, o nó sinusal ou outro marca-passo com maior automaticidade assume a coordenação de um ritmo organizado.

Técnica da cardioversão elétrica

Aspectos gerais

O paciente deve estar ciente do procedimento e concordar com sua realização. Recomenda-se jejum de pelo menos 6 h, visto que são utilizadas medicações anestésicas. O paciente deve ser questionado quanto à história da sua arritmia, direcionada principalmente a seu tempo de duração, episódios prévios (métodos de reversão e carga elétrica utilizados), sintomas relacionados, doença cardiovascular existente, medicações em uso e comorbidades associadas.

O passo seguinte é monitorar o ritmo cardíaco, a pressão arterial e a saturação de oxigênio do paciente. Deve-se certificar de que próteses dentárias e materiais metálicos (anéis, relógios, correntes etc.) sejam retirados. Para a realização desse procedimento, é preciso dispor de material para aspiração e intubação orotraqueal, todo material necessário para reanimação cardiorrespiratória, além de equipe médica e de enfermagem capacitada.

Pacientes em uso de anticoagulantes orais devem ter colhido o tempo de protrombina para checagem da adequação da anticoagulação. Pacientes em uso de digoxina necessitam de dosagem sérica dessa substância, desde que haja suspeita de intoxicação digitálica, situação na qual a cardioversão elétrica está contraindicada. Outras contraindicações relativas para a cardioversão elétrica são: distúrbios eletrolíticos (em especial hipopotassemia), fibrilação ou *flutter* atrial com baixa resposta ventricular e anticoagulação inadequada (quando necessária).

Sedação

A seguir, com o paciente já devidamente monitorado e a equipe médica preparada, pode-se dar início à sedação.

A droga ideal para a realização de cardioversão elétrica deve causar analgesia e sedação, além de possuir efeito fugaz e a menor repercussão possível no sistema cardiovascular, pois, muitas vezes, os pacientes possuem doença cardíaca preexistente, incluindo infarto do miocárdio, falência ventricular esquerda, hipertensão arterial, além de comorbidades de outros sistemas. Vantagem adicional seria a menor indução de náuseas ou vômitos.

Um dos medicamentos mais utilizados com essa finalidade é o propofol. Essa medicação é, possivelmente, a que mais se aproxima do ideal.[1–5] É preparada pronta para infusão, ou seja, não necessita de diluições. Produz uma indução confortável, rápida inconsciência e amnésia. Além disso, pode ser dada repetidamente sem acúmulo ou grande prolongamento da recuperação. A incidência de dor no local da infusão pode ser reduzida com o uso associado de pequenas doses de lidocaína. Fator negativo ao uso do propofol é a queda da pressão arterial que acompanha a dose em *bolus*, que pode ser evitada pelo uso em infusão contínua.[3]

O etomidato é um agente tradicionalmente considerado apropriado para pacientes com grave comprometimento cardiovascular, dada a sua estabilidade cardíaca. Em geral é utilizado associado ao fentanila, para promover analgesia adequada.[6] No entanto, essa associação tem um tempo de recuperação mais prolongado que o propofol e pode induzir mioclonias, interferindo na interpretação do traçado eletrocardiográfico, além de provocar náuseas e vômitos. Barbitúricos como o tiopental também podem ser utilizados para sedação de curta duração, mas possuem efeitos colaterais indesejáveis, como redução da pressão arterial, maior tempo de apneia e possibilidade de acúmulo quando utilizados em doses repetidas.

Os benzodiazepínicos foram os primeiros agentes utilizados para a cardioversão em razão de seu efeito sedativo e amnésico. O midazolan é um dos medicamentos dessa classe que tem um tempo de ação mais curto, porém ainda mais longo quando comparado com o propofol, e pode ser antagonizado com o uso de flumazenil.[1]

O uso de sedativos em situações nas quais a cardioversão é realizada de emergência difere do descrito anteriormente para a cardioversão eletiva. A cardioversão de emergência pode ser indicada para qualquer arritmia que leve à instabilidade clínica, desde fibrilação atrial a taquicardia ventricular. Nessa situação, o paciente pode ter seu nível de consciência já rebaixado em virtude do baixo débito cardíaco ou da hipoxemia e o uso de agentes anestésicos ou analgésicos pode ser desnecessário ou indesejável.

Manejo do desfibrilador

Deve-se utilizar pasta ou gel de alta condutividade elétrica entre as pás/eletrodos e o tórax, tendo o cuidado de não encostar as pás e não espalhar a pasta entre elas. O diâmetro do eletrodo a ser utilizado varia de acordo com a idade, sendo de 4,5 cm^2 para recém-nascidos, 8 cm^2 para crianças e de 8 a 12 cm^2 para adultos.

Localização das pás

Uma pá é aplicada na borda superior direita do esterno, abaixo da clavícula; a segunda é localizada à esquerda do mamilo, com seu centro na altura da linha média clavicular esquerda. Essa posição é conhecida como anteroapical.

Na posição anteroposterior, o eletrodo anterior tem a mesma localização infraclavicular direita; o segundo localiza-se na face posterior do hemitórax esquerdo, abaixo do ângulo da escápula.

Forma de onda

Desfibriladores podem descarregar energia com formas de onda que são amplamente caracterizadas como monofásicas ou bifásicas. Desfibriladores desenvolvidos antes do ano 2000 empregavam uma onda monofásica de corrente elétrica direta. Desde então, dispositivos bifásicos, que invertem a polaridade da corrente de 5 a 10 milissegundos após o início da descarga, têm sido desenvolvidos.

As formas de onda bifásica têm maior eficácia na reversão de arritmias através de aplicação de descargas mais baixas do que as formas de onda monofásica. Esse benefício foi demonstrado tanto em arritmias atriais quanto ventriculares. Estudos que avaliaram o uso da onda bifásica no tratamento da fibrilação e do *flutter* atrial demonstraram maior sucesso da reversão da arritmia, menor número de descargas e menor carga elétrica.

No entanto, a desfibrilação monofásica ainda é altamente eficaz na maioria das situações e não se pode afirmar que o uso de dispositivos bifásicos resulte em vantagens clínicas significativas.

Reversão de arritmias específicas

Fibrilação atrial

A fibrilação atrial aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC), além de causar alterações hemodinâmicas desfavoráveis ao sistema cardiocirculatório. A reversão elétrica dessa arritmia vem sendo utilizada desde 1960, justificada pelo fato de que a restauração do ritmo sinusal levaria à melhora hemodinâmica e reduziria o risco de AVC. No entanto, a estratégia de reversão da fibrilação atrial não se mostrou superior à estratégia de controle da frequência cardíaca e anticoagulação no que se refere ao risco de fenômenos embólicos e mortalidade.[8,9]

A fibrilação atrial pode estar relacionada com condições temporárias, incluindo ingesta alcoólica, cirurgia torácica ou cardíaca, choque elétrico, infarto do miocárdio, pericardite, miocardite, embolia pulmonar ou outras afecções pulmonares, hipertireoidismo e distúrbios metabólicos. Nesses casos, o tratamento da condição de base é de grande importância para a reversão da arritmia.[10]

O êxito da reversão da fibrilação atrial depende da natureza da doença cardíaca de base e da densidade de corrente que atinge o miocárdio atrial. Tal corrente depende de inúmeros fatores, como forma de onda, tamanho e posição das pás e impedância transtorácica. A densidade da corrente é reduzida ao se elevar a impedância que, por sua vez, está relacionada com o tamanho das pás, meio de contato entre elas e a pele, tamanho do corpo, fase do ciclo respiratório, número de choques e intervalo entre eles.[10]

A forma de onda também influencia o grau de energia que chega ao miocárdio durante a cardioversão. A maior parte dos desfibriladores possui forma de onda monofásica, mas estudos com desfibriladores de onda bifásica comprovaram que o seu uso está associado à necessidade de menor descarga energética para um êxito maior.[11]

No que se refere ao posicionamento das pás, alguns autores reportam a superioridade da posição anteroposterior,[12] embora outros estudos não concordem com essa afirmação.[13] A superioridade de uma posição em relação às outras não está bem estabelecida, mas, em alguns casos, após se comprovar que uma posição inicial não obteve sucesso, pode-se considerar o uso de outra posição alternativa.

Dados de um estudo envolvendo 64 pacientes submetidos a cardioversão eletiva de fibrilação atrial com aparelhos de onda monofásica comparou diferentes níveis de energia inicial (100, 200 e 360J). Esse estudo demonstrou que um choque inicial de 100J é, na grande maioria das vezes, ineficaz (86% de insucesso) e justifica o uso de cargas iniciais a partir[14] de 200J.

A taxa de sucesso varia de 70 a 90% em diversos estudos. Essa grande variação é justificada pelas diferenças clínicas dos pacientes e pela definição do que é considerado sucesso.[10] São fatores que reduzem as chances de sucesso: fibrilação atrial de longa duração (acima de 1 ano), cardiopatias associadas e aumento das dimensões do átrio esquerdo.

Pacientes com fibrilação atrial com menos de 48 h de evolução podem ser considerados candidatos à cardioversão (elétrica ou medicamentosa) desde que não sejam de alto risco para embolização, ou seja, portadores de AVC prévio, estenose mitral e de trombos intracavitários. Nessa situação, deve-se avaliar a necessidade de iniciar a anticoagulação independentemente da cardioversão, visando à prevenção de eventos embólicos.

Para a redução do risco de embolização sistêmica relacionada com a cardioversão nos pacientes com fibrilação ou *flutter* atriais agudos que persistem com arritmia por mais de 48 h ou por tempo indeterminado, a anticoagulação deve ser mantida em níveis terapêuticos (relação internacional normalizada entre 2 e 3), por 3 semanas antes e 4 semanas após a cardioversão. A varfarina costuma ser a medicação de escolha nessa circunstância, embora o uso de novos anticoagulantes, como o dabigatrana, o apixaban e o rivaroxaban, possam ser considerados. Uma outra abordagem, que utiliza o ecocardiograma transesofágico para a pesquisa de trombos intracavitários, tem sido utilizada recentemente.[15] Essa estratégia orienta a realização do ecocardiograma transesofágico em pacientes submetidos à anticoagulação com heparina fracionada intravenosa. Caso o exame não constate a presença de trombos, a cardioversão é realizada e o paciente segue anticoagulado (com medicação oral ou injetável) por, pelo menos, 4 semanas. Caso contrário, o paciente é anticoagulado por 3 semanas antes e 4 semanas após a cardioversão.

Flutter atrial

O manejo dessa arritmia segue as mesmas recomendações referentes à reversão da fibrilação atrial, com

alteração apenas na descarga energética utilizada, a qual deve ser inferior nessa situação. Alguns autores recomendam descarga inicial de 50-100J para a tentativa de sua reversão elétrica.[10] É importante salientar que o risco de eventos embólicos, embora menor comparado ao da fibrilação atrial, também existe nessa arritmia, devendo-se seguir os mesmos cuidados com anticoagulação descritos anteriormente.

Outras arritmias supraventriculares

Outras arritmias supraventriculares, como taquicardia atrial e taquicardia por reentrada nodal, também podem ser submetidas à cardioversão elétrica. No entanto, muitas vezes, essas arritmias podem ser controladas com outras abordagens terapêuticas. A taquicardia atrial frequentemente está relacionada com um mecanismo de automatismo aumentado, situação que propicia a recorrência dessa arritmia. Nessa situação, o tratamento mais eficaz pode ser o controle de patologias que podem estar associadas ao desenvolvimento da arritmia, como o tratamento de descompensação de doença pulmonar obstrutiva crônica, a correção de distúrbios eletrolíticos, principalmente aqueles relacionados com o potássio e magnésio, e de situações com estímulo adrenérgico elevado. Desse modo, o uso da cardioversão elétrica na taquicardia atrial multifocal, arritmia decorrente de automatismo aumentado, não possui evidência de sucesso na reversão para ritmo sinusal.

Embora a taquicardia por reentrada nodal possa ser revertida com descarga elétrica, ela responde favoravelmente a outras medidas, como a realização de manobra vagal e o tratamento medicamentoso com adenosina, bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores. A cardioversão elétrica é reservada para pacientes com alterações hemodinâmicas importantes ou quando as outras medidas falharem.

Da mesma taquicardia por reentrada atrioventricular também pode ser, inicialmente, tratada com manobra vagal ou com amiodarona, propafenona e procainamida. Deve-se optar pela cardioversão elétrica, caso as medidas iniciais não obtenham êxito e em casos de instabilidade hemodinâmica.

Taquicardia ventricular

A taquicardia ventricular monomórfica pode ser revertida eletricamente com descargas elétricas iniciais de 100 J. Deve-se realizar a cardioversão de modo sincronizado com o QRS. Nessa situação, a taxa de sucesso na reversão é bastante elevada.

Casos de taquicardia ventricular de elevada frequência cardíaca ou polimórfica e com sintomas cardiovasculares associados (hipotensão, angina ou alteração do nível de consciência) devem ser tratados com descarga elétrica inicial de 200J.

Caso a taquicardia ventricular leve à parada cardiorrespiratória, esta deve ser tratada de maneira semelhante à fibrilação ventricular.

Fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso

Entre todos os fatores envolvidos no êxito da reversão dessas arritmias, aquele que mostrou maior impacto na evolução dos pacientes foi o intervalo entre o início da arritmia e a primeira desfibrilação.[16] A desfibrilação constitui o tratamento mais efetivo para essas arritmias. Quando é realizada no primeiro minuto de colapso, a taxa de sucesso chega a 90%.[17] Por outro lado, a taxa de sobrevida declina aproximadamente 7 a 10% para cada minuto de atraso na desfibrilação. Dessa forma, quando a desfibrilação é retardada, a taxa de reversão cai para cerca de 50% em 5 min, 30% em 7 min, 10% em 9 a 11 min e 2 a 5% acima de 12 min.

O grande número de FV/TV fora de ambiente hospitalar associado à necessidade de se realizar uma desfibrilação precoce levou ao desenvolvimento de um aparelho capaz de realizar a descarga elétrica automaticamente: o desfibrilador externo automático (DEA). Esse dispositivo é capaz de reconhecer a presença de FV/TV e realizar a desfibrilação quando indicada. Nos últimos anos, vários estudos clínicos comprovaram a segurança e eficiência desse dispositivo durante a parada cardiorrespiratória fora de ambiente hospitalar em programas de desfibrilação precoce, que evidenciaram aumento significativo das taxas de sobrevida.[18,19]

Em ambiente hospitalar, utilizando o sistema de desfibrilação manual, o intervalo de tempo entre o início da arritmia e a desfibrilação é de cerca de 1 min para pacientes monitorados e de cerca de 5 min para os não monitorados.[20] Apesar da disponibilidade de monitoramento eletrocardiográfica contínua e do treinamento das

equipes médicas e de enfermagem, o tempo para a realização da desfibrilação é ainda mais alto do que se esperava.

Em um esforço para reduzir o tempo de resposta até a primeira desfibrilação e, portanto, aumentar a chance de reversão da FV/TV, foi desenvolvido um desfibrilador externo totalmente automático para uso intra-hospitalar. Este dispositivo se mostrou capaz de, rápida e automaticamente, desfibrilar episódios de FV/TV, podendo apresentar o potencial de melhorar o tempo de resposta no tratamento dessas arritmias em ambiente hospitalar.[21–23]

Outros fatores importantes para o sucesso da reversão da arritmia são a quantidade e a forma da energia utilizada. Ela deve ser capaz de gerar uma corrente transmiocárdica suficiente para a desfibrilação e, ao mesmo tempo, causar a mínima lesão miocárdica possível. O desenvolvimento de aparelhos que utilizam descargas bifásicas permitiu que a quantidade de energia utilizada para a desfibrilação fosse reduzida (para cerca de 150J) sem prejuízo no sucesso da reversão[24,25] e, talvez, com menor dano ao miocárdio.[26] Estudos que compararam o uso de desfibriladores monofásicos e bifásicos em pacientes com parada circulatória fora de ambiente hospitalar demonstraram resultados heterogêneos, embora tenha havido tendência a melhor resultado na taxa de sucesso de reversão da arritmia e de retorno à circulação espontânea com o dispositivo bifásico. No entanto, não foi demonstrada diferença na taxa de sobrevivência com alta hospitalar.

Condições especiais

Cardioversão em gestantes

A cardioversão pode ser realizada em gestantes, sem que isto afete o ritmo do feto. No entanto, recomenda-se que o ritmo fetal seja monitorado, se possível.

Cardioversão em pacientes com marca-passo

Várias precauções são necessárias ao se planejar uma cardioversão em pacientes portadores de marca-passo definitivo. A desfibrilação nestes pacientes pode causar danos no gerador do marca-passo ou ainda ao tecido miocárdio. A pá do eletrodo deve estar, ao menos, 12 cm distante do gerador do marca-passo, deste modo, a posição anteroposterior é recomendada.[27] No entanto, devido à dificuldade técnica da aplicação desta estratégia, uma abordagem que inverte a posição das pás é frequentemente utilizada. Para tanto, em pacientes com um gerador implantado na região infraclavicular direita, uma pá é aplicada na borda superior esquerda do esterno, abaixo da clavícula e a segunda pá é localizada à direita do mamilo, com seu centro na altura da linha média clavicular direita. Após a cardioversão, o marca-passo deve ser interrogado e avaliado quanto ao seu funcionamento.

Complicações

Alterações eletrocardiográficas

As alterações eletrocardiográficas são frequentes no período imediatamente posterior à cardioversão. Elevações e depressões do segmento ST podem ocorrer após cardioversão eletiva de fibrilação atrial ou *flutter*, tendo, na maioria das vezes, duração fugaz, havendo a normalização do ST em média 1,5 min após a descarga. Esses achados, quando ocorrem em período breve, são inespecíficos e de importância clínica ignorada.[28]

Arritmias

As arritmias também são frequentemente observadas após as cardioversões elétricas. Na maior parte das vezes, trata-se de arritmia benignas e sem necessidade de tratamento específico (taquicardia sinusal, extrassistolia ou taquicardia não sustentada). No entanto, a cardioversão, principalmente após uma descarga não sincronizada, pode induzir a arritmias ventriculares graves e instáveis com necessidade de reversão imediata.

O uso prévio de antiarrítmicos e o aumento do tônus vagal faz com que até 25% dos pacientes cursem com bradicardia após a cardioversão, que, habitualmente, não demanda de tratamento específico e se resolve espontaneamente. No entanto, em pacientes com arritmia atrial e evidência de alto grau de bloqueio do nó átrio-ventricular (fibrilação atrial ou *flutter* de baixa resposta ventricular), o risco de desenvolvimento de bloqueio total

deve ser considerado e um marca-passo externo deve estar prontamente disponível.

Embolização

Tal complicação está mais relacionada com a fibrilação ou a *flutter* atrial sem anticoagulação adequada antecedendo a cardioversão. A incidência de eventos embólicos em um estudo com 437 pacientes foi de 5,3% em pacientes sem anticoagulação e de 0,8% em pacientes anticoagulados.[29] Atualmente, recomenda-se anticoagular pacientes 3 semanas antes e 4 semanas após a cardioversão. O período de anticoagulação que precede a cardioversão permite a organização e adesão de trombos intracavitários à parede atrial, além de evitar a formação de novos trombos. A anticoagulação realizada após o procedimento previne a formação de novos trombos enquanto a função atrial não retorna ao normal, o que pode levar algumas semanas.

Necrose miocárdica

Estudos que utilizaram a dosagem de troponina não comprovaram que a cardioversão está diretamente associada à lesão miocárdica.[30] Pacientes que apresentam elevação substancial de troponina após a realização de cardioversão elétrica devem, portanto, ser avaliados para a presença de outras causas de lesão miocárdica.

Disfunção miocárdica

Em pacientes que sobrevivem a uma parada cardiorrespiratória, é descrita a presença de disfunção ventricular esquerda. Tal fato pode decorrer do baixo fluxo coronário que ocorre durante a parada cardiorrespiratória e costuma persistir por até 48 h. Estudos em animais demonstraram que o tipo e a quantidade de energia utilizada estão associados ao grau de disfunção ventricular que ocorre após a desfibrilação.

Edema pulmonar

O edema pulmonar é uma complicação incomum da cardioversão, estando, possivelmente, associado à disfunção ventricular ou atrial transitória. Parece ser mais comum em pacientes com fibrilação atrial associada à doença valvar ou disfunção ventricular.

Capítulo 444

Marca-passo Provisório

Carla Tanamati e Miguel Lorenzo Barbero Marcial

Conceito

O marca-passo provisório é um dispositivo composto de um eletrodo temporário implantado por via venosa, epimiocárdica ou transcutânea e conectado a um gerador elétrico externo capaz de deflagrar impulsos elétricos para estimular o coração com frequência determinada.

Classificação

O marca-passo provisório pode ser classificado, de acordo com o local de implante do eletrodo, em: transvenoso, epimiocárdico e transcutâneo. O eletrodo de marca-passo transvenoso[1] (Figura 444.1) é implantado por meio de punção de uma veia calibrosa (veia jugular ou subclávia) ou é impactado na parede atrial direita (comando atrial) ou ventricular direita (comando ventricular) por dissecção de veia cefálica ou jugular externa.

O marca-passo epimiocárdico temporário (Figura 444.2) é suturado à parede atrial e/ou ventricular direita no intraoperatório de cirurgia cardíaca e exteriorizado através da pele. O marca-passo transcutâneo consiste em duas placas transdérmicas posicionadas na parede torácica (Figura 444.3) e é conectado a um desfibrilador com marca-passo capaz de gerar corrente elétrica por via transcutânea.

Quanto ao modo de estimulação, os marca-passos provisórios seguem a classificação dos marca-passos definitivos (ICHD, Intersociety Commission for Heart Disease),[2] ou seja, as três letras:

- Primeira letra: câmara estimulada (A = átrio; V = ventricular ou D = atrioventricular)

Figura 444.1 Eletrodos de marca-passo temporário transvenoso bipolar.

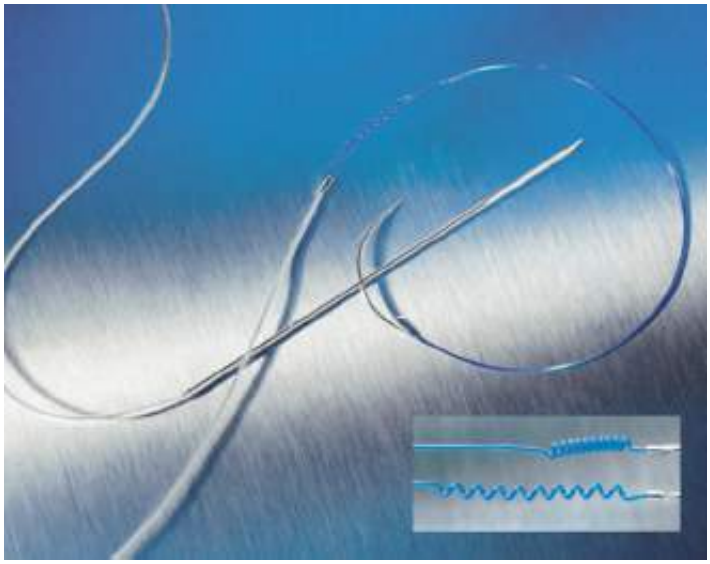

Figura 444.2 Eletrodo de marca-passo epimiocárdico temporário.

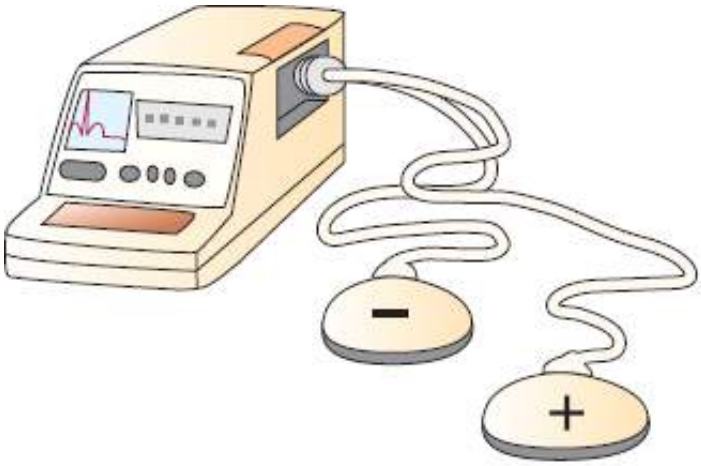

Figura 444.3 Placas de desfibrilador/marca-passo transcutâneo.

- Segunda letra: câmara sentida
- Terceira letra: modo de resposta com o estímulo sentido (I = inibitória; O = assíncrono ou T = trigger – estimulação).

O modo mais empregado é o VVI, ou seja, a câmara sentida e estimulada é a ventricular, e o modo de estimulação é de inibição quando um estímulo do paciente é sentido.

Indicações

As indicações de marca-passo seguem as diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology:[3]

- Classe I: indicação de implante com concordância geral
- Classe II: a indicação de marca-passo é frequente, mas existem divergências de opinião
- Classe III: indicação desnecessária ou prejudicial ao paciente.

A classe II ainda pode ser subdividida em:

- Classe IIa: opinião favorável ao implante
- Classe IIb: indicação menos favorável.

Bloqueio atrioventricular

Os bloqueios atrioventriculares são divididos em: 1º grau, 2º grau e 3º grau (completo). Os bloqueios de 1º grau são definidos com alentecimento do intervalo PR do eletrocardiograma (PR > 0,20 s). Os bloqueios de 2º grau

podem ser subdivididos em Mobitz tipos I e II. No tipo I, há um progressivo aumento do intervalo PR até que o estímulo atrial é bloqueado (fenômeno de Wenckebach). No tipo II, existe um intervalo PR fixo antes e após o bloqueio do estímulo atrial. No bloqueio de 2º grau avançado, há bloqueio de duas ou mais ondas P (atriais), mas alguns estímulos atriais normais indicam preservação da condução atrioventricular. Nos bloqueios do 3º grau, as ondas P e o complexo QRS são dissociados.

Os pacientes com anormalidades de condução atrioventricular podem ser assintomáticos ou apresentar síncopes relacionadas com bradicardia, arritmias ventriculares ou ambas. A decisão de implante de marca-passo deve considerar a sintomatologia do paciente. Assim, a recomendação de implante de marca-passo em pacientes adultos com bloqueio atrioventricular é a seguinte:

- Classe I
  - Bloqueio atrioventricular de 3º grau ou 2º grau avançado associado a:
    - Bradicardia com sintomas, incluindo insuficiência cardíaca
    - Arritmias ou outras condições clínicas que necessitem de drogas que resultem em bradicardia sintomática
    - Assistolia documentada maior ou igual a 3 s ou qualquer ritmo de escape com frequência menor de 40bpm em pacientes acordados
    - Após ablação da junção atrioventricular ou cateterismo cardíaco
    - Após cirurgia cardíaca, por provável manipulação do nó atrioventricular.
  - Bloqueio atrioventricular de 2º grau associado à bradicardia sintomática
- Classe IIa
  - Bloqueio atrioventricular de 3º grau assintomático com frequência ventricular maior ou igual a 40bpm, em especial se houver disfunção ventricular esquerda ou cardiomegalia
  - Bloqueio de 2º grau tipo II assintomático com QRS estreito
  - Bloqueio de 2º grau tipo I assintomático
- Classe IIb: bloqueio atrioventricular de 1º grau (intervalo PR > 0,3 s) em pacientes com disfunção ventricular esquerda e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, no qual a redução da condução atrioventricular conduz à melhora hemodinâmica, provavelmente por diminuir a pressão de enchimento do átrio esquerdo
- Classe III: bloqueio atrioventricular assintomático (bloqueio bi ou trifascicular crônico).

Os bloqueios bi e trifascicular referem-se a bloqueios abaixo do nó atrioventricular, em dois ou três fascículos dos ramos esquerdo e direito.

Nos bloqueios de ramo alternantes (bilaterais), existe bloqueio dos três fascículos: ramo direito alternando com ramo esquerdo, ramo direito associado a anterossuperior esquerdo e alternando com posteroinferior esquerdo.

As recomendações para implante de marca-passo são:

- Classe I
  - Bloqueio atrioventricular de 3º grau intermitente
  - Bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II
  - Bloqueio de ramo alternante
- Classe IIa
  - Síncope sem documentação de bloqueio atrioventricular, com exclusão de arritmias ventriculares
  - Achado de bloqueio infra-His em estudo eletrofisiológico (intervalo HV ≥ 100 ms) em pacientes assintomáticos
- Classe III
  - Bloqueio fascicular sem bloqueio atrioventricular
  - Bloqueio fascicular com bloqueio atrioventricular de 1º grau assintomático
  - Infarto agudo do miocárdio.

Cerca de 20% dos infartos agudos do miocárdio complicam com bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau. Bloqueio atrioventricular total está presente em 42% dos pacientes na admissão e em dois terços nas primeiras 24 h

de infarto agudo.[4] O prognóstico do bloqueio está relacionado com o local do infarto (anterior ou inferior), nível do bloqueio atrioventricular (infra ou intranodal), presença de ritmo de escape e comprometimento hemodinâmico.

Assim, as indicações de marca-passo temporário transcutâneo ou transvenoso são:

- Bradicardia (frequência cardíaca menor que 50bpm) com instabilidade hemodinâmica
- Bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo Mobitz II
- Bloqueio atrioventricular de 3º grau
- Bloqueio de ramo alternante
- Bloqueio fascicular esquerdo anterior
- Bloqueio de ramo esquerdo recente
- Bloqueio bifascicular: bloqueio de ramo direito ou esquerdo com bloqueio atrioventricular de 1º grau.

Disfunção do nó sinusal

A disfunção do nó sinusal é um espectro de arritmias cardíacas que incluem bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio sinoatrial e taquiarritmias supraventriculares paroxísticas alternadas com períodos de bradicardia e até assistolia. Pacientes com essa disfunção podem ser sintomáticos por taquiarritmia, bradicardia ou ambas. A correlação das arritmias com o quadro clínico realiza-se por meio de eletrocardiograma ou Holter, mas nem sempre é possível em razão da natureza intermitente dos episódios.

- Classe I
  - Disfunção do nó sinusal com bradicardia sintomática documentada, incluindo períodos frequentes de pausa sinusal
  - Incompetência cronotrópica sintomática aos esforços
- Classe IIa
  - Disfunção do nó sinusal espontânea ou resultante de uso de medicação, com frequência cardíaca menor de 40bpm sintomática
  - Síncope de etiologia desconhecida com anormalidades do nó sinusal detectadas pelo estudo eletrofisiológico
- Classe IIb: em pacientes oligossintomáticos, com frequência cardíaca menor de 40 bpm, quando acordados
- Classe III
  - Disfunção do nó sinusal em pacientes assintomáticos
  - Disfunção do nó sinusal com sintomas não relacionados com a bradicardia

Implante do marca-passo

No marca-passo transvenoso, após introdução do eletrodo, as extremidades distal (polo negativo) e proximal (polo positivo) devem ser conectadas ao gerador nos polos correspondentes.

No marca-passo epimiocárdico, o eletrodo ventricular e/ou atrial é conectado no polo negativo. O polo positivo, quando existe apenas um eletrodo, é criado pela colocação de um eletrodo adesivo.

No marca-passo transdérmico, duas placas adesivas são coladas nas regiões infraclavicular direita e submamária esquerda, na mesma localização empregada para desfibrilação cardíaca. O marca-passo transdérmico deve ser empregado apenas por curto período ou para emergências.

Controle pós-implante do marca-passo

O local de exteriorização do eletrodo transvenoso ou epimiocárdico deve ser limpo e desinfetado diariamente, colocando-se curativos fechados. Na presença de hiperemia ou secreção local, o cabo do marca-passo deve ser removido e enviado para cultura. Se necessário, outro eletrodo deve ser implantado em outro local.

O limiar dos eletrodos deve ser medido todos os dias, deixando-se sempre uma margem de segurança de três vezes o limiar de estímulo; por exemplo, sendo o limiar de 1 mV, deve-se deixar no gerador 3 mV.

A frequência do gerador (em pulsos/min) deve ser ajustada de acordo com a frequência e o ritmo do doente.

A sensibilidade do gerador deve estar, sempre que possível, em demanda, ou seja, o marca-passo deflagra estímulo apenas quando o doente não tem estímulo ou frequência própria. No gerador, necessita-se manter a sensibilidade atrial (marca-passo atrial) em 1 a 1,5 mV e ventricular (marca-passo ventricular) em 3 a 3,5 mV.

Uma radiografia de tórax à beira do leito após implante deve ser realizada para controle pós-punção venosa e avaliação do posicionamento do eletrodo.

É necessário eletrocardiograma diário ou o monitoramento contínuo do eletrocardiograma para controle do marca-passo.

Complicações

O marca-passo transvenoso é implantado por meio de punção venosa central, jugular ou subclávia, e o eletrodo 5Fr ou 6Fr introduzido pela agulha de punção. O eletrodo pode ser conectado ao eletrocardiograma para avaliação da sua posição no átrio ou ventrículo ou, idealmente, implantado por meio de visibilização com radioscopia. As principais complicações estão relacionadas com os acidentes de punção (pneumotórax, hemotórax)[5] ou perfuração das câmaras direitas. O uso prolongado tem o risco de desenvolvimento de flebite e endocardite infecciosa. Em corações com cardiomiopatia dilatada, existe dificuldade para implante do eletrodo e, às vezes, faz-se imprescindível a radioscopia.

O marca-passo epimiocárdico[6] implantado no intraoperatório de cirurgia cardíaca tem como principais complicações a falha de estímulo por mau posicionamento do eletrodo e, na sua retirada, lesão cardíaca com hemopericárdio.

O marca-passo transcutâneo[6] deve ser empregado por período curto em virtude das complicações neuromusculares e queimaduras decorrentes do estímulo elétrico direto do tórax do doente.

O marca-passo provisório deve ser empregado pelo menor tempo possível, em razão do risco de infecção secundária. Estabelecidos os critérios de indicação para o implante do marca-passo definitivo, o doente deve ser operado, implantando-se marca-passo ventricular ou atrioventricular (dupla câmara).

Capítulo 445

Acesso Venoso Central

Ivan Benaduce Casella, Rina Maria Pereira Porta e Renato Sérgio Poggetti

Introdução

Com o advento da implantação das unidades de terapia intensiva e sistemas de atendimento médico de emergência, a demanda pelo conhecimento das técnicas de acesso venoso, bem como a compreensão das implicações de seu uso tem sido crescente.

Indicação

Os pacientes admitidos em uma sala de emergência, ou em um ambiente de terapia intensiva, com frequência apresentam um ou mais motivos para utilizar um cateter venoso central.

São indicados para a obtenção de acessos venosos centrais:

- Reposição volêmica e/ou coleta sérica frequente para exames laboratoriais sem um sistema venoso periférico adequado
- Terapia medicamentosa intravascular de longa duração
- Infusão de drogas vasoativas, inotrópicas, cáusticas ou hiperosmolares
- Monitoramento de pressão venosa central e arterial pulmonar
- Nutrição parenteral total
- Plasmaférese e hemodiálise
- Tamponamento após procedimentos radiológicos por acesso venoso em pacientes coagulopatas (p. ex., TIPS)
- Marca-passos de emergência
- TIPS = anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular.

A necessidade de um acesso vascular estável e que possibilite monitoramento hemodinâmico, a depleção das veias superficiais periféricas e o uso de drogas vasoativas ou irritantes ao endotélio vascular são os principais motivos para o implante de um cateter central.

Escolha do local de inserção

Os mais importantes fatores que influenciam a escolha do local do acesso venoso são a facilidade de inserção, risco de complicações, tipo e indicação do cateter. A experiência e familiaridade do médico na realização do procedimento com o uso de uma determinada técnica de acesso deve ser levada em conta, mas não justifica por si só a escolha de um local menos adequado.

O acesso por punção da veia subclávia é uma opção versátil, que atende satisfatoriamente à maioria das indicações de acesso venoso central. Tem a vantagem de ser factível mesmo em estados de hipovolemia grave, pois inserções fibrosas da veia subclávia à clavícula impedem seu colapso mesmo em condições de choque. A incidência de pneumotórax (1,5 a 3,1%) e hemotórax (0,4 a 0,6%)[1,2] pode ser uma contraindicação em pacientes hipoxêmicos ou pneumopatas. Além disso, a punção inadvertida da artéria subclávia é relatada em até 4,9% dos casos,[2] e pela impossibilidade de compressão direta, é contraindicada em coagulopatas.

O acesso à veia jugular interna também costuma ter alto índice de sucesso técnico e atende a múltiplas indicações. No entanto, a presença de múltiplas estruturas anatômicas (artéria carótida, tronco cervical simpático,

cúpula pleural), passíveis de serem afetadas por uma punção inadvertida, evidencia a necessidade de conhecimento detalhado da técnica de punção.

Ribeiro *et al.*,[3] por meio de um estudo prospectivo randomizado realizado em crianças e adolescentes oncológicas, avaliaram as complicações relacionadas com os cateteres de longa permanência comparando os que foram realizados por punção da veia jugular ou subclávia. Tal estudo concluiu que os cateteres implantados por punção de veia subclávia eram mais propensos a complicações tardias do que aqueles implantado na veia jugular, 48 e 23% respectivamente.

O acesso por punção da veia femoral permite o uso de cateteres calibrosos e de infusões rápidas e volumosas; embora a incidência de complicações locais ainda seja considerada como superior às outras vias,[4,5] tornando a punção da veia femoral uma escolha alternativa.[6] Em crianças, a presença de cateter na veia femoral foi associado a uma maior taxa de trombose venosa profunda (TVP) (27%) do que em outros vasos (jugular 11% e subclávia 9 %).[7]

Embora o uso de cateteres longos por essa via permita a mensuração de valores de pressão venosa central, é provável que o comprimento do cateter aumente ainda mais o risco de trombose. Ainda, o monitoramento frequente da pressão arterial e capilar pulmonar é pouco viável por esse acesso.

Técnica de punção

Embora ainda comuns, os cateteres introduzidos diretamente pelo trajeto intraluminal da agulha (sendo o exemplo mais conhecido o Intracath) têm sido amplamente substituídos pelos dispositivos que utilizam a técnica de Seldinger.[8] Originalmente descrito como um procedimento assistido por radioscopia, pode ser também realizado sem esta, à beira do leito. Resumidamente, a técnica apresenta os seguintes passos:

- Infiltração anestésica local, geralmente com lidocaína a 1 ou 2%
- Introdução da agulha de Seldinger ou similar na projeção do vaso, transfixando sua parede em um ângulo de cerca de 45°
- Retração da agulha até observar-se a presença de refluxo sanguíneo. Em se tratando de punções venosas, uma seringa parcialmente preenchida com soro fisiológico deve ser acoplada à agulha, e uma leve tração aplicada ao êmbolo, com o intuito de se criar uma pressão negativa e facilitar a identificação do refluxo
- Inclinar levemente a agulha, diminuindo o ângulo entre essa e o vaso
- Introdução do fio-guia pelo lúmen da agulha
- Remoção da agulha e introdução do cateter pelo fio-guia.

Quanto ao comprimento do cateter a ser inserido, este deve ser estimado antes de sua introdução. A forma mais simples é mensurando o suposto trajeto do cateter a partir da via de inserção, seja por fita centimetrada ou pelo próprio cateter por sobre os campos estéreis.

A veia jugular interna é, em geral, o vaso escolhido como o local preferencial de inserção de cateteres venosos. Apresenta um baixo índice de complicações e o sucesso técnico na sua obtenção é grande, mesmo com terapeutas menos experientes. A abordagem da VJI posterior é mais segura e eficiente que a abordagem anterior.[9]

Alguns autores orientam que o bisel da agulha de punção seja posicionado para baixo da agulha durante a punção da veia jugular direita porque diminui a incidência de dano posterior à parede venosa e formação de hematoma.[10]

Embora ambas as veias possam ser puncionadas, a veia jugular interna esquerda apresenta um risco ligeiramente maior de complicações, como as relacionadas com a lesão ou canulação do ducto torácico, além de eventual dificuldade técnica devido a um trajeto mais tortuoso em relação à veia cava superior.

Punção da veia jugular interna

A punção da veia jugular interna apresenta três técnicas diferentes, que diferem pelo local da inserção da agulha e sua orientação.

Punção posterior da veia jugular interna

O paciente deve apresentar-se com a cabeça sob rotação contralateral ao local da punção, que é definido pelo ponto de cruzamento entre a veia jugular externa e o músculo esternocleidomastóideo, devendo ser posterior a este em cerca de 0,5 a 1 cm. A agulha é introduzida na direção do manúbrio esternal, ou seja, em uma projeção caudal e ventral, em um ângulo de entrada de 30 a 45° em relação ao eixo craniocaudal e cerca de 15° em relação ao eixo dorsal-ventral (Figura 445.1).

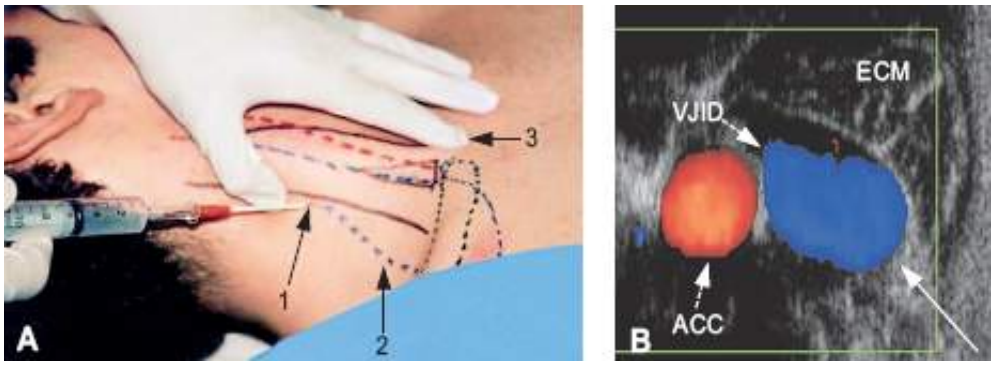

Figura 445.1 Fotografia (**A**) e Doppler (**B**) de acesso posterior à veia jugular interna direita (VJID). *1* = ângulo lateral da veia jugular externa com o músculo esternocleidomastóideo (ECM); *2* = veia jugular externa; *3* = manúbrio esternal. *Seta contínua* = trajeto da punção. ACC = artéria carótida comum.

Punção central na veia jugular interna

O ponto de inserção da agulha de punção é definido anatomicamente por um triângulo formado em sua base pela clavícula e, em seus lados, pelas cabeças no músculo esternocleidomastóideo, mais especificamente no ponto em que os dois feixes musculares se cruzam. A agulha deve ser introduzida em um ângulo de cerca de 45° em relação ao plano horizontal, projetando-se dorsal e lateralmente, em direção ao mamilo ipsilateral. A artéria carótida deve ser palpada antes e durante a introdução da agulha, sem ser comprimida, evitando-se, assim, a punção inadvertida desta. A introdução da agulha não deve passar de 5 cm de profundidade, pois a punção da veia jugular além desse plano é improvável, e o risco de lesão pleural torna-se mais significativo (Figura 445.2).

Punção anterior da veia jugular interna

Essa é uma técnica de uso incomum e pouco indicada para profissionais inexperientes. Introduz-se a agulha medialmente ao ponto médio do feixe esternal do músculo esternocleidomastóideo, desviando-se lateralmente da artéria carótida, e fazendo um ângulo de cerca de 45° em relação ao plano horizontal, em direção ao mamilo ipsilateral (Figura 445.3).

Punção de veia subclávia

A veia subclávia encontra-se em relação direta com a clavícula, apresentando-se em posição posteroinferior a esta, e parcialmente aderida à clavícula por meio de traves fibrosas, que previnem o colabamento venoso mesmo em situações de hipotensão extrema.

Punção infraclavicular[7]

O ponto de punção cutânea apresenta-se cerca de 1 a 2 cm lateral ao ponto médio da clavícula. Após a infiltração anestésica da pele, tecido subcutâneo e periósteo, introduz-se a agulha de punção acoplada a uma seringa parcialmente cheia de solução salina, projetando sua ponta para o manúbrio esternal (Figura 445.4). Como forma de diminuir o risco de punção pleural, o corpo da agulha segue rente à clavícula, tocando-a em todo o trajeto. A leve pressão negativa na seringa induz ao refluxo venoso, quando o bisel atingir a porção endoluminal do vaso. A seguir, insere-se o fio-guia, tomando precauções para evitar a embolia aérea.

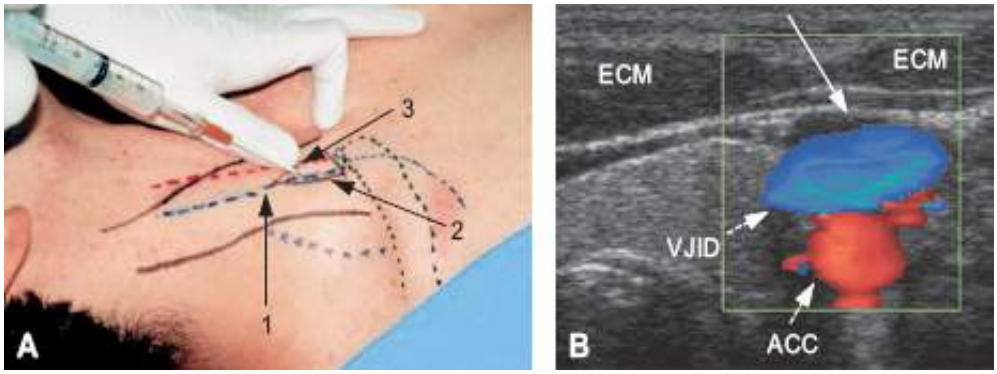

Figura 445.2 Fotografia (**A**) e Doppler (**B**) de acesso mediano à veia jugular interna direita (VJID). *1* = veia jugular interna; *2* = triângulo formado pelas bordas internas dos feixes do músculo esternocleidomastóideo (ECM) e a clavícula; *3* = artéria carótida comum (ACC). *Seta* = trajeto da punção mediana.

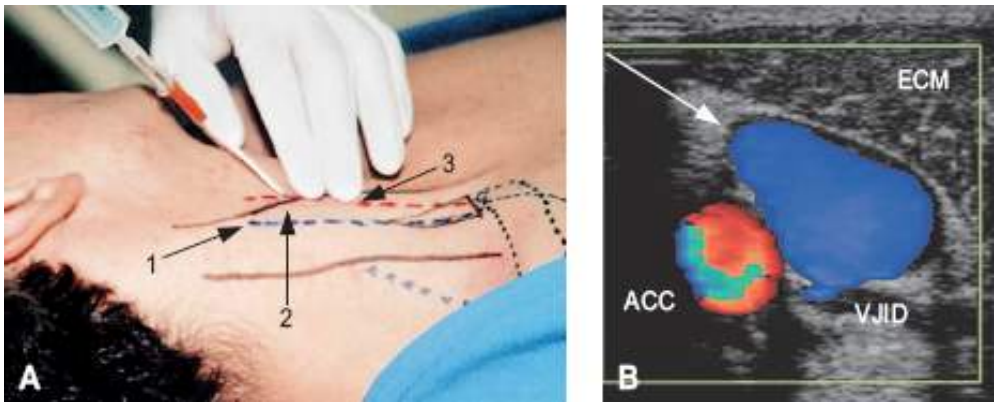

Figura 445.3 Fotografia (**A**) e Doppler (**B**) de acesso anterior à veia jugular interna direita (VJID). *1* = veia jugular interna; *2* = ponto médio do músculo esternocleidomastóideo (ECM); *3* = artéria carótida comum (ACC). *Seta* = trajeto da punção anterior.

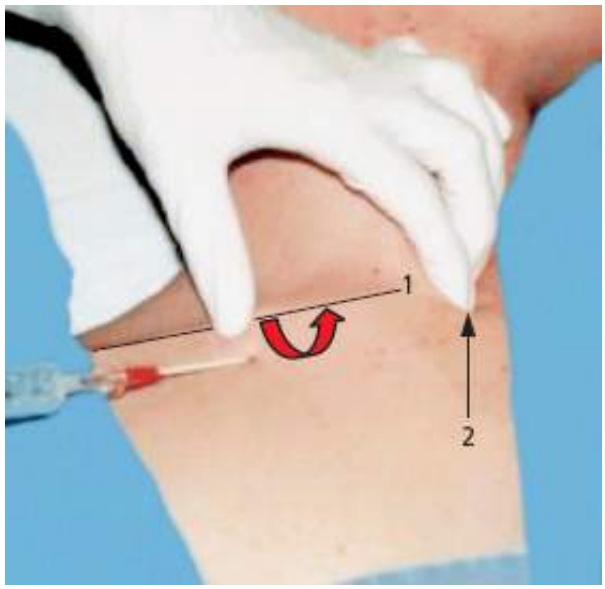

Figura 445.4 Acesso infraclavicular à veia subclávia direita. *1* = clavícula; *2* = manúbrio esternal.

A punção venosa supraclavicular dá-se a partir da introdução da agulha no ângulo lateral formado pela inserção do músculo esternocleidomastóideo à clavícula, seguindo posterior a esta e projetando-a na direção do mamilo contralateral[12] (Figura 445.5).

Punção de veia femoral

O principal parâmetro anatomofisiológico a orientar a punção venosa femoral é a artéria femoral comum pulsátil, que pode ser identificada pela palpação na região inguinal; a veia femoral comum encontra-se imediatamente medial a este. No entanto, pode haver oclusão ou estenose importante proximalmente à artéria

femoral, o que torna a palpação arterial difícil ou impossível. Na ausência de pulso, pode-se estimar a localização da artéria femoral pelo ponto médio da linha virtual que liga à crista ilíaca anterossuperior à junção púbica. A veia femoral comum encontra-se cerca de 1 a 1,5 cm medialmente a esse ponto.

Um parâmetro complementar importante é a cabeça do fêmur, que pode ser palpada em pacientes magros, ou visualizada por radioscopia. A punção venosa dentro dos limites da cabeça femoral proporciona um anteparo seguro para a compressão posterior quando da retirada do cateter, além de prevenir a punção de ramos distais, como a veia femoral superficial.

Punção de veias superficiais

O desenvolvimento de cateteres siliconados associados à técnica de Seldinger possibilitou que veias superficiais relativamente distantes das veias cavas e átrio direito fossem utilizadas como acesso ao sistema venoso central. Materiais de micropunção, fios-guia e cateteres de baixo calibre e longa extensão (denominados cateteres centrais de inserção periférica) possibilitam que as veias superficiais do antebraço (cefálica, basílica) e a veia jugular externa sejam utilizadas para acessos venosos de curta e longa duração.

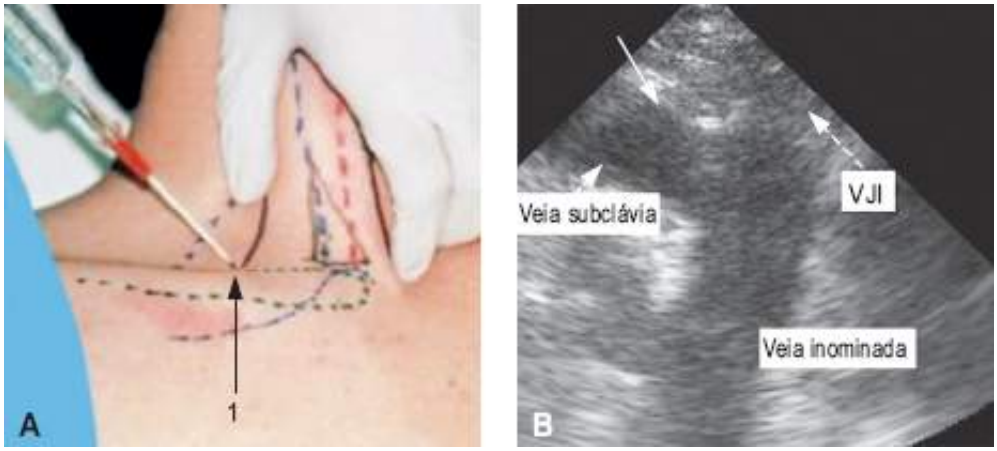

Figura 445.5 Fotografia (**A**) e ultrassom (**B**) de acesso supraclavicular à veia subclávia direita. *1* = ângulo lateral entre a clavícula e a borda do músculo esternocleidomastóideo. *Seta contínua* = trajeto da punção supraclavicular; VJI = veia jugular interna.

Acesso venoso por dissecção

Embora todas as veias anteriormente descritas possam ser acessadas por meio de dissecção cirúrgica, as veias superficiais têm a preferência quando esta técnica é escolhida, pois permitem um procedimento ágil, de baixa invasividade e à beira do leito. As veias superficiais do braço e antebraço, a veia safena interna proximal ou distal e a veia jugular externa são opções preferenciais. No entanto, os acessos venosos superficiais obtidos por dissecção são de pouca durabilidade e apresentam o inconveniente de precisar de ligadura venosa a montante do ponto de canulização.

Complicações

Lesão vascular

Lesões tais como laceração venosa, dissecção da parede venosa, punção arterial inadvertida de vasos arteriais adjacentes podem ocorrer no momento da inserção do cateter. No entanto, são eventos de incidência relativamente baixa e que, geralmente, não acarretam maiores complicações. A erosão vascular raramente acontece imediatamente após o implante do cateter[13] (geralmente de 1 a 7 dias), e embora alguns fatores de risco para sua ocorrência sejam descritos, não se sabe ainda avaliar a importância isolada de cada um deles. A presença de trauma inicial na implantação, infusão de drogas cáusticas e posicionamento inadequado do cateter, gerando tensão sobre a parede vascular estão entre os possíveis elementos geradores de erosão vascular.

A punção arterial e formação de hematoma é a complicação imediato mais comum durante o cateterismo da veia jugular interna.[10]

Pneumotórax

Sua incidência é maior nos acessos obtidos por via subclávia,[14] e, embora raros, também são notados em casos relacionados com a punção de veia jugular interna, principalmente pela via mediana. Embora o tratamento seja simples e eficaz, quando o diagnóstico é precoce, deve-se ter em mente que pacientes pneumopatas ou hipoxêmicos simplesmente não toleram qualquer tipo de complicação pulmonar, o que deve ser levado em conta no momento da escolha da via de acesso.

O emprego do ultrassom para monitorar a obtenção de acesso venoso central tem contribuído para redução significativa das complicações relacionadas com a punção.[15]

Embolia aérea e por fragmentos de cateteres

A embolia causada por aspiração de ar ambiente é de incidência desconhecida e, provavelmente, subdiagnosticada. Ela pode ocorrer em qualquer um dos momentos relacionados com o uso do cateter. Está mais comumente vinculada à fratura ou desconexão de porções e elementos externos do cateter, tais como oclusores ou conectores, ou à manipulação indevida das linhas venosas pela equipe de saúde. A embolia aérea pode ocorrer ainda na implantação ou mesmo na retirada deste, por meio de um conduto anatômico persistente. É importante que tal complicação esteja em mente em um paciente portador de acesso venoso central que apresenta quadro súbito de descompensação cardiopulmonar e hipoxemia. A prevenção da embolia por ar pode ser feita deixando-se o paciente em posição de Trendelenburg durante o implante do cateter nos segmentos venosos subclávio e jugular e promovendo a rápida conexão do cateter aos oclusores ou equipos infusores. Em caso de embolia gasosa, deve-se iniciar imediatamente a administração de oxigênio a 100%, visando aumentar a velocidade de reabsorção gasosa. O paciente deve ainda ser posicionado em decúbito lateral esquerdo e em posição de Trendelenburg, diminuindo a disseminação sistêmica da bolha de ar. Se o cateter estiver posicionado nas câmaras cardíacas, pode-se tentar aspirar parte do ar.

O uso de materiais semirrígidos e a implantação de linhas venosas que são inseridas por dentro da agulha de punção (como nos Intracaths) representam uma etiologia não desprezível de embolia por fragmento de cateter, e deve ser evitado sempre que houver uma opção de acesso mais segura. Possivelmente com o uso de cateteres implantáveis pela técnica de Seldinger e confeccionados com materiais mais flexíveis, a incidência desse tipo de embolização deve diminuir significativamente.

Trombose

Embora algum grau de trombose pericateter possa ser encontrado em até 30% dos casos, menos de 5% dos pacientes têm manifestações clínicas de oclusão venosa.[16] Fatores como lesão endotelial provocada na inserção do cateter ou pela infusão de drogas cáusticas ou hiperosmolares ou, ainda, a estase causada pela presença do corpo do cateter ainda precisam ter sua importância quantificada. No entanto, mesmo trombos subclínicos podem levar a uma função deficiente do acesso. Coágulos periorificiais podem agir como mecanismos valvulados, e, ainda que a infusão de fluidos ou drogas não esteja comprometida, pode haver impedimento de aspiração de sangue para diálise ou coleta laboratorial, ou ainda de monitoramento adequado da pressão venosa central (PVC).

Em um estudo recente analisando a associação de TVP e cateter venoso central em crianças foi diagnosticado TVP em 18% dos pacientes sendo que 60% era de veia femoral. Também foi encontrada uma associação de TVP com o tipo de cateter. Foi encontrada uma taxa maior de TVP nos cateteres multilúmen do que os de lúmen único.[7] O tempo de permanência do cateter venoso central também está relacionado com o risco de trombose. Quanto menor o tempo de permanência do cateter menor o risco de trombose.[17]

Infecção

A contaminação e/ou infecção do cateter ou de seu local de inserção é certamente a complicação mais impactante no que concerne ao uso de cateteres venosos centrais.

A via de acesso para a colocação do cateter também está relacionada com risco maior ou menor de infecção, bem como o tempo de permanência do cateter.[17,18]

O acesso venoso central da veia Subclávia é preferível ao acesso femoral mesmo para cateteres de curta

permanência em virtude de um baixo risco de colonização do cateter e complicações trombóticas.[17]

Não existem dados amplos a respeito da incidência de infecção relacionada com os cateteres centrais (IRCC) no Brasil. Nos EUA, cerca de cinco milhões de cateteres centrais são implantados anualmente, dos quais 850.000 apresentam complicações infecciosas.[19] As IRCC representam um grande impacto na evolução clínica dos pacientes portadores de cateteres, além de sua repercussão econômica.

O processo inicial mais comum no aparecimento de IRCC é a colonização bacteriana do local de inserção do cateter, não raro já na sua inserção.[19] Segue-se a infecção dos trajetos dérmico e subcutâneo, atingindo os extratos profundos e todo o corpo do cateter. A infecção por contaminação dos dispositivos externos do cateter, tais como conectores, oclusores, torneiras, equipos de soro ou ainda dos fluidos infundidos é outra causa de IRCC. A infecção hematogênica do cateter é uma forma incomum e pouco identificável de IRCC.

Os agentes etiológicos mais comumente relacionados com a IRCC provêm da flora normal epidérmica, tanto do próprio paciente como da equipe de saúde. *Staphylococcus coagulase*-negativos e outras espécies Gram-positivas são os agentes mais comuns, embora bacilos entéricos Gram-negativos e infecções fúngicas por *Candida*, esta última particularmente em diabéticos, sejam também encontrados.

Profilaxia da infecção relacionada com o cateter central

Cuidados na implantação

Uma vez que uma parcela considerável das IRCC está relacionada diretamente à contaminação do local e cateter já na sua introdução, cuidados rigorosos de antissepsia são mandatórios. Deve-se evitar o uso de campos oftálmicos e paramentação deficiente. O uso de campos estéreis amplos, avental estéril, gorro e máscara reduz significativamente a incidência de IRCC.[20] O emprego de compostos de clorexidina na antissepsia do local de inserção também parece ter resultados superiores aos compostos iodados.[19,20] A escolha do local de punção deve levar em conta a presença de focos infecciosos vicinais, lesões cutâneas facilmente colonizáveis, como queimaduras, ou proximidade com áreas altamente colonizadas, como estomias.

Trocas de cateteres e locais de acesso

A troca do cateter por meio de fios-guia, aproveitando o local de inserção não comprovou benefícios,[19] uma vez que o processo mais comum de IRCC se dá por contaminação da epiderme do local. No entanto, pode ser indicada no paciente febril sem foco infeccioso identificado, com vistas à realização de coleta de material de cultura do corpo e ponta do cateter bem como à comparação dos achados com as culturas séricas. A troca programada de cateter a cada 72 a 96 h, por punção ou dissecção de outro local, representa um aumento no risco de complicações mecânicas, com pouca evidência de redução de incidência de IRCC.[19]

Antibioticoprofilaxia e curativos

O uso de compostos microbicidas tópicos líquidos ou em pasta (compostos iodados, neomicina, bacitracina) não apresenta evidências de diminuição da incidência de IRCC, além de poder criar uma propensão a infecções fúngicas locais.[19,20]

Embora a antibioticoprofilaxia pareça ter algum benefício isolado, esta não é estimulada pelo risco de promover o aparecimento de resistência bacteriana. O uso de curativos oclusivos pode levar à retenção de umidade local,[19] além de processos alérgicos cutâneos que facilitariam a colonização do local. O acesso deverá ficar preferencialmente descoberto. Exceções devem ser feitas quando o risco de contaminação externa (p. ex., proximidade com traqueostomia) é evidente.

Tipos de cateter

Cateteres com corpo de poliuretano ou silicone são de uso mais amplo atualmente. Apresentam benefícios por serem menos suscetíveis à aderência bacteriana que os materiais mais antigos. São também menos trombogênicos, o que indiretamente representa redução no risco de infecção.[19,20] O uso de manguitos impregnados por microbicidas

(p. ex., prata), implantados imediatamente abaixo da incisão dérmica para evitar a progressão da contaminação cutânea para o corpo do cateter, também parece apresentar benefícios na diminuição da infecção em cateteres de duração prolongada.[19]

No entanto, a tecnologia que parece ser a mais promissora no controle das IRCC é a dos cateteres impregnados por antibióticos, como a minociclina associada à rifampicina ou microbicidas, como sulfadiazina prata, a clorexidina, ou por gendina, um composto formado por clorexidina e violeta genciana. Os estudos iniciais relatam impacto altamente positivo na redução das IRCC,[19–21] embora observações de médio e longo prazos ainda possam trazer respostas sobre riscos de resistência microbiana a tais elementos.

Abordagem ao paciente com suspeita de infecção relacionada com os cateteres centrais

A IRCC é uma hipótese a ser considerada sempre que pacientes portadores de cateteres apresentarem sinais infecciosos clínicos e laboratoriais sem foco infeccioso definido. Em situações em que existe a presença de sinais flogísticos e secreção no local de implantação do cateter, o diagnóstico de IRCC é claro e a retirada do cateter mandatória. No entanto, nem sempre o diagnóstico é tão evidente, e muitas propostas de algoritmos de investigação e conduta já foram sugeridas na literatura. Na maior parte das situações em que a IRCC é confirmada, a retirada do cateter é necessária. Porém, em pacientes portadores de cateter central inserido perifericamente (PICC, *peripherally inserted central catheter*) com infecção, mas clinicamente estáveis e que não apresentem contaminação no local de inserção, pode-se tentar antibioticoterapia sistêmica visando tratar a IRCC preservando o cateter.[19–21]

Obtenção de acesso venoso central monitorado por ecografia

Com o recente advento dos sistemas de ultrassonografia portáteis, a obtenção de acessos vasculares guiados por ultrassom bidimensional é uma opção de escolha crescente.

Estudos recentes comprovaram que a técnica de punção guiada por ultrassom apresenta vantagens sobre o método convencional, aumentando o número de sucessos técnicos, a rapidez na obtenção dos acessos e diminuindo o número de complicações relacionadas com a punção.[15,22,23]

O ultrassom bidimensional é particularmente útil em pacientes com história prévia de múltiplas punções e cateterismos venosos, portadores de distúrbios de coagulação e pacientes que necessitam de manter-se em posição de proclive continuamente.[3,34] Tais indivíduos costumam estar associados a maior número de insucessos e complicações quando submetidos aos métodos convencionais de acesso vascular.

As vantagens da punção guiada pelo ultrassom na obtenção de acessos vasculares são:

- Identificação direta da veia a ser cateterizada
- Confirmação da perviedade da veia a ser cateterizada
- Confirmação da perviedade do vaso a ser cateterizado
- Reconhecimento de estruturas anatômicas contíguas
- Visualização direta da progressão da agulha
- Punção em pacientes que não toleram mudanças posturais ou em portadores de distúrbios de coagulação.

A técnica de punção guiada pelo ultrassom bidimensional segue as mesmas etapas do método anatômico. As condições de assepsia devem ser mantidas, e para tanto é necessário que o transdutor do aparelho esteja hermeticamente confinado em saco plástico estéril longo. O gel condutor acústico também deve ser estéril.

O ultrassom bidimensional associado ao eco-Doppler permite ao médico avaliar o diâmetro, a perviedade e a presença de fluxo na veia a ser puncionada, evitando, desta forma, a realização de punções em vasos trombóticos ou de calibre reduzido. Ainda, durante o procedimento, o ultrassom proporciona a clara visualização da agulha de punção, à medida que ela progride na direção do vaso, bem como da passagem do fio guia e do cateter no lúmen vascular (Figura 445.6).

No entanto, o método de punção guiada pelo ultrassom requer treinamento adequado da equipe médica, bem como investimentos econômicos iniciais. No entanto, acredita-se que tais gastos com material e treinamento sejam compensados pela economia gerada pelo menor número de complicações e maior sucesso técnico.[15,25]

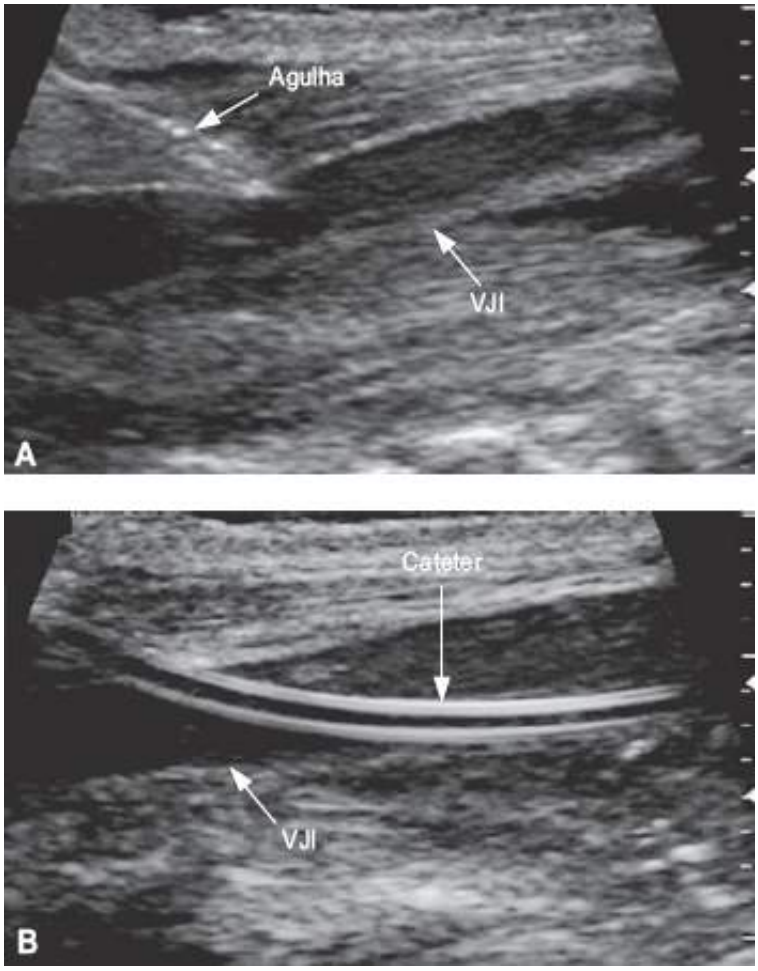

Figura 445.6 Punção da veia jugular interna (VJI) guiada por ultrassonografia. **A.** Momento em que a agulha transfixa a parede da veia jugular. **B.** Após a passagem do fio-guia, implanta-se o cateter, que pode ser visualizado no interior do vaso.

Capítulo 446

Drenagem de Tórax, Toracocentese e Pericardiocentese

Jorge Alexandre Fernandes Canedo e Waldimir Saraiva de Souza Neto

Drenagem de tórax

A colocação de um dreno de tórax envolve a passagem de um tubo estéril com sistema de drenagem fechado no espaço pleural para retirada de líquido ou ar, com o objetivo de restaurar a pressão negativa intratorácica e promover a expansão do pulmão. Assim, previnem-se pressões intratorácicas elevadas potencialmente letais. Todavia, não sendo um procedimento cirúrgico complexo, pode estar associado a complicações fatais quando cuidados deixam de ser seguidos. A drenagem de tórax não é um procedimento comum apenas nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), mas um requisito no treinamento dos médicos que realizam o programa ATLS/SAVT (*advanced trauma life support*/suporte de vida avançado no trauma) sendo necessário a um grande número de médicos.

O derrame pleural raramente é uma manifestação de doença pleural primária; na maioria dos casos dos pacientes admitidos em UTI, é secundário à doença pulmonar e/ou sistêmica.[1] Em UTI gerais, mais de 56% das admissões têm como motivo doença pulmonar. Já a complicação pleural mais comum quando se estudam pacientes em UTI[2] é o pneumotórax, que indica a presença de ar no espaço pleural, podendo ser de causas espontânea, traumática, iatrogênica ou espontânea.

O derrame pleural consiste no acúmulo de líquido, transudato, exsudato infeccioso ou exsudato não infeccioso maior que 20 mℓ no espaço pleural.[3] Ao se diagnosticar derrame pleural em um paciente, três perguntas devem ser feitas:

- Existe contraindicação para a toracocentese?
- O derrame é exsudato ou transudato?
- Se for exsudato, qual é a causa?

A incidência de derrame pleural em UTI varia, conforme o método usado para diagnóstico, de 8% quando usado o exame físico até 62% quando se utiliza ultrassonografia de rotina.[4] Em casos como pancreatite, pode estar presente entre 3 e 17%, chegando a 40% nos pacientes com diagnóstico de embolismo pulmonar. Após infarto agudo do miocárdio (IAM), 4% dos pacientes foram diagnosticados com derrame pleural segundo Dressler. Altos índices são vistos no pós-operatório de cirurgia abdominal secundária a alterações como pneumonia, atelectasia, embolismo pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Outras causas podem incluir hemotórax, empiema pleural, quilotórax, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipoalbuminemia, pancreatite, iatrogenia, pós-IAM, esclerose esofágica, pós-revascularização miocárdica, cirurgia no abdome superior e hiperidratação. Outras causas não habituais encontradas em UTI são derrame pleural maligno, ruptura esofágica espontânea, doenças do colágeno, doença pleural induzida por medicações (nitrofurantoína, metrotrexato, bromocriptina, metilsergida), hipotireoidismo e radioterapia (Tabela 446.1).

O derrame pleural acontece quando há um distúrbio no mecanismo pelo qual cerca de 5 a 10 ℓ de líquido formado no espaço pleural diariamente (o qual seria absorvido) perde o seu equilíbrio, deixando mais de 5 a 20 mℓ.

Isso ocorre em decorrência de aumento da permeabilidade (inflamação ou tumores), diminuição na pressão oncótica (hipoalbuminemia), diminuição na pressão hidrostática (ICC), aumento da pressão negativa intrapleural (atelectasia), trauma ou iatrogenia.

A formação do derrame pleural geralmente tem a seguinte origem:

- Transudato: quando fatores sistêmicos que influenciam a formação ou absorção do fluido pleural estão alterados. Esse líquido pode ter origem no pulmão, na pleura ou na cavidade peritoneal.[3] A permeabilidade capilar para proteínas é normal e, em geral, é causada por cardiopatia, cirrose ou nefrose
- Exsudato: processo inflamatório local que geralmente origina aumento de permeabilidade local, inclusive para proteínas.

Por mais de 30 anos, o diagnóstico diferencial entre transudato e exsudato foi a dosagem de desidrogenase láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*) e proteína no líquido pleural (critérios de Light). Pelos critérios de Light, tratar-se-ia de exsudato se pelo menos um dos seguintes critérios fosse positivo:

- Proteína do líquido pleural dividida por proteína sérica maior que 0,5
- LDH do fluido pleural dividida por LDH sérica maior que 0,6
- Dosagem de LDH superior a dois terços do limite superior da LDH sérica.

Atualmente, outros parâmetros foram incluídos no estudo do líquido pleural para diagnóstico de exsudato, tais como:

- Dosagem de colesterol no derrame maior que 60 mg/dℓ
- Gradiente entre albumina sérica e derrame menor que 1,2 g/dℓ
- Valor maior que 0,6 entre a bilirrubina do derrame dividida pela bilirrubina sérica.

Apesar de serem usados há mais tempo, os critérios de Light parecem ser mais precisos para realizar o diagnóstico diferencial entre exsudato e transudato[3] (Tabela 446.2).

Tabela 446.1 Causas mais comuns de derrame pleural.

UTI clínica	UTI cirúrgica
Atelectasia	Atelectasia
Insuficiência cardíaca congestiva	Insuficiência cardíaca congestiva
Pneumonia	Pneumonia
Hipoalbuminemia	Pancreatite
Síndrome da angústia respiratória aguda	Hemotórax
Embolia pulmonar	Pós-revascularização miocárdica
Pós-infarto agudo do miocárdio	Cirurgia do abdome superior
Hiperidratação	Síndrome da angústia respiratória aguda
Pancreatite	Embolia pulmonar
Iatrogenia	Iatrogenia
Empiema	Hipoalbuminemia
Hidrotórax hepático	Hiperidratação
Diálise peritoneal	Abscesso intra-abdominal
Uremia	

UTI = unidade de terapia intensiva.

Tabela 446.2 Fisiopatologia das causas mais comuns de derrame pleural em UTI.

Atelectasia	↓ pressão intrapleural e colapso alveolar, criando

	espaço favorecendo o movimento do líquido
Insuficiência cardíaca congestiva	↑ pressão venosa pulmonar, geralmente acima de 24 mmHg
Hidrotórax hepático	Passagem de ascite por hiato diafragmático congênito ou adquirido
Hipoalbuminemia	Albumina próxima a 1 g/dℓ, líquido acumulado no extravascular pela baixa pressão oncótica
Parapneumônico	↑ permeabilidade capilar
Pancreatite	Contato direto das enzimas pancreáticas com diafragma Movimento da ascite pelo diafragma Comunicação fistulosa do pseudocisto com espaço pleural Movimento líquido através do retroperitônio
Embolia pulmonar	↑ permeabilidade capilar Desequilíbrio da pressão pleural microvascular Hemorragia pleuropulmonar
Síndrome do desconforto respiratório agudo	↑ permeabilidade pulmonar
Hemotórax	Trauma torácico penetrante ou contuso Após procedimentos invasivos Tumor Câncer Ruptura de aneurisma de aorta
Cirurgia abdominal	Irritação diafragmática ou atelectasia
Iatrogenia	Cateter central malposicionado
Pós-revascularização	Atelectasia do lobo pulmonar inferior esquerdo Plegia do hemidiafragma esquerdo Ligadura da artéria mamária esquerda Pleurotomia esquerda
Pós-infarto agudo do miocárdio	Autoimune?

UTI = unidade de terapia intensiva.

Lichtenstein *et al.*,[5] em estudo prospectivo de 70 pneumotóraces diagnosticados em pacientes internados em UTI, verificaram que 32 foram espontâneos, 16 iatrogênicos, 6 traumáticos, 9 por complicação de pneumopatia aguda ou crônica e 7 por ventilação mecânica (barotrauma). Fatores de risco para pneumotórax em UTI são inúmeros, como qualquer procedimento no tórax (toracocentese, passagem de cateter venoso central, broncoscopia, pericardiocentese e traqueostomia). Aumentos na pressão na via respiratória, na pressão positiva no final da expiração (PEEP, *positive end-expiratorypressure*) ou na auto-PEEP devem manter o médico alerta para intercorrências, assim como pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma ou diagnóstico de pneumomediastino.

A maioria dos casos de pneumotórax na UTI se encaixa, basicamente, em duas categorias: secundário a

barotrauma e traumático.[6]

Os casos traumáticos englobam os iatrogênicos, pós-operatórios e pós-trauma fechado ou penetrante, sendo os iatrogênicos os mais comuns.

Hiperdistensão alveolar parece ser o principal fator que leva ao escape de gás alveolar e a linha final que é o barotrauma. Outros fatores associados são lesão estrutural, esgotamento ou inativação de surfactante.[7]

Fatores de risco para pneumotórax em UTI são inúmeros, tais como qualquer procedimento no tórax (toracocentese, passagem de cateter venoso central, broncoscopia, pericardiocentese e traqueostomia). Aumentos na pressão na via respiratória, PEEP ou auto-PEEP devem manter o médico alerta para intercorrências, assim como pacientes com DPOC, asma ou diagnóstico de pneumomediastino.

O quadro clínico é mais importante quando o paciente apresenta pneumotórax hipertensivo, necessitando de diagnóstico clínico rápido e direto.

Os sinais e sintomas são:

- Hipotensão ou colapso cardiovascular
- Taquicardia
- Taquipneia
- Percussão hipertimpânica
- Diminuição de murmúrio vesicular.
- Dor torácica
- Dispneia

Na ventilação e oxigenação ocorre: aumento da pressão de via respiratória (pressão de pico e média) e hipoxemia.

Pequenos derrames pleurais são assintomáticos. Grandes derrames pleurais causam dispneia, tosse e desconforto torácico. No exame físico, encontram-se percussão maciça, que pode detectar derrames tão pequenos quanto[8] 50 mℓ, e murmúrio vesicular diminuído ou ausente na ausculta pulmonar.

O diagnóstico de pneumotórax em pacientes internados em UTI é difícil, e acomete cerca de 3% dos pacientes internados em UTI.[7]

O diagnóstico clínico com ausculta e percussão é descrito, porém pouco usado na prática clínica diária, exceto nos casos de pneumotórax hipertensivo.

O uso de ultrassonografia para diagnóstico de pneumotórax é descrito desde 1987, no trabalho de Wernecke *et al*. Lichtenstein *et al*.[5] mostraram em seu trabalho uma sensibilidade de 66% e especificidade de 100% no diagnóstico por ultrassonografia.[9] Entretanto, o padrão-ouro para diagnóstico continua sendo a tomografia computadorizada de tórax.

Já o diagnóstico de derrame pleural pode ser confirmado com exames de imagem, como radiografia simples de tórax, ultrassonografia e tomografia computadorizada:

- Radiografia simples de tórax: a identificação de derrame pleural por radiografia é difícil. As limitações incluem:[10]
  - Posição supina ou semissupina que não favorece a identificação de fluidos. Os seios costofrênicos estão livres, com o fluido distribuído de forma homogênea no espaço pleural
  - Infiltrados alveolares são comuns em pacientes internados em UTI
  - Radiografia em posição ereta propicia distribuição posterior do fluxo sanguíneo no pulmão.

Por esses motivos, o diagnóstico é feito por meio de densidade homogênea do lobo inferior sem ausência dos sinais broncovascular, hemidiafragma ou seio costofrênico até o derrame tornar-se grande.

- Ultrassonografia: exame muito útil, principalmente na identificação de pequenos derrames. Pode aumentar em 40% o diagnóstico de derrame pleural. As limitações incluem:[10]
  - O exame é operador-dependente
  - Envolve mobilização do paciente para avaliação adequada do espaço pleural.
- Tomografia computadorizada: pacientes que não chegam ao diagnóstico após toracocentese são submetidos a TC

para diagnóstico diferencial.

O tratamento está esquematizado na Figura 446.1.

Contraindicações à drenagem de tórax

A contraindicação mais óbvia, que é a falta de derrame ou pneumotórax, nem sempre é fácil de identificar. Às vezes, a sobreposição de imagem de estruturas com bordas de costelas podem induzir a diagnósticos errados de pneumotórax, assim como abscesso e consolidação pulmonares (pneumonia e atelectasia, por exemplo) podem dar uma falsa impressão de derrame pleural. Por esse e outros motivos, exames como TC e ultrassonografia devem ser usados para evitar iatrogenias como procedimento desnecessário.

Deve-se tomar muito cuidado naqueles pacientes que apresentam suspeita de trauma.

Técnica utilizada para drenagem de tórax

A técnica para drenagem de tórax requer conhecimentos da anatomia das estruturas envolvidas: parede do tórax, conteúdo do tórax e abdome. Realizado por técnica asséptica, deve ser supervisionado por médico capacitado e experiente se necessário, pois suas complicações podem ser fatais. Se possível, consentimento informado ajuda a diminuir a ansiedade do paciente com o procedimento.

A lista de material necessário inclui:

- Solução antisséptica
- Compressas e campos estéreis
- Gaze
- Anestésico local (lidocaína 1% sem vasoconstritor)
- Seringa de 10 mℓ
- Agulhas de diversos tamanhos (18, 21 e 25 G)
- Duas pinças do tipo Kelly
- Tesoura
- Fio de algodão 0 agulhado ou agulha avulsa para sutura
- Lâmina de bisturi nº 11
- Dreno de tórax 24, 28, 32 ou 36Fr
- Sistema coletor fechado preenchido de forma adequada
- Material de paramentação.

O material dos drenos de tórax habitualmente é feito de Silastic® ou borracha. O tamanho depende do paciente e de qual a viscosidade do conteúdo a ser drenado: para crianças, 6 a 24Fr; para adultos, se for gás, 24 a 28Fr; derrame pleural, 32 a 36Fr; se for sangue ou secreção purulenta, 40 a 46Fr.

Preparação do paciente

Colocar o paciente em posição supina, elevado o membro superior do lado a ser realizado o procedimento atrás da cabeça. Administrar suporte de oxigênio necessário.

Selecionando o local

O dreno é colocado habitualmente no 4° ou 5° espaço intercostal, no nível da linha axilar média. Uma alternativa nos casos de pneumotórax é o segundo espaço intercostal na altura da linha hemiclavicular; porém, por motivos cosméticos e pela espessura do músculo peitoral no adulto, esse espaço não é usado de rotina.

Preparação do local

Assepsia do local que inclua todo o hemitórax a ser drenado, inclusive o mamilo, ponto de referência. Colocar campos e compressas estéreis, deixando aberta a região necessária para realizar o procedimento. Anestesia local da pele e periósteo na altura da costela ou seu bordo inferior.

Preparação da inserção do dreno

Dissecção romba com pinça de Kelly subcutânea em direção da borda superior da costela. Deve-se ter cuidado em anestesiar de forma generosa todo o trajeto, em especial a pleura parietal, que, ao contrário da pleura visceral, possui inervação com fibras de dor. Pode-se, nesse momento, confirmar a presença de gás ou derrame realizando, primeiramente, uma toracocentese. Se negativa, reavaliar a anatomia ou realizar os estudos.

Direção do dreno

Depois de perfurar a pleura parietal com pinça Kelly, assegurar pela exploração digital local (tórax ou abdome) adequada a presença ou não de aderência ou coágulos. O dreno deve ser inserido no sentido cranial, clipado distalmente pela pinça Kelly e orientado pelo dedo indicador.

Confirmando dreno colocado de forma adequada

Uma vez inserido o dreno, uma manobra que inclua sua rotação de 360° verifica se ele não está dobrado ou angulado. Verificar se todos os orifícios do dreno encontram-se dentro do tórax, assim como a saída de gás ou líquido do tórax pelo tubo. Realizar, então, sutura para fixação do dreno e confirmar sua localização com radiografia simples de tórax.

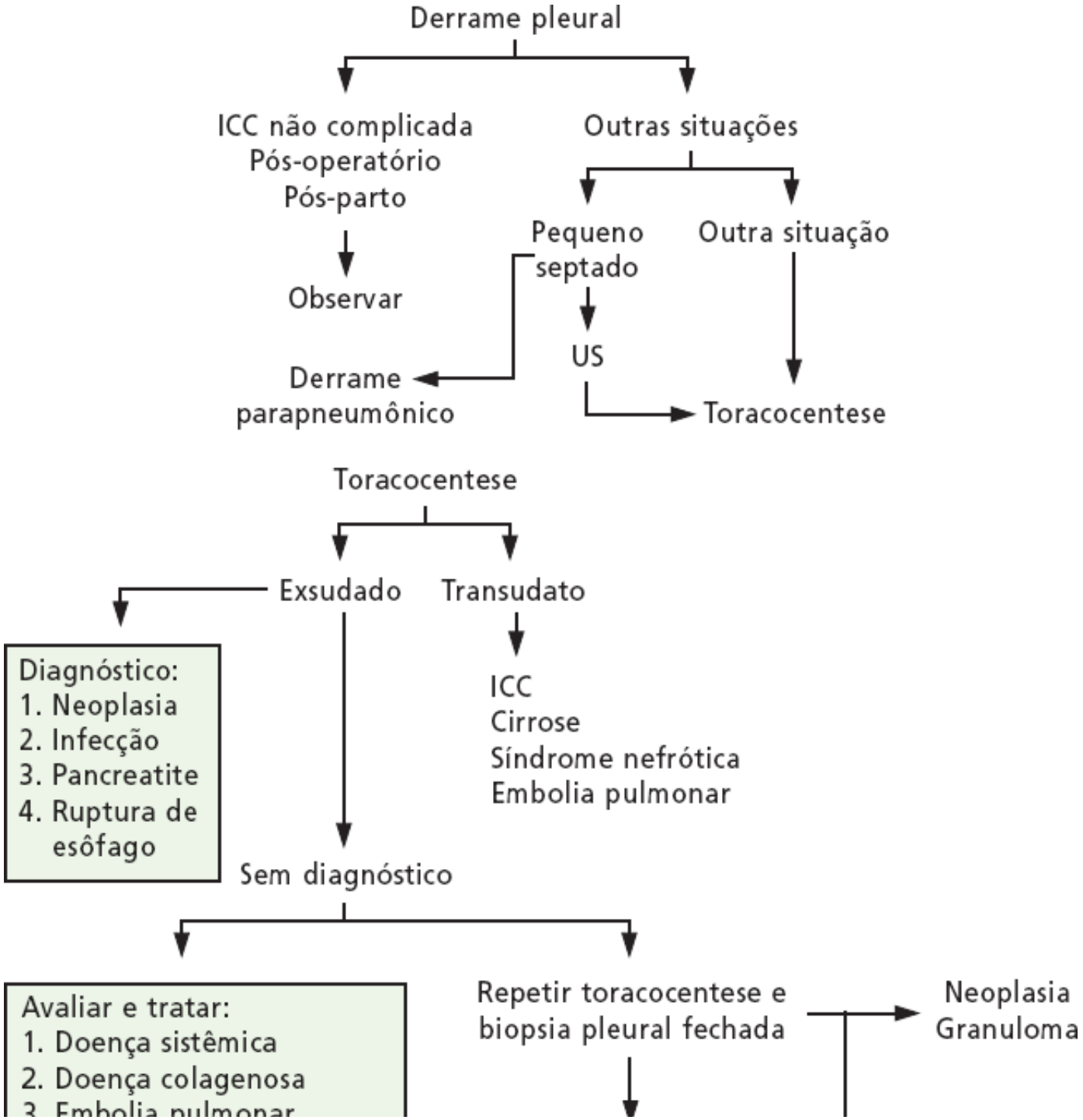

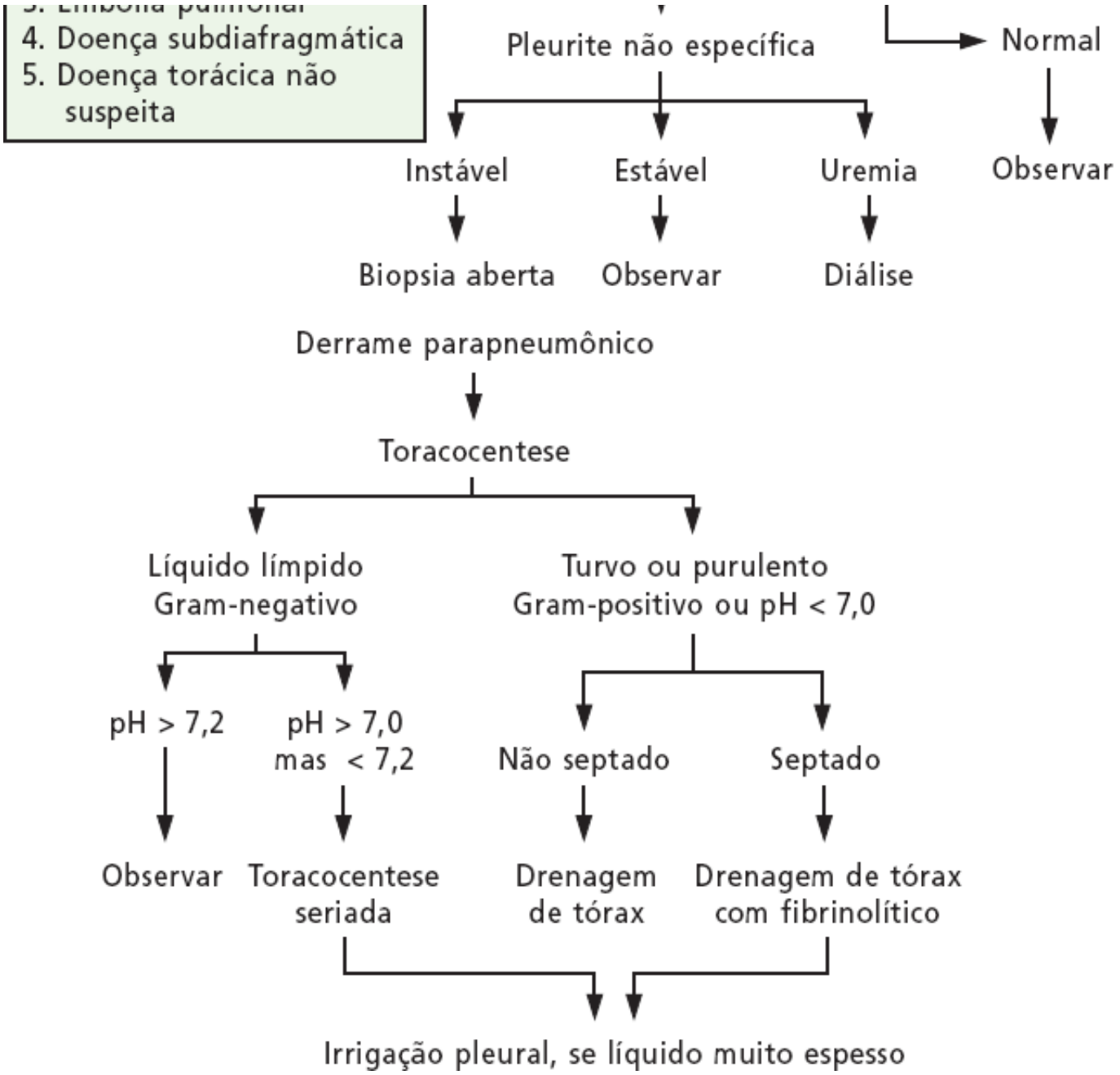

Figura 446.1 Algoritmo para tratamento de derrame pleural. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; US = ultrassonografia.

Complicações durante a drenagem de tórax

A incidência de complicações relacionadas com a drenagem de tórax varia de 1 a 2%; porém, nos pacientes que apresentam trauma torácico, pode chegar a 9%.

As complicações da drenagem de tórax podem ser:

- Laceração ou punção de órgãos intratorácicos ou intra-abdominais
- Empiema de tórax
- Lesão de nervo intercostal com neurite ou nevralgia
- Lesão de artéria ou veia intercostal, transformando pneumotórax em hemotórax
- Enfisema subcutâneo
- Obstrução do dreno: dobrado, angulado, coágulo, *debris*
- Ineficiência da drenagem por desconexão do sistema
- Localização inapropriada do dreno intra ou extratorácico
- Pneumotórax persistente: fístula, sucção muito acentuada, vazamento do sistema coletor, vazamento da fixação do dreno na pele
- Edema pulmonar durante a reexpansão do pulmão.

- *Cuidados com o dreno*

Enquanto o dreno estiver em uso, checar suas conexões diariamente, o nível do coletor de água adequado e a pressão de sucção entre 15 e 20 cmH O. Realizar curativos quando necessário, se possível a cada 2 dias. Radiografias de tórax diárias para avaliação da progressão do derrame ou pneumotórax, assim como monitoramento da migração do dreno, verificando também localização dos orifícios intrapleural.

Toracocentese

Descrita inicialmente em 1852 por Bowditch como um procedimento invasivo para esvaziar o líquido pleural por meio de agulha ou cânula, a maioria dos estudos atuais analisa a toracocentese como uma forma de estudar o líquido pleural.

▸ **Técnicas mais empregadas.** Cateter sobre agulha, agulha somente e agulha guiada por ultrassonografia.

▸ **Posicionando o paciente.** Preferencialmente colocar o paciente sentado, com os braços cruzados à sua frente, para elevar e afastar as escápulas.

▸ **Escolhendo o local.** Identificar no paciente a ponta da escápula do hemitórax a ser puncionado. Se o paciente não puder ficar sentado como descrito anteriormente, posicioná-lo da mesma forma para realização de drenagem de tórax e identificar também o 4° ou 5° espaço intercostal do lado desejado.

▸ **Preparando o local de punção.** Assepsia com colocação de campos estéreis, seguida de anestesia local com lidocaína 1% sem vasoconstritor. Realizar movimentos alternados de aspiração e injeção de anestésico em toda a extensão da parede torácica, sempre em direção à borda superior da costela.

▸ **Confirmando punção.** Uma vez aspirado líquido dentro da seringa do espaço pleural, é possível confirmar punção do derrame. Cuidado para não injetar anestésico no espaço pleural, uma vez que ele pode ser bactericida para alguns organismos como Mycobacterium tuberculosis.

▸ **Colocação do cateter.** Se for usada apenas a agulha para realizar a toracocentese, direcionar a sua ponta no sentido caudal. Se for usado cateter, passar um fio-guia por dentro da agulha no sentido caudal, retirar a agulha e progredir o cateter sobre o fio-guia no sentido caudal. Aspirar a quantidade necessária para estudo ou esvaziamento do derrame e retirar todo o sistema de uma só vez.

▸ **Cuidados após o procedimento.** Após retirado o sistema, aplicar pressão no local puncionado por alguns minutos e, então, realizar curativo estéril. Todo paciente deve realizar radiografia simples de tórax após o procedimento.

Complicações

Complicações menores ocorrem em 15 a 19% dos casos, e maiores em 31 a 65% dos procedimentos. As complicações mais importantes são hemotórax, pneumotórax, sangramento, hipotensão e edema pulmonar durante a reexpansão. As menores incluem punção "seca", quantidade de líquido insuficiente para estudo, dor local, hematoma ou seroma subcutâneo, dispneia e tosse.

De modo geral, os drenos torácicos, tanto para derrame quanto para pneumotórax, são retirados quando a drenagem é inferior a 150 mℓ em 24 h, há ausência de escape de ar e a radiografia de tórax mostra pulmões expandidos. Isso pode ser realizado de forma segura tanto no final da inspiração quanto no final da expiração.[11]

Pericardiocentese

A pericardiocentese percutânea foi inicialmente descrita por Franz Schuh em 1840. Até 1970, quando surgiu a ecocardiografia bidimensional, estava associada a alta incidência de mortalidade. Esse procedimento, apesar de não ser livre de complicações, pode ser de vital importância, sobretudo em pacientes na UTI.

O procedimento tem como objetivo puncionar derrame pericárdio para realizar diagnóstico ou tratamento, nos casos de tamponamento cardíaco.

Os achados clínicos dos pacientes que apresentam tamponamento cardíaco são os seguintes:

- Sintomas: mal-estar, respiração curta e fadiga, tontura e cefaleia, palpitação, dor torácica.
- Sinais: taquicardia, hipotensão, pulso paradoxal, aumento da pressão venosa jugular, abafamento das bulhas

cardíacas, arritmia atrial, febre baixa.

As causas mais comuns de derrame pericárdico encontradas em pacientes internados em UTI são:

- Idiopática
- Doença maligna
- Uremia
- Síndrome pós-pericardiotomia
- Colagenase
- Trauma fechado ou penetrante
- Infecção viral, bacteriana e fúngica
- Tuberculose
- Dissecção de aorta
- Complicação de colocação de marca-passo ou cateterismo cardíaco
- Mixedema
- Pós-irradiação.

O tratamento inicial do paciente que apresenta derrame pericárdico depende do seu estado clínico geral. A investigação deve conter os seguintes exames: eletrocardiograma (ECG), radiografia simples do tórax e ecocardiografia bidimensional. Se, na avaliação, o paciente não apresenta instabilidade hemodinâmica ou suspeita de pericardite purulenta, não há necessidade urgente ou de emergência para realização pericardiocentese. Assim, um procedimento semieletivo após investigação completa pode ser realizado guiado por ecocardiografia bidimensional ou fluoroscopia.

Por outro lado, os pacientes que apresentam instabilidade hemodinâmica requerem tratamento mais que urgente para remoção do líquido pericárdico para restabelecimento adequado do enchimento ventricular (pré-carga). Já a pericardiocentese urgente está indicada naqueles pacientes que respondem inicialmente à reposição volêmica. Nesse caso, o procedimento pode ser realizado de forma mais semieletiva, com monitoramento e suporte hemodinâmico adequado, de preferência guiado. Isso inclui monitoramento hemodinâmico invasivo para registro da eficácia do procedimento, testes de coagulação e, se possível, sob anestesia ou sedação.

Procedimento

A primeira pericardiocentese não guiada foi realizada em 1840. Desde então, diferentes formas de tratamento para derrame pericárdico confirmado ou com suspeita já foram descritas. Marfan descreveu o acesso subcostal não guiado em 1911.

A ultrassonografia marcou o início de uma nova era no diagnóstico e tratamento do derrame pericárdico, permitindo ao médico quantificar e localizar o derrame. Em 1983, Callaham *et al*. estabeleceram a eficácia e a segurança no tratamento de derrame guiado por ecocardiografia bidimensional.

Seja qual for o método utilizado para guiar o procedimento, ecocardiografia bidimensional ou fluoroscopia, pode-se observar, nesse período, que o local habitual para realizar esse procedimento é por via subxifóidea.

O material necessário para realizar o procedimento vai depender da necessidade de colocação de cateter de drenagem no espaço pericárdico.

Para iniciar o procedimento, é necessário:

- Preparação do local de punção
- Antisséptico
- Gaze
- Compressas e campos estéreis
- Paramentação completa
- Seringa de 5 ou 10 mℓ com agulha para anestesia se necessário
- Lidocaína a 1% sem vasoconstritor
- Carrinho de parada

- Lâmina de bisturi n° 11
- Seringa de 20 mℓ com 10 mℓ lidocaína a 1% sem vasoconstritor
- Jelco® n° 18 com aproximadamente 8 cm de extensão
- Rosca do tipo *three-way*
- Clipe para monitoramento de ECG
- Tubos de ensaio para cultura, bioquímica e citologia
- Material de sutura
- Tesoura
- Material para curativo.

Havendo a necessidade de colocação de dreno, serão necessários os seguintes materiais:

- Fio-guia
- Dilatadores de 6 e 8Fr
- Cateter*pig-tail 8Fr* multifenestrado com 35 cm extensão
- Sistema para coletar líquido.

Para evitar problemas durante o procedimento, todo o material deve estar disponível no início do procedimento.

Preparação do paciente

Deixar o paciente em posição supina confortável com a cabeça elevada cerca de 45° do plano horizontal. A elevação do tórax permite que, por gravidade, o líquido livre no saco pericárdico fique coletado inferior e anteriormente, facilitando a punção pela via habitual, que é a subxifóidea. Ajustar a altura do leito de forma confortável ao médico que realizará o procedimento.

Escolhendo o local de punção

Localizar o espaço subxifóideo e o rebordo costal esquerdo com palpação cuidadosa. O local mais usado é 0,5 cm à esquerda do apêndice xifoide e 0,5 a 1 cm da borda inferior do rebordo costal esquerdo. Se possível, tente estimar a distância entre a pele e a borda posterior do arcabouço torácico por palpação. Essa distância costuma ter entre 1 e 2,5 cm em pacientes não obesos ou com abdome protuberante.

Preparação do local de punção

Toda a técnica deve ser realizada de forma asséptica. Usar, de preferência, clorexidina alcoólica para preparo da pele, com extensão do tórax e abdome superior. Colocar campos deixando exposta a região subxifóidea. Realizar um botão anestésico no local selecionado e incisar a pele para facilitar a passagem do Jelco® nos planos, pele, tecido celular subcutâneo, aponeurose, muscular e saco pericárdico.

Colocação da agulha

O médico deve ficar localizado à direita do paciente quando a mão dominante for a direta. O ângulo da agulha com a pele deve ser de aproximadamente 45°, direcionando a ponta da agulha para o ombro esquerdo do paciente. Avançar a agulha com movimentos de aspiração e injeção de anestésico alternadamente até passar o arcabouço torácico. Se houver punção da superfície óssea, injetar lidocaína para limpar possível obstrução da agulha com periosseum, então direcionar a ponta da agulha mais posteriormente.

Direcionando a agulha

Após passar o arcabouço torácico, diminuir o ângulo entre a agulha e a pele de 45° para 15°, porém sem deixar de direcionar a ponta da agulha para o ombro esquerdo. Esse vai ser o ângulo para punção do saco pericárdico.

Progredindo a agulha

Progredir a agulha lentamente com movimentos alternados de aspiração e injeção de anestésico. Essa manobra continua até:

- Existir falta de resistência e for aspirado líquido do saco pericárdico (em geral entre 6 e 8,5 cm da pele). Nesse momento, alguns pacientes apresentam uma resposta vagal e atropina deve ser administrada para manter a pressão sanguínea
- Havendo monitoramento de ECG, o momento em que ocorre elevação do segmento ST ou batimento prematuro ventricular em uma derivação precordial. Nesse momento, retroceda com cuidado a agulha em direção à pele com movimento de aspiração, evitando sua lateralização para não lesar vasos epicárdicos.

A melhora do estado hemodinâmico do paciente deve ser imediata. O êxito do procedimento pode ser analisado verificando alguns parâmetros, tais como:

- Pressão intrapericárdica entre -3 e +3 mmHg
- Queda da pressão do átrio direito e separação entre as pressões de ventrículo direito e esquerdo
- Melhora do débito cardíaco
- Aumento da pressão sistólica
- Redução do pulso paradoxal para os níveis fisiológicos (10 mmHg ou menos).

Se, mesmo após drenagem de 50 a 100 mℓ, ainda existir pressão elevada no átrio direito, deve-se pensar em processo constritivo para justificar a falta de melhora clínica.

Os principais exames realizados no líquido drenado no saco pericárdico são:

- Hematócrito
- Contagem diferencial de leucócitos
- Proteína
- Coloração de Gram
- Cultura de aeróbios e anaeróbios
- Esfregaço e cultura de bacilos acidorresistentes
- Citologia
- Colesterol e triglicerídios
- Amilase
- Desidrogenase láctica
- Culturas especiais (vírus e parasitas)
- Anticorpo antinuclear
- Fator reumatoide
- Dosagem de complemento e C3.

▸ **Colocação do cateter.** Com um fio-guia, realizar dilatação do trajeto com dilatadores 6 e 8Fr, com movimentos de torção, alternado movimentos nos sentidos horário e anti-horário. A seguir, avançar com cuidado o cateter Pigtail 8Fr flexível até o saco pericárdico e remover o fio-guia. Pode-se usar radiografia, fluoroscopia ou ecocardiografia bidimensional para confirmar a localização do cateter.

▸ **Sistema de drenagem.** Conectar o sistema de rosca three-way do cateter a um coletor fechado. Nesse sistema, pode ser usada, se disponível, uma conexão para monitoramento contínuo da pressão intrapericárdica. O cateter é, então, fixado com pontos à pele, com cuidado para não ocluir a luz do cateter. O coletor é colocado aproximadamente 35 a 50 cm abaixo do nível do coração. O sistema costuma ficar posicionado por 48 a 72 h, podendo ter sua localização monitorada diariamente por meio de ecocardiografia bidimensional ou fluoroscopia. Não deixar de realizar limpeza do sistema a cada 4 a 6 h com 10 a 15 mℓ de solução salina 0,9%.

As complicações mais frequentes desse procedimento são:

- Comuns
  - Punção cardíaca
  - Infarto do miocárdio
  - Hemopericárdio secundário
  - Pneumotórax
  - Arritmias

    - Bradicardia
    - Taquicardia ventricular
    - Trauma abdominal (fígado, esôfago ou estômago)
    - Parada cardíaca (mais comum por dissociação eletromecânica durante perfuração miocárdica)
- Raras
    - Laceração de artéria coronária (descendente anterior esquerda e coronária direita)
    - Infecção
    - Formação de fístula
    - Edema pulmonar.

A incidência das complicações varia de 0,5 a 8%, sendo mais comuns nos procedimentos realizados "às cegas", sem monitoramento de ecocardiografia bidimensional ou fluoroscopia. Outros fatores que podem aumentar a taxa de incidência de complicações são derrames pequenos, com menos de 250 mℓ, derrame posterior, derrame septado, presença de trombos no espaço pericárdico e espaço "livre" para punção estimado pela ecocardiografia bidimensional em menos de 10 mm.

Todo paciente submetido à pericardiocentese deve, após o procedimento, realizar uma radiografia simples do tórax no leito para afastar pneumotórax. Além disso, uma ecocardiografia bidimensional deve ser realizada nas primeiras horas para avaliar a localização do cateter e confirmar a drenagem do derrame. Por fim, toda manipulação do sistema deve ser realizada com técnica asséptica.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 22 | Dermatologia

Coordenadores
José Alexandre de Souza Sittart
Mário Cézar Pires

Capítulo 447 | Lesões Elementares e Termos Indicativos em Dermatologia
Capítulo 448 | Métodos de Diagnóstico em Dermatologia
Capítulo 449 | Acne e Rosácea
Capítulo 450 | Infecções Bacterianas
Capítulo 451 | Dermatoses Zooparasitárias
Capítulo 452 | Dermatoviroses
Capítulo 453 | Micoses Superficiais e Profundas
Capítulo 454 | Hanseníase e Micobacterioses em Dermatologia
Capítulo 455 | Sífilis
Capítulo 456 | Doenças Pré-malignas
Capítulo 457 | Câncer de Pele
Capítulo 458 | Discromias
Capítulo 459 | Doenças Eritêmato-papulodescamativas
Capítulo 460 | Doenças do Tecido Conectivo
Capítulo 461 | Dermatoses Ocupacionais

Capítulo 447

Lesões Elementares e Termos Indicativos em Dermatologia

José Alexandre de Souza Sittart e Mário Cézar Pires

Denominam-se lesões elementares as modificações que se processam na pele de maneira característica e que, por meio de análise e interpretação, proporcionam a elaboração das hipóteses diagnósticas ou o diagnóstico clínico definitivo.

Termos indicativos constituem o uso de uma nomenclatura que se refere a um dado fenômeno dermatológico por eles expresso.

Como afirmou Brocq (1914), eles seriam as *letras da dermatologia*, cujas associações e combinações permitem reconhecer, diferenciar e expressar as características das doenças cutâneas. É como compará-las a um "quebra-cabeça", para o qual, ao unir as peças, se consegue definir o significado.[1–4] Alguns termos estão definidos a seguir.

- **Abscesso.** Coleção de pus localizada na pele ou no tecido celular subcutâneo, circunscrita, proeminente ou não, dentro de uma cavidade formada por desintegração ou necrose de tecidos (Figura 447.1).
- **Alopecia.** Ausência de pelos em áreas de pele normalmente hirsutas (Figura 447.2).
- **Atrofia.** Representa a diminuição da espessura da pele em razão da redução do número e volume dos seus constituintes. Quando na epiderme, seu adelgaçamento é associado à diminuição das células epidérmicas; na derme, há diminuição do tecido conjuntivo na derme papilar ou reticular e, na hipoderme, se observam depressões na pele (Figura 447.3).
- **Bolha.** Lesão elevada de conteúdo líquido com mais de 0,5 cm de diâmetro (Figura 447.4).
- **Queratose.** Espessamento da camada córnea por produção excessiva ou retenção anormal desta (Figura 447.5).
- **Cicatriz.** Lesão lisa, brilhante, saliente ou deprimida, aderente ou retrátil, resultante de reparação do tecido. É uma neoformação de tecido conjuntivo para reparar perda de substância pós-trauma, inflamação ou neoplasia (Figura 447.6). Quando esse tecido é excessivo, denomina-se cicatriz hipertrófica e, se ultrapassa os limites da lesão original, é o queloide.
- **Cisto.** Cavidade fechada revestida por parede de epitélio definido, dependendo da origem, contendo materiais líquidos ou semissólidos (Figura 447.7).
- **Comedão.** Tampão constituído de secreção sebácea, restos epiteliais, podendo conter bactérias ou parasitas e que obstrui o poro dos folículos pilossebáceos. Em geral é de cor negra (Figura 447.8).
- **Crosta.** Resultado da concreção de líquidos (pus, sangue, soro) misturados ou não com restos celulares. A cor é variável, dependendo de sua origem, hemáticas ou amareladas (melicéricas) (Figura 447.9).
- **Edema.** Distensão da pele, podendo ser de consistência mole depressível, ou de consistência endurecida.
- **Erosão.** Perda superficial da epiderme. Não há lesão da derme e a resolução não deixa cicatriz. Quando linear em decorrência de coceira, denomina-se escoriação. Também chamada de exulceração (Figura 447.10).
- **Escamas.** São lâminas epidérmicas furfuráceas, micáceas ou foliáceas que se desprendem da superfície cutânea, por alterações da queratinização (Figura 447.11).
- **Escara.** É a destruição, com necrose, de planos da pele atingindo diversas dimensões.
- **Esclerose.** Induração circunscrita ou difusa da pele, com perda de elasticidade, muitas vezes mais palpável que visível (Figura 447.12).
- **Estrias.** Linhas atróficas da pele produzidas pela ruptura do tecido elástico (Figura 447.13).
- **Fissura.** Solução de continuidade com aspecto linear que afeta epiderme e derme, comumente em áreas de

pregas, orifícios naturais ou em dobras da pele (Figura 447.14).

- **Fístula.** Conduto ou trajeto anormal desde uma estrutura profunda até a superfície da pele ou entre estruturas profundas comunicando-se entre si (Figura 447.15).
- **Gangrena.** Morte de parte extensa de um tecido causada por falta de irrigação sanguínea, por infecção ou outras causas (trombose, infarto).
- **Goma.** Nodosidade com amolecimento e ulceração central, podendo eliminar substâncias necróticas.
- **Hipertricose.** Presença excessiva de pelos de forma localizada ou difusa (Figura 447.16).
- **Liquenificação.** Espessamento crônico da pele com acentuação de suas pregas normais, em geral como consequência de prurido ou fricção (Figura 447.17).
- **Mácula.** Mancha ou mácula é a modificação da cor da pele sem que haja espessamento, relevo ou depressão. Há dois tipos de máculas: vasculossanguíneas e pigmentares. As primeiras são decorrentes de alterações vasculares como: congestão, dilatação, vasoconstrição ou extravasamento de hemácias, causando cianose, lividez, enantema, eritema, mancha anêmica etc. (Figura 447.18). As pigmentares são resultantes do aumento ou da diminuição do pigmento melânico ou de outros pigmentos, por exemplo, hipercromia em cloasma, pelo depósito de melanina; icterícia em consequência de aumento da bilirrubina e tatuagens pelos pigmentos exógenos depositados na pele; as hipocromias com falta da melanina representam-se por vitiligo, nevo acrômico e outras dermatoses.
- **Mílio.** Microcisto branco-amarelado de 1 a 2 mm de diâmetro (Figura 447.19).
- **Necrose.** Morte de tecido, localizada, decorrente de uma isquemia.
- **Nódulo.** Lesão sólida e circunscrita de 1 a 3 cm, que se localiza ao nível da junção derme-hipoderme ou na hipoderme. Os nódulos costumam ser mais palpáveis que visíveis (Figura 447.20).
- **Pápula.** Elevação sólida, circunscrita, com menos de 0,5 cm (Figura 447.21).
- **Placa.** Elevação circunscrita da pele, com mais de 1 cm de diâmetro (Figura 447.22).
- **Pecilodermia.** Pele que se caracteriza pelo aspecto matizado, com pigmentação, atrofia e telangiectasias (Figura 447.23).
- **Púrpura.** Mancha hemorrágica vermelho-purpúrica de pele ou mucosa, que não desaparece à vitropressão. Quando puntiforme, denomina-se petéquia; com maior dimensão, é a equimose e, com aspecto linear, víbice (Figuras 447.24 e 447.25).
- **Pústula.** Elevação circunscrita até 0,5 cm de diâmetro contendo exsudato purulento (Figura 447.26).
- **Sulco.** Linha mais ou menos tortuosa, pouco elevada, da cor da pele ou eritematosa.
- **Telangiectasia.** Dilatação de pequenos vasos sanguíneos (Figura 447.27).
- **Tumor.** Lesão de consistência sólida, em geral proeminente, de forma, tamanho e cor variáveis (Figura 447.28).
- **Úlcera.** Perda de substância que afeta epiderme e derme e, às vezes, planos mais profundos. As úlceras deixam cicatrizes após a resolução (Figura 447.29).
- **Urtica.** Pápula ou placa urticariana, circunscrita, de tamanho e forma variáveis, de cor rósea ou nacarada, às vezes delimitada por um halo hipocrômico (Figura 447.30).
- **Vegetação.** Excrescências fungosas ou verrucosas que podem se desenvolver sobre pele normal ou em uma erosão ou ulceração (Figura 447.31).
- **Verrucosidade.** Lesão de superfície irregular e áspera produzida por múltiplas projeções dérmicas, com importantes componentes epidérmico e ceratótico (Figura 447.32).
- **Vesícula.** Lesão elevada de conteúdo líquido seroso ou hemorrágico, inferior a 0,5 cm de diâmetro (Figura 447.33).

Figura 447.1 Abscesso: coleção purulenta subcutânea com intenso eritema.

Figura 447.2 Alopecia: área localizada no couro cabeludo.

Figura 447.3 Atrofia: localizada por injeção de corticoide.

Figura 447.4 Bolhas em penfigoide bolhoso.

Figura 447.5 Ceratoderma plantar.

Figura 447.6 Cicatriz lisa, brilhante e com discromia por queimadura.

Figura 447.7 Cisto epidérmico.

Figura 447.8 Comedões agrupados em um nevo comedoniano.

Figura 447.9 Crosta.

Figura 447.10 Erosão na glande por eritroplasia de Queyrat.

Figura 447.11 Grandes escamas em região plantar.

Figura 447.12 Placa de esclerose em líquen escleroso.

Figura 447.13 Estrias em abdome.

Figura 447.14 Fissura na palma da mão por psoríase.

Figura 447.15 Fístula por infecção dentária.

APOSTILAMEDICINA@HOTMAIL.COM

Figura 447.16 Hipertricose localizada em área de enxerto de pele.

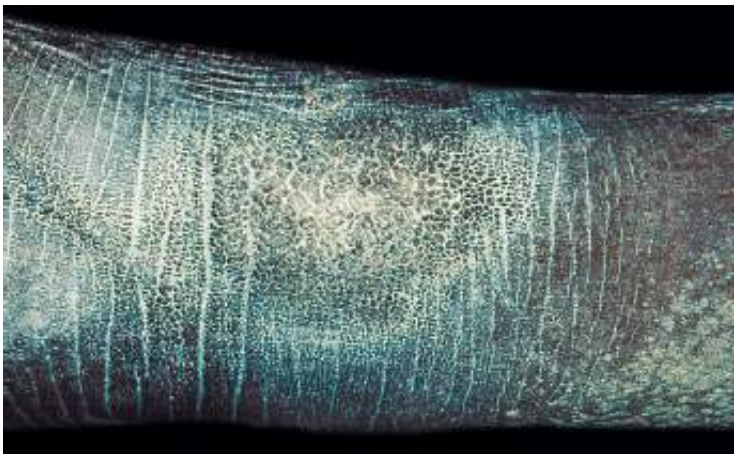

Figura 447.17 Área liquenificada circunscrita em neurodermite.

Figura 447.18 Máculas eritematosas.

Figura 447.19 Agrupamento de lesões de mílio.

Figura 447.20 Nódulos na face anterior das pernas por eritema nodoso.

Figura 447.21 Lesões papulosas por picada de inseto.

Figura 447.22 Placa eritematosa.

Figura 447.23 Aspecto pecilodérmico na região torácica.

Figura 447.24 Lesões purpúricas com lesões residuais pigmentadas.

Figura 447.25 Placa purpúrica representando uma equimose.

Figura 447.26 Pústula.

Figura 447.27 Telangiectasias no nariz.

Figura 447.28 Tumores na face (carcinomas).

Figura 447.29 Úlcera.

Figura 447.30 Urticas.

Figura 447.31 Vegetação em condiloma acuminado.

Figura 447.32 Verrucosidades das verrugas vulgares.

Figura 447.33 Vesículas agrupadas em herpes-zóster.

Capítulo 448

Métodos de Diagnóstico em Dermatologia

José Alexandre de Souza Sittart e Mário Cézar Pires

Introdução

Em Dermatologia, diversos métodos e procedimentos auxiliares têm por finalidade lograr um diagnóstico final que seja o mais preciso possível. Muitos são de simples realização e baixo custo, outros são mais complexos e onerosos, incluindo o uso de técnicas e equipamentos modernos sofisticados.[1,2] É lógico que os exames laboratoriais clássicos continuam sendo necessários e recomendados; por exemplo, hemograma, glicemia, dosagem do ferro sérico e ferritina quando se suspeita de anemia em casos de alopecia difusa; lipidograma, em xantomas; identificação e dosagem de inúmeros anticorpos em doenças autoimunes; parasitológico de fezes em urticária e dosagens hormonais em várias circunstâncias como acne, hirsutismo, alopecias etc.; tipagem dos diversos papilomavírus (HPV, *human papillomavirus*), com destaque para aqueles que têm o potencial de induzir carcinomas como o HPV 5, 8, 17, 20 e 47. As radiografias de pulmão ainda são de valor na constatação de tuberculose, sarcoidose ou paracoccidioidomicose, e a eletromiografia, nos casos de hanseníase e dermatomiosite; cariótipo, nas doenças hereditárias e, evidentemente, o estudo do genoma, que proporcionará melhor compreensão dos mecanismos envolvidos por meio da correlação da variação genética da doença. A seguir, serão abordados os de maior interesse dermatológico.

Exame micológico direto

É indicado ao diagnóstico das micoses superficiais e profundas. O exame microscópico para a pesquisa de micélios em dermatofitoses deve ser feito com escamas da borda das lesões (Figura 448.1). No caso de lesões vesiculares, o material é obtido do teto das vesículas. Nas onicomicoses, o ideal é o raspado da região subungueal distal. Quando a dermatofitose é de couro cabeludo, uma amostra do cabelo é obtida, assim como algumas escamas. O material coletado é clareado com hidróxido de potássio (KOH) a 10 ou 20% e levemente aquecido, para, a seguir, ser visualizado em microscópio óptico comum. O exame micológico direto positivo para dermatófitos mostra hifas birrefringentes septadas e fecha o diagnóstico de micose (Figura 448.2). No caso da pitiríase versicolor, procede-se ao raspado das lesões ou coletam-se as escamas com uma fita adesiva (método de Porto). O agente da pitiríase versicolor, *Malassezia furfur*, é caracterizado pela presença de esporos agrupados lembrando cachos de uva, acompanhados de pseudo-hifas curtas, formando figuras em "y" ou "v". Nas candidíases, o fungo é encontrado no raspado de lesões ou nas secreções. Nas micoses profundas, por exemplo, paracoccidioidomicose ou cromomicose, a pesquisa de fungos é possível nas secreções das lesões ou em esfregaços de tecido obtido por biopsia. No caso da paracoccidioidomicose, por exemplo, o encontro do *Paracoccidioides brasiliensis* confirma o diagnóstico dessa importante micose profunda que acomete a pele e, em certos casos, órgãos internos, como pulmões e glândulas suprarrenais.

Figura 448.1 Coleta de material da borda da lesão para exame micológico direto.

Figura 448.2 Hifas birrefringentes septadas.

Cultura para fungos

É realizada nas micoses superficiais a partir de raspado de lesões, cabelos ou unhas. A cultura é necessária quando se deseja a identificação do fungo causador. Nas tinhas do couro cabeludo, a cultura é em geral feita para se tentar saber se o fungo é antropofílico, geofílico ou zoofílico. Já nas micoses profundas opta-se por macerado de tecido obtido por biopsia. Semeia em meios apropriados, como ágar de Sabouraud. Também se pode semear o material em meios enriquecidos, como ágar de batata, ou ainda em meios com antibióticos (p. ex., cloranfenicol) e/ou antissépticos (p. ex., cicloeximida), visando impedir o crescimento de bactérias e fungos contaminantes.

Exames bacteriológicos

Bacterioscopia

Usada em todas as infecções bacterianas e principalmente nas doenças sexualmente transmissíveis. No cancro mole, investiga-se a presença do *Haemophilus ducreyi* pela coloração de Gram. O material para pesquisa de *H. ducreyi* é coletado da secreção da úlcera. Já no caso do *Treponema pallidum*, realiza-se o esfregaço da base da lesão, após limpeza da secreção. O *Treponema pallidum* (causador do cancro duro na sífilis recente) é visualizado com a técnica de campo escuro. Sempre na coleta de material de um cancro, coleta-se primeiro a secreção para a investigação de cancro mole (*Haemophilus ducreyi*) e, a seguir, da base da lesão, após limpeza, o material para

diagnóstico de cancro duro (*Treponema pallidum*).

Cultura para bactérias

Nas infecções bacterianas, a coleta de secreção é semeada em meios apropriados (meio ágar-sangue). Em muitos casos, por exemplo, furunculose de repetição, impetigo, hidrosadenite e até mesmo acne, precisa-se identificar a bactéria causadora e a sensibilidade aos antibióticos por antibiograma, para o melhor tratamento.

Cultura para micobactérias

O material é macerado de tecido de biopsia ou secreção. O meio empregado é Lõwenstein. A cultura para micobactérias é necessária nos casos de tuberculose e, principalmente, na pesquisa do agente etiológico das micobacterioses atípicas.

Baciloscopia

A procura de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) é feita com linfa nos casos com suspeita de hanseníase. A coleta é realizada nos lóbulos das orelhas, cotovelos, joelhos ou lesão suspeita, sendo a coloração mais usada a de Ziehl-Neelsen.

Procede-se à compressão da pele visando obter isquemia e é coletada, sempre que possível, somente a linfa, evitando a presença de sangue (Figura 448.3). A pesquisa de BAAR é positiva nos casos de hanseníase virchowiana e dimorfovirchowiana. Para fins de tratamento, hoje em dia, esses casos são simplesmente classificados como multibacilares.

Citologia ou método de Tzanck

Auxiliar para o diagnóstico das dermatoviroses bolhosas, como o herpes simples ou zóster. O líquido obtido da bolha é corado com Giemsa ou Leishman e pesquisam-se células gigantes multinucleadas. Também se faz a citologia em casos de pênfigos, à procura de células acantolíticas.

Pesquisa de sensibilidade

A térmica é realizada com tubos de ensaio de vidro contendo água quente (no máximo a 45°, pois acima disto há dor) e água fria. Um método alternativo, porém menos acurado, é com algodão embebido em éter comparando com algodão seco. A desvantagem desse método é a possibilidade de o paciente distinguir o seco do molhado. A sensibilidade dolorosa é avaliada com uma agulha de injeção: questiona-se o paciente de estar encostando, na sua pele, a ponta ou a base. Para a sensibilidade tátil encostam-se fios de linha plástica na pele e pergunta-se ao doente quando ele está percebendo. Na hanseníase, há alteração da sensibilidade, somente nas lesões, dos casos tuberculoides e indeterminados e também nos membros superiores (em luva) e/ou inferiores (em bota), nos casos virchowianos ou dimorfos.

Biopsia cutânea

Amplamente empregada em Dermatologia, é fundamental no diagnóstico de muitas dermatoses inflamatórias, tumorais ou infecciosas. O fragmento retirado é encaminhado para exame anatomopatológico, sendo inicialmente fixado em formol e a seguir submetido a colorações de rotina, como a hematoxilina-eosina; entretanto, dependendo das hipóteses diagnósticas, são realizadas colorações especiais, por exemplo, para fibras elásticas (Verhoeff), membrana basal (ácido periódico de Schiff [PAS, *periodic acid-Schiff*]), cálcio (von Kossa) etc. Particularmente em doenças vesicobolhosas, é importante a realização do método de imunofluorescência direta, que, no entanto, requer o congelamento imediato do material retirado em nitrogênio líquido ou sua colocação em um meio adequado. No diagnóstico de tumores e linfornas tem sido cada vez mais utilizada a técnica de imuno-histoquímica, que, em certos casos, define exatamente a natureza do tumor. A imuno-histoquímica às vezes é realizada em parafina e, em certas ocasiões, há necessidade de tecido congelado. As técnicas mais comuns são: peroxidase com anticorpo não

marcado, ABC e fosfatase alcalina. A microscopia eletrônica oferece a oportunidade de melhor identificar as epidermólises bolhosas, tumores em geral e de anexos, histiocitoses e doenças hereditárias, dentre outras. O tecido para microscopia eletrônica é fixado em glutaraldeído. As biopsias de pele são feitas:

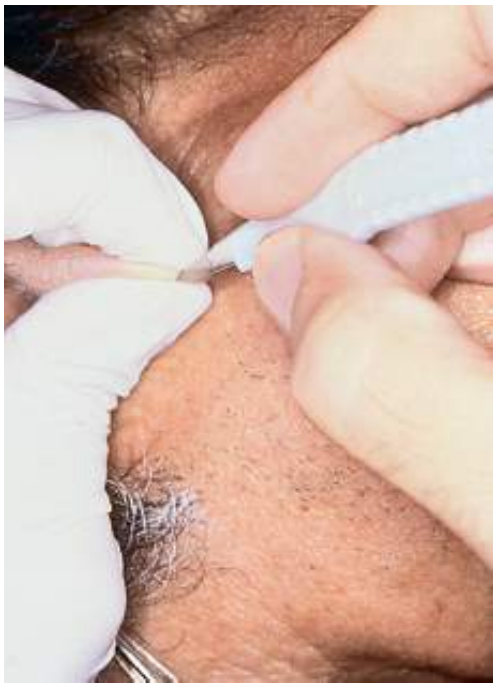

Figura 448.3 Coleta de material do lóbulo da orelha para baciloscopia.

- Com *punch*: é um instrumento cilíndrico (Figura 448.4) cuja extremidade distal representa um bisturi circular e após sua rotação em apenas um sentido, com certo grau de pressão sobre a pele, destaca um cilindro dela contendo epiderme, derme e subcutâneo. Com uma pinça delicada e tesoura, retira-se o fragmento. Dependendo do local e do diâmetro retirado é aconselhável suturar com um ou dois pontos. Esse ato é realizado sob anestesia local
- Em fuso: havendo necessidade de um fragmento maior e mais profundo, em tumores nos quais é preciso retirar toda a lesão ou nas doenças bolhosas em que a rotação do *punch* produz o descolamento do teto da bolha, opta-se pela realização de um fuso com o bisturi tradicional (Figura 448.5).

É importante ressaltar que a escolha do local da lesão para a biopsia é de extrema importância, porquanto se deve tirar a amostra de uma região representativa do ponto de vista de alterações histopatológicas. Não se deve realizar a biopsia em uma área cuja doença já esteja em regressão, pois se estará sujeito à impossibilidade de um diagnóstico definido. Sendo assim, é o dermatologista que deve executar o ato da biopsia ou indicar a outro médico o local exato a ser biopsiado.

Pesquisa de lesões aceto-brancas

Facilita a detecção de verrugas genitais subclínicas. Parceiros masculinos de mulheres infectadas pelo HPV podem também estar com o vírus. Uma gaze saturada de ácido acético a 5% (vinagre branco) é colocada ao redor do pênis ou entre os grandes lábios. Após 5 a 10 min inspeciona-se o pênis ou a vulva com lente de aumento (10 vezes) ou colposcópio. As lesões positivas para HPV aparecem como pequenas pápulas brancas.

Figura 448.4 *Punch* descartável.

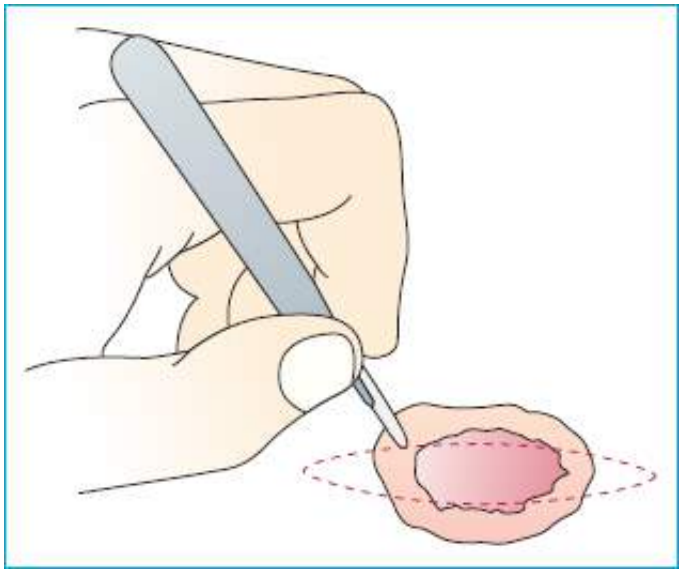

Figura 448.5 Técnica de biopsia em fuso.

Diagnóstico laboratorial da escabiose

É feito pela identificação do ácaro, ovo ou fezes na pele escarificada de pápulas ou sulcos de lesões. Estes são mais facilmente encontrados nos punhos, interdígitos ou borda ulnar das mãos. Se o sulco não está presente, seleciona-se uma pápula ou vesícula da mão. Usando um escalpe estéril, no qual uma gota de óleo mineral foi colocada, aplica-se o óleo da superfície e raspa-se vigorosamente (5 a 6 vezes), para se remover a pápula. Finos pontos de sangue aparecem no óleo. Transfere-se o óleo para uma lâmina de microscópio e examina-se para verificar a presença de ácaros, ovos ou fezes. O tamanho do ácaro é de 0,2 a 0,4 mm e ele tem quatro patas.

Sinal de Zileri

Por meio da distensão da pele em uma lesão suspeita de pitiríase versicolor nota-se o aparecimento de descamação furfurácea.

Sinal de Nikolsky

É o desprendimento da pele causado pela sua tração próximo a uma bolha ou exulceração (Figura 448.6). É positivo nos pênfigos e na necrólise epidérmica tóxica.

Diascopia ou vitropressão

A lesão de pele é pressionada com uma lâmina de vidro. Nas lesões por vasodilatação o eritema desaparece, ao passo que quando há depósito de hemossiderina ou melanina, permanece a cor (Figura 448.7).

Exame pela luz de Wood

É uma lâmpada de mercúrio com cobertura de vidro que emite radiação ultravioleta na banda de 320 a 420 nm (Figura 448.8); é a luz negra. Dependendo da dermatose analisada aparece cor diferente na reflexão da luz. É auxiliar no diagnóstico das porfirias (urina, hemácias e dentes), nas hipocromias quando se distingue uma mácula de vitiligo, mais clara que a mácula de uma esclerose tuberosa ou pitiríase versicolor. Também tem a vantagem de fazer notar lesões iniciais do vitiligo, às vezes não percebidas a olho nu (Figura 448.9). Nas infecções fúngicas superficiais, principalmente de couro cabeludo, dependendo do fungo causador, a fluorescência é esverdeada. No eritrasma, o exame pela luz de Wood mostra coloração alaranjada ou avermelhada. Na pitiríase versicolor, a coloração é amarelada. Finalmente, dentre as hiperpigmentações efélides e melasma tornam-se mais evidentes, assim como se utiliza a lâmpada para melhor delimitar uma lesão de um lentigo maligno ou melanoma lentiginoso

acral antes de extirpá-los.

Figura 448.6 Sinal de Nikolsky positivo: notar o desprendimento da pele após tração.

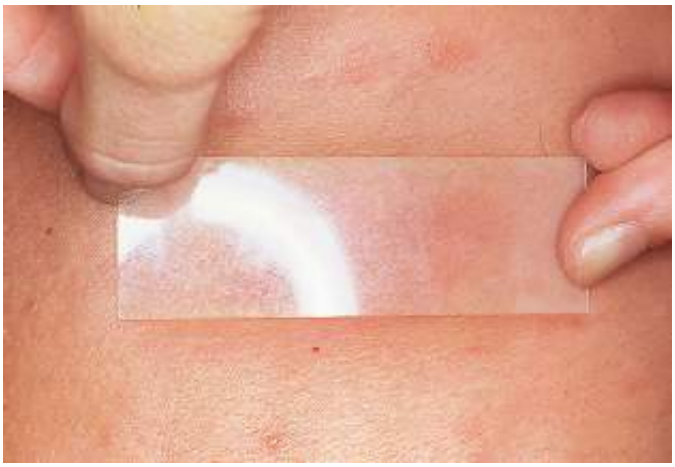

Figura 448.7 Diascopia em uma lesão purpúrica.

Figura 448.8 Lâmpada de Wood.

Prova da histamina

É realizada em todas as lesões hipocrômicas em que houver suspeita de hanseníase. Aplica-se uma gota de solução milesimal de histamina sobre a lesão, no seu limite com a pele sã e sobre a pele normal próxima à lesão. A seguir, faz-se uma pequena puntura sobre as gotas e aguarda-se para a leitura 1 a 2 min. Na pele não lesada aparece a tríplice reação de Lewis (eritema, eritema reflexo com emissão de pseudópodos e pápula). Nas lesões por hanseníase, em razão da destruição dos nervos periféricos, falta o segundo componente da reação, ou seja, o eritema reflexo (Figura 448.10).

Prova da pilocarpina

Visa testar a capacidade de sudorese da pele pela aplicação de uma droga colinérgica nos casos com suspeita de hanseníase, pois nestes as fibras parassimpáticas que controlam a transpiração podem ser danificadas. Injeta-se 0,2 mℓ de uma solução 1:1.000 de pilocarpina em uma lesão e pele não acometida. A resposta sudoral é avaliada pela inspeção ou aplicação de pó de amido, que muda de cor na presença de sudorese. A prova da pilocarpina é negativa (ausência de sudorese) em hanseníase e anidroses.

Dermatoscopia

O dermatoscópio tem sido amplamente utilizado na análise de lesões névicas pigmentadas benignas, pré-malignas ou mesmo no melanoma maligno, aumentando, assim, a acuracidade do diagnóstico (Figura 448.11 A). Coloca-se uma gota de óleo mineral sobre a lesão, com a finalidade de diminuir a refração da luz pela camada córnea, a qual é observada através da lente que é posta sobre ela. A imagem dermatoscópica é resultante da reflexão e absorção da luz das células carregadas de melanina e é vista em duas dimensões da tridimensão que é a pele (Figura 448.11 B). Proporciona aumento de 10 a 30 vezes. Essas imagens podem ser arquivadas por fotografias ou mesmo por videomicroscópio conectado a computador, gravadas ou transmitidas a distância (telemedicina). Dentre as inúmeras vantagens, destaca-se principalmente o benefício que proporciona na realização de diagnósticos diferenciais, como distinguir um angioma trombosado de um melanoma, uma queratose seborreica de um carcinoma basocelular, um nevo displásico atípico e um lentigo e assim por diante.

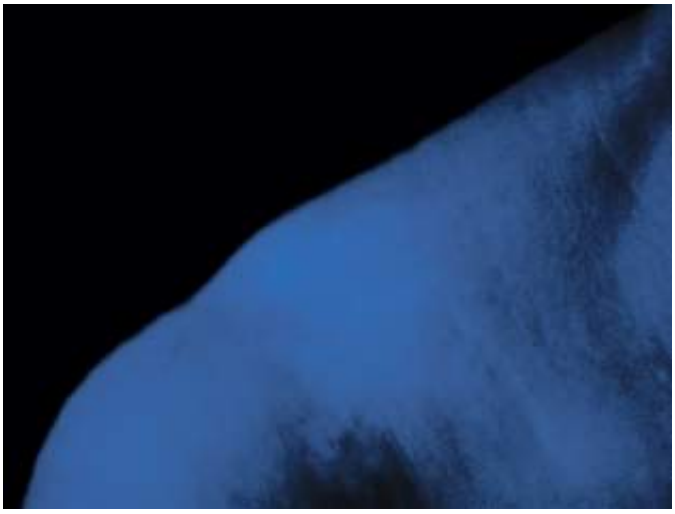

Figura 448.9 Fluorescência pela luz ultravioleta em caso de vitiligo.

Figura 448.10 Prova da histamina – ausência de eritema na área lesionada.

Fotografia

Diariamente faz-se uso das fotografias para o acompanhamento terapêutico, documentação e arquivo de casos raros. Utilizam-se principalmente diapositivos ou papel fotográfico. Recentemente vem sendo empregada, em Dermatologia, a fotografia digital, que possibilita o armazenamento das fotos em computadores, disquetes, bem como impressão ou confecção de diapositivos. O advento das fotografias digitais e da internet possibilitou a prática da telemedicina, com envio por computador de imagens de pacientes e até mesmo de exames anatomopatológicos.

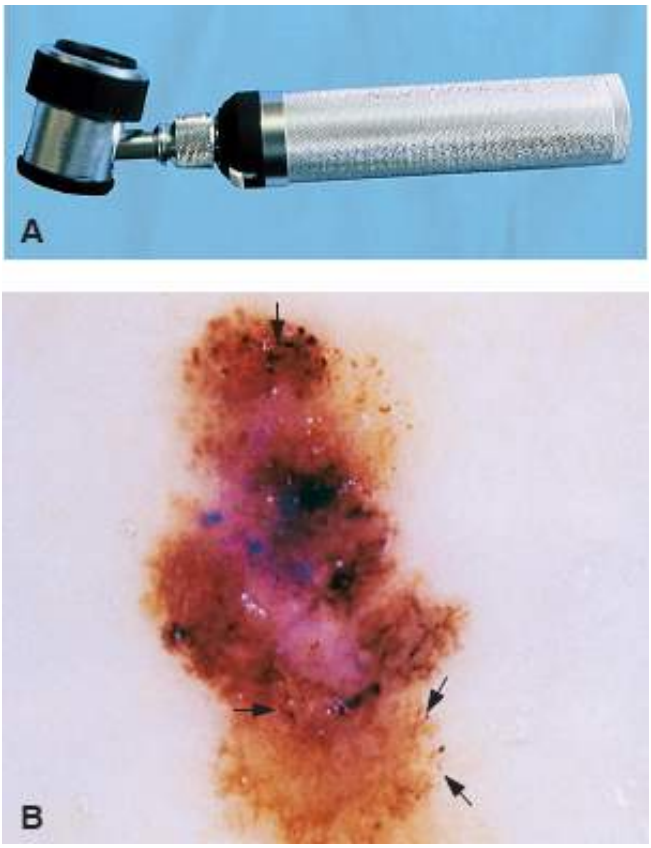

Figura 448.11 **A.** Dermatoscópio. **B.** Lesão névica à dermatoscopia.

Teste de contato ou teste epicutâneo

É um método diagnóstico etiológico nas dermatites alérgicas de contato. As substâncias a serem testadas são colocadas no dorso do paciente em contensores especiais, sendo os mais utilizados os do tipo Finn Chambers® (Figura 448.12). Estes permanecem no dorso do paciente por 48 h. A retirada do teste é feita com uma régua especial e após 30 min faz-se a primeira leitura. Após 96 h da colocação do teste, faz-se a segunda leitura (Figura 448.13), quando se avalia a presença de eritema, pápula ou vesículas nos locais testados. Em alguns casos há necessidade de leituras tardias. Classifica-se o resultado do teste, de acordo com a reação apresentada, em:

- (–): sem reação
- (?): leve eritema mal definido
- (+): pápula e eritema bem definidos
- (+ +): pápula, eritema e vesículas
- (+ + +): pápula, eritema, vesículas confluentes ou bolhas.

Na rotina do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, usa-se a bateria padrão brasileira testada e aprovada pelo Departamento de Alergia em Dermatologia da Sociedade Brasileira de Dermatologia, com 30 substâncias. Os testes são colocados na segunda-feira, retirados na quarta-feira, quando é procedida a primeira leitura e, na sexta-feira, realiza-se a segunda leitura. Nos casos com testes positivos, o paciente recebe um laudo emitido por computador, no qual constam os produtos em que são encontradas as substâncias às quais ele é alérgico. Além disso, o médico deve retornar à história clínica, baseando-se no resultado do teste e discutir com o paciente a possibilidade de aquele ou aqueles agentes serem ou não os causadores da dermatite de contato. No caso de dúvidas, orienta-se para que faça o teste de uso com a substância positiva. O próprio paciente aplica o produto na fossa antecubital 2 vezes/dia durante 7 a 14 dias. Se houver eritema, recomenda-se parar a aplicação e verificar a evolução. Se o eritema regredir rapidamente, pensa-se em irritação primária; se, por outro lado, aumentar, o quadro é de dermatite alérgica de contato.

Teste cutâneo de leitura imediata ou prick-test

Pouco utilizado em Dermatologia, embora possa ser auxiliar no diagnóstico da dermatite atópica e urticária. Aplica-se uma gota dos extratos a serem testados a uma distância de 3 cm entre si na região anterior do antebraço. Com uma agulha ou puntor especial faz-se uma pequena puntura sobre cada gota, sempre tomando o cuidado de não misturar os extratos. Após 15 min procede-se à leitura, comparando a reação obtida com os controles positivo (histamina) e negativo (solução salina). Deve-se tomar cuidado de não realizar os testes em indivíduos com dermografismo, pois haverá falso-positivo.

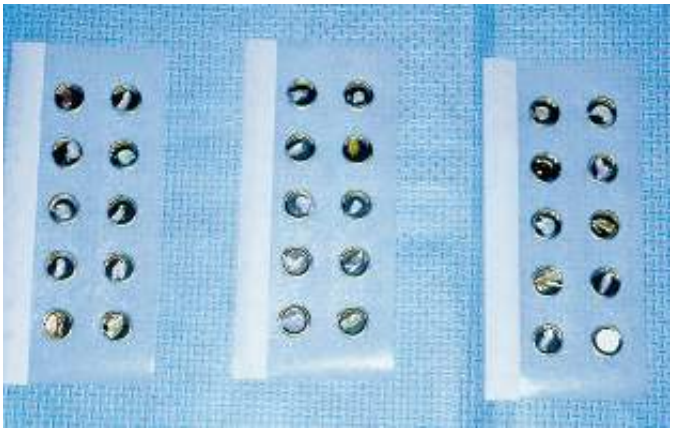

Figura 448.12 Contensores do teste de contato no dorso (Finn Chambers®).

Figura 448.13 Teste de contato positivo, leitura de 96 h.

Provas intradérmicas

Existem várias provas intradérmicas que são úteis no diagnóstico ou classificação de várias dermatoses. Aplica-se 0,1 mℓ da substância a ser testada no antebraço do paciente e a leitura é realizada dependendo da doença pesquisada (Tabela 448.1). Essas provas também são realizadas para a avaliação da imunidade celular. Nesse caso, os principais antígenos são: tricofitina, candidina, tuberculina (derivado proteico purificado [PPD, *purified protein derivated*]), *E. coli*, estreptoquinase/estreptodornase. Na avaliação da imunidade celular, além das provas intradérmicas também se usa o teste epicutâneo com sensibilizantes fortes, como o dinitroclorobenzeno (DNCB) ou o dinitrofluorobenzeno (DNFB).

Tricograma

Consiste na análise em microscopia óptica ou luz polarizada dos cabelos quanto a sua fase evolutiva. Procede-se à retirada por tração e em um só golpe com uma pinça do tipo hemostática (Kelly), amparando-se o couro cabeludo lateralmente com os dedos, de aproximadamente 50 a 100 fios de cabelos de diversas regiões. Identifica-se a região das raízes e coloca-se-as em uma lâmina com água e uma lamínula sobreposta para o exame microscópico (Figura 474.14). O paciente deve ficar 1 semana sem lavar os cabelos ou tingi-los e evitar trações para não falsear os resultados. Os cabelos são classificados de acordo com a fase do ciclo folicular em: anágeno, telógeno, catágeno ou distrófico e suas proporções sinalizam um estado normal ou patológico. Os resultados diferem dependendo da região de retirada dos cabelos, idade e raça. É um método auxiliar na investigação das alopecias, assim como o controle de seu tratamento.

Tabela 448.1 Leituras das principais provas intradérmicas em Dermatologia.

Prova	Doença	Leituras
Teste tuberculínico	Tuberculose	48 e 96 h
Reação de Montenegro	Leishmaniose	48 e 96 h
Reação de Mitsuda (antígeno de Mitsuda)	Hanseníase	28 dias
Reação de Fernandez (antígeno de Mitsuda)	Hanseníase tuberculoide	48 h
Reação de Medina (antígeno de Mitsuda)	Hanseníase de Lúcio	6 h
Paracoccidioidina	Paracoccidioidomicose	48 h
Esporotriquina	Esporotricose	48 h
Reação de Kveim	Sarcoidose	10 semanas com biopsia do local

Figura 448.14 Aspecto de cabelo anágeno (claro) e distrófico (escuro) ao tricograma.

Exame microscópico direto

Como já foi relatado anteriormente, o dermatologista, com frequência, procede a raspados de pele, escamas, crostas, serosidade e pelos com finalidade de pesquisar e identificar tipos de células, microrganismos, parasitas (Figura 448.15) e corpos estranhos.

Capilaroscopia

É usado um aparelho denominado capilaroscópio ou mesmo o dermatoscópio para visualizar a vascularização do leito ungueal. Auxilia no diagnóstico das colagenoses de acordo com o padrão apresentado (Figura 448.16).

Datiloscopia

É o estudo dos dermatóglifos das mãos e pés. Muito útil em medicina legal, na Dermatologia tem aplicação na doença de Darier, na qual se encontram interrupções dos dermatóglifos e em algumas outras genodermatoses. A hanseníase é uma das poucas doenças adquiridas que alteram os dermatóglifos.

Exames radiológicos

Em diversas situações, o dermatologista precisa do auxílio de exames radiológicos; por exemplo, exostose subungueal, síndrome de Sturge-Weber (calcificações intracranianas), doença de Bourneville-Pringle (cistos ósseos), síndrome do nevo basocelular, esclerodermia sistêmica, sarcoidose e outras.

Ultrassonografia

Seu uso tem aumentado pela facilidade, rapidez e baixo custo. É um método diagnóstico e auxiliar em distintas entidades como tumores de pele, nódulos, cistos, coleções líquidas, lipomas, fístulas, corpos estranhos, exostoses, calcificações etc.

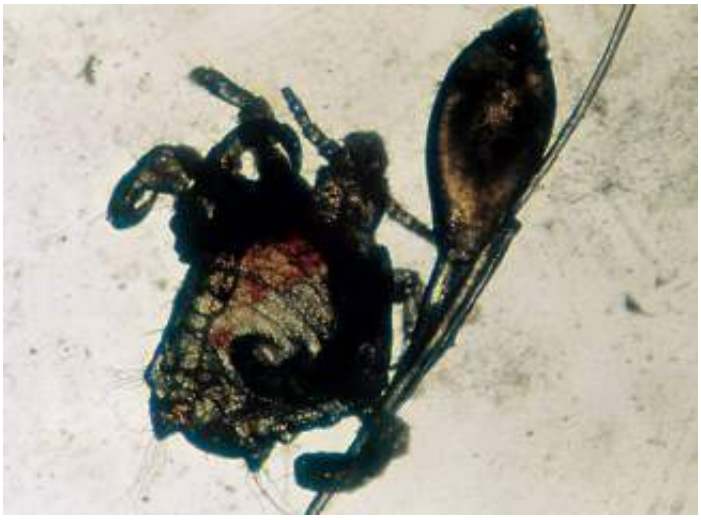

Figura 448.15 *Phitirius púbis* e lêndea.

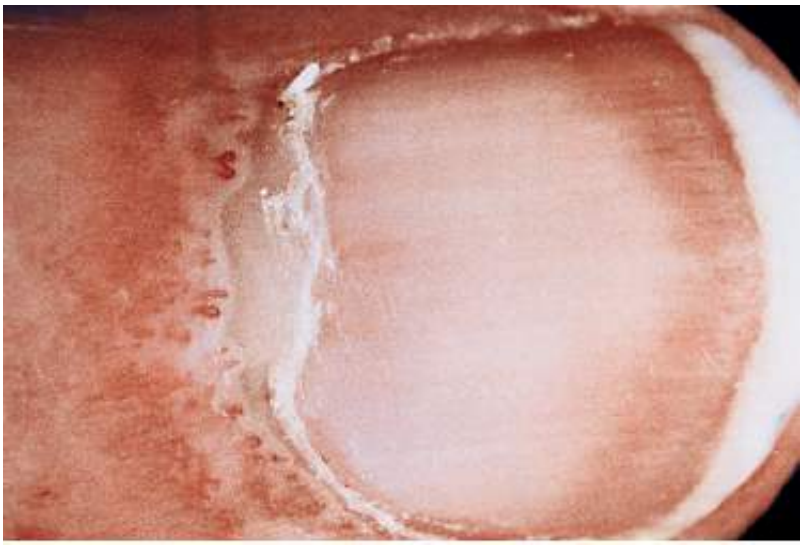

Figura 448.16 Capilaroscopia em esclerodermia.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética

Também são de muito valor, em especial nos casos de tumores de pele e hemangiomas isolados ou associados a alterações ósseas, proporcionando a informação de sua exata localização, extensão, associação com outras estruturas, resultando não só em um diagnóstico preciso, como também em um planejamento terapêutico adequado.

Doppler

Embora seja um método de domínio do cirurgião vascular, há necessidade da sua utilização nos casos de úlceras vasculares.

Capítulo 449

Acne e Rosácea

José Alexandre de Souza Sittart

Acne

A acne é uma doença ainda sem causa bem definida, que predomina nas áreas da pele ricas em folículos pilossebáceos; é encontrada em todo o mundo e entre todos os povos, acometendo preferencialmente adolescentes e adultos jovens.

Há tendência hereditária, sugerindo-se a herança autossômica dominante com expressão variável. Pais que tiveram acne terão filhos com cerca de 50% de probabilidade de também ter acne. Enfim, preconiza-se que o tamanho das glândulas sebáceas, o distúrbio da queratinização, a inflamação e a reatividade folicular sejam regulados por genes.

Etiologia e patogênese

É uma doença multifatorial e consequente a modificações da queratinização nos folículos, excessiva secreção sebácea, infecção e inflamação.

A alteração inicial é quanto ao padrão de queratinização dentro do folículo, que é o local de formação do comedão e que ocorre na porção inferior do infundíbulo folicular, havendo maior produção do material ceratósico e aumento da renovação celular.[1]

As glândulas sebáceas são de grande tamanho e, de acordo com a gravidade da acne, produzem cada vez maior quantidade de sebo. Os indícios de que a produção de sebo tenha papel importante na acne são o seu poder comedogênico. Experimentalmente, injetar sebo na pele causa inflamação; a acne ocorre no período neonatal quando as glândulas sebáceas estão bem desenvolvidas, assim como na fase puberal, quando há boa resposta terapêutica aos antiandrogênios, estrogênios e retinoides orais que inibem as glândulas sebáceas. Ainda não há consenso em relação ao papel dos ácidos graxos livres na superfície cutânea; sugere-se que haja uma ação comedogênica ou, mais precisamente, que influenciariam a hiperqueratose associada a proliferação e retenção dos corneócitos no folículo com consequente formação do comedão.

Em relação à flora microbiana da pele, na acne predomina o anaeróbio difterioide *Propionibacterium acnes*, que habita as regiões profundas dos folículos pilossebáceos. Encontra-se em grande número na acne, é raro em adolescentes sem acne e comum na pele do adulto com ou sem acne. Observam-se também o *Propionibacterium granulosum*, os micrococos coagulase-negativos e a levedura *Pityrosporum ovale*. Nas regiões mais distais dos folículos ou comedões, ou seja, regiões aeróbicas, encontram-se também os estafilococos, principalmente o *Staphylococcus epidermidis*.

O *P. acnes* dá origem à inflamação e, por produzir lipases, gera os ácidos graxos livres, fornece outras enzimas extracelulares como proteases, hialuronidases e ainda fatores quimiotáticos que participam do processo inflamatório.[2] Foi observada a atividade quimiotática nos comedões e os fatores quimiotáticos podem sair do folículo e atrair neutrófilos e estes, ao entrar nos folículos, fagocitam os *P. acnes*, resultando na liberação de enzimas hidrolíticas que, por sua vez, causam dano ao epitélio folicular.

Os androgênios regulam o desenvolvimento e a produção de sebo, podendo também influir sobre a hiperqueratinização folicular; a prova disso é que foram identificados receptores de androgênios na bainha externa da região infrainfundibular dos folículos e sob a ação de antiandrogênios há diminuição da formação dos acúmulos de corneócitos foliculares; finalmente, enzimas envolvidas no metabolismo dos androgênios foram identificadas nos

folículos. Comprova-se que os níveis séricos de androgênios nos pacientes com acne muitas vezes estão elevados e devem ser pesquisados o sulfato de desidroepiandrosterona, testosterona e di-hidrotestosterona.

Sabe-se que o estresse é um fator agravante da acne e favorece o aumento da liberação de esteroides da suprarrenal, afetando, assim, as glândulas sebáceas.

Quadro clínico

As lesões iniciais da acne são as não inflamatórias, denominadas acne comedoniana e as secundárias, inflamatórias, acne papulopustulosa, nodular e conglobada.

Na pele seborreica observam-se os filamentos foliculares que são representados por um material pastoso, esbranquiçado, às vezes com mau odor, contendo corneócitos, às vezes velo, *P. acnes* e estafilococos, provenientes da expressão de um folículo da região nasal, por exemplo. É o conteúdo normal do folículo e não um comedão que até pode se desenvolver a partir desse filamento.

O comedão branco ou comedão fechado é representado pelo contínuo acúmulo de corneócitos no infundíbulo, o que o torna arredondado e com aspecto de um pequeno grão esbranquiçado em que se observa uma mínima abertura central pela qual sai um material branco-pastoso, pela expressão. Esses comedões com frequência não liberam facilmente o referido material ao serem pressionados, por isso se deve ter cuidado, pois o traumatismo acarretará inflamação e infecção secundária.

O comedão aberto ou preto se origina de um microcomedão que vai concentrando grande quantidade de corneócitos com sebo, *P. acnes*, estafilococos e *Pityrosporum ovale* ou *orbiculare* em sua superfície, assim como mantendo, no folículo, os velos. A superfície de cor preta é causada pela melanina e não por fatores oxidativos, restos celulares e poeira como era atribuído no passado.[3] As lesões secundárias inflamatórias surgem pelo processo inflamatório que acontece no comedão e, em razão de sua ruptura, liberam na derme todo o material representado por sebo, corneócitos, bactérias e pelos; forma-se, assim, a pápula e com a consequente infecção vem a pústula (Figura 449.1). Quando o processo inflamatório dérmico é intenso, surgem os nódulos endurecidos formados por granulomas de corpo estranho em decorrência da presença de células córneas e restos de pelo (Figura 449.2).

Figura 449.1 Lesões comedonianas, papulosas e pustulosas.

Figura 449.2 Lesões inflamatórias com nódulos.

Quando o processo evolui sem nenhum tratamento ou tratamento inadequado, observam-se lesões nódulo-infectadas formando abscessos ou, às vezes, elas confluem originando flegmões e fístulas. É comum associarem-se cistos de diversos tamanhos que se infectam com facilidade e também se tornam abscessos; nesse caso, denomina-se acne conglobada (Figura 449.3). Decorrentes de toda essa variedade de inflamações e infecções e em diversos níveis de acometimento na pele não há dúvida que surgirão cicatrizes de diversos tipos e formas, por exemplo, cicatrizes queloidianas, em ponte, atróficas como papel de cigarro, deprimidas, desde o tamanho de um comedão até maiores, quando há confluência de lesões.

Formas clínicas da acne

Em razão da variedade de manifestações clínicas e de diversos estágios evolutivos dividiu-se, para melhor estudo e identificação, a acne em graus como I, II e III, por exemplo. Contudo, diante da necessidade de caracterizá-la melhor, outras sugestões de classificação surgiram em vários continentes. No Brasil, há um consenso que caracteriza a acne como comedoniana, papulopustulosa e nódulo-cística, cada qual com subtipos de leve, moderada e grave. Diante dessa classificação, pretende-se orientar quanto à indicação do melhor tratamento a ser administrado em uma fase específica.

Figura 449.3 Lesões em vários estágios com nódulos e cistos na acne conglobada.

Além dessas representações clínicas referidas anteriormente, que poderiam ser rotuladas como clássicas, existem formas particulares da acne, cada qual com sua característica, conforme descrito a seguir.

▸ **Acne por cosméticos.** A prevalência é em mulheres de 20 a 40 anos de idade, com pele seborreica, que utilizam cosméticos diariamente, os quais podem conter produtos químicos comedogênicos ou ser muito gordurosos; não se pode esquecer que filtros solares também são aqui incluídos. Clinicamente há comedões e papulopústulas, principalmente nas regiões mais proeminentes.

▸ **Acne por pomadas.** O uso excessivo sem a adequada remoção de pomadas com finalidade terapêutica ou de pastas aplicadas nos cabelos, permanecendo resíduos por longos períodos na região frontal, por exemplo, desencadeia lesões comedonianas e papulopustulosas.

▸ **Acne mecânica.** Pacientes com seborreia e tendência à acne podem desenvolvê-la a partir da oclusão mecânica da pele, como é o caso de bonés, bandas, equipamentos de mergulho etc.

▸ **Acne fulminante.** É uma forma rara, grave, sem causa definida e que tem um início súbito em adolescentes do sexo masculino, com lesões típicas de acne conglobada, principalmente no dorso e tórax, que se ulceram, acompanhadas de edema das articulações com poliartralgia, mialgia, febre, prostração, eritema nodoso e com leucocitose, proteinúria e, às vezes, acometimento renal (Figura 449.4). A face é pouco afetada, e a radiografia das articulações não revelam anormalidades.[4]

▸ **Acne tropical.** É observada após permanência em regiões tropicais, observando-se lesões principalmente em tronco e nádegas, típicas de acne, mas também com nódulos inflamatórios, alguns profundos, que causam abscessos.

▸ **Acne escoriada.** Acompanha-se de escoriações em decorrência do ímpeto de a paciente tentar remover, pela expressão, comedões, papulopústulas ou crostas, que deixam cicatrizes irregulares, lineares, atróficas, hipo ou hiperpigmentadas. A acne pode até já ter sido curada ou desaparecido, mas há a contínua agressão à pele por conta de um componente emocional neurótico.

▸ **Acne neonatal.** Logo após o nascimento ou semanas depois, provavelmente em razão dos níveis androgênicos do neonato, provenientes da mãe, podem surgir comedões e papulopústulas na face.[5] É uma acne cujo prognóstico é bom, pois tende à cura espontânea. Quando requer tratamento, muitas vezes é no sentido de confortar a família e evitar cicatrizes. Atualmente investiga-se, na realidade, se não haveria, nesses casos, papel importante das leveduras *Pityrosporum ovale* e *orbiculare*.

▸ **Acne estival.** É uma erupção que se origina 10 a 40 dias após excessiva e constante exposição solar, constituindo-se em numerosas pápulas eritematosas e papulopústulas localizadas preferencialmente no tórax anterior, posterior, braços e ombros; a face é pouco acometida.

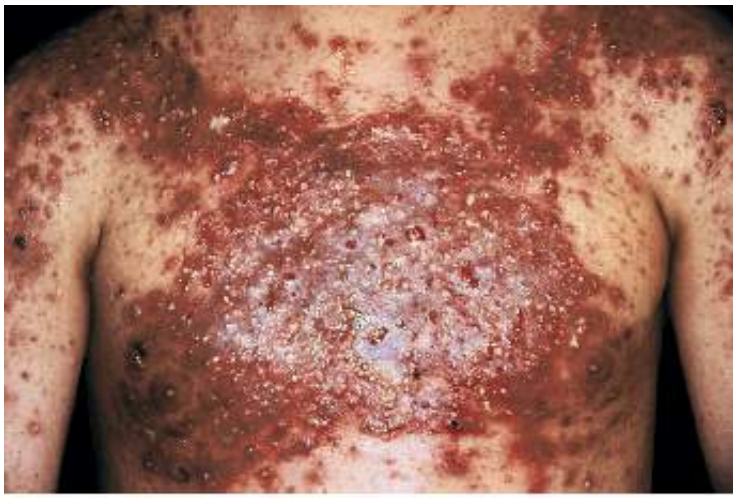

Figura 449.4 Concentração de lesões de diferentes tipos na região torácica na acne fulminante.

▸ **Acne por produtos químicos.** Óleos lubrificantes, óleo cru, alcatrão, resinas, halógenos, clorobenzenos etc. em contato com a pele, desencadeiam quadros de acne com comedões, papulopústulas e nódulos; o grau de intensidade é proporcional a concentrações dos produtos, frequência e tempo de exposição. Um exemplo prático não relacionado com a indústria em geral é a acne desencadeada por sedativos, expectorantes e outras drogas que contenham halógenos.

Diagnóstico diferencial

O quadro clínico da acne normalmente não traz nenhuma dificuldade diagnóstica. Diferencia-se de rosácea, foliculites, erupções acneiformes por farmacodermias, lúpus miliar disseminado da face e demodecidose.

Tratamento

A finalidade do tratamento é usar drogas que atuem para normalizar a queratinização folicular, diminuir a secreção e atividade das glândulas sebáceas, ter um efeito anti-inflamatório e ação antibacteriana, principalmente em relação ao *P. acnes*.

Inúmeras drogas e tipos de tratamento são recomendados por leigos, esteticistas, farmacêuticos e outros. Há grande quantidade de medicamentos indicados ao tratamento da acne, mas os que possuem real eficácia são os indicados a seguir. Deve-se ter em conta também que a escolha do tratamento é decidida por estágio da acne, tipo de pele, idade, alergia a medicamentos, hábitos de vida do paciente, interferência dos pais em relação à seleção das drogas, experiência do médico com o manejo dos produtos e condutas etc. O tratamento consiste em tópico, sistêmico, orientações gerais e o cosmético, com a finalidade de reparar as lesões residuais inestéticas.

Drogas de uso tópico antigas, mas ainda utilizadas, são enxofre, pelo seu efeito anti-inflamatório; resorcina, por ser antisséptica, ceratolítica, antisseborreica e esfoliante e o ácido salicílico, pela ação comedolítica.

O ácido azelaico tem efeito no processo de queratinização e na significativa redução da população bacteriana, principalmente do *Propionibacterium acnes*; é utilizado em concentrações de 15 a 20% em creme ou gel. Não tem ação comedolítica e nem afeta a produção de sebo.

Como efeitos colaterais pode haver sensação de ardor, eritema e descamação, porém após a descontinuação do tratamento por alguns dias esses efeitos, em geral, tendem a desaparecer ou minimizar-se.

O peróxido de benzoíla, introduzido para o uso contra acne na década de 1960, é uma das drogas mais utilizadas ainda hoje por causa de sua principal ação, que é antimicrobiana. O primeiro microrganismo a ser eliminado é o *P. acnes* e a eficácia da droga não diminui com o tempo de uso. O efeito anti-inflamatório é decorrente da redução, pelo oxigênio, dos radicais livres. Não é comedolítico nem diminui a secreção sebácea; é usado em diversas concentrações, variando de 2,5 a 10% em gel, emulsão, creme ou solução. Como efeitos colaterais é irritante, provoca descamação e prurido, mais intensos no clima frio e com concentrações maiores, contudo, orientando-se o paciente para intercalar ou suspender as aplicações por alguns dias, em geral se consegue a continuidade do tratamento, a não ser que haja dermatite de contato pelo peróxido de benzoíla, fato este às vezes observado.[6]

Não é contraindicado na gravidez e os pacientes devem ser orientados quanto à possibilidade do descoramento de roupas, cabelos, toalhas e roupa de cama pelo contato com o fármaco.

Os antibióticos tópicos agem como bactericidas e bacteriostáticos nos folículos sebáceos e comedões, com consequente diminuição da inflamação. Os mais usados são eritromicina a 2 a 4%, em gel ou loção e clindamicina a 1%. Deve-se considerar que a supressão do *P. acnes* é lenta, não sendo completa, o que dá oportunidade para surgirem bactérias resistentes aos antibióticos; este fato é comprovado por inúmeras publicações, recordando-se que o primeiro antibiótico de uso tópico, mas que também não demonstrou resultados favoráveis, foi a tetraciclina e que em países em que foi amplamente utilizada é frequente a resistência bacteriana. Atualmente está se comprovando que, quando o antibiótico tópico é associado a peróxido de benzoíla, essa resistência quase não ocorre devido ao aumento do efeito bactericida do antibiótico tópico.[7,8]

Poucos são os efeitos colaterais dos antibióticos tópicos, cabendo somente recordar que, com a clindamicina, pode haver absorção cutânea e colite pseudomembranosa.[9]

Por último, mas primeiro em preferência e eficácia, o grupo dos retinoides tópicos. São derivados da vitamina A, sendo o principal a tretinoína que, após sua descoberta nos anos 1960, teve seu uso amplamente divulgado, permanecendo até hoje, tendo inclusive ampliado seu campo de indicações terapêuticas. Age na formação do comedão, que é a lesão inicial da acne, impede que os corneócitos se agreguem dentro dos folículos e formem inclusões; a tretinoína aumenta a atividade mitótica dos epitélios folicular e interfolicular, acelerando a eliminação dos ceratinócitos e proporcionando efeito descamativo; os comedões são expelidos e um fato muito importante é que os comedões brancos, fechados, tornam-se abertos e também são eliminados. Há outras ações: anti-inflamatória, aumenta a penetração de outras drogas, previne novas lesões, estimula a formação de novos vasos sanguíneos, melhorando a circulação, deposição de colágeno novo etc.[10]

É usada em concentrações de 0,01 a 0,1% em veículos como gel, creme ou loção; entretanto, novas formulações com novas técnicas de liberação de fármacos, por exemplo, têm surgido constantemente. Na prática, poucos são os efeitos colaterais decorrentes de seu próprio efeito – que é o eritema, às vezes com sensação de queimação ou ardor e descamação – são perfeitamente contornáveis ao se diminuir a concentração ou alternar as aplicações. Quanto ao clima, no frio seu efeito será mais acentuado e, em relação à exposição solar, a fotoproteção é imperiosa. Outros retinoides tópicos são: isotretinoína a 0,05% em creme ou gel, adapaleno a 0,1% em gel e tazaroteno a 0,1% em gel.

O tratamento sistêmico consiste principalmente em antibióticos, retinoides e hormônios.

Os antibióticos sistêmicos têm atividade bacteriostática, interferindo na síntese proteica bacteriana e, aliado a isto, ao suprimir a produção de lipases bacterianas extracelulares, impedem o desenvolvimento de lesões inflamatórias, bloqueando a liberação dos ácidos graxos livres que causam efeito irritativo e comedogênico a partir dos triglicerídios do sebo.

Ainda quanto à ação anti-inflamatória, demonstrou-se inibição nas funções dos macrófagos, quimiotaxia dos neutrófilos, formação do granuloma inflamatório, na produção do fator de necrose tumoral e a supressão de citocinas, por exemplo, a interleucina 6 e 1a.

O *P. acnes* em geral é sensível a tetraciclinas, macrolídios, sulfonamidas e quinolonas. Não é sensível ao metronidazol e aos aminoglicosídios. As tetraciclinas utilizadas no tratamento da acne compreendem as de primeira geração, como clortetraciclina, dimetilclortetraciclina, oxitetraciclina e cloridrato de tetraciclina. As de segunda geração são doxiciclina, minociclina e limeciclina. Quanto aos macrolídios, os principais são eritromicina, roxitromicina, claritromicina e azitromicina. Outros usados em determinadas circunstâncias são sulfametoxazol-trimetoprima, diaminodifenilsulfona e, mais raramente, as quinolonas.[11,12]

Indicam-se antibióticos por via sistêmica para acne inflamatória, moderada a grave, acne papulopustulosa e conglobada. A preferência recai sobre as tetraciclinas e, como segunda opção, os macrolídios.

As tetraciclinas devem ser evitadas na gravidez, período de lactação, em crianças até 12 anos de idade; deve-se orientar quanto à exposição solar. Os efeitos colaterais são pouco frequentes. No trato gastrintestinal podem ocorrer glossite, náuseas, vômitos, diarreia, esofagite e úlceras. No sistema nervoso central: hipertensão intracraniana benigna. As farmacodermias são dos tipos eritema pigmentado fixo, exantemas, dermatoses esfoliativas, eritema polimorfo e síndrome de Sjögren. As reações fototóxicas são dose-dependentes. Alterações hematológicas e hepatotóxicas são raras.

A minociclina causa diversos efeitos colaterais, alguns de relevante importância, tais como: reações autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), hepatite, poliarterite nodosa e vasculite; reações de hipersensibilidade: pneumonia eosinofílica, hepatite, nefropatia, mio e pericardite, doença do soro, reação pseudoinfecciosa, que apresenta febre, adenopatias, artralgias e exantema. Relatam-se ainda vertigens, fotossensibilidade e hiperpigmentação da pele apresentando cor cinza-azulada, acometendo também dentes, ossos, mucosa oral, tireoide, cicatrizes, unhas, conjuntiva, esclera e até válvulas cardíacas.[13]

As doses recomendadas são as seguintes:

- Tetraciclina: 500 a 1.500 mg/dia
- Doxiciclina: 50 a 100 mg/dia
- Minociclina: 50 a 100 mg/dia
- Limeciclina: 150 a 300 mg/dia.

Quanto aos macrolídios, sabe-se que penetram bem na pele, por sua solubilidade lipídica e baixo grau de ionização. A eritromicina base é a de maior atividade microbiana. Estearato, estolato e etilsuccinato são hidrolisados para a forma ativa.

Os efeitos colaterais são: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, icterícia colestática e *torsade de pointes*.

A dose recomendada é de 1 g ao dia à refeição.

Os novos macrolídios são: roxitromicina, que é um derivado da eritromicina, usada na dose de 150 a 300 mg/dia. Se houver bactérias resistentes à eritromicina também o deverão ser à roxitromicina.

Claritromicina na dose de 250 a 500 mg/dia, observando-se possíveis efeitos colaterais no trato gastrintestinal e cuidado com a função renal ou hepática alterada.

A azitromicina tem a vantagem de poucos efeitos colaterais, sendo usada na dose de 250 mg/dia, 3 dias por semana ou 500 mg/dia, 4 dias por mês ou, ainda, em pulsos de 500 mg/dia durante 4 dias a cada 10 dias (4 pulsos).

Quanto ao sulfametoxazol-trimetoprima, sua maior indicação são os casos de resistência bacteriana às tetraciclinas. A dose recomendada é de 400 + 80 mg 2 vezes/dia, às refeições. Reações colaterais são fotossensibilidade, síndrome de Sjögren, necrólise epidérmica tóxica, hepatite e transtornos gastrintestinais.

As quinolonas, raramente administradas, não contam com amplas séries de experimentação clínica.

Dois aspectos importantes devem ser considerados quanto ao tratamento da acne com antibióticos por via oral (VO): superinfecção e resistência bacteriana.

A superinfecção é o resultado do desequilíbrio ecológico pelo desaparecimento dos organismos gram-positivos, proporcionando aparecimento e desenvolvimento das bactérias gram-negativas, originando a foliculite por gram-negativo, representada por pequenas pústulas que se rompem com facilidade, localizadas mais comumente ao redor de boca e nariz, e que, com frequência, resulta de um tratamento prolongado com antibiótico oral. Comprova-se o agente etiológico por meio da cultura, havendo grande variedade de bactérias gram-negativas que podem estar envolvidas; no caso específico do *Proteus mirabilis*, as lesões cutâneas são nodulares, profundas e flutuantes. As bactérias gram-negativas localizam-se na nasofaringe e, mesmo com a utilização de antibióticos tópicos persistem; por isso, em casos rebeldes, recidivantes, deve-se introduzir a isotretinoína VO, pois com a atrofia do folículo pilossebáceo e diminuição da secreção sebácea os germes perdem os elementos fundamentais para sua sobrevivência.

A resistência bacteriana tem sido motivo de atenção em virtude do aumento gradual de casos registrados. Constata-se que o *Propionibacterium acnes* é resistente em 38% dos casos com as ciclinas de primeira geração, em 33% com a doxiciclina e em 12% resistente à minociclina. Apesar desses dados, sabe-se que a resistência mais comum é em relação à eritromicina e que cruza com a clindamicina.

A conduta adequada é evitar tratamento muito prolongado com antibióticos (acima de 6 meses), no retratamento introduzir o mesmo antibiótico administrado anteriormente, evitar o uso do mesmo antibiótico tópico e oral e orientar o doente para não interromper o tratamento por conta própria. O uso tópico de peróxido de benzoíla e de retinoide evita o aparecimento de formas resistentes do *P. acnes*.

A isotretinoína, um retinoide sintético, é a droga que realmente cura a acne ou que melhor a controla em aproximadamente 94% dos casos e está indicada à acne moderada, nodular e grave. Causa, nas glândulas sebáceas, a diminuição de seu tamanho e produz a inibição de sua atividade, normaliza a queratinização folicular e previne a formação de novos comedões, exerce efeito anti-inflamatório e indiretamente inibe a proliferação do *P. acnes*. Esses efeitos podem persistir até longo período após o término da ingestão da droga, em alguns casos. É administrada na dose de 0,5 a 1 mg/kg de peso por dia; em raras ocasiões pode-se aumentá-la até 2 mg/kg, mas os efeitos colaterais serão mais intensos. Durante o tratamento, a decisão quanto à dose a ser administrada poderá depender da resposta clínica, dos efeitos colaterais e exames laboratoriais. As lesões pustulosas tendem a melhorar mais rapidamente, assim como as lesões localizadas na face e braços. A duração do tratamento é em média de 6 meses, porém vários fatores, como referido anteriormente, deverão ser analisados até o término do tratamento.[14]

O principal problema são os efeitos colaterais semelhantes aos da hipervitaminose A. São comuns em pele e mucosas, como a queilite, que é observada na quase totalidade dos pacientes; xerose, descamação dos pés e mãos, conjuntivite, epistaxe, prurido, propensão a formar granuloma piogênico ao redor das unhas após trauma e, também, em lesões de acne de tipo nodular com fístulas e/ou abscessos. Queda de cabelos e adelgaçamento dos fios é uma queixa frequente das mulheres. Outros efeitos adversos: cefaleia e sintomas associados ao aumento da pressão intracraniana, dores articulares e musculares, hiperostose dos ossos e da espinha dorsal, osteoporose, formação de osteófitos, náuseas, vômitos e distúrbios psiquiátricos, por exemplo, a depressão.

A gravidez tem de ser evitada, recomendando-se o uso de dois métodos anticoncepcionais, pois os riscos teratogênicos ao feto são muito altos, dado o efeito da droga na organogênese; portanto, uma anomalia fetal ocorrerá no início da gravidez (cerca de 3 semanas da gestação).

As alterações laboratoriais consistem em aumento dos triglicérides, que é dose-dependente e acompanhado de diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade, testes de função hepática, aumento da hemossedimentação e contagem de plaquetas.

Se houver recidiva da acne é possível reintroduzir a isotretinoína; esses casos podem ocorrer quando o tratamento é realizado em pacientes muito jovens, com acne grave no tronco, história de acne por longo tempo e

baixa dose.

A terapêutica hormonal consiste nos efeitos dos androgênios sobre glândulas sebáceas. É bem indicada a mulheres com intensa seborreia, alopecia androgênica, hirsutismo, acne de aparecimento tardio e hiperandrogenismo ovariano ou suprarrenal.

Antes do início da puberdade as glândulas suprarrenais produzem aumento da quantidade do sulfato de desidroepiandrosterona (DHS), que pode ser metabolizado em androgênios mais potentes na pele e que causa aumento do tamanho e da secreção das glândulas sebáceas. O nível sérico da DHS corresponde à gravidade da acne comedoniana nas pré-púberes. A acne é agravada com a maturidade sexual.

A pesquisa de uma disfunção hormonal deve ser realizada nos casos resistentes aos tratamentos, inclusive com a isotretinoína e em mulheres com alterações como as referidas anteriormente.

Os estrogênios diminuem a produção de sebo e suprimem a produção de androgênios pelo ovário, por suprimirem a liberação de gonadotropinas.

O acetato de ciproterona é um antiandrogênio que bloqueia o receptor androgênico e inibe a ovulação. Utiliza-se uma combinação de etinilestradiol 0,035 mg com 2.000 mg de acetato de ciproterona, que é contraceptiva. Os efeitos colaterais podem ser edema dos membros inferiores, cefaleia, melasma, irregularidades menstruais, aumento e flacidez das mamas, náuseas, vômitos, disfunção hepática, obesidade e fadiga.

A espironolactona também é um bloqueador dos receptores androgênicos e inibidor da 5a-redutase. É usada na dose de 25 a 100 mg, 2 vezes/dia. Reduz a produção de sebo e melhora a acne. Como efeitos colaterais, observar hiperpotassemia, menstruações irregulares, fadiga e cefaleia.

A flutamida bloqueia os receptores androgênicos, sendo usada na dose de 250 mg 2 vezes/dia, associada a anticoncepcional para o tratamento da acne e hirsutismo. É uma droga que necessita de cuidado, pois há relatos de casos fatais por hepatite; portanto, exames das funções hepáticas são de vital importância.

Os anticoncepcionais atuam como bloqueadores dos androgênios ovarianos, por isso são também usados em determinados casos de acne. Os estrogênios são associados aos progestógenos e suprimem a produção ovariana de androgênios pela eliminação direta da gonadotropina e o impedimento da ovulação. Todos os anticoncepcionais orais combinados reduzem a testosterona livre, tendo bom efeito contra a acne; com aqueles que contêm somente progestógenos, a acne pode se agravar. Os efeitos colaterais são náuseas, vômitos, cefaleia, flacidez das mamas, edema dos membros inferiores, aumento de peso e tromboembolia, que atualmente é mais rara em decorrência das baixas doses de estrogênios nas novas apresentações.

Os corticosteroides em baixas doses bloqueiam a produção suprarrenal dos androgênios. São indicados quando há níveis sanguíneos elevados de DHS associados a uma deficiência da 11 ou 21-hidroxilase. Prednisona 2,5 a 5 mg/dia ou dexametasona 0,25 a 0,75 mg/dia, administrada diariamente à noite, suprime a produção suprarrenal de androgênios.

É possível associarem-se corticosteroides a estrogênios na dose de 80 a 100 mg, uma dose maior que a contida nos anticoncepcionais orais. A intenção é inibir a produção de sebo em casos de acne refratários a tratamentos.[15]

A terapia hormonal, como age especificamente em mulheres com anormalidades endocrinológicas e é dirigida no sentido de reduzir a secreção sebácea, corresponde a uma parte do tratamento da acne.

Como se pode observar, todas essas drogas, tanto de uso tópico quanto sistêmico, são amplamente empregadas, mas, na grande maioria dos casos de acne, associam-se para proporcionar maior amplitude, segurança e resultado do tratamento.

De modo geral, seria possível indicar:

- Acne comedoniana: leve a grave – com algumas papulopústulas, usar retinoide tópico ou ácido salicílico ou ácido azelaico como alternativas. Antibióticos tópicos, em alguns casos
- Acne moderada: papulopustulosa – retinoide tópico, peróxido de benzoíla, antibióticos orais e, nos casos em que houver nódulos, usar isotretinoína oral
- Acne grave: nódulo-cística – retinoide tópico, peróxido de benzoíla, isotretinoína oral ou antibióticos orais. Se necessário, terapia hormonal associada.

Orientações gerais

O uso de sabonetes é controverso, porque teriam unicamente a finalidade de agir sobre a oleosidade facial, não tendo nenhuma ação significativa como comedolíticos ou antibacterianos.

Dietas alimentares também são objeto de controvérsia, adotando-se o princípio de que os alimentos que o paciente observar que indiquem piora de sua acne deverão ser eliminados.

Orientar quanto a exposição solar, uso de cosméticos, fotoprotetores, tipos de penteados, manipulações desnecessárias no rosto com limpezas de pele realizadas por pessoas despreparadas e ainda conquistar a adesão do paciente, principalmente dos adolescentes, uma vez que o tratamento é demorado e necessita do constante uso de medicamentos.

Quando se consegue estabilizar a acne ou a sua cura, as lesões cicatriciais residuais tornam-se o principal problema; elas poderão ser tratadas por dermoabrasão, *peelings* superficiais ou profundos com diversos tipos de formulações disponíveis e laserterapia.

Rosácea

Considera-se como uma doença inflamatória crônica da pele associada a alterações vasculares cutâneas, sendo influenciada por diversos fatores. Atribui-se o termo rosácea à eritrose permanente e, como surgem secundariamente, por episódios, lesões do tipo papulopustuloso, também foi designada como acne-rosácea.

Epidemiologia

É uma doença universal e comum; entretanto, há variações geográficas e raciais, pois é menos observada em asiáticos, na raça negra e, em países como o Brasil. Estima-se, por exemplo, que 1 em cada 20 americanos tenha rosácea. Um estudo sueco encontrou rosácea em 10% em uma amostra.

Etiopatogenia

A exata causa da rosácea ainda é desconhecida; há diversas teorias, no entanto verifica-se que são, na realidade, opiniões isoladas e sem um significado definitivo, pois muitas vezes se atribuem fatores agravantes ou que predisponham à doença, cuja comprovação é difícil.[16] É sugerida a hipótese de que haja um distúrbio das veias faciais angulares envolvidas diretamente no sistema vascular cerebral, por isso observam-se casos de associações da rosácea com enxaqueca.[17] É exacerbada por fatores que causam vasodilatação, como álcool e estresse.

A predisposição genética é observada em alguns casos, mas na prática não é um dado muito relevante.

Aventa-se a possibilidade a propósito da hipersensibilidade ao *Demodex folliculorum* ou seus produtos, porque, na mesma localização, encontram-se os ácaros e as lesões de rosácea, qual seja a região centro-facial e como o *Demodex folliculorum* habita normalmente os folículos e glândulas sebáceas, são identificados nas lesões papulopustulosas daquela área e também em regiões de inflamação aguda. Contudo, podem-se observar sinais inflamatórios foliculares sem a presença de ácaros e, ao contrário, parasitismo destes sem sinais inflamatórios. Tratamentos específicos contra o ácaro nem sempre resultam na cura do paciente.

Ainda um tema controverso e que deve ser investigado caso a caso é a possibilidade de um distúrbio gastrintestinal associado. Isto decorre do fato de o doente com rosácea apresentar facilmente o rubor como resposta a um estímulo gástrico normal. Comprovou-se, em vários estudos, que haveria hipocloridria, acloridria e até hipercloridia e, clinicamente, manifestações como dispepsia, diarreia ou constipação intestinal. Alterações gástricas à endoscopia foram relatadas; todavia, recentemente, a presença do *Helicobacter pylori* foi associada a rosácea, pois a bactéria secreta gastrina, causando, assim, reações do tipo rubor facial. Há um estudo demonstrando que 84% de 31 doentes com rosácea eram positivos quanto à presença do *Helicobacter pylori*; 20% destes eram negativos sorologicamente.[18] A correlação entre a melhora clínica e a negatividade sorológica após o tratamento estabeleceu a relação entre a rosácea e a bactéria; porém, esses resultados não foram confirmados por outros estudos e na nossa prática essa associação não é comprovada rotineiramente.

Aos fatores psicogênicos foi atribuída muita importância no passado, mas, por estudos bem controlados e, enfim, pela observação clínica, acredita-se que possam ser apenas agravantes de uma doença constituída.

Quadro clínico

A evolução é crônica e atinge a área central da face, principalmente as regiões convexas (nariz, parte central da fronte, mento e maxilas), caracterizada por frequente rubor, eritema e telangiectasias intercalada com fases de erupções com pápulas, pústulas e, às vezes, nódulos (Figura 449.5). É uma síndrome que engloba combinações de vários sinais e sintomas evoluindo por surtos de piora e melhora, não tendo um quadro clínico que seja permanentemente estável e definitivo.

Figura 449.5 Rosácea: eritema difuso, pápulas, pústulas e telangiectasias.

Acne e rosácea são entidades distintas, mas podem coexistir ou a acne preceder a rosácea; distinguem-se por não haver comedões na rosácea e ser comum na idade compreendida entre 40 e 50 anos. Há possibilidade de coexistência de acne e rosácea em doente jovem, sendo importante observar o rubor facial como fator de predição para o desenvolvimento futuro da rosácea.

É comum dividir o quadro clínico da rosácea em fases ou graus:[19]

- Grau I ou fase inicial: há o rubor que pode ser transitório ou persistente, acompanhado, às vezes, de sudorese; segue-se eritema ou cianose que persiste horas ou dias. As telangiectasias começam a surgir e tornar-se evidentes, localizando-se inicialmente no nariz, depois nos sulcos nasolabiais, regiões maxilares, glabela e mento. Nessa fase, o doente já refere sensação de ardor e comichão após o uso de cosméticos, perfumes, fotoprotetores ou tão somente ao lavar o rosto
- Grau II ou fase intermediária: notam-se pápulas eritematosas, papulopústulas e pústulas na região afetada; não há comedões e os sinais da fase anterior tornam-se mais acentuados, assim como pode haver progressão do quadro para outras áreas da face, couro cabeludo, região cervical e torácica anterior, mais raramente posterior
- Grau III ou fase tardia: as pústulas e papulopústulas aglomeram-se e formam placas infiltradas pela inflamação. Os poros da pele tornam-se bem mais evidentes (aspecto em casca de laranja), assim como a pele fica espessa e irregular, com edema. Com o tempo, o doente apresenta face do tipo leonino ou como de uma infiltração hanseniana, pois além do processo inflamatório há hipertrofia do tecido conjuntivo, depósito de colágeno, edema, hiperplasia sebácea e até um aspecto de pele seca com descamação por irritação ou concomitância com dermatite seborreica. Nessa fase, torna-se evidente o rinofima, quase exclusivo do homem, não se iniciando antes dos 40 anos de idade (Figura 449.6). O nariz vai lentamente tornando-se vermelho, vermelho-purpúrico, frequentemente com muitas telangiectasias, seguidas de edema e hipertrofia das glândulas sebáceas, tecido conjuntivo, vasodilatação e inflamação crônica. O aspecto pode ser lobulado somente na ponta ou aumentar por partes ou, ainda, como um todo, sendo o tratamento realizado por reparação cirúrgica, eletrocoagulação e curetagem, crioterapia e quimiocirurgia ou a associação desses métodos. Esses fimas mais raramente são vistos nos lóbulos das orelhas, pálpebras, fronte e mento.

Rosácea ocular

Hoje, sabe-se que o acometimento ocular é muito comum, sendo muitas vezes o local de início da doença; relatam-se casos de até 30 anos antes de surgirem lesões cutâneas. É importante que todos pacientes, mesmo que tenham somente lesões cutâneas, sejam submetidos ao exame oftalmológico. Ainda permanece sem explicação plausível por que os olhos são afetados nessa doença; conjectura-se ser resultado de um defeito de termorregulação devido a veias faciais angulares, alterações das glândulas de Meibomio e alteração do fluxo lacrimal. Quanto à sintomatologia as principais queixas são: secura, ardor, ferroadas, vermelhidão, prurido, sensibilidade à luz, visão borrada, sensação de corpo estranho no olho, eritema da borda palpebral ou ao seu redor; e clinicamente observam-se telangiectasias, blefarite, ceratoconjuntivite seca, ceratopatia pontuada superficial, úlcera de córnea, neovascularização periférica, disfunção das glândulas de Meibomio (que são glândulas sebáceas modificadas), linfedema crônico da pálpebra, irregularidade da borda palpebral, irite, iridociclite e calázio.[20] Pode haver acometimento de um olho ou dos dois, simultaneamente. Sabe-se que há forte relação entre o grau de envolvimento ocular e a tendência ao desenvolvimento de rubor. É recomendável o estudo da secreção lacrimal, por exemplo, teste de Schirmer, pois estudos demonstram dados anormais em até 41% dos doentes e realizar a pesquisa do *Demodex folliculorum*, que também foi encontrado em 29% dos casos.[21] Em suma, na maioria dos pacientes, o que se observa é a afecção crônica das bordas palpebrais, traduzidas por processo inflamatório caracterizado por eritema, edema, descamação e crostas, quase sempre acompanhados de um dos sintomas anteriormente referidos.

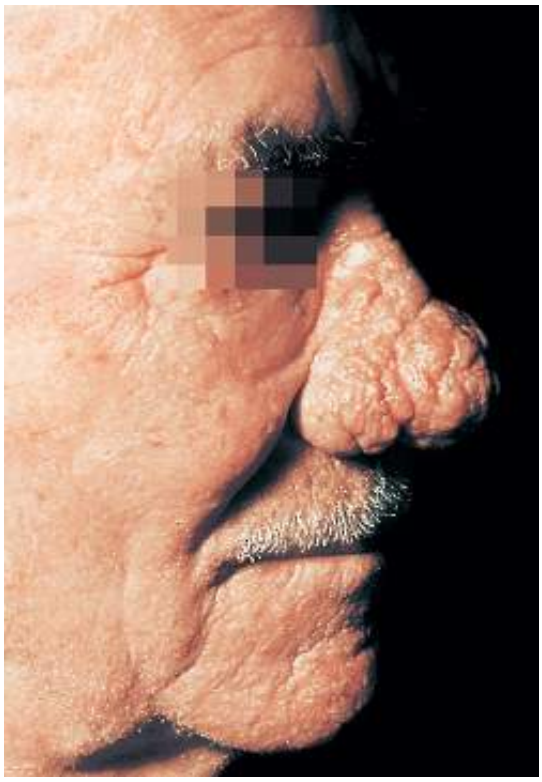

Figura 449.6 Aspecto característico do rinofima.

Outras formas de rosácea

Rosácea por gram-negativos

Trata-se de um quadro que se assemelha ao da foliculite por gram-negativos observada em alguns casos de acne. Clinicamente, tem aspecto de rosácea do tipo II ou III, com múltiplas pequenas pústulas e não responde ao tratamento clássico. O quadro surge em consequência ao tratamento com antibióticos por períodos prolongados. As bactérias isoladas são, em geral, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* etc.

Rosácea por esteroides

Não é rara essa observação, uma vez que pacientes com rosácea tendem a se automedicar ou ter erroneamente indicado o uso de corticosteroides tópicos para tratar as manifestações iniciais.

No entanto, essas drogas promovem falsa impressão de melhora e, com o uso prolongado, surge a atrofia da

pele e grande aumento da quantidade de telangiectasias, tornando-se a face acentuadamente avermelhada, com papulopústulas, lesões nodulares e até comedões. Se houver uso continuado do corticosteroide, essas lesões se estenderão para couro cabeludo, pescoço e região torácica.

Rosácea por halógenos

É decorrente da ingestão de iodetos ou brometos contidos em complexos vitamínicos ou em contrastes radiopacos.

Rosácea fulminante

Não tem a repercussão sistêmica da acne fulminante. A causa é desconhecida, porém é atribuída, em algumas circunstâncias, à resposta a estresse ou distúrbio hormonal. É um quadro bem acentuado com formação de nódulos coalescentes, abscessos, flegmões e secreção seropurulenta, às vezes até sanguinolenta. Além da face atinge pescoço, nuca e região torácica. Os doentes referem excessiva oleosidade da pele pouco antes da erupção e que persiste. Não costuma recidivar depois do tratamento.

Edema persistente da rosácea

Representa um quadro clínico diferente, cujo diagnóstico necessita de experiência e atenção, pois é um edema firme na região frontal, glabela, nariz e regiões malares, mais acentuado no período da manhã. O diagnóstico diferencial é entre síndrome de Melkersson-Rosenthal e erisipela. Evolui cronicamente, com períodos de melhora e remissões.

Histopatologia

Na prática não se realiza rotineiramente o exame histopatológico, pois o quadro clínico demonstra muito bem a doença; entretanto, em alguns casos de dúvida diagnóstica ou para verificar o grau de alteração cutânea existente, procede-se ao exame cujo resultado varia, dependendo da fase evolutiva da doença. No início há vênulas e linfáticos ectásicos, discreto edema e infiltrado linfocitário perivascular; segue-se um infiltrado perifolicular já com histiócitos, neutrófilos e plasmócitos; as veias tornam-se mais calibrosas e a elastose se acentua. Há hiperplasia dos folículos sebáceos e expansão difusa do tecido conjuntivo; formam-se túneis epitelizados de permeio ao tecido hiperplásico repletos de restos inflamatórios e neutrófilos. O *Demodex foliculorum* é encontrado nas glândulas sebáceas e infundíbulos foliculares. Os granulomas epitelioides com células multinucleadas do tipo corpo estranho são encontrados e a ruptura de folículos gera variados aspectos histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

O principal e mais importante diagnóstico diferencial é a acne, na qual se encontram lesões comedonianas e que, em geral, predomina nos adolescentes. Outras doenças, como dermatite seborreica, lúpus eritematoso, erupção polimorfa por luz solar, farmacodermias, dermatomiosite, lúpus miliar disseminado da face e dermatite perioral, devem ser analisadas.

Tratamento

Como descrito anteriormente, a rosácea tem várias fases e tipos. O tratamento também é variável; entretanto, a doença é de difícil controle, necessitando da colaboração do paciente. Mais objetivamente, nossa meta consiste em tentar controlá-la e estar atentos aos surtos de agudização.

A orientação inicial é evitar a irritação local afastando adstringentes, sabonetes, produtos de higiene contendo álcool, tinturas, abrasivos e cosméticos. A fotoproteção é importante, dando-se preferência aos fotoprotetores físicos e aos que contêm titânio ou ferro em vez dos químicos, que podem causar mais irritação.

Dietas alimentares, em certos casos, são importantes, como evitar bebidas alcoólicas, principalmente vinho, alimentos ou bebidas muito quentes, condimentos, pimenta, café; orientar o doente quanto a uma detalhada observação da possível relação de algum tipo de alimento e piora de seu estado cutâneo.

Não se sabe exatamente o mecanismo pelo qual os antibióticos tópicos auxiliam no tratamento da rosácea,

todavia parece haver efeito anti-inflamatório e antibiótico quando há lesões purulentas. Os mais usados são eritromicina a 2 ou 4% e a clindamicina a 1%.

A sulfacetamida sódica ou o enxofre têm resultados interessantes em alguns doentes, em loções de efeito secativo e anti-inflamatório. O metronidazol, também com efeito anti-inflamatório e ação imunossupressiva, é usado em creme, gel ou loção na concentração de 0,75, 1 e 2%, aplicado 2 vezes/dia, tendo maior efeito sobre pápulas e pústulas, reduzindo também o eritema.

Os imidazólicos podem ser úteis pelos efeitos anti-inflamatório e imunossupressor, combatendo bactérias gram-positivas.

Recentemente foi aprovado o uso do ácido azelaico a 15% em gel para o tratamento das pápulas inflamatórias e pústulas em casos de rosácea leve a moderada, com efeitos anti-inflamatório, antibacteriano e comedolítico, sendo por isso também indicado contra acne.[22]

A isotretinoína tópica em gel ou creme a 0,025% tem potencial irritante e, se houver resultado benéfico, este será observado tão somente após meses de tratamento.

Os inibidores da calcineurina, como o pimecrolimo ou o tacrolimo, reduzem a inflamação, no momento sendo observados quanto aos seus efeitos benéficos na rosácea.

Quando houver uma infestação maciça por *Demodex foliculorum*, que agrava a doença, usa-se permetrina a 5% em loção cremosa, 1 vez/dia, de 2 a 5 dias.

No caso da rosácea fulminante, como exceção, indica-se um corticosteroide tópico de média potência, além do antibiótico.

Os antibióticos sistêmicos causam boa resposta, às vezes com melhora rápida, necessitando, contudo, de uso prolongado e controlado, à semelhança do que se faz com acne.

As tetraciclinas são eficazes no combate à rosácea papulopustulosa e até em relação à melhora do eritema; utilizam-se doxiciclina 50 a 100 mg/dia, minociclina 50 a 100 mg/dia, limeciclina 150 a 300 mg/dia e oxitetraciclina 250 a 500 mg/dia. Essas doses podem ser maiores no início do tratamento, com a intenção de arrefecer o quadro mais agudo, com diminuição posterior, entrando em uma fase de equilíbrio e manutenção. Esses antibióticos melhoram sensivelmente as manifestações oculares da rosácea.

O metronidazol é outro recurso que, em determinados casos e por um período de tempo limitado, pode auxiliar no tratamento. Tem efeito antibacteriano e antiprotozoário, podendo ser usado em todas as formas de rosácea na dose de 500 mg 2 vezes/dia. Podem ocorrer efeitos adversos, principalmente gastrintestinais, da mesma forma que com as tetraciclinas.

A isotretinoína é uma droga que pode favorecer o tratamento, mas não há possibilidade de afirmar que seja tão efetiva como quando usada no combate à acne; é usada nas formas mais graves de rosácea, pois atua nas glândulas sebáceas.

Os antiandrogênios são úteis, em alguns casos, como tratamento auxiliar, usando-se a ciproterona 10 mg/dia e podendo também ter tal efeito a espironolactona 50 a 100 mg/dia.

Finalmente, dependendo da evolução e quadro clínico, para haver melhora estética vários procedimentos podem ser realizados, como eletrocoagulação ou *laser* nos vasos sanguíneos dilatados, tratamento do rinofima com eletrocoagulação, quimiocirurgia ou dissecção com bisturi.[23]

Necessita-se enfatizar dois aspectos: na rosácea oftálmica, há necessidade da colaboração de ambas as especialidades, pois há aspectos unicamente dermatológicos e também só oftalmológicos.

A rosácea manifestada apenas como edema persistente da face é um caso extremamente particular e não responde muito bem a antibióticos sistêmicos e corticosteroides. Sugere-se que a isotretinoína, associada a cetotifeno 1 a 2 mg/dia, possa auxiliar no tratamento, assim como a clofazimina 100 mg/dia durante semanas ou meses.

Capítulo 450

Infecções Bacterianas

José Roberto P. Pegas

Introdução

As infecções bacterianas da pele podem ser classificadas em tipos primário e secundário, sendo esta classificação, clinicamente, útil. Podem decorrer da proliferação bacteriana na pele (supurativas) ou de manifestação de hipersensibilidade a antígenos bacterianos (não supurativas). As infecções primárias têm curso e morfologia típicos, estimulados por microrganismo único que se desenvolve na "pele normal", sendo os estafilococos coagulase-positivos e os estreptococos beta-hemolíticos os agentes mais comuns. As infecções secundárias originam-se na pele previamente doente como condição superposta, podendo resultar em um curso agudo ou crônico, nem sempre distintivo. Os estafilococos e os estreptococos beta-hemolíticos são os principais agentes, porém é frequente o encontro de germes gram-negativos (*Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. etc.) particularmente, nas infecções crônicas, com as úlceras.

São considerados mecanismos de defesa às infecções:

- Imunidade celular e humoral
- Compactação das células epidérmicas (efeito de barreira)
- pH da pele (5,5)
- Ácidos graxos insaturados (antibacterianos)
- Pele seca (limitação do crescimento)
- Efeito supressor de cepas bacterianas sobre outras (interferência bacteriana), como a inibição do crescimento dos *S. aureus* na presença de *S. epidermidis*.

Staphylococcus aureus meticilinorresistente

Vários autores têm relatado o aumento na incidência de infecções por estafilococos meticilinorresistentes (MRSA) tanto hospitalares quanto os comunitários. A variante comunitária foi identificada em 1993 e tem se tornado causa crescente de infecções de pele e de partes moles. Recente revisão de 128 casos em crianças do sul do Texas mostrou que 47% dos casos eram adquiridos na comunidade com incidência aumentada desde 1990. As infecções por MRSA são, frequentemente, resistentes à maioria dos antibióticos prescritos para *S. aureus* causadores de infecções comuns de pele e partes moles, embora eles sejam geralmente suscetíveis a clindamicina, sulfametoxazol/trimetoprima e vancomicina. Os MRSA comunitários possuem o gene *SCC*mec tipo IV que codifica a resistência a meticilina, mas não a múltiplas drogas. Novas cepas de MRSA comunitários têm sido observadas em Taipei e Japão. A resistência à clindamicina tem sido observada em 6% dos casos em crianças do Hospital Infantil do Texas. Enquanto a resistência à penicilina é conferida pelo gene *Meca*, outro gene, o *erm*, tem sido responsável pela resistência à eritromicina. Os pacientes que desenvolvem resistência à eritromicina também a têm pela clindamicina.

A utilidade da incisão e da drenagem de abscessos MRSA tem sido mostrada em vários estudos e são essenciais no tratamento destas infecções. Pacientes pediátricos submetidos à incisão e drenagem de abscessos MRSA menores de 5 cm têm tido percentuais de melhora semelhantes aos casos tratados com antibióticos. Novos antibióticos têm sido desenvolvidos para infecções MRSA como a linezolida (classe das oxazolidinonas). A linezolida é efetiva contra aeróbios gram-positivos e age através da síntese proteica. Alguns estudos têm mostrado eficácia superior à da vancomicina no tratamento de infecções MRSA, porém já se tem notícias de casos de

resistência a este antibiótico. Seu uso é limitado ao seu alto custo e a efeitos colaterais como a trombocitopenia e neuropatia periférica.

A daptomicina é um antibiótico patenteral efetivo contra germes gram-positivos por ligar-se à membrana celular e causar destruição da bactéria por despolarização do gradiente de concentração iônica. Pode causar náuseas, dor muscular e fraqueza e necessita monitoramento das enzimas musculares durante o tratamento.

A quinupristina/dalfopristina tem mostrado excelente atividade *in vitro*, porém modesta eficácia clínica, especialmente no tratamento de pneumonias por MRSA.

A mais nova cefalosporina, ceftobiprol medocaril, é efetiva contra MRSA e comparável à linezolida. A mupirocina tópica tem sido usada para tratar infecções cutâneas e para reduzir a carga bacteriana nasal MRSA, embora cerca de 14% ou mais dos casos nos EUA já se mostrem resistentes a esta medicação.

Infecções bacterianas em cirurgia dermatológica

Devido ao fato de a cirurgia dermatológica ser considerada classe I para risco operatório, a taxa de infecção, próxima a 2%, é considerada muito baixa. Os principais microrganismos responsáveis são *S. aureus*, *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*. São raros os casos de infecção por germes MRSA. A terapêutica antibiótica se resume ao uso de cefalosporinas de primeira geração, penicilinas penicilinase-resistentes e clindamicina.

Bactérias gram-positivas

Infecções por estafilococos e estreptococos

Impetigo

Pode ser chamado também de impetigo bolhoso, impetigo não bolhoso, impetigo estafilocócico e impetigo contagioso.

É uma doença infecciosa superficial da pele, contagiosa e bastante comum, determinada por estafilococos plasmocoagulase-positivos e, ocasionalmente, por estreptococos hemolíticos. É mais comum em crianças e a falta de higiene costuma ser o fator predisponente. No passado acreditava-se que tanto o impetigo bolhoso quanto o não bolhoso fossem causados por *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente. Atualmente, sabe-se que os *Staphylococci aureus* são a causa da maioria dos casos de impetigo não bolhoso e de todos os casos de impetigo bolhoso.[1,2]

O impetigo é a mais comum das doenças cutâneas bacterianas em crianças. A doença ocorre por contato direto da pele sã com a pele doente e as lesões tender a se espalhar com rapidez. O contato íntimo com crianças costuma ser a causa mais importante de contágio. São fatores predisponentes a alta umidade, altas temperaturas, higiene pobre e traumas cutâneos. Por outro lado, a colonização bacteriana perinasal, axilar, inguinal e perianal é condição predisponente para o desenvolvimento de impetigo. É causado pela toxina estafilocócica epidermolítica elaborada pelo *S. aureus* fago grupo II (tipo 71). As lesões bolhosas são determinadas pela ação da toxina estafilocócica sobre a camada granulosa epidérmica (acantólise) sendo considerada forma localizada da síndrome estafilocócica da pele escaldada. Ao contrário do impetigo não bolhoso, costuma ocorrer sobre pele sã. Geralmente é causado por *S. aureus* e, em menor número, por *S. pyogenes*. Ocorre em sítios de pele que sofreram traumas mínimos como picadas de insetos, abrasões, lacerações, queimaduras e etc. O trauma cutâneo expõe tecido epidérmico que determina adesão, penetração e infecção cutâneas. O impetigo bolhoso acomete, principalmente, neonatos podendo ocorrer fraqueza, febre e diarreia. Pode acometer face, tronco, nádegas, períneo e extremidades. As lesões podem ser únicas ou múltiplas. A lesão inicial é mácula eritematosa que, após algumas horas, se transforma em vesicopústula ou mesmo bolha de conteúdo purulento bastante superficial, sendo por isso de duração efêmera. O conteúdo resseca-se resultando em crosta melicérica, característica do impetigo. Nos casos não tratados as lesões coalescem e se expandem radialmente, alcançando vários centímetros de diâmetro, podendo durar meses (Figura 450.1). A linfadenite regional é incomum. Existem evidências de que os estafilococos nasais são os responsáveis por tal infecção. Osteomielite, artrite séptica e pneumonia são as principais complicações. O impetigo não bolhoso representa cerca de 60 a 80% dos casos de impetigo. Origina-se como pequena vesícula ou pústula que se rompe para deixar base úmida e eritematosa recoberta por fina crosta amarelada e aderente. As lesões são, normalmente,

assintomáticas e curam sem deixar cicatriz em cerca de 2 semanas (Figura 450.2). Podem ocorrer lesões satélites com extensão radial que duram semanas. A pele ao redor do nariz, boca e extremidades dos membros são os locais mais afetados. A pele intacta é, em geral, resistente à infecção pelos estreptococos, porém fatores tais como picadas de inseto e queimaduras permitem a sua invasão. A principal complicação é a glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica causada pelo *S. pyogenes* (sorotipos 1, 4, 12, 25 e 49) que acomete cerca de 2 a 5% das crianças. Na presença de uma cepa nefritogênica este índice aumenta para 10 a 15%. Febre reumática não aparece em consequência de impetigo causado por *S. pyogenes* ou outros estreptococos.[1,3] O diagnóstico é, em geral, clínico, porém testes bacteriológicos podem ser úteis. O material pode ser colhido sob as crostas ou mesmo de bolhas purulentas íntegras e enviado para cultura e antibiograma. A identificação do *S. aureus* se faz pelo exame bacterioscópico e pela cultura em ágar-sangue, onde se observa halo de hemólise. O diagnóstico diferencial é feito com reações a picadas de inseto, eczemas agudos e subagudos, herpes simples, candidíase e varicela nos casos de impetigo não bolhoso e com lesões vesicobolhosas devido a picadas de insetos e queimaduras nos casos de impetigo bolhoso. Sempre é recomendável a limpeza e a remoção das crostas com água morna e uso de sabões antissépticos, 2 a 3 vezes/dia. Antibióticos tópicos à base de mupirocina a 2% pomada, gentamicina a 1% creme e ácido fusídico a 1% creme são recomendados tanto nas formas localizadas quanto nas disseminadas. Nas formas disseminadas deve-se utilizar, por via oral (VO), antibióticos betalactamase resistentes como a cefalexina ou a amoxicilina/clavulanato. A eritromicina tem sua indicação no tratamento de comunidades com risco de infecção e baixa resistência. Por outro lado, a azitromicina e a claritromicina constituem-se em excelente opção, porém com custo superior.

No impetigo recorrente o objetivo é tratar os focos de colonização estafilocócica tais como as narinas, períneo, axilas, interdígitos dos pés e região perianal com um dos antibióticos tópicos citados antes 2 vezes/dia, por 7 dias de cada mês durante 6 meses.[1,4,5]

Ectima

O ectima pode ser considerado forma ulcerada de impetigo não bolhoso. Seu início é como o do impetigo, porém a inflamação atinge a derme determinando ulceração. Caracteriza-se por ulceração recoberta por crosta aderente podendo as lesões serem únicas ou múltiplas. O *S. pyogenes* é considerado o agente principal iniciando a doença ou complicando uma lesão ulcerada preexistente. Logo a seguir as lesões são contaminadas por estafilococos. Higiene pobre é o fator predisponente. A doença é mais frequente nas crianças e nos membros inferiores, por causa dos traumas frequentes. Também acomete idosos, indivíduos portadores de linfedema crônico e imunocomprometidos. Outra forma ocorre na região glútea de crianças que se escoriam.[5] As lesões começam como pústulas ou vesicopústulas e, após alguns dias, alargam-se podendo atingir até cerca de 3 cm de diâmetro. A lesão torna-se ulcerada com base necrótica e purulenta recoberta por crosta aderente (Figura 450.3). Esta lesão, invariavelmente, deixa cicatriz residual. São raros os sintomas de bacteriemia, assim como complicações como a celulite e a osteomielite. As medidas de higiene são fundamentais na prevenção da doença.[2] O diagnóstico é clínico e está baseado no achado das lesões crostosas sobre área de ulceração superficial. A tentativa de retirada de tais crostas pode determinar sangramento. Na base de tais lesões observam-se secreção purulenta e eritema. No diagnóstico diferencial é importante citar: (1) ectima gangrenoso que é uma lesão originária de bacteriemia por pseudômonas, principalmente, em imunocomprometidos e (2) grandes queimados. Neste caso o exame bacterioscópico pelo Gram e a cultura em meio aeróbio e anaeróbio são fundamentais. Na terapêutica o maior objetivo é a limpeza do material necrótico por meio de água morna e sabões antissépticos para a retirada das crostas aderentes. Antibióticos tópicos à base de mupirocina a 2% pomada, gentamicina a 1% creme e ácido fusídico a 1% creme são recomendados tanto nas formas localizadas quanto nas disseminadas. Nas formas disseminadas deve-se utilizar VO antibióticos betalactamaseresistentes como a cefalexina ou a amoxicilina/clavulanato.[2,6]

Figura 450.1 **A.** Impetigo bolhoso. Lesões vesicobolhosas e crostas sero-hemáticas. **B.** Impetigo bolhoso. Notas as lesões vesicopustulosas ao lado e outras recobertas por crostas sero-hemáticas.

Figura 450.2 Impetigo não bolhoso. Lesão de base úmida e eritematosa recoberta por fina crosta amarelada e aderente.

Escarlatina

Também pode ser chamada de escarlatina estreptocócica e escarlatina estafilocócica.

É resultado da infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A que elabora exotoxina (toxina eritrogênica) responsável pelo quadro clínico, sendo rara a infecção por cepas de estafilococos.

O quadro infeccioso tem, em geral, sua origem nas amígdalas e na faringe, porém em alguns casos infecções cutâneas, feridas cirúrgicas, infecções pélvicas e puerperais podem ser as causas. As lesões cutâneas desencadeadas pela toxina eritrogênica constituem mecanismo do tipo hipersensibilidade retardada. A doença é mais comum nos meses de outono e inverno. A maioria dos casos ocorre em crianças entre 1 e 10 anos de idade. Por volta dos 10 anos de idade a maioria das crianças apresenta anticorpos circulantes. Os indivíduos portadores de anticorpos antitoxina eritrogênica são poupados do *rash*, porém podem apresentar sintomas mínimos como dor de garganta.[5] A escarlatina é causada pelas toxinas eritrogênicas tipos A, B e C produzidas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e, raramente, por cepas de *S. aureus*. A escarlatina, em geral, é precedida por sintomas gerais tais como calafrios, febre, mal-estar, cefaleia, náuseas ou vômitos, dor de garganta e tosse seca. São relatados casos com vômitos intensos, diarreia, dor abdominal e até convulsões. O início das lesões se dá em média 12 a 24 h após o início dos sintomas. As lesões são constituídas por eritema que se inicia pela pele do pescoço, tórax e região axilar e daí ocorre a disseminação. Em poucas horas o eritema generaliza-se. As lesões eritematosas apresentam-se pálidas à digitopressão. Nas áreas flexurais como dobras antecubitais, regiões inguinais e axilares podem ser notadas lesões petequiais lineares (sinal de Pastia). A orofaringe pode apresentar eritema, edema e exsudato, que pode estar presente ou não. Petéquias no palato e adenopatia cervical leve podem estar presentes. O dorso da língua no início da afecção mostra-se esbranquiçado com pequenos pontos vermelhos (língua em morango branco) para

depois se tornar avermelhada (língua em morango vermelho). Após período de 7 a 10 dias surge descamação das mãos e dos pés e, menos intensamente, no tronco e no restante dos membros. As principais complicações incluem glomerulonefrite aguda, febre reumática, sinusite, otite, meningite, pneumonia e hepatite. O hemograma, quase sempre, apresenta leucocitose com desvio à esquerda. A velocidade de hemossedimentação de primeira hora está aumentada. A cultura de orofaringe costuma ser positiva para estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Exames diagnósticos de infecção estreptocócica como ASLO, anti-hialuronidase, antifibrinolisina, antiDNAse B são bastante úteis. O diagnóstico diferencial é feito com reações adversas a medicamentos, sarampo, rubéola, doença de Kawasaki, síndrome estafilocócica da pele escaldada e síndrome do choque tóxico. O tratamento de escolha é feito com as penicilinas ou com as cefalosporinas de primeira geração por um período de 7 a 10 dias. A eritromicina é utilizada nos casos de hipersensibilidade às penicilinas. O tratamento da escarlatina estafilocócica é realizado com antibióticos como a eritromicina, a cloxacilina ou a dicloxacilina.[2,5]

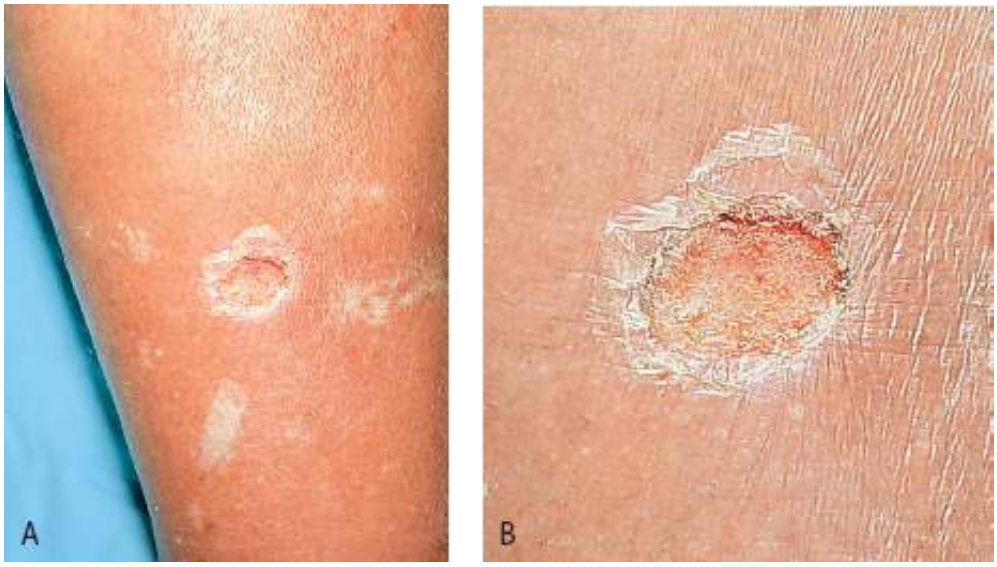

Figura 450.3 **A.** Ectima. Lesão ulcerada com base necrótica e purulenta recoberta por crosta aderente. **B.** Ectima. Detalhe da úlcera.

Síndrome estafilocócica da pele escaldada

Seus sinônimos são doença de Ritter e pênfigo *neonatorum*. É uma síndrome estafilocócica epidermolítica (SSSS) que ocorre em crianças abaixo de 5 anos de idade. Faz parte de um espectro de infecções mediadas por toxinas estafilocócicas, entre elas o impetigo bolhoso e a síndrome do choque tóxico.[5,7] Infecções neonatais hospitalares podem ser determinadas por transmissão dos familiares ou mesmo dos profissionais de saúde através de cepas toxigênicas de *S. aureus*.[8] A toxina é elaborada por cepas de *S. aureus* fago grupo II, tipos 55, 71, 3A e 3B. São conhecidas duas formas da toxina estafilocócica, a saber, "A" e "B", e se caracterizam por agir sobre a camada granulosa causando clivagem epidérmica. O tipo "A" atinge a desmogleína 1, uma caderina desmossômica envolvida com a adesão celular. A eliminação da toxina se faz por via renal e esta é a razão pela qual a doença ocorre mais em crianças, pela dificuldade na depuração renal das toxinas bacterianas ou até mesmo, pela falta de imunidade no combate às mesmas. A mesma explicação se dá com adultos portadores de insuficiência renal.[1,9] A intensidade dos sinais prodômicos é variável. O paciente pode apresentar febre, mal-estar, calafrios e dores no corpo. O quadro inicia-se como infecção cutânea estafilocócica comum da região periumbilical, conjuntiva ocular e narinas. Em poucas horas nota-se a presença de áreas de eritema na face, no tronco para depois ocorrer a disseminação. Em cerca de 24 a 48 h a pele torna-se pregueada graças à formação de vesicobolhas flácidas. Em 1 a 2 dias as bolhas se rompem para deixar áreas úmidas de pele e finas crostas (Figura 450.4). De uma maneira geral, as primeiras áreas a sofrerem descolamento são as dobras flexurais. Os pacientes passam a apresentar fácies de sofrimento denominado "fácies de homem triste", além de edema facial, crostas periorais e áreas de fissuração da pele. Em 2 a 4 dias iniciam-se áreas de descamação. A cura ocorre em 7 a 10 dias com rápida reepitelização, sem deixar cicatrizes.[1,2,5] As culturas são feitas a partir dos focos de infecção como conjuntivas, nasofaringe e pele. Culturas de bolhas intactas são sempre negativas. As hemoculturas costumam ser negativas nas crianças, mas podem ser positivas nos adultos. O leucograma pode apresentar leucocitose com ou sem desvio à esquerda. Durante a fase bolhosa, a epidermólise bolhosa, os pênfigos e o impetigo bolhoso são os principais diferenciais. O principal

diagnóstico diferencial da SSSS do adulto é com a necrólise epidérmica tóxica (TEN).[10]

O tratamento é semelhante ao das queimaduras de segundo grau. Aporte de líquidos, balanço hidreletrolítico e prevenção de infecções. A pele deve ser limpa diariamente com solução fisiológica e sabões antissépticos. Nos casos localizados não é necessária a internação, estando indicada a antibioticoterapia oral com antibióticos resistentes à betalactamase como a dicloxacilina, cloxacilina e cefalexina por período de 7 a 10 dias. Nos casos extensos está indicada a internação hospitalar.[5]

Síndrome do choque tóxico

É doença febril, aguda e multissistêmica causada por uma exotoxina produzida pelo *S. aureus* cuja característica principal é a presença de erupção eritematosa macular difusa.

Foi descrita pela primeira vez em 1978, tendo sido associada às menstruações e ao uso de tampões absorventes. A doença é causada por dois tipos de exotoxinas produzidas por cepas de *S. aureus* fago grupo I (29 ou 29/52). Tem-se atribuído à falta de anticorpos protetores o fator essencial para a deflagração da doença. A maioria dessas cepas era isolada da mucosa cervical de mulheres que menstruavam. Provavelmente estas exotoxinas provoquem a liberação e ativação do complemento, sistema de coagulação, calicreína e prostaglandinas, produzindo as manifestações clínicas. A ação da exotoxina se faz através de ação direta sobre múltiplos órgãos, como um superantígeno, e por fim diminuindo a depuração de endotoxinas endógenas da flora intestinal. No início a maioria dos casos da síndrome eram relacionados com mulheres brancas durante ciclo menstrual. Depois, com o passar do tempo, observou-se que havia um número maior de casos relacionados com procedimentos cirúrgicos, piodermites, abscessos, infecções pós-parto e sítios de infusão com bomba de insulina e que afetavam ambos os sexos. O início dos sintomas costuma ocorrer 1 a 2 dias após o término do período menstrual ou durante as outras causas citadas. Pode variar desde uma doença leve até casos rapidamente fatais. O quadro clínico varia desde uma doença com mínimos sinais de hipotensão, febre baixa e poucas alterações laboratoriais até um quadro de hipertermia, hipotensão importante ou choque e disfunção de vários sistemas orgânicos. As alterações dermatológicas incluem eritema do tipo escarlatiniforme no tronco que se dissemina centripetamente. Edema e eritema de mãos e pés, além de hiperemia de orofaringe, conjuntiva e língua em morango podem ser observados. Após um período de 5 a 10 dias segue-se a descamação palmoplantar e das áreas corporais envolvidas. A maioria dos doentes recupera-se com tratamento apropriado. As complicações incluem graus variáveis de insuficiência renal, amenorreia, artralgias, fadiga e fraqueza, mialgias, parestesias e gangrenas.[11,12]

Figura 450.4 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. Eritema e descolamento difusos da pele do tronco.

O diagnóstico é de suspeição. Nos casos graves deve-se proceder à internação hospitalar. Tratar o estado de choque com fluidos intravenosos e drogas vasopressoras. Cuidar de todos os possíveis focos de infecção, inclusive proceder à retirada de tampões nasais, sondas, drenos e absorventes internos. Antibioticoterapia deve ser feita de preferência com oxacilina ou vancomicina.[13]

Celulite

É uma infecção da derme e do tecido celular subcutâneo causada por *S. pyogenes* e *S. aureus* nos adultos e *H. influenzae* tipo B em crianças com menos de 3 anos de idade.[5]

No adulto imunocompetente o *S. pyogenes* e o *S. aureus* são os principais causadores da doença. Por outro lado, o *S. aureus* é o principal agente na infância seguido pelo *H. influenzae*, à medida que a idade diminui. As bactérias podem atingir a derme e o subcutâneo por via hematogênica ou externa. Normalmente há uma quebra da barreira cutânea responsável pela infecção. Fatores predisponentes incluem doença vascular periférica, alcoolismo, malignidade e diabetes. Infecções recidivantes podem ser causadas por danos a cadeias ganglionares, ressecções de grandes veias das pernas como a safena e danos ao sistema linfático como resultado de infecções prévias.[1,2,5,14]

A presença de lesão eritematosa com rubor, calor, edema e dor já faz suspeitar de celulite. Sinais prodrômicos como febre, calafrios e mal-estar geralmente estão presentes, porém com intensidades variáveis. Vesículas, bolhas, pústulas e necrose chamam a atenção para a gravidade do quadro. Nas crianças costuma ocorrer na face e pescoço enquanto nos adultos as extremidades são os locais preferenciais (Figura 450.5). Complicações incluem glomerulonefrite aguda (cepa nefritogênica), endocardite bacteriana e dano às cadeias linfáticas por infecção de repetição.[5,15]

O diagnóstico é clínico. O hemograma pode mostrar leucocitose. No caso de infecções por gram-negativos costuma ocorrer desvio à esquerda. O isolamento do agente é difícil. A velocidade de hemossedimentação de primeira hora costuma estar aumentada. Nos casos graves a punção aspirativa mais a cultura devem ser instituídas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com trombose venosa profunda, dermatite de estase, tromboflebite superficial, paniculites, vasculites e síndrome de Sweet.[2,5]

A hospitalização deve ser reservada aos casos graves. O paciente deve permanecer em repouso e receber analgésicos e antibióticos. Na possibilidade da ocorrência de vesículas, bolhas e exsudação da pele, costuma-se utilizar compressas de permanganato de potássio 1:30.000 ou 1:40.000 3 a 4 vezes/dia. Nos membros inferiores, é útil a posição em Trendelemburg. Nos adultos o objetivo é utilizar antibióticos contra estafilococos e estreptococos, sendo o principal exemplo a penicilina procaína 400.00 UI IM 12/12 h por 10 a 14 dias. Ainda são utilizadas a cefalexina 0,5 a 1,0 g VO ou IV de 6/6 h, a eritromicina 250 a 500 mg VO 6/6 h ou uma penicilina resistente à penicilinase, a dicloxacilina 0,5 a 1 g intravenosa (IV) 6/6 h. Nas crianças, a terapia para o *H. influenzae* deve ser instituída. Os principais antibióticos são: (1) ampicilina, cuja resistência varia de 5 a 30%; (2) cefalosporinas de segunda geração como a cefuroximida; ou (3) cefalosporinas de terceira geração como a ceftriaxona, com boa penetração no liquor e atividade contra o *H. influenzae* tipo B produtor de betalactamase. Nos casos recorrentes, a eritromicina 250 a 500 mg VO 12/12 h e a fenoximetilpenicilina 250 a 500 mg VO 12/12 h podem ser utilizados por 3 a 4 semanas.[1,2,5,16]

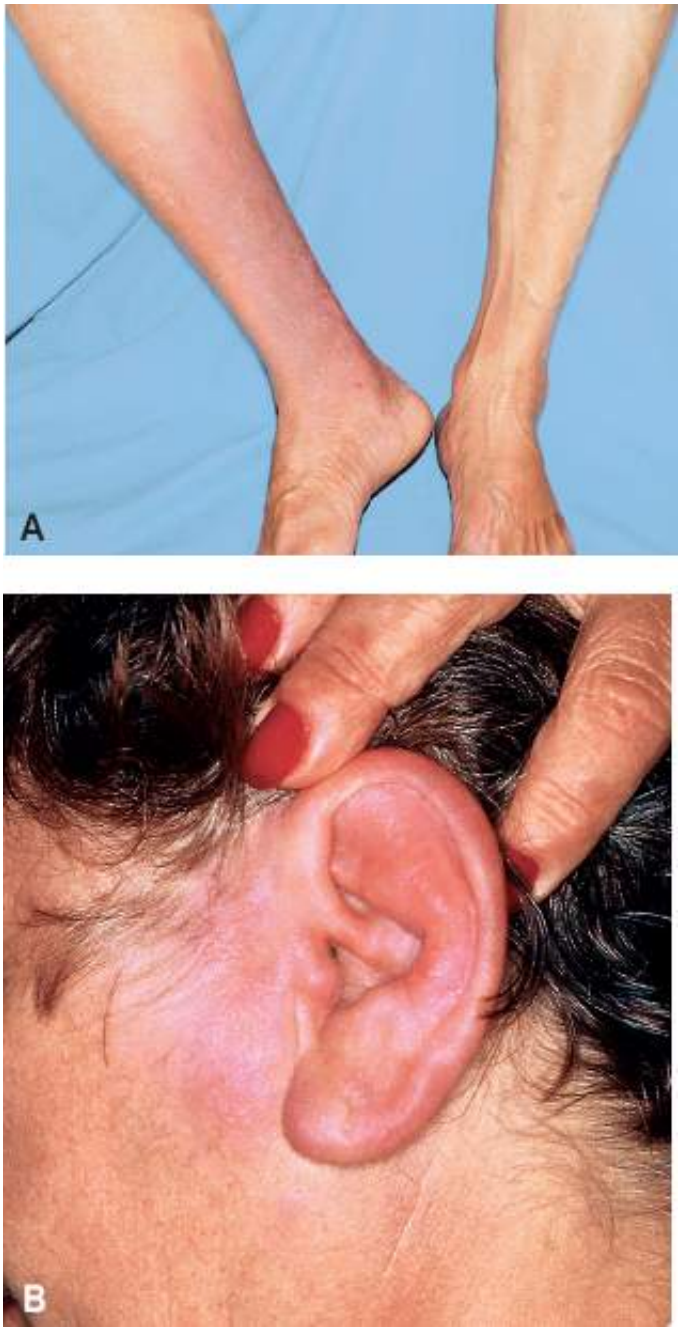

Figura 450.5 **A.** Celulite. Edema e eritema de bordas pouco precisas. **B.** Celulite. Eritema e edema pronunciados.

Erisipela

É um tipo de celulite superficial caracterizada por infecção da derme superficial e um importante envolvimento linfático. Seu principal agente etiológico é o *S. pyogenes*, especialmente, do tipo A e, menos frequentemente, dos grupos G, B, C, e D. Acomete jovens, idosos, debilitados e aqueles portadores de linfedema e úlceras crônicas. A doença predomina nas mulheres, exceto no grupo jovem. É frequente nos meses quentes. Origina-se de feridas, traumas, pústulas e todas as condições que possibilitem a disseminação do estreptococo como aquelas ligadas à queda de resistência como diabetes melito, desnutrição, insuficiência venosa e arterial, safenectomia etc.[17] A doença acomete, preferencialmente, os membros inferiores, porém, classicamente, a face foi o local de eleição desta patologia. O período de incubação pode variar de 2 a 5 dias. Este é caracterizado por sintomas de febre baixa ou não, calafrios, mal-estar e dores no corpo, todos de intensidade variável. Cerca de algumas horas a 1 dia após o aparecimento destes sintomas, uma área de pele eritematosa bem demarcada começa a surgir mostrando rápido crescimento centrífugo. Esta área mostra-se quente, dolorosa, edematosa e indurada (Figura 450.6). Pode evoluir com o aparecimento de vesículas, bolhas de conteúdo seroso ou serossanguinolento e necrose hemorrágica. As complicações são raras e vão depender das doenças subjacentes. Com a resolução da doença ocorrem descamação e pigmentação acastanhada pós-inflamatória.[5,17,18] O diagnóstico está baseado nos achados clínicos. O hemograma pode apresentar-se com leucocitose e desvio à esquerda. A velocidade de hemossedimentação está aumentada.

A hospitalização deve ser reservada às crianças, aos debilitados e aos casos em que a extensão da lesão e o

acometimento do estado geral ponham em risco a vida do paciente. O paciente deve permanecer em repouso e receber analgésicos. No caso de haver bolhas e exsudação da pele, costuma-se utilizar compressas de permanganato de potássio 1:30.000 ou 1:40.000 3 a 4 vezes/dia. Nos membros inferiores, é útil a posição em Trendelenburg. A penicilina é o tratamento de escolha para as erisipelas causadas por estreptococos. Pode-se utilizar a penicilina procaína 400.00 UI por via intramuscular (IM) 12/12 h por 10 a 14 dias e a cefalexina 0,5 a 1,0 g VO ou IV de 6/6 h por 10 a 14 dias. Os macrolídios como a eritromicina 250 a 500 mg VO 6/6 h podem ser úteis nos casos com suspeita de alergia às penicilinas. Nas crianças a terapia para o *H. influenzae* deve ser instituída. Nos casos recorrentes com problemas circulatórios locais como o linfedema, a eritromicina 250 a 500 mg VO 12/12 h ou a fenoximetilpenicilina 250 a 500 mg VO 12/12 h podem ser utilizados por 3 a 4 semanas.[1,2,5,16]

Figura 450.6 Erisipela bolhosa. Eritema com bordas bem demarcadas junto a bolhas.

Fasciite necrosante

É também chamada de fasciite necrosante polimicrobiana ou tipo I e fasciite necrosante por estreptococos do grupo A ou tipo II. É caracterizada por necrose rapidamente progressiva do tecido celular subcutâneo e da fáscia muscular subjacente, podendo ser ameaçadora à vida caso não sejam realizados um diagnóstico rápido, uma pronta intervenção cirúrgica e um tratamento antibiótico imediato. Em cerca de 90% dos casos a infecção é desencadeada por bactérias aeróbias e anaeróbias representadas por *Streptococcus*, *S. aureus*, *E. coli*, *Bacteroides* e *Clostridium* spp. Os 10% restantes são representados por estreptococos do grupo A. A doença acomete indivíduos idosos, portadores de diabetes melito, doença vascular periférica, doença cardíaca crônica e, também, os dependentes de álcool. Curiosamente, o tipo II da doença costuma ocorrer em jovens sadios sem doença prévia. A infecção pode ser resultado de um ferimento cortante ou penetrante ou mesmo não haver história precedente. Outras causas incluem a varicela, úlcera de decúbito ou isquêmica e cirurgia recente. A lesão inicial tem um aspecto de celulite com sinais de edema, calor, edema e que, curiosamente, não responde aos antibióticos. Porém, com a evolução surge lesão eritêmato-purpúrica de superfície lisa e brilhante que logo é substituída por áreas cinza-azuladas bem definidas, após cerca de 36 h de seu início (Figura 450.7). A seguir, ocorre a necrose da fáscia e do tecido celular subcutâneo com o aparecimento de líquido fétido. Anestesia pode surgir à medida que ocorre a destruição de filetes nervosos. Dependendo da extensão da doença e da resistência do hospedeiro pode surgir febre, malestar, dores musculares, calafrios e evolução para o choque. As extremidades constituem o principal sítio. Menção especial deve ser feita ao quadro caracterizado pelo acometimento extenso do escroto, períneo e região abdominal denominado como doença de Fournier.[17] A presença de dor intensa, a progressão rápida para a formação de edema e bolhas, o choque, a elevação de CPK, a associação com varicela ou o uso de AINH constituem fortes indícios da doença. A terapêutica antimicrobiana é imprescindível. *A priori* estará baseada na cultura e antibiograma feitos. De forma geral, devem ser utilizados os antibióticos betalactâmicos e os inibidores de betalactamase suficientes para cobrir a maioria dos bacilos gram-negativos, estafilococos, estreptococos e anaeróbios e, nesses casos, são utilizados a piperacilina/tazobactam. Nos casos de septicemia deve-se incluir ciprofloxacino. Nos casos de alergia às penicilinas deve-se utilizar ciprofloxacino e metronidazol. Na presença de bactérias anaeróbias gram-negativas pode-se utilizar a câmara hiperbárica como alternativa extrema. Discute-se a indicação de imunoglobulina intravenosa nos casos do tipo II. Aporte nutricional é fundamental para estimular a cicatrização pós-operatória. Do ponto de vista cirúrgico, o desbridamento é o principal caminho para a cura.[2,5,17]

Figura 450.7 **A.** Fasciite necrosante. Lesão eritêmato-purpúrica inicial pré-necrótica. **B.** Fasciite necrosante. Exposição de fáscia e tendão. (Adaptada do *site* www.atlasderamatologico.com.br.)

Paroníquia

É a inflamação das dobras ungueais. As dobras ungueais constituem locais ideais para a proliferação de germes, sendo os estafilococos e os estreptococos os principais agentes observados nos casos agudos. Nos casos crônicos são encontrados outros incluindo gram-negativos, anaeróbios e até mesmo leveduras como a *Candida* sp. Os traumas constituem um denominador comum desta patologia: calçados inadequados, exagero de manipulação por manicuros e podólogos, retirada cosmética da cutícula, manipulação frequente com água por trabalhadores de restaurantes e donas de casa A dobra ungueal apresenta-se com edema, eritema, calor e dor e, não raro, ocorre coleção purulenta que drena pus, espontaneamente, ou não (Figura 450.8). Outras vezes, o processo estende-se para o leito ungueal determinando a formação de abscesso subungueal, que constitui caso de emergência. O diagnóstico se faz através da coleta do pus, submetendo-o a exame bacterioscópico pelo Gram, cultura e antibiograma.

Repouso do membro afetado, limpeza e desinfecção com sabonetes antissépticos e aplicação de cremes de antibióticos à base de mupirocina ou ácido fusídico, se possível.

As penicilinas e as cefalosporinas de primeira geração são suficientes para debelar o processo infeccioso na maioria das vezes. Nos casos de alergia às penicilinas devem-se utilizar antibióticos macrolídios como a eritromicina.[2,5,17]

Foliculite superficial

É a inflamação do folículo piloso causado por infecção, irritação química ou lesão física. Podem ser superficiais, quando confinadas à parte proximal do folículo, distais ou profundas.

Figura 450.8 Paroníquia. Edema periungueal.

Foliculite estafilocócica

Conhecida também como impetigo de Bockhart, é a forma mais comum entre as foliculites infecciosas. É, essencialmente, uma forma de foliculite caracterizada por pústula ou papulopústula centrada por pelo (Figura 450.9). As lesões podem ser únicas ou múltiplas e acometer qualquer parte do corpo que contenha pelos. As principais causas são: lesão química ou física, abrasão, oclusão por corticosteroide tópico, proximidade de feridas cirúrgicas e abscessos, assim como pelo resultado da exposição ocupacional a óleos e graxas (*elaioconiose*). Possível complicação é o acometimento das partes mais profundas do folículo. Limpeza com sabonetes antissépticos e aplicação de antibióticos tópicos como mupirocina e ácido fusídico resolvem a maioria dos casos.[2,5]

Pseudofoliculite da barba

Também denominada *pili incarnati*. É uma reação de corpo estranho ao pelo com localização na área da barba. É mais comum nos negros e mestiços do sexo masculino que têm o hábito de barbear-se com frequência. Isto ocorre porque nesses indivíduos existe uma tendência de os pelos serem recurvados (*pelo uleotríquio*) e, novamente, introduzirem-se na epiderme (*pelo encravado*). Após ocorrer a reintrodução são infectados por germes saprófitas da pele como os plasmo-coagulase-negativos. O principal local afetado é o pescoço seguido pela face, axilas, região púbica e pernas. É problema importante nas forças armadas e naqueles indivíduos que necessitam barbear-se diariamente. Clinicamente existem pápulas ou papulopústulas circundadas ou não por halo eritematoso e centradas por pelo que se mostra, nitidamente, recurvado (Figura 450.10). Medida fundamental é o abandono do ato de barbear-se. Cada haste do pelo deve ser liberada pela introdução de fina agulha no óstio folicular levantando-a para cima e para fora. Medidas aliviadoras como evitar o barbear rente à pele, amolecer os fios através do uso de água morna e espuma de barbear e o uso alternativo de barbeadores elétricos, são bastante efetivas. Na ocorrência de múltiplas lesões, a antibioticoterapia oral como a indicada nos impetigos é útil. O uso tópico de mupirocina ou ácido fusídico 2 a 3 vezes/dia se faz necessário, pois permite melhora da inflamação, assim como a infiltração intralesional com triancinolona (2,5 a 10 mg/mℓ) naquelas lesões com tendência a cronicidade. Também pode ser empregado o peróxido de benzoíla a 2,5% associado a clindamicina a 1% na forma de gel com boa ação anti-inflamatória.[1,2,5]

Figura 450.9 Foliculite estafilocócica. Placa de lesões pustulosas foliculares.

Figura 450.10 Pseudofoliculite da barba. Pápulas centradas por pelos ulotríquios.

Pseudofoliculite da virilha

É uma reação de corpo estranho ao pelo com localização na área das virilhas. O quadro costuma ocorrer de forma semelhante ao da pseudofoliculite da barba. As lesões podem acometer as dobras inguinais, coxas e pernas. São pápulas ou papulopústulas circundadas ou não por halo eritematoso e centradas por pelo que se mostra, nitidamente, recurvado. É comum o achado de lesões nodulares e até mesmo de cistos foliculares que, em geral, são tratados com a exérese cirúrgica. As medidas gerais e preventivas seguem as mesmas orientações da pseudofoliculite da barba. O uso de roupas apertadas constitui fator desfavorável. Depilatórios à base de sulfeto de bário e tioglicolato de cálcio (Nudit®) aplicados sobre a pele por 3 a 10 min enfraquecem e reduzem as pontes de sulfeto do córtex, facilitando sua quebra. Na ocorrência de múltiplas lesões está indicada a antibioticoterapia oral como a indicada nos impetigos. O uso tópico de mupirocina ou ácido fusídico 2 a 3 vezes/dia se faz necessário, pois permite a melhora da inflamação.[1,2,5]

Foliculite profunda

Também chamada de sicose da barba. É a inflamação de todo o folículo piloso, sendo os principais agentes os

estafilococos e os fungos dermatófitos. A doença ocorre em homens que iniciam o ato de barbear. Pústulas foliculares centradas por pelos, rodeadas por halo de eritema, formando desde pequenos agrupamentos de pelos inflamados até placas vegetantes e infiltradas. A cronificação não é a regra, porém quando ocorre a lesão tende a ser fixa (Figura 450.11). O diagnóstico é clínico. O diagnóstico diferencial é feito com a tinha da barba e, nestes casos, é importante a realização do micológico direto e a cultura para fungos. As formas localizadas são tratadas com antibióticos tópicos, incluindo a mupirocina e o ácido fusídico. As formas em placas são tratadas com antibióticos orais como as penicilinas ou as cefalosporinas de primeira geração (cefalexina) por período de 7 a 10 dias ou até alívio dos sintomas.[2,5]

Hordéolo

É forma de foliculite profunda dos cílios e glândulas de Meibomius causada por estafilococos. Os erros de refração são considerados fatores predisponentes dos hordéolos recidivantes. A blefarite como manifestação de dermatite seborreica é outro antecedente comum. Ambas as bordas palpebrais podem ser acometidas. Borda palpebral com lesão do tipo pápula ou nódulo centrado por pelo, recoberto por pele eritematosa e edematosa, por vezes com a presença de pústula folicular que drena pus (Figura 450.12). O diagnóstico é clínico. O exame bacterioscópico e a cultura são importantes nos casos crônicos e recidivantes. A terapêutica local é feita através de compressas de soro fisiológico morno ou mesmo água boricada, além de antibióticos tópicos como o cloranfenicol ou a tobramicina, ambos na forma de unguento oftalmológico. Nos casos crônicos ou recidivantes, a terapêutica deve seguir a orientação da cultura e antibiograma.[2,5]

Figura 450.11 Sicose da barba. Grande quantidade de pústulas centradas por pelos.

Figura 450.12 Hordéolo. Nódulo eritêmato-edematoso da borda palpebral.

Furúnculo e antraz

São o resultado de infecção estafilocócica do folículo piloso e da glândula sebácea anexa. A princípio todo e qualquer local contendo pelos pode ser origem de furúnculos. O antraz, por sua vez, é um conjunto de furúnculos. A oclusão dos glúteos e virilhas por roupas apertadas, a hiperidrose, as anomalias foliculares dos glúteos e axilas

(como comedões e lesões pustulosas acneiformes), além de condições preexistentes como a dermatite atópica, o eczema e a escabiose, estimulam a proliferação bacteriana. Os locais mais acometidos são os glúteos, as axilas, a região anterior das coxas e virilhas. O agente mais comum é o *S. aureus*, porém a microbiologia dos abscessos vai refletir a flora da área corporal envolvida (p. ex., região perianal e bactérias gram-negativas). A furunculose ocorre na forma de infecção autolimitada ou crônica, durando meses ou anos. A síndrome de abscessos estafilocócicos ligada a hiperimunoglobulinemia E, a deficiência de C3, a síndrome de Chédiak-Higashi, a hipogamaglobulinemia transitória da infância, são exemplos de imunodeficiências ligadas à furunculose. A participação do diabetes melito ainda é contraditória.[1,2] A lesão começa como pápula eritematosa profunda que evolui para formar um nódulo, que se alarga, para terminar como tumoração dolorosa e quente que em 3 a 5 dias terminará por sofrer flutuação e posterior drenagem. A dor aumenta à medida que a lesão torna-se flutuante e é maior nas áreas com pouca distensibilidade da pele como o pescoço. A cavidade é formada por grande quantidade de pus e material necrótico que é absorvido ou drenado, espontaneamente. À medida que ocorre a drenagem do material tem início o alívio dos sintomas (Figura 450.13). É baseado no exame clínico. A cultura e o antibiograma estão indicados nos casos de furunculose generalizada ou recorrente, falha terapêutica, toxicidade sistêmica, acometimento da região centro-facial, abscessos que contenham ar ou quando houver imunodeficiência grave. Para furúnculos simples não é necessário tratamento, pois a lesão evoluirá para a drenagem espontânea. As compressas quentes são úteis para facilitar a drenagem. Analgésicos e anti-inflamatórios apenas quando necessários. Outras vezes, torna-se imperiosa a incisão da lesão e a drenagem do material no caso de lesões flutuantes. A antibioticoterapia sistêmica não está indicada para as formas localizadas, principalmente em indivíduos sem indícios de imunodeficiência. Está indicada em quatro situações:

Figura 450.13 Furúnculo. Múltiplas lesões no tronco.

- Lesões ao redor do nariz, dentro das narinas ou canal auditivo externo
- Lesões grandes e recorrentes
- Lesões com celulite ao redor
- Lesões que não respondem ao tratamento local.

Os principais antibióticos utilizados são a cefalexina (250 a 500 mg VO 6/6 h, 7 a 10 dias), a cloxacilina (500 mg VO 6/6 h, 7 a 10 dias) e a dicloxacina (500 mg VO 6/6 h, 7 a 10 dias).[17]

No programa de tratamento para furunculose recorrente, com a finalidade de diminuirmos a população bacteriana capaz de agir como elemento agravante na gênese do problema, orientamos que seja aplicado antibiótico tópico à base de mupirocina ou ácido fusídico 2 vezes/dia, 7 dias ao mês, por 6 meses para erradicar os focos de *S.*

aureus nos seguintes locais: narinas, axilas, virilhas, pododáctilos e região perianal. Caso esta medida não ofereça resultados satisfatórios, pensar na possibilidade de antibioticoterapia oral.

A antibioticoterapia oral profilática deve ser realizada com cloxacilina (250 a 500 mg 6/6 h VO por 7 a 10 dias) associada a rifampicina 600 mg VO 1 vez/dia, 7 a 10 dias por mês, por 3 meses, ou rifampicina 600 mg VO 1 vez/dia, por 10 dias por mês, por 3 meses.[1,2,5]

Foliculites secundárias

Sob a denominação de foliculites secundárias existem três doenças (hidrosadenite, acne conglobata e foliculite dissecante do couro cabeludo) que dividem entre si a mesma desordem: a obstrução folicular. A obstrução do óstio folicular é resultado da hiperqueratose do infundíbulo do pelo que, por sua vez, determina a retenção de produtos de secreção e restos celulares que facilitam a infecção posterior. Alguns achados são comuns: presença de numerosos comedões, nódulos e abscessos múltiplos, em geral, intercomunicantes, e fístulas e cicatrizes (hipertróficas e queloideanas).

Foliculite dissecante do couro cabeludo

É chamada também de celulite dissecante e *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*. É forma grave e rara de foliculite que se caracteriza pela cronicidade, pelas fístulas e abscessos de repetição e pelas cicatrizes alopécicas. Acomete, frequentemente, homens na idade entre os 18 e 40 anos, principalmente, negros. Pode ocorrer de forma isolada ou nos indivíduos portadores de acne. Pode associar-se, ocasionalmente, com a acne conglobata e a hidradenite supurativa. Sua origem infecciosa tem sido controversa tendo em vista as desapontadoras respostas aos antibióticos. As lesões no seu início são nódulos inflamatórios de tamanhos variados que se arranjam em grupos e que têm a característica de ocorrer em curtos intervalos de tempo. O exame cuidadoso dos mesmos mostrará a presença de comedões ao lado das alterações inflamatórias. Os pelos são facilmente extraídos dos nódulos, sendo que muitos destes drenam pus. É comum a coalescência de nódulos com ausência total de pelos (Figura 450.14). Estes se intercomunicam, por isso a denominação *suffodiens*. Em certos casos podem ocupar grande parte do couro cabeludo. As cicatrizes são de dois tipos: hipertróficas e queloideanas. A destruição dos folículos pilosos determina áreas de alopecia definitiva de tamanhos variados. É comum o encontro de abscessos em meio a fragmentos de pelos, fístulas e áreas de fibrose. O diagnóstico é, essencialmente, clínico. Porém, é possível a confusão diagnóstica com as infecções fúngicas do couro cabeludo determinadas por dermatófitos, principalmente, o quérion celsi. Os exames bacteriológico e micológico direto são úteis para esclarecimento diagnóstico. A antibioticoterapia deve estar baseada, se possível, na cultura e antibiograma.

Figura 450.14 Foliculite dissecante. Notar a coalescência de nódulos em meio a áreas alopécicas.

Foliculite queloideana da nuca

Também denominada acne queloideana, trata-se de processo inflamatório crônico envolvendo os pelos da nuca de jovens, principalmente, negros entre 14 e 25 anos de idade. É comum o encontro de dois ou mais pelos emergindo de um mesmo óstio folicular (politríquia). A causa exata não é conhecida, porém especula-se sobre a possibilidade do pelo encurvado e curto intrometer-se na pele como na pseudofoliculite. A doença começa como foliculite crônica em que o *S. aureus* pode ou não ser encontrado. O achado mais característico é o encontro de pápula folicular dura e centrada por pelo. Estas lesões vão aparecendo em caráter sucessivo ao lado de papulopústulas, nódulos e abscessos (Figura 450.15). A localização mais comum é abaixo da linha do couro cabeludo. Todo este processo termina com a formação de lesões queloideanas, isoladas ou confluentes. O diagnóstico é, basicamente, clínico. A cultura e o antibiograma podem ser úteis na escolha do antibiótico. O tratamento é, de forma geral, desapontador. A limpeza com sabões antissépticos constitui medida útil. Orientação no sentido de se evitar o corte rente dos pelos nessa região. Uso de antibióticos tópicos como no impetigo mesmo fora das crises de infecção.

Antibioticoterapia oral fica reservada aos casos extensos e, nestes casos, é igual ao do impetigo.[2,5,10]

Foliculite decalvante

Pode ser chamada de sicose lupoide e foliculite decalvante de Arnozan e Dubreuilh.

É forma crônica de foliculite que termina pela destruição dos folículos pilosos e alopecia cicatricial. Os diferentes locais de acometimento recebem diferentes denominações: foliculite decalvante (couro cabeludo), sicose lupoide (região da barba) e foliculite decalvante de Arnozan e Dubreuilh. A causa ainda é incerta, porém o *S. aureus* pode ser encontrado a partir das pústulas. Não só os *S. aureus* podem ser encontrados, mas também, bactérias gram-negativas. Alguns postulam o papel do estado seborreico, outros sustentam uma deficiência de imunidade mediada por células. Talvez uma deficiência local da resposta imune ou da função leucocitária possam explicar o fenômeno. A doença do couro cabeludo costuma ocorrer mais nas mulheres entre 30 e 60 anos de idade, nos adolescentes e adultos jovens. Uma ou mais regiões do corpo podem ser afetadas. O couro cabeludo, região da barba, axilas, pelos pubianos e raízes internas das coxas são os locais de eleição. As lesões vão se alargando e deixando área central de alopecia cicatricial. É típico o achado de pústulas foliculares na periferia das placas alopécicas. O couro cabeludo pode ser afetado, isoladamente, ou não. Neste caso é comum o encontro de múltiplas lesões ovaladas com área central atrófica e periferia mostrando as típicas pústulas foliculares (Figura 450.16). Nos casos extensos devemos investigar defeitos da resposta imune celular ou da função leucocitária. O uso de antibióticos e antissépticos locais é bastante útil. A administração de antibióticos orais se faz necessária lembrando a importância do antibiograma nos casos de resistência.[2,17]

Figura 450.15 Foliculite queloideana da nuca. Pápulas e nódulos formando placa de aspecto queloideano.

Abscessos cutâneos

São coleções localizadas de pus, geralmente inflamadas. Enquanto os abscessos podem ocorrer em qualquer parte do corpo, os furúnculos, por definição, envolvem um folículo piloso (Figura 450.17). Podem ocorrer em qualquer órgão ou estrutura, assim como em qualquer sítio cutâneo. Constituem quadro de emergência nos vários centros que fazem este tipo de atendimento. A cultura destas lesões sempre é obrigatória. A microbiologia dos

abscessos reflete sempre a flora da área corporal envolvida, ou seja, as áreas perineal, perirretal e anogenital sendo povoadas por gram-negativos. Os organismos são os mesmos encontrados nas fezes como *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* sp. etc., sendo o *S. aureus* encontrado nos abscessos que se originam em outras partes da superfície cutânea. Nos casos localizados e com boa resistência imunológica, a incisão e drenagem são suficientes. Nos casos com comprometimento do estado geral, localização próxima ao SNC, como a região facial, está indicada a antibioticoterapia. Nestes casos, a cultura e o antibiograma são imperiosos.[2,10,19]

Botriomicose

É caracterizada por lesões granulomatosas e supurativas de evolução crônica cuja característica principal é o encontro de grânulos dentro dos focos supurativos. Estes grânulos contêm massa constituídapor bactérias envoltas por cápsula. O agente mais encontrado é o *S. aureus*, porém, outros germes, incluindo cepas gram-negativas, também são observados. É, principalmente, uma doença cutânea, no entanto, lesões viscerais já foram relatadas. É doença de caráter mundial. Cerca de 2/3 dos casos acometem apenas a pele. Tem uma pequena predileção pelo sexo masculino (3:2). Outros agentes podem ser os causadores: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Moraxella*, *Serratia* e *Corynebacteria*. Defeitos da imunidade celular, particularmente uma contagem diminuída, parecem ser a causa mais provável.[2,10,20] Clinicamente ocorrem formas tegumentares e viscerais. As formas tegumentares são representadas por lesões do tipo nódulos, placas verrucosas, úlceras e abscessos que, através de múltiplas fístulas, drenam pus ou grânulos (Figura 450.18). Às vezes há acometimento ósseo e muscular. As formas viscerais são extremamente raras, ocorrendo primariamente em pacientes cirúrgicos com longo tempo de permanência hospitalar e nos imunocomprometidos. Os pulmões são o principal sítio extracutâneo envolvido, porém, qualquer órgão pode ser afetado. O diagnóstico diferencial principal inclui actinomicose, micetomas, cisto epidermoide roto, abscessos, tuberculose, infecções por fungos dimórficos, Orf e infecções por micobactérias atípicas. Os grânulos são demonstrados por biopsia e as bactérias pela coloração de Gram. O tratamento é realizado através de antibióticos como a oxacilina, a dicloxaciclina ou a cefalexina. A excisão cirúrgica e o desbridamento constituem opção definitiva em muitos casos, devido à dificuldade de ação dos antibióticos.[17,20]

Figura 450.16 Foliculite decalvante. Lesões vão se alargando e deixando a área central de alopecia cicatricial.

Figura 450.17 Abscesso. Tumoração no braço contendo coleção purulenta com sinais flogísticos.

Erisipeloide

É infecção aguda determinada pela bactéria *Erysipelothrix rhusiopathiae*, um bacilo gram-positivo sem motilidade. O bacilo é encontrado na natureza em um grande número de espécies animais, podendo ser tanto comensal quanto patogênico. Coloniza inúmeros mamíferos, pássaros, peixes e mariscos, causando doenças em muitos destes, principalmente nos porcos. A infecção no homem ocorre, quase sempre, de forma acidental em cozinheiros, açougueiros, pescadores, fazendeiros e cirurgiões veterinários. A contaminação no homem é acidental por contato direto com esses animais. Arranhões com fragmentos de ossos de galinhas, coelhos e peixes são, também, outra forma de infecção nas donas de casa.[5,17] Três são as formas clínicas de erisipeloide no homem: cutânea localizada (erisipeloide de Rosembach), cutânea generalizada e sistêmica. A forma cutânea localizada inicia-se por área eritêmato-purpúrica coincidente com o ponto de inoculação (Figura 450.19). A partir daí, o eritema e o rubor se estendem radialmente alcançando, às vezes, muitos centímetros de diâmetro (celulite não supurativa-símile). Vesículas hemorrágicas também podem ocorrer. A infecção é autolimitada e pode regredir após 2 semanas, sem tratamento. Podem ocorrer linfangite e linfadenopatia regionais. Os locais mais comuns são as mãos, particularmente os dedos e os antebraços, sendo que qualquer lugar pode ser afetado. Sintomas gerais são incomuns. A forma cutânea generalizada é rara e de curso protraído, podendo ou não cursar com sintomatologia sistêmica. A forma sistêmica é muito rara e tem como principal manifestação, a endocardite. Neste caso, febre, artralgias e lesões disseminadas pelo corpo podem ser vistas. As lesões variam desde pápulas perifoliculares a placas eritematosas, púrpura e necrose. As principais complicações são a endocardite, a artrite séptica e abscessos cerebrais e viscerais. Nas formas localizadas o diagnóstico diferencial é feito com as picadas por aranhas, as celulites e erisipelas e as erupções fixas medicamentosas. A demonstração do agente no exsudato é, muitas vezes, difícil, sendo o bacilo mais facilmente encontrado nas bordas eritematosas de lesões recentes. As hemoculturas devem ser realizadas nos casos sistêmicos. A penicilina é a principal escolha terapêutica.[5,10,17]

Figura 450.18 Botriomicose. Nódulos, úlceras e múltiplas fístulas.

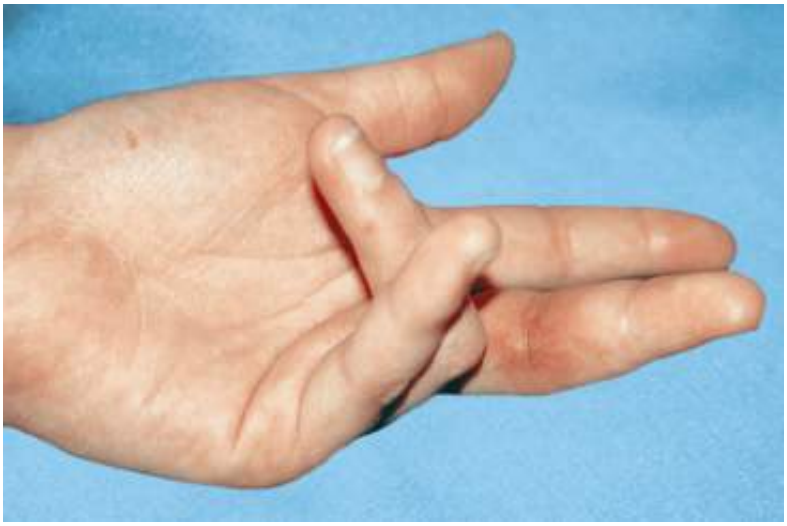

Figura 450.19 Erisipeloide. Fase inicial com eritema e edema.

Infecções por bactérias do gênero Corynebacterium

Tricomicose axilar

Também chamada de trichomicose nodosa e *leptothrix*, trata-se de uma infecção superficial dos pelos das axilas e do púbis, com a formação de nódulos aderentes. O termo é inadequado, pois se trata de infecção bacteriana por bactérias do gênero *Corynebacterium*. Estão envolvidas numerosas espécies, sendo a *Corynebacterium tenuis* seu principal agente. Nas hastes dos pelos desenvolvem-se nódulos aderentes de coloração amarela, vermelha ou preta ou mesmo bainhas cilíndricas podem ser vistas a olho nu. Parece que as alterações bioquímicas sofridas por estes microrganismos determinariam a produção de pigmentos variados, o que explicaria as diferentes cores dos nódulos. A hiperidrose e a falta de higiene são os fatores predisponentes. Os estudos de microscopia eletrônica mostram que as concreções são constituídas por aglomerados de bactérias. A doença não tem predileção por raça ou sexo.[1,2,17] É

doença assintomática. As concreções podem ser de três tipos: a mais comum, a amarela (flava), as mais raras, a negra (preta) e a vermelha (rubra) (Figura 450.20). As roupas podem tingir-se com a cor das concreções. O suor pode, igualmente, ter cor relacionada. A pele subjacente é normal. As infecções axilares são mais frequentes que as pubianas. O diagnóstico é clínico, porém, pode apresentar-se com odor característico. A bactéria pode ser detectada pelo exame das concreções após clarificação pelo KOH ou corada pelo Gram, sendo gram-positiva. No diagnóstico diferencial estão a queratólise plantar sulcada, em que um dos agentes pertence a espécies de *Corynebacterium*, a *piedra*, uma infecção fúngica dos cabelos, e a pediculose pubiana. A raspagem dos pelos constitui medida curativa e medida profilática resolutiva. A aplicação de cremes de antibiótico à base de mupirocina ou ácido fusídico mais o uso de sabões antissépticos e antitranspirantes podem controlar e prevenir futuras infecções.[5,17]

Figura 450.20 Tricomicose axilar. Concreções aderentes à haste dos pelos.

Eritrasma

É infecção localizada e superficial da pele causada pela bactéria *Corynebacterium minutissimum*. É afecção de caráter universal, sendo mais encontrada em países de clima quente e úmido. O crescimento do microrganismo é favorecido pela umidade e pela oclusão de áreas intertriginosas incluindo axilas, virilhas, dobras mamárias, sulco interglúteo e região periumbilical. Pode ocorrer em qualquer idade, porém, é mais encontrada nos adultos. A incidência da doença aumenta em comunidades fechadas onde os espaços interdigitais dos pés, virilhas, dobras mamárias e axilas são os locais mais afetados. A doença, também, é mais prevalente nos obesos, negros e diabéticos do que na população em geral. A doença inicia-se como proliferação da *C. minutissimum* dentro do estrato córneo. Fatores predisponentes incluem clima quente e úmido, higiene pobre, hiperidrose, obesidade, diabetes melito e idade avançada.[1,5,17] As lesões são constituídas por manchas, inicialmente, eritematosas ou eritêmato-acastanhadas, levemente, descamativas e que, nas fases mais adiantadas, podem assumir coloração acastanhada (Figura 450.21). Os locais preferenciais são as axilas, dobras inguinais, virilhas, espaços interdigitais dos pés, sulcos interglúteos, sendo que as paredes torácica e abdominal podem ser acometidas. Nas virilhas a doença pode ser uni ou bilateral. As manchas têm suas bordas irregulares e bem delimitadas. A maioria das lesões é assintomática, porém, prurido leve pode estar presente. Uma forma generalizada é mais comumente vista em pacientes com diabetes tipo 2. A variante interdigital é a infecção bacteriana mais comum dos pés. Apresenta-se como maceração interdigital com fissuras e descamação. O diagnóstico é confirmado pelo encontro de uma fluorescência vermelho-coral característica, através da lâmpada de Wood, devido à presença da coproporfirina III. O diagnóstico laboratorial se faz pela coloração pelo Gram ou Giemsa que mostra elementos gram-positivos com formas filamentosas e cocoides, sendo a cultura desnecessária. No diagnóstico diferencial estão a pitiríase versicolor, a *tinea cruris*, a *tinea pedis* e a candidíase dos dedos dos pés. Na pitiríase versicolor as lesões costumam ser pequenas, pouco ou nada eritematosas e não costumam acometer as dobras. A falta de inflamação, vesículação e lesões satélites falam contra a *tinea cruris*. Quanto às lesões dos dedos dos pés, faz-se obrigatório o exame micológico direto. O eritrasma interdigital revelará a fluorescência característica, porém tem-se que tomar cuidado com a coinfecção com fungos. As formas generalizadas podem confundir-se com parapsoríase e líquen escleroso. A utilização de sabões antissépticos e antitranspirantes constitui medida profilática importanteem alguns pacientes portadores de hiperidrose. As formulações queratolíticas à base de ácido salicílico 3 a 5% em loção, utilizadas 2 vezes/dia, são eficazes. Antibióticos tópicos à base de clindamicina a 1%, eritromicina 2 a 4%, ácido

fusídico ou mupirocina constituem medida resolutiva nas formas localizadas. Nas formas extensas a eritromicina 250 a 500 mg de 8/8 ou de 6/6 h ou a tetraciclina 250 a 500 mg de 8/8 h são utilizadas de rotina. Não devemos nos esquecer do uso de antitranspirantes à base de cloreto de alumínio 10 a 20%.[5,10,17]

Figura 450.21 Eritrasma. Placas acastanhadas de limites precisos.

Queratólise plantar sulcada

Também pode ser chamada de *ringed keratolysis*, *pitted keratolysis* e *keratoma plantare sulcatum*.

É infecção da camada córnea da região plantar causada, principalmente, por inúmeros microrganismos filamentosos e cocoides, sendo os gêneros *Corynebacterium*, *Streptomyces* e *Micrococcus* os mais frequentes. Estas bactérias produzem enzima proteolítica específica que digere o estrato córneo. Muito raramente envolve as palmas. A hiperidrose é o fator preponderante na gênese da doença ao lado da queixa de mau odor. Acomete, principalmente, os homens mais que as mulheres. Os jovens, adultos jovens e os trabalhadores que utilizam botas e calçados abafados e que trabalham em meio bastante úmido são os mais acometidos. Geralmente, passa despercebida pelo paciente a presença das lesões.[1,5,17] As lesões são erosões superficiais da camada córnea de formato circular e levemente deprimidas, de 1 a 7 mm de diâmetro que se aglomeram para formar placas de tamanhos variados e de limites irregulares e imprecisos (Figura 450.22). As lesões nos pés ocorrem, mais frequentemente, nas áreas submetidas a maior pressão. Acompanham a hiperidrose, o mau cheiro, maceração e, em alguns casos, a bromidrose. A descoloração, à custa de uma pigmentação acinzentada ou acastanhada, pode ocorrer. O diagnóstico é clínico. A confirmação do agente é feita pelo exame direto (Gram) e pela cultura. No diagnóstico diferencial devem ser considerados a *tinea pedis* e o eritrasma. As bactérias são mais bem visualizadas com a coloração prata-metenamina. Não há fluorescência com a lâmpada de Wood. Uma biopsia com *shaving* da epiderme e a posterior coloração com a prata-metenamina é melhor solução diagnóstica que a biopsia com *punch*. No diagnóstico diferencial entram as verrugas plantares recalcitrantes, a *tinea pedis*, os *pits* das palmas e plantas na síndrome do nevo basocelular e os *pits* da ceratodermia puntata palmoplantar. O controle da hiperidrose é condição importante para a prevenção da doença. O uso de antitranspirantes à base de cloreto de alumínio a 25% em solução alcoólica associado ao irgasan a 0,1% constitui medida de controle não só para tratar a hiperidrose como também, a bromidrose. Também são empregados antibacterianos tópicos à base de eritromicina 2 ou 4%, clindamicina a 1%, mupirocina, ou ácido fusídico com rápida resolução.[5,17]

Infecções por Pseudomonas aeruginosa

Foliculite por Pseudomonas aeruginosa

Este tipo de lesão costuma ocorrer em pacientes que se contaminaram em piscinas públicas, piscinas de fisioterapia (turbilhão), banheiras e outros meios. A oclusão e a super-hidratação da pele favorecem a colonização pela *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção é autolimitada. As lesões aparecem cerca de 8 a 48 h após o contato e resolvem-se em 7 a 14 dias. Caracterizam-se por múltiplas pápulas ou papulopústulas foliculares e pruriginosas formando placas, principalmente no tronco. As lesões aparecem em sítios de contato, principalmente nas áreas cobertas por roupas. A face e o pescoço são, geralmente, poupados. O diagnóstico pode ser confirmado pelo

isolamento da *P. aeruginosa*, especialmente o sorotipo O-11. O diagnóstico diferencial inclui foliculites por *S. aureus*, reações a picadas de inseto, urticária papulosa, granuloma de Majocchi, foliculite eosinofílica, miliária e acne vulgar. Geralmente o tratamento não é indicado em indivíduos imunocompetentes, pois se trata de processo autolimitado.[10,17]

Figura 450.22 Ceratólise plantar sulcada. Erosões superficiais da camada córnea.

Celulite por Pseudomonas aeruginosa

Existem duas formas clínicas: a localizada e aquela que ocorre durante septicemia. As formas localizadas ocorrem por maceração ou por oclusão da pele ao redor de úlceras, queimaduras, interdígitos dos pés etc. As lesões apresentam-se, intensamente, eritematosas, edematosas, maceradas, com material purulento de odor característico, erosões profundas e dor que constituem sinal de alerta para diagnóstico (Figura 450.23). A antibioticoterapia oral é feita com ciprofloxacino 250 a 500 mg VO 12/12 h, por 7 a 10 dias.[1,5,10]

Síndrome das unhas esverdeadas

As unhas apresentam-se com tonalidades de cor que variam do preto-esverdeado ao azul-esverdeado devido à presença do pigmento piociânico produzido pela *P. aeruginosa*. Os fatores predisponentes incluem a exposição a água, detergentes, sabões e traumas. A população-alvo são donas de casa, lavadeiras, lavadores de utensílios em restaurantes, barbeiros, cozinheiros, padeiros e pessoal da área de saúde. O acometimento do pessoal da área de saúde reveste-se de importância devido ao risco de contaminação em pacientes imunodeprimidos. O diagnóstico é clínico, porém pode ser realizado o bacterioscópico pelo Gram e a cultura da secreção. O diagnóstico diferencial é feito com nevos melanocíticos, melanoma maligno, tinha nigra subungueal, hematoma subungueal e infecções por *Aspergillus*. O tratamento é feito evitando-se os fatores predisponentes, realizando o corte das unhas e aplicando-se soluções tópicas à base de tobramicina por período de 1 a 4 meses.[10,17]

Pioderma por Pseudomonas aeruginosa

É caracterizado por lesão úmida de odor forte e secreção purulenta de coloração esverdeada ou verde-azulada da pele. As bordas apresentam-se maceradas e erosadas. Ocorre nas úlceras de decúbito, grandes queimados, úlceras crônicas, região anogenital e nas dermatites eczematosas crônicas de mãos e pés (Figura 450.24). O diagnóstico é clínico, porém pode ser realizado o bacterioscópico pelo Gram e a cultura da secreção. O tratamento é feito com compressas de $kMnO_4$ a 1:30.000 associado à limpeza com sabões antissépticos e antibióticos como ciprofloxacino.[10,17]

Otite externa por Psudomonas aeruginosa

A bactéria pode ser encontrada em até 70% dos casos com dermatite eczematosa do conduto auditivo externo. A pele do conduto apresenta-se edematosa, eritematosa, dolorosa ao toque e com a presença de uma secreção purulenta tipicamente amarelo-esverdeada. Frequentemente é encontrada em nadadores. O tratamento é feito através da limpeza com solução fisiológica e instilação de antibióticos à base de tobramicina. Uma variante denominada

otite externa maligna que acomete, principalmente, pacientes diabéticos, caracteriza-se por quadro inflamatório exuberante, drenagem abundante de pus e acometimento do osso e cartilagem do canal auditivo externo.[5,17]

Figura 450.23 Celulite por *Pseudomonas aeruginosa*. Eritema e edema perianais extensos.

Figura 450.24 Pioderma por *Pseudomonas aeruginosa*. Edema, maceração e secreção de odor fétido.

Ectima gangrenoso por Pseudomonas aeruginosa

É lesão cutânea que surge em consequência de quadro septicêmico por *P. aeruginosa.* A septicemia é rara e costuma acometer indivíduos debilitados e imunocomprometidos. O ectima gangrenoso é manifestação rara e se caracteriza por lesão de início eritematosa ou eritêmato-purpúrica localizada na região perianal ou nas extremidades. Na evolução surge bolha de conteúdo hemorrágico que se rompe para deixar área ulcerada com escara enegrecida central. O aparecimento de múltiplas lesões, neutropenia no sangue periférico e resistência aos antibióticos é sinal de mau prognóstico. Nesta situação deve-se proceder à coleta de material da lesão para realização do Gram e da cultura além do hemograma. O diagnóstico diferencial é feito com pioderma gangrenoso, vasculite necrosante, crioglobulinemia e embolia séptica por outros microrganismos. O tratamento é feito com aminoglicosídios e penicilinas anti-*Pseudomonas aeruginosa*.[1,5,17]

Gangrena de Fournier

Também é chamada de gangrena aguda da genitália masculina. É uma infecção aguda, gangrenosa, com desintegração necrótica do pênis, escroto ou glúteo em um período muito curto de tempo. A sua ocorrência é muito rara. A causa exata é desconhecida, porém tem sido postulada a hipótese de uma erisipela gangrenosa, pois numerosos estreptococos são encontrados nos detritos além do envolvimento flegmonoso da parede abdominal. Também são demonstradas bactérias *fusoespiralares*, *difteroides* e *Pseudomonas aeruginosa*, além da possibilidade da ocorrência de oclusão vascular para tentar explicar a rápida progressão. A mortalidade varia entre 25 e 75% dos casos e o prognóstico piora com o diagnóstico tardio e imunodeficiência. São considerados fatores de risco: o uso de drogas intravenosas, diabetes melito, obesidade, trauma perineal, síndrome de imunodeficiência adquirida ou outras causas de imunodepressão.[1,5] Dor intensa, febre, calafrios, alterações do estado mental, hipotensão e febre são achados comuns. A lesão se apresenta com eritema, edema intenso, flutuação, crepitação, bolhas e erosões, mau

cheiro e necrose (Figura 450.25). O diagnóstico diferencial é feito com a celulite, erisipela, carbúnculo, furúnculo, herpes simples, herpes-zóster, dermatite de contato e pioderma gangrenoso. O tratamento inclui desbridamento cirúrgico agressivo, antibioticoterapia intravenosa com ampicilina, gentamicina, amicacina ou imipeném, se necessário. Outros recursos como oxigênio hiperbárico, corticosteroides, agentes antitrombina e curativos biológicos são extremante úteis.[1,17]

Bactérias gram-negativas

Meningococcemias aguda e crônica

É uma doença caracterizada por febre e erupção petequial, existindo as formas aguda e crônica. É causada pelo diplococo gram-negativo *Neisseria meningitidis*. A doença tem ocorrência mundial e afeta, principalmente, crianças entre 6 meses e 1 ano de idade e adultos jovens. Existe uma predominância do sexo masculino sobre o feminino de 3 a 4:1. Predomina nos meses de inverno e outono. Os pacientes com deficiência congênita de imunoglobulinas, properdina e frações do complemento tipo C5, C6, C7 e C8 têm risco aumentado de infecção. Existem cerca de 13 cepas da bactéria, sendo que cinco delas são patogênicas (A, B, C, Y e W135), dependendo do polissacarídio da cápsula. Todos os tipos são patogênicos para o homem, principalmente, os tipos A, B e C. Colonizam as vias respiratórias superiores e atingem o SNC e outros órgãos como a pele, através da via hematogênica. São capazes de causar desde lesões mínimas, tais como uma conjuntivite, até uma doença fatal como meningite, septicemia e morte. A transmissão ocorre através da orofaringe com período de incubação que varia de 2 a 10 dias.[2,17] A maioria das infecções por *N. meningitidis* são assintomáticas e capazes de estimular imunidade contra o subgrupo envolvido. Em algumas situações, podem ocorrer sintomas respiratórios e bacteriemia não septicêmica. Nos casos com septicemia cerca de um terço a metade dos casos cursa com lesões petequiais. Menos comumente, são observados equimoses, necrose e bolhas hemorrágicas (Figura 450.26). Nas fases iniciais as lesões cutâneas nem sempre são purpúricas. Estas podem ser máculas eritematosas ou até mesmo pápulas, podendo atingir qualquer parte do tegumento, incluindo mãos e pés. A seguir aparecem as lesões eritêmato-purpúricas ou purpúricas e as equimoses. As lesões petequiais atingem, em geral, o tronco e os membros. Podem ser pequenas e variar em número nos casos leves e moderados. Nos casos graves apresentam-se sob a forma de equimoses e ulcerações necróticas. Febre, calafrios, tremores, hipotensão, meningite, meningoencefalite, pneumonia, artrite, pericardite, miocardite e coagulação intravascular disseminada podem ocorrer. A forma crônica da doença caracteriza-se por episódios recorrentes de febre, artralgias e erupções cutâneas. As lesões cutâneas aparecem cerca de 12 a 24 h após o início do quadro febril. Máculas eritematosas, pápulas e placas são seguidas por nódulos. Também são descritos petéquias, equimoses, pústulas e lesões tipo eritema polimorfo. As lesões desaparecem e recorrem dentro de alguns dias.[2,10,17] O anatomopatológico revela uma vasculite leucocitoclástica e trombose vistas na sua forma aguda. Na crônica, infiltrado inflamatório linfocitário e neutrofílico perivascular. O diagnóstico baseia-se no exame clínico e na detecção da *N. meningitidis* através do sangue, pele, liquor, líquido sinovial e pericárdico. Na pele a detecção pode ser conseguida através da coloração pelo Gram em 70% dos casos. O diagnóstico dos subgrupos A, B, C, Y e W-135 no liquor e na urina pode ser feito através de testes de aglutinação em látex. Nos casos crônicos o diagnóstico é feito através de hemoculturas em picos febris. Os diagnósticos diferenciais das formas agudas incluem as infecções enterovirais, endocardites, bacteriemias, síndrome do choque tóxico, púrpura fulminante, vasculites de hipersensibilidade. As formas crônicas incluem o eritema polimorfo, a endocardite bacteriana subaguda, a púrpura de Henoch-Schöenlein e a síndrome de Sweet.[5,10,17] O tratamento de escolha é realizado com altas doses de penicilina IV. Constituem uma alternativa o cloranfenicol nos doentes alérgicos às penicilinas. As cefalosporinas de terceira geração, como a cefotaxima, podem constituir alternativa terapêutica nos casos com suspeita de resistência. A rifampicina na dose de 600 mg/dia durante 2 dias pode ser útil nos contatos familiares, nas equipes de *home-care* e nos contatos hospitalares.[2,10,17]

Figura 450.25 Síndrome de Fournier. Lesões ulceronecróticas múltiplas da bolsa escrota. (Adaptada do site www.atlasdermatologico.com.br.)

Figura 450.26 Meningococcemia aguda. Lesões purpuronecróticas ao lado de bolhas e necrose das extremidades dos dedos das mãos. (Adaptada do site www.atlasdermatologico.com.br.)

Espiroquetas | Borrelia burgdorferi

Doença de Lyme

Também é conhecida por borreliose de Lyme. O agente infeccioso é o espiroqueta *Borrelia burgdorferi* transmitido ao homem através de carrapatos do gênero *Ixodes*. O nome se deve à cidade em Connecticut, EUA, onde a doença foi descoberta em 1977. São reconhecidos três estágios.[1,5,17]

▸ **Estágio I.** Cerca de 50% dos pacientes acometidos pela doença associam o quadro cutâneo à picada pelo carrapato. O início dos sintomas cutâneos costuma ocorrer cerca de 1 a 36 dias após a picada e se devem à disseminação do espiroqueta. As manifestações clínicas desta fase são, muitas vezes, indistintas e, não é raro, o diagnóstico poder passar despercebido. Sintomas gerais como febre, mal-estar, calafrios, dores musculares e cefaleia são de intensidade variável, podendo durar desde dias até semanas e desaparecer com ou sem tratamento. Cerca de 80 a 90% dos indivíduos picados desenvolvem eritema crônico migratório (ECM) no sítio de inoculação, sendo este o principal marcador da doença (Figura 450.27). Ainda com relação ao quadro cutâneo, podem aparecer sinais e sintomas em cerca de 10% dos casos e consistem em *rash* malar, *rash* maculopapular, urticária, urticária vasculite, paniculite, linfadenose cutânea benigna e linfocitoma cútis, relacionado com o sítio de inoculação (Figura 450.28). O paciente pode apresentar sintomas relacionados com outros órgãos tais como: cefaleia, traqueobronquite, tosse, artralgias, conjuntivite, irite, náuseas, vômitos, diarreia etc.

Figura 450.27 Eritema crônico migratório. Lesão em alvo.

▸ **Estágio II.** Inicia-se semanas ou meses após os sintomas do estágio I, com a possibilidade da ocorrência de pan-oftalmite, irite, meningite, encefalite, neurites, mielite, radiculites, coreia, artralgias migratórias, mialgias, dores ósseas, cardiomegalia, pericardite e bloqueio AV de grau variável etc.

▸ **Estágio III.** Início após meses ou anos e constitui-se de acrodermatite crônica atrofiante (ACA), artrite oligo ou multiarticular e grave encefalite progressiva progredindo para paralisias espásticas e graus variáveis de demência.

As lesões cutâneas na doença de Lyme são representadas por:

- Eritema crônico migratório (estágio I)
- Linfocitoma cútis da borreliose (estágio I)
- Acrodermatite crônica atrofiante (estágio III).

Eritema crônico migratório

O eritema crônico migratório (ECM) constitui-se na principal manifestação cutânea da doença de Lyme. Ocorre em cerca de 50 a 75% dos casos, surge cerca de 2 a 28 dias depois da picada pelo carrapato e deve-se à disseminação do espiroqueta na pele. A lesão começa como área de eritema que tem a tendência ao clareamento central e ao crescimento radial, podendo chegar a vários centímetros de diâmetro (ver Figura 450.27). Existem duas formas clínicas de eritema migratório: placa eritematosa em expansão com graus variáveis de eritema; placa eritematosa central circundada por área de pele normal, que por sua vez é circundada por anel eritematoso em expansão (lesão em "olhos de touro" ou "lesão em alvo"). As lesões podem ser únicas ou múltiplas, vir ou não acompanhadas de prurido, ardência ou queimação. Ocorrem, preferencialmente, nos membros inferiores, podendo, também, acometer a face e outras áreas de pele exposta. O eritema migratório secundário ou múltiplo se deve a uma espiroquetemia ou a uma disseminação linfática e produz lesões menores sem a induração central. Ambos os tipos desaparecem em 1 mês se não tratados ou em 2 a 3 dias se tratados. O diagnóstico é clínico, podendo, nos casos duvidosos, recorrer-se à sorologia. Devido à disseminação da borrélia, é possível detectar alterações sorológicas durante o estágio I. Se a sorologia for negativa, o diagnóstico não pode ser afastado. Os principais testes diagnósticos são o ELISA, a imunofluorescência indireta e o *Western blot*. Podemos recorrer ao exame anatomopatológico em que é possível evidenciar os espiroquetas através da coloração pela prata. Também podemos cultivá-las em meio microaerófilo de fragmento de biopsia obtido de lesão de ECM. As lesões de ECM podem ter como diagnóstico diferencial: reações de hipersensibilidade a proteínas da saliva de insetos hematófagos (nestes casos as reações aparecem em horas após as picadas e desaparecem rapidamente); reações a drogas do tipo eritema

pigmentar fixo; celulite; dermatite de contato e dermatomiosite. O tratamento está indicado no caso de lesões solitárias de ECM e com pouco ou nenhum sintoma geral. São utilizados os seguintes antibióticos: amoxicilina 250 a 500 mg de 6/6 h, por 14 a 21 dias; tetraciclina 250 a 500 mg de 8/8 h, por 14 a 21 dias; penicilina oral 0,5 a 1,0 g de 6/6 h, 14 a 21 dias; doxiciclina 100 mg de 12/12 h, por 14 a 21 dias, constituindo uma alternativa excelente a cefuroxima.[1,17]

Linfocitoma borrelial

Também pode ser chamado de linfadenose cútis benigna, linfocitoma cútis, hiperplasia linfoide cutânea e hiperplasia linfoide de Spiegler-Fendt.

É o tipo de lesão que costuma ocorrer durante o estágio II. Em 1950 foi relatada pela primeira vez a formação de linfocitoma pós-picada de carrapato. Somente em 1986 é que a *B. burgdorferi* teve sua participação confirmada por meio de cultura de tecido. Acomete cerca de 1% de todos os casos de doença de Lyme na Europa. Constitui-se de lesão papulonodular, nodular ou placa eritêmato-edematosa, infiltrada, geralmente, relacionada com o sítio da picada do carrapato e localiza-se, com mais frequência, na face (nariz), orelhas, pescoço, região mamilar e da aréola mamária e região escrotal (Figura 450.28). As lesões podem ser dolorosas e pruriginosas. A derme apresenta infiltrado inflamatório denso organizado em folículos germinativos. É feito com base no quadro clínico, histopatológico e laboratorial. A sorologia para borreliose costuma ser positiva em altos títulos, exceto em alguns casos soronegativos, em que a negatividade pode perdurar por semanas. Os principais testes são o ELISA, a imunofluorescência indireta e o *Western blot*. O achado do agente pode ser feito através da cultura em meio microaerófilo realizada através de biopsia de lesões de ECM. A lesão responde bem aos antibióticos já citados e também a corticoides tópicos e intralesionais.[1,2,5,17]

Acrodermatite crônica atrofiante

Constitui lesão da fase tardia da borreliose de Lyme. A ACA é causada pela *B. afzelli* e é vista por cerca de 10% dos casos de doença de Lyme na Europa. Ocorre cerca de 6 meses a 8 anos após a infecção inicial. É desordem bifásica, possuindo uma fase precoce tratável e uma fase atrófica, não tratável. As lesões, geralmente, começam pelas extremidades, ou seja, tornozelos, pés, pernas e joelhos e mais raramente mãos, braços e antebraços. O início da doença é insidioso à custa de lesões eritêmato-papulosas, nodulares e placas infiltradas, indolores. Essas lesões podem aparecer no sítio antigo do ECM. Podem ser únicas, múltiplas e disseminar-se para o tronco. Com o tempo, tornam-se alargadas com tendência à atrofia central (Figura 450.29). Este quadro evolutivo pode durar meses, anos e até décadas. A tendência é de que se tornem atróficas, pecilodérmicas e de aspecto apergaminhado, principalmente, sobre os joelhos, cotovelos, pernas e tronco. O diagnóstico diferencial é feito com: dermatite eczematosa de estase; lesões atróficas por uso crônico de corticosteroides; lesão ao frio e dano solar grave.[1,2,17]

Figura 450.28 Linfocitoma de cútis. Lesões eritêmato-papulonodulares de aspecto sarcoídico da face.

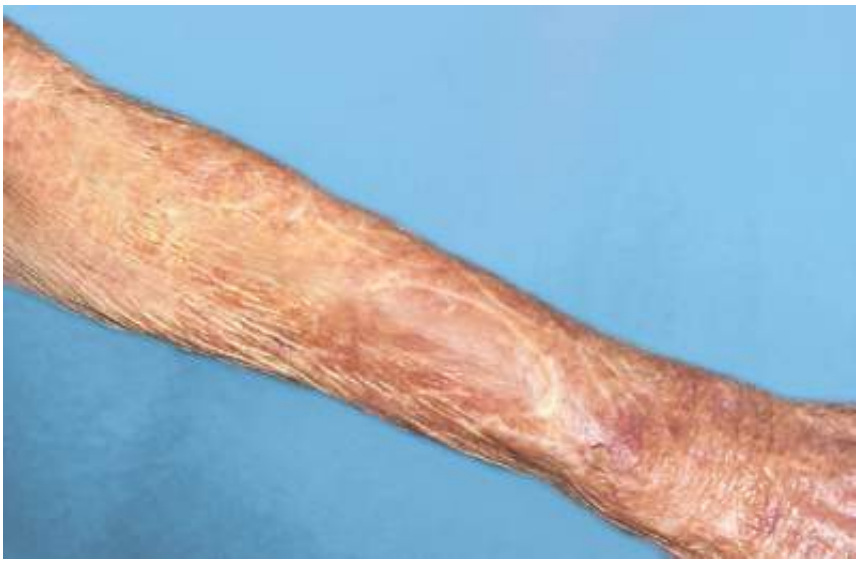

Figura 450.29 Acrodermatite crônica atrofiante. Lesões atróficas, pecilodérmicas e de aspecto apergaminhado do braço.

Capítulo 451

Dermatoses Zooparasitárias

Edviges Maria Cezareto Passaro

Escabiose

Tendo como cognome a palavra sarna, a escabiose é ectoparasitose contagiosa, benigna e comum, porém desconfortável pelo prurido que causa aos infestados.

O agente etiológico, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, é artrópode da ordem acarina, família Sarcoptidae, gênero *Sarcoptes*, espécie *scabiei*. Importante informar que existe uma variedade para cada espécie de hospedeiro (*hominis*, *canis*, *galinae* etc.).

A escabiose tem incidência e natureza cíclicas; tais ciclos duram aproximadamente 30 anos, sendo 15 de epidemias e 15 de intervalo entre o final de uma e início da outra. Esse fato é conhecido como imunidade *herdada,* que significa aquisição de imunidade à escabiose nos períodos de epidemia por indivíduos de 16 a 30 anos. Tal resistência perduraria por 15 anos, quando esse grupo etário seria substituído por indivíduos não imunes.[1]

A transmissão ocorre pelo contato íntimo entre a pessoa infestada e a sã, sendo a fêmea fertilizada o principal estágio responsável pela infestação, embora formas imaturas (estágios larvais) também sejam infestantes.

Acomete indivíduos de todas as idades, sexos e raças, porém a frequência mais alta é observada em crianças e naqueles entre 15 e 40 anos (sexualmente ativos).

A disseminação familiar da escabiose certamente se deve ao hábito de compartilhar a mesma cama. A superlotação dos domicílios parece ser um dos fatores mais importantes na transmissão da escabiose, pois acarreta partilha dos leitos e utilização comunitária dos pertences íntimos. Nesse aspecto, é fundamental lembrar que a escabiose é considerada doença sexualmente transmissível facultativa.[1,2]

Existem pesquisadores que não creem na participação dos fômites na transmissão da infestação, valorizando apenas o contato íntimo entre pessoas, enquanto outros acreditam que eles são essenciais ao contágio da parasitose.

Patogênese

O *Sarcoptes scabiei* tem forma ovalada e achatada e cor branca transparente. A cabeça conjuga-se com o corpo formando o cefalotórax; a boca, cuja mandíbula é projetada para frente, pode ser confundida com a cabeça. Possui quatro pares de patas, sendo os dois anteriores terminados em ventosas e, os posteriores, em cerdas. O macho é menor que a fêmea e o último par de patas termina também em ventosa.

A fêmea é a forma infestante e a verdadeira responsável pelas manifestações clínicas da doença, já que o macho morre após uma única cópula. A fêmea permanece ovípara por toda a vida e, na superfície da pele do infestado, procura local adequado para escavar um túnel – túnel acariano – sob a camada córnea. Dentro do túnel acariano, ela vai depositando seus ovos (2 a 3 por dia) e material fecal. Cada ovo, por sua vez, eclode em prazo de 2 a 3 dias, originando larvas, semelhantes aos ácaros adultos, porém com três pares de patas, chamada de larva hexápode. Mais 3 dias, a larva transforma-se em ninfa com quatro pares de patas (octópode) e esta ainda passa por outro estado ninfal (discutível) ou já atinge a forma adulta em 3 dias. O ciclo de vida completo do *S. scabiei*, desde o ovo até a fase adulta, demora 8 a 10 dias e a fêmea vive aproximadamente 1 mês (Figura 451.1).[3]

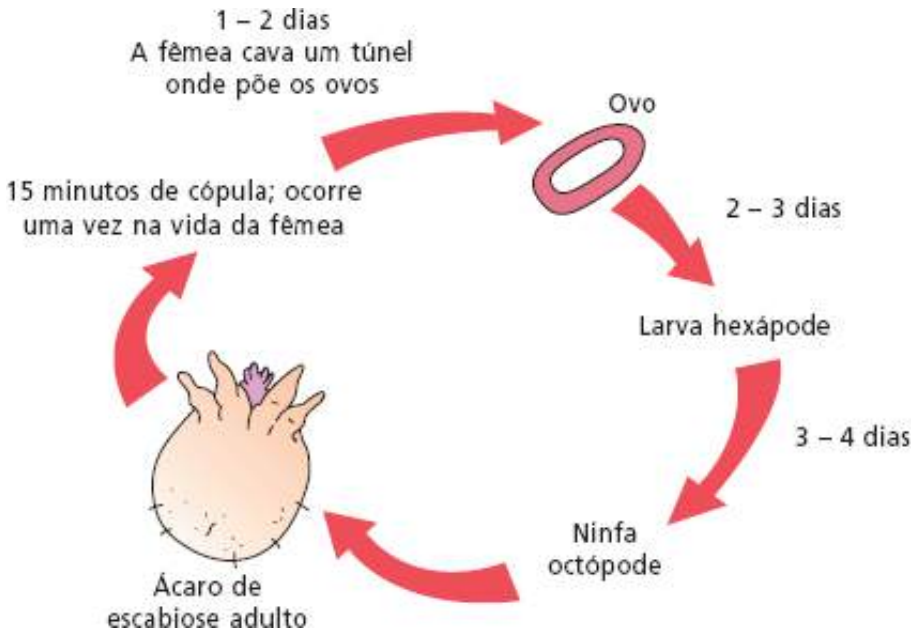

Figura 451.1 *Sarcoptes scabiei*: ciclo biológico.

O período de incubação nos indivíduos que se infestam pela primeira vez é longo, cerca de 4 a 6 semanas, e curto (perto de 24 h), naqueles que foram infestados anteriormente. Esse período silencioso, sem sintomas, seria correspondente ao necessário para o desenvolvimento da resposta imunocelular aos antígenos acarianos.[3]

Clínica

A escabiose comum ou clássica apresenta características sugestivas, as quais tornam o diagnóstico clínico possível. O encontro do *Sarcoptes scabiei* dá o diagnóstico de certeza, entretanto, essa descoberta não é fácil, já que o número de ácaros na pele é pequeno. O número médio de fêmeas adultas em uma pessoa infestada é de apenas 11,3 e elas caminham rápido na superfície da pele, cobrindo 2,5 cm/min.[1]

O principal sintoma é o prurido, mais intenso à noite, principalmente quando o indivíduo está no leito, no aconchego dos cobertores; a maior atividade da fêmea com o aumento da temperatura corporal do hospedeiro tenta explicar tal fato.

O túnel acariano, patognomônico, é lesão linear sinuosa, ligeiramente elevada, branco-acinzentada ou cor da pele, que varia em comprimento de 0,5 a 1 cm. No túnel, é mais fácil se encontrar a fêmea e seus produtos, ovos e fezes, sendo o local de escolha para a coleta de material de pesquisa.[4]

A distribuição das lesões na escabiose clássica é característica e ajuda muito na elaboração diagnóstica da doença. Existem pontos definidos para a instalação das lesões e consequente prurido: mãos (espaços interdigitais), superfície flexora dos punhos, cotovelos (especialmente porções medial interna e posterior), pregas axilares anteriores, linha da cintura (região periumbilical), polos inferiores dos glúteos, mamilos nas mulheres e genitália externa nos homens. Na maioria das vezes, assume caráter simétrico.[2,5]

Na anamnese é importante arguir sobre os casos-contato, isto é, se o doente tem conhecimento de outras pessoas do seu convívio íntimo com os mesmos sintomas, sejam elas familiares ou não. As formas clínicas especiais da escabiose são:

- Escabiose do indivíduo asseado
- Escabiose incógnita
- Escabiose nodular
- Escabiose do idoso
- Escabiose crostosa ou norueguesa
- Escabiose do indivíduo portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Quanto à morfologia, as lesões da escabiose clássica, além do túnel acariano, são pápulas eritematosas íntegras ou escoriadas pelo ato de coçar, vesículas, bolhas, crostículas hemáticas, pústulas, nódulos, placas eritêmato-vesiculares ou eritêmato-escamosas (eczematizadas). Em crianças, podemos encontrar lesões na cabeça e ainda

vesículas e bolhas palmoplantares e na região de dobras, o que é excepcional em adultos.[1,6]

Formas clínicas especiais

Existem as chamadas formas clínicas especiais[1,2] da escabiose, cujo aspecto clínico difere da forma clássica da doença como descrito anteriormente.

Escabiose do indivíduo asseado

Também chamada de escabiose do indivíduo educado ou limpo. Ocorre em pessoas com hábitos de higiene adequados. O diagnóstico em geral é difícil e as características são distintas da escabiose convencional, ou seja, o prurido pode ser desproporcional ao número de lesões, os túneis acarianos são escassos e as lesões são raras e inespecíficas.

Escabiose incógnita

É aquela cuja aparência é modificada pelo uso de corticosteroide tópico ou sistêmico.

Escabiose nodular

Caracteriza-se pela presença de nódulos vermelho-acastanhados, pruriginosos, nas áreas cobertas do corpo, principalmente genitália masculina e regiões inguinais, mas também são vistos nas axilas e nos cotovelos. Presença do parasita nas lesões é raridade (Figura 451.2).

Escabiose transmitida por animais

O cão é seu principal transmissor. É autolimitada, já que o ácaro dos animais não difere morfologicamente do humano, embora haja diferenças biológicas, em especial quanto às exigências nutricionais e enzimáticas; eles não conseguem completar o ciclo na pele humana. Clinicamente é diferente da escabiose humana, pois a transmissão é mais rápida, o período de incubação é mais curto, há ausência de túneis e a distribuição das lesões acontece nas áreas que estiveram em contato com o animal.

Escabiose do idoso

A resposta inflamatória à infestação está atenuada devido à redução da competência imunológica por reduções fisiológicas ou doenças. Naqueles idosos que ficam acamados por longos períodos observam-se lesões no dorso e nas regiões glúteas, o que é fato incomum na escabiose clássica. Geralmente é confundida com pele seca, ansiedade ou comemorativo próprio do processo de envelhecimento.

Sarna crostosa ou norueguesa

Embora o ácaro seja o mesmo, o quadro clínico é atípico por características próprias do hospedeiro. É altamente contagiosa mesmo no contato casual, pois o doente abriga grande quantidade de parasitas na camada córnea, às vezes mais de dois milhões deles, enquanto na escabiose clássica o doente carrega menos de 20 fêmeas adultas. As respostas imunológicas humoral e celular desempenham papel preponderante como desencadeadora e mantenedora da sarna crostosa. Os indivíduos que expressam essa forma de escabiose quase sempre são portadores de doença sistêmica importante e/ou aquela cujo sistema imunológico está alterado, como diabetes, leucemia, transplantados sob tratamento imunossupressor, portadores de malignidades, colagenopatias, nocardiose, pênfigo foliáceo endêmico e naqueles com o vírus da imunodeficiência adquirida. É frequente nos deficientes mentais (p. ex., síndrome de Down). Clinicamente, o prurido é sintoma mínimo ou ausente. Presença de escamas e crostas branco-acinzentadas, queratose palmoplantar, distrofia ungueal e material ceratótico subungueal. Face, couro cabeludo, pavilhões auriculares, regiões palmar e plantar, cotovelos, joelhos, regiões glúteas e genitália são os locais mais comumente comprometidos (Figura 451.3).[5,7]

Figura 451.2 Escabiose nodular.

Escabiose dos portadores do vírus da imunodeficiência humana

Acontece em pelo menos 2 a 4% desses doentes. As formas clínicas crostosa e papulosa atípica ocorrem naqueles com valor baixo de CD4. Pode ser confundida com outras dermatoses que afetam o aidético, como dermatite seborreica, psoríase e erupção por drogas.

Complicações

A escabiose como doença não oferece risco e seu tratamento é fácil, porém pode levar a complicações de manejo difícil e de risco, o que faz dela um problema de saúde pública importante. As complicações da escabiose são:

- Infecção secundária: piodermite, abscesso, celulite, erisipela, pneumonia, abscesso visceral
- Glomerulonefrite difusa aguda: quando cepas nefritogênicas habitam lesões de escabiose
- Eczematização: advinda de coçadura e/ou medicação tópica indevida e intempestiva (incuindo os escabicidas)
- Prurido pós-escabiose: reação de hipersensibilidade ao ácaro e seus produtos (ovos, fezes)
- Acarofobia.

A *infecção bacteriana secundária* é a complicação mais comum, com piodermites, foliculites, furunculose, ectima, abscessos, celulites, dentre outras.

A *síndrome da pele escaldada estafilocócica* é outra complicação advinda da escabiose infectada.

Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) pode ser secundária à infecção da pele por cepas especiais de estreptococos. Deve-se fazer cultura das lesões de escabiose infectadas e identificação do agente. Se forem isoladas cepas nefritogênicas, tratamento imediato e seguimento clínico e exames dirigidos ao aparecimento de sinais precoces de GNDA devem ser feitos.

A *eczematização* pode acontecer como resultado da coçadura e/ou uso intempestivo de medicamentos tópicos (inclusive escabicidas).

Figura 451.3 Sarna crostosa.

O *prurido pós-escabiose* é a reação de hipersensibilidade ao ácaro e seus produtos. As substâncias antigênicas (ácaros mortos, ovos e fezes) estão presentes no estrato córneo mesmo depois do tratamento, podendo prolongar o quadro pruriginoso até que a camada córnea seja substituída.

Acarofobia ou delírio de parasitose pode ser desencadeada pela escabiose em indivíduos já predispostos a essa alteração psiquiátrica; o doente, mesmo depois de tratado, sem qualquer lesão dermatológica, acredita que apresenta parasita na pele e, em estado de alucinação, remove fragmentos os quais identifica como sendo os parasitas.

Diagnóstico

Na escabiose, se forem preenchidos critérios a partir de anamnese e exame dermatológico, será presumida a hipótese diagnóstica:

- Prurido mais intenso no período noturno
- Túnel acariano
- Distribuição característica das lesões
- História de casos de contato, familiares ou não.

Esses critérios são: prurido intenso, especialmente noturno; história de contato com pessoa(s) possivelmente infestada(s); distribuição típica das lesões; presença do túnel acariano. Com base na anamnese e exame dermatológico, segue-se o teste terapêutico, que consiste na prescrição do escabicida de eficácia reconhecida.

O diagnóstico de certeza ou definitivo é feito com o encontro do ácaro ou seus produtos (ovos e restos fecais). Existem vários métodos para se procurar o ácaro, no entanto o mais usado é o da raspagem da pele. O método da raspagem ou qualquer outro em que se tente "pescar" o ácaro na pele tem grande número de resultados falso-negativos, já que a quantidade de parasitas no doente é pequena. Tentou-se encontrar o ácaro e seus produtos (ovos e fezes) coletando material no hiponíquio (dobra sob as unhas), porém tal pesquisa é cansativa já que, a rigor, a coleta deveria ser feita em todas as unhas (quirodáctilos e pododáctilos), tornando o método demorado para ser usado na rotina ambulatorial.[1]

Outra tentativa diagnóstica é o uso da dermatoscopia; ou a ainda mais sofisticada videodermatoscopia: é rápida, fácil, de alta especificidade, com pequenas chances de falso-positivos, não invasiva e muito bem aceita pelos doentes, principalmente as crianças. O grande inconveniente é o alto custo do aparelho.[8,9]

Arlian tem tentado desenvolver método de detecção da infestação por teste sorológico, mas existe muita dificuldade devido à semelhança de resposta antigênica do gênero *Sarcoptes* com os ácaros da poeira domiciliar, promovendo reação cruzada. O sucesso desse método seria um caminho aberto ao desenvolvimento de vacina.

Quanto ao diagnóstico diferencial, todas as pruridermias devem ser consideradas, em especial dermatites atópica e de contato, estrófulo, reação à picada de inseto, dermatite herpetiforme de Duhring-Brocq, dentre outras.

Tratamento

Medidas gerais

Na escabiose, as medidas gerais são tão importantes quanto o tratamento específico. Mesmo quando se prescreve o escabicida adequado, sem as orientações oportunas não se obtém sucesso terapêutico. De maneira geral, elas se resumem em:

- O escabicida deve ser aplicado em toda a superfície corporal, com ou sem lesões, poupando face e couro cabeludo; em crianças e doentes com sarna crostosa, esses locais também devem ser submetidos a tratamento
- As unhas dos quirodáctilos e pododáctilos devem ser aparadas e encharcadas de escabicida, friccionando-as vigorosamente, pois parasitas já foram demonstrados no hiponíquio, motivo este de manutenção da parasitose e insucesso terapêutico[1]
- Não fazer uso do medicamento por período maior que o recomendado (automedicação) em função do risco de dermatite de contato irritativa e/ou reações adversas ligadas à absorção do princípio ativo. Não usar outros tipos de medicação tópica simultaneamente
- Submeter a tratamento todos os contatos íntimos, ou seja, familiares, membros do mesmo domicílio, bem como pessoas que o frequentem com regularidade e, ainda, o(a) parceiro(a) sexual do doente, mesmo que não tenham sintomas e sinais da infestação
- Lembrar do prurido pós-escabiose, que mantém o sintoma principal da doença apesar da eliminação do *S. scabiei* pelo tratamento específico. Cuidar para que o paciente não prolongue o uso do escabicida, por acreditar que a parasitose ainda subsiste. Nesses casos, é de boa regra a prescrição de antipruriginosos sistêmicos.[1]

Tratamento específico | Local

No mundo, existem vários tipos de agentes para uso tópico em escabiose:[10]

- Piretroides
- Gamabenzeno-hexaclorado/lindano
- Benzoato de benzila
- Malation*
- Monossulfiram
- Enxofre (preciptado)
- Crotamiton*
- Ivermectina a 0,8%*
- Aletrina*

Para a escolha, devem-se considerar efetividade, potencial de toxicidade, risco de eczematização e idade do doente; no sexo feminino, é importante estar alerta para gravidez e aleitamento.

Piretroide

Derivado do crisântemo, seu efeito inseticida é conhecido desde 1840 e usado como medicamento desde 1980. Age na membrana da célula nervosa do parasita, causando interrupção dos canais de sódio, repolarização retardada, com paralisia dos nervos e músculos responsáveis pela respiração.

Existem dois tipos: sintéticos, permetrina a 1, 2,5 e 5% e o chamado natural, deltametrina, a 0,02%. A permetrina a 2,5%, nos países em que é comercializada, é prescrita para crianças de até 6 anos de idade. Na atualidade, permetrina é droga de primeira escolha dada sua excelente atividade e baixa toxicidade. Sua eficácia é tão boa quanto a do lindano e maior que a do crotamiton. É pouco absorvida (fala-se em 2%) porque logo é metabolizada por estearases na pele e eliminada pela urina e, assim, o risco de efeitos tóxicos é muito pequeno (quarenta vezes menor que a loção de lindano a 1%). A baixa toxicidade a torna preferida para uso em crianças, gestantes e mulheres em aleitamento. Os efeitos adversos registrados, raros, foram prurido e sensação de ardor nos

locais de aplicação.

Quanto ao modo de uso, como age em todos os estágios do ciclo de vida do parasita, incluindo os ovos, uma única aplicação é suficiente; deve ser deixada por 8 a 12 h. Relatos de insucesso terapêutico são incomuns.

Em alguns estudos comparativos, a permetrina comportou-se melhor quanto à efetividade que a ivermectina VO, talvez porque nesta falte a ação ovicida presente na permetrina. O único inconveniente é o custo maior que o do lindano.

Em nosso meio temos a permetrina a 1 e 5%, nas apresentações loção cremosa, sabonete, xampu e gel.

A deltametrina, piretroide natural, é usada na concentração de 0,02%. Em algumas apresentações está associada a inseticida butóxido de piperonila. É apresentada sob a forma de xampu, loção e sabonete.

Gamabenzeno-hexaclorado/lindano

Amplamente utilizado em agricultura como pesticida, somente em 1948 passou-se a utilizá-lo para tratamento da escabiose humana, na apresentação em creme a 1%. Embora sendo o escabicida preferido dos norte-americanos, em razão de sua alta eficácia e conforto na aplicação, os relatos de toxicidade, mesmo que raros, hoje têm abalado tal predileção. Em 1977, a Food and Drug Administration (FDA) divulgou boletim ressaltando que o uso do gamabenzeno-hexaclorado (GBH)/lindano pode promover toxicidade do sistema nervoso central (SNC) em seres humanos. Nos casos descritos, as reações adversas ocorreram pelo uso inadequado ou ingestão acidental.

Tem-se falado em insucesso terapêutico com o uso do lindano e sugerido possível resistência do ácaro a ele, fato este não comprovado. Acredita-se que os casos em que a cura não aconteceu foram por uso incorreto do produto e desobediência do modo de uso ou, mesmo, das medidas gerais do tratamento, conduta esta importante na solução da doença.

Benzoato de benzila

Ingrediente ativo do bálsamo do Peru, usado na concentração de 25%. Quanto ao modo de uso, deve ser aplicado após o banho, com o corpo ainda úmido, em toda a superfície. Recomendam-se duas ou três aplicações com intervalo de 24 h. Cuidar para que não se prolongue o uso pelo risco de dermatite irritativa. Nas crianças, evita-se esse inconveniente diluindo-se o produto.

O bálsamo do Peru é usado em óleo de amêndoas doces para tratamento do couro cabeludo de crianças.

Enxofre

A concentração usada é de 5 a 10% em vaselina, banha benjoinada ou, de preferência, em pasta d'água nas crianças, gestantes, mulheres em aleitamento ou outro paciente com impedimento para o uso dos outros escabicidas. A aplicação é feita 2 vezes/dia, 7 a 10 dias consecutivos. O tratamento simultâneo do couro cabeludo com bálsamo do Peru é conveniente. As pessoas em geral têm resistência ao emprego do enxofre por ser cosmeticamente desagradável (mau odor, untuoso) e manchar a roupa.

Embora eleito como escabicida seguro quanto a efeitos tóxicos e, por isso, prescrito largamente a crianças, gestantes e mulheres em aleitamento, existem relatos, na Alemanha, de alterações hepáticas e renais, sendo não recomendado pelo Ministério da Saúde daquele país.[10,11]

Monossulfiram

Usado em solução alcoólica a 25%, o monossulfiram (monossulfeto de tetraetil tiuram) deve ser diluído a 1:2 (uma parte da solução em duas partes de água), para adultos e 1:3, para crianças. Aplicá-lo em todo o corpo (para sarna crostosa, incluir face e couro cabeludo, com cuidado) por 2 a 3 dias com intervalos de 24 h. Proibida a ingestão de álcool durante e pelo menos 3 dias após o tratamento. Os inconvenientes decorrentes de seu uso resumem-se à necessidade de diluição (muitos doentes cometem erros, usando o produto puro ou mal diluído), ao tingimento do vestuário de amarelo e ao odor não muito tolerável.

Crotamiton

O crotamiton (N-etil-o-crotonotoluída) é preparação tópica não comercializada no Brasil e apresentada em forma de creme a 10%. Além de sua ação parasiticida, possui propriedades antipruriginosas. O modo de aplicação é

idêntico ao da GBH a 1%. Não costuma ser irritante, porém sua toxicidade tem sido pouco estudada.

Malation

Organofosforado que inibe irreversivelmente a colinesterase, usado na concentração de 0,5% na forma de creme. Não prescrever a crianças com idade inferior a 6 meses. Não costuma ser de primeira escolha nos países em que é comercializado, pelo odor desagradável, por ser inflamável e pelo registro de resistência alta.

Tratamento sistêmico

Ivermectina

Um anti-helmíntico que teve seu uso primeiro na oncocercose, desde 1987; também vem sendo usado contra filariose e estrongiloidíase. A droga é um macrolídio que forma ácido gamarnino-butírico, o qual paralisa o parasita.

Alguns aspectos no manejo do fármaco permanecem ainda não esclarecidos, o que explica a sua não aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Drug Agency, até o momento, contra escabiose e pediculose.

Até que estudos mais elaborados e confiáveis sobre a droga sejam feitos e sua aprovação aconteça, é prudente reservá-la para formas especiais de escabiose, de difícil tratamento, como sarna crostosa, escabiose no indivíduo imunossuprimido (por doença ou quimioterápicos) e ainda para controle de epidemias em entidades como hospitais, asilos, albergues etc. O tratamento das formas clínicas especiais é:

- Escabiose nodular:
  - Regride espontaneamente
  - Corticoide tópico e/ou intralesional
  - Exérese cirúrgica
  - Talidomida (respeitando as rígidas contraindicações)
- Escabiose animal
  - Autolimitada
  - Escabicida para acelerar a cura em seres humanos
- Sarna crostosa: queratolíticos e escabicidas
- HIV-positivo: escabicida local ou ivermectina oral.

Também para indivíduos positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) com contagem de linfócitos-CD4 baixa e escabiose grave a ivermectina é boa escolha, desde que o tratamento local não tenha solucionado.

A dose é única de 200 µg/kg, porém alguns casos necessitam de uma segunda dose, 1 a 2 semanas após.

Existem relatos de morte 6 meses após o uso de ivermectina por pessoas idosas que, até o momento, não ficaram esclarecidos adequadamente, isto é, se esse fato é coincidência, já que os indivíduos poderiam ter morrido de alguma doença subjacente ou se o fármaco foi o responsável direto ou indireto. Sendo assim, alguns aconselham não usar a droga em indivíduos idosos até que causa e efeitos sejam elucidados, enquanto outros consideram a ivermectina muito útil no controle de epidemias em asilos, pela praticidade do uso e ausência dos desconfortáveis fenômenos irritativos provocados frequentemente pelos escabicidas na pele do idoso.[10–13]

Profilaxia

A prevenção primária específica (vacinas e soroproteção) infelizmente até o momento inexiste. A prevenção primária inespecífica está representada pela educação sanitária e melhoria das condições de vida da população.

Para a prevenção secundária, da qual faz parte o tratamento específico, são importantes o reconhecimento precoce da doença, isolamento do indivíduo infestado, boa higiene (principalmente mãos e unhas) e tratamento simultâneo dos contatos íntimos. Acrescenta-se, ainda, o cuidado com roupas de cama e de uso pessoal, que devem ser trocadas diariamente, lavadas ou mesmo fervidas ou passadas a ferro bem quente.

Na Tabela 451.1 estão as principais causas de prurido pós-escabiose e seu tratamento.

Tabela 451.1 Causas de prurido após o tratamento.

Causas	Motivos	Tratamento
Prurido pós-escabiose	Ácaros mortos/ovos/fezes; prurido mnemônico	Corticoide local e/ou sistêmico
Dermatite de contato irritativa	Excesso de escabicida	Novo tratamento insistindo no modo de uso e nas medidas gerais
Falhas de tratamento	Uso inadequado do escabicida: • Resistência • Reincidência	Novo tratamento insistindo no modo de uso e nas medidas gerais: • Mudar o escabicida • Novo tratamento; tratar couro cabeludo e os contatos íntimos
Acarofobia	–	Tratamento psiquiátrico

Pediculose

A pediculose, também chamada anopluridose, é causada por inseto (sem asas) hexápode da ordem Anoplura, o piolho, sugador de sangue que encontra no homem, seu hospedeiro ideal. As duas espécies que parasitam seres humanos são *Pediculus humanus* e *Phthirus pubis*; o primeiro, com duas variedades, *capitis* e *corporis*, respectivamente, piolhos da cabeça e corpo, como será visto adiante (Figura 451.4):

- *Pediculus humanus*: var. *capitis*, var. *corporis*
- *Phthirus pubis*.

Embora seja uma doença benigna, os parasitas costumam exercer função vectorial para certas doenças infecciosas como tifo epidêmico (*Rickettsia prowazeki*), febre das trincheiras (*Rochalimaea quintana*) e febre recorrente (*Borrelia recurrentis*), especialmente o *P. humanus*, o que faz da doença problema de saúde pública, pois em algumas regiões são responsáveis por epidemias dessas infecções. Relatos históricos de epidemias dessas doenças durante as I e II Guerras Mundiais são encontrados.[16]

A pediculose do couro cabeludo acomete qualquer idade e sexo, porém, mulheres e crianças são mais afetadas. O cabelo comprido das mulheres não é explicação valorizada para a maior frequência de comprometimento. Também é incomum nos negros, talvez pela dificuldade de o parasita se fixar nos cabelos encarapinhados. A transmissão, de humano para humano, se faz pelo contato direto ou por meio de toalha, chapéu, boné, escova de cabelo e pente. Penteados elaborados que desencorajam lavagens frequentes favorecem a infestação. Não é incomum pequena epidemia em escolas, provavelmente causada pela partilha de pertences como bonés, toalhas, pentes e contato íntimo durante jogos e brincadeiras.

A pediculose do corpo, também chamada “doença dos vagabundos”, acomete indivíduos de baixo poder econômico ou aqueles com déficit físico e mental que vivem em condições de higiene precárias. Situações em que há impedimento de trocas frequentes das roupas também predispõem à pediculose. É parasitose comum em tropas militares e refugiados de guerra ou de desastres naturais, que são obrigados a ocupar ambientes superlotados. A transmissão se faz pelo vestuário e roupas de cama contaminadas.

Na ftiríase, a transmissão em geral é pelo contato sexual. Alguns se infestam ao partilhar leito, roupas e toalhas contaminadas por pelos de pessoas parasitadas. Fala-se em período de incubação de 5 dias a várias semanas e que alguns indivíduos podem manter a infestação assintomática por tempo prolongado.

Em crianças, geralmente as lêndeas são encontradas nas sobrancelhas e cílios, pelo contato com mães doentes, por exemplo, durante o aleitamento. O local parasitado muitas vezes indica o modo de transmissão, pois esses insetos se movem lentamente, sendo encontrados a curtas distâncias do ponto do primeiro contato.

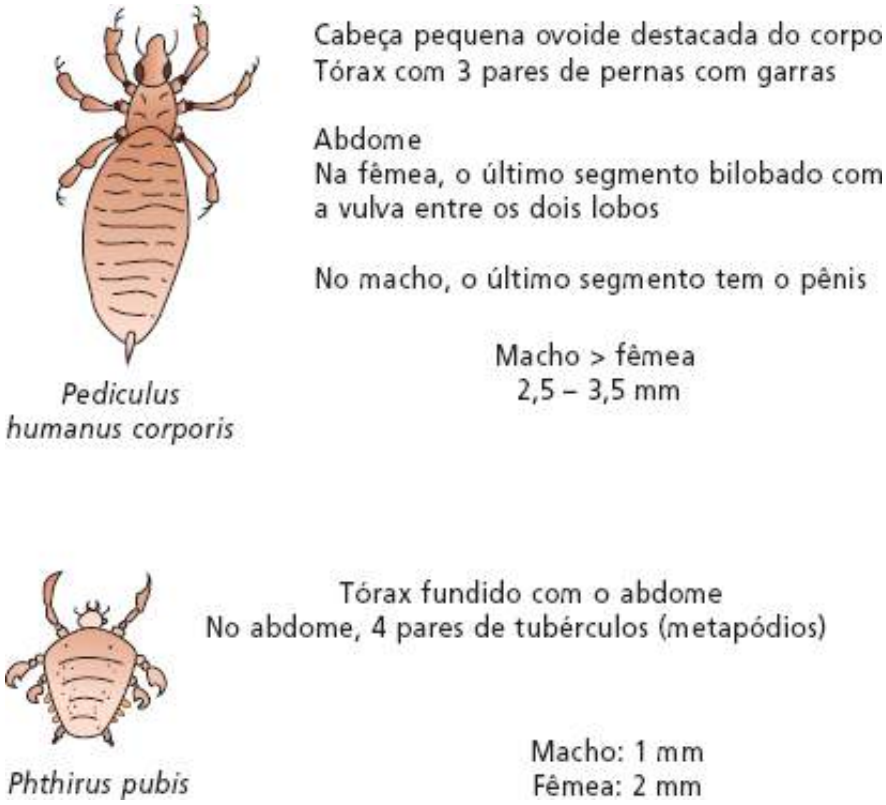

Figura 451.4 *Pediculus humanus*: classificação.

A revolução sexual recente tem tido papel vital na manutenção das epidemias de doenças sexualmente transmissíveis (DST), particularmente entre indivíduos jovens e solteiros. Como na gonorreia, a ftiríase, na faixa etária de 15 a 19 anos, é mais comum nas mulheres; após os 20 anos é mais frequente nos homens.

A ftiríase quase sempre coexiste com outras DST, como gonorreia, tricomoníase, escabiose, uretrites não gonocócicas, verrugas genitais, candidíase e sífilis. A pesquisa para essas outras doenças, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida, deve ser feita minuciosamente.[2,7]

Patogênese

Os insetos vivem agarrados à pele e alimentam-se do sangue que sugam. No local do ferimento expelem saliva com propriedades antigênicas o que, juntamente com a punctura mecânica, é responsável pelo principal sintoma, o prurido.

As duas espécies de insetos são morfologicamente diferentes, embora os ciclos de vida sejam quase idênticos. A fêmea do parasita vive cerca de 1 mês e ovipõe de 7 a 10 ovos/dia. Os ovos, também chamados lêndeas, são pequenos (0,5 mm), transparentes e grudados firmemente à haste do pelo por substância cimentante produzida pela fêmea. O ciclo de vida (ovo-ovo) tem duração de 1 mês (Figura 451.5).[6,16]

Clínica[4,16]

Pediculose do couro cabeludo

O principal sintoma é o prurido, moderado a intolerável, referido em cabeça, face posterior do pescoço e parte superior do dorso, onde frequentemente se surpreendem pápulas eritematosas e escoriações lineares. No couro cabeludo, as regiões mais comumente acometidas são occipital e retroauricular; quase nunca são vistos parasitas e seus ovos em outras áreas pilosas.

Pode ocorrer erupção maculosa e papulosa no tronco (exantema), resultado de sensibilização a antígenos do parasita.

Em razão do prurido e consequente coçadura, é frequente a infecção secundária bacteriana se manifestando como foliculites e abscessos e, então, a presença de exsudação serossanguinolenta, escamocrostas que dão ao couro cabeludo aspecto "sujo". Quando se depara com um couro cabeludo em más condições de higiene, deve-se sempre alertar para o diagnóstico de pediculose. Adenopatia cervical, nessas condições, é presença certa.

Pediculose do corpo

O parasita raramente é encontrado na pele, mas obtém o sangue para seu sustento picando o corpo, principalmente nos locais em que a pele está em maior contato com as vestes (ombros, tronco e glúteo). Nos locais em que o piolho fez sua punctura, surgem lesões máculo-eritematosas e purpúricas ou pápulas eritematosas com ponto purpúrico central fugazes.

O prurido, sintoma característico e intenso, é responsável pela presença de escoriações verticais, resultado do ato de coçar; a infecção secundária também ocorre com certa frequência.

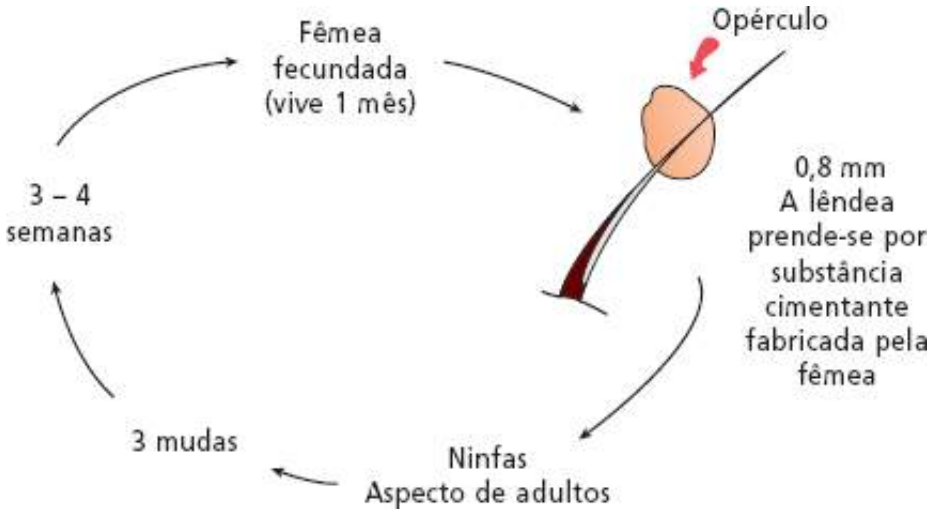

Figura 451.5 *Pediculus humanus*: ciclo biológico.

Casos não tratados podem persistir indefinidamente, levando ao quadro clínico típico do que se chama "doença dos vagabundos", em que se vê pigmentação pós-inflamatória, pele seca e descamativa, eczematização, crostas espessas, sinais de infecção secundária e sequelas cicatriciais.

Sintomas gerais, como febre, mal-estar geral e cefaleia são encontrados nas infestações maciças.

Ftiríase

Em geral, os locais de preferência do parasita são aqueles ricos em glândulas apócrinas, estando confinado às regiões pubiana, genital e axilar; porém, ocasionalmente é visto envolvimento de pelos das coxas, tronco, barba e bigode. Nas crianças, quase sempre o comprometimento é dos cílios (responsável por blefarite), sobrancelhas e periferia do couro cabeludo.

O sinal característico é a *mácula cerúlea*, mancha de cor cinzaazulada com cerca de 1 cm de diâmetro, encontrada em tronco, abdome, coxas e membros superiores nos indivíduos de pele clara. Ela é resultado da transformação do pigmento sanguíneo, a bilirrubina, em biliverdina, pela saliva do parasita.

Escoriações e infecção secundária não são comuns como na pediculose do corpo, mas é possível infestação maciça acompanhada de febre, mal-estar, cefaleia, linfadenopatia e leucocitose. Lesões bolhosas podem ocorrer em consequência da sensibilização às picadas.[6,7,14]

Diagnóstico

Pediculose do couro cabeludo

O diagnóstico é feito facilmente pelo encontro das lêndeas cimentadas nos fios dos cabelos. A principal diferenciação a ser feita é entre escamas da dermatite seborreica ou artefatos (restos de cosméticos); as lêndeas não podem ser movimentadas manualmente ao longo do pelo como o são as escamas (caspas).

A iluminação com lâmpada de Wood é outro recurso útil para observação dos ovos; na dúvida, pode-se retirar um fio com ovo aderido, colocá-lo em uma lâmina de vidro e examiná-lo ao microscópio óptico (MO).

O exame com a lâmpada de Wood e/ou ao microscópio possibilita a diferenciação entre lêndeas vivas (aparecem preenchidas ao MO e peroladas, brilhantes à luz de Wood) das mortas (transparentes e vazias).

Os parasitas adultos raramente são vistos porque têm vida mais curta e são mais móveis.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são queratina peripilar, escamas da dermatite seborreica (caspas), tricorrexe nodosa, dermatite de contato (geralmente por cosméticos).[16]

Pediculose do corpo

O inseto não vive na pele, mas nas vestes. O encontro de ovos e/ou adultos nas roupas faz o diagnóstico; as lêndeas grudam-se firmemente às fibras do tecido e podem ficar viáveis por até 1 mês. Nos indivíduos com grande quantidade de pelos, ou naqueles com infestação maciça, é possível observarem-se lêndeas nos pelos do corpo.

No diagnóstico diferencial é importante excluir doenças como escabiose, prurido por pele seca, por distúrbio metabólico, dermatite atópica, estrófulo e dermatite herpetiforme de Duhring-Brocq, entre outras.

Ftiríase

Os piolhos são vistos cravados no óstio folicular, como partículas amarelo-acastanhadas ou cinzas; as lêndeas também estão aderidas aos pelos. Além das regiões pubiana e genital, também aparecem em coxas, tronco e, ocasionalmente, barba, bigode e axilas.

As principais doenças para diagnóstico diferencial são dermatites seborreica e de contato (por roupas íntimas de tecido sintético ou muito coloridas, cosméticos em geral etc.), infecção fúngica (dermatofitose, candidíase, eritrasma).[2,4,6]

Tratamento[16]

Pediculose do couro cabeludo

Quase todos os parasiticidas usados na escabiose são úteis na pediculose (exceto o enxofre em pasta d'água). O lindano a 1%, guardadas as reservas ditas anteriormente, em forma de xampu ou em loção. Quanto ao modo de uso, o produto é aplicado nos cabelos à noite, ao se deitar e retirado pela manhã, com lavagem. Em seguida, embeber os cabelos em solução água/vinagre em partes iguais para dissolver a substância cimentante das lêndeas e, assim, serem retiradas com facilidade, manualmente ou com pente fino. Faz-se apenas uma aplicação, que deve ser repetida 1 semana após, caso persistam ovos viáveis.

Ainda é citada, por alguns autores, como efetiva, permetrina a 1% em creme rinse (não existe no mercado). Cita-se que o rinse de permetrina deve ser colocado nos cabelos secos (não úmidos após a lavagem, como se faz com os condicionadores comuns). A explicação é que a umidade pode dificultar a interrupção das vias respiratórias e, consequentemente, a morte do parasita, por 30 min. Às vezes, é necessário repetir o tratamento 1 semana após. Caso o rinse do parasiticida se manifeste inefetivo, outro recurso seria permetrina a 5% aplicada e deixada por toda a noite sob touca de banho.[17]

No VIII Congresso Mundial de Dermatologia Pediátrica em Paris (1998), Halpert e Perez (comunicação oral) relataram ensaio terapêutico com dois grupos de crianças, usando em um deles xampu lindano a 1% por 10 min e, no outro, xampu de ivermectina a 0,8% por 10 min nas crianças com idade superior a 5 anos e 5 min naquelas de idade inferior. Os autores conseguiram resultado superior com o xampu de ivermectina a 0,8%.

A literatura cita também, contra *pediculosis capitis*, o uso da ivermectina oral, dose única de 200 mg/kg, repetida 10 dias após.

Piretrina combinada com butóxido de piperonila, aplicada 10 min e depois retirada. A forma de apresentação preferida é a loção, pois permite alta concentração do inseticida, geralmente sendo eficiente uma única aplicação; xampu não é de grande aceitabilidade, porque o tempo curto de contato, concentração baixa da droga e reduzida penetração do pediculicida diminuem muito sua eficácia. Não se tem no Brasil a forma aerossol, mas se sabe que nos países em que há essa apresentação cuida-se de não a usar em asmáticos ou pessoas com história familiar de asma, uma vez que já foi registrado caso de morte por broncospasmo pelo uso de piretroide em formulação *spray* em uma criança asmática.

Alternativa de tratamento da pediculose de couro cabeludo é o uso de sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) na dose de 10 mg/kg/dia dividida em duas tomadas, por 10 dias; a esse medicamento pode-se associar um pediculicida tópico (permetrina a 1% creme rinse é citada na literatura), o que proporciona sucesso terapêutico e

melhora das recidivas. SMZ-TMP mata os parasitas inibindo a sua flora intestinal, isto é, quando o piolho suga o sangue ele ingere a substância que, no intestino do parasita, elimina a flora intestinal que produz vitamina B e, assim, o *pediculus* morre pela ineficiência em obter esta vitamina.[7,18]

Algumas orientações aos doentes devem ser acrescentadas ao tratamento específico, e ser obedecidas, sob pena de insucesso terapêutico:

- Tratar todos os contatos íntimos do doente
- Lavar as roupas a máquina (ciclo quente), secar em secadora ou passar a ferro
- Estocar as roupas em sacos plásticos por 2 semanas
- Manter pentes e escovas de cabelos embebidos em parasiticidas por 1 h.

Pediculose do corpo

São importantes a higiene pessoal adequada e troca das vestes e roupas de cama.

Quanto às roupas, lavá-las na máquina usando ciclo quente ou fervê-las e depois secá-las na secadora em uma temperatura alta ou borrifá-las com diclorodifeniltricloroetano (DDT) a 10%. Estocar as roupas por 30 dias.

Os parasiticidas devem ser aplicados no corpo com o objetivo de eliminar parasitas eventualmente presentes nos pelos.

Ftiríase

O lindano a 1% é usado na apresentação xampu (deixar por 4 min) ou loção (deixar por 8 a 12 h e lavar). Devem ser tratadas não só as regiões pubiana e genital, como também outras áreas pilosas (coxas, tronco, axilas, barba e bigode). Outros pediculicidas existentes no mercado podem ser usados, se houver impedimento ao uso do lindano. É importante o tratamento simultâneo do parceiro sexual.

Nas crianças, o tratamento da pediculose dos cílios é feito com óxido amarelo de mercúrio a 1% em óleo de amêndoas doces. Também podem ser usadas camada espessa de unguento seguido de retirada manual das lêndeas e gotas de fluoresceína. Na literatura é citada a poda ou retirada dos cílios com pinça, o que facilitaria a retirada das lêndeas e dos piolhos adultos que costumam ficar encastoados no óstio do cílio.[19]

Outras formas de tratamento referidas são: retirada dos parasitas adultos com fórceps delicado; *laser* de fotocoagulação; crioterapia; creme de lindano a 1%; malation em gotas ou xampu.

Deve-se ter precaução ao usar pediculicidas nos cílios, pois já existe mencionado caso de dano de córnea com essa prática.

A Tabela 451.2 resume as pediculoses.

Larva migrans

Os sinônimos mais usados são bicho geográfico, bicho de praia e dermatite serpiginosa. Trata-se de dermatose comum, de aspecto inusitado, resultado da migração de larva do parasita *Ancylostoma brasiliensis* no interior da pele, desenvolvendo aspecto clínico característico.

O *Ancylostoma brasiliensis* é comumente visto nas Américas Central e do Sul, sudeste dos EUA e em muitos países tropicais; habita o intestino de cães e gatos, sendo os ovos expelidos nas fezes desses animais. O ambiente ideal para esses ovos eclodirem, dando continuidade ao ciclo, é aquele em que o solo é arenoso, quente e úmido. Por esse motivo, a parasitose é vista nos indivíduos que frequentam praias (em que é permitida a permanência de cães e gatos), nas crianças que brincam em tanques de areia contaminados, em jardineiros e outros profissionais que transitam nos porões de casas.[5,16,17]

Patogênese

O estágio larva filarioide é que tem poder de penetração na pele; fala-se que roupas e toalhas não são barreiras para a invasão das larvas. Uma vez tendo penetrado, a larva pode permanecer quiescente por algum tempo (até meses) ou logo iniciar sua caminhada; porém, quase sempre não consegue atingir a derme e completar seu ciclo até parasita adulto. O ser humano é chamado “hospedeiro de morte” da larva. Dessa forma, mesmo que o processo não

seja interrompido pelo tratamento, a larva morre em 2 a 8 semanas, aproximadamente (Figura 451.6). Nas infestações maciças, algumas larvas conseguem atingir as correntes sanguínea e linfática e chegam nos pulmões, deslocam-se nos leitos capilares e membrana alveolar, alcançam a traqueia e, então, são expectoradas e engolidas. Nos intestinos, elas se transformam em parasitas adultos, completando o ciclo biológico. Esses eventos normalmente ocorrem nos animais hospedeiros de rotina, entretanto, no ser humano são raros, denominando-se síndrome de Löffler. Clinicamente, o doente apresenta sintomas pulmonares transitórios acompanhados de eosinofilia grave e aumento da imunoglobulina E (IgE).[5,15]

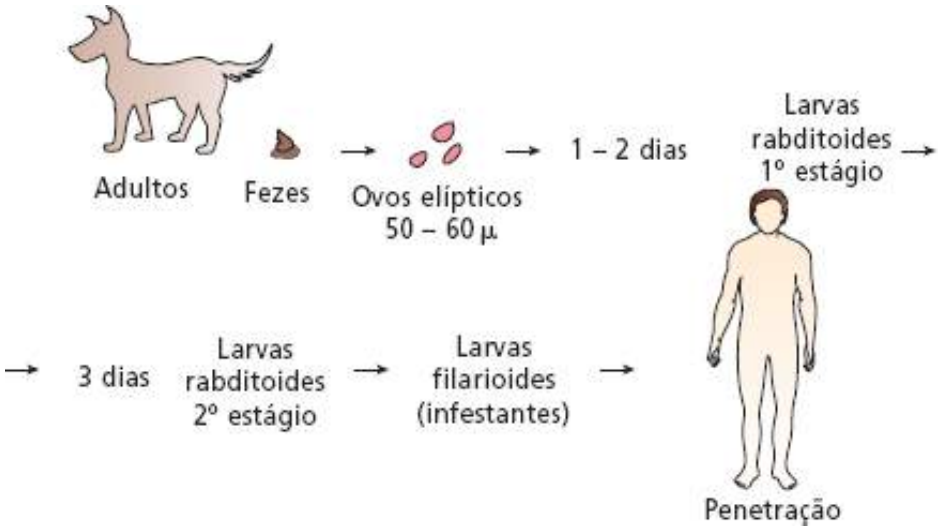

Figura 451.6 Larva *migrans*: ciclo biológico.

Clínica

Mãos, pés, glúteos e genitais, locais de frequente contato com o solo, são os mais comprometidos. No local da penetração da larva filarioide (única ou múltiplas) forma-se pápula eritematosa transitória. Quando a larva inicia seu processo de migração surge cordão sinuoso, elevado e eritematoso, de 3 a 4 mm de largura, que desenha um trajeto bizarro e serpiginoso; a larva move-se alguns centímetros por dia sem direção definida e, portanto, se encontra na dianteira da lesão linear. O prurido é sintoma que acompanha o processo (Figura 451.7).

Complicações como infecção secundária, consequência do ato de coçar e eczematização, muitas vezes obscurecem a aparência da lesão linear original, deixando o diagnóstico mais difícil. Outra complicação, felizmente rara, é a síndrome de Löffler.[15,16]

Diagnóstico

Normalmente não oferece dificuldades, sendo importante para sua elaboração a história clínica de contato com locais arenosos e queixa de prurido; a lesão linear e sinuosa é inconfundível. A biopsia não é prática diagnóstica aconselhável, pois a larva muitas vezes está além da extremidade que avança da lesão linear. Quanto ao diagnóstico diferencial, se a lesão típica linear está alterada por infecção secundária e/ou eczema-tização, pode-se confundir a larva *migrans* com outras doenças, como dermatite de contato, impetigo ou dermatofitose.[5]

Figura 451.7 Larva *migrans*.

Tabela 451.2 Sinopse das pediculoses.

Parâmetro	Couro cabeludo	Corpo	Fitiríase
Agente etiológico	*Pediculus humanus capitis*	*Pediculus humanus corporis*	*Phthirus pubis*
Epidemiologia	Crianças e mulheres	Higiene inadequada/"doença dos vagabundos"	Doença sexualmente transmissível
Clínica	Prurido em cabeça, pescoço, dorso	Escoriações, crostas sero-hemáticas, descamação	Mácula cerúlea/crianças; cílios e sobrancelhas
Diagnóstico	Lêndeas nos cabelos	Lêndeas e adultos nas vestes	Lêndeas e adultos nos pelos (púbis/genitais)
Tratamento	Pediculicidas, tratar contatos íntimos, esterilizar pentes, escovas e roupas	Pediculicidas (pelos do corpo); esterilizar roupas	Pediculicidas em pelos pubianos, genitais e adjacências

Tratamento e prevenção

O tratamento sistêmico é feito quando múltiplas larvas invadem a pele. O medicamento de escolha, na atualidade, é o anti-helmíntico albendazol, dose única VO, de 400 mg para adultos e crianças acima de 2 anos de idade. Eventualmente pode ser necessário repetir o tratamento (24 e 48 h após). Também é efetivo o uso da ivermectina, dose única VO, de 200 mg/kg.

Outro anti-helmíntico utilizado é tiabendazol VO, na dose de 25 mg/kg, divididos em 2 vezes/dia (após almoço e jantar), por 3 dias consecutivos. Não ultrapassar a dose total diária de 3 g. São referidos efeitos colaterais ocasionais como náuseas e vômitos.

Realiza-se o tratamento local quando a quantidade de larvas invasoras é mínima, com sintomas discretos. Utiliza-se pomada de tiabendazol a 1 ou 5% 4 vezes/dia sobre a lesão e a oclusão com plástico pode maximizar o sucesso terapêutico; também é opção, embora menos usada, crioterapia com nitrogênio líquido ou neve carbônica na extremidade que está avançando, com resultados desanimadores.

Cuidar para que cães e gatos não frequentem praias e tanques de areia; o ideal, se possível, seria o tratamento dos animais infestados.[16] A larva *migrans*, desse modo, é:

- Cognome: "bicho geográfico"
- Agente etiológico: larva filarioide do *Ancylostoma brasiliensis*
- Clínica: prurido; lesão elevada serpiginosa eritematosa de 3 mm de largura
- Diagnóstico: lesão dermatológica típica
- Tratamento: albendazol/tiabendazol tópico e/ou sistêmico.

Miíase

É a doença que se caracteriza pela infestação, até mesmo invasão dos tecidos de qualquer região do corpo de vertebrados vivos, por larva de mosquito (artrópode, classe Insecta, ordem Diptera). A miíase classifica-se como:

- Primária
  - Furunculoide (berne): larvas *Dermatobia* e *Callitroga*
  - Migratória: larvas *Gasterophilus* e *Hypoderma**
- Secundária
  - Cutânea (úlceras de pele, "bicheiras"): larvas *Callitoga*, *Lucilia*, *Sacohaga*
  - Cavitária: orifíci nasal, canal auditivo, globo ocular
  - Intestinal.

Pode ser classificada em:

- Miíase primária: a larva do díptero invade tecido vivo e dele se alimenta (larvas biontófogas)
  - Miíase furunculoide (berne): larvas dos gêneros *Dermatobia* e *Callitroga*
  - Miíase migratória: não existe em nosso meio; larvas dos gêneros *Gasterophilus* e *Hypoderma*
- Miíase secundária: as larvas, depositadas na forma de ovos, pelos mosquitos, nas úlceras da pele e das mucosas, alimentam-se de tecidos necróticos (larvas necrobiontófogas)
  - Miíase cutânea: nas úlceras de pele (bicheiras), larvas dos gêneros *Callitroga*, *Lucilia*, *Sacophaga*
  - Miíase cavitária: no orifício nasal, canal auditivo e globo ocular
  - Miíase intestinal.

Patogênese[4,16]

Em certas espécies de dípteros, faz parte do seu ciclo de vida a permanência das larvas, por período de tempo, nos tecidos de um hospedeiro, o que é chamado de *miíase específica ou obrigatória*. Outras espécies não têm essa necessidade; o ciclo biológico é completado tendo a larva vivido ou não nos tecidos e por isso é chamada *miíase semiespecífica ou semiobrigatória*. Existem ainda aquelas espécies produtoras da miíase acidental, quando ovos ou larvas são ingeridos nos alimentos ou bebidas, causando a *miíase intestinal*.

A *miíase primária furunculoide*, considerada específica ou obrigatória, é causada mais comumente pela *Dermatobia hominis*; a fêmea dessa mosca coloca seus ovos no corpo de outro mosquito, que desempenha o papel de vetor. Quando esse mosquito-vetor punciona a pele do hospedeiro, a larva, que emergiu do ovo, penetra pela punctura (Figura 451.8).

A *miíase secundária cutânea* é dita miíase semiespecífica ou semiobrigatória; a mosca responsável não utiliza mosquito-vetor, mas deposita seus ovos diretamente nas "feridas" (Figura 451.9).

Clínica

Miíase primária furunculoide (berne)

No(s) local(is) de penetração da(s) larva(s) forma-se pápula eritematosa e depois nódulo pouco inflamado e diferenciado do furúnculo, por apresentar, no centro, orifício pelo qual é possível, a olho nu, observarem-se os movimentos da larva no interior do nódulo; essa abertura dá saída ao fluido serossanguinolento (Figura 451.10).

Quando a larva atinge a maturidade (pode demorar meses), move-se ativamente no interior do nódulo, dilata a abertura, sai para completar o ciclo e a lesão cicatriza.

As lesões localizam-se em qualquer área exposta e podem ser únicas ou múltiplas; a queixa principal é dor "em ferroada" no local.

Pode ocorrer infecção secundária como erisipela, abscesso, linfangite e tétano.

Um caso de abscesso perinéfrico é citado na literatura como complicação; embora inusitada, serve como alerta para o não esquecimento de que miíase furunculoide pode ser foco de entrada para infecções importantes.[22]

É citada na literatura miíase cutânea eventualmente imitando outras doenças como mastoidite e câncer de mama.[23,24]

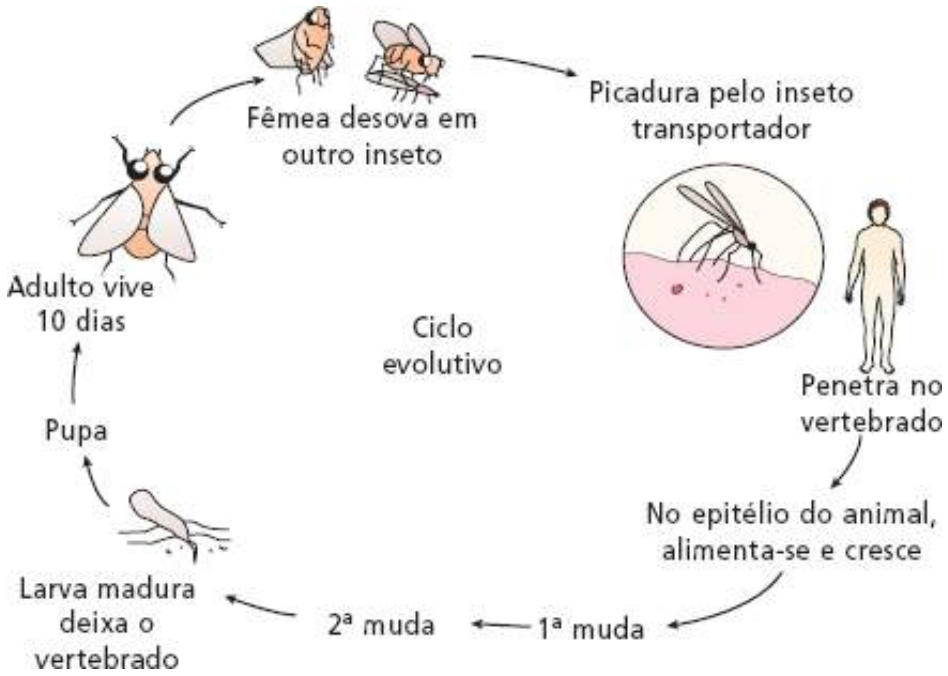

Figura 451.8 Miíase primária: ciclo biológico.

Figura 451.9 Miíase secundária: ciclo biológico.

Figura 451.10 Miíase primária: retirada da larva por expressão.

Miíase secundária cutânea

O doente já é portador de úlcera(s) de qualquer etiologia, em estado de higienização precária e, à inspeção, notam-se pequenas larvas, incontáveis e semelhantes a um fio de linha, que se movem ativamente. Nenhum sintoma é referido pelo doente (Figura 451.11).

Diagnóstico

Em geral, o quadro clínico não oferece dificuldades diagnósticas; eventualmente, pode ser confundida com furúnculo, lesão cística, por exemplo, cistos sebáceos e de inclusão epidérmica, lipoma e alguns tumores de pele.

Alguns autores estrangeiros mencionam dificuldade em diagnosticar a doença que, com frequência, é confundida com as outras entidades anteriormente referidas no diagnóstico diferencial. Em geral, a suspeita aparece se o indivíduo conta viagem recente para países tropicais. O uso de ultrassonografia para detecção da larva naqueles nódulos de difícil diagnóstico foi relatado.[25]

Tratamento

Miíase primária furunculoide

A larva necessita de oxigênio para viver; sabendo disso, os habitantes de áreas rurais, onde a infestação é muito comum, tanto em animais como no homem, colocam um pedaço de toucinho obstruindo o orifício do nódulo. A larva sairá da pele do hospedeiro e perfurará o toucinho, na tentativa de suprir suas necessidades respiratórias.

Se, ao examinar a lesão verificar que a abertura está muito pequena, é aconselhável fechá-la por um tempo com grossa camada de unguento e esparadrapo; dessa forma, o orifício se alargará e então será possível retirar a larva por expressão vigorosa na base da lesão. Normalmente, esse procedimento não necessita de anestesia.

Figura 451.11 Miíase secundária.

Algumas vezes há necessidade de aumentar a abertura por pequena incisão com bisturi, após anestesia local.

Na presença de infecção secundária, esta deve ser tratada pronta e adequadamente.[26]

Miíase secundária cutânea

Pulveriza-se a úlcera infestada de larvas com solução anestésica (p. ex., éter) e retiram-se as larvas manualmente.

Tungíase

A tungíase (bicho-do-pé ou íngua) desenvolve-se no homem, em suínos e outros animais de pequeno porte como resultado da penetração, na pele, de pulga minúscula chamada *Tunga penetrans*. Esta é um artrópode da classe Insecta, ordem Siphonaptera e família Tungidae.

A tunga é inseto hematófago, com aproximadamente 1 mm de comprimento, com predileção por ambientes de solo arenoso, quente e seco, sendo abundante nos chiqueiros e currais. É habitante comum da América tropical, África e oeste da Índia.[5,6]

Animais domésticos e ratos são reservatórios importantes. Em estudo em uma favela de Fortaleza, Ceará, 67% dos cães, 5% dos gatos e 41% dos ratos capturados estavam infestados de *T. penetrans*. Em áreas rurais, os porcos também são reservatórios, porém, com o confinamento desses animais às pocilgas, sua importância na epidemiologia da doença tem diminuído nos últimos anos.

Em comunidades carentes brasileiras, recentemente foram documentadas taxas de prevalência entre 34 e 55%.[26]

Patogênese

A fêmea adulta é o estágio com poder de invasão e, logo que engravida, procura um animal, mamífero ou pássaro, penetra na pele até somente seu segmento posterior, ovipositor, permanecer para fora e alimenta-se do sangue sugado. Ela aumenta gradativamente de tamanho em decorrência da alimentação e ovulação, atingindo cerca de 1 cm. Os ovos são, dessa forma, ejetados para o solo (em número acima de 300) através do orifício ovipositor externado e, então, a pulga fêmea morre; daí tem continuidade o ciclo biológico. O macho apenas alimenta-se e, em seguida, deixa o animal parasitado (Figura 451.12).[16]

O número de pulgas em um mesmo indivíduo é variável e prurido ou dor é queixa frequente. Em geral, os pés (interdígitos, solas e tecidos periungueais) são os locais acometidos. A fêmea grávida, arraigada à pele, causa pápula amarelada, chamada popularmente de "batata", com ponto negro no centro (segmento ovipositor). Na presença de várias pulgas, as pápulas coalescem formando placa semelhante à colmeia. Se o inseto não é retirado, a lesão se expande, rompe, com expulsão da pulga, deixando pequena úlcera no local.

As lesões podem se infectar secundariamente, progredir para úlceras extensas, muito dolorosas, acarretando dificuldade na deambulação. Outras complicações descritas são linfangite, gangrena gasosa, tétano, perda da unha e deformação do dedo. Nas pessoas imunodeprimidas, as complicações são mais frequentes e a infestação pode ser extensa (Figura 451.13).[5,26]

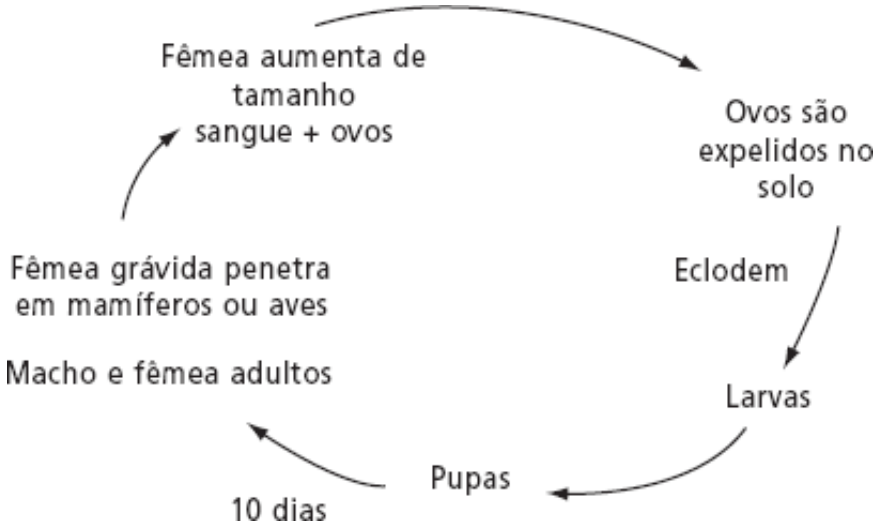

Figura 451.12 *Tunga penetrans*: ciclo biológico.

Figura 451.13 Tungíase.

Diagnóstico

A lesão papulosa amarelada com ponto negro central é julgada característica e de fácil diagnóstico. Granuloma piogênico e verruga viral (plantar ou subungueal) podem, eventualmente, surgir como hipóteses diagnósticas.

Tratamento e prevenção

Devem-se retirar as pulgas com agulha estéril e pincelar o local com iodo.

Outra forma de destruí-las é por eletrocirurgia sob anestesia local.

Uso de calçados adequados e observação cuidadosa e diária dos pés são aconselháveis, bem como limpeza e desinfestação dos locais passíveis de contaminação, como chiqueiros e currais, com inseticidas (hexaclorobenzeno [BHC, *benzene hexachloride*], DDT etc.) ou fogo.[4,5,21]

Agradecimento

Agradeço ao ilustrador Paulo Eduardo Cezareto Pássaro pela confecção dos desenhos dos ciclos biológicos dos parasitas.

*Não existem em nosso meio.

Capítulo 452

Dermatoviroses

Edviges Maria Cezareto Passaro

Herpes-vírus humano

Atualmente são reconhecidos oito herpes-vírus humanos (HVH): herpes-vírus simples tipos 1 e 2 (HSV-1/HSV-2, *herpes simples virus types 1 and* 2), vírus varicela-zóster (VZV, *varicella zoster virus*), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, HVH-6 (associado a roséola do lactente), HVH-7 (associado a exantema súbito), HVH-8 (associado a sarcoma de Kaposi e linfomas). Esses herpes-vírus humanos são classificados em três grupos: alfa, beta e gama (Tabela 452.1).[1]

Herpes-vírus simples

Os herpes-vírus simples, *Herpesvirus hominis* (tipos 1 e 2), pertencem à família Herpesviridae e, juntamente com o vírus varicela-zóster, são os três únicos membros dessa família. Eles infectam pele e nervos, permanecendo latentes dentro do gânglio da raiz dorsal. Infecção por esses microrganismos é comum entre os seres humanos, causando uma gama larga de "síndromes clínicas". Tanto indivíduos saudáveis como imunocomprometidos estão sujeitos a adquirir as viroses, com apresentação extensa e grave nos últimos.[2]

Tabela 452.1 Classificação do herpes-vírus humano (HVH).

Herpes-vírus humano	Classificação
HSV-1 (HVH-1)	α-herpes-vírus
HSV-2 (HVH-2)	–
VZV (HVH-3)	α-herpes-vírus
Vírus Epstein-Barr (HVH-4)	γ-herpes-vírus
Ciomegalovírus (HVH-5)	β-herpes-vírus
Herpes-vírus humano 6 (HVH-6)	γ-herpes-vírus
Herpes-vírus humano 7 (HVH-7)	γ-herpes-vírus
Herpes-vírus humano 8 (HVH-8)	γ-herpes-vírus

HSV = vírus herpes simples; VZV = vírus varicela-zóster.

Epidemiologia

Infecção pelo HSV ocorre em todo o mundo, porém em muitos países e/ou áreas geográficas os dados epidemiológicos necessitam de estudos mais detalhados e aprofundados para melhor avaliação e credibilidade. Infecção pelo HSV-1 acontece na infância e adolescência (80 a 90%); em crianças sintomáticas, as manifestações são orais ou faciais.

Prevalência do HSV-2 em geral é mais alta nas mulheres e, em especial, nas pessoas de comportamento sexual de risco. A prevalência do HSV-2 é mais alta na África e nas Américas; mais baixa no oeste e sudeste da Europa que no nordeste da Europa e América do Norte; mais baixa na Ásia. Dado epidemiológico leva a acreditar que a

infecção por HSV-2 aumenta a capacidade em adquirir ou transmitir o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodefiency virus*).

HSV-2 é o agente etiológico da maioria das infecções herpéticas genitais (70 a 90%), entretanto, estudos atualizados mostram aumento na incidência HSV-1 (10 a 30%). Nos EUA, a soroprevalência do HSV-2 tem-se elevado acima de 30% nas últimas décadas (500 mil a 1 milhão de indivíduos adquirindo a doença, anualmente). Fatores associados à transmissão do herpes genital são idade de maior atividade sexual (15 a 30 anos), número grande de parceiros sexuais, raças negra e hispânica, indivíduos de baixas renda e educação, sexo feminino, homossexualidade e soropositivo para vírus da imunodeficiência humana.[1]

Patogênese

O vírus é um microrganismo que não vive sozinho, pois é intracelular e depende totalmente da célula que o alberga. HSV-1 é transmitido pelo contato direto com saliva e outras secreções. O contato sexual é responsável pela maioria das infecções pelo HSV-2. No local da infecção, dentro da célula, o vírus se reproduz se alimentando do meio intracelular (replicação), a célula é destruída e esse evento provoca, no hospedeiro, sinais (p. ex., vesículas) e sintomas (p. ex., formigamento, dor etc.) da doença; em seguida, o vírus entra no axônio das fibras sensoriais e migra no fluxo retrógrado do axônio, até o gânglio sensitivo da raiz dorsal. No herpes facial e labial, o vírus habita o gânglio chamado trigêmeo localizado na base do crânio; ao passo que, no herpes genital, o gânglio sacro é que abriga o vírus. O vírus permanece no gânglio por tempo infinito (latência) e periodicamente sofre reativação; partículas virais migram pela fibra sensitiva até a pele e mucosa e manifestam o quadro clínico. A reativação ocorre espontaneamente ou por estímulos como estresse, luz ultravioleta (UV), febre, traumas ou imunossupressão (Figura 452.1).[1,3]

Figura 452.1 Patogênese do herpes-vírus.

A *infecção primária* denota a primeira infecção por HSV de um indivíduo sem anticorpos preexistentes a HSV-1 e HSV-2. *Infecção inicial não primária* significa infecção por um tipo de HSV em um indivíduo que já possui anticorpos contra outro tipo. *Infecção recidivante* descreve a reativação do HSV após período de latência.

Quanto à transmissão, no episódio facial ou genital, a pessoa está infectante desde o início dos sinais e sintomas até o desaparecimento deles. Mesmo nos períodos assintomáticos ocorrem replicação e excreção viral (5% dos dias).[1]

Quadro clínico

As manifestações clínicas e os tipos de HSV são apresentados na Tabela 452.2.

Infecção primária

Pode ser assintomática, porém naquelas sintomáticas, na infecção primária da orofaringe pelo HSV, a manifestação mais comum é a gengivoestomatite (gengivoestomatite herpética primária). Antes do aparecimento das lesões, 3 a 7 dias após exposição ao vírus, surgem sintomas prodrômicos de dor local, linfadenopatia, mal-estar e febre. O quadro pode ser leve, afebril e com poucas lesões vesículo-erosivas; ou grave, com muitas lesões, febre alta, comprometimento do estado geral e adenopatia. As lesões são vesículas que logo se tornam erosadas e cobertas por fibrina, dando o aspecto esbranquiçado; eritema e edema da gengiva fazem com que ela se torne friável e sangrante aos menores traumas, dificultando a alimentação. Toda a orofaringe pode ser afetada. A criança é comprometida com mais frequência; a área genital eventualmente manifesta quadro similar, mesmo na criança, denominando-se vulvovaginite herpética primária.[3]

Tabela 452.2 Manifestações clínicas e tipos de herpes-vírus simples (HSV).

Manifestação clínica	HSV-1	HSV-2
Infecção primária		
Gengivoestomatite	+++	+
Vulvovaginite	+	+++
Infecção recorrente		
Oral e facial	+++	+
Genital	+	+++
Herpes simples neonatal	+++	–
Ceratoconjuntivite herpética	+++	+
Eritema polimorfo	++	++
Eczema herpético (erupção variceliforme de Kaposi)	++	++
Retinite	+	–
Esofagite	+++	+
Hepatite	++	+
Meningite	+	+++
Encefalite do adulto	+++	+
Encefalite do neonato	+	++
Mielite	+	++

– = Raro. + = Incomum. ++ = Moderadamente frequente. +++ = Frequente.

Infecção genital primária do adulto, provocada em geral pelo tipo 2, costuma demorar 3 semanas para resolver e é mais frequente em mulheres. Sinais e sintomas comuns são febre, disúria, linfadenopatia, mal-estar e dor; ao exame dermatológico, exulcerações, vesículas íntegras e erosadas. Pode ser acompanhada de radiculomielite com retenção urinária, neuralgia e infecção bacteriana secundária. Infecção perianal e proctite podem ocorrer, especialmente nos homossexuais masculinos. Alguns indivíduos experimentam distúrbios emocional e psicossexual ante a doença.[2]

O herpes gladiatorum é inoculação primária do herpes simples (HSV-1), provocada pelo contato pele-pele entre esportistas, de modalidades com contato corpo a corpo frequente, por exemplo, rúgbi, lutas etc.[4]

Infecção recidivante

Recidivas orolabiais (*cold sores*) são desencadeadas por estímulos, tais como febre, traumas, exposição solar,

tensão emocional, período menstrual, infecções respiratórias, alimentos (chocolate). As lesões quase sempre aparecem na borda vermelha dos lábios, mas eventualmente afetam qualquer lugar da face (Figura 452.2). Muitas vezes surgem sintomas prodrômicos no local da recidiva, como dor, prurido e formigamento. Surto oral assintomático de HSV é comum e contagioso. As lesões são vesículas agrupadas "em cachos de uva" sobre base eritematosa; em seguida tornam-se pústulas e se rompem, formando sobre si uma crosta sero-hemática. Pessoas com eczema apresentam lesões esparsas e nos imunocomprometidos o quadro se manifesta disseminado e grave.[1,2]

Recidivas genitais geralmente não são sintomáticas, porém naquelas que o são se manifestam mais limitadas, por período mais curto e mais leves que a primoinfecção. Sinais e sintomas prodrômicos e morfologia dermatológica são semelhantes às recidivas orolabiais.[4]

Herpes simples neonatal

Acontece quando a gestante apresenta história de HSV genital recidivante ou recidivas nos dias próximos ou no momento do parto; também em parturientes que tiveram primoinfecção primária assintomática e têm surtos herpéticos incipientes. O neonato contrai o vírus no canal do parto, durante o nascimento. Ao exame dermatológico, a criança apresenta vesículas e/ou bolhas que logo se rompem e deixam áreas erodidas. Os locais de comprometimento são cabeça e região glútea, dependendo da apresentação fetal. O quadro clínico é grave, acarretando sequelas neurológicas e/ou oculares em decorrência de encefalite e ceratoconjuntivite herpética, muitas vezes fatal. Investigação acurada deve ser feita durante a anamnese da parturiente, para descobrir infecção herpética passada ou presente e, se positiva, é aconselhável programar parto cesariano. Setenta por cento dos casos são provocados pelo HSV-2.[1,4]

Figura 452.2 Herpes simples.

O *herpes simples intrauterino* ocorre quando o vírus é contraído pelo feto no ambiente uterino, em geral se a gestante adquire infecção herpética primária durante a gestação; nesse caso, o que se tem são anomalias fetais como microcefalia, microftalmia, encefalite, coriorretinite, calcificação cerebral, associadas à erupção vesiculosa.[1,4]

O *herpes simples perinatal* é adquirido e quase sempre causado pelo contato do recém-nascido com pessoa portadora de doença orolabial (HSV-1).[1,4]

Ceratoconjuntivite herpética

A infecção ocular pelo HSV é a segunda causa mais comum de cegueira corneana nos EUA, geralmente provocada pelo HSV-1. A infecção primária apresenta-se como ceratoconjuntivite uni ou bilateral com edema significante da(s) pálpebra(s), lacrimejamento, fotofobia e adenopatia pré-auricular. A úlcera dendrítica arboriforme é lesão patognomônica. Quando acontecem recidivas frequentes, a córnea pode ser afetada, levando à cegueira.[3]

Panarício herpético

É infecção dos dedos das mãos com o HSV, sendo os profissionais de saúde os mais atingidos (médicos, dentistas, enfermeiras etc.), já que grande parte da população tem o vírus latente e elimina partículas virais pela saliva. Crianças, que possuem o hábito de sucção dos quirodáctilos e onicofagia, podem apresentar tal quadro herpético durante surto de herpes-vírus orolabial.[3,4]

Sicose herpética

É descrita nos indivíduos com herpes recidivante que se contaminaram com lâmina de barbear, disseminando a infecção pela face; quadro de vesículas isoladas na região da barba, que se resolvem em 2 a 3 semanas, afasta o diagnóstico de sicose bacteriana comum.[3,4]

Eritema polimorfo herpético

Durante investigação etiológica de eritema polimorfo recidivante, devem-se pesquisar antecedentes de infecção pelo herpes-vírus. Tipicamente, a lesão aparece algum tempo após o surto herpético (7 a 10 dias). Clinicamente são máculas eritematosas ou eritêmato-púrpuricas em geral localizadas nas extremidades.[4]

Herpes no imunodeprimido

Muito frequente no doente com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodefwiency syndrome*) e em outras doenças como leucoses (leucemias, linfomas), transplantados, indivíduos em quimioterapia e, raramente, lúpus eritematoso sistêmico (LES). No imunodeprimido, a infecção recidivante pelo HSV se torna crônica, progride e aumenta em extensão, formando úlcera localizada nos genitais ou face/boca. Eventualmente, as vesículas herpéticas se disseminam, resultando em quadros graves com comprometimento de órgãos vitais, encefalite e morte.[3–5]

Eczema herpético

Também chamado de *erupção variceliforme de Kaposi*, é a disseminação da infecção pelo herpes-vírus por todo o tegumento, nos indivíduos portadores de algumas doenças cutâneas como dermatite atópica, pênfigo (foliáceo e vulgar), dermatite seborreica grave, doença de Darier, impetigo, escabiose e síndrome de Wiskott-Aldrich. Ao exame clínico, o doente se mostra prostrado, febril, toxêmico e, ao exame da pele, observam-se vesículas disseminadas ou apenas nos locais de pele comprometida pela doença cutânea de base; em seguida, tornam-se pústulas que rompem e se cobrem de crostas. O eczema de vacínia é a erupção variceliforme de Kaposi, provocada pelo vírus vacínia da vacina antivariólica, realizada no passado, quando a varíola ainda não estava erradicada.[2]

Diagnóstico

Os principais métodos diagnósticos do herpes-vírus humano são apresentados na Tabela 452.3.

Tabela 452.3 Principais métodos diagnósticos do herpes-vírus humano.

Método	Resultados
Citodiagnóstico de Tzank	Células gigantes multinucleadas
Imunofluorescência direta	Presença de fluorescência na lâmina
Sorologia (*Western blot*)	Ac contra herpes-vírus simples
Cultura	Crescimento do vírus
Histopatologia de pele	Ceratinócitos com degeneração balonizante
Imuno-histoquímica	Vírion intracelular
Microscopia eletrônica	Vírion intracelular
PCR	DNA do vírus

AC = anticorpos; DNA = ácido desoxirribonucleico; PCR = reação em cadeia de polimerase.

Citodiagnóstico de Tzanck

É feito esfregaço do raspado do assoalho de uma vesícula, e procuram-se células gigantes multinucleadas. Na varicela e no herpes-zóster, essas células também são observadas.[4]

Imunofluorescência direta

É a pesquisa de partículas do vírus no fluido da vesícula, colocando-o em contato com soro de coelho com anticorpos anti-herpes-vírus humano e depois, em um segundo tempo, com imunoglobulina antianticorpo do coelho, marcadas com fluoresceína; quando o teste fluoresce, a reação é positiva para partículas de HSV.[4]

Sorologia

O *Western blot* é o exame sorológico de escolha para detectar anticorpos contra HSV, já que sensibilidade e especificidade são altas (99%).[4]

Cultura tissular

É método confiável para investigar o vírus no fluido de vesícula, sangue, urina, liquor, fragmento de pele.[1]

Reação em cadeia de polimerase

A reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) é método diagnóstico preferido para procurar ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) do *Herpesvirus hominis* no fluido cerebroespinal e também em outros tecidos e/ou fluidos humanos.[1,6]

Exame histopatológico de fragmento de pele

Mostra a chamada degeneração balonizante da epiderme, que significa degeneração do núcleo da célula epidérmica (corpos de inclusão). As células gigantes multinucleadas formam-se pela fusão desses ceratinócitos degenerados.[1,4]

Imuno-histoquímica e microscopia eletrônica

Demonstram vírion intracelular característico de infecção herpética no tecido afetado.[4]

Tratamento e prevenção

Aciclovir e penciclovir são análogos da desoxiguanosina nuclosida natural e agem não permitindo nova síntese do DNA viral, já que inibem a polimerase do vírus.[7] Outros antivirais existem hoje, como valaciclovir (derivado do aciclovir), fanciclovir (derivado do penciclovir), foscarnet, cidofovir, ganciclovir.[7]

No caso do aciclovir, a dose recomendada é de 200 mg por via oral (VO), 5 vezes/dia, por período que será avaliado, dependendo do quadro clínico; aciclovir por via intravenosa (IV), administram-se 5 mg/kg em 1 h, a cada 8 h. O aciclovir é usado há mais de 20 anos, apresentando bom perfil de segurança; efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e diarreia, são raros.[3,6]

Falha no tratamento com aciclovir no imunocompetente raramente decorre de resistência, cuja prevalência está estável em 0,3%, sendo talvez consequência da negligência do doente ou de problemas com absorção da droga (p. ex., diarreia).[8] Nas infecções graves, como imunodepressão, herpes simples no neonato, encefalite etc., os antivirais devem ser administrados por via intravenosa (IV); caso de resistência ao aciclovir na infecção grave é preocupante e deve ser analisado com cuidado.[2]

Herpes não genital

No herpes labial, vários autores entendem que o tratamento oral com antivirais não é necessário, sendo suficiente o uso tópico de pomada de aciclovir a 5%, 5 vezes/dia, o que limita a lesão e minimiza os sintomas

quando usado precocemente, nos pródromos[2]. Já outros acreditam que o uso local dos antivirais deve ser evitado.[3,4]

Na infecção herpética ocular primária ou recidivante são necessários atendimento conjunto com oftalmologista e tratamento oral.[1]

Herpes genital

Agentes orais são efetivos nas recidivas e principalmente na primoinfecção genital. Nas recidivas realiza-se o tratamento "episódico", quando o antiviral é usado no início e durante o ataque; "supressivo ou profilático" é o uso contínuo do medicamento, mesmo na ausência de manifestações clínicas, para diminuir a frequência das recidivas.[9,10] Embora reduza a descarga viral, a efetividade na transmissão não está provada.

O antiviral não previne a latência neural. O tratamento episódico nas recidivas deve começar precocemente, já nos pródromos, em 48 a 72 h, para que se consiga o efeito desejado de encurtamento do tempo de cura do surto, limitação do tamanho da lesão e melhora dos sintomas.[1]

O uso de antivirais para tratamento supressivo do herpes genital recidivante obedece a critérios bem determinados que os justifiquem, como: gravidade do quadro clínico, número de recidivas e conforto físico e mental do doente. Em geral, considera-se mais de seis surtos em 1 ano candidato ao tratamento supressivo por 3 a 6 meses. O esquema nesses casos é aciclovir, 200 mg via oral (VO), 2 a 4 vezes/dia.[1]

Além do tratamento medicamentoso, o doente deve ser orientado sobre prática sexual segura, risco de transmissão, avaliação de parceiros sexuais, gravidez e recém-nascidos; ensinamentos, aos portadores da doença recorrente, de como reconhecer os sinais e sintomas precoces do ataque herpético (formigamento, prurido, fissuras e lesões não vesiculares). Indivíduos devidamente treinados cuidarão da sua proteção e da(s) pessoa(s) com que se relacionam, ajudando na prevenção e risco de transmissão da doença.[1,2,4]

Herpes genital na gravidez

O principal ponto é prevenir transmissão do vírus ao neonato durante o nascimento. Em infecções primárias genitais e herpes genital recidivante na ocasião do parto, a cesariana é obrigatória e também o tratamento antiviral da mãe; do recém-nascido devem-se coletar amostras para cultura viral (nasofaringe, conjuntiva, cordão umbilical, urina e fezes) e, se positivas, a criança receberá tratamento com aciclovir. Em gestantes com história de herpes genital, o parto vaginal não é conduta adequada. Os pais devem prestar atenção acurada à saúde do neonato, procurando ajuda se surgirem sintomas como letargia, febre, inapetência e lesões de pele.[11]

Vírus da imunodeficiência humana e herpes-vírus

Doentes HIV-positivos com HSV têm quadro clínico mais grave e descarga viral mais frequente. Defende-se o uso de fanciclovir 500 mg, 3 vezes/dia, durante 7 dias, para casos de HSV orolabial e genital.[1]

Prevenção absoluta ao herpes genital só é possível com abstinência sexual; são essenciais a orientação e a educação do indivíduo sobre a sua doença (patogênese, transmissão, recidiva e prevenção). O preservativo é efetivo, mas durante o surto ele deve cobrir toda a lesão; além disso, protege mais o sexo feminino.

Não há, até o momento, nenhuma vacina licenciada e efetiva disponível para HSV, embora várias estejam sendo pesquisadas tanto para prevenção como para tratamento.[3,7]

Vírus varicela-zóster (herpes-vírus humano tipo 3)

Vírus varicela-zóster (VZV) é a etiologia da varicela e do herpes-zóster (HZ). Quase sempre a varicela é sintomática e ocorre, com frequência, na infância e o HZ representa a reativação do mesmo vírus que permaneceu latente. O HZ manifesta-se com maior frequência nos indivíduos imunodeprimidos (50%) e, nestes, tem alta morbidade e mortalidade, porém pode comprometer também hospedeiros saudáveis (20%). É importante o tratamento precoce, logo nos primeiros sintomas, para evitar sequelas sérias.[1,3,4]

Epidemiologia

O VZV distribui-se por todo o mundo e 98% dos adultos são soropositivos. Inverno e primavera são épocas em que a epidemia de varicela acontece e ainda em regiões de clima temperado. A varicela afeta 90% das crianças com

menos de 10 anos, nos EUA.

Incidência do HZ é perto de 3/1.000 da população por ano, alcançando cifras de 10/1.000 naqueles com 80 anos de idade. Aproximadamente 6% dos indivíduos experimentam um segundo ataque (em geral, várias décadas após o primeiro).[1]

Doentes com HZ podem causar varicela em um indivíduo não imune ao vírus; no entanto, ninguém adquire HZ pelo contato com pessoas com varicela ou HZ. Nos idosos e naqueles com doenças neoplásicas ou em uso de imunossupressores ou ainda os portadores do HIV, a imunidade está prejudicada e o HZ acontece frequentemente.[1,4]

Patogênese

Varicela

A transmissão se faz essencialmente pelo ar, por meio de perdigotos; entretanto, contato com fluido vesicular é outra forma de adquirir a doença. O período de incubação é de 11 a 20 dias; indivíduos doentes têm capacidade de infectar até que todas as vesículas tenham se transformado em crostas. Durante o processo acontecem duas viremias; a primeira segue, após 2 a 4 dias de replicação viral, no gânglio regional e a segunda, após um segundo ciclo de replicação do vírus, no fígado, baço e outros órgãos. Subsequentemente, VZV segue das lesões da pele e mucosas para células do gânglio da raiz dorsal, nas quais permanece latente.[1,3]

Herpes-zóster

Ocorre por reativação do VZV espontaneamente ou pelo efeito de fatores desencadeadores como estresse, febre, radioterapia, traumas ou imunossupressão. A replicação do vírus no gânglio da raiz dorsal provoca ganglionite, o que explica a dor que pode se transformar em neuralgia grave, por vezes irreversível, provocada por inflamação e necrose neuronal. Essa neuralgia pode permanecer após desaparecimento do quadro dermatológico, denominando-se neurite pós-herpética (NPH), sendo complicação bastante temida pela dificuldade no manejo terapêutico.[1,3,12]

Quadro clínico

Varicela

Inicia-se com indisposição, febre moderada, manchas e pápulas eritematosas por todo o corpo, sobre as quais surgem vesículas, o que se chama “romanticamente”, pela similaridade, de “gota de orvalho em uma pétala de rosa”; tais vesículas se tornam pústulas e dessecam, formando crosta. São características, ao exame clínico, lesões em todos os estágios de desenvolvimento (manchas eritematosas, pápulas, vesículas, pústulas e crosta), resultado da evolução em surtos (Figura 452.3). Em 1 semana a febre desaparece e deixam de surgir novas lesões; em alguns dias caem todas as crostas.[1,3,4]

Nas crianças saudáveis a doença tem curso benigno e é autolimitada. A complicação mais frequente é infecção secundária das lesões e posteriores cicatrizes. Complicações do sistema nervoso central (SNC), como encefalite e ataxia cerebelar, são raras.

Figura 452.3 Varicela.

No adulto, varicela assume quadro clínico mais exuberante, com muitas lesões e complicações sérias, como pneumonia (10 a 30% de mortalidade, se não tratada), glomerulonefrite, neurite ótica, queratite, artrite, miocardite, pancreatite, orquite, hepatite e vasculite.[1,4]

Varicela congênita acontece quando a mulher adquire a infecção durante a gravidez; está associada a várias anormalidades fetais, principalmente quando o comprometimento materno ocorre no primeiro trimestre. Os defeitos incluem cicatrizes na pele, atrofia cortical, retardo psicomotor, hipoplasia dos membros e anormalidades oculares (microftalmia, atrofia óptica, catarata).

Varicela neonatal é quando a infecção materna acontece próximo ao parto. Costuma ser grave e geralmente é fatal.[1,3,4]

Varicela no imunodeprimido é grave, eventualmente com lesões necróticas, e em geral apresenta complicações como pneumonia e/ou encefalite.[4]

Herpes-zóster

Antes de as lesões de pele aparecerem, o indivíduo apresenta dor, prurido, formigamento e hiperestesia. Dependendo do local e da intensidade da dor, o herpes-zóster pode ser confundido com outras doenças como infarto do miocárdio, abdome agudo etc. A confusão é maior quando as lesões aparecem depois que a dor já se instalou, o que é chamado de *zoster sine herpete* (zóster sem lesões).[3]

A erupção ocorre no dermátomo sensorial e raramente ultrapassa a linha mediana (Figura 452.4). Trata-se de vesículas agrupadas sobre base eritematosa que vão surgindo gradualmente até 4 dias, dissecam-se e se cobrem de crosta hemática.[4]

Indivíduos idosos e imunodeprimidos experimentam dor intensa e complicações como NPH, infecção secundária, cicatrizes, zóster oftálmico, síndrome de Ramsay Hunt, meningoencefalite, paralisia motora, pneumonia e hepatite. Na síndrome de Ramsay Hunt os sinais e sintomas são paralisia facial (paralisia de Bell), dor auricular, surdez e vertigem em razão do comprometimento dos nervos facial e auricular (gânglio geniculado). Comprometimento do trigêmeo, em especial o ramo oftálmico, acontece em aproximadamente 7% dos casos e, destes, 20 a 70% desenvolvem doença ocular que pode resultar em cegueira.[1,2,4]

Figura 452.4 Herpes-zóster.

Na evolução do processo, as lesões dermatológicas resolvem-se em cerca de 2 semanas, deixando no local máculas residuais hipercrômicas ou cicatrizes. Principalmente no idoso, a NPH é complicação importante e temida, pois, se não manejada adequadamente, se arrasta por longo tempo; dependendo do local do processo, pode ocorrer comprometimento motor, por exemplo, paralisia facial, quando no nervo facial, ou mesmo paralisia intestinal e disfunção urinária, no comprometimento de nervos lombares.[3]

Indivíduos portadores de HIV podem desenvolver lesões diferentes, isto é, persistentes, crostosas e verrucosas.[3]

O quadro disseminado é assim considerado quando apresenta mais que 20 lesões fora do dermátomo comprometido inicialmente e/ou comprometimento visceral; tal situação é vista em torno de 20% nos imunodeprimidos ou por doença (linfomas, transplantados, portadores de HIV etc.) e/ou tratamentos imunossupressor.[1]

Diagnóstico

O citodiagnóstico de Tzanck mostra células gigantes multinucleadas indistinguíveis das do HSV. O histopatológico demonstra vesícula epidérmica e células balonizantes; a imuno-histoquímica dos cortes histopatológicos, usando anticorpos monoclonais específicos para VZV, é diagnóstica. Também são específicas imunofluorescência direta, cultura para o vírus e PCR.[1]

Tratamento e prevenção

Varicela

De forma geral, o tratamento é sintomático com antitérmicos para a febre, anti-histamínicos para o prurido e cuidados locais para as lesões, com água boricada e antibacterianos (se necessário).[3,4]

O aciclovir, no início do quadro, diminui a duração e a gravidade da infecção. O aciclovir intravenoso está aprovado para uso em doentes imunocomprometidos.[1]

Quanto à prevenção, a imunoglobulina da varicela-zóster (VZIG, *varicella zoster immunoglobulin*) é administrada nas primeiras 96 h após exposição à infecção naqueles indivíduos sem proteção, como imunodeprimidos, mulheres gestantes suscetíveis, neonatos nascidos de mulheres que contraíram a doença em um tempo curto antes do parto; a dose recomendada é 125 U/kg. Ainda sobre prevenção na varicela, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou, em março de 1995, a vacina com VZV vivo atenuado, que tem se mostrado efetiva tanto prevenindo a doença como diminuindo infecção grave.[1]

Herpes-zóster

Administração dos antivirais nas primeiras 72 h do aparecimento das primeiras vesículas é importante. Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir são aprovados para tratamento das pessoas imunocompetentes e diminuem o

tempo de doença e a dor. A dose de aciclovir é de 800 mg VO, 5 vezes/dia (dose diária de 4 g), por 7 dias; pode ser substituído por fanciclovir 250 mg VO, 3 vezes/dia, 7 dias.[1,4]

Nas complicações sérias e nos imunodeprimidos está indicado o aciclovir IV, na dose de 10 mg/kg em solução durante 1 h, 3 vezes/dia. Valaciclovir e fanciclovir são superiores ao aciclovir em reduzir a incidência e a duração da neuralgia pós-herpética.[12]

O uso de corticoides para prevenir a NPH não é consenso, porém talvez seu uso no início do processo melhore a intensidade da neuralgia. Quando a NPH já está instalada, usam-se, associadas a tratamento sistémico, infiltrações com triancinolona no local da dor.

Como o HZ ocorre por reativação do VZV nos estados de imunidade baixa, a vacina da varicela está sendo pesquisada também para profilaxia do HZ; contudo, enquanto alguns estudos mostram aumento da imunidade ao HZ, outros demonstram esse aumento por tempo determinado, aproximadamente 1 ano.[1]

Vírus Epstein -Barr (herpes-vírus humano tipo 4)

O vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) está hoje associado a vários estados mórbidos, como síndrome da mononucleose infecciosa, leucoplasia oral pilosa, processos linfoproliferativos (doença de Hodgkin), tumor nasofaringiano e tumor de Burkitt africano. O vírus é de distribuição universal e aproximadamente 90% dos adultos têm sorologia positiva.[1]

Patogênese

O EBV provoca uma primoinfecção e se localiza na orofaringe e glândulas salivares, podendo ser assintomática. Por sua localização nas glândulas salivares, a transmissão é pela saliva, embora se tenha presenciado o EBV nas secreções genitais e no leite materno. O vírus infecta células da mucosa epitelial e linfócitos B e após a primoinfecção, fica latente nesses linfócitos; a reativação pode ocorrer nos imunodeprimidos.[1]

Quadro clínico

A primoinfecção nas crianças em geral é assintomática ou provoca manifestações leves como faringite com febre baixa. Em adolescentes e adultos jovens, a primeira infecção pelo EBV, após período de incubação de 30 a 40 dias, manifesta sintomas prodrômicos de cefaleia, mal-estar geral, sensação de cansaço e, em seguida, a tríade que caracteriza a mononucleose infecciosa (MNI): febre, faringite e adenopatia generalizada com linfonodos bastante grandes; em 50% dos indivíduos comprometidos constata-se esplenomegalia exuberante, que pode se acompanhar de hepatomegalia. Outros sintomas são anorexia, náuseas, vômitos, artralgias e amigdalite.[1,3]

Manifestações dermatológicas não são infrequentes e incluem exantema de qualquer ordem, a saber, maculoso, morbiliforme, escarlatiniforme, urticariano ou petequial; também edema periorbitário e petéquias nas pálpebras e mucosa oral. Outros quadros dermatológicos vistos são eritema polimorfo, eritemas nodoso e anular centrífugo, pitiríase liquenoide, entre outros.[1]

É importante diferenciar as manifestações dermatológicas da MNI daquelas da reação de hipersensibilidade a drogas, principalmente antibióticos (ampicilina). O quadro clínico da MNI regride em 2 a 3 semanas, deixando por algum tempo a sensação de fadiga e mal-estar. Complicações da MNI incluem ruptura do baço, sensação de falta de ar por aumento dos tecidos linfáticos da orofaringe, hepatite, trombocitopenia, glomerulonefrite, anemia hemolítica e comprometimento de SNC.[1,4]

Nos indivíduos imunodeprimidos por reativação de infecção EBV ou mesmo reinfecção, o vírus promove doenças malignas como linfomas de células B (Burkitt), ou tumores da nasofaringe. Naqueles HIV-positivos, a reativação do vírus se manifesta sob a forma de leucoplasia pilosa oral.[1]

Diagnóstico

O hemograma mostra com 40 a 50% de linfócitos atípicos e plaquetopenia.

O nível das aminotransferases aparece moderadamente aumentado e 90% dos adultos jovens infectados pelo EBV apresentam anticorpos heterófilos.

Sorologia da EBV-infecção em presença dos anticorpos (imunoglobulinas): na primoinfecção aparecem

imunoglobulinas G e M (IgG e IgM) contra antígeno da cápsula do vírus (ACV); a IgG permanece por toda a vida e IgM fica positiva até 3 meses.[4]

Tratamento

Normalmente a MNI não precisa de tratamento específico, apenas o de suporte. Tratamento da primeira infecção com aciclovir ou aciclovir associado a corticosteroide parece não ter efeito na evolução da doença, embora o aciclovir diminua a replicação viral. Corticosteroide é reservado para complicações como anemia hemolítica, trombocitopenia grave e linfadenopatia importante com dificuldade respiratória.[1]

Citomegalovírus (herpes-vírus humano tipo 5)

A citomegalia é de distribuição universal e sua transmissão é congênita ou adquirida (por contato ou transfusão sanguínea). Faz parte do grupo daquelas doenças de transmissão congênita mais comuns, resumidas na sigla TORSCH (toxoplasmose, outras septicemias bacterianas, rubéola, sífilis, citomegalia, herpes).

Esse vírus também desencadeia uma primeira infecção – primoinfecção – para depois permanecer latente, reativando-se por várias causas, em particular a imunodepressão.[1,4]

Patogênese

A transmissão da infecção para o feto, na citomegalia, é bem maior quando a mãe tem a primoinfecção (40%) durante a gestação, quando comparada com casos de reativação (1%). Na doença adquirida, a transmissão se faz pelas secreções corporais, como saliva, urina, sangue, leite materno, sêmen, fluidos da cérvix e vaginal, e também por órgãos transplantados. Adultos podem contrair CMV durante o ato sexual ou transfusões sanguíneas. O período de incubação, na infecção adquirida, é de 4 a 8 semanas. Após a primoinfecção, o vírus permanece latente por toda a vida e recidivas são raras.[1,4]

Na pessoa saudável, a infecção localiza-se, muitas vezes, nos tecidos linfoides, ao passo que nos neonatos e fetos compromete glândulas salivares e neurônios. Indivíduos imunodeprimidos localizam a infecção principalmente nos pulmões, fígado e sistema gastrintestinal.[1,4]

Quadro clínico

Citomegalia congênita

É a principal causa de surdez e retardo mental nos EUA. Além dessas, outras manifestações podem ser vistas, como coriorretinite, retardo no crescimento intrauterino, trombocitopenia, icterícia, hepatoesplenomegalia e calcificações intracranianas. Na pele podem-se observar pápulas ou nódulos purpúricos, petéquias, púrpuras, vesículas e ictiose.[1]

Citomegalia adquirida

Noventa por cento dos casos são assintomáticos e aqueles com manifestação clínica apresentam quadro semelhante ao da mononucleose infecciosa com febre, mal-estar, dores musculares e, principalmente, adenopatia e hepatoesplenomegalia. Acompanha a síndrome, como na mononucleose, linfocitose atípica e enzimas hepáticas elevadas.[1]

O quadro dermatológico cursa com exantema de vários tipos, que deve ser diferenciado da reação de hipersensibilidade à ampicilina.[1]

A evolução da doença é benigna e autolimitada. Raras complicações são anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatite granulomatosa, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite, miocardite, pneumonia intersticial, artrite e sintomas gastrintestinais e do aparelho geniturinário.[1,4]

Nos indivíduos aidéticos, o quadro dermatológico vai desde vesículas a nódulos e placas verrucosas; observam-se ainda ulcerações crônicas do períneo e membros inferiores. Manifestações como coriorretinite, esofagite, pneumonites, bem como anormalidades endócrinas, renais, do SNC e de medula óssea também são observadas.[1,3]

Diagnóstico

A cultura em fibroblasto humano é considerada o melhor exame.

Imunofluorescência, PCR e sorologias CMV-específicas detectam anticorpos dirigidos contra CMV.

No exame histopatológico, como o vírus infecta células endoteliais, nelas se podem encontrar os corpos de inclusão intranucleares cristalinos e purpúricos circundados por halo claro, que são patognomônicos de CMV.[1]

Tratamento e prevenção

Tratamento dos casos, semelhantemente à mononucleose, é com medicamentos sintomáticos.[1,3,4]

Nos indivíduos imunocomprometidos incluem-se ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir e fomivirseno. Ganciclovir é dado por via IV a pacientes graves, com saúde fragilizada pelo vírus ou àqueles com risco de perda da visão; ou, ainda, aplicado intravítreo, em retinites. Valganciclovir oral para tratamento de supressão. Foscarnet é usado para tratar retinite do CMV e em doentes com HIV e é efetivo nos casos de CMV resistente ao ganciclovir; o efeito colateral é insuficiência renal. O cidofovir é administrado em aidéticos que não suportam ganciclovir ou foscarnet; a dose é 1 vez/semana, por 2 semanas. Fomivirseno está indicado na retinite por CMV para injeção intravítrea.[1]

Citomegalovírus-imunoglobulina (CMVIG) é útil como profilaxia em indivíduos transplantados ou transfundidos. Essa CMVIG não interfere na soroconversão.[1]

Vacina com CMV vivo atenuado, testada em indivíduos saudáveis e transplantados, parece induzir à resposta imune humoral com anticorpos neutralizantes que persistem por mais de 4 anos.[1]

Herpes -vírus humano tipo 6

A doença provocada por esse vírus é o exantema súbito; outros nomes seriam roséola do lactente e sexta doença. A doença cursa com uma primoinfecção que pode ser sintomática ou não, é superada pelo hospedeiro, em geral sem sequelas, permanecendo o vírus latente. Muito comum na primeira infância, a infecção primária ocorre nos dois primeiros anos de vida, com pico de idade entre 6 e 9 meses; a doença é benigna e o vírus é linfotrópico.[13]

Perto de 100% das crianças acima de 3 anos de idade têm sorologia positiva, porém somente 30% desenvolvem a roséola do lactente.[95]

Patogênese

A transmissão é pela saliva infectada, embora o vírus 6 já tenha sido isolado da cérvix, podendo causar doença perinatal; pode ser transmitido também por sangue, medula óssea e órgãos transplantados.[13] *In vitro*, HVH-6 infecta células T e B, monócitos, células *natural killer* (NK), células dendríticas, astrócitos, megacariócitos, células da glia e as de origem epitelial.

São agrupados em duas variantes distintas, HVH-6A e HVH-6B com características biológicas, imunológicas e genéticas diferentes. A cepa “B” é a mais frequente tanto nos indivíduos saudáveis como nos imunocomprometidos. Não está claramente estabelecida a infecção pela variante “A”, porém é encontrada nos HIV-positivos. O componente essencial do receptor de membrana para HVH-6 é o CD46 e o principal alvo do vírus é a célula T CD4+.[13]

Dos indivíduos transplantados, perto de 40 a 50% desenvolvem infecção pelo HVH-6, seja pela transmissão via tecido transplantado, seja porque essas pessoas estão imunodeprimidas e têm reativação do vírus em estado de latência.[13]

Quadro clínico

Clinicamente, a primoinfecção da criança, após período de incubação de 5 a 15 dias, cursa com febre alta e logo após, quando o quadro febril regride, aparece a erupção cutânea (*exantema súbito-roséola do lactente*). As lesões são máculas ou maculopápulas róseas, circundadas ocasionalmente por halo claro. Complicações do exantema súbito na criança são raras, mas são citadas convulsão, pneumonite, hepatite, encefalite e miocardite aguda. Nos adultos, a primoinfecção se manifesta com quadro mononucleose-símile.[14]

Infecção ou mesmo reativação do vírus nos imunocomprometidos tem consequências preocupantes como hepatite, pneumonite, depressão da medula óssea, encefalite e fenômeno de rejeição do órgão, em transplantados.[1,3]

Sugere-se relacionamento causal do vírus com a esclerose múltipla e a síndrome da fadiga crônica, ainda não provado.[1]

Diagnóstico

O aumento de IgM pode significar primoinfecção, na criança, e reativação do vírus, nos adultos. A combinação de sorologia com IgM e constatação do DNA viral pela PCR promove diagnóstico rápido e confiável de infecção primária.[1,4]

Tratamento e prevenção

Nos indivíduos imunocompetentes, o tratamento é desnecessário, já que a doença tem curso benigno. Nos imunodeprimidos, nos quais a infecção costuma ser grave, o uso dos antivirais, como foscarnet e ganciclovir, é recomendado, mas a efetividade deles, nesses casos, precisa ser mais bem estudada.[1]

Herpes-vírus humano tipo 7

E um vírus linfotrópico isolado, em 1990, por Frenkel *et al.*, de infecção semelhante à do HVH-6, isto é, como provocador do exantema súbito. Transmissão se faz, provavelmente, pela saliva.

Quanto à patogênese, dado interessante é que o vírus usa moléculas CD4 como receptor; sugere-se que o HVH-7 diminua a infecciosidade do HIV, já que os dois competem pelo mesmo receptor. Vetor viral utilizando HVH-7 está sendo desenvolvido para uso no tratamento genético de doenças que afetam linfócitos T CD4+, como AIDS, doenças autoimunes e linfoma de células T.[15]

Infecção pelo HVH-7, até o presente, não está associada a nenhuma doença, a não ser determinados estados virais e febris; o quadro dermatológico é exantema súbito-símile.[15]

Diagnóstico inclui sorologia, PCR, cultura viral e imuno-histoquímica.

Não há, até o momento, tratamento para o vírus, embora várias drogas antivirais estejam em estudo.[15]

Herpes-vírus humano tipo 8

O HVH-8 também é conhecido como herpes-vírus associado a sarcoma de Kaposi (HVSK), pois é encontrado em todos os tipos de sarcoma de Kaposi (SK).[4]

O SK é a doença maligna oral mais comum nos portadores de HIV. No passado, estudos com base em dados epidemiológicos sugeriam etiologia infecciosa para a doença; em 1994, o HVH-8 foi confirmado como causador da doença. Além do SK, outros estados mórbidos são tidos como causados pelo vírus 8, como linfoma de efusão primária (PEL, *primary effusion lymphoma*), linfoma das cavidades do corpo (BCBL, *body cavity-based lymphomas*), doença de Castleman; suspeita-se ainda da ligação do HVH-8 com mieloma múltiplo e sarcoidose (Tabela 452.4).[16,17]

Epidemiologia

O HVH-8 é adquirido sexualmente, sendo o intercurso anal associado particularmente com transmissão do vírus. O microrganismo é encontrado na próstata e no sêmen; estudos sugerem que o tecido prostático seja local de replicação do vírus e, subsequentemente, descarregado no sêmen. A transmissão sexual provavelmente não seja o único modo de adquirir a infecção. O HVH-8 também foi encontrado na saliva de indivíduos HIV-positivos, mesmo naqueles sem SK oral. A transmissão parenteral é outro modo de infecção, uma vez que o vírus foi encontrado nas células CD19 de doadores de sangue saudáveis.[16,17]

Patogênese

Até o momento não está esclarecido como o HVH-8 desenvolve SK. Imunossupressão parece desencadear replicação do vírus 8.[17]

Quadro clínico

O quadro clínico do SK, independentemente do tipo, caracteriza-se por placas, nódulos e pápulas violáceas, eventualmente com edema do local comprometido. Há quatro tipos de SK: clássico, AIDS/HIV-relacionado, imunossupressão-associado, africano endêmico.[3]

Tabela 452.4 Doenças associadas a herpes-vírus humano tipo 8 (HVH-8).

Tipo de associação com HVH-8	Doenças e descrição
Primoinfecção	Assintomática/infecção mononucleose-símile
Associação forte	SK (todos os tipos); doença de Castleman (em HIV+ e HIV–); PEL ou BCBL (tumor raro/muitos casos em HIV+); SK ou PEL em transplantados
Evidência de HVH-8 DNA	Lesão não SK em transplantados; adenopatia reativa da doença de Bowen; pênfigo vulgar; tumor de glândula salivar (glândulas parótidas); mieloma múltiplo; sarcoidose; linfoma de células não clivadas; doença de Kikuchi (infadenite necrosante histiocítica); síndrome hematológica

BCBL = linfoma das cavidades do corpo; DNA = ácido desoxirribonucleico; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PEL = linfoma de efusão primária; SK = sarcoma de Kaposi; + = positivo; – = negativo.

O SK clássico ocorre nos homens idosos, descendentes mediterrâneos e a evolução é lenta e progressiva; as lesões se localizam nos membros inferiores, sendo raro comprometimento das mucosas oral e gastrintestinal.[16,17]

O SK AIDS/HIV compromete mucosa oral e área perioral, sendo, com frequência, um marcador da doença HIV. É comum o envolvimento de mucosa genital, trato gastrintestinal (estômago e duodeno) e pulmões. Quando a contagem de células CD4+ está declinando, as lesões do SK pioram.

O SK associado a imunossupressão pode ter evolução clínica rápida, a não ser que os agentes ou causas imunossupressoras sejam interrompidos ou eliminados.[16]

O SK africano tem quatro subtipos: *nodular*, clinicamente manifesta-se com nódulos, é benigno e resolve em até 8 anos; *linfadenopático* compromete linfonodos e ocorre em crianças e adultos jovens; *florido e infiltrativo* são os dois tipos mais agressivos, apresentam número grande de lesões nas extremidades e podem ser terebrantes para derme, subcutâneo, músculos e ossos.[1,16,17]

Além do SK, duas outras doenças estão relacionadas com HVH-8 (ver Tabela 452.4).[16]

Diagnóstico

Nos trabalhos de pesquisas laboratoriais, vários métodos são usados para detectar o vírus como: métodos sorológico e molecular, PCR, hibridização *in situ,* imuno-histoquímica, dentre outros em tecido, sangue, sêmen, saliva.

Na elaboração diagnóstica do SK, deve-se pensar em outras doenças como diferencial, a saber: equimose, pseudo-SK, angiomatose bacilar, granuloma piogênico, hemangioma, angiossarcoma, pseudolinfoma e linfomas.[17]

Tratamento e prevenção

A replicação do vírus 8 *in vitro* pode ser inibida por ganciclovir e foscarnet, mas não pelo aciclovir. Também os antirretrovirais são efetivos na inibição da replicação do HVH-8, inclusive aumentando o número de células CD4+.[16]

A maioria dos tratamentos para SK visa a melhora dos sintomas e impedimento de sua progressão e para isso usam-se crioterapia, radioterapia, quimioterapia, agentes intralesionais e drogas antirretrovirais. A cirurgia não é aconselhada, por ser pouco útil.[3,17]

Papilomavírus humano

Também chamado papovavírus humano; usa-se classicamente a sigla HPV (*human papillomavirus*) para se referir aos vírus deste grupo. É um DNA-vírus frequente que infecta o homem e animais, provocando lesões verrucosas benignas; grupos de HPV, mais especificamente, HPV-16 e 18, são, no momento, considerados de alto risco pelo potencial oncogênico que possuem (câncer cervical, anogenital e outros). Nos indivíduos adultos jovens, sexualmente ativos, a infecção genital por HPV tem alta prevalência. Os genomas de 79 tipos de HPV foram caracterizados, sequências parciais de DNA foram também obtidas e juntas somaram perto de 130 genótipos de HPV.[18]

Epidemiologia

O principal modo de transmissão é o contato direto com indivíduos que abrigam o vírus; indiretamente pode ser por meio de objetos e superfícies contaminadas (p. ex., piscinas públicas). Epitélio traumatizado ou macerado é suscetível à infecção. O exame PCR identificou o vírus na pele aparentemente normal próxima à lesão e também em indivíduos sem lesão; o microrganismo é resistente ao calor, sendo observado na fumaça exalada do *laser*.[18]

Um grupo de HPV específico causa as verrugas cutâneas, sendo frequentes nas crianças (2 a 12 anos) de ambos os sexos; curam-se espontaneamente em até 2 anos e reinfecção, com o mesmo tipo, é rara, o que denota certa imunidade específica.[4,18]

Desenvolvimento de verrugas genitais é incomum nas crianças e a presença das lesões nelas deve levantar suspeitas sérias de abuso sexual.

Em adultos e adolescentes a infecção genital é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais comuns. A alta frequência nas mulheres sexualmente ativas é preocupante e, nos últimos anos, repercute na saúde pública. Fatores de risco são vida sexual em idades precoces e número de parceiros. Infecção persistente por HPV de alto risco (16, 18, 31 e 45) pode acarretar desenvolvimento de doença cervical, especialmente o carcinoma.[18]

Nos imunodeprimidos pela infecção HIV, nos quais ocorre depleção das células CD4+, a infecção pelo HPV tende a ser mais frequente, persistir e evoluir para neoplasia de células epiteliais (câncer anal).

Os indivíduos transplantados, que estão recebendo tratamento imunossupressivo, apresentam, à semelhança com aqueles HIV-positivos, incidência alta de verrugas, lesões de pele pré-malignas e malignas, por exemplo, queratose actínica, doença de Bowen e carcinoma espinocelular, principalmente nas áreas de pele expostas ao sol.

Os tipos 6 e 11 de HPV são causadores de doença chamada papilomatose respiratória recidivante, que se caracteriza por lesões exofíticas das vias respiratórias.

Quadro clínico

O quadro clínico dependerá da localização anatômica, do tipo de HPV e do estado imunológico do hospedeiro.

Infecção da pele | Verrugas

A classificação das verrugas se faz com base na morfologia e localização anatômica. Assim, tem-se:

- Verruga vulgar ou comum
- Verruga filiforme
- Verruga plantar
- Verruga em mosaico
- Verruga plana
- Verruga dos açougueiros.[3,18]

▸ **Verruga vulgar ou comum.** É lesão exofítica (papilomatosa) ou em domo, papulosa ou nodular, de consistência firme e ceratósica. Apresenta na superfície pontos pretos característicos, que representam alças capilares trombosadas. É mais comum em crianças, nas quais podem ser múltiplas e assumir tamanho maior (Figura 452.5). Quanto ao local, é mais frequente nos quirodáctilos, dorso das mãos e em locais sujeitos a trauma, como cotovelos e joelhos, mas podem acontecer em qualquer outro local do corpo, As pápulas verrucosas se dispõem em linha, sobre escoriações ou outros traumatismos, resultantes de autoinoculação (fenômeno de Köbner).

Esse tipo de verruga está associado a HPV-1, 2 ou 4.[18]

▸ **Verruga filiforme.** É elemento que assume aparência semelhante a espículas (aspecto de *alcachofra*), dispostas perpendicular ou obliquamente à superfície.[4,18]

Figura 452.5 Verruga vulgar.

▸ **Verruga plantar.** Conhecida popularmente como *olho de peixe*, é endofítica, isto é, pouco saliente ou mesmo encastoada, resultado do peso do corpo fazendo pressão sobre ela; em decorrência disso os prolongamentos epiteliais penetram na derme e, então, ela se torna dolorida (Figura 452.6).

▸ **Verruga em mosaico.** Geralmente na região plantar, ocorre quando várias pequenas verrugas se fundem e formam uma placa ceratósica com vários pontos escuros ou negros na superfície.[3]

▸ **Verruga plana.** Como bem diz o nome, são pápulas achatadas, amareladas, numerosas, cujos locais preferidos são face (região frontal, ao redor da boca e mento), dorso das mãos e antebraços (Figura 452.7). Na face de homens adultos e nas pernas das mulheres, disseminam-se por autoinoculação por intermédio da lâmina de barbear, pelo ato de barbear-se no homem ou depilação nas mulheres.[3]

- Verruga dos açougueiros. Recebe tal nome porque ocorre em profissionais que manipulam carne. Possui aparência semelhante à da couve-flor, aparece no dorso das mãos, quirodáctilos e periungueais e manifesta-se em grande número.[4]

Infecção das mucosas

A infecção subclínica é o que mais acontece. Usa-se para se observar presença do HPV, em particular na mucosa genital, o chamado teste do ácido acético a 5%. Quando tal substância é aplicada na mucosa genital, aparentemente os locais habitados pelos vírus tomam aspecto esbranquiçado, denunciando-os.[4]

Condiloma acuminado

Morfologicamente são pápulas, pedunculadas ou não, de cor amarelada ou acastanhada, localizadas nas mucosas genital (glande, vulva, vagina) e anal, podendo estender-se para regiões adjacentes, como pregas inguinais, regiões perianal e perineal, pênis e monte de Vênus (Figura 452.8). Considerada uma DST, sua presença nos indivíduos adultos sugere transmissão sexual e, na criança, faz desconfiar de abuso sexual. Os HPV tipos 16, 18 e 35 são considerados de alto risco pela sua capacidade oncogênica.[4,18]

Condiloma acuminado gigante (Buschke-Löwenstein)

Quando a lesão de condiloma acuminado cresce e se espalha formando massa ou tumor vegetante, exofítica, em *couve-flor,* que se estende e pode causar obstrução de ânus ou vulva. Geralmente está associado ao HPV de baixo risco tipo 6 ou 11 e quase sempre se observa, como complicação, infecção secundária com formação de abscessos

e, quando profundos, fístulas; consequentemente, o doente apresenta-se febril e desconfortável pelo odor fétido que a(s) lesão(ões) provocam. Eventualmente, está ligado à depressão imunológica e, na mulher, a gravidez facilita o desenvolvimento do vírus preexistente. Transformação maligna focal pode acontecer espontaneamente ou como resultado de radioterapia.[3,4,18]

Figura 452.6 Verruga plantar.

Figura 452.7 Verruga plana.

Figura 452.8 Condiloma acuminado.

Papulose de Bowen (tumor de Ackerman)

São pápulas pigmentadas de poucos milímetros de diâmetro, únicas ou múltiplas localizadas no corpo do pênis e na vulva. São assim chamadas porque, histopatologicamente, mostram atipia celular semelhante à da doença de Bowen. Elas podem regredir de forma espontânea ou progredirem para carcinoma; eletrocoagulação das lesões é tratamento de escolha e dificilmente recidivam.[3]

Papilomatose oral florida

Caracteriza-se pela presença, na mucosa oral, de lesões verrucosas múltiplas confluentes, ligadas ao HPV tipos 6 e 11. O quadro não raramente evolui para carcinoma verrucoso.[18]

Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)

Pápulas múltiplas individualizadas ou coalescentes formando pequenas placas na cavidade oral (gengivas, mucosas oral e labial).[18]

Papilomatose respiratória recidivante

Presença de papilomas no trato respiratório (nariz, laringe, traqueia e brônquios). Compromete adultos e crianças e estas frequentemente são nascidas de mães com condiloma acuminado. São encontrados os vírus tipo 6, 11, 16 e 30, os mesmos associados a condiloma genital. Clinicamente, o doente apresenta rouquidão, estridor e angústia respiratória semelhante a asma, bronquite crônica ou nódulos de cordas vocais. O diagnóstico é por laringoscopia. Transformação maligna para carcinoma de células escamosas é possível e tal fato deve ser monitorado.[18]

Epidermodisplasia verruciforme | Lewandowski-Lutz

Caracteriza-se por suscetibilidade única ao HPV. Em muitas famílias afetadas pela doença, a herança segue um padrão autossômico recessivo e um loco de suscetibilidade foi mapeado no cromossomo 17q. Muitos tipos HPV específicos para epidermodisplasia verruciforme (EDV) são descritos, mas o 5 e o 8 são os principais na associação com neoplasias de pele. Clinicamente, as lesões são semelhantes a verrugas planas, espalhadas por todo o tegumento, entremeadas por máculas hipocrômicas ou avermelhadas descamativas em placas ou em gotas, similares à pitiríase versicolor. Mais tarde, após os 30 anos, aparece queratose actínica múltipla, que pode lentamente se transformar em carcinoma espinocelular ou doença de Bowen, em especial nas regiões expostas ao sol. Esporadicamente, a doença é surpreendida em imunossuprimidos como HIV-positivos e transplantados.[3,18]

Diagnóstico

Quase sempre o diagnóstico das manifestações clínicas por HPV, isto é, as verrugas, não oferece dificuldade. Quando necessário diagnóstico diferencial entre outras dermatoses ou investigação de transformação displásica ou neoplásica, o exame anatomopatológico é suficiente.

A hibridização *in situ* é a detecção molecular do DNA do papilomavírus; é importante na verificação do tipo de HPV, ou seja, se de alto ou baixo risco (Tabela 452.5).

Tratamento e prevenção

Manifestações clínicas e tratamentos do HPV são apresentados na Tabela 452.6.

Verruga vulgar

Pode involuir espontaneamente e, em crianças, a psicoterapia por sugestão (*simpatias* ou *promessas*) pode causar desaparecimento das verrugas.

Exérese das lesões e sutura estão contraindicadas, pois o vírus dissemina no local, causando recidiva na sutura. Da mesma forma, a radioterapia é condenada, porque a dose necessária para destruição do vírus é alta, causando radiodermite.[3,18]

A cauterização química com fórmula cáustica (ácidos salicílico e láctico, em colódio flexível) é prescrita para

uso doméstico. O doente, após o banho, lixa a(s) lesão(ões), pincela a fórmula cáustica, espera secar e cobre com esparadrapo. Isso deve ser feito diariamente, apenas 1 vez/dia. Não pode ser usada na face, nem em mucosas. No consultório usam-se outras modalidades de ácidos, como ácido tricloroacético (ATA), ácido nítrico fumegante (66%) ou ácido fênico (88%).

Tabela 452.5 Papilomavírus humano (HPV) | Diagnóstico diferencial.

Forma clínica	Diagnóstico diferencial
Verruga comum	Queratose seborreica; queratose actínica; corno cutâneo; ceratoacantoma
Verruga plana	Siringoma; mílio; molusco contagioso; lentigo; líquen plano; efélides
Verruga periungueal	Doença de Bowen; melanoma amelanótico; BLECT
Verruga plantar	Clavus ou calosidade; poroma écrino; fibromatose digital adquirida; cisto mucoso digital; melanoma maligno
Verrugas orais	Condiloma plano; doença de Heck; papilomatose oral florida; carcinoma espinocelular (verrucoso ou não)
Verrugas genitais (condiloma acuminado)	Condiloma plano; coroa hirsuta do pênis; papilomatose labial; eritroplasia de Queyrat
Papulose de Bowen	Condiloma acuminado; condiloma plano; coroa hirsuta do pênis; papilomatose labial
Tumor de Buschke-Löwenstein	Carcinoma verrucoso; granuloma inguinal; tuberculose periorificial; doença de Paget

BLECT = blastomicose, leishmaniose, esporotricose, cromomicose e tuberculose.

Tabela 452.6 Manifestações clínicas do papilomavírus humano e tratamentos.

Manifestações clínicas	Tipos de tratamento
Verruga vulgar	Psicoterapia por sugestão; fórmula cáustica; ATA; ANF; crioterapia (nitrogênio líquido); eletrocoagulação; *laser*
Verruga plana	Tretinoína a 0,05 a 0,1%; eletrocoagulação; *laser*; crioterapia
Verruga filiforme	Cortar com tesoura elétrica e eletrocoagulação; crioterapia; ATA; *laser*
Verruga periungueal	Eletrocoaguação; crioterapia; curativo fechado com ácidos
Verruga plantar	Curetagem e ANF + AF de 3/3 dias; crioterapia; bleomicina; 5-FU (tipo mosaico)

ATA = ácido tricloroacético; ANF = ácido nítrico fumegante a 66%; AF = ácido fênico a 88%; 5-FU = 5-fluoruracila.

Crioterapia com nitrogênio líquido (N) aplicado com *spray* ou haste flexível normalmente necessita de várias aplicações e é dolorosa. Deve-se estar atento para lesão residual hipocrômica que o tratamento com N pode deixar.[3]

Eletrocoagulação exige anestesia local tópica (lidocaína, prilocaí-na) e/ou infiltrativa.[3]

Laser de CO tem efeito idêntico ao da eletrocoagulação, porém pode contaminar mais o cirurgião e é de custo mais elevado.[3,18]

Nenhuma medicação VO efetiva existe até o momento.

Verruga filiforme

Após anestesia local (tópica ou infiltrativa), corta-se a lesão na base com tesoura, para depois fazer eletrocoagulação ou crioterapia ou cauterização química. No caso do *laser* de CO não há necessidade de cortar a

lesão na base.

Verruga plana

Tretinoína tópica em gel ou creme a 0,05 a 0,1% diariamente, à noite, é efetiva.

Alternativa de uso local é 5-fluoruracila (5-FU) em creme a 5%, diariamente; em certas ocasiões, as aplicações precisam ser alternadas com períodos de interrupção, para evitar irritação.

Também é de utilidade a eletrocoagulação superficial sob anestesia tópica, complementada 2 semanas após com tretinoína. O *laser* pode substituir a eletrocoagulação.

Outra opção terapêutica é o nitrogênio líquido em cada lesão, associado a uso da tretinoína tópica.[3,18]

Verruga periungueal

É de manejo difícil, principalmente quando extensa; eletrocoagulação é a modalidade terapêutica preferida pela maioria dos profissionais. Usa-se também nitrogênio líquido.[3]

Outra escolha interessante de tratamento é o curativo fechado com ácidos.

Verruga plantar

O tratamento de escolha é a aplicação de ácidos nítrico fumegante a 66% e fênico a 88% após curetagem da(s) verruga(s) feita no consultório médico. O doente deve retornar ao médico, a cada 3 dias, para novas raspagens e cauterização química.

Alternativa é o nitrogênio líquido, que apresenta a desvantagem da dor durante a aplicação, além de, eventualmente, formar bolhas de cicatrização difícil e demorada.

A eletrocoagulação e a curetagem são desaconselhadas porque a cicatriz resultante do procedimento é permanentemente dolorida.

Tratamentos combinados podem ser tentados, por exemplo, nitrogênio líquido, no consultório e 5-FU, no domicílio; essa associação é especialmente efetiva na verruga plantar em mosaico ou aquelas mais superficializadas.[3,4,18]

Condiloma acuminado

As verrugas genitais têm a característica de se disseminarem pelas mucosas do trato anogenital e ainda podem ser subclínicas; sendo assim, mesmo com cuidado esmerado no manejo da doença, as recidivas são frequentes. Há necessidade de colposcopia, uretroscopia e retoscopia na mulher e no homem, usando concomitantemente a acetisação, para surpreender lesões na vagina, uretra, ânus e reto. Parece que uso de *condom* não impede a transmissão do HPV e, para isso, somente a redução do número de parceiros ou mesmo a abstinência sexual são relativamente efetivas.[18]

Podofilina, um antimitótico extraído de *Euphorbia resinifera* a 25% em álcool, é tratamento eficiente; usa-se pincelando as lesões, cuidando para antes proteger a pele normal adjacente com vaselina. Após 4 h, a região tratada deve ser lavada com água e sabão. Essa aplicação deve ser feita 1 vez/semana. Pode ocorrer irritação local e, então, o tratamento deve ser interrompido temporariamente, para depois, cessado o quadro, ser retomado. O uso prolongado ou aplicação em áreas extensas pode provocar toxicidade sistêmica; existem relatos de morte e, nas gestantes, natimortos e teratogênese fetal. Sendo assim, não deve ser usada em gestantes, crianças, na vagina e cérvix.[18]

A podofilotoxina, um constituinte ativo da podofilina, é atualmente preferida por vários profissionais, pois parece não ter evidências de absorção e toxicidade e ainda tem o conforto de ser autoaplicada; também não deve ser aplicada em gestantes. Dois tipos de formulação podem ser usados, em solução a 0,5% e em creme a 0,15%, 2 vezes/dia, 3 vezes/semana.[3]

O 5-FU é de escolha nas verrugas do meato uretral, uretra e genitália externa. Deve ser suspenso quando há quadro irritativo e retomado quando cessada a dermatite.[18]

O ATA 70 a 90% em solução é do mesmo modo útil, embora a destruição das lesões possa provocar formação de cicatrizes. Tem a vantagem de não produzir toxicidade, portanto é liberado para uso em gestantes.[3,18]

Outras opções de tratamentos destrutivos são nitrogênio líquido, eletrocoagulação e *laser*.

A interferona, para alguns autores, não é eficiente a ponto de compensar o alto custo e seus efeitos colaterais tóxicos. São usadas vias tópica, intralesional e mesmo sistêmica em doentes selecionados, mas não na rotina clínica.[19]

Imidazoquinolina (imiquimode), usada na apresentação creme a 5%, ativa as citocinas e, dessa forma, também a interferona, sendo imunomoduladora. O seu desempenho no tratamento das verrugas genitais é considerado bom, incluindo baixos índices de recidivas. Eventualmente, pode causar irritação local e, assim, o tratamento deve ser descontinuado, para depois, quando o quadro inflamatório regredir, reiniciado.[20]

Condiloma acuminado gigante (Buschke-Löwenstein)

A eletrocirurgia ou *laser* é procedimento de escolha; antes da retirada da lesão, o tratamento sistêmico com etretinato é usado para reduzir o tamanho do tumor, facilitando a exérese. Nas recidivas, pode-se recorrer a podofilina ou interferona intralesional.[3,4,18]

Papulose de Bowen

Tratamento de eleição é a criocirurgia com nitrogênio líquido. Não empregar a podofilina, já que se suspeita de que seu uso no condiloma acuminado possa acarretar transformação deste para papulose de Bowen.[3,4,18] Os tratamentos das verrugas anogenitais são:

- Podofilina a 25% em solução alcoólica
- Podofilatoxina a 0,5% em solução; 0,15% em creme
- 5-fluoruracila
- Ácido tricloroacético 80 a 90%
- Crioterapia (nitrogênio líquido)
- Eletrocoagulação ou *laser*
- Interferona
- Imiquimode a 5%.

Epidermodisplasia verruciforme (Lewandowski-Lutz)

Usa-se etretinato VO associado a interferona. A preocupação constante deve ser o surgimento de neoplasias, que devem ser retiradas com eletrocirurgia, nitrogênio líquido (N), cirurgia ou *laser*.[3]

Hiperplasia epitelial focal (Heck)

Normalmente não é tratada.[18]

Poxvírus

Molusco contagioso

Atingindo apenas seres humanos, o molusco contagioso (MC) é um parapoxvírus que acomete pele e, excepcionalmente, mucosas; o vírus é membro do gênero *Moluscipox* e família Poxviridae, incidente em todo o mundo; é mais comum em crianças e adolescentes. Quando observada nos indivíduos adultos, principalmente na área genital, conjetura-se a origem sexual da infecção. Nos esportes em que acontece o contato físico, seus personagens estão mais sujeitos à virose; também naqueles com imunidade celular comprometida, a doença é quase sempre vista, sendo as lesões mais exuberantes em quantidade e dimensão, como acontece nos HIV-positivos.

O vírus do MC (MCV, *molluscum contagiosum virus*) é oval ou retangular, medindo 230-330 nm e apresenta dois subtipos: MCV I e MCV II, que resultam em lesões clínicas semelhantes e indistinguíveis.

A transmissão é feita pelo contato pele-pele; deve-se também considerar a autoinoculação.[3,4,21]

Patogênese

O MCV caracteristicamente prolifera-se dentro do epitélio folicular, mais especificamente se replicando no

interior do citoplasma da célula infectada, que cresce de tamanho enquanto suas organelas internas são deslocadas e obliteradas por grande inclusão intracitoplasmática. Na sequência, essas células atoladas de vírus rompem e descarregam todo o material viral e restos celulares, formando um óstio semelhante à cratera. À observação dessa cratera ao microscópio óptico veem-se os chamados corpos de molusco hialinizados ou corpos de Henderson-Paterson.[4,22]

Quadro clínico

São pápulas firmes, semiesféricas, com depressão ou umbilicação central (Figura 452.9). Podem ser únicas ou múltiplas e aparecem em qualquer local do tegumento, porém são mais comuns nas dobras (axilas, virilhas etc.), tronco e genitais. Especialmente nas crianças atópicas, pontuam placas de eczemátide. Podem assumir aspecto deformado, às vezes córneo, chamado *molluscum contagiosum cornuatum*.[22]

Diagnóstico

Não oferece dificuldade pelo aspecto característico da erupção.

Diagnóstico laboratorial de fácil execução é coletar uma pápula, esmagá-la entre duas lâminas de vidro e corar pelo Giemsa ou Leishman, observando-se ao microscópio células com inclusões citoplasmáticas.

Diagnóstico diferencial incluem: verrugas, condiloma acuminado, nevo melanocítico, granuloma anular papuloso, granuloma piogênico, carcinoma basocelular, dentre outros.

Naqueles adultos com pápulas de MC na genitália, de provável infecção por contato sexual, se recomenda investigação das outras doenças sexualmente transmissíveis.[3,4,21]

Tratamento

As lesões do MC são autolimitadas e desaparecem espontaneamente, porém aguardo desse acontecimento não é aconselhável, pois não se pode prever o tempo para que isto aconteça e a possibilidade de transmissão da infecção.

Há muitas opções terapêuticas, entretanto, a eletiva é curetagem seguida de aplicação de tintura de iodo. Ainda tem-se nitrogênio líquido, ATA, ceratolíticos, tretinoína tópica, entre outras.[3] O tratamento do molusco contagioso é:

- Medicamentos tópicos
  - Curetagem e tintura de iodo
  - Crioterapia (nitrogênio líquido)
  - Ácido tricloroacético
  - Eletrocoagulação
  - Podofilotoxina
  - Retinoides
  - Cantaridina

Figura 452.9 Molusco contagioso.

  - Imiquimode

- Interferona-a intralesional
- Nitrato de prata
- Cidofovir
- Hidróxido de potássio
- *Laser* (CO_2)
- Nenhum tratamento – esperar a involução espontânea

- Medicamentos sistêmicos
  - Cidofovir
  - Cimetidina
  - Griseofulvina
  - Antirretrovirais
  - Interferona-a subcutânea.

Vacínia

Causada pelo vírus *Poxvirus officinale*, usado como imunização contra varíola. No momento, com a erradicação da varíola no mundo, a vacinação deixou de ser feita na população geral; no entanto, nas comunidades fechadas de alto risco, como tropas militares, profissionais de saúde, entre outros, que atuam em locais de perigo, a vacinação ainda é realizada.[21]

Reação à vacinação se apresenta sob três modos, dependendo do grau de imunidade do indivíduo. A chamada *vacinação primária* acontece naqueles suscetíveis, no quinto dia pós-vacinação, a "pega vacinal" no local da inoculação, caracterizada por pápula que depois se transforma em pústula, acompanhada por reação ganglionar regional. A outra seria a *resposta acelerada*, quando no quinto dia se forma uma vesícula, a qual regride no décimo dia; acontece nos indivíduos relativamente imunes. Finalmente, a *reação imediata ou imune*, vista nas pessoas com imunidade total, na qual aparece a pápula, porém esta involui rapidamente no terceiro dia.

Alguns quadros inesperados podem se desenvolver com a vacinação:

- Vacínia generalizada: pápulas e vesículas por todo o tegumento, que depois evoluem para pústulas. Tudo se resolve em 3 semanas; complicações são paralisia ocular e retinite
- Autoinoculação: inoculação acidental pelo contato com o local vacinado
- Vacínia necrótica ou gangrenosa: rara, mais comum em crianças, naqueles indivíduos com alguma desordem que impossibilita a produção de anticorpos
- Roséola *vacinal*: erupção maculopapulosa generalizada 2 semanas após a vacinação. Mais comum em crianças e adolescentes. Doentes apresentam-se clinicamente sem sintomas e tudo involui em poucos dias
- Eczema de vacínia: ocorria naqueles portadores de determinadas dermatoses como pênfigo e dermatite atópica; as lesões de vacínia generalizam-se ou acontecem nos locais comprometidos pela dermatite de base. Como citado anteriormente neste capítulo, tal erupção, conhecida como erupção variceliforme de Kaposi, é também observada com o *Herpesvirus hominis* (eczema de vacínia).[4]

Varíola

O seu agente etiológico é o *Poxvirus variolae* e está erradicada desde 1977. Existe uma forma grave, chamada *varíola major* ou bexiga, geralmente fatal e outra, a *varíola minor* ou alastrim, de evolução branda. Na maior, o doente apresenta mau estado geral, febre alta e, além da erupção cutânea, complicações que contribuem para a má evolução da doença que são pneumonite, miocardite, encefalite. As lesões na pele deixam cicatrizes definitivas naqueles que sobrevivem. Outro fato grave é a destruição da córnea e consequente prejuízo da visão.

O período de incubação é de aproximadamente 2 semanas, quando então aparece erupção eritematopapulosa, que em 3 dias evolui para vesículas umbilicadas e depois pústulas. Todas as lesões se mostram no mesmo estágio de desenvolvimento, diferentemente da varicela, seu diagnóstico diferencial. A menor ou alastrim tem quadro semelhante, porém o estado geral é bom, a febre baixa é progressão para a cura.

A doença não tinha tratamento específico e, graças à vacinação, hoje é raridade.[3,4]

Orf ou ectima contagioso

Tendo como agente etiológico um parapoxvírus, o *vírus do orf*, ocorre pelo contato do homem com carneiro infectado ou fômites. Os locais de preferência são quirodáctilos, mãos, punhos e face. Inicia com pápula que evolui para nódulo com centro ulcerado, que, em seguida, se torna achatado com crosta seca.

Febre, edema, dor e linfadenite podem estar presentes. A cura acontece em no máximo 8 semanas, deixando, por vezes, uma cicatriz discreta.[3,4]

Nódulo dos ordenhadores

Também tem como agente um parapoxvírus; é transmitido ao homem pelo contato com bovinos infestados. Após período de incubação de 4 a 7 dias, uma ou várias lesões aparecem nas mãos, como máculas eritematosas que vão modificando de estágio para pápulas, pústulas e nódulos que resolvem espontaneamente em 6 semanas, já que a infecção é autolimitante. Não precisa de tratamento.[3]

Paramixovírus

São vírus de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) que têm aproximadamente 100-300 nm de diâmetro. Nesse grupo, têm interesse dermatológico o sarampo e a rubéola.

Outras viroses de interesse dermatológico

Eritema infeccioso (quinta doença)

Descrito em 1889, o termo quinta doença refere-se a sua posição na classificação dos exantemas clássicos. O eritema infeccioso (EI) tem como agente etiológico o parvovírus B19; é um vírus de DNA, não envelopado, com tropismo por células progenitoras eritroides, descoberto em 1975 por Yvone Cossart *et al.* e associado a EI em 1985.[23]

A infecção é universal, mais comum nas crianças em idade escolar (4 a 10 anos) e tem caráter sazonal, sendo mais frequente no inverno e primavera. A transmissão é por via respiratória, sangue e, verticalmente, da mãe para o feto.[21,23]

Patogênese

O vírus B19 tem tropismo por células eritroides progenitoras e foi demonstrado que o eritrócito "P antígeno" é o receptor celular que faz ligação com o vírus; pessoas com falta desse receptor parecem ser resistentes ao B19.

Uma semana após inoculação do vírus no trato respiratório acontece a viremia e surgimento dos anticorpos IgM. Na viremia ocorre reticulocitopenia que perdura por 7 a 10 dias. Anticorpos IgG anti-B19 aparecem 1 semana após IgM e simultaneamente *rash* e artralgia.

Anemia e reticulocitopenia não têm maiores consequências. Na transmissão intrauterina o feto tem anemia, cuja importância varia desde assintomática até o aborto.[21]

Quadro clínico

Após o período de incubação, durante a viremia, podem ocorrer sintomas prodrômicos que incluem febre baixa, cefaleia, faringite, mialgia, náuseas, diarreia e artralgias.

O período infeccioso se estende desde 7 dias pré-erupção até o aparecimento desta. Clinicamente, o exantema em um primeiro estágio aparece na face, poupando a ponte nasal e regiões periorbital e perioral. Esse quadro dá à face o aspecto esbofeteado e por isso se chama a infecção de *doença da face esbofeteada*. Após 1 a 4 dias, em um segundo estágio, o exantema progride para tronco e membros, apresentando padrão rendilhado característico, pruriginoso ou não (Figura 452.10). Quase sempre o exantema perdura de 5 a 9 dias, mas pode recidivar, desencadeado por estímulos como luz solar, exercícios, mudanças de temperatura, banho e estresse emocional. Um enantema eventualmente está presente, consistindo em eritema da língua e faringe e máculas na mucosa bucal e palato. Dez por cento dos afetados têm artralgia de grandes articulações por tempo curto.[23]

Na parvovirose B19, três espécies de doentes preocupam: os imunocomprometidos, aqueles com hemoglobinopatias e os fetos; neles podem surgir manifestações de anemia, reticulocitopenia e crises aplásicas.

Eventualmente, na infecção fetal o comprometimento dos precursores eritroides acarreta hemólise extensa com anemia grave, hipoxia tissular, falência cardíaca e edema generalizado.

Parece que os piores quadros da infecção fetal estão ligados àquela ocorrida no primeiro trimestre da gravidez. Aproximadamente 60% das mulheres na idade de concepção são imunes ao vírus. A maioria das crianças nascidas de mães infectadas é assintomática e a termo.[23]

Diagnóstico

A detecção de anticorpos IgM contra parvovírus B19 indica infecção nos últimos 2 a 4 meses; contagem de reticulócitos mostra diminuição. Testes de PCR e hibridização são úteis para diagnóstico de pessoas imunodeprimidas.

Diagnóstico diferencial é feito entre outras doenças exantemáticas e, eventualmente, lúpus eritematoso (LE) e dermatomiosite, nas suas formas agudas, quando da presença de artropatias.[23]

Tratamento e prevenção

O tratamento é apenas sintomático; crianças em crise aplásica podem requerer, às vezes, transfusão sanguínea. As crianças em crise aplásica devem ficar isoladas, pois são agentes de contágio. Indivíduos imunodeprimidos devem receber imunoglobulina.

Mulheres gestantes com infecção recente pelo B19 devem ser submetidas à ultrassonografia seriada para avaliação da saúde fetal e, nos fetos seriamente comprometidos, é possível a transfusão *in utero*.

Não há vacina disponível.[23]

Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatite papulosa infantil)

A síndrome de Gianotti-Crosti (SGC) foi descrita por Gianotti e Crosti em 1957 e os mesmos autores relataram a coexistência da doença com hepatite anictérica, em 1964. No passado, a presença ou ausência de hepatite B caracterizava a doença, mas hoje esse critério está abandonado. Atualmente, a infecção está sendo associada a outros vírus como EBV, CMV, Coxsackie A16, parainfluenza, MMR, influenza, difteria, coqueluche, pólio e vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG). Portanto, a síndrome é considerada uma resposta cutânea autolimitada a várias infecções, sendo nos EUA o EBV a causa mais comum. Acomete principalmente as crianças.[24,25]

Figura 452.10 Eritema infeccioso.

Quadro clínico

A doença é precedida por sintoma respiratório superior, febrícula, diarreia e mal-estar. Uma semana após aparece erupção, abruptamente, com pápulas róseas, distribuídas de forma simétrica na face, glúteos e superfície extensora das extremidades. Tronco e mucosas são poupados e prurido está ausente. Acompanham o quadro febre baixa e linfadenopatia inguinal e axilar. Hepatomegalia e esplenomegalia podem estar presentes na síndrome. Em 2 a 3 semanas o *rash* desaparece totalmente.[23]

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial da SGC é entre urticária papulosa, exantemas virais, eritema polimorfo e molusco contagioso.[21]

Exames laboratoriais não são necessários; hematológico mostra eventualmente 5 a 10% de células mononucleares atípicas. Avaliação das enzimas hepáticas deve ser realizada quando a suspeita de hepatite é clinicamente viável.[3,23]

Tratamento

Nenhum tratamento altera o curso da doença, que é autolimitada.

Doença mão-pé-boca

A entidade clínica foi relatada primeiro por Robinson e Rhodes, em 1958 e seu agente etiológico é um enterovírus do grupo picornavírus, um vírus de RNA não envelopado e comumente associado a vírus Coxsackie A16 ou enterovírus 71. Casos esporádicos associados a Coxsackie A4-7, A9, AIO, B1-B3 são também relatados. É tipicamente comum nas crianças abaixo de 10 anos. Embora casos individuais ocorram, o mais frequente são as epidemias que acontecem no final do verão e início do outono. É altamente contagiosa, sendo a via de transmissão oro-oral ou fecal-oral.[3,23,26]

Patogênese

A implantação viral inicial é nas mucosas bucal e ileal e, então, segue em direção a linfonodos regionais nas 24

h seguintes, quando acontece a viremia; o vírus se dissemina na mucosa oral e pele. Após 7 dias, o nível de anticorpos aumenta e o vírus desaparece.[23,26]

Quadro clínico

Após período de incubação de 3 a 6 dias, ocorre pródomo de 12 a 36 h com febre baixa, tosse, anorexia, dor abdominal e ardor na boca. Na cavidade oral surgem lesões ulcerativas, mais exatamente no palato duro, língua e mucosa bucal; o exantema inicia-se com máculas e pápulas, que passa por um curto estágio vesicular e forma úlcera amarelada com halo eritematoso. Daí tudo coalesce; a língua pode tornar-se vermelha, edemaciada e dolorosa, interferindo na alimentação. As lesões orais regridem em 5 a 7 dias.[23,26]

Exantema caracterizado por máculas ou pápulas eritematosas com vesícula central que aparece logo após as lesões orais, nos lados dos quirodáctilos e superfície dorsal das mãos, sendo as regiões palmar e plantar, muitas vezes, envolvidas. Em seguida, as lesões cobrem-se com crosta e desaparecem gradualmente em 5 a 10 dias, sem cicatriz. Complicações são raras e incluem miocardite, meningoencefalite, edema de pulmão e morte.[23,26] O tratamento é sintomático.

Capítulo 453

Micoses Superficiais e Profundas

Zuleica Soares e Alcyr Ribeiro Costa

Micoses superficiais

Definição

São lesões produzidas por fungos que afetam a camada superficial da pele, seus anexos, mucosas e regiões cutaneomucosas.

Dermatofitoses

Introdução

A infecção por dermatófitos depende de fatores como integridade da pele, umidade local, descamação normal da superfície cutânea e produção de ácidos graxos com capacidade antifúngica. Com o progredir da infecção desenvolve-se imunidade celular, fator mais importante na defesa do organismo. O *Tricophyton rubrum*, no entanto, possui, na parede de suas células, uma glicoproteína que inibe a ação da imunidade mediada por células.

Epidemiologia e etiologia

Segundo seu *habitat*, os fungos classificam-se em:

- Geofílicos: habitantes do solo, patogênicos eventuais (p. ex., *Microsporum gypseum*)
- Zoofílicos: *habitat* preferencialmente animal que também infecta o homem, tais como *Microsporum canis*, *Microsporum nanum*, *Tricophyton mentagrophytes* var. *metagrophytes*, *Tricophyton verrucosum* etc.
- Antropofílicos: tipicamente são patógenos humanos (p. ex., *Epidermophyton floccosum*, *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton tonsurans*, *Tricophyton schoenleinii*, *Tricophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* etc.).

Acredita-se que os fungos antropofílicos evoluíram dos zoofílicos, perdendo a habilidade de digerir queratina animal. Alguns fungos zoofílicos, quando infectam o ser humano, produzem resposta inflamatória maior que nos animais.

Quadro clínico

A seguir, a classificação segundo região e apresentação clínica:

- Pelos
  - Tinha da barba: inflamatória, herpes circinado e sicosiforme
  - Tinha da cabeça: tonsurante tricofítica (não inflamatória e inflamatória [quérion]), tonsurante microspórica e favosa
- Pele glabra
- Tinha do pé e da mão: *interdigitales*, vesicobolhosa e escamosa
- Tinha crural
- Tinha imbricada ou chimberê
- Tinha das unhas (onicomicose causada por dermatófitos)

- Otomicoses.

Tinha da barba

Rara em nosso meio, causada mais comumente por espécies dos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum.* Pode haver a forma clínica inflamatória aguda com lesões exsudativas, herpes circinado, com lesões anulares de bordas eritêmato-papulovésico-escamosas e sicosiforme idêntica à foliculite bacteriana.[1]

Tinha da cabeça

Vários dermatófitos podem viver saprofitamente no couro cabeludo do homem, que, se portador assintomático como outros animais (cães e gatos), são fonte de infecção. Ocorre em sua maioria nos meninos em idade escolar e é altamente contagiante.[2]

Tinha tonsurante

Assim chamada por provocar tonsura dos pelos. Cura-se espontaneamente na puberdade.

Tinha tonsurante tricofítica

Causada principalmente por *T. tonsurans*, antropofílico e *endotrix* (parasita o interior do pelo). Tem evolução crônica, com uma ou várias placas de descamação, eritema discreto e tonsura de tamanhos variados (Figura 453.1). Altamente contagiosa; cerca de 13% dos coabitantes dos pacientes são portadores assintomáticos do fungo.[2] A transmissão se faz de pessoa a pessoa por contato direto ou indireto por meio de travesseiros, pentes e outros objetos de uso pessoal. Há, entretanto, uma forma aguda com intensa reação inflamatória, que se apresenta como lesão única, elevada, dolorosa, com microabscessos e pústulas provocadas por dermatófitos geofílicos ou zoofílicos mal adaptados ao ser humano, denominada quérion de Celsius (Figura 453.2).

Tinha tonsurante microspórica

O agente mais frequente é o *M. cannis*, zoofílico (comum em cães e gatos) e ectotrix (parasita a bainha externa do pelo). Também de evolução crônica, porém, no caso, a placa costuma ser única e de dimensões maiores, faltando o componente eritematoso.

Figura 453.1 Tinha da cabeça.

Figura 453.2 Quérion de Celsius.

Tinha favosa

Um tipo particular de tinha, cujo agente é o *T schoenleinii,* ocorre de forma microendêmica nas zonas rurais. Segundo Castro,[3] acredita-se que seja doença em extinção. É a forma mais grave das micoses do couro cabeludo, não tem tendência à cura espontânea como as demais e, por atacar o folículo piloso, determina lesões cicatriciais e alopecia permanente. O quadro clássico apresenta pequenas lesões crateriformes em torno do óstio folicular, que constituem o *godet* ou escútula fávica.[1]

Tinha da pele glabra

Os agentes mais comuns são *T. rubrum*, *T. mentaghophytes* e *M. cannis*. De forma clínica variada:

- Vesicular: bastante inflamatória, progride centrifugamente, deixa o centro coberto por crostas, evolui para cura espontânea
- Eritematopapulosa: evolução centrífuga e cura central
- Placas: sem tendência a cura espontânea do centro da lesão, às vezes numerosas, coalescem comprometendo extensas áreas.

Tinha da mão

Agentes mais comuns são *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. A forma clínica usual é placa eritematodescamativa com bordas circinadas, frequentemente unilateral. No entanto, lesões vesiculares nas mãos sem a presença de fungos e lesão de tinha, confirmada pelo micológico direto, em outras regiões, configura a dermatofítide.[1] Acredita-se que a dermatofítide seja uma reação a distância, resultante de prévia disseminação de produtos tóxicos de natureza fúngica, em pele anteriormente sensibilizada.

Tinha do pé

Também conhecida como "pé de atleta", é a mais comum das infecções humanas. Os agentes responsáveis pelo quadro em sua maioria são *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* e *E. floccosum.* Embora sem gravidade, além de desconforto e aspecto estético, pode ser porta de entrada para bactérias, causando erisipela ou celulite. Sadahiro[4] detectou forte relação entre o antígeno de histocompatibilidade HLA-B14 e a resistência à infecção crônica ao *T. rubrum*. Os indivíduos que expressam esse antígeno regulam melhor a resposta imune celular protetora.

Pode manifestar-se de variadas maneiras:

- Forma intertriginosa: provoca maceração e descamação interdigitais, causando fissuras e prurido
- Forma vesicobolhosa: é mais inflamatória, aguda, geralmente causada pelo *T. mentagrophytes* (Figura 453.3)
- Forma escamosa: é crônica, prurido discreto ou ausente; a pele mostra-se ressecada e descamativa e exibe reação inflamatória pouco expressiva; quase sempre acompanhada de *tinea unguium*.

Tinha crural

Afecção mais comum no homem que na mulher, sendo o principal agente envolvido o *E. floccosum*; todavia, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* também são responsáveis. Clinicamente, as lesões eritêmato-escamosas crescem de forma centrífuga, com bordas circinadas, nítidas, ligeiramente elevadas e, algumas vezes, com vesículas e/ou pústulas. Podem se propagar para raiz da coxa, bem como regiões glútea e perineal (Figura 453.4).

Figura 453.3 Tinha do pé.

Figura 453.4 Tinha crural.

Tinha das unhas

Onicomicoses são afecções das unhas causadas por fungos filamentosos dermatófitos ou não dermatófitos (mofos) e leveduras. Quando por fungos dermatófitos, denominam-se mais apropriadamente tinha das unhas (Figura 453.5). Leveduras e outros agentes das onicomicoses, quando contaminantes de onicopatias, denominam-se então onicomicotização. Qualquer que seja o agente o quadro clínico é classificado em:

- Subungueal distal e lateral
- Subungueal proximal (SUP)
- Superficial branca (SB)
- Distrófica total (DT)
- Endotrix.

Etiologia das onicomicoses

O grupo constituído pelos dermatófitos *Trichopyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* tem cerca de 90% de prevalência. O segundo grupo das leveduras, como *Candida* sp., tem incidência de 2,8% e, no terceiro grupo,

incluem-se os fungos filamentosos não dermatófitos, entre eles *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum* e *Aspergillus sydowii*.

Exames complementares

Micológico direto

O material coletado da lesão por curetagem é colocado em lâminas, submetido à solução clarificadora de hidróxido de potássio a 10% e coberto por lamínula. O exame é feito ao microscópio óptico, no qual se identificam hifas e/ou conídios.

Cultura

O material é coletado da mesma forma que para o exame direto, semeado em meio ágar de Sabouraud ou em meios com antibióticos e quimioterápicos, para evitar o crescimento de fungos contaminantes. Junto com provas bioquímicas, fornece a espécie do fungo.[6]

Figura 453.5 Tinha das unhas.

Provas moleculares

Novos testes vêm sendo desenvolvidos para identificação das espécies de dermatófitos, como reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*).[7]

Tratamento das dermatofitoses

Introdução

Os agentes antifúngicos são classificados, conforme sua estrutura química, em azólicos (imidazólicos e triazólicos), alilamínicos, morfolínicos e outros. Todos agem por diferentes mecanismos, inibindo a síntese de ergosterol, importante componente da parede celular do fungo patogênico, necessário para manter a permeabilidade e a integridade estrutural normal da célula.[8] Exceção feita à griseofulvina, que possivelmente aja interferindo na síntese de replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) com inibição da metáfase das células fúngicas.

Tratamento tópico

Mais comumente usados para tratamento da pele glabra. Podem ser usados com duas aplicações diárias por 4 semanas. Os efeitos adversos mais comuns são dermatite de contato irritativa e alguns poucos casos relatados de dermatite alérgica de contato. As principais medicações tópicas são apresentadas na Tabela 453.1.

Tratamento sistêmico

Griseofulvina

Descoberta em 1950, atua no fungo inibindo a função de seus microtúbulos, ativando a ação das enzimas do citocromo microssomal hepático P-450.[9] Efetiva contra fungos dermatófitos, tem pouca ação contra leveduras.

Absorvida com facilidade por via oral (VO), particularmente no duodeno, com dieta rica em gorduras e eliminada pelos rins, de forma inativa.[8] A dose habitual é de 10 a 20 mg/kg/dia em uma ou dividida em duas tomadas após a refeição. Como crianças toleram melhor a medicação, a dose preconizada pode atingir valores de 25 mg/kg/dia.

Seus principais efeitos colaterais são reações de pele, tais como urticária, exantema, eritema multiforme, reações gastrintestinais, cefaleia, insônia, reações de natureza imunológicas como leucopenia, nefrose e hepatite.

Cetoconazol

É um derivado imidazólico de uso oral com amplo espectro de ação contra dermatófitos, leveduras e *Malassezias*. Inibem as enzimas do citocromo P-450, diminuindo, com isso, a síntese de ergosterol pelo fungo.

Tabela 453.1 Principais antimicóticos tópicos.

Antimicóticos	Classe	Apresentações
Bifonazol 1%	Azólico	Creme e *spray*
Cetoconazol 1%	Azólico	Creme e xampu
Clotrimazol	Azólico	Creme e *spray*
Econazol 1%	Azólico	Creme e loção
Eberconazol 1%	Azólico	Creme
Flutrimazol 1%	Azólico	Creme e solução
Isoconazol 1%	Azólico	Creme, loção e *spray*
Miconazol 2%	Azólico	Loção e pó
Oxiconazol 1%	Azólico	Creme e solução
Sertaconazol	Azólico	Creme e solução
Tioconazol	Azólico	Creme, loção, pó e *spray*
Butenafina 1%	Benzilamida	Creme
Terbinafina	Alilamina	Creme e *spray*
Ciloprix olamina	Hidroxipiridona	Creme, solução e esmalte
Amorolfina 0,25%	Morfolina	Creme e esmalte

Requer meio gástrico ácido para sua absorção. A ingestão concomitante com antiácidos e bloqueadores histamínicos tipo 2 diminuem sua biodisponibilidade. Metabolizado pelo fígado e eliminado pelos rins, *in natura*.

Não se costuma prescrever para crianças abaixo de 2 anos; a partir dessa idade, recomenda-se a dose de 4 mg/kg/dia e, para adultos, de 200 mg/dia.

Como bloqueia as enzimas do citocromo P-450, quando administrado com drogas metabolizadas no fígado por esse mecanismo aumenta o nível plasmático desses medicamentos. Com a sulfonilureia, droga anti-hiperglicêmica, causa hipoglicemia; com ciclosporina e tacrolimo, aumenta a toxicidade renal e a disponibilidade dos anticoagulantes; produz marcante edema de membros inferiores quando administrado conjuntamente com bloqueadores dos canais de cálcio; potencializa a ação sedativa de midazolam e triazolam; causa tonturas e ataxia com a fenitoína.

O efeito colateral mais importante é hepatite induzida pelo cetoconazol; parece ser reação de idiossincrasia. Ocorre em 1 em 10.000 pacientes que recebem a droga.[9] O risco é maior em mulheres que estejam tomando por

mais de 1 mês. O dano hepático pode ser só bioquímico ou hepatite sintomática. É prudente pedir, previamente, provas de função hepática, acompanhamento mensal das provas de função hepática e orientar o paciente a interromper o tratamento caso apareçam sintomas de náuseas, vômitos, fadiga e mal-estar.

Pode causar reações alérgicas na pele como urticária, exantema morbiliforme e distúrbios gastrintestinais.

Altera o metabolismo do cortisol plasmático, produzindo sintomas de hipoadrenalismo; diminui a síntese de testosterona, causando, no homem, ginecomastia e impotência sexual; é classificada como droga C pela FDA, não sendo administrada a mulheres grávidas.

Itraconazol

É um triazólico que atua bloqueando as enzimas do citocromo P-450. Ativo contra dermatófitos, leveduras e *Malassezias*. Requer meio ácido para melhor absorção; difunde-se do plasma para camada córnea e glândulas sebáceas de forma passiva e é excretado pelo suor.[8] Dose preconizada é de 100 a 200 mg/dia, dependendo do esquema terapêutico. Os efeitos colaterais são os mesmos do cetoconazol, porém com maior perfil de segurança, no que se refere à hepatotoxicidade e à sua influência na esteroidogênese.

Fluconazol

Derivado triazólico com o mesmo mecanismo de ação dos imidazólicos e espectro de ação semelhante ao do cetoconazol. Bem absorvido pela via oral mesmo com pH alcalino, eliminado 75% *in natura* pelos rins.[8]

Demonstrou-se que o fluconazol permanecia em níveis de 7,1 mg/g na camada córnea após 1 semana da última tomada na dose de 150 mg, sendo a dose inibitória mínima para dermatófito de 0,05 a 0,39 mg/mℓ;[10] possibilita, assim, a posologia de 150 a 300 mg semanal; para crianças acima de 6 meses a dose é de 3 a 6 mg/kg por semana. Interage com as mesmas drogas observadas com o cetoconazol, entretanto, menos intensamente, uma vez que a ingestão é semanal e a meia-vida é de 25 h.

Tem como efeitos colaterais registrados reações alérgicas de pele, distúrbios gastrintestinais, hepatite, alterações metabólicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipopotassemia. Como outros agentes azólicos, é classificado pela FDA em classe C.

Terbinafina

Alilamina muito eficiente contra fungos dermatófitos. Sua ação se baseia na inibição da esqualeno-epoxidade (enzima envolvida nos estágios iniciais da síntese de ergosterol-epoxidade fúngico),[11] resultando no aumento intracelular do esqualeno, que é tóxico para o fungo.

A absorção oral independe da relação com alimentos. Sua concentração na unha é significativa após 1 mês de suspensão da droga, depois de ingerida por 28 dias subsequentes na dose de 250 mg/dia.[12]

É metabolizada pelas enzimas do citocromo P-450 e excretada aproximadamente 70% pela urina e 20% pelas fezes.

A dose preconizada é de 62,5 mg/dia para 10 a 20 kg de peso, 125 mg/dia para 20 a 40 kg de peso e 250 mg/dia acima de 40 kg de peso.

Inibe a enzima CYP2D6, responsável pelo metabolismo de antidepressivos tricíclicos; portanto, não deve ser administrada conjuntamente. Aumenta a depuração renal da ciclosporina.

Os efeitos adversos mais comuns são as erupções cutâneas e os distúrbios gastrintestinais. Classificada como droga B pela FDA (não causa teratogênese em fetos de animais).

Esquemas terapêuticos

A maioria das infecções por dermatófitos é tratável com agentes tópicos. Reserva-se a terapia VO para: formas graves de dermatofitoses, tinha da cabeça, onicomicoses e pacientes imunodeprimidos.

Tinha da cabeça

A terapia tópica para tinha da cabeça[13] é ineficiente. O tratamento sistêmico deve ser feito por 6 a 8 semanas

com:

- Griseofulvina: 15 mg/kg/dia, em uma só tomada, junto com uma refeição, por 6 a 8 semanas
- Terbinafina: 62,5 mg/dia, peso de 10 a 20 kg
  - 125 mg/dia, peso de 20 a 40 kg
  - 250 mg/dia, peso acima de 40 kg, por 2 a 4 semanas
- Fluconazol: 6 mg/kg/dia, por 3 a 6 semanas
- Itraconazol: 5 mg/dia, por 4 a 8 semanas.

Tinha da pele glabra (casos extensos)

Administradas por 4 semanas:

- Terbinafina: 250 mg/dia
- Fluconazol: 150 mg/semana
- Itraconazol: 100 mg/dia
- Griseofulvina: 500 mg/dia
- Cetoconazol: 200 mg/dia.

Onicomicose

É a que apresenta maior dificuldade de tratamento, com alta recorrência. A estratégia terapêutica varia com paciente e gravidade do caso. Podem-se associar duas ou mais condutas visando ao sucesso terapêutico. Antifúngicos orais: primeira escolha no tratamento das onicomicoses. Terbinafina, fluconazol e itraconazol chegam à unha infectada pela circulação periférica. A manutenção de níveis mínimos permanentes nas unhas, por até 6 meses do término do tratamento, permitiu a redução do período de uso das drogas e regimes de pulsoterapia têm sido prescritos com diminuição dos efeitos adversos e de custos.[14] Ainda assim, entre 25 e 40% dos casos de onicomicoses na prática clínica não respondem ao tratamento.

Tratamentos auxiliares

Desbridamento mecânico e remoção da unha.

Medicação sistêmica

É realizada com base nas seguintes doses:

- Terbinafina: 250 mg/dia, durante 3 a 4 meses, ou pulso de 500 mg/dia, nos primeiros 7 dias do mês, com pausa de 3 semanas; repetir 3 a 4 pulsos
- Itraconazol: 200 mg/dia, durante 3 a 4 meses, ou pulso de 200 mg, 2 vezes/dia, nos primeiros 7 dias do mês, com pausa de 3 semanas; repetir 3 a 4 pulsos
- Fluconazol: 150 mg/semana, por 9 meses
- Griseofulvina: 500 a 1.000 mg/dia, por 12 meses em média.

Medicação tópica

Usada isoladamente ou como coadjuvante da medicação sistêmica:

- Amorolfina esmalte: 500 mg/mℓ aplicados sobre a lâmina ungueal, 1 vez/semana
- Ciclopirox olamina esmalte: 80 mg/mℓ aplicados sobre a lâmina ungueal, 1 vez/semana.

Finalmente, a medicação preventiva é necessária para o controle da doença após o episódio inicial ser resolvido. A droga de escolha deve ser a com menos efeitos colaterais, por exemplo, antifúngicos tópicos 1 vez/semana, já que a medicação deverá ser usada indefinidamente.

Pitiríase versicolor

Introdução

Afecção fúngica extremamente comum da camada córnea da epiderme, determinada pela levedura do gênero *Malassezia*.[1]

Etiologia

Por meio de sequenciamento de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) ribossômico (RNAr) e comparações do núcleo do DNA, em 1995, Guého *et al.*[15] e Guillot *et al.*[16] descreveram 7 espécies de *Malassezia*, sendo 6 lipofílicas, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. sloojfiae*, *M. obtusa*, *M. globosa* e *M. restricta* e uma não lipofílica, a *M. pachydermatis*, que raramente infecta o ser humano.

Epidemiologia

Isoladas em 90% da população sã, em animais e nunca no solo. Consideradas flora normal da pele, particularmente em áreas ricas em sebo que, em condições apropriadas, tais como calor, umidade, hereditariedade, imunossupressão e desnutrição, convertem-se de saprófitas a patógenos.[17] O agente mais comum da doença, em uma investigação realizada no Canadá, foi *M. sympodialis* (59,4%),[18] ao passo que, em Málaga, na Espanha, a espécie mais frequentemente isolada foi *M. globosa* (97%).[19] Tem maior incidência em adolescentes e adultos jovens, pois, sendo fungo lipofílico, dificilmente se encontra em crianças e idosos, quando o nível de gordura na pele diminui.

Manifestações clínicas

Caracteriza-se pela presença de lesões maculosas assintomáticas, bem delimitadas, de cor variável, hipocrômicas e róseo-acastanhadas, que apresentam superfície lisa ou com fina descamação furfurácea, bem observada passando-se a unha sobre a lesão (sinal da unha) ou estirando-se a pele (sinal de Zileri). As máculas podem ser múltiplas, de tamanhos variados e às vezes confluem. Localizam-se preferencialmente no pescoço, tronco, antebraços e coxas.[1] O couro cabeludo e o canal auditivo externo são reservatórios do fungo. A *Malassezia* também pode causar foliculite, ser contaminante de dermatite seborreica e afetar outros órgãos que não a pele.

Diagnóstico

Em geral é fácil. A lâmpada de Wood (luz ultravioleta filtrada) sobre as lesões revela fluorescência róseo-dourada e positiva somente em um terço dos casos. O exame micológico direto, que consiste na observação da fina descamação das lesões ao microscópio óptico, revela pseudo-hifas e conídios. A biopsia de pele não é necessária e a cultura não ajuda o diagnóstico, tendo em vista que o fungo vive de forma saprófita na pele, independentemente de haver lesão de pitiríase ou não.

Tratamento

O tratamento tópico em geral é suficiente

- Derivados azólicos: tioconazol, isoconazol, flutrimazol, clotrimazol e cetoconazol aplicados 1 a 2 vezes/dia, por 4 semanas
- Sulfeto de selênio: xampu a 2,5%, aplicado na pele por 15 a 20 min, seguidos de enxágue
- Hipossulfito de sódio: solução aquosa a 25 ou 40%, aplicada à noite e retirada pela manhã, no banho, por 20 dias
- Derivados alilamínicos: terbinafina a 1%, aplicada 1 vez/dia, por 20 dias.

Todos os tratamentos tópicos devem ser acompanhados do uso de xampu com ação fungicida (cetoconazol, sulfeto de selênio etc.), inclusive tratando o pavilhão auricular. O tratamento sistêmico é indicado em casos resistentes:

- Cetoconazol: na dose de 200 mg/dia, por 10 dias, apresenta cura clínica e micológica em 73,3% dos casos[20]
- Itraconazol: dose de 200 mg/dia, por 5 dias. Segundo diferentes autores, a cura clínica e micológica foi

observada em 93 e 77%[20,21]

- Fluconazol: 400 mg em uma só tomada, cura clínica e micológica, após 4 semanas, de 82,2%, ao passo que no esquema de 150 mg por semana, por 4 semanas, a porcentagem caiu para 64,4%.[22]

Recorrência clínica

É de 60% no primeiro ano e de 80%, no segundo. Tratamentos profiláticos com cetoconazol 400 mg uma vez ao mês ou 200 mg por 3 dias consecutivos, no início de cada mês[23] ou, ainda, itraconazol 400 mg em dose única, uma vez ao mês, por 6 meses, demonstraram ser significantemente mais efetivos que o placebo.[24]

Após o tratamento verifica-se hipocromia que perdura por meses e cuja repigmentação pode ser estimulada pela exposição solar.

Piedra

Há dois tipos de piedra, a branca e a preta, com diferentes agentes etiológicos, diversas distribuições geográficas e epidemiológicas. Tanto na branca como na preta, somente a porção extrafolicular é atacada.[2]

Piedra preta

Epidemiologia e etiologia

Observada, no Brasil, na região Amazônica, tem como agente causal um fungo filamentoso: *Piedraia hortae*, denominado assim em homenagem a Parreira Horta.[1]

Quadro clínico

Infecção fúngica benigna, altamente contagiosa e assintomática, que acomete principalmente os pelos do couro cabeludo, caracterizada por nódulos pretos aderentes à haste.

Diagnóstico

O exame micológico direto dos pelos acometidos mostra que os nódulos são ascos contendo ascósporos.

Tratamento

Recomenda-se o corte dos pelos da área afetada e aplicação de antifúngicos.

Piedra branca

Epidemiologia e etiologia

Afecção fúngica cosmopolita, seu agente etiológico é uma levedura blasto-artrosporada, o *Trichosporon* sp.[2]

As principais espécies são *T. ovoides* e *T. inkin* da *piedra branca.*[25]

Quadro clínico

Pouco contagiosa, atinge pelos pubianos, perianais, escrotais, axilares, da barba e do bigode. Caracteriza-se por nódulos brancos, de consistência cremosa, removíveis com facilidade, mecanicamente, aderidos àporção distal da haste do pelo (Figura 453.6).

Diagnóstico

O exame micológico direto dos pelos acometidos mostra que os nódulos são massas de blastoconídios e/ou artroconídios.

Figura 453.6 Piedra branca.

Tratamento

Corte dos pelos da área afetada e aplicação de antifúngicos.

Tinha negra

Epidemiologia e etiologia

Rara, de distribuição universal, encontrada principalmente na América do Sul, em regiões de clima úmido. Causada pelo *Phaeoannellomyces werneckii*, fungo fuliginoso de hifas pretas, já foi isolado do solo, da areia do mar, do ar e de várias plantas.[2]

Quadro clínico

Assintomática, caracterizada por manchas marrom-escuras ou negras localizadas na superfície palmar, às vezes plantar ou bordas dos dedos (Figura 453.7).

Diagnóstico

Ao exame micológico direto observam-se hifas escuras septadas.

Tratamento

Imidazólicos tópicos e ceratolíticos.

Candidíase

Definição

Candidíases ou candidoses são infecções causadas por leveduras do gênero *Candida*. Trata-se de doença oportunista. Em 1940, foi reconhecida a associação entre antibióticos orais e candidíase.[13] Fatores predisponentes incluem diabetes melito, oclusão, hiperidroses, uso de corticoides e antibióticos de amplo espectro.

Etiologia

Candida sp. é uma pequena levedura de 4 a 6 m, de paredes finas, que se reproduzem por brotamento. Já foram identificadas mais de 150 espécies de *Candida*, embora não mais que 10 causem doenças ao ser humano. Espécies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* podem ser isoladas; a *C. albicans* é a mais frequente, sendo responsável por 100% dos casos de candidíase da orofaringe e 90% de candidíase vulvovaginal.

É encontrada no solo, em objetos e alimentos. Comensal do ser humano, habita a superfície da pele, mucosas

oral, vaginal e intestinal que, em determinadas condições do hospedeiro, multiplica-se, tornando-se parasita com conídios, hifas e pseudo-hifas.[1]

Figura 453.7 Tinha negra.

Formas da doença

Candidíase invasiva

Também denominada candidíase sistêmica, é infecção profunda e grave que acomete indivíduos imunocomprometidos. Qualquer órgão pode ser acometido. São exemplos: candidíase ocular, hepatoesplênica, pulmonar, cardíaca, do sistema nervoso central, musculoesquelética, miosites, artrites, osteomielites etc. Há ainda a candidemia definida com uma ou mais hemoculturas positivas para *Candida*, em que a espécie *albicans* é a mais frequente.

Candidíase mucocutânea

Candidíase oral

Caracteriza-se por placas esbranquiçadas que comprometem toda a cavidade oral (Figura 453.8) e, em casos graves, dissemina-se pela faringe, laringe, esôfago, traqueia e brônquios. Comum no lactente, no qual a flora microbiana não está estabelecida. Ocorre em idosos com dentes mal conservados ou com prótese, doentes imunossuprimidos e contamina secundariamente placas mucosas de sífilis e pênfigo vulgar.

A queilite angular ou perleche são fissuras da comissura labial por acúmulo de saliva em decorrência de queda da rima, por fraqueza muscular ou próteses mal adaptadas, em que a levedura é contaminante.

Candidíase intertriginosa

Atinge dobras e superfícies justapostas da pele pela exsudação excessiva e maceração. As localizações mais frequentes são inguinais, submamárias, axilares, espaços interdigitais e, às vezes, cicatriz umbilical. Observam-se lesões eritematosas e secretantes formando erosões ou fissuras. Acompanha-se de ardor e prurido de grau variável. As causas predisponentes são obesidade, diabetes, umidade local e higiene inadequada. Nas mãos, ocorre tipicamente entre o terceiro e o quarto dedo da mão direita, doença ocupacional pelo manuseio de água e sabão.

Candidíase balanoprepucial

São lesões eritematoerosivas da glande e prepúcio recobertas ou não por induto esbranquiçado, com ardor e prurido. Homens idosos, diabetes, fimose, uso inadequado de corticoides tópicos são fatores que levam ao aparecimento das lesões. Considerada doença venérea facultativa, na qual o homem se contamina por contato com parceira sexual portadora de vulvovaginite candidiásica.

Candidíase vulvovaginal

Considerando-se em conjunto prurido, leucorreia, placas esbranquiçadas na vulva e mucosa vaginal, achado de *Candida* sp. no exame micológico direto e na cultura e excluindo-se outros agentes de leucorreia, faz-se o

diagnóstico de candidíase vulvovaginal. Infecção frequente na gravidez, no diabetes, por uso de antibioticoterapia prolongada e irritação química ou mecânica da mucosa vaginal.

Figura 453.8 Candidíase oral.

Paroníquia

Há descolamento ungueal. Os tecidos periungueais mostram-se tumefeitos, edemaciados, doloridos à palpação e à expressão observa-se um líquido seropurulento. Quando a inflamação atinge a matriz da unha, causa distrofias. O processo é crônico e progressivo, tendendo a ocorrer várias vezes. Doença fundamentalmente ocupacional causada pelo contato constante com água, sabão e detergente, agravada pelo hábito de tirar a cutícula.

Candidíase mucocutânea crônica

Quadro grave e raro, tem início como paroníquia ou como estomatite, disseminando-se como lesões papulosas ou nodulares que se tornam cornificadas envolvendo pele, mucosas, couro cabeludo e unhas. Ocorre em indivíduos com deficiências imunitárias, endocrinopatias adquiridas ou hereditárias.

Diagnóstico

O diagnóstico das lesões cutâneas se faz com base na apresentação clínica e no exame micológico direto. Para lesões de órgãos internos deve-se efetuar biopsia da região acometida para demonstrar, histopalogicamente, a invasão pela levedura. O teste cutâneo com antígeno de *Candida* é útil para constatação de anergia, porém não é importante para o diagnóstico.

Tratamento

O primeiro passo para o tratamento da candidíase mucocutânea é controlar os fatores predisponentes. A maioria dos casos responde bem aos imidazólicos tópicos. A nistatina está indicada aos casos de candidíase oral, esofágica e intestinal. A absorção pelo trato intestinal e pela pele é praticamente inexistente e é muito tóxica por via parenteral. A posologia é de 2 a 3 comprimidos de 500.000 unidades cada, administrados 3 vezes/dia, ou solução oral que contenha 100.000 unidades por mℓ, na dose de 1 a 2 mℓ, 3 a 4 vezes/dia. Outras medicações também são usadas como itraconazol, fluconazol, anfotericina B em formas mais graves da doença e fluocitosina.

Micoses profundas

Esporotricose

Introdução

Doença subcutânea resultante da implantação do fungo *Sporothrix schenckii* no organismo humano por traumatismo.[26]

Etiologia e epidemiologia

. *schenckii* é um fungo saprófita que pode ser isolado do solo e vegetais vivos ou em decomposição. Infecta animais, sobretudo cães e gatos, assim como seres humanos. Fungo dimorfo cresce em diferentes formas, com diversas temperaturas (em temperatura ambiente cresce na forma micelar e, a 37°C, na forma leveduroide). Transmitido ao ser humano por inoculação direta de materiais contaminados, particularmente palha, feno, madeira e arbustos espinhosos. Outra forma de contaminação é com mordedura e arranhadura de animais, mais comumente gatos, mas também cavalos e cães. A inalação de conídios e implante direto nos pulmões com subsequente disseminação sistêmica são formas de contaminação raríssima, ocorrendo em imunossuprimidos.[27] Distribuição mundial, embora a maioria dos casos ocorra no México, América Central e América do Sul. Incidência semelhante entre homens e mulheres. Sexo e idade são fatores menos importantes que a exposição ambiental.

Formas clínicas

Linfocutânea

É a mais comum da doença. Aproximadamente após 7 a 30 dias da inoculação do conídio na pele ou subcutâneo, surge no local uma pequena pápula endurecida que cresce lentamente, tornando-se nodular e quase sempre se ulcera. Com a progressão da doença, surgem um cordão de linfangite e nódulos similares no trajeto do canal linfático correspondente (Figura 453.9). Os sintomas são mínimos ou ausentes e os linfonodos raramente aumentam de tamanho. No adulto, a lesão inicial é mais frequente nas extremidades, ao passo que nas crianças é na face.

Cutânea fixa

Em alguns pacientes não se observa a disseminação linfática no curso da doença. Caracteriza-se por induração, placas verrucosas que ocasionalmente se ulceram. Mais comumente localizada na face, pescoço, tronco e pernas (Figura 453.10). A lesão regride de forma espontânea, mas com frequência recidiva, se não tratada.

Disseminada

É consequente da disseminação hematogênica a partir do local de inoculação do parasita ou do linfonodo. Em geral ocorre em indivíduos imunodeprimidos.

Diagnóstico

Dificilmente se demonstra o fungo diretamente nos tecidos. Na suspeita de esporotricose, o cultivo é em meio de Sabouraud. O material obtido da lesão é plantado diretamente no meio e incubado a 25°C. As colônias crescem rapidamente, entre 3 e 5 dias. Inicialmente branca a cremosa, vai se tornando acinzentada e, com o passar do tempo, finalmente enegrecida. A indução da transformação de micélio para levedura elucida o diagnóstico. O exame microscópico é feito após 3 a 4 dias de incubação a 37°C, observando-se conídios ovais ou piriformes distribuídos com aparência de buquê.

Figura 453.9 Esporotricose: forma linfocutânea.

Figura 453.10 Esporotricose: forma cutânea fixa.

Teste de esporotriquina (intradermorreação com antígeno obtido de culturas purificadas), quando positivo, faz diagnóstico de presunção, pois pode significar contato prévio com o fungo ou reação cruzada a outros fungos. No entanto, se negativo, afasta o diagnóstico.

Tratamento

A terapia convencional é sistêmica e inclui solução saturada de iodeto de potássio (SSKI), itraconazol, fluconazol, anfotericina B, terbinafina e por hipertermia.

O tratamento de escolha é SSKI por ser efetivo e de baixo custo. Mecanismo de ação é desconhecido. Não está claro se SSKI é fungicida ou se estimula as defesas do organismo contra o fungo. Administrada VO junto com água açucarada, leite ou suco de laranja, em razão do gosto da medicação e para proteger a mucosa gástrica, na dose inicial de 0,5 a 1 g ao dia, para adulto e, para crianças, de metade a um terço da dose do adulto, aumentando

gradativamente até 4 a 5 g ao dia e deve ser mantida até 1 mês após a regressão das lesões. A dose máxima diária é determinada pela tolerância, uma vez que alguns dos efeitos colaterais crônicos são dose-dependentes, como gosto metálico na boca, expectoração e rinite. Os efeitos colaterais agudos são diarreia, náuseas, vômitos e dores estomacais. O uso concomitante com outras medicações contendo iodo, diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina produz hipercalcemia. Pacientes com defeito ou falta de mecanismo de autorregulação da tireoide podem ter hipotireoidismo.

Itraconazol, na dose de 100 a 200 mg/dia, tem se mostrado efetivo para a forma cutânea fixa e linfangítica. Fluconazol, 400 mg/dia, curou 71% dos 14 pacientes tratados.[28] Terbinafina, 250 mg, 2 vezes/dia, é um tratamento efetivo com resposta rápida e altas taxas de cura.[29]

Cromoblastomicose

Introdução

Micose profunda, de aspecto polimorfo, acomete pele e tecido subcutâneo, evolui lentamente, sendo registrados casos de até 40 anos de evolução, causada por diferentes espécies de fungos.

Etiologia e epidemiologia

A cromoblastomicose predomina no Brasil, A faixa etária mais acometida é de 31 a 40 anos, principalmente em trabalhadores rurais, sendo considerada doença ocupacional.[30]

Causada por um grupo de fungos demácios (fungos da família Dematiaceae) que possuem pigmento variável de ocre-marrom a negro nos conídios e conidióforos, cujo *habitat* natural é o solo e vegetais em decomposição. Introduzidos na pele e subcutâneo por inoculação direta por meio de traumas, em especial nas extremidades. Principais agentes são: *Phialophom verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi* (o mais comum em nosso meio), *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium carrionii* e *Rhinocladiella aquaspersa*.

Quadro clínico

Doença crônica de evolução lenta, inicia-se por pápulas ou nódulos nos pontos de inoculação do fungo. Aparece em qualquer local, mas a maioria dos casos está em membros inferiores. As lesões aumentam lentamente em tamanho e número por autoinoculação, confluem tornando-se placas verrucosas (Figura 453.11). Com a progressão periférica, o centro da lesão pode ulcerar-se para posteriormente ser recoberto por crosta aderente e espessa. Com frequência, há infecção secundária por bactéria fusoespiralar e exala odor desagradável. Não compromete o estado geral e a reação ganglionar só está presente quando existe infecção secundária que, se recorrente, pode evoluir para intenso linfedema.

Figura 453.11 Cromoblastomicose.

Diagnóstico

O exame direto do material retirado das lesões por escarificação revela células fúngicas características: corpos

arredondados de cor marrom, isolados ou agrupados (corpos fumagoides).

Ao exame histopatológico, observam-se no interior dos gigantócitos da reação granulomatosa células parasitárias arredondadas ou elípticas de cor marrom-escura, paredes nítidas de duplo contorno reproduzindo-se por cissiparidade.

A cultura em ágar de Sabouraud é mantida em temperatura ambiente; as colônias crescem depois de 7 a 15 dias sob a forma de pequenos pontos pretos e penugentos, a partir dos quais é possível identificar as espécies, com técnicas de cultivo em lâmina.

A positividade do exame micológico direto é 85%, o isolamento na cultura é de 85% e o achado do parasita no histopatológico é de 100%.[30]

O diagnóstico diferencial se faz entre doenças que causam síndrome verrucosa, leishmaniose, esporotricose, cromomicose e tuberculose (LECT), além da doença de Jorge Lobo e carcinoma espinocelular.

Tratamento

Não existe tratamento de escolha, mas várias opções de tratamento.[31] Minotto *et al.*,[32] em estudo de 100 casos, registraram erradicação da doença em 57 e 43% de recrudescência, a despeito do tratamento regular e seguimento por 16 anos.

Para escolha do tratamento, consideram-se agente causal, topografia, extensão das lesões e estado geral do paciente.

Os antifúngicos são usados em altas doses; itraconazol de 200 a 400 mg em uma só tomada ao dia ou terbinafina, 500 mg/dia, por 6 a 12 meses. Em estudo aberto na Malásia, pacientes com cromomicose foram tratados com 500 mg de terbinafina por 12 meses e seguimento por 6 meses mostrou que 74,3% tiveram cura clínica e micológica.[33] Em casos extensos e refratários, a medicação sistêmica pode ser associada a termoterapia, com bolsa térmica entre 43 e 45°C ou criocirurgia.[34,35] Outras medicações citadas na literatura, tais como 5-flucitosina, tiabendazol, anfotericina B intralesional e intravenosa apresentam resultados variáveis.

Feo-hifomicoses

Introdução

O termo feo-hifomicose é usado para designar doenças cutâneas e sistêmicas causadas por fungos demácios, os quais, nos tecidos, se apresentam como células leveduroides, pseudo-hifas e hifas, separadas de outros tipos clínicos de doenças causadas por fungos demácios nos quais as morfologias teciduais são grãos (micetoma micótico) ou corpos esclerótidos (cromoblastomicose).[36]

Etiologia e epidemiologia

Infecção oportunista, quase sempre de origem exógena. Ajello[37] listou 71 espécies de 39 gêneros como agentes causais da doença, sendo os mais importantes *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis*, *Cladosporium bantianum* (casos registrados de feo-hifomicose cerebral), algumas espécies *de Alternaria.* São fungos isolados do solo e da matéria orgânica; alguns são fitopatógenos. Ocorre no homem e em outros animais (aves, morcegos, tubarões etc.).

Quadro clínico

As formas clínicas são basicamente duas:[38]

- Feo-hifomicose subcutânea: ocorre em todo o mundo, em geral após implantação traumática com objetos contaminados. Desenvolve abscessos com secreções sanguinolentas, confundidas às vezes com infecção bacteriana ou lesões verrucosas, localizadas em qualquer parte do corpo. A evolução é lenta, tendendo à cronicidade
- Feo-hifomicose sistêmica ou disseminada: os órgãos internos podem ser invadidos.

Diagnóstico

A histopatologia e o cultivo do material são indispensáveis para o diagnóstico. O diagnóstico histopatológico é feito com a demonstração de hifas de cor ocre ou marrom-claras. Os fungos são identificados pelo seu aspecto micromorfológico em vida saprófita nas culturas.

Tratamento

Drogas como cetoconazol e itraconazol devem ser tentadas. As formas localizadas são tratadas cirurgicamente; as cerebrais associam tratamento cirúrgico a anfotericina B e 5-flucitosina.

Micetomas

Introdução

Micetomas são infecções crônicas causadas por bactérias (actinomicetomas) ou por fungos (eumicetomas) que acometem pele e subcutâneo, podendo até se estender a musculatura e ossos. Clinicamente são caracterizados pela tríade aumento de volume da região afetada, formação de fístulas e grãos.

Etiologia e epidemiologia

Actinomicose endógena

Causada principalmente pelo *Actinomyces israelii*, bactéria anaeróbica, gram-positiva, saprófita da boca, criptas amidalianas, dentes normais e cáries dentárias.

Actinomicose exógena

Produzida por actinomicetos aeróbicos que vivem no solo e vegetais, mais comumente *Nocardia brasiliensis* (80 a 90% dos casos), *N. asteroides*, *N. caviae*, *Actinomadura madurae* etc.

Eumicetomas

Também conhecidos como maduromicose têm como agentes causais diversos fungos, sendo os mais frequentes *Madurella grisea*, *M. mycetomi*, *Acremonium falciforme* e *A. recifei*.

Botriomicose

Micetoma por bactérias, sendo mais comum o *Staphylococcus aureus*. Também são encontradas outras bactérias como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp., *Proteus* sp. e *Bacteroides*.

Quadro clínico

Actinomicose endógena

Forma cervicofacial

Após lesões de qualquer natureza na cavidade oral, os germes que aí habitam saprofitamente penetram nos tecidos, pela mucosa. Decorridas 1 a 2 semanas, surge edema de tecidos moles; a seguir, tumefação de consistência lenhosa, abscessos e fístulas com saída de material seropurulento contendo grãos (Figura 453.12). Não há enfartamento ganglionar e lesão óssea é observada tardiamente, de periostites a osteomielites.

Forma torácica

Por aspiração ou embolização a partir do foco cervical, surge infecção pulmonar com febre, tosse e expectoração. Evolui para induração da parede torácica e drenagem transparietal por meio de fístulas com saída de material seropurulento contendo grãos.

Forma abdominal

Por deglutição, metástase ou contiguidade surge quadro de actinomicose na parede abdominal.

Qualquer que seja a forma, o quadro sistêmico é de febre, calafrios e sudorese. Ao exame laboratorial, evidenciam-se leucocitose, anemia e aumento da velocidade de hemaglutinação.

Actinomicose exógena

Causada por inoculação direta do agente por trauma. A pele local torna-se espessada e eritematosa, podendo adquirir consistência lenhosa. Com a progressão surgem nodosidades confluentes que amolecem, tornam-se flutuantes e acabam por fistulizar, liberando secreção seropurulenta, contendo grãos que podem ser branco-amarelados ou pretos, dependendo do agente. Em geral unilateral, com predomínio dos membros inferiores. Evoluem lentamente invadindo tecidos contíguos: músculos, tendões, ligamentos e tecido ósseo comlesões que vão de periostite a osteólise.

Eumicetoma (maduromicose)

Denominado "pé de Madura", por terem sido relatados casos no distrito de Madura, na Índia. Quadro clínico semelhante ao da actinomicose exógena, porém com predomínio da lesão fibrótica, com secreção e supuração de menor intensidade (Figura 453.13).

Botriomicose

Ocorre em animais como gado bovino, equino, ovino e cães, sendo rara no homem, que se infecta por traumatismo com ossos, espinhos etc. Na patogenia da lesão há dois fatores a considerar: baixa virulência do agente e alteração imunológica do hospedeiro. Existe uma forma visceral cuja contaminação se faz por inalação ou ingestão.

Figura 453.12 Actinomicose endógena: forma cervical.

Figura 453.13 Eumicetoma.

Diagnóstico

O exame micológico direto é feito do material procedente de fístulas, nas quais se observam os grãos parasitários, que podem ser brancos ou pretos. Nos grãos dos eumicetomas notam-se filamentos micelianos septados de dupla parede.

Os cortes histopatológicos corados pela hematoxilina-eosina demonstram microabscessos, tecido de granulação, áreas de fibrose e grãos que, na nocardiose, têm áreas central basofílica e eosinofílica periférica, ao passo que naqueles dos eumicetomas se notam filamentos micelianos septados.

Tratamento

É realizado com:

- Actinomicose endógena: a droga de escolha é penicilina cristalina na dose diária de 10 a 20 milhões de unidades IV, por 1 a 2 meses; outras drogas são ampicilina, tetraciclinas, eritromicinas etc.
- Actinomicose exógena: diaminodifenilsulfona (DDS) na dose de 1,5 mg/kg 2 vezes/dia, durante 6 a 24 meses; sulfametoxasol-trimetoprima 4 a 6 mg/kg/dia
- Eumicetoma: o tratamento é desapontador. Muitas vezes há necessidade de exérese cirúrgica. Relatos referem bons resultados com uso de cetoconazol.[39] Embora estudos *in vitro* realizados por Johnson *et al.*[40] tenham demonstrado que o voriconazol não é fungistático para o *Scedosporium agiospermum*, alguns autores conseguiram bons resultados, *in vivo*, usando isoladamente[41] ou em associação com a terbinafina.[42]

Lobomicose

Introdução

Lobomicose ou doença de Jorge Lobo é uma micose rara, exclusivamente cutânea, causada por um fungo atualmente denominado *Lacazia loboi*. Descrita pela primeira vez por Jorge Lobo, na cidade do Recife, em paciente procedente da Amazônia.

Etiologia e epidemiologia

O agente etiológico nunca foi cultivado; admite-se que viva saprofitamente no solo, vegetais e água e que seja

inoculado no homem por traumatismo.[34] Predomina em adultos do sexo masculino que exercem atividade no meio rural.

Quadro clínico

A apresentação mais comum da doença é lesão similar a um queloide, embora existam outras formas como infiltrativa, ulcerosa, gomosa e verruciforme. A lesão é única ou múltipla formando placas e/ou nódulos violáceos localizados preferencialmente nas orelhas e membros inferiores. Restrita à pele e à submucosa, nunca houve relato de casos viscerais; infecta secundariamente e pode ocorrer degeneração carcinomatosa.

Diagnóstico

O exame micológico direto revela organismos leveduriformes de dupla membrana. Ao exame histopatológico nota-se infiltrado granulomatoso com células tipo de Langhans repletas de parasitas de membrana dupla, isolados ou formando cadeias, porém raríssimas vezes gemulando.

Tratamento

Medicações antifúngicas não são efetivas para o tratamento da lobomicose. A escolha é tratamento cirúrgico por exérese, criocirurgia ou eletrocoagulação, que possibilitam a cura de lesões isoladas.[34]

Mucormicose

Os agentes mais frequentes dessa zigomicose são as espécies dos gêneros *Mucor* e *Rhizopus*. São quadros graves; os fungos têm predileção por invasão arterial, resultando em embolia e necrose dos tecidos subjacentes. A infecção é tipicamente aguda e fulminante. Suas manifestações são:

- Forma rinocerebral: é a mais frequente apresentação e afeta diabéticos com cetoacidose. Acompanha-se de dor facial e/ou dos olhos, ptose e sinais progressivos de acometimento das estruturas da órbita. Complica-se com trombose arterial do seio cavernoso e da artéria carótida interna
- Forma cutânea: a porta de entrada são pequenos traumas, picadas de insetos, uso de bandagem não esterilizada sobre feridas. As lesões são necróticas, envolvendo epiderme, derme e músculos. Acomete indivíduos imunodeprimidos e com queimaduras graves
- Forma pulmonar: é observada em pacientes neutropênicos e os sintomas são inespecíficos de uma pneumonia. À radiografia, veem-se consolidação segmentar e, ocasionalmente, cavitação
- Forma gastrintestinal: acomete indivíduos com desnutrição grave; os sintomas são mínimos de abscesso intra-abdominal e o diagnóstico é feito pela necropsia.

Diagnóstico

Ao exame direto do material coletado podem ser evidenciadas hifas grandes, cenocíticas e ramificadas. A cultura é importante para identificação da espécie. O exame histopatológico revela inflamação aguda supurativa predominante com áreas focais de infiltrado granulomatoso, hifas grandes cenocíticas. O organismo invade a parede dos vasos, produzindo trombos e infartos.

Paracoccidioidomicose

Micose profunda, sistêmica e granulomatosa causada pelo *Paraccocidioides brasiliensis*, fungo dimorfo (no hospedeiro desenvolve defesas fisiológicas e formas celulares diferentes de quando presente em seu *habitat* natural). Confinada a áreas tropicais e subtropicais da América Central e América do Sul, principalmente o Brasil. Não é considerada doença fúngica oportunista. Acomete principalmente homens. A via de contaminação é preferencialmente inalatória e é desconhecida sua transmissão pessoa a pessoa. Manifesta-se em formas pulmonares, mucocutâneas, linfáticas e mistas. O quadro pulmonar pode ser assintomático e agudo, cuja

sintomatologia não difere daquela de outras doenças semelhantes à influenza, ou crônico, com sintomatologia pertinente a fibrose e lesões nodulares. A mucosa oral apresenta a clássica estomatite moriforme. As lesões de pele são variadas e polimorfas: eritêmato-papulosas, papulopustulosas, papulovegetantes e úlcero-crostosas. O diagnóstico é feito pelo achado do parasita no exame direto e nos cortes histopatológicos. Os exames de imunodifusão e fixação de complemento são úteis para diagnóstico e evolução do tratamento, que é feito com anfotericina B, azólicos sistêmicos e sulfonamidas.[45]

Histoplasmose

Introdução

O agente da histoplasmose clássica é o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, fungo dimorfo que cresce sob a forma de micélio a temperaturas abaixo de 35°C, no laboratório e no solo, seu *habitat* natural e sob a forma de levedura a 37°C, em hospedeiros infectados. *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* é evidenciada apenas na África Central. *H. capsulatum* var. *capsulatum* tem distribuição mundial, porém endêmica no vale do rio Mississippi-Ohio, nos EUA. Habita saprofitamente solo e excrementos de pássaros que, em decorrência de alta temperatura corporal, não são infectados; no entanto, morcegos são exceção. Adquirida por inalação, a infecção pulmonar não confere imunidade protetora; por conseguinte, pode ocorrer reinfecção; não se tem notícia de transmissão interpessoal. Tem surgido como infecção oportunista, sobretudo em indivíduos com imunidade celular comprometida.[46]

Quadro clínico

Aproximadamente 95% dos casos de histoplasmose são inaparentes, subclínicos ou benignos. Cinco por cento evoluem para formas pulmonares crônicas, cutâneas crônicas ou doença sistêmica aguda fulminante e fatal. Juntamente com a infecção pulmonar aguda surgem, na pele, lesões de eritema nodoso, polimorfo ou paniculites.

A lesão primária cutânea é rara e em geral ocorre por acidente de laboratório; como resultado, surge no local lesão tipo cancroide com adenopatia regional.

As lesões cutâneas são por disseminação hematogênica nos pacientes imunocomprometidos e podem ser placas eritematosas, lesões nodulares umbilicadas, abscessos, púrpuras, petéquias, eritrodermia esfoliativa e lesões eczematosas.

Diagnóstico

É feito pelo exame histopatológico, cultura para fungos em meio Sabouraud, teste de fixação de complemento, teste de difusão em gel ágar, radioimunoensaio e teste da histoplasmina que é útil, mas sem valor em regiões endêmicas. Títulos de fixação de complemento altos indicam infecção recente ou recorrente, ao passo que títulos negativos ocorrem em doença disseminada. Todos os testes de anticorpos estão quase sempre associados a reações cruzadas, principalmente com tuberculose e outras patologias fúngicas.

Tratamento

Para a maioria dos pacientes com histoplasmose pulmonar primária não há necessidade de nenhuma medicação antifúngica. Aos doentes com doença progressiva estão recomendados anfotericina B, cetoconazol e itraconazol.

Capítulo 454

Hanseníase e Micobacterioses em Dermatologia

Marli de Jesus Ferreira Calux (in memoriam) e Mário Cézar Pires

Introdução

Micobacterioses são doenças causadas por bactérias aeróbicas, que se multiplicam intracelularmente, do gênero *Mycobacterium*, família Mycobacteriaceae, que à microscopia óptica comum se revelam bacilos finos, retos ou ligeiramente curvos, por vezes ramificados, não móveis, não esporulados, álcool-acidorresistentes, especialmente em decorrência de alto conteúdo de lipídios em suas paredes celulares.[1] O gênero consiste em numerosas espécies, algumas conhecidas há cerca de 4.000 a 2.600 anos, como o *M. tuberculosis* e o *M. leprae*, respectivamente, às quais se seguiram outras, incluindo as denominadas micobactérias atípicas, a partir de 1935. À medida que os estudos genotípicos avançaram, particularmente na última década, novas espécies foram descobertas ou reconhecidas.

As micobactérias mostram semelhanças morfológicas entre as várias espécies, com diferenças em relação a cultivo, *habitat*, contagiosidade e sensibilidade a medicamentos. O *M. tuberculosis* é contagioso, exigente no cultivo, transmitido apenas por comunicação ou contato com mamífero infectado; o *M. leprae* necessita de contato prolongado para a transmissão e não se cultiva; muitas micobactérias, de cultivo variável, são encontradas no meio ambiente, mostrando caráter oportunista.

Más condições de higiene e nutrição, desemprego, ausência de habitação, além do tratamento inadequado e o não seguimento de contatos explicam a maior incidência da tuberculose em países pobres ou em desenvolvimento.

O aumento no número de indivíduos imunocomprometidos por moléstias ou drogas imunossupressoras também ajuda a explicar o recrudescimento da tuberculose e surgimento de outras doenças infectocontagiosas no mundo atual.

A classificação das micobactérias é imprecisa devido ao lento crescimento em cultura e relativa impermeabilidade de suas paredes celulares. Durante muitos anos, o teste de virulência animal foi utilizado como critério de significância clínica. As micobactérias são agrupadas de acordo com características fenotípicas, velocidade de crescimento e ausência ou presença de pigmento com e sem estímulo de luz em cultura. Nos últimos 10 anos, a classificação vem se alterando em razão da existência de novas técnicas genéticas, com base na detecção de regiões altamente conservadas no genoma (p. ex., 16SrDNA), no qual existem sequências hipervariáveis com deleções, inserções ou substituições de nucleotídeos únicos espécie-específicos. Ainda houve desenvolvimento nos estudos quimiotaxonômicos, em que se analisam lipídios (ácidos micólicos) das paredes celulares das micobactérias. A possibilidade de correta identificação das micobactérias tem importância na conduta terapêutica a ser instituída.

Hanseníase

Conceito

Doença infecciosa crônica causada por *Mycobacterium leprae*, que afeta predominantemente pele e nervos periféricos. Tem característica espectral tanto no aspecto clínico como no histopatológico.

Epidemiologia

A disseminação da hanseníase em uma comunidade depende da suscetibilidade de seus indivíduos, da oportunidade de contato prolongado e do tipo predominante da doença na região. A maioria dos indivíduos de uma população é resistente ao *M. leprae*; 90% dos recém-infectados curam-se sem desenvolver doença clínica. É contagiosa nos casos altamente infectados, cujos doentes eliminam bacilos pelas vias respiratórias. Admite-se a transmissão interpessoal, por contato e, principalmente, pelas vias respiratórias; a importância da via digestiva e dos insetos não está descartada. Ambos os sexos são afetados, predominando os homens. Na hanseníase não é fácil identificar o início da exposição ao bacilo, da infecção e da doença em um indivíduo, em consequência da baixa patogenicidade do bacilo. Estima-se que o período de incubação esteja entre 2 e 5 anos, mas pode ser mais longo, cerca de 20 anos, nos virchowianos. A estratégia atual para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, implantada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), resultou em aumento na detecção de casos da doença no mundo. Segundo essa instituição, a taxa de detecção de caso de hanseníase no Brasil, em 2010, foi de 18,2/100.000 habitantes e a prevalência registrada em 2010 foi de 1,56/10.000 habitantes.[2] Não há indício de que a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) eleve o número de doentes hansênicos; por outro lado, após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa têm-se observado casos desta doença com reações reversas cutâneas e/ou nervosas atípicas.[3,4]

Etiopatogenia

Descoberto por Hansen em 1874, *M. leprae* parasita predominantemente macrófagos e, quando numerosos, tendem a se agrupar paralelamente em feixes formando globias, fato que auxilia a diferenciação entre outras micobactérias. Considera-se o homem único hospedeiro, embora haja referências a tatus selvagens naturalmente infectados. Foram realizadas inoculações experimentais, com sucesso, em pata de camundongo e em tatus, porém ainda não se conseguiu meio de cultivo apropriado. O tempo de geração medido é cerca de 10 a 20 dias. Seu genoma está decifrado e o glicolipídio fenólico I é o antígeno espécie-específico principal da camada externa do bacilo.

Os doentes com hanseníase virchowiana (HV) são imunologicamente tolerantes ao *M. leprae*, apresentando imunidade humoral elevada que não determina resistência e imunidade celular ausente contra o bacilo. A incapacidade de desenvolver imunidade celular ao bacilo pode depender de fatores genéticos; observou-se que a suscetibilidade à hanseníase na população do Brasil está associada a marcadores antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DQA, D17S1868 e D20S889.[5] Na hanseníase tuberculoide, há predomínio de células T CD4+ no infiltrado inflamatório das lesões cutâneas, quando comparada com a HV. Observa-se que o padrão de citocinas produzido pelos linfócitos T é do tipo 1 (interleucina-2 [IL-2], interferona-gama [IFN-γama] e fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*], ativadoras da imunidade celular) nas lesões tuberculoides, enquanto nas virchowianas é do tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10, supressoras da imunidade celular). Observou-se que citocinas tipo 1 estimulam a ativação de receptores conhecidos como *toll-like receptors*, que participam da resposta imune inata aos microrganismos, localizados em monócitos e células dendríticas derivadas de monócitos, ao passo que citocinas tipo 2 deprimem esses receptores na hanseníase. A frequência de monócitos e células dendríticas expressando esses receptores, que reconhecem lipoproteínas triacetiladas microbianas, é maior na HT do que na HV.[6]

Quadro clínico

A maioria das infecções hansênicas permanece assintomática, sendo detectadas por meio de provas como o teste de transformação linfocitária ante o *M. leprae* ou do anticorpo antiglicolipídio fenólico I. Dependendo da imunidade celular desenvolvida pelo indivíduo, após período variável de lesões incaracterísticas, de meses a anos, pode haver cura ou desenvolvimento de um dos tipos da doença dentro de um espectro de sinais e sintomas de hanseníase. Compreende um polo de alta resistência (tipo tuberculoide), passando por tipos de menor resistência (tipos dimorfos) até o polo de reduzida resistência (tipo virchowiano).

Hanseníase indeterminada

Este grupo consiste em uma ou poucas manchas hipocrômicas e/ou eritematosas não muito extensas com limites imprecisos, apresentando hipoestesia, principalmente térmica (Figura 454.1). posteriormente também são perdidas as sensibilidades dolorosa e tátil. Podem ocorrer anidrose e alopecia nessas lesões, ou ainda apenas o distúrbio da sensibilidade sem lesões cutâneas; por vezes, em lesões iniciais, nota-se hiperestesia. É mais frequente na face, superfície extensora dos membros, regiões glúteas e tronco.

Hanseníase tuberculoide

A hanseníase tuberculoide (HT) caracteriza-se por placa ou placas eritematosa(s) ou acobreada(s), hipo ou anestésica(s), bem delimitada(s), muitas vezes com centro esmaecido e hipopigmentado e superfície seca e alopécica (Figura 454.2). Não há localização preferencial e, quando múltiplas, as lesões são assimétricas e não muito numerosas. Por vezes se pode palpar espessamento nervoso em direção à placa, conhecido como sinal da raquete. A HT não acomete mucosas ou órgãos internos.

Hanseníase virchowiana

No princípio, a hanseníase virchowiana (HV) manifesta-se por obstrução nasal com secreção serossanguinolenta e edema de tornozelos e pés, que podem preceder em meses ou anos lesões mais características.

As lesões cutâneas são numerosas, surgindo manchas, pápulas, placas e nódulos. As manchas mais precoces são eritematosas, acastanhadas ou levemente hipopigmentadas, com limites externos mal definidos. Pápulas, placas e nódulos têm cor semelhante à da pele normal adjacente ou são eritematosas e acastanhadas. A distribuição das lesões é simétrica, localizando-se preferencialmente nas áreas de menor temperatura, como face (Figura 454.3), membros (Figura 454.4) e glúteos; no entanto, outras podem ser atingidas, excetuando-se couro cabeludo, axilas, regiões inguinais e perineal.

Figura 454.1 Hanseníase indeterminada com reação à histamina incompleta.

Figura 454.2 Hanseníase tuberculoide.

Figura 454.3 Hanseníase virchowiana.

Figura 454.4 Hanseníase virchowiana.

Nos casos virchowianos polares, ocorre infiltração difusa com espessamento progressivo durante meses a anos, precedendo a formação de nódulos. A pele da face muito espessada forma grandes dobras, com supercílios e cílios rarefeitos (madarose), com o aspecto de fácies leonina. Os pavilhões auriculares apresentam espessamento e nodulações. Em seguida, principalmente braços, pernas e coxas tornam-se escamosos, adquirindo aspecto de ictiose.

Na HV, o dano nervoso é tardio e simétrico. Nas fases iniciais, por infiltração de terminações nervosas e plexo neurocutâneo, há hiper ou hipoestesia sensitiva térmica, dolorosa e tátil começando pelas áreas distais e frias, ou seja, pavilhões auriculares e dorso das mãos e pés. Há também diminuição da sudorese, pelo comprometimento de ramos nervosos autônomos.

Com o avanço da doença, nervos tronculares periféricos mostram sinais e sintomas do acometimento, com espessamentos, irregularidades e dor. Os principais nervos atingidos são mistos, originando distúrbios sensitivos e motores (paralisias e amiotrofias), dentre os quais se destacam: cubitais, ciáticos poplíteos externo, mediano e radial e ramos do facial.

Na mucosa oral encontram-se pápulas e nódulos no palato, com ou sem perfuração, na úvula, língua e mucosas jugais. A mucosa nasal é hiperemiada e sangra facilmente.

Olhos e órgãos internos, incluindo mucosa do trato respiratório superior, fígado, baço, glândulas suprarrenais, linfonodos, medula óssea e testículos são preferencialmente afetados.

Existem duas variedades da HV com características particulares:

- Variedade difusa de Lúcio e Alvarado: descrita no México, apresenta infiltração difusa inaparente desde seu início, evoluindo sem formar nódulos. Há mínima resistência à invasão bacilar[7]
- Variedade histoide de Wade: verifica-se em associação a tratamentos irregulares e desenvolvimento de resistência à sulfona. Caracteriza-se pela presença de nódulos cutâneos eritematosos ou acobreados, endurecidos e brilhantes, de diversos tamanhos (Figura 454.5).

Figura 454.5 Hanseníase virchowiana com lesões histoides.

Hanseníase dimorfa

O quadro clínico da hanseníase dimorfa (HD) é multifacetado e intermediário entre os dois tipos polares previamente descritos, dependendo da posição do doente no espectro clinicopatológico da hanseníase. Coexistem, em um só doente, lesões com características dos polos tuberculoide (T) e virchowiano (V).

Nos doentes denominados dimorfos tuberculoides (DT), com melhor imunidade e próximos do polo T, as lesões cutâneas são assimétricas, apresentando semelhanças com a hanseníase tuberculoide, porém, ocorrem em maior número, maior tamanho, formas mais variadas, superfície lisa e limites externos não tão precisos.

Nos doentes denominados dimorfos virchowianos (DV), com pior imunidade e próximos do polo V, as lesões tendem à simetria, lembrando a HV, embora com algumas lesões de limites definidos, menos numerosas, menos lisas e brilhantes do que nessa forma da doença (Figura 454.6).

Na porção central do espectro, placas anulares com as bordas internas bem definidas e as externas pouco precisas são características dos doentes dimorfos intermediários (DD) (Figura 454.7). Por vezes, apresentam contornos geográficos, possuindo diversas áreas centrais de pele aparentemente sã, lembrando o aspecto de "queijo suíço" (Figura 454.8). Lesões cutâneas edematosas na face e nas extremidades igualmente sugerem hanseníase dimorfa.

Diversos nervos periféricos podem estar afetados gravemente, de modo assimétrico nos DT, ao passo que nos DV o comprometimento é mais disseminado com tendência à simetria.

A hanseníase dimorfa é instável e a mais encontrada, com o doente tendendo a adquirir características em direção ao polo tuberculoide, sob tratamento efetivo ou ao polo virchowiano, se não tratado. Dentre os dimorfos, os DD são os mais instáveis e mais raros, muitos deles representando estado transitório de deterioração de um caso DT, ou de melhora de um caso DV original no espectro da doença.

Figura 454.6 Hanseníase dimorfa virchowiana.

Figura 454.7 Hanseníase dimorfa.

Figura 454.8 Hanseníase dimorfa.

Hanseníase neural pura

Caracteriza-se por comprometimento nervoso assimétrico, com dor e edema de um ou mais nervos, seguido por anestesia e/ou fraqueza muscular na região correspondente sem lesões cutâneas visíveis e o exame histopatológico destas áreas pode mostrar diversos tipos de hanseníase,[8] predominando os dimorfos tuberculoides.

Reações hansênicas

Representam episódios agudos, mediados imunologicamente, que se instalam em lesões hansênicas não reacionais. Muitas vezes são a causa da procura por atenção médica.

Reações hansênicas tipo 1

Ocorrem nos tipos de HD, especialmente DT e DD, surgindo dor e edema em lesões preexistentes, que podem descamar ou ulcerar (Figura 454.9); febre e lesões novas, por vezes, ocorrem. Nervos afetados podem mostrar déficit funcional. As reações podem surgir sem causa aparente, entretanto, são associadas à melhora da imunidade celular comum no início do tratamento específico, no puerpério e na síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS, *immunologic reconstitution inflammatory syndrome*) em doentes com AIDS que recebem terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART, *highly active antiretroviral therapy*).

Reações hansênicas tipo 2 (complexo do eritema nodoso hansênico)

Ocorrem em pacientes multibacilares V ou DV, em geral após início do tratamento específico, quando haveria intensa produção de antígenos. São consideradas como exemplo de doença por deposição de imunocomplexos, embora com participação adicional da imunidade celular.[9] Febre e mal-estar geral acompanham placas e nódulos eritematosos disseminados, lembrando eritema nodoso comum e eritema multiforme (Figura 454.10).

Figura 454.9 Reação reversa.

Figura 454.10 Eritema nodoso hansênico.

Essas reações podem ocorrer em qualquer local do corpo em que haja infiltrado inflamatório específico com bacilos, em geral granulosos, incluindo nervos, olhos, ossos, articulações, linfonodos, rins, testículos; junto com as lesões da pele ou isoladamente. Neurites e uveítes determinam as complicações mais sérias.

Reação de Lúcio (fenômeno de Lúcio)

Descrita no México, onde só é observada na lepromatose difusa de Latapi.[7]

No Brasil, foi encontrada em doentes V, particularmente os da forma difusa, ou DV próximos do polo V.[10,14] É rara, porque ocorre em hanseníase disseminada e avançada sem tratamento específico adequado. Caracteriza-se por lesões eritêmato-purpúricas irregulares, poligonais ou livedoides que evoluem para necrose, ocorrendo nos pés, pernas, mãos, antebraços, coxas, braços e face, em ordem decrescente de comprometimento (Figura 454.11). A princípio, as ulcerações são superficiais, sendo as profundas associadas a infecção secundária. Respondem ao tratamento específico para hanseníase, que deve ser precoce, assim, evitando-se a evolução fatal por septicemia em doente muitas vezes subnutrido. A patogênese é complexa, possivelmente em decorrência de alterações estruturais e funcionais na circulação cutânea de doentes virchowianos avançados. Há alguma evidência da participação de imunocomplexos na reação.[9]

Figura 454.11 Reação de Lúcio.

O comprometimento nervoso na hanseníase causado pela infiltração específica e, mais gravemente, pelos surtos reacionais, acarreta mal perfurante plantar (Figura 454.12), deformidades e complicações oculares. Contudo, a maioria destas decorre da ausência de dor, que permite ao doente sofrer traumas e infecções negligenciadas, originando mutilações.

Histopatologia

A biopsia de lesões ativas (manchas, pápulas, placas e nódulos) deve ser representativa; assim, deve incluir a hipoderme, de modo que os nervos da junção dermo-hipodérmica possam ser examinados.

Na hanseníase indeterminada (HI), encontra-se infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e perianexial. A localização perineural, se presente, é um dado relevante e raramente visualizam-se um ou poucos bacilos em um nervo da junção dermo-hipodérmica.

A hanseníase tuberculoide mostra granulomas tuberculoides com agressão ou até destruição de filetes nervosos, em que raramente a pesquisa minuciosa pode revelar escassos bacilos. Essas alterações são compatíveis com o efetivo controle da proliferação bacilar desse tipo da doença.

Considerando o espectro da doença, dependendo da posição de um caso de hanseníase dimorfa, neste serão encontrados inúmeros tipos histopatológicos: granulomas tuberculoides mais frouxos do que os da hanseníase tuberculoide, nos casos de hanseníase dimorfa tuberculoide, seguidos por tendência progressiva ao desaparecimento de células gigantes, redução no número de linfócitos e células epitelioides, aumento no número de macrófagos vacuolizados, menor agressão nervosa e elevação progressiva do número de bacilos nas lesões, nos casos de hanseníase dimorfa intermediários no espectro, até o predomínio de macrófagos vacuolizados, nos casos de hanseníase dimorfa virchowiana.

Na hanseníase virchowiana há infiltrado granulomatoso com macrófagos espumosos, no qual se veem filetes nervosos envolvidos por estes, porém preservados; bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) (íntegros, fragmentados e granulosos) são numerosos no interior de macrófagos e em várias estruturas. Esses dados estão de acordo com a inabilidade de lise bacilar desses casos.

Na HV e em alguns casos de HD há comprometimento visceral, com preferência para os órgãos do sistema fagocítico mononuclear, mucosas de trato respiratório superior, testículos e epidídimos.

Figura 454.12 Mal perfurante plantar.

Exames complementares

Podem ser divididos em:

- Pesquisa de sensibilidade: a sensibilidade torna-se alterada na seguinte sequência: térmica; dolorosa; tátil
- Prova da histamina: é útil em lesões não eritematosas, quando a prova anterior é duvidosa
- Pesquisa de BAAR (baciloscopia): é realizada em esfregaços do suco tissular sem sangue das lesões cutâneas. A quantidade de bacilos pode ser registrada por método semiquantitativo ou pela escala logarítmica de Ridley
- Reação de Mitsuda (teste intradérmico da lepromina): importante para a classificação e prognóstico da doença. Reflete resistência (imunidade celular) ao *M. leprae* e tem correlação positiva com o teste de transformação linfocitária perante *M. leprae*
- Exames laboratoriais: alterações laboratoriais de frequência variável ocorrem especialmente em casos de HV e DV: anemia crônica; hipergamaglobulinemia; velocidade de hemossedimentação elevada; reações sorológicas para sífilis (RSS) falso-positivas; presença de anticorpo antifosfolipídio; enzima conversora de angiotensina e lisozima séricas elevadas; testosterona baixa; proteinúria.

Diagnóstico

O diagnóstico de hanseníase é altamente provável se dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas forem constatados:

- Alteração da sensibilidade em lesão cutânea em área de distribuição de nervo periférico ou dorso das mãos ou pés
- Nervos tronculares periféricos espessados
- Lesões cutâneas características
- Baciloscopia de lesões cutâneas positiva.

A identificação do *M. leprae* por meio de técnicas genéticas, como reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*), é útil em casos paucibacilares.[15]

Na hanseníase há diversas lesões cutâneas, sinais e sintomas articulares e nervosos, além de deformidades que podem simular diversas doenças. Estas são apresentadas de acordo com o tipo de lesão predominante:

- Máculas: nevo anêmico; vitiligo; pitiríase versicolor; roséola sifilítica; leishmaniose visceral inicial; dermatite seborreica

- Pápulas e placas (uniformes, anulares ou escamosas): psoríase; dermatite seborreica; pitiríase rósea; esclerodermia; líquen plano; sarcoidose; tuberculose; lúpus eritematoso; tinha do corpo; blastomicose queloideana; esporotricose; leishmaniose cutaneomucosa; ficomicose cutânea; granuloma anular; necrobiose lipoídica; eritemas anular centrífugo e multiforme; micose fungoide; leucemia linfoide crônica
- Nódulos: neurofibromatose; sarcoma de Kaposi; leishmanioses tegumentar difusa e visceral; molusco contagioso; sarcoidose; reticuloses; linfocitoma
- Lesões neurais: neuropatia sensitiva congênita; amiloidose primária de nervos; tumores nervosos; neurofibromatose; polineuropatia (difteria; mononucleose infecciosa; porfiria; paraproteinemia; leucemia; linfoma; arsênico; mercúrio; tálio; isoniazida; nitrofurantoína; talidomida; diabetes; lúpus eritematoso; esclerodermia; alcoolismo; anemia perniciosa; compressão e trauma nervosos; polineuropatia idiopática aguda; acropatia úlcero-mutilante (síndrome de Thévenard); siringomielia
- Deformidades: artrite reumatoide; epidermólise bolhosa; doença de Dupuytren; acropatia úlcero-mutilante; ausência congênita de dor; *tabes dorsalis*; síndrome do túnel carpiano; poliomielite; defeito congénito do pé; ainhum; tromboangiite obliterante.

Tratamento

Em 1982, a OMS recomendou a multidrogaterapia (MTD), que consiste em três drogas: dapsona (diaminodifenil sulfona); rifampicina e clofazimina. Essa associação é bactericida, segura e com baixo índice de recidivas. Em 1991, a OMS adotou estratégia para reduzir a prevalência da hanseníase a 1 doente por 10.000 habitantes. Para fins de tratamento, classifica-se em:

- Doentes multibacilares (com mais de cinco lesões anestésicas): incluem-se portadores de HD, DV, HV com baciloscopia positiva e usam-se dapsona 100 mg/dia; rifampicina 600 mg/mês (supervisionada); clofazimina 300 mg/mês (supervisionada) e 50 mg/dia durante 1 ano
- Doentes paucibacilares (com menos de cinco lesões anestésicas): incluem-se portadores de HI, hanseníase tuberculoide, DT com baciloscopia negativa, usam-se rifampicina 600 mg/mês (supervisionada) e dapsona 100 mg/dia durante 6 meses.

Ainda para os paucibacilares com apenas uma lesão anestésica, recomenda-se dose única da associação: rifampicina 600 mg; ofloxacino 400 mg e minociclina 100 mg, esquema ROM, em alguns casos específicos.

Efeitos adversos de drogas devem ser lembrados, como anemia hemolítica, meta-hemoglobinemia, neuropatia e agranulocitose da dapsona; hepatotoxicidade da rifampicina e hiperpigmentação cutânea, além de intolerância gástrica da clofazimina.

Atualmente, três drogas adicionais possuem potencial para aumentar a eficácia e diminuir o tempo de tratamento da hanseníase: ofloxacino, claritromicina e minociclina. Podem ainda ter utilidade em casos de resistência à rifampicina.

As reações hansênicas devem ser tratadas precocemente a fim de prevenir dano nervoso, com consequente deformidade e incapacidade.

As reações tipo 1 (reversas) com envolvimento de nervos periféricos devem ser tratadas com corticosteroides, podendo-se utilizar a prednisona na dose de 40 a 80 mg/dia para controlar a reação, que será reduzida progressivamente em semanas. Em casos mais graves, corticoterapia IV está indicada.

As reações tipo 2 (complexo do eritema nodoso hansênico) leves podem ser controladas com anti-inflamatórios como o ácido acetilsalicílico a cada 4 a 6 h e cuidados gerais. As lesões do eritema nodoso hansênico respondem bem à talidomida 100 mg a cada 6 ou 8 h; entretanto, a teratogenicidade dessa droga limita seu uso. Sonolência, obstipação intestinal, zumbido e neuropatia são outros efeitos adversos. A clofazimina tem efeito anti-inflamatório e pode ser droga alternativa. Havendo qualquer sinal de neurite, indicam-se a prednisona ao redor de 60 mg/dia e imobilização do membro afetado.

A reação de Lúcio com lesões superficiais recentes requer tratamento específico, ao passo que os casos avançados com muitas lesões e frequentemente complicados por desnutrição, anemia e outras doenças tendem a óbito, quase sempre por septicemia.[10]

Prognóstico

Sem tratamento, o risco de desenvolver deformidades é alto nos doentes hansênicos, por causa do comprometimento neural. Este, na hanseníase tuberculoide, é mais precoce do que na HV; todavia, é durante as reações hansênicas que as neurites são mais graves. As consequências psicológicas e socioeconômicas danosas devem ser tratadas junto com a reabilitação física. Deformidades e mutilações são preveníveis com o diagnóstico precoce da hanseníase, tratamento adequado e educação do doente.

O óbito é mais comum por falência renal em doentes com HV, decorrente de glomerulonefrite ou amiloidose renal.

Tuberculose cutânea

A tuberculose cutânea consiste em lesões de pele e/ou mucosas eritêmato-infiltradas de tipos diversos, causadas pelo *M. tuberculosis*, menos vezes pelo *M. bovis* e pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (cepa atenuada do *M. bovis*).

Em geral, a transmissão da tuberculose ocorre pelas vias respiratórias, raramente pela pele ou mucosa; sua manifestação cutânea representa pequena proporção dos casos extrapulmonares de infecção tuberculosa, muitas vezes associada a infecção pulmonar. A distribuição é universal. Com o aumento de infecções tuberculosas sistêmicas em decorrência do grande número de doentes imunocomprometidos, ressurge o comprometimento da pele, particularmente na coinfecção pelo HIV. A deficiência dos serviços de saúde com consequente ocorrência de tuberculose resistente à multidrogaterapia piora o quadro.

Com o genoma do bacilo conhecido, cresce a pesquisa na busca de novas terapias e medidas preventivas para a tuberculose,[16] assim como para diagnóstico da doença[17] e detecção de bacilos resistentes ao tratamento clássico.[16]

A tuberculose cutânea compreende lesões específicas e inespecíficas, ou seja, habitadas ou não pelos bacilos causais, respectivamente. As diferentes manifestações clínicas são dependentes da resposta imunológica, havendo quase sempre, nas específicas, reduzido número de bacilos e dificuldade para o isolamento destes em cultura.

De forma objetiva, classifica-se a tuberculose cutânea, com base na classificação de Beyt,[19] do seguinte modo:

- Manifestações específicas
  - Tuberculose exógena: cancro tuberculoso
  - Tuberculose verrucosa
  - Lúpus vulgar por vacina BCG (*M. bovis* atenuado de Calmette-Guérin)
  - Tuberculose endógena: invasão contígua escrofuloderma e lúpus vulgar
  - Autoinoculação: tuberculose orificial
  - Disseminação hematógena: lúpus vulgar e tuberculose miliar
- Manifestações inespecíficas
  - Tubercúlides
  - Cancro tuberculoso.

Cancro tuberculoso

É lesão infiltrada decorrente da inoculação do bacilo na pele de indivíduo sem imunidade natural ou adquirida.

Epidemiologia

O cancro na pele é muito mais raro do que o pulmonar. Ocorre principalmente em recém-nascidos e crianças.

Diagnóstico

A biopsia com cultura do fragmento em meio específico de Lowenstein é fundamental. O isolamento do bacilo também é importante quando se precisa determinar a sensibilidade a antibióticos. A reação em cadeia de polimerase pode ser realizada em um dia, justificando seu uso em centros de referência.[17–20]

No diagnóstico diferencial devem ser lembradas esporotricose, micobacteriose oportunista (*M. marinum*), sífilis primária, doença da arranhadura do gato, tularemia e úlceras inespecíficas.

Prognóstico

O curso é crônico, podendo haver cura espontânea em até 12 meses ou evoluir para lúpus vulgar ou tuberculose verrucosa. Pode se associar ao eritema nodoso. Os linfonodos por vezes se calcificam.

Tuberculose verrucosa

Lesão tuberculosa verrucosa que ocorre em indivíduos previamente sensibilizados, por meio de reinfecção exógena.

Etiopatogenia

O bacilo penetra na pele lesionada, por vezes, através de ulcerações e escoriações leves despercebidas, além de traumas provocados por puntura ou objetos cortantes. Em casos recentes, a reação intradérmica ao teste tuberculínico (derivado proteico purificado [PPD, *purified protein derivative*]) de leitura em 48 h é negativa.

Quadro clínico

Surge pápula ou nódulo eritêmato-acastanhado que se ulcera, é firme e indolor, seguido por linfadenopatia satélite após 3 a 8 semanas de seu início. Face, mãos e membros são mais atingidos, mas pode afetar mucosa conjuntival ou oral.

Histopatologia

Inicia-se por infiltrado inflamatório neutrofílico seguido, após 3 a 6 semanas, por granuloma com necrose caseosa e desaparecimento dos bacilos.

Diagnóstico

A pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes em lesões recentes do cancro e em linfonodos é positiva. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela cultura do bacilo, em geral no meio sólido.

Epidemiologia

Em geral, a inoculação do bacilo se dá em locais exulcerados ou escoriados; grupos profissionais como veterinários, patologistas e fazendeiros podem ser afetados. O grau de imunidade dos doentes é bom. Raramente verifica-se autoinoculação em doente com tuberculose ativa. O teste tuberculínico é positivo, podendo haver necrose central em casos fortemente sensibilizados.

Quadro clínico

Surge pápula ou papulopústula com halo eritêmato-violáceo, que se torna verrucosa, firme, de crescimento periférico adquirindo contorno irregular (Figura 454.13). É assintomática e geralmente única. Quase sempre tem sede no dorso das mãos ou dedos; em crianças, acomete os membros inferiores. O comprometimento de linfonodos não é frequente, exceto por infecção secundária.

Histopatologia

A epiderme mostra hiperplasia pseudoepiteliomatosa com abscessos superficiais, enquanto na derme há infiltrado inflamatório misto com granulomas focais. BAAR são escassos.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo reconhecimento do microrganismo por meio do cultivo do bacilo ou da reação em cadeia de polimerase.[20] As lesões recentes devem ser diferenciadas de verrugas vulgares, queratoses actínicas e seborreicas, especialmente as localizadas nas mãos. Quando tardias, podem ser confundidas com leishmaniose, micoses profundas (cromomicose, esporotricose, blastomicose), sífilis terciária e micobacterioses oportunistas.

Prognóstico

A evolução é lenta e, sem tratamento, persiste por muitos anos, nos quais infecção secundária com linfangite é frequente; cicatriz irregular e profunda instala-se com a cura. A pesquisa de foco tuberculoso ativo é necessária.

Escrofuloderma

Doença subcutânea com fistulização decorrente de foco tuberculoso subjacente, principalmente ganglionar ou osteoarticular.

Figura 454.13 Tuberculose verrucosa.

Epidemiologia

Atinge todas as faixas etárias, com maior prevalência em crianças e idosos, sendo frequente no Brasil.

Etiopatogenia

Resulta de comprometimento contíguo a partir de foco tuberculoso subjacente. As lesões cutâneas podem ser multibacilares ou paucibacilares. O PPD em geral é positivo.

Quadro clínico

A princípio notam-se placas bem definidas ou nódulos subcutâneos, os quais, à medida que a infiltração aumenta, se tornam pastosos; muito lentamente, há rompimento tecidual formando-se úlceras e fístulas subminadas drenando material purulento e caseoso. Finalmente, aparecem cicatrizes retráteis com pontes fibrosas, por vezes queloideanas. A região cervical (Figura 454.14) é a mais acometida, associada a tuberculose ganglionar; os membros (Figura 454.15) e o tronco ligam-se a um foco osteoarticular.

Histopatologia

Há formação de granuloma tuberculoide com necrose caseosa na derme, onde BAAR podem ser vistos.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pelo isolamento do bacilo em cultura, cujo material é obtido por aspiração de nódulo flutuante ou biopsia de lesão cutânea.

Outras doenças nódulo-fistulosas (gomosas) devem ser excluídas: sífilis terciária, micoses profundas (esporotriose, actinomicose), micobacterioses oportunistas, botriomicose, hidradenite crônica, acne conglobada.

Prognóstico

O curso da doença é prolongado, podendo haver cura espontânea após anos de evolução.

Tuberculose orificial

Infecção tuberculosa de membrana mucosa e pele de orifícios naturais por autoinoculação a partir da infecção de órgãos internos.

Figura 454.14 Escrofuloderma.

Figura 454.15 Escrofuloderma.

Epidemiologia

Muito rara, ocorrendo mais frequentemente em doentes de meia-idade, idosos e imunocomprometidos.

Etiopatogenia

Os doentes têm importante déficit da imunidade celular. A inoculação se dá por contato de pele e mucosas com a passagem de material contaminado. É forma de tuberculose cutânea multibacilar. O teste tuberculínico pode ser positivo em casos pouco avançados.

Quadro clínico

O doente apresenta estado geral debilitado, com uma ou mais úlceras de bordas eritêmato-violáceas subminadas, de consistência amolecida e fundo pseudomembranoso, granuloso e hemorrágico. As lesões são dolorosas e, na maioria das vezes, comprometem as mucosas oral, nasal, anal e genital associadas a tuberculose de longa duração de pulmão, intestino e sistema urogenital.

Histopatologia

O infiltrado inflamatório frequentemente é inespecífico, mas em geral encontram-se BAAR.

Diagnóstico

O quadro clínico geral e a presença de BAAR ao exame histopatológico são consistentes com o diagnóstico, que

é confirmado por cultura ou PCR. O diagnóstico diferencial deve ser realizado entre lesões ulceradas de mucosas, como as causadas por sífilis, leishmaniose, blastomicose, carcinomas e úlceras aftosas.

Prognóstico

A evolução depende da doença subjacente, cujo prognóstico pode ser desfavorável.

Lúpus vulgar

Lesão tuberculosa localizada e progressiva em indivíduos previamente sensibilizados à tuberculina com imunidade moderada a elevada.

Epidemiologia

É mais comum em mulheres, atingindo todas as faixas etárias. Raro no Brasil.

Etiopatogenia

A patogênese é complexa. Vários mecanismos podem estar implicados, inclusive inoculação pelo BCG ou evolução de cancro tuberculoso, propagação de foco tuberculoso contíguo à pele, além de disseminação hematógena, em que os microrganismos são trazidos à pele, pela circulação, de foco tuberculoso pulmonar, ganglionar ou osteoarticular, no qual permaneceriam latentes e reativariam por alguma intercorrência depressora da imunidade celular.[21] O PPD é, com frequência, positivo.

Quadro clínico

A princípio surge pequeno nódulo, o lupoma, de cor eritêmato-acastanhada, de consistência frouxa e friável. Seguem-se continuamente outros que, coalescendo, formam a placa lúpica de variável extensão, superfície lisa ou irregular com escamas finas, cuja área central posteriormente inicia involução com atrofia cicatricial precedida ou não por ulceração. À vitropressão, esses nódulos lupoides mostram característica cor alaranjada similar à da geleia de maçã. A placa, em geral única, cresce lenta, progressiva e centrifugamente. Localizam-se com maior frequência na face, mãos, antebraços, coxas e regiões glúteas. Na face, são mais afetados nariz, regiões malares e pavilhões auriculares (Figura 454.16), inclusive com destruição de cartilagens. As membranas mucosas podem apresentar infiltração com úlceras ou tecido de granulação exuberante. O couro cabeludo e as regiões palmoplantares são poupados. Característica relevante é a tendência à reativação das lesões em áreas atrófico-cicatriciais.

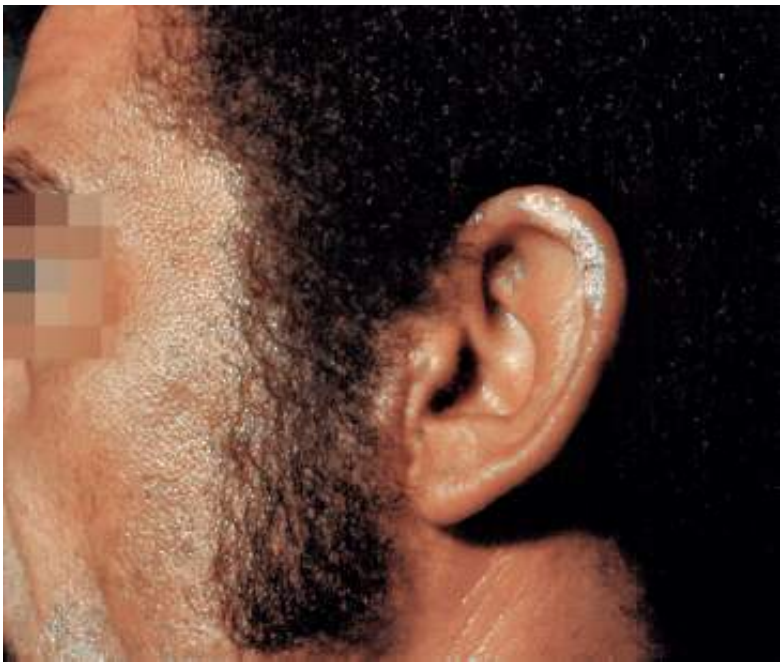

Figura 454.16 Lúpus vulgar.

Histopatologia

Observam-se, principalmente na parte superior da derme, granulomas tuberculoides com raros BAAR.

As lesões devem ser distinguidas de sífilis terciária, blastomicose, leishmaniose, hanseníase, sarcoidose, outras micobacterioses, lúpus eritematoso e linfocitoma. A pesquisa de foco tuberculoso sistêmico ativo é imprescindível.

Prognóstico

O curso é crônico, sobrevêm áreas de ativação e involução progressivas, surgindo mutilações decorrentes de cicatrizes e destruição de cartilagens. Antigamente, sem tratamento adequado, observavam-se ectrópio, microstomia, destruição completa de nariz e pavilhões auriculares, além de carcinomas espino e basocelulares nas áreas cicatriciais.

Tuberculose miliar exantemática

É a manifestação cutânea de tuberculose miliar disseminada acometendo doente em mau estado geral, com déficit da imunidade celular.

Epidemiologia

De ocorrência rara, é observada em crianças, idosos e doentes imunocomprometidos; aqueles com AIDS mostram lesões atípicas.[22]

Etiopatogenia

Há disseminação hematógena de foco tuberculoso, frequentemente meníngeo ou pulmonar. Pode aparecer após doenças infecciosas virais ou bacterianas. Trata-se de forma multibacilar. O PPD quase sempre é negativo.

Quadro clínico

Caracteriza-se por máculas e pápulas eritematosas, purpúricas, vesicopustulosas e ulcerações com crostas necróticas disseminadas. O foco tuberculoso inicial pode não estar aparente.

Diagnóstico

O exame clínico geral, aliado ao histopatológico das lesões cutâneas, revelando BAAR, sugere o diagnóstico. O exame histopatológico auxilia a diferenciar algumas doenças com quadro clínico semelhante, entretanto, em doenças granulomatosas, o diagnóstico necessita de reconhecimento do microrganismo causal. O anatomopatológico mostra infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, ocasionalmente com vasculite e numerosos BAAR. No diferencial, numerosas lesões máculo-papulopurpúricas de doenças exantemáticas e vasculites devem ser excluídas.

Prognóstico

A doença é grave, por vezes com evolução fatal em poucos dias. O tratamento específico para tuberculose pode mudar o curso.

Tubercúlides

São reações imunes na pele causadas por tuberculose interna, em doentes com boa imunidade celular ao bacilo. São abacilares, no entanto regridem com o tratamento antituberculoso e o DNA do *M. tuberculosis* é detectado na pele lesionada.

Atualmente consideram-se dois grupos de tubercúlides:

- Tubercúlide papulonecrótica e líquen escrofuloso, nos quais se observa um papel importante do bacilo tuberculoso
- Vasculite nodular (eritema indurado de Bazin) e eritema nodoso, para os quais a tuberculose é uma dentre as diversas causas conhecidas.

Tubercúlide papulonecrótica

Consiste em surtos de pápulas necróticas simétricas e cicatrizes varioliformes, que respondem ao tratamento para tuberculose.

Epidemiologia

Há algumas décadas, foi manifestação comum de tuberculose em São Paulo. Há predomínio em crianças e adultos jovens.

Etiopatogenia

As lesões são abacilares e muitas vezes não se encontra foco tuberculoso ativo; entretanto, as lesões desaparecem rapidamente após início da terapia antituberculosa. O PPD é positivo.

Quadro clínico

Ocorrem surtos de pequenas e assintomáticas pápulas eritematosas, por vezes escurecidas, cujos centros evoluem para pústulas que necrosam, originando crostas escuras aderentes (Figura 454.17). As crostas necróticas, ao serem eliminadas, deixam ulcerações que formam cicatrizes similares às da varíola. Os surtos de lesões simétricas em número variável são sucessivos e imbricados, assim se podem verificar lesões em vários estágios de desenvolvimento. Atinge quase sempre as faces de extensão dos membros (cotovelos e joelhos), glúteos e parte inferior do tronco. Não comprometem o couro cabeludo, palmas e plantas.

Histopatologia

A derme superior apresenta área de necrose com infiltrado inespecífico ou tuberculoide ao redor de vasos sanguíneos obstruídos parcial ou completamente por trombos. A pesquisa de BAAR é negativa.

Diagnóstico

O exame histopatológico e o PPD positivo, com ou sem necrose, auxiliam o diagnóstico; contudo, uma prova terapêutica antituberculosa é conclusiva. Pitiríase liquenoide aguda, sífilis secundária e vasculite por hipersensibilidade devem ser descartadas. É importante investigar foco tuberculoso, pulmonar ou extrapulmonar.

Figura 454.17 Tubercúlide papulonecrótica.

Prognóstico

O estado geral do doente não é comprometido e a doença pode se curar espontaneamente, mas existe possibilidade de recidivas.

Líquen escrofuloso

São diminutas lesões perifoliculares liquenoides em doentes com tuberculose.

Epidemiologia

Muito raro em nosso meio. Mais frequente em crianças e adultos jovens.

Etiopatogenia

Manifesta-se em doentes com tuberculose ativa ganglionar, osteoarticular e, com menor frequência, pulmonar ou cutânea. Pode ocorrer após vacinação com BCG. O PPD é positivo.

Quadro clínico

Caracteriza-se por pequenas pápulas de cor semelhante à da pele normal ou eritêmato-acastanhadas, achatadas ou acuminadas, firmes, frequentemente foliculares, encimadas por espículas córneas, agrupadas formando placas discoides ou irregulares. Localizam-se predominantemente no abdome, na região interescapular e no dorso. Não há sintomas.

Histopatologia

Destacam-se granulomas com poucas células gigantes sem necrose caseosa superficial na derme. A pesquisa de BAAR é negativa.

Diagnóstico

A correlação clinicopatológica e a presença de foco tuberculoso indicam o diagnóstico. Deve ser diferenciado de líquen nítido, líquen plano pilar, líquen espinuloso, sarcoidose micropapulosa e sífilis secundária.

Prognóstico

A doença regride espontaneamente após meses de evolução, sem provocar cicatrizes. A resposta ao tratamento da tuberculose não é tão boa quanto ao da tubercúlide papulonecrótica.

Vasculite nodular (eritema indurado de Bazin)

Compreende nódulos recorrentes e de longa duração, com predomínio nas regiões posteriores das pernas de mulheres, em geral com distúrbios circulatórios.

Epidemiologia

É uma das manifestações de tuberculose mais comuns em nosso meio. Há predomínio em jovens e adultos do sexo feminino. Ocorre piora no inverno.

Etiopatogenia

Está associada a problemas circulatórios e reação anormal ao frio. Atualmente, admite-se etiologia multifatorial, em que, além de características constitucionais, outras bactérias (p. ex., estreptococos) e não apenas o bacilo da tuberculose estariam envolvidos no desencadeamento das lesões. Nos casos associados a bacilo da tuberculose, há foco tuberculoso ativo ou passado e o teste tuberculínico é positivo.

Quadro clínico

Caracteriza-se por nódulos e nodosidades eritêmato-violáceos, de consistência elevada, muitas vezes resultando em ulcerações de contorno variado, bordas infiltradas e fundo granuloso pouco exsudativo (Figura 454.18). Em geral pouco numerosos e não dolorosos, localizam-se nos membros inferiores, predominando nas regiões posteriores de pernas comumente eritrocianóticas. As lesões persistem por longo tempo, meses ou anos, formando cicatrizes deprimidas ao se curarem.

Figura 454.18 Eritema indurado de Bazin.

Histopatologia

Na derme profunda e na hipoderme pode haver infiltrado linfoplasmocitário ou granulomatoso, por vezes necrose caseosa e trombos vasculares. Em geral, a pesquisa de BAAR é negativa.

Diagnóstico

É necessária a correlação entre exame clínico e alterações histopatológicas. A pesquisa de DNA do *M. tuberculosis* por PCR está indicada nestes casos. Os nódulos devem ser distinguidos do eritema nodoso comum, eritema nodoso hansênico, sífilis terciária, úlceras varicosas, tromboflebite superficial e periarterite nodosa.

Prognóstico

O curso da doença é crônico, com surtos sucessivos durante tempo variável.

Eritema nodoso

É reação de hipersensibilidade a infecções, doenças sistêmicas e drogas. Quando associado a tuberculose, surge na primoinfecção concomitante à conversão tuberculínica. Consiste em nódulos eritematosos e doloridos, localizados nos membros, em especial nas regiões anteriores das pernas; raramente a face é atingida. Critérios histopatológicos auxiliam a distinção entre o eritema nodoso e o eritema nodoso hansênico.[23]

Tratamento e profilaxia da tuberculose cutânea

A tuberculose cutânea é tratada seguindo o tratamento recomendado para tuberculose em geral.[24] O esquema antituberculoso completo está indicado inclusive nas formas localizadas. Tratamento cirúrgico de escrofuloderma ou de pequenas lesões pode ser complementar à quimioterapia. A possibilidade de cepas resistentes a drogas (isoniazida e rifampicina) deve ser lembrada.[25]

As doses das drogas de primeira linha da terapia da tuberculose são: isoniazida, 5 a 10 mg/kg/dia até 300 mg/dia; rifampicina, 10 a 20 mg/kg/dia até 600 mg/dia; pirazinamida, 25 mg/kg/dia e etambutol, 15 a 20 mg/kg/dia. Efeitos colaterais das drogas: isoniazida (febre, acne, vasculite, neurite periférica prevenível com piridoxina, hepatite, anemia, trombocitopenia e formação de anticorpos antinucleares); rifampicina (hepatite e trombocitopenia); pirazinamida (artralgias, urticária, erupções exantemáticas, artrite gotosa e hepatopatia) e etambutol (neurite ótica e hepatite).

A OMS recomenda vacinação pelo BCG por via intradérmica a todos os recém-nascidos saudáveis, enquanto prosseguem estudos para vacinas mais eficazes.[26] Efeitos adversos cutâneos são os mais frequentes: cicatrizes hipertróficas ou queloideanas; eczemas; infecções secundárias; lúpus vulgar; tuberculose verrucosa; escrofuloderma; eritema nodoso; eritema polimorfo; tubercúlides. Complicações sistêmicas são excepcionais: linfoadenite generalizada; tuberculose visceral e óssea em imunodeprimidos.

Micobactérias ambientais potencialmente patogênicas

Micobactérias ambientais potencialmente patogênicas (MAPP), também conhecidas como micobactérias oportunistas e não tuberculosas, não parasitam obrigatoriamente o homem ou animal, são numerosas no meio ambiente, encontradas na água ou solo. Algumas determinam doença, afetando a pele ou órgãos e sistemas diversos, sob condições favoráveis de inoculação ou de imunodepressão. Diversas micobactérias foram reconhecidas, muitas não patogênicas para o homem. As MAPP não têm conceito unificado, nem o mesmo tratamento, por isso são estudadas a partir do microrganismo causador.

Mycobacterium marinum

Micobactéria de crescimento lento (> 7 dias), fotocromógena (produz pigmento amarelo na luz) e responsável por granulomas em nadadores, sendo a doença também denominada granuloma de piscina.

Epidemiologia

É encontrada em águas doces e salgadas, além de infectar peixes de climas quentes e temperados.

Etiopatogenia

A penetração da micobactéria ocorre na pele lesada de indivíduos imunocompetentes com atividades profissionais ou de lazer aquáticas; nestes, raramente se dissemina como é observado em imunodeprimidos.

Quadro clínico

Em geral, 2 a 3 semanas após trauma, surge uma ou mais pápulas eritêmato-violáceas que evoluem para abscessos ou placas ulceradas (Figura 454.19), escamosas ou verrucosas nas mãos, pés, cotovelos ou joelhos. Pode ocorrer manifestação osteoarticular.

Histopatologia

Na derme, observa-se infiltrado inflamatório inespecífico em lesões recentes e granulomas não caseificados nas tardias. Em lesões ulceradas desenvolve-se hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Raramente são vistos bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) intracelulares.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela demonstração do *M. marinum* a partir de cultura a 32°C de fragmentos de pele lesada obtidos por biopsia ou aspiração, enquanto a PCR ou outras técnicas genéticas não se tornam mais acessíveis. Alguns autores sugerem tratamento de prova na impossibilidade de identificação do agente causal.[27] Deve ser diferenciada principalmente de outras micobacterioses, paracoccidioidomicose, histoplasmose, esporotricose e sífilis terciária.

Figura 454.19 Micobacteriose por *Mycobacterium marinum*.

Tratamento

Testes de suscetibilidade a drogas devem orientar o tratamento. São usadas tetraciclina 2 g/dia, minociclina 200 mg/dia, associação rifampicina 600 mg/dia e etambutol 15 mg/kg/dia e sulfametoxazol-trimetoprima 160 a 800 mg a cada 12 h. O tratamento deve ser continuado até 2 meses após o desaparecimento das lesões. Exérese ou desbridamento cirúrgico é medida complementar.[28]

Prognóstico

Frequentemente ocorre cicatrização espontânea em 1 a 2 anos.

Mycobacterium ulcerans

Micobactéria de crescimento lento (> 7 dias), não cromógena, que causa doença denominada úlcera de Buruli.

Epidemiologia

Estima-se período de incubação de cerca de 3 meses. Mais frequente em crianças e jovens de áreas rurais de clima quente e úmido.

Lesões ulceradas lembram pioderma gangrenoso, celulite necrosante, paniculite supurativa, paracoccidioidomicose e outras micoses profundas.

Etiopatogenia

A micobactéria está presente na terra e produz exotoxina necrosante. Acredita-se que a inoculação ocorra após pequenos traumas com plantas ou picadas de insetos. Focos da infecção predominam na África, Ásia e América Latina.

Quadro clínico

Inicia-se por nódulo eritêmato-edematoso que desenvolve úlcera indolor de bordas subminadas e fundo necrótico predominando nas extremidades. Não há comprometimento ganglionar nem sistêmico. A gravidade da doença é variável, dependendo da resposta imunológica do doente; alguns casos mostram úlceras de grande extensão e comprometimento osteoarticular.

Histopatologia

Na hipoderme observa-se necrose extensa circundada por infiltrado granulomatoso com células gigantes. Encontram-se grupos de BAAR localizados extracelularmente.

Diagnóstico

O *M. ulcerans* pode ser isolado da lesão cutânea após lento crescimento em cultura entre 30 e 35°C ou identificado pela PCR. O diagnóstico diferencial depende da fase evolutiva da lesão; nódulos assemelham-se a granuloma de corpo estranho, ficomicose, fasciite nodular, paniculites, vasculite nodular, cistos e tumores epidérmicos, enquanto as lesões ulceradas lembram pioderma gangrenoso, celulite necrosante, paniculite supurativa, paracoccidioidomicose e outras micoses profundas.

Prognóstico

Úlceras persistem por meses a anos, com possível cicatrização espontânea. Linfadenopatia por infecção secundária pode ocorrer. Contratura e deformidades resultam de fibrose, calcificação e comprometimento osteoarticular.

Tratamento

A excisão cirúrgica é curativa. Drogas como rifampicina ou etambutol são usadas.

Mycobacterium kansasii

Micobactéria, de crescimento lento (> 7 dias), produz pigmento amarelo após exposição à luz.

Epidemiologia

É encontrada em água corrente e animais selvagens ou domésticos, sendo mais prevalente em áreas temperadas.

Etiopatogenia

Em geral, a micobactéria é introduzida por trauma. Acomete adultos saudáveis e imunocomprometidos.

Quadro clínico

Ocorrem diversos tipos de lesões cutâneas, nódulos, abscessos e úlceras de bordas infiltradas com fundo hemorrágico e escamocrostoso.[29] Por vezes, atinge tecidos profundos, resultando em bursites e tenossinovites. Pode causar linfadenopatia. O comprometimento pulmonar é o mais frequente.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela demonstração do *M. kansasii* em cultura micobacteriana. Deve ser distinguida de esporotricose, tuberculose e outras doenças granulomatosas da pele.

Histopatologia

Observa-se infiltrado inflamatório granulomatoso.

Tratamento

A doença responde a drogas antituberculosas, como isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina com esquemas diversos e duração de acordo com a extensão da doença. Claritromicina é droga alternativa.[30]

Prognóstico

Infecções secundárias como erisipela e celulite complicam a evolução da doença.

Complexo Mycobacterium fortuitum

Micobactérias de crescimento rápido (< 7 dias), não cromógenas; incluem *M. chelonei* (*abscessus*) e *M. fortuitum*, que possuem subespécies. Estudos moleculares indicam que essas subespécies sejam espécies separadas.

Epidemiologia

Período de incubação entre 1 e 6 meses. São encontradas em todo o meio ambiente (água, solo e animais), incluindo o hospitalar, cujos aparelhos médicos necessitam de desinfecção adequada.

Etiopatogenia

Em geral está associado a trauma, por inoculação acidental ou iatrogênica, muitas vezes por procedimentos cirúrgicos diversos.

Quadro clínico

Manifesta-se por nodosidades eritematosas dolorosas e formação de abscessos, às vezes com disposição linear. Em doentes imunodeprimidos (insuficiência renal crônica, transplantados renais, corticoterapia prolongada e AIDS) encontra-se infecção disseminada com máculas, pápulas e abscessos, atingindo ainda pulmões, linfonodos, ossos e articulações.

Histopatologia

Infiltrado inflamatório inespecífico ou presença de esboço granulomatoso tuberculoide na derme e hipoderme. BAAR são escassos.

Diagnóstico

Identificação do agente a partir de cultura de material seropurulento obtido com aspiração ou biopsia de lesões cutâneas. As novas técnicas moleculares de diagnóstico das micobactérias de crescimento rápido possibilitarão o correto diagnóstico das espécies implicadas com a brevidade necessária.

Tratamento

O tratamento depende da natureza da doença, sendo utilizada terapia com uma droga nas lesões localizadas e multidrogaterapia nas infecções disseminadas. O grupo do *M. fortuitum* responde melhor às drogas existentes do que o grupo *M. chelonei*. Se possível, deve-se seguir o resultado de antibiograma para escolha da droga e para monitorar resistência a drogas. São utilizadas amicacina, quinolonas (ciprofloxacino e ofloxacino), sulfonamida, doxiciclina e claritromicina durante 4 a 6 meses.[30]

Capítulo 455

Sífilis

Roberto A. de Mattos

Conceito

A sífilis é uma doença infecciosa causada pelo *Treponema pallidum* (ssp. *pallidum*), um espiroqueta microaerófilo que pode atingir todos os tecidos do organismo, tendo pele e mucosas como portas de entrada. A contaminação se faz, pelo contato sexual, por lesões infectadas ou fluidos orgânicos delas, sendo adquirida também por via transplacentária (mãe-filho), transfusão sanguínea, acidentes com instrumentos cortoperfurantes e tatuagens.[1]

Apresenta fases distintas em sua evolução, podendo mesmo ficar latente por muitas décadas. Suas manifestações são mais frequentes em pele, mucosas, aparelho cardiovascular e sistema nervoso central.[2]

Epidemiologia

Uma das doenças mais importantes da humanidade, provavelmente originada nas Américas e levada para a Europa após a descoberta do continente americano, fato contestado por alguns autores, que acreditam ter ela surgido na Africa, disseminando-se para Ásia Menor, Índia, Indochina, ilhas do Pacífico, norte da China, Manchúria e daí para as Américas. Foi chamada de lues (praga) venérea, mal francês, mal gálico, entre outros e, em 1530, recebeu o nome de sífilis (por um poema médico de Fracastoro).[3] Em 1905, Fritz Schaudinn e Erich Hoffmann descreveram o agente, denominando-o *Spirochaeta pallida.* Em 1909, foi feito o tratamento inicial com arsênico. Em 1910, surgiram os primeiros testes para a doença (fixação de complemento). Em 1933, realizou-se o primeiro teste treponêmico (específico) e, em 1943, reportou-se que a penicilina cura a sífilis.

Até o início do século 20, 10% da população da Europa e EUA eram infectados. Houve um pico maior de 1935 a 1947, tendo declinado após a introdução da penicilina (1943), chegando aos níveis mais baixos em 1957. Em decorrência da alta eficácia do antibiótico, acreditou-se que seria possível sua erradicação.

No entanto, com o advento da pílula anticoncepcional, da maior permissividade sexual dos anos 1960, houve um recrudescimento importante. Os grupos de maior risco continuam até hoje sendo os indivíduos que, por qualquer motivo, têm relações sexuais com maior frequência e em situações de promiscuidade: jovens de 15 aos 24 anos, grupos itinerantes (turistas, marinheiros, tropas militares), prostitutas e homossexuais masculinos. Apesar da queda na prevalência em razão de esforços da saúde pública, com o aumento do consumo de drogas injetáveis, aumento da prostituição feminina e masculina nos anos 1990, novamente a doença aumentou sua prevalência. Como contraponto, houve aumento do uso de preservativos nas relações sexuais, por receio de contaminação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).[4,6]

Acredita-se que a internet seja um fator de elevação na incidência, em virtude da possibilidade dos encontros fortuitos facilitados por esse meio de comunicação.

No Brasil, os dados estatísticos são regionais, de algumas publicações específicas, não refletindo a prevalência global do país.

Etiopatogenia e fisiopatologia

O *Treponema pallidum* é uma bactéria, com motilidade, espiralado, procariótico e não pode ser distinguido microscopicamente do *Treponema pertenue* (bouba) e do *Treponema carateum* (pinta).

É visualizado, com facilidade, ao exame microscópico em campo escuro, no qual apresenta movimentos característicos de flexão e rotação, que facilitam sua penetração nos tecidos.

Tem três constituintes celulares: protoplasto, filamento axial (flagelo) e um envelope externo. Replica-se a intervalos de aproximadamente 30 a 33 h. Pelo fato de ser difícil sua cultura em laboratório, muitas das conclusões a respeito de sua patogenia são discutíveis.

Quando ele penetra a pele humana lesada ou as mucosas, ocorre quimiotaxia de neutrófilos no local do inóculo e surge o cancro. Esta é a fase primária da doença.

Não tratados, esses neutrófilos são substituídos por linfócitos que secretam linfocinas, atraem e ativam macrófagos. Na presença de anticorpos, esses macrófagos ingerem e destroem os organismos. É uma resposta celular tipo TH1. A lesão contém interleucina (IL)-2, interferona-gama, IL-10 e IL-12. Plasmócitos são encontrados com frequência.

Logo após o início do cancro podem ser encontrados anticorpos contra o *T. pallidum.*

Há produção de imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) e a combinação dos tipos de resposta imune faz com que, aparentemente, desapareça o cancro. No entanto, existe uma resistência das bactérias a esse ataque imunológico; provavelmente elas se alojem nos locais que as protegem da detecção pelo sistema imune (sistema nervoso central [SNC], aorta, ossos, linfonodos, olhos).[7] Pelo exame de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) pode ser detectada uma espiroquetemia.

Algumas semanas mais tarde, a bactéria prolifera e inicia o período secundário da doença. Os níveis de anticorpos chegam ao máximo em decorrência do enorme número de treponemas no organismo e modificam as lesões cutâneas do período secundário, que são de diversos tipos. Apesar do número elevado de anticorpos, a imunidade celular torna-se deficitária e não consegue deter a multiplicação dos treponemas.

Passadas semanas ou meses, as lesões podem desaparecer e surge um período de latência, no qual há melhora da imunidade celular.

Tem-se, então, o estágio terciário, no qual a característica é a formação de granulomas. Os treponemas dificilmente são detectados nas lesões desse período.

Os estágios da evolução da sífilis são apresentados na Figura 455.1.

Anatomia patológica

Os achados dependem do estágio da doença a ser examinado:

- Primário (cancro): a epiderme está mais fina no centro e ulcerada e acantolítica nas bordas. O infiltrado é linfomononuclear com plasmócitos, sendo mais denso na porção central. Os treponemas podem ser observados com colorações que usam a prata (Warthin-Starry), sendo mais evidentes nos casos não tratados. À imunofluorescência, eles aparecem mais na epiderme e ao redor dos vasos e, à microscopia eletrônica, são mais visíveis no espaço extracelular

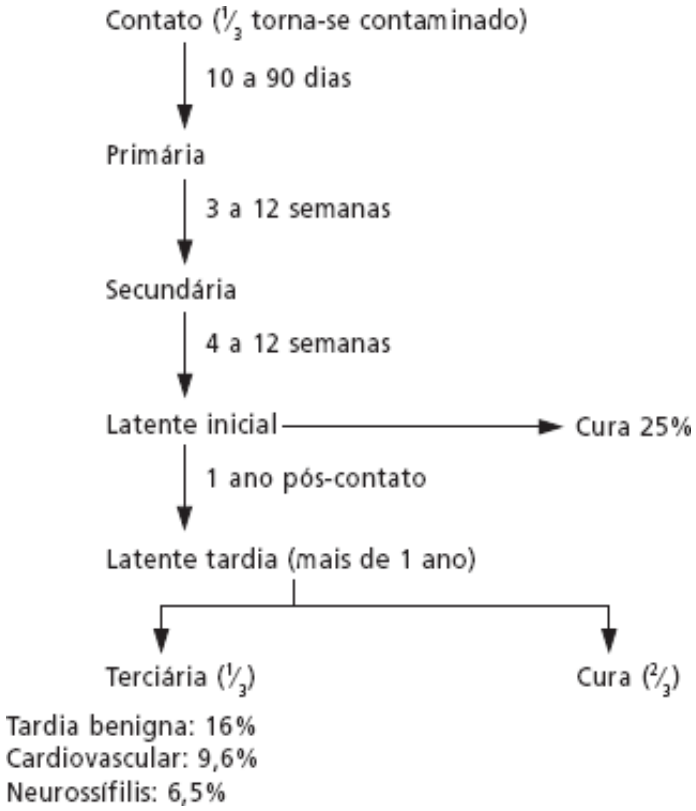

Figura 455.1 Estágios da evolução da sífilis. (Adaptada de Sanchez.)[2]

- Secundário: vasos sanguíneos dilatados e espessados com proliferação de células endoteliais, infiltrado mononuclear com muitos plasmócitos, podendo ser liquenoide na interface derme-epiderme. Acometem também anexos e nervos. Nas lesões eritêmato-descamativas, há hiperplasia epidérmica psoriasiforme; as lesões maculares não apresentam alterações epidérmicas. Pode haver alguns pequenos granulomas epitelioides com células de Langhans ou células gigantes tipo corpo estranho. Nas formas pustulosas, neutrófilos são encontrados dentro das pústulas subcórneas. Nas lesões ulceradas há necroses epidérmica e dérmica por causa da oclusão vascular ocasionada pelo material fibrinoide
- Terciário: infiltrado linfo-histiocitário com plasmócitos, pequenos granulomas, ilhas de células epitelioides intermeados com células gigantes. Pode haver necrose caseosa.

Nas lesões gomosas é grande o número das células epitelioides e gigantes e o infiltrado acomete não só a derme, mas também o tecido subcutâneo, com necrose caseosa extensa. Nos casos de sífilis terciária nodular, a diferenciação entre lúpus vulgar, eritema indurado e escrofuloderma (tuberculose) pode ser muito difícil.[2]

Quadro clínico

Pode ser dividida em sífilis adquirida e sífilis congênita, tendo quadros clínicos distintos.

Sífilis adquirida

Sífilis adquirida recente

Relaciona-se com o primeiro ano de evolução e compreende as sífilis primária, secundária e latente.

Sífilis primária

Inicia-se com o cancro duro, que é lesão ulcerada no local do inóculo e surge, em média, 1 semana após o contato com o agente, embora possa demorar mais (até 40 dias). Costuma ser única, com até 1 cm de diâmetro, indolor, de base indurada (infiltrada), bordas bem definidas e com pouca secreção serosa (Figura 455.2). Podem também ser múltiplas, menores e com as mesmas características. Por não ser dolorido, o cancro muitas vezes passa despercebido, principalmente na mulher.

Adenomegalia regional discreta e não dolorosa ocorre em 70 a 80%. O cancro desaparece em 4 semanas, mesmo

sem tratamento, com pequena cicatriz. No início, negativos, os testes sorológicos positivam durante essa fase.

No genital feminino, tem aspecto edemaciado e a induração é detectável. Na vulva, é comum haver lesões simétricas pelo contato dos grandes lábios.[1,2,8]

Figura 455.2 Cancro duro (período primário).

A localização extragenital está associada a sexo oral e a maioria dos casos ocorre no segmento cefálico, mas também é encontrado em qualquer área do tegumento. No ânus, pode causar dor, sangramento ou fissura.

Sífilis secundária

Com a disseminação dos espiroquetas, após 1 a 2 meses do final do cancro iniciam-se as manifestações cutâneas: o mais característico é um exantema morbiliforme disseminado, mais acentuado no tronco, chamado de roséola (Figuras 455.3 e 455.4). São lesões maculares, de 0,5 a 2 cm, róseas, confluentes, não descamativas e que habitualmente poupam a face. Esse quadro é muito confundido com reação alérgica.

Figura 455.3 Secundarismo: roséola sifilítica no tórax.

Figura 455.4 Roséola do período secundário: exantema sem descamação no tórax.

As lesões papulares são também polimorfas e podem ter distribuição folicular (Figuras 455.5 a 455.7); as descamativas acometem principalmente palmas e plantas, onde são arredondadas ou ovaladas e, muitas vezes, acompanhadas de hiperqueratose focal, semelhantes às da psoríase (Figuras 455.8 e 455.9). Acometem outras regiões (Figuras 455.10 a 455.12). Lesões corimbiformes, anulares, nodulares, de aspecto sarcoídico, serpiginosas também ocorrem (Figuras 455.13 e 455.14).

Quando na forma pustulosa, são encontradas lesões dos tipos acneiforme, varioliforme, impetiginiforme ou como pequenas pústulas.

Figura 455.5 Secundarismo: lesões papulosas isoladas no membro inferior.

Figura 455.6 Lesões papulares isoladas e confluentes no membro superior.

Figura 455.7 Pápulas agrupadas na região retroauricular.

Figura 455.8 Lesões eritêmato-descamativas nas regiões palmares.

Figura 455.9 Lesões eritêmato-descamativas na região plantar, simulando tinha dos pés e psoríase.

Figura 455.10 Lesões papulodescamativas no pescoço.

Figura 455.11 Lesões eritêmato-papulodescamativas na glande.

Figura 455.12 Lesões eritêmato-descamativas disseminadas nos membros superiores.

Figura 455.13 Lesões anulares, de tonalidade eritematosa escura no membro superior.

Figura 455.14 Lesões corimbiformes, sarcoídicas, simulando hanseníase tuberculoide e granuloma anular.

Uma forma pouco comum é a sífilis maligna precoce, que consiste em lesões pustulosas e/ou nodulares, febre e artralgia em doentes com baixa imunidade, como portadores de HIV com CD4 baixo.

Nos indivíduos da raça negra as lesões podem ser mais pigmentadas ou com perda da pigmentação.

As mucosas são muito comprometidas: condiloma plano, que são placas planas, de superfície lisa, maceradas nas regiões genital e perianal, mas que podem comprometer outras regiões flexurais (Figuras 455.15 a 455.17). Nesses locais, em geral têm aspecto vegetante.

Faringite, placas mucosas dentro da boca, tonsilite são comuns. Lesões ungueais como estrias longitudinais,

depressões, fissuras, onicólise não são muito notadas, mas existem.

Alopecia não é muito frequente e consiste em rarefação localizada do tipo "em clareira", nas regiões parietais e occipital. Adenomegalia é comum e mais notada nas regiões inguinal, axilar e epitroclear. Não há prurido.

Irite, uveíte, coriorretinite, meningite (discreta), dor óssea, principalmente na tíbia, ocasionada por periostite, artrite, mialgia, anemia, leucocitose, glomerulonefrite, hepatite, sintomas como febre baixa, mal-estar, perda do apetite, cefaleia e depressão também podem estar presentes.

As lesões mais comuns na pele são maculares e papulares. Vesículas e bolhas são encontradas apenas nas formas congênitas.[1,2,8]

Figura 455.15 Condiloma plano: lesões disseminadas nas regiões vulvar e perineal.

Figura 455.16 Condiloma plano: lesões disseminadas nas regiões vulvar e perineal.

Figura 455.17 Condiloma plano: lesões disseminadas nas regiões vulvar e perineal.

Sífilis latente

Após o período secundário, os sinais e sintomas desaparecem e pode haver outro surto de secundarismo (25%) ou então progressão para o período terciário.

O período de latência consiste na ausência clínica desses sinais/sintomas e o diagnóstico é feito ao acaso. Faz-se necessária a pesquisa do comprometimento do SNC por meio do exame do liquor, lembrando que nos imunodeprimidos a possibilidade de esse órgão estar afetado é maior.

Esse estágio de latência é dividido em precoce (menos de 1 ano) e tardio (após 1 ano), embora muitas vezes seja difícil a determinação exata do início da doença.

Sífilis terciária

Aproximadamente 30% dos doentes não tratados desenvolvem essa fase, que é dividida em sífilis tardia benigna, doença cardiovascular e neurossífilis.

▸ **Sífilis tardia benigna.** Após a descoberta da penicilina, a prevalência desta forma diminuiu muito.

Pele, ossos e mucosas são os órgãos mais acometidos, porém as lesões gomosas podem surgir em qualquer outro local do organismo.Há 3 tipos de lesões: nódulos granulomatosos, placas granulomatosas psoriasiformes e as gomas. Costumam surgir 3 a 7 anos após o contágio inicial.

Em geral, as lesões dessa fase são menos numerosas e mais destrutivas, tendendo a ulcerar.

As lesões em placa são semelhantes às da fase secundária, entretanto, mais infiltradas.

Os nódulos são superficiais, ulcerativos, indolores, de milímetros a 2 cm; às vezes coalescem, formando placas psoriasiformes. Quando regridem, deixam cicatrizes.

As gomas são nódulos de consistência amolecida (material necrótico), que surgem em qualquer local do tegumento. São mais frequentes no couro cabeludo, nuca, regiões esternal e supraclavicular, nádegas e pré-tibial. Elas eliminam material necrótico e formam úlceras. Essas gomas também afetam a mucosa bucal, laringe, ossos longos e clavícula.

▸ **Sífilis cardiovascular.** Apenas 13,6% dos homens e 7,6% das mulheres não tratados desenvolvem esta forma. Ocorre após mais de 10 anos do contágio. Os treponemas têm predileção pelos *vasa vasorum* da aorta e causam inflamação crônica com necroses e cicatrizes do tecido elástico e muscular desses vasos. Aortite é o quadro mais comum, com posterior insuficiência aórtica. Aneurisma na aorta ascendente e abdominal, estenose do óstio coronário com sintomas de angina, insuficiência cardíaca e gomas no miocárdio também ocorrem. O exame

radiológico revela calcificações na parede anterolateral da aorta.

▸ **Neurossífilis.** O treponema invade o SNC desde o início da doença e nele provoca meningite clínica ou não. Após o período secundário ele pode ficar "dormente" em doentes não tratados e também em alguns doentes tratados. É possível a progressão para neuropatia.

A doença clínica inicia-se a partir de 5 a 35 anos após o contágio e é classificada de acordo com o local e o tipo de lesão estabelecida no SNC, como se observa a seguir:*

- Assintomática
  - Meníngea: 25%
    - Meningite aguda (cefaleia, febre, náuseas, vômitos)
    - Com hidrocefalia (papiledema)
    - Com envolvimento do vértice (convulões, afasia, hemiplegia)
  - Com envolvimento basilar (tinido, surdez, paralisia de Bell)
  - Paquimeningite espinal (dor cervical, atrofia muscular, perda sensorial, paraplegia espástica)
- Meningovascular: 10%
  - Cerebral (pródromos, hemiplegia, hemiparesia, afasia, convulsões)
  - Espinal
    - Meningomelite (parestesia, fraqueza espástica das pernas, perda sensorial, distúrbios dos esfíncteres)
    - Meningite transversa aguda (paraplegia flácida aguda, hemiparesia, perda sensorial, retenção urinária)
- Parenquimatosa
  - Paralisia geral (perda do julgamento, irritabilidade, ilusões disartria, tremores, incontinência)
  - Tabes dorsalis (parestesia, dores, ataxia, incontinência, impotência, distúrbios pupilares
  - Atrofia óptica (perda de visão)
- Gomosa
  - Cerebral
  - Espinal.

Na forma assintomática, a infecção é detectada apenas por testes sorológicos e/ou anormalidades no liquor e não há nenhum sintoma neurológico. Essas alterações desaparecem mesmo sem tratamento e os testes não treponêmicos podem ser negativos.[9,10]

A forma meníngea pode manifestar-se desde o início da doença (25%) ou mais tarde. Os sintomas são de meningite: febre, fotofobia, rigidez de nuca, confusão, náuseas e vômitos. Pode haver comprometimento do vértice (hidrocefalia) e ou da fossa posterior (convulsões, afasia, hemiplegia) e até surdez.

Na paquimeningite, como descrito anteriomente, há espessamento da dura-máter com dor, atrofia muscular, perda de sensibilidade e paraplegia espástica.

Endarterite dos vasos cerebrais caracteriza a forma meningovascular cerebral, que tem quadro semelhante ao da doença oclusiva arteriosclerótica. As alterações dependem do local irrigado pelo vaso comprometido. Já na forma meningovascular espinal, a meningomielite é mais comum e aparece tardiamente (mais de 20 anos após a infecção).

A paralisia geral, também já mencionada, é uma alteração cerebrocortical grave, causada por atrofia grave dos lobos frontal e temporal. Os sintomas podem ser psiquiátricos, neurológicos ou ambos. Inicia-se 20 anos após a infecção. Tremores, delírios, convulsões, incontinências fecal e urinária, deterioração geral da mente: *paresia* traduz (em inglês):

- P: *personality disorder* (distúrbio da personalidade)
- A: *affect* (afecção) (baixo)
- R: *reflexes* (reflexos) (hiperativos)
- E: *eye changes* (alterações oculares) (pupilas não reativas)
- S: *sensorium* (sensoriais) (ilusões)
- I: *intelect impairment* (comprometimento intelectual) (perda)
- S: *speech dysartria* (disartria).

Tabes dorsalis é causada pelas lesões das raízes posteriores e funículo posterior da medula e tronco cerebral. É

caracterizada por pré-ataxia, ataxia e paralisia, com alterações da marcha, alterações dos reflexos, sinal de Romberg positivo, sinal da pupila de Argyll Robertson (acomoda para objetos, mas não para luz), junta de Charcot e mal perfurante plantar, além de dores em órgãos internos que simulam emergências cirúrgicas. Embora não sejam letais, são alterações incapacitantes.

Atrofia ótica ocorre isolada ou associada a outras formas.[11]

A sífilis gomosa tem como causa a invasão do cérebro por gomas que, em geral, são originadas na pia-máter e causam compressão local. Dependendo do local da compressão a sintomatologia é diferente, sendo necessária biopsia para confirmação.

O diagnóstico de neurossífilis deve ser sempre considerado quando há convulsões, síndrome confusional ou demência, principalmente em adultos jovens.[1,2]

A evolução dos quadros de neurossífilis prolonga-se por muitos anos (Figura 455.18).

Sífilis congênita

A frase "a sífilis não mata embriões, mas sim fetos" caracteriza bem o fato de que, a partir do 4º mês, a infecção na gestante pode provocar aborto ou natimortos. Quando, porém, a infecção se faz mais tarde, haverá então criança nascida com sífilis congênita (25% morrem no útero e 40% nascem infectados). Caso a infecção seja muito branda, a criança nasce aparentemente normal e só após cerca de 1 ano ou mais desenvolve as alterações. A infecção da criança também se dá no ato do parto, por contágio direto com as lesões maternas.

As mães podem apresentar anemia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, e aminotransferases alteradas.[1,2,12,15]

A sífilis se classifica em:

- Sífilis congênita recente: sinais e sintomas desde o nascimento até 2 anos
- Sífilis congênita tardia: manifestações após esse período
- Sífilis congênita latente: infecção da criança sem sinais/sintomas. Pode ser recente ou tardia.

Quadros clínicos

▸ **Sífilis congênita recente.** As lesões cutâneas e mucosas são semelhantes às do período secundário: eritêmato-descamativas, palmoplantares, além de fissuras periorificiais e condilomas planos anogenitais. A pele geralmente é seca. Vesículas e bolhas ocorrem nas formas mais graves. Pústulas são encontradas nos dedos e na região peribucal. Ulcerações em boca, ânus e nariz provocam cicatrizes conhecidas com rágades de Parrot. Rinite de início serosa torna-se hemorrágica. Há uma pseudoparalisia causada por dor óssea (osteocondrite) à manipulação. As alterações ósseas são muito sugestivas da doença (epifisite e metaepifisite). Perda de peso, hepatoesplenomegalia, anemia, icterícia, trombocitopenia e alterações respiratórias são frequentes. Neurossífilis ocorre em 40 a 60% dos casos, entretanto, apenas 10% têm manifestações clínicas.

A linfadenomegalia é discreta, com característicos gânglios epitrocleares infartados.

▸ **Sífilis congênita tardia.** Surge após os 2 anos ou muito mais tempo (anos).

Há duas formas: distrófica (*stigmata*) e doença ativa, embora as manifestações não sejam específicas.

▸ **Distrófica.** É caracterizada pela tríade de Hutchinson: queratite parenquimatosa, surdez labiríntica e dentes com entalhes semilunares na borda cortante dos incisivos superiores. Alterações nos molares são chamadas de molar de *mulberry*. Ocorrem osteíte e periostite, resultando em formação de nariz em sela, fronte olímpica e tíbia em lâmina de sabre, maxilas curtas, mandíbula protuberante e escápula escafoide.

A neurossífilis ocorre em 30 a 50% dos doentes, sendo sempre necessário o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Alterações de personalidade e deterioração no aprendizado escolar devem suscitar suspeita diagnóstica.

Sem sinais e sintomas, o diagnóstico de lues congênita pode ser difícil. Como os anticorpos maternos atravessam a barreira placentária, os testes começam a negativar do 3º ao 6º mês. Somente após o segundo mês começa a produção de IgM pela criança, o que leva a um período (2º a 3º mês) de maior dificuldade de interpretação dos testes que detectam IgM.

A presença dessa imunoglobulina no soro do recém-nascido (RN) confirma o diagnóstico. A absorção de anticorpo antitreponêmico fluorescente (FTA-ABS, *fluorescent test antibody absorption*) IgM pode ser falso-negativa em até 30% dos casos, portanto, sua negatividade não exclui a doença.

A histopatologia do cordão umbilical pode auxiliar, assim como a pesquisa de treponemas em secreções do RN.

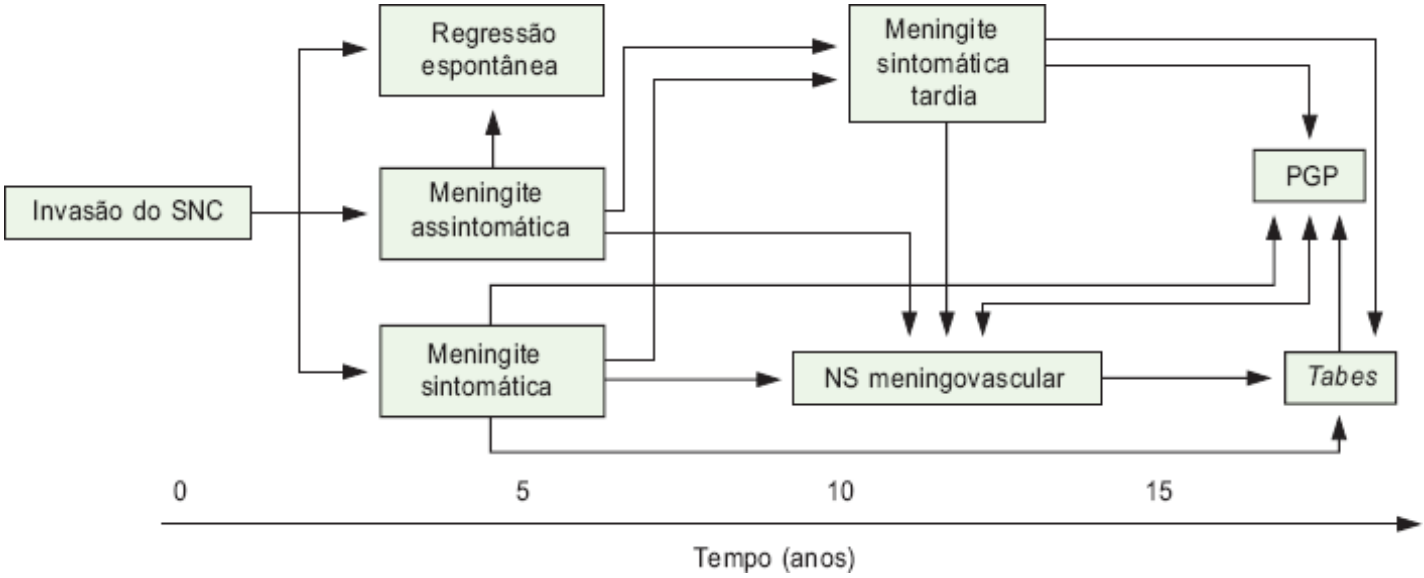

Figura 455.18 Desenvolvimento e evolução da neurossífilis. NS = neurossífilis; PGP = paralisia geral progressiva; SNC = sistema nervoso central; *Tabes* = *tabes dorsalis*.[10]

Para interpretação e definição da sífilis ao nascimento, recorre-se aos critérios descritos a seguir:[2]

- Confirmado: identificado *Treponema pallidum* nas lesões de pele, mucosas, placenta, cordão umbilical ou necropsia
- Presumível
  - Criança nascida de mãe infectada não tratada ou tratada com outros antibióticos que não a penincilina
    - Crianças com testes treponêmicos reagentes com:
    - Alterações no liquor (presença de linfocitose e elevação de proteínas no LCR)
    - Evidência da doença ao exame clínico ou raios X de ossos longos (metafisiste e/ou epifisite), VDRL* reagente no LCR*
  - Criança com títulos de testes treponêmicos 4 vezes maiores que da mãe
  - Testes treponêmicos IgM* reativos no soro
- No natimorto: mães não tratadas (ou tratamento inadequado) com natimorto após 20 semanas de gestação ou que tenha mais de 500 g.

Situações específicas da sífilis | Vírus da imunodeficiência humana

Embora as lesões de continuidade da pele facilitem o contágio pelo HIV,[16] este não interfere na evolução natural da sífilis de maneira significativa. Nos doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) e CD4 muito baixo pode haver aceleração dos estágios e algumas manifestações não usuais. A formas nodulares são mais frequentes, sem sinais sistêmicos desta. Perfuração do palato, comprometimento ocular sem uveíte e neurossífilis são mais comuns. A falha terapêutica é maior e as manifestações neurológicas às vezes dão início ao quadro clínico, mesmo na ausência das lesões de pele.

A dificuldade diagnóstica é maior por causa da ativação das células B, que produzem falso-positivos em testes não treponêmicos com maior frequência. Ao contrário, pode haver mais falso-negativos nos testes não treponêmicos nos estágios precoces da doença e, mesmo, a sensibilidade aos testes treponêmicos é menor no doente que teve lues no passado e foi tratado.

A necessidade de exames do LCR é maior e, quando possível, devem ser sempre realizados.

Diagnóstico diferencial

Primária

Cancroide que geralmente tem lesões múltiplas e costuma ser mais doloroso; o herpes genital tem vesículas agrupadas; lesões iniciais do linfogranuloma venéreo; lesões traumáticas, infecções inespecíficas, erupções medicamentosas, síndrome de Behçet, balanites erosivas e vulvites.

Secundária

Nas lesões maculares: erupções por drogas, viroses específicas (rubéola e sarampo) e inespecíficas, dermatite de contato extensa.

Nas lesões papulosas, o líquen plano e a psoríase são as principais causas de dúvidas. Na psoríase há o sinal do orvalho sanguíneo e fenômeno de Köbner; no líquen plano há lesões arroxeadas, pruriginosas (lues não tem prurido), além do fenômeno de Köbner. Granuloma anular e hanseníase tuberculoide devem sempre ser descartados; pitiríase rósea de Gilbert e algumas farmacodermias podem ser motivo de confusão diagnóstica.

Nos casos com alopecia, na lues a forma em clareira costuma ser sugestiva, diferente da alopecia em área, em que as lesões são circulares, com ausência total de pelos no seu interior.

Terciária

Linfomas, sarcoidose, hanseníase (hansenomas da forma V), paracoccidioidomicose e erupções medicamentosas.

As lesões mucosas são: candidíase, líquen plano, carcinomas espinocelulares (cancro duro no lábio). Os condilomas planos devem ser diferenciados dos condilomas virais, que são mais exofíticos e também da doença de Bowen, que apresenta coloração mais escura.

Diagnóstico

Testes que identificam o agente

- Pesquisa em campo escuro: indicado a cancro e lesões do período secundário com secreções, como condiloma plano. Nas mucosas pode haver confusão com treponemas saprófitas, sendo, portanto, menos indicado. O material pode ser coletado também de linfonodos. O método consiste em fazer abrasão leve com uma gaze embebida em solução salina, evitando sangramento. Fazer pressão com os dedos e delicadamente coletar o material (lâmina, pipeta), que será examinado, em um microscópio óptico, em campo escuro, para detecção dos treponemas vivos e móveis com movimentos de rotação e torção característicos. É o melhor método quando há boa indicação
- Teste de imunofluorescência direta: à secreção são adicionados anticorpos antitreponema. Esse teste serve para lesões nas mucosas, pois somente o *T. pallidum* se cora. Sensibilidade de 90%
- Impregnação pela prata de Fontana: *T. pallidum* aparece corado de marrom
- Método de Giemsa: *T. pallidum* corado de vermelho-claro
- Método de Levaditi: utilizado para histopatologia.

Provas sorológicas

São divididas em:

- Testes que utilizam antígenos não treponêmicos (cardiolipina), chamados de testes reagínicos ou não treponêmicos (TNT). São usados para triagem e acompanhamento do tratamento (resposta terapêutica)
- Testes que utilizam antígenos específicos, chamados de testes treponêmicos (TT) ou específicos. Usados para confirmação diagnóstica.

Testes não treponêmicos

- Venereal Disease Research Laboratory (VDRL): floculação
- Reação de Wassermann: fixação de complemento.

Ambas são clássicas e conhecidas como reações sorológicas para sífilis (RSS).

São universalmente usados para triagem. O antígeno do VDRL é uma combinação de cardiolipina, colesterol e

lecitina. Os títulos podem variar em um mesmo indivíduo, se feitos em laboratórios diferentes.

É uma sequência de diluição e a mais alta é dada como o valor do título.

Títulos altos (acima de 1:32) indicam doença em atividade, enquanto títulos abaixo desse valor representam atividade ou cicatriz sorológica.

Quando tratada a doença, os títulos caem aproximadamente 4 vezes em 6 meses nos períodos primário e secundário e podem demorar até 2 anos nas formas latentes.

Na maioria dos casos ocorre negativação em 1 ano, exceto para as formas latentes, que mantêm títulos baixos por mais de 5 anos.

No terciarismo, 20 a 30% podem ter VDRL negativo mesmo sem tratamento. Um aumento significativo (4 diluições) pode significar reinfecção ou falha terapêutica.

No caso de titulagem muito baixa, o teste deve ser repetido, além de ser aplicado o teste específico.

Falso-negativo ocorre no início do período primário, na forma latente, tardia e no caso de excesso de antígenos (fenômeno de prozona).

Falso-positivo é observado com títulos abaixo de 1:8. O falso-positivo pode ser temporário, como nas infecções agudas ou doenças tratáveis, ou duradouro, como nas moléstias de longa duração.

Casos de falso-positivo nos testes não treponêmicos:

- Infecções: malária, viremia, toxoplasmose, pneumonia por micoplasma, sarampo, caxumba, herpes simples e zóster, hepatite, mononucleose infecciosa, citomegalovirose, febre intermitente, doença de Lyme, pinta, bouba, hanseníase virchowiana, tuberculose, HIV, leucemia e linfomas, calazar, doença de Chagas
- Outras doenças: síndrome hemolítica autoimune, tireoidite autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, doença mista do tecido conjuntivo, poliarterite nodosa, cirrose biliar primária, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, abuso de drogas, disproteinemias, cirrose hepática, desnutrição, tumores malignos incluindo linfoproliferação
- Outras situações: gravidez e idade avançada.

Testes treponêmicos ou específicos

Feitos com fragmentos do treponema, são testes confirmatórios:

- Teste de imobilização do *Treponema pallidum* (TPI, *Treponema pallidum immobilization test*): é um teste caro, mas altamente específico e positiva bem precocemente. Utiliza como antígenos treponemas virulentos vivos. Permanece sempre positivo quando o tratamento é tardio. Não utilizado como rotina, apenas nos casos duvidosos
- Prova de fixação de complemento com proteína de Reiter (RPCF, *Reiter protein complement fixation*): é barata, usa fração proteica de treponemas avirulentos. É menos específico e sensível que o TPI
- FTA 200: usa o *Treponema pallidum*, cepa de Nichols, liofilizado, porém pode cruzar com outros espiroquetas. Pouco utilizado
- FTA-ABS: o FTA-ABS é o mais sensível e o melhor. É diferente do FTA 200, pois o ABS é previamente tratado com soro para excluir antígenos de outros treponemas. Ele é tão sensível e específico quanto o TPI. Não é tão caro e tem fácil execução. Pode persistir por longos períodos após o tratamento adequado. É o mais amplamente utilizado nos casos para confirmação diagnóstica
- Teste de micro-hemaglutinação do *Treponema pallidum* (*MHA-TP*, *microhemagglutination-Treponema pallidum test*): atualmente usado nos serviços de saúde pública, por seu baixo custo e grande praticidade. Tem sensibilidade semelhante à do FTA-ABS, exceto que sua positividade na lues primária é mais tardia. Por ser barato, é usado em larga escala para triagem, uma vez que é mais sensível que os testes não treponêmicos.

Para o diagnóstico de sífilis congênita, período primário e reinfecções, o teste mais utilizado é a pesquisa de IgM, que é usado no FTA ou na MHA, quando modificados para detecção da imunoglobulina IgM. Os anticorpos são encontrados já no final da segunda semana de infecção e sua positividade indica infecção ativa, porque a IgM não atravessa a barreira placentária. Sua negatividade não exclui a possibilidade de doença ativa.

Teste com *immunoblots* e PCR ainda não são rotina para essa doença.[1,2,17,19]

De modo geral,[18] interpretam-se os testes com combinações de resultados quando há dúvida (Tabela 455.1).

Tratamento

Até hoje a penicilina é a droga de eleição.

A justificativa baseia-se no fato da alta afinidade da transpeptidase por essa droga. Essa enzima é fundamental durante o processo de divisão celular do treponema, que acontece a cada 30 a 33 h. Por isso a penicilina benzatina é muito adequada.

O *T. pallidum* é um dos organismos mais sensíveis à penicilina. Quando por via sistêmica, os microganismos não são mais detectados após 18 h da administração da droga. A concentração ideal é 0,03 U/cm^3.

- Doses recomendadas
  - Sífilis recente (primária, secundária, latente com menos de 1 ano): penicilina benzatina, 2.400.000 U, IM, em dose única
  - Sífilis tardia, latente, cutânea e cardiovascular: penicilina benzatina 7.200.000 U, IM, divididas em 3 doses de 2.400.000 U por semana
  - Neurossífilis: pelo fato de a penicilina cristalina ter melhor penetração na barreira liquórica, ela é de eleição contra neurolues. Penicilina cristalina aquosa, 12.000.000 a 24.000.000 U IV, a cada 4 h, durante 14 dias.

Embora pouco comuns, nos casos de alergia à penicilina podem ser usados:

- Sífilis recente
  - Doxiciclina: 100 mg por via oral (VO), 12/12 h, 15 dias
  - Tetraciclina: 500 mg VO, 6/6 h, 15 dias
  - Eritromicina: 500 mg VO, 6/6 h, 15 dias
  - Ceftriaxona: 250 mg, IM/dia, 10 dias (não comum, mas pode haver reação cruzada com a penicilina)
- Sífilis tardia, latente, cutânea e cardiovascular
  - Doxiciclina: 100 mg VO, 12/12 h, 4 semanas
  - Tetraciclina: 500 mg VO, 6/6 h, 4 semanas
  - Eritromicina: 500 mg VO, 6/6 h, 4 semanas.

Para mulheres grávidas segue-se o mesmo esquema. Às alérgicas à penicilina, tetraciclinas e doxiciclina são contraindicadas. A eritromicina é usada, mas pode não curar o feto adequadamente. Apesar da possibilidade de reação cruzada, as cefalosporinas são mais seguras e usadas nas doses anteriormente descritas.[1,2,20,21]

Dando continuidade ao tratamento, as provas sorológicas devem ser repetidas aos 3 e 6 meses. Não havendo queda acentuada e contínua dos títulos, o doente deve ser reinvestigado. Há possibilidade de manutenção de títulos baixos após 1 ano (menor ou igual a 1:8) por períodos prolongados, não significando reinfecção ou reativação da doença. Trata-se de cicatriz sorológica que, em alguns casos, persiste por anos, mesmo quando o tratamento foi adequado.

Tabela 455.1 Interpretação dos testes sorológicos.[2]

TNT	Treponêmicos IgM	Treponêmicos	Interpretação
–	–	–	Período de incubação ou sem doença
–	–	+	Sífilis primária recente
+	+	+	Sífilis primária ou secundária
+	–	+	Infecção recente
+	+	–	Sífilis secundária tardia ou latente
+	–	–	Falso-positivo ou sífilis

			tardia
–	+	–	Infecção tardia, sífilis tratada ou falso-positivo
↑	+	↑	Reinfecção ou recrudescência

TNT = testes não treponêmicos; IgM = imunoglobulina M.

*Adaptado de Sanchez[2]

*IgM = imonoglobulina M; LCR = líquido cefalorraquidiano; VDRL = Veneral Disease Research Laboratory.

Capítulo 456

Doenças Pré-malignas

José Alexandre de Souza Sittart

Introdução

Dermatoses pré-cancerosas referem-se a doenças cutâneas que podem, eventualmente, se tornar malignas em um prazo variável de meses ou anos. Esse conceito foi estabelecido por Dubreuilh, há cerca de 100 anos, tendo recebido críticas, logo após, de Heimann, que questionou qual seria o momento em que a doença pré-cancerosa perderia essa condição e já seria um verdadeiro câncer de pele.[1] Realmente, relacionou-se uma série de doenças que foram rotuladas como pré-cancerosas; entretanto, há tendência atual de se excluírem algumas dessas entidades, pois já representariam, na realidade, malignidade de fato. Enfim, como referido por Sulzberger, é um termo que deve ser mantido para designar condições que, enquanto não são um câncer, irão, se não tratadas, prática e invariavelmente se tornar um câncer. Como a expectativa de vida do ser humano tem aumentado, atribui-se hoje em dia cada vez maior importância a esse grupo de dermatoses; por exemplo, de acordo com estatísticas dos EUA, a expectativa de vida, que era de 66,7 anos em 1946, passou para 75,7 anos em 1991 e, assim, esse fenômeno é observado em quase todos os povos.[2]

Alguns fatores são importantes quanto à origem das doenças pré-cancerosas:

- Fatores individuais ou genéticos: raça, genodermatoses, espessamento da camada córnea etc.
- Fatores ambientais: exposição ao sol, contato com substâncias carcinogênicas etc.
- Alterações crônicas patológicas da pele: úlceras, queimaduras, fístulas etc.

Podem-se classificar as dermatoses pré-cancerosas com alto risco de transformação maligna e as de baixo risco, sendo as primeiras sem tendência à regressão espontânea, que ao longo do tempo se tornarão malignas e, dessa forma, não devem permanecer sem tratamento. As de baixo risco têm possibilidade de transformação maligna, porém nem sempre seu tratamento é obrigatório, necessitando, muitas vezes, apenas de observação clínica ou tratamento específico.

Nesta introdução, é importante ressaltar que em diversas dermatoses pré-cancerosas a radiação ultravioleta tem grande influência, pois é iniciadora ou promotora de danos celulares e nos tecidos, bem como imunossupressão local e geral. A carcinogênese é observada quando o eritema, após a queimadura solar, estimula a formação de dímeros de pirimidina e causa mutações no gene p53 supressor de tumor, o que é visto em mais de 90% dos carcinomas espinocelulares e na maioria dos carcinomas basocelulares. Essas mutações no gene p53 supressor de tumor permitem que células anormais se espalhem de forma clonal nos ceratinócitos normais circunjacentes, desenvolvendo o câncer de pele. Quando ocorre o dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), há acentuado risco do desenvolvimento do câncer.

A exposição solar também é responsável pelo fotoenvelhecimento da pele, com consequentes lesões, formando principalmente as rugas, que, na atualidade, têm sido motivo de grande procura por tratamentos estéticos.

Dermatoses pré-cancerosas com alto risco de transformação maligna

Queratose actínica ou queratose senil

Atualmente utiliza-se apenas a nomenclatura de queratose actínica, visto que os pacientes com idades de 40 a 50

anos, por exemplo, não mais aceitam a designação de "senil", até porque essas queratoses já podem ser observadas, em certos casos, antes dos 30 anos de idade, apesar de sua maior prevalência a partir dos 50 anos.

É observada predominantemente em áreas de exposição crônica ao sol como face, couro cabeludo em indivíduos calvos, tóraces anterior e posterior, membros superiores e inferiores, em indivíduos de pele clara e dependente do grau de radiação solar a que estiveram expostos ao longo dos anos. Ocorre também em áreas de radiodermite crônica, em virtude da ingestão crônica de arsênico por água contaminada ou tônicos que o contenham, bronzeamento artificial, utilização de fonte artificial de ultravioleta para tratamento de outras doenças cutâneas (PUVA, psoraleno e exposição à luz ultravioleta A), exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, em indivíduos obesos e depende ainda das características genéticas (Figura 456.1).

As queratoses no início são eritematosas ou de cor marrom-clara a escura, de configuração arredondada ou ovalada, às vezes também irregulares, bem delimitadas, de 2 a 6 mm de diâmetro, muitas vezes mais evidenciadas ao tato, por discreta aspereza, do que pela inspeção visual, sendo essa aspereza consequente à proliferação da camada córnea, que pode se tornar espessa, formando, assim, uma protuberância de consistência firme, a qual se denomina corno cutâneo (Figura 456.2). Observam-se sinais inflamatórios quando essas queratoses são traumatizadas, mais comumente nas superfícies extensoras dos antebraços e face, sendo quase sempre um sinal de que está havendo um processo de transformação maligna. Nesse aspecto, deve-se recordar que os doentes submetidos a tratamentos com agentes citotóxicos ou imunossupressores são mais suscetíveis de sofrer conversão de queratose actínica em carcinoma espinocelular.

É principalmente em relação às alterações histopatológicas que surgem controvérsias quanto às queratoses actínicas já serem um carcinoma cutâneo, ideia que conta hoje com grande número de adeptos, pois é realmente muito difícil, em vários casos, delimitar se seria ainda uma queratose ou um carcinoma, inclusive em relação aos aspectos clínicos. A American Academy of Dermatology comunica que "a queratose actínica é o estágio inicial em continuação do carcinoma espinocelular".[3]

Figura 456.1 Lesão de queratose actínica.

Figura 456.2 Corno cutâneo. Observar a base nodular com intensa hiperqueratose central.

Ao histopatológico observam-se, dependendo da extensão das alterações, os tipos hipertrófico, atrófico e

bowenoide. Em todos esses tipos as alterações da proliferação epidérmica são representadas por epiderme acantótica ou atrófica com hiperqueratose ou paraqueratose. O arranjo celular é desordenado e irregular com ceratinócitos atípicos e alterações disceratósicas, núcleos pleomórficos aumentados, com maior quantidade de DNA e numerosas mitoses. Eventualmente, células neoplásicas isolam-se da epiderme, sendo identificadas como ninhos do tumor na derme. As alterações histopatológicas, observadas individualmente em células de queratose actínica, são absolutamente indistintas das observadas no carcinoma espinocelular que invade a derme. Nesta, encontram-se ainda a elastose actínica e um infiltrado inflamatório crônico quase sempre com muitos plasmócitos. Em suma, não há critério histopatológico preciso que diferencie as duas entidades.

O principal diagnóstico diferencial é entre queratoses seborreicas, que não têm tendência à transformação maligna, são encontradas em áreas expostas e também vistas em áreas cobertas, sem sinais inflamatórios; entretanto, lesões do tipo lentigo actínico e acantoma de células grandes, que são de cor acastanhada e podem ter discreto relevo, localizando-se em áreas fotoexpostas, costumam ser diagnósticadas e tratadas como queratoses actínicas.[4] Em algumas ocasiões, quando as lesões são de queratoses actínicas hipertróficas, podem ser confundidas com as verrugas planas de origem viral, em especial quando localizadas na região dorsal dos antebraços e mãos. Lesões isoladas de queratose actínica às vezes assemelham-se ao lúpus eritematoso discoide; em caso de dúvida, a biopsia de pele definirá o quadro clínico.

O tratamento depende da fase evolutiva em que se encontra a queratose, da localização, extensão, tolerância e anuência do paciente, disponibilidade do medicamento ou equipamento, custo e também da experiência do dermatologista.

Inicialmente se utilizam a crioterapia pelo gás carbônico ou nitrogênio líquido e a quimiocirurgia com ácido tricloroacético em concentrações de 40 a 70%. Drogas citostáticas como o 5-fluoruracila aplicado 2 vezes/dia, por 3 a 4 semanas e o imiquimode creme a 5%, aplicado 3 vezes/semana, por 2 meses. O diclofenaco gel a 3% é aplicado 2 vezes/dia durante 2 meses; age como inibidor de prostaglandinas, mas ainda não está disponível no Brasil. Indicam-se eletrocoagulação e curetagem a casos de lesões hiperceratósicas ou erosivo-crostosas e exérese cirúrgica àqueles casos de corno cutâneo em que já se observa infiltração nodular na base da lesão, prenunciando a transformação maligna ou a lesões com suspeita de maior gravidade.

Recentemente introduziu-se a terapia fotodinâmica, que consiste na curetagem das lesões seguida pela administração tópica de um fotossensibilizante, que é o ácido 5-aminolevulínico e, a seguir, exposição à luz azul; esse método teria maior especificidade em relação aos ceratinócitos anormais. Ainda é um método que requer anestesia local, produz, como os outros, erosões, dor e desconforto e o custo é muito maior em relação aos métodos convencionais disponíveis. A laserterapia também pode ser indicada. Nos casos em que há grande número de lesões pode-se realizar um *peeling* com ácido tricloroacético, neve carbônica ou solução de Jessner e até a dermoabrasão. Enfim, todos esses métodos são úteis e podem ser usados associados.

É interessante assinalar que, em um estudo com grupo-controle, observou-se, nos indivíduos que fizeram regime alimentar pobre em gorduras, diminuição em cerca de um terço do número de queratoses actínicas após 4 meses.

O futuro sinaliza para possível tratamento com loção tópica lipossômica contendo uma enzima de reparação de DNA bacteriano, a T endonuclease V, impedindo, assim, que o dano ao DNA continue a participar com papel importante na carcinogênese.

Além do tratamento das queratoses é imperioso que se faça sua prevenção, porque a maioria dos indivíduos se expôs ao sol desde a infância, sem que houvesse conscientização quanto à fotoproteção, que deve ser contínua, pois as lesões persistem em surgir em outros locais não tratados.

Inicialmente, aconselham-se os horários apropriados para evitar o sol, por exemplo, entre 10 e 16 h, dependendo da época do ano, da região geográfica, tipo de pele e nunca esquecer a ingestão de determinados medicamentos. As roupas devem ser de tecido de tramas bem fechadas, de cor escura, como preto e azul, que aumentam o fator de proteção em 540%, mais espesso, como o brim, que corresponde a um fator de proteção de 1.000 a 1.600, ao contrário de um tecido comum de algodão que representa fator de proteção 8; lã e poliéster oferecem maior proteção; mais folgadas no corpo e, se molhadas, devem ser trocadas, como é o exemplo de uma camiseta de algodão que perde metade de sua proteção solar, se molhada. Não esquecer o uso de bonés ou chapéus de abas largas, óculos e evitar barracas de praia de tecido.

Quanto aos fotoprotetores, existe no mercado uma grande diversidade de fármacos, associações e graus de

fatores de proteção solar (FPS), que atuam refletindo ou absorvendo fótons da energia solar, impedindo, assim, que penetrem na pele e a danifiquem. Um alerta tem sido divulgado em razão de as pessoas, ao usarem fotoprotetores, exporem-se muito mais ao sol, acreditando em proteção total, não considerando a necessidade de passar o produto na pele várias vezes, dependendo da sudorese ou banhos de mar ou piscina; não darem atenção quanto ao grau de fator de proteção e a que a grande maioria dos produtos protege mais dos raios ultravioleta B (UVB) e aumentarem, assim, a exposição aos raios ultravioleta A (UVA), pois a redução ou eliminação da desagradável queimadura solar com ardor, eritema e formação de bolhas estimula a maior permanência à exposição solar. Dados recentes sugerem que pessoas as quais utilizam fotoprotetores têm risco aumentado de desenvolvimento de nevos e melanomas.[5] Enfim, não há nenhum princípio orientando que a exposição solar é segura; sempre há o efeito carcinogênico.

O ácido retinoico 0,025 a 0,05% em creme ou gel é largamente utilizado, uma vez que, de fato, reverte o dano actínico comprovado pelo exame histopatológico, que demonstra a eliminação da displasia dos ceratinócitos e dos agrupamentos de grânulos de melanina nas células basais, redução da hiperceratose, normalização na orientação das camadas epidérmicas e corrige a atrofia das camadas celulares subcórneas. Essas alterações sugerem aumento na taxa de reprodução dos ceratinócitos com precoce descamação do estrato córneo, promovendo sua renovação. Seu uso deve ser contínuo, sempre à noite e, de dia, complementar com um fotoprotetor.

Lesões brancas das mucosas

São observadas nas mucosas ou no epitélio de transição e podem progredir para carcinoma espinocelular.

A queratose actínica, localizada quase sempre no lábio inferior em decorrência da exposição solar, é denominada queilite pré-cancerosa, mostrando, ao exame clínico, escamas esbranquiçadas, aderentes, às vezes com fissuras de fácil sangramento e erosões (Figura 456.3). Em fase inicial, recomendam-se batons com fotoprotetores e hidratação; caso evolua, aplicações de ácidos ou crioterapia e, por fim, a vermelhectomia, que consiste em ato cirúrgico reduzindo a área da mucosa labial.

Além da exposição solar, irritação constante por produtos químicos (constituintes do fumo) e irritação física (dentes pontiagudos, próteses dentárias mal adaptadas) causam quadro clínico semelhante. Acomete também as regiões retroangulares, laterais da mucosa oral e a área de transição do epitélio.

Figura 456.3 Queilite com escamas esbranquiçadas e erosão.

Na forma verrucosa a superfície é irregular, papilomatosa, predominante no assoalho da boca, palato e alvéolos e, se a base da lesão tornar-se infiltrada e de consistência firme, provavelmente já haverá transformação carcinomatosa.

As lesões brancas nos genitais (tanto femininos como masculinos) podem estar intimamente relacionadas com a candidíase, que, aliás, é uma complicação frequente. A principal doença nessa localização é o líquen escleroso e atrófico, de causa desconhecida, talvez autoimune. São observadas em qualquer idade, sendo mais frequentes nas mulheres na pós-menopausa e nos homens a partir de 30 anos de idade. Iniciam-se sem causar sintomas, sendo pápulas ou em geral máculas hipopigmentadas, muitas vezes bem delimitadas, de aspecto pregueado e cicatricial; na mulher, ao redor do clitóris ou da região anterior da vulva e, no homem, no sulco balanoprepucial e glande (Figura 456.4). A pele é fina e frágil, com erosões e áreas purpúricas que sangram após relações sexuais. A mulher queixa-se mais frequentemente de prurido e dor local, podendo o primeiro causar espessamento da pele semelhante ao que

ocorre na neurodermite. Ao progredir, o processo cicatricial se agrava, havendo reabsorção dos pequenos lábios e do capuz clitoriano, que quase desaparece, e estreitamento do introito vaginal. No homem, esse processo cicatricial pode estreitar o meato urinário e causar, nos indivíduos não circuncidados, estreitamento importante dificultando a micção, tendo o paciente que se submeter à cirurgia. A biopsia de pele auxilia nos casos de dúvida diagnóstica e fase evolutiva da doença, lembrando que líquen plano, vitiligo e líquen simples crônico (neurodermite) são os diagnósticos diferenciais mais importantes.

O tratamento depende dos sintomas e da fase evolutiva da doença, utilizando-se um corticosteroide potente, como o propionato de clobetasol, que proporciona melhora do prurido, dor e textura da pele. No entanto, ressalta-se que o tratamento deve ser administrado por meses e especial atenção ser dada aos efeitos secundários desse corticoide potente. Quando há deficiência estrogênica na mulher pós-menopausa, administram-se creme de estrógeno ou óvulos de estradiol, 3 vezes/semana. Tanto para o homem como para a mulher, bons resultados são obtidos com creme de propionato de testosterona a 2%. A associação da vitamina E, 800 a 1.200 UI ao dia, durante 3 a 5 meses, também exerce efeito benéfico. Havendo infecção secundária por bactéria ou por leveduras, introduzem-se os tratamentos específicos. Se ocorrer desenvolvimento de carcinoma espinocelular na região vulvar, é recomendada a ressecção extensa dos tecidos e, no homem, como referido anteriormente, a circuncisão evitará o aparecimento de um carcinoma.

Doença de Bowen

Inicialmente descrita por Bowen, em 1912, e representando uma queratinização anormal e imperfeita de algumas células da camada de Malpighi, também foi denominada, por Darier, disqueratose lenticular em disco. É uma doença inflamatória crônica, às vezes de aspecto psoriasiforme decorrente de um carcinoma intraepitelial, podendo haver crescimento invasivo.

As lesões são placas eritematosas, descamativas ou com crostas, bem delimitadas, de alguns milímetros até centímetros de diâmetro, localizadas preferencialmente na face, tronco e membros superiores, podendo também acometer as membranas mucosas (Figura 456.5).

Figura 456.4 Balanite xerótica obliterante abrangendo o meato uretral e a glande.

Figura 456.5 Placa eritêmato-descamativa de Bowen na região do tórax.

Quando a lesão se expande lentamente, observam-se áreas de cicatrização espontânea; entretanto, em outras localizações, pode haver crescimento invasivo intraepitelial formando uma infiltração nodular que se torna ulcerada; nesse caso, já como verdadeira degeneração carcinomatosa.

A exposição crônica ao sol tem influência no desencadeamento da doença de Bowen, assim como a exposição prolongada ao arsênico, como é observado em algumas regiões da Argentina, cujas águas estão contaminadas pelo produto em quantidade superior a 2 mg/1.000 mℓ.

Há controvérsias quanto à predisposição de os doentes com Bowen desenvolverem carcinomas internos, pois se observou em raros casos tal associação; contudo, estudos prospectivos e retrospectivos não são conclusivos, recomendando-se unicamente que se faça o tratamento das lesões cutâneas e exame clínico a intervalos regulares.

O diagnóstico diferencial é entre psoríase, carcinoma basocelular, queratose actínica, eczema numular e doença de Paget. A biopsia de pele é fundamental para o esclarecimento de qual doença se trata, e no caso do Bowen, até que nível há infiltração de células neoplásicas.

O tratamento de pequenas lesões ou iniciais é realizado com aplicação tópica de 5-fluoruracila pelo período mínimo de 1 mês, creme de imiquimode 3 vezes/semana, por 2 meses ou crioterapia com nitrogênio líquido. Para lesões mais desenvolvidas, procedem-se a eletrocoagulação e curetagem, exérese cirúrgica ou até radioterapia.

Eritroplasia de Queyrat

A eritroplasia de Queyrat é uma doença de Bowen localizada no sulco balanoprepucial ou na glande, em indivíduos não circuncidados e com idade acima de 40 anos. Também é observada em mulheres, na região vulvar.

A doença de Bowen nas regiões genitais é geralmente associada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*), identificando-se nas lesões principalmente o tipo 16. Contudo, há relatos de identificação de HPV tipos 31, 54, 58, 61, 62 e 73 em lesões de Bowen nas mãos e em outras localizações.[6]

O exame dermatológico demonstra uma placa eritematosa única ou múltipla, úmida, recoberta por escamas esbranquiçadas, de superfície lisa ou rugosa.

Na realidade, considera-se como carcinoma espinocelular intraepitelial ou *in situ*, porém de baixa malignidade, tendo sido relatados casos de regressão espontânea da lesão.

O diagnóstico diferencial é entre todas as balanites e balanopostites, principalmente quando houver associação com *Candida albicans,* e com a doença de Paget extramamária. A biopsia do local esclarecerá o diagnóstico e o exame histopatológico indicará o grau de malignidade, ensejando, dessa forma, o tratamento cirúrgico ou, ainda, a indicação da crioterapia por nitrogênio líquido, aplicação tópica de 5-fluoruracila ou imiquimode.

Doença de Paget

Quanto à doença de Paget, existem duas formas clínicas, de acordo com sua topografia: a que acomete a mama, em especial aréola mamária e mamilo e as lesões extramamárias (Figura 456.6).

APOSTILASMEDICINA@HOTMAIL.COM

Figura 456.6 Paget extramamário localizado na região axilar.

Caracteriza-se por lesão com aspecto de eczema, unilateral e bem delimitada, causada por adenocarcinoma ductal subjacente; o mamilo pode ou não estar retraído.

Tem início como lesão eritêmato-descamativa e pruriginosa, que lentamente se estende não só à região do mamilo como também à aréola mamária e à mama propriamente dita. Simula um eczema crônico e os doentes são, muitas vezes, tratados por longo período como portadores de dermatite de contato, micose ou neurodermite.

A evolução é lenta, podendo tornar-se infiltrada e ulcerar em algumas ocasiões.

É menos comum no homem, para o qual é de pior prognóstico.

O Paget extramamário predomina nas regiões abdominal inferior, perineal, perianal e axilar, isto é, em áreas de maior concentração de glândulas apócrinas. O aspecto clínico é semelhante, porém, em regiões de dobras em consequência da umidade apresenta-se com cor esbranquiçada, lembrando líquen escleroatrófico. O Paget extramamário pode surgir até 32 anos após cirurgia para tratar câncer de mama e também em gêmeos.[7]

É importante sempre a pesquisa de adenocarcinoma interno como gástrico, intestinal, de bexiga, próstata e outras localizações, pois no momento do diagnóstico pode haver somente a lesão cutânea e ainda não ter se manifestado o carcinoma interno.

A dificuldade diagnóstica é a mesma que da região mamária, necessitando da biopsia de pele para confirmação.

Quanto ao tratamento, na região mamária deve-se praticar a mastectomia e, quando extramamária, pesquisar carcinomas internos.

Lentigo maligno

Também denominado melanose circunscrita pré-cancerosa de Dubreuilh. É uma mácula castanho-enegrecida, cujas bordas não são bem delimitadas e que, de forma lenta, vai se tornando fortemente pigmentada até a cor negra (Figura 456.7). Quando se observa um ligeiro espessamento (infiltração) ou a formação de um nódulo já está caracterizada a transformação para melanoma e, assim sendo, o exame anatomopatológico orientará quanto ao grau de invasão.

Figura 456.7 Mácula pigmentada na face representando a melanose pré-cancerosa de Dubreuilh.

Incide, em geral, em indivíduos com mais de 60 anos de idade e a evolução é extremamente lenta, havendo relatos de até 20 anos para se transformar em melanoma. As mulheres são mais afetadas e a localização das lesões é em áreas de exposição crônica ao sol, como face, antebraços e pernas.

O diagnóstico diferencial é com queratoses seborreica e actínica pigmentadas, lentigo senil, carcinoma basocelular pigmentado e melanoma maligno extensivo superficial.

O tratamento ideal é a exérese cirúrgica, necessitando, às vezes, de enxerto de pele ou rotação de retalho cutâneo. Todavia, como em geral são doentes de idade avançada e com doenças sistêmicas graves, pode-se proceder à crioterapia com nitrogênio líquido ou, mais remotamente, à quimiocirurgia com aplicação de ácido tricloroacético em concentrações elevadas.

Dermatoses pré-cancerosas com baixo risco de transformação maligna

Doenças inflamatórias crônicas

As doenças inflamatórias crônicas podem favorecer o surgimento de um carcinoma, quase sempre o carcinoma epidermoide. Exemplos são os tumores originados nas bordas de uma fístula, de úlcera de perna de longa evolução e cujas bordas se apresentam elevadas, de consistência firme e de fácil sangramento, do líquen plano erosivo da mucosa oral, inflamações crônicas muitas vezes por traumas sucessivos na mucosa ou na língua, osteomielite, balanopostites recorrentes etc. (Figura 456.8).

Doenças degenerativas crônicas

Nas doenças degenerativas crônicas, também é o carcinoma epidermoide o mais comumente observado.

Nesse grupo há inúmeros exemplos: nas cicatrizes por queimadura; por vacinação; cicatrizes após cura da leishmaniose e do lúpus eritematoso discoide; na radiodermite por radioterapia convencional (Figura 456.9) ou pela radiodermite crônica após cateterismo cardíaco; epidermólise bolhosa distrófica; acrodermatite crônica atrofiante, alterações crônicas do tecido conjuntivo; epiderme e derme por intensa exposição crônica ao sol, o que se denomina *distrofia cútis involutiva*.

Tumores benignos, pseudocânceres e genodermatoses

Alguns tumores benignos, por exemplo, dermatofibroma, cilindroma, pilomatrixoma, liomioma etc., em raras ocasiões tornam-se malignos, razão pela qual, sempre após a exérese de qualquer tumor de pele, apesar de benigno, se deve proceder ao exame anatomopatológico.

Figura 456.8 Balanopostite crônica com lesões brancas e evolução para carcinoma espinocelular no pênis.

Figura 456.9 Aspecto de radiodermite na face, com lesão eritematonodular de carcinoma basocelular.

Algumas entidades são agrupadas como pseudocâncer e, dentre estas, inicialmente se considera a papilomatose oral florida, que é uma proliferação papilomatosa verruciforme, às vezes vegetante, cuja superfície tem aspecto esbranquiçado, na cavidade oral e aspecto verrucoso ceratinizado, nos lábios (Figura 456.10). Essas lesões interferem muito na vida do doente para se alimentar e falar, pois progridem e, em cerca de 30% dos casos, transformam-se em carcinoma espinocelular; o tratamento radioterápico desencadeará verdadeiro carcinoma verrucoso. O tratamento ideal é com metotrexato por via oral (VO), ou bleomicina.

O ceratoacantoma é uma lesão de consistência firme e nodular em cuja base a epiderme é lisa, avermelhada, com telangiectasias e o centro preenchido por queratina, formando um tampão córneo. Predomina em áreas expostas ao sol como face e membros superiores, é de crescimento rápido, atingindo, por vezes, grandes dimensões (até 20 cm); solitário ou múltiplos e, nesse caso, deve-se investigar possível imunodepressão ou ser parte da síndrome de Muir-Torre que, além de apresentar diversos tumores sebáceos, é associada a câncer visceral do trato gastrintestinal ou urogenital. Apresenta dificuldades diagnósticas ao exame anatomopatológico, por ter características muito semelhantes às de carcinoma epidermoide e que, para dificultar, às vezes neste se transforma (Figura 456.11).

O condiloma acuminado gigante de Buschke-Löwenstein é observado nas regiões do prepúcio e perianal, tem aspecto de condiloma acuminado, podendo ser polipoide ou se assemelhar a uma couve-flor; entretanto, seu crescimento é destrutivo e atinge grandes dimensões. É causado pelos vírus HPV 6, 7 e 11 e tem características de carcinoma espinocelular bem diferenciado de baixo grau, praticamente não desenvolvendo metástases.[8]

A papulose bowenoide localiza-se no pênis ou na vulva, como pápulas pigmentadas planas, isoladas ou agrupadas, causadas pelos vírus HPV 16, 18, 33 e 39 e, ao exame histopatológico, tem o aspecto de um carcinoma

in situ (semelhante à doença de Bowen). Podem regredir espontaneamente, pelo tratamento, ou evoluir para carcinoma invasivo.[9]

A poroqueratose de Mibelli é uma doença autossômica dominante irregular representada por lesões com uma área central de pele frequentemente atrófica, delimitada por borda elevada (lamela cornoide), isoladas ou coalescentes, resultando em aspecto serpiginoso; no entanto, sua distribuição linear ou zoniforme também é comum. A localização preferencial é no dorso de mãos e pés, mas outras regiões também são afetadas, como tronco, face e pênis. Predomina no sexo masculino e é exacerbada ou até surge durante tratamento quimioterápico para câncer, após transplante renal e na pele alterada cronicamente pela radiação actínica. É importante ressaltar que muitos casos desenvolvem carcinoma espinocelular ou basocelular, principalmente aqueles em disposição linear nos membros inferiores.

Figura 456.10 Papilomatose oral florida em palato e lábio superior.

Figura 456.11 Lesão típica de ceratoacantoma na região frontal.

A poroqueratose actínica superficial disseminada também é autossômica dominante de características semelhantes à anterior, porém com lesões de pequena dimensão, por vezes até de difícil visualização e que predominam nas áreas expostas ao sol, pois este é um fator importante na sua indução ou agravamento.

Predomina em mulheres entre 20 e 40 anos de idade, sendo observada, em alguns casos, concomitantemente com queratoses actínicas.

A transformação maligna para carcinoma espinocelular também pode ocorrer.

Nevos

A palavra “nevos” vem do latim, que significa sinal materno e ainda hoje sua real definição é controversa; entretanto, compreende-se que são malformações circunscritas, de origem embrionária, podendo estar presentes ao nascimento (nevo congênito) ou aparecer mais tardiamente durante a vida (nevo adquirido), também

comprovadamente em decorrência de exposição solar, conforme inúmeros relatos na literatura médica.[10]

Os principais tipos de nevos são displásicos, pigmentados, nevocíticos e organoides.

Os displásicos são nevos nevocíticos atípicos adquiridos que se desenvolvem após a puberdade ou nos adultos jovens, tendo possibilidade de se transformar em melanoma. São lesões únicas ou múltiplas e, com frequência, de origem hereditária, autossômica dominante e influenciadas pela exposição solar. Clinicamente são de diversos tamanhos, assimétricas, bordas policíclicas ou indistintas, com vários matizes de róseo a diversos tons de marrom e até a cor negra. Predominam na região torácica (Figura 456.12). O exame histopatológico é realizado sempre que se faz a exérese de uma dessas lesões, demonstrando serem nevos nevocíticos pigmentados de tipo juncional ou composto com acentuada hiperplasia melanocítica atípica, ou seja, com distribuição irregular de melanócitos atípicos na junção dermoepidérmica.

Figura 456.12 Diversas lesões de nevos displásicos na região torácica.

Os nevos pigmentados e nevocíticos são congênitos ou adquiridos, existindo inúmeras formas clínicas, não sendo possível abordá-las aqui. Todavia, a maior importância dessas lesões está nas características clínicas que traduzem a suspeita de transformação maligna como: aumento na intensidade da pigmentação, expansão lateral e aumento de espessura, sinais focais de regressão, desenvolvimento de uma aréola pigmentada ao redor de um nevo nevocítico, sinais inflamatórios na lesão, prurido, exulceração e sangramento.

No grupo dos nevos organoides, o mais frequente é o nevo sebáceo que se localiza predominantemente na face e no couro cabeludo e tem grande potencial para desenvolver lesões malignas (em especial o carcinoma basocelular) e também outros tumores benignos.

Finalmente, deseja-se enfatizar que mesmo um dermatologista experiente com frequência procede à biopsia das lesões suspeitas, com a finalidade de confirmar se realmente há degeneração maligna, definir o tipo de tumor, seu grau de diferenciação e invasão, proporcionando, assim, o raciocínio quanto ao tipo de intervenção a ser realizada para obter a cura do doente.

Capítulo 457

Câncer de Pele

José Alexandre de Souza Sittart

Introdução

Serão abordadas, neste capítulo, unicamente as neoplasias malignas primárias da pele mais frequentes e de maior preocupação e interesse para dermatologistas e pacientes: carcinomas basocelular e espinocelular, bem como melanoma maligno, que hoje é citado simplesmente como melanoma. Tal importância decorre de que, já em 1894, Unna, médico alemão, se referia à relação do carcinoma espinocelular, em um marinheiro, com a exposição ao sol. Em 1896, Dubreuilh, na França, relatou alta frequência do ceratoma senil, considerado anteriormente como doença pré-cancerosa e, que sendo desencadeado pela exposição solar, precedia, nos trabalhadores expostos, os carcinomas espinocelulares. A partir daí inúmeras comunicações e alertas foram surgindo, em diversas partes do mundo, mas sem, contudo, sensibilizar a população quanto aos riscos da exposição solar, preferindo-se, em certas camadas sociais e povos, ignorar ou adotar o bronzeamento da pele como padrão de beleza, saúde, riqueza e prosperidade.

Carcinoma basocelular

Etiologia e epidemiologia

É o mais frequente dos cânceres em geral (15 a 20%) e o mais comum dos cânceres de pele. Todavia, sua mortalidade é a mais baixa, inferior a 1:1.000 e, o risco metastático, de 1:10.000. Um estudo epidemiológico realizado em Estrasburgo,[1] referindo-se a uma série de 13.478 carcinomas basocelulares observados em 30 anos, concluiu que não há diferença entre os sexos quanto à incidência; a média de idade de aparecimento é ao redor de 65 anos, sendo 0,27% entre 0 e 19 anos; 5,2% de 20 a 39 anos; 27% entre 40 e 59 anos e de 51,9% entre 60 e 79 anos e 15,6% acima de 80 anos.

A localização do tumor foi de 81,7% na face e pescoço; 11,5% no tronco; 3,1% nos membros superiores; 2% nos membros inferiores e 0,2% nos órgãos genitais. Nos carcinomas do tronco e dos membros superiores, a relação é maior para os homens e, nos membros inferiores, há ligeiro predomínio nas mulheres.

A proporção de tumores localizados principalmente na face aumenta com a idade, em vez de outras localizações.

É pouco observado na raça negra ou em indivíduos de pele com fotótipos IV e V, em razão da fotoproteção melânica e também pela raridade do sistema piloso nas áreas fotoexpostas.

Existem fatores que favorecem ou são precursores dos carcinomas basocelulares como: arsenismo crônico, pós-radioterapia, cicatrizes de queimaduras, vacinação ou tatuagens, doentes imunodeprimidos, genodermatoses (síndrome de Bazex, xeroderma pigmentoso, síndrome do nevo basocelular) e tumores benignos como nevo sebáceo, siringocistadenoma papilífero e outros.

Histopatologia

O tumor se originaria de células epiteliais imaturas pluripotentes, que perderam a capacidade de diferenciação e ceratinização normal por causa da exposição crônica aos raios ultravioleta, o que também explica o aparecimento de tumores por carcinógenos químicos.

O carcinoma basocelular origina-se não somente da epiderme, como também de diferentes regiões do folículo piloso. Tem essa denominação pois se manifesta, inicialmente, pela formação de agrupamentos de células basais.

Como será descrito a seguir, há diversos tipos clínicos de carcinomas basocelulares, cada um com representação

histopatológica diferente, não cabendo aqui a descrição de todos eles.

Quadro clínico

Carcinoma basocelular superficial

Também denominado pagetoide, eczematoide, plano-cicatricial ou plano-superficial. É de crescimento lento e, às vezes, os doentes referem ter as lesões por muitos anos, até não se importando com elas. Em geral são múltiplas lesões que se localizam preferencialmente no tronco, de diversos tamanhos e configurações, constituídas de máculas eritematosas, áreas esbranquiçadas atrófico-cicatriciais, de bordas irregulares com crostículas ou crostas de origem hemática ou sero-hemática decorrentes de pequenas ulcerações tumorais e do ato de coçar em consequência de prurido, às vezes referido. Nas bordas da placa podem ser observados pequenos nódulos de consistência firme e de aspecto perolado, confirmando o diagnóstico clínico (Figura 457.1). O diagnóstico diferencial é entre eczema, psoríase, doença de Bowen (Figura 457.2), eczema numular, queratose actínica etc.

Carcinoma basocelular esclerodermiforme

Ocorre principalmente na face, sendo, em certos casos, de difícil visualização, uma vez que pode ser da mesma cor da pele ou esbranquiçado, mais palpável que visível, de consistência dura, discretamente elevado ou até deprimido em relação à pele adjacente, observando-se ainda telangiectasias. O diagnóstico diferencial é entre dermatofibroma, cicatriz, tricoepitelioma etc.

Carcinoma basocelular cístico

É comum na região malar e pálpebras, tem aspecto cístico, cor azul-esbranquiçada, consistência mole, configuração oval ou arredondada e é recoberto por telangiectasias. O diagnóstico diferencial importante é entre tumores de origem glandular do tipo apócrino, como o hidrocistoma apócrino, que também predomina nessas regiões, muitas vezes havendo necessidade de biopsia prévia para diferenciá-los.

Figura 457.1 Carcinoma basocelular superficial no membro superior.

Figura 457.2 Doença de Bowen espinocelular superficial.

Carcinoma basocelular sólido ou nodular

É o tipo clássico, mais comum, predomina na face e é representado por lesão nodular, bem delimitada, de consistência firme, cor da pele ou ligeiramente mais clara, observando-se na sua superfície várias telangiectasias. No centro da lesão pode haver atrofia ou depressão, deixando aparente a típica borda perlácea. Dependendo do tamanho e aspecto clínico, diferencia-se de adenoma sebáceo, molusco contagioso e hiperplasia sebácea senil.

Carcinoma basocelular ulcerado

É também denominado nódulo-ulcerado. Às vezes inicia-se como o tipo anterior, nodular, mas se expande perifericamente e se ulcera no centro da lesão, formando uma crosta sero-hemática que se destaca e sangra com facilidade, delimitada por uma borda de consistência firme, com telangiectasias e aspecto perláceo (Figura 457.3). Esse tipo também é comum na face; sua evolução pode ser rápida e é motivo de preocupação, em especial quando localizado nas regiões palpebrais, orelhas, ao redor da boca e narinas, pela possibilidade de invadir essas áreas nobres e tornar-se de difícil acesso ao tratamento, agravando o prognóstico. O diagnóstico diferencial é entre carcinoma espinocelular, granuloma anular, cromomicose e outros.

Figura 457.3 Carcinoma basocelular nódulo-ulcerado na região pré-auricular.

Carcinoma basocelular pigmentado

É quase sempre uma lesão plana, com depressão central e bordas pigmentadas, às vezes com crostículas sero-hemáticas, de configuração irregular, com telangiectasias; ou no início representado por um agrupamento de pequenas pápulas pigmentadas (Figura 457.4). Tronco e face são os locais mais acometidos. Diferencia-se de melanoma, nevo pigmentado, angioceratoma, queratose seborreica etc.

Carcinoma basocelular terebrante

Ao evoluir, também denominado carcinoma basocelular gigante (Figura 457.5). É encontrado em imunodeprimidos e em pacientes que tinham uma lesão de carcinoma basocelular e a deixaram evoluir sem procurar assistência médica ou tenham se automedicado. São ulcerações profundas que, além de atingir a derme, infiltram-se para a hipoderme até planos musculares, expondo cartilagem e osso. Essa mutilação conduz a sérios problemas técnicos quanto à retirada do tumor e reparação, mas com a possibilidade de grande sucesso, tendo em vista que, apesar da extensão e destruição, não há propensão para o desenvolvimento de metástases.

Tratamento

O tratamento deverá ser selecionado de acordo com as seguintes circunstâncias: experiência do médico, disponibilidade de equipamento e medicação, tipo de pele, idade do doente, doenças concomitantes, localização e tipo clínico do tumor, primário ou recidivado, tratamentos anteriores para outros carcinomas, radiodermite e outras condições conforme a anamnese do doente.

O tratamento cirúrgico é o ideal, pois, retirado o tumor, o exame histopatológico confirmará o diagnóstico clínico e, o mais importante, indicará as margens de segurança em largura e profundidade se o tumor foi adequadamente removido.

Eletrocoagulação e curetagem são métodos amplamente utilizados pelos dermatologistas, principalmente pelo conhecimento da histopatologia, que permite tratar o tumor vislumbrando, de acordo com a clínica e o seu conhecimento, a abrangência do tecido tumoral.

Outros métodos são crioterapia com nitrogênio líquido e gás carbônico, quimiocirurgia com ácido tricloroacético, imiquimode, 5-fluoruracila, infiltrações intralesionais com interferona oc-2, cirurgia micrográfica de Mohs, radioterapia e retinoides por via oral (VO), em determinados casos. Em pacientes com numerosas lesões, em diferentes localizações e tipos clínicos diversos, com frequência se utilizam várias opções de tratamento e associações entre elas.

Figura 457.4 Carcinoma basocelular pigmentado, no canto interno do olho, e carcinoma basocelular cístico-pigmentado, na pálpebra inferior.

Figura 457.5 Carcinoma basocelular terebrante.

Prognóstico

O prognóstico é bom, pois são raros os casos descritos com disseminação metastática, apesar de que, na maioria dos pacientes, restarão cicatrizes decorrentes desses diversos tratamentos. É importante recordar que, quando um indivíduo tem carcinoma basocelular, a possibilidade de ocorrer nova lesão é de 20 a 40%, sendo preciso informá-lo e orientá-lo quanto à necessidade de fotoproteção e de consulta médica periódica.[2]

Carcinoma espinocelular

Etiologia e epidemiologia

Dentre os carcinomas, 80% são basocelulares e cerca de 20% representam os espinocelulares. Estes predominam nos caucasianos, em especial naqueles que residem em regiões tropicais, em decorrência da irradiação solar crônica, o que justifica a grande frequência de localização nas áreas fotoexpostas. Face, tronco e membros superiores são os mais acometidos, aumentando a incidência com a idade, em razão do efeito dose-cumulativo. Há predominância no sexo masculino, pela maior exposição solar e o hábito de fumar cigarro de palha, cachimbo e charuto, o que proporciona o desenvolvimento do carcinoma espinocelular labial. Produtos químicos, como arsenicais e hidrocarbonetos policíclicos, também são responsáveis, além de infecções pelo papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*), imunossupressão, cicatrizes e outras dermatoses crônicas e ulceradas. Dentre as genodermatoses, a epidermodisplasia verruciforme se caracteriza pelo desenvolvimento de inúmeras verrugas planas associando-se ao HPV tipo 5 e carcinomas espinocelulares em áreas fotoexpostas; o xeroderma pigmentoso que apresenta, além de carcinoma espinocelular, basocelulares e melanomas e, ainda, o albinismo oculocutâneo.

Histopatologia

E uma proliferação epitelial maligna desenvolvida a partir dos ceratinócitos. Inicia-se na epiderme, progredindo para a derme, sendo, no início, pouco invasivo. Ao progredir, vai se tornando francamente invasivo com proliferação de células de grande tamanho, que se dispõem em arranjo lobular ou em feixes que podem se anastomosar, assumindo aspecto anárquico. Às vezes, as células são fusiformes, difíceis de distinguir de sarcoma ou melanoma. Há mitoses e atipias nucleares. A tendência é invadir derme média, profunda e hipoderme, circundado por infiltrado inflamatório denso. Em uma etapa avançada, estruturas nobres também são atingidas, com péssimo prognóstico para o paciente.

Quadro clínico

É frequente o aparecimento do carcinoma espinocelular a partir das queratoses actínicas, que são lesões escamosas com alguns milímetros de extensão, eritematosas ou acastanhadas, muito bem identificadas quando, ao exame clínico, se percorre a região suspeita com a polpa digital, transmitindo sensação de aspereza ou rugosidade

da pele. Em geral, o paciente tem diversas lesões em áreas fotoexpostas, como face, pescoço, região torácica anterior, região dorsal dos antebraços e dorso das mãos, com possibilidade de referir prurido ou ardor local (Figura 457.6). A evolução pode ser para erosão, seguida de ulceração, formação de crosta e infiltração local, às vezes com sangramento local. Também pode evoluir com hiperqueratose importante, constituindo uma lesão saliente com base endurecida, representando, assim, um corno cutâneo.

Figura 457.6 Carcinoma espinocelular na face.

Quando há previamente a doença de Bowen, que já é um carcinoma espinocelular *in situ*, a evolução para ulceração, induração e formação de nódulo indica progressão do carcinoma para estruturas ou planos subjacentes, requerendo tratamento cirúrgico.

Em dermatoses prévias, pode se desenvolver carcinoma espinocelular, como é o caso da necrobiose lipoídica diabética,[3] leishmaniose, cicatrizes de queimaduras, úlceras crônicas da perna etc.

No lábio inferior é representado por ulceração, com bordas irregulares e de consistência endurecida; nessa circunstância, é importante saber o tempo de evolução e se há progressão do tumor para outras regiões, procurando-se adenopatias e realizando-se pesquisa radiológica (Figura 457.7). A região vulvar também é importante para se reconhecer o carcinoma, pois lesões brancas vulvares, denominadas displasias indiferenciadas ou causadas pelos vírus HPV (principalmente o 16) e pelo líquen escleroso e atrófico (craurose vulvar), são passíveis de evoluir para ulceração com infiltração e posterior sangramento local. No homem, a situação é semelhante, podendo surgir carcinoma espinocelular de uma lesão anterior de eritroplasia de Queyrat, de líquen escleroso e atrófico, ou seja, de balanite xerótica obliterante, de balanopostite crônica associada a fimose, de lesões de HPV e, casos mais raros, de contato com produtos por causa da profissão, como hidrocarbonetos e radiações.

Há duas formas clínicas que precisam ser registradas. O carcinoma periungueal, que surge de uma lesão verrucosa causada pelo HPV 16 e se manifesta como verruga vulgar localizada na região periungueal, de difícil tratamento, às vezes se confundindo com outros diagnósticos, por exemplo, esporotricose, cromomicose, botriocitoma, por apresentar aspectos clínicos diferentes (Figura 457.8).

Figura 457.7 Carcinoma espinocelular ulcerado no lábio inferior.

Figura 457.8 Carcinoma espinocelular na extremidade distal em lesão verrucosa por papilomavírus humano.

O carcinoma espinocelular verrucoso, de baixa malignidade, tem características de grandes lesões verrucosas e, quando na cavidade bucal, denomina-se papilomatose florida oral; nas regiões genitais ou perianal, tumor de Buschke-Löwenstein e, na região plantar, carcinoma *cuniculatum*. A evolução é muito lenta, raramente há adenopatias regionais e o aspecto histopatológico somente demonstrará anomalias citonucleares e características de um franco carcinoma invasivo local em fase tardia, comportando-se como carcinoma espinocelular clássico.

Diagnóstico diferencial

Como essas lesões podem ser examinadas em diversas fases evolutivas e com comportamento clínico o mais variado, dependendo de sua localização, serão elaboradas várias possibilidades de diagnóstico diferencial. O Bowen pode lembrar eczema, micose superficial, psoríase e outros; lesões ulceradas devem se diferenciar de paracoccidiodomicose, tuberculose cutânea, esporotricose, ceratoacantoma, carcinoma basocelular e várias outras entidades. O importante é, sempre que possível, realizar uma biopsia da lesão porque, assim, se estará não só confirmando a suspeita, como também tendo a indicação do nível de invasão e diferenciação do tumor, orientando no sentido de impor a melhor conduta terapêutica.

Tratamento

A indicação do tipo de tratamento é definida por vários aspectos, como idade do paciente, outros tratamentos médicos a que se submete, localização e extensão do tumor, avaliação histopatológica de níveis de invasão e graus de malignidade, além das condições técnicas do médico, ambiente de trabalho e nível socioeconômico do paciente.

Realizam-se procedimentos cirúrgicos, crioterapia com nitrogênio líquido, eletrocoagulação e curetagem,[4] radioterapia, quimiocirurgia com 5-fluoruracila, ácido tricloroacético ou imiquimode, e também a associação desses métodos.

O prognóstico pode ser muito bom, desde que a lesão seja totalmente estirpada e submetida ao exame histopatológico, com detalhada verificação de suas margens de profundidade e largura livres de acometimento neoplásico. A consulta médica periódica é fundamental não só quanto à expectativa de possível recidiva, mas pela tendência de surgir nova lesão em outra região da pele.

Melanoma maligno

O melanoma maligno ou simplesmente melanoma é o tumor mais importante para o dermatologista, em virtude de seu grande potencial de causar a morte do indivíduo e ser perfeitamente evitável por medidas preventivas.

Etiologia e epidemiologia

Há uma influência genética bem determinada, observando-se que o risco de desenvolver um melanoma é 2 a 3 vezes maior quando há registro do tumor nos familiares mais próximos. Em estudos de famílias com grande

número de melanomas concluiu-se que o tipo de herança envolvido é o autossômico dominante. Algumas regiões cromossômicas já foram identificadas, contendo genes responsáveis pela predisposição a adquirir o melanoma.[5] Também essa predisposição genética é constatada quanto à presença de nevos displásicos em familiares.

A associação nevo-melanoma é observada com o desenvolvimento de um melanoma a partir de um nevo comum pigmentado, nevo pigmentado congênito, em especial, quando é de grande tamanho e dos nevos displásicos, que podem ser de origem familiar, mas também de forma esporádica, com poucas lesões.[6]

Quanto à epidemiologia, as estatísticas tendem a se alterar constantemente, pois a atenção ao problema, tanto por parte da população quanto pelos médicos, tem elucidado maior número de casos. Como a pele clara é um dos principais fatores para o desenvolvimento do melanoma, é nos países como a Austrália em que se encontra a maior incidência: 40 casos por 100.000 habitantes por ano, seguida por Israel e África do Sul. Em países asiáticos, a incidência é menos de 0,5 caso por 100.000 habitantes por ano.[7] No Brasil, não se têm ainda dados estatísticos, entretanto, sabe-se que em determinadas regiões sua incidência é alta.

Os indivíduos com fotótipos I e II, que não se bronzeiam e queimam com extrema facilidade e portam numerosos lentigos solares são os mais expostos ao risco de melanoma, em contrapartida aos de fotótipos IV e V, que se bronzeiam rapidamente após exposição solar. Sabe-se que o risco é maior quando, na infância e/ou adolescência, há abuso de exposição com frequentes queimaduras solares, com a formação de bolhas e descamação da pele.

Histopatologia

A histopatologia é muito variável, necessitando de análise dependente do tipo clínico do tumor, localização, lesão preexistente, ulceração, cor, progressão do tumor no sentido vertical ou horizontal, tempo de evolução, sexo do paciente e outros.

O ideal é sempre o patologista examinar toda a peça extirpada verificando toda a sua extensão, largura e profundidade, com a finalidade de observar áreas em que, às vezes, o tumor é mais invasivo e se as margens de retirada cirúrgica estão livres de células neoplásicas.

É uma proliferação maligna dos melanócitos da junção dermoepidérmica ou de melanócitos de nevos pigmentados. Características celulares são analisadas como células atípicas, epitelioides ou fusiformes, mitoses atípicas e invasão de estruturas vasculares. Entretanto, atribui-se grande importância, não só diagnóstica como prognóstica, à espessura do tumor (Breslow) e ao nível de invasão histopatológica (Clark). Na classificação de Breslow, que é a mais usada e aceita atualmente,[8] o tumor pode ser *in situ* ou, no menor nível, atingir até 0,75 mm de espessura, sendo o maior nível o V, acima de 4 mm. Na classificação de Clark, *in situ* é considerado nível I, localizado na região intraepidérmica e, nível V, quando atinge a hipoderme. Assim, como exemplo se pode citar o melanoma tipo extensivo superficial como correspondente a nível I ou II.

Quadro clínico

O melanoma é referido clinicamente por seu aspecto clínico, histopatológico, localização e tipo de desenvolvimento tumoral. Os tipos clínico-histopatológicos mais característicos são apresentados a seguir.

Melanoma extensivo superficial

Esta é a forma mais frequente, encontrada em cerca de 70% dos casos.[9]

Ocorre predominantemente entre a 4ª e a 5ª década, sendo a localização preferencial nos membros inferiores, em mulheres e região torácica anterior e posterior, nos homens. As lesões iniciais são maculosas, às vezes discretamente elevadas, de margens irregulares, com diferenças de cor, desde o marrom até fortemente enegrecida (Figura 457.9). Sintomas, em geral, são ausentes, porém há possibilidade de o paciente relatar prurido ou ardor local.

Figura 457.9 Melanoma maligno extensivo superficial.

Lentigo maligno ou melanoma

É observado em 5 a 10% dos casos dependendo da população assistida, por predominar em pacientes com mais de 60 anos de idade, em geral após 70 anos, tendo em vista que sua evolução é extremamente lenta (até por 40 anos); predomina, em mulheres, na face, região torácica superior e membros superiores, principalmente pela exposição contínua e prolongada ao sol (Figura 457.10). São manchas que se iniciam com cor marrom e que progressivamente vão se tornando enegrecidas, havendo uniformidade quanto à pigmentação enegrecida ou com matizes decorrentes da variedade de pigmento na lesão. Um critério de alarme é o aparecimento de nódulo na lesão, o que indica haver invasão para a derme.

Melanoma lentiginoso acral

É um tipo mais raro em caucasianos, porém mais frequente na raça negra e em asiáticos entre a 5ª e a 6ª década da vida. Acomete as regiões palmoplantares, ao redor das unhas e no leito ungueal como uma mancha enegrecida que se forma em alguns anos ou meses e que vai se estendendo perifericamente; também haverá pior prognóstico a partir do momento em que sejam observados crescimento exofítico da lesão, nódulo ou se houver ulceração (Figura 457.11). Há raros casos em que a lesão pode ser acrômica, dificultando o diagnóstico.

Melanoma nodular

Representa 15 a 30% dos melanomas e caracteriza-se pelo crescimento vertical do tumor, rapidez em seu desenvolvimento, semanas ou meses. Clinicamente é uma lesão nodular que pode ter grande dimensão e se ulcerar, cor enegrecida, ser séssil ou polipoide e de fácil sangramento à evolução (Figura 457.12). A localização preferencial é nos membros inferiores, nas mulheres e no tronco dos homens.[10]

Algumas considerações são importantes para melhor conhecimento dos melanomas:

- Encontram-se também melanomas nas mucosas oral, conjuntival e vulvar
- Lesões acrômicas, contendo pouco ou nenhum pigmento, são observadas, assim como algumas róseas, vegetantes, simulando granuloma piogênico, esporotricose, carcinoma basocelular e outros
- Nevos celulares pigmentados, nevos displásticos, nevo azul, nevo achatado, nevo de Ota e outros tipos de nevos devem ser sempre observados, pois podem sofrer transformação ao se constatarem os seguintes sinais: aumento do tamanho da lesão, em extensão ou em largura, mudança de cor, presença de escamas ou descamação, erosão, crosta, ulceração, inflamação, sangramento espontâneo ou com pequenos traumas, prurido, ardor e dor
- Em sentido prático, é muito difundida a regra do ABCDE, que se aplica a lesões suspeitas como indicativos de possível transformação maligna: A = Assimetria, perda da simetria da lesão; B = Borda, torna-se irregular sua delimitação; C = Cor, modificação da cor, em geral para matizes mais escuros; D = Diâmetro, aumento em extensão; E = Elevação, a lesão torna-se mais elevada
- A dermatoscopia, procedimento introduzido há cerca de 14 anos, utiliza um aparelho denominado dermatoscópio, que é semelhante a um oftalmoscópio acoplado a uma lente e aumenta a lesão em 10 vezes; outros equipamentos, como o videodermatoscópio e a dermatoscopia digital, fornecem maiores aumentos. A lente é

colocada sobre a lesão, anteriormente recoberta com uma fina camada de óleo mineral, para haver melhor definição das imagens. Diante da observação da distribuição da rede pigmentar pode-se confirmar um melanoma ou reforçar a suspeita clínica. Esse método é importante para diagnósticar algumas lesões benignas, por exemplo, o angioma trombosado, cujo aspecto clínico pode ser impossível de diferenciar de um melanoma.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dependerá principalmente da forma clínica e localização do tumor. Há grande variedade de lesões dermatológicas que podem ser confundidas com o melanoma e, nos casos de dúvida, procede-se à dermatoscopia e/ou à biopsia, tendo sido esta última extremamente controversa durante muitos anos, uma vez que se acreditava que realizar um procedimento em uma lesão, já de melanoma, aceleraria ou propagaria o tumor; porém, estudos recentes demonstram que uma biopsia incisional em um melanoma não altera seu prognóstico até sua exérese total.[11]

Figura 457.10 Lentigo maligno ou melanoma.

Figura 457.11 Melanoma das extremidades.

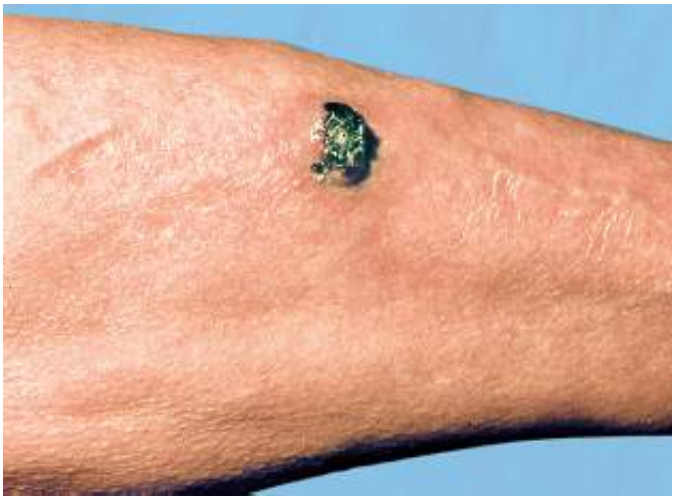

Figura 457.12 Melanoma nodular em membro inferior.

Tratamento

O melhor tratamento é o cirúrgico, que elimina o tumor em toda a sua extensão com boas margens de segurança. É importante ter noção do estágio do melanoma e de seu nível, pesquisando-se possíveis metástases regionais ganglionares por meio do nódulo sentinela e proceder à linfadenectomia profilática.[12] Essas condutas dependem da experiência do médico e centros de tratamento. A radioterapia é utilizada em algumas ocasiões e a quimioterapia tem pouca utilidade. A imunoterapia tem indicações com resultados promissores a alguns casos com o uso da interferona oc-2 em baixas doses[13] e a interleucina oc-2. Diversas pesquisas estão em andamento à procura de uma vacina antitumoral e a engenharia genética estuda, em várias frentes, possível solução para a eliminação do tumor ou alteração da defesa orgânica, em particular em indivíduos geneticamente predispostos.

Evolução e prognóstico

A evolução de um melanoma pode ser extremamente lenta ou até muito rápida, com o aparecimento de metástases que, em alguns casos, quando detectadas, indicarão um quadro quase terminal, principalmente quando atingem cérebro, pulmões e fígado. A taxa de sobrevida e o prognóstico dependem da avaliação de todo o conjunto: hereditariedade, sexo, localização, fatores predisponentes, doenças associadas, estágio clínico-histopatológico do tumor; com a análise do índice de Breslow e níveis de Clark, tratamentos anteriores em casos de recidiva e presença de metástases ganglionares. A influência de fatores hormonais sempre foi objeto de discussão, inclusive a respeito do melanoma em gravidez, menopausa e com a reposição hormonal; entretanto, até o momento não se constata a importância dessa preocupação.

Prevenção

Não resta dúvida de que a prevenção por meio de campanhas de conscientização da população e a avaliação dermatológica periódica do paciente são caminhos importantes a serem seguidos. A fotoproteção com fármacos fotoprotetores, a utilização de roupas apropriadas, a indicação de tempo e horário de exposição solar e a recomendação de se evitarem as câmaras de bronzeamento são objeto de aconselhamento diário por dermatologistas, porque de fato se estima que 65% dos melanomas que ocorrem no mundo sejam diretamente causados pela exposição solar.[14] A título de prevenção, também são recomendáveis a exérese de todas as lesões cutâneas que possam ser precursoras de melanoma e o exame dermatológico sistemático de familiares de pacientes que tiveram o tumor.

Capítulo 458

Discromias

José Alexandre de Souza Sittart e Mário Cézar Pires

Introdução

O termo discromia designa qualquer alteração na pigmentação da pele.

É de extrema importância, pois há discromias cuja origem é genético-hereditária, outras adquiridas ou relacionadas com doenças endocrinológicas, fatores externos ou decorrentes de doenças ocupacionais. Independentemente da causa, a discromia é motivo de insatisfação estética, conduzindo o indivíduo a problemas sociais e psíquicos. Neste capítulo serão abordadas as hipercromias e hipocromias.

Hipercromias

A cor da pele resulta de mistura de marrom, que representa a melanina; azul, a hemoglobina desoxigenada; vermelho, a oxi-hemoglobina e o amarelo-alaranjado do caroteno.[1]

As hipercromias são consequências do aumento da quantidade ou depósito de diversos pigmentos, endógenos ou exógenos, sendo a melanina a mais frequentemente envolvida nessas dermatoses.[1]

Há três tipos de melanina:

- Eumelanina: marrom-negra, que se localiza nos melanossomas elipsoidais que, por sua vez, conferem a cor castanho-enegrecida à pele e ao pelo
- Feomelanina: amarelo-avermelhada, se encontra nos melanossomas esféricos, conferindo a cor vermelho-amarelada aos cabelos
- Neuromelanina: pigmento negro formado dentro de células nervosas por uma passagem enzimática, sendo diferente das melaninas anteriores.[2]

É importante recordar o conceito de unidade melânica epidérmica, que se refere à proporção de um melanócito associado a 36 ceratinócitos. Isso porque as doenças por pigmentação melânica são o resultado ou estão associadas a: transferência anormal de melanina dos melanossomas dos melanócitos para os ceratinócitos; degradação anormal de melanossomas em ceratinócitos; melanócitos diminuídos ou ausentes e formação anormal ou melanização dos melanossomas.[2] Serão apresentadas, a seguir, algumas dermatoses com lesões hipercrômicas.

Efélides

São predominantes em indivíduos de pele clara e ruivos, tendo caráter de transmissão autossômico dominante. Também denominadas sardas, são máculas marrom-claras ou ocres, de um a alguns milímetros, cuja pigmentação se acentua após exposição solar. Localizam-se, de preferência, nas áreas expostas ao sol, podendo surgir a partir dos 3 anos de idade. Indivíduos com grande número de efélides costumam também ter muitos nevos melanocíticos.[3]

Histopatologicamente, há hipermelanose nos ceratinócitos, sendo normal o número de melanócitos. O tratamento tem finalidade estética e é realizado por crioterapia, preferencialmente com gás carbônico. Recidivas ocorrem com facilidade após nova exposição solar. Indicam-se fotoprotetores na prevenção de novas manchas e do escurecimento das já existentes.[1]

Lentigos

São manchas pigmentadas de cor uniforme, com tonalidade variando desde marrom-claro até a cor negra, pouco influenciadas pela exposição solar. Localizam-se em qualquer região da pele e mucosas, sendo únicas ou múltiplas.[1]

Algumas síndromes estão associadas aos lentigos, como lentiginose periorificial de Peutz-Jeghers, de transmissão autossômica dominante, aparecimento desde a infância de lesões lentiginosas na mucosa bucal (palato, gengivas), lábios, conjuntiva e região genital. A essas manifestações cutâneas associam-se pólipos gástricos ou intestinais, que podem causar hemorragias, obstruções e invaginações. Também são descritos casos com polipose nas vias urinárias. O diagnóstico diferencial importante é com a síndrome de Laugier e Hunziker, que se caracteriza por máculas lenticulares hiperpigmentadas, bem delimitadas na mucosa bucal ou lábios, genitais e unhas, causando melanoníquia estriada. A etiologia é desconhecida e não associada a doenças internas.[2]

Existem várias síndromes (lentigos, anormalidades eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anormalidades da genitália, retardo do crescimento e surdez [LEOPARD, *lentigines*, *eletrocardiography-conduction abnormalities*, *ocular hypertelorismpulmonary stenosis*, *abnormal genitalia*, *retardation of growth*, *deafness*]; síndrome de miomas familiares com envolvimentos cutâneo, cardíaco e endócrino, manifestado como lentigos, mixoma atrial e nevo azul [LAMB, *lentigines*, *atrial*, *myxoma and blue nevi*]; lentiginose e dissecção arterial; Carney etc.) raras, associadas a lentigos múltiplos em locais como região centro-facial, segmentar, perigenitoaxilar, acral e outras.[1]

O diagnóstico diferencial faz-se com efélides e queratoses actínicas, sendo ambas encontradas em áreas de exposição ao sol, de cor castanho-clara. As efélides, em geral, são em maior número e as queratoses têm sua característica hiperqueratose perceptível à palpação.[3]

O tratamento é realizado pela crioterapia com nitrogênio líquido ou gás carbônico, ácido retinoico tópico a 0,1% e uso de fotoprotetores nas áreas expostas.[1]

Hamartoma de Recker

Trata-se de mancha marrom e de contornos irregulares, que acomete com frequência tórax, ombros, braços e coxas. É mais visível após exposição solar, observando-se esse fato, na prática, com a procura de consulta após a época de férias de verão, predominando como queixa nos adolescentes em decorrência da época em que a doença se inicia. É seis vezes mais comum no sexo masculino. Com o tempo, pode surgir hipertricose no interior da mancha, que seria consequente à presença de receptores de andrógenos.[2] Ao exame histopatológico, há hipermelanose epidérmica. O tratamento é pela estética com uso de *laser*.[2]

Cloasma ou melasma

Das hiperpigmentações, é a queixa mais comum, pela insatisfação estética que produz. A localização habitual das manchas é a face, principalmente na fronte, eminências malares, dorso do nariz, região perioral e mento (Figura 458.1). Acomete, em especial, as mulheres e os homens de pele morena. Prevalente em todos os tipos de pele é mais comum em indivíduos de pele mais escura que se submetem à intensa exposição solar.[3]

As principais causas são predisposição genética, exposição ao sol e fator hormonal, este último pelo aumento de estrógenos e hormônio melanócito-estimulante, como ocorre durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, tendendo a regredir pós-parto. Contudo, em gestações subsequentes reaparece e, não raro, de forma mais intensa. Alterações hormonais da hipófise, tireoide ou suprarrenal e tumores de ovário podem ocasionar o cloasma, assim como os contraceptivos em mulheres que os tomam regularmente, sendo esta a causa mais frequente.[3] Atualmente, com a reposição hormonal, observam-se casos em mulheres menopausadas. Também é encontrado em hepatopatias crônicas, por exemplo, na cirrose, por deficiência na destruição de estrógenos pelo hepatócito e nos casos carenciais por hipovitaminoses B e C, ferropenia e hipoproteinemias. Homens tratados com estrógenos por carcinoma de próstata, aos quais foi administrado hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), podem apresentar o cloasma.[1] Quando não relacionado com hormônios, denominamos melasma.

A hiperpigmentação é resultado do aumento da atividade e do número de melanócitos na epiderme e derme, sendo o cloasma epidérmico o que melhor responde ao tratamento, realizado com hidroquinona em concentrações de 2 a 5% em loção hidroalcoólica ou creme. Em alguns casos associa-se o ácido retinoico a 0,05%, que proporciona

também maior penetração da hidroquinona e diminuição da produção de melanina por inibição da tirosinase. Também se associa corticosteroide tópico, por exemplo, a dexametasona a 0,05% ou triancinolona, com os cuidados requeridos para evitar seus efeitos indesejáveis. Lembrar a irritabilidade que a hidroquinona provoca em indivíduos de pele sensível e a possibilidade de algum doente apresentar dermatite alérgica de contato.[3]

Figura 458.1 Mancha hiperpigmentada na face, representando o cloasma.

Outros fármacos, atualmente, têm sido preconizados com resultados inconstantes, tais como ácidos azelaico, kójico, glicólico e ascórbico, e arbutino.[3]

A quimiocirurgia com ácido tricloroacético em concentração de 20 a 50% é utilizada com cautela e em casos selecionados, assim como os *peelings* que, além de usarem o próprio ácido tricloroacético, são realizados com outros fármacos. A necessidade de cuidados com a exposição ao sol é imperiosa, tentando evitá-lo e usar fotoprotetores constantemente.[3]

Hipercromias secundárias

Desenvolvem-se a partir de causas precursoras conhecidas, havendo na pele maior quantidade de melanina pelo aumento do número de melanócitos ou de sua formação. Outro mecanismo é a destruição de ceratinócitos contendo melanina em razão de processos inflamatórios, resultando no depósito de grânulos de melanina na derme, assemelhando-se a tatuagem. Nesse caso, a pigmentação é de tonalidade mais escura (azul-acinzentada ou acinzentada).[2]

A hiperpigmentação mecânica é observada em áreas de constante atrito, por exemplo, axilas, virilhas e pescoço, em indivíduos obesos e nas dermatoses pruriginosas, pelo ato repetido de coçar. Ocorre tanto por deposição de melanina como por aumento da espessura da pele.[3]

A hiperpigmentação calórica aparece naqueles pacientes tratados com radiação infravermelha por longo período e trabalhadores que se expõem continuamente ao calor desenvolvem uma pigmentação reticulada em áreas expostas. Diferentemente da radiodermite, pode haver hiperpigmentação difusa nos campos de irradiação pela radioterapia convencional por raios alfa, beta e gama.[1]

Muito frequente é a hiperpigmentação química por dermatite tóxica de contato, inclusive por agentes fotodinâmicos (Figura 458.2). É o caso de cosméticos (perfumes, desodorantes, água de colônia, loção após a barba etc.) que podem conter substâncias como o óleo de bergamota, obtido do extrato da casca de laranja e que contém 5-metoxipsoraleno (fototóxico), causando manchas pigmentadas escuras na pele, no local em que foram utilizados. Os psoralenos também estão presentes em algumas madeiras, como a caviúna e o vinhático, provocando, em alguns indivíduos, hiperpigmentação ocupacional (marceneiros).[4]

A ocronose exógena se manifesta por manchas pigmentadas azul-escuras ou acastanhadas, mais ou menos confluentes, em geral na face, causadas pela aplicação tópica de hidroquinona, quase sempre em altas concentrações, que bloqueia localmente a enzima ácido homogentísico oxidase, provocando acúmulo deste nos tecidos, que se polimeriza em uma substância colorida.[2]

As fitomelanoses são bem conhecidas por serem provocadas comumente por frutas como limão e figo, havendo, às vezes, uma fase aguda com formação de bolhas seguida de erosões, deixando pigmentação acastanhada residual ou manchas que regridem espontaneamente.[3]

Há ainda a hiperpigmentação actínica pelos raios ultravioleta entre 320 e 400 nm, que causam bronzeado transitório, por algumas horas, imediatamente após a exposição, por modificações químicas da melanina epidérmica e bronzeado de aparecimento tardio, mais durável, causado principalmente pelos raios ultravioleta entre 290 e 320 nm.[5]

Figura 458.2 Melanodermia tóxica em região torácica.

Finalmente, as hiperpigmentações por dermatoses inflamatórias, como líquen plano pigmentoso, urticária pigmentosa (mastocitose papulosa), lúpus eritematoso discoide, pênfigo vulgar e foliáceo, líquen simples crônico, eczema liquenificado, erupções por drogas e outras. Nesse grupo, a erupção fixa por droga é uma das mais importantes, pois apesar da formação de bolhas, em alguns casos e de lesões exsudativas e crostosas, em outros, na maioria das vezes observa-se hiperpigmentação residual, pós-inflamatória, que se acentua a cada nova administração da droga (Figura 458.3). Essa pigmentação residual atenua-se com o passar do tempo, caso não haja novas reações, e raramente desaparece com qualquer tipo de tratamento que não seja a exclusão da droga suspeita.[5]

Hipercromias difusas

São hiperpigmentações difusas e extensas, também denominadas melanodermia.

A hiperpigmentação de causa endócrina ocorre na doença de Addison, de modo difuso por hiperfunção dos melanócitos. As manchas acentuam-se em áreas de traumatismos como dedos; cotovelos; joelhos; mucosas bucal, conjuntival e genital e áreas expostas à luz solar. Decorre da insuficiência suprarrenal (p. ex., por doença autoimune e tuberculose), porque a ação inibitória dos esteroides suprarrenais é suprimida, aumentando, assim, a atividade do lobo anterior da hipófise, produzindo maior quantidade de hormônio melanócito-estimulante. O aumento desse hormônio também é observado na síndrome de Nelson (adenoma hipofisário cromófobo secretante em doentes com síndrome de Cushing tratados por adrenalectomia bilateral), apesar da corticoterapia.

Pacientes com tumores, que secretam de maneira ectópica ACTH ou hormônio melanócito-estimulante (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), têm quadros clínicos semelhantes (carcinomas de ovário e brônquico).[1,3,5]

Também há hiperpigmentação difusa em hipertireoidismo, gravidez e menopausa.

Doenças sistêmicas também causam hiperpigmentações difusas por aumento do hormônio melanócito-estimulante e outras possíveis causas ainda desconhecidas. Relacionam-se cirrose biliar primária, malária, tuberculose, amiloidose, feocromocitoma, deficiência de vitamina B, micose fungoide (linfoma cutâneo de células T), encefalite crônica, doença de Hodgkin, carcinoma abdominal, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia sistêmica etc.[1]

A hiperpigmentação por drogas não só ocorre na pele como, em alguns casos, nas mucosas e leito ungueal. A amiodarona produz pigmentação acinzentada na pele exposta ao sol e castanho-amarelada na córnea (Figura 458.4). A quinidina também induz a pigmentação azul-acinzentada e a zidovudina (AZT, *azidothymidine*) causa melanose

oral, pigmentação das unhas e difusa da pele.[2]

A minociclina produz pigmentação marrom-escura na pele, unhas e dentes. Outros exemplos são hidantoínas, clorpromazina, cloroquina, hidroxicloroquina, clofazimina, bleomicina, ciclofosfamida, fluoruracila, melfalana etc. Na amiloidose maculosa primária há hiperpigmentação por depósito de substância amiloide na pele (Figura 458.5).[5]

Figura 458.3 Eritema pigmentado fixo.

Figura 458.4 Manchas na face em decorrência de ingestão de amiodarona.

Figura 458.5 Amiloidose cutânea: manchas hiperpigmentadas difusas no dorso.

As hiperpigmentações por carência alimentar são vistas em idosos e em desnutridos. A pelagra é deficiência da vitamina PP, na qual se observam manchas pigmentadas em áreas fotoexpostas, mas, às vezes, em padrão adissoniano. Também se encontram em carência de vitaminas C, A, B e folatos, *kwashiorkor* (falta nutricional de proteínas) e síndromes de má absorção.

Hipercromias por outros pigmentos

Além da melanina, outros pigmentos endógenos e exógenos mudam a cor da pele. A hemossiderose é depósito do pigmento férrico pela decomposição dos eritrócitos na pele, como nas púrpuras, diabetes, insuficiência venosa crônica nas pernas (dermite ocre) e por extravasamento de sangue nas equimoses e hematomas. A bilirrubina condiciona uma coloração amarelada à pele e à esclera, causando icterícia.[1]

Na ocronose há depósito do ácido homogentísico, que é polimerizado em pigmento semelhante à melanina, nas orelhas, cartilagem do nariz, conjuntiva, dedos, axilas e face.[3]

O excesso de betacaroteno é responsável pela carotenemia, havendo depósito exagerado de caroteno na hipoderme e camada córnea. A pigmentação predomina nas palmas das mãos e plantas dos pés, por causa da espessura da camada córnea e na face, principalmente nas áreas seborreicas, como sulco nasogeniano, em decorrência da excreção pelas glândulas sebáceas. Nesses casos, em nariz, fronte, mento e até nas articulações dos dedos observa-se a cor amarelada, porém, difere da icterícia, porque a esclera não é afetada, não há prurido e o nível de bilirrubina é normal. É causada pela maior ingestão de cenoura, laranja, mamão, abóbora, ovos, espinafre e outros alimentos ricos em caroteno. Nos diabéticos, não só pela dieta, como também pela deficiência de o fígado converter caroteno em vitamina A. Ocorre ainda em mixedema, nefrite crônica, nefrose, hipotireoidismo, hiperlipoproteinemia e, atualmente, pela ingestão de cápsulas de betacaroteno como antioxidante e fotoprotetor.[3]

Dentre os pigmentos exógenos, a cor preta aparece na pele, conjuntiva e mucosa oral por tratamentos prolongados com colírios, gotas nasais e drogas contendo sais de prata, na terapêutica da gastrite crônica ou úlcera gástrica e ainda em indivíduos que trabalham com o produto.[2]

Crisíase é o depósito de partículas de ouro no tecido conjuntivo dérmico, apresentando-se como manchas azul-acinzentadas em áreas expostas à luz e na esclera, em virtude do tratamento parenteral prolongado com sais de ouro.[5]

Outros pigmentos exógenos de menor importância são bismuto, mercúrio, arsênico, titânio, chumbo, violeta de genciana e tatuagens não intencionais, como pelo amálgama em tratamentos dentários, por acidentes com pólvora, manipulação de alcatrão etc.[2]

Hipocromias e acromias

Considerações gerais

O termo “hipomelanose” refere-se à redução da pigmentação melânica em comparação com a pele normal do indivíduo. Amelanose significa ausência total de melanina. A despigmentação é a perda da pigmentação melânica preexistente. A diminuição ou ausência da pigmentação da pele pode ser classificada em melanocitopênica (diminuição ou ausência de melanócitos) ou melaninopênica (diminuição ou ausência de melanina). Alterações da cor da pele acarretando hipocromia nem sempre são relacionadas com a melanina (defeitos não melanóticos).[1,2] Os principais exemplos de doenças melanocitopênicas são apresentadas a seguir.

Vitiligo

Introdução

Embora o vitiligo não seja doença que ofereça maiores riscos, o impacto na qualidade de vida do doente é enorme, gerando problemas sociais, familiares e trabalhistas.[6]

O vitiligo é doença comum, quase sempre hereditária, adquirida e caracterizada por manchas brancas com ausência de melanócitos identificáveis.[6]

Epidemiologia

A incidência provável está ao redor de 1 a 2%. Homens e mulheres são afetados igualmente, embora a procura por tratamento seja maior por parte do sexo feminino. Todas as raças são acometidas, mas a doença é mais evidente em pessoas de pele escura. A distribuição é mundial. O vitiligo foi descrito em todas as idades, o pico acontecendo entre 10 e 30 anos.[7]

Etiologia

É complexa e parece haver predisposição genética associada a vários fatores desencadeantes, como os relacionados a seguir:

- Hereditariedade: casos familiares de vitiligo não são raros, o que sugere uma base genética para essa doença. No entanto, até o presente momento não foi definido um padrão de herança. A transmissão é complexa, provavelmente poligênica com expressão variável. Foi recentemente descrito o gene VIT1, possivelmente associado a vitiligo. O defeito genético exato permanece para ser elucidado
- Fatores desencadeantes: indivíduos com vitiligo costumam relacionar o início da sua dermatose com eventos específicos de suas vidas, crises ou doenças. Vários acontecimentos como perda de emprego, morte na família, separação conjugal, acidentes ou doenças graves foram implicados. O trauma físico pelo fenômeno de Köbner é característico em cerca de um terço dos doentes. A exposição ao sol pode revelar lesões que não eram visíveis anteriormente, ao bronzear a pele clinicamente normal.[8]

Quadro clínico

A mácula ou mancha típica é redonda ou oval, branca ou levemente rósea, bem delimitada e com borda nítida em relação à pele ao redor (Figuras 458.6 e 458.7). Não há alterações na textura ou relevo. Observam-se variações na apresentação das lesões, com nuances de cor (tricrômicas, quadricrômicas ou pentacrômicas) (Figura 458.8). No vitiligo inflamatório, as lesões são discretamente eritematosas (Figura 458.9). Alguns doentes têm máculas pequenas chamadas em confete. O vitiligo é dividido em tipos, de acordo com o padrão de lesões e a evolução:

Figura 458.6 Manchas acrômicas simétricas, bem delimitadas, em doente com vitiligo.

Figura 458.7 Lesão acrômica unilateral do vitiligo.

- Vitiligo focal: é mácula ou mancha isolada única ou em pequeno número. Esse quadro é visto principalmente em crianças (Figura 458.10)
- Vitiligo segmentar: as máculas ou manchas são unilaterais, limitadas a um dermátomo ou com distribuição metamérica. Esta é uma forma especial de vitiligo caracterizada pela estabilidade e ausência de associação com tireoidopatias ou qualquer doença interna. Além disso, no vitiligo segmentar não há história familiar. A maioria dos casos também surge na infância (Figura 458.11)
- Vitiligo generalizado: é o tipo mais comum, iniciando-se com poucas máculas que logo se espalham em várias regiões da pele. A distribuição das lesões costuma ser simétrica e os locais mais comumente atingidos são superfícies extensoras, articulações interfalangeanas, dedos das mãos e pés, cotovelos, punhos e joelhos. Outras áreas frequentes são maléolos, umbigo, lombossacra, tíbia anterior e axilas. Pode haver tendência ao envolvimento periorificial ao redor dos olhos, boca, nariz, orelhas e ânus. Mucosas e semimucosas são afetadas em alguns doentes (Figura 458.12)
- Vitiligo universal: nesta forma, a maior parte do tegumento perde totalmente a pigmentação, restando apenas poucas áreas com a cor da pele normal.[1,2,6,7]

Em qualquer forma de vitiligo os pelos ou cabelos podem apresentar descoloração, com aspecto esbranquiçado individualizado ou em grupos, o que leva o nome de poliose.

Anormalidades oculares, como discromias de íris e retina, são observadas em alguns indivíduos portadores de vitiligo, porém, a acuidade visual em geral não é afetada.

Algumas doenças sistêmicas foram citadas por se associarem ao vitiligo. As de tireoide, tanto hipo como hipertireoidismo, são as mais comuns. A presença de autoanticorpos antitireoide em títulos elevados aparece em cerca de 30% dos doentes com vitiligo generalizado. Na maioria desses casos a função tireoidiana é normal. No entanto, levando-se em conta a alta prevalência de doença de tireoide na população em geral, essa associação foi questionada por diversos autores. O mesmo se pode dizer em relação ao diabetes melito. Parece existir uma subpopulação de portadores de vitiligo com doenças autoimunes associadas.[1,8]

Figura 458.8 Mancha de vitiligo tricrômico.

Figura 458.9 Vitiligo com eritema.

Figura 458.10 Lesão de vitiligo focal.

Figura 458.11 Mancha de vitiligo segmentar no punho.

Figura 458.12 Grandes áreas acrômicas em doente com vitiligo generalizado.

A anemia perniciosa, que não é uma doença comum, tem sua frequência aumentada nos doentes com vitiligo.[6]

Histopatologia

A ausência de melanócitos é o quadro histopatológico predominante das lesões de vitiligo. Nas formas clínicas com mais de uma cor encontram-se melanócitos esparsos na periferia das lesões. Na derme, um discreto infiltrado inflamatório linfocitário é observado nas lesões com eritema.[9]

Patogênese

Há três hipóteses que tentam explicar o vitiligo:

- Neural: com base na observação de que traumas emocionais podem desencadear ou agravar lesões de vitiligo. Outro argumento é a origem embriológica comum entre os melanócitos e o sistema nervoso central. No vitiligo segmentar, a distribuição em um dermátomo é outra evidência da hipótese neural nesses casos. Vários neuropeptídios que controlam a diferenciação dos melanócitos foram descobertos, o que sugere participação destes na patogênese da doença[10]

- Autodestruição: segundo esta teoria, os melanócitos dos portadores de vitiligo perdem, durante a sua diferenciação, mecanismos intrínsecos protetores contra intermediários ou metabólitos tóxicos na melanogênese. Existem várias substâncias precursoras da melanina que são tóxicas e estas poderiam induzir as lesões do vitiligo. De acordo com essa hipótese, os componentes tóxicos agridem melanócitos e ceratinócitos, resultando na liberação de proteínas celulares específicas que iniciam a reação autoimune secundária. No entanto, essa teoria não tem base experimental, pois não foi possível reproduzi-la adicionando essas substâncias tóxicas em culturas de melanócitos[11,13]
- Autoimune: a associação do vitiligo com doenças autoimunes é a base dessa teoria. O envolvimento da imunidade humoral foi demonstrado pela presença de autoanticorpos circulantes contra melanócitos. O nível desses anticorpos foi correlacionado com a atividade da doença. Quanto à imunidade celular, observa-se infiltrado inflamatório linfocitário nas bordas das lesões de vitiligo generalizado ou em progressão. Esses linfócitos são antígenos linfocitários cutâneos (CLA+, *cutaneous lymphocyte associated antigen*), ou seja, específicos da pele. Muitas outras evidências reforçam a participação da imunidade celular na patogênese das lesões de vitiligo.[11,12]

Diagnóstico

É eminentemente clínico. As lesões são típicas, dificilmente gerando dúvidas diagnósticas. O exame pela luz de Wood evidencia o aspecto acrômico das lesões, facilitando o diagnóstico. Em raros casos pode-se recorrer ao exame anatomopatológico para a conclusão diagnóstica:[1,2]

- Diagnóstico diferencial
  - Leucodermia química: há história de exposição aos químicos relacionados
  - Hanseníase: as lesões são anestésicas, a prova da histamina é incompleta
  - Lúpus eritematoso: distribuição atípica, inflamação, atrofia e imunofluorescência positiva
  - Leucodermia associada a melanoma: distribuição diferente, ainda podem ser vistos melanócitos
  - Piebaldismo: congênito, mancha triangular na fronte, máculas hiperpigmentadas, distribuição diferente
  - Pitiríase alba: leve descamação, margens borradas, cor diferente, pele seca
  - Hipomelanose pós-inflamatória: máculas não totalmente brancas, bordas mal definidas, história de psoríase ou eczema em outras áreas
  - Tinha versicolor: descamação furfurácea, fluorescência diferente à luz de Wood, exame micológico direto positivo
  - Hipomelanose gutata idiopática: máculas branco-porcelânicas, tamanho uniforme, predomínio em áreas expostas, podem ser levemente deprimidas.[1,2,7,8]

Evolução

No tipo segmentar há tendência à estabilização, raramente as lesões se disseminando. Já na forma generalizada, o quadro é instável, com possibilidade de progressão para diversas regiões da pele ou, eventualmente, regressão.[8]

Tratamento

Há muitas opções terapêuticas, porém, nenhuma delas totalmente eficiente. O uso de fotoprotetores é recomendado em todas as formas de vitiligo, pois prevenindo as queimaduras solares impede-se o fenômeno de Köbner e a piora do quadro. Por outro lado, atenua-se a diferença de cor das lesões com a pele circunjacente normal. Dá-se preferência aos protetores com fator de proteção solar (FPS) entre 20 e 30 e àqueles com dióxido de titânio e óxido de zinco (bloqueadores).[2,14]

O uso de cosméticos que cobrem as lesões com corantes cor da pele (*cover mark*) deve ser encorajado.

Em casos iniciais e com lesões localizadas, os corticoides tópicos são indicados. A recomendação é para os de baixa e média potências, como hidrocortisona ou desonida.[15] Preconiza-se o uso intermitente para a prevenção da atrofia cutânea. Atualmente, uma alternativa aos corticoides tópicos são os macrolídios tópicos imunomoduladores, como o tacrolimo e o pimecrolimo. Esses compostos foram experimentados em lesões faciais associados ao ultravioleta, com sucesso, por alguns autores, com a vantagem de não causar atrofia da pele. A desvantagem desses agentes é seu custo elevado.[16]

Atualmente, os métodos mais eficazes para tratamento do vitiligo envolvem a radiação ultravioleta. A terapia com psoraleno e subsequente exposição aos raios ultravioleta A (PUVA) baseia-se na ingestão de droga fotossensibilizante (psoralênico) e posterior exposição ao ultravioleta A. As mais usadas são 8-metoxipsoraleno, 5-metoxipsoraleno e trimetilpsoraleno. O tempo de exposição ao ultravioleta e à droga indicada varia de acordo com a cor da pele e o tipo de doente. Muito cuidado deve ser tomado quanto à possibilidade do desenvolvimento de câncer de pele. O uso dos psoralênicos por via oral (VO) é contraindicado em crianças.[14,15]

O ultravioleta B de banda estreita (309 a 311 nm) é, atualmente, considerado o método de escolha para o tratamento de vitiligo, por alguns autores. Não há necessidade de ingestão prévia de psoralênicos e a resposta é boa, podendo ser usado em crianças.[17]

Várias técnicas cirúrgicas foram descritas, com resultados variáveis. O uso de enxertos de pele aparentemente sã autóloga é de fácil execução, entretanto, os resultados estéticos nem sempre são satisfatórios. A indicação é a casos estáveis e localizados (Figura 458.13). Os enxertos com culturas de melanócitos produzem bons resultados, mas a técnica é dispendiosa e difícil de ser executada.[18] No nosso meio, Machado realizou estudos com minienxertos em vitiligo localizado, com excelentes resultados.[19]

A administração de vitaminas, especialmente ácido fólico e vitaminas B e C, produz a repigmentação em alguns pacientes, em particular em crianças. A melagenina é um derivado de placenta preconizado em Cuba, porém não há comprovação científica e os resultados não são melhores do que a fototerapia. Em lesões localizadas, a crioterapia superficial auxilia a pigmentação em alguns doentes.[1,15]

Muitas outras terapias foram citadas, mas a maioria delas sem um estudo controlado e comprovação da eficácia.

Em casos generalizados ou universais, quando restam poucas áreas de pele com pigmento, está indicada a despigmentação com monobenzil éter de hidroquinona. Este é um tratamento de exceção e só deve ser indicado com a concordância total do doente e por médico experiente.[20]

Piebaldismo

E uma leucodermia congênita rara, de herança autossômica dominante, estável e caracterizada por manchas amelanóticas vitiligo-símile, na fronte (Figura 458.14) e outros locais, em geral contendo máculas pigmentadas ou hiperpigmentadas no seu interior. É comum a associação com poliose na lesão da fronte. A incidência é estimada em 1:20.000 pessoas, sendo afetados ambos os sexos igualmente e todas as raças. O quadro histopatológico é semelhante ao do vitiligo, com ausência de melanina e de melanócitos.[1,21]

Quanto à patogênese, estudos em um modelo animal de piebaldismo (um rato com doença semelhante) sugeriram defeito na diferenciação e sobrevida dos melanoblastos. Foram demonstrados deleções ou pontos de mutação do *kit* protoncogene, que codifica o receptor transmembrana celular da tirosinoquinase. No piebaldismo humano, o homólogo desse gene foi localizado no cromossomo 4q12.8 e apresenta mutações.[21]

Figura 458.13 Áreas de repigmentação pós-minienxertos em placa de vitiligo.

Figura 458.14 Mancha acrômica associada a mecha branca nos cabelos (poliose).

O diagnóstico é clínico e o principal diferencial é com vitiligo. O início congênito, padrão estável típico, as máculas pigmentadas ou hiperpigmentadas nas lesões e a herança dominante estabelecem o diagnóstico de piebaldismo. Algumas síndromes podem apresentar-se com lesões semelhantes, mas outras malformações fazem o diagnóstico.[1,21]

O tratamento recomendado é por meio de minienxertos autólogos ou de melanócitos cultivados. A despigmentação das máculas hiperpigmentadas com monobenzil éter de hidroquinona é possível, mas a duração é de menos de 1 ano.[21]

Hipomelanose de Ito

Também conhecida como incontinência pigmentar acromiante ou mosaicismo pigmentar do tipo Ito. São máculas ou manchas hipomelanóticas distribuídas aleatoriamente, com formas bizarras e configurações semicirculares (Figura 458.15). As lesões seguem as linhas de Blaschko, que foram descritas a partir de casos de nevos epidérmicos congênitos e da própria hipomelanose de Ito. As lesões dermatológicas podem ser isoladas ou associadas a múltiplas malformações neurológicas, oftalmológicas, renais, dentárias, osteoarticulares e outras. A hipomelanose de Ito é expressão de muitas formas de diferentes mosaicismos genômicos. O diagnóstico é clínico e não há tratamento para o quadro dermatológico.[22]

Nevo despigmentoso

Alguns acreditam que seja forma mínima de hipomelanose de Ito determinada por mosaicismo tardio, enquanto outros acham que é entidade distinta. A lesão típica é mancha hipomelanótica única ou em pequeno número, que surge ao nascimento ou precocemente. As extremidades são os locais de predileção.[1]

Leucodermia pós-inflamatória

Varias dermatoses podem deixar a pele hipocrômica após sua resolução. As mais comuns são dermatite atópica, dermatites eczematosas (Figura 458.16), psoríase, sífilis, micose fungoide, lúpus eritematoso, alopecia mucinosa, liquens plano e estriado e dermatite seborreica. O tratamento é o da doença de base.[23]

Hipomelanose gutata idiopática

Quadro clínico

As lesões são máculas discretas brancas, bem delimitadas, arredondadas, de 1 mm a 2 cm, localizadas principalmente nas extremidades (Figura 458.17). Com o passar dos anos o número de lesões tende a aumentar, especialmente nas áreas expostas à luz.[1,2,24]

Histopatologia

Adelgaçamento da epiderme com redução moderada a marcada dos grânulos de melanina. Alterações de fibras elásticas e colágenas são comuns. Há redução moderada no número de melanócitos.[24]

Patogênese

Parece que há dois tipos, um relacionado com a exposição solar e outro não actínico, de caráter familiar.[24]

Diagnóstico

É clínico, devendo principalmente ser diferenciado de vitiligo, pitiríase versicolor, esclerose tuberosa, leucodermia química e hipomelanose pós-inflamatória.

Tratamento

É difícil, sendo as tentativas mais comuns a infiltração com triancinolona, crioterapia superficial e minienxertos. Procedimentos cosméticos com tatuagens imitando a cor da pele dão resultados estéticos satisfatórios. Nos casos com associação à exposição solar, uso de fotoprotetores é recomendado.[24]

Figura 458.15 Lesões arciformes seguindo as linhas de Blaschko da hipomelanose de Ito.

Figura 458.16 Lesões hipocrômicas residuais de dermatite alérgica de contato por sandália de borracha.

Figura 458.17 Manchas lenticulares acrômicas da hipomelanose gotejada idiopática.

Capítulo 459

Doenças Eritêmato-papulodescamativas

Maria Elaine Guilardi e Thaís do Amaral Carneiro Cunha

Psoríase

Conceito

Psoríase é doença crônica, geneticamente determinada,[1] que afeta a pele e, algumas vezes, as articulações. As lesões cutâneas características são placas eritêmato-descamativas, bem delimitadas, que ocorrem principalmente nas superfícies extensoras dos membros, podendo afetar qualquer parte do corpo. É uma doença crônica que afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes.

Epidemiologia

Sua distribuição é mundial, com prevalência que de 0,2 a 3% da população. É mais frequente na Escandinávia e no nordeste da Europa, sendo rara em negros. Afeta igualmente ambos os sexos. Na maioria dos casos tem início antes dos 40 anos de idade, sendo as primeiras manifestações mais comuns na terceira década. Há dois picos de incidência que se associam a antígenos leucocitários humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) distintos, o que leva a crer que existam duas formas da doença.

Classificação

Psoríase tipo I

Tem início precoce, entre 12 e 22 anos de idade, com pico aos 40 anos, frequentemente familiar, clinicamente mais grave com formas extensas e recidivas em curtos períodos, além de forte associação com HLA (Cw6, B13, B57, B37, Dr7).

Psoríase tipo II

Início tardio, entre 37 e 60 anos, ausência de história familiar, formas clínicas mais limitadas e discretas e pouca associação com HLA.

Etiopatogenia

É uma doença geneticamente determinada e autoimune. Observa-se maior incidência de psoríase em parentes de primeiro e segundo graus, quando comparada a grupos-controle. Estudos em gêmeos mostraram concordância elevada (em torno de 60% em gêmeos monozigóticos e 15% em dizigóticos).

Estudos epidemiológicos indicam que múltiplos genes provavelmente estejam envolvidos. De particular importância um gene localizado no braço curto do cromossomo 6 (PSORS 1). Técnicas de biologia molecular permitem a busca de novos genes de suscetibilidade na psoríase, o que será importante na obtenção de novas terapias.[1]

Na realidade a psoríase reúne um conjunto de fatores: genéticos, ambientais e imunológicos.

Somente nos últimos 10 anos, tem-se postulado que mecanismos imunológicos mediados por células conduzem a essa hiperproliferação epidérmica. Foi demonstrado que o crescimento do ceratinócito pode ser induzido por um fator produzido no linfócito T, provavelmente a interferona gama. A maioria das celulas na derme são celulas T

helper CD4+. O papel dessas células foi demonstrado tanto em modelos animais quanto pela resposta ao tratamento com drogas que bloqueiam a ativação das celulas.

Fatores desencadeantes

Diversos fatores podem desencadear ou agravar a psoríase:

- Climáticos: Há melhora no verão e a exposição ao sol, havendo piora na epoca do inverno[2]
- Traumas físicos: por um trauma em pele aparentemente normal pode haver o desenvolvimento de psoríase no local (fenômeno de Köbner, descrito em 1872)
- Infecções: o estreptococo b-hemolítico é desencadeador de psoríase na forma em gota. As bactérias devem agir como superantígenos, ou seja, a psoríase representa uma reação antibacteriana estéril mediada por células T.[3] O estreptococo tem um peptídio M com vários aminoácidos compartilhados com a queratina humana. Supõe-se ocorrer, após infecção estreptocócica, um processo autoimune por reação cruzada da queratina com o peptídio estreptocócico desencadeando o quadro.[4] Há também exacerbação da moléstia em pacientes infectados pelo vírus do HIV
- Drogas: lítio, betabloqueadores, antimaláricos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, tetraciclinas, anti-inflamatórios não hormonais e interferonas têm sido associados como desencadeantes ou que causam piora da psoríase. Por outro lado, o rebote após uso de corticoides sistêmicos desencadeia formas graves, como psoríase pustulosa e/ou eritrodérmica
- Estresse psíquic*o*: pela percepção dos pacientes se evidencia que a psoríase piora diante de situações de estresse em 30 a 40% dos casos
- Álcool e fumo: estudo realizado para estabelecer a ligação entre álcool, tabagismo e psoríase revelou que o álcool parece ter influência maior na progressão da doença em homens, ao passo que a associação entre tabagismo e psoríase é mais frequente em mulheres.[5]

Quadro clínico

Psoríase vulgar

A psoríase mais comum é a vulgar ou em placas. A lesão típica caracteriza-se por placa eritêmato-descamativa de limites bem definidos, com escamas levemente prateadas, de preferência em superfícies extensoras de membros, parte inferior do dorso e no couro cabeludo (Figuras 459.1 e 459.2).

Podem ser pruriginosas. O diagnóstico diferencial é com a dermatite seborreica, eczema crônico simples (neurodermite) e parapsoríase.

Quando ocorre exclusivamente no couro cabeludo, o prurido é intenso e, muitas vezes, com quadro clínico indistinguível da dermatite seborreica.

Figura 459.1 Psoríase vulgar. Lesão típica: placa eritêmato-descamativa com escamas prateadas.

Figura 459.2 Psoríase vulgar. Placas descamativas de vários tamanhos.

Psoríase em gota

Múltiplas lesões de pequeno tamanho (0,2 a 1 cm) que ocorrem de forma eruptiva (Figura 459.3), frequentemente associada a infecção estreptocócica prévia, mais comum em jovens.[6] Algumas vezes, as lesões desaparecem espontaneamente, em poucas semanas. Devem ser excluídos os diagnósticos de erupção por drogas, sífilis secundária e pitiríase rósea de Gibert.

Psoríase ungueal

As unhas são afetadas em 25% dos doentes com psoríase, isoladamente ou acompanhando as lesões cutâneas e, em alguns casos, as ungueais precedem as de pele. Tipicamente notam-se pequenas depressões puntiformes na lâmina ungueal (unha em dedal), mas também podem ocorrer onicólise, hiperqueratose subungueal ou estrias transversais (Figura 459.4). É importante realizar exame micológico direto para excluir o diagnóstico de onicomicose e, em pacientes sem lesões cutâneas, fazer o diagnóstico diferencial entre líquen plano ungueal e distrofia das vinte unhas.

Figura 459.3 Psoríase em gota. Lesões eritêmato-descamativas de pequeno tamanho, generalizadas.

Figura 459.4 Psoríase ungueal. Onicólise hiperqueratose subungueal.

Psoríase palmoplantar

Forma de psoríase que acomete as regiões palmar e plantar, ou ambas, com lesões hiperceratósicas bem delimitadas e muitas vezes com presença de fissuras (Figura 459.5). Deve ser diferenciada da dermatite de contato, dermatofitose e dermatite palmoplantar do atópico.

Psoríase invertida

As lesões acometem as áreas flexoras, como virilhas, axilas, prega inframamária e pescoço; por se tratar de locais mais úmidos, a descamação é menos evidente, predominando o eritema (Figura 459.6). Nesses casos, é necessário realizar exame micológico para excluir intertrigo candidiásico; deve-se também afastar a hipótese de dermatite de contato.

Psoríase eritrodérmica

Quadro generalizado que se caracteriza por eritema intenso e leve descamação; pode ocorrer após interrupção de corticoterapia sistêmica ou como exacerbação de psoríase. A eritrodermia é um padrão de reação cutânea decorrente de exacerbação de outras dermatoses (dermatite atópica, dermatite de contato, linfomas, farmacodermias e pitiríase rubra pilar).

Psoríase pustulosa

Pode ser localizada ou generalizada; nesta forma há pústulas estéreis. As formas localizadas ocorrem na região palmoplantar ou afetam apenas as extremidades dos dedos (acrodermatite contínua de Hallopeau). Já a forma generalizada chamada de von Zumbusch geralmente é acompanhada de mal-estar geral, febre e leucocitose; é quadro grave que requer internação.[2]

Figura 459.5 Psoríase palmar. Placas descamativas bilaterais com acentuada hiperqueratose e fissuras.

Figura 459.6 Psoríase invertida. Lesões em áreas de dobras com predomínio de eritema.

Artrite psoriática

Afeta homens e mulheres de maneira semelhante, é mais frequente nas 3ª e 4ª décadas de vida, surge em 6 a 42% dos pacientes com psoríase, sendo mais comum naqueles que têm psoríase ungueal ou lesões cutâneas disseminadas. Pode ocorrer como mono ou oligoartrite assimétrica de articulações interfalangianas ou como espondiloartropatia. Certos antígenos HLA têm sido associados a artrite psoriática; HLA B27 está relacionado com espondilite e HLA B13, B17, 37 e 38 estão relacionados com artrite periférica.

Anatomia patológica

O exame anatomopatológico revela as seguintes alterações:

- Espessamento da epiderme com alongamento de cristas
- Aumento do número de ceratinócitos
- Paraqueratose (presença de células nucleadas no estrato córneo)
- Células inflamatórias na derme (linfócitos e monócitos) e na epiderme (neutrófilos) formando os microabscessos de Munro, que não são patognomônicos de psoríase
- Pústula espongiforme de Kogoj.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, já que as lesões cutâneas são bem características. Através da curetagem metódica de Brocq, que consiste em raspar as escamas da placa de psoríase com espátula, pode-se observar uma descamação semelhante à parafina (sinal da vela). Caso se continue raspando, quando elas se destacarem serão notados pequenos pontos hemorrágicos (sinal do orvalho sangrante).

Em casos de dúvida ou em lesões atípicas, psoríase invertida ou ainda eritrodérmica, deve-se realizar biopsia.

Tratamento

Em geral, há grande insatisfação dos pacientes quanto ao tratamento, pois apesar do arsenal terapêutico de que se dispõe não existe a cura da doença e, sim, a remissão por períodos de tempo variáveis. Na primeira consulta, o paciente deve ser muito bem orientado sobre a natureza crônica da doença, seu caráter genético, não contagioso, os fatores de agravamento e as diversas opções terapêuticas. Inicialmente, para avaliar protocolos de tratamento, foi idealizado o método Psoriasis Area Severity Index (PASI), que classifica graus de eritema, descamação e espessura, além da extensão do quadro; tal método tem sido utilizado atualmente como critério para escolha de tratamento.[7]

O objetivo é promover rápido "clareamento" das lesões e manter o período de remissão pelo maior tempo possível, sempre levando em conta proporcionar melhor qualidade de vida para o paciente.

Pode-se dividir o tratamento em tópico, sistêmico e fototerapia; essas modalidades são utilizadas isoladamente ou em combinação.

Tratamento tópico

Deve ser a primeira opção em pacientes com poucas lesões (menos de 20% da área corporal afetada), e naqueles com grande extensão do quadro deve ser evitado devido a alto custo e inconveniência na aplicação.

▸ **Corticosteroides.** Os corticosteroides tópicos de alta e média potências são utilizados em mais de 80% dos casos; promovem rápida melhora das lesões, mas as recidivas ocorrem em média 3 meses após a suspensão. Atualmente recomenda-se o uso de corticoide no início do tratamento. Com a melhora das lesões, este deve ser supenso e o tratamento mantido com umectantes, ceratolíticos ou outras drogas, evitando-se, assim, os efeitos colaterais da corticoterapia tópica prolongada, como atrofia, telangiectasias e estrias.

Utilizam-se com maior frequência os de alta potência, como propionato de clobetasol a 0,05%, mometasona a 0,1%, propionato de betametasona a 0,05% e os de média potência, como acetato de triancinolona a 0,05% e valerato de betametasona a 0,1%.

Nas lesões cutâneas são aplicados na forma de cremes ou pomadas, dependendo da espessura das placas de psoríase, ao passo que nas lesões de couro cabeludo utilizam-se soluções alcoólicas, como as descritas a seguir.

▸ **Coaltar.** Usado em concentrações de 2 a 5% em pomadas de vaselina, loções, xampus ou sob a forma de *liquor carbonis detergens*, que é uma solução de coaltar para couro cabeludo. Pode ser associado a radiação ultravioleta B (UVB) (método Goeckerman), que é útil para formas disseminadas não eritrodérmicas (método pouco utilizado atualmente).

▸ **Calcipotriol.** Análogo da vitamina D, diminui a proliferação celular e induz à diferenciação de ceratinócitos, tem eficácia semelhante à dos corticosteroides quando aplicado na concentração de 0,005%. Pode causar irritação cutânea, devendo ser evitado na face. Outro produto desta classe é o calcitriol.

▸ **Tazaroteno.** Retinoide tópico desenvolvido para psoríase, disponível nas concentrações de 0,05 e 0,1% em gel,

produz remissões mais prolongadas, pode ser associado a corticosteroides ou fototerapia.

- **Tacrolimo.** Imunossupressor potente, utilizado de forma oclusiva em placas de psoríase. Mais efetivo na psoríase invertida.
- **Pimecrolimo.** Macrolídio derivado da ascomicina, com ação anti-inflamatória e imunomoduladora. Indicado apenas contra psoríase invertida.

Tratamento sistêmico

Os medicamentos sistêmicos disponíveis para tratar psoríase têm alto potencial de toxicidade e requerem monitoramento cuidadoso; portanto, devem ser reservados para formas agudas e graves da doença, comprometimento acima de 20% da superfície corporal, falha da terapia tópica ou quando a psoríase for fator socialmente limitante para o paciente (dificuldade em arrumar emprego ou relacionar-se).

- **Acitretina.** É um retinoide oral sintético de segunda geração.

A acitretina induz à diferenciação de ceratinócitos e reduz a hiperplasia epidérmica. É a droga de escolha para psoríase pustulosa generalizada; já em psoríases em placas e eritrodérmica produz uma resposta mais lenta. Utiliza-se na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia.

Os principais efeitos colaterais são teratogenicidade, elevação de enzimas hepáticas, hiperlipidemia, hiperostose e queilite.

Para mulheres em idade fértil deve-se realizar teste de gravidez antes do início do tratamento e associar o uso de anticoncepcional oral ou injetável, que deve ser mantido por até 3 anos depois de descontinuada a droga.

- **Metotrexato.** O metotrexato (MTX) é análogo do ácido fólico com ação antimitótica direta (inibe a síntese de ácido desoxirribonucleico [DNA, *deoxyribonucleic acid*]), atividade anti-inflamatória e imunomoduladora. Sua ação é mais marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica o efeito seletivo em células tumorais e em tecidos em proliferação.

A dose recomendada está entre 7,5 e 30 mg/semana, administrados por via intramuscular em dose única ou por via oral (VO), divididos em três tomadas com intervalos de 12 h. Recomenda-se que se inicie com posologia baixa para prevenir mielotoxicidade. As reações adversas relatadas incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, distúrbios gastrintestinais, hepatotoxicidade e pneumopatia. Com relação à reprodução, é droga abortiva e teratogênica e, no homem, atua na espermatogênese, estando formalmente contraindicado a homens e mulheres que queiram procriar durante o tratamento e até 3 meses após a alta.[8]

O efeito colateral mais comum é a toxicidade hepática cumulativa; diferentes estudos demonstram alta frequência de fibrose hepática e cirrose. Os guias de utilização internacionais recomendam biopsia hepática ao se atingir dose cumulativa de 1,5 g e a cada subsequente 1 g. Em fibrose hepática há aumento de colágeno tipo III; a dosagem sanguínea de procolágeno tipo III, um propeptídio aminoterminal, a cada 3 meses poderia reduzir o número de biopsias hepáticas. Com a tendência atual de esquemas rotativos, nos quais o MTX seria uma das medicações utilizadas por períodos de, no máximo, 1 ano, é provável que no futuro essas discussões sobre hepatotoxicidade cumulativa sejam reconsideradas.[8]

- **Ciclosporina.** Ciclosporina é um polipeptídio de origem fúngica que atua como potente imunossupressor, reduzindo a ação do linfócito T, além de inibir a secreção de interleucinas e linfocinas. A dose utilizada de 2,5 a 5 mg/kg/dia via oral (VO), dividida em duas tomadas, induz à rápida melhora, sendo muito útil como parte de esquemas combinados para iniciar o tratamento e depois manter com outra droga de ação mais lenta, como acitretina.

Os principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade e hipertensão arterial, requerendo monitoramento cuidadoso.

É contraindicada a pacientes com insuficiência renal, hipertensão, infecções ativas e gravidez.

Deve-se dar atenção especial às interações medicamentosas, pois não pode ser administrada concomitantemente a outras drogas nefrotóxicas. Pacientes fazendo uso de medicamentos metabolizados pelo complexo citocromo P-450 devem ser rigorosamente monitorados.

Durante o tratamento deve haver controle da pressão arterial e da taxa de creatinina sérica.

- **Tacrolimo e pimecrolimo.** Também podem ser indicados, porém na prática os resultados não são os esperados, alem de seus efeitos colaterais.
- **Micofenolato mofetila.** Trata-se do éster morfolinoetil semissintético do ácido micofenólico, inicialmente

usado para prevenir rejeição aguda em transplantes renais e cardíacos. Tem efeito antiproliferativo específico para linfócitos. Sua indicação não é rotineira, somente para casos excepcionais.[9]

- **Drogas imunobiológicas.** Medicamentos biológicos são qualquer vírus, soro terapêutico, toxina, vacina, componentes do sangue, produtos alérgicos etc. derivados de organismos vivos designados para serem imunologicamente específicos. Devem ser administrados por via parenteral.

A maior compreensão do processo imunológico que produz a psoríase tem fornecido alvos terapêuticos que podem produzir maior seletividade e menor imunossupressão global. Esses novos tratamentos podem reduzir o número de células T patogênicas, bloquear sua migração para a pele ou antagonizar as citocinas efetoras que elas secretam. Atualmente são utilizados como inibidores do fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*]),[10] o infliximabe, etanercepte, adalimumabe e o ustekinumabe que atua sobre a interleucina IL-12/23 p40.

- **Fototerapia.** Vários tipos de radiação ultravioleta são utilizados para tratar psoríase; sua ação terapêutica envolve a indução de efeitos imunomoduladores, inibindo a replicação celular e provocando imunossupressão local e sistêmica.
- **Ultravioleta B.** A fototerapia com UVB utiliza lâmpadas de comprimento de onda entre 311 e 313 nm (*narrow band*), que induz a menos efeitos colaterais e carcinogênese do que as lâmpadas de UVB tradicionais, e podem também ser combinados com outras medicações como corticosteroides tópicos, calcipotriol, tazaroteno, acitretina, MTX e ciclosporina.[4]
- **Terapia com psolareno e subsequente exposição aos raios UVA.** A fotoquimioterapia ou terapia com psolareno e subsequente exposição aos raios UVA (PUVA) associa a administração prévia de um psoralênico tópico ou sistêmico à irradiação UVA (ondas longas entre 320 e 400 nm). A terapia com PUVA pode associar-se a retinoides orais, MTX ou ciclosporina.

A fototerapia e a terapia com PUVA são métodos alternativos utilizados, às vezes, promovendo rápido clareamento das lesões e causando períodos de remissão prolongados.

O principal efeito colateral precoce é o prurido, controlável com o uso de emolientes ou até corticosteroides tópicos de baixa potência. Sequelas tardias incluem todo o espectro de fotodano cutâneo como elastose solar, ressecamento, hipo ou hiperpigmentação e até carcinogenicidade. Devido a esse risco, a manutenção prolongada deste tratamento deve ser evitada.

O psoraleno penetra o cristalino, causando risco potencial de catarata; é recomendável avaliação oftalmológica prévia e os pacientes devem usar proteção ocular durante as sessões e até 12 h depois.

- **Excimer *laser*.** Recentemente, um *laser* excimer, emitindo UVB de 308 nm, está sendo utilizado em psoríase;[11] os resultados ainda são controversos e sua aplicação é restrita devido ao alto custo.

Terapia rotativa

É uma forma em que se alternam os diferentes tipos de tratamento, a cada 1 ou 2 anos, objetivando a redução do risco de toxicidade cumulativa de um único agente e resistência ao tratamento.

A terapia sequencial envolve o uso de medicamentos em uma sequência particular para produzir rápida remissão (ciclosporina ou fototerapia), seguida de fase de manutenção com uma droga com menor toxicidade cumulativa, como acitretina.

Muitos indivíduos respondem melhor à combinação de tratamentos administrados simultaneamente do que à monoterapia. Para formas mais leves da doença utiliza-se a combinação de calcipotriol tópico ou retinoide com corticoide tópico, que, além de aumentar a eficácia, diminui os efeitos colaterais.[12]

Pitiríase rósea de Gibert

Conceito

Pitiríase rósea é erupção cutânea aguda, autolimitada, que ocorre mais frequentemente em adolescentes e adultos jovens. Caracteriza-se por apresentar lesão inicial eritêmato-descamativa, que é seguida por várias lesões menores distribuídas ao longo das linhas de clivagem da pele. Em geral há involução espontânea entre seis e dez semanas.

Epidemiologia

Pitiríase rósea é relatada em todas as raças. A incidência varia de 0,3 a 3%, sendo igualmente comum em ambos os sexos. Incide mais na faixa etária de 10 a 35 anos, sendo rara em crianças e idosos. Em diversos estudos epidemiológicos tem sido observada maior frequência na primavera e no outono.

Etiopatogenia

Embora a etiologia da pitiríase rósea seja desconhecida, vários fatores apontam para etiologia viral. Achados da doença que podem ser relacionados com a causa infecciosa incluem: preferência por um grupo etário não imune, aumento da prevalência em estados de imunidade alterada (gravidez e transplantados), exacerbação durante terapia com corticosteroides, variações sazonais, epidemias familiares, sintomas prodrômicos, lesões primárias que podem corresponder ao local de inoculação, erupção secundária disseminada após intervalo que poderia corresponder a período de incubação ou replicação, curso autolimitado e raridade de recorrências.[13]

Os resultados de diversos estudos mostraram níveis elevados de herpes-vírus humano tipo 7 (HHV7, *human herpesvírus* 7) em pacientes com pitiríase rósea. Entretanto, estudos subsequentes não mostraram aumento consistente de níveis de HHV7 em indivíduos afetados comparados com grupo-controle de pacientes. Além disso, infecção por HHV7 é comum na infância e o vírus é propenso à reativação. Vários outros vírus têm sido examinados, mas nenhum foi identificado como agente causal.

Também foram sugeridos como potenciais agentes infecciosos *Chlamydia pneumoniae*; *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*; entretanto, os resultados de um pequeno estudo prospectivo não mostraram aumento significante de anticorpos contra essas bactérias nos pacientes afetados quando comparados com grupo-controle.[14]

Quadro clínico

O quadro clínico clássico da pitiríase rósea apresenta uma lesão precursora (medalhão ou placa-mãe) presente em mais da metade dos pacientes, isoladamente no tronco e que aumenta de tamanho em poucos dias, atingindo alguns centímetros de diâmetro. Pode ocorrer com menor frequência no pescoço ou nas extremidades proximais. Trata-se de lesão eritêmato-descamativa oval ou arredondada, com área central discretamente amarelada ou salmão e a periferia mais escura e eritematosa, com um típico colarete de descamação na periferia (Figura 459.7). Cerca de *5%* dos pacientes apresentam sinais prodrômicos como cefaleia, febre, artralgias ou mal-estar geral. O intervalo entre a lesão primária e a erupção secundária varia de 2 dias até 2 meses e, em alguns casos, a lesão primária e as secundárias ocorrem simultaneamente.[15]

Tipicamente, em poucos dias há o surgimento de múltiplas lesões no tronco e extremidades proximais; essas lesões são menores, variam de 5 a 10 mm de diâmetro, têm coloração levemente rosada, são ovais e têm o mesmo colarete de descamação da lesão primária (Figura 459.8) A sua distribuição é paralela às linhas de clivagem da pele e, no dorso, assumem o aspecto típico de *árvore de Natal*.

As lesões persistem por 6 a 8 semanas e regridem espontaneamente, no entanto, em alguns casos podem durar 5 meses ou mais.

O prurido é variável, podendo não ocorrer. Não há sintomas sistêmicos durante a fase de erupção.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e a biopsia de pele não é em geral indicada. Recentemente foi proposto, por Chuh,[16] o uso do dermatoscópio para evidenciar melhor o colarete de descamação das lesões.

O exame anatomopatológico revela achados inespecíficos de processo inflamatório que não são patognomônicos de pitiríase rósea, como paraqueratose, ausência de camada granular, espongiose, acantose e discreto infiltrado inflamatório na derme superior.[15]

Diagnóstico diferencial

A erupção cutânea da pitiríase rósea pode ser difícil de distinguir da sífilis secundária. Lesões palmoplantares, o

acometimento de linfonodos, bem como a história de lesão na região genital precedendo o quadro sugerem o diagnóstico de sífilis e o exame sorológico para essa afecção é obrigatório. Farmacodermias podem se assemelhar à pitiríase rósea, sendo relatadas em pacientes recebendo ouro, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, metronidazol, isotretinoína, betabloqueadores, barbitúricos, arsênico, bismuto e clonidina.

Ainda deve-se lembrar, como diferencial, a dermatofícia e a psoríase em gotas.[17]

Figura 459.7 Pitiríase rósea. Lesão eritêmato-descamativa de formato oval; notar o colarete de descamação (lesão precursora).

Figura 459.8 Pitiríase rósea. Múltiplas lesões eritêmato-descamativas.

Tratamento

Como a pitiríase rósea é autolimitada e frequentemente assintomática, não requer tratamento. É importante explicar ao paciente a natureza e o curso da doença, orientar que sejam evitados banhos quentes, sabonetes e tecidos sintéticos, que podem causar irritação. Quando houver prurido podem ser utilizados cremes com óxido de zinco ou calamina; em casos de prurido mais intenso devem-se utilizar anti-histamínicos VO e corticosteroides tópicos nas lesões, excepcionalmente um curso breve de corticoides sistêmicos pode ser indicado.[17]

A radiação ultravioleta B artificial ou natural é recomendada para diminuir a duração da erupção e a intensidade do prurido.[15]

Pitiríase rubra pilar

Conceito

A pitiríase rubra pilar é uma dermatose eritêmato-papuloescamosa rara, idiopática, inicialmente descrita por Claudius Tarral, em 1828, mas recebeu essa denominação em 1889, por Besnier.[18]

Epidemiologia

É uma doença crônica autolimitada, não apresentando repercussões sistêmicas. Afeta igualmente ambos os sexos e ocorre em todas as raças. A incidência varia de 1:5.000 a 1:50.000 em pacientes dermatológicos. Atinge qualquer faixa etária, com no mínimo dois picos de incidência, o tipo adquirido ocorre entre 40 e 60 anos e o tipo familiar, menos frequente, na primeira década de vida. Sua herança é em geral autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável, entretanto o padrão autossômico recessivo já foi descrito. Os pacientes com pitiríase rubra pilar têm relato de história familiar dessa doença de zero a 6,5%.

Etiopatogenia

De origem desconhecida, várias hipóteses têm sido propostas como: falta da vitamina A, associação com miastenia *gravis*, doença celíaca, miosites, artrites e hipotireoidismo já levaram à possível origem autoimune. Essa dermatose também tem sido descrita em associação com neoplasias malignas e em pacientes com infecção pelo HIV.

Quadro clínico

Griffiths[19] classificou a pitiríase rubra pilar em cinco grupos distintos em relação a idade, apresentação clínica e prognóstico. Um sexto tipo, associado à infecção pelo HIV, tem sido aventado por alguns autores.

A forma clássica do adulto (tipo I) é a variante mais frequente, acometendo mais de 50% dos pacientes com esta afecção. Frequentemente inicia-se no couro cabeludo, pescoço e região superior do tronco. Há formação de pápulas foliculares que coalescem, dando origem a grandes placas que deixam ilhas características de pele sã, o que auxilia muito no diagnóstico (Figura 459.9). O eritema estende-se, tipicamente, na direção craniocaudal, levando a um quadro eritrodérmico em prazo que varia de 2 a 3 meses. As palmas e plantas tornam-se hiperceratóticas e amareladas (Figura 459.10). As unhas podem ficar espessadas, com sua cor alterada e com pontilhados hemorrágicos. Não há, entretanto, distrofia do leito ungueal, e as depressões cupuliformes são mínimas, o que a diferencia da psoríase. O ectrópio pode estar presente. A doença do adulto mostra resolução espontânea em 80% dos casos em prazo que varia de 1 a 3 anos, porém esta condição pode persistir indefinidamente.

Outros tipos são mais raros.

O tipo VI ocorre em indivíduos infectados pelo HIV e caracteriza-se por lesões cutâneas de pitiríase rubra pilar e variável associação com acne conglobata, hidradenite supurativa e líquen espinuloso. Às vezes, pode ser o primeiro sinal de infecção pelo HIV. Assim, tem sido proposto um teste de rotina em casos que apresentam esta doença. Essa variante piora quando a síndrome da imunodeficiência adquirida progride ou quando se interrompe a terapêutica. Isso sugere que os efeitos do tratamento são supressivos. Foi relatado um caso com tripla terapia antirretroviral (zidovudina, lamivudina e saquinavir) com resposta cutânea completa das lesões.

Figura 459.9 Pitiríase rubra pilar. Quadro generalizado de hiperqueratose folicular com acentuado eritema; áreas de pele

poupada características da doença.

Figura 459.10 Pitiríase rubra pilar. Pápulas foliculares de cor laranja agrupadas no dorso da mão e acentuada hiperqueratose palmar.

Diagnóstico

O diagnóstico de pitiríase rubra pilar baseia-se essencialmente nas características clínicas. Apesar de os achados histológicos não serem patognomônicos, uma biopsia da pele lesionai é importante para excluir outros distúrbios eritêmato-escamosos.

Tratamento

O desconhecimento da causa e o curso natural bastante variável tornam essa doença de difícil tratamento. Esteroides tópicos e sistêmicos são ineficazes. Emolientes tópicos e ceratolíticos são utilizados principalmente em crianças. Os tratamentos relatados com maior sucesso incluem retinoides e antimetabólicos. Os retinoides sistêmicos que são derivados sintéticos da vitamina A influenciam o crescimento e a diferenciação do epitélio humano e têm efeito benéfico nos distúrbios da queratinização. A isotretinoína, o etretinato e, atualmente o metabólico ativo do etretinato, a acitretina, induzem significativa melhora em 3 a 6 meses de terapia, mas devem ser evitados em mulheres em idade fértil em razão da teratogenicidade. A dose diária inicial da acitretina, que tem sido utilizada, é de 25 ou 30 mg, 1 vez/dia; e a dose de manutenção deverá ser estabelecida em função da eficácia clínica e da tolerabilidade por parte do paciente. Em caso de falha dos retinoides, metotrexato deve ser considerado, utilizado em doses semanais de 10 a 25 mg com bons resultados, devendo-se ficar atento a hepatotoxicidade e mielossupressão.

Outras terapias incluem calcipotriol tópico, azatioprina ou ciclosporina e fototerapia de faixa estreita associada a acitretina.

Líquen plano

Conceito

Líquen plano é doença inflamatória idiopática que afeta pele, membranas mucosas, cabelos e unhas, ocorrendo com mais frequência em adultos de meia-idade. Caracteristicamente, as lesões cutâneas são pápulas achatadas poligonais pruriginosas, localizadas nas faces flexoras dos punhos e antebraços, dorso das mãos, terço inferior das pernas e região pré-sacral. Está classificada entre as doenças papuloescamosas, embora a descamação não seja característica como nas outras dermatoses incluídas nessa categoria. É considerada protótipo das dermatoses liquenoides, que apresentam padrão histopatológico caracterizado por dano à camada basal de células da epiderme, associado a denso infiltrado de células mononucleares na derme papilar. Ainda que de etiologia e patogênese não totalmente esclarecidas, é considerada doença autoimune mediada por células T, em que ceratinócitos basais, que

foram modificados por ação virai ou drogas, expressam autoantígenos alterados na sua superfície.[20]

Epidemiologia

Sua incidência varia com a localização geográfica, sendo a prevalência estimada em menos de 1% da população geral. Não há predileção por sexo ou raça, embora alguns estudos apontem que as mulheres sejam cerca de duas vezes mais afetadas que os homens. Pelo menos dois terços dos casos têm início entre 30 e 60 anos de idade, sendo menos comum em crianças e idosos. Pode ocorrer influência sazonal ou ambiental, com relatos de maior incidência nos meses de dezembro e janeiro ou de janeiro a julho. Casos de líquen plano familiar são menos frequentes, afetando crianças e adultos jovens e tendem a ser mais graves e com taxas de recidivas mais altas. HLA diferentes foram relatados para as formas familiar e não familiar, sendo HLA-B8 mais comum em pacientes com líquen plano oral como manifestação isolada e HLA-Bw35 em pacientes com líquen plano cutâneo. Deve-se notar, entretanto, que as populações estudadas podem influenciar significativamente as análises de HLA.[21]

Etiopatogenia

As evidências são crescentes, indicando que líquen plano representa mecanismo autoimune mediado por células T, determinando dano a ceratinócitos basais que expressam antígenos próprios alterados em sua superfície. O infiltrado celular nas lesões contém maior número de células T CD4 e CD8, com predomínio de linfócitos T CD8 e CD45RO (memória). Essas células são responsáveis pela apoptose, característica mais importante observada nas reações liquenoides, sendo o processo inflamatório envolvido complexo e não completamente entendido. Evidências sugerem que linfócitos T CD8 reconhecem um antígeno específico associado a MHC classe I sobre ceratinócitos alterados. Esse antígeno poderia ser peptídio autorreativo, classificando a doença como autoimune, ou ser antígeno exógeno. O papel das células T CD4 não é bem entendido; poderiam ser ativadas via células apresentadoras de antígeno e propagar linfócitos T CD8 citotóxicos, pela cooperação celular e liberação de citocinas. Após o reconhecimento antigênico, ocorre expansão policlonal ou, ocasionalmente, monoclonal de linfócitos CD8 citotóxicos, com liberação de mediadores e complexas interações que resultam em apoptose e ruptura da membrana basal, entre outras alterações. A própria ruptura da membrana basal pode induzir à apoptose. O comportamento clínico da doença depende do balanço entre ativação e inibição dos linfócitos.

Fatores desencadeantes e condições associadas

Líquen plano é observado com maior frequência em associação com doenças hepáticas, como hepatite crônica ativa autoimune, hepatite crônica ativa pós-viral e cirrose biliar primária, porém esta última não leva em consideração o tratamento com D-penicilamina (droga que pode causar exacerbação de líquen plano).

O vírus da hepatite C foi implicado como desencadeador de líquen plano, particularmente a forma oral. Em vários estudos, a prevalência de HCV (3,4 a 38%) foi 2 a 13,5 vezes maior que nos controles. Um estudo realizado em população com baixa soroprevalência do HCV mostrou pequena, mas significativa, porcentagem de pacientes com líquen plano e positividade de anticorpos para HCV, concluindo que a infecção deve ser pesquisada diante de casos desta dermatose. Contudo, o vírus não foi encontrado nas lesões, parecendo estar relacionado com padrão de desregulação imunológica induzido pelo HCV no indivíduo suscetível.[22] Recentemente, há relatos de erupção liquenoide após vacinação contra hepatite B, com intervalo de 15 dias a 5 meses para aparecimento das lesões.

Não há qualquer evidência da associação com diabetes, doenças autoimunes ou neoplasias internas. Casos de acometimento oral com aparência histopatológica de líquen plano, associados a malignidades internas, podem ser relacionados com a reação liquenoide tecidual vista em pacientes com pênfigo paraneoplásico.

Vários metais, como amálgama (mercúrio), cobre e ouro, agentes flavorizantes e plásticos foram implicados como alergênios de contato, desencadeando ou exacerbando líquen plano oral.

Trauma em pele aparentemente normal promove o desenvolvimento de líquen plano no local (fenômeno de Köbner).

Finalmente, várias drogas são implicadas na patogênese do líquen plano ou de dermatites liquenoides.

Quadro clínico

A lesão primária característica é uma pequena pápula poligonal achatada violácea, com superfície brilhante ou transparente e, algumas vezes, umbilicada (Figura 459.11).

Uma rede de finas linhas brancas (estrias de Wickham) pode ser vista, principalmente quando se umedece a superfície da lesão. As lesões podem se localizar difusamente ou se agrupar e coalescer em placas. São locais comuns: face flexora dos punhos e antebraços, dorso das mãos, terço inferior das pernas, pescoço e área pré-sacral, geralmente apresentando simetria. Prurido é comum, mas escoriações e infecção secundária não.

Pode ser visto fenômeno de Köbner em locais de trauma (resposta isomórfica).

Há muitas variações nas formas clínicas, de acordo com configuração, morfologia e local anatômico:

- Líquen plano anular: em cerca de 10% dos casos; são lesões com bordas anulares papulosas com área central inativa. Encontram-se, com frequência, associadas a lesões papulosas típicas, tendendo a ocorrer em negros, mais comuns na região peniana e áreas intertriginosas[23]
- Líquen plano linear: erupção espontânea com configuração linear ou zosteriforme, mais frequente nas extremidades ou, raramente, na face
- Líquen plano hipertrófico: são pápulas ou placas liquenificadas ou verrucosas, sendo a variante mais pruriginosa. Ocorre em geral nas pernas, deixando cicatriz e hiper ou hipopigmentação (Figura 459.12). Insuficiência venosa crônica é frequente

Figura 459.11 Líquen plano. Lesões típicas papuloeritêmato-violáceas achatadas e brilhantes.

Figura 459.12 Líquen plano hipertrófico. Lesões castanho-violáceas hiperceratóticas formando placas nos membros inferiores.

- Líquen plano atrófico: forma rara, com pápulas bem delimitadas de superfície central atrófica pigmentada; podem coalescer e formar grandes placas. São mais comuns nas extremidades inferiores ou tronco
- Líquen plano penfigoide: caracteriza-se pelo surgimento de vesicobolhas tensas sobre lesões e em pele aparentemente normal, com histopatológico e imunofluorescência indistinguíveis do penfigoide bolhoso
- Líquen plano erosivo e ulcerativo: forma rara, com bolhas dolorosas crônicas e ulcerações nos pés que deixam quase sempre cicatrizes, podendo ocorrer também nas palmas
- Líquen plano folicular (líquen planopilar): ocorre isolado ou associado a outras formas, sendo as mulheres mais afetadas que os homens. São pápulas foliculares ceratóticas com eritema perifolicular que coalescem formando placas, comuns no couro cabeludo, podendo ocorrer no tronco e face medial de extremidades proximais (Figura 459.13). São frequentes atrofia e alopecia, deixando áreas indistinguíveis de pseudopelada de Brocq, devendo-se diferenciar das outras formas de alopecia cicatricial
- Líquen plano pigmentoso: incomum. São máculas castanho-escuras em áreas expostas ao sol e flexuras, mais comuns em pessoas de pele escura. Deixa, com frequência, leve atrofia e hiperpigmentação
- Líquen plano actínico: envolve primariamente áreas expostas ao sol, ocorrendo em adultos jovens e crianças. São placas eritêmato-acastanhadas com configuração anular, mas lesões semelhantes a melasma são observadas
- Líquen plano agudo ou eruptivo: são lesões disseminadas de aparecimento súbito, afetando principalmente tronco, pulsos e dorso dos pés. Em geral quando regride há hiperpigmentação, em 3 a 6 meses
- Líquen plano de mucosa: pode afetar as mucosas de boca, vagina, glande, esôfago, conjuntiva, uretra, ânus, nariz e laringe. O envolvimento oral ocorre em 60 a 70% dos pacientes com líquen plano, aparecendo de forma isolada em 20 a 30%. Diferentes apresentações clínicas são vistas: reticular, atrófica, papular, pigmentada, em placa, erosiva e bolhosa. A forma reticulada é a mais comum, sendo em geral na mucosa bucal, assintomática, bilaeral e simétrica (Figura 459.14). As lesões erosivas, atróficas e bolhosas determinam desconforto por dor intensa. Podem ocorrer estomatite gengival ou gengivite descamativa em 8 a 10% dos casos

Figura 459.13 Líquen planopilar. Área de alopecia com pápulas eritematosas com descamação perifolicular formando placa.

Figura 459.14 Líquen plano oral. Lesão característica – placa esbranquiçada rendilhada na mucosa bucal, geralmente assintomática.

- Líquen plano ungueal: ocorre em 10% dos pacientes, infrequente em crianças, podendo atingir todas as unhas. A forma limitada às unhas é incomum. Os achados mais característicos na lâmina ungueal são afinamento, sulcos longitudinais e fissuras ou formação de pterígio, podendo resultar em atrofia e perda da unha. Deve ser diferenciado de psoríase, onicomicose e alopecia em áreas
- Líquen plano inverso: raro, com lesões nas áreas de flexuras
- Líquen plano palmoplantar: variante localizada, rara, com placas eritêmato-escamosas, com ou sem hiperqueratose, muito pruriginosas e frequentes no cavo plantar.

Anatomia patológica

Os achados primários são: hiperceratose sem paraqueratose, hipergranulose focal, acantose irregular com aparência de dentes de serra, liquefação e degeneração da camada basal e infiltrado linfocítico em faixa na junção dermoepidérmica. Corpos coloides ou de Civatte representam ceratinócitos apoptóticos ou disceratóticos e são vistos nas camadas inferiores da epiderme ou na derme superficial. A degeneração vacuolar da camada basal determina espaços entre epiderme e derme (espaços de Max-Joseph). Incontinência pigmentar é frequente, com presença de melanófagos dérmicos.

Diagnóstico

A presença da típica pápula de líquen plano é suficiente para o diagnóstico, devendo-se considerar a grande variação na apresentação clínica da doença, procurando suas manifestações também em mucosas, couro cabeludo e unhas.

Outras condições inflamatórias devem ser lembradas no diferencial clínico: lúpus eritematoso, líquen nítido, líquen estriado, líquen escleroso, pitiríase rósea, eritema discrômico persistente, psoríase e sífilis secundária. Lesões genitais podem sugerir o diagnóstico de dermatite seborreica ou psoríase. A possibilidade de pênfigo paraneoplásico deve ser considerada quando as hipóteses diagnósticas são de líquen plano erosivo, pênfigo vulgar ou eritema multiforme e houver achados atípicos ou falta de resposta à terapia. Placas mucosas devem ser distinguidas de candidíase, leucoqueratose, lúpus eritematoso, sífilis secundária ou trauma. Líquen plano na infância deve ser distinguido de líquen nítido, líquen estriado, acrodermatite papular da infância e pitiríase liquenoide.

Erupções semelhantes a líquen plano podem simular rigorosamente os casos típicos da dermatose, tanto clínica como histopatologicamente. Essas lesões ocorrem como uma das manifestações clínicas da doença enxerto *versus* hospedeiro crônica, na dermatomiosite e como manifestação cutânea de linfoma maligno. Pode também se desenvolver em razão do tratamento com alguns fármacos e depois da exposição a certos compostos industriais.

No entanto, para o diagnóstico de líquen plano idiopático não há critério definido (clínico ou histopatológico), logo, deve-se tentar identificar ou excluir possíveis agentes desencadeadores de reações liquenoides, tais como drogas ou alergênios de contato. Algumas diferenças auxiliam, como aparência mais eczematosa ou psoriasiforme e predileção por áreas expostas, associadas a eosinofilia, corpos coloides nas camadas mais superiores da epiderme e paraqueratose focal no histopatológico sugerem o diagnóstico de erupção liquenoide por drogas.

Nos casos de líquen plano oral deve ser excluída a presença de restaurações dentárias com metal, inclusive com realização de testes de contato com amálgama (mercúrio), cobre e ouro. Agentes flavorizantes, cromo e acrílico também são relatados como sensibilizantes.[24]

Não há anormalidades laboratoriais específicas.

Tratamento

O tratamento pode gerar insatisfação tanto do paciente quanto do médico que o assiste, sendo difícil avaliar as diferentes formas terapêuticas, pois em muitas faltam evidências conclusivas de eficácia. Em geral, deve ser direcionado de acordo com a extensão e gravidade da doença, sempre orientando evitar uso indevido de drogas e traumatismos na pele. Indica-se, na medida do possível, retirada de amálgama ou ouro das restaurações dentárias, nos casos de lesões orais, mesmo com resultados negativos nos testes de contato, ocasionalmente com melhora de lesões de pele a distância, porém, no caso de lesões gengivais, as respostas são menos favoráveis.

Para reduzir o prurido usam-se anti-histamínicos e, se necessário, tranquilizantes ou sedativos.

Tratamento tópico

Em casos leves, o tratamento é sintomático com anti-histamínicos orais e corticosteroides tópicos. Essa conduta é a mais indicada ao tratamento de crianças. Para lesões orais, corticosteroide tópico é a primeira linha de tratamento, juntamente com anestésicos tópicos para reduzir o desconforto e com a prevenção ou tratamento de candidíases associadas.

Corticosteroides sob oclusão ou intralesionais são indicados em lesões hipertróficas ou isoladas, podendo ser usados em líquen plano das unhas com injeções mensais na dobra ungueal proximal, com regressão das lesões em 3 a 4 meses.

Retinoides tópicos são usados, com boa resposta, em lesões orais, sendo a tretinoína em gel indicada às formas erosivas e em placas, porém ocasiona irritação local; a isotretinoína em gel, a lesões não erosivas. Nota-se melhora em cerca de 2 meses, mas há recorrência e geralmente são usados associados a corticosteroides para melhorar eficácia e diminuir efeitos colaterais.

Tacrolimo a 0,1% tópico (2 vezes/dia) por período variável (30 a 90 dias) foi descrito com ótima resposta para lesões ulceradas de mucosa, com mínimos efeitos colaterais[25] e remissão de 1 ano, sem manutenção.

Tratamento sistêmico

Em casos agudos e graves, indica-se terapia sistêmica.

Corticosteroides sistêmicos são úteis e efetivos, com doses inicialmente mais altas, no mínimo 15 a 20 mg/dia de prednisona, mantidas por 2 a 6 semanas e depois gradualmente retiradas. Recidivas e rebotes podem ocorrer, mas deve-se evitar o longo tempo de tratamento.

Em casos recalcitrantes é indicada acitretina, retinoide oral com relatos evidentes de eficácia. Usa-se 0,6 a 1 mg/kg/dia em líquen plano oral erosivo. Recaídas são comuns após interrupção da medicação, portanto, manutenção pode ser necessária.

Griseofulvina oral está indicada empiricamente para uso por longos períodos (3 a 6 meses) com bons resultados, em particular nas formas orais erosivas.

Antifúngicos orais (fluconazol, itraconazol etc.) podem ser usados para o tratamento de infecções por cândida associadas.

Ciclosporina oral (3 a 10 mg/dia) é usada para induzir remissão em casos graves resistentes aos retinoides e corticosteroides. Ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato mofetila também já foram relatados, bem como fenitoína e metotrexato.

PUVA sistêmico ou em banhos tem indicação satisfatória a longo prazo.

Talidomida pode ser usada em casos recalcitrantes às outras terapias.

Metronidazol pode ser utilizado com boa resposta para líquen plano generalizado (500 mg, 2 vezes/dia, por 20 a 60 dias).

Hidroxicloroquina, apesar de relacionada como passível de induzir líquen plano, foi relatada com melhora completa de lesões orais erosivas (200 a 400 mg/dia, no mínimo por 6 meses) e particularmente em líquen plano actínico.

Dapsona (200 mg/dia, por 4 meses) é opção para o tratamento de líquen plano cutâneo e oral.

Outras terapêuticas descritas: interferona alfa 2b (apesar de também ser implicada no surgimento ou exacerbação de líquen plano); tetraciclina ou doxiciclina associadas a nicotinamida para casos de líquen plano penfigoide; heparina de baixo peso molecular para lesões cutâneas e lesões orais reticuladas.

Tratamento cirúrgico deve ser considerado para lesões ulceradas dos pés, quando terapia conservadora não for satisfatória, pois há risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular.

Prognóstico e evolução

É dermatose de evolução e duração variável de acordo com extensão, localização e morfologia das lesões. Quase sempre dura em média de 1 a 2 anos, podendo seguir curso crônico com recidivas durante muitos anos. Quadros de erupção generalizada tendem à resolução espontânea mais cedo do que casos com erupção localizada na pele. Quando há envolvimento de mucosas, a evolução é mais prolongada, com média de 5 anos para os casos de líquen plano oral e a forma erosiva raramente tem remissão espontânea. A forma hipertrófica é crônica, com média de 6 a 8 anos. Líquen planopilar é o tipo mais duradouro e progressivo.

Líquen nítido

Conceito

Dermatose incomum, crônica, limitada à pele. Consiste em múltiplas pápulas pequenas, brilhantes, normocrômicas a eritêmato-acastanhadas no pênis, genitália, abdome e extremidades superiores, podendo menos frequentemente se disseminar, tendo histopatologia característica.

Epidemiologia

Não tem predileção por sexo, raça ou idade, apesar de ser mais observado em crianças e adultos jovens.

Quadro clínico

Caracteriza-se por numerosas pápulas de 1 a 2 mm de tamanho, uniformes, cor da pele ou róseas, achatadas que ocasionalmente exibem depressão central, podendo haver mínima descamação. São em geral assintomáticas e ocorrem nas faces flexoras dos braços e punhos, abdome inferior, tórax, genitália e dorso das mãos. Raramente acomete mucosas, unhas, palmas e plantas. Outras formas clínicas menos comuns são descritas: generalizada, vesicular, hemorrágica, palmoplantar, perfurante, folicular espinulosa e linear.[26]

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, com a morfologia das lesões, distribuição e ausência de sintomas. O histopatológico confirma o diagnóstico, em casos atípicos.

No diferencial clínico, deve-se lembrar de verruga plana, queratose pilar, líquen espinuloso, eczema papular, líquen escrofuloso (condição em jovens pacientes com tuberculose), sifílides liquenoides, granuloma anular, papulose de Bowen, sarcoidose e líquen amiloidótico. Lesões confluentes podem formar placas e lembrar psoríase, especialmente se localizadas nos cotovelos e joelhos.

Tratamento

Como é condição assintomática e autolimitada, em geral não exige tratamento. Se houver prurido, anti-histamínicos e corticoides tópicos; um curso breve de corticoide oral para os casos mais extensos pode ser indicado. Outras opções descritas são fototerapia (PUVA, UVA/UVB), retinoide oral, itraconazol, ciclosporina.

Prognóstico e evolução

A maioria dos casos (69%) regride espontaneamente, sem vestígios, em menos de 1 ano ou, com menor frequência, em poucos anos, e quase nunca persiste indefinidamente.

Líquen estriado

Conceito

Líquen estriado é dermatose incomum, crônica, benigna, assintomática e autolimitada que afeta crianças, apresentando-se com configuração linear de múltiplas pápulas, pequenas, achatadas, com cor variando do rosa a cor da pele. Descrita inicialmente por Balzer e Mercier, em 1898, denominada mais tarde líquen estriado por Senear e Caro, permanece com etiologia desconhecida.

Epidemiologia

É observado primariamente em crianças entre 4 meses e 15 anos de idade, podendo ocasionalmente afetar adultos. A maioria dos casos ocorre entre 9 meses e 9 anos, com a idade média de surgimento aos 2 a 3 anos. A relação sexo feminino:masculino é de 1:1 a 2:1.

Etiopatogenia

Não se conhece gene envolvido ou fator desencadeante. É a mais comum erupção linear autolimitada adquirida na infância que segue as linhas de Blaschko.

Existe a teoria de que pode se tratar de resposta imune celular contra clones de ceratinócitos aberrantes que migraram, seguindo as linhas de Blaschko, na vida fetal, e a perda da tolerância ser desencadeada por algum fator ou agente infeccioso durante a infância.

A maior incidência da dermatose em pacientes com história familiar de atopia sugere que líquen estriado possa ser manifestação de diátese atópica.

Anatomia patológica

É inespecífica e variável com o tempo da lesão, podendo haver diferentes achados em áreas distintas da mesma lesão.

Em geral, vê-se infiltrado inflamatório crônico perivascular, sendo as alterações epidérmicas secundárias: edemas inter e intracelulares, exocitose e paraqueratose. As lesões antigas tendem a mostrar padrão liquenoide. Pode haver ceratinócitos eosinofílicos na granulosa ou córnea, semelhantes aos corpos redondos vistos na doença de Darier.

Quadro clínico

Caracteriza-se por aparecimento súbito de minúsculas pápulas cor da pele, rosadas ou bronzeadas, achatadas, podendo ter superfície escamosa, que coalescem em faixa única em uma extremidade ao longo das linhas de Blaschko, desenvolvendo-se totalmente em dias a semanas (Figura 459.15). Ocasionalmente é bilateral ou em faixas múltiplas paralelas, e, infrequentemente, apresenta vesículas. Pode acometer tronco ou região da cabeça e pescoço, ou envolver unhas. São assintomáticas e, após meses a 1 ano, se resolvem de forma espontânea, podendo deixar hipopigmentação pós-inflamatória, em particular em pacientes negros.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico. No diferencial, deve-se lembrar de dermatoses inflamatórias que podem assumir um padrão linear: poroqueratose, psoríase, erupção fixa por droga, nevo verrucoso inflamatório linear (NEVIL), doença de Darier e, particularmente, líquen plano, blaschkites e doença enxerto *versus* hospedeiro.

Figura 459.15 Líquen estriado. Pápulas rosadas confluem em faixa. longitudinal.

Tratamento

Com frequência, não é necessário, exceto, excepcionalmente, se houver prurido importante, no qual corticosteroides tópicos são suficientes para acelerar a resolução espontânea.

Prognóstico e evolução

Tem ótimo prognóstico e a resolução é espontânea após meses a 1 ano, podendo, raramente, ocorrer recidiva.

Parapsoríase

Conceito

Parapsoríase é relativamente rara e se caracteriza por lesões eritêmato-escamosas, de origem idiopática, evolução lenta, assintomática e resistente ao tratamento.[28] Apesar de a parapsoríase apresentar semelhança clínica com a psoríase, ambas são doenças distintas. Os achados clinicopatológicos e a relação com lesões linfoproliferativas malignas diferenciam o grupo da parapsoríase das doenças puramente inflamatórias.

A classificação atual inclui três formas: parapsoríase em grandes placas, parapsoríase em pequenas placas e pitiríase liquenoide. Alguns autores consideram a papulose linfomatoide uma variante de pitiríase liquenoide, embora outros a considerem como doença separada. É importante a distinção entre as entidades devido ao prognóstico, porque existe maior associação de alguns tipos com linfoma.

Epidemiologia

A parapsoríase em grandes placas e a parapsoríase em pequenas placas, em geral, são doenças da meia-idade, com pico de incidência na quinta década, mas também podem ocorrer na infância. A parapsoríase em pequenas placas apresenta predomínio no sexo masculino (3:1), ao passo que a de grandes placas também é mais frequente em homens, mas não tão frequente como a anterior. Ambas ocorrem em todos os grupos raciais e regiões geográficas.

Etiopatogenia

A etiopatogenia ainda é desconhecida. Há infiltração linfocitária cutânea superficial de células T CD4+ em muitos dos casos em grandes placas e alguns de pequenas placas, podendo representar a diferença biológica entre os tipos de parapsoríase. Já está bem estabelecido que alguns casos com grandes placas e seus subtipos são manifestações iniciais da micose fungoide. Recentemente, o conceito de dermatite clonal foi usado para descrever um grau intermediário entre dermatoses crônicas e linfoma cutâneo de células T propriamente dito. São exemplos desse grupo: parapsoríase, mucinose folicular, eritrodermia primária e dermatose espongiótica crônica inespecífica.

Quadro clínico

Parapsoríase em grandes placas se caracteriza por uma ou duas placas que evoluem de forma progressiva em meses ou anos, raramente com prurido, podendo desaparecer após exposição solar. São lesões eritêmato-escamosas de bordas pouco nítidas, circulares, com mais de 10 cm de diâmetro localizadas preferencialmente no tronco superior, áreas flexurais e areas próximas das extremidades; algumas lesões exibem certo grau de atrofia com telangiectasias e hiperpigmentação mosqueada, adquirindo aspecto poiquilodérmico (poiquilodermia atrófica vascular) com alto riso de evolução para linfoma. Outra variante rara é a parapsoríase variegada ou retiforme, que apresenta erupção extensa com pápulas eritêmato-acastanhadas, achatadas, com padrão distribuição semelhante a uma rede sobre o tronco e extremidades proximais; eventualmente as pápulas sofrem atrofia e se tornam poiquilodérmicas, com o pior prognóstico para progredir para micose fungoide.

Quando o prurido é intenso, o risco de transição para linfoma é maior; áreas endurecidas no centro das placas e eritema intenso são indícios de micose fungoide em estágio inicial.

Parapsoríase em pequenas placas evoluem gradativamente, em meses, com pequenas lesões, arredondadas ou ovais, com bordas bem definidas, descamação discreta e raramente pruriginosa.

Atualmente é aceito que o tipo em pequenas placas é doença benigna, podendo persistir por anos, e não progridem para micose fungoide. Entretanto, às vezes, diferenciações clínica e histopatológica entre pequenas e grandes placas são difíceis, portanto, somente a evolução subsequente decide o problema.

Diagnóstico

A apresentação de lesões eritêmato-escamosas, liquenoides e poiquilodérmicas sugere o diagnóstico, sendo necessária a correlação entre os achados clínicos e a histopatologia.

No tipo pequenas placas, o quadro histopatológico é inespecífico. A histopatologia do tipo grandes placas é inespecífica no início e, posteriormente, o infiltrado assume forma de faixa com atrofia da epiderme, vacuolização da camada de células basais e dilatação capilar. Não existem linfócitos atípicos. Os linfócitos que infiltram a epiderme são CD4+. No sangue periférico existem linfócitos T monoclonais com especificidade para fixação na pele.

O tipo grandes placas é diferenciado do de pequenas placas pelo maior tamanho, distribuição assimétrica, contorno irregular das lesões e poiquilodermia. É importante a distinção de ambos os tipos do estágio inicial da micose fungoide pelos critérios histopatológicos, porque, apesar de alguns pacientes apresentarem lesões clínicas compatíveis com grandes placas, a microscopia é de micose fungoide. Por outro lado, a maioria dos casos de micose fungoide que se apresentam como parapsoríase é biologicamente uma doença benigna, talvez análoga ao tipo Woringer-Kolopp da micose fungoide.

A variante poiquilodérmica das grandes placas deve ser diferenciada das placas poiquilodérmicas associadas a dermatomiosite, lúpus eritematoso, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome Kindler, disqueratose congênita e radiodermite crônica.

Outros diferenciais das grandes placas são psoríase, erupção por droga, eczema numular, hanseníase, dermatite seborreica e eczema de contato.

As pequenas placas fazem diagnóstico diferencial entre pitiríase rósea, erupção medicamentosa, sífilis secundária, líquen plano, pitiríase liquenoide aguda e crônica.

Tratamento

O tipo pequenas placas não oferece risco de micose fungoide; dessa forma, os pacientes devem ser orientados sobre a não necessidade de tratamento ou podem ser usados cremes emolientes, corticoide tópico e várias formas de fototerapia. Tacrolimo e imiquimode são novas opções que ainda precisam ser avaliadas. A resposta à terapia é variável. O seguimento deve ser em 3 meses, depois 6 meses e, subsequentemente, anual, para caracterizar a estabilidade da doença.

Parapsoríase de grandes placas precisa de tratamento mais agressivo devido ao maior risco de desenvolver micose fungoide, com corticoide de maior potência havendo resposta satisfatória com UVB de banda estreita ou psoralênicos e UVA. A remissão com PUVA pode variar de acordo com tratamento prévio, idade do paciente e a duração da doença.

Os pacientes devem ser seguidos cuidadosamente em 3 meses, 6 meses e, depois, anualmente, com repetidas biopsias. Casos com critérios clinicopatológicos de micose fungoide inicial devem ser tratados com UVB, UVB banda estreita, PUVA, ou interferona alfa. Terapia com banho de elétron é reservada nas lesões mais infiltradas da micose fungoide.

Prognóstico e evolução

Os dois tipos de parapsoríase podem persistir por anos ou décadas. Aproximadamente 12 a 30% dos casos do tipo de grandes placas podem apresentar transição clínica e histopatológica para linfoma cutâneo de células T (LCCT) em um período de 2 a 10 anos. Esses achados enfatizam ser essa entidade uma importante precursora da micose fungoide, sendo necessárias repetidas biopsias para excluir o diagnóstico de linfoma cutâneo em estágio inicial. A rara variante retiforme progride para micose fungoide em todos os casos.

Ao contrário das grandes placas, o tipo pequenas placas ou dermatose digitiforme é doença benigna não relacionada com a micose fungoide.

Pitiríase liquenoide

Conceito

Pitiríase liquenoide é erupção rara, tendo sido relacionada com o grupo da parapsoríase por apresentar curso crônico, poucos sintomas e pequena resposta à terapêutica.[29,30]

A classificação proposta para a pitiríase liquenoide é forma aguda, mais grave, chamada pitiríase liquenoide e

varioliforme (PLEVA), ou doença de Mucha-Habermann; e a forma crônica mais branda, chamada pitiríase liquenoide crônica (PLC) ou parapsoríase em gota. Ambas as formas clínicas podem ocorrer simultaneamente.[31]

Epidemiologia

A pitiríase liquenoide é mais prevalente em crianças e adultos jovens, mas pode ocorrer em qualquer idade. Não apresenta predileção racial ou por região geográfica. É mais comum em homens do que em mulheres (1,5:1-3:1).

A incidência da pitiríase liquenoide crônica no Brasil é de 1:2.000, e a da PLEVA é de aproximadamente 1/3 a 1/6 da PLC.

Etiopatogenia

A etiologia da pitiríase liquenoide é desconhecida, sugere-se a possibilidade de antígenos estranhos, como agentes infecciosos e drogas, no desenvolvimento da doença. Vírus Epstein-Barr, *Toxoplasma gondii*, HIV, drogas quimioterápicas, terapia com estrógeno-progesterona e infecção estreptocócica já foram relatados.[32]

A reação imunológica envolvida inclui complexo antígeno-anticorpo e resposta de hipersensibilidade celular. São encontrados depósitos de imunoglobulina M (IgM) e C3 ao redor dos vasos e na zona da membrana basal das lesões ativas da PLEVA. PLC e PLEVA contêm infiltrado de células T, com predomínio de células CD8+, na PLEVA e células CD4+, na PLC. Ambos os tipos podem apresentar clonagem de células T, sendo este mais denso na PLEVA. Portanto, alguns casos de pitiríase liquenoide podem ser classificados como doença linfoproliferativa.

A pitiríase liquenoide crônica está associada ao desenvolvimento da paraqueratose variegada, um tipo de parapsoríase retiforme, que é variante da parapsoríase em grandes placas.

Quadro clínico

A forma aguda e a forma crônica da pitiríase liquenoide podem ser diferenciadas pelos achados clínicos e histopatológicos. No entanto, não raramente, ambos os tipos de lesões ocorrem concomitante ou sequencialmente, podendo apresentar características intermediárias de ambas as variantes.

A PLC é a forma mais comum, apresentando pápulas liquenoides de aparecimento insidioso. São eritêmato-acastanhadas de 3 a 10 mm de diâmetro, recobertas por escama aderente semelhante à mica, localizadas nas laterais do tronco, coxas, braços, face e região palmoplantar. Também podem acometer a membrana mucosa. Raramente têm distribuição segmentar. Após 4 a 6 semanas as pápulas involuem e a escama se destaca espontaneamente, podendo aparecer hipo ou hiperpigmentação pós-inflamatória transitória. Novas lesões aparecem enquanto outras estão regredindo. A PLC pode se resolver completamente depois de 6 a 12 meses ou, em alguns casos, reaparecer após longos períodos de remissão; cicatrizes são raras.

A PLEVA ocorre com o aparecimento repentino de erupção cutânea polimorfa. Raramente febre, cefaleia, mal-estar e artralgias podem acompanhar ou preceder as lesões. São inicialmente pápulas eritêmato-edematosas múltiplas disseminadas que, eventualmente, sofrem vesiculação central e necrose hemorrágica, que, ao regredirem, podem formar cicatrizes deprimidas ou elevadas. As vesículas não são comuns, mas têm grande importância diagnóstica. Ocorrem surtos de lesões cutâneas em diferentes fases evolutivas, que podem ter evolução aguda, subaguda ou crônica. Estão distribuídas principalmente no tronco anterior e área flexora dos membros e raramente acometem face e região palmoplantar, mas podem atingir a mucosa.

Pacientes com lesões distribuídas difusamente têm, em média, menor tempo da doença, 11 meses, ao passo que, quando periféricas, têm maior curso de evolução, 33 meses. A distribuição central é intermediária.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, mas é necessária a correlação com os achados histopatológicos. PLEVA e PLC apresentam denso infiltrado inflamatório perivascular linfocítico com exocitose de linfócitos, paraqueratose e espongiose focal. Ocasionalmente, a PLC apresenta alterações degenerativas da epiderme aproximando-a da PLEVA. Já o infiltrado inflamatório é bastante intenso na PLEVA, estendendo-se da derme reticular à epiderme, obscurecendo a junção dermoepidérmica; ocorre degeneração com necrose da epiderme com extravasamento de

eritrócitos que permeiam a epiderme; há depósito de fibrina na parede dos vasos, mas é raro dano vascular grave com necrose fibrinoide. Portanto, a diferença histopatológica entre os achados da PLEVA e da PLC está na intensidade e na extensão do infiltrado inflamatório e nas alterações epidérmicas.

A forma crônica da pitiríase liquenoide deve ser diferenciada da parapsoríase em pequenas placas, pitiríase rósea, psoríase em gota, líquen plano, sífilis secundária e erupção medicamentosa. A PLEVA faz diagnóstico diferencial entre papulose linfomatoide, erupção medicamentosa, estrófulo, vasculite de pequenos vasos, dermatite herpetiforme, eritema polimorfo, varicela, acrodermatite papuloinfantil (síndrome de Gianotti-Crosti). Todos esses diferenciais são excluídos com base na história clínica, histopatologia e dados laboratoriais.

Tratamento

A etiologia desconhecida e a baixa frequência da pitiríase liquenoide dificultam a avaliação da efetividade terapêutica. Os corticoides tópicos e anti-histamínicos são usados para diminuir o componente inflamatório e o prurido, mas não influenciam o curso da doença.

A tetraciclina, na dose de 2 g/dia durante 4 semanas e a eritromicina, 2 g/dia usadas na PLC apresentam resultado favorável.

A radiação ultravioleta (luz solar natural ou UVB de faixa ampla), UVB de 311 nm e PUVA são boas opções terapêuticas, caso os antibióticos não sejam eficazes após período inicial de 2 semanas de tratamento.

Metotrexato, na dose de 15 a 20 mg por semana, pode ser usado e manutenção com baixas doses previne a recorrência.

Outras opções terapêuticas são antibióticos, aciclovir e DDS.[29]

Ultravioleta A1 (340 a 400 nm) mostrou, recentemente, bons resultados no tratamento da PLEVA e da PLC. A terapia com UVA1 na dermatite atópica e no linfoma cutâneo de células T mostra sua ação eficaz na redução de células CD4+.[33] Seu efeito na CD8+ ainda não é conhecido, mas ambas, PLC e PLEVA, apresentam igualmente excelente resposta ao tratamento, apesar do predomínio de células CD4+ na PLC e CD8+ na PLEVA. Por conseguinte, pode-se supor que UVA1 tem efeitos biológicos semelhantes em CD4 e CD8 ou que o desaparecimento de CD8+ pode ser mediado pelo número de CD4 funcionais. Ciclosporina ou retinoide também devem ser considerados alternativas terapêuticas em casos refratários.

Prognóstico e evolução

A pitiríase liquenoide pode regredir espontaneamente depois de 6 a 12 meses ou, mais raramente, persistir por anos.

Em alguns casos, há recidivas após meses ou anos. PLEVA geralmente tem menor duração que PLC.

A ausência de envolvimento sistêmico e de mais complicações geralmente garante bom prognóstico às várias formas de pitiríase liquenoide.

Eritrodermia

Conceito

A eritrodermia também é conhecida como dermatite esfoliativa. O termo eritroderma foi introduzido por Hebra, em 1868, para descrever dermatite esfoliativa que envolve mais de 90% de superfície corporal. Caracteriza-se por eritema generalizado e homogêneo com descamação, linfadenopatia difusa e febre. Não representa uma entidade definida, mas é a apresentação clínica de uma grande variedade de doenças. As causas mais frequentes são psoríase, dermatite atópica, linfoma cutâneo de células T e reações medicamentosas. Cerca de 50% dos pacientes relatam histórico de dermatose preexistente. Em aproximadamente um quarto dos casos não é encontrada a causa da doença, sendo chamada de eritrodermia idiopática.

Importantes alterações sistêmicas podem acompanhar a eritrodermia, como hipotermia, edema periférico, distúrbio hidreletrolítico, hipoalbuminemia e, consequentemente, taquicardia e insuficiência cardíaca de alto débito. Na eritrodermia crônica, a pele sofre liquenificação e a descamação torna-se lamelar, os cabelos e os pelos caem,

ocorre onicólise e pode haver hiperpigmentação ou hipocromias nos pacientes melanodérmicos.

Epidemiologia

A incidência varia de 1 a 71:100.000 entre pacientes dermatológicos ambulatoriais. Homens são mais acometidos, em torno de 2:1 a 4:1. A faixa etária predominante é de 40 a 60 anos.

Em um total de 746 pacientes com eritrodermia, a frequência encontrada foi 24% de dermatites, 20% de psoríase, 19% de drogas e 8% de linfoma cutâneo. No grupo das dermatites, 9% de dermatite atópica, 6% de dermatite contato, 4% de dermatite seborreica e 3% de reticuloide actínico.[20]

Foram analisados, em outro estudo, 247 doentes em período de 23 anos. A psoríase foi a causa mais frequente de eritrodermia em 44,9%; as reações cutâneas por uso de drogas contribuíram com 7,3% do total de casos e a associação com reticuloses foi de 4,1%. A eritrodermia permaneceu como de causa desconhecida em 29,2% dos casos.

As causas mais comuns nas crianças e neonatos são ictioses, imunodeficiências, dermatites, psoríase, pitiríase rubra pilar, medicamentosas e infecções, como síndrome da pele escaldada estafilocócica.

Etiopatogenia

Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam eritrodermia de origem idiopática e cerca de 50% são resultado de doenças cutâneas preexistentes, como psoríase, dermatites, linfoma cutâneo de célula T e erupção medicamentosa. Os principais medicamentos relatados são anticonvulsivantes, lítio, ouro, alopurinol, quinidina e bloqueadores dos canais de cálcio.

Doenças sistêmicas, como tumores malignos e infecções, podem ser relacionadas com eritrodermia, por exemplo, a manifestação inicial do HIV, apesar de o uso de medicações ser a principal causa nesses pacientes.

A psoríase eritrodérmica pode ocorrer por suspensão do corticoide oral ou tópico, uso de medicamento como lítio e antimaláricos, infecções, gravidez, ou como evolução de doença anteriormente limitada.

A dermatite esfoliativa corresponde ao estágio final do estado inflamatório que produz alteração nos mecanismos de controle da proliferação dermoepidérmica.

Ocorre produção, na epiderme, de fator de crescimento endotelial e fator de permeabilidade vascular, resultando em proliferação dérmica vascular e aumento na permeabilidade vascular. A inflamação dérmica crônica promove elevação das moléculas de adesão (moléculas de adesão às células vasculares do tipo 1 [VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule l*], moléculas de adesão intercelular do tipo 1 [ICAM-1, *intracellular adhesion molecule* 7], E-selectina e P-selectina) que, por sua vez, produzem proliferação epidérmica e também liberação dos mediadores inflamatórios epidérmicos. O infiltrado dérmico pode ter padrão TH1, nos quadros benignos, e padrão TH2, na síndrome de Sézary. Alterações nas moléculas pró-inflamatórias (interleucinas 2, 3 e 8, interferona gama e ICAM-1) ocorrem como fator secundário e não como causa imunopatogênica.

O número de células germinativas e a taxa mitótica estão aumentados na eritrodermia, enquanto o tempo de trânsito dos ceratinócitos epidérmicos está reduzido; em consequência do aumento do *turn over* celular, o estrato córneo não consegue manter o material celular, havendo perda de ácido nucleico e dos seus produtos de degradação.

Quadro clínico

A eritrodermia se inicia por placas eritematosas decorrentes da dilatação capilar; após dias ou semanas, essas lesões atingem mais de 90% da superfície corporal, oferecendo aspecto adelgaçado da pele.

A descamação começa após poucos dias do eritema, inicialmente nas áreas flexurais. As escamas são brancas ou amareladas, embora placas mais espessas ocorram na região palmoplantar. Em muitos casos, a colonização bacteriana produz crostas aderentes e secreção.

A evolução do processo torna o edema indurado e liquenificado, ocorre alopecia, as unhas apresentam paroníquia, onicólise, hiperqueratose subungueal e linhas de “Beau”. O edema crônico periocular causa ectrópio e epífora. Quase sempre, áreas de mucosa não estão acometidas.

Ocasionalmente, a característica da escama sugere a causa da eritrodermia; em dermatite atópica e dermatofitose

é fina; em dermatite seborreica é furfurácea; em pênfigo foliáceo é crostosa e na reação por drogas é esfoliativa.

O prurido é o sintoma que acompanha a doença em 90% dos pacientes, sendo mais grave nas dermatites e na síndrome de Sézary. A ceratodermia palmoplantar ocorre em 30% dos casos de eritrodermia, iniciando-se precocemente na pitiríase rubra pilar. Na sarna norueguesa, a ceratodermia é crostosa, ao passo que na síndrome de Sézary há dor e fissuras.

Os achados clínicos ajudam a distinguir a etiologia da eritrodermia. Placas eritêmato-escamosas isoladas, depressões ungueais e alterações clínicas e radiográficas de artrite psoriática são evidências de psoríase. Lesões na mucosa oral, pápulas violáceas e alterações ungueais típicas sugerem líquen plano. Na pitiríase rubra pilar há ilhas de pele sã e pápulas foliculares na região extensora justarticular. Erosões e placas crostosas no tronco superior podem estar relacionadas com o pênfigo foliáceo. Pápulas de Gottron, telangiectasias periungueais e fraqueza muscular ocorrem quando forem secundárias à dermatomiosite.

Em geral, após a resolução da doença, ocorre discromia em pacientes melanodérmicos, granuloma piogênico disseminado, anidrose, vitiligo e xantomas.

Manifestações sistêmicas

A manifestação mais comum é a linfoadenomegalia generalizada, observada em cerca de metade dos doentes. Os linfonodos são de consistência amolecida e estão moderadamente aumentados. A histopatologia é quase sempre do tipo dermopático, com aumento de área paracortical e intensa proliferação do linfócito T, e não há destruição da estrutura linfonodal por células malignas. A hepatomegalia é relatada em 37% dos casos; esplenomegalia, em 23%. A associação de linfoadenomegalia e hepatoesplenomegalia com disfunção hepática e febre sugere hipersensibilidade medicamentosa ou malignidade.

O edema pré-tibial é observado em 40% dos pacientes[34] e, nos casos de eritrodermia de origem medicamentosa, pode haver edema facial. A perda de líquidos pela transpiração e pela alteração da barreira cutânea promove taquicardia em 40% dos pacientes, que podem evoluir para insuficiência cardíaca, principalmente idosos e também para desidratação, com distúrbio hidreletrolítico e até insuficiência renal. Há distúrbios na regulação térmica, com hipertermia (37%) e hipotermia (4%) e hipoalbuminemia como resultado do hipermetabolismo.

Diagnóstico

Na eritrodermia, por ser causada por várias doenças, a história e exame clínico detalhado são importantes para investigar doenças prévias e uso de medicamentos. Dados da literatura mostram que o resultado de um ou mais exames anatomopatológicos, em conjunto com o quadro clínico, foi diagnóstico ou sugestivo do diagnóstico da doença associada em 53 a 63,6% dos casos; portanto, recomendam-se biopsias de pele seriadas como o melhor método para elucidação da eritrodermia.

Tratamento

O tratamento inicial da eritrodermia, independentemente da origem, é semelhante. As drogas suspeitas devem ser retiradas, como por exemplo: antimálaricos e lítio, que podem desencadear psoríase, ou fenitoína, que induz a quadro indistinguível da síndrome de Sézary. Muitos casos são acompanhados ambulatorialmente, outros precisam de internação hospitalar para monitoramento da função renal, dos eletrólitos e dos sinais de falência cardíaca.

São usados cremes emolientes, corticoides de moderada potência e anti-histamínicos para controle do prurido. O uso de antibiótico sistêmico pode ser necessário para controle da superinfecção bacteriana.

Ciclosporina, metotrexato, acitretina e micofenolato mofetila são usados em eritrodermia, devido a psoríase; ciclosporina para as dermatites espongióticas; retinoides, corticoide e fotoquimioterapia extracorpórea para pitiríase rubra pilar; corticoide para a síndrome de hipersensibilidade a drogas e fotoquimioterapia extracorpórea na doença enxerto *versus* hospedeiro.

Prognóstico e evolução

O prognóstico da eritrodermia depende da causa. Em geral, as que são induzidas por drogas têm melhor

evolução. Regride em poucas semanas. Nos casos secundários, a psoríase pode recorrer em 20% dos pacientes.

Na literatura, é referida taxa de mortalidade de 20 a 60% em pacientes com eritrodermia secundária a malignidade, reações graves por drogas, pênfigo foliáceo e idiopáticas. As causas de óbito foram: pneumonia, septicemia, alteração cardíaca ou da malignidade relacionada. Estudos mais recentes apresentam menor taxa de mortalidade, 25%, nos casos com linfoma cutâneo de células T que progride e tem complicações da terapia ou sepse bacteriana.

Capítulo 460

Doenças do Tecido Conectivo

Mário Cézar Pires

Introdução

Serão abordados aqui os principais aspectos das doenças do tecido conectivo (colagenoses), especialmente de lúpus eritematoso (LE), dermatomiosite (DM), esclerodermia, doença de Sjögren e doença mista, uma vez que essas são as que apresentam importantes manifestações dermatológicas.

Lúpus eritematoso

Introdução

Cazenave foi o primeiro a criar o termo "lúpus eritematoso" há mais de um século. O lúpus eritematoso (LE) abrange amplo espectro clínico, desde o acometimento exclusivo da pele até o envolvimento sistêmico de vários órgãos, decorrente de autoimunidade policlonal de células B. Em todas as formas de lúpus, a luz solar é importante fator desencadeante e agravante. O LE é doença potencialmente grave, que pode acometer qualquer órgão e oferece risco de morte ao doente nos casos sistêmicos. O acometimento articular é maior na forma sistêmica, além de afetar outros órgãos, como rins, coração, pulmões e sistema nervoso central. As lesões dermatológicas, embora comuns, nem sempre estão presentes nessa forma. Já no caso do lúpus cutâneo, a doença tende a ser localizada e não oferece risco de morte. Raramente há evolução para lúpus sistêmico; cita-se essa evolução em 5 a 20% dos casos. O tema lúpus eritematoso sistêmico será abordado mais amplamente em outro capítulo.

O termo lúpus eritematoso cutâneo designa os quadros com padrão histopatológico típico da doença de pele e engloba as três formas maiores, a saber:

- Lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA)
- Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)
- Lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC).

A seguir, podemos ver a classificação de todos os quadros dermatológicos do LE.

Classificação de Gilliam das lesões de pele associadas a lúpus eritematoso:[1]

- Doença de pele LE específica (LEC)*
  - Lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA)
    - LECA localizado (*rash* malar, padrão em "asa de borboleta")
    - LECA generalizado (LE maculopapular, *rash* do lúpus eritematoso sistêmico, dermatite lúpica de fotossensibilidade)
  - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)
    - LECS anular
    - LECS papuloescamoso
  - Lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC)
    - LE discoide clássico (localizado ou generalizado)
    - LE hipertrófico/verrucoso
    - Lúpus profundo/paniculite lúpica
    - LED* mucoso (oral ou conjuntival)

        - Lúpus túmido
        - LE pérnio
        - LED liquenoide (sobreposição lúpus/líquen)
- Doença de pele LE não específica
    - Doença vascular cutânea
        - Vasculite: leucocitoclástica, púrpura palpável, urticária vasculite e lesões cutâneas, periarterite nodosa-símile
        - Vasculopatia: lesões de doença de Degos-símile, atrofia branca secundária (vasculite livedoide, livedo vasculite)
        - Telangiectasias periungueais
        - Livedo reticular
        - Tromboflebite
        - Fenômeno de Raynaud
        - Eritromelalgia
    - Alopecia não cicatricial: cabelo de lúpus, eflúvio telógeno, alopecia areada
    - Esclerodactilia
    - Nódulos reumatoides
    - Calcinose cutânea
    - Lesões bolhosas LE não específicas
    - Urticária
    - Mucinose papulonodular
    - Cútis laxa/anetodermia
    - Acantose nigricante (tipo resistência à insulina B)
    - Eritema multiforme
    - Úlceras de perna
    - Líquen plano.

Epidemiologia

As lesões de pele são a segunda maior manifestação do lúpus sistêmico, perdendo apenas para a doença articular. A maior parte dos pacientes é do sexo feminino, com a doença iniciando-se por volta dos 50 anos de idade, mas variando desde adultos jovens até idosos. No entanto, o predomínio em mulheres não é tão evidente na doença exclusivamente dermatológica, ao contrário do que ocorre no lúpus sistêmico. O LE cutâneo incide mais na raça caucasoide.

Etiologia e patogênese

Várias teorias tentam explicar a origem das lesões de pele lúpicas, mas a doença cutânea ainda não está totalmente entendida. Um modelo proposto para as lesões dermatológicas seguiria os mesmos eventos da forma sistêmica, com quatro fases sequenciais, nesta ordem: herança de genes de suscetibilidade (HLA), indução de autoimunidade, expansão do processo autoimune e agressão imunológica.

Do ponto de vista genético, inicialmente, associações de LES foram detectadas com genes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*) de classe n, especialmente dos alelos do antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Pacientes com HLA-Dr2 e 3 foram considerados suscetíveis ao LECA. Estudos em doentes com LECS revelaram associação com HLA-B8, DR3, DQA1 e DQB1. Aumento significante de HLA-B7, B8, DR2, DR3 e DQA0102 e diminuição de HLA-A2 foram relatados em portadores de lúpus eritematoso discoide (LED). Foram descritos vários outros genes associados a alterações de citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e vários mediadores em doentes de LE. De qualquer forma, é evidente que há base genética para o LE.

Na fase de indução, a luz ultravioleta é considerada o mais importante fator ambiental da doença lúpica. As lesões de LE cutâneo podem ser reproduzidas na pele clinicamente normal de doentes, tanto nas formas sistêmicas

como nas localizadas. O espectro de luz mais importante no desencadeamento de lesões de LE é o da luz ultravioleta B, embora estudos recentes tenham mostrado também a participação da luz ultravioleta A (UVA). Alguns estudos mostraram, inclusive, participação da luz visível. A luz ultravioleta pode desencadear processo autoimune ou exacerbar alteração preexistente pela agressão aos ceratinócitos. A luz solar leva a formação de ácido desoxirribonucleico-ultravioleta, mas mecanismos responsáveis pela homeostase encarregam-se de restabelecer essas alterações. Acredita-se que falhas nesses sistemas de recuperação também participam da patogênese do LE. Essas células com ácido desoxirribonucleico (DNA) alterado passariam a funcionar como antígeno, provocando então o surgimento de autoanticorpos dirigidos contra o DNA e outros componentes celulares alterados. Além da liberação de autoanticorpos, a luz ultravioleta causa liberação exagerada de vários mediadores, como interleucina-1 (IL-1), TNF-alfa, prostaglandina E, proteases, radicais livres e histamina em indivíduos geneticamente predispostos. Por outro lado, a migração destes mediadores e dos autoanticorpos para os tecidos pode ser facilitada por aumento da permeabilidade endotelial. A luz ultravioleta também causa padrões de ativação de células T anormais nesses indivíduos. Postula-se que a participação dessas células T cause alterações da imunidade celular.

Outros fatores implicados na fase de indução do LE são tabaco e drogas. Alguns estudos caso-controle mostraram que fumantes e ex-fumantes têm maior chance de desenvolver LE, especialmente cutâneo. Os motivos para essa tendência não estão bem esclarecidos. Quanto às drogas, citam-se várias como causa de indução ou exacerbação do LES, dentre as quais destacamos: procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, terbinafina, fenitoína, minociclina e, mais recentemente, os agentes biológicos anti-TNF, como infliximabe e etanercepte. Doentes com lúpus induzido por drogas costumam ter anticorpos anti-histona circulantes e este é considerado marcador nessa forma da doença. O LE cutâneo é raramente induzido por drogas.

Algumas viroses também foram relacionadas com casos de LE, mas ainda não há pesquisas conclusivas a respeito. Acredita-se que alguns vírus agem como cofatores em lúpus induzido por drogas.

Características do espectro de doenças lúpicas

Lúpus eritematoso sistêmico

O comprometimento é multissistêmico, principalmente em articulações, pele, rins, sistema nervoso, coração, serosas, pulmões e outros. Na maioria dos casos, o início é agudo, polissintomático, com febre, fadiga, lesões cutâneas, dores articulares, emagrecimento etc. Eventualmente, o doente pode permanecer com quadro apenas articular por anos. Lesões cutâneas nem sempre estão presentes. Já o comprometimento articular aparece em 90% dos casos, caracterizado por dor, efusão e edema, principalmente em interfalangianas proximais, joelhos, punhos e metacarpofalangianas. Do ponto de vista cardiovascular, o comprometimento mais comum é a pericardite. Menos comumente, observam-se isquemia miocárdica, taquicardia, insuficiência aórtica ou mitral e arterite coronariana. A endocardite de Liebman-Sacks costuma ser achado de necropsia. Pleuris, com discreto derrame, é visto em aproximadamente 50% dos doentes. Outras alterações pulmonares são mais raras. Vários outros órgãos são acometidos em maior ou menor grau, como: neuropatia periférica sensorial ou mista, mielopatia, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia cranial, quadros gastrintestinais (hepatite, dores abdominais, diarreia etc.), cefaleia e muitos outros. As manifestações hematológicas incluem anemia normocrômica e normocítica, anemia hemolítica, plaquetopenia e leucopenia.

Lúpus subagudo

Embora o curso tenda a ser benigno e menos agressivo do que o da forma sistêmica, as lesões cutâneas costumam ser disseminadas. O acometimento sistêmico é discreto (nefrite leve ou sintomas neurológicos), sendo a fotossensibilidade a principal característica. Manifestações gerais, como febre, adinamia, fraqueza e cefaleia são menos intensas e mais raras.

Lúpus cutâneo

As manifestações restringem-se à pele e, mais raramente, às mucosas. As lesões mais comuns, descritas a seguir, são atróficas e do tipo discoide. Na literatura, cita-se que entre 5 e 20% desses pacientes evoluem para formas sistêmicas. No entanto, alguns pacientes apresentam lesões generalizadas que causam grande desconforto.

Quadro clínico dermatológico

Lúpus eritematoso cutâneo agudo

A apresentação clássica é o eritema na face com padrão em "asa de borboleta" (Figura 460.1), uma das manifestações do LES. No entanto, não são raras as lesões generalizadas ou em outras localizações. Além do eritema, pode-se observar edema. O acometimento da face costuma ser simétrico e localizado principalmente nas regiões malares; em geral, poupa os sulcos nasolabiais. Fronte, bochechas, pescoço e a parte do corpo exposta pelo decote em V são outras áreas afetadas (Figura 460.2). Outros tipos de lesões podem aparecer, como pápulas, placas e queratose acentuada. A luz solar é o principal fator desencadeante ou de exacerbação nesta forma de lúpus cutâneo. A forma bolhosa do lúpus é uma manifestação da doença sistêmica e é decorrente da presença de autoanticorpos contra o colágeno tipo VII da zona da membrana basal.

Figura 460.1 Lesões em "asa de borboleta" na face de paciente com lúpus eritematoso sistêmico.

Figura 460.2 Placa atrófica acrômica na parte do corpo exposta pelo decote em V.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Há dois padrões bem descritos de apresentação do lúpus subagudo:

- papuloescamoso (hiperceratótico), aspecto psoriasiforme (Figura 460.3)
- anular policíclico, placas eritêmato-papulosas figuradas formando arcos de círculo (Figura 460.4).

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) está associado à presença de anticorpos anti-Ro (SSA) e a fotossensibilidade é intensa. Existem muitas variantes descritas, como o eritema polimorfo-símile, vitiligoide e

cicatricial (Figura 460.5). Alguns doentes apresentam, concomitantemente, lesões do tipo discoide. Cerca de 15 a 20% dos portadores de LECS evoluem para lúpus sistêmico.

Lúpus eritematoso cutâneo crônico

As lesões do tipo discoide são as mais comuns; são pápulas ou pequenas placas eritematosas (Figura 460.6) ou purpúricas que evoluem rapidamente para superfície ceratósica. São bem delimitadas, em formato de moedas, às vezes recobertas com escamas aderentes (Figura 460.7) e com dilatação de folículos pilosos (tampões córneos). Na evolução, apresentam atrofia central, telangiectasias e hipopigmentação (Figura 460.8). Progressivamente, aumentam de tamanho, formando placas confluentes. Localizam-se principalmente na face, couro cabeludo, orelhas, "vê" do decote e superfície extensora dos membros superiores. Às vezes, observa-se padrão em "asa de borboleta" na face. As mucosas são atingidas em cerca de 25% dos casos. Lesões tardias, cicatriciais, aparecem com a evolução; quando no couro cabeludo e em áreas pilosas, levam à alopecia cicatricial (Figura 460.9). Uma forma rara é o LECC disseminado (Figura 460.10). A luz solar também desempenha papel importante nesta forma de lúpus, mas isto não é tão evidente. Como o desenvolvimento é mais lento, o doente não costuma associar a piora do quadro com a exposição solar. A maioria dos autores cita que aproximadamente 5% dos portadores de LECC evoluem para formas sistêmicas, mas os dados variam. Por outro lado, lesões do tipo discoide podem aparecer em pacientes com LES e isto, sim, é comum.

Figura 460.3 Placa eritêmato-escamosa em doente com lúpus eritematoso sistêmico.

Figura 460.4 Lesões arciformes do lúpus eritematoso subagudo.

Figura 460.5 Lesão acrômica do lúpus eritematoso cutâneo.

Figura 460.6 Lesões eritematosas atróficas ediscoides do lúpus eritematoso crônico.

Figura 460.7 Escamas aderentes e áreas acrômicas.

Outras variantes do LECC são:

- LE hipertrófico (Figura 460.11): as lesões tendem a ser recobertas por queratose acentuada ou escamas

aderentes

- LE túmido (Figura 460.12): não se vê atrofia, mas sim placas eritematosas infiltradas, geralmente, na face
- LE profundo (Figura 460.13): também conhecido como lúpus de Irgang-Kaposi, atinge o subcutâneo, com pouco acometimento dérmico ou epidérmico. São nódulos recobertos por pele aparentemente normal ou com pouco eritema. Na evolução, surgem placas com atrofia de subcutâneo e depressões visíveis da pele, geralmente no couro cabeludo, braços e coxas, outros locais raramente
- LE linear: forma rara que lembra o líquen plano linear ou líquen estriado
- Lúpus pérnio (Figura 460.14): as lesões são infiltradas e na face.

Há uma forma rara de lúpus, com quadro clínico e histopatológico semelhante ao líquen plano, conhecida como síndrome de superposição (*overlap*).

Figura 460.8 Hipocromia residual.

Figura 460.9 Áreas atróficas com alopecia cicatricial do lúpus eritematoso crônico.

Figura 460.10 Lesões generalizadas de lúpus eritematoso cutâneo disseminado.

Figura 460.11 Lesões em placa do lúpus eritematoso hipertrófico.

Figura 460.12 Lesões eritematosas infiltradas do lúpus eritematoso túmido.

Figura 460.13 Placa deprimida do lúpus eritematoso profundo.

Figura 460.14 Lesões eritematosas infiltradas de paciente com lúpus pérnio.

Diagnóstico

Baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais. O LE cutâneo e o subagudo são diagnósticados por meio do exame clínico das lesões, anatomopatológico e imunofluorescência direta de pele. Já para o LES, são utilizados os critérios da Associação Americana de Reumatologia descritos a seguir:

- Eritema malar
- Lesões cutâneas do tipo LE discoide
- Fotossensibilidade
- Lesões orais
- Artrite não erosiva
- Serosite (pericardite, pleurite)
- Lesões renais (proteinúria, cilindrúria)
- Doença neurológica (psicose, convulsões)
- Alterações hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia (< 4.000/mm^3), linfopenia (< 1.500/mm^3), trombocitopenia (< 100.000/mm^3)

- Presença de autoanticorpos circulantes: células LE positivas, anti-DNA, anti-Sm, Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) falso-positivo crônico
- Anticorpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*) positivos em títulos anormais.

Diagnóstico laboratorial

O principal exame complementar a ser realizado em casos de lesões dermatológicas de LE é o anatomopatológico. A histopatologia do LE cutâneo mostra vários tipos de alterações, dentre as quais destacamos: hiperqueratose, atrofia epidérmica, degeneração hidrópica da camada basal, espessamento da membrana basal (mais bem visualizado com a coloração do ácido periódico de Schiff [PAS, *periodic acid-Schiff*]), edema dérmico, deposição de mucina na derme e infiltrado inflamatório mononuclear na derme, com distribuição principalmente perivascular e perianexial. Essas alterações são mais típicas nas lesões do tipo discoide, mas também são observadas com menos intensidade no LE subagudo e em algumas lesões da forma sistêmica. A imunofluorescência direta de lesão de pele é fundamental para o diagnóstico. A presença de imunoglobulina G (IgG) e C3 em padrão linear na membrana basal é o achado mais comum. O teste da banda lúpica consiste na pesquisa de imunofluorescência direta (IFD) em pele que parece sã, de área coberta. A positividade ocorre no LES. Nas formas exclusivamente cutâneas, a IFD é positiva apenas na lesão dermatológica. Outros achados laboratoriais estão relacionados com a presença ou não de lúpus sistêmico. Trombocitopenia, aumento da velocidade de hemossedimentação e positividade de provas inflamatórias são indicativos de doença sistêmica. Embora em alguns casos de lúpus cutâneo crônico haja positividade em títulos baixos de autoanticorpos, como fator antinuclear (FAN), isso também é mais comum nas formas sistêmicas. Lembramos que FAN em títulos baixos também é visto em várias outras condições, como hanseníase, gravidez, artrite reumatoide e mesmo em pessoas sãs, em especial mulheres jovens. Assim, destacamos que a simples presença de FAN positivo deve ser analisada com cuidado, pois há necessidade de vários outros critérios para o diagnóstico definitivo de LES. O FAN pode apresentar vários padrões, como particulado, homogêneo, periférico, salpicado, nucleolar e outros. Os mais comuns no LES são os três primeiros. A presença de autoanticorpos (principalmente FAN) em títulos baixos pode aparecer no LECC e LECS, enquanto no LES é um dos elementos diagnósticos. A pesquisa de anti-Ro (SS-A) e anti-LA (SS-B) costuma ser positiva no LECS. Outros autoanticorpos importantes na pesquisa de lúpus sistêmico são:

- Anti-DNA dupla-hélice (favorece diagnóstico de LES idiopático)
- Anti-Sm (LES), Anti-DNA hélice simples (LES, LE induzido por drogas)
- Antirribonucleoproteínas (RNP) (doença mista do tecido conectivo)
- Anti-histona (LE induzido por droga)
- Antiantígenos nucleares extraíveis (ENA, *extractable nuclear antigens*): LES.

Tratamento

Orientações gerais

O ponto fundamental do tratamento das manifestações dermatológicas do LE em todas as suas formas é a fotoproteção e deve ser recomendada sempre em qualquer horário do dia. O doente deve ser orientado quanto aos meios físicos e químicos de proteção solar. As atividades externas de trabalho, lazer e passeios têm de ser discutidas e adaptadas para a fotoproteção. Algumas drogas são fotossensibilizantes (diuréticos, sulfamídicos, psoralênicos, prometazina etc.) e devem ser evitadas. Os derivados estrogênicos tendem a agravar os casos de lúpus, mas, por outro lado, a gravidez é fator de piora. Embora a gravidez piore a condição da paciente com LES, não há dados conclusivos quanto às pacientes com as formas essencialmente cutâneas.

Terapêutica tópica

O uso de fotoprotetores, principalmente aqueles com fator de proteção solar (FPS) entre 25 e 50 para luz ultravioleta B (UVB) e de amplo espectro para UVA, são indicados. Os portadores de LE devem usá-los todo dia, independentemente do tempo de exposição solar e mesmo em dias nublados. As aplicações do fotoprotetor têm de ser repetidas a cada 2 h. Em locais com muita exposição ao sol, como praias e piscinas, o doente deve ser orientado a passá-lo 30 min antes de expor-se. Roupas de tecidos com fotoprotetor são indicadas. O bronzeamento artificial é

totalmente contraindicado.

Os corticosteroides tópicos estão indicados nas lesões com atividade inflamatória com pouca ou nenhuma atrofia. A opção é pelos de baixa e média potência, pois um dos principais efeitos colaterais destes é justamente a atrofia de pele. O uso intermitente é recomendado na tentativa de evitar este efeito. A injeção intralesional de triancinolona (de 2,5 a 5 mg/mℓ) está indicada nas lesões hipertróficas, assim como a crioterapia com nitrogênio líquido.

Quanto às medicações de uso oral, a primeira opção são os antimaláricos, como a hidroxicloroquina de 200 a 400 mg/dia (5 a 6,5 mg/kg/dia) e o difosfato de cloroquina de 250 a 500 mg/dia (4 mg/kg/dia). A cloroquina, além de efeito fotoprotetor, apresenta ação anti-inflamatória. É considerada droga segura, com poucos efeitos colaterais. A principal preocupação com seu uso é quanto à toxicidade ocular. O exame oftalmológico deve ser realizado no início do tratamento e a cada 6 meses. A forma de hidroxicloroquina é mais segura em relação a este aspecto, mas na nossa prática diária tomamos as mesmas precauções. Não se recomenda o uso na gravidez. Doença renal ou hepática preexistente são contraindicações relativas e requerem seguimento clinicolaboratorial. Com a evolução favorável, a terapêutica sistêmica deve ser reduzida de modo gradativo até a suspensão completa. Outras opções por via oral (VO) são:

- Diaminodifenil-sulfona: 100 a 200 mg/dia, mais indicada para LECS e LES bolhoso. Há risco de anemia hemolítica (dosar antes glicose-6-fosfato-desidrogenase) e meta-hemoglobinemia. Estes efeitos podem ser minimizados pelo uso concomitante de vitaminas E e C
- Prednisona ou prednisolona: em doentes com sinais de sistematização (artralgias, queda de cabelos, perda de peso), utiliza-se de 5 a 20 mg/dia VO, na tentativa de evitar um surto agudo. A corticoterapia oral também está indicada em alguns casos de LECS. Também utilizamos no LED generalizado que não responde às outras terapias. Opção mais moderna, porém mais dispendiosa, é o deflazacorte, na dose de 60 a 90 mg/dia.

A talidomida, de 100 a 300 mg/dia VO, é empregada no tratamento de LED, LECS e paniculite lúpica. Sua principal ação é a inibição de TNF-alfa. Indica-se após falha terapêutica com hidroxicloroquina e corticosteroides sistêmicos. As mulheres devem ser alertadas do seu potencial teratogênico (dentre eles, a focomelia) e sobre contracepção adequada (dois métodos), durante o uso e por 3 meses após a suspensão. Outro problema em relação à talidomida é a polineuropatia axonal, que deve ser monitorada por estudos de condução nervosa (amplitude dos potenciais de ação dos nervos sensoriais) que devem ser realizados duas vezes antes do tratamento e, então, em intervalos regulares a cada seis meses. Com a melhora do quadro dermatológico a droga deve ser descontinuada.

Os imunomoduladores tópicos (tacrolimo em pomada e pimecrolimo em creme) foram recentemente introduzidos no mercado e alguns estudos demonstraram sua eficácia no tratamento de manifestações dermatológicas de LE com poucos efeitos colaterais, sem causar atrofia cutânea. São drogas com boa ação anti-inflamatória para uso tópico, mas os efeitos colaterais a longo prazo ainda não são totalmente conhecidos, além do seu custo mais alto.

As formas sistêmicas são tratadas com corticoterapia oral ou pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida. Também são frequentemente utilizados tratamentos com imunossupressores como azatioprina e ciclofosfamida.

A seguir, apresentamos as terapias para o LE cutâneo e peso de evidência, segundo a Associação Britânica de Dermatologia.[2]

- Terapia padrão
  - Por meio da avaliação
    - O paciente está usando alguma droga que possivelmente exacerba a doença? (B, III)
    - O paciente é fumante? (B, II-III)
  - Tranquilização e educação
    - Filtros solares (A, I-I), roupas com fotoproteção e alterações do estilo de vida
  - Corticoides tópicos (A, I-I), retinoides (C, III)
  - Corticoides intralesionais (B, III)
  - Agentes antimaláricos – hidroxicloroquina, cloroquina, quinacrina (A, II-II)
- Quando a terapia padrão falha

- O paciente está usando corretamente a terapia?
  - Dapsona (C, III)
  - Auranofina (C, III)
  - Talidomida (B, II-III)
  - Retinoides – isotretinoína (B, III), acitretina (A, I)
  - Imunossupressores (C, III) – azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, ciclosporina, outras
  - Citocinas – alfainterferona, anti-CD4 (C, III)
  - Corticoides sistêmicos (C, III)

- Força das recomendações
  - A = há boa evidência para suportar o uso do procedimento/agente
  - B = há razoável evidência para suportar o uso do procedimento/agente
  - C = há fraca evidência para suportar o uso do procedimento/agente
  - D = há razoável evidência para rejeitar o uso do procedimento/agente
  - E = há boa evidência para rejeitar o uso do procedimento/agente
- Qualidade da evidência
  - I = Evidência obtida de, no mínimo, um estudo controlado, randomizado, propriamente planejado
  - Il-I = Evidência obtida de estudos controlados bem planejados sem randomização
  - II-II = Evidência obtida de estudos analíticos caso-controle coortes bem planejados, preferivelmente de mais de um centro ou grupo de pesquisas
  - II-III = Evidência obtida de múltiplas séries de tempo com ou sem intervenção. Resultados dramáticos em experimentos não controlados (tais como os da introdução do tratamento com penicilina em 1940) podem ser considerados como este tipo de evidência
    - III = Opiniões de autoridades respeitáveis baseadas na experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de *experts*
  - IV = Evidência inadequada em razão de problemas de metodologia, ou seja, tamanho da amostra ou extensão do seguimento ou conflitos na evidência.

No projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, a Sociedade Brasileira de Reumatologia estabeleceu as bases para o tratamento do LES, dividindo em acometimento cutâneo-articular e sistêmico. Para as lesões cutâneo-articulares, recomendam-se como medidas gerais:

- Educação: informar ao paciente e aos familiares o que é a doença, a evolução, os riscos e os recursos diagnósticos e terapêuticos; e também a necessidade de cumprir as medidas orientadas pelo médico
- Apoio psicológico: transmitir otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida
- Atividade física: repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença e medidas visando melhora do condicionamento físico (atividade física regular)
- Dieta: não há evidência científica de que os alimentos influenciam no desencadeamento ou na evolução da doença. Recomenda-se dieta balanceada, evitando-se excesso de sal, carboidratos e lipídios
- Proteção: contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta. Recomenda-se fotoprotetor com FPS acima de 30
- Evitar: tabagismo.

Quanto ao tratamento medicamentoso, esse deve ser individualizado, sendo as principais drogas usadas o difosfato de cloroquina, na dose de 4 mg/kg/dia, o sulfato de hidroxicloroquina, 6 mg/kg/dia, e a prednisona em doses variadas. Outras opções seriam a azatioprina e o metotrexato.

O tratamento do acometimento sistêmico dependerá do(s) órgão(s) afetado(s), por exemplo, sistema hematológico (leucopenia, plaquetopenia, anemia), sistema cardiopulmonar (pleurite, fibrose, pericardite etc.), manifestações neuropsiquiátricas, alterações renais e outras.

Outras drogas que vêm sendo indicadas no tratamento do LES são os biológicos, como infliximabe, adalimumabe e etanercepte, e os bloqueadores de TNF-alfa, com resultados variados, embora estes também tenham sido relatados induzir LE.

Dermatopolimiosite

Atualmente considera-se a existência de espectro neste grupo de doenças denominado "complexo polimiosite (PM)/dermatomiosite (DM)/dermatomiosite amiopática (DMA)", variando de manifestações essencialmente dermatológicas até quadros graves com importante fraqueza muscular e envolvimento sistêmico grave. Mostraremos aqui os principais aspectos da DM do ponto de vista dermatológico.

O complexo PM/DM é considerado uma das doenças reumatológicas menos comuns e estima-se que nos EUA ocorram cerca de cinco casos para cada milhão de habitantes. A proporção entre os sexos é de duas mulheres para cada homem afetado.

Dentre as manifestações cutâneas da DM, destacamos o prurido, que pode ser resistente à terapêutica. A patogênese deste prurido não é conhecida totalmente na DM. A forma infantil leva a calcificações subcutâneas e lesões vasculares sistêmicas com grande morbidade e mortalidade.

Os quadros dermatológicos patognomônicos da DM/DMA são as pápulas de Gottron (Figura 460.15) e o sinal de Gottron, caracterizado por eritema simétrico violáceo sobre mãos, cotovelos, joelhos e maléolos mediais (Figura 460.16). Há ainda outros sinais característicos, como eritema heliotrópico (Figura 460.17), telangiectasias periungueais (Figura 460.18) e eritema violáceo sobre a superfície extensora das mãos, região deltoide, ombros, pescoço, a parte do corpo exposta e fronte.

A poiquilodermia fotossensível (Figura 460.19) aparece em alguns doentes, mas existem outros diagnósticos a serem considerados.

Figura 460.15 Lesões eritematosas elevadas no dorso das mãos, chamadas de pápulas de Gottron.

Figura 460.16 Sinal de Gottron nas mãos.

Figura 460.17 Eritema heliotrópio em paciente com dermatomiosite.

Figura 460.18 Pápulas de Gottron e telangiectasias periungueais.

Figura 460.19 Poiquilodermia fotossensível em paciente com dermatomiosite.

Em cerca de 25% dos casos de DMA, pode haver associação com malignidade interna, semelhante ao que acontece na forma clássica da doença. Essa malignidade é vista principalmente associada a quadros cutâneos exuberantes, às vezes com necrose cutânea. As pápulas de Gottron aparecem em aproximadamente 70 a 80% dos doentes, enquanto o eritema heliotrópico, em 30 a 60%. As manifestações dermatológicas podem continuar a progredir, mesmo com a doença muscular sob controle.

Há ainda outras manifestações menos comuns da DM/DMA, como eritema e telangiectasias da prega ungueal proximal, eritema do leito ungueal, anormalidades da cutícula e distrofia ungueal e lesões eritêmato-escamosas no couro cabeludo com ou sem alopecia associada.

A DM juvenil difere da forma adulta nos aspectos clínicos e histopatológicos. A calcinose cutânea é mais comum na DM juvenil, enquanto as outras lesões cutâneas são semelhantes. Manifestações cutâneas incomuns na DM juvenil incluem a hipertricose e a lipoatrofia. A febre baixa é um sintoma comumente descrito na maioria dos pacientes. Artrite simétrica das grandes e pequenas articulações é também comum, com contraturas articulares desenvolvendo-se secundariamente a inflamação persistente. A associação com malignidade é rara na DM juvenil.

Diagnóstico laboratorial

Inclui a biopsia de lesões de pele, os exames sorológicos e as provas auxiliares diagnósticas. Do ponto de vista histopatológico, os achados não são específicos da DM/DMA, já que são muito semelhantes aos encontrados no LE agudo. É complementar na exclusão de outras doenças, como dermatite de contato por fotossensibilização e erupção polimorfa à luz. A imunofluorescência direta de pele lesada é geralmente negativa e quando positiva, semelhante ao LES.

Outros exames complementares são importantes para o diagnóstico da doença sistêmica. Os principais são:

- Enzimas musculares (creatinofosfoquinase [CPK, *creatine phosphokinase*], aldolase e transaminases) aumentadas. Mais específico da DM é o aumento de CPK, fração MM (muscular)
- ANA-Hep 2 > 1:160, em 80% dos casos
- Anti-Mi-2, que é altamente específico para DM, porém encontrado em menos de 20% dos casos
- Anti-Jo-1, anti-SRP (partículas de proteínas de sinais de reconhecimento) e anti-MAS (proteína de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) citoplasmática não identificada), específicos para a PM, sendo o anti-Jo-1 associado a doença pulmonar intersticial
- Anti-RNP, PM-Scl e Ku, frequentes nos indivíduos com síndrome de superposição DM e esclerodermia
- Biopsia muscular, eletrocardiograma (ECG), imagem muscular por ressonância nuclear magnética (RNM), radiografia contrastada do esôfago e/ou manometria esofágica e testes de função pulmonar. A eletromiografia é também usada para auxiliar o diagnóstico, mas deve ser realizada após a biopsia muscular, pois a estimulação elétrica do músculo pode lesá-lo. O exame anatomopatológico da biopsia de músculo é extremamente importante para o diagnóstico e o prognóstico do envolvimento muscular. A técnica é especializada e tem de ser realizada por profissional habilitado.

A pesquisa de doença maligna interna é indicada por ocasião do diagnóstico principalmente nos adultos, sendo repetida a cada 6 ou 12 meses nos primeiros anos de seguimento. As malignidades mais encontradas são o carcinoma do pulmão e o de mama.

Diagnóstico diferencial

Os principais são:

- Erupção polimorfa à luz
- LES
- Dermatite de contato com fotossensibilização
- Dermatite seborreica
- Psoríase
- Dermatite atópica.

Há certas drogas que podem simular a síndrome DM/PM, dentre as quais destacamos penicilamina, anti-inflamatórios não hormonais (ácido nuflúrico, fenilbutazona), practolol, hidroxiureia e pravastatina.

Tratamento

Variável de caso a caso. Os corticoides são a primeira linha de medicações para a doença. Parecem atuar na vasculopatia que acompanha a doença. A prednisona VO é a droga de escolha, em doses de 1 a 2 mg/kg/dia. Corticosteroides fluorados podem alterar o balanço dos eletrólitos e provocar dano muscular, devendo ser evitados. Outras opções em casos são:

- Metotrexato, na dose de 15 a 25 mg/semana. Alguns recomendam associar com corticoterapia oral
- Ciclosporina, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, com atenção para a toxicidade renal
- Os biológicos, como infliximabe, adalimumabe e etanercepte, bloqueadores de TNF-alfa, vêm sendo indicados em casos graves com resultados variados.

Corticoides tópicos são indicados para o alívio do prurido e do eritema. Os imunomoduladores tópicos têm sido usados com boa efetividade no controle das lesões dermatológicas.

Esclerodermia

É um grupo de doenças que cursam com fibrose e alterações do tecido conectivo da pele e de órgãos internos, com formas localizadas e sistêmicas. O curso é crônico e observa-se nos tecidos aumento da deposição do colágeno (tipos I, III, V e VI) e proteínas da matriz extracelular (fibronectina, proteoglicanos e tenascina).

Etiopatogenia

A distribuição é maior entre as mulheres, na proporção de 4:1. Há associação com alguns antígenos de histocompatibilidade como HLA-Bw35, DR1, DR5 ou HLA1-B8-DR3, mas há controvérsias. A ligação do HLA DR3 e DR5 ao DRw52 tem sido postulada como os alelos do MHC de classe II associados à esclerodermia. A esclerodermia difusa parece ser mais comum entre negros.

As células endoteliais na esclerodermia são alvos da resposta imune e também atuam na doença. A anormalidade vascular parece ser relacionada com a vasoconstrição reacional exagerada, levando à hipoxia isquêmica e à oclusão intravascular. Um dos fatores associados seria o frio. Outras causas podem provocar dano endotelial, como proteases, lipoperoxidases e autoanticorpos IgG antiendotélio. A apoptose do endotélio também poderia ser o evento inicial da esclerodermia.

As células endoteliais ativadas passam a expressar moléculas de adesão (beta-1-integrinas, MadCAM 1, CD34, ELAM-1, ICAM-1) que facilitam a interação com os linfócitos circulantes. Esses invadem os tecidos e, com a liberação de suas citocinas, levam ao processo inflamatório. Clinicamente, essa inflamação é representada pelo anel lilás em torno das lesões da escleodermia inicial. O dano vascular na esclerodermia é um dos quadros mais proeminentes. Nas fases mais adiantadas da doença, ocorre uma substituição do tecido adiposo e do colágeno dérmico por fibrose, o que dá o aspecto atrófico característico da doença. Na esclerodermia, os sinais de ativação de linfócitos e monócitos e as propriedades alteradas das células endoteliais e plaquetas alteram as funções normais dos fibroblastos.

Quadro clínico

A esclerodermia é classificada em:

- Sistêmica
  - Esclerodermia difusa (Figura 460.20)
  - Síndrome de calcinose, fenômeno de Raynaud, alterações esofágicas, esclerodactilia e telangiectasia (CREST) (Figura 460.21)
  - Síndromes de superposição
- Localizada
  - Morfeia: caracterizada por placas atróficas, bem delimitadas (Figura 460.22), eventualmente, com anel eritematoso. As placas podem ser únicas ou múltiplas
  - Linear (Figura 460.23)
  - Em golpe de sabre (Figura 460.24): acompanhada ou não de hemiatrofia facial.

Há vários sinais dermatológicos da esclerodermia sistêmica além da atrofia generalizada da pele. A fácies esclerodérmica é evidenciada por aspecto em “máscara”, afinamento da ponta nasal, lábios estreitos, malares proeminentes, microstomia, sulcos radiais em torno da boca, cor pálida da pele, mobilidade reduzida das pálpebras, telangiectasias, hipo ou hiperpigmentação cutânea com atrofia (poiquilodermia), esclerose do frênulo da língua e,

algumas vezes, áreas de esclerose e atrofia da mucosa oral. A esclerodactilia inicia-se com edema da pele dos dedos das mãos e pés e, posteriormente, atrofia acentuada.

Figura 460.20 Hipocromia e espessamento da pele em paciente com esclerodermia difusa.

Figura 460.21 Calcificação cutânea no dedo de paciente com síndrome de calcinose, fenômeno de Raynaud, alterações esofágicas, esclerodactilia e telangiectasias.

Figura 460.22 Placa acastanhada deprimida da morfeia.

Figura 460.23 Lesões atróficas lineares da esclerodermia.

Figura 460.24 Esclerodermia em golpe de sabre.

A calcinose cutânea decorre da deposição de cálcio no subcutâneo. Áreas de discromia dão aspecto moteado (de "sal e pimenta") ou pigmentação difusa tipo doença de Addison.

Diagnóstico

Nas formas cutâneas é essencialmente clínico, auxiliado pelo exame histopatológico. Esse deve ser realizado por biopsia de pele profunda, chagando ao subcutâneo, de preferência com representação de área aparentemente sã para comparação. A derme apresenta-se espessada difusamente, com feixes de colágeno denso. Em alguns casos, observam-se infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e hialinização dos vasos sanguíneos da derme. As trabéculas que dividem o tecido celular subcutâneo da derme estão espessadas, sendo a gordura substituída por colágeno neoformado. As glândulas écrinas estão atróficas, com redução da gordura circunjacente ou até ausência, com substituição por colágeno alterado nas fases tardias.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com:

- LE
- DM
- Fasciite eosinofílica
- Pseudoesclerodermia
- Porfiria cutânea tarda.

Tratamento

Nas fases iniciais inflamatórias, as formas cutâneas são tratadas com corticoides tópicos de baixa potência. Na medida em que as lesões tornam-se atróficas, outras drogas são usadas. A vitamina E, na dose de 800 a 1.200 mg/dia VO, é a medicação mais usada. No Brasil, a associação desta com asiaticosídeo, 30 mg/dia, é muito difundida e os resultados são bons.

Nos casos de esclerodermia generalizada, a xilocaína intravenosa e a d-penicilamina são as drogas mais indicadas.

Síndrome de Sjögren

Caracteriza-se pela tríade seca: boca seca, pele seca e olhos secos. Na maioria das vezes é manifestação de outra colagenose, como o LES. O paciente queixa-se principalmente de boca seca e alterações oculares (ceratoconjuntivite seca). A língua é lisa e depapilada. O diagnóstico é estabelecido a partir da queixa e associado aos achados de biopsia de mucosa oral (redução ou desaparecimento de glândulas salivares), teste de Shrimer (avalia a secreção da conjuntiva ocular) e sialografia. É comum a presença de autoanticorpos circulantes anticitoplasma conhecidos como anti-La/SS-B. O tratamento é feito de acordo com a colagenose associada.

Doença mista do tecido conectivo

É a associação de mais de uma colagenose, como LES, DM, esclerodermia ou artrite reumatoide. É mais frequente no sexo feminino, a partir dos 30 anos de idade. Autoanticorpos antirribonucleoproteína nuclear caracterizam a doença mista. Clinicamente, as manifestações são variadas, com poliarterite, fenômeno de Raynaud (Figura 460.25), sinais de esclerose cutânea, eritema heliotrópico, alopecia, telangiectasias e outros, dependendo da associação presente (Figura 460.26). A doença mista pode ser manifestação paraneoplásica. O tratamento é basicamente com corticoides orais ou em pulsoterapia.

Figura 460.25 Cianose e isquemia do fenômeno de Raynaud.

Figura 460.26 Lesões eritematosas difusas da doença mista do tecido conectivo.

*LED = Lúpus eritematoso discoide; LEC = lúpus eritematoso cutâneo.

Capítulo 461

Dermatoses Ocupacionais

Mário Cézar Pires

Definição

São todas as doenças de pele, cabelos ou unhas decorrentes direta ou indiretamente, agravadas, relacionadas ou mantidas pelo exercício de alguma ocupação. Também são enquadradas nesse grupo algumas dermatoses preexistentes que pioram dependendo da atividade do paciente, tais como psoríase e líquen plano, em virtude de fenômeno de Köbner (aparecimento de lesão por trauma local).[1]

Classificação etiológica das dermatoses ocupacionais

As dermatoses ocupacionais são classificadas de acordo com os agentes causadores em:

- Causas indiretas ou fatores predisponentes: destacam-se idade, sexo, raça, clima, condições de trabalho (postura, posição, ambiente, iluminação e outros), antecedentes pessoais (atopia, doenças hereditárias) e doenças concomitantes (diabetes, hipertensão, distúrbios neurológicos e outros)
- Causas diretas: constituídas por agentes biológicos (vírus, bactérias, parasitas, fungos etc.), físicos (calor, frio, sol, traumas repetidos, radiações), químicos existentes no meio ambiente e que atuariam diretamente sobre o tegumento produzindo ou agravando dermatose preexistente.[2]

Epidemiologia

Em nosso meio não há dados exatos sobre a prevalência das dermatoses ocupacionais, mas se estima que, nos países industrializados, 60% das doenças ocupacionais sejam dermatológicas.[3] Em 2007, entre doenças do trabalho e acidentes foram registrados 653.090 casos, segundo o Ministério do Trabalho. Em 2011, o Ministério do Trabalho, após inspeções, realizou aproximadamente 138.000 ações fiscais por doenças do trabalho ou acidentes.

Quadro clínico e fisiopatologia

As dermatoses ocupacionais mais comuns são as de contato, principalmente com lesões eczematosas agudas e subagudas, predominando eritema, edema e vesículas, podendo formar até bolhas. As formas crônicas mostram espessamento da epiderme (liquenificação), com descamação e fissuras e podem persistir por meses ou anos. O prurido é o sintoma mais comum em todos os estágios.[3]

A dermatite ocupacional por contato compreende quatro grupos:

- Irritativa: responsáveis pela maioria dos casos de dermatoses ocupacionais de contato. As substâncias irritantes, quando sobre a pele, podem alterar a barreira cutânea lipídica, desnaturar proteínas e provocar toxicidade à membrana celular. Acontece de forma aguda, quando o irritante é muito potente, ou de forma crônica, com substâncias mais fracas, porém com tempo de exposição mais prolongado. Os locais mais acometidos são mãos e antebraços (Figura 461.1)
- Alérgica de contato: a substância responsável pelo quadro é, na maioria das vezes, um hapteno (alergênio incompleto, precisa ligar-se a proteínas para ser alergênico), no qual acontece reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV, classificação de Gell e Coombs). Os locais mais acometidos são mãos, antebraços e face; entretanto, em

alguns casos há sensibilização a distância (Figura 461.2)

- Contato fototóxica: quando a substância em contato com a pele sob influência da luz ultravioleta sofre mudanças na sua estrutura química, tornando-a lesiva. Não há participação de mecanismo imunológico e as lesões restringem-se às áreas fotoexpostas (Figura 461.3)
- Contato fotoalérgica: semelhante ao quadro anterior, porém a mudança da estrutura química da substância exposta à ação ultravioleta torna-a hapteno responsável por reação imunológica. É, portanto, reação alérgica e as áreas mais acometidas são as fotoexpostas (Figura 461.4).[4]

Figura 461.1 Lesões eritematosas de dermatite irritativa.

Figura 461.2 Eczema agudo em paciente com dermatite alérgica de contato.

Figura 461.3 Lesões em áreas expostas em paciente com dermatite fototóxica.

Figura 461.4 Dermatite fotoalérgica à prometazina.

Outros quadros cutâneos também ocorrem por fatores ocupacionais, como:

- Eritema pérnio: aparecem pápulas ou placas eritematosas, às vezes cianóticas, nas extremidades dos membros superiores e/ou inferiores. As mãos são mais afetadas (Figura 461.5), mas nos pés não são raras. Sintomas como queimação e prurido acompanham as lesões. Menos frequentemente há bolhas, exulcerações com posterior descamação e lesões na face, orelhas, calvas e glúteos. Ao toque, a região costuma estar fria. Em nosso meio, os operários de regiões quentes que migram para áreas mais frias são, no inverno, os mais suscetíveis. Os principais diagnósticos diferenciais são entre eritema indurado de Bazin, fenômeno de Raynaud e vasculite nodular.[5] O tratamento é feito com proteção das extremidades do frio e uso de luvas e meias, evitar contato com água fria. Vasodilatadores, como nicopaverina ou pentoxifilina e corticoides tópicos são úteis. Em casos mais intensos, deve ser investigada a possibilidade de colagenoses ou crioglobulinemia[5]

- *Frostbite*: lesões localizadas principalmente nas extremidades, causadas pela vasoconstrição e deposição de microcristais nos tecidos quando a região exposta entra em contato com temperatura igual ou inferior a –2°C. Acredita-se que esse quadro decorra de ação direta do frio, indireta via formação de microcristais no tecido ou deficiência circulatória. Há quatro tipos, de acordo com a gravidade das lesões:
  - 1º grau: hiperemia e edema
  - 2º grau: hiperemia, edema, vesículas ou bolhas
  - 3º grau: necrose da epiderme, derme ou subcutâneo
  - 4º grau: necrose profunda, perda de extremidades.[6]

Na terapêutica, recomenda-se aquecer as áreas afetadas com água morna (40 a 42°C) até que a coloração do leito ungueal volte à normalidade. Não usar fonte calórica seca. A dor localizada deve ser tratada com analgésicos. No *frostbite* graus 1 e 2, doses pequenas de corticosteroide por via oral (VO), como prednisona 10 a 15 mg/dia são úteis. De modo geral, as lesões graus 1 e 2 e aquelas não infectadas apresentam melhor resposta ao tratamento. Nos casos mais intensos, associam-se vasodilatadores sistêmicos VO ou por via intravenosa (IV).[6]

- Fenômeno de Raynaud: caracteriza-se por sensibilidade idiopática a frio, pressão, vibração e fatores emocionais. Mãos e pés são os locais mais afetados. Notam-se palidez, eritema e cianose. O fenômeno de Raynaud pode estar associado a várias doenças, tais como esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, macroglobulinemia, policitemia vera, síndrome costoclavicular e do escaleno com ou sem costela cervical. Na área ocupacional, o fenômeno de Raynaud foi relatado em operadores de martelete pneumático, tipistas, pianistas, na industrialização do leite e trabalhadores em geral que executam atividades expostos a vibrações de alta frequência. Fenômeno de Raynaud por intoxicação por metais pesados e derivados do *ergot* foi descrito.[7] O tratamento consiste na proteção do trabalhador contra frio, vibração e estresse emocional. Deve-se evitar o fumo por sua ação vasoconstritora. Simpatectomia é indicada a formas mais graves. Nifedipino VO tem bom efeito paliativo[7]
- Urticária pelo frio: doença pouco comum, mas eventualmente observada em trabalhadores predispostos em contato com objetos frios ou congelados (Figura 461.6). O diagnóstico é comprovado pelo teste do cubo de gelo. Há forma adquirida e outra familiar. Na adquirida, deve ser investigada a associação com doenças linfoproliferativas, especialmente o mieloma múltiplo e os linfomas. O tratamento é sintomático com anti-histamínicos[6]
- Acne ocupacional: relacionada com o contato com derivados do petróleo e compostos halogenados, como cloro, bromo e iodo. As erupções acneiformes são classificadas em superficiais, também conhecidas como elaioconiose, e profundas, também chamadas furunculose ocupacional. Há três tipos clínicos de elaioconiose, a saber: papulosa, pustulosa e mista ou papulopustulosa. É interessante salientar que as puras são raras, sendo as mistas mais frequentes. Muitas vezes, a elaioconiose coexiste com lesões furunculoides. A ação irritativa dos óleos de corte e outros tipos de óleos sobre o ósteo folicular causa irritação e obstrução, ou ambas. Nos casos de furunculose ocupacional, o agente penetra no ducto piloso, produzindo sua distensão e obstrução parcial, facilitando a infecção bacteriana. Elaioconiose e furunculose são mais comuns em trabalhadores com história de acne grave. Em termos de prevenção, no processo de usinagem de metais e em outras operações nas quais se utilizam óleos de corte, devem-se adotar medidas que minimizem ou evitem o contato com a pele do trabalhador exposto (Figura 461.7).[8] A acne ocupacional também pode ser desencadeada em trabalhadores em ambientes muito quentes (quadro semelhante ao da miliária). Esses casos decorrem de obstrução de glândulas sudoríparas[9]

Figura 461.5 Pápulas do eritema pérnio.

Figura 461.6 Dermografismo em paciente com urticária pelo frio.

Figura 461.7 Pústulas foliculares da elaioconiose.

- Câncer de pele ocupacional: doença pouco conhecida, pela dificuldade no estabelecimento do nexo causal, pois o período de latência é longo. Vários fatores contribuem para o aparecimento do câncer cutâneo ocupacional, como:
  - Genéticos: cor da pele
  - Imunológicos: dermatoses preexistentes, doenças com imunossupressão ou drogas imunossupressoras
  - Ambientais: como radiações ionizantes ou não ionizantes.

Os mais importantes agentes carcinogênicos ocupacionais para a pele são:[10]

- Físicos: luz ultravioleta
  - Radiações ionizantes (raios X, raios gama, raios beta)
  - Traumatismos repetidos
- Químicos: hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA)
  - 3,4-benzopireno, dibenzoantraceno
  - Antraceno, piche, coaltar, creosoto, xisto betuminoso
  - Arsênico inorgânico, outros
  - Óleos lubrificantes e de corte naftênicos usados.

Tanto os carcinomas (baso e espinocelulares), como o melanoma foram descritos como doenças ocupacionais.[11,12]

Etiopatogenia

Agentes físicos

Calor

As fontes de calor estão entre os principais causadores de dermatoses ocupacionais por agentes físicos. Dentre os sólidos, destacamos os metais aquecidos, resinas, piche, asfalto e vários outros. No grupo dos líquidos, água quente, gorduras e óleos. Os gases, como ar aquecido, vapores, nevos e fumos também são provocadores de dermatoses por agentes físicos. Esses materiais podem ser fontes de queimaduras. As queimaduras são classificadas em:

- 1º grau: atinge a epiderme e não deixa lesões residuais
- 2º grau: a derme superficial e a profunda são acometidas, levando a cicatrizes residuais
- 3º grau: subcutâneo, plano muscular e partes ósseas são afetados, causando sequelas importantes.

As queimaduras também são ocasionadas por agentes químicos, como ácidos e álcalis. Costumam ser profundas e sua gravidade é diretamente proporcional a concentração, toxicidade e tempo de contato com o agente. Outros causadores de queimaduras ocupacionais em nosso meio são: concreto, cimento úmido associado a atrito, hidróxido de sódio, ácidos sulfúrico e fluorídrico, fenóis e sais quaternários de amônio. A eletricidade provoca queimaduras leves, moderadas e graves, dependendo de fatores como voltagem e intensidade da corrente, tempo de contato, espessura e umidade da pele. Os locais de entrada e saída da corrente costumam ser os mais afetados.[13]

O tratamento das queimaduras varia de acordo com o agente que as produziu. As extensas e mais graves devem ser tratadas em serviços especializados. Básicos no tratamento do queimado são alívio da dor, reposição das perdas, manutenção do equilíbrio hidreletrolítico e controle da infecção.[13]

Além das queimaduras, o trabalho em ambiente quente pode causar, em trabalhadores suscetíveis, várias dermatoses, como miliária, eritema do fogo, intertrigo, urticária pelo calor e outras.[13]

Frio

Algumas dermatoses ocupacionais são ocasionadas pelo frio, como o eritema pérnio, fenômeno de Raynoud, *frostbite* e urticária pelo frio, já discutidas.

Radiações ionizantes

São emissões eletromagnéticas com comprimento de onda abaixo de 10 nm. Compreendem raios X, gama, alfa e beta.

Os raios X e gama têm grande capacidade de penetração nos tecidos. Sua ação no tecido ou órgão depende de interação do *quantum* de energia com a biomolécula produzindo ionização e desarranjo celular. Também é citada a ação secundária pela dissociação das moléculas de água da célula, assim como sobre o tegumento e o organismo dependente da dose recebida, do tempo e intensidade da exposição, do comprimento de onda da radiação e da região do espectro eletromagnético da onda emitida. A exposição às radiações ionizantes ocorre em várias atividades, como operadores de raios X, radioterapeutas, trabalhadores em usinas atômicas, técnicos de laboratório etc.[14]

Radiações não ionizantes

A luz ultravioleta (UV) é forma de energia radiante em que a emissão de fótons é insuficiente, nas condições normais, para provocar ionização nos átomos das moléculas.[15]

Várias substâncias são capazes de exacerbar a ação dos raios ultravioleta sobre apele, como psoralênicos, diuréticos tiazídicos, sulfas, compostos do grupo *para,* plantas, frutas, como limão e figo etc.[1]

Há três faixas de ondas ultravioleta:

- UVA: 320 a 400 nm (onda longa)
- UVB: 280 a 320 nm (onda média)
- UVC: 200 a 280 nm (onda curta).

As queimaduras solares são geradas principalmente pela UVB.[15]

Há fortes evidências que relacionam o dano à pele por ultravioleta e câncer cutâneo. A maior incidência de tumores (baso e espinocelulares) em trabalhadores de pele clara expostos à luz solar é fato facilmente observado. O mesmo foi observado em relação ao melanoma.[1]

Fatores mecânicos

Pressão, fricção ou atrito por longos períodos causam, em algumas pessoas, hiperqueratoses. A resposta cutânea está condicionada a fatores raciais, genéticos e dermatoses preexistentes. A fricção durante muitos dias sobre a mesma área do tegumento provoca espessamento da pele da região, conhecida como calosidade. Em trabalhadores com uso de botas, calçados especiais, luvas e vários outros equipamentos de proteção individual, estas representam verdadeiros estigmas ocupacionais. Ação friccional aguda na pele não adaptada pode resultar em formação rápida de bolhas. As lesões traumáticas são as mais variadas possíveis, dependendo do agente causador do trauma.[6]

Agentes biológicos

Vários agentes biológicos foram descritos como causadores de dermatoses ocupacionais, dentre os quais se tem:

- Herpes simples[16]
- Carbúnculo[17]
- Molusco contagioso[17]
- Verrugas[16]
- Tuberculose e outras micobacterioses[13]
- Paracoccidioidomicose[18]
- Histoplasmose[18]
- Criptococose[18]
- Esporotricose[19]
- Infecções bacterianas[13]

Dentre estes, lembramos que o agente da esporotricose (*Sporothrix schenckii*) é fungo encontrado em plantas e espinhos de flores, sendo observada principalmente em agricultores, floristas e pessoas que lidam com plantas.[19] As outras dermatoses ocupacionais por agentes biológicos são mais frequentes em trabalhadores da área da saúde.[20]

Contactantes

Níquel

É elemento metálico, resistente à corrosão por água salgada ou doce, gases úmidos ou secos, ácidos, álcalis e halogenados. O níquel é obtido a partir da industrialização e aproximadamente 43% são utilizados em ligas de ferro, 39% com outros metais, 13% em galvanoplastia e 5% como catalisadores e seus sais.[21] Até 1930, na Europa, a dermatose pelo níquel era exclusivamente ocupacional, vista em trabalhadores da galvanoplastia. Atualmente esse quadro mudou de forma drástica, sendo cerca de 90% da sensibilização ao níquel não ocupacionais, decorrentes do uso de objetos niquelados (joias de fantasia). É o sensibilizante mais comum mundialmente.

Como fonte de exposição ocupacional ao níquel destacam-se galvanoplastia, indústria alimentícia e de baterias (níquel e cádmio), fabricação de ligas metálicas, indústria eletrônica e computação, metalurgia, indústria química, têxtil, entre outras.

Como efeitos do níquel no organismo humano, além das dermatoses, tem-se perda de olfato, crises de asma, pneumonites, broncopneumonia e epiteliomas.

Alguns trabalhos mostram que o níquel é encontrado em quantidades mensuráveis em vegetais e em quantidades

desprezíveis em alimentos de origem animal. A média diária de ingestão deste em alimentos é 240 a 1.000 mg.[22]

Cimento

O cimento é ligante hidráulico usado em edificações, obras de engenharia e outros. Por ser matéria-prima composta de vários óxidos, ao ser diluído apresenta pH bastante elevado e o contato com a pele do trabalhador, em determinadas condições, produz dermatoses e outras afecções, entre elas dermatite de contato irritativa, alérgica, hiperqueratose (*hardening*), hiperqueratose subungueal, paroníquias, sarna dos pedreiros e conjuntivites.

Alguns fatores constitucionais do indivíduo favorecem o quadro, como pele xerótica, dermatite atópica, ictiose vulgar, dermatite seborreica e psoríase. Fatores inerentes à profissão também atuam na gênese. Podem ser citados os microtraumatismos repetidos e os agentes físicos como frio, calor e umidade.[23]

Algumas substâncias são adicionadas ao cimento visando reforçar ou melhorar as suas características e são, alguns desses aditivos, os responsáveis pelas dermatoses. O cromo e o cobalto são os principais responsáveis pelas dermatites alérgicas produzidas pelo cimento e estas são as que com maior frequência tendem a se cronificar.[24]

O cromo hexavalente presente no cimento é a causa mais comum de dermatite alérgica de contato nesse produto e vários trabalhos propuseram a diminuição da sua concentração (< 2 ppm) com a finalidade de baixar o risco dessa dermatose.[25] Em alguns países, como Finlândia e Dinamarca, foi acrescentado sulfato ferroso ao cimento, o que diminuiu a sensibilização nos trabalhadores da indústria da construção.[26]

Borracha e seus componentes

A borracha é substância orgânica obtida de fonte natural; apresenta propriedades de extensibilidade, elasticidade e resistência. Cerca de 90% da borracha natural são extraídos da *Hevea braziliensis* (seringueira), sendo o látex natural proveniente desta árvore, processado na forma líquida ou sólida.[27]

Para a produção industrial da borracha (vulcanização) muitos componentes são necessários para se obter produto de melhor qualidade, como enxofre, aceleradores (tiuram, grupo mercapto), antioxidantes (hidroquinona), plastificantes, pigmentos, corantes e retardadores de aceleradores. Muitas dessas substâncias são responsáveis por dermatite alérgica de contato em indivíduos que trabalham em contato com borracha e derivados.[28]

A dermatite alérgica de contato pelas substâncias presentes na borracha é quadro frequente e o tiuram é o principal sensibilizante, seguido pelo carbamix (mistura de carbamatos). O maior risco de sensibilização por essas substâncias ocorre em trabalhadores da indústria da borracha (pneus), construção civil, profissionais da saúde, agricultores e cabeleireiros.[29,30] A sensibilização acontece pelo contato direto com a borracha ou com equipamentos de proteção, como luvas e botas.[31]

A alergia ao látex pode ser caracterizada também como doença ocupacional, porém o mecanismo imunológico aqui é, na maioria das vezes, reação do tipo imediato, mediada por imunoglobulinas E (IgE). Suas manifestações clínicas podem ser cutâneas, pulmonares ou sistêmicas, com possível evolução para choque anafilático. Os indivíduos mais acometidos são os profissionais da área da saúde, devido ao contato frequente com luvas que contêm essa substância. Nos últimos anos, a alergia ao látex tem aumentado muito, em decorrência principalmente do crescente uso de preservativos de borracha e luvas após o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida.[32] Em levantamento realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, encontramos sensibilização ao látex em 4/1.000 trabalhadores da área da saúde.

Resinas

As principais são: epóxi, fenólicas, aminoplásticas, acrílicas, alquídicas, poliésteres, polivinílicas, poliuretanas e celulose-éster plástica. O butilfenol-terciário, principal composto do grupo fenólico, é muito utilizado em colas de calçados de couro. As resinas poliésteres são encontradas em isolantes de cabos e fios elétricos e, as poliuretanas, na fabricação de fibras sintéticas, tintas especiais, colas, vernizes e borracha sintética. Dentre as acrílicas, citam-se as colas cianoacrílicas de secagem ultrarrápida, como a Super-Bonder® e o cimento acrílico usado em próteses ortopédicas.[33] O aumento do número de resinas utilizadas no tratamento odontológico na última década incrementou também a quantidade de efeitos adversos nesses profissionais e as resinas acrílicas podem estar relacionadas com esses quadros. As dermatoses decorrentes do contato com essas substâncias constituem grande problema, pois esses materiais são voláteis e penetram através das luvas de látex e vinil.[34,35] A resina epóxi é a mais importante da

indústria, com muitas aplicações comerciais. Ela inclui diluentes, vários aditivos e o monômero epóxi endurecedor. Como resultado da associação de várias substâncias químicas, têm-se, com frequência, reações cutâneas irritativas ou alérgicas.[36]

Óleos de corte

São fluidos utilizados nas indústrias mecânicas, colocados sobre os metais com a finalidade de obter melhor rendimento nas operações de corte. Essas substâncias são alcalinas e têm ação semelhante à dos sabões quando em contato com a pele.[37] Vários problemas podem decorrer disso, como dermatite alérgica de contato, dermatite irritativa, foliculite, acne, furunculose e elaioconiose.[38]

Madeira

Marceneiros, carpinteiros, escultores e trabalhadores da indústria da madeira de modo geral estão sujeitos a dermatites de contato e/ou fotossensibilização. Também observamos hipercromia,[39] eritema multiforme, conjuntivites, rinites e asma ocupacional. Câncer do septo nasal pode ocorrer.[40]

Anatomia patológica

O quadro anatomopatológico das dermatoses ocupacionais varia com cada doença.

Diagnóstico clínico

É estabelecido pela história clínica em que, com frequência, a localização da dermatose está associada a agente de contato no ambiente de trabalho. É importante detalhar fatores como atividade da indústria, ambiente de trabalho, equipamentos de segurança e seu uso adequado e se o quadro melhora com o afastamento da atividade. O exame físico deve ser completo e todo o tegumento avaliado. O teste de contato pode auxiliar no diagnóstico; em alguns casos há necessidade de exame anatomopatológico. O nexo causal nem sempre é fácil de ser estabelecido.[3] Nos casos de urticária por frio, o teste do cubo de gelo ajuda a estabelecer o diagnóstico.[41]

Tratamento clínico

O tratamento da dermatose ocupacional varia de acordo com o tipo de lesão e o seu agente desencadeante. Normalmente, inclui medidas gerais como limpeza das lesões, evitar exposição solar e, em alguns casos, o afastamento da atividade profissional até a melhora do quadro. O tratamento com medicamentos geralmente é feito com corticosteroides e antibióticos, que podem ser usados na forma tópica ou sistêmica.[42]

Nos quadros de eritema pérnio recomendam-se a proteção das extremidades contra o frio com luvas e meias e evitar o contato com água fria; vasodilatadores sistêmicos, como nicopaverina ou pentoxifilina e corticoides tópicos.[5]

Para *frostbite*, recomenda-se aquecer as áreas afetadas com água morna (40 a 42°C) até que a coloração do leito ungueal volte à normalidade. Não usar fonte calórica seca. A dor localizada deve ser tratada com analgésicos. No *frostbite* graus 1 e 2, doses pequenas de corticosteroides VO, como prednisona 10 a 15 mg/dia, são indicadas. De modo geral, as lesões graus 1 e 2 e aquelas não infectadas apresentam melhor resposta ao tratamento. Nos casos mais intensos, associam-se vasodilatadores sistêmicos VO ou IV.[6]

O tratamento do fenômeno de Raynaud consiste na proteção do trabalhador contra frio, vibração e estresse emocional. Deve-se evitar o fumo, por sua ação vasoconstritora. Simpatectomia é indicada nas formas mais graves. Nifedipino VO tem bom efeito paliativo.[7] Na urticária por frio, os anti-histamínicos são as drogas de escolha. Costuma-se associar um agente clássico (hidroxizina, clemastina, dexclorfeniramina), à noite, com não clássico (fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, ebastina) pela manhã.[6]

O tratamento das queimaduras varia de acordo com o agente que as produziu. As queimaduras extensas e mais graves são tratadas em serviços especializados. Básicos no tratamento do queimado são alívio da dor, reposição das perdas, manutenção do equilíbrio hidreletrolítico e controle da infecção.[13]

Entretanto, a melhor medida terapêutica é a prevenção das dermatoses. Para que isso ocorra, é necessário primeiramente criar programa de educação ao trabalhador e empresários para explicar a importância do uso dos equipamentos de proteção individual e os riscos quando estes não são utilizados. Em razão dessas medidas, pode haver grande economia para as empresas.[43–45]

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 23 | Oftalmologia

Coordenadores
Rubens Belfort Júnior
Wallace Chamon
Paulo Schor

Parte 1 | Aspectos Básicos
- **Capítulo 462 | Anatomia Ocular**
- **Capítulo 463 | Embriologia**
- **Capítulo 464 | Fisiologia da Visão**

Parte 2 | Doenças Oftalmológicas
- **Capítulo 465 | Acuidade Visual e Ametropias**
- **Capítulo 466 | Estrabismo**
- **Capítulo 467 | Doenças da Córnea, da Conjuntiva e da Esclera**
- **Capítulo 468 | Catarata**
- **Capítulo 469 | Glaucoma**
- **Capítulo 470 | Descolamento de Retina**

Parte 3 | Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oftalmológicas
- **Capítulo 471 | Introdução às Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oculares**
- **Capítulo 472 | Retinopatia Diabética**
- **Capítulo 473 | Inflamações Oculares**
- **Capítulo 474 | Manifestações Oculares da AIDS**
- **Capítulo 475 | Oftalmogeriatria**

Parte 1 | Aspectos Básicos

Capítulo 462

Anatomia Ocular

Maria Cristina Martins

Introdução

O bulbo ocular está localizado dentro da cavidade orbitária, que tem volume de, aproximadamente, 30 mℓ, e ocupa cerca de um quinto desse espaço. A massa remanescente é constituída de gordura e músculos que formam a musculatura extrínseca ocular.

Cada órbita tem paredes laterais e mediais, formando um ângulo de 45°, que resulta em um ângulo reto entre as duas paredes laterais. O limite anterior da cavidade orbitária é o septo orbitário, que forma uma barreira entre a pálpebra e a órbita. A órbita está relacionada com o seio frontal superiormente, com o seio maxilar inferiormente e com os seios etmoidal e esfenoidal medialmente.

Musculatura extrínseca ocular

São seis músculos extraoculares, quatro retos e dois oblíquos, que controlam os movimentos de cada olho. Os quatro músculos retos originam-se no tendão anelar comum (anel de Zinn), circundante ao nervo óptico no ápice posterior da órbita, e projetam-se anteriormente até sua inserção na superfície da esclera, formando o cone muscular.

Eles são denominados, de acordo com a posição da sua inserção na esclera, medial, lateral, superior e inferior, determinando respectivamente adução, abdução, elevação e depressão do bulbo. Os músculos têm, em média, 40 mm de comprimento, tornando-se tendinosos de 4 a 9 mm do ponto da inserção, em que têm 10 mm de largura. As distâncias aproximadas dos pontos de inserção do limbo corneano são: reto medial, 5 mm; reto inferior, 6 mm; reto lateral, 7 mm; reto superior, 8 mm.

Os dois músculos oblíquos controlam os movimentos torcionais do olho e, secundariamente, movimentos de elevação e depressão do bulbo.

O oblíquo superior é um músculo fino e fusiforme com cerca de 40 mm e origina-se abaixo do forame óptico e medialmente a ele. Estende-se anteriormente, forma de tendão, passando pela tróclea ou roldana (estrutura cartilaginosa anexa ao osso frontal, 3 mm atrás da borda orbital) e, a partir desse local, projeta-se posteriormente para se inserir na esclera, em forma de leque, abaixo do reto superior.

O oblíquo inferior tem, aproximadamente, 37 mm, origina-se do lado nasal da parede da órbita e passa por trás do músculo reto inferior, para se inserir na esclera com um tendão curto, no segmento posterotemporal, logo acima da área macular.

Suprimento nervoso e sanguíneo

O nervo oculomotor (III par craniano) inerva os músculos retos medial, superior e inferior e o músculo oblíquo inferior. O nervo abducente (VI par craniano) inerva o reto lateral. O nervo troclear (IV par craniano) inerva o músculo oblíquo superior.

O fornecimento sanguíneo dos músculos extraoculares é derivado das ramificações musculares da artéria oftálmica. Os músculos reto lateral e oblíquo inferior também são irrigados pelas ramificações das artérias lacrimal

e supraorbital, respectivamente.

Pálpebras

As pálpebras são duas dobras móveis que possuem grande mobilidade. São constituídas pelo tarso, por músculos e glândulas, revestidas internamente pela conjuntiva palpebral e, externamente, pela pele, tendo como função proteger os olhos. Sua movimentação distribui a lágrima sobre a superfície ocular, bombeando o excesso para que seja drenado pelas vias lacrimais.

A pele da pálpebra tem grande elasticidade e tecido subcutâneo frouxo. Dentro da derme, o músculo orbicular, com suas fibras estriadas orientadas circularmente, é bastante superficial. Logo abaixo, observa-se o tarso, composto de tecido fibroelástico, que dá rigidez à pálpebra. É nele que se encontram as glândulas sebáceas meibomianas, que estão presentes em maior número no tarso superior e produzem o componente lipídico da lágrima. As glândulas lacrimais acessórias (glândulas de Wolfring) estão localizadas na margem superior do tarso. O estroma da conjuntiva palpebral é muito fino e aderido ao tarso. Na junção mucocutânea, o epitélio da conjuntiva é estratificado escamoso e se torna estratificado colunar, com células caliciformes na área tarsal.

O sulco orbitopalpebral subdivide a pálpebra superior em regiões pré-orbital e pré-tarsal. As fibras estriadas do músculo elevador (ou levantador) da pálpebra inserem-se anteriormente em uma membrana compacta fibrosa que forma a aponeurose do elevador e envia fibras de colágeno, por meio do septo orbitário, entre os feixes do orbicular e da derme. O músculo liso de Muller origina-se entre as fibras do elevador da pálpebra, na pálpebra superior, e do reto inferior, na pálpebra inferior; suas fibras se inserem no tarso, e as fibras densas de colágeno aderem às fibras profundas do orbicular.

Na margem palpebral, estão os cílios, aproximadamente 150 superiores e 75 inferiores. Associadas aos folículos dos cílios estão as grandes glândulas sebáceas (glândulas de Zeis) e grandes glândulas apócrinas (glândulas sudoríparas modificadas), denominadas glândulas de Moll.

Na junção entre a pele e a conjuntiva, próximos da margem posterior do bordo palpebral, externam-se os ductos das glândulas meibomianas e, anteriormente a eles, os cílios.

Aparelho lacrimal

O aparelho lacrimal é constituído por glândulas lacrimais (principal e acessórias) e vias lacrimais, que drenam a lágrima do canto medial palpebral até a cavidade nasal.

A glândula lacrimal principal localiza-se no ângulo anterolateral do teto da órbita. A parte orbital é limitada anteriormente pelo músculo orbicular e o septo orbital. A parte palpebral projeta-se na parte lateral da pálpebra superior e repousa no fórnice superior da conjuntiva. É uma glândula tubuloalveolar composta, com secreção seromucosa, e as unidades secretoras estão rodeadas por células mioepiteliais. Vários ductos lacrimais saem das glândulas e atravessam sua parte palpebral para se abrir no fórnice superior.

Dois pontos (orifícios) lacrimais revestidos por epitélio pavimentoso estratificado são observados na parte medial das pálpebras. Deles partem os canalículos lacrimais superior e inferior, que se unem em um canalículo comum e desembocam no saco lacrimal, revestido de epitélio cilíndrico estratificado, que se prolonga por meio do ducto nasolacrimal até o meato inferior nasal.

Conjuntiva e cápsula de Tenon

A conjuntiva é uma membrana mucosa fina e transparente que reveste a superfície posterior da pálpebra (conjuntiva palpebral ou tarsal) e a superfície anterior da esclera (conjuntiva bulbar). Ela se estende do limbo até o bordo palpebral, no qual há junção mucocutânea.

A conjuntiva palpebral alinha-se à superfície posterior da pálpebra, forma os fórnices superior e inferior e se prolonga como conjuntiva bulbar, que se adere frouxamente ao septo orbital nos fórnices.

Uma dobra móvel e espessa da conjuntiva bulbar (prega semilunar) localiza-se no canto interno, continuando-se com uma porção mais espessa, a carúncula, que contém elementos da epiderme, como folículos pilosos, sendo, portanto, uma zona de transição com a pele.

O epitélio conjuntival tem de duas a cinco camadas de células epiteliais colunares estratificadas. Células caliciformes são células mucossecretoras e estão localizadas na camada média ou superficial do epitélio. Elas são numerosas na prega semilunar e no fórnice, quase sempre ausentes no limbo e mais escassas no remanescente da conjuntiva bulbar. Na camada basal, é possível encontrar melanócitos. O estroma conjuntival divide-se em uma parte superficial, que contém tecido linfoide, o qual pode formar folículos, e uma parte mais profunda, composta de tecido conjuntivo, que se liga ao tarso. As glândulas lacrimais acessórias (glândulas de Krause e Wolfring) também estão dispostas no estroma.

O suprimento sanguíneo é feito por artérias derivadas das ciliares anteriores e palpebrais. As veias da conjuntiva acompanham as artérias, formando uma grande rede vascular conjuntival. A conjuntiva é rica em vasos linfáticos que se arranjam no estroma superficial e se unem à rede linfática palpebral. A inervação é feita pela primeira divisão (oftálmica) do quinto nervo.

A cápsula de Tenon é uma membrana fibrosa que envolve o bulbo do limbo até o nervo óptico. Ela está unida à conjuntiva e à esclera, próximo ao limbo. Na região em que é perfurada pelos tendões dos músculos extraoculares, forma-se uma estrutura tubular em torno de cada músculo, conhecida como ligamento de contenção. Os ligamentos suspensórios do bulbo ocular também são formados pela cápsula de Tenon, ligados às fáscias dos músculos reto inferior e oblíquo inferior (ligamento de Lockwood).

Bulbo ocular

O bulbo ocular apresenta uma túnica externa, constituída pela córnea e esclera; uma túnica média ou vascular, o tecido uveal, composto pela íris e o corpo ciliar anteriormente e pela coroide posteriormente, e uma túnica interna ou retina.

A câmara anterior é delimitada pela face posterior da córnea e pela face anterior da íris e é preenchida pelo humor aquoso. No ângulo da câmara anterior, na região em que a periferia da córnea encontra a raiz da íris, está o trabeculado, via de drenagem do humor aquoso. A câmara posterior, também contendo o humor aquoso, é formada pela face posterior da íris e a face anterior do cristalino. O cristalino ou lente e o corpo vítreo preenchem o remanescente do bulbo ocular (Figura 462.1).

Túnica externa

Córnea

A córnea é um tecido transparente e avascular que contribui com 74% do poder dióptrico do olho (40 a 45 dioptrias), medindo verticalmente de 9 a 11 mm e, horizontalmente, 11 a 12 mm. O raio de curvatura externo é, em média, de 7,8 mm. A porção mais periférica é mais plana e espessa (0,65 mm) que a central (0,52 mm).

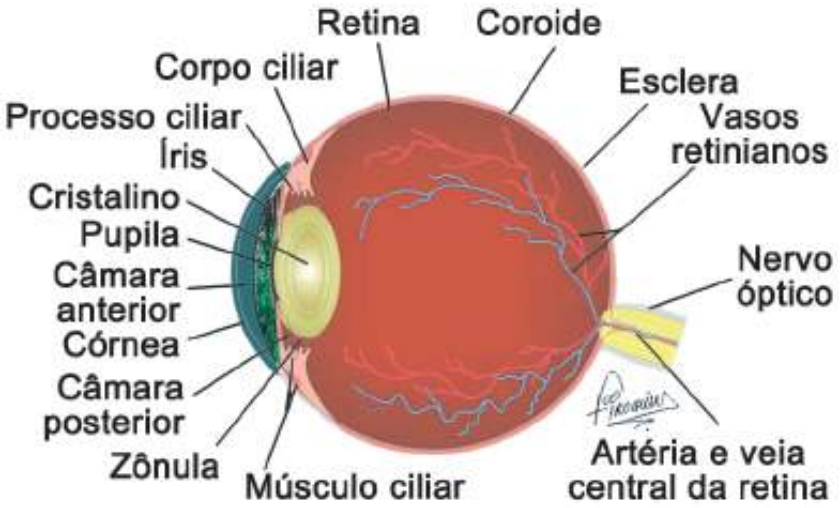

Figura 462.1 Corte longitudinal do bulbo ocular mostrando estruturas internas. (Cedida pelo Dr. Francisco Irochima Pinheiro.)

A córnea é constituída de um epitélio e sua membrana basal, por camada de Bowman, estroma, membrana de

Descemet e endotélio. A camada de Bowman representa uma diferenciação do estroma anterior localizada abaixo da membrana basal do epitélio. A membrana de Descemet é a membrana basal do endotélio corneano.

O filme lacrimal é considerado, na prática, uma das camadas da córnea, pois preenche as depressões causadas pelos microvilos da membrana celular das células epiteliais. É constituído pelas camadas lipídica, aquosa e mucosa, com 7 μ de espessura. As partes que compõem a córnea estão descritas a seguir.

▸ **Epitélio.** A córnea apresenta epitélio estratificado, não queratinizado e não secretor, composto de cinco a sete camadas e três tipos de células: superficiais, aladas e basais.

As células superficiais são mais externas e diferenciadas, em processo de degeneração, com ausência de organelas e condensação da cromatina nuclear. A superfície da córnea tem um arranjo irregular de células poligonais cobertas por uma camada densa de microvilos aderentes com um glicocálice. Esse glicocálice interage com a camada de mucina lacrimal para promover um filme lacrimal mais estável e homogêneo.

As células são agrupadas por desmossomos. Os mais importantes são os complexos de *tight junctions*. Essas junções são chamadas de *zonula occludens*, representando uma anastomose da dupla barreira lipídica. Dessa forma, essas células representam uma membrana semipermeável na superfície externa da córnea. As células *em asa* apresentam tonofilamentos intracelulares feitos de subunidades de queratina. As células são aderidas às células superficiais e entre si por meio de desmossomos e numerosas *gap junctions*. As células basais e cuboides são a única fonte de novas células dentro do epitélio corneano. As células basais têm maior nível de metabólitos e atividade de síntese que as células mais superficiais e possuem desmossomos e *gap junctions*. De maior importância são os hemidesmossomos, responsáveis pela aderência do epitélio à membrana basal e ao estroma.

Os componentes celulares epiteliais participam da imunologia corneana. As células de Langerhans, com grande atividade no processamento antigênico, são encontradas na periferia, estando ausentes na região central da córnea. O constante processo de diferenciação e superficialização das células epiteliais basais acontece em um período de 7 a 14 dias.

▸ **Membrana basal epitelial.** As células basais estão localizadas sobre uma membrana basal, constituída de colágeno tipo IV, laminina, proteoglicano sulfato de heparan, fibronectina e fibrina.

▸ **Camada de Bowman.** É uma camada acelular, encontrada em primatas, com 12 μ de espessura, composta de fibrilas de colágeno dispostas aleatoriamente. Pode ser considerada uma camada do estroma superficial modificada. Essa camada não tem capacidade de regeneração.

▸ **Estroma.** Constitui 90% da espessura corneana. É, predominantemente, uma matriz constituída de proteoglicano e um arranjo lamelar de fibrilas de colágeno. Também estão presentes queratócitos e fibras nervosas.

O componente celular ocupa de 2 a 3% do volume estromal. O colágeno estromal é primariamente do tipo I e, em menor quantidade, dos tipos II, V e VI. As fibras colágenas são produzidas pelos queratócitos, apresentando diâmetro e distância uniformes entre si, características que garantem a transparência corneana.

As lamelas anteriores estromais são mais curtas, estreitas e interconectadas; já as posteriores são mais largas, longas e menos interconectadas. Entre as fibras colágenas estão os glicosaminoglicanos capazes de absorver e reter água. Os mais encontrados são o sulfato de queratan (65% do total) e o sulfato de dermatan. Os principais proteoglicanos (macromoléculas ácidas que possuem pelo menos uma cadeia de glicosaminoglicano sulfatado covalentemente ligado a um *core* proteico) são o lumican e o decorin. Os queratócitos formam uma complexa rede por meio das *gap junctions*.

A córnea humana tem pouca elasticidade; com a pressão intraocular normal, distende-se apenas 0,25%.

A transparência corneana depende da disposição regular das estruturas celulares e extracelulares estromais, além do controle da hidratação feito por barreiras epiteliais e endoteliais, superfície de evaporação, pressão intraocular, pressão de edema estromal e bomba endotelial ligada a um sistema de transporte iônico controlado por enzimas, como a Na^+K^+ATPase.

▸ **Membrana de Descemet.** Localiza-se sobre o endotélio. É uma membrana basal produzida pelas células endoteliais e aumenta de espessura com a idade. É constituída de duas camadas: uma anterior "bandeada" e outra "não bandeada", composta de colágeno tipo IV, laminina e fibronectina, que evidenciam a função de adesão das células endoteliais à membrana.

▸ **Endotélio.** A sua principal função é manter uma barreira efetiva do humor aquoso, agir como bomba metabólica e, finalmente, criar condições para a transparência corneana. É composta de uma monocamada de células poligonais (hexagonais) dispostas regularmente. As células têm diâmetro de 20 μ e espessura de 4 a 6 μ.

A célula endotelial contém um núcleo grande que preenche a maior parte da célula. Contém várias mitocôndrias, um retículo endoplasmático proeminente e um aparelho de Golgi. É uma célula ativa com transporte, síntese e função secretora.

As células endoteliais são interconectadas por meio das *tight junctions* e *gap junctions*. Os complexos *tight junctions* apicais são do tipo *macula occludens*, e não envolvem completamente as células. Essas estruturas representam uma barreira entre o estroma e o humor aquoso e permitem a passagem de água.

Quando existe perda das células endoteliais, ocorre um deslizamento das células vizinhas na tentativa de recompor o espaço (polimegatismo e pleomorfismo), pois não há capacidade de regeneração. Na córnea de um indivíduo jovem, a densidade celular é de, aproximadamente, 3.500 células/mm^2.

A córnea é inervada por ramos sensoriais derivados dos nervos ciliares do nervo trigêmeo, sendo envolvida por um anel nervoso perilímbico, do qual as fibras emergem e penetram nas camadas anterior e média do estroma, estendendo-se radialmente em direção ao centro. As fibras se dividem, emergindo das camadas mais profundas e penetrando na membrana de Bowman para formar um plexo subepitelial. Deste, terminais estendem-se entre as células epiteliais, inervando todas as camadas do epitélio com receptores sensoriais. A maioria dos receptores emite estímulos, resultando em percepção de dor, chamados de nociceptores.

Além de serem receptores sensoriais, os nervos corneanos também têm função trófica, evitando a formação de erosões epiteliais e úlceras pela perda de sensibilidade.

Esclera

A esclera constitui a maior parte da túnica externa. É branca, densa e basicamente constituída de colágeno, que se prolonga com a córnea, sendo a área de transição entre as duas estruturas, denominada limbo.

A esclera tem espessura de, aproximadamente, 1 mm; porém, é mais fina nos locais de inserção dos músculos extrínsecos. Ao redor do nervo óptico, a esclera é penetrada pelas artérias ciliares posteriores longas e curtas e pelos nervos ciliares curtos e longos. Posteriormente ao equador do olho, as quatro vorticosas drenam a saída venosa por meio da esclera. Cerca de 4 mm do limbo, as quatro artérias e veias ciliares anteriores entram na esclera.

A superfície externa da esclera está coberta por um tecido elástico, a episclera, a qual contém muitos vasos sanguíneos que nutrem a esclera e está intimamente ligada à cápsula de Tenon e ao tecido subconjuntival. A lâmina fosca é uma diferenciação das fibras colágenas mais internas, na qual se observam melanócitos.

Cristalino

O cristalino é uma lente biconvexa, com convexidade maior na sua face posterior, transparente e avascular, com cerca de 9 mm de diâmetro e 4 mm de espessura. Está suspenso atrás da íris pela zônula de Zinn, que o conecta ao corpo ciliar. Anteriormente a ele, encontra-se o humor aquoso e, posteriormente, o vítreo. Sua nutrição ocorre por difusão de substâncias destes, pois sua cápsula é uma membrana semipermeável.

É capaz de ter sua forma modificada por ação da musculatura ciliar e elasticidade da sua própria cápsula de revestimento, participando, dessa forma, do fenômeno da acomodação.

Sua transparência é determinada pela estrutura, forma e pelo arranjo de suas estruturas.

A cápsula do cristalino é uma membrana basal, elástica e transparente, com um epitélio subcapsular de células cúbicas que se vão tornando cilíndricas no equador, o qual se localiza anteriormente. O núcleo é mais duro que o córtex e é composto de grande concentração de lamelas. As fibras lamelares subepiteliais são produzidas continuamente, de forma que o cristalino torna-se maior e menos elástico com o passar da idade. As células do cristalino são alongadas e se unem nas partes anterior e posterior, constituindo as chamadas suturas. Estas são em forma de Y e Y invertido, respectivamente; com a idade, assumem aspecto estrelado.

O cristalino fixa-se à *pars plana* e aos vales dos processos ciliares pelos ligamentos suspensores ou zonulares, constituídos pela condensação de substância fundamental amorfa e fibrilas. O cristalino constitui-se de 65% de água e 35% de proteína.

Túnica média | Úvea

O trato uveal, também denominado túnica média, é dividido em três regiões: íris e corpo ciliar, anteriormente, e coroide, posteriormente. A úvea é o tecido mais vascularizado do olho, sendo irrigada por duas artérias ciliares.

Íris

A íris é um diafragma inserido anteriormente ao corpo ciliar. A face anterior mesodérmica apresenta uma parte pupilar, central, e outra ciliar, periférica. As duas são separadas pelo colarete, no qual está localizado o círculo arterial menor da íris. A face posterior de origem neuroectodérmica é revestida por um epitélio pigmentado que se projeta anteriormente, constituindo o bordelete. A irrigação da íris é feita por ramos da artéria oftálmica, pelas artérias ciliares anteriores e ciliares posteriores curtas.

Histologicamente, a íris é dividida em: camada marginal anterior; estroma e músculo esfincteriano; epitélio anterior e músculo dilatador e epitélio pigmentado posterior.

Corpo ciliar

O corpo ciliar estende-se da *ora serrata*, posteriormente, ao esporão escleral, anteriormente, e apresenta quatro camadas: supraciliar, estroma, epitélio pigmentado e epitélio ciliar não pigmentado.

O corpo ciliar constitui-se de duas regiões: a anterior ou *pars plicata* e a posterior ou *pars plana*. O epitélio ciliar na região da *pars plicata* está relacionado com a produção do humor aquoso, enquanto a complexa inserção das fibras do músculo ciliar no esporão escleral correlaciona-se com a sua drenagem.

O humor aquoso preenche as câmaras anterior e posterior do bulbo ocular. O volume da câmara anterior é de, aproximadamente, 0,25 mℓ o da câmara posterior, 0,06 mℓ.

A musculatura do corpo ciliar provoca relaxamento ou estiramento dos ligamentos suspensores do cristalino (zônula) e, com isso, altera seu poder de refração, participando, consequentemente, do fenômeno da acomodação.

O corpo ciliar é irrigado por ramos da artéria ciliar posterior longa, bem como da ciliar anterior e do círculo arterial maior da íris. A drenagem venosa é feita por meio da coroide e das veias vorticosas, posteriormente, e dos plexos intraesclerais e episclerais na região do limbo.

Coroide

A coroide estende-se da *ora serrata* ao nervo óptico e pode ser dividida em quatro camadas: supracoroide, estroma, coriocapilar e membrana de Bruch. A coroide, por meio da coriocapilar, tem papel fundamental na nutrição das camadas mais externas da retina, além da absorção do calor produzido pelas reações luminosas.

A supracoroide é constituída de fibroblastos, melanócitos e fibras elásticas com orientação longitudinal e contém nervos ciliares longos que transitam em direção ao segmento anterior do olho. No estroma, transitam os vasos mais calibrosos, responsáveis pela maior parte da nutrição dos tecidos oculares.

Antes de penetrar no olho, as artérias ciliares curtas posteriores formam o círculo arterial de Zinn-Haller, que envolve o nervo óptico e supre a lâmina crivosa. As artérias ciliares longas posteriores penetram na esclera por meio dos canais longos e oblíquos, e as ciliares anteriores dividem-se em dois ramos que suprem, respectivamente, os tecidos episclerais e formam o círculo arterial da íris. O sangue é drenado na região equatorial por intermédio das quatro veias vorticosas.

Corpo vítreo

O corpo vítreo é uma estrutura gelatinosa que ocupa quatro quintos do volume do bulbo ocular. Tem volume aproximado de 4 mℓ e é formado por uma parte líquida (humor vítreo, cuja composição é predominantemente o ácido hialurônico) e outra sólida, constituída principalmente de fibras colágenas. O corpo vítreo é revestido por uma fina membrana formada pela condensação de mucopolissacarídios e fibrilas, a hialoide, que é mais delgada na parte anterior; no polo posterior, suas fibras são paralelas à retina, e esta é chamada de hialoide posterior. Além de relacionar-se com a manutenção da pressão intraocular, serve de suporte para os tecidos oculares.

Túnica interna | Retina

A retina é uma camada muito fina, delicada e transparente, frouxamente aderida à coroide pelo epitélio

pigmentado. Divide-se em duas camadas distintas: a retina neurossensorial e o epitélio pigmentado da retina. Essas duas camadas estendem-se do nervo óptico, posteriormente, à *ora serrata*, anteriormente.

Polo posterior

As camadas da retina são: membrana limitante interna, camada de fibras nervosas, camada de células ganglionares, camada plexiforme interna, membrana limitante intermediária, camada nuclear interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa (núcleo dos fotorreceptores), membrana limitante externa, segmentos internos e externos dos cones e bastonetes, epitélio pigmentado da retina e sua membrana basal.

As camadas externas da retina são nutridas pelos vasos da coroide, ao passo que a irrigação e a drenagem das camadas internas são feitas pelos vasos retinianos. Esses vasos estão localizados na camada de fibras nervosas da retina; um ramo da artéria e veia centrais da retina suprirá cada um dos quatro quadrantes da retina.

A área definida como mácula é a porção da retina posterior localizada entre as arcadas temporais, com diâmetro de 5 a 6 mm, que contém pigmento xantofílico e duas ou mais camadas de células ganglionares. No centro da mácula, encontra-se a zona avascular da fóvea, uma área pequena e levemente côncava, sem capilares retinianos e ocupada apenas por cones. A fóvea é uma depressão de cerca de 1,5 mm de diâmetro na superfície retiniana interna no centro da mácula; a parte mais central da fóvea chama-se fovéola, e a depressão no centro da fovéola, umbo. A área parafoveolar é uma zona anular de, aproximadamente, 0,5 mm, na qual as camadas de células ganglionares, nuclear interna e plexiforme externa são mais espessas. Ao redor dessa zona, um anel de 1,5 mm de largura é definido como zona perifoveal.

A papila está localizada no polo posterior, nasalmente à região da mácula, e é formada pela confluência da camada de fibras nervosas do nervo óptico, que é composta pelos axônios das células ganglionares, sendo mais espessa nessa região. Na retina nasal, as fibras caminham em direção ao nervo óptico, distribuindo-se radialmente na emergência deste; do lado temporal, as fibras tornam-se arqueadas ao circundarem a região macular. Entre a mácula e a papila, as fibras temporais formam um feixe de distribuição radial denominado feixe papilomacular.

Nervo óptico

O nervo óptico é o segundo nervo craniano, responsável pela visão, e transmite as informações das células fotorreceptoras da retina para o córtex occipital. Prolonga-se por meio do quiasma, do trato óptico, dos corpos geniculados lateral e medial, do colículo superior e do núcleo pré-tectal. A grande maioria de suas fibras é aferente: algumas relacionadas com os reflexos pupilares; outras, com a resposta geral à luz. A minoria eferente é de fibras para os vasos da retina.

O nervo óptico pode ser dividido nas porções intraocular, orbital e intracraniana, tem cerca de 5 cm de comprimento e se estende entre o quiasma e o bulbo ocular. Ele emerge da superfície posterior do bulbo ocular por meio de uma abertura pequena e circular na esclera denominada canal escleral, aproximadamente 1 mm abaixo e 3 mm nasalmente ao polo posterior do olho. O segmento orbital do nervo caminha com o cone muscular pelo osso do canal óptico, tendo acesso à cavidade craniana. É perfurado inferomedialmente pela artéria e veia centrais da retina – esses vasos alcançam o olho passando por dentro do nervo óptico.

A parte intraocular do nervo tem em torno de 1,5 mm e divide-se em parte escleral, coroidal e retiniana. O tecido conjuntivo, que envolve e dá suporte ao nervo na porção escleral, é a lâmina crivosa ou cribiforme. A partir dessa região, as fibras tornam-se mielinizadas. Por sua vez, os envoltórios fibrosos que envolvem o nervo são contínuos com as meninges.

Capítulo 463

Embriologia

Clélia Maria Erwenne

Introdução

Na 3ª semana do desenvolvimento embrionário, o embrião está com 2 a 3 mm de comprimento. Nessa oportunidade, a porção anterior da ectoderme neural sofre processo de invaginação central, formando duas cristas que se unirão na linha média, dando origem à vesícula cerebral. Da porção lateral desta, de ambos os lados, desenvolvem-se duas extensões denominadas vesículas ópticas (Figura 463.1).

A partir desse ponto, a formação do olho, que tem por base os folhetos ectoderme e mesoderme, é resultante do crescimento diferencial dessas células primordiais em velocidade e direção e, ainda, do contato delas com a ectoderme superficial do embrião. Assim, a porção mais lateralizada dessa camada primordial cresce em espessura, enquanto o restante se alonga, formando uma manta celular, que, por invaginação, deixa a camada espessa em uma face e a menos espessa na outra. Inicia-se, então, um processo de dobramento dessa manta, que culmina com o encontro de suas margens, formando o *cálice óptico*, onde a manta espessa ocupa a porção interior e a manta resultante das células, que, inicialmente, cresceram por alongamento, ocupa a parte externa. O embrião tem, então, aproximadamente 10 mm e está entre a 4ª e a 5ª semanas de desenvolvimento. A porção anterior do cálice em formação está em contato direto com a ectoderme superficial, a qual se invagina, portanto, no cálice óptico, dando origem a um bloco celular que constituirá o cristalino. O remanescente da ectoderme, por sua vez, resultará em córnea, conjuntiva e pálpebras.

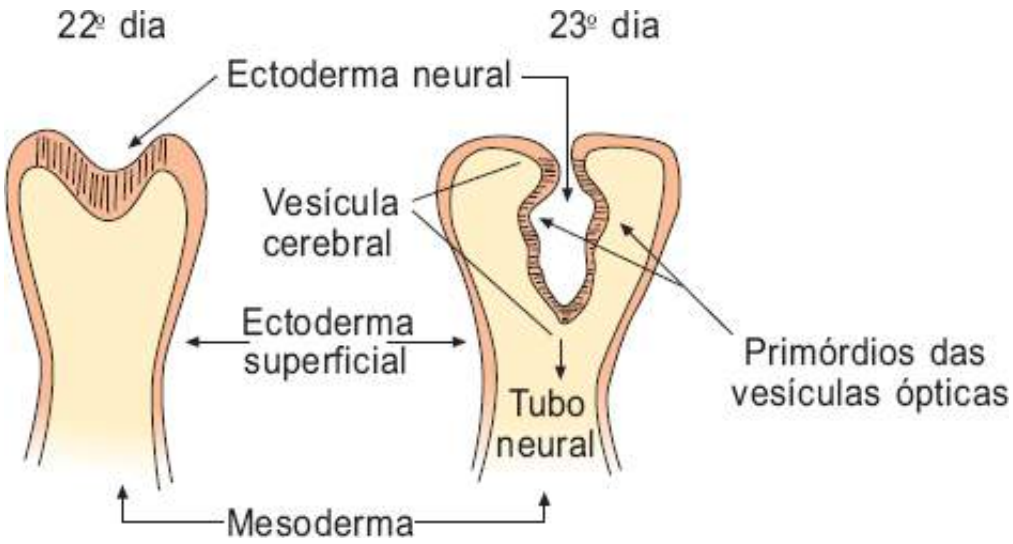

Figura 463.1 Representação esquemática da diferenciação da vesícula cerebral e dos primórdios das vesículas ópticas na região anterior do embrião.

Logo após a separação do bloco lenticular, uma fina camada de mesoderme se interpõe entre ele e a ectoderme superficial. Essa camada formará o endotélio corneano. Grande quantidade de células mesenquimais invadem todo esse espaço anterior, formando o estroma corneano e deixando, entre a córnea e o cristalino, uma matriz fibrilar que resulta na formação da câmara anterior. Esta é bastante estreita até o 5º mês do desenvolvimento embrionário. Os canais de filtração, no entanto, só se diferenciam no final da gestação.

O epitélio corneano e a membrana de Bowman derivam da ectoderme superficial; a membrana de Descemet é secretada pelo endotélio. As pálpebras se diferenciam a partir de duas pregas de ectoderme superficial, uma

superior e outra inferior, que se fundem na linha média, assim permanecendo até a 26ª semana, quando novamente se abrem. A porção externa dessas pregas constituirá a epiderme e a porção interna, a conjuntiva. O mesênquima, no interior delas, forma o tecido conjuntivo, os músculos, o tecido subcutâneo e o tarso. Já os supercílios se desenvolvem tanto da ectoderme cutânea como da mesoderme. As glândulas lacrimais derivam da ectoderme (Figuras 463.2 e 463.3).

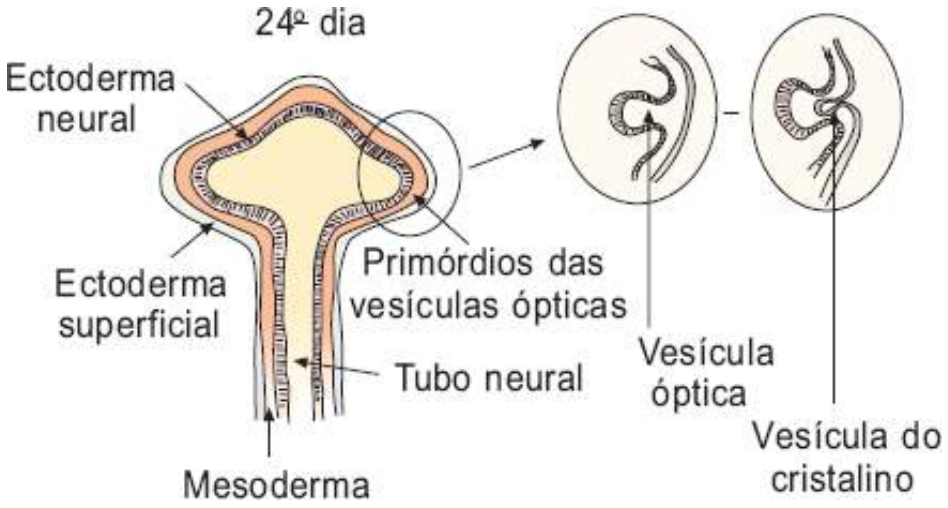

Figura 463.2 Representação esquemática da diferenciação das vesículas ópticas e do cristalino.

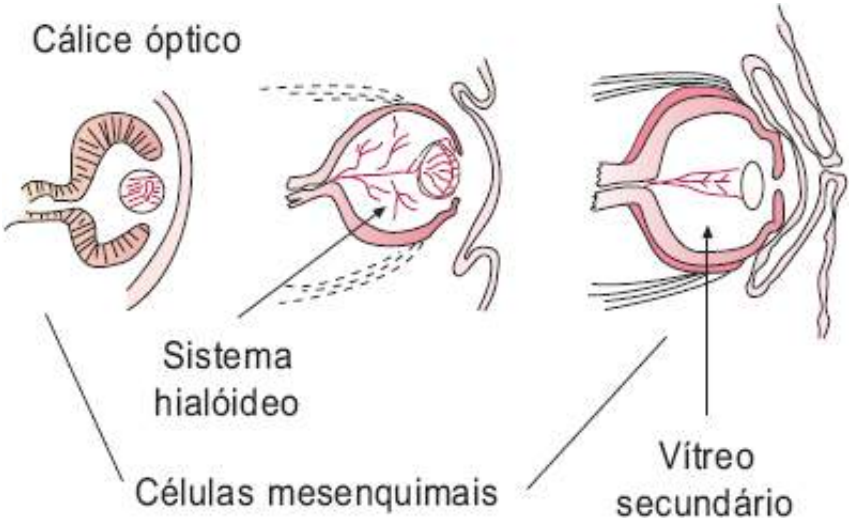

Figura 463.3 Representação esquemática sequencial da formação do bulbo ocular e anexos desde o cálice óptico.

No embrião de 11 mm, pode-se observar o fechamento do cálice óptico, que começa pela porção equatorial e caminha nas duas direções. Na porção mais posterior, o fechamento é incompleto, permanecendo o orifício de entrada dos vasos centrais da retina. Por esse orifício, penetram ainda células mesodérmicas, que formam um vaso proeminente dentro do cálice óptico, a *artéria hialoide*. A mesoderme preenche todo o cálice óptico (vítreo primário) e, na porção anterior, diferencia um sistema vascular complexo denominado *sistema vascular anelar*. A seguir, as células mesodérmicas se agrupam em blocos que se localizarão entre a ectoderme e o cristalino e ao redor do próprio cristalino, e constituirão a porção mesodérmica da íris e a zônula.

No embrião de 17 mm, pode-se identificar um complexo sistema de vasos e anastomoses, a *túnica vasculosa lentis*. Nesse ponto, o cálice óptico tem, no diâmetro anteroposterior, aproximadamente 0,7 mm, e a vesícula do cristalino, 0,3 mm. Dois vasos partem da artéria hialoide no seu trajeto dentro do cálice óptico, e são denominados ramo para o cristalino e ramo para o vítreo. Esses vasos drenam para o sistema vascular anelar e constituem a parte posterior da *túnica vasculosa lentis*; a porção anterior desta é denominada membrana pupilar.

Entre a 12ª e a 13ª semanas do desenvolvimento, as duas camadas do cálice óptico crescem para diante, em frente ao cristalino e posteriormente ao sistema vascular anelar, concluindo a formação da íris. Esta é composta, portanto, de três camadas: uma anterior, de origem mesodérmica, chamada ao final do desenvolvimento de estroma anterior; e duas ectodérmicas, correspondentes às duas camadas do cálice óptico, as quais constituirão os epitélios

anterior e posterior, como também os músculos esfíncter e dilatador da pupila.

As camadas epiteliais da íris são contíguas ao epitélio do corpo ciliar, ao epitélio pigmentar da retina e ainda à camada neural da retina. Da mesma forma, a porção pigmentada do epitélio do corpo ciliar é contígua com o epitélio pigmentar da retina. Já a porção não pigmentada é o prolongamento da camada neural da retina.

Da mesoderme, desenvolvem-se o músculo ciliar e as pregas que formarão os processos ciliares. Da 5ª à 8ª semanas, inicia-se a formação do vítreo secundário, secretado fundamentalmente pela ectoderme neural circundante – esse vítreo lentamente substitui o primário durante todo o processo de complementação da formação do bulbo ocular. Ao final do desenvolvimento, há uma involução espontânea da artéria hialoide e do vítreo primário, dando origem ao canal de Cloquet. Resquícios da artéria hialoide podem, por vezes, ser detectados após o nascimento sobre a cápsula posterior do cristalino; eles aparecem como uma cicatriz puntiforme, denominada ponto de Mittendorf.

Por volta da 11ª semana, forma-se o feixe marginal de Drualt, que consiste, basicamente, em finas condensações fibrilares que se estendem do vítreo ao futuro epitélio ciliar, a zônula (ver Figura 463.3).

Entre a 7ª e a 20ª semanas do desenvolvimento, a partir da mesoderme que envolve o cálice óptico, diferencia-se a esclera, composta de fibras elásticas e colágenas. Entre a esclera e o cálice, células mesenquimais formarão um plexo vascular que cobre toda a porção posterior do cálice e se conecta ao plexo hialóideo.

No terceiro mês, aproximadamente, podem-se identificar canais venosos grandes e intermediários que drenam para as veias, constituindo a coroide e as veias vorticosas.

A retina, por sua vez, desenvolve-se das camadas do cálice óptico, cuja porção externa diferencia-se em um epitélio cúbico simples, o epitélio pigmentar. A pigmentação se inicia na 5ª semana do desenvolvimento, e a camada interna do cálice óptico originará a retina sensorial.

Por volta do 2º mês, a camada interna dará origem às células ganglionares, amácrinas e de Müller (camada neuroblástica interna). As fibras de Müller são praticamente contíguas com as fibras do vítreo secundário (secretado pela retina ectodérmica).

No terceiro mês, inicia-se a camada neuroblástica externa, quando surgirão os neurônios intermediários. No entanto, cones e bastonetes só aparecerão ao final do 4º mês. Até essa idade gestacional, a retina é avascular. O plexo vascular retiniano forma-se a partir dos vasos hialóideos da região do disco óptico. Há aumento fusiforme da hialoide nessa região, seguido de envolvimento por tecido neuroglial, formando uma estrutura denominada papila de Bergmaister. Esta, por vezes, pode ser vista no adulto. A região macular é mais espessa que o restante da retina até o 8º mês, quando surge a depressão macular. A formação da mácula só se completa no período pós-natal, aos 6 meses de vida aproximadamente.

O desenvolvimento da retina dá-se do polo posterior para o anterior, identificando-se sua linha terminal pela linha de transição com o corpo ciliar, denominada *ora serrata*.

A retina está completamente formada no 9º mês do desenvolvimento embrionário. Os axônios da camada de células ganglionares constituem a camada interna de fibras nervosas, que, inicialmente, formam um pedúnculo óptico que liga o cálice óptico ao encéfalo. Esse pedúnculo constituirá o nervo óptico. Já as fibras são, na maioria, centrípetas, ou seja, crescem a partir das células nervosas da retina. Parte, porém, desenvolve-se no sentido oposto, isto é, a partir do sistema nervoso central. Entre a 3ª e a 7ª semanas, pode-se definir a pia-máter, a aracnoide e a dura-máter. A lâmina crivosa forma-se ao final da gestação, quando ocorre a mielinização do nervo óptico a partir do sistema nervoso central.

Toda a mesoderme que envolve o cálice óptico diferencia a órbita, a fáscia orbital e os miótomos pré-ópticos, que se transformam em músculos extrínsecos. No início do desenvolvimento, a angulação entre as órbitas é de 180º, e, ao término da gestação, esse ângulo, por rotação anterior, é de 45º.

Capítulo 464

Fisiologia da Visão

Norma Allemann e Wallace Chamon

Luz

Luz é a energia do espectro eletromagnético que varia do infravermelho ao ultravioleta.

Componente pré-retiniano

A maneira como os raios de luz são alterados ao atravessarem o sistema óptico ocular determina a influência da fase pré-retiniana na fisiologia da visão.

Para entender os efeitos pré-retinianos, deve-se assumir que um feixe luminoso é gerado no infinito e, portanto, apresenta os raios de luz paralelos. Essa fonte luminosa ideal emite ondas que apresentam a sua superfície de propagação (frente da onda) perfeitamente plana. O sistema óptico ocular ideal deveria convergir os raios luminosos, ou seja, adicionar vergência esférica à frente de onda, de modo que a imagem da fonte fosse projetada nitidamente na retina. Qualquer imperfeição do sistema óptico causará aberrações no feixe luminoso (e, por conseguinte, na sua frente de onda), denominadas ametropias.

Atualmente, essas aberrações são divididas em aberrações de baixa ordem e de alta ordem. As de baixa ordem são as ametropias corrigidas por lentes esferocilíndricas, sendo divididas em miopia, hipermetropia e astigmatismo. As de alta ordem, por sua vez, são clinicamente denominadas astigmatismos irregulares, ou seja, aberrações ópticas não corrigíveis por lentes esferocilíndricas.

As aberrações de alta ordem são classificadas em cerca de 20 subtipos, dos quais os mais frequentes no olho humano são a aberração esférica (esfericidade radial) e o "coma" (alteração da frente de onda com elevação e aprofundamento diametralmente opostos).

As aberrações de baixa ordem podem ser corrigidas por óculos, lentes de contato rígidas ou hidrofílicas (gelatinosas) ou cirurgia, ao passo que as aberrações de alta ordem só podem ser corrigidas por lentes de contato rígidas. Hoje, alguns estudos estão sendo realizados para avaliar o tratamento das aberrações de alta ordem com o *excimer laser*.

Os componentes do sistema óptico que a luz atravessa até atingir a camada retiniana (componente retiniano a ser descrito), os quais podem alterar a luz, são: filme lacrimal, córnea (responsável pela maior parte da convergência dos raios luminosos), humor aquoso, cristalino (responsável pela segunda maior parte da convergência dos raios luminosos) e humor vítreo.

Filme lacrimal

A porção anterior do filme lacrimal é composta de uma camada lipídica, secretada pelas glândulas meibomianas presentes nas porções tarsais superior e inferior das pálpebras e, em menor parte, pelas glândulas de Zeis presentes na porção marginal do tarso. São funções dessa camada: contribuir para as propriedades ópticas do filme lacrimal, manter a barreira hidrofóbica que previne o lacrimejamento, retardar a evaporação e promover a lubrificação das pálpebras ao piscar.

A porção média do filme lacrimal é aquosa, secretada pelas glândulas lacrimais principais e acessórias de Krause e Wolfring, constituída de eletrólitos e proteínas. Eletrólitos e pequenas moléculas regulam o fluxo osmótico de fluidos entre as células epiteliais da córnea e o filme lacrimal, neutralizam o pH da lágrima e controlam

a permeabilidade da membrana. Solutos entram no filme lacrimal via circulação sistêmica, e suas concentrações se assemelham a níveis séricos: aminoácidos, glicose, ureia, lactato, citrato e ascorbato. As proteínas do filme lacrimal incluem imunoglobulina (Ig) A e IgA secretada. A IgA é formada por células plasmáticas nos tecidos intersticiais das glândulas lacrimais principais e acessórias, bem como na substância própria da conjuntiva. O componente secretor é produzido nos ácinos da glândula lacrimal. IgA é importante nos mecanismos de defesa externos do olho, havendo aumento de níveis de IgA e IgG nas lágrimas humanas associado à inflamação intraocular. Nas lágrimas, também existem IgM, IgD e IgE. Em caso de conjuntivite primaveril ou alérgica, há elevados níveis de IgE séricos e no filme lacrimal. A lágrima também contém agentes antimicrobianos, como lisozima, betalisina e lactoferrina, além de interferona. As funções da camada aquosa do filme lacrimal são suprir oxigênio para o epitélio corneano avascular, servir como agente antibacteriano, reduzir irregularidades da superfície corneana anterior e eliminar eventuais debris.

A porção posterior do filme lacrimal é a camada mucosa, em que as micropregas das células superficiais do epitélio da córnea são cobertas por mucina, formando uma pequena rede sobre a superfície conjuntival. Suas funções incluem converter o epitélio corneano em camada hidrofílica, interagir com a camada do filme lacrimal para reduzir a tensão superficial, estabilizando o filme lacrimal, e promover a cobertura frouxa da conjuntiva bulbar, protegendo-a de células superficiais esfoliadas, partículas estranhas e bactérias.

Córnea

A interface entre o filme lacrimal e a córnea promove a primeira unidade refracional importante do olho humano, responsável por um poder dióptrico positivo de 43 dioptrias.

O filme lacrimal pré-ocular promove o suprimento de oxigênio ao epitélio da córnea, sua camada mais superficial. Já o humor aquoso promove o suprimento de oxigênio ao estroma e ao endotélio, camadas mais profundas da córnea. A glicose é o substrato metabólico primário para as células epiteliais, os queratócitos e o endotélio. É suprida ao estroma primariamente a partir do humor aquoso, por transporte ativo pelo endotélio, e, por meio do estroma, supre o epitélio por difusão passiva. O filme lacrimal e os vasos limbares suprem 10% das necessidades de glicose da córnea, mas essa via não permite a manutenção da função fisiológica normal da córnea. A glicose é metabolizada, 85% em lactato (por glicólise) e 15% em piruvato, penetrando no ciclo de Krebs. O glicogênio estocado nas células basais epiteliais é convertido em glicose-1-fosfato para catabolismo quando o epitélio da córnea é traumatizado ou privado de oxigênio. A córnea consome oxigênio e produz gás carbônico em níveis que permitam a difusão livre dos gases.

Humor aquoso

Os fluidos oculares são separados do sangue por barreiras formadas por junções entre células epiteliais e endoteliais. Essas barreiras são denominadas barreira hematoaquosa ou hematorretiniana, dependendo de sua localização no olho. Graças a essas barreiras, a composição e a quantidade de todos os materiais que entram e saem do olho podem ser controladas, exceto a saída por meio do canal de Schlemm. Perturbações nessas barreiras resultam em mistura dos constituintes sanguíneos com fluidos oculares (perturbações no humor aquoso e na retina, como os exsudatos).

O humor aquoso penetra na câmara posterior a partir dos processos ciliares (parte do corpo ciliar) por mecanismos fisiológicos de difusão, ultrafiltração, atividade da anidrase carbônica II e de secreção ativa. Difusão (de íons como Na^+, por meio de uma membrana em direção ao lado com potencial mais negativo) e ultrafiltração (componente não enzimático da formação do humor aquoso dependente das pressões intraocular, sanguínea e osmótica no corpo ciliar) são processos passivos. Os outros, entretanto, são processos que requerem energia (ativos). O processo ativo de atividade da anidrase carbônica II em humanos está presente nos epitélios pigmentado e não pigmentado, e sua inibição causa redução do fluxo de entrada de sódio e bicarbonato no humor aquoso posterior, acarretando redução do fluxo do humor aquoso. Em grande parte, o humor aquoso é produto da secreção ativa da camada interna não pigmentada do corpo ciliar.

O humor aquoso é um substituto do sangue para tecidos avasculares, como córnea, cristalino e malha trabecular (por meio da qual se dá o escoamento do humor aquoso, continuamente produzido pelo corpo ciliar). Ele contém os nutrientes essenciais para esses tecidos e remove os seus produtos de metabolismo. A composição do humor

aquoso está em equilíbrio dinâmico, determinado pela razão entre sua produção e seu escoamento e pelas contínuas trocas com os tecidos do segmento anterior. O humor aquoso contém íons inorgânicos e ânions orgânicos, carboidratos, ureia e glutationa, proteínas, fatores moduladores do crescimento, oxigênio e dióxido de carbono. É livre de todas as células sanguíneas e de 99% das proteínas do plasma; mesmo assim, permite um meio opticamente claro para transmissão de luz através do trato visual.

Cristalino

O cristalino forma a segunda unidade refracional do olho humano, adicionando de 15 a 20 dioptrias de poder positivo às 43 dioptrias criadas pela córnea. Por esse motivo, o cristalino precisa manter-se perfeitamente transparente, ou então a luz não atingirá os elementos da retina neurossensorial de maneira inalterada. O cristalino também precisa manter-se flexível a fim de produzir as alterações acomodativas necessárias para o olho focalizar em diferentes distâncias. A perda das funções de transparência e flexibilidade determina problemas ópticos, genericamente denominados cataratas.

O cristalino é composto de fibras (ácidos graxos saturados, alta razão colesterol:fosfolipídios e alta concentração de esfingomielina) e de proteínas (35% do peso total do cristalino). No metabolismo normal do cristalino, um controle osmótico interno específico é criticamente importante. A manutenção do balanço iônico depende da comunicação entre as células epiteliais e as fibras. Por intermédio de processos de transporte ativo, a concentração interna de sódio é mantida a 20 mm e a de potássio, a 120 mm, ao passo que suas respectivas concentrações no humor aquoso são de 150 e 5 mm. Pela teoria mais aceita, potássio e outras moléculas, além de aminoácidos, são transportados ativamente para dentro da porção anterior do cristalino por meio do epitélio e, depois, difundidas por gradiente de concentração pela porção posterior do cristalino, na qual não existe mecanismo de transporte ativo. Ao contrário, o sódio aparentemente passa pela porção posterior do cristalino com o gradiente de concentração, e depois é ativamente trocado por potássio pelo epitélio.

O cristalino tem importante metabolismo de carboidratos, área de grande atividade em pesquisa, já que há evidências, em estudos animais, de que alterações na utilização dos carboidratos podem provocar opacificação do cristalino (catarata, como a associada ao diabetes e à galactosemia).

Corpo vítreo

O corpo vítreo é um tecido conjuntivo especializado que tem como funções básicas servir de meio transparente, ocupando o maior volume do bulbo ocular, e absorver e redistribuir forças aplicadas aos tecidos oculares adjacentes. A estrutura física básica do vítreo consiste em um gel composto de matriz de colágeno intermediada por moléculas de ácido hialurônico hidratado. O ácido hialurônico contribui para a viscosidade do humor vítreo e parece estabilizar a malha do colágeno.

O vítreo é constituído de 98% de água e 0,1% de coloides. O remanescente do material sólido consiste em íons e solutos de baixo peso molecular. Os componentes estruturais mais importantes são colágeno e ácido hialurônico. Glicoproteínas e proteínas não colágeno também foram isoladas.

Células do corpo vítreo secretam um precursor do colágeno e também glicosaminoglicanos. Entretanto, as células gliais da retina também produzem um colágeno similar ao vítreo no decorrer da vida, sustentando a teoria de que o vítreo tem origem neuroectodérmica. O colágeno vítreo difere dos outros tipos de colágeno encontrados no corpo humano, em cartilagens, na derme, no tecido cicatricial, na córnea e esclera. As fibrilas do colágeno vítreo são firmemente ancoradas na base do vítreo à periferia da retina, na *pars plana* ao corpo ciliar e ao redor do nervo óptico.

Componente retiniano

A luz atravessa toda a espessura da retina neurossensorial antes de atingir os fotorreceptores (dois tipos de células componentes da retina, os cones e os bastonetes), desde a camada das fibras nervosas até a camada nuclear externa.

Bioquímica da percepção luminosa retiniana

A transformação do impulso luminoso em impulso elétrico (nervoso) ocorre nos fotorreceptores, mais especificamente na camada externa dos cones e bastonetes.

A camada externa dos bastonetes apresenta discos paralelos compostos de uma membrana celular bilipídica e por proteínas, na proporção aproximada de 50% do peso de cada componente. O lipídio mais importante dessa membrana celular é o *ácido docosaexaenoico* (DHA). Trata-se de um lipídio essencial (depende da dieta), caracterizado por ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, raramente encontrados em outras regiões do corpo (exceto no sistema nervoso central e nas vesículas seminais). As características reológicas do DHA lhe conferem o aspecto físico semelhante ao azeite de oliva, ou seja, bastante fluido.

Os pigmentos visuais presentes nos fotorreceptores (ou *opsinas*) são as proteínas mais importantes destes, as quais são divididas em quatro classes, dependendo do seu espectro de absorção luminosa: (1) a rodopsina [do inglês *rod* (bastonetes)] é o pigmento dos bastonetes, sendo sensível a baixas intensidades de energia luminosa; (2) pigmento de comprimento de onda longo (570 nm) ou vermelho; (3) pigmento de comprimento de onda médio (540 nm) ou verde; (4) pigmento de comprimento de onda curto (440 nm) ou azul.

Por causa das dificuldades dos estudos dos cones em virtude de sua escassez na retina, a maior parte do conhecimento sobre a bioquímica dos fotorreceptores baseia-se nos bastonetes e na rodopsina – proteína de peso molecular de 40 kD que serve de suporte para o cromóforo (11-*cis*-retinaldeído ou vitamina A na forma aldeído). Essa longa cadeia peptídica está localizada na intimidade da camada bilipídica do fotorreceptor, dobrando-se sete vezes em forma de alça dentro da membrana. A rodopsina liga-se à vitamina A, mantendo-se sempre perpendicular ao feixe luminoso. As opsinas podem apresentar alterações genéticas em uma apoproteína de sua composição, que, por conta de sua nova conformação ultraestrutural, impede a ligação com o cromóforo.

Essas alterações acarretam ausência da percepção de cores (existem doenças que determinam cegueira para cores). Outras alterações estruturais da proteína, propriamente ditas, podem alterar o comprimento de onda excitador do pigmento, causando a percepção anômala de cor. Alterações ultraestruturais da cadeia polipeptídica da rodopsina são responsáveis pelas retinoses pigmentares.

Ciclo dos segmentos externos dos fotorreceptores

Os fotorreceptores, que são células perenes, não se multiplicam. No entanto, apresentam intensa atividade metabólica e reciclagem dos segmentos externos. Um disco do segmento externo de um bastonete move-se no sentido externo entre 9 e 13 dias, sendo, então, fagocitado pelo epitélio pigmentar da retina ao final do ciclo. Os lipídios de membrana são produzidos no retículo endoplasmático liso, na porção interna dos fotorreceptores, e conjugados ao pigmento visual, tornando-se fotossensíveis ao receberem a vitamina A. Já a fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores segue um ciclo circadiano que não é controlado diretamente pela incidência da luz na retina. Na verdade, esse ciclo se mantém em animais privados de luz ou da ausência de luz por até 3 dias, sugerindo controle neurológico do ciclo. A maior incidência de vacúolos fagocitários no epitélio pigmentar da retina adjacente aos cones ocorre logo após o horário da escuridão; na região adjacente aos bastonetes, acontece entre 1 e 3 h após o horário normal do aparecimento da luz.

Dinâmica da rodopsina e ciclo da vitamina A

A percepção luminosa ocorre a partir do primeiro evento relacionado com a vitamina A, ou seja, a absorção do fóton provoca alteração isomérica, transformando o 11-*cis*-retinaldeído em *all-trans*-retinaldeído. Essa alteração isomérica desestrutura a conformação tridimensional das opsinas, pois a relação destas com a vitamina A é muito precisa. E essa desestruturação faz com que a opsina se desdobre dentro da elástica camada bilipídica, alterando a relação do guanosina monofosfato (GMP) ciclíco e dos canais de cálcio e, portanto, gerando o impulso nervoso dos fotorreceptores. A vitamina A está presente em quatro formas na retina: (1) forma ácida (ácido retinoico); (2) forma aldeído (retinaldeído); (3) forma álcool (retinol); (4) em forma de éster (éster retinil).

Após a transformação do retinaldeído da sua forma 11-*cis* para a forma *all-trans* pela luz no segmento externo dos fotorreceptores, o retinaldeído transforma-se na sua forma alcoólica (retinol) e é transferido para o epitélio pigmentar da retina. No epitélio pigmentar, o *all-trans*-retinol transforma-se na sua forma éster (*all-trans* éster retinil), e, ainda no epitélio pigmentar, por meio de uma isomerase, transforma-se em 11-*cis*-retinaldeído, sendo,

então, novamente transferido para o fotorreceptor, reiniciando o ciclo.

Sinapses intrarretinianas

A primeira sinapse dos fotorreceptores ocorre com as células bipolares no nível da camada plexiforme externa da retina. Essas sinapses aparentemente ocorrem na relação de 1:1. Na camada plexiforme interna, ocorrem os processamentos iniciais intrarretinianos, por meio de sinapses entre as células bipolares e as células ganglionares (principalmente) e entre as células bipolares, as células amácrimas e as células horizontais. Muitos tipos de células neuronais já foram descritos na retina, levando ao consenso de que a própria retina é responsável por grande parte do processamento da imagem.

Componente pós-retiniano

Os axônios das células ganglionares compõem a camada das fibras nervosas, o nervo óptico, o quiasma óptico e o trato óptico. Esses axônios são divididos em axônios das células ganglionares P e axônios das células ganglionares M. As células P (de *parvo*) são pequenas, responsáveis pela discriminação fina, enquanto as células M (de *magno*) são grandes, responsáveis pela percepção de movimentos. A camada de fibras nervosas e o nervo óptico pré-laminar (até a lâmina crivosa) apresentam cerca de um milhão de axônios não mielinizados e, portanto, transparentes. Ao atravessar a lâmina crivosa, esses axônios tornam-se mielinizados, provocando aumento do diâmetro do nervo óptico de 1,8 para 3 a 4 mm. Não existem ramos nervosos saindo do nervo óptico.

Ao chegar próximo ao assoalho do terceiro ventrículo (anteriormente à hipófise), 55% das fibras do nervo óptico se cruzam, formando o quiasma óptico. Os axônios referentes às células ganglionares, localizados temporalmente à mácula (equivalentes ao campo visual nasal), não se cruzam, continuando pelo trato óptico ipsilateral.

A maior parte do trato óptico vai até o corpo geniculado lateral no hipotálamo; no entanto, logo após o quiasma, observam-se os primeiros ramos do trato óptico para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Nota-se que esses axônios levam informação visual ao hipotálamo, e não ao córtex visual. A esse núcleo é atribuída a função de manutenção do ciclo circadiano.

Ainda antes de atingir o corpo geniculado lateral, alguns ramos atingem o complexo nuclear pré-tectal (responsável pela resposta pupilar à luz), que emite ramos para os núcleos ipsilateral e contralateral do núcleo de Edinger-Westphal (responsável pela resposta acomodativa). Os últimos ramos, antes de atingir o corpo geniculado lateral, vão para o colículo superior ou *optic tetum*, região responsável pelos reflexos foveais. Lesões nessas regiões acarretam alterações do alinhamento ocular sem perda de campo visual. No corpo geniculado lateral, os axônios das células ganglionares fazem sinapses com os dendritos das células corticais, que atingem o córtex pelas radiações ópticas. A fissura calcarina é localizada na porção medial do lobo occipital, sendo anatomicamente relacionada com o campo visual. Sua porção posterior está relacionada com a visão foveal e a porção anterior, com a visão periférica.

Embora o ser humano apresente visão binocular simultânea, os campos visuais do olho direito e do olho esquerdo não são idênticos, de modo que os campos visuais se mesclam nasalmente, mas são distintos temporalmente. A porção mais anterior da fissura calcarina é a única região pós-quiasmática na qual uma lesão causará dano unilateral do campo visual, pois se refere à região temporal do campo visual ipsilateral que não tem região homônima no campo visual contralateral.

Percepção da visão

Os oftalmologistas valorizam a imagem retiniana como medida direta da percepção da visão. Entretanto, vários aspectos que serão relatados a seguir demonstram que o processamento da imagem, seja ele intrarretiniano ou no sistema nervoso central, apresenta papel fundamental na percepção visual.

O ser humano (e não o olho humano) tem a capacidade de detectar monocularmente discrepâncias de imagem referentes a 5 s de arco. Essa acuidade visual pode ser atingida, por exemplo, na medida da acuidade visual de Vernier. Cinco segundos de arco representam cerca de um sexto do diâmetro de um cone, que mede, aproximadamente, 37 s de arco. O diâmetro do cone e a densidade de cones na região macular determinam o limite

para resolução óptica da retina de cerca de meio minuto de arco (30 s), o que permitiria a acuidade visual de Snellen de 0,5 ou 20/10.

Acredita-se que a acuidade visual de Snellen média da população esteja abaixo desse limite (denominado limite de Nyquist), em virtude da presença de aberrações ópticas no aparato óptico ocular. Dessa maneira, o olho humano é capaz de atingir a resolução máxima de meio minuto de arco, enquanto o processamento da imagem faz com que o ser humano seja capaz de resolver um ângulo seis vezes menor, como na acuidade visual de Vernier. O processamento da imagem também explica a capacidade visual diferenciada em várias situações de contraste.

O processamento da imagem e a percepção visual são assuntos intrigantes, cada vez mais compreendidos graças aos avanços obtidos nas pesquisas da área de psicofísica.

Visão binocular

Pelas explanações anteriores, pode-se concluir que, para cada ponto no espaço, será formada uma imagem pelo olho direito e outra pelo olho esquerdo, de tal maneira que o campo visual direito formará imagens no lobo occipital esquerdo provenientes de ambos os olhos. À região no espaço que forma um único ponto cortical em pessoas com visão binocular dá-se o nome de horóptero. Qualquer região do espaço fora do horóptero gerará dois pontos distintos na região occipital, o que é denominado “confusão visual”, e, por outro lado, será percebido como dois pontos distintos no espaço (diplopia).

As regiões occipitais recebem impulsos de ambos os olhos de forma competitiva, de modo que axônios das células ganglionares do olho direito e do olho esquerdo devem desencadear uma única sinapse final. Quando os impulsos geradores da excitação cortical provêm dos dois olhos igualmente, dá-se o nome de somação (binocularidade). A diminuição do estímulo de um dos olhos causa, imediatamente, a perda da somação; após 12 h de ausência de estímulo desse olho, ocorre perda total da excitação cortical (supressão). A competição entre os dois olhos na sinapse final das vias ópticas é atribuída à ambliopia.

Parte 2 | Doenças Oftalmológicas

Capítulo 465

Acuidade Visual e Ametropias

Wallace Chamon

Acuidade visual

Definição de menor ângulo de resolução

A acuidade visual é definida pelo menor ângulo em que o olho é capaz de discriminar dois pontos, ou seja, dois pontos que estejam mais próximos entre si do que a acuidade visual de determinado paciente serão interpretados como apenas um ponto.

Tradicionalmente, utiliza-se 1 min de arco como a acuidade visual "normal" da população, atribuindo-se ao olho que resolve 1 min de arco a acuidade visual 1. Olhos que têm pior acuidade visual necessitam de maior distância entre os dois pontos para discriminá-los. Por exemplo, um olho que não consegue discriminar dois pontos distantes 1 min de arco, mas que, quando a distância é dobrada para 2 min de arco, passa a discriminá-los, tem acuidade visual de 0,5.

Nota-se que um erro comum é atribuir à pessoa que tenha acuidade visual 0,5 o valor de "50% da visão". Na verdade, a pessoa com 0,5 de acuidade visual é capaz de executar a maioria dos afazeres diários sem nenhuma deficiência e, portanto, a atribuição de "50% da visão" pode acarretar caracterização errada da capacidade visual dessa pessoa.

Outra maneira de se quantificar a acuidade visual de alguém é comparar a distância em que ela enxerga dois pontos em relação a uma pessoa "normal" (que resolve 1 min de arco). Dessa maneira, quem enxerga a 20 m o que uma pessoa "normal" enxerga a 40 m teria acuidade visual de 20/40. Essa notação é de origem anglo-saxônica e foi introduzida para comparar as suas medidas em pés; portanto, não é a medida padrão no Brasil, que adota o sistema métrico. Todavia, a atribuição de números que não podem ser convertidos em falsas porcentagens (50%) pode ser útil na relação médico-paciente. As duas notações são facilmente convertidas, como mostra a Tabela 465.1.

Limites anatômicos da acuidade visual

Embora a resolução de 1 min de arco seja tradicionalmente considerada a acuidade visual normal, trata-se apenas uma aproximação matemática, pois estudos em diferentes populações demonstram que a acuidade visual normal fica acima de 1, estabelecendo-se entre 1,1 e 1,2.

Caso se interprete o olho como um sistema óptico simples e se calcule a distância entre os fotorreceptores, chegar-se-á à conclusão de que a melhor acuidade visual atingível por um sistema com essas características seria de, aproximadamente, 1,2. Esse limite é chamado de limite de Nyquist. No entanto, se, em vez de se mostrar barras paralelas (como no caso do E de Snellen – Figura 465.1), mostrar-se uma linha "quebrada", como na acuidade visual de Vernier (Figura 465.2), o olho humano será capaz de resolver distâncias menores que o limite de Nyquist. Essa capacidade só é possível por causa do complexo processamento neurológico da imagem, que ocorre retiniana e corticalmente.

Técnica para medida da acuidade visual

Toda tabela de acuidade visual é calibrada para uma certa distância, de modo que a figura referente à acuidade

visual 1 represente 1 min de arco para determinada distância. Para minimizar a influência das ametropias na medida da acuidade visual, deve-se optar por tabelas calibradas para, no mínimo, 4 metros.

Tabela 465.1 Comparação dos sistemas de notação da acuidade visual.

Sistema decimal	Sistema fracional
1	20/20
0,8	20/25
0,5	20/40
0,2	20/100
0,1	20/200

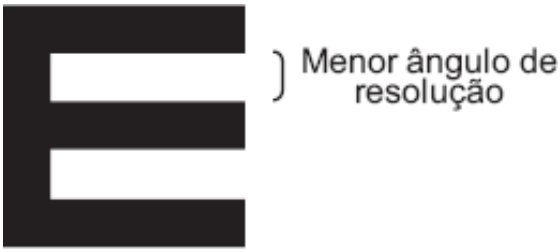

Figura 465.1 Representação esquemática do optotipo da tabela de acuidade visual do tipo E de Snellen. Notar que a distância entre as linhas brancas ou pretas representa o menor ângulo de resolução.

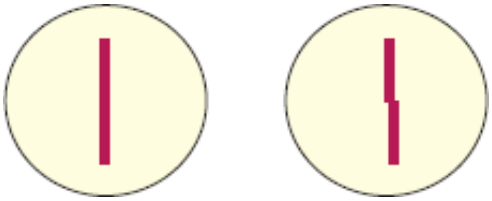

Figura 465.2 Representação esquemática do optotipo da acuidade visual de Vernier. Por causa do processamento neurológico da imagem, nessa medida da acuidade visual o paciente é capaz de discriminar distâncias menores que aquelas definidas como limite anatômico da acuidade visual.

A medida da acuidade visual é um teste psicofísico no qual se mede não apenas a eficiência do sistema óptico, mas também a capacidade do indivíduo em responder a um teste. Algumas pessoas podem se recusar a responder ao teste ou não ter a atenção necessária para a resposta, sem que apresentem qualquer deficiência visual. No caso de crianças, por exemplo, o examinador deve ter muita paciência para obter a informação, pois elas podem temer dar uma resposta errada.

Aconselha-se iniciar a medida com os dois olhos abertos, para que o indivíduo se familiarize com o teste. Não se deve perguntar todas as letras da tabela a fim de evitar que o teste se torne enfadonho e o indivíduo perca a atenção. Após essa familiarização, pede-se ao indivíduo que, cuidadosamente, ocluia um dos olhos (é boa prática ocluir sempre o olho esquerdo primeiro para facilitar a memorização do resultado por parte do examinador). Deve-se ter especial atenção para que o olho ocluído não seja pressionado pela mão ou pelo oclusor, pois, caso contrário, a acuidade visual desse olho, a ser medida posteriormente, estará prejudicada.

O reforço positivo é fundamental em crianças, uma vez que, se ela for repreendida por ter “errado” uma letra ou figura, certamente irá recusar-se a continuar o teste com medo de “errar”.

Ametropias

O sistema óptico ocular pode ser resumido como potente lente que converge raios vindos do infinito para a retina. Como a retina fica a, aproximadamente, 23 mm da córnea e a 16 mm do plano principal do sistema óptico, pode-se afirmar que o poder refrativo desse sistema é de cerca de 60 dioptrias. Esse poder refrativo é dividido entre

as duas principais lentes, cristalino e córnea, na proporção de um e dois terços, respectivamente (Figura 465.3).

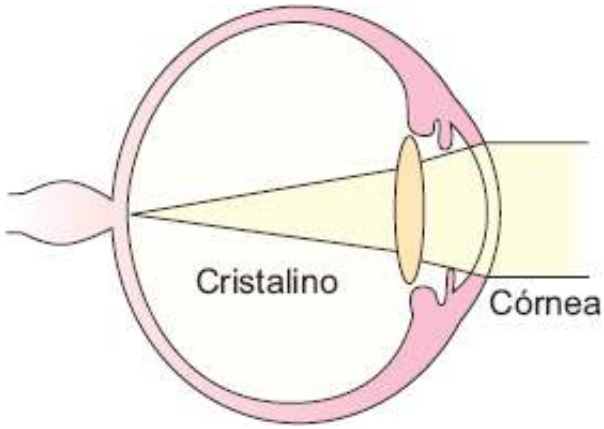

Figura 465.3 Dois dioptros mais importantes do olho: córnea, com cerca de dois terços do poder refrativo ocular, e cristalino, com, aproximadamente, um terço do poder refrativo ocular.

Quando se tem um olho cujo poder refrativo é muito forte ou a retina muito distante, os raios convergirão para um ponto aquém da retina, e o paciente será considerado míope. Se, por outro lado, o poder refrativo for muito fraco ou o olho muito curto, o paciente será considerado hipermétrope (Figura 465.4).

Evolução do crescimento ocular

O olho normal nasce hipermétrope, ou seja, pequeno para o poder refrativo. Com o passar dos anos, esse olho cresce desproporcionalmente devido à perda do seu poder refrativo; portanto, a hipermetropia diminui, fazendo com que a retina se posteriorize até o ponto de foco (emetropia). Acredita-se que o olho pare de crescer na segunda década de vida; no entanto, em grande número de indivíduos, os olhos continuarão a crescer e apresentarão a miopia de aparecimento tardio.

Esse mecanismo de crescimento ocular pode ser responsável pelo controle da emetropia, de tal maneira que o olho pararia de crescer quando atingisse o foco.

Fisiologia da acomodação

O sistema óptico não é estático. O cristalino tem a capacidade de aumentar a sua curvatura e, dessa forma, o seu poder refrativo, à custa da acomodação. Ao aumentar o poder refrativo ocular, a acomodação é responsável pela focalização de objetos próximos em olhos emétropes ou mesmo a focalização de objetos distantes em hipermétropes (Figura 465.5). A capacidade acomodativa decresce com o avançar da idade, de tal maneira que uma pessoa emétrope apresentará dificuldade para leitura a 33 cm na quarta década de vida (presbiopia).

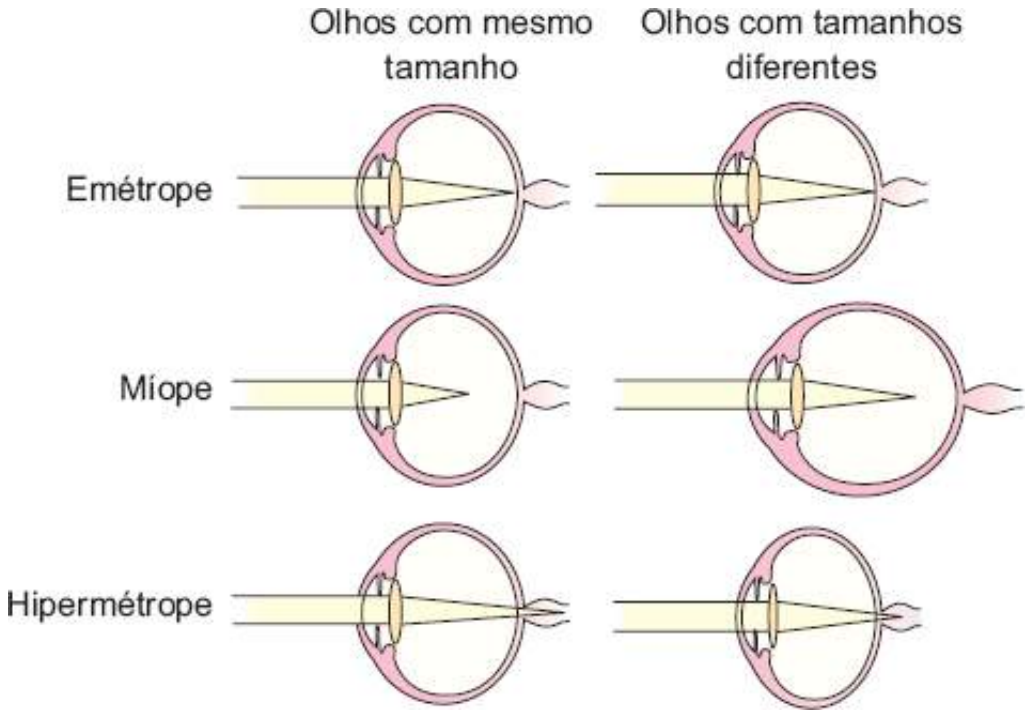

Figura 465.4 Exemplos de olhos emétropes, míopes e hipermétropes. Notar que a variação da emetropia pode ser consequência da variação do poder refrativo do olho em olhos do mesmo tamanho (coluna da esquerda) ou decorrente da variação do tamanho do olho em olhos com mesmo poder refrativo (coluna da direita).

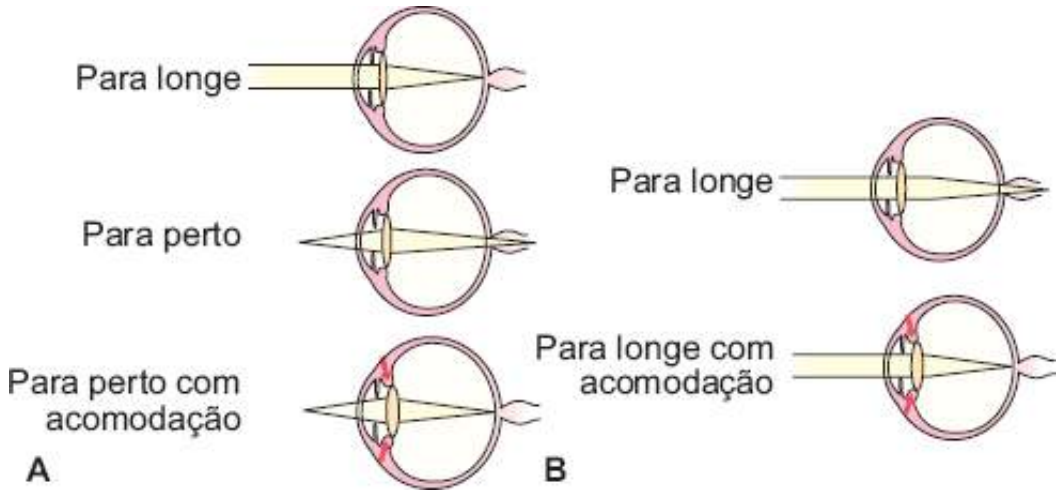

Figura 465.5 Representação esquemática do efeito da acomodação focalizando um objeto próximo em um olho emétrope (**A**) e um objeto distante em um olho hipermétrope (**B**).

Fatores genéticos e influência do meio nas ametropias

Fatores genéticos

Existem importantes e conhecidas evidências de transmissão genética da miopia. As miopias baixas e moderadas seguem padrão de transmissão multifatorial com, provavelmente, mais de um gene envolvido. As altas miopias têm, em geral, comportamento autossômico dominante, com expressividade variável quanto à intensidade (grau da miopia) e penetrância completa.

Influência do meio

O esforço acomodativo crônico é considerado uma das possíveis causas da miopia. Além disso, o aumento da incidência desse distúrbio em estudantes e em pessoas que trabalham muito com a visão para perto já foi documentado, e uma das explicações para esse fato é que o aumento do poder refrativo do cristalino à custa do músculo ciliar poderia influenciar o aparecimento e desenvolvimento da miopia. A acomodação intensificaria a pressão na cavidade vítrea, por aumento do volume do cristalino, promovendo o alongamento ocular gradativo, com consequente miopização.

No entanto, essa observação não se firmou epidemiologicamente como uma relação de causa e efeito, mas indica uma associação entre atividades que requeiram esforço acomodativo (visão para perto) e miopia. Em trabalhos realizados em populações de baixa escolaridade no Brasil, a incidência de miopia se mostrou inferior a 5%.

Fisiologia e bioquímica das ametropias

Modelos de estudos experimentais para a indução de miopia em animais, com privação de estímulo (oclusão dos olhos) ou colocação de lentes negativas, são amplamente utilizados na tentativa de elucidação das bases bioquímicas que provocam as alterações morfológicas nesses olhos míopes.

Aumento do comprimento axial

Algumas hipóteses, como a de que o olho "cresceria para o foco", ou seja, a formação de imagens não nítidas a partir da colocação de lentes ou privação de luz provocaria estímulos para que o olho aumentasse seu comprimento, a fim de que a retina encontrasse a imagem nítida ou o foco, foram formuladas a partir desses modelos. Quando o estímulo deixasse de existir (formação de imagem nítida ou emetropização), haveria estabilidade do crescimento ocular.

A esclera tem como função criar uma proteção para os componentes internos do olho e, ao mesmo tempo, opor-se às forças de expansão geradas pela pressão intraocular. A esclera humana é uma camada fibrosa, com colágeno representando 50 a 75% de seu peso seco. O colágeno tipo I é mais comum (90 a 95%) na estrutura da esclera; já o colágeno tipo III pode ser encontrado em pequena quantidade. Estudos *in vitro* sugerem aumento da proliferação de condrócitos e síntese de matriz extracelular em olhos privados de luz. Essa síntese de fibras colágenas diferenciadas (diâmetro menor) resultaria em afinamento e diminuição da resistência escleral, principalmente no polo posterior, explicando o aumento do comprimento axial desses olhos. Alguns autores sugerem que o uso de substâncias, como a 7-metilxantina (um metabólito da cafeína), promove aumento da concentração e da espessura das fibras colágenas da região posterior da esclera de coelhos, e que tais substâncias poderiam ser analisadas quanto a possível prevenção do aumento do comprimento axial.

Efeito da acomodação

Também se observou a indução de miopia em casos nos quais o efeito da acomodação visual foi anulado por lesão do núcleo de Edinger-Westphal, por secção da inervação ocular aferente e eferente, ou ainda em animais que não possuem sistema de acomodação. Tais fatos reforçam a hipótese de o crescimento ocular e a progressão da miopia não estarem associados à inervação eferente (estímulo cortical) ou aferente (estímulo acomodativo), mas, sim, a estímulos bioquímicos locais, que se iniciariam na retina e atuariam na esclera. Há evidências de que a regulação do ciclo circadiano – claro/escuro, com interferência de receptores de dopamina, presentes nas células amácrinas da retina, poderiam atuar nesse sentido.

Atropina

Estudos propuseram que a administração de cicloplégicos (parassimpaticolíticos), como a atropina, pode diminuir a progressão da miopia. Sugeriu-se que a acomodação poderia ser um fator determinante no aparecimento da miopia tanto em olhos humanos como em animais. No entanto, a diminuição da progressão da miopia com a administração de atropina foi também observada em olhos de galináceos, que possuem musculatura intraocular estriada, com receptores colinérgicos predominantemente nicotínicos, ou seja, não influenciados pela atropina (um antagonista colinérgico muscarínico). Dessa forma, a administração de atropina em galináceos promoveu menor aumento do crescimento ocular e menor miopia, provavelmente por mecanismo não relacionado com a acomodação, uma vez que esta não provoca cicloplegia ou dilatação da pupila nesses animais.

Criou-se, então, a hipótese de que a atropina atuaria de forma não acomodativa na prevenção do aumento do comprimento axial do olho. Em estudos com primatas e outros mamíferos, a atropina invariavelmente provoca bloqueio da acomodação, pelo seu efeito sobre receptores muscarínicos do músculo ciliar, tornando difícil distinguir se a diminuição da progressão da miopia decorreu de um fator acomodativo ou não.

A atropina é um antagonista colinérgico muscarínico que se liga a todos os cinco receptores muscarínicos conhecidos (M1, M2, M3, M4 e M5). Sabe-se que os receptores M1 são normalmente encontrados em células

neurais, como em camadas da retina, ao passo que receptores M3, em músculos lisos (p. ex., músculo ciliar).

A pirenzepina é um antagonista muscarínico, específico M1. Estudos *in vitro*, utilizando olhos de mamíferos envolvendo pirenzepina, demonstraram sua eficácia em reduzir o crescimento escleral (medido pela diminuição da síntese de glicosaminoglicanos e DNA). É sabido que, na retina, as células amácrinas possuem receptores muscarínicos M1, sendo a acetilcolina um dos seus neurotransmissores. Os receptores muscarínicos M1 também são encontrados na coroide e no epitélio pigmentar da retina. A pirenzepina poderia intervir no crescimento ocular, bloqueando esses receptores localizados no bulbo ocular. A presença de receptores muscarínicos em camadas celulares de processamento da imagem retiniana (células amácrinas) explicaria a indução de miopia por privação de estímulo adequado, mesmo em olhos com nervos ópticos seccionados. A pirenzepina foi recentemente testada *in vivo* em séries de crianças, aplicada topicamente, mostrando-se eficaz ao diminuir a progressão da miopia em cerca de 0,50 dioptria.

Miopia

A miopia é uma condição que afeta, aproximadamente, 25% da população da Europa Ocidental e dos EUA, tendo maior incidência nos povos asiáticos. Ocorre quando um objeto localizado no infinito, sem efeito da acomodação ocular, é focalizado à frente da retina, isto é, na cavidade vítrea.

Do ponto de vista óptico, existem duas maneiras de explicar isso. Na primeira, o poder de refração do sistema óptico é excessivo para um olho de diâmetro anteroposterior normal (miopia de índice). Essas alterações do poder refrativo podem ser causadas por modificações da curvatura corneana ou por alterações do cristalino, especialmente o aumento do seu índice de refração. Na segunda, o diâmetro anteroposterior é maior que o da população normal, ao passo que o poder de refração é normal (miopia axial). Essa situação está presente, principalmente, nas altas miopias. A alta miopia pode ser definida, de maneira simplificada, como a miopia acima de 6 dioptrias resultante de alterações degenerativas decorrentes de um excessivo crescimento anteroposterior do olho. O olho com alta miopia é mais suscetível a alterações retinianas em razão do aumento do tamanho do órgão.

Quando se consideram as dificuldades na obtenção de correções ópticas, a miopia é uma das maiores causas de cegueira no mundo.

Como o míope enxerga

O míope sempre terá diminuição da acuidade visual para longe e, dependendo da sua ametropia, poderá enxergar bem para uma certa distância mais próxima (Figura 465.6). A distância ideal de foco para um míope é calculada pela razão de 1 pela sua ametropia, de tal modo que um míope de 2 dioptrias enxergará bem a 0,5 metro (1/2 = 0,5). Dessa maneira, será possível ver que um alto míope com 10 dioptrias só terá boa acuidade visual para 10 cm (Tabela 465.2).

Considerações

A detecção de miopia inesperada de forma aguda, em jovens, ou insidiosa, em adultos, deve ser pesquisada, pois pode ser sinal de hiperglicemia aguda, catarata ou, mais raramente, lesão neurológica, acarretando espasmo de acomodação.

Hipermetropia

Na hipermetropia, os raios luminosos que chegam paralelos ao olho (sem vergência) formam uma imagem atrás da retina. A focalização no plano retiniano ocorre somente com esforço de acomodação do cristalino ou com o auxílio de lentes corretoras convergentes. A hipermetropia pode ser resultado de um diâmetro anteroposterior demasiadamente pequeno ou de inadequado poder de refração da córnea ou do cristalino. Ao contrário da miopia, a hipermetropia não tende à progressão. Após o nascimento, ela diminui à medida que o bulbo ocular cresce, até sua estabilização na adolescência.

Como o hipermétrope enxerga

Como já visto, a acuidade visual do hipermétrope depende fortemente da sua capacidade de acomodação. Se o

hipermétrope for capaz de acomodar o suficiente para a correção de toda a sua hipermetropia, ele apresentará boa acuidade visual para longe. Se sua capacidade acomodativa não for suficiente para acomodar além da sua hipermetropia, ele apresentará diminuição da acuidade visual para perto (Figura 465.7). Se a capacidade acomodativa for suficiente para corrigir sua hipermetropia e a necessidade para perto, não haverá deficiência visual. A acomodação pode gerar sinais e sintomas; portanto, um indivíduo que esteja próximo do seu limite acomodativo poderá apresentar astenopia (cansaço visual), cefaleia branda, hiperemia ocular e, eventualmente, lacrimejamento.

Figura 465.6 Exemplo da visão do míope. Notar que os objetos próximos estão nítidos.

Tabela 465.2 Distância ideal de foco de acordo com a miopia.

Miopia	Distância ideal (m)
– 3,00	0,33
– 5,00	0,2
– 10,00	0,1

Figura 465.7 Exemplo da visão do hipermétrope sem acomodação (**A**), com acomodação suficiente para compensar apenas a hipermetropia (**B**) e com acomodação suficiente para compensar a hipermetropia e focalizar objetos próximos (**C**).

Considerações

O aparecimento inesperado de hipermetropia deve ser investigado para descartar alterações que possam estar deslocando a retina anteriormente e gerando hipermetropia, como tumores oculares (Figura 465.8).

Astigmatismo

O astigmatismo é um erro refracional no qual raios luminosos com diferentes orientações não estão focalizados no mesmo plano. Dessa maneira, uma pessoa com astigmatismo pode enxergar linhas verticais mais nitidamente do que as horizontais, dependendo do eixo do seu astigmatismo (Figura 465.9). Quase sempre a superfície corneana desigualmente curva é o fator responsável pelo astigmatismo; no entanto, ele pode ser gerado por alterações cristalinianas ou retinianas (astigmatismo interno). Os astigmatismos podem ser classificados como miópicos, hipermetrópicos ou mistos, dependendo do componente de cada um dos meridianos do olho.

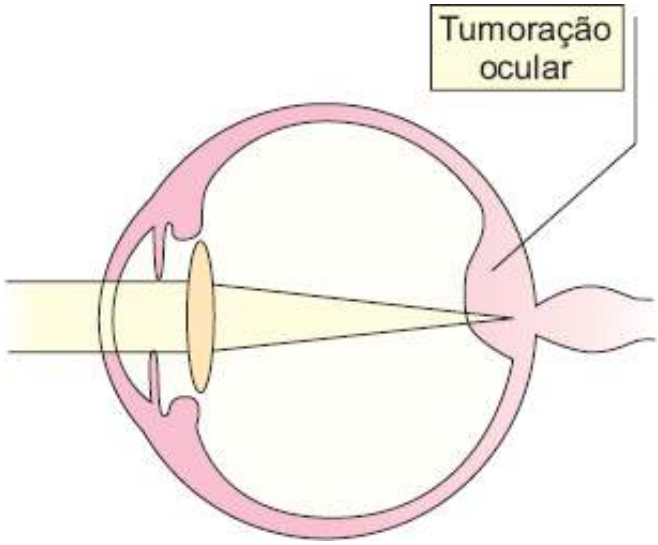

Figura 465.8 Representação esquemática de uma tumoração ocular desenvolvendo hipermetropia. Notar que o poder refrativo e o tamanho do olho não foram alterados, mas a retina foi projetada anteriormente.

Figura 465.9 Exemplo de visão do astigmata. Notar que, dependendo do eixo do seu astigmatismo, a linha horizontal é sempre nítida, ao passo que, quanto maior a magnitude do astigmatismo, menos nítida torna-se a vertical.

Como o astigmata enxerga

Todo astigmatismo é definido por um eixo (graus) e uma intensidade (dioptrias). A orientação do eixo determinará quais linhas são vistas nitidamente e quais não são, enquanto a intensidade determinará a magnitude do borramento visual.

Considerações

A alteração do astigmatismo durante a vida é muito pequena. Deve-se pesquisar o aparecimento ou a alteração do astigmatismo para que sejam descartadas doenças corneanas ectásicas (ceratocone ou degeneração marginal pelúcida). O uso de lentes de contato pode provocar alteração transitória das curvaturas corneanas e consequente alteração do astigmatismo.

Presbiopia

A presbiopia é definida pela perda da capacidade acomodativa relacionada com a idade. De maneira geral, todos os indivíduos, independentemente da sua ametropia, desenvolverão presbiopia na quarta década de vida. Os míopes usuários de óculos podem abrir mão da retirada das lentes para a leitura, mas, descartando essa hipótese, a presbiopia afeta todas as pessoas quase indistintamente. Sejam míopes, hipermétropes ou astigmatas, após a quarta década de vida e com a correção adequada para o infinito, todas as pessoas apresentarão dificuldade para leitura ou trabalhos manuais a 33 cm. Uma exceção a essa regra é a pessoa que apresenta anisometropia com miopia unilateral de ocorrência natural ou induzida por cirurgia ou lentes de contato. Mesmo sendo présbita, essa pessoa poderá ter boa acuidade visual para longe com um olho (emétrope) e boa acuidade visual para perto com o outro olho (míope). Esse artifício é frequentemente utilizado na prática oftalmológica e é chamado de técnica de monofixação.

Como o présbita enxerga

A acuidade visual do présbita dependerá da distância de trabalho e da capacidade acomodativa (e, portanto, da idade). De maneira geral, são necessárias 3 dioptrias de acomodação para uma boa acuidade visual a 33 cm. Essa acomodação é atingida com esforço suportável até por volta dos 40 anos e decresce progressivamente a partir disso. Com a dificuldade acomodativa, o indivíduo tem duas opções: aumentar a distância de trabalho ou utilizar óculos para compensação da perda acomodativa. Por volta dos 60 anos, a capacidade acomodativa pode ser considerada nula; por conseguinte, uma pessoa emétrope, para obter boa acuidade visual a 33 cm, necessitará utilizar óculos com +3 dioptrias (Tabela 465.3).

Correção das ametropias

As ametropias podem ser corrigidas por meio de óculos, lentes de contato (gelatinosas ou rígidas) ou cirurgias. As cirurgias para correção das ametropias são denominadas cirurgias refrativas e, atualmente, apresentam-se como opção terapêutica para grande parte das ametropias. A cirurgia refrativa mais realizada no mundo utiliza o *excimer laser* para alterar a curvatura corneana, diminuindo-a ou aumentando-a (e, dessa forma, alterando seu poder refrativo) para correção da miopia e da hipermetropia, respectivamente, ou igualando seus diferentes meridianos para correção do astigmatismo. Ainda não existem cirurgias com eficácia e segurança cientificamente comprovadas para correção da presbiopia.

Tabela 465.3 Capacidade acomodativa aproximada e óculos necessários para compensação da diminuição da capacidade acomodativa em emétropes para distância de trabalho de 33 cm.

Idade	Capacidade acomodativa (D)	Óculos compensatórios para presbiopia (D)
40	2,00	+ 1,00
45	1,50	+ 1,50
50	1,00	+ 2,00
55	0,50	+ 2,50
60	0,00	+ 3,00

Capítulo 466

Estrabismo

Paulo Schor

Introdução

O desvio do olhar recebe o nome de estrabismo. Tal simplificação facilita o entendimento dessa patologia complexa que acomete alguns dos 12 músculos extraoculares, além dos músculos ciliares (responsáveis pela acomodação) da visão, do trato óptico e do próprio córtex visual.

Havendo desvio constante, caracteriza-se uma tropia. Se o desvio for notado somente com a provocação da mono-ocularidade (com a cobertura e abertura de um dos olhos), constitui-se uma foria. Desvios em direção nasal são esodesvios, e os que ocorrem temporalmente são exodesvios. Sendo assim, pode haver esotropias (desvio constante para dentro), esoforias (desvios provocados para dentro), exotropias (desvio constante para fora) ou exoforias (desvios provocados para fora).

Esses são os desvios mais comuns; porém, pode haver desvios verticais, com o olho direito (OD) para cima e o olho esquerdo (OE) para baixo, chamado de D/E, ou vice-versa. Também há de se caracterizar os desvios quanto à situação de aparecimento. Alguns, por exemplo, aparecem ou se intensificam quando o paciente olha para perto (acomodativo), ou se acentuam quando ele olha para cima (variação em V) ou para baixo (variação em A).

Diagnóstico

A semiologia dos estrabismos, como se vê, pode ser complexa; entretanto, para sua execução, são necessários apenas uma lanterna e um oclusor. Faz parte da avaliação inicial de triagem, mesmo para o clínico geral, o exame da motilidade ocular, e, no mínimo, as quatro posições cardinais do olhar devem ser pesquisadas, procurando-se sinal de desvio dos olhos ou sintoma de visão dupla.

O modo mais prático de se notar desvios é a observação do reflexo de luz na pupila do paciente (Figura 466.1). Deve-se procurar a simetria desse reflexo, que, estando no centro da pupila dos dois olhos ou simetricamente desviado nos dois olhos, denota o alinhamento ocular. Alguns pacientes apresentam condições anatômicas, como base alargada do nariz ou prega palpebral alterada (epicanto), as quais acarretam aparência ilusória de estrabismo convergente (pseudoestrabismo). Por isso, nesses casos, é preciso fazer um exame minucioso para elucidação diagnóstica.

A medida do desvio se quantifica angularmente, e o desvio angular do olho leva o nome de prisma-dioptria (PD) ou D. Cada prisma-dioptria corresponde ao desvio de 1 cm, a 1 m de distância do olhar. Grosseiramente, pode-se inferir o ângulo de desvio pelo deslocamento do reflexo pupilar. Se ele não estiver no centro da pupila do OD e na borda pupilar do OE, diz-se que existe um desvio de, aproximadamente, 15 prisma-dioptrias do OE. Não se deve esquecer de detalhar a circunstância de tal medida, por exemplo, para longe, com correção em dextroversão (olhando para a direita).

Além da medida e caracterização do desvio em si, são fundamentais na propedêutica do estrabismo dados clínicos, como idade do paciente, idade do aparecimento do desvio (fotografias antigas eventualmente ajudam no diagnóstico), tipo de desvio e sua constância, posições de cabeça e torcicolos constantes e eventuais quadros sistêmicos, como traumas ou doenças neurológicas. Também se deve levar em consideração a ametropia ou o grau do paciente e a acuidade visual, bem como o exame do fundo do olho.

O grau do paciente deve ser determinado com os olhos dilatados, ou cicloplegiados, pois, comumente, os estrabismos estão associados à acomodação ou focalização de objetos próximos. Vale a pena detalhar tal associação.

Estrabismo de alterações neurológicas

A inervação da musculatura ocular extrínseca pode ser resumida na Tabela 466.1. As lesões neurológicas podem resultar em estrabismos agudos, que, caracteristicamente, são incomitantes, ou seja, ao contrário da maioria dos estrabismos congênitos, a ação muscular só está prejudicada no olho afetado. Nesses casos, a motricidade do olho contralateral é normal. A Tabela 466.2 demonstra sucintamente o quadro clínico das lesões dos nervos envolvidos na motricidade ocular.

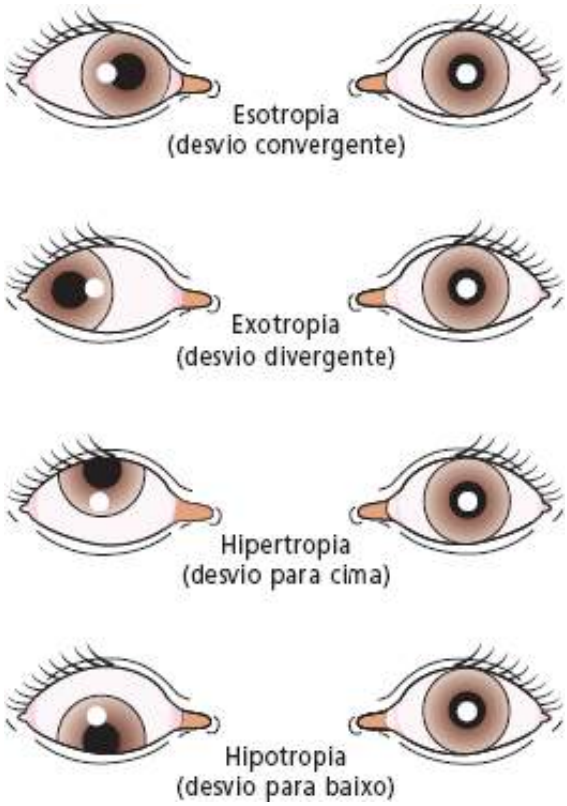

Figura 466.1 Observação do reflexo de luz na pupila do paciente.

Tabela 466.1 Inervação dos músculos extraoculares.

Músculo	Inervação
Reto medial	III nervo craniano
Reto lateral	VI nervo craniano
Reto superior	III nervo craniano
Reto inferior	III nervo craniano
Oblíquo superior	IV nervo craniano
Oblíquo inferior	III nervo craniano

Tabela 466.2 Quadro clínico das lesões dos nervos envolvidos na motricidade ocular.

Lesão nervosa	Estrabismo gerado	Observações
III nervo craniano	Divergente	Ptose e, eventualmente, midríase
VI nervo craniano	Convergente	Associado a diabetes melito
VI nervo craniano	Vertical	Estrabismo aumenta ao olhar para o lado afetado

Estrabismo e acomodação

Os olhos estão teoricamente "calibrados" para que objetos localizados a mais de 6 m (no infinito oftalmológico) sejam vistos nitidamente, isto é, tenham perfeita focalização na retina. Ao se aproximar dos objetos, o foco se posterioriza em relação à retina; porém, continua-se a enxergar os objetos nitidamente, pois é possível aumentar o poder de uma lente chamada cristalino, que "arrasta" a imagem para a retina. Esse processo denomina-se acomodação e depende, fundamentalmente, da idade. Crianças pequenas conseguem ver objetos localizados a, no máximo, 10 cm de seus olhos, e, assim, podem acomodar até 10 dioptrias (foco em dioptrias = 1/d em metros, ou f = 1/0,1 = 10). Adultos com mais de 45 anos, em geral, acomodam menos de 3 dioptrias, e precisam de óculos (auxílio externo) para ver nitidamente objetos localizados a distâncias inferiores a 33 cm.

A natureza dotou o ser humano de um sistema que acopla a acomodação à convergência ocular. Tal mecanismo atua quando se aproximam os objetos de leitura dos olhos, de modo a evitar a visão dupla, que ocorreria se os olhos se mantivessem paralelos. O estrabismo, portanto, pode ocorrer se houver acomodação grande sem que haja aproximação de objetos para leitura concomitante. Isso ocorre quando o olho, naturalmente, já possui a imagem atrás da retina, por ser muito pequeno ou porque seu sistema óptico é muito fraco para o seu comprimento. Tal condição é chamada de hipermetropia.

Se, durante o exame oftalmológico de refratometria, não for feita a cicloplegia nas crianças, elas poderão acomodar, como já visto, até 10 dioptrias e, dessa forma, mascarar o exame, impedindo o correto diagnóstico do grau responsável pelo desvio de seus olhos.

O desvio ocular e a visão estão também intimamente ligados. De forma intuitiva, entende-se que o olho não terá alinhamento com um objeto que ele não enxerga ou o visualiza como um borrão. Nesses casos, o olho pode sofrer desvio, pois não tem estímulo para a fixação. A diminuição da visão resultando em estrabismo ocorre quando se tem um grau diferente em cada olho (diferença acima de dois graus, em geral). Também ocorre quando existe algum fator que impeça a transmissão da imagem até o córtex, como opacidades de córnea, cataratas congênitas e, com mais frequência, cicatrizes retinianas, que, em nosso meio, têm a toxoplasmose congênita como grande causa. Por tais motivos, deve-se realizar o exame do fundo do olho dos pacientes com estrabismo também com a pupila dilatada. Nesse mesmo ato, realiza-se o exame do reflexo vermelho, a fim de verificar a existência de opacidades no trajeto óptico.

Ambliopia

O estrabismo, porém, pode acarretar diminuição da acuidade visual. Imagine um olho com trauma, no qual um dos músculos foi seccionado, mantendo-se o olho desviado para fora. A imagem que chega a esse olho não atinge a retina em sua porção central, ou fóvea, e, assim, não forma uma imagem nítida. Se tal fato ocorrer após os 7 anos, o paciente poderá relatar uma diplopia importante e só sentir melhora com a oclusão de um dos olhos. Caso ocorra antes dessa idade, o paciente poderá, inconscientemente, suprimir tal visão para evitar a diplopia e provocar a não maturação das vias ópticas desse olho. Isso decorre da grande plasticidade do sistema visual, que está em formação até essa idade. Quanto mais cedo ocorrer a supressão ou o borramento da imagem, menor o desenvolvimento do olho da criança.

Esse não desenvolvimento da acuidade visual por supressão é chamado de ambliopia e caracteriza-se, entre outras coisas, pela baixa acuidade visual sem causas anatômicas em um olho que, durante a infância, apresentou supressão.

Deve-se lembrar da evolução normal da visão em crianças para que seja possível comparar a acuidade visual esperada com a obtida (Tabela 466.3). É por isso que o exame da visão é tão importante no paciente estrábico, devendo ser realizado com tempo, com e sem a melhor correção visual, sem cicloplegia, em ambiente calmo e em um olho de cada vez.

Uma vez detectada baixa de visão sem causa anatômica (opacidade de meios, cicatrizes retinianas) em um dos olhos, deve-se, independentemente do estrabismo, promover a oclusão do olho de melhor visão, de modo a tratar a chamada ambliopia. O objetivo primário do tratamento é a melhora da visão no olho de pior visão, e é alcançado dependendo da idade em que foi feito o diagnóstico. Quanto mais cedo, melhor; afinal, o tratamento raramente é bem-sucedido em crianças de 8 a 10 anos.

Os pais devem ser exaustivamente esclarecidos de que a oclusão é de responsabilidade deles e do médico e que

esse é o único tratamento eficaz para a recuperação da visão. Há de se lembrar que o desvio dos olhos pode ser corrigido com óculos, lentes ou cirurgia, mas isso não depende da oclusão, ou seja, a cirurgia não trata a ambliopia. A operação, na realidade, pode ser postergada, mas o tratamento da ambliopia não.

Tabela 466.3 Desenvolvimento da acuidade visual em crianças.

Período do desenvolvimento	Características
Recém-nascidos	Pouco controle dos movimentos oculares Fecha olhos em reação à luz
1 mês	Olha para figuras com alto contraste em preto e branco Início do lacrimejamento Segue objetos por 90° de campo visual
2 a 3 meses	Começa a ver objetos como uma imagem Olha a mão Segue objetos
4 a 5 meses	Início da coordenação dos olhos Leva a mão a objetos Olha-se no espelho
5 a 7 meses	Visão de cores Visão para longe Vira-se para ver objeto
7 a 11 meses	Fixa objetos pequenos Percepção de profundidade
11 a 12 meses	Observa objetos se movendo rapidamente Coordenação ocular
12 a 14 meses	Reconhece faces familiares Interesse em fotografias 20/100
18 a 24 meses	Focalização longe e perto 20/30
3 anos	20/20

Capítulo 467

Doenças da Córnea, da Conjuntiva e da Esclera

Wallace Chamon e Francisco Porfírio

Introdução

As doenças da córnea, da conjuntiva e da esclera são as doenças oftalmológicas que o clínico geral encontrará com mais frequência no exercício de sua profissão. Tendo em vista que, comumente, olho vermelho é uma manifestação desses males, o paciente pode, inicialmente, procurar um clínico geral antes de se consultar com um oftalmologista. Além das doenças citadas, o glaucoma agudo e as uveítes também podem se apresentar da mesma forma. Assim sendo, descrevem-se sucintamente essas duas entidades a seguir.

Olho vermelho em glaucoma agudo e uveítes

Glaucoma agudo

O glaucoma agudo apresenta-se como quadro emergencial com dor ocular intensa, visão embaçada, presença de halos, náuseas e vômitos, bem como olho vermelho. Na grande maioria das vezes, é unilateral, e o simples apertar do bulbo ocular revela um olho altamente tenso (pressão bidigital aumentada). O tratamento deve ser feito por especialistas e com soluções hipertônicas de manitol IV ou glicerina VO. Analgésicos e acetazolamida VO também devem ser ministrados. Frequentemente, um tratamento *a laser* deve ser feito durante a crise.

Uveítes

O quadro clínico das uveítes pode apresentar dor ocular e fotofobia. O exame biomicroscópio mostra miose, injeção ciliar (ingurgitamento dos vasos profundos perilímbicos de forma radial) e reação de câmara anterior (células inflamatórias em suspensão no humor aquoso, observadas pelo exame biomicroscópico). Esses pacientes não se queixam da presença de secreção, e o acometimento da visão é variável. O tratamento inicial é feito com colírios de atropina e corticoides, se não houver outra contraindicação. O paciente deve ser encaminhado ao oftalmologista para diagnóstico e investigação etiológica.

Deficiência lacrimal

Composição do filme lacrimal

O filme lacrimal é composto de três camadas: lipídica, aquosa e mucosa.

A camada mais superficial é a lipídica, cuja função básica é evitar a evaporação rápida da lágrima e dar estabilidade ao filme lacrimal. A camada lipídica é produzida pelas glândulas meibomianas. Disfunções dessas glândulas, como meibomites e blefarites, assim como substâncias como estrógenos e fármacos para o tratamento da acne (isotretinoína), podem alterar a camada lipídica e o filme lacrimal.

A aquosa, por sua vez, é a camada intermediária do filme lacrimal, produzida, sobretudo, pelas glândulas lacrimais principais (localizadas temporal e superiormente nas cavidades orbitárias). As glândulas lacrimais acessórias, como as de Krause e Wolfring, localizadas principalmente na conjuntiva tarsal, também ajudam na

produção da camada aquosa, que é a principal responsável pelo lacrimejamento reflexo quando a córnea é agredida por estímulos. Alguns medicamentos, como clonidina, propranolol, diazepam, imipramina e atropina, podem diminuir a camada aquosa da lágrima. A síndrome de Sjögren é uma importante causa de olho seco por deficiência da camada aquosa.

A camada mucosa é a mais interna das três, e é produzida pelas células caliciformes da conjuntiva. A camada mucosa tem a função de tornar a superfície ocular hidrofílica, aumentando a estabilidade da camada aquosa. Doenças como hipovitaminose A, penfigoide e síndrome de Stevens-Johnson podem alterar a camada mucosa do filme lacrimal.

Tratamento das deficiências lacrimais

As deficiências lacrimais leves são abordadas com substitutos da lágrima ("lágrimas artificiais" ou lubrificantes) e o tratamento de doenças coadjuvantes. Pacientes que utilizam medicamentos que alteram o filme lacrimal, às vezes, precisam suspender esses medicamentos quando a doença de base permite essa conduta. Em casos moderados e graves, pode-se fazer uso de ciclosporina tópica 0,5% em solução lipídica. A oclusão temporária ou definitiva dos pontos lacrimais com próteses é um excelente tratamento para a deficiência lacrimal.

Doenças da córnea

Distrofias e degenerações

Distrofias da membrana basal

As distrofias da membrana basal corneana são caracterizadas por alterações superficiais corneanas que, quase sempre, provocam erosões epiteliais e olho vermelho. Elas estão descritas a seguir.

- **Distrofia de *Map-dot finger-print*.** Também conhecida como distrofia da membrana basal, essa é a distrofia anterior de córnea mais comum. É uma doença bilateral, mais comum em mulheres após a quinta década de vida. O principal sintoma é a erosão epitelial recorrente, que acontece em 10% dos pacientes. Essa erosão epitelial recorrente pode causar desconforto, sensação de corpo estranho e visão embaçada, principalmente ao abrir os olhos pela primeira vez ao acordar. Se os episódios de erosão forem frequentes e refratários ao tratamento com lubrificantes, pode-se abrir mão de um tratamento cirúrgico com a realização de micropuntura do epitélio corneano ou com *excimer laser*. Esses tratamentos promovem a formação de fortes adesões entre o epitélio e o estroma corneano.
- **Distrofia de Reis-Bucklers.** Essa doença acomete, principalmente, a camada de Bowman e tem herança autossômica dominante relacionada com a região do cromossomo 5q31. A camada de Bowman é substituída por tecido fibrocelular. Os sintomas são relacionados com episódios de erosão epitelial recorrente que cursam com dor. A visão pode piorar pela presença de cicatrizes no estroma anterior. O tratamento inicial é o mesmo que o de toda erosão epitelial, ou seja, alívio da sintomatologia com analgésicos e lentes de contato terapêuticas. Em casos com várias recorrências e cicatrizes corneanas, pode-se utilizar tratamento com *excimer laser*, ceratoplastias lamelares ou, mais raramente, ceratoplastias penetrantes (transplante de córnea).

Distrofias estromais

As distrofias estromais caracterizam-se por alteração da transparência do estroma corneano. Entre as distrofias estromais, as mais importantes são a reticular (*latice*), a macular e a granular (Figura 467.1).

O tratamento das distrofias estromais é feito com *excimer laser* ou transplantes de córnea.

Distrofias endoteliais

As distrofias endoteliais quase sempre cursam com falência endotelial e edema com perda da transparência corneana secundária. Podem-se citar as distrofias polimorfa posterior, de Fuchs e endotelial hereditária corneana.

As distrofias endoteliais, quando causadoras de falência endotelial, são tratadas com transplante penetrante de córnea.

Degenerações ectásicas

As degenerações ectásicas podem ser classificadas como mostrado a seguir.

Ceratocone

- É uma doença comum em que a córnea assume o formato de um cone, apresentando progressivo afinamento central ou paracentral. Atualmente, com novas tecnologias diagnósticas, a prevalência de pacientes com diagnóstico de ceratocone subclínico é estimada em cerca de 1%; no entanto, uma minoria desses pacientes desenvolverá a doença (cerca de 50/100.000 pessoas). Pacientes portadores de síndromes de Down e de Marfan, atopia ocular, bem como prolapso da valva mitral, apresentam-se com a prevalência aumentada.

O ceratocone tem apresentação hereditária com padrão dominante e penetrância incompleta. A etiologia é multifatorial; porém, não totalmente conhecida. A visão costuma ser acometida de forma variada, desde pacientes com visão normal até aqueles com importante acometimento da visão. Os dois olhos, em geral, são acometidos de forma assimétrica.

O ceratocone costuma aparecer na adolescência e se desenvolver até, aproximadamente, a quarta década de vida, embora o aparecimento e a evolução possam ocorrer em qualquer idade. O paciente quase sempre evolui com progressão da miopia e do astigmatismo, podendo alcançar altos astigmatismos irregulares (não corrigíveis por óculos).

O ceratocone é uma doença não inflamatória; por isso, o paciente não costuma queixar-se de dor ou vermelhidão ocular. O diagnóstico é feito pelo exame biomicroscópio da córnea e por meio de um estudo da curvatura corneana em vários pontos, exame este chamado de videoceratografia ou “topografia corneana”.

O tratamento pode ser feito apenas com óculos em casos leves ou iniciais; entretanto, alguns pacientes necessitarão de correção com lentes de contato rígidas. Em casos bastante avançados, nos quais a adaptação de lentes de contato é impossível, o transplante de córnea é o tratamento indicado, com sucesso em cerca de 90% dos casos.

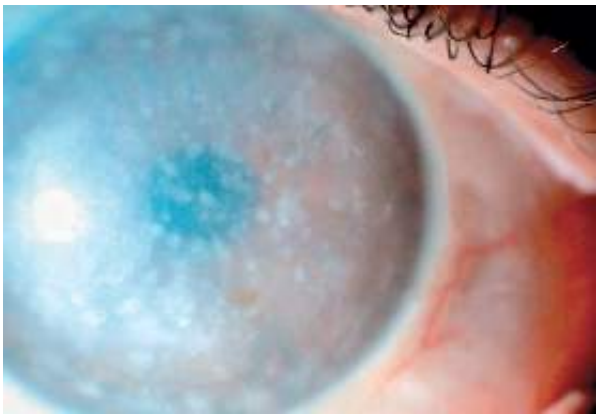

Figura 467.1 Exemplo de distrofia corneana estromal (distrofia macular).

Degeneração marginal pelúcida

É uma protrusão da córnea que ocorre em sua região inferior. É uma doença bilateral, aparentemente sem fator hereditário e de etiologia desconhecida. Pode ser considerada uma variante do ceratocone.

Assim como no ceratocone, observam-se ausência de inflamação e vascularização corneana. Essa doença não mostra predileção por sexo, e o diagnóstico geralmente é feito entre os 20 e 40 anos.

A degeneração marginal pelúcida pode resultar em diminuição da acuidade visual do paciente pelos mesmos motivos do ceratocone (altos astigmatismos irregulares). O tratamento é feito com lentes de contato; porém, a escolha de uma lente ideal é mais difícil do que no ceratocone. Alguns casos necessitam de transplante de córnea.

Ceratoglobo

É uma doença rara em que a protrusão da córnea é global. O ceratoglobo é bilateral, não inflamatório e presente ao nascimento. É fortemente associado à síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI e pode representar um defeito na

síntese de colágeno. O diâmetro corneano pode estar levemente aumentado e a curvatura corneana globalmente bem elevada. Os pacientes com ceratoglobo podem apresentar esclera azul, hiperextensibilidade das articulações, fraturas e perfurações corneanas em traumas mínimos. O transplante penetrante de córnea no ceratoglobo não tem resultados tão bons quanto no ceratocone.

Queratites infecciosas

As queratites infecciosas são doenças relativamente frequentes na prática oftalmológica e demandam bastante cuidado do paciente e do oftalmologista, pois podem variar desde a resolução completa sem prejuízos para a visão até uma endoftalmite, que acarreta cegueira irreversível do paciente.

As queratites infecciosas podem ter etiologia viral, como o herpes simples (Figura 467.2) e o herpes-zóster; etiologia bacteriana (Figura 467.3), como as úlceras de córnea por *Pseudomonas* e estafilococos; etiologia parasitária, como as úlceras de córnea por acantameba; ou etiologia fúngica, como as úlceras de córnea por cândida ou fusário.

Os fatores de risco para queratite infecciosa são uso de lentes de contato, trauma, alterações da superfície da córnea e deficiência dos mecanismos de defesa da córnea, como olho seco, abuso de colírios corticoides ou anestésicos e pacientes imunodeprimidos. O fator de risco mais comum é o uso de lentes de contato – utilizar lentes de contato durante o sono e/ou por vários dias aumentam significativamente a chance de queratites infecciosas.

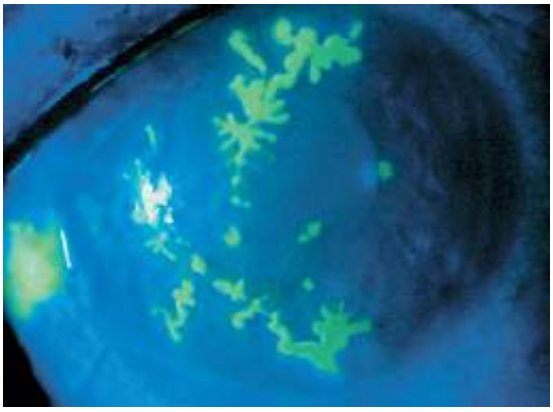

Figura 467.2 Fotografia clínica de queratite herpética, realizada em lâmpada de fenda com iluminação por azul de cobalto e coloração por fluoresceína. Notar o aspecto dendrítico típico da lesão.

Figura 467.3 Exemplo de queratite bacteriana. Notar a opacidade corneana.

Os sintomas das queratites infecciosas são dor, injeção ciliar (olho vermelho), fotofobia e diminuição da acuidade visual. Algumas bactérias, como *Pseudomonas*, podem evoluir rápido para a necrose do tecido corneano. Os fungos são mais indolentes e podem fazer com que o paciente demore vários dias para procurar um oftalmologista. É importante coletar material de cultura e antibiograma para as queratites infecciosas graves ou rebeldes a tratamento.

O tratamento varia de acordo com a etiologia da queratite infecciosa. Nas úlceras bacterianas, é importante iniciar o tratamento precoce com o uso, de hora em hora, de colírios antibióticos fortificados, ou seja, preparações

de colírios com concentrações específicas para úlceras de córnea. Em casos refratários, deve-se alterar o tratamento baseando-se no resultado das culturas e do antibiograma. Alguns pacientes evoluem com necessidade de transplante de córnea de urgência (transplante "a quente") ou transplante para reabilitação visual após o final do quadro infeccioso.

Doenças traumáticas

Basicamente, pode-se ter traumas corneanos leves e superficiais, como as abrasões corneanas, e traumas graves e profundos, como os traumas perfurantes. As abrasões corneanas são extremamente doloridas e desconfortáveis, uma vez que a córnea é 40 vezes mais inervada que a ponta do dedo. O paciente chega à sala de emergência com dor intensa, fotofobia, visão embaçada e grande dificuldade para abrir os olhos. Com o simples teste da fluoresceína – que consiste em pingar uma gota de colírio de fluoresceína a 2% no fundo de saco conjuntival e examinar o paciente, fazendo incidir uma luz azul de cobalto sobre a córnea –, é possível observar as abrasões corneanas.

O tratamento é sintomático, com analgésicos sistêmicos e pomadas ou colírios contendo antibióticos. A oclusão ocular com curativos é utilizada, normalmente, para alívio dos sintomas; entretanto, deve-se tomar muito cuidado, pois a inibição do piscar pelo curativo pode aumentar o risco de infecção secundária. A utilização de lentes de contato terapêuticas e instilação profilática de colírios de antibióticos é a melhor opção.

Os traumas perfurantes também são doenças comuns nas salas de emergências médicas. Muitas vezes, são causados por acidentes de carro ou por materiais perfurantes, como facas, lápis e brinquedos de criança. Os traumas perfurantes podem variar desde lacerações pequenas, que não necessitam de intervenção cirúrgica, até grandes lacerações com prognóstico visual bastante comprometido. O diagnóstico de trauma perfurante deve ser feito à lâmpada de fenda, por meio do teste de Seidel, que consiste no uso de colírio de fluoresceína estéril com incidência de luz azul de cobalto sobre a córnea, como já descrito anteriormente, e observando-se um aspecto de cachoeira (o humor aquoso sai pela laceração e mobiliza a fluoresceína, descendo como em uma queda-d'água). Todavia, o clínico deve estar atento ao aparecimento de corectopias (desvio e deformação do orifício pupilar), pois esse é um sinal muito frequente de perfuração ocular. O tratamento é feito com a pronta intervenção cirúrgica.

Doenças da conjuntiva

Pterígio

Doença conjuntival comum em países tropicais e se caracteriza pelo aparecimento de tecido fibrovascular na conjuntiva bulbar, em geral, nasal (Figura 467.4). Tem correlação com a exposição aos raios ultravioletas, mas pode estar associada a outros fatores de risco, como olho seco, inflamações crônicas e exposição ao vento e à poeira.

O exame anatomopatológico de um pterígio mostra degeneração elastoide do colágeno com tecido fibrovascular subepitelial. A córnea pode ser acometida pela destruição da camada de Bowman, em decorrência do crescimento desse tecido fibrovascular. O paciente pode queixar-se apenas de problemas estéticos, mas quase sempre tem episódios de dor leve a moderada, vermelhidão na região nasal, fotofobia e sensação de corpo estranho ocular.

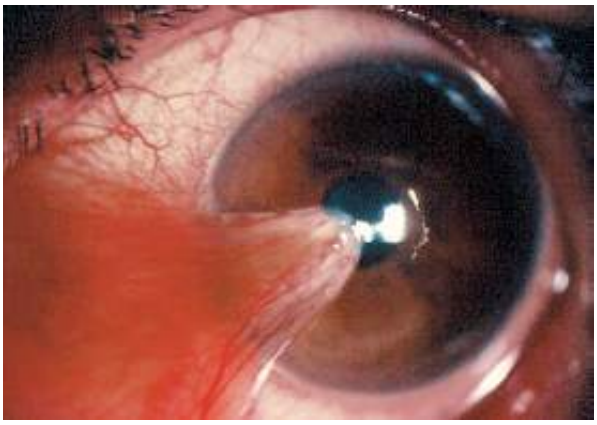

Figura 467.4 Exemplo de pterígio avançado com invasão corneana até a área pupilar.

O tratamento costuma ser conservador, apenas com o uso de colírios lubrificantes, em razão das altas taxas de recidiva após excisão cirúrgica. Esta só deve ser realizada em pacientes sintomáticos ou esteticamente comprometidos. A cirurgia deve ser evitada em pacientes com menos de 40 anos; quando realizada, deve ser feita com transplante autólogo de conjuntiva. A literatura mostra taxas de recidiva variando em torno de 40 a 70% em excisões simples. Com o transplante autólogo de conjuntiva, a taxa de recidiva pode baixar para cerca de 5%. Em casos selecionados e com vários episódios de recidiva, pode-se fazer uso de antimetabólitos no intraoperatório (mitomicina 0,02%).

Conjuntivites virais epidêmicas

São doenças comuns que se apresentam em surtos epidêmicos, bilaterais em 80% dos casos (Figura 467.5). O principal agente etiológico é o adenovírus, que causa, basicamente, duas síndromes de conjuntivites: (1) ceratoconjuntivite epidêmica (sorotipos 8, 11 e 19); (2) febre faringoconjuntival (sorotipos 3, 4 e 7). A conjuntivite viral é altamente contagiosa, e os surtos costumam ser agudos e autolimitados. Os pacientes apresentam hiperemia conjuntival, abundante secreção mucoide ou mucopurulenta e sensação de corpo estranho. No exame biomicroscópio, observam-se ausência de reação de câmara anterior, presença de alterações conjuntivais típicas (folículos) e graus variáveis de queratite epitelial.

O tratamento da conjuntivite viral é feito com colírios lubrificantes, limpeza com soro fisiológico e orientações para evitar o contágio. A conjuntivite geralmente não compromete a visão de maneira importante. Quando isso acontece, deve-se procurar por infiltrados subepiteliais, que ocorrem em cerca de 1 a 3% dos pacientes com conjuntivites virais e requerem tratamento específico e acompanhamento por especialista.

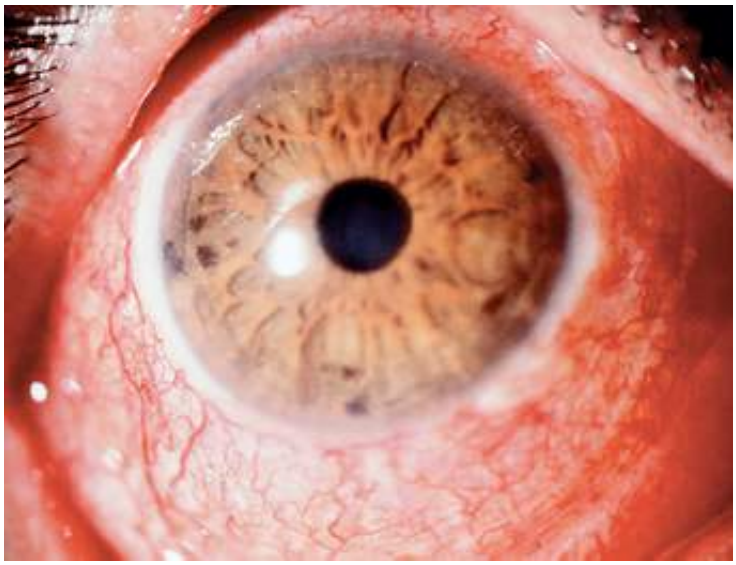

Figura 467.5 Fotografia clínica de olho com conjuntivite viral. Notar que a hiperemia é difusa por toda a conjuntiva e não há opacidades corneanas (infiltrados).

Doenças da esclera

Episclerite

É uma doença inflamatória benigna e autolimitada. A etiologia permanece desconhecida, e raros pacientes têm doença sistêmica associada. A episclerite acomete adultos jovens, que se queixam apenas de vermelhidão ocular e leve desconforto sem secreção. A recorrência pode vir na mesma região ou em regiões diferentes. A maioria dos casos é unilateral; porém, um terço dos pacientes tem doença bilateral em algum momento.

O teste da fenilefrina (uso de uma gota de colírio de fenilefrina a 0,1%) e o teste do cotonete podem ajudar a diferenciar entre esclerite e episclerite. No primeiro teste, ao instilar o colírio de fenilefrina na episclerite, os vasos ingurgitados da episclera entram em vasoconstrição, e a vermelhidão desaparece, ao contrário do que ocorre na esclerite. No segundo teste, com um cotonete, tenta-se mobilizar suavemente os vasos. Quando eles são da episclera, portanto, mais superficiais, isso é possível; já na esclerite, os vasos são mais profundos.

O tratamento da episclerite é feito, principalmente, com anti-inflamatórios não hormonais sistêmicos.

Esclerite

A esclerite, mais comum em mulheres após a quarta década de vida, é uma doença inflamatória muito mais grave que a episclerite. A maioria dos casos é bilateral. A esclerite quase sempre está associada a uma doença imunológica sistêmica, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e espondilite anquilosante. Ao contrário da episclerite, a dor do paciente com esclerite pode ser importante e provocar destruição do tecido escleral (Figura 467.6). Alguns pacientes acordam à noite com dores.

Pode evoluir com afinamento importante da esclera, principalmente em pacientes com um tipo de esclerite chamada escleromalácia perfurante, que ocorre, predominantemente, em pacientes portadores de artrite reumatoide. Além de pacientes com doença imunológica, a esclerite pode acometer pacientes com sífilis, tuberculose, herpes-zóster e hanseníase; por isso, a investigação sistêmica é parte importante do tratamento.

Em casos leves, o tratamento é feito com colírios de corticoides; em casos graves, podem-se associar medicamentos sistêmicos, inicialmente anti-inflamatórios não hormonais. Em casos muito rebeldes, é necessário fazer uso de corticoides via oral.

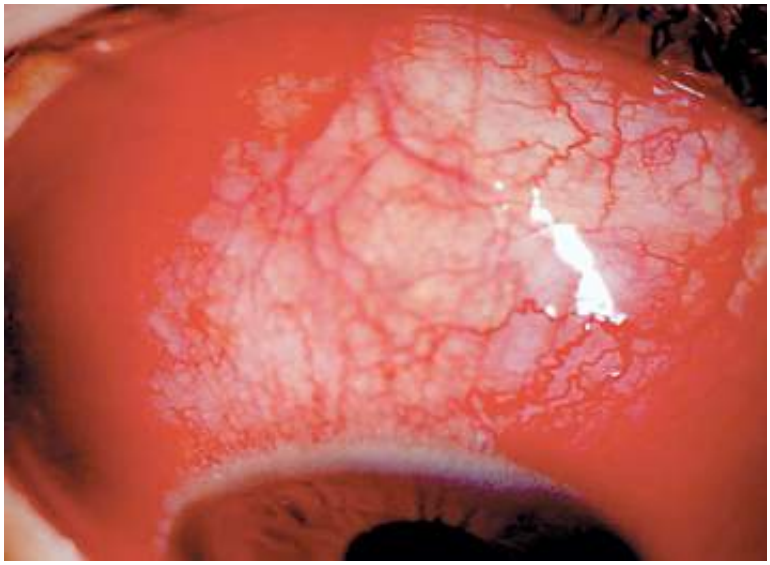

Figura 467.6 Exemplo de esclerite. Notar que, apesar da semelhança com a conjuntivite, observam-se elevação e comprometimento da esclera subjacente à conjuntiva.

Capítulo 468

Catarata

Wallace Chamon e Francisco Porfírio

Definição

À perda de transparência do cristalino com diminuição da acuidade visual dá-se o nome de catarata. Essa perda pode variar desde pequenas opacidades que interfiram minimamente na visão até opacidades totais.

Epidemiologia

A incidência de catarata elevou-se devido ao aumento da expectativa de vida da população, tornando-a a principal causa de cegueira no mundo moderno, o que perfaz um total de mais de 15 milhões de cegos no mundo. No entanto, pesquisas mostram que esses valores podem chegar a 40 milhões de pessoas nos próximos 20 anos.

Cerca de 300 mil cirurgias para corrigir esse problema são realizadas anualmente no Brasil. Além disso, a prevenção da catarata ainda é assunto controverso. Não existem fármacos com comprovação científica na prevenção dessa lesão em humanos. Inibidores da aldose redutase, que bloqueiam a conversão de glicose para sorbitol, mostraram-se eficazes em animais. Atualmente, o tratamento da catarata é cirúrgico, e se dá pela extração do cristalino e implante de lente intraocular.

Sinais e sintomas

O principal sintoma da catarata é a diminuição da acuidade visual, que não está associada a dor, lacrimejamento ou hiperemia. Outros sintomas associados são ofuscamento causado por luz incidente; diminuição da acuidade visual em situações de baixo contraste, como o entardecer; miopização e diplopia monocular.

A miopização decorre da alteração do índice de refração do cristalino e está associada à catarata nuclear. Como na história natural da miopia a sua progressão acontece até a segunda ou terceira décadas de vida, qualquer progressão miópica após a quinta década de vida deve levantar a suspeita de catarata. O exame da acuidade visual e a biomicroscopia podem diagnosticar e estadear a catarata. O exame do reflexo vermelho, com a utilização de oftalmoscópio direto com a lente ajustada para +4 e realizado à distância de 20 cm do paciente, preferencialmente com midríase medicamentosa, permite o diagnóstico rápido das opacidades cristalinianas e deve ser obrigatório nos exames dos recém-nascidos.

Classificação

Existem diferentes classificações para as cataratas. No entanto, a mais utilizada leva em consideração a idade do aparecimento e as características morfológicas das opacidades. Quanto à idade do aparecimento, as cataratas podem ser divididas em cataratas congênitas (e do desenvolvimento) e cataratas do adulto (Figura 468.1).

Cataratas congênitas e do desenvolvimento

As cataratas congênitas estão presentes desde o nascimento, ao passo que as cataratas do desenvolvimento surgem após o primeiro ano de vida. A etiologia pode ser infecciosa, genética ou malformação fetal, sendo a principal causa infecciosa no Brasil a rubéola congênita, seguida da toxoplasmose.

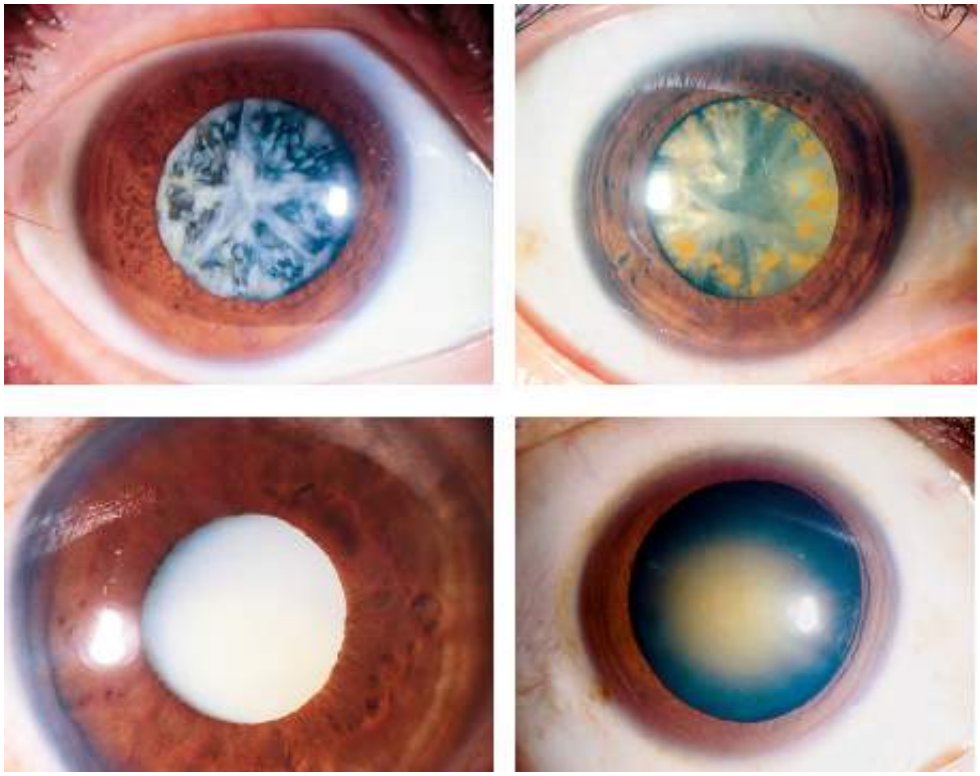

Figura 468.1 Fotografias clínicas de exemplos de catarata. Notar a opacidade leitosa do cristalino visto através do orifício pupilar.

As crianças também podem ser vítimas de causas adquiridas na infância, como traumas, erros inatos do metabolismo, galactosemia, hipoparatireoidismo, doenças oculares, como uveíte, e uso de corticoides tópicos ou sistêmicos. Alguns casos são idiopáticos.

As cataratas congênitas ou do desenvolvimento podem ser classificadas morfologicamente como apresentado a seguir.

- **Cataratas polares (anteriores ou posteriores).** Acometem o córtex subcapsular anterior ou posterior. As anteriores não costumam comprometer a visão e, portanto, quase nunca é preciso intervenção cirúrgica. As posteriores causam importante diminuição da acuidade visual e, frequentemente, estão associadas à fragilidade da cápsula posterior do cristalino.
- **Cataratas suturais.** Consistem na opacificação das suturas intracristalinianas e, em geral, não comprometem a visão e não evoluem. Apresentam-se como uma opacidade linear em forma de Y no centro do cristalino.
- **Cataratas nucleares.** São normalmente bilaterais. Além disso, podem comprometer a visão, fazendo com que o paciente necessite de cirurgia. No início, acometem o núcleo embrionário e, eventualmente, o núcleo fetal, podendo evoluir para uma catarata total (Figura 468.2).
- **Cataratas capsulares.** Acometem a intimidade da cápsula anterior ou posterior do cristalino. São muito raras e quase sempre confundidas com as cataratas polares.
- **Cataratas lamelares.** São as cataratas infantis mais comuns. Em geral, têm bom prognóstico visual. Elas acometem o núcleo fetal, enquanto o núcleo embrionário e o núcleo do adulto continuam transparentes. Por isso, são chamadas de cataratas lamelares.
- **Cataratas totais.** Acometem todas as camadas cristalinianas. São brancacentas e sempre comprometem a acuidade visual.

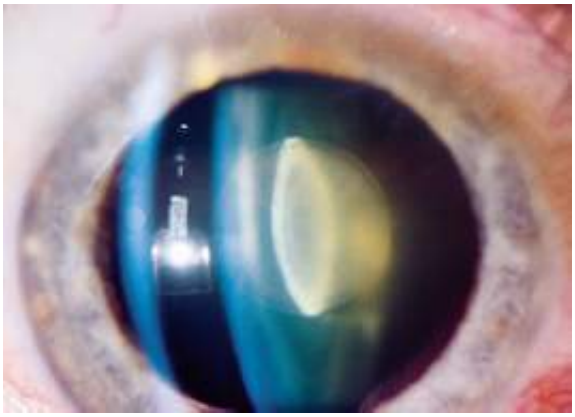

Figura 468.2 Exemplo de catarata nuclear. Notar que a maior opacidade está restrita ao núcleo cristaliniano.

- **Cataratas membranosas.** São cataratas decorrentes da reabsorção das camadas internas do cristalino com a fusão das cápsulas anteriores e posteriores.
- **Persistência do vítreo primário hiperplásico.** Trata-se de uma doença embriológica, muitas vezes unilateral, decorrente da não regressão da artéria hialóidea. Apresenta-se como opacidade vítrea de intensidade variável, que, ao acometer a cápsula posterior do cristalino, classifica-se entre as cataratas congênitas.

Cataratas do adulto

Catarata senil

A catarata que acomete o adulto, geralmente após a quinta década de vida e sem causa aparente, é denominada catarata senil. Ela é consequência de alterações físico-químicas que resultam em alteração da transparência cristaliniana e é a catarata mais prevalente.

Com a idade, observa-se que as proteínas do cristalino são substituídas por proteínas de alto peso molecular, além de diminuição da concentração de glutationa e potássio, bem como aumento da concentração de sódio e cálcio. O cristalino sofre ainda adição contínua de fibras corticais. Essas alterações promovem o aumento do peso e da espessura do cristalino, acarretando diminuição da capacidade de acomodação e transparência dessa estrutura. Além disso, a formação de cromóforos provoca modificação da cor do cristalino, tornando-o mais amarelado e, algumas vezes, bastante amarronzado ou enegrecido (catarata *nigra*). Alta miopia, uso de tabaco e álcool, exposição exagerada a raios ultravioletas e deficiências nutricionais são fatores de risco para o aparecimento da catarata senil.

Outras cataratas do adulto

Cataratas do adulto também podem ser decorrentes de cirurgias intraoculares, doenças oftalmológicas (p. ex., uveíte), doenças sistêmicas (p. ex., diabetes melito e hipocalcemia), traumas diretos ou indiretos no cristalino, além de queimaduras químicas, choque elétrico, radiações ionizantes e ultravioletas e uso de medicações tópicas e sistêmicas (corticoides). As cataratas do adulto podem ser classificadas morfologicamente, de maneira semelhante às cataratas congênitas, em: subcapsulares (anteriores ou posteriores), nucleares, corticais e totais. As cataratas secundárias ao uso de corticoides são, mais frequentemente, cataratas subcapsulares posteriores, ao passo que as cataratas senis são nucleares ou corticonucleares.

Tratamento da catarata

Técnica

A única forma de tratamento para a catarata, até o momento, é a cirurgia. Esse tipo de operação tem evoluído muito nos últimos anos. Os primeiros relatos de cirurgia de catarata datam de antes do início da era cristã. Nessa época, o procedimento consistia em empurrar o cristalino para trás a fim de retirá-lo da área pupilar. No século 16, surgiram as cirurgias de facectomia intracapsulares, nas quais o cristalino era retirado por uma grande abertura na córnea, na sua totalidade, ou seja, núcleo, córtex e cápsulas anteriores e posteriores. Na mesma época, desenvolveu-se a técnica extracapsular, na qual apenas o núcleo e o córtex eram retirados por uma abertura na cápsula anterior

(mantendo a integridade da cápsula posterior). Até meados do século 20, a correção da afacia cirúrgica era feita por óculos de alta dioptria (aproximadamente +12 dioptrias). Em 1949, foi implantada a primeira lente intraocular no lugar do cristalino opacificado, dando nova dimensão à cirurgia de catarata.

As lentes intraoculares têm diferentes características e poderes dióptricos; a escolha do poder dióptrico de uma lente intraocular para determinado paciente baseia-se na medida do comprimento axial ocular por meio de ultrassonografia (biometria ocular).

Atualmente, a técnica padrão para o tratamento da catarata é a remoção do cristalino de forma extracapsular por facoemulsificação e implante de lente intraocular dobrável. Essa técnica consiste na emulsificação do cristalino por incisões de cerca de 3 mm, utilizando delicados instrumentos que liberam energia em frequência ultrassônica. A cirurgia é realizada com anestesia locorregional ou tópica (com uso de colírios anestésicos). A recuperação visual se dá em alguns dias. Porém, em razão da alta complexidade dessa cirurgia, é necessário intenso treinamento para a sua realização.

Resultados

Em pelo menos 95% dos pacientes submetidos a facectomia, a visão volta a ser como antes do aparecimento das opacidades cristalinianas. O implante de lente intraocular permite que essa restauração da função visual seja feita com a utilização de óculos de lentes finas, quando necessário. O risco de infecção cirúrgica intraocular (endoftalmite) é cerca de 1:1.000. Em geral, essa complicação tem consequências devastadoras para o olho. No pós-operatório, alguns pacientes podem apresentar opacificação da cápsula posterior do cristalino – que ocorre após um período de 6 meses a 2 anos de cirurgia –, alteração tratada pela retirada parcial da cápsula com a utilização de *laser*.

Capítulo 469

Glaucoma

Paulo Schor

Incidência

O glaucoma é uma doença que pode atingir todas as faixas etárias. Em recém-nascidos, é denominado congênito ou do desenvolvimento, podendo ser diagnosticado pelo pediatra pelos seguintes sinais: lacrimejamento, fotofobia, opacidade de córnea e, eventualmente, olho de tamanho aumentado. Esse tipo de manifestação é o que apresenta pior prognóstico e tratamento mais complexo. Sua prevalência é de, aproximadamente, 1:15.000.

Na juventude, o glaucoma é mais raro, voltando a ser motivo de preocupação após os 40 anos, em que se encontra prevalência de cerca de 1%. Tal prevalência triplica até os 80 anos. Além da idade, negros, mulheres, fumantes, como também ingestão de álcool e herança genética, são fatores de risco. Diabetes e hipertensão têm maior associação com o glaucoma, assim como miopia e, principalmente, altos hipermétropes.

Definição e fisiopatologia

O glaucoma define-se como um dano progressivo dos fotorreceptores retinianos e do nervo óptico. Provavelmente, a lesão causada pelo aumento da pressão ocular ocorre no nível do nervo óptico. Tal dano é mais sentido na periferia da retina, onde existem menos células fotorreceptoras de luz e, portanto, menor reserva funcional. A lesão dessas células se manifesta retrogradamente nos axônios que compõem o nervo óptico. A morte celular com desaparecimento do seu axônio gera um vazio no nervo óptico, clinicamente representado por uma "escavação" da sua porção central.

A diminuição da camada de fibras nervosas retinianas ao redor da cabeça do nervo óptico também é sinal precoce da doença; porém, de mais difícil observação clínica.

Embora existam casos de destruição neuronal sem aumento considerável de pressão ocular, essa alteração geralmente acompanha o quadro de glaucoma. A pressão aumentada pode dificultar o fluxo axoplasmático, além de piorar a irrigação do nervo óptico, sendo, sem dúvida, um fator importante na gênese, no controle e prognóstico da doença. Apesar de não existir distribuição normal da pressão ocular, a grande maioria dos pacientes com glaucoma apresenta-a acima de 20 mmHg. No entanto, mais raramente, alguns pacientes poderão desenvolver alterações glaucomatosas da cabeça do nervo óptico e do campo visual com pressões normais. Essa apresentação é denominada glaucoma de pressão normal. Por outro lado, atualmente, a pressão acima de 20 mmHg é considerada fator de risco para o desenvolvimento da doença, e não a doença propriamente dita.

Classicamente, a tríade do glaucoma implica aumento de pressão ocular, lesão de nervo óptico observada clinicamente e perda do campo visual. Um paciente não deve ser diagnosticado como glaucomatoso sem que apresente as alterações da cabeça do nervo óptico e do campo visual características da doença, mesmo que demonstre pressões oculares elevadas. Pacientes que apresentem pressão ocular elevada sem outras alterações são denominados hipertensos oculares.

Diagnóstico

O diagnóstico de glaucoma é estabelecido com base nos três elementos anteriormente descritos, e sua avaliação é quantitativa e qualitativa. O parâmetro quantitativo mais usado para o seguimento dos glaucomatosos é a medida da pressão ocular. Esta pode ser verificada por tonômetros (Figura 469.1) que tocam a córnea e promovem seu

aplanamento (tonômetro de Goldmann) ou por aparelhos que deformam a córnea com ar (tonômetros de sopro), que são menos confiáveis. A medida da pressão ocular varia no decorrer do dia, em várias raças e ametropias; entretanto, uma aproximação grosseira indica que a média da pressão ocular normal é de 15,5 mmHg. Estatisticamente, tem-se o número 20 mmHg como marco da normalidade populacional, indicando a necessidade de avaliação individual, se constatado.

O nervo óptico normal guarda relação com sua escavação central de até 30% do diâmetro, de tal maneira que uma escavação que tenha diâmetro superior a 40% do diâmetro total da cabeça do nervo óptico constitui suspeita de glaucoma (Figura 469.2). A escavação determina o perímetro interno da rima neurossensorial, que tem seu limite externo no início do disco óptico. A avaliação qualitativa da rima neurossensorial também é fundamental para o diagnóstico da doença. Além disso, rimas irregulares podem ser indícios desse problema.

Pode-se suspeitar de perda da visão periférica pelo campo visual de confrontação, no qual o médico generalista procura comparar seu campo de visão com o do paciente. No entanto, as alterações glucomatosas são inicialmente muito sutis para serem detectadas nesse exame. Para detalhes e avaliações quantitativas, utiliza-se o campímetro visual manual ou computadorizado, que permite a detecção e o acompanhamento das lesões campimétricas (Figura 469.3).

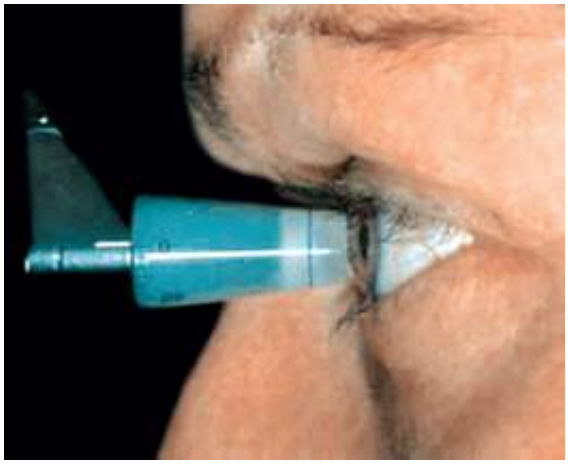

Figura 469.1 Tonômetro de Goldmann. Esse instrumento mede a pressão intraocular por aplanação corneana após anestesia tópica.

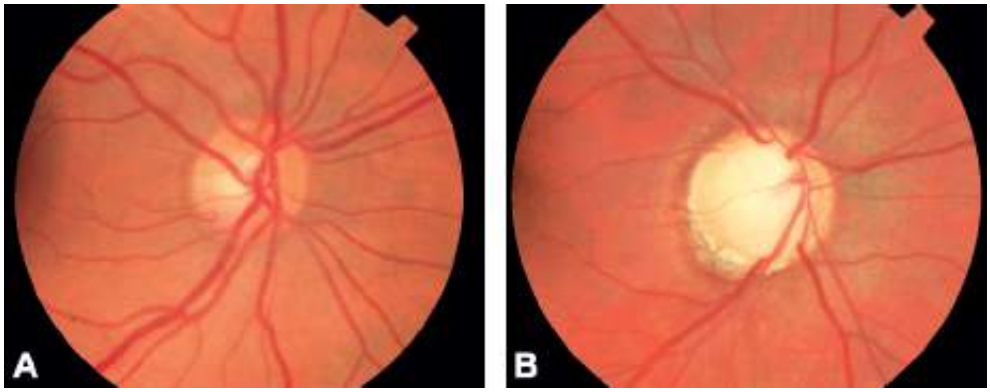

Figura 469.2 Fotografia de fundo de olho (retinografia) demonstrando o nervo óptico normal (**A**) e com escavação glaucomatosa (**B**).

Por se tratar de doença de evolução, em geral, lenta, o paciente não percebe sua instalação, que cursa com perda visual periférica, localização pouco notada pelos pacientes no seu dia a dia. Por isso, trata-se o glaucoma como doença silenciosa, que deve ser pesquisada preventivamente.

Ângulo da câmara anterior

Os conceitos até aqui apresentados cobrem a maior parte dos casos de glaucoma, denominados glaucomas crônicos de ângulo aberto (GCAA).

O ângulo aqui citado é a junção entre a córnea e a íris. Nesse local, ocorre o escoamento de humor aquoso, que

é produzido nos processos ciliares, atrás da íris, para as veias episclerais e o espaço extraocular por meio do trabeculado.

Glaucoma agudo

Havendo fechamento anatômico do ângulo (também conhecido como ângulo da câmara anterior), a drenagem é dificultada, e há aumento da pressão ocular. Tal alteração pode ser abrupta e causar crise aguda de glaucoma, com hiperemia, dor, fotofobia e baixa de visão. Essas manifestações só ocorrem quando a pressão atinge valores maiores e de forma aguda (normalmente pressões acima de 40 mmHg). A baixa de visão, nesses casos, não é causada por dano crônico no nervo óptico, mas, sim, por edema de córnea e isquemia retiniana transitória, que cessa quando a pressão ocular retorna aos níveis normais.

As crises de glaucoma podem ocorrer em situações e indivíduos predispostos, como os altos hipermétropes. A baixa luminosidade ambiente associada à cabeça baixa pode provocar tal situação, que deve ser prontamente atendida.

O tratamento para a crise de glaucoma agudo inclui o uso imediato de colírio de pilocarpina 2%, corticoides, betabloqueadores e apraclonidina, além de acetazolamida oral e agentes intravenosos hiperosmóticos. A indentação com uma lente, chamada de lente de Zeis, também pode ser indicada. Conjuntamente a esse primeiro atendimento geral, há de se considerar se o paciente está com dor e, portanto, ministrar anti-inflamatórios não hormonais tópicos e analgésicos sistêmicos. Havendo vômito, ministrar metoclopramida e, posteriormente, realizar a profilaxia do outro olho, com realização de iridectomia a *laser*.

Após 1 h do primeiro atendimento, avaliar se a crise foi controlada, havendo constrição da pupila, transparência da córnea e diminuição da pressão ocular. Nesse caso, devem-se manter pilocarpina e corticoide tópicos, bem como realizar iridectomia a *laser* eletivamente no olho que sofreu a crise.

Não havendo resolução da crise depois de 1 h, deve-se repetir o agente hiperosmótico intravenoso e aguardar mais 1 h. Na ausência de resolução, há de se avaliar a transparência corneana. Estando ela presente, procede-se à iridectomia a *laser*. Estando a córnea opaca, pode ser necessária a realização de iridotomia cirúrgica. Não havendo, com essas medidas, o retorno à normalidade, a trabeculectomia cirúrgica deve ser realizada, pois as lesões causadas pela elevação abrupta e intensa da pressão por algumas horas são irreversíveis.

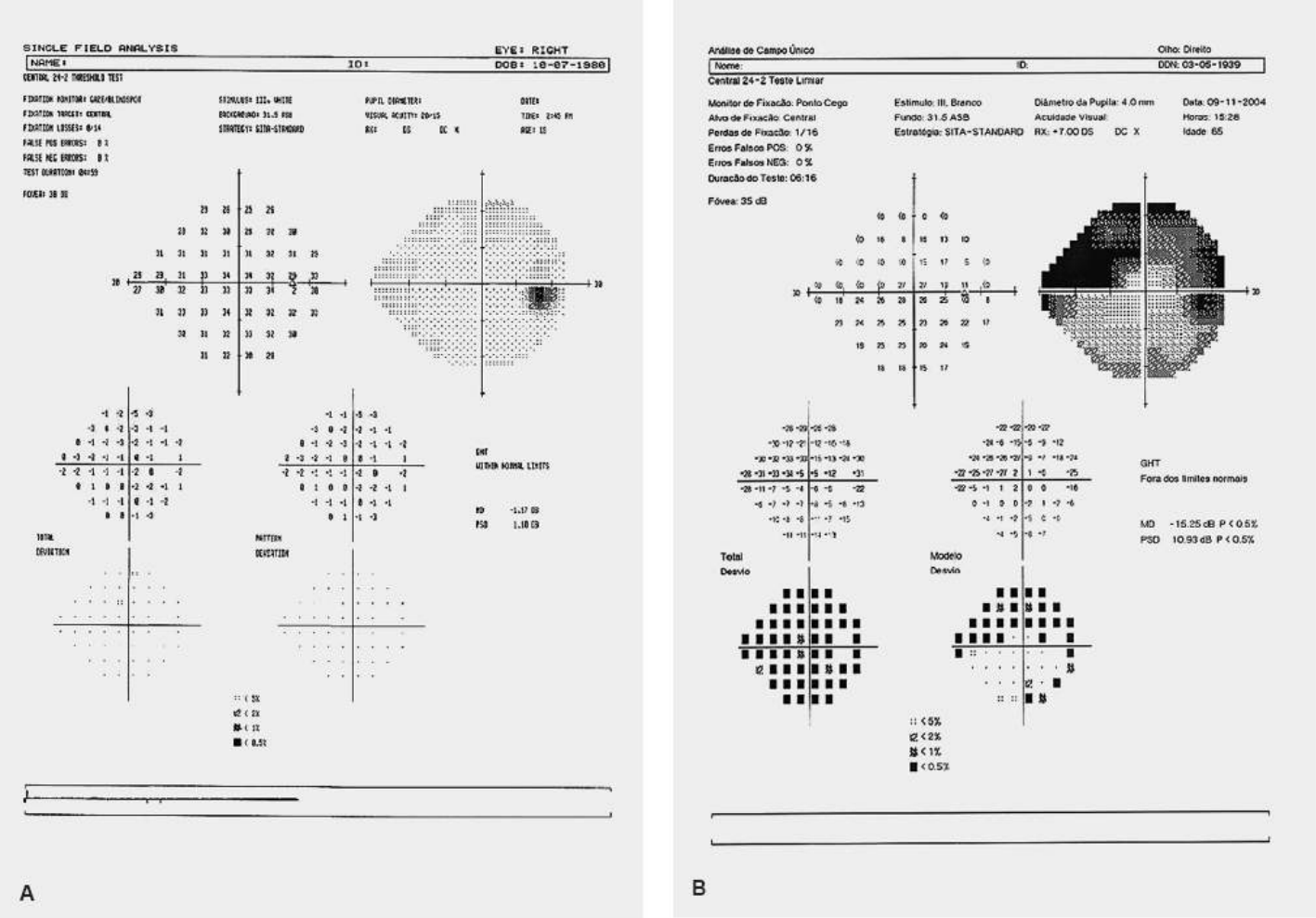

Figura 469.3 Reprodução de exame de campimetria visual computadorizada, demonstrando um campo normal sem restrições ou escotomas (**A**) e com comprometimento glaucomatoso, representado por perda do campo visual de forma arqueada superiormente (**B**).

Tratamento medicamentoso

A terapêutica clínica para o GCAA apresenta inovações frequentes e utiliza medicamentos que diminuem a produção de humor aquoso (betabloqueadores, alfa-agonistas e inibidores da anidrase carbônica) e que aumentam a drenagem de humor aquoso (agentes adrenérgicos, mióticos, análogos das prostaglandinas, decosanoides e protaminas).

A escolha de drogas deve levar em conta aspectos peculiares da anatomia e fisiopatologia de cada olho. De igual importância, porém, são o comprometimento, a situação financeira e a orientação do paciente. Hoje, existem drogas de uso único e preço ainda elevado, que serão ineficazes se combinadas com baixa condição econômica; por outro lado, existem drogas que necessitam de três instilações durante o dia. Elas serão igualmente ineficazes caso haja irritação ocular em pacientes sensíveis. Há, portanto, de se considerar vários aspectos na prescrição de drogas. Em casos refratários, associam-se drogas com efeito complementar.

Orientações gerais

Independentemente da droga de escolha, que deve ser indicada caso a caso, algumas considerações precisam ser feitas para todos os pacientes com glaucoma. A oclusão mecânica dos pontos lacrimais, com compressão do canto nasal dos olhos, na base do nariz, deve ser fortemente recomendada, diminuindo a absorção sistêmica dos medicamentos quando da sua instilação. A exaustiva orientação dos pacientes também é fundamental no seguimento da terapêutica, pois, além de se tratar de uma doença crônica, o GCAA pode passar totalmente imperceptível pelo paciente até que lesões extensas do campo visual estejam irreversivelmente instaladas.

Para auxiliar no comprometimento do paciente com a terapêutica, programas de apoio mútuo, como a Associação Brasileira dos Portadores de Glaucoma, seus Amigos e Familiares (ABRAG), são pioneiros em nosso

meio e devem melhorar os resultados no tratamento dessa afecção.

Seguimento

O seguimento dos pacientes com glaucoma deve ser constante, com a medida da pressão ocular a cada 3 a 6 meses. Campos visuais devem ser solicitados anualmente ou quando necessário. Vale lembrar que os atuais campímetros possuem programas estatísticos que auxiliam na detecção de progressão; porém, é necessária a estabilização dos três primeiros exames, quando, então, considera-se o campo visual do paciente como confiável, para posterior comparação. Outros exames estão disponíveis para possível diagnóstico mais precoce da doença; entretanto, padrões fiéis para eles ainda estão sendo estudados. Exames de imagem detectam as camadas de fibras nervosas, como tomografia de coerência óptica e GDx; analisam formato, volume e dimensões do disco óptico, como oftalmoscopia de varredura a *laser* e tomografia de retina de Heidelberg; ou avaliam características específicas da sensibilidade retiniana alteradas em pacientes glaucomatosos, como tecnologia de frequência duplicada.

Capítulo 470

Descolamento de Retina

Roberto Roizenblatt e Paulo Schor

Introdução

A retina está normalmente localizada em aposição ao epitélio pigmentado da retina em decorrência de um equilíbrio de forças ativas e passivas, principalmente hidrostáticas. Dá-se o nome de descolamento de retina quando essa aposição é rompida.

O descolamento de retina primário ocorre em aproximadamente 1:10.000 pessoas por ano. São fatores de risco para aumento dessa incidência: cirurgia prévia de catarata, traumas, descolamento de retina no olho contralateral, lesões retinianas predisponentes e alta miopia.

O descolamento pode ter sintomas premonitórios como fotopsias (sensação entóptica visual de *flashes* de luz) e moscas volantes. O paciente relata fotopsias que podem aparecer quando da tração vítrea sobre a retina ou da separação parcial ou total de retina neurossensorial do epitélio pigmentado. Moscas volantes são sensações visuais de pequenas opacidades móveis no campo visual, geralmente de pequenas dimensões, podendo ser a representação do descolamento do vítreo aderido ao disco óptico (anel de Weiss) ou amontoados de eritrócitos ou condensações de células do epitélio pigmentado e colágeno vítreo.

Com a progressão do descolamento, o paciente percebe a perda de parte do campo visual, algumas vezes descrita como o aparecimento de uma cortina escura sobre o campo visual.

Sinais oftalmológicos, como defeito pupilar aferente relativo, estão presentes em descolamentos extensos, independentemente da causa. Ao exame biomicroscópico, a pressão intraocular está levemente diminuída em comparação ao outro olho e pode apresentar iridociclite leve. Com frequência, é possível observar, ao exame biomicroscópico, pigmentos vítreos anteriores. O diagnóstico definitivo de descolamento de retina baseia-se em oftalmoscopia binocular indireta e ultrassonografia.

Os descolamentos de retina podem ser classificados como primários, ou regmatogênicos, e secundários, ou não regmatogênicos. Os descolamentos de retina secundários podem ser divididos em tracionais ou exsudativos. Descolamentos de retina também podem ser mistos, com componente tracional e regmatogênico.

Descolamentos regmatogênicos de retina

Os descolamentos regmatogênicos de retina são associados a soluções de continuidade (rupturas) na retina que permitem o acesso de vítreo liquefeito ao espaço sub-retiniano. São eventos unilaterais; contudo, o descolamento de retina em um olho aumenta a incidência de descolamento no outro olho para 10% no decorrer da vida. As rupturas que aparecem na retina são resultado de uma interação entre as forças de tração vitreorretinianas e as degenerações retinianas predisponentes.

A sínquese vítrea é o processo de liquefação do vítreo que ocorre com o passar dos anos. Pequenos buracos na hialoide posterior permitem a passagem do vítreo liquefeito para o espaço retro-hialóideo, de forma a acarretar descolamento de todo o vítreo posterior da retina.

Apesar de comumente não resultar em alterações, esse descolamento vítreo pode, principalmente quando se desenvolve de forma aguda ou traumática, causar o aparecimento de rupturas na retina em 10 a 15% dos casos, em razão da tração exercida em pontos de tração vitreorretiniana anormalmente elevados, como na base vítrea, nos vasos retinianos (podendo causar sangramentos) e nas lesões degenerativas. Quando há hemorragia vítrea associada a descolamento vítreo, encontramos rupturas de retina em 50 a 70% dos casos.

As degenerações retinianas são os principais locais de desenvolvimento de rupturas, por apresentarem adesões vítreas fortes e um tecido retiniano afinado. Entre as degenerações predisponentes estão as degenerações em paliçada (*lattice*), normalmente presentes em 5 a 10% da população; a degeneração em flocos de neve (*snowflake*); os tufos de retina; as dobras meridionais e a retinosquise degenerativa, uma separação de camadas dentro da retina. Além disso, várias doenças oculares e sistêmicas estão associadas a liquefação patológica do vítreo, descolamento prematuro do vítreo e áreas extensas de adesão vitreorretinianas, aumentando, portanto, a chance de descolamento de retina. Entidades particularmente importantes são alta miopia, pseudofacia, afacia, traumas oculares contusos e penetrantes e retinite por citomegalovírus.

Descolamentos tracionais de retina

Normalmente, os descolamentos tracionais de retina não estão associados a soluções de continuidade na retina e, por conseguinte, são considerados descolamentos não regmatogênicos. São causados por membranas vitreorretinianas que se contraem, puxando a retina e causando sua separação do epitélio pigmentado. Em algumas circunstâncias, descolamentos desse subtipo podem ser mistos, ou seja, apresentar tração vítrea e rupturas.

O descolamento tracional de retina decorre, principalmente, de doenças como retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, retinopatia falciforme e trauma penetrante no segmento posterior. A contração progressiva de membranas vítreas na retinopatia diabética acarreta descolamento progressivo, em geral imóvel e quase sempre lento da retina (em geral côncavo). Inicia-se em áreas de adesões fortes entre proliferação fibrovascular retiniana e o vítreo cortical, podendo provocar hemorragia vítrea se houver tração intensa nos neovasos. Os descolamentos tracionais de retina causados por tração vitreoproliferativa apresentam pior prognóstico cirúrgico quando comparados aos descolamentos regmatogênicos.

Descolamentos exsudativos de retina

Os descolamentos exsudativos de retina nunca estão associados a lesões regmatogênicas. Nesse tipo de descolamento, o fluido sub-retiniano tem origem coroideana e atravessa o epitélio pigmentado danificado, ou origina-se diretamente de vazamento de vasos retinianos. Nesse tipo de descolamento, a retina tem superfície lisa e o fluido sub-retiniano se move em resposta à forca da gravidade, acumulando-se nessa direção.

O descolamento de retina exsudativo é o subtipo menos comum. É comumente causado por doenças que danificam o epitélio pigmentado, causando a transudação de líquido da coroide. Entre as diversas causas estão os tumores de coroide, como melanomas e metástases; doenças inflamatórias, como doença de Harada e esclerite posterior; hipertensão grave e síndrome da efusão uveal.

Diagnóstico diferencial

Devem ser diferenciados do descolamento de retina a retinosquise degenerativa e o descolamento de coroide.

Profilaxia e tratamento

Pacientes com descolamento agudo do vítreo posterior necessitam de exame minucioso da retina por especialista, a fim de descartar a presença de rupturas ou desprendimentos. Na ausência de anormalidades, o oftalmologista deve reexaminar o paciente em 2 a 4 semanas, já que rupturas podem evoluir com o passar do tempo. Os pacientes são instruídos a retornar imediatamente caso haja mudança de sintomas, como o aumento de moscas volantes ou a perda do campo de visão.

A profilaxia para o aparecimento ou a progressão do descolamento de retina regmatogênico envolve a identificação e terapia a *laser* ou crioterapia de rupturas predisponentes (p. ex., a ruptura em forma de ferradura e a diálise de retina) em pacientes sintomáticos ou com história familiar ou pessoal de descolamento ou outras afecções oculares, como alta miopia e doenças genéticas como síndrome de Marfan e afacia.

Quando do desenvolvimento do descolamento de retina, o paciente deve ser imediatamente encaminhado ao oftalmologista para tratamento cirúrgico. Quando a região macular não está envolvida no descolamento, o prognóstico de visão central é igual ao da acuidade pré-operatória em 90% dos casos. Quanto mais tempo o

descolamento permanece no olho, menor a chance de recuperação visual; idealmente, a cirurgia deve ser realizada nos primeiros dias após o diagnóstico, pois, após 1 semana a 2 meses, a chance de recuperação visual é muito limitada.

Todas as técnicas cirúrgicas para a correção do descolamento regmatogênico de retina visam à identificação de todas as rupturas, reaproximação mecânica da retina ao epitélio pigmentado por tempo suficiente a causar adesão coriorretiniana permanente, diminuição da tração vítrea e criação de uma cicatriz local que irá selar o espaço sub-retiniano. Entre essas técnicas operatórias estão a retinopexia convencional pelo uso de explantes esclerais, a retinopexia pneumática por meio da injeção intraocular de gás expansível, a vitrectomia via *pars plana* e a combinação dessas técnicas com terapia a *laser* ou crioterapia. O índice de sucesso anatômico utilizando as técnicas atuais está entre 80 e 90%. É importante diferenciar os subtipos de descolamento da retina, já que o descolamento tracional requer a vitrectomia via *pars plana*, às vezes combinada ao uso de explante escleral; já o descolamento exsudativo geralmente não requer tratamento cirúrgico.

Parte 3 | Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oftalmológicas

Capítulo 471

Introdução às Doenças Sistêmicas e Suas Alterações Oculares

Juliana M. Ferraz Sallum e Michel Eid Farah

Introdução

De acordo com o processo patológico envolvido, as doenças sistêmicas podem ser classificadas em congênitas, vasculares, inflamatórias, infecciosas e tumorais. Manifestações oculares podem ocorrer em todos os processos patológicos do organismo.[1]

Doenças congênitas

No grupo das alterações congênitas, isto é, presentes ao nascimento, encontram-se as doenças genéticas, cromossômicas ou gênicas malformativas decorrentes da ação de teratógenos durante a gestação.

O período embriopático crítico do olho ocorre entre a 5ª e a 8ª semana de gestação. Vários teratógenos afetam o desenvolvimento do bulbo ocular.

Alguns genes se expressam durante o desenvolvimento embriológico e, quando mutados, induzem a erros como microftalmia e desorganização das estruturas da câmara anterior do olho.

Dentre as infecções congênitas, a rubéola é uma das causas mais importantes de comprometimento da visão da criança. Pode provocar o aparecimento de catarata congênita e o fundo de olho tem aspecto de pigmentação tipo "sal e pimenta". A toxoplasmose congênita causa convulsões, calcificações intracranianas (em 5% dos pacientes) e coriorretinite (em 80% dos infectados), acometimento infeccioso pelo *Toxoplasma gondii* da retina e coroide. Em geral, esse processo infeccioso deixa uma cicatriz na área macular, que compromete de forma permanente a visão central (Figura 471.1).

Os erros inatos do metabolismo de aminoácidos, açúcares, lipídios ou mucopolissacarídios podem gerar acúmulos de substâncias no organismo (Figura 471.2). O olho também pode sofrer danos degenerativos causados por esses depósitos. Por exemplo, na mucopolissacaridose tipo I, ocorre depósito de mucopolissacarídios na córnea e na retina (Figura 471.3). A galactosemia é um exemplo de erro inato do metabolismo dos carboidratos que pode ter a catarata como característica clínica.

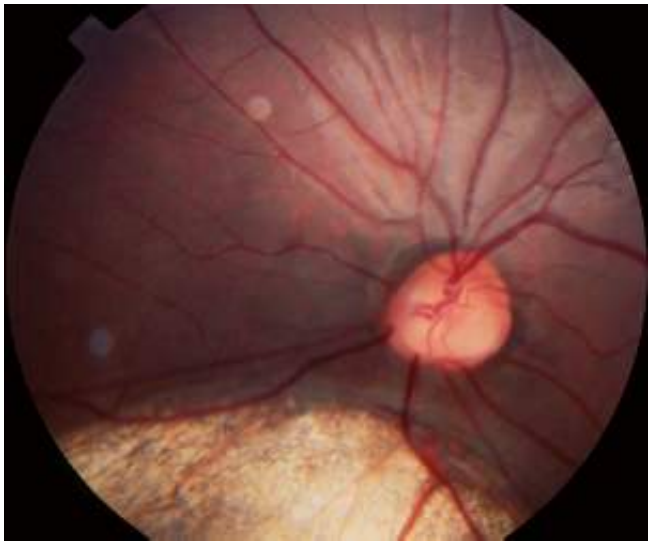

Figura 471.1 Coloboma de retina e coroide.

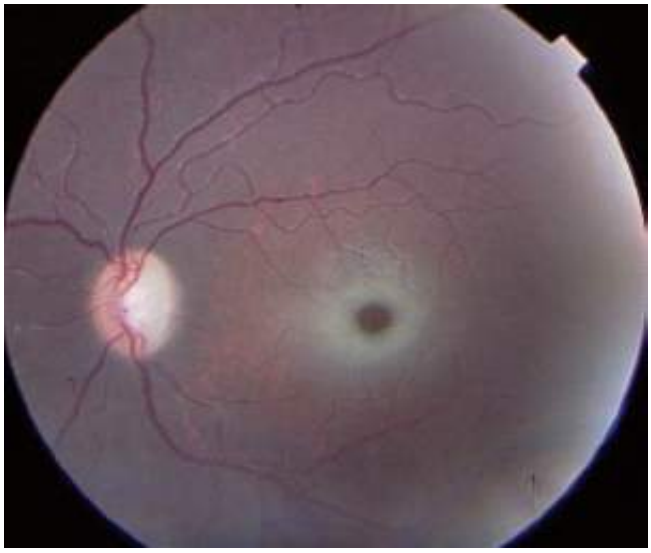

Figura 471.2 Doença de Tay-Sachs: erro inato do metabolismo com depósito macular tipo mácula em cereja.

Figura 471.3 Mucopolissacaridose e depósitos de córnea.

Nas doenças com comprometimentos de genes estruturais, o olho também pode ser afetado. A síndrome de Marfan decorre da mutação do gene fibrilina 1, que faz parte da constituição da zônula do cristalino. O dano na zônula desloca o cristalino de sua posição normal, causando sua subluxação (Figura 471.4). Outro exemplo é a alta miopia presente na síndrome de Stickler, ou artroftalmopatia, em razão de mutação no colágeno tipo 2, que também se expressa na esclera e no vítreo. Na doença de Ehlers-Danlos ocorre afinamento corneano, levando ao

aparecimento do ceratoglobo.

Características fenotípicas estruturais dos olhos são descritas em várias doenças genéticas, como no caso da síndrome de Down, em que a fenda palpebral é oblíqua, com orientação mongólica.

Doenças vasculares

Nesse grupo de doenças, o olho é acometido de diversas formas. O fundo de olho pode apresentar alterações na circulação da retina, da coroide e do nervo óptico.

Uma das doenças mais prevalentes na população adulta é a hipertensão arterial sistêmica. A esclerose arteriolar e as alterações hemodinâmicas presentes na hipertensão crônica produzem dano na parede dos vasos da retina e do nervo óptico, diminuindo o aporte sanguíneo às células da retina.

Quando a hipertensão é aguda, as circulações da retina, coroide e disco óptico não têm tempo de se adaptar à nova condição hemodinâmica e suas paredes se tornam incompetentes. Nesses casos, dentre os achados fundoscópicos encontram-se hemorragias, isquemia e edema de retina. Quando a parte líquida do edema é absorvida, podem se tornar evidentes os exsudatos duros, resquícios lipídicos da reabsorção dos transudados.[2]

Oclusões vasculares da retina, tanto arteriais quanto venosas, podem estar associadas aos processos vasculares sistêmicos. Estados de hipercoagulabilidade podem estar relacionados com oclusões vasculares. Outro exemplo é a oclusão da artéria central da retina, que pode decorrer da migração de um êmbolo proveniente de uma fonte embólica localizada nas cavidades cardíacas esquerdas ou nas carótidas. A válvula mitral pode ser fonte de êmbolo séptico para o olho nas endocardites bacterianas.

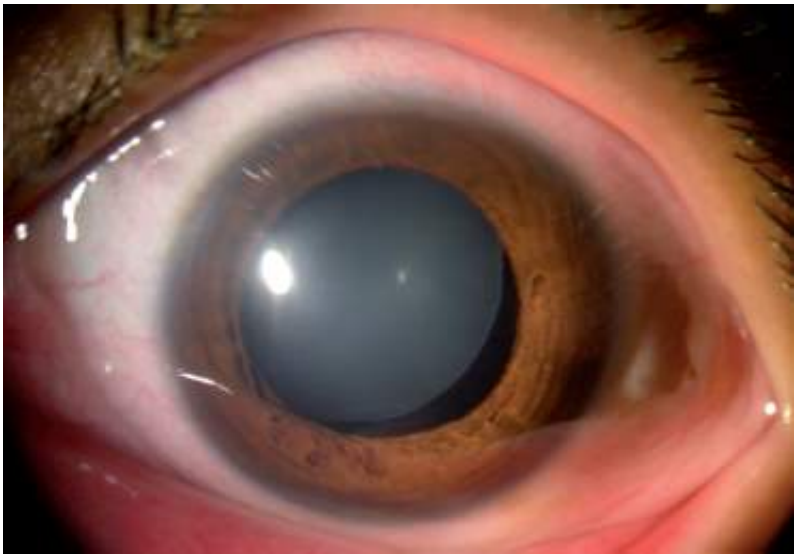

Figura 471.4 Cristalino subluxado em paciente com síndrome de Marfan.

A doença obstrutiva das carótidas pode causar diferenciação de fluxo arterial entre os dois olhos, causando alterações da microcirculação da retina de forma assimétrica.

Queixas bilaterais de amaurose fugaz ou fotopsias (percepções de cintilações luminosas) podem decorrer de baixo débito cardíaco ou isquemia cerebral transitória. Causas metabólicas, como hipoglicemia, também podem ser responsáveis por essas queixas. As causas sistêmicas devem ser diferenciadas das causas oculares.

As discrasias sanguíneas interferem no fluxo sanguíneo da retina. Dentre as hemoglobinopatias, a anemia falciforme é a que mais frequentemente provoca alterações da retina (Figura 471.5). O indivíduo portador do traço falcêmico, ou hemoglobina SC, apresenta episódios de falcização, com a formação de microtrombos que ocluem a microcirculação da periferia da retina. Esses fenômenos oclusivos, por isquemia, podem desencadear a formação de neovasos na retina. As retinopatias que cursam com a formação de neovasos são chamadas de retinopatias proliferativas. A visão pode ficar comprometida por complicações secundárias aos neovasos, como hemorragias ou descolamento da retina.

Dentre as doenças neurológicas, uma situação frequente de pronto-socorro é a hipertensão intracraniana causando edema de papila (papiledema), que consiste em elevação e borramento das margens do disco óptico,

visível à oftalmoscopia direta (Figura 471.6).

Doenças infecciosas

Os olhos são sede de muitas infecções, mas existem algumas situações sistêmicas que predispõem à baixa de imunidade por imunodepressão patológica ou medicamentosa. A candidíase sistêmica em pacientes imunodeprimidos pode causar casos graves de endoftalmite. A imunodeficiência causada pelo HIV é causa de infecções oportunistas que acometem os olhos, tanto no segmento anterior quanto no segmento posterior. A retinopatia por citomegalovírus é uma infecção oportunista relativamente comum quando a contagem de células CD4 encontra-se baixa. O herpesvírus produz infecções graves na retina, podendo provocar cegueira. Essas doenças necessitam de tratamento específico para controle da infecção.

Figura 471.5 Retinografia fluorescente de paciente com anemia falciforme. Observa-se neovascularização em área de transição entre retina perfundida e retina isquêmica.

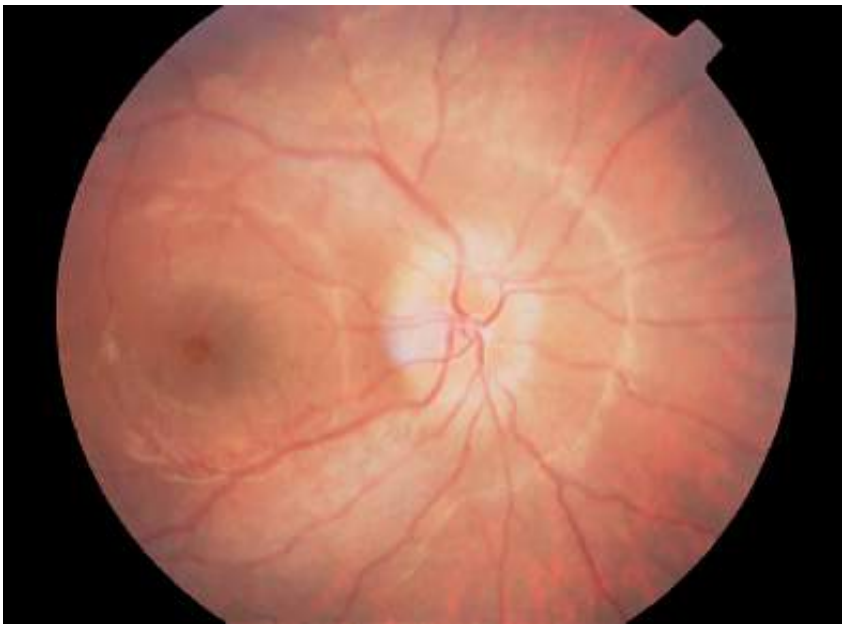

Figura 471.6 Papiledema, disco óptico elevado e com boradas borradas.

Paresias e paralisias do III IV, V, VI e VII nervos cranianos acarretam sintomas oculares. As causas mais comuns desses comprometimentos são vasculares, infecciosas ou de origem metabólica. A paralisia do III nervo, oculomotor, causa estrabismo, ptose palpebral, dificuldade de acomodação, oftalmoplegia e enoftalmo. As paralisias do IV e do VI nervo também causam estrabismo com características peculiares. O nervo trigêmeo pode

ser afetado por processos inflamatórios que causam dor e parestesias no território inervado. O herpes-vírus-zóster é causa frequente desses processos. Nesses casos, aparecem vesículas na pele na hemiface inervada pelo trigêmeo acometido.

A ceratopatia herpética, isto é, o acometimento da córnea pela recrudescência do vírus latente no gânglio trigêmeo, ocorre principalmente quando aparecem vesículas na ponta do nariz correspondendo ao comprometimento do ramo do trigêmeo que inerva também a córnea. Paralisias do nervo facial podem causar lagoftalmo e ptose palpebral que, secundariamente à deficiência da lubrificação da córnea, podem resultar em quadros infecciosos com úlceras de córnea.

Doenças inflamatórias

As inflamações oculares podem ser desencadeadas por processos degenerativos, infecciosos, autoimunes, vasculares e tumorais.

A produção de autoanticorpos ocorre em várias doenças, dentre as quais a de Graves e artrite reumatoide. Os autoanticorpos são produzidos e, por reação cruzada, desencadeiam processos inflamatórios contra estruturas dos olhos. Na doença de Graves, os autoanticorpos provocam inflamação da musculatura extrínseca ocular e do tecido retrobulbar, causando exoftalmia. A artrite reumatoide se manifesta nos olhos ocasionando quadros de uveítes.

Doenças degenerativas

O processo degenerativo se inicia em cada célula do organismo logo após sua formação. O acúmulo de erros no genoma e no metabolismo das células provoca desgaste dos tecidos e perda de função progressiva. O olho está submetido aos mesmos desgastes químicos. Como a visão é uma função altamente específica e com vários nuances de funcionamento, o desgaste tecidual acarreta perda de várias funções visuais, como acuidade visual e visão de cores. Próximo aos 40 anos de idade, os olhos mostram seus primeiros sinais de desgaste. A perda da capacidade de acomodação da visão para focalizar imagens próximas, a chamada presbiopia, é um dos primeiros sinais de envelhecimento do organismo.

Em algumas doenças, o processo degenerativo encontra-se acelerado e o olho pode apresentar sinais dessa deficiência.[3] Por exemplo, a neurite óptica pode ser o primeiro sinal de esclerose múltipla. A ptose palpebral pode estar relacionada com doença da placa mioneural, como miastenia *gravis*, ou a doença mitocondrial com deficiência de produção energética.

Doenças tumorais

O retinoblastoma é um tumor ocular frequente na infância e decorre de mutação nos dois alelos do gene supressor tumoral chamado RB1. Uma das mutações é germinativa e está presente em todas as células do organismo; a segunda mutação é somática, ocorrendo nos tecidos-sede dos tumores, como na retina. Esse tumor pode estar associado a tumores de bexiga e osteossarcomas. A proteína RB1 tem papel importante como regulador do ciclo celular normal. Muitas terapias antitumorais com interferência nesse mecanismo regulatório têm sido estudadas para diversos tipos de neoplasias.

Síndromes paraneoplásicas podem causar fenômenos oculares, com alteração da percepção visual e alterações de pigmentação da retina.

Metástases podem se sediar nos olhos. Cânceres de mama, pulmão e laringe têm os olhos como sede de metástases. Muitas vezes, a metástase ocorre em fase avançada quando outros problemas de saúde mais vitais impedem que o paciente se queixe ou procure diagnóstico do problema ocular.

Linfomas e leucemias podem comprometer os olhos. O linfoma ocular não Hodgkin é um tipo de linfoma que acomete mais frequentemente mulheres de meia-idade, e o quadro ocular parece o de uma endoftalmite com opacidades vítreas.

Doenças multifatoriais

A maioria das doenças apresenta mecanismos patogênicos múltiplos associados. Um exemplo é o diabetes melito, que tem em sua fisiopatogenia vários processos patogênicos, dentre os quais determinantes genéticos seguidos de manifestações metabólicas e complicações vasculares.

O mecanismo de formação de catarata no diabético decorre da hiperglicemia, que acarreta acúmulo de sorbitol no cristalino. O sorbitol tem poder osmótico, o que causa aumento do poder dióptrico do cristalino (miopização). Oscilações desse mecanismo de turgescência e deturgescência desorganizam as fibras cristalinianas, que perdem a transparência.

A retinopatia diabética é uma das causas mais importantes de cegueira entre os 20 e 60 anos de idade, característica entre os diabéticos (Figura 471.7). A retinopatia se inicia pela lesão de células endoteliais vasculares, com perda de sua integridade.

Hemorragias, exsudatos duros e edema são encontrados na retinopatia diabética não proliferativa. Microaneurismas podem se formar por causa da fragilidade vascular. A presença de manchas algodonosas corresponde à isquemia da retina, com diminuição do fluxo axoplasmático. A isquemia pode gerar dilatações e tortuosidade da microcirculação intrarretiniana (Figura 471.8).

Em casos mais avançados, fatores sinalizadores de isquemia, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), são liberados, estimulando a formação de neovasos. A fragilidade da parede desses vasos pode propiciar hemorragias vítreas e pré-retinianas, causando baixa de visão abrupta.

Alterações de permeabilidade vascular na área macular causam o edema macular diabético, que compromete a acuidade visual.

O controle clínico da glicemia, da pressão arterial e dos lipídios plasmáticos está diretamente relacionado com a prevenção da progressão da retinopatia diabética. Características familiares podem predispor ao aparecimento do quadro.[4,5]

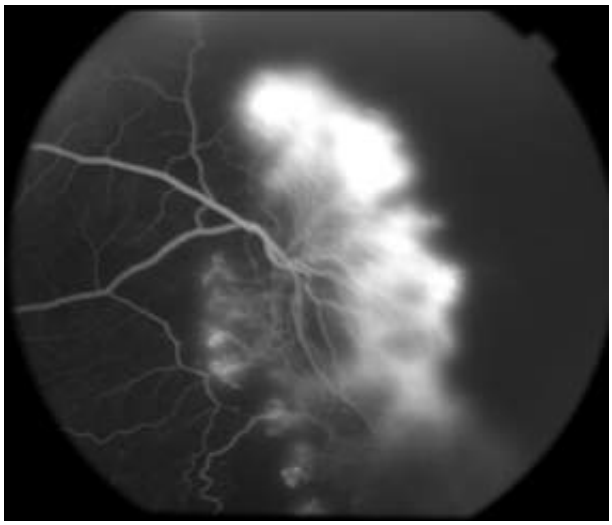

Figura 471.7 Retinografia fluorescente com sinais de retinopatia diabética.

Figura 471.8 Alterações da microcirculação na retinopatia diabética.

Capítulo 472

Retinopatia Diabética

Wallace Chamon

Introdução

Até a descrição da injeção de insulina no tratamento do diabetes melito, em 1922, as alterações oftalmológicas relacionadas com a doença eram o embaçamento visual, causado pela alteração do estado refracional consequente à hiperglicemia, e a catarata diabética, também relacionada com a hiperglicemia intensa. O advento do uso da insulina aumentou sobremaneira a sobrevida dos pacientes diabéticos, propiciando o aparecimento de complicações importantes, como aquelas relacionadas com alterações de microvasculatura: retinopatia, neuropatia periférica e nefropatia.

No final da década de 1960, a retinopatia diabética já era uma das causas mais importantes de cegueira nos países industrializados, o que resultou na primeira descrição da coagulação a *laser* da retina (fotocoagulação) para seu tratamento. Um a três por cento da população mundial tem diabetes melito; a grande maioria (85%) apresenta a doença após os 40 anos de idade. Cinquenta por cento dos diabéticos desconhece ter a doença.

Após 20 anos do diagnóstico, 99% dos pacientes com diabetes tipo I e 60% dos pacientes com diabetes tipo II apresentarão alguma retinopatia diabética. A prevalência de cegueira em pacientes diabéticos, atribuída à retinopatia diabética, é de cerca de 3% no diabetes tipo I e 0,5% no diabetes tipo II. Pacientes com retinopatia diabética proliferativa apresentam maior risco de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, nefropatia diabética e morte.

Atualmente, com o conhecimento adquirido, sabe-se que a maior parte dos casos de cegueira por diabetes pode ser prevenida com o controle rígido da glicemia e com tratamento oftalmológico adequado.

Fisiopatologia

A hipoxia causada pela redução do fluxo retiniano é o fator mais importante no desencadeamento da retinopatia diabética. A redução do fluxo retiniano é dependente da glicemia, sendo reversível antes que sejam observadas alterações clínicas. Essa hipoxia acarreta espessamento da membrana basal endotelial e perda dos pericitos. Essas alterações são mediadas pela endotelina e provocam diminuição do fluxo retiniano. A perda dos pericitos altera a permeabilidade e a estrutura vascular, resultando em formação de microaneurismas retinianos.

Com a persistência da hipoxia, a retina apresenta alterações venosas (dilatação irregular ou "veias em rosário") e áreas de microinfartos clinicamente traduzidos como exsudatos algodonosos.

A neovasculrização decorrente é mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e representa o maior risco de cegueira no diabetes.

Alterações retinianas encontradas em retinopatia diabética

As alterações da microvasculatura retiniana apresentam-se clinicamente como sinais observáveis ao exame de oftalmoscopia ou, eventualmente, ao exame de retinografia angiofluoresceínica, incluindo as afecções descritas a seguir.

- **Ingurgitamento venoso.** É o primeiro sinal da retinopatia e, em razão da subjetividade da sua classificação, é de difícil avaliação.
- **Microaneurismas.** São pequenas manchas avermelhadas com cerca de 50 mm de diâmetro que, normalmente,

não podem ser distinguíveis das micro-hemorragias profundas ao exame oftalmoscópico. Para serem considerados sinais de retinopatia diabética, devem estar presentes em número acima de quatro em um dos olhos ou pelo menos um em cada olho.

- **Hemorragias intrarretinianas profundas (micro-hemorragias).** Têm aspecto clínico semelhante aos microaneurismas; no entanto, ao exame angiofluoresceinográfico, revelam-se como manchas escuras em decorrência de bloqueio da fluorescência das estruturas mais profundas.
- **Hemorragias intrarretinianas superficiais.** Essas hemorragias são mais raras no diabetes e se apresentam como manchas grandes, normalmente em forma de chama de vela.
- **Exsudatos duros.** São lesões brancacentas, causadas por depósitos que se apresentam isoladamente ou agrupados (em forma de anel ou estrela macular) na região do polo posterior.
- **Manchas algodonosas.** Antigamente chamadas de "exsudatos" algodonosos, as manchas algodonosas representam pequenas áreas de infarto retiniano que ocorrem mais frequentemente ao redor do disco óptico. Como o próprio nome diz, têm aspecto algodonoso. As manchas algodonosas quase sempre involuem espontaneamente sem sequelas.
- **Maculopatia diabética isquêmica.** A maculopatia diabética isquêmica é consequência das obstruções dos capilares perifoveais e, no exame angiográfico, apresenta-se principalmente como aumento da zona avascular foveal.
- **Veias em rosário (*venous beading*).** São veias de calibre irregular com zonas de dilatação e estenose.
- **Alças venosas.** São alterações venosas, em forma de ômega, com uma alça que se projeta em direção ao vítreo.
- **Anormalidades microvasculares intrarretinianas.** As anormalidades microvasculares intrarretinianas representam neovascularização intrarretiniana verdadeira ou anastomoses dilatadas nas margens de áreas isquêmicas, com pouco ou nenhum vazamento no exame angiofluoresceinográfico.
- **Edema macular diabético.** O edema macular diabético é definido como clinicamente significante quando se apresenta como espessamento retiniano localizado a 500 mm do centro da mácula ou apresenta exsudatos duros a 500 mm do centro da mácula com espessamento retiniano adjacente, ou ainda quando apresenta espessamento superior a 1 diâmetro papilar localizado a pelo menos 1 diâmetro papilar do centro da mácula.

O edema macular clinicamente significante, com frequência, afeta a acuidade visual e pode ser subdividido em:

- Edema macular diabético focal: quando apresenta vazamento localizado no exame angiofluoresceinográfico
- Edema macular diabético difuso: quando apresenta vazamento difuso no exame angiofluoresceinográfico.

Classificação da retinopatia diabética

A retinopatia diabética pode ser classificada em não proliferativa e proliferativa. Ambos os estádios podem estar associados ao edema macular clinicamente significante (Tabelas 472.1 e 472.2).

O primeiro sinal de retinopatia diabética não proliferativa é a presença de esparsos microaneurismas ou micro-hemorragias da vasculatura retiniana (Figura 472.1). A história natural da doença implica evolução para neovascularização retiniana e, portanto, para retinopatia diabética proliferativa. Muitas subdivisões dos estádios não proliferativo e proliferativo foram propostas, principalmente para estadiamento da doença retiniana nos ensaios clínicos. A classificação mais aceita atualmente é a proposta pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (ver Tabela 472.2).

Conhecimento atual e tratamentos disponíveis

Cinco grandes estudos multicêntricos internacionais com envolvimento de centenas de investigadores e milhares de pacientes foram realizados para comprovar a eficiência da fotocoagulação na prevenção das complicações da retinopatia diabética (Tabela 472.3): *Diabetic Retinopathy Study* (DRS), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS).

Tabela 472.1 Escalas de intensidade da retinopatia diabética (RD).

Escala de Intensidade Clínica Internacional da Retinopatia Diabética	Sem RD RD não proliferativa leve RD não proliferativa moderada RD não proliferativa intense RD proliferativa
Escala Baseada no Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS)	Sem RD RD não proliferativa leve RD não proliferativa moderada RD não proliferativa intensa RD não proliferativa muito intensa RD proliferativa inicial RD proliferativa de alto risco RD proliferativa intensa

Adaptada de American Academy of Ophtalmology, disponível em: http://www.aao.org/aao/education/library/international_dr.cfm.

Tabela 472.2 Níveis de retinopatia diabética segundo o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Retinopatia diabética não proliferativa	
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Pelo menos um microaneurisma
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Hemorragias ou microaneurismas em um, dois ou três quadrantes retinianos (Figura 472.1 A) Exsudatos algodonosos, alterações venosas e alterações vasculares intrarretinianas presentes (Figura 472.1 B)
Retinopatia diabética não proliferativa intensa	Hemorragias ou microaneurismas nos quatro quadrantes retinianos Alterações venosas em dois ou mais quadrantes (Figura 472.1 C) Múltiplas alterações vasculares intrarretinianas (Figura 472.1 C)
Retinopatia diabética não proliferativa muito intensa	Dois ou mais itens simultâneos referentes à retinopatia diabética não proliferativa intensa
Retinopatia diabética proliferativa	
Neovascularização do disco óptico ou de outra região retiniana (Figura 472.1 D)	
Hemorragia pré-retiniana	
Proliferação de tecido fibroso	
Retinopatia diabética proliferativa inicial	Neovascularização que não se classifica como alto risco
Retinopatia diabética proliferativa de alto risco (Figura 472.1 E)	Neovascularização do disco óptico de pelo menos um quarto a um terço da sua área Neovascularização do disco óptico (qualquer área) e hemorragia vítrea ou pré-retiniana

	Neovascularização de outra região retiniana com metade da área do disco óptico e hemorragia vítrea ou pré-retiniana
Retinopatia diabética proliferativa intensa	Polo posterior impossível de ser observado por causa de hemorragia vítrea ou pré-retiniana Descolamento central da mácula
Edema macular clinicamente significante	
Espessamento retiniano localizado a 500 μ do centro da mácula	
Exsudatos duros localizados a 500 μ do centro da mácula com espessamento da retina adjacente	
Zona de espessamento retiniano com a área de um disco óptico e qualquer parte sua localizada a um disco óptico do centro da mácula	

Em resumo, esses estudos demonstraram que:

- O controle rigoroso da glicemia é fundamental na prevenção e na não evolução da retinopatia diabética, assim como na prevenção de outras alterações microvasculares sistêmicas

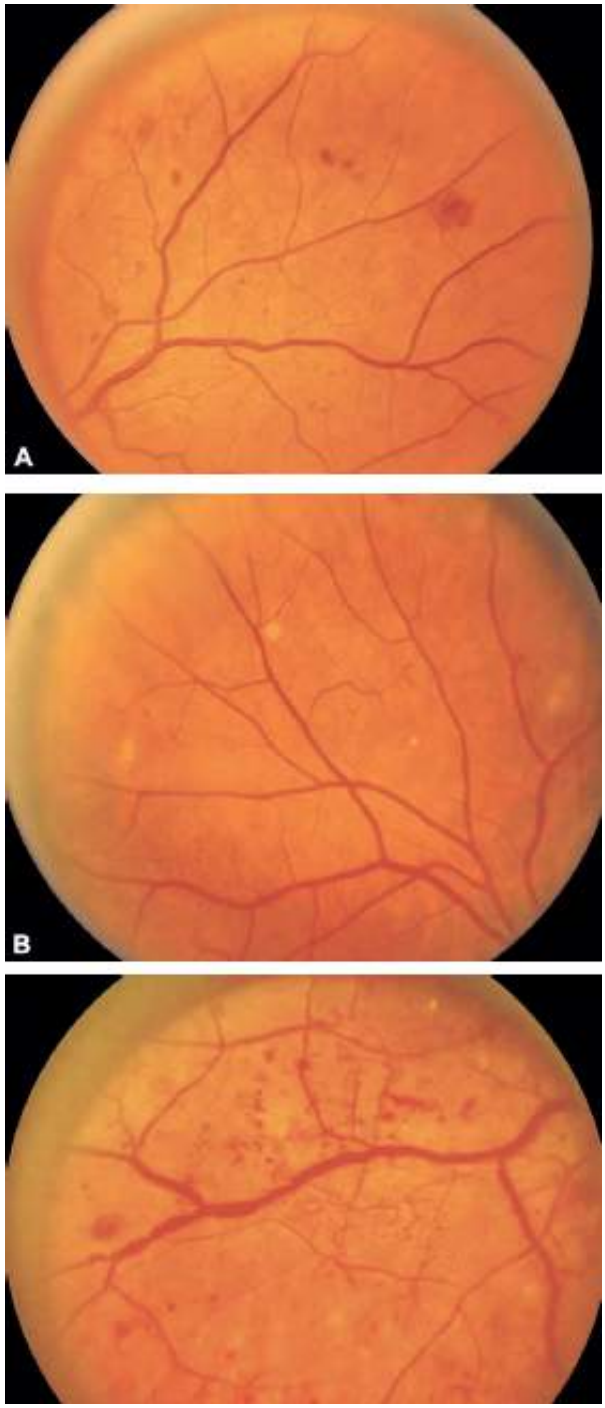

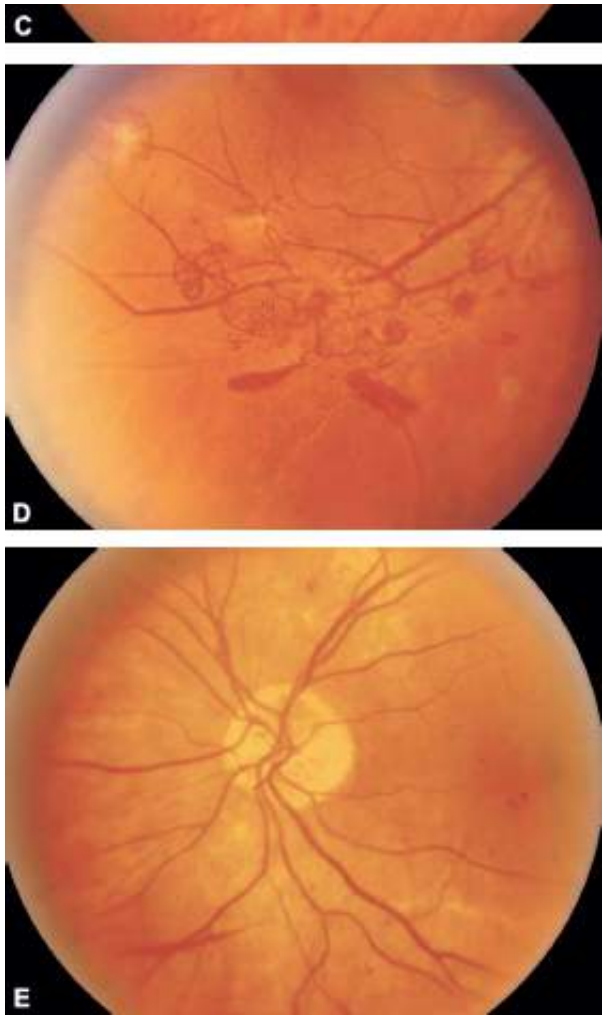

Figura 472.1 Fotografias padronizadas do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). **A.** Graduação moderada de hemorragias retinianas e microaneurismas. **B.** Graduação moderada de anormalidades microvasculares intrarretinianas. **C.** Veias "em rosário" e graduação grave de anormalidades microvasculares intrarretinianas. **D.** Neovascularização intensa fora do disco óptico. **E.** Neovascularização moderada do disco óptico. Observa-se hemorragia pré-retiniana nasal inferior ao disco óptico. Esta fotografia ilustra os quatro fatores de risco para diminuição da acuidade visual: neovascularização retiniana; neovasos localizados à distância de 1 diâmetro de disco óptico deste; neovascularização superior a um quarto da área do disco óptico e hemorragia pré-retiniana. Retinopatia diabética proliferativa é considerada de alto risco quando três dos quatro fatores de risco estão presentes; portanto, este exemplo demonstra uma retinopatia proliferativa de alto risco. (Fonte: National Eye Institute, National Institutes of Health [www.nei.nih.gov].)

Tabela 472.3 Resumo dos resultados dos estudos clínicos mais importantes sobre o tratamento da retinopatia diabética.

Estudo	Data	Intervenções estudadas	Conclusões
DRS	1971 a 1975	Fotocoagulação difusa	50% menos diminuição intensa da acuidade visual Risco de diminuição leve da acuidade visual com a fotocoagulação Fotocoagulação provoca constrição do campo visual
UKPDS	1977 a 1999	Controle intenso da glicemia	27% de redução na retinopatia diabética de valor clínico 29% de redução na necessidade de fotocoagulação 23% de redução na hemorragia vítrea 24% de redução na necessidade de cirurgia de catarata 16% de redução na cegueira

			34% de redução na nefropatia Hipertensão arterial é fator de risco independente para RD
ETDRS	1979 a 1990	Fotocoagulação difusa Fotocoagulação perimacular Ácido acetilsalicílico	FCD não está indicada a RD não proliferativa leve ou moderada FCD deve ser feita imediatamente em RD proliferativa de alto risco FCP está indicada a edema macular clinicamente significante FCP diminui em 50% a chance de diminuição acentuada da acuidade visual Ácido acetilsalicílico não tem efeito em RD, hemorragia vítrea ou catarata
DCCT	1983 a 1993	Controle intenso da glicemia	27% de redução no desenvolvimento de RD 47% de redução na RD proliferativa e não proliferativa grave 56% de redução na indicação de fotocoagulação 23% de redução no desenvolvimento de edema macular Redução no risco de desenvolvimento de outras complicações microvasculares
DRVS	1979 a 1990	Vitrectomia precoce em hemorragia vítrea	Eficiente em olhos com RD proliferativa e acuidade visual melhor que 20/400

DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; DRS = Diabetic Retinopathy Study; DRVS = Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FCD = fotocoagulação difusa; FCP = fotocoagulação perimacular; RD = retinopatia diabética; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

- A fotocoagulação retiniana difusa (panfotocoagulação) em pacientes com retinopatia diabética proliferativa minimiza o risco de perda acentuada da acuidade visual
- A fotocoagulação perimacular (fotocoagulação focal ou em *grid*) em pacientes com edema macular clinicamente significante minimiza o risco de diminuição da acuidade visual.

Atualmente, com o tratamento adequado, consegue-se diminuir a incidência de perda visual grave na retinopatia proliferativa de 60 para 2% e consegue-se diminuir pela metade o dano visual causado pelo edema macular.

Indicação do seguimento e do tratamento baseando-se em evidências

O seguimento oftalmológico do paciente com diabetes é imperativo e deve ser tanto mais frequente quanto maior o tempo de diagnóstico e mais avançada estiver a retinopatia diabética. A Tabela 472.4 demonstra que a primeira avaliação oftalmológica do paciente diabético dependente de insulina pode ser realizada 5 anos após o diagnóstico, pois o diagnóstico é sempre precoce nesse tipo de diabetes, que está associado a menor incidência de alterações oftalmológicas. Já o diabetes não dependente de insulina requer uma primeira avaliação no momento do diagnóstico para estadiamento.

O seguimento do paciente diabético sem retinopatia ou com retinopatia não proliferativa leve deve ser realizado anualmente (Tabela 472.5). A intervenção oftalmológica para retinopatia diabética (panfotocoagulação) é formalmente indicada a pacientes com retinopatia diabética proliferativa de alto risco; no entanto, em muitos casos, essa indicação pode ser antecipada para a fase de retinopatia diabética não proliferativa intensa, especialmente naqueles de rápida progressão ou com condições sistêmicas que piorem o prognóstico. A presença de edema macular exige acompanhamento mais frequente para avaliação da indicação de fotocoagulação perimacular. As

condições sistêmicas que influenciam o prognóstico e a evolução da retinopatia diabética são:

Tabela 472.4 Data sugerida para a primeira avaliação oftalmológica de acordo com o tipo de diabetes melito.

Tipo de diabetes	Data da primeira avaliação oftalmológica
Tipo I (dependente de insulina)	5 anos após o diagnóstico
Tipo II (não dependente de insulina)	Na época do diagnóstico

Tabela 472.5 Intervalo entre as avaliações oftalmológicas e tratamento preconizado segundo o estadiamento da retinopatia diabética.

Estadiamento	Intervalo de seguimento	Tratamento
Sem retinopatia	12 meses	–
Não proliferativo leve	12 meses	–
Não proliferativo moderado	6 meses	–
Não proliferativo intenso	3 meses	Fotocoagulação difusa*
Não proliferativo muito intenso	3 meses	Fotocoagulação difusa*
Proliferativo inicial	2 meses	Fotocoagulação difusa*
Proliferativo de alto risco	2 meses	Fotocoagulação difusa
Proliferativo intenso	2 meses	Fotocoagulação difusa e vitrectomia
Associado a edema macular	Máximo 4 meses	Fotocoagulação perimacular**

*Tratamento difuso precoce deve ser considerado se houver história de rápida progressão ou dificuldade de acompanhamento. **Injeção intravítrea de corticoide.

- Controle inadequado dos níveis glicêmicos
- Nefropatia
- Hipertensão arterial
- Dislipidemias
- Anemia
- Gravidez
- Distúrbios alimentares.

A chance de um paciente desenvolver estádios mais avançados de retinopatia diabética depende fortemente do estádio de retinopatia em que ele se encontra, de modo que 52% e 14,6% dos pacientes com retinopatia diabética não proliferativa intensa desenvolverão, em 1 ano, retinopatias proliferativas inicial e de alto risco, respectivamente (Tabela 472.6).

Embora a fotocoagulação na retinopatia diabética inquestionavelmente traga benefícios quando bem indicada, o procedimento não está isento de riscos (Tabela 472.7).

Tabela 472.6 Probabilidade de evolução de retinopatia diabética para retinopatia proliferativa inicial em 1 ano, para retinopatia proliferativa de alto risco em 1 ano, e 5 anos após atingido o estádio definido nas colunas.

	Evolução para	Evolução para retinopatia proliferativa	Evolução para retinopatia proliferativa

Estadiamento	retinopatia proliferativa inicial em 1 ano (%)	de alto risco em 1 ano (%)	de alto risco em 5 anos (%)
Sem retinopatia	–	–	–
Não proliferativo leve	5	–	15
Não proliferativo moderado	12 a 27	1,2 a 8,1	33
Não proliferativo intenso	52	14,6	60 a 75
Não proliferativo muito intenso	75	45	75
Proliferativo inicial	–	–	75

Não existem dados para as células vazias (–).

Tabela 472.7 Efeitos colaterais e complicações associadas à fotocoagulação retiniana difusa (panfotocoagulação).

Efeitos colaterais	Constrição do campo visual Nictalopia (diminuição da acuidade visual no escuro) Oftalmoplegia interna Leve alteração na visão de cores
Complicações	Queimadura foveal Edema macular (associado à panfotocoagulação) Tração foveal Descolamento seroso ou coroidal Glaucoma agudo Queimaduras corneanas, irianas ou cristalinianas Hemorragia retrobulbar associada ao bloqueio anestésico (raramente realizado hoje em dia) Descolamento de retina regmatogênico (por buraco retiniano secundário) Progressão da retinopatia para descolamento tracional de retina

Capítulo 473

Inflamações Oculares

Cristina Muccioli e Rubens Belfort Júnior

Introdução

Uveíte é o termo usado para definir a inflamação de íris, coroide e corpo ciliar. O nervo óptico e a retina também podem estar envolvidos e, portanto, a uveíte é considerada importante causa de cegueira em muitos países.

As uveítes podem ter causas infecciosas (toxoplasmose, tuberculose, sífilis, hanseníase, citomegalovírus e herpes) e estar associadas a doenças autoimunes, principalmente às doenças reumáticas (espondilite anquilosante, síndrome de Reiter), ou a doenças de etiologia desconhecida, como a sarcoidose. Algumas uveítes são secundárias a neoplasias oculares ou extraoculares; outras se desenvolvem na ausência de enfermidade sistêmica detectável, como ciclite crônica e ciclite heterocrômica de Fuchs.

A história clínica é importante e muitas vezes permite, por si só, inferir um diagnóstico provável.

A maioria dos pacientes com uveíte, exceto aqueles com AIDS ou outras imunodeficiências, apresenta-se em bom estado geral. Acredita-se que as inflamações oculares ativas sejam incapazes de ativar o sistema reticuloendotelial sistêmico, havendo, muitas vezes, uma reativação local de uma infecção antiga. Assim, os testes sorológicos são pouco eficientes para o diagnóstico etiológico, tanto nos imunocompetentes quanto nos imunodeprimidos. A idade pode ser útil para auxiliar o raciocínio diagnóstico, como no caso da artrite reumatoide juvenil para os mais jovens ou do linfoma intraocular para os mais idosos.

Alguns sinais e sintomas clínicos são muito importantes para o diagnóstico das uveítes. Por exemplo, cefaleia, zumbido, alopecia e vitiligo estão frequentemente associados à doença de Vogt-Koyanagi-Harada. Aftas orais e/ou úlceras genitais estão mais relacionadas com a doença de Behçet. Artrite é um sintoma quase sempre associado a lúpus, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, doença de Behçet e granulomatose de Wegener. Manifestações respiratórias, como tosse e dispneia, são mais comumente associadas a tuberculose e sarcoidose. Emagrecimento e astenia são relativamente comuns na síndrome mascarada.

A acuidade visual com a melhor correção visual ou orifício estenopeico deve ser medida tanto para longe quanto para perto, com tabelas que permitam verificações de visões intermediárias, como a do *Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

O exame externo do olho permite a detecção de sinais como alopecia e poliose, na doença de Vogt-Koyanagi-Harada, ou os granulomas palpebrais superiores, nos casos de sarcoidose.

Os reflexos pupilares direto e consensual são importantes para avaliar o estado do nervo óptico. Entretanto, nos pacientes com uveíte, as sinéquias são frequentes e os processos agudos (inflamação e edema) ou crônicos (atrofia de íris) podem dificultar tal avaliação.

O exame da conjuntiva quase sempre mostra hiperemia perilimbar nas uveítes anteriores e pode ser normal nas uveítes posteriores. Esclerite e episclerite podem apresentar-se de forma nodular e ser diferenciadas com o teste da fenilefrina.

Os precipitados ceráticos constituem o achado corneano mais comum das uveítes. São pequenos agregados de células inflamatórias, localizados no endotélio corneano, que se distribuem geralmente no terço inferior de forma triangular. Em doenças como a heterocromia de Fuchs, a distribuição é difusa.

A presença de quantidade significativa de células na câmara anterior traduz sinal de inflamação na íris ou no corpo ciliar. Nas uveítes anteriores hiperagudas, pode-se encontrar hipópio, que ocorre em razão da presença abundante de fibrina suficiente para provocar o acúmulo e a deposição de células.

O *flare* é outro sinal de atividade inflamatória e significa que houve quebra da barreira hematoaquosa.

A inflamação da íris pode ser acompanhada de sinéquias anteriores ou posteriores, que significam processo inflamatório crônico ou recorrente. A presença de goniossinéquias aumenta o risco de glaucoma.

Os nódulos de íris são acúmulos de células inflamatórias. Quando localizados na borda, são chamados de nódulos de Koeppe; quando localizados na superfície iriana, são nódulos de Busacca.

A catarata (especialmente a subcapsular posterior) é um achado frequente nos pacientes com uveíte. É secundária ao processo inflamatório ou ao uso crônico de corticoide tópico ou sistêmico.

A inflamação do vítreo pode ser difusa ou localizada. A opacificação do vítreo pode ser graduada de acordo com a visibilidade observada das estruturas posteriores por meio da oftalmoscopia indireta.

O descolamento do vítreo posterior é comum em pacientes com uveíte, podendo estar associado à tração vitreorretiniana e ao desenvolvimento de edema macular cistoide e membrana epirretiniana.

A uveíte pode acometer o disco óptico de diversas maneiras e causar edema na fase aguda e atrofia nas fases tardias.

Classificação

Quanto ao tempo de instalação

Podem ser classificadas em:

- Agudas: até 6 semanas (p. ex., uveíte anterior idiopática, antígeno leucocitário humano B27 [HLA-B27], necrose aguda da retina, doença de Vogt-Koyanagi-Harada, toxoplasmose)
- Crônicas (p. ex., artrite reumatoide juvenil, tuberculose, oftalmia simpática, sarcoidose e *pars planite*).

Quanto ao tipo

São classificadas em granulomatosas ou não granulomatosas. Esta avaliação é relativamente incerta, pois os precipitados ceráticos nem sempre traduzem o caráter real da uveíte. Entre as granulomatosas estão sarcoidose, oftalmia simpática, esclerose múltipla, doença de Vogt-Koyanagi-Harada, sífilis, toxoplasmose e tuberculose.

Quanto à anatomia

A classificação mais utilizada é a classificação anatômica das uveítes, definida pela *International Uveitis Study Group* (IUSG), que classifica as uveítes, de acordo com a localização do foco inflamatório, em anterior (irite, ciclite anterior e iridociclite), intermediária (*pars planite*), posterior (focal, multifocal, difusa, coriorretinite, retinocoroidite ou neurouveíte) e panuveíte.

Na uveíte anterior, os sinais mais frequentes são hiperemia conjuntival perilimbar, células e *flare* na câmara anterior, bem como precipitados ceráticos, sinéquias (anteriores e/ou posteriores) e células no vítreo anterior. A uveíte anterior pode ter causa idiopática ou ser ocasionada por espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, doenças de Crohn e de Behçet, HLA-B27, artrite reumatoide juvenil, ciclite heterocrômica de Fuchs, sarcoidose, crise glaucomatociclítica, sífilis e síndrome mascarada.

A uveíte intermediária acomete a retina e o vítreo anterior. Os agregados de células inflamatórias no vítreo são denominados *snowballs* e os acúmulos de células inflamatórias e debris ao longo da *pars plana* e *ora serrata* são denominados *snowbanks*. Inflamação leve do segmento anterior e edema macular cistoide geralmente estão associados. As causas mais comuns são idiopática (*pars planite*), sarcoidose, doença de Crohn e esclerose múltipla.

As uveítes posteriores afetam a coroide e a retina em graus variáveis e são subdivididas em focal e multifocal, podendo a mesma doença se manifestar de maneiras diferentes. As causas mais comuns são toxoplasmose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus, toxocaríase, tuberculose, coroidite multifocal, sarcoidose, oftalmia simpática, doença de Vogt-Koyanagi-Harada, coroidopatia serpiginosa e de Birdshot, bem como síndrome mascarada.

O termo panuveíte é usado quando o processo inflamatório envolve todos os segmentos. As principais causas são doença de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, endoftalmite, sífilis e sarcoidose.

Exames complementares

Sempre que um paciente se apresenta com uveíte importante, deve-se iniciar a avaliação laboratorial na tentativa de esclarecimento diagnóstico. Os exames laboratoriais devem ser fundamentados nos diferentes diagnósticos diferenciais.

O teste de anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) é realizado nos casos com suspeita de granulomatose de Wegener (uveíte, esclerite e vasculite retiniana ocorrem em 16% dos casos).

Os exames de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) e VDRL são mais frequentemente solicitados para diagnóstico de sífilis.

O teste cutâneo de tuberculina (derivado proteico purificado [PPD]) pode ser útil para o diagnóstico de tuberculose (forte reator) e nos casos de sarcoidose (anergia).

O exame sorológico para toxoplasmose (imunoglobulinas G e M) deve ser solicitado para confirmação diagnóstica de casos suspeitos de toxoplasmose ocular.

Radiografias de tórax ou tomografia computadorizada são úteis para investigar algumas doenças, como tuberculose e sarcoidose.

Quando há opacidade significativa dos meios impedindo a avaliação fundoscópica, a ultrassonografia ocular deve ser realizada e quase sempre é útil para a avaliação desses pacientes.

A angiofluoresceinografia é indicada, com mais frequência, nas uveítes para avaliação de edema macular cistoide, membrana neovascular sub-retiniana, vasculite e edema de papila.

Exames como oftalmoscopia de varredura a *laser* e tomografia de coerência óptica têm se mostrado muito úteis na avaliação das alterações maculares secundárias às uveítes.

O diagnóstico diferencial das uveítes baseia-se nos critérios do IUSG, usando características clínicas associadas aos resultados laboratoriais. Diversas síndromes apresentam características clínicas semelhantes e possuem apresentações atípicas.

Uveítes infecciosas

As uveítes infecciosas podem decorrer da infecção direta dos tecidos oculares ou da produção de toxinas e seus efeitos no local. Dentre as doenças infecciosas sistêmicas que podem cursar com uveítes, podem-se destacar hanseníase, tuberculose, sífilis, toxocaríase, cisticercose, neurorretinite unilateral subaguda difusa (causada por um nematódeo móvel no espaço sub-retiniano) e toxoplasmose.

A toxoplasmose é a causa mais comum de uveítes posteriores no Brasil. Em decorrência da gravidade das lesões oculares e da alta morbidade, a doença deve ser reconhecida e tratada o mais rápido possível. Em geral, o segmento anterior não é afetado no início da doença e o paciente pode apresentar olho calmo. Outras vezes, uma inflamação granulomatosa com aumento da pressão intraocular é a forma de apresentação, especialmente na doença recorrente.

Ao exame de fundo de olho é possível observar uma lesão branco-amarelada, quase sempre próxima a uma cicatriz coriorretiniana antiga (Figura 473.1 A). O local preferencial de acometimento é o polo posterior. Quando a lesão está próxima ao nervo óptico, pode ser confundida com papilite. Os vasos retinianos próximos à lesão podem apresentar perivasculite. Opacidades vítreas costumam estar presentes.

A lesão característica de toxoplasmose ocular é uma retinite focal exsudativa (Figura 473.1 B). As camadas anteriores da retina são o local preferencial de proliferação do organismo causal, o *Toxoplasma gondii*; contudo, existe também a forma em que a retina profunda é afetada e ainda a forma caracterizada por múltiplas pequenas lesões ponteadas na periferia, conhecida como toxoplasmose ponteada externa.

O diagnóstico de toxoplasmose ocular é feito pela clínica (lesão típica no exame de fundo de olho – retinocoroidite focal necrosante), títulos sorológicos positivos para *T. gondii* e exclusão de outras causas de lesões necrosantes (principalmente sífilis, citomegalovírus e fungo). O ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) é o que oferece maior sensibilidade e especificidade, mas é preciso lembrar que os títulos desses pacientes podem ser extremamente baixos em pacientes apenas com a doença ocular. Qualquer título é significante se o paciente tem lesão compatível com toxoplasmose. A toxoplasmose ocular na forma adquirida pode ser mais fulminante que os casos congênitos; a toxoplasmose adquirida é caracterizada por títulos positivos de IgM.

Pequenas lesões na retina periférica, não associadas a baixa acuidade visual importante ou vitreíte, não requerem tratamento; essas lesões tendem à cicatrização espontânea de 3 semanas a 6 meses. Para outros casos, o tratamento recomendado consiste em sulfadiazina (1 g, 4 vezes/dia) e pirimetamina (dose de ataque de 150 mg seguida de 25 mg/dia) durante 6 semanas. Atualmente, em alguns casos, utiliza-se sulfatrimetoprina por conta do menor preço e da facilidade de sua obtenção. Ácido folínico (5 mg, 3 vezes/semana) previne leucopenia e trombocitopenia, que podem ocorrer com o uso da pirimetamina. Contagem de plaquetas e leucócitos deve ser feita semanalmente. Clindamicina (300 mg, 4 vezes/dia) pode ser útil no tratamento de lesões agudas quando usada em associação com outros agentes.

Corticoides devem ser usados com muita cautela e sempre com a administração concomitante da medicação específica. São indicados para casos de lesões maculares, nervo óptico, grandes arcadas e vitreíte grave. Injeções perioculares de corticoides devem ser evitadas, pois podem causar proliferação incontrolável do parasita.

Uveítes autoimunes

As uveítes anteriores são as uveítes autoimunes mais comuns e ocorrem em cerca de 75% dos casos. Em 50% dos casos são idiopáticas (uveíte anterior idiopática) e, algumas vezes, podem estar associadas ao HLA-B27, quando então estão quase sempre relacionadas com espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, doença de Crohn e artrite psoriática. Entretanto, muitos pacientes são HLA-B27 positivos e não apresentam doenças sistêmicas.

A artrite reumatoide juvenil é uma das artrites da infância que podem cursar com uveítes (Figura 473.2). Algumas outras doenças autoimunes, como sarcoidose, doenças de Vogt-Koyanagi-Harada e de Behçet, estão associadas a uveítes anteriores e posteriores.

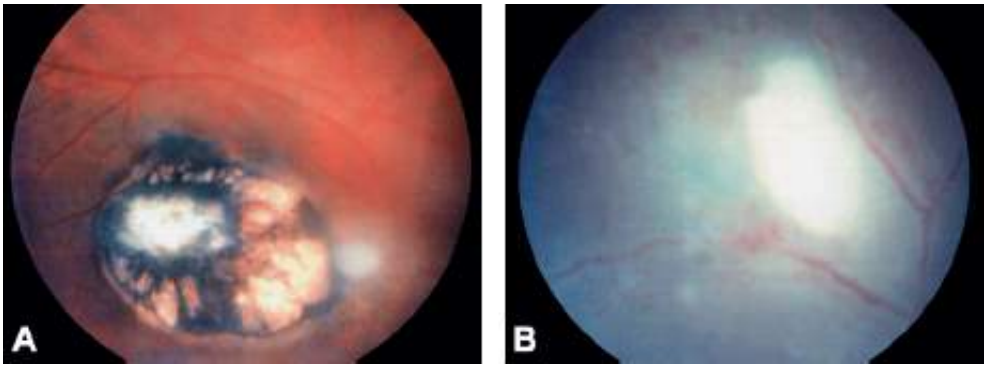

Figura 473.1 Toxoplasmose.

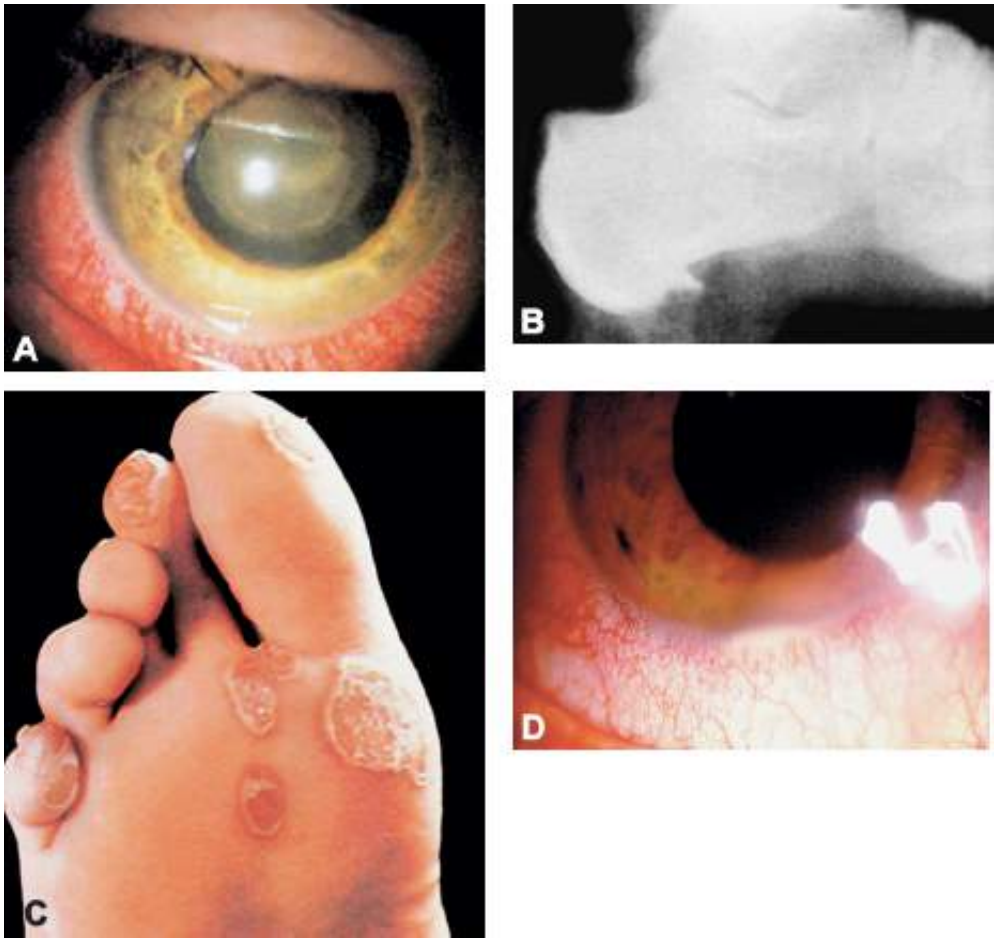

Figura 473.2 Síndrome de Reiter. **A.** Uveíte. **B.** Artrite. **C.** Ceratodermia. **D.** Hipópio.

A oftalmia simpática é uma uveíte difusa, granulomatosa, bilateral e rara que ocorre após o trauma de um dos olhos, seguido por período de latência e desenvolvimento de doença inflamatória no olho contralateral (não traumatizado). A intervenção cirúrgica precoce, por exemplo, em casos de perfuração ocular, com fechamento das áreas expostas, pode diminuir o risco de desenvolvimento da doença. Uveíte bilateral seguindo qualquer trauma ou cirurgia ocular pode ser sugestiva de oftalmia simpática (Figura 473.3). A inflamação ocular pode ocorrer a partir do 10º dia pós-trauma até 50 anos após o evento, mas geralmente ocorre entre a 4ª e a 8ª semana de evolução. Seu curso é crônico, com frequentes crises de exacerbação.

Outras uveítes autoimunes incluem ciclite heterocrômica de Fuchs, uveíte intermediária, coroidopatia serpiginosa, retinocoroidopatia de Birdshot, síndrome dos múltiplos pontos evanescentes, panuveíte e coroidite multifocal, epitelite aguda, epiteliopatia placoide multifocal posterior aguda e retinopatia externa aguda multifocal.

Vasculite retiniana

A vasculite retiniana é uma característica observada em algumas uveítes posteriores e, em geral, apresenta-se como perivasculite (sendo a periflebite mais frequente que a periarterite). Eventualmente, a vasculite está associada a fenômenos obstrutivos. Na maioria das vezes, a baixa da acuidade visual ocorre de forma indolor, acompanhada de opacidades flutuantes, podendo ainda estar acompanhada de escotomas relativos correspondentes às áreas isquêmicas. Se a vasculite for periférica não há sintomas significantes. As vasculites podem estar associadas a várias doenças:

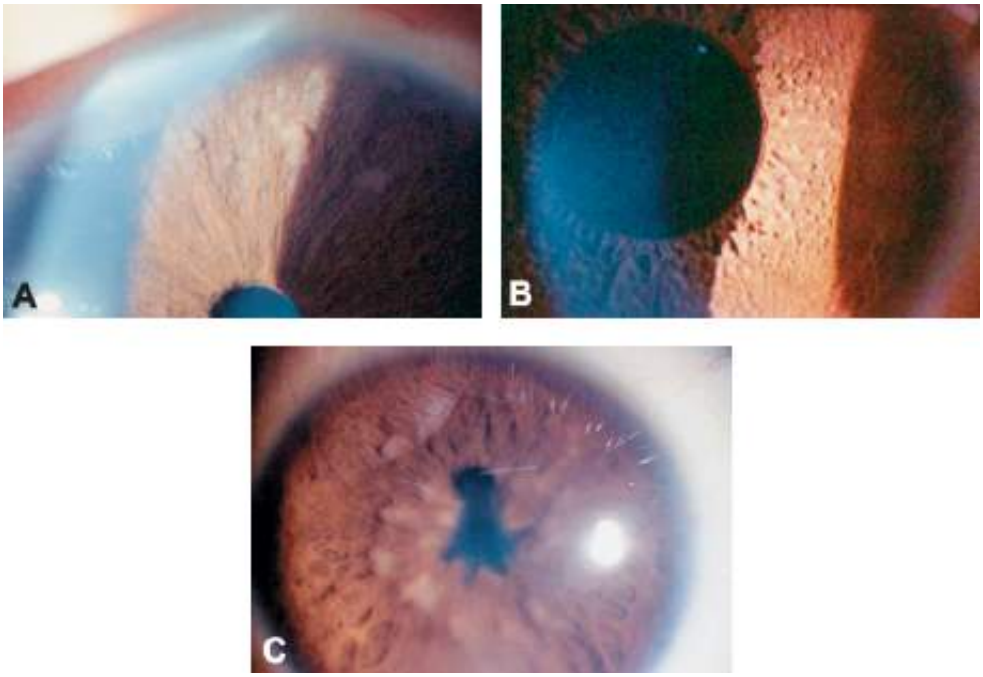

Figura 473.3 Sarcoidose.

- Sistêmicas: doença de Behçet, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, granulomatose de Wegener, poliaterite nodosa, polimiosite, dermatomiosite e doença de Crohn
- Oculares: retinocoroidopatia de Birdshot, *pars planite*, coroidite, arterite temporal e doença de Eales
- Infecciosas: sífilis, toxoplasmose, toxocaríase, tuberculose, citomegalovírus, necrose aguda da retina, hepatite e mononucleose.

Síndromes mascaradas

Algumas doenças oculares com características inflamatórias, que podem simular uveítes crônicas, são denominadas síndromes mascaradas. As principais entidades são linfoma primário, infiltração leucêmica, hiperplasia linfoide, melanoma, retinoblastoma e corpo estranho intraocular.

Capítulo 474

Manifestações Oculares da AIDS

Cristina Muccioli e Rubens Belfort Jr.

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma epidemia mundial, e, ponto de vista epidemiológico, a doença que anteriormente era reconhecida por acometer principalmente homossexuais e usuários de drogas injetáveis, atualmente apesar de ainda haver mais casos da doença entre os homens do que entre as mulheres, essa diferença vem diminuindo ao longo dos anos. Esse aumento proporcional do número de casos de AIDS entre mulheres pode ser observado pela *razão de sexos*. Em 1989, a razão de sexos era de cerca de 6 casos de AIDS no sexo masculino para cada 1 caso no sexo feminino. Em 2011, último dado disponível, chegou a 1,7 caso em homens para cada 1 em mulheres. Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2012, O Brasil tem 656.701 *casos registrados* de AIDS (condição em que a doença já se manifestou), de acordo com o último Boletim Epidemiológico. Em 2011, foram notificados 38.776 casos da doença e a *taxa de incidência* de AIDS no Brasil foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes.

A terapia antiretroviral de alta potência (HAART) tem determinado substancial aumento da sobrevida de pessoas vivendo com AIDS, ainda que de forma heterogênea entre populações de diferentes condições sociais e econômicas.

Apesar de todos os esforços, a incidência da AIDS ainda está em ascensão no mundo e regiões como a África Subsaariana apresentam a incrível marca de 20% da população acometida.

As primeiras descrições das manifestações oftalmológicas em pacientes com AIDS ocorreram logo após os relatos dos primeiros casos de AIDS observados em americanos no início da década de 1980. Essas manifestações incluíam mais frequentemente exsudatos algodonosos, retinite por CMV e sarcoma de Kaposi conjuntival. A incidência dessas alterações nos pacientes infectados era de até 73% no período anterior à disponibilidade da terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART). As manifestações mais frequentes eram as associadas à vasculopatia retiniana (exsudatos algodonosos e hemorragias intrarretinianas), porém as mais devastadoras estavam relacionadas com as infecções oportunistas, especialmente a retinite por CMV, que ocorria em até 50% dos pacientes. A maior parte das manifestações oftalmológicas consideradas associadas à AIDS já eram conhecidas antes mesmo do início da epidemia, no entanto eram raras e restritas a pacientes em estágios graves de imunossupressão – caso da retinite por CMV e sarcoma de Kaposi. Esses pacientes também foram acometidos por novas doenças ou por variações de outras doenças quase exclusivamente associadas à AIDS, entre elas a necrose progressiva da retina externa (variante da retinite causada pelo vírus varicela-zóster que acomete indivíduos com AIDS e imunodeficiência grave), a coroidite por *Pneumocystis carinii* e a ceratoconjuntivite por microsporídio. Outras infecções responsáveis por manifestações oculares nesse grupo incluíam toxoplasmose, sífilis e criptococose. No final da década de 1990, a recuperação da função imune proporcionada pelo tratamento antirretroviral (TARV) promoveu mudanças profundas na incidência e história natural das manifestações oculares associadas ao HIV, assim como no seu manejo e sequelas. Com isso, foi observada também uma nova manifestação ocular, a uveíte de recuperação imune, causada por resposta a antígenos do CMV em pacientes com retinite por CMV cicatrizada e que recuperaram a função do sistema imunológico. Embora o TARV tenha proporcionado importante diminuição na incidência de infecções oportunistas oculares, alterações da função visual continuam a ser encontradas em pacientes infectados pelo HIV, mesmo na ausência de manifestações oculares infecciosas. Entre essas deficiências, encontram-se alterações perimétricas, da sensibilidade ao contraste e da visão de cores, assim como de testes eletrofisiológicos.

Manifestações do segmento anterior e dos anexos oculares

Observam-se alterações da microcirculação do segmento anterior que geralmente são assintomáticas, tais como dilatação dos vasos, microaneurismas e estreitamento arteriolar.

Sarcoma de Kaposi

É um tumor vascular, benigno, associado ao herpes-vírus humano 8, que afeta cerca de 30% dos pacientes infectados pelo HIV, sendo a lesão mais comum do segmento anterior ocular nesses doentes (Figura 474.1). As lesões caracterizam-se por coloração vermelha a violácea, apresentação multinodular e localização, geralmente, na pele e membranas mucosas. Em relação ao acometimento ocular, a região palpebral é o local mais acometido com maior frequência, seguido da conjuntiva tarsal ou bulbar e, com menor frequência, órbita, carúncula e vias lacrimais.

O diagnóstico é clínico, podendo ser confirmado em estudos anatomopatológicos após biopsia incisional. O diagnóstico diferencial é feito em relação a hemangioma, cicatrizes, hemorragias subconjuntivais ou subcutâneas, angioma, cisto epidermoide, hiperpigmentação pós-inflamatória, nevos, melanoma maligno, linfoma, calázio, cisto de conjuntiva, pinguécula, blefarite e granuloma piogênico. A conduta é conservadora em lesões pequenas, que são lentamente progressivas, sendo indicado tratamento para as que produzem alterações funcionais ou estéticas. O tratamento pode ser local (excisão, radiação ou crioterapia), com bons resultados para resolução da neoplasia, ou sistêmico (interferona, quimioterapia).

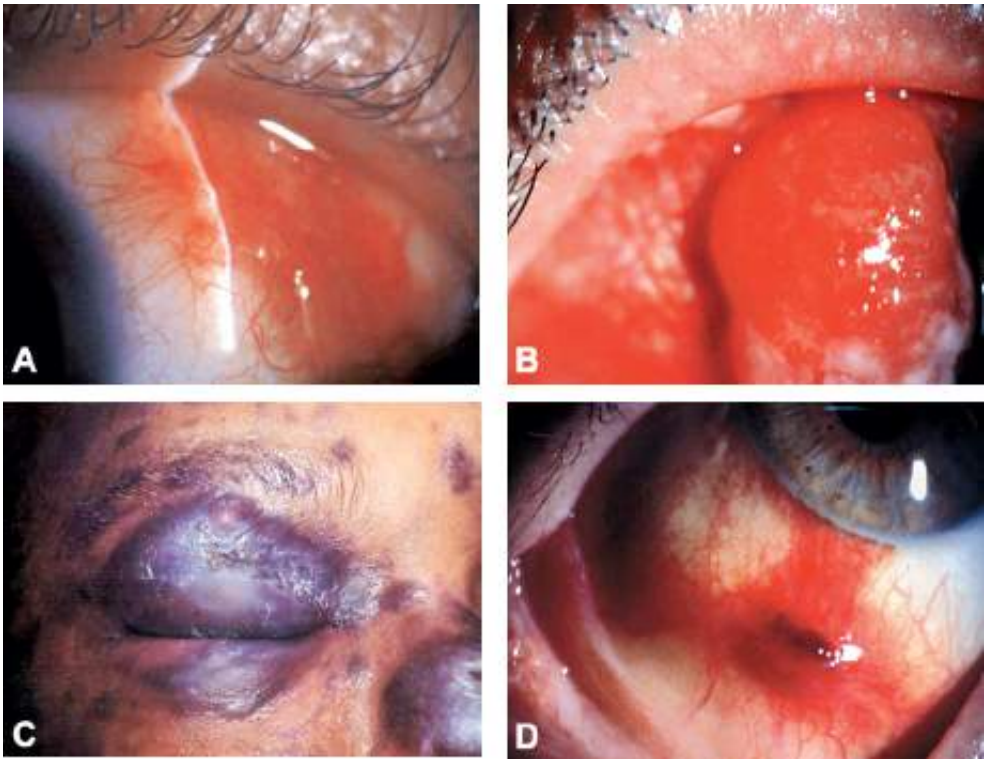

Figura 474.1 Sarcoma de Kaposi.

Queratites infecciosas

As infecções corneanas ocorrem com frequência semelhante à observada entre indivíduos não infectados pelo HIV, com exceção da queratite herpética, mais comum em pacientes HIV positivos. No entanto, essas infecções tendem a apresentar formas mais graves em pacientes infectados pelo HIV.

A ceratoconjuntivite por microsporídio (Figura 474.2) acomete indivíduos HIV positivos com imunodeficiência grave, sendo causada pelo *Encephalitozoon cuniculi* ou *Encephalitozoon hellem*. O quadro clínico característico é a irregularidade superficial corneana, com inflamação conjuntival e hiperemia geralmente leves. A confirmação laboratorial pode ser realizada pelo Gram e o tratamento é feito com fumagilina tópica. Muito raro de ser diagnosticado. Relatos da literatura indicam remissão completa após recuperação imunológica.

O diagnóstico das infecções corneanas é baseado no exame direto e de cultura de raspados corneanos, cujos

resultados devem guiar o tratamento. O uso de terapêutica com antibióticos de amplo espectro pode ser feito inicialmente, mas deve ser substituído em favor de tratamento específico assim que os resultados laboratoriais estiverem disponíveis. Terapia tópica costuma ser suficiente, mas medicação sistêmica pode ser necessária em casos graves e com risco de perfuração corneana.

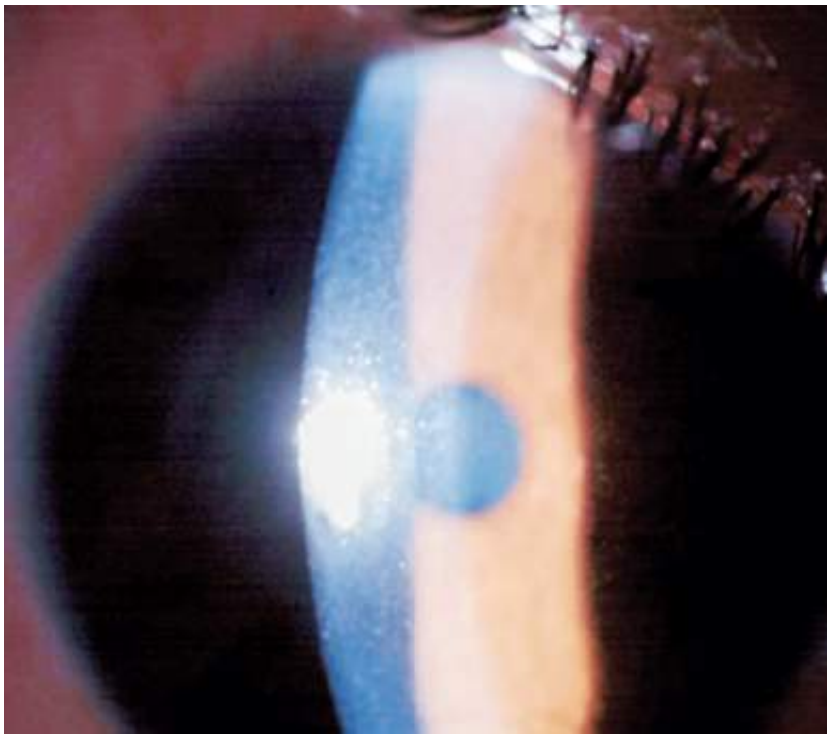

Figura 474.2 Aspecto clínico de queratite por microsporídeo.

Queratite herpética

A queratite pelo herpes simples pode apresentar formas atípicas em pacientes com AIDS.

Além disso, as lesões apresentam resposta mais demorada à terapia e maior tendência a recidivas, quando comparadas às dos pacientes imunocompetentes. O quadro clínico inclui sintomas como dor, olho vermelho, fotofobia intensa, lacrimejamento e baixa de acuidade visual (leve a grave). Ao exame biomicroscópico, pode ser observada lesão dendrítica corneana (única ou múltipla) (Figura 474.3) ou queratite ponteada periférica. O diagnóstico é clínico e o tratamento, feito com aciclovir tópico. Na população com AIDS, a associação de aciclovir por via oral pode ser necessária.

O herpes-zóster oftálmico caracteriza-se por lesões vesiculobolhosas que se distribuem ao longo do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, e pode estar associado a queratite, conjuntivite, blefarite e uveíte. A uveíte anterior pode ser prolongada e recorrente. O quadro ocular pode anteceder o acometimento do segmento posterior ocular na forma de retinite necrosante pelo herpes-zóster (necrose aguda de retina). Os sintomas podem incluir dor, fotofobia e diminuição da acuidade visual. Ao exame clínico, além das lesões vesiculobolhosas hemifaciais na distribuição do trigêmeo, observa-se uveíte anterior, queratite ponteada e hiperemia conjuntival. O tratamento é difícil e, geralmente, feito com aciclovir por via oral em altas doses (4,0 g ao dia), mas casos graves podem necessitar de administração intravenosa. Outras opções terapêuticas são valaciclovir (pró-droga do aciclovir) e fanciclovir (pró-droga do penciclovir), ambos usados por via oral e com melhor biodisponibilidade que o aciclovir, no entanto com maior custo.

Molusco contagioso

O molusco contagioso (Figura 474.4) é uma infecção causada por poxvírus, frequente em pacientes com AIDS. Em geral, o envolvimento oftálmico ocorre na pele palpebral, podendo ainda acometer a conjuntiva. A infecção conjuntival geralmente apresenta-se como conjuntivite folicular crônica. A ocorrência de lesões primárias conjuntivais ou corneanas é rara.

Ceratoconjuntivite sicca

A ceratoconjuntivite sicca (Figura 474.5) é manifestação comum em pacientes infectados pelo HIV e, geralmente, resultada diminuição da porção aquosa do filme lacrimal. Os sintomas incluem sensação de ardência, olho vermelho, sensação de corpo estranho, lacrimejamento e fotofobia. O tratamento é feito basicamente com lubrificantes e lágrimas artificiais. Diagnóstico diferencial deve ser realizado com queratite por microsporídeo.

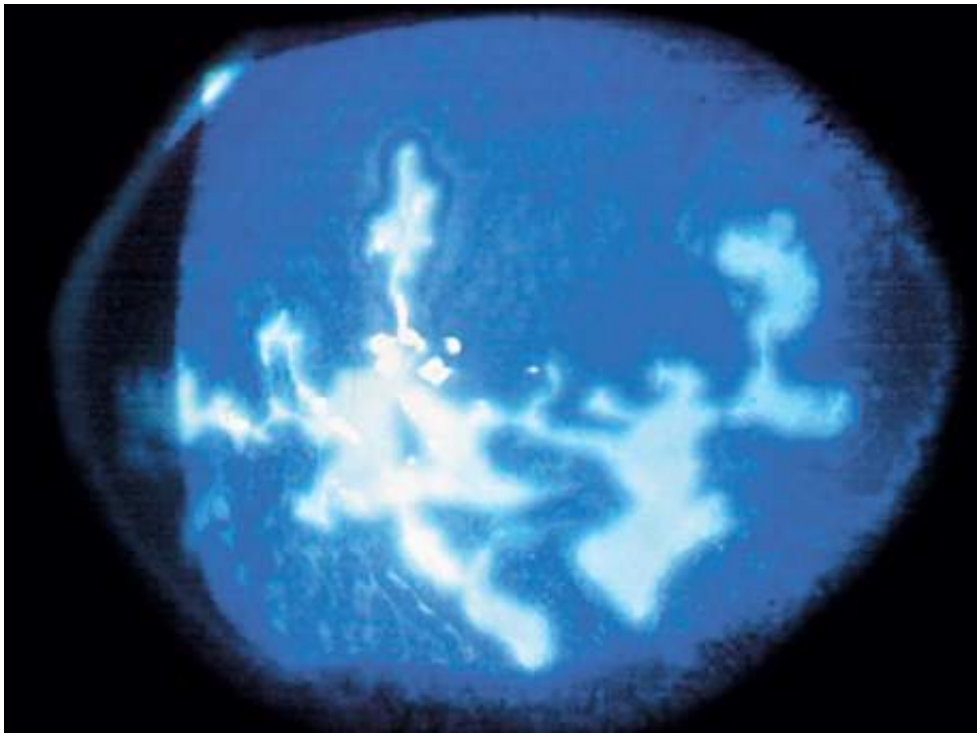

Figura 474.3 Lesão dendrítica corneana causada por herpes simples.

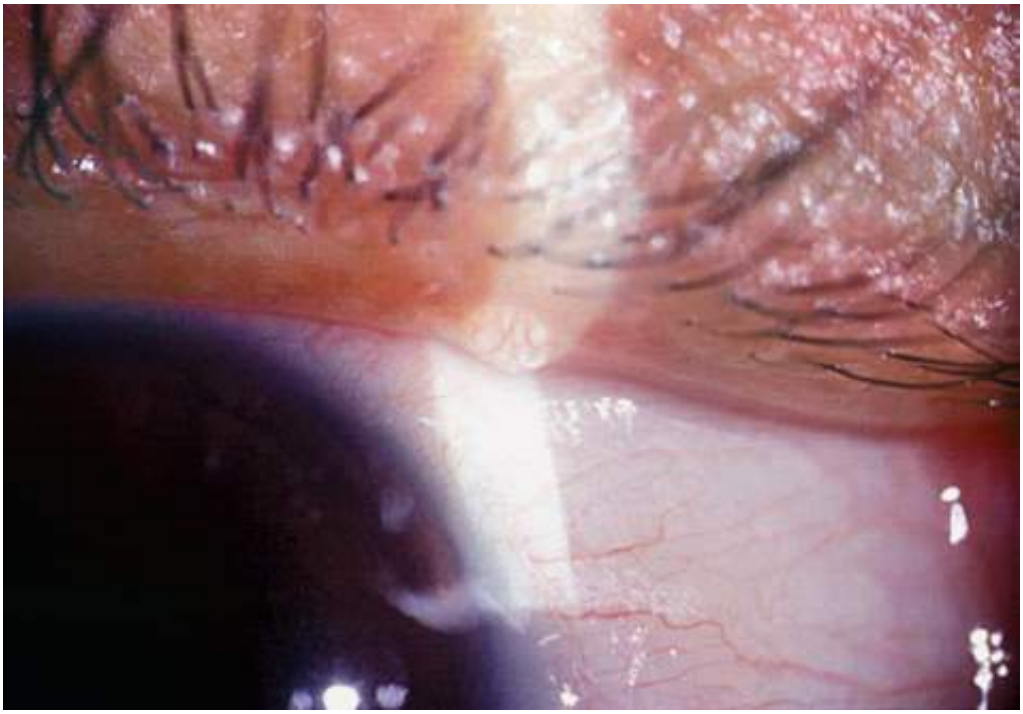

Figura 474.4 Molusco contagioso.

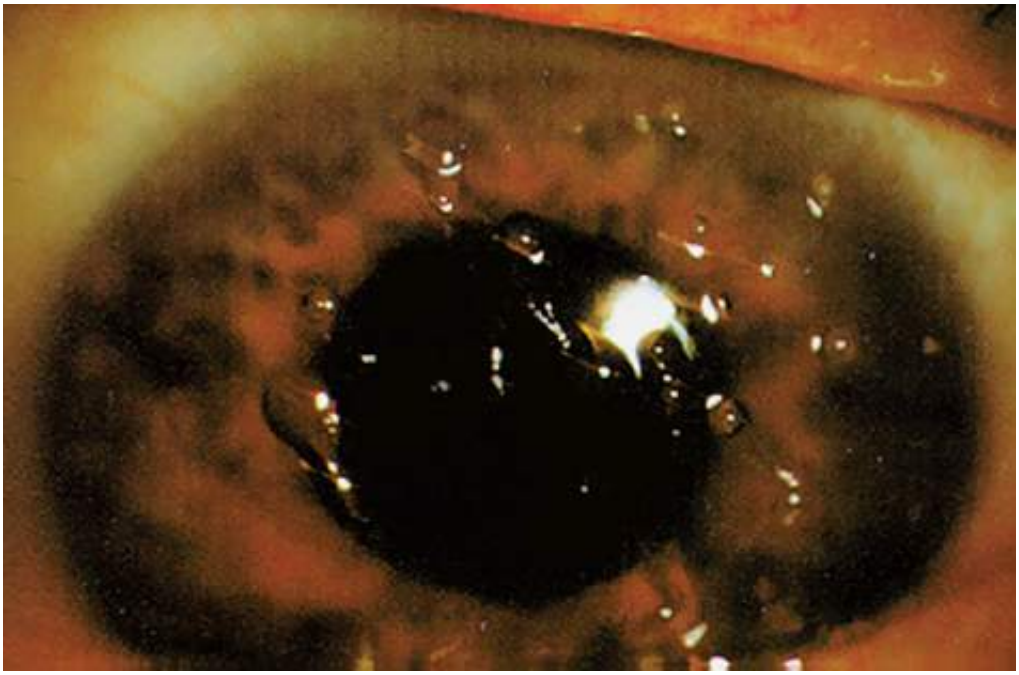

Figura 474.5 Ceratoconjuntivite sicca.

Manifestações do segmento posterior ocular

No início da epidemia da AIDS, o achado oftalmológico mais comum nos pacientes infectados pelo HIV era a presença de exsudatos algodonosos, às vezes associados a hemorragias retinianas, com distribuição ao longo das arcadas vasculares, predominantemente no polo posterior, com aparência similar aos encontrados em pacientes com diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.

Microvasculopatia retiniana

É a manifestação ocular não infecciosa mais comum em pacientes infectados pelo HIV, ocorrendo em cerca de 70% desses pacientes. Os exsudatos algodonosos (Figura 474.6) são os achados oculares clínicos mais comuns, vistos em torno de 50% dos pacientes, e são similares aos observados na retinopatia diabética e hipertensiva. Micro-hemorragias e microaneurismas também costumam ser encontrados.

Em geral, essas alterações são assintomáticas e se resolvem espontaneamente em cerca de 6 semanas. Podem fazer diagnóstico diferencial com lesões de retinite por citomegalovírus (CMV) em fases iniciais e, por conseguinte, esses pacientes devem ser acompanhados clinicamente por um tempo maior.

Retinite por citomegalovírus

A retinite por citomegalovírus é uma manifestação tardia da AIDS e um indicador de doença que preenche os critérios do Centers for Disease Control and Prevention para o seu diagnóstico. É a infecção oportunista ocular mais importante em pacientes com AIDS e a infecção ocular mais comum, representando a principal causa de cegueira na doença.

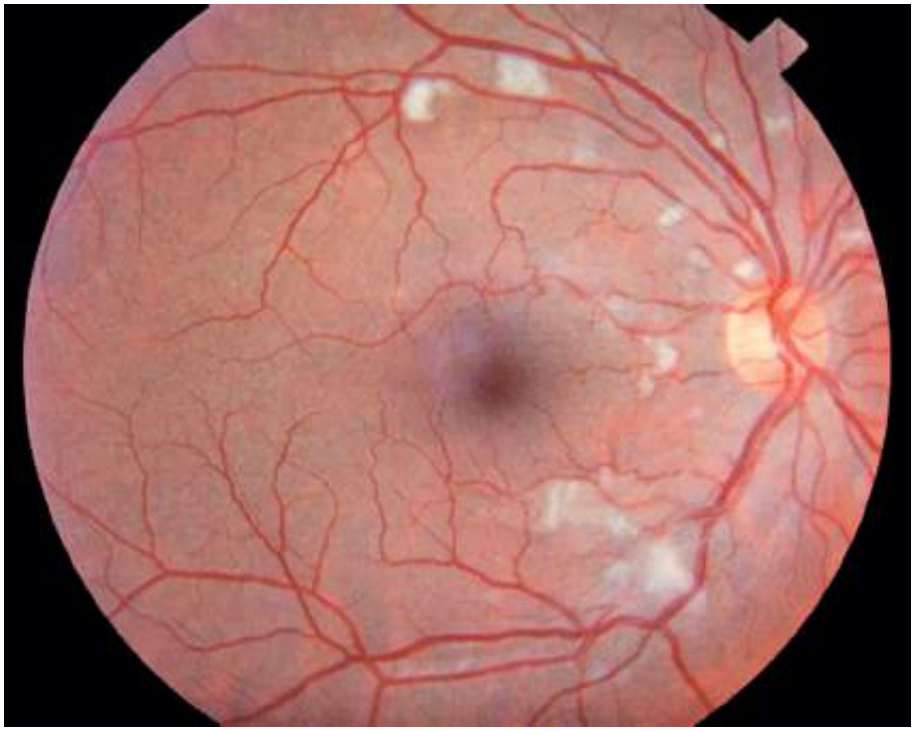

Figura 474.6 Exsudatos algodonosos.

Em pacientes imunocompetentes, o citomegalovírus raramente resulta em comprometimento ocular. Com o advento da pandemia da AIDS, tornou-se uma das mais importantes causas de retinite infecciosa em todo o mundo (Figura 474.7).

O citomegalovírus está presente em grande parte da população adulta. A prevalência aumenta com a idade e varia geograficamente; as maiores taxas são encontradas em países em desenvolvimento e em grupos socioeconômicos mais baixos, muitas vezes excedendo 50% da população. Evidências sorológicas de infecção por citomegalovírus estão presentes em 40 a 100% dos pacientes com AIDS.

O único fator de risco associado ao desenvolvimento da retinite por CMV em pacientes infectados pelo HIV é o baixo número de linfócitos T CD4. A retinite aparece, em geral, em níveis abaixo de 50 a 100 células/mm^3.

A sintomatologia é pobre e as queixas mais frequentes são moscas volantes, perda de campo visual, embaçamento e baixa de visão. A inflamação da câmara anterior e vítrea costuma ser leve e não há formação de sinéquias. A lesão típica é a retinite necrosante, com áreas branco-amareladas, distribuídas preferencialmente ao longo das arcadas vasculares com graus variáveis de hemorragia e vasculite. De início, a retinite pode ser uni ou bilateral; porém, a doença unilateral quase sempre progride e compromete o olho contralateral. A evolução em geral é lenta, levando semanas ou meses para progredir, se não for instituída terapêutica específica. Com o advento das novas drogas para o tratamento da infecção pelo HIV, o curso clínico foi alterado, pois a melhora da imunidade do paciente controla a progressão da retinite e pode acarretar desaparecimento da atividade da lesão com cicatrização. Há três tipos de doença clínica (hemorrágica, granular e de "vasos congelados" – *frosted branch angiitis*) (Figura 474.8).

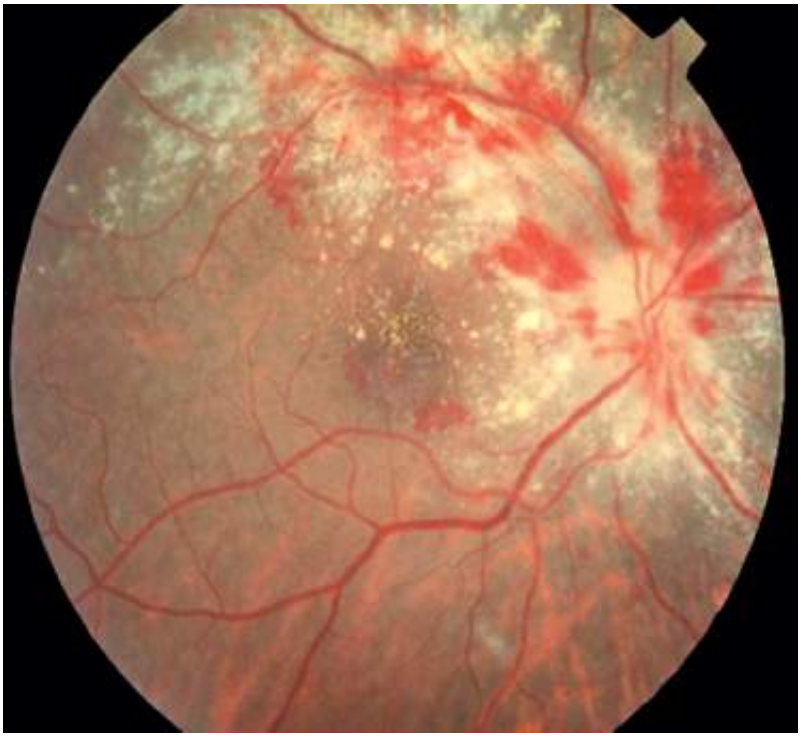

Figura 474.7 Retinite hemorrágica por citomegalovírus na AIDS.

Figura 474.8 Retinite por citomegalovírus na AIDS de “vasos congelados”.

O primeiro clássico, chamado de típico ou hemorrágico, é caracterizado por áreas retinianas esbranquiçadas e áreas hemorrágicas, geralmente próximas às arcadas vasculares ou ao nervo óptico, e com bordas irregulares. Exsudação sub-retiniana e aspecto granular da retinite também ocorrem. Cicatrização central das lesões ocorre após a necrose, resultando em atrofia das áreas acometidas da retina, da coroide e do nervo óptico.

O segundo tipo de retinite é o granular ou atípico, em que os infiltrados focais granulares aumentam linear e lentamente, deixando áreas de destruição retiniana com epitélio pigmentar retiniano atrófico por onde os detalhes da coroide podem ser observados. Hemorragias retinianas e mesmo células vítreas à biomicroscopia quase sempre estão ausentes nesse padrão de retinite.

O terceiro tipo de retinite, mais raramente observado, associado ou não à forma clássica, hemorrágica, caracteriza-se por vasculite grave, com veias e artérias mostrando intenso embainhamento, lembrando o aspecto de “vasos congelados”.

O diagnóstico baseia-se na aparência clínica da lesão ocular, associado ao quadro clínico e epidemiológico. O

diagnóstico diferencial é feito, principalmente, com retinite herpética ou toxoplásmica, linfoma e sífilis.

Complicações incluem descolamento de retina (que ocorre em 17 a 34% dos pacientes), atrofia óptica e edema macular cistoide.

O tratamento pode ser feito com ganciclovir, foscarnete ou cidofovir IV. O valganciclovir (pró-droga do ganciclovir) é de uso oral, mais potente que o ganciclovir e atualmente eleito como primeira escolha em países desenvolvidos. No Brasil, ainda não está disponível na rede pública; dessa forma, seu uso é limitado para casos específicos. O implante intravítreo de ganciclovir é uma nova forma de tratamento com excelentes resultados.

Sífilis

É a infecção bacteriana intraocular mais comum em pacientes infectados pelo HIV. Nessa população, assim como em imunocompetentes, a sífilis ocular (Figura 474.9) tem apresentação pleomórfica e pode acometer todos os segmentos oculares, devendo-se sempre suspeitas dela em pacientes com uveíte e pesquisá-la laboratorialmente por exames de FTA-ABS, MHA-TP e VDRL. O diagnóstico baseia-se no aspecto clínico da lesão e na sorologia positiva. Recomenda-se ainda realização de pesquisa laboratorial de liquor.

O tratamento deve ser como o da neurossífilis, orientado pelo VDRL e realizado com penicilina G cristalina aquosa (18 a 24 milhões de unidades/dia) por 10 a 14 dias.

Toxoplasmose ocular

Na AIDS, o *Toxoplasma gondii* é o patógeno oportunista mais importante do sistema nervoso central. Acomete também, com frequência, vísceras e linfonodos. Ao contrário dos pacientes HIV negativos, a infecção do sistema nervoso central pela toxoplasmose é bem mais comum que a ocular.

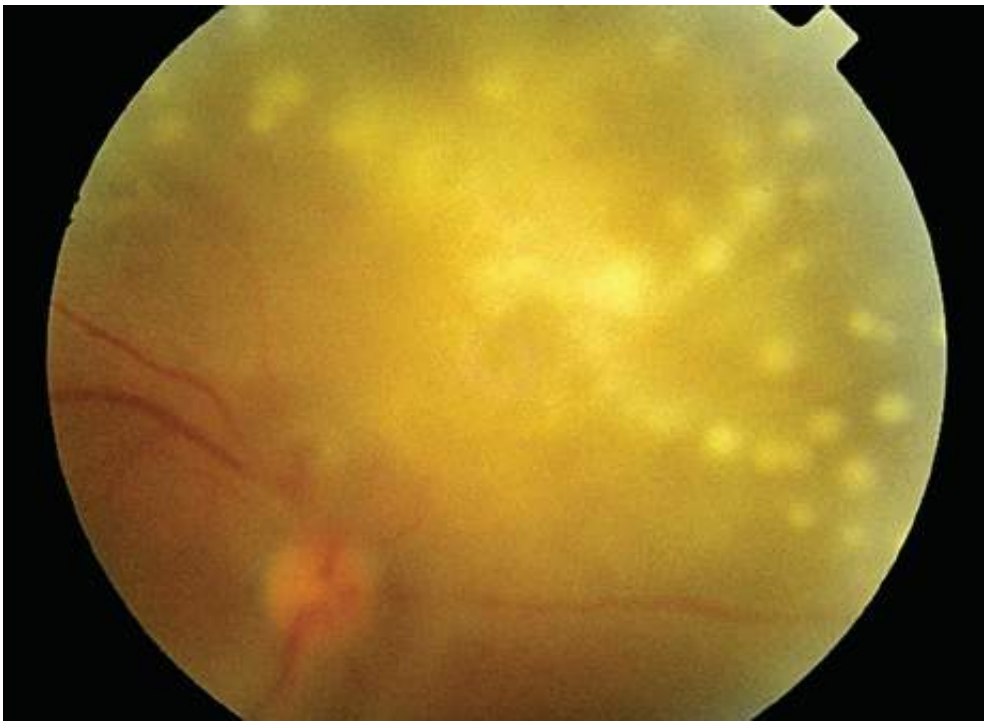

Figura 474.9 Sífilis ocular.

A toxoplasmose ocular, no Brasil, representa a segunda manifestação ocular mais frequente em pacientes com AIDS. Podendo acometer pacientes com CD4 acima de 200 e é responsável por até 8,5% dos casos. Esses pacientes podem desenvolver lesões uni ou multifocais ou, mais comumente, lesões difusas e extensas, com vitreíte branda ou moderada, acometendo um ou ambos os olhos (Figura 474.10).

O diagnóstico é feito com base no aspecto clínico da lesão. Sorologia específica para toxoplasmose (imunoglobulinas G e M) deve ser realizada.

A associação de sulfadiazina com pirimetamina é o tratamento de escolha; porém, a alergia à sulfadiazina pode ocorrer em até 40% dos pacientes. O uso de corticoide sistêmico não é indicado nesses pacientes, pois geralmente

são indivíduos que não apresentam vitreíte grave. Na grande maioria de pacientes, após o tratamento, a infecção permanece inativa.

Necrose aguda da retina

A síndrome da necrose aguda da retina é causada pelo vírus varicela zóster e acomete indivíduos imunocompetentes, com maior incidência em imunodeprimidos. Ambos apresentam retinite necrosante aguda uni ou bilateral, associada a vitreíte moderada ou grave e reação de câmara anterior. As lesões são, em geral, periféricas e vão se estendendo com tendência a ocupar os 360º e acometer o polo posterior (Figura 474.11). Os casos menos típicos conduzem a diagnóstico diferencial com sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose e necrose progressiva da retina externa.

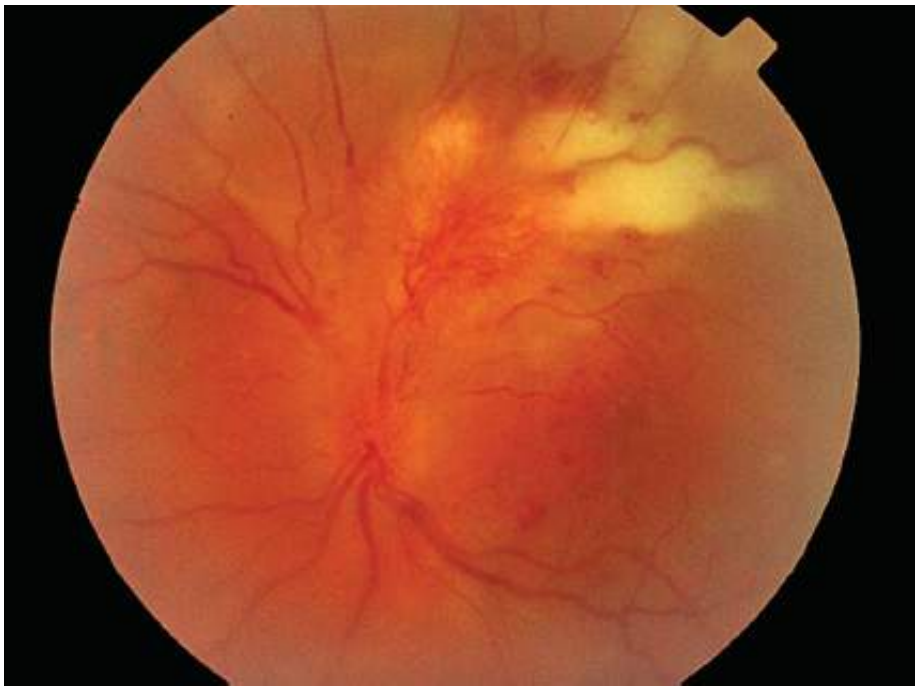

Figura 474.10 Toxoplasmose ocular em pacientes com AIDS.

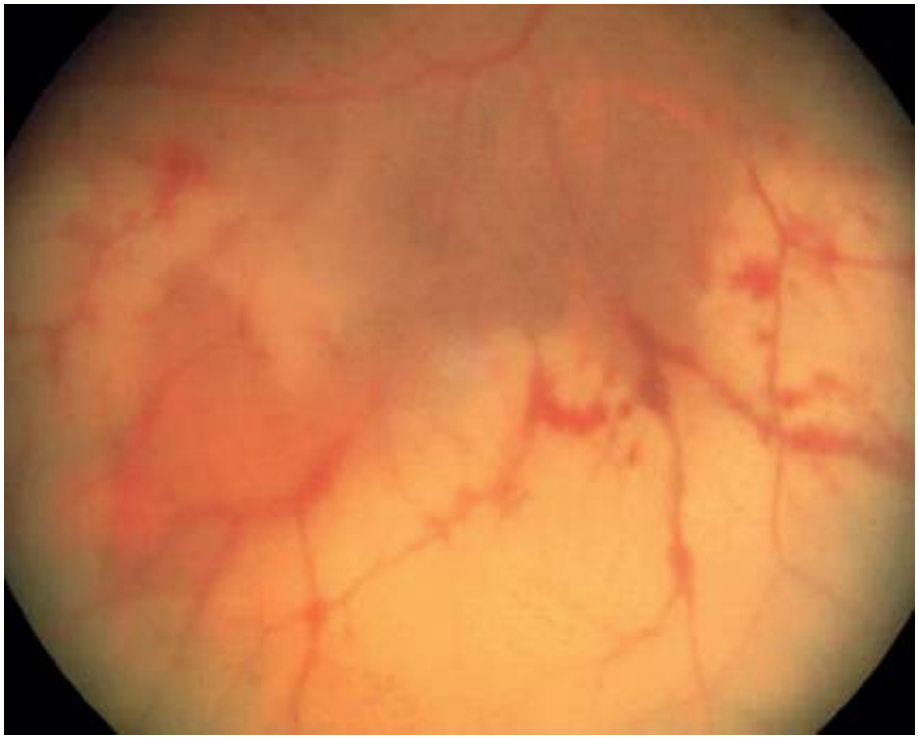

Figura 474.11 Necrose aguda da retina.

O resultado visual pode ser bom se o diagnóstico e o tratamento forem realizados precocemente e por longo

tempo.

O tratamento de escolha é o aciclovir IV seguido de aciclovir VO por, pelo menos, 3 meses. O outro olho pode ser afetado, mesmo após muitos anos. Exames inicialmente a cada 3 meses devem ser realizados e o paciente deve ser muito bem orientado a se autoavaliar.

A complicação mais grave e frequente é o descolamento regmatogênico da retina que, em geral, tem mau prognóstico visual. Pode-se indicar vitrectomia mesmo na ausência de descolamento da retina em casos mais graves, em que há a necessidade de realização de biopsia vítreorretiniana.

Necrose progressiva da retina externa

Uma forma de retinopatia necrosante, rapidamente progressiva, denominada, por alguns autores, necrose progressiva da retina externa, foi descrita em pacientes com AIDS. Essa síndrome ocular provavelmente representa uma variante clínica distinta da necrose aguda da retina, que é observada nos indivíduos imunocompetentes.

A sintomatologia costuma ser pobre nas fases iniciais, por vezes com leve baixa de visão ou constrição do campo visual, ocasionalmente acompanhada por opacidades flutuantes. Áreas de necrose nas camadas mais profundas da retina confluem e formam grandes áreas de opacificação, necrose retiniana, descolamento de retina, atrofia do nervo óptico e cegueira bilateral em curto período (75% dos pacientes, em 1 mês), apesar da terapêutica específica com antivirais (Figura 474.12).

O aciclovir IV é o tratamento de escolha; no entanto, em muitos casos, a associação de aciclovir com foscarnete é utilizada por, pelo menos, 6 meses. Em casos refratários ao tratamento sistêmico, podem-se associar injeções intravítreas de foscarnete ou de ganciclovir.

Figura 474.12 Necrose progressiva da retina externa.

Coroidites

As coroidites nos pacientes HIV-positivos podem ter apresentação atípica e, na maioria dos casos, os achados oculares são manifestações de doenças sistêmicas.

A tuberculose é uma doença comum em nosso meio, mesmo entre indivíduos imunocompetentes, e as manifestações oculares causadas por *Mycobacterium tuberculosis* podem apresentar-se de maneira pleomórfica, sendo a forma mais comum a coroidite multifocal bilateral com ou sem retinite necrosante e vitreíte (Figura 474.13). O tamanho das lesões pode variar de um quarto a vários diâmetros papilares. A periflebite retiniana, embora pouco frequente, também pode ocorrer. O diagnóstico é presuntivo. O diagnóstico definitivo é estabelecido mediante isolamento do microrganismo de fluidos oculares. O tratamento é feito com medicação sistêmica

específica (esquema tríplice).

A coroidite causada por *Candida* sp. costuma apresentar-se como focos esbranquiçados de necrose exsudativa retiniana localizados no feixe papilomacular, que rapidamente se infiltram pelo vítreo, provocando intensa vitreíte. O diagnóstico pode ser realizado com dados clínicos ou mesmo pela aspiração vítrea para cultura. O tratamento deve ser bastante incisivo, com o uso de anfotericina ou fluconazol.

O comprometimento do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* está mais em geral associado ao desenvolvimento de meningite e comprometimento ocular secundário caracterizado por papiledema, coroidite multifocal, hemorragias retinianas, atrofia óptica e paralisia do VI nervo craniano.

Alterações neuroftalmológicas

As alterações neuroftalmológicas em pacientes com AIDS apresentam prevalência de cerca de 8%. As principais e mais frequentes são alterações dos nervos oculomotores periféricos, mais comumente paresias, podendo acometer o VI, o III e o IV nervo craniano; neuropatia óptica; alterações supranucleares do olhar e defeitos de campo visual causados por lesões das vias ópticas. Essas manifestações podem representar o primeiro sinal da doença, bem como localizar as alterações no sistema nervoso central do paciente com AIDS.

Alterações orbitárias

A celulite orbitária é um processo infeccioso das partes moles da órbita que pode acometer a sua região pré ou pós-septal, evoluindo ou não com complicações locais do sistema nervoso central ou sistêmicas. Tem como agentes etiológicos bactérias, vírus, fungos e parasitas.

Em pacientes com AIDS, sabe-se que a celulite orbitária é rara e tem etiologia bacteriana ou fúngica, tendo como principais agentes *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus* sp. Existe especial predileção pela ocorrência de celulite por *Pseudomonas*, muitas vezes em pacientes neutropênicos. O diagnóstico diferencial inclui sarcomas, linfomas, lesões metastáticas e pseudotumor inflamatório da órbita.

Figura 474.13 Tuberculose.

O diagnóstico é feito com base no quadro clínico, hemograma, hemoculturas, cultura de secreções, ultrassonografia e tomografia computadorizada de órbita. Esta última, em especial, define o local e a extensão do processo. A biopsia é indicada quando necessário.

Em pacientes com AIDS, essa doença costuma ser muito grave, podendo levar a óbito em horas; assim, deve-se, desde o início, usar antibioticoterapia específica e ampla cobertura até nova informação sobre agentes

específicos.

Os linfomas compreendem um grupo numeroso de doenças proliferativas do sistema linforreticular, de aspecto clínico e patológico heterogêneo e de evolução muito diversa, indo de casos incuráveis, como muitas doenças de Hodgkin, até outros rapidamente letais. O linfoma orbitário é uma doença rara. Alguns casos de linfoma não Hodgkin foram relatados em pacientes com infecção pelo HIV; no entanto, a prevalência dessa neoplasia é maior em pacientes com AIDS. O tratamento deve se basear no tipo histológico e estadiamento. Nos linfomas orbitários primários, indica-se radioterapia isolada; nos casos de metástase orbitária, radioterapia associada à poliquimioterapia.

Alterações oculares em crianças

A incidência das manifestações oculares em crianças com AIDS é de 20 a 30%. Em crianças, é possível dividir, assim como nos adultos, as alterações oculares da AIDS em infecções oportunistas, como retinite por citomegalovírus (CMV), que apresenta incidência de 1,6% nessa população; retinocoroidite por toxoplasmose; retinites herpéticas causadas pelo vírus varicela zóster (necrose aguda ou progressiva da retina); herpes-zóster oftálmico e alterações não infecciosas, como ceratoconjuntivite seca, hipoestesia corneana, microangiopatia (exsudatos algodonosos, perivasculites) e estrabismo.

Capítulo 475

Oftalmogeriatria

Marcela Cypel e Rubens Belfort Júnior

Introdução

A preservação da autonomia e da independência é importante para manter a qualidade de vida das pessoas idosas. Nesse contexto, a visão tem papel de destaque, uma vez que sua deterioração abala a rotina do indivíduo, afetando principalmente a leitura, interferindo na sua capacidade de comunicação, limitando suas atividades da vida diária e levando-o ao isolamento e à depressão.

Estudos direcionados especificamente à população acima de 60 anos constataram que existem alterações fisiológicas do olho e outras patológicas decorrentes do histórico sistêmico de cada indivíduo. Assim sendo, alterações sistêmicas como diabetes, hipertensão ou tabagismo podem acarretar mudanças no olho. Diante disso, constataram-se as diferenças existentes entre os idosos e os muito idosos.

A oftalmogeriatria busca conhecer, estudar e coletar dados palpáveis sobre como o olho envelhece, sob a crença de que não devemos nos conformar em enxergar mal apenas porque estamos envelhecendo. A oftalmogeriatria também visa direcionar, de forma específica, a prática da oftalmologia para a população idosa por meio do estudo e da classificação detalhada de suas causas e opções de tratamento.

Estudos realizados no Departamento de Oftalmologia da UNIFESP/Instituto da Visão permitem afirmar que, na população idosa, as principais afecções oftalmológicas são a catarata, a degeneração macular relacionada com a idade (DMRI), o glaucoma, a retinopatia diabética e o uso de óculos incorretos ou desatualizados.

Erro refracional

O erro refracional foi considerado a principal causa de baixa acuidade visual em idosos com 60 anos ou mais, com visão normal ou próxima do normal, e a segunda maior causa na classe de visão baixa uni ou bilateral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera prioridade a eliminação desse tipo de cegueira reversível, incluindo-a no “Projeto Visão 20/20”. Estudos nacionais mostram média de 10 a 15% de melhora da acuidade visual no grupo de idosos na faixa dos 60 anos após a realização de exame refracional e prescrição adequada de óculos. Na faixa etária acima de 80 anos, foram coletados dados que mostram uma porcentagem de melhora da visão de 10 a 13%, permitindo independência e poucas limitações nas suas atividades diárias, incluindo nesse grupo pacientes centenários.

Especificamente para a visão de perto, no estudo dos idosos muito idosos, são descritos dados de significativa melhora da visão após exame refracional. Há melhora de 5 a 10% para leitura, uma das principais atividades nessa faixa etária. Essas conclusões reforçam a validade de se investir na realização do exame refracional dos idosos com 60, 80 ou acima dos 90 anos.

Catarata

A catarata, classificada como a principal causa de cegueira curável, representa um problema de saúde pública que interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes, em especial aqueles com 80 anos ou mais. Observa-se estreita relação entre catarata, menor acuidade visual e comprometimento das atividades diárias. A catarata senil decorrente da opacidade do cristalino pode se manifestar em diferentes graus: quanto mais intensa, maior a dificuldade de a luz atravessar o cristalino; portanto, pior a imagem formada e, consequentemente, pior a visão

desse indivíduo. Segundo estudos recentes, a prevalência de deficiência visual por catarata aumenta 8 vezes por década de vida – 0,4% no grupo de 70 a 74 anos e 3,26% no grupo de 80 a 84 anos. Para a OMS, essa afecção é responsável por 50% da cegueira mundial, o que corresponde a quase 20 milhões de pessoas, com tendência a aumentar, acompanhando a elevação da expectativa de vida. Estudos nacionais descrevem 32% de catarata em idosos acima de 80 anos, chegando essa porcentagem a 40% no grupo com 100 anos ou mais de idade.

A presença de catarata não é sinônimo de cirurgia, visto que esta depende de seu grau e localização. O idoso com catarata pode relatar que enxerga uma nuvem difusa que embaça o seu campo de visão como um todo ou que enxerga um ponto mais escuro que tira a nitidez do objeto que está nessa direção. No entanto, à medida que a catarata avança, a única possibilidade de tratamento é a cirurgia, retirando-se o cristalino opaco e substituindo-o por uma lente intraocular.

Glaucoma

O glaucoma primário de ângulo aberto é a forma mais comum de glaucoma em idosos. O número de cegos por glaucoma no mundo, estimado pela OMS, está em 5 milhões. A idade está entre os fatores de risco, uma vez que a incidência de glaucoma tende a aumentar com a idade. Outros fatores de risco são raça e predisposição genética.

O idoso com glaucoma crônico muitas vezes não se queixa de baixa visual, mas tropeça ou esbarra em objetos por não vê-los no seu campo de visão periférico ou só percebe a aproximação de uma pessoa quando ela está muito perto. A perda da visão ocorre, lenta e progressivamente, da periferia para o centro. Dessa forma, a dificuldade pode não ser percebida no início, constituindo uma patologia silenciosa. Quando ela é notada, o campo de visão já se encontra muito diminuído.

No caso de glaucoma avançado, a visão torna-se tubular, ou seja, o idoso pode até ter a visão nítida, mas apenas no seu campo central de visão, como se olhasse através de um tubo ou de uma folha de papel enrolada formando um canudo. A periferia é escura, sem percepção de imagem. É muito importante manter atualizado o exame oftalmológico de rotina do idoso, para que o diagnóstico seja feito precocemente pelo especialista.

As porcentagens de glaucoma encontradas nos estudos nacionais em populações idosas foram cerca de 7%. Especificamente no grupo de idosos acima de 80 anos, as porcentagens encontradas foram de 11%.

Até o momento, não há cura para o glaucoma apenas controle da sua evolução com tratamento clínico, que consiste no uso de colírios tópicos anti-hipertensivos, e/ou tratamento cirúrgico, que consiste na cirurgia chamada antiglaucomatosa. Ambos os tratamentos buscam evitar a lesão do nervo óptico. O paciente com glaucoma necessita de acompanhamento regular com oftalmologista, incluindo na sua avaliação medidas da pressão intraocular, exame de campo visual e avaliação da camada de fibras nervosas (se possível, com tomografia de coerência óptica).

Degeneração macular relacionada com a idade

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI), processo degenerativo da mácula (região central da retina) que, em geral, acomete pessoas com mais de 50 anos, é uma das principais causas de baixa visual em idosos acima de 70 anos. Sua incidência aumenta com a idade. Existem duas formas tardias de DMRI: a forma úmida, caracterizada pela presença da membrana neovascular, e a forma seca, caracterizada pela atrofia geográfica. A DMRI pode ocorrer em diferentes graus e nem sempre avança de forma agressiva, não tendo um tempo específico previsto de evolução. Ambas as formas causam importante baixa da visão nos seus estágios avançados. A forma úmida costuma apresentar progressão mais rápida.

O campo de visão acometido é o correspondente ao da região macular, ou seja, a visão central, o meio do campo de visão. A queixa pode ser lenta e progressiva; porém, nas formas tardias, a perda da acuidade visual central é acentuada. O paciente relata dificuldade para ler e para ver a região central de um objeto ou o rosto das pessoas, podendo as linhas se distorcer ou tornar-se incompletas.

Na população brasileira idosa, estima-se que a DMRI esteja presente em 25%. No grupo acima de 80 anos, no entanto, essa porcentagem sobe para 80%, reforçando o fato de seu risco e prevalência aumentarem significativamente com a idade. Nos centenários, algum grau de degeneração macular está normalmente presente.

Atualmente, existem recursos para o tratamento da forma úmida, com injeções intraoculares de medicações anti-VEGF (p. ex., ranibizumabe e bevacizumabe). Para a forma seca, usam-se óculos de aumento especiais ou auxílios

ópticos de visão subnormal, a fim de aprimorar a visão residual presente. Entretanto, pode-se dizer que os recursos existentes ainda estão aquém do desejado para melhorar significativamente ou evitar os casos de DMRI mais avançados.

Retinopatia diabética

Outra afecção que, com o aumento da expectativa de vida, vem se tornando mais frequente no olho do idoso é a retinopatia diabética, decorrente das alterações vasculares que o diabetes sistêmico causa com o passar dos anos.

O controle metabólico e dietético adequado, bem como a prática de atividade física regular, associados ao diagnóstico precoce, diminuem muito a incidência da retinopatia diabética. O ideal é o exame anual da retina nos pacientes diabéticos por meio de mapeamento. Uma vez instalada a retinopatia, os próximos passos dependerão da sua gravidade. Quando presente a retinopatia diabética pré-proliferativa avançada ou a proliferativa, recursos como a aplicação de *laser* na retina ou injeções de substâncias para barrar a proliferação vascular são utilizados. É também comum a ocorrência de edema macular no indivíduo diabético, o qual deve ser abordado de forma específica com *laser* ou medicação intraocular adequada.

Considerações finais

Comparativamente às outras afecções oculares aqui descritas, a correção do erro refracional é mais simples, de menor custo e permite rapidamente uma melhora do padrão de visão. Além disso, os óculos podem colaborar com a melhora visual independentemente da presença de catarata, glaucoma, DMRI ou retinopatia diabética. O uso de óculos atualizado para a população idosa deve ser incentivado e oferecido.

A Sociedade Brasileira de Oftalmogeriatria e Oftalmogerontologia preconiza a realização de exame oftalmológico anual após os 70 anos, assim como o *teste simples da qualidade de visão*, que consiste em tampar um olho e o outro separadamente e comparar a visão de longe e de perto de cada um, permitindo uma triagem rápida quanto à presença de alguma alteração. O ideal é utilizar sempre o mesmo objeto para comparação; por exemplo, o gradeado de um portão para longe (posicionar-se a uma distância de 5 a 6 m) e um jogo de palavras cruzadas para perto (posicionar-se a uma distância de 30 cm do papel), avaliando-se primeiro a visão de longe e depois a de perto. Usando o melhor óculos disponível, tampa-se um olho e depois o outro, fixando o olhar em um ponto central, e compara-se a visão do olho com a visão desse mesmo olho avaliado anteriormente. Para a visão de perto, pode-se utilizar especificamente a chamada *tela de Amsler*, que é um gradeado já montado para essa avaliação (Figuras 475.1 e 475.2). Havendo oscilações importantes de visão, manchas escuras, borrões, distorções ou perda de parte da visão, a avaliação oftalmológica deve ser realizada assim que possível.

O profissional ligado à área da saúde pode suspeitar das alterações aqui descritas auxiliando na consideração das queixas ou dos sinais descritos pelo idoso, sugerindo então a adequada investigação pelo oftalmologista. Muitas vezes, é o profissional da área da saúde e/ou cuidador que, atento ao receber o relato inicial, permitirá o diagnóstico precoce do problema pelo oftalmologista, podendo assim, em parceria com ele, proporcionar benefícios para o idoso em questão.

Hoje, com satisfação, podemos afirmar que a oftalmologia preza e investe no envelhecimento ocular, ciente dos potenciais benefícios gerados aos idosos em decorrência do surgimento e desenvolvimento de novos recursos de tratamento, medidas e orientações de prevenção.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

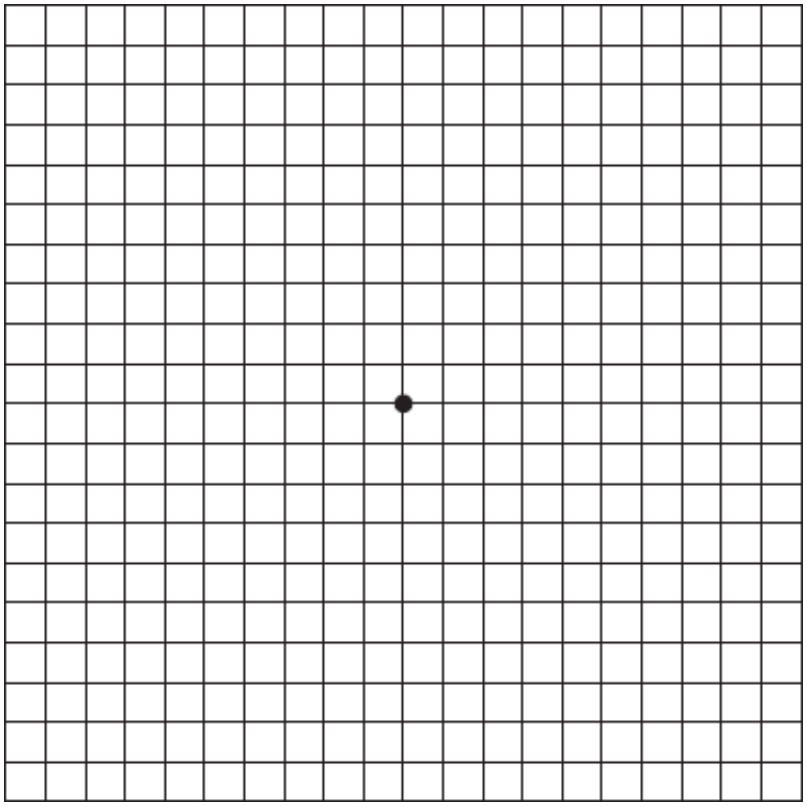

Figura 475.1 Tela de Amsler com aspecto normal (figura ilustrativa em tamanho reduzido).

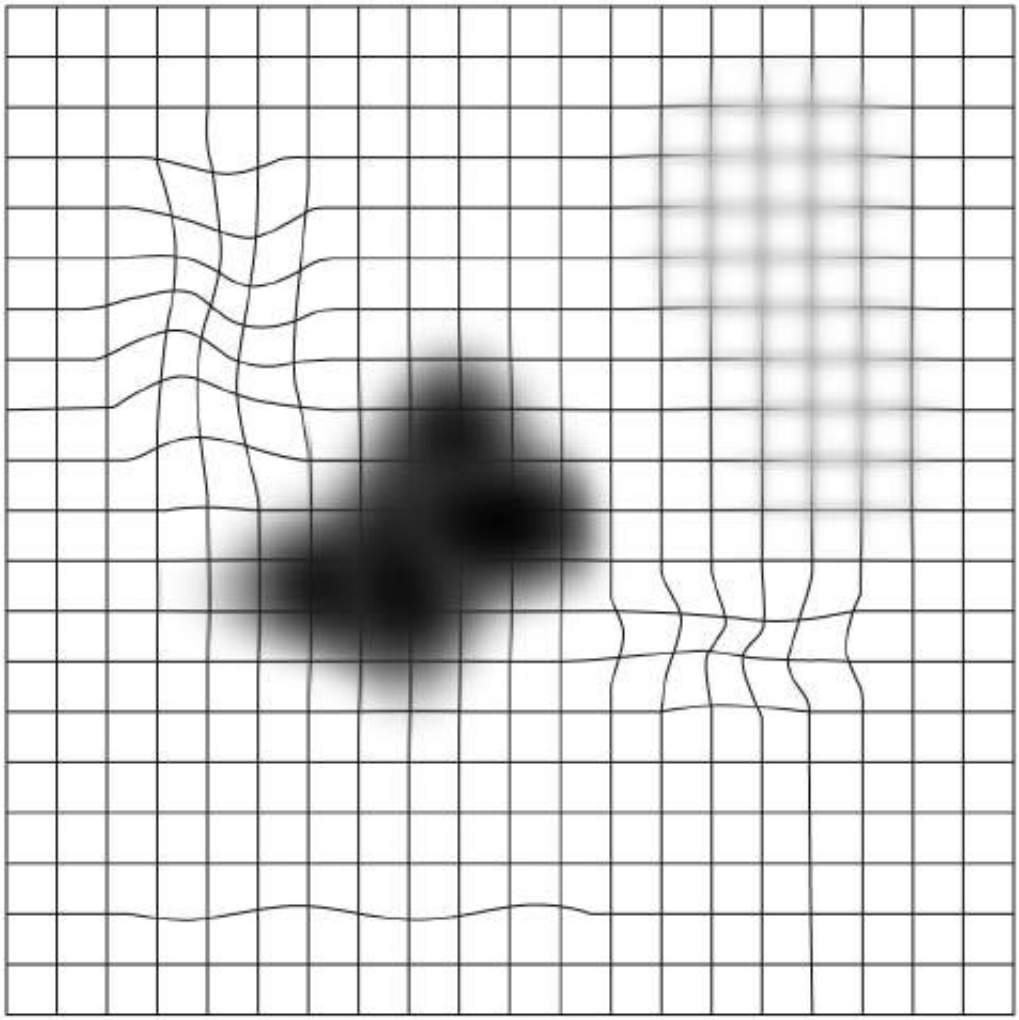

Figura 475.2 Alterações na tela de Amsler: borrões, manchas, falhas na nitidez ou distorção das linhas. As alterações ilustradas não precisam estar todas presentes; basta uma delas para se considerar o teste com tela de Amsler alterado (figura ilustrativa em tamanho reduzido).

Seção 24 | Ortopedia

Coordenadores
Moisés Cohen
Rames Mattar Junior

Capítulo 476 | Artrite Séptica
Capítulo 477 | Osteomielite
Capítulo 478 | Osteoporose
Capítulo 479 | Tumores Ósseos
Capítulo 480 | Osteonecrose da Cabeça Femoral
Capítulo 481 | Osteoartrose do Quadril
Capítulo 482 | Artroplastia do Quadril
Capítulo 483 | Joelhos Valgo, Varo e Recurvado
Capítulo 484 | Osteocondrite Dissecante do Joelho
Capítulo 485 | Osteoartrose do Joelho
Capítulo 486 | Artroplastia de Joelho
Capítulo 487 | Metatarsalgias
Capítulo 488 | Hálux Valgo
Capítulo 489 | Síndromes Dolorosas Cervicais
Capítulo 490 | Síndromes Dolorosas Torácicas
Capítulo 491 | Síndromes Dolorosas Lombares
Capítulo 492 | Osteíte Púbica
Capítulo 493 | Lesão do Manguito Rotador
Capítulo 494 | Artrose do Ombro
Capítulo 495 | Neuropatias Compressivas no Membro Superior
Capítulo 496 | Reimplantes e Revascularizações dos Membros
Capítulo 497 | Síndrome Compartimental Aguda

Capítulo 476

Artrite Séptica

Wilson R. Rossi

Conceito

É a infecção de uma articulação sinovial causada por uma bactéria piogênica, podendo levar a destruição da cartilagem, luxação ou subluxação articular e destruição da epífise e linha epifisária (Figura 476.1).

Assim como ocorre em caso de osteomielite hematogênica aguda, o diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais no prognóstico da doença.[1]

Epidemiologia

É mais comum na primeira década de vida.[2] Acomete crianças em qualquer faixa de idade, mas preferencialmente aquelas entre 1 e 2 anos. Nos recém-nascidos e lactentes, o quadril é a articulação mais comumente afetada, sendo a infecção geralmente secundária à drenagem intra-articular de osteomielite proximal do fêmur ou à contaminação direta por tentativa de punção da artéria femoral. Nas crianças pré-escolares e escolares, com maior atividade física, o joelho é a articulação mais acometida. Embora alguns trabalhos mostrem uma igual prevalência nos sexos masculino e feminino, a maioria deles reconhece maior incidência no sexo masculino, relacionada com o maior grau de atividade física do menino e, consequentemente, maior incidência de episódios traumáticos.[1,3]

Com relação aos pacientes adultos, acomete principalmente aqueles com doenças sistêmicas crônicas, como artrite reumatoide, diabetes melito, lúpus eritematoso, alcoolismo ou doenças que provocam imunossupressão. Focos infecciosos a distância podem induzir a bacteriemias recorrentes e predispor à infecção articular, principalmente nos pacientes imunodeprimidos ou usuários de drogas.

Fatores articulares locais também favorecem a colonização bacteriana, como articulações neuropáticas de Charcot e articulações com implantes ortopédicos, como próteses metálicas, metilmetacrilato e polietileno.[4]

Etiopatogenia

A bactéria envolvida pode não ser identificada na totalidade dos casos em uma infecção óssea ou articular. A obtenção de hemocultura, cultura e esfregaços do líquido sinovial são capazes de identificar em aproximadamente 70 a 80% dos casos o agente patógeno[4].

Figura 476.1 Radiografia de paciente de 6 anos de idade, sequela de artrite séptica no quadril direito, com destruição da epífise e da linha epifisária proximal do fêmur.

As bactérias mais comumente encontradas nas infecções osteoarticulares são tradicionalmente estratificadas pela idade do paciente. *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais comum em qualquer faixa etária.[5,6]

No recém-nascido, infecções articulares por *Streptococcus* ou *Neisseria gonorrhoeae* são também observadas, com fator de risco aumentado nas crianças submetidas a cateterizações umbilicais ou outros procedimentos invasivos.

Nas crianças abaixo de 5 anos, as infecções por *Haemophilus influenzae* têm uma incidência significativa, e cerca de 20% dos pacientes apresentam um quadro de meningite associada.[7]

Nas crianças acima de 5 anos, *Staphylococcus aureus* continua sendo o agente patógeno mais comum. Entretanto, em algumas circunstâncias, outras bactérias também podem ser encontradas, como infecções por *Salmonella* em crianças com anemia falciforme,[8] *Pseudomonas aeruginosa* pós-ferimentos puntiformes no pé[9] ou *Neisseria gonorrhoeae* nos adolescentes que já têm vida sexual ativa.[4]

Fisiopatologia

A bactéria pode penetrar na articulação por três formas: via hematogênica de um foco infeccioso primário a distância, por inoculação direta intra-articular ou pela drenagem de uma osteomielite aguda localizada em uma metáfise intracapsular. Isso ocorre principalmente nas articulações do quadril, por drenagem de uma osteomielite na metáfise proximal do fêmur (Figuras 476.2 e 476.3); do ombro, por drenagem de uma osteomielite na metáfise proximal do úmero; do cotovelo, por osteomielite na metáfise proximal do rádio e do tornozelo, por drenagem de osteomielite na metáfise distal da fíbula ou da tíbia.

As sequelas estão relacionadas com a demora no diagnóstico e tratamento e à presença concomitante da osteomielite.

Uma vez dentro da articulação, a bactéria encontra no líquido sinovial e na cartilagem articular avascular um excelente meio de cultura, provocando um aumento na produção desse fluido sinovial e a diminuição de sua viscosidade.

A bactéria localiza-se na membrana sinovial e gera uma reação inflamatória. A membrana sinovial inflamada e espessada permite a passagem de produtos hemáticos e bacterianos para o líquido sinovial, englobando um grande número de leucócitos e enzimas bacterianas.

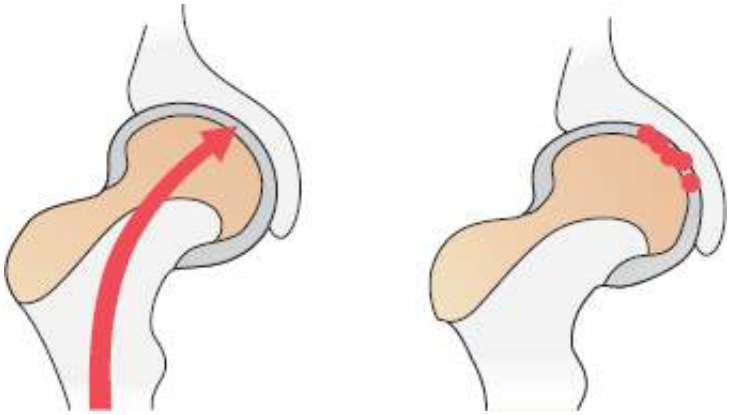

Figura 476.2 Crianças abaixo de 18 meses: artrite séptica secundária à osteomielite metafisária proximal do fêmur e via hematogênica por foco a distância. Notar que a linha epifisária não é barreira para a disseminação da infecção para a epífise.

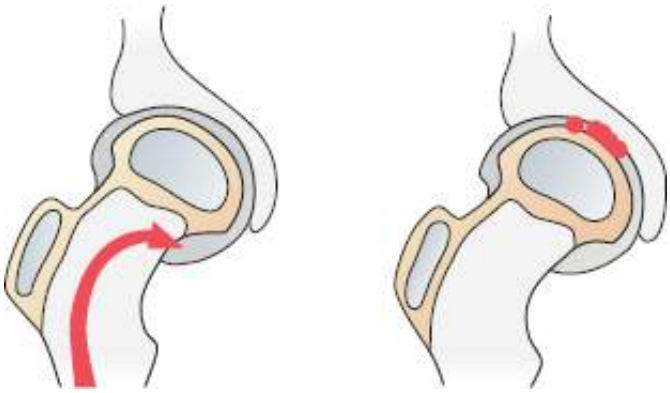

Figura 476.3 Crianças acima de 18 meses: artrite séptica secundária à osteomielite metafisária proximal do fêmur com drenagem intracapsular e via hematogênica. Notar que a linha epifisária constitui-se em barreira contra a disseminação da infecção para a epífise.

As enzimas produzidas pelas bactérias e seus produtos de degradação são altamente condrolíticas, promovendo perda da matriz cartilaginosa, erosões que provocam o desprendimento de pequenos grumos para o interior da articulação e destruição progressiva da cartilagem hialina já nas primeiras 24 a 48 h. Curtiss e Klein mostram que a destruição da cartilagem é um processo em dois estádios: ocorre inicialmente a perda da matriz cartilaginosa (conteúdo de proteoglicanos), seguido de destruição do colágeno.[10,11]

Riegels-Nielsen sugerem que a condrólise deve-se à liberação de enzimas lisossômicas pela membrana sinovial.[12] Além dessa destruição por condrólise química, ocorre também isquemia pelo aumento do volume líquido intra-articular, distensão da cápsula e aumento da pressão intra capsular com menor suprimento arterial para a epífise.

Quadro clínico

O quadro clínico é caracterizado por dor articular rapidamente progressiva, febre, mal-estar, calafrios e recusa em usar ou deixar examinar o membro acometido. Uma história de trauma antecedendo o início dos sintomas é bastante comum, mas com piora progressiva do quadro doloroso e das condições gerais do paciente. Observa-se limitação funcional grave do membro acometido, com pseudoparalisia, por dor intensa, mesmo à tentativa do exame articular passivo suave. Ocorre calor e aumento de volume local e a articulação assume uma posição de conforto que maximiza o volume articular para diminuir a tensão capsular e a dor. Assim, o quadril é mantido em flexão, abdução e rotação lateral; a posição mais confortável para a maioria das outras articulações é com leve flexão. Nos recém-nascidos, irritabilidade intensa, recusa alimentar, aumento de volume articular e febre ou febrícula são os achados clínicos usuais.

Alguns estudos mostram que, em muitos casos, os sinais clássicos de infecção podem estar ausentes. Peltola e Vahvanen[5] reportam que somente 24% dos pacientes apresentam temperatura acima de 37,5°C. No período neonatal, especialmente nas crianças internadas, imaturas ou de baixo peso, pode ocorrer infecção óssea e articular multifocal, com achados clínicos mal definidos e frustros, podendo levar a resultados desastrosos, se não houver suspeita clínica, investigação rápida e tratamento adequado.[13]

Diagnóstico

Com os achados clínicos sugerindo a suspeita diagnóstica de artrite séptica, a punção articular deve ser realizada com boas condições de assepsia, para exame do material aspirado.

Exames laboratoriais

É de extrema importância a análise do líquido sinovial aspirado para cultura, citologia e bioquímica.[4,5]

Na cultura do líquido sinovial, *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais frequentemente encontrada. A citologia mostra que os leucócitos estão elevados, em geral entre 50.000 e 100.000 cels/mm^3 e com mais de 90% de polimorfonucleares; a bioquímica mostra que a dosagem da glicose no líquido aspirado está geralmente 50 mg/dℓ

menor que a glicemia.

O hemograma apresenta alterações de infecção aguda, com leucocitose e desvio à esquerda; a velocidade de hemossedimentação (VHS) é tradicionalmente utilizada para a determinação e o controle evolutivo de processos infecciosos. Por depender de diversos fatores físicos (como tamanho e formato dos eritrócitos, concentração plasmática, níveis hormonais e condições nutricionais do paciente) o valor do VHS pode não ser compatível com a gravidade da infecção. Assim, a dosagem da proteína C reativa tem se mostrado como um fator mais sensível para o diagnóstico e controle evolutivo nas infecções osteoarticulares.[14]

A proteína C reativa é uma proteína de fase inflamatória aguda, de origem hepática e cuja concentração plasmática aumenta significativamente já nas primeiras 24 a 48 h de um processo infeccioso. Também é bastante útil no acompanhamento evolutivo do quadro, pois decresce rapidamente em seus níveis séricos quando cessada a infecção. Em um estudo com 44 crianças com doença osteoarticular infecciosa aguda, Unkila-Kallio relata um aumento do VHS em 92% dos casos, com volta à normalidade em 3 semanas (média de 18 dias). A dosagem da proteína C reativa mostra-se aumentada em 98% dos casos e normaliza-se dentro de 1 semana (média de 6,9 dias) depois de curada a infecção.[14]

Exames de imagem

Radiografia

Mostra infiltração e edema de partes moles, espessamento capsular e aumento do espaço articular, subluxação ou luxação articular.

Especificamente na articulação do quadril, a quebra da linha de Shenton é sinal radiográfico precoce de aumento da pressão intra-articular e eventual risco de luxação.[1] Radiografias obtidas em período mais tardio, como 1 ou 2 semanas após o início do quadro, mostram uma osteopenia na área subcondral ou a evidência radiográfica de uma osteomielite concomitante.

Radiografias tardias obtidas de pacientes não adequadamente tratados mostram sinais da destruição articular, com estreitamento do espaço e imagens de anquilose fibrosa ou óssea.

Ultrassonografia

Mostra coleção líquida intra-articular em fase precoce, mesmo com pouca quantidade, além de localizar se a coleção líquida é intra-articular ou subperiosteal, auxiliando no diagnóstico diferencial com osteomielite. Dorr *et al.*[15] relatam que uma hipertrofia da membrana sinovial e um espessamento capsular diferenciam a artrite séptica da sinovite transitória.

Cintigrafia

Acusa área de hipercaptação bastante precoce no início do processo inflamatório, sendo de alta sensibilidade e baixa especificidade. Bastante útil nas infecções da pelve para ajudar na localização do processo infeccioso, como quadril, sacroilíacas, osteomielite do ilíaco etc. A utilização do gálio pode ser útil, mas, como sua dose de radiação é mais alta que a do tecnécio, deve ser reservada apenas para casos mais complicados.[16]

Ressonância nuclear magnética

Pode mostrar com propriedade a existência de edema e abscessos intraósseos, bem como a coleção líquida intra-articular. Particularmente útil na investigação dos pacientes que já receberam algum tratamento parcial e na elucidação do diagnóstico diferencial das doenças infecciosas osteoarticulares com doenças neoplásicas do esqueleto.[17]

Diagnóstico diferencial

Nos pacientes com a história clássica de dor, limitação articular progressiva, calor articular e febre, há poucas alternativas diagnósticas. Entretanto, condições outras como sinovites tóxicas, artrite reumatoide monoarticular ou osteomielite aguda podem confundir o diagnóstico.[18]

A sinovite tóxica pode ser excluída pelos achados clínicos, pois a criança não apresenta sinais de doença infecciosa, não se mostra doente, a dor não é tão intensa e a limitação da mobilidade articular é leve.

A sinovite aguda monoarticular reumatoide pode apresentar-se com sinais e sintomas que se confundem com infecção, como febre, mal-estar, fraqueza, dor e limitação articular importantes; a análise do líquido aspirado é de fundamental importância. A citologia do líquido sinovial mostra leucocitose com menos de 80% de polimorfonucleares, enquanto na artrite séptica o diferencial mostra polimorfonucleares acima de 90%.[4,5]

Na artrite reumatoide, a dosagem da glicose do líquido aspirado mostra-se idêntica à glicemia, enquanto na artrite séptica a dosagem da glicose no líquido mostra-se menor que a glicemia.

O diagnóstico diferencial com a osteomielite aguda é em geral difícil, embora com um exame físico suave e cuidadoso, principalmente nas primeiras 24 ou 48 h, pode-se perceber que o ponto-gatilho da dor intensa localiza-se na região metafisária e, portanto, perto da articulação, e não dentro dela. O que ajuda a confundir o diagnóstico na osteomielite aguda é a possibilidade de derrame simpático na articulação adjacente, de caráter estéril; entretanto, o ponto principal da dor continua sendo a região metafisária. Punção óssea metafisária no local de dor mais intensa seguida de punção articular podem ser úteis, iniciando-se sempre pelo local menos provável de haver infecção e deixando-se o mais provável por último, sendo todo o procedimento em condições assépticas para se evitar contaminação secundária.

Tratamento

O passo fundamental do tratamento é drenagem cirúrgica para limpeza articular, lavagem abundante e remoção dos grumos, propiciando também a descompressão articular. Alguns autores sugerem que essa limpeza articular pode ser feita por meio de aspiração e irrigação articular repetidas, usando-se uma agulha grossa para aspiração e lavagem com soro fisiológico.[1,6,18–20] Acredita-se que uma drenagem articular por uma abertura cirúrgica da articulação (artrotomia) propicie melhor limpeza e condições de irrigação, para a saída dos grumos e do material necrótico residual. Para algumas articulações, particularmente o joelho, a artroscopia pode ser utilizada como procedimento de drenagem e lavagem articular, embora a manipulação do artroscópio na sinovial inflamada possa ser extremamente agressiva, além da possibilidade de uma limpeza menos eficaz, quando comparada com a artrotomia.

Nas artrites sépticas do quadril, além da drenagem e limpeza articular, deve-se efetuar de rotina perfurações com broca na região metafisária proximal do fêmur para drenar eventual osteomielite; se não houver osteomielite, a perfuração metafisária não provocará contaminação óssea secundária, pois já se promoveu a *drenagem óssea* profilática, pelas perfurações.[21,22]

Após lavagem abundante e limpeza articular, pode-se manter a ferida aberta para drenagem espontânea e nova limpeza cirúrgica em 24 h ou procede-se o fechamento sob irrigação de solução salina pura, sem necessidade de antibióticos ou soluções detergentes, para drenagem contínua por 24 a 48 h. O critério para se manter o sistema de lavagem-aspiração contínua é o aspecto do líquido de saída ou o resultado da cultura deste e após 48 h é grande a possibilidade de contaminação dos cateteres por *Pseudomonas* e outras bactérias hospitalares. Além disso, é comum o entupimento do sistema, o que exige sempre muita atenção da enfermagem para se evitar infiltração em partes moles adjacentes e contaminação secundária.[1,22]

A literatura atual orienta a manutenção das feridas abertas, sem instalação de irrigação-drenagem contínua. Após 24 h, efetua-se nova limpeza cirúrgica, sob anestesia geral, com fechamento articular e colocação de dreno de sucção por mais 24 a 48 h, dependendo da quantidade e do aspecto do material coletado.[21,22]

A cobertura antibiótica deve ser iniciada imediatamente após a aspiração articular, mesmo antes que a cultura e o antibiograma revelem a bactéria e o antibiótico mais adequado.

No recém-nascido, uma penicilina semissintética (para *Staphylococcus* e *Streptococcus)* associada a aminoglicosídio (para bactérias Gram-negativas) deve ser iniciada. Entre a idade de 1 mês e 5 anos, além de *Staphylococcus* e *Streptococcus,* o *Haemophilus influenzae* é comumente encontrado, podendo a cefuroxima (cefalosporina de segunda geração) ser a droga de escolha. Após os 5 anos, penicilinas semissintéticas ou cefalosporinas de primeira geração devem ser utilizadas. Em geral, o tempo de antibioticoterapia é variável, dependendo das condições gerais de cada criança, da idade, da resposta clínica ao tratamento cirúrgico etc., mas recomenda-se um prazo médio de 3 semanas, ou quando a proteína C reativa mostrar-se progressivamente em

níveis descendentes, aproximando-se do seu valor normal.[1,19–23]

Complicações

Pelo maior conhecimento das patologias e melhoria das técnicas diagnósticas, as complicações decorrentes das infecções agudas osteoarticulares têm diminuído com o passar dos anos. Atualmente, as doenças sistêmicas secundárias à artrite séptica são raras, embora broncopneumonia, insuficiência cardíaca por pericardite séptica e pneumonia têm sido relatadas[23]. São complicações ortopédicas as deformidades secundárias à destruição da linha epifisária com consequentes encurtamentos, desvios angulares, deformidades articulares; estimulação da linha epifisária, pela hiperemia do processo inflamatório adjacente, com consequente alongamento do membro acometido; fraturas patológicas nas áreas de destruição óssea; osteonecrose e infecção crônica. Essas complicações, na criança, necessitarão de acompanhamento ortopédico por longo período para correção cirúrgica das deformidades esqueléticas. No adulto, a degeneração articular é o resultado esperado, com variados graus de anquilose fibrosa ou óssea.

Capítulo 477

Osteomielite

Akira Ishida e Sergio Satoshi Kuwajma

Introdução

De difícil tratamento, apesar de conhecida desde os tempos da Antiguidade, a osteomielite é uma condição caracterizada por um processo inflamatório acompanhado de destruição progressiva do tecido ósseo, tendo como causa a infecção por um microrganismo.[1–4]

Sob o ponto de vista da anatomia, as estruturas que podem ser acometidas são: medula, cortical, periósteo e os tecidos vizinhos.

Levando-se em consideração o tempo de evolução clínica, a doença é considerada aguda até aproximadamente 10 dias, após os quais ocorre a formação de osso necrótico, o que caracteriza a osteomielite crônica.[5]

De acordo com o mecanismo fisiopatológico pelo qual a infecção se instala no osso, as osteomielites podem ser incluídas em um dos seguintes tipos: secundárias a um foco contíguo de infecção, secundárias à insuficiência vascular, e hematogênicas.

Etiologia

Embora outros agentes possam estar envolvidos com a osteomielite, dependendo da idade e de condições clínicas associadas, o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequentemente identificado na grande maioria dos casos de osteomielite, entre eles:

- Osteomielite hematogênica: a bactéria mais frequente em todas as idades é o *Staphylococcus aureus*, porém em recém-nascidos, o *Streptococcus* também pode ser encontrado; infecções fúngicas podem ocorrer secundariamente ao uso de cateteres intravenosos, viciados em drogas injetáveis e pacientes com neutropenia de longa data; o uso prolongado de sondas vesicais pode estar associado à osteomielite por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente de vértebras lombares, assim como pode ocorrer com viciados em drogas injetáveis, sendo nesse caso o local mais acometido a coluna cervical
- Osteomielite secundária a um foco infeccioso contíguo: em casos de osteomielite pós-traumática, os germes mais comuns são, em ordem decrescente de frequência, *S. aureus*, cocos Gram-negativos, bacilos aeróbios e anaeróbios; em próteses articulares infectadas, também em ordem decrescente de frequência, os mais encontrados são: *Staphylococcus* coagulase-negativo, *S. aureus*, *Streptococcus*, bacilos aeróbios Gram-negativos
- Osteomielite secundária à insuficiência vascular, que tipicamente acomete o pé diabético: o agente mais comum é o *S. aureus*, seguido de *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Staphylococcus* coagulase-negativo, bacilos e anaeróbios.

São microrganismos mais frequentes em outras associações clínicas:

- Infecções hospitalares: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* sp.
- Anemia falciforme: *Salmonella* sp., *Streptococcus pneumoniae*
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*): *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*
- Mordida humana ou de animal: *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*
- Pacientes imunodeprimidos: *Aspergillus*, *Candida albicans*, microbactérias

- Populações nas quais a tuberculose é prevalente: *Mycobacterium tuberculosis*.

Patogenia

Dentre as bactérias que causam osteomielite, *S. aureus* é de longe a mais frequente. Este microrganismo é capaz de produzir uma série de fatores que as fazem capazes de aderir às células endoteliais, as adesinas, que interagem de maneira específica com alguns componentes do hospedeiro tais como fibrinogênio, fibronectina, colágeno, vitronectina, laminina, trombospondina, sialoproteína óssea, elastina e fator de von Willebrand.[7] A capacidade do *S. aureus* de se proteger dos mecanismos de defesa do hospedeiro está associada à produção da proteína A, algumas toxinas, e também aos polissacarídios capsulares. Exotoxinas e hidrolases produzidas pela bactéria facilitam a sua penetração nos tecidos, agredindo as células de defesa ou degradando componentes extracelulares do hospedeiro.[8] Outro aspecto interessante do *S. aureus* é a sua habilidade de promover a sua própria fagocitose por parte das células endoteliais e osteoblastos e ainda assim permanecer vivo dentro delas, o que pode ajudar a explicar a persistência das infecções ósseas.[9,10]

Tanto o *S. aureus* como o *S. epidermidis* podem formar colônias nas quais as bactérias aderem umas às outras e comportam-se como um *biofilme,* tendo comportamento modificado em termos de crescimento, expressão de genes e produção de proteínas e sendo resistentes ao tratamento mediante uso de antibióticos.[11–12]

Anatomia patológica

O foco infeccioso dentro do tecido ósseo do organismo hospedeiro desencadeia uma resposta inflamatória local caracterizada por aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade dos capilares aos líquidos e células, estas últimas constituídas principalmente de neutrófilos polimorfonucleares. Se a proliferação bacteriana não for detida, o processo inflamatório se intensifica provocando no local o acúmulo de líquidos, bactérias e células de defesas vivas e mortas (abscesso), com consequente aumento de pressão intramedular e do sistema canalicular do trabeculado ósseo, o que por sua vez provoca a interrupção do suprimento sanguíneo e a necrose do osso. O abscesso se expande através dos canais de Havers e Volkmann, desde a cavidade medular até a superfície externa, provocando o descolamento do periósteo, prejudicando ainda mais a irrigação arterial local.[6]

Manifestações clínicas

Osteomielite hematogênica

O quadro clínico em crianças geralmente tem início abrupto, com dor, calor, rubor e aumento de volume no local afetado, podendo ou não haver febre alta e prostração. Nessa faixa etária, a localização mais frequente é a região metafisária de ossos longos, particularmente do fêmur e da tíbia, e habitualmente como um foco único.

No adulto, a localização mais comum da osteomielite hematogênica é a coluna vertebral, em seu seguimento torácico distal e lombar, sendo raro nas vértebras cervicais. Geralmente tem início insidioso, com dor na região da coluna que piora após movimentação, tosse, espirro. Pode haver febre concomitante e o quadro clínico piora progressivamente sem tratamento. Caracteristicamente, há o envolvimento de duas vértebras adjacentes e subsequentemente o disco intervertebral entre elas. Quando a coluna lombar está comprometida, o paciente pode referir dor abdominal, o que pode dificultar o diagnóstico correto da doença.

Osteomielite secundária a um foco infeccioso contíguo

É o tipo mais frequente de osteomielite e pode ocorrer após as mais variadas situações, a saber:

- Fratura exposta
- Cirurgias ortopédicas, como fixações internas de fraturas e próteses totais ou parciais de articulações (quadril e joelho, por exemplo)
- Infecção de partes moles, especialmente das mãos e dos pés
- A mandíbula ser invadida por abscessos dentários

- A infecção dos seios paranasais, especificamente o etmoide e o frontal, eventualmente se propagando ao osso frontal, o que pode provocar sinais de aumento de pressão intracraniana devido à formação de abscessos epi e subdurais.

Infecções que ocorrem após fraturas expostas ou cirurgias de osteossíntese geralmente provocam dor, febre e formação de pus, ao passo que aquelas que se instalam em próteses articulares evoluem de maneira insidiosa, sendo possível que se passem meses ou anos até a sua manifestação clínica.

Osteomielite secundária à insuficiência vascular

Pacientes portadores de doença vascular periférica grave, especialmente os diabéticos, podem apresentar osteomielite, principalmente no pé.[13]

A doença se manifesta de maneira lenta e gradual, com dor e inchaço local, ou úlcera indolor causada por neuropatia periférica. Geralmente não há febre associada.

Osteomielite tuberculosa

Embora apenas 60% dos casos de osteomielite tuberculosa apresentem evidências clínicas de comprometimento extraesquelético, a infecção óssea geralmente é de origem hematogênica, sendo raro que ocorra por contiguidade a um linfonodo caseoso. A metáfise dos ossos longos e o esqueleto axial são as localizações mais frequentes em crianças e adultos, respectivamente; a parte preferencialmente envolvida da coluna é a torácica. Nesses casos, a infecção geralmente se inicia na porção anterior do corpo vertebral e progressivamente destrói o disco intervertebral e se propaga para corpos vertebrais adjacentes, podendo se formar um abscesso paravertebral envolvendo vários segmentos. A doença frequentemente evolui lentamente durante anos, antes de ser detectada.

Outros tipos de osteomielite

Algumas situações clínicas devem ser lembradas quanto à associação com a osteomielite:

- Infecção da articulação esternoclavicular pode ocorrer em usuários de drogas intravenosas
- Ferimentos puntiformes na região do calcanhar podem provocar osteomielite do calcâneo, geralmente por *Pseudomonas aeruginosa*
- Cirurgias cardíacas podem evoluir com osteomielite do esterno, cujo agente mais frequente é o *Staphylococcus* coagulase-negativo
- Algumas doenças dermatológicas, como acne conglobata e pustulose palmoplantar, estão associadas à osteomielite de múltiplos ossos, caracterizada pela cultura óssea negativa e regressão espontânea após vários meses
- Dentre as complicações musculoesqueléticas da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), a osteomielite é a mais comum.

Exames subsidiários

Exames laboratoriais

O hemograma não constitui indicador confiável, pois pode encontrar-se normal na vigência de infecções, principalmente em crianças e idosos.

Há aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), entretanto isso ocorre de maneira tardia durante o curso da doença. Neste aspecto, a dosagem da proteína C reativa é mais útil pois a sua concentração plasmática aumenta horas após o início da infecção, retornando ao normal depois de 1 semana de tratamento satisfatório.[14] Ambos os testes, VHS e proteína C reativa, podem estar aumentados em outras condições clínicas diferentes de osteomielite.

Diagnóstico por imagem

A radiografia simples só mostrará sinais de destruição óssea e reação periosteal depois que a infecção tenha evoluído durante 10 a 21 dias,[15–17] entretanto antes disso poderá revelar edema de partes moles adjacentes.

A presença de coleções purulentas extraósseas e descolamento periosteal podem ser detectados por ultrassonografia.[18,19]

Alterações como destruição óssea (cortical e medular), reação periosteal e comprometimento de partes moles (abscesso e edema) podem ser demonstrados com excelente poder de resolução por tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Por outro lado, a ressonância nuclear magnética é a mais eficiente em revelar alterações de partes moles e principalmente a presença do edema ósseo que se instala nas fases iniciais do processo infeccioso.

A cintigrafia óssea com leucócitos marcados com índio-111 ou tecnécio-99m possui alta sensibilidade e especificidade para infecções ósseas, porém tem uso limitado na prática de rotina.[20–23]

A cintigrafia óssea convencional tem alta sensibilidade, porém é pouco específica podendo dar resultados falsamente positivos em casos de neuroartropatia de Charcot, gota, traumatismo e pós-operatório.

A hemocultura é positiva somente na osteomielite hematogênica e ainda assim em uma porcentagem relativamente baixa dos casos (menos da metade).

Punção e biopsia

O isolamento do microrganismo no material obtido, após punção ou biopsia feita no local acometido, estabelece de maneira definitiva o diagnóstico da osteomielite. Deve-se ter o cuidado de retirar a amostra da profundidade do tecido ósseo, pois eventuais trajetos de fístulas podem estar colonizadas por microrganismos não patogênicos.

A cultura deve ser feita para germes aeróbios e anaeróbios e, se for negativa para estes, e o quadro clínico for compatível, a pesquisa tem que ser dirigida para fungos e micobactérias.

Além da cultura, o tecido da punção/biopsia revelará ao exame histopatológico, aumento de neutrófilos, se houver infecção piogênica, e lesões granulomatosas com coloração Ziehl-Nielsen positiva, se houver tuberculose.

Tratamento

O uso profilático de antibióticos tem sido recomendado em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, com o intuito de diminuir a incidência de infecções após cirurgias em fraturas fechadas e próteses totais de quadril e joelho.[24,25]

A profilaxia em operações de osteossíntese de fraturas fechadas é feita mediante administração intravenosa de penicilinas ou cefalosporinas de primeira e segunda gerações, desde meia hora antes da incisão de pele até, no máximo, 24 h após o término do ato operatório[26]. Este mesmo esquema pode ser utilizado em pacientes com fraturas expostas, com a condição de terem se passado 6 h desde o momento da lesão, e que não haja comprometimento externo de partes moles.[27–29]

Uma vez definido o tipo de osteomielite e o microrganismo causador da infecção, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, com antibioticoterapia associada ou não à limpeza cirúrgica e estabilização do osso.[30] O tempo de utilização de antibióticos deve ser pelo menos de 4 a 6 semanas.[31,32] Enquanto os resultados da cultura e antibiograma do material obtido da punção/biopsia ainda não estiverem prontos, deve ser iniciada a administração de antibióticos, com base no que é descrito pela literatura a respeito dos microrganismos mais frequentes em cada tipo de osteomielite, levando-se também em consideração a idade do paciente. Assim que o agente etiológico seja identificado, o esquema específico é implantado.

A penicilina G deve ser usada para *S. aureus* sensível a ela. Se a cepa for resistente às penicilinas, recomenda-se a nafcilina. Recentemente foi descrita uma cepa de *S. aureus* associada a uma frequência aumentada de acometimento multifocal e evolução para a cronicidade. Nesses casos, o antibiótico de escolha é a vancomicina.[33]

O *S. pneumoniae* resistente à penicilina G pode ser combatido por vancomicina ou cefotaxima.

A ampicilina e a ciprofloxacino estão indicadas para os enterococos e os bacilos Gram-negativos, respectivamente, enquanto a ceftazidima é utilizada contra *Pseudomonas aeruginosa.*

Para os anaeróbios, o antibiótico de escolha é a clindamicina.

A limpeza cirúrgica, com drenagem de abscessos e remoção de implantes, osso necrótico e tecidos desvitalizados, é necessária sempre que houver formação de pus, detectada no momento da punção diagnóstica, ou quando a terapia com antibióticos não é capaz de deter a progressão do processo infeccioso. Nos casos de osteomielite crônica em que ocorre a formação de sequestro (fragmento do osso necrótico envolto em pus) e invólucro (neoformação óssea ao redor do sequestro), geralmente são necessárias intervenções cirúrgicas múltiplas até que se obtenha a erradicação do foco infeccioso, além de procedimentos complexos de reconstrução dos espaços mortos criados pelas sucessivas limpezas cirúrgicas.[34–36]

Capítulo 478

Osteoporose

Roberto Guarniero

Introdução

A partir de 1960, a osteoporose tornou-se foco de atenção mundial. Recentemente, pelo Consenso de Osteoporose[1], em 2001, ela foi definida como a *epidemia do século 21,* por causa da alteração do perfil demográfico mundial consequente ao aumento da longevidade e à diminuição das taxas de natalidade, principalmente nos EUA e na Comunidade Europeia. Esse quadro, por outro lado, estimulou estudos e pesquisas, de modo a gerar um avanço significativo nas técnicas diagnósticas e nas estratégias efetivas para a prevenção e o tratamento da osteoporose.[1–3]

Nos dias atuais, nos EUA, a doença é considerada um problema importante de saúde pública, pois grande parte de sua população a apresenta: calcula-se que cerca de 20 milhões de pessoas sejam afetadas. Segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente um terço das mulheres de raça branca e com idade superior a 65 anos têm osteoporose. A implicação socioeconômica da doença é importante e notável, pois, por exemplo, temos relatos de que, no ano de 1995, mais de 13 bilhões de dólares foram gastos com 400.000 fraturas em que os pacientes foram internados e 180.000 fraturas tratadas ambulatorialmente e relacionadas com a doença.

A osteoporose, apesar de sua recente descoberta e reconhecimento, tem acometido a humanidade há milhares de anos. Dequeker *et al.,* estudando uma múmia egípcia da XXII Dinastia (1990 a 1786 a.C.), mostraram a presença de fraturas-achatamentos vertebrais e de fraturas do colo do fêmur, com osteoporose óssea, nas radiografias realizadas.[4,5]

A doença acomete tanto mulheres como homens, causando fragilidade óssea e consequente risco de fraturas.

Definição

Atualmente, definimos osteoporose como uma doença do esqueleto caracterizada pelo comprometimento da resistência e da qualidade óssea, predispondo a um aumento do risco de fraturas.[1–6] As fraturas do quadril são as mais graves, ocorrendo em fases mais tardias da doença.[6]

A resistência do osso reflete a integração entre a densidade mineral e as propriedades biológicas e físicas que determinam a qualidade óssea. Por sua vez, a qualidade óssea reflete a arquitetura macro e microscópica do osso, o metabolismo, a capacidade de acumulação de danos (p. ex., microfraturas) e o conteúdo mineral, com a mineralização normal do tecido osteoide.

Sendo assim, a osteoporose é uma doença metabólica do tecido ósseo caracterizada por perda gradual de massa óssea e que enfraquece os ossos por meio da deterioração da microarquitetura tecidual, tornando-os mais frágeis e suscetíveis às fraturas.

A definição de osteoporose também está relacionada com a alteração dos valores da densitometria óssea causada pela perda de massa óssea. Assim, temos os seguintes termos: *osteopenia,* quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrões, identificados pelo exame, e *osteoporose,* quando a perda é maior do que 2,5 desvios padrões. A densidade mineral óssea reflete a quantidade de mineral quantificada em uma área do esqueleto representando a densidade mineral óssea, expressa em gramas pela área ou volume medidos. A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério referido acima, já existir uma fratura (Figura 478.1).

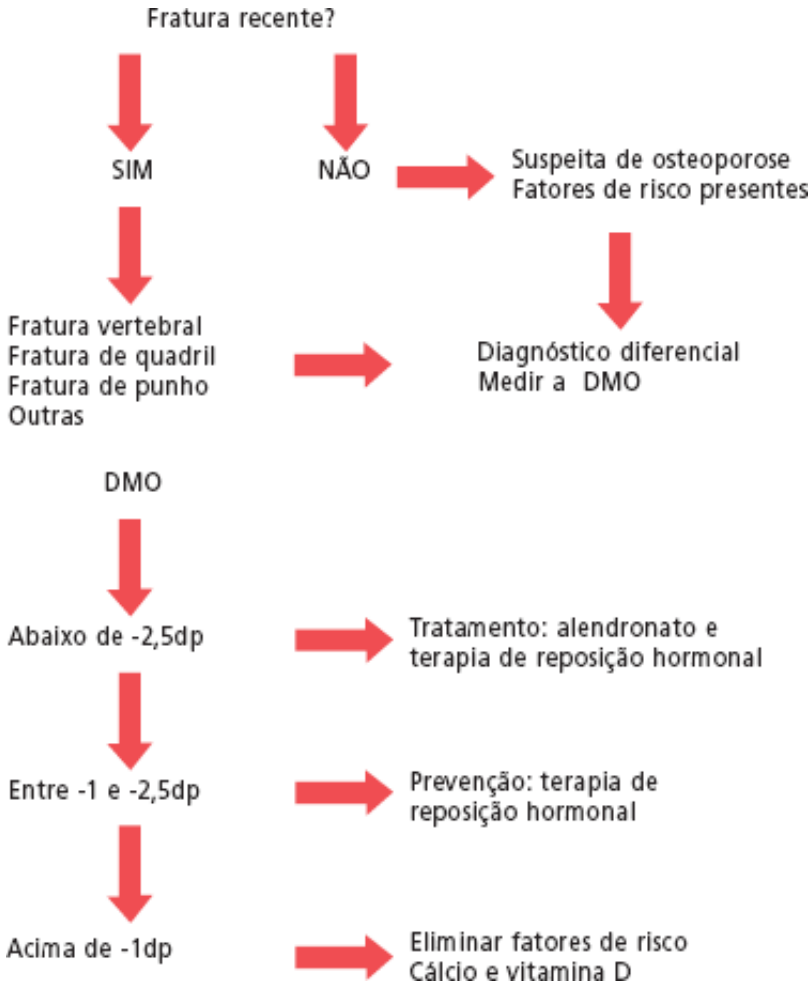

Figura 478.1 Algoritmo para a osteoporose primária. dp = desvios padrões; DMO = densidade mineral óssea.

As doenças osteometabólicas englobam um grande número de condições clínicas. As situações clínicas em que ocorre osteopenia, mais frequentemente encontradas no consultório do ortopedista, são a osteoporose e a osteomalacia. A osteoporose é uma diminuição absoluta da massa óssea levando a um risco maior de fratura. A osteomalacia é o acúmulo de tecido osteoide não mineralizado no osso trabecular resultante de uma limitação da deposição do mineral no tecido.

A osteoporose pode ser idiopática quando, então, a condição clínica será denominada de osteoporose primária. Ela também poderá ocorrer como uma doença secundária a uma série de condições clínicas, por exemplo, anormalidades endócrinas e neoplasias.

A osteoporose primária é subdividida em:

- Osteoporose pós-menopausa, ou tipo 1
- Osteoporose senil: relacionada com a idade do indivíduo, ou tipo 2.

A osteoporose secundária pode ocorrer nas seguintes condições clínicas: hiperparatireoidismo, diabetes melito, ingestão de corticosteroides, menopausa cirúrgica, tumores da medula óssea e mieloma múltiplo.

Epidemiologia

Nos EUA, aproximadamente 1.300.000 fraturas por ano são atribuídas à osteoporose, com um custo de 20 bilhões de dólares. As três localizações clássicas das fraturas osteoporóticas são: punho (fratura de Colles, extremidade distal dos ossos do antebraço), coluna vertebral e região do quadril (fêmur proximal). O risco de fraturas osteoporóticas depende do sexo, da raça e da idade do indivíduo. Por exemplo, o risco de fratura do quadril é de 17% para a mulher da raça branca e de 6% para o homem branco e de, aproximadamente, 6% para as mulheres da raça negra e de 3% para o homem negro.[7]

Nos EUA, ocorrem, anualmente, cerca de 500.000 fraturas vertebrais e 250.000 fraturas da região do quadril por causa da osteoporose.

No Brasil, ainda não temos dados estatísticos sobre a real incidência da doença. Komatsu *et al.,* estudando os habitantes da cidade de Marília no interior de São Paulo, verificaram que a taxa de incidência bruta de fraturas da região proximal do fêmur foi significativamente maior nas mulheres e nas pessoas com 70 anos de idade ou mais[8].

Fatores de risco para a osteoporose

Estão relacionados com a osteoporose os seguintes fatores de risco:

- Genéticos e biológicos:
  - História familiar
  - Raça branca
  - Escoliose
  - Osteogênese imperfeita
  - Menopausa precoce
- Comportamentais e ambientais:
  - Alcoolismo
  - Tabagismo
  - Inatividade – sedentarismo
  - Má nutrição
  - Baixa ingestão de cálcio
  - Amenorreia induzida por excesso de exercícios
  - Dieta com alta ingestão de fibras
  - Dieta com alta ingestão de fosfatos
  - Dieta com alta ingestão de proteínas.

Quadro clínico

História

É muito importante avaliar operações realizadas, uso de medicações e doenças concomitantes; em especial, medicamentos como corticoides, anticonvulsivantes, para a tireoide, antiácidos e heparina.

Sinais e sintomas

A osteoporose é uma doença insidiosa que pode evoluir durante muitos anos sem qualquer sintoma; sendo assim, a doença é assintomática a não ser que ocorra uma fratura. Como já foi dito, as fraturas mais comuns na osteoporose são: fratura por compressão vertebral, do punho e da região do quadril/fêmur proximal; podemos incluir também as fraturas dos arcos costais, da bacia ou do úmero. Evidentemente, a manifestação clínica de uma fratura do corpo vertebral, por compressão, será dor na região dorsolombar, que piora com o caminhar e a movimentação do paciente, melhorando com o repouso. Entretanto, deve-se lembrar que as fraturas vertebrais poderão ser completamente assintomáticas, principalmente em relação à dor, sendo a queixa do paciente a diminuição de sua altura e a presença de uma deformidade vertebral – cifose. As demais fraturas apresentarão o quadro clínico de emergência característico para cada uma delas.

Quadro laboratorial

Os exames de laboratório são normais na osteoporose. A dosagem da fosfatase alcalina sérica pode ser usada como medida da resposta clínica em pacientes que estão em tratamento. Também podemos dosar no sangue:

- Hormônio paratireóideo (PTH, *parathyroid hormone*)
- Metabólitos da vitamina D
- Eletroforese de proteínas
- Teste de função tireóidea

- Testosterona (no homem).

Testes bioquímicos na urina:

- Calciúria de 24 h
- Creatinina de 24 h
- N-telopeptídios (NTx).

Diagnóstico por imagem

Na maioria das situações clínicas, é difícil reconhecer a osteoporose pelo exame radiográfico convencional se não tiver ocorrido nenhuma fratura até a ocasião do exame. Na radiografia simples, temos de procurar por uma perda do trabeculado ósseo e por um afilamento da cortical óssea.

Atualmente, o diagnóstico é confirmado pela densitometria óssea. A densitometria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) é uma técnica eficaz, sendo considerada, atualmente, como o *padrão-ouro* para a densitometria óssea. As indicações para a densitometria óssea são:

- Mulheres com deficiência de estrogênios e com fatores de risco para a osteoporose
- Indivíduos com terapêutica prolongada com glicocorticoides
- Indivíduos com anormalidades na coluna vertebral
- Indivíduos com hiperparatireoidismo primário
- Controle de tratamento da osteoporose.

Biopsia óssea

A biopsia óssea é utilizada nos indivíduos nos quais é necessária a elucidação de uma determinada condição do metabolismo ósseo.

Tratamento

O objetivo primário do tratamento da osteoporose é a prevenção. Devemos dar ênfase para a fase de formação máxima da massa óssea, o *pico de massa óssea,* que ocorre entre os 20 e os 30 anos de idade. Sendo assim, o trabalho de prevenção será realizado entre as crianças e os adolescentes e, também, com os adultos jovens, chamando a atenção para a necessidade de nutrição adequada, a prática constante de exercícios físicos e a adequada ingestão de cálcio e vitamina D.

A prevenção da osteoporose deve começar na adolescência, com a combinação de exercícios físicos apropriados, dieta adequada e a adoção de um padrão de vida saudável. Segundo Notelovitz,[9] foi proposto um *triângulo terapêutico* que poderá ser utilizado pelas mulheres de qualquer idade e cujas arestas consistem em: exercícios, para estimular a formação de osso novo; boa nutrição (cálcio), para a melhor mineralização do tecido neoformado; e, concentração normal de estrogênios, para equilibrar a velocidade da perda óssea.

A ingestão de cálcio e a administração suplementar de vitamina D devem fazer parte de qualquer regime terapêutico para a osteoporose. Todos os pacientes com perda óssea, ou com risco potencial para perda, devem ser aconselhados quanto ao uso de cálcio e vitamina D ou ingerirem suplementos. O National Institutes of Health, dos EUA, propõe as dosagens diárias de cálcio recomendadas a seguir:[10]

- Crianças até 6 meses de idade: 400 mg
- Crianças de 6 meses a 1 ano: 600 mg
- Crianças entre 1 e 5 anos: 800 mg
- Adolescentes/adultos jovens: 800 a 1.200 mg
- Homens de 25 a 65 anos: 1.200 a 1.500 mg
- Homens de 25 a 65 anos: 1.000 mg
- Mulheres na pré-menopausa entre 25 e 50 anos: 1.000 mg
- Mulheres na gravidez e amamentação: 1.200 a 1.500 mg

- Mulheres na pós-menopausa, acima de 65 anos, em terapia de reposição hormonal: 1.000 mg
- Mulheres na pós-menopausa, sem terapia de reposição hormonal: 150 mg
- Mulheres acima de 65 anos: 1.500 mg.

A terapia com estrogênio na pós-menopausa está associada a uma redução de 40 a 50% no risco de fraturas do quadril associadas à doença e de, aproximadamente, 90% no risco de fraturas vertebrais nos estudos publicados. Portanto, podemos classificar a terapia de reposição hormonal como o tratamento ideal – fisiológico – da osteoporose. Deve-se salientar que essa reposição hormonal também é aprovada como método de prevenção da osteoporose. Alguns estudos demonstraram aumento da densidade mineral óssea com essa terapia, porém os dados não são consistentes em todos os trabalhos[11]. A terapia de reposição hormonal é útil para o tratamento das alterações da mulher na menopausa, mas não está indicada para o tratamento da osteoporose isoladamente. É uma opção que deve ter seus riscos e benefícios discutidos entre a paciente e o seu médico ginecologista.

A reversão da osteoporose estabelecida não é possível até o momento. Entretanto, a intervenção clínica precoce poderá prevenir a doença na maior parte dos indivíduos e a intervenção clínica tardia poderá alterar a progressão do quadro osteoporótico já estabelecido.

Como terapia medicamentosa alternativa à reposição hormonal mencionamos duas classes de drogas principais: agentes antirreabsorção do tecido ósseo e agentes estimuladores da formação óssea.

Os agentes antirreabsorção são drogas que inibem a atividade osteoclástica e são especialmente úteis para os pacientes nas fases de rápida remodelação óssea da doença. São exemplos: estrogênios, calcitonina e bisfosfonatos.

Os estimuladores da formação óssea, cujos representantes atuais são o fluoreto de sódio, o PTH e o ranelato de estrôncio, são drogas capazes de aumentar essa formação, causando, assim, um aumento importante na massa óssea, em detrimento da reabsorção do tecido ósseo. Os resultados dos estudos clínicos com a administração de fluoreto são conflitantes. A esperança de um tratamento adequado com esse tipo de medicação reside na administração do PTH, atualmente disponível para o uso com os pacientes portadores de osteoporose. O PTH, quando administrado de forma intermitente e em baixas doses, é um estimulador potente da formação osteoblástica do tecido ósseo. A principal indicação desse hormônio é para o paciente com osteoporose grave e que apresente fratura osteoporótica, principalmente fratura na coluna vertebral. O PTH tem efeito anabólico, estimula a reabsorção e a formação, atua no mecanismo de acoplamento da remodelação óssea e promove grandes ganhos de massa óssea. As doses de injeção diárias de 20 mg de PTH fração 1 a 34 (teriparatida) diminuem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais[12] e aumentam a massa óssea em vértebras, fêmur e corpo total. Seu uso é seguro e bem tolerado, tanto por homens como por mulheres. Apresenta um grande efeito na osteoporose induzida por corticoides, persistindo os efeitos benéficos até 6 meses depois da retirada da medicação.[12] Os estudos atuais recomendam o uso durante 1 ano e meio a 2 anos, sendo, em seguida, a terapia continuada com os bisfosfonatos.

Em relação ao fármaco ranelato de estrôncio, recentemente disponível para o tratamento, esta medicação está indicada tanto para o tratamento como para a prevenção da osteoporose. Existem ensaios clínicos de fase III mostrando resultados confiáveis em relação à indicação, eficácia e baixa incidência de eventos adversos. O ranelato é um fármaco pró-formador do tecido ósseo. O ranelato é o primeiro tratamento antiosteoporótico que atua simultaneamente para aumentar a formação óssea e diminuir a reabsorção. O aumento da formação óssea decorre da ação de aumentar a replicação dos pré-osteoblastos, provocando um aumento na síntese da matriz óssea. A diminuição da reabsorção óssea ocorre pela ação de reduzir a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos e ao reduzir também a atividade dos osteoclastos. O novo osso formado é resistente com características mecânicas eficientes. O uso é oral com sachê de 2 g diluído em água e ingerido quando o paciente for deitar, sendo uma medicação recomendada para uso a longo prazo.

Os agentes que diminuem a reabsorção óssea, atuando sobre o osteoclasto, mais estudados são os bisfosfonatos. Estes reduzem as fraturas vertebrais e as não vertebrais[12] em 40 a 50%. Atualmente, existem estudos importantes comprovando a eficácia do alendronato e do risedronato no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais.[12] Eles podem ser indicados tanto para as mulheres como para os homens e, também, na osteoporose secundária induzida por corticoides. A terapia combinada é indicada quando o uso de uma única droga não está sendo suficiente para melhorar a densidade mineral óssea do paciente. Os bisfosfonatos são contraindicados em indivíduos com gastrite, esofagite, osteomalacia e, também, em pacientes com deficiência grave de cálcio e de vitamina D; quando essa última condição é corrigida, podem ser utilizados. Não há ainda um consenso sobre quanto tempo o medicamento deve ser usado.

O alendronato está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como prevenção, na dosagem de 5 mg/dia. Para o tratamento, a dosagem indicada desse é de 10 mg/dia, e a do risedronato, de 5 mg/dia. As dosagens semanais de 70 mg do alendronato e de 35 mg do risedronato são mais bem toleradas e mais aceitas pelos pacientes.

Outros bisfosfonatos estão em estudo, para lançamento em breve, como o ibandronato, para uso intravenoso trimestralmente. Há alguns estudos indicando o uso de 30 mg de pamidronato em infusão venosa, a cada 3 meses. O zoledronato (ácido zoledrônico) está sendo proposto para o uso em osteoporose na dosagem de 5 mg, em infusão venosa, uma vez ao ano.

Quando a osteoporose é do tipo secundário, o tratamento específico da doença de base será necessário.

Osteoporose e fratura

A osteoporose atualmente é considerada um problema de saúde pública nos EUA pois pesquisas epidemiológicas indicam que a enfermidade afeta cerca de 20 a 25 milhões de norte-americanos. A doença é responsável por mais de 1,3 milhão de fraturas anualmente naquele país, como mencionado anteriormente. Neste 1,3 milhão de fraturas, 500.000 afetam a coluna vertebral, cerca de 240.000 a região do quadril e do fêmur superior e 170.000 fraturas no rádio distal (punho). Estas fraturas, vertebrais, fêmur superior e punho são as fraturas típicas do paciente portador de osteoporose; entretanto, devemos também lembrar as fraturas da região do ombro e do úmero superior e as fraturas dos arcos costais. As fraturas osteoporóticas, segundo Melton e Riggs (1988), possuem três características patognomônicas, a saber: (1) incidência que aumenta exponencialmente com o aumento da idade do indivíduo; (2) acometimento com maior frequência nas mulheres do que nos homens; e (3) ocorrência após traumatismo leve nos locais com maior quantidade de osso do tipo trabecular.

Pelo fato de não haver sintomas precedendo as fraturas, vários indivíduos deixam de ser diagnosticados enquanto ainda existe a possibilidade de se ministrar um tratamento efetivo para a osteoporose. Consequentemente, vários pacientes apresentam fraturas da coluna, do quadril e do punho, evoluindo com as dores associadas a cada uma destas fraturas, com piora na qualidade de vida e, muitas vezes, tornam-se até incapacitados para as atividades de vida diária.

O número de fraturas tem crescido de forma significativa pelo envelhecimento da população e o aumento da sobrevida, principalmente nos países mais desenvolvidos.

As fraturas do punho e da região da articulação do quadril em geral são consequentes a traumatismos diretos, com maior ou menor intensidade, causados na maioria das vezes por quedas acidentais. As fraturas da coluna, ao contrário, podem ocorrer sem traumatismos importantes, sendo em geral pouco dolorosas quando ocorrem as microfraturas e muito dolorosas nas fraturas mais graves.

Coincidentemente, os locais de maior prevalência destas fraturas são formados principalmente por ossos do tipo esponjoso. A duração da sequência de reabsorção no osso cortical é de 30 dias e no total entre reabsorção e formação temos em média a variação de 100 a 150 dias. No osso trabecular a sequência de reabsorção é de 40 a 50 dias e a duração do período de formação dura em média 200 dias.

Fraturas da região do quadril e do fêmur superior

Este grupo de fraturas representa a maior complicação da osteoporose e traz, além dos problemas de saúde, uma grande sobrecarga financeira. O custo individual para o tratamento destas fraturas nos EUA é, de aproximadamente, US$8.700,00. Pesquisas mostram que este grupo de fraturas é responsável por 80 a 90% do custo total da osteoporose nos EUA.

Além dos EUA, outras regiões do mundo consideram também este tipo de fratura um problema importante de saúde pública. Nos EUA a incidência destas fraturas é referida como sendo de 98 a 99 por 100.000 habitantes; na Suécia os índices apontam a incidência de 69,6 por 100.000. Na Inglaterra, fraturas da região do quadril levam à ocupação de mais de 1/5 dos leitos hospitalares para tratamento ortopédico.

O risco estimado para este tipo de fratura é de 15% para as mulheres e de 5% para os homens. Para as mulheres brancas, antes de 90 anos de idade, o risco calculado para esta fratura é de 1:3. Com o envelhecimento, este risco também se eleva, sendo de 33% na faixa etária dos 90 anos em mulheres e de 17% nos homens. O risco desta

fratura se eleva exponencialmente com o aumento da idade. Mais de 50% destas fraturas ocorrem em indivíduos com mais de 80 anos de idade, sendo 80% no sexo feminino.

Em relação às fraturas do quadril, o melhor caminho também é a prevenção. A manutenção do tônus muscular dos membros inferiores, a melhora do padrão da marcha, com a correção dos vícios e a conscientização da necessidade da melhora do equilíbrio com exercícios de propriocepção e a melhora da postura com o fortalecimento da musculatura paravertebral são pontos fundamentais na prevenção das quedas e, portanto, na prevenção das fraturas do quadril.

A mortalidade em 1 ano após a fratura é de 10 a 15%. Cerca de 50 a 75% dos pacientes com fraturas do fêmur proximal tornam-se dependentes do ponto de vista social e médico. Aproximadamente 25% deles necessitarão de assistência de enfermagem domiciliar, na maioria das vezes permanentemente.

Fratura de vértebra

As fraturas da coluna toracolombar são reconhecidas desde a Antiguidade. A princípio, acreditava-se que todas as fraturas da coluna levariam a paralisias ou à morte. Recentemente temos o conceito de que a maioria das fraturas vertebrais é ocasionada por traumatismos leves. Há inclusive a consideração de que as fraturas vertebrais possam ser consideradas como sendo a marca que identifica a osteoporose.

A verdadeira incidência das fraturas vertebrais é desconhecida, pois muitos indivíduos são assintomáticos e não procuram assistência médica. Poucos são os pacientes que necessitam de cuidados médicos e de hospitalização, ao contrário do que ocorre com as fraturas do quadril.

Em linhas gerais, acreditamos que as mulheres estão sujeitas a apresentar três vezes mais fraturas vertebrais que fraturas na região do quadril.

As fraturas vertebrais ocorrem comumente nos ápices das curvaturas naturais da coluna vertebral, ou seja, região torácica alta (T7-T8) e região lombar alta (T12 e L1) e média (L3). Os locais das fraturas estão relacionados com os padrões biomecânicos de sobrecarga nos diferentes níveis.

O tratamento consiste basicamente em repouso no leito, analgésicos e medidas fisioterápicas desde a fase aguda. Na fase crônica da fratura são importantes a analgesia do paciente e os exercícios visando o alongamento da musculatura peitoral e o fortalecimento dos músculos paravertebrais e, também, exercícios respiratórios.

Fratura da região do punho

As fraturas da região do punho distal do antebraço ocorrem tanto nos adolescentes como nos indivíduos idosos, tendo características de fraturas “osteoporóticas” e de “não osteoporóticas”.

A incidência destas fraturas é maior no inverno, ocorrendo em maior número na própria residência dos pacientes.

Nesta região anatômica o osso é predominantemente do tipo trabecular. Para essas fraturas o tratamento ortopédico é, geralmente, conservador, sem a necessidade de tratamentos operatórios. Entretanto, recentemente há um aumento na indicação da redução fechada (incruenta) e a fixação da fratura com fios de forma percutânea, sem grandes abordagens operatórias. Embora sejam fraturas que acometem a articulação, estas fraturas têm bom prognóstico e imediatamente após o período de imobilização o paciente será submetido a um bom programa de reabilitação fisioterápica.

Prevenção da fratura

Como principais metas dos programas de prevenção de fraturas por osteoporose destacam-se:

- Boa ingestão de cálcio, quer sob a forma de programas dietéticos quer como suplementação
- Exercícios físicos adequados ao biotipo individual de cada paciente
- Trabalho orientador nos domicílios e congêneres para eliminar as denominadas “armadilhas arquitetônicas”, ou seja, fatores que possam aumentar a exposição das pessoas idosas às quedas e aos acidentes. Tapetes soltos, móveis no trajeto principal da pessoa, iluminação adequada etc
- Protocolos de tratamento medicamentoso da osteoporose, utilizando drogas antirreabsortivas ou indutoras da

neo-osteogênese.

Capítulo 479

Tumores Ósseos

Reynaldo Jesus-Garcia Filho

Diagnóstico dos tumores ósseos

A conduta médica em pacientes com suspeita ou portadores de tumores ósseos mudou sensivelmente na última década. Atualmente, com o tratamento, há uma perspectiva de sobrevida acima de 5 anos de no mínimo 60%, no osteossarcoma, no tumor de Ewing e em outros tumores do tecido musculoesquelético.

O diagnóstico precoce e o pronto encaminhamento para o especialista em cirurgia ortopédica oncológica será indubitavelmente de grande importância para o paciente. Infelizmente, muitos pacientes com tumores ósseos benignos e malignos são diagnosticados tardiamente, apresentando lesões extensas e com isso impedindo o tratamento de preservação do membro e com óbvio comprometimento da sobrevida.

Os sintomas iniciais são marcadamente consistentes, a despeito da ausência de tumor palpável. A maior parte dos pacientes irá perceber uma dor leve na parte envolvida, que gradualmente aumenta na intensidade e duração, até se tornar constante. Geralmente a dor não piora com a atividade, mas costuma intensificar-se à noite. A princípio, sua intensidade é variável, mas com a progressão do tumor torna-se constante e só parcialmente aliviada pelo uso de analgésicos.

Em cerca de metade dos pacientes a dor é acompanhada de inchaço da região comprometida, mas em alguns poucos pacientes, não há dor e o inchaço é o único sinal presente. Quando uma dor progressiva e inchaço aparecem associados na extremidade de um osso longo, um tumor ósseo deve ser considerado na lista dos diagnósticos diferenciais. A dor nas extremidades é muito comum na prática clínica, mas a duração e a natureza progressiva dos sintomas deve alertar pediatras, clínicos e ortopedistas sobre a possibilidade de uma patologia óssea subjacente.

Com o aprimoramento das técnicas de estadiamento e a efetividade do tratamento coadjuvante, houve um desenvolvimento muito grande na cirurgia ortopédica, principalmente nas ressecções dos tumores ósseos, seguidas de substituição por endopróteses não convencionais ou por utilização de ossos armazenados em banco de ossos, com a consequente preservação do membro, no lugar das amputações. Houve também um rápido desenvolvimento das cirurgias que utilizam a microcirurgia na reconstrução dos membros.

Essas técnicas de preservação dos membros exigem um estudo da localização anatômica precisa do tumor mediante radiografias, mapeamento do esqueleto, tomografia computadorizada, arteriografia e ressonância nuclear magnética, entre outros exames.

Os tumores ósseos são primários ou secundários (metastáticos). Os tumores primários do esqueleto podem ser benignos ou malignos. Depois de uma história completa, exame físico e alguns estudos de laboratório, o tratamento dos tumores ósseos pode ser dividido em três fases:

- Estadiamento clínico-radiográfico
- Diagnóstico
- Tratamento.

Ao formular o plano de tratamento, deve-se considerar o tipo histológico do tumor, a extensão e o comprometimento local e a possibilidade de metástases. Os fatores clínicos, como idade, profissão, estilo de vida e expectativa de vida, também desempenham papel importante nas opções de tratamento disponíveis.

Radiografia

As radiografias planas dão as informações mais gerais sobre o tumor. Essas informações, combinadas com a apresentação clínica, dão alguma ideia sobre tumores primários *versus* metastáticos e malignos *versus* benignos. A radiografia demonstra o osso e a região envolvida, a extensão e o tipo de destruição, além da quantidade de osso reacional. Nas radiografias, as alterações do periósteo são sempre indicativas de comprometimento agressivo e frequentemente maligno.

Cintigrafia do esqueleto

A cintigrafia do esqueleto é realizada mais frequentemente com fosfonados marcados com tecnécio-99m. Esse radioisótopo é incorporado ao osso em formação. Encontra-se também uma concentração aumentada de radioisótopos nas áreas com maior vascularização e nas áreas com alteração da vascularização. As duas principais funções desse estudo são a estimativa da extensão local intramedular do tumor e uma demonstração de outras áreas esqueléticas envolvidas.

A cintigrafia é também de especial valor no diagnóstico das metástases salteadas, principalmente na fase inicial, quando são de pequeno tamanho e, em geral, não são visibilizadas nas radiografias. A cintigrafia do esqueleto, continua sendo, apesar dos novos métodos de diagnóstico, a técnica mais confiável para o diagnóstico precoce e a demonstração das metástases ósseas.

Tomografia axial computadorizada

Tendo em vista que a tomografia axial computadorizada já se encontra facilmente disponível em nosso meio, a experiência com sua utilização vem aumentando a cada dia. A tomografia axial computadorizada vem ajudando no diagnóstico de lesões malignas principalmente por sua capacidade de identificar pequenas metástases pulmonares, não observadas por meio de radiografias e de tomografia computadorizada convencional. Hoje, com a utilização da tomografia helicoidal computadorizada, pequenas lesões do parênquima pulmonar podem ser evidenciadas ao exame.

O contraste na tomografia axial computadorizada auxilia na identificação das principais estruturas neurovasculares, bem como no realce de lesões bem vascularizadas, além de demonstrar relações entre o tumor e as partes moles adjacentes, sendo também o melhor método para a avaliação do comprometimento da cortical e de outros detalhes ósseos. É também de extremo valor na avaliação da ossificação e da calcificação da matriz.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética é o avanço mais recente no diagnóstico dos tumores musculoesqueléticos, tendo acrescentado vantagens importantes ao estadiamento. Em nossa opinião, a ressonância nuclear magnética e a tomografia axial computadorizada são exames complementares e devem, se possível, ser utilizados em conjunto.

Consideramos a ressonância nuclear magnética o método mais preciso para a avaliação da extensão intra e extramedular de um tumor ósseo. A imagem longitudinal T1 é ótima para a demonstração dessa relação.

Em T1, o tecido neoplásico na maioria dos tumores ósseos, demonstra uma diminuição na intensidade do sinal, quando comparado com a alta intensidade do sinal da gordura intramedular. O contraste marcante entre os sinais da gordura e do tecido neoplásico, torna a ressonância nuclear magnética o melhor método para o estudo da extensão intra e extramedular do tumor ósseo.

Arteriografia

A indicação primária para a arteriografia é nas regiões de localização anatômica difícil, como nas cinturas escapular e pélvica. É também útil na avaliação pré-operatória de tumores que serão submetidos às cirurgias preservadoras do membro, na qual o feixe vasculonervoso precisa ser sacrificado e reconstruído por causa do envolvimento causado pelo tumor. O mesmo acontece na avaliação pré-operatória de extremidades que serão submetidas à microcirurgia.

Biopsia

O planejamento da biopsia requer considerável estudo e estratégia, com a finalidade de nos certificarmos de que qualquer procedimento subsequente, não seja prejudicado por alguma complicação.

A região correta do tumor deve ser biopsiada com o mínimo de violação dos tecidos normais. O local da biopsia deve permitir a posterior excisão de seu trajeto, sem o comprometimento dos resultados posteriores da cirurgia conservadora. Uma hemostasia meticulosa deve ser conseguida e o uso de drenos deve ser evitado sempre que possível. No Setor de Ortopedia Oncológica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) utiliza-se a biopsia percutânea no diagnóstico dos tumores ósseos e a biopsia aberta incisional no diagnóstico dos tumores de partes moles. A análise criteriosa do método percutâneo, mostrou, com o passar dos anos, uma série de vantagens, proporcionando um início imediato do tratamento químio ou radioterápico e a possibilidade de se realizar cirurgias de preservação dos membros.

Tumores ósseos benignos

Osteoma Osteoide

É uma lesão osteoblástica, frequentemente benigna ativa, caracterizada pelo seu pequeno tamanho (em geral menos de 1,5 cm), com bordos claramente delimitados e a presença frequente, mas não constante, de uma zona periférica de neoformação óssea reativa. Histologicamente é constituído por um tecido celular muito vascularizado composto por osso imaturo e tecido osteoide.

Características clínicas

Aparecem sobretudo nas diáfises dos ossos longos, especialmente na tíbia e no fêmur (57%).

Predominam nos adolescentes e adultos jovens. A lesão costuma ser dolorosa, provavelmente pela presença de fibras nervosas no tumor e não parece aumentar de volume com a evolução. A queixa clínica típica é uma dor persistente, vaga, que piora à noite e é aliviada pelos salicilatos. No entanto, outros processos neoplásicos e inflamatórios apresentam dor persistente, pioram à noite e são aliviados pelos salicilatos. Quando o osteoma osteoide se localiza em uma diáfise como a da tíbia, especialmente ao longo da borda subcutânea, tumefação, sensibilidade, eritema e endurecimento são achados clínicos frequentes. Reação articular existe quando localizado na região justarticular e espasmo, torcicolo ou escoliose, quando localizado na coluna. O osteoma osteoide comum que ocorre na diáfise dos ossos longos apresenta-se como um nicho radiotransparente oval ou arredondado com uma zona reacional esclerótica densa ao redor da lesão.

As radiografias e a tomografia axial computadorizada podem demonstrar efetivamente o nicho lítico. O osteoma-osteoide pode se localizar no canal medular ou na região subperiosteal, locais onde não se observa o processo reacional. A imagem fornecida pela cintigrafia do esqueleto mostra um aumento de concentração localizado, mas não é patognomônico do osteoma-osteoide.

Diagnóstico diferencial

A distinção entre o osteoma osteoide e o osteoblastoma são: o tamanho (osteoblastoma é maior), grau de esclerose (o osteoma osteoide em geral tem um maior grau de tecido esclerótico circundante) e o curso natural (o osteoblastoma costuma ser mais agressivo).

História natural

O osteoma osteoide é uma lesão autolimitada, com tendência à maturação espontânea em 2 a 5 anos. O nicho progressivamente se calcifica e se ossifica, confundindo-se com o osso esclerótico ao redor. Com a maturação da lesão, a dor diminui. O curso natural é a transformação de uma lesão estádio B-2 (ativa) em B-1 (latente). A cintigrafia embora com menor intensidade, continua mostrando aumento da concentração, mesmo após a maturação e clarificação do nicho.

Tratamento

O tratamento do osteoma osteoide consiste na ressecção *ampla* do nicho com pequena área de esclerose a seu redor. Não há necessidade de ressecção de toda a área de esclerose. Os procedimentos *intracapsulares,* que penetram no nicho durante a excisão são passíveis de recorrências. A biopsia antes da cirurgia raramente é necessária.

Prognóstico

O prognóstico é bom, podendo haver cura com a evolução natural ou com a cirurgia. As recorrências podem acontecer nos pacientes submetidos a cirurgias intracapsulares ou marginais.

Condroma

É um tumor benigno caracterizado pela formação de cartilagem matura, sem as características histológicas do condrossarcoma (sem a grande celularidade, pleomorfismo e a presença de grandes células com núcleos duplos ou com mitoses que estão presentes na variante maligna, que é o condrossarcoma). Os tumores cartilaginosos benignos são frequentes. Aparecem como lesões líticas, principalmente nos ossos das mãos e dos pés e, com menor frequência, nas costelas e nos ossos longos.

Em geral se desenvolvem na parte central do osso (encondroma), embora em algumas ocasiões podem se localizar na periferia do osso (condromas justacorticais). A lesão pode ser solitária (encondroma solitário) ou fazer parte de uma encondromatose múltipla, que afeta vários ossos.

Os casos de encondromatose múltipla, com distribuição predominantemente unilateral são designados como *enfermidade de Ollier*. Quando os encondromas se acompanham de hemangiomas múltiplos nos tecidos moles, é denominada síndrome de *Maffucci.*

Características clínicas

Os encondromas, na maior parte dos casos, são achados de exame. São lesões benignas latentes que frequentemente são diagnosticadas decorrente de radiografias realizadas por outros motivos. Nas falanges dos pés e das mãos, nos metacarpos e nos metatarsos, a presença do encondroma é frequentemente descoberta em razão de uma fratura patológica, geralmente após trauma leve.

Diagnóstico por imagem

As radiografias mostram uma área lítica, ovoide de rarefação, que se afila e insufla a cortical adjacente. Não costuma haver reação periosteal. Nos ossos chatos e na coluna a tomografia axial computadorizada proporcionará a visibilização dos detalhes intrínsecos da lesão, entre eles o aspecto algodonoso da matriz do encondroma. A cintigrafia do esqueleto com tecnécio revela discreto aumento da concentração, particularmente nas áreas mais periféricas da lesão ativa. Com o crescimento ósseo, o encondroma lentamente aumenta de tamanho; após a maturidade do esqueleto os encondromas costumam permanecer estáticos, transformando-se em lesões benignas latentes.

A distinção histológica entre o condroma e o condrossarcoma é às vezes difícil, sobretudo quando só se dispõe de uma pequena amostra do tecido. Com frequência, a localização do tumor e suas características radiográficas e clínicas facilitam o diagnóstico diferencial entre tumores cartilaginosos benignos e malignos.

Tratamento

O tratamento dos encondromas de uma maneira geral é realizado por meio de curetagem cuidadosa da lesão, seguida da enxertia com osso autógeno ou homólogo de banco de ossos. A cirurgia realizada com margens *M* (marginal) é geralmente suficiente e as recorrências são raras. As fraturas muitas vezes podem levar a espessamento das corticais e com isso a lesão pode se tornar assintomática, ainda que dificilmente evolua para cura. É rara a transformação maligna do encondroma solitário para condrossarcoma, sobretudo os localizados nas mãos e nos pés; no entanto, nos pacientes com encondromatose múltipla, esta evolução é mais frequente.

Osteocondroma

O osteocondroma é uma exostose óssea, coberta por uma capa de cartilagem e classificada como lesão benigna latente (B-1) ou ativa (B-2). Pode ser considerado um defeito do desenvolvimento em que há distúrbio na localização e na direção da cartilagem encondral de crescimento, mais do que uma verdadeira neoplasia. A exostose é produzida por ossificação progressiva da capa de cartilagem hialina, que atua como placa de crescimento e vai deixando a jusante osso esponjoso desorganizado, mas histologicamente normal.

Etiologia

Parece que a causa mais provável do osteocondroma é a modificação na direção de crescimento da placa fisária, com protrusão lateral de porções dessa placa, causando o desenvolvimento de proeminências ósseas, excêntricas e cobertas de cartilagem.

Incidência e localização

O osteocondroma é o tumor benigno mais comum. A exostose costuma ser detectada na infância e adolescência. Os osteocondromas ocorrem em ossos que apresentem ossificação endocondral. A localização principal é a região do joelho, metáfise distal do fêmur e proximal da tíbia. Em seguida, a região proximal do úmero e do fêmur. As lesões são localizadas na região metafisária do osso e tendem a crescer no sentido da diáfise, afastando-se da epífise.

Anatomia patológica

A lesão pode ser séssil ou pediculada. A exostose é coberta por uma camada fina de pericôndrio que é aderente à cartilagem e contínuo com o periósteo de osso adjacente. A capa de cartilagem costuma variar de 1 a 3 mm em espessura. Quanto mais jovem o paciente, mais espessa é a capa de cartilagem. A estrutura interna da exostose é constituída por osso esponjoso normal, que é contínuo com o osso da metáfise adjacente. Uma bolsa pode se formar sobre o osteocondroma e geralmente é decorrente do processo inflamatório que ocorre pela irritação dos músculos e tendões adjacentes. A bolsa pode conter líquido e corpos fibrosos, algumas vezes calcificados. O exame microscópico da exostose revela ossificação endocondral normal; focos de cartilagem proliferativa são encontrados nas camadas profundas. Pode haver medula óssea fibrosada, impregnada por detritos de cartilagem calcificada. A medula óssea do interior da exostose é predominantemente gordurosa.

Características clínicas

A lesão é frequentemente diagnosticada incidentalmente, no exame radiográfico ou durante a palpação de uma massa na região acometida. A dor resulta do trauma direto no tumor ou do processo inflamatório que acomete a bolsa adjacente ao osteocondroma. Pode ocorrer fratura da base e consequente dor localizada.

Diagnóstico por imagem

O osteocondroma é uma exostose, uma projeção óssea composta pela cortical contínua com a do osso subjacente, preenchida por osso esponjoso que também é contínuo com o da metáfise. A capa cartilaginosa da exostose não é visibilizada por meio de radiografias simples e há necessidade da tomografia axial computadorizada para se determinar sua real extensão, assim como a presença e tamanho da *bursa.* No entanto, massas de cartilagem calcificada podem ser visíveis como manchas algodonosas características no exame radiográfico. A tomografia axial computadorizada é de valia no estudo dos osteocondromas que se localizam nas cinturas escapular e torácica, coluna e na raiz dos membros, mostrando com precisão o verdadeiro tamanho da lesão e sua relação com as estruturas vizinhas.

Tratamento

A ressecção simples do osteocondroma está indicada quando houver compressão de nervos, artérias, ou quando a exostose estiver interferindo no crescimento da extremidade, levando a alterações funcionais ou mecânicas, quando há fratura do osteocondroma ou irritação da *bursa.* Durante a cirurgia, a exostose com sua capa cartilaginosa e o pericôndrio devem ser removidos como um bloco, com a finalidade de se evitar a recorrência do processo.

Malignização da exostose

A malignização do osteocondroma deve ser avaliada como hipótese quando o osteocondroma começa a crescer rapidamente e o paciente refere aparecimento de dor. A incidência de malignização em osteocondromas solitários é de 0,1% na UNIFESP-EPM. Os achados radiográficos precoces são a perda da linha de demarcação na superfície externa da exostose e a perda de continuidade da exostose com a cortical óssea, além de aumento da espessura da capa de cartilagem. O diagnóstico e o tratamento precoce devem ser realizados, ressecando-se a lesão. A transformação costuma ocorrer para condrossarcoma de baixo grau de malignidade e o prognóstico, desde que seja feita uma cirurgia com margens amplas, é satisfatório, com pequena chance de recidiva ou metástases.

São comuns as recidivas em partes moles que aparecem após a ressecção marginal da exostose, quando blocos de células cartilaginosas ficam impregnados aos tecidos moles, principalmente no subcutâneo ou no pericôndrio. Em vista disso, a ressecção deve ser feita sem se descolar o pericôndrio da exostose. O periósteo da base da exostose deve ser incisado, geralmente em forma de elipse facilitando assim a ressecção do pericôndrio e do periósteo que recobrem o osteocondroma.

Exostose múltipla hereditária

A exostose múltipla hereditária ou osteocondromatose múltipla é uma anomalia do desenvolvimento do esqueleto, caracterizada pelo aparecimento na infância e adolescência de exostoses ósseas cobertas por uma capa de cartilagem hialina, preferencialmente na região metafisária dos ossos longos, de dimensões diversas, com distribuição geralmente simétrica. A transmissão da anomalia é por herança autossômica dominante, com penetrância completa e expressividade variável.

Entre os achados clínicos mais frequentes dos portadores dessa anomalia destacam-se a baixa estatura em relação aos indivíduos normais da família, valgismo ao nível do joelho e tornozelo, assimetria das cinturas pélvica e escapular e encurtamento com desvio do antebraço, acompanhado de desvio ulnar do punho (deformidade de Bessel-Hagen).

Entre os achados radiográficos evidencia-se ao nível do ante- braço, a ulna hipoplásica com a extremidade distal afilada e o rádio encurvado, com a cabeça luxada posterolateralmente ao nível do cotovelo, em grau variável. Na perna o encurtamento da fíbula e a sinostose tibiofibular distal são, também, achados frequentes.

O crescimento das exostoses acompanha o crescimento do indivíduo, cessando com a fusão das epífises. Qualquer crescimento dessas formações, uma vez concluído o período de maturação do esqueleto é indício de atividade da exostose e na maioria das vezes, sinal precoce de transformação maligna. A malignização, assim como na exostose simples, é para condrossarcoma e entre suas características destacam-se o crescimento lento e o aparecimento após a segunda década de vida. No Setor de Tumores Ósseos da UNIFESP-EPM, estudamos 133 pacientes portadores de exostose múltipla hereditária e entre eles, 13 desenvolveram transformação maligna, o que representa 9,77%.

O tratamento consiste na ressecção das exostoses que apresentam sinais de transformação maligna, ou daquelas que apresentam complicações como a compressão de estruturas tendinosas, nervosas ou vasculares. Procuramos não ressecar várias exostoses em um mesmo tempo cirúrgico, pois a perda sanguínea pode ser significativa e aumentar em muito o risco cirúrgico. Procuramos também acompanhar os pacientes de forma expectante e conservadora, deixando as cirurgias para depois do término do crescimento do indivíduo.

Condroblastoma

Também conhecido como tumor de Codman, é um tumor benigno, classificado como benigno ativo (B-2) e se caracteriza por umtecido muito celular e relativamente indiferenciado, constituído por células redondas ou poligonais, semelhantes aos condroblastos e por células gigantes multinucleadas do tipo osteoclástico isoladas ou em grupos. Em geral se encontra pouco material intercelular, mas é típica a presença de pequenas quantidades de matriz cartilaginosa intercelular com zonas de calcificação focal.

Características clínicas

Essas lesões acometem a epífise dos ossos longos, em contato com a placa epifisária cartilaginosa, progredindo

às vezes até a metáfise contígua. Os locais mais frequentemente acometidos entre nossos pacientes foram a epífise distal da tíbia, a epífise proximal do fêmur e proximal do úmero. O tumor ocorre na fase tardia da adolescência, entre 10 e 17 anos. Em razão da localização epifisária, a queixa articular é frequente. Alguns pacientes podem apresentar como primeiro sinal o derrame sinovial.

Diagnóstico por imagem

O condroblastoma epifisário apresenta-se como uma área lítica arredondada, de 1 a 4 cm de diâmetro, geralmente delimitada por um halo de osso esclerótico. São comuns as áreas de calcificação moteada. A cortical óssea da região pode estar insuflada e o osso subcondral destruído, dando a impressão de a lesão se abrir para a articulação. A tomografia axial computadorizada é de valia ao mostrar com precisão a localização da lesão na epífise, além das calcificações no interior da lesão.

Tratamento

O tratamento na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo é a curetagem com enxertia, evitando a lesão da placa de crescimento e da cartilagem epifisária, o que levaria a uma degeneração articular precoce. A cirurgia realizada com limites marginais pode ser realizada com risco pequeno de recorrência. É relatada na literatura a rara ocorrência de malignização do condroblastoma epifisário. Outros autores acreditam que o *condroblastoma epifisário maligno* seja uma entidade clinicopatológica diferente.

Condroma fibromixoide

É uma lesão cartilaginosa, classificada como benigna ativa (B-2), na qual o tecido cartilaginoso é entremeado com áreas de tecido mixoide e fibroso. Parece que o tecido mixomatoso aparece em decorrência de necrose do tecido condroide, enquanto o tecido fibroso é o resultado da reparação das áreas degeneradas.

Características clínicas

O tumor acomete crianças na puberdade e na adolescência. A localização principal é o membro inferior, sendo a tíbia acometida em aproximadamente metade dos pacientes, seguido pelo fêmur, metatarso e calcâneo. A queixa clínica é mínima ou inexistente. O paciente refere leve dor na região acometida, podendo às vezes aparecer um discreto edema.

Diagnóstico por imagem

O condroma fibromixoide aparece como uma área arredondada ou ovalada, disposta excentricamente na região metafisária de um osso longo. Um fino halo de osso reativo margeia a parte externa da lesão, enquanto a parte interna aparece com um contorno irregular, mas por vezes com discreta esclerose.

A tomografia axial computadorizada mostra com clareza os detalhes do tumor, principalmente sua relação com a placa de crescimento e as estruturas vizinhas. A cintigrafia mostra aumento de concentração.

Tratamento

O tratamento consiste na curetagem seguida de auto ou homoenxerto, evitando-se a lesão da placa de crescimento. A recorrência é extremamente rara e não há lugar para o tratamento quimio ou radioterápico nessa lesão benigna.

Tumor de células gigantes

É um tumor benigno agressivo, caracterizado por um tecido muito vascularizado constituído por um estroma de células fusiformes ou ovoides e pela presença de numerosas células gigantes do tipo osteoclástico, uniformemente distribuídas por todo o tecido neoplásico. Figuras de mitose estão presentes em cada lesão, mas o núcleo das células mononucleares e o das células gigantes não são hipercromáticos e nem tampouco anaplásicos. Praticamente não há colágeno.

Em nossa opinião, o tumor de células gigantes é uma entidade benigna agressiva, mas *não maligna* e deve ser

tratada como tal, tanto no tratamento inicial como nas recorrências.

Características clínicas

A faixa etária de acometimento é entre 20 e 40 anos, geralmente em pacientes com as placas de crescimento fechadas. A idade do paciente ajuda a diferenciar a lesão de um cisto ósseo aneurismático e de um condroblastoma epifisário, ambos mais frequentes em grupos etários mais jovens.

Existem casos esporádicos de acometimento em crianças com fises ainda abertas. Desenvolvem-se principalmente nas epífises dos ossos longos, sendo especialmente acometidas as epífises distais do fêmur, proximal da tíbia e distal do rádio. Aproximadamente 50% dos tumores de células gigantes são encontrados ao redor do joelho. A fratura patológica pode ser o primeiro sinal da presença da lesão. Aqueles localizados na coluna ou no sacro, frequentemente apresentam-se com distúrbios neurológicos.

Diagnóstico por imagem

São tumores de aspecto osteolítico, que destroem toda a epífise, chegando até à cartilagem articular. O aspecto na maioria das vezes é de agressividade radiológica. Na evolução o tumor insufla o osso cortical epifisário, invade a região metafisária e acaba por levar à fratura da extremidade óssea.

Os tumores de células gigantes podem ser bem delimitados ou não. No entanto, anéis ou halos de esclerose são extremamente raros e, se presentes, sugerem outros diagnósticos. A neoformação óssea periosteal é extremamente rara na ausência de fratura patológica. Uma lesão grande pode perder sua excentricidade e crescer até envolver todo o osso. Nessa fase pode invadir, insuflar e destruir a cortical, invadindo os tecidos moles. Na coluna vertebral, aparecem como lesões líticas puras, acometendo o corpo vertebral, às vezes insuflando o osso (o osteoblastoma e o cisto ósseo aneurismático são mais frequentes no arco neural).

Campanacci apresentou uma classificação do tumor de células gigantes em três diferentes graduações:

- Quiescente e intraósseo
- Ativo com periósteo intacto
- Agressivo, com invasão dos tecidos moles.

Essa classificação auxilia na seleção do melhor tratamento:

- Grau I: são radiograficamente quiescentes e parecem ser relativamente indolentes; são lesões pequenas e inteiramente intraósseas
- Grau II: parecem ser mais ativas; têm uma aparência radiográfica agressiva, sendo mais extensas, mas com periósteo intacto
- Grau III: têm um aspecto ainda mais agressivo e estendem-se além do periósteo e nos tecidos adjacentes.

Tratamento

Devido à frequente localização do tumor de células gigantes junto à articulação, o desafio é remover todo o tumor e preservar ou restaurar a função da articulação adjacente.

Embora as ressecções apresentem melhor chance de cura, frequentemente necessita-se sacrificar a articulação com grave alteração da função. A decisão deve ser feita levando-se em consideração a extensão da cirurgia necessária, pesando-se o risco de recorrência em relação ao déficit funcional resultante da cirurgia. Deve-se considerar o local, a extensão e a agressividade do tumor.

Nos ossos *dispensáveis,* tais como a fíbula, ulna, costelas, ossos da mão e do pé, uma ressecção completa pode ser feita com pequena ou nenhuma sequela funcional.

Infelizmente, cerca de 50% dos tumores de células gigantes são localizados na região do fêmur distal e da tíbia proximal e uma ressecção obriga a uma reconstrução do tipo artrodese ou a substituição por um homoenxerto ou uma endoprótese. Pode-se dividir o tratamento em duas partes: remoção do tumor e reconstrução do defeito criado.

Remoção do tumor

Curetagem da lesão

É a abordagem da lesão por meio de uma grande janela cortical com remoção cuidadosa por curetagem de todo o tecido macroscopicamente neoplásico. A utilização de motores elétricos com brocas de diferentes formas auxilia na melhor remoção dos tecidos.

Ressecção/Curetagem

É a remoção incompleta em bloco de toda a metáfise e epífise, com margem de segurança, mas que preserva a extremidade articular por meio de curetagem do osso subcondral e da preservação da cartilagem articular.

Ressecção ampla

É a remoção em bloco de toda a extremidade articular, com margem de segurança, incluindo a articulação vizinha, intra ou extra-articularmente.

Amputação

É uma indicação rara, somente para lesões avançadas, nas quais há maciça destruição óssea, perto de grandes articulações, especialmente após múltiplas recorrências, infecção secundária ou degeneração maligna.

Radioterapia

Indicada somente para lesões avançadas, nas quais há maciça destruição óssea, múltiplas recorrências ou infecções secundárias e nas degenerações malignas. Muitas vezes, é o único método de que se dispõe para o tratamento dos tumores de células gigantes recidivados na coluna vertebral ou no sacro, que acometem vários segmentos vertebrais. Além dessas situações, a radioterapia é veementemente contraindicada no tratamento dos tumores de células gigantes.

Deve-se lembrar que a maior parte dos tumores de células gigantes que apresentaram transformação maligna, seja para fibro-hisciocitoma ou para fibrossarcoma, foram tumores que receberam a radioterapia como forma de tratamento.

Embolização

Indicada somente para os tumores inabordáveis cirurgicamente ou após fracasso nas tentativas de ressecção do tumor. Pode-se conseguir a oclusão dos vasos que nutrem o tumor e a própria circulação colateral. Os resultados costumam ser eficazes quanto ao alívio da dor, mas temporários, uma vez que há recanalização dos vasos e consequente revascularização com novo crescimento do tumor. Também é considerado por nós um método de exceção e paliativo.

Reconstrução do defeito criado

Autoenxerto

É a técnica utilizada para a reconstrução de pequenos defeitos criados pelo tratamento dos tumores de células gigantes de grau I de Campanacci. Deve-se sempre levar em consideração o risco de implantação de tumor de células gigantes na área doadora e por isso a cirurgia de obtenção do enxerto deve ser feita antes de se iniciar a cirurgia do tumor. Nunca deve ser realizada concomitante ou posteriormente à abordagem do tumor, mesmo que realizada por equipes diferentes. Devido ao grau avançado que os tumores chegam ao nosso Serviço, raramente pode-se utilizar esse método de reconstrução.

Homoenxerto

É a utilização do enxerto de banco, que pode ser empregado isoladamente ou em combinação com autoenxerto,

geralmente para o preenchimento de grandes cavidades. É o método de escolha em nosso Serviço para a substituição da extremidade do fêmur, tíbia ou úmero, quando há a necessidade da ressecção em bloco, em vista do intenso comprometimento causado pelo tumor. Este método ainda tem suas limitações, pois embora permita a substituição da extremidade óssea, apresenta com o passar dos anos, alterações da cartilagem articular, que tende a evoluir para uma degeneração, com consequente artrose. No entanto, se for possível remover o tumor em um primeiro tempo, pode-se tratar a degeneração articular, que se instala após alguns anos, com endopróteses convencionais, em cirurgias de execução muito mais fácil.

Artrodese

É a fusão da articulação com o auxílio de auto ou homoenxerto e síntese metálica. Raramente se utiliza este método na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina porque se acredita que outras técnicas devem ser tentadas antes de se sacrificar definitivamente a articulação.

Endopróteses não convencionais

São as endopróteses desenhadas para a substituição de grandes segmentos ósseos. Preferimos deixar esse método para as neoplasias malignas. Acreditamos que o tumor de células gigantes, por ser uma lesão benigna, muito embora agressiva, deva ser tratado com métodos biológicos de reconstrução.

Metilmetacrilato

É o cimento ósseo que pode ser utilizado para preenchimento do defeito criado no lugar do auto ou do homoenxerto. Existem várias técnicas que são utilizadas para o tratamento das paredes da lesão após a curetagem, entre elas a utilização do fenol, o congelamento com nitrogênio líquido, a cauterização com o termocautério e outros. Em nosso Serviço, utiliza-se a cauterização das paredes, após a curetagem, seguida do preenchimento com o cimento acrílico. Acreditamos que a alta temperatura do cimento (100°C) atue como um elemento cauterizador das paredes curetadas, destruindo as células da periferia da lesão. Há também uma reação química que é tóxica para as células neoplásicas. Além dessas duas vantagens do cimento em relação ao enxerto, conseguimos uma sustentação imediata e no seguimento da lesão, há maior facilidade na detecção e diagnóstico precoce das recidivas, em vista da nítida interface que se estabelece entre o osso e o cimento.

O estadiamento radiográfico de Campanacci é útil para o planejamento cirúrgico. Quanto mais alto o grau, mais radical deve ser a cirurgia. Um tumor no qual se decida utilizar a curetagem isolada como método de tratamento, deve ser pequeno, quiescente e inteiramente intraósseo. O único risco significativo encontrado nesses pacientes selecionados é o de recorrência. O risco de metástases em razão de tumor residual ou recorrente e o risco de transformação maligna são desprezíveis, nesse caso.

No entanto, se a lesão inicial é grande, tem uma aparência agressiva com ruptura da cortical, uma ressecção completa é indicada. Infelizmente, a maioria dos tumores apresenta-se na zona média entre ser pequeno e inteiramente intraósseo e ser grande com destruição da cortical. Tais tumores requerem considerável julgamento, planejamento e bom senso. Deve-se sempre indicar a opção mais segura: *trata-se de um tratamento oncológico.*

Recorrência e recidiva

Os tumores de células gigantes recidivam com frequência quando tratados com curetagem simples. Em nosso Serviço utiliza-se a curetagem somente nos tumores de grau I de Campanacci, seguida de cauterização exaustiva da lesão e a utilização do cimento acrílico de polimetilmetacrilato. Com isso, procura-se transformar as margens cirúrgicas de marginais em amplas. A recorrência, que ocorreu em 17% de nossos pacientes, manifestou-se em um período de 2 anos após a cirurgia, com pico de incidência aos 8 meses de pós-operatório.

O único fator que certamente tem influência no aumento da taxa de recorrência é a qualidade da cirurgia. A curetagem, ou a ressecção, mal indicadas ou mal realizadas, independente do método de reconstrução utilizado, vão levar a uma maior taxa de recidiva local. Um fato de extrema importância que apareceu em nosso material é o fato da maior taxa de metástases pulmonares nos tumores de células gigantes que apresentaram extensão para os tecidos moles.

Metástases

A frequência de metástases é de aproximadamente 2 a 3%. A maioria das metástases é para o pulmão. Metástases para outras regiões incluindo os linfonodos regionais são raras.

Vários casos de tumor de células gigantes com metástases pulmonares têm sido relatados. Embora nenhum paciente tenha morrido em vista dessa condição, os pacientes podem apresentar centenas de pequenas lesões nos pulmões.

Nos pulmões, essas lesões metastáticas são vistas histologicamente como células gigantes típicas que produzem osso em sua periferia.

Prognóstico

Está diretamente ligado à qualidade da cirurgia. Recomenda-se a utilização de um método adjuvante, entre os quais escolhemos o metilmetacrilato. O índice de recorrência após a primeira curetagem varia nos diferentes Serviços entre 20 e 35%. Em nossas mãos, a curetagem seguida de cimentação ou a ressecção com cimentação ou homoenxertia apresenta uma taxa de recorrência de 0,8% em 4 anos de seguimento.

As recorrências devem ser tratadas de forma mais cuidadosa, com cirurgias mais agressivas. Embora seja descrita na literatura a transformação do tumor de células gigantes em fibrossarcoma ou fibro-histiocitoma maligno, principalmente após várias recidivas, não temos nenhum caso de transformação em nosso Serviço.

Tumores ósseos malignos

Osteossarcoma

O osteossarcoma é o sarcoma primário do osso mais comum, representando aproximadamente 20% de todos os sarcomas. A definição do osteossarcoma por nós utilizada implica um tumor maligno formador de osso com:

- Presença de um estroma francamente sarcomatoso
- A formação de osteoide neoplásico e osso pelos osteoblastos malignos.

Existem várias formas de osteossarcoma:

- Osteossarcoma clássico ou central: desenvolve-se no interior do osso
- Osteossarcoma justacortical: desenvolve-se junto ao periósteo, relacionado com o tecido conjuntivo periosteal
- Osteossarcoma endosteal: é uma forma recém-descrita de osteossarcoma que tem origem no endósteo, dentro do osso; é uma forma maligna de baixo grau que cresce lentamente e metastatiza tardiamente
- Osteossarcoma telangiectásico: é uma forma maligna de alto grau que mostra pouca ou nenhuma evidência de ossificação, sofrendo necrose, degeneração cística e fraturas patológicas em função de seu rápido crescimento
- Secundário à irradiação: é uma forma maligna de alto grau que se desenvolve alguns anos depois de uma radioterapia, geralmente nas áreas de *sombra* da aplicação
- Secundário à doença de Paget: não é encontrado em crianças, sendo responsável por um pico de incidência nas faixas etárias mais avançadas.

Características clínicas

O osteossarcoma clássico ou central costuma ocorrer em adolescentes e adultos jovens. Aproximadamente metade dos osteossarcomas centrais ocorre na região do joelho, sendo a extremidade distal do fêmur a localização mais frequente.

O osteossarcoma central costuma acometer a região metafisária de um osso longo; quando a fise ainda está presente o tumor permanece restrito à metáfise por um período curto de tempo, sem atravessar a placa de crescimento e sem acometer a epífise. No entanto, com a progressão do tumor, há invasão da placa e acometimento da epífise. Além disso, as lesões diafisárias e as dos ossos chatos não são incomuns. Assim como em outros tumores ósseos, os sintomas não são específicos. A presença de dor e de uma massa dolorosa são frequentes. Pode haver aumento de temperatura e a presença de veias do subcutâneo dilatadas pelo crescimento do tumor. Não são

frequentes as fraturas patológicas. Os sintomas costumam estar presentes vários meses antes do diagnóstico definitivo. Raramente a criança apresenta comprometimento do estado geral, mesmo nos osteossarcomas de grande tamanho.

Há um interesse relativo nos exames laboratoriais no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com osteossarcoma central. O nível sérico da fosfatase alcalina, que indica a atividade osteoblástica é de relativo valor e pode estar elevado. No entanto, valores normais não afastam o osteossarcoma central, nem tampouco, na evolução, significam cura do processo.

Diagnóstico por imagem

O osteossarcoma central é frequentemente visto como uma lesão destrutiva com bordos indistintos que gradualmente destrói a cortical óssea e apresenta invasão extraóssea. Quantidades variadas de calcificação e de osso mineralizado estão frequentemente presentes dentro da lesão. A reação periosteal está frequentemente presente e tem uma aparência de *raios de sol.* Pode haver também o conhecido *triângulo de Codman* que representa o levantamento do periósteo, ocasionado pelo crescimento do tumor. No triângulo, há nas fases iniciais, osso neoformado normal, que progressivamente vai sendo invadido pelo tumor. O aspecto do tumor pode variar grandemente. Os tumores predominantemente osteoblásticos costumam apresentar grandes áreas de osso esclerótico, apresentando ao raios X o aspecto mais comum. Se o tumor é primariamente telangiectásico, a lesão pode aparecer totalmente lítica e cística. Nesses casos, o diagnóstico pode ser confundido com um cisto ósseo aneurismático ou com um tumor de células gigantes.

A tomografia axial computadorizada é de grande valor na avaliação da destruição e produção óssea. O grau de extensão extraóssea e a relação com os planos fasciais vizinhos são demonstrados com precisão pela tomografia axial computadorizada. Metástases salteadas maiores que 2 mm podem ser diagnosticadas pela tomografia axial computadorizada, informação imprescindível no planejamento cirúrgico.

A ressonância nuclear magnética é de valor no diagnóstico da invasão extraóssea dos tecidos circundantes do tumor e é de extrema valia no estadiamento pré-operatório.

A cintigrafia do esqueleto com tecnécio é importante no diagnóstico da extensão do tumor no osso comprometido, além de auxiliar no diagnóstico das metástases salteadas e das metástases em outras regiões do esqueleto.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico clínico e radiográfico do osteossarcoma central deve ser confirmado pela biopsia, se possível percutânea com trefinas e agulhas, antes do tratamento definitivo.

Calo ósseo, osteomielite subaguda, miosite ossificante ativa, cisto ósseo aneurismático e granuloma eosinófilo são algumas das condições benignas que podem facilmente ser confundidas com o osteossarcoma central. Entre as lesões malignas, o tumor de Ewing, o fibrossarcoma e o carcinoma metastático são lesões que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Estadiamento

Um estadiamento cuidadoso deve preceder o tratamento dos tumores do esqueleto. Tanto o estadiamento como a biopsia devem ser realizados pelo cirurgião que irá realizar a cirurgia definitiva. Frequentemente, biopsias mal realizadas provocam uma extensão extracompartimental de uma lesão, a princípio intracompartimental, além da formação de hematoma e complicações na cicatrização da ferida da biopsia. No Departamento de Ortopedia da UNIFESP-EPM são utilizadas as biopsias percutâneas no diagnóstico dos tumores ósseos, com uma precisão diagnóstica de 93% com o método.

Tratamento

Até por volta de 1975, o tratamento de escolha para o osteossarcoma central era a cirurgia ablativa. O controle local primário da lesão era obtido na maioria dos casos com a amputação do membro acometido, ou pela desarticulação da extremidade. No entanto, a sobrevida em 5 anos desses pacientes era de apenas 20%, mesmo nos melhores centros de tratamento dos EUA e da Europa, indicando que 80% dos pacientes já apresentavam no

momento do diagnóstico e da cirurgia, doença microscópica sistêmica com metástases pulmonares.

Após essa época, com a advento de novas drogas quimioterápicas, houve uma mudança no prognóstico e na sobrevida do osteossarcoma. Atualmente, em nosso meio, a sobrevida em 3 anos é de aproximadamente 60%, que se aproxima dos resultados internacionais de sobrevida livre de doença. Isso se deve além dos novos agentes quimioterápicos, ao diagnóstico precoce, estadiamento preciso e cirurgia ortopédica, de preservação ou não do membro, com quimioterapia pré e pós-operatória.

A taxa de recidiva local, após um procedimento cirúrgico conservador, nos pacientes com osteossarcoma central, é de aproximadamente 8% em nosso meio, com um prognóstico de sobrevida em 3 anos de 60%.

No momento, os agentes quimioterápicos utilizados em nosso protocolo são: cisplatina, doxorrubicina, ifosfamida, mesna e metotrexato em altas doses, para o tratamento intravenoso. A quimioterapia deve ser administrada pelo médico oncologista pediatra e o paciente tratado por uma equipe multiprofissional.

O plano de tratamento para o osteossarcoma central consiste em:

- Estadiamento e biopsia*:* para se ter o diagnóstico definitivo
- Quimioterapia neoadjuvante: em um total de 3 a 4 ciclos, o que leva aproximadamente 2 a 3 meses. As principais vantagens da quimioterapia pré-operatória são: a redução do edema, a diminuição do tamanho do tumor e o efeito comprovado sobre as micrometástases
- Cirurgia: que pode ser ablativa (amputação ou desarticulação) ou de preservação do membro (ressecções, endopróteses, homoenxertos), dependendo da resposta do tumor ao tratamento pré-operatório, da localização da lesão, da idade do paciente e da perspectiva de crescimento da extremidade
- Quimioterapia pós-operatória: por um período de 6 a 12 meses após a cirurgia. A manutenção ou não do esquema de quimioterapia depende da resposta histológica do tumor à quimioterapia pré-operatória. Considera-se uma resposta de grau I aquela na qual houve mínimo ou nenhum efeito da quimioterapia pré-operatória no tumor; no grau II a resposta foi parcial com 50 a 90% de resposta; no grau III houve mais de 90% de necrose, mas focos de tumor viável são vistos em algumas lâminas; e grau IV aquela em que não se encontrou nenhuma área de tumor viável. Nos graus I e II de resposta à quimioterapia pré-operatória, os agentes quimioterápicos são trocados, enquanto nos graus III e IV, o esquema é mantido. Esta individualização efetivamente melhorou a compreensão do prognóstico e a das diferenças de sobrevida nos pacientes.

Apesar do tratamento quimioterápico neoadjuvante ser realizado em todos os pacientes elegíveis, nem sempre é possível a realização de uma cirurgia de preservação do membro (*limb salvage*).

Deve-se lembrar que esta técnica de cirurgia conservadora, só esta indicada quando garantir ao paciente uma sobrevida exatamente igual ou melhor que a amputação. Isso só é possível nos pacientes em que o tumor é diagnosticado precocemente, apresenta as estruturas neurovasculares adjacentes livres e principalmente não apresenta um grande tamanho. Hoje em dia sabe-se que os pacientes portadores de osteossarcomas maiores que 14 cm no maior diâmetro têm uma porcentagem de sobrevida muitas vezes menor do que aqueles pacientes com osteossarcomas menores que 14 cm de diâmetro.

No membro inferior, a discrepância esperada ao término do crescimento da extremidade, não pode ser maior que 6 cm e a cirurgia deve dar estabilidade ao membro enquanto no membro superior, o objetivo é manter a mão presente, uma vez que a sensibilidade e a função da mão e dos dedos são o objetivo do tratamento, não importando as discrepâncias resultantes com a cirurgia preservadora.

A presença de metástases pulmonares, embora modifique o prognóstico da doença, não contraindica o tratamento clínico ou cirúrgico.

O osteossarcoma central é por nós considerado um tumor radiorresistente, não se indicando a radioterapia como modalidade de tratamento nesses tumores.

Tumor de Ewing

Em 1921, Ewing descreveu um tumor que foi classificado como endotelioma difuso do osso. Subsequentemente o tumor foi chamado de sarcoma de Ewing e hoje em dia se questiona se é realmente um sarcoma sendo, a nosso ver, a melhor denominação a de *tumor de Ewing*.

Incidência

O tumor de Ewing compreende aproximadamente 6% do total dos tumores ósseos malignos.

Idade e sexo

O tumor costuma acometer os indivíduos dos 5 aos 15 anos de idade sem predileção por sexo em nossa casuística. É o tumor ósseo maligno que acomete os indivíduos na menor faixa etária. No entanto, se o diagnóstico de Ewing é suspeitado antes dos 5 anos, o diagnóstico diferencial com metástase de neuroblastoma deve ser realizado.

Localização

As localizações principais são a diáfise do fêmur, seguida da região proximal fêmur, diáfise da fíbula e ulna e os ossos da pelve. No entanto, qualquer osso e qualquer localização do osso podem ser acometidos.

Sintomatologia

A dor e a presença de tumor visível ou palpável são os sintomas mais comuns. Tanto a dor como o tumor costumam ser progressivos. Algumas vezes, os sintomas podem persistir por meses antes de se descobrir a verdadeira natureza do problema. Febre baixa, fratura patológica ou sintomas como gripe, mal-estar, cansaço, fraqueza podem estar presentes e retardar o correto diagnóstico.

Laboratório

Leucocitose, febre e aumento da velocidade de hemossedimentação são achados frequentes, embora estejam presentes não só em outros tumores, como também na osteomielite.

Diagnóstico por imagem

As radiografias mostram uma lesão heterogênea, salpicada ou como se fosse roída por traças, com características permeativas no osso. Áreas líticas ao lado de áreas blásticas são comuns. Enquanto a destruição lítica é o achado mais comum, a neoformação óssea reacional produz áreas adensadas. Pode haver múltiplas camadas de osso neoformado reacional subperiosteal, que lhe dão uma aparência de *casca de cebola,* característica de lesões de extrema gravidade e agressividade, mas não patognomônica de Ewing.

A imagem em *raios de sol,* comum no osteossarcoma, pode aparecer no tumor de Ewing. Estudando-se somente o aspecto radiográfico, os diagnósticos de osteossarcoma, osteomielite, granuloma eosinófilo, reticulossarcoma, linfoma ósseo e metástase de neuroblastoma devem ser lembrados e diferenciados.

A tomografia axial computadorizada e a ressonância nuclear magnética são de valia no diagnóstico do comprometimento de partes moles assim como na avaliação da extensão intramedular do tumor. A cintigrafia do esqueleto auxilia no estudo da extensão do comprometimento ósseo e na pesquisa de metástases.

Anatomia patológica

Na maioria dos pacientes o tumor rapidamente se estende além dos limites da cortical, rompendo a barreira do compartimento. O tumor pode ser sólido ou semilíquido ou ter aspecto de pus. Por essa razão, acreditamos que todo material retirado de uma osteomielite deva ser enviado para exame anatomopatológico além da cultura. As áreas de hemorragia e necrose são comuns. Na histologia é encontrado muito pouco estroma entre as células que se apresentam de forma monótona e numerosa. As células são redondas com núcleos redondos. A presença de trabéculas ósseas pode tornar difícil o diagnóstico diferencial com o osteossarcoma. As colorações para reticulina revelam muito pouca reticulina no tumor de Ewing, o que ajuda na diferenciação com o linfoma, onde ela é comum. O teste de Mac-Manus é importante na diferenciação do reticulossarcoma pois no tumor de Ewing, o glicogênio das células se cora pelo ácido periódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff).* No entanto, outros tumores também apresentam essa característica que não é constante no tumor de Ewing. Além disso, testes imuno-histoquímicos podem auxiliar o diagnóstico. A pesquisa do P30-32, assim como a de outros antígenos, é de valor no diagnóstico diferencial dos tumores de células pequenas e redondas.

Tratamento

O tratamento atual do tumor de Ewing é dividido em três partes: quimioterapia, cirurgia e radioterapia.

A sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing antes dos anos 70 anos era de 0 a 20% em 5 anos. A partir de 1971, o Intergroup Ewing's Sarcoma Study, começou a apresentar bons resultados de sobrevida e controle local da doença, com a utilização de esquemas de poliquimioterapia pré-operatória seguido de cirurgia e químio ou radioterapia pós-operatória. As drogas mais utilizadas são aquelas que compõem o esquema de Rosen (T11), compostas basicamente de vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida e adriamicina (doxorrubicina), que compõem o *VACA* ou VAC. Atualmente, a ifosfamida tem sido utilizada em nosso meio como uma das drogas do esquema de poliquimioterapia do tumor de Ewing.

Independente do esquema de quimioterapia utilizado, está estabelecido em nosso Serviço que a quimioterapia deve ser ministrada por algum período de tempo antes de se aplicar as medidas de tratamento cirúrgico local. Esse tratamento, se radical ou preservador do membro, vai depender exclusivamente da resposta que o tumor apresentar à quimioterapia pré-operatória. Particularmente, o tumor de Ewing, que acomete crianças de baixa idade, tem como tratamento na maioria das vezes, a amputação, independente da resposta à quimioterapia.

A radioterapia é também utilizada no tratamento do tumor de Ewing, principalmente quando o tratamento cirúrgico é inviável.

Tratamento cirúrgico

O planejamento e a execução adequados da biopsia, para se estabelecer o diagnóstico, são de extrema importância. A biopsia inadequada pode levar a um diagnóstico errôneo com consequências desastrosas para o paciente.

A maior parte dos tumores de Ewing estende-se além dos limites do osso, para as partes moles adjacentes. Essa área, assim como a cortical destruída pelo tumor e o material intraósseo, deve ser biopsiada. Em nosso protocolo de diagnóstico das lesões suspeitas de tumor de Ewing, é sempre utilizada a biopsia percutânea, com trefinas de até 2,5 mm de diâmetro. O material obtido costuma ser suficiente para um diagnóstico preciso.

Quando se prefere utilizar as biopsias abertas, deve-se a todo custo evitar as incisões transversas, as dissecções e a criação de defeitos ósseos que aumentem o risco de fratura.

Alguns pacientes apresentam um quadro clínico que não se distingue daquele da osteomielite, podendo apresentar dor, febre intermitente, velocidade de hemossedimentação elevada e aparência radiográfica que sugere uma osteomielite. No momento da biopsia, material de aspecto purulento pode ser encontrado e a lesão ser confundida com a osteomielite. Por essa razão, orientamos os cirurgiões ortopedistas a sempre enviarem o material cirúrgico para cultura e anatomopatológico, mesmo que pareça evidente e certo o diagnóstico macroscópico de osteomielite.

Cirurgia preservadora dos membros

Algumas localizações, dependendo da idade do paciente, permitem a cirurgia preservadora do membro. As lesões da região proximal da fíbula, costelas, clavícula e esterno são passíveis de ressecção, caso o tumor seja pequeno e haja uma pequena quantidade de partes moles envolvidas. Da mesma forma, as lesões que acometem um dos ossos do antebraço podem ser passíveis de ressecção e assim se conseguir a reconstrução do antebraço.

Já as lesões que acometem a região proximal do úmero ou do fêmur ou a diáfise desses ossos, apresentam problemas mais complexos. Antes de se decidir o melhor tratamento, deve-se avaliar a idade do paciente, a extensão do envolvimento das partes moles, a integridade do osso e a resposta à quimioterapia adjuvante pré-operatória.

Os tumores da pelve têm como característica um diagnóstico tardio e o fato de se apresentarem já ao diagnóstico com grande volume e grande comprometimento dos tecidos extraósseos. Devido a esses fatores, essas lesões apresentam um pior prognóstico, principalmente se não forem utilizados os métodos de diagnóstico atuais como a tomografia axial computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM).

Na UNIFESP-EPM, procura-se evitar as amputações do membro superior, pois nenhuma prótese substitui a sensibilidade da mão e dedos do paciente. Por outro lado, as lesões localizadas na parte distal do membro inferior podem evoluir com bom prognóstico de função, mesmo quanto submetidas à amputação. Para os tumores localizados na região do joelho, a amputação deve ser indicada para os pacientes com baixa idade, isso porque a

radioterapia provavelmente ocasionará uma desigualdade inaceitável do comprimento das pernas. Outras indicações para a amputação são os tumores gigantes, aqueles que não responderam à quimioterapia ou quando houver uma fratura *intratável.*

Radioterapia

Em nosso protocolo de tratamento, indica-se a radioterapia sempre que houver suspeita, após a cirurgia, de tumor remanescente. Trata-se todo o osso envolvido com 5.000 cGy, dependendo da idade do paciente. Pode-se utilizar na área central do tumor doses de até 7.000 cGy. Os tumores de Ewing são radiossensíveis e, em geral, respondem bem ao tratamento radioterápico. No entanto, devemos proteger as fises de crescimento pois a irradiação é lesiva, levando à alteração do crescimento das extremidades.

Prognóstico

Em recente trabalho, realizado em nosso serviço, constatamos uma sobrevida de 75% em 5 anos, livre de doença, porcentagem que tende a crescer com o diagnóstico precoce e com as melhores técnicas de tratamentos quimioterápico, cirúrgico e radioterápico.

Condrossarcoma

Definição

O condrossarcoma é um tumor maligno no qual as células neoplásicas formam cartilagem (condroide), mas não osteoide. É diferenciado do condroma por sua celularidade mais alta e grande pleomorfismo. Há grande número de células vacuolizadas com núcleos grandes ou duplos. As mitoses são infrequentes.

Em nossa casuística, excluindo o mieloma múltiplo, é o segundo tumor ósseo maligno primário, atrás do osteossarcoma. Correspondem a aproximadamente 15% entre os tumores malignos do osso. Entre nossos pacientes 54% eram centrais, 38% periféricos e 11% justacorticais.

Os condrossarcomas exibem uma grande variedade de padrões clinicopatológicos e comportamento biológico, com algumas variantes.

Os condrossarcomas podem ser divididos segundo sua origem em:

- Primário: são aqueles que se originam em um osso normal
- Secundário: que se originam de uma lesão cartilaginosa benigna preexistente.

Os condrossarcomas são também divididos de acordo com sua posição no osso afetado em:

- Central: aqueles que se localizam na região intramedular do osso, muito embora com o crescimento, costumem provocar erosão da cortical e invadir os tecidos ao redor
- Periféricos: que primariamente se localizam externamente à cortical óssea, podendo também invadir a cavidade medular.

Existem ainda outras variantes de condrossarcomas:

- Justacorticais, que apresentam características radiográficas distintas e uma frequente aparência microscópica de alto grau, o que é contraditório em relação ao seu comportamento clínico favorável
- Mesenquimal
- Desdiferenciado
- Células claras.

Diagnóstico

Embora o condrossarcoma seja encontrado em pacientes desde os 5 até os 90 anos, o pico de incidência para os primários é a quinta, sexta e sétimas décadas da vida. Os secundários geralmente ocorrem antes, com um pico de incidência na terceira e quarta décadas da vida. Menos de 2% dos condrossarcomas ocorrem em pacientes com menos de 20 anos.

Dor, com ou sem massa, é o primeiro sintoma em aproximadamente 75% dos pacientes. De maneira geral, todos os condrossarcomas centrais apresentam-se com dor, mas o periférico pode apresentar um quadro desde indolor até extremamente doloroso. A fratura patológica é rara. A duração dos sintomas pode variar de algumas semanas até meses. A clínica não se correlaciona com o grau ou tamanho da lesão. Os ossos da pelve são os locais mais comuns de aparecimento dos condrossarcomas, seguidos pelo fêmur proximal, úmero proximal, fêmur distal e costelas. O envolvimento dos pequenos ossos das mãos e pés é raro.

Os condrossarcomas centrais ocorrem mais frequentemente na extremidade com somente 15% envolvendo a pelve. Por outro lado, 30% dos condrossarcomas periféricos se originam na pelve, seguido pelas extremidades, costelas e vértebras.

Em geral, é um tumor de crescimento lento, mas pode produzir metástases em órgãos distantes, geralmente pulmões.

O condrossarcoma central dos ossos longos acomete primariamente a diáfise ou a metáfise. Raramente aparece de início na epífise ou invade a articulação adjacente. Podem exibir uma disseminação por toda a medula óssea. Frequentemente comprometem metade ou mais do comprimento ósseo. Já os condrossarcomas periféricos formam massas que se salientam da cortical óssea.

As calcificações associadas à matriz condroide bem diferenciada no condrossarcoma de baixo grau apresenta um característico padrão anelar. Isso provavelmente reflete a ossificação encondral ao redor dos nódulos de cartilagem hialina bem formada. Há uma correlação grosseira entre o achado radiográfico e o grau histológico do tumor. Os condrossarcomas de baixo grau são uniformemente calcificados e as margens com o osso hospedeiro são relativamente bem definidas. Por outro lado, os condrossarcomas de alto grau, apresentam grandes áreas que não são calcificadas e quando a calcificação acontece, ela é sombreada e amorfa. As margens com o osso normal são geralmente irregulares e mal definidas. O tumor que apresenta calcificações sugere um condrossarcoma de baixo grau, enquanto um tumor mal definido, sem áreas de calcificação sugere um condrossarcoma de alto grau. Pode haver espessamento da cortical com discreta reação periosteal e principalmente irregularidade e ondulação endosteal. O aparecimento de massas em partes moles se por comprometimento extracortical é frequente. A tomografia axial computadorizada e a ressonância nuclear magnética são de importância para a avaliação da extensão intraóssea e da massa de partes moles, particularmente na pelve, escápula e coluna. A ressonância nuclear magnética é o melhor exame na detecção do comprometimento e extensão intramedular.

O condrossarcoma é graduado histologicamente em graus I, II e III de malignidade, de acordo com os critérios histológicos citados na Tabela 479.1.

Tratamento

O tratamento de escolha para os condrossarcomas é o cirúrgico com ressecção do segmento acometido. O objetivo é a erradicação da doença local, de modo que não comprometa a sobrevida do paciente. Embora alguns casos selecionados de condrossarcoma possam ser tratados adequadamente por ressecção marginal, a ressecção ampla é a indicação mais comum. A curetagem está associada a uma taxa de recorrência maior que 90%, mesmo em condrossarcomas grau I ou II de malignidade. A margem ampla de cirurgia pode ser conseguida por uma ressecção extensa extracompartimental ou por uma amputação.

O condrossarcoma não responde nem à rádio nem à quimioterapia. Excepcionalmente, o condrossarcoma mesenquimal, pode responder parcialmente à quimio e à radioterapia, em decorrência de intensa indiferenciação de suas células.

É essencial que o procedimento seja individualizado para cada paciente, considerando-se não somente a natureza da cirurgia, mas também o estilo de vida e os objetivos do paciente. As chances de recorrência em cirurgias marginais são grandes e as reoperações são geralmente mais difíceis com menor chance de erradicação do tumor e cura da lesão. O risco de implantação das células cartilaginosas é grande e as recorrências em partes moles são frequentes, devido ao tipo de nutrição da célula cartilaginosa que se faz por embebição.

Quanto ao tipo histológico de condrossarcoma

A maior parte dos condrossarcomas periféricos são de baixo grau de malignidade, sendo o prognóstico geralmente favorável. Os condrossarcomas secundários também apresentam geralmente baixo grau de malignidade.

A despeito da extensão da ressecção local o prognóstico do condrossarcoma desdiferenciado é reservado.

Aproximadamente 90% dos pacientes evoluem a óbito com metástases a distância em um período de no máximo 2 anos, morrendo, em média, 1 ano após o diagnóstico.

O condrossarcoma de células claras deve ser tratado com ressecção com margens amplas, não havendo lugar para a curetagem ou ressecção marginal.

O tratamento de escolha do condrossarcoma mesenquimal é a ressecção com margens amplas, no entanto a radioterapia e a quimioterapia podem ser úteis no tratamento.

Quanto à localização do condrossarcoma

Os condrossarcomas de pequeno tamanho (menos de 4 cm), localizados nas costelas, podem ser tratados com a remoção de parte da costela, juntamente com o periósteo e a pleura adjacentes. No entanto lesões maiores, devem ser ressecadas em bloco, juntamente com as costelas adjacentes, a pleura e os tecidos vizinhos.

Os condrossarcomas da parte distal das extremidades apresentam um bom prognóstico, uma vez que podem ser ressecados com margens amplas. Na maior parte das vezes, pode-se realizar a ressecção em bloco, com preservação do membro. Pode-se realizar uma artrodese ou manter a movimentação da articulação. A reconstrução pode ser obtida através de implantes metálicos, enxerto de banco de osso, autoenxerto ou uma combinação de um ou mais métodos.

Alguns ossos podem somente ser ressecados, sem necessidade de substituição, entre eles a clavícula, costelas, ulna, fíbula ou parte dos ossos da bacia. A escapulectomia pode também ser realizada com boa função para o paciente.

Os condrossarcomas da região proximal do úmero podem ser tratados com a ressecção e a substituição por endopróteses não convencionais. No entanto, quando há o comprometimento articular ou da escápula, deve-se realizar a cirurgia de Tikhoff-Linberg, que consiste na ressecção da extremidade proximal do úmero com remoção extra-articular da articulação glenoumeral. Esse procedimento está indicado quando as estruturas neurovasculares na região dos vasos braquiais não estão envolvidas pelo tumor. A área pode ser reconstruída por meio de um espaçador metálico, homoenxerto, autoenxerto ou mesmo procedendo-se à artrodese na região com enxertos fibulares ou de banco. O objetivo deste procedimento, além da erradicação do condrossarcoma é a manutenção da função da mão e do cotovelo.

Tabela 479.1 Critérios histológicos.

Padrão da célula	Grau I | Baixo grau	Grau II | Moderado grau	Grau III | Alto grau
Variação no tamanho do núcleo	Leve, número moderado de núcleos estufados	Moderado, com muitos núcleos estufados	Evidente pleomorfismo, com grande número de núcleos estufados
Núcleos duplos	Pequena incidência; muitos podem ser estufados	Frequentes núcleos estufados duplos	Numerosos núcleos duplos
Células gigantes multinucleadas atípicas	Ausentes	Ausentes ou raras	Ocasionais ou frequentes
Calcificação	Frequente	Ocasional	Ausente ou escassa

No entanto, quando os condrossarcomas da cintura escapular e da cintura pélvica assumem grande tamanho, trazem grandes problemas na cirurgia. Nesses locais, os tumores com grau II (o que representa a maioria), quando submetidos à ressecção incompleta, apresentam grande chance de recidiva local. Recidivas repetidas podem ocorrer durante anos, finalmente chegando a um ponto no qual a ressecção fica impossível e o paciente evolui de maneira desumana para óbito.

Na região da pelve, o condrossarcoma se reveste de grandes problemas. A completa ressecção nem sempre é possível e, se tentada, frequentemente é acompanhada de recidiva local. Na região dos ossos da pelve, as hemipelvectomias internas, na qual se resseca parte dos ossos pélvicos, sem a amputação do membro inferior, estão muitas vezes indicadas. Muitas vezes, a hemipelvectomia externa, com a amputação do membro é a única solução,

principalmente em tumores grandes, localizados na região do forame obturatório e raiz da coxa.

Os condrossarcomas que acometem a região proximal do fêmur podem, na maioria das vezes, ser ressecados e substituídos por endopróteses não convencionais. Isso, no entanto, só é possível quando houver condições de se remover todo o componente extraósseo do condrossarcoma. Muitas vezes, em vista das características anatômicas locais, os tumores dessa região se estendem até a região do períneo ou do forame obturatório, dificultando a obtenção de margens amplas na cirurgia. Nesses casos, uma hemipelvectomia está indicada.

A ressecção ampla de natureza preservadora pode também ser utilizada nas lesões da parte distal do fêmur e proximal da tíbia, com a substituição em geral por endopróteses. Entretanto, o comprometimento dos feixes vasculonervosos são uma indicação precisa para a amputação.

As lesões diafisárias podem ser submetidas à ressecção e substituição por auto ou homoenxerto ou próteses não convencionais.

Disseminação e metástases

O condrossarcoma rapidamente se dissemina para a cavidade intramedular. A cortical adjacente frequentemente encontra-se intacta, mas às vezes se apresenta com erosão, afilada ou expandida. Pode haver erosão da cortical, sua perfuração e comprometimento dos tecidos ao redor. Os condrossarcomas pélvicos podem invadir a bexiga, cólon, reto ou os grandes vasos regionais.

A recidiva local, frequentemente deve ser tratada com a amputação.

As metástases distantes são para o pulmão, podendo raramente atingir a pele ou os tecidos moles. Geralmente ocorrem dentro dos primeiros 5 anos. No entanto, mais de 80% dos pacientes com condrossarcomas periféricos, que evoluem para óbito devido ao tumor, morrem após esses 5 anos. Já os pacientes portadores de condrossarcomas centrais, a incidência de óbito é de 70% antes dos 5 anos.

No condrossarcoma mesenquimal, as metástases são precoces e aparecem no pulmão em geral precocemente.

O estudo da ploidia, na citometria de fluxo, complementa a graduação em identificar tumores com potencial metastático. Sete entre oito pacientes com metástases apresentam tumores hiperploides e somente um apresenta tumor diploide. No entanto, o estudo da citometria não consegue diferenciar entre condroma e condrossarcoma.

As metástases para linfonodos são extremamente raras.

A recidiva local após a cirurgia é frequente quando o tipo de margem obtida não é amplo. Salienta-se que, diferente de outros tumores, o grande problema na obtenção das margens no condrossarcoma é nas partes moles, e não das extremidades ósseas.

Prognóstico

O prognóstico depende basicamente de dois fatores primordiais: o estádio da lesão e o grau histológico (Tabela 479.2). Se conseguirmos realizar a ressecção total, o prognóstico irá depender exclusivamente do grau histológico, uma vez que este aspecto é diretamente relacionado com a incidência de metástases.

Tabela 479.2 Relação do prognóstico com o estádio da lesão e o grau histológico.

Tipo histológico		Sobrevida de 5 anos (%)
Convencional	Grau I	85 a 90
	Grau II	70 a 80
	Grau III	30 a 40
Desdiferenciado		10 a 15
Mesenquimal		75 a 80
Células claras		75 a 85
Justacortical		85 a 90

Cerca de 70% dos condrossarcomas convencionais de grau III apresentam metástases pulmonares, incluindo-se

aqui os casos ressecados inadequadamente. Por outro lado, as metástases são infrequentes nos condrossarcomas grau I. Na maior parte das séries, os condrossarcomas de grau II apresentam uma incidência de metástases entre 10 e 33%.

A mortalidade nos condrossarcomas mesenquimais é de aproximadamente 70% em função de metástases distantes, que podem aparecer muitas vezes após 5 a 20 anos do diagnóstico.

Os condrossarcomas justacorticais têm bom prognóstico com a ressecção, apresentando uma pequena taxa de recidiva local ou metástases pulmonares.

Seguimento

Deve ser realizado com a finalidade de se detectar recidivas local e pulmonar. A periodicidade do seguimento médico é determinada de acordo com o tempo transcorrido do tratamento (Tabela 479.3).

Prevenção

Os pacientes portadores de exostose múltipla hereditária e da doença de Ollier, devem ser acompanhados semestralmente. Na evidência de qualquer modificação clínica ou radiológica das lesões, fica indicada a cirurgia da lesão. Os pacientes portadores dessas lesões múltiplas, devem ser acompanhados semestralmente, durante toda a vida.

Diagnóstico precoce

Somente é possível nos pacientes portadores de lesões múltiplas, quando são submetidos ao seguimento semestral de rotina. Nos outros pacientes, o aparecimento de dor, tumor ou limitação dos movimentos articulares, deve ser pesquisado com o diagnóstico por imagem.

Perspectivas

A introdução de novos métodos diagnósticos, tais como o estudo do conteúdo celular de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyri-bonucleic acid*), permite a complementação da graduação da malignidade dos condrossarcomas. A principal vantagem parece ser o reconhecimento de áreas com alto conteúdo de células malignas em condrossarcomas de grau I, mediante a presença de células com grande conteúdo de DNA hiperploide.

Com o desenvolvimento dos estudos genéticos, poderemos no futuro diagnosticar precocemente a malignização da lesão na exostose múltipla familiar e na doença de Ollier. A confirmação do erro genético e do tipo de herança envolvido na transmissão dessas doenças poderá auxiliar no aconselhamento genético dos portadores.

Com o surgimento de novas técnicas de reconstrução, a utilização de novas endopróteses e da maior difusão do uso de ossos de banco, as cirurgias poderão em um futuro breve ser menos mutilantes nos condrossarcomas, com uma maior probabilidade da preservação dos membros.

Tabela 479.3 Periodicidade do seguimento médico.

Procedimento	Anos 1 e 2	Anos 3 a 5	Anos 5 a 10
Avaliação clínica	6/6 meses	6/6 meses	Anual
Radiografia do local	6/6 meses	6/6 meses	Anual
Radiografia do tórax	6/6 meses	Anual	Anual
Ressonância nuclear magnética	6/6 meses	Anual	2/2 anos
Mapeamento do esqueleto	Anual	2/2 anos	–

Capítulo 480

Osteonecrose da Cabeça Femoral

Alberto Tesconi Croci

Conceito

A Osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) também é conhecida por outras denominações na literatura como necrose asséptica, necrose isquêmica ou necrose avascular da cabeça femoral.[1,2]

A sua exata etiologia e a evolução natural da doença até o presente momento não são bem conhecidas, apresentando-se com diversas soluções de tratamento, alguns dos quais bastante discutidos e controversos.

Vários fatores e condições ocorrem no seu início e, quando instalada é apenas a consequência de inúmeros eventos de todo o processo de morte celular, tentativas de revascularização pela própria natureza e de reparação secundária existentes.[2]

Epidemiologia

Os dados estatísticos em nosso meio são escassos e referem-se apenas a amostras de determinados procedimentos. Nos EUA há referência de acometimento na ONCF de 5 a 10% dos quadris submetidos a procedimentos de artroplastia.[3]

Também é relatado de 5 a 25% de acometimento nos pacientes submetidos a tratamentos com corticoesteroides.[3]

Na prevalência com relação ao sexo tem-se a incidência de quatro homens para cada mulher e a faixa etária mais acometida é a quinta década de vida [3]. O acometimento bilateral é encontrado acima dos 50% dos casos.[4]

Etiopatogenia

Diversos fatores são descritos como participantes da etiologia da ONCF.[1–3,5–10] Podemos em linhas gerais dividi-los em cinco grandes grupos:

- Pós-traumática
- Associação com agentes químicos
- Decorrentes de agentes físicos
- Associação com outras doenças
- Idiopática.

Na ONCF pós-traumática temos a decorrente da luxação traumática da articulação coxofemoral, após fratura do colo ou cabeça femoral e consequente à complicação de um procedimento cirúrgico ou mesmo iatrogênica.[11]

No grupo associado aos agentes químicos é citado a administração de corticoesteroides, o uso ou abuso de bebidas alcoólicas, o fumo e as drogas quimioterápicas.[1,3,8,9]

Também pode estar associada a agentes físicos como a radioterapia nos tumores musculoesqueléticos e em pacientes submetidos, em seu trabalho, a diferenças de pressão atmosférica (Disbarismo), também conhecida antigamente como “Mal dos caixões”.[2,12]

Na associação com outras doenças ou mesmo em decorrência destas, tem sido descritas em profusão na literatura e podemos citar as doenças reumatológicas como a Artrite reumatoide (AR) e o Lupus eritematoso

sistêmico (LES), as discrasias sanguíneas como a anemia falciforme e do mediterrâneo bem como as coagulopatias, as Pancreatites e doenças de depósito, como nas dislipidemias como a Doença de Gaucher e a Hiperuricemia com ou sem a presença de Gota.[3,4,7,9,13–15]

Quando a sua etiologia não puder ser determinada a ONCF é classificada como idiopática, sendo esta forma a de maior frequência com cerca de ¼ dos casos.[1,8,10,16]

Fisiopatologia

Antes da ocorrência da necrose óssea há um processo isquêmico que pode ter o seu aparecimento de forma aguda ou crônica. Esta isquemia pode ocorrer pela falta do suprimento sanguíneo de determinado seguimento. Em particular algumas regiões apresentam este suprimento de forma terminal, como no caso da cabeça femoral, e às vezes não possui mecanismos de circulação colateral que possam suprir esta falta.[3,6–8,10–12,17]

O suprimento sanguíneo pode ser afetado por interrupção arterial, alteração da pressão venosa ou mesmo por danos teciduais sobre a própria célula.[6]

No caso da interrupção arterial esta pode ocorrer nas lesões traumáticas do quadril como nas fraturas ou luxações. A circulação da cabeça femoral é suprida pelos vasos metafisários, vasos retinaculares presentes na cápsula articular e pelos vasos do ligamento redondo. Esta circulação sabidamente varia conforme a faixa etária dos indivíduos ou condições clínicas preexistentes. Daí pode-se depreender quão variável pode ser afetada a cabeça femoral nas condições traumáticas.[11]

Nas fraturas do colo femoral, conforme o seu desvio, pode-se ter a interrupção circulatória na região metafisária (Fraturas com desvio tipo III de Garden), em fraturas com grau de desvio maior (Fraturas com desvio tipo IV de Garden) esta circulação é comprometida tanto nos vasos metafisários como nos retinaculares. No primeiro exemplo podemos também ter a interrupção em nível retinacular e, portanto a cabeça femoral fica apenas na dependência da circulação que provem do ligamento redondo. No segundo exemplo a circulação fica exclusivamente dependente dos vasos do ligamento redondo. Por isso há a presença de um percentual alto de necrose (cerca de 70 a 80%) da cabeça femoral nas fraturas com desvio do colo femoral.[2,11]

Na luxação traumática do quadril, sem fratura, há a interrupção dos vasos retinaculares e dos vasos do ligamento redondo, restando apenas a circulação proveniente da região metafisária. É de se esperar também que ocorra elevado índice de necrose, que inclusive está na dependência do tempo em que a articulação permanece luxada (quadris luxados por mais de seis horas apresentam um percentual bastante alto de necrose avascular da cabeça femoral).

A interrupção arterial também pode ser decorrente de fenômenos tromboembólicos como na anemia falciforme, microêmbolos gasosos nas disbarias ou mesmo êmbolos de gordura nas dislipidemias ou doenças de depósito.[18,19]

Com relação à rede venosa, a estase está quase sempre presente e a interrupção desta circulação, como já foi dito, é terminal e provoca lesão dos vasos sinusoides, que, por conseguinte determina mais estases venosas, com consequente isquemia, resultando em necrose. Em nível intraósseo a elevação da pressão leva a edema e áreas com hemorragia aumentando ainda mais a estase da circulação local. São relatadas algumas condições que favorecem este mecanismo como as alterações dos metabolismos lipídicos na utilização de corticoesteroides e no alcoolismo.[2,18–20]

Também há a possibilidade de dano direto sobre os tecidos e mais propriamente sobre as células, por agentes físicos (Radioterapia) e agentes químicos (Quimioterapia, Álcool, Fumo e Corticoides), que podem resultar em danos sobre os vasos sanguíneos e consequente isquemia.[3,21]

Independente dos mecanismos acima apresentados o que se observa é a diminuição da circulação local da cabeça femoral e a presença de isquemia que pode estar restrita a uma pequena área ou mesmo acometer porções maiores e até mesmo toda a cabeça femoral.

Anatomia patológica

Estabelecida a isquemia após algumas horas tem-se a morte celular evidenciada pela histologia. Com isto há um mecanismo de liberação de drogas vasoativas que aumentam a permeabilidade vascular determinando o

aparecimento de mais edema que pode se estender por toda a cabeça femoral.[3,8]

Este processo determina o enfraquecimento do trabeculado esponjoso do local e com o estresse mecânico do peso ou mesmo pela ação dos músculos que atuam na articulação do quadril, acarreta no aparecimento de microfraturas e perda da resistência mecânica do osso subcondral.[1,3,8]

Há também a tentativa de reparação da área com necrose, fenômenos de reabsorção óssea e formação de novo osso. Como o processo de reabsorção é maior que o de nova formação óssea, o resultado final é maior enfraquecimento mecânico local e colapso progressivo do osso subcondral com o aparecimento da fratura a este nível (sinal do crescente presente nas radiografias simples).[1,3,6,8]

A cartilagem articular como se nutre por embebição através do líquido sinovial, no início não é afetada.[1,2] Com a progressão do colapso da cabeça femoral, sua irregularidade torna-se progressivamente mais evidente. A partir daí há uma incongruência articular que leva a um processo de degeneração progressivo da cartilagem articular, com o aparecimento da osteoartrite degenerativa secundária da articulação coxofemoral.

Quadro clínico

O quadro clínico pode variar conforme a causa do processo, o grau de comprometimento da necrose, a área acometida (superfície de carga ou não), o tempo de evolução da doença e a faixa etária do paciente.

A dor normalmente é o sintoma predominante na maioria dos casos e pode restringir-se somente ao quadril acometido, bem como se irradiar para a região inguinal, face interna da coxa, inclusive até o joelho na face medial (trajeto do nervo obturador). Às vezes é confundida como uma ciatalgia com irradiação para a nádega e face posterior da coxa.[1,2,6,16]

Conforme a área de acometimento, sendo esta pequena e distante da superfície articular o processo pode passar despercebido, apresentando pouca ou nenhuma sintomatologia dolorosa.[7,8]

A dor pode ter início insidioso evoluindo com episódios de recorrência, intermitente. Pode vir associada à queixa de claudicação, variável, ou mesmo aumentando conforme o esforço físico realizado e certos movimentos, principalmente a rotação interna do membro.[1,8]

Atitudes de flexão do quadril, rotação externa e adução podem aparecer como no quadro da osteoartrite.[22]

Os antecedentes podem ser variáveis conforme a causa da doença, como traumas, fraturas, doenças preexistentes, uso de medicações, tratamentos prévios, uso de álcool, fumo ou outros diagnósticos associados.[21]

O acometimento bilateral também pode ser encontrado em mais da metade dos casos.[4]

Diagnóstico clínico

A história clínica é importante e muitas vezes fundamental para a suspeita diagnóstica que quando feita o mais precoce possível, nas fases iniciais da doença, apresenta melhor prognóstico levando a melhores resultados.[1,3,7–9,12,17,20,23–25]

O exame físico pode apresentar nas fases iniciais, dor à mobilização ativa e passiva do quadril, principalmente à rotação interna da articulação. Nas fases mais avançadas quando instituída a deformidade e incongruência articular, as limitações são maiores, com atitudes em flexão, adução e rotação externa do quadril e algumas vezes até bloqueio total dos movimentos notados no exame físico.

Há sempre a necessidade do exame completo incluindo a propedêutica da coluna vertebral, procurando descartar problemas relacionados com este segmento como as hérnias de disco, estenose do canal vertebral ou outros sinais de compressão nervosa que poderiam simular processos dolorosos em nível do quadril. Além disso, outras situações poderiam também simular a osteonecrose como a sinovite do quadril, processos infecciosos como a pioartrite e a tuberculose, sequelas de traumatismos como fraturas que tenham passado despercebidas ao diagnóstico inicial ou fraturas luxações reduzidas e algumas vezes com fragmento intra-articular presente.

A atitude em flexão do quadril pode ser percebida no exame físico através da manobra de Thomas, que é feita flexionando-se ambos os quadris até a retificação da lordose lombar e estendendo-se progressivamente o quadril examinado até o ponto onde este não mais progride, caso haja a contratura em flexão. Tem-se neste caso a manobra de Thomas positiva medida em graus que é calculado com o ângulo que a coxa faz com a horizontal.[2]

Quando há fragmentação da cabeça femoral e consequente encurtamento do membro tem-se insuficiência do músculo glúteo médio e o aparecimento do teste de Trendelemburg positivo, ou seja, o paciente com o membro afetado apoiado no solo, pede-se para que este eleve o membro contralateral; com isto há o aparecimento de uma inclinação ou queda da pelve para o lado contrário ao quadril examinado.[2]

Na maioria dos casos os exames laboratoriais estão normais. Porém como a ONCF pode estar associada a várias doenças, diversos exames laboratoriais devem ser pedidos e podem estar alterados como: presença de hemácias falciformes, células LE, hiperuricemia, hipercolesterolemia, alterações enzimáticas hepáticas, proteína C reativa alterada, velocidade de hemossedimentação elevada, intradermoreação à tuberculina positiva, entre outros.[1,3]

O exame radiográfico deve se iniciar pelas radiografias simples nas posições antero posterior e lateral sendo que na maioria dos casos estas já se apresentam alteradas. Dentre as alterações encontradas estão desde uma leve reação de esclerose visível na porção superior e lateral da cabeça femoral até a constatação da fratura do osso subcondral ou sinal do crescente. Na fase inicial os Raios X não apresentam quaisquer alterações (Figura 480.1).

O mapeamento ósseo realizado com Tecnécio-99m pode fazer o diagnóstico de suspeita desde o início da doença, porém este não é específico para a ONCF, não podendo diferenciar-se de uma doença inflamatória, infecciosa ou mesmo tumoral (Figura 480.2).[3,10,12,15,18]

A tomografia computadorizada em geral mostra-se útil na evolução da doença permitindo a visualização da morfologia da cabeça femoral e extensão da área de necrose (Figura 480.3). [15]

Figura 480.1 Radiografia simples, sem qualquer alteração.

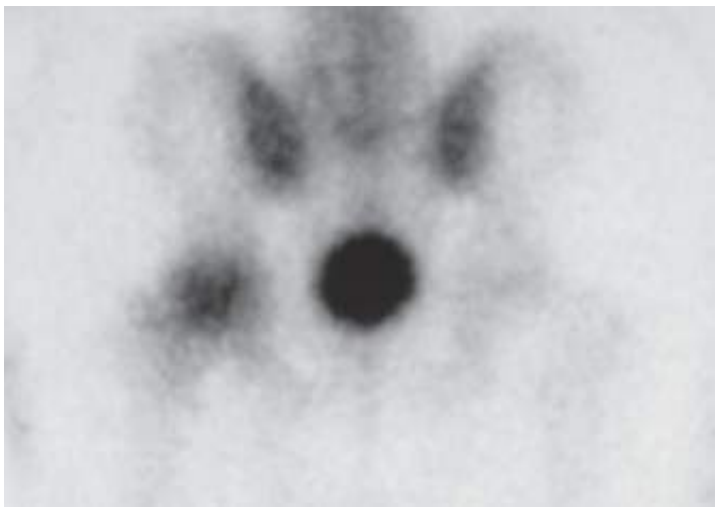

Figura 480.2 Mapeamento pelo Tecnécio-99m, com hipercaptação (inflamatória).

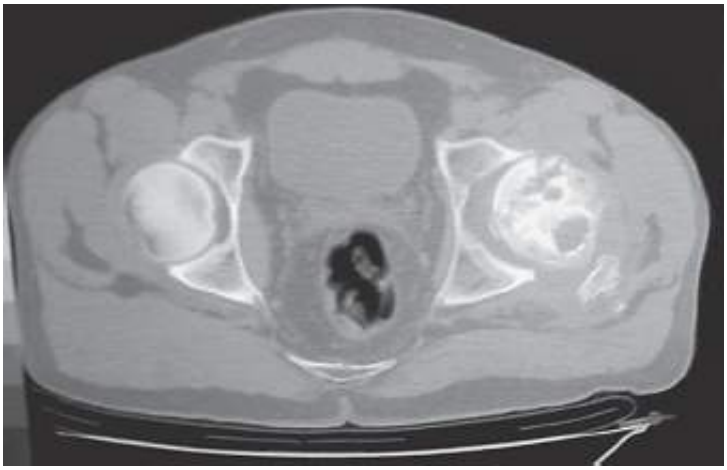

Figura 480.3 Tomografia axial computadorizada, demonstrando a extensão acometida.

A ressonância magnética é cada vez mais empregada no diagnóstico, apesar do seu alto custo, e é tida como a que mais precocemente consegue realizar o diagnóstico. Apresenta grande especificidade e sensibilidade em mais de 90% (Figura 480.4). Alterações de sinal na medula óssea podem ser visíveis até 2 ou 3 dias após o início do processo isquêmico. Uma linha simples em T1 demonstra a transição entre o osso isquêmico e o normal ou uma linha dupla em T2 retrata a reação de reparação ao redor do processo necrótico.[12,18]

Da correlação clínica e entre os métodos radiográficos empregados no diagnóstico da ONCF surgiram as classificações e estadiamentos que são utilizados com o intuito de se estabelecer a forma de tratamento e prognosticar a doença. Dentre elas a mais utilizada é a de FICAT (Tabela 480.1; Figuras 480.5 e 480.6).[6]

Outras classificações podem ser encontradas na literatura como a de STEINBERG[15] e a Classificação da Associação de Pesquisa de Circulação Óssea (ARCO).[2]

Tratamento clínico

O tratamento clínico é dividido em medidas preventivas e expectantes.

No tratamento preventivo visamos primeiramente a identificação dos fatores de risco que pudessem estar associados à etiologia da ONCF e com isto procurar diminuir a sua ação ou mesmo eliminar esta possibilidade. Em alguns casos isto é discutível, pois a ação destes fatores pode já ser definitiva e irremediável, como a corticoterapia, o abuso do álcool, a quimioterapia ou radioterapia realizadas entre outras, mas de uma maneira geral o diagnóstico dos distúrbios sanguíneos, coagulopatias e doenças relacionadas com processos metabólicos podem ser tratadas de maneira efetiva e muitas vezes previne o aparecimento do processo isquêmico inicial que poderia levar a ONCF.[3,6,8,14,16,24]

No tratamento expectante tem-se o medicamentoso, as medidas ortopédicas gerais e o tratamento fisioterápico. Com relação às medicações, na fase de dor, aplicam-se analgésicos comuns e anti-inflamatórios não hormonais para a melhora do quadro e a sua duração varia em cada caso. Apresentam melhor efetividade nas lesões pequenas e principalmente quando a região afetada não é uma zona de descarga do peso corpóreo.[14,24]

As medidas ortopédicas gerais tomadas incluem a retirada da carga sobre a articulação afetada, se bem que, apesar da melhora, não parece ter efeito sobre a evolução natural da doença. Utilizam-se para tanto o uso de muletas que podem ser de apoio axilar, bengalas Canadenses, andadores de quatro pontos ou mesmo o uso de bengala (sempre contralateral ao quadril envolvido) que aliviam a pressão sobre a cabeça femoral melhorando o quadro de dor existente em um número grande de casos, e a sua utilização varia conforme a evolução do quadro.[2,14,24]

Figura 480.4 Ressonância Magnética com hipersinal precoce.

Figura 480.5 Raios X com osteonecrose, Ficat estágio 2B, “sinal do crescente”.

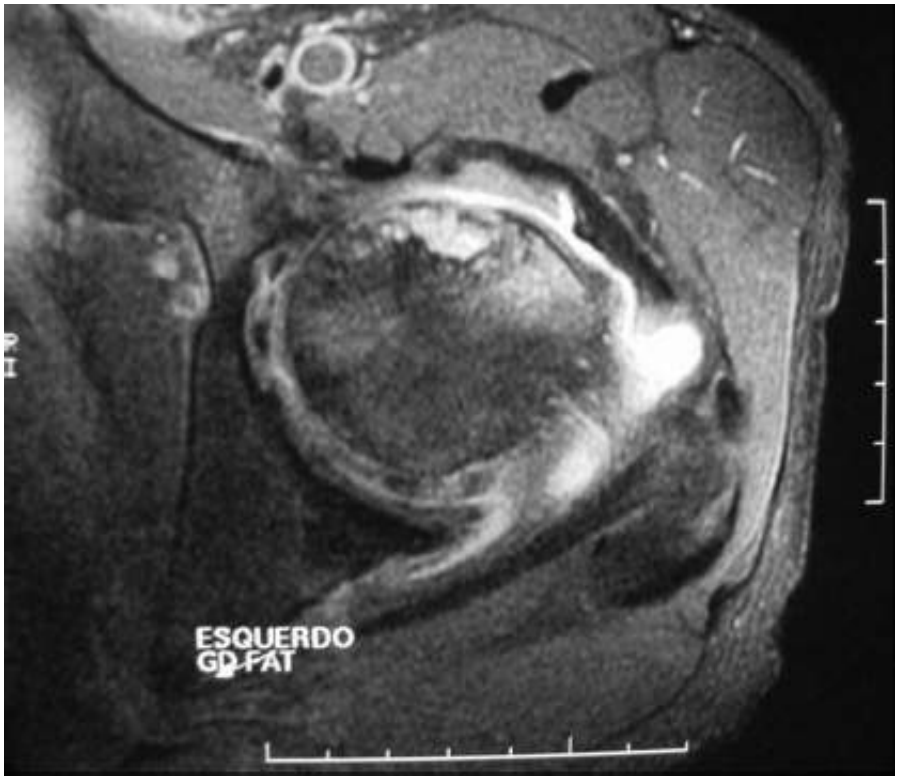

Figura 480.6 Ressonância Magnética da osteonecrose, Ficat 2B.

Tabela 480.1 Estadiamento ou Classificação de FICAT.[6]

Estágio	Sintoma	Raios X	Mapeamento	Achados
0	Sem	Normal	↓ captação	Infarto
1	Sem ou leve	Normal	↓ captação	Infarto
2A	Leve	Esclerose ou cisto	↑ captação	Reparação
2B	Leve	Achatamento (Sinal do crescente)	↑ captação	Reparação
3	Leve ou moderado	Esfericidade perdida	↑ captação	Fratura subcondral, fragmentação, colapso
4	Moderado ou grave	Diminuição de o espaço articular	↑ captação	Artrose

O tratamento fisioterápico é empregado no sentido de melhorar o quadro da dor, do processo inflamatório existente e na recuperação de determinadas atrofias musculares encontradas. O seu emprego é discutível, porém a maioria dos Ortopedistas o indica nas fases iniciais em associação às outras medidas expectantes. Utiliza-se o calor superficial, como o infravermelho que propicia relaxamento muscular e alívio da dor, o calor profundo como o ultrassom ou as ondas curtas que visam melhorar o processo inflamatório local e os exercícios tipo isométricos que fortalecem amusculatura do quadril, sem, no entanto, proporcionar uma maior sobrecarga articular, bem como a eletroestimulação muscular que também tenta evitar o aparecimento de maior atrofia.[14,16,24]

A utilização de campo magnético pulsátil (PEMF) é controversa e motivo ainda de estudos. Quando associado ao tratamento cirúrgico de descompressão da cabeça femoral, parece levar a um índice de melhores resultados em relação ao procedimento cirúrgico isolado.[16,25]

A terapia com ondas de choque tipo ultrassom tem sido empregada ultimamente com resultados alentadores. Ao que parece esta terapia promove a formação de vasos novos na região (angiogênese) e ajuda na remodelação óssea.[26]

Terapias medicamentosas nos últimos anos têm se mostrado promissoras como o emprego dos bisfosfonados,

como o alendronato, nos casos de osteonecrose não traumática nos estágios iniciais e os trabalhos mostram que pode prevenir o colapso da cabeça ou ainda resta a discussão se apenas retardaria este evento.[27,28]

Tratamento cirúrgico

Com relação ao tratamento cirúrgico encontramos diversas técnicas e a sua indicação está relacionada com o estágio da doença e experiência do cirurgião. Podemos citar como principais a descompressão da cabeça e colo femoral, o enxerto ósseo livre ou pediculado, a osteotomia femoral e as artroplastias do quadril que podem ser parciais ou totais.[5,6,13,14,16,17,19–24,29–34]

A descompressão da cabeça e colo femoral foi iniciada por Ficat[6] e o seu princípio está baseado na tentativa de diminuição da pressão venosa existente no local e com isso provocar uma nova vascularização da cabeça femoral. Esta cirurgia é guiada por um aparelho de Raios X com intensificador de imagens, através de uma pequena via lateral do quadril, onde é feita uma perfuração lateral, por uma trefina, da cortical externa do fêmur de cerca de um centímetro, até a cabeça femoral onde se encontra a área de necrose. Posteriormente faz-se uma curetagem da área envolvida. Este procedimento pode vir acompanhado da colocação de enxerto ósseo do próprio paciente através do túnel realizado preenchendo a área acometida (enxertia livre), ou colocação de um retalho que pode ser ósseo ou muscular preservando-se nestes os pedículos vasculares (enxerto pediculado), ou até sem nenhum enxerto. É um procedimento de baixa morbidade e o paciente não deambula sobre o quadril operado por cerca de 1 mês e meio.

A literatura mostra resultados bastante satisfatórios,[5,6,14,16,20,21,24,25] porém a sua melhor efetividade é encontrada para os casos classificados como Ficat[6] estágios 1 e 2A (4/5 e ½ de bons resultados respectivamente).

O emprego do enxerto ósseo é defendido por vários autores como o enxerto cortiço-esponjoso de ilíaco, livre ou pediculado (Figura 480.7), e a fíbula livre ou vascularizada.[5,17,35,29,31,34] Os princípios desta técnica estão baseados na tentativa de reabitar a zona de necrose com osso novo e prover sustentação mecânica para evitar o colapso da cabeça femoral. Os melhores resultados estão relacionados com utilização da fíbula vascularizada,[17] ou ilíaco vascularizado,[31] através de técnica microcirúrgica (mais de 90% de bons resultados), mas temos críticas a esta técnica que é extremamente complexa e difícil de ser realizada, portanto não facilmente reprodutível por todos, e apresenta morbidade mais elevada.

Figura 480.7 Enxerto pediculado na ONCF, resultado final. Preservação da esfericidade da cabeça.

Estas técnicas podem ser empregadas quando a cabeça femoral ainda apresenta uma situação esférica, ou seja, há preservação de sua arquitetura.

Os melhores resultados, além de graus menores no estadiamento inicial, parecem estar relacionados também a área de comprometimento da cabeça femoral, ou seja menores áreas tem um prognóstico melhor na evolução da osteonecrose e nos resultados finais, principalmente na descompressão da cabeça femoral complementada com o uso de enxerto ósseo autólogo.[35]

A osteotomia femoral é indicada quando já há uma fratura ou colapso da cabeça femoral.[21,24,34] Não serve quando há comprometimento e deformação de toda a cabeça femoral. O seu princípio visa retirar as áreas de

necrose das zonas de carga substituindo-as por áreas não afetadas. Podemos citar a osteotomia varizante, a em flexão e a de Sugioka.[21] Esta última mais complexa visa rodar a cabeça femoral 90° transferindo a área de necrose totalmente para baixo e medial, completamente fora da zona de carga. Todos estes procedimentos são acompanhados de sínteses ósseas para a estabilização da osteotomia.

As osteotomias encontram vários críticos por serem técnicas mais complexas de difícil reprodução, principalmente a de Sugioka[21] nos quais os resultados obtidos pelo seu idealizador não foram reproduzidos por outros cirurgiões e por alterarem sobremaneira a anatomia do quadril, o que dificultaria posteriormente a confecção dos procedimentos de reconstrução articular (artroplastias).[2]

A reconstrução articular tipo artroplastia parcial ou hemiartroplastia pode estar indicado,[32,36] mas para os casos onde há grave deformidade da cabeça femoral sem grande ou nenhum comprometimento do acetábulo (caso houvesse não seria lógico substituir apenas a cabeça femoral por um implante que se articularia com uma superfície irregular). Sua aplicação é criticada pelas alterações que aparecem na cartilagem articular do acetábulo como o pinçamento articular, a migração do implante, e o índice de maus resultados obtidos em cerca de ¼ dos casos. Quando comparados os resultados com a artroplastia total, esta apresenta melhores resultados.[37]

Ultimamente ressurgiu o procedimento de substituição apenas da superfície articular da cabeça femoral (*Ressurface*), preservando o colo femoral, mas ainda não há tempo de seguimento suficiente para avaliação dos casos operados.[32,36]

A artroplastia total do quadril é o tratamento de escolha nos casos onde há grande e grave comprometimento articular[13,19,22,30,33,36] (Figuras 480.8 e 480.9). Ela pode ser realizada do tipo cimentada, sem cimento ou híbrida (em geral com o fêmur cimentado e acetábulo sem cimento).

A sua indicação varia conforme a idade do paciente, condições clínicas, massa óssea encontrada e disponibilidade do material empregado. Como a ONCF incide em pacientes mais jovens, normalmente com massa óssea boa preferimos a indicação dos implantes sem cimento, mas esta escolha não é absoluta e também está na dependência da experiência do cirurgião que a executa.[19,30]

Quando se compara o resultado da artroplastia total na ONCF com o obtido nos casos de osteoartrite, eles são inferiores.[22] Deve-se ressaltar ainda que a artroplastia total não é um procedimento definitivo, principalmente pelo fato de os pacientes apresentarem pouca idade, ainda com uma atividade física e de vida bastante intensas, e com isso comprometendo a durabilidade dos implantes, com mais desgaste e soltura. Além disto, são procedimentos que podem apresentar índices de complicações altos como infecção e luxação, principalmente nos grupos de pacientes com doenças sistêmicas como a artrite reumatoide, o LES, pós-quimioterapia ou radioterapia e naqueles que fazem o uso abusivo do álcool.

Figura 480.8 Raios X com osteonecrose da cabeça femoral, Ficat estágio 3 para 4.

Figura 480.9 Raios X com artroplastia total sem cimento tipo Bicontact (Aesculap®).

Portanto a sua indicação deve ser precisa e discutida com o paciente que deve entender as alterações que deverá fazer nas suas atitudes e atividades de vida diária.

O emprego de outras terapias como a utilização de BMP (bone morfogenetic proteins) no sítio da osteonecrose[38] ou a terapia celular mesenquimal[39] prometem ser um caminho promissor, menos invasivo e com menor custo esperado, porém ainda os resultados são muito iniciais havendo a necessidade de mais pesquisas e um tempo de seguimento maior.

Capítulo 481

Osteoartrose do Quadril

Milton V. Roos, Julio P. Rigol e Antero Camisa Jr.

Introdução

As doenças degenerativas articulares acompanham a humanidade desde a Antiguidade. À medida que a sobrevida do homem e suas exigências físicas aumentaram, as articulações, em especial as de carga, sofreram as consequências.

A mudança da postura do homem, de quadrúpede para bípede, durante o processo evolutivo fez com que a articulação coxofemoral ficasse com cobertura insuficiente, passando o contato cabeça femoral-acetábulo de posterossuperior para anterossuperior. Isso levou à concentração de carga para uma área diminuída da cabeça e do acetábulo (não mais que 4 cm^2).

Conceito

Osteoartrose é uma síndrome caracterizada pela diminuição do espaço articular causada pela perda cartilaginosa na área de maior suporte de carga, provocando limitação da função dessa articulação, dor progressiva e até rigidez. Outras características seriam o espessamento da placa óssea subcondral e a presença de osteófitos. Quando acomete a articulação do quadril, também é chamada de coxartrose.

Epidemiologia

A osteoartrose é considerada a mais importante afecção reumática por determinar forte impacto socioeconômico ao gerar incapacidade funcional considerável. É responsável por 7,5% dos afastamentos do trabalho, constituindo a quarta doença a determinar aposentadoria no Brasil. Sua prevalência aumenta com a idade: é pouco observada antes dos 40 anos e frequente após os 60. As articulações mais acometidas são as de carga, como o joelho, o quadril e a coluna lombar.

Etiopatogenia

Fisiologicamente, a cartilagem articular consiste em um tecido viscoelástico com propriedades de resistência à compressão. Em condições normais, a matriz desse tecido está sujeita a um processo de remodelação constante, em que os níveis de enzimas degradativas, de seus inibidores e ativadores e a síntese da matriz pelo condrócito estão balanceados. Na osteoartrose haverá aumento das enzimas degradativas, levando a um desbalanço que resultará em perda e desarranjo do colágeno e dos proteoglicanos da matriz. A cartilagem articular evolui com fissuras e ulcerações e diminuição de sua espessura, acompanhada por uma inadequada recuperação desta e da remodelação óssea subcondral, que pode levar à formação de osteófitos.

Biomecânica da articulação do quadril

As características mecânicas mais importantes das articulações sinoviais incluem a estabilidade durante o movimento, a lubrificação da articulação permitindo o deslizamento de baixa fricção das superfícies da cartilagem e a distribuição de carga.

A estabilidade ativa é aquela que, durante o movimento, é mantida pelos músculos que atuam de um lado a outro da articulação. A estabilidade passiva depende da estabilidade proporcionada pelos ligamentos e a cápsula articular. Podemos concluir que a perda de alguma dessas estabilidades compromete a função e é fator determinante para a degeneração articular.

Os movimentos articulares de grande velocidade e alto impacto, até os movimentos suaves e de baixa fricção, requerem eficiente lubrificação articular. Podemos citar dois mecanismos de lubrificação:

- Lubrificação da camada limítrofe: existe a presença de uma fina camada de líquido sinovial que liga as superfícies opostas, diminuindo o atrito e o desgaste
- Lubrificação hidrodinâmica: ocorre quando a carga da articulação e o movimento geram uma camada de fluido que separa as superfícies da cartilagem oposta.

Durante o movimento articular, a lubrificação se realiza pela associação dos dois mecanismos, isto é, a lubrificação da camada limítrofe nas regiões de contato articular e a lubrificação hidrodinâmica nas regiões em que as superfícies não estão em contato.

A lubrificação articular diminui a fricção e elimina as tensões de um lado para outro das articulações, mas isso contribui pouco para distribuir as pressões compressivas. Podemos citar como exemplo que a maioria das tensões geradas na articulação, ao se saltar de cima de uma mesa, pode ser absorvida pela contração muscular durante a flexão dos quadris ao se tocar o solo. Se joelhos e quadris permanecessem estendidos ao se tocar o solo, o impacto sobre as articulações seria muito grande, causando até fraturas da cartilagem e do osso.

Portanto, quando a biomecânica do quadril está afetada, temos o desenvolvimento da osteoartrose coxofemoral. Essas alterações podem ocorrer por diversos fatores: defeitos anatômicos (adquiridos, congênitos), traumatismos (sequelas), transtornos metabólicos e tumores.

Quadro clínico

O início clínico da osteoartrose costuma ser insidioso. O curso é lento e progressivo na maioria dos casos. Os primeiros sintomas podem ser rigidez fugaz e transitória, dor incipiente e/ou ligeira limitação da mobilidade. Com o tempo, a dor pode se exacerbar, aparecendo na região da virilha ou dos adutores, na face anterior da coxa até a altura do joelho e também na face anterior da tíbia. Muitas vezes, os pacientes se queixam de dificuldade para colocar meias, cortar as unhas dos pés ou cruzar as pernas.

No exame físico, a marcha é claudicante com balanço e com o membro inferior afetado em rotação externa e eventual flexão na posição supina, com encurtamento variável com a evolução da enfermidade.

Os movimentos de flexão, abdução, adução, rotações interna e externa do quadril devem ser sempre testados. O primeiro movimento que costuma ser afetado é a rotação interna, seguida da rotação externa. A posição ideal para o exame é o decúbito dorsal. É muito importante iniciar o exame clínico pelo quadril com menor ou nenhuma sintomatologia para depois examinar o outro lado.

Exames complementares

O exame de eleição e que, na maioria absoluta dos casos, é suficiente são as radiografias panorâmica da bacia e incidência de perfil. Os exames de imagem mais sofisticados, como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, são a exceção e indicados apenas nos casos de normalidade visualizada na radiografia convencional. Por isso, é essencial que o médico conheça os parâmetros e os aspectos de normalidade da articulação do quadril: esfericidade da cabeça do fêmur, cobertura da cabeça do acetábulo, espaço articular homogêneo, densidade óssea, ausência de osteófitos e avaliação do ângulo cervicodiafisário (Figura 481.1).

Os exames laboratoriais são de pouca importância nos casos de artrose. Podem ter algum significado na suspeita de artrite gotosa ou outras doenças reumáticas.

Diagnóstico

O diagnóstico da coxartrose é clínico e radiológico. A história da doença atual conduzida de forma objetiva e

com questionamentos pertinentes possibilita, na maioria das vezes, suspeita de artrose do quadril. Com muita frequência, observa-se a pesquisa de afecções do joelho em pacientes portadores de artrose do quadril pelo fato de se queixarem de dor na face anterior da perna.

A bursite trocantérica e a tendinite do glúteo médio podem levar a equívocos de diagnóstico. Os tumores que se localizam no colo ou na cabeça do fêmur devem ser considerados diante de uma radiografia normal, mas que apresente limitação dos movimentos próprios do quadril.

Figura 481.1 Radiografia panorâmica da bacia evidenciando osteoartrose avançada coxofemoral à direita. Observa-se a diferença com o lado oposto, onde se notam espaço articular preservado, esfericidade da cabeça do fêmur e ausência de osteófitos.

A necrose da cabeça do fêmur nos estádios iniciais pode sugerir um quadril normal, mas que necessita de exames complementares mais elaborados para confirmar o diagnóstico.

Classificação

A artrose sem origem esclarecida denomina-se primária; quando associada a uma causa conhecida ou com uma alteração que aumenta a probabilidade da degeneração articular, é chamada de secundária.

A artrose pode ser classificada quanto à sua etiologia (mecânica, metabólica ou combinada), morfologia (superoexterna, concêntrica, interna ou inferointerna), reação biológica (atrófica, normotrófica e hipertrófica) e amplitude de movimentos (rígido, móvel ou hipomóvel).

Etiologia

Mecânica

Resultante de defeitos da forma da cabeça do fêmur ou do acetábulo associados ao membro inferior e à pelve. Podemos citar coxa valga, coxa vara, anteversão ou retroversão excessivas, sequela de epifisiólise proximal de fêmur e de doença de Legg-Calvé-Perthes.

Metabólica

Resultante de alteração do metabolismo ósseo que modifica a sua forma. A osteoporose e a osteomalacia podem alterar as matrizes orgânica e inorgânica do osso, fazendo com que ele não suporte cargas normais. Sua forma pode modificar-se, iniciando o processo de degeneração. Outro exemplo é a gota, pelo acúmulo de cristais na articulação.

Combinada

Quando há associação entre a artrose metabólica e a mecânica. As irregularidades são toleradas até a menopausa e a andropausa, quando ocorrem alterações metabólicas no osso e aumento da deformidade pela carga.

Morfologia

Superoexterna

Caracterizada pelo desaparecimento e a diminuição do espaço articular anterior da cabeça femoral e superoexterna do acetábulo, podendo aparecer cistos ósseos e áreas de esclerose óssea. O acetábulo perde sua forma côncava normal e a cabeça do fêmur desliza superoexternamente. Essa é a artrose característica de displasias do quadril, valgo excessivo do colo femoral e sequela de epifisiólise proximal do fêmur.

Concêntrica

Caracterizada pela perda uniforme da cartilagem e espaço articular tanto da cabeça femoral como do acetábulo em toda a extensão da superfície articular. A cabeça se mantém esférica e formam-se poucos osteófitos. Aparece esclerose óssea na parte superior da cabeça femoral e do acetábulo.

Interna

Quando há obliquidade na superfície de carga, provocando diminuição da cartilagem e redução do espaço articular ao redor das porções internas da cabeça, que se põem em contato com o fundo acetabular. O espaço articular superior permanece normal ou aumentado. Os osteófitos são escassos mas, quando aparecem, estão localizados ao redor da cabeça femoral. À medida que aumenta a sobrecarga, pode-se desgastar o fundo acetabular e evoluir para protrusão acetabular.

Inferointerna

Forma rara de artrose do quadril, caracteriza-se pelo desaparecimento da cartilagem e do espaço articular entre as porções inferointernas da cabeça femoral e do acetábulo, com formação de osteófitos volumosos inferiores. O espaço articular superior está sempre aumentado.

Reação biológica

Atrófica

A cabeça femoral diminui de tamanho, tomando forma elíptica e tendendo a subluxar o acetábulo. Os osteófitos são poucos e diminuídos.

Normotrófica

Existe a formação de osteófitos no acetábulo e sobre a cabeça femoral, com áreas de esclerose óssea superoexterna.

Hipertrófica

Forma-se a megacabeça, deformada pelo grande número de osteófitos que envolvem toda a cabeça e o colo femoral. Osteófitos enormes também envolvem o rebordo e o fundo do acetábulo.

Amplitude de movimentos

É muito variável, pois o fator clínico – dor – pode, muitas vezes, se contrapor ao fator radiológico. É distinguida em três tipos:

- Rígida: flexão até 30°, abdução 0°, adução 0°
- Hipomóvel: flexão de 30 a 60°, abdução de até 15°, adução de até 15°
- Móvel: flexão superior a 60°, abdução superior a 15°, adução de 15°.

Tratamento

A primeira opção de tratamento para a maioria das afecções articulares degenerativas crônicas é o conservador.

Deve-se sempre levar em conta a idade do paciente, seu grau de atividade, seu peso, sua ocupação profissional, a etiologia e grau da artrose e o quanto a dor interfere em suas atividades diárias habituais.

O tratamento conservador deve iniciar em primeiro lugar e consiste em orientar o paciente em relação às suas atividades físicas, seu peso e à expectativa da evolução de sua doença. A maior causa de coxartrose que se manifesta com sintomas antes da quinta década da vida é a artrose secundária à displasia do desenvolvimento do quadril em seus graus mais variados, seguida das sequelas de doença de Legg-Calvé-Perthes e outras de menor significado.

Artrose secundária à displasia do desenvolvimento

Geralmente se manifesta entre a terceira e quarta décadas da vida. Quando do início dos sintomas, deve-se recomendar abandono de esportes de contato (futebol, vôlei, basquete, corridas etc.), redução do peso corporal e a realização de exercícios de lazer sem carga (hidroginástica, bicicleta etc.). Na fase aguda, a utilização de ondas curtas e ultrassom pode trazer benefícios associados ao uso de anti-inflamatórios não hormonais. Não se deve esquecer de informar o paciente de que essas medidas são protelatórias e visam aliviar os sintomas, mas o processo é irreversível.

Como as artroses de quadril secundárias à displasia do desenvolvimento são, em sua maioria, normo ou atróficas, muitas vezes é possível indicar uma osteotomia do fêmur proximal para redirecionar a carga na cabeça femoral.

Artrose por sequela de doença de Legg-Calvé-Perthes

Na grande maioria dos casos, os pacientes apresentam sintomatologia precoce e as mesmas orientações propostas para artrose secundária à displasia do desenvolvimento são indicadas. Se os sintomas persistirem após pelo menos 6 meses, pode-se tentar uma osteotomia do fêmur proximal (Figura 481.2). Sua indicação depende da presença de osteófitos acetabulares superoexternos ou inferiores da cabeça femoral.

Coxa profunda

Caracterizada pela protrusão da cabeça femoral para o acetábulo, costuma ser sintomática a partir da sexta década da vida. Na maioria das vezes, a melhor indicação para esses casos é a artroplastia total do quadril, tendo-se o cuidado técnico de reforçar o fundo do acetábulo.

Artroses secundárias a doenças reumáticas

Em geral manifestam-se precocemente, são muito dolorosas e incapacitantes. Uma vez evidente a degeneração, não há justificativa para se protelar a cirurgia, que será a artroplastia total do quadril cimentada ou híbrida. Como regra, as artroses de origem inflamatória não têm indicação de osteotomia de qualquer tipo.

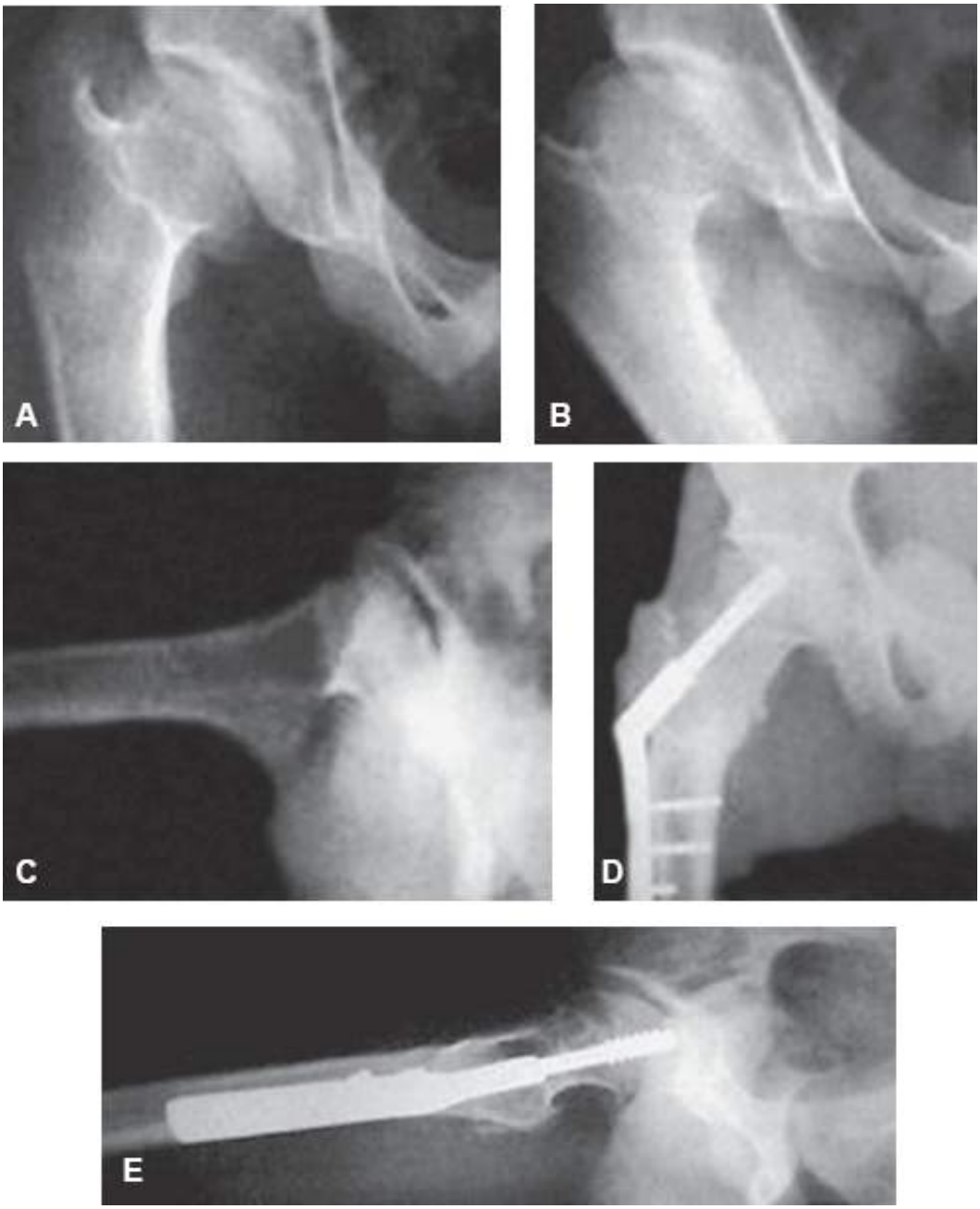

Figura 481.2 Radiografias de paciente com artrose inicial de quadril por sequela de doença de Legg-Calvé-Perthes. Note a preservação do espaço articular. Foi realizada uma osteotomia valgizante.

Artroses primárias

O tratamento dependerá do grau da artrose e das características do paciente (idade, peso, atividade etc.), mas sempre se deve tentar o tratamento conservador, como já citado. Dependendo das características radiológicas da artrose associada aos fatores clínicos, decide-se, após falha do tratamento conservador, se indicamos uma osteotomia ou artoplastia total do quadril (Figuras 481.3 e 481.4).

Figura 481.3 Radiografia panorâmica da bacia mostrando coxartrose avançada à esquerda por sequela de doença de Legg-Calvé-Perthes.

A artrodese (fusão articular) do quadril é considerada uma exceção. Em artroses não inflamatórias, unilaterais, sem indicação de osteotomias, em pacientes mais jovens (abaixo de 40 anos de idade), podem ter indicação de artrodese, sobretudo se o paciente for do sexo masculino, trabalhador braçal e devidamente esclarecido.

A videoartroscopia do quadril é ainda pouco difundida em nosso meio e apresenta aspectos que parecem surtir melhoras bastante razoáveis na sintomatologia, desde que a degeneração articular ainda não esteja em estádios avançados.

Figura 481.4 Radiografia do pós-operatório do paciente da Figura 481.3, pós-artroplastia total do quadril.

Capítulo 482

Artroplastia do Quadril

Antonio Carlos Bernabé

Conceito

A articulação do quadril é aquela formada entre a cavidade acetabular e a cabeça femoral (Figura 482.1). Pode também ser chamada de articulação coxofemoral.

A artroplastia do quadril é a substituição cirúrgica dessa articulação por componentes protéticos, os quais costumam ser formados por dois componentes: um femoral, para substituir a cabeça femoral, e outro implantado na cavidade acetabular, para substituir a parte articular do acetábulo.

Figura 482.1 Quadril normal.

Indicações

A artroplastia está indicada em todos os quadris dolorosos com destruição da cartilagem articular. Essa lesão pode ocorrer por processos degenerativos, artríticos, traumáticos ou por qualquer outra afecção que leve a alteração articular resultando em processo doloroso e incapacitante.

As principais doenças tratadas por meio de artroplastia do quadril são:

- Osteoartrose primária: geralmente degenerativa e associada à idade. Costuma ser idiopática, podendo também ser causada por enfermidades conhecidas como, por exemplo, a gota (Figuras 482.2 e 482.3)
- Osteoartrose secundária: ocasionada por qualquer doença que resulte em deformação da articulação – incongruência articular –, resultando em lesão da cartilagem femoral e acetabular. Ocorre com maior frequência nas sequelas tardias de fraturas do colo do fêmur e acetabulares, osteonecrose da cabeça femoral, infecção específica ou inespecífica e afecções do quadril da infância (das quais as mais importantes são displasia do quadril, epifisiolistese da cabeça femoral e doença de Legg-Calvé-Perthes) (Figura 482.4)

Figura 482.2 Quadril artróstico. Pinçamento articular, osteófitos, esclerose e cistos ósseos podem ser visualizados.

- Artrites: aqui entendendo-se aquelas doenças de origem inflamatória, com acometimento geralmente poliarticular e evolução crônica. As mais importantes são artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante e artrite psoriásica (Figura 482.5)
- Fraturas do colo do fêmur: nos pacientes idosos (acima dos 70 anos). Pode estar indicada artroplastia total ou parcial do quadril (Figura 482.6)
- Outros casos: qualquer afecção que tenha seu curso com lesão da articulação do quadril pode ser tratada com artroplastia do quadril. São exemplos o nanismo diastrófico, as sequelas de paralisia infantil e cerebral e os tumores ósseos na região do quadril.

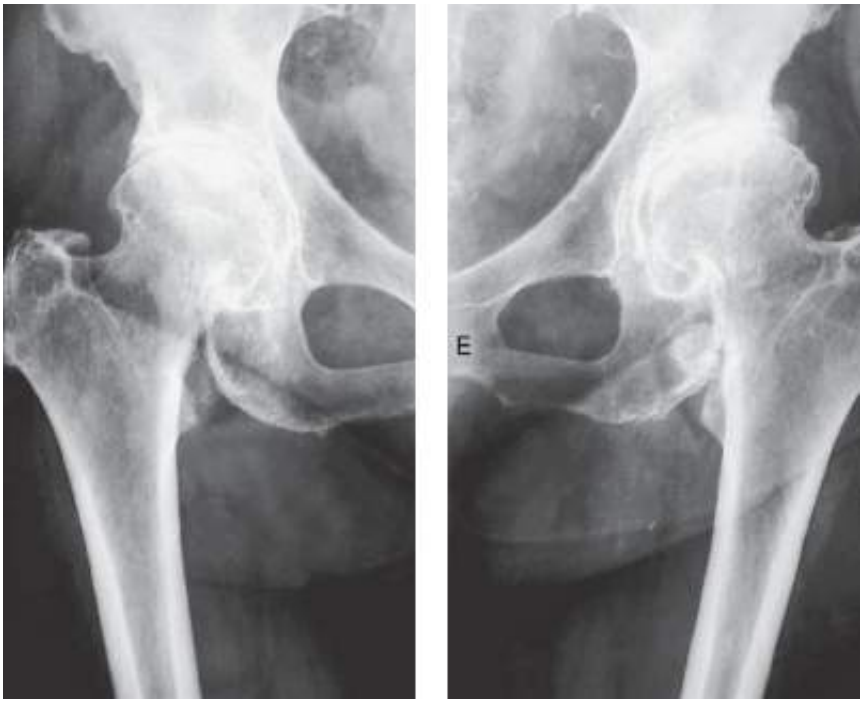

Figura 482.3 Quadril artrósico em paciente de 72 anos. E = esquerda.

Figura 482.4 Sequela de doença de Legg-Calvé-Perthes. Deformidade e incongruência articular.

Figura 482.5 Quadril reumatoide em paciente de 19 anos.

Figura 482.6 Fratura de colo de fêmur em paciente de 65 anos.

Prótese de quadril | Tipos, materiais e evolução

As tentativas de substituir a articulação comprometida do quadril iniciaram-se há quase um século. No início, tecidos humanos foram interpostos entre a cabeça femoral e o acetábulo, como gordura, músculo e fáscia lata. Os resultados foram desapontadores.

Nas décadas de 1940 e 1950 foram dados os passos decisivos para o resultado atual. A cabeça femoral passou a ser substituída por uma peça metálica feita de aço inoxidável ou por uma liga metálica de cromocobalto e fixada ao canal femoral, sendo colocada em contato direto com o osso ou a cartilagem acetabular. Era a prótese parcial (Figura 482.7). Os resultados foram melhores, porém desanimadores a médio e longo prazos. Ressalte-se que, embora pouco, ainda é utilizada nos nossos dias.

Na década de 1960, na Inglaterra, John Charnley desenvolveu uma prótese composta por dois componentes, um femoral e outro acetabular. O primeiro era composto por uma haste metálica implantada no canal femoral e nele fixada por poli- metilmetacrilato (PMMA) – o cimento acrílico –, contendo na sua extremidade superior uma cabeça metálica com diâmetro de 22,25 mm. O componente acetabular, feito de polietileno de peso molecular ultra-alto, também era fixado ao osso pélvico, na cavidade acetabular, pelo cimento acrílico e articulava-se com a cabeça femoral por meio de um orifício de 22,25 mm existente no polietileno. Era assim descoberta a prótese total de quadril, com muitos dos conceitos ainda vigentes e que tanto bem proporcionou à humanidade (Figura 482.8). Embora Charnley tenha dito que nenhuma prótese conseguiria durar 30 anos, hoje podemos nos deparar com casos operados com a sua prótese com esse tempo de evolução e em bom estado.

Os anos seguintes até os tempos atuais foram utilizados para aprimoramento técnico e tecnológico.

O aprimoramento técnico auxiliou o médico ortopedista a melhorar as técnicas de implantação da prótese, diminuindo drasticamente o tempo cirúrgico e o tamanho da incisão e reproduzindo os bons resultados radiográficos obtidos ao final de cada cirurgia, podendo assim contribuir de maneira decisiva para o aumento da durabilidade das próteses.

Figura 482.7 Prótese parcial, tipo Thompson. Observe que o componente acetabular não existe.

Figura 482.8 Prótese cimentada. Modelo Stanmoore. Componentes: haste, cabeça e polietileno.

O aprimoramento tecnológico seguiu basicamente dois caminhos: um, de melhorar a própria prótese cimentada e as qualidades dos mesmos materiais envolvidos. Assim, surgiram as novas ligas metálicas, com destaque para o cromocobalto e o titânio. Na década de 1980, a evolução consistiu em substituir a cimentação manual pela instrumentada, com significativas melhoras nos resultados radiográficos e de duração da prótese. Mas, apesar da grande evolução dos resultados das artroplastias cimentadas e tendo como pano de fundo a permanente vontade do ser humano de se superar, os resultados começaram a ser contestados a longo prazo. Novos conceitos se impuseram. Na década de 1980 surgiu, nos EUA, um novo tipo de prótese: aquelas que se fixam ao osso sem a intermediação do cimento acrílico – as próteses não cimentadas (Figura 482.9). De aspecto rugoso ou microporoso, seriam habitadas por osso do hospedeiro e a fixação seria biológica. Foram amplamente utilizadas na segunda metade da década de 1980 e permanecem até hoje, constituindo ainda a maior esperança de prótese com durabilidade média elevada. Alguns problemas maiores, iniciais, como desenhos inadequados, fizeram com que alguns modelos iniciais desaparecessem, outros fossem modificados e outros mantidos. O futuro parece reservar local especial para essas próteses, que prometem resolver um dos grandes problemas das artroplastias do quadril: a soltura asséptica.

Outro grande problema das próteses articulares, em especial as do quadril, é o desgaste dos componentes em contato: a cabeça femoral metálica e o polietileno acetabular. O resultado é a presença de debris, geralmente de polietileno, levando à reação do organismo com suas células de defesa resultando em lesão do osso adjacente, femoral e acetabular. Trata-se da osteólise, nosso grande problema atual. A tentativa de resolução desse problema já está em curso há mais de 20 anos e consiste, basicamente, na substituição do material da cabeça femoral e na abolição (ou melhora) do polietileno. Dessa maneira, as superfícies em cerâmica (alumina) (Figura 482.10) e em metal ultrapolido (Figura 482.11), tanto do lado femoral como do acetabular, constituem a grande tendência atual, pois são materiais de baixo atrito e com desgaste infinitamente menor. Alguns problemas iniciais foram gradualmente resolvidos e hoje, embora ainda não se possa considerá-las técnicas definitivas, pois os anseios são crescentes, são o que de melhor podemos oferecer aos nossos pacientes, em particular os jovens.

Figura 482.9 Prótese não cimentada. Componente metálico e polietileno.

Figura 482.10 Prótese não cimentada, tipo cerâmica-cerâmica.

Figura 482.11 Prótese não cimentada, tipo metal-metal.

Epidemiologia

Nos países desenvolvidos, com acesso à saúde e estatísticas confiáveis, a relação é de 1 prótese de quadril para cada 1.000 habitantes por ano. Isso significa que, no Brasil, com cerca de 180 milhões de habitantes, deveríamos ter 180 mil artroplastias de quadril por ano. Os nossos números são aproximados e pouco confiáveis, porém acreditamos que ocorrem 30 mil artroplastias por ano.

Os fatores relacionados são baixo acesso da população aos serviços de saúde, vida média mais baixa do brasileiro e medo intenso de se submeter a esse tipo de cirurgia, ainda pouco difundida, inclusive no meio médico.

Aspectos clínicos do paciente a ser submetido à artroplastia do quadril

A cirurgia de artroplastia do quadril, embora padronizada a longo prazo, deve ser considerada uma cirurgia de grande porte. Assim, o paciente deve estar em plenas condições clínicas para poder ser submetido a ela.

O exame clínico, local e sistêmico deve ser minucioso. A busca de focos de infecção latente deve ser realizada de forma minuciosa, sobretudo na orofaringe, nos dentes e na urina.

O exame laboratorial deve contemplar todos os órgãos vitais (rins, fígado, coração, pulmão). A coagulação sanguínea deve ser priorizada e qualquer alteração corrigida pré-operatoriamente.

Exames radiográficos e testes especiais, se necessários, devem ser solicitados.

Técnica cirúrgica

A colocação correta dos componentes da prótese envolve os seguintes tempos cirúrgicos, na sequência em que devem ser realizados.

Via de acesso

O quadril pode ser submetido à artroplastia, mais comumente, por via posterior ou anterolateral. As vias lateral pura e anterior são menos utilizadas. Não há consenso sobre qual a melhor das duas vias de acesso (Figura 482.12).

Osteotomia do colo femoral e preparação femoral e acetabular

A remoção de cerca de metade do colo do fêmur e de toda a cabeça femoral é obrigatória na artroplastia total do quadril.

O canal medular femoral é preparado com raspas apropriadas para cada tipo de prótese, permitindo que se saiba qual o número e o tamanho da prótese a ser colocada.

O acetábulo é preparado removendo-se todas as partes moles do seu interior, todos os osteófitos e o osso subcondral, permitindo-se que a prótese possa ser colocada no fundo da fóvea acetabular (lâmina quadrilátera).

Colocação dos componentes acetabular e femoral

Como regra geral, o componente acetabular é colocado antes do componente femoral (Figura 482.13).

Figura 482.12 Incisão de 9 cm na face lateral do quadril, centrada sobre o grande trocanter.

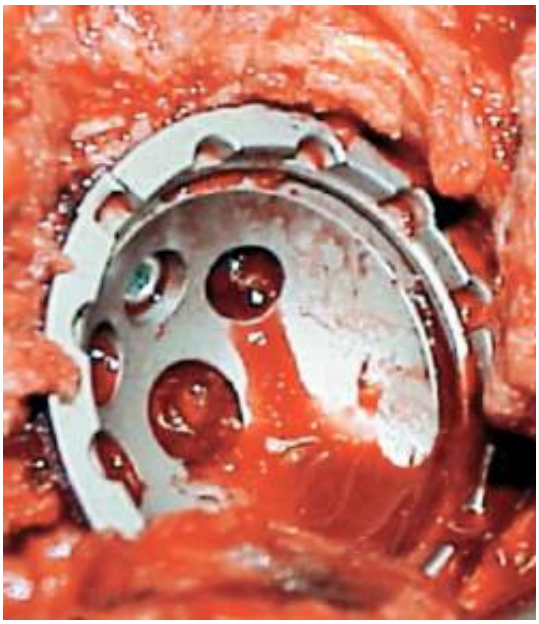

Figura 482.13 Componente acetabular não cimentado colocado. Observe o íntimo contato do metal com o osso.

Colocação dos componentes cimentados

Aqui, os componentes acetabular e femoral são fixados ao osso por metilmetacrilato. O sangue deve ser removido exaustivamente e o cimento deve ser pressurizado ao osso com instrumentos especiais.

Colocação dos componentes não cimentados

Os componentes são fixados ao osso por pressão. No acetábulo, eventualmente, podem-se colocar parafusos para melhorar a fixação inicial. Esses parafusos perderão sua função assim que houver a osteointegração da prótese (ver Figura 482.13; Figura 482.14).

Pós-operatório

Hospitalar

O período de internação diminuiu de forma significativa. No início, era de cerca de 3 meses. Hoje, o tempo médio é de 5 dias, com grande tendência a diminuir, já havendo relatos de alta no primeiro dia pós-operatório. Ressalte-se que, nesse caso, a técnica da cirurgia minimamente invasiva é obrigatória.

O repouso no leito é mantido por 1 dia e, a partir daí, inicia-se a saída do leito, com carga parcial imediata. Espera-se que, com alta no quinto dia pós-operatório, o paciente já esteja apto a deambular com o auxílio de algum

suporte (andador ou muletas).

Domiciliar de curto e longo prazos

Na residência, a fisioterapia deve ser diária, de preferência domiciliar, passando gradativamente do apoio mínimo (10% do peso corporal) ao apoio parcial (30% do peso corporal) e à bengala (70% do peso). Isso deve ocorrer em, no máximo, 90 dias, desde que não haja condições impeditivas (senilidade, doenças associadas graves etc.)

Complicações

Relacionadas com o ato cirúrgico

As complicações transoperatórias podem ocorrer por causas locais ou sistêmicas. Estas são comuns a todas as cirurgias. As locais, raras, envolvem lesão de grandes vasos, dos nervos, fraturas (principalmente do fêmur) e mau posicionamento dos componentes da prótese.

De longo prazo

As principais complicações tardias da prótese são trombose venosa profunda, infecção, luxação e soltura dos componentes (Figura 482.15).

Figura 482.14 Prótese não cimentada, com cabeça em cerâmica.

A trombose, bastante rara, deve ser prevenida por meios físicos e medicamentosos.

A infecção, bastante frequente no início da história da artroplastia, é uma complicação bastante grave, requerendo outras cirurgias e evoluindo com resultados incertos. Deve ser prevenida com antibioticoterapia profilática e técnica cirúrgica adequada e rápida. A longo prazo, é necessário tratar com rapidez as infecções a distância (Figura 482.16).

A luxação é a perda total da congruência entre os elementos da prótese. Suas causas são mau posicionamento dos componentes, fraqueza muscular ou trauma. Seu diagnóstico é bastante fácil. O paciente se apresenta com dor intensa, totalmente incapacitado e a radiografia simples é conclusiva. É tratada com redução dos componentes, o que em geral se consegue incruentamente. Pode recidivar, requerendo troca dos componentes (ver Figura 482.15).

A soltura asséptica pode ser definida como o descolamento da prótese em relação ao osso (ou ao cimento). Pode ocorrer do lado femoral ou acetabular (Figura 482.17). As principais causas relacionadas são má técnica cirúrgica,

trauma, desgaste dos componentes (sobretudo do polietileno) e, principalmente, o tempo de durabilidade da prótese. Requer troca dos componentes e, às vezes, reposição da massa óssea desgastada por enxerto ósseo autólogo ou homólogo (de banco).

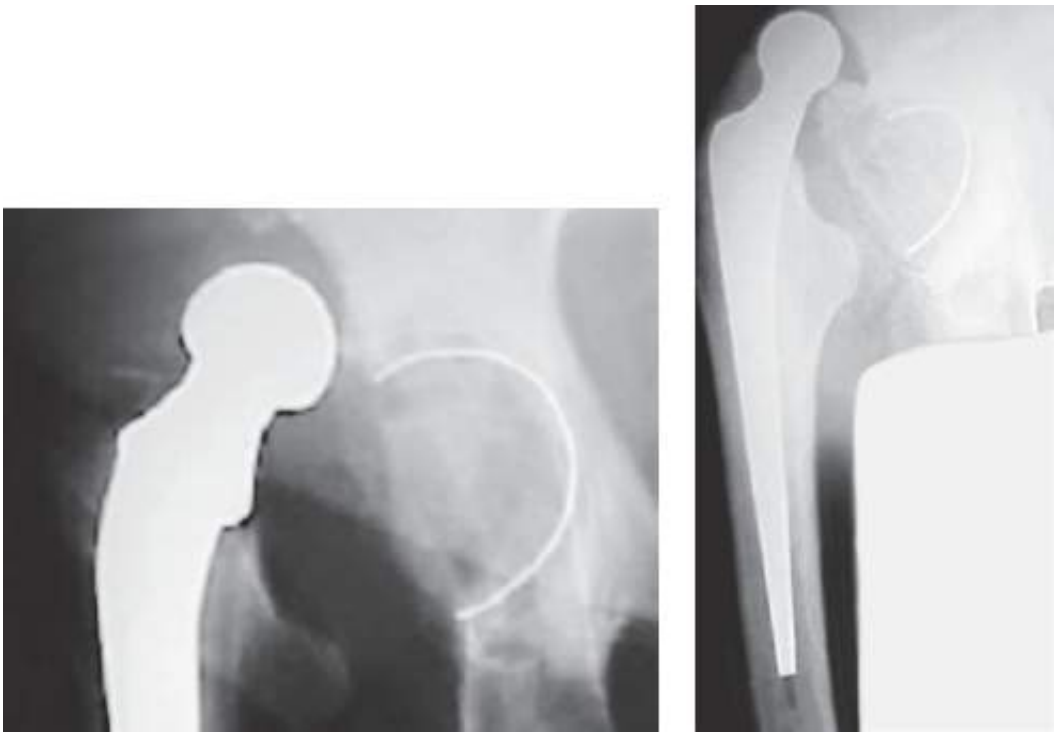

Figura 482.15 Complicação: luxação. Notar a perda de contato entre os componentes femoral e acetabular.

Figura 482.16 Complicação: infecção. Observa-se a destruição óssea, com contraste injetado através da fístula (fisitulografia).

Aspectos clínicos do paciente a ser submetido à artroplastia do

quadril

A cirurgia de artroplastia do quadril, embora padronizada de longo prazo, deve ser considerada uma cirurgia de grande porte. Assim, o paciente deve estar em plenas condições clínicas para poder ser submetido a ela.

O exame clínico, local e sistêmico deve ser minucioso. A busca de focos de infecção latente deve ser realizada de forma minuciosa, sobretudo na orofaringe, nos dentes e na urina.

O exame laboratorial deve contemplar todos os órgãos vitais (rins, fígado, coração, pulmão). A coagulação sanguínea deve ser priorizada e qualquer alteração corrigida pré-operatoriamente.

Exames radiográficos e testes especiais, se necessários, devem ser solicitados.

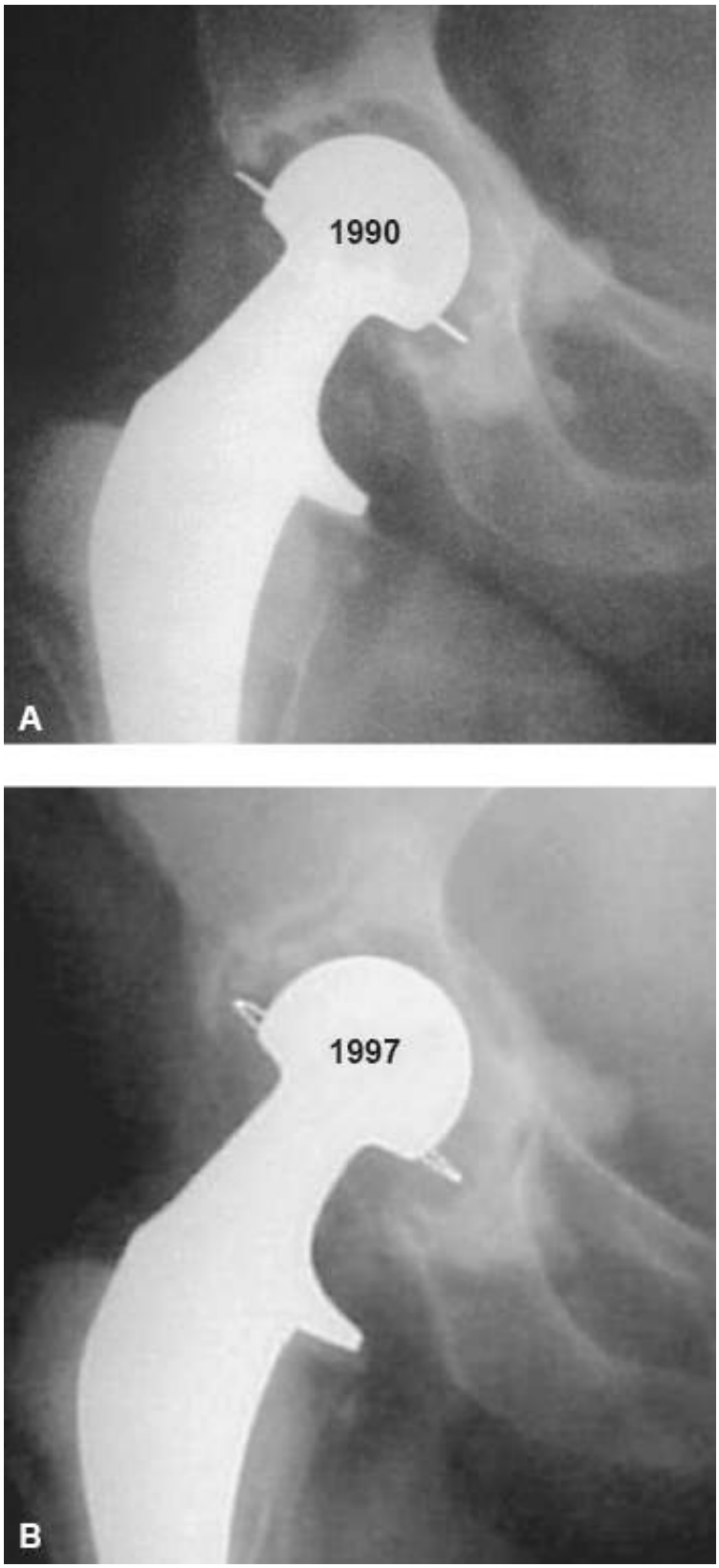

Figura 482.17 Soltura acetabular. **A.** Em 1990, aspecto normal. **B.** Em 1997, linhas de radiolucência e migração medial.

Capítulo 483

Joelhos Valgo, Varo e Recurvado

Mario Carneiro Filho

Joelho varo e joelho valgo

Varismo e valgismo são deformidades do joelho no plano frontal em que o ângulo tibiofemoral situa-se fora da média (± 2 desvios padrões),[1,2] (Figura 483.1).

As variações do ângulo tibiofemoral que se encontram dentro da média são denominadas, em nosso meio, pernas arqueadas (joelho varo fisiológico, Figura 483.2) ou joelhos em X (joelho valgo fisiológico, Figura 483.3). Os valores normais do ângulo tibiofemoral alteram-se com a idade (Figura 483.4).[2,3]

Avaliação inicial

Na avaliação inicial do paciente, devemos procurar diferenciar uma deformidade patológica de uma fisiológica. Deve-se procurar saber o início da deformidade, a existência de trauma ou doença prévia, se a deformidade é progressiva, se a família faz uma dieta adequada e ainda se há outros membros da família com deformidade semelhante.

Exame físico

No exame físico, deve-se verificar a altura e as proporções corporais do paciente; a baixa estatura é comum no raquitismo e em várias síndromes. Devemos verificar se há outras deformidades, e também se a deformidade é simétrica (Figura 483.5). A deformidade é localizada ou generalizada? Há discrepância de comprimento dos membros inferiores? O encurtamento do membro associado a deformidade angular do joelho pode ser decorrente de lesões fisárias ou problemas do desenvolvimento como hemimelia fibular.

Laboratório

Quando a criança apresenta deformidades generalizadas, deve-se avaliar o perfil metabólico por meio da dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina e hematócrito.

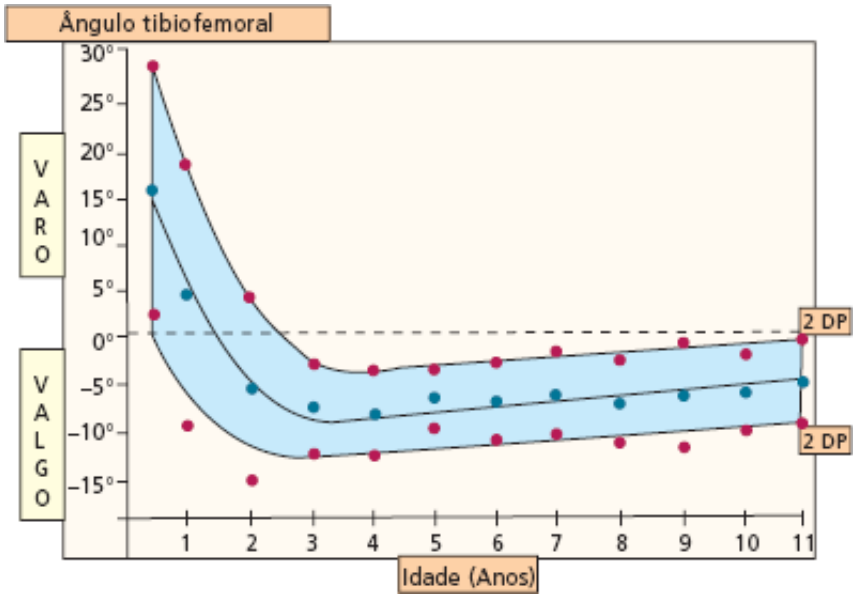

Figura 483.1 Valores normais do ângulo tibiofemoral. *DP* = desvio padrão.

Figura 483.2 Joelho varo fisiológico.

Figura 483.3 Joelho valgo fisiológico.

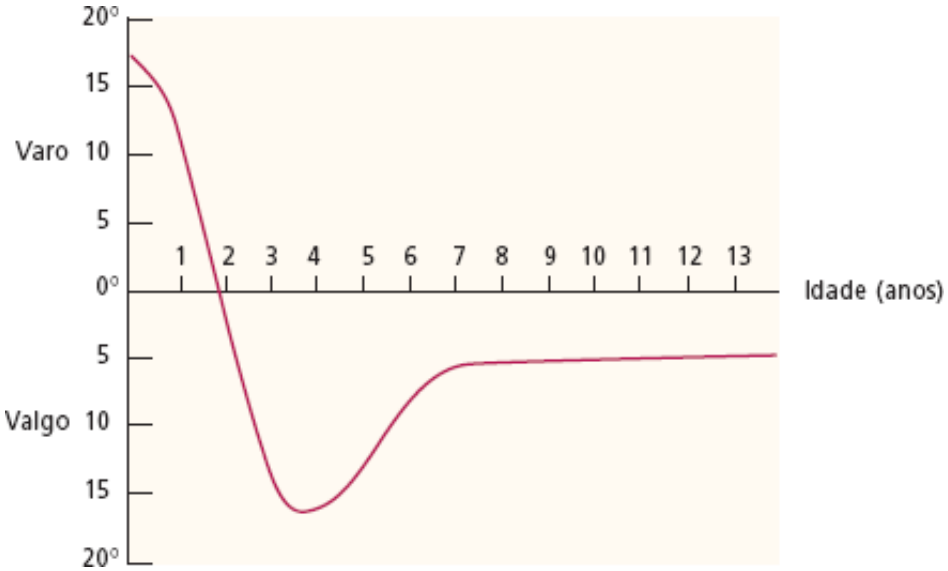

Figura 483.4 Desenvolvimento do ângulo tibiofemoral durante o crescimento.

Figura 483.5 Joelho valgo patológico: assimetria do membro inferior esquerdo decorrente de sequela de fratura da tíbia proximal.

Diagnóstico por imagem

Quando os achados clínicos sugerem a possibilidade de base patológica para a deformidade, devem-se realizar radiografias dos membros inferiores em posição ortostática nas incidências de frente e perfil. A cintigrafia esquelética pode ser útil no diagnóstico precoce de tíbia vara – observa-se uma hipercaptação na porção medial da epífise tibial proximal. Exames tomográficos também podem ser úteis na identificação de pontes fisárias.

Na Tabela 483.1, apresentamos as afecções que mais comumente podem causar joelho varo e joelho valgo.

Tratamento

A maioria das crianças apresenta, simplesmente, pernas arqueadas ou joelhos em X que vão se resolver de maneira espontânea. Deve-se documentar essas variações fisiológicas, se possível por meio de fotografias, e fazer acompanhamento trimestral ou semestral. Se o problema for patológico, deve-se estabelecer a causa e considerar as opções de tratamento.

Tratamento conservador

O uso de elevação no calçado e exercícios não exercem qualquer efeito sobre a história natural. O uso de órteses coxopodálicas pode ser indicado nos casos de tíbia vara diagnosticados precocemente, porém há controvérsias na literatura em relação à sua eficácia.

Tratamento cirúrgico

As alternativas cirúrgicas incluem as osteotomias e as hemiepifisiodeses. Os objetivos do tratamento cirúrgico são:

- Corrigir o ângulo tibiofemoral
- Colocar as articulações do joelho e tornozelo em posição horizontal
- Manter a igualdade de comprimento dos membros inferiores
- Corrigir qualquer deformidade coexistente.

Osteotomia

Para deformidades generalizadas, as osteotomias em vários níveis podem ser necessárias. Há uma tendência em adiar as osteotomias até a adolescência para evitar recorrências.

Grampeamento fisário e hemiepifisiodese

Quando excessivos, o joelho varo e o joelho valgo podem ser corrigidos cirurgicamente na adolescência por grampeamento fisário ou hemiepifiodese.

Joelho recurvado

O joelho recurvado é uma condição rara em crianças e adolescentes, definido como uma extensão do joelho maior que 5° (Figura 483.6).[4]

Pode ser causado por afecção óssea ou de partes moles na articulação do joelho. A deformidade óssea pode causar, com o tempo, o alongamento das partes moles do aspecto posterior do joelho, causando frouxidão capsuloligamentar posterior que vai aumentar mais a pressão anterior no joelho e produzir deformidade óssea secundária. A causa mais comum do joelho recurvado são as fraturas, porém um trauma direto sobre a tíbia ou a avulsão da tuberosidade anterior da tíbia podem causar o fechamento prematuro da porção anterior da placa de crescimento da tíbia proximal. Outros fatores etiológicos são: infecção, tração esquelética na tíbia proximal ou no fêmur distal e imobilização prolongada. Cirurgias na tíbia proximal ou na patela também têm sido descritas como causadoras da deformidade. Qualquer condição que enfraqueça o mecanismo extensor o suficiente, como uma tração prolongada, pode simular uma doença neuromuscular como pólio e causar deformidade óssea secundária. Há relatos na literatura de joelho recurvado como sequela de apofisite da tíbia proximal (doença de Osgood-Schlatter).

Tratamento clínico

A reabilitação do indivíduo portador de joelho recurvado visa à correção biomecânica, treino proprioceptivo, controle muscular, treino de marcha e atividades funcionais.

Tratamento cirúrgico

Em casos especiais, indica-se a osteotomia infratuberositária da tíbia para a correção da deformidade óssea.

Figura 483.6 Joelho recurvado.

Tabela 483.1 Causas de joelho valgo e joelho varo.

Causa	Joelho valgo	Joelho varo
Congênita	Hemimelia fibular	
Displasia	Osteocondrodisplasias	Osteocondrodisplasias
Desenvolvimento	Joelho valgo maior que 2 desvios padrões + distância intermaleolar maior que 10 cm	Joelho varo maior que 2 desvios padrões + tíbia vara
Trauma	Fratura metafisária comprometendo a fise – fechamento parcial da fise	Fechamento parcial da fise
Metabólica	Raquitismo	Raquitismo – manifestação comum
Osteopênica	Osteogênese imperfecta	
Infecção	Lesão da fise	Lesão da fise
Artrite	Artrite reumatoide	

Capítulo 484

Osteocondrite Dissecante do Joelho

Camila Cohen Kaleka, René Jorge Abdalla e Moisés Cohen

Conceito e histórico

A osteocondrite dissecante (OCD) é uma condição adquirida caracterizada por descolamento parcial ou total de fragmento da cartilagem articular hialina com osso subcondral adjacente, que pode ou não se desprender e permanecer como corpo livre articular. A lesão pode ser encontrada primariamente no cotovelo, joelho e tornozelo; dessas, o joelho é a articulação mais acometida, envolvendo ao redor de 75% dos pacientes.

Esta alteração é classicamente dividida em forma juvenil e adulta, baseada na maturidade esquelética do indivíduo.[1] O momento do diagnóstico é a chave para prevenção do comprometimento da cartilagem articular. Entretanto, apesar da diferença da evolução baseada na idade, muitos autores acreditam que ambas as formas são decorrentes do mesmo processo patogênico e são apenas descobertas em momentos diferentes da maturidade esquelética.

Ambrose Pare foi o primeiro a descrever a retirada de corpos livres do joelho, em 1840. Após trinta anos, Paget descreveu um processo semelhante e nomeou de *necrose silenciosa*, a qual resultava no aparecimento de fragmentos osteocondrais provenientes da superfície articular. Em 1887, König sugeriu a etiologia inflamatória da lesão da cartilagem denominando-a osteocondrite dissecante, porém estudos consecutivos não demonstraram relação primária da inflamação com a lesão. Entretanto, apesar de não comprovada a existência de tecido inflamatório no local, o nome osteocondrite dissecante persiste até hoje.[1,2]

Epidemiologia

O paciente mais frequentemente acometido é do sexo masculino, entre 10 e 15 anos de idade.[3–5] Linden observou a incidência de 156 casos em uma população de 250.000 habitantes durante 10 anos de estudo.[6]

A incidência da OCD pode chegar a até 15 a 29 casos por 100 mil habitantes; a média de idade dos portadores da lesão está decrescendo e mais meninas parecem estar sendo afetadas. A utilização da ressonância magnética, em larga escala facilitou o reconhecimento das lesões, e a frequência aumentou devido ao nível competitivo dos esportes e jornadas exaustivas de treinamento para as crianças e jovens.[2,3]

Etiologia

Em crianças e adolescentes é uma causa conhecida de dor no joelho e disfunção da mobilidade. A etiologia da OCD é ainda controversa; história familiar, distúrbios de crescimento, isquemia, trauma e microtraumas repetitivos decorrentes de atividades esportivas são possíveis fatores desencadeantes.

A teoria vascular proposta sugere que uma estrutura anormal do osso subcondral aumenta a suscetibilidade a fratura patológica. Enneking[7] acreditava que a diminuição ou ausência do suprimento sanguíneo ao osso subcondral resultava na isquemia de um segmento ósseo, levando à formação de um osso necrótico. Porém, Rogers e Gladstone[8] também estudaram a vascularização da extremidade distal do fêmur e encontram grande rede de anastomose realizando o suprimento sanguíneo do fragmento osteocondral, discordando dos achados de Enneking.

Além da teoria vascular, há estudos que documentam famílias com predisposição a desenvolver a doença.[9–11] Associações da OCD com tíbia vara e doença de Legg-Calvé-Perthes foram relatadas.[12,13] No entanto, Petrie[14] não encontrou relação entre a hereditariedade e a doença. Aparentemente, a teoria genética possui pouca influência no

desenvolvimento da afecção.

Outra teoria proposta defende que a OCD é o resultado de um defeito de ossificação, em que o fragmento osteocondral não cicatriza e sofre um processo progressivo de destacamento.[15,16] Porém, Sontag e Pyle[17] observaram que as irregularidades da região epifisária do fêmur poderiam ser variações da normalidade, sobretudo no período do estirão do crescimento.

Em 1933, Fairbank propôs que a doença era originada pelo impacto repetitivo da espinha tibial contra a região interna do côndilo femoral.[18] Entretanto, o impacto da espinha tibial medial no côndilo não deve ser a etiologia da maioria das lesões, já que a localização mais frequente é na região posterolateral do côndilo femoral medial.

Atualmente, apesar de a literatura não esclarecer claramente, a etiologia mais aceita é a causada por traumas repetitivos, já que é frequente em pacientes jovens e praticantes de esporte, pois a atividade poderia desencadear uma fratura no osso subcondral. Sem a redução do nível das atividades de carga a chance do fragmento cicatrizar é mínima e a necrose do mesmo pode ocorrer, levando à fragmentação.[18]

Classificação

A OCD é categorizada em forma juvenil e adulta, dependendo do fechamento da placa de crescimento (fise) distal do fêmur; a classificação baseia-se na localização anatômica, aparência operatória, idade e achados cintigráficos. A forma juvenil ocorre em crianças e adolescentes que tem a placa de crescimento aberta e apresenta um prognóstico melhor que a forma adulta, com altas taxas de cicatrização espontânea (mais de 50% de casos cicatrizados em até 18 meses sem necessidade do tratamento cirúrgico).[18]

Aichroth idealizou uma classificação, de acordo com a localização da lesão, baseada na radiografia. Se no côndilo medial pode ser: tipo I – clássica (69%), quando se localiza na face lateral do côndilo femoral medial na fossa intercondilar; tipo II – clássica estendida (6%), quando compromete também parte da superfície inferior do côndilo; tipo III – inferocentral (10%) quando atinge somente a superfície inferior, na área de carga. Quando a lesão está no côndilo lateral: tipo I – inferocentral (13%) e tipo II – anterior (2%).[3]

Além da classificação radiográfica, mais recentemente foi proposta uma classificação baseada na ressonância magnética, facilitando a compreensão quanto à estabilidade do fragmento. No estágio I, a lesão apresenta pouca alteração de sinal sem margens claras de fragmento; no estágio II, o fragmento osteocondral apresenta margens evidentes, sem líquido entre o fragmento e o osso subjacente; no estágio III, o líquido entre estas duas interfaces é parcialmente visível; no estágio IV, o líquido está completamente ao redor do fragmento, mas o fragmento continua na posição; o estágio V ocorre quando o fragmento está completamente destacado e desviado (corpo livre).[19–22]

A cintigrafia óssea com tecnécio também pode auxiliar a avaliar a capacidade de cicatrização da lesão, quanto mais avançado o estágio na classificação menor é a chance de cicatrizar a lesão. No estágio 0, a radiografia e a cintigrafia são normais; no estágio I, a lesão é visível na radiografia, mas não na cintigrafia; no estágio II, na cintigrafia há aumento da captação na área da lesão; no estágio III, há aumento de captação difusa no côndilo femoral; no estágio IV, além da captação femoral, há um aumento de sinal no planalto tibial oposto à lesão.[23]

Anatomia patológica

Linden descreveu a histologia da OCD. A cartilagem da superfície articular que recobre a lesão é normal. Nos dois lados da fissura estão presentes ilhas de osso necrótico e desorganização das trabéculas, principalmente no lado do fragmento. Foi também observada atividade osteoblástica e osteoclástica nos dois lados. Em alguns casos, há formação de fibrocartilagem na região da separação.[20]

Quadro clínico

A faixa etária mais acometida está entre os 10 e 20 anos de idade, porém pode ocorrer acima deste período, nos adultos jovens. As queixas da maioria das crianças e adolescentes são vagas, pois a maioria dos pacientes apresenta uma lesão estável, ainda assim, edema e dor anterior no joelho relacionada com o esporte são as queixas mais frequentes. Outros sintomas podem ocorrer decorrentes do amolecimento da cartilagem ou mal-alinhamento patelar. A instabilidade do joelho é uma queixa pouco frequente das crianças.[24–27]

No exame físico os achados são discretos. Crianças e adolescentes com a lesão estável podem apresentar uma marcha levemente antálgica. A palpação do joelho cuidadosa da região durante a flexo-extensão quase sempre leva a região anteromedial do joelho como ponto mais doloroso, que pode corresponder ao local da lesão, em geral na região lateral distal do côndilo femoral medial.[28,29] Um dos achados mais frequentes é a atrofia muscular da coxa do lado afetado, associada ou não o derrame articular e diminuição da mobilidade.[29–31]

Nas lesões estáveis, edema, crepitação e dor extrema são raramente queixas. O sinal de Wilson pode auxiliar, entretanto nem sempre está presente.[21] O teste é realizado com o joelho em flexão de 90°, a partir daí a tíbia é rodada internamente e o joelho é estendido gradativamente até a extensão completa. Um sinal positivo gera dor na região anterior do côndilo femoral medial a cerca de 30° de flexão, provavelmente pelo contato da lesão com a eminência da tíbia.[32] A dor é aliviada com a rotação lateral da perna.

Os sintomas mecânicos são mais evidentes quando a criança ou adolescente apresenta uma lesão instável. A marcha antálgica em rotação lateral da perna pode ocorrer e em geral o joelho está inchado. Independentemente da estabilidade da lesão, o exame de ambos os joelhos é fundamental para determinar uma condição de bilateralidade.[31]

Exames complementares

Os protocolos de imagem adquiriram muita atenção nos últimos anos, devido ao sucesso do tratamento conservador quando bem indicado. O objetivo dos exames de imagem são caracterizar a lesão, determinar o prognóstico do tratamento não operatório e monitorar a cicatrização da lesão.

Inicialmente, as radiografias, incluindo as incidências anteroposterior, lateral e túnel, auxiliam a caracterizar o local da lesão e excluir outras doenças daquela região. Em crianças de 6 anos de idade ou menores, o centro de ossificação epifisário distal do fêmur pode exibir alguma irregularidade que simula a aparência da osteocondrite. Em crianças mais velhas, a fise deve ser bem caracterizada (aberta, fechada ou em fechamento), pois influencia diretamente no prognóstico de cicatrização da lesão. Ainda com as radiografias pode-se classificar a lesão de acordo com Aichroth.[3] A maioria das lesões está localizada na região lateral côndilo medial, considerada clássica. A incidência túnel intercondilar é a melhor para visibilizar esse tipo de lesão.[3,6,22] A OCD pode ser identificada nas radiografias como uma área circunscrita de osso esclerótico subcondral separada da epífise por uma linha radiotransparente.

A ressonância magnética é o exame mais útil na determinação do tamanho da lesão e para avaliar a cartilagem do osso subcondral. A existência de edema ósseo, de fragmento livre e de hipersinal sob o fragmento são achados importantes (Figura 484.1). Se optado por tratamento não operatório, a ressonância magnética realizada de forma seriada pode detectar a falha precoce ou o sucesso do tratamento, principalmente em pacientes com fise aberta. Evidências sugerem que uma linha de alto sinal nas imagens ponderadas em T2 podem ser tanto uma vascularização cicatricial quanto líquido sob o osso subcondral, indicando instabilidade.[26,28,31]

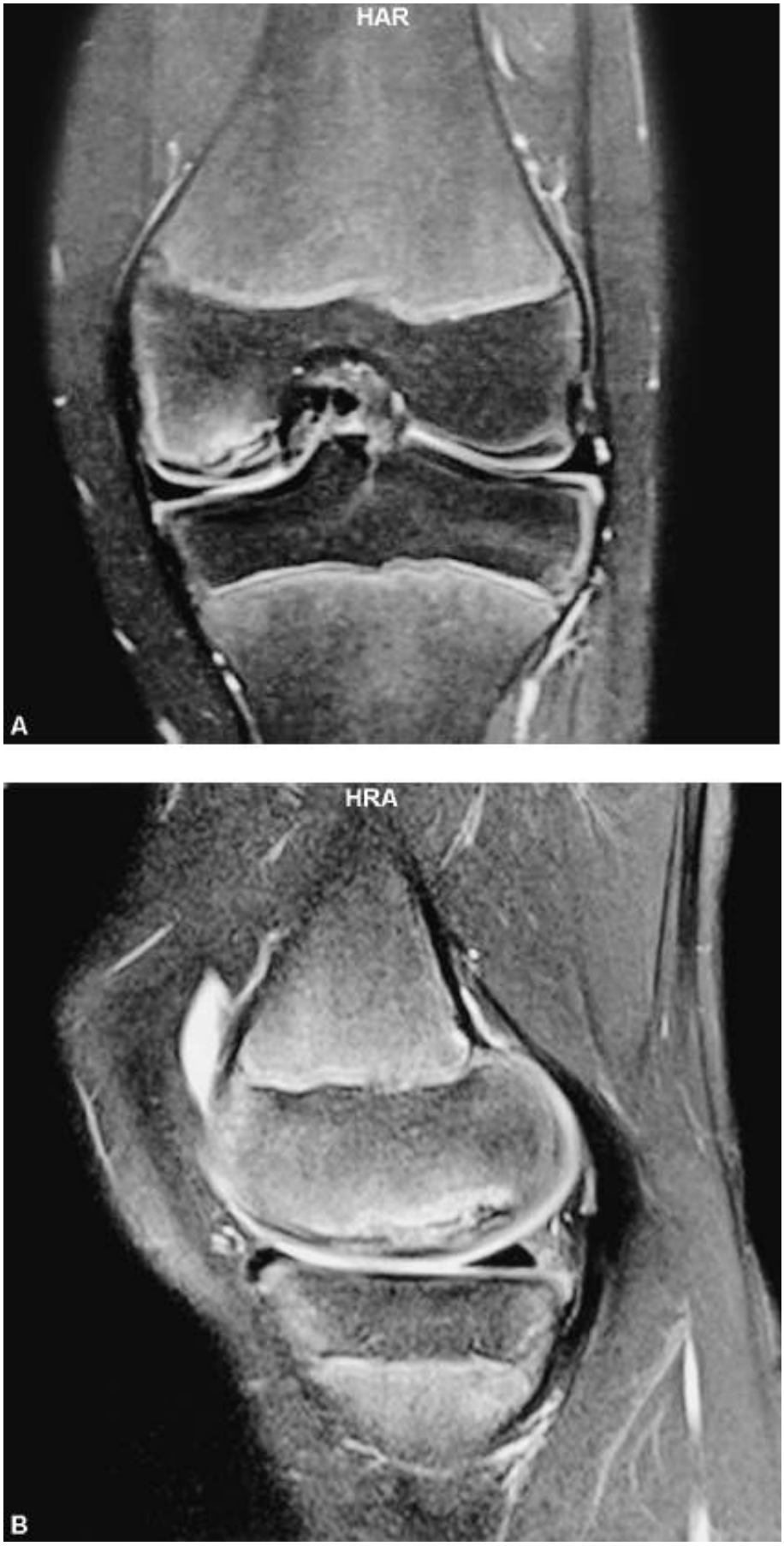

Figura 484.1 Imagem de ressonância magnética evidenciando fragmento na posição e com líquido ao redor, denotando instabilidade. **A.** Corte coronal. **B.** Corte sagital.

A cintigrafia óssea com tecnécio começou a ser utilizada para identificar as lesões com capacidade de cicatrização, no entanto ainda não está sendo largamente solicitada pela demora do exame e a necessidade de infusão de contraste.[23] Exames seriados nos quais há persistência de uma captação elevada do marcador (tecnécio-99) sugerem pior evolução.[23,24]

Tratamento

O tratamento não operatório é o de escolha para pacientes esqueleticamente imaturos, na maioria das vezes (Figura 484.2). É importante que haja concordância entre o médico, os pais e o paciente nos casos da osteocondrite juvenil. Com frequência, esses pacientes praticam esportes muito competitivos, nos quais a vida social e recreacional da família torna-se dependente do calendário de jogos e eventos associados. O curso do tratamento conservador pode implicar uma mudança radical na vida do paciente e de sua família, representando um desafio a ser enfrentado pelo médico.[4] As atividades físicas devem ser restringidas. Em caso de dor à deambulação, os pacientes podem ser submetidos a marcha com carga parcial conforme o tolerado com o auxílio de muletas. Esse período pode durar de 6 a 8 semanas. As imobilizações devem ser usadas de forma muito restrita e por um período muito curto, pois podem causar limitação da mobilidade, atrofia muscular e degeneração da cartilagem articular.[4] Atividades de alto impacto devem ser evitadas até a criança estar assintomática por pelo menos 2 meses. Se após 6 a 9 meses de tratamento conservador a lesão não demonstrar sinais de resolução, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.[27,32]

A

B

Figura 484.2 **A.** Osteocondrite dissecante do joelho em paciente esqueleticamente imaturo. **B.** Aspecto radiográfico de consolidação do fragmento ósseo estável.

O tratamento cirúrgico é empregado quando há falha do tratamento conservador, existência de corpo livre intra-articular, persistência da atividade cintigráfica elevada durante o acompanhamento e lesões instáveis em pacientes com fise fechada ou perto do fechamento. Os objetivos do tratamento cirúrgico são promover a cicatrização do osso subcondral, manter a congruência articular, fixar firmemente o fragmento instável e substituir o defeito osteocondral com células que possam reproduzir a biomecânica da cartilagem original.[33,34] A utilização de técnicas artroscópicas possibilitou a abordagem da lesão de diversas formas com redução significativa da morbidade.[5]

Basicamente, são três procedimentos cirúrgicos:

- Perfurações do fragmento osteocondral
- Fixação do fragmento
- Ressecção do corpo livre com ou sem substituição do local da lesão.

As perfurações artroscópicas são indicadas para lesões estáveis com a superfície articular intacta, procurando estimular a revascularização local e a cicatrização. Assim, a perfuração pode ser feita de maneira retrógada ou anterógrada (proximal para distal), que, apesar de tecnicamente mais difícil, não leva ao rompimento da superfície articular. Outros autores, mesmo em lesões com superfície articular íntegra, sugerem a fixação do fragmento com cavilhas ósseas, parafusos ou implantes absorvíveis, acreditando ser necessária a estabilização do fragmento para cicatrização (Figura 484.3). Em virtude do risco de quebra, lesão do côndilo tibial homolateral e dificuldade de retirada dos materiais de síntese, prefere-se o uso de pinos ósseos retirados da metáfise tibial, uma vez que eles possuem capacidade de integração local.[29,34]

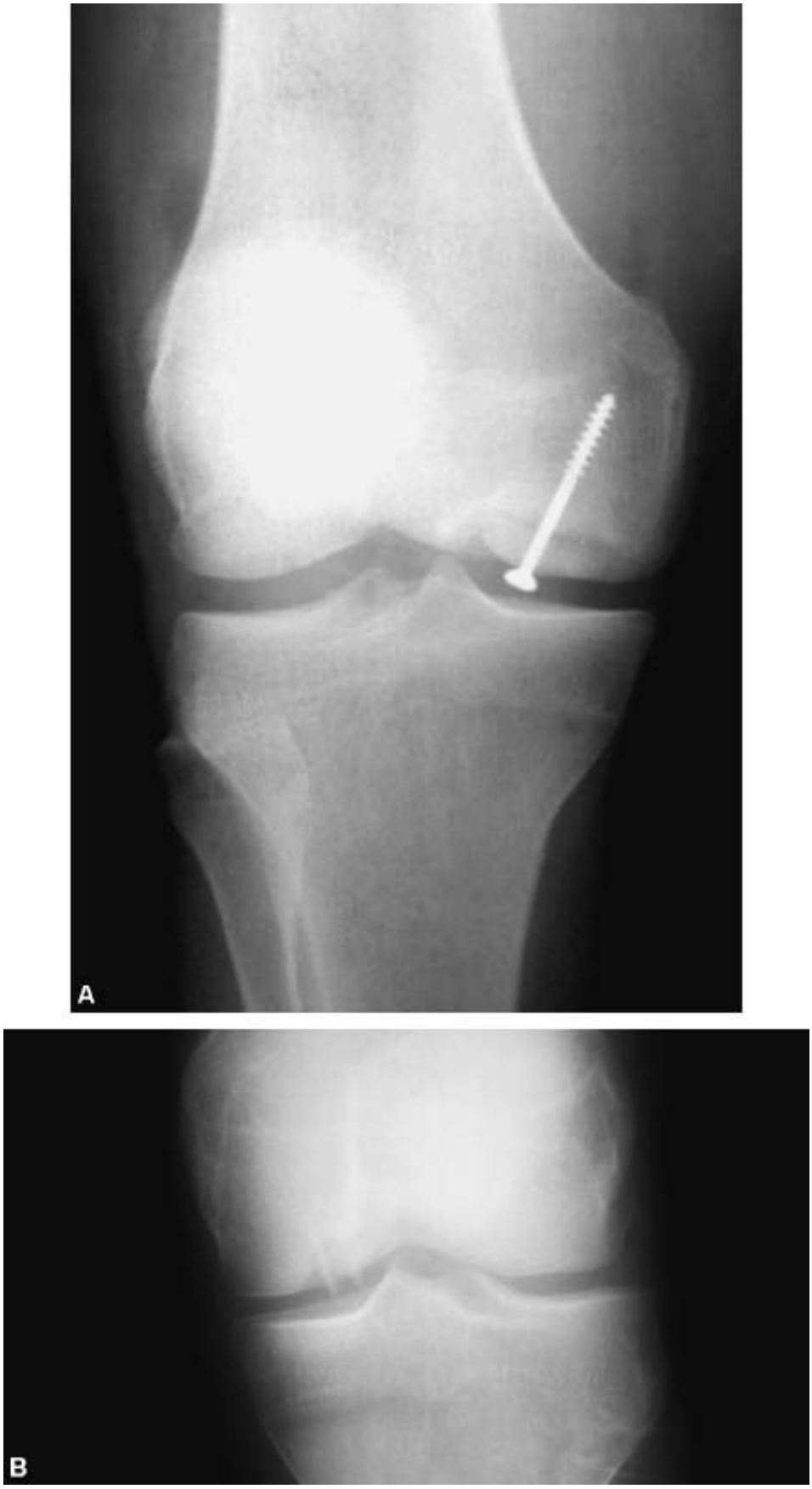

Figura 484.3 Fixação de fragmento da osteocondrite dissecante do joelho. **A.** Visualização radiográfica da fixação com parafuso. **B.** Visualização radiográfica e artroscópica da fixação do fragamento com cavilhas ósseas.

Nas lesões que apresentam soltura parcial do fragmento, a melhor opção é a remoção do tecido fibrótico entre o fragmento e o osso exposto sem romper o que resta de contato entre os dois componentes. Pacientes com lesões parcialmente instáveis ou instáveis com osso subcondral suficiente para preencher o defeito podem ser submetidos à fixação do fragmento por via aberta ou artroscópica. Em casos em que houve perda do osso subcondral, o transplante osteocondral autólogo pode ser realizado, preenchendo o espaço do defeito ósseo.[32–34]

Os resultados insatisfatórios da ressecção de fragmentos livres intra-articulares do joelho de pacientes

esqueleticamente maduros levaram muitos autores a recomendar uma abordagem mais agressiva a fim de preservar a cartilagem articular e evitar a excisão dos fragmentos. Com isso, em casos em que o fragmento livre apresenta-se viável pode ser feita sua fixação. Porém, se o mesmo for inviável, deve ser ressecado, sendo feito o tratamento do defeito ósseo através de transplante autólogo osteocondral para lesões menores, transplante homólogo ou transplante autólogo de condrócitos para lesões maiores.[33,34]

Prognóstico

São fatores de pior prognóstico:

- Lesões que acometem o côndilo femoral lateral, pois costumam ser maiores e mais instáveis
- Lesões difusas
- Pacientes com a fise de crescimento distal do fêmur fechada
- Lesões destacadas
- Fragmentos não passíveis de fixação
- Lesões que acometem maior superfície de carga.

Cahill *et al.*[4] observaram que 50% dos seus pacientes foram submetidos à cirurgia por conta da falha do tratamento conservador. O desenvolvimento de sintomas de artrose em consequência da OCD se inicia cerca de 10 anos antes dos sintomas causados por artrose primária.[30] Esses dados refletem o caráter nada benigno da doença.

Capítulo 485

Osteoartrose do Joelho

Gilberto Luis Camanho

Conceito

A osteoartrose do joelho é uma doença de caráter inflamatório e degenerativo que provoca a destruição da cartilagem articular e leva à deformidade da articulação.

Epidemiologia

A osteoartrose como doença degenerativa articular é bastante frequente, atingindo praticamente toda a população na terceira idade.

A osteoartrose sintomática, que obriga o paciente a procurar tratamento médico, atinge 28% da população com idade acima de 60 anos; desses, 46% têm artrose no joelho (Praemer).

Etiopatogenia

A cartilagem normal é um tecido avascular formado por uma grande matriz extracelular esparsamente povoada de células. A água representa 66 a 80% de sua estrutura e o material orgânico é composto de 48 a 62% de colágeno tipo II e 22 a 38% de proteoglicanos (Figura 485.1).

Esse conjunto de líquidos de densidade variável, fibras com direções diversas e células dispostas de permeio é nutrido por embebição e seus processos anabólico e catabólico são regidos por diversos fatores, em especial os de crescimento.

A homogeneidade e o equilíbrio dessa complexa estrutura são mantidos por diversas enzimas, cuja maioria é secretada pelo condrócito e por células sinoviais.

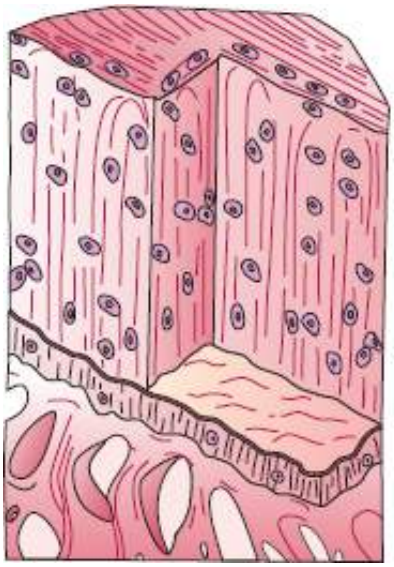

Figura 485.1 Esquema da estrutura da cartilagem articular.

No processo de artrose, há uma desagregação desse equilíbrio e a desestruturação da cartilagem ocorre pela sua

fragmentação, que resulta na liberação de enzimas degradadoras da matriz pelos condrócitos.

A desestruturação microscópica desse complexo leva à quebra de sua estrutura homogênea e uniforme. Macroscopicamente, visualizamos várias fases dessa falência:

- Inicialmente, ocorre a eburnização da cartilagem, que é a perda do brilho e da coloração uniforme
- Na sequência do processo degenerativo ocorrem as falhas na superfície, que são a fibrilação e a fragmentação
- Por fim, ocorrem as lesões na superfície articular, inicialmente as bolhas e no final a ulceração da cartilagem.

Fisiopatologia

A complexa estrutura da cartilagem articular, formada por condrócitos, glicosaminoglicanos, queratan sulfato e 60% de água, tem a função de absorver choques e distribuir cargas.

Com a idade, acontece uma perda de água que provoca diminuição dessa capacidade de absorção de carga e de traumas.

O trauma repetido e não convenientemente absorvido causa morte celular seguida de apoptose, que é a morte celular em cadeia. Sem o condrócito para produzir os glicosaminoglicanos, ocorre a desestruturação da cartilagem.

O osso subcondral não apresenta condições adequadas para absorção de choque e, em consequência do trauma repetido e não protegido, perde sua estrutura lacunar e deforma-se em cicatrizes de osso ebúrneo.

O ciclo completa-se pela deformidade articular causada pela desestruturação do osso subcondral, que provoca maior apoio em um segmento do que em outro, perpetuando assim o processo traumático e a deformidade.

No joelho, a deformidade mais comum é em varo (Figura 485.2).

Quadro clínico

A primeira manifestação clínica é a dor após esforços que, anteriormente, não provocavam dor. Pode ocorrer aumento de volume em decorrência do aumento da produção reacional de líquido sinovial.

O repouso do joelho em uma mesma posição pode provocar dor no início do movimento. Com a progressão do processo, esses sintomas tornam-se mais intensos, ou seja, pequenos esforços já são suficientes para provocar dor.

Há relação direta entre a intensidade da atividade física e da dor, que se acentua com o passar do tempo.

O paciente relata desconforto ao permanecer na mesma posição por períodos prolongados. O apoio monopodálico exige constantes mudanças de posição.

O local mais frequente da dor é a face medial logo abaixo na interlinha articular.

O espasmo da musculatura periarticular leva, com frequência, a atitude em flexão do joelho associada a rotação interna. Essa postura sugere deformidade articular. A deformidade articular verdadeira, contudo, não é frequente nas primeiras manifestações clínicas; surge com a progressão do processo artrósico.

A desestruturação do osso subcondral e a diminuição da espessura da cartilagem levam à deformidade articular, havendo diminuição do espaço articular e consequente desvio axial.

O desvio de eixo causa concentração de apoio em um dos compartimentos do joelho, tendo como consequência uma deformidade ao apoio na marcha.

O exame radiográfico pode demonstrar diminuição do espaço articular nas fases iniciais e angulação anormal do eixo do membro inferior, porém há uma importante dissociação entre os quadros radiográfico e clínico na osteoartrose do joelho (Figura 485.3).

Essa dissociação é maior quando analisamos exames mais sofisticados, como a ressonância nuclear magnética. A destruição articular demonstrada na ressonância nuclear magnética, em especial na articulação femoropatelar, não costuma ter significado clínico.

Há pacientes com acentuado varismo, sem sintomas de artrose. O diagnóstico de artrose do joelho é basicamente clínico. Os exames laboratoriais não trazem nenhuma informação adicional.

Tratamento

Ao ortopedista cabe intervir nesse processo inexorável de degeneração no momento em que o paciente o procura. A precocidade da intervenção está na razão direta de seu sucesso.

Figura 485.2 Paciente com joelho varo mais acentuado à direita.

Figura 485.3 Radiografias de frente do joelho demonstrando varismo.

O paciente portador de osteoartrose do joelho deve ser visto, inicialmente, de maneira global.

Há grande frequência de casos nos quais a obesidade acompanha e piora a artrose. O desequilíbrio muscular é comum e causa uma atitude em flexão e rotação interna que provoca, por si, alterações de apoio que levarão a uma aceleração do processo degenerativo em alguns pontos de apoio do joelho.

A adequação do peso corporal aliada a um correto equilíbrio muscular, alongando a musculatura flexora e fortalecendo a extensora, poderá proporcionar importante alívio dos sintomas, além de retardar a evolução do processo degenerativo.

Tratamentos das alterações intrínsecas

Na prática clínica, a queixa de dores na região da interlinha articular do joelho em pacientes na terceira idade é muito frequente e comumente atribuída à lesão meniscal.

A ocorrência de lesões meniscais degenerativas tem sido descrita por vários autores (Lidge, 1970). Smillie, em

1967, descrevendo a lesão em clivagem horizontal, considerou essa lesão como típica lesão meniscal degenerativa.

Os autores que estudaram a incidência de lesão meniscal degenerativa o fizeram em necropsias, analisando a presença de lesões meniscais em joelhos de cadáveres, o que torna impossível estabelecer uma correlação entre a queixa clínica e as lesões encontradas. Noble *et al.* estudaram 100 cadáveres nos quais encontraram 73% de incidência de algum tipo de lesão meniscal.

Embora a alta incidência de lesão meniscal degenerativa em pacientes na terceira década de vida não seja contestada, a correlação entre a existência de comprometimento da anatomia do menisco e a queixa decorrente desse comprometimento é bastante questionada.

O diagnóstico por imagem, impulsionado pelo desenvolvimento da ressonância nuclear magnética, tem confirmado uma alta incidência de pacientes na terceira idade portadores de lesões meniscais. Esses diagnósticos levaram a um aumento significativo na indicação de meniscectomias.

Os resultados da meniscectomia em pacientes na terceira idade não são superponíveis àqueles dos pacientes jovens. MacBride *et al.* relatam 95% de satisfação dos pacientes operados por lesões meniscais traumáticas e apenas 65% de satisfação nos pacientes operados por lesões degenerativas, após 3 anos de acompanhamento. Um percentual significativo desses pacientes submetidos a meniscectomia na terceira idade apresenta importantes complicações, que não são descritas no tratamento das lesões meniscais traumáticas (Camanho).

Hunt *et al.* relatam que a meniscectomia em pacientes na terceira idade com lesões meniscais que provocam sintomas claramente mecânicos traz melhora significativa dos sintomas em percentuais semelhantes aos obtidos no tratamento de lesões meniscais traumáticas.

A meniscectomia no tratamento da osteoartrose do joelho é um procedimento muito discutível e será bem indicada apenas nos casos em que a lesão meniscal apresentar sintomas claramente mecânicos, e associada ao tratamento complementar da osteoartrose: reequilíbrio muscular, alinhamento do membro etc.

Tratamento da cartilagem

A etiopatogenia do processo de artrose não é totalmente conhecida; porém, os fatos que ocorrem estão sendo cada vez mais conhecidos, possibilitando propostas terapêuticas.

O primeiro fato constatado foi que o líquido sinovial apresenta viscosidade e elasticidade muito inferiores na artrose. A diminuição dessas características resulta em menor concentração de hialuronato no líquido sinovial.

A ideia da viscossuplementação veio para suprir essa falha biológica do processo artrósico. Abatangelo *et al.*[1] estudaram modelos experimentais em cães que demonstram a ação positiva da viscossuplementação na proteção da cartilagem articular. Embora ainda em fase inicial, essa é uma linha terapêutica que deve ser acompanhada para, no futuro, auxiliar de forma complementar o tratamento da artrose do joelho.

Os estudos referentes à desestruturação da matriz e à ação deletéria das enzimas tiveram muito avanço com o uso dos modelos experimentais de artrose.

Rezende[2] criou um modelo experimental de artrose, provocada por meniscectomias em ratos, e demonstrou a ação positiva da diacereína no tratamento de artrose nesses animais.

O ajuste das dosagens, o momento de uso e a necessidade de medidas ortopédicas coadjuvantes ainda não estão claros; no entanto, os fatos apontam para um futuro muito promissor do tratamento medicamentoso da artrose.

O tratamento ortopédico da lesão cartilaginosa atualmente é feito de duas formas:

- Retirada da cartilagem doente e estímulo à cicatrização fibrosa
- Implante de cartilagem sadia no lugar da lesão condral degenerativa.

A *retirada da cartilagem doente* tem sido feita de maneira mecânica, com o uso de curetas ou brocas de abrasão apropriadas ou por queimadura provocada por radiofrequência.

O processo mecânico é consagrado e possibilita expor o osso subcondral que, na sua cicatrização, formará a fibrocartilagem.

A radiofrequência parece ainda necessitar de mais estudos, pois os níveis de queimadura provocados parecem ultrapassar o desejado, provocando lesões extensas no osso subcondral.

O fato é que a fibrocartilagem não substitui a cartilagem hialina. Esses procedimentos trazem algum benefício

ao paciente apenas em casos de lesões condrais de pequena extensão.

Em 2002, Moseley *et al.* publicaram um estudo no qual compararam o efeito dessas cirurgias feitas por artroscopia com o efeito das perfurações da pele simulando uma artroscopia. Eles concluíram que não há diferença entre o tratamento ortopédico da lesão da cartilagem artrósica e o efeito placebo das perfurações que simulam a artroscopia terapêutica.

A falência desses métodos no tratamento das lesões que ocorrem em zonas de apoio articular tem estimulado o estudo do *transplante de cartilagem.* Esse transplante visa a substituir o local desprovido de revestimento cartilaginoso por um implante retirado de área que não é de apoio. Baseia-se no fato de que a resolução da lesão cartilaginosa por cicatriz fibrocartilaginosa é razoável quando a lesão não ocorre em zona de apoio.

As primeiras experiências foram feitas com um método chamado de mosaicoplastia (Figura 485.4), descrito por Hangody *et al.*[3] Baseia-se na retirada de enxerto de cartilagem de uma região sem apoio e com pouco contato articular e sua implantação no local comprometido.

O autor, em seu trabalho, limita a indicação a lesões menores de 2 cm e em pacientes com idade até 45 anos.

Outros métodos têm sido propostos, sugerindo implantes com enxertos maiores, de acordo com as mesmas ideias de Hangody.

Na nossa opinião, o caráter geral do processo degenerativo da artrose é a grande limitação do transplante que, segundo os autores que o preconizam, deve se restringir a lesões de pequeno tamanho e em pacientes com pouca idade.

Ainda como implante, há várias publicações referindo-se à cultura de condrócitos que, após a coleta e o cultivo, são implantados no local da lesão e protegidos por um retalho de periósteo. As publicações dos idealizadores do método em relação ao tema são animadoras; entretanto, o custo do procedimento o torna de muito pouca utilização e, portanto, pouquíssimos testes terapêuticos de outras instituições têm sido publicados.

Figura 485.4 Mosaicoplastia do côndilo femoral.

O tratamento ortopédico direto e específico da lesão cartilaginosa *na osteoartrose* está reservado a alguns casos de lesões iniciais em pacientes jovens e baseia-se, essencialmente, no transplante de cartilagem sadia ou de células sadias cultivadas.

Tratamento das deformidades ósseas

Osteotomias

As deformidades articulares decorrentes do processo artrósico, sejam idiopáticas ou secundárias a alguma afecção prévia, possuem um limite para a sua correção. Esse limite é a estabilidade da articulação.

Essa estabilidade deve ser analisada com muita atenção porque as deformidades causadas pelo processo artrósico são, na maioria das vezes, fixas.

Na indicação das osteotomias no nível do joelho, o limite de 15° de deformidade em varo ou 10° em valgo é clássico na literatura. Porém, acreditamos que a valorização de apenas um ângulo constitui um critério muito

limitado.

Correção da deformidade em varo

A deformidade em varo é a mais frequente na osteoartrose do joelho. Ao estudarmos a estrutura dessa deformidade, verificamos que, associada ao varo, ocorreu rotação interna de 6 a 7° da tíbia nos pacientes que tiveram sua deformidade analisada por tomografia computadorizada.[4] Essa deformidade ocorreu na estrutura do osso, levando a distúrbios de posição em rotação interna mais acentuados.

A complexidade da deformidade que ocorre na artrose do joelho nos fez adotar um critério mais completo, sugerido por Allback[5] e modificado por Keyes *et al.*,[6] para estabelecer os limites da indicação da osteotomia como forma de tratamento. Esses autores consideram sinais radiográficos, utilizando apenas radiografias de frente e perfil, que demonstram a deformidade angular associada à rotacional e os correlacionam a falhas de osteotomias.

Utilizando os critérios desses autores e relacionando-os aos que observamos no estudo do desvio rotacional, estabelecemos cinco sinais radiográficos que, a nosso ver, contraindicam a osteotomia alta da tíbia para correção do varismo[7] (Figura 485.5).

Os sinais na radiografia de frente são:

- Desaparecimento do espaço articular
- Subluxação da tíbia em relação ao fêmur.

Na radiografia de perfil:

- Osteófito posterior na tíbia
- Pinçamento articular do fêmur no terço posterior do planalto tibial
- Osteoartrose femoropatelar grave.

A análise desses sinais radiográficos, nas radiografias anteroposteriores, nos permitiu verificar que o desaparecimento da interlinha ocorre pela associação do desvio em varo ou valgo, associado a rotação interna da tíbia no joelho varo e externa do fêmur em casos de desvio em valgo. Esse aspecto e/ou o desalinhamento do eixo femoral com o tibial só ocorrem quando há grave falência da estrutura ligamentar, associada a distúrbio rotacional importante.

Figura 485.5 Radiografia de perfil do joelho, demonstrando anteriorização da tíbia sobre o fêmur. Notar o osteófito na região posterior da tíbia.

Os sinais descritos nas radiografias de perfil descrevem a grave anteriorização da tíbia em relação ao fêmur, que determina o osteófito posterior da tíbia e o pinçamento do terço posterior da tíbia pelo fêmur. A falência

degenerativa do ligamento cruzado anterior tem o seu selo radiológico no osteófito posterior da tíbia.

As alterações da articulação femoropatelar decorrem do grave desequilíbrio muscular e da deformidade rotacional que alteram, de forma importante, a função dessa articulação.

Uma vez estabelecidos os critérios de elegibilidade, a escolha da osteotomia será adequada segundo alguns princípios básicos:

- Reprodutibilidade da correção
- Mobilização articular precoce
- Baixa agressividade cirúrgica
- Pequena incidência de complicações
- Simplicidade de execução.

As osteotomias para correção da deformidade em varo devem ser feitas sempre na tíbia, salvo nos casos em que a deformidade original ocorreu no fêmur (Figura 485.6).

O nível supratuberositário é quase um consenso, pois possibilita maior grau de correção com menor deformidade e é realizado em zona na qual a consolidação, em geral, é satisfatória.

Várias são as técnicas propostas. As mais comuns são:

- Com inclusão de cunha medial
- Com ressecção de cunha lateral
- Em cúpula.

Figura 485.6 Radiografia de frente do joelho demonstrando osteotomia em cúpula da tíbia fixa com parafuso oblíquo.

Todas as técnicas devem ser seguidas de uma fixação que permita mobilização articular e, se possível, apoio precoce.

Considerando os princípios básicos, preferimos a osteotomia *com inclusão de cunha medial*, descrita por Puddu. Trata-se de técnica reprodutível e com razoável grau de precisão. Permite marcha com muletas nos primeiros 30 dias; após esse período, exige mais 30 dias de apoio parcial auxiliado por muletas.

A osteotomia em cúpula fixa com um parafuso oblíquo dirigido de fora para dentro[8] é uma técnica interessante; o único limite dessa técnica é a restrição à marcha com apoio parcial, que é permitida nos primeiros 30 dias.

As osteotomias com ressecção de cunha encurtam o membro e alongam o aparelho extensor, provocando situações de difícil adaptação para os pacientes artrósicos, em geral idosos. Têm também um limite de correção, pois as cunhas a serem ressecadas devem respeitar margens de segurança em relação à inserção do tendão e ao planalto tibial.

A osteotomia para correção dos desvios em varo deve conduzir a articulação a uma deformidade em valgo.

Preferimos, em vez de ângulos, falar em percentual de apoio, como Noyes *et al.*[9] descreveram.

Considerando a interlinha articular como uma linha de 100%, sendo o lado medial 0 e o lateral 100, a linha que une o centro da cabeça femoral ao centro do tornozelo deverá estar próxima à marca de 70%.

Por quanto tempo a osteotomia mantém seu efeito no tratamento da artrose do joelho? Este é um ponto bastante controverso, pois depende de muitas variáveis. A maioria dos autores relata, em casos de boa indicação e sem complicações, 80% de bons resultados após 5 anos e 60% após 10 anos.

O grupo de Rorabeck,[10] de Londres, estudou osteotomias consideradas bem indicadas e bem realizadas, que foram acompanhadas até por 22 anos, e relatou 95% de bons resultados até 5 anos, 80% até 10 anos e 60% até 15 anos.

Correção da deformidade em valgo

As osteotomias para a correção da deformidade em valgo são, em geral, realizadas no fêmur. A correção será na tíbia apenas nos casos em que a deformidade for inicialmente tibial. Elas seguem os mesmos princípios das osteotomias tibiais e são cirurgias de maior porte. As técnicas de corte são as mesmas e preferimos aquela de ressecção de cunha medial, fixa com uma placa.

A osteotomia em cúpula no fêmur tem pouca aceitação e seu princípio foi substituído por uma osteotomia feita com um corte em V no plano frontal. Essa técnica, descrita em nosso meio por Baisi Cerqueira,[11] tem ótima aceitação e foi adotada em diversos serviços.

O grau de correção para a osteotomia femoral deve ser de 50% do apoio, ou seja, a linha que une o centro da cabeça femoral ao centro do tornozelo deve passar exatamente no meio na interlinha articular. A hipercorreção levaria o joelho a um varo patológico.

Artroplastias

A indicação das artroplastias totais do joelho baseia-se nos desvios de eixo, no comprometimento dos compartimentos da articulação do joelho e na idade dos pacientes.

O conjunto de deformidades determina os seguintes critérios:[7]

- Desvio em varo maior que 15°
- Desvio em valgo maior que 10°
- Subluxação femorotibial no plano frontal
- Anteriorização da tíbia em relação ao fêmur na radiografia de perfil
- Comprometimento grave de dois dos três compartimentos articulares do joelho (femorotibial medial, femorotibial lateral, femoropatelar).

Sessenta anos é uma idade de consenso para os pacientes que apresentarem desestruturação articular sem indicação de osteotomia. Em nosso meio, a indicação de artroplastia total em pacientes com idade inferior a 60 anos começa a ser considerada em casos de grave destruição articular, nos quais os outros processos terapêuticos serão ineficientes.

Tecnicamente, os princípios básicos para a realização da artroplastia total do joelho são:

- O corte tibial deverá ser sempre perpendicular ao eixo tibial
- O corte femoral deve corrigir a deformidade, levando a uma angulação em valgo que será determinada pela linha de alinhamento do membro
- As superfícies cartilaginosas devem ser totalmente revestidas
- A superfície tibial deve ter um apoio de plástico
- Os ligamentos devem ter sua tensão corrigida ao final da operação.

A operação de artroplastia total é, hoje, muito bem sistematizada no que se refere aos cortes ósseos. A sua "arte" está no balanço ligamentar e no equilíbrio do aparelho extensor.

Um grande avanço na perfeição dos cortes está ocorrendo com

o uso de instrumentos navegadores cirúrgicos monitorados por computador, que possibilitam cortes de precisão matemática.

A inclusão como técnica frequente no arsenal cirúrgico dos especialistas em cirurgia do joelho deverá provocar, no futuro, algumas evoluções, em especial no que se refere ao balanço do aparelho extensor, que ainda é precário. Ainda há grande influência do equilíbrio do aparelho extensor no resultado final das artroplastias de joelho.[12]

A confiança nas artroplastias totais despertou uma ideia antiga: as artroplastias parciais. A substituição parcial, especialmente do compartimento medial, vem sendo realizada com êxito (Figura 485.7).

A indicação clássica é para pacientes com indicação de osteotomia, porém com idade avançada, para tolerar de forma confortável o longo e desagradável pós-operatório dessas operações.

Rossetti,[13] em nosso meio, descreve como indicações:

- Idade superior a 60 anos
- Arco de movimento mínimo de 90°, com flexão máxima de 5°
- Afecção restrita a um compartimento articular
- Integridade do ligamento cruzado anterior.

Figura 485.7 Radiografia de frente do joelho com artroplastia unicompartimental.

Considera ainda contraindicações:

- Obesidade
- Atividade física intensa
- Deformidade angular maior que 15°.

Publicamos análise dos nossos primeiros casos de pacientes com acompanhamento acima de 10 anos, e os resultados são bons na maioria dos casos, o que demonstra consistência da técnica. Um fato interessante nesses pacientes foi o retardamento da evolução da artrose do joelho.

Considerações finais

A osteoartrose do joelho é a mais comum das artroses que acometem grandes articulações. Trata-se de um processo de evolução inexorável e, quanto mais cedo for tratado, mais longa será sua evolução.

Capítulo 486

Artroplastia de Joelho

Marco Antonio Percope de Andrade e Giovanni Grossi

Osteoartrose

Introdução

A criação de novos fármacos e o aprimoramento das modalidades clínicas e cirúrgicas têm contribuído para o aumento da sobrevida das pessoas, modificando o perfil epidemiológico das doenças, com aumento da prevalência dos processos degenerativos.

A osteoartrose é uma das dez doenças mais incapacitantes nos países desenvolvidos. Estima-se que 10% dos homens e 18% das mulheres acima de 60 anos apresentam osteoartrose sintomática sendo outros fatores preditivos (além da idade), a obesidade, a inatividade física, o tabagismo, o excesso de ingestão de bebidas alcoólicas e o trauma (European Commission, 2008b).

A doença atinge uma parcela crescente da população, com impacto econômico, psicológico e social, sendo uma das afecções crônicas mais prevalentes nos EUA[1] e a quarta responsável por internações, acometendo mais de 20 milhões pessoas. Os gastos anuais com o tratamento da osteoartrose excedem 15 bilhões de dólares.

Nos EUA, mais de 650.000 artroplastias do joelho foram realizadas em 2010 (aumento de 84% em relação a 1997), sendo a osteoartrose o principal diagnóstico em 96%. Cerca de 4,5 milhões de norte-americanos vivem com pelo menos uma prótese de joelho, correspondendo a 4,7% da população acima de 50 anos.[2]

Fisiopatologia da osteoartrose

A cartilagem hialina confere às superfícies articulares a propriedade de se movimentarem com atrito desprezível e sem dor. O tecido cartilaginoso é avascular e desprovido de terminações neurais, sendo esparsamente povoado por condrócitos imersos em rica matriz extracelular de água, colágeno tipo II, proteoglicanos, agreganos e eletrólitos.

Fatores que afetam a estrutura da cartilagem (trauma, químicos, mecânicos) provocam desorganização da matriz extracelular e dos componentes celulares pela fragmentação da sua estrutura e liberação de enzimas catalizadoras da matriz, acelerando o desenvolvimento da osteoartrose. Essas alterações microestruturais cursam com perda da congruência entre as superfícies apostas, desequilíbrio dos estabilizadores articulares e deformidade progressiva no membro inferior.

A dor da osteoartrose é multifatorial e decorre da sinovite reacional devido a liberação de partículas cartilaginosas no líquido sinovial, lesão degenerativa de meniscos ou pela exposição das terminações sensitivas do osso subcondral nos estágios mais avançados da doença, bem como pela alteração do alinhamento do membro e distribuição anormal de cargas entre os compartimentos do joelho.

Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da osteoartrose é dado a partir da história clínica e exame físico detalhados e é confirmado pelo estudo radiográfico por meio de radiografias simples do joelho com carga (apoio monopodálico), em visão anteroposterior, anteroposterior com flexão do joelho a 45º, perfil com apoio e axial de patelas e flexão de 30º Redução do espaço articular com aplainamento da superfície femoral e formação de osteófitos são característicos da lesão em espelho e constituem a tríade clássica de Fairbank. A radiografia permite avaliar, além das alterações articulares, o alinhamento do membro inferior, deformidades e falhas ósseas.

McGrory *et al.* verificaram que a utilização de radiografia panorâmica não resultou em melhor alinhamento coronal nos pacientes operados, reservando-se este estudo apenas para pacientes com deformidades extra-articulares importantes que interferem no planejamento e execução do ato cirúrgico.

Albach,[3] em 1968, classificou a osteoartrose segundo critérios radiográficos em estágio I (desgaste das superfícies cartilaginosas sem exposição do osso subcondral), estágio II (contato ósseo com defeito menor do que 2 mm), estágio III (defeito tibial de 5 mm) e estágio IV (defeito igual ou maior do que 10 mm associado a insuficiência do ligamento cruzado anterior). Essa classificação foi posteriormente modificada por Goodfellow e tem importância na definição do tratamento mais oportuno e melhor indicado.

Dejour propôs nova classificação em 1991: Estágio I, pré-artrose, em que há apenas lesão superficial da cartilagem, oligossintomática; Estágio II, artrose inicial, oligossintomático, com redução parcial do espaço articular nas radiografias; Estágio III, artrose com báscula do joelho durante o apoio monopodálico e alterações rotacionais e angulares no membro inferior; Estágio IV, artrose grave, com lesão do LCA e conflito entre o condilofemoral e as espinhas tibiais.

Tratamento

A oportunidade e a precocidade da abordagem ao paciente, a intensidade da dor, a presença de lesões associadas de outras estruturas e o grau de limitação funcional determinam o prognóstico e a escolha do melhor método de tratamento.

Medidas não operatórias visando o reequilíbrio muscular, fortalecendo a musculatura extensora e alongando os flexores, a redução do peso corporal e exercícios que preservem a mobilidade articular auxiliam na melhora dos sintomas e retardam o agravo da doença. Fisioterapia, modificação das atividades e uso de órteses auxiliam no controle dos sintomas.

A dor é aliviada com o uso de medicamentos analgésicos simples, podendo-se fazer uso de anti-inflamatórios não hormonais e inibidores da COX-2, nos casos em que o componente inflamatório for predominante, mesmo quando não houver sinovite associada. A utilização de corticoides orais não é recomendada no tratamento da osteoartrose primária, podendo ser utilizados em circunstâncias excepcionais por administração intra-articular a cada 4 a 6 meses.

Em 1993, na reunião do comitê de especialistas da OMS/ILAR, um novo conceito foi estabelecido no tratamento da osteoartrose: SySADOA (Symptomatic slow acting drugs for treatment of osteoarthritis) e DMOAD (Disease modifying OA drugs). Os fármacos modificadores da doença têm o objetivo de reduzir a progressão da osteoartrose. Embora nenhum tratamento tenha sido aprovado pelas autoridades americanas no contexto de modificadoras da doença, substâncias como o sulfato de condroitina, sulfato de glucosamina, extratos insaponificáveis derivados de soja e abacate, ácido hialurônico, e diacereína têm sido eficientes na redução do estreitamento do espaço articular, melhora da função e redução da dor no joelho. Outras, como o MMP-113 (metaloprotease), calcitonina oral, doxicilina, risendronato, ranelato de estrôncio e o licofelone encontram-se em fase de estudos. Essas substâncias, de ação sintomática lentas, têm como vantagem sobre o tratamento medicamentoso convencional a segurança e baixa toxicidade.[4] O tratamento cirúrgico é recomendado diante da falha do tratamento clínico. Técnicas artroscópicas para toillete articular e remoção de osteófitos e corpos livres, osteotomias visando correção do alinhamento mecânico do membro inferior e artroplastia parcial e total do joelho constituem as modalidades mais comuns.

O tratamento artroscópico para a osteoartrose primária do joelho é controverso. Estudos comparando placebo *versus* artroscopia para o tratamento da osteoartrose não apresentam diferenças a longo prazo, sendo que quanto maior o desalinhamento do membro, pior o resultado. A artroscopia não altera a evolução da doença, promovendo apenas alívio provisório da dor.[5,6] A realização de microfraturas em determinadas lesões cartilaginosas profundas (tipos III e IV) e limites e dimensões definidas permite a formação de um tecido fibrocartilaginoso no local do defeito, de propriedades mecânicas inferiores às da cartilagem hialina, porém contribuindo para o controle provisório dos sintomas.

Ao promoverem uma readaptação biomecânica do membro, as osteotomias surgem como proposta terapêutica nos casos de osteoartrose femorotibial unicompartimental, transferindo a carga para o lado menos comprometido. Nos casos de desalinhamento em varo, o mais frequente, a osteotomia tibial alta de valgização está indicada para a correção do defeito anatômico, associada ou não a procedimento artroscópico no mesmo tempo cirúrgico. Reserva-

se a osteotomia femoral distal de varização para os joelhos com osteoartrose do compartimento lateral secundário aos desvios em valgo. As osteotomias varizantes, quando realizadas na tíbia proximal, apesar da correção do alinhamento, levam a obliquidade da interlinha do joelho, comprometendo o resultado por falha mecânica. Exceção a isto é quando o valgismo deve-se a deformidade óssea da tíbia. Apesar da vantagem biomecânica oferecida, os resultados das osteotomias se deterioram com o tempom,[5] podendo ser eficazes até 15 anos após realizadas, nas séries mais otimistas.

Artrodese do joelho está cada vez mais caindo em desuso como indicação primária para o tratamento da osteoartrose, estando reservada para tratamento de algumas complicações.[7]

Ultimamente tem sido dada ênfase especial às artroplastias unicompartimentais, cujas indicações se assemelham àquelas das osteotomias, em pacientes com menor demanda física e envelhecimento biológico, e às artroplastias totais do joelho, nos casos de falha dos tratamentos prévios e osteoartrose avançada. A substituição de apenas um compartimento do joelho tem a vantagem de se preservar estoque ósseo para eventuais revisões e promover a substituição apenas da superfície cartilaginosa comprometida pela doença.

A escolha da melhor forma de tratamento deve levar em conta as características físicas, mecânicas e sociais do paciente (idade, nível de atividade física, pretensão esportiva, alinhamento do eixo mecânico do membro inferior, grau de comprometimento articular, intensidade da dor e a limitação funcional) e a experiência e habilidade da equipe cirúrgica.

Artroplastia do joelho

Histórico

A ideia de se substituir os componentes articulares do joelho para tratamento das doenças surgiu em 1860 quando Verneuil[8] sugeriu o uso de tecidos moles interpostos para reconstrução da superfície articular. Desta época até os dias atuais a evolução da artroplastia do joelho experimentou um desenvolvimento notável. Inicialmente, técnicas rudimentares foram aplicadas, com a utilização de bexiga de suínos, náilon, fáscia lata, bursa pré-patelar e celofane interpostos entre as superfícies ósseas, principalmente para o tratamento de doenças infecciosas e a tuberculose. Os resultados fracassados desencorajaram o uso das técnicas de substituição até meados do século 20 quando o entusiasmo com o sucesso da prótese de quadril reacendeu o interesse pelo desenvolvimento da artroplastia do joelho. Campbell,[8] em 1940 utilizou pela primeira vez uma superfície metálica de cobertura sobre o fêmur distal. Vários estudos foram realizados subsequentemente, inclusive com a utilização de acrílico para a correção de deformidades, sem o esperado êxito. A partir do trabalho de Freeman *et al.*,[8] na década de 1970, é que a técnica cirúrgica e os implantes de substituição articular definitivamente se incorporaram ao arsenal terapêutico ortopédico, com maior segurança para o paciente e durabilidade dos componentes.

Biomecânica

A biomecânica do joelho deve ser bem compreendida para a realização de uma artroplastia uma vez que a escolha dos componentes e o correto posicionamento visam reproduzir o funcionamento original da articulação, restaurando o alinhamento e o equilíbrio dos estabilizadores estáticos (ligamentos).

O eixo mecânico do membro inferior estende-se do centro da cabeça femoral ao centro do tornozelo (domus do tálus) passando pelo centro do joelho e apresenta um valgismo de 3º em relação ao eixo vertical. O eixo anatômico do fêmur diverge 6º do eixo mecânico enquanto na tíbia os eixos anatômico e mecânico coincidem. No membro alinhado, a carga durante o apoio distribui-se entre os compartimentos, predominando no medial (60 a 75%).[8]

Apesar de a articulação do joelho ser considerada diartrodial tipo gínglimo, estudos cinemáticos mostram que seus movimentos ocorrem em três planos durante a marcha, o que lhe permite seis graus de liberdade de movimentos: flexão/extensão no plano sagital, rotações medial/lateral no plano horizontal e adução/abdução no plano coronal.

O movimento da flexão do joelho ocorre por meio da rotação e do deslizamento posterior simultâneo dos côndilos femorais sobre o planalto tibial cujo eixo descreve uma curva policêntrica em formato de J em torno dos côndilos femorais.

Durante a marcha no plano, o joelho descreve um arco de movimento de 0 a 70^0 de flexão, 10º de adução e abdução e 10 a 15º de rotações.

Estruturas estáticas e dinâmicas atuam durante o movimento articular, propiciando distribuição uniforme da carga e estabilização necessária para o apoio e a deambulação. São estabilizadores estáticos os ligamentos e complexos ligamentares mediais, laterais e a cápsula articular, além da própria configuração óssea com inclinação posterior do planalto tibial. São estabilizadores dinâmicos os músculos que cruzam o joelho equilibrando as forças que atuam em todos os planos do movimento.

O objetivo das artroplastias do joelho é reproduzir da melhor maneira a biomecânica do joelho preservando a estabilidade e a fixação dos componentes,[9] de modo a otimizar a função articular.

Indicações e fatores prognósticos

A indicação da artroplastia total do joelho é essencialmente baseada em critérios clínicos, nos casos de falência da articulação provocada pela osteoartrose primária, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, hemofilia, osteonecrose, entre outras artropatias inflamatórias, quando medidas não operatórias ou cirúrgicas instituídas foram ineficazes no controle da dor, da limitação funcional,[8,10] ou na correção da deformidade do membro inferior.[11] A intensidade da dor é o principal parâmetro a ser considerado durante a avaliação clínica,[9] devido à limitação funcional e ao dano psicológico e social que se associam. Na osteoartrose, é frequente a dissociação clínico-radiográfica, devendo-se valorizar as alterações dos estudos de imagem para a escolha do melhor método de tratamento e não como determinante para indicação para cirurgia.[12]

Aspectos demográficos e epidemiológicos como idade, sexo, peso, nível social, nível de atividade física devem ser considerados por ocasião da indicação cirúrgica e podem interferir no prognóstico.[13] Fuchs *et al.* apresentaram seus piores resultados em pacientes obesos, portadores de alinhamento valgo exagerado e pacientes com artrite reumatoide.

Classicamente considera-se a idade mínima de 60 anos na indicação das artroplastias,[13] não sendo este um limite inflexível, cabendo ao médico assistente avaliar criteriosamente as condições do paciente. Com a melhora do design dos implantes e o aprimoramento da técnica cirúrgica, há uma tendência crescente para realizar substituições articulares em pacientes mais jovens.[14,6,11,13] Apesar disso, a idade do paciente por ocasião da cirurgia ainda é o principal fator demográfico associado a menor sobrevida da prótese em avaliação após 10 anos, sendo sua indicação para esses pacientes ainda objeto de discussão.

Deshmulch não encontrou evidências de que o peso corporal influencia negativamente o prognóstico. A obesidade, com índice de massa corporal acima de 30 correlaciona-se a menor durabilidade do implante a longo prazo e sintomas femoropatelares em até 30%, incorrendo em pior avaliação funcional e dor pós-operatória em função da sobrecarga mecânica imposta aos implantes e às superfícies de contato entre a prótese–cimento–osso.

Quanto ao sexo, aqueles do sexo masculino, em função da maior solicitação física, também constituem grupo de risco aumentado para redução da durabilidade da prótese.[13] Alguns estudos, no entanto, não comprovam essa diferença em função do gênero.

Em relação aos parâmetros funcionais e radiográficos, desvios em varo maior do que 15º ou valgo acima de 10º, subluxação femorotibial no plano frontal, comprometimento grave de dois ou mais compartimentos do joelho e anteriorização da tíbia em relação ao fêmur em pacientes com dor refratária a outras formas de tratamento indicam a necessidade da substituição articular.

Yoshino *et al*. apresentaram três casos de fratura supracondiliana do fêmur em joelhos com osteoartrose que foram tratadas com prótese total do joelho utilizando-se hastes femorais longas, estendendo-se as indicações.

Nas próteses unicompartimentais, as indicações se confundem com as indicações para osteotomias, exceto pela idade mais avançada dos pacientes: arco de movimento maior do que 70°, deformidade em varo inferior a 15º ou valgo inferior a 10º, contratura em flexão menor do que 20º. Além disso, para substituição protética de um único compartimento, é imperativo que o ligamento cruzado anterior esteja integro e que a deformidade pré-operatória seja passivamente corrigida. Scott[27] sintetiza bem a indicação da artroplastia unicompartimental do joelho: “esta é a operação certa para o paciente certo quando realizada pelo cirurgião certo usando a técnica cirúrgica certa.” A substituição articular unicompartimental é tecnicamente mais trabalhosa e sujeita a falhas.

Falência da artroplastia, fratura ou luxação da patela, instabilidade dos componentes ou soltura asséptica, infecção e fraturas periprotéticas são indicações mais frequentes para cirurgia de revisão.[10] Tecnicamente difícil devido às piores condições do paciente, perda do estoque ósseo (necessidade de enxertia homóloga ou autóloga), fraqueza muscular e alterações vasculares, a cirurgia de revisão é um desafio ao cirurgião do joelho, demandando planejamento detalhado, infraestrutura física (banco de sangue, banco de ossos e tecidos, UTI), equipe treinada e habituada a esse tipo de tratamento.

A artrodese surge como alternativa à amputação do membro, em casos em que a cirurgia de revisão não é indicada, porém raras vezes é considerada. Os resultados da cirurgia de revisão não são tão animadores quanto na prótese primária, sendo melhores nos casos de falência asséptica dos componentes.

Contraindicações

Entre as contraindicações para a realização da artroplastia do joelho estão a falta de condições clínicas do paciente, infecção ativa, insuficiência do mecanismo extensor, *genu recurvatum* associado a paralisia ou fraqueza muscular e artrodese estável do joelho. A realização de artroplastia do joelho para reversão de artrodese, apesar de tecnicamente viável, leva a previsíveis maus resultados em função da insuficiência muscular secundária, com prejuízo da marcha e falta de controle e estabilização dinâmica da articulação. Alguns autores consideram que portadores de articulação neuropática constituem contraindicação relativa para o procedimento embora, com a melhoria dos implantes, cada vez mais estes pacientes se submetam à cirurgia.

Devido à possibilidade de soltura, perda do estoque ósseo e necessidade de revisões, as indicações da artroplastia total tem sido desencorajadas para os pacientes jovens[6] (abaixo de 60 anos). Pacientes com condições clínicas particulares de acometimento sistêmico tais como a artrite reumatoide e a hemofilia são suscetíveis ao procedimento independente da idade.

Técnica cirúrgica

A substituição articular do joelho alcançou sua maior expressão nos últimos 20 anos, com a melhora das condições cirúrgicas e dos implantes, propiciando melhora dos resultados funcionais, maior durabilidade dos implantes e da qualidade de vida com alívio da dor em cerca de 90% dos pacientes. A confiabilidade e a precisão da técnica cirúrgica associam-se a uma sobrevida média da prótese de 95 a 98% em 10 a 15 anos.

Os pacientes mais debilitados pela dor e pela incapacidade funcional ocasionada pelo processo degenerativo são os que apresentam maior satisfação com os resultados da cirurgia, devido à redução da dor e dos gastos metabólicos da marcha.[15] Após a cirurgia há uma significativa melhora nos padrões da marcha, com maior simetria entre os membros inferiores em todas as fases, maior tempo de apoio e carga no membro operado em relação ao pré-operatório. Essa melhora funcional e clínica ocorre independente da perda proprioceptiva secundária à remoção dos receptores presentes no tecido artrósico e no ligamento cruzado posterior.[16]

Nos portadores de artrite reumatoide, a mortalidade associada às artroplastias é maior em relação aos portadores de osteoartrose não inflamatória, assim como o risco de complicação infecciosa e má cicatrização da ferida, devido ao uso crônico de corticosteroides e imunossupressores.

Profilaxia antimicrobiana deverá iniciar-se no momento da indução anestésica e continuar nas próximas 24 a 48 h do pós-operatório. Devido à morbidade e à gravidade da complicação infecciosa recomenda-se a utilização de paramentação cirúrgica especial exaustora e salas cirúrgicas com fluxo laminar de ar. Essas medidas, associadas à profilaxia antimicrobiana têm efeito sinérgico na redução das taxas de infecção. Porém, devido ao alto custo, são pouco acessíveis nos cenários cirúrgicos brasileiros.

A adoção de medidas para prevenção de trombose venosa profunda é mandatória, tendo em vista a alta incidência subclínica desse tipo de complicação e às graves consequências nas formas manifestas. A profilaxia deve ser realizada até que o paciente esteja apto a deambular com autonomia, criteriosamente prescrita até o 10º dia de pós operatório. Diversos protocolos incluem a associação de medidas físicas e mecânicas como a compressão pneumática intermitente, associada a medicamentos (heparina, derivados de baixo peso molecular da heparina e cumarínicos).

Do ponto de vista técnico, a cirurgia visa restaurar o equilíbrio mecânico do joelho e o alinhamento do membro operado, conferindo melhora da mobilidade articular e estabilização dos componentes nos planos frontal e sagital.[17]

Isso se obtém por meio de planejamento cirúrgico detalhado para correção das deformidades ósseas e restabelecimento da tensão dos ligamentos pelo balanceamento ligamentar.

O desalinhamento do membro pode ocorrer por alterações intrínsecas da articulação, próprias da evolução da osteoartrose, ou por deformidades extra-articulares adquiridas secundárias a doenças metabólicas, doença de Paget, consolidação viciosa de fraturas ou osteotomias prévias. A persistência do desvio angular após a artroplastia do joelho constitui fator de mau prognóstico a longo prazo. O planejamento prévio através da avaliação clínica e radiográfica determinará a estratégia de abordagem da deformidade, seja por meio da realização prévia de osteotomia corretiva ou correção da deformidade através dos cortes da artroplastia. Alguns autores defendem a correção simultânea da deformidade e a realização da artroplastia, mas o risco de complicações eleva-se significativamente. Para a correção do alinhamento através dos cortes femoral e tibial e do balanço ligamentar preciso, o cirurgião deve cuidar para que as origens e inserções dos ligamentos colaterais sejam preservadas.[18] Caso isso não seja possível, a realização de osteotomia prévia é melhor indicada.

O eixo mecânico do membro inferior deve ser restabelecido através de cortes ósseos bem planejados e executados com guias de precisão. Desta forma, o corte tibial deve ser perpendicular ao eixo mecânico que, na tíbia sem deformidade extra-articular, coincide com seu eixo anatômico. O corte femoral é responsável pela correção da obliquidade da interlinha articular e do alinhamento, devendo corrigir a deformidade a um valgismo de 5º a 7º, e rotação externa de 3º. O controle rotacional dos componentes femoral e tibial é fundamental na execução do procedimento. O mal posicionamento em rotação interna de um dos componentes é responsável por complicações femoropatelares como subluxação, luxação ou desgaste precoce do polietileno, principais causas das cirurgias de revisão e reoperações. Ao contrário, excessiva rotação externa do componente tibial agrava a torção tibial interna própria das artroses do joelho varo, levando a uma marcha do tipo “toeing in”.

A artroplastia do joelho pós osteotomia apresenta algumas particularidades devido à modificação da relação anatômica entre as epífises ósseas e a diáfise e em função dos implantes metálicos eventualmente utilizados. O escore funcional pós-operatório tende a ser inferior ao obtido nas demais artroplastias devido ao desalinhamento, à instabilidade e ao mal funcionamento do mecanismo extensor, inclusive com patela baixa,[19] que podem ocorrer nas osteotomias. Além disso, geralmente tratam-se de pacientes mais jovens e ativos, de perfil demográfico menos favorável à artroplastia. A sobrevida de próteses pós-osteotomias é menor do que naqueles não submetidos a essa operação,[13] com maiores índices de revisão.

A cirurgia navegada, em cujos cortes ósseos e o balanço ligamentar são assistidos e orientados por um software, tem ganhado espaço no arsenal técnico das artroplastias, conferindo teoricamente maior precisão ao procedimento e minimizando complicações. No entanto, até o momento, estudos prospectivos e ensaios clínicos não são consistentes quanto à superioridade da cirurgia navegada em termos de alinhamento e posicionamento dos componentes e ao resultado clínico funcional.[20,21,22,23]

Camanho *et al*. afirmam que a cirurgia para substituição articular total do joelho é hoje muito bem sistematizada no que se refere a cortes ósseos e sua “arte” está no balanço ligamentar e no equilíbrio do aparelho extensor. Nas deformidades ósseas progressivas, muitas vezes parte da evolução da osteoartrose, as partes moles sofrem adaptação às custas de encurtamento das estruturas do lado côncavo e alongamento daquelas da convexidade. O não restabelecimento do equilíbrio ligamentar prejudica a estabilidade, sujeitando os componentes ao afrouxamento e tendência a maior desgaste do polietileno. Após a realização dos cortes ósseos, criam-se duas janelas ósseas retangulares entre o fêmur distal e a tíbia e entre a região posterior do fêmur e a tíbia. A simetria entre estas janelas de extensão e de flexão, respectivamente, é obtida através da liberação ligamentar das estruturas contraturadas e, se necessário, tensionamento daquelas alongadas. O rigor técnico nesta fase da cirurgia é primordial na determinação do resultado. Nas deformidades em varo, realiza-se gradativamente a liberação medial das seguintes estruturas após a remoção de osteófitos marginais: fáscia muscular do sartório, ligamento colateral medial superficial, ligamento colateral medial profundo e cápsula posterior e ligamento cruzado posterior. Nos casos de valgo, a liberação lateral deve ser cuidadosa devido ao risco de lesão do nervo fibular por estiramento, e envolve sequencialmente o trato iliotibial e retináculo lateral, ligamento colateral lateral, tendão do poplíteo, ligamento arqueado e a cápsula lateral e LCP. Dejour *et al*.[17] citam a frouxidão pós-operatória residual como fonte potencial de problemas a longo prazo nas artroplastias, com risco de desgaste prematuro do polietileno.

Preservar ou ressecar o ligamento cruzado posterior,[13] substituir ou não a patela[24,13] são ainda objeto de vários estudos.

Estudos cinemáticos[25] sugerem que a substituição do LCP confere resultados mais previsíveis em relação à movimentação. Porém, a necessidade de um poste no polietileno tibial que impeça a luxação dos componentes favorece a liberação de debris de polietileno, um dos principais elementos envolvidos na soltura da prótese.

Entre outras vantagens de se preservar o LCP estão o melhor controle proprioceptivo pós-operatório,[26] mais segurança para subir e descer escadas[8] e maior amplitude de movimentos devido a preservação do mecanismo de rolamento e deslizamento do fêmur durante a flexão. Nas próteses condilares totais, desenvolvidas para que o LCP seja ressecado, as vantagens teóricas são a maior simplicidade da técnica, permitindo maior correção das deformidades, maior área de contato entre os implantes reduzindo o atrito e ganho de movimentos, principalmente em joelhos rígidos e de pouca mobilidade pré-operatória. Argumenta contra a preservação do LCP, a dificuldade de se manter a tensão ideal do ligamento após a colocação dos implantes, predispondo o polietileno a sobrecarga posterior, aumentando o desgaste e o risco de que o polietileno se solte anteriormente ("livro aberto"). Apesar das diferenças, a durabilidade e as taxas de sucesso são semelhantes com a utilização de próteses com desenhos mais modernos, seja preservando ou sacrificando o LCP.[10]

Em relação à patela, alguns autores defendem a substituição em todos os procedimentos e outros não a substituem de rotina e também aqueles que optam por substituir ou não conforme os achados intraoperatórios. Duas revisões sistemáticas recentes concluem que os resultados clínicos e funcionais no seguimento não diferem entre os dois grupos (substituir ou não substituir a patela), sendo que as taxas de reoperação no grupo em que a patela fora substituida foi menor.[24,27] As vantagens da não substituição patelar são a preservação do estoque ósseo, tempo cirúrgico menor e menor sangramento.[20] Os que optam pela substituição referem a dor retropatelar e potencial necessidade de revisão como desvantagem de se manter a superfície intacta. Em nosso meio, Barbosa *et al.*, Carvalho Jr. *et al.*,[28,29] e Turqueto *et al.*,[30] não encontraram diferença em relação aos resultados funcionais entre substituir ou não a patela, independente do grau de artrose apresentada.

A utilização de polietileno de alto peso molecular reduz o atrito entre as superfícies, aumentando a eficiência dos implantes. Entretanto, a liberação de debris dessa macromolécula pela própria movimentação sustentada e pela utilização de polietileno de espessura inferior a 8 mm favorece a soltura asséptica, mediante reação enzimática ao serem fagocitados por macrófagos. Os estudos não evidenciam diferenças entre o uso da base tibial metálica e componentes do tipo "all polyethilene".[13,31] A utilização de base metálica para o componente tibial encontra sustentação teórica na possibilidade de se reduzir o estresse sobre o osso esponjoso da tíbia proximal e a interface osso–cimento, diminuindo assim o risco de afrouxamento e soltura. Nos casos em que se opta pelo componente tibial de polietileno sem a base metálica, a cimentação da haste intramedular é fundamental para a viabilidade do implante a longo prazo (Rodriguez *et al.*[31]).

Rand *et al.* argumentam que a cimentação dos componentes propicia maior sobrevida à artroplastia,[13] ao funcionar como uma barreira para penetração de partículas de polietileno. Além disso, a perda sanguínea tende a ser menor, diminuindo a necessidade de hemotransfusão, especialmente nos portadores de artrite reumatoide. Fuchs *et al.*, acompanharam pacientes submetidos a fixação híbrida (componente femoral não cimentado e componente tibial cimentado) durante 5 anos e não observaram diferença em relação às complicações quando comparadas com a literatura referente a próteses cimentadas.

A sobrevida média da artroplastia de joelho realizada em condições ideais é de 99% após 10 anos, segundo o mesmo estudo de Rand *et al.*

Em suma, os fatores que favorecem a maior durabilidade do implante são: espessura do polietileno acima de 8 mm; geometria da prótese que permita maior contato e entre as superfícies, distribuindo melhor as cargas e reduzindo os estresses e o desgaste do polietileno; uso de cimentação para fixação; restabelecimento do alinhamento anatômico e mecânico do membro inferior; balanço ligamentar preciso e experiência do cirurgião.[6] Idade abaixo de 55 anos, diagnóstico de osteoartrose, obesidade e comorbidades são apresentados como fatores de risco para revisão da cirurgia.[10]

Pós-operatório

O pós-operatório assume importância na medida em que várias complicações são passíveis de medidas que possam contorná-las ou minimizá-las.

Ainda no hospital, os cuidados com assepsia e lavagem das mãos e a realização de curativos pelo cirurgião são

importantes fatores na prevenção da infecção.

O controle das condições clínicas do paciente, com fisioterapia respiratória nos idosos, medidas de prevenção de trombose venosa profunda, através de protocolos de anticoagulação controlada, moderação da dor e do edema (favorece maior aderência ao programa de reabilitação), início precoce da reabilitação motora, enfatizando o ganho de extensão e isometria do quadríceps nos primeiros dias e cuidados com a ferida operatória, fazem parte de um programa amplo e supervisionado pelo cirurgião responsável para reduzir os riscos de complicação e melhorar o ganho funcional do paciente. Treino de marcha precoce conforme a tolerância assim que a dor esteja controlada auxilia na recuperação proprioceptiva e na readaptação à vida de relação.

Complicações

A incidência global de complicações pós artroplastia do joelho é de 16,5%, podendo ser classificadas em sistêmicas ou regionais. São fatores que predispõem a complicações nas artroplastias, a obesidade, o tabagismo, a má técnica operatória e cuidados inadequados de assepsia e antissepsia.[27]

Entre as complicações sistêmicas mais comuns a trombose venosa profunda incide de modo assintomático em cerca de 50 a 70% dos casos operados, podendo apresentar sintomas em 5%. Sua patogenia deve-se a estase venosa associada a dano endotelial em vigência de um estado de hipercoagulabilidade (triade de Virchow).[32] A embolia pulmonar, paralelamente à TVP, também apresenta alta incidência de casos assintomáticos, em torno de 0,5 a 10%, sendo sintomáticas em cerca de 0,1%. A elevada incidência destas complicações sustenta a necessidade de se realizar profilaxia de rotina no pós-operatório, mesmo diante do risco aproximado de 20% de complicações pelo uso de anticoagulantes. Da realização de artroplastia bilateral simultânea do joelho decorre um número significativamente mais elevado de complicações clínicas, cardiopulmonares e vasculares, principalmente devido ao período prolongado de imobilização pós-operatória: atelectasia, anemia, infecção do trato urinário, arritmias cardíacas e infarto agudo do miocárdio.

As complicações regionais, embora relativamente raras, colocam em risco o sucesso da cirurgia realizada. A infecção de qualquer natureza incide em até 2,26% dos pacientes sendo que a infecção profunda ocorre em até 2%, sendo significativamente influenciada pela obesidade.[33,31] A abordagem deve ser agressiva e tão precoce quanto o diagnóstico presuntivo, através de nova cirurgia para irrigação abundante e desbridamento a fim de se tentar preservar a prótese implantada. Na impossibilidade de preservação da prótese, está indicada a retirada dos implantes, lavagem exaustiva e desbridamento da ferida e realização da revisão em um ou dois tempos. Após a abordagem da ferida e retirada da prótese é colocado espaçador de polimetilmetacrilato impregado por antibiótico entre os cortes ósseos. Antibioticoterapia intravenosa de amplo espectro deve ser instituída imediatamente e mantida por, no mínimo 6 semanas e o joelho imobilizado até a definição do novo tratamento cirúrgico no caso de revisão ou até a cicatrização das feridas no caso em que a prótese primária foi preservada. Artrodese do joelho é um procedimento de salvação nos casos em que a revisão é contraindicada ou indesejável, porém o índice de consolidação é baixo quando realizada primariamente. Infecção subclínica ou por agentes de baixa virulência, quando diagnosticadas devem ser abordadas de modo igualmente agressivo, uma vez que cursam com afrouxamento dos componentes e soltura precoce da prótese.

Problemas com a cicatrização da ferida operatória ocorrem em cerca de 1,9% segundo Steffen *et al.*, podendo, em algumas séries, ocorrer em até 37%. Devido ao risco de causarem infecção profunda por contiguidade, devem ser tratadas precocemente através de drenagem de hematomas, desbridamento de tecido necrótico e enxertia cutânea caso necessário. A implantação de uma prótese em joelho submetido a cirurgia prévia apresenta risco aumentado de complicação como necrose de pele, deiscência de sutura e infecção.

Má técnica operatória muitas vezes cursa com instabilidade articular (1 a 6%) e, se não corrigida, pode causar afrouxamento da prótese ou desgaste do polietileno.[31]

Fratura periprotética[31] ocorre mais comumente na região diafisária, próximo à extremidade da haste da prótese, ou na patela, quando o a espessura do remanescente ósseo é demasiadamente pequena após a realização do corte para colocação do implante (< 11 mm). As fraturas da patela geralmente podem ser tratadas de modo conservador ou por técnicas cirúrgicas convencionais para fratura de patela. Para as fraturas diafisárias ou metafisárias do fêmur e da tíbia, o planejamento pré-operatório conforme o tipo de fratura, qualidade óssea e fixação da prótese determinarão o tratamento a ser realizado.

Ruptura do tendão patelar pode ocorrer espontaneamente até alguns meses após a cirurgia (< 1%). O tratamento

cirúrgico deve ser realizado para reparo da lesão que normalmente ocorre próximo a sua inserção na tuberosidade anterior da tíbia. Durante o acesso cirúrgico para artroplastia, cuidado especial deve ser tomado com o tendão patelar ao se rebater lateralmente a patela, a fim de se evitar que o mesmo seja avulsionado de sua inserção tibial.

Nos casos de artroplastia em joelhos com alinhamento em valgo acentuado, pode haver estiramento do nervo fibular em seu trajeto posterior à cabeça da fíbula ao se realizar a correção abruptamente. Esta lesão geralmente é transitória e sua recuperação costuma ser completa.

Entre outras complicações, ainda há relatos de derrame persistente ou de repetição (3,7%), artrofibrose (4,4%) e problemas de falha dos implantes, seja por quebra do componente, desgaste e deformação ou afrouxamento asséptico da prótese (mais frequente na tíbia).

Problemas com a patela são as principais complicações mecânicas da artroplastia do joelho, muitas vezes relacionados com o mau posicionamento rotacional dos componentes femoral e tibial, com subluxação e luxação da patela, erosão da superfície articular e dor de origem incerta. Essas complicações têm sido relatadas entre 8 e 35% dos casos e o tratamento por meio de revisão da artroplastia e troca com reposicionamento dos componentes geralmente é indicado.

Capítulo 487

Metatarsalgias

Edegmar Nunes Costa, Alexandre Daher Albieri, Márcio Martins Machado e Rodrigo Alvarenga Nunes

As metatarsalgias devem ser entendidas como uma dor na porção anterior e plantar do pé, produzida por várias afecções, que podem estar localizadas no antepé ou não.[1,2] É a localização mais frequente de dor no pé, predominando em adultos do sexo feminino, na razão de 8 mulheres para 1 homem.[3–5] O salto alto e o bico fino dos calçados femininos podem ser fatores contribuintes assim como calçados com solados finos e flexíveis.[3,4,6]

A maioria das metatarsalgias é de origem biomecânica (cerca de 92%), com grande prevalência da insuficiência do primeiro raio.[2–4,7]

O equilíbrio entre o comprimento e a inclinação plantar dos cinco metatarsianos que formam o antepé é essencial para seu funcionamento normal. Qualquer alteração desse mecanismo provocará metatarsalgia.[2–4]

Durante a marcha, na fase final do apoio do pé no solo, devido a flexão dorsal dos dedos, todo o peso corporal incidirá diretamente nas cabeças dos metatarsianos provocando sobrecarga pontual. Calçados de solado rígido limitam a flexão dorsal dos dedos aumentando a área de contato do pé com o solo dissipando a energia diminuindo assim o risco de sobrecarga local.

Etiologia

As metatarsalgias podem ser de ordem mecânica ou não mecânica, sendo reunidas em três grandes grupos:[3–7]

- I: alterações biomecânicas no pé
- II: alterações anatômicas localizadas no antepé
- III: enfermidades generalizadas ou em outra localização com repercussão dolorosa no antepé.

No decorrer do texto, serão feitas referências apenas às principais causas de metatarsalgias, que o ortopedista enfrenta na prática diária do consultório.

Pé equino

Quando o equilíbrio de distribuição de forças no pé se rompe, desencadeando sobrecarga no antepé, ocorre dor nessa região.[3,4] Isso acontece, por exemplo, quando a mulher utiliza sapatos de salto alto, levando o pé à posição equina, com os dedos em extensão e em garra, fazendo descarga do peso sobre as cabeças dos metatarsianos e provocando uma alteração dinâmica não estruturada. Nesse caso, a paciente deve ser orientada a mudar o tipo de calçado (Figura 487.1).

Nos casos de pés equinos decorrentes de patologias neurológicas, neuromusculares ou traumáticas, que promovem estruturação de deformidade, será necessária a intervenção cirúrgica envolvendo as partes moles, como capsulotomias, e alongamentos tendinosos (alongamento em "Z"/Vulpius) ou osteotomias (Figura 487.2).

Pé cavo

Nos pés cavos, principalmente naqueles com predomínio do cavo anterior (equino do 1º raio), ocorrerá sobrecarga no antepé, por causa da verticalização dos metatarsianos[3,4] (Figura 487.3).

Figura 487.1 Radiografia em perfil com a paciente em posição ortostática, usando calçado de salto alto.

Figura 487.2 Pé equino estruturado.

Figura 487.3 **A.** Pé cavo. **B.** Imagem podoscópica de pés cavos com áreas de hiperpressão (calosidades) nos antepés.

Nesses casos, em se tratando de crianças, inicia-se o tratamento com exercícios de alongamento associados ao uso de palmilhas de contato total que promovam a distribuição da carga corporal de maneira uniforme em toda a face plantar do pé.[3,4]

Se a deformidade em cavo estiver associada a uma sobrecarga na porção anterior do antepé, provocando dor e calosidade plantar no nível das cabeças metatarsais, impõe-se o tratamento cirúrgico.[1,3,4,6] A calosidade é a repercussão cutânea da sobrecarga mecânica. O coxim gorduroso plantar tem papel fundamental na absorção de impactos e a sua atrofia também é causa de metatarsalgia.

No caso de a intervenção cirúrgica para o pé cavo se restringir apenas às partes moles, faz-se a secção da aponeurose plantar e a desinserção da musculatura flexora curta do pé (Steindler).[3,4,6]

Quando o cavo tem como contribuição principal a queda do primeiro metatarso, com a subluxação dorsal do hálux, deve-se fazer a transferência do flexor dorsal longo para o colo do primeiro metatarso e, ao mesmo tempo, promover a artrodese da articulação interfalângica do hálux[1,3,6] (técnica de Robert-Jones).

Nas crianças com idade superior a 12 anos, se o cavo afeta o primeiro raio, deve-se associar à cirurgia de Robert-Jones a osteotomia da base do primeiro metatarso, com ressecção de cunha dorsal ou osteotomia em *V*, promovendo o levantamento da cabeça do primeiro metatarsiano.[3,6]

Se o cavo afeta todo o antepé, faz-se uma tarsectomia com ressecção de cunha dorsal (Cole) associada à cirurgia de Steindler, conseguindo-se assim, levantar as cabeças metatarsianas.[3,6]

Em caso de metatarsalgia do 5º metatarso (Joanete de Sastre) é indicado a osteotomia obliqua do colo do 5º metatarsiano (Sponsel).

Insuficiência do primeiro raio

Na síndrome de insuficiência do primeiro raio ocorre falha no segmento interno do pé, provocando sobrecarga e espessamento dos metatarsianos centrais, especialmente o segundo e terceiro, produzindo metatarsalgia.[3,4,6] O pé adquire uma forma característica, com os metatarsianos apresentando-se em posições divergentes e os dedos confluindo, dando ao pé uma aparência triangular[3,4,6] (Figura 487.4).

São causas mais frequentes de insuficiência do primeiro raio o encurtamento do primeiro metatarsiano, a hipermobilidade da articulação cunha medial-1º metatarso e o varismo do primeiro metatarsiano, a retroposição ou a luxação dos sesamoides e o pé plano.[1,3–7]

A frouxidão musculoligamentar, associada à luxação dos sesamoides, é um fator importante na gênese da insuficiência do primeiro raio e, como consequência da sobrecarga, pode ocorrer fratura espontânea, também conhecida como fratura de fadiga (forma aguda). Essa fratura surge após longas caminhadas, cursando com dor brusca e intensa no segundo e terceiro metatarsianos, seguida de edema no dorso do pé e sendo mais frequente no segundo metatarsiano[1,3,5,8] (Figura 487.5). A sobrecarga de longa duração (forma crônica) provoca dor e calosidade plantar no nível das cabeças dos metatarsianos centrais (Figura 487.6), evoluindo com luxação metatarsofalangiana (deformidade em garra dos dedos), além de periostite e espessamento do segundo metatarsiano, mais frequentemente. A periostite é uma reação do periósteo para aumentar a resistência do osso à sobrecarga a que é submetido[2,3,6,7] (Figura 487.7). É importante lembrar que a fratura de fadiga, em fase inicial, apresenta exame radiológico negativo (não evidencia sinal de fratura) e, como sinal e sintoma, têm-se apenas dor e edema no dorso do pé. Após 3 a 4 semanas, surge a reação periosteal no foco da fratura, tornando essa visível ao raios X.[2,3,5,7] O diagnóstico pode se confirmado precocemente por meio de cintigrafia e/ou ressonância nuclear magnética (RNM).[9] A RNM tem sensibilidade igual à da cintigrafia, entretanto, tem maior especificidade, sendo, portanto, mais acurada do que essa para o diagnóstico precoce da fratura de fadiga[9] (Figura 487.8).

Figura 487.4 Paciente portadora de antepés com formas.

Figura 487.5 Radiografias mostrando fratura de fadiga do terceiro Metatarsiano.

Figura 487.6 Vista plantar do pé, com área de hiperpressão triangulares representada pela calosidade.

Figura 487.7 Radiografias dorsoplantares de ambos os pés, mostrando espessamento do segundo metatarsiano do pé direito.

O tratamento da fratura de fadiga consiste em imobilização gessada por 4 a 6 semanas, seguida de uso de palmilha de acomodação do antepé.[2,3,5,6]

A metatarsalgia também pode ocorrer de forma iatrogênica, provocada por cirurgias feitas com objetivo muito mais estético do que com a intenção de reconstruir a biomecânica normal do antepé.[2,3,6] Isso ocorre nas amputações da cabeça do primeiro metatarsiano, nas osteotomias do primeiro metatarsiano, na ressecção das cabeças metatarsianas (realinhamento), na ressecção excessiva da base da falange proximal do hálux e na amputação do primeiro dedo do pé[2,3,6] (Figura 487.9). O tratamento da insuficiência do primeiro raio deve ser iniciado de maneira conservadora, com intuito de redistribuir a carga, obtendo-se a normalização das forças nas áreas sobrecarregadas, por meio da utilização de palmilhas modeladas e macias, além de calçados adequados, associada a exercícios ativos e passivos dos músculos dos pés (fisioterapia), na tentativa de se obter uma completa recuperação funcional.[2,3,6]

Figura 487.8 **A.** Radiografias dorsoplantar e oblíqua do pé direito de uma paciente que apresentou dor intensa no antepé após longa caminhada, sem sinal de fratura. **B.** Radiografias da mesma paciente, 45 dias após a primeira, mostrando reação periosteal e evidenciando uma fratura de fadiga do segundo metatarsiano. **C.** Cintigrafia de ambos os pés, mostrando hipercaptação no terço distal do segundo metatarsiano. **D.** Ressonância nuclear magnética sagital T2/SPIR demonstrando hipersinal no segundo metatarsiano e indicando edema ósseo e a linha de fratura com baixo sinal.

Figura 487.9 Radiografias mostrando encurtamento do primeiro metatarsiano e ressecção da base da falange proximal do hálux. Discrepância de comprimento entre o primeiro e os demais metatarsianos.

Quando houver esgotamento de todos os recursos conservadores ou se a deformidade for acentuada e causar desconforto e incapacidade, deve-se optar pelo tratamento cirúrgico. São citadas, na literatura médica, inúmeras técnicas cirúrgicas para o tratamento das metatarsalgias. As osteotomias metatarsianas proximal ou distal serão realizadas de acordo com a técnica escolhida e a experiência do cirurgião. Se ocorrer o predomínio do varismo do primeiro metatarso, deve-se fazer a correção de seu alinhamento, por meio de osteotomia da base, com adição de cunha óssea[2,3,8] (Figura 487.10).

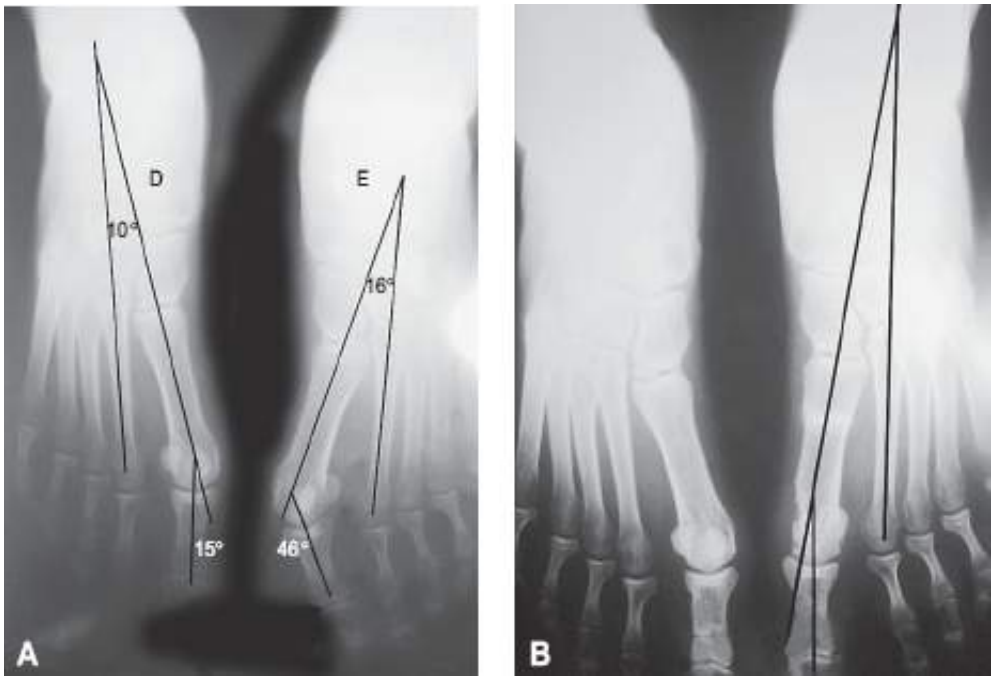

Figura 487.10 **A.** Hálux valgo esquerdo. Notar varismo do primeiro metatarsiano e luxação dos sesamoides. **B.** Radiografia de pós-operatório, mostrando osteotomia da base do primeiro metatarsiano e reposicionamento dos sesamoides sob a cabeça do primeiro metatarsiano. *D* = direito; *E* = esquerdo.

Nos casos de falha do primeiro segmento e de sobrecarga no segundo e/ou terceiro metatarsianos, recomenda-se utilizar a cirurgia de encurtamento, por meio de osteotomia da base em *V*, de vértice proximal (Rippstein), osteotomia obliqua de encuratamento do colo dos metatarsianos centrais (Weil) e ressecção das cabeças do 2º ao 5º metatarsianos (Hoffman), nos pacientes idosos ou reumáticos, sempre tentando obter uma fórmula metatarsal próxima do normal[3,6,8] (Figura 487.11).

Sobrecarga do primeiro raio

A sobrecarga do primeiro raio ocorre nos casos em que o primeiro metatarsiano é bem desenvolvido, realizando um trabalho além do normal, desenvolvendo artrose metatarsofalangiana e cursando com dor, rigidez, hálux rígido e sesamoidite. Consequentemente, essa sobrecarga provoca calosidade na face plantar da articulação interfalangiana[1–3,5,6] (Figura 487.12). Acredita-se que um microtraumatismo na extremidade do dedo seja a causa primária, quando o hálux encontra-se em linha reta com o primeiro metatarsiano.[2,3,6] O grau de incapacidade está relacionado com a gravidade da deformidade e a limitação da dorsiflexão. Essa limitação é causada pela proliferação óssea em torno da cabeça do primeiro metatarsiano, principalmente em sua superfície dorsal.[3,6]

Por causa da dor, o paciente apresentará marcha com apoio em varo, desenvolvendo hiperpressão e calosidade debaixo da cabeça do quinto metatarsiano.[2,3,5,6] Radiologicamente, pode-se notar diminuição do espaço articular, com aumento de densidade tanto na base da falange proximal quanto na cabeça do primeiro metatarsiano, o que caracteriza uma artrose, em sua fase inicial, e, tardiamente, osteófitos marginais e artrose avançada, podendo chegar à anquilose da primeira articulação metatarsofalangiana[2–7] (Figura 487.13).

Figura 487.11 **A.** Hálux valgo avançado com o segundo dedo cavalgando o primeiro. **B.** Vista dorsal do pé, após realinhamento.

O tratamento, nos casos leves, deve iniciar-se com palmilhas de espuma, com fenestração para o hálux, que se inicia a partir da cabeça do primeiro metatarsiano, associadas ao uso de calçados de sola rígida, evitando, assim, a extensão do hálux.[2–6]

De modo geral, o tratamento cirúrgico impõe-se nesse tipo de metatarsalgia e objetiva estabelecer uma articulação metatarsofalangiana indolor. Pode-se utilizar a osteotomia em cunha sobre o dorso da base da falange proximal, levando o hálux a uma discreta dorsiflexão e reduzindo, assim, a pressão contra a articulação durante a marcha, nos casos iniciais.[3,6] A quilectomia pode ser a cirurgia de eleição para o tratamento do hálux rígido.[2,3,5,6] Se existirem osteófitos na base da falange proximal, o indicado é fazer a cirurgia de Keller, de maneira econômica, iniciando-se a mobilização precoce.[2–6]

Sesamoidite

Quando ocorre a sobrecarga do primeiro raio, com hálux em hiperextensão, o máximo esforço recai sobre os sesamoides, produzindo uma sesamoidite.[1–6]

O diagnóstico de sesamoidite geralmente é de exclusão. Com frequência, essa patologia ocorre em adolescentes e adultos jovens, podendo estar associada a traumas, como quedas de altura, andar ou dançar em demasia ou usar cronicamente sapatos de saltos altos.[1–3,5] O sesamoide tibial é o mais envolvido, por causa do aumento da descarga

nessa área da cabeça do primeiro metatarsiano. Assim como o hálux rígido ocorre mais frequentemente nos homens, a sesamoidite é mais comum nas mulheres.[2–6]

Figura 487.12 Paciente portador de hálux rígido, com área de hiperpressão na articulação interfalangiana.

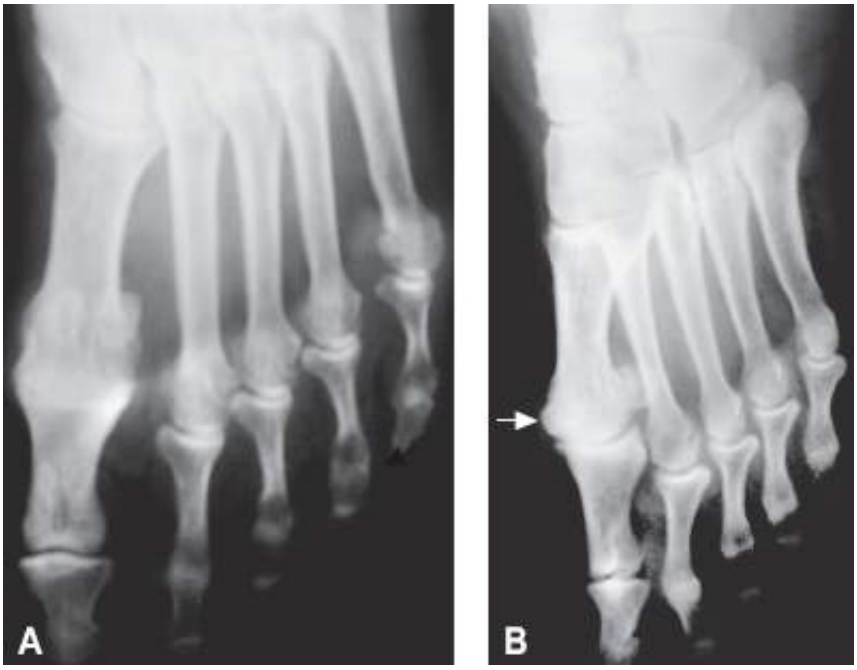

Figura 487.13 **A.** Radiografia mostrando primeira articulação metatarsofalangiana com diminuição do espaço articular, além de aumento de densidade na base da falange proximal e na cabeça do primeiro metatarsiano. **B.** Radiografia demonstrando proliferação óssea dorsal na cabeça do primeiro metatarsiano.

As sesamoidites podem ocorrer em traumas agudos ou crônicos. No exame físico, sempre existe dor durante a palpação do sesamoide envolvido, que pode estar acompanhado de processo inflamatório ou de espessamento da bursa em seu aspecto plantar do mecanismo sesamóideo. Alguns autores descreveram a sesamoidite como um processo inflamatório de estruturas peritendíneas, envolvendo os sesamoides.[2,3,6] Já outros observaram, em dissecções, uma grande semelhança do aspecto do sesamoide com a condromalácia.[1,5]

Os traumas agudos podem provocar fratura do sesamoide, mais frequentemente o medial. Esse diagnóstico deve ser visto com parcimônia, pois a fratura desse osso é rara. Deve-se atentar para o diagnóstico diferencial com sesamoide bipartido congênito.[2–7]

Para o diagnóstico das afecções sesamoides, além da clínica de dor na face plantar de apoio do primeiro metatarso, são necessárias radiografias com incidências AP e axial dos sesamoides (Walter-Müller) (Figura

487.14).[2–7] Às vezes, o sesamoide apresenta aspecto malhado, com aumento de densidade, o que pode corresponder à necrose asséptica de Renander[2,3,5] (melhor diagnosticada pela RNM).

O tratamento inicia-se com a utilização de palmilhas com fenestração sob a cabeça do primeiro metatarso, diminuindo a sobrecarga nos sesamoides e associando-a ao uso de anti-inflamatórios não hormonais e fisioterapia.[1–3,6]

Nas osteocondrites dos sesamoides, pode ser necessária uma ressecção cirúrgica.[1–3,6]

Insuficiência dos raios centrais

Na insuficiência dos raios centrais ocorre falha no apoio central e a consequente sobrecarga do primeiro e do quinto metatarsianos. Isso ocorre nas seguintes situações:

- Malformações congênitas
- Alterações neurológicas
- Iatrogênicas.

A braquimetatarsia congênita (metatarso curto) é mais frequente no quarto raio, com o quarto dedo se sobrepondo ao terceiro e ao quinto (Figuras 487.15 e 487.16). A equalização do metatarsiano é o tratamento ideal.

Nos pés neurológicos, o tratamento é difícil e a escolha deve ser o tipo conservador, utilizando-se palmilhas de descarga dos raios centrais e fenestrações correspondentes às cabeças do primeiro e do quinto metatarsos.

Nas metatarsalgias iatrogênicas, enquadram-se a ressecção isolada de cabeças de metatarsianos, o que pode levar à amputação do segmento ou ao realinhamento metatarsal.

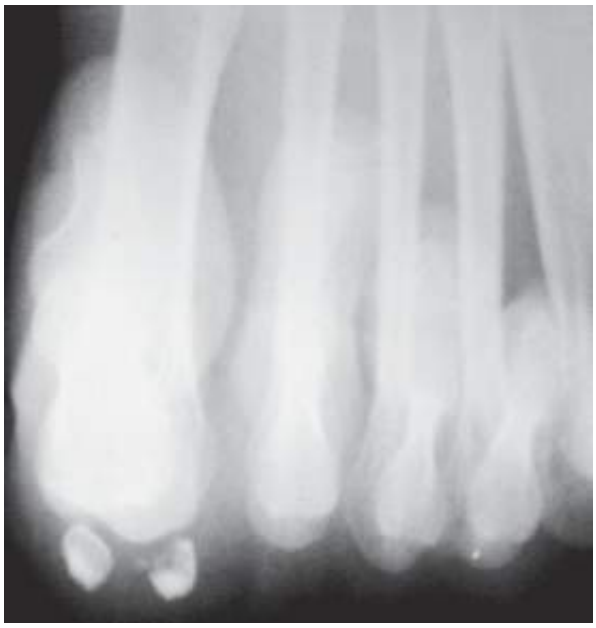

Figura 487.14 Radiografia axial dos sesamoides, com rarefação no sesamoide lateral.

Figura 487.15 Quarto metatarsiano curto congênito.

Figura 487.16 Radiografia do pé mostrando encurtamento do quarto metatarsiano.

Osteocondrite da cabeça metatarsiana | Doença de Freiberg

Também conhecida como doença de Kohler II, essa enfermidade foi descrita por Freiberg em 1914, como uma forma de metatarsalgia. Observada em adolescentes, geralmente após 13 anos de idade, é mais prevalente no sexo feminino, com cerca de 75% dos casos registrados.

Clinicamente, os pacientes se queixam de dor sob a segunda ou qualquer das cabeças metatarsianas afetadas, apresentando edema local e limitação do movimento da articulação metatarsofalangiana.

Radiografias dos pés afetados mostram achatamento e irregularidade nas cabeças metatarsianas, osteófitos marginais e/ou corpos livres, sendo que a tomografia computadorizada mostrará a rarefação e o achatamento dessas cabeças mais claramente do que a radiografia. Na cintigrafia óssea com tecnécio-99m pode-se ver um aumento de captação, indicando fratura de fadiga. A RNM pode ser utilizada nesse diagnóstico, tendo grande precisão, sobretudo nos estádios iniciais. Deve-se lembrar que a enfermidade pode ser totalmente assintomática, apresentando-se apenas como um achado radiológico (Figura 487.17).

A causa etiológica exata não é totalmente conhecida; a opinião geral é que essa é decorrente de uma insuficiência vascular e relaciona-se à necrose asséptica de outros ossos. O exame histológico mostra áreas de necrose nas cabeças metatarsianas.

No adolescente, o tratamento é conservador, sendo usado gesso deambulatório por 3 a 4 semanas, até o alívio dos sintomas. Posteriormente, indica-se o uso de um coxim metatarsiano para diminuição da pressão sobre a cabeça metatarsiana.

Em adultos, quando os sintomas forem persistentes e incapacitantes, deve-se pensar em tratamento cirúrgico, como o desbridamento da articulação metatarsofalangiana, estabelecendo a esfericidade da cabeça e retirando os corpos livres e osteotomia em cunha de subtração dorsal com rotação da cartilagem plantar para anterior.

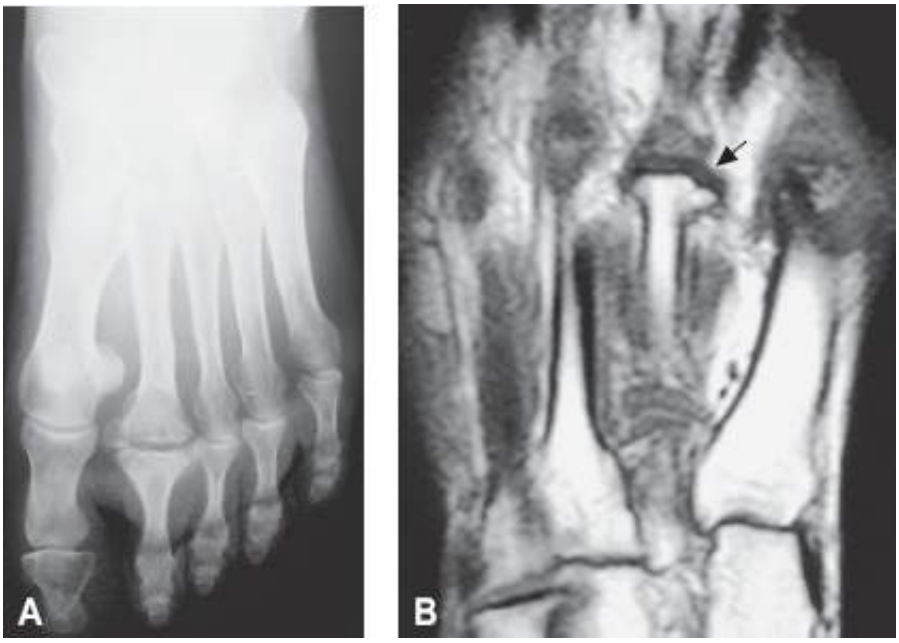

Figura 487.17 **A.** Radiografia de paciente com doença de Freiberg, apresentando achatamento da cabeça do segundo metatarsiano e corpos livres articulares. **B.** Ressonância nuclear magnética axial T1 demonstrando a irregularidade da cabeça do segundo metatarsiano.

Neuroma de Morton

Denominação dada ao neuroma interdigital plantar; essa enfermidade foi descrita por T.G. Morton, em 1876, sendo um dos diagnósticos diferenciais de metatarsalgia. Alguns autores a descreveram como uma neuropatia caracterizada pela deposição de material eosinofílico amorfo, seguida pela degeneração lenta das fibras nervosas.

A etiologia dessa condição ainda não está clara. As teorias envolvem alterações isquêmicas ou compressivas na gênese dessa afecção. Existem teorias anatômicas que podem justificar a formação do neuroma e sua maior prevalência no terceiro espaço intermetatarsiano, como a existência de um ramo comunicante entre o terceiro nervo digital comum (ramo do plantar medial) e o nervo plantar lateral, presentes nesse espaço, ocorrendo aumento de volume. Outra teoria é a da maior mobilidade dos quarto e quinto metatarsianos em relação aos três mediais, aumentando, assim, a mobilidade no terceiro espaço, traumatizando o nervo e levando ao aumento do volume de sua bursa e, secundariamente, à pressão sobre o nervo.

Alguns autores também acreditam que traumas agudos, como quedas, lesões por esmagamento e pisar em objetos afiados, possam ser causas de neuromas interdigitais. Já outros acreditam na hipótese de que fatores extrínsecos podem levar ao desenvolvimento de neuromas, tais como a possibilidade de bursites levarem a neurofibroses secundárias, pelo processo inflamatório, mas não acreditam que a bursa tenha efeito compressivo sobre o nervo.

Espessamentos do ligamento metatarsiano, cistos sinoviais, degenerações da fáscia plantar e presença de tumorações (lipomas) também já foram descritos como fatores de compressão do nervo interdigital.

A sintomatologia mais comum é dor na região plantar, entre as cabeças dos metatarsianos. A sensação de queimação pode estar presente em 60% dos casos. Existe piora na sintomatologia quando pacientes utilizam calçados de salto alto e bico fino, que é aliviada após a retirada desses, e também pode ocorrer uma sensação de entorpecimento dos dedos e estalidos. A maioria desses pacientes é do sexo feminino e encontram-se na meia-idade. O diagnóstico baseia-se essencialmente na história do paciente e no exame físico, no qual se observa dor durante a palpação do espaço intermetatarsiano e a compressão lateral das cabeças do primeiro ao quinto

metatarsiano. Porém, a produção de dor com a simples digitopressão do espaço intermetatarsiano não é patognomônica, pois pode ocorrer em outras circunstâncias. Deve-se sempre pensar em diagnósticos diferenciais, como sinovite metatarsofalangiana, alterações do coxim gorduroso, síndrome do túnel do tarso, discopatia lombar e processos ósseos locais. Nessas condições, são necessários exames auxiliares, como radiografias, ultrassonografias e ressonância nuclear magnética. A ultrassonografia e a RNM (Figura 487.18) são importantes métodos complementares do diagnóstico, porém casos de resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer, devendo haver sempre uma estreita correlação com os dados clínicos para uma melhor conclusão diagnóstica. Não existe segurança nos estudos eletroneuromiográficos. O tratamento conservador baseia-se no alívio sintomático da dor, podendo-se utilizar anti-inflamatórios não hormonais ou ainda infiltrações locais com corticosteroides e anestésicos. Outro recurso terapêutico é o uso de palmilhas com almofadas retrocaptais. Na falha da conduta conservadora, o tratamento de escolha é a neurólise ou exérese do neuroma (Figura 487.19).

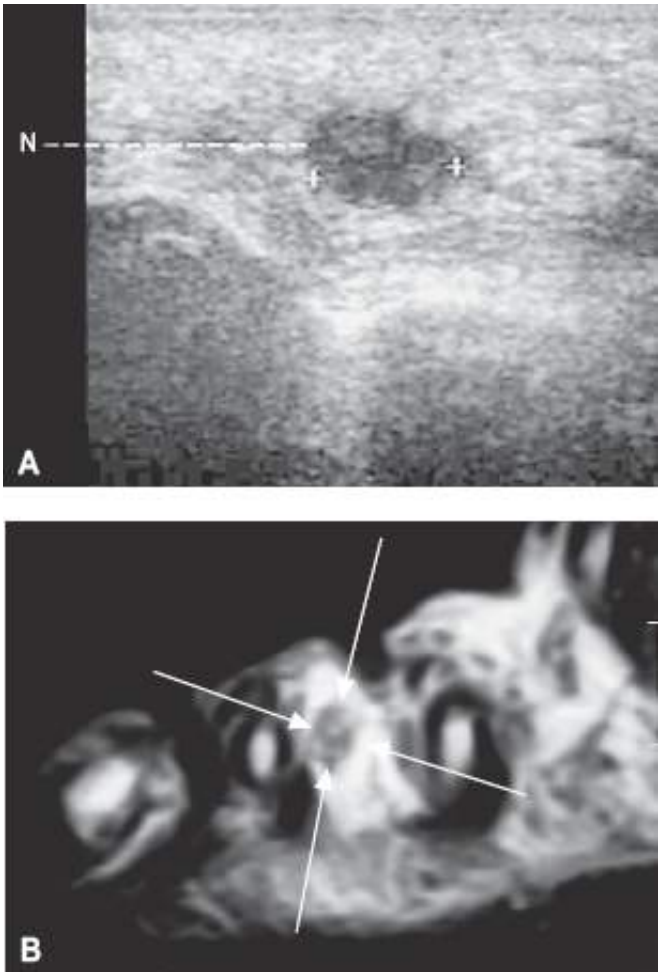

Figura 487.18 **A.** Ultrassonografia demonstrando neuroma hipoecogênico (*N*). **B.** Ressonância nuclear magnética T1 pós-contraste demonstrando o neuroma.

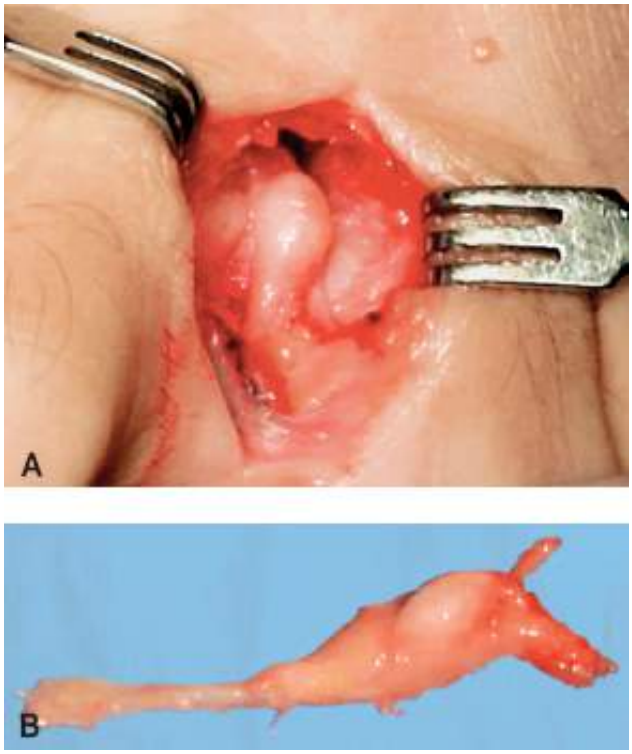

Figura 487.19 **A.** Incisão dorsal com visualização do neuroma. **B.** Peça cirúrgica do neuroma ressecado.

Capítulo 488

Hálux Valgo

Jorge Mitsuo Mizusaki

Introdução

A deformidade nominada hálux valgo descrita desde o século 19 por Hueter,[1] como o desvio lateral do I dedo ainda, nos dias atuais, provoca grande sofrimento e desconforto. Existe também um grande desagrado com os resultados dos tratamentos efetuados em meados do século passado o que provoca o receio de o tratamento cirúrgico conduzir invariavelmente à invalidez.

Esta deformidade cujo entendimento parece bastante simples, porém é de natureza complexa, gera grande questionamento com respeito aos diversos mitos que deverão se dissipar. Estes se referem aos aspectos da progressão da deformidade, da transmissão familiar, da capacidade corretiva tanto ortésica como cirúrgica e principalmente no quesito qualidade de vida pós operatória pelo risco da recidiva da deformidade determinar a incapacidade para a marcha. O temor da dor é ainda fonte de rejeição ao tratamento cirúrgico.

A prevalência esta deformidade está estimada em cerca de 23% dos adultos entre 18 e 65 anos de idade, atingindo cifras de 35,7% na população acima de 65 anos. Predomina nas mulheres (30%) comparada aos homens 13%.[2]

Nos tempos atuais devemos considerar que enormes avanços ocorreram tanto nos conhecimentos da fisiopatologia da deformidade como também nas necessidades do tratamento. Consideramos que esta deformidade tem causado intensos desconfortos para os pés de adolescentes, adultos jovens e idosos e que determinam uma enorme perda da qualidade de vida com restrições físicas impedindo a liberdade da livre locomoção e o convívio social prazeroso (Figuras 488.1 e 488.2).

Etiopatogenia

Esta deformidade pode se instalar em qualquer momento da vida do indivíduo. Em cada fase da vida do indivíduo deveremos estabelecer os fatores etiopatogênicos da deformidade que incide desde a infância com repercussões psicossociais e culturais significativas.

O aparecimento precoce da deformidade leva-nos a admitir que as características morfológicas do pé encontram-se alteradas. Podemos listar os seguintes fatores:

- A hereditariedade que pode estar presente em cerca de 60 a 70% dos portadores,[3] que modificam a forma de apoio do pé. Caracteriza-se como expressão de doença autossômica dominante e penetrância incompleta[4]
- Alterações do tecido conjuntivo – presença de pés planos, hiperfrouxidão ligamentar
- Alterações da superfície articular distal do I metatársico (AAMD-ângulo articular metatársico distal)
- Encurtamento e desvio em varo do I metatársico (metatarso primo varo atávico) e alterações da articulação cuneiforme metatársica (hipermobilidade)[5,6]
- Doenças neuro musculares e ou inflamatórias, especialmente a artrite reumatoide (Figuras 488.3 e 488.4)
- Alterações da relação angular entre as falanges proximal e distal (hálux valgo interfalângico).

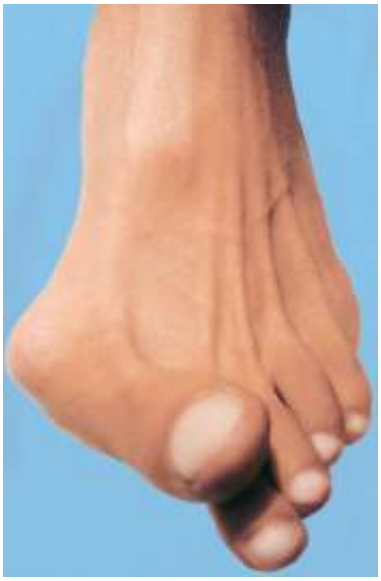

Figura 488.1 Aspectos clínicos do hálux valgo: joanete exuberante (angulação no nível da cabeça metatarsiana), com pronação do hálux mensurável pela inclinação da unha. Sobreposição no segundo dedo. Efeito corda de arco do tendão extensor do hálux.

Figura 488.2 Hálux valgo moderado, deformidade em garra leve do segundo dedo. Observe deformidade interfalângica.

Figura 488.3 Deformidades do pé reumático: hálux valgo, grave. Deformidades em garras dos artelhos laterais: rígidas. Subluxação das articulações metatarsofalangianas.

Figura 488.4 Paciente do sexo feminino, idosa, com distúrbios tróficos da pele. Lesões ungueais, dedos em garras. Exuberante joanete da articulação metatarsofalangiana.

A estes fatores podem se sobrepor elementos extrínsecos ao pé que completariam os possíveis fatores causais do hálux valgo. Neste rol de fatores ambientais destacamos os calçados que representam uma interferência no padrão cultural de populações que vieram apresentar maior incidência da deformidade[7]. Há relatos de incidência de até 33% de portadores de hálux valgo em populações calçadas.[8]

Com relação aos calçados estudo avaliando 1579 pés de crianças austríacas observou que somente 24% das crianças apresentavam alinhamento retificado do hálux. O desvio do hálux esteve relacionado diretamente ao comprimento dos sapatos revelando que os calçados escolares estavam impróprios e menores que o tamanho do pé em até dois números, para o uso domiciliar ou durante atividades escolares (89%) e também em ambiente externo (69%).[9]

Considerando o tipo de calçados femininos pode se constatar que o uso de saltos altos entre os 20 e 64 anos está relacionado com o halux valgo nas pacientes idosas enquanto, nos homens esteve relacionado com o sobrepeso e os pés planos sugerindo possíveis variações quanto a etiologia do hálux valgos entre mulheres e homens.[10]

Ainda devemos considerar os aspectos biomecânicos do apoio em que distúrbios morfológicos determinarão maior ou menor pressão em áreas específicas da planta do pé levando a alterações compensatórias que podem determinar o desvio em valgo do hálux.

Fisiopatologia da deformidade metatarsofalângica

Para o entendimento da fisiopatologia do hálux valgo devemos abordar os aspectos anatômicos da região metatarsofalângica do primeiro raio.

A cabeça metatársica é arredondada com ampla superfície cartilaginosa e se articula com a superfície côncava da falange proximal e por sua face plantar com os ossos sesamoides. A estabilidade é mantida pelas estruturas ligamentares colaterais que se prendem no côndilo da cabeça e pelo aparelho gleno sesamóideo. Os ossos sesamoides estão interpostos nos tendões flexores curtos que se prendem distalmente na base da falange proximal através da placa plantar, que é uma estrutura fibrosa. Os ossos sesamoides estão conectados pelo ligamento intersesamoídeo em cujo recesso se encaixa a crista da cabeça metatársica.

A cabeça fica então, apoiada sobre os ossos sesamoides e livre de inserções tendinosas que só ocorrem na base da falange proximal tanto medial (músculo abdutor do hálux) como lateral (músculo adutor do hálux). Outro fator importante a ser reconhecido é a característica da superfície articular da cabeça metatársica. A relação da reta entre os pontos extremos da sua superfície que se articula com a falange proximal e o eixo longitudinal do primeiro metatársico está relacionada com a etiopatogenia do hálux valgo predominantemente, nas deformidades que se iniciam na adolescência (AAMD- ângulo articular metatársico distal).[11,12]

A presença de fatores intrínsecos associados a um fator externo desencadeante vai provocar o desvio do dedo em valgo. A ocorrência do valgismo determina a frouxidão dos elementos de contenção medial da articulação metatarsofalângica o que favorece o predomínio da força adutora (lateral). As ações musculares do conjunto flexor-

extensor propiciam o efeito “corda de arco” que favorece o desvio do I metatársico em varo, que cai pelo lado medial de sobre os ossos sesamoides. Nesta queda a ação do músculo abdutor do hálux perde seu efeito abdutor e se torna um flexor, favorecendo o movimento de pronação do hálux (ver Figura 488.1) Esta interação anatômica terá maior ou menor impacto dependendo das características das articulações metatarso falângicas que poderão estar congruentes ou incongruentes ou ainda sofrendo processo degenerativo da cartilagem articular.

Quadro clínico

A ocorrência de inúmeras formas de apresentação dos sinais e sintomas devidos ao hálux valgo torna-o uma deformidade complexa.[12,13] A preocupação funcional nem sempre é a mais importante para o paciente que apresenta-se, muitas vezes, com a preponderância do fator estético. Quando um fator estético passa a interferir nos aspectos sociais e impõe algum grau de sofrimento, devemos nos preocupar com as minúcias dos seus sinais e sintomas uma vez que os aspectos psicossomáticos podem não estar contemplado em eventual tratamento, tanto cirúrgico como não cirúrgico.

A presença de calosidade e ou de bursite na região da cabeça metatársica correspondendo às áreas de maior atrito compõem o quadro mais exuberante da deformidade. Geralmente, pela proximidade do II metatársico podemos observar a ocorrência de metatarsalgia na segunda articulação metatarsofalângica e a formação da garra do II artelho. Este conjunto de deformidades dolorosas pode se apresentar tanto em jovens adolescentes como em adultos e idosos, em função dos fatores desencadeantes, que se somam às características anatômicas do esqueleto ósseo do pé (Figura 488.5). Destaque-se que atualmente a placa plantar da segunda articulação metatarsofalângica está definida como fator presente na instabilidade desta articulação.[14]

Uma das queixas características de portadores de hálux valgo é a dificuldade em se adaptar aos calçados novos, menos flexíveis, que não se ajustam às deformidades e por vezes exigem novas aquisições a cada novo evento social. Este é um fator significativo quando se questiona a configuração dos calçados sociais modernos que habitualmente não contemplam as necessidades mecânicas dos pés.

Para a adequada avaliação dos sintomas e sinais do hálux valgo devemos observar os desarranjos das atividades diárias, o grau de insatisfação com o rítmo das atividades laborais e recreacionais.

Pela complexidade das deformidades que ocorrem associadas ou em decorrência do hálux valgo existe uma variabilidade de sintomas que devem ser explorados frente aos joanetes.

Um dado importante que demonstra a sobrecarga nas regiões plantares das cabeças metatársicas é a ocorrência das calosidades ou hiperqueratoses localizadas ou difusas. Podem representar tanto uma sobrecarga por doença local como também redistribuição das pressões no antepé como consequência da presença do valgismo do hálux. Estas deformidades se fazem presentes com alta frequência nos portadores de artrite reumatoide onde se destacam as reações inflamatórias crônicas que progressivamente, deformam todas as articulações (Figura 488.6).

Figura 488.5 Intensa reação com bursite e joanete na articulação metatarsofalangiana do hálux. Pronação do hálux; observe o alinhamento ungueal. Calosidades plantares.

Figura 488.6 Artrite reumatoide. Observe a extensão dos artelhos e a posição de defesa para o apoio adequado dos dedos.

Diagnóstico por imagens

Para a avaliação do pé é importante a obtenção de imagens radiográficas com carga que refletem a posição durante o apoio. Estas imagens radiográficas definem as variações de alinhamento dos elementos ósseos e articulares.[15,16]

Para a avaliação do hálux valgo são importantes as medidas angulares definidas pelos eixos do I e do II metatársicos – ângulo entre I (MI) e II (MII) metatársicos que apresenta valor normal de 9°. Esse é um valor médio que tomamos como referencial para a tomada de decisões fundamentais para o tratamento.

Outra medida angular importante é a que quantifica o valgismo do hálux Esta medida é efetuada a partir dos eixos diafisários da I metatársico e da falange proximal do hálux. Seu valor médio normal é 10°. Uma terceira medida é a avaliação do ângulo da superfície articular metatársica distal (AAMD) que assume fundamental importância na condução das deformidades em hálux valgo juvenis.

Uma característica evolutiva da deformidade pode ser constatada pelo grau de desvio da posição dos ossos sesamoides e sua relação com o eixo diafisário do primeiro metatársico. A posição normal é caracterizada pela localização do eixo diafisário entre os dois ossos sesamoides do hálux. A medida de desvio progressivo se dará pelo desvio medial do metatársico levando o eixo no sentido do sesamoide tibial que poderá se justapor ao mesmo, interceptar o sesamoide ou transpassá-lo em seu grau mais avançado (classificação tipos 0-I-II-III).

Além dessas medidas devemos observar a qualidade das superfícies articulares tanto do metatársico como da falange proximal. Sinais degenerativos da cartilagem, sinais de congruência das superfícies articulares também são importantes para se definir a inserção e localização no algoritmo para a tomada de decisões quanto ao tratamento das deformidades (Figura 488.7).

Algoritmo para tomada de decisão sobre o tratamento

A padronização das medidas angulares idealizada por Mann[15] é importante para a tomada de decisão no tratamento das deformidades em valgo do hálux. Constituiu-se em grande avanço para a melhora dos resultados do tratamento dessas deformidades ao se definir parâmetros que podem ser utilizados de forma disseminada, sem dificuldades. O enquadramento de cada pé em um determinado grupo pré-definido, para o qual se propõem um mesmo fluxo padronizado de técnica operatória visa a obtenção de resultados homogêneos e duradouros.

Tratamento

O momento da consulta médica em que se procura informações sobre a deformidade em valgo do hálux é habitualmente carregado de preconceitos sobre os resultados do tratamento. A esperança de que haja métodos práticos para se deter a progressão das deformidades é uma constante. Ocorre que estas medidas produzem

desconforto significante durante o sono e a adesão ao tratamento se esvai no decorrer do tempo.

Figura 488.7 Deformidades bilaterais caracterizadas por hálux valgo e luxação metatarsofalangiana. Luxação dos ossos sesamoides.

O uso de órteses noturnas, ou separadores digitais para uso diurno inseridos nos calçados também apresentam baixa aderência, principalmente pelo desconforto que provocam[17] e pelo volume que ocupam nos calçados.

O tratamento não operatório deve focar pelo menos três pontos:[18]

- Evitar a progressão da deformidade
- Estabilizar a deformidade existente
- Impedir a transferência de pressões deformantes.

Embora o tratamento cirúrgico ainda seja visto como algo doloroso devemos ressaltar que avanços significativos ocorreram no controle da dor e também muito se progrediu na indicação e seleção dos procedimentos a serem executados em cada deformidade.

A cirurgia para a correção das deformidades do hálux valgo deve contemplar o conceito de deformidade complexa que exige uma abordagem ampla visando a correção dos defeitos intrínsecos, e a análise dos fatores extrínsecos para a adequação dos procedimentos e das expectativas do paciente quanto aos resultados possíveis.

Os procedimentos cirúrgicos disponíveis devem ser utilizados de acordo com as necessidades de cada pé. Diversos autores[12,13,16,19] relatam seus resultados obtidos por técnicas cirúrgicas preferenciais e demonstram a maturidade com que são tratados os fatores causais do hálux valgo. Todos se focam nos aspectos etiopatogênicos que devem ser corrigidos.

Os processos corretivos devem selecionar a correção por osteotomias do I metatársico(M1) tanto nos segmentos metafisário proximal, diafisário ou metafisário distal. As vezes são necessárias osteotomias para correção da falange proximal do hálux para se obter um alinhamento adequado. As deformidades intensas são frequentemente submetidas a correções proximais e que também apresentam maior risco de complicações ou subcorreções tanto por apresentarem maior complexidade de seus fatores causais como pelo habitual envelhecimento da deformidade.

Outras deformidades menos intensas são bem corrigidas em qualquer fase da vida por osteotomias no segmento distal que muitas vezes são complementadas por abordagens de tecidos moles. Podem necessitar correções simultâneas em vários segmentos do pé (Figuras 488.8 a 488.10), como por exemplo, em metatársico e dedos ou também em osso cuneiforme.

As deformidades angulares que se apresentam dolorosas na adolescência merecem destaque por estarem frequentemente, associadas a deformidade de natureza congênita e hereditária com característica de progressão rápida e intensa. O hálux valgo juvenil exige o reconhecimento de suas causas que deverão ser abordadas para o sucesso do tratamento cirúrgico principalmente, o ângulo articular metatársico distal.[11]

A indicação cirúrgica baseada nas evidências projetadas pelo algoritmo do hálux valgo apresenta em geral os resultados mais satisfatórios no aspecto estético e funcional.

Figura 488.8 Instante intraoperatório. Regularização da cabeça do primeiro metatarsiano, extensa área de lesão cartilaginosa que determinará a artrose precoce ou um eventual prognóstico ruim.

Figura 488.9 Imagem de hálux valgo. Subluxação metatarsofalangiana, sobreposição dos dedos. Observe o desvio da congruência articular metatarsofalangiana do hálux.

Complicações do tratamento cirúrgico

Este é o capítulo em que muitos portadores de hálux valgo desistem da busca pela correção da deformidade e aceitam o estado doloroso, as restrições de calçados, o afastamento dos eventos sociais como parte integrante do seu espaço pessoal.

As complicações do tratamento cirúrgico do hálux valgo já não ocupam o cenário ortopédico como outrora. Elas decorrem certamente de falhas na abordagem das necessidades de cada pé bem como na expectativa de cada paciente quanto à abrangência das correções possíveis. Estas complicações podem decorrer de falhas na escolha da técnica operatória, de falha do material biológico (vascularização, densidade, resistência ósseas) e também por falha dos implantes utilizados.

A recidiva da deformidade também é possível porém, rara. Devemos atentar para as situações como a hipercorreção (hálux varo), a necrose da cabeça metatársica que determinaria a artrose degenerativa futura, bem como o valgismo residual que exigiriam novos procedimentos. Redução da amplitude dos arcos de movimento das articulações envolvidas podem ser restauradas por reabilitação fisioterápica apropriada e oportuna. É importante ressaltar que a aparência cosméstica do pé pode estar pouco melhorada porém os aspectos funcionais devem estar restabelecidos.

Outro dado de relevância e que se pode estabelecer com maior frequência é a metatarsalgia dita de transferência para as cabeças metatársicas laterais. Pelo fato de o ante pé, em especial, a região de apoio das cabeças metatársicas permanecerem sob carga durante a maior parte do ciclo de um passo elas sofrem por qualquer desequilíbrio na

descarga do peso corporal.[20]

Figura 488.10 A e B. Pré e pós-operatório. A correção do hálux valgo foi obtida por osteotomia distal no primeiro metatarsiano (chevron). As demais osteotomias dos metatarsianos laterais foram coadjuvantes no tratamento da metatarsalgia do complexo doloroso do hálux valgo.

Capítulo 489

Síndromes Dolorosas Cervicais

Eduardo Barros Puertas e Paulo Roberto Moura Machado

Introdução

Ao avaliarmos as possíveis causas que motivam a busca do paciente por atendimento médico, sem dúvida alguma podemos considerar a dor como o sintoma mais relatado. Em se tratando da coluna cervical, não ocorre de forma diferente.

Pacientes referindo dores cervicais, as cervicalgias, associadas ou não à irradiação para membros superiores, denominada cervicobraquialgia, são muito frequentes na prática diária do clínico geral e do pronto-socorrista. Eles requerem atenção especial do médico assistente, pois inúmeros diagnósticos diferenciais de maior ou menor gravidade devem ser considerados. Sendo assim, é fundamental a realização de criteriosa anamnese e exame físico, seguidos de exames subsidiários diagnósticos, buscando o correto diagnóstico para que a melhor terapia possa ser aplicada.

Quadro clínico

Pacientes referindo dores na região cervical atribuem seus sintomas a inúmeras situações cotidianas, como alterações posturais relacionadas com longas jornadas de trabalho sem os devidos cuidados ergonômicos, posições incorretas durante períodos de repouso, situações de estresse e pequenos traumatismos.

São frequentes as associações com cefaleia nucal e limitação dos movimentos de flexão e rotação da cabeça. Menos comum, porém de grande importância, é a associação com alterações neurológicas (visuais e de equilíbrio) e febre.

Crianças queixam-se com menos frequência de dores cervicais, as quais normalmente estão associadas a pequenos traumatismos ou a quadros infecciosos virais, devendo-se considerar a possibilidade de subluxação rotatória.

Pacientes adultos são mais acometidos por afecções que envolvem a musculatura e os discos intervertebrais, apresentando, na maioria dos casos, sintomas agudos de dor relacionados com a compressão radicular por protusão discal. Nesses casos, estão presentes queixas de dor irradiada para os territórios de inervação das raízes correspondentes.

Em idosos, o aparecimento da dor está quase sempre relacionado com doenças degenerativas, com quadros dolorosos persistentes e insidiosos que podem estar associados a alterações medulares.

Exame físico

O exame físico subdivide-se didaticamente em inspeção, palpação, avaliação de mobilidade ativa e passiva e exame neurológico.

A inspeção objetiva avaliar a presença de alterações da pele e do subcutâneo, como manchas, pilificação irregular, cicatrizes, eritema, assimetria de partes moles e tumores.

A palpação da musculatura é fundamental para avaliarmos a presença de contraturas, frequentes nos casos de torcicolo agudo. Permite ainda o exame de alterações dos linfonodos cervicais, presentes em infecções e tumores, e o diagnóstico de tumores cervicais superficiais e suas características, como consistência e aderência a planos profundos.

Diagnósticos diferenciais

Doenças degenerativas articulares

Classificamos como degenerativas as doenças relacionadas com o processo evolutivo de degeneração articular. À semelhança do que acontece nas demais articulações, como joelho, quadril e ombro, a coluna vertebral pode apresentar alterações degenerativas, as quais resultam em quadro de artrose com irregularidades da superfície articular, hipertrofia das facetas articulares com formação de cistos e, como consequência, dor à movimentação. Esse quadro é denominado artrose facetária.

Em muitos casos, a artrose facetária pode estar associada a outras alterações da coluna cervical, como degenerações discais. É, assim, fundamental um diagnóstico correto antes do início do tratamento.

Radiografias simples em anteroposterior e perfil podem auxiliar no diagnóstico, permitindo avaliar alterações do alinhamento cervical normal, esclerose e hipertrofia das articulações uncovertebrais.

Por estarem correlacionadas anatomicamente, as hipertrofias facetárias podem ocasionar um estreitamento dos forames de conjugação cervicais, podendo levar a compressões das raízes neurais correspondentes, denominadas estenoses foraminais (Figura 489.1).

Nesses casos, os pacientes podem apresentar, junto ao quadro clínico de dor cervical, alterações neurológicas correspondentes às raízes acometidas (cervicobraquialgias).

Ao suspeitarmos de comprometimento foraminal, as radiografias em posição oblíqua podem auxiliar no diagnóstico de estenose foraminal.

Da mesma forma, por estarem anatomicamente relacionadas, as hipertrofias facetárias podem acarretar uma diminuição do diâmetro do canal medular cervical, denominada estenose cervical (Figura 489.2). Esse estreitamento do canal cervical pode causar compressões medulares. Nesses casos, associados ao quadro de dor cervical, podem estar relacionados sintomas de alterações neuropáticas.

A tomografia axial computadorizada pode apresentar-se como alternativa diagnóstica nos quadros de estenose cervical sem comprometimento foraminal. Porém, a ressonância nuclear magnética possibilita melhor avaliação geral dos demais aspectos da coluna cervical, como alterações dos discos vertebrais (protusões e hérnias discais), dos forames intervertebrais (estenoses e hérnias foraminais) e do canal medular (estenose de canal), além de permitir a avaliação de alterações medulares como mielopatias, cistos e tumores.

Figura 489.1 Radiografia simples em perfil evidenciando estenose foraminal.

Figura 489.2 Ressonância nuclear magnética cervical mostrando estenose de canal cervical.

Doenças degenerativas discais

Pacientes com dor cervical crônica, sem resposta ao tratamento clínico por períodos prolongados, podem apresentar um quadro, ainda muito controverso, de dor relacionada com alterações do disco intervertebral, denominado dor discogênica. Trata-se de uma situação de difícil diagnóstico na qual mesmo a ressonância nuclear magnética, muitas vezes, é de pouca ajuda. Excluindo-se outras causas possíveis de dor, pode-se optar pela realização de uma discografia cervical provocativa, procedimento invasivo que, por ser realizado com o paciente sob anestesia local, injetando-se contraste intradiscal sob pressão e avaliando-se a reprodução dos sintomas iniciais, pode oferecer informações importantes para a definição do tratamento.

Outra situação bastante frequente é a associação dos sintomas de dor cervical a alterações sensorimotoras de membros superiores, as cervicobraquialgias. Nesses casos, é importante o diagnóstico diferencial com as hérnias discais cervicais (Figura 489.3), as quais levam a compressões medulares e radiculares mais bem diagnosticadas por ressonância nuclear magnética e que, em casos específicos, podem necessitar de tratamentos cirúrgicos.

Tumores cervicais

Pacientes apresentando neoplasias cervicais (Figura 489.4) podem relatar dor local ou irradiada, dependendo da localização da lesão vertebral. Por isso, é importante o diagnóstico diferencial dessas neoplasias. Sabe-se que tumores cervicais primários são pouco frequentes; entretanto, as metástases vertebrais representam cerca de 50% de todas as metástases do corpo. Pacientes com história clínica de neoplasia apresentando dor cervical devem ser submetidos a cintigrafia óssea para investigar a existência de metástases.

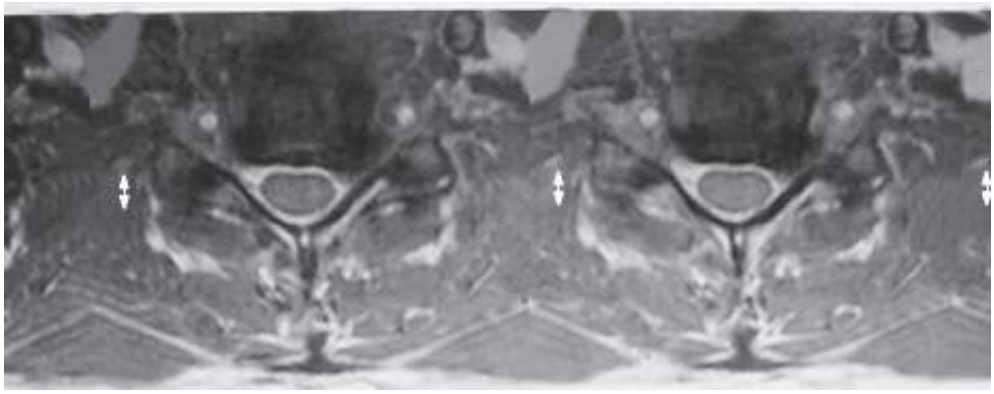

Figura 489.3 Ressonância nuclear magnética mostrando hérnia discal cervical.

Doenças inflamatórias e infecção

Pacientes com queixas de dor cervical podem estar acometidos por quadros infecciosos inespecíficos, cujo agente etiológico mais frequente é o *Staphylococcus aureus,* ou por infecções específicas, das quais a mais frequente na coluna vertebral é a tuberculose óssea, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*.

Com relação à investigação diagnóstica, exames laboratoriais como hemograma, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa são importantes, juntamente com hemoculturas realizadas durante os picos febris, exame de urina tipo I e hemoculturas como diagnóstico diferencial de infecções urinárias. Porém, o diagnóstico definitivo quase sempre é confirmado por meio de biopsia local, após exame anatomopatológico detalhado, com coleta direta de material.

Exames de imagem como radiografias podem não evidenciar alterações significativas nos estádios iniciais, mas a ressonância nuclear magnética pode, precocemente, identificar sinais sugestivos de infecção.

Figura 489.4 Ressonância nuclear magnética mostrando tumoração cervical.

Outras doenças inflamatórias podem causar dores cervicais, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e espondilite anquilosante. Nesses casos, avaliação laboratorial com exames específicos, como fator reumatoide, fator antinuclear e pesquisa de anticorpos anti-SM, pode orientar o diagnóstico. Esses pacientes, contudo, necessitam de avaliação reumatológica especializada.

Tratamento

Cervicalgias agudas que não apresentem sintomas neurológicos associados, os torcicolos agudos, comuns na clínica diária, são preferencialmente tratados com medicação sintomática, como anti-inflamatórios não hormonais associados a analgésicos e miorrelaxantes. Em casos de dores de forte intensidade, podem ser associados anti-inflamatórios hormonais e opioides. O uso do colar cervical para imobilização temporária pode oferecer algum conforto ao paciente, que pode ainda ser submetido à fisioterapia analgésica. Esses pacientes costumam evoluir com bom resultado e remissão completa dos sintomas.

Doenças degenerativas ósseas ou discais podem requerer tratamento cirúrgico quando não se obtém melhora com tratamento clínico, ou quando apresentam quadro neurológico associado.

Capítulo 490

Síndromes Dolorosas Torácicas

Osmar Avanzi

Introdução

Ainda que várias sejam as causas da dor torácica de natureza não ortopédica, como aneurisma da aorta, pneumotórax, pneumonia, herpes-zóster, infarto do miocárdio, úlcera duodenal e outras, procuraremos sintetizar aquelas de natureza estritamente ortopédica e de ocorrência mais frequente na prática médica. Dor torácica é, muitas vezes, sinal da ocorrência de afecções cardiológicas. Outras vezes, constitui alerta de modificações psicocomportamentais como a ansiedade, pânico e depressão.[1–5]

A caixa torácica apresenta grande superfície e é inervada por extensa rede de nervos espinais e terminações nervosas do que resultam em grande variedade de apresentações clínicas que têm em comum a ocorrência de dor. A dor visceral torácica devido ao mecanismo de dor referida pode apresentar-se na parede torácica, no abdome, membro superior, região cervical e ou face. Por exemplo, afecções viscerais abdominais e ou cervicais podem também gerar dor referida no tórax.[6]

Os estudos epidemiológicos sobre dor torácica são escassos. Em síntese, a dor torácica pode apresentar-se por anormalidades neurovegetativas ou por síndromes dolorosas miofasciais, apesar do foco desta discussão ser afecções ortopédicas.[7]

Afecções degenerativas

Artrose e deformidade vertebral

Definição

É um processo degenerativo que, em geral, inicia-se nas pessoas de meia-idade e primariamente no disco intervertebral, seguido de alterações das articulações interapofisárias. Na coluna torácica, o aumento da cifose, quando presente, é um fator de sobrecarga mecânica e que atua no decorrer dos anos como fator agravante no aparecimento da degeneração articular e, consequentemente, da dor vertebral.

Lembramos aqui o dorso curvo e a cifose juvenil ou enfermidade de Scheuermann, que podem ser responsáveis pela dor vertebral torácica na idade adulta jovem.[1] O primeiro é interpretado como uma deformidade decorrente do aumento da cifose torácica em razão de problemas posturais, na qual a dor resulta de alterações estruturais na coluna vertebral.[2–10]

Devemos diferenciar a queixa da doença articular degenerativa com a dor referida e a miofascial. A irritação ou lesão das fibras nervosas periféricas dos nervos intercostais, cervicais e plexo braquial em casos de lesões na medula espinal dorsal ou cervical e no encéfalo pode gerar dor referida no tórax.[2,5]

A dor resultante do comprometimento funcional ou estrutural da musculatura intercostal, peitoral, paravertebral, cervical, articulações condroesternais, vertebrocostais, intervertebrais ou cartilagíneas da caixa torácica ou da coluna vertebral dorsal e cervical é conduzida pelos nervos intercostais e cervicobraquiais ao CPME. Por mecanismos de dor referida, é percebida em estruturas, às vezes, distantes da acometida. As dores torácicas recorrentes são mais frequentemente musculoesqueléticas e, particularmente, de origem miofascia.[11]

A dor miofascial deve-se à lesão ou disfunção do tecido muscular ou dos elementos da junção mioesquelética por acometimento primário ou secundário acompanhando outras condições. A identificação de uma anormalidade visceral não exclui a possibilidade de a dor ter origem predominante em outra estrutura. Do mesmo modo, a

evidência de comprometimento do arcabouço musculoesquelético pode mascarar afecções viscerais.[12]

A dor em casos de síndrome dolorosa miofascial (SDM) é frequentemente descrita como sensação de peso, queimor, repuxamento ou torção e relacionada com os planos profundos e superficiais. Apresenta instalação insidiosa, exceto nos quadros traumáticos agudos francos, e duração de horas ou dias. É desencadeada ou intensificada sob a ação ou esforço mecânico localizado, frio ou ansiedade.[13]

Nem sempre os doentes identificam o momento da instalação da dor miofascial cervical ou da cintura escapular porque, geralmente, a instalação é insidiosa. A dor torácica de origem miofascial pode ser similar às falsas anginas ou radiculopatias quando acometem o músculo (m.) peitoral, os escalenos, o serrátil anterior, o subescapular, o trapézio e o supra ou infraespinoso.[14]

A estimulação dos pontos gatilhos (PGs) situados na região cervical anterior, face anterossuperior do tórax, ombro e membro superior ipsilateral ao da SDM torácica caracteristicamente reproduz a dor. Nas regiões próximas aos PGs e bandas de tensão pode ser observado hiperemia, dermografismo e paniculose. Esta última é caracterizada pelo aspecto infiltrado da pele e do tecido subcutâneo. A área de projeção cutânea da dor, em muitos casos, confunde-se com a área referida de dores viscerais ou de dores decorrentes da compressão de raízes ou nervos periféricos.[15]

Os pontos dolorosos miofasciais manifestam-se também em casos de fibromialgia que se carateriza como condição álgica difusa e presença de pontos dolorosos miofasciais em várias regiões do corpo, associadas ou não a sensações parestésicas ou hipersensibilidade cutânea (Figura 490.1). Os doentes com fibromialgia, muitas vezes, apresentam redução do limiar à dor e melhoram com o uso de drogas inibidoras da recaptação de serotonina, especialmente quando deprimido. Cumpre citar afecções osteoarticulares como causas de dor torácica, como artrites de pequenas articulações da caixa torácica, síndrome de Tietze, hiperostose esternoclavicular, fraturas, tumores, anormalidades congênitas (costela cervical, facomatoses, outras malfomações).[10–16]

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é representado por aumento da cifose dorsal, com projeção dos ombros para frente e, com frequência, hiperlordose cervical e lombar (Figura 490.2). Os músculos isquiotibiais costumam estar encurtados, o que favorece biomecanicamente o desequilíbrio lombopélvico, favorecendo o quadro de dor em outras regiões que não a coluna torácica.

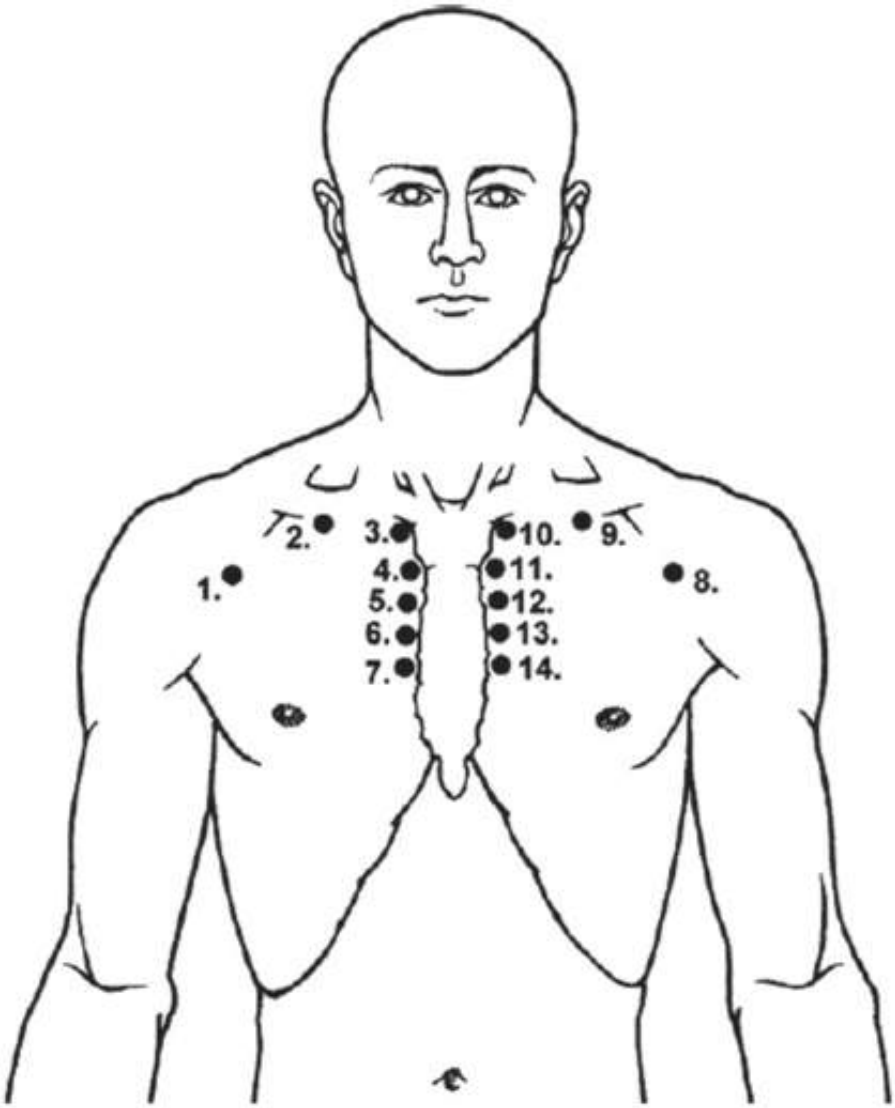

Figura 490.1 Observe os pontos dolorosos gatilhos da musculatura peitoral maior (1 e 8), menor (2 e 9) e músculos intercostais (3 a 14). (Fonte: Stochkendahl & Christensen. Med Clin N Am 94 (2010) 259 a 273.)

Figura 490.2 Aumento da cifose torácica por má-postura neste paciente portador de dorso curvo.

A diferença clínica da enfermidade de Scheuermann reside na gravidade da curvatura cifótica ser maior e já apresentar alterações estruturais mais bem definidas, favorecendo o enrijecimento da cifose, detectado com facilidade pela hiperextensão do tronco no paciente em posição ortostática. Por isso, esses pacientes são mais suscetíveis ao processo doloroso que aqueles portadores de dorso curvo postural.

Do ponto de vista radiográfico, a radiografia simples da coluna torácica mostra, em casos de dorso curvo, uma deformidade de valor angular que, em geral, não ultrapassa os 60° (mensuração Cobb de T1 a T12). Na enfermidade de Scheuermann, esse valor pode ser ultrapassado, além de mostrar 2 ou 3 vértebras parcialmente encunhadas, com irregularidades nas placas terminais e nódulos intrassomáticos de Schmorl (Figuras 490.3 e 490.4). A documentação da rigidez da alma da curvatura cifótica centralizada nessas três vértebras pode ser obtida com radiografia de perfil em decúbito dorsal e em hiperextensão com coxim apoiado no vértice da deformidade[3].

Figura 490.3 Cifose acentuada cuja radiografia de perfil evidenciou alterações estruturais, caracterizando a doença de Scheuermann.

Figura 490.4 Radiografia da paciente da Figura 490.3.

O diagnóstico diferencial da enfermidade de Scheuermann seria com a discite inespecífica, que pode ser excluída por exames laboratoriais e pela ressonância nuclear magnética. As imagens radiográficas e a gravidade do

Scheuermann podem lembrar algum tipo de osteocondrodistrofia, como, por exemplo, a doença de Morquio ou Hurler, assim como a cifose pós-laminectomia ou a cifose congênita[4].

Abordagem terapêutica

O tratamento da dor torácica nos pacientes portadores de dorso curvo de características posturais consiste em procurar reorganizar o equilíbrio das curvaturas da coluna vertebral no plano sagital, o que requer trabalho fisioterápico fundamentado particularmente nos alongamentos musculoesqueléticos. O tratamento medicamentoso com base em analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e cinesioterapia tem indicação no momento mais crítico da dor. No caso da enfermidade de Scheuermann, a dor pode ser mais rebelde e resistente aos tratamentos descritos, podendo estar indicado o tratamento cirúrgico por artrodese vertebral com abordagem por via posterior (Figuras 490.5 a 490.8). Caso se questione a viabilidade de melhora estética, deverão ser liberados vários discos intervertebrais com artrodese por via anterior e complementação com abordagem posterior e artrodese com instrumentação metálica.[5–7]

Em relação aos pacientes portadores de escoliose, sobretudo a do tipo idiopática, deve-se mencionar que as alterações degenerativas que ocorrem com o passar dos anos são responsáveis por quadro de dor torácica quando a curvatura está localizada nessa região. Embora não existam valores angulares preestabelecidos que, isoladamente, justifiquem a dor vertebral, a literatura mostra que curvaturas graves, a partir de 80 a 90° (mensuração Cobb), mostram alterações degenerativas que justificam a dor torácica. A fase mais crítica do tratamento baseia-se em analgésicos, anti-inflamatórios e cinesioterapia, reservando-se o tratamento cirúrgico por artrodese vertebral quando o tratamento não cirúrgico não atingir seu objetivo. Se observada a viabilidade de melhora estética, é necessário considerar, obrigatoriamente, a abordagem e a artrodese por vias anterior e posterior com uso de síntese metálica.[4]

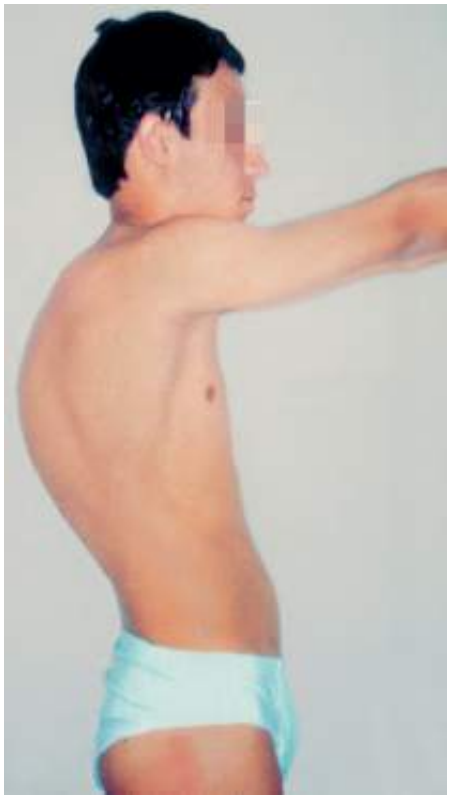

Figura 490.5 Neste paciente a doença de Scheuermann é dolorosa.

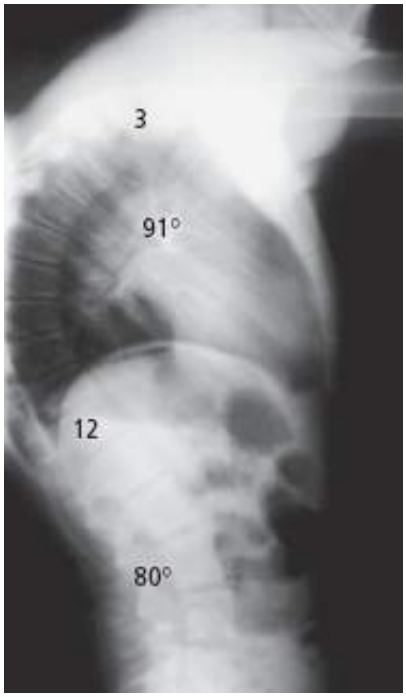

Figura 490.6 Radiografia do paciente da Figura 490.5.

Figura 490.7 O paciente evoluiu assintomaticamente e com evidente melhora estética da deformidade após tratamento cirúrgico.

No que diz respeito ao tratamento da dor vertebral torácica associada à deformidade vertebral, deve-se sempre atentar para a avaliação psicológica do paciente, já que o problema cosmético quase sempre é contemplado.

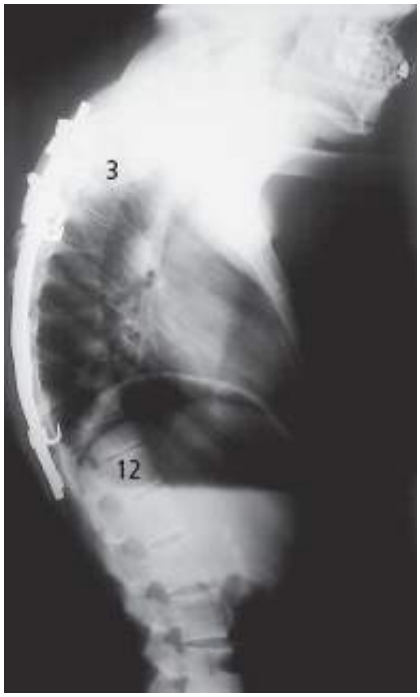

Figura 490.8 Radiografia do paciente da Figura 490.7.

Hérnia de disco

Definição

Protrusão do disco intravertebral comprimindo estruturas nervosas, ou mesmo da medula, no caso da hérnia torácica. Em 1892, Gowers já a considerava uma afecção muito rara; Arseni, em 1960, relatou incidência de 1 a 6 pacientes a cada 10 anos.

Pacientes do sexo masculino, a partir da quinta década da vida, parecem ser mais acometidos, sendo o disco de T11 a região mais comprometida, ainda que a hérnia possa ocorrer em T9 ou T10.

As hérnias torácicas podem ser divididas nos tipos central, centrolateral e lateral. O quadro clínico depende do tipo de herniação.[2]

Diagnóstico

Dor na coluna é o sintoma mais frequente, geralmente de forte intensidade, com limitação de movimentos, podendo ser uni ou bilateral e com irradiação para vísceras abdominais, loja renal ou região epigástrica. A história em geral é de dor moderada e crônica, podendo haver compressão medular com quadro de paraparesia espástica nas hérnias do tipo central. Alterações sensitivas podem ocorrer no trajeto correspondente à raiz nervosa comprimida. Alterações esfincterianas são descritas em hérnias agudas ou nos estádios mais avançados da hérnia crônica.

A radiografia simples fornece pouca informação, porém a tomografia computadorizada e, em particular, a ressonância nuclear magnética são os exames que evidenciam claramente a compressão medular, mostrando, em alguns casos, até mesmo imagem de calcificação do disco herniado (Figura 490.9). Como essa afecção ocorre entre os discos de T9 a T12, a angiografia espinal seletiva poderá estar indicada para a localização da artéria de Adamkiewicz e subsequente orientação da conduta terapêutica, a qual, sendo cirúrgica, deverá ser efetuada pelo lado oposto àquela artéria. A eletroneuromiografia é de pouca valia, mas pode ser útil em casos de compressão radicular sem envolvimento mielopático.[8]

Quando o quadro clínico está limitado à dor torácica, o diagnóstico diferencial deverá ser com estádios iniciais de espondilite anquilosante, tumor metastático, neurofibroma, herpes-zóster e úlcera duodenal. Quando sintomas de compressão medular estiverem presentes, o diagnóstico diferencial com tumores intra ou extramedulares, assim como doenças desmielinizantes, deve ser considerado.[9,10]

Abordagem terapêutica

Na fase inicial e apenas com dor torácica, o tratamento não cirúrgico pode ser introduzido por meio de repouso,

analgésicos, anti-inflamatórios de preferência não hormonais e cinesioterapia.

Quando instalado qualquer sintoma ou sinal de compressão nervosa, o tratamento deverá ser obrigatoriamente o cirúrgico, para remoção do disco responsável pela compressão.[11]

A literatura é unânime em não aceitar qualquer tentativa de descompressão por via posterior por meio de laminectomia, uma vez que a piora do quadro neurológico é muito acentuada. Isso, nos dias de hoje, é de fácil entendimento porque qualquer compressão localizada na porção anterior das estruturas nervosas não só deve ser liberada pela frente, como a desestabilização da abordagem posterior aumenta o risco de agravamento do quadro de compressão nervosa.

Figura 490.9 Verifique estreitamento do canal vertebral e alteração de sinal da medula espinal, demonstrada na ressonância nuclear magnética, neste paciente portador de hérnia discal torácica, resultando, do ponto de vista clínico, em marcha com paresia espástica.

Dessa forma, a abordagem cirúrgica da hérnia de disco torácica deverá ser realizada por via anterior transpleural aberta ou videotoracoscópica, de preferência pelo lado oposto da artéria de Adamkiewicz ou por via posterolateral tipo Capener.[12,13]

Deve-se lembrar que essa última deverá ser evitada nos casos em que existe calcificação do disco intravertebral, em razão da dificuldade na sua remoção. Nesse caso, a via transtorácica aberta ou por videotoracoscopica é a melhor escolha.

Os resultados dos tratamentos cirúrgicos são bastante satisfatórios quanto à dor e também quanto à recuperação neurológica, sendo esta tanto maior quanto mais precoce for a descompressão medular.[14]

Afecções inflamatórias e infecciosas

Espondilite anquilosante

Definição

Doença inflamatória que, além de comprometer várias estruturas musculoesqueléticas, tem preferência pelas articulações sacroilíacas e vertebrais. Tem nítida prevalência pelo sexo masculino (4:1-15:1), na segunda ou terceira década da vida. Até hoje a etiologia não está bem definida, parecendo existir um comportamento hereditário do tipo poligênico, fugindo portanto do simples defeito com padrão genético mendeliano. A evidência de pelo menos um fator genético nessa doença é a presença do antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*) do tipo W-27.[10]

Diagnóstico

Além da sintomatologia dolorosa em outras partes do esqueleto, assim como da coluna vertebral na região torácica, a espondilite anquilosante costuma comprometer as articulações costovertebrais, o manúbrio esternal e as facetas articulares da coluna vertebral. Em virtude desses comprometimentos, o paciente não se queixa apenas de dor nessas regiões, mas também de dificuldade para inspiração profunda nos movimentos respiratórios. Com a progressão da doença, os movimentos daoluna se tornam cada vez mais limitados, podendo haver, gradativamente, aumento significativo da cifose torácica (Figura 490.10).

Em situações não tão frequentes, o quadro clínico de paraparesia ou plegia poderá acontecer em virtude de fratura vertebral decorrente de grave substituição fibrosa do corpo vertebral.

Figura 490.10 Paciente portador de espondilite anquilosante com dorsalgia importante. Há aumento da cifose torácica. A calcificação dos ligamentos interespinosos e o desaparecimento das articulações sacroilíacas são alterações radiográficas características dessa doença.

Ainda que, do ponto de vista radiográfico, o comprometimento das articulações sacroilíacas (osteoporose na fase inicial e anquilose na fase tardia) seja frequentemente a primeira imagem detectada pela radiografia simples, a calcificação do ligamento longitudinal anterior da coluna torácica, assim como dos ligamentos interespinais e das articulações apofisárias, é bem identificada no processo evolutivo da doença (Figura 490.11).

Como, de forma geral, o curso da doença tem natureza intermitente, ou seja, períodos de atividade intercalados com períodos de "silêncio", variações clínicas e laboratoriais podem ser identificadas. Assim, a velocidade de hemossedimentação é um dos poucos exames laboratoriais que podem estar alterados na fase inicial ou de atividade da doença, assim como a presença do HLA do tipo W-27 no sangue pode ser detectada em 88% dos pacientes. Nenhum outro exame normalmente pedido para artrite reumatoide mostrará qualquer alteração. Diagnóstico diferencial deverá ser considerado com qualquer poliartrite que acometa adultos jovens e do sexo masculino, como artrite reumatoide, síndrome de Reiter, febre reumática, gota, artrite por neoplasia e outras. Apesar da inexistência de cura para essa doença, seu prognóstico pode ser definido como bastante favorável.[15]

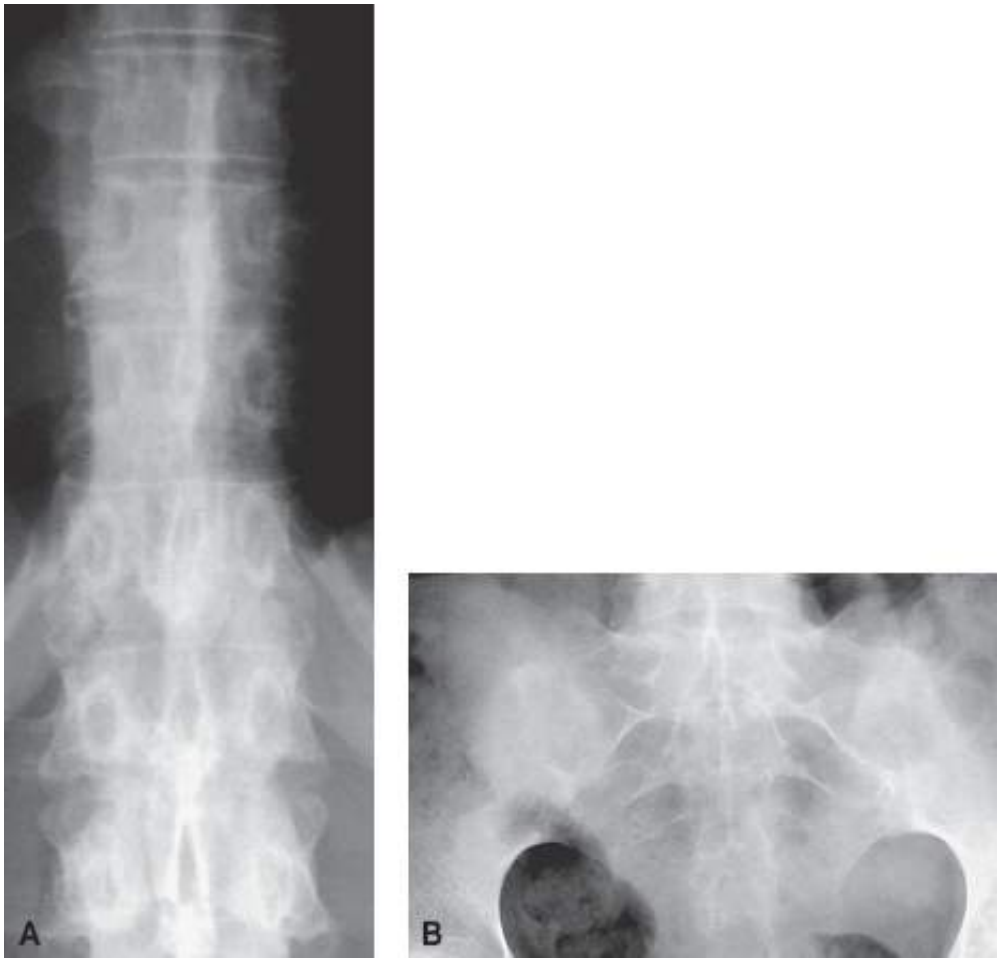

Figura 490.11 Radiografias do paciente da Figura 490.10.

Abordagem terapêutica

O tratamento consiste em minimizar a dor e prevenir deformidades. Para aliviar a dor, o uso de agentes antirreumáticos como Ácido acetilsalicílico, e anti-inflamatórios é bastante eficaz, ainda que a cortisona possa ser melhor em algumas situações.

Para prevenir as deformidades, não só medicações analgésicas que evitam contraturas antálgicas devem ser utilizadas, mas também orientações de atividades físicas e de reabilitação devem fazer parte da dinâmica da terapia aplicada.

Nos casos em que as deformidades cifóticas na região torácica representem grave prejuízo na qualidade de vida do paciente e não só um problema estético, o planejamento cirúrgico de correção da deformidade deve ser considerado. Para tanto, poderá ser indicada osteotomia na região lombar com aumento da lordose e estabilização com material de síntese.[16]

Infecção inespecífica

Definição

Afecção que, em geral, compromete o disco e os corpos vertebrais de pacientes preferencialmente do sexo masculino, na qual o agente infeccioso com frequência é o *Staphylococcus aureus*.[4]

Diagnóstico

A dor vertebral costuma ser intensa, exacerbando-se aos pequenos movimentos e obrigando o paciente a permanecer em repouso absoluto. Febre e outros sinais clínicos de infecção podem estar presentes. Na fase aguda, pode haver elevação da velocidade de hemossedimentação e dos glóbulos brancos. Abscessos paravertebrais profundos ou superficiais podem se formar; o diagnóstico dos primeiros ao exame clínico é quase sempre difícil. Por sua presença e dependendo do volume, o quadro neurológico poderá estar associado.

Do ponto de vista radiográfico, pouca informação pode ser detectada pela radiografia simples na fase inicial, em

que um pequeno estreitamento do disco intervertebral e a presença de abscesso podem ser observados. Sinais de destruição dos bordos superior e inferior das vértebras comprometidas podem surgir após 3 a 4 semanas de instalação do processo infeccioso, embora isso dependa da resposta imunoalérgica do paciente e da agressividade do agente infeccioso (Figura 490.12). Após esse período, imagens destrutivas importantes de 1 ou 2 corpos vertebrais podem surgir, até mesmo com a instalação de cifose ou cifoescoliose localizada.

A ressonância nuclear magnética é hoje fundamental na ajuda diagnóstica, já que as imagens, em particular na fase inicial do processo, são bastante significativas.

Quando o abscesso vertebral estiver presente durante o processo evolutivo, o diagnóstico poderá ficar definido com a coleta do material por meio de punção aspirativa ou drenagem aberta. Nesse caso, o diagnóstico diferencial será principalmente com tuberculose óssea vertebral ou neoplasia.

Figura 490.12 Radiografia de destruição na região correspondente ao disco intervertebral T4 – T5, secundária à infecção inespecífica na coluna vertebral torácica.

Abordagem terapêutica

No tratamento, deverá ser avaliado o estádio da doença quanto ao quadro clínico, à presença de abscessos e à gravidade da destruição óssea vertebral.

Na fase inicial, o tratamento com antibioticoterapia, repouso e imobilização com colete ortopédico pode ter boa resposta clínica. A indicação cirúrgica pode estar restrita à drenagem do abscesso quando a destruição óssea ainda não for significativa, até a abordagem cirúrgica por via anterior transtorácica para curetagem e colocação de enxerto de sustentação no local das vértebras destruídas.

Pela literatura, o tempo de uso do antibiótico é muito variado, podendo-se considerar 2 meses como ideal do início do tratamento. Na fase aguda e, em especial, na presença de quadro clínico de septicemia, o uso de medicação intravenosa é mais apropriado.

Tuberculose vertebral

Definição

Processo infeccioso decorrente da presença do bacilo de Koch, já conhecido desde a Antiguidade e descrito por Percivall Pott em 1779.[17]

A tuberculose vertebral acomete países populosos com baixa estrutura socioeconômica. Não existe prevalência por sexo; porém, a doença representa aproximadamente 58,7% dos casos de tuberculose óssea e a coluna torácica representa o segundo local mais frequente após a região toracolombar. Uma das explicações para a preferência por

essa localização seria a existência de um rico plexo venoso, descrito por Batson, que facilitaria a penetração do bacilo na coluna vertebral.[1]

Diagnóstico

Dor vertebral é o sintoma inicial e sempre presente, com piora aos movimentos do tronco. Porém, nem sempre tem grande intensidade, o que possibilita a deambulação do paciente com alguma facilidade. Os exames laboratoriais nem sempre são expressivos, podendo haver aumento da velocidade de hemossedimentação e inversão da relação linfócitomonócito. A intradermorreação de Mantoux, quando positiva, pode ser de auxílio diagnóstico. A presença de quadro neurológico não é rara e com frequência se deve à presença de abscesso ou mesmo à deformidade decorrente da grave destruição de corpos vertebrais.

Nas imagens radiográficas, a radiografia simples da coluna torácica pode mostrar a presença de abscesso, que, quando de forma fusiforme, é conhecido como *síndrome aneurismática*. As alterações radiográficas dos corpos vertebrais estão relacionadas com os mais variados graus de destruição óssea, dependendo do estádio da doença, chegando até mesmo ao colapso vertebral por desaparecimento total de um ou mais corpos vertebrais. Nesse caso, há deformidade cifótica nessa região (Figura 490.13).

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética poderão fornecer informações importantes, respectivamente quanto aos detalhes das estruturas ósseas comprometidas e de compressões nervosas decorrentes do comprometimento do canal vertebral.

O diagnóstico em geral é clínico-radiográfico, mas a biopsia por punção percutânea ou cirúrgica poderá fornecer o diagnóstico anatomopatológico definitivo. O diagnóstico diferencial será com a infecção inespecífica ou neoplasias.

Abordagem terapêutica

O tratamento não cirúrgico baseia-se no uso de drogas específicas na cura da tuberculose e estará indicado exclusivamente nos casos em que não existir destruição vertebral importante. A imobilização da coluna vertebral com aparelhos gessados ou coletes ortopédicos será importante durante a fase de maior dor vertebral.

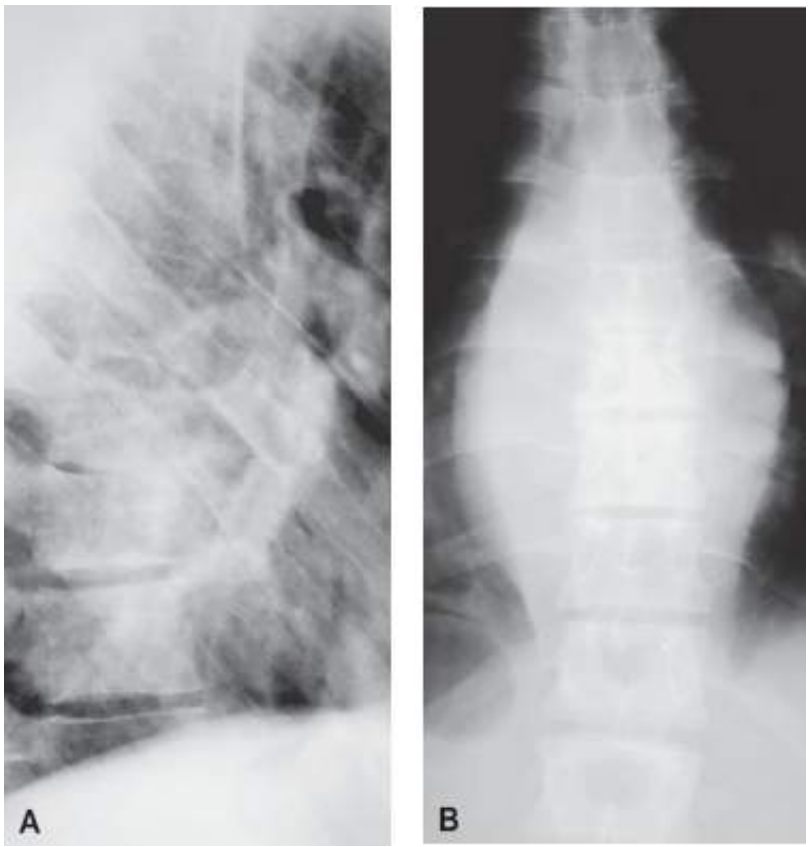

Figura 490.13 As alterações radiográficas típicas do mal de Pott são, no perfil (**A**), destruição não grave dos platôs das vértebras torácicas e, na incidência anteroposterior (**B**), o abscesso fusiforme, conhecido como *síndrome aneurismática.*

O tratamento cirúrgico terá sua principal indicação nos casos com comprometimento neurológico, quer resulte da presença de abscesso ou da cifose decorrente da destruição vertebral. No primeiro caso, como o objetivo principal é a drenagem do abscesso, a abordagem por via posterolateral tipo Capener pode ser considerada. Já nos casos de cifose com grande destruição dos corpos vertebrais e mesmo na ausência de abscesso, a abordagem por via anterior transtorácica é a escolha, pois não só possibilita ampla limpeza do foco infeccioso, como a colocação de enxerto ósseo (do ilíaco ou do perônio) para sustentação mecânica da deformidade vertebral. Nesses casos, deve-se agregar uma complementação da estabilização cirúrgica da coluna vertebral, com abordagem com via posterior, fazendo-se artrodese e preferencialmente com uso de material de síntese (Figura 490.14).

Complicação

A complicação mais temida quando essa afecção vertebral é diagnosticada é a paraplegia por compressão crônica da medula, assim como o envolvimento da dura-máter no processo infeccioso. Nesses casos, mesmo com o procedimento cirúrgico de liberação medular, o dano neurológico costuma ser irreversível.

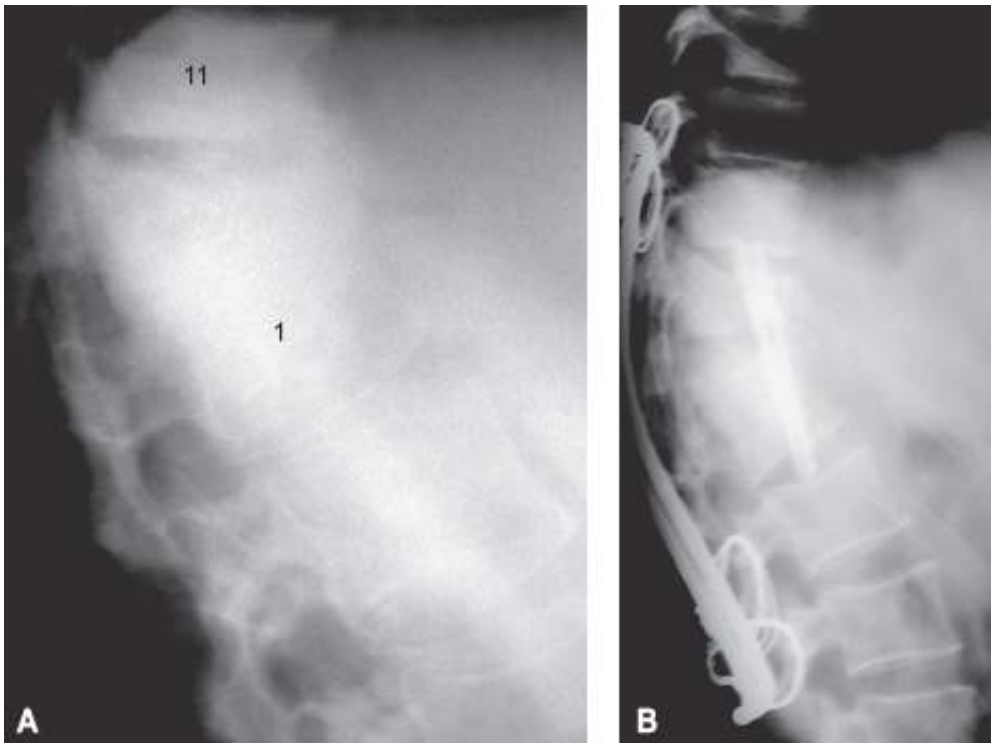

Figura 490.14 Radiografias demonstrando cifose patológica e destruição na coluna toracolombar em paciente portador de mal de Pott (**A**), que foi tratado com esquema tríplice e submetido à artrodese posterior e anterior com uso de fíbula e implante metálico posterior (**B**).

Capítulo 491

Síndromes Dolorosas Lombares

Fernando Machado Pedrosa

Introdução

Lombalgia significa dor, com ou sem rigidez do tronco, localizadas na região inferior do dorso, em uma área situada entre o último arco costal e a prega glútea.

Exitem muitos fatores causais variando de um estiramento após um esforço até de origem visceral ou emocional.

Ciatalgia, por sua vez, é a dor que tem início na raiz da coxa, ultrapassando os joelhos e indo, na maioria das vezes, até o pé homolateral, seguindo uma localização dermatométrica específica (território L5 ou S1), acompanhada ou não de déficit motor e/ou sensitivo.

A lombalgia apresenta alta prevalência, sendo comum desde a adolescência é uma importante causa de morbidade e incapacidade que, segundo Waddell, ocorre em 80% dos indivíduos em algum período da vida e em 60% se considerarmos o último ano. É, portanto, universal, benigna e autolimitada.

A preocupação com a dor lombar e o seu impacto sobre o ser humano são antigos. Há cerca de 50 anos já se relacionava a dor lombar à sobrecarga, conforme podemos evidenciar em estudo conduzido por Hult, em 1954: a dor lombar incide em 53% dos indivíduos que têm trabalho leve e 64% dos que têm trabalho pesado.

Os principais motivos de dor lombar são os fatores biomecânicos, representados pelas causas mecânicas e posturais. Uma pequena parcela das lombalgias, no entanto, pode ser causada por doenças graves que requerem tratamento imediato e, por vezes, emergencial. O diagnóstico causal deve, nesses casos, ser firmado sem demora.

Uma história detalhada obtida do paciente é fundamental para estabelecer o diagnóstico e determinar o tratamento conveniente. Como regra geral, um paciente só é adequadamente tratado na medida em que se tem um diagnóstico correto.

Há fatores individuais importantes na história clínica de um paciente com lombalgia. Indivíduos mais velhos tendem a ter mais lombalgia se comparados aos mais jovens. Em crianças fequentemente se encontra o binômio dor e escoliose, sendo que neste caso a escoliose não deve ser considerada como fator causal, sendo que neste grupo etário sintomas mínimos podem se relacionar a doenças graves e a dor sempre deve ser considerada significativa. Prolapsos discais são mais comuns em indivíduos com idade entre 20 e 60 anos. Pacientes acima dos 60 anos de idade podem apresentar lombalgia por metástase vertebral ou por fratura patológica (de origem tumoral ou por osteoporose).

Indivíduos que apresentam má postura tendem a ter mais dor lombar, bem como os muito altos ou acima de seu peso ideal (fatores antropométricos). Pessoas em melhor forma física e com musculatura adequadamente alongada tendem a ter menos lombalgia. Fumantes são mais propensos à dor nas costas que os não fumantes. Quem trabalha muito tempo na mesma posição tem três vezes mais chance de ter lombalgia e quem carrega peso, oito vezes mais chance. Atividades físicas como dirigir veículos pesados ou aquelas que exigem torção e flexão do tronco são de risco para a ocorrência de lombalgia.

Dores de origem mecanopostural

As dores de origem mecânica ou postural são aquelas que caracteristicamente pioram com movimento, atividade e esforço físico e melhoram com o repouso.

A síndrome dolorosa miofacial, dor sobre as fascias musculares, com bandas de tensão e contratura e muito

frequente na região lombar e nem sempre conseguimos especificar um fator causal exato para a mesma.

A dor pode ser discogênica (lombalgia do compartimento anterior), lombar facetária (lombalgia do compartimento posterior), predominantemente ciática com sinais de radiculopatia ou da claudicação neurogênica.

A dor discogênica é a mais frequente. Acomete indivíduos após a segunda década de vida, sendo seu pico de incidência entre 30 e 50 anos. Sua etiologia está relacionada com a desidratação e à degeneração do disco intervertebral, sobretudo nos segmentos motores mais caudais (L4/L5 e L5/S1). A degeneração discal causa fissuras no ânulo fibroso do disco intervertebral e o núcleo pulposo desidrata e protrui em direção ao canal vertebral. A degeneração discal traduzida por protrusão causa instabilidade mecânica e funcional do segmento. Com situação de aumento de pressão sobre o disco intervertebral e deslocamento do núcleo pulposo, há estiramento das fibras colágenas do ânulo fibroso e inflamação deste, que é bastante inervado, causando dor crônica diária leve que piora em situações de pequena sobrecarga, melhorando, após alguns dias, com tratamento adequado; esta é a dor discogênica. Esses indivíduos quase nunca desenvolvem quadro crônico que justifique intervenção cirúrgica. A história natural da dor discogênica é benigna porque, com o envelhecimento, a coluna vertebral se "estabiliza" à custa de processo osteoartrósico, caracterizado pela presença de osteófitos vertebrais, os *bicos de papagaio* que, em última análise, são mais a "solução" do que a causa das dores lombares. Cabe ressaltar que indivíduos idosos normalmente não apresentam lombalgia de origem mecânica discogênica. A história natural da dor nas costas é de melhora entre 10 e 30 dias de evolução em 75% dos casos. Ela é benigna, mas há sinais de alerta para investigação mais agressiva:

- Idade superior a 50 anos ou inferior a 20 anos
- Dor com piora noturna
- Dor continua e progressiva
- Febre e outros sitomas sistêmicos
- Sinais e sintomas neurológicos
- Disfunção intestinal ou urinária
- Tratamento para osteoporose
- História de neoplasia
- Uso de drogas injetáveis
- Pacientes imunossuprimidos ou com história de infecção bacteriana recente
- Dor rebelde ao tratamento habitual (repouso de 2 dias, métodos fisioterápicos analgésicos e anti-inflamatórios, anti-inflamatórios não hormonais, exercícios isométricos evoluindo a isotônicos e, tão logo a dor melhore, reeducação postural em esquema de "escola de coluna").

A dor lombar facetária ocorre em indivíduos mais velhos, pela diminuição da capacidade de sustentação dos discos e sobrecarga das estruturas posteriores evoluindo para processo artrósico das articulações facetárias. Nesse processo ocorre lesão das cartilagens articulares, deflagrando dor articular que piora com a extensão do tronco e melhora na posição sentada. O quadro é classicamente tratado com anti-inflamatórios não hormonais e reabilitação postural, sendo as infiltrações facetárias (corticoide com anestésico) bastante úteis nos casos mais difíceis. Em situações de inflamação facetária com dor não tratável pelos métodos citados, pode-se considerar a possibilidade de artrodese vertebral intersegmentar, podendo esta ser posterolateral *in situ*, no caso de indivíduos mais idosos já com artrose dos compartimentos anterior e médio da coluna, ou instrumentada, no caso de indivíduos com maior mobilidade intersegmentar.

Nos casos em que há evolução da ruptura do ânulo fibroso com extrusão do núcleo pulposo, ou seja, hérnia discal (Figura 491.1 A), pode se instalar dor predominantemente ciática acompanhada de radiculopatia. A dor manifesta-se no trajeto da raiz comprimida e inflamada pelo núcleo herniado, podendo ocorrer paresia do músculo inervado por essa raiz ou parestesia no dermátomo correspondente. Mais de 80% dessas hérnias são reabsorvidas, com resolução do quadro álgico em 1 a 3 meses, com tratamento conservador habitual (Figura 491.1 B) (repouso relativo por poucos dias, métodos fisioterápicos analgésicos e anti-inflamatórios), medicação (analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais), exercícios isométricos evoluindo a isotônicos e, tão logo a dor melhore, reeducação postural em esquema de "escola de coluna".

Como alternativa na falha do tratamento conservador, pode-se fazer bloqueio foraminal guiado por tomografia computadorizada, sendo esse procedimento indicado em especial para o tratamento das hérnias foraminais ou

extraforaminais (Figura 491.2).

Nesses casos de difícil controle clínico, também pode ser indicada infiltração peridural com corticoide. O tratamento cirúrgico (ressecção do fragmento herniado com foraminectomia no nível da raiz comprimida, sem instabilização do segmento) está reservado aos casos que não evoluem em direção à resolução na vigência do tratamento conservador, nos casos de dor arrastada por mais de 6 semanas sem melhora importante e como tratamento de urgência nos casos que caracterizem raiz em risco de enfartamento (dor forte progressiva com sinais importantes de tensão radicular e perda progressiva de força muscular e sensibilidade ou com sinais de síndrome da cauda equina: dor, perda de força muscular, urgência miccional e anestesia perineal). Em casos nos quais, durante o procedimento cirúrgico, houver instabilização do segmento por necessidade de ampliação de hemilaminectomia, lesão da articulação facetária ou pedicular, deve-se considerar a realização de artrodese intersegmentar, a qual pode ser pósterolateral *in situ* ou instrumentada, conforme avaliação do médico assistente (dependendo do grau de instabilidade causada pelo procedimento em relação à rigidez intersegmentar decorrente da idade do indivíduo). Deve-se ressaltar que a instabilidade é causada pela perda de integridade de, pelo menos, 2 dos 3 compartimentos da coluna vertebral, não se devendo indicar fusão intersegmentar indiscriminadamente, sob o risco de sobrecarregar os segmentos adjacentes ao que se submeteu a artrodese.

Ainda como dor associada às causas mecanoposturais, temos a dor da claudicação neurogênica dos membros inferiores decorrente de estenose do canal vertebral. Em geral, os pacientes são idosos e apresentam dor ciática em um ou ambos os membros inferiores durante a marcha, o que os impede de continuar caminhando. Eles param periodicamente para sentar-se ou apenas descansar, com o tronco inclinado à frente, e, após alguns momentos, estão aptos a recomeçar a caminhada, parando outra vez após uma distância semelhante à percorrida antes da última parada. O fato de as distâncias serem as mesmas diferencia essa entidade da claudicação vascular, na qual as distâncias diminuem a cada parada.

O tratamento para a estenose de canal vertebral lombar é controverso. É inicialmente conservador, com uso de anti-inflamatórios não hormonais e reeducação postural. Pode-se ainda lançar mão de infiltração peridural com corticoide e anestésico, visto que o quadro muitas vezes piora por associação da estenose do canal em si à inflamação local com espessamento do ligamento amarelo ou herniação discal. Em casos nos quais não se obtém sucesso terapêutico dessas formas, pode-se optar por descompressão cirúrgica associada ou não à instrumentação se necessário, de acordo com a avaliação do médico assistente (considerar critérios de instabilidade intersegmentar). A estenose do canal vertebral é uma doença progressiva que pode ressurgir ao longo dos anos. Justifica-se, porém, seu tratamento cirúrgico porque, dessa forma, garante-se melhor qualidade de vida ao seu portador.

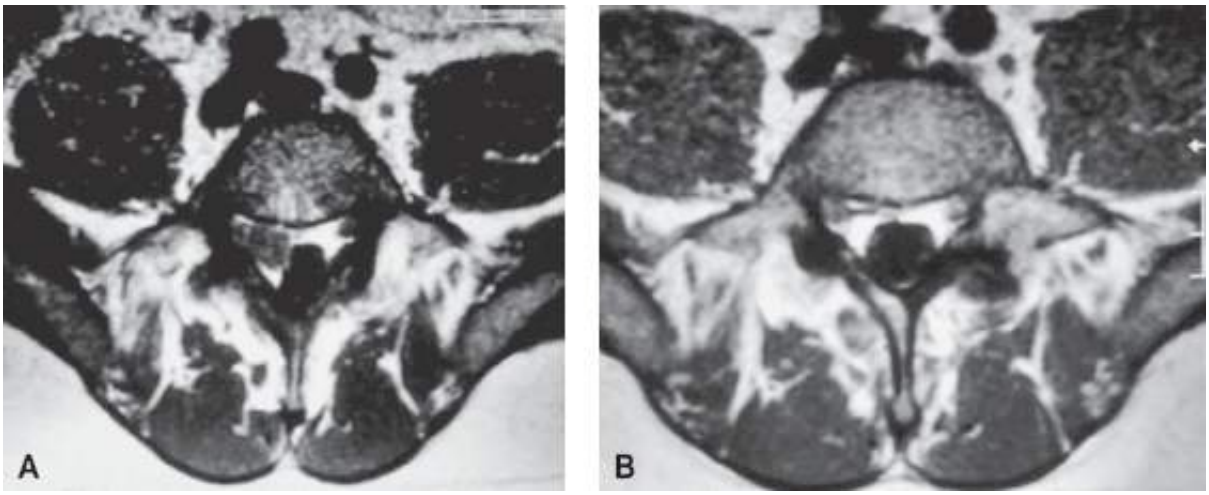

Figura 491.1 Hérnia discal extrusa centrolateral direita com quadro de lombociatalgia. **A.** Imagem de ressonância nuclear magnética inicial. Paciente foi tratado de forma conservadora, com desaparecimento dos sintomas em 4 semanas. **B.** Imagem após 6 meses, com reabsorção do fragmento herniado.

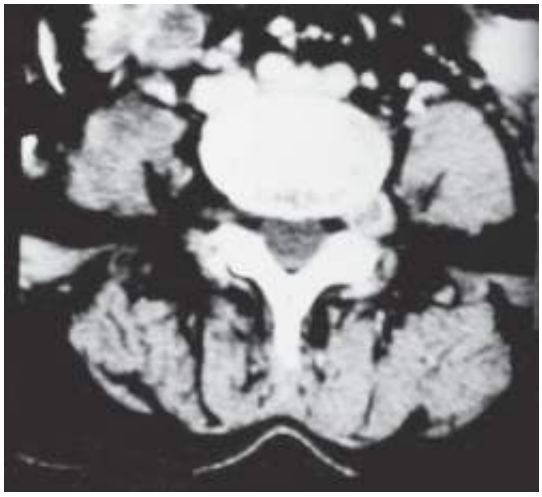

Figura 491.2 Tomografia computadorizada evidenciando hérnia extraforaminal L4-L5.

Espondilolistese

Espondilolistese é o escorregamento de uma vértebra ou parte dela sobre outra. Os tipos de espondilolistese, bem como suas causas, são variados. Referimo-nos ao escorregamento classificando-o por graus (Meyerding):

- Grau I: escorregamento inferior a 25% do corpo vertebral
- Grau II: 25 a 50%
- Grau III: 50 a 75%
- Grau IV: acima de 75%
- Grau V: espondiloptose.

Classificação | Newman

Congênita

São processos articulares displásicos no nível da listese. Eles têm orientação horizontal, e, com frequência, há associação com espinha bífida. Em adultos, resulta de orientação horizontal, anomalias ou malformação dos processos articulares. Trata-se de escorregamento decorrente de outras anomalias congênitas da coluna lombar, como cifose congênita.

Ístmica

A lesão está localizada na *pars interarticularis*. Há três subtipos:

- Lítico: há fratura de estresse
- *Pars interarticularis* alongada secundária a fratura de estresse consolidada
- Fratura aguda da *pars* resultante de trauma.

Degenerativa

Resulta de instabilidade intersegmentar de longa data.

Pós-cirúrgica

Secundária a facectomia extensa, sobretudo em pacientes com facetas orientadas horizontalmente, trata-se de fratura de estresse em período pós-operatório.

Pós-traumática

Escorregamento por fratura aguda de elementos que não a *pars* em decorrência de trauma intenso.

Patológica

Resultante de doença óssea generalizada (subtipo A) ou localizada (subtipo B), com destruição dos elementos posteriores.

De modo geral, escorregamentos inferiores a 10% apresentam risco de dor lombar igual à população geral. Pode haver aumento de incidência de lombalgia entre 10 e 25%. Acima de 25% há predisposição à sintomatologia dolorosa.

No tipo congênito com o arco posterior intacto, o escorregamento é pequeno e, em geral, menor que 35%. Se há espinha bífida, o escorregamento é mais precoce e mais importante; há considerável tensão da musculatura isquiotibial, porém sem alteração neurológica. Nesses casos, está indicada a artrodese *in situ* sem descompressão. Não é necessária imobilização do segmento vertebral após o procedimento e os pacientes estão autorizados a deambular no pós-operatório imediato. No tipo congênito secundário a horizontalização facetária, o escorregamento, em geral, não é muito grande; há lombalgia, contratura lombar e de isquiotibiais e alteração de marcha. Está indicada a artrodese *in situ* sem descompressão. Se os sintomas persistirem após a artrodese sólida, deve-se fazer a descompressão, agora sem o risco de aumento do grau de escorregamento.

Em geral, os casos classificados como ístmicos são diagnosticados a partir dos 7 anos de idade. A maioria dos casos ocorre entre os 10 e os 14 anos, sendo quatro vezes mais frequentes em meninos. A queixa mais comum é de dor lombar e nos membros inferiores. Pode haver encunhamento do corpo de L5, aumentando a probabilidade de escorregamento. Nas crianças com espondilolistese espondilolítica está indicada a artrodese *in situ* sem descompressão, seja qual for o grau de escorregamento. Não é necessária imobilização do segmento vertebral após o procedimento, sendo os pacientes autorizados a deambular no pós-operatório imediato. Nos adultos com grande escorregamento (maior que 60%), dor ciática e déficit neurológico, está indicada a artrodese *in situ* sem descompressão. Nos casos em que o ângulo sacro-horizontal é maior que 55°, inclui-se L4 na área de artrodese.

A espondilolistese de origem degenerativa costuma ser vista a partir dos 40 anos de idade, com maior incidência no sexo feminino. Pode apresentar-se com dor nas panturrilhas ao caminhar ou com dor tipo ciatalgia, semelhante à hérnia discal. O escorregamento ocorrido costuma ser pequeno (menor que 35% – grau I). A artrodese está indicada em aproximadamente 10% dos casos, nos quais o tratamento conservador não surtiu efeito satisfatório.

Instabilidade segmentar

A instabilidade segmentar pode ser definida como a perda da limitação natural ao movimento em um segmento vertebral, de forma que a aplicação de uma força sobre ele produza maior deslocamento de seus elementos do que seria visto em uma estrutura normal. Isso resulta em uma condição dolorosa que pode progredir com deformidade progressiva, colocando estruturas neurológicas em risco.

Em situação de instabilidade, o disco intervertebral entra em processo degenerativo, tornando-se mecanicamente menos competente; os ligamentos e as cápsulas facetárias relaxam e as articulações facetárias também entram em processo degenerativo. Posteriormente há formação de osteófitos, bem como alterações bioquímicas e da hidratação do disco, colaborando para que se reestabilize a unidade funcional intersegmentar.

Deve-se suspeitar de instabilidade intersegmentar sempre que pequenas perturbações forem capazes de produzir dor lombar aguda.

Escoliose e alteração neurológica intermitentes são sinais citados com frequência e atribuídos às instabilidades. Do ponto de vista radiográfico, podem-se observar estreitamentos dos espaços discais, osteófitos de tração e mau alinhamento vertebral. Outras informações podem ser obtidas com radiografias dinâmicas, como translações com mais de 3 mm, alterações em extensão e flexão, inclinação lateral e rotação. Testes com órteses imobilizando o segmento afetado podem ser úteis tanto do ponto de vista de diagnóstico quanto para determinar se o paciente vai se beneficiar de uma fusão do segmento testado.

As instabilidades podem ser primárias ou secundárias.

Instabilidades primárias

Rotacional

Há aumento do movimento e do espaçamento das articulações facetárias, que pode ser evidenciado em tomografia axial computadorizada sob estresse rotacional. O tratamento consiste em fusão facetária.

Translacional

Ocorre na espondilolistese degenerativa. Progride cerca de 2 mm por ano, acompanhada ou não de sintomas que indicam instabilidade intersegmentar. Pode ser tratada com fusão intersegmentar, nos moldes da espondilolistese.

Retroespondilolistésica

Muito comum no nível L5-S1, geralmente associada à degeneração discal avançada. Deve ser tratada com fusão em flexão ou uso de instrumental que possam reduzir a deformidade em retrolistese.

Escoliose degenerativa progressiva

Envolve múltiplos níveis, comumente acompanhada por deformidade translacional lateral e rotacional centrada em L4 e L5. Espondilolistese degenerativa costuma estar presente. Está indicada fusão, sobretudo em pacientes que necessitam de ampla descompressão. Pode ser utilizado algum instrumental de fixação, mas sua eficácia ainda está sendo questionada.

Lesão discal interna

A dor causada por lesão discal interna e proliferação vascular e de nociceptores no interior do disco lesado, acompanhada ou não de instabilidade intersegmentar, justifica a fusão intersegmentar, preferencialmente a anterior. No futuro, poder-se-á considerar o uso de próteses discais nesses casos.

Instabilidades secundárias

Pós-discectomia

Dor lombar após ressecção discal não é incomum. Considera-se que em torno de 20% dos pacientes submetidos à discectomia tinham instabilidade intersegmentar antes da cirurgia e que somente 3% desse último grupo de pacientes necessitam de fusão posteriormente. Não há método comprovadamente eficaz para a seleção prévia desses pacientes, sendo aconselhável a indicação de fusão apenas nos casos que evoluem com dor lombar a médio e longo prazos após a discectomia, ou seja, em um segundo tempo cirúrgico.

Pós-laminectomia descompressiva

O risco de instabilidade nesses casos reside na quantidade de articulação interfacetária removida no procedimento cirúrgico. Se houver instabilidade secundária ao procedimento, pode-se indicar a fusão intersomática.

Pós-fusão espinal

A artrodese espinal causa sobrecarga de movimento nos níveis adjacentes, podendo evoluir para instabilidade e dor lombar a médio e longo prazos. Nesses casos, está indicada a inclusão do nível adjacente acometido na artrodese, de preferência com uso de parafusos pediculares, de modo a diminuir a incidência de pseudoartrose.

Diagnóstico diferencial

Causas vertebrais

Quadros de hérnia discal localizados no segmento torácico inferior podem manifestar-se com quadro clínico de lombalgia, dificultando seu diagnóstico (Figura 491.3).

Pacientes que apresentam história conhecida de tumor ou quadro de osteoporose podem referir dor lombar sem história de traumatismos, de início agudo ou insidioso, caracterizando fratura patológica que deve ser diagnosticada e tratada de modo adequado.

As espondilodiscites infecciosa, específica (tuberculose) ou bacteriana inespecífica costumam ter origem hematogênica, secundária a um foco primário distante. Causam dor intensa que não melhora com o repouso e piora à noite.

Dor pode ser causada pela presença de tumores primários (osteoma osteoide, osteoblastoma, cordoma), de origem neural (neurinoma, meningioma, entre outros, acometendo raízes nervosas ou meninges) ou metastática (mieloma múltiplo, carcinomas, entre outros) ou por fratura patológica secundária à presença de tais tumores (Figuras 491.4 e 491.5).

Entre as artrites degenerativas, encontramos a osteoartrose clássica, que ocorre nas facetas articulares, e a hiperostose esquelética idiopática difusa (doença de Forestier). Em ambas, o processo degenerativo articular está presente, cursando com rigidez matinal e respondendo bem aos anti-inflamatórios não hormonais. Com relação às artrites inflamatórias, citamos a espondilite anquilosante, cuja dor se localiza nas articulações sacroilíacas (portanto, o teste de Patrick é fundamental) e não na coluna lombar. A dor e a rigidez, ao contrário do que ocorre na lombalgia, melhoram com o passar do dia.

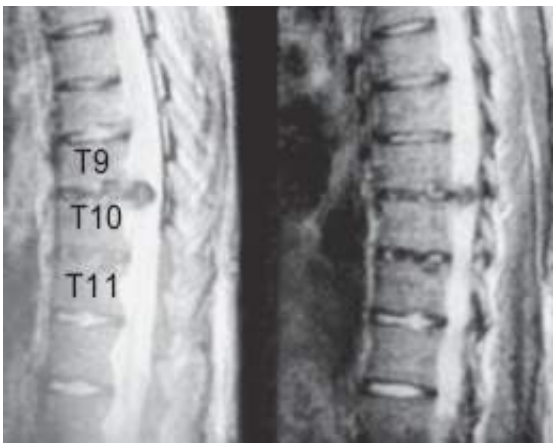

Figura 491.3 Ressonância nuclear magnética mostrando volumosa hérnia T9-T10 que se manifestou inicialmente com quadro de dor localizada na transição toracolombar e região lombar.

Figura 491.4 Tumor de elemento neural entre L2 e L3 evidenciado na investigação de quadro de lombalgia, com irradiação para membros inferiores e déficit neurológico.

Figura 491.5 Tumor metastático de arco posterior de L4 levando a quadro de lombociatalgia.

Causas extravertebrais

A dor lombar crônica de origem vascular é infrequente e quase sempre relacionada com os aneurismas aorto-ilíacos, os quais levam à isquemia da musculatura paravertebral regional. Pela morbimortalidade elevada desses aneurismas, tal diagnóstico diferencial deve ser sempre considerado pelo médico assistente diante de um caso de lombalgia que não se resolve com as medidas terapêuticas habituais (Figura 491.6).

As dores de origem renal costumam ser confundidas com quadros de lombalgia. A dor de origem renal não está relacionada com o movimento, não melhora com repouso, geralmente apresenta-se em cólica, em espasmos e associada a sintomas gerais como febre e náuseas. No exame clínico, é comum observar-se o sinal de Giordano positivo, podendo haver irradiação da dor para o testículo ou grande lábio vaginal ipsilateral. Como diagnóstico diferencial podemos citar pielonefrite, processos tumorais, hematomas da loja renal e obstrução por cálculos. Outras situações que merecem ser citadas são as prostatites e o câncer da próstata, este último podendo se disseminar por via hematogênica com metástases para coluna lombossacral, manifestando-se por lombalgia súbita.

Considerando as causas inflamatórias de partes moles que podem dar origem à lombalgia, podemos citar a fibromialgia e a síndrome dolorosa miofascial. A fibromialgia caracteriza-se por dores difusas pelo corpo em pontos específicos, quase sempre acompanhadas por distúrbios do sono, fadiga crônica e depressão. Seu tratamento baseia-se no uso de antidepressivos tricíclicos, psicoterapia e exercícios físicos. A síndrome dolorosa miofascial está relacionada com problemas ergonômicos e vícios posturais. O diagnóstico de ambas é clínico e de exclusão, visto que todos os exames laboratoriais e de imagem são absolutamente normais.

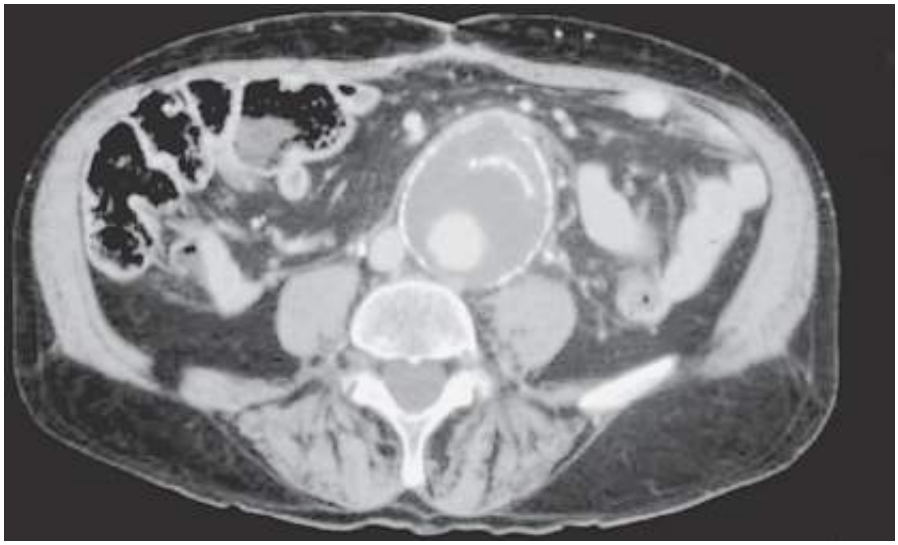

Figura 491.6 Tomografia computadorizada mostrando aneurisma de aorta abdominal com quadro de lombalgia aguda.

Com relação às doenças ginecológicas, podemos citar os tumores pélvicos primários e as metástases, que podem levar à dor lombar por invasão óssea, acometimento de retroperitônio ou compressão de raízes nervosas e do plexo lombossacral (Figura 491.7). O hipoestrogenismo determinado pelo climatério diminui o trofismo ósseo e muscular, levando a fraturas por osteoporose e a fadiga muscular, ambas situações dolorosas. A doença inflamatória pélvica pode causar dor lombar por posição antálgica, dor irradiada ou compressão radicular. A endometriose pode ser causa de dor lombar e caracteriza-se por dor que piora durante o período menstrual.

Situações como esofagite, úlcera péptica duodenal, pancreatite e cólica biliar podem cursar com lombalgia e devem ser consideradas como diagnóstico diferencial.

Problemas psiconeuróticos são diagnóstico diferencial de exclusão mas devem, no entanto, ser considerados na avaliação dos casos. Distinguem-se dois tipos de paciente: o histérico e o simulador. No paciente histérico, as causas de lombalgia têm origem subconsciente, resultando de ansiedade ou mecanismos psicológicos de defesa inadequados. O paciente apresenta expressão facial distante e sua história revela problemas geradores de ansiedade, como questões familiares. Os reflexos podem estar grosseiramente exacerbados e o paciente refere lombalgia intensa que se irradia por todo o corpo. Hemiparestesia ou paralisia podem estar presentes, bem como anestesia em luva. Sensibilidade vibratória pode estar ausente unilateralmente. O paciente simulador imita os sintomas de maneira consciente para obter alguma vantagem ou ganho financeiro. Menciona descontentamento com o trabalho, seus colegas ou problemas financeiros. Queixa-se de dor à manobra de Lasègue; porém, em posição sentada, não refere dor à extensão passiva do joelho ipsilateral. Embora a queixa seja de longa data, não há atrofia da musculatura. Quando deitado, ao elevar um membro inferior da maca, não apresenta aumento da pressão para baixo do membro contralateral, com o intuito de estabilizar a pelve e minimizar a dor lombar resultante. Ao contrário, há diminuição da pressão contra a maca do membro contralateral elevado. O paciente apresenta resposta em retirada à palpação de qualquer parte do corpo e caminha como se estivesse sobre vidro quebrado. Embora seja um diagnóstico diferencial relativamente fácil, a melhor conduta na suspeita de simulação é não revelar o diagnóstico e sim afirmar que não se encontrou nenhuma base orgânica para os sintomas apresentados pelo paciente.

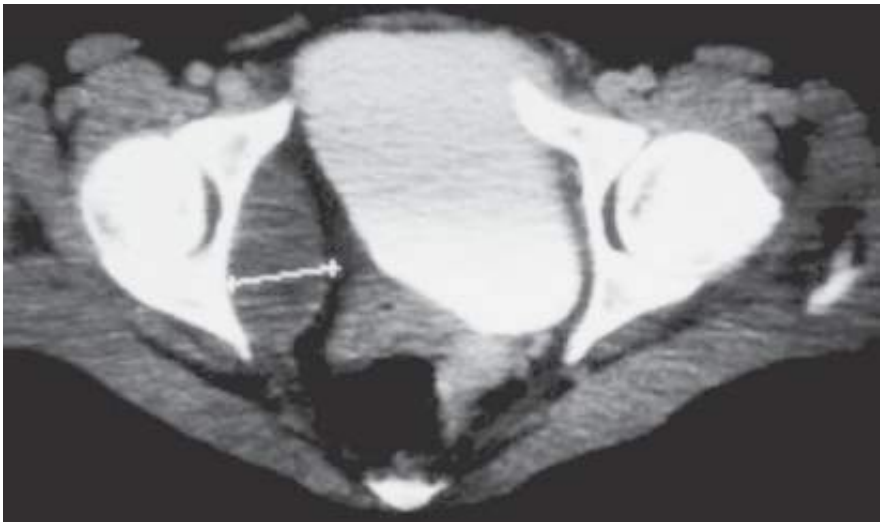

Figura 491.7 Corte axial de tomografia computadorizada mostrando tumor intrapélvico de origem ginecológica causando quadro de lombociatalgia.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Tarcisio Eloy Pessoa de Barros Filho e ao Dr. Roberto Basile Jr. por imagens cedidas.

Capítulo 492

Osteíte Púbica

Roberto Dantas Queiroz e Guilherme G. Falótico

Conceito

A osteopatia dinâmica do púbis, osteíte púbica (OP), é a síndrome dolorosa que envolve a sínfise púbica, os ossos púbicos e as estruturas adjacentes, a qual, em estágios avançados, cursa com artropatia degenerativa da sínfise púbica. A primeira descrição foi feita por Beer, em 1924, que reportou essa condição em um paciente que tinha sido submetido a uma cirurgia suprapúbica.[1] Em atletas, foi feita em 1932, por Spinelli, em esgrimistas e, mais recentemente, alguns autores a descreveram em corredores de longa distância.[2] Em 1949, Bandini relatou a síndrome em jogadores de futebol.[3] Entretanto, inúmeras vezes, erroneamente, essa síndrome dolorosa é designada de pubalgia ou pubeíte. O termo pubalgia refere-se a um processo doloroso na região púbica ou inguinal onde a etiologia ainda não foi definida (diagnóstico sindrômico) e o termo pubeíte deve ser reservado a um processo inflamatório inespecífico dos ossos púbicos sem necessariamente cursar com degeneração da sínfise púbica.

Diversos autores buscam diferenciar a OP do atleta daquela que ocorre em não atletas,[4–7] dando origem a outros termos: lesão por estresse dos ossos púbicos,[8–10] lesão por estresse da sínfise púbica[7] e osteíte púbica traumática,[11] sendo que toda essa sinonímia diz respeito a situações clínicas semelhantes.

Epidemiologia

A osteíte púbica pode estar associada a procedimentos cirúrgicos urológicos, ginecológicos, obstétricos e doenças reumáticas. Nos atletas, aparece mais frequentemente nos jogadores de futebol, corredores, nadadores, tenistas e jogadores de *rugby,* hóquei e futebol americano. A verdadeira incidência e prevalência da OP ainda não foi determinada,[12] porém, em uma série de casos com 189 atletas com dor inguinal, a OP foi a causa primária da dor em 14% deles e uma causa secundária em outros 6%.[13] Em outro estudo, em que foi realizada ressonância magnética (RM) em 97 atletas com dor inguinal, foi encontrada prevalência de OP isolada em 9,3% dos pacientes e OP associada a lesão dos adutores em 42,3%.[14]

Etiopatogenia

Em relação à etiopatogenia, a osteíte púbica pode ser dividida em infecciosa ou asséptica. A infecciosa geralmente está associada a uma contaminação local ou por via hematogênica, podendo manifestar-se como osteomielite da sínfise púbica. Os achados típicos da artrite séptica são febre (74%), dor no púbis (68%), alteração da marcha (59%), dor com a movimentação do quadril (45%) e dor na região inguinal (41%). Os fatores de risco incluem incontinência urinária em mulheres (24%), esportes, especialmente o futebol (19%), condições pélvicas malignas (17%) e uso de drogas intravenosas (15%). A artrite séptica da sínfise púbica é frequentemente diagnosticada como osteíte púbica asséptica. O agente etiológico varia de acordo com o fator de risco. O *Staphylococcus aureus* foi o mais encontrado nos atletas, o *Pseudomonas aeruginosa* nos usadores de drogas intravenosas, agentes da flora fecal nos pacientes com doenças malignas pélvicas e, nos pacientes com incontinência urinária, não houve predominância de agentes. A osteomielite do púbis está presente em 97% dos pacientes com a artrite séptica da sínfise púbica. O tratamento é com uso prolongado de antibióticos e desbridamento cirúrgico.[15]

A osteíte púbica asséptica é em geral autolimitada e pode ser desencadeada por evento traumático isolado ou traumas de repetição em atletas. A distribuição anormal das forças na sínfise púbica é considerada a gênese

principal da OP em atletas. Omar e colaboradores[16] referem que a relação antagônica entre o músculo adutor longo, que promove vetor de força anteroinferior na sínfise, e o músculo reto abdominal, que gera solicitação posterossuperior, tem papel chave no desenvolvimento da doença, visto que um desbalanço nessa relação leva à instabilidade da sínfise púbica. Harris e Murray[17] postularam que a instabilidade das articulações sacroilíacas pode levar a sobrecarga da sínfise púbica e desencadear a OP. Em um trabalho mais recente de Major e Helms[7] foi constatado que 6 de 11 atletas com diagnóstico de OP tinham alterações radiológicas na articulação sacroilíaca. O estudo postula que as alterações anatômicas anteriores ou posteriores no anel pélvico podem levar à instabilidade e desencadear a OP.

A teoria de sobrecarga mecânica como causa da osteíte púbica em atletas, em detrimento da etiologia puramente inflamatória, é reforçada por estudos histológicos de material retirado da região da sínfise púbica (fragmentos ósseos dos ramos púbicos, fragmentos do disco púbico e de cartilagem da sínfise púbica) desses pacientes, em que foi encontrado neovascularização local com presença de fibroblastos e osteoblastos e degeneração de cartilagem, sem infiltrado inflamatório exuberante.[4,18]

Existe também considerável sobrecarga da sínfise púbica na prática de certos movimentos esportivos, em especial, o chute. A cinemática da pelve e dos membros inferiores durante a prática do chute pode ser dividida em três fases. Primeira fase, ou fase de preparação, o membro que efetua o chute move-se em extensão, abdução e rotação lateral do quadril, enquanto o joelho flexiona. Ao mesmo tempo, a pelve inclina sobre o membro de suporte e esse apresenta leve flexão e adução. Segunda fase, ou fase da realização, o membro do chute faz rotação medial e flexão do quadril, enquanto o joelho é estendido. O membro de suporte inicia a extensão enquanto a adução é mantida. Terceira fase, ou fase de desaceleração, o membro do chute está em uma posição instável de rotação medial e adução enquanto o membro de suporte está colocado em rotação medial e adução. A sequência da cinemática do chute deve ser realizada harmonicamente, sem nenhum distúrbio e um correto equilíbrio entre a musculatura abdominal e adutora é indispensável, assim como a elasticidade da sínfise púbica, que deve permitir um movimento de cerca de 2 mm e uma rotação de 3°. Estudos eletromiográficos demonstraram alterações na realização do chute, em particular na fase de desaceleração.[19]

Quadro clínico

A apresentação típica é um paciente praticante de esporte que tem dor na região púbica ou inguinal. A dor, porém, pode aparecer também no andar inferior do abdome, períneo ou bolsa testicular.[20] Mais comumente acomete pacientes na terceira década de vida, porém, pode se apresentar em qualquer idade. Os sintomas em geral são insidiosos, sendo que a manifestação aguda deve obrigatoriamente levantar suspeita de OP séptica, torção de testículo, cistite, apendicite, nefrolitíase e outras doenças pélvicas ou abdominais.[9,21]

No exame físico, a avaliação ortopédica global do paciente é importante. Na inspeção estática, deve ser verificado o alinhamento dos membros inferiores, bem como a orientação espacial da pelve e da coluna lombossacra. Na inspeção dinâmica, discretas alterações de marcha podem ser encontradas, especialmente o padrão antálgico. A avaliação do arco de movimento da coluna lombossacra e dos quadris pode demonstrar limitação da flexão da coluna por encurtamento de isquiotibiais e redução da amplitude de rotação interna e externa dos quadris. Na palpação, o principal sinal é dor sobre a sínfise púbica.[22] Deve-se avaliar o anel inguinal na busca de hérnia, importante diagnóstico diferencial. Pode haver dor nos tendões e músculos adutores, devido à alta taxa de associação com lesão dessas estruturas. As manobras especiais mais utilizadas para o diagnóstico são o teste da compressão lateral (com o paciente em decúbito lateral, realiza-se compressão da asa do ilíaco e, se positivo, ocorre dor na sínfise púbica), o teste de adução forçada (paciente em decúbito dorsal, com flexão dos quadris de 80º, realiza a adução forçada dos membros inferiores contra resistência estabelecida pelo examinador; a presença de dor na região inguinal ou na sínfise púbica indica a positividade do teste; a contração do abdome durante a adução sensibiliza o teste) e o teste de FABERE (flexão, abdução e rotação externa do quadril) que pode ser positivo bilateralmente.[23]

Diagnóstico

Apesar de a história clínica e o exame físico serem a chave para o diagnóstico, esses podem não fornecer o diagnóstico final. Os exames subsidiários são realizados para confirmar a doença e afastar outros possíveis

diagnósticos diferenciais. Os exames séricos podem ser úteis para excluir doenças reumáticas ou processos infecciosos. A ultrassonografia da região púbica e inguinal é útil para verificar lesões isoladas da parede abdominal, dos adutores e presença de hérnia inguinal.[24] Na radiografia, podem estar presentes diversas alterações como: irregularidade da cortical com erosões, cistos, periostite, esclerose óssea, hiperostose, corpos livres intra-articulares e deslocamento vertical entre os ossos púbicos, que se torna evidente nas radiografias com apoio monopodálico (posição do flamingo)[25] (Figura 492.1). Na posição do flamingo caracteriza-se instabilidade da sínfise púbica quando ocorre desvio superior maior que 2 mm e/ou abertura da sínfise maior que 7 mm.[20,22] Entretanto, é importante ressaltar que as alterações radiográficas podem aparecer em pessoas assintomáticas. Atualmente, a ressonância nuclear magnética tem provado ser o exame que melhor demonstra as alterações da sínfise púbica e dos ossos púbicos[14,15] (Figura 492.2), além de auxiliar na avaliação dos diagnósticos diferencias (impacto femoroacetabular, lesão dos adutores, do iliopsoas e da inserção do reto abdominal, fratura por estresse do colo femoral e dos ramos púbicos).[22]

Tratamento

Baseado nos dados de revisão sistemática publicada em 2011,[26] o tratamento de primeira linha é clínico e consiste no uso de antinflamatórios não hormonais e na fisioterapia motora, associados ou não às injeções locais de corticoide ou dextrose. O tratamento cirúrgico torna-se uma boa opção nos casos refratários ao tratamento convencional.

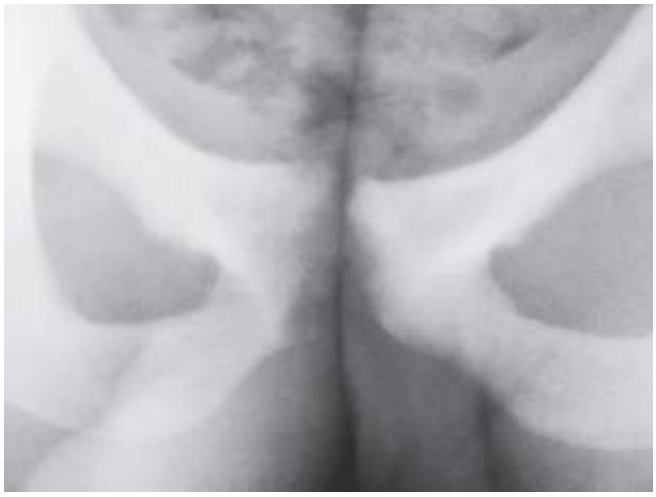

Figura 492.1 Radiografia da sínfise púbica evidenciando grande degeneração da articulação.

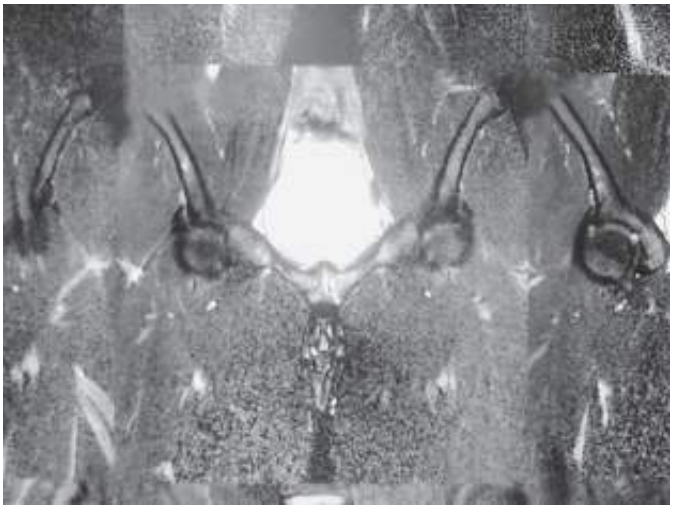

Figura 492.2 Ressonância nuclear magnética evidenciando alterações inflamatórias intra-articulares.

Os casos com falha do tratamento clínico têm crescido nos últimos anos, especialmente em jogadores de futebol e corredores, aumentando as indicações de tratamento cirúrgico.

Existem diversas técnicas cirúrgicas descritas, sendo que os trabalhos não demonstram superioridade clara de

uma sobre outras.[22] A mais utilizada em nosso meio com bons resultados está descrita abaixo e consiste basicamente no desbridamento da sínfise púbica, associada à tenotomia aberta bilateral do adutor longo.

A abordagem anterior da sínfise púbica é uma via de acesso utilizada na ortopedia quase exclusivamente na redução aberta e na fixação interna de uma disjunção da sínfise púbica. Tem cerca de 6 cm de extensão e é centrada aproximadamente 1 cm acima da sínfise púbica. O tecido adiposo é incisado no mesmo sentido da pele, a artéria e a veia epigástricas são ligadas e seccionadas. Após a abertura de sua bainha, o reto abdominal é exposto. Os dois ventres do músculo reto abdominal são desinseridos cerca de 2 a 3 mm acima de suas inserções. O ligamento púbico anterior, que se une com a fáscia do músculo reto abdominal, e o ligamento púbico superior, entre os tubérculos púbicos, que estão fibrosados, são ressecados. Nessa etapa, a bexiga urinária deve ser cuidadosamente afastada e protegida na região posterior da sínfise púbica. Com a articulação devidamente exposta, o desbridamento continua com a retirada do disco fibrocartilaginoso. O desbridamento da articulação deve retirar todos os corpos livres, osteófitos, a cartilagem hialina degenerada e o osso subcondral esclerótico. A limpeza articular deve respeitar o ligamento púbico arqueado, localizado entre os ramos inferiores do púbis, e o ligamento púbico posterior que se funde na parede abdominal intrapélvica. A sutura é realizada por planos e o dreno de sucção deve permanecer por 24 a 48 h. A tenotomia bilateral do adutor longo pode ser realizada com a utilização do bisturi elétrico, sob visualização direta, e com segurança através de uma pequena incisão na região inguinal junto à sua inserção.

O pós-operatório é seguido de fisioterapia intensiva e o atleta retorna em plenitude às suas atividades em torno de 8 semanas.[27]

Capítulo 493

Lesão do Manguito Rotador

Glaydson Gomes Godinho

Princípios da anatomia funcional e biomecânica do ombro

O ombro é um complexo articular que compreende três articulaçõese dois espaços de deslizamento (Figura 493.1):

- Articulação glenoumeral
- Articulação esternoclavicular
- Articulação acromioclavicular
- Espaço de deslizamento escapulotorácico
- Espaço de deslizamento acromioumeral.

A articulação escapuloumeral é constituída de uma enartrose frouxa, a glenoumeral, que é tipicamente uma articulação instável, estabilizada dinamicamente pelos músculos do manguito rotador e estaticamente pelo lábio e pelos ligamentos glenoumeral (superior, médio, inferior) e coracoumeral. Integra, ainda, uma zona de deslizamento entre o arco coracoacromial, superiormente, e a parte superior da cabeça umeral, inferiormente. Essa zona de deslizamento tem importância fundamental e deve ser considerada como uma verdadeira articulação. O arco coracoacromial pode ser bem compreendido em uma visão em perfil (Figura 493.2).

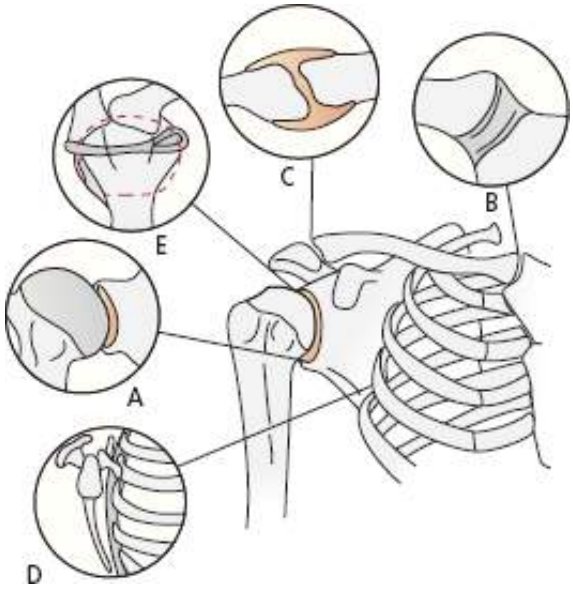

Figura 493.1 Complexo articular do ombro. *A* = articulação glenoumeral; *B* = articulação esternoclavicular; *C* = articulação acromioclavicular; *D* = espaço de deslizamento escapulotorácico; *E* = espaço de deslizamento acromioumeral.

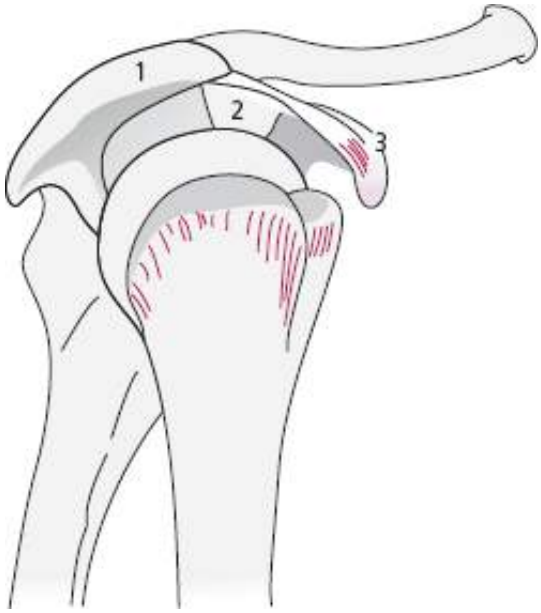

Figura 493.2 Arco coracoacromial. *1* = acrômio; *2* = ligamento coracoacromial; *3* = processo coracoide.

Ele é formado pelo acrômio, posteriormente, e pelo ligamento coracoacromial, anteriormente, e descreve uma curva de concavidade inferior terminando no processo coracoide. Esse arco prolonga-se medialmente por meio da articulação acromioclavicular.

A parte superior da cabeça umeral é coberta por um capuz tendinoso resultante da fusão dos tendões de terminação dos músculos subescapular (pela frente), supraespinal (acima), infraespinal e redondo menor (por trás) (Figura 493.3).

Esse capuz tendinoso adere intimamente à cápsula articular, formando uma cobertura sobre a cabeça umeral, daí o nome *manguito rotador*. Sob a parte anterior do manguito, na junção subescapular/supraespinal, passa o tendão da cabeça longa do bíceps, onde o trajeto superior é intra-articular, antes de descer pelo sulco intertubercular.

Entre essas duas superfícies de deslizamento, encontra-se um espaço virtual ocupado pela bolsa serosa subacromialdeltóidea. Através dessa bolsa serosa, as relações anatômicas entre as duas superfícies de deslizamento são acentuadamente constantes: em posição anatômica, a parte do manguito correspondente ao tendão de terminação do supraespinal está situada à frente da borda anterior do acrômio; em rotação interna, ela se projeta sob o ligamento coracoacromial e, em rotação externa, sob o ângulo anteroexterno do acrômio (Figura 493.4).

A elevação anterior do braço em rotação interna, em posição anatômica ou em rotação externa faz passar essa zona de inserção tendinosa sob o ligamento coracoacromial ou sob a borda anterior do acrômio.

Por causa dessas correlações anatômicas, qualquer que seja o movimento de abdução ou de flexão anterior, a inserção do supraespinal estará sempre sob a borda anteroinferior do acrômio ou sob o ligamento coracoacromial.

O arco fisiológico de elevação do braço se situa à frente e não em abdução (Figura 493.5). Para alcançar um objeto colocado lateralmente, o controle indispensável da visão impõe uma rotação automática da cabeça e do tronco.

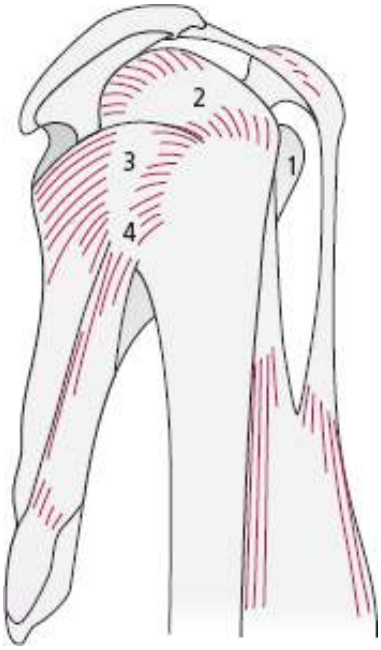

Figura 493.3 Manguito rotador do ombro. *1* = tendão do músculo subescapular; *2* = Tendão do supraespinal; *3* = tendão do infraespinal; *4* = tendão do redondo menor.

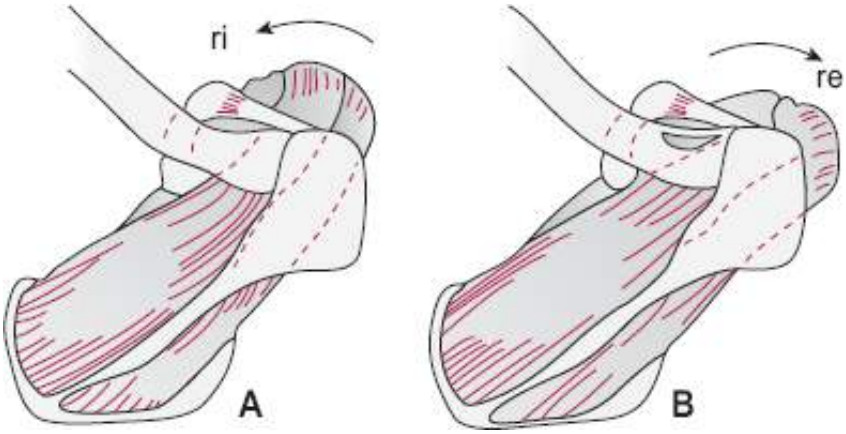

Figura 493.4 **A.** Relações anatômicas entre as superfícies de deslizamento no espaço subacromial, com o ombro em rotação interna (ri). **B.** Em rotação externa (re). (Cedida por N. Walch.)

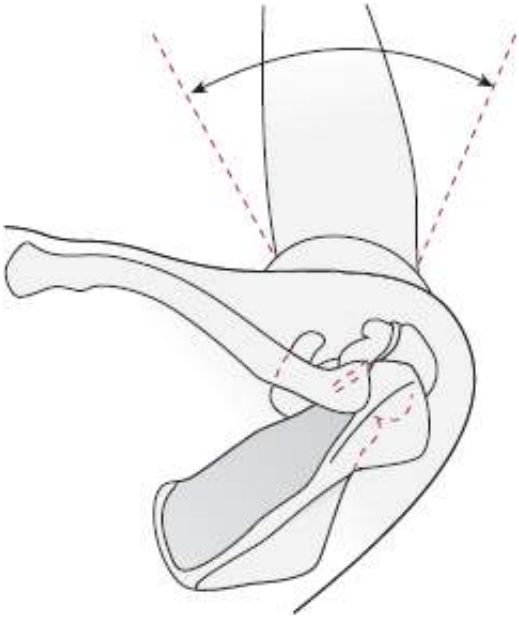

Figura 493.5 Arco fisiológico de elevação do braço. Note que este movimento é feito para frente, dentro do campo visual.

O músculo deltoide é o responsável pela elevação do braço, anteriormente (anteflexão) ou lateralmente (abdução), mas a contração do deltoide tem uma ação de ascensão da cabeça umeral na direção de suas fibras, o que

dá uma resultante vetorial das forças envolvidas com direção e sentido cranial (Figura 493.6).

A elevação do braço só é possível se a cabeça do úmero é estabilizada na glenoide, em uma ação de pivô, e essa ação estabilizadora e centralizadora é desempenhada pelo manguito rotador, cujas resultantes de forças produzem um vetor final de direção e sentido do centro da cabeça umeral para o centro da glenoide (Figura 493.7).

O desempenho biomecânico do manguito rotador leva não só à centralização da cabeça umeral na glenoide, mas produz, também, uma ação de rolamento da cabeça umeral durante a elevação anterior e um deslizamento progressivo para baixo, impedindo o atrito entre a cabeça e, consequentemente, o manguito rotador e o arco rígido coracoacromial (Figura 493.8).

O tendão da cabeça longa do bíceps, embora anatomicamente não faça parte do manguito rotador, desempenha ação semelhante, ao abaixar e comprimir a cabeça umeral de encontro à glenoide, principalmente na rotação externa do braço. Ele está situado entre os tendões do subescapular e supraespinal, estabilizado pelos ligamentos glenoumeral superior e coracoumeral e recoberto por um tecido ligamentar que ocupa esse espaço, denominado intervalo rotador.

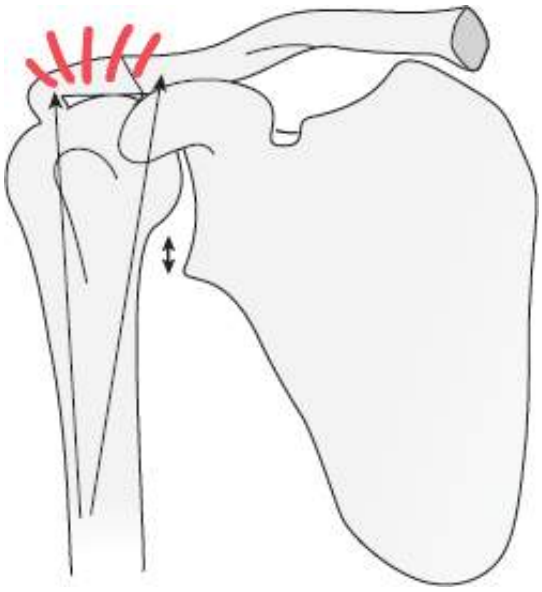

Figura 493.6 Resultado das forças do músculo deltoide. (Cedida por N. Walch.)

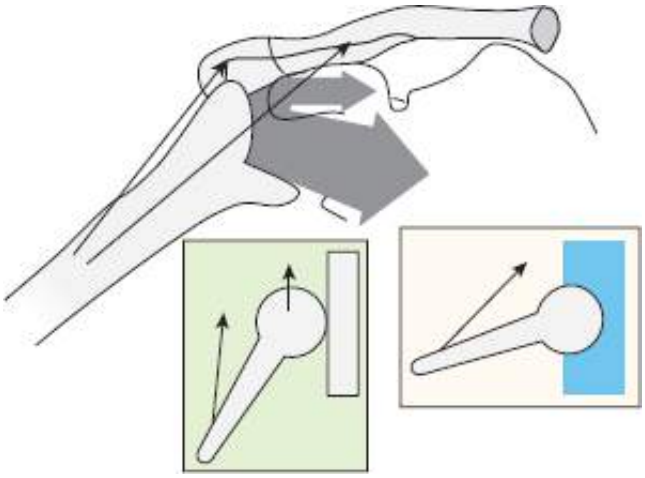

Figura 493.7 Resultado das forças do manguito rotador. As *setas pretas* representam as forças do deltoide; as *setas cinzas*, as forças do manguito. (Cedida por N. Walch.)

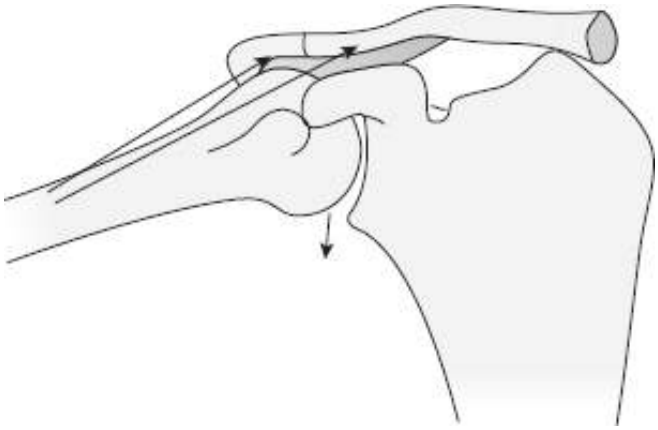

Figura 493.8 Ação de rolamento e abaixamento da cabeça umeral, realizada pelo manguito rotador. (Cedido por N. Walch.).

A inervação do músculo deltoide é feita pelo nervo axilar (C5, C6), que também inerva o redondo menor, enquanto o subescapular é inervado pelo nervo subescapular (C5, C6). Os músculos supra e infraespinais são inervados pelo supraescapular (C5, C6), e o bíceps, pelo nervo musculocutâneo (C5, C6, C7).

Síndrome do impacto

Introdução

A primeira descrição de uma ruptura do manguito rotador do ombro é atribuída a Monro, em 1788 (*Toutes les bourses séreuses du corps humain*).[1]

Duplay, em 1872, propôs o termo *périarthrite scapulo-humérale*, englobando os ombros rígidos, dolorosos e paralíticos.[1]

As primeiras reparações do manguito rotador foram realizadas por Codman,[2] no início do século 20. Seus trabalhos e seu livro (*The Shoulder*, 1934) contribuíram para melhor compreensão dessa patologia.

As técnicas cirúrgicas tiveram grande desenvolvimento por meio dos estudos de McLaughlin e DePalma.[3,4]

Contudo, foi Neer[5] quem individualizou a patologia *impingement syndrome* em 1972, descrevendo sua fisiopatologia e o quadro clínico em seus diferentes estádios, bem como as propostas terapêuticas clínicas e cirúrgicas.

No Brasil, a tradução *síndrome do impacto* foi introduzida por Arnaldo Amado Ferreira Filho,[6,7] a partir de 1986, sendo hoje aceita pela maioria dos estudiosos das patologias do ombro.

São vários os fatores etiológicos. Embora a patogênese apresente muitas controvérsias, podemos definir essa doença como "uma síndrome dolorosa do ombro, de natureza microtraumática e degenerativa, acompanhada, ou não, pela perda de forças e caracterizada por tendinite do manguito rotador. Pode haver ruptura parcial ou total de um ou mais tendões, dependendo da fase clínica da doença. O tendão do músculo supraespinal é o local de início da patologia, praticamente em todos os casos."

Neer[8] descreveu as três fases clínicas da síndrome do impacto e as respectivas faixas etárias de maior incidência, além dos diagnósticos diferenciais mais importantes.

Assim, a fase 1 ocorre normalmente na faixa etária abaixo de 25 anos e tem como característica um quadro de dor aguda que se segue a esforço prolongado ou exacerbado, no esporte ou na profissão. É um quadro reversível. Ocorrem edema e hemorragia no nível da bolsa e nos tendões (Figura 493.9). A incapacidade temporária causada pela dor pode levar a um quadro de pseudoparalisia do membro acometido.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são subluxação glenoumeral, artropatia acromioclavicular e tendinite calcária aguda.

Um erro frequente é o diagnóstico de ruptura completa e aguda dos tendões do manguito rotador, levando equivocadamente à indicação cirúrgica. Essa é uma fase de tratamento conservador apenas.

Na fase 2, observamos um processo inflamatório crônico que leva a um quadro de fibrose e espessamento da bolsa, além da tendinite (Figura 493.10).

Ocorre caracteristicamente entre os 25 e 40 anos de idade, especialmente em atletas, e tem como diagnósticos diferenciais mais importantes a capsulite adesiva e a tendinite calcária na fase crônica. Os dados clínicos mais significativos são a dor crônica, após atividades com elevação do membro superior; a dor na rotação interna, como ao vestir-se ou durante a natação; e a dor noturna, especialmente no decúbito ipsilateral.

Nessa fase também não há ruptura completa do manguito rotador, mas poderá existir ruptura parcial. O déficit funcional causado pela dor pode levar ao erro diagnóstico de ruptura do manguito. Nesse caso, a realização do *teste de Neer*, como descrito adiante, é de importância fundamental para identificação clínica da integridade ou não dos tendões.

Por fim, a fase 3 (Figura 493.11), na qual encontramos a ruptura completa de um ou mais tendões e um quadro clínico de dor constante e perda da força de elevação do membro superior, que varia de discreta e perceptível apenas no exame dirigido a intensa e com incapacidade de elevação ativa do membro atingido contra a força da gravidade.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são as radiculopatias cervicais, as neoplasias, a fase 1 da síndrome de impacto com ombro pseudoparalítico e as neuropatias periféricas, principalmente do nervo supraescapular.

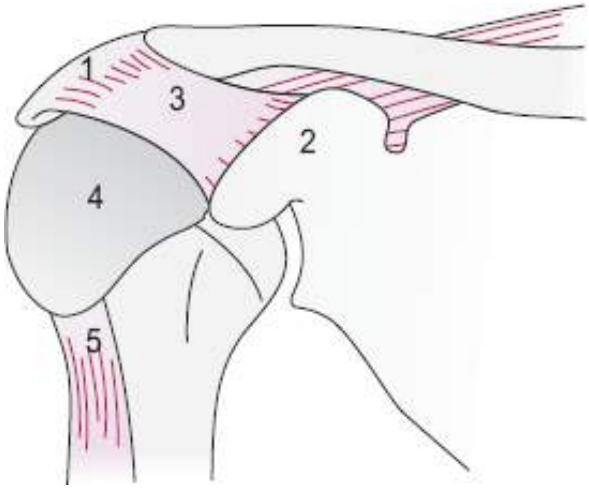

Figura 493.9 Fase 1 da síndrome do impacto. *1* = acrômio; *2* = processo coracoide; *3* = ligamento coracoacromial; *4* = bolsa subacromial-subdeltóidea apresentando edema e hemorragia; *5* = tendão da cabeça longa do bíceps. (Cedida por N. Walch.)

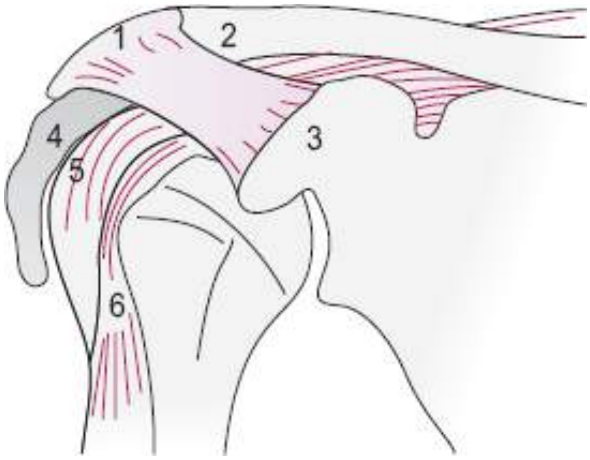

Figura 493.10 Fase 2 da síndrome do impacto. *1* = acrômio; *2* = ligamento coracoacromial; *3* = processo coracoide; *4* = bolsa subacromial-subdeltóidea com fibrose e espessamento; *5* = tendão do supraespinal; *6* = tendão da cabeça longa do bíceps. (Cedida por N. Walch.)

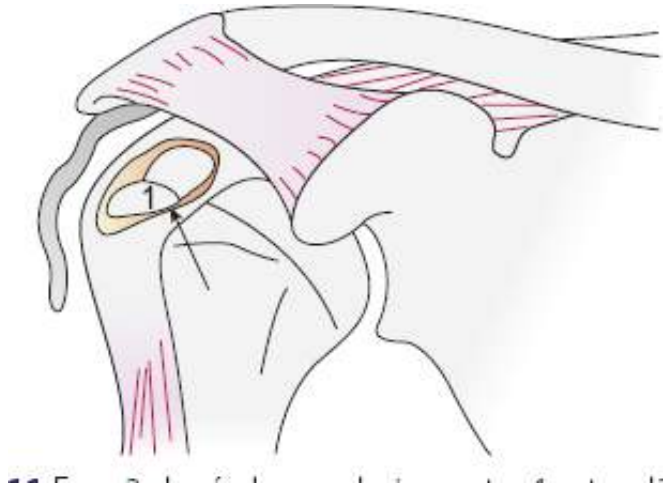

Figura 493.11 Fase 3 da síndrome do impacto. *1* = tendão do músculo supraespinal rompido. (Cedida por N. Walch.)

Ocorre mais frequentemente em pacientes com mais de 40 anos de idade.

A crepitação subacromial é um sinal clínico muito significativo, desde que associado à dor. Contudo, o teste de Jobe, que identifica a ruptura do tendão supraespinal (90% dos casos), e o teste de Patte, específico para o diagnóstico de rupturas do infraespinal (25% dos casos), são as principais características clínicas.

Outros tendões podem estar rompidos e serem diagnosticados pela manobra *lift off test*, positiva, também conhecida como *manobra de retirada* ou *teste de Gerber*, para rupturas do subescapular (24% dos casos) e retração distal do tendão da cabeça longa bicipital, que caracteriza a ruptura desse tendão proximalmente (10% dos casos).

Epidemiologia

Estudos em cadáveres mostram que a maioria das rupturas do manguito é desconhecida ou assintomática, em uma variação de 6 a 19%, com média de 12,9%.[1]

Godinho[9,10] encontrou 18 rupturas completas do manguito rotador durante as dissecações de 60 ombros de cadáveres frescos (30%), com faixa etária média de 62 anos. Embora se desconhecesse a história pregressa, pode-se supor que nem todos fossem sintomáticos e que esse seja um perfil aproximado da população na faixa etária estudada.

A etiologia exclusivamente traumática é muito menos frequente do que a forma mista, na qual existem fatores degenerativos e orgânicos, associados a microtraumas por esportes e atividades da vida diária.

No Brasil, vários fatores contribuíram para uma preocupação maior com o diagnóstico e o tratamento adequados dessas lesões, como o aumento da expectativa média de vida e o conceito de que o adulto e o idoso também devem praticar esportes. Essas ocorrem, com maior frequência, após os 40 anos de idade.

A popularização dos esportes que utilizam o membro superior no movimento de arremesso (vôlei, basquete, tênis, natação e peteca) tem aumentado a incidência das lesões. Esses esportes expõem os tendões do manguito rotador, principalmente o supraespinal, ao microtrauma de repetição que, em indivíduos com mais de 40 anos de idade, se soma ao fenômeno da degeneração tecidual.

Etiopatogenia e fisiopatogenia

Rathbun e Mac Nab[11] evidenciaram uma zona hipovascular ocupando aproximadamente 1 cm do tendão supraespinal, na sua inserção sobre o tubérculo maior do úmero. Esse déficit vascular é agravado quando o tendão é colocado em tensão: é a chamada *zona crítica* (Figura 493.12).

É sabido que essa hipovascularização aumenta a partir dos 40 anos. A hipoxia local leva a uma progressiva metaplasia de parte dos tenoblastos, que se transformam em condroblastos, fragilizando ainda mais o tendão.

Como nas atividades da vida diária o ser humano usa o membro superior com frequente elevação anterior, sendo mais intensa ainda tal atitude se ele pratica esportes de arremesso ou a profissão o obriga ao trabalho nessa posição (elevação máxima do membro), podemos concluir que a inserção do tendão supraespinal é o local predisposto para o início da doença, ocorrendo aí o frequente atrito (*impacto*) contra o arco rígido coracoacromial.

VENDEDOR

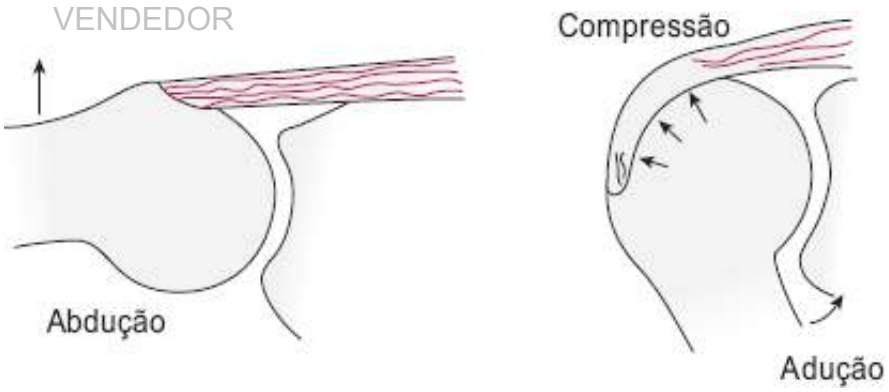

Figura 493.12 Zona crítica: disposição teórica dos vasos no tendão com o braço em abdução (*à esquerda*); provável mecanismo de compressão dos vasos, durante a adução (*à direita*).

Como demonstrado por Neer,[8] o impacto e os consequentes atrito e degeneração do manguito ocorrem contra a borda anteroinferior do acrômio durante a elevação anterior do membro superior e não na abdução, como se pensava. Outros locais de atrito são o ligamento coracoacromial, os esporões inferiores que se formam na articulação acromioclavicular, principalmente pela patologia degenerativa dessa articulação, e a ausência de fusão dos núcleos de ossificação do acrômio (*os acromiale*).[12]

Bigliani e Morrison[13] descreveram três tipos de acrômio: plano (tipo 1), curvo (tipo 2) e ganchoso (tipo 3), conforme a sua curvatura anterior. Quanto maior a curvatura, maior é a chance da ocorrência de lesão do manguito rotador. Estudos em cadáveres mostram uma incidência de 80% de rupturas do manguito, associadas às formas acromiais curvas e ganchosas.

Snyder e Whu[14] atribuem à espessura aumentada no terço anterior do acrômio uma importante participação na patologia, independentemente da curvatura acromial. Esses autores classificam o acrômio nos tipos (Figura 493.13):

- A: Quando a espessura, visualizada na radiografia em perfil do acrômio, é menor que 8 mm
- B: Quando essa se situa entre 8 e 12 mm
- C: Quando tem mais de 12 mm.

Variações anatômicas na forma e espessura do ligamento coracoacromial, quando esse apresenta uma banda lateral mais espessa, favorecem a ocorrência do impacto.

A ocorrência do impacto também pode ser secundária a uma instabilidade, quando ocorre a migração anterior da cabeça umeral, causada por uma subluxação, com consequente impacto contra a borda anterior do acrômio. Assim como pode ser secundária a alterações neurológicas, como nos acometimentos do nervo supraescapular, levando à fraqueza dos músculos do manguito rotador e ao consequente desequilíbrio biomecânico no ombro. Nas radiculopatias cervicais, principalmente C5 e C6, o quadro clínico habitual é de manifestação de dor no ombro, por causa da correspondência do dermátomo (dor referida).

As fraturas com consolidações viciosas são de ocorrência ainda comum, principalmente no nível do tubérculo maior.

A tração exercida pelo supraespinal, faz com que este se desvie superior e posteriormente à cabeça umeral, se consolidando nesse local e levando a um bloqueio ósseo e um consequente impacto.

Gerber[15] descreveu um tipo menos frequente de impacto, que ocorre contra a borda lateral do processo coracoide, causando dor na face anterior do ombro, principalmente no movimento de rotação interna. Esse tipo de impacto é observado nas sequelas de fraturas do processo coracoide, com consolidação viciosa, ou secundariamente a lesões extensas do manguito rotador, quando ocorre um desequilíbrio mecânico levando à subluxação anterior do ombro. Como entidade primária, a sua existência é questionada.

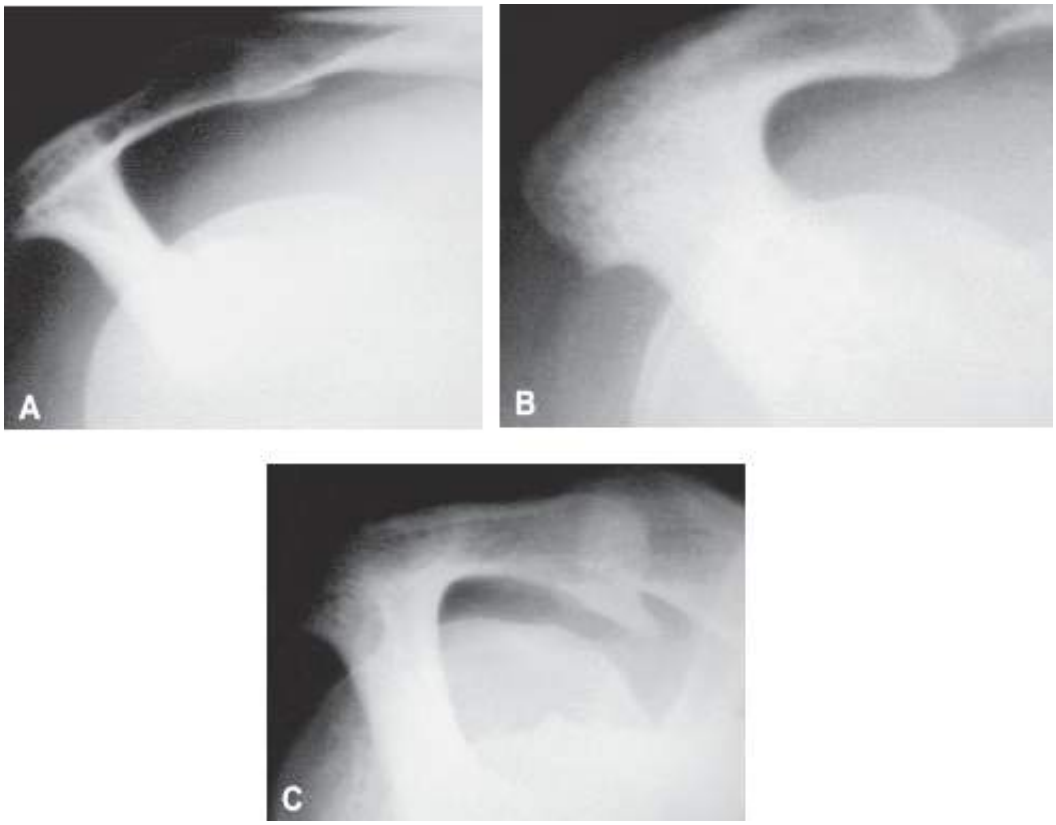

Figura 493.13 **A.** Acrômio do tipo 1A (plano, espessura menor que 8 mm). **B.** Acrômio do tipo 2B (curvo, espessura entre 8 e 12 mm). **C.** Acrômio do tipo 3C (ganchoso, espessura maior que 12 mm).

As alterações anatômicas associadas aos fenômenos degenerativos levarão aos quadros de tendinite, inicialmente, e à ruptura, nas fases mais avançadas.

O fenômeno degenerativo é o fator primário mais importante no desenvolvimento da síndrome. O microtrauma que ocorre na elevação anterior, adução e rotação interna repetidas do membro superior é um importante fator coadjuvante.

Considera-se como uma doença multifatorial, cujas causas são várias, além da degeneração microvascular que se estabelece principalmente a partir do tendão supraespinal, após os quarenta anos de idade aproximadamente. Citam-se, doenças do colágeno, doenças degenerativas crônicas, algumas doenças neurológicas como o mal de Parkinson, doenças metabólicas como o diabetes melito e hábitos como o tabagismo e alcoolismo crônico. Existem claros indícios de que há um fator familiar importante na incidência da doença.

Sob um ponto de vista biomecânico, a síndrome do impacto é explicada pela perda do equilíbrio entre as forças do deltoide e do manguito rotador, com predomínio das forças do deltoide, estabelecendo-se um quadro cíclico de lesão microtraumática de repetição, que leva à ruptura dos tendões.

Diagnóstico

A doença do manguito rotador pode se desenvolver apenas como tendinite ou evoluir para a ruptura. Clinicamente, deveremos distinguir a fase evolutiva e, com o emprego adequado de testes clínicos que tiveram eficácia comprovada em estudos de laboratórios de biomecânica, identificar a integridade ou a falta dessa dos tendões com cerca de 90% de acerto diagnóstico.

Existem vários testes descritos,[6] mas será dada ênfase àqueles mais empregados e que fazem parte da padronização do exame físico.[10]

Testes de identificação de tendinite (com ou sem rupturas de tendões)

Os testes são ditos positivos quando há a manifestação de dor, que é expressa subjetivamente pelo examinador com indicações de + a + + + +, de acordo com a percepção da sua intensidade.

▸ **Teste de Neer.** Faz-se a elevação passiva do membro acometido com extensão do cotovelo e pronação do antebraço, provocando o choque da inserção do supraespinal contra a borda anteroinferior do acrômio (Figura

493.14).

▸ **Teste de Hawkins.** O paciente apoia o membro superior acometido, com o cotovelo fletido a 90°, sobre o membro contralateral do examinador, colocado em extensão e com a mão apoiada sobre o ombro do paciente, fazendo-se rápida manobra de rotação interna, que provoca o atrito do tendão supraespinal contra a borda anteroinferior do acrômio e o ligamento coracoacromial (Figura 493.15).

Figura 493.14 Teste de Neer. (Cedida por N. Walch.)

▸ **Teste de Yocum.** É feita com o paciente apoiando a mão no ombro contralateral, enquanto passivamente eleva-se o membro pelo cotovelo, provocando o atrito entre a inserção do supraespinal e o arco coracoacromial (borda anteroinferior do acrômio, ligamento coracoacromial e borda lateral do processo coracoide). Quando esse teste se apresenta fortemente positivo e os demais causam muito menos dor, recomenda-se observar detidamente a articulação acromioclavicular, na qual provavelmente estará situado o processo inflamatório (Figura 493.16).

▸ **Investigação da articulação acromioclavicular.** A dor, de localização precisa à palpação da articulação acromioclavicular, é o mais evidente sinal clínico da sinovite local. Porém, uma manobra de grande valor é o chamado *teste de adução cruzada*, realizado com a adução forçada do braço no plano horizontal. Ao provocar-se a adução, há um atrito maior na articulação acromioclavicular e, consequentemente, dor (Figura 493.17).

▸ ***Palm-up test* ou teste de *speed*.** É um teste exclusivo para avaliação do tendão da cabeça longa do bíceps, feito com o membro superior em extensão, supinado, exercendo-se uma força de elevação no membro a partir da horizontal, contrária à força de abaixamento feita pelo examinador (Figura 493.18).

Figura 493.15 Teste de Hawkins. (Cedida por N. Walch.)

Figura 493.16 Teste de Yocum. (Cedida por N. Walch.)

Figura 493.17 Manobra clínica de exploração da dor na articulação acromioclavicular.

Figura 493.18 *Palm-up test*. (Cedida por N. Walch.)

A positividade é indicada pela dor, na exata correlação topográfica do tendão da cabeça longa do bíceps, através do sulco intertubercular e braço.

▸ **Teste de Yergason.** Também específico para investigação da cabeça longa do bíceps, é feito com o cotovelo fletido em 90°, junto ao tronco e com o antebraço pronado. Pede-se ao paciente para tentar fazer a supinação contra resistência. A manifestação da dor no sulco intertubercular indica, como no teste anterior, a presença de tendinite

bicipital (Figura 493.19).

Testes de avaliação da integridade dos tendões

Realiza-se, comparando as respostas do lado não acometido com aquelas do lado acometido, como na série para tendinite. A expressão gráfica se faz com + a + + + +, de acordo com o grau de fraqueza muscular.

▸ **Teste de Jobe.** Teste exclusivo para avaliação do músculo supraespinal, sua positividade indica o diagnóstico da ruptura com 90% de chance de acerto.

É realizado com o paciente de pé, os membros superiores em abdução no plano frontal e anteflexão de 30°, alinhando o eixo longitudinal do braço com o eixo de movimentos da articulação glenoumeral (Figura 493.20).

Figura 493.19 Teste de Yergason. Teste *irritativo* para a cabeça longa do bíceps. Palpação ao longo do sulco intertubercular, enquanto o paciente realiza flexão do cotovelo e supinação contrarresistência.

Figura 493.20 Teste de Jobe. Note os membros superiores em abdução de 90° e anteflexão de 30° (eixo de movimentos da articulação glenoumeral). (Cedida por N. Walch.)

O examinador faz uma força de abaixamento nos membros, simultânea e comparativa, enquanto o paciente tenta resistir.

Um resultado falso-positivo ou duvidoso pode surgir por causa da interferência da dor. Por isso, Neer[8] introduziu o teste anestésico, o *teste de Neer*, que consiste em injetar-se 8 a 10 mℓ de lidocaína no espaço subacromial e repetir o exame.

Se a manobra se tornar negativa, estaremos diante de um tendão íntegro, e o teste de Jobe é negativo. Se persistir a perda de força, provavelmente estaremos diante da ruptura tendínea.

▸ **Teste de Patte.** Exclusivo para avaliação do infraespinal, é feito com o paciente de pé, o membro superior

abduzido em 90° no plano frontal e o cotovelo fletido em 90°. Solicita-se ao paciente que resista à força de rotação interna feita pelo examinador (Figura 493.21).

A resistência diminuída no lado acometido significará provável ruptura no tendão infraespinal. A impossibilidade de manter-se o membro na posição do exame por causa da queda do antebraço em rotação interna (*drop arm*), não conseguindo vencer a força da gravidade, indica uma lesão extensa do manguito, com envolvimento completo do infraespinal.

▸ **Ruptura do tendão da cabeça longa do bíceps.** Nem sempre a retração distal do músculo bíceps é facilmente perceptível no exame físico. Por isso, procura-se detectá-la, solicitando ao paciente que faça uma força de flexão, enquanto o examinador faz a palpação no sulco intertubercular com os polegares (Figura 493.22). Pode-se, às vezes, detectar o tendão rompido.

▸ ***Lift off test*, teste de retirada ou teste de Guerber.** Específico para a pesquisa de ruptura do tendão subescapular, é feito com o paciente de pé e o dorso da mão localizado na região lombar, em nível de L3. Pede-se que ele afaste a mão do dorso, em uma atitude de rotação interna ativa máxima (Figura 493.23). A incapacidade de realizar o gesto estará ligada a uma provável ruptura do tendão do músculo subescapular, muitas vezes associada a uma luxação do tendão da cabeça longa do bíceps.

Em pacientes com impossibilidade de realizar rotação interna máxima, esse teste é substituído por uma manobra em que o paciente se posiciona com a mão junto ao abdome e o examinador tenta afastá-la em movimento de rotação externa. Na presença de ruptura do subescapular, o paciente não conseguirá impedir o afastamento da mão ao mesmo tempo em que o cotovelo se afasta do corpo (teste de Napoleão).

Figura 493.21 Teste de Patte. Note o posicionamento do membro superior em abdução de 90° no plano frontal e o cotovelo fletido 90°. (Cedido por N. Walch.).

Figura 493.22 Ruptura do tendão da cabeça longa do bíceps. (Cedido por N. Walch.).

Figura 493.23 *Lift off test* (teste de retirada ou teste de Guerber). Avalia a integridade do músculo subescapular. O paciente não consegue afastar a mão, colocada sobre o dorso, em nível de L3, quando o tendão subescapular encontra-se rompido.

Testes especiais

As radiculopatias cervicais, especialmente C5-C6, a síndrome do desfiladeiro torácico e a microinstabilidade do ombro, observada em atletas jovens arremessadores, com frequência confundem o examinador no diagnóstico diferencial com a patologia do manguito rotador, devendo ser abordadas como rotina no exame clínico.

Diagnóstico por imagem

As incidências radiográficas básicas são o ombro em posição anteroposterior, feito com o paciente posicionado, preferencialmente, com pé. Com o tubo de imagens dirigido, em média, 30° no sentido podálico, é possível uma avaliação adequada da curvatura acromial. Realiza-se, inicialmente, a incidência em neutro, e em rotações interna e externa.

Em seguida, tomamos a incidência de perfil axilar simples, que permitirá uma avaliação da estrutura acromial, diagnosticando-se, por exemplo, um *os acromiale*, além de demonstrar a articulação acromioclavicular que, se clinicamente envolvida, deverá ser abordada por incidência feita em anteroposterior com o tubo de imagens inclinado 10° no sentido cefálico.

A incidência de perfil específico da glenoide, de Bernageau, permite a melhor visualização que se pode obter, em radiografias simples, de todo o contorno glenoide. Por esse motivo, essa é sempre realizada, especialmente na avaliação de atletas. O índice de diagnóstico das lesões ósseas da borda anteroinferior da glenoide (lesão de Bankart), com a utilização dessa incidência, é de 95%.

A incidência em perfil lateral do acrômio, ou *outlet view*, permite o dimensionamento da curvatura acromial e do esporão anteroinferior desse osso, quando existente, além de diagnosticar as fraturas com desvios das tuberosidades e luxações. Ocorrem, com frequência, grandes distorções de imagens, até mesmo nas séries de um mesmo radiologista, por influência de pequenas modificações de inclinações dos raios (ver Figura 493.13).

Nas fases 1 e 2, a radiografia simples não evidencia sinais específicos, mas sim alterações que possam estar relacionadas como fatores predisponentes ou agravantes. A existência da imagem radiográfica de um esporão subacromial não implica necessariamente em diagnóstico da síndrome do impacto e muito menos é indicativo da necessidade do tratamento cirúrgico (Figura 493.24).

Deve-se lembrar que o quadro clínico pode se apresentar com radiografias simples, completamente normais, o que nos faz lembrar que a *síndrome do impacto* nem sempre é de causa mecânica, podendo haver apenas a patologia tecidual ou tendinose.

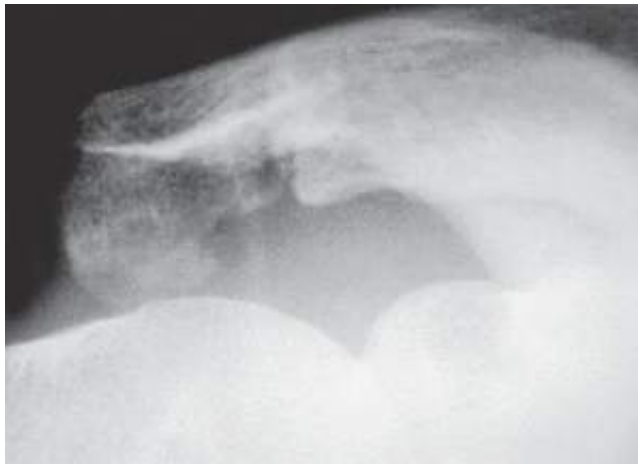

Figura 493.24 Grande esporão ósseo na borda anteroinferior do acrômio.

Na fase 3, existem, geralmente, achados radiográficos característicos, como os cistos subcondrais, a esclerose óssea, esporões na borda acromial e o pinçamento do espaço subacromial, encontrado nas rupturas maciças e antigas e caracterizado pela redução da distância normal entre a superfície da cabeça umeral e o acrômio (Figura 493.25), que é de 7 mm no ombro normal.

A artrografia é um método de fácil interpretação, apesar de ser invasivo. Especialmente nas lesões do manguito com menos de 1 cm de largura, quando, mesmo em mãos experientes a ecografia é muito limitada, a artrografia fornece diagnóstico com alto índice de acerto. A pneumoartrografia tem equivalência, mas prefiro a primeira técnica por causa da melhor difusão do meio de contraste (Figura 493.26).

A ecografia[16] tem como virtude principal ser um método não invasivo, mas, depende do equipamento de que se dispõe (requer um transdutor de 7,5 MHz, no mínimo) e um examinador de grande experiência – é um método examinador-dependente. Nessas circunstâncias, tem índices de acerto diagnóstico em torno de 95%, como a artrografia, principalmente para as lesões grandes (3 a 5 cm de diâmetro) e extensas (acima de 5 cm).

A artrotomografia computadorizada, como o nome indica, é uma tomografia realizada sobre uma articulação contendo contraste, e tem indicação seletiva quando estudamos ombros com suspeita diagnóstica de instabilidade, como causa da dor, se a radiografia simples, incluindo o perfil específico da glenoide, de Bernageau, não evidenciar a lesão da borda anteroinferior da glenoide.

A tomografia computadorizada não apresenta vantagens, em relação aos métodos citados, no estudo da lesão do manguito rotador.

O exame por ressonância nuclear magnética é de grande utilidade no diagnóstico das lesões do manguito rotador e na avaliação da qualidade tecidual das fibras musculares, na detecção da degeneração gordurosa que ocorre nas fibras musculares quando a lesão é antiga, e, com isso, permite traçar um prognóstico cirúrgico por meio do exame por imagens. Ele tem sido importante na investigação de lesões anteroposteriores do lábio superior (SLAP, *superior labrum anteroposterior*), que podem estar associadas, principalmente nas lesões precipitadas por trauma. A ressonância nuclear magnética deve ser realizada com o uso do contraste articular (gadolínio) (Figura 493.27).

Figura 493.25 Pinçamento do espaço subacromial com redução da distância normal (7 mm) entre o acrômio e a cabeça umeral, indicando lesão maciça, antiga, do manguito rotador. Mau prognóstico para tratamento cirúrgico ou conservador.

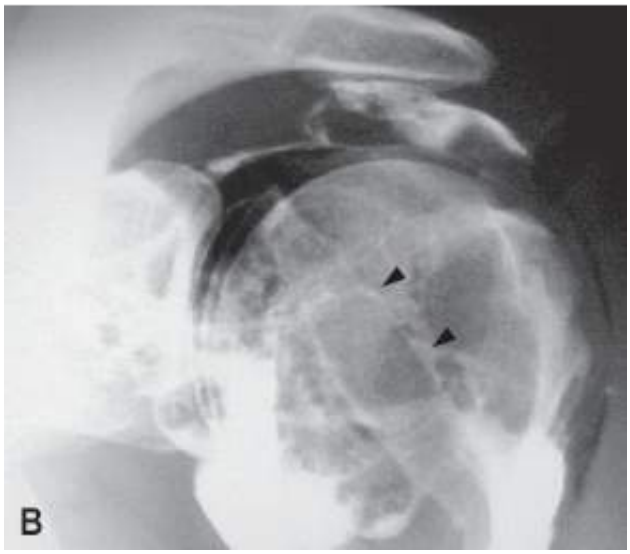

Figura 493.26 **A.** Artrografia normal: não há extravasamento do contraste para a bolsa subacromial porque o manguito rotador está íntegro. **B.** Artrografia evidenciando extravasamento do contraste através da zona de ruptura do manguito rotador. Vê-se também a luxação do tendão da cabeça longa do bíceps (*setas*).

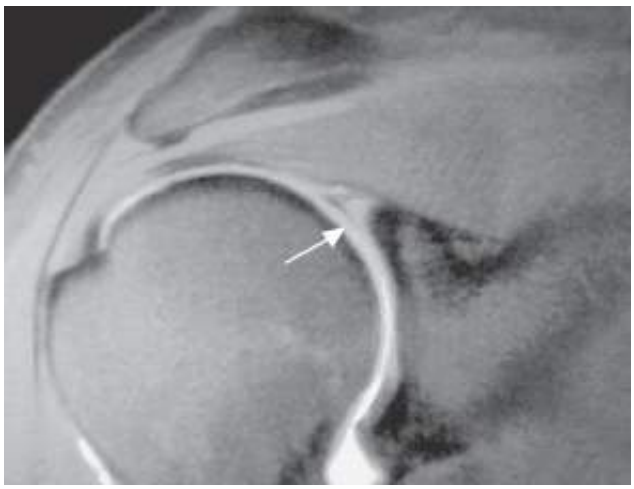

Figura 493.27 Artrorressonância nuclear magnética do ombro. Imagem compatível com lesão anteroposterior do lábio superior (SLAP) (*seta*).

Tratamento

A fase 1 da síndrome do impacto é de tratamento exclusivamente conservador, fundamentado no uso de anti-

inflamatórios não hormonais e na aplicação local de bolsas de gelo por períodos de 30 min intercalados, enquanto a dor estiver presente. Recomenda-se repouso do membro em tipoia.

Por vezes, a fase 1 apresenta-se com dor de grande intensidade, exigindo atitude mais emergencial. Cabe nessas circunstâncias o uso da infiltração de anestésico (lidocaína), associado a corticosteroide no espaço subacromial, com cuidado para não infiltrar o tecido do tendão. Limitamos a indicação de infiltrações a um máximo de três vezes, durante todo o tratamento. Recomendamos intervalos de 3 semanas entre as aplicações, tempo suficiente para a metabolização completa do corticoide.

A fase 2 responde satisfatoriamente, em 70% dos casos, ao tratamento conservador, que tem por base o uso de anti-inflamatórios não hormonais e fisioterapia.

O tratamento fisioterápico é, em geral, prolongado, exigindo do paciente boa compreensão da evolução da doença, assim como sua participação durante as sessões realizadas na clínica e na repetição em domicílio.

Os pilares fundamentais da reabilitação do ombro são o respeito aos limites impostos pela dor e a realização de sessões curtas, mas repetidas. Nunca se pode perder de vista a possibilidade da ocorrência de capsulite adesiva, como resposta orgânica à agressão repetida, se esses preceitos básicos não forem obedecidos.

Os objetivos da reabilitação serão o alívio da dor, com o uso de fisioterapia anti-inflamatória e analgésica (por meio de crioterapia, corrente diadinâmica ou neuroestimulação elétrica transcutânea [TENS, *transcutaneos electrical nerve stimulation*], ultrassom e ondas-curtas) e o fortalecimento dos músculos do manguito rotador (rotadores internos e externos) além dos adutores do ombro (que, como vimos ao tratarmos da biomecânica do ombro, também são responsáveis pelo abaixamento da cabeça umeral), diminuindo assim o atrito acromioumeral e com isso impedindo a evolução do processo inflamatório e degenerativo.

Recomenda-se, em geral, um período de 3 a 6 meses de tratamento conservador, antes de optar pela cirurgia, nos casos em que não se obtiver sucesso.

O reabilitador tem um papel educativo de extrema importância, ensinando ao paciente como realizar os exercícios no domicílio e realizando um trabalho de vigilância e apoio, com revisões periódicas. Os exercícios são simples e não exigem equipamentos sofisticados. Basta uma borracha de comprimento aproximado de 40 cm e 5 mm de diâmetro, amarrada em um pequeno bastão de apoio em cada extremo, e uma bolsa plástica com gelo. Outra opção é um sistema de roldanas (Figura 493.28).

Se nenhuma ou pouca melhora ocorrer no período de 3 meses, será indicado o tratamento cirúrgico, por meio do qual se faz a regularização da borda acromial anteroinferior, com ressecção do esporão ósseo e excesso de curvatura acromial inferior, ressecções de osteófitos acromioclaviculares e sinovectomia subacromial-subdeltóidea, obtendo-se a chamada *descompressão subacromial* do ombro. Não realizamos a secção do ligamento coracoacromial por sabermos da sua importância na estabilização ascensional da cabeça do úmero.

Esse procedimento pode ser realizado pela técnica clássica, *aberta*,[17–20] como descrito por Neer[5] em 1972, ou pela técnica mais moderna, menos agressiva, por meio de videoartroscopia,[9,10,12,18,19] que tem duas vantagens fundamentais:

- Pouca agressividade, poupando o músculo deltoide da lesão provocada pelo acesso cirúrgico clássico, com redução da dor e da morbidade pós-cirúrgica, facilitando a fisioterapia pós-operatória
- Possibilidade de diagnóstico e tratamento de lesões associadas intra e extra-articulares glenoumerais, já que a visão espacial é muito maior e de melhor qualidade, sem sangramento e dinâmica, na medida em que dentro do espaço cirúrgico articular filmam-se todas as provas clínicas, com visão direta da participação de cada estrutura (Figura 493.29).

Cerca de 30% dos ombros operados para tratamento da síndrome do impacto apresentaram outras alterações articulares associadas, como sinovite inespecífica, nas quais realizamos também a sinovectomia articular artroscópica. Vários tipos de lesões labiais, corpos livres articulares e lesões parciais localizadas na superfície articular (inferior) do manguito rotador foram tratados pela mesma via e, simultaneamente, na série de casos do autor. É provável que tais ombros, se tratados pela via clássica aberta, teriam maus resultados cirúrgicos.

Um levantamento feito por Godinho,[9] em uma série de 100 cirurgias realizadas entre março de 1990 e abril de 1995, constatou 90,2% de excelentes e bons resultados cirúrgicos, conforme o protocolo da University of California at Los Angeles (UCLA).

Um aspecto da maior importância é que a cirurgia nunca deve ser posta como critério absoluto e muito menos urgente.

Ela visa, sobretudo, à melhoria da qualidade de vida, buscando alívio da dor e melhora da função, e depende de fatores como idade, prática esportiva, atividade profissional e, o que é muito importante, motivação do paciente.

Obviamente, se retirarmos os fatores agravantes da lesão tendínea, estaremos evitando a evolução para uma forma de ruptura dos tendões, mas não podemos entender a cirurgia como de indicação profilática.

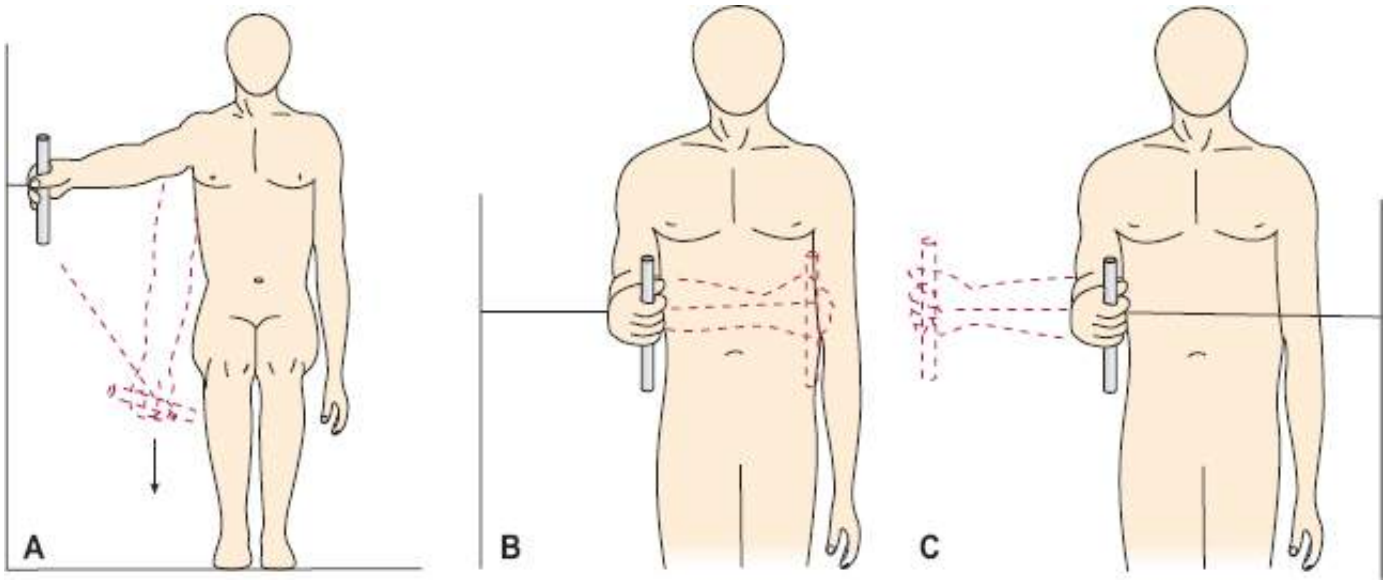

Figura 493.28 **A.** Fortalecimento dos adutores do ombro (redondo maior, grande dorsal, peitoral maior). **B.** Fortalecimento dos rotadores internos (subescapular, redondo maior). **C.** Fortalecimento dos rotadores externos (supraespinal, infraespinal, redondo menor).

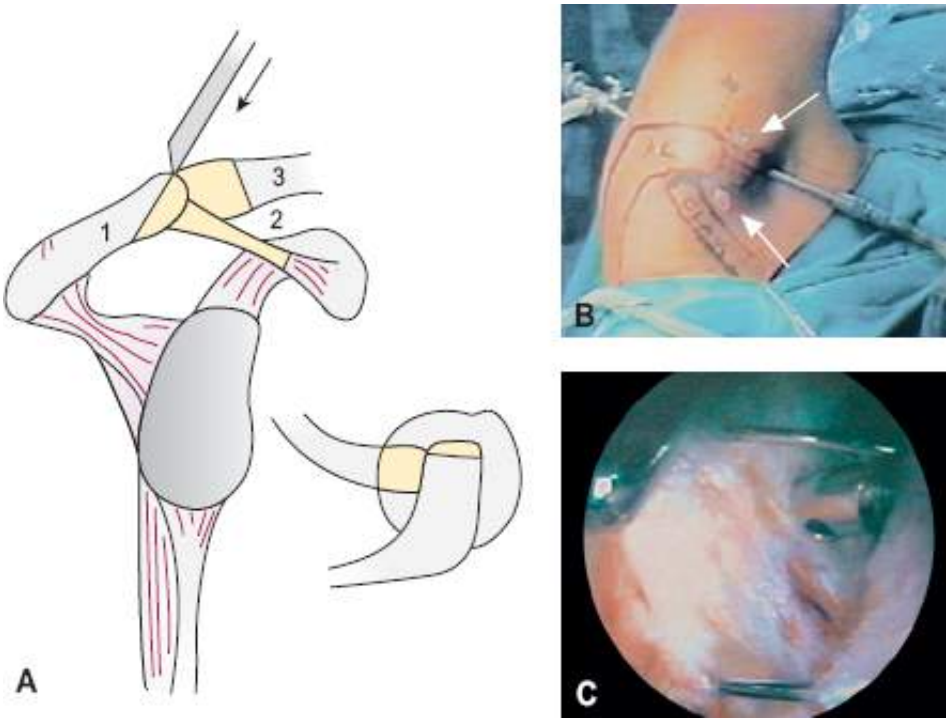

Figura 493.29 **A.** Acromioplastia por via *aberta*: Acrômio (*1*); ligamento coracoacromial (*2*); extremidade lateral da clavícula (*3*). A seta indica a posição do corte acromial (45° na borda anteroinferior). Havendo artrose acromioclavicular, faz-se a ressecção da extremidade lateral da clavícula (*3*). **B.** Acromioplastia pela via artroscópica. Vista dos *portais* da bursoscopia. As *setas* indicam os limites do ligamento coracoacromial e a borda anterior do acrômio. **C.** Visão do espaço subacromial (as agulhas indicam os limites anteriores do acrômio e o ligamento coracoacromial).

A fase 3 caracteriza-se pela ruptura completa do manguito rotador e, como tal, em princípio, é de tratamento cirúrgico. A indicação da cirurgia deve ser norteada pelos aspectos a seguir.

Quanto à idade, a opção é formal para pacientes com idade inferior a 60 anos, o que é explicado pelo potencial

de recuperação tecidual e pelo fato de tais pacientes estarem em plena atividade produtiva, sendo, com frequência, praticantes de atividades esportivas.

Em pacientes com mais de 70 anos, a indicação cirúrgica é a exceção, porque em geral não preenchem os quesitos anteriormente expostos, exceto se a idade fisiológica corresponde a um perfil de idade cronológica mais baixa, se são praticantes habituais de esportes e se estão suficientemente motivados para se submeterem a um procedimento que demanda longo período de reabilitação pós-cirúrgica (3 a 6 meses).

Na faixa etária entre 60 e 70 anos a indicação é relativa, pelos mesmos critérios gerais expostos. A decisão deve partir de uma avaliação adequada do médico e do paciente quanto à relação custo-benefício.

Em qualquer faixa etária, a realização prévia de mais de três infiltrações e a existência de atrofia muscular infra e supraespinais (atrofia visível nas fossas supra e infraespinais da escápula) pioram sensivelmente o prognóstico cirúrgico. Observa-se também a tendência de as lesões serem mais extensas à medida que o paciente envelhece.

A cirurgia consta da descompressão subacromial, com acromioplastia anteroinferior, como a realizada para o tratamento da fase 2, acrescentando-se o tempo principal de reparação dos tendões e reinserção óssea dos mesmos (Figura 493.30). Se existe participação da articulação acromioclavicular com artrose, deve-se realizar simultaneamente a artroplastia de ressecção dessa.

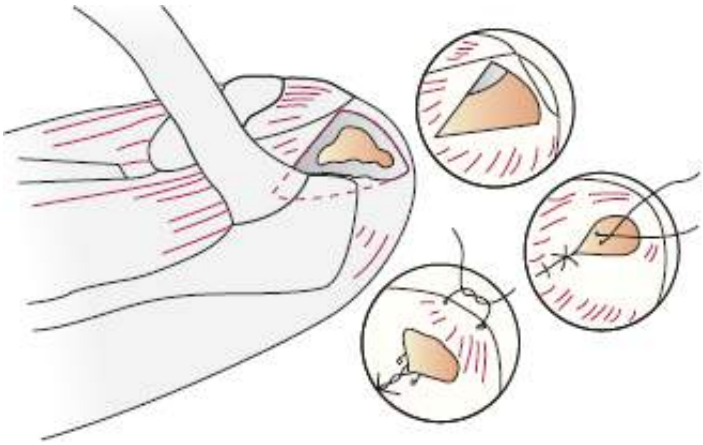

Figura 493.30 Reparo por via aberta do tendão rompido do manguito rotador.

A reinserção dos tendões por videoartroscopia (Figura 493.31) tem tido grande difusão, mas exige treinamento adequado, habilidade do cirurgião e condições materiais satisfatórias. Trata-se da técnica mais avançada em procedimentos artroscópicos do ombro e representa uma grande conquista, na medida em que o procedimento assim realizado preserva o músculo deltoide, sede da mais grave complicação em cirurgias abertas que é a desinserção pós-cirúrgica do mesmo. Anteriormente realizada apenas para a síntese de lesões com menos de 3 cm de diâmetro, a experiência tem levado os cirurgiões mais habituados com o método a realizar o reparo em lesões extensas.

Outra grande vantagem do procedimento artroscópico é a recuperação mais rápida do paciente que, submetido ao reparo tendíneo por via aberta (clássica) requer, em geral, um período de fisioterapia de aproximadamente 6 meses, enquanto, após o procedimento artroscópico, o período médio de fisioterapia é de 3 meses.

O autor,[9] em estudo retrospectivo de avaliação da força muscular e da função do ombro, após reparo aberto do manguito rotador, atenta para o fato de que a recuperação da força após a cirurgia é baixa, média de 58,5% da força do membro contralateral, normal. Walch, Marechal e Liotard[1] encontraram, em estudo semelhante realizado na França e usando a mesma metodologia de avaliação, um resultado extremamente próximo de recuperação pós-operatória da força: 58,2%.

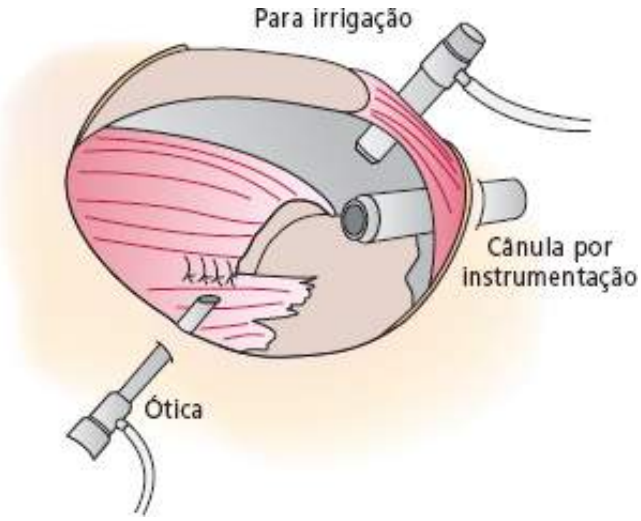

Figura 493.31 Reparo por via artroscópica da ruptura do manguito rotador. Desenho esquemático dos portais da artroscopia.

Apesar dos níveis de recuperação da força, os graus de satisfação são altos (77,6% dos pacientes), o mesmo acontecendo com relação à recuperação funcional (88% dos ombros).

Tais achados são de extrema importância, quando apresentamos para os pacientes as vantagens e limitações da cirurgia.

Um levantamento feito por Godinho[10] em 87 cirurgias com reparo artroscópico do manguito rotador, realizadas no período entre 23/01/96 e 28/03/00, com seguimento mínimo de 2 anos e máximo de seis, mostrou que a força muscular média pós-operatória, foi de 4,8 kg, contra a média de 6,1 kg no ombro não operado, ou seja, um índice de recuperação média de 76,7% da força normal, contra 58,2% obtidos em cirurgias abertas.

O mesmo estudo permitiu concluir que a reparação artroscópica nas lesões do manguito rotador permite um índice de 92% de *excelentes* e *bons* resultados, segundo a classificação da UCLA; existe relação inversa entre a extensão da lesão e a pontuação de resultados pela UCLA; não existe correlação significativa entre idade dos pacientes por ocasião da cirurgia e o índice de resultados segundo a UCLA; o lado operado recupera 90% ou mais da força do lado não operado em 40% dos pacientes, ao passo que a recuperação média de força é de 76,7% em relação ao lado não operado e, há uma relação inversa entre a recuperação da força no lado operado e a extensão da lesão.

Nas lesões extensas, irreparáveis, a melhor opção é pela videoartroscopia cirúrgica, com a qual realizamos o desbridamento dos tendões rompidos, a tenotomia do tendão da cabeça longa do bíceps que geralmente se encontra muito degenerada, além da sinovectomia e, por vezes, a acromioplastia. A cirurgia pela via aberta, clássica, tem o risco de levar a maior impotência funcional, apesar do alívio da dor, isto porque implica na lesão cirúrgica do deltoide, que é a estrutura motora mais nobre ainda íntegra. Este desbridamento, por via artroscópica, tem evidenciado resultados muitas vezes surpreendentes, com alívio da dor e uma recuperação funcional muito satisfatória, tudo isto às custas da preservação do deltoide.

O tratamento conservador fica reservado para pacientes que não apresentam bom prognóstico de recuperação pós cirúrgica, como exposto anteriormente, e baseia-se no fortalecimento dos músculos do manguito (rotadores internos e externos do ombro). O programa compreende também o fortalecimento dos adutores (peitoral maior, grande dorsal e redondo maior). Se o resultado obtido levar a dor residual de pouca intensidade, ou restrita a algumas posições, nas quais os pacientes serão reeducados para evitar, considera-se afastada a opção cirúrgica. Isso será possível principalmente porque esses pacientes não estarão no grupo de praticantes de esportes de arremesso e são indivíduos inativos ou que exercem atividades leves.

O programa conservador para lesões na fase 3 é longo, geralmente superior a 6 meses de duração e deve ser realizado no domicílio, após treinamento do paciente por um reabilitador experiente, que fará um acompanhamento periódico.

Nos casos de dor persistente, principalmente noturna, levando a um desgaste físico e psicológico, a indicação cirúrgica se faz presente e não visa à recuperação dos tendões rompidos, mas primariamente ao alívio da dor.

Profilaxia e prognóstico

A reeducação do paciente portador da síndrome do impacto é de fundamental importância em qualquer das fases em que se apresente a doença, com tratamento cirúrgico ou não, e isso se deve à conjugação de vários fatores: a predisposição anatômica dada pela forma acromial e espessura do ligamento coracoacromial, o envelhecimento biológico, ou as demais alterações anatômicas citadas na epidemiologia, além da predisposição tecidual existente.

Essa reeducação visa impedir a realização de trabalhos ou a prática esportiva que exija o posicionamento do membro superior em elevação anterior acima do nível dos ombros, para isso requerendo a readaptação profissional e a mudança de hábitos esportivos. O prognóstico de cada uma das fases foi exposto e devemos ter em mente que os índices de resultados cirúrgicos são geralmente satisfatórios naqueles pacientes portadores das rupturas traumáticas, de faixa etária abaixo de 60 anos e que apresentam rupturas isoladas do supraespinal.

Faixas etárias mais altas, lesões associadas de mais de um tendão, numerosas infiltrações prévias, atrofia muscular crônica, degeneração gordurosa da musculatura do manguito rotador e falta de motivação sinalizam na direção do prognóstico cirúrgico menos favorável.

Capítulo 494

Artrose do Ombro

Sergio Luiz Checchia, Luciana Andrade da Silva e Alberto N. Miyazaki

Conceitos atuais

A artrose do ombro não é uma afecção muito frequente como a do quadril ou a do joelho, entretanto ela existe. Não somente existe, como vem acometendo, inclusive, pacientes jovens que praticam ou praticaram esportes de maneira eventualmente exagerada.

Assim como nas outras articulações, a artrose do ombro pode ser de etiologia desconhecida, decorrente de sequela de fraturas (necroses ou consolidações viciosas), de outras necroses (como alcoolismo, corticoterapias, distúrbios de metabolismo [doença de Gaucher] ou anemia falciforme) e decorrentes de outras causas semelhantes às aquelas de qualquer outra grande articulação (doenças reumáticas: artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico).

Clinicamente, o paciente pode apresentar dor de intensidade variável e crepitação articular à movimentação, essa pode ser palpada ou mesmo ouvida como *clicks* durante o movimento. Em geral há restrição da mobilidade, principalmente da rotação lateral passiva e/ou ativa. O paciente pode ou não evoluir com uma perda de força – isso depende da integridade da musculatura do manguito rotador.

A avaliação da coluna cervical e o exame neurológico de todo membro superior são fundamentais para descartar uma doença neurológica conhecida como Siringomielia – distúrbio medular no qual o paciente pode desenvolver uma artropatia indolor *(articulação de Charcot)*, apresentando completa destruição da superfície articular. Apesar do quadro radiográfico muitas vezes desastroso, o paciente tem pouca dor e o que realmente o incomoda é a limitação do movimento.

O diagnóstico da artrose é confirmado por meio de exames de imagem, como radiografias, nos quais podemos verificar uma diminuição do espaço articular com irregularidades na superfície umeral e/ou na cavidade glenoidal. Pode ocorrer um aumento do volume da cabeça umeral, sendo esse representado pelos osteofitos marginais. É prudente solicitar uma ressonância magnética do ombro para observar a qualidade do manguito rotador e confirmar a presença ou ausência de uma necrose da cabeça. A tomografia computadorizada pode ajudar na observação mais precisa do suporte ósseo glenóideo.

Exames de sangue também devem ser solicitados caso haja suspeita de uma doença sistêmica, como artrite reumatoide, doença de Gaucher ou anemia falciforme.

O tratamento cirúrgico impõe-se quando a dor se torna incapacitante e os exames radiográficos apresentam alterações significativas: diminuição do espaço articular, irregularidade da cabeça umeral e presença de osteofitos.

Com o advento das próteses de ombro por Neer,[1] em 1953, para o tratamento das fraturas graves e, em 1974,[2] com o lançamento de um novo modelo, conhecido como Neer II, idealizado também para o tratamento das artroses, um novo campo se abriu para os pacientes portadores dessa, frequentemente incapacitante, doença. Os anos passaram, as experiências foram acumuladas e discutidas e, atualmente, já há algum consenso sobre as indicações e contraindicações para as artroplastias totais ou parciais de ombro para o tratamento das artroses.

A indicação de artroplastia é a da substituição do segmento afetado, ou seja, quando há comprometimento somente da cabeça do úmero, essa deve ser substituída, e quando há também comprometimento da cartilagem da cavidade glenóidea, essa também deve ser substituída.[3] O exemplo mais significativo dessa diferença é verificado nos casos de necrose da cabeça do úmero. As necroses iniciam-se na epífise proximal do úmero e, inicialmente, sem qualquer envolvimento da cavidade glenóidea. Quando atingem o grau 3, da classificação de Ficat modificada por Neer, já há um afundamento cartilaginoso e ósseo, ou seja, uma deformidade, sem comprometimento da

cartilagem da cavidade glenóidea; nesses casos podemos realizar apenas a artroplastia parcial (Figura 494.1 A). Entretanto, quando esse mesmo grau 3 evoluir para uma artrose, então grau 4 e com acometimento da cartilagem da cavidade glenóidea, haverá a indicação para a artroplastia total[4] (Figura 494.1 B).

Os trabalhos, com seguimento a longo prazo, mostraram que as complicações ocorrem fundamentalmente com o componente da cavidade glenóidea, como os desgastes (Figura 494.2 A) e as solturas[5,6] (Figuras 494.2 B e 494.2 C). O suporte ósseo da cavidade glenóidea é bastante pequeno e dificulta a cimentação do componente de polietileno, facilitando essas solturas. Essas solturas são comumente problemáticas, pois, em geral, são acompanhadas de defeitos ósseos graves que muitas vezes impossibilitam a colocação de um novo componente (Figura 494.3). A idade dos pacientes também deve ser analisada; nos mais idosos devemos tender para as artroplastias totais, pois, a curto e médio prazos, os resultados são melhores, principalmente no alívio da dor, não importando muito o problema de soltura do componente da glenóidea; por outro lado, nos pacientes jovens ou ativos, devemos analisar a possibilidade da artroplastia parcial, para evitar as graves complicações a longo prazo.

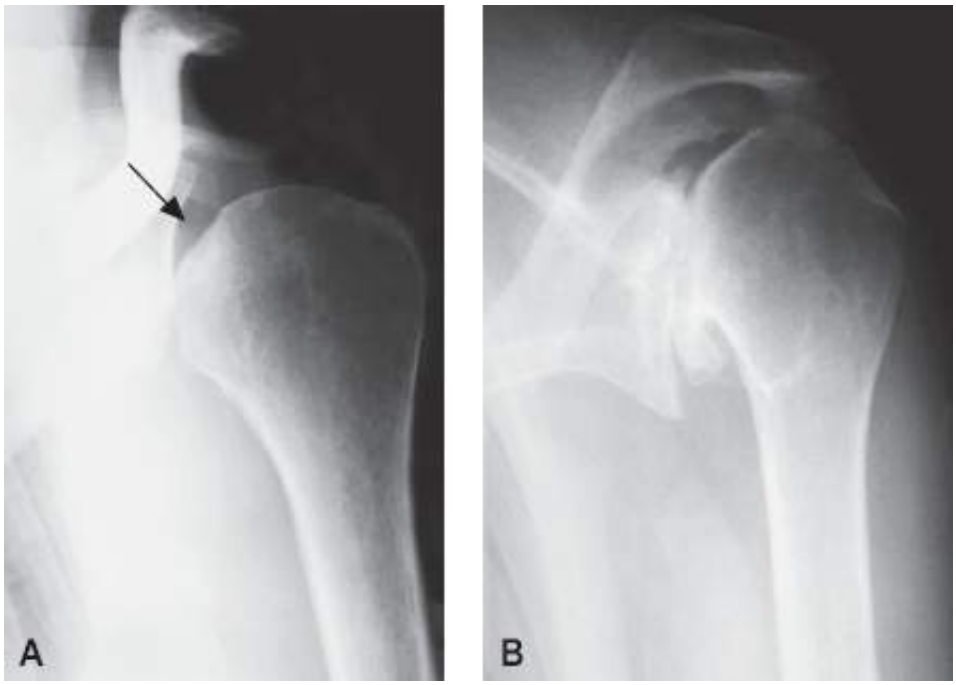

Figura 494.1 **A.** Radiografia de ombro direito mostrando um afundamento cartilaginoso e ósseo (*seta*), ou seja, uma deformidade da cabeça do úmero, sem comprometimento da cartilagem da cavidade glenóidea – grau 3 da classificação de Ficat modificada por Neer. **B.** Radiografia de ombro direito mostrando artrose da articulação glenoumeral com acometimento da superfície da cabeça do úmero e da cartilagem da cavidade glenóidea – grau 4 da mesma classificação.

Ainda há muita controvérsia sobre a utilização de artroplastias parciais ou totais os casos de artrose. A melhor definição que encontramos foi a seguinte: quando não há comprometimento da cavidade glenóidea, independentemente da idade, é indicada a artroplastia parcial. Quando o paciente for jovem ou ativo e houver comprometimento da região central da cavidade glenóidea (artrose), também será indicada a artroplastia parcial.

Por causa das dificuldades em relação ao componente da glenoide, Burkhead propôs uma operação na qual realiza uma cobertura da cavidade glenóidea com enxerto livre de fáscia lata ou retalho da cápsula articular, em uma tentativa de que o organismo, por metaplasia, transforme esse tecido em uma fibrocartilagem, substituindo assim a cartilagem danificada[7] (Figura 494.4). Outra situação também bastante difícil, e não tão infrequente, é a chamada artropatia pós-lesão do manguito rotador. Quando a lesão de manguito rotador de um ombro evolui para artrose, essa ocorre por uma falência completa do mecanismo de contenção da cabeça do úmero junto à cavidade glenóidea, levando a uma ascensão da cabeça de encontro ao acrômio. Nesses casos, a artroplastia total é absolutamente contraindicada, pois pode ocorrer soltura precoce do componente da cavidade glenóidea por ação mecânica da prótese umeral de encontro à borda superior do componente da glenoide[8,9] (Figura 494.5).

Outra situação de difícil solução é a artrose decorrente da artrite reumatoide. Nesta, a cavidade glenóidea é extremamente frágil, com osteoporose bastante acentuada, que favorece solturas precoces e, em alguns casos, tem uma destruição de grande parte da contenção óssea da glenoide que inviabiliza a colocação do componente[10,11] (Figura 494.6). Nesses casos, também encontramos um manguito rotador muito afetado pela doença, que, como

vimos acima, também favorece solturas precoces do componente da glenoide. Nessas situações, os autores obtiveram melhores resultados com as artroplastias parciais e as recomendam.[12,13] Porém, mesmo nesses casos, se encontrarmos, no ato cirúrgico, uma cavidade glenóidea com bom suporte ósseo e um bom manguito rotador, devemos sempre avaliar a possibilidade da artroplastia total.

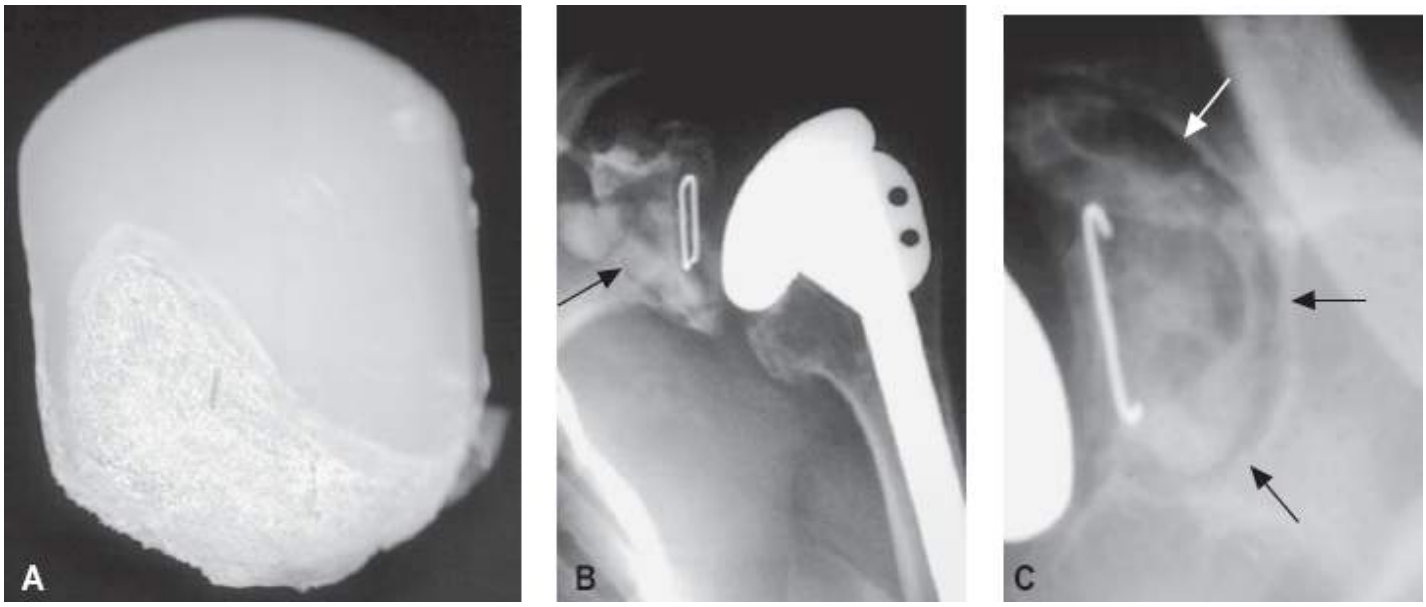

Figura 494.2 **A.** Desgaste de um componente da glenoide. **B** e **C.** Radiografias de ombro mostrando a soltura do componente da glenoide (*setas*).

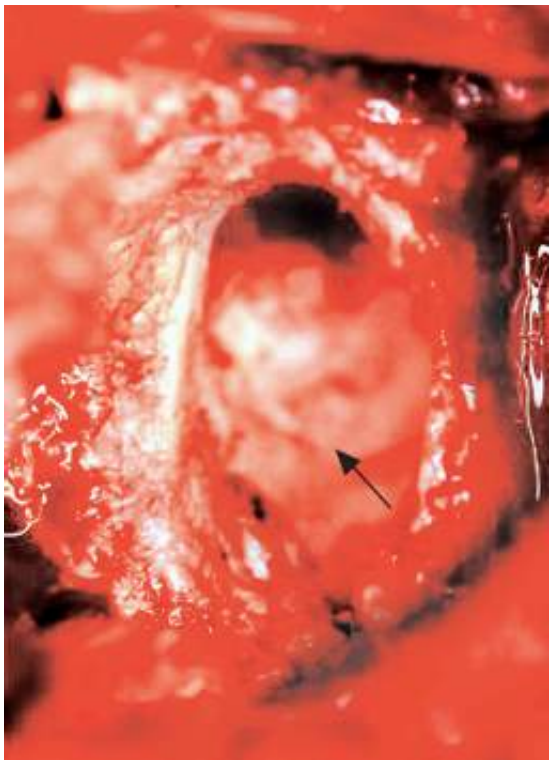

Figura 494.3 Imagem intraoperatória mostrando grande cavidade (*seta*) encontrada na glenoide após a retirada do componente da prótese.

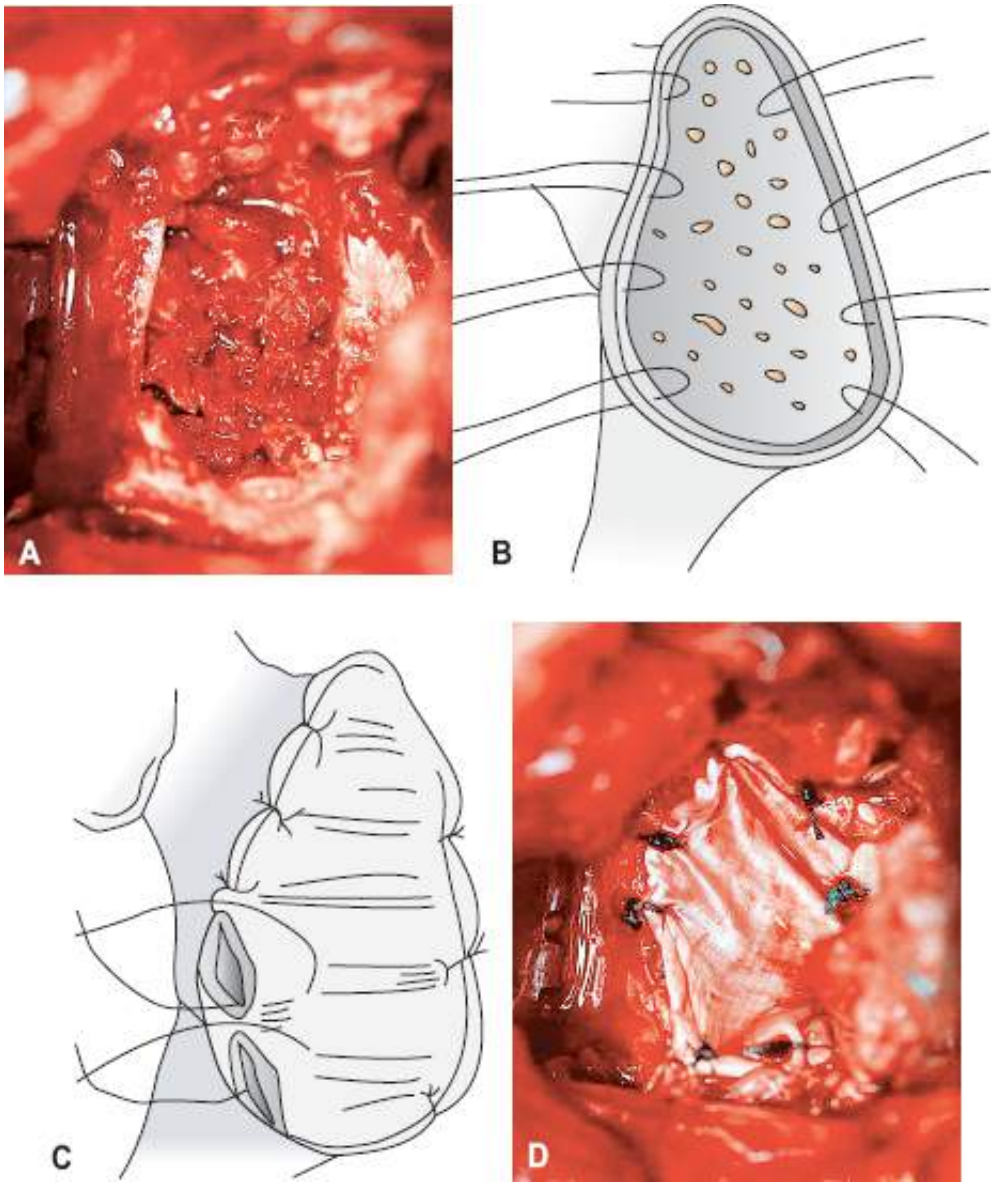

Figura 494.4 **A.** Imagem intraoperatória mostrando destruição completa da cartilagem da glenoide. Esquema gráfico mostrando a técnica de Burkhead. **B.** Preparação do leito para cobertura com enxerto de fáscia lata. **C.** Já com a fáscia recobrindo a superfície. **D.** Glenoide recoberta pela fáscia.

Figura 494.5 Radiografia do ombro mostrando a ascensão da cabeça do úmero em relação à glenoide após uma lesão extensa do manguito rotador: nessa situação, se for realizada uma artroplastia total, poderá ocorrer soltura precoce do componente da glenoide por hiperpressão da prótese umeral na sua borda superior.

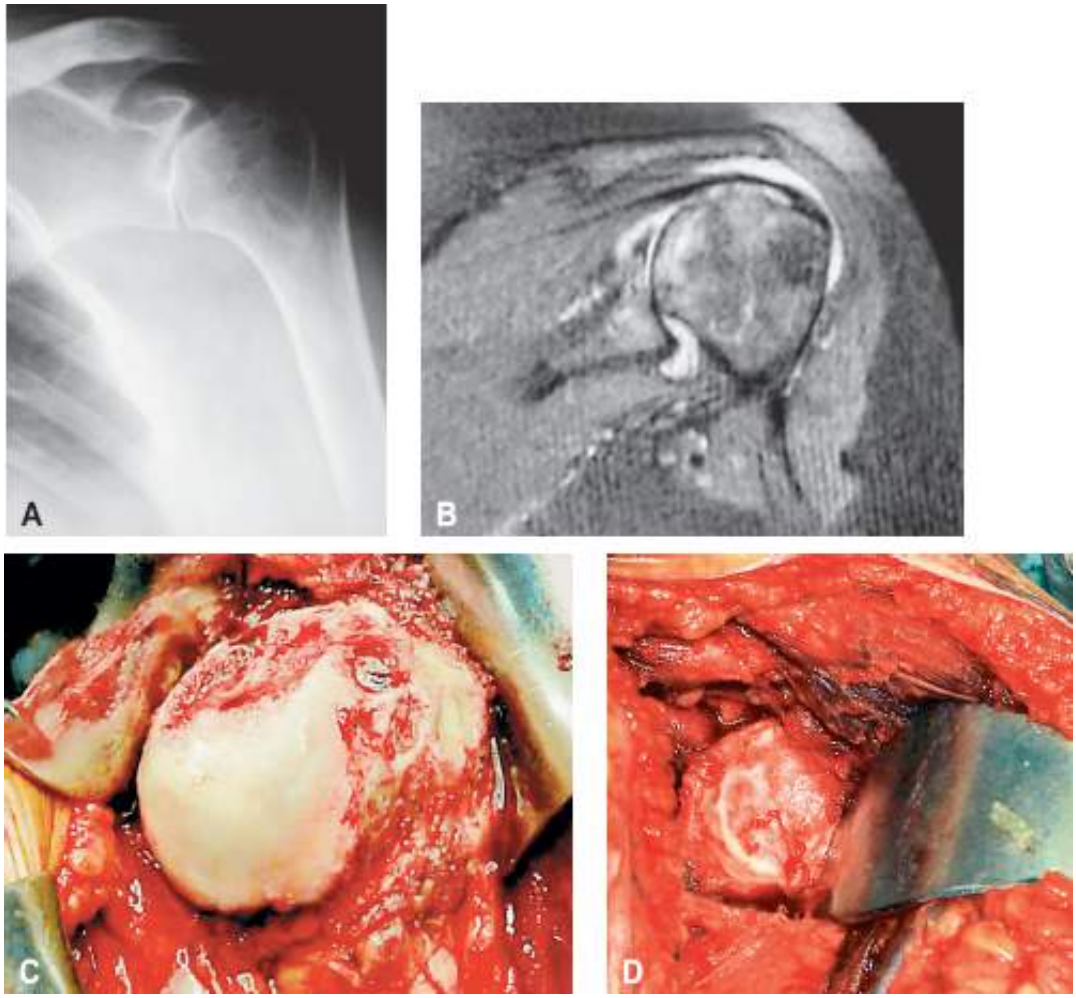

Figura 494.6 Artrite reumatoide em paciente de 46 anos, situação difícil. **A.** Radiografia de frente mostrando artrose da articulação glenoumeral. **B.** Corte de ressonância nuclear magnética mostrando o afilamento do músculo supraespinal e a ascensão da cabeça umeral. Achados intraoperatórios da mesma paciente confirmando as imagens radiográficas pré-operatórias: destruição da superfície da cabeça do úmero (**C**) e da cavidade glenoide (**D**).

Capítulo 495

Neuropatias Compressivas no Membro Superior

Rames Mattar Junior e Luciano Ruiz Torres

Introdução

Neuropatias compressivas são comuns e, geralmente, causam alterações físicas que impactam na qualidade de vida dos pacientes. Estas patologias causam dor, perda progressiva da sensibilidade, força e da capacidade funcional.[1] O tratamento conservador inclui a proteção mecânica do nervo, tratamento dos fatores predisponentes da compressão e dos sintomas de dor. Na maioria das vezes, as intervenções cirúrgicas para estas neuropatias compressivas possuem um prognóstico favorável, com risco relativamente baixo de complicações e altas taxas de sucesso em relação ao alívio dos sintomas e recuperação, total ou parcial, da função neurológica.[1–3]

As neuropatias compressivas podem cursar com dor neuropática. Esta dor ocorre por lesão do sistema nervoso periférico ou central. Os sintomas são gerados pelas alterações geradas diretamente pela compressão, lesão ou pelo processo de reparação. Em geral, apresenta curso crônico, é progressiva, caracterizada por alterações da sensibilidade (anestesia, hiperalgesia, alodínia), sofrimento e incapacidade funcional progressiva.[4–7]

A dor de origem neuropática apresenta as seguintes características: dor em queimação ou fulgurante, dor provocada pelo tato (alodínia), dor espontânea (em crise), déficit sensitivo associado (anestesia dolorosa) e alterações tróficas locais. Tais alterações podem caracterizar a síndrome dor complexa regional tipo II que causa grande incapacidade funcional e alterações emocionais.[2–6]

Seguindo o exemplo de outras especialidades cirúrgicas, os cirurgiões de nervos periféricos, nos últimos anos, têm aplicado técnicas menos invasivas para a cirurgias de descompressão de nervos, com o objetivo de reduzir a morbidade cirúrgica e o tempo de recuperação pós-operatórias.[7]

Uma neuropatia compressiva é definida como uma lesão induzida por pressão a um nervo periférico em um segmento do seu curso, devido às estruturas anatômicas ou processos patológicos. As causas do aumento da pressão incluem uma gama de etiologias, destacando-se os estreitamentos congênitos de túneis e os espessamentos de retináculos. A inflamação ou edema das estruturas adjacentes, tais como os tendões, pode reduzir o tamanho da passagem para o nervo (túneis), podendo resultar na compressão do nervo. A compressão do nervo causaedema e isquemia por comprometimento da microcirculação. Os nervos periféricos são muito vulneráveis à compressão e isquemia. O comprometimento da microcirculação intraneural resulta, rapidamente, em distúrbios da sensibilidade e, mais tardiamente, a alterações motoras.[3–5]

Nas fases iniciais de compressão, pode não ocorrer alterações morfométricasno nervo. Porém, se a isquemia persiste, há uma degeneração e desmielinização segmentar. Na fase inicial, a lesão é, muitas vezes, reversível com o tratamento. Quando a compressão é prolongada, fibras nervosas degeneram e são substituídas por tecido fibroso. Nesta fase, há espessamento do nervo. Quando ocorrem danos à bainha de mielina e ruptura axônico, a lesão do nervo periférico é irreversível.[1] Nem todas as fibras nervosas são igualmente suscetíveis à pressão. Fibras maiores são mais suscetíveis do que as fibras menores e a localização fascicular no nervo também podem afetar sua vulnerabilidade, dependendo dosvetores de força.[2–5] Fibras sensitivas espessas são as mais sensíveis e, por esta razão, a hipoestesia normalmente é o sintoma inicial.[3,4]

Compressão do nervo mediano

A Síndrome do túnel do carpo (STC) é a neuropatia compressiva mais comum. A descompressão do nervo mediano no canal do carpo é uma das cirurgias mais realizadas pelo cirurgião da mão. A prevalência da síndrome do túnel do carpo sintomática e confirmada por estudos elétricos chega a 3% em mulheres e 2% nos homens, com um pico de prevalência em mulheres com mais de 55 anos. Alguns estudos mostram prevalência de 16% na população. O nervo mediano surge a partir de contribuições dos cordões lateral e medial do plexo braquial, cursa medial e anterior a artéria e veia braquial na região medial do braço, e passa entre as duas cabeças do pronador redondo para entrar no antebraço. O nervo mediano situa-se na superfície profunda do flexor superficial dos dedos antes de entrar no túnel do carpo sob o ligamento transverso do carpo. O nervo cutâneo palmar mediano surge a partir do lado radial do nervo mediano aproximadamente 5 cm proximal ao ligamento transverso do carpo, passa superficialmente ao túnel do carpo para fornecer inervação sensitiva para a eminência tenar. Na maioria das vezes, o ramo motor emerge distalmente ao túnel do carpo, embora existam variações.[8–10]

Pacientes com síndrome do túnel do carpo, na maioria das vezes, se queixam de formigamento, dor e parestesia na distribuição do nervo mediano na mão, principalmente após movimentos intensos do punho ou à noite. Em geral os sintomas são descritos como formigamento ou queimação, podendo irradiar proximalmente. A piora noturna está relacionada com a estase venosa, hipotonia durante o sono e posturas de flexão ou extensão do punho. Geralmente os sintomas aliviam com a movimentação da mão.[8–10]

Pacientes com alterações hormonais, hipotireoidismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, artrite reumatoide, amiloidose, sarcoidose e outras doenças de depósito possuem pré-disposição para desenvolver síndrome do túnel do carpo.[8,9]

Normalmente, o diagnóstico da Síndrome do túnel do carpo é realizado pelo exame clínico e pode ser confirmado pelo estudo elétrico e por exames de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética).[7] No exame físico observa-se hipoestesia no território do mediano, paresia dos músculos tenares, sinal de Tinel, Phalen e Durkan positivos.[8–12]

O sinal de Tinel positivo é referido como sensação de choque, dor, paresresias ou formigamento na região do punho e mão durante a percussão do punho na topografia do nervo mediano.[8–10]

O sinal de Phalen é positivo quando o paciente refere hipoestesia ou parestesia no território inervado pelo mediano durante a manobra de flexão estática dos punhos por período de 1 min.

Na avaliação clínica é possível testar a sensibilidade com monofilamentos de náilon de Semmes-Weistein para confirmar a hipoestesia no território do mediano. Da mesma forma, na neuropatia compressiva do nervo mediano há piora da sensibilidade discriminativa que pode ser testada pelo teste de discriminação entre dois pontos estático e móvel.[8–10]

Na neuropatia compressiva do mediano pode haver comprometimento motor de músculos tenares e lumbricais laterais. Dentre os músculos tenares há comprometimento do abdutor curto, oponente e porção superficial do flexor curto do polegar A paresia destes músculos pode ser observada no exame clínico pelos testes com dinamômetros de pinça e preensão.[8–11]

O tratamento conservador se baseia no uso de órteses que posicionam o punho em posição neutra, evitando a flexão e extensão do punho. Medicamentos anti-inflamatórios, principalmente corticoterapia (sistêmico ou local), podem ser empregados, principalmente nas neuropatias temporárias, típicas na gravidez.[8,9]

A descompressão cirúrgica é recomendada quando os sintomas persistem apesar do tratamento conservador. A cirurgia se baseia na secção longitudinal do ligamento transverso do carpo. Não há necessidade de realizar a neurólise interna do nervo mediano (abertura do epineuro) ou da tenosinovectomia. Em geral a cirurgia promove alívio de cerca de 90% dos sintomas.[13] Os resultados da liberação do túnel do carpo aberta são bons e o índice de complicação baixo. A descompressão do túnel do carpo permite a regeneração de fibras nervosas e melhora a condução nervosa motora e sensorial.[14] As técnicas cirúrgicas incluem técnicas convencionais com incisões na região do canal do carpo, incisões menores ("miniopen") ou por via endoscópica. A cirurgia endoscópica permite a descompressão do túnel do capo por meio de incisões menores e menos dissecção, podendo ser realizada por um ou dois portais. A cirurgia endoscópica permite recuperação pós-operatória e retorno ao trabalho mais precoce.[13–15]

As técnicas endoscópicas podem ser realizadas por um ou dois portais.

Compressão do nervo ulnar

A segunda neuropatia compressiva em frequência é a do nervo ulnar no canal cubital do cotovelo. Esta neuropatia manifesta-se com disfunção e hipotrofia dos músculos intrínsecos da mão e hipoestesia no território do nervo ulnar. O nervo ulnar passa pela arcada de Stuther proximalmente ao cotovelo, passa entre o epicôndilo medial e olécrano no cotovelo, sendo estabilizado pela fáscia de Osborne antes de penetrar entre as duas cabeças do flexor ulnar do carpo.[16–19]

Além do exame clínico, os exames de estudo elétrico, ultrassonografia e ressonância magnética podem ajudar no diagnóstico. São causas possíveis de compressão do nervo ulnar no canal cubital: doenças sistêmicas (diabetes, insuficiência renal, mieloma múltiplo, amiloidose, acromegalia, alcoolismo crônico, mucopolissacaridoses, hemofilia, hanseníase etc.), causas extrínsecas (posição no intraoperatório, torniquete, atividade profissional, esporte, apoio inadequado etc.), causas intrínsecas (anatomia da arcada de Struthers, ancôneo, fraturas-luxações de cotovelo, deformidades, tumores, artrite etc.).[16–21]

O quadro clínico se caracteriza por presença de parestesias no 4º e 5º dedos até perda total da sensibilidade. Na compressão alta do nervo ulnar (região do cotovelo) há comprometimento da sensibilidade na região dorsal da mão devido ao comprometimento do ramo sensitivo dorsal. Há queixa de dor no cotovelo, com irradiação distal, Sinal de Tinel positivo, sinal provocativo com piora dos sintomas com a flexão cotovelo e paresia dos músculos intrínsecos da mão. Além dos músculos intrínsecos da mão, pode haver paresia do flexor ulnar do carpo e da porção medial do flexor profundo dos dedos. Nos casos mais intensos, pode haver deformidade em garra dos dedos. Pacientes com sintomas sensoriais leves e nenhuma evidência de fraqueza motora devemreceber tratamento conservador antes da intervenção cirúrgica.[19,21,23]

O tratamento conservador se baseia em limitar a flexão do cotovelo, já que esta aumenta muito a pressão dentro do canal cubital (pressão aumenta de 7 em extensão para 11 a 24 mmHg em flexão). Pode-se utilizar uma órtese intermitente que limite a flexão do cotovelo. Cerca de metade dos pacientes com compressão do nervo ulnar no túnel cubital evoluem para cura com o repouso, evitando pressão sobre o cotovelo.[16–21]

Não havendo melhora com o tratamento conservador há indicação para a descompressão cirúrgica do nervo. É possível realizar a descompressão *in situ*; descompressão e transposição anterior do nervo nas regiões subcutânea, intramuscular ou submuscular; ou a descompressão com epicondilectomia medial.[16–21] Em 2007, Zlowodzki *et al*. publicaram metanálise e concluíram não haver diferenças entre as diversas modalidades de transposição anterior do nervo ulnar.[22]

Um sítio menos comum de compressão do nervo ulnar se localiza no canal de Guyon, que é um túnel osteofibroso entre o pisiforme e o hâmulodo hamato. O assoalho deste canal é o ligamento piso-hamato e o teto é o ligamento volar superficial do carpo. Dentro do canal, o nervo ulnar se divide em ramo superficial e profundo. O ramo superficial inerva o músculo palmar breve e continua até o quarto e quinto dedos como um nervo sensitivo. O ramo profundo ou motor inerva os músculos da eminência hipotenar, os músculos interósseos, os lumbricais para os dedos anular e mínimo, e termina por suprir o adutor do polegar e a cabeça medial e profunda do flexor curto do polegar.[23–25]

A presença de sensibilidade preservada na região dorso-medial da mão associada a hipoestesia na distribuição ulnar dos dedos sugere compressão do nervo ulnar no canal de Guyon. O tratamento conservador inclui a proteção deste nervo na região do punho, evitando traumas e utilizando órteses. O tratamento cirúrgico implica na descompressão deste nervo abordando e alargando o canal de Guyon.[23–25]

Capítulo 496

Reimplantes e Revascularizações dos Membros

Luciano Ruiz Torres e Rames Mattar Junior

Introdução

A ideia de se recolocar porções completamente decepadas dos membros é anterior ao desenvolvimento técnico e tecnológico da Medicina. Cristo,[1,2] há aproximadamente 2 mil anos, reimplantou a orelha decepada de Malchus pela espada do apóstolo Simão Pedro. A literatura médica traz reimplantes do nariz e dos dedos sem a reconstrução vascular, estes relatos são anedóticos. Malt,[3] de Boston, reimplantou o braço de um garoto em 1962, a cirurgia ainda não aplicava técnica microcirúrgica. Chen,[5] de Xangai, reimplanta um punho em 1965 com uso de lupas. No país, Marques[4] realiza os primeiros reimplantes clínicos do membro superior. No nosso meio, Jorge Ely,[6] de Porto Alegre, realiza o primeiro reimplante de mão em 1968 com microcirurgia. Em 1965 Susumu Tamai[7,8] ortopedista, de Nara, Japão, reimplantou o primeiro polegar completamente decepado, utilizando o microscópio cirúrgico, clamp de aproximação de Jacobson e mesmo sem a reconstrução de nervos e tendões o resultado alcançou tamanho sucesso funcional que abriu o caminho a microcirurgia de reimplantes. Ferreira,[9] em São Paulo, realiza reimplante em amputação transmetacarpal, em 1971. Zumiotti[10,11] inicia sua experiência clínica nos reimplantes em 1980 e defende dissertação de doutorado com análise 60 reimplantes de dedos, em 1990.

Indicações

Não há contraindicação absoluta para um reimplante. Escalpe, pênis e lábios em geral são insubstituíveis. Nariz e orelha têm reconstruções secundárias complexas possíveis mais de aspecto estético-funcional sempre inferior. No membro superior, existem indicações precisas para polegar, múltiplos dedos, dedo único distal ao flexor superficial, desluvamento por anel tipo III, nas crianças o reimplante digital é mais liberalmente indicado. Amputações por mecanismo de guilhotina têm melhor chance de sobrevivência que aqueles onde se associa esmagamento e avulsão.[12] (Figura 496.1)

Reimplante para amputação transmetacarpiana, mão e macrorreimplantes (amputações proximais a articulação radiocárpica) estão bem indicados, lembrando que raramente o mecanismo destes é inciso. Embora tenhamos experiência no Serviço[13,14] e no nosso meio[15] *grosso modo* consideramos as amputações do membro inferior inelegíveis para reimplante uma vez que ao contrário do membro superior uma prótese obtém melhor resultado funcional.

A dramaticidade do membro amputado não deve distrair os olhos do médico que avalia o politraumatizado para as prioridades de vida que seguem o ATLS.

Acondicionamento e transporte

Frente a uma amputação, o centro de referência deve ser contatado de imediato. O dedo deve ser conservado em isquemia fria, porém nunca em contato direto com gelo. Ideal é montar a parte dentro de um saco plástico selado tipo *zip* ou alternativamente em um frasco de SF 100 mℓ fechado com fita com gaze embebida em solução salina somente na sua extremidade cruenta, este conjunto dentro de um isopor com gelo e água. Na falta, amarrar dois sacos plásticos tipo descarte de infectados um dentro do outro. O interno contendo a parte amputada mais curta e

próxima à boca e o externo contendo água com gelo. No coto, não ligar vasos ou realizar desbridamento; compressão com gazes absorvíveis e enfaixamento compressivo frouxo é suficiente para se conseguir hemostasia para o transporte.

O tempo de isquemia fria limite para confecção do reimplante pode ultrapassarr 24 h para dedo (que não possui músculo), 12 h para mão e antebraço distal, 10 h para antebraço e cotovelo e não mais que 8 h para o braço. Vale lembrar que quanto maior a massa muscular, maior será o risco de reperfusão, síndrome mionefropática e risco de falência renal e morte.

O reimplante digital é um procedimento de prolongado tempo cirúrgico, contudo, com pouquíssima repercussão clínica. O macroreimplante por sua vez é sempre um procedimento arriscado que demanda máxima expertise do anesteseologista que deve estar adiante com as possibilidades de choque hipovolêmico, acidose metabólica, distúrbios da coagulação (politransfusão) e também edema agudo em intubação prolongada. Controles periódicos de Hb/Ht, eletrólitos e gasimetria arterial. (Figura 496.2)

O intensivista também deve cumprir papel proativo no pós-operatório, especialmente quando mioglobinúria e diminuição de função renal estiverem presentes. A associação de infecção sempre piora o quadro. Múltiplas reexplorações no caso de trombose vascular devem ser evitadas. A equipe deve estar alinhada nas condutas e especialmente se chegar um momento de reamputar a parte reimplantada em prol da melhora do quadro clínico geral do doente.

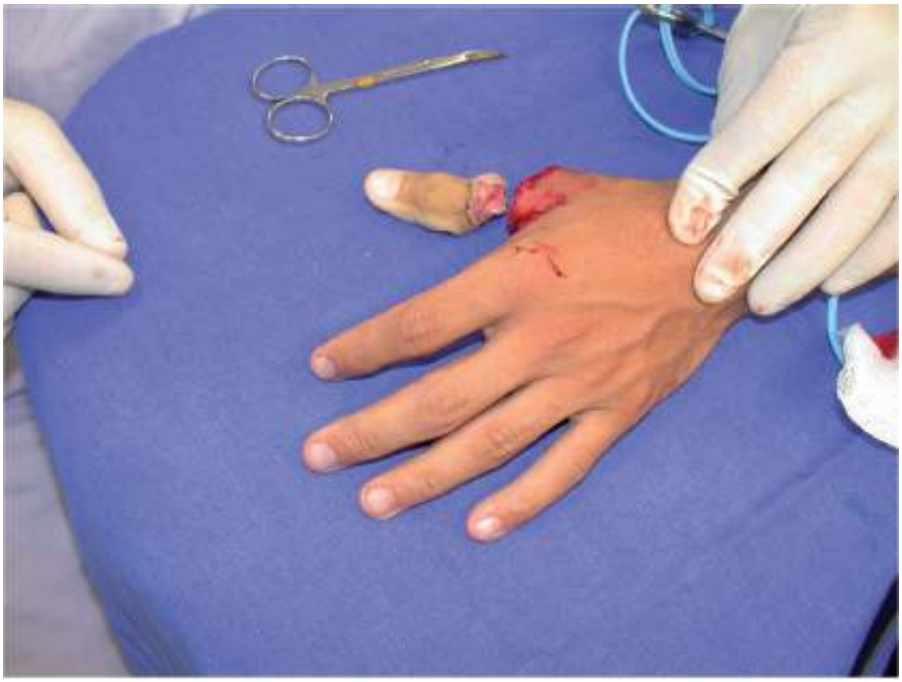

Figura 496.1 Amputação traumática do polegar.

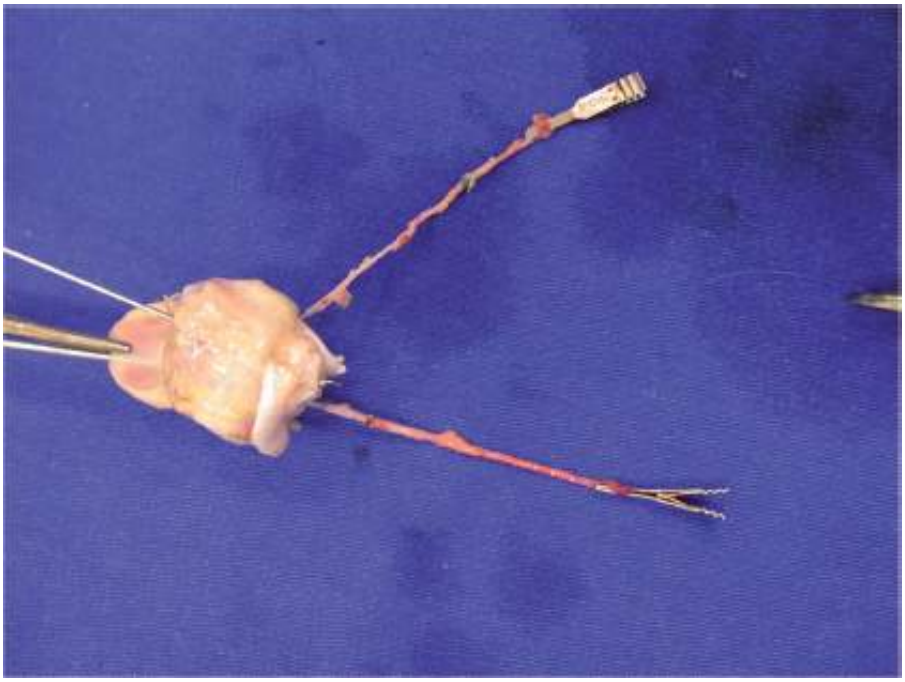

Figura 496.2 Aplicação de enxertos venosos para artéria eferente e enxerto venoso venoso para fístula artéria venosa.

Pós-operatório

O paciente é mantido em repouso absoluto no leito por 5 dias. Embora careça de ensaios clínicos por questões éticas, sabemos que a anastomose microvascular depende do fluxo, do diâmetro do vaso e da técnica empregada. Desta forma hiper-hidratação é consenso no reimplante. A expansão volumétrica é mantida na ordem de 3 ℓ/24 h no paciente com bomba cardíaca adequada (maior parte dos reimplantes ocorrem em trabalhadores jovens). A manutenção de ácido acetilsalicílico na dose 200 mg/dia e clorpromazina na solução de 4%, 5 gotas de 8/8 h. Não evidência para anticoagulação plena.

O hematócrito é mantido em torno de 30 com Hb variando de 10 a 11,5. Existe liberalidade com transfusão de concentrado de hemácias uma vez que o cristaloide e o coloide não conseguem manter o líquido intravascular por maior tempo. Sempre lembrando que a questão não é de perfusão de tecidos e sim de manutenção de anastomose pérvia.

Reabilitação em geral a partir do décimo dia é iniciada o resultado funcional do reimplante dependerá da evolução de cada uma das estruturas reparadas isoladamente, osso, músculo, tendão, nervo, polias e do conjunto da interação delas e da dedicação do paciente a terapia de mão especializada. Cirurgias pós-operatórias, especialmente transferências tendíneas, tenólises podem ser indicadas no paciente aderente. (Figura 496.3)

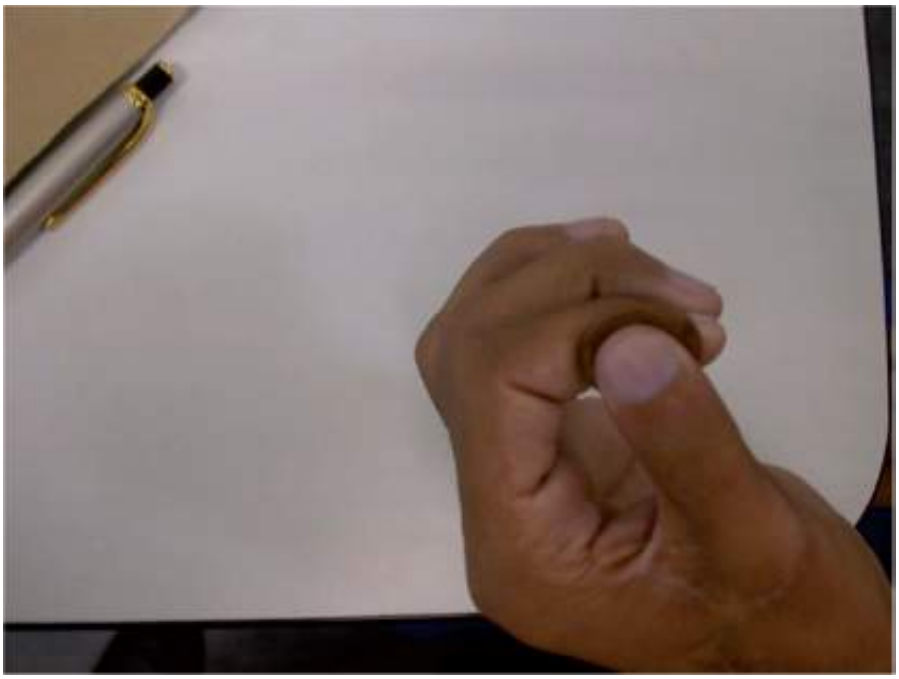

Figura 496.3 Resultado funcional.

Capítulo 497

Síndrome Compartimental Aguda

Luciano Ruiz Torres e Rames Mattar Junior

Introdução

O músculo esquelético é um tecido que responde mal a isquemia. Na anatomia dos membros, grupos musculares são separados por compartimentos osteofasciais fechados. A fáscia é um tecido parcialmente extensível, porém, inelástico a partir de determinada expansão.

A síndrome compartimental (SC) pode ser definida como um complexo de sintomas causado pela pressão tecidual elevada dentro de um compartimento osteofascial fechado, que interfere na circulação para os músculos e nervos situados nesse compartimento.

Dentre todas as denominadas "urgências ortopédicas" listadas nos livros texto da especialidade [fratura exposta (incluindo amputação traumática dos membros), luxação traumática de grandes articulações, descolamento epifisário (incluindo aqui a Epifisiolistese do fêmur proximal não traumática), fratura com comprometimento visceral e/ou vasculonervoso (incluindo trauma raquimedular e fraturas da bacia com instabilidade hemodinâmica), infecções osteoarticulares agudas (osteomielite aguda/pioartrite)] a SC tem o diagnóstico mais difícil e o atraso no seu tratamento cirúrgico leva a resultado sempre muito ruim.

O diagnóstico clínico deve ser manejado por qualquer médico e em muitas vezes também seu tratamento cirúrgico (fasciotomia) não poderá aguardar o encaminhamento para centro com ortopedista ou cirurgião. O desfecho de uma síndrome compartimental não tratada é a contratura Isquêmica de Volkmann, complicação terrível com perda funcional da musculatura dos compartimentos submetidos à isquemia.

Do ponto de vista médico legal é também uma das causas mais comuns de processos contra médicos nos EUA,[1] com uma média de valor indenizatório em torno de US$ 280 mil.[2]

Músculos toleram até 4 h de isquemia, com 6 h o resultado é incerto, após 8 h o dano é irreversível. A lesão isquêmica se inicia quando a pressão tecidual é 10 a 20 mmHg abaixo da pressão diastólica.[3]

Fisiopatologia e quadro clínico

O evento da lesão tecidual seja fratura, queimadura, mordedura por cobra, infecção, lesão arterial com isquemia em geral desencadeia edema e hemorragia que aumentam a pressão tecidual intracompartimental. Esta tumefação atinge um grau irreversível quando os ramos e arteríolas perfurantes não conseguem mais perfundir o músculo, nervo e por vezes até a pele sobre este compartimento. O desaparecimento do pulso distal é incomum e tardio na evolução da síndrome do compartimento. A não perfusão gera acúmulo de catabólitos e piora o quadro de edema local tornando o processo irreversível.[4]

Retirar a imobilização (de uma fratura tratada no gesso, por exemplo) é a única atitude que eventualmente pode impedir a progressão em uma fase inicial dos sintomas. Não há evidência para gelo e/ou corticoide. Uma vez instalada uma SC o único tratamento possível é a fasciotomia, especificamente dermofasciotomia, com abertura de pele, tela subcutânea e fáscia em grandes dimensões ao longo do membro.

Dor ao estiramento dos grupos musculares do compartimento acometido é o teste clínico mais fidedigno de indicação de uma síndrome compartimental instalada. A palpação da musculatura, contudo, não deve ser esquecida. Bem como paresia, parestesia e flictenas. A dor em geral é desproporcional, resistente a analgésicos. O diagnóstico é eminentemente clínico. As medidas invasivas de pressão intracompartimental devem ser reservadas somente e tão somente para pacientes sem condições de consciência e com baixa suspeita. Especialmente o método de

Whitesides,[3] bastante disseminado na comunidade ortopédica e vascular pela facilidade de aplicação em sistema artesanal é comprovadamente impreciso.[5]

Sempre bom lembrar que nas fraturas cirúrgicas com alto grau de manipulação intraoperatória um bloqueio anestésico prolongado, ou instalação de cateter para liberação de anestésico em bomba como em uma peridural contínua retira a dor como alerta para o risco de SC pós-operatória. No diagnóstico da SC, ter a possibilidade de sentir dor não é algo indesejável.

Nos acidentes com animais peçonhentos lembrar que no Brasil, a maioria dos acidentes por serpentes se dão por serpentes do gênero *bothrops* (jararaca)[6] e no membro inferior (pés e pernas 70%).[7] Ao contrário de textos americanos onde o acidente crotálico (cascavel) é preponderante com 2/3 na mão e no membro superior.[8]

A cicatriz extensa da fasciotomia deve ser considerada benigna frente à complicação da SC. Nem sempre a SC evoluirá para um Volkmann, mas a perda funcional sempre será mais danosa que a estética. Tenha-se especial atenção às fraturas supracondileanas do úmero em crianças, planalto, pilão tibial e calcâneo[9,10] e qualquer fratura de alta energia. Os autores tem uma máxima que: "Se você pensou na possibilidade de SC faça a fasciotomia. Se alguém da equipe pensou faça-a igualmente. E, se ninguém pensou provavelmente deveriam ter pensado".

Tratamento

O único tratamento para uma Síndrome Compartimental é a fasciotomia. É necessário abertura dos compartimentos julgados acometidos. No antebraço utiliza-se acesso volar sinuoso, dorsal reto e abertura do túnel do carpo. Na mão duas incisões dorsais sobre metacarpianos e uma ampla volar permite descomprimir os seus 10 compartimentos. Na perna indicamos uma abertura posteromedial e uma anterolateral com acesso aos 4 compartimentos. No pé, consideramos uma no cavo, na transição da pele dorsal com volar e duas sobre 2º e 4º metatarsianos, à semelhança da mão, abrimos o retináculo extensor anterior no tornozelo.

A fasciotomia pode ser deixada aberta por segunda intenção, fechada primariamente de forma retardada, enxertada com pele parcial e fechada gradualmente por técnica de cadarço. A presença de Complicações como lesão de nervos sensitivos cutâneos é considerada menor frente a um Volkmann. Se uma SC não for diagnosticada não há benefício para fasciotomia tardia (acima de 10 h), pois uma vez necrótico, o músculo exposto se tornará meio de cultura para bactérias.

Mitos e evidências sobre a síndrome compartimental

- O ferimento da fratura exposta descomprime os compartimentos? Não! A incidência de Síndrome compartimental do MI é de 6% nas fraturas expostas de tíbia e 1,2% nas fraturas fechadas.[11] Segundo Blick esta incidência pode ser de 6 a 9%[12]
- Após a manipulação de fratura desviada, a criança sentirá dor? Como então identificar síndrome compartimental? Não! A maioria das crianças fica confortável logo após o término da redução. As que precisam de analgesia frequente ou se queixam de muita dor devem ser examinadas minuciosamente[13]
- A confecção de fasciotomias percutâneas ou endoscópicas são procedimentos mais elegantes e de estética melhor sendo uma evolução das "fasciotomias de pele"? Não! Havig[14] demonstrou que fasciotomia endoscópica isolada não retorna as pressões do compartimento aos valores normais. O estudo concluiu que "dermatomias" são necessárias para descomprimir completamente os compartimentos.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Seção 25 | Otorrinolaringologia

Coordenador
Carlos Alberto Herrerias de Campos

Parte 1 | Otologia
- Capítulo 498 | Otalgia e Otorreia
- Capítulo 499 | Paralisia Facial Periférica
- Capítulo 500 | Zumbido
- Capítulo 501 | Tontura e Desequilíbio
- Capítulo 502 | Reabilitação Auditiva com Uso de Próteses Auditivas e Implantes Cocleares
- Capítulo 503 | Deficiência Auditiva

Parte 2 | Rinologia
- Capítulo 504 | Fraturas Nasais
- Capítulo 505 | Epistaxe
- Capítulo 506 | Rinite Alérgica
- Capítulo 507 | Rinossinusite Aguda
- Capítulo 508 | Rinossinusite Crônica
- Capítulo 509 | Afecções Granulomatosas do Nariz
- Capítulo 510 | Discinesia Ciliar Primária

Parte 3 | Faringoestomatologia
- Capítulo 511 | Estomatite Infecciosa e Traumática
- Capítulo 512 | Doenças Ulcerogranulomatosas na Cavidade Oral
- Capítulo 513 | Infecção Oral por Papilomavírus Humano
- Capítulo 514 | Doenças Sistêmicas com Manifestação Oral
- Capítulo 515 | Tumores de Glândulas Salivares
- Capítulo 516 | Faringotonsilites
- Capítulo 517 | Xerostomia
- Capítulo 518 | Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Parte 4 | Laringologia
- Capítulo 519 | Fisiologia Laríngea
- Capítulo 520 | Exame da Laringe
- Capítulo 521 | Lesões Fonotraumáticas
- Capítulo 522 | Distúrbios Neurológicos da Laringe
- Capítulo 523 | Paralisia Laríngea
- Capítulo 524 | Laringites Infecciosas
- Capítulo 525 | Estenoses Laringotraqueais
- Capítulo 526 | Distúrbios da Deglutição
- Capítulo 527 | Refluxo Laringofaríngeo
- Capítulo 528 | Processamento Comunicativo Central
- Capítulo 529 | Lesões Pré-malignas da Laringe

Parte 1 | Otologia

Capítulo 498

Otalgia e Otorreia

Carlos Augusto Correia de Campos e Carlos Alberto Herrerias de Campos

Introdução

Otalgia é a sensação de dor na orelha enquanto otorreia é a saída de secreção pelo meato acústico externo (MAE). Em diversas doenças da orelha, otalgia e otorreia podem surgir simultaneamente ou em momentos distintos da evolução. Porém determinadas afecções podem ocasionar apenas uma delas.

A otorreia é frequentemente associada a doenças inflamatórias, tanto da orelha externa, quanto da orelha média.

Já a otalgia, muitas vezes, tem origem não otológica, sendo apenas um sintoma reflexo de uma doença que não acomete o aparelho auditivo, como descrito ao final deste capítulo.

Isso se dá pela inervação complexa da orelha, derivada de quatro pares cranianos (V, VII, IX e X) e dois nervos cervicais. Estes nervos também suprem outras áreas da cabeça, pescoço e tórax, fazendo com que moléstias destas regiões possam causar otalgia. Portanto, em pacientes com exame otológico normal, devem ser consideradas, na investigação etiológica, doenças neoplásicas, infecciosas, inflamatórias, musculoesqueléticas e vasculares.

Por se tratarem de entidades intimamente relacionadas e comumente presentes em uma série de afecções otológicas, este capítulo abordará doenças em que ambos possam estar presentes, juntos ou isoladamente.

Doenças da orelha externa

A orelha externa é a região anatômica que compreende o pavilhão auricular, o MAE e o folheto externo da membrana timpânica (MT).

É recoberta por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado.

O MAE no adulto mede aproximadamente 2,5 cm e pode ser dividido em duas partes. A mais externa tem estrutura cartilagínea e contém folículos pilosos, glândulas sebáceas e ceruminosas. Esses anexos cutâneos, em conjunto com a cobertura de cera que é de pH ácido, constituem uma primeira barreira contra infecções. A parte mais interna do MAE – óssea – possui apenas pele, periósteo e osso.

Infecções agudas do MAE, chamadas de otites externas, são a principal causa de otalgia em adultos.[1]

Otocondrite

É um processo infeccioso que acomete a cartilagem do pavilhão auricular. Uma das principais causas, nos dias de hoje, é a infecção originada pelo uso de *piercing* que perfura a cartilagem.[2–4] Outras causas são os traumas decorrentes de lutas, acidentes ou cirurgias otológicas.

O paciente com otocondrite queixa-se de dor intensa e, ao exame, observa-se hiperemia, edema e calor local, que poupam o lóbulo. A lesão evolui com aumento de volume e flutuação, que caracterizam o abscesso do pavilhão auricular.

Os patógenos comumente encontrados nas otocondrites são bactérias Gram-negativas, sendo a principal a *Pseudomonas aeruginosa*.

O tratamento com antibióticos deve ser prontamente instituído, acompanhado de anti-inflamatórios. No caso de

ocorrer abaulamento característico de abscesso, a drenagem cirúrgica deve ser realizada, com remoção da secreção, desbridamento da cartilagem necrótica e retirada de tecido de granulação.[2,5] Isto porque o abscesso se aloja entre o pericôndrio e a cartilagem, impedindo a nutrição sanguínea desta, o que leva à necrose deste tecido.

Após a drenagem, deve ser feito curativo compressivo para evitar a formação de nova coleção.

Quando não tratado prontamente, o abscesso de pavilhão pode causar deformidade estética importante, pela necrose da cartilagem auricular.

Otite externa difusa aguda

A otite externa difusa aguda (OEDA) caracteriza-se por um processo inflamatório-infeccioso de origem bacteriana, da pele do MAE.

Os fatores desencadeantes do processo infeccioso são múltiplos: retenção de água ou umidade no MAE, permanência prolongada de corpos estranhos, limpeza do meato com cotonoides e manipulação com outros objetos. Ou seja, todas as causas que conduzam à quebra da barreira protetora pele/cerume e que tornem o ambiente úmido e quente, favorecendo a inoculação de microrganismos na pele do MAE.

Os agentes etiológicos mais frequentemente associados a OEDA são: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*.[6]

O sintoma mais marcante é a otalgia, que pode ser intensa e se exacerba durante a mobilização da orelha externa e durante a mastigação. A otorreia também pode estar presente, mas em pequena quantidade. Esta varia desde uma exsudação serosa até secreção purulenta e fétida. Pode ocorrer prurido e também perda auditiva do tipo condutiva (em casos que o edema e a secreção ocluam o MAE).

Ao exame físico, o MAE pode apresentar desde hiperemia difusa leve até obstrução completa da sua luz, secundária a edema intenso e descamação. Pode haver eritema da região pré-auricular, com adenopatia nesta região e na cadeia cervical posterior.

O tratamento baseia-se na limpeza cuidadosa do MAE, por meio de lavagem ou aspiração, e na aplicação de medicação antimicrobiana e anti-inflamatória.

Se o meato estiver pérvio, poderão ser instilados produtos à base de antibióticos e corticosteroides (p. ex., ciprofloxacino e hidrocortisona).

Muitas vezes, o edema do MAE impede a chegada das gotas otológicas na sua parte mais interna. Nesses casos, um curativo pode ser feito, inserindo-se um tampão embebido em medicação. Este tampão pode ser feito de gaze ou algodão e o paciente deve saturá-lo de gotas antibióticas várias vezes ao dia, até que ele seja retirado, normalmente após 48 h. Quando isso ocorre, o edema já reduziu e o paciente pode prosseguir apenas com a aplicação de gotas otológicas, por normalmente 7 dias.

Quando o paciente apresenta sinais e sintomas sistêmicos, como, por exemplo, celulite, febre e adenopatia cervical, é prudente associar-se antibióticos sistêmicos. A escolha deve ser inicialmente voltada para um agente com ação contra pseudomonas e estafilococo (p. ex., ciprofloxacino).

É fundamental a proteção auricular contra entrada de água, durante todo o tratamento.

Se o paciente não melhorar após alguns dias de tratamento, o diagnóstico deverá ser revisto a fim de afastar outras doenças (otite externa necrosante, tumores) e as condições do hospedeiro também (diabéticos, imunodeprimidos).

Otite externa circunscrita

A otite externa circunscrita, também chamada de furúnculo do MAE, caracteriza-se por infecção estafilocócica de órgão pilossebáceo (glândula sebácea e folículo piloso) localizado no terço externo do meato. Os fatores desencadeantes podem ser os mesmos da OEDA.

A otalgia é o sintoma dominante, às vezes atingindo muita intensidade. Ao exame físico, verifica-se já no introito do MAE um ou mais furúnculos. Muitas vezes, há reação linfonodal na vizinhança.

O tratamento inclui analgésicos, calor local e aplicação de pomadas à base de antibióticos e corticoides. Em casos mais intensos, usam-se drogas antiestafilocócicas de uso sistêmico (cefalosporinas de primeira geração). A

drenagem do abscesso deve ser feita somente quando há ponto de flutuação evidente. Do contrário, deve ser evitada, pelo risco de difundir a infecção.

Otite externa fúngica

A otite externa fúngica (OEF) ou otomicose é uma infecção do MAE por fungos, mais comumente Aspergillus e Candida.[7,8] Surge associada a fatores como umidade e temperatura elevadas, tumores de MAE e corpos estranhos. Também é importante causa o uso exagerado de gotas otológicas contendo antibióticos e corticoides tópicos, pois esses levam à alteração da biota local, permitindo o crescimento de fungos saprófitas.

O quadro clínico da OEF é marcado mais pelo prurido que pela dor. Nos casos de candidíase podem ocorrer otorreia cremosa e hipoacusia.

Ao exame otoscópico, observam-se descamação epitelial e conglomerados de micélios de coloração branca, negra ou amarelada, de acordo com a espécie do fungo.

A limpeza cuidadosa da descamação e do material fúngico depositado no meato é ponto fundamental do tratamento. Pode-se, em casos de MT íntegra, instilar gotas de antifúngicos tópicos, como a solução hidroalcoólica de itraconazol a 2%, creme de cetoconazol ou até mesmo solução anídrica de ácido bórico a 2% que, por se tratar de agente secante e ácido, torna o meio inadequado ao crescimento fúngico.[9]

Otite externa necrosante

No passado conhecida como otite externa maligna, é especialmente grave e invasiva. É causada, na grande maioria das vezes, por *Pseudomonas aeruginosa*, acometendo pacientes imunodeprimidos como diabéticos descompensados.

A doença se inicia no MAE e progride, envolvendo a região parotídea, a mastoide, a orelha média e, ocasionalmente, a base do crânio, gerando neuropatias múltiplas de pares cranianos.

Não há sinais ou sintomas específicos da otite externa necrosante, o que pode dificultar o diagnóstico. Clinicamente, o paciente apresenta otalgia profunda e intensa, otorreia purulenta e perda auditiva. Ao exame otoscópico, nota-se a presença de tecido de granulação exuberante, geralmente na parte inferior do MAE, que, muitas vezes, impede a visibilidade da MT. À medida que a doença progride e a infecção alcança a base do crânio, surge paralisia facial. O nervo facial é o par craniano mais frequentemente acometido mas também podem ser acometidos os nervos glossofaríngeo, vago, acessório, hipoglosso e, menos comumente, o trigêmeo e o abducente, no ápice petroso.

Para diagnóstico precoce, pode-se recorrer à cintigrafia com Gálio-67, que mostra áreas de hipercaptação em focos infecciosos agudos. A tomografia computadorizada contrastada pode demonstrar o envolvimento das células da mastoide, da parede anterior do MAE, sequestros ósseos e erosão da base do crânio. A ressonância nuclear magnética de crânio pode demonstrar envolvimento cerebral. A cintigrafia com Tecnécio (99mTc) é usada para acompanhar a evolução do tratamento, até a remissão da doença.

A cultura e o antibiograma da secreção do MAE, bem como a análise histopatológica do material (para exclusão de tumor maligno), podem ser úteis. É fundamental o controle da doença de base (diabetes, imunodepressão).

As quinolonas podem ser usadas como boa opção terapêutica e não possuem ototoxicidade. Em uso parenteral, devem ser mantidas por 6 a 8 semanas. Em regime oral, devem ser usadas por 6 meses ou mais. O tratamento cirúrgico é reservado àqueles pacientes que não respondem à terapia convencional e se baseia no desbridamento amplo de tecidos necróticos.

A terapia com oxigênio hiperbárico não tem efeito direto sobre Pseudomonas, mas pode incrementar a osteogênese e o reparo ósseo.

Doenças da orelha média

As otites médias são doenças que acometem o mucoperiósteo da orelha média e que, às vezes, envolvem também o tecido ósseo desta região, levando à cronicidade da afecção. As otites médias agudas têm como sintoma mais marcante a otalgia, enquanto as crônicas são caracterizadas por otorreia.

A orelha média é composta pela cavidade timpânica e seu conteúdo, pela camada interna da MT (tecido mucoso respiratório), pela tuba auditiva e pela porção mastóidea do osso temporal. A mastoide, osso todo celularizado, se comunica com a cavidade timpânica pelo adito, o que permite que a inflamação de uma região se estenda a outra.

Otite média aguda

A otite média aguda (OMA) é uma doença muito comum, principalmente nas crianças na faixa etária de 2 anos, caracterizada por otalgia intensa e, às vezes, febre, que quase sempre resulta em atendimento de emergência. Dependendo da evolução da doença, pode cursar com otorreia purulenta. Por definição é o processo inflamatório agudo do mucoperiósteo da orelha média.[10,11]

Normalmente, a OMA é desencadeada através de contaminação pela tuba auditiva, que permite a passagem de microrganismos patogênicos da rinofaringe para orelha média.

Apresenta os seguintes fatores predisponentes, que devem ser tratados para evitar recorrência de sintomas: idade entre 6 e 24 meses, contato com outras crianças em escolas e creches, aleitamento materno insuficiente, aleitamento em decúbito horizontal, natação, refluxo gastresofágico, clima frio, exposição a fumantes, disfunções tubárias, desnutrição e alterações imunológicas.[11,12]

O diagnóstico da OMA baseia-se fundamentalmente no quadro clínico e no exame físico. O sintoma mais prevalente é a otalgia, de intensidade moderada a acentuada. Diminuição de audição, cefaleia e, às vezes, otorreia, causada pelo rompimento da MT, podem estar presentes. Febre, de até 40º, pode ocorrer em crianças menores, assim como diarreia, vômitos e irritabilidade.

O exame fundamental para o diagnóstico é a otoscopia, em que se observam alterações na MT, como hiperemia, abaulamento, opacidade e dilatação vascular. Nível líquido na orelha média, ou extravasamento de secreção por perfuração na MT, também são sinais característicos.

Os agentes mais frequentemente encontrados nos exames de cultura dos pacientes com OMA são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, respectivamente. Outros têm incidência menor, como o Streptococcus beta-hemolítico do grupo A, o *Staphylococcus aureus* e bactérias anaeróbias. Vale ressaltar que grande parte das otites médias agudas tem etiologia viral, principalmente nas fases iniciais da infecção.

O tratamento fundamental é a antibioticoterapia, associada a analgésicos, antitérmicos, antieméticos e anti-inflamatórios. Porém, pelo fato de grande parte destas otites terem etiologia viral, e apresentarem resolução espontânea, alguns pacientes podem ser tratados inicialmente apenas com medicação sintomática, protelando-se o emprego dos antimicrobianos. Assim, pacientes sem febre, sem toxemia, sem supuração e acima de 2 anos de idade, podem ser observados por 48 h, reservando-se a antibioticoterapia para os episódios com má evolução.

A amoxicilina tem sido considerada, pela maioria dos autores, o antibiótico de primeira escolha para o tratamento da OMA. Preconiza-se o uso por um período entre sete e 10 dias. Nos alérgicos à penicilina, os macrolídeos (em crianças acima de 6 meses) e a associação sulfametoxazol e trimetoprima são opções válidas. Na falha terapêutica, após período de 48 a 72 h, há indicação de antibióticos com ação contra as cepas produtoras de betalactamase, como a amoxicilina associada ao ácido clavulânico ou as cefalosporinas de segunda ou terceira geração. Caso também não haja sucesso neste tratamento, deve-se atentar para a possibilidade de pneumococo resistente e instituir o tratamento com amoxacilina em altas doses (90 mg/kg/dia). Os casos de OMA devem ser reavaliados entre o sétimo e o décimo dia de tratamento e acompanhados até a cura completa (otoscopia normal).

Apesar de a OMA possuir tendência à cura com *restitutio ad integrum*, deve-se tomar cuidado para que episódios desta não evoluam para quadros crônicos ou complicações. Assim, sabe-se que em cerca de 10% dos pacientes tratados ainda resta líquido na cavidade da orelha média após 3 meses do início dos sintomas, sem reagudizações, e, muitas vezes, com hipoacusia que passa despercebida pelos pais e professores. Isso pode provocar, quando bilateral, impedimento razoável na audição, suficiente para acarretar problemas na aquisição de linguagem e desenvolvimento cognitivo.[13,14] Por este motivo, quando diagnosticado OMA, o paciente deve ser acompanhado até melhora completa do quadro.

Otite média crônica simples

As otites médias crônicas geralmente estão associadas a quadros inflamatórios mais insidiosos, persistentes e,

principalmente, destrutivos. A grosso modo, esses quadros caracterizam-se pela persistência de uma perfuração de MT e pela presença de otorreia ocasional ou contínua, do tipo mucocatarral, mucopurulenta ou totalmente purulenta, oriunda da orelha média, que é drenada através do meato acústico externo. Portanto, a otorreia é o principal sintoma das otites crônicas.

A otite média crônica simples (OMCS) quase sempre é secundária a uma OMA em que ocorre necrose de uma extensa área da MT, chamada de otite média aguda necrosante. Esta geralmente se instala no decurso de febres eruptivas e deixa como sequela na parte tensa (central) da MT uma perfuração com um anel fibroso ao seu redor. O germe mais frequentemente envolvido é o estreptococo beta-hemolítico, cujas toxinas destroem parte da membrana.

A OMCS caracteriza-se clinicamente pela presença de crises intermitentes de otorreia, que tendem a remissões espontâneas, sendo rara a supuração fétida. Otalgia não é um sintoma característico. Penetração de água contaminada na orelha média pela perfuração timpânica, infecção das vias respiratórias superiores e disfunção da tuba auditiva determinam o início da otorreia.

Não existem sequelas extensas de lesões ósseas ou doença óssea em atividade e, por isso, na maioria das vezes, a OMCS determina perdas auditivas muito discretas, pois não afeta a cadeia ossicular.

À otoscopia observa-se perfuração timpânica e a mucosa de revestimento da orelha média pode apresentar se com aspecto normal, ou congestionada se o paciente estiver em fase de agudização da otite.

Quanto ao tratamento, na fase supurativa é importante a limpeza da orelha com aspiração das secreções, seguida de instilação de gotas otológicas com antibiótico não ototóxico (ciprofloxacino, por exemplo). É importante também a remoção dos fatores que provoquem crises supurativas, como a entrada de água na orelha.

O tratamento definitivo é cirúrgico, por meio de timpanoplastia, feita na fase sem supuração. Esta busca reconstruir a MT, fechando sua perfuração, além de corrigir eventuais comprometimentos ocorridos na cadeia ossicular.

Otite média crônica supurada não colesteatomatosa

Também geralmente secundária a uma OMA necrosante, a otite média crônica supurativa é caracterizada por otorreia contínua, permanente, podendo levar a complicações quando não tratadas adequadamente. As otites médias crônicas supuradas dividem-se em não colesteatomatosas e colesteatomatosas.

Na otite média crônica supurada não colesteatomatosa (OMCnC), há, normalmente, além de perfuração timpânica, áreas de necrose óssea ou ainda sequestros ósseos envolvidos por tecido de granulação.

Caracteriza-se por otorreia permanente, que não cede com qualquer medicação. As perdas de audição são variáveis, dependendo do comprometimento da cadeia ossicular. Mas, em geral, a audição é mais comprometida que na otite média crônica simples. Otalgia é infrequente.

A perfuração timpânica é variável em tamanho e localização, mas quase sempre é central, com anel timpânico ao redor. E através dela pode-se ver uma mucosa com hiperemia, edema e secreção na cavidade timpânica.

O tratamento medicamentoso é pouco efetivo e não consegue fazer cessar a otorreia, mesmo com antibioticoterapia sistêmica prolongada. Portanto, o tratamento deve ser cirúrgico, sendo indicada a timpanoplastia com mastoidectomia, com ou sem reconstrução da cadeia ossicular.

Otite média crônica supurada colesteatomatosa

O colesteatoma geralmente é uma bolsa cística, composta de lâminas epiteliais descamadas umas sobre as outras como as folhas de um bulbo de cebola, limitada por uma membrana de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado que se denomina matriz, responsável pelo crescimento do mesmo. A reabsorção óssea é um importante mecanismo provocado pelos colesteatomas.

O principal sintoma do doente é a otorreia, amarelada, espessa e fétida. A hipoacusia de condução é o segundo sintoma mais frequente, causado por lesão da cadeia ossicular. Otalgia é infrequente.

O método diagnóstico mais importante é a otoscopia, sendo o achado fundamental a descamação branco-nacarada e a presença de migração e acúmulo epitelial dentro da orelha média. A tomografia computadorizada é hoje o exame de eleição para a otite média crônica supurada colesteatomatosa (OMCC) por permitir melhor avaliação das estruturas ósseas e identificação de áreas de reabsorção, características da doença. Permite averiguar também o

grau de comprometimento do osso temporal e de eventual extensão intracraniana.

A OMCC, por sua vez, divide-se em primária, secundária e congênita.

A OMCC primária instala-se sem episódio prévio de OMA necrosante. A porção tensa da MT está conservada e só se verifica perfuração da parte flácida (membrana de Shrapnell), chamada de perfuração epitimpanal.

Ocorre principalmente pela retração da parte flácida da MT, causada por disfunção da tuba auditiva. Esta disfunção tubária crônica ocasiona uma pressão negativa na cavidade timpânica, levando a invaginação da membrana de Shrapnell e formação de uma bolsa epitelial, em fundo de saco. A descamação e o acúmulo epitelial dentro desta bolsa origina a formação do colesteatoma, que infectado, produz otorreia crônica. O crescimento do colesteatoma pelo acúmulo contínuo do epitélio somado ao efeito das toxinas bacterianas, causa destruição óssea ao redor.

Portanto, os achados de otorreia crônica, destruição óssea e acúmulo epitelial são característicos da doença.

Assim, sempre que há uma retração timpânica atical deve-se fazer exames de otomicroscopia periódicos, para o diagnóstico precoce de um colesteatoma primário.[15]

A OMCC secundária é aquela que se instala após OMA necrosante de acentuada intensidade, na qual se verifica destruição mais ou menos ampla das estruturas ósseas da orelha média, lesões osteíticas da cadeia ossicular e perfurações da porção tensa da MT. Esta perfuração, de diâmetro variável, quase sempre inclui o anel fibrocartilagíneo periférico (perfuração marginal).

A perfuração marginal com ausência de anel timpânico permite a migração de pele do MAE para o interior da cavidade timpânica. A pele passa a revestir total ou parcialmente as paredes da cavidade, formando a matriz do colesteatoma. A matriz dá origem à formação de lâminas epiteliais descamadas, que se vão estratificando umas sobre as outras, formando o colesteatoma secundário. A partir daí normalmente o colesteatoma secundário se infecta, ocasionado otorreia crônica e reabsorção das estruturas ósseas, com sintomatologia muito similar a OMCC primária.

OMCC congênita é a forma de colesteatoma mais rara, diagnosticada muito mais frequentemente em crianças do que em adultos. Ocorre pela existência de uma inclusão de epitélio escamoso queratinizado embrionário dentro da cavidade timpânica, com MT íntegra e sem doença otológica prévia.[4] Aparece precocemente na vida embrionária, tendo origem em uma invaginação de células ectodérmicas provenientes do primeiro sulco branquial.

Por contar com MT íntegra, demora a infectar-se e produzir otorreia o que possibilita seu crescimento de forma assintomática. Desta forma, muitas vezes são diagnosticados já com tamanho considerável, estágio em que já produziram grande destruição óssea na orelha média e até complicações.

O tratamento de qualquer tipo de otite média crônica colesteatomatosa é cirúrgico, com remoção completa da doença para evitar recorrência. Algumas vezes, são necessárias técnicas cirúrgicas mais radicais, com ampla abertura da cavidade timpânica e da mastoide. O tratamento apenas com antibióticos é ineficaz.

Complicações das otites

A orelha média apresenta uma anatomia complexa e é separada, por finas camadas de osso, da fossa craniana média, da fossa craniana posterior. Inferiormente, o hipotímpano também é separado do seio sigmoide e do bulbo da jugular por uma camada óssea delgada, às vezes deiscente. Medialmente, a membrana da janela redonda e a platina do estribo são portas de entrada para a orelha interna. Por sua vez, o nervo facial atravessa a orelha média no seu canal ósseo, também, muitas vezes, deiscente. A íntima relação entre essas estruturas faz com que qualquer processo inflamatório da orelha média apresente potencial extensão intracraniana.[16]

O mecanismo etiopatogênico mais comum, responsável pelas complicações das otites médias, é a propagação da infecção por via óssea. A porção escamosa externa da mastoide (também chamada de cortical), que separa suas células das partes moles retroauriculares, é a porção mais frágil do osso temporal. Portanto, as complicações das otites médias mais frequentes são extracranianas, por rompimento dessa barreira. Entretanto, pode ocorrer também osteíte da tábua interna do osso temporal, com extensão do processo infeccioso otológico para cavidade intracraniana, originando complicações como meningite, abscesso extradural, abscesso subdural, abscesso cerebral e tromboflebite do seio sigmoide. Estas complicações são graves e com alto índice de morbimortalidade.

Desta forma, as complicações das otites são definidas como a propagação de uma infecção ou inflamação para

além dos limites da orelha média. E fatores como imunodepressão e alterações anatômicas temporais podem contribuir para que isto ocorra.[16]

Elas podem ser divididas em intratemporais (abscesso retroauricular ou cervical, labirintite, fistula labiríntica, paralisia facial periférica e petrosite) ou intracranianas (meningite, abscesso extradural, subdural ou cerebral e tromboflebite de seio sigmoide).

Complicações intratemporais

Abscesso retroauricular ou cervical

Em razão do processo infeccioso agudo, há reabsorção enzimática dos septos ósseos intercelulares da mastoide e esses espaços coalescem entre si.

Os principais sinais e sintomas são febre elevada, toxemia e otalgia intensa com irradiação retroauricular e para o pescoço. Se a infecção acomete a porção cortical da mastoide, erodindo-a, ocorre extravasamento da secreção purulenta para as partes moles retroauriculares e, daí, para o pescoço. Forma-se, então, o abscesso retroauricular e possivelmente cervical, deslocando o pavilhão para frente e para baixo nos lactentes e para frente nos adultos. Às vezes, observa-se um abaulamento da parede posterossuperior do meato acústico externo.

O tratamento se baseia na abordagem cirúrgica e drenagem da mastoide, por meio de mastoidectomia, e da cavidade timpânica, por meio de timpanotomia. Antibioticoterapia intravenosa deve ser associada.

Labirintite

É decorrente de uma agressão direta ao labirinto pelo processo inflamatório da orelha média, com a passagem de microrganismos ou toxinas, através da janela redonda, oval, ou por via hematogênica.

Na fase final de uma labirintite, pode ocorrer substituição de parte do labirinto membranáceo e dos espaços intralabirínticos por tecido ósseo ou fibroso, constituindo a chamada labirintite ossificante.

Tem como principal sintoma tontura intensa, que pode vir acompanhada de vômitos, piora da audição, zumbido e otalgia.

O tratamento da labirintite consiste em antibioticoterapia intravenosa, antivertiginosos e corticosteroides, para controle da infecção e diminuição da agressão inflamatória ao epitélio sensorial da orelha interna.

A intervenção cirúrgica pode se tornar necessária para erradicar a doença infecciosa da cavidade timpânica e da mastoide, nos casos de otite crônica, ou para drenar a orelha média, nas otites agudas.

Fístula labiríntica

De forma geral, as fístulas labirínticas ocorrem por erosão do osso que recobre o canal semicircular lateral. Quase sempre são associadas à otite colesteatomatosa, sendo o sintoma mais comum a vertigem. Portanto, deve-se pensar no diagnóstico de fístula labiríntica em todos os pacientes com otite média crônica e tontura.

A fístula pode ser evidenciada através de exame de tomografia computadorizada e requer intervenção cirúrgica para erradicação da doença inflamatória da orelha média e para fechamento da fístula. Antibioticoterapia deve ser empregada para evitar labirintite bacteriana.

Paralisia facial periférica

As otites médias são causadoras de 6 a 8% dos casos de paralisia facial periférica (PFP), sendo que tanto as otites crônicas, quanto as agudas, podem estar associadas a esta complicação.

O nervo facial pode ser acometido em sua porção timpânica ou em sua porção mastóidea. A deiscência do nervo favorece seu comprometimento, porém, em muitos casos, seu canal ósseo é erodido em otites colesteatomatosas.

Os sintomas e sinais são os característicos da PFP (paresia de hemiface) associados aos de otite média (otalgia, otorreia, hipoacusia).

A abordagem da PFP nos casos de otite média aguda envolve miringotomia, para drenagem da coleção purulenta da orelha média, e antibioticoterapia. Deve-se acompanhar a evolução com eletroneurografia e sempre que ela mostrar degeneração superior a 90% das fibras nervosas deve-se efetuar a descompressão cirúrgica do nervo facial.

Na PFP associada a otite média crônica, a cirurgia imediata torna-se necessária, procedendo-se a mastoidectomia com descompressão do nervo facial.

Petrosite

A petrosite é a inflamação das células pneumatizadas do ápice petroso e pode ocorrer nos casos de supuração aguda ou crônica. A sintomatologia da petrosite está relacionada com a proximidade do ápice petroso com o gânglio do nervo trigêmeo e o nervo abducente.

A síndrome de Gradenigo, descrita em 1904, apresenta sinais e sintomas clássicos que caracterizam a petrosite: nevralgia do trigêmeo (dor retroauricular) e diplopia por paralisia do abducente, no decurso de otite média.

O diagnóstico poderá se confirmar por tomografia computadorizada, e o tratamento, em geral, inclui drenagem cirúrgica associada a antibioticoterapia intravenosa.

Complicações intracranianas

Ocorrem geralmente pela evolução insidiosa da erosão óssea de uma otite média crônica colesteatomatosa, sendo quase sempre encontrados germes extremamente virulentos, muitas vezes em pacientes imunocomprometidos.

Alguns fatores podem favorecer essas complicações, sendo as vias mais frequentes de disseminação do processo supurativo a erosão óssea, a via vascular e vias pré-formadas (deiscências ou meatos normalmente existentes).

Meningite

A meningite continua sendo uma das complicações intracranianas mais frequentes das otites médias. As principais manifestações clínicas são otalgia, fotofobia, cefaleia, vertigem, rigidez de nuca, febre alta e vômitos em jato (por aumento da pressão intracraniana).

Na presença de sinais neurológicos focais e de convulsões, deve-se suspeitar de outras complicações intracranianas, tais como abscesso cerebral ou subdural.

Na investigação diagnóstica, deve-se solicitar tomografia computadorizada de crânio e a análise liquórica.

O tratamento deve ser efetuado com antibióticos de amplo espectro, medidas de suporte e drenagem da cavidade timpânica por meio de timpanotomia.

Abscesso extradural

Ocorre geralmente por erosão do osso temporal, podendo também se originar por via pré-formada ou por tromboflebite venosa.

Entre os sintomas e sinais, ocorrem cefaleia constante, otalgia e febre.

O tratamento dos abscessos extradurais consiste em antibioticoterapia, timpanotomia e drenagem cirúrgica. Esta, quando precoce, pode prevenir o desenvolvimento de outras complicações, como a meningite.

Abscesso subdural

É coleção de pus entre a dura-máter e a aracnoide, podendo ser causada por extensão direta ou por tromboflebite. Raramente é complicação da otite média aguda, estando com mais frequência associado a uma sinusite frontal.

Os sintomas e sinais mais comuns incluem cefaleia, febre, toxemia e sintomas compressivos, com hemiplegia em decorrência do aumento da lesão. Deve-se pensar nessa complicação sempre que o paciente tiver rápida deterioração neurológica, epilepsia ou hemiplegia e doença da orelha média.

A tomografia computadorizada é o exame de eleição para fazer o diagnóstico, e o tratamento é realizado por meio de antibioticoterapia e drenagem cirúrgica.

Abscessos cerebral e cerebelar

Podem ocorrer como consequência da otite média crônica colesteatomatosa, por erosão da parede óssea temporal, formação de abscesso extradural e prosseguir, daí, por tromboflebite das veias da dura-máter que se comunicam com o plexo venoso na superfície cerebral.

Os achados clínicos dos abscessos cerebrais ocorrem de acordo com as suas localizações e podem ser: afasia, alteração do campo visual e paresia do nervo oculomotor, quando o lobo temporal estiver acometido; cefaleia occipital, vômitos, ataxia, disdiadococinesia e descoordenação da musculatura ipsilateral, no caso do comprometimento cerebelar.

No início, os sintomas e sinais são pouco característicos, ocorrendo otalgia, cefaleia constante e febre baixa, podendo evoluir para confusão mental ou distúrbio do comportamento, que chama a atenção para a possibilidade de formação de um abscesso.

O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) e o tratamento se baseia em antibioticoterapia, drenagem cirúrgica e medidas de suporte. Sequelas neurológicas ocorrem em 35% dos casos.

Tromboflebite do seio sigmoide

O envolvimento inflamatório do seio sigmoide se dá pelas veias emissárias intratemporais, que comunicam a mastoide com o seio sigmoide, provocando flebite e formação de trombo. Esse trombo pode ocasionar oclusão parcial ou total do seio, com desenvolvimento de abscesso e finalmente com a produção de êmbolos sépticos.

Cefaleia, letargia, irritabilidade e papiledema resultam do aumento da pressão intracraniana. Entretanto, a tromboflebite do seio sigmoide pode ser assintomática ou estar associada à toxemia.

O diagnóstico é feito com base no quadro clínico e exames de imagem e o tratamento cirúrgico prevê mastoidectomia, exposição do seio sigmoide e da parede da fossa posterior, além da administração de antibióticos.

Causas não otológicas de otalgia

Como já citado no início do capítulo, a inervação sensitiva da orelha é complexa e nem sempre a sensação de dor na orelha decorre de uma afecção otológica. Nestes casos, a otalgia reflexa ou referida, pode ter origem em afecções cervicais, mandibulares, maxilares, sinusais e faríngeas. A seguir listaremos uma série de doenças que poupam a orelha, mas que podem cursar com otalgia.

Disfunção da articulação temporomandibular

As alterações bucomaxilares são as principais causas de otalgia referida, sendo as que envolvem a articulação temporomandibular a maioria delas. Estas alterações geralmente estão associadas a trauma, bruxismo, má oclusão dentária, doenças articulatórias degenerativas e ansiedade.

A terceira divisão do nervo trigêmeo e o nervo auriculotemporal medeiam a dor. O paciente relata piora ao mastigar ou ocluir forçadamente a boca.

Dores orofaciais | Dentárias e musculares

Cáries podem produzir otalgia que piora com o estímulo frio. Doenças gengivais causam dor súbita e intensa, sem alteração com o frio. Na cavidade oral de crianças, as cáries dentárias são responsáveis por mais de 50% das otalgias referidas. Dores originárias dos molares, especialmente do terceiro, podem irradiar para a região auricular e serem relatadas como otalgia.

A dor muscular pode ser originária do músculo em si, de seus tendões ou fáscias. O envolvimento da musculatura da mímica, mastigação e cervical pode levar à otalgia. Geralmente, ela é constante, não pulsátil, piora com a palpação muscular e há enrijecimento e diminuição da mobilidade realizada pelo músculo em questão.

Doenças faríngeas, sinusais e de glândulas salivares

Ramos sensoriais do vago e do glossofaríngeo fazem a inervação da mucosa do trato aerodigestivo alto,

incluindo a nasofaringe, a orofaringe, a hipofaringe e a laringe. Lesões irritativas em qualquer dessas regiões podem mimetizar estímulos do ramo auricular do vago ou do ramo timpânico do glossofaríngeo.

Tonsilites, pós-operatório de tonsilectomia e faringites são causas muito comuns de otalgia. Menos comuns, mas também causas de otalgia, são laringites, tumores laríngeos e esofagites.

Rinossinusites, linfadenites cervicais, sialoadenites e cistos infectados em região lateral do pescoço também podem causar otalgia.

Nevralgias | Trigeminal, geniculada, esfenopalatina e glossofaríngea

As nevralgias são caracterizadas por dor aguda no trajeto do nervo, sendo a otalgia um sintoma frequente quando acometidos o trigêmeo e o glossofaríngeo.

Na nevralgia do trigêmeo, a dor é lancinante e geralmente segue a segunda e a terceira divisão desse nervo.

A nevralgia geniculada é rara, mas pode aparecer na síndrome de Ramsay Hunt (de origem herpética, com vesículas na concha ou no meato auditivo externo, associadas à paralisia facial periférica) ou ser idiopática.

Por meio de fibras cruzadas com o nervo petroso superficial maior, a nevralgia esfenopalatina também pode causar otalgia. A dor se localiza ao redor dos olhos e do nariz, irradiando-se para maxila, olho e mastoide.

A nevralgia do glossofaríngeo, que causa dor semelhante à da tonsilite, pode causar otalgia pelo estímulo do ramo timpânico e é desencadeada pela deglutição, que também pode levar à dor intensa em faringe.

Doenças cervicais

Estudos mostram uma prevalência de 6% da otalgia cervicogênica. Entre elas estão as consequentes à osteoartrite cervical, às síndromes miofaciais e aos traumas cervicais. Mialgias do trapézio e do esternocleidomastóideo podem se irradiar às regiões mastóidea e occipital.

Capítulo 499

Paralisia Facial Periférica

Paulo Roberto Lazarini, Melissa Ferreira Vianna e Carlos Alberto Herrerias de Campos

Introdução

A paralisia facial periférica (PFP) é uma afecção clínica decorrente de uma lesão do nervo facial em seu trajeto a partir do tronco encefálico, até chegar à musculatura da mímica facial.

Esta doença pode causar uma deformidade facial, em maior ou menor grau, o que compromete o ser humano em sua capacidade de transmitir suas emoções por meio de suas expressões faciais. Atos simples como sorrir, chorar, piscar ou elevar a sobrancelha podem ser afetados, o que deforma sensivelmente sua expressão facial.

O impacto que estas alterações geram na vida da pessoa com a doença é enorme, surgindo repentinamente ou em uma evolução de poucos dias. O indivíduo se olha no espelho e não se reconhece, tenta expressar emoções por mímica facial e se frustra. Além disso, passa a ter dificuldades em atividades rotineiras, como falar e se alimentar. Observam-se, com frequência, repercussões na esfera psíquica, como tristeza, desespero, ansiedade ou vergonha, entre outras. Também transtornos sociais, como confinamento e restrição ao convívio familiar, social, escolar ou profissional.

Diante do impacto que a PFP causa ao paciente, o médico deve atuar rapidamente, ainda na fase aguda da doença, para estabelecer o topodiagnóstico e o tratamento mais adequado e evitar possíveis sequelas.

Assim sendo, o estudo da PFP é fundamental para a prática médica. Conhecer mais sobre a doença poderá nos auxiliar em um melhor diagnóstico etiológico, em medidas terapêuticas instituídas o mais precoce possível e em uma melhor e mais rápida recuperação.

Anatomofisiologia do nervo facial

O nervo facial, sétimo nervo craniano, entre suas várias outras funções, é responsável pela atividade motora dos músculos da mímica facial, pela estimulação das glândulas lacrimais e salivares (sublingual e submandibular), bem como pela gustação dos 2/3 anteriores da língua.

Primordialmente motor, o nervo facial propicia estímulos elétricos para geração dos movimentos musculares faciais voluntários, para a manutenção do tônus desta musculatura e também para os movimentos involuntários da expressão facial.

Estes estímulos elétricos neurais são originários do córtex motor cerebral, os quais percorrem um longo e complexo trajeto que pode ser dividido em três segmentos principais: um segmento supranuclear, que leva os impulsos elétricos do córtex, no giro pré-central do lobo frontal, até o núcleo facial; um segmento nuclear, no tronco encefálico e um segmento infranuclear, caracterizado como o nervo facial, que chega até as fibras musculares dos músculos da mímica facial.

O nervo facial apresenta-se como um nervo craniano que possui um diferencial anatômico único: um longo trajeto pelo interior do osso temporal. Este fator influencia na origem de diversas doenças que o acometem, pois em casos traumáticos e inflamatórios há condições para a formação de uma síndrome compartimental com danos ao tecido neural neste local.

Dependendo do local em que o nervo facial for lesado, as manifestações clínicas podem variar. Além de ser responsável pela movimentação da musculatura facial, ao nervo facial motor, propriamente dito, associam-se diferentes tipos de fibras neurais que executam diversificadas funções: aferentes viscerais especiais – responsáveis pela gustação dos 2/3 anteriores da língua (via n. corda do tímpano); aferentes viscerais gerais – sensibilidade da

mucosa nasal posterior e parte do palato mole; aferentes somáticas gerais – sensibilidade da concha auricular, parte do pavilhão auricular e meato acústico externo e; eferentes viscerais gerais – inervação das glândulas submandibular e sublingual (via n. corda do tímpano) e glândulas lacrimais (via n. petroso maior).

O nervo facial pode ter seu trajeto dividido em: segmento pontino (do núcleo do facial, passando pelo ângulo pontocerebelar); segmento meatal (interior do meato acústico interno); segmento labiríntico (de onde se origina o n. petroso maior); segmento timpânico (de onde se origina o n. estapédio para o músculo do estribo); segmento mastóideo (de onde se origina o n. corda do tímpano); segmento extratemporal (a partir do forame estilomastóideo), penetrando na glândula parótida em direção à musculatura facial.

Correlações anatomoclínicas

No atendimento de urgência, é comum se receber pacientes com queixa de paralisia súbita de toda uma hemiface, com dificuldades para sorrir e para fechar o olho, como também outros com paralisia apenas da porção inferior de uma hemiface associada a déficit motores de membros. Nas duas situações, há uma paralisia facial muito embora sejam condições clínicas diversas e de gravidade distintas.

Esta diversidade clínica deve-se a alguns aspectos anatômicos sobre o nervo facial e a origem dos estímulos elétricos que por ele passam a partir do córtex cerebral. As fibras axônicas motoras que se originam das células do córtex pré-central do lobo frontal de um hemisfério cerebral seguem via trato corticonuclear, cruzam a linha média e chegam aos núcleos faciais contralaterais no tronco encefálico. De lá, os axônios seguem para toda a musculatura da mímica facial da hemiface oposta. Do mesmo modo os estímulos gerados no outro hemisfério cerebral irão chegar até a outra hemiface.

Entretanto, existem fibras neurais oriundas de cada córtex cerebral que não cruzam a linha média do tronco encefálico e vão estimular parte do núcleo facial responsável pela inervação da porção superior da hemiface homolateral.

Ao se dividir em quatro quadrantes a face, podemos dizer que os músculos dos quadrantes superiores têm dupla inervação cortical, enquanto os quadrantes inferiores recebem inervação apenas do hemisfério cortical contralateral.

Em função destas características anatômicas, as lesões que ocorrem no córtex cerebral, como os acidentes vasculares (AVC) ou tumores, determinam paralisia apenas do quadrante inferior da hemiface contralateral. A associação com déficit motor dos membros contralaterais é muito comum.

Por outro lado, após o nervo facial emergir do tronco encefálico, esta divisão não mais existe e as lesões do nervo a partir daí comprometerão toda a hemiface homolateral ao lado lesado.

Assim, identificar se a paralisia é de origem central (lesão do SNC) ou periférica (lesão do nervo facial) será útil tanto na identificação de possíveis etiologias da doença bem como na terapêutica a ser instituída para o paciente.

Fisiopatologia da paralisia facial periférica

A PFP é uma doença que pode se apresentar em diversas situações clínicas e para isto contribuem: a diversidade de fatores etiológicos, onde doenças sistêmicas, genéticas, inflamatórias, traumáticas e tumorais, entre outras, podem determiná-la; o longo trajeto do nervo facial até os músculos faciais, relacionando-se anatomicamente com inúmeras estruturas como outros nervos cranianos, as orelhas interna, média e externa, a mandíbula e a parótida; e, ainda, pelo trajeto canalicular do nervo facial no interior do osso temporal.

Na maioria das PFP, ocorre uma lesão no trajeto intratemporal do nervo facial. Neste trecho do nervo, envolto por um canal ósseo, os axônios e suas bainhas de mielina podem, durante processo inflamatório ou traumático, apresentar edema em maior ou menor grau, o que determina um bloqueio na transmissão elétrica neural e a paralisia das fibras musculares.

Nestas circunstâncias, se a agressão ao nervo for maior, o edema torna-se mais intenso e o fluxo sanguíneo vascular, que se faz longitudinalmente, sofre redução significativa, o que leva a uma isquemia distal. Esta isquemia gera mais edema e instala-se aí uma síndrome compartimental. Neste ambiente, ocorre degeneração da bainha de mielina e dos axônios tanto distal como proximal e também alterações no corpo da célula axônica no núcleo facial. Neste processo, quanto maior e por mais tempo for a agressão neural, mais fibras axônicas sofrerão danos.

Ao mesmo tempo em que há a degeneração neural, mecanismos de reparação tecidual se estabelecem para

produzir uma nova bainha de mielina e propiciar o crescimento do coto proximal do axônio. Este processo de reparação tem capacidade limitada e à medida em que houver maior desagregação tecidual neural, menor é a possibilidade de regeneração e maior a possibilidade de sequelas.

Etiologia

Sir Charles Bell (1774-1842), cirurgião e fisiologista escocês, foi o primeiro a descrever a anatomia e a função motora do nervo facial, em 1821. Em homenagem ao seu pioneirismo, as doenças que acometiam o nervo facial foram chamadas de Paralisia de Bell. Com o passar do tempo, à medida que as várias etiologias da PFP foram mais bem definidas, o termo paralisia de Bell passou a descrever apenas os casos considerados idiopáticos.

Diante de um caso de PFP, o diagnóstico clínico de paralisia de Bell é feito por exclusão de outras possíveis causas. Uma cuidadosa anamnese e exame clínico são a base para o adequado diagnóstico etiológico da PFP. Pesquisas laboratoriais e de imagem devem ser realizadas para afastar outras possíveis causas e para que o diagnóstico de paralisia de Bell seja estabelecido.

Diversos estudos estatísticos demonstram que a doença mais frequente é a paralisia de Bell, responsável por 55 a 80% dos casos acompanhados. Em seguida, aparece a causa traumática e, depois, tumores ou outras causas infecciosas, dependendo do Serviço de Otorrinolaringologia que realizou a pesquisa.

A vivência no Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo mostra que a paralisia de Bell é, sem dúvida, a principal causa de PFP, mas, nos últimos anos, observa-se um aumento importante do número de casos traumáticos, principalmente em decorrência de acidentes de trânsito e ferimentos por arma de fogo, situações frequentes em nossa comunidade nos dias de hoje.

De acordo com Marc May (1986), existem mais de 1.000 causas de PFP descritas na literatura. Diante da diversidade etiológica, procuramos agrupar as principais causas presentes na prática médica.

Causas congênitas

Podem ser caracterizadas como isolada, como na *agenesia do nervo facial*, ou sindrômicas, quando associadas a outras alterações, como na *sequência de Möebius* – doença congênita rara, a qual inclui paralisia facial bilateral, paralisia do nervo abducente uni ou bilateral (estrabismo convergente), anomalias de extremidades e eventual envolvimento de outros nervos cranianos.

Causas infecciosas

Virais

Diversos vírus têm sido relacionados com a PFP, dentre eles: herpes simples tipo I (VHS), varicela-zóster (VVZ), Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da caxumba, do sarampo e da imunodeficiência adquirida.

Os vírus da família herpes apresentam uma dinâmica de manifestação segundo o conceito da reativação viral. Após um contágio inicial, desencadeado um quadro clínico de varicela (VVZ) ou uma gengivoestomatite (VHS), o vírus seguiria por via sanguínea ou axônica retrógrada até os gânglios sensitivos (entre eles o gânglio geniculado do nervo facial) e, nestes, permaneceria latente. A reativação viral ocorreria por uma diminuição da atividade imune que poderia ser desencadeada por alterações metabólicas, procedimentos cirúrgicos ou odontológicos ou mesmo situações de estresse ou imunossupressão. A reativação ocasionaria um processo inflamatório no nervo facial e, consequentemente, a PFP.

Credita-se ao VHS tipo I a etiologia da *paralisia de Bell*, principal causa de PFP, considerada por muitos anos como de origem idiopática. A Paralisia de Bell é uma causa comum de paralisia em todo o mundo. Caracteriza-se por ser uma forma de paralisia da hemiface, aguda, não contagiosa, isolada ou acompanhada, eventualmente, de dor retroauricular em hemiface, disgeusia, cefaleia, alteração da sensibilidade da faringe, redução ou aumento do lacrimejamento e hiperacusia. Observa-se uma distribuição semelhante entre homens e mulheres, uma ampla distribuição por idade, sendo mais frequente dos 20 aos 60 anos e não há predominância de lateralidade. História anterior de PFP aparece em 9% dos casos avaliados. Peitersen (2002) acompanhou 1701 casos de PFP de Bell ao longo de 25 anos e observou que: 71% dos pacientes voltaram ao normal (85% deles nas três primeiras semanas e

15% após 3 a 5 meses); 12% tiveram sequelas leves, 13% foram moderadas e apenas 4% graves. Sincinesias e contraturas musculares apareceram como sequelas em 17% dos pacientes.

A *síndrome de Ramsay Hunt*, causada pelo VVZ, corresponde à PFP e lesões cutâneas (vesículas e bolhas na concha auricular), podendo, ainda, estar associada a zumbido e vertigem. Esta forma clínica tem frequência em torno de 5 a 10% de todos os casos de PFP. Apresenta-se de forma clínica mais grave nos idosos e pode deixar sequelas faciais em torno de 50% dos casos avaliados.

Na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), o vírus pode ocasionar a paralisia de forma isolada (neurite viral) ou em função de reativação por outras doenças infecciosas comuns nestes pacientes.

Bacterianas

Podemos discriminar as seguintes situações:

- Otite média aguda: pode levar à PFP, principalmente em crianças
- Otite externa necrosante: causada, na maioria das vezes, por *Pseudomonas aeruginosa*. Leva à necrose tecidual com envolvimento progressivo do osso temporal, em indivíduos imunodeprimidos ou diabéticos
- Otite média crônica supurada (com ou sem colesteatoma): leva a processo de osteíte temporal, com consequente reabsorção óssea. Esta reabsorção pode ocorrer na região do canal ósseo do nervo facial, levando à formação de microabscessos, com granulação local e compressão nervosa por edema. Pode haver, ainda, uma neurite infecciosa determinada pela agressão direta dos agentes infecciosos presentes no local
- Doença de Lyme: causada por espiroquetas do gênero *Borrelia* sp. que são inoculadas nos seres humanos por picadas de carrapatos infectados. Inicialmente, surge um eritema migratório e, semanas após a inoculação, podem ocorrer alterações neurológicas, como a PFP
- Lues: causada pelo *Treponema pallidum*. A doença pode se manifestar na fase aguda ou tardia da infecção, geralmente com manifestações neurológicas como a meningite (neurolues)
- Hanseníase: causada pela *Mycobacterium leprae*. Pode desencadear uma neurite no nervo facial e levar a um quadro de PFP
- Otite média tuberculosa: causada pela *Mycobacterium tuberculosis* que leva à osteíte e envolvimento do nervo facial na região da orelha média.

Causas traumáticas

As causas traumáticas correspondem a cerca de 30% dos casos de PFP. Diversos ferimentos podem lesar o nervo facial diretamente (fraturas do osso temporal e da mandíbula, lesões por arma de fogo ou arma branca e iatrogênicas) ou indiretamente por calor (queimaduras) ou radiação nuclear.

Os traumatismos cranioencefálicos decorrentes, em geral, de acidentes automobilísticos, agressões físicas ou quedas, podem determinar lesões do nervo facial intratemporal, por contusão, ou secção, seja esta parcial ou total. Nessas situações, a evolução clínica é variável e dependente do grau de lesão neural.

O projétil de arma de fogo pode afetar o nervo facial tanto intratemporal (comum nas tentativas de suicídio) como extratemporal. Já, os ferimentos causados por arma branca afetam basicamente o nervo facial extratemporal.

As lesões iatrogênicas do nervo facial podem ocorrer em diversos tipos de cirurgia, em decorrência do longo trajeto do nervo. Assim, pode ocorrer dano ao nervo facial nas cirurgias otológicas, parotidectomias, ritidoplastias, ressecções de tumores intracranianos de fossa posterior, cirurgias bucomaxilofaciais, embolizações tumorais e anestesias odontológicas. Em algumas ocasiões, o cirurgião é obrigado a ressecar o nervo facial em função de tumores malignos que o envolvam. A reparação neural, em todos estes casos, deve ser feita o quanto antes, para diminuir a intensidade das sequelas.

Causas vasculares

Alguns casos de PFP podem ocorrer devido a uma inflamação dos vasos sanguíneos que nutrem o nervo facial. Podem ocorrer na *granulomatose de Wegener* (vasculite necrosante) e na *poliarterite nodosa* (inflamação segmentar e necrosante da camada média e adventícia das artérias).

Há casos de PFP relacionados com a crise hipertensiva arterial, provavelmente pela doença arteriolar, com

espessamento vascular e menor fluxo sanguíneo local, que ocorre nestes pacientes.

Causas metabólicas

As mais importantes são o *diabetes melito*, devido às alterações microangiopáticas, levando à desmielinização segmentar e degeneração das células de Schwann; o *hipotireoidismo*, devido ao mixedema e a GESTAÇÃO, principalmente no último trimestre de gravidez, pelo importante edema que ocorre neste período.

Causas neurológicas

A *síndrome de Guillain-Barré*, caracterizada por uma polirradiculoneuropatia inflamatória, é uma das principais causas de paralisia facial bilateral.

A *miastenia gravis* e a *esclerose múltipla* também são possíveis etiologias neurológicas para a PFP.

Causas neoplásicas

O tumor originário do nervo facial é o schwannoma, afecção benigna, de crescimento lento, com paralisia facial lenta e progressiva, associada a sintomas variados em função do local em que o tumor aparece.

O nervo facial pode ser afetado por infiltração de tumores malignos como: carcinomas das orelhas externa e média; tumores malignos de parótida (carcinoma adenoide cístico, carcinoma indiferenciado, tumor mucoepidermoide); linfomas, rabdomiossarcomas, leucemias agudas e; metástases de tumores de pulmão, mama e próstata, entre outros.

Já os tumores benignos afetam o nervo facial tardiamente, quando há comprometimento da vascularização do nervo. É o que ocorre com o tumor glômico jugular, o schwannoma vestibular, o meningeoma, o colesteatoma congênito e o tumor epidermoide.

Outras causas

A *síndrome de Melkersson-Rosenthal* apresenta etiologia possivelmente genética. Caracteriza-se por PFP de instalação súbita e recidivante, acompanhada de edema na hemiface paralisada ou nos lábios e presença de língua plicata ou fissurada.

Avaliação clínica

A anamnese, o exame clínico e os exames complementares de um paciente portador de PFP aguda devem ser direcionados para o diagnóstico etiológico diferencial e topográfico da paralisia, o que possibilita uma melhor avaliação do comprometimento do nervo facial. A partir daí, pode-se instituir uma terapêutica mais adequada a cada paciente, o que favorecerá a recuperação da função motora facial.

História clínica

A paralisia da movimentação da face é o que chama a atenção do indivíduo para o surgimento desta doença. A paralisia pode aparecer de forma súbita, com evolução em poucas horas ou piorando em alguns dias, o que assusta o paciente, pois ele a associa a alguma doença neurológica, como o AVC. Deste modo, o paciente costuma procurar imediatamente um serviço de emergência para seu atendimento. Em alguns casos, a paralisia é de instalação insidiosa, quando está frequentemente relacionada com lesões tumorais benignas ou doenças degenerativas.

Além das fibras neurais motoras do nervo facial estarem acometidas, outras fibras podem ser afetadas e gerar sintomas como: sensação de olho seco e irritado, devido à redução da produção lacrimal e à incapacidade de oclusão ocular; redução da gustação; dor retroauricular e algiacusia.

Deve-se estar atento aos sintomas adicionais decorrentes da doença que desencadeia a PFP. O questionamento muito detalhado sobre outros sintomas será de fundamental importância na investigação etiológica da PFP. Como exemplo, podemos ter sintomas otológicos, como perda da audição, tonturas e zumbidos, em casos de tumores de

orelha interna ou média; sintomas gerais, como perda de peso e fraqueza na leucemia e cefaleia nos tumores do ângulo ponto-cerebelar.

O antecedente de PFP prévia é um dado importante para se estabelecer o diagnóstico de algumas doenças e pode indicar como provavelmente será o comportamento evolutivo da paralisia naquele paciente.

Relato de traumatismo (como traumas cranianos, ferimentos por arma de fogo ou branca, entre outros) deve ser pesquisado, pois um número significativo de pacientes apresenta a PFP por essa causa. Nesta situação, quando possível, é importante saber se a paralisia se estabeleceu logo após o trauma (como ocorre nas lesões diretas ao nervo) ou só após alguns dias (como as causadas indiretamente pelo edema provocado pelo trauma). A informação será útil para estabelecer o prognóstico.

Exame clínico e otorrinolaringológico

Após avaliação clínica geral, o primeiro passo é determinar se a paralisia é periférica ou central, lembrando que a metade superior da hemiface tem inervação a partir de ambos os córtex cerebrais. Assim, as paralisias centrais determinam paralisia apenas na parte inferior da hemiface contralateral à lesão; já nas periféricas, toda a hemiface homolateral à lesão é afetada.

A avaliação clínica da movimentação da musculatura facial na PFP é realizada em dois momentos: no repouso e em movimento. No repouso, observa-se no lado afetado: abolição das rugas frontais da testa; rebaixamento da ponta da sobrancelha; olho mais aberto ou pálpebra inferior caída; abolição do sulco nasolabial; desvio e depressão da comissura labial; lábio superior e inferior desabados e bochecha flácida pendendo em saco; o nariz fica desviado em vírgula para o lado são.

Em movimento, avalia-se a contração de cada músculo da mímica facial, isolando a movimentação do lado sem PFP com uma leve pressão digital no sentido inverso ao da contração do músculo observado. Basicamente, solicita-se para que o paciente tente elevar as sobrancelhas, fechar os olhos, sorrir e fazer um bico com os lábios.

Tradicionalmente, uma série de sinais foram descritos para caracterizar a PFP, sendo o principal deles o Sinal de Bell, que aparece quando o examinador pede para o paciente fechar os olhos e como há uma redução na oclusão palpebral, nota-se a rotação do globo ocular para cima, ação motora comandada por outros nervos cranianos.

Na evolução de uma PFP, alguns pacientes passam a apresentar sinais de contratura muscular e/ou sincinesias. A contratura muscular é facilmente identificada, pois há uma tensa contração muscular na hemiface que teve a paralisia, mesmo em repouso. A sincinesia se caracteriza pela contração muscular de um músculo não envolvido com a ação motora a ser executada. Exemplo disto é o paciente que, ao ser instruído para fechar as pálpebras, realiza uma contração muscular na boca e sorri. Ou, ao contrário, ao sorrir desencadeia um piscar de olho. Estas alterações ocorrem em casos onde houve intenso desarranjo anatômico do nervo lesado e, durante a regeneração, as fibras axônicas podem progredir para um grupo muscular em maior número (contraturas) ou seguir para um grupo muscular diferente daquele que antes inervavam (sincinesia).

Em uma lesão mais grave do nervo facial, pode ocorrer, durante a regeneração neural, a migração de fibras axônicas eferentes da glândula salivar (n. corda do tímpano) para a glândula lacrimal via n. petroso maior. Nesta situação, o indivíduo ao se alimentar apresenta intenso lacrimejamento. É o chamado sinal de lágrima de crocodilo.

Ao se avaliar pacientes com PFP, observa-se que existem indivíduos com um déficit motor facial mais acentuado que outros. Alguns não conseguem movimentar as pálpebras enquanto outros o fazem parcialmente. A mesma situação é observada em relação ao desvio da rima bucal que pode ser variável em função do grau de flacidez dos músculos da boca. Estes fatos decorrem de um maior ou menor número de fibras axônicas afetadas.

Para se estabelecer o grau de comprometimento na função motora facial, vários autores têm sugerido formas de classificação do grau da paralisia. Entre elas, a mais utilizada no meio acadêmico e profissional é a definida por House e Brackmann (1985) que classificam a função normal em grau I enquanto a paralisia mais acentuada em grau VI. Mais recentemente, Lazarini *et al.* (2006) adequaram esta classificação para figuras, com o objetivo de facilitar a sua utilização.

A documentação fotográfica e a filmagem da face do paciente, em repouso e em movimento, também podem ser utilizadas, pois são procedimentos simples de serem realizados, mesmo com “smartphones”, e trazem uma série de benefícios no acompanhamento evolutivo da paralisia.

Avaliação topográfica

Em um número muito grande de casos, as lesões do nervo facial acontecem no seu trajeto intratemporal. É possível definir o local destas lesões, sabendo que, ao longo desse trajeto, o nervo facial emite três ramos com funções diferentes e que podem ser avaliadas.

Nesta investigação topográfica, deve-se fazer a pesquisa do lacrimejamento (teste de Schirmmer), onde a diminuição da produção lacrimal indica que a lesão do nervo está acima da emergência do nervo petroso maior; a pesquisa do reflexo do músculo estapédio, indicando se a lesão está acima ou abaixo da emergência do nervo estapédio; e a avaliação da gustação dos 2/3 anteriores da língua, com a aplicação de sal ou açúcar, indicando lesão acima da emergência do nervo corda do tímpano, quando diminuída.

Com os estudos de imagem, como a Tomografia computadorizada e a ressonância magnética, principalmente nesta última, pela impregnação do contraste de gadolíneo em áreas do nervo com inflamação ou tumor, a identificação do local de acometimento do nervo facial tornou-se mais objetiva se comparada com os resultados dos testes anteriormente citados. Mesmo assim, o médico pode e deve realizá-los em seu próprio consultório, em função de sua praticidade e baixíssimo custo.

Exames otorrinolaringológicos complementares

Solicita-se audiometria tonal e vocal para avaliar a função auditiva que pode estar afetada quando a orelha interna ou o nervo vestíbulo-coclear são acometidos. O exame vestibular também contribui na avaliação deste nervo, visto que estudos recentes demonstram acometimento do nervo vestibular associado à PFP. A imitanciometria será útil na investigação do reflexo estapediano.

Exames laboratoriais

Alguns exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico etiológico da paralisia, como o hemograma, as sorologias, pesquisas de doenças autoimunes e, eventualmente, estudo do líquido cefalorraquidiano. A pesquisa do DNA viral na saliva pode ser realizada pela técnica de PCR, mais comumente para os herpes-vírus simples e varicela-zóster.

Exames de imagem

Apresentam indicações mais precisas, como a tomografia computadorizada de ossos temporais no trauma e nas otites médias crônicas; a ressonância magnética na investigação tumoral; a ultrassonografia de parótida para lesões no trajeto intraparotídeo; radiografia de tórax em casos de tuberculose e sarcoidose; angiografia, angiorressonância e ultrassom doppler de artérias carótidas e sistema vertebrobasilar em lesões vasculares; dentre outros.

Testes eletrofisiológicos

A eletroneurografia é um teste de estimulação elétrica objetivo, indicado até a terceira semana de evolução da doença, que compara o número de fibras nervosas funcionantes do lado normal com o lado alterado da face. Na paralisia de Bell, valores abaixo de 10% são indicativos de mau prognóstico.

O teste de excitabilidade do nervo (TEN), conhecido como teste de Hilger, também avalia a resposta neural, porém, seus resultados apresentam pouco valor prognóstico na PFP aguda.

A eletromiografia avalia indiretamente a resposta do nervo, analisando a atividade elétrica da musculatura facial. É um teste bastante útil em fases mais tardias da paralisia, nas quais a eletroneurografia deixa de ter indicação. A presença de fibrilação ou ausência de sinais de atividade elétrica na placa mioneural são dados evidentes de degeneração neural, enquanto a presença de potenciais polifásicos indica que o processo de regeneração axônica está ocorrendo.

Tratamento

A escolha do tratamento para um paciente com PFP depende de uma série de fatores: do grau, do tempo de aparecimento, da evolução clínica e da causa da paralisia. Deve-se lembrar, ainda, que as condições clínicas do

paciente e a localização da afecção também irão interferir na terapêutica.

Pode-se dividir o tratamento da PFP em farmacológico, cirúrgico, motor e psicológico. A associação de diversas técnicas de tratamento cirúrgico, das diferentes drogas para tratamento clínico e do apoio da terapêutica motora e psicológica é fundamental para o sucesso na recuperação da função motora facial. Deste modo, a atuação de diversos especialistas (otorrinolaringologista, neurologista, cirurgião de cabeça e pescoço, fonoaudiólogo, fisiatra, fisioterapeuta, oftalmologista e cirurgião plástico, entre outros) permite que todos os aspectos terapêuticos sejam efetivamente abordados.

Tratamento farmacológico

Pode ser realizado com:

- Anti-inflamatórios: os corticoides são os mais utilizados na fase aguda da doença, em especial a prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, com redução gradativa
- Substâncias antivirais: o aciclovir é recomendado na dose de 200 a 400 mg por via oral (VO) a cada 4 h, 5 vezes/dia, por 7 a 10 dias. Uso do valaciclovir na dosagem de 500 mg a cada 12 h, por 7 dias, também pode ser utilizado. Nos casos de síndrome de Ramsay Hunt, a dosagem pode ser dobrada. A utilização da associação de corticoides e antivirais vem sendo amplamente difundida na literatura para o tratamento da paralisia de Bell, embora ainda necessite de estudos mais amplos para se definir a sua eficácia nesta doença
- Antibióticos: utilizados nos casos de otites agudas ou crônicas
- Medicamentos oculares: colírios à base de metilcelulose e pomadas oftálmicas para aplicação noturna são utilizados para evitar lesões da córnea. A falta de lubrificação da córnea, em decorrência do não fechamento palpebral e do déficit na produção lacrimal, pode levar à sua ulceração e perda de visão
- Toxina botulínica: utilizada na fase tardia, de sequela, aplicada do lado normal de forma a obter simetria na face.

Tratamento cirúrgico

Pode ser realizado com os procedimentos a seguir:

- Descompressão do nervo facial: objetiva aliviar a compressão neural dentro do canal ósseo intratemporal, de forma a melhorar a circulação sanguínea do nervo e criar condições para sua regeneração. Pode ser realizada por via fossa média, com descompressão do segmento labiríntico e porção proximal do segmento timpânico; por via transmastóidea, com acesso aos segmentos timpânico e mastóideo; ou combinada, com descompressão total do nervo
- Anastomose do nervo facial: realizada quando há perda de substância do nervo facial, na fase aguda da paralisia. Pode ser realizada anastomose terminoterminal ou por interposição de enxerto neural
- Derivação neural: utiliza fibras de outro nervo para anastomose. Na derivação hipoglossofacial, utilizam-se fibras do n. hipoglosso. Na técnica *cross-face* ou contralateral, utiliza-se ramos do nervo facial da hemiface normal
- Transplante de enxerto livre neuromiovascular: utilizado nas paralisias faciais tardias quando há incapacidade dos músculos de responderem à reinervação
- Transposição muscular: utilizada quando os músculos faciais apresentam atrofia acentuada, sendo transpostas tiras de outros músculos como o músculo temporal ou masséter
- Ritidoplastia: realizada em fases tardias com flacidez muscular unilateral, para correção da assimetria e flacidez cutânea
- Cirurgias palpebrais: com objetivo estético e para melhora do fechamento ocular – tarsorrafia provisória, cantoplastia lateral e medial, colocação de peso de ouro na pálpebra superior.

Terapia psicológica

Objetiva amenizar as repercussões psicológicas decorrentes da paralisia.

Terapia motora

Objetiva manter o tônus da musculatura facial até que se tenha o retorno da atividade neural. É de fundamental indicação tanto na fase aguda da doença como na fase sequelar.

Prognóstico

O prognóstico da PFP, principalmente nas formas agudas, está intimamente relacionado com os fenômenos fisiopatológicos que ocorrem com o nervo facial em seu longo trajeto pelo interior do osso temporal. Esse fato torna a avaliação desses fenômenos ainda mais difícil.

A observação clínica é o dado mais importante na avaliação do paciente. À medida que se nota a melhora da função motora facial, pode-se dizer que está ocorrendo uma recuperação da transmissão elétrica pelos axônios, indicando um melhor prognóstico. Mas, infelizmente, esta recuperação clínica geralmente se faz após algumas semanas de evolução da doença, mesmo nos casos com menor agressão ao nervo facial. Encontrar na fase aguda da doença, aqueles pacientes que possam apresentar uma degeneração mais grave e com maior chance de apresentar sequelas é o maior desafio. Desta forma, o uso de exames eletrofisiológicos pode ajudar a definir estratégias terapêuticas diante de casos clínicos com evolução adversa.

Considerações finais

Cada vez menos o diagnóstico de PFP idiopática deve ser feito. Deve ser exceção no atendimento ao paciente com esta afecção. À medida que os meios diagnósticos se aprimoram, o tratamento pode ser instituído de forma mais adequada e direcionado para a etiologia, com melhor recuperação da função motora facial. Da mesma forma, um diagnóstico precoce é também um ponto primordial no atendimento ao paciente com PFP e pode ser o fator determinante na melhor recuperação da paralisia.

Capítulo 500

Zumbido

Carlos Alberto Herrerias de Campos e Gil Junqueira Marçal

Introdução

Zumbido, tinitus ou tinido é a percepção do som na cabeça ou proximidades, sem a presença de fonte sonora externa. É um sintoma bastante comum na população adulta, sobretudo nos idosos, em que a prevalência do zumbido persistente chega a quase 15%. Em alguns grupos da população, o zumbido aparece mais frequentemente, como: os tabagistas, os hipertensos e nas pessoas com história de exposição prolongada a ruído.[1,2]

Geralmente, o zumbido manifesta-se de forma branda, sem interferência no dia a dia das pessoas. Porém, por vezes, ele pode ter grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, levando à insônia, dificuldade no trabalho e piora dos aspectos emocionais e sociais.[3–5]

Na maioria dos pacientes, o zumbido está associado a algum grau de perda auditiva. Essa situação corrobora a teoria mais aceita atualmente sobre a sua fisiopatologia que propõe que o zumbido é resultado de uma atividade neuronal espontânea e aberrante na via auditiva. Essa atividade neuronal anormal é deflagrada em determinadas regiões cerebrais (córtex pré-frontal e auditivo, sistema límbico e núcleos subcorticais) em decorrência de distúrbios cocleares ou do nervo auditivo. O zumbido seria a percepção dessa descarga neuronal anormal realçada pelas vias auditivas.[6,7]

Na prática clínica, o zumbido pode ser classificado em subjetivo, quando é percebido apenas pelo paciente, e objetivo, quando pode ser detectado também pelo examinador.

Zumbido subjetivo

O zumbido subjetivo pode ter diversas causas e é difícil de ser mensurado, pois não pode ser detectado pelo examinador.

Causas otológicas

Os problemas otológicos, principalmente as alterações da orelha interna, são as principais causas de zumbido. Na maioria das vezes, há lesões nas células ciliadas da cóclea, com perda auditiva permanente.[7–9]

Presbiacusia, perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR), otosclerose coclear, deficiência auditiva de origem autoimune, doença de Ménière, são exemplos de causas otológicas de zumbido.

Causas vasculares

As causas vasculares que mais comumente provocam zumbido são a hipertensão arterial sistêmica, doença aterosclerótica e as alterações do fluxo venoso cefálico. Podem se apresentar como zumbido pulsátil e ocorrem com mais frequência em indivíduos com idade mais avançada.

Causas metabólicas

Os pacientes com zumbido de etiologia metabólica, comumente, também referem tontura rotatória e sensação de desequilíbrio corporal. As causas mais comuns são as alterações no metabolismo da glicose, como a hiperinsulinemia e o diabetes melito.[10] Os distúrbios da função tireoidiana e alterações no perfil lipídico também

podem provocar o seu aparecimento.

Causas neurológicas

Diversas afecções neurológicas podem provocar zumbido: traumatismos cranioencefálicos, meningite, esclerose múltipla e tumores. De modo geral, o sintoma ocorre pela interferência dessas afecções nas vias auditivas centrais.

Causas medicamentosas

O zumbido é um sintoma comum após uso de alguns medicamentos que interferem no funcionamento das células ciliadas da cóclea. Dentre esses medicamentos, os mais importantes são alguns antibióticos (principalmente os aminoglicosídios), anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos, diuréticos e betabloqueadores.

Causas odontogênicas

A disfunção da articulação temporomandibular pode intensificar um zumbido preexistente. Além disso, ruídos provocados durante a movimentação da articulação podem ser referidos como tal. Há também correlação entre o grau de desgaste da articulação temporomandibular com a intensidade do zumbido.[11]

Zumbido objetivo

O zumbido objetivo pode ser detectado pelo examinador por meio da percepção auditiva direta da região que produz o ruído ou auxiliada pelo uso do estetoscópio.

Causas neuromusculares

Espasmos do músculo tensor do tímpano e do músculo do estribo (inervados pelo V e VII nervos cranianos respectivamente) levam a um zumbido em forma de cliques. Esses espasmos podem ocorrer espontaneamente, por doenças otológicas (causa local) ou por doenças neurológicas como, por exemplo, a esclerose múltipla.

A mioclonia palatal caracteriza-se por contrações involuntárias e rítmicas do palato ou da úvula. O zumbido, nesse caso, decorre do descolamento da mucosa da tuba auditiva em sua porção faríngea durante sua abertura e fechamento. Doenças neurológicas degenerativas, neuropatias tóxicas ou metabólicas e doenças microvasculares cerebrais devem ser descartadas.[12,13]

Causas vasculares

O zumbido objetivo de causa vascular (Tabela 500.1) normalmente é um pulsar suave que acompanha o ritmo cardíaco. Ocorre em menos de 10% dos pacientes com zumbido. São causados por alterações vasculares próximas à orelha média, que provocam turbulência na circulação sanguínea ou vibração na parede vascular.

Diagnóstico

A identificação da causa é fundamental no tratamento do paciente com zumbido. Uma anamnese detalhada, com as características do zumbido, como: localização, frequência do som (grave ou agudo), complexidade (tom puro, ruído, sons múltiplos), padrão (fixo, pulsátil, tipo clique), intensidade, duração (intermitente, contínuo), grau de irritação e relação com ruído ambiental, costumam direcionar para o provável diagnóstico e para os exames subsidiários a serem solicitados.

Os antecedentes de uso de medicamentos ototóxicos, fatores desencadeantes, fatores de melhora e piora, comorbidades e sintomas audiovestibulares associados também são importantes.

Quanto aos exames subsidiários, é necessário avaliação da função coclear e vestibular com exames audiométricos e vestibulométricos. A timpanometria pode detectar modificações relativas à tuba auditiva e à atividade dos músculos do estribo e tensor do tímpano.

Testes sanguíneos, incluindo hemograma, perfil lipídico, hormônios tireóideos, glicemia de jejum e curva

glicêmica são importantes para os casos de zumbido de origem metabólica.

Exames de imagem, principalmente a ressonância nuclear magnética, devem ser solicitadas nas suspeitas de tumores do ângulo pontocerebelar e em algumas outras afecções do sistema nervoso. Distúrbios vasculares com zumbido pulsátil podem ser avaliados por angiorressonância e angiografia.

Pela associação entre o zumbido e os transtornos do humor, a avaliação conjunta do psiquiatra e psicólogo faz-se necessária em parte dos casos. O tratamento da depressão, principalmente, aumenta as chances de sucesso terapêutico.

Tratamento

Orientações gerais

Algumas orientações ao paciente portador de zumbido são de extrema importância a fim de evitar a piora do sintoma. Substâncias estimulantes do sistema nervoso central como tabaco, bebida alcoólica e bebidas cafeinadas devem ser evitadas. Também evitar exposição a ruído intenso e situações estressantes e suspender ou substituir medicamentos sabidamente ototóxicos.

Tratamento medicamentoso

Ainda há muita controvérsia em relação ao tratamento medicamentoso. Medicamentos muito utilizados na prática clínica como anticonvulsivantes, antidepressivos, Ginko-biloba, complexos à base de zinco e a niacina não mostraram benefícios quando comparados ao placebo em ensaios clínicos duplo-cego e revisões sistemáticas sobre o tema.[14–20]

Tabela 500.1 Causas vasculares de zumbido objetivo.

Comunicação arteriovenosa	Malformações arteriovenosas congênitas Comunicação arteriovenosa adquirida Tumor glômico jugular Tumor glômico timpânico
Sopros arteriais	Artéria carótida aberrante Estenose carotídea Alça vascular Artéria estapediana persistente
Zumbidos venosos	Deiscência de bulbo jugular Obstrução do seio transverso Hipertensão

Outros medicamentos mostram eficácia modesta no tratamento do zumbido. A lidocaína intratimpânica ou intravenosa, benzodiazepínicos e análogos da prostaglandina E1 (misoprostol) mostram eficácia em alguns estudos na diminuição do zumbido.[21–25]

A corticoterapia tanto sistêmica quanto a intratimpânica parece não ter resultado benéfico no tratamento do zumbido crônico.[26,27]

Implante coclear

Estimulação elétrica da via auditiva por meio do implante coclear em pacientes com perda auditiva intensa ou profunda, sem benefício com aparelho auditivo, mostra-se como uma alternativa terapêutica para o zumbido.[26,28–30]

Biofeedback

É uma técnica de relaxamento em que o paciente aprende a controlar certas funções autonômicas. Tem como objetivo diminuir o sofrimento e o incômodo relacionados com o zumbido. Normalmente, é associado a outras formas de psicoterapia para o tratamento do zumbido.[31]

Terapia cognitivo-comportamental

A terapia cognitivo-comportamental usa o relaxamento, a reestruturação cognitiva dos pensamentos e exposição a situações de estresse com intuito de promover habituação e melhora do zumbido. Os estudos sugerem que essa terapia, principalmente em associação a outras formas de tratamento, pode ajudar em casos de zumbido.[32]

Estimulação magnética transcraniana repetitiva

Esse tipo de terapia não invasiva baseia-se no uso de campos magnéticos para diminuir a hiperatividade neuronal que desencadeia o zumbido. Aparentemente, apresenta supressão do zumbido em alguns pacientes, a curto prazo. Existem alguns estudos preliminares que mostram bons resultados.[26]

Mascaramento

O mascaramento é feito com aparelhos mascaradores ou próteses auditivas que produzem sons em certa intensidade para diminuir a percepção do zumbido. Esse método apresenta eficácia questionável, principalmente no tratamento a longo prazo.[33,34]

Habituação

Habituação é a terapia que combina a orientação psicológica associada à exposição a sons de ampla faixa de frequências e baixa intensidade, de forma repetida. Apresenta bons resultados, com melhora do sintoma em mais de 80% dos pacientes.[35–37]

Conclusão

O zumbido é bastante prevalente na população adulta e, muitas vezes, um desafio no consultório médico. Em meio a tantos diagnósticos diferenciais, uma avaliação clínica completa e exames subsidiários criteriosos são importantes para determinar sua etiologia.

Um zumbido sem causa aparente pode ser provocado tanto por uma perda auditiva leve de um caso de presbiacusia, quanto por um tumor no nervo vestibular. Tranquilizar o paciente ao descartar as causas mais graves de zumbido é fundamental para o bom resultado terapêutico.

A associação de tipos de tratamento para o zumbido subjetivo parece ser a melhor forma terapêutica. Isoladamente, a habituação ainda tem os melhores resultados no tratamento.

Capítulo 501

Tontura e Desequilíbrio

Mônica Alcantara de Oliveira Santos e Carlos Alberto Herrerias de Campos

Avaliação clínica do sistema vestibular

Dados do National Institute of Health (EUA) consideram que 42% da população têm ou já tiveram tontura.

Em cerca de 85% dos pacientes com tontura, a causa reside no sistema vestibular, mas devemos lembrar que o equilíbrio corporal está baseado na interação de três mecanismos: vestibular, proprioceptivo e visual; os quais são integrados pelo sistema nervoso central. Quando ocorre um confronto das informações destes sistemas, o paciente apresenta uma sensação errônea de movimento, denominada tontura.

Anamnese

A anamnese é o primeiro e o principal passo para o diagnóstico clínico do paciente com tontura. O objetivo deste diagnóstico é identificar o local afetado, diferenciando acometimentos centrais de periféricos, e definir a causa do sintoma, permitindo o tratamento adequado.

Os dados importantes na anamnese são:

- Caracterização da tontura:
  - A tontura pode ser rotatória, recebendo o nome de vertigem, ou não rotatória, caracterizada como instabilidade, látero ou retropulsão, entre outras. A vertigem é mais característica de quadros periféricos
  - Duração: alguns tipos de tontura duram segundos, como a vertigem posicional paroxística benigna (VPPB); outros duram cerca de meia hora, como a doença de Méniere; ou mesmo horas, como a neurite vestibular
- Fatores desencadeantes ou agravantes: podem estar relacionados com a VPPB, que ocorre à movimentação da cabeça. O jejum prolongado pode desencadear tontura em quadros de causa metabólica. Esforço físico e exposição a ruídos intensos podem desencadear tontura em indivíduos que possuam fístula perilinfática
- Fatores associados podem auxiliar no diagnóstico da causa da tontura. A ocorrência de sintomas neurovegetativos como náuseas, vômito e sudorese são frequentes na fase aguda da doença, mas podem estar presentes tanto em tonturas de causa central como periférica. É importante questionar o paciente quanto à presença de alterações visuais que podem interferir no equilíbrio; cefaleia e sintomas de pródromo, que podem estar presentes em quadros de migrânea vestibular; cervicalgia e parestesia, queixas frequentes em tonturas de causa cervical. Na tontura de causa periférica não ocorre perda da consciência. A perda de audição e o zumbido são sintomas que indicam acometimento coclear e, quando presentes, sugerem que a causa da tontura seja periférica
- Antecedentes pessoais: a tontura pode ser desencadeada por distúrbios do metabolismo – como alterações glicêmicas, insulinêmicas e hormonais – alterações cardiovasculares e neurológicas. Diante de uma história de trauma cranioencefálico, deve-se afastar acometimentos centrais que levem à tontura e considerar a hipótese de VPPB pós-traumática
- Hábitos e vícios: algumas substâncias são estimulantes do labirinto, podendo provocar piora da tontura. Dentre elas a cafeína (presente no café, no chocolate, alguns chás e refrigerantes), o álcool e o fumo. O abuso de açúcar e carboidratos pode ser prejudicial, assim como o jejum prolongado.

Exame físico

Deve-se sempre iniciar a avaliação do paciente com o exame físico geral. Neste exame, a medida da pressão

arterial tem especial importância.

O exame específico começa com otoscopia, para que se afastem quadros de otite média aguda supurativa ou serosa.

A pesquisa de nistagmos espontâneo (NE) e semiespontâneo (NSE) pode ajudar na topografia da lesão. Nistagmos são movimentos oculares que possuem uma componente rápida, de origem vestibular, e uma componente lenta, originada no tronco encefálico.

O NE que ocorre em lesões vestibulares periféricas é o nistagmo horizonto-rotatório unidirecional. Alguns achados são sugestivos de acometimento central, como: nistagmos verticais, nistagmos multidirecionais e ausência do efeito inibidor a fixação ocular (EIFO). EIFO é a diminuição ou abolição do nistagmo com os olhos abertos quando se fixa o olhar em algum ponto.

Os testes vestibulares são divididos em estáticos e dinâmicos:

- Estáticos
  - Romberg: paciente colocado em pé, com braços ao longo do corpo, pés unidos e olhos fechados
  - Romberg-Barré: também chamado de Romberg sensibilizado, diferencia-se pela posição dos pés, que ficam um na frente do outro, diminuindo a base de sustentação.

Os exames são considerados alterados se houver desequilíbrio ou tendência a queda. Nas síndromes periféricas, é esperado que as quedas ocorram sempre para o mesmo lado (para o lado da componente lenta do nistagmo), enquanto no quadro central elas são aleatórias

- Dinâmicos
  - Marcha: observa-se se há desvios da marcha e se há características centrais peculiares, como espasticidade e ataxia
  - Unterberger-Fukuda: paciente marcha cerca de 30 passos, parado no mesmo local, de olhos fechados. Quando se observam deslocamentos maiores que um metro ou desvios angulares maiores que 45°, o teste é considerado alterado.

As alterações caracterizadas por quedas e/ou desvios para o mesmo lado da componente lenta do nistagmo sugerem acometimento vestibular periférico.

A realização de provas cerebelares e de pares cranianos deve ser sempre feita por sua importância no diagnóstico diferencial de tonturas de causas centrais.

A avaliação cerebelar pode ser feita pelos testes de índex-índex, índex-nariz e diadococinesia. Este último mede a capacidade de executar tarefas repetitivas de forma adequada. A Tabela 501.1 apresenta os pares cranianos e suas funções.

Avaliação funcional do sistema vestibular

Na avaliação funcional, o sistema vestibular é analisado como um todo, ou seja: labirinto (além do posterior que é vestibular, avalia-se também o labirinto anterior que é a cóclea), nervos vestibulares, núcleos vestibulares no assoalho do quarto ventrículo e vias vestibulares centrais.

Esta análise permite:

- Verificar a integridade funcional do sistema vestibular
- Topografar eventuais alterações encontradas, diferenciando disfunções centrais de periféricas
- Caracterizar as disfunções em hipofunção ou hiperfunção.

Vários são os métodos utilizados para avaliar o sistema vestibular, porém, citaremos a seguir os mais comumente utilizados na prática clínica.

Óculos de Frenzel

São óculos, que são colocados no paciente e possuem lentes de 20 dioptrias que amplificam os olhos e impedem

a fixação ocular. Desta forma, facilitam a observação de nistagmos. Pode-se avaliar a presença de nistagmos espontâneos, semiespontâneos e evocados.

Tabela 501.1 Pares cranianos e alguns testes que podem ser utilizados para avaliá-los funcionalmente.

Par	Função
I	Olfato
II	Visão
III	Musculatura extrínseca do olho
IV	Músculo oblíquo superior do olho
V	Sensibilidade facial e das córneas
VI	Músculo reto lateral do olho
VII	Mímica facial
VIII	Audição e equilíbrio
IX	Sensibilidade da mucosa faríngea e do terço posterior da língua
X	Reflexo nauseoso e inervação da laringe
XI	Músculos esternocleidomastóideo e trapézio
XII	Motricidade lingual

Nistagmografia

A eletronistagmografia (ENG) é um método de registro de movimentos oculares através da variação de potencial elétrico entre a córnea e a retina. Possui um ou mais canais de registro que possibilitam a captação destes movimentos e a obtenção de um traçado no qual o nistagmo pode ser mensurado pela velocidade angular da componente lenta (VACL). O nistagmo é avaliado durante a realização de provas oculomotoras e durante provas vestibulares.

As provas oculomotoras geralmente realizadas são: calibração dos movimentos oculares, pesquisa do nistagmo espontâneo e semiespontâneo, movimentos sacádicos, rastreio pendular e nistagmo optocinético. As provas vestibulares são: pesquisa de nistagmo posicional e de posicionamento, prova rotatória pendular decrescente (PRPD) e prova calórica.

A prova calórica se baseia na estimulação calórica – com ar ou água – de cada orelha e, portanto, de cada labirinto, separadamente. A realização de provas quentes e frias nas duas orelhas possibilita a avaliação da função labiríntica separadamente e o cálculo da função relativa, ou seja, avalia a resposta de um labirinto em comparação com o outro.

A vectoeletronistagmografia (VENG) é uma evolução do método anterior, pois possui três canais de registro, dispostos de tal forma que possibilitam a avaliação de nistagmos verticais e oblíquos.

A videonistagmografia (VNG) não utiliza eletrodos como os métodos anteriormente citados. Uma máscara com microcâmeras é colocada vedando os olhos do paciente, que permanecem abertos, e a captação dos movimentos oculares ocorre através de feixes de luz infravermelha. Esta técnica torna a VNG ainda mais sensível que os demais métodos e o registro da movimentação ocular mais preciso.

Potencial evocado miogênico vestibular

O potencial evocado miogênico vestibular (VEMP) é um potencial de média latência, gerado por um reflexo muscular vestibuloespinal. O potencial é evocado por um estímulo sonoro de alta intensidade que passa pela orelha média, orelha interna na mácula sacular, nervo vestibular inferior, núcleos vestibulares e vias vestibuloespinais até a placa neuromuscular. Enquanto na prova calórica o nervo avaliado é o vestibular superior, que inerva o canal

lateral, neste método e nervo em questão é o vestibular inferior. O exame não é invasivo, captando a resposta muscular com eletrodos de superfície e é facilmente realizado e registrado com os mesmos aparelhos utilizados na realização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE, ou BERA).

Posturografia

Avalia o equilíbrio corporal como um todo, ou seja, não observa a resposta exclusivamente vestibular, mas a interação entre os sistemas vestibular, proprioceptivo e visual.

O exame baseia-se em uma plataforma de força, sobre a qual o paciente fica em pé. Esta plataforma possui sensores que captam a pressão exercida pelos pés do paciente e, consequentemente, a oscilação do corpo.

Este método avalia não apenas a funcionalidade dos sistemas sensoriais, mas também a resposta motora a estímulos, permitindo adequar esquemas terapêuticos de reabilitação vestibular e acompanhar a melhora destes indivíduos.

Exames complementares na otoneurologia

Como já foi dito anteriormente, a otoneurologia se esmera em definir o fator etiológico da tontura. Para este fim, diversos exames podem ser necessários. Entre eles:

- Hematológicos: hemograma, lipidograma, glicemia/curva glico-insulinêmica, exames hormonais da função tireoideana e da sexual
- Sorológicos: sífilis, HIV
- Radiológicos: ultrassonografia doppler de carótidas e vertebrais, radiografia ou ressonância magnética (RM) cervical, RM de ângulo ponto cerebelar, tomografia de mastoide
- Cardiológicos: eletrocardiograma, ecocardiograma
- Neurológicos: eletroencefalograma
- Audiológicos: audiometria tonal e vocal, imitanciometria (impedanciometria), potencial evocado auditivo de tronco encefálico, emissões otoacústicas.

Principais vestibulopatias periféricas e centrais

Vertigem posicional paroxística benigna

A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) é principal causa de tontura. Caracteriza-se por uma tontura rápida, geralmente rotatória, com duração de segundos, desencadeada pela movimentação da cabeça.

A doença é causada pelo deslocamento de otocônias, que são cristais de cálcio, provenientes do utrículo. Estas partículas podem migrar até os canais semicirculares, levando a uma ductolitíase, ou até a cúpula da ampola dos canais, levando a uma cupulolitíase.

O diagnóstico é feito através de manobras de posicionamento, nas quais o indivíduo é movimentado de forma a provocar o deslocamento das otocônias e, consequentemente, provocar nistagmo. As características do nistagmo permitem definir o canal acometido.

O tratamento também é baseado em manobras, que objetivam redirecionar as otocônias ao utrículo.

Doença de Méniere

O substrato fisiopatológico da doença de Méniere é a hidropisia endolinfática. O diagnóstico de certeza só poderia ser dado após exame anatomopatológico, já que ainda não há exames que consigam certificar a presença da hidropisia.

Desta forma, convencionou-se considerar doença de Méniere definida os quadros repetidos de tontura rotatória, com duração de mais de 20 min, audiometria que documente perda auditiva, queixa de zumbido e plenitude auricular; e que não tenham uma causa definida.

A audição pode apresentar caráter flutuante e apresenta melhora completa após a crise, nas fases iniciais da

doença.

A eletrococleografia é um exame eletrofisiológico que obtém respostas elétricas a partir de um estímulo sonoro. Este exame pode sugerir a presença de hidropisia, desde que ela esteja presente no momento do exame. Por isso, seu resultado normal não afasta a existência da doença, já que a hidropisia ocorre em períodos, nas fases iniciais da doença.

O tratamento deve ser não apenas medicamentoso (sendo a betaistina a droga mais utilizada atualmente), mas também baseado na reabilitação vestibular e em dieta fracionada com restrição de cafeínas.

Labirintopatias hematológicas e metabólicas

Como o labirinto é um órgão extremamente sensível, suas alterações servem de "alarme" para acometimentos sistêmicos no organismo.

A disfunção do metabolismo dos carboidratos parece ser a principal causa metabólica de afecções labirínticas, mas podemos citar outras doenças que podem levar à tontura:

- Anemia
- Hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia
- Disfunções tireoideanas
- Disfunções de hormônios sexuais.

A tontura mais frequente é a do tipo instabilidade, geralmente acompanhada de zumbido agudo. Pode haver perda auditiva associada, sendo que o perfil mais característico é o de perda sensorial em "U" invertido.

O tratamento é baseado na correção do distúrbio causador da tontura e sintomáticos.

Neurite vestibular

A neurite vestibular, geralmente de origem viral, é caracterizada por uma tontura intensa, rotatória, acompanhada de náuseas e vômito, de duração normalmente maior que uma hora. Não há perda auditiva ou zumbido.

No exame físico, a presença de nistagmo costuma ser evidente, com característica horizonto-rotatória unidirecional. Os testes vestibulares – Romberg e Unterberger – também estão alterados, com queda ou desvio para o lado da componente lenta do nistagmo.

O tratamento visa melhorar a sintomatologia do paciente, com a utilização de drogas supressoras labirínticas. O corticoide pode ser utilizado na fase aguda. A reabilitação vestibular deve ser iniciada o mais precocemente possível, de forma a auxiliar a compensação labiríntica.

Migrânea vestibular

A migrânea é considerada uma síndrome vestibular central que teria como fisiopatologia disfunções vasculares semelhantes às que ocorrem em quadros de enxaqueca.

A tontura característica é rotatória, com piora à movimentação da cabeça, associada a sintomas de aura. Pode existir perda auditiva associada.

O tratamento pode ser profilático, com as mesmas drogas utilizadas na profilaxia de enxaqueca – amitriptilina, propranolol, flunarizina, topiramato – e tratamentos para crise, que quando iniciados no momento da aura, podem até mesmo evitar a tontura.

A correção dos hábitos alimentares deve ser lembrada, evitando-se cafeína e jejum prolongado.

Labirintopatias da infância

As disfunções labirínticas que ocorrem exclusivamente na infância são: o torcicolo paroxístico da infância – de meses até 5 anos – e a vertigem paroxística benigna da infância (VPBI) – de 3 a 8 anos. Ambas são, como a migrânea vestibular, síndromes vestibulares centrais relacionadas com a mesma fisiopatologia da enxaqueca.

Nem sempre a criança consegue descrever seus sintomas, desta forma devemos valorizar vícios de postura, atraso no desenvolvimento da marcha, crises de choro e a descrição de sintomas de aura.

A correção de hábitos alimentares costuma ser a parte primordial do tratamento e, quando necessário, o tratamento medicamentoso pode ser feito principalmente com flunarizina ou ginkgo biloba.

Labirintites

A labirintite propriamente dita é um processo inflamatório ou infeccioso do labirinto que ocorre geralmente como complicação de um acometimento da orelha média.

O quadro de vertigem intensa, com náuseas e vômitos, é acompanhado de sintomas auditivos que podem variar de perdas auditivas condutivas, dos quadros de otite média secretora, a perdas auditivas sensoriais profundas irreversíveis.

O tratamento da otite, geralmente com antibiótico, é obrigatório (inclusive com miringotomia, caso necessária) associado aos sedativos labirínticos e corticoides.

Outras causas de tontura

São diversas as causas de tontura e desequilíbrio, dentre elas:

- Síndrome multissensorial do idoso
- Síndromes cervicais
- Insuficiência vertebrobasilar
- Doenças cardíacas, como arritmias, infartos, insuficiência cardíaca
- Hipotensão postural e outros quadros de disautonomia
- Sífilis
- Doenças autoimunes
- Disfunção tubária
- Doenças neurológicas ou degenerativas
- Ototóxicos
- Fístula perilinfática.

Reabilitação vestibular

A reabilitação vestibular (RV) faz parte do tratamento do paciente com tontura, devendo ser iniciada de forma precoce.

Seu objetivo é facilitar a compensação vestibular por meio da estimulação dos demais sistemas que controlam o equilíbrio corporal – visual e proprioceptivo – e das vias vestibulares centrais. Os exercícios da RV promovem um conflito entre estes sistemas provocando tontura e estimulando a neuroplasticidade.

Os mecanismos de neuroplasticidade baseiam-se em:

- Adaptação: o sistema vestibular se adapta aos estímulos recebidos, mesmo que estes sejam deficitários
- Habituação: o sistema corrige os estímulos inadequados, passando a apresentar respostas dentro da normalidade
- Substituição: a percepção sensorial passa a ser predominantemente de outros sistemas que não o vestibular.

Existem vários tipos de protocolos, como o de Cawthorne e Cooksey e o proposto por Herdman, mas o mais importante é que a escolha do programa de reabilitação seja feita de forma individual e flexível.

As manobras de reposicionamento da VPPB também são consideradas parte da reabilitação. Após a realização das manobras diagnósticas para VPPB, pode-se definir o canal semicircular acometido e, consequentemente, a manobra de reposicionamento.

Para o tratamento de acometimentos no canal semicircular posterior utilizam-se as manobras de Epley ou de Semont. Alguns autores preconizam que a manobra de Epley seria mais adequada para casos de ductolitíase e a de Semont, para cupulolitíase.

Para o canal lateral, a manobra de Lempert é a mais utilizada e, para o canal anterior, pode-se utilizar a manobra de Epley invertida.

Capítulo 502

Reabilitação Auditiva com Uso de Próteses Auditivas e Implantes Cocleares

Reabilitação Auditiva com Uso de Próteses Auditivas

Katia de Almeida, Carlos Alberto Herrerias de Campos e Carlos Augusto Correia de Campos

Introdução

Quando o médico se depara com um provável caso de deficiência auditiva ele deve encarar como inadiáveis a identificação precoce, as avaliações completas, o diagnóstico preciso e o tratamento conveniente. Se durante ou após essa intervenção persistir uma deficiência auditiva que possa ser prolongada ou permanente, o paciente deve ser logo encaminhado para um processo de habilitação ou reabilitação da audição.

O uso de dispositivos eletrônicos – próteses auditivas, equipamentos auxiliares da audição e ou implantes cocleares – tem sido considerado como um tratamento altamente eficiente, mas nem sempre suficiente para minorar as consequências negativas de uma perda de audição. Tal uso reduz a deficiência auditiva pelo aumento da audibilidade do sinal de fala propiciado pelos dispositivos eletrônicos.[1]

A primeira providência é uma possível indicação desses dispositivos eletrônicos auxiliares para a audição: próteses auditivas e ou implantes cocleares. Tal uso é um componente fundamental no processo de habilitação ou reabilitação auditiva, cujos objetivos devem ser: propiciar o aproveitamento máximo da função auditiva por meio do uso de dispositivos eletrônicos de amplificação; melhorar a percepção do sinal de fala e, dessa forma, minorar as dificuldades de comunicação, reduzindo ou eliminando as limitações em atividades causadas pela perda auditiva; e restaurar ou expandir a participação e envolvimento social do indivíduo.

Face ao exposto, este capítulo tem como objetivo apresentar os principais aspectos relacionados com a indicação, seleção e adaptação de dispositivos eletrônicos auxiliares da audição, visando propiciar o melhor cuidado ao deficiente auditivo.

Papel do otorrinolaringologista na reabilitação por prótese auditiva

Como especialista no assunto, o otorrinolaringologista deve ser a "porta de entrada" obrigatória do deficiente auditivo no sistema de saúde, já que a ele cabem as importantes decisões iniciais para o melhor diagnóstico e tratamento. Assim sendo, ele tem que ser sempre consultado antes de qualquer indivíduo submeter-se à seleção e adaptação de uma prótese auditiva, porque necessitam serem descartadas ou convenientemente tratadas as doenças otológicas progressivas, assim como doenças sistêmicas com repercussões sobre o aparelho auditivo, para que não ocorram danos adicionais à saúde otológica e ou mesmo à saúde geral do paciente.

Além dessa avaliação que precede a seleção, também após a adaptação da prótese auditiva o paciente deve passar em novas consultas otorrinolaringológicas, para o acompanhamento médico de seus possíveis problemas de saúde e remoções do excesso de cerume do meato acústico externo que frequentemente ocorre no usuário desse tipo de dispositivo.

Especialmente as crianças devem ser reavaliadas periodicamente, em função das frequentes infecções de vias respiratórias superiores que apresentam e que podem provocar doenças da orelha média e perdas auditivas adicionais. Uma perda condutiva que se superpõe a uma neurossensorial pode resultar em baixo aproveitamento da

prótese auditiva, decorrente da variação dos limiares tonais. Se esse fato for menosprezado poderá implicar um atraso no desenvolvimento de linguagem do menor. Além disso, algumas crianças podem apresentar perdas auditivas flutuantes ou progressivas que devem ser monitoradas. Quanto mais jovens elas forem, mais constantes devem ser os retornos às consultas médicas.

Finalmente, é ao otorrino que compete encaminhar seus pacientes para fonoaudiólogos competentes na reabilitação não médica.

Papel do fonoaudiólogo

O fator principal na habilitação ou reabilitação do paciente com deficiência auditiva é o grau de atenção que lhe é dispensado. A perda auditiva é uma das piores privações de sentidos que um ser humano pode ter. E o profissional talhado para suprir as grandes exigências desses indivíduos é o fonoaudiólogo com experiência na área. É ele quem tradicionalmente e por formação reúne todos os conhecimentos necessários para comandar o processo de reabilitação da deficiência auditiva.

Por isso, é importante que o médico conheça e transmita ao paciente e seus familiares qual o papel do fonoaudiólogo nos diferentes aspectos da reabilitação auditiva: seleção e adaptação da prótese auditiva; orientações quanto à audição e uso da prótese auditiva; aconselhamento e seguimento do usuário; treinamento auditivo; estratégias de comunicação, leitura orofacial e terapia da fala.

Sem esse conhecimento, boa parte dos deficientes auditivos acreditará que sua capacidade de comunicação está diretamente relacionada apenas ao desempenho dos dispositivos eletrônicos de amplificação. Com isso, poderá procurar pessoas não habilitadas que assumirão o papel de orientador do paciente, na tentativa de solucionar seus problemas de comunicação.

Próteses auditivas

A prótese auditiva, embora seja apenas um dos componentes dos processos de habilitação e reabilitação, é considerada a sua pedra fundamental. Também chamada de aparelho de amplificação sonora individual, basicamente contém um microfone, um sistema amplificador, um receptor e uma bateria para fornecer energia ao sistema. Tem como finalidade primária a amplificação sonora, da forma mais adequada e satisfatória possível, não apenas aos sinais de fala, mas também dos sons ambientais, sinais de perigo (como alarmes contra incêndios) e de alerta (como campainhas de porta ou telefone), bem como sons que melhoram a qualidade de vida do indivíduo (música, canto dos pássaros e outros). Além disso, é o instrumento utilizado para facilitar a educação e o desenvolvimento psicossocial e intelectual do deficiente auditivo.

Candidatos ao uso de próteses auditivas

Do ponto de vista audiológico, todo indivíduo adulto com uma perda de audição deve ser considerado um candidato em potencial ao uso de próteses auditivas. Quando se trata de adultos, os objetivos do uso de próteses auditivas não se restringem apena a corrigir ou minorar a perda da sensibilidade auditiva, garantindo a audibilidade dos sinais menos intensos e o conforto daqueles de moderada e forte intensidade; mas também de reduzir ou eliminar as limitações causadas pela perda auditiva; e restaurar ou expandir a participação em atividades do indivíduo.[2]

Sabemos que, dependendo das características da perda auditiva, o indivíduo pode ser considerado candidato mais difícil para o uso da amplificação. Nas perdas de audição bilaterais, a aceitação e a adaptação da prótese são mais fáceis que nas unilaterais. As perdas auditivas profundas tardiamente adquiridas frequentemente fazem com que as próteses auditivas sejam rejeitadas, porque não restauram a qualidade da audição. Entretanto, mesmo que só existam resíduos auditivos, as próteses auditivas devem sempre ser testadas, especialmente em crianças. Com base nessa premissa, a maioria dos protocolos para implantes cocleares requer a experiência prévia com próteses auditivas que, no caso de insucesso, constitui um dos critérios para seleção do candidato ao implante coclear.

No que se refere às crianças, devemos ressaltar que é na infância que o ser humano está mais apto a desenvolver seus conhecimentos e habilidades e, para tal, necessita receber grande quantidade de estímulos do ambiente em que

vive. A audição é o principal meio por meio da qual a linguagem verbal é adquirida. Portanto, o uso de próteses auditivas deve ser considerado para todas as crianças que possuírem uma perda auditiva significativa de qualquer grau, seja ela neurossensorial, condutiva ou mista. A duração e configuração (bilateral ou unilateral) da perda auditiva bem como saúde da criança, *status* cognitivo e necessidades funcionais são fatores importantes a serem considerados na adaptação desses dispositivos.[3]

Mesmo perdas auditivas leves, de qualquer tipo ou causa, podem resultar em déficits em linguagem, desempenho acadêmico aquém do esperado, habilidades cognitivas reduzidas e ou problemas comportamentais. Assim sendo, estas perdas devem ser identificadas, o mais cedo possível, e remediadas quando necessário. Crianças portadoras de perdas unilaterais e ou flutuantes podem, eventualmente, necessitar utilizar a amplificação, dependendo da existência de outras incapacidades e de seu desempenho educacional.

As crianças devem ser adaptadas com próteses auditivas o mais precocemente possível, tão logo o diagnóstico da deficiência auditiva tenha sido efetuado, evitando os efeitos da privação sensorial sobre o desenvolvimento global e de linguagem. É fundamental aproveitar os períodos críticos para o desenvolvimento da linguagem, que são os períodos de desenvolvimento em que o organismo está programado para receber e utilizar determinados estímulos e que, subsequentemente, o estímulo diminuirá sua potência em efetuar o desenvolvimento do organismo na função representada.[4]

Um ano na vida do deficiente auditivo sem próteses auditivas é 1 ano no qual a criança não tem a oportunidade de experimentar todas as interações que dependem da audição, com consequente prejuízo em sua qualidade de vida e de sua família.

Aspectos importantes no encaminhamento para protetização

Os achados audiométricos são um indicativo extremamente importante a respeito da necessidade do uso de uma prótese auditiva. Porém, outros fatores auditivos e não auditivos devem ser levados em consideração, tais como: dificuldades auditivas e necessidades de comunicação; aceitação da perda auditiva; a motivação para obter ajuda; destreza manual; acuidade visual; as preocupações estéticas; e os aspectos financeiros.

Todos esses fatores costumam influir na decisão de encaminhamento do paciente para seleção de prótese(s) auditiva(s). Julgamos, entretanto, que é necessário um período de experiência domiciliar, no qual o usuário possa utilizar a prótese auditiva nas condições ambientais e de comunicação habituais. Essa experiência deve ser acompanhada de perto por um profissional experiente, pois ajustes de vários tipos provavelmente serão necessários, e mesmo pequenos problemas e dificuldades podem ocasionar a desistência de um indivíduo pouco motivado.

No que se refere aos aspectos financeiros, desde quando foi instituída a Política Nacional de Saúde Auditiva da Saúde com a portaria do Ministério da Saúde nº 2.073/GM em 28 de setembro de 2004, a concessão de próteses auditivas, bem como o acompanhamento da adaptação e treinamento do usuário, passou a ser um direito do deficiente auditivo.[5]

Quanto ao uso da prótese auditiva bilateral ou unilateral, para os indivíduos com perdas auditivas bilaterais, há um consenso geral da indicação de duas próteses auditivas, a menos que haja alguma contraindicação clara e precisa. As vantagens da audição binaural incluem a localização sonora, somação binaural, eliminação do efeito sombra da cabeça, habilidade em separar sons dos ruídos ambientais e melhor reconhecimento de fala na presença de ruído. O uso de duas próteses auditivas fornece a base para a audição binaural, mas não há garantias de que as interações binaurais ocorram uma vez que essas dependem do funcionamento das vias auditivas centrais. Entretanto, é a única forma de que o usuário dispõe para usufruir as vantagens das diferenças interaurais de intensidade, tempo e espectro do estímulo sonoro que fornecem as pistas adicionais necessárias para aproximar o deficiente auditivo das experiências auditivas normais.

Outro fator importante a ser considerado refere-se ao fenômeno da privação auditiva de início tardio observado em adultos portadores de perdas auditivas sensório-neurais usuários de uma única prótese auditiva. A privação auditiva manifesta-se como uma redução estatisticamente significante nos índices de reconhecimento de fala na orelha não protetizada, após um prolongado período de falta de estimulação, que pode variar de 1 a 2 anos de uso unilateral do aparelho. Segundo os pesquisadores, o decréscimo sistemático, ao longo do tempo, no desempenho auditivo, está associado à redução da informação acústica disponível, já que não é observado em orelhas protetizadas.[6]

Dessa forma, considera-se o uso bilateral da amplificação como a forma de adaptação preferencial para todos os candidatos ao uso de próteses auditivas, a menos que exista alguma contraindicação específica como, por exemplo, uma grande assimetria entre os limiares auditivos nas duas orelhas. Mas, mesmo nesses casos, recomenda-se que, independentemente das diferenças de limiares existentes, a amplificação bilateral seja experimentada e avaliada para determinar a efetividade do uso de duas próteses auditivas.

Em virtude dos efeitos da privação auditiva, para aqueles indivíduos que preferirem fazer uso de uma única prótese auditiva, a audição da orelha não protetizada deverá ser avaliada anualmente. Caso haja algum sinal da ocorrência da privação auditiva, o uso da amplificação binaural deve ser considerado.

No que se refere aos tipos de prótese auditiva, muitos são os fatores que devem ser considerados na seleção do tipo de aparelho mais adequado a cada caso. Portanto, há prós e contras em cada tipo de prótese auditiva. Por essa razão, cada caso deve ser avaliado cuidadosamente, levando-se em consideração as necessidades de ganho acústico e saída máxima; a tecnologia; a versatilidade de características eletroacústicas; a facilidade de manipulação, inserção e remoção; a compatibilidade de uso ao telefone; o custo; e, sempre que possível, as necessidades estéticas do futuro usuário. Nos últimos anos, houve um avanço considerável no desenho, miniaturização, construção e controle de qualidade das próteses auditivas. Com adultos a escolha recai basicamente entre as intraurais e as retroauriculares pequenas. As intraurais possuem diferentes versões pouco perceptíveis (intrauriculares, intracanais e microcanais) e até uma microcanal imperceptível, que é totalmente inserida no meato acústico externo do usuário, e que é trocada em períodos variáveis de algumas semanas, quando se esgota a bateria. Quanto às retroauriculares, continuam sendo as que possibilitam mais recursos tecnológicos e ganhos acústicos. Além disso, tiveram seu tamanho reduzido drasticamente nos últimos anos, possibilitando uma maior aceitação estética, inclusive pela considerável modificação em seu estilo, *design* e funcionalidade. Hoje temos à disposição aparelhos retroauriculares muito pequenos, leves, discretos cuja conexão aos moldes auriculares é feita por tubos bem finos. Aparelhos com tubos finos podem ainda ter receptor interno ou externo. Quando externo, um pequeno fio através do tubo conecta a caixa do aparelho ao receptor que é inserido no meato acústico externo.

Orientação, aconselhamento e seguimento ao usuário

Uma das etapas decisivas da reabilitação auditiva é a orientação e o aconselhamento ao usuário dos dispositivos eletrônicos da amplificação. Informação é fundamental para garantir que o indivíduo torne-se um usuário conhecedor e efetivo desses dispositivos, bem como controlador dos ambientes de comunicação. Assim, o objetivo deste seguimento é assegurar que o paciente obterá os benefícios desejados o mais rápido e facilmente possível.[7]

A orientação deve iniciar logo na entrevista inicial e deve prosseguir em todas as sessões subsequentes do processo de reabilitação auditiva. Em virtude da importância e da quantidade de informação a ser transmitida, é importante que ela seja fornecida ao indivíduo tanto da forma oral quanto escrita. No caso de idosos, esse processo será também mais efetivo se houver ao menos um membro da família presente às sessões de orientação.

A informação a ser dada ao paciente relaciona-se ao cuidado e uso do dispositivo eletrônico. O fonoaudiólogo deve procurar fornecer uma estimativa do aproveitamento auditivo e do benefício esperado com o uso da amplificação nas situações de vida diária. Isto significa mostrar tanto vantagens quanto limitações do dispositivo, tornando as expectativas do futuro usuário mais realistas, motivando-o para o uso, além de fortalecer a confiança do indivíduo no trabalho desenvolvido.[2]

O objetivo principal da orientação é minorar as dificuldades específicas ligadas direta ou indiretamente ao uso da amplificação. Um usuário bem informado é um participante ativo no processo de reabilitação, para que seja possível não apenas a utilização efetiva do dispositivo, mas também de estratégias que facilitem o desempenho do indivíduo na comunicação.

A orientação e o aconselhamento devem enfatizar as necessidades auditivas individuais, procurando esclarecer as possíveis dúvidas e aumentar a aceitação da amplificação e os consequentes benefícios gerados pelo seu uso.

Aconselhamento pós-adaptação e seguimento devem ser fornecidos a todos os novos usuários e mesmo oferecidos àqueles usuários experientes que não receberam tais serviços ou que desejem retomar determinados conceitos. Especialmente com idosos, devem ser incluídos nas sessões os principais parceiros de comunicação como esposa (o), filhos ou mesmo os cuidadores.

Reabilitação Auditiva com Uso de Implantes Cocleares

Maria Cecília Bevilacqua (in memoriam), Orozimbo Alves Costa Filho, Lucas Bevilacqua Alves da Costa, Carlos Alberto Herrerias de Campos, Luiz Augusto de Lima e Silva e Osmar Mesquita Neto

Introdução

O implante coclear ou ouvido biônico caracteriza-se como dispositivo eletrônico capaz de substituir o órgão sensorial da audição e contribuir para melhor qualidade de vida de indivíduos com deficiência auditiva neurossensorial bilateral, de graus intenso e profundo, que não obtiveram benefícios significativos para a percepção dos sons da fala com o uso de aparelhos de amplificação sonora individuais (AASI).

Esse dispositivo de sofisticada tecnologia é uma prótese computadorizada que em parte é inserida cirurgicamente na cóclea, com o objetivo de substituir de forma parcial as funções do órgão sensorial da audição, o órgão de Corti, fornecendo impulsos elétricos para a estimulação direta das fibras neurais remanescentes.

Os resultados obtidos com o uso desse dispositivo fundamentam-se no fato de que indivíduos portadores de deficiência auditiva neurossensorial de grau intenso e profundo apresentam acentuada alteração ou diminuição no número de células auditivas. Nesse sentido, a estimulação elétrica fornecida pelo implante coclear é capaz de desempenhar parcialmente as funções dessas células sensoriais, estimulando diretamente as fibras remanescentes do nervo auditivo e possibilitando a interpretação da informação pelo córtex cerebral.

O sistema de funcionamento do dispositivo do implante coclear é constituído por dois componentes: um interno e outro externo.

O interno é aquele colocado cirurgicamente, junto ao osso do crânio, sob a pele. É constituído por uma antena interna, um receptor/estimulador de titânio e um cabo com filamentos de múltiplos eletrodos, que é inserido na cóclea.

A antena externa envia a informação recebida pelo processador de fala de maneira transcutânea, por meio de radiofrequência modulada ao componente interno do dispositivo.

A antena interna do equipamento, localizada no receptor/estimulador interno, permite a conexão entre os componentes internos e externos do dispositivo, recebendo a informação enviada pela antena externa.

Por fim, o feixe de eletrodos, conectado ao receptor/estimulador por meio de um fino cabo, recebe os sinais eletrônicos e estimula fibras nervosas específicas em diferentes regiões da cóclea.

Vale destacar que todo o sistema funciona em fração de segundos e de maneira integrada, o que possibilita aos usuários de implante coclear a capacidade de detectar e perceber os sons à medida que eles ocorrem.

Após a estimulação das fibras nervosas pelo feixe de eletrodos, os impulsos neurais serão interpretados pelos centros auditivos do sistema nervoso central a fim de que o usuário experimente a sensação de audição.

Indicação ao uso do implante coclear

Adolescentes e adultos

As principais orientações são:

- Não existe limite de idade para a indicação do implante coclear
- É recomendado que o tempo de privação sensorial ou tempo de surdez seja inferior ou igual à metade da vida do candidato
- Indivíduos que não obtiveram reconhecimento auditivo satisfatório com a amplificação sonora convencional, apresentando resultados de reconhecimento de fala iguais ou inferiores a 50% para sentenças apresentadas em conjunto aberto
- Melhores resultados são observados em casos de deficiência auditiva pós-lingual. Em adolescentes e adultos portadores de deficiência auditiva pré-lingual, a cirurgia deve ser realizada apenas em sujeitos que apresentam o uso efetivo da linguagem oral como forma de comunicação e em pacientes motivados ao uso da audição. O candidato e

sua família devem ser orientados em relação à limitação dos resultados.

Crianças

Na deficiência auditiva neurossensorial profunda bilateral, a idade mínima aprovada e recomendada é a partir dos 6 meses de idade. Torna-se de fundamental importância a avaliação do diagnóstico audiológico e dos riscos cirúrgicos envolvidos na indicação do implante coclear em crianças com apenas 6 meses de idade.

Em casos de deficiência auditiva neurossensorial de grau intenso, a idade mínima para implantação é de 18 meses.

Na deficiência auditiva adquirida após o desenvolvimento da linguagem oral (pós-lingual), não existe limite de idade para implantação. Quanto mais próxima a cirurgia da aquisição da deficiência auditiva melhores serão os resultados.

Em crianças com deficiência visual associada à deficiência auditiva, na ausência de outros comprometimentos, o implante coclear pode representar um recurso fundamental para a reabilitação da dupla deficiência.

Comprometimentos de natureza neurológica, emocional ou intelectual associados à deficiência auditiva podem prejudicar benefícios que o implante é capaz de fornecer ao usuário, tanto na população adulta como na infantil.

Vale ressaltar que o paciente deve ser tratado em um programa com experiência no trabalho interdisciplinar, já que todas as etapas envolvidas (pré-cirúgica, cirúrgica e pós-cirúrgica) devem ocorrer de maneira integrada, com eficiência e precisão.

Os resultados encontrados na população usuária de implante coclear podem variar de acordo com diferentes fatores que são capazes de interferir no prognóstico do paciente. Entre eles: tempo de privação sensorial, sobrevivência de células ganglionares ou elementos neurais, colocação do dispositivo dentro da escala timpânica, sobrevivência de elementos neurais no sistema auditivo central e/ou prévia exposição à fala e à linguagem.

Na população adulta, os benefícios obtidos com o dispositivo do implante coclear demonstram importante modificação na qualidade de vida dos pacientes, no que diz respeito à possibilidade de utilização da via auditiva para a percepção dos sons da fala, além da melhora da leitura orofacial. A compreensão da fala ao telefone na população adulta está intimamente relacionada com o tempo de privação sensorial e ao ritmo de desenvolvimento das habilidades auditivas.

Na população infantil, especialmente naquelas que recebem o dispositivo em idade inferior a 2 anos, os resultados clínicos demonstram que a apropriação da linguagem ocorre de maneira mais efetiva. A inserção da criança deficiente auditiva, usuária de implante coclear, no ensino regular, caracteriza-se, nos dias atuais, como importante benefício advindo do uso do dispositivo.

O atendimento fonoaudiológico especializado na cidade de origem do paciente é de fundamental importância, no sentido de acompanhar o ritmo de desenvolvimento, bem como as etapas terapêuticas, especialmente em crianças.

Os riscos cirúrgicos encontrados na cirurgia para inserção do implante coclear assemelham-se àqueles existentes em cirurgias otológicas e inerentes aos procedimentos realizados sob anestesia geral.

As inovações tecnológicas na área de bioengenharia, bem como o aprofundamento dos conhecimentos relacionados com a fisiologia do sistema auditivo possivelmente proporcionarão, em um futuro breve, novas possibilidades para a população portadora de deficiência auditiva.

A utilização do implante coclear bilateral é hoje uma realidade clínica nos principais centros internacionais destinados ao tratamento da deficiência auditiva. A indicação do implante coclear em ambos os ouvidos está fundamentada em resultados clínicos que demonstram melhora na habilidade de localização sonora, bem como a possibilidade de beneficiar a percepção de fala em situações de ruído competitivo.[1]

O desenvolvimento de um dispositivo totalmente implantável constitui-se atualmente um desafio a ser investigado e alcançado pelos pesquisadores que atuam na área. Estudos iniciais já demonstraram a viabilidade do desenvolvimento da audição invisível.[2]

Os estudos de proteínas e agentes farmacológicos capazes de proteger e/ou regenerar as células do ouvido interno e as fibras do nervo auditivo vem sendo investigados de maneira experimental. Aguardamos, portanto, novos avanços na área da neurofisiologia para que os resultados dos estudos de regeneração celular em animais passem a ser utilizados em seres humanos.

Capítulo 503

Deficiência Auditiva

Osmar Mesquita Neto e Carlos Alberto Herrerias de Campos

Introdução

A plena percepção dos estímulos sonoros do ambiente depende da integridade de todo sistema auditivo, compreendido pela orelha externa, média e interna, além do nervo coclear e suas conexões sinápticas ao longo do tronco encefálico e do córtex cerebral.

Todos os segmentos do sistema auditivo estão sujeitos a alterações. A intensidade e o tipo de sintomas delas decorrentes podem variar conforme o local e a gravidade da lesão.

A identificação, a mensuração e a classificação topográfica da perda auditiva são fundamentais para a formulação de uma hipótese diagnóstica etiológica e de um plano terapêutico.

Métodos de avaliação da audição

As deficiências auditivas são primeiramente classificadas pela topografia da lesão:

- Deficiência auditiva de condução/orelha externa e média
- Sensório-neural/cóclea e nervo coclear
- Central/tronco encefálico e córtex.

Essa classificação requer a aplicação e interpretação cuidadosa de diversos testes específicos e, a partir desse diagnóstico sindrômico, busca-se o etiológico (que tem inúmeras variações e combinações possíveis). Portanto, este capítulo não pretende esgotar essas possibilidades, mas sim apresentar de forma organizada alguns conceitos que possibilitem nortear o raciocínio clínico diante de um paciente com sintomas de limitação da função auditiva.

A prevalência das alterações auditivas na população geral é estimada em cerca de 25% (metade desses é de adultos). Cerca de 17% da população adulta (Reino Unido) tem elevação dos limiares auditivos acima de 25 dBNA ou mais, em decorrência de alterações sensórioneurais. Esses números altíssimos variam muito em relação à população estudada, em que fatores de risco, hereditariedade e faixa etária são elementos muito relevantes.[1]

Alguns testes auditivos são utilizados de forma corriqueira na prática clínica, como a audiometria tonal, os testes de fala e a imitanciometria. Eles permitem uma avaliação inicial bastante abrangente e capaz de quantificar, mesmo que grosso modo, a alteração auditiva referida. Muitos autores se referem a esse conjunto de testes como avaliação audiológica convencional.

Determinadas vezes, o quadro sintomático sugere um diagnóstico topográfico. No entanto, é muito comum a ocorrência de perdas auditivas cujo diagnóstico topográfico é obscuro. Na vigência dessa situação, ou mesmo para que se confirme uma hipótese formulada, pode-se optar pela realização de testes auditivos específicos, com capacidade de avaliar os segmentos do sistema auditivo de forma individualizada.

Anamnese

Na anamnese, deve-se caracterizar a queixa auditiva, identificando:

- Tipo e tempo de instalação
- Lado acometido

- Forma da alteração, se qualitativa (dificuldade para compreender a fala) ou quantitativa (ouvir baixo)
- Tipo de ambiente que favorece ou desfavorece o desempenho auditivo (ruidoso ou silencioso)
- Fatores de melhora e piora
- Situações ou tipos de sons cuja percepção é melhor ou pior (falar ao telefone, ouvir sons de televisão, teatro, cinema e cultos, sons agudos ou graves, vozes agudas ou graves, sons mais ou menos intensos etc.)
- Presença de autofonia (nos problemas condutivos, o indivíduo sente que a própria voz ressoa no ouvido comprometido)
- Presença de distorções dos sons no lado afetado, que podem ser de frequência (diplacusia) ou de intensidade (recrutamento)
- Presença de paracusias, como: ouvir melhor em locais ruidosos (paracusia de Willis) ou ouvir pior quando mastiga (paracusia de Weber)
- Presença de zumbidos (agudos ou graves, uni ou bilaterais, em ambiente silencioso ou ruidoso)
- Presença de vertigens (caracterizar)
- Além disso, devem-se explorar as circunstâncias em que a alteração auditiva se iniciou, quando súbita ou rapidamente progressiva. Quando a instalação é lentamente progressiva ou flutuante, as informações a respeito do ambiente, hábitos e condições gerais de saúde devem ser esmiuçadas à procura de elementos que possam ser danosos à saúde do aparelho auditivo.

Exame físico

Devem-se observar os caracteres anatômicos do pavilhão auricular, meato acústico externo e membrana timpânica. Sinais de infecções anteriores ou defeitos atuais devem ser anotados e serão de grande importância no momento de diagnosticar a topografia da lesão e de escolher os testes de avaliação auditiva a serem realizados.

A avaliação do aparelho vestibular e da função cerebelar também deve ser realizada nesse momento.

Testes com diapasão

Essa etapa da avaliação auditiva propriamente dita é realizada durante o exame físico, em local silencioso. Utilizamos diapasões que vibram em dó, com frequências múltiplas, a partir de 128 ou 256 Hz, passando por 512, 1.024 e podendo chegar até 2.048 ou 4.096 Hz. A comparação da capacidade auditiva do paciente com a do examinador e da orelha direita em relação à esquerda deve ser realizada de início.

A partir da obtenção dessas informações, lançamos mão de dois testes adicionais:

- Teste de Weber: apoiamos o diapasão em um ponto central do crânio do paciente e solicitamos que ele nos informe sobre a presença do som e a sua localização. Podemos receber algumas respostas:
  - Sensação de presença do som no local estimulado: Weber central. Audição normal ou deficiência auditiva simétrica (de intensidade leve)
  - Sensação de presença do som na melhor orelha (aquela que ouvia melhor): Weber lateralizado para o melhor lado. Indica deficiência auditiva sensório-neural
  - Sensação de presença do som na pior orelha: Weber lateralizado para o pior lado. Indica deficiência auditiva condutiva
  - Não percebe o estímulo sonoro: sugere deficiência auditiva de grau mais intenso, sensório-neural ou mista
- Teste de Rinne: comparamos a sensação auditiva do paciente quando o diapasão é apoiado na mastoide com a sensação do estímulo pela via respiratória. Tal comparação pode ser realizada pela sensação de intensidade ou pelo tempo em que o som é percebido. Podemos receber as seguintes respostas:
  - Rinne positivo (+): o paciente percebe o estímulo mais intenso pela via respiratória do que pela via óssea (ou percebe pela via respiratória por mais tempo). Significa que a audição é normal ou que existe comprometimento sensório-neural leve
  - Rinne negativo (–): o paciente percebe o som de forma mais intensa pela via óssea que pela via respiratória (ou percebe pela via óssea por mais tempo). Tal resultado corresponde à perda auditiva condutiva.

Quando em um resultado de Rinne, o paciente referir não sentir o estímulo pela via óssea, considera-se o

mesmo como “Rinne patológico”, que corresponderia à deficiência auditiva sensório-neural.

É muito importante ressaltar que o ruído ambiental e a técnica e experiência do examinador podem ser determinantes na obtenção de respostas fidedignas nesses testes.

Audiometria tonal

Avaliação executada em cabina acústica, através de estímulos por tons puros calibrados, de 250 a 8.000 Hz, que podem ser apresentados em intensidade variável, desde zero ou -10 até cerca de 110 decibéis em nível de audição (dBNA). O examinador anota qual a intensidade mais baixa em que o paciente foi capaz de responder a, pelo menos, 50% dos estímulos apresentados, para cada frequência separadamente.

O teste é realizado inicialmente por via respiratória, com transdutores que são fones de ouvido. Caso o paciente tenha alteração auditiva nas frequências de 500 a 4.000 Hz, deve-se realizar também o teste da audição por via óssea, através de transdutores mastóideos (vibrador ósseo). O teste com estímulo da via óssea é realizado somente até a intensidade de 65 dBNA, pois acima dessa o paciente pode perceber estímulos táteis.

O paciente com deficiência auditiva sensório-neural apresenta elevação dos limiares auditivos por via respiratória na mesma intensidade que os observados por via óssea (acoplados). Em uma alteração mista (condutiva e sensório-neural) ambos os limiares estão elevados, porém com uma alteração maior na via respiratória.

A capacidade de perceber a presença de tons puros requer uma integridade do sistema auditivo menor que a de reconhecer a fala humana. Essa observação é confirmada pela presença de sujeitos que apresentam alterações leves no audiograma tonal e sintomas auditivos muito limitantes. Para avaliarmos melhor a função auditiva, a audiometria tonal deve ser complementada pela execução dos testes de fala.

Testes de fala

Limiar de reconhecimento da fala

A menor intensidade na qual o indivíduo é capaz de identificar 50% das palavras apresentadas. Os testes em português usam palavras de três ou mais sílabas. Pode ser realizado também com perguntas simples. Os vocábulos são apresentados com intensidade progressivamente menor, até que o paciente não consiga responder corretamente.

Índice de reconhecimento da fala

Resultado fornecido em porcentagem. Apresentam-se 25 vocábulos foneticamente balanceados e observa-se o número de acertos obtidos. São considerados normais resultados entre 92 e 100%. O teste se inicia com monossílabos e, caso haja resultados abaixo da expectativa de normalidade, testa-se com dissílabos.

A intensidade com que se apresentam as palavras deve ser a referida como de maior conforto pelo paciente, em geral cerca de 40 dBNA acima do limiar de reconhecimento de fala.

Imitanciometria ou impedanciometria

Teste utilizado a partir da aplicação de conceitos sobre impedância acústica na orelha média humana. O teste pode ser dividido em duas etapas:

- Timpanometria: avaliação do deslocamento da membrana timpânica à medida que aumentamos a pressão no interior de um meato acústico externo vedado por sonda
- Pesquisa do reflexo do músculo do estribo: através de estímulos de intensidade forte. Com cerca de 90 a 110 dBNA, o músculo do estribo normalmente sofre estímulo para se contrair, a partir de reação que envolve a capacidade da orelha interna em despolarizar e estimular o nervo coclear, que faz conexões com os núcleos cocleares e complexos olivares e, a partir desses, estimula o núcleo motor do facial de onde partem os estímulos para o músculo do estribo (pelo nervo facial). Existe, portanto, uma série de informações que podem ser auferidas por esse teste.

Emissões otoacústicas

Teste que analisa a função contrátil das células ciliadas externas por meio do registro de sons provenientes dessa atividade no meato acústico externo. Para captarmos tais respostas devemos ter as orelhas externa e média em condições normais e, segundo estudos comparativos, limiares tonais até cerca de 45 dBNA (emissões de produto de distorção). Esse teste tem valor para informações sobre frequências entre 750 e 6.000 Hz.

Sua importância maior se dá pelo fato de permitir uma análise específica de uma região coclear. Nos casos de deficiência auditiva sensorial, espera-se que haja comprometimento das respostas relacionadas com as faixas de frequência onde há elevação de limiares no audiograma tonal.

Quando há um comprometimento predominante do nervo coclear, podem-se encontrar limiares auditivos piores que as respostas obtidas na avaliação das emissões otoacústicas. Nesses casos, a complementação da avaliação auditiva com a execução dos potenciais evocados auditivos é necessária para verificar o estado da condução dos estímulos pelo sistema nervoso auditivo.

Potenciais evocados auditivos

São eles:

- Eletrococleografia: reflete principalmente o potencial de ação do nervo coclear. Tem especial importância no diagnóstico da hidropisia endolinfática
- Potenciais de tronco encefálico: potenciais de amplitude menor que os obtidos na eletrococleografia e por esse motivo, às vezes, complementados por essa. Refletem as passagens do estímulo gerado na orelha interna pelas porções iniciais do sistema nervoso auditivo, a saber: nervo coclear, núcleo coclear, complexo olivar, núcleo do lemnisco lateral e colículo inferior. Podem revelar a presença de tumores do nervo coclear, de estruturas do ângulo ponto cerebelar ou da fossa posterior e de alterações desmielinizantes
- Potenciais de latência média e longa: avaliam regiões mais centrais do sistema nervoso auditivo, sendo menos específicos. Relacionados com distúrbios de aprendizado, cognitivos e de comportamento. Pesquisas mais recentes reconheceram tendências de alterações sistemáticas em famílias com história clínica de esquizofrenia, autismo, introversão e dislexia.[2–5]

Apesar do avanço tecnológico experimentado nas últimas décadas, muitas alterações auditivas permanecem sem diagnóstico topográfico definido. Todos os testes auditivos, apresentados de forma superficial neste capítulo, apresentam limitações específicas.

A correta indicação, execução e interpretação do resultado dependem do treinamento e da experiência do profissional da área médica.

Deficiência auditiva de condução (condutiva)

A deficiência condutiva da audição decorre de alteração na orelha externa ou média em praticamente 100% dos casos.

Os sintomas característicos que acompanham a perda de audição, já citados anteriormente, incluem a autofonia e as paracusias de Willis e Weber. Além disso, manutenção da inteligibilidade de fala e zumbidos, de baixa frequência e cujo surgimento não privilegia ambientes silenciosos, também costumam ocorrer. Outros sinais e sintomas como otorreia, otorragia e otalgia estarão presentes conforme a etiologia do processo.

Descreveremos a seguir algumas situações mais comuns envolvendo esse tipo de alteração auditiva.

Tampão de cerume do meato acústico externo

Cerume é o conjunto de produções da pele do meato acústico externo, composto por descamação, secreção sebácea e produto de glândulas ceruminosas.[6]

Em determinadas pessoas, o cerume acumula-se no meato de forma a originar um tampão oclusivo. A prevalência de cerume impactado na população é relativamente alta. No Reino Unido, estima-se que entre 1,2

milhão e 3,5 milhões de pessoas apresentam tampões de cerume, e cerca de 2,3 milhões de pessoas apresentam sintomas suficientes para recorrer a atendimento médico, com aproximadamente quatro milhões de orelhas sendo lavadas anualmente, e vale ressaltar que a chance de impactações aumenta muito com o uso de cotonoides ou de aparelhos intrauriculares, desde próteses auditivas até fones individuais.[7]

Apesar de por vezes ser assintomática, a impactação de cerume pode causar sintomas desagradáveis. Os mais comuns são: hipoacusia súbita (principalmente após entrada de água durante banho ou mergulho), autofonia e prurido auricular, além de reflexo de tosse, zumbido, vertigem e náuseas.

Tratamento

O tampão de cerume pode ser retirado por meio de diversas técnicas. O uso de agentes líticos e solventes por 3 a 5 dias pode ser opção inicial, com intuito de amolecer o cerume e facilitar sua retirada com o uso de lavagem em uma segunda consulta, caso seja necessário.

As técnicas de remoção mecânica são o passo seguinte. A forma tradicional consiste na irrigação do meato com água morna, com auxílio de seringa de metal, conhecida como lavagem da orelha. A água utilizada na seringa deve estar à temperatura corporal (aproximadamente 37°C); caso esteja muito fria ou muito quente, pode desencadear vertigem e náuseas. O indivíduo que executa a lavagem da orelha deve ser bem treinado e ter como objetivo direcionar o jato de água para a região posterossuperior do meato acústico externo.

Sempre após a lavagem do meato acústico externo, deve-se realizar sua secagem adequada com uso de algodão em estilete, para remover possíveis coleções de água que facilitariam a instalação de infecções.

- **Contraindicações da lavagem.** Alguns pacientes apresentam contraindicação formal da utilização de lavagem com água morna em jato, sendo a principal a presença de perfuração da membrana timpânica. Por isso, sempre se deve atentar para história de otorreia de repetição, ainda mais se associada à infecção de vias respiratórias superiores ou banhos de mar ou piscina, o que faz sugerir a presença de uma perfuração em membrana timpânica, perfazendo o diagnóstico de otite média crônica simples.
- **Complicações da lavagem.** Efeitos adversos da retirada do cerume por meio da instilação de água morna são possíveis, entre os quais se podem destacar: perfuração de membrana timpânica, laceração do meato, otite externa, otalgia, surdez momentânea, vertigem e zumbido. Clínicos e pediatras devem estar atentos aos sinais de possíveis complicações, como de dor intensa ou vertigem durante a lavagem, encaminhando os pacientes ao otorrinolaringologista nessas situações ou em caso de dúvida diagnóstica.

Corpos estranhos do meato acústico externo

Dos corpos estranhos otorrinolaringológicos, os do meato acústico externo são os mais frequentes. Podem ocorrer em qualquer faixa etária, embora aconteçam principalmente em crianças, correspondendo a 55% dos casos.[8]

O quadro clínico e o tratamento dependem das características do corpo estranho, que podem ser as mais variadas, desde sementes vegetais, peças de brinquedos infantis, seres vivos, até material usado para moldagem de prótese auditiva.

A maioria dos casos é assintomática, com exceções para objetos pontiagudos que causam dor, que piora com movimentos da articulação temporomandibular; soluções ácidas ou alcalinas, que provocam lesões cáusticas e necrose na pele do meato e na membrana timpânica, com dores intensas e hipoacusia; e insetos vivos, que ao se movimentarem dentro do meato, provocam desconforto tal que o paciente procura atendimento na urgência.

Antes de tentar remover qualquer corpo estranho, são necessárias anamnese e otoscopia minuciosas. Deve-se avaliar se houve perfuração da membrana timpânica pelo próprio corpo estranho ou em tentativas prévias de sua remoção. Isso é importante porque nos casos de perfuração é contraindicada a lavagem.

Na extração de corpos estranhos duros ou compactos, deve-se evitar o uso de pinças, que podem, além de traumatizar o meato, empurrar ainda mais o objeto, dando-se preferência para utilização de microcuretas ou lavagem com água ou soro fisiológico morno. Aqui cabe a ressalva de que a lavagem não deve ser realizada para corpos estranhos hidrófilos como grãos e sementes vegetais, já que aumenta o volume desses, dificultando ainda mais sua remoção.

Os corpos estranhos líquidos podem ser removidos por meio de lavagem e/ou microaspiração, devendo-se realizar lavagem exaustiva nos casos de óleos industriais e soluções ácidas ou alcalinas.

Quanto aos casos de insetos vivos, primeiro tenta-se a imobilização desses com soluções oleosas introduzidas no meato, para depois proceder à lavagem ou à retirada com micropinças.

As complicações ocorrem principalmente em tentativas intempestivas de remoção por médicos não especializados e/ou que não possuam material adequado. As mais frequentes são: lacerações da pele do meato, perfuração da membrana timpânica, lesões da cadeia ossicular, até lesões do labirinto e do nervo facial.

Dessa forma, o atendimento deve ser sempre realizado por profissional especializado e os casos de atendimento na urgência ficam restritos aos corpos estranhos vivos, agentes cáusticos e pequenas baterias como as de relógio de pulso, pois a energia delas causa importantes lesões na pele e em tecidos subjacentes.

Otite média não supurativa

Entende-se por otite média não supurativa (OMNS), ou otite média com efusão, a presença de coleção líquida na orelha média, com membrana timpânica íntegra e sem sinais ou sintomas de infecção.

A doença foi descrita por Politzer, por volta de 1869, mas ainda há controvérsias quanto à sua denominação. Entre os vários termos usados, têm-se: otite média serosa, otite média secretora, otite média com efusão, otite média alérgica, otite seromucosa, otite asséptica, otite catarral, otite exsudativa, hidropisia da orelha média e tubotimpanite.

Nas últimas décadas, a incidência dessa doença aumentou graças à expansão dos serviços otológicos que começaram a trabalhar rotineiramente com audiômetros, impedanciômetros e microscópios. Além disso, parece haver um aumento absoluto da doença por causa da alteração da virulência de alguns patógenos e do aumento do risco das infecções das vias respiratórias superiores (IVAS) das crianças, graças à frequência mais precoce em creches, berçários, escolinhas, piscinas etc.[8]

As crianças são as mais afetadas, principalmente na faixa etária entre 3 e 7 anos, mas a doença ocorre também em adolescentes e adultos.

Nos pacientes pediátricos, é a causa mais comum de deficiência auditiva leve e moderada, podendo causar prejuízos na aquisição da linguagem.

Etiopatogenia

De acordo com a etiopatogenia, preferimos chamar os processos agudos de otite média serosa, pois, nesses casos, o líquido geralmente é um transudato seroso. Chamamos os quadros crônicos de otite média secretora, porque nesses o líquido quase sempre é um exsudato mucoso, secretado no local.

Otite média serosa

A otite média serosa (aguda) é o resultado de uma combinação de fatores, entre os quais, os mais importantes são o comprometimento da rede linfática regional e a formação de pressão negativa no interior da orelha média, decorrentes de disfunção da tuba auditiva.

Robison e Nicholas propuseram o conceito de que a obstrução linfática na distribuição do plexo peritubário é um possível fator na patogenia da disfunção da tuba auditiva e da efusão da orelha média.[9] Eles argumentaram que cavidade timpânica, tuba auditiva, nasofaringe, adenoides e seios paranasais, por serem todos originados da primeira bolsa faríngea, possuem vias de drenagem linfática convergentes, em direção a linfonodos retrofaríngeos laterais. Um processo inflamatório ou neoplásico dessa região poderia resultar em edema e disfunção da tuba auditiva, por causa da estase linfática no plexo peritubário e nos nódulos retrofaríngeos.

Brookler e Pulec verificaram que injetar pasta de Teflon® na região posterior à cartilagem da tuba auditiva de cães regularmente provocava otite média serosa, sem aumento da resistência à passagem do ar pela tuba.[10] Contrariamente, injetar na região anterior ao orifício nasofaríngeo da tuba havia aumentado a resistência à passagem do ar, não resultando, porém, em otite média serosa. Verificaram, então, que a otite média serosa era explicada pela obstrução, pela pasta de Teflon®, dos canalículos linfáticos peritubários existentes na região posterior à cartilagem da tuba auditiva.

Pulec *et al.* alegaram que a teoria da obstrução linfática na distribuição do plexo peritubário, causando disfunção da tuba auditiva, é suportada pela frequente somação de disfunção tubária e sinusites, tumores nasofaríngeos ou

após irradiações dessas áreas.[11] Defenderam, ainda, que a otite média serosa, associada a inflamações de amígdalas e adenoides, poderia decorrer de um mecanismo de obstrução linfática, mais propriamente que pelo mecanismo, frequentemente citado, de obstrução mecânica do orifício tubário por esses tecidos.

O processo de absorção de ar na orelha média se faz pela presença de abundante vascularização da mucosa e depende do volume de ar no sistema pneumático. Se, por alguma razão, a tuba auditiva permanecer ocluída por longos períodos, a maior parte dos gases contidos no sistema será absorvida, desenvolvendo-se, assim, pressão negativa. Grandes níveis dessa pressão promovem colabamento das paredes da tuba auditiva, de tal forma que os movimentos de deglutição não consigam mais promover sua abertura.

O resultado da presença e da permanência de pressões negativas, por tempo prolongado, nas cavidades da orelha média é uma congestão venosa de causa mecânica, consequente alteração da permeabilidade vascular e do surgimento de edema tecidual. A partir daí, há extravasamento de líquidos para as cavidades.

Pelo que foi exposto anteriormente, fica claro que, em fases iniciais, a formação de líquido na orelha média é um processo essencialmente mecânico (transudato).

Vale ressaltar que as pressões negativas podem determinar perdas auditivas leves, antes mesmo da formação do transudato.

Isso se deve à intensa retração e diminuição da vibração da membrana timpânica.

Otite média secretora (crônica)

A ausência prolongada de oxigênio na orelha média é um importante estímulo para metaplasia tecidual, promovendo gradativo aparecimento de células caliciformes (produtoras de muco) no epitélio e glândulas seromucosas na lâmina própria. Progressivamente, a cavidade da orelha média vai sendo preenchida por um muco cada vez mais denso e semelhante a uma cola, chamado de *glue ear*.

Fatores de risco

O comprometimento da drenagem linfática regional e a disfunção da tuba auditiva são os grandes responsáveis pela instalação da OMNS. No entanto, vários são os fatores que a predispõem:

- Fatores anatômicos
  - Anatomia da tuba: a criança tem a tuba auditiva mais curta e horizontal que a do adulto, favorecendo o fluxo retrógrado de secreções para a orelha média. Além disso, a parede tubária tem maior flexibilidade e consequente tendência ao colabamento pela pressão negativa, ocasionando sua obstrução
  - Hipertrofia de adenoides: inflamações locais podem alterar a vascularização linfática, acarretando acúmulo de líquidos na orelha média
  - Anormalidades craniofaciais: fenda palatina, paralisia cerebral e síndromes de Down, de Pierre Robin e de Treacher Collins, entre outras anormalidades craniofaciais, ocasionam obstrução tubária funcional
  - Tumor de rinofaringe: provoca, mesmo em fases iniciais, comprometimento da drenagem linfática da mucosa da tuba e da fenda da orelha média. Deve ser obrigatoriamente pesquisado em paciente adulto com OMNS unilateral
- Alergia: há controvérsias quanto ao papel da alergia na instalação da OMNS. O leite de vaca tem sido apontado como fator desencadeante e de manutenção de quadros alérgicos respiratórios e OMNS ou otite média aguda supurativa recorrente.[12,13] Entretanto, por atingir uma diminuta porcentagem da população, recomenda-se que o diagnóstico de alergia a leite de vaca seja bem confirmado antes de retirar esse importante alimento da dieta das crianças
- Iatrogenia: a rede linfática da rinofaringe e até o óstio tubário podem ser afetados durante cirurgias, como a adenoidectomia
- Otite média aguda (OMA): a otite média aguda bacteriana é causa relativamente frequente de OMNS, pois pode evoluir com persistência de líquido na orelha média até por semanas ou meses, impedindo a oxigenação da mucosa e provocando a sua metaplasia
- Inflamações nasossinusais: rinites e rinossinusites podem comprometer a tuba auditiva e a fenda da orelha média por continuidade ou por comprometimento da rede linfática
- Fatores do hospedeiro

- Idade: quanto menor a idade da criança no primeiro episódio de OMA, maior o risco de otite média recorrente e OMNS, principalmente quando esse primeiro episódio ocorre antes dos 6 meses[13–15]
- Gênero: os meninos são mais predispostos às otites médias que as meninas[12, 13]
- Raça: crianças da raça branca apresentam mais otites que as da raça negra[13,14]
- Imunodeficiências: síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), deficiência de imunoglobulinas[15]

- Fatores ambientais
  - Creches e escolinhas: têm sido apontadas por vários autores como fator predisponente importante, pois esses locais são considerados ambientes propícios à transmissão de agentes infecciosos do sistema respiratório, aumentando o risco de desenvolvimento de otites médias[7–10]
  - Alimentação: em lactentes que mamam na posição horizontal, o leite pode atingir a rinofaringe e juntamente com as secreções locais favorecer a inflamação da orelha média. Ademais, a privação do aleitamento materno aumenta o risco de infecções por fatores imunológicos
  - Natação: crianças pequenas que nadam com frequência e antes de aprenderem a respirar corretamente durante a natação permitem que entre muita água em suas cavidades nasais e seios paranasais e acabam sofrendo de rinossinusite crônica e OMNS ou otite média aguda recorrente (OMAR)
  - Exposição ao fumo: crianças expostas à fumaça de fumantes têm maior chance de apresentarem otites, pois essa fumaça produz diminuição da motilidade ciliar de todo o sistema respiratório.[13,14,16,17]

Diagnóstico

O diagnóstico de OMNS baseia-se na anamnese e no exame clínico, com ênfase na inspeção da orelha média (otoscopia) e nos exames subsidiários (principalmente audiometria e imitanciometria).

O quadro clínico da OMNS é caracterizado por diminuição da audição, sensação de orelha entupida (plenitude auricular) e de ressonância da própria voz ao falar (autofonia). Adultos e crianças maiores definem bem esses sintomas, porém, em crianças mais novas, a doença pode passar despercebida por um bom tempo, até que os pais e professores acabem notando a deficiência auditiva diante de alterações comportamentais, como desatenção, perguntas repetitivas, ouvir televisão alta, desinteresse e mau aproveitamento escolar. Dependendo da idade em que ocorre, pode provocar atraso no desenvolvimento da linguagem.

A efusão apresenta-se, na maioria das vezes, bilateralmente nas crianças e unilateralmente nos adultos.

A OMNS geralmente não produz dor ou febre. Vertigem ou outras tonturas às vezes são relatadas e ocorrem pela alteração pressórica da orelha média, que influi no funcionamento das janelas redonda e oval, causando repercussões labirínticas.

Outros sintomas comumente apontados pelos pais são: dificuldade respiratória, roncos, babação e respiração bucal de suplência em decorrência de bloqueio causado por hipertrofia das tonsilas faríngeas e/ou palatinas. Além disso, antecedentes de OMA recorrente, tonsilites de repetição e rinossinusopatias também se fazem presentes em muitas anamneses.

▸ **Otoscopia.** Nos estágios iniciais da doença, a membrana timpânica se encontra retraída, opaca, sem brilho, de coloração amarelada ou azulada e com mobilidade diminuída. Observa-se horizontalização do cabo do martelo. Através da membrana, pode-se notar um nível líquido em razão do acúmulo do transudato claro e fluido. Muitas vezes, essa efusão permite a formação de bolhas de ar no interior da cavidade e junto à membrana timpânica. A trama vascular fica aumentada, estendendo-se à porção adjacente do meato acústico externo. Nos casos mais crônicos, a membrana timpânica também se encontra retraída, porém espessada. O líquido é mais viscoso, com coloração amarelo-parda. Quando há dúvida sobre a presença de líquido na orelha média, pode-se realizar a otoscopia pneumática, a qual evidencia alterações da mobilidade da membrana.

▸ **Acumetria.** O teste de Rinne será negativo na orelha em que houver perda auditiva condutiva.

▸ **Audiometria.** Geralmente se observa perda condutiva com média de 20 a 40 dBNA, dependendo da viscosidade do líquido e das demais alterações da orelha média.

▸ **Timpanometria.** É o exame que permite a confirmação do diagnóstico de OMNS. É um dos componentes da imitanciometria (impedanciometria). Diante de uma membrana timpânica íntegra, sem sinais de processos de reparação, a observação de uma curva plana confirma a presença da enfermidade. É um método rápido, fácil, indolor e de grande utilidade em crianças pequenas, nas quais anamnese, otoscopia e audiometria nem sempre são

confiáveis. Outra vantagem da timpanometria é a avaliação evolutiva do tratamento clínico.

Tratamento

Primeiramente, deve-se afastar o fator determinante do comprometimento da drenagem linfática regional e da disfunção tubária. Para isso, cada uma das condições predisponentes deve ser avaliada.

O tratamento clínico da OMNS é controverso na literatura, em que se diverge se a efusão desse tipo de otite é estéril ou não.

Vários estudos demonstram a presença de microrganismos no líquido aspirado de uma parcela das miringotomias efetuadas.

Relata-se positividade bacteriana em 31 a 41% dos casos, sendo mais frequente abaixo dos 2 anos de idade. As bactérias encontradas são: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Entre os estudos nacionais, verificam-se bactérias em até 33% das secreções.

São elas: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *M. catarrhalis* e *H. influenzae*. Vírus são encontrados em 16,7% das secreções e anaeróbios também já foram relatados.[11] Apesar desses achados, muitos autores não utilizam antimicrobianos rotineiramente, reservando seu uso para casos recentes de OMNS e para pacientes sem tratamento anterior ou perante sinais flogísticos de processo infeccioso em agudização.

A amoxicilina é indicada. No entanto, não havendo resposta satisfatória, pode-se utilizar amoxicilina com clavulanato, cefalosporina de segunda geração, trimetoprima/sulfametoxazol e macrolídeos. As doses devem ser as usadas para tratamento de otite média aguda supurativa, por período superior a 12 dias.

O uso de corticosteroides também é questionável, por causa de seus riscos. Porém, eles têm efeito anti-inflamatório potente, reduzem o tecido linfoide e o edema da mucosa, antagonizam o processo de metaplasia, são mucolíticos e fluidificantes, além de diminuírem a tensão superficial (surfactante tubário) e a viscosidade do muco, facilitando a drenagem pela tuba. Sua utilização associada a antibióticos parece melhorar a evolução da doença.[16–18]

Não havendo melhora com o tratamento clínico em 3 meses ou na presença de complicações (labirintite, disacusia neurossensorial, entre outras), o tratamento cirúrgico deve ser escolhido.

A miringotomia com colocação de tubo de ventilação tem como indicações: otite média secretora persistente por mais de 3 meses; OMAR (três ou mais episódios em 6 meses ou quatro ou mais em 1 ano) com falha do tratamento antimicrobiano; perda condutiva bilateral superior a 20 dBNA; retardo na aquisição de linguagem; bolsa de retração da membrana timpânica, atelectasia da orelha média e vertigem.

Os tubos de ventilação podem ser de curta, média ou longa permanência. Os de curta (tipo Shepard) persistem na membrana timpânica por volta de 6 meses e são usados nos casos recentes, com líquido predominantemente seroso. Os de média permanência (tipo Armstrong) ficam de 6 a 18 meses e são indicados quando o líquido é espesso (glue ear). Por fim, os tubos de longa permanência (tipo T ou Paparella) são praticamente definitivos e empregados em situações especiais, como em casos de obstrução tubária incoercível.

Vale ressaltar que a colocação de tubos de ventilação não é o tratamento único ou o ideal para a otite média secretora. Eles permitem a resolução temporária da doença e a conservação funcional da orelha média. É necessário, para evitar recidiva do processo, que o seu fator causal seja eliminado.

A adenoidectomia concomitante à colocação do tubo de ventilação está indicada nos casos de inflamações ou hipertrofia de adenoides, não sendo obrigatória se essas forem normais.

Porém, diante de recidiva da otite média secretora após a queda do tubo, a adenoidectomia deve ser sempre realizada, caso não tenha sido anteriormente.[18]

Ressaltamos a importância dessa enfermidade tão frequente, que obriga não só os otorrinolaringologistas, mas também os médicos de assistência primária, a terem conhecimentos atualizados para diagnosticar e garantir tratamento adequado aos pacientes.

Otite média crônica supurativa (com perfuração da membrana timpânica)

De forma resumida, apresentaremos aqui algumas possibilidades de sequelas das otites médias que também levam a comprometimento condutivo da audição.

Em todos os casos a seguir, a alteração otoscópica se faz presente e pode variar de uma perfuração simples, com a mucosa da orelha média preservada, até a presença de infecção e supuração ativas, com ou sem descamação epitelial que pode ser gerada a partir da presença de epitélio escamoso queratinizado revestindo, de forma equivocada, a caixa timpânica.

Otite média crônica simples

Quando uma otite média aguda (ou uma perfuração traumática da membrana timpânica) evolui desfavoravelmente em relação ao fechamento da membrana timpânica, o defeito da mesma sem um processo inflamatório-infeccioso ativo configura uma otite média crônica simples, ou *não supurada*.

O quadro clínico inclui perda auditiva com características condutivas e supurações eventuais após quadros de infecção das vias respiratórias superiores ou entrada de água na orelha acometida.

O tratamento ideal é o reparo cirúrgico da membrana timpânica perfurada, com reconstrução da cadeia ossicular quando necessária. No entanto, quando o procedimento cirúrgico é contraindicado por qualquer motivo, a melhora da função auditiva pode ser obtida com o uso de aparelho de amplificação sonora individual.

Otite média crônica supurada

Em alguns casos, a má evolução após otite média aguda inclui processo inflamatório-infeccioso com infiltrado linfoplasmocitário no osso temporal, por vezes com sequestros ósseos, ventilação deficiente das cavidades da orelha média e manutenção de otorreia purulenta.

A otoscopia revela perfuração da membrana timpânica e sinais de otorreia ativa ou recente (muco coletado), com espessamento da mucosa de revestimento da orelha média.

O tratamento com antibióticos pode eventualmente levar o paciente à condição de uma otite crônica não supurativa. Porém, geralmente é necessária intervenção cirúrgica para a remoção dos tecidos doentes da cavidade timpânica e da mastoide e restabelecer a anatomia da orelha média (mastoidectomia com timpanoplastia).

Otite média crônica colesteatomatosa

A presença de epitélio queratinizado na orelha média, de comportamento proliferativo, produzindo descamação intensa e acompanhada por infecção por anaeróbios, pode ocorrer após retração intensa da membrana timpânica, particularmente de sua parte flácida (colesteatoma primário). Tal situação pode ainda ocorrer a partir de uma perfuração ampla da membrana timpânica, marginal, em que há perda dos limites entre a orelha média e externa, com consequente superposição, na cavidade da orelha média de pele do meato acústico externo (colesteatoma secundário). O colesteatoma pode ser, ainda, congênito, que é raro e se origina de uma malformação em que o tecido queratinizado encistado é encontrado na orelha média de crianças e, quando não diagnosticado a tempo, cresce e pode erodir a orelha média e invadir estruturas da orelha interna e do sistema nervoso central.

Todas as apresentações devem ser tratadas cirurgicamente, com a remoção da lesão e reconstrução, quando possível, das estruturas danificadas.

Otosclerose

O termo otosclerose significa condição de ouvido duro (do grego: *ous*, ouvido; -*skleros*, duro; -*osis*, condição), referindo-se à hipoacusia originada da ancilose (do grego: *ankyloun*, endurecer) da base do estribo e/ou do envolvimento generalizado da cápsula ótica.[19]

A otosclerose também é conhecida por otospongiose e, anatomopatologicamente, trata-se de uma osteodistrofia da cápsula ótica. De acordo com a posição do foco da doença e suas respectivas manifestações clínicas, essa pode ser classificada em otosclerose histológica, clínica ou coclear.[20]

A otosclerose histológica é a mais comum, embora seus focos só sejam observados em estudos histopatológicos de ossos temporais de cadáveres de pessoas que em vida não apresentavam qualquer sintomatologia auditiva.

Na otosclerose clínica, que é a forma tradicional da doença, ocorre fixação do estribo na janela oval pelo foco de distrofia, o que dificulta a transmissão do som para a orelha interna, causando a perda de audição condutiva.[21] Nas fases mais avançadas dessa apresentação da doença, também costumam ocorrer perdas sensoriais por causa do

comprometimento coclear, fazendo com que a perda auditiva se torne mista.

Quando os focos de distrofia da cápsula ótica invadem o endósteo coclear, mas sem causar fixação do estribo, eles podem causar perdas auditivas sensoriais puras, originando o que se conhece por otosclerose coclear.[20]

Etiologia

Ainda não existe uma conclusão definitiva quanto aos fatores etiológicos e patogênicos da otosclerose, principalmente pela dificuldade para se obter material para estudos, seja por meio de biopsias de osso temporal como de coleta de amostras de perilinfa.[1]

Porém, acredita-se que essa doença seja causada por transmissão de um gene autossômico-dominante, de penetrância variável. Além disso, estudos de histocompatibilidade (antígeno leucocitário humano [HLA, *human leukocyte antigen*]) sugerem uma provável incidência familiar e esporádica.

Epidemiologia

A otosclerose tem sido descrita principalmente em pacientes caucasianos e indianos e raramente em negros e chineses. É rara na idade pré-escolar ou após os 50 anos, sendo muito mais prevalente dos 15 aos 35 anos.[19]

Embora não seja uma opinião unânime na literatura, muitos trabalhos têm relatado uma incidência maior em pessoas do sexo feminino. A esse respeito, é importante relatar que a otosclerose geralmente piora durante a gravidez e com o uso de anticoncepcionais hormonais orais.[19,20]

Patologia

Os termos otosclerose e otospongiose são utilizados para denominar a mesma doença. Porém, na realidade, eles correspondem a duas fases histopatológicas diferentes da distrofia óssea, sendo que ambas até podem coexistir em um mesmo corte histológico.

Na otospongiose, pode-se notar à microscopia óptica um grande aumento da vascularização, da atividade celular e do número de espaços medulares. Já na otosclerose, há diminuição no número e no tamanho das células, os espaços medulares são menores e há pouca vascularização.[22,23]

A otosclerose clínica (forma tradicional da doença) se inicia a partir de restos cartilaginosos embrionários existentes na porção anterior da janela oval. Forma-se um foco de distrofia óssea linear no ligamento anular, entre a base do estribo e a borda da janela oval. A base do estribo é invadida de forma variável, podendo até preencher totalmente o nicho da janela, constituindo o chamado foco obliterante.[19]

Essas distrofias do osso temporal quase sempre são bilaterais e mais ou menos simétricas. Elas raramente são encontradas fora da cápsula ótica, mas já foram descritas nos ossículos da orelha média, no processo coclearíforme e no canal carótico.[19]

Os sintomas irão depender da localização e da extensão da doença da cápsula ótica, assim como do grau de sua atividade metabólica.

Na otosclerose clínica, o processo de fixação estapediovestibular causa hipoacusia lentamente progressiva e pode provocar um zumbido de intensidade variável.

A perda auditiva condutiva intensa leva os pacientes a preferirem conversar em ambientes ruidosos, pois, nesses locais, a intensidade de voz das outras pessoas é maior, fato que ameniza a dificuldade de condução dos sons por via respiratória (paracusia de Willis).

Por apresentarem uma exacerbação da sensação auditiva por via óssea (autofonia), tendem a falar com volume de voz muito baixo (porque escutam a própria voz em intensidade mais alta que os normais) e sentem um prejuízo na audição do que ocorre ao seu redor enquanto se alimentam (pois ouvem os ruídos da própria mastigação com uma intensidade mais alta – paracusia de Weber).

Componente sensorial associado

Ainda na otosclerose clínica, se ocorrer invasão do endósteo coclear, associa-se um componente sensorial à perda auditiva que daí se torna mista e o zumbido pode, então, surgir ou ser modificado.

Na otosclerose coclear, a perda auditiva é lenta e progressiva, muitas vezes acompanhada de zumbido, e permanece uma razoável capacidade de compreensão da fala. Os exames acumétricos (com diapasões) e subsidiários demonstram que a perda é do tipo sensório-neural. Em alguns casos, pode haver acometimento do labirinto posterior (vestibular), causando sintomas vertiginosos etc.[20]

O diagnóstico é simples quando os casos são típicos.

A suspeita é levantada quando o paciente refere perda auditiva lentamente progressiva, em geral na terceira ou quarta década de vida, sem passado de doença otológica, com antecedente familiar de perda auditiva ou até de cirurgia otológica com melhora da audição.

No exame físico, a otoscopia é normal. Em algumas poucas vezes, pode ser vista a mancha de Schwartze, que é uma cor avermelhada mais ou menos no quadrante posterossuperior da membrana timpânica, pelo fato desta ser translúcida e haver uma vascularização aumentada na região do promontório da orelha média.[21]

Na acumetria, principalmente com os diapasões de 512 e 1.024 Hz, o teste de Rinne é negativo.

Na audiometria, a perda auditiva pode ser dos tipos condutivo, misto ou sensório-neural, em graus variados, dependendo da evolução da doença e do grau de acometimento do osso temporal pela distrofia óssea. Na vigência de perda sensorial pura (otosclerose coclear), a discriminação auditiva se mostra melhor do que seria esperado para uma perda equivalente de outra etiologia.[23]

Na imitanciometria (impedanciometria), a timpanometria se apresenta semelhante à normal, porém mais achatada e há ausência do reflexo do músculo do estribo.[21,23]

Tratamento

O tratamento visa melhorar a audição, seja por cirurgia ou por adaptação de um aparelho de amplificação sonora individual. Nos pacientes em que pela avaliação audiométrica é constatada a presença de uma boa reserva coclear, isso é, via óssea normal ou próxima da normalidade, pode ser indicada uma cirurgia para recuperação da audição, geralmente uma estapedotomia, na qual o otorrinolaringologista realiza uma pequena fenestração na base do estribo e substitui a supraestrutura desse ossículo por uma prótese, geralmente de Teflon®, instalada entre o ramo longo da bigorna e o orifício realizado.[19,21]

Perfuração traumática da membrana timpânica

A perfuração traumática da membrana timpânica é manifestação frequente de agressões variadas à orelha, podendo ocorrer em qualquer indivíduo. Não existem dados epidemiológicos dessa ocorrência, por ser fato acidental e muito variável quanto à população e à procura de avaliação médica.

Como preocupação principal tem-se o comprometimento auditivo. A perda de substância decorrente da perfuração irá reduzir a área vibratória normal da membrana (55 mm^2) e, portanto, a relação hidráulica ou de superfície com a platina do estribo, o que determina hipoacusia, cujo grau depende do diâmetro da perfuração.

Além da perfuração da membrana, certos tipos de traumatismo podem causar lesões adicionais na cadeia ossicular e até nas janelas labirínticas, provocando uma perda auditiva mais intensa.

Outro ponto de grande preocupação ao se tratar de um caso de perfuração traumática da membrana timpânica é que com a perda do papel protetor da orelha média que a membrana timpânica íntegra exerce, aumenta o risco de infecções, que podem tornar-se crônicas e graves.

Classificação e quadro clínico

Segundo Pulec e Kinney, as perfurações traumáticas podem ser agrupadas em quatro categorias gerais, considerando o mecanismo da lesão: lesão por compressão, por instrumentação, industrial (calor) e por explosão.[24]

As lesões por compressão são as mais frequentes. Elas resultam, geralmente, de diferentes tipos possíveis de compressão súbita da orelha, que ao mesmo tempo atingem e ocluem totalmente o meato acústico externo. Exemplo de situações com esse mecanismo são tapas, beijos e boladas.

Geralmente, ocorrem dor e pequeno sangramento. Esse tipo de perfuração frequentemente ocorre na parte tensa da membrana timpânica, podendo ser linear ou em forma de estrela.

As lesões por instrumentação, também denominadas penetrantes, são o segundo maior grupo. Elas decorrem de lesão com objetos pontiagudos, como palitos de fósforo ou de dentes e grampos, que durante a manipulação próxima ao meato ou do próprio meato acústico externo, por um movimento acidental, penetram profundamente e passam através da membrana timpânica, para dentro da orelha média.

A água também é considerada agente do trauma por instrumentação. Os tipos de acidentes envolvendo a água podem ocorrer durante o nadar, o mergulhar ou praticando esportes como o esqui aquático. A ruptura da membrana timpânica é mais frequente em momentos de contato com a água com uma velocidade elevada, o que gera uma grande pressão. Nesse tipo de trauma, pode ocorrer maior incidência de comprometimento da audição por causa do deslocamento ossicular ou até mesmo acometimento da orelha interna. Com a lesão por água, a contaminação da orelha média é muito frequente, o que leva à infecção e otorreia. Portanto, medidas terapêuticas devem ser sempre adotadas.

As lesões por calor são mais frequentemente vistas em indústrias de fundição de metais e de agentes cáusticos. São causadas pelo contato do calor do metal das máquinas ou da chama de fundição com a membrana timpânica, acometendo também a cavidade da orelha média. Ocorre dor intensa, porém, geralmente, sem sangramento. Esse tipo de perfuração tem baixo índice de fechamento espontâneo e elevado índice de infecção e otorreia.

As lesões por explosão são vistas em tempos de guerra e resultam do contato de uma compressão por golpe de ar na membrana timpânica. A lesão que ocorre por esse nível de intensidade sonora também costuma vir associada a uma lesão da orelha interna, com provável perda sensório-neural grave a profunda.

Avaliação e evolução

A otorragia e a dor são os principais sintomas que levam o paciente a procurar avaliação médica. Os comprometimentos auditivos e vestibulares e as assimetrias faciais por lesão do nervo facial podem estar presentes e devem ser suspeitados e investigados pelo médico que atender o paciente com esse tipo de trauma.

A história clínica e o conhecimento dos mecanismos do trauma serão a base para a avaliação do paciente.

Na suspeita de politraumatismo, a abordagem inicial segue a sequência de prioridade com a estabilização cardiorrespiratória e a determinação do estado neurológico do paciente.

Lesões associadas, como fraturas da base do crânio, cervicais e da articulação temporomandibular, devem ser afastadas em trauma de grande energia na região das orelhas.

A avaliação do trauma na região das orelhas que apresentam otorragia e ou queixa de alteração da capacidade auditiva deve ser feita por um otorrinolaringologista, o mais breve possível.

Cabe ao médico que der o atendimento inicial orientar e alertar o paciente quanto ao risco de ter ocorrido uma perfuração timpânica ou até uma lesão maior.

O exame cuidadoso com instrumentos adequados permite o diagnóstico da perfuração e o início do tratamento, que consiste em limpeza local com remoção de materiais contaminantes.

Uma avaliação audiológica pode ser necessária logo de início, na suspeita de uma perda auditiva maior por comprometimento da cadeia ossicular e/ou perda sensorial adicional e não só pela lesão da membrana.

Cabe também ao otorrinolaringologista fazer o diagnóstico de uma lesão do nervo facial ou de algum comprometimento labiríntico associado.

A grande maioria das perfurações traumáticas da membrana timpânica se fecha espontaneamente, e o processo de fechamento inicia-se brevemente após a lesão.

As causas de falha no processo de fechamento espontâneo incluem perfuração muito grande, falha na proliferação de epitélio ou de células da lâmina própria, pelo dano provocado pelo trauma e pela infecção.

Tratamento

Existem algumas formas de abordagem terapêutica para as perfurações traumáticas da membrana timpânica. Essas incluem: somente observação, reparo por curativo de papel e miringoplastia imediata.

Como na maioria dos casos (aproximadamente 90%), as perfurações traumáticas se fecham espontaneamente, intervenções cirúrgicas são contra a regra.[25]

Perfurações amplas têm menor possibilidade de fechamento espontâneo; lesões por calor ou por acidentes com raio são de pior evolução para esse tipo de fechamento e idade avançada e infecção também devem ser consideradas fatores desfavoráveis.[26]

No geral, o tratamento consiste em exame detalhado do local da lesão, do meato acústico externo e da membrana timpânica, com otoscópio adequado. O meato deve ser limpo, com total remoção de corpos estranhos. O paciente deve ser orientado a manter a orelha longe do contato com água e retornar em 4 a 8 semanas para reavaliação, desde que não ocorra otorreia durante esse período de espera para fechamento espontâneo.

Perfurações infectadas são tratadas com antibiótico por via oral (VO) e gotas otológicas, por um curto período.[27]

Uma perfuração traumática que não se feche em um prazo de 3 a 6 meses pode responder bem a um procedimento de reavivamento das bordas e a curativo com papel. No caso de falha dessa medida, a miringoplastia é indicada.[26]

Concordamos com Griffin, cujas recomendações para o tratamento das perfurações traumáticas são:[27]

Todos os pacientes devem ser observados durante uma média de 3 meses, aguardando o fechamento espontâneo. As supurações devem ser prontamente tratadas com antibiótico VO e tópica. Somente os pacientes que apresentarem vertigem importante ou lesão na cadeia ossicular ou nas janelas labirínticas devem ser abordados por cirurgia precocemente.

Um estudo audiológico deve ser feito, bem como uma avaliação cuidadosa para afastar lesões das orelhas média e interna. Nos pacientes com quadro de vertigem e perda auditiva sensório-neural, deve-se afastar acometimento do estribo e das janelas labirínticas. Nesses casos, a exploração cirúrgica da orelha média é aconselhável para se afastar e/ou corrigir tais lesões.[26–28]

Em geral, com o fechamento espontâneo também há recuperação considerada satisfatória da audição, não sendo frequentes sequelas auditivas quando somente a membrana timpânica foi lesada e restabelecida. Portanto, nos casos em que houve fechamento e a audição não foi recuperada, a cirurgia deve ser indicada para diagnóstico e correção de lesões associadas, como a disjunção da cadeia ossicular.[28]

Deficiência auditiva sensório-neural

Entre as alterações auditivas, as que acometem a orelha interna e o início das vias auditivas neurais são importantes, por três principais motivos: prevalência (que é maior); imensa variabilidade de causas e mecanismos fisiopatológicos possíveis; e frequente limitação terapêutica.[1]

O achado que define a alteração sensório-neural é a presença de elevação dos limiares auditivos obtidos por via óssea, acompanhando aqueles obtidos pela via respiratória. Tais informações podem ser obtidas com o uso de diapasões no momento de exame físico ou pela execução de audiometria tonal em cabina acústica.[29]

Embora muito diferente do observado nas alterações condutivas, o quadro clínico auditivo observado nas alterações sensório-neurais varia muito, principalmente em relação ao território de frequências mais atingido (baixas, médias ou altas), ao grau de comprometimento (leve, moderado, moderadamente intenso, intenso ou profundo) e à estrutura mais afetada: células ciliadas externas, células ciliadas internas, nervo coclear e núcleos do tronco encefálico.[29]

De forma geral, o paciente se apresenta com queixa própria de dificuldade comunicativa, principalmente para reconhecer os sons da fala, que piora em ambientes ruidosos. É muito frequente a chegada ao consultório de indivíduo cuja queixa não é pessoal, mas dos familiares e amigos que relatam incompatibilidade entre a intensidade sonora confortável para eles e para o paciente.

Muitos buscam atendimento em decorrência de queixas associadas, como zumbidos. Esses são caracteristicamente agudos, como apitos (frequência alta), que aparecem ou se intensificam em ambientes silenciosos.

Na medida em que a alteração compromete mais a função das células ciliadas externas, observamos mais a presença de recrutamento auditivo, situação em que o indivíduo experimenta uma sensação de recuperação abrupta da intensidade sonora. Como exemplo, podemos citar aquele consagrado pelos otorrinolaringologistas ao longo da história: “uma senhora não entende o que falamos em uma primeira vez. Repetimos a frase três ou quatro vezes,

aumentando progressivamente a intensidade de nossa voz até que, repentinamente, ela compreende e se queixa: – também não precisa gritar!" Fica evidente nesse exemplo que a paciente em questão perde sua capacidade de modular a intensidade dos estímulos recebidos.

Outra alteração característica é a sensação de ouvir os sons distorcidos, como "taquara rachada" (ou metálicos), relacionada com a alteração da percepção de frequências entre as orelhas, por elevações dos limiares de forma diferente para sons de baixa, média ou alta frequência e entre as duas orelhas. Esse sintoma é denominado diplacusia.[29]

Obviamente, quando o grau de gravidade é maior, o paciente se queixa quase que exclusivamente da falta de audição e do consequente isolamento social. A privação na comunicação, frequentemente, leva a transtornos psicológicos e psiquiátricos que podem ser extremos.

Também é muito frequente a presença de vertigens acompanhando os quadros de limitações auditivas. Os órgãos do equilíbrio (sáculo, utrículo e canais semicirculares) estão justapostos aos da audição, e todos eles possuem correlações morfofuncionais e metabólicas muito estreitas, podendo sofrer em conjunto a partir de determinados eventos mórbidos.

A instalação e a evolução do sintoma auditivo podem ser abruptas, progressivas (lenta ou rapidamente) ou flutuantes (alterna pioras e melhoras). Podem ser, ainda, uni ou bilaterais.

Anamnese

Na anamnese, além do interrogatório que permita identificar todos os parâmetros citados no tópico anterior, devem-se explorar as circunstâncias em que a alteração auditiva se iniciou, quando súbita ou rapidamente progressiva. Quando a instalação é lentamente progressiva ou flutuante, as informações a respeito do ambiente, hábitos e condições gerais de saúde devem ser esmiuçados à procura de elementos que possam ser danosos à saúde do aparelho auditivo.

Exame físico

O exame físico geral deve ser sempre cuidadoso quando avaliamos o estado nutricional, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a presença de alterações neurológicas.

Cumprida essa etapa, passamos ao exame otorrinolaringológico, quando a avaliação do aparelho auditivo é realizada. Nos casos sensório-neurais puros, a avaliação do pavilhão, meato acústico externo e membrana timpânica costuma resultar normal.

Os testes com diapasões, a avaliação inicial do aparelho vestibular e da função cerebelar (descritos noutros capítulos) também devem ser realizados nesse momento.

Etiologia

Apresentaremos a seguir algumas das possibilidades etiológicas envolvidas na presença de deficiência auditiva sensório-neural.

Infecções virais

Caxumba

A ocorrência de deficiência auditiva é pequena nos casos de caxumba, sendo que cerca de 0,1% dos casos apresentam essa sequela, apesar de ser maior a incidência se considerarmos apenas adultos jovens e adolescentes. Ela é unilateral em cerca de 80% dos casos, geralmente profunda e permanente. Sua instalação é súbita.

A hipótese mais aceita é que ocorra uma labirintite endolinfática viral, cuja contaminação ocorre via hematogênica e provoca alterações inflamatórias na estria vascular.[30]

Rubéola e citomegalovírus

Além de serem causas importantes de deficiência auditiva congênita, principalmente quando a mãe contrai a doença no primeiro trimestre gestacional, podem ser causas de deficiência auditiva adquirida. Também apresentam

quadro de instalação súbita, concomitante com o *rash* cutâneo. Algumas crianças desenvolvem alterações unilaterais e outras bilaterais, porém assimétricas. As frequências altas são afetadas de forma mais acentuada que as baixas.[31,32]

Varicela

Complicações sistêmicas da varicela são pouco frequentes e, geralmente, relacionam-se à ataxia cerebelar, meningite, afasia, hemiplegia e paralisia facial periférica.[31]

Varicela-zóster

A infecção conhecida como *herpes-zóster oticus* é uma ocorrência também denominada síndrome de Ramsay Hunt quando o paciente desenvolve vertigem e paralisia facial periférica concomitantemente. A alteração auditiva, geralmente, é tanto sensorial quanto neural. Os nervos coclear e vestibulares, além do facial, frequentemente apresentam sinais inflamatórios na ressonância nuclear magnética.[31]

Vírus e síndrome da imunodeficiência adquirida

Existem inúmeros relatos de deficiência auditiva súbita acompanhando a primeira infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Durante a evolução da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) também observamos comprometimento do sistema auditivo de formas variadas, desde otites externas e médias até labirintites, neurites e encefalites.[33–36]

Infecções bacterianas

Existem alguns poucos casos em que, após episódios seguidos de otite média aguda, o paciente desenvolve deficiência auditiva sensório-neural. As infecções mais citadas como possíveis causadoras dessa eventualidade são: febre tifoide, brucelose, sífilis, doença de Lyme, tifo, infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis e C. psittaci.*[37]

Meningite

Leptomeningites ainda causam um grande número de casos de deficiência auditiva sensório-neural súbita. Esta tende a ser bilateral e profunda. Os agentes mais frequentes são o pneumococo e o *Haemophilus influenzae*.[38]

Infecções por protozoários

Toxoplasmose

Casos de deficiência auditiva súbita e profunda associados à perda da função vestibular foram descritos em pacientes na vigência de infecção por *Toxoplasma gondii*.[39]

Traumas

Traumatismos do osso temporal

Com os avanços tecnológicos, os veículos tornaram-se cada vez mais velozes, e apesar de também possuírem mais dispositivos de segurança, os índices de traumatismos do osso temporal por acidentes automobilísticos continuam em níveis crescentes.

É importante ser levado em conta, também, o crescimento da violência urbana, o que aumentou a incidência de fraturas do osso temporal decorrentes por disparos de armas de fogo, sendo esse o principal mecanismo desse tipo de fratura atualmente nos EUA.[40]

As fraturas do osso temporal correspondem aproximadamente cerca de 22% de todas as fraturas de ossos de crânio.[41]

A perda auditiva por trauma pode ocorrer por lesão desde o meato acústico externo, membrana timpânica, cadeia ossicular, labirinto e vias auditivas centrais. Quando ela é tardia, é bem provável que seja secundária a processo

agudo de expansão, tal como edema (reação inflamatória infecciosa) ou hematoma.

A tomografia computadorizada é o exame de imagem de escolha, por mostrar com grande eficiência a parte óssea (assim como fraturas), coleções sanguíneas e o encéfalo (e suas complicações).[41,42]

Além da perda auditiva, as complicações mais frequentes dos traumatismos do osso temporal são a lesão do nervo facial, a fístula liquórica, o colesteatoma (complicação tardia, mais comum em traumas penetrantes, principalmente por arma de fogo) e a vertigem.[43,44]

Trauma acústico

A ação lesiva do ruído é observada no organismo como um todo. A exposição a níveis sonoros elevados, seja de forma aguda, intermitente ou crônica, acarreta modificações bioquímicas, funcionais e anatômicas na orelha interna, e alterações induzidas nas vias auditivas do sistema nervoso central. Além do efeito direto na orelha interna, ocorrem diversos tipos de alterações do organismo, entre as quais psicológicas, psicomotoras, neurovegetativas e endócrinas.[44]

Os sons que excedem 85 db são potencialmente lesivos à cóclea, em particular com exposições prolongadas. Nesses casos, a perda inicia-se tipicamente em altas frequências (ao redor de 4.000 Hz) e progride até envolver as frequências da fala. Entre as fontes mais comuns de ruídos lesivos encontram-se as máquinas industriais, armas de fogo e a música excessivamente alta.[44]

Para efeitos práticos, o trauma acústico foi dividido em trauma acústico agudo e crônico; o primeiro divide-se em trauma induzido pelo ruído ambiental, por tiro e por explosão, e o segundo, em perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR) propriamente dita e perda induzida por breve exposição ao ruído industrial.[44]

O trauma acústico por ruído ambiental é o mais comum e ocorre diariamente em espetáculos, danceterias e em diversas oportunidades em que é utilizada amplificação sonora acima do nível suportável pela orelha interna. Esse tipo de perda auditiva é chamado de socioacusia.[44]

O trauma por explosão é a associação de trauma bárico com pico de alta pressão sonora e não maior do que 1,5 ms. O trauma por tiro é semelhante ao anterior, sem trauma bárico significativo associado.[44]

Perda auditiva induzida por ruído

A perda auditiva induzida por ruído (PAIR) é a segunda maior causa de deficiência auditiva sensório-neural, com alta taxa de prevalência, uma vez que é irreversível.

Geralmente bilateral e simétrica, essa doença ocupacional também pode ser desencadeada por atividades de lazer em que haja exposição a sons de intensidade acima de 85 dBNA. A alteração auditiva costuma comprometer as frequências altas inicialmente (de 3.000 a 6.000 Hz), podendo progredir tanto na intensidade do dano quanto na extensão de frequências acometidas.

Existem vários fatores que parecem contribuir para a instalação e para a rápida evolução da PAIR em determinados indivíduos, como a predisposição genética, o consumo de álcool, o hábito de fumar, os distúrbios metabólicos e vasculares, entre outros.[45–49]

Barotrauma otológico

O barotrauma otológico é uma lesão causada por diferença de pressão entre a atmosfera e a pressão intratimpânica. Quando ocorre, frequentemente é causada pela ineficiência da tuba auditiva em equalizar essa diferença de pressão entre o meio externo e a orelha média.[50,51]

A frequência do barotrauma otológico aumentou muito desde que os seres humanos passaram a explorar cada vez mais o meio aquático e o espaço aéreo. Por isso, esse tipo de trauma é encontrado principalmente em pacientes praticantes de mergulho e em passageiros e profissionais de aviação, situações em que há frequentes variações significativas da pressão atmosférica.[50,51]

Barotrauma do mergulho

A população de mergulhadores tem aumentado muito desde o início da prática autônoma, em 1943, por Jacques Cousteau, com a criação do aqua lung. Estima-se que nos EUA existam mais de 300.000 mergulhadores ativos e

mais de 250.000 pessoas são treinadas e recebem certificados por ano.[50] Esse treinamento, que hoje é obrigatório para prática do mergulho autônomo, procura orientar as pessoas à prática segura, procurando evitar, principalmente, os barotraumas.[52–55]

O barotrauma mais frequente é o que acomete a orelha média, e ocorre, em graus diversos, em praticamente todos os mergulhadores, na maioria dos casos durante a descida no mergulho. O sintoma primeiramente referido é a sensação de pressão e, em seguida, dor, por causa da medialização da membrana timpânica. Essa dor se torna lancinante e na mucosa de revestimento ocorre ruptura de vasos sanguíneos e o extravasamento de sangue para a cavidade da orelha média, formando o hemotímpano. Por fim, evolui para ruptura da membrana timpânica, geralmente se o mecanismo de diferença de pressão alcançar de 100 a 500 mmHg (profundidade de 1,42 a 5,74 m).[52–55]

Pela ruptura da membrana, a orelha média pode ser invadida pela água, que, dependendo da temperatura, pode provocar vertigem intensa pela estimulação calórica do labirinto. Trata-se de uma situação de grande risco que pode levar à morte, por causa de desorientação espacial, vômitos e consequente afogamento. A equalização correta da pressão durante a descida no mergulho deve ser feita a cada 66 a 99 cm. Caso ocorra alguma dificuldade nesse processo, não se deve avançar mais e sim permanecer nesse nível até se obter a equalização.[52–55]

Barotrauma da aviação

Os casos mais sintomáticos têm ocorrência mais esporádica, acometendo principalmente os profissionais da aviação porque eles sofrem uma exposição quantitativamente maior. Nas aeronaves com cabine pressurizada, é muito atenuada a diferença de pressão entre o meio ambiente atmosférico e a orelha média, o que facilita a equalização das pressões. As variações rápidas são muito mais danosas que as grandes variações.[56,57]

Os barotraumas nos transportes aéreos ocorrem principalmente nos pousos, pela ação do aumento da pressão ambiental, inclusive na nasofaringe, levando à obliteração da tuba. Fatores predisponentes de disfunção tubária que existam antes do embarque para o voo são muito significativos no aumento de risco de barotrauma.

Com a função tubária eficiente e as cabines pressurizadas, a frequência desse tipo de ocorrência é pequena.[56,57]

Uma vez estabelecido o barotrauma da aviação, o quadro clínico e o tratamento são iguais aos do barotrauma do mergulho. A maioria dos casos é de sintomas leves, muitas vezes não valorizados pelos pacientes.[57]

Eletricidade

Acidentes envolvendo sujeitos que falavam ao telefone durante tempestades podem levar à ruptura da membrana timpânica e até da janela oval, além de promover queimaduras na pele do pavilhão auricular e meato acústico externo. Deficiência auditiva sensório-neural também pode acontecer e são descritas diversas situações com alterações que variam de leves e temporárias até profundas e definitivas. O uso de telefone sem fio não evita a possibilidade de acidente.[58]

Radioterapia

Quando o tratamento de tumores envolve irradiação, e essa atinge o osso temporal, pode haver lesão do órgão espiral de Corti, promovendo elevação dos limiares tonais de grau leve, preferencialmente em frequências altas, a partir de 2.000 Hz. A lesão é dependente da dose de radiação total e o tempo de latência para o surgimento varia até 12 meses.[44,46]

Alterações vasculares e/ou hematológicas

As alterações vasculares são citadas como provável etiologia de casos de deficiência auditiva sensório-neural súbita idiopática. No entanto, casos em que tais alterações são identificadas e assumem papel determinante no diagnóstico são raros.[59]

Vários estudos prospectivos observaram a presença de hipertensão arterial sistêmica e seus níveis e a correlacionaram com a função auditiva de coortes selecionadas. Os resultados sugerem que haja real correlação entre alterações auditivas e pressão arterial.[60,61]

- **Pós-operatórios.** Vários casos de deficiência auditiva sensório-neural foram descritos em pacientes submetidos a cirurgias. Especula-se que muitos desses casos teriam sido decorrentes de microembolismo da

circulação terminal que irriga a cóclea.

- **Doença de Buerger.** Alguns relatos identificaram a doença de Buerger (tromboangiite obliterante) como causa de surdez súbita.
- **Trombofilia.** Episódios repetidos de tromboembolismo são observados em pacientes com quadro de hipercoagulação. As causas dessa alteração são diversas e os relatos de casos de alteração súbita da audição nesses pacientes são numerosos.
- **Anemia.** Anemia inespecífica tem sido relacionada com a ocorrência de perda súbita da audição nas últimas décadas.
- **Policitemia vera.** Também se relaciona à alteração da função auditiva à medida que aumenta a viscosidade sanguínea.
- **Anemia falciforme.** Relaciona-se à deficiência auditiva sensório-neural aparentemente pela formação de microêmbolos na delicada rede arterial da cóclea (circulação terminal, estria vascular).
- **Hiperviscosidade.** O aumento da viscosidade sanguínea, também determinado por vários fatores, pode levar à isquemia de forma análoga aos fenômenos trombóticos.[44,46]

Autoimunidade

Alterações imunes, tanto humorais quanto celulares, parecem estar envolvidas na patogênese de vários casos de deficiência sensório-neural. Em alguns casos, a presença de autoanticorpos contra proteínas muito frequentes na cóclea parece determinar diretamente a evolução da lesão auditiva. No entanto, a confirmação diagnóstica ainda carece de exames cuja sensibilidade e especificidade sejam melhores que as encontradas atualmente.[62,63]

Algumas alterações sistêmicas apontadas como possíveis desencadeantes de transtornos auditivos são:

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Vasculites sistêmicas
- Síndrome de Cogan
- Granulomatose de Wegener
- Poliarterite nodosa
- Doença de Kawasaki
- Arterite de Takayasu
- Doença de Behçet.

A hidropisia endolinfática, alteração resultante do desequilíbrio entre produção e absorção de endolinfa, algumas vezes pode ser causada por um comprometimento autoimune.[62,63]

Distúrbios metabólicos

Alterações renais

A função renal e o próprio rim guardam muita similaridade com a orelha interna, pela época de seu desenvolvimento embrionário, pelas características de sua vascularização e pela sua relação íntima com diversos íons e metabólitos.

Há muito se descreve a presença concomitante de alterações auditivas e renais, seja por fatores genéticos (síndromes de Alport, branchio-oto-renal, Townes-Brocks), por alterações funcionais (insuficiência renal e hiponatremia levando à deficiência auditiva reversível) ou mesmo em casos mais graves e crônicos, quando pacientes são expostos a ototóxicos (diuréticos, antibióticos).[64]

Diabetes melito

A microangiopatia e a neuropatia diabética têm sido associadas à deficiência auditiva sensório-neural de forma sistemática nos últimos anos. Kakarlapudi *et al.* observaram em estudo retrospectivo envolvendo cerca de 65.000 pacientes que a ocorrência da deficiência auditiva em diabéticos foi maior que em não diabéticos, e que a gravidade da alteração auditiva evoluiu conforme os níveis de creatinina sérica.[2] Entretanto, estudos prospectivos mais bem controlados ainda são necessários para determinar os detalhes dessa relação.[64]

Hiperlipoproteinemia (Hiperlipidemia)

Também podem levar à deficiência auditiva sensório-neural, pelo aumento da viscosidade sanguínea.[64]

Ototoxicidade

A tendência de alguns agentes terapêuticos e outras substâncias químicas causarem limitação funcional e mesmo degeneração tecidual na orelha interna e principalmente, nos órgãos sensoriais e neurônios do VIII nervo, é denominada ototoxicidade.

Há séculos a sensibilidade da orelha interna a determinados agentes tem sido reconhecida. Os principais agentes ototóxicos na prática clínica moderna são:[65–70]

- Antibióticos (aminoglicosídios)
- Antineoplásicos derivados da platina (cisplatina)
- Quinino
- Diuréticos de alça
- Salicilatos
- Interferona
- Contraceptivos orais
- Associações entre esses medicamentos.

Colite ulcerativa

A descrição de deficiência auditiva sensório-neural em pacientes portadores de colite ulcerativa tem sido cada vez mais frequente.

A ocorrência da alteração auditiva durante crises da inflamação intestinal e o fato de melhorar com corticoterapia e, eventualmente, com imunossupressores reforçaram ainda mais tal associação.

A presença de uma vasculite mediada por depósito de imunocomplexos parece ser a ligação entre tais entidades.[44]

Esclerose múltipla

A presença de desmielinizações focais ao longo do tronco encefálico e cerebelo pode afetar a função auditiva pela perturbação da transmissão dos sinais oriundos da cóclea até o córtex auditivo. Tal alteração geralmente leva a prejuízo do reconhecimento de fala e pode ser evidenciada na pesquisa de potenciais auditivos evocados de tronco encefálico e confirmada com a identificação de lesões pela ressonância nuclear magnética.[71]

Doença de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich

Doenças degenerativas geneticamente determinadas podem acometer a função auditiva de forma isolada ou conjunta com outras manifestações neurais. O que é marcante nessas situações é o contraste entre os limiares tonais (às vezes pouco alterados) e a capacidade extremamente limitada dos indivíduos afetados em reconhecer a fala. Tal característica está diretamente relacionada com a alteração neurológica, pois o órgão periférico está, na maioria das vezes, preservado (a presença de emissões otoacústicas dentro dos parâmetros da normalidade reflete a integridade das células ciliadas externas).[71]

Neoplasias

A presença de deficiência auditiva unilateral, ou bilateral assimétrica, salvo em casos de trauma mecânico intenso ou barotrauma otológico, deve sempre lembrar a possibilidade de um tumor no ângulo ponto cerebelar ou em outra parte do sistema nervoso auditivo.

A principal neoplasia em questão é o schwannoma do VIII par craniano. Sua proporção entre os tumores intracranianos varia de 2 a 7%, conforme a fonte pesquisada. Entre os tumores do ângulo ponto cerebelar sua ocorrência é muito maior, com cerca de 80% dos casos. Estima-se que a incidência de novos casos por ano seja de 10:1.000.000 de habitantes. Além da perda de audição, nos casos de schwannoma, podem ocorrer: zumbidos,

vertigens, hipoestesia ou dor facial, paralisia facial, cefaleia e disfunção cerebelar.[71]

Doença de Ménière

Casos de hidropisia endolinfática cuja causa permanece desconhecida geralmente recebem a denominação de doença de Ménière. O termo hidropisia endolinfática refere-se a uma alteração histopatológica cujo processo fisiopatológico permanece incompreendido.

O quadro sintomático compreende vertigem, zumbidos e hipoacusia, geralmente acompanhados por sensação de pressão no ouvido. Os sintomas aparecem em surtos.

Nesses casos, a distensão do labirinto endolinfático pode ocorrer, segundo as diversas teorias vigentes, por alterações imunológicas, vasculares, hormonais, vinculadas ao estresse e por alterações do metabolismo dos glicídios.[64,72]

Alterações genéticas

Acredita-se que 50% das perdas auditivas sensório-neurais dos países desenvolvidos sejam de origem genética. Existem descritos atualmente mais de 400 *loci* relacionados com deficiência auditiva.[73,74]

Entre esses, mutações envolvendo o gene GJB2, responsável pela codificação da conexina 26, são as mais prevalentes em portadores de deficiência auditiva de origem genética até o momento.[75,76]

As perdas auditivas de origem genética podem se manifestar em conjunto com síndromes ou não, e podem ter os mais variados tipos de herança.[77–79]

Surdez súbita

Surdez súbita é uma denominação simplificada dos casos de surdez súbita sensório-neural idiopática. Apesar de pouco prevalente, é urgência otológica que não tem causa nem fisiopatogenia bem estabelecida e cuja abordagem terapêutica ainda permanece pouco definida. Não obstante, seu conhecimento pelo médico generalista faz-se importante, pelo fato das taxas de sequelas auditivas serem maiores nos casos em que há demora no diagnóstico e instituição do tratamento.

A definição de surdez súbita ainda não é consenso na literatura, mas pode ser sintetizada como a instalação de uma disacusia sensório-neural, de início abrupto, sem nenhuma causa evidente. Considera-se significante uma diferença interaural na audiometria tonal de, pelo menos, 10 dBNA (decibéis em nível de audição), em três ou mais frequências consecutivas, e a instalação da disacusia pode variar desde instantânea até 72 h e ser uni ou bilateral.[59]

Epidemiologia

As referências epidemiológicas da surdez súbita no Brasil não são bem conhecidas em decorrência da dificuldade de reconhecimento clínico da entidade, bem como da possibilidade de recuperação espontânea antes da procura de ajuda médica ou descaso diante de sintomas leves.

A surdez súbita pode afetar qualquer faixa etária, inclusive crianças, sendo o pico de incidência na quarta década de vida, sem preponderância sexual. Não se encontrou, até o momento, nenhuma predisposição genética ou ocupacional específica, apesar da surdez súbita ter maior relação com indivíduos submetidos a grandes variações de pressão atmosférica, como aviadores e mergulhadores, bem como com os expostos ao ruído.[59]

Há estimativa de que ela acomete de 5 a 20 pessoas em cada 100.000 habitantes/ano, e outra que calcula que haja 4.000 casos novos por ano nos EUA e 15.000 em todo o mundo.[60,80]

A perda auditiva é unilateral em 98 a 99% dos casos, dos quais 25% dos pacientes têm recuperação espontânea, 50%, parcial e 25%, nenhuma.[81]

Fisiopatologia

Os aspectos fisiopatológicos da surdez súbita permanecem controversos e em apenas 10% dos casos descobre-se a causa.[37]

Para tentar explicar os demais casos, que são chamados de idiopáticos, existem teorias sobre distúrbios microcirculatórios, afecções virais, alterações autoimunes, ruptura de membranas labirínticas e até distúrbios

psicossomáticos.

O fato de a orelha interna receber irrigação sanguínea a partir de um sistema arterial terminal faz com que ela se torne suscetível a alterações circulatórias. Nas causas vasculares, os problemas podem ser da parede do vaso sanguíneo (arterites e espasmos) ou intravasculares (embolia gordurosa, embolia gasosa, policitemia, hiperviscosidade, crises falciformes, entre outras). O dano coclear seria gerado por hipoxia ou anoxia decorrentes, respectivamente, de hipofluxo sanguíneo ou oclusão total (permanente ou temporária) dos vasos. Os mecanismos vasculares envolvidos seriam hemorragias (por hipertensão arterial sistêmica, uso de anticoagulantes ou discrasias sanguíneas), trombose (por dislipidemia ou hipercoagulabilidade) e espasmos (por estímulos ao sistema nervoso simpático).[82]

Outra teoria envolvida na surdez súbita é a presença de doença autoimune com formação de imunocomplexos na estria vascular, no ducto e no saco endolinfático, decorrente de anticorpos dirigidos contra antígenos da orelha interna.[83–86] A surdez súbita autoimune pode aparecer isolada (doença órgão-específica) ou associada a doenças sistêmicas (doença não órgão-específica), como síndrome de Cogan, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet, colite ulcerativa e outras.[62,63,87] O mecanismo fisiopatogênico na surdez súbita por origem autoimune não é claro e apesar de existirem vários exames antígeno-específicos, como a pesquisa de anticorpo anticóclea, até o momento nenhum exame dá o diagnóstico de certeza, o que torna essa teoria pouco demonstrável.

Quanto à ruptura de membranas, foi proposto que a perda de perilinfa a partir de uma das janelas labirínticas (oval ou redonda) levaria a uma alteração pressórica entre os compartimentos, estabelecendo-se uma fístula labiríntica com consequente hidropisia endolinfática e hipofunção coclear.[6] Porém, a ocorrência de fístula dá-se, geralmente, após alterações bruscas de pressão da orelha média, como nos casos de trauma cranioencefálico, de barotraumas ou de exercícios físicos intensos e não espontaneamente, o que inviabiliza essa teoria para justificar a instalação da surdez súbita.[87]

A infecção viral, devido às inúmeras e consideráveis evidências circunstanciais, é hoje reconhecida como uma das principais causas de surdez súbita. A associação de vírus nos achados histológicos de ossos temporais, a presença de sorologias específicas positivas e o frequente relato de infecção de vias respiratórias superiores e outras doenças virais precedendo o início da surdez súbita corroboram essa suspeita. Quase todos os casos de surdez súbita causados por vírus são unilaterais, e o tipo de disacusia segue um padrão na dependência do agente viral envolvido.[88] As lesões estruturais encontradas em ossos temporais de pacientes com surdez súbita são bastantes características e, às vezes, específicas de determinados vírus.

As principais lesões ocorrem no órgão de Corti, nas células ganglionares, nas fibras nervosas (diminuição em seu número), na membrana tectória, e, em menor escala, na estria vascular.

Vários agentes virais foram implicados no desencadeamento da surdez súbita, citando-se: herpes-vírus simples (HSV, *herpes simplex virus*), vírus da rubéola, vírus do sarampo, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), vírus da caxumba, vírus Epstein-Barr e vírus da varicela-zóster.

Tratamento

O tratamento clínico da surdez súbita ainda é controverso, devido à grande parcela de casos que permanecem com etiologia indefinida e também em função da alta porcentagem de pacientes com melhora espontânea (até 70%).

A corticoterapia é largamente empregada na prática clínica. Além do efeito anti-inflamatório que é desejável ao se admitir uma etiologia viral, os corticosteroides teriam efeito nos distúrbios circulatórios (anoxia) ou autoimunes. Preconiza-se prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, por pelo menos 10 dias.[35]

O uso de antivirais (aciclovir, na dose de 1 a 2 g/dia, dividida em cinco tomadas; fanciclovir, na dose de 3 g/dia; e valaciclovir, na dose de 1,5 g/dia, dividida em três tomadas) de rotina, por alguns autores, baseia-se no fato de que o herpes-vírus já foi associado a perdas sensório-neurais em modelos de experimentação animal e os achados histopatológicos causados pela infecção viral são semelhantes aos encontrados na surdez súbita.

Porém, a possibilidade de recuperação espontânea, em muitos casos, e os efeitos colaterais de alguns medicamentos propostos dificultam a escolha terapêutica. Quando a causa é conhecida, o tratamento torna-se mais específico, como a suspensão de ototóxicos, correções metabólicas e até mesmo procedimentos cirúrgicos para fechamento de fístulas perilinfáticas traumáticas, em casos selecionados.[89]

Prognóstico

Diversos autores estabelecem como fatores agravantes no prognóstico da surdez súbita o envolvimento vestibular, a gravidade da perda auditiva, a forma do audiograma (as curvas em platô têm melhor prognóstico do que as descendentes), a presença de deficiência auditiva contralateral e o tempo de início do tratamento.

É considerado que as perdas auditivas em sons agudos são de pior prognóstico, assim como as profundas e as totais. O prognóstico também parece ser pior naqueles indivíduos que acordam com o quadro clínico já estabelecido, bem como nos menores de 15 e maiores de 60 anos.

Tratamento

O tratamento da deficiência auditiva baseia-se na identificação e na correção de causas ou fatores relacionados com a gênese dos transtornos auditivos.

O tratamento de infecções, a utilização de antivirais, corticoterapia, correção de distúrbios metabólicos, melhora das condições cardiocirculatórias, correção dietética, bem como evitar ototóxicos e exposição a ruído, entre outras, são atitudes que o médico deve estar apto para sugerir e justificar ao paciente, com argumentação apoiada em sua experiência e conhe-cimento.

Pesquisas com animais de experimentação revelaram que camundongos com dietas ricas em carboidratos têm deterioração mais intensa do sistema auditivo que outros que consumiam menos carboidratos.[64]

O desenvolvimento das próteses auditivas permitiu que a reabilitação de pacientes com algum resíduo auditivo melhorasse sobremaneira nos últimos anos. As próteses com tecnologia digital permitiram melhor compreensão de fala em muitos casos. O papel da prótese auditiva relaciona-se principalmente com a função das células ciliadas externas.

Quando a perda auditiva é muito intensa, apenas o uso de próteses (analógicas ou digitais) pode não ser suficiente para promover o restabelecimento da comunicação do paciente pela função auditiva. Nas últimas décadas, o advento de implantes cocleares, dispositivos eletrônicos intracocleares, possibilitou a transmissão do estímulo sonoro convertido em elétrico diretamente às fibras nervosas que constituem o nervo coclear. Tal dispositivo tem indicações precisas e, em casos específicos, pode suprir de maneira satisfatória a falta da função da orelha interna de alguns pacientes.

A condução do caso, bem como a postura mais ou menos intervencionista do médico, dependerá muito das respostas às cinco questões que vêm a seguir:

- Quão grave é a deficiência auditiva?
- Pode ser revertida?
- É progressiva?
- Que implicações trará no futuro?
- O que pode ser feito para melhorar o desempenho comunicativo do paciente?

Parte 2 | Rinologia

Capítulo 504

Fraturas Nasais

José Eduardo Lutaif Dolci, Leonardo da Silva e Eduardo Landini Lutaif Dolci

Introdução

A piramide nasal está exposta aos mais diferentes tipos de trauma devido à sua localização proeminente na face. A força necessária para causar uma fratura nasal é menor do que para qualquer outro tipo de osso facial.[1] Portanto, trata-se da fratura de ossos da face mais frequente e a terceira dos ossos do corpo (atrás das fraturas de clavícula e pulso). A causa mais comum é a agressão física, seguida de acidentes automobilísticos, trauma esportivo e quedas. A alta incidência associada à diversidade de abordagens terapêuticas tem ocasionado um índice elevado de deformidades nasais pós-redução cirúrgica (14 a 50%).[2]

Anatomia

A piramide nasal é suprida interna e externamente por uma rica trama vascular. Esses vasos estão relativamente desprotegidos, pois se localizam logo abaixo da pele do dorso e da mucosa que reveste o septo nasal (Figura 504.1).[3] Dessa forma, os traumas sobre a região determinam, com frequência, a ruptura de artérias e veias levando a edema e equimose. Como a pele das regiões periorbitária e maxilar são menos aderidas às estruturas adjacentes, em comparação à pele que reveste o dorso nasal, o edema e a equimose advindos do extravasamento vascular vão para essa região por não encontrarem resistência tecidual, formando, assim, aspecto característico na região.

Quadro clínico

A obstrução nasal é um dos sintomas mais frequentes associados ao trauma nasal. Pode ser decorrente de vários mecanismos, entre eles, desvio da pirâmide nasal, acúmulo de sangue dentro das fossas nasais, formação de hematomas ou abscessos submucosos e desvio do septo cartilaginoso e/ou ósseo. Em algumas situações, sobrepõem-se mais de uma destas condições. Os sangramentos externos (epistaxe), bem como os submucosos, são causados pela ruptura dos vasos da mucosa septal. O abscesso septal surge, em geral, como contaminação de um hematoma, formado sob a mucosa do septo que não foi tratado. O abscesso, por sua vez, quando não drenado, pode levar à destruição da cartilagem septal, ocasionando sequelas estéticas e funcionais bastante acentuadas, como a queda do dorso nasal, denominado de “nariz em sela”. De forma didática podemos resumir os efeitos do trauma nasal e suas manifestações clínicas no quadro a seguir (Tabela 504.1).

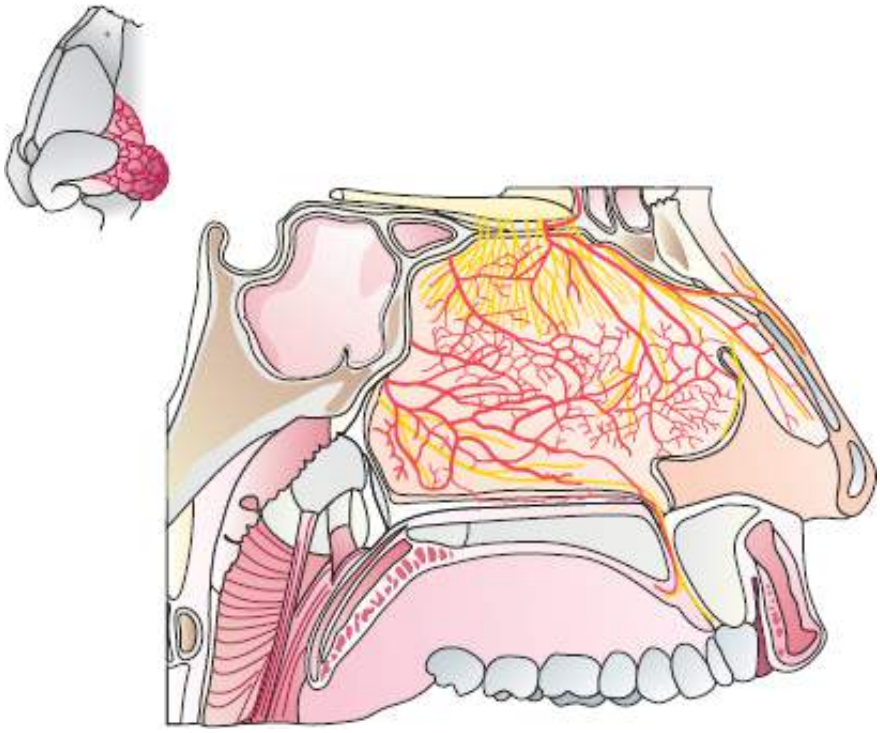

Figura 504.1 Anatomia da pirâmide nasal com a rica trama vascular.

Avaliação

A avaliação do paciente com trauma nasal deve ser realizada de forma minuciosa e sistemática. O nariz deve ser avaliado tanto externamente quanto internamente. O paciente deve estar confortavelmente sentado em uma cadeira, com a cabeça apoiada. Devem ser introduzidas nas fossas nasais previamente à avaliação lâminas de algodão embebidas em vasoconstritor e anestésico tópico, proporcionando maior conforto ao paciente e permitindo maior liberdade de manipulação ao médico. Na avaliação da pirâmide nasal, deve-se analisar a presença de edema, retrações, afundamentos, assimetrias e desvios da pirâmide nasal (laterorrinia) (Figura 504.2). A palpação deve avaliar a presença de instabilidade, mobilidade e crepitação dos ossos próprios. O padrão da fratura nasal varia, dependendo da direção e intensidade da força aplicada. A força aplicada de direção frontal pode causar lesões simples, como a fratura interna da margem inferior dos ossos nasais, que é mais delgada, ou lesões graves, com afundamento dos ossos. A força aplicada de direção lateral pode causar depressão do osso nasal ipsilateral ou ser forte o suficiente para ocasionar fratura do osso contralateral. *Rohrich* propôs uma classificação simples para as fraturas nasais (Tabela 504.2). A inspeção da cavidade nasal é fundamental no diagnóstico e melhor prognóstico destes pacientes. A rinoscopia anterior, com uso de espéculos nasais, deve ser realizada em todos os pacientes. Deve-se atentar para a presença de fraturas, lacerações, pontos de sangramento ou perfuração septal. Especial atenção deve ser dada ao exame das estruturas de sustentação da pirâmide nasal, que são formadas pela cartilagem quadrangular, vômer e lâmina perpendicular do etmoide (Figuras 504.3 e 504.4).[4]

O septo nasal é a estrutura única mais importante na determinação dos resultados funcionais e estéticos nas fraturas nasais. *Gunter*[5] preconiza o correto diagnóstico e intervenção nas fraturas septais associadas à fratura de ossos próprios para otimizar e corrigir estes defeitos, minimizando deformidades nasais secundárias. Verwoerd[6] descreveu a patogênese das fraturas septais e concluiu que as fraturas mais comuns relacionadas com trauma no dorso nasal ocorrem horizontalmente na porção inferior do septo (transição osteocartilaginosa) e verticalmente na porção mais fina e central da cartilagem quadrangular.

Diagnóstico

O diagnóstico da fratura nasal é eminentemente clínico. A realização de radiografia simples não é necessária para o diagnóstico das fraturas, tendo importância apenas para aspectos médico-legais. Até 47% dos pacientes com fratura nasal apresentam radiografia sem evidências de fraturas.[7] O uso da endoscopia nasal, com fibras óticas rígidas ou flexíveis, deve ser realizado para complementação da rinoscopia anterior. Permite a identificação de sangramentos posteriores e/ou superiores e a observação das estruturas ósseas mais posteriores do septo nasal. A

tomografia computadorizada deve ser realizada em pacientes com lesões associadas a outras fraturas, como orbitárias, maxilares e nasoetmoido-orbitárias. Outra complicação possível e grave é a fístula liquórica, decorrente de fratura do teto nasal, com comunicação entre o espaço liquórico e a cavidade nasal, ocasionando saída de liquor pelas fossas nasais (Figura 504.5). Os exames de imagem são obrigatórios para o diagnóstico.

Tabela 504.1 Efeitos do trauma nasal e manifestações clínicas mais comuns.

Trauma	Efeitos
Obstrução nasal	Crostas hemáticas, desvio da pirâmide, desvio do septo, hematoma, abscesso, sinéquias
Deformidade nasal	Laterorrinia, afundamento, queda do dorso
Fratura nasal	Crepitação do dorso ósseo, equimose periorbitária, instabilidade
Hematoma septal	Obstrução nasal (uni ou bilateral), dor
Abscesso septal	Obstrução nasal (uni ou bilateral), dor, febre
Epistaxe	Contínua ou intermitente (uni ou bilateral)
Desvio septal	Ósseo (posterior) ou cartilaginoso (anterior)
Perfuração septal	Decorrente do trauma ou do tratamento inadequado
Sinéquia intranasal	Aderências entre a parede lateral e o septo nasal

Figura 504.2 Fraturas nasal (**A**) e septal (**B**) após trauma nasal.

Tabela 504.2 Classificação das fraturas nasais.

I	Simples (unilateral)
II	Simples (bilateral)
III	Cominutiva unilateral: • IIIa. Cominutiva bilateral • IIIb. Cominutiva frontal
IV	Complexa (ossos nasais e septo nasal)
V	Associação com fraturas do terço médio facial (nasoetmoido-orbitárias)

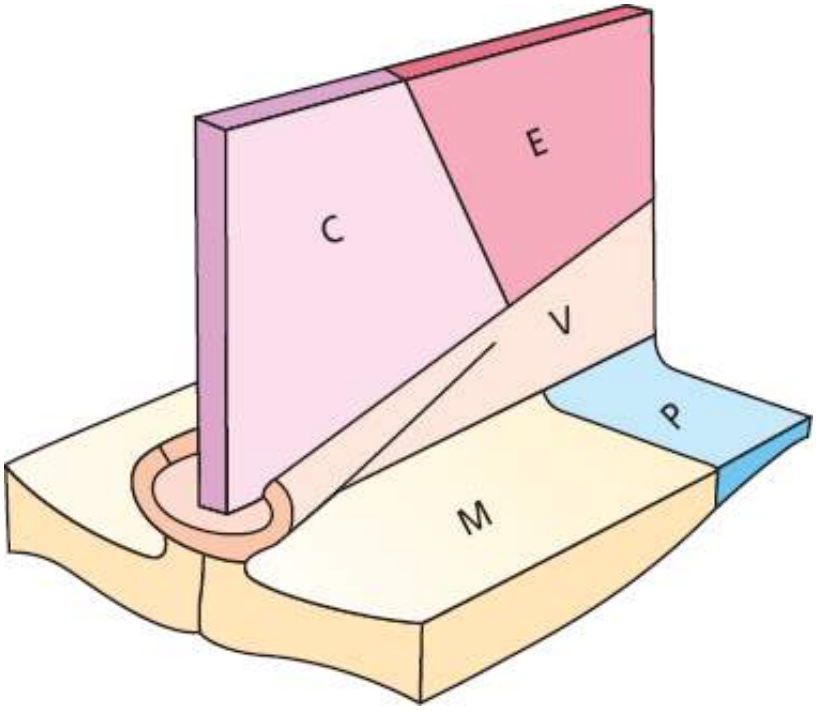

Figura 504.3 Representação esquemática do septo nasal. *C* = cartilagem quadrangular; *E* = lâmina perpendicular do etmoide; *V* = vômer; *M* = crista da maxila; *P* = osso palatino.

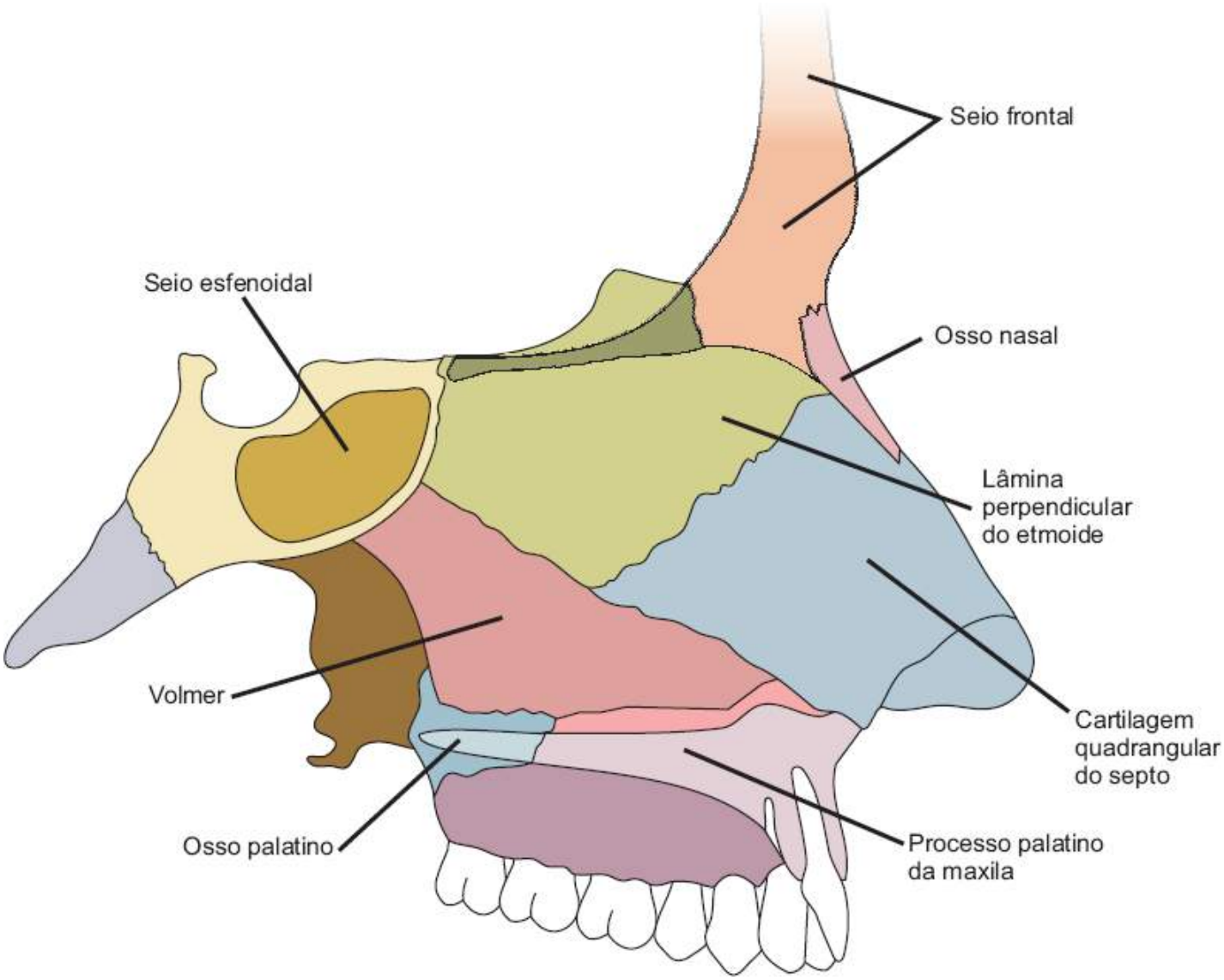

Figura 504.4 Estruturas que compõe o septo nasal e suas relações anatômicas.

Figura 504.5 Tomografia computadorizada dos seios da face (corte coronal). Relação anatômica do nariz e seios paranasais com estruturas vizinhas.

Tratamento

Os objetivos do tratamento são restabelecer a função normal do nariz e garantir resultados estéticos adequados. Na ausência de deformidades estéticas e alterações funcionais, principalmente fratura septal, o trauma deve ser tratado de forma conservadora. Orientamos a utilização de anti-inflamatórios e lavagem nasal com soro fisiológico 0,9% nos primeiros dias para redução do edema e remoção de crostas hemáticas. A utilização de compressas frias no local é sugerida nas primeiras 24 h do trauma, em intervalos de 4 h por no máximo 15 min.

Quando o trauma causar deformidades estéticas e ou funcionais, o tratamento cirúrgico é indicado. Sempre que houver desvio septal ocasionado pela fratura, a realização de septoplastia no mesmo tempo cirúrgico é imperativa. O procedimento deve ser realizado preferencialmente nas primeiras horas do trauma, antes da formação de edema e equimose acentuados, que podem interferir na avaliação estética e dificultar as manobras de reposição. Quando não é possível, o procedimento deve ser realizado preferencialmente entre o 3º e 7º dia, já que após este período as fraturas se consolidam, dificultando a redução. Damos preferência à realização do procedimento em centro cirúrgico, sob anestesia local com monitoramento e acompanhado por anestesiologista, ou anestesia geral. Há basicamente duas técnicas cirúrgicas. A técnica fechada é a mais utilizada e dispensa incisões no nariz. Diversos instrumentos (fórceps de Asch, elevador de Goldman e elevador de Boise) podem ser utilizados com o objetivo de reposicionar os ossos próprios (Figura 504.6). Em fraturas nasais muito extensas, utilizamos a técnica aberta, através de incisões endonasais utilizadas na rinoplastia, para adequada exposição e identificação das alterações. Quando abordamos o septo nasal, sempre realizamos a técnica aberta para identificação e reposicionamento da porção fraturada e/ou desviada (Figura 504.7). Após o procedimento, utilizamos sempre moldes externos com plásticos termomoldáveis e *Micropore* para maior estabilidade no pós-operatório. Este é retirado com 1 semana em consultório. Na presença de hematoma ou abscesso septal, a drenagem é realizada pela exposição utilizada na septoplastia e moldes internos (*splint* de silicone ou plástico) utilizados para evitar recidivas. São removidos também com 1 semana.

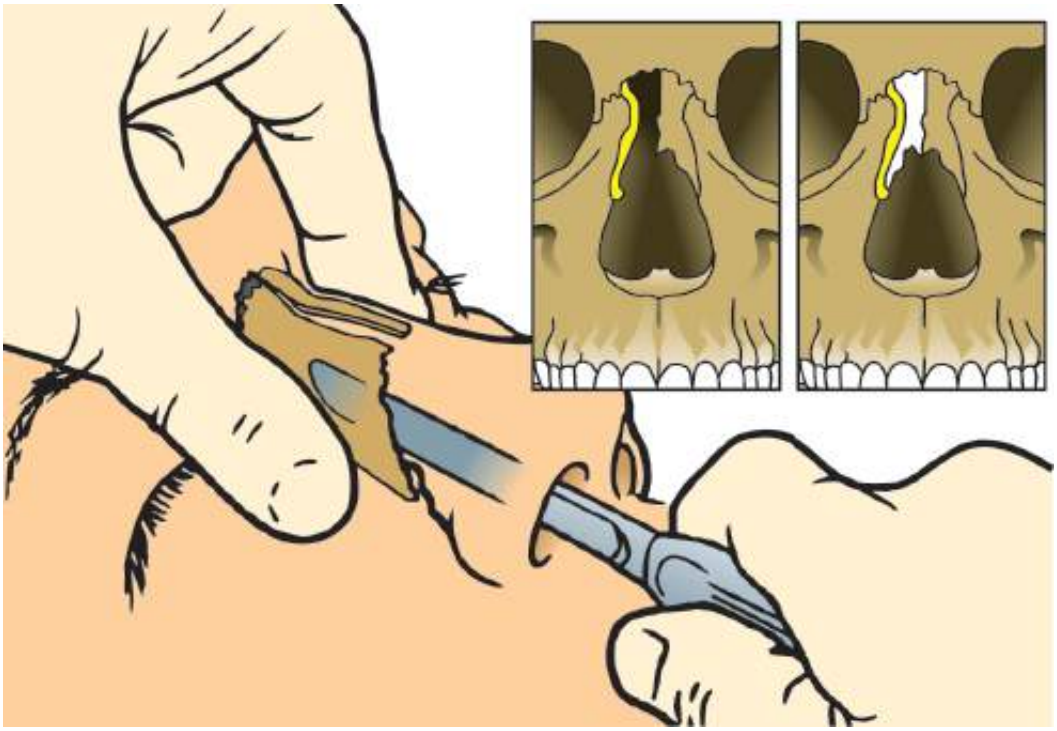

Figura 504.6 Reposicionamento de fratura nasal após afundamento com elevador de Boise.

Prognóstico

O prognóstico do trauma nasal é bastante favorável, desde que sejam tomadas medidas corretivas no momento adequado. O diagnóstico adequado de uma fratura nasal associado a avaliação criteriosa do septo nasal possibilitam uma taxa de sucesso muito maior nas cirurgias primárias (Figura 504.8).

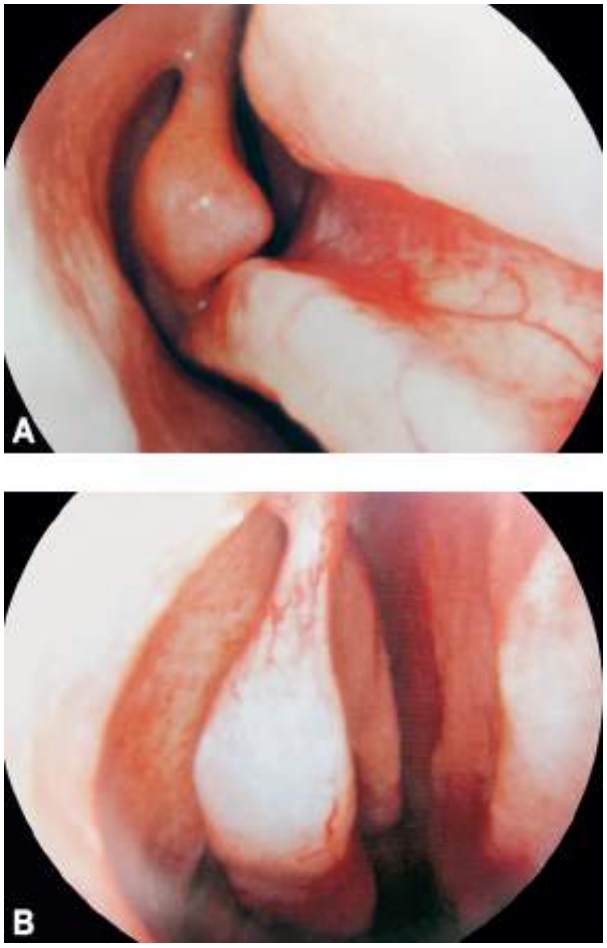

Figura 504.7 Fratura septal antes (**A**) e após (**B**) a correção cirúrgica.

Figura 504.8 Pré (**A**) e pós-operatório (1 mês) (**B**) de redução de fratura nasal com septoplastia associada.

Capítulo 505

Epistaxe

Arthur Guilherme L. Bettencourt S. Augusto

Conceito

A epistaxe ou hemorragia nasal é definida como a saída de sangue pela cavidade nasal, anteriormente, pelas narinas, e/ou posteriormente, pelos cóanos. Ela é um sinal e não uma doença. Aproximadamente 60% das pessoas apresentarão em algum momento de suas vidas um episódio de epistaxe, das quais 6% necessitarão de atendimento especializado. Sua causa pode ou não estar localizada na cavidade nasal. Tradicionalmente, ela costuma ser classificada em anterior e posterior, de acordo com o local de sangramento. A epistaxe anterior origina-se da região anterior da cavidade do nariz, mais comumente da região anterior do septo nasal, em uma área denominada de Little, onde se localiza o plexo de Kiesselbach, que se constitui em uma rede anastomótica terminal de vasos sanguíneos provenientes das artérias etmoidais anterior e posterior, da artéria esfenopalatina, da artéria palatina ascendente e do ramo septal da artéria labial superior. Ela também pode ter origem venosa, a partir de uma veia localizada na região retrocolumelar, anteriormente à área de Little. O termo epistaxe posterior engloba não somente os sangramentos originados da região posterior da cavidade do nariz, provenientes da artéria esfenopalatina, mas também aqueles oriundos das artérias etmoidais anterior e posterior, embora elas estejam localizadas na região superior da cavidade nasal. Epistaxes oriundas da artéria etmoidal anterior não são muito frequentes e habitualmente estão relacionadas com traumatismos de face ou como complicação iatrogênica de uma cirurgia nasal. Estima-se que de 5 a 10% das epistaxes têm origem na região posterior da cavidade nasal, em áreas supridas pela artéria esfenopalatina.[1]

Epidemiologia

A epistaxe costuma ocorrer em uma de cada sete pessoas, sem preponderância por sexo, com uma incidência bimodal em relação à idade, com um pico nas crianças de 2 a 10 anos e outro nos indivíduos de 50 a 80 anos. A epistaxe anterior é mais frequente nos indivíduos jovens, enquanto a posterior é mais frequente nos indivíduos com mais de 50 anos de idade. Ela costuma ser mais frequente nos meses mais frios do ano e em climas secos e frios. A mortalidade é rara, em geral decorrente de complicações relacionadas com a hipovolemia, em casos de epistaxes graves não tratadas adequadamente, ou quando acomete indivíduos seriamente comprometidos por doenças graves.[2]

Etiopatogenia

A maioria das epistaxes são idiopáticas, existindo o que denominamos de epistaxe essencial da infância. No entanto, quando podemos definir as suas causas, elas podem ser:[2,3]

- Causa nasal:
  - Trauma da mucosa por atrito digital
  - Infecção de vias respiratórias superiores
  - Rinossinusites
  - Alterações anatômicas do septo nasal: perfuração ou desvios acentuados, que levam a um ressecamento exagerado da mucosa dos contornos da perfuração ou do lado convexo do desvio, levando à fragilidade dos vasos sanguíneos do local
  - Corpo estranho

    - Inalação contínua ou frequente de ar seco, de poeiras ou substâncias irritantes, corrosivas ou tóxicas
    - Uso continuado de drogas intranasais: cocaína, vasoconstritores tópicos
    - Tumores nasais
    - Traumatismo ou fraturas nasais
    - Iatrogênica: pós-cirurgia nasal, pós-intubação nasotraqueal, pós-sondagem nasogástrica
    - Rinite sicca
    - Rinite atrófica
    - Teleangiectasia hemorrágica hereditária
- Causa vascular:
    - Hipertensão arterial
    - Arteriosclerose.

Apesar da forte associação de hipertensão arterial com a epistaxe, o aumento puro e simples da pressão arterial raramente se constitui na causa direta da sua ocorrência. É a fragilidade vascular secundária à hipertensão arterial crônica a causa provável da incidência aumentada de epistaxe nos pacientes hipertensos. O fato de encontrarmos, no âmbito hospitalar, uma grande proporção de indivíduos hipertensos com epistaxe não significa necessariamente uma relação de causa-efeito, mas sim que pacientes com altos níveis de pressão arterial costumam apresentar epistaxes mais graves e persistentes, sendo, dessa forma, candidatos à hospitalização

- Causa relacionada com a discrasia sanguínea:
    - Hemofilia
    - Púrpura trombocitopênica idiopática
    - Púrpura não trombocitopênica
    - Doença de von Willebrand
    - Hepatopatias
    - Leucemias
    - Medicamentosa: anticoagulantes, ácido acetilsalicílico e demais anti-inflamatórios não hormonais
- Causas diversas:
    - Gravidez
    - Doenças infecciosas: febre tifoide, febre amarela, escarlatina, febre reumática
    - Barotrauma
    - Nasoangiofibroma juvenil
    - Trauma facial ou cranioencefálico
    - Tumor de seios paranasais
    - Iatrogênica: pós-cirurgias de seios paranasais.

Quadro clínico

De maneira didática, podemos dizer que, no indivíduo em posição anatômica, as epistaxes anteriores manifestam-se pela saída de sangue, na maioria das vezes, somente pelas narinas, pois são originadas de vasos pequenos, localizados na região anterior do nariz, e tendem a ser de baixa intensidade. Nas epistaxes posteriores, no entanto, observamos a saída de sangue não somente pelas narinas, mas também, com frequência, pelas partes nasal e oral da faringe e, às vezes, pela narina do lado oposto, pois são originadas de vasos mais calibrosos, localizados nas regiões mais superiores e posteriores da cavidade nasal, e tendem a ser de maior intensidade. Nas epistaxes mais intensas, o indivíduo pode deglutir e vomitar sangue, apresentando hematêmese, ou aspirá-lo e expectorá-lo, apresentando hemoptise.

Muito comum são as epistaxes essenciais da infância, que, em geral, desaparecem na adolescência. São epistaxes que, muitas vezes, surgem sem causa aparente na criança, sendo frequentemente desencadeadas pelo esforço físico ou exposição ao sol. Habitualmente não requerem intervenção médica, cedendo espontaneamente.[4]

Diagnóstico clínico e exames laboratoriais

O diagnóstico clínico das epistaxes não oferece, de maneira geral, maiores dificuldades para o médico. No entanto, existem aquelas epistaxes recidivantes, em que o paciente nos procura sem sangramento ativo, ou naqueles casos de epistaxes rebeldes aos tratamentos convencionais, cujo diagnóstico ou tratamento mais adequado torna-se difícil sem a realização de uma nasofaringofibroscopia, com a finalidade de identificar-se com precisão o local que as originou. Muito raramente há necessidade de realizar-se uma angiografia para estabelecer-se com exatidão o ramo arterial que está causando a epistaxe.

Com respeito aos exames laboratoriais, relacionamos aqueles que são recomendados nos pacientes que apresentam epistaxes de grande intensidade ou recorrentes e refratárias aos tratamentos usuais:

- Hematócrito e hemoglobina
- Hemograma completo (nas epistaxes recorrentes, com suspeita de desordem plaquetária ou de neoplasia)
- Tempo de sangramento e coagulação (quando se suspeita de discrasia sanguínea)
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (quando há suspeita de alteração hepática ou uso de anticoagulantes).[4,5]

Tratamento clínico e cirúrgico[6-10]

Existem diferentes modos de se proceder à hemostasia nas epistaxes. Ela pode ser feita por meio de um tratamento local, atuando diretamente sobre o ponto de sangramento, ou geral nos casos relacionados com a discrasia sanguínea.

Tratamento local

Cauterização do ponto hemorrágico

O tratamento local de escolha é, sempre que possível, identificar o ponto de sangramento e cauterizá-lo. Nos casos de epistaxes de pouca intensidade, localizadas no plexo de Kiesselbach, podemos utilizar a cauterização química, com o emprego de substâncias cáusticas, como o nitrato de prata, aplicado diretamente sobre a mucosa nasal previamente anestesiada, por meio de um estilete envolto em algodão na extremidade. De forma mais eficaz, podemos utilizar um eletrocautério para a realização desse procedimento, principalmente quando se trata de vasos de maior calibre.

Quando não for possível identificar-se o vaso sanguíneo de onde provem o sangramento, ou por ausência de infraestrutura adequada ou de profissional médico especializado pode-se lançar mão de outros procedimentos, como:

Compressão digital

Nas epistaxes que têm origem na região anterior do septo nasal (plexo de Kiesselbach), o próprio paciente poderá comprimir firmemente, por cinco a dez minutos, toda a face lateral cartilaginosa do nariz de encontro ao septo, para tentar pressionar a área de sangramento. Essa manobra poderá ser precedida da introdução de algodão embebido em substância vasoconstritora na cavidade nasal correspondente.

Tamponamento nasal anterior

É aquele que visa a hemostasia dos vasos sanguíneos da região anterior da cavidade nasal. Tradicionalmente ele é chamado de anterior, mas, na verdade, pode estender-se também para áreas mais superiores e posteriores da cavidade nasal.

Ele é empregado nos casos de epistaxes anteriores mais intensas, provenientes da concha inferior ou da região anterossuperior do septo, nas quais não foi possível empregar-se a cauterização ou naqueles em que ela se mostrou insuficiente para deter o sangramento. Podemos realizar o tamponamento anterior, introduzindo-se uma gaze untada de pomada ou substância oleosa, como vaselina, por meio de uma pinça, preferencialmente do tipo baioneta, na cavidade nasal correspondente. Deve-se atentar para que o tampão de gaze não fique posicionado apenas na região da narina ou do vestíbulo do nariz, onde será totalmente inócuo, mas que seja colocado o mais posterossuperior possível, tentando abranger o máximo de área nasal a ser comprimida.

Em vez de gaze, podemos utilizar também um tampão feito com um dos dedos de uma luva cirúrgica (tampão

dedo-de-luva), preenchido com uma ou duas gazes enroladas, que é introduzido, lubrificado com pomada ou vaselina, na cavidade nasal, com a utilização de uma pinça tipo baioneta. É um método bastante prático e efetivo para conter epistaxes provenientes da concha inferior e de quase toda a região inferior do septo, incluindo o plexo de Kiesselbach.

Existem materiais sintéticos que podem ser empregados no tamponamento nasal anterior com sucesso, como é o caso do Gelfoam® e do tampão Merocel®.

Habitualmente deixamos o tampão anterior por 24 h, sem a necessidade de internação do paciente.

Tamponamento nasal anteroposterior

É aquele que visa a hemostasia dos vasos sanguíneos da região posterior da cavidade nasal. É indicado para epistaxes posteriores de grande intensidade. Pode ser realizado utilizando-se uma sonda de Nelaton ou uma sonda de aspiração traqueal, que é introduzida na cavidade nasal até que sua extremidade atinja a parte oral da faringe, onde é apreendida por uma pinça e retirada através da cavidade oral. Nessa extremidade, é amarrado um rolo de gaze ou um tampão dedo-de-luva previamente preparados, com tamanhos apropriados para prenderem-se no cóano. A sonda é, então, puxada pela narina, até que haja o ajuste do tampão ao cóano, o que é feito com o auxílio do segundo ou terceiro dedos da outra mão, mantendo-se sempre tracionada a sonda. A seguir, procede-se a um tamponamento anterior de toda a cavidade nasal, após o qual amarram-se os fios de algodão, que deverão estar bem tracionados, em meio a um rolo de gaze na entrada da narina. Dessa forma, a cavidade nasal fica totalmente bloqueada, formando-se no seu interior um coágulo sob pressão, que detém a hemorragia. Tanto o rolo de gaze como o tampão dedo-de-luva podem ter em cada uma de suas extremidades livres fios de algodão, que se exteriorizam pela boca, e que são presos na face com esparadrapo, apenas para facilitar a sua retirada. O paciente deverá ficar internado enquanto tamponado, recebendo assistência clínica para o controle cardiovascular e da pressão arterial. Geralmente, deixa-se o tampão posterior por pelo menos 48 h. Esse tipo de tamponamento é extremamente traumatizante e incômodo para o paciente, devendo ser utilizado apenas como último recurso no tratamento da epistaxe.

Outro procedimento que pode ser empregado para a realização de um tamponamento anteroposterior, mais fácil de ser realizado e menos traumatizante para o paciente, é aquele em que se utiliza uma sonda de Foley, que é introduzida na cavidade do nariz até a região da parte nasal da faringe, sendo, então, enchida com uma quantidade de água suficiente para que ela possa ajustar-se e prender-se ao cóano quando puxada anteriormente. Mantendo-se a sonda tracionada, realizamos o tamponamento anterior de toda a cavidade nasal, fixando-se, a seguir, a sonda com algum instrumento grampeador colocado logo à entrada do nariz ou com esparadrapo, prendendo-a à pirâmide nasal e face. Esse método de tamponamento, contudo, não costuma ser tão efetivo quanto o anteriormente descrito, pela dificuldade de manter-se a sonda corretamente posicionada, mas que funciona muito bem em um primeiro atendimento emergencial prestado por um médico não especialista em otorrinolaringologia.

Eletrocoagulação ou ligadura arterial

Nos casos de epistaxes graves, em que o tamponamento nasal não surtiu efeito, podemos recorrer à eletrocoagulação ou à ligadura das artérias que geraram a hemorragia por meio de cirurgia endoscópica nasal. As artérias etmoidais também podem ser ligadas por um acesso feito pela parede interna da órbita. Em alguns casos, pode-se recorrer ainda à embolização arterial seletiva.[11]

Tratamento geral

O paciente portador de epistaxe que necessita de internação hospitalar deve ser visto multidisciplinarmente, tendo que ser acompanhado não somente pelo otorrinolaringologista, mas também pelo clínico geral, a fim de mantê-lo em condições clínicas e hemodinâmicas adequadas, e por um hematologista, para os casos que envolvam discrasia sanguínea.

Prognóstico

Excelente, empregando-se o tratamento adequado.

Capítulo 506

Rinite Alérgica

José Eduardo Lutaif Dolci e Sandra Doria Xavier

Definição

As rinites são divididas em dois grandes grupos, alérgicas e não alérgicas. As rinites infecciosas virais, que são não alérgicas, são as mais comuns e são seguidas pelas alérgicas (reação do tipo 1, segundo as reações de Gell e Coombs).

Sua característica é uma inflamação eosinofílica da mucosa nasal e dos seios paranasais, de caráter crônico, resultante de uma reação mediada por imunoglobulinas E (IgE).

Fisiopatologia

O início do processo ocorre quando os antígenos depositados na mucosa são processados pelas células de Langerhans e outras células apresentadoras de antígeno. Eles são transformados em peptídios, que se ligam a receptores denominados complexos de histocompatibilidade principal de classe 2 (MHC-II, *major histocompatibility complex II*). Essas células apresentadoras de antígenos trafegam pelo anel linfático de Waldeyer e linfonodos de drenagem locais. O antígeno será apresentado aos linfócitos T auxiliares 0 (Th 0, *T helper O*), que se ligam a receptores específicos; e, por mediadores, esses linfócitos se diferenciam em Th 2 que, ao liberarem suas citocinas, mantêm o ambiente com características atópicas. Sob ação das citocinas interleucina-4 (IL-4) e IL-13, as células B diferenciam-se em plasmócitos produtores de IgE, que se ligam aos receptores de alta afinidade existentes nos mastócitos.

Os primeiros sintomas após o contato com o antígeno são prurido, espirros e rinorreia, seguidos de obstrução nasal, sinais indicativos de liberação mastocitária. Eles são consequência de aumento nos níveis de histamina, triptase, prostaglandina D2 (PGD2), leucotrieno B4 (LTB4), leucotrieno C4 (LTC4), leucotrieno D4 (LTD4) e bradicinina, entre outros. Após 30 min da resposta imediata, os sintomas cessam. Algumas horas depois, ocorre a resposta tardia, a qual compreende um segundo aumento da histamina, mas não de PGD2 ou triptase, característica da ativação basofílica.

A ativação das moléculas de adesão leucócito-endoteliais (ELAM, *endothelial-leukocyte adhesion molecule*) inicia a fase do recrutamento celular. Os primeiros eventos correspondem à expressão de P-selectina e E-selectina nas células endoteliais, em razão do estímulo de mediadores, como histamina, IL-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) e estão relacionados com a degranulação de mastócitos e macrófagos. Tal fato resulta na indução de uma marginação leucocitária por rolamento.

A seguir, as moléculas de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1*) e as moléculas de adesão às células vasculares do tipo 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) (específica para eosinófilos) são expressas no endotélio pela estimulação de citocinas, em particular IL-4 e IL-13, liberadas pelos mastócitos e linfócitos Th 2. Nesse momento, os eosinófilos ficam firmemente aderidos ao endotélio e fazem sua diapedese. A liberação das quimiocinas IL-8 e regulador da atividade normal de células T expressas e secretadas (RANTES, *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*) do epitélio respiratório e dos mastócitos promoverá a migração e o acúmulo de eosinófilos na mucosa nasal. As citocinas IL-3, IL-5 e fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimuling factor*), provenientes de mastócitos, células epiteliais e linfócitos Th 2, têm relevância para a eosinofilia tecidual na rinite alérgica.

Além desses fenômenos alérgicos, existe um envolvimento neural na rinite alérgica, não somente como o componente da rinorreia colinérgica, mas como resposta primária.

Quadro clínico

Sintomatologia

O prurido pode se limitar ao nariz, mas também afetar palato, olhos, faringe e laringe, assim como orelhas. A rinorreia normalmente é aquosa, sendo anterior, posterior ou ambas. Há espirros e podem surgir roncos. A rinite descompensada, principalmente em crianças, pode ser confundida com hipertrofia adenoideana por poder acarretar roncos noturnos. A obstrução nasal pode ser bilateral ou apresentar-se como aumento exagerado do ciclo fisiológico nasal, com obstrução basculante. Quando a congestão é intensa, pode estar associada à anosmia ou hiposmia e à perda do paladar. Isso se deve à redução do fluxo nasal na lâmina crivosa etmoidal. Sintomas oculares incluem prurido, lacrimejamento e hiperemia conjuntival.

Ela é chamada de rinite sazonal quando esses sintomas estão presentes apenas em determinada época do ano; quando persistem indefinidamente, caracteriza-se a forma perene. Na doença sazonal, mais comum em países em que as estações do ano são mais definidas, a IgE específica é dirigida aos alergênios encontrados no ambiente externo, como pólens de gramíneas, árvores, flores e esporos de fungos. A doença perene costuma estar associada à sensibilidade a alergênios de ambientes fechados, sendo o ácaro o maior exemplo, como pode ser visto na Figura 506.1, seguido de outros, como fungos, animais domésticos (cães e gatos) e insetos (barata).

Antecedentes pessoais e familiares

O histórico familiar de alergia está fortemente associado ao desenvolvimento de rinite alérgica. Além disso, a presença de rinite alérgica em pacientes asmáticos é muito evidente.

Exame físico

O exame da face pode evidenciar edema das pálpebras e cianose periorbitária, em razão de estase venosa secundária à obstrução nasal crônica. Além disso, têm-se as linhas de Dennie-Morgan (pregas na pálpebra inferior), características dos atópicos.

Na pirâmide nasal, encontra-se uma prega acima da ponta nasal (Figura 506.2), resultado de frequentes movimentos de suspensão da ponta no ato de coçar e para evitar a rinorreia.

O exame das fossas nasais é variável, podendo revelar mucosa das conchas hiperemiada ou pálida, edematosa, coberta por fina secreção hialina. A cavidade oral pode mostrar dentição alterada e palato ogival.

Figura 506.1 Ácaros da poeira doméstica. (Reproduzida de Mygind.[1])

Figura 506.2 Sulco horizontal na pele acima da ponta nasal, que os pacientes alérgicos em geral possuem em decorrência de manipulação frequente por prurido nasal. (Reproduzida de Benjamin.[2])

Diagnóstico

Clínico

O diagnóstico de rinite é essencialmente clínico, e devem ser avaliados o tempo de evolução da rinite, as características dos sintomas da rinite alérgica e se há sintomas alérgicos associados, como asma e urticária, características dos ambientes de habitação e trabalho e histórico familiar de rinite alérgica ou atopia.

Laboratorial

Testes alérgicos

A confirmação de alergia é de suma importância. O tratamento da rinite alérgica difere do da rinite não alérgica.

Testes cutâneo e radioalergossorvente

O teste cutâneo é feito com a estimulação direta do antígeno sobre a pele do paciente. Os antígenos mais utilizados devem ser os mais comuns no meio em que o paciente vive, levando-se em conta seus hábitos e locais de moradia, trabalho, estudo, lazer etc.

Ele pode ser intracutâneo (intradérmico) ou epicutâneo (escarificação, puntura ou *prick-test*). O teste intradérmico tem maior sensibilidade, porém é mais doloroso, tem maior possibilidade de reação adversa e dificulta a realização de vários ao mesmo tempo. Os epicutâneos, como o *prick-test*, são de fácil realização, têm pequeno índice de reações adversas, são pouco dolorosos, possibilitam o teste de várias substâncias simultaneamente e sua leitura é obtida em cerca de 20 a 30 min (Figura 506.3).

Alguns medicamentos podem bloquear esses testes, como corticosteroides sistêmicos e anti-histamínicos. Portanto, deve-se suspender seu uso por um período de 5 a 10 dias antes do teste. No caso do astemizol, é necessário que a administração seja interrompida pelo menos 6 a 8 semanas antes.

O teste radioalergossorvente (RAST, *radioallergosorbent test*) é um exame de sangue em que se tem um antígeno específico ligado a uma fase sólida. Ao se colocar o soro a ser testado, ocorrerá a fixação da IgE específica ao antígeno a esse substrato. A seguir, um anticorpo anti-IgE marcado será adicionado e será medida sua quantidade, após a lavagem.

O RAST não traz nenhuma informação adicional aos testes cutâneos, além de ter custo elevado, não ser tão sensível, e com demora na obtenção de resultados. É indicado a casos em que não se podem aplicar os testes epicutâneos, por exemplo: existência de alguma patologia cutânea, como dermografismo e dermatites graves; impossibilidade de parar o uso de medicação que influencie na resposta cutânea da reação antígeno-IgE, como anti-histamínicos e corticosteroides por tempo prolongado; e risco de reação grave ao teste cutâneo.

Citológico nasal

A citologia nasal tem a vantagem de ser de fácil realização e a desvantagem da pouca especificidade. Em pacientes com rinite alérgica ativa ou rinite eosinofílica não alérgica, existe aumento de eosinófilos, tanto em adultos como em crianças. A presença de basófilos e neutrófilos também é comum na rinite alérgica. Na irritativa,

não há alteração significativa do citológico nasal. Na rinite infecciosa bacteriana, de repetição ou não, observam-se células ciliadas em pequeno número e com conformações anormais e aumento de células inflamatórias como linfócitos e plasmócitos, bactérias, neutrófilos e mastócitos. Em infecções virais, as células epiteliais ciliadas têm sua estrutura destruída.

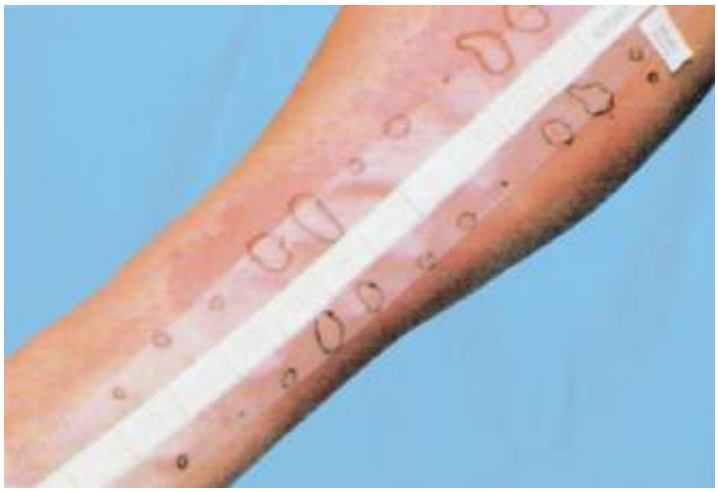

Figura 506.3 O teste de punção cutânea é analisado de acordo com a presença de edema e eritema nos diferentes locais. (Reproduzida de Mygind.[1])

Exames hematológicos

Hemograma

A eosinofilia sanguínea, ou seja, mais de 5% dos leucócitos ou de 400 eosinófilos/mm^3, é comum nas doenças alérgicas, incluindo a rinite. Outras causas de eosinofilia são parasitoses intestinais, escabiose, dermatite vesicobolhosa, doenças linfoproliferativas e sarcoidose.

Dosagem de imunoglobulinas

A dosagem de imunoglobulinas IgA, IgE, IgM e IgG é utilizada em casos de rinites infecciosas recorrentes. Alguns autores apontam que até 50% dos pacientes adultos com rinites/rinossinusites infecciosas de repetição portam alguma imunodeficiência humoral, principalmente de IgA. A dosagem de IgE sérica total é um método bastante sensível, porém pouco específico para o diagnóstico de doenças alérgicas.

Tratamento

Prevenção

A prevenção é o primeiro passo no tratamento da rinite alérgica. Sem a exposição ao alérgeno, há melhora significativa das queixas do paciente. A lavagem nasal, por sua vez, abrevia o contato com o alérgeno, auxiliando no tratamento. Outro aspecto importante é a retirada dos agentes irritantes, como fumaça, ácaros, fungos, baratas, animais domésticos e pólens.

Em casa, deve-se retirar tudo que acumule poeira e ácaros, como tapetes, carpetes e cortinas. Também é necessário evitar pelos de animais, fungos e umidade. O uso de produtos de limpeza deve ser limitado, pois seus aromas causam irritação, assim como os perfumes e odorizadores. O assoalho e os móveis devem ser limpos com pano úmido. Os animais domésticos devem ficar fora de casa ou do quarto dos pacientes e ser banhados com frequência. Nos ambientes fechados, com ar condicionado, o ar é extremamente seco, devendo ser umidificado com objetos de decoração que contenham água, como vasos e aquários, sempre evitando a formação de bolores nas suas superfícies.

Tratamento medicamentoso

Anti-histamínico

A principal classe de medicamentos orais pertence aos anti-histamínicos, que possuem atividade antialérgica e anti-inflamatória.

Os antagonistas hemaglutinina (H1) causam inibição competitiva reversível da ação da histamina nos receptores H1. Os antagonistas H1 da primeira geração, ou anti-histamínicos clássicos, têm efeito sedativo e a interação com o álcool potencializa seu efeito depressor. São cada vez menos usados no dia a dia. Os anti-histamínicos não clássicos incluem astemizol, cetirizina, cetotifeno, ebastina, epinastina, fexofenadina, loratadina, terfenadina, azelastina e levocabastina. Além do mecanismo de ação por competição com os receptores de histamina, azelastina, cetirizina, fexofenadina, levocabastina e loratadina são inibidores da expressão de ICAM-1, uma das moléculas de adesão relacionadas com a atração de eosinófilos para a mucosa nasal. Essa classe de medicamentos é indicada para aliviar sintomas como prurido, espirros e rinorreia, possuindo pequeno efeito sobre a congestão nasal.

Levocetirizina, outro anti-histamínico, pode também levar a algum grau de sedação. Fexofenadina e desloratadina são metabólitos ativos da terfenadina e loratadina, respectivamente e são considerados anti-histamínicos de terceira geração. Não ultrapassam de modo significativo a barreira hematoencefálica, não diminuindo a atenção diurna.

Novos anti-histamínicos estão disponíveis no mercado como a bilastina, com efeito comparável com a cetirizina e desloratadina.

Descongestionante

Podem ser administrados de forma tópica ou sistêmica e ambas apresentam efeitos sistêmicos. São divididos em dois grandes grupos: o das catecolaminas (pseudoepinefrina e fenilefrina – efeito predominantemente alfa-1) e os imidazólicos (nafazolina, oximetazolina etc. – efeito predominante alfa-2). Os de aplicação tópica têm efeito rápido, devendo ser administrados somente antes de viagens aéreas, para prevenir problemas sinusais e auriculares, no início de infecções nasais ou de tratamento com outros medicamentos tópicos. Não devem ser utilizados por mais de 3 a 4 dias, sob risco de desencadeamento de rinite medicamentosa (efeito rebote). Os sistêmicos são os únicos que podem ser usados por período mais prolongado, pois não têm efeito rebote. Seus efeitos colaterais mais comuns são nervosismo, tremores, cefaleia, insônia, elevação da pressão sanguínea e retenção urinária em pacientes com hipertrofia prostática.

Anticolinérgico

O brometo de ipratrópio compete com a acetilcolina pelos receptores muscarínicos, inibindo sua ação em receptores pós-ganglionares e em células efetoras (mastócitos, basófilos, células do músculo liso etc.). Seu efeito é apenas local e, nas doses usuais, reduz a rinorreia, com pequeno efeito sobre obstrução.

Cromoglicato dissódico

O cromoglicato dissódico estabiliza a membrana dos mastócitos, reduzindo sua degranulação. Inibem tanto as fases iniciais quanto tardias da reação alérgica. Quando utilizada profilaticamente, cromoglicato pode prevenir e até mesmo tratar os sintomas de rinite alérgica. Clinicamente, controla espirros, rinorreia e prurido, tendo pouca ação sobre a obstrução. Seu efeito pleno surge em aproximadamente 2 a 4 semanas, sendo os principais efeitos colaterais irritação local, gosto amargo e espirros.

Corticosteroide

Os corticosteroides são os mais potentes agentes anti-inflamatórios disponíveis. Com o uso de corticoides, observa-se redução local do número de mastócitos, assim como diminuição do influxo de basófilos e eosinófilos. Eles são capazes de inibir a ação da fosfolipase A2 sobre o ácido araquidônico, diminuindo, com isso, a liberação de prostaglandinas e leucotrienos. E reduzem, ainda, a liberação de várias citocinas e interleucinas, responsáveis pela expressão de moléculas de adesão e inflamação.

Os corticosteroides tópicos nasais não são empregados como medicamentos sintomáticos, mas sim preventivos. Sua ação plena pode demorar alguns dias para ser alcançada, sendo, então, capazes de controlar os sintomas tanto da fase imediata como da tardia. Eles diminuem espirros, rinorreia e edema das conchas e consequente obstrução

nasal. E podem ser administrados de forma sistêmica ou tópica. No caso da rinite alérgica, a via sistêmica é muito pouco utilizada.

Os efeitos colaterais mais encontrados são irritação, espirros, sensação de mucosa seca, sabor desagradável e epistaxes. Embora descrito, o surgimento de perfuração septal e de candidíase nasal é bastante raro.

Um ponto bastante controverso no uso dessa classe de medicamentos refere-se aos seus efeitos sistêmicos. Todos os corticosteroides tópicos existentes para aplicação nasal são absorvidos. Excetuando-se a betametasona e a dexametasona, os outros não têm efeitos sistêmicos significativos.

Imunoterapia

A imunoterapia está indicada, em princípio, a pacientes que necessitem de medicação preventiva a longo prazo ou em altas doses. Atualmente, existe a tendência de indicação no início da doença, pois assim se evitarão possíveis complicações. O objetivo é a redução da reatividade aos antígenos, diminuindo-se, assim, a dose ou até mesmo retirando a medicação utilizada. Deve-se usá-la apenas em portadores de rinite do tipo alérgica.

Outro aspecto muito importante a ser levado em conta na indicação da imunoterapia é que essa deve ser feita por um tempo prolongado, pois então seus efeitos serão duradouros. Quando se empregam material e técnica corretos na imunoterapia, há poucos casos de reações adversas. Uma vez preenchidos os critérios para a imunoterapia, essa pode ser indicada a qualquer faixa etária.

Antileucotrieno

Os leucotrienos são potentes eicosanoides inflamatórios, produtos do metabolismo do ácido araquidônico e liberados de várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Os receptores dos leucotrienos encontram-se nas vias respiratórias de humanos (incluindo as células musculares lisas e macrófagos da via respiratória) e em outras células pró-inflamatórias (incluindo eosinófilos e determinadas células-tronco mieloides) e correlacionam-se com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na rinite alérgica, os leucotrienos são associados aos sintomas e liberados da mucosa nasal depois da exposição ao alérgeno durante as fases de reação precoce e tardia.

O montelucaste é um potente antileucotrieno, administrado por via oral (VO) que melhora significativamente os parâmetros da inflamação asmática e da rinite alérgica. Diminui a congestão nasal, rinorreia, prurido, coriza e melhora a qualidade de sono. Ele diminui o número de eosinófilos que circulam na corrente sanguínea, sugerindo efeito anti-inflamatório. No entanto, alguns estudos recentes mostram que pode haver associação do seu uso com algumas alterações psiquiátricas como agitação, agressividade, ansiedade, depressão, insônia e irritabilidade.

Procedimento cirúrgico

Casos de rinite alérgica nos quais não há melhora clínica satisfatória com as diversas modalidades terapêuticas supracitadas, deve-se avaliar a possibilidade cirúrgica, que consiste na remoção parcial dos cornetos inferiores nasais. O objetivo da cirurgia é aumentar a passagem de fluxo aéreo nasal, sendo seu efeito principal a desobstrução nasal.

Possíveis consequências da rinite alérgica

Otite média serosa

A alergia atinge a orelha média por alguns mecanismos: diretamente na sua mucosa ou por meio da tuba auditiva. O edema inflamatório alérgico atingindo a tuba auditiva ou seu óstio pode gerar disfunção. Acredita-se que seja necessária a associação de outros fatores à disfunção da tuba auditiva gerada pelos processos alérgicos para que haja o desenvolvimento de otite média secretora.

Rinossinusite e asma

Existe uma forte relação (25 a 78%, segundo vários estudos) entre rinite e rinossinusite infecciosa. A associação com asma também é muito grande, cerca de 70%.

Alterações do crescimento craniofacial

A rinite alérgica atinge cerca de 60% das crianças com alterações de arcada dentária que necessitam de correção ortodôntica. A maior parte do crescimento da cabeça de uma criança está na face. Esse crescimento da face resulta da interação de diversos fatores: genéticos, endócrinos, metabólicos, desenvolvimento da dentição, desenvolvimento muscular e hábitos, como, por exemplo, a sucção de dedo ou chupeta e a respiração, propriamente dita. A respiração bucal gera sinais diferentes, ativando sistemas distintos para o estímulo do crescimento e podendo resultar em uma variação morfológica da face.

Capítulo 507

Rinossinusite Aguda

José Eduardo Lutaif Dolci e Ieda Millas

Introdução

A rinossinusite aguda é definida como a inflamação aguda da mucosa que reveste a cavidade nasal e os seios paranasais.[1–3]

Mesmo na vigência de um resfriado comum, a tomografia computadorizada pode revelar sinais de envolvimento da mucosa nasal e dos seios paranasais em 87% dos casos, mostrando o frequente acometimento conjunto da cavidade nasal e dos seios da face.[2–4]

O diagnóstico de rinossinusite aguda é eminentemente clínico. Diferentemente de um resfriado comum, onde os sintomas melhoram espontaneamente em até 5 dias, os sintomas da rinossinusite aguda pioram após 5 dias ou persistem mais que 10 dias, porém, em todos os casos há resolução em até 4 semanas.[2,3,5]

Incidência

Estima-se que cerca de 15% da população ocidental adulta/adolescente seja acometida por rinossinusite. Essa taxa aumentou 18% nos últimos 10 anos.[2,4,6]

A rinossinusite aguda viral representa cerca de 80 a 90% dos casos das infecções agudas, onde os agentes mais comuns são: rinovírus, coronavírus, influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório.[2,3,7,8]

A rinossinusite aguda viral evolui para infecção bacteriana em cerca de 0,5 a 2% dos casos. Dados estatísticos norte-americanos postulam que 1 a cada 7 adultos apresentem rinossinusite ocasionando uma falta ao trabalho de cerca de 5 dias por ano e gerando custos anuais em torno de $5,8 bilhões.[6]

Fisiopatologia

Os fatores essenciais para a fisiologia normal dos seios paranasais são a patência dos óstios sinusais e função mucociliar normal. Os seios paranasais são cavidades aeradas revestidas pelo epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, entremeado por células caliciformes, com o batimento ciliar direcionado para a região do óstio de drenagem.[4,7,8]

O óstio principal do seio maxilar comunica-se com a cavidade nasal por meio de um canal estreito com 7 a 11 mm de comprimento e 2 a 6 mm de largura. No caso dos seios etmoidais, o diâmetro dos óstios de suas células é ainda menor, medindo em torno de 1 a 2 mm (Figuras 507.1 a 507.3).

Em geral, a rinossinusite aguda inicia-se por meio de um processo inflamatório da cavidade nasal, que por causa do edema local provoca obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais (Figura 507.4). A abertura desses óstios para a região do meato médio em que estruturas estão muito próximas, quando houver edema de mucosa, pode facilitar o bloqueio na drenagem das secreções (principalmente se houver deformidades anatômicas associadas). Com isso, pode ocorrer redução da atividade mucociliar e, consequentemente, estagnação de secreção com diminuição do pH e da oxigenação nas cavidades, propiciando um meio adequado para a proliferação de bactérias, formando, assim, um ciclo vicioso.[1,2,8]

Na rinossinusite viral aguda o aumento dos níveis principalmente de interferona-g e do fator de necrose tumoral b induz ao recrutamento de linfócitos helper tipo I. Ocorre também liberação em níveis elevados de citocinas pró-

inflamatórias, como interleucinas-beta, 6 e 8 (IL-β, IL-6 e IL-8), gerando quimioatração dos neutrófilos. Assim, ocorre uma cascata de reações inflamatórias, na maioria das vezes autolimitada e com resolução completa em alguns dias.[2,3,9]

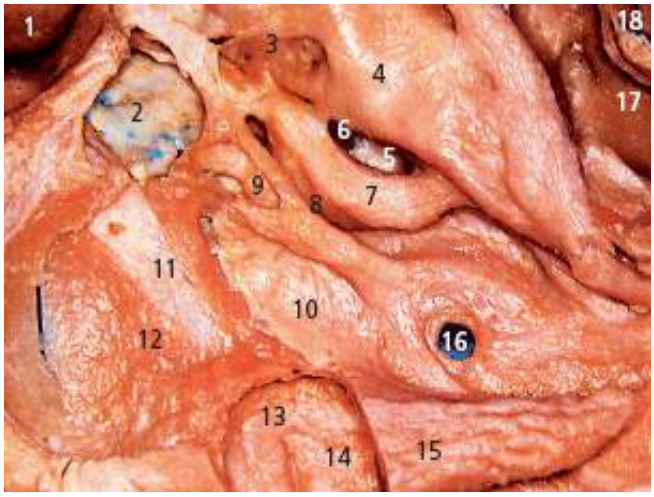

Figura 507.1 Parede lateral do nariz. *1* = seio frontal; *2* = eminência nasal; *3* = célula etmoidal anterior; *4* = concha nasal média rebatida; *5* = seio lateral; *6* = óstio de célula etmoidal anterior; *7* = bolha etmoidal; *8* = hiato semilunar; *9* = processo unciforme pneumatizado; *10* = meato médio do nariz; *11* = parede nasal do ducto nasolacrimal; *12* = ádito do meato médio do nariz; *13* = região de abertura nasal do ducto nasolacrimal; *14* = meato inferior do nariz; *15* = concha nasal inferior seccionada; *16* = óstio acessório do seio maxilar; *17* = recesso esfenoetmoide; *18* = seio esfenoidal.[6]

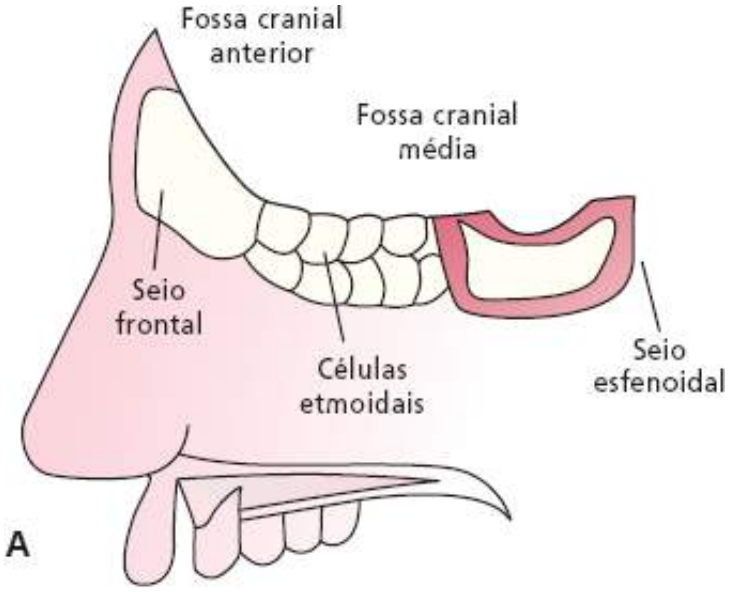

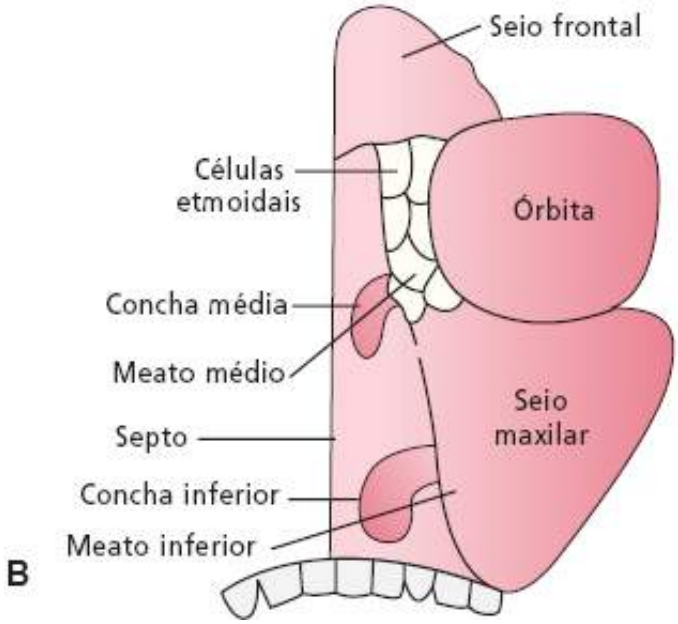

Figura 507.2 Esquema de anatomia dos seios paranasais. **A.** Em corte sagital. **B.** Em corte coronal.

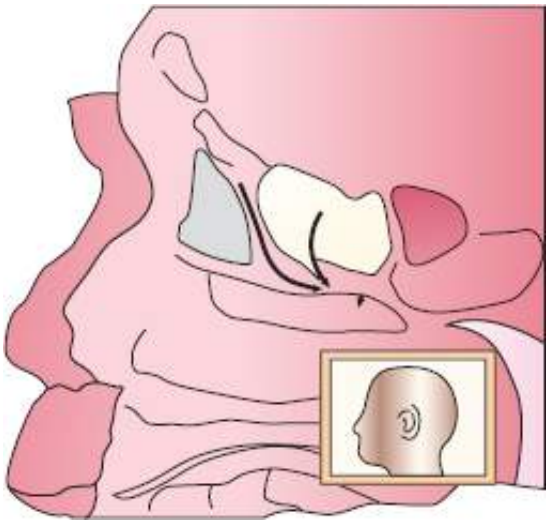

Figura 507.3 Esquema de drenagem dos seios paranasais na parede nasal lateral em corte sagital.

Figura 507.4 Ilustração esquemática de sinusite.

A partir do quinto dia de evolução da rinossinusite viral, se não houver cura espontânea, a doença pode evoluir com colonização bacteriana. Na rinossinusite aguda bacteriana, as bactérias predominantes são: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella Catharralis* e *Haemophilus influenzae*.[2,10–12]

Também pode ocorrer rinossinusite associada a um barotrauma. Durante um mergulho em profundidade, por exemplo, a alteração na pressão dos seios pode ser muito alta, causando transudação, edema e sangramento, sobretudo quando a pressão ultrapassa 350 a 500 mm de H_2O. Já durante uma viagem aérea, há menor variação na pressão quando comparada à que ocorre durante o mergulho. Entretanto, se houver obstrução do(s) óstio(s), alterações na pressão semelhantes às que acontecem no mergulho podem ocorrer. A hipoxia que ocorre dentro dos seios propicia uma disfunção ciliar com estagnação da secreção e alteração em sua viscosidade, propiciando um meio de cultura adequado para a proliferação bacteriana.[1,3,5]

Diagnóstico clínico

O diagnóstico da rinossinusite aguda é principalmente clínico. Sintomas sistêmicos como febre, dor muscular, cefaleia e mal-estar geral podem ocorrer devido à liberação de citocinas de acordo com a infecção local e a resposta imune. Sintomas locais como: obstrução nasal, rinorreia anterior e/ou posterior, tosse, espirros e dor facial ocorrem com o dano celular e consequentemente, ativação enzimática e degranulação de mastócitos onde há liberação de bradicinina, histamina e prostaglandinas, que vão agir nos vasos sanguíneos, glândulas e nervos.[8]

As mudanças na coloração da secreção nasal refletem a gravidade da resposta inflamatória e não a etiologia da infecção (bacteriana ou viral). Os neutrófilos e monócitos pró-inflamatórios têm grânulos azurófilos que conferem a

cor esverdeada à proteína verde mieloperoxidase. A rinorreia com poucos leucócitos é branca ou de cor clara. Conforme o aumento no número de leucócitos a secreção nasal vai mudando de coloração de amarela (verde claro) a verde. Em relação a dor facial, apenas uma minoria dos pacientes com rinossinusite (18%) apresentam esse sintoma. Pode-se considerar sintomas secundários de rinossinusite: espirros, irritação faríngea, disfonia, tosse e febre (Tabela 507.1).[2,8]

Tabela 507.1 Sinais e sintomas de rinossinusite aguda.[2–4,18]

Sinais e sintomas	Complicações
Congestão nasal	Edema/deformidade frontal, palpebral ou malar
Rinorreia	Dor orbital
Pressão facial	Edema periorbital
Hiposmia/anosmia	Proptose
Cefaleia	Oftalmoplegia
Halitose	Infecção intracraniana (meningite ou abscesso cerebral)
Dor facial/dor dentária	
Tosse	
Febre	
Dor facial	
Adinamia	

Diagnóstico por imagem

A visualização direta das cavidades nasais por nasofibroscopia é recomendada para complementação diagnóstica através da observação de edema, hiperemia e secreção purulenta nos meatos correspondentes.[2–4]

A radiografia simples e a ultrassonografia apresentam limitações quanto a sensibilidade e especificidade, não sendo recomendados como critérios principais no diagnóstico de rinossinusite aguda.[3]

A tomografia computadorizada de seios da face pode auxiliar na avaliação da extensão da doença e detalhes da anatomia nasal, sendo útil especialmente quando há suspeita de complicações ou recorrência de rinossinusite ou mesmo falha no tratamento clínico.[3]

A cultura bacteriana para diagnóstico de rinossinusite só tem validade quando a secreção é coletada diretamente do seio por punção no meato médio e deve ser reservada para casos especiais, como, por exemplo, casos de resistência aos tratamentos clínicos, pacientes imunocomprometidos em uso de antibioticoterapia, pacientes em unidade de terapia intensiva e complicações.[3,4,7]

Rinossinusite aguda em crianças

A rinossinusite aguda em crianças é comum e seu diagnóstico é clínico. Estima-se que crianças em idade escolar tenham cerca de 7 a 10 resfriados por ano e aproximadamente 0,5 a 2% das infecções virais de vias respiratórias superiores podem evoluir para infecções bacterianas.[3]

É definida como o surgimento súbito de dois ou mais dos seguintes sintomas, por menos de 12 semanas:[3]

- Obstrução nasal
- Secreção nasal
- Tosse.

Recomendações terapêuticas

São diversas as opções terapêuticas para rinossinusite aguda em crianças e adultos (Tabelas 507.2 e 507.3). Recentemente, através de consensos médicos, tem-se buscado evidências cientificas da resposta terapêutica em relação a diversos medicamentos.[2,3,13–15]

Medidas sintomáticas com melhora do edema da mucosa nasal devem ser tomadas nos casos de rinossinusite viral evitando a progressão da doença. O tratamento com antimicrobianos fica reservado apenas nos casos com evidência de rinossinusite aguda bacteriana, de acordo com o quadro clínico e o tempo de evolução da doença. Nesses casos, recomenda-se o tratamento por 10 a 14 dias, e o antibiótico de primeira escolha é a amoxicilina, outras opções e dosagens estão listadas na Tabela 507.4.[3,13]

Tabela 507.2 Tratamento de rinossinusite em adultos.[7]

Terapia em adultos	Nível de evidência	Recomendação	Relevância
Antibióticos	Ia	A	Sim
Corticosteroide tópico	Ia	A	Sim
Adição de antibiótico tópico ao corticosteroide	Ia	A	Sim
Adição de corticosteroide oral ao antibiótico	Ia	A	Sim
Anti-histamínico oral em pacientes alérgicos	Ib	B	Não
Irrigação salina	Ia	A	Sim
Descongestionante	Sem dados para uso isolado	D	Não
Mucolítico	Sem dados	D	Não

Tabela 507.3 Tratamento de rinossinusite em crianças.[7]

Terapia em crianças	Nível de evidência	Grau de recomendação	Relevância
Antibiótico	Ia	A	Sim
Corticosteroide tópico	Ia	A	Sim, principalmente na maioria dos estudos em rinossinusite aguda pós-viral feitos em crianças a partir de 12 anos de idade.
Corticosteroide e antibiótico tópicos	Ia	A	Sim
Mucolíticos	1b (-)*	A(-)**	Não
Irrigação salina	IV	D	Sim
Anti-histaminicos orais	IV	D	Não
Descongestionantes	IV	D	Não

*1b estudo com resultado negativo. **Grau A de recomendação para *não* usar.

Complicações

As complicações de rinossinusite podem ser classificadas em: orbital (60 a 75%), intracraniana (15 a 20%) e óssea (5 a 10%). Dados epidemiológicos indicam que em pacientes hospitalizados com rinossinusite a taxa de complicação varia de 3,7 a 20%, com maior frequência em homens.[3,4,6,8]

A complicação orbitária é a mais comum, especialmente em crianças, devido às vias de disseminação como a lâmina papirácea ou através das veias (avalvulares).[3]

Tabela 507.4 Antibioticoterapia recomendada e respectivas dosagens.[7,19]

Antibióticos	Doses diárias recomendadas
Amoxicilina	1,5 a 4 g
Amoxicilina + Inibidor de beta lactamase	1,5 a 4 g/250 mg
Cefalosporinas de 2a geração	500 mg a 1 g
Claritromicina	500 mg
Ceftriaxona	1 g
Levofloxacino	500 mg
Moxifloxacino	400 mg
Gemifloxacino	320 mg

Para as complicações orbitárias, utiliza-se a classificação de Chandler modificada:[3] celulite pré-septal, celulite orbital, abscesso subperiosteal e abscesso orbital.

Dentre as complicações intracranianas são citados: abscesso epidural, abscesso subdural, abscesso cerebral, meningite, cerebrite, trombose do seio sagital superior e trombose do seio cavernoso.

As complicações de rinossinusite aguda devem ser tratadas sob internação hospitalar, monitoradas por meio de exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Abordagem cirúrgica para drenagem é realizada nos casos em que houver abscesso, de maneira geral ou quando houver piora dos sintomas na evolução das complicações orbitárias.[16,17]

Capítulo 508

Rinossinusite Crônica

José Eduardo Lutaif Dolci e Ieda Millas

Introdução

A rinossinusite crônica é a inflamação crônica da mucosa nasal e dos seios paranasais, com período maior que 12 semanas e sem completa resolução dos sintomas. A rinossinusite recorrente é aquela no qual ocorrem quatro ou mais episódios de rinossinusite aguda no intervalo de 1 ano com resolução completa dos sintomas entre as crises.[1–4]

Na Europa, a prevalência de rinossinusite crônica varia em torno de 11% da população.[4] Nos EUA, são estimadas 18 a 22 milhões de consultas ambulatoriais anuais devido a essa doença.[2] Na cidade de São Paulo, a prevalência de rinossinusite crônica está em torno de 5,51% da população.[5]

Com base na endoscopia nasal e em diferenças fisiopatológicas, essa afecção pode ser subdividida em:[2,4,6]

- Rinossinusite crônica com pólipos nasais
- Rinossinusite crônica sem pólipos nasais (cerca de 60% dos casos).

Fisiopatologia

Existem diferenças na fisiopatologia da rinossinusite crônica (RSC) com e sem pólipos quanto às suas respectivas vias inflamatórias, perfis de citocinas e tipo de remodelamento tecidual.[2,4,7]

Na RSC sem pólipos, a mucosa nasal e dos seios da face sofre inflamação crônica devido à liberação de citocinas e ao remodelamento tecidual que envolve mudanças na matriz extracelular e deposição de proteínas. Fatores como: anomalias estruturais; agressões ambientais; alergia; infecções virais, bacterianas ou fúngicas; biofilmes e variabilidade nos superantígenos contribuem para o desenvolvimento dessa doença.[2,8]

As bactérias identificadas na RSC são as mesmas da rinossinusite aguda incluindo também outras como: estafilococos coagulase negativos, *Staphylococcusaureus*, enterobactérias, *Corynebacteriumspp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Inflamações persistentes além da mucosa podem ocasionar osteíte, a qual pode ser observada em 36 a 53% dos achados radiológicos de pacientes com RSC.[2,9–11]

A mucosa dos seios paranasais na RSC sem pólipos é caracterizada por: hiperplasia de células mucinosas, edema e fibrose subepiteliais e infiltração crônica de neutrófilos, linfócitos, mastócitos e plasmócitos.[2,4,7]

As metaloproteinases (MMPs) são enzimas proteolíticas envolvidas no dano ou reparação da matriz extracelular. Na RSC sem pólipos, há um aumento na MMP-9 e de seu natural inibidor. Já na RSC com pólipos, há um aumento na MMP-9 e na MMP-7, porém seus inibidores não sofrem “up-regulation”.[2,4,7]

As seguintes citocinas predominam na RSC sem pólipos: interferona-g, fator transformador do crescimento (TGF-b2) e interleucina 1 (IL-1).[2,4,7]

A RSC com pólipos apresenta-se, em geral, bilateralmente. Quando observa-se pólipo unilateral deve-se considerar o diagnóstico de papiloma Schneideriano ou tumor em adultos; e cisto dermoide, meningoencefalocele ou glioma nasal em crianças.[2]

Na RSC com pólipos, é importante o papel da colonização bacteriana por estafilococos produtores de enterotoxinas. Essas bactérias atuam localmente como superantígenos em linfócitos T e induzem ativação multiclonal de células B. A liberação de IL-5 por células Th2 resulta na ativação eosinofílica com secreção de

proteína catiônica eosinofílica, a qual provoca dano tecidual, edema e acúmulo de albumina. Em contraste, pacientes com RSC sem pólipos não têm prevalência de anticorpos IgE enterotoxina-específicos.[2,4,7,9]

Os pólipos nasais podem ser divididos em neutrofílicos e eosinofílicos.[4]

Polipose nasal afeta cerca de 4% da população geral ocidental. Mais de 40% dos casos de polipose nasossinusal estão associados a asma não alérgica. Cerca de 25% dos casos estão associados a hiperssensibilidade ao ácido acetilsalicílico (tríade de Samter).[4]

Histologicamente, os pólipos são revestidos por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com algumas áreas de metaplasia escamosa. Formação de pseudocistos e edema são as duas principais características dos pólipos. Esses pseudocistos contêm albumina e outras proteínas plasmáticas. A matriz extracelular nos pólipos nasais está severamente danificada, devido ao desequilíbrio entre as MMPs, com predomínio especialmente de MMP-9 e MMP-7. O fator de crescimento vascular endotelial está intensamente expresso em pacientes com polipose e desempenham um papel significativo na angiogênese, edema e fibrose.[4,7]

A inflamação eosinofílica predomina em pacientes caucasianos com polipose nasal. Esses casos são associados a altos níveis de IL-5, RANTES (regulador na ativação normal de células T expressas e secretadas), fator estimulador de colônias granulocíticas e macrofágicas, e eotaxina, que recruta eosinófilos e reduz sua apoptose. Em relação a concentração de IgE, há pólipos nasais que apresentam níveis elevados de IgE local, com níveis séricos normais e sem correlação com a positividade do teste cutâneo alérgico. Outra apresentação são pólipos com aumento de IgE específica contra *S. aureus* produtor de enterotoxina, os quais exibem também aumento nos níveis séricos de IgE com elevada prevalência de asma.[2]

Quadro clínico e diagnóstico

Em adultos, a rinossinusite crônica é definida por inflamação da mucosa nasal e de seios paranasais, persistentes por pelo menos 12 semanas, caracterizada por dois ou mais sintomas, onde um deles é:[4,6]

- Obstrução nasal
- Secreção nasal anterior e/ou posterior
- Dor/pressão facial
- Redução/perda do olfato.

A RSC com pólipos é diferenciada da RSC sem pólipos pela visibilização de pólipos nos meatos médios por meio de endoscopia nasal.[4,6]

Os achados endoscópicos são:

- Pólipos nasais
- Secreção purulenta no meato médio
- Edema/obstrução mucosa em meato médio.

Na tomografia computadorizada, observam-se alterações como: espessamento mucoso em seios paranasais e/ou obstrução do complexo óstio-meatal.[4,6]

Em crianças, a RSC caracteriza-se pela presença de dois ou mais sintomas, onde um deles deve ser: obstrução nasal ou secreção nasal anterior e/ou posterior persistentes e os demais: dor ou pressão facial e/ou tosse.[4]

A tomografia computadorizada pode evidenciar espessamento mucoso de seios paranasais e/ou de complexo óstio-meatal com obstrução do mesmo.[4,6]

Tratamento

O tratamento da RSC envolve principalmente a pesquisa dos fatores causais, o uso de medicamentos para controle da doença e durante as crises de agudização e a realização de cirurgias, com objetivo de complementação do tratamento clínico, através da correção de deformidades estruturais para auxílio na drenagem e ventilação dos seios paranasais.[12–14]

A conduta deve ser direcionada conforme a gravidade da doença e o quadro clínico observados no exame físico

e em exames de imagem (Figura 508.1). É necessário o acompanhamento periódico do paciente pelo médico especialista, que definirá o tratamento conforme a evolução de cada caso.[6,15]

Investigação urgente deve ser realizada caso ocorram: hemorragias, sintomas unilaterais, cacosmia, edema ou eritema periorbitários, deslocamento do globo ocular, diplopia, oftalmoplegia, cefaleia frontal intensa, sinais de meningite ou demais sinais/sintomas neurológicos.[2,4,16]

Consensos médicos evidenciam as modalidades de tratamento clínico medicamentoso recomendadas em RSC com e sem pólipos e em RSC em crianças (Tabelas 508.1 a 508.3).[2,4]

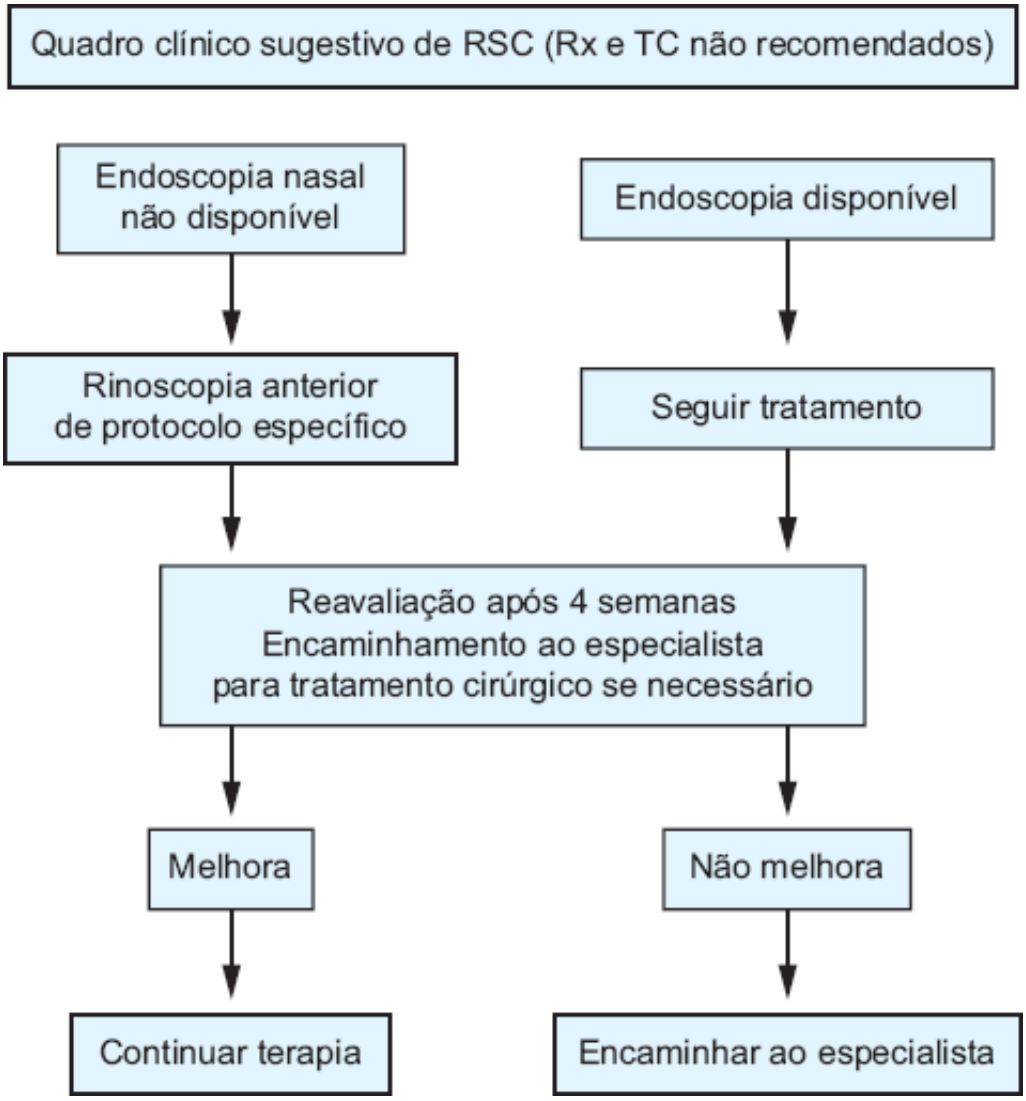

Figura 508.1 Algoritmo para abordagem inicial do paciente com Rinossinusite Crônica.[4]

Tabela 508.1 Recomendações e evidências de tratamento clínico em adultos com RSC com pólipos nasais.[2,4]

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Corticosteroides tópicos	Ia	A	Sim
Corticosteroides orais	Ia	A	Sim
Antibióticos orais < 4 semanas	Ib	C	Sim, pouco efeito
Antibióticos orais > 12 semanas	III	C	Sim, especialmente se IgE não é elevada
Mucolíticos	Sem dados	D	Não

Anti-histamínicos em alérgicos	Sem dados	D	Não
Antibióticos tópicos	Sem dados	D	Não

Tabela 508.2 Recomendações e evidências de tratamento clínico em adultos com RSC sem pólipos nasais.[2,4]

Tratamento	Nível de evidência	Grau de recomendação	Relevância
Corticosteroide tópico	Ia	A	sim
Irrigação nasal salina	Ia	A	sim
Lisados bacterianos	Ib	A	incerta
Antibioticoterapia oral < 4 semanas	II	B	Durante exacerbação
Antibioticoterapia oral > 2 semanas	Ib	C	Sim, IgE níveis normais
Corticosteroide oral	IV	C	incerta
Mucolíticos	III	C	Não

Tabela 508.3 Recomendações e evidências de tratamento clínico em crianças com RSC.[2,4]

Tratamento	Nível de evidência	Grau de recomendação	Relevância
Irrigação nasal salina	Ia	A	Sim
Tratamento para refluxo gastresofágico	III	C	Não
Corticosteroide tópico	IV	D	Sim
Antibioticoterapia oral prolongada	Sem dados	D	Incerto
Antibioticoterapia oral < 4 semanas	Resultados negativos	Não utilizar	Não

Capítulo 509

Afecções Granulomatosas do Nariz

Leonardo da Silva e José Eduardo Lutaif Dolci

Introdução

O granuloma é resultado de um tipo de reação inflamatória crônica, na qual, histologicamente, o macrófago é a célula predominante, apresentando-se com aspecto de uma célula epitelial modificada (epitelioide). A reação inflamatória granulomatosa é encontrada em um número restrito de doenças, porém algumas delas são muito difundidas em nosso meio.

Dessa forma, o reconhecimento de um padrão granulomatoso em uma amostra tecidual é muito importante, pois restringe o nosso leque de hipóteses diagnósticas.

As afecções granulomatosas que podem comprometer o nariz incluem:

- Bacterianas: sífilis, tuberculose, hanseníase, actinomicose, rinoscleroma
- Fúngicas: paracoccidioidomicose, candidíase, aspergilose, histoplasmose e coccidioidomicose
- Parasitária: leishmaniose
- Etiologia desconhecida: sarcoidose.

Neste capítulo, revisaremos as afecções granulomatosas mais frequentes em nosso meio.

Leishmaniose

Conceito

As leishmanioses apresentam-se basicamente em duas formas clínicas diferentes, sendo a leishmaniose tegumentar americana(LTA) responsável pela forma cutâneo-mucosa e a leishmaniose visceral (LV) pela forma visceralizante, afetando órgãos como fígado, baço, linfonodos e intestinos.

A leishmaniose tegumentar Americana é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero Leishmania, que acomete pele e mucosas. Primariamente, é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente.

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera as leishmanioses um grave problema de saúde pública mundial.

A doença afeta aproximadamente 88 países estimando-se uma prevalência de 14 milhões de casos e 59 mil óbitos, número este que, no caso de doenças parasitárias, só é superado pelas mortes causadas por malária.

No Brasil, nos períodos entre 1996 a 2007, a LTA apresentou uma média anual de 28.233 casos novos e coeficientes de detecção variando entre 13,5 a 22,4 casos por 100.000 habitantes. As maiores proporções de casos são das regiões Norte e Nordeste, com 36,7 e 33,3%, respectivamente. Os coeficientes médios mais elevados foram registrados na região Norte (89,6/100.000 habitantes), seguidos das regiões Centro-oeste (40,1/100.000 habitantes) e Nordeste (22,0/100.000 habitantes). No ano de 2007, foram registrados 23.009 casos autóctones de LTA no país, dos quais, 73,5% ocorreram em indivíduos do sexo masculino, 72,6% na faixa etária acima de 20 anos, 92,2% apresentaram a forma cutânea da doença e 63,4% dos casos informados tiveram alta por cura clínica. As regiões

Norte e Nordeste mantêm os maiores percentuais de casos em 2007, 46,5 e 27,9%, respectivamente. O coeficiente de detecção mais elevado foi registrado na região Norte, 69,2 casos por 100.000 habitantes.

O padrão epidemiológico da doença vem mudando nos últimos anos e, em vez de comprometer pessoas em zonas de desmatamento, vem cada vez mais sendo diagnosticada nas periferias de centros urbanos e zonas rurais já desmatadas.

Atualmente, pode-se dizer que, no Brasil, a LTA apresenta três padrões epidemiológicos característicos:

- Silvestre: a transmissão ocorre em área de vegetação primária e é, fundamentalmente, uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo enzootia
- Ocupacional e lazer: associado à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, de treinamentos militares e ecoturismo
- Rural e periurbano em áreas de colonização: relacionado com o processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais.

Etiopatogenia

As leishmânias pertencem ao reino Protozoa, filo Mastigophora; ordem Kinetoplastida; família trypanosomatidae; gênero *leishmania*. Seu ciclo vital compreende duas formas: a amastigota, encontrada no interior de macrófagos de animais vertebrados, e o promastigoto forma extracelular encontrada no inseto vetor da doença.

O modo de transmissão é através da picada de insetos transmissores infectados, flebótomo. Não há transmissão de pessoa a pessoa.

É uma doença primária de pequenos mamíferos (formas cutâneas e mucocutânea) e de canídeos (forma visceral). Nesses animais reservatórios, a infecção é benigna, enquanto em hospedeiros ocasionais, como o ser humano, a infecção pode ser destruitiva e até mesmo fatal.

No Brasil, são descritas as formas *de leishmania amazonensis*, *leishmania braziliensis* e *leishmania guyanensis*.

Classificação

Relacionadas tanto à virulência do parasita como à imunidade do hospedeiro, reconhecem-se três formas clínicas de leishmaniose. São elas:

- Cutânea: a infecção é restrita à pele da região onde foi inoculado parasita. Tende à cura espontânea. Existe ainda uma variante anérgica descrita como leishmaniose cutânea difusa. Agentes comumente envolvidos: *Leishmania* (leishmânia) *amazonensis*, *Leishmania* (viannia) *brasiliensis*, *Leishmania* (viannia) *guyanensis*, *Leishmania* (viannia) *lainson*
- Cutânea-mucosa: a lesão primária da pele é mais profunda, possibilitando que os parasitas cheguem à circulação sistêmica. O intervalo entre a lesão primária da pele e as primeiras manifestações mucosas pode ser de 10 anos. *L. Braziliensis* (Leishmania (viannia) guyanensis) e Leishmania (leishmania) amazonensis
- Visceral: é uma infecção disseminada por falta de resposta imunológica do hospedeiro. Os órgãos mais afetados são linfonodos, baço, fígado e medula óssea. Os agentes mais frequentemente envolvidos são: *L. donovani*, *L. infantum* L. *Chagasi*.

Fisiopatologia

No intestino dos insetos vetores, as formas promastigotas passam por um processo denominado metaciclogênese, através do qual tais formas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). As formas reprodutivas, não infectantes (procíclicas), prendem-se à parede do tubo digestivo do inseto vetor. Durante a metaciclogênese, as promastigotas sofrem modificações bioquímicas em sua superfície, perdendo, assim, sua capacidade de adesão ao epitélio do intestino médio do flebótomo. Como resultado, as promastigotas metacíclicas destacam-se, migrando para a faringe e cavidade bucal do vetor, de onde elas são

transmitidas ao hospedeiro vertebrado, durante o próximo repasto sanguíneo (picada).

Quando as leishmânias na forma promastigota são introduzidas na pele do hospedeiro, encontram neste local algumas células do sistema imune (linfócitos T e B, macrófagos residentes, células de Langerhans, mastócitos), que formam um compartimento bastante específico denominado sistema imune da pele. Por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, envolvendo receptores e ligantes em ambas as superfícies, o parasito se adere à superfície dos macrófagos e células de Langerhans passando para o meio intracelular por meio de um processo de fagocitose mediada por receptores, em que se transforma na forma amastigota, característica do parasitismo nos mamíferos. Embora os macrófagos sejam células fagocitárias especializadas no combate a agentes infecciosos, as leishmânias desenvolverem mecanismos de defesa capazes de subverter sua capacidade microbicida, sobrevivendo neste ambiente potencialmente tóxico e multiplicar-se até a ruptura da célula, quando são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção. Este processo leva à liberação de partículas antigênicas que serão apresentadas ao sistema imune, gerando a resposta específica.

As células T "helper" CD4+ têm uma função central no sistema imune, promovendo respostas adaptativas adequadas a patógenos específicos. De acordo com as linfocinas que produzem após estimulação antigênica, estas células podem ser separadas em duas subpopulações: T "helper 1" (Th1) e T "helper" 2 (Th2). As células Th1 produzem IFN-γ e são associadas à proteção contra os patógenos intracelulares, como as leishmânias, enquanto as células Th2 produzem interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-10 e estão envolvidas nos processos alérgicos e na proteção contra agentes extracelulares. No caso das infecções por microrganismos intracelulares, a ativação das células Th2 leva ao agravamento da doença.

Para o controle da infecção, é necessária a predominância da resposta imune celular com características de tipo 1, envolvendo linfócitos CD4 e CD8 e citocinas como IL-12, IFN-γ, fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), linfotoxina e algumas quimiocinas produzidas por macrófagos. Esta resposta tem como resultado a ativação de macrófagos, tornando-os capazes de eliminar o parasito, controlando a infecção. Dentro desta perspectiva, a diminuição do número de parasitos leva a uma redução do estímulo da resposta imune pelo menor aporte de antígenos. Com isto, a cicatrização se inicia através do controle do processo inflamatório (morte de células efetoras não estimuladas), aumento da função de fibroblastos, com produção de fibrose e tecido de cicatrização.

Dois aspectos relevantes em relação a fisiopatologia da doença são a dificuldade do isolamento do parasita nas lesões mucosas (mesmo nos casos em que há respota inflamatória exuberante), bem como a associação de quadros de autoimunidade associados à leishmaniose.

Anatomia patológica

Microscopicamente, nas lesões recentes, observa-se infiltrado inflamatório misto, com histiócitos contendo parasitas em associção com linfócitos e células plasmáticas. Posteriormente, a reação tecidual torna-se granulomatosa e o número de parasitas diminui.

Entretanto, alguns autores sugerem que diferentes padrões histopatológicos não representam estágios da doença tegumentar e também não servem como prognostico ou controle do tratamento da doença.

Quadro clínico

As lesões mucosas podem aparecer precocemente, porém surgem, em geral, 1 ou 2 anos após a infecção primária na pele, a qual ocorre em áreas descobertas da pele, formam-se pápulas eritematosas, que evoluem para úlcera de contornos circulares, bordas altas e fundo granuloso. Após o fechamento, a lesão dá origem à cicatriz atrófica (Figura 509.1).

As lesões de mucosa ocorrem muitas vezes em locais distantes do sítio de inoculação e são causadas pela disseminação hematogênica dos parasitas.

Inicialmente, observa-se enantema e infiltração da mucosa do septo nasal, que pode evoluir para acometimento das asas do nariz. Em alguns casos, em fases precoces, há acentuado edema e hiperemia da pele da ponta nasal (Figura 509.2). Com a evolução do processo inflamatório, há progressivo comprometimento da mucosa septal e destruição parcial ou total da cartilagem quadrangular determinando perda da sustentação da porção anterior do nariz e queda da ponta nasal (Figura 509.3).

A partir do nariz, as lesões tendem a evoluir para o lábio, palato, faringe e laringe. (Figura 509.4).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial com outras doenças sempre deve ser considerado, principalmente com: sífilis, hanseníase, tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidioidomicose, histoplasmose, esporotricose, cromoblastomicose, piodermites, rinoscleroma, linfomas nasais, sarcoidose, lúpus eritematoso discoide, psoríase, infiltrado linfocítico de Jessner, vasculites, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo.

Figura 509.1 Cicatriz atrófica em membro superior. (Fonte: arquivo do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.).

Figura 509.2 **A.** Leishmaniose cutâneo-mucosa: infiltrado da pele do dorso nasal. **B.** Leishmaniose cutâneo-mucosa: infiltrado de pele e mucosa nasal.

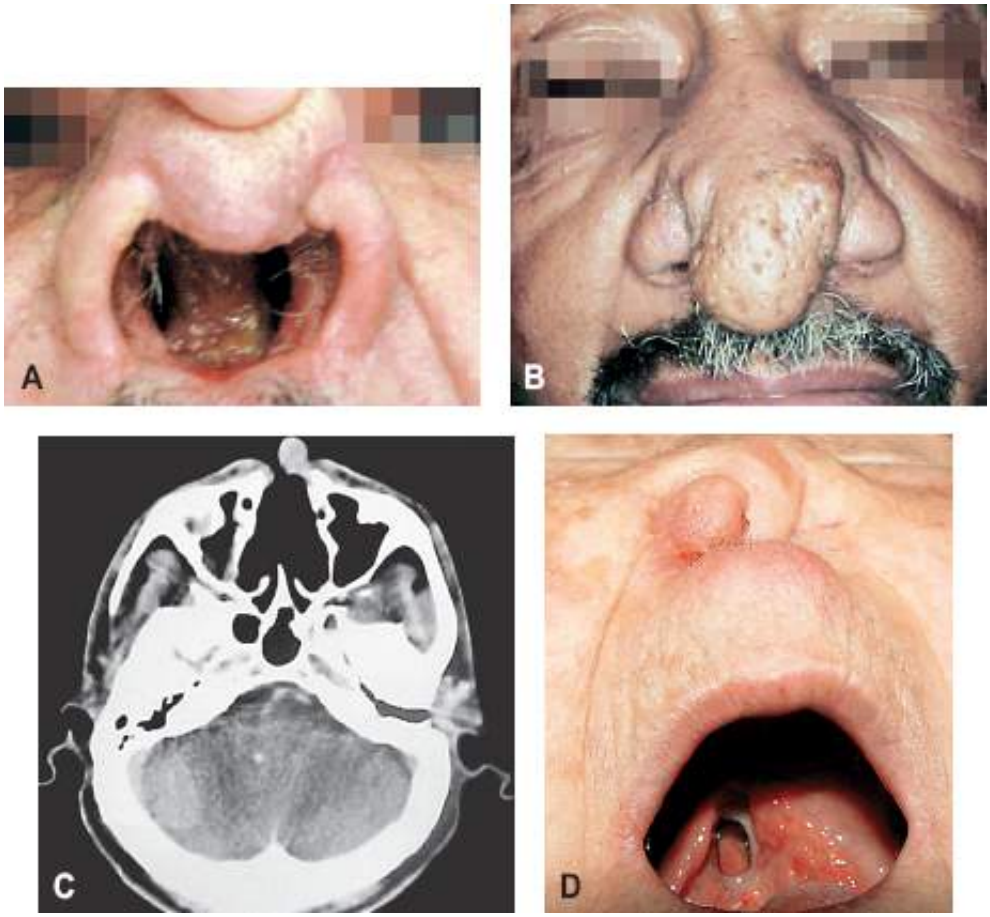

Figura 509.3 **A.** Leishmaniose cutâneo-mucosa: destruição da cartilagem septal. **B.** Leishmaniose cutâneo-mucosa: queda da ponta nasal. **C.** Tomografia computadorizada de seios paranasais evidenciando destruição da cartilagem septal. **D.** Leishmaniose cutâneo-mucosa: reagudização da doença mostrando destruição nasal antiga e lesões no palato atuais. (Fonte: arquivo do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.)

Figura 509.4 Leishmaniose cutâneo-mucosa: disseminação da doença para lábio superior. (Fonte: arquivo do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.)

Diagnóstico clínico e laboratorial

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela intradermorreação de Montenegro (IDRM) positiva e eventualmente pela resposta terapêutica. Entretanto, a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos é fundamental tendo em vista o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA.

O diagnóstico de certeza de um processo infeccioso é feito pelo encontro do parasito, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros. Portanto, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar coinfecção pelo HIV.

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose se constitui fundamentalmente de três grupos de exames:

- Exames parasitológicos: a demonstração do parasito é feita por meio de exames direto e indireto
  - Demonstração direta do parasito: é o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea (porta de entrada), sendo rara após 1 ano. A infecção secundária contribui para diminuir a sensibilidade do método, dessa forma, deve ser tratada previamente. Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biopsia com impressão por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame. As lesões metastáticas mucosas raramente apresentam parasitas em quantidade, tornando difícil seu achado por técnicas convencionais
  - Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo): é um método de confirmação do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de Leishmania envolvida. Os fragmentos cutâneos obtidos por biopsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo NNN – Neal, Novy e Nicolle (ágar sangue modificado) e LIT (*liver infusion triptose*), entre 24°C e 26°C, nos quais o parasito cresce relativamente bem. Após o quinto dia, já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito, entretanto a cultura deve ser mantida até 1 mês sob observação antes da liberação do resultado negativo. Opcionalmente, pode-se utilizar material obtido diretamente das úlceras por punção com o vacutainer (tubo selado a vácuo) contendo meio de cultura
  - Isolamento *in vivo* (inoculações animais): o material obtido por biopsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*mesocricetus auratus*); as lesões no hamster em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de 1 mês. Esses animais devem ser acompanhados por 3 a 6 meses. Pela complexidade e alto custo, esse método é pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos
- Exames imunológicos
  - Teste intradérmico (intradermorreação de Montenegro ou da leishmania): fundamenta-se na detecção da resposta de hipersensibilidade celular retardada. A técnica consiste na injeção de 0,1 mℓ de antígeno padronizado face flexora do antebraço. A reação é considerada positiva quando, na leitura de 48 ou 72 h, detecta-se enduração igual ou superior a 5 mm. O teste se torna positivo em torno de 4 meses após o início da lesão cutânea, mas não diferencia doença atual e pregressa e é habitualmente negativo nas formas cutâneas difusas e nos pacientes imunodeprimidos. A intradermorreação de Montenegro geralmente persiste positiva após o tratamento, ou cicatrização da lesão cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negativar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados. Em áreas endêmicas, a IDRM positiva pode ser interpretada como leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRM, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Nas populações de área endêmica, na ausência de lesão ativa ou cicatriz, a positividade varia entre 20 e 30%. A IDRM pode ser negativa nas primeiras 4 a 6 semanas após o surgimento da lesão cutânea e testes repetidos com poucas semanas de intervalo, com finalidade de diagnóstico ou inquéritos epidemiológicos, podem induzir um "efeito reforço". Assim, em ambas as situações, os resultados devem ser interpretados com cuidado. Após a cura clínica, a IDRM pode permanecer positiva durante vários anos sendo, portanto, de limitado valor para o diagnóstico de reativação. Pacientes com LM costumam apresentar IDRM exacerbada, com vários centímetros de enduração e presença de vesiculação no centro da reação, podendo ocorrer ulceração e necrose local. Na forma cutânea difusa, a IDRM costuma ser negativa
  - Testes sorológicos: esses testes detectam anticorpos anti-Leishmania circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. Nas lesões ulceradas por L. braziliensis a sensibilidade da IFI está em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto nas lesões por L. (V.) guyanensis, a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos. As lesões múltiplas (cutâneas ou mucosas) estão associadas a títulos mais altos. Por outro lado, as lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes que as lesões cutâneas. Relatos de reação falso-negativa, em pacientes com LTA e reações positivas encontradas em pacientes

com outras doenças, como leishmaniose visceral, doença de Chagas, pênfigo foliáceo sul-americano, paracoccidiodomicose, esporotricose, entre outras; e em indivíduos aparentemente sadios, provenientes ou não de áreas endêmicas, nos fazem questionar o potencial valor da técnica em reconhecer casos de LTA em que não houve demonstração do parasito e admitir que, em um caso individual, a IFI poderia ter limitado valor diagnóstico. Assim, a imunofluorescência não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LTA, podendo ser associada à IDRM ou técnicas parasitológicas, no diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente nos casos sem demonstração de qualquer agente etiológico

- Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR): é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa. Na rotina de diagnóstico, é pouco utilizado, porém acrescenta em sensibilidade quando utilizado com os métodos parasitológicos tradicionais.

Tratamento

Drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses são os antimoniais pentavalentes (Sb+5). Com o objetivo de padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose deste antimonial seja calculada em mg Sb+5/kg/dia, havendo dois tipos de antimoniais pentavalentes que podem ser utilizados, o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogliconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil. O antimoniato de N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5 mℓ que contém 1,5 g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sb+5. Portanto, uma ampola com 5 mℓ corresponde a 405 mg de Sb+5 e cada mℓ contém 81 mg de Sb+5. É indicado para o tratamento de todas as formas clínicas da LTA (Tabela 509.1), embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais como limpeza com água e sabão e, se possível, compressa com KMNO4 (permanganato de potássio). Para evitar queimadura química, deve ser utilizada a diluição de 1/5.000, obtendo-se uma solução de coloração rosa clara.

Tabela 509.1 Dose e tempo de tratamento de acordo com forma clínica da leishmaniose.

Forma clínica	Dose	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose cutânea	10 a 20 mg/Sb+5/kg/dia (recomenda-se 15 mg/Sb+5/kg/dia)	20 dias
Leishmaniose difusa	20 mg/Sb+5/kg/dia	20 dias
Leishmaniose mucosa	20 mg/Sb+5/kg/dia	30 dias

Lesões cutâneas

Nas formas cutânea localizada e disseminada, a dose recomendada varia entre 10 e 20 mg Sb+5/kg/dia, sugerindo-se 15 mg Sb+5/kg/dia tanto para adultos quanto para crianças durante 20 dias seguidos. Nunca deve ser utilizada dose superior a três ampolas/dia ou 15 mℓ/dia para o adulto. Se não houver cicatrização completa em até 3 meses (12 semanas) após o término do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado. Caso haja necessidade, o esquema terapêutico deverá ser repetido, prolongando-se, desta vez, a duração da série para 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha. Na forma difusa, a dose é de 20 mg Sb+5/kg/dia, durante 20 dias seguidos. Inicialmente, pode haver uma resposta ao antimonial, porém são frequentes as recidivas, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados.

Lesões mucosas

Em todas as formas de acometimento mucoso, a dose recomendada é de 20 mg Sb+5/kg/dia, durante 30 dias seguidos, de preferência em ambiente hospitalar. Se não houver cicatrização completa em até 3 meses (12 semanas) após o término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

Técnica de aplicação

As injeções devem ser feitas por via parenteral, intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), orientando-se repouso após cada aplicação. A IM pode apresentar o inconveniente da dor local sugerindo-se alternância dos locais e dando preferência à região glútea. Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular ou com trombocitopenia, deve-se dar preferência à IV.

A IV é preferida, pois permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A aplicação deve ser lenta (duração mínima de 5 min), com agulha fina (calibre 25x7 ou 25x8) e sem necessidade de diluição. Para possibilitar o repouso após a administração, geralmente é aconselhável a aplicação do medicamento no final do dia. Vale ressaltar que não existe diferença entre as vias IV e intramuscular (IM), no que diz respeito à eficácia e à segurança da droga.

Contraindicações

Não deve ser administrada em gestantes pois, ao atravessar a barreira transplacentária, pode impregnar o tecido nervoso do feto, levando a síndromes graves de retardo mental. O tratamento destes casos consiste em cuidados locais, observação clínica, e a utilização de anfotericina B. Há também restrições ao uso dos antimoniais em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas.

Efeitos adversos

Podem ocorrer um ou mais efeitos adversos, na seguinte ordem de frequência: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Embora as queixas sejam em geral discretas ou moderadas e raramente exijam a suspensão do tratamento em doses de 20 mg Sb+5/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais e, assim, obrigando a suspensão da terapêutica.

O principal efeito adverso do Sb+5 é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose e tempo-dependente, traduzindo-se por distúrbio de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do espaço QT). Deve-se realizar eletrocardiograma semanal e cuidadosa ausculta cardíaca diária, até o término da medicação, sempre antes de cada infusão, com o objetivo de detectar arritmias. Caso isso ocorra, o paciente deve ser avaliado criteriosamente e, se necessário, o medicamento deverá ser suspenso, indicando-se uma droga de segunda escolha.

Em algumas ocasiões, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico com o aumento do infiltrado, do enantema e das secreções nasal e faríngea. Presume-se que isso decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasita. Este quadro pode ocorrer com qualquer tipo de tratamento medicamentoso. Em caso de lesões de laringe e faringe, pode ocorrer insuficiência respiratória aguda devido ao edema das estruturas envolvidas. Por isso, é aconselhável que a medicação seja administrada por equipe especializada, com paciente hospitalizado, existindo a possibilidade de realizar traqueostomia de urgência. Os corticoides por via sistêmica devem ser utilizados profilaticamente. Uma das indicações é a hidrocortisona na dose de 100 mg IV de 6/6 h iniciando-se antes da primeira dose do antimoniato de meglumina e mantendo-se durante 48 a 72 h.

Recomendações

É recomendável o repouso físico relativo durante o tratamento, bem como abstinência de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento, devido às alterações hepáticas. Em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico 2 vezes/semana, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (ureia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Tais exames deverão ser monitorados semanalmente, para orientar a redução da dose ou suspensão da droga bem como a indicação de terapêutica alternativa.

Drogas de segunda escolha

Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina).

A anfotericina B (deoxicolato) é um antibiótico poliênico com atividade antifúngica e leishmanicida. *Leishmania* e fungos contêm ergosterol como principal constituinte de suas membranas plasmáticas em vez do colesterol das membranas de células animais. Este lipídio é um esteroide de 28 carbonos (C-28), dupla ligação em C-22 e uma metila em C-24. O mecanismo de ação da anfotericina B decorre de sua ligação ao ergosterol, com consequente alteração de permeabilidade de membrana e do equilíbrio osmótico do parasita. O uso clínico de anfotericina B é recomendado para os casos graves de leishmaniose não responsiva ao tratamento convencional, com ameaça de morte. Seu uso é bastante restrito devido aos inúmeros efeitos tóxicos que apresenta, como febre, calafrios, hipotensão ou hipertensão, diminuição da função renal e dos níveis séricos de potássio. Formulações menos tóxicas substituem o desoxicolato por outros lipídios: anfotericina B lipossômica – o AmBisome®. Em geral, estas formulações são bem absorvidas pelo sistema fagocítico mononuclear, no qual, as *Leishmanias* residem, sendo pouco absorvidas pelo rim, o órgão alvo de toxicidade do fármaco.

A anfotericina B (deoxicolato) é apresentada em frascos de 50 mg (Fungizon®) para uso IV. A dose inicial de 0,5 mg/kg/dia deve ser aumentada gradativamente, conforme a tolerância do paciente, até 1 mg/kg/dia. A administração deve ser feita em dias alternados, respeitando-se o limite máximo de 50 mg (1 frasco) por aplicação, até a dose total de 1 a 1,5 g para LC e de 2,5 a 3 g para LM ou LCM. O antibiótico deve ser diluído em soro glicosado (o soro fisiológico provoca inativação da droga) e infundido gota a gota. Para prevenção dos episódios de flebite podem ser acrescentados 100 mg de hidrocortisona. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, vômitos, febre, hipopotassemia, insuficiência renal, anemia e alterações cardíacas. A cardio e nefrotoxicidade, além do uso IV, impedem seu uso fora do ambiente hospitalar.

Prognóstico

O prognóstico depende fundamentalmente da resposta imune do paciente. O controle da cura baseia-se em critérios clínicos (aspecto da lesão) e laboratoriais (título de anticorpos circulantes). Recomenda-se acompanhamento mensal por 3 meses consecutivos e, após a cura clínica, seguimento até 12 meses após o término do tratamento. Na forma, a cura é definida por regressão de todos os sinais e comprovado pelo exame otorrinolaringológico, até 6 meses após a conclusão do esquema terapêutico.

A reconstrução do dorso nasal com enxertos ósseos e cartilaginosos pode ser realizada em um segundo tempo, quando a doença estiver totalmente erradicada.

Sífilis

Conceito

A sífilis é uma doença infectocontagiosa sistêmica, de evolução crônica, causada pelo *Treponema pallidum*. As formas de contaminação podem ser por via transplacentária (forma congênita) ou por contato sexual com parceiro infectado (forma adquirida).

Epidemiologia

A sífilis acomete todas as raças, grupos e classes sociais, sendo o contágio mais frequente em adultos jovens sexualmente ativos. Alguns picos na incidência da doença têm sido observados, por exemplo, associados ao uso epidêmico de crack e ao aumento das taxas de infecção pelo HIV. A associação entre sífilis e HIV pode ocorrer em até 25% dos casos com taxas variáveis de acordo com o gupo social.

Fisiopatogenia

A sífilis congênita é transmitida ao feto a partir da 18ª semana de gestação, época na qual há atrofia das células de Langhans da placenta e o treponema pode atravessá-la. Desta forma, o tratamento adequado antes da 18ª semana previne a infecção do feto. A sífilis congênita também é dividida em fases, entretanto como a transmissão é feita diretamente da mãe para a corrente sanguínea do feto não há fase primária. A sífilis congênita precoce, aquela em

que as manifestações clínicas ocorrem logo após o nascimento ou até o segundo ano de vida, é análoga ao secundarismo no adulto, já a sífilis congênita tardia (manisfestação após o segundo ano de vida) é muito rica em manifestações otorrinolaringológicas e corresponde, em linhas gerais, à sífilis terciária adquirida.

A sífilis adquirida é contraída pelo contato direto em pele ou mucosas com as lesões contagiosas das fases primárias ou secundárias, ricas em treponemas. O mecanismo de contágio mais importante é por meio da relação sexual. Ao contrário de outras bactérias o *Treponema pallidum* possui membrana externa pobre em proteínas e rica em fosfolípedes. Dessa forma, sua estrutura antigênica não é exposta ao sistema imune do hospedeiro, e a doença consegue evoluir apesar de vigorosa resposta de anticorpos.

A penetração do treponema no organismo do hospedeiro ocorre a partir das pequenas abrasões que ocorrem normalmente durante a relação sexual. Após a penetração na mucosa, os treponemas atingem o sistema linfático regional e, por disseminação hematogênica, alcançam outras partes do organismo. A interação entre a bactéria e a imunidade local determina lesão do epitélio no local de inoculação, enquanto a disseminação sistêmica do agente infeccioso desencadeia a produção de complexos imunes circulantes que podem depositar-se em qualquer órgão. Enquanto a imunidade humoral não tem capacidade de proteção, a imunidade celular, mais tardia, permite que o *Treponema pallidum* sobreviva por longos períodos no organismo do hospedeiro.

Em qualquer estágio da doença, a patogênese das lesões luéticas está associada à endarterite obliterante e a infiltrados mononucleares. A endarterite ocorre em consequência da ligação das espiroquetas às células endotelias e os infiltrados mononucleares refletem a resposta imune do hospedeiro.

Didaticamente, podemos considerar três períodos distintos da evolução da doença. São eles:

- Período de infecção: o tempo de evolução é extremamente variável, geralmente interrompido com o tratamento; entretanto, a remissão espontânea da doença é improvável. A evolução da infecção treponêmica não tratada determinará lesões deformantes, com destruição tecidual em tecido ósseo e cutâneo-mucoso, além das graves sequelas neurológicas
- Período toxêmico: o quadro clínico é variável. Manifestações gerais e sinais de comprometimento simultâneo de múltiplos órgãos, como febre, icterícia, hepatoesplenomegalia linfadenopatia generalizada, anemia, entre outros sinais, podem ser observados isolados ou simultaneamente
- Período de remissão: o tratamento adequado dos casos diagnosticados promove a remissão dos sintomas em poucos dias. As lesões tardias já instaladas, a despeito da interrupção da evolução da infecção, não serão revertidas com a antibioticoterapia.

Quadro clínico

A *sífilis congênita precoce* caracteriza-se pelo surgimento de sinais e sintomas antes dos 2 anos de idade. Em geral quanto mais precoce a manifestação clínica, pior é o prognóstico. As lesões de nariz e faringe que ocorrem nesta fase estão associadas a grande quantidade de drenagem de secreção mucosa ou mucossanguinolenta. Tanto as lesões quanto a secreção são extremamente ricas em espiroquetas que podem ser facilmente evidenciadas pela pesquisa em campo escuro.

A *sífilis congênita tardia* é definida como a infecção que perdura após os 2 anos de vida. Na maior parte dos casos, o quadro clínico é latente e o diagnóstico é feito apenas a partir da sorologia. Nos casos nos quais há progressão da doença, podem apresentar queratite intersticial, anomalias dentárias e surdez sensório-neural. Podem determinar tardiamente o surgimento de gomas sifilíticas em diversas regiões do organismo. Essa forma da doença não é infectante.

Na *sífilis adquirida*, o período de incubação ocorre em período aproximado de 21 dias a partir do contato sexual infectante. A taxa de transmissibilidade é de 100% na fase primária. A sífilis primária caracteriza-se por apresentar lesão inicial denominada cancro duro, que surge de 10 a 90 dias após a infecção, ocorrendo linfadenite satélite. O cancro duro é caracterizado por lesão erosada ou ulcerada, geralmente única, indolor, com bordos endurecidos, fundo liso e brilhante, que desaparece em aproximadamente 4 semanas, sem deixar cicatrizes. As reações sorológicas treponêmicas para sífilis tornam-se positivas a partir da 3ª semana de infecção, e as reações sorológicas não treponêmicas tornam-se positivas a partir da 4ª ou 5ª semana após o contágio.

A infecção primária do nariz é rara, ocorrendo, em geral, 3 a 4 semanas após o contato. Em geral, surge lesão séssil na transição entre a mucosa e a pele do vestíbulo, associada à linfadenite grave.

A sífilis secundária é marcada pela disseminação dos treponemas pelo organismo. Suas manifestações ocorrem de 6 a 8 semanas após o aparecimento do cancro. A lesão mais precoce é constituída por roséola. Posteriormente, podem surgir lesões papulosas palmo-plantares, placas mucosas, adenopatia generalizada, alopecia em clareira e condilomas planos, que desaparecem em aproximadamente 6 meses. As reações sorológicas são sempre positivas. Após o desaparecimento das lesões secundárias, a sífilis entra em um período de latência, não existindo manifestações clínicas visíveis, sendo o diagnóstico realizado exclusivamente por meio de testes laboratoriais.

As lesões nasais da fase secundária são disseminadas e surgem sob a forma de erupções papulares, eritematosas, anulares ou verrucosas. Essa fase lembra um quadro de rinite aguda associada a fissuras do vestíbulo nasal. A sorologia geralmente é negativa até a 8ª a 12ª semana após a contaminação. O diagnóstico pode ser confirmado pela pesquisa do treponema em campo escuro, já que as lesões são muito ricas em bactérias nessa fase.

A sífilis terciária pode demorar de 2 a 40 anos para se manifestar. Ocorre em indivíduos infectados pelo treponema que receberam tratamento inadequado ou não foram tratados. Compreendem as formas cutânea, óssea, cardiovascular, nervosa e otorrinolaringológica. As reações sorológicas são positivas. A sífilis tardia cutânea caracteriza-se por lesões gomosas e nodulares, de caráter destrutivo. Na sífilis óssea, pode haver osteíte gomosa, periostite, osteíte esclerosante, artralgias, artrites, sinovites e nódulos justa-articulares. O quadro mais frequente de comprometimento cardiovascular é a aortite sifilítica (determinando insuficiência aórtica), aneurisma e estenose de coronárias. A sífilis do sistema nervoso é assintomática ou sintomática com as seguintes formas: meningovascular, meningite aguda, goma do cérebro ou da medula, crise epileptiforme, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par, paralisia geral e *tabes dorsalis*.

A sífilis terciária surge em um terço dos pacientes não tratados ou tratados inadequadamente, no nariz, as lesões gomosas circundadas por mucosa inflamatória podem ser vistas preferencialmente na mucosa septal levando à perda de sustentação da pirâmide nasal com queda do dorso, surgindo o nariz em sela. O nariz em sela da sífilis terciária deve ser diferenciado da hanseníase e das complicações cirúrgicas de septoplastia e rinoplastia.

A forma latente da sífilis é aquela na qual não há manifestações clínicas e o diagnóstico foi feito através de exames sorológicos. A forma latente precoce é aquela na qual a infecção foi contraída em período não superior a 1 ano. Os demais casos são considerados como apresentando formas tardias.

Diagnóstico diferencial

Divide-se da seguinte maneira:

- Sífilis primária: cancro mole, herpes genital, linfogranuloma venéreo, donovanose, câncer, leishmaniose, trauma
- Sífilis secundária: farmarcodermias, doenças exantemáticas não vesiculares, hanseníase, colagenoses
- Sífilis terciária: tuberculose, leishmaniose, aneurismas congênitos, tumor intracraniano, distúrbios psiquiátricos e emocionais.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Todas as crianças nascidas de mães com reações treponêmicas e não treponêmicas positivas devem ser avaliadas com teste sorológico não treponêmico (VDRL) realizado a partir do soro da criança. Não deve ser utilizado sangue do cordão umbilical que pode estar contaminado com o sangue materno levando a resultado falso-positivo. Estas crianças devem também ser clinicamente avaliadas na busca de sinais clínicos de sífilis congênita (hepatoesplenomegalia, rinite, *rash* cutâneo, pseudoparalisia de extremidade).

Microscopia direta

A pesquisa do *T. pallidum* em material coletado de lesão cutâneo-mucosa, de biopsia ou necropsia, é um procedimento que apresenta sensibilidade de 70 a 80%. A preparação e a observação em campo escuro, imediatamente após a coleta do espécime, permitem visualizar os treponemas móveis; quando a observação não pode ser realizada logo após a coleta, a imunofluorescência direta está indicada. Os fatores que diminuem a sensibilidade do teste são: coleta inadequada dos espécimes, tratamento prévio e coleta nas fases finais da evolução das lesões, quando a população de T. pallidum estará muito reduzida.

Sorologia não treponêmica

A sorologia não treponêmica (VDRL) é indicada para o diagnóstico e seguimento terapêutico, devido à propriedade de ser passível de titulação. A sensibilidade do teste, na fase primária, é de 78%, elevando-se nas fases secundária (100%) e latente (cerca de 96%). Com mais de 1 ano de evolução, a sensibilidade cai progressivamente, fixando-se, em média, em 70%. A especificidade do teste é de 98%. Depois de instituído o tratamento, o VDRL apresenta queda progressiva nas titulações, podendo resultar reagente por longos períodos, mesmo após a cura da infecção (cicatriz sorológica).

Sorologia treponêmica

FTA-abs, TPHA e imunofluorescência são testes específicos, úteis para confirmação do diagnóstico. A sensibilidade dos testes treponêmicos na sífilis adquirida é de 84% na fase primária, de 100% nas fases secundária e latente, e de cerca de 96% na sífilis terciária.

Todos os pacientes com sífilis devem ser submetidos a exame para pesquisa do vírus HIV.

Exame anatomopatológico

Na sífilis congênita, exames anatomopatológicos da placenta e do cordão umbilical devem ser realizados empregando-se anticorpos antitreponêmicos.

Na sífilis primária, o cancro duro é a lesão inicial no local da inoculação e corresponde a um intenso infiltrado de células plasmáticas com macrófagos e linfócitos esparsos além de endarterite obliterante.

Na sífilis secundária, as lesões mucosas e cutâneas correspondem ao mesmo aspecto de infiltrado celular da primária, porém com o processo inflamatório menos intenso.

Na sífilis terciária, as lesões contêm um centro necrótico e são rodeados por fibroblastos e plasmócitos, raramente há treponema nessas lesões.

Tratamento

A penicilina G administrada por via parenteral é a droga de escolha para tratamento de todas as fases clínicas da sífilis. Não há relatos consistentes na literatura de casos de resistência treponêmica à droga. A análise clínica do caso indicará o melhor esquema terapêutico (Tabela 509.2). A preparação farmacêutica (benzatina, procaína ou cristalina), bem como a dose e o tempo de tratamento variam de acordo com as manifestações clínicas e o estágio da doença.

O tratamento das formas latente tardia e terciária são mais prolongados tendo em vista que a multiplicação das bactérias se dá de forma mais lenta nestas fases de evolução da doença.

Crianças com mais de 1 mês de vida com sífilis devem ser submetidas a exame do liquor para detecção de neurossífilis assintomática. O tratamento é realizado com penicilina G benzatina na dose de 50.000 unidades/kg IM.

Para pacientes não gestantes alérgicos a penicilina com sífilis primária ou secundária sugere-se como alternativas:

- Doxiciclina: 100 mg VO 2 vezes/dia 14 dias
- Tetraciclina: 500 mg VO 4 vezes/dia 14 dias
- Orientação aos parceiros.

A transmissão sexual do *T. pallidum* ocorre apenas quando há lesão mucocutânea sifilítica. Estas manifestações são raras após o primeiro ano de infecção. Apesar disso, todos os parceiros sexuais de pacientes com diagnóstico de sífilis devem ser avaliados clinicamente e sorologicamente.

Tabela 509.2 Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e controle de cura.

Estadiamento	Penincilina G Benzatina	Intervalo entre as séries	Controle de cura (sorologia)

Sífilis primária	1 serie Dose total: 2:400:000 UI IM	Dose única	VDRL mensal
Sífilis secundária ou latente com menos de 1 ano de evolução	2 séries Dose total: 2:400:000 UI IM	1 semana	VDRL mensal
Sífilis terciária ou com mais de 1 ano de evolução ou com duração ignorada	3 séries Dose Total: 7:200:000 UI IM	1 semana	VDRL mensal

Uma série de penicilina benzatina = 1 ampola de 1.200.000 UI aplicada em cada glúteo. IM = via intramuscular; VDRL = teste sorológico não treponêmico. (Fonte: Guia de controle das DST. Brasília: MS/PN de DST/AIDS,1999.)

Prognóstico

A sífilis com manifestação nasal pode ocorrer em qualquer idade, desde neonatos até pacientes idosos. As manifestações atípicas não são incomuns em função do uso indiscriminado dos antibióticos. O prognóstico da doença depende do diagnóstico precoce e do tratamento adequado.

Tuberculose

Conceito

A tuberculose é uma infecção bacteriana causada pelo *mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch (Figura 509.5). A interação entre o agente e o hospedeiro determina o surgimento de uma reação inflamatória do tipo granulomatoso.

Epidemiologia

Segundo dados da OMS, 1/3 da população mundial aproximadamente 2 bilhões de pessoas está infectado com o bacilo de Koch e, a cada ano, são detectados 8,8 milhões de novos casos da doença em todo o mundo. No Brasil, existem 60 milhões de pessoas infectadas, mas a grande maioria não desenvolve a doença. São aproximadamente cinco mil óbitos anuais e os índices de cura variam de 69 a 75% dos casos. O Brasil ocupa a 16ª posição em relação ao número de pacientes infectados e pertence a um grupo de 22 países que respondem por cerca de 90% de todos os casos de TB do mundo. Apesar disso, avanços significativos têm sido alcançados desde o ano de 1999 a partir da implantação da estratégia TS/DOTS. A estratégia TS/DOTS (Tratamento Supervisionado/*Directly Observation Treatment Strategy*) surgiu em 1993, quando a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar um conjunto de medidas técnicas e gerenciais conhecidas como DOTS. Em 1994, nasceu a sigla "DOTS" (*Directly Observation Treatment Strategy*), modificando o comumente usado DOT e incluindo um elemento considerado chave da estratégia, o SCC (*the shortcourse chemotherapy*), esquema de tratamento encurtado para 6 meses, em uso no Brasil desde o final dos anos 1970. A sigla é considerada pela OMS uma bandeira para implementar o controle da TB em todo o mundo, sendo conhecida como estratégia DOTS e preconiza:

- Apoio político com financiamento sustentado
- Diagnóstico de casos através de exames bacteriológicos com qualidade
- Tratamento padronizado e supervisionado com apoio de facilidades ao paciente
- Fornecimento e gestão eficaz de medicamentos
- Sistema de monitoramento e avaliação que permita avaliar o impacto das medidas.

Mais recentemente, a estas recomendações foram agregadas, dentre outras: a necessidade de se enfrentar a coinfecção TB-HIV e a tuberculose multirresistente; aumentar a cobertura e a qualificação de recursos humanos;

realizar pesquisas operacionais e de desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas; e, ainda, implantar e adaptar inovações na abordagem ao paciente, configurando, desta forma, a *Stop TB Strategy*.

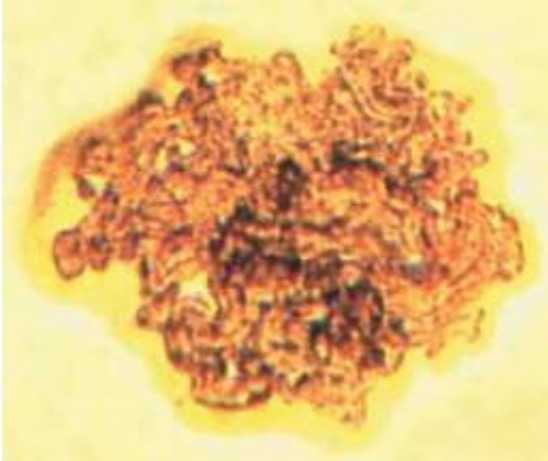

Figura 509.5 Fotomicrografia do *Mycobacterium tuberculosis*.

Dados do Ministério da Saúde revelam que, pela primeira vez no país, os casos de tuberculose atingiram números inferiores a 70 mil/ano. O número de casos registrados no último ano caiu 3,54%: 71.790 (2010) contra 69.245 (2011). Na última década, o Brasil registrou queda de 15,9% na taxa de incidência por tuberculose. Em 2011, foram registrados 36 casos da doença para cada 100 mil habitantes, contra 42,8 casos em 2001. A taxa de incidência da TB por regiões variou de aproximadamente 30 casos/100.000 habitantes nas regiões sul e centro-oeste para aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes nas regiões norte, nordeste e sudeste.

Com relação aos óbitos, a redução foi ainda maior: a taxa de mortalidade caiu 23,4,% em uma década. O país registrou 3,1 óbitos para cada grupo de 100 mil habitantes em 2001, passando para 2,4 em 2010.

Etiopatogenia

O agente etiológico é o *M. Tuberculosis*, pertencente à ordem Actinomycetales, família das mycobacteriaceae e gênero mycobacterium. Caracteriza-se por ser um bacilo não formador de esporos, sem flagelos, não produtor de toxinas, aeróbio estrito e capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias. Graças a composição complexa de sua parede celular, fica muito protegido da ação de germes químicos, embora seja sensível a agentes físicos como calor e radiação ultravioleta.

Fisiopatologia

A tuberculose nasal desenvolve-se, em geral por contaminação direta a partir da tuberculose pulmonar bacilífera (Figura 509.6). Secreções ricas em bacilos determinam a inoculação na mucosa do trato respiratório superior. Formas de disseminação hematogênica e linfática são consideradas incomuns. A tuberculose primária das fossas nasais é considerada rara, porém possível quando o mecanismo de defesa locais (atividade lisossômica, qualidade do muco e mobilidade ciliar) estiverem comprometidos.

Anatomia patológica

A inflamação granulomatosa é um tipo diferenciado de resposta inflamatória crônica na qual a célula mais importante é o macrófago que, quando agregado, forma as células epitelioides. Essas células epitelioides são envolvidas por neutrófilos, principalmente linfócitos e plasmócitos. A esse conjunto de células dá-se o nome de granuloma.

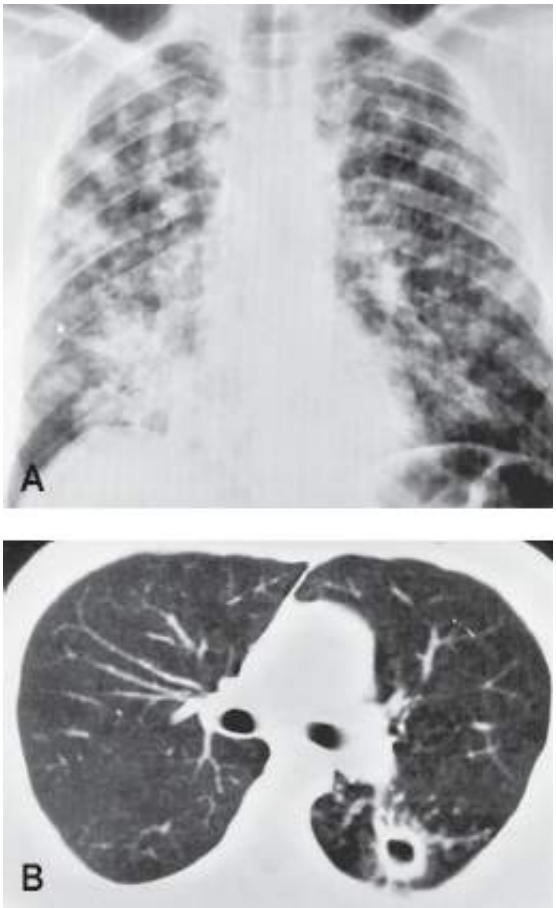

Figura 509.6 **A.** Radiografia de tórax de paciente com tuberculose miliar. **B.** Tomografia computadorizada mostrando caverna pulmonar.

Quadro clínico

Os sintomas da TB nasal incluem secreção nasal com tendências a formação de crostas, obstrução nasal, epistaxe recorrente e tumorações aderidas ao septo nasal. A região anterior do nariz é comprometida com maior frequência, principalmente a septal, na altura da cartilagem quadrangular, bem como a concha inferior. A perfuração do septo nasal é uma complicação possível determinando sequelas estéticas e funcionais.

O comprometimento da pele do dorso nasal e da face pela tuberculose é conhecida como lúpus vulgar sendo considerada forma crônica secundária de tuberculose de pele que tem como foco primário o pulmão ou os linfonodos cervicais. A partir dessas regiões distais, as bactérias atingem a pele da face por via hematogênica, linfática ou por contiguidade. As lesões são maculopapulares, confluentes, avermelhadas e amolecidas ao toque.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Além do exame físico completo, os primeiros exames a serem solicitados são a radiografia de tórax e a pesquisa de BAAR no escarro, que tem elevado valor preditivo positivo em nosso meio (> 95%), mas baixa sensibilidade (40 a 60%). No Brasil, o padrão é a coloração por Ziehl-Neelsen. Devem ser coletadas duas amostras de escarro espontâneo, uma no momento em que o paciente procura o atendimento e outra pela manhã ao acordar. Nos pacientes sem expectoração espontânea e radiografia sugestiva de TB, a indução de escarro com solução salina hipertônica está indicada por ter eficiência diagnóstica semelhante ao da broncoscopia com lavado brônquico. A realização de três escarros induzidos em dias diferentes é mais custo-efetiva do que uma broncoscopia para o diagnóstico de TB pulmonar.

A cultura da secreção permite a identificação do bacilo de Koch e a realização do teste de sensibilidade, além de aumentar a eficiência do diagnóstico em 20 a 40%.

Indicações da realização de cultura:

- Suspeita clínica de TB e pesquisa negativa de BAAR
- Suspeita de TB pulmonar na radiografia de tórax

- Casos de retratamento
- Pacientes HIV positivos
- Populações vulneráveis (detentos, profissionais da área de saúde, moradores de rua e populações institucionalizadas em albergues, hospitais psiquiátricos e asilos)
- Suspeitos de resistência
- Suspeita de TB extrapulmonar.

O exame conhecido como PPD, sigla para derivado proteico purificado é indicado como método auxiliar no diagnóstico de tuberculose, sobretudo em pacientes não vacinados com BCG-id ou infectados pelo HIV. Isoladamente, quando positivo, indica apenas a presença da infecção, ou seja, tuberculose latente, não sendo o suficiente para o diagnóstico de tuberculose doença. O resultado é expresso em milímetros de endurecimento, não sendo mais usada a classificação forte ou fraco reator, devendo ser valorizado o ponto de corte de 5 mm no PPD.

Embora a radiografia de tórax seja um importante meio de diagnóstico da TB primária, alterações pulmonares neste método não são evidenciadas em até 15% dos casos. A tomografia computadorizada de alta resolução pode ser indicada em casos com BAAR negativo no escarro ou incapazes de fornecer material para exames micobacteriológicos quando a radiografia é insuficiente para o diagnóstico.

Embora a TB extrapulmonar seja paucibacilar, o diagnóstico bacteriológico (assim como o diagnóstico histopatológico) deve ser buscado. Todo material coletado por biopsia deve também ser armazenado em água destilada ou soro fisiológico (ambos estéreis) para viabilizar a realização da cultura.

A sorologia anti-HIV é parte fundamental do protocolo de investigação de pacientes com manifestações extrapulmonares da doença.

O diagnóstico diferencial é feito com outras afecções granulomatosas nasais, como granulomatose de Wagner e a sarcoidose, além de neoplasias, como, por exemplo, o linfoma de células T.

Tratamento

No consenso de 2009 da sociedade de pneumologia e tisiologia, foram sugeridas algumas alterações no tratamento para tuberculose pulmonar e extrapulmonar. São elas:

- Introduzir um quarto fármaco, o Etambutol, na fase de ataque (esquema 2RHZE/4RH [R-rifampicina, H-isoniazida, Z-pirazinamida, E-etambutol])
- Adotar a associação dos fármacos em forma de comprimidos, com doses fixas combinadas 4 em 1 (RHZE), para a fase de tratamento intensivo, e 2 em 1 (RH), para fase de continuação
- Utilizar formulações de comprimidos em substituição às cápsulas anteriormente disponíveis
- Adequar as doses de H e Z em adultos para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente.

Assim, os esquemas de tratamento da TB preconizados pelo programa nacional de controle da tuberculose (PNCT) serão:

- Esquema básico (2RHZE/4RH): Tabela 509.3
- Esquema para crianças: para pacientes com menos de 10 anos de idade, continua o tratamento atual com três medicamentos: R (10 mg/kg), H (10 mg/kg) e Z (35 mg/kg). Novas formulações em comprimidos dispersíveis estão sendo elaboradas. Uma das justificativas para a não utilização do E em crianças é a dificuldade de identificar precocemente a neurite ótica (reação adversa ao uso do E nessa faixa etária.

Prognóstico

Favorável desde que o tratamento seja instituído precocemente. No lúpus vulgar, a evolução é lenta e há relatos de malignização.

Hanseníase

Conceito

Doença crônica granulomatosa, proveniente de infecção causada pelo *Mycobacterium leprae* (ML). Esse bacilo, também conhecido como bacilo de Hansen, tem a capacidade de infectar grande número de indivíduos (alta infectividade), no entanto poucos adoecem (baixa patogenicidade); propriedades essas que não são em função apenas de suas características intrínsecas, mas que dependem, entre outros aspectos, de sua relação com o hospedeiro e o grau de endemicidade do meio.

Acomete com frequência a mucosa das cavidades nasais, independentemente da forma clínica, antes mesmo do aparecimento de lesões na pele ou em outras partes do corpo mesmo quando outras manifestações clínicas estão ausentes.

Tabela 509.3 Esquema básico de tratamento da tuberculose no Brasil.

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE	Até 20 kg	R = 10 mg/kg/dia H = 10 mg/kg/dia Z = 35 mg/kg/dia E = 25 mg/kg/dia	2
		20 a 35 kg	Dois comprimidos	
		36 a 50 kg	Três comprimidos	
		> 50 kg	Quatro comprimidos	
4 RH* Fase de manutenção	RH	Até 20 kg 20 a 35 kg 36 a 50 kg > 50 kg	R = 10 mg/kg/dia H = 10 mg/kg/dia Dois comprimidos Três comprimidos Quatro comprimidos	4

*O número antecedendo a sigla indica a quantidade de meses de tratamento. Dose por comprimido: R = 150 mg; H = 75 mg; Z = 400 mg; E = 275 mg. Nos primeiros meses de implantação do novo esquema, a fase de manutenção continuará sob a forma de cápsulas. (Fonte: PNCT [Programa Nacional de Controle da Tuberculose].)

Etiopatogenia

A hanseníase parece ser uma das mais antigas doenças que acometem o homem. As referências mais remotas datam de 600 a.C. e procedem da Ásia, que, juntamente com a África, podem ser consideradas o berço da doença. A melhoria das condições de vida e o avanço do conhecimento científico modificaram significativamente o quadro da hanseníase, que atualmente tem tratamento e cura.

O ML é um bacilo álcool-acidorresistente, em forma de bastonete. É um parasita intracelular, sendo a única espécie de micobactéria que infecta nervos periféricos, especificamente células de Schwann. Esse bacilo não cresce em meios de cultura artificiais, ou seja, *in vitro*.

O ML pode ser encontrado em várias partes da superfície do corpo, como a pele das extremidades, os lobos das orelhas, hélix, anti-hélix, tragus, cartilagem alar, septo e testículos. A temperatura destas áreas é menor do que a temperatura normal do corpo, propiciando meio favorável para o metabolismo do bacilo. A mucosa nasal é considerada, em muitos casos, a porta de entrada e saída para o ML, por ser facilmente vulnerável e oferecer aos bacilos livre acesso.

Epidemiologia

Os 25 países mais endêmicos do mundo contribuem com 92% de todos os casos estimados no mundo, e os 5 países mais endêmicos contribuem com 80% dos casos

A maioria dos países endêmicos estão situados na faixa de clima tropical e subtropical, onde há baixos índices socioeconômicos, pacientes vivendo em precárias condições de habitação, nutrição e higiene, comum a medicina assistencial deficiente e ineficaz no controle preventivo da doença, estando o Brasil em segundo lugar no mundo em relação à hanseníase, atrás da Índia.

O Brasil, em 2010, apresentou 34.894 casos novos, sendo 2.461 (7,1%) em menores de 15 anos. O coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil alcançou 1,56 casos por 10 mil habitantes, com importantes variações regionais. O coeficiente geral de detecção, 18,2 por 100 mil habitantes, é considerado médio: concentra-se em Estados da região Norte e Centro-oeste e em algumas regiões metropolitanas do Nordeste. Tem havido também queda significante no coeficiente de detecção em todas as regiões geográficas de 4,0% ao ano e 31,5% no período em média nos últimos 10 anos.

O ser humano é reconhecido como a única fonte de infecção, embora tenham sido identificados animais naturalmente infectados – o tatu, o macaco mangabei e o chimpanzé. Os doentes com muitos bacilos (multibacilares-MB) sem tratamento – hanseníase virchowiana e hanseníase dimorfa – são capazes de eliminar grande quantidade de bacilos para o meio exterior.

Modo de transmissão

A principal via de eliminação dos bacilos dos pacientes multibacilares (virchowianos edimorfos) é a aérea superior, sendo, também, o trato respiratório a mais provável via de entrada do M. leprae no corpo.

Período de incubação

A hanseníase apresenta longo período de incubação; em média, de 2 a 7 anos. Há referências a períodos mais curtos, de 7 meses, como também a mais longos, de 10 anos. O longo período de incubação bem como as formas clínicas pouco sintomáticas permitem a disseminação do Mycobacterium leprae e são responsáveis por grande parte da contaminação e disseminação da doença.

Período de transmissibilidade

Pacientes com poucos bacilos – paucibacilares (PB), indeterminados e tuberculoides – não são considerados importantes fonte de transmissão da doença, devido à baixa carga bacilar. Os pacientes multibacilares, no entanto, constituem o grupo contagiante, assim se mantendo como fonte de infecção, enquanto o tratamento específico não for iniciado.

Fisiopatologia

A maioria da população é resistente à infecção pelo *Mycbacterium leprae*. Essa resistência pode ser medida pelo teste de Mitsuda, que consiste na aplicação intradérmica de uma suspensão contendo bacilos mortos. Quando positiva, indica resistência à infecção, sendo a positividade maior com o aumento da faixa etária, chegando a valores entre 70 e 90% em adultos.

Os bacilos de Hansen são eliminados pelas secreções nasais, da orofaringe ou por ferimentos na pele dos doentes bacilíferos e penetram no indivíduo sadio em áreas com solução de continuidade em pele e mucosa. A bactéria apresenta alta infectividade, baixa patogenicidade e baixa virulência. Após sua introdução no organismo, o bacilo é fagocitado por macrófagos, células de Schawnn de Langherhans, queratinócitos e células endoteliais. Após a fagocitose, os bacilos são metabolizados e processados, formando juntamente com os antígenos de histocompatibilidade um complexo aderido à superfície celular. Esse complexo é reconhecido pelo linfócito T, induzindo a resposta imune por meio da proliferação de células T, da produção de citocinas e da estimulação da produção de anticorpos por linfócitos B. Pacientes com predomínio de antígeno leucocitário humano DR2 (HLA-DR2, DR2 *human leukocyte antigen*) e HLA-DR3 têm características genéticas de resistência ao bacilo. Em algumas área endêmicas, como na África e na Índia, a maior parte apresenta a forma benigna paucibacilar (tuberculoide) da doença, enquanto, no Brasil, há predomínio da forma multibacilar ou virchowiana.

Uma vez infectado, o paciente poderá desenvolver diferentes formas clínicas da doença ou simplesmente abortará o processo. Tudo depende da interação entre bacilo e a imunidade.

Classificação

A hanseníase pode ser classificada de acordo com a Tabela 509.4.

Anatomia patológica

Estudos imuno-histoquímicos de pacientes com diferentes formas de hanseníase mostram que existem danos da estrutura tecidual em todas as camadas da mucosa nasal. Essas alterações são descritas mesmo nos casos em que o aspecto da mucosa seria aparentemente normal ao exame clínico. Entre esses achados, pode-se citar: vacuolização do epitélio, perda da capacidade de vasoconstrição após administração de cocaína e ruptura do endotélio venoso. Além disso, a quantidade de neurofilamentos é bastante reduzida em todos os grupos, e há aumento do número de células de CD68+ na lâmina própria dos pacientes com a forma virchowiana da doença, de forma análoga ao que ocorre na pele. Entretanto, ao contrário da pele, na mucosa nasal dos pacientes com a forma dimorfa-virchowiana, o número de CD4+ é alto e o número de CD8+ é menor que o dos casos controle. Outro fato interessante é o de o número de células CD8+ ser menor nos pacientes com história mais longa. Ainda não está claro se o número dessas células diminui com a evolução da doença ou se os pacientes com menor número de CD8+ na mucosa nasal apresentam maior risco de contrair a doença.

Quadro clínico

O exame otorrinolaringológico é importante no diagnóstico precoce da doença, em função do acometimento frequente das vias aerodigestivas superiores e da orelha externa.

As formas virchowiana e dimorfa da doença (Figura 509.7), quando não tratadas ou tratadas de forma inadequada, determinam comprometimento otorrinolaringológico frequente, ao contrário das formas tuberculoides e indeterminada, em que as lesões tendem a ser mais localizadas e raras. Uma característica importante da hanseníase é seu caráter descendente, ou seja, início pelo nariz e, a seguir, comprometendo boca e laringe.

O comprometimento da mucosa nasal é um achado frequente na hanseníase virchowiana. As fases iniciais da doença em geral cursam com sintomas nasais inespecíficos, exceto em alguns casos a diminuição da olfação. O espectro clínico das manifestações nasais pode variar de alterações locais da mucosa até comprometimento difuso do septo ósseo, cartilaginoso e pele do nariz levando à destruição nasal.

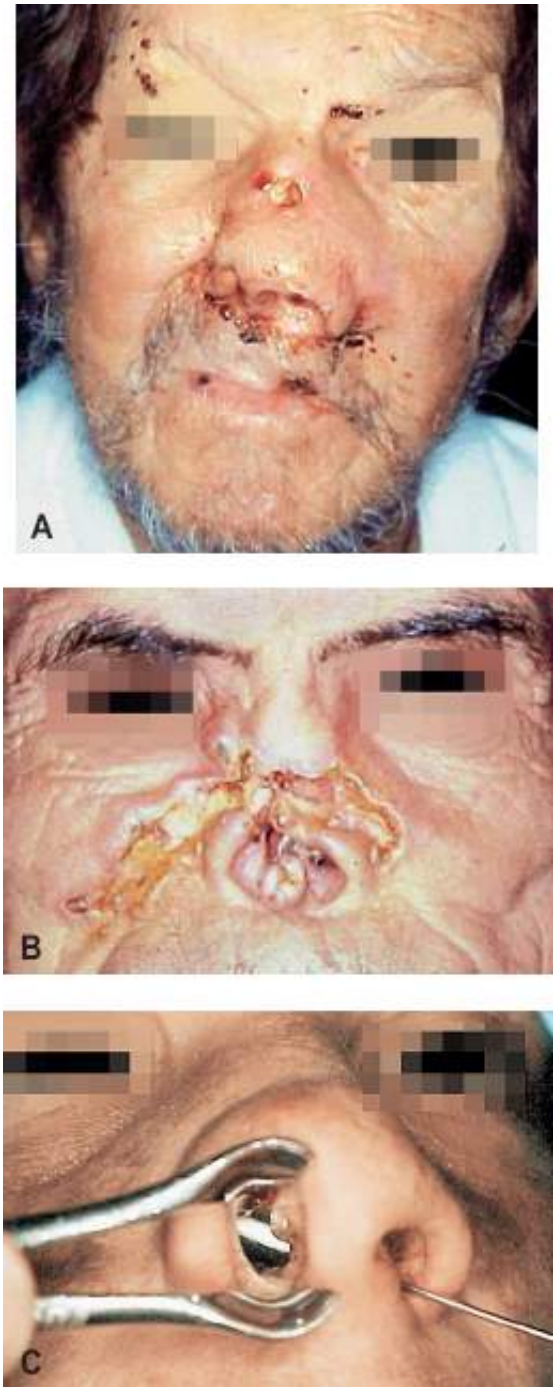

Figura 509.7 **A** e **B.** Hanseníase. Comprometimento difuso da face. **C.** Destruição da pirâmide nasal.

Tabela 509.4 Classificação da hanseníase de acordo com quantidade de bactérias e manifestações clínicas.

Classificação	Formas clínicas	Baciloscopia	Clínica
Paucibacilar	Indeterminada (HI)	Negativo	Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrômicas e/ou eritemo-hipocrômicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos
	Tuberculoide (HT)	Negativo	Placas eritematosas, eritemato-hipocrômicas, até cinco lesões de pele bem delimitadas, hipo ou anestésicas, podendo ocorrer comprometimento de nervos
Multibacilar	Dimorfa (HD)	Positiva (bacilos e globias ou com raros bacilos) ou	Lesões pré-foveolares (eritematosas planas com o centro claro). Lesões foveolares (eritematopigmentares de tonalidade ferruginosa

		negativa	ou pardacenta), apresentando alterações de sensibilidade
	Virchowiana (HV)	Positiva (bacilos abundantes e globias)	Eritema e infiltração difusos, placas eritematosas de pele, infiltradas e de bordas maldefinidas, tubérculos e nódulos, madarose, lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade

O processo inflamatório granulomatoso na mucosa nasal pode levar a sintomas como perda da sensibilidade, rinite atrófica e formação de úlceras indolores. Como complicações, podem ocorrer epistaxe, perfuração septal, infecção secundária e até mesmo miíase, nos pacientes sem cuidados adequados. A rinoscopia anterior e posterior podem evidenciar lesões típicas da rinite leprótica, como infiltração, lepromas, ulcerações e perfuração. Outras vezes observam-se lesões inespecíficas e não exclusivos da rinite leprótica, como palidez da mucosa, congestão, ectasias, vasculites, crostas, atrofia, ressecamento e presença de sangue. Ao exame radiológico, o espessamento da mucosa de revestimento dos seios é frequente e provavelmente o comprometimento sinusal é parte integrante do quadro da hanseníase virchowiana, uma vez que mesmo nos pacientes com exame tomográfico normal, são relatadas alterações no exame histológico da mucosa. Achados radiológicos são mais intensos em pacientes mais bacilíferos, com maior destruição nasal e maior duração da doença.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Diagnóstico clínico

O diagnóstico da doença é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da anamnese e do exame dermatoneurológico que pode identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico).

Em crianças, o diagnóstico da hanseníase exige exame criterioso, diante da dificuldade de aplicação e interpretação dos testes de sensibilidade. Nesse caso, recomenda-se utilizar o Protocolo Complementar de Investigação Diagnóstica de Casos de Hanseníase em Menores de 15 Anos (Portaria SVS/SAS/MS nº 125, de 26 de março de 2009).

Diagnóstico laboratorial

Embora a suspeita clínica de hanseníase possa ser realizada somente por meio da história clínica e exame otorrinolaringológico, a exclusão de outras doenças com sinais e sintomas semelhantes à hanseníase pode ser feita pela realização de biopsia nasal para exame histopatológico, mesmo quando a investigação dermatológica e neurológica é negativa.

O exame baciloscópico – baciloscopia de pele (esfregaço intradérmico) –, quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB. A baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões.O resultado negativo da baciloscopia não exclui o diagnóstico de hanseníase.

Outros exames complementares são: prova de histamina, prova de pilocarpina, exame citológico, PCR, sorologias, reação glicolipídio fenólico-1 (PGL-1). O PCR positivo no muco nasal não significa necessariamente infecção em atividade podendo tratar-se de paciente portador são, fato mais frequente em áreas endêmicas e profissionais da saúde que tem contato com pacientes com infecções em atividade.

Diagnóstico diferencial

As seguintes dermatoses podem assemelhar-se a algumas formas e reações de hanseníase e exigem segura diferenciação: eczemátides, nevo acrômico, pitiríase versicolor, vitiligo, pitiríase rósea de Gilbert, eritema solar, eritrodermias e eritemas difusos vários, psoríase, eritema polimorfo, eritema nodoso, eritemas anulares, granuloma anular, lúpus eritematoso, farmacodermias, fotodermatites polimorfas, pelagra, sífilis, alopecia areata (pelada), sarcoidose, tuberculose, xantomas, hemoblastoses, esclerodermias, neurofibromatose de Von Recklinghausen.

Tratamento

O tratamento é ambulatorial. Nos serviços básicos de saúde, administra-se uma associação de medicamentos, a poliquimioterapia (PQT/OMS). A PQT/OMS mata o bacilo e evita a evolução da doença, prevenindo as incapacidades e deformidades por ela causadas, levando à cura. O bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo a cadeia epidemiológica da doença. Assim sendo, logo no início do tratamento a transmissão da doença é interrompida e, se realizado de forma completa e correta, garante a cura da doença. A PQT/OMS é constituída pelo conjunto dos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, com administração associada.

O tratamento preconizado para formas paucibacilares (seis cartelas, cada uma correspondendo a 1 mês) é:

- Adultos:
  - Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada
  - Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg, supervisionada, e dose diária de 100 mg, autoadministrada
- Crianças:
  - Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg), com administração supervisionada
  - Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg, supervisionada, e dose diária de 50 mg, autoadministrada
- Duração: seis doses
- Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada
- Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis doses supervisionadas, em até 9 meses. Na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.

O tratamento preconizado para formas multibacilares (12 cartelas, cada uma correspondendo a 1 mês) é:

- Adulto:
  - Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (duas cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada
  - Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg, supervisionada, e uma dose diária de 100 mg, autoadministrada
  - Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg), com administração supervisionada, e uma dose diária de 50 mg, autoadministrada
- Criança:
  - Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg), com administração supervisionada
  - Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg, supervisionada, e uma dose diária de 50 mg, autoadministrada
  - Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg), com administração supervisionada, e uma dose de 50 mg, autoadministrada, em dias alternados
- Duração: 12 doses
- Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada
- Critério de alta: o tratamento estará concluído com 12 doses supervisionadas, em até 18 meses. Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física, e receber alta por cura. Os pacientes MB que não apresentarem melhora clínica, ao final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas), deverão ser encaminhados para avaliação nas unidades de maior complexidade, para verificar a necessidade.

Os equemas terapêuticos utilizados para crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg estão na Tabela 509.5.

Os sintomas nasosinusais podem ser refratários ao tratamento sistêmico da doença.

O tratamento das sequelas funcionais ou estéticas do nariz, podem ser realizados através da colocação de enxertos ósseos (costal) ou cartilaginosos (costal, conchal) colocados no dorso nasal ou na columela para dar maior sustentação a ponta nasal desabada.

Há necessidade de orientação quanto à higiene nasal rigorosa por meio de várias lavagens nasais diárias nos pacientes que apresentam rinite atrofica com formação de crostas.

Tabela 509.5 Esquemas terapêuticos utilizados para crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg.

Dose mensal	Dose diária
Rifampicina (RFM) – 10 a 20 mg/kg	–
Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg	Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg
Clofazimina (CFZ) – 5 mg/kg	Clofazimina (CFZ) – 1 mg/kg

Prognóstico

Uma vez iniciado o tratamento com os novos esquemas terapêuticos preconizados, há uma rápida melhora do quadro local, iniciando-se o processo cicatricial com diferentes graus de sequelas na mucosa, no osso e na cartilagem nasal.

Rinoscleroma

Conceito

É uma infecção granulomatosa crônica do trato respiratório superior causada pela bactéria *Klebsiella rhinoscleromatis* (KR). A doença é moderadamente contagiosa e, em geral, começa a manifestar-se no nariz; porém, por não ser uma doença exclusiva nasal, existe uma tendência em utilizar a nomenclatura escleroma, a qual, originada do grego (*skleroma*), significa tumefação dura.

Epidemiologia

O escleroma é endêmico em alguns países da América Central (El Salvador e República da Guatemala), Indonésia, Índia, Polônia, Hungria, Rússia e alguns países Africanos. Na América do Sul, a frequência é baixa.

Acomete principalmente pessoas de nível socioeconômico baixo e deficiência nutricional, associado à higiene precária e contato prolongado com pacientes infectados.

Pode ser mais comum em pacientes da raça negra e aparece com mais frequência no sexo feminino, no grupo etário dos 15 aos 30 anos.

Etiopatogenia

A KR é uma bactéria Gram-negativa aeróbica intracelular facultativa, resistente à destruição dos macrófagos com capacidade de proliferar-se no seu interior. O dano tecidual da doença deriva da formação do processo inflamatório granulomatoso seguido de fibrose.

Fisiopatologia

A invasão subepitelial pela bactéria, conhecida como fase infiltrativa, é seguida de intensa angiogênese. Em seguida, na fase neutrofílica um grande número de neutrófilos é atraído para a submucosa e fagócitos bactérias. Entretanto, muito desses leucócitos morrem antes de completar a lise bacteriana. Na terceira fase, chamada histiocítica, os histiócitos passam para a região subepitelial fagocitando neutrófilos degenerados, *klebsiellas* e restos celulares. Nessa fase, os histiócitos aumentam de volume, transformando-se nas células de Mikulicz que também são incapazes de destruir bactérias. Essas células eventualmente rompem-se, liberando mais bactérias no interstício.

Anatomia patológica

O exame microscópico das mucosas acometidas mostra granuloma e fibrose. Grandes histiócitos com citoplasma claro e vacuolizado e núcleos pequenos e escuros conhecidos como células de Mikulics são característicos. Dentro do citoplasma das células de Mikulics, encontram-se muitos bacilos. Outra característica

histopatológica é a presença de corpúsculo de Russell, plasmócitos aumentados e hipersecretores de imunoglobulinas. Por meio das colorações especiais como corante de Giemsa, o ácido periódico de Schiff (PAS) ou a prata, a bactéria pode ser identificada nas amostras teciduais.

Quadro clínico

A localização típica da doença é na região anterior das fossas nasais, podendo se estender posteriormente à rinofaringe ou anteriormente às narinas e lábio superior (obedecendo à sua localização submucosa ou subepitelial). Mais raramente se localiza na orofaringe, palato mole, laringe, traqueia e brônquios, tuba auditiva, seio maxilar e órbita. A febre aparece apenas em situações de infecção secundária associada.

A doença desenvolve-se em três estágios:

- Fase catarral (ou atrófica): o paciente apresenta inespecíficos sintomas de rinite, que envolve rinorreia de odor fétido, crostas e obstrução nasal. Este estágio pode durar semanas ou meses
- Fase hipertrófica (ou proliferativa): caracterizada por massa de tecido de granulação, acompanhada de deformidade por alargamento da pirâmide nasal e destruição da cartilagem do septo nasal. Pode ocorrer epistaxe, anosmia, parestesia do palato, entre outros sintomas
- Fase esclerótica (ou fibrótica) caracterizada por grosseira cicatriz tecidual e, nos casos graves, podendo ocorrer estenose do vestíbulo do nariz e da laringe.

Diagnóstico laboratorial e clínico

É realizado por biopsia e cultura. O estudo histopatológico é muito característico e, geralmente, fornece diagnóstico. A cultura pode ser realizada a partir do material fresco obtido na biopsia.

Diagnóstico diferencial

Apresenta grande variedade de diagnósticos diferenciais, como as doenças granulomatosas específicas causadas por bactérias (tuberculose, actinomicose, sífilis e hanseníase), por fungos (histoplasmose, blastomicose, paracoccidioidomicose) e por outros parasitas (leishmaniose mucocutânea), doenças sistêmicas (sarcoidose e granulomatose de Wegener) e doenças neoplásicas (carcinoma verrucoso).

Tratamento

O tratamento envolve desbridamento cirúrgico e terapia antimicrobiana prolongada. O tratamento com antibiótico é utilizado para erradicar a infecção principalmente na fase catarral ou associado a outras fases, reduzir a mortalidade e prevenir as complicações. O tratamento medicamentoso pode ser combinado com procedimento cirúrgico nos casos que apresentam lesões granulomatosas ou estenose cicatricial. Muitos antibióticos foram utilizados para o tratamento do rinoscleroma. A estreptomicina apresenta efeitos colaterais graves, especialmente no sistema vestibular e atualmente adquiriu resistência em muitos países. A tetraciclina requer tratamento prolongado e apresenta também efeitos colaterais importantes. A rifampicina apresenta bons resultados no tratamento da rinoscleroma, no entanto necessita de monitoramento efetivo da toxicidade. O sulfametoxazol-trimetoprima e pode ser usado com resultado efetivo, sendo muito utilizado nos países de terceiro mundo. E recentes estudos mostraram que as quinolonas, ciprofloxacino e fluoroquinolona apresentam excelente penetração tecidual e eficácia clínica.

Sarcoidose

Conceito

A sarcoidose é uma doença granulomatosa crônica não caseosa de etiologia desconhecida, multissistêmica, com atividade imunocelular aumentada, particularmente de células CD-4 e macrófagos. O comprometimento do nariz e dos seios da face é raro e pode ser isolado ou associado à doença em pulmão, pele, baço, ossos, olhos, glândulas salivares, linfonodos ou sistema nervoso.

Epidemiologia

Doença de distribuição mundial, afeta principalmente jovens, entre 20 e 40 anos, com predomínio discreto no sexo feminino, em alguns países como Japão e Suécia foi observado um segundo pico de incidência da doença, na sexta década de vida, especialmente entre mulheres. Fatores genéticos e raciais também podem determinar maior suscetibilidade à sarcoidose.

Um estudo multicêntrico norte-americano denominado A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis, realizado por um grupo de pesquisadores de dez grandes centros clínicos, teve como um de seus objetivos determinar os locais (órgãos alvo) no grupo de pacientes como um todo e em subgrupos estratificados por sexo, raça e idade. Esta população era heterogênea quanto à raça (53% brancos, 44% negros), sexo (64% mulheres, 36% homens), e idade (46% abaixo de 40 anos, 54% com 40 anos ou mais). As mulheres apresentaram mais envolvimento ocular, neurológico, eritema nodoso, predominando a faixa etária acima de 40 anos, enquanto os homens apresentaram hipercalcemia mais acentuada. Os negros tinham envolvimento cutâneo mais frequente (excetuado o eritema nodoso), ocular, hepático, de medula óssea e de linfonodos extratorácicos. Os autores concluíram que a apresentação inicial da sarcoidose pode variar com sexo, idade e, muito particularmente, com a raça negra.

Nos EUA, a sarcoidose é mais frequente em afro-americanos do que em caucasianos, com uma incidência anual ajustada de 35,5 e de 10,9 por 100.000 habitantes, respectivamente.

Na sarcoidose, enquanto observa-se frequentemente comprometimento do trato respiratório inferior em 90% dos casos, a região superior é raramente afetada. O comprometimento nasossinusal tem sido estimado em casos de sarcoidose, entre 0,7 e 6%. O aparecimento da sarcoidose na glândula parótida é o mais precocemente detectável e apresenta uma variedade de diagnósticos diferenciais, enquanto laringe, nasofaringe e cavidade nasal são menos frequentes e mais dificilmente identificáveis. Em outro estudo com 736 pacientes com sarcoidose, detectou-se 22 (2,3%) com envolvimento de ouvidos, nariz ou garganta, sendo que somente três apresentavam sarcoidose em rinofaringe.

Fisiopatologia

A reação imune na sarcoidose consiste fundamentalmente na interação entre macrófagos e linfócitos T/CD4. Os macrófagos circulantes invadem os tecidos acometidos diferenciando-se em histiócitos tendo como objetivo destruir o antígeno da sarcoidose que até o momento não é conhecido. Como não há degradação do antígeno, os histiócitos transformam-se em células epitelioides gigantes pelo estímulo de citocinas (IL-2, INF-γ,TNF-α, IL-12, IL-15, IL-18) produzidas por linfócitos T/CD4. A fibrose pulmonar observada em alguns pacientes seria decorrente da produção de citocinas a partir de resposta TH2 estimulando a produção de tecido conjuntivo.

Anatomia patológica

Os tecidos envolvidos apresentam granulomas não caseosos compostos por agregados de células epitelioides agregadas. Os granulomas apresentam, em geral, concreções de cálcio e proteínas chamados de corpos asteroides.

Quadro clínico

O quadro clínico da sarcoidose pode ser muito variável desde ricas manifestações até pacientes assintomáticos. Em um quarto dos pacientes é relatada uma combinação bem sugestiva da enfermidade, como: tosse, artralgia, febre e dispneia de esforço.

A sarcoidose apresenta predomínio gangliopulmonar, sendo os sintomas respiratórios mais comuns, porém não característicos. Em torno de 20 a 50% dos pacientes apresentam sintomas pulmonares, como dispneia, tosse e dor torácica. Escarros sanguíneos e hemoptise são infrequentes.

Outras manifestações bem características são o surgimento de eritema nodoso, poliartralgias, febre e linfonodomegalias hílares bilaterais, com ou sem acometimento parenquimatoso (síndrome de Loefgren), ou mesmo a associação de aumento de parótidas, sintomas oculares e paralisia facial (síndrome de Heefordt). Os sinais e sintomas dependem do órgão acometido, extensão e tempo de existência da doença.

As manifestações otorrinolaringológicas podem ser vistas em aproximadamente 10% dos pacientes com sarcoidose, sendo mais frequente as massas cervicais, o aumento do volume da parótida e a paralisia facial (Figura

509.8).

O comprometimento nasal se dá por manifestações no subcutâneo, ossos nasais, mucosa nasal ou submucosa. A cartilagem nasal não parece ser um alvo frequente da doença, exceto quando há ulceração secundária.

A doença pode manifestar-se ao longo de anos, por meio de sintomas como epistaxe, obstrução nasal e hiposmia. Ao exame físico, podem ser observadas deformidades da pirâmide nasal e perfuração septal. Pode haver comprometimento dos linfonodos cervicais, algumas vezes, o nariz apresenta-se ingurgitado e difusamente inflamado. Lesões nodulares de 1 a 3 mm podem ser vistas no septo e nas conchas inferiores, tornando-se mais evidente após o uso crônico de vasoconstritores tópicos.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Em geral, o diagnóstico da sarcoidose é de exclusão, tendo em vista a multiplicidade de quadros clínicos. O diagnóstico de sarcoidose é baseado no achado histológico de granulomas epitelioides não caseosos associado a quadro clínico e radiológico compatíveis. O roteiro resumido para o diagnóstico da sarcoidose é:

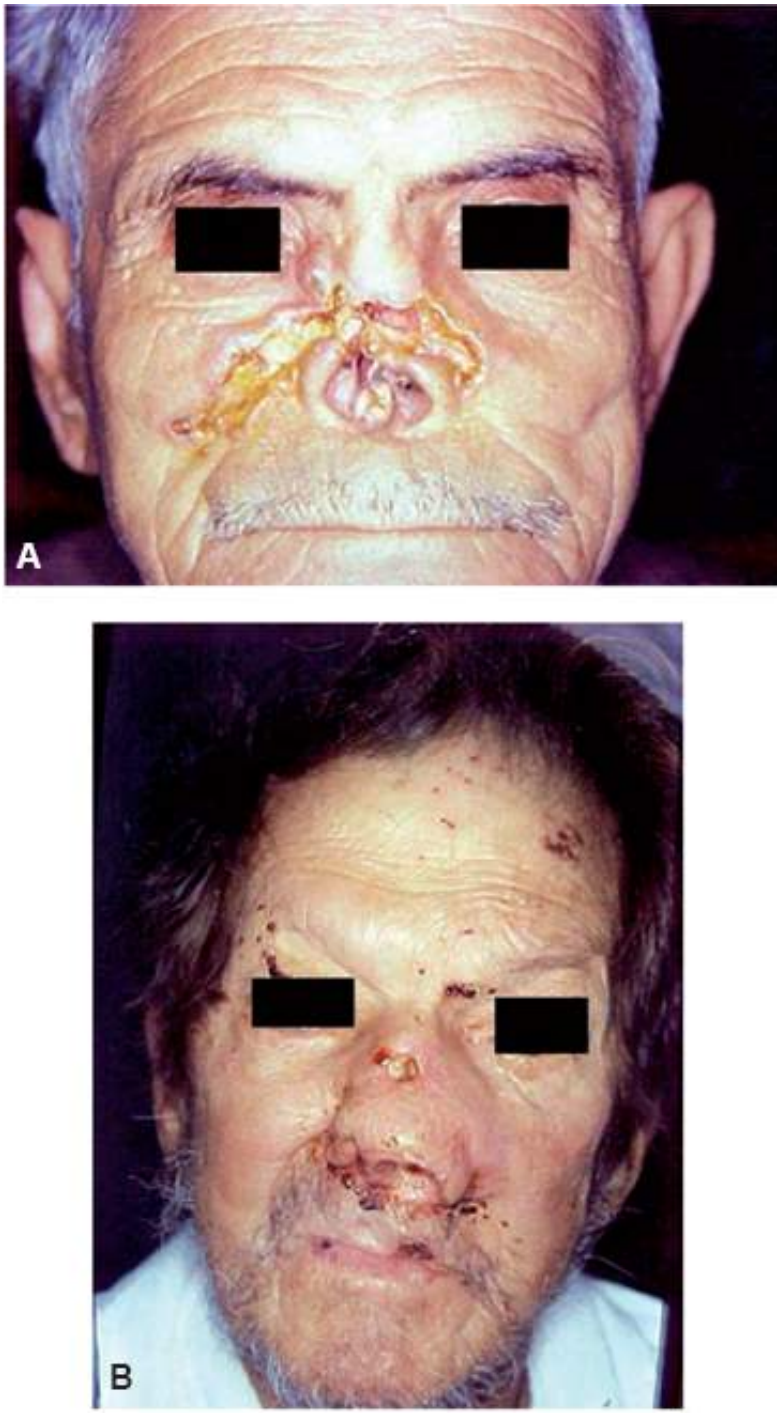

Figura 509.8 Pacientes com hanseníase virchowiana. **A.** Comprometimento da pele e destruição da pirâmide nasal. **B.** Processo infiltrativo difuso (arquivo ORL-Santa Casa).

- História clínica: febre, emagrecimento, tosse
- Exame clínico: pulmão, pele, olhos, fígado e coração
- Biopsia dos locais acometidos e de fácil acesso
- Radiografia do tórax e teste de função pulmonar
- Eletrocardiograma
- Avaliação oftalmológica
- Bioquímica: avaliação hepática, renal e dosagem de cálcio sérico e urinário
- Radiografia das mãos e dos pés

A linfadenopatia hilar bilateral ou o comprometimento pulmonar pode ser visível radiologicamente em 90% dos casos, sendo a classificação radiológica, recomendada pelo consenso das sociedades American Thoracic Society, European Respiratory Society e World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders:

- 0: radiograma normal
- I: adenopatias hilares bilaterais e mediastinais
- II: adenopatias e infiltração pulmonar
- III: apenas infiltração pulmonar
- IV: fibrose pulmonar.

O padrão clássico, considerado muito sugestivo de sarcoidose a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é a presença de lesões predominante nodulares, geralmente menores do que 5 mm, que tendem a ser confluentes ao longo dos linfáticos, nos feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais. Entretanto, imagens periféricas, padrão em “vidro fosco” ou “em favo de mel” e bronquioloectasias também podem ser encontrados.

A cintigrafia com gálio 67 na detecção da doença é um método sensível, porém de baixa especificidade, a ausência na captação pode ter valor preditivo de exclusão de atividade da enfermidade.

Um padrão laboratorial específico para a enfermidade praticamente não existe, entretanto é de fundamental importância a avaliação laboratorial a fim de afastarem-se outras doenças granulomatosas.

As alterações oculares e cutâneas surgem em seguida como as mais frequentes. A biopsia de mucosa conjuntival ou mucosa oral pode, em alguns casos, dar o diagnóstico mesmo quando a doença não está clinicamente evidente nessas regiões.

A punção por agulha fina dos linfonodos cervicais pode mostrar múltiplos granulomas epiteliais em meio a linfócitos. A biopsia nasal baseada nas alterações do exame físico local é simples e considerada um importante critério para o diagnóstico.

O diagnóstico das lesões nasais baseia-se nos achados endoscópicos, nas alterações tomográficas e no estudo histológico. Os achados clínicos e radiológicos à tomografia ou ressonância considerados mais sugestivos são as lesões nodulares do septo ou das conchas nasais. geralmente associados a sinais de rinopatia inflamatória.

Os diagnósticos diferenciais da sarcoidose nasal e sinusal incluem hanseníase, tuberculose, lues, leishmaniose, e os granulomas de corpo estranho.

Tratamento

Drogas imunomoduladoras como corticoide, cloroquina e methotrexate são a escolha para o tratamento sistêmico. As lesões nasais respondem bem ao tratamento com corticoide sistêmico. Não há boa resposta ao corticoide tópico.

A cirurgia reconstrutiva nasal pode ser indicada em um segundo tempo, após remissão completa da sarcoidose, com colocação de enxertos cartilaginosos (concha auricular ou costal) ou ósseo (costela), em casos de deformidade mais grave.

Prognóstico

O curso da sarcoidose nasossinusal e a resposta aos corticoides locais e sistêmicos são variáveis e não há

tratamento padronizado. A recorrência é frequente depois da parada ou interrupção do uso de corticoides e imunossupressores, que também apresentam muitos efeitos colaterais.

Granulomatose de Wegener

Introdução

A granulomatose de Wegener (GW) é uma doença sistêmica caracterizada por vasculite necrosante granulomatosa. Muitos autores classificam a GW como uma vasculite associada à presença de anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (c-ANCA, *antineutrophil cutoplasmic antibodies*) da qual também fazem parte a polivasculite e a síndrome de Churg-Strauss. As três afecções compartilham aspectos clínicos, imunes e patológicos e estão associadas a vasculite de pequenos e médios vasos. A GW acomete preferencialmente as vias respiratórias (superiores e inferiores), pulmões, além do rim (glomerulonefrite) e podendo cursar com graus variados de vasculite sistêmica. Com menor frequência, pode haver comprometimeento de olhos, pele, articulações, sistema nervoso e coração. Além da c-Anca a doença está associada à presença de anticorpos antiproteinase-3 (anti-PR3).O comprometimento da via respiratória superior, incluindo a mucosa nasal, ocorre em mais de 90% dos casos.

Epidemiologia

A prevalência é de 3 em 100 mil pessoas nos EUA da América, e no Reino Unido 25 em 100 mil.

Acomete homens e mulheres, com discreta prevalência no sexo masculino 1,5:1, mulheres estão mais relacionadas com o grau limitado da doença, ocorre com maior frequência em indivíduos na quinta década de vida, podendo ocorrer, no entanto, em qualquer faixa etária.

Mais frequente na população descendente do norte europeu, sendo menos comum na raça negra.

Etiopatogenia

Por causa do frequente comprometimento das vias respiratórias, acredita-se na existência de um antígeno inalatório que desencadearia a formação do granuloma, bem como alterações no sistema imune.

Fisiopatologia

Os linfócitos T são parte importante do infiltrado celular dos granulomas na granulomatose de Wegener. Sabe-se que essas células produzem INF-gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) em proporções muito acima do normal com a doença, talvez em consequência de desregulação na secreção de IL-12.(7)

Uma das teorias propostas para esclarecer a fisiopatologia da doença sugere que existe desequilíbrio entre citocinas de subpopulações de linfócitos Th 1 e Th 2, com predomínio das citocinas produzidas pelos Th 1. Além disso, a população de células T citotóxicas 1 (Tc 1) é significativamente maior nos pacientes com essa granulomatose, enquanto Th 1, Th 2 e Tc 2 não são maiores que na população normal. Talvez a predominância de células Tc 1 contribua com o desenvolvimento da doença.

No estudo imuno-histoquímico das citocinas na mucosa nasal dos pacientes com granumolatose de Wegener, nota-se aumento de células CD3+, se comparados com pacientes sem a doença. Além disso, há expressão aumentada de IL-4, inibição da IL-2 e ausência de INF-gama. O ambiente nasal do tpo Th2, geralmente local inicial da atividade da doença, é consistente em respostas alérgicas.

Anatomia patológica

O quadro histopatológico clássico é de vasculite granulomatosa necrosante, que afeta pequenas artérias e veias e pode ser visto principalmente no pulmão. Com frequência, a via respiratória superior revela inflamação inespecífica e ausência de vasculite.

Quadro clínico

Na cabeça e no pescoço, a GW pode se manifestar com sintomas nasossinusais, auriculares, laringotraqueais, oftalmológicos e de glândulas salivares.

O acometimento de vias respiratórias superiores é a manifestação clínica mais frequente, estando presente em 73 a 93% dos pacientes na apresentação do quadro e em 92% no decorrer do tempo. Podem ocorrer sinusite, rinorreia purulenta, úlceras mucosas, crostas nasais, epistaxe e obstrução nasal. Edema da mucosa nasal e granulação são as manifestações típicas. A região do plexo de Kiesselbach é uma das regiões afetadas com maior frequencia.

O nariz em sela, secundário ao desabamento da ponte nasal é raro (12%), é bastante característico da doença, apesar de não ser patognomônico. Existe ainda predisposição à infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

O envolvimento pulmonar ocorre em cerca de 45% dos casos no início da doença e entre 66 e 85% no seu decorrer. Os sintomas mais comuns são tosse e hemoptise, seguidos de dispneia. Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados pulmonares (67%) e nódulos (58%), estes geralmente múltiplos, bilaterais e cavitação em cerca de 50% dos casos.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito com base nos achados clínicos e laboratoriais, entre os quais destaca-se:

- Biopsia nasal: achados histológicos característicos
- Sorologia: anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (cANCA) e ELISA (Enzyme-linkedImmunosorbent Assay) positivo para proteinase 3 (anti-PR3).

Tratamento

Embora o uso de ciclofosfamida e corticoides tenha melhorado a evolução da doença, a morbidade ainda é alta. Vários relatos na literatura com diferentes medicamentos têm sido propostos, entre eles, antimicrobianos (sulfa), metotrexato e imunobiológicos.

Capítulo 510

Discinesia Ciliar Primária

Daniela Salgado Alves Vilela e Celina Siqueira Pereira

Introdução

A discinesia ciliar primária é uma doença genética autossômica recessiva, que se caracteriza por alteração na estrutura dos cílios presentes em células epiteliais da mucosa de grande parte do trato respiratório, orelha média e tuba auditiva, ventrículos encefálicos, tubas uterinas e espermatozoides, sendo associada à *situs inversus* em cerca de 50% dos casos.[1]

O distúrbio da atividade ciliar varia de movimentos alentecidos ou desordenados à completa imobilidade.

No trato respiratório, as infecções recorrentes das vias respiratórias são devidas à estase de muco decorrente da alteração dos batimentos ciliares, causando transporte mucociliar deficiente.

Os primeiros relatos da doença datam de 1933, quando Kartagener descreveu a associação entre sinusite crônica, bronquiectasias e *situs inversus*.[2] Afzelius e colaboradores, em 1975, foram os primeiros a visualizar alterações na ultraestrutura de espermatozoides humanos imóveis à microscopia eletrônica, denominando a doença de síndrome dos cílios imóveis.[3,4] Posteriormente, Afzelius, Camner e Mossberg identificaram deficiência na movimentação ciliar em dois pacientes com doença brônquica crônica.[5]

Após a descoberta de outras alterações de movimentação além da imobilidade, a síndrome foi renomeada como discinesia ciliar.[6]

O termo discinesia ciliar primária foi atribuído à doença geneticamente determinada, diferenciando-a da discinesia ciliar secundária ou adquirida, em que as alterações da movimentação ciliar são geralmente transitórias e decorrentes de quadros infecciosos respiratórios.[7]

A discinesia ciliar tem prevalência estimada em um caso para cada 15.000 a 30.000 nascidos vivos, incidindo igualmente em ambos os sexos.[1,8] Em mais de 75% dos casos as manifestações respiratórias se iniciam logo após o nascimento, mas, frequentemente, o diagnóstico não é feito neste período.[9] Acredita-se que a prevalência da doença seja subestimada. Muitos recém-nascidos apresentam alterações respiratórias como tosse, congestão pulmonar, taquipneia e hipoxia, sugerindo que o batimento ciliar tem papel importante na depuração do líquido pulmonar logo após o nascimento.[10]

Biologia celular dos cílios e etiopatogenia

O epitélio respiratório é caracterizado por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes e reveste a maior parte da cavidade nasal, os seios paranasais, a nasofaringe, parte da cavidade timpânica e tubas auditivas, parte da laringe, a traqueia e os brôn-quios. Na lâmina própria situam-se glândulas serosas e mucosas que secretam uma substância composta por água, lisozimas, IgA secretora, mucopolissacarídios, mucoproteínas e substâncias bactericidas e tem como função umidificar e depurar o ar inspirado. Partículas estranhas e microrganismos ficam aderidos no muco e, pelo batimento ciliar, são levados em direção à faringe para serem deglutidos. A ação adesiva, química e bactericida do muco e o transporte mucociliar são de grande importância na defesa das vias respiratórias.

Cada célula ciliada contém cerca de 200 cílios que se movimentam de forma sincronizada, com 10 a 12 batimentos por secundo, para movimentar o muco em direção à orofaringe.[10]

Os cílios são projeções celulares móveis que se originam a partir dos corpúsculos basais. Localizam-se na

superfície apical das células e possuem um arranjo denominado axonema, constituído por um par de microtúbulos centrais circundados por nove pares de microtúbulos. Os microtúbulos são formados pela polimerização de unidades de tubulina, organizadas em fileiras longitudinais denominadas protofilamentos. Cada um dos nove pares periféricos possui uma subunidade A, com 13 protofilamentos organizados em círculo, e uma subunidade B, que possui 10 protofilamentos arranjados em forma de círculo incompleto e compartilha outros três protofilamentos da subunidade A. Da subunidade A estendem-se filamentos radiais que se inserem na bainha central que circunda o par de microtúbulos centrais. As duplas de microtúbulos periféricas são conectadas pela nexina. Da subunidade A projetam-se os braços interno e externo da dineína, uma adenosina trifosfatase que hidroliza o ATP, fornecendo energia para o dobramento dos cílios.[10,11]

O defeito estrutural mais comum é a ausência total ou parcial dos braços de dineína (externos, internos ou ambos), responsável por 80% de todos os casos da doença.[12] A desorientação da direção do batimento ciliar tem sido descrita como uma variação da doença e pode ocorrer em pacientes com estrutura ciliar normal.

Um estudo da ultraestrutura dos cílios de 242 pacientes com discinesia ciliar primária demostrou que as duas principais alterações foram: ausência do braço externo da dineína em 43% dos casos e ausência dos dois braços da dineína em 24%.[13]

O paciente portador de discinesia ciliar primária apresenta o transporte mucociliar alterado em todo o trato respiratório. As cavidades paranasais apresentam pequenas aberturas, chamadas óstios, que as comunicam com a cavidade nasal. O movimento mucociliar leva o muco produzido em direção aos óstios, para que seja despejado na cavidade nasal e posteriormente deglutido. A estase de muco decorrente da deficiência no seu transporte causa bloqueio dos óstios de drenagem e gera diminuição da pressão de oxigênio (PO_2) dentro dos seios paranasais. A diminuição de aeração dos seios associada à diminuição da atividade ciliar facilita a penetração e proliferação de bactérias e vírus. Além disto, os mecanismos imunológicos de defesa da mucosa respiratória (tecido linfoide associado às mucosas, tonsilas palatinas e faríngeas) também ficam alterados nestas condições, formado um círculo vicioso: diminuição do movimento ciliar – estase de muco – edema da mucosa e obstrução dos óstios de drenagem – infecção crônica.[14]

O transporte mucociliar deficiente também causa acúmulo de muco na cavidade timpânica devido à drenagem insuficiente da tuba auditiva. A otite média com efusão crônica mantém um permanente risco de otomastoidite aguda pela possibilidade de infecção do muco estagnado.

O sentido antigravitacional do transporte mucociliar nas vias respiratórias inferiores facilita a estase de muco e consequentes pneumonias de repetição, bronquites crônicas, bronquiectasias e atelectasias. Atualmente, acredita-se que focos infecciosos crônicos podem gerar as bronquiectasias, levando a atrofia e dilatação das paredes dos brônquios, por alteração nas fibras musculares e elásticas. A doença nasossinusal crônica pode induzir ou exacerbar o comprometimento das vias respiratórias inferiores por meio da aspiração de material contaminado e broncospasmos reflexos.[14]

Testes genéticos

A discinesia ciliar primária é geralmente uma doença genética autossômica recessiva, porém já foram relatados padrões de herança ligados ao cromossomo X,[15] além de outras mutações em diferentes genes.[16,17] Dois genes codificadores dos braços externos da dineína já estão confirmados como causadores da discinesia ciliar primária: o DNAH5, localizado no cromossomo 5 p15.2 e o DNA11, no cromossomo 9 p13.3. A análise da mutação desses genes forma a base dos testes genéticos para o diagnóstico desta doença.

O *situs inversus*, presente em 50% dos portadores da doença, parece ser resultante de uma falha da organização do embrião. A linha primitiva aparece no 15º dia de vida embrionária, quando o embrião possui apenas duas camadas celulares, e termina em uma dilatação chamada nó primitivo. Esta linha, além de ser responsável pela formação do terceiro folheto embrionário, é importante na definição dos eixos corporais (craniocaudal, dorsoventral e laterolateral). A expressão de vários genes (*sonic hedgehog*, TGFb e nodal) apenas do lado esquerdo do nó primitivo resulta na morfogênese assimétrica (assimetria direita-esquerda). Portanto, o nó é considerado uma importante região organizadora. Em camundongos, foi observado que cada uma das células do nó contém um único cílio, chamado monocílio. O batimento dos monocílios nodais causa um movimento do líquido para a esquerda (fluxo nodal), gerando a distribuição assimétrica dos orgãos. Camundongos geneticamente modificados, que não

possuem os genes da cinesina, uma proteína motora funcionalmente semelhante à dineína, apresentam células nodais sem cílios e, consequentemente, alteração do desenvolvimento esquerdo-direito.[18]

Manifestações clínicas

Os sintomas normalmente se iniciam logo após o nascimento (rinorreia constante no recém-nascido, infeções nasossinusais e pulmonares de repetição, otites, tosse), mas, geralmente, o diagnóstico é tardio já que estes são sintomas frequentes na infância.[19] A presença de *situs inversus* associada à infecção crônica das vias respiratórias é patognomônica da discinesia ciliar.

Manifestações nasossinusais

O acometimento nasossinusal caracteriza-se por rinorreia persistente, apesar do tratamento, e crises de rinossinusites bacterianas de repetição. Em pacientes mais velhos, as crises de rinossinusites recorrem, apesar de intervenções cirúrgicas repetidas. Pólipos nasais são raros em pacientes com discinesia ciliar primária, mas são comuns em pacientes com fibrose cística.

Manifestações otológicas

A otite média com efusão crônica costuma estar presente em todos os pacientes com discinesia ciliar.[20] Na infância, a perda auditiva decorrente do comprometimento da condução do som pode causar atraso no desenvolvimento da linguagem. Em alguns casos, a infecção do muco estagnado pode levar à infecção aguda da orelha média e das células mastóideas, causando otomastoidite aguda.

Manifestações respiratórias inferiores

Pneumonias neonatais de difícil tratamento e tosse crônica são comuns. A presença de dilatação anormal, permanente e irreversível de brônquios e bronquíolos (bronquiectasia) pode ser observada em crianças e adultos jovens, diagnosticados há mais de 4 anos. O diagnóstico tardio parece estar envolvido em pior prognóstico. Função pulmonar comprometida é encontrada nos pacientes diagnosticados na idade adulta.[21,22]

Manifestações geniturinárias

O mesmo defeito estrutural e funcional dos cílios pode estar presente na cauda do espermatozoide, gerando falha em sua propulsão e infertilidade masculina,[3] apesar de 50% dos pacientes com discinesia ciliar primária serem férteis.[23] Gravidez ectópica e redução da fertilidade podem ocorrer nas mulheres, por redução do batimento ciliar das células epiteliais das tubas uterinas, importante no transporte do ovo até a cavidade uterina.[24,25]

Diagnóstico

O diagnóstico da discinesia ciliar primária é difícil devido à sua semelhança clínica com outras doenças crônicas das vias respiratórias.

Exames como hemograma completo, a dosagem de IgA sérica, a dosagem de cloro e sódio no suor, a dosagem de CH 50 e os testes alérgicos devem ser feitos para excluir doenças como a fibrose cística, hipogamaglobulinemias e doenças alérgicas. A radiografia simples de tórax deve ser realizada com intuito de constatar a presença de *situs inversus*. No sexo masculino, o espermograma pode ser útil para auxiliar o diagnóstico.

Os testes de triagem para discinesia ciliar primária mais comuns são o teste da sacarina e a dosagem do óxido nítrico nasal.[1]

O teste da sacarina consiste na mensuração do tempo no qual uma partícula de sacarina leva para alcançar a orofaringe após ser colocada na concha nasal inferior. O tempo deve ser cronometrado até que o paciente sinta a sensação doce na boca. Para que seja realizado, este teste requer que o paciente permaneça sentado por pelo menos uma hora, sendo de difícil realização em crianças.[26] O *clearance* mucociliar nasal é considerado alterado quando o

tempo for superior a 60 min.[27]

Na discinesia ciliar primária, a concentração de óxido nítrico exalado pelas narinas é baixa, por motivos ainda desconhecidos, sendo um bom teste de triagem.[28–30] Entretanto, como este achado pode ser encontrado em outras doenças respiratórias como a fibrose cística, a alteração nos testes de triagem implica na realização de outros métodos para avaliar a estrutura e funcionamento dos cílios e confirmar a hipótese de discinesia ciliar primária.[1,24,31]

Os testes confirmatórios para discinesia ciliar primária incluem:

- Medida de frequência de batimento ciliar
- Avaliação do padrão de batimento ciliar
- Avaliação da ultraestrutura dos cílios por meio da microscopia eletrônica de transmissão
- Avaliação da orientação dos cílios
- Em casos difíceis, pode-se realizar a cultura de células do epitélio de revestimento da cavidade nasal para o posterior estudo dos cílios destas células epiteliais.

A obtenção de amostras do epitélio ciliar geralmente é feita por meio de escovação do meato inferior utilizando cotonete esterilizado, por ser de fácil realização, pouco desconforto para o paciente e pouco sangramento. Essas amostras são utilizadas para a avaliação ultraestrutural e funcional. Eventualmente, é necessária a realização de biopsia da mucosa nasal para o estudo ultraestrutural.

A análise do batimento ciliar é feita usando vídeo digital de alta resolução e alta velocidade, em conjunto com a medida da frequência do batimento ciliar.[32–34] Movimentos ciliares são considerados normais quando apresentam uma frequência de batimento entre 11 e 16 Hz. Valores normais da frequência dos batimentos ciliares, tanto em crianças quanto em adultos, foram recentemente publicados.[33]

Além da frequência, deve-se observar a direção dos batimentos ciliares, pois, em alguns casos, os cílios podem se movimentar em sentidos diferentes, perdendo a eficiência no transporte. Alterações em até 10% dos cílios analisados são consideradas normais.

A análise da ultraestrutura dos cílios pela microscopia eletrônica de transmissão é considerada como teste definitivo para o diagnóstico da discinesia ciliar primária. Existem vários defeitos ultraestruturais descritos.[35] Na maioria dos casos, verifica-se a ausência dos braços externos da dineína ou a ausência dos braços internos e externos. Outros defeitos incluem ausência dos braços internos combinada com defeito dos filamentos radiais ou dos filamentos de nexina, e, raramente, transposição ou ausência dos microtúbulos centrais.[12]

Algumas vezes, o diagnóstico permanece difícil pela suspeita de lesão das células ciliadas do epitélio respiratório por infecções secundárias. Nesses casos, pode ser feita cultura dessas células epiteliais para posterior análise.[36]

Alguns grupos tem feito diagnóstico de discinesia ciliar primária em pacientes com sintomas clínicos compatíveis e batimentos ciliares lentos, apesar da ultraestrutura dos cílios ser normal.[37]

Diagnóstico diferencial

Fibrose cística

A fibrose cística ou mucoviscidose é uma doença genética de padrão autossômico recessivo que também se caracteriza por infecções recorrentes das vias respiratórias desde as primeiras semanas de vida. Entretanto, sua causa difere da discinesia ciliar primária, ocorrendo transporte mucociliar deficiente por aumento na viscosidade das secreções das glândulas mucosas. Além das infecções respiratórias, pode ser observado déficit de crescimento ponderoestatural decorrente da má digestão e má absorção intestinal, decorrentes do acometimento pancreático presente em 80 a 90% dos pacientes. Os espermatozoides são normais, mas, frequentemente, ocorre infertilidade masculina. Observa-se, também, polipose nasossinusal em aproximadamente 67% dos pacientes. A reabsorção deficiente de cloro e sódio pelas glândulas sudoríparas causa aumento da excreção desses íons no suor, cuja dosagem laboratorial auxilia no diagnóstico.

Síndrome de Young

Caracteriza-se por azoospermia obstrutiva, infecções crônicas das vias respiratórias e atelectasias. O início dos sintomas ocorre na idade adulta, tendo sua etiologia desconhecida, porém com provável origem genética. Os cílios e os espermatozoides são normais e não há *situs inversus*.[38]

Imunodeficiências primárias

Mais de 70 síndromes foram descritas envolvendo diversos componentes do sistema imune. São afecções raras e a maior parte é transmitida geneticamente, com caráter recessivo. A ausência seletiva de imunoglobulina A (IgA) sérica e secretora é a deficiência imunológica mais comum, com uma prevalência de 1:333-1:700 indivíduos.[39] Os pacientes apresentam doenças atópicas e infecções crônicas e recorrentes das vias respiratórias causadas geralmente por bactérias encapsuladas. O diagnóstico é feito pela dosagem sanguínea de IgA.

A concentração de IgA sérica normal exclui todos os tipos permanentes de agamaglobulinemias, visto que nestas condições os níveis de IgA são muito baixos.

O hemograma completo com contagem diferencial e plaquetas dentro da normalidade exclui grande parte das imunodeficiências. A contagem absoluta normal de neutrófilos exclui neutropenias congênitas e adquiridas, bem como defeitos graves da quimiotaxia. A contagem absoluta normal de linfócitos exclui defeitos graves nas células T. A velocidade de hemossedimentação normal exclui infecções bacterianas ou fúngicas crônicas.

Os testes de maior utilidade na avaliação da função dos linfócitos B consistem na determinação do título de anticorpos contra proteínas (como toxoide tetânico e diftérico) e polissacarídios (antígeno pneumococo) após imunização. Para a avaliação da função dos linfócitos T podem ser feitos testes cutâneos intradérmicos utilizando extrato de *Candida albicans*. A positividade do teste exclui os defeitos primários das células T.

Defeitos do complemento são excluídos pela dosagem do CH 50.

Discinesia ciliar secundária

As infecções das vias respiratórias podem deixar como sequela alterações na estrutura ou na função ciliar, sendo difícil a diferenciação com defeitos primários. Defeitos ciliares diversos têm sido documentados em pacientes da Nova Zelândia e de Samoa, apresentando bronquiectasias e broncopneumonias, mas com ausência de *situs inversus*. Nesses doentes, foram encontradas evidências de contato com o adenovírus tipo 21.[38]

A diferenciação entre defeitos primários e secundários pode ser feita apenas após a ciliogênese em cultura, com posterior observação funcional e ultraestrutural. Os pacientes com defeitos ciliares primários apresentarão alterações na atividade ciliar e modificações na estrutura dos cílios das células obtidas após a cultura, enquanto pacientes com defeitos secundários exibirão cílios normais.

Tratamento

O monitoramento e o tratamento adequados das infecções respiratórias parecem prevenir a deterioração da função pulmonar. A oximetria, as provas de função pulmonar e a cultura do escarro fazem parte das avaliações de rotina.[1] Tomografia computadorizada de tórax pode ser usada para avaliação de bronquiectasias. Fisioterapia respiratória em combinação com exercícios físicos melhoram o *clearance* das vias respiratórias.

A introdução de antibioticoterapia precoce resulta em melhor controle dos sintomas.[40] Nas crianças, o *Haemophilus influenzae* e o *Staphilococcus Aureus* são as bactérias mais envolvidas nas infecções, mas a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Streptococcus pneumonie* e as *mycobactérias* também costumam estar presentes, embora mais envolvidos nas infecções de adultos.[24] O uso de antibióticos profiláticos pode ser considerado em alguns casos. Nebulização com solução fisiológica ajuda no *clearance* mucociliar, embora o uso de broncodilatadores não seja efetivo.

Os pacientes com discinesia ciliar primária devem receber todas as vacinas do calendário infantil, incluindo imunização para *Haemophilus influenzae A* e vacina antipneumocóccica. Recomenda-se fisioterapia respiratória para mobilização das secreções, evitando estase e contaminação, além da redução à exposição aos poluentes e tabaco.[10]

Os casos que apresentam otite média crônica com efusão geralmente se resolvem por volta dos 13 anos.[41] A

timpanotomia para colocação de tubos de ventilação está associada a altos índices de otorreia pós-operatória e perfuração da membrana timpânica.[42]

Rinorreia mucoide crônica geralmente é controlada com lavagem nasal com solução fisiológica. Não é comprovada a eficácia dos corticosteroides tópicos nasais no controle da rinorreia, mas podem ser usados para tratar algum eventual processo inflamatório gerado pelas rinossinusites. Na agudização dos quadros, a antibioticoterapia deve ser instituída, por período prolongado. A cirurgia endoscópica nasal é indicada nas rinossinusites crônicas com bloqueio dos óstios de drenagem dos seios paranasais. A presença de pólipos nasais não é frequente. A ressecção cirúrgica de áreas pulmonares atelectásicas e com bronquiectasias raramente é recomendada.

Cerca de 50% dos homens com discinesia ciliar primária são inférteis, devido à baixa mobilidade dos espermatozoides.[23] Técnicas de fertilização *in vitro* como a injeção intracitoplasmática de espermatozoides pode ser utilizada.[34]

Considerações finais

A diversidade de sintomas exibidos pelos pacientes requer a atuação de uma equipe multiprofissional composta por pediatras, pneumologistas, otorrinolaringologistas e fisioterapeutas, já que a abordagem conjunta é essencial para a melhora da qualidade de vida e para diminuir o risco de complicações decorrentes dos quadros infecciosos.

O prognóstico da discinesia ciliar primária é bom e parece estar diretamente relacionado com o diagnóstico precoce da doença, antes que a deterioração da função pulmonar já esteja instalada.

Parte 3 | Faringoestomatologia

Capítulo 511

Estomatite Infecciosa e Traumática

Ana Cristina Kfouri Camargo e Rita de Cássia Soler

Estomatite ulcerativa necrosante da orofaringe

A gengivite ulcerativa necrosante aguda (GUNA), também conhecida como infecção de Vincent, boca de trincheira, gengivite fagedênica, fusoespiroquética ou ulceromembranosa, e a noma (ou cancro oral), forma mais agressiva, são doenças típicas de países pobres e subdesenvolvidos e são caracterizadas por gengivite gangrenosa com possibilidade de comprometimento orofacial.[1–5] Elas podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes em crianças entre dois e 7 anos ou adultos imunossuprimidos, entre 15 e 35 anos, não havendo diferenças quanto ao sexo.[6] Apresentam alta morbidade e mortalidade (cerca de 70 a 90%).

Fatores ambientais, como desnutrição, falta de higiene oral e saneamento básico, e as infecções específicas e inespecíficas (malária, tuberculose, sarampo, catapora, diarreias etc.) são de fundamental importância para o desenvolvimento dessas afecções. Os principais agentes causais correlacionados são os bacilos fusiformes (*Fusobacterium necrophorum*), *Prevotella intermedia* e espiroquetas (*Borrelia vincentii*).[6] Outros microrganismos também podem estar envolvidos na patogênese dessas enfermidades, tais como *Fusiformis fusiformis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces israelii*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema vicentii*, microrganismos anaeróbios (produtores da enzima colagenase), *Bacteroides asaccharolyticus* e estreptococos não hemolítico e alfa-hemolítico.[3,7,8] É proposta também a possibilidade de que a infecção primária por herpes simples seja um fator predisponente e importante para a patogênese da GUNA e da noma, assim como a associação com citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*).[3,8–10] Com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), grandes estudos na parte de histoquímica também estão sendo desenvolvidos, na tentativa de correlacionar as lesões da estomatite ulceronecrótica como reação imunológica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).[11]

Apesar de a noma ser classificada em três tipos, mentolabial, bucal e maxilolabial, há muitos casos nos quais a lesão envolve apenas uma grande extensão de necrose de gengiva e osso, com sequestro alveolar em mandíbula e/ou maxila sem lesão em boca ou lábio.[12]

São três as fases importantes para o desenvolvimento dessa enfermidade:

- Queda da resistência do hospedeiro
- Presença de uma lesão oral, por exemplo, GUNA, que permite a entrada do microrganismo patogênico que produzirá a infecção e de condições ideais para proliferação dos demais agentes microbiológicos associados à noma (isso justifica porque nem todos os pacientes com GUNA evoluem para noma)
- Invasão e destruição tecidual.[8]

Inicia-se com um processo inflamatório intenso na gengiva, sensibilidade alterada de boca e lábios, salivação excessiva, hálito fétido, dor importante, fácil sangramento e linfadenopatia cervical. Evolui com ulcerações e edema que se estendem para áreas adjacentes, podendo comprometer mandíbula, maxila, nariz e, ocasionalmente, estender-se às margens infraorbitárias.[1–3,13]

Para o diagnóstico, a identificação dos agentes patogênicos e os achados histológicos podem ajudar, mas o quadro clínico é de fundamental importância, pois inúmeras outras doenças atuam como diagnóstico diferencial. Radiologicamente, há uma vasta área de necrose óssea e o exame anatomopatológico, bastante inespecífico, revela

extensa necrose e processo inflamatório, epitélio pavimentoso de superfície ulcerado e substituído por um exsudato fibrinoso espesso, ou pseudomembrana, além da presença de muitas células polimorfonucleares.[7] Há ausência de queratinização dos tecidos gengivais, mesmo nas áreas não ulceradas, e o tecido conjuntivo mostra-se também infiltrado por leucócitos polimorfonucleares. Os microrganismos podem ser encontrados na superfície de tecido vivo, na membrana necrótica e/ou abaixo dela.[6]

Como diagnóstico diferencial, devem-se descartar pênfigo vulgar e penfigoide, queimaduras químicas, angina gangrenosa, angina de Plaut-Vincent, sífilis (principalmente a forma terciária), leucemia aguda, agranulocitose e carcinoma de células escamosas.

Se não tratada rapidamente, as taxas de morbidade e mortalidade serão altas em decorrência, principalmente, das infecções associadas e suas complicações, tais como pneumonia, diarreia e septicemia. Quanto aos sobreviventes, as deformidades faciais estéticas e funcionais são bastante importantes. Limitações dos movimentos da mandíbula, insuficiência velofaríngea, perda salivar, alteração fonatória e dificuldades para mastigação são inconveniências frequentes nesses pacientes em razão de perda de substância tecidual.

Não só a higiene bucal é de suma importância, mas também a compensação dos fatores predisponentes e o desbridamento das lesões. O uso de antibióticos pode ajudar e, se necessário, reconstruções cirúrgicas nos casos mais avançados. Opta-se pelo uso de penicilina, clindamicina, tetraciclina e metronidazol, como opções de antibioticoterapia. São poucos os casos de resistência, e esses demonstram boa cobertura sobre os principais patógenos envolvidos. Caso haja associação com a infecção herpética, sugere-se também o uso de droga antiviral (aciclovir, fanciclovir, valaciclovir).[14]

Lesões traumáticas da mucosa jugal

A maioria das lesões de boca refere-se a uma resposta do tecido a um fator irritante, um trauma ou a uma infecção não específica. Esses *agressores* promovem a proliferação de células epiteliais e inflamatórias, fibroblastos, colágeno e vasos sanguíneos ou podem levar à destruição tecidual.

As características clínicas dessas lesões podem ser bastante semelhantes, independentemente de sua etiologia (lesão traumática, tumor benigno, tumor maligno em fase inicial), por isso, além da anamnese, o estudo anatomopatológico é de fundamental importância para o diagnóstico de certeza.[15,16]

Clinicamente, as lesões podem ser caracterizadas por:

- Presença ou ausência de ulcerações
- Consistência
- Cor
- Pediculada ou séssil
- Presença ou ausência de associação à destruição ou neoformação óssea
- Tempo de evolução. As lesões mais comuns são hiperplasias fibrosas, hiperplasia papilar, *morsicatio buccarum et labiorum*, epúlide fissurada e cisto mucoso.

Os locais mais comuns para esse tipo de lesão são ponta de língua, palato, lábios e mucosa jugal. Os traumas agudos apresentam-se, em geral, como lesões de comprometimento mais profundo, podendo evoluir com hematomas, erosões ou até úlceras. Já os crônicos são decorrentes de traumas contínuos e repetitivos, podendo variar também quanto ao fator agressor.

Histologicamente, a variação pode ocorrer por:

- Grau de proliferação vascular
- Processo inflamatório
- Abundância de colágeno
- Presença de células gigantes
- Atividades osteoclástica e osteoblástica.[15]

Com base nisso, podem-se classificar as lesões em:

- Granulomatosa: processo inflamatório e vascularização intensos com presença de muitos fibroblastos imaturos,

linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, e epitélio geralmente fino com ulcerações recobertas por fibrina. Tem maior prevalência no sexo feminino e são exemplos o granuloma piogênico, os tumores gravídicos, a epúlide angiomatosa e a epúlide telangiectásica

- Fibromatosa: rica em colágeno, acantose, hiperparaqueratose, poucas células inflamatórias e vascularização pobre. Não há diferenças quanto ao sexo, mas uma maior prevalência entre a quarta e a quinta décadas de vida.[15,16] Os principais exemplos são a hiperplasia fibrosa e a epúlide fissurada
- Células gigantes: abundância de células gigantes no estroma mesenquimal do tipo embrionário (primitivo), presença de fibroblastos e intensa ação osteoblástica e osteoclástica. A lesão é recoberta por um epitélio de múltiplas camadas restrito à gengiva e ao processo alveolar, e há presença de hemossiderina. Inicia-se, geralmente, como uma massa avermelhada séssil na região das papilas interdentárias e pode ser maior que um granuloma piogênico. Na infância, a prevalência é semelhante entre os sexos feminino e masculino, mas, no adulto, é mais prevalente nas mulheres.[1]

Morsicatio buccarum et labiorum

Morsicatio buccarum et labiorum corresponde ao ato compulsivo de mordiscar lábios e mucosa jugal e ao consequente destacamento da mucosa, estabelecendo uma conotação psicológica importante que raramente é percebida e/ou relatada pelo próprio paciente.[17]

Outros fatores, como falta de espaço para erupção do terceiro molar, *bochecha* com intensa flacidez, distúrbios da articulação temporomandibular, ausência de um dente inferior contrapondo o respectivo superior e atrofias musculares, nos casos de paralisia do nervo facial, também justificam o trauma da mucosa orofaríngea.[18] Corpos estranhos (armas, instrumentos), partes do corpo (unha, dedo), fatores químicos e radiológicos também podem levar a lesões de orofaringe semelhantes às da mordida.[19]

A principal localização das lesões é na mucosa jugal, geralmente bilateral, podendo apresentar-se inicialmente como apenas uma linha esbranquiçada, como áreas leucoplásicas, eritematosas ou até como erosões superficiais em cavidade oral e/ou lábios. Quando as lesões são crônicas, podem resultar em úlceras e progredir, eventualmente, para um processo maligno (Figura 511.1).[20,21]

O exame anatomopatológico é patognomônico, com acantose do epitélio de mucosa oral, uma desgastada camada de paraqueratose, células necróticas logo abaixo da erosão e ceratócitos reagindo positivamente à técnica do ácido periódico de Schiff no estrato granuloso.

Como diagnóstico diferencial, tem-se o líquen plano, a candidíase e as leucoplasias (aspecto esbranquiçado), o pênfigo vulgar e o penfigoide (às vezes, bolhas) e o leucoedema.

O tratamento baseia-se no recondicionamento dos pacientes para evitar tal hábito (mordiscar), no uso de placas de mordida e no fortalecimento do tônus muscular, na tentativa de manter mucosa jugal longe dos dentes durante a mastigação em casos de flacidez ou atrofia muscular.

Hiperplasia fibrosa

Uma das lesões mais comuns da boca, a hiperplasia fibrosa, também é conhecida como hiperplasia inflamatória.[1] O termo epúlide também é utilizado por muitos autores, porém apenas para determinar, atualmente, as lesões que estão sobre a gengiva. Corresponde a um processo reacional, secundário a um trauma repetitivo, seja por mau ajuste de próteses dentárias, falhas dentárias ou, mais comumente, mordidas. Localiza-se principalmente em lábios, língua (principalmente a ponta) e mucosa jugal, podendo ser séssil ou pediculada. Geralmente é única, mas também pode ocorrer sob forma de múltiplas lesões.

Figura 511.1 Mucosa mordiscada.

Em locais em que há falha dentária ou mau ajuste protético, a mucosa oral é pressionada e *sugada* em direção a esses espaços livres, gerando assim uma lesão hiperplásica recoberta por um fino epitélio, muito similar à mucocele. Posteriormente, pode desenvolver uma superfície esbranquiçada e hiperceratótica, mais característica do *fibroma*.

Esses tumores não são neoplasias, mas sim hiperplasias de células dos tecidos conjuntivo e epitelial, autolimitadas, reacionais e que geralmente regridem após a retirada do fator causal (Figura 511.2).[15]

A agressão constante leva a erosão da superfície mucosa e reação hiperceratótica, com excessiva quantidade de tecido conjuntivo fibroso, grossos feixes de fibras colágenas e poucos fibroblastos ou vasos sanguíneos. As lesões são recobertas por uma camada de epitélio pavimentoso estratificado, com ou sem acantose, e pouco processo inflamatório, exceto se houver ulceração da lesão.

Como diagnóstico diferencial, podem-se incluir vários tipos de tumores benignos, mas a aparência, a localização e a anamnese, junto ao anatomopatológico, são suficientes para estabelecer o diagnóstico. Entre esses, temos a papilomatose oral e o papiloma escamoso, o xantogranuloma juvenil, o xantoma, os lipomas e o abscesso palatino. Mixomas, granuloma de células gigantes, hemangioma, mucocele, tumor de glândulas salivares, cistos nasoalveolares e toro palatino/mandibular são outras afecções que não devem ser esquecidas.

O tratamento consiste, de modo geral, na remoção cirúrgica associada à suspensão da contínua agressão.

A hiperplasia fibrosa idiopática apresenta um aumento importante e difuso da gengiva que recobre os dentes; quando ocorre pré-dentição, o tecido fibroso pode interferir ou até impedi-la.[22] De etiologia desconhecida, pode ter um fator genético associado, mas independe de traumas.

Mucocele

As mucoceles, também denominadas cisto mucoso, resultam de trauma ou obstrução dos ductos das glândulas salivares menores, com subsequente dilatação ductal.[1]

São lesões indolores, levemente azuladas e translúcidas, que podem romper com o trauma e reepitelizar-se em seguida. Ocorrem mais geralmente nos lábios inferiores, decorrentes de trauma por constantes mordidas (Figura 511.3).

Histologicamente, há acúmulo de mucina cercada de células inflamatórias e histiócitos, sem uma parede cística epitelial (não apresenta uma cápsula verdadeira, isto é, um pseudocisto).

O diagnóstico diferencial varia de neoplasias de glândulas salivares, lesões vasculares, cisto mucoso de retenção até tumores, como neurofibroma. O tratamento consiste na biopsia excisional e na interrupção do trauma.

Lesões pigmentadas

Lesões planas, escurecidas e geralmente não ulceradas, na mucosa oral, podem ocorrer por diferentes pigmentos, facilmente determinados pela anatomia patológica. No caso da melanina, pode corresponder, por

exemplo, a uma simples pigmentação racial (mais comum nos negros), a um nevo pigmentado, à síndrome de Peutz-Jeghers, à doença de Addison, a leucemia ou, embora raro e de pobre prognóstico, a um melanoma.

Figura 511.2 Hiperplasia fibrosa.

Figura 511.3 Mucocele.

Em casos de trauma dentário ou por próteses, o depósito de hemossiderina é o pigmento mais comum. Ainda como diagnóstico diferencial, não se deve esquecer das impregnações por amálgama e outros corantes presentes no agente traumático como, por exemplo, canetas. Em fumantes, além da contribuição nicotínica, a proliferação bacteriana também colabora para as hipercromias da mucosa oral, por exemplo, a língua ocre.

Considerações finais

As lesões traumáticas da mucosa oral surgem principalmente em ponta de língua, palato, lábios e mucosa jugal, e, apesar de apresentarem diferentes etiologias, podem assemelhar-se muito quanto ao aspecto clínico. Sendo assim, o estudo anatomopatológico, junto à anamnese, é de fundamental importância para o diagnóstico de certeza.

A maioria das lesões de boca é uma resposta do tecido a uma infecção não específica, um fator irritante ou um trauma. Esses *agressores* promovem a proliferação de células epiteliais e inflamatórias, fibroblastos, colágeno e vasos sanguíneos, ou levam à destruição do tecido, caracterizando a classificação em granulomatosa, fibromatosa e de células gigantes.

Nos traumas agudos, o comprometimento é mais profundo, podendo evoluir com hematomas, erosões ou até úlceras; nos crônicos, nota-se geralmente um aumento do tecido conjuntivo, que começa seu crescimento ao redor da lesão inicial. Entre as lesões mais comuns, têm-se:

- *Morsicatio buccarum et labiorum*: afecção encontrada mais comumente entre adultos jovens, cuja etiologia pode ter correlação psicogênica, em razão do alto grau de estresse emocional, ou até mesmo mecânica, como nas atrofias musculares por paralisia de nervo facial, alterações dentárias e disfunções da articulação temporomandibular
- Hiperplasia fibrosa: também decorrente de um processo crônico, é benigna, tem características microscópicas

próprias e seu tratamento consiste em uma biopsia excisional, além da retirada do fator causal

- Mucoceles: é um termo genérico, deve-se diferenciar o pseudocisto (extravasamento mucoso) do cisto mucoso de retenção (verdadeiro cisto, por obstrução ductal)
- Lesões por prótese dentária: lesão extremamente comum em ambos os sexos; quando diagnosticada, é de fácil tratamento e pode classificar-se em úlcera traumática, inflamação generalizada, hiperplasia inflamatória, hiperplasia papilar do palato e intolerância à base da dentadura
- Traumas agudos: geralmente acidentais, podem ocorrer por manuseio descuidado de objetos ou até mesmo por osso ou espinho de alimentos.

Capítulo 512

Doenças Ulcerogranulomatosas na Cavidade Oral

Bianca Maria Liquidato, Rita de Cássia Soler e Ana Cristina Kfouri Camargo

Tuberculose

A tuberculose é uma doença rara se comparada com as outras doenças ulcerogranulomatosas que acometem a cavidade oral. O agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis,* micobactéria de multiplicação lenta, também conhecido como bacilo de Koch (BK), um bacilo álcool-acidorresistente. O contágio é respiratório na grande maioria dos casos.

Pode se apresentar de duas formas na cavidade oral: como doença primária, mais rara; ou como lesão secundária a uma tuberculose pulmonar. É descrita uma prevalência de lesões orais em 0,05 a 1,5% dos pacientes com tuberculose pulmonar. A raridade da tuberculose primária pode ser explicada pela grande vascularização da mucosa oral e também pela ação germicida da saliva. Alguns fatores podem ser predisponentes para o surgimento de lesões tuberculosas como perda de integridade do epitélio, má higiene ou extração dentária e leucoplasias.

Os locais mais acometidos na cavidade oral são língua, mucosa jugal, gengiva e palato. As lesões orais tuberculosas geralmente se apresentam como ulcerações irregulares extremamente dolorosas e recobertas por fibrina, únicas ou múltiplas e, mais raramente, podem se manifestar como macroglossia, fissuras, nódulos ou placas.

O diagnóstico de tuberculose deve ser suspeitado pelo aspecto clínico das lesões e principalmente pela dor intensa que o paciente apresenta. Além disso, história de tosse crônica, sudorese noturna e emagrecimento podem indicar a doença (Figura 512.1).

Os exames complementares são fundamentais para compor o diagnóstico. A radiografia de tórax pode mostrar infiltrado miliar ou mesmo cavernas. O teste tuberculínico (derivado proteico purificado [PPD, *purified protein derivated*] e a pesquisa de bacilo de Koch no escarro devem ser sempre solicitados. O exame anatomopatológico de fragmento da lesão pode mostrar necrose caseosa e células gigantes de Langerhans e é indispensável no diagnóstico da tuberculose oral primária.

O tratamento deve ser feito durante 6 meses, uma fase intensiva com o esquema composto por rifampicina (600 mg/dia), isoniazida (300 mg/dia), pirazinamida (1,6 g/dia) e etambutol (1,1 g), e uma fase de manutenção com rifampicina (600 mg/dia), e isoniazida (400 mg/dia).

Figura 512.1 Tuberculose.

Leishmaniose

A forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana é uma zoonose de animais silvestres transmitida por flebótomos dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*. No Brasil, é geralmente causada pela *Leishmania (Viannia) brasiliensis*, mas também pode ser causada por *Leishmania amazonensis* e *Leishmania guyanensis*.

Atualmente, a distribuição dos casos entre homens e mulheres é uniforme, com acometimento também de crianças, o que reforça a ideia de que o contágio é domiciliar ou peridomiciliar. Pacientes de zona urbana contaminados muitas vezes relatam atividades de lazer que envolvem risco de infecção, como a pesca ou, ainda, viagens a áreas endêmicas.

A doença apresenta um período de incubação após a inoculação de 15 a 60 dias. Surge, então, um nódulo pruriginoso que evolui para úlcera redonda ou oval grande, rasa, com bordas elevadas e fundo granuloso. Essa úlcera tem cura espontânea com cicatriz atrófica. Meses ou anos após a cura da lesão cutânea primária podem surgir lesões mucosas, principalmente nasais e com menor frequência orais e laríngeas.

As lesões orais da leishmaniose podem ocorrer pelo acometimento do lábio superior por causa de uma extensão da lesão da cavidade nasal, que chega ao ápice nasal, à columela e ao filtro labial, apresenta um aspecto infiltrativo e de úlceras recobertas por crostas. Ou ainda por um comprometimento da mucosa da cavidade oral, principalmente de palato mole e úvula, com ulceração recoberta por granulação grosseira (Figura 512.2).

O aspecto clínico da lesão, a presença de lesões nasais e o encontro de cicatrizes que possam corresponder à lesão de inoculação são importantes para o diagnóstico de leishmaniose, porém o diagnóstico de certeza só é feito com o achado da *Leishmania* nos tecidos acometidos, o que é extremamente raro na forma mucosa. O encontro do parasita pode ocorrer no exame anatomopatológico da lesão ou mesmo por meio da cultura do fragmento. A reação intradérmica de Montenegro contribui para a composição do quadro, mas sua positividade não distingue infecção passada, doença ativa ou inativa. Devido à baixa positividade desses métodos, outros métodos diagnósticos vêm sendo utilizados, como a imunoistoquímica e a reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) para a detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) do agente em associação com hibridização *in situ*. Exames sorológicos com uso da imunofluorescência indireta também podem contribuir para o diagnóstico e serem usados para controle de tratamento. Por meio da PCR pode-se demonstrar presença do DNA do parasita mesmo em lesões cicatriciais de pacientes tratados ou não, o que é de grande importância no diagnóstico diferencial com outras doenças ulcerogranulomatosas e na concomitância de doenças.

Um dos fatores que têm sido considerados importantes é o de que a lesão de inoculação deve ser tratada, mesmo que em algumas semanas ela tenha cura espontânea, a fim de evitar a doença mucosa que pode surgir meses ou anos depois da cicatrização da lesão cutânea.

Desde a década de 1940, os compostos antimoniais pentavalentes, como o estibogliconato de sódio (Pentostam®) e o antimoniato de meglumina (Glucantime®), têm sido as drogas de primeira escolha contra a leishmaniose. Seu mecanismo de ação é incerto e têm como desvantagem a via de administração parenteral e os efeitos colaterais, que são, na maioria, reversíveis, como fadiga, dores musculares, alterações no eletrocardiograma, alteração nas aminotransferases e pancreatite química. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o antimônio administrado por via intramuscular ou intravenosa na dose de 20 mg/kg/dia, por um período mínimo de 28 dias.

Figura 512.2 Leishmaniose.

Como segunda escolha, a anfotericina B pode ser usada na dose de 1 mg/kg, diariamente ou em dias alternados, em um total de 20 a 40 mg/kg, porém tem grande toxicidade, podendo causar trombocitopenia, convulsões, febre, flebite, anemia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia. A anfotericina B lipossomal (AmBisome®), isso é, ligada a lipossomas, é utilizada no tratamento da leishmaniose visceral e, nos últimos anos, estudos para empregá-la na doença mucosa têm sido realizados com bons resultados. Sua vantagem é que os lipossomas são fagocitados diretamente pelos macrófagos, agindo diretamente no parasita, aumentando a eficácia da droga e sua tolerabilidade. Outra droga de segunda escolha é o isotionato de pentamidina (Pentacarinat®), recomendado na dose de 2 a 4 mg/kg, cujo efeito colateral principal é o diabetes. A pentoxifilina tem sido associada ao Glucantime®, experimentalmente, em casos rebeldes aos esquemas habituais, pelo fato de atuar no fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). As recidivas são frequentes, mesmo anos após o tratamento e a aparente cura.

Histoplasmose

A histoplasmose oral é uma lesão bastante rara. No passado, os casos de histoplasmose eram relacionados com a exploração de cavernas, por causa do contato com fezes de morcegos ou de aves, porém tornou mais frequente com o surgimento da AIDS. Em 1985, a histoplasmose disseminada entrou para o grupo de doenças que definem a AIDS. Nos últimos anos, o contágio sexual vem sendo considerado como forma de transmissão.

A histoplasmose é uma doença fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico, isto é, um fungo que, no solo, assume a forma de hifa ramificada e, nos tecidos do hospedeiro, assume a de levedura, com 1 a 4 mm. A infecção ocorre pela inalação de esporos desse fungo presentes no solo, principalmente em áreas onde são depositadas fezes de aves ou morcegos.

Após a infecção pelo *Histoplasma capsulatum*, podemos observar três evoluções. A maioria das infecções primárias no indivíduo normal é subclínica e assintomática ou pode se apresentar como um quadro respiratório autolimitado. Uma segunda forma é a doença pulmonar crônica, mais rara, que atinge indivíduos que já apresentavam um comprometimento pulmonar anterior. A terceira forma de apresentação é a disseminada, que acomete indivíduos mais velhos e imunodeprimidos, na qual podem surgir as lesões orais causadas pela disseminação hematogênica. No entanto, já foram relatados casos de lesão oral como manifestação primária da doença.

A doença acomete pacientes preferencialmente do sexo masculino e de meia-idade.

O aspecto das lesões é muito variável; essas são ulceradas, com bordas elevadas e dolorosas. As lesões acometem com maior frequência gengiva, palato e língua. Manifestações pulmonares, cutâneas e queda do estado geral, com perda de peso e hepatoesplenomegalia, podem estar presentes.

Além das características clínicas, o diagnóstico é feito pelo achado histopatológico, que pode mostrar as formas intracelulares do fungo, macrófagos ocupando o tecido conjuntivo subepitelial, com muitas células gigantes e multinucleadas e granulomas. A cultura pode auxiliar no diagnóstico e a reação cutânea da histoplasmina e a fixação do complemento têm valor limitado.

O tratamento é feito com agentes antifúngicos imidazólicos, preferencialmente o itraconazol ou com anfotericina B.

Sífilis

A sífilis passou vários anos esquecida, porém sua incidência voltou a aumentar, devido à associação com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

É causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria de forma espiralar, cujo comprimento varia entre 6 e 15 m e a largura é de aproximadamente 0,15 mm[8]. Pode ser corado pela técnica especial de Fontana-Tribondeau, na qual o sal de prata do corante se precipita no citoplasma da bactéria, conferindo uma coloração escura intensa.

A transmissão da sífilis é principalmente sexual ou transplacentária, sendo raro o contágio por meio de objetos, já que o treponema não sobrevive muito tempo no ambiente. O contágio por meio de sangue e derivados pode ocorrer, porém é evitado pelo teste em banco de sangue. São descritos também casos de contágio acidental em profissionais da saúde.

Com exceção da neurossífilis, todas as outras formas da sífilis podem se manifestar na cavidade oral.

A sífilis primária é representada pelo surgimento do cancro duro ou protossifiloma, o que ocorre 2 a 3 semanas após o contágio. A boca é a localização extragenital mais frequente da lesão e nela, em 60%, a lesão é nos lábios ou no ângulo da boca. O cancro duro surge inicialmente como uma pápula e depois evolui para uma úlcera endurecida recoberta por crosta ou, quando na mucosa, por uma pseudomembrana necrótica, sempre acompanhado por linfonodomegalia. Esta lesão desaparece em 3 a 4 semanas.

Em torno de 6 semanas a 6 meses depois surgem as lesões da sífilis secundária, que, na cavidade oral, se apresentam como lesões vermelho-escuras, que coalescem em placas ovais infiltradas e se tornam opalescentes ou serpiginosas. Na língua, podem surgir ulcerações e, na tonsila, constituem um quadro de angina. No paciente HIV-positivo, pode ocorrer uma manifestação rara, a lues maligna, cuja lesão oral é de ulcerações semelhantes a crateras ou rasas em gengiva, palato ou mucosa jugal e múltiplas erosões em palato, língua e lábio inferior. Diferentemente das lesões de pele, a sífilis secundária oral é muito contaminante (Figuras 512.3 e 512.4).

Caso o diagnóstico de sífilis não seja feito e o paciente não seja tratado, a doença permanecerá na fase latente, e 3 a 10 anos após a infecção ele pode evoluir para a sífilis terciária que é caracterizada pela goma. A goma é um granuloma destrutivo que, na cavidade oral, acomete a linha média do palato duro, inicialmente causando uma úlcera, porém com grande tendência destrutiva e de fistulização.

Até 1 ano após a infecção, a doença é considerada sífilis recente e, após esse tempo, sífilis tardia.

A pesquisa do treponema em campo escuro, útil no diagnóstico da doença na fase primária e nas lesões mucosas da fase secundária, não é um teste confiável na cavidade oral por causa da presença de outras espiroquetas. O treponema também pode ser encontrado em exame microscópico de fragmento da lesão, desde que corado pela prata.

Figura 512.3 Sífilis: cancro.

Figura 512.4 Sífilis secundária.

Os testes sorológicos podem ser de dois tipos: os inespecíficos e os antitreponêmicos.

Os testes inespecíficos procuram anticorpos contra o difosfatidilglicerol (cardiolipina). O mais usado é o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), um teste anticardiolipina de floculação em lâmina. O VDRL é o teste de triagem. Ele se torna positivo 1 ou 2 semanas após o surgimento do cancro e é positivo em 99% dos pacientes com sífilis secundária. No entanto, apresenta grandes chances de ser falso-positivo, principalmente em pacientes com malária, pneumonia atípica, lúpus, hanseníase, em idosos e em outras infecções bacterianas ou virais. Nesse caso, os títulos são de 1:8 ou menores. Após o tratamento da doença, o VDRL deve se normalizar, o que ocorre após 12 meses na sífilis primária e 24 meses na secundária. Um pequeno número de indivíduos permanece com títulos baixos e o aumento dos títulos em 4 vezes ou mais após o tratamento, indica a necessidade de novo tratamento, provavelmente por causa de uma reinfecção.

Dos testes antitreponêmicos, o mais utilizado é o teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorption*); ele é sensível e apresenta alto grau de especificidade, sendo positivo em 1% dos indivíduos normais, em 85% dos com sífilis primária, em 99% dos com sífilis secundária e em 95% dos com sífilis tardia. O FTA-ABS permanece positivo por anos, mesmo após tratamento adequado, dessa maneira seus títulos não podem ser usados para avaliar a resposta do paciente ao tratamento.

A sífilis recente, isto é, até 1 ano de duração, deve ser tratada com penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, via intramuscular (IM), aplicadas de uma só vez. Em pacientes alérgicos, podem ser usadas a doxiciclina, 100 mg via oral (VO), 2 vezes/dia, por 2 semanas; a tetraciclina, 500 mg VO, 4 vezes/dia, por 2 semanas; a ceftriaxona, 1.000 mg/dia, por 8 a 10 dias ou a azitromicina 2 g dose única. Na sífilis com mais de 1 ano de duração, deve-se usar penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, IM, semanalmente, por 3 semanas sucessivas; e em pacientes alérgicos, doxiciclina e tetraciclina, porém durante 4 semanas.

Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose é uma das doenças ulcerogranulomatosas mais comuns no nosso meio e acomete a mucosa oral em grande parte dos casos. É causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* e é prevalente no México e nas Américas Central e do Sul, especialmente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.

O contágio, na grande maioria dos casos, ocorre por via inalatória, com o fungo se estabelecendo no pulmão. A doença pode se resolver com uma cicatriz, permanecer latente com fungos viáveis ou se disseminar para outras regiões como a mucosa oral.

O *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo dimórfico, isto é, pode ser encontrado na forma de micélio em temperaturas baixas e sob a forma de levedura na temperatura do corpo. Ao exame microscópico, apresenta membrana birrefringente e reproduz-se por esporulação, causando o aspecto classicamente descrito como *roda de leme*.

Após o contágio, quando não ocorre regressão do complexo primário, o quadro pode evoluir para a paracoccidioidomicose; a doença vai assumir a forma aguda ou a crônica. A forma aguda ou subaguda é mais comum em indivíduos jovens e tem grande envolvimento sistêmico, com comprometimento de baço, fígado, linfonodos e medula óssea. A forma crônica acomete indivíduos mais velhos, geralmente entre 30 e 60 anos, e com predominância no sexo masculino; nessa forma, ocorre comprometimento pulmonar e de mucosas.

A paracoccidioidomicose na cavidade oral pode se apresentar como ulcerações rasas, com fundo granuloso e

pontilhado hemorrágico, semelhante à “picada de pulga”; um aspecto que foi chamado de estomatite moriforme. As lesões podem ser múltiplas e são dolorosas, causando disfagia e sialorreia. Toda a cavidade oral pode ser acometida, porém a doença tem grande preferência por gengivas e rebordos alveolares, onde pode causar exposição da raiz, amolecimento e perda de elementos dentários (Figura 512.5).

O acometimento laríngeo na forma crônica é muito frequente e é indicado pelo surgimento de disfonia. O aspecto radiológico do quadro pulmonar é normalmente em asa de borboleta, com acometimento das regiões médias dos campos pulmonares, porém pode haver comprometimento difuso, semelhantemente à tuberculose.

O diagnóstico é feito pelo encontro do fungo em material obtido das lesões por raspado ou, com maior segurança, por biopsia. O exame microscópico revela acantose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, células inflamatórias, células gigantes multinucleadas e formas esféricas com duplo contorno. Os fungos podem ser visualizados com o método da hematoxilina e eosina ou a coloração de Grocott. Técnicas de imunofluorescência direta ou cultura podem ser usadas para aumentar a sensibilidade. O teste intradérmico com a paracoccidioidina pode ser feito, porém também indica infecção e não apenas doença. A reação sorológica de fixação do complemento pode dar reação cruzada com outras micoses e a reação de precipitação de Fava Neto tem importância para o diagnóstico e se mantém positiva enquanto a doença estiver em atividade.

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com a leishmaniose e a tuberculose.

As sulfas apresentam facilidade de obtenção e baixo custo no tratamento, no entanto, seu uso deve ser prolongado, mesmo após a cura clínica, já que a sua ação é fungistática. A dose recomendada é de trimetoprima 160 a 240 mg e sulfametoxazol 800 a 1200 mg de 12/12 h de 12 a 24 meses. O itraconazol permite o controle da infecção em tempo mais curto. A dose recomendada é de 200 mg/dia de 6 a 18 meses.

Nos casos mais graves, o tratamento inicial deve ser hospitalar com anfotericina B intravenosa, na dose de 1 mg/kg/dia. Ela se liga aos esteroides da membrana celular, provocando aumento da permeabilidade e depleção de glicose e potássio e, assim, pode causar inúmeros efeitos colaterais.

As sequelas decorrentes da cura das lesões orais da paracoccidioidomicose devem-se ao intenso processo de fibrose e retração locais e podem levar a microstomia, disfonia e retração da língua.

Figura 512.5 Paracoccidioidomicose.

Capítulo 513

Infecção Oral e Orofaríngea por Papilomavírus Humano

Sandra Doria Xavier, Ivo Bussoloti Filho e Marise Costa Marques

Introdução

O papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*) é um pequeno vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) circular, de fita dupla e não envelopado. A infecção por esse vírus vem sendo encontrada em lesões das cavidades oral e nasal, na conjuntiva, em seios paranasais, faringe, laringe, mucosa traqueobrôn-quica, esôfago, uretra, trato anogenital e pele.

Atualmente são mais de 100 tipos já identificados, sendo 24 deles associados a lesões na cavidade oral (HPV 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73). Todos os tipos de HPV são associados a lesões benignas e somente alguns deles com lesões malignas (HPV 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 57). Quanto ao potencial de malignidade, classificam-se em tipos de baixo (tipos 6 e 11), intermediário (tipos 31, 33, 35) e alto risco de malignidade (tipos 16 e 18).

Transmissão do papilomavírus humano

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV, mas outros mecanismos podem estar envolvidos na transmissão para a cavidade oral, como a autoinoculação a partir de lesões cutâneas, contato social casual e a perinatal. Alguns estudos sugerem uma via de contaminação materno-fetal, seja através do canal de parto vaginal, transplacentária ou hematogênica. O HPV tem sido detectado no líquido amniótico, assim como na cavidade oral de neonatos após parto cesariano. O abuso sexual orogenital pode ser uma causa de contaminação oral e orofaríngea de crianças.

A transmissão do HPV para a mucosa oral exposta é mais difícil do que para a mucosa vaginal ou anal, por diferenças da imunidade local, da permissividade das células à infecção pelo HPV, da resistência epitelial ao microtrauma e pelo alto fluxo salivar. Por isso, apesar da prática do sexo oral ser atualmente comum, há poucos relatos em literatura de condilomas venéreos transmitidos para a cavidade oral.

Lesões orais benignas decorrentes do papilomavírus humano

As lesões orais e orofaríngeas decorrentes da infecção pelo HPV são divididas de acordo com o seu comportamento biológico em dois grupos distintos. O primeiro grupo inclui as lesões benignas, como papiloma de células escamosas, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal. No segundo, estão as lesões pré-malignas e malignas, como as leucoplasias e o carcinoma espinocelular.

Papiloma de células escamosas

São tumores benignos, que ocorrem principalmente entre os 30 e 50 anos de idade, embora ocorram também abaixo dos 10 anos, representando cerca de 8% dos tumores orais em crianças.

Podem afetar palato mole, língua (Figura 513.1), freio lingual e lábio inferior. Na maioria dos casos, os papilomas são únicos e têm menos de 1 cm, de crescimento exofítico, sésseis ou pediculados. Na superfície, existe a possibilidade de haver pequenas projeções digitiformes, que dão à lesão um contorno verrucoso grosseiro. A cor

varia de branca a rósea, dependendo dos graus de queratinização e de vascularização.

Condiloma acuminado oral e orofaríngeo

O condiloma acuminado oral e orofaríngeo era considerado uma doença exclusivamente transmitida pelo sexo oral, mas, atualmente, há uma tendência em se admitir a transmissão via autoinoculação e maternoinfantil.

Há extrema semelhança clínica e histológica entre papiloma de células escamosas, condiloma acuminado e verruga vulgar na cavidade oral e orofaríngea. A diferenciação entre o condiloma acuminado e o papiloma de células escamosas é difícil e, sem dúvida, acadêmica. Na Figura 513.2, observa-se um condiloma de úvula.

A superfície, do tipo "couve-flor" é uma característica peculiar do condiloma, sendo mais evidente do que nos papilomas. Os HPV 6 e 11 são os tipos mais prevalentes nos papilomas e nos condilomas orais e orofaríngeos.

Verruga vulgar oral e orofaríngea

A verruga comum ou vulgar é uma das lesões cutâneas mais comuns, especialmente em crianças. Na boca, são clinicamente indistinguíveis do papiloma e do condiloma, sendo geralmente associadas às verrugas cutâneas. A prevalência do HPV nas verrugas orais parece ser pelo HPV 2, seguido do HPV 57. Na Figura 513.3, vê-se uma verruga vulgar de lábio inferior.

Hiperplasia epitelial focal oral e orofaríngea

É uma lesão benigna que pode-se localizar em mucosa oral, lábios e língua, sendo mais frequente no lábio inferior. Clinicamente, é assintomática, caracterizada por múltiplas pápulas, indolores e amolecidas, de coloração variável entre o rosa pálido e a cor normal da mucosa. Aparece predominantemente em indivíduos com menos de 18 anos. Os tipos de HPV envolvidos são o 13 e o 32.

Figura 513.1 Papiloma de células escamosas na língua.

Figura 513.2 Condiloma acuminado de úvula.

Figura 513.3 Verruga vulgar de lábio inferior.

Lesões orais e orofaríngeas malignas associadas ao papilomavírus humano

A possível relação do HPV na etiologia do carcinoma espinocelular oral e orofaríngeo foi primeiramente relatada em 1983, quando foram descritas alterações citopáticas de HPV (coilócitos) em cânceres orais e orofaríngeos, idênticas àquelas previamente encontradas em lesões pré-cancerosas e em carcinomas da cérvice uterina.

Dados experimentais *in vitro* indicaram que os produtos dos genes E6 e E7 dos HPV de alto risco tipos 16 e 18 desempenham um papel crucial na carcinogênese por meio da interação com as proteínas supressoras de tumor p53 e pRB – produto do gene do retinoblastoma. Alguns estudos mostram que a frequência de HPV em carcinoma oral varia de 0 a 100%, enquanto outros relatam ser de 18 a 100%. A média de 25% foi estimada por Garlick e Taichman em revisão sobre o assunto.[1] Portanto, há extrema variabilidade de positividade, o que pode ser causado por diferença no tamanho das amostras ou por utilizarem métodos com variável sensibilidade e especificidade. Além disso, alguns dos trabalhos não incluem grupo-controle ou, se os têm, são com tamanho pequeno em relação ao tamanho do grupo de casos.

A maioria dos carcinomas na região da cabeça e pescoço associados ao HPV estão na orofaringe, especialmente nas tonsilas palatinas e na base da língua, com incidência variando entre autores de 45 a 90% dos casos. Há uma forte e consistente evidência molecular da infecção viral, detectando-se o HPV no núcleo das células tumorais e não o encontrando nos das células normais circunvizinhas ao tumor. O HPV-16 é o tipo mais prevalente nas lesões tonsilares, identificado em até 84% dos tumores HPV +.

Deste modo, a associação entre HPV e carcinoma de orofaringe está muito mais estabelecida e embasada na literatura atual do que a associação com carcinoma oral. Além disso, a influência da infecção pelo HPV na evolução e prognóstico do paciente com carcinoma de orofaringe e oral ainda é assunto de debate na literatura.

Em 2004, foi realizado um estudo no qual foram examinados por microscopia óptica 20 casos de carcinoma espinocelular oral, na procura de sinais sugestivos de infecção pelo HPV em lâminas coradas por hematoxilina e eosina. Foi encontrada coilocitose em 75% das lâminas analisadas, a qual é caracterizada por células com núcleos picnóticos, contornados por halos claros com volume superior ao citoplasmático, para alguns autores considerada patognomônica para a infecção pelo HPV.

Diagnóstico de infecção por papilomavírus humano

Deve-se realizar a biopsia excisional ou incisional (caso a extensão da mesma não permita exérese total) da lesão com suspeita de etiologia pelo HPV para a confirmação da suspeita. Atualmente, a reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) é considerada o melhor método de detecção do vírus a partir de uma amostra colhida por biopsia. Eventualmente, recorre-se ao exame anatomopatológico da lesão vegetante na mucosa oral ou orofaríngea, para o diagnóstico diferencial com a neoplasia maligna.

Vacinação contra o papilomavírus humano

Estão disponíveis duas vacinas para prevenção da infecção pelo HPV, uma bivalente, contra os tipos 16 e 18 e uma quadrivalente, contra os tipos 6,11,16 e 18, ambas com boa tolerabilidade, mínimos efeitos adversos e liberadas para homens e mulheres, entre 9 e 26 anos. Conferem uma boa proteção por pelo menos de 5 a 8 anos, após 3 doses. São usadas como forma de prevenção do câncer anogenital e de condições relacionadas com o HPV. Estudos recentes indicam que seu uso poderia beneficiar pacientes na prevenção do câncer oral e orofaríngeo relacionado com o HPV.

Capítulo 514

Doenças Sistêmicas com Manifestação Oral

Ana Estela Ribeiro, Leonardo da Silva e Andrea Miranda Godoy

Introdução

Neste capítulo, serão abordadas doenças que acometem outros órgãos e/ou sistemas que também podem ter lesões orais.

Este será dividido em: doenças preferencialmente cutâneas, doenças de origem desconhecida e doenças hematológicas, com manifestações orais (Figura 514.1).

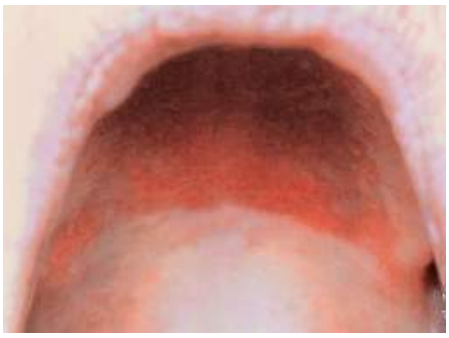

Figura 514.1 Enantema do palatos duro: reação à prótese dentária.

Doenças cutâneas com manifestações orais

As principais doenças cutâneas com manifestação oral estão listadas a seguir:

- Doenças bolhosas
  - Autoimunes: pênfigo vulgar, pênfigo vegetante, pênfigo induzido por drogas, pênfigo cicatricial das mucosas, pênfigo bolhoso, pênfigo herpetiforme, epidermólise bolhosa adquirida
  - Genéticas: epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa distrófica
- Lúpus eritematoso: sistêmico, discoide
- Líquen plano
- Reações liquenoides
- Psoríase
- Acantose nigricante
- Síndromes mucocutâneas: eritema multiforme, síndrome de Behçet, síndrome de Reiter.

Doenças bolhosas

Autoimunes

Nas doenças bolhosas autoimunes, o indivíduo sensibiliza-se a algum antígeno da epiderme ou da junção dermoepidérmica e produz autoanticorpos contra estruturas específicas. Na Tabela 514.1, temos as principais doenças bolhosas autoimunes e suas principais características.

O pênfigo induzido por drogas pode se manifestar como um pênfigo foliáceo (que não tem manifestações em mucosas) ou como um vulgar. As principais drogas responsáveis são: penicilamina, captopril, rifampicina, enalapril e outras.[2] Alguns autores acreditam que o penfigoide bolhoso e o cicatricial sejam a mesma doença, com mais ou menos envolvimento de mucosas. O penfigoide cicatricial teria mais envolvimento de mucosas e menos de pele e o bolhoso teria mais envolvimento cutâneo. A seguir serão apresentadas algumas particularidades dessas afecções.

Pênfigos

Os pênfigos são doenças vesicobolhosas de etiologia autoimune. São classificados em quatro grupos: foliáceo, vegetante, eritematoso e vulgar. Todos podem determinar lesões de pele, porém apenas as variantes vulgar e vegetante determinam manifestações orais. As lesões orais podem preceder as de pele ou mesmo serem as únicas manifestações da doença. O vulgar é o tipo intraoral mais comum de pênfigo e está relacionado com a ação de imunoglobulina G (IgG) contra uma substância intercelular que atua como força de agregação das células. Como resultado da agressão pela IgG, as células perdem sua coesão e separam-se, formando, assim, as bolhas. As bolhas, por sua vez, rompem-se facilmente, dando lugar a erosões sangrantes que rapidamente são recobertas por crostas. As lesões geralmente são múltiplas e disseminadas,

lembrando as do eritema multiforme. A fisiopatologia dos pênfigos está relacionada com a presença de anticorpos circulantes contra proteínas dos desmossomos, em particular a desmogleína 3, pertencente à família das caderinas (Figura 514.2), determinando o surgimento de bolhas e vesículas na mucosa oral e na pele. Por meio de técnicas de precipitação imunológica, observou-se que o antígeno-alvo é uma glicoproteína de 130 kD presente exclusivamente em epitélios estratificados, idêntica à desmogleína 3 também conhecida como antígeno do pênfigo vulgar. A desmogleína atua como a *cola* dos desmossomos, mantendo as células unidas. Ela está presente nas camadas mais baixas do epitélio, sede da formação das bolhas no pênfigo vulgar (Figuras 514.2 a 514.5).

Muitas drogas têm sido associadas à gênese do pênfigo vulgar, entre elas o diclofenaco, a dipirona, o piroxicam, a penicilamina, o captopril e a penicilina.

O pênfigo vegetante, que também pode determinar o surgimento de lesões orais, tem provavelmente um antígeno diferente do vulgar, que, entretanto, ainda não está bem caracterizado.

No pênfigo paraneoplásico, os estudos de precipitação imunológica mostram uma gama de antígenos como desmoplaquinas I e II, 230 Kd (antígeno do penfigoide bolhoso), e um antígeno de peso molecular 190 Kd, contra os quais há comprovadamente ação de autoanticorpos. Provavelmente, a acantólise no pênfigo paraneoplásico (PPN) deva-se a autoanticorpos contra desmoplaquinas I e/ou II. O papel dos antígenos de 190 e 230 Kd na fisiopatologia dessa afecção ainda não está totalmente esclarecido.

A biopsia associada a técnicas de imunofluorescência permite o diagnóstico rápido e seguro.

O tratamento é, em geral, a base de corticoides ou agentes imunossupressivos. Imunoglobulinas intravenosas e anticorpo anti-CD20 monoclonal (rituximabe) têm sido outras opções.

Penfigoide

Compreende uma família de doenças que compõem um espectro definido: de um lado, o penfigoide bolhoso e o penfigoide (herpes) gestacional, que, em geral, comprometem pele e raramente mucosas. De outro lado, o penfigoide cicatricial que envolve frequentemente mucosas e raramente pele. Esse penfigoide tem evolução crônica e tendência à formação de cicatrizes (Figura 514.6).

É considerada uma doença autoimune de causa desconhecida que pode ser desencadeada por certos fatores, como drogas, ou eventualmente estar associada a outras afecções autoimunes. Provavelmente, a liberação de mediadores inflamatórios pelos leucócitos leva a um desprendimento basocelular da membrana basal. Está bem-definido e documentado na literatura o grande leque de antígenos, principalmente componentes dos hemidesmossomos (p. ex., 230 Kd) (ver Figura 514.4) ou da lâmina lúcida, relacionados com a gênese dos penfigoides.

As manifestações clínicas dos penfigoides que comprometem mucosas são variáveis, incluindo casos com lesões orais isoladas e casos em que as lesões orais estão associadas a lesões em outras mucosas e/ou pele. A grande maioria desses pacientes apresenta lesões orais, sendo o achado mais frequente a gengivite descamativa. Os locais de predileção são: gengiva (64%), mucosa jugal (58%), palato (26%) (Figura 514.7), gengiva sob prótese dentária (16%), língua (15%) e lábio inferior (7%). Raramente encontra-se a lesão bolhosa inicial e, sim, erosões ou úlceras com margens bem-definidas por um halo inflamatório resultantes do rompimento da bolha. Essas lesões levam de 3 a 4 semanas para cicatrizar, e esse processo geralmente é acompanhado por fibrose, deixando um tecido cicatricial como sequela. Processo semelhante pode ocorrer na pele e/ou conjuntiva. Alguns autores questionam a presença de cicatrização nos tecidos orais regenerados.

A gengivite descamativa apresenta-se com diferentes graus de enantema da mucosa e pode ser local ou generalizada. O grau de descamação também é variável, podendo chegar ao sangramento com traumatismos mínimos. A gengivite descamativa é observada principalmente em adultos do sexo feminino.

O diagnóstico diferencial da gengivite descamativa é bastante amplo incluindo: pênfigo vulgar, eritema multiforme, epidermólise bolhosa, doença por depósito linear de IgA, leucemias, doença de Crohn, lúpus eritematoso e sarcoidose.

Com menor frequência, podemos observar o comprometimento de outros epitélios estratificados como os de laringe, esôfago, nariz, ânus, pênis e vulva.

Complicações

As principais complicações dos penfigoides que determinam comprometimento de mucosas estão relacionadas com as sequelas cicatriciais, particularmente nos olhos e nas mucosas. No olho, o processo cicatricial pode determinar aderência entre a pálpebra e a esclera ou entre as pálpebras superior e inferior. Casos mais dramáticos podem evoluir para cegueira. Na mucosa oral, esse tipo de complicação é mais raro.

Histopatologia

O exame anatomopatológico mostra bolha subepitelial/subepidérmica, contendo infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos e eosinófilos (frequentemente predominantes), com infiltrado inflamatório linfocitário e eosinofílico perivascular, acompanhados por focos onde há tecido de granulação exuberante ou, ainda, fibrose cicatricial subepitelial. A formação da bolha nessa altura do epitélio também é vista em todas as formas de penfigoides, entretanto alguns dados como o infiltrado eosinofílico auxiliam na diferenciação entre o penfigoide com comprometimento de mucosa e o penfigoide bolhoso. Como o padrão histológico pode ser muito semelhante a doenças como líquen plano erosivo e depósito linear de IgA, é conveniente a realização de estudos de imunofluorescência (Figura 514.8).

Tabela 514.1 Doenças bolhosas autoimunes com manifestações orais.

Parâmetros	Pênfigo vulgar	Pênfigo vegetante (variante benigna do vulgar)	Penfigoide cicatricial	Pênfigo bolhoso	Dermatite herpetiforme	Epidermólise bolhosa adquirida
Epidemiologia	Mais comum da 4ª à 6ª década	Indivíduos jovens	Mais comum no idoso (> 60 anos) H/M= 1/1,7	Idosos/ambos os sexos	–	Adultos Rara

Antígeno	Desmogleína 3	Desmogleína 3	Parece ser o mesmo do penfigoide bolhoso	Antígenos dos hemidesmossomos basocelular Epidérmicas (BP230 e BP180)	–	Colágeno tipo VII com peso de 290 kD
Etiologia	Autoimune Maior incidência de HLA-DR4 e HLA-DQw8	Autoimune	Autoimune Associação com HLA-B12, DR4, DQw3, DQ7[1]	Autoimune Alguns casos relacionados com neoplasia	Associada à enteropatia sensível ao glúten Associada a HLA-B8 e HLA-DR33	Autoimune Pode estar associada à mieloma, amiloidose e doenças gastrintestinais
Lesões cutâneas	Vesicobolhosas que se rompem, deixando áreas exulceradas	Bolhas, principalmente nas dobras As bolhas se rompem, surgem vegetações e aspecto verrucoso	Podem ocorrer em 20 a 40% dos casos Bolhas grandes e tensas	Bolhas tensas/fundo claro ou hemorrágico	Vesículas tensas agrupadas com aspecto herpetiforme	Bolhas em áreas de traumas, as quais curam com cicatrizes atróficas e milio
Lesões orais	Desenvolvimento simultâneo de múltiplas bolhas que tendem a recorrer no mesmo local e, posteriormente, disseminar para outras áreas da boca	As lesões na mucosa oral são semelhantes ao pênfigo vulgar e as comissuras labiais são locais típicos do comprometimento onde se formam placas vegetantes recobertas por crostas	As bolhas, geralmente assintomáticas, medem entre 2 e 6 mm e são resistentes à ruptura, durando vários dias antes de romper. As erosões resultantes da ruptura das bolhas tendem a cicatrizar lentamente. As gengivas podem estar difusamente hiperemiadas e com aspecto descamativo	O teto da bolha é formado por epitélio normal, uma vez que o ponto de clivagem é a junção dermoepidérmica. Permanecem vários dias intacta Após estourar, todo o epitélio é removido (teto da bolha), resultando em lesões mucosas profundas que rapidamente são recobertas por fibrina A mucosa jugal e a gengiva são os locais mais frequentemente comprometidos	Raramente há comprometimento da mucosa oral. As lesões são semelhantes a pequenos hematomas que podem ulcerar, formando lesões com aspecto de aftas. Bolhas verdadeiras são extremamente raras	As lesões orais bolhosas ocorrem em cerca de 50% dos pacientes. Alguns autores admitem a existência de quatro padrões distintos da doença; entre eles, o único que determinaria a manifestação oral é o tipo cuja manifestação clínica é semelhante à do penfigoide cicatricial, com envolvimetno de mucosa ocular associado
Anatomia patológica	Bolhas acantolíticas intraepidérmicas baixas (acima da membrana basal) Imunofluorescência direta de IgG nos espaços intercelulares da epiderme	Nas áreas verrucosas há papilomatose e acantose, e numerosos eosinófilos são observados dentro da derme e da epiderme. Às vezes, ainda é possível observar acantólise	Bolha subepidérmica não acantolítica imunomicroscopia: depósito de IgG e C3 em lâmina lúcida e zona da membrana basal	Bolha subepidérmica não acantolítica Imunomicroscopia: depósito de IgG; lâmina lúcida e zona da membrana basal	Bolhas não acantolíticas subepidérmicas com infiltrado inflamatório de neutrófilos na derme papilar IF direta: IgA padrão pontilhado na zona de membrana basal	Bolha subepidérmica com moderado infiltrado inflamatório e com linfócitos, neutrófilos e monócitos Depósito de IgG e, menos comumente, IgM e IgA em zona da membrana basal e derme superior

Tratamento	Corticoides orais (1 a 2 mg/kg/dia) Sulfona imunossupressores	Corticoides orais (1 a 2 mg/kg/dia) Sulfona Imunossupressores	Corticoides tópicos Sulfona, ciclofosfamida, azatioprina, corticoides sistêmicos (alguns não respondem)	Corticoides sistêmicos imunossupressores Tetraciclina (2 g/dia) + nicotinamida (1,5 mg/dia) Ciclosporina	Dieta isenta de glúten Sulfona Tetraciclina Ciclosporina	Pouco responsivo a corticoides Sulfona (se tiver infiltrado inflamatório predominante de neutrófilos) Plasmaférese
Curso e prognóstico	Controlado com medicamentos	Mais favorável que o pênfigo vulgar	Pode levar a fibroses e aderências, principalmente em mucosa ocular/esôfago	Pode haver acometimento de esôfago, laringe e faringe com estenose	Pode haver acometimento de esôfago, laringe e faringe com estenose	Pode ter remissão espontânea Curso normalmente arrastado

H = homem; HLA = antígeno leucocitário humano; IF = imunofluorescência; Ig = imunoglobulina; M = mulher.

Figura 514.2 Lesões axilares do pênfigo vulgar.

Figura 514.3 Lesões ulceradas em lábio inferior no pênfigo vulgar.

Figura 514.4 Gengivite e queilitelares.

Figura 514.5 Ulcerações entre palatos duro e mole.

Figura 514.6 Ulcerações e cicatrizes em palato.

Figura 514.7 Vesículas em área enantematosa.

Figura 514.8 Aumento de volume da parótida na síndrome de Sjögren.

Imunofluorescência direta

Oitenta a 90% dos pacientes apresentam depósito de IgG, C3 e mais raramente IgA. Em cerca de 97% dos casos, é encontrada IgG, C3 em 78%, IgA em 27% e alguns autores citam IgM em 12% e fibrinogênio em 39%. O padrão de depósito é linear e ocorre na lâmina lúcida da membrana basal. Falso-negativos ocorrem em pacientes com destacamento epitelial na região biopsiada.

Tratamento

O tratamento deve ser individualizado, levando-se em conta idade do paciente, gravidade da doença, estado geral, doenças associadas e

risco/benefício de efeitos colaterais das medicações sistêmicas.

O comprometimento restrito à mucosa oral parece ter uma evolução mais benigna quando essa é comparada à de casos em que há comprometimento de outras mucosas e pele e, dessa forma, esse pode ser manejado com medicações tópica e, às vezes, orais (corticoides, ciclosporina ou tetraciclina) e higienização rigorosa. Nas lesões nasais, palatais e faríngeas, os corticoides em forma de *spray*, como o dipropionato de beclometasona ou a budesonida, podem ser eficientes.

Doenças bolhosas genéticas

A epidermólise bolhosa corresponde a um conjunto de doenças de natureza hereditária que se caracterizam pela formação de bolhas em áreas de trauma. De acordo com o local da clivagem das bolhas, elas são divididas em:

- Simples ou epidermolíticas
- Atróficas ou juncionais
- Distróficas ou dermolíticas.

Dentro desses grupos ainda existem subdivisões, dependendo da localização das bolhas e também do padrão de herança genética.

As lesões orais podem ser vistas em todas as formas da doença, porém são mais frequentes nas formas recessivas, particularmente na distrófica. No tipo simples, são vistas em apenas 2% dos casos.[3]

As lesões mais comuns são bolhas e vesículas, mas também podem ser vistas placas leucoplásicas, cicatrizes atróficas e milio.

Lúpus eritematoso

É uma doença autoimune do tecido conjuntivo que pode apresentar lesões cutâneas associadas ou não a lesões sistêmicas. As manifestações cutâneas normalmente se encontram em áreas expostas à radiação solar e sabe-se que a radiação ultravioleta é responsável pela indução e pelo agravamento da doença.

Lúpus eritematoso discoide

É uma doença que afeta mais mulheres acima dos 40 anos de idade. As lesões cutâneas acometem principalmente dorso do nariz (Figura 514.9), regiões malares, pavilhão auricular, couro cabeludo e área em V do decote. Podem acometer também lábios e mucosa oral. Nos casos com lesões mais disseminadas, pode haver alguma manifestação sistêmica. As lesões de pele caracterizadas são manchas eritematosas e, às vezes, violáceas com atrofia central, descamação e, mais tardiamente, podem deixar hiperpigmentação e telangiectasias. As lesões orais são encontradas em torno de 20% dos casos e, muitas vezes, são semelhantes às do líquen plano erosivo, entretanto, ao contrário dessas, as lesões orais do lúpus eritematoso cutâneo crônico raramente ocorrem na ausência das lesões de pele. As lesões típicas da mucosa oral apresentam centro enantematoso ulcerado ou atrófico rodeado por finas estrias esbranquiçadas. Essas ulcerações podem ser dolorosas principalmente quando expostas a alimentos ácidos ou salgados. Além do líquen plano, o diagnóstico diferencial deve incluir mucosite alérgica, candidose, leucoplasia e eritroleucoplasia.

Exame anatomopatológico (na pele)

Ortoqueratose com tampão ceratósico, atrofia, degeneração hidrópica da camada basal e infiltração de linfócitos na derme e um ligeiro extravasamento de eritrócitos na derme superior. Pelo método de ácido periódico de Schiff (PAS) há espessamento da zona de membrana basal. A imunofluorescência direta da pele mostra depósito de imunorreagentes IgG, IgM, IgA, e C3 e fibrinogênio.[4]

Na mucosa oral, há hiperqueratose, áreas alternadas de atrofia e espessamento da camada espinhosa, degradação da camada basal e infiltrado linfocitário subepitelial. Embora esses achados anteriores também sejam vistos no líquen plano oral, a presença de depósitos irregulares de material fortemente corado pelo PAS na membrana basal auxilia o diagnóstico de lúpus.

Lúpus eritematoso sistêmico

É uma doença multissistêmica, com grande variedade de comprometimento cutâneo e de mucosa oral. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) resulta de uma alteração na imunorregulação, conduzindo a uma ativação policlonal de linfócitos B. Há formação de autoanticorpos de vários tipos (fator antinuclear [FAN], anti-DNA, anti-Sm etc.). Os sintomas gerais mais frequentes são febre, mal-estar, perda de peso e dor articular. Em 50% dos casos, há exantema malar característico.

As lesões na mucosa oral do LES predominam no palato duro e na mucosa jugal. Elas consistem em petéquias puntiformes, além de eritema com caráter exsudativo e secretante de coloração vermelho-escura. Às vezes, esses eritemas podem se transformar em úlceras.[5] É frequente uma infecção secundária por *Candida albicans* por causa do uso de imunossupressores. Em pacientes com estado geral grave pode haver uma estomatite ulcerativa difusa

Figura 514.9 **A.** Lesão malar característica do lúpus. **B.** Lesões em lábio e dorso nasal.

O exame anatomopatológico do LES difere do LED no grau das alterações, tendo mais pronunciados a degeneração hidrópica da camada basal e o edema da derme. O infiltrado subepidérmico de linfócitos é moderado a sério. A imunofluorescência mostra depósito de IgM e IgG na zona de membrana basal.

Quanto ao diagnóstico, ver subitem sobre lúpus eritematoso.

Tratamento

Depende da extensão do quadro cutâneo e da associação com alterações sistêmicas.

Pode-se dizer que o tratamento vai desde o uso de protetores solares, corticoides tópicos, cloroquina, corticoides orais até imunossupressores. Em alguns casos, também há indicação do uso da talidomida.[6]

Líquen plano

O líquen plano é uma doença de origem desconhecida que afeta em torno de 2% da população, é papulosa, pruriginosa de curso crônico e, eventualmente, pode envolver as mucosas.[1] O líquen plano oral é uma doença de adulto, sendo mais comum na faixa etária de 40 a 60 anos. Em um estudo com 723 casos de líquen plano oral, 75% eram mulheres e 25% eram homens.[7] Há relatos de ocorrência simultânea com a hepatite C e após vacinação para hepatite B. E também não se conseguiu excluir a relação com drogas e substâncias que causam reações liquenoides. Mais recentemente, há estudos que mostram associação de líquen plano com tireoidite de Hashimoto.

Dos pacientes com lesões cutâneas, 70% irão apresentar lesões na mucosa oral. Nos pacientes com lesões primárias orais, 10 a 44% irão apresentar lesões cutâneas.

Principais tipos clínicos:

- Lesões brancas ceratósicas, tais como lesões papulosas, lineares, anulares, em placas, reticuladas (Figura 514.10)
- Lesões bolhosas
- Lesões ulceradas ou erosivas (Figura 514.11)
- Lesões atróficas.

Os locais preferenciais de aparecimento são: língua e gengiva (50%), palato, assoalho da boca, mucosa jugal e borda vermelha dos lábios. O tipo clínico mais frequente é o ceratósico.

Sintomatologia

As lesões ceratósicas podem ser assintomáticas, mas nos outros tipos podem ter sintomas de queimação e ardor.

Figura 514.10 Lesões brancas em formato reticular.

Figura 514.11 Úlceras, enantema e área reticular em mucosa jugal.

Evolução

No tipo reticulado, pode haver remissão espontânea em 2 anos, em 50% dos quadros. Nas formas erosivas e ulceradas, o curso é mais persistente. Já foram descritos também alguns casos de transformação maligna do líquen plano oral. Em estudo com 723 casos acompanhados por 8 anos, 0,8% evoluíram para carcinoma espinocelular.[1]

Anatomia patológica

A histopatologia varia de acordo com as características clínicas. Nas pápulas cutâneas típicas de líquen plano, encontram-se:

- Hiperqueratose
- Hipergranulose focal
- Acantose irregular
- Lesão da camada de células basais
- Infiltrado dérmico em faixa, em estreita proximidade com a epiderme.[4]

As lesões orais diferem das de pele, pois a mucosa oral apresenta paraqueratose sem a presença de uma camada da granulosa. Assim, as lesões de boca muitas vezes mostram paraqueratose, em vez de hiperqueratose, embora possam ser observadas áreas alternadas de ambos os tipos de queratinização. Por outro lado, em vez de mostrar acantose, o epitélio muitas vezes é fino. As ulcerações se desenvolvem por ruptura de vesículas ou como resultado de necrose do epitélio.[4]

Tratamento

O tratamento depende do quadro clínico e da sintomatologia. Nos pacientes sem sintomatologia, não há necessidade de tratamento. Nos sintomáticos, deve-se:

- Evitar e descontinuar drogas e substâncias químicas que podem produzir reações liquenoides
- Utilizar corticoides tópicos
- Utilizar infiltração intralesional de corticoides
- Utilizar corticoides orais sistêmicos (prednisona). Utilizar griseofulvina, na dose de 500 mg, 2 vezes/dia
- Utilizar tacrolimo tópico (pele)[8]
- Novas opções têm sido estudadas como: fototerapia,, fototerapia extracorpórea, inibidores de calcineurina (ciclosplorina, tacrolimus e pimercrolimus) e biológicos (p. ex., rituximabe, infliximabe
- Erupções Liquenoides.

As erupções liquenoides diferem do líquen plano por ter sido encontrada uma crescente relação com uma variedade de medicações e sensibilizantes. Sua apresentação clínica é semelhante à do líquen plano. As principais substâncias relacionadas com as erupções liquenoides são: propranolol, metildopa, quinacrina, ácido paraminossalicílico, sulfonilureias, tetraciclinas, quinidina, cobre e mercúrio em restaurações dentárias, bálsamo do peru, timerosal e agentes flavorizantes.[9]

Psoríase

Lesões orais em psoríase são raras (menos de 2% dos casos). Clinicamente, caracterizam-se por lesões circinadas, estrias ou placas esbranquiçadas sobre uma base eritematosa. É descrita também língua extremamente fissurada (Figura 514.12) acompanhando quadro de psoríase ou mesmo língua de aspecto geográfico (Figura 514.13). Para que uma lesão oral seja considerada psoríase, esta deve ser enquadrada nos seguintes critérios:

- Ser da mucosa oral e não de uma zona de transição com a pele
- Ser independente, não a continuação de uma lesão cutânea
- Estar acompanhada de lesões cutâneas de psoríase
- Deve haver um estudo histopatológico compatível.

Não há consenso na literatura sobre o terceiro critério. Há vários relatos na literatura de pacientes com manifestações exclusivamente orais.[10]

Figura 514.12 Língua fissurada.

Figura 514.13 Língua geográfica: áreas de desepitelização.

Acantose nigricante

Lesões orais dessa manifestação foram descritas pelos primeiros investigadores e se acredita que o envolvimento oral possa ocorrer em cerca de 30 a 40% dos casos. A acantose nigricante se caracteriza por lesões hipertróficas aveludadas, leucoplasias e alterações da pigmentação.

Síndromes mucocutâneas

Nesse termo, englobam-se as doenças que têm em comum o fato de produzir lesões na pele e em mucosas, e que, na maioria das vezes, têm como base hipersensibilidade. São elas: eritema multiforme, síndrome de Behçet e síndrome de Reiter. Os principais aspectos dessas doenças encontram-se descritos na Tabela 514.2.

Eritema multiforme

O eritema multiforme é uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada pelo aparecimento súbito de lesões eritemaedematosas, na maioria das vezes com formato de alvo e algumas vezes bolhosas, podendo acometer pele e mucosas. Ele faz parte de um espectro de doenças que varia de eritema multiforme *minor* (mais leve, com poucos sintomas sistêmicos), eritema multiforme *major* (atingindo pele e mucosas, com sintomas sistêmicos), à síndrome de Stevens-Johnson, um quadro mais grave. Pode ser desencadeado principalmente pelo herpes-vírus simples, pelo micoplasma e também por drogas.

Síndrome de Behçet

A síndrome de Behçet é um quadro de origem desconhecida, caracterizado pela tríade: ulcerações orais e genitais e uveíte. Acredita-se que infecções possam desencadear anormalidades imunológicas em indivíduos geneticamente predispostos. Tem uma associação significativa com o antígeno leucocitário humano B51 (HLA-B51, B51 *human leukocyte antigen*).[11]

O diagnóstico da síndrome de Behçet se baseia em critérios clínicos. Em 1990, foi elaborado pelo grupo de estudos internacional seu critério de diagnóstico: ulceração oral recorrente (afta maior, menor ou herpetiforme por pelo menos três vezes em 1 ano). Além de dois dos seguintes critérios:

Tabela 514.2 Síndromes mucocutâneas.

Parâmetros	Eritema multiforme	Síndrome de Behçet	Síndrome de Reiter
Epidemiologia	Jovens Eritema multiforme major, mais	Idade média: 20 a 30 anos; H/M: 2,3/1	Jovens adultos H/M: 15/1

	frequente em homens	Comum no Japão e no leste do Mediterrâneo	Raro em mulheres e crianças
Etiologia e patogenia	Reação de hipersensibilidade a drogas e microrganismos (herpes-vírus e outros microrganismos)	Desconhecida Combinação de fatores envolvendo desregulação imunológica e agentes infecciosos (herpes disentérica simples/*Streptococcus* sp.) Associação com HLA-B51	Suspeita de ser transmitido sexualmente (uretrite não gonocócica) ou posterior a uma infecção disentérica Associação com HLA-B27[2]
Patologia	Tipos: epidérmico, dérmico e misto Epidérmico: infiltrado mononuclear em torno de vasos e necrose eosinofílica de ceratinócitos; degeneração hidrópica de células basais Dérmico: infiltrado perivascular, edema na derme papilar, podendo evoluir para bolha	Vasculite leucocitoclástica e trombose	Inespecífico; acantose e paraqueratose nos quadros iniciais; macropústulas espongiformes na epiderme superior
Lesões orais (Figuras 565.14 a 565.16)	As lesões orais quase sempre têm início nos lábios e na mucosa labial Após um enantema inicial, surgem vesículas ou bolhas, erosões e úlceras. Com a progressão da doença, a mucosa jugal, a língua e o palato podem ser comprometidos. O epitélio necrótico pode permanecer por algum tempo na forma de uma pseudomembrana acinzentada, causando halitose Em geral, ocorre infecção bacteriana secundária determinando a formação de exsudato e linfadenite cervical O envolvimento do vermelhão labial com crostas hemáticas é bastante frequente. Algumas vezes, apenas as mucosas estão comprometidas	A ulceração oral é a lesão mais prevalente na síndrome. Pode ser única, um agrupamento de várias ou várias úlceras em pontos distantes. As áreas mais afetadas são as mucosas jugal e labial, embora qualquer região possa ser comprometida Semelhantes a aftas, as úlceras são ovais e pouco profundas O tamanho é variável, sendo as menores mais frequentes. Um exsudato fibrinoso recobre as lesões. As margens são nítidas e bem demarcadas	Entre 30 e 40% dos pacientes com síndrome de Reiter apresentam manifestação oral. As lesões orais são semelhantes às observadas na língua geográfica e na estomatite migratória Formam-se placas mal delimitadas, geralmente na mucosa jugal, e que durante a evolução passam a apresentar aspecto descamativo. Um padrão semelhante é observado na psoríase
Lesões cutâneas	Máculas, pápulas, lesões em alvo, lesões vesicobolhosas	Eritema nodoso Pseudofoliculite; nódulos acneiformes	Pústulas e depois placas ceratósicas, principalmente em palmas e solas, às vezes, em tronco e extremidades
Lesões genitais	Presente em eritema multiforme major	Ulcerações recorrentes, vistas em 64 a 88%	Uretrite, balanite circinada
Lesões oculares	Conjuntivite purulenta, normalmente presente no eritema multiforme *major*	Crônica/recorrente Uveítes, vasculites observadas pela lâmpada de fenda, podendo evoluir para cegueira	Normalmente conjuntivite aguda transitória; pode recorrer como iridociclite destrutiva aguda
Outros sintomas	Febre, mialgia, pneumonite, artrite, dores de garganta, envolvimento de outros órgãos	Artrites soronegativas (50%), febre, ulcerações gastrintestinais, tromboflebites, alterações neurológicas etc.	Artrite, pericardite, sequelas neurológicas
Tratamento	Medidas de suporte, antibioticoterapia, terapia intensiva em alguns casos, corticoide oral	Depende da gravidade, corticoides tópicos e sistêmicos, sulfona, talidomida, metrotrexato,	Antibióticos (tetraciclina, doxiciclina), anti-inflamatórios, lesões cutâneas: UVB, corticoides

	no eritema multiforme *minor*	imunodepressores	tópicos, eventualmente PUVA, metrotrexato
Curso e prognóstico	Autolimitado, 4 a 6 semanas, morte quando há casos graves é de 18%	Curso crônico e recorrente, morbidade alta quando há envolvimento ocular. Mortalidade alta com envolvimentos pulmonar e neurológico, e perfurações intestinais	Crônico e recorrente

H = homem; HLA = antígeno leucocitário humano; M = mulher; PUVA = psoraleno com consequente exposição aos raios ultravioleta A; UVB = ultravioleta B.

Figura 514.14 Reação medicamentosa: lesão das mucosas oral e conjuntival.

Figura 514.15 Lesões orais características do eri-de Stevens-Johnson.

Figura 514.16 Síndrome eritema multiforme.

- Ulcerações genitais recorrentes
- Lesões oculares: uveíte anterior, posterior, outras
- Lesões cutâneas: eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou nódulos acneiformes observados pelo médico ou pelo paciente em pós-adolescentes que não estão recebendo tratamento com corticoides
- Teste de patergia positivo: teste de patergia é a ocorrência de uma lesão pustulosa que aparece após 24 h de um trauma (uma puntura de agulha).[11]

Pelo fato de algumas doenças, como lúpus eritematoso e doenças inflamatórias do intestino, ou de manifestações de algumas doenças reumáticas poderem ter tais critérios, essas devem ser excluídas.

Síndrome de Reiter

A síndrome de Reiter se caracteriza por apresentar lesões mucocutâneas acompanhadas de artralgia e lesões oculares. Sua causa não é conhecida, mas acredita-se que fatores genéticos (uma forte associação com HLA-B27) associados a agentes infecciosos desencadeariam a doença.

Doenças autoimunes com manifestações orais

Esclerodermia

É uma afecção rara de etiologia autoimune que compromete vasos de pequeno calibre e tecido conjuntivo de todo o organismo. Após estímulo ainda desconhecido, há ativação de fibroblastos que produzem quantidades anormais de colágeno, proteoglicanos e fibronectina. Na face, o depósito aumentado dessas substâncias determina a caracterização de fácies inexpressiva (tipo máscara).[2] Da mesma forma, os depósitos anormais na região perioral levam à microstomia que, por sua vez, determina diminuição da abertura da boca em grande parte dos pacientes. Há retração dos lábios, tornando os dentes mais proeminentes. O *endurecimento* da língua e do esôfago pode determinar graus variáveis de disfagia. O tratamento é difícil e a droga mais utilizada é a penicilamina. Os corticoides trazem pouco benefício na evolução do quadro.[3] Ultimamente, fototerapia tem sido usada com excelentes resultados.

Síndrome de Sjögren

É uma doença inflamatória crônica autoimune que se caracteriza pela infiltração de linfócitos nas glândulas lacrimais e salivares.

O exame anatomopatológico das glândulas revela infiltração por linfócitos T CD4+ que levam à destruição do parênquima glandular. Em sua forma primária, o comprometimento é exclusivamente glandular (ver Figura 514.8), enquanto na secundária há também associação com doenças do tecido conjuntivo como artrite reumatoide, esclerodermia ou LES.[5]

Dentre as manifestações clínicas, chamamos a atenção para o olho seco que traz sensação de corpo estranho, visão embaçada e ardor ocular, predominantemente no final do dia. A boca seca determina alterações na preparação do bolo alimentar bem como na articulação das palavras e no paladar. Há aumento da incidência de cáries e de lesões na mucosa oral pela falta da proteção química e mecânica dada pela saliva. Por vezes, observa-se aumento de volume dos ductos de drenagem das glândulas salivares maiores (Figura 514.17). O tratamento da síndrome de Sjögren primária é, em grande parte, sintomático, com oferta abundante de líquidos e utilização de lágrima e saliva artificiais.[2]

Lúpus eritematoso

Descrito anteriormente.

Granulomatose de Wegener

Há grande prevalência de sinais e sintomas em face e pescoço, entre eles: sinusites e otites recorrentes, epistaxes, destruição do septo nasal (Figura 514.18), tosse, hemoptise e dispneia. Entre os sintomas orais, destaca-se a gengivite associada a aumento da gengiva aderida com superfície granulosa, friável e sangrante ao toque. Podemos também encontrar disfunção da articulação temporomandibular, ulcerações orais, ulceração do palato associada a comprometimento nasal e aumento de volume de glândulas salivares maiores.[5]

O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e histológicos. Mais recentemente, foi identificado um marcador laboratorial da doença conhecido como anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) e, mais especificamente, uma proteinase encontrada no citoplasma dos neutrófilos, conhecida como proteinase 3 (PR3).

O tratamento na presença de comprometimento sistêmico é feito à base de corticoides e ciclofosfamida.[2]

Doenças de etilogia desconhecida com manifestações orais

Sarcoidose

É uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida. Os macrófagos, a partir de um estímulo desconhecido, passam a secretar várias substâncias, entre elas a interleucina-1 (IL-4), levando ao acúmulo e proliferação de linfócitos T auxiliares (Th, *T helper*). Há também estímulo para secreção de imunoglobulinas a partir dos plasmócitos e proliferação de fibroblastos. O produto de tais reações pode levar ao surgimento de lesões sarcoides em qualquer órgão.

Figura 514.17 Aumento de volume dos ductos das glândulas submandibulares na síndrome de Sjögren.

Figura 514.18 Queda da pirâmide por destruição do septo nasal.

As glândulas salivares e lacrimais podem ser comprometidas, levando a ceratoconjuntivite seca e xerostomia. Quando essa manifestação é isolada e inicial, pode mimetizar a síndrome de Sjögren. Pode haver também aumento acentuado do volume das glândulas salivares maiores e menores. Lesões intraorais isoladas são extremamente raras.[5]

Doenças do sistema hemopoético com manifestações orais

Granulomatose de células de Langerhans

Antigamente chamada de histiocitose X, a granulomatose de células de Langerhans inclui a doença de Hand-Schüller-Christian e a doença de Letterer-Siwe. Atualmente, há uma tendência em classificá-la em granulomas eosinofílicos unifocais ou multifocais.[6]

Na boca, o comprometimento do osso da mandíbula pode determinar perdas dentárias, lesões da mucosa ou massas gengivais. O diagnóstico diferencial deve ser feito com cistos e granulomas periapicais. A suspeita clínica deve ser complementada por exame anatomopatológico associado a técnicas de imunoistoquímica e microscopia eletrônica.[4]

O tratamento das lesões ósseas é por curetagem associada à radioterapia em baixas doses. Formas disseminadas da doença são tratadas com quimioterápicos como ciclosporina e metotrexato.

Anemia

Essa determina a palidez da mucosa oral. Em casos crônicos, observa-se associação com queilite e glossite.

Anemia ferropriva

Queixa de boca seca e ardor (principalmente ao contato com condimentos e calor), atrofia das papilas, língua careca, maior suscetibilidade a trauma (erosões).

A síndrome de Plummer-Vinson surge com a evolução do quadro e caracteriza-se por queilite angular, atrofia das papilas linguais e boca dolorosa. O quadro é mais comum no sexo feminino e na meia-idade.[2]

O diagnóstico é feito por meio do hemograma e da dosagem de ferro sérico. A pesquisa da causa da carência de ferro é fundamental, e o tratamento é a suplementação desse.

Anemia perniciosa

Ocorre por deficiência de vitamina B12. A maior parte dos casos está associada à atrofia da mucosa gástrica, levando à dificuldade de absorção da vitamina. O exame clínico revela língua com atrofia das papilas, coloração vermelho-escura e dolorosa. O restante da mucosa oral é pálido e pode haver ulcerações semelhantes a aftas. A queilite angular é frequente.[5]

Neutropenia cíclica

É um grupo de distúrbios genéticos relacionados com anormalidades das enzimas dos neutrófilos.

Na boca, surgem lesões semelhantes a aftas, bem como grandes ulcerações muito dolorosas a cada 3 ou 4 semanas, época em que os níveis de granulócitos maduros diminuem no sangue periférico. O tratamento oral visa a higienização, evitando infecções secundárias. Corticoides e fator estimulante de colônia de granulócitos são as medicações sistêmicas sugeridas.[6]

Leucemia

A boca é um local frequente para manifestações iniciais, bem como para complicações tardias desse grupo de doenças.

Didaticamente, dividem-se as manifestações orais das leucemias em:

- Primárias: decorrentes de infiltração tumoral nos tecidos orais (Figura 514.19)
- Secundárias: decorrente da invasão da medula óssea por células neoplásicas, diminuindo o volume de células normais (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) no sangue periférico, determinando, assim, palidez da mucosa, tendência a infecções e sangramento na boca

- Terciárias: decorrentes do próprio tratamento da doença, como o uso de quimioterápicos e o transplante de medula óssea.

O tratamento das lesões orais baseia-se em boa higienização, eliminação de traumas na mucosa e medidas de suporte como analgésicos tópicos.

Doenças hereditárias com manifestações orais

Aqui serão mencionadas as principais doenças hereditárias que apresentam manifestações orais.

Doença de Darier

É uma doença infrequente, de patogenia desconhecida, autossômica dominante, com penetrância variável, cujo *gem* está localizado no cromossomo 12q telomérico, determinante da diferenciação da queratina.[12,13]

Caracteriza-se clinicamente por pápulas, geralmente foliculares, hiperceratósicas ou crostosas, preferencialmente nas áreas seborreicas, e suas variantes são as formas: hipertrófica, vesicobolhosa ou linear (zosteriforme).[12,13]

Em 50% dos pacientes com lesões cutâneas, há acometimento oral: placas eritematosas, achatadas, coalescentes ou não, que podem se tornar esbranquiçadas. Elas afetam a mucosa queratinizada do dorso da língua, do palato e da gengiva, semelhantes às lesões nicotínicas.[13] O exame histológico das mucosas afetadas pela doença de Darier é semelhante ao das lesões da pele, apresentando lacunas ou vesículas, contendo células acantolíticas intraepidérmicas acima da membrana basal, disqueratose e corpos redondos (*corps rounds*); devendo essa doença ser diferenciada do pênfigo benigno familiar.[12,13]

O tratamento depende da gravidade das lesões: desde sintomático a retinoides tópicos e orais.[14–17]

Disqueratose congênita | Disqueratose de Witkop-Von-Sallman

É uma doença hereditária, autossômica dominante, com algum grau de penetração que aumenta com a idade até a puberdade.[15–18]

As lesões são enrugadas, esbranquiçadas, têm aspecto esponjoso semelhante ao do nevo branco esponjoso e localizam-se nas comissuras labiais, na mucosa labial e na região de transição vermelhão-pele.[16,18]

Como não tem maiores repercussões, dispensa tratamento.

Figura 514.19 Infiltração de células leucêmicas na língua.

Síndrome de Sturge-Weber | Neurorretinoangiomatose de Sturge-Weber, facomatose de Sturge-Weber, Nevo Flâmeo ou mancha do tipo vinho do Porto associada à angiomatose leptomeníngea encefalotrigêmea homolateral

É uma doença ocasional, não genética, presente desde o nascimento e incluída no grupo das facomatoses.[17,19–22] Acomete pele, mucosas, sistema nervoso central e, eventualmente, olhos. Acredita-se que seja causada por um plexo vascular ao redor da porção cefálica do tubo neural e abaixo do ectoderma, destinado a se tornar a pele facial.[20–23]

Caracteriza-se pela presença de um angioma extenso, unilateral, que afeta o rosto do doente, seguindo o trajeto de um ou dos três ramos do trigêmeo.[20,22]

Quando há envolvimento dos ramos maxilar e mandibular do nervo trigêmeo, há lesões angiomatosas, vermelho-vivas ou purpúricas, planas ou elevadas, com superfície irregular, que provocam aumento de volume tissular na cavidade bucal. Em geral, as mucosas acometidas são as das bochechas, a jugal, a do rebordo alveolar superior e também a língua e os lábios.[17,20,24]

Se existe envolvimento do ramo oftálmico, verifica-se, além do envolvimento cutâneo, o das meninges e das conjuntivas, com consequências neurológicas para o indivíduo como epilepsia e retardo mental.[17,19,23,24]

Sob a forma de nevo flâmeo, é geralmente mácula plana e vinhosa, unilateral, orbital e frontal.[21] O exame histopatológico mostra múltiplos vasos sanguíneos com excessiva dilatação.[21] O tratamento depende da gravidade das repercussões clínicas e da localização da lesões e a terapia a *laser* geralmente melhora as lesões.[25]

Síndrome de Papillon-Lefèvre

É uma doença rara, genética, autossômica recessiva que se instala nos 3 primeiros anos de vida. Tem prognóstico ruim e caracteriza-se por hiperqueratose palmoplantar congênita associada à doença periodontal generalizada. É diferente da doença de Meleda, pois nessa não aparece doença periodontal.[17–20,26,27]

Há bolsas periodontais profundas e halitose acentuada; as gengivas encontram-se avermelhadas e hiperplásicas; e pode existir destruição dos processos alveolares dos maxilares, mobilidade, migração e esfoliação de todos os dentes decíduos entre o quarto e o quinto ano de vida.[20,26,27] Os dentes permanentes têm erupção normal e há recorrência da destruição periodontal; há também perda de todos os dentes permanentes ao redor dos 14 anos de idade. Quando os dentes estão ausentes, a mucosa alveolar é normal.[26,27]

O diagnóstico é baseado nos critérios clínico e radiológico, com destruição do osso alveolar. O exame histopatológico não é específico.

Preconiza-se intensa higiene bucal, tratamento periodontal (entretanto, próteses totais completas serão necessárias) e para as lesões cutâneas, sintomáticos e derivados retinoides (tópicos e/ou orais).[28,29]

Síndrome de Peutz-Jeghers

É uma doença genética traço dominante caracterizada por pigmentação mucocutânea lentiginosa, acastanhada, irregular, de 1 a 10 mm de diâmetro e presente desde o nascimento no vermelhão dos lábios, na área peribucal, gengiva, mucosa jugal, língua, no palato, na mucosa anogenital, ao redor dos olhos e do nariz e raramente nas mãos e nos pés. E é acompanhada de pólipos intestinais benignos que raramente ocorrem em crianças.[26,30–32]

Exames que podem ser pedidos: endoscopia (para evidenciar a polipose) e histopatológico (mostra pigmentação melânica aumentada nas máculas mucocutâneas).[17,19]

As lesões de pele e mucosa não necessitam de tratamento e quando pólipos intestinais causarem doenças graves, deve-se realizar intervenção cirúrgica (Figura 514.20).[17,19]

Figura 514.20 Lesões hipercrômicas na face.

Doença de Rendu-Osler-Weber | Telangiectasia hemorrágica hereditária

É uma doença rara, com traço autossômico dominante, que se torna aparente somente após a segunda ou a terceira década de vida.[17–20] Caracteriza-se por telangiectasias de pele, mucosas e, às vezes, órgãos internos, podendo sangrar em qualquer situação.[20,33,34] Seu diagnóstico é clínico, e o tratamento, sintomático.

Síndrome de Marfan

É uma doença do tecido conjuntivo (colagenose), autossômica dominante, que se caracteriza por comprimento exagerado dos ossos tubulares, resultando em extremidades desproporcionalmente longas e finas, alta estatura, aracnodactilia, cifose, pé chato e também miopia. Há complicações cardiovasculares próprias que incluem aneurismas e regurgitação da aorta, defeitos valvulares e aumento do tamanho do coração.[17,19]

Na boca, encontramos palato alto e ogival, úvula bífida, má oclusão e cistos odontogênicos múltiplos na maxila e na mandíbula.[20,22,35,36]

Não há tratamento específico, e o prognóstico é bom.

Síndrome de Cowden | Síndrome de Hamartoma, neoplasia múltipla

Doença rara, com traço autossômico dominante, múltiplas lesões semelhantes a nevos epiteliais, angiomas e fibromas na boca, além de outras malformações como língua escrotal, adenoides, palato ogival, síndrome do nevo basocelular, tricolemomas, papilomas; enfim, uma diversidade de lesões hamartomatosas mucocutâneas, seguidas por neoplasias de diversas naturezas.[17,19,37–39]

Seu diagnóstico é clínico e deve alertar para diagnóstico precoce e tratamento de neoplasias.[37–39]

Doença de Fabry | Angioceratoma corpóreo difuso, doença de Anderson-Fabry, púrpura hemorrágica nodular

É uma doença ligada ao cromossomo X.[17–20,40] Sua etiopatologia está ligada à deficiência de uma enzima, a alfagalactosidase A, envolvida

na biodegradação de lipídios. Portanto, há acúmulo e depósito de globotriaosilceramidas em diversos órgãos e sistemas.[17,19,40]

Caracteriza-se pela presença de angioceratomas na pele (pápulas eritematovinhosas ou azul-enegrecidas, isoladas, com até 0,5 cm, que não se alteram à vitropressão e podem apresentar hiperqueratose com sua evolução). Esses geralmente são dispostos simetricamente pelo tegumento, com predileção pela área periumbilical, por joelhos, escroto, pênis, região lombar, coxas, flancos, glúteos e lábios.[17,19,40,41] Nas gengivas, pode haver um processo granulomatoso.[41,42]

Sistemicamente, há alteração da circulação, dores nas mãos e intestinal, risco aumentado para infartos, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência renal grave.[17,19,40]

Seu tratamento é sintomático, com analgésicos, hemorreológicos, metoclopramida, suplementos nutricionais e reposição enzimática (em estudo).

Capítulo 515

Tumores de Glândulas Salivares

Ana Cristina Kfouri Camargo e Bianca Maria Liquidato

Introdução

Responsáveis por excretar saliva (0,1 a 0,5 m ℓ /min), as glândulas salivares contribuem não só para a lubrificação da boca, como também para a digestão, sensação gustativa, manutenção de pH e proteção oral por sua ação bactericida. Controlado, sobretudo, pelo sistema nervoso simpático e parassimpático, cerca de 93 a 95% deste fluxo dá-se pelas glândulas maiores, parótidas (serosa), submandibulares (mista) e sublinguais (mucosa); os 7% restantes são produzidos pelas glândulas salivares menores (mista).

A alteração destas glândulas, incluindo o aumento de seu volume, pode ocorrer por inúmeros motivos, fazendo-se, assim, necessário conhecer os possíveis diagnósticos diferenciais. Não só tumores benignos e malignos podem levar a um aumento destas estruturas, como também processos infecciosos, granulomatosos, autoimunes, císticos, inflamatórios e alérgicos. Ainda como hipótese diagnóstica, devido à topografia, outras afecções como linfoadenomegalias, hemangiomas, linfangiomas, aneurismas e lipomas devem ser lembradas.

Hipertrofia tumoral (tumores) de glândulas salivares

Relativamente rara, corresponde a 3 a 4% dos tumores da região cervicofacial. No Brasil, mais predominante, temos o acometimento das glândulas parótidas (70%), seguida pelas submandibulares (22%) e, por fim, a sublingual e as menores. Há maior incidência de tumores benignos (75%) sobre os malignos, sobretudo entre a quarta e sexta décadas de vida e sem predileção por gênero. A malignidade, porém, compromete, sobretudo, as glândulas salivares menores e submandibulares.

Muitos acreditam que a radioterapia, principalmente em tumores de cabeça e pescoço, seja um dos fatores predisponentes a tumores de glândulas salivares, especialmente sobre as menores de palato e as parotídeas, devido às alterações histológicas encontradas. Tumores de orofaringe, de tireoide e de pulmão também são considerados fatores de risco, assim como a genética. O vírus Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) é considerado outro possível fator de risco para tumores como o de Warthin múltiplo e o linfoepitelioma.

Benignos

Normalmente de crescimento bastante lento, são inicialmente assintomáticos e raramente comprometem pares cranianos, em especial, o nervo facial, exceto por compressão extrínseca. Quando apresentam uma evolução mais rápida, são dolorosos e normalmente associados a degenerações císticas, infecções ou hemorragias. Raramente ulceram ou fixam-se à pele.

Adenoma pleomórfico

Mais comum entre os tumores de glândulas salivares, acomete pacientes principalmente na quarta década de vida. Inicialmente assintomático, evolui como uma massa única, de consistência firme e cápsula incompleta ou inexistente: se na parótida, móvel; se no palato duro, fixo e lateral à linha média. Quando recorrente, apresenta-se como nódulos múltiplos e mais aderidos a planos profundos. Nota-se, na histologia, que as células diferenciam-se em células epiteliais e mesenquimais e, com frequência, áreas de infarto e hemorragias. Devido a isto, em um exame de PAAF, deve-se tomar cuidado, pois algumas dificuldades diagnósticas acontecem entre a diferenciação do adenoma pleomórfico e do carcinoma adenoide cístico

O tratamento para pacientes mais idosos, devido ao lento crescimento e benignidade da lesão, é ainda discutível, porém para indivíduos com menos de quarenta anos é cirúrgico, cuidando-se, à medida do possível, para não deixar tumor residual, visto que é uma massa não capsulada. Por isso, muito se discute quanto à radioterapia no pós-operatório: alguns autores acreditam prevenir, assim, a doença recorrente; enquanto outros acreditam gerar alterações histológicas que permitem novo crescimento tumoral.

Tumor de Warthin | Cistadenoma papilífero linfomatoso ou adenolinfoma

Quase exclusivo da glândula parótida, é o seu segundo tumor benigno mais comum (6 a 14% de todas as neoplasias epiteliais da parótida). Mais frequente em homens (25:1) e fumantes, pode ser uni ou bilateral. Acredita-se que se inicia no tecido linfoide periglandular, indolor e fibroelástico, mas que quando associado a uma infecção otológica, dentária ou de orofaringe ou pós-PAAF, curse com aumento súbito da massa, em razão de capacidade reacional linfoide, e dor. Como característica, tem alta capacidade de concentrar o tecnécio-99 (Tc-99) (nódulo quente).

Histologicamente, apresenta uma fina cápsula envolvendo o tecido linfoide estromal e estruturas císticas ou papilíferas com dupla camada, com células colunares e basaloides; macroscopicamente, áreas císticas e de hemorragia podem ser encontradas.

O tratamento é expectante em razão da idade dos pacientes e ao seu lento crescimento; em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial linfoide, principalmente com linfoma (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), deve-se, no mínimo, optar por parotidectomia parcial.

Adenoma de células basais | Adenoma monomórfico

Diagnóstico diferencial do adenoma canalicular devido à semelhante epidemiologia, acomete principalmente parótidas e glândulas salivares menores, sempre móvel e fibroelástico (às vezes, cístico). Microscopicamente, apresenta células basaloides dispostas em padrões trabeculares, tubulares ou sólidos e uma membrana basal íntegra, o que o diferencia do adenoma pleomórfico, além de uma reação imuno-histoquímica particular. Como seu diagnóstico pré-operatório não é fácil, sempre é realizada parotidectomia superficial ou exérese total do tumor.

Mioepitelioma

Raro (1% dos tumores de glândulas salivares), pode acometer indivíduos desde os oito até os 96 anos e é um diagnóstico diferencial do adenoma pleomórfico, porém a proliferação mioepitelial desse tumor não apresenta ductos, áreas condroides e mixoides.

Adenoma canalicular

Mais comum em mulheres (2:1), corresponde a 2% dos tumores de glândulas salivares e acomete, principalmente, o lábio superior e a mucosa jugal com uma massa móvel, azulada e compressível. À microscopia, encontram-se células epiteliais em uma ou duas camadas, organizadas como uma arborização no estroma frouxo, envoltas por uma cápsula fibrosa. Como tratamento, emprega-se ressecção tumoral com ampla margem de segurança devido à chance de recorrência.

Cistadenoma

Também mais comum em mulheres (2:1) e na parótida, assemelha-se a uma mucocele quando em mucosa bucal sendo um dos diagnósticos diferenciais dos adenomas. Removido por cirurgia na grande maioria das vezes, histologicamente apresenta uma cápsula maldefinida envolvendo múltiplos cistos separados por estroma denso.

Oncocitoma

Mais comum em pacientes com mais de sessenta anos, apresenta uma massa rara, móvel, que acomete principalmente parótida ou submandibular; pode também afetar rins, pâncreas, tireoide e paratireoide. Cintilograficamente apresenta-se como um nódulo quente, cuja histologia evidencia oncócitos com citoplasma eosinofílico granular rico em mitocôndrias. Cirurgia é o tratamento, se houver sinal de malignidade.

Outros

Outros tumores de particularidades histológicas diferentes fazem diferencial com o diagnóstico de outras massas de origem benigna que acometem as glândulas salivares. Não se deve esquecer dos fatores traumáticos levando a formação de mucoceles e rânulas, também diagnósticos diferenciais. Alguns outros estão citados na Tabela 515.1 a seguir.

Malignos

Mais agressivos e raros, são geralmente responsáveis por comprometimentos de nervos, fístulas e ulcerações de pele. Comprometem principalmente as glândulas salivares menores e as submandibulares e, mais raramente, as parótidas. Correspondem, respectivamente, a cerca de 82, 43 e 25% de seus tumores.

Carcinoma adenoide cístico | Cilindroma

Mais comum em mulheres (3:2), corresponde a 4% dos tumores de glândulas salivares, porém o maligno mais comum. De evolução lenta, geralmente são pequenos e móveis e acometem mais a parótida; quando maiores, fixam-se ao epitélio, causando dor e até paralisia facial e ulcerações na boca. Na anatomia patológica, células mioepiteliais em padrões cribriformes ou tubulares ou sólidos ou císticos são encontradas, além de frequente invasão perineural e de algumas características imuno-histoquímicas que o diferenciam de tumores, como adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (na PAAF, pode-se confundir com adenoma pleomorfo) e carcinoma mioepitelial. Afecção de mau prognóstico tem indicação cirúrgica da glândula, com ou sem esvaziamento cervical, dependendo do caso.

Tabela 515.1 Diagnósticos diferenciais de hipertrofias de glândulas salivares da orofaringe.

Infecciosas	Virais: caxumba, HIV, CMV, EBV, vírus Coxsackie, *parainfluenza* etc. Bacterianas: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, S. viridans, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae*
Granulomatosas	Tuberculose, sarcoidose, doença da arranhadura do gato, toxoplasmose, actinomicose
Autoimune	Síndrome de Sjögren, granulomatose de Wegener
Inflamatória	Sialometaplasia necrosante, parotidite de repetição da infância
Alérgica	Doença de Kimura
Cística	Congênita: cisto dermoide, congênita primária, congênita secundária Adquirida: mucocele, rânula, cistos verdadeiros
Tumores	Benignos: adenoma pleomórfico, mioepitelioma, cistadenoma papilífero (tumor de Warthin), adenoma de células basais (adenoma monomórfico), adenoma canalicular, adenoma oxifílico, oncocitoma, adenoma de células sebáceas, lesão linfoepitelial benigna, lesões não classificadas Malignos: adenocarcinoma de células acinares, carcinoma adenoide cístico (cilindroma), cistadenocarcinoma, carcinoma mioepitelial, adenocarcinoma polimorfo, adenocarcinoma sem especificação, adenocarcinoma de células basais, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma em adenoma pleomórfico (tumor misto maligno), carcinoma espinocelular, carcinoma de células acinares, carcinoma indiferenciado, bem diferenciado (baixo grau), mal diferenciado (alto grau), linfomas, linfossarcomas, metástases
Outros	Regionais: hemangiomas, linfangiomas, linfoadenomegalias, lipoma, aneurisma, neurilemoma, hipertrofia masseteriana, tumor do corpo carotídeo, hipertrofia masseteriana, hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia, drogas, bulimia

CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HIV = vírus da imunodeficiência humana; PAAF = punção aspirativa por agulha fina.

Cistadenocarcinoma

Diferente histologicamente do cilindroma (formações císticas e crescimento papilar), não tem predileção sexual, é bastante raro e compromete principalmente a parótida em um crescimento lento e com riscos de infiltração óssea; as metástases são raras, portanto o esvaziamento cervical não se faz necessário, mas a parotidectomia superficial ou total, sim.

Adenocarcinoma de células acinares

Também mais comum no sexo feminino (3:2), acomete principalmente parótidas com um crescimento igualmente lento ao cilindroma, mimetizando um tumor benigno, porém com alta capacidade de metástase e de recorrência tumoral. Pode ser de consistência variável, causar dor e até paresia facial. Apresenta algumas características imuno-histoquímicas e, à microscopia, presença de células poligonais com citoplasma fracamente basófilo. Seu tratamento baseia-se na exérese da glândula e, se necessário, esvaziamento cervical.

Adenocarcinoma sem especificação

Semelhante aos anteriores, mais comum nas mulheres, é o segundo tumor maligno mais comum das glândulas salivares (maiores: menores) e também apresenta lento crescimento, com péssimo prognóstico. Tende a aderir a planos profundos, com baixa mobilidade e chances de necrose e hemorragia, com diferenciação ductal ou glandular. O tratamento é o mesmo dos tumores malignos já citados, porém, aqui, acredita-se que a radioterapia possa ter bom resultado a longo prazo.

Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau

Típico de glândulas salivares menores, acomete principalmente mulheres (2:1) na quinta e sétima décadas de vida. Bastante invasivo, pode causar sangramentos, ulcerações e dor. Não capsulado, pode ter aspectos sólido, tubular, trabecular ou ductal, com características imuno-histoquímicas próprias. A exérese do tumor, com amplas margens de segurança, deve ser realizada devido ao grande risco de recidivas.

Adenocarcinoma de células basais

Apresenta capacidade de infiltração local e metastatização a distância e acomete ambos os sexos em igual proporção, principalmente, em uma idade mais avançada. O crescimento lento na parótida torna-o assintomático, mas com necessidade de parotidectomia total ou parcial.

Carcinoma espinocelular

Raramente primário de glândulas salivares, são geralmente metástases de tumores à distância ou por invasão de órgão vizinho comprometido. Acometem as glândulas parótidas e submandibulares quase exclusivamente e apresentam péssimo prognóstico. As chances de recidiva são elevadas e podem ocorrer em um terço dos casos, a distância (pulmão, ossos e abdome). A parotidectomia total com esvaziamento cervical é a melhor conduta para o caso; a radioterapia é discutida.

Carcinoma mucoepidermoide

Um dos tumores malignos mais comuns das glândulas salivares, tem leve predileção pelo sexo feminino (1,5:1) e afeta principalmente as parótidas (70%). Tem crescimento extremamente lento e assintomático, mas, quando rápido, causa paralisia facial, trismo e amolecimento dentário (se na parótida), sangramentos e ulcerações (se nas glândulas salivares menores). Histologicamente, apresenta células mucosas, escamosas e intermediárias, com áreas císticas e características imuno-histoquímicas próprias. A cirurgia deve consistir na exérese total da glândula, com esvaziamento cervical. A quimioterapia e a radioterapia são procedimentos consideráveis em alguns casos.

Diagnóstico diferencial

Os tumores malignos das glândulas salivares merecem diagnóstico diferencial com outras patologias que podem ocorrer na região conforme exposto na Tabela 515.1 e apresentadas a seguir:

- Tumor do corpo carotídeo
- Lipoma
- Aneurisma
- Neurilemoma
- Hemangioma
- Hipertrofia masseteriana.

Lesões císticas das glândulas salivares

Congênitas

Embora não comum, são responsáveis por 2 a 5% dos comprometimentos parotídeos, principal glândula salivar acometida. São avaliados por tomografia computadorizada, e o PAAF é indicado quando descartada uma neoplasia. Tratados clinicamente, quando evoluem com um aumento de volume ou com infecções recorrentes, o tratamento cirúrgico é o mais indicado, cuidando-se, sempre, com o nervo facial. Como exemplo, há o cisto dermoide, o cisto congênito primário (anomalia do primeiro arco branquial), o cisto congênito secundário (anomalia do primeiro e segundo arcos branquiais).

Adquiridas

Podem estar associadas a traumas, como no caso das mucoceles, rânulas e cistos verdadeiros, a cálculos, a obstruções de ductos salivares ou até mesmo a tumores benignos e lesões linfoepiteliais. Algumas neoplasias, ainda, podem mimetizar um aumento cístico de glândula salivar como, por exemplo, os carcinomas adenocístico e epidermoide, o adenoma pleomórfico, o tumor de Warthin e a infecção pelo HIV.

Hipertrofia autoimune de glândulas salivares

Síndrome de Sjögren

Também discutida no capítulo de xerostomia, é uma doença autoimune que pode também comprometer as glândulas salivares e lacrimais, classificando-se em primária, secundária (associada a outra doença autoimune, tal como lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide) e, atualmente, um terceiro grupo, os associados ao vírus da hepatite C, do HIV e outros.

O aumento progressivo, não doloroso, das glândulas parótidas pode ocorrer, além de xerostomia e xeroftalmia. Seu diagnóstico, seguindo alguns critérios *major* e *minor*, baseia-se na presença de sintomas, exames laboratoriais (anticorpos anti-SSa e anti-SSb, fator antinúcleo e fator reumatoide), cintigrafia, sialometria, exames com rosa-de-bengala ou Schirmer e biopsia de glândulas salivares menores (importante infiltrado linfocitário periductal, substituindo ácinos glandulares). O tratamento consiste em sintomáticos, corticosteroides e até algumas drogas alternativas, como a pilocarpina.

Granulomatose de Wegener

Vasculite necrosante, provavelmente autoimune, compromete homens e mulheres na proporção 2:1, sendo responsável pelo acometimento de diversos órgãos, tais como os dos tratos respiratório e intestinal, rim, fígado e, mais raramente, parótidas e seus gânglios intra e extraglandulares, bilateralmente. O diagnóstico faz-se por PAAF (vasculite necrosante circundado por histiócitos em paliçada) e a positividade do anticorpo antineutrófilo citoplasmático (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) C na fase aguda.

Hipertrofia inflamatória de glândulas salivares

Sialometaplasia necrosante

É uma doença inflamatória benigna, de origem não bem esclarecida, mas que se manifesta como um tumor maligno de glândulas salivares menores: de rápido crescimento, há nódulo e úlceras profundas no palato duro e seu principal diagnóstico diferencial é o carcinoma mucoepidermoide ou escamoso. Raro, apresenta remissão espontânea em três a doze semanas, sem recorrências. A cirurgia é mais diagnóstica do que terapêutica nesse caso: há provável isquemia vascular, com necrose dos lóbulos salivares, metaplasia malpighiana reacional, reação inflamatória e ulceração.

Parotidite recorrente da infância

De causa ainda desconhecida, é uma das afecções mais comuns de glândulas salivares da infância. São episódios recorrentes de aumento parotídeo secundários à estase salivar, podendo haver uma infecção viral ou bacteriana associada a cada episódio. O diagnóstico é, sobretudo, clínico e seu tratamento, com sintomáticos e, se necessário, antibioticoterapia. Na evolução, tende a diminuir a frequência das crises, cessando na adolescência, sem necessidade de abordagem cirúrgica.

Hipertrofia infecciosa aguda de glândulas salivares

Como já descrito no capítulo de estomatites infecciosas e traumáticas, inúmeros vírus, assim como bactérias, podem causar aumento de glândulas salivares, sobretudo parotídeo (menor função bacteriostática), mimetizando processos tumorais, porém de forma mais aguda: são as sialoadenites.

A caxumba (paramixovírus) é a mais corriqueira entre as virais, mas o citomegalovírus (principalmente em recém-nascidos), Epstein-Barr, *coxsackie* e *parainfluenzae* devem ser lembrados. O vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency vírus*) também é um importante diagnóstico diferencial: um aumento cístico linfoepitelial bilateral no interior das parótidas pode ser uma das primeiras manifestações clínicas da doença precedidas pelo aumento linfocítico CD8.

Já entre as bacterianas, o principal agente é *Staphylococcus aureus*, mas *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e anaeróbios também podem ser os agressores.

Infecções granulomatosas

São afecções geralmente de caráter mais crônico, assintomático e comprometem mais comumente o parênquima parotídeo e a rede linfática. Algumas delas encontram-se mais bem descritas no capítulo Doenças Ulcerogranulomatosas na Cavidade Oral.

Tuberculose

Devido à síndrome da imunodeficiência humana, a incidência de tuberculose voltou a aumentar. Além dos sintomas gerais típicos (febre vespertina, sudorese, emagrecimento), afeta o parênquima das glândulas salivares maiores e os gânglios peri e intraglandulares, com ou sem fistulização; raramente acomete o nervo facial. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) confirma o diagnóstico para início do tratamento; algumas vezes, a exérese da glândula faz-se necessária.

Se primária, a parótida é a principal glândula acometida, unilateral, mimetizando uma sialoadenite, se ocorrer aumento agudo; uma neoplasia, se progressivo. Quando secundária, sequela de quadro pulmonar, as glândulas submandibulares e linguais são as mais afetadas.

Sarcoidose

É diagnóstico de exclusão e as alterações glandulares podem ou não estar associadas ao quadro sistêmico dessa afecção. Normalmente compromete as glândulas submandibulares, sublinguais e até as salivares menores, além da lacrimal. Quando acomete a parótida, associada à paralisia facial e à uveíte/glaucoma, tem-se a síndrome de Heerfordt, que deve ser tratada com corticoterapia sistêmica. Além do aumento glandular, febre, náuseas e mal-

estar geral podem fazer parte do quadro de sintomas. O comprometimento pulmonar mostra, na sua forma mais comum, uma imagem radiológica de “saco de batata”.

Toxoplasmose

Transmitido pelas fezes do gato (mais raro) ou pela ingestão de carnes contaminadas, *Toxoplasma gondii* acomete parótidas e linfonodos adjacentes. Em pacientes imunocomprometidos, tem-se normalmente a forma disseminada, com comprometimento hepatoesplênico, pericárdico e/ou miocárdico associados, além de mialgia e anorexia.

Doença da arranhadura do gato

Transmitida pela arranhadura de um gato doméstico, o bacilo pode afetar linfonodos intra e extraparotídeos ou submandibulares, formando granulomas e microabscessos, que, na evolução, podem coalescer. Em um quadro mais grave, artrite, encefalite, neurorretinite, hepatite ou osteomielite podem estar associadas: neste caso, usa-se ceftriaxona. Nos casos mais amenos, aguarda-se a remissão da linfadenomegalia (1 a 2 meses) ou faz-se a PAAF (terapêutica e diagnóstica).

Actinomicose

Anaeróbio Gram-positivo, o *Actinomyces* é encontrado na boca e no trato digestório como parte da flora. Em uma ruptura de barreira de mucosa (trauma) ou caminho retrógrado ductal, causa um processo inflamatório lento, com aumento progressivo não doloroso de glândula salivar maior e de linfonodos que, após necrose e microabscessos difusos, fistulizam. A PAAF faz o diagnóstico, assim como a cultura de secreção, e a terapêutica é feita por via intravenosa (IV), com penicilina ou clindamicina ou doxiciclina ou eritromicina por 6 semanas; depois, a medicação é mantida por via oral (VO) mais 6 meses.

Hipertrofia alérgica de glândulas salivares

Doença de Kimura

Doença inflamatória crônica, predominantemente unilateral, que se manifesta com nódulos múltiplos e indolores na região da cabeça e pescoço, com ou sem comprometimento de glândulas salivares, envolvendo derme e subcutâneo e geralmente associada à linfadenopatia cervical. É, possivelmente, associada a processo autoimune, trauma ou alergia e mais frequente em asiáticos do sexo masculino (2:1), na terceira década de vida. A eosinofilia e o aumento nos níveis séricos de IgE sugerem uma reação alérgica tipo CD4 (+) T *helper* 2 (Th2). Células Th2 produziriam interleucinas (IL) IL-4 IL-5 e IL-13, que, por sua vez, agiriam nas células B, promovendo a produção de IgE antígeno-específicas. A proliferação celular Th2 e a superexpressão de citocinas desempenhariam papel fundamental no desenvolvimento da doença.

Por ser rara, é muito confundida com hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (Hale – ocorre mais em mulheres e é associada a uma reação vasoproliferativa sem fibrose), mas histopatologicamente caracteriza-se por infiltrado inflamatório linfocítico com formação de folículos linfoides entremeados por agregados de eosinófilos e fibrose variável em um estroma ricamente vascular.

Outras

A bulimia, além de alterações dentárias e de mucosa oral, pode também causar um aumento grave de parótidas, devido à alcalose gerada em decorrência aos vômitos, com consequente diminuição dos íons de cloro e de potássio. Outros diagnósticos diferenciais são as hipertrofias geradas pelo uso de drogas como a fenitoína (submandibular) e de dozapina, pelo alcoolismo, por uma lipossubstituição do parênquima, ou hipovitaminose A, desnutrição, má absorção de nutrientes (doença celíaca), pancreatites recorrentes, além de outras.

Também não se devem esquecer as sialolitíases que acabam levando a um aumento glandular por estase salivar e, posteriormente, pelo processo inflamatório crônico gerado, caso o cálculo não seja logo expelido.

Capítulo 516

Faringotonsilites

Maria Rosa Machado de Souza Carvalho

Introdução

Por motivo de ordem didática, será adotado o termo faringotonsilites em referência aos processos inflamatórios que atingem a região anatômica da faringe, adotando classificação conforme o tempo de sua evolução (aguda, subaguda e crônica) e a idade do paciente em que se manifestam os sintomas (na criança e no adulto). As tonsilas palatinas, faríngeas, linguais, peritubáricas e nódulos linfoides da parede posterior faríngea (são tecidos linfoepiteliais localizados em áreas estratégicas). Esses tecidos imunocompetentes representam a primeira linha de defesa contra proteínas estranhas ingeridas ou inaladas, como bactérias, vírus ou antígenos alimentares, sua resposta permite o aparecimento de imunoglobulinas de barreira em todas as mucosas.

As faringotonsilites foram divididas classicamente pelo aspecto macroscópico das lesões que sugeriam o agente patológico. Essa divisão é a seguinte: catarral, folicular, membranosa, pseudomembranosa, hipertrófica, herpética, ceratótica, ulcerosa, atrófica, *sicca* e granulomatosa (tuberculosa e sifilítica, blastomicose, leishmaniose). Ainda que essa classificação tenha caído em desuso em razão do melhor diagnóstico e da eficiência das terapias que são empregadas mais precocemente e de modo efetivo, levando à modificação da apresentação macroscópica, ela permite que, dependendo da região envolvida, se possa identificar quadros clínicos típicos (Figura 516.1).

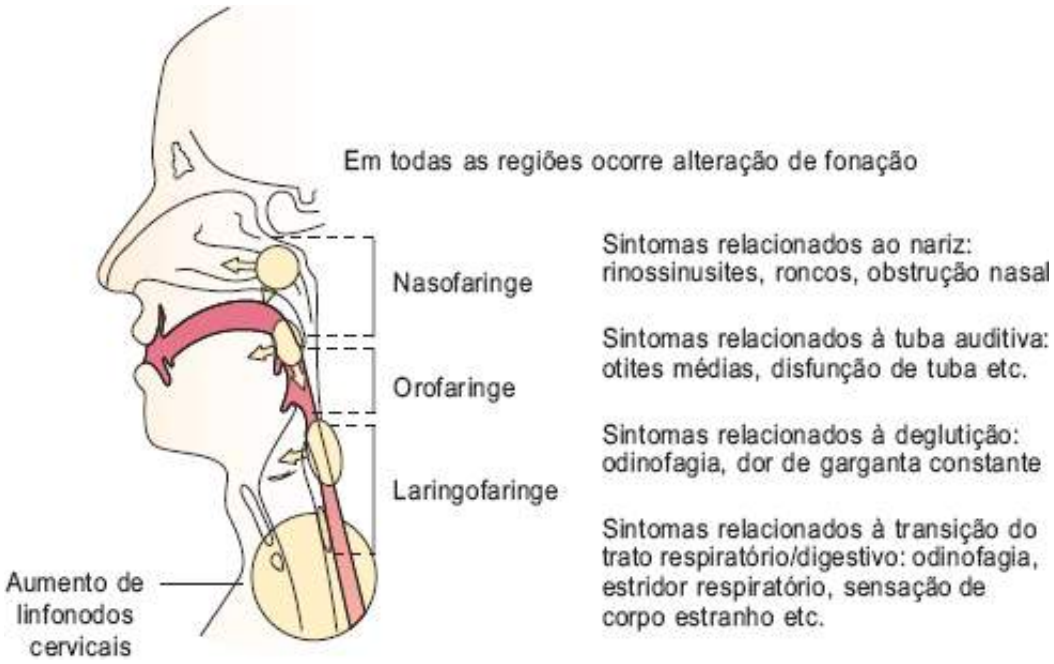

Figura 516.1 Relação entre as estruturas anatômicas envolvidas e sinais e sintomas do processo inflamatório na faringe.

Quando a infecção está localizada na parte nasal da faringe, o quadro clínico predominante é de sintomas nasais associados a sintomas auditivos, em maior ou menor intensidade. Quando se trata de paciente pediátrico, a interferência da tonsila faríngea pode predominar no quadro clínico o aparecimento de secreção nasal mucoide, mucopurulenta, respiração de suplência bucal e aparecimento de roncos noturnos, o que, em alguns casos, pode levar à síndrome de apneia obstrutiva do sono. Quando a orofaringe está envolvida, a odinofagia associada à dor de garganta é a queixa mais frequentemente observada no quadro agudo. No quadro crônico é possível o aparecimento de halitose e, às vezes, a queixa de grânulos com odor fétido. Na criança, hipertrofia das tonsilas palatinas é comum

gerar sintomatologia de obstrução aerodigestiva. Na laringofaringe, a sensação de corpo estranho e a disfagia com sinais de refluxo podem ser observadas. É necessário lembrar que, na maioria desses quadros, o envolvimento de todas essas regiões pode ocorrer simultaneamente, causando alterações respiratórias, foniátricas e de deglutição (Figura 516.2).

Fundamentos básicos

A faringe é um tubo em que o trato respiratório e o trato digestivo têm sua comunicação mais importante e, portanto, deve ter mecanismos que o mantenham íntegro e que também o preservem de agressões externas. Esses mecanismos existem e são bem equilibrados pelo organismo, permitindo respostas sincronizadas que executam dupla tarefa: destruir os agentes que produzem doenças e manter as funções alimentar e respiratória (ver Figura 516.1).

A compreensão dos mecanismos respiratórios e de deglutição é fundamental para que se possa entender os processos crônicos inflamatórios da região. Recordando, de modo didático, o mecanismo de deglutição apresenta duas fases: uma que é voluntária e ocorre na cavidade bucal; outra que é involuntária e está relacionada com a entrada alimentar na faringe, desencadeando, nesse momento, reflexos de proteção ao trato respiratório, como fechamento da parte nasal da faringe pelo palato mole, fechamento da glote pela laringe e abertura do esfíncter esofágico inferior. Há, nesse momento, o levantamento desse tubo e a contração da musculatura intrínseca da faringe, produzindo uma onda em direção ao esôfago. Nem sempre esses processos impedem que a faringe tenha alterações de pH súbitas, o que leva provavelmente ao aparecimento de alterações metaplásicas que favorecem o aparecimento de manifestações infecciosas crônicas.

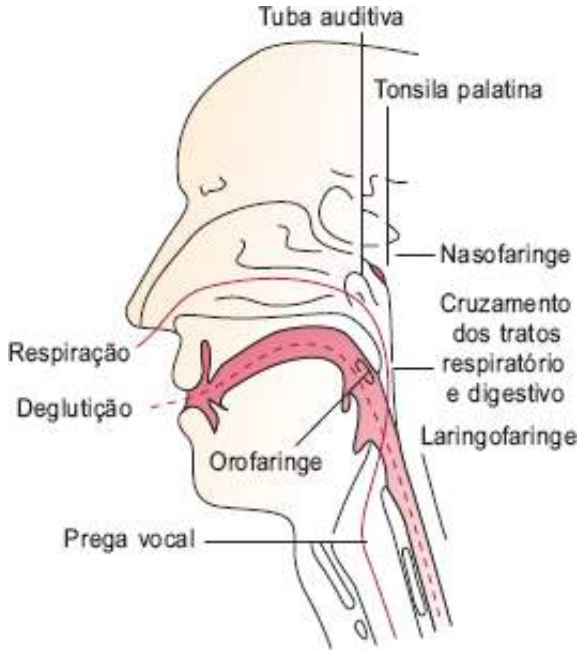

Figura 516.2 Esquema da faringe na confluência entre os tratos respiratório e digestivo: principais relações.

Caso se considere apenas esse mecanismo, pode-se incorrer em um simplismo e, com isso, essa região será manejada de maneira incorreta. Portanto, é preciso lembrar que essa região é sede de inúmeros folículos linfoides que são locais de apresentação de bactérias, vírus e outros agentes. A função de apresentação, nesse local, está ainda em fase de compreensão, mas já se sabe que esse local tem relação com a produção de imunoglobulinas específica do tipo A secretora e que o controle dessa produção (Figura 516.3) é, sem dúvida, bem conhecido na infecção do vírus da pólio e já está bem demonstrado por vários trabalhos na literatura pertinente. A influenciada exposição a agentes externos, tais como fumo e poluição, também deve ser considerada na doença crônica. No idoso, alterações hormonais podem levar ao aparecimento de faringite atrófica.

Na criança, esse mecanismo de infecção e o aprendizado imunológico do indivíduo devem ser considerados e, como os processos agudos são muito mais frequentes na criança, a gravidade das manifestações clínicas e repercussão no crescimento e desenvolvimento desse paciente obriga a sua condução terapêutica. O ambiente deve ser interrogado com relação à habitação arejada, com saneamento básico e condições nutricionais adequadas.

Uma breve revisão da anatomia da faringe revela que a faringe é um tubo que se estende da base do crânio até a cartilagem cricóidea. Internamente, é revestida por uma mucosa e, externamente, possui uma camada muscular envolvida pela fáscia bucofaríngea, conectada à fáscia cervical profunda. Essa região envolve, didaticamente, outras regiões, da nasofaringe, da orofaringe e da laringofaringe, e seu conhecimento anatômico permite prever as complicações pertinentes à cada região. A nasofaringe é uma região cuboide e seu assoalho é formado pelo palato mole; apresenta uma comunicação aberta com a coana e, na parede posterior, mostra um aglomerado de tecido linfoide conhecido como tonsila faríngea. Ao seu lado, encontra-se uma estrutura que é conhecida como toro tubário, na qual está a abertura do óstio faríngeo da tuba auditiva. O fechamento e a abertura desse óstio promovem a entrada de ar na orelha média e também produzem drenagem, para a nasofaringe, de secreções produzidas na orelha média.

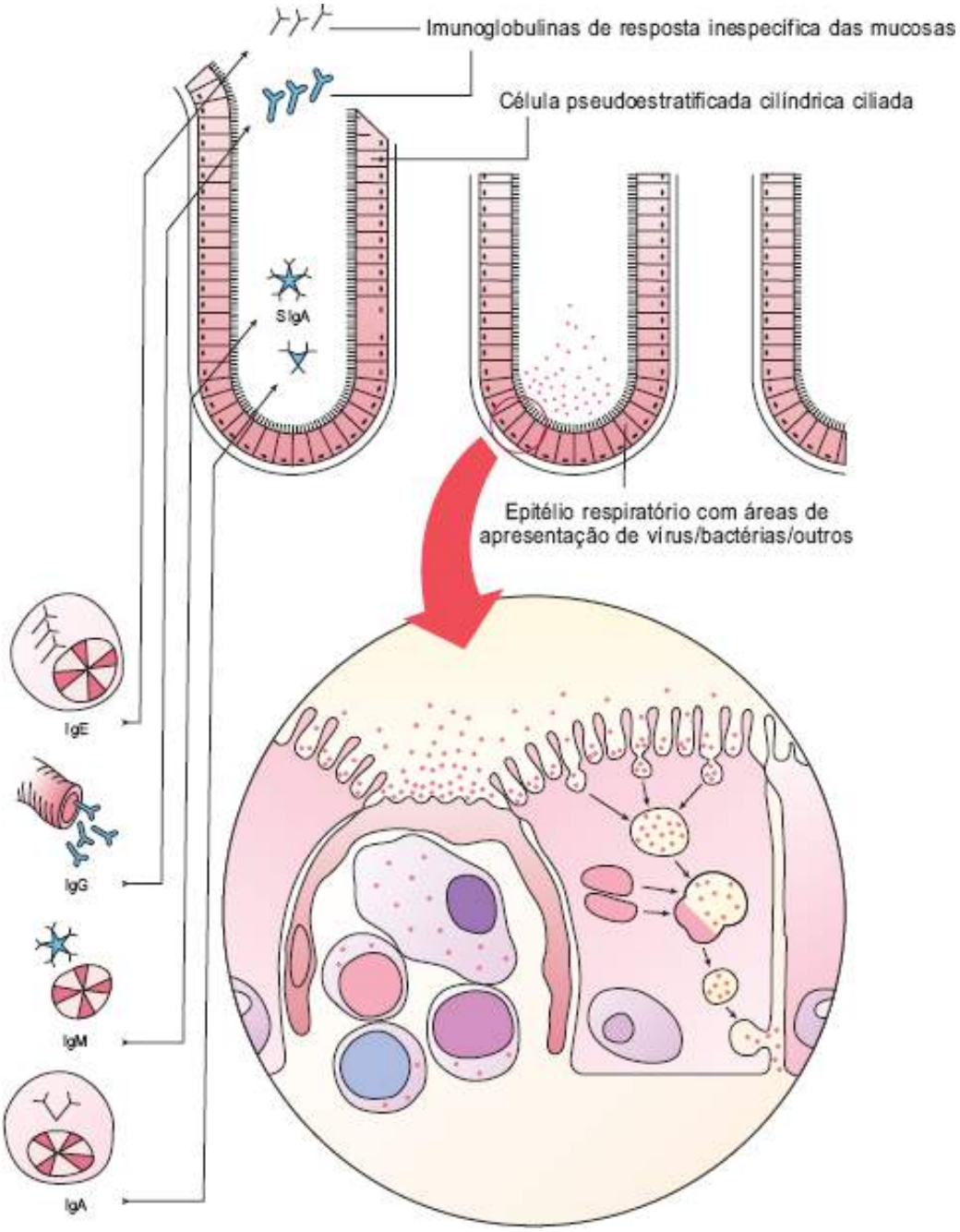

Figura 516.3 Resposta imune da mucosa com formação de imunoglobulinas (Ig). SIgA = imunoglobulina do tipo A secretora.

A parte nasal da faringe possui um plexo linfático amplo que acaba drenando para os nódulos cervicais anteriores, para os jugulodigástricos, para o trígono posterior do pescoço. A suplência arterial e venosa dessa região é proveniente de ramos da artéria facial e da artéria maxilar interna, com grande anastomose desses ramos. A drenagem venosa dessa região é realizada por meio do plexo faríngeo, que se comunica com o seio cavernoso e a cavidade orbitária.

A parte bucal da faringe é a região que se estende do palato mole até a borda da epiglote e se comunica com a

cavidade bucal através do istmo orofaríngeo, que compreende a loja tonsiliana, na qual se encontram o pilar anterior, formado pelo músculo palatoglosso e o pilar posterior formado pelo músculo palatofaríngeo. A tonsila palatina localiza-se nesse local e é composta de tecido linfoide organizado. A drenagem linfática dessa região é feita para os nódulos jugulodigástricos e parafaríngeos.

A parte laríngea da faringe ou laringofaringe, ou hipofaringe, é a região mais baixa da faringe e localiza-se próximo ao osso hioide; tem como abertura anterior a laringe, e, como posterior, o esôfago cervical.

A parede da faringe é constituída por três camadas: a mucosa, a submucosa (intrafaringe aponeurose) e as camadas musculares. Aqui será dada atenção à camada mucosa, na qual as faringites ocorrem. A mucosa é vascularizada e apresenta células produtoras de muco, chamadas caliciformes; há também aglomerados de tecido linfoide espalhados difusamente por toda a mucosa. No processo inflamatório, verifica-se liberação de substâncias vasoativas que produzem edema e aumento da produção de muco, o qual, na fase inicial, é mais aquoso, tornando-se mais espesso, pelo aparecimento de células e proteínas; finalmente, advém o aparecimento de pus, o que nem sempre significa bactérias. Essas modificações, em nível microscópico, correspondem ao aparecimento de modificações macroscópicas, que antigamente eram classificadas como faringites granulosas, hiperplásicas, purulentas, dependendo do estágio inflamatório da doença.

O tubo da faringe apresenta três camadas assim constituídas: a camada mucosa, que é revestida por um epitélio do tipo respiratório, com células caliciformes e aglomeradas de tecido linfoide; uma camada de aponeurose e uma camada muscular. Mais uma vez a atenção se voltará à camada mucosa, na qual o processo inflamatório dessa região se produz. Quando esse epitélio é invadido por agentes patogênicos, libera-se substâncias vasoativas que geram vasodilatação, aumento de produção de muco e alteração da consistência desse. Os nódulos inflamatórios se hiperplasiam e ocorre a formação de imunoglobulina do tipo A secretora, que produz proteção futura. Nessa barreira, o controle da resposta envolve *feedbacks* positivo e negativo, que regulam essa atividade (modulam essa resposta). O entendimento ainda suscita muitas dúvidas com relação a essa resposta.

A resposta inespecífica que confere proteção também envolve atividade mucociliar, que impede a invasão dos patógenos. Qualquer falha nesses mecanismos produz invasão e reação inflamatória aguda. Essas falhas são mais frequentes em crianças e em idosos. Os idosos têm alterações mucoepiteliais nessa região, provavelmente decorrentes do atrito que essa região sofre e de alterações hormonais; há também o aparecimento de refluxo gastresofágico, aumentado com a idade (Figura 516.4).

Com relação à fisiopatologia da faringotonsilite aguda, o vírus, após se implantar no epitélio, consegue invadi-lo produzindo resposta imune que varia de agente para agente, mas, em geral, leva à ativação de células de defesa. Essas, por meio de uma resposta inicial, vão aumentar a vascularização da região e, com isso, produzir edema e secreção aquosa, alterando a composição do muco. Trabalhos experimentais de inoculação viral demonstram que, nas primeiras 72 h após a invasão do vírus, essas alterações vão-se modificando e a composição do muco é alterada, com a vinda de células e com a destruição local. Passa-se, então, para uma situação de espessamento do muco e, finalmente, com o aparecimento de neutrófilos degenerados, para a consequente presença de pus nessa região. Isso nem sempre significa contaminação bacteriana, mas, sem dúvida, nesse momento de agressão e de resposta inflamatória ativada, abre-se chance para instalação de bactérias, produzindo complicações pertinentes à sua invasão. (Entre esses agressores, o mais importante é o *Streptococcus piogenes*, que provoca a maior incidência de complicações, podendo provocar formação de abscessos retrofaríngeos, febre reumática, glomerulonefrite difusa aguda, dentre outras). Deve-se lembrar de sempre do quadro de mononucleose, que pode apresentar-se como uma faringite aguda com linfonodos cervicais muito aumentados.

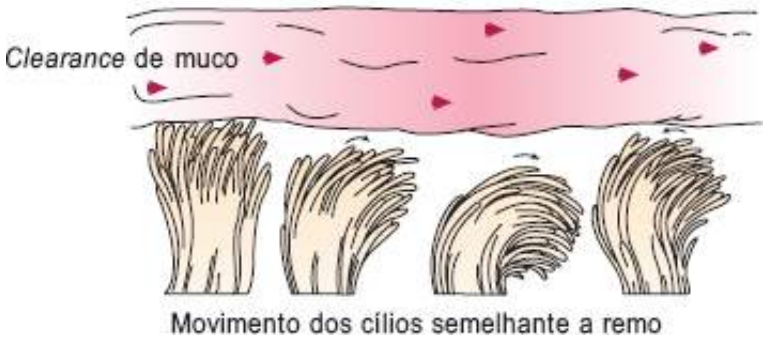

Figura 516.4 Movimento do muco através do epitélio, não permitindo a invasão dos patógenos.

Considerações gerais

A dor de garganta é provavelmente um dos sintomas mais comumente encontrados em Medicina. Na maioria das vezes, esse quadro tem como agente etiológico o vírus e outros agentes não bacterianos a serem considerados; entre eles estão vírus sincicial respiratório, rinovírus, vírus para influenza A e B, adenovírus, vírus Epstein-Barr, vírus Coxsackie, vírus ECHO, *Mycoplasma pneumoniae*, rubéola, *Chlamydia trachomatis*, citomegalovírus, varicela, herpes simples, sarampo, vírus da imunodeficiência humana.[1] No entanto, o agente que deve ser considerado no momento de um quadro agudo é o estreptococos piogenes por produzir, na sua maioria das vezes, as complicações mais frequentes (abscesso peritonsilar, febre reumática e glomerulonefrite difusa aguda, dentre outras). Em adolescentes e adultos jovens, o aumento tonsilar difuso agudo com aumento de linfonos deve ter como diagnóstico diferencial o quadro clínico de mononucleose, lembrando que, na fase aguda, as sorologias para esse diagnóstico ainda podem estar negativas, mas que o hematológico revela-se um linfócitos e com linfócitos atípicos. Nesse caso é contraindicado o uso de amoxilina porque pode piorar esse quadro.

Na compreensão da fisiopatologia e do tratamento das faringotonsilites, é de fundamental importância considerar os fatores da infecção e, para isso, dividir as responsabilidades entre o agente infeccioso e o hospedeiro. São fatores do agente estes parâmetros: tipo de organismo, quantidade de organismos, nível de impacto de virulência sobre o trato faríngeo. Com relação aos fatores do hospedeiro, devem-se levar em conta fatores genéticos, idade, hábitos respiratórios e alimentares, imunidade ativa e passiva, alergia, condição hormonal, condições socioeconômicas, lar, aglomerações, escola e/ou trabalho, tabagismo passivo e/ou ativo, álcool e qualidade de vida.

A idade do paciente em que a doença é encontrada também influencia em sua manifestação. Em crianças, há maior incidência de quadros inflamatórios agudos e o aumento dos tecidos linfoides tem o pico aos 3 anos e diminuição progressiva até os 7 anos na grande maioria dos casos. Após adenotonsilectomia, é comum as crianças apresentarem faringites que são, normalmente, de fácil controle; o processo infecioso ocorre nos nódulos linfoides da parede posterior da faringe.

Os estudos, ao longo desses anos, têm mudado os conceitos da região faríngea. O desenvolvimento de técnicas histopatológicas e o uso de técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) estão contribuindo para que se possam compreender melhor esses processos inflamatórios, bem como as novas formas de tratamento, tornando nossas medidas mais racionais e mais eficazes no tratamento de nossos pacientes. O conceito de biofilme pode explicar, em alguns casos, a doença crônica na região. A melhora do conhecimento revela melhor perspectiva de atuação nas diversas áreas de expressão genética, receptores das células epiteliais, modelos de animais, em estudos epidemiológicos, na descoberta de novas drogas e no uso do bom senso na indicação das possibilidades terapêuticas.

Considerações nosológicas

Nos últimos anos, a literatura centrou-se em vários aspectos de discussão sobre esse tema, incluindo trabalhos que envolveram raciocínio clínico de Medicina baseada em evidências com vários trabalhos de revisão e metanálise sobre esse assunto e outros sobre fisiopatologia, a pesquisa básica em animais, o entendimento de doenças que estão associadas às agressões dessa área e de aspectos imunológicos, bem como na melhoria da inspeção dessa região, por meio da fibroscopia.

Em muitos desses trabalhos, os autores alertam o uso indiscriminado de antibioticoterapia e/ou terapias agressivas lembrando-se que essas doenças são muito frequentes na prática diária. O conhecimento do tubo faríngeo de que nesse local ocorrem traumas, em virtude da passagem de alimentos e da passagem de ar e também é local do contato com substâncias externas e, portanto, terem muita influência, o entendimento da função imune das mucosas e de renovação epitelial constante (ver Figuras 516.3 e 516.4).

Faringotonsilite aguda é uma das doenças mais corriqueiras, sendo que o agente mais comum é vírus e estreptococos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) é a principal causa bacteriana. Uma cultura ou um teste rápido de detecção de antígeno de amostras de *swab* de garganta devem ser feitos apenas com base nos resultados clínicos, a fim de evitar excesso de diagnóstico de origem bacteriana e prescrição desnecessária de antibióticos. Os objetivos do tratamento são: a redução dos sintomas, reduzir o período contagioso e prevenir complicações locais de supurativa e sistêmicas. Idealmente, apenas os casos confirmados devem receber antibióticos. Se não há nenhuma

possibilidade de realizar um teste rápido de detecção de antígeno, ou, em alguns casos, se o resultado é negativo, recomenda-se efetuar uma cultura e, se houver índice alto de suspeita, prescrever antibióticos. Penicilina é o tratamento de escolha, embora a amoxicilina também é aceite como a primeira opção. Amoxicilina/Clavulanato não é indicado em qualquer caso como tratamento empírico. Macrolídeos não são um antibiótico de primeira escolha e deve ser reservada para aqueles pacientes com reação alérgica a penicilina imediata ou para o tratamento de transportadoras estreptocócicas. É de primordial importância adaptar a prescriçãode antibióticos para a evidência científica.[2]

Esses autores levantam a presença da *Chlamydia trachomatis* como forma de faringite assintomática, a evolução desses casos não tratados devem ser estudados.[3] Uno chama atenção da presença da *Chlamydia pneumoniae* em um paciente com rinossinusite associada a faringites de repetição e crônica e que pós-uso de macrolídeo houve melhora. Ele também acha que podemos estar subdiagnosticando esse agente.[4]

A relação entre as infecções por estreptococos na via respiratória superior e o estado do portador ainda hoje não está totalmente estabelecida, e o aspecto da resposta imune nesses pacientes pode dar o melhor conhecimento do portador. Um aspecto importante disso é compreender as diferenças entre uma resposta imune e uma resposta imune protetora.[5]

Para evitar o uso indiscriminado de antibióticos em casos de faringotonsilites é necessária uma cuidadosa identificação de casos de estreptococos. A observação clínica, embora realizada por pediatras especializados, pode em uma porcentagem considerável de casos ser falha e, portanto, o uso de testes diagnósticos deve ser utilizado sempre que possível para não incorrermos em um viés interpretativo subjetivo na classificação da gravidade dos sinais e sintomas.[6] *Streptococcus pyogenes*, ou grupo A *Streptococcus* (gás), provoca faringotonsilites. Okabe *et al.* estudaram os T sorotipos em genótipos e a suscetibilidade antimicrobiana de gás isoladas de pacientes com faringotonsilites. Os dois serótipos de T mais comuns foram T12 (10/25:40%) e T1 (7/25:28%), e os dois genótipos comuns foram emm12 (12/27:44%) e emm1 (7/27:26%). Observou-se boa correlação entre esses sorotipos de T e genótipos de emm.[7] Em uma revisão sistemática,[8] foram identificadas doze diretrizes nacionais em seis países europeus (França, Reino Unido, Finlândia, Holanda, Escócia e Bélgica), cinco nos EUA e uma no Canadá. Recomendações diferem substancialmente quanto à utilização de uma cultura teste ou garganta de diagnóstico rápido de antígeno e as indicações de tratamento antibiótico. O norte-americano, o finlandês e o francês recomendam realizar investigação microbiológica em casos suspeitos e prescrição de antibióticos em casos confirmados para prevenir complicação supurativa e febre reumática aguda. De acordo com a orientação europeia restante, no entanto, dor aguda de garganta é considerada uma doença benigna e autolimitada. Testes microbiológicos não são rotineiramente recomendados, e o tratamento com antibióticos é reservado para casos selecionados. Todas as diretrizes estão de acordo que a penicilina de espectro estreito é a primeira escolha de antibiótico para o tratamento da faringite estreptocócica e que o tratamento deve durar dez dias para erradicar o microrganismo. Na conclusão desse trabalho, os autores encontraram discrepâncias substanciais nas recomendações para a gestão da faringite entre diretrizes nacionais na Europa e América do Norte.[8] Perea e Palomares[9] relatam as vantagens de se usar técnicas de diagnóstico molecular para bactérias que atingem o trato respiratório superior.

Agentes patogênicos virais tais como o *Streptococcus pyogenes* podem ter um período de vida maior que o esperado para um processo agudo e se tornar assintomático, podendo gerar processo crônico.[10]

Na literatura pertinente consultada, ainda existe trabalho[11] que aborda a funcionalidade das células CD4(+) e CD8(+) T de Tonsilas palatinas cronicamente infectadas. Seu objetivo foi analisar a funcionalidade das células CD4(+) e CD8(+) T com relação ao tecido tonsilar. O estudo mediu a frequência de células de CD4(+) T antígeno-específicas, a citotoxicidade de ex-vivo direto de CD8(+) T células, fenótipo de células t de memória, perfil de citocinas e fenótipo de DC. O resultado desse trabalho demonstra que CD4(+) e CD8(+) T células de tecido tonsilar são totalmente funcional,[11] Yamanaka[12] relata que as tonsilas faríngeas e palatinas são a primeira barreira para patógenos e substâncias estranhas. Fluckiger *et al.*[13] apontaram a relevância da proteína M como o mais importante fator na infecção pelo *Streptococcus*, pois ela produziria a aderência e a invasão dessa bactéria. Para eles, fatores de inibição dessa proteína que se manifestam como imunoglobulina tipo A secretora e imunoglobulina sérica do tipo G protegeriam contra a invasão. Swedo *et al.*[14] observaram o aparecimento de doença autoimune com alteração de comportamento em crianças com infecções por *Streptococcus*; os sintomas eram exacerbados quando havia infecção aguda. Os autores acreditam que isso pode ser um *gatilho* no aparecimento dos sintomas. *Streptococcus pyogenes* (estreptococos do grupo A [gás]) apresenta cepas produtoras de gases que ligam fator

regulador de complemento host H (CFH) através de seu domínio de 7 e, desse modo, diminui o ataque de complemento e C3b mediada por opsinofagocitose, a ativação do complemento humano por diferentes cepas de gás correlacionadas negativamente com a vinculação do CFH através de seus domínios, 5 a 7. Os dados de sobrevivência *in vitro* bacteriana e a genética dos pacientes revelam existir associação do CFH importante para a patogênese das infecções das cepas produtoras de gás e sugerido que a inibição da ligação do CFH pode ser um aliado terapêutico nessas infeções.[15] Mania, Przybysz, Kurylak[16] relatam haver aumento do número de tonsilofaringite e de processos crônicos em paciente com exposição a fumo passivo (estudo com cem crianças que tiveram constante exposição. Ainda relacionado com a exposição de fumo e faringotonsilites, crônicas de Makushkina[17] contam o aparecimento de maior incidência de atrofia nas mucosas nasal e faríngea) e doenças crônicas nessas regiões em trabalhadores de fábrica de cigarros e os de indústria farmacêutica. Patel *et al.*[18] discutem o uso de *spray* oral *versus* o uso de gargarejo no curso de uma inflamação aguda. Eles concluíram que, quando os processos estão localizados na região da parede posterior, o uso de *spray* é o mais efetivo. Mas, quando o processo está localizado na base da língua e na laringofaringe, o uso do gargarejo é o mais indicado. Endo[19] levanta como a alergia, a detecção vírus Epstein-Barr e do herpes-vírus (SV1 e SV2, HHV8) estão relacionados com as tonsilites recorrentes e hipertrofia benigna idiopática. Os biofilmes têm entrado na explicação das tonsilites recorrentes e na hipertrofia crônica idiopática. *Staphylococcus aureus, Haemophilus* sp.,*Streptococcus* sp. são protegidos no intracelular.[20,21] Fosfolipase A2 (PLA2) desempenha papel importante na regulação do crescimento, diferenciação e inflamação da mucosa faríngea. Está sendo proposto como um marcador de avaliação para a infecção e inflamação. Esse estudo sugere que atividade do soro sPLA2 IIa pode ser considerada como um marcador de apoio diagnóstico.[22] A poli flora aeróbia e anaeróbia encontrada nas tonsilas faríngeas e palatinas, o *Staphylococcusaureus* e outras bactérias produtoras de betalactamase podem ser responsáveis por falhas de tratamento em pacientes com tonsilites recorrentes e consequentemente tonsilites crônicas.[23] Há trabalhos na literatura sugerindo a possibilidade de associação com o *Helicobacter pylori* (*H pylori* não foi achado em pessoas saudáveis, entretanto tem sido observado em pacientes com faringite crônica e história de alterações relacionada com a intolerância alimentar e gástrica).[24]

A qualidade de vida e alterações psicológicas também aparecem na literatura e, nesse trabalho, foram estudados 27 pacientes com sintomas de faringite crônica por mais de 6 meses e sem prévio diagnóstico psiquiátrico e 23 pacientes sem sintomas. Em todos os casos, foi realizada avaliação com o uso de Structural Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID) e nos casos com faringites foi encontrado em frequência 6.4 pacientes com alterações psiquiátricas a mais que do que nos controles.[25]

Abordagem terapêutica

A maioria dos colegas, diante de quadro agudo em que se possa acompanhar o paciente e, portanto, monitorar as complicações, tem certeza de que o uso de sintomáticos, como hidratação, mucolíticos e gargarejos com soluções isotônicas ao muco faríngeo, bem como o repouso relativo do paciente, são medidas mais acertadas para prevenção de complicações. Todavia, nem sempre o acompanhamento do doente é possível. Surgem, então, as dúvidas quanto ao uso de antibioticoterapia, dadas as possibilidades de complicações, trazendo consequências para o paciente. O bom senso nesse momento é o que determina nossa conduta e, em alguns casos, usaremos antibioticoterapia, pois o paciente se apresenta com toxemia e febre recorrente, em situação de risco imunitário. O uso de anti-inflamatórios não hormonais é controverso, pela possibilidade de provocar reações adversas, principalmente em crianças e idosos. Mucolíticos, em algumas situações, podem ajudar o paciente, a nosso ver, mas podem ser substituídos por uma hidratação adequada. O uso de colutórios para gargarejos não é efetivo para esterilizar a região e pode causar modificação da flora, induzindo à cronificação. Indicamos apenas soluções isotônicas ao muco para aumentar a limpeza local; substâncias que aumentem a salivação também podem ajudar. O uso de anti-inflamatório hormonal na fase aguda pode ser necessário, porém deve-se pesar muito o benefício e o risco disso e, em crianças e pacientes idosos, devem ser ministrados com muita cautela em virtude dos efeitos colaterais desse tipo de medicação. Se o processo for viral ou traumático, é autolimitado e sem complicações importantes.

As farigotonsilites agudas são processos extremamente comuns na rotina diária de atendimento, tanto de otorrinolaringologistas como de pediatras e de clínicos gerais, e seu manejo terapêutico envolve dúvidas e controvérsias, pois, apesar do aspecto benigno dessa doença, a possibilidade de complicações implica, muitas vezes, necessidade de antibioticoterapia. Quando a antibioticoterapia for necessária, acreditamos que o antibiótico

de escolha seja a penicilina, passando pela amoxicilina e pelas cefalosporinas. O paciente deve apresentar melhora clínica em 72 h após essa primeira administração, por possibilidade de resistência bacteriana. Quando o processo de uma faringite se torna crônico, nossa orientação é de restabelecimento de uma mucosa típica dessa região, com flora própria e produção de muco normal; entretanto, não há ainda conhecimento suficiente sobre esses parâmetros e nossa terapia cai em usos empíricos.

Com relação às faringites crônicas, que têm maior incidência em pacientes idosos, o entendimento dos processos funcionais de deglutição e dos mecanismos de proteção ao trato respiratório, impedindo o refluxo, e o entendimento da função mucociliar dessa região vão possibilitar melhor manejo terapêutico desses pacientes. Em contato do dia a dia de atendimento, observam-se várias condutas em relação ao tratamento das faringites crônicas. A imune estimulação inespecífica com patógenos inativados e usados oralmente é prática comum em nosso meio, não havendo trabalhos científicos que justifiquem esse uso, e havendo possibilidade de complicações alérgicas a esses extratos. Empiricamente, temos usado a cauterização da faringe com ácido tricloroacético a 50% e, apesar de não termos efetuado trabalho científico, parece-nos que tem trazido benefício aos pacientes que apresentam faringite granulosa. O uso de gargarejos com substâncias de pH ácido ou alcalino (como bicarbonato de sódio e ácido acético, ácido acetilsalicílico) também trazem resultados clínicos nesses casos, e acreditamos que essas substâncias produzam esfoliação da mucosa, permitindo reepitelização, semelhante ao que ocorre no *peeling*. As substâncias à base de estrogênio podem ser usadas em pacientes que apresentam faringites secas e/ou atróficas. Nesses casos, o uso de vitaminas A, C e D também tem sido preconizado. Há também alguns autores que indicam o uso de infiltração com corticoide na submucosa, acreditando que diminua o processo inflamatório; não temos experiência com esse tipo de orientação. Alguns autores preconizam o uso prolongado de antibiótico, acreditando que alguma bactéria da flora normal da faringe possa estar produzindo o processo crônico; não temos experiência com esse tipo de conduta, reservando esse uso apenas na agudização desses processos crônicos. As medidas antirrefluxo, postural e alimentar têm trazido benefícios aos nossos pacientes, porém o uso de medicação antirrefluxo tem sido reservado apenas aos pacientes que têm diagnóstico firmado pela endoscopia e/ou pHmetria de dois canais com associação da manométrica. A orientação do ambiente em que a pessoa vive e dorme é fundamental, pois, diminuindo a agressão, a chance de haver agudização também diminui. Em geral, pedir que os pacientes deixem o hábito de fumar, de ingerir álcool, de se expor ao ar-condicionado e de ingerir alimentos excessivamente quentes ou frios parece diminuir as agudizações.

Os avanços diagnósticos e terapêuticos deverão trazer melhora no diagnóstico e na prevenção das faringotonsilites, passando por vacinas que irão prevenir os processos agudos, tão frequentes nessa região.

Os testes rápidos de detecção do *Streptococcus* sp. deverão, com o tempo, tornar-se rotina para a maioria dos serviços, e isso permitirá que não se faça uso indiscriminado de antibioticoterapia, como temos observado em trabalhos epidemiológicos, prevenindo, assim, a resistência das bactérias a esses antibióticos.

Com relação à indicação cirúrgica dos casos de tonsilites não existe uma regra que possa ser seguida para todos os pacientes, porém, nos casos de obstrução aerodigestivas, a indicação é precisa. No caso de infecções de repetição e/ou halitose, o bom senso deve imperar a decisão cirúrgica. Na associação com outras doenças, a indicação cirúrgica também deve ser tomada de acordo com o clínico e/ou o pediatra que acompanha o paciente.

Quando o agente das faringotonsilites é o da tuberculose, da sífilis ou da difteria, o uso de antibioticoterapia é o mesmo preconizado para as formas clássicas. A melhora da qualidade de vida e do ambiente pode ser fundamental na solução do processo crônico.[24]

Considerações finais

As tonsilofaringites são doenças com grande frequência em todas as faixas etárias, sendo que, na prática médica, o seu diagnóstico é muito comum. Apesar de ser uma doença relativamente benigna, pode, em certas situações, apresentar complicações aguda e, por vezes, ficarem crônicas. A resolução da doença passa por um bom manejamento terapêutico e pelo conhecimento da anatomia, fisiologia, imunologia e fisiopatologia da região. Muito dos tratamentos realizados são totalmente empíricos. O uso de antibioticoterapia deve ser ministrado racionalmente. O *Streptococcus piogenes* é o agente que produz as maiores complicações nos processos agudos, devendo-se, através do uso de teste microbiológico, estabelecer o diagnóstico e evitar o uso de medicação inadequada ao quadro.

O refluxo gastresofágico parece causar maior chance de tonsilofaringites no adulto, mas não se podem simplificar os múltiplos fatores que acarretam manutenção dessa doença. No caso das tonsilites crônicas, a

intervenção cirúrgica leva a bons resultados desde que bem indicada.

Capítulo 517

Xerostomia

Ivo Bussoloti Filho, Ana Cristina Kfouri Camargo, Bianca Maria Liquidato e Marco Antonio dos Anjos Corvo

Introdução

Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, que pode ou não ser consequência da diminuição da função das glândulas salivares.[1–7] A redução do fluxo salivar é prejudicial à homeostase oral, podendo acarretar grande impacto sobre a saúde e o bem-estar geral. Apesar disso, é frequentemente negligenciada pelos profissionais de saúde e pelos próprios pacientes. Um estudo realizado entre 1.148 idosos demonstrou que 16% dos homens e 25% das mulheres apresentam boca seca. Mais de 50% dos idosos têm queixa ocasional de xerostomia, e 10 a 25% apresentam esse sintoma constantemente.[8] A xerostomia é mais frequentemente causada pelo uso de drogas que inibem o fluxo salivar, doenças autoimunes e irradiação das glândulas salivares. Além disso, pode estar associada a depressão, mucosite, infecções orais e dentárias, disfagia, distúrbios da fala e distúrbios digestivos, como doença do refluxo gastresofágico e refluxo laringofaríngeo.[1,9]

A saliva tem papel fundamental no funcionamento da cavidade oral, e é formada por uma mistura de fluido do sulco gengival, microrganismos da flora oral, células epiteliais e secreção das glândulas salivares. As glândulas salivares secretam uma variedade de eletrólitos, peptídios, glicoproteínas e lipídios que desempenham as seguintes funções:

- Atividade antimicrobiana contra bactérias, vírus e fungos[10,11]
- Lubrificação e proteção da mucosa oral e digestiva contra traumas e desidratação, através da produção de mucinas
- Tamponamento salivar, para regular o pH
- Proteção dos dentes e prevenção de sua desmineralização pela ação dos íons Cálcio e íons fosfato[10]
- Auxílio na gustação através da dissolução de moléculas e de seu transporte até as papilas gustativas.[5,11,12]

Noventa e cinco por cento da saliva é produzida pelas glândulas salivares maiores: parótida (45%), submandibulares e sublinguais (50%). A parótida é uma glândula serosa que secreta fluido rico em eletrólitos e pobre em mucinas. As submandibulares e sublinguais são glândulas mistas seromucosas que produzem fluido rico em eletrólitos e mucopolissacarídios. As glândulas salivares menores são responsáveis pelos 5% restantes de saliva produzida, que é totalmente composta por mucopolissacarídios e correspondem a 70% de toda a mucina secretada.

As glândulas salivares têm inervação do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. O sistema simpático estimula as glândulas submandibulares e sublinguais, produzindo secreção espessa, ao passo que o sistema parassimpático estimula todas as glândulas salivares. Como a parótida contribui com maior volume de saliva, o resultado é uma secreção fluida.[13] Estudo realizado por Fox sugere que alterações nas glândulas submandibulares e sublinguais têm maior importância na etiologia da boca seca, o que poderia ser explicado pela maior secreção de mucinas por parte dessas glândulas.[14] As mucinas têm propriedades lubrificantes, e pequenas quantidades de saliva mucosa são necessárias para adequada hidratação da mucosa oral.[1] Consequentemente, a falta de mucinas, mas não a diminuição de saliva em níveis absolutos, seria a responsável pelo aparecimento da xerostomia.[1,15]

O fluxo salivar costuma ser menor pela manhã e maior no final da tarde, e durante as refeições ele aumenta em até 50 vezes.[5,12] A mastigação estimula a produção de saliva por meio de mecanorreceptores periodontais e por

estimulação mecânica da mucosa oral e da língua.[5] Não existem padrões universais que caracterizem a hipossalivação, mas taxas inferiores a 0,1 mℓ/min são consideradas anormais.[16]

Caracterização do sintoma

A xerostomia pode-se apresentar em graus variáveis de gravidade, incluindo os casos em que a mucosa é relativamente normal, até aqueles em que há completa ausência de saliva, com alterações importantes da mucosa oral e maior desconforto por parte do paciente. A xerostomia é, por definição, uma sensação subjetiva de boca seca, mas outros sinais e sintomas também costumam caracterizar a doença. A dificuldade para mastigar, deglutir e falar é consequente à falta de lubrificação, que resulta em aderência da língua e bolo alimentar à mucosa oral e superfície dentária. Isso torna necessária maior ingestão de líquidos durante as refeições para auxiliar a deglutição.[13] Pode haver sensação de queimação na boca e na língua, halitose e diminuição da gustação. O desconforto oral é pior à noite e entre as refeições. A mucosa oral torna-se menos resistente aos traumas, acarretando mucosites e ulcerações que limitam o uso de próteses dentárias. Outro fator limitante ao uso de próteses seria sua menor aderência ao palato duro.[17] Isso poderia contribuir para um déficit nutricional, principalmente em idosos.[5,18] Estudo realizado por Loesche *et al.* demonstrou que os pacientes com xerostomia costumam evitar alimentos crocantes (p. ex., cenouras), pegajosos (p. ex., pasta de amendoim) e secos (p. ex., pão).[18]

Nos casos crônicos de privação de saliva, podem-se observar também fissuras na língua e atrofia das papilas filiformes, queilite angular, rachaduras nos lábios e áreas de hiperemia na mucosa oral. Outros pacientes apresentam mucosa seca e pálida por atrofia do epitélio e perda de seu revestimento mucoso.[19] A expressão manual dos ductos das glândulas salivares maiores resulta em menor quantidade de saliva secretada, que é geralmente espumosa ou viscosa. Pode-se observar aumento das glândulas salivares maiores (unilateral ou bilateral).[3] Alterações na flora oral predispõem a infecções oportunistas, principalmente por *Candida*, e contribuem para a proliferação de microrganismos cariogênicos (*Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* sp.). A xerostomia pode acidificar o pH oral, alterar seu equilíbrio eletrolítico e diminuir os níveis de imunoglobulina A (IgA) secretora, prejudicando os mecanismos de proteção dentária contra as cáries.[20] Esses pacientes apresentam cáries extensas no esmalte da superfície dentária (área cervical, borda incisiva e cúspides) e na face vestibular e lingual dos dentes, uma vez que a saliva é responsável pela limpeza mecânica dessas regiões.[21] Eles frequentemente têm gengivite, com áreas de retração gengival e exposição da raiz dentária. Por apresentar menor teor mineral em sua constituição, a raiz dentária exposta torna-se mais suscetível ao aparecimento de cáries, constituindo lesões que dificilmente conseguem ser restauradas e que podem originar queda dentária.[10] Cabe ressaltar que indivíduos com salivação normal dificilmente apresentam cáries nesta região.[21]

Nos casos em que a xerostomia faz parte de um quadro sistêmico, como nas doenças autoimunes, outros sintomas extraorais podem ser referidos, como ressecamento de pele, vagina, olhos, nariz e garganta.[5,22]

Diagnóstico diferencial

A xerostomia pode ocorrer em pacientes com atividade normal das glândulas salivares. A respiração bucal, por exemplo, causa sensação de boca seca (Figura 517.1).[5]

A produção de saliva é regulada pelo sistema nervoso autônomo e está sujeita à estimulação determinada por causas físicas e psicológicas. Sendo assim, a xerostomia induzida por hipossalivação pode resultar de quatro causas básicas:

- Fatores que atuam no centro da salivação
- Fatores que atuam sobre a função das vias autonômicas
- Fatores que atuam sobre a função das glândulas salivares
- Fatores que atuam sobre o equilíbrio hidreletrolítico.

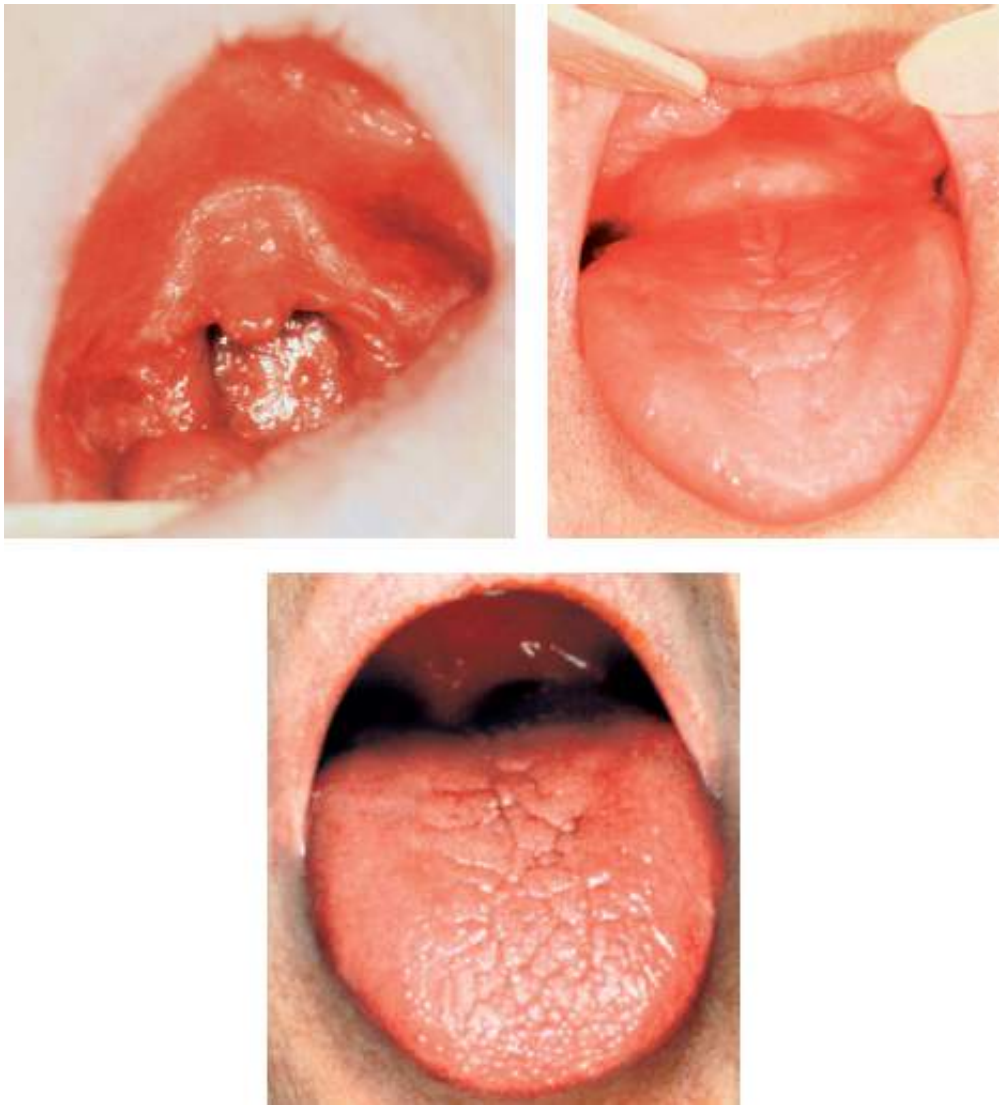

Figura 517.1 Aspecto da secura da mucosa oral.

Fatores que atuam no centro da salivação

São eles: emoções, como medo, excitação, estresse; drogas, como levodopa e morfina; doenças orgânicas, tais como tumores cerebrais e doença de Parkinson e depressão.

A depressão é a principal causa de xerostomia nesse grupo, decorrente do aumento de sua incidência entre idosos doentes e dependentes.[10] A xerostomia é frequentemente observada em pacientes com depressão, mesmo que não estejam sob tratamento medicamentoso.[2,4,6] Seu fluxo salivar chega a 50% dos valores encontrados em indivíduos normais. Porém, quando estimulado, o fluxo aumenta consideravelmente, o que leva a crer que fatores funcionais, e não orgânicos, seriam os responsáveis pela diminuição da salivação.[6] Vários neurotransmissores relacionados com a secreção de saliva poderiam também contribuir para a gênese da depressão, incluindo a norepinefrina e a serotonina.[1] Entre os pacientes que utilizam antidepressivos, 25% acabam abandonando o tratamento, sendo a xerostomia uma das razões para que isso ocorra.[6]

Fatores que atuam sobre a função das vias autonômicas

São eles: encefalite, tumores cerebrais, acidente vascular cerebral (AVC), neurocirurgias e drogas.

Existem aproximadamente 500 medicamentos que podem causar xerostomia.[3] Estudo realizado por Longman *et al.* demonstrou que 13% dos casos de xerostomia têm como etiologia o uso de drogas.[4] As mais comuns incluem os antidepressivos, anti-histamínicos, diuréticos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, anticolinérgicos e antineoplásicos. O uso concomitante de várias drogas e os tratamentos mais prolongados costumam desencadear quadros mais graves. Assim, entre os doentes crônicos e os idosos, a xerostomia é frequente e motivo comum de abandono do tratamento medicamentoso.[8] A xerostomia induzida por drogas é reversível, e as glândulas salivares costumam funcionar normalmente quando estimuladas.[6] Essas drogas interferem

no mecanismo neural responsável pela salivação. As drogas parassimpaticolíticas (atropina, anti-histamínicos), bloqueadores simpáticos (metoprolol, clonidina), bloqueadores ganglionares (cocaína) e inibidores de sistema nervoso central (drogas utilizadas em anestesia geral, benzodiazepínicos) têm potencial para diminuir o fluxo salivar. As drogas também alteram a produção de saliva ao provocar vasoconstrição nas glândulas salivares, modificando seu equilíbrio hidreletrolítico e o funcionamento acinar ou ductal.[5] É possível que alterações na composição proteica da saliva induzidas por drogas possam influenciar na percepção subjetiva de boca seca.[3] Alguns anti-hipertensivos, porém, causam xerostomia sem interferência direta sobre as glândulas salivares, por perda volêmica ou eletrolítica secundária à maior diurese. É importante salientar que os estudos sobre os efeitos das drogas na salivação foram, em sua maioria, realizados em modelos animais.[5]

Fatores que atuam sobre a função das glândulas salivares

Doenças autoimunes

Várias doenças atuam lesando diretamente as glândulas salivares. Entre as doenças autoimunes, a mais comum é a síndrome de Sjögren, que consiste em processo inflamatório crônico caracterizado por infiltração linfocitária das glândulas salivares maiores e menores (Figura 517.2).[10,23] Noventa por cento dos pacientes com essa síndrome apresentam xerostomia.[19] Entre os portadores de artrite reumatoide, a xerostomia é queixa comum. Está relacionada com dor e doença ativa em um terço dos casos, piorando muito a qualidade de vida desses pacientes.[24]

Obstrução e infecção

As infecções das glândulas salivares maiores costumam ser virais (parotidite epidêmica) ou bacterianas. As infecções bacterianas podem ocorrer por obstrução ductal consequente a sialolitíase, fístulas, mucoceles ou infiltração neoplásica. O quadro clínico caracteriza-se por edema doloroso da glândula acometida e alterações no fluxo e características da saliva.[17]

Tumores

Os tumores das glândulas salivares são raros, correspondem a 3% dos tumores da cavidade oral. O tumor mais comum é o adenoma pleomórfico, e as glândulas mais acometidas são as parótidas.

Radioterapia e quimioterapia

A radioterapia utilizada no tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço pode causar xerostomia grave e permanente.[10] Ela danifica o parênquima das glândulas salivares, causando inicialmente um processo inflamatório que progride para atrofia e fibrose.[25] Atua também sobre a microcirculação local, que apresenta focos de periarterite, endoarterite e até obliteração, diminuindo o aporte sanguíneo aos tecidos adjacentes e tornando-os menos resistentes aos traumas e infecções locais ou sistêmicas. As glândulas serosas são mais sensíveis à radioterapia, e as glândulas mucosas que receberam baixas doses de radiação tendem a restabelecer parte da sua função nos dois primeiros anos após o tratamento. A gravidade da lesão depende da dose diária de radiação, da duração do tratamento e da proximidade da glândula salivar em relação ao foco irradiado.[6] Doses entre 1.000 e 2.000 cGy são suficientes para diminuir o fluxo salivar em 50 a 75%, e uma carga radioativa maior que 4.000 cGy torna o quadro irreversível.[26,27] Pacientes submetidos à quimioterapia também podem evoluir com xerostomia, por efeito direto da droga sobre a mucosa oral ou como consequência indireta de mielossupressão.[11,27]

Figura 517.2 Aumento das glândulas parótidas na síndrome de Sjögren.

Diabetes melito

Estudo realizado por Sreebny *et al.* em 40 pacientes diabéticos demonstou que 43% tinham queixa de xerostomia; desses, 82% eram mulheres.[7] Seu fluxo salivar estava diminuído e os pacientes apresentavam outras queixas de ressecamento oral e extraoral. A diminuição da salivação nos pacientes diabéticos pode ser consequente a lesão do parênquima glandular, alterações na microcirculação das glândulas salivares, neuropatia autonômica ou a desidratação relacionada com a poliúria.[5,7,17]

Síndrome da imunodeficiência adquirida

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) podem apresentar inúmeros sinais e sintomas que envolvem as glândulas salivares, incluindo aumento glandular unilateral ou bilateral, queixa de boca seca e síndrome *Sjögren-like*. Possíveis causas para a diminuição da salivação nesses pacientes seriam infecção crônica das glândulas salivares ou inflamação secundária à imunodeficiência.[27]

Doença de Alzheimer e acidente vascular cerebral

São alterações que costumam ser acompanhadas por diminuição da mastigação. Sabe-se que a mastigação estimula o fluxo salivar por meio de aferência nervosa simpática localizada na mucosa oral e membrana periodontal. É provável que as alterações salivares provocadas pela diminuição da mastigação não sejam suficientes para causar xerostomia isoladamente, mas é possível que isso contribua para que esta queixa seja perceptível em pacientes suscetíveis.[6,19]

Pós-operatório de cirurgia ortognática

Pela mesma razão apresentada acima, outras situações que limitem a mastigação, como a necessidade de dietas líquidas e/ou a imobilização da mandíbula no pós-operatório das cirurgias ortognáticas podem causar diminuição significativa da secreção salivar, com possível atrofia da glândula em pacientes suscetíveis.

Doença enxerto versus hospedeiro

A doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) causa dano tecidual por meio de citotoxicidade mediada por células T e tem como alvos as mucosas oral e gastrintestinal, pele, fígado, pâncreas, glândulas lacrimais e salivares. O comprometimento das glândulas salivares na DEVH é caracterizado por xerostomia, diminuição dos níveis de imunoglobulinas salivares e aumento da incidência de infecções orais. Ocorrem mudanças na composição da saliva e na histopatologia das glândulas salivares menores dos lábios. Essas alterações são semelhantes às encontradas nas síndromes Sjögren-*like*.[28]

Outros

Fibrose cística, sarcoidose, hipotireoidismo, cirrose biliar primária, hiperlipoproteinemia também podem estar relacionados com o surgimento da xerostomia.[3,17]

Fatores que atuam sobre o equilíbrio hidreletrolítico

As necessidades de água para um adulto incluem a ingestão de 6 a 8 copos diários. Nos casos de ingestão hídrica inadequada, as glândulas salivares não produzirão quantidades suficientes de saliva pela insuficiência de água gerar um desequilíbrio hidreletrolítico. Não somente o baixo aporte hídrico, mas qualquer condição que desencadeie perda excessiva de líquidos como vômito, diarreia, sudorese ou hemorragia poderá causar xerostomia, assim como a poliúria relacionada com o diabetes.[10]

Por outro lado, a composição molecular da saliva também pode sofrer modificações de acordo com alterações no equilíbrio eletrolítico plasmático que acompanham determinadas doenças, determinando hiposalivação que pode ser traduzida como xerostomia.[29]

Abordagem diagnóstica

História clínica

A história deve ser completa, incluindo descrição detalhada dos sintomas, antecedentes de tratamentos com radiação ionizante ou quimioterapia, uso de medicamentos e presença de doenças sistêmicas reconhecidamente relacionadas com a xerostomia. O paciente deve ser questionado quanto à frequência de infecções e inflamações orais, queda de dentes, aumentos recorrentes das glândulas salivares e ressecamento ou irritabilidade nos olhos.[2,3,23]

A sensação de boca seca nem sempre é causada pela diminuição do fluxo salivar, mas é provável que isso esteja ocorrendo quando a xerostomia está associada a algumas outras queixas orais. Neste sentido, estudo realizado entre 100 pacientes com xerostomia demonstrou que respostas afirmativas a determinadas perguntas correspondem a níveis diminuídos de salivação à sialometria. Essas perguntas são:

- Você sente a boca seca durante as refeições?
- Você tem dificuldade para engolir algum alimento?
- Você precisa beber líquidos para conseguir engolir alimentos secos?
- Você acha que sua boca tem pouca saliva?

Essas perguntas buscam investigar principalmente a presença da xerostomia durante o período das refeições, momento em que o fluxo de saliva deveria ser maior. Portanto, respostas afirmativas são muito sugestivas de alteração glandular significativa e indicam que esses pacientes têm grande risco de desenvolver as complicações orais relacionadas com a xerostomia.[3]

Exame físico

Um exame completo da cavidade oral e cabeça e pescoço deve ser sempre realizado. Isso inclui avaliação de toda a mucosa oral, palpação das glândulas salivares maiores e dos orifícios dos seus ductos a fim de verificar se estão ou não secretando saliva. O exame dos dentes objetiva documentar presença de cáries recentes ou antigas, falta de dentes ou presença de diversas restaurações, sinais indiretos que podem indicar a hipossalivação.[2,3]

Sialometria

A sialometria pode ser realizada de duas maneiras: dosagem do total de saliva produzida ou dosagem da saliva produzida por cada glândula individualmente. Embora este método seja mais apropriado para quantificar os componentes da saliva, o fluxo salivar de uma única glândula pode ser aferido com o auxílio de coletores especializados. A saliva secretada pelas parótidas pode ser dosada utilizando-se o coletor de Carlsson-Crittenden, que isola o ducto parotídeo das outras secreções orais impedindo sua contaminação. O compartimento interno do coletor é colocado sobre o orifício do ducto parotídeo, permitindo que a saliva escoe para um tubo plástico. O fluxo salivar das glândulas submandibulares e sublinguais pode ser determinado pela sucção da saliva acumulada no

assoalho bucal, ao passo que a secreção das glândulas salivares menores é dosada com auxílio de fitas de papel celulose aderidas à face interna dos lábios, palato duro e mucosa jugal.[3,18]

De qualquer forma, o volume total de saliva produzida é mais fácil de ser mensurado, avaliando o funcionamento das glândulas salivares como um todo. O fluxo salivar pode ser determinado com ou sem estimulação prévia. O estímulo pode ser mastigatório ou gustativo. O primeiro é realizado com auxílio de pedaços de parafina (1 g) ou gomas de mascar sem açúcar e sem sabor. O estímulo gustativo é obtido com instilação de ácido cítrico a 2% em intervalos regulares sobre a língua. O fluxo salivar sem estímulo prévio (saliva em repouso) deve ser dosado primeiro, e esses pacientes devem evitar comer, beber, fumar, escovar os dentes ou mascar gomas nas duas horas que antecedem o exame. Níveis de salivação inferiores a 0,1 mℓ/min quando não estimulada, e 0,5 mℓ/min quando estimulada, são considerados anormais na maioria dos pacientes.[30,31] Como o fluxo salivar varia no decorrer do dia, sialometrias seriadas devem ser realizadas no mesmo horário. A amostra pode ser obtida de várias maneiras: solicitando ao paciente que cuspa ou babe dentro de um coletor, sucção da saliva (pacientes institucionalizados que não conseguem cuspir), ou depositando pedaços de algodão previamente pesados no assoalho bucal, pesando-os novamente após alguns minutos.[29,32,33] Os resultados são convertidos para mililitros por minuto.[3,5,18]

Exames laboratoriais

Os seguintes exames laboratoriais são indicados na pesquisa etiológica da xerostomia:

- Hematologia: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), ácidos fólicos plasmático, sérico e eritrocitário, ferritina sérica e concentrações séricas de vitamina B12
- Bioquímica: urina I; nos casos com exame alterado ou história familiar de diabetes, solicitar glicemia de jejum
- Imunologia: fator reumatoide e fator antinúcleo, autoanticorpos anti-SS-A, anti-SS-B e imunoglobulinas séricas.[2,3,17]

Exames de imagem

Um estudo mais detalhado sobre a anatomia e função das glândulas salivares pode ser realizado se houver indicação.

A *sialografia* consiste na introdução de substância radiopaca no orifício da glândula salivar, permitindo boa visualização da estrutura ductal e acinar. Essa técnica é útil para o diagnóstico de determinados tumores, sialolitíase, estenoses e processos inflamatórios.

A *ressonância magnética* (RM) permite excelente visualização do parênquima glandular e é particularmente utilizada nos casos de cistos e tumores, além de fornecer estimativas sobre o volume da glândula. A RM é indicada nos casos de aumento crônico glandular, mas pode ser substituída pela tomografia computadorizada (TC), que fornece informações semelhantes.[2]

A *cintigrafia* com tecnécio é um método dinâmico de avaliação da função das glândulas salivares. Tem como vantagens permitir análises quantitativas e avaliar o acúmulo de saliva nas glândulas salivares e sua secreção.[34] O tecnécio pertecnetato é administrado por via intravenosa, acumula-se nas glândulas salivares e é eliminado na cavidade oral. O exame pode ser realizado com ou sem estimulação das glândulas salivares e diagnostica obstruções, diminuição da função, ausência de resposta a estímulos e diminuição da captação.[2]

Biopsia de glândula salivar

É realizada através de incisão de 15 a 20 mm na face interna do lábio inferior. Devem-se evitar as áreas com sinais de trauma ou inflamação. São necessárias cinco glândulas ou mais para que a amostra seja significativa.[17] A presença de infiltrado linfocitário focal, hiperplasia ductal e destruição acinar confirma o diagnóstico de síndrome de Sjögren.[2,3] Estudo realizado por Astor *et al.* demonstrou que os dois melhores exames para o diagnóstico da síndrome de Sjögren são a sialometria e a biopsia de glândula salivar.[20]

Dosagem do fluxo lacrimal

O teste de Schirmer positivo sugere ressecamento ocular, que pode ocorrer nas doenças sistêmicas relacionadas com a xerostomia, como a síndrome de Sjogren.[2,23]

Tratamento

O tratamento da xerostomia tem como objetivos alívio dos sintomas, prevenção ou correção das eventuais sequelas da disfunção salivar e tentativa de cura da doença que a ocasionou. Assim, de acordo com as necessidades individuais, a abordagem terapêutica do paciente com xerostomia deve incluir os seguintes tópicos:

- Tratamento sintomático
- Terapias preventivas
- Estimulação tópica
- Estimulação sistêmica
- Terapias específicas contra as doenças que promovem a xerostomia.

Tratamento sintomático

Consiste na hidratação da mucosa oral por meio da ingestão frequente de líquidos, evitando-se bebidas que contenham açúcar para diminuir o risco de cáries dentárias. Bebidas contendo álcool ou cafeína e alimentos apimentados ou com sabor acentuado também devem ser evitados, pois podem piorar a irritabilidade da mucosa oral.[3,11,35] Os colutórios orais que têm álcool e extratos de limão em sua composição podem irritar a mucosa oral e promover a desmineralização dentária. O tabagismo deve ser desestimulado, pois contribui para o aparecimento das lesões da mucosa oral características da xerostomia.[36] A umidificação do quarto de dormir por meio de vaporizadores pode aliviar o maior ressecamento noturno, principalmente entre os respiradores bucais.[3,10,19] Hidratantes e emolientes à base de lanolina e vitamina E, ou até mesmo vaselina, podem ser aplicados sobre os lábios.[3,10]

A utilização de salivas artificiais deve ser considerada principalmente entre pacientes que não respondem à estimulação exógena da salivação. Esses substitutos da saliva são, em sua maioria, constituídos a partir de carboximetilcelulose ou mucinas. As mucinas parecem ter efeito mais duradouro em relação à carboximetilcelulose[3,5]. As salivas artificiais têm composição eletrolítica semelhante à da saliva humana, mas não possuem componentes similares às proteínas e glicoproteínas da saliva que protegem a mucosa oral.[6,37] Recentemente, fórmulas mais eficientes de saliva artificial vêm sendo desenvolvidas, a partir do óxido de polietileno, extratos de polissacarídio de linhaça e ácido poliacrílico.[38,39] Pastilhas contendo mucinas vêm sendo utilizadas com bons resultados no tratamento da xerostomia em pacientes com síndrome de Sjögren.[20]

A maioria dos pacientes com xerostomia, no entanto, tem certa resistência ao uso regular das salivas artificiais, cujo efeito costuma durar menos de uma hora, e preferem a ingestão frequente de água.[3,38] Alguns pacientes costumam usar a saliva artificial somente à noite, com resultados mais satisfatórios que os obtidos pelo uso diurno.[6,38] Além disso, as salivas artificiais costumam ser adocicadas com o sorbitol, que pode desencadear desconforto gastrintestinal após uso prolongado.[10]

Terapias preventivas

Os pacientes com xerostomia devem visitar o dentista regularmente a fim de prevenir o aparecimento de cáries e efetuar eventuais reparos nas próteses dentárias, evitando que elas se tornem mais um foco de irritação para a mucosa oral.[10] A higiene oral tem de ser rigorosa e complementada pela aplicação tópica de flúor e eventual limpeza dos dentes pelo dentista, principalmente entre os idosos com destreza manual e visão comprometidas.[5,19] Nos pacientes com xerostomia, os níveis de flúor dentário após aplicação tópica costumam ser mais elevados e duradouros em relação aos indivíduos com fluxo salivar normal. Isso ocorre porque o *clearance* de flúor encontra-se reduzido em pessoas com xerostomia, potencializando os benefícios clínicos do tratamento.[35] Existem ainda dentifrícios antixerostomia (Biotene®) que contêm lactoperoxidases que ativam sistemas bactericidas intraorais.[11] Pesquisadores vêm desenvolvendo soluções ricas em cálcio e fosfato a fim de promover a remineralização dos dentes, função normalmente desempenhada pela saliva. Porém nenhuma dessas soluções está disponível ainda para

o consumo.[3]

O risco de candidíase oral é maior entre os portadores de próteses dentárias móveis, que devem ser cuidadosamente limpas. As próteses devem ser colocadas em um recipiente com solução de clorexidina a 0,2% durante a noite ou limpas com gel de clorexidina a 1%, 2 vezes/dia nos casos de manifestação clínica da candidíase oral. A aplicação contínua de medicação antifúngica tópica para prevenir a candidíase oral ainda é discutível.[39] Clorexidina sob forma de bochechos tem ação antibacteriana e antifúngica, podendo ser utilizada também nos pacientes com dentes para auxílio no combate às bactérias cariogênicas.[35]

Lubrificação e hidratação inadequadas da mucosa oral, alterações de gustação, sensação de incômodo na boca e dificuldades na deglutição de alimentos contribuem para piora nos padrões de ingestão alimentar, principalmente entre os idosos. Assim, as deficiências nutricionais devem ser encaradas como uma sequela importante da xerostomia entre a população geriátrica e o auxílio de um nutricionista está sempre indicado para esses pacientes.[36]

Estimulação tópica

O sucesso do tratamento da xerostomia depende diretamente da intensidade da resposta das glândulas salivares a diversos estímulos. Esse tipo de resposta pode ser quantificado utilizando-se um estímulo gustativo, o ácido cítrico a 2%. Normalmente, esse ácido é capaz de promover grande estímulo da salivação. Nos pacientes com xerostomia, a quantidade de saliva obtida por meio desse estímulo é diretamente proporcional à viabilidade residual das glândulas salivares.

Os pacientes que respondem a esse estímulo inicial com o ácido cítrico costumam beneficiar-se dos tratamentos que compreendam estimulação mecânica (mastigação) e gustativa da salivação. A mastigação de tabletes de parafina (aproximadamente 1,5 g, 3 a 5 vezes/dia) ou de gomas de mascar sem açúcar estimula a salivação.[6] Tabletes de vitamina C ou balas com sabor azedo também podem ser utilizados, desde que o paciente seja edentado, pois teores elevados de acidez promovem a desmineralização do esmalte dentário.[6,19] Os pacientes com xerostomia devem ser encorajados, quando possível, a consumir alimentos que exijam mastigação vigorosa (cenouras, por exemplo) e a fracionar as refeições.[6,19,37]

O uso do ácido cítrico é provavelmente a maneira mais eficaz para aumentar a salivação.[5] O estímulo gustativo é obtido por meio de uma solução de ácido cítrico a 2,5%, saturada com fosfato de cálcio e adoçada com aspartame, devendo ser utilizada entre as refeições.[6]

A estimulação elétrica da salivação vem sendo testada em pacientes com síndrome de Sjögren, mas pouco se sabe no momento quanto à sua eficácia no tratamento da xerostomia. A acupuntura também vem sendo utilizada com o objetivo de aumentar o fluxo salivar, com sucesso variável.[5,39]

A combinação de estímulos mecânico e gustativo, higiene oral adequada e uso de flúor tópico é suficiente para tratar a grande maioria dos casos de xerostomia, mas é importante salientar que a estimulação tópica costuma ser realizada durante o dia (com o paciente acordado), ao passo que as queixas relacionadas com a xerostomia costumam ser mais pronunciadas durante a noite.[39]

Estimulação sistêmica

Historicamente, o primeiro agente utilizado para aumentar o fluxo de saliva foi o jaborandi, uma folha ressecada que é fonte de pilocarpina.[6] A pilocarpina é um agonista muscarínico colinérgico, mas também tem ação discreta sobre os receptores beta-adrenérgicos das glândulas salivares.[40,41] Costuma aumentar o fluxo salivar por aproximadamente 3 h após sua administração, mas seus efeitos podem demorar até 12 semanas para que sejam percebidos.[40–42] É o sialogogo sistêmico disponível mais eficiente para os casos em que o fluxo salivar está diminuído, mas desde que ainda reste alguma função glandular residual.[2] A pilocarpina apresenta amplo espectro de efeitos farmacológicos sistêmicos, podendo causar sudorese, náuseas, dor abdominal, diarreia, poliúria, cefaleia, tremores, tonturas, rinite, astenia e até mesmo taquicardia e hipertensão.[39,43] Todavia, quando utilizada nas doses habituais (comprimidos com 5 a 10 mg, 3 a 4 vezes/dia) raramente ocasiona esses efeitos colaterais.[3,39,43] A pilocarpina é amplamente utilizada no tratamento da xerostomia secundária à radioterapia de cabeça e pescoço, e vem sendo testada também nas outras condições relacionadas com a boca seca, como, por exemplo, a síndrome de Sjögren.[3,5,44] É contraindicada para o tratamento de xerostomia relacionada com o uso de medicamentos que

diminuem o fluxo salivar em idosos, nos casos de asma não controlada, em determinados tipos de glaucoma, falência cardíaca, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmo gastrintestinal, hipertireoidismo e na doença de Parkinson.[5,20,39]

Várias outras medicações sistêmicas também vêm sendo utilizadas com o propósito de aumentar a salivação, entre elas a bromexina, anetoltritiona, betanecol, carbacol e ioimbina. A bromexina é um agente mucolítico que costuma aliviar os sintomas relacionados com a xerostomia, embora não provoque aumento objetivo da salivação.[3] A anetoltritiona promove aumento significativo do fluxo salivar em pacientes com xerostomia leve e apresenta poucos efeitos colaterais. Essa droga parece estimular o sistema nervoso parassimpático, aumentando a secreção de acetilcolina e a salivação por parte das células acinares serosas.[33] A utilização de 25 mg de anetoltritiona, 3 vezes/dia, costuma aliviar a xerostomia consequente ao uso de medicação ou à síndrome de Sjögren. Não funciona em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.[3,39,42]

Como apresentam diferentes mecanismos de ação, a anetoltritiona e a pilocarpina têm efeito sinérgico e podem ser utilizadas simultaneamente. O betanecol é análogo da acetilcolina resistente à ação da acetilcolinesterase e, portanto, de efeito mais duradouro. Reações adversas a sua utilização são raras e incluem cefaleia, náuseas, desconforto abdominal, sudorese, lacrimejamento e broncospasmo.[45] O carbacol é utilizado no tratamento da xerostomia dos pacientes com câncer, mas seus efeitos sistêmicos em idosos ainda são pouco conhecidos.[5] A ioimbina é um antagonista alfa-2-adrenérgico que, assim como a anetoltritiona, pode ser usada no tratamento do ressecamento oral secundário ao uso de drogas que diminuem o fluxo salivar. Pode ocasionar, no entanto, inúmeros efeitos colaterais.[29,39]

É importante salientar que alguns indivíduos com fluxo salivar bastante diminuído não têm queixa de boca seca, enquanto outros com salivação abundante podem referir ressecamento oral. Vários estudos concluíram que as modificações no fluxo de saliva são as maiores responsáveis pelo surgimento da xerostomia. A qualidade da saliva também é importante, e alterações em sua composição química ou viscosidade também podem ocasionar esse tipo de queixa.[2] Assim, nem sempre o aumento do volume de saliva obtido por meio do uso de sialogogos sistêmicos corresponde ao alívio dos sintomas. Pequenos aumentos na salivação costumam beneficiar substancialmente os pacientes que produziam pouca ou nenhuma saliva, e o aumento equivalente em pacientes com maior fluxo inicial de saliva pode não desencadear melhora alguma.[41]

Terapias específicas contra doenças que promovem a xerostomia

As doenças crônicas progressivas que prejudicam o funcionamento das glândulas salivares devem ser tratadas a fim de evitar maiores lesões e, quando possível, possibilitar a regeneração do parênquima glandular. Os portadores da síndrome de Sjögren vêm utilizando terapias específicas contra essa afecção para promover o alívio da xerostomia, entre outros sintomas. Esses tratamentos visam diminuir o infiltrado inflamatório crônico das glândulas exócrinas e têm obtido sucesso parcial.[3]

Quanto à xerostomia induzida por medicamentos, a eliminação desses medicamentos restaura o fluxo salivar aos seus níveis normais. A maioria dessas drogas, no entanto, é usada para o tratamento de doenças graves que ameaçam a vida. Assim, medidas paliativas podem ser adotadas nesses casos e incluem a redução no número de medicamentos ingeridos, modificações nos horários em que são ingeridos e substituição por medicamentos que provoquem menos xerostomia. Alguns pacientes, principalmente os idosos, costumam fazer acompanhamento médico com diversos especialistas, utilizando vários medicamentos que têm efeitos colaterais que se somam. Muitas vezes alguns destes medicamentos são até desnecessários e poderiam ter sua dose reduzida. Existe uma correlação positiva entre o número de drogas consumidas e a prevalência de xerostomia. Além disso, deve-se também evitar que o pico sérico das drogas coincida com o período do dia em que a xerostomia é mais importante, que costumeiramente é a noite.[19,37]

Capítulo 518

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

José Eduardo Lutaif Dolci, Sandra Doria Xavier, Ricardo Dolci e Karla Cristina Viana Bregensk

Introdução

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio respiratório do sono que nas últimas três décadas vem sendo muito estudado, porém existem relatos sobre essa doença desde 1837 quando Charles Dickens, novelista inglês, descreveu um personagem chamado Joe em sua obra *Papers of the Pickwick Club*, que era obeso e muito sonolento.[1]

A SAOS tem como característica clínica principal a presença de roncos, por isso era no passado considerada exclusivamente um problema social, devido à dificuldade do (a) parceiro (a) em dormir com essas pessoas. Atualmente, sabe-se que a SAOS apresenta consequências cardiovasculares e alterações no desempenho cognitivo diurno, tornando-se um problema de saúde pública. Nos EUA, estimou-se que o custo anual do tratamento das consequências da SAOS esteja em torno de US$ 3,4 bilhões.[2]

Conceito

O termo distúrbio respiratório do sono (DRS) refere-se a um grupo de distúrbios causados por padrões respiratórios anormais que interferem no sono, incluindo o roncador primário, a síndrome de resistência nas vias respiratórias superiores (SRVRS) e SAOS. O ronco é o sintoma característico de todos esses distúrbios.

O roncador primário é caracterizado pela presença de roncos noturnos, porém sem apneias e/ou hipopneias, que são obstruções totais ou parciais das vias respiratórias do sono.

Na Síndrome da resistência das vias respiratórias superiores (SRVAS) há aumento da resistência das vias respiratórias superiores, avaliado pelo aumento progressivo do esforço respiratório medido por balão esofágico, culminado com um despertar. Tem como consequências a fragmentação do sono e a sonolência diurna excessiva.[3]

Segundo as definições da Academia Americana de Medicina do Sono, a SAOS caracteriza-se pela presença de eventos obstrutivos respiratórios, que podem ser apneias ou as hipopneias, ou seja, obstruções totais ou parciais das vias respiratórias do sono, respectivamente. As hipopneias caracterizam-se por diminuição do fluxo nasal maior ou igual a 30% do basal associada à queda de 4% da saturação de oxigênio e as apneias são diminuições do fluxo nasal maior ou igual à 90% do basal, com duração mínima de 10 s.

Como a apneia e hipopneia produzem efeitos cardiovasculares e cognitivos semelhantes, esses eventos obstrutivos respiratórios agrupam-se para determinar o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH), que é um índice muito importante para determinar a gravidade da SAOS. Assim, de acordo com o AIH, a SAOS é dividida em 3 grupos, sendo considerado normal AIH $\leq$ 5:

- Leve: > 5 e $\leq$ 15
- Moderado: > 15 e $\leq$ 30
- Grave: > 30.

Epidemiologia

A SAOS é uma doença evolutiva que afeta, em adultos, cerca de 4% dos homens e 0,6% das mulheres (sendo

descrita proporção de aproximadamente 3:1,[4] mais incidente a partir da quinta década de vida. Após a menopausa, a incidência na população feminina se eleva a cerca de 2%.

Um estudo epidemiológico realizado há poucos anos na cidade de São Paulo encontrou prevalência de SAOS em 24,8% dos homens e 9,6% das mulheres adultas quando utilizado o corte de IAH ≥ 15.[5] Esta maior prevalência na população paulistana deve-se provavelmente a dois fatores: o primeiro deles foi a inclusão de idosos no estudo mais atual e ainda o uso de sensores respiratórios mais sensíveis (cânulas de pressão) no estudo brasileiro.

Fisiopatologia

A SAOS tem origem multifatorial, porém as suas causas estão essencialmente ligadas ao desbalanço da pressão transmural da faringe durante o sono.

Com a evolução desde os primatas para os seres humanos, a faringe assumiu diferentes relações anatômicas, tornando-se mais alongada. Isto permitiu o desenvolvimento da fonação, no entanto, o osso hioide, muito importante na estabilidade da faringe por nele se inserirem alguns músculos dilatadores da faringe, perdeu conexão com o processo estiloide que é encontrada em outros mamíferos. Este fato fez com que a faringe se tornasse mais passível de sofrer colabamento nos seres humanos, uma vez que perdeu a estrutura rígida que a sustentava.

Sem um arcabouço ósseo sustentando a faringe, sua patência fica dependente das forças que nela atuam. Fatores como a obesidade ou outras alterações anatômicas elevam a pressão extraluminal enquanto um aumento da pressão negativa intratorácica durante a inspiração leva a uma tendência de colapso intraluminal da faringe. A musculatura dilatadora da faringe é muito importante na manutenção da pervidade da via respiratória durante a respiração.

A hipoxemia e a hipercapnia resultantes do hipofluxo levam ainda ao aumento da atividade simpática e liberação de mediadores inflamatórios, havendo risco aumentado para lesões vasculares, hipertensão arterial sistêmica e outras doenças cardiovasculares.[6]

Quadro clínico

Como já citado anteriormente, o principal sintoma do paciente com SAOS são os roncos.

Didaticamente, os sintomas dos pacientes com SAOS são divididos em noturnos e diurnos, como mostra a Tabela 518.1.[7]

Consequências cardiovasculares da apneia obstrutiva do sono

Estudos mostraram que até 50% dos pacientes com SAOS têm hipertensão arterial sistêmica. A fisiopatologia ainda não foi esclarecida, mas pode estar relacionada com a hiperatividade do sistema nervoso simpático, evidenciada nesses pacientes.[8]

Tabela 518.1 Sintomas dos pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Sintomas noturnos	Sintomas diurnos
Ronco alto	Sonolência diurna excessiva
Pausas respiratórias	Dificuldade de concentração
Despertares	Alterações do comportamento
Sono agitado	Diminuição da libido
Engasgos	Cefaleia matinal
Noctúria	Alterações da memória
Insônia	Irritabilidade

As arritmias cardíacas também foram associadas à SAOS. A bradiarritmia é mais comum, sendo provavelmente

secundária à hipertonia vagal observada em resposta à apneia. A taquiarritmia ventricular ou supraventricular pode ser evidenciada nos pacientes com hipoxemia grave, decorrente da hipoxemia do miocárdio.[8]

Hipertensão pulmonar, policitemia e *cor pulmonale* podem ser causadas pela hipercapnia e hipoxemia evidenciadas nos pacientes com SAOS grave.

Além disso, os pacientes com DRS (distúrbio respiratório do sono) têm risco mais elevado de sofrer acidentes vasculares encefálicos, mesmo que não apresentem a SAOS. Durante a apneia ocorre um decréscimo no fluxo sanguíneo cerebral devido ao menor débito cardíaco, que pode predispor ao acidente vascular cerebral em indivíduos predispostos, como em portadores de lesões ateromatosas de circulação carotídea e vertebral, sendo mais significativo durante o sono REM, quando aumenta a demanda de oxigênio encefálico, com maior necessidade de fluxo sanguíneo cerebral.

As consequências finais são mortalidade mais alta e expectativa de vida menor para os pacientes com a SAOS, principalmente aqueles que apresentam IAH maior de 20 por hora.[9] As principais consequências cardiovasculares são:

- Hipertensão sistêmica
- Doença arterial coronariana
- Arritmia cardíaca
- Acidentes vasculares encefálicos
- Hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*
- Policitemia.

É considerada como fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica[10] e também possui outras consequências cardiovasculares como progressão da aterosclerose,[11] infarto agudo do miocárdio, arritmias[12] e acidentes vasculares cerebrais,[13] assim como associação com aumento da morbimortalidade por causa cardiovascular.[14,15]

É importante que o médico generalista esteja preparado para suspeitar da SAOS diante de alguns sinais e sintomas que devem ser interrogados ou examinados durante a consulta. Diante disso, algumas dessas queixas são listadas na Tabela 518.2.

Achados clínicos

Pacientes com SAOS devem ser analisados sob o ponto de vista geral, sendo necessário o cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferências abdominal e cervical, além de avaliação das comorbidades existentes. A análise facial e da cavidade oral poderá revelar alterações anatômicas que predispõem ao quadro de apneia, como se pode observar a seguir:[16]

Tabela 518.2 Apresentação da síndrome da apneia obstrutiva do sono às várias especialidades.

Cardiologista	Hipertensão, hipertrofia VE, angina noturna, IAM, arritmias, insuficiência cardíaca, cor pulmonale, hipertensão pulmonar
Psiquiatra	Depressão, ansiedade, alteração comportamental, delirium agudo
Neurologista	Epilepsia refratária, doença cerebrovascular, reabilitação neurológica difícil, cefaleia matinal
Anestesista	Intubação difícil, sensibilidade a opioide e sedação, apneias durante recuperação anestésica
Urologista	Noctúria, impotência, disfunção erétil
Endocrinologista	Hipotiroidismo, acromegalia, diabetes
Otorrinolaringologista	Roncos, dor de garganta, rouquidão
Gastroenterologista	Refluxo gastresofágico

Hematologista	Policitemia
Pneumologista	Dispneia noturna, insuficiência respiratória

Fonte: MedicinaNet (Dr. Eduardo Lyra de Queiroz).

- Retrognatia/micrognatia
- Macroglossia
- Hipoplasia maxilar
- Palato ogival
- Palato mole redundante/palato web (Figura 518.1)
- Palato mole posteriorizado
- Hiperplasia amigdaliana
- Úvula alongada/espessa.

É importante salientar que pacientes que não apresentam as alterações acima não estão livres de apresentarem SAOS. Portanto, pacientes com exame físico normal ainda podem apresentar a doença. A importância no detalhado exame físico é conseguir identificar qual paciente se beneficiará com procedimento cirúrgico, ou seja, somente os pacientes com alguma alteração anatômica serão beneficiados com cirurgia otorrinolaringológica.

Para avaliarmos o grau de estreitamento da via respiratória na orofaringe, utilizamos a Classificação de Mallampati modificada, na qual pede-se para o paciente abrir a boca e manter a língua dentro dela e analisa-se o quanto é possível enxergar da parede posterior da faringe. Quanto mais se enxerga menor é o Mallampati.

Diagnóstico

O diagnóstico da SAOS é clínico e polissonográfico. A polissonografia é o exame padrão-ouro para o diagnóstico e determinação da gravidade da SAOS, avaliando diversas variáveis durante o sono: eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, movimentos torácicos e abdominais, oximetria, fluxo de ar, posição do corpo, registro da presença do ronco e, em alguns casos, a pressão esofágica.[6,16] Na Figura 518.2, podemos observar um exemplo de um trecho de polissonografia na qual há um evento de apneia obstrutiva, com dessaturação da oxi-hemoglobina e que culmina em um despertar.

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (2005), o diagnóstico de SAOS baseia-se na presença de pelo menos um sintoma (entre sonolência diurna excessiva, roncos, pausas respiratórias testemunhadas) associado a um índice de apneia e hipopneia maior ou igual a 5 eventos/hora na polissonografia. Caso o paciente não tenha queixas de nenhum sintoma, o índice a partir do qual se considera patológico se eleva para 15/hora.[7]

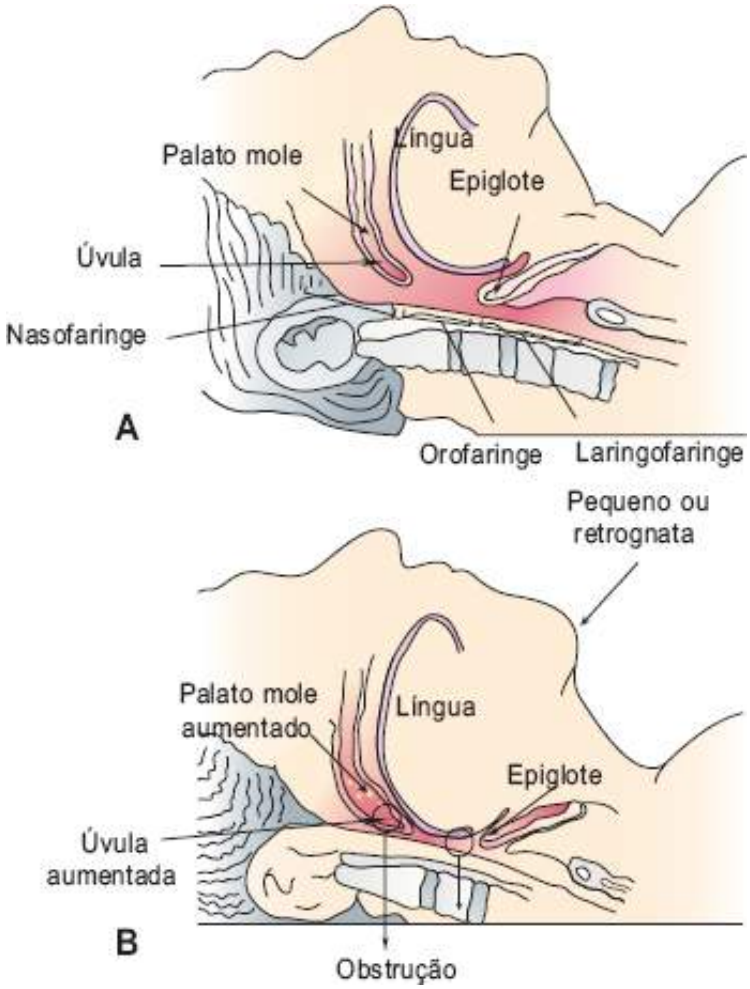

Figura 518.1 Palato web.

Figura 518.2 Traçado de polissonografia: apneia obstrutiva levando a dessaturação e despertar.

Outros exames também são importantes para auxiliar no diagnóstico da SAOS:

- Nasofaringoscopia: consiste na passagem de uma fibra óptica pelas fossas nasais para visualização de toda via respiratória desde fossas nasais até a laringe. É um exame de fácil execução, que permite avaliar a patência das cavidades nasais e da faringe, com a vantagem de poder examinar dinamicamente essa estrutura
- Cefalometria: consiste em uma radiografia na qual são feitas várias medidas para determinação de possível estreitamento da via respiratória. Permite diagnóstico de hipoplasia maxilar ou retroposição mandibular, entre outras alterações, sendo de grande valia para planejamento de cirurgias ortognáticas na SAOS.

Tratamento

A escolha do melhor tratamento para pacientes com SAOS depende dos fatores relacionados com a idade, peso, achados no exame físico e a gravidade da apneia.

O objetivo do tratamento para roncadores primários é reduzir o ronco, tornando-o aceitável, ou mesmo eliminado-o completamente. Para pacientes portadores de SAOS, além da melhora do ronco, o tratamento deve solucionar os sinais e sintomas clínicos da doença. Essa melhora se traduz na forma de normalização nos seguintes parâmetros: índice de apneia e hipopneia (IAH), saturação de oxi-hemoglobina e fragmentação do sono. Isso significa melhora na sonolência e na disposição diurna, além do desaparecimento do ronco.[17]

Tratamento clínico

O tratamento inicial para paciente com SAOS sempre visa a uma redução do peso, quando estes apresentam um índice de massa corporal elevado (IMC), assim como suspensão do álcool, por ocasionar um agravamento dos distúrbios respiratórios e suspensão do uso de drogas depressoras do sistema nervoso central, neurológicas ou psiquiátricas, pois elas podem exacerbar apneias preexistentes.

Devemos ainda pesquisar rotineiramente nos pacientes com SAOS uma doença endocrinológica: o hipotireoidismo, com a solicitação de exame de T4L e TSH.

Aparelho intraoral

São dispositivos usados na cavidade oral durante o sono com o objetivo de prevenir o colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua, reduzindo, assim, eventos obstrutivos na via respiratória posterior, realizando protrusão da mandíbula ou succionando a língua anteriormente.

Os aparelhos intraorais (AIOs) são uma modalidade de tratamento que vem sendo muito utilizada por ser um tratamento simples e não invasivo. As indicações desses aparelhos são: pacientes com ronco primário, SRVAS e SAOS leve. As SAOS moderada e graves podem ainda se beneficiar com AIO, mas deve ser estudado individualmente cada caso. Também há possibilidade de se indicar AIO para os casos de SAOS grave nos quais não ocorreu adesão ou aceitação ao CPAP (os quais serão discutidos a seguir). No entanto, nestes últimos casos os AIO são considerados segunda opção de tratamento.[17]

Aparelhos de pressão aérea positiva

A via respiratória superior do paciente com SAOS é suscetível ao colapso, com isso, a pressão positiva contínua nas vias respiratórias é considerada a principal modalidade de tratamento, principalmente para pacientes com SAOS moderado à grave.[8]

O CPAP (*continuous positive airway pressure*) ou aparelho de pressão aérea positiva (PAP) consiste em um gerador de fluxo contínuo de ar que, por meio de um tubo flexível leva esse fluxo à via respiratória. A interface paciente e tubo é dada por uma máscara, que pode ser oral, nasal ou oro nasal.

A pressão necessária do fluxo aéreo é definida durante uma polissonografia noturna, chamada polissonografia para titulação de CPAP, na qual, o paciente fica a noite toda com o CPAP para a normalização dos parâmetros respiratórios.[8]

A resposta ao CPAP é imediata. Durante sua utilização ocorre uma melhor distribuição das fases do sono, assim como, sonolência diurna excessiva, memória, irritabilidade, *cor pulmonale,* arritmias e isquemias do miocárdio noturnas, hipertensão arterial e policitemia tendem à reversão, em período de tempo variável.[18]

A utilização do CPAP está associada a diversos efeitos colaterais, que consistem no desconforto provocado pela máscara, vazamento de ar, lesões da pele nasal, congestão nasal, rinorreia, ressecamento do nariz e da garganta, irritação ocular e claustrofobia, sendo esses problemas relacionados com a menor adesão do paciente ao uso do CPAP, podendo ser melhorada através de umidificadores, tratamento dos efeitos colaterais nasais e programas educacionais.

O *bilevel* PAP (BiPAP) consiste no ajuste da pressão inspiratória independentemente do expiratório, possibilitando pressão positiva inspiratória de via respiratória maior do que a expiratória, ocasionando maior conforto principalmente nos pacientes que precisam de nível pressórico no CPAP elevado.[8] Outras indicações ocorrem nos casos de pacientes que necessitam de ventilação não invasiva, como hipercapnia associada à doença

pulmonar obstrutiva crônica, na síndrome de hipoventilação-obesidade e nas doenças neuromusculares.[18]

Com o avanço tecnológico foram desenvolvidos outros aparelhos como o *automatic pressure airway* (APAP), em que a pressão é regulada automaticamente e instantaneamente durante à noite, ou seja, o sistema fornece apenas a pressão mínima necessária para permeabilizar a via respiratória nos momentos em que ela oferece resistência, com isso, diminuem a pressão média fornecida durante a noite, podendo melhorar a aceitação ao tratamento.

Roncoplastia

Procedimento ambulatorial, podendo ser realizado no próprio consultório com anestesia local, sendo indicado para pacientes roncadores primários e não com SAOS, consistindo na injeção de substâncias intramucosas de um agente esclerosante, sob anestesia tópica (como lidocaína *spray*), na região central do palato mole. O objetivo seria a formação de um tecido cicatricial no local da aplicação, o que proporcionaria o enrijecimento do palato mole.

Dentre as substâncias que podem ser utilizadas estão o tetradecil sulfato de sódio, álcool desidratado e o aetoxisclerol, que ainda não foram aprovados pela FDA. Uma das vantagens na aplicação destas substâncias é o seu baixo custo.[19]

Tratamento cirúrgico

Para a indicação do tratamento cirúrgico cada paciente deve apresentar uma avaliação individual e minuciosa, com base na presença de alterações anatômicas da via respiratória superior, no grau de obesidade, na gravidade da SAOS, faixa etária, insucesso de outras terapias e presença de comorbidades.

O procedimento cirúrgico visa basicamente uma ampliação do local em que há estreitamento/obstrução, que pode ser na região nasal, faríngea ou retropalatal, sendo que a decisão do local a ser abordado cirurgicamente varia de acordo com a alteração anatômica encontrada e nem sempre um único local é acometido. A seguir, algumas possibilidades de abordagem cirúrgica.

Cirurgias nasais

As cirurgias para melhoria do quadro nasal podem melhorar a qualidade de vida e os sintomas diurnos, por reduzirem a fragmentação do sono decorrentes dos despertares associados à obstrução nasal, sendo os pacientes que apresentam os melhores resultados cirúrgicos são: pacientes jovens, com baixo IMC, SAOS leve/moderado e sem alteração em outros sítios anatômicos.[20] A cirurgia nasal também pode ser realizada com o intuito de melhor adaptação do CPAP, pois deixa a fossa nasal mais pérvia, sendo utilizados níveis pressóricos mais baixos.[21]

Uvulopalatofaringoplastia (UPFP)

A uvulopalatofaringoplastia (UPFP) foi o primeiro procedimento descrito com o intuito de tratar o paciente roncador.[22] A cirurgia tem como objetivo impedir a obstrução orofaríngea por meio da remoção do tecido mole redundante na margem livre do palato mole, úvula e tonsilas palatinas.

Esta cirurgia é particularmente eficaz quando o foco principal da obstrução das vias respiratórias consiste principalmente na região retropalatina.[8]

Friedman *et al.* encontraram melhores resultados pós-operatórios em pacientes classe 1, com 80,6% de sucesso, diminuindo progressivamente conforme aumento do estadiamento (Tabela 518.3).[22] Inicialmente, a UPFP foi realizada indiscriminadamente, apresentando resultados muito limitados; porém, atualmente, a cirurgia ocupa seu papel em pacientes que, com o exame físico minucioso, apresentem alteração anatômica evidente.

Outros procedimentos faríngeos têm sido realizados como a faringoplastia lateral, na qual, ocorre uma secção do músculo constritor superior da faringe, na tentativa de aumentar o espaço na região lateral da faringe.[8]

Tabela 518.3 Estadiamento para realização de uvulopalatofaringoplastia, segundo os critérios de melhor prognóstico.

Estágio	Mallampati modificado	Tonsila palatina	IMC
I	1 ou 2	3 ou 4	< 40

II	1 ou 2	1 ou 2	
	3 ou 4	3 ou 4	
III	3 ou 4	1 ou 2	
IV	1, 2, 3 ou 4	1, 2, 3 ou 4	> 40

Adaptada de Friedman *et al.*[23]

Avanço maxilomandibular

É realizada osteotomia sagital da mandíbula e osteotomia maxilar, visando corrigir o estreitamento de toda a via respiratória superior (região retropalatina e hipofaringe), expandindo a estrutura óssea com melhora do tônus neuromuscular dos dilatadores da faringe.[8]

Esse procedimento cirúrgico pode ser indicado para pacientes com SAOS grave que não se adaptaram ao CPAP, independentemente da presença de alterações ortognáticas ou em pacientes com alterações ortognáticas independentemente da gravidade do SAOS, geralmente pacientes jovens e com IMC < 30.[24]

Traqueostomia

Esse procedimento cirúrgico é a última opção de tratamento ou em casos em que o paciente não tem condições de realizar outros procedimentos cirúrgicos e não se adaptou ao CPAP.

Tem como objetivo realizar um *bypass* por toda a via respiratória estreitada. Sendo altamente eficaz como tratamento de SAOS, podendo ser definitivo ou temporário até estabilização do quadro clínico e possibilidade de realização de algum dos procedimentos descritos acima.[8]

Apesar de ser um procedimento cirúrgico de extrema eficácia, poucos pacientes realizam tal opção em razão da morbidade associada e da necessidade de cuidados a longo prazo,[8] além das repercussões psicossociais.

Parte 4 | Laringologia

Capítulo 519

Fisiologia Laríngea

André de Campos Duprat e Fernanda da Silva Santos

Introdução

A laringe humana exerce uma série de funções essenciais ao homem, sendo as mais primitivas a proteção das vias respiratórias (função esfincteriana – proteção contra a entrada de alimentos e secreções nas vias respiratórias inferiores) e a respiratória, na medida em que liga as fossas nasais aos pulmões. A forma mais primitiva de laringe foi descrita nos *African Lung Fish*. Trata-se de um vertebrado primitivo com guelras e pulmões, que vivem na lama e na água. A sua laringe é caracterizada como um anel circular separando a via respiratória da digestiva. A partir destas funções essenciais, a laringe foi se sofisticando, e passou a ser um gerador de som. A emissão de som já foi descrita nos *African Lung Fish*, com a passagem do ar expirado por esta laringe primitiva. Podemos dizer que, nos humanos, a laringe chegou ao seu máximo desenvolvimento, ao produzir sons com grande requinte e dotados de conteúdo comunicativo complexo. O som gerado pela laringe, a fonação, é base de sustentação da nossa fala. A riqueza dos sons gerados na laringe é resultado de características estruturais específicas e complexas da prega vocal que permitem a geração do som.

Nos anfíbios, a laringe passou a ter uma sustentação de cartilagem no anel esfincteriano. Esta sustentação permitiu um menor gasto de energia para manter este anel permeável para a passagem do ar durante a respiração. Nos répteis, a estrutura de cartilagem passa a ser semelhante à humana. Esta organização permitiu que a pressão negativa gerada no tórax durante a inspiração não levasse ao colabamento das estruturas laríngeas, impossibilitando a inspiração.[1]

Além disto o fechamento da laringe permite uma maior firmeza do tórax e auxilia na força dos membros superiores. Esta oclusão leva também ao aumento da pressão abdominal, podendo auxiliar na evacuação.

Anatomia laríngea

A laringe é formada por um arcabouço cartilaginoso composto por nove cartilagens, sendo três impares (tireóidea, cricóidea e epiglote) e três pares (aritenóideas, corniculadas e cuneiformes), todas conectadas por membranas e ligamentos. A cartilagem tireóidea é a maior delas, formada por duas lâminas que se conectam medialmente para formar a proeminência tireoidiana, popularmente conhecida como Pomo de Adão. A cartilagem cricóidea corresponde ao único anel completo da estrutura laríngea. As cartilagens aritenóideas encontram-se sobre a cricóidea e apresentam anteriormente o processo vocal, que ancora o ligamento vocal, parte importante das pregas vocais. Por sua vez, a cartilagem epiglótica é flexível e delimita anteriormente o ádito da laringe, separando-a da base da língua. Seria um dos primeiros anteparos protetores de alimentos que descem pela base da língua.

O arcabouço cartilaginoso abriga a musculatura intrínseca da laringe, responsável pela movimentação das pregas vocais e produção da voz. Os músculos cricoaritenóideos laterais juntamente com os interaritenóideos são adutores, responsáveis pela movimentação medial dos processos vocais, o que aproxima as pregas vocais; os músculos cricoaritenóideos posteriores, por sua vez, são abdutores, girando os processos vocais lateralmente e, assim, abrindo a glote. Os músculos tireoaritenóideos compõem as pregas vocais, correspondendo aos músculos vocais. Já o musculo cricotireóideo é o principal tensor das pregas vocais, modificando o grau de tensão das pregas vocais e, assim, sendo importante a sua atuação na agudização da emissão vocal. Toda esta musculatura é inervada por um

ramo do nervo vago o laríngeo recorrente, exceto o músculo cricotireóideo que é inervado por outro ramo do vago o laríngeo superior.[2]

Pode-se subdividir a laringe em três regiões: glote, que corresponde ao nível das pregas vocais; subglote, que equivale ao nível inferior as pregas vocais e supraglote, que se estende da abertura laríngea até o nível das pregas vocais. Esta divisão e importante devido aos diferentes comportamentos clínicos das patologias em cada região e pela inervação de cada uma delas.

A prega vocal pode ser dividida em camadas: epitélio, lâmina própria e músculo vocal. A lâmina própria, por sua vez, tem três porções: camada superficial, média e profunda. A superficial é rica em ácido hialurônico pobre em células e com uma baixa viscosidade, esta porção também é conhecida como espaço de Reinke. A média é composta por fibras elástica e a profunda por fibras colágenas. As camadas média e profunda constituem ligamento vocal. Abaixo deste ligamento temos o músculo vocal formado pelo músculo tireoaritenóideo.[3] A porção do epitélio e camada superficial da lâmina própria é descrita como a cobertura da prega vocal e o ligamento vocal e o músculo vocal formam o corpo da prega vocal (Figura 519.1).

Fisiologia da fonação

A fonação é gerada a partir do ar exalado pelos pulmões. As prega vocais, aproximadas pela musculatura adutora, fazem uma resistência ao fluxo de ar, o qual ao superar esta força, afasta a cobertura da prega vocal e conforme a intensidade desta pressão subglótica pode incluir o corpo neste afastamento. Este processo é o início da vibração das pregas vocais e da geração do som pelas pregas vocais. Duas forças são determinantes neste movimento vibratório frente a um fluxo contínuo de ar. O efeito de Bernoulli, que é o poder do fluxo de ar, ao passar pela glote, criar uma pressão perpendicular e gerar um efeito de sucção aproximando novamente as pregas vocais. Outro ponto é característica mioelástica da prega vocal, que ao ser estirada pelo fluxo de ar tende a voltar ao seu ponto de partida. Quanto menor for a perda de energia na transformação da energia aerodinâmica em acústica mais equilibrado está este sistema.[4]

A frequência do som produzido pelas pregas vocais é conhecido como frequência fundamental (F0), a qual é inversamente proporcional à massa da prega vocal e proporcional à tensão das pregas vocais. A prega vocal masculina, por ter maior volume, tem uma menor F0. A contração do cricotireóideo, como já foi dito, leva a um estiramento da prega vocal deixando-a mais tensa e, assim, elevando a F0:[5]

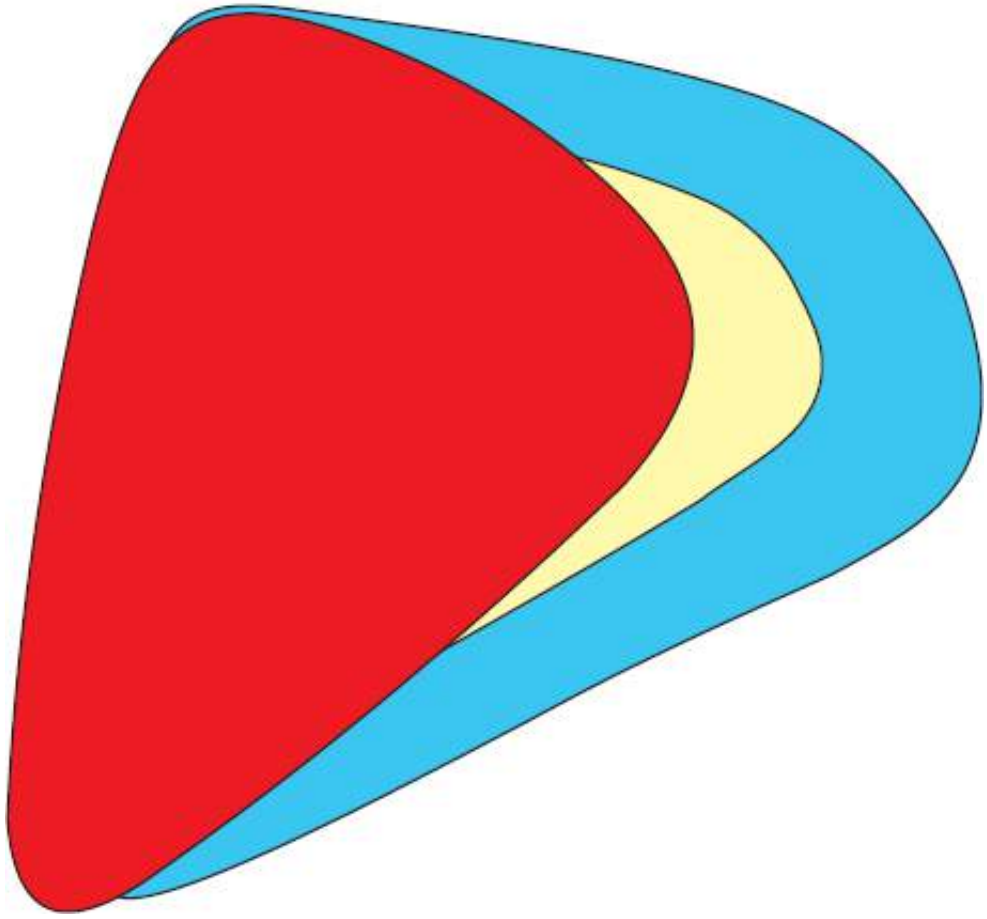

Figura 519.1 Esquema da prega vocal em corte coronal. Vermelho = músculo vocal; amarelo = ligamento vocal; vermelho e amarelo = corpo da prega vocal; azul = espaço de Reinke (cobertura).

$$F0 = 1/2\pi \quad k/m$$

Em que F0 = frequência fundamental, k = tensão e m = massa.

Este som gerado nas pregas vocais será modificado nas cavidades de ressonância (faringe, boca e nariz). Quanto maior os espaços, nestas regiões, para o som correr, mais graves serão os formantes favorecidos. A forma desta caixa de ressonância define o timbre de cada indivíduo.

O som gerado, ao ser exposto a ajustes articulatórios da língua, lábios e palato, será o responsável pela construção das palavras e, assim, estruturar a nossa comunicação.

Fisiologia da deglutição

A deglutição é definida como a passagem do alimento da boca ao estômago. Ela pode ser dividida em quatro fases: preparatória oral, oral, faríngea e esofágica. Na primeira, há um preparo do bolo alimentar tornando o homogêneo e lubrificado. Na fase oral, o alimento é deslocado da cavidade oral para a faringe. Estas duas primeiras fases são voluntárias. A fase faríngea é involuntária e desencadeada de maneira reflexa com o contato do bolo alimentar na valécula ou nos recessos piriformes. Nesta fase, a laringe é uma estrutura fundamental. O movimento de adução das pregas vocais fecha a glote, ao mesmo tempo que a laringe se eleva em direção à base da língua levando a uma compressão da epiglote contra o ádito laríngeo e fechando a laringe superiormente. O momento da elevação leva a um afastamento da cartilagem cricoide a que encontrava-se justaposta, anteriormente à coluna cervical. Este afastamento leva à abertura do segmento faríngeo esofágico. Este deslocamento da laringe ocorre em conjunto com a força da língua, que, como um êmbolo, empurra o bolo em direção ao esôfago. Esta força é somada à contração da faringe que direciona o alimento para o mesmo local. O palato mole eleva-se impedindo que o alimento escape para a fossa nasal. Ao vencer a transição faringoesofágica o bolo ganha o esôfago, tendo início a fase esofágica. Os movimentos peristálticos levam, então, o bolo em direção ao estômago encerrando a deglutição.

A fisiologia da deglutição está mais detalhada no capítulo distúrbios da deglutição.[6–8]

Capítulo 520

Exame da Laringe

Claudia Alessandra Eckley e Gustavo Noffs

Introdução

A curiosidade humana em visualizar o órgão responsável pela produção da voz vem de longa data. Porém, somente no século 19, com a invenção do espelho de laringe pelo professor de canto e cantor espanhol Manuel Garcia,[1] foi possível ver as pregas vocais em movimento. Türck e Czermak[2] rapidamente introduziram o uso do espelhinho de Garcia na prática médica, revolucionando a capacidade de visualizar um órgão que até então era praticamente desconhecido. A introdução do microscópio cirúrgico já no século 20 por Chevalier Jackson, permitiu a manipulação das estruturas laríngeas com maior precisão.[3] Porém os grandes avanços tecnológicos que permitiram a visualização e documentação da atividade fisiológica da laringe e do trato vocal surgiram mais recentemente com o desenvolvimento e a aplicação clínica das fibras ópticas.

Os instrumentos diagnósticos em laringologia permitem ao médico avaliar a função vibratória das pregas vocais, a estrutura laríngea e a patência da via respiratória, bem como estudar o fluxo aéreo pulmonar e glótico. Podemos ainda avaliar a integridade neural das pregas vocais, estudar a qualidade do sinal acústico emitido pela laringe e estabelecer o grau de comprometimento funcional do órgão frente às patologias que o acometem. Os avanços na laringologia diagnóstica incluem aperfeiçoamento das técnicas e equipamentos para visualização endoscópica das pregas vocais, a eletromiografia laríngea (que será abordada em outro capítulo), os testes aerodinâmicos, a análise acústica, e a análise funcional. Estes avanços nos permitem uma melhor compreensão da fisiologia e patologia da laringe, bem como facilitam o tratamento dos problemas com a voz, das vias respiratórias superiores e dos distúrbios da deglutição.[4,5]

Este capítulo irá abordar os principais instrumentos de avaliação propedêutica da laringe.

Microlaringoscopia de suspensão

Este exame é feito com o paciente sedado ou, preferencialmente, sob anestesia geral usando-se laringoscópios rígidos tubulares acoplado ao sistema de suspensão para a exposição da laringe e o microscópio cirúrgico com lente de 350 ou 400 vezes para magnificação (Figura 520.1). O uso do sistema de suspensão permite que o cirurgião libere as duas mãos para o procedimento. Através do laringoscópio podem ser introduzidos instrumentos microcirúrgicos apropriados para a exploração superficial e profunda das pregas vocais e para procedimentos cirúrgicos.[1,3,5] Este ainda permanece sendo o exame de visualização mais apurado das estruturas laríngeas, porém tem como desvantagens a necessidade de anestesia geral e a perda da possibilidade de avaliação funcional. Mais recentemente têm sido introduzidas fibras ópticas (laringoscópios rígidos) através do laringoscópio o que permite imagem mais minuciosa além de acesso a regiões de difícil visualização como a comissura anterior e a região subglótica.[3]

Figura 520.1 Microlaringoscopia de suspensão.

Nasofibrolaringoscopia ou laringoscopia flexível

A videonasofibrolaringoscopia é possivelmente o exame mais utilizado em nosso meio para a avaliação anatômica e funcional da laringe. Este exame é realizado sob anestesia tópica pelas cavidades nasais por onde se introduz uma fibra óptica flexível (atualmente medindo entre 3,4 e 4 mm de diâmetro) até a transição entre a rino e a orofaringe para a visualização da laringofaringe e da laringe.[6] As vantagens deste exame são a sua capacidade de avaliar a anatomia das cavidades nasais, inferindo a presença de processos inflamatórios ou infecciosos nasais ou das cavidades paranasais que podem interferir indiretamente na laringe (Figura 520.2), bem como a função do palato, da faringe e da laringe durante a respiração, a fonação e a deglutição. Também permite avaliar a sensibilidade laríngea ao toque do aparelho, teste de suma importância nos quadros neurológicos com risco de aspiração alimentar ou salivar por incompetência motora e sensorial.[1,3,6] A desvantagem principal deste exame se refere à qualidade da imagem associada à pequena dimensão da fibra óptica. Esta desvantagem foi em grande parte superada após o desenvolvimento dos nasofibroscópios com tecnologia de chip acoplado a ponta. Esta nova tecnologia evita a perda de luz e qualidade da imagem, permitindo uma imagem com alta definição (Figura 520.3).

Figura 520.2 Videonasofibrolaringoscopia.

Figura 520.3 Imagem de alta definição.

Videolaringoscopia rígida e suas variantes para avaliação da vibração das pregas vocais

A videolaringoscopia rígida ou videotelelaringoscopia é exame realizado pela cavidade oral, com fibra óptica rígida composta por um maior número de fibras no mesmo aparelho (maior diâmetro) em relação aos aparelhos flexíveis nasais, fornecendo uma imagem de maior definição.[7,8] A luz é emitida e captada pela ponta do aparelho em um ângulo de 70°, o que permite a visualização da laringe mesmo com o instrumento ainda na cavidade oral ou na orofaringe. É o exame de escolha para a inspeção da morfologia laríngea, mas também permite a visualização de movimentação e alguns padrões funcionais (Figura 520.4).

Utilizando-se da mesma fibra óptica rígida e alterando a fonte de luz ou a câmera de captação e com algum auxílio computacional obtemos três outros exames: a videoestroboscopia, a videoquimografia e a laringoscopia de alta velocidade. Estes exames são projetados para avaliar a vibração das pregas vocais. A vibração organizada das pregas vocais é fundamental para a produção de voz com alta qualidade. Durante a fonação, quando as pregas vocais oscilam, a camada superficial do epitélio das pregas vocais se desloca em forma de onda formando a chamada "onda mucosa". Esta onda mucosa depende da estrutura da prega vocal. Assim, alterações mecânicas ou estruturais das pregas vocais podem levar a alterações nesta oscilação. A visualização e a quantificação das propriedades da onda mucosa são parâmetros importantes no diagnóstico das doenças das pregas vocais. A mensuração da onda mucosa fornece informações sobre características das pregas vocais que não podem ser estabelecidas por outras técnicas propedêuticas.

Figura 520.4 Videolaringoscopia rígida.

Videolaringoestroboscopia

Na Videolaringoestroboscopia utilizamos luz estroboscópica com disparos de luz ajustados à frequência da voz do paciente de maneira a produzir imagens sequenciais rápidas de pequenos momentos do ciclo fonatório, dando a impressão de câmera lenta.[4,5,8] Assim, podemos observar o ciclo de abertura e fechamento das pregas vocais e a onda mucosa formada, o que seria impossível a olho nu devido à sua velocidade. Tem grande valor na investigação das alterações estruturais mínimas das pregas vocais, como sulcos e cistos, bem como na diferenciação entre lesões inflamatórias superficiais e lesões infiltrativas.[8]

Videoquimografia

Já na videoquimografia e na laringoscopia de alta velocidade, ambas raramente utilizadas, a mudança principal acontece na câmera que capta as imagens. A Videoquimografia capta imagens das pregas vocais em alta velocidade independente da periodicidade do sinal acústico. Uma câmera adaptada registra mais de 7.000 imagens por segundo (uma câmera comum registra 30 imagens) de um pequeno trecho, praticamente puntiforme, das pregas vocais.[9,10] Tal adaptação permite a avaliação de cada ciclo vocal ponto a ponto, sendo empregada para aqueles pacientes em que não é possível a sincronização da estroboscopia com a frequência da voz.

Videolaringoscopia de alta velocidade

Por fim, na laringoscopia de alta velocidade, é utilizada câmera especial que gera milhares de imagens por segundo de toda a laringe, permitindo a reprodução em câmera lenta em tempo real para as mesmas análises anteriormente citadas.[11,12] Gera grande quantidade de dados, o que somente permite gravações de poucos segundos, além de ter câmera grande e de alto custo.

Considerações finais

Os avanços na qualidade da imagem continuam a progredir, no entanto, o melhor instrumento para a avaliação da voz humana e dos distúrbios do aparelho deglutofonador são os próprios ouvidos bem treinados do examninador. O médico que se propõe a diagnosticar ou cuidar das doenças da laringe precisa aprender primeiramente a ouvir seu paciente, não somente o conteúdo das queixas, mas a forma em que a voz e deglutição são produzidas. Um ouvido bem treinado reconhece as sutilezas sonoras que podem apontar para o diagnóstico definitivo de um referido problema. Os exames de imagem irão tão somente corroborar a impressão clínica previamente estabelecida.

Capítulo 521

Lesões Fonotraumáticas

André de Campos Duprat

Introdução

O fonotrauma pode ter uma característica aguda ou mais insidiosa. O comportamento vocal do paciente é, muitas vezes, a etiologia da lesão e deve ser amplamente avaliado. A acústica do ambiente e a competição sonora podem potencializar os efeitos de um comportamento vocal inadequado. As lesões fonotraumáticas são uma grande causa de consultas médicas devido à alteração da qualidade vocal, muitas vezes com sintomas de desconforto faringo-laríngeos associado.[1]

Podemos caracterizar como lesões fonotraumáticas as laringites pós-abuso vocal, os nódulos de pregas vocais, os pólipos e as lesões cicatriciais por laringites recorrentes. As características biomecânicas da prega vocal, a proporção glótica e os mecanismos funcionais da laringe podem contribuir na gênese destas afecções. Na maioria dos casos, são lesões superficiais, que não apresentam relação com o ligamento vocal, acometendo apenas o epitélio e a camada superficial da lâmina própria, porém nas lesões cicatriciais por laringites podem acometer planos mais profundos. São as alterações de prega vocal mais frequentes.[1]

Lesões fonotraumáticas

Laringite aguda

A laringite, inflamação dos tecidos da laringe se caracteriza basicamente por edema e/ou hiperemia da mesma, podendo ser causada por uma sobrecarga fonatória, por um processo infeccioso, alérgico ou irritativo.[2–4] Nas formas aguda e subaguda, o início é geralmente abrupto, e o curso da doença é menor que 3 semanas.[5]

O repouso vocal é básico no tratamento destes quadros, em especial quando a causa do problema é o trauma fonatório.[3] Em alguns casos, em especial na voz profissional, este repouso, muitas vezes, não é possível, sendo necessárias outras medidas terapêuticas. Os corticoides orais têm potente efeito anti-inflamatório e sua indicação no tratamento das doenças inflamatórias e no edema da laringe é bem conhecido.[6–8] Quando usados por curtos períodos (até 2 semanas) apresentam baixa possibilidade de ocasionar efeitos colaterais. Outra possibilidade terapêutica é o corticoide inalatório, que pode ser uma alternativa nos casos em que a administração oral é contraindicada. Resultados terapêuticos semelhantes ao corticoide oral têm sido encontrados com o uso do corticoide inalatório, porém o seu uso contínuo pode comprometer a qualidade vocal, sendo recomendado usar o corticoide por esta via por no máximo 10 dias.[9]

Nódulos de pregas vocais

Caracterizam-se por espessamento da borda livre de ambas as pregas vocais, na região da junção de seu terço anterior com o terço médio. Neste local, ocorre a maior amplitude de vibração, correspondendo à porção mediana da prega vocal membranosa. Portanto, é a região de maior atrito entre as pregas vocais durante a emissão. A sua origem está associada a um distúrbio funcional da laringe, que pode ser caracterizado por um aumento da tensão da prega vocal, que leva ao aumento da pressão subglótica para iniciar e manter a vibração das pregas vocais. O aumento da pressão subglótica gera maior impacto entre as pregas vocais na fonação, podendo gerar alterações na sua estrutura.

Este desajuste funcional pode gerar uma ruptura da microcirculação na camada superficial da lâmina própria,

gerando um hematoma e um processo inflamatório local, que pode ser substituído por fibrose dando origem à formação nodular com hiperqueratose da camada epitelial. Estas modificações estruturais levam a um aumento da rigidez e da massa das pregas vocais.

No adulto, os nódulos de pregas vocais são mais frequentes no sexo feminino; por outro lado, em crianças, há uma predominância no sexo masculino. Algumas características pessoais, ligadas ou não ao sexo, poderiam contribuir na formação do nódulo. Crianças do sexo masculino em geral apresentam um maior abuso vocal, uma vez que as suas atividades recreativas estão ligadas à maior intensidade de emissão, usando uma pressão subglótica maior e, portanto, um maior impacto vocal[10]. Há autores que acreditam que crianças com nódulos apresentam na sua personalidade traços de agressividade e menor sociabilidade.

A proporção glótica também é considerada uma predisposição ao aparecimento de nódulos. Consiste no coeficiente do comprimento anteroposterior da laringe, durante a respiração. O comprimento anterior é dado pela distância entre a comissura anterior e a linha imaginária que liga os processos vocais bilateralmente. O comprimento posterior vai desta linha à comissura posterior. Nas mulheres adultas, estas medidas teriam proporção de 1:1 e no masculino o comprimento anterior seria maior que o posterior. Esta característica na laringe feminina determina um ângulo maior na comissura anterior, o que leva a um maior impacto na prega vocal durante a fonação. Na criança, a proporção glótica é semelhante entre meninos e meninas (Figura 521.1).

Como já foi dito a gênese dos nódulos esta relacionada com o reparo do organismo a um processo inflamatório local, com depósito de fibroblastos. A presença de fibronectinas na prega vocal determina a intensidade desta resposta ao processo inflamatório, portanto indivíduos com maior concentração de fibronectinas poderiam estar mais predispostos ao desenvolvimento de nódulos. Outra substância que pode ter relação com nódulos é o ácido hialurônico que, pelo seu efeito osmótico, atrairia água para a lâmina própria, incrementando o efeito de coxim das pregas vocais e com isso diminuindo o trauma entre as pregas durante a emissão sonora. Pacientes com maior taxa de ácido hialurônico teriam menor predisposição ao aparecimento de nódulos.[11]

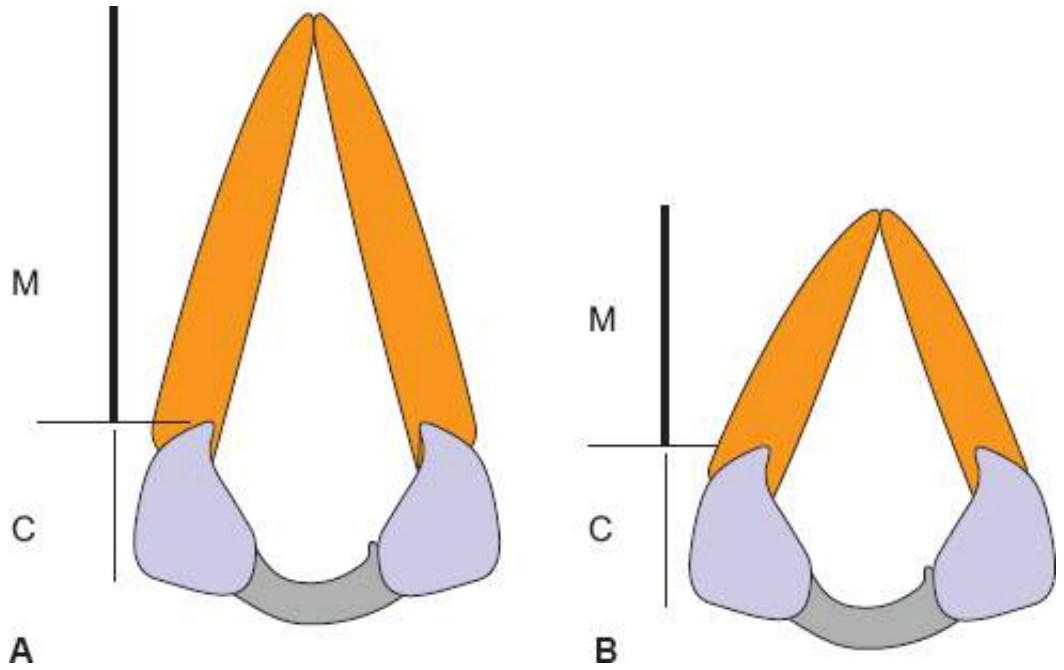

Figura 521.1 Esquema das relações membranoso (M)/cartilaginosa (C) das pregas vocais de homens adultos e crianças/mulheres adultas. **A.** Laringe masculina. **B.** Laringe feminina.

No quadro clínico, observamos uma disfonia de instalação insidiosa com períodos de piora relacionados com o abuso vocal. Em geral piora no decorrer do dia, melhorando com o repouso vocal. Estes indivíduos podem apresentar tensão cervical durante a fonação, com voz áspera, soprosa e com quebra de sonoridade no final da emissão. Na laringoscopia, o espessamento é evidente, sendo comum a associação com fenda triangular médio posterior.

Já o diagnóstico diferencial com alterações como cistos de prega vocal associados a uma reação contralateral pode ser difícil. A videoestroboscopia auxilia neste diagnóstico, o nódulo por tratar-se de uma lesão superficial não leva a um comprometimento evidente da onda mucosa, ao passo que nos cistos intracordais, que apresentam uma relação com o ligamento vocal, o prejuízo da onda mucosa é maior. Durante a laringoscopia é fundamental uma

abordagem minuciosa do comportamento funcional da laringe a fim de caracterizar se há hipotonia ou hipertonia nas pregas vocais, orientando o tratamento fonoterápico, assim como a avaliação de mecanismos compensatórios como a tensão das pregas vestibulares. A presença de fenda durante a fonação, articulação e coordenação pneumofonatória também devem ser observados.

No tratamento, a primeira opção é a fonoterapia e o esclarecimento do problema para o paciente. Mesmo frente a crianças, que não apresentem uma boa evolução com a terapia, a primeira conduta é expectante, uma vez que após a puberdade pode haver a regressão completa do nódulo, especialmente no sexo masculino. Em alguns casos, no entanto, a disfonia está relacionada com um prejuízo social e ou profissional evidente. Portanto, se estes não apresentarem melhora com o tratamento fonoterápico, a cirurgia passa a ser uma opção. Segundo Zeitels[12] em um grupo de profissionais artísticos da voz 55% das lesões operadas eram nódulos e tiveram resultados muito satisfatórios. Sendo uma lesão superficial, o nódulo não oferece necessidade de manipulação do ligamento vocal, tendo a cirurgia um alto índice de sucesso; no entanto, na manutenção do resultado, a modificação dos mecanismos vocais é fundamental.

Devemos estar atentos ao difícil diagnóstico diferencial com cistos de prega vocal e, no intraoperatório, estarmos seguros de que não nos deparamos com uma lesão que apresente uma relação mais íntima com o ligamento vocal.

Nas crianças, o tratamento inicial também é fonoterápico, além disto, é importante o esclarecimento do problema para a família, auxiliando na detecção de abusos vocais, permitindo um maior controle do fonotrauma. Por volta dos 8 anos de idade a prega vocal masculina passa pelo primeiro estirão, a partir deste momento podemos diferenciar a voz do menino em relação à da menina. Neste período, pode ocorrer uma diminuição da lesão, sendo que com a puberdade, no sexo masculino, há uma regressão completa (Figura 521.2). Em caso de dúvida diagnóstica ou frente à disfonia recorrente, sem melhora com fonoterapia, a cirurgia deve ser considerada. Casos de cordite de repetição podem alterar o desenvolvimento adequado das camadas da lâmina própria, levando a áreas de rigidez. O melhor momento cirúrgico ainda é controverso na literatura, mas, nos casos de nódulos, por se tratar de uma lesão superficial poderia ser considerada precocemente em casos específicos.

Bouchayer e Cornut[13] notaram em 22% dos pacientes, entre adultos e crianças, submetidos à exérese de nódulos vocais, a presença de microdiafragma na comissura anterior. Este diafragma poderia diminuir a área vibrátil da porção membranosa das pregas vocais, aproximando as proporções glóticas para 1:1, favorecendo o desenvolvimento de nódulos, Portanto, é interessante, após a remoção dos nódulos, observar a presença de microdiafragma de comissura anterior e seccioná-lo.

As características anatomopatológicas dos pólipos são muito semelhantes às dos nódulos. Ambos são resultado de trauma e se caracterizam por edema com proliferação vascular. Segundo Wallis[14] os únicos parâmetros que permitem alguma diferenciação são a presença de telangiectasias mais frequentes nos pólipos e o tamanho do material que é maior no pólipo.

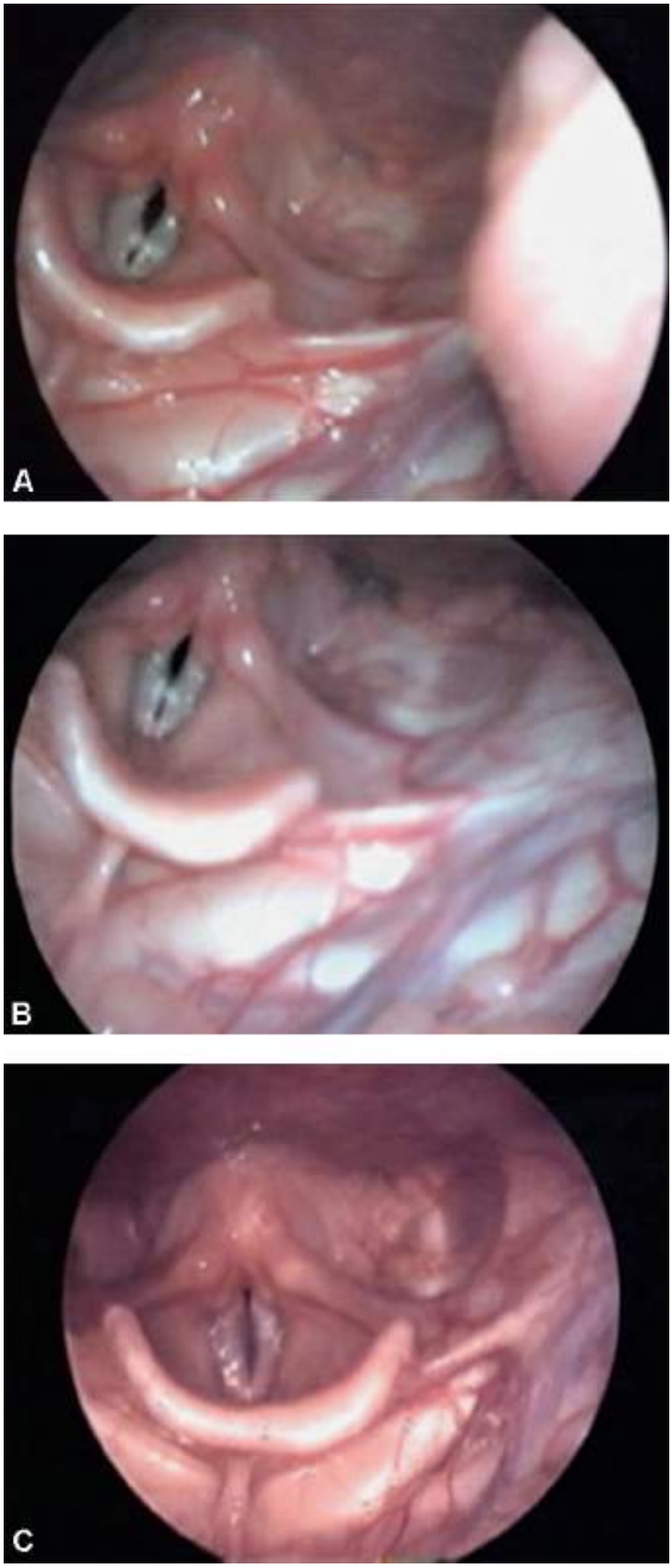

Figura 521.2 Laringoscopia mostrando a evolução dos nódulos de prega vocal em uma criança do sexo masculino. **A.** Aos 6 anos de idade. **B.** Aos 8 anos de idade. **C.** Aos 15 anos de idade.

Pólipo

Caracteriza-se por processo inflamatório, geralmente unilateral, da prega vocal, onde a massa da lesão é maior que a sua base. Pode ter um aspecto angiomatoso, fibroso ou edematoso (Figura 521.3). No seu interior, há um exsudato de fibrina em meio a fibroblastos e vasos neoformados. Quando comparado com o nódulo, acomete mais profundamente a lâmina própria, poupando, também, o ligamento vocal, sendo uma lesão muito mais vascularizada que o nódulo. A afecção é bastante rara em crianças. Segundo Bouchayer e Cornut[13] entre 191 crianças submetidas

à microcirurgia de laringe apenas uma era portadora de pólipo ao passo que em adultos essa cirurgia corresponde a 15% de todas as microcirurgias realizadas.

O pólipo está relacionado com um trauma vocal excessivo, que leva a um sangramento na camada superficial da lâmina própria, este gera um processo inflamatório que pode se organizar. A presença de determinadas glicoproteínas no interior da prega vocal definem o comportamento deste processo inflamatório. Pacientes com pólipo, ao contrário de paciente com nódulo, apresentam uma menor concentração de fibronectinas no interior das pregas vocais.

O quadro clínico caracteriza-se por disfonia de início súbito relacionada com o uso vocal intenso, em geral bem-definido e reconhecido pelo paciente. A disfonia é constante podendo ter um caráter de piora progressiva. A voz apresenta-se rouca, soprosa, às vezes pode ser áspera e, infrequentemente, diplofônica. As características da voz dependem do tamanho da lesão, que pode ser variável, da intensidade do quadro inflamatório do espaço de Reinke e do grau de espessamento do epitélio de revestimento do pólipo.

O diagnóstico é feito através da história clínica, análise perceptiva e observação do sistema fonatório. Neste último englobamos a avaliação da postura fonatória adotada, articulação e atitude. A laringoscopia se apresenta como exame que conclui o diagnóstico. Neste momento, deve-se observar a presença de lesões estruturais associadas, como cistos ou sulcos. Alguns estudos mostraram que, em 15% dos casos submetidos à exérese de pólipos, há esta associação, não sendo raro o fato de, no ato cirúrgico, nos depararmos com sulcos alojando, em seu interior, mucosas polipoides.[15]

A identificação de lesões associadas aos pólipos não é sempre possível na avaliação pré-operatória. Na história do paciente, é importante detectar a presença de disfonia prévia à instalação do quadro. Pólipos pequenos e pouco vascularizados podem ser difíceis de diferenciar de cisto de retenção mucoso, pois ambas são lesões unilaterais e superficiais da prega vocal.

O tratamento é exclusivamente cirúrgico e de bom prognóstico, uma vez que como os nódulos tratam-se de lesões superficiais, sem relação com o ligamento vocal. O fato de ter uma vascularização evidente mostra o grau de organização desta afecção e, com isso, a ínfima possibilidade de regressão com a fonoterapia. Entretanto, segundo Yun[16] em lesões pequenas em não fumantes a melhora com tratamento fonoterápico e higiene vocal foi muito satisfatória evitando a cirurgia. Também Cohen[17] observou os benefícios da fonoterapia para pacientes com pequenos pólipos e de característica translúcida. Nos casos em que a necessidade de seguimento fonoaudiológico é observado previamente à cirurgia, à terapia pode ter início antes da cirurgia. Nos casos de pólipos iniciais minúsculos e pouco vascularizados, com pouca repercussão vocal podemos ter uma conduta mais conservadora.

Figura 521.3 Laringoscopia mostrando pólipo pediculado em prega vocal direita.

No intraoperatório, a presença de lesões associadas deve ser pesquisada e, em alguns casos, elas podem ser abordadas no mesmo procedimento, porém, em crianças, devemos ser mais conservadores que em adultos.

A presença de outras lesões associadas e o comportamento fonoarticulatório define a necessidade de um seguimento fonoterápico após a cirurgia.

Lesões cicatriciais

O fonotrauma pode levar a processos inflamatórios recorrentes que envolvem a camada superficial da lâmina própria determinando por vezes áreas de fibrose no seu interior. As áreas de fibrose aumentam a rigidez desta região, necessitando de uma maior pressão subglótica para iniciar e manter a fonação. Isto gera uma maior fadiga vocal. Além disto a fibrose no interior da prega vocal interfere na onda mucosa podendo deixar a voz mais áspera, já a soprosidade aparece em função da limitação da coaptação das pregas vocais devido a esta restrição da camada superficial da lâmina própria.

Estas alterações de uma forma geral são sutis, mas frente à necessidade profissional do paciente pode trazer uma grande repercussão. Frente às necessidades individuais do indivíduo o tratamento será definido. A fonoterapia é fundamental, uma vez que ela atua na gênese do problema modificando o comportamento vocal, responsável pela agressão na lâmina própria. Além disto, auxilia nos ajustes fonatórios, que podem compensar estas alterações na estrutura da prega vocal. A fonocirurgia pode contribuir no restauro da camada superficial da lâmina própria, o foco deste procedimento é liberar as áreas de aderência e interpor substâncias com características biomecânicas semelhantes à camada superficial da lâmina própria. A gordura, fáscia e pré-fáscia são os enxertos autólogas mais frequentemente utilizados, porém todos têm uma taxa de absorção alta, limitando os resultados ao longo prazo. Outra substância utilizada é o ácido hialurônico, que pode ter uma excelente viscosidade, mas assim como os materiais autólogos também podem ser absorvidos. Na literatura, ainda não existe uma substância ideal, que tenha viscosidade semelhante à da lâmina própria e não seja absorvida.

Capítulo 522

Distúrbios Neurológicos da Laringe

Alessandro Murano Ferré Fernanades

Muitas afecções do sistema nervoso podem exibir alterações laríngeas durante a sua evolução. A intensidade e a forma com que estas alterações vão ser exibidas dependem da doença de base e da fase em que esta se encontra. As manifestações clínicas encontradas no trato vocal são semelhantes ao que pode ser observado em outras partes do corpo já que os mecanismos de desajuste são exatamente os mesmos, entretanto as manifestações laríngeas são menos exuberantes devido a menor variedade e amplitude de movimentos apresentados. Por este motivo devemos analisar os pacientes de forma ampla e detalhada, não apenas investigando o aparato vocal, mas submetendo a uma avaliação neurológica geral. As informações obtidas poderão explicar os achados encontrados no trato deglutofonatório e permitirão que seja instituído o tratamento mais adequado.

Embora diversas doenças do sistema nervoso sejam capazes de provocar alterações vocais, descreveremos neste capítulo apenas as mais frequentes.

Distonia

A distonia é definida como o distúrbio neuromuscular caracterizado por contrações musculares involuntárias evocadas, em geral, por movimentos voluntários. É um dos distúrbios neurológicos mais frequentes, com maior incidência aos 8 anos e aos 42 anos. Pode ser dividida em distonia primária, onde não é encontrado o fator causal, e secundária, decorrente de doenças neurológicas subjacentes. Também pode ser classificada de acordo com a localização, sendo considerada generalizada (envolvimento de vários grupos musculares), segmentar (grupos musculares contíguos), multifocal (poucos grupos musculares esparsos) e focal (apenas um grupo muscular).[1]

As distonias laríngeas são consideradas distonias focais e são as mais comuns entre as distonias primárias. Tem como sinônimos a disfonia espasmódica, disfonia espástica e espasmo fonatório laríngeo. Clinicamente, podem ser divididas em:

- Distonia laríngea de adução: é a forma mais frequente. Nesta forma clínica, ocorrem espasmos irregulares com hiperadução das pregas vocais, produzindo uma voz tensa e estrangulada, com início e término abruptos e interrupções frequentes[2]
- Distonia laríngea de abdução: é a segunda forma mais frequente, com contração da musculatura abdutora da laringe. Contrariamente à forma clínica anterior, a voz apresenta-se soprosa, com términos da fonação provocando afonias e sussurros[3]
- Distonia laríngea mista: o paciente com distonia mista apresenta características das duas formas anteriores. A voz apresenta tensão e estrangulamento associado a fases de soprosidade e afonia. Alguns autores acreditam que todos os pacientes apresentam espasmos em adução e abdução, com manifestação clínica que depende do predomínio de um sobre o outro.[4]

O diagnóstico é feito pela laringoscopia que evidencia a presença dos espasmos nas pregas vocais, A eletromiografia pode auxiliar no diagnóstico, especialmente nos casos menos evidentes. A presença de potenciais polifásicos amplos da unidade motora sugere a doença, embora não seja um sinal patognomônico.

O tratamento deve ser conduzido de acordo com o fator etiológico. As distonias secundárias devem ter sua doença de base tratada para que haja melhora dos sintomas distônicos laríngeos. No caso das distonias primárias, ou mesmo das distonias secundárias em que houve insucesso no controle da doença de base, o tratamento visa melhorar os sintomas. O método de eleição para o controle dos espasmos distônicos é a injeção de toxina

botulínica.[5] A aplicação nas pregas vocais pode ser feito por via peroral e por via transcutânea. A toxina tipo A é a mais utilizada e emprega-se uma quantidade que varia de 2,5 a 10 unidades em uma ou em ambas as pregas vocais.[6] O tempo de duração deste método varia de 3 a 6 meses, quando é necessária nova aplicação.[5]

Existem descritos procedimentos cirúrgicos para manter o controle das distonias de maneira mais duradoura. A desnervação do músculo tireoaritenóideo e a tireoplastia têm sido empregadas embora também possa haver a reinervação e retorno dos sintomas.[3,7–13]

Parkinsonismo e doença de Parkinson

Parkinsonismo pode ser definido pela presença do complexo sintomatológico constituído por tremor de repouso, bradicinesia-hipocinesia, perda dos reflexos posturais e fenômeno de congelamento. A causa mais comum do parkinsonismo é a doença de Parkinson, cuja etiologia ainda é incerta Atinge paciente com idades entre 20 e 80 anos, porém com maior incidência ao redor do 55 anos, com leve predominância do sexo masculino.[1]

Os pacientes com esta afecção apresentam-se com redução da intensidade da voz, com declínio progressivo ao final das frases. A voz tende a manter a intensidade e frequência sem modificações durante a fala (voz monótona), com progressiva restrição na articulação das palavras, comprometimento na movimentação dos lábios e da língua e tendência à diminuição da fluência verbal.[14] A laringoscopia mostra arqueamento das pregas vocais com formação de fenda em formato de fuso e utilização de pregas vestibulares. Os movimentos de adução e abdução das pregas vocais mostram-se alentecidos e, eventualmente, pode-se observar paralisia, especialmente quando a causa do parkinsonismo é a síndrome de Shy-Drager ou a degeneração nigroestriatal. O tremor vocal também pode estar presente, com ritmo e frequência semelhante à encontrada em outras regiões do corpo, mais evidente no repouso (respiração) com redução durante a fonação.[4]

A eletromiografia pode auxiliar na diferenciação com outras doenças neurológicas ou quando há associação com alguma delas. De forma característica, os pacientes com parkinsonismo apresentam rigidez dos músculos tireoaritenoides e cricotireóideos, independente da fase da doença em que se encontram.[15]

O tratamento proposto para a melhora do padrão vocal utiliza as medicações antiparkinsonianas empregadas habitualmente na doença.[14,16–18] Quando estas medicações são insuficientes, deve-se indicar a fonoterapia com a técnica de Lee Silverman, promovendo melhora na intensidade vocal.[19,20] Naqueles pacientes com limitações na comunicação e que apresentaram insucesso com as medicações e com a fonoterapia, pode-se optar pela cirurgia, A estimulação elétrica por meio de eletrodos inseridos nos núcleos subtalâmicos, associados ou não a estímulo do globo pálido interno, costuma melhorar o tremor e a intensidade da voz. Este procedimento mostra bons resultado que perduram por 3 a 4 anos.[21–23]

Tremor essencial

O tremor essencial é caracterizado como tremor postural e cinético que atinge os membros superiores e, em menor proporção, a cabeça, membros inferiores e a laringe. Pode acometer qualquer idade, porém aumenta sua frequência após os 60 anos. No início, o tremor é discreto, intermitente e tende a envolver os membros superiores de maneira assimétrica. Pode permanecer desta forma por anos, porém com a evolução tende a atingir a cabeça e o trato vocal. É um tremor induzido pela ação e apresenta ritmo. Pode estar presente durante o repouso, porém se intensifica durante o movimento.[24]

O trato vocal é atingido em cerca de 10 a 20% dos pacientes com tremor essencial. A laringoscopia exibe a adução e abdução rítmicas das pregas vocais durante a fonação associada a tremor que atinge a língua, lábios, palato e mandíbula. Durante o repouso, não é observado tremor, ou se está presente, é menos intenso que durante a fonação.[24]

O diagnóstico é feito clinicamente e, em geral, não mostra grandes dificuldades para ser definido. Em casos menos típicos, ou quando há associação com outros distúrbios do movimento, a eletromiografia pode auxiliar, com sinais de tremor durante a respiração e a fonação, porém com maior intensidade nesta última tarefa.[25]

O tratamento habitual utilizado para o controle do tremor essencial, como propranolol, gapapentina, topiramato, primidona ou alprazolam, são pouco efetivos no controle do tremor vocal. A aplicação da toxina botulínica nos músculos tireoaritenóideos pode mostrar algum benefício, contudo, o acometimento de outras estruturas do trato

vocal impede que o resultado seja satisfatório. A talamotomia e, mais recentemente, a estimulação elétrica do núcleo intermédio ventral do tálamo e do núcleo subtalâmico tem apresentado resultados mais efetivos e duradouros. Os efeitos colaterais destes procedimentos são a disartria, o desequilíbrio, e alterações motoras e sensitivas.[26]

Acidente vascular encefálico

Os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) são afecções neurológicas comuns e decorrem da interrupção súbita do fluxo sanguíneo para estruturas do sistema nervoso central, Os sinais clínicos apresentam características focais e duração de mais de 24 h. São mais frequentes em homens com mais de 65 anos de idade e que apresentam como fatores de risco associados a hipertensão arterial, cardiopatias, diabetes melito, hipercolesterolemia, tabagismo, uso excessivo de álcool e sedentarismo.[27]

As manifestações clínicas irão depender da região em que o sistema nervoso foi lesado. Danos localizados nos hemisférios cerebrais comumente exibem fraqueza, paralisia ou distúrbios nos movimentos da face e dos membros, alterações na postura e na deambulação, modificações na sensibilidade, alterações visuais e da motricidade ocular, afasias de expressão e compreensão, distúrbios na articulação das palavras e na motricidade da língua.[27]

As alterações de movimentação das pregas vocais corresponderão à síndrome clínica de origem. Pacientes com lesões nos núcleos da base, por exemplo, evidenciarão distúrbios na movimentação das pregas vocais, com tremores ou movimentos involuntários.

Dentre todas as lesões vasculares encefálicas, apenas uma pequena porcentagem de pacientes apresenta paralisia de prega vocal. Alguns estudos indicam valores abaixo de 5% dos casos, com a maior parte deles decorrente de afecções no tronco encefálico ou lesões mais extensas, quando há o comprometimento bilateral das fibras de projeção que alcançam os núcleos ambíguos.[28–30]

Um dos quadros vasculares que envolvem a motricidade das pregas vocais é a síndrome de Wallenberg, decorrente da isquemia da região lateral do bulbo por oclusão da artéria vertebral, ou, mais raramente, da artéria cerebelar posteroinferior. Os pacientes apresentam vertigem, náuseas, nistagmo e diplopia (núcleo vestibular) ataxia da marcha dos membros ipsilaterais (trato espinocerebelar), alteração da sensação de dor e temperatura na face ipsilateral (trato espinal e núcleo trigeminal) e do corpo contralateral (feixe espinotalâmico), síndrome de Horner com miose, ptose e redução de sudorese ipsilateral (trato simpático descendente), perda ipsilateral do paladar e da sensibilidade faringolaríngea (núcleo do trato solitário).[27] Nestes casos, ocorre a lesão do núcleo ambíguo, com diminuição do reflexo nauseoso e com disfonia devido à paralisia ipsilateral da prega vocal e do palato. Surpreendentemente, estes pacientes tendem a apresentar boa evolução, com recuperação dos déficits neurológicos, muito embora a paralisia da prega vocal permaneça inalterada.[31]

O tratamento irá depender do tempo de evolução da isquemia encefálica e das manifestações clínicas apresentadas. Os casos recentes, isto é, com menos de 3 meses, podem ser acompanhados clinicamente. A remissão do processo inflamatório da região lesada pode proporcionar melhora espontânea das manifestações vocais. Os pacientes com paralisia bilateral de pregas vocais em posição mediana podem requerer tratamento de urgência, com emprego da traqueostomia para manter pérvia a via respiratória.

Os casos que apresentaram isquemia há mais de 3 meses e que persistem com alterações vocais devem ser tratados. Os distúrbios específicos de movimentação devem ser analisados individualmente para a melhor terapia a ser adotada. Aqueles que exibem paralisia de prega vocal, cuja fenda glótica se mantém ampla durante a fonação e cuja voz apresenta soprosidade e redução da intensidade, devem ser encaminhados para a fonoterapia. O insucesso com este método terapêutico pode indicar necessidade de procedimento cirúrgico para medialização da prega vocal.

Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a forma mais comum de doença progressiva do neurônio motor. É um distúrbio neurodegenerativo que envolve tanto os neurônios motores inferiores, com fraqueza muscular, atrofia e fasciculação, como os neurônios motores superiores, com reflexos tendinosos exacerbados, sinal de Babinski, sinal de Hoffmann e clonus.[32] A doença se inicia, em geral, após os 50 anos, com maior frequência em homens, porém sem predileção étnica.[32]

Mais de 25% dos pacientes com ELA apresentam queixas otorrinolaringológicas. O comprometimento da articulação das palavras é um sinal característico da doença, sendo decorrente das alterações da motricidade da língua, palato e musculatura facial. A voz torna-se pastosa e pode exibir alterações na qualidade, como diminuição na intensidade, instabilidade, aspereza e soprosidade. A maior parte dos pacientes refere ainda distúrbios na deglutição, com piora progressiva na mastigação dos alimentos e perda progressiva do peso.[33–39]

Ao exame físico, pode-se observar a atrofia da língua com presença de fasciculação.[38] A laringoscopia pode evidenciar alterações na mobilidade das pregas vocais. Inicialmente, ocorre redução na força de coaptação glótica, diminuição da tensão das pregas vocais e redução da efetividade da tosse. Com o agravamento, pode-se observar a paresia ou a paralisia de uma ou de ambas as pregas vocais.[37,39–42] Embora raros, os laringospasmos também são relatados, manifestando crises de dispneia e sufocação recorrentes.[42]

O diagnóstico é feito clinicamente e confirmado pela eletromiografia evidenciando sinais de desnervação ativa em pelo menos três membros. Em relação às alterações vocais, a fonoterapia pode auxiliar de maneira limitada, retardando a progressão dos sintomas. Métodos mais invasivos podem ser indicados apenas para melhorar o conforto e qualidade de vida dos pacientes.[43]

Esclerose múltipla

É uma afecção de provável origem autoimune, caracterizada por inflamação do sistema nervoso central, com desmielinização e formação de gliose. As áreas de desmielinização são difusamente localizadas na substância branca do encéfalo e da medula, e acredita-se que fatores genéticos, imunológicos e infecciosos estejam ligados ao seu aparecimento. Afeta com mais frequência mulheres da raça branca entre 20 e 40 anos de idade. Os pacientes apresentam uma combinação variável de sintomas como fraqueza dos membros, alterações da marcha, distúrbios de sensibilidade, ataxia e alterações visuais. As crises possuem início insidioso ou abrupto e com gravidade variável, podendo apresentar desde sinais neurológicos discretos até alterações evidentes e limitantes.[44,45]

É dividida em três formas clínicas:[45]

- Remitente-recorrente (RR): é a mais comum, caracterizada por recorrência com ou sem recuperação completa dos déficits neurológicos e com estabilidade entre as crises
- Secundária progressiva (SP): é a forma evolutiva da forma RR e mostra progressão gradual das sequelas, com ou sem recidivas superpostas
- Primária progressiva (PP): caracterizada por progressão gradual desde o início da doença, sem apresentar recidivas superpostas.

Na área otorrinolaringológica, muitos pacientes apresentam disartria, com alterações na qualidade e na entonação vocal.[46,47] A disfagia é comum e pode levar ao óbito.[48–51] A laringoscopia pode demonstrar existência de movimentos anormais nas pregas vocais ou em todo o trato vocal, como tremores ou mioclonias. As paresias e as paralisias das pregas vocais podem ocorrer uni ou bilateralmente e são secundárias às lesões do tronco encefálico ou do trato corticonuclear.[52,53] A avaliação da deglutição pode mostrar alterações nas fases oral e faríngea com riscos para aspiração traqueal.[48–51]

O tratamento das alterações vocais deve ser norteado pelo tipo clínico e pela fase da doença. Pacientes com a forma remitente-recorrente, que tendem a diminuir seus déficits neurológicos após a crise, devem ser acompanhados clinicamente e nenhuma terapia mais invasiva deve ser instituída até a estabilização dos sintomas. Os pacientes portadores da forma progressiva (forma primária progressiva ou secundária progressiva), em que os déficits são crescentes e não há tendência de melhora, ou mesmo os pacientes com a forma remitente-recorrente que apresentam sequelas por crises anteriores, podem ser tratados para melhora de seus sintomas. A toxina botulínica é indicada para os distúrbios de movimento das pregas vocais, seguindo as mesmas orientações empregadas nas doenças específicas, como as mioclonias, tremores e distonias. Os pacientes com paralisia de prega vocal em abdução podem ser submetidos à tireoplastia tipo I, com melhora da intensidade vocal.[54] A fonoterapia é recomendável para todos os pacientes, auxiliando na reabilitação das alterações fonatórias e no desempenho da deglutição. Os casos que apresentam comprometimento acentuado da deglutição e que possuem risco aumentado para aspiração traqueal devem ser submetidos a uma via alternativa para alimentação.

Miastenia gravis

A miastenia *gravis* é caracterizada por um defeito na transmissão do impulso nervoso causada pela destruição dos receptores nicotínicos da acetilcolina na junção neuromuscular. Esta destruição, decorrente da atividade autoimune mediada por imunoglobulinas IgG, provoca alteração na estrutura dos receptores e redução no seu número, levando a uma diminuição da eficiência da transmissão do impulso e da contração muscular. Embora ainda não se conheçam por completo os mecanismos envolvidos nesta resposta autoimune, acredita-se que o timo tenha participação central neste processo.[55]

A miastenia *gravis* atinge mais frequentemente as mulheres, com maior incidência entre 20 e 30 anos. Pode acometer também os homens, porém com maior frequência entre 50 e 60 anos.

Clinicamente, os pacientes apresentam fraqueza e fadiga dos músculos, com piora durante atividades repetitivas e melhora com o repouso. Na área otorrinolaringológica, pode comprometer a face e a musculatura mastigatória, com fraqueza da mímica facial e dificuldade na mastigação dos alimentos. Pode atingir o palato, a língua e a musculatura da faringe, com hipernasalidade, alteração na articulação das palavras e disfagia.[56–61] Acomete também a laringe, podendo exibir fadiga vocal com redução da resistência, voz soprosa ou rouca intermitente.[62–64] A laringoscopia pode revelar a adução incompleta das pregas vocais com formação de fenda glótica durante a fonação, presença de saliva nos recessos piriformes, paresia ou paralisia de uma ou de ambas as pregas vocais. Quando o acometimento é bilateral pode ocorrer insuficiência respiratória e necessidade de traqueostomia.[65]

O diagnóstico é feito pelas características clínicas da doença. A confirmação da MG pode ser realizada com o teste da acetilcolinesterase, medicação que permite que a acetilcolina interaja com o receptor e promova melhora da contração muscular, e com a dosagem de anticorpos contra os receptores da acetilcolina, detectado em cerca de 80% dos pacientes.

O tratamento da doença se baseia no uso de medicamentos anticolinesterásicos (Piridostigmina) ou imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, glicocorticoides). Nos casos graves ou quando há necessidade de melhora rápida, pode-se optar pela plasmaférese ou injeção de imunoglobulinas. A timectomia pode ser indicada, especialmente nos casos em que há presença de tumor. Pacientes com alterações disfágicas podem ser tratados com mudanças nas vias de alimentação, podendo-se optar pelo uso de sondas ou gastrostomias. A traqueostomia eventualmente é empregada nos pacientes com imobilidade de ambas as pregas vocais e que manifestam insuficiência respiratória.

Doenças cerebelares

Entre as afecções do cerebelo, as ataxias hereditárias estão entre as mais frequentes e representativas, manifestando alterações deglutofonatórias durante a sua evolução. Clinicamente, os pacientes iniciam o quadro com ataxia na marcha, com comprometimento do tronco e dos braços, movimentos impulsivos, tremores nos membros e sinais de envolvimento do sistema piramidal. Os movimentos oculares são afetados, com instabilidade na fixação, perseguição em abalos, dismetria ocular e nistagmos.[1]

Em relação ao sistema fonatório, a disartria se manifesta precocemente, com limitação na intelegibilidade vocal. As pregas vocais podem exibir alterações na motricidade, com paralisia (uni ou bilateral) ou distúrbios de movimento que se assemelham à distonia laríngea de adução. O palato também pode ser acometido, exibindo movimentos arrítmicos. A dificuldade no sequenciamento muscular afeta também os músculos envolvidos na deglutição, com disfagia e aspiração traqueal de alimentos.[66,67]

O tratamento é limitado. O uso da toxina pode auxiliar no controle dos movimentos anômalos, entretanto, devido o envolvimento de diversos músculos do trato vocal, os resultados não costumam ser satisfatórios.

Paralisia de prega vocal de origem central

Além das doenças citadas anteriormente que podem exibir alteração na movimentação das pregas vocais, algumas outras podem mostrar esta condição durante sua evolução:

- Atrofia de múltiplos sistemas: é atribuída a quatro síndromes clínicas – degeneração nigroestriada (sinais de parkinsonismo puro), síndrome de Shy-Drager (ataxia e disfunção autonômica com hipotensão ortostática,

disfunção vesical e intestinal), atrofia olivopontocerebelar (sinais de disfunção cerebelar com ataxia) e síndrome de parkinsonismo-amiotrofia (atrofia muscular). A presença de paralisia laríngea costuma acometer os pacientes com maiores danos neurológicos, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes durante a evolução da doença. Normalmente, envolve ambas as pregas vocais e a traqueostomia para manutenção das vias respiratórias deve ser indicada[68,69]

- Paralisia supranuclear progressiva: é definida por uma síndrome de paralisia pseudobulbar, paralisia ocular supranuclear, rigidez extrapiramidal, ataxia da marcha e demência. Os pacientes apresentam disartria (que pode chegar a anartria), disfagia e rouquidão. Embora não tão frequente, pode haver insuficiência respiratória devido à paralisia das pregas vocais, sendo necessária a traqueostomia[70]
- Neuropatias: síndromes que mostram o envolvimento difuso dos nervos, incluindo os nervos laríngeos ou do nervo vago, podem ser decorrente de distúrbios nutricionais e alcoólicos, diabetes melito, doenças autoimunes e infecciosas, alterações metabólicas, lesões tóxicas ou ter origem hereditária. Na síndrome de Guillain-Barré, durante a fase de progressão da doença, pode haver o comprometimento da musculatura respiratória e laríngea. As pregas vocais normalmente são envolvidas bilateralmente podendo provocar insuficiência respiratória e necessidade de traqueostomia. A restituição da função laríngea costuma ser completa.[71] Entre as neuropatias hereditárias, cujo maior representante é a síndrome de Charcot-Marie-Tooth, as alterações de mobilidade das pregas vocais são menos comuns e podem exibir paralisia em um ou em ambos os lados, com déficit gradual e recuperação parcial eventual[72]
- Malformação de Arnold-Chiari: anomalia congênita em que ocorre o deslocamento descendente do tronco encefálico e dos polos inferiores dos hemisférios cerebelares pelo forame magno levando a um achatamento do bulbo com distensão dos nervos cranianos inferiores. A tração dos nervos vagos costuma comprometer a mobilidade de ambas as pregas vocais, Os tipos I e II são menos graves e podem manifestar os sintomas apenas na vida adulta. Nesta situação, a paralisia pode ser unilateral.[73] O tratamento indicado para estes pacientes é o cirúrgico. Embora as manifestações neurológicas costumem melhorar com o procedimento, as alterações motoras laríngeas tendem a ser permanentes.[74,75]

Considerações finais

Com o envelhecimento da população, o crescente aumento de doenças crônicas tem-se tornado fator de atenção. As afecções neurológicas, por suas características restritivas e estigmatizantes, podem comprometer a voz e a deglutição, limitando a comunicação e a manutenção do estado nutricional. O conhecimento da doença de base e dos mecanismos responsáveis pelos desajustes motores é fundamental para o diagnóstico e tratamento adequados, restituindo a qualidade de vida e reintegrando o indivíduo ao seu meio de convívio.

Capítulo 523

Paralisia Laríngea

Claudia Alessandra Eckley

O diagnóstico e o tratamento da imobilidade ou hipomobilidade das pregas vocais têm sido um grande desafio para os otorrinolaringologistas ao longo do tempo. O comprometimento neurológico da função das pregas vocais pode se manifestar em graus de intensidade diferentes indo desde denervação parcial (paresia) até denervação completa (paralisia) e reinervação.[1–7] Estas lesões podem ser decorrentes de acometimento do nervo vago ou de seus ramos, os nervos laríngeos recorrente e superior. Estas alterações neurológicas podem ser uni ou bilaterais, centrais ou periféricas, congênitas ou adquiridas. Podem ainda acometer somente o nervo laríngeo recorrente, somente o nervo laríngeo superior ou combinações de ambos associando paralisia ou paresia destes nervos em graus variados.[1–6]

Até recentemente as paresias das pregas vocais eram pouco reconhecidas. Seus sintomas típicos, de incompetência ou insuficiência glótica, acompanhados de mobilidade laríngea preservada ou pouco alterada, dificultam o diagnóstico clínico, sendo frequentemente confundidos com assimetria laríngea.[7] A laringoscopia muitas vezes não é suficiente para firmar o diagnóstico, sendo necessária complementação com exames objetivos.[8–14] Destes a eletromiografia laríngea é o mais aceito, podendo sugerir acometimentos parciais ou totais dos nervos laríngeos superior e recorrente.[11,12] Infelizmente, mesmo este exame pode ter falso-negativos, sendo o principal instrumento diagnóstico para estas sutis alterações laríngeas a suspeição clínica.

A paralisia das pregas vocais pode ser um sinal precoce de patologia extralaríngea grave. Como o trajeto do nervo laríngeo recorrente é longo e estende-se ao tórax e mediastino, alterações cardíacas, dos grandes vasos e dos ápices pulmonares podem levar a imobilidade laríngea. Apesar da maioria das paralisias laríngeas terem causas conhecidas, muitos destes casos ainda persistem sem fator desencadeante aparente. Os exames de imagem atuais, em especial a tomografia computadorizada, são suficientemente sensíveis para detectarem a grande maioria das possíveis patologias extralaríngeas.[2,11] No entanto, um exame tomográfico negativo não afasta a possibilidade de patologia regional, sendo necessário acompanhamento destes casos de paralisia supostamente idiopática ao longo do tempo. Atualmente, não há consenso da literatura quanto ao melhor protocolo para acompanhamento destes casos.[8]

O papel primordial do médico ao se deparar com um paciente que apresenta hipomobilidade ou imobilidade laríngea é afastar outras possíveis causas de alterações do movimento, como o deslocamento ou luxação das aritenoides, a artrite ou anquilose cricoaritenoídea, miopatias, neoplasias ou outras causas mecânicas.[9,13,14] A videolaringoestroboscopia, a endoscopia digestiva alta, os exames radiográficos e laboratoriais, bem como a eletromiografia laríngea podem auxiliar neste diagnóstico diferencial.[2,6,8,10–13] O deslocamento da aritenoide, geralmente decorrente de trauma de intubação, pode ser difícil de diferenciar de paralisia unilateral.[14] Uma minuciosa história clínica auxilia no diagnóstico. No entanto, pacientes vítimas de politraumatismos, que permanecem inconscientes e intubados por longos períodos, podem apresentar múltiplas causas para as alterações de mobilidade das pregas vocais, desde o traumatismo primário (muitas vezes difícil de estabelecer na urgência), até luxações traumáticas por intubações e extubações no curso do tratamento. Outro diagnóstico diferencial das paralisias laríngeas é o Movimento Paradoxal das Pregas Vocais ou Disfunção das Pregas Vocais (DPV).[15–17] Trata-se de alteração do movimento das pregas vocais de etiologia ainda desconhecida onde ocorre adução involuntária durante a inspiração. A DPV é frequentemente confundida com asma e cursa com sintomas de obstrução alta das vias respiratórias, sendo mais frequente em adolescentes atletas e mulheres jovens.[16]

Etiologia e apresentação clínica das paralisias laríngeas

A paralisia de pregas vocais é a segunda causa mais frequente de estridor em recém-nascidos, sendo laringomalacia a primeira,[4–6,20] podendo causar grande morbidade. No acometimento bilateral, a gravidade é bem maior podendo gerar insuficiência respiratória (quando em adução) ou quadros aspirativos (quando em abdução).[5,6] Os casos unilaterais podem cursar com disfonia ou choro fraco, mas, em geral, assim como na população adulta, as crianças tendem a ser oligossintomáticas.[4,20] Existe um aparente predomínio de paralisia laríngea no sexo masculino,[4–6,18,19] bem como uma discreta prevalência de paralisia bilateral em relação a unilateral.[6,18] As causas congênitas mais comuns de paralisia das pregas vocais são as malformações do sistema nervoso central.[6,20] Destas, a mais citada na literatura é a malformação de Arnold-Chiari, frequentemente associada à meningoencefalocele e hidrocefalia.[20] As doenças e malformações cardiovasculares são a segunda causa mais comum de paralisia das pregas vocais na infância.[21] Cardiomegalia secundária a defeito interseptal ou Tetralogia de Fallot podem alongar o nervo laríngeo recorrente esquerdo. Anomalias dos grandes vasos como no caso da aorta dilatada, da persistência do ducto arterioso ou do anel vascular também podem paralisar a laringe.[6,18,20]

As causas adquiridas de paralisia laríngea na infância, seja as infecciosas, tóxicas ou metabólicas tem sido relatadas mais raramente.[18–21] Infecções virais do SNC pelo vírus Ebstein-Barr[22] ou outros vírus são citados isoladamente,[6,20] além de meningites, encefalites e poliomielite são todas causas reconhecidas de paralisia das pregas vocais.[4–6,20] Reações tóxicas a drogas antimalária, quimioterápicos ou inseticidas organofosforados também têm sido relatadas raramente como causadoras de paralisia das pregas vocais.[4–6,23–25] As causas traumáticas, podem ocorrer por trauma de parto ou por trauma cirúrgico após correção de malformações cardíacas e esofágicas, entre outras.[4–6,18,19] O trauma craniano durante o parto, bem como a hipoxia são causas conhecidas de paralisia laríngea.[6,26] Os principais mecanismos de parto responsáveis por paralisia do nervo laríngeo são aqueles onde há distócia de ombro sendo necessária grande rotação e estiramento do pescoço e os casos de parto fórceps também por estiramento ou mesmo por trauma direto.[27] À medida que a criança se aproxima da adolescência a incidência de paralisias das pregas vocais diminui e a etiologia se torna mais similar àquela da população adulta.[9]

As causas das paralisias de pregas vocais em adultos são bem menos diversas que as de crianças, sendo, em sua maioria, decorrentes de traumas cirúrgicos, tumores ou disfunções neurológicas.[1–3,9] A grande maioria dos casos de paralisias do nervo laríngeo recorrente é por sequela de alteração neurológica (acidente vascular cerebral e trauma craniano) ou por tumores do tórax e mediastino, sendo, neste caso, o lado esquerdo acometido mais frequentemente.[1–3,9] Já as paralisias do nervo laríngeo superior são, em sua maioria, de origem viral ou idiopática, sendo autolimitadas na maioria das vezes.[9,28]

Quanto à apresentação clínica, como a via respiratória alta do adulto é, em geral, mais ampla do que a das crianças, os sintomas respiratórios associados à paralisia laríngea são menos dramáticos, e, geralmente, ocorrem nas paralisias agudas bilaterais em adução ou em casos de infecção aguda das vias respiratórias em situações de diminuição crônica da fenda glótica.[3,9,18,19] O adulto com paralisia unilateral do nervo laríngeo recorrente pode ser assintomático se a prega vocal estivar posicionada na linha mediana. Se a prega vocal estiver em posição paramediana ou em abdução extrema (posição cadavérica), o paciente terá queixas de voz fraca e soprosa, podendo apresentar engasgos durante a alimentação. Estes engasgos serão mais frequentes e potencialmente mais graves quando o acometimento neural for de origem central, afetando tanto o nervo laríngeo recorrente quanto o nervo laríngeo superior, pois a perda da mobilidade e da sensibilidade de uma hemilaringe aumenta os riscos de penetração e aspiração de alimentos.[9,28] Soma-se a esta gravidade o fato de geralmente haver concomitante acometimento de outros pares cranianos (IX, XI e XII) cujos núcleos são vizinhos do núcleo do nervo Vago no tronco cerebral.[8,9,18,27] Isto ocorre com certa frequência nos pacientes acometidos por AVC, sendo a pneumonia aspirativa a principal causa de morte no primeiro ano após o *ictus*.[18,19]

Já uma paralisia unilateral isolada do nervo laríngeo superior em um indivíduo sem outros acometimentos neurológicos ou funcionais do aparelho deglutofonador, pode passar desapercebida ou ser oligossintomática.[28] Tanto a paralisia unilateral do nervo laríngeo recorrente quanto a do nervo laríngeo superior, passará a ser causa de queixa específica em indivíduos que tenham demanda maior da fonação, como no caso dos profissionais da voz, ou da respiração, como no caso dos atletas.[28] A redução da fenda glótica em um indivíduo que pratica esporte, incorrerá em dispneia e fadiga com perda de desempenho. Da mesma forma, um professor com paralisia do nervo laríngeo superior irá queixar-se de fadiga vocal e disfonia incaracterística; já para um cantor, tal alteração neural pode ser incapacitante, pois afetando a emissão dos agudos (pelo acometimento do nervo cricotireóideo), impossibilita o canto com alta demanda técnica.[9,28]

O acometimento bilateral dos nervos laríngeos recorrentes ocorre principalmente por trauma cirúrgico (pós-tireoidectomia total) ou em decorrência de extenso AVC.[1–3,9,18] Outras causas de paralisia bilateral das pregas vocais são as tóxicas, infecciosas e decorrentes de outros traumas cranianos ou cervicais.[19,27,28]

Diagnóstico

Todo recém-nascido, lactente ou criança com algum dos sintomas acima relatados ou com anomalias de esôfago, coração ou SNC deve ser considerado como população de risco para apresentar paralisia de pregas vocais, devendo ser devidamente avaliado. No entanto, a avaliação destas pequenas crianças é um desafio, pois mesmo com a laringoscopia direta nem sempre é possível ter certeza da paralisia, principalmente quando esta é unilateral.[4] Sempre que possível deve-se tentar palpar as aritenoides a fim de avaliar sua mobilidade passiva, já que fixação congênita ou traumática da articulação cricoaritenóidea, membranas laríngeas posteriores e fusões congênitas das pregas vocais muitas vezes só podem ser diferenciadas de paralisias desta forma.[4–6,9] O exame da laringe com nasofibrolaringoscópio permite avaliação adequada da mobilidade das pregas vocais na grande maioria dos pacientes (mesmo recém-nascidos) tendo a vantagem de poder ser realizado com a criança acordada em condições mais fisiológicas. Isto se torna de especial importância naquelas crianças gravemente doentes onde a anestesia geral seria mais um risco para o estado geral de sua saúde.[9,18] A limitação deste exame é a falta de colaboração do paciente pediátrico e a impossibilidade de avaliar mobilidade através do toque e mobilização das estruturas laríngeas.[8,9]

O diagnóstico da paralisia laríngea no adulto costuma ser mais fácil do que o de crianças, pela maior facilidade de abordar a laringe deste paciente e por haver uma colaboração do mesmo com o exame, na maioria dos casos. Sempre que possível, o exame da laringe deverá incluir tanto uma videolaringoscopia rígida quanto uma videonasofibrolaringoscopia, pois a qualidade da imagem oferecida pelo laringoscópio rígido permite afastar fixação da prega vocal por infiltração tumoral ou trave cicatricial, dois dos principais diagnósticos diferenciais da fixação das pregas vocais.[7,8,14] Apesar da subjetividade do exame de toque do aparelho de nasofibrolaringoscópico, achamos este exame muito importante na determinação do topodiagnóstico da paralisia laríngea, pois permite verificar assimetrias de sensibilidade das hemilaringes ao toque do aparelho, sugerindo paralisias mistas de nervo laríngeo recorrente e superior, desta forma apontando para possível causa central.

Além da visualização direta, dispomos ainda de exames de imagem que podem auxiliar no diagnóstico das paralisias de pregas vocais, desde radiografias simples e ultrassonografias até tomografias computadorizadas, videodeglutogramas e ressonância magnética, sendo todos limitados para a determinação de imobilidades laríngeas.[8–11,13] A eletromiografia dos músculos cricotireóideo e tireoaritenóideo (EMGL) é técnica consagrada de diagnóstico das alterações de movimento da laríngea, sendo rotineiramente utilizado em adultos e mais recentemente tem tido seu uso crescente na população pediátrica.[11,12] A EMGL serve para diferenciar paresias e paralisias de outras alterações estruturais da laringe, além de fornecer importantes informações prognósticas permitindo planejamento do tratamento conservador ou cirúrgico.[12] Porém, na infância tem seu uso bastante limitado por depender de anestesia geral para sua realização.[11]

Tratamento

O tratamento é influenciado por diversos fatores incluindo o tipo de paralisia (se uni ou bilateral), o grau de obstrução respiratória e aspiração e, em menor grau, a causa da paralisia. Outros fatores a serem considerados são a associação com outros déficits neurológicos (deglutição e respiração), a probabilidade de recuperação espontânea, a expectativa de vida e o potencial mental do paciente, entre outras coisas. O diagnóstico etiológico pode ser determinado em até 90% dos pacientes.[4–6]

As prioridades do tratamento são manter uma boa via respiratória e garantir uma nutrição adequada.[8,13] Aspiração ocorre em menor grau nos casos de paralisia unilateral. Graus mínimos de aspiração podem estar presentes, sendo assintomáticos.[8] Recuperação espontânea da paralisia laríngea pode ocorrer, em média, 6 meses a 1 ano após sua instalação,[9] havendo relatos de recuperação até após 3 anos.[5,6,9,18] Há uma maior probabilidade que isto ocorra nos casos de intoxicação, infecção ou onde houve suposto estiramento ou compressão dos nervos laríngeos sem lesão direta ou secção. Assim sendo, tratamentos invasivos e irreversíveis devem ser postergados

para se dar chance de que esta recuperação espontânea ocorra.[4–6,9,10,18,19]

Os casos com poucas alterações funcionais, em geral aqueles de paralisias unilaterais isoladas em posição mediana ou paramediana, costumam ter boa resposta à fonoterapia.[3–6,29] O objetivo da fonoterapia, nestes casos, é usar a musculatura contralateral para compensar o defeito glótico. Manobras para deglutição também são de especial valia em pacientes que apresentam queixas de engasgos e tem penetração ou aspiração de alimentos.[29,30]

Quando o acometimento da via respiratória e da fonação é mais grave, ou há riscos iminentes de aspiração de alimentos, o tratamento cirúrgico específico para o problema apresentado deverá ser implementado sem delongas, pela alta morbidade associada às paralisias laríngeas.[8,30] Tanto em pacientes pediátricos quanto nos adultos as paralisias bilaterais podem ser abordadas cirurgicamente de quatro maneiras distintas: traqueotomia; lateralização; medialização, reinervação.[4–6,9,10,18,19,31]

A *traqueotomia* é necessária em cerca de 50 a 80% das crianças com paralisia bilateral das pregas vocais e apenas 20% das crianças com paralisia unilateral.[3,6,9,18,19,31] Sondas nasogástricas e gastrostomias podem ser necessárias temporariamente nos casos de paralisia bilateral até que a criança adquira técnicas adequadas de deglutição.[18,19] Já nos adultos, a traqueotomia é menos comum e reservada aos pacientes com acometimento bilateral em adução ou quadros aspirativos frequentes para permitir maior facilidade de limpeza das secreções.[9,19,30] Enquanto a decanulação nos adultos é relativamente fácil, uma vez que a via respiratória apresente patência adequada, na população pediátrica esta se torna um desafio devido à habituação do pequeno paciente à menor resistência da entrada de ar pelo traqueostoma.[18,19]

A *lateralização* pode ser atingida por várias técnicas, desde aritenoidectomia e cordotomia até tireotomia anterior ou lateral por abordagem externa.[8,9,32] Estas técnicas são irreversíveis, e a qualidade vocal será inversamente proporcional ao tamanho da fenda glótica final. Na população pediátrica, a desvantagem é que a via respiratória estática criada para a criança de certa idade não será necessariamente adequada para esta criança quando ela crescer.[18,19] Já em adultos passa a ser uma técnica viável, devendo-se, no entanto, atentar para a sensibilidade laríngea e a capacidade de proteção das vias respiratórias durante a deglutição, pois em pacientes com outras alterações neurológicas envolvendo o aparelho deglutofonador aumenta-se o risco de aspiração com esta técnica.[8,9,31]

A *medialização* através da rotação das aritenoides, injeção de substâncias ou a tireoplastia tipo I (com bloco de silicone ou implantes de goretex e titâneo) estão indicadas em casos de paralisia laríngea em abdução com incompetência glótica.[8,32] Na população adulta, estes procedimentos podem, e, preferencialmente, são feitos sob anestesia local, permitindo ajustes finos da voz. Diversos materiais novos têm sido desenvolvidos para serem injetados nas pregas vocais com biocompatibilidade e durabilidade melhores que as substâncias usadas no passado. Estas novas substâncias (como a hidroxiapatita, a gordura autóloga, o silicone de partículas, o ácido hialurônico e seus derivados) têm sido testadas em modelos experimentais e em seres humanos com boa resposta.[1,2,8,28,31,32]

A *reinervação* de um ou ambos os cricoaritenóideos posteriores a fim de tentar reestabelecer a abdução das pregas vocais potencialmente oferece muitas vantagens sobre as demais técnicas.[33] Se bem-sucedida, restaura a via respiratória e preserva a voz residual e não invalida o uso de outras técnicas caso não seja bem-sucedida. Por não utilizar o nervo laríngeo recorrente e por não fixar as pregas vocais, esta técnica pode ser utilizada mesmo quando ainda se espera algum grau de recuperação espontânea. No entanto, as principais desvantagens da reinervação são a demora de 2 a 6 meses após a cirurgia para suficiente melhora que permita decanulação (nos casos bem-sucedidos), além da grande dificuldade técnica para sua realização.[8,33]

Considerações finais

O diagnóstico e o tratamento das paralisias laríngeas é desafiador e requer experiência por parte da equipe envolvida. O tratamento deverá sempre ser ponderado levando-se em consideração o estado geral de saúde do paciente, seu prognóstico, a concomitância com outras alterações neurológicas incapacitantes e sua demanda profissional, tanto em relação à sua voz, quanto à sua respiração. O paciente com paralisia laríngea, ou seu familiar, deverão estar sempre bem informados sobre as dificuldades inerentes ao tratamento deste órgão de ações tão dinâmicas e essenciais para a manutenção da vida e sua qualidade global, devendo participar das decisões a serem tomadas.

Capítulo 524

Laringites Infecciosas

Leonardo da Silva e Rodrigo Nishihara Jorge

A laringe é um órgão composto de um arcabouço cartilaginoso, sustentado por musculatura extrínseca e intrínseca. Situa-se defronte à quarta, quinta e sexta vértebras cervicais. A porção superior da laringe é contínua à faringe e tem um formato quase triangular. A sua porção inferior que faz vizinhança com a traqueia é praticamente circular. São funções da laringe:

- Proteção: agindo como um esfíncter, seu fechamento evita a penetração de secreções e alimentos no trato respiratório durante a deglutição
- Respiração: durante sua abertura permite a passagem do ar para a traqueia, brônquios e pulmões
- Fonação: produção do som através da vibração das pregas vocais.

Há várias formas de classificação das laringites:

- Quanto ao tempo de evolução do processo: agudas ou crônicas
- Quanto à etiologia: em virais, bacterianas, fúngicas, alérgicas ou autoimunes
- Quanto à região anatômica predominantemente comprometida da laringe: epiglotite, supraglotite e laringotraqueobronquite.

Embora didáticas, as classificações não são estanques e obviamente se sobrepõem. Veremos a seguir alguns dos quadros que podem apresentar-se aos serviços de emergência. Deve-se ainda considerar que além dos vírus, bactérias e fungos que serão discutidos neste capítulo, é importante lembrarmos que outros fatores agressores como a inalação de produtos químicos como o tabaco e mesmo fatores endógenos como o refluxo gastresofágico podem igualmente desencadear quadros de laringite, fazendo, assim, parte do diagnóstico diferencial.

Supraglotite aguda

Supraglotite aguda (epiglotite) é uma infecção bacteriana sendo mais frequentemente relacionada com o Haemophilus influenzae B embora outros agentes como Streptococos beta-hemolítico, Streptococos pneumoniae e Staphilococos aureus possam estar relacionados com o quadro. A epiglotite é comparativamente mais frequente na criança do que no adulto. O quadro clínico é de febre, voz abafada, dor para deglutir e dificuldade respiratória com estridor inspiratório. Tendo em vista o risco de via respiratória o paciente deve ser mantido monitorado e com acesso venoso contínuo. Antibioticoterapia com cefalosporina de terceira geração e corticoide intravenoso devem ser iniciados tão logo seja feito o diagnóstico. Hidratação, nebulização contínua com O_2 úmido e inalação com vasoconstritores são recomendados.

Laringite aguda

A laringite aguda ocorre em geral durante o curso de doenças agudas virais das vias respiratórias superiores e apresentam duração máxima de 10 dias. Os patógenos mais comumente envolvidos são os rinovírus, parainfluenza e adenovírus. Os sintomas são disfonia (rouquidão), febre baixa, tosse não produtiva, secreção nasal aquosa e eventualmente secreção nasal posterior. Raramente dispneia será observada em pacientes adultos, porém, em casos excepcionais, o padrão respiratório, a troca gasosa e a via respiratória devem ser monitorados.

O diagnóstico baseia-se na anamnese e exame físico. A laringoscopia mostra enantema e edema de ambas pregas vocais que podem estar cobertas por secreção mucosa espessa. Além da glote toda a mucosa da endolaringe

pode estar comprometida, apresentando o mesmo aspecto descrito.

O tratamento deve incluir medidas de suporte como hidratação, antitérmicos, repouso vocal, descongestionantes, mucolíticos, umidificação, inalação, anti-inflamatórios e cessação do tabagismo.

Em alguns pacientes, a evolução torna-se arrastada, a febre aumenta e o quadro inflamatório local fica mais pronunciado com o passar dos dias. Nestas situações, deve-se ter em mente a possibilidade de sobreposição bacteriana ao quadro inicial sendo necessária a associação de antibióticos sistêmicos às medidas anteriormente orientadas.

As laringites agudas bacterianas raramente podem evoluir para formação de abscesso laríngeo e celulite. O quadro de odinofagia é grave e irradia para as orelhas. Disfonia e dispneia tendem a se agravar junto com o quadro geral de febre e toxemia. À palpação cervical pode haver edema do arcabouço laríngeo e da região hióidea. A celulite deve ser monitorada clínica e radiologicamente tendo em vista o risco de evolução para mediastinite. À laringoscopia pode-se obervar uma tumoração avermelhada e com flutuação no caso do abscesso, ao passo que na celulite toda a laringe apresenta-se edemaciada e avermelhada eventualmente com áreas de ulceração da mucosa.

Laringotraqueobronquite (CRUPE)

É o processo inflamatório que se estende da laringe até a árvore brônquica. Tem etiologia provavelmente viral, embora diferentes agentes tenham sido isolados, tais como Parainfluenzae 1, 2, 3 e 4, H. influenzae, Streptococcus, Staphylococcus, Pneumococcus e Branhamella catarrhalis. O quadro inicialmente assemelha-se a uma IVAS, porém segue-se uma tosse ruidosa e rouquidão. À medida que o edema das estruturas envolvidas progride, pode surgir um estridor inspiratório associado à retração de fúrcula esternal. Agitação, taquicardia e taquipneia podem ocorrer por níveis aumentados de CO_2. O tratamento deve ser instituído com a seguinte orientação: hospitalização, oxigênio úmido, ampicilina intravenosa na dose de 100 a 200 mg/kg/dia, inalação com epinefrina racêmica, corticoterapia intravenosa e hidratação parenteral. Deve haver monitoramento cuidadoso dos níveis de O_2 e CO_2 e, quando necessária, a intubação ou a traqueotomia. Em alguns casos, a evolução pode ser muito rápida e a progressão do desconforto respiratório ocorrer dentro de horas.

Difteria

A difteria é uma doença infecciosa aguda que tem como agente etiológico o bacilo aeróbio Gram-positivo Corynebacterium diphtheriae. A baixa cobertura vacinal (DPT) ainda faz com que a doença seja um problema de saúde pública no Brasil. De modo semelhante aos quadros anteriormente descritos, a contaminação se dá de forma direta com indivíduos doentes. Embora ocorra durante todo o ano, há um discreto aumento da incidência nos meses de inverno, fato favorecido pelas aglomerações e ambientes fechados. Pode comprometer qualquer faixa etária e apresentar surtos epidêmicos de graus e duração variáveis. Segundo dados da Fundação Nacional de Saúde, têm sido notificados cerca de 300 casos por ano no país e com taxa de mortalidade de aproximadamente 8,4%. O quadro clínico é de dor de garganta, tosse, febre e linfadenite cervical. Tanto a faringe como a laringe podem ser afetadas. Além do edema e enantema, nota-se a formação de exsudato aderente à mucosa subjacente que pode causar insuficiência respiratória. A toxina produzida pelo agente pode levar à miocardite e paralisia de pares cranianos. O diagnóstico de certeza é feito mediante o isolamento do agente e cultura em meio de Loeffler. O tratamento baseia-se na administração de antitoxina botulínica e penicilina intravenosa. A traqueostomia pode ser necessária nos casos em que a formação da psudomembrana comprometa a laringe.

Laringites crônicas

As laringites crônicas, embora de curso clínico geralmente prolongado e evolução mais lenta (semanas ou meses) se comparadas às afecções agudas, podem se apresentar ao serviço de urgência em situações de desconforto respiratório. De acordo com a etiologia, podemos classificar as laringites crônicas em:

- Bacterianas: tuberculose, hanseníase, lues, rinoscleroma e actinomicose
- Fúngicas: candidose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, aspergilose e rinosporidiose
- Parasitárias: leishmaniose, esquistossomose.

A seguir, serão apresentados os quadros mais frequentes em nosso meio.

Laringite tuberculosa

Tem como agente etiológico o Mycobacterium tuberculosis. A tuberculose tem sido relatada como a causa mais frequente de lesão granulomatosa de laringe. A tuberculose laríngea desenvolve-se por contaminação direta a partir da tuberculose pulmonar bacilífera. Secreções ricas em bacilos levam à inoculação direta na mucosa laríngea. As formas de disseminação por via hematogênica e linfática são consideradas raras. A alta infectividade da tuberculose laríngea tem sido associada à presença de cavitações pulmonares, de onde seria lançada para toda a árvore respiratória bem como para o meio ambiente grande quantidade de bacilos.

Os achados clínicos mais observados são dor, disfagia e disfonia progressivos. À laringoscopia podem-se evidenciar desde lesões ulceradas até pseudotumorais. Nem sempre sintomas sistêmicos estão presentes. Todos os pacientes com baciloscopia positiva no escarro, sem lesão visível na telerradiografia de tórax, devem ser consultados por otorrinolaringologista para avaliação laríngea.

Deve constar da avaliação o exame clínico completo, além de radiografia de tórax, pesquisa de BK no escarro e biopsia da lesão laríngea. O PPD é um teste importante na triagem inicial destes pacientes, apresentando positividade em torno de 90%. Sorologia anti-HIV é parte fundamental do protocolo de investigação de pacientes com manifestações extrapulmonares.

O tratamento da tuberculose laríngea é essencialmente o mesmo da pulmonar, exceto pela associação de corticoides, preconizada por alguns autores principalmente quando há comprometimento da via respiratória e/ou dor muito intensa, comprometimento da traqueia e dos brônquios, com o objetivo de evitar a estenose traqueal e as bronquiectasias.

Laringite na paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana)

A paracoccidioidomicose é uma doença que pode evoluir de forma aguda, subaguda ou crônica, sendo o agente o fungo Paracoccidioides brasiliensis. A paracoccidioidomicose é a micose sistêmica mais frequente na América Latina e no Brasil, e o estado de São Paulo apresenta níveis endêmicos da doença. A incidência é maior em pacientes com idade entre 29 e 49 anos, sendo raramente observada na infância. O sexo masculino é comprometido com frequência 14 vezes maior que o feminino. Esta diferença relaciona-se aparentemente com a maior exposição ao agente, principalmente em trabalhadores rurais, na maioria homens, e pelo efeito protetor dos hormônios femininos. A infecção é adquirida pela inalação de esporos do P. brasiliensis. Ao contrário do que se pensava no passado, o comprometimento laríngeo não ocorre por evolução de lesões que teriam como porta de entrada a boca e a laringe, mas sim como consequência da disseminação linfo-hematogênica a partir da infecção pulmonar primária.

As lesões laríngeas variam do enantema difuso com áreas de ulcerações em áreas restritas a lesões vegetantes que podem comprometer todo o órgão levando à insuficiência respiratória. O diagnóstico de certeza da lesão laríngea é obtido pela identificação do agente no exame histopatológico.

O tratamento da paracoccidioidomicose compreende o uso de drogas antifúngicas bem como medidas para melhorar as condições gerais do paciente, além de drogas imunomoduladoras. As principais drogas utilizadas são os sulfamídicos, os imidazólicos e a anfotericina B.

Laringite na leishmaniose tegumentar americana

É uma doença infecciosa crônica resultante do parasitismo dos macrófagos por um protozoário, que é inoculado no organismo humano pela picada do inseto flebótomo. A leishmaniose tegumentar americana (LTA) pode ocasionar comprometimento de pele, mucosas ou vísceras.

As leishmanias pertencem ao reino Protozoa; filo Mastigophora; ordem Kinetoplastida; família Trypanosomatidae; gênero Leishmania. Seu ciclo vital compreende duas formas: a amastigota, encontrada no interior de macrófagos de animais vertebrados, e a promastigota, forma extracelular encontrada no inseto vetor da doença.

É uma doença primária de pequenos mamíferos (formas cutânea e mucocutânea) e de canídeos (forma visceral). Nestes animais reservatórios, a infecção é benigna, enquanto, em hospedeiros ocasionais como o ser humano, a

infecção pode ser destrutiva e até mesmo fatal.

As lesões mucosas podem aparecer precocemente, porém surgem em geral 1 ou 2 anos após o início da infecção e, em geral, são consequência de disseminação hematogênica a partir do local da picada do inseto que geralmente ocorre nos membros inferiores. Inicialmente observam-se eritema e infiltração do septo nasal com destruição da cartilagem septal. A partir do nariz as lesões tendem a evoluir para lábio, palato, faringe e laringe.

A manifestação laríngea inicial pode estar associada à disfagia e/ou disfonia. As lesões laríngeas podem ter aspectos variados desde infiltrativas, ulceradas ou úlcero-vegetantes do tipo tumoral. As lesões podem ser localizadas ou difusas e acometer qualquer parte da laringe. O comprometimento de porções inferiores (glote e subglote) pode levar à insuficiência respiratória.

O diagnóstico da leishmaniose tegumentar é feito pela análise dos dados clínicos e epidemiológicos e, mais seguramente, pelo achado do parasita na lesão.

A droga de escolha para pacientes virgens de tratamento é o antimonial N-metil-glucamina na dose de 20 mg/kg/dia até o máximo de 1.500 mg (1 ampola = 5 mℓ = 300 mg/mℓ). O número de aplicações varia entre 20 e 30, diariamente com controles laboratoriais pré e durante o tratamento (transaminases, ureia, creatinina e ECG). Alguns autores preconizam três a quatro séries de tratamento, cada uma de 15 ampolas em média.

Capítulo 525

Estenoses Laringotraqueais

Dayse Manrique

Introdução e definição

Estenose laringotraqueal consiste no estreitamento da via respiratória em qualquer parte do segmento laríngeo ou traqueal, sendo que a região subglótica ou cricóidea é a mais estreita e a que mais frequentemente é acometida.

Estenose laríngea resultante de condições inflamatórias foi descrita por Mackenzie em 1862. Na segunda metade do século 19, Schroetter realizou dilatação laríngea com tubos rígidos e moldes. Nas primeiras décadas do século 20, Jackson descreveu o uso de cartilagens na correção de estenose traqueal, e, nesta época, as causas mais comuns de estenose já eram a "traqueostomia alta" e as doenças inflamatórias, como difteria. No período da primeira e segunda guerras mundiais, e o advento de antibióticos, a maior incidência de estenoses era secundária ao trauma laríngeo, e o tratamento consistia de múltiplas dilatações. Em 1938, Negus descreveu a técnica de laringofissura e a confecção de retalhos de pele para a correção de cicatrizes laríngeas. Em 1953, Conley descreveu o tratamento da estenose subglótica em adultos com ressecção segmentar. Moldes laríngeos foram desenvolvidos por Montgomery em 1965. A primeira ressecção laringotraqueal realizada em crianças foi em 1978 por Savary e, a partir de 1973, a primeira série de crianças tratadas com sucesso foi publicada.

A incidência real de estenose laringotraqueal é difícil de se estabelecer, assim como a participação potencial de cada fator de risco para o desenvolvimento de lesão na via respiratória. Na maioria dos casos, estenose adquirida da subglote e traqueia são secundárias a intubação prolongada ou traqueostomia. Muitos dos pacientes intubados podem não sobreviver à doença que requer intubação ou às morbidades associadas. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de estenose incluem intubação, traqueostomia e trauma externo além de causas congênitas em crianças. Embora ainda controverso, tanto clínica como experimentalmente, o refluxo extraesofágico é considerado um fator de risco.

Em torno de 50% das estenoses laringotraqueais comprometem isoladamente a região subglótica, e concomitante estenose subglótica e glótica correspondem a mais 20% das estenoses.

O objetivo do tratamento da estenose subglótica é a decanulação. Os índices de sucesso são variáveis em torno de 72 a 95% e são dependentes da causa da estenose, do grau de comprometimento da via respiratória, do estado da via respiratória que foi manipulada, do número de falhas prévias, do comprometimento da glote e da gravidade da estenose. A complicação mais frequente é a alteração da voz, além de reestenose, aspiração, colapso da via respiratória, prolapso da aritenoide, lesão do laríngeo recorrente. Medidas preventivas são estimuladas em unidades de terapia intensiva para reduzir o desenvolvimento de estenoses.

Os tratametnos da estenose laringotraqueal podem ser laringofissura e reconstrução laringotraqueal, ou técnicas endoscópicas de dilatação (laringoplastia com balão), ressecção com instrumentos frios ou interposição ou alargamento do arcabouço laríngeo, com cartilagens e utilização de moldes. PI as estenoses traqueais, a ressecção traqueal com anastomose terminoterminal é aceito como o procedimento de escolha com excelentes resultados relatados em grandes séries da literatura. Quando a subglote é envolvida, o tratamento cirúrgico torna-se tecnicamente mais difícil. Pearson relatou a técnica de ressecção parcial da cartilagem cricóidea com anastomose cricotraqueal e preservação dos nervos recorrentes em 1975, após o qual este procedimento RCTP (ressecção cricotraqueal parcial) tornou-se o procedimento de escolha na estenose subglótica secundária a intubação prolongada ou trauma.

Causas ou fatores de risco

Congênitas

Por definição, estenose subglótica congênita consiste no estreitamento na região limitada superiormente por um plano 0,5 cm abaixo da glote e inferiormente pela borda inferior da cartilagem cricoide que ocorre na ausência de história de intubação, trauma, traqueíte. A estenose traqueal congênita é definida como a presença de lesão abaixo da borda inferior da cricoide, presente ao nascimento. Atresia laríngea ou estenose é associada a malformações esofágicas, do trato urinário, e defeitos nos membros, e estenose traqueal está associada a malformações cardíacas, vasculares e pulmonares.

Adquiridas

A estenose subglótica adquirida é comumente secundária à intubação endotraqueal prolongada (90% dos casos). A incidência seguindo intubação prolongada é de 0,9 a 8,3%. Crianças prematuras toleram períodos mais longos intubadas, explicado pela elasticidade da cartilagem imatura e pela escolha do diâmetro do tubo. Intubação prolongada ou traumática podem levar à estenose glótica, especialmente na região posterior, resultando em fixação das aritenoides. A duração da intubação parece ser o fator mais importante, embora tenha sido descrito estenoses com menos de 24 h de intubação. Outros fatores de risco são as características do tubo, a pressão do balão, movimento da cabeça, intubação traumática, número de reintubações, presença de infecção bacteriana durante a intubação, associação com tubo enteral e refluxo gastresofágico. A incidência de estenose traqueal seguindo traqueostomia varia de 0,6 a 21% e seguindo intubação de 6 a 21%. Trauma cervical externo e pós-cirúrgico constituem importantes causas de estenoses laringotraqueais. Trauma cervical fechado pode resultar em fraturas das cartilagens, deslocamentos, laceração da mucosa e separação cricotraqueal, com comprometimento da luz laringotraqueal. O grau de estenose e disfunção pode ser reduzido pela intervenção com reconstrução precoce. Cirurgias glóticas, reconstruções após cirurgias laríngeas parciais para o tratamento de doenças neoplásicas, além de cricostomia e traqueostomia podem evoluir para estenose. Causas mais raras de estenose incluem radioterapia, presença de sonda nasoenteral de uso prolongado, inalação de substâncias tóxicas em queimados, ingestão de cáusticos, sífilis, tuberculose, sarcoidose, granulomatose de Wegener, amiloidose e outras. Estenoses idiopáticas são vistas predominantemente em mulheres, na terceira e quarta décadas de vida.

Quadro clínico e diagnóstico diferencial

Há um grande espectro na apresentação clínica das estenoses na população adulta e pediátrica. Se a estenose é grave e congênita, o paciente irá apresentar sintomas de desconforto respiratório ao nascimento. Mais comumente, o paciente pediátrico com estenose irá apresentar sintomas na unidade de terapia intensiva neonatal por falha ou necessidade de múltiplas reintubações. Ocasionalmente, a apresentação é o relato de alguma obstrução da via respiratória, e o paciente chega à clínica especializada traqueostomizado. Crianças com estenose leve podem apresentar desconforto respiratório recorrente e dificuldade à alimentação. Adultos apresentam antecedentes de intubação prévia com sintomas de progressivo desconforto respiratório, respiração ruidosa ou antecedentes de trauma cervical. Os sintomas são decorrentes do grau de estreitamento.

Estenose subglótica congênita é a terceira causa mais comum de estridor congênito, seguindo laringomalacia e paralisia de pregas vocais. Na avaliação da criança, a história deve incluir: antecedentes de prematuridade, problemas clínicos (cardíacos ou pulmonares) e necessidade de intubação, ruído respiratório e dificuldades de alimentação, desenvolvimento estatural, relação dos sintomas respiratórios com a alimentação, dados da intubação prévia (data da primeira intubação, duração, tamanho do tubo endotraqueal, número de intubações, circunstância da intubação). Doença do refluxo gastresofágico deve ter investigação obrigatória e tratamento antes da conduta proposta para o tratamento da estenose em crianças. Em adultos, os dados da intubação também são muito importantes. A história médica deve dar atenção particular para o estado cardiovascular, diabetes e uso de esteroides. Sintomas de refluxo devem ser prontamente avaliados.

No exame clínico completo, devem ser avaliados os sintomas gerais e relacionados com as vias respiratórias que incluem: irritabilidade e agitação na criança, dispneia, taquipneia, cianose e estridor. O clássico estridor da estenose subglótica é bifásico. Qualidade da voz e qualidade do choro devem ser avaliados quanto à astenia, rouquidão, soprosidade, ou afonia. Nasofibrolaringoscopia pode ser realizada se o paciente encontra-se estável. Imobilidade das pregas vocais, sinais indiretos de refluxo, anormalidades subglóticas, sensibilidade supraglótica e

outras anormalidades podem ser detectadas.

Sintomas de estenose glótica incluem variável grau de rouquidão, estridor inspiratório que podem se tornar bifásicos, e dispneia. O diagnóstico pode ser por laringoscopia com fibra ótica ou com laringocópio de suspensão. Os tipos de estenose glótica podem ser: anterior, posterior e completa. Frequentemente há dúvida entre fixação da aritenoide ou paralisia do nervo laríngeo recorrente à laringoscopia, mas a EMG (eletromiografia laríngea) pode diferenciar.

Exames diagnósticos

O padrão-ouro para o diagnóstico de anormalidades laringotraqueais é a laringoscopia direta e a laringotraqueobroncoscopia rígida sob anestesia geral. É importante que o exame seja feito em condições de estabilidade do paciente para minimizar o risco de complicações de obstrução da via respiratória. O potencial risco de intubação ou traqueostomia deve ser esclarecido ao paciente e aos familiares antes da endoscopia. É importante documentar durante a endoscopia, o diâmetro do tubo endotraqueal que pode passar no segmento estenótico, a localização e as regiões comprometidas (glótica, subglótica, traqueal), a extensão da estenose, segmentos múltiplos estenóticos, outras anomalias nas vias respiratórias (membranas, fixação, neoplasias), além de sinais de refluxo. Depois de remover o tubo, deve-se observar o edema do segmento estenótico depois da manipulação o que pode resultar na necessidade de traqueostomia. A laringoscopia por fibras flexíveis ou telescópio podem em grande parte dos casos fornecer os dados necessários para as conclusões.

Testes radiológicos podem ser utilizados para avaliar a via respiratória. Em crianças, a radiografia simples cervical pode fornecer várias informações adicionais da via respiratória, especialmente em relação à região subglótica e a presença de corpos estranhos, além de não exigir sedação. Em adultos, a TC cervical com reconstrução pode auxiliar na determinação da extensão do segmento estenótico e determinar a área de ressecção necessária para a programação cirúrgica.

Classificação

Dois sistemas de classificação são mais largamente utilizados, e o objetivo é verificar o índice de sucesso de decanulação. Até o momento, não se tem um índice que se possa comparar os resultados de diferentes instituições. Pode ser baseado na circunferência da lesão ou na extensão da lesão, ou no comprometimentos das regiões glótica, subglótica ou traqueal. Os sistemas de classificação mais usados são:

- Myer-Cotton: é utilizado para estenose circunferencial confinada à subglote. Descreve a estenose baseada na porcentagem relativa de redução na área seccional da subglote, utilizando a medida de tubos endotraqueais. Quatro graus são descritos neste sistema:
    - Grau I = comprometimento de menos de 70% da área
    - Grau II = 70 a 90%
    - Grau III = maior que 90%
    - Grau IV = completa obliteração do lúmen
- Mc Caffrey: classifica a estenose baseada nas regiões envolvidas (glote, subglote ou traqueia) e a extensão da estenose. São descritos quatro estágios:
    - Estágio I: uma região e até 1 cm
    - Estágio II: áreas maiores que 1 cm, confinadas à subglote
    - Estágio III: áreas de estenose que se extendem para a traqueia superior
    - Estágio IV: áreas de estenose que envolvem a glote com fixação ou paralisia das pregas vocais.

Conduta terapêutica e evolução

Clínica

Antes da reconstrução da via respiratória, é recomendável, juntamente com o gastroenterologista, especialmente em crianças, a investigação para refluxo gastresofágico com pHmetria de 24 h. Em suspeitas de refluxo não ácidos,

o diagnóstico deverá ser investigado com cintigrafia ou impedanciometria. Em adultos, a avaliação exige métodos mais específicos quando o paciente é sintomático, do contrário, o tratamento empírico pode ser recomendado.

Tratamento conservador em lesões com discretos sintomas respiratórios inclui umidificação, antibioticoterapia e anti-inflamatórios esteroides, realizado preferencialmente em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva, com monitoramento dos parâmetros respiratórios.

Expectante e ou traqueostomia

Estenose subglótica congênita não é somente menos comum, mas comumente menos grave que a forma adquirida, e pode ser tratada de forma expectante, e, às vezes, a traqueostomia pode ser o único tratamento até o crescimento laringotraqueal, visto que tecnicamente a reconstrução da via respiratória em estruturas muito pequenas é difícil. No entanto, é importante informar os pais dos riscos potenciais da traqueostomia incluindo obstrução da cânula e decanulação acidental e as possibilidades de cirurgias de expansão laríngea. A laringotraqueoscopia a cada 3 a 6 meses é importante para medir o diâmetro da via respiratória livre com o crescimento da criança. Caso haja infecções respiratórias recorrentes ou necessidade de internação por desconforto respiratório, a traqueostomia deve ser realizada para garantir a segurança da via respiratória. Em adultos, a conduta expectante vai depender da disponibilidade para o acompanhamento frequente e da limitação dos sintomas, e do grau de comprometimento da laringe e traqueia.

Endoscópica

Técnicas endoscópicas podem ser dilatação, *laser* de CO_2 ou ressecções com instrumentos frios, e confecção de retalho tipo *trapdoor* ou *microtrapdoor*. A remoção do tecido estenótico tem melhores resultados no estágio granulomatoso da cicatriz, assim como a injeção de substâncias que inibem a formação de fibrose. Dedo e Sooy são os pioneiros na elaboração do retalho com preservação epitelial utilizando *laser* de CO_2 (*trapdoor*). Este retalho tem melhor indicação em estenoses de 10 mm ou menos na extensão vertical, envolvendo a comissura posterior. Também pode ser utilizada em região subglótica e traqueia. Técnicas endoscópicas não funcionam muito bem em cicatrizes já estabelecidas, exceto para permeabilização temporária da via respiratória. Embora membranas finas na comissura anterior possam ser tratadas com sucesso com *laser* de CO_2, radiofrequência ou mesmo instrumentos frios, seguida da colocação de molde de silastic ou de silicone, membranas espessas têm melhor resultado quando tratadas com tirotomia mediana.

Estenoses subglóticas de grau I e II de Cotton-Myer pode ser tratadas por via endoscópica como dilatação ou ressecção. Fatores associados à falha nestas técnicas endoscópicas incluem: prévia ressecção endoscópica sem sucesso, cicatriz circunferencial, perda de suporte cartilagíneo, exposição da cartilagem durante a ressecção com *laser* de CO_2, condrite, estenose laríngea e traqueal combinadas, infecção bacteriana grave, cicatriz posterior com fixação da aritenoide, extensão da estenose maior que 1 cm.

Procedimentos abertos

Os procedimentos abertos podem ser por expansão, por laringotraqueoplastia (LTP) ou ressecções segmentares. Os procedimentos de expansão envolvem a ressecção ou abertura da cicatriz com distração da cartilagem e interposição de enxerto para ampliar o lúmen da via respiratória. É importante evitar a remoção de cicatrizes e deixar áreas não epitelizadas. A recomendação de enxertos é feita quando se deseja aumentar a via respiratória em mais do que 3 mm. Há várias técnicas a depender da localização e extensão da estenose. As três formas de reconstrução por LTP incluem: cricostomia anterior, LTP com laringofissura com abertura posterior da cricoide, LTP com expansão anterior e posterior, e divisão da cricoide em quatro quadrantes. A LTP pode ser associada à traqueostomia e moldes (podendo ser o próprio tubo, silastic, teflon, silicone). A segurança da via respiratória é o primeiro ponto a ser considerado na escolha do tipo de reconstrução, além de outras considerações sobre a escolha do enxerto e a utilização de molde (material, tempo de permanência) de acordo com as características da estenose e fatores individuais sistêmicos do paciente. Cartilagem costal autógena é o material de escolha para a utilização como enxertos, devido ao tempo prolongado de reabsorção e a sustentabilidade do arcabouço laringotraqueal, embora cartilagem da orelha, tireoide e osso hioide, cartilagem do septo nasal e conchas nasais, crista ilíaca e clavícula possam ser utilizados.

Hirano relatou bons resultados com hidroxiapatita na reconstrução do arcabouço, evitando morbidade para área doadora. Moldes incluem tubos endotraqueais, *silastic*, tubo em "T" de Montgomery, molde de Aboulker e são comumente deixados em torno de 6 semanas com remoção dependente dos achados endoscópicos. Moldes mais duradouros (4 a 6 meses) são reservados para lesão em cricoide nos quatro quadrantes ou aqueles casos com significante ossificação ou perda da rigidez. Os três princípios do molde incluem: suporte para retalhos de tecidos moles, de arcabouço cartilagíneo ou prevenção de retração cicatricial ou estreitamento luminal.

Contraindicação para procedimentos abertos é a doença do refluxo gastresofágico não controlada. É também imperativo o tratamento da paralisia das pregas vocais e ou outras anormalidades das vias respiratórias antes do tratamento da estenose.

A expansão da cricoide ou cricostomia anterior foi originalmente descrita para neonatos com estenose adquirida, com insucesso na extubação e, posteriormente, para crianças já traqueostomizadas, sendo que a indicação expandiu-se para estenose subglótica congênita. A lesão deve ser anterior, discreta e a cartilagem cricóidea normal. Pode ser utilizada também na descompressão por cistos em subglote. Após a exclusão de outras afecções das vias respiratórias, os critérios para a indicação em neonatos são bem estabelecidos: falha na extubação em pelo menos duas ocasiões secundária à alteração laríngea, peso ao nascimento maior que 1.500 g, ausência de ventilação mecânica pelo menos 10 dias antes da avaliação, suplemento de oxigenoterapia menor que 30%, ausência de congestão cardíaca 1 mês antes da avaliação, ausência de infecção aguda do trato respiratório, ausência de medicações anti-hipertensivas 10 dias antes da avaliação, adequada terapia intensiva. O método de Cotton para a expansão anterior consiste em avaliação endoscópica pré-operatória que confirme estenose subglótica e realização de incisão na linha média da cricoide e primeiros dois anéis traqueais e cartilagem tireóidea inferior. O paciente é mantido intubado e sedado por 7 a 14 dias e extubado no centro cirúrgico, sendo o índice de sucesso relatado de 76%.

Laringofissura anterior com expansão é indicada para pacientes com estenose subglótica anterior ou colapso da parede anterior. A lesão não deve envolver a glote. Outros procedimentos devem ser associados se há deformidade ou fraqueza da cricoide. Retalhos anteriores devem ser mais espessos e largos que os posteriores.

Em estenoses subglóticas e glóticas posteriores, a LTP com laringofissura e abertura posterior da cricoide (distração) e expansão com cartilagem costal pode ser realizada com o tubo endotraqueal como molde, em um único estágio. É indicada em estenoses glóticas e subglóticas combinadas, completa ou circuferencial ou deformidades da cricoide. A cartilagem costal é colocada posteriormente com o pericôndrio voltado para o lúmen para prevenir o colapso. A incisão posterior deve se estender superiormente para a região interaritenóidea e inferiormente 5 a 10 mm na membrana traqueal. O enxerto deve ter configuração elíptica. Ele não deverá ser muito espesso para não comprometer a deglutição. Moldes podem ser necessários por 3 a 6 meses.

Na estenose glótica posterior isolada, a abordagem é por tirotomia mediana, a cicatriz é excisada, o músculo interaritenóideo é dividido, e a área é coberta com retalhos de avanço da hipofaringe ou enxerto livre de pele ou mucosa. O molde não é necessário.

Em estenoses combinadas subglóticas, glóticas e traqueais, a expansão do lúmen deve ser realizado anterior e posteriormente. Deve ser indicada em estenoses glóticas e subglóticas combinadas, completas, em que o espaço intraluminal deve ser ainda mais ampliado do que seria com o retalho posterior. A reconstrução pode ser em um ou dois estágios. Procedimentos em dois estágios são recomendados naqueles pacientes com estenose grave, hiper-reatividade da via respiratória, ou função pulmonar deficiente. Procedimentos em dois tempos implicam em colocação de molde acima da cânula de traqueostomia em vez do tubo endotraqueal.

A LTP com a divisão da cricoide em quatro quadrantes é utilizada no tratamento da estenose subglótica completa, ou combinada (glótica e subglótica) e o molde é deixado por 6 meses.

A ressecção segmentar ou ressecção cricotraqueal (RCT) pode ser primária, de resgate, ou extendida (com lateralização de aritenoide ou aritenoidectomia). Esta técnica é indicada com sucesso em casos de deformidades acentuadas da cricoide, com pelo menos 10 mm de via respiratória normal abaixo da glote. Quando há o comprometimento da glote, a proximidade das pregas vocais e nervos laríngeos recorrentes dificultam a técnica. Estenoses com até 4 cm podem ser ressecadas por via cervical, com mobilização da laringe e da traqueia. Moldes não são requeridos e a cânula pode ser removida em 4 semanas.

Em situações em que a arquitetura da cricoide seja tão destruída que não se possa utilizar enxertos, e a extensão da estenose seja maior que 1,5 cm, a RCT é bem indicada.

O tratamento da estenose traqueal é baseado na gravidade dos sintomas, região comprometida e presença de lesões associadas nas vias respiratórias. O tratamento de emergência é a broncoscopia rígida com dilatação e intubação com um pequeno tubo. A traqueostomia deve ser evitada pois aumenta a área de traqueia que deverá ser ressecada. Tratamento endoscópico pode ter pior prognóstico em lesão circunferencial, perda do suporte cartilagíneo, e extensão maior que 1 cm. Expansão anterior mediana associada a retalho de esternocleidomastóideo é a técnica mais utilizada, em associação com o tubo em "T" de Montgomery em defeitos de até 5 cm. Ressecção circunferencial e anastomose terminoterminal é indicada para estenoses com extensão superior a 1 cm, e o máximo que pode ser ressecado é 5 a 6 cm (9 a 10 anéis).

Prognóstico, princípios cirúrgicos e cuidados pós-operatórios

Cirurgias com ressecção cricotraqueal parcial só são recomendadas após a resolução do edema e processo inflamatório terem se resolvido. Os princípios da ressecção e anastomose incluem dissecção meticulosa, sutura sem tensão excessiva na área da anastomose e preservação do suprimento sanguíneo da região traqueal e preservação dos nervos laríngeos recorrentes. O fio utilizado, a sutura contínua ou interrompida e o relaxamento da região supra-hióidea são controversas, embora muitos autores têm séries que comparem estas características.

Pacientes submetidos à cirurgia laríngea aberta requerem cuidados em terapia intensiva, com especialistas com treinamento nas necessidades destes pacientes em particular, especialmente na avaliação da ventilação e dos agravantes cardiopulmonares.

Crianças submetidas à LTP normalmente requerem traqueostomia. Quando se associa a colocação de moldes, o tempo de internação deve ser o suficiente para se assegurar que os pais e cuidadores estejam familiarizados com os cuidados com a traqueostomia e que tenham os equipamentos de cuidados básicos com a traqueostomia em casa. Medicação antirrefluxo e antibióticos devem ser administrados. O tempo requerido para o molde depende das condições da via respiratória, com tempo mais curto se for para manter um retalho estabilizado, ou mais longo, para manter o lúmen e conter a cicatriz e a arquitetura da via respiratória. De qualquer maneira, os pacientes devem ser monitorados com exames laringoscópicos a cada 3 ou 4 semanas. Depois de removidos, exames quinzenais vão indicar a decanulação, após a completa reabsorção do edema.

Crianças submetidas à cricostomia anterior ou LTP em um tempo requerem permanência hospitalar mais prolongada em UTI. Eles permanecem intubados 7 a 14 dias, com o tubo funcionando como um molde, mantidos sob sedação e medicação antirrefluxo. A dificuldade de reabsorção do edema pode ser secundária à redução da perfusão microvascular e crescimento bacteriano. A vigilância em relação a sinais infecciosos deve ser constante.

Disfonia seguindo reconstrução laringotraqueal não tem sido muito estudada. Muitos autores relatam voz funcional após o procedimento, no entanto, quase 100% dos pacientes tratados tem redução na qualidade vocal.

McCaffrey estudou a estenose subglótica em adultos e determinou que a área seccional não foi um fator preditivo para subsequente decanulação como em crianças.

Prevenção

A principal causa das estenoses laringotraqueais adquiridas por intubação ou traumáticas deve ser iniciada e estimulada em Unidades de Terapia Intensiva, pois 90% das estenoses adquiridas são secundárias à intubação. Os principais fatores associados a esta prevenção são o tempo de intubação, o tipo de cânula utilizada (material, reutilização, presença e pressão do balão endotraqueal), posicionamento da cânula, grau de consciência e movimentos involuntários dos pacientes intubados e o atrito entre a cânula, laringe e traqueia, a medida da pressão do balão endotraqueal que deve ser monitorada e permanecer entre 25 e 30 mmHg, a utilização de cânulas com balão de baixa pressão e alto volume, as medidas de desinsuflar temporariamente e sistematicamente o balão para evitar o grau de isquemia, degeneração e fibrose da laringe e traqueia, e, sobretudo, a conscientização para a realização da traqueostomia precoce com técnicas adequadas.

Capítulo 526

Distúrbios da Deglutição

André de Campos Duprat, Alessandro Murano Ferré Fernandes e Celina Siqueira Pereira

Introdução

A deglutição constitui uma das atividades vitais do ser humano. Ela é definida como o ato de conduzir o alimento da cavidade oral em direção ao estômago, sendo fundamental para a nutrição dos indivíduos. O ato de deglutir inicia-se durante a gestação. A partir da 18ª semana de vida intrauterina começam a ocorrer movimentos dos órgãos deglutofonatórios no feto, para que ele possa deglutir o líquido amniótico. Esse é apenas o princípio de um fenômeno complexo, em que participam vários órgãos dos sistemas digestório e respiratório.[1]

Além do aspecto nutricional, a deglutição proporciona prazer aos indivíduos, pois o ato de se alimentar está muito associado às suas atividades sociais. A dificuldade de deglutir acarreta graus variados de desnutrição e desidratação, podendo gerar graves comprometimentos do metabolismo, além de influenciar o estado emocional do paciente, causando depressão e isolamento social.

Para que a deglutição se processe adequadamente é necessária uma perfeita sinergia e coordenação entre os órgãos deglutofonatórios, para que o alimento não penetre nos pulmões. Neste processo, o sistema nervoso tem participação fundamental, gerenciando todas as etapas, desde a entrada do alimento na cavidade oral até a sua chegada ao estômago.

O entendimento do controle exercido pelo encéfalo durante a deglutição é de extrema importância na compreensão dos sintomas apresentados pelos pacientes portadores de disfagia e na escolha dos tratamentos mais adequados para cada caso.

Neuroanátomo | Fisiologia da deglutição

A deglutição é um processo automático, embora, em determinadas situações, algumas de suas fases possam ser controladas por mecanismo voluntário.[2]

O controle da deglutição é gerenciado por vários núcleos localizados no sistema nervoso central, mais precisamente na região do tronco encefálico, constituído pelo mesencéfalo, ponte e bulbo. No bulbo, a parte mais caudal do tronco encefálico, situam-se os núcleos do trato solitário e ambíguo, além da porção ventromedial da formação reticular, que em conjunto formam o chamado centro da deglutição.[2] O núcleo do trato solitário é o local da chegada dos impulsos relacionados com a sensibilidade visceral geral (temperatura, pressão e tato) e especial (gustação) da cavidade oral e faringe, pelos nervos facial, glossofaríngeo e vago. O nervo facial é responsável pela captação da gustação dos dois terços anteriores da língua. O nervo glossofaríngeo é responsável pela sensibilidade geral das tonsilas palatinas e palato mole. Os nervos glossofaríngeo e vago captam a sensibilidade geral e especial do terço posterior da língua e da epiglote, respectivamente.

O nervo trigêmeo também participa do processo, sendo responsável pela captação da sensibilidade somática geral da parte anterior da cavidade oral, mucosa dos dois terços anteriores da língua, gengivas, mucosa jugal, dentes e articulação temporomandibular. Capta também os impulsos proprioceptivos da musculatura mastigatória (músculos temporal, masseter, pterigóideos medial e lateral), além do grau de estiramento das fibras e força da contração muscular e sensibilidade dos dentes e periodonto (controle da força da mordida). Portanto, o nervo trigêmeo conduz informações sobre consistência e volume do bolo alimentar, sua localização em relação à língua e demais regiões da cavidade oral, e a posição da mandíbula e da articulação temporomandibular durante a mastigação. Essas informações, diferentemente das captadas pelos outros nervos, chega aos núcleos do trato

espinal, sensitivo principal e do trato mesencefálico do nervo trigêmeo, situados no bulbo e ponte, na ponte e no mesencéfalo, respectivamente.[3]

Essas informações são processadas nos centros controladores e são enviados impulsos para os núcleos motores dos nervos trigêmeo e facial, localizados na ponte, e para os núcleos do hipoglosso e ambíguo, localizados no bulbo. O nervo trigêmeo inerva a musculatura mastigatória, o músculo tensor do véu palatino, músculo milo-hióideo e ventre anterior do músculo digástrico. O nervo facial inerva os músculos da mímica facial, o ventre posterior do músculo digástrico e músculo estilo-hióideo, sendo de grande importância o músculo orbicular da boca, que oclui a rima labial, e o músculo bucinador, que mantém o alimento entre os dentes, para ser mastigado. O nervo hipoglosso inerva os músculos intrínsecos da língua. O núcleo ambíguo está relacionado com os nervos glossofaríngeo, vago e acessório. Dele partem impulsos nervosos para o músculo estilofaríngeo (IX par craniano) e para a musculatura da faringe (músculo palatofaríngeo, músculos constritores superior, médio e inferior da faringe, músculo levantador do véu palatino, músculo salpingofaríngeo, músculo da úvula), músculos intrínsecos da laringe e músculo palatoglosso (X par assessorado pelo XI par craniano). As fibras inferiores do músculo constritor inferior da faringe são horizontais e formam a parte cricofaríngea.

Outros núcleos que atuam secundariamente no processo são os núcleos salivatórios superior e inferior, situados na ponte e no bulbo, respectivamente. Eles estão relacionados com o sistema nervoso autônomo parassimpático e são responsáveis pela inervação das glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual), promovendo a excreção de saliva fluida.[4]

Os músculos da mastigação, da mímica e os intrínsecos da língua participam da fase preparatória oral e da fase oral, triturando o alimento e umedecendo-o com a saliva para que possa ser propelido em direção à faringe. Já o músculo estilofaríngeo, inervado pelo nervo glossofaríngeo, eleva a faringe.[5–7]

A fase preparatória oral e os períodos iniciais da fase oral são voluntárias. Para isso os impulsos elétricos partem do núcleo do trato solitário em direção ascendente, atingindo a formação reticular do tronco encefálico, o tálamo e, posteriormente, a área somestésica primária (giro pós-central). Do giro pré-central (área motora primária) partem impulsos para a musculatura envolvida no processo de deglutição, que podem sofrer influência do córtex pré-frontal e área motora suplementar (programação da atividade muscular), núcleos da base, cerebelo e córtex da ínsula (modulação da atividade motora) e sistema límbico (aspectos emocionais envolvidos no processo da deglutição).[8–20] As áreas corticais, núcleos da base e cerebelo determinam em conjunto a maneira de deglutir e enviam estas informações para os núcleos dos nervos cranianos já citados, localizados no tronco encefálico. Os músculos recebem estes sinais e realizam as etapas da deglutição de maneira coordenada e eficiente.

Fases da deglutição

A deglutição pode ser dividida, didaticamente, em quatro fases: preparatória oral, oral, faríngea e esofágica.

Na fase preparatória oral, o alimento é triturado e misturado com a saliva, formando um bolo alimentar que ficará posicionado entre o dorso da língua e o palato duro para ser propelido à faringe. Para que ocorra uma adequada preparação do bolo alimentar, o músculo orbicular da boca deve ocluir os lábios e o músculo bucinador deve manter os alimentos entre os dentes, para que possam ser triturados. Os músculos da mastigação atuam sobre a articulação temporomandibular, para que a mandíbula seja elevada e abaixada, fragmentando os alimentos entre os dentes. A musculatura da língua também atua, misturando os alimentos com a saliva. O palato mole deve estar posicionado anteriormente, de modo a impedir que o bolo alimentar desça precocemente para a faringe. A laringe e a faringe permanecem fixas, para que as vias respiratórias permaneçam livres para a respiração. A fase preparatória oral possui o tempo de duração variável que depende da consistência do alimento. Alimentos sólidos necessitam de maior tempo de preparo enquanto os líquidos quase não requerem elaboração.

Na fase oral, a língua eleva seu ápice e rebaixa sua base, movimentando-se posteriormente para propelir o bolo alimentar situado em seu dorso para a orofaringe. Esta fase tem a duração de cerca de um segundo. O palato mole é tensionado e elevado contra a parede posterior da faringe, ocluindo a comunicação entre a nasofaringe e a orofaringe e impedindo o refluxo de alimento para a cavidade nasal. Quando o bolo alimentar tem contato com os arcos palatoglossos ou com a epiglote, a próxima fase é deflagrada. Apenas o início da fase oral pode ter controle voluntário. A fase faríngea é totalmente involuntária e requer a contração coordenada dos músculos da faringe e laringe para que o bolo alimentar seja levado à laringofaringe e ao esôfago sem aspiração do seu conteúdo para o

trato respiratório inferior. A laringe é elevada e anteriorizada, em direção ao osso hioide, juntamente com a laringofaringe. Os músculos que atuam nesta fase são: salpigofaríngeo, estilofaríngeo, tíreo-hióideo e palatofaríngeo. O músculo ariepiglótico aproxima a epiglote das aritenoides, os músculos aritenóideos transverso e oblíquo e tiroaritenóideo aduzem as pregas vocais e o músculo tiroepiglótico aproxima as pregas vestibulares, evitando a entrada do alimento na laringe. Os músculos constritores da faringe realizam vários movimentos de contração e relaxamento, de forma sincrônica, no sentido craniocaudal, para que o alimento seja encaminhado ao esôfago. Com a elevação da laringe, as fibras mais inferiores e horizontais do músculo constritor inferior da faringe (parte cricofaríngea), que estavam contraídas para impedir a entrada de ar e a saída de secreções do esôfago, relaxam e permitem a passagem do bolo alimentar para o interior do esôfago.[21]

Na última fase, a fase esofágica, os movimentos peristálticos da musculatura lisa do esôfago, controlados pelo sistema nervoso parassimpático (nervo vago), são responsáveis pela movimentação do bolo alimentar até o estômago.

Etiologia

As disfagias podem ser classificadas, de acordo com o local de acometimento, em orofaríngeas e esofágicas. Em relação à etiologia, podem ser classificadas em neurogênicas e mecânicas.

As disfagias mecânicas são decorrentes de alterações morfológicas nos órgãos envolvidos no processo da deglutição, que impedem a formação ou a passagem do bolo alimentar. São exemplos desta condição as alterações dentárias, infecções da faringe, processos expansivos, lesões iatrogênicas ou pós-cirúrgicas, em que há necessidade de remoção total ou parcial de alguns desses órgãos.

As disfagias neurogênicas correspondem ao maior contingente de pacientes e são causadas por alterações neurológicas (acidentes vasculares encefálicos e doenças degenerativas como a doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica, dentre outras) ou neuromusculares (miopatias, esclerose múltipla e miastenia *gravis*).

Quadro clínico e exame físico

Sintomas como engasgos, tosse durante ou após a deglutição, sensação de sufocação ou afogamento, sensação de alimento parado na garganta, dificuldade de ingerir determinada consistência alimentar, voz úmida e borbulhante após a deglutição, inabilidade de iniciar a deglutição, odinofagia, refluxo nasal de alimentos, regurgitação e pigarro são indicativos de distúrbios da deglutição. Além destes sintomas, os pacientes também podem referir perda de peso, aumento do tempo gasto para se alimentar, necessidade de se isolar para se alimentar, necessidade de realizar vários movimentos de deglutição para que o processo seja efetivo, alterações do posicionamento da cabeça e do pescoço (rotação lateral ou flexão) para deglutir, dificuldade para manejar a saliva, pneumonias de repetição, desconforto respiratório, estridor laríngeo, distúrbios do sono e xerostomia.

Uma anamnese cuidadosa e exame físico enfocando o estado nutricional do paciente, alterações anatômicas e funcionais das estruturas da cavidade oral, faringe, laringe e esôfago, quantidade de saliva, alteração de sensibilidade faríngea e laríngea e funcionamento dos pares cranianos (especialmente dos V, VII, IX, X, XI e XII, envolvidos diretamente nas etapas da deglutição) devem ser realizados. Pode ser feita também a ausculta cervical, com o auxílio de estetoscópio, antes, durante e depois da deglutição, para a verificação da presença de partículas na via respiratória e a qualidade da respiração após a ingestão de alimentos.

Exames subsidiários

Avaliação funcional da deglutição por fibronasofaringolaringoscopia

O paciente é orientado a deglutir alimentos com consistências diferentes, coloridos com corante alimentar, e o processo de deglutição é visualizado com o auxílio de fibra óptica, introduzida por uma das cavidades nasais do paciente. É um método eficaz e pode ser realizado no consultório otorrinolaringológico, desde que o profissional esteja capacitado a realizá-lo.[22,23]

Videodeglutograma ou videofluoroscopia

O paciente, posicionado frente a uma fonte emissora de Raios X, é orientado a deglutir alimentos com consistências diferentes misturados com bário, e o processo de deglutição é analisado. Por este método é possível avaliar todas as fases da deglutição.[23,24] A videofluoroscopia e a fibronasofaringolaringoscopia são os exames subsidiários mais utilizados na avaliação da gravidade da disfagia.[25]

Esofagograma

Exame semelhante ao videodeglutograma, também mediante a ingestão de bário, permitindo a avaliação do esôfago, estômago e duodeno.

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

Utilizados para avaliar a existência de lesões expansivas que possam comprometer a passagem do bolo alimentar. Também são métodos de extrema valia para o diagnóstico etiológico da disfagia e verificação de lesões pulmonares decorrentes das sucessivas aspirações sofridas pelos pacientes.

Cintigrafia

O paciente ingere alimento misturado a fármaco radioativo e é avaliado radiologicamente por período entre uma e duas horas, para a verificação da presença de aspiração, fístula traqueoesofágica e refluxo gastresofágico, além da medida do tempo de esvaziamento gástrico.

Endoscopia digestiva

A visualização da mucosa esofágica é fundamental para identificar problemas anatômicos, tumorais e inflamatórios que possam levar o paciente a apresentar disfagia.

Tratamento

Deve-se identificar a causa da disfagia para tratar a doença de base. O acompanhamento por uma equipe multiprofissional, composta por otorrinolaringologista, neurologista, gastroenterologista, fisiatra, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista e neuropsicólogo é fundamental para o sucesso terapêutico.

O ajuste da dieta será definido pelos achados dos exames complementares, especialmente a avaliação funcional da deglutição por fibronasofaringolaringoscopia e pelo videodeglutograma. Deve-se preservar, quando possível, a via oral (VO) para a alimentação, mesmo que seja necessária a restrição de alguma consistência alimentar. Manobras posturais podem ser necessárias durante a deglutição, como as flexões e as rotações laterais da cabeça e do pescoço, impedindo a penetração de alimentos na via respiratória e pneumonias aspirativas.[26] Nos casos em que a alimentação VO oferece riscos de aspiração laringotraqueal, pode-se optar pelo uso de sondas (nasogástrica ou nasoenteral) ou da gastrostomia.

A avaliação nutricional, com controle metabólico e ponderal rígido, previne o aparecimento de desnutrição. Alguns pacientes em uso de sondas ou gastrostomia requerem um controle nutricional mais específico, já que a dieta pode não oferecer todos os nutrientes necessários.

A terapia fonoaudiológica, com exercícios específicos e manobras durante a alimentação, auxilia de forma decisiva a melhora da deglutição e deve sempre ser encorajada.

Situações em que o paciente apresenta dificuldade em lidar com a saliva, como na aspiração salivar, o uso de medicamentos que reduzem a sua produção podem ser utilizados. A escopolamina, a amitriptilina e o brometo de propantelina são comumente empregados nesses casos, embora possam apresentar efeitos indesejados e devem ser monitorados. Nos casos em que a doença de base não apresenta evolução favorável e o paciente não possui prognóstico de melhora, pode-se optar pela intervenção sobre as glândulas salivares (submandibulectomia e ligadura dos ductos parotídeos). As traqueostomias com uso de cânulas com balão insuflado podem prevenir aspiração de maneira parcial e temporária, e devem ser indicadas apenas em situações específicas.

O controle sobre o refluxo gastresofágico é essencial, A aspiração de conteúdo gástrico é devastador para a via respiratória inferior e deve ser prevenido a todo custo. O uso de drogas antiácidas, pró-cinéticas e bloqueadoras de receptores H_2 e de bomba de prótons são úteis e devem ser ministradas.

Os casos que apresentam episódios intensos e recorrentes de aspiração salivar, com pneumonias aspirativas repetidas, e que não respondem ao tratamento clínico, podem ser submetidos a desconexão laringotraqueal e permanência de traqueostomia definitiva.

Capítulo 527

Refluxo Laringofaríngeo

Claudia Alessandra Eckley e Andressa Prado

Introdução

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é uma doença bem comum sendo caracterizada por sintomas ou complicações causadas por quantidade anormal de refluxo gastresofágico, ou seja, de retorno do conteúdo gastroduodenal para o esôfago.[1–5] Esta doença é multifacetada sendo que os sintomas clássicos de pirose e regurgitação podem ser sobrepostos ou acompanhados por sintomas supraesofágicos. Estas manifestações supraesofágicas da DRGE são mais comumente conhecidas como refluxo laringofaríngeo (RLF).[3–10] Tanto a forma clássica da DRGE quanto o RLF são entidades extremamente comuns na prática clínica, chegando a acometer 20 a 30% da população geral.[2,3] Em 2005, o primeiro estudo multicêntrico projetado com o objetivo de conhecer a prevalência da DRGE no Brasil mostrou que cerca de 40% da população geral brasileira apresenta algum sintoma sugestivo da doença pelo menos 2 vezes/semana.[8]

A compreensão da relação existente entre a DRGE e as doenças respiratórias, como laringofaringite crônica, rinossinusite crônica, asma resistente, DPOC e até fibrose pulmonar idiopática, também sofreu grande avanço em anos recentes.[8–14] Um número grande de estudos mostrando a correlação de episódios de refluxo ácido líquido ou gasoso, bem como refluxo não ácido e fracamente ácido com sintomas e doenças respiratórias fortaleceu a compreensão desta correlação que se estende além dos casos clássicos de pirose e epigastralgia.[3,5,8–14]

Apresentação clínica

As queixas que geralmente levam os pacientes com refluxo laringofaríngeo (RLF) a procurarem o médico raramente lembram a forma clássica da doença, pois em até 70% dos casos não há sintomas digestivos associados.[5,7,12–14] Queixas comuns dos pacientes adultos que procuram o Otorrinolaringologista são: dor ou ardor na garganta, tosse seca, pigarro, globus faríngeo e rinorreia posterior.[1,2,15–17] A associação da disfonia com o refluxo laringofaríngeo é controversa.[2,8,10,17] Apesar da disfonia ser frequentemente associada à suspeita de RLF, estudos baseados em evidência não conseguiram comprovar tal associação.[17] Os mecanismos que causam estes sintomas atípicos da DRGE não estão completamente esclarecidos, mas aparentemente estão relacionados com o processo inflamatório local causado pela agressão química e por reflexo vagal.[1–3,16,17]

Mais recentemente estudos comprovando deficiências locais nos mecanismos de proteção da laringe e faringe, mediadas principalmente pela saliva, vieram a consolidar o conceito de uma maior fragilidade do seguimento laringofaríngeo ao contato com o conteúdo gastroduodenal.[18–21] No entanto, vários outros fatores podem estar associados a estes mesmos sintomas, tais como, fumo, abuso vocal, ingestão alcoólica, exposição a químicos ou alergênios, idade e atividade profissional.[1,2,7,16–18] Todos estes fatores devem ser considerados na interpretação dos achados clínicos, sendo que boa parte deles, além de servirem como agressores primários, também contribuem para aumentar a secreção gástrica e relaxar o esfíncter inferior do esôfago facilitando o refluxo.[17]

O pigarro, sintoma mais comum apresentado pelos pacientes com RLF, deve-se em parte ao edema da região retrocricoídea, além da estase salivar nesta região e nos seios piriformes, que causam a sensação de globus faríngeo, o segundo sintoma mais comum. Infelizmente, o próprio ato de pigarrear aumenta a inflamação local perpetuando o processo e podendo até levar à formação de úlceras ou granulações causadas pelo contato na região dos processos vocais (granulomas de contato).[4,5,9] Soma-se a esta inflamação da mucosa uma possível hiper-reatividade vagal que contribui para a gênese e perpetuação doa sintomas laringofaríngeos e respiratórios.[16–18]

A disfonia, como já citado anteriormente, é um sintoma controverso, mas que também é relatado com grande frequência nos pacientes com suspeita de RLF.[1,2,7] Esta costuma ser mais acentuada pela manhã, devido ao edema das pregas vocais acumulado durante a noite quando há episódios de refluxo. Nos casos mais leves, onde ainda não há lesão das pregas vocais, a disfonia tende a melhorar no decorrer do dia, podendo recidivar após as refeições, abuso vocal ou atividades físicas de esforço. A disfonia de caráter mais constante é prenúncio de lesão orgânica e deve ser pesquisada imediatamente, pois apesar de rara, a agressão química crônica pode levar a degeneração neoplásica do epitélio.[2,16]

A tosse seca que ocorre na DRGE geralmente é de caráter crônico, podendo ocorrer a qualquer hora do dia, mas principalmente à noite ao deitar e após as refeições. Aparentemente, não só a aspiração do conteúdo refluído gera a tosse, mas o próprio estímulo químico no esôfago distal já é capaz de deflagrar o reflexo da tosse.[2,4,6] Acrescenta-se a isto o fato da própria tosse aumentar a pressão intra-abdominal facilitando refluxo adicional e perpetuando o processo. Um dos sintomas de RLF mais angustiantes para o paciente e preocupantes para o médico é o laringospasmo.[16,19] Há estudos demonstrando que a presença do refluxo no esôfago proximal já é capaz de deflagrar o reflexo laríngeo de espasmo e tosse, por estímulo dos nervos laríngeos recorrentes.[19] Pacientes com este sintoma são considerados graves, justificando tratamento agressivo.

Na população pediátrica os sintomas de RLF podem ser menos evidentes confundindo-se frequentemente com outros sintomas e infecções das vias respiratórias superiores. Isto se deve à anatomia e proximidade das estruturas das vias respiratórias altas a região cricofaríngea, além do posicionamento mais alto da laringe nas crianças. Os sintomas e achados mais comuns associados às manifestações supraesofágicas da DRGE nas crianças pequenas são retardo no ganho ponderal, otites de repetição, sinusites, adenoidites e amigdalites, além da tosse crônica.[22,23] É importante fazer o diagnóstico diferencial com doenças infecciosas primárias, malformações congênitas da laringe e trato respiratório e digestório, bem como de processos alérgicos como as rinossinusites ou a esofagite eosinofílica.[24,25] Esta última tem ganhado maior conhecimento em anos recentes, e apesar de sua etiologia não estar completamente esclarecida, pode cursar com sintomas que remetem à DRGE com manifestações clássicas ou supraesofágicas.[25] Segundo o consenso do primeiro comitê multidisciplinar para estudos da esofagite eosinofílica trata-se de doença caracterizada por sintomas que incluem, mas não se restringem a disfagia em adultos e intolerância alimentar em crianças, sendo que deve ser afastada a hipótese diagnóstica de DRGE (teste terapêutico com droga inibidora da bomba de prótons e pH-metria/pH-impedanciometria esofágicas negativos), também sendo necessária uma biopsia esofágica com a presença de mais de 15 eosinófilos por campo microscópico.[25]

O refluxo laringofaríngeo também tem sido correlacionado com laringomalacia em crianças, sendo sugerido o tratamento sistemático adjuvante com drogas inibidoras da bomba de prótons.[26]

Avaliação diagnóstica

O diagnóstico e o tratamento do refluxo laringofaríngeo são especialmente controversos já que a sensibilidade e reprodutibilidade dos exames existentes é relativamente baixa e a resposta terapêutica pode ser arrastada.[3,6,26]

Como a sensibilidade dos exames classicamente consagrados para o diagnóstico da DRGE (endoscopia digestiva alta e pH-metria esofágica) é baixa para o refluxo laringofaríngeo e como os principais sintomas e sinais desta forma supraesofágica da DRGE concentram-se na laringe e faringe, o diagnóstico do RLF tem se baseado na busca destes sintomas e sinais.[16,20] No entanto, muitos destes são comuns a outras doenças que acometem o seguimento laringofaríngeo, tornando estes parâmetros subjetivos e por vezes pouco confiáveis e reprodutíveis. A fim de minimizar a subjetividade diagnóstica dos parâmetros clínicos supostamente associados ao RLF, a partir de 2000 foram desenvolvidos e validados dois instrumentos na língua inglesa, o Reflux Symptom Index (RSI) e o Reflux Finding Score (RFS),[27,28] que dão pontos para a presença e intensidade dos sintomas (RSI) e sinais videolaringoscópicos (RFS) associados à doença. Estudos prospectivos posteriores utilizando estes sistemas de pontuação e comparando pacientes antes e após o tratamento com droga inibidora da bomba de prótons por 16 semanas, demonstraram que um RSI maior que 13 e um RFS maior que 7 denotavam uma probabilidade de mais de 95% de apresentar RLF.[29]

Os achados laríngeos mais comuns associados ao refluxo laringofaríngeo são o edema e hiperemia da mucosa laríngea, em especial de seu terço posterior (Figura 527.1), o edema em graus variados das estruturas laríngeas podendo chegar a obliterar os ventrículos de Morgani (Figura 527.2) e atingir a mucosa subglótica (Figura 527.3).

Os casos mais dramáticas podem apresentar úlceras e granulomas de contato nos processos vocais (Figura 527.4), estenoses da laringe posterior, da subglote, ou mesmo transformação maligna do epitélio.

Como uma grande parcela dos pacientes com RLF não tem alterações anatômicas ou funcionais no trato digestório os exames de endoscopia digestiva alta e pH-metria esofágica com sensor único distal apresentam baixa taxa de positividade. No entanto, em qualquer caso suspeito de RLF, é prudente a avaliação endoscópica do estômago e esôfago devido ao risco do tratamento clínico, que geralmente deve ser prolongado, camuflar outras doenças do trato digestório.

Já os exames de monitoramento prolongado do esôfago, como a pH-metria com sensor duplo (proximal e distal) ou a pH-impedanciometria, por serem exames mais invasivos e grandemente incômodos para os pacientes, devem ser reservados para os casos refratários ao tratamento ou para as dúvidas diagnósticas.[30,31] Destes dois exames, a pH-impedanciometria é mais sensível e específica sendo capaz de identificar refluxo gastroduodenasl de teor ácido, não ácido, misto, bem como se este refluxo é líquido ou gasoso.[31–34] A manometria esofágica, que irá estabelecer essencialmente as pressões dos esfíncteres esofágico superior e inferior, bem como a motilidade esofágica e a eficácia dos movimentos peristálticos, é outro exame complementar que deve ser reservado para os casos de dúvida diagnóstica ou para aqueles com indicação cirúrgica.[2,15,31]

Figura 527.1 Imagem videolaringoscópica de uma laringe de adulto com RLF. Observem o edema e hiperemia difusos, mais acentuados nas aritenoides e região interaritenoídea.

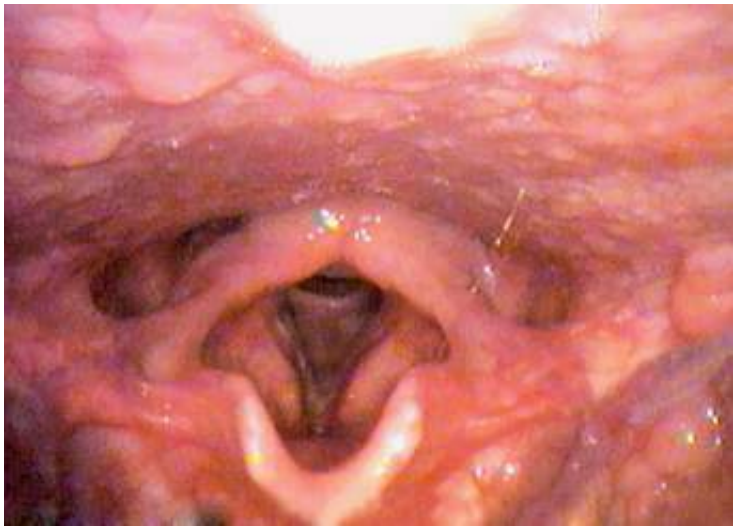

Figura 527.2 Imagem videolaringoscópica da parede posterior da faringe de adulto com RLF. O aspecto granuloso grosseiro corresponde à hiperplasia do tecido linfoide, sendo mais acentuado na oro/laringofaringe.

Figura 527.3 Imagem videolaringoscópica de uma laringe de adulto com RLF. O edema da mucosa subglótica confere aspecto de pseudossulco às pregas vocais.

Figura 527.4 Imagem videolaringoscópica de uma laringe de criança com RLF. Observe o edema da mucosa retrocricolaríngea e das aritenoides.

Tratamento

O tratamento da DRGE e do RLF deve ter como pilar principal a compreensão da fisiopatogenia da doença. No caso específico do RLF, a grande maioria dos doentes tem poucas ou nenhuma alteração anatômico ou funcional do trato digestório o que torna mais evidente a fundamental importância dos hábitos alimentares na gênese e manutenção dos sintomas. Assim, a reeducação alimentar com adequação dos tipos de alimentos ingeridos e horários das refeições deve ser o primeiro foco a ser abordado com o paciente. Para tal o médico pode receber a ajuda de especialistas na área de nutrição.

O tratamento medicamentoso é aconselhável toda vez que os sintomas e sinais inflamatórios laringofaríngeos forem constantes ou incapacitantes. Apesar de não haver estudos com nível de evidência alta sobre a eficácia das drogas inibidoras das bombas de prótons (IBP) no tratamento do RLF de teor ácido, na prática clínica estas drogas têm sido a escolha para o controle do teor ácido do material refluído.[28,29] A administração destas drogas deverá respeitar sua dose terapêutica e meia-vida. Partindo-se do pressuposto que os epitélios laríngeo, faríngeo e pulmonar não têm mecanismos de defesa ao contato com o conteúdo gastroduodenal, a supressão ácida deve ser efetiva nas 24 h do dia e por período suficientemente prolongado para permitir a cicatrização do epitélio alvo. Assim, o tempo médio de tratamento é de 16 semanas podendo chegar a 1 ano até atingir a estabilização do quadro.[1,16,26] A maioria dos pacientes com RLF que não têm alterações mecânicas no trato digestório e que atingem uma adequada reeducação dos hábitos alimentares consegue ficar sem a medicação após o período inicial de tratamento. No entanto, as recidivas são frequentes, sendo em sua maioria associadas ao relaxamento do controle

dietético. Uma parcela pequena dos pacientes com RLF podem apresentar resistência primária ou mesmo secundária à droga IBP, sendo aconselhável mudar a classe do IBP ou aumentar a dose. Outra classe de droga frequentemente usada para o tratamento da forma clássica da DRGE são os pró-cinéticos, drogas que atuam melhorando o peristaltismo, acelerando o esvaziamento gástrico e aumentando o tônus do EEI. Estas drogas têm efeito restrito no RLF, exceto nos casos onde há concomitância com sintomas dispépticos e de má digestão.

O tratamento cirúrgico fica reservado para o pequeno contingente de pacientes com RLF que caem em uma das seguintes situações: os que apresentam um teste terapêutico medicamentoso positivo mas que não conseguem ficar sem o uso da droga; para os pacientes com refluxo não ácido; e para aqueles que têm lesões cancerígenas ou que podem oferecer risco de morte, como as estenoses laríngeas ou traqueais, as fibroses pulmonares, entre outras.[2,29,35]

Considerações finais

O refluxo laringofaríngeo, apesar de amplamente estudado, ainda necessita de maiores esclarecimentos quanto a seus mecanismos fisiopatológicos. Os desafios diagnósticos e terapêuticos destas manifestações supraesofágicas da DRGE têm sido lentamente esclarecidos com importante melhoria da qualidade de vida dos pacientes.[35]

Capítulo 528

Processamento Comunicativo Central

Henrique Olival Costa e Osmar Mesquita Neto

Introdução

A capacidade de uma criança entrar em contato com o seu universo social tem, em muito, a ver com a destreza inata e desenvolvida de criar imagens do mundo interior e exterior em seu cérebro e manipular os símbolos associados a elas.

O processo de reconhecimento do ambiente onde está inserido e onde vai reagir se fundamenta na representação neuroquímica e elétrica determinada pelos sistemas sensitivos neurovegetativos e sensoriais, entre eles a audição, propriocepção e tato. De certa forma, todos se complementam e nos ajudam a produzir uma reação ao estímulo. O reconhecimento das vias por onde trafegam os estímulos sonoros tem ajudado a audiologia a repensar seu dia a dia quanto à investigação e terapia dos distúrbios auditivos. Também o advento de exames de imagem funcional cerebral, associados à verificação da ação do aparato fonatório durante a fala, tem trazido grandes avanços na compreensão dos aspectos ligados ao controle fonatório. No entanto, o desenvolvimento de ambas as áreas nos chama a atenção para a distância que as duas têm mantido quando do ponto de vista de estudo dos modos e alternativas de comunicação humana. Esse capítulo pretende discutir as possibilidades apresentadas para as disciplinas envolvidas quando evitam a segmentação do conhecimento.

Para desenvolver nossas atividades como profissionais interessados nas ciências biológicas e naturais, de tempos em tempo somos compelidos a nos referir aos conceitos impostos pela anatomofisiologia humana.

O caminho da especialização, seguido tanto pela medicina quanto pela fonoaudiologia, fundamenta-se basicamente na visão segmentadora da natureza, determinada inicialmente por Demócrito, sistematizada por Bacon e que tomou corpo e dimensão com o *Discurso do Método* de René Descartes.

Por esse viés, procura-se reduzir o foco de estudo à menor fração conhecida para cada um dos temas das ciências naturais.

No que diz respeito ao ser humano, a prática da atomização e da classificação levou ao conhecimento da capacidade funcional de cada uma das células corporais. A partir daí, com a satisfação quanto ao detalhamento específico, o foco de estudo se dirigiu para as qualidades funcionais de agrupamento celulares, órgãos e sistemas.

Do ponto de vista da fala, percebemos a mesma tendência, tanto na otorrinolaringologia quanto na fonoaudiologia. As disciplinas se preocupam com o estudo de setores, como voz, articulação, controle neural, linguagem e, competentemente, esmiúçam suas qualidades e potencialidades.

Entretanto, estaríamos dessa maneira nos dirigindo para uma melhor compreensão do ato de falar? Algumas perguntas interessantes se encontram na divisão solene estabelecida entre os estudos da audição, voz e linguagem:

- Onde estão as fronteiras do conhecimento entre essas disciplinas?
- Seria possível entender a voz emitida sem um aparato auditivo e cognitivo para manipulá-la?
- O nosso cérebro foi avisado de que essas funções são autônomas?

Considerações sobre o viés científico

Quando deitamos nossos olhos sobre o desenvolvimento dos conceitos sobre fisiologia, percebemos que há diferenças fundamentais entre as ideias desenvolvidas no Ocidente e no Oriente.

A guerra fria entre EUA e União Soviética provocou imensas mazelas para a humanidade. No entanto, no campo

científico, talvez encontremos uma pequena vantagem na separação das ideias e conceitos entre Oriente e Ocidente. A União Soviética, seguindo o mesmo avanço tecnológico que os EUA, evoluiu nos estudos de Neurofisiologia Humana.

Começando por Pavlov, passando por Anokhim e chegando a Emylianov nos dias de hoje, os fisiologistas russos, incorporando uma forte influência das filosofias orientais, desenvolveram um conceito global de atividade orgânica com base em sistemas. Na prática, o que pretendiam era se desligar do sentido segmentar e especialista, e procurar uma razão de ser para o organismo. Em seus laboratórios, a investigação se preocupa com a função do sistema neural.

A partir de Pavlov e seus experimentos com o reflexo condicionado, seguiram para a observação do reflexo não condicionado e chegaram no que Anokhim denominou Teoria dos Sistemas. Nela, o pesquisador estabelecia três escalões de funcionamento para o cérebro e neurônios.

No primeiro escalão, há a codificação. É aqui onde o estímulo é recebido. São os órgãos sensoriais. Neles, todos os estímulos externos ou internos são transformados em atividade elétrica.

No segundo escalão, os impulsos elétricos são decodificados. Em geral, isso acontece em diversos níveis do sistema nervoso central. Os estímulos passam a ter um valor orgânico e são compreendidos.

O terceiro escalão é o da reação. Segundo Anokhim, todo o estímulo percebido provoca uma reação neural. É essa reação que define o objetivo e a função do Sistema. Ou seja, os órgãos sensoriais podem fazer parte de diversos sistemas ao mesmo tempo. Enquanto comemos, a visão passaria a fazer parte do sistema digestivo, pois essa seria sua função, comer. Após esse pequeno passeio pelo Oriente, retomemos o nosso tema.

Seriam a audição e a fala sistemas tão independentes? Qual seria o objetivo e função de cada um? Segundo Anokhim para definirmos essas questões precisamos conhecer a reação do organismo ao estímulo.

No caso da audição, após o estímulo acústico qual seria a resposta aguardada? Seria a função auditiva de um golfinho igual a do homem? E a do macaco, teria diferenças em relação à nossa? Sem a fala, provavelmente, as funções auditivas dos animais se equivalem à nossa. É na fala que encontramos o principal diferenciador de nossa função auditiva.

Seguindo a concepção estímulo + reação = função, poderíamos, timidamente, dizer que a função auditiva humana teria como principal função a fala.

A avaliação da anatomofisiologia humana nos mostra que há muitos paralelos entre ouvir e falar.

O ato de falar depende de um controle hierarquizado que se inicia no córtex cerebral com a definição do símbolo a ser comunicado e termina no controle de qualidade auditiva do som emitido e, principalmente, na percepção, por parte do falante, da reação provocada no ouvinte. O ato de ouvir se inicia como estímulo acústico e termina na criação e manipulação do símbolo cognitivo percebido.

Cada ato tem suas vias e estações de tratamento do estímulo. Vamos tentar traçar um paralelo entre elas. Para isso, inicialmente, tentaremos discutir quais são os atributos fundamentais da fala, sem os quais ela seria apenas um apanhado de sons ininteligíveis.

Aspectos acústicos da fala

Quando escutamos alguém falar, procuramos determinar os símbolos falados, a carga emocional contida na mensagem, as condições gerais do falante e, às vezes, o que há nas entrelinhas de cada fala.

Para reconhecermos os símbolos linguísticos mínimos, fiamonos na identificação de fonemas compostos de consoantes e vogais. As consoantes são criadas através de modificações instantâneas do fluxo aéreo supraglótico (transiência, fricção, plosão etc.). Essas modificações estabelecem os modos articulatórios, que somados aos pontos de contato (articulação) das diversas estruturas do trato vocal (língua, lábios, dentes, palato etc.) pontos articulatórios vão determinar as consoantes faladas. Algumas consoantes são surdas, pois a sonorização glótica dá-se algum tempo depois do som gerado na articulação, enquanto outras são acompanhadas quase imediatamente por essa sonorização e por isso são denominadas sonoras. Vale aqui, esmiuçar o conceito de formante. O fluxo aéreo iniciado nos pulmões, além da vibração das pregas vocais, provoca modificações mecânico-acústicas no restante do trato vocal. A relação das propriedades físicas das paredes do aparelho fonador supraglote, hipofaringe, orofaringe e boca com a energia cinética da passagem do ar expelido determina a intensidade e a frequência de vibração do trato vocal. Todo e qualquer material vibra. A frequência de vibração é dada pelo comprimento e massa do material.

O corpo também vibra. O tubo formado pelo trato vocal tem largura e comprimento conhecidos e que podem ser modificados. Em indivíduo com mais de 3 anos, a distância entre as pregas vocais e os lábios é de cerca de 13 a 16 cm, podendo ser encurtada em cerca de 1 cm com a elevação da laringe e aumentada em outro centímetro com a protrusão dos lábios. Para conhecermos quais são as frequências de vibração desse tubo, basta dividir a velocidade do som por quatro vezes o comprimento do tubo. O número alcançado corresponderá ao primeiro formante (F1). Os formantes seguintes serão os múltiplos ímpares de F1 (p. ex., trato vocal de 14 cm, 14 cm ¥ 4 = 56, velocidade do som = 340 m/s. F1 = 340/56 = 607 Hz, o F2 será 1.800 Hz; F3, 3.000 Hz e assim por diante). Se o paciente esticar os lábios em 1 cm, o F1 será cerca de 560 Hz; o F2, 1.700 e o F3, 2.800.

A principal pista acústica usada para identificar o modo articulatório é a transição entre o primeiro formante e os sons de vogais adjacentes.

Quando falamos uma consoante plosiva, há uma interrupção da passagem de ar pela boca, seguida de sua liberação súbita. O som é de fato o de uma explosão. A interrupção do fluxo aéreo é feita por uma constrição total do trato vocal. Quando a interrupção ocorre na parte mais anterior da boca (p. ex., língua e rebordo alveolar superior), como no */t/,* o F1 é fortemente rebaixado (agrava), mas, na liberação, eleva-se rapidamente até se estabilizar em uma frequência que vai depender da vogal subsequente (se a vogal for fechada, */i/,* o F1 vai ser mais baixo do que se a vogal for aberta, */a/*).

Já o reconhecimento do ponto articulatório dá-se pela transição entre o segundo e o terceiro formantes e sua relação com os sons adjacentes de vogais precedentes e subsequentes.

A distinção entre as consoantes sonoras e surdas acontece com a identificação da duração da vogal anterior a ela e pela percepção do tempo decorrido entre o fim do som articulado para a consoante e o início do som emitido para próxima vogal.

No caso das vogais, que são produzidas pela vibração glótica seguida da modificação das cavidades de ressonância do trato vocal, seu reconhecimento acústico ocorre pela duração do som e pelas distâncias entre o segundo e terceiro formantes.

A identificação de sons coarticulados pode ser feita através do reconhecimento do sequenciamento acústico de cada uma das pistas auditivas.

Além das chamadas pistas segmentares, sobre as quais acabamos de discorrer, existem as características suprassegmentares, referentes à prosódia e à entoação, sendo definidas pela velocidade de articulação, modificação de frequência em sons contínuos, modificação da duração de vogais e entre vogais e consoantes.

Processamento auditivo da fala

Escalão de codificação

O estímulo acústico (fala), depois de amplificado em sua energia mecânica pela cadeia ossicular, é transformado em atividade elétrica na cóclea.

É relevante salientar que, já nesse momento, o som sofreu uma modificação no tocante ao seu conteúdo. A membrana timpânica e a cadeia ossicular, devido às suas propriedades mecânicas, vão transportar apenas algumas das informações físicas do estímulo sonoro que atingiu o conduto. Se imaginarmos o som como um grupo de pessoas empurrando um colchão d'água apoiado em uma parede, percebemos que há vetores de movimento em diversas direções, e não só na direção que os ossículos percorrem. O fato de não haver a transmissão da totalidade de movimentos pode significar uma simplificação do sinal sonoro.

Por sua característica de atividade específica através das rampas (tonotópica), a cóclea acaba por fazer uma análise de Fourier no som que chega à orelha e desencadeia uma série de impulsos elétricos correspondentes às diversas frequências componentes do estímulo complexo que chegou ao órgão.

A produção de potenciais de ação acontece pela deflexão de uma membrana basilar dinâmica, que reage diferenciadamente dependendo da região atingida e do tipo de movimento ocorrido na janela oval.

Como a maioria dos sons da natureza tem um grau de complexidade, sendo raros os tons puros, pobres em harmônicos, sempre que a membrana basilar é defletida, isso vai representar a somatória de movimentos vibratórios que compõe um tom e seus harmônicos.

O fato de haver deflexão em vários locais e intensidades ajuda a cóclea a identificar o *pitch* de um som emitido,

mesmo quando a frequência fundamental é de pequena intensidade. Esse mecanismo também nos ajuda a distinguir duas fontes sonoras que tenham concorrência de frequências, por exemplo, uma criança falando em uma frequência fundamental (fO) de 480 Hz e um homem com a frequência fundamental de 240 Hz e um F1 muito intenso, em torno de 500 Hz. Na prática, a diferença é tão nítida que nem nos preocupamos em saber como a percebemos, mas vamos avaliar o que ocorre acusticamente:

- Criança fO = 480 Hz e harmônicos de 960 Hz, 1.440 Hz e assim por diante
- Homem fO = 220 Hz e harmônicos de 440 Hz, 660 Hz e assim por diante.

Nos dois casos, a deflexão mostra padrões diferentes e específicos para cada fO. Porém, como o homem tem, associado ao som laríngeo, o F1 do trato vocal em torno de 500 Hz e muito intenso, poderia ocorrer confusão com a fO da criança (480 Hz).

Isso não ocorre porque, no segundo caso, a membrana só defletiria nos 500 Hz, sem guardar o padrão para os harmônicos, encontrado na criança.

Nessa fase, há, portanto, a transformação de um estímulo acústico extremamente complexo em uma série de ocorrências elétricas distintas. O código elétrico é estabelecido.

Escalão de decodificação

É o processo mais longo, mas não o mais demorado. São várias as zonas de processamento. Os núcleos cocleares recebem os impulsos provenientes da cóclea ipsilateral. Nos núcleos, há o primeiro processo de reconhecimento do sinal.

Como a atividade elétrica é basicamente uniforme, há a necessidade de reconhecer e distinguir o início e o fim de cada um dos impulsos. Também nos núcleos se reconhece a intensidade de cada uma das frequências ouvidas. Aqui encontramos a primeira: monitoramento e modelação das estruturas envolvidas na percepção do som. Como poderiam os núcleos cocleares saber que estímulo elétrico saiu primeiro das células ciliadas? Imagina-se que, nessa região, haja uma espécie de mapa de padrões acústicos, como um tablado de xadrez, que representaria cada estímulo complexo, com seu consequente envelope de potenciais de ação neurais, como uma jogada da partida.

Cada vez que um estímulo acústico chega aos núcleos cocleares, é desenhado um mapa que vai definir modificações nas células ciliadas externas da cóclea.

Esse mapa pode servir de modulador da membrana basilar (MB), uma vez que há indícios de que as células ciliadas externas recebem informações estimulatórias e inibitórias do núcleo coclear e acabam por determinar uma nova configuração de forças de tensão na membrana. Dessa forma, quando um novo estímulo alcança a cóclea, mesmo que idêntico ao anterior, deverá provocar uma deflexão da MB, algo diferente da anterior, o que, por sua vez, vai gerar um mapa nuclear também diferente, favorecendo o sequenciamento temporal dos estímulos acústicos.

Dos núcleos cocleares os impulsos elétricos se dirigem para o complexo olivar superior bilateralmente. É no complexo olivar superior que o estímulo recebe o primeiro tratamento em termos de lateralização. Como as frequências baixas demoram mais para rodear a cabeça, quando provenientes do lado oposto da orelha em questão, o complexo olivar superior consegue distinguir de que lado ele vem. Quanto às frequências mais agudas, o complexo olivar superior percebe sua localização por ser mais fortemente atenuado na intensidade pela calota craniana, ou seja, sons graves são diferenciados pelo tempo, sons agudos pela intensidade.

O estímulo segue pelos lemniscos laterais até os colículos inferiores. Nesse ponto, pela característica de grande integração entre os colículos inferiores de cada um dos lados, dá-se a primeira conjunção dos estímulos bilaterais. O estímulo passa a se unificar em termos perceptivos.

Também é aqui que o som passa a ter percepção orgânica. Existe para nós, além disso, os colículos inferiores que recebem outras informações sensoriais, como tato, propriocepção e visão. Se há uma integração destes estímulos, provavelmente o envelope elétrico que parte daqui já tem um caráter mais complexo e holístico do que o que trafegava pelos lemniscos. Na verdade, como podemos observar, o estímulo provocado pela onda sonora não é apenas retransmitido de estação para estação, mas recebe tratamento e é interpretado a cada passo de seu processamento.

A viagem do estímulo continua pelos *brachium colliculi inferioris* até os corpos geniculados mediais (CGM). Nessa região peritalâmica, o estímulo continua a ser reconhecido em seus aspectos multissensoriais – estímulos de

outros órgãos sensoriais (visual, tátil) são incorporados. Do CGM o estímulo se distribui para três locais relacionados com a audição. O córtex auditivo primário, o secundário e a região de Wernicke.

Cada uma dessas regiões tem um modelo de atuação diferente. No córtex primário, há uma catalogação de cada estímulo sonoro, como em um índice de livro. Porém, a imagem mais próxima desse evento é a de uma sopa de letrinhas, ainda sem nexo. No córtex secundário, os estímulos são incorporados ao nosso conhecimento prévio e as palavras são reconhecidas e têm significado. Na região de Wernicke, o contexto é elaborado, baseado em todas as informações sensoriais recebidas, provenientes de outros órgãos e da nossa capacidade de elicitar a memória recente e longínqua. O estímulo é vivenciado.

Após a chegada de sinais no córtex, ele pode transitar de um hemisfério para outro através do corpo caloso. Essa seria a principal via de integração entre os dois lados do córtex e entre as zonas de recepção dos sinais multissensoriais que alcançaram a região. Apesar dos estímulos transitarem em direção aos dois hemisférios, ambos têm suas especializações.

Enquanto o esquerdo é o grande almoxarife de palavras e sentidos cognitivos, o direito tem a responsabilidade pela imagem geral e grandiosa da realidade. O esquerdo é o pé no chão, e o direito, o sonhador.

Escalão de reação

Em cada uma das estações de tratamento do estímulo encontramos vias de retorno que fazem o controle e filtragem das estações no nível inferior. Esse controle ocorre para reduzir o ruído de fundo captado pela cóclea, determinar a atenção dos olhos e postura corporal em relação ao estímulo acústico, e estabelecer os ajustes da atividade fonatória.

Essas questões serão melhor discutidas quando falarmos dos aspectos de controle neural da fala.

Controle neural da fala

Muito ainda há por ser definido quanto às formas de se constituir o ato mecânico de falar. O que vamos expor são as bases para essa atividade, sem qualquer pretensão de determinar seu controle mais complexo.

A fala se inicia com a escolha e definição do que se vai falar. Imagina-se a área cerebral com a responsabilidade de estabelecer o ambiente cognitivo e gerar os símbolos articulatórios para que a comunicação seja a área de Broca, na parte mais lateroposterior do lobo frontal. Assim como a área de Wernicke, essa região se apropria de uma concepção multissensorial do universo cognitivo e transmite suas ordens para mais de um setor cerebral, como córtex pré-motor e tálamo.

Uma vez estabelecido o tema, o cérebro provoca uma descarga elétrica junto ao córtex pré-motor, no giro cingulado anterior. Essa porção do córtex entra em ação cada vez que uma palavra vem à tona. Seria o preparador para o ato motor, a receita. Sua ação depende de aprendizado. Cada tarefa motora é aprendida previamente e codificada aqui. Quando há uma solicitação da área de Broca, apenas a região de armazenamento da função pedida é estimulada no córtex pré-motor.

Daí o estímulo segue para o córtex motor, área 4, indo para cada um dos locais de controle de músculos específicos para a tarefa. Os estímulos elétricos partem para os interneurônios pré-motores, que trafegam pelos tratos corticoespinais até o núcleo ambíguo (NA). Como o NA recebe ordens diferentes para cada grupo muscular, e essas ordens são provenientes tanto do trato corticoespinal quanto do corticobulbar e tálamo bulbar, acaba por hierarquizar e sequencializar os estímulos para que as tarefas sejam cumpridas sem atropelo. Feito isso, emite sinais pelos motoneurônios dos respectivos músculos envolvidos na fala, ativando-os.

Essa tarefa, entretanto, não é tão simples como expressamos anteriormente. Há diversas estações de modulação do sinal no trajeto até os músculos, além de não ser apenas pelo trato corticoespinal que os músculos recebem ordens.

O estímulo que sai do córtex pode se dirigir, via corpo caloso tanto para a medula (trato corticoespinal), quanto para o tálamo trato corticotalâmico. Por essa última via, o estímulo atinge a região do tálamo e gânglios da base, fazendo a conexão que faltava entre giro cingulado anterior e prosencéfalo para que o sistema límbico pudesse atuar. É nesse ponto que acontece uma interação entre as regiões cortical e subcortical que vai fazer uma filtragem e modulação do estímulo elétrico. Acredita-se que nesse sistema se definam as características suprassegmentares da

fala-velocidade, entoação, ênfase etc.

O caminho seguinte para essa via seria a região da substância periaquedutal cinzenta (SPAC), na base do 4Q ventrículo, entre o mesencéfalo e a ponte. A SPAC funciona como um distribuidor de estímulos para duas regiões iniciais de interneurônios pré-motores, o núcleo retroambíguo e a formação parvocelular.

Cada uma delas tem conexão, através de interneurônios, com os motoneurônios interessados na fala e seus músculos (abdome, tórax, laringe, faringe, boca, pescoço e face). Alguns estudiosos consideram que haja um sistema nervoso motor e um sistema nervoso emocional.

De interesse para nós seria o fato de que no sistema nervoso emocional (via corticotalâmica e talamoespinal) ocorreria o controle das vogais, cujos valores sonoros são mais longos e de menor modificação com o decorrer do tempo, ou seja, sem necessidade de controle cortical muito veloz. Enquanto no corticoespinal encontraríamos o controle das consoantes, complexas e com transições muito rápidas, exigindo controle neural permanente e *feedback* refinado. Em suma, as vogais carreariam as emoções incluídas no ato de falar, enquanto as consoantes trariam as informações linguísticas.

Todas as ações musculares corporais recebem um gerenciamento de atividade agonista e antagonista, além do controle de sua intensidade através do cerebelo. Não seria a fala diferente.

No entanto, apesar dos estudos com tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET, *pósitron emission tomography*) mostrarem haver uma sistemática atividade no cerebelo durante a fala, as vias pelas quais o cerebelo exerce seu controle não são perfeitamente conhecidas. Alguns autores consideram-no como a memória ancestral do homem, em que as informações básicas para a sobrevivência das espécies estariam armazenadas, favorecendo seu aprendizado e desenvolvimento de tarefas complexas. Após a elaboração e transmissão das ordens neurais e com a atividade fonadora em ação, há um sistema de controle de qualidade sobre o resultado dessa ação.

O *feedback* do ato de falar ocorre em diversas frentes. Nos alvéolos pulmonares, distribuem-se receptores pressóricos que determinam o grau de distensão alveolar, deixando-nos conhecer o estoque de fluxo aéreo existente para a fonação. Há receptores de pressão na subglote que informam quanto às condições locais e dão uma boa ideia sobre a intensidade do som emitido. Nas articulações cricoaritenóideas, existem receptores táteis que indicam a qualidade do ataque glótico. Todos os músculos possuem propriorreceptores que indicam suas condições de tensão e alongamento. E, finalmente, o sistema auditivo nos informa quanto às características segmentares e suprassegmentares da fala. Todas essas aferências se dirigem para o núcleo do trato solitário (NTS), com exceção do *feedback* auditivo que segue as vias descritas anteriormente. Do NTS, os estímulos seguem para a SPAC e para a região diencefálica, que vão ser responsáveis pela modulação dos estímulos às vias eferentes espinais (NA) e corticais (córtex motor), respectivamente.

O setor de tratamento do estímulo que acontece no bulbo tem grande importância para as atividades fonadoras. A SPAC recebe aferências do cerebelo, núcleo do trato solitário e trato corticotalâmico. Isso faz dessa região um excelente local de coordenação de atividades dinâmicas como a fala. Enquanto conversamos, as condições iniciais são continuamente alteradas, como postura corporal, pressão subglótica, volume alveolar e tensão muscular na laringe, faringe e boca.

A exata situação de todos esses fatores pode ser responsável pela qualidade e inteligibilidade da voz e fala. Se o controle neural fosse exercido em níveis mais altos do cérebro, o tempo despendido para fazer correções ou mudanças de estratégia seria grande o suficiente para provocar enormes dificuldades para a fala encadeada. É interessante observarmos que a SPAC de animais, como o gato, age, quando estimulada em locais específicos, criando padrões comunicativos com etiquetas reconhecíveis, como ronronar carinhosamente e fazer trejeitos graciosos com o corpo simultaneamente ou hissar e eriçar os pelos ao mesmo tempo. Após sair do tronco, via motoneurônios, o estímulo chega aos órgãos efetores da ação.

É interessante observarmos o que acontece em nervos como o laríngeo recorrente. Um só nervo para diversos músculos que, por sua vez, agem de maneira independente e variada. Esse fato pode ser relevante quando formos discutir as possíveis relações dos sistemas auditivo e fonador.

Sistema límbico

Apesar de não muito estudado no ser humano, o sistema límbico é um dos poucos fatos do conhecimento neurobiológico humano em que não se rotula um órgão e sim um grupo de regiões dedicadas a uma tarefa.

Esse sistema é encontrado em todos os animais vertebrados e constitui uma de suas funções primordiais: a sobrevivência.

Mesmo os animais destituídos de um córtex mais desenvolvido, o chamado neocórtex, são portadores de um sistema límbico bem elaborado e ativo.

No homem, convencionou-se designar por sistema límbico as atividades relacionadas com um grupo de setores cerebrais que articula ações do giro cingulado anterior, e áreas do prosencéfalo e diencéfalo, como os gânglios da base, algumas zonas talâmicas e hipotalâmicas e tonsilas.

Como podemos perceber, estão agrupadas regiões que têm por responsabilidade uma variedade de tarefas, mas que estão unidas por um denominador comum: a memória.

Cada uma dessas partes tem, de alguma forma, uma representatividade de fatos ocorridos e é armazenadora de experiência.

O giro cingulado anterior guarda grande parte das receitas de bolo dos atos motores aprendidos. O tálamo guarda a memória volátil, de representação geral, onde cheiros e gostos elicitam sensações prazerosas ou de desgosto, além de reconhecerem a situação imediatamente precedente de cada ajuste muscular e sensorial do corpo. A ínsula e as tonsilas são responsáveis pela memória de evocação de fatos recentes. E, finalmente, o hipotálamo que gerencia as atividades vegetativas de todo o corpo, reconhecendo sua situação a cada instante.

Essa vasta rede de informação se presta para conferir ao animal uma capacidade única de saber como está a cada momento e saber responder às suas necessidades de acordo com o seu conhecimento prévio do que pode ser *bom* ou *ruim* para sua sobrevivência.

A escolha entre aspectos satisfatórios ou não tem uma conotação toda especial no ser humano, ajudando-o na tomada de decisões de todas as facetas da economia vital.

Muito da percepção orgânica dessa escolha pode ser referida como emoções. A definição orgânica por um determinado lado da moeda acaba por elicitar estímulos veiculados pelo hipotálamo para vísceras, glândulas, vasos sanguíneos e tegumentos, gerando o sentimento correlato de euforia, tristeza, raiva etc. É por isso que sentimos um frio na barriga de medo ou ficamos ruborizados quando estamos com raiva.

Simbiose entre os sistemas

Percebemos que tanto a audição quanto a fala têm seu controle e processamento feitos por etapas em setores cerebrais específicos.

Estariam eles de alguma forma relacionados? A cóclea é o principal receptor auditivo e se presta para fazer uma segmentação do sinal sonoro complexo (voz) em pequenas partes componentes (estímulos elétricos).

Nos núcleos cocleares, se identifica o início e o fim de cada fluxo de estímulos. Quando produzimos o som o fazemos por fluxos de ar com características acústicas complexas, mas passíveis de segmentação em harmônicos.

Os núcleos cocleares estão bastante próximos, espacialmente, dos núcleos ambíguos que são os últimos responsáveis pela inervação da musculatura vocal.

Dos núcleos cocleares o estímulo vai ao complexo olivar superior, no qual inicia a localização da proveniência dos sons. O NTS, responsável pela recepção de fatores de *feedback* vocal, está bem próximo do complexo olivar superior.

Pelos lemniscos laterais o estímulo elétrico vai para o colículos inferiores que começa a integrar as vias dos dois lados. Também é nessa região do bulbo que está localizada a SPAC, responsável pela integração de sinais provenientes tanto do córtex quanto da medula. O colículo se comunica com o tálamo pelas fibras do *brachium colliculi inferioris* que faz parte do sistema peduncular do cerebelo. O cerebelo coordena as atividades musculares bilaterais durante a fala.

Ao chegar nos CGM, o estímulo é processado juntamente com estímulos provenientes de outros órgãos sensoriais e os remete para as tonsilas que identificam os aspectos suprassegmentares da voz. É nessa região que se dá a modulação da voz com ordens provenientes dos núcleos da base em direção ao córtex motor definindo velocidade e entoação que serão informados à SPAC.

O estímulo chega ao córtex auditivo passando pela cápsula interna e externa, local de trânsito permanente entre os diversos núcleos da base e local por onde transitam as informações entre a área de Wernicke e a de Broca.

Depois de processado no córtex temporal (giro de Heschl), a sequência de sinais segue para a área de Wernicke e para o hemisfério contralateral pelo corpo caloso, via de acesso de atividade elétrica proveniente da área de Broca em direção ao giro pré-motor e córtex motor fonatório (área 4).

Para exemplificar essa relação, podemos imaginar o que acontece no cérebro quando palavras são ouvidas e faladas. Tomemos a palavra porta. Ao escutá-la, o cérebro vai ter um aumento em sua atividade em diversas regiões. Quais seriam ℓ O córtex primário se iluminaria em diversas regiões para receber o estímulo de cada envelope sonoro. O córtex secundário se acenderia no local da palavra *porta* e a área de Wernicke teria sua atividade determinada pela capacidade desta palavra criar imagens cognitivas. Se a palavra dita não tivesse correspondência linguística apreciável como *splift* em português, talvez a atividade local fosse menor.

Mas não é só no córtex auditivo que o cérebro percebe a ação, também a área de Broca espelha a atividade auditiva, na correspondência que ela ocorre na área de Wernicke, ou seja, quanto mais lá, mais aqui.

Agora vamos aumentar a complexidade da tarefa e solicitemos que o indivíduo quando ouvir a palavra *porta* repita um verbo relacionado com ela. Teremos os mesmos acontecimentos do exemplo anterior, mas o giro cingulado anterior se acenderá em alguns lugares referentes a verbos correlatos e muitos locais do córtex motor serão estimulados a iniciar as referências para os músculos envolvidos.

Junto com toda essa atividade, tanto o cerebelo como os gânglios da base estarão ativos, dependendo da complexidade da tarefa e da carga cognitiva elicitada.

Como vemos, cada uma das estações de tratamento da audição tem um correspondente da via de controle da fala. As atividades que cada uma das estações de tratamento e controle oferecem são muito semelhantes à via de duas mãos. Isso pode ser explicitado em uma visão global das duplas de processamento comunicativo:

- Cóclea/nervo laríngeo recorrente superior: na cóclea há a saída de um punhado de potenciais de ação em um grupo de feixes nervosos que representará uma onda sonora, determinada e específica. O inverso ocorre nos nervos laríngeos, onde um grupo de feixes nervosos transporta uma variedade de potenciais de ação que determinará uma configuração muscular capaz de gerar um som complexo determinado (no caso, não é somente o nervo laríngeo o responsável, mas todos os nervos responsáveis pela resposta motora da fala)
- Núcleo coclear/núcleo ambíguo: o núcleo coclear percebe o início e o fim do grupo de potenciais e remete-o adiante como um novo envelope. No NA, as informações sequenciais provenientes de SPAC, núcleo retroambíguo, formação parvocelular e córtex são hierarquizadas e repassadas para os feixes nervosos dos motoneurônios efetores
- Complexo olivar superior/núcleo do trato solitário: com informações provenientes dos órgãos receptores/efetores determinam-se ações de modulação na sua ação através de células ciliadas externas na cóclea e musculatura antagonista na laringe
- Colículo inferior/substância periaquedutal cinzenta: fazem a integração entre diencéfalo e cerebelo, superiormente; e entre medula e receptores/efetores, inferiormente. São os elos entre o sistema nervoso central e o periférico
- Corpo geniculado medial/tálamo: estabelecem a natureza multissensorial do estímulo e correlacionam com a experiência anterior
- Córtex auditivo primário/córtex motor: segmentam o sinal, gerando representação de sons específicos ou estímulos musculoespecíficos
- Córtex auditivo secundário/córtex pré-motor: têm a sequência ideal para atingir cada tarefa específica, como reconhecer palavras ou produzi-las
- Área de Wernicke/broca: reconhecem todas as nuanças cognitivas do som ouvido e do conceito a ser pronunciado. Agem em grande comunhão, tendo suas ações veiculadas por um trato de substância branca especial para sua comunicação: fascículo arqueado. Muitas vezes, podem ser consideradas como um único setor cerebral.

Capítulo 529

Lesões Pré-malignas da Laringe

Leonardo da Silva

Introdução

Os carcinomas espinocelulares (CEC) da cabeça e pescoço estão entre as neoplasias mais frequentes. Neste capítulo, enfocaremos as lesões precursoras dos CECs da laringe.

Em geral quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o prognóstico e menor a morbidade associada ao tratamento. Assim é fundamental que as lesões precursoras conhecidas como lesões pré-malignas sejam reconhecidas.[1]

Com exceção das pregas vocais todo interior da laringe é constituído por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado e com células caliciformes. As pregas vocais são revestidas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado e sem glândulas mucosas, sendo mais bem adaptado ao trauma decorrente do contínuo contato entre as mesmas.[2]

O andar glótico é a região laríngea mais acometida pelas neoplasias, sendo a face superior das pregas vocais nas áreas fonatórias o local no qual o surgimento da lesão é mais frequente.[3]

De acordo com a capacidade proliferativa, as células do organismo humano podem ser didaticamente divididas em três categorias:

- Células em divisão contínua ou lábeis: proliferam-se continuamente para substituir células destruídas (p. ex., células epiteliais)
- Células quiescentes ou estáveis: dividem-se apenas se estimuladas e para efetuar reparação tecidual. (p. ex., fibroblastos)
- Células permanentes: não se dividem (p. ex., neurônios).

Fatores geneticamente modulados por um lado estimulam o crescimento e a divisão celular e por outro a inibição da multiplicação. Diversos sinalizadores moleculares como os fatores de crescimento de polipeptídios podem dar início a uma cascata de eventos que determinarão o estímulo a receptores das membranas celulares induzindo à formação de moléculas mensageiras dentro do citoplasma que levarão ao núcleo da célula o estímulo que induzirá em genes específicos a produzirem DNA e a divisão celular. Tais genes são conhecidos como genes de crescimento regulado entre os quais estão vários proto-oncogenes. Por outro lado, a inibição do crescimento celular tem papel fundamental no controle do equilíbrio tecidual. Através de mecanismos semelhantes aos descritos na indução da multiplicação celular enzimas, como, por exemplo, os fatores de polipeptídeos induzem a ocorrência de eventos reguladores de transcrição que são coordenados por genes supressores também conhecidos como antioncogenes.[4]

Infelizmente, a multiplicação celular acompanhada de alterações histológicas que poderiam predizer a irreversibilidade para a transformação maligna de um epitélio ainda não estão satisfatoriamente definidas. Há discordância também no que tange à classificação e estadiamento das lesões pré-malignas. Em meio a controvérsias, entretanto, é importante compreender que a classificação das lesões em pré- malignas ou malignas segue critérios exclusivamente microscópicos. Lesões consideradas precursoras de CEC seriam, portanto, aquelas nas quais encontram-se anomalias histológicas que indiquem maior probabilidade de multiplicação celular desordenada. Embora uma gama enorme de padrões histológicos sejam descritos em epitélios anômalos considera-se a displasia um denominador comum entre eles.[5]

Por displasia entende-se proliferação celular desordenada, mas não neoplásica. Na displasia, há uma perda da

uniformidade das células bem como alteração da sua distribuição tecidual (desorganização arquitetural). As células displásicas apresentam pleomorfismo (variação de tamanho e forma), núcleos hipercromáticos (intensamente corados) que são desproporcionalmente grandes em comparação ao tamanho da célula, maior número de mitoses que as encontradas em um epitélio normal e que podem aparecer em lugares atípicos do epitélio. Quando as alterações displásicas são acentuadas e envolvem toda a espessura do epitélio a lesão é considerada uma neoplasia pré-invasiva e é chamada de CIS.[4]

Um dos pontos mais controversos na literatura é a definição do ponto no qual uma alteração deixa de ser considerada uma displasia grave e passa a ser um CIS. Alguns autores consideram que não haveria distinção entre as duas entidades. Baseados em critérios histomorfológicos. Vodovnik A *et al.* sugeriram que a displasia grave é fenômeno distinto do CIS porém podem ser considerados como dois pontos evolutivos dentro do processo da carcinogênese.[6] A classificação do grau de displasia é, portanto, um ponto fundamental no sentido de orientar o prognóstico e o tratamento da lesão. Ao se considerar individualmente uma lesão, há evidências de que quanto mais grave a displasia maior a probabilidade de progressão para malignidade. Raramente, no entanto, lesões não displásicas podem também apresentar evolução maligna.[5]

Histologia das lesões pré-malignas

O diagnóstico adequado é um pré-requisito para a escolha do tratamento que garanta o melhor prognóstico para cada caso. O objetivo final é a adequação do tratamento de acordo com a probabilidade de progressão da doença reduzindo, assim, a incidência de CEC invasivo, limitando a necessidade de cirurgia radical e aumentando a sobrevida do paciente. Além disso evita-se o desnecessário seguimento de casos que não possuem potencial significativo de pré-malignidade.[7]

A avaliação histopatológica convencional baseada no exame à microscopia ótica e lâminas coradas com hematoxilina e eosina continua a ser o método mais difundido para avaliar o potencial de transformação maligna em lesões laríngeas. Técnicas de imuno-histoquímica podem auxiliar na caracterização da displasia. O tratamento do tecido ressecado com anticorpos monoclonais (p. ex., anti-p53, anti-PCNA, CD44 e anti-Ki-67) podem aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico das lesões pré-malignas. Infelizmente, o alto custo desta técnica ainda inviabiliza o uso rotineiro em nosso meio.[8]

Quando identificados alguns sinais de alerta nos espécimes biopsiados, o seguimento clínico deve se tornar ainda mais próximo no sentido do maior risco de malignização das lesões laríngeas. São eles:

- Grau de atividade mitótica
- Presença de mitoses atípicas
- Processo inflamatório no estroma
- Grau de maturidade celular
- Pleomorfismo nuclear.[9]

Devido à insuficiência de critérios morfológicos validados que caracterizem a displasia ainda há muita subjetividade envolvida no processo de classificação levando à diminuição da reprodutibilidade do diagnóstico tanto intra quanto interobservador.[7] Além disso pela falta de consenso, diversos sistemas de classificação são atualmente empregados.[5] A maioria deles têm seguido critérios semelhantes aos utilizados para a classificação de lesões epiteliais do colo uterino.[10] Discute-se se há justificativa para tal, tendo em vista que, no epitélio do útero, existe uma distinção clara entre as camadas normais e anormais e, consequentemente, o grau de displasia pode ser avaliada através da determinação do nível horizontal destes limites resultando em maior consistência intra-e interobservador. Essa distinção nítida entre camadas normais e anormais do epitélio da laringe é menos evidente e, consequentemente, a definição do grau de displasia é muito mais controversa.[7]

Na Tabela 529.1 apresentamos alguns destes sistemas. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) é semelhante à classificação utilizada para o colo do útero, e é amplamente utilizada, apesar de as deficiências mencionadas. Reconhece displasia leve, moderada e grave e carcinoma *in situ* (CIS), definida da mesma maneira como para as lesões cervicais. A classificação NIE (neoplasia intraepitelial escamosa) pode ser considerada como sinônimo, exceto que a displasia grave e CIS são classificados como SIN 3. Além da OMS e sistema de classificação SIN, a classificação Ljubljana também é apresentada.[5,11]

Tabela 529.1 Sistemas de classificação para lesões intraepiteliais em cabeça e pescoço.

Classificação OMS (2005)	Neoplasia intraepitelial escamosa (NIE)	Classificação de Ljubljana
Hiperplasia de células escamosas	–	Hiperplasia (simples) células escamosas
Displasia leve	NIE 1	Hiperplasia de células basais e parabasais*
Displasia moderada	NIE 2	Hiperplasia atípica**
Displasia grave	NIE 3***	Hiperplasia atípica**
Carcinoma in situ	NIE 3***	carcinoma in situ

*Hiperplasia basocelular/parabasal pode assemelhar-se histologicamente displasia leve, mas o primeiro é conceitualmente lesão benigna e o segundo grau inferior das lesões precursoras. **Epitélio de risco. A analogia com a displasia moderada e grave é aproximada. ***Os defensores do NIE combinam displasia acentuada e CIS. (Adaptada de Fleskens e Slootweg.[11])

A classificação Ljubljana, também muito utilizada, tem grande relevância para o prognóstico, fato bem demonstrado pelos patologistas e clínicos que desenvolveram o sistema. Embora a avaliação histológica do sistema de displasia da OMS e do sistema Ljubljana baseiem-se nas mesmas mudanças de arquitetura e citologia, não existe uma relação simples ou sobreposição entre os dois sistemas. Em futuro próximo, as descobertas na biologia molecular poderão ser a base para um sistema de classificação único, universal para lesões intraepiteliais da cabeça e pescoço.[12]

Como anteriormente mencionado, o grau de displasia epitelial associado à evolução para CEC de laringe é um fator que deve ser considerado com muita cautela. Estudos de coorte longitudinais têm contribuído com informações sobre o comportamento destas lesões ao longo de anos de seguimento. A seguir, alguns deles são apresentados:

- Em uma série de 193 pacientes acompanhados por período de até 14 anos foram identificados inicialmente 98 casos (50,7%) com displasia leve, 24 (12,4%) com displasia moderada e 39 (20,2%) com displasia grave. Dos pacientes com displasia leve 3 (3%) evoluíram para displasia moderada, e para displasia grave e 2 (2%) para carcinoma invasivo. No grupo de seguimento que apresentava o diagnóstico inicial de displasia moderada (n = 24), houve evolução para displasia grave em 3 casos (12,5%) e carcinoma invasivo também em três casos (12,5%). Dos 39 pacientes com displasia grave e CIS, 16 foram submetidos à radioterapia e quatro destes evoluíram para CEC invasivo[13]
- Em uma coorte longitudinal observando 86 pacientes com diferentes graus de displasia no andar glótico por um período mínimo de 2 anos a partir do diagnóstico inicial foi identificado que não houve transformação maligna em nenhum dos 22 casos com displasia leve contra 5 de 25 (20%) com displasia moderada e 2 de 14 (15%) com displasia de alto grau[14]
- Em uma série de 45 pacientes com displasia laríngea que foram acompanhados por um período mínimo de 5 anos desde o diagnóstico inicial considerando-se a transformação para carcinoma invasivo. Dos 30 pacientes (23%) com displasia leve ou moderada, 7 (23%) apresentaram transformação maligna para carcinoma invasivo, em comparação com 8 de 15 (53%) com displasia grave ou CIS.

Quando suspeitar de uma lesão pré-maligna

Os sinais clínicos no epitélio indicando que uma lesão teria um potencial de transformação maligna são descritos na literatura como: eritroplasia, leucoplasia, eritroleucoplasia, queratose, hiperqueratose, paquidermia e lesão epitelial hiperplásica. Embora o termo mais utilizado na prática clínica seja leucoplasia, ele não engloba a totalidade das lesões pré-cancerosas da laringe. Raramente, vemos descrição de eritroplasia e eritroleucoplasia na laringe sendo mais frequentes no epitélio da boca. As laringites hiperplásicas crônicas e os papilomas são também afecções que devem ser lembradas quando se discute displasias.[8] Todos estes termos são, muitas vezes, utilizados

como sinônimos de lesões pré-malignas, porém é importante registrar que não há evidências de que a presença de qualquer um destes achados clínicos sem a correspondente confirmação microscópica de anomalias histológicas que indiquem que anomalias teciduais estejam relacionadas com maiores índices de malignização.

A comparação entre diferentes estudos observacionais muitas vezes é dificultada tendo em vista a heterogeneidade e a inconsistência na terminologia adotada em cada um deles. Para um melhor entendimento da nomenclatura utilizada na descrição das lesões laríngeas descrevemos abaixo um breve histórico da sua evolução.

Em 1923, Chevalier Jackson observou o potencial pré-maligno das lesões brancas da laringe. Posteriormente, em 1953, Putney e O´Keefee confirmaram as teorias iniciais. Quarenta anos após a descrição inicial, em1963, Norris e Pearle propuseram uma classificação para as lesões brancas:

- De acordo com o aspecto clínico da superfície da lesão: lisa (hiperqueratose) ou irregular (leucoplasia)
- De acordo com aspecto histológico: hiperqueratose (sem atipia celular) ou leucoplasia (com atipia celular).

Em 1968, Kleinsasser diferenciou duas formas clínicas de lesões laríngeas pré-neoplásicas as hiperplasias epiteliais circunscritas e as laringites crônicas hiperplásicas. Além disso sugeriu que a queratose, com ou sem atipia celular constituiria o fator mais importante para transformação maligna tecidual. Em 1974, Bocca, a partir de observação clínica diferenciou as lesões pré- malignas em hiperplasias epiteliais queratóticas verrucosas exofíticas e papilares, e as hiperplasias epiteliais queratóticas planas. Segundo critérios histológicos diferenciou as leucoplasias em três graus: leve, moderada e grave, cada uma podendo apresentar diferentes evoluções clínicas.[16,17]

Fatores de risco para o epitélio laríngeo

Há evidências na literatura que as lesões pré-cancerosas seriam decorrentes de um acúmulo progressivo de alterações genéticas produzindo uma população clonal de células anômalas. Entre as hipóteses para o desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas estão:

- O câncer é o resultado da inativação de genes supressores de tumor ou de ativação de proto-oncogenes
- O fenótipo de malignidade surge por um comando determinado por eventos genéticos e a ordem desses eventos pode variar, mas, em última análise, seria a acumulação da cadeia de erros genéticos. Portanto, considera-se que o dano genético é um dos pilares da carcinogênese. Entre os agentes que causam danos genéticos e induzem a transformação neoplásica nas células estão:
    - Carcinógenos químicos (p. ex., aminas aromáticas e amidas)
    - Energia radiante (p. ex., raios ultravioleta, radiação ionizante)
    - Vírus oncogênicos (p. ex., papilomavírus humano, EpsteinBarr).

Estes fatores isoladamente ou em conjunto podem levar a modificações estruturais nos genes que são conhecidas como mutações. Assim uma única célula genitora que sofreu dano no seu DNA possibilita uma expansão clonal levando ao surgimento da massa tumoral.

Além dos oncogenes e dos antioncogenes, uma terceira classe de genes conhecidos como genes da apoptose têm papel importante na carcinogênese. De forma didática podemos resumir a participação dos diferentes genes na carcinogênese da seguinte forma:

- Proto-oncogenes: genes celulares normais que promovem o crescimento e multiplicação celular
- Oncogenes: são os genes causadores do cancer e derivam dos proto-oncogenes. Estes genes codificam proteínas chamadas oncoproteínas semelhantes às proteinas análogas codificadas pelos proto-oncogenes porém com funções aberrantes. Tais proteínas ao contrário de estimularem a proliferação celular normal induzem a um processo de replicação incontrolado (neoplasia). Os mecanismos pelos quais os proto-oncogenes são transformados em oncogenes são alterações na estrutura do gene, ou alterações na regulação da expressão gênica
- Genes supressores do câncer: a função fisiológica destes genes é inibir a multiplicação celular. A perda da sua função é um evento muito importante na gênese de muitos tumores humanos. Entre os mais importantes citamos:
    - Gene do retinoblastoma (Rb): situado no cromossomo 13q14 sintetiza uma proteína nuclear que regula o ciclo da célula. Quando ativa esta proteína inibe a progressão da divisão celular
    - Gene p53: situado no cromossomo 17 p13.1 o gene p53 é o alvo isolado mais comum de alterações genéticas do cancer humano e sua mutação está presente em tumores epiteliais e não epiteliais. Assim como o

Rb o p53 regula a replicação de DNA e impede a multiplicação de células geneticamente danificadas

- Genes que regulam a apoptose: são genes que induzem que controlam a morte celular programada.

As alterações moleculares que originam lesões pré-malignas da laringe podem ser causadas por translocações, deleções ou amplificações cromossômicas semelhantes às encontradas em outras neoplasias como leucemias e linfomas. Tem sido demostradas deleções em 3p, 5q, 8p, 9p, 18q e 21q. A perda genética mais frequente ocorre no cromossomo 9p21, além do 17p13, p16, o gene da supressào tumoral p53 e a amplificação do proto-oncogene 11q13, todos relacionados com a gênese de lesões pré malignas e malignas. Além das alterações cromossômicas descritas também tem sido observada a superexpressão gênica do RNA que ocorre, por exemplo, no excesso de produção de fator de crescimento epidérmico através da via da tirosinoquinase que estimula a divisão, migração, adesão, diferenciação e apoptose celular. Foi encontrada também em 100% das lesões pré-malignas e malignas da laringe a superexpressão da proteína eIF4 c.[18]

Vários estudos com amplificação gênica de amostras tumorais da laringe têm demonstrado um caminho promissor no sentido de descrever cada etapa do processo tumoral de acordo com marcadores precisos.[19–21]

As agressões ambientais às quais a laringe está exposta como o tabaco e o álcool têm papel extremamente importante no processo de desorganização progressiva da célula. A exposição a estes agentes aumenta o risco de câncer da laringe através do acúmulo de danos genéticos. A intensa exposição a agentes cancerígenos bem como a diminuição da função dos mecanismos de desintoxicação podem contribuir para as alterações moleculares identificadas nas lesões pré-malignas e malignas da laringe. Está demonstrado que o tabaco contém cerca de 55 componentes mutagênicos incluindo radicais aromáticos e epóxidos heterocíclicos. Uma família de moléculas responsável para a desintoxicação e tratamento destes produtos químicos prejudiciais é a glutationa-S-transferase (GST). Em pacientes com lesões pré-cancerosas e malignas da laringe, foram encontrados polimorfismos e alterações no sistema GST favorecendo, portanto, o surgimento de lesões. Variações em outras enzimas com funções semelhantes como a UDP glucoroniltransferase também têm sido implicados em aumento do risco de cancer da cabeça e do pescoço.

Outro importante fator agressor e que aumenta o risco para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas é o vírus do papiloma humano (HPV). Entre outras ações as proteínas virais E6 e E7 do HPV causam modificações nos genes p53 e Rb. Os dados atuais da literatura sugerem que os CECs associados ao HPV parecem ser diferentes dos não HPV. Os pacientes com CEC relacionado com o HPV são menos propensos a ter um histórico de uso de tabaco e ao mesmo tempo são mais propensos a serem diagnosticados em uma idade mais jovem, e apresentam frequência maior de metástases em linfonodos cervicais desde o início do quadro. HPVs de alto risco, tais como oncogênicos de HPV-16 e HPV-18 codificam duas oncoproteínas, E6 e E7, as quais induzem a transformação celular e a desregulação do ciclo celular. Ausência de mutações p16 e superexpressão de p16 INK4ª também são características moleculares dos CECs associados ao HPV. Existe uma forte evidência que sugere que os pacientes com CEC relacionado com o HPV têm um prognóstico mais favorável, com menor mortalidade decorrente da doença do que aqueles HPV-negativos.[22]

A detecção de HPV em CEC de laringe tem também implicações terapêuticas significativas, dado a possibilidade do uso de vacinas contra o vírus-alvo das proteínas oncogênicos E6 e E7 para a prevenção do HPV.

O refluxo gastresofágico e o trauma fonatório têm sido relacionados com lesões pré-malignas e câncer de laringe. Da mesma forma dieta pobre em folatos tem sido apresentada como fator de risco para lesões pré-neoplásicas.[18]

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza de uma lesão pré-maligna da laringe só pode ser feito pela biopsia. Infelizmente, tal procedimento determina um alto grau de morbidade e pode alterar profundamente a qualidade vocal independentemente do processo de base tratar-se de afecção benigna ou maligna. Desta forma, sempre que possível, a conduta deve ser conservadora.[23]

Frente a um paciente com suspeita de lesão clinicamente considerada como sendo de risco para afecção pré-neoplásica ou neoplásica da laringe algumas etapas devem ser percorridas. O primeiro passo é uma anamnese detalhada focando fatores epidemiológicos de risco (álcool, tabaco, infecções etc.), mudanças no padrão de voz, tosse, dispneia, sensação de corpo estranho na garganta, distúrbios de deglutição. A seguir realiza-se o exame

otorrinolaringológico completo. O exame da laringe, conhecido como laringoscopia é parte do exame otorrinolaringológico e existem várias formas de realizá-lo, desde a mais simples e barata através da laringoscopia indireta com espelho de Garcia até métodos sofisticados e dispendiosos como a laringoscopia de contato. É importante frisar que seja qual for o método, frente a pacientes com sintomas laríngeos e aqui destacamos a mudança do padrão vocal por período superior a 2 semanas, deve-se indicar uma avaliação minuciosa do órgão. Exames como a nasofibrolaringoscopia ou a laringoscopia com telescópio rígido podem ser facilmente realizados em consultórios e ambulatórios não necessitando de sedação ou internação.

Embora não seja consenso muitos autores sugerem que a laringoscopia seja realizada também com fonte de luz estroboscópica com a finalidade de indicar o grau de profundidade da lesão epitelial. Quanto mais profunda no epitélio a lesão maior seria o comprometimento da vibração tendo em vista a fixação decorrente do processo neoplásico e sua repercussão sobre a onda mucosa.[24]

A laringoscopia de contato é um método utilizado desde a década de 1990 e permite a avaliação microscópica da mucosa laríngea antes de se realizar a ressecção do tecido. Embora a técnica seja muito específica, sua sensibilidade fica ao redor de 80% principalmente em função de falso-negativos.[25]

À citologia alterações pré-malignas estão associadas à presença de células com características atípicas no tecido avaliado. Da mesma forma que, na avaliação histológica, a presença de células atípicas indica risco aumentado de transformação maligna.

Técnicas mais recentes têm associado o tradicional método de coleta da citologia com avaliação celular por técnica de hibridização *in situ* aumentando a sensibilidade e especificidade da técnica.

A sensibilidade do método é alta para carcinoma invasivo (93%) porém baixa para displasia (45%), podendo ser um bom método de triagem em casos selecionados.[26–28]

O azul de toluidina é um corante que pode ser aplicado na superfície da lesão considerada ante o procedimento cirúrgico. Também tem a finalidade de aumentar a sensibilidade na identificação de áreas com multiplicação celular mais acentuada. É um exame bastante sensível, porém pouco específico.[29,30]

Métodos de diagnóstico baseados na autofluorescência ganharam repercussão nos últimos anos tendo em vista a baixa morbidade associada aos mesmos. A autofluorescência tecidual é definida como uma capacidade natural do tecido de emitir fluorescência quando exposto a um comprimento de onda de luz determinada. Esta característica é uma consequência da presença dos fluoróforos nos tecidos, que são ativados por uma energia com comprimento de onda estreito. No entanto, devido às suas características bioquímicas e biofísicas, as lesões pré-malignas e malignas da laringe não fluorescem quando expostos à luz azul. Estudos indicam que a sensibilidade de diagnóstico de hiperplasia atípica e câncer de laringe está ao redor de 89% para a autofluorescência contra 73% da microcirurgia de laringe, enquanto a especificidade é de 78 e 98% respectivamente.[31]

Tratamento

Clínico

O tratamento do paciente com lesão pré-maligna e maligna das pregas vocais deve iniciar-se pela eliminação dos fatores agressores relacionados com cada caso específico. O uso de tabaco, álcool bem como fatores de risco ocupacionais, dieta, deficiência vitamínica, exposição à radiação, infecção viral, refluxo faringolaríngeo devem ser abordados desde a primeira consulta e o paciente orientado quanto ao processo em evolução. Medidas conservadoras podem ser adotadas desde que não ocorra agravamento dos sinais e sintomas ou algum sinal que sugira evolução do caso para CEC invasivo.

Entre as medidas de orientação geral devem ser preconizadas:

- Hidratação adequada
- Redução da ingesta de fatores irritantes da mucosa como cafeína e álcool
- Eliminação dos abusos vocais
- Tratamento do refluxo gastresofágico.

A quimioprevenção consiste na administração de fármacos com objetivo de bloquear ou mesmo reverter o processo de carcinogênese. Embora discutida e não seja universalmente aceita como efetiva, tais medidas englobam

a associação de ácido 13-cis-retinoico na dose de 100 mg/m^2 ao dia com 1.200 UI diárias de alfatocoferol e interferona alfa na dose de 3 megaunidades 2 vezes/semana. Deve-se ter cautela com a administração da vitamina A e seus derivados tendo em vista a toxicidade e os efeitos adversos. Alguns autores indicaram a deficiência de folatos em pacientes com leucoplasia e sugerem a administração de ácido fólico na dose de 5 mg a cada 8 h.[32]

A radioterapia não tem indicação preventina nas lesões displásicas e precipita o desencadeamento de lesões malignas ficando reservada aos casos de CEC.

Cirúrgico

As técnicas cirúrgicas que podem ser usadas em lesões pré-malignas e malignas iniciais são:

- Biopsia excisional (retirada total da lesão durante o procedimento diagnóstico)
- Decorticação
- Cordectomia por microlaringoscopia (pelo método tradicional ou *laser*)
- Cordectomia por laringofissura.

A agressividade do tratamento deve ser proporcional à gravidade do diagnóstico. Abaixo apresentamos resumidamente as opções de cordectomia e suas indicações:

- Tipo I: cordectomia subepitelial (decorticação). Indicada para displasia leve
- Tipo II: cordectomia subligamentar. Indicada nas eritroqueratoses e displasias moderadas
- Tipo III: cordectomia transmuscular. Indicada para as displasias graves, CIS e carcinoma microinvasivo. O carcinoma microinvasivo requer a eliminação do ligamento vocal e parte do músculo devido à estreita relação entre este e o tecido conjuntivo interfascicular muscular
- Tipo IV: cordectomia total. Pode ser realizada com ou sem *laser* ou por laringofissura. Muitos autores indicam este procedimento para carcinomas invasivos com mobilidade normal da prega vocal (T1). A ressecção da prega vocal deve ir do processo vocal da aritenoide até comissura anterior e, verticalmente, do ângulo do ventrículo a 1 cm abaixo do bordo livre da prega vocal. A excisão deve compreender o pericôndrio correspondente da cartilagem tireoide
- Tipo V: cordectomia total alargada
  - A: com extenção para prega vocal contralateral e para comisura anterior
  - B: com extenção para aritenoides
  - C: com extenção para subglote
  - D: com extenção ao ventrículo de Morgagni.

Considerações finais

A tranformação para CEC de lesões consideradas pré-malignas da laringe tem sido relatada de forma sistemática na literatura de todo o mundo. Assim como o diagnóstico precoce, o acompanhamento clínico minucioso é fundamental em todos os casos de suspeita de lesão pré-maligna e maligna da laringe. Mesmo após a realização do tratamento preconizado deve-se encarar tais diagnósticos como afecções “crônicas” nas quais os fatores ambientais, imunitários e infecciosos possivelmente continuarão a estimular de forma negativa o epitélio laríngeo. Em que pese a falta de critérios objetivos para classificação do risco e gravidade de algumas lesões tem havido grande progresso no acúmulo de conhecimento das etapas da carcinogênese bem como têm sido melhor compreendidos os papéis de cada um dos fatores de agressão ao epitélio laríngeo.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em http://gen-io.grupogen.com.br.

Seção 26 | Medicina Molecular

Coordenador
Sérgio Paulo Bydlowski

Capítulo 530 | Farmacogenética
Capítulo 531 | Princípios da Terapia Celular
Capítulo 532 | Princípios da Terapia Gênica

Capítulo 530

Farmacogenética

Adriana de Aguiar Debes, Luciana Morganti Ferreira Maselli e Sérgio Paulo Bydlowski

Introdução

Farmacogenética e farmacogenômica são dois termos geralmente utilizados como sinônimos, embora haja uma diferença sutil nos respectivos significados. Ambos estão relacionados com as características individuais e populacionais de respostas biológicas ao tratamento com fármacos. Seu estudo pretende prever a resposta biológica, incluindo eficácia e segurança (toxicidade), a um determinado fármaco em um indivíduo em particular, de modo a otimizar os cuidados terapêuticos nesse indivíduo. Neste sentido, estão fortemente associados à medicina individualizada ou personalizada.

A farmacogenética está relacionada com a hereditariedade e analisa a variação da resposta dos indivíduos aos fármacos no que se refere à influência de fatores genéticos, mesmo que as diferenças individuais de resposta ao fármaco sejam resultantes da idade, sexo, doença ou interação de fármacos. A farmacogenômica está associada à aplicação da genômica na descoberta de substâncias com ação farmacológica.

A farmacogenética não é uma nova ciência, pois já vem sendo estudada há mais de 50 anos. Foi em 1950 que Arno Motuski primeiramente propôs que a herança de fatores adquiridos poderia explicar as diferenças individuais na farmacocinética, na farmacodinâmica e na eficácia dos fármacos e, também, na ocorrência de efeitos colaterais. Em seu sentido estrito, a farmacogenética estuda as variações genéticas que alteram a habilidade do organismo no que diz respeito a absorver, transportar, metabolizar e/ou excretar fármacos ou seus metabólitos, assim como as suas ações e seus efeitos colaterais. A promessa da farmacogenética reside em seu potencial para identificar o melhor fármaco e dose para cada paciente, introduzindo o conceito de medicina personalizada.

As pessoas são diferentes – e as doenças em cada indivíduo podem se manifestar também de modo diferente. Baseado nesse conceito, é aceitável dizer que pessoas diferentes podem reagir de modo diferente ao mesmo medicamento. Assim, alguns pacientes se beneficiam desse tratamento enquanto outros sofrem com efeitos colaterais indesejados.

A biologia molecular tem um papel fundamental no entendimento das doenças e das diferenças entre os pacientes. O conhecimento de alvos de fármacos mais específicos e biomarcadores clinicamente relevantes possibilitará aos médicos adaptar o tratamento às necessidades dos pacientes com maior precisão e prever quais pacientes poderão ou não ter benefício com o tratamento. Essa é a essência da medicina personalizada, baseada na farmacogenética.

A farmacocinética de um medicamento depende de seus processos de absorção, de distribuição no organismo, de seu metabolismo e das características de sua eliminação, o que envolve, de modo importante, enzimas que metabolizam os fármacos e transportadores de fármacos. A eficácia e a ocorrência de efeitos colaterais de qualquer tratamento sistêmico são determinadas pelas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (incluindo mecanismo de ação) dos fármacos que estão sendo utilizados, desde sua biodisponibilidade até a capacidade de excreção de seus metabólitos, que podem ser tóxicos.

São vários os fatores que podem atuar no metabolismo de fármacos. Inicialmente acreditava-se que os principais fatores não eram de origem genética, como idade, sexo, peso, quantidade de gorduracorporal, funções hepática, renal ou pulmonar, tabagismo, consumo de álcool, interação de medicamentos, estado nutricional etc. Atualmente, acredita-se que muitas dessas características individuais são fundamentalmente determinadas pela composição genética do indivíduo e pelo acúmulo de mutações no genoma de uma célula em particular. Todas as áreas envolvidas no metabolismo de fármacos podem ser influenciadas por fatores genéticos: absorção, ligação,

interação fármaco-célula, metabolismo enzimático, conjugação e excreção.

Após a administração do fármaco, ele é absorvido e distribuído; no seu local de ação irá interagir com alvos (tais como receptores e enzimas), será metabolizado e, então, excretado. O metabolismo geralmente converte fármacos em metabólitos, que são mais hidrossolúveis e, assim, mais facilmente excretados; pode também converter profármacos em compostos terapeuticamente ativos, ou resultar na formação de metabólitos ativos ou mesmo tóxicos.

A variação farmacogenética na resposta aos fármacos tem sido reconhecida mais comumente para aqueles com um baixo índice terapêutico – fármacos cuja diferença entre as doses tóxica e terapêutica é relativamente pequena (Figura 530.1). Quando os fármacos são testados em uma população, em condições controladas, três diferentes efeitos podem ser observados: reação idiossincrática, variação contínua e variação descontínua. Quando a ação do fármaco obedece a um padrão de variação descontínua, existem várias respostas que podem ser estudadas para a identificação de um genótipo específico: efeito anormalmente prolongado do fármaco, sensibilidade aumentada a um fármaco, resposta diminuída a um fármaco e efeito direto do fármaco no genótipo.

Uma das causas dessas respostas podem ser os genes modificadores, uma variação de um gene que modula a expressão fenotípica de outro gene (alvo). As variações de um gene podem classificar os alelos em três classes: aqueles que podem aumentar o risco da doença em carreadores desse alelo (alelo de suscetibilidade); aqueles que não aumentam nem diminuem o risco da doença (alelo neutro); e, finalmente, o alelo que pode diminuir o risco da doença (alelo protetor). A ação de genes modificadores e de alelos protetores pode envolver funções biológicas essenciais e aspectos clinicamente importantes da doença, ou pode influenciar efeitos fenotípicos que não são clinicamente relevantes. Eles podem modular a penetrância (a frequência de indivíduos com a doença entre indivíduos que compartilham o genótipo da doença), dominância (se heterozigotos são afetados), a expressividade (a gravidade do fenótipo em indivíduos afetados) e a pleiotropia (os vários fenótipos e características clínicas encontrados nos indivíduos afetados). Um único gene modificador com fortes efeitos é suficiente para modificar um sistema biológico complexo de um estado fenotípico para outro. A heterogeneidade genética e fenotípica entre populações é um importante atributo tanto para a doença como para os genes modificadores. Para traços genéticos simples, a segregação dos genes-alvo e dos efeitos modificadores pode ser facilmente rastreada na população e nos cruzamentos segregacionais. Contudo, a detecção de genes modificadores de características multigênicas é difícil. Genes modificadores e alelos protetores não somente dão pistas para novas maneiras de tratar uma doença, mas também para a descoberta de novos fármacos. A eficácia é prontamente observada, pois o modificador é detectado como o resultado de sua habilidade em suprimir a doença e suas complicações, avaliadas em indivíduos que apresentam o risco genético, mas permanecem sadios.

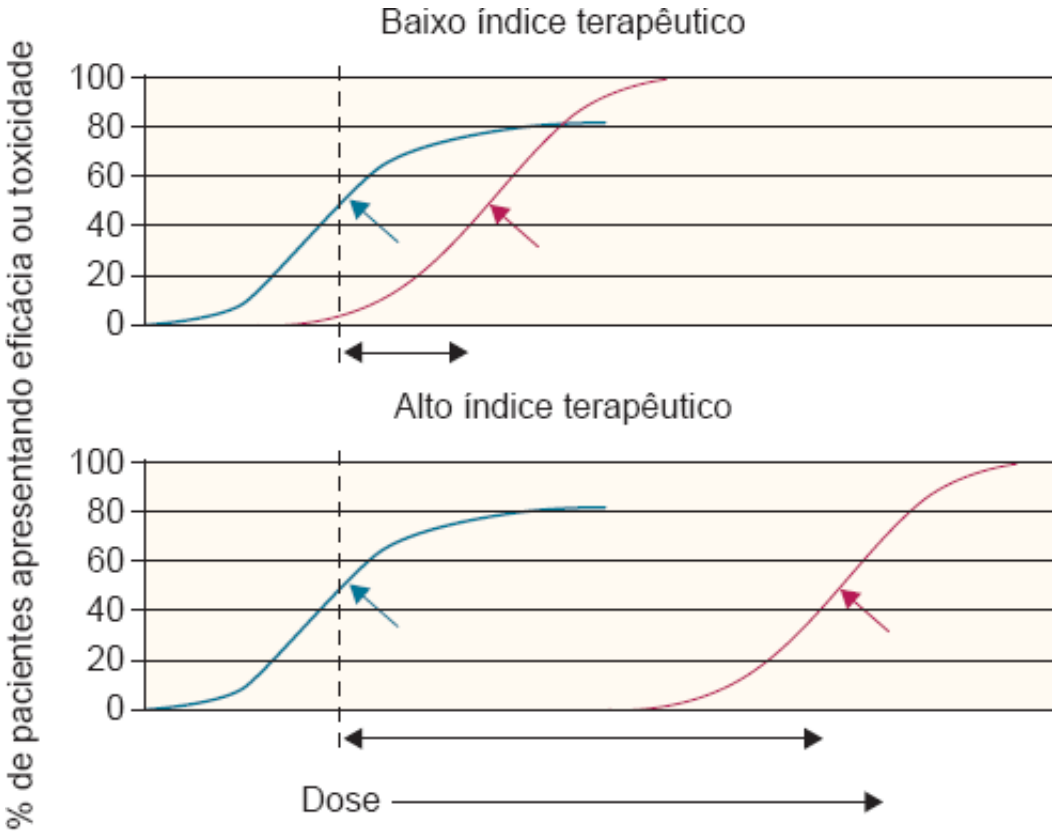

Figura 530.1 Índice terapêutico. Para qualquer fármaco, existe uma relação entre dose e eficácia (*linha azul*) e uma segunda relação entre dose e toxicidade (*linha rosa*). As *setas azuis* e *rosa* mostram o ponto onde se observa 50% da resposta. As *setas de dupla ponta* abaixo dos gráficos mostram os índices terapêuticos.

Enzimas de fases I e II

Classificam-se as vias de metabolismo dos fármacos em reações de fase I, que incluem os processos de oxidação, redução e hidrólise, e em reações de fase II, que englobam fundamentalmente as reações de conjugação (acetilação, glicuronidação, sulfatação e metilação). Praticamente todas essas vias de metabolismo de fármacos podem eventualmente apresentar polimorfismos nos genes das enzimas responsáveis, variações genéticas que são fatores de crescente importância, incluindo os polimorfismos de nucleotídio único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), e que podem modificar sua eficácia e toxicidade, sendo, portanto, clinicamente significativas.

Enzimas de fase I | Citocromo P-450

As enzimas do citocromo P-450 (CYP), uma superfamília de enzimas microssomais, são as mais importantes na fase I do metabolismo dos fármacos. Elas compreendem uma grande família de enzimas relacionadas, porém distintas, que diferem entre si na sequência de aminoácidos, na regulação por agentes indutores e inibidores e na especificidade das reações por elas catalisadas. São expressas em vários tecidos, mas apresentam maior atividade no fígado, estando envolvidas na fase I do metabolismo hepático; ou seja, atuam no metabolismo oxidativo de vários substratos endógenos e em mais de 90% de todos os fármacos. Os polimorfismos genéticos dessas enzimas podem resultar em diferenças na farmacocinética e nos efeitos terapêuticos dos fármacos por elas metabolizados. Muitos fármacos usados na oncologia, na neuropsiquiatria, na cardiologia, na reumatologia e em outras especialidades são metabolizados pelas enzimas da família citocromo P-450. De acordo com a atividade enzimática, essas enzimas podem ser classificadas em metabolizadores ultrarrápidos, rápidos, intermediários ou lentos.

São várias as enzimas CYP já descritas, mas as enzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A são responsáveis por cerca de 80% das reações mediadas por CYP.

A enzima CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de cerca de 15 a 20% dos fármacos, incluindo codeína, agentes neurolépticos, antidepressivos, betabloqueadores e tamoxifeno. É codificada por um gene altamente polimórfico, com mais de 70 variantes já identificadas. Os alelos CYP2D6*1 e *2 apresentam atividade enzimática normal, enquanto cerca de 20 alelos, incluindo CYP2D6*4 e *5, não possuem nenhuma atividade enzimática. Dos outros alelos já identificados, os CYP2D6*9, *10 (compreendendo *10A, *10B e *10C), *17, *36 e *41 apresentam atividade enzimática reduzida.

A enzima CYP2C19 é responsável pelo metabolismo de cerca de 10% dos fármacos, tais como omeprazol, lansoprazol, diazepam e amitriptilina, entre outros, já tendo sido descritos 15 polimorfismos para essa enzima. O alelo CYP2C19*1 codifica para a enzima com atividade normal, enquanto grande parte dos alelos (CYP2C19*2 a *8) apresenta atividade enzimática nula, quer por inativação da enzima (CYP2C19*2), quer por uma proteína truncada (CYP2C19*3), influenciando a variabilidade farmacocinética dos medicamentos metabolizados por essa enzima.

A enzima CYP2C9 é responsável pelo metabolismo de cerca de 17% dos fármacos, incluindo varfarina, fenitoína, tolbutamida, gliburida, sulfametoxazol-trimetoprima e anti-inflamatórios não esteroides, como diclofenaco e celecoxibe. O alelo selvagem com atividade enzimática normal é o CYP2C9*1, já os alelos CYP2C9*2 e *3 apresentam atividade enzimática reduzida, e o alelo CYP2C9*6, atividade enzimática nula. Outros alelos já identificados, como CYP2C9*4, *5 e *7 a *12, não foram ainda analisados quanto à sua atividade funcional *in vivo*.

A enzima CYP3A é uma subfamília envolvida no metabolismo de cerca de 37% dos fármacos, sendo mais de 60 diferentes moléculas, incluindo nifedipino, eritromicina, claritromicina, rifampicina, estatinas, triancinolona, ritonavir e midazolam. Os principais membros dessa subfamília são a CYP3A4 e a CYP3A5. Contudo, pouco ainda se sabe a respeito das enzimas dessa subfamília, uma vez que tanto a atividade enzimática como a expressão gênica estão sob controle poligênico. Além disso, uma variante de CYP3A resultante de uma única mutação pode ter pouca ou nenhuma influência na variabilidade farmacocinética dessa enzima.

Outras enzimas do citocromo P-450 fortemente envolvidas no metabolismo de fármacos são a CYP1A2 (9%;

teofilina, lidocaína, tacrina e ciprofloxacino são exemplos) e a CYP2C8 (6%; repaglinida e gemfibrozil são exemplos). Mais da metade dos 200 medicamentos mais prescritos são metabolizados por esse sistema enzimático.

Um grande número de inibidores dessa superfamília têm sido descritos, tais como: hidrocarbonos aromáticos policíclicos, antraquinonas e naftoquinonas, estilbenoides, flavonoides, cumarinas, alcaloides e fármacos tais como etinilestradiol, fluvoxamina, mexiletina, miconazol, perazina, rofecoxibe, tacrina e zileuton, entre outros.

Outro fator que tem se tornado alvo de muitos estudos é o efeito do ciclo circadiano sobre o metabolismo dos fármacos pelo citocromo P-450 e sua implicação em termos terapêuticos, algo inicialmente descrito há mais de 30 anos. As proteínas PAR bZip e certos receptores nucleares parecem estar fortemente envolvidos nesse controle, alterando a atividade de enzimas tais como CYP2A4, CYP2A5, CYP7A1, CYP3A4, CYP3A11, CYP2C6, CYP2C50 e CYP2B10 (pelas proteínas) e CYP2B9, CYP39B1, CYP7B1, CYP2B10, CYP2B13, CYP2F2 e CYP4A14 (pelos receptores). Algumas doenças e fármacos alterados pelo ritmo circadiano, envolvendo o citocromo P-450, são: asma (teofilina e b2-adrenérgicos), úlceras dispépticas (anti-histamínicos e inibidores de bomba protônica), doenças cardiovasculares (antagonistas dos receptores a e beta-adrenérgicos, estatinas e antiagregantes plaquetários), câncer (docetaxel, irinotecano, topotecana, vinorelbina, mitoxantrona, ciclofosfamida e 5-fluoruracila) e artrite reumatoide (anti-inflamatórios esteroides).

Enzimas de fase II

A fase II do metabolismo de fármacos é realizada por enzimas que conjugam substâncias ao substrato de modo a torná-lo mais solúvel em água, possibilitando a sua eliminação pelo rim ou fígado. As principais reações são de acetilação, glicuronidação, sulfatação e metilação. Algumas dessas enzimas de importância na farmacogenética estão explicadas a seguir.

- **N-Acetiltransferase.** As N-acetiltransferases (NAT) são responsáveis pela acetilação dos grupos amino, hidroxila e sulfidril de mais de 3.000 compostos, incluindo um grande número de carcinógenos. O gene NAT localiza-se no cromossomo 8q22, compreendendo dois genes funcionais (NAT1 e NAT2) e um pseudogene (NATP). Sabe-se que o NAT2 é responsável pela variação interindividual na taxa de acetilação e vários alelos têm sido descritos. Os alelos mais frequentes de NAT2 são o NAT2*4 (*fast allele*, alelo rápido) e outros cinco alelos, NAT2*5A, *5B, *5C, *6 e *7 (*slow alleles*, alelos lentos). A existência de, pelo menos, um alelo não mutado confere o fenótipo acetilador rápido, enquanto dois alelos mutados são necessários para o fenótipo acetilador lento. Essa enzima regula, por exemplo, a resposta celular ao estresse. Por meio de múltiplos mecanismos (dinâmica mitocondrial, regulação dos níveis de espécies reativas ao oxigênio, estabilização de proteínas, controle dos níveis de cálcio, indução ou inibição do processo inflamatório etc.), ela procura manter a homeostase do organismo, o que pode ser demonstrado experimentalmente nos modelos de isquemia-reperfusão e hemorragia pós-trauma. Nas doenças de Alzheimer e Parkinson ocorrem alterações da atividade dessa enzima.
- **Tiopurina-S-metiltransferase.** Os nucleotídios de tioguanina (6-TGN), metabólitos ativos da azatioprina (AZA) e da 6-mercaptopurina (6-MP), atuam como antagonistas das purinas, inibindo as sínteses de DNA, RNA e de proteínas e induzindo à citotoxicidade/imunossupressão. A enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) está envolvida no metabolismo desses agentes e determina a resposta clínica às tiopurinas. A baixa atividade dessa enzima diminui a metilação das tiopurinas, resultando em potencial sobredose, enquanto altos níveis de TPMT levam à superprodução do metabólito tóxico 6-metilmercaptopurina (6-MMP), agente hepatotóxico, e à não efetividade terapêutica da AZA e da 6-MP. Várias mutações no gene da TPMT têm sido identificadas e correlacionadas a fenótipos de baixa atividade. Esses ensaios estão associados ao uso de doses adequadas desse fármaco, resultando em um melhor controle da doença e menor uso de corticosteroides.
- **Uridina difosfato glicuronosiltransferase.** A uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) é uma enzima de membrana que catalisa a conjugação do ácido glicurônico. Assim, a polaridade da molécula conjugada é aumentada, facilitando a eliminação do novo produto pela bile ou urina. Uma série de substratos é metabolizada pelas enzimas UGT, que são responsáveis por 35% de todas as reações de conjugação de fármacos. Embora sejam predominantemente expressas no fígado, as UGT também ocorrem em vários outros tecidos, incluindo rins, cérebro, placenta, mama, próstata, útero, mucosa nasal, trato gastrintestinal, células brancas do sangue e pele. A família do gene UGT codifica mais de 30 isoformas de UGT, as quais foram classificadas em duas famílias de proteínas, UGT1 e UGT2. A família UGT1 está localizada no cromossomo 2q37, e a família UGT2, no cromossomo 4.

- **Glutationa-S-transferase.** A glutationa-S-transferase (GST) é uma família de enzimas envolvidas na destoxificação de vários fármacos, inclusive os quimioterápicos, mediante conjugação de glutationa a moléculas eletrofílicas e produtos oxidativos. As GST foram classificadas em quatro classes de enzimas citosólicas, GSTA, GSTM, GSTP e GSTT, e uma enzima microssomal com mais subdivisões. Existem também seis principais subclasses de GST: GSTa, GSTt, GSTm, GSTw, GSTq e GSTz. Várias dessas subclasses têm sido vinculadas a risco maior de câncer e aos mecanismos de resistência a fármacos. Polimorfismo dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 tem sido associado a várias malignidades, incluindo as leucemias e os linfomas Hodgkin.

Outras enzimas envolvidas nessa fase são a NADH (nicotinamida-adenina dinucleotídio, forma oxidada), a quinona oxidase (NQO) e a paraoxonase (PON).

Transportadores de membrana

Os transportadores de substâncias exógenas ou endógenas através das membranas podem ser divididos em três grandes famílias, as quais serão resumidamente descritas a seguir.

Uma das principais famílias de proteínas transportadoras de membrana que influenciam a farmacocinética dos fármacos é a *ATP-binding cassette* (ABC). Essas proteínas são codificadas por uma grande família de genes, sendo que, até o momento, 49 diferentes genes, agrupados em sete subfamílias (ABCA a ABCG), com base nas sequências homólogas, foram identificados no genoma humano. Os transportadores da família ABC são responsáveis pelo transporte de diversos substratos através das membranas contra o gradiente de concentração e com hidrólise de adenosina trifosfato (ATP), ou seja, com consumo energético. O principal papel fisiológico desses transportadores de membrana é a proteção de células normais e tecidos contra toxinas do meio ambiente. Por também serem expressas no trato gastrintestinal, fígado e rins, podem afetar tanto a absorção quanto a eliminação dos fármacos.

Também foi observado que células que apresentaram o fenótipo de resistência a múltiplos medicamentos tinham um aumento na expressão da glicoproteína P (Pgp). A glicoproteína P pertence à subfamília ABCB da superfamília ABC, que compreende proteínas que transportam uma ampla variedade de substratos, tais como açúcares, aminoácidos, peptídios, íons orgânicos, além de diversos compostos hidrofóbicos e metabólitos. Diversos estudos mostram que a glicoproteína P age sobre uma grande quantidade de substratos que apresentam como característica comum apenas o fato de serem, em geral, lipofílicos e anfipáticos. São conhecidas várias isoformas de Pgp, classificadas em classes I, II e III. As classes I e II estão relacionadas com a resistência a múltiplos fármacos, enquanto a classe III está envolvida no transporte de fosfolipídios. Em humanos são descritas duas isoformas, MDR1 (classe I) e MDR3 (classe III), codificadas, respectivamente, pelos genes ABCB1 e ABCB4.

Embora tenha sido inicialmente detectada em células tumorais, a Pgp é também expressa em células de tecidos normais. No trato gastrintestinal, que é a primeira barreira de defesa do corpo contra a exposição oral a fármacos e toxinas, a Pgp apresenta um gradiente de expressão crescente do estômago em direção ao duodeno, encontrando-se na membrana apical do epitélio. Os hepatócitos apresentam a Pgp na superfície canalicular apical e propõe-se que ela faça a excreção para a bile de xenobióticos que não tenham sido eliminados no intestino. Nos rins, a Pgp é encontrada na superfície apical das células epiteliais dos túbulos proximais, onde atua na exportação de xenobióticos do sangue para a urina. A atividade da Pgp no fígado e nos rins parece estar relacionada com a eliminação de fármacos, enquanto no intestino reduz a absorção dos mesmos, além de possivelmente evitar o acúmulo de bactérias e seus produtos. No pulmão, a Pgp está localizada na superfície apical do epitélio dos brônquios e bronquíolos e, também, em macrófagos alveolares. Na placenta, a Pgp é expressa em níveis relativamente altos na borda do sinciciotrofoblasto. Nesses dois últimos tecidos, e também nas barreiras hematencefálica, hematocerebroespinal e hematotesticular, a Pgp atua na proteção contra xenobióticos, reduzindo a exposição da célula e dos tecidos a substâncias potencialmente tóxicas. Células do sistema imunológico também expressam Pgp, e diversos dados sugerem um papel importante dessa proteína na resposta imunológica, apesar de ainda serem necessárias investigações mais profundas para elucidar em quais processos imunológicos e de que modo a Pgp estaria envolvida. Uma vez que a Pgp é um transportador envolvido na eliminação e absorção de um amplo espectro de fármacos, variações em sua atividade ou em sua expressão podem afetar a farmacocinética de medicamentos, reduzindo ou aumentando sua biodisponibilidade. A expressão e a função dessas proteínas exibem uma ampla variabilidade interindividual. Variantes hereditárias (polimorfismos e mutações) nos genes de transporte têm sido descritas como importantes agentes de diversidade de respostas aos fármacos. Numerosos polimorfismos

genéticos têm sido identificados, a maioria sendo polimorfismos de nucleotídio único.

Uma outra família são os transportadores carregadores de solutos, tais como: polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP), transportadores de ânions orgânicos, transportadores de cátions orgânicos, transportadores orgânicos de cátions/carnitina, transportadores de peptídios, transportadores de nucleosídios de concentração, transportadores de nucleosídios de equilíbrio e transportadores de extrusão de toxinas e fármacos múltiplos.

A última família é composta por transportadores de cobre, aminofosfolipídios, colesterol e ácidos biliares.

Esses transportadores estão distribuídos de modo universal pelos tecidos e líquidos orgânicos.

Para cada transportador carregador de solutos e da família ABC, numerosos fármacos já foram identificados como substratos e podem ser vulneráveis, portanto, tanto para inibição quanto para indução. Para a terceira família, que tem substratos predominantemente endógenos, é menor a interação com medicamentos, porém estes podem ser potencialmente hepatotóxicos.

Alguns exemplos da importância da farmacogenética

A seguir, são comentados alguns exemplos da atuação da farmacogenética em relação a algumas doenças.

Farmacogenética e câncer

A terapia oncológica é complexa e envolve muitos fármacos. A variabilidade no resultado final é dependente de muitos fatores envolvidos, incluindo características da célula maligna, funções hepáticas e renais, dieta, conformidade com a terapia e o protocolo terapêutico utilizado, dentre outros. Todas essas variantes são importantes em maior ou menor grau na análise de um caso individual. Entender a resposta variada aos fármacos é particularmente importante, pois falhas em se obter a cura ou controle da doença geralmente resultam em morte; comumente, os fármacos apresentam um índice terapêutico limitado, e a toxicidade pode ser grave (uma frequência significativa de morte causada pela toxicidade do medicamento é característica de boa parte dos protocolos para leucemia mieloide aguda, por exemplo). Há mais de 15 anos, autores têm postulado que a eficácia e a segurança de novos fármacos estão relacionadas com o conhecimento detalhado de sua farmacocinética e farmacodinâmica, as possíveis variações por ação ambiental ou individual (genéticas) e o conhecimento da biologia dos cânceres, das mutações desencadeantes ou supressoras e de como agir sobre elas. Isso levará a uma bemsucedida medicina personalizada, embora haja fatores de restrição, como os custos das pesquisas.

O transporte de fármacos pode afetar o influxo e o efluxo celulares, um fato especialmente relevante na terapia do câncer. A interação dos medicamentos quimioterápicos com os transportadores nas células e tecidos também tem relação essencial com a eficácia da terapia. Geralmente, fármacos antineoplásicos apresentam atividade citotóxica para células tumorais. A expressão dos genes transportadores de membrana pode, assim, afetar a concentração celular dos fármacos antineoplásicos nas células tumorais e, consequentemente, alterar a eficácia e a toxicidade da terapia. Estando os transportadores ABC frequentemente associados à diminuição da concentração intracelular de quimioterápicos, eles apresentam importante papel na mediação da quimiossensibilidade e resistência das células tumorais. A expressão do transportador ABC humano ABCG2/BCPR está fortemente relacionada com a quimiorresistência, envolvendo fármacos tais como topotecana, irinotecano e metotrexato e, possivelmente, inibidores da proteinoquinase, tais como imatinibe e sua classe de quimioterápicos. Foi observado que o uso de doses elevadas de imatinibe consegue ultrapassar essa resistência. Variantes genéticas dos transportadores ABCC1 e ABCC4 também estão envolvidas na resposta clínica à gencitabina. A resistência a múltiplos medicamentos é frequentemente observada em cânceres humanos. Uma das primeiras características observadas no fenótipo MDR de células cancerosas é a resistência cruzada a fármacos que não apresentam relação estrutural ou funcional.

A expressão de genes de resistência a múltiplos fármacos representa um grande desafio no tratamento do câncer. Contudo, existem outros genes envolvidos na resposta aos agentes antitumorais. Mutações, incluindo deleção no éxon 19 e substituição de leucina por arginina no aminoácido 858 (éxon 21) do gene de receptor para fator de crescimento epidermal, foram identificadas como marcadores para a sensibilidade ao tratamento com inibidores de tirosinoquinase, como, por exemplo, gefitinibe e erlotinibe para o tratamento de câncer de pulmão.

O polimorfismo do gene para CYP2D6 apresentou resultados contraditórios no tratamento de câncer de mama com tamoxifeno, provavelmente devido à heterogeneidade desse tumor, especialmente na expressão do gene HER2

(receptor 2 para fator de crescimento epidermal humano), e à associação a outros fármacos, como inibidores seletivos de serotonina (SSRI), ou então à associação à terapia hormonal. Estudos prospectivos vêm sendo conduzidos para elucidar essas discrepâncias e avaliar os efeitos clínicos e as doses efetivas de tamoxifeno em pacientes que apresentam atividade enzimática alterada de CYP2D6, com efeito preditivo. Já polimorfismos da família CYP4, em especial CYP4F8 e CYP4F12, estão envolvidos em respostas alteradas à gencitabina. Um grande número de estudos epidemiológicos tem associado a variação genotípica da CYP1A1 ao aumento da suscetibilidade ao câncer de pulmão e de mama; variações de CYP1A2 e de CYP1B1 também podem estar envolvidas no mecanismo de carcinogênese.

Polimorfismos no gene TPMT podem alterar a resposta ao tratamento com 6-mercaptopurina, utilizada no tratamento de tumores hematológicos, como linfoma, leucemia de células T e leucemia linfoblástica aguda. Alguns desses polimorfismos podem ocasionar aumento no risco de mielotoxicidade, na incidência de leucemia mieloide induzida por etoposídeo e de metástases cerebrais induzidas por radiação. Fármacos cujo princípio ativo é a tiopurina são imunossupressores utilizados no tratamento de leucemias, doenças autoimunes e em pacientes com risco de rejeição a transplantes. Tais fármacos podem levar a um quadro de toxicidade aguda, provocando níveis perigosos de mielossupressão, um efeito colateral potencialmente fatal. Como esses fármacos não estão mais protegidos por patentes, há pouco incentivo para que as empresas farmacêuticas detentoras da inovação desenvolvam testes para avaliar o seu uso seguro. Estudos clínicos demonstraram muito claramente que polimorfismos da TPMT podem prever a toxicidade da 6-MP e as consequências da terapia. O modo de ação proposto para a 6-MP é que concentrações maiores do fármaco levam a acúmulo intracelular dos metabólitos metilados, com a inibição *de novo* da síntese de purinas e o bloqueio do ciclo celular de blastos na leucemia. Crianças com leucemia linfocítica aguda com atividade de TPMT intermediária ou ausente apresentam risco maior de apresentar um quadro de mielossupressão quando tratadas com doses padrão de 6-MP. Pacientes com baixa atividade de TPMT apresentam um risco aumentado de cânceres secundários, o que está associado também a níveis aumentados de citotoxicidade pelo nucleotídio 6-tioguanina (6-TNG) e reduzida taxa de recaída. Crianças com concentrações de 6-TNG abaixo da média possuem alta atividade de TPMT e uma taxa maior de recaída subsequente.

A leucemia mieloide crônica (LMC), caracterizada pela existência do cromossomo Filadélfia (Ph^+), uma translocação 9:22 que origina a mutação BCR-ABL, é um dos exemplos mais bem-sucedidos da aplicação da medicina personalizada até o momento, com o uso de mesilato de imatinibe. Logo após o desenvolvimento e lançamento do imatinibe para tratamento de LMC, um subgrupo de pacientes começou a desenvolver resistência à terapia. Os mecanismos genéticos dessa resistência foram logo caracterizados e sua identificação possibilitou a avaliação pré-clínica da geração seguinte de inibidores BCR-ABL, inclusive do desatinibe, que produziu uma resposta hematológica completa (88%) em pacientes com LMC na fase crônica que eram resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Por outro lado, existe uma mutação pontual (T315I) para a qual tanto o imatinibe quanto o desatinibe não atuam. Sendo assim, os médicos podem avaliar a ocorrência dessa mutação em pacientes resistentes ao imatinibe antes de iniciarem o tratamento com desatinibe.

Existe controvérsia em relação a diferenças raciais estarem associadas às características farmacogenéticas. Foi observado que crianças negras com leucemia mieloide aguda tratadas com quimioterapia apresentavam uma taxa de sobrevida menor quando comparadas com crianças brancas com o mesmo quadro clínico, e que essa sobrevida menor devia-se à alta taxa de recaída nas crianças negras que receberam citarabina como quimioterapia de consolidação. Os mecanismos genéticos dessa resposta diferencial ainda estão sendo estudados, focalizando-se principalmente em polimorfismos e diferentes frequências alélicas em indivíduos de diferentes grupos étnicos.

Proteínas *heat shock* (Hsp) são superexpressas em uma grande variedade de cânceres humanos e estão envolvidas na proliferação, diferenciação, invasão, metástase, morte ou no reconhecimento pelo sistema imune de células tumorais. Um aumento na expressão de Hsp pode também indicar a resposta ao tratamento anticâncer. Hsp27 indica uma resposta fraca ao tratamento quimioterápico de pacientes com leucemia aguda. Nesses pacientes também foi observada diminuição na expressão de Hsp70 e aumento na expressão de Hsp90. As Hsp 60, 70 e 90 mostraram ser expressas em níveis aumentados em leucemia mieloide aguda, quando comparada com a leucemia mieloide crônica. As Hsp podem atuar de diferentes modos na progressão tumoral e na resposta terapêutica. Embora não sejam preditivas para diagnóstico, são biomarcadores efetivos para carcinogênese em alguns tecidos e sinalizam o grau de diferenciação e de agressividade de certos cânceres. A implicação de Hsp na progressão tumoral e na resposta terapêutica propiciou um direcionamento na terapia mediante duas estratégias principais: a

modificação farmacológica da expressão de Hsp ou atividade molecular de chaperonas, e a utilização de Hsp como adjuvante para apresentar antígenos tumorais ao sistema imune.

O prognóstico da leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças é significantemente melhor que na LLA de adultos. Algumas diferenças prognósticas podem estar relacionadas com a melhor tolerância das crianças a uma dose intensiva de quimioterapia e diferenças no perfil farmacogenético. Crianças com menos de 1 ano também apresentam mau prognóstico e, geralmente, possuem anormalidades no gene MML. Casos de LLA que apresentam o cromossomo Filadélfia, de mau prognóstico, ocorrem em 25% dos adultos e somente em 2% das crianças. Nas crianças, uma translocação crítica, t(12:21), é identificada citogeneticamente em apenas 2% dos casos, mas, molecularmente, por meio da identificação da anormalidade correspondente TEL-AML1, pode ser detectada em 25% dos casos. Crianças com TEL-AML1 possuem um excelente prognóstico, com taxa de sobrevida sem eventos de 90%, comparada com 60% dos outros casos de LLA em crianças. Nos adultos com LLA, essa translocação ou a TEL-AML1 é encontrada somente em 2% dos casos. Finalmente, a LLA hiperdiploide, um grupo com prognóstico citogenético favorável, pode ser observada em 20 a 30% dos casos de LLA em crianças, mas somente em 2% dos adultos.

A liberação sistêmica de fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) e de linfotoxina-a (LTa) contribui para a gravidade do linfoma não Hodgkin. Sabe-se que pacientes com linfomas malignos apresentam altas concentrações circulantes de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), e níveis plasmáticos altos de TNF estão associados a mau prognóstico da doença. Muitos estudos mostram que a produção excessiva de TNF influencia a condição do paciente, incluindo perda de peso, modificação da resposta imune e anemia, alterando a capacidade de tolerar a doença e seu tratamento. Além disso, estudos mostram que é possível que o TNF exerça um papel de promotor do crescimento de determinadas células linfoides.

Uma extensa análise dos haplótipos, derivados de polimorfismos nos genes de TNF e LTa, mostrou a existência de, pelo menos, dois alelos que constituem risco para o fracasso no tratamento da doença e a diminuição de sobrevida livre de progressão e da sobrevida como um todo. Observou-se que pacientes com o alelo TNF2, que é raro, apresentavam, no momento do diagnóstico, altos níveis plasmáticos de TNF devido a aumento na expressão gênica, e que a existência de, pelo menos, dois alelos de TNF ou de LTa altamente expressos constitui um risco independente para o fracasso no tratamento inicial, influenciando diretamente o curso clínico da doença. Esses resultados foram mais significativos em um subgrupo de pacientes que apresentava linfoma difuso de células grandes. Observou-se ainda que tanto o TNF como o LTa são capazes de ativar o fator de transcrição NF-kB, que, por sua vez, irá perpetuar a produção de ambos de maneira autócrina. A elevação na produção de TNF e LTa aumenta o risco de ocorrência de sintomas sistêmicos, como anemia, hipoalbuminemia, caquexia, entre outros. Todas essas condições adversas diminuem a capacidade do paciente de suportar o tratamento e, consequentemente, levam a mau prognóstico. Esses dados mostram que a suscetibilidade genética para aumento na produção de TNF contribui para o curso clínico de linfomas e pode também ser útil no direcionamento para novas modalidades de tratamento, como, por exemplo, a imunomodulação e os inibidores de TNF.

As células de mieloma múltiplo (MM) são dotadas de grande variedade de mecanismos antiapoptóticos que contribuem para a resistência à quimioterapia, levando a maioria dos pacientes a óbito. Um estudo comparativo da expressão gênica de células obtidas de doadores e pacientes possibilitou a classificação dos subtipos de MM em quatro grupos. As diferenças na expressão gênica estão relacionadas principalmente com o controle de ciclo celular e os genes de metabolismo de DNA. O subtipo MM4 apresenta mais anormalidades citogenéticas, níveis séricos de b2-microglobulina e creatinina elevados e deleção no cromossomo 13, que foi recentemente identificada como uma entidade clínica distinta, sendo todas essas variáveis importantes e associadas a mau prognóstico. O conhecimento da genética molecular do subgrupo MM4 pode fornecer indícios de sua biologia, auxiliando, assim, na busca de intervenções terapêuticas mais apropriadas. Um dos grupos mais significativamente alterados é o da timidilato sintetase (TYMS), que tem função na via biossintética das pirimidinas e está associado à resistência ao quimioterápico fluoropirimidina. O subgrupo MM4 também apresenta expressão aumentada do gene CAAX farnesiltransferase (FTNA). A possível introdução de inibidores de farnesiltransferase pode ser eficiente no tratamento desses pacientes. Há ainda o aumento na expressão de dois genes que participam da via proteassoma, POH1 (26S *proteasome associated pad1 homolog*) e UBL1 (*ubiquitin-like protein 1*). A expressão aumentada de POH1 confere resistência a fármacos por um mecanismo independente da P-glicoproteína. A progressão do MM como um tumor hipoproliferativo está associada a defeito na morte celular programada, e não a um processo de replicação celular rápida. O aumento na expressão dos genes proibitina (PHB) e quiescina Q6 (QSCN6) pode ser

responsável pelos baixos índices de proliferação observados no MM. Sendo assim, acredita-se que esses genes possam ser terapeuticamente inibidos; o resultado seria um aumento na proliferação celular com células de MM mais suscetíveis a agentes quimioterápicos que atuam no ciclo celular.

Farmacogenética e outras doenças ou medicamentos

Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi (FA) é uma síndrome genética rara regulada por uma família gênica com, pelo menos, 15 genes envolvidos. Mutações bialélicas desses genes causam a anemia de Fanconi, uma doença recessiva rara, que provoca anormalidades esqueléticas congênitas, insuficiência progressiva da medula óssea e maior risco de câncer. Suas manifestações clínicas são altamente variáveis. Os genes FA estão envolvidos no controle e regulação do ciclo celular, no reparo do DNA e na manutenção do genoma, características que diferenciam uma célula maligna de uma célula normal, o que faz desses genes candidatos a estudos farmacogenômicos/farmacogenéticos. Estudos recentes de sequenciamento completo do exoma (*whole exom sequencing*) revelaram mutações concomitantes de múltiplos genes em pacientes com este quadro.

Porfirias

As porfirias são um grupo de doenças metabólicas relacionadas com a biossíntese do grupo heme, que podem ser herdadas ou adquiridas, em que a produção elevada de precursores do grupo heme está associada às características clínicas. As enzimas CYP participam do metabolismo de alguns fármacos porfirinogênicos, levando à desregulação da biossíntese do heme, podendo assim participar da patogenia da porfiria. Considerando que alguns fármacos metabolizados pela CYP2D6 não são recomendados a pacientes com porfiria, polimorfismos herdados no gene dessa isoforma podem ser determinantes significativos na variação individual dos sintomas agudos. Atualmente se sabe que polimorfismos na isoforma CYP2D6 causam variabilidade interindividual na resposta a fármacos, influenciando o tratamento de diversas doenças. No caso das porfirias, a genotipagem do CYP2D pode ser um bom método para melhorar a eficácia dos fármacos e personalizar o tratamento desses pacientes. No caso da porfiria cutânea tardia, a mais prevalente das porfirias humanas, causada pela atividade reduzida (# 20% do normal) da uroporfirinogênio-descarboxilase (UROD) hepática, variações dos alelos de CYP1A2*1F e de GSTM1 estão associadas ao aumento da suscetibilidade para esse quadro.

Arritmia cardíaca

Pacientes que fazem uso de fármacos antiarrítmicos que prolongam o registro de QT no eletrocardiograma, como sotalol, dofetilida, quinidina etc., apresentam sintomas semelhantes aos observados na síndrome congênita do QT longo atualmente relacionada com mutações gênicas (já foram descritas 13) codificando para canais de íons, como canais cardíacos de sódio e potássio. Um segundo grupo inclui genes não previamente implicados com a modulação do intervalo QT, um deles codificando para uma proteína auxiliar para síntese de óxido nítrico neuronal (NOS1AP) que apresenta uma variante que foi associada a aumento do risco de mortalidade de pacientes em tratamento com di-hidropiridina, um dos bloqueadores de canais de cálcio. Variantes de NOS1AP também foram descritas comomoduladoras do risco de arritmias, com durações equivalentes do intervalo QT, em pacientes com síndrome congênita do QT longo, e moduladoras do risco de morte súbita na população em geral.

Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca

Polimorfismos no gene que codifica o receptor adrenérgico b1 são os responsáveis pela eficácia ou não do tratamento tanto de hipertensão arterial como de insuficiência cardíaca e, dentre os vários polimorfismos descritos, aqueles que apresentam o aminoácido serina na posição 49 e arginina na posição 389 são os que indicam melhores respostas aos tratamentos com betabloqueadores, estando associados a uma diminuição significativa da pressão arterial. A arginina na posição 389 também está relacionada com a melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pacientes com insuficiência cardíaca em tratamento com betabloqueadores.

Diabetes melito tipo 2

Modelos monogênicos têm sido estudados para explicar o diabetes melito tipo 2 (DM2). O HNF1A MODY é

um gene isolado que está associado ao DM2. O KCNJ11 e o ABCC8 estão associados ao diabetes neonatal permanente. Como ambos são controlados de modo eficaz pelas sulfonilureias, isso tem inspirado os pesquisadores na busca de tratamentos individualizados para o DM2.

Anticoagulantes

Na utilização de anticoagulantes orais para o tratamento de pacientes com trombose, a farmacogenômica/farmacogenética está evoluindo muito. A varfarina é um anticoagulante oral comumente indicado para o tratamento de várias doenças envolvendo fenômenos trombóticos, como a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. A sua utilização é dificultada pela grande variação individual da dose, a faixa terapêutica estreita e o risco de hemorragias graves. Existem, pelo menos, 29 genes envolvidos nas vias que interagem com a varfarina. Um dos principais é a isoforma CYP2C9, que é responsável pelo metabolismo hepático da (S)-varfarina. Polimorfismos nesse gene diminuem a depuração de varfarina, aumentando a sua meia-vida e o risco de sangramento. A CYP4F2 e o gene $VKORC_1$, o qual pode apresentar vários polimorfismos, também interferem no metabolismo desse fármaco. Muitos algoritmos para a dosagem de varfarina têm sido desenvolvidos para melhorar o início de sua utilização como agente terapêutico. Porém, eles não são largamente utilizados, pois necessitam da mensuração diária da Relação Internacional Normalizada (INR, *International Normalized Ratio*) para o ajuste da dose. Sendo assim, o usual é a dose de varfarina ser determinada por "tentativa e erro". Um algoritmo farmacogenético para a varfarina deve incorporar fatores farmacogenéticos, incluindo a genotipagem para CYP2C9, idade, interações de varfarina com outros fármacos e área de superfície corporal. Para melhorar o poder preditivo desse modelo, fatores farmacodinâmicos, como polimorfismos nos fatores de coagulação e dos alvos da varfarina, precisam ser adicionados. Sabe-se que mutações nos fatores II, VII e na gamaglutamil carboxilase podem afetar a sensibilidade à varfarina. A incorporação desses dados na análise pode melhorar bastante a precisão das doses de varfarina a serem utilizadas.

Outros anticoagulantes orais com ação antiplaquetária, ácido acetilsalicílico e clopidogrel, são largamente utilizados na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com alto risco de infarto do miocárdio. Contudo, vários trabalhos mostraram que existe grande variação interindividual na resposta ao ácido acetilsalicílico, principalmente relacionada com polimorfismo no gene $ITGB_3$ da glicoproteína IIIa (GPIIIa), em que a substituição Leu59Pro confere resistência ao ácido acetilsalicílico. Polimorfismos envolvendo o gene que codifica o receptor-1 de ativação endotelial de plaquetas, $PEAR_1$, também levam a alterações da atividade do ácido acetilsalicílico. O clopidogrel é um fármaco que necessita de metabolização hepática para originar um derivado tiol ativo com participação das enzimas CYP2C19, CYP3A4/5, CYP1A2 e CYP2B6. O metabólito ativo se liga ao receptor plaquetário P2Y12. Desse modo, polimorfismos nesse receptor e na CYP3A4 foram correlacionados a resistência aoclopidogrel. Mais recentemente, foi relatado que a existência do alelo CYP2C19*2, cuja atividade enzimática é nula, está associada a diminuição da conversão do clopidogrel em seu metabólito ativo, ao efeito antiplaquetário e a aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes que fazem uso do clopidogrel.

Estatinas

Na aterosclerose e nas dislipidemias, em especial nas que envolvem o colesterol e suas lipoproteínas de transporte, o uso de estatinas é comum, uma vez que inibe a HMG-CoA redutase (HMGCR), enzima que participa da produção endógena de colesterol pelas células e induz à expressão de receptores de LDL (LDLR), levando a uma diminuição nos níveis plasmáticos de LDL. Alterações genéticas, como polimorfismos e/ou *splicing* alternativo, no gene da HMGCR são responsáveis pela diminuição da resposta ao tratamento com estatinas, o que pode resultar em até 15% da variação dos níveis de LDL-colesterol plasmático. Já foi descrito também o papel de variantes da enzima CYP3A4, que atua no metabolismo de sinvastatina, atorvastatina e lovastatina, o qual está associado à variabilidade da eficácia desses fármacos. Muitos outros genes podem apresentar polimorfismos que interferem na atividade das estatinas, modificando seu efeito sobre o LDL e seu impacto no risco de os pacientes apresentarem infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou de desencadearem reações adversas, como miopatia.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são fármacos anti-hipertensivos potentes e de uso clínico rotineiro. Entretanto, polimorfismos podem interferir de modo significativo em sua atividade. Para o

gene ACE, o polimorfismo ACE-D, com deleção de um alelo, leva à elevação do risco de morte ou necessidade de transplante cardíaco de pacientes com insuficiência cardíaca tratados com IECA, mesmo em baixas doses, e o aparecimento de reações adversas, tais como a tosse. Polimorfismos nos genes que codificam os receptores de bradicinina BK_1 e BK_2, o receptor de angiotensina AT_1R e as aminopeptidases ligadas à membrana celular XPNPEP2 também alteram a resposta aos IECA, com modificação do risco de morte de origem cardiovascular e do aparecimento de reações adversas, como tosse e angioedema.

Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos (betabloqueadores)

Polimorfismos de genes envolvidos na atividade da adenilciclase por meio de receptores b, $ADRB_1$ e $ADRB_2$, e de efetores da ação beta-adrenérgica, tais como GRK5 e GNAS, alteram a resposta aos betabloqueadores, com elevação ou redução do risco de morte de causa cardiovascular ou necessidade de transplante cardíaco.

Psicotrópicos

A maior parte dos psicotrópicos é metabolizada por enzimas do citocromo P-450, em especial CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C19. Além dos fatores ambientais, variações genéticas contribuem para a variabilidade da atividade enzimática e do metabolismo dos fármacos. Os genes que codificam as enzimas CYP são altamente polimórficos, havendo mais de 80 variações genéticas conhecidas somente para a CYP2D6. Para esse gene, distinção é feita entre metabolizadores extensos, com a atividade enzimática normal tendo dois alelos funcionais, de modo que podemos ter metabolizadores fracos, intermediários ou elevados de acordo com a existência ou não dos alelos funcionais e sua atividade plena ou defeituosa. Um sistema de escore de atividade das enzimas CYP, desse modo, foi recentemente proposto, não só para os psicotrópicos, mas para fármacos em geral. Os polimorfismos provocando alelos defeituosos em descendentes de europeus, como boa parte da população brasileira, são CYP2D6*3, *4, *5 e *6. Foi demonstrado que portadores desses alelos alterados podem ter até 80% de elevação da concentração sérica de risperidona. O polimorfismo da CYP1A2*1F reduz os níveis plasmáticos de clozapina, e esse fármaco também é afetado pelos polimorfismos de CYP2C19 e CYP3A4. Os polimorfismos da CYP1A2*1F e da CYP3A43 alteram a resposta à olanzapina; já polimorfismos de CYP2D6*3, *4 e *10 estão relacionados com o ganho de peso como reação adversa aos antipsicóticos, e anormalidades dessa mesma enzima parecem estar relacionadas com a ocorrência de discinesia tardia.

Opioides

Os opioides são potentes analgésicos centrais frequentemente utilizados em vários setores hospitalares e para alívio da dor em pacientes terminais, pós-operatórios, traumas etc. Entretanto, não são destituídos de riscos, podendo apresentar reações adversas graves, incluindo a parada respiratória. Vários genes estão envolvidos no transporte desses fármacos para o sistema nervoso central, em sua ação nos receptores específicos, seu metabolismo e sua eliminação. Polimorfismos de CYP2D6 (tais como *2 a *10, *17, *29 e *41) e de UGT2B7 (802C®T) podem elevar a formação de metabólitos ativos de codeína e morfina, respectivamente, assim como a redução da atividade da COMT (tais como 389C®T, 611C®G e 675G®A) pode ampliar a concentração e o tempo de ação desses metabólitos ativos. Variantes da ABCB1 e da OPRM1 também parecem estar envolvidas nesse processo.

Considerações finais

A farmacogenômica/farmacogenética provavelmente não irá explicar todas as diferenças em relação às reações individuais de cada paciente aos fármacos. Porém, poderá certamente melhorar ainda mais a habilidade do médico no tocante à exatidão da prescrição. No momento em que o conhecimento farmacogenético de um determinado medicamento estiver completo, aplicações clínicas importantes serão possíveis, as quais se resumem no conceito de medicina personalizada: seleção do melhor fármaco e da melhor dose para cada paciente, por meio do perfil genético, com consequente elevação da eficácia e redução dos efeitos colaterais. Contudo, mesmo após mais de 50 anos de estudo, muito pouco da informação acumulada está sendo empregada na prática clínica.

Capítulo 531

Princípios da Terapia Celular

Adriana de Aguiar Debes, Débora Levy e Sérgio Paulo Bydlowski

Definição

Células-tronco são células indiferenciadas encontradas em praticamente todos os tecidos adultos e, obviamente, também no embrião em formação. Possuem a capacidade de autorrenovação e são capazes de gerar qualquer tipo celular existente no organismo de origem. As células-tronco podem ser divididas em dois grandes grupos: células-tronco embrionárias, que compõem a massa celular interna do blastocisto, e as células-tronco adultas, existentes na maioria dos tecidos adultos e às quais se atribui um papel regenerativo desses tecidos quando sofrem uma lesão.

As primeiras células-tronco foram observadas, em 1964, em teratocarcinomas ou teratomas. Esse tumor tem origem a partir de células germinativas, óvulos ou espermatozoides e, por conterem célulastronco embrionárias, pode-se observar a formação de dentes, pelos e de outros tecidos diferenciados, que se apresentam distribuídos de modo caótico por todo o tumor.

Células-tronco normais, não de origem tumoral, foram observadas primeiramente na medula óssea, tendo sido descritas por Friedenstein na década de 1970. Essas células, porém, já apresentavam um certo grau de diferenciação, sendo capazes de se diferenciar apenas em alguns tipos celulares.

Potencial de diferenciação celular

As principais características das células-tronco são sua capacidade de autorrenovação, ou seja, de se multiplicar, mantendo seu estado indiferenciado, proporcionando uma reposição ativa de sua população de maneira constante nos tecidos, e, mais interessante ainda, sua capacidade de se diferenciar em diversos tipos celulares.

Para melhor se entender o potencial de diferenciação celular, é preciso primeiro compreender as etapas que ocorrem durante o processo de diferenciação, principalmente no desenvolvimento embrionário. As célulastronco, em um primeiro estágio, encontram-se em proliferação, ou seja, em processo de divisão celular cujo objetivo principal é o aumento do número de células que sejam exatamente idênticas àquelas que as originaram. Em uma segunda etapa, as células se comprometem com uma determinada linhagem celular, etapa conhecida no inglês como *commitment*. A partir desse momento, a célula, que ainda pode dar origem a diferentes tipos celulares, só irá se diferenciar em tipos celulares que fazem parte de um determinado tecido. Desse modo, uma célula-tronco que na etapa de *commitment* foi direcionada para a osteogênese dará origem a osteócitos e osteoclastos, mas não a neurônios ou células musculares ou a qualquer tipo celular que não seja específico para o tecido ósseo.

Uma vez que a célula passou pela etapa de *commitment*, as etapas seguintes envolvem a progressão da linhagem, ou seja, os diferentes tipos de células específicas para aquela linhagem celular, a diferenciação propriamente dita e, finalmente, a maturação dessas células diferenciadas.

Entendido o processo de diferenciação celular, fica fácil compreender o potencial de diferenciação celular. De acordo com esse potencial, as células podem ser classificadas em:

- Totipotentes: são todas as células que formam o zigoto, inclusive as das membranas embrionárias até o estágio de blastocisto e que podem resultar em todos os tipos celulares do embrião e dos tecidos adultos
- Pluripotentes: são, principalmente, as células-tronco da massa interna do blastocisto, capazes de se diferenciar em todas as três camadas germinativas embrionárias, a saber: ectoderma (células da pele, neurônios, células pigmentadas), mesoderma (células musculares lisas, esqueléticas e cardíacas, células renais, células da linhagem hematopoética) e endoderma (células pancreáticas, células da tireoide, células pulmonares)
- Multipotentes: são células que já estão na etapa de *commitment*, ou seja, já pertencem a uma linhagem celular mais específica, embora possam se diferenciar em alguns tipos celulares distintos, como o caso de algumas células-tronco da medula óssea
- Oligopotentes: são células com um grau maior de diferenciação, que podem dar origem a diferentes células que fazem parte do mesmo tecido.

Controle do estado indiferenciado

O estado indiferenciado das células-tronco, como descrito anteriormente, é definido principalmente pelas características de

autorrenovação e capacidade em se diferenciar nas diferentes linhagens celulares.

A manutenção do estado indiferenciado e a regulação da capacidade de autorrenovação dessas células é feita por genes cujos produtos interferem na expressão gênica. Alguns desses genes são expressos quase exclusivamente nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Dos genes da família SOX, da qual mais de 11 genes já foram descritos, o mais importante é o SOX2, que codifica uma proteína não histônica capaz de se ligar ao ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), influenciando, positiva ou negativamente, a expressão de determinados genes.[1] O Oct4 participa de duas etapas cruciais na formação do embrião: a primeira, na formação da mórula com desenvolvimento da massa celular interna, que é pluripotente, e do trofoectoderma; e, a segunda, no estágio de pré-implantação, com formação do epiblasto pluripotente e do ectoderma primitivo. Finalmente, o Nanog, que é o mais importante deles, pois atua principalmente mantendo a capacidade de autorrenovação dessas células e o seu estado indiferenciado. O produto do gene Oct4 não é necessário para a expressão do gene Nanog; porém, o Nanog não pode atuar na ausência de Oct4.[2] Esses três genes, isoladamente ou em associação entre si, são responsáveis pela expressão de mais de 2.000 outros genes envolvidos nos processos de autorrenovação e de manutenção da plasticidade e pluripotência das células-tronco. A interação desses genes na expressão gênica das células-tronco está mostrada na Figura 531.1.

A Figura 531.2 mostra grande parte dos processos moleculares envolvidos na rede de regulação transcricional de células-tronco embrionárias.[3] É possível identificar os genes que codificam para os fatores de transcrição descritos anteriormente e seu papel na manutenção do estado indiferenciado com suas características principais, que envolvem a autorrenovação e a pluripotência e que, nas célulastronco embrionárias, se apresentam de maneira mais intensa que nas células-tronco de origem adulta.[3]

Diferenciação

O que faz com que um tipo celular seja diferente de outro?

O corpo humano adulto é formado por cerca de 100 trilhões de células divididas em aproximadamente 200 linhagens celulares distintas. Todas as diferentes células do organismo, com exceção das células germinativas e dos eritrócitos, possuem exatamente a mesma carga genética (genoma), representada no ser humano por cerca de 50 mil genes. A expressão específica de determinados genes faz com que as células apresentem características morfológicas e funcionais diferentes umas das outras.

A expressão diferencial dos genes contidos no genoma pode ser uma ferramenta muito útil na identificação do tipo celular. Principalmente no que se refere ao estudo das células-tronco e da sua diferenciação nos mais diversos tipos celulares, é necessária a existência de marcadores que possibilitem a identificação da célula que se originou a partir do processo de diferenciação. A Tabela 531.1mostra alguns dos marcadores que têm sido utilizados na caracterização celular, justamente por serem expressos somente em determinados tipos celulares.

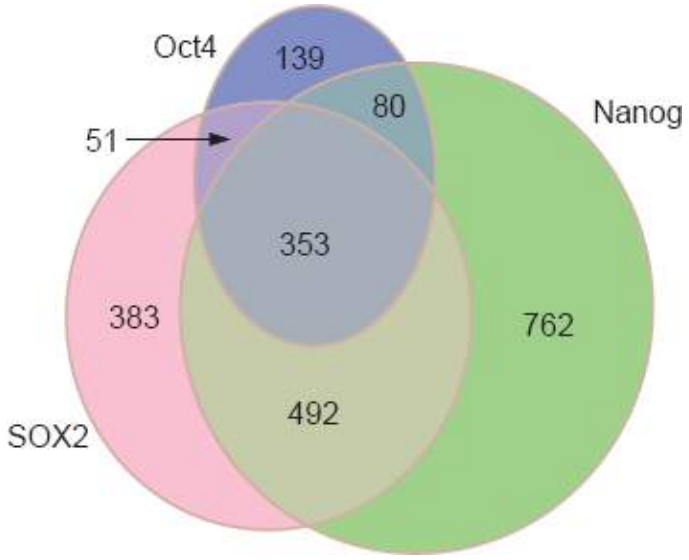

Figura 531.1 Diagrama de Venn mostrando quantos genes são regulados por SOX2, Oct4 e Nanog.[4] (Adaptada de http://jura.wi.mit.edu/young_public/hESregulation/Target_genes.html.)

Processos envolvidos na diferenciação celular

A diferenciação celular ocorre dentro do útero materno já nos primeiros estágios da gravidez, em um processo conhecido como organogênese. São vários os processos envolvidos na diferenciação celular, mas três são os principais:

- Interação célula-célula: faz com que células muito próximas umas das outras passem a secretar substâncias que irão fornecer um ambiente propício à diferenciação, como o que ocorre durante o processo de gastrulação na embriogênese, em que as células se diferenciam para formar os três folhetos embrionários que darão origem aos diferentes órgãos do corpo. A Figura 531.3

mostra esses folhetos embrionários, a saber, ectoderma (a camada mais externa), mesoderma (a camada intermediária) e endoderma (a camada mais interna), e que tipos celulares podem se originar a partir dessas células[3]

- Divisão celular: independente dos processos de mitose e meiose, as células podem, ainda, se dividir de dois modos distintos (Figura 531.4). Na divisão simétrica, uma célula dá origem a duas células-filhas, que são idênticas entre si e exatamente iguais à célula-mãe. Neste caso, não ocorre a diferenciação. Porém, na divisão assimétrica, a distribuição dos componentes celulares no momento da citocinese ocorre de modo desigual. Sendo assim, as células formadas são diferentes entre si, podendo uma delas ser igual ou diferente da célula-mãe e, desse modo, participar da formação de diferentes tecidos[5]
- Regulação gênica: existem muitos processos envolvidos na regulação gênica. Não serão discutidas aqui mutações que interferem na expressão gênica, uma vez que estamos falando de processos de diferenciação que ocorrem em células normais, embora este não seja um fator a ser desprezado. Há dois processos principais na regulação gênica. O primeiro envolve a acetilação da cromatina, que é responsável pela diferença entre heterocromatina – onde os genes encontram-se "ocultos" e, portanto, inativos devido à formação dos nucleossomos e ao superenrolamento observado em determinadas regiões do genoma (Figura 531.5) – e eucromatina – região do genoma que se encontra geneticamente ativa, ou seja, os genes dessa região do genoma estão sendo expressos. Esse processo é regulado basicamente por duas enzimas: a histona acetiltransferase, que promove a acetilação e, portanto, o desligamento do gene, e a histona desacetilase, que remove os grupos acetila e torna, assim, os genes ativos. Acredita-se ainda que pequenas sequências de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) de interferência estariam atuando de maneira a sinalizar quais regiões do genoma seriam acetiladas ou não.[6] O outro processo envolvido na regulação gênica é o da metilação de determinadas sequências gênicas, principalmente as regiões promotoras, que fazem com que o gene regulado por ela não seja expresso quando esta se encontrar metilada. É importante observar também que células diferentes expressam diferentes proteínas, o que as torna distintas umas das outras.[7]

A Figura 531.6 mostra alguns dos muitos processos que podem estar relacionados com a geração de diferentes linhagens celulares a partir de uma única célula, por meio dos diferentes modos que ocorrem com uma célula levando à predestinação e ao comprometimento com determinada linhagem.

Principais perspectivas da utilização das células-tronco

São várias as perspectivas, teóricas e práticas, para o estudo e a utilização das células-tronco. Algumas delas estão descritas a seguir.

- **Biologia básica do desenvolvimento.** Compreensão do desenvolvimento humano normal e anormal e dos processos envolvidos na diferenciação celular e formação de tecidos e órgãos. Esse tipo de pesquisa pode fornecer dados valiosos para a possível utilização dessas células na reparação de tecidos lesados e na terapia celular.[9]

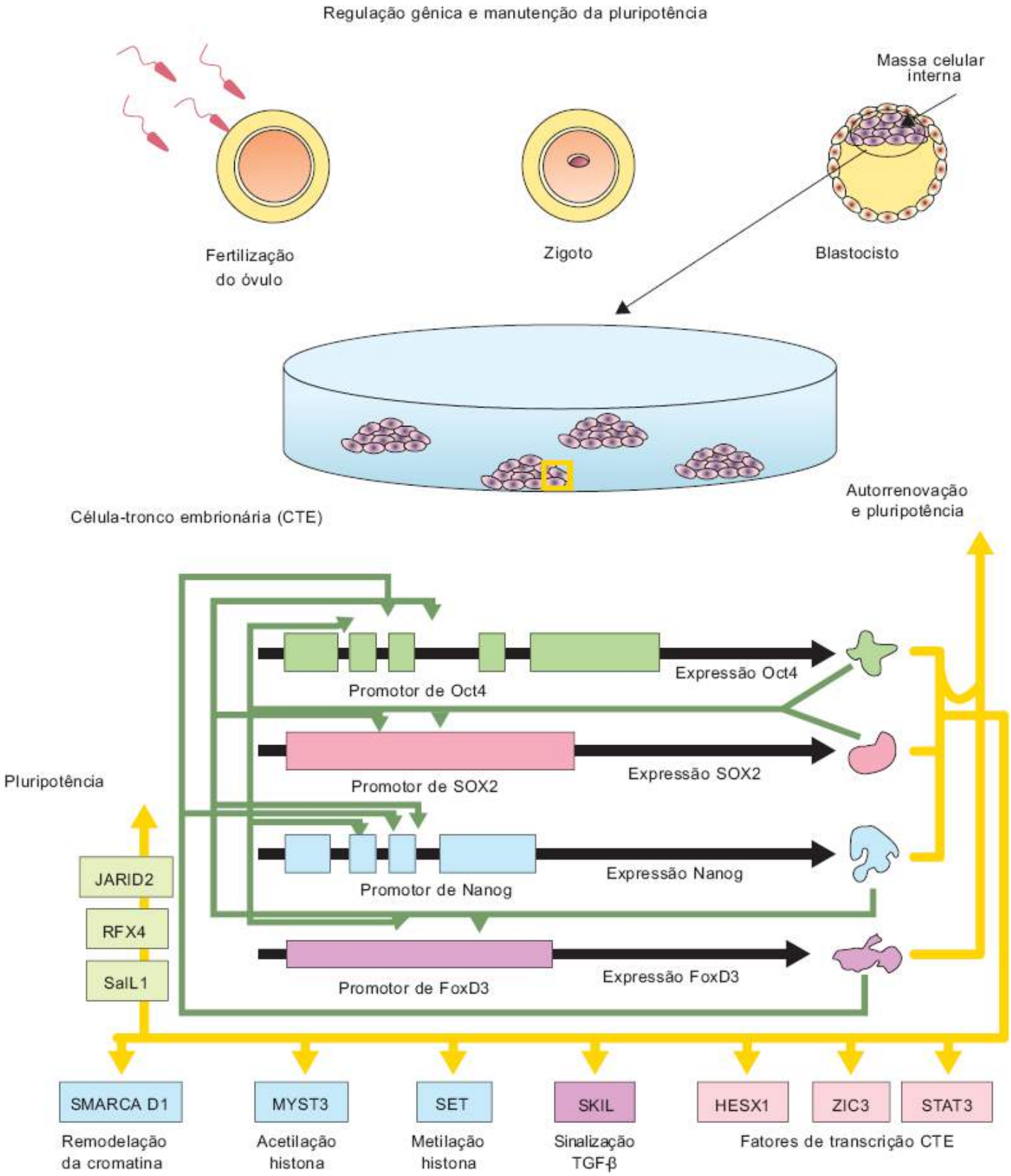

Figura 531.2 Rede de regulação transcricional em células-tronco embrionárias. Células-tronco embrionárias humanas são definidas pela existência de muitos fatores de transcrição. Dentre eles, Oct4, Nanog e SOX2 formam o núcleo da rede regulatória e asseguram a supressão de genes que levam à diferenciação e auxiliam na manutenção da pluripotência. As *setas verdes* indicam a autorregulação da expressão desses fatores, e as *setas amarelas* indicam processos envolvidos na manutenção da pluripotência e da capacidade de autorregulação. TGF-b = fator de transformação do crescimento beta.

- **Estudo das doenças humanas em modelos animais.** Células-tronco de uma determinada espécie poderiam incorporar genes humanos mutados (*i. e.*, com erros genéticos) de uma determinada doença em particular.[10]
- **Cultura de linhagens celulares especializadas.** Poderiam ser utilizadas para estudos de farmacologia e testes toxicológicos; por exemplo, pela verificação de como populações puras de células específicas diferenciadas respondem a novos produtos terapêuticos.
- **Terapia gênica.** As células-tronco poderiam ser usadas como vetores para a entrega de genes. Uma aplicação prática em estudos clínicos é o uso da célula-tronco hematopoética modificada geneticamente para torná-la resistente ao vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

▸ **Produção de linhagens celulares específicas para transplantes.** Essa é a aplicação terapêutica mais promissora das células-tronco. O objetivo maior é dirigir a diferenciação da célula-tronco pluripotente para a produção de populações puras e saudáveis de tipos celulares a serem usados para reparar tecidos doentes ou lesados, como, por exemplo, células de músculo cardíaco, células pancreáticas para a produção de insulina, células hepáticas, células neurais e mesmo células para tratamento de alguns tipos de câncer. Esse é o caminho para a medicina regenerativa.[10]

Tabela 531.1 Marcadores celulares utilizados em estudos com células-tronco.[2]

Ectoderma		**Mesoderma**		**Endoderma**		**Células germinativas**	
Diferenciação inicial		Diferenciação inicial		Diferenciação inicial		Oct-3/4	–
β-tubulina III	Otx2	Braquiuria	Crítica	FABP1	α-Fetoproteína	SSEA-1	
Nestina	TP63/TP73 ℓ	FABP4		GATA-4	SOX17	Stella/Dppa3	
				FABP2	β-Caderina	VASA	
				HNF3β	SOX7		
Crista neural		**Células-tronco mesenquimais**		**Fígado**		**Outros marcadores**	
Notch-1	Mash1	BMPR-IA/ALK-3	Sca-1	Albumina	B-1 Integrina	Gr-1/ly-6G	Vimetina
Notch-2	Integrina-a4	BMPR-IB/ALK-6	SCF R/c-kit			OV-6	Olig1 e 3
Pax3	NGF-R/TNFRSF-16	BMPRII	STRO-1			Notch-3	CD3, 4, 5, 8,
		Endoglina/CD105	VCAM-1			TER-119	44 e 45
		Nucleostemina					Wnt1, 3a, 4, 5a, 8a, 10b
Neurônio motor		**Cartilagem**		**Pâncreas**		**Células-tronco embrionárias**	
Islet-1	Olig2	Agrecam	Queratina	Glucagon	Pax6	ABCG2	FGF-4 e R4
		Colágeno tipo	Proteoglicano sulfatado	NeuroD1	Proinsulina	AP	GDF-3
		II e IV		Glut2	PDX-1/IPF1	CCR4	SOX2
				Insulina	Islet-1	CD9	Nanog
				Pax4		E-Caderina	STAT
						Cripto	Oct 3/4 e outros
Sistema nervoso		**Osso**		–		–	
D133	Neuroesfera	Fosfatase alcalina	Osteoaderina				
Nestina	MBP	CBFA-1/RUNX2	Osteocalcina				
Noggin	Neurofilamento	Colágeno tipo I	SPARC				
GFA	MTA	Decorina	Trombopoetina				
Tubulina neural		Hidroxiapatita					
Célula-tronco neural		**Músculo**					
ABCG2	SOX2	Miosina (cp)	MyoD				
CXCR4	Prominina 2	Misina (cl)	Miogenina				
FGF R4	Musashi-1	α-Actina (M. liso)	NKX2.5				

Nestina Noggin	Nucleostemina	FABP3 GATA4 MR4	Pax3 Pax7 Troponina T		
Células gliais		**Tecido adiposo**			
A2b5 Cd44 GFAP NGF R/TNFRSF16 FGF R1cerca de FGF R5 Oligo1cerca de Oligo3	GMP-β MOG OMgP PLP S100B PDGF Rα e outros	ALBP TAG Adiponectina/Acrp30	Glut4 FABP4 Leptina		
Linhagem neuronal		**Vasos sanguíneos**			
ACE ALCAM CD90/Thy1 GAD1/GAD67 GAD2 Glut1 MAP2	NCAM-L1 Nectina-2/CD112 α-Secretase β-Secretase γ-Secretase β-tubulina III Tirosina hidroxilase	Flk-1 VEC-Caderina	Miosina (cp) específica de célula demúsculo liso		

Célula epitelial
Neurônio
Célula de pigmento
Espermatozoide
Óvulo
Ectoderma (camada externa)
Célula germinativa
Gástrula
Zigoto
Blastocisto
Mesoderma (camada média)
Endoderma (camada interna)
Músculo cardíaco
Músculo esquelético
Célula tubular do rim
Eritrócitos
Músculo liso (intestino)
Célula alveolar do pulmão
Célula da tireoide
Célula pancreática

Figura 531.3 Participação dos folhetos embrionários na organogênese.[8]

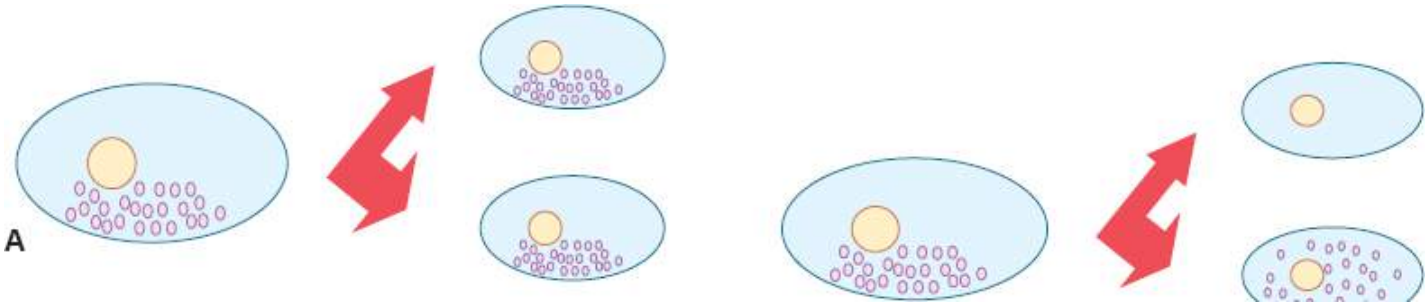

Figura 531.4 Esquema da divisão celular promovendo a diferenciação celular. **A.** Divisão simétrica, em que células-filhas são idênticas entre si e em relação à célula original. **B.** Divisão assimétrica, na qual as células-filhas são distintas, levando à formação de diferentes tecidos.

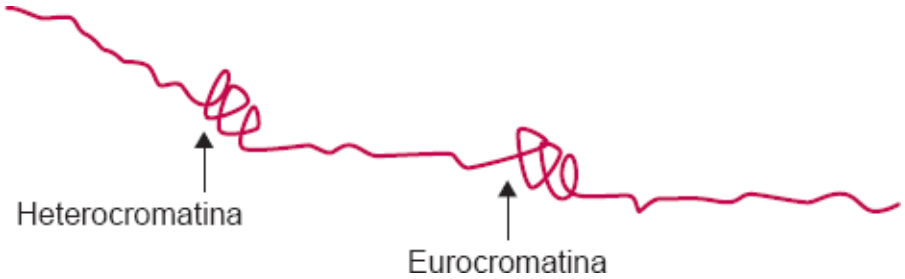

Figura 531.5 Formação do nucleossomo devido ao enrolamento do ácido desoxirribonucleico (DNA), inativando genes.[1]

Sinais físicos:
- Fibronectina
- Vitronectina
- Laminina
- Colágeno
- Fibrilina
- GAG, PG
- ...

Sinais solúveis
- Fatores de crescimento
- Citocinas
- Quimiocinas
- ...

Transdução de sinal

PLC (...) Ras (...) PI3K (...)

Transcrição

Interações célula-célula
- Caderinas
- MAC
- ...

Expressão gênica

Processos de predestinação celular
1. Replicação
2. Diferenciação
3. Migração
4. Apoptose

Coordenação de todos os processos de predestinação celular

Formação tecidual

Homeostase tecidual

Regeneração tecidual

Figura 531.6 Processos envolvidos na predestinação celular, que é a etapa que precede o processo de diferenciação celular. Uma vez que as células-tronco passam por esse ponto, assumem o "compromisso" com uma determinada linhagem celular, participando da formação de um órgão ou tecido.[2] GAG = glicosaminoglicanos; MAC = molécula de adesão de células; PG = proteoglicanos; PI3K = fosfatidilinositol 3-quinase; PLC = fosfolipase C; Ras = proteína envolvida em múltiplas vias de transdução de sinal receptor de membrana e célula (o gene foi primeiramente descrito como sendo um oncogene). A lista de moléculas sinalizadoras não está completa. Existem outras moléculas menos importantes nessa situação. (Adaptada de http://www.nature.com/nbt/journal/v23/n1/full/nbt1055.html.)

Possíveis aplicações terapêuticas das células-tronco

Oncologia e onco-hematologia

A oncologia e a onco-hematologia são alguns dos principais alvos de pesquisas, já em desenvolvimento, com células-tronco. Como já mencionado, foi em um tipo particular de câncer, o teratoma, que essas células foram primeiramente descritas. Já foi proposto que o câncer se desenvolve a partir de mutações que alteram, entre outras características, a capacidade de multiplicação e autorrenovação de suas células, aumentando-as (uma das características que define as células-tronco). Assim, durante algum tempo encontraram-se relatos que definiam as células cancerosas como aquelas que passaram por um processo de desdiferenciação, tornando-as menos diferenciadas que as células do tecido no qual tiveram origem. Hoje se sabe que o processo envolve mutações em genes que regulam o ciclo celular, entre outras mutações existentes, responsáveis pelo crescimento e multiplicação celular em um ritmo mais acelerado.

A utilização de células-tronco, nesse caso, estaria relacionada com a reconstrução dos tecidos. Dentre os muitos protocolos de pesquisa cadastrados na FDA (Food and Drug Administration), nos EUA, a grande maioria está relacionada com cânceres hematológicos, provavelmente porque grande parte dos estudos com células-tronco era, até bem pouco tempo, realizada com células originárias de medula óssea, portanto células-tronco adultas que teriam a capacidade limitada de diferenciação em outros tipos celulares. Dos protocolos de pesquisa cadastrados na FDA e que participam do banco de dados disponibilizado pelo National Institutes of Health (NIH), 76,1% deles estão relacionados com câncer, e, destes, 70% são hematológicos. Dos protocolos que definem o número de indivíduos a participarem do estudo, foi possível verificar que a maioria participa das pesquisas envolvendo o estudo das células-tronco em câncer (85,5% dos indivíduos).

Em mamíferos, células-tronco hematopoéticas (CTH) são caracterizadas pela capacidade de autorrenovação, assegurando uma longa sobrevivência, com concomitante capacidade de diferenciação por meio de um repertório completo de vias de maturação para a geração de células linfomieloides funcionalmente ativas e maduras. As CTH são capazes de gerar tanto células-tronco (autorrenovação) como células progenitoras que perdem a capacidade de autorrenovação, dando origem às células maduras. De fato, as progenitoras são células com uma sobrevivência limitada, mas dotadas de resposta proliferativa a sinais de estresse, e com capacidade de diferenciação em um repertório limitado de linhagens maduras. Um dos marcadores de células-tronco hematopoéticas é a proteína CD34, mas recentemente observaram-se diversas classes de CTH que não expressam essa proteína e que demonstram um certo grau de plasticidade de diferenciação. As aplicações clínicas de células-tronco/progenitoras CD34+ consistem em transplante tanto alogênico (malignidades hematopoéticas, imunodeficiências, aplasia de medula óssea, doenças do metabolismo, hemoglobinopatias) como autólogo (leucemias agudas, mielomas, linfomas, câncer de mama e de ovário, tumor de célula germinativa, doenças autoimunes) (www.ClinicalTrials.gov).

Outro alvo da terapia celular é a cardiologia.[11] A doença coronariana e a insuficiência cardíaca são responsáveis pelo maior índice de morbidade na sociedade ocidental, com altas taxas de mortalidade. O principal alvo da utilização de células-tronco, neste caso, é o músculo cardíaco e, também, os vasos sanguíneos que irrigam esse músculo. São diversas as doenças que podem afetar o bom funcionamento do músculo cardíaco: coronariopatias, em que a obstrução das artérias coronárias estaria afetando a irrigação do músculo cardíaco, provocando uma morte tecidual por isquemia; doença de Chagas, que na fase crônica provoca uma dilatação do coração que irá acarretar em perda da função do órgão, que não mais será capaz de bombear o sangue de maneira eficiente; e diversas miocardiopatias.

Acreditava-se que o coração apresentasse apenas células totalmente diferenciadas, que, quando lesadas, não seriam reconstituídas. Foi demonstrado que células-tronco embrionárias, células fetais (cardíacas e da medula óssea), da medula óssea adulta, mioblastos, adipócitos, células cardíacas autólogas mantidas em cultura, células do cordão umbilical e da placenta, da sinóvia, menstruais e germinativas eram capazes de se diferenciar em cardiomiócitos. O próximo passo foi demonstrar regeneração do tecido cardíaco após infarto, por injeção direta de células derivadas da medula óssea e por mobilização das mesmas por citocinas. Várias linhagens celulares (células-tronco embrionárias, células nucleadas da medula óssea, mioblastos, progenitores endoteliais e mesenquimais e células-tronco cardíacas) foram utilizadas com variada eficácia e segurança nos ensaios pré-clínicos e clínicos, no tratamento de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca crônica, mostrando melhora da função cardíaca após a terapia celular.

As células mais promissoras, teoricamente, são as células-tronco embrionárias, pela sua característica de totipotência. Elas apresentam a capacidade de se diferenciar em cardiomiócitos (que propagam potencial de ação), além de células endoteliais e células de músculo liso. Quando cultivadas em suspensão, desenvolvem aglomerados celulares, denominados corpúsculos embrioides, que apresentam marcadores específicos de cardiomiócitos. O transplante de célulastronco embrionárias, em modelo

animal de infarto do miocárdio, resulta em melhora da função e diminuição da fibrose do ventrículo esquerdo. Porém, apresentam como limitação ao seu uso em terapia celular a possibilidade de formação de teratomas e imunogenicidade.

Além das células-tronco embrionárias, há a utilização de célulastronco adultas. Dentre essas, as mais utilizadas em testes têm sido os mioblastos, obtidos por biopsia muscular do próprio paciente, e as progenitoras derivadas da medula óssea, com base na premissa de que elas possuem plasticidade, com possibilidade de se diferenciar em músculo cardíaco. Porém, alguns estudos mostraram que essas células-tronco são inábeis em formar cardiomiócitos e no estabelecimento de junções de condução do estímulo elétrico, podendo haver a possibilidade de taquicardia ventricular por reentrada.

Na ortopedia,[12,13] um foco importante é a osteoporose, doença muito comum em pessoas de idade, sendo ainda mais frequente em mulheres na menopausa, devido à diminuição na absorção e aproveitamento do cálcio originário da dieta e na sua fixação no tecido ósseo, ocasionada por alterações hormonais que ocorrem nessa fase da vida da mulher. É uma possibilidade o uso de células-tronco para repovoar o osso com células novas com função normal (Figura 531.7).

Na reumatologia, novos condrócitos e desenvolvimento de cartilagem são objetivos no tratamento de doenças, como osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, para o restabelecimento das funções normais dos tecidos afetados (Figura 531.8).

A neurologia é um outro foco.[14] A capacidade regenerativa do sistema nervoso central (SNC) após lesão era pouco conhecida. Publicações recentes demonstram que axônios apresentam, embora limitada pela ausência de fatores de crescimento no adulto, certa regeneração; novos neurônios também podem ser gerados em certas regiões restritas do SNC, mas de modo insuficiente para restabelecer grandes áreas lesadas ou para impedir a perda neuronal em doenças crônicas e degenerativas. Portanto, existe ampla possibilidade de utilização de terapia celular na neurologia, como em problemas da medula espinal, acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica, doenças degenerativas e tumores.

A necessidade de fatores de crescimento para a adequada incorporação do transplante foi demonstrada recentemente ao se implantarem concomitantemente aos precursores neurais células de Schwann, que liberam o fator de crescimento de fibroblastos. Condições essenciais para a terapia celular em neurologia passam pela escolha da célula correta para a doença em questão, do local adequado para o transplante e pela definição dos fatores de crescimento facilitadores para o seu desenvolvimento no seu microambiente.

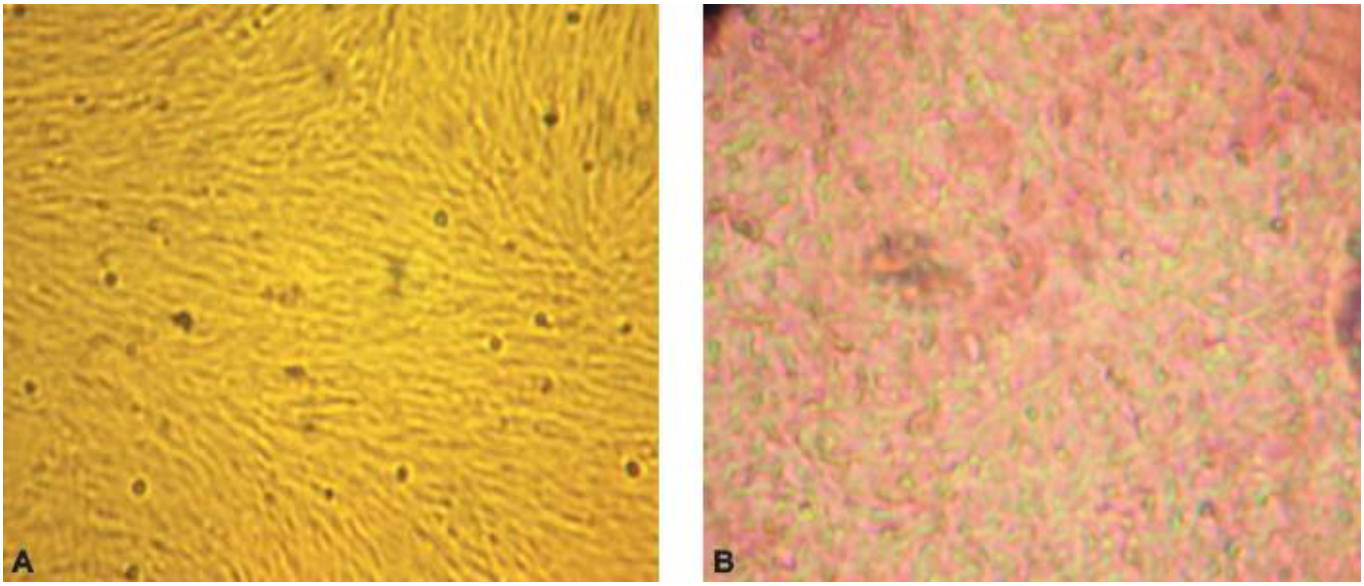

Figura 531.7 Diferenciação osteogênica de células-tronco de líquido amniótico. Em **B**, células coradas com fosfatase alcalina.

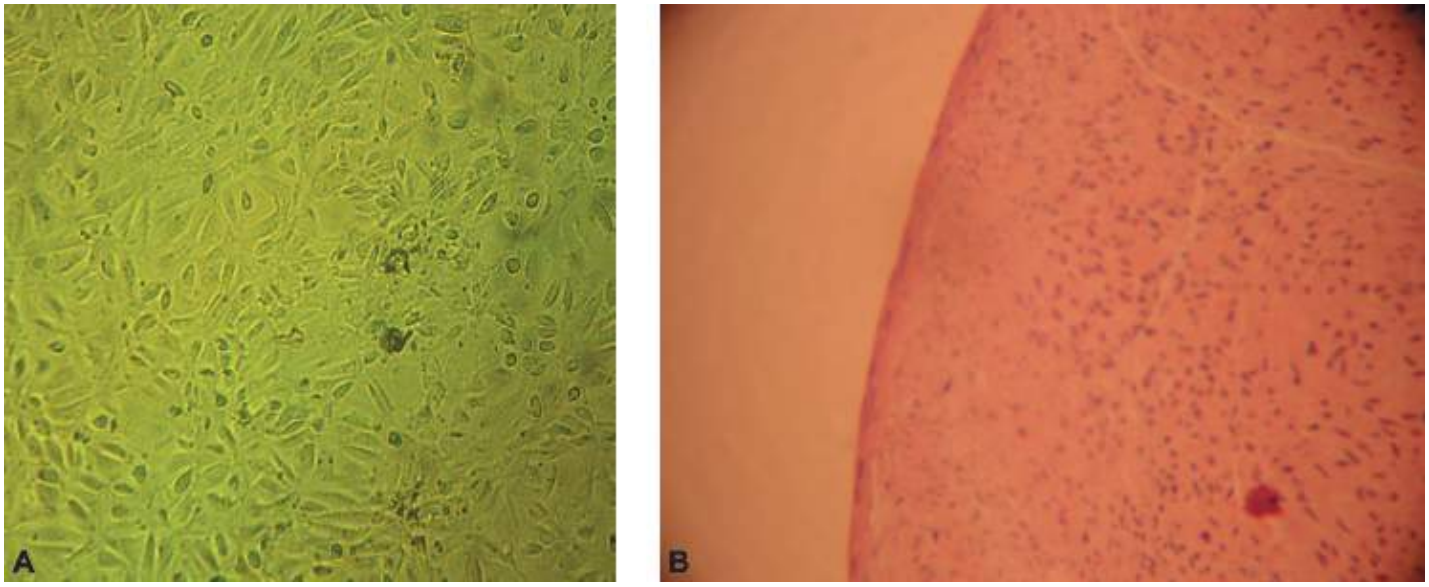

Figura 531.8 Diferenciação de células-tronco de líquido amniótico em condrócitos.

As células-tronco poderiam ser utilizadas para a reposição das células neurais da medula espinal danificada por algum trauma, causando paralisia ou tetraplegia (Figura 531.9). Caso ocorra implantação dessas células-tronco com diferenciação em neurônios motores, é possível obter a reversão do quadro de paralisia, de modo a reabilitar os pacientes.

Outro tipo de doença neurológica é o acidente vascular cerebral, que, dependendo da dimensão da área cerebral atingida e do tipo de lesão, hemorrágica ou isquêmica, também pode levar a uma paralisia incapacitante, geralmente uma hemiplegia. As células-tronco seriam infundidas na área da lesão no cérebro levando a uma repovoação do tecido necrosado e possível melhora na incapacitação motora. Pode-se criar modelo experimental de acidente vascular cerebral, com oclusão de artéria cerebral, que produza isquemia focal e degeneração celular neuroglial. Nesse modelo, após tratamento por terapia com células mesenquimais de medula óssea, observou-se redução de perdas funcionais e melhora dos sinais motores. O mecanismo de ação ainda é controverso. Não se observou modificação estrutural. A hipótese inicial de diferenciação dessas células parece não se confirmar, e evidências mais recentes sugerem plasticidade menor do que se supunha. Seu papel terapêutico parece envolver diferentes mecanismos, como a liberação de fatores envolvidos na resposta inflamatória, estimulando a capacidade de regeneração do tecido lesado. Outro modo de ação pode ser pela secreção de algum fator solúvel pelas células mesenquimais, responsável pelo aumento da neurogênese endógena, fusão celular ou até a transdiferenciação.

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que afeta mais de 2% da população acima de 65 anos de idade. São três as principais causas que levam ao desenvolvimento da doença: fatores genéticos, fatores traumáticos e fatores químicos e/ou farmacológicos. É causada pela degeneração progressiva e perda dos neurônios produtores de dopamina, levando ao aparecimento do tremor característico da doença, rigidez e diminuição anormal da mobilidade. A terapia celular seria indicada para reposição desses neurônios produtores de dopamina, o que levaria à melhora do quadro geral da doença, tornando-a menos incapacitante. Na doença de Parkinson, observa-se degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Estudos prévios de transplante de tecido neural fetal humano, rico em neurônios dopaminérgicos, demonstraram que a reposição neuronal pode funcionar em humanos, resultando em melhora da bradicinesia e da rigidez, bem como aumento da captação de F18-flúor-dopa, fato comprovado posteriormente. Em análise posterior, demonstraram-se evidências de integração funcional do enxerto e diferenciação dopaminérgica. A melhora clínica observada foi confirmada posteriormente por outros trabalhos em séries com maior número de casos.

A doença de Alzheimer é outra doença neurodegenerativa que atinge principalmente idosos, sendo altamente incapacitante. As células-tronco poderiam tornar-se parte da cura pela reposição de células cerebrais.

As últimas cinco patologias envolvem a regeneração e recuperação funcional de tecido neurológico. Por serem patologias com grande poder incapacitante do paciente, trata-se de um estudo com grande interesse. De fato, dentre as pesquisas registradas no banco do NIH e aprovadas pela FDA, as moléstias neurológicas ocupam o segundo lugar tanto no número de pesquisas como na quantidade de indivíduos que participam desses estudos (www.ClinicalTrials.gov).

Tumores neurológicos são outra linha de pesquisa em terapia celular em neurologia, pelo fato de as células primitivas inoculadas no encéfalo apresentarem a propriedade de migração para áreas de quebra da barreira hematencefálica. Em modelos animais de glioma, observou-se maior sobrevida após transplante de células-tronco mesenquimais produtoras de fator plaquetário 4 (inibidor da angiogênese). A transfecção de células-tronco com adenovírus antitumorais implantadas é também objeto de estudo no tratamento local de tumores encefálicos, assim como outros tipos de tumores.

Uma doença na qual há perspectiva interessante para o tratamento com células-tronco é o diabetes melito,[15] em que a terapia celular poderia corrigir a falta de insulina por meio de novas células produtoras de insulina.

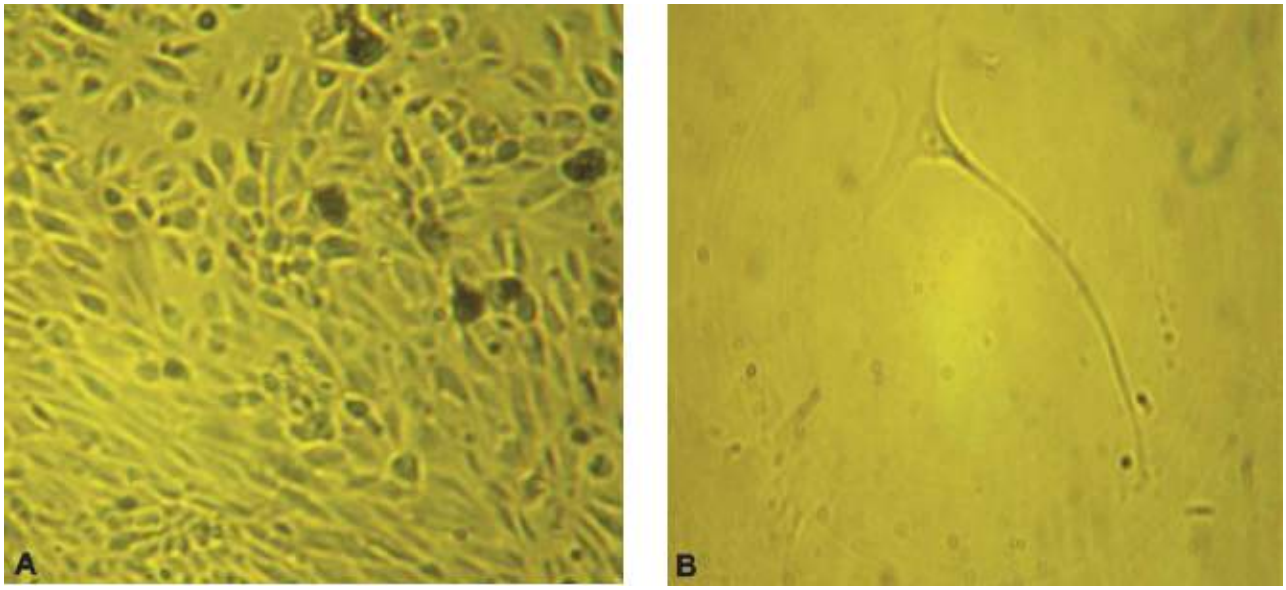

Figura 531.9 Diferenciação neurogênica de células-tronco de líquido amniótico.

A cegueira é outra doença na qual, dependendo da lesão que levou a esse quadro, haveria a possibilidade de reparo quer do nervo óptico, quer das células da retina. Outra área que vem sendo estudada é a recuperação da córnea com células-tronco com capacidade de diferenciação em queratinócitos e condrócitos.[16]

Existem evidências de que os órgãos humanos apresentam célulastronco locais responsáveis pela constante substituição das células mortas e pela reparação frente à agressão. Em relação aos rins,[17,18] as evidências apontam para sua existência, como demonstrado após insuficiência renal aguda, em que células tubulares se regeneram. Teoricamente, sua localização pode ser o mesênquima metanéfrico, onde se formam as células epiteliais do néfron, exceto as células epiteliais do ducto coletor, as células musculares lisas e os miofibroblastos. Outro local provável é o mesonéfron. Ambos, mesonéfron e metanéfron, apresentam relação estreita, necessitando do gene Pax-2 para se desenvolverem. Marcadores específicos de células-tronco renais não foram estabelecidos, embora se tenham identificado células semelhantes a progenitoras participando da regeneração renal. A insuficiência renal aguda é decorrente de agravo isquêmico ou tóxico do rim, ocasionando perda ou disfunção das células epiteliais dos túbulos renais. Ocorre repovoação da área afetada pelas células remanescentes, que apresentam alta capacidade proliferativa. Esse processo, em modelo animal, é regulado por moléculas de adesão e favorecido por fatores de crescimento, como o fator de crescimento epitelial, fator de crescimento do hepatócito, fator de crescimento tumoral beta-1, interleucina-1, entre outros. O processo de reparo glomerular e tubulointersticial ocorre pela interação das células remanescentes locais e inflamatórias, levando à deposição de matriz de colágeno extracelular, provavelmente desencadeada por vários estímulos, dentre eles a proteinúria. O fenótipo das células glomerulares e tubulares regride para células mesenquimais mais primitivas em resposta à agressão, favorecendo a mitose das células endoteliais, que adquirem fenótipo pró-coagulante e pró-inflamatório, além de marcadores de superfície de miofibroblastos, como o alfa-SMA e a vimentina. A mesma regressão a fenótipo mais primitivo é observada com as células mesangiais, que adquirem características de miofibroblastos, com alta proliferação e capacidade de contração. Tais reações das células glomerulares e tubulares à agressão demonstram a plasticidade dessas células e abrem a possibilidade da utilização desses progenitores em terapia celular para regeneração renal após agressão, controlados seus fatores. Outra possibilidade seria a migração de células progenitoras da medula óssea para o rim agredido, demonstrada em modelos animais e humanos. Essas células parecem colaborar na repovoação das células glomerulares e tubulares e também das células mesangiais, em modelo animal. A migração dessas células em resposta à agressão renal parece ser mediada por fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas, enquanto outros fatores, como o fator de crescimento de fibroblastos, colaboram na proliferação das células mesangiais.

Em modelo animal de insuficiência renal aguda, observou-se participação de progenitores mesenquimais e não de hematopoéticos de medula óssea na reparação de lesão tubular, melhorando a função renal. A participação dos progenitores mesenquimais da medula óssea parece acontecer por diferenciação nas células tubulares ou pela produção de fatores de crescimento que apresentam atividade mitogênica e antiapoptótica.

Pode-se imaginar a utilização dos progenitores mesenquimais da medula óssea na reparação renal após lesão, aguda ou crônica; porém, é importante isolar o tipo celular adequado. Um subtipodessas células, $Lin^{-}Sca\text{-}1^{+}$, diferencia-se em células do túbulo proximal em modelo animal de isquemia renal. Também em modelo animal, porém de grande porte, foi realizado com sucesso experimento de clonagem terapêutica para produzir tecido renal que apresentava filtração, reabsorção e secreção, produzindo fluido com características muito semelhantes às da urina. A análise histológica mostrava estrutura comparável à renal, inclusive com vascularização. A análise imuno-histoquímica e o *Western blot* mostraram a ocorrência de proteínas renais específicas, e a transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) confirmou a transcrição de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) específico renal no tecido renal clonado.

Estudos fase III ainda não foram realizados em terapia celular renal, embora a perspectiva de utilização seja bastante

promissora.

Uma área de crescente interesse nas doenças pulmonares é o tratamento da fibrose cística, em que uma alteração na molécula de regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane condutance regulator*) provoca um acúmulo de muco no pulmão.[19,20]

Na ginecologia[21] existem algumas áreas de interesse na utilização das células-tronco. Uma é no tratamento de carcinomas ovarianos. Esses carcinomas podem ser sensíveis à quimioterapia. Entretanto, mesmo melhorando a sobrevida com a quimioterapia, a erradicação da doença é raramente conseguida. Ensaios clínicos utilizando quimioterapia associada ao resgate da medula óssea por transplante de células-tronco hematopoéticas foram realizados. A partir daí, outras estratégias terapêuticas com células-tronco hematopoéticas foram tentadas, algumas com resposta satisfatória. Em vários casos, a doença do enxerto *versus* hospedeiro está associada à regressão tumoral de pelo menos 50%. Postulou-se que essa regressão de metástases e do tumor principal era por reação semelhante à do enxerto *versus* leucemia, chamada de reação enxerto *versus* tumor. Porém, ensaios clínicos de larga escala são necessários para esclarecer a eficácia desse tratamento.

O câncer de mama metastático é relativamente comum, normalmente incurável e sujeito a enfoque terapêutico amplo, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. Apresenta características biológicas heterogêneas, afetando o curso clínico da doença. Linfócitos isolados de metástases de pacientes com tumor de mama são capazes de reconhecer e lisar células tumorais autólogas e alogênicas. Linfócitos de tumor infiltrante de pacientes com tumor de mama secretam citocinas quando interagem com células tumorais. Tais fatos demonstram a existência de uma resposta mediada por célula em pacientes com tumor mamário, sugerindo oportunidade de usar a terapia celular no câncer de mama. Esses dados estimularam experimentos utilizando células-tronco hematopoéticas de medula óssea em tumor de mama, inicialmente em modelos animais. Em tumores de mama humanos, estudos demonstraram a ocorrência do efeito enxerto *versus* tumor, resultando em regressão tumoral na maior parte dos casos. Além disso, linfócitos T coletados durante a doença do enxerto *versus* hospedeiro, e cultivados posteriormente, apresentavam um efeito citotóxico contra linhagens celulares de câncer de mama.

Alguns trabalhos ainda demonstram a utilização das célulastronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical no tratamento dos tumores sólidos do ovário e da mama.

A obstetrícia propicia, atualmente, a oportunidade de tratamento intraútero para a correção de problemas. Algumas doenças, como as imuno-hematológicas, podem ser tratadas com transplante de células-tronco; porém, quando realizadas pós-parto, precisam de imunossupressão e mieloablação. Se realizadas intraútero, antes dos sintomas, preserva-se a função do órgão. Outra vantagem no tratamento intrauterino é que o feto é imunologicamente imaturo e teoricamente reage menos a antígenos não próprios. Durante a vida fetal, o sistema hematológico do feto muda rapidamente, localizando-se definitivamente na medula óssea por volta do segundo trimestre, por meio de mobilização das células-tronco hematopoéticas. Nessa fase, ele pode receber tanto as células próprias como aquelas porventura transplantadas, sem a necessidade de imunossupressão. Obviamente, o diagnóstico da doença deve ser precoce, ainda no primeiro trimestre da gestação, para que o transplante se faça antes do amadurecimento do timo. Além disso, necessita-se de número muito menor de células pelo pequeno tamanho do receptor, o feto. Várias publicações relatam sucesso utilizando essa abordagem, embora o fator limitante dessa terapia seja a necessidade de diagnósticos precoce da doença.

Ao redor de 30 transplantes alogênicos intraútero foram realizados até agora, após o primeiro, em 1988. A eficácia deles em imunodeficiências apresenta-se ao redor de 50%, enquanto em hemoglobinopatias o resultado não parece bom.

Além de células da medula óssea, outras fontes celulares podem ser utilizadas, a depender da doença em questão. Um exemplo de tal situação é a descrição de transplante de células-tronco mesenquimais derivadas de fígado fetal e inoculadas no terceiro trimestre de feto portador de osteogênese imperfeita, em que se mostrou incorporação das células transplantadas e diferenciação das mesmas em osteoblastos.

Outra área de interesse está relacionada com o fato bem conhecido de que a unidade fetoplacentária e o organismo materno comunicam-se principalmente pela produção de compostos bioquímicos e hormonais. De fato, as necessidades metabólicas e vitais do feto são transmitidas para a mãe por meio de um diálogo com a utilização desses compostos, que são produzidos pelo feto com a mediação da placenta. No presente, sabe-se que o tráfego materno-fetal também inclui células que podem ser úteis para o diagnóstico genético pré-natal não invasivo de doenças fetais. O feto transfere para a mãe diferentes tipos celulares:

- Células trofoblásticas: células polinucleares características da gestação e que não possuem antígenos específicos. São pedaços do trofoblasto (cito e sinciciotrofoblasto) que se desprendem da placenta e vão para a circulação materna, podendo se implantar em diferentes tecidos do organismo materno
- Células linfoides: células mononucleares que podem permanecer na medula e no sangue materno por décadas, remanescentes de gestações prévias. É possível encontrá-las até 30 anos após o nascimento no organismo materno, sendo que continuam produzindo novas células-filhas, de origem fetal
- Células eritroides: células precursoras com núcleo, características da gestação e que expressam diferentes antígenos
- Células-tronco hematopoéticas: estas células são muito importantes na indução e subsequente manutenção da imunotolerância do organismo materno durante a gestação.

Já foi demonstrado que o trânsito dessas células entre mãe e feto pode ser tanto maléfico (existem doenças autoimunes que

são mais frequentes em mulheres que em homens, e já foi sugerido que isso pode acontecer devido à existência por longos períodos de células fetais no organismo materno) como benéfico (já se demonstrou que células-tronco fetais podem alcançar a circulação materna e se diferenciar em folículo tireoide maduro dentro de adenoma tireoidiano, no intuito de "tratar" o tumor e dar um tipo de ajuda para o organismo materno, promovendo a "cura" de algumas doenças). O mesmo já foi observado para hepatite C.

Finalmente, as células-tronco têm sido avaliadas também na dermatologia,[22,23] principalmente na reposição epitelial de áreas de queimadura, na cicatrização de feridas crônicas e no tratamento do vitiligo, entre outros.

Imunologia das células-tronco

Células-tronco, tanto hematopoéticas como mesenquimais, são, hoje, a grande promessa nos campos da terapia celular e da medicina regenerativa, principalmente por suas características de grande capacidade de proliferação e autorrenovação e de diferenciação celular geralmente induzida em resposta a estímulos externos. Mais ainda, por apresentarem uma baixa expressão das moléculas que constituem o complexo de histocompatibilidade maior do tipo I e não expressarem moléculas coestimulatórias, como CD80, CD86 ou CD40, deixando de apresentar imunogenicidade, o que diminui a probabilidade de ocorrência de rejeição do transplante ou ainda da doença transplante *versus* hospedeiro (GVHD). Foi demonstrado, ainda, que são capazes de suprimir a ativação de linfócitos T e B. Sabe-se, porém, que a informação genética para a expressão desses antígenos de histocompatibilidade está no genoma dessas células e que, portanto, pode ser expressa em algum momento, em decorrência de estímulos ou mesmo em função da diferenciação celular. Desse modo, assim como em transplantes de medula óssea e de órgãos e tecidos, sabe-se que o sucesso da terapia celular depende enormemente da busca de doadores compatíveis.

A natureza imunológica da rejeição aos tecidos foi estabelecida há aproximadamente 40 anos, e desde então sabe-se da importância do reconhecimento ao aloantígeno para o início da resposta imune. As principais moléculas que participam e são responsáveis pela reposta imune aos transplantes de órgãos e tecidos são os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que são glicoproteínas existentes na superfície da membrana celular. Havendo incompatibilidade entre o doador e o receptor de um órgão ou tecido, condicionada pelo MHC, será desencadeada a resposta imune contra o enxerto, que, se não tratado, leva à destruição do mesmo.

O MHC em humanos é denominado antígeno leucocitário humano (HLA), e é geneticamente determinado por genes que se localizam no braço curto do cromossomo 6. Os antígenos de histocompatibilidade podem ser divididos em duas classes, HLA classe I e HLA classe II, e as diferenças são baseadas na distribuição dos mesmos nos tecidos e suas funções.

A rejeição aos enxertos ocorre devido a um mecanismo imunológico no qual o evento mais importante é o alorreconhecimento para o início da resposta imune. A sequência do evento ocorre por meio de ativação da célula T, posterior produção de citocinas, atração de células inflamatórias, expressão de moléculas de adesão, entrada no tecido enxertado e, finalmente, ação citotóxica contra o enxerto, levando à destruição celular.

É possível que o mesmo processo ocorra no caso do transplante de células-tronco. Hoje já se sabe que, embora pouco frequente, problemas podem ocorrer quando células-tronco de doadores não compatíveis são utilizadas. Em uma metanálise abrangendo 18 estudos com pacientes com anemia aplásica grave que receberam transplante de células-tronco de sangue de cordão umbilical, observou-se 45% de rejeição do transplante e 0 a 26% quando a fonte de células-tronco era a medula óssea. Mais ainda, GVHD aguda de graus II-IV foi observada em 8 a 86% dos casos, e GVHD crônica, em 0 a 38%. Foi observado também, em estudos com camundongos nos quais célulastronco foram inoculadas no sistema nervoso central – procedimento necessário na terapia celular de doenças neurodegenerativas –, que a histocompatibilidade é um fator importante a ser considerado, uma vez que observou-se a sua interferência na sobrevivência das célulastronco, no processo de diferenciação delas *in vivo* e na manutenção do transplante. Sendo assim, é crescente o número de estudos avaliando a influência desses antígenos de histocompatibilidade quando da utilização de células-tronco em terapia celular e/ou medicinaregenerativa.

Estudos clínicos | Situação atual no mundo

O banco de dados do NIH de pesquisas clínicas regulamentadas pela FDA não apresenta pesquisas realizadas apenas nos EUA, embora a maior parte delas seja desse país. A Figura 531.10 mostra a distribuição mundial das pesquisas que estão sendo realizadas com células-tronco as quais participam desse banco de dados (www.ClinicalTrials.gov).

As doenças registradas no banco de dados do NIH, com tratamento pela utilização de células-tronco, mostram a distribuição apresentada na Tabela 531.2 e no gráfico da Figura 531.11.

Perspectivas

A terapia celular como um todo é uma ferramenta nova e promissora. Têm sido utilizados, em ensaios clínicos, vários tipos celulares e protocolos diferentes, dificultando a comparação entre eles. Experimentos básicos identificando os diferentes modos de ação dos tipos celulares envolvidos na terapia, além de maior estudo no processamento dessas células, levando à padronização

dos processos, podem propiciar um melhor entendimento dos resultados obtidos nos diferentes ensaios clínicos de tratamento. Dessa maneira, podemos concluir que ainda é prematuro considerar a terapia celular efetiva na maior parte das doenças. São necessários novos estudos básicos, pré-clínicos e clínicos, avaliando o tipo celular adequado, o mecanismo de ação envolvido e seu potencial terapêutico.

Outro problema que vem sendo analisado é o da rejeição do enxerto de células-tronco devido à existência de antígenos de membrana que tornam essas células incompatíveis. Estudos mostram que células-tronco de origem embrionária e de sangue de cordão estariam menos sujeitas a esse tipo de ocorrência, porém somente um estudo a longo prazo pode definir o verdadeiro papel de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*), que é o responsável pela histocompatibilidade, tanto no processo de manutenção das células transplantadas como na evolução do transplante após a diferenciação celular.

De qualquer modo, as células-tronco apresentam um potencial muito grande, não somente no tratamento de diversas doenças que, até o momento, não apresentam terapia satisfatória, mas também como parte de um arsenal terapêutico de doenças já tratáveis.

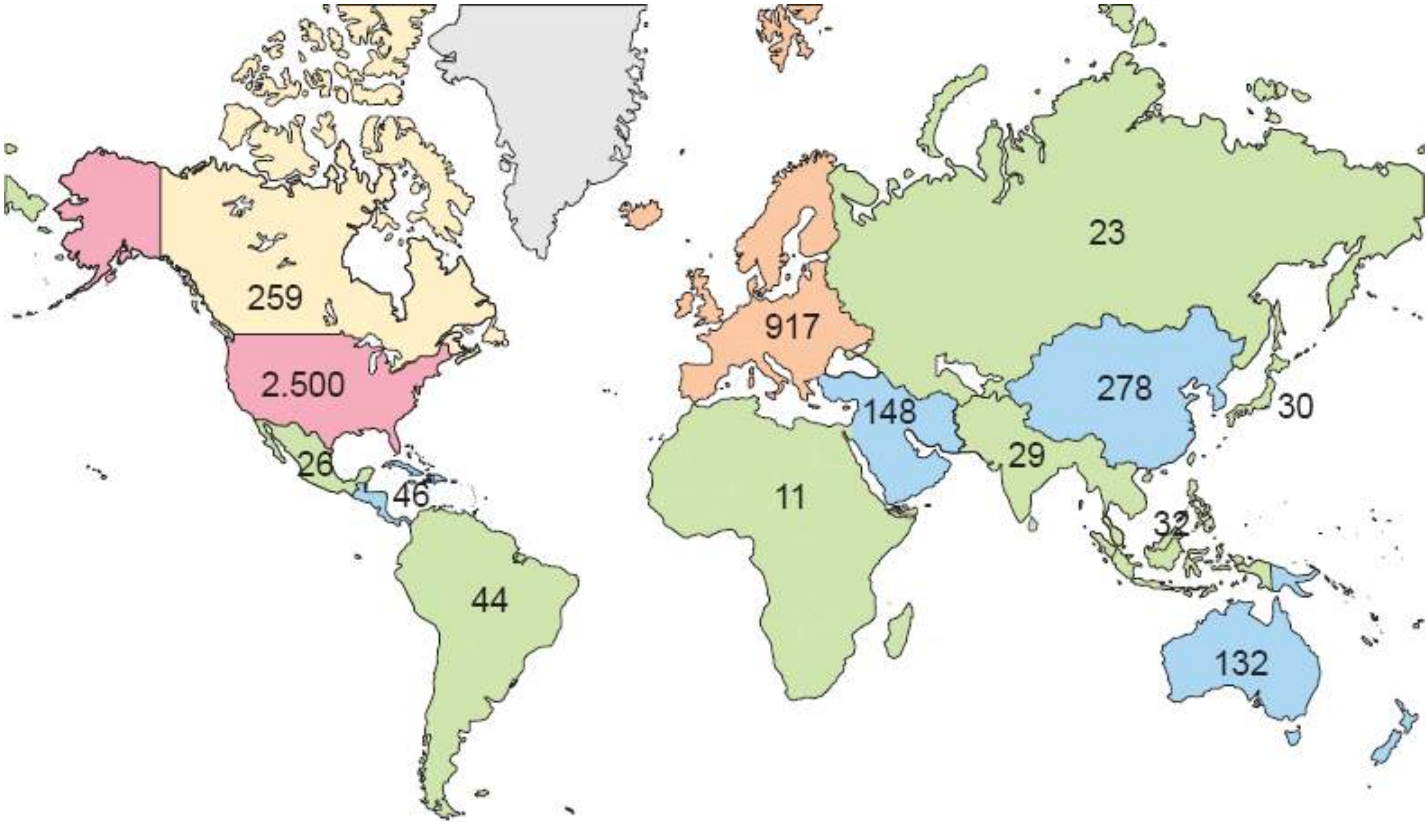

Figura 531.10 Distribuição geográfica dos estudos registrados no banco de dados do NIH.

Tabela 531.2 Valores absolutos dos dados registrados para pesquisa clínica com células-tronco do NIH.

Especialidade médica	Registros	Percentual de registros do total	Indivíduos participantes	Percentual de indivíduosdo total
Hematologia	2.119	52,15	344.918	59,08
Neurologia	410	10,09	24.822	4,25
Pesquisa básica	265	6,52	86.136	14,76
Outros*	241	5,93	21.724	3,72
Cardiologia	216	5,32	23.589	4,04
Oncologia	159	3,91	21.350	3,66
Ginecologia	150	3,69	17.360	2,97
Endocrinologia	72	1,77	3.987	0,68
Gastrenterologia	60	1,48	4.627	0,79
Ortopedia	60	1,48	3.148	0,54

Nefrologia/urologia	58	1,43	16.882	2,89
Imunologia	58	1,43	1.970	0,34
Pneumologia	57	1,40	6.905	1,18
Reumatologia	56	1,38	1.678	0,29
Hepatologia	49	1,21	2.818	0,48
Dermatologia	33	0,81	1.865	0,32
Total	4.063	100,00	583.770	100,00

*Grupo de registros e indivíduos nas áreas de infectologia, angiologia, oftalmologia, odontologia, geriatria, doenças do metabolismo, reprodução e psicologia.

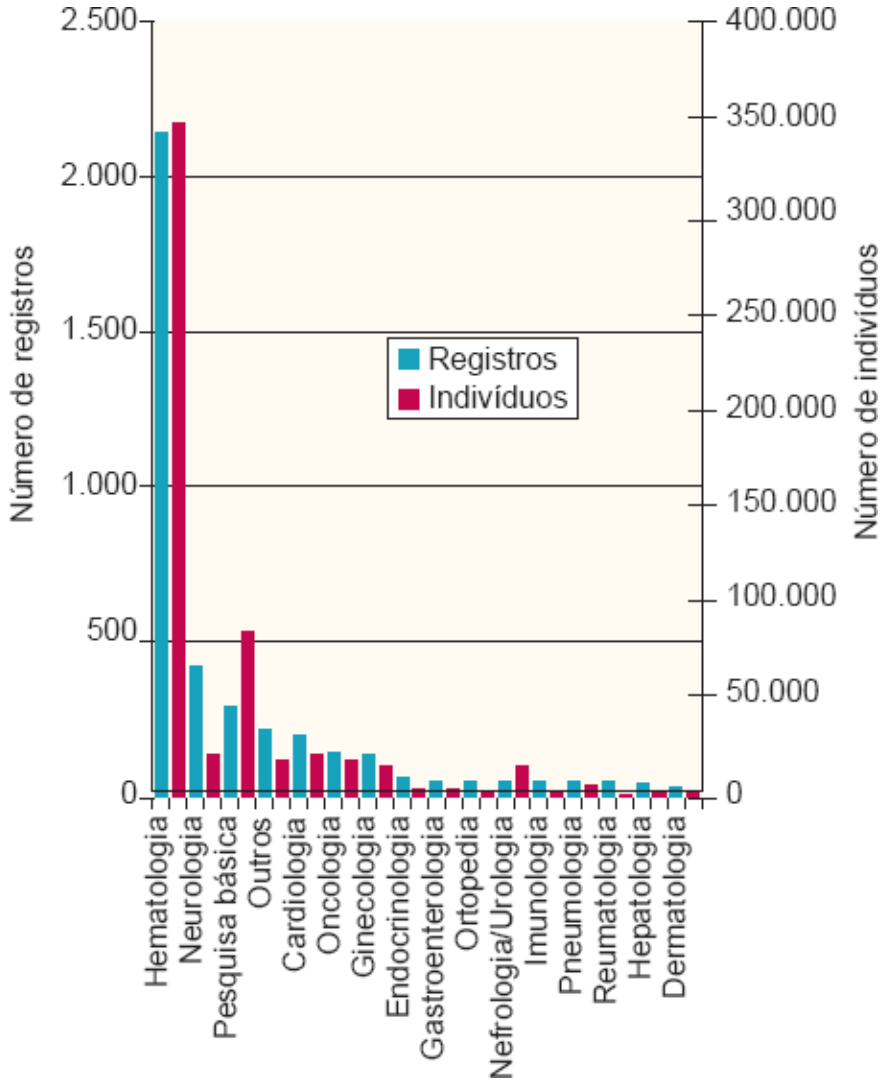

Figura 531.11 Distribuição mundial das pesquisas com células-tronco aprovadas pela FDA de acordo com as especialidades médicas e o número de pacientes envolvidos nas pesquisas (www.ClinicalTrials.gov. Dados de 11/06/2012).

Capítulo 532

Princípios da Terapia Gênica

Jorge Luís Maria Ruiz, Débora Levy, Sérgio Paulo Bydlowski

Introdução

A terapia gênica pode ser definida como um conjunto de técnicas que possibilitam a inserção de ácidos nucleicos, geralmente sequências de bases de DNA ou RNA, que levam à expressão de um gene terapêutico ou à inibição de um gene defeituoso, em células-alvo que apresentam algum tipo de distúrbio de origem genética (não necessariamente hereditária), possibilitando a correção dos produtos gênicos inadequados que causam doenças. O material genético inserido nas células do paciente pode modificar o tipo funcional de uma proteína que, devido a alterações estruturais no seu gene, é produzida em pequenas quantidades ou sem atividade biológica. É possível também regular a expressão de outros genes, ativá-los ou inativá-los. Apesar de existirem duas categorias de terapias gênicas em relação à origem celular, a em linhagem germinativa e a somática, a primeira é proibida por questões éticas, de modo que aqui abordaremos somente a terapia somática.

Esse conceito de terapia apareceu durante o final da década de 1960, com o desenvolvimento de linhagens celulares geneticamente modificadas e o esclarecimento dos mecanismos de transformação celular do *Polyoma papovavirus* e do vírus símio 40 (SV40).

Com a utilização das técnicas de DNA recombinante, a clonagem de genes se tornou possível, e estes foram utilizados para demonstrar que genes externos poderiam corrigir defeitos genéticos *in vitro*. A utilização de vetores virais e outros métodos de transfecção gênica mostraram ser eficientes na correção de alterações genéticas tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Em 1983, cientistas do Baylor College of Medicine, no Texas, propuseram que a terapia gênica poderia ser utilizada como tratamento para a doença de Lesch-Nyhan, um distúrbio neurológico raro. Foram realizados experimentos em que genes que levavam à produção da enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferase (HGPRT), a qual atua no metabolismo das purinas, foram injetados em um grupo de células deficientes para a produção da HGPRT, que passaram a produzi-la. Foi teorizado, a partir desses experimentos, que as células tratadas poderiam ser injetadas em pessoas com a doença de Lesch-Nyhan.

Em 14 de setembro de 1990, uma garota brasileira de 4 anos de idade tornou-se a primeira pessoa tratada por terapia gênica. Ela era incapaz de produzir a enzima adenosina desaminase (ADA) e apresentava imunodeficiência grave combinada (SCID). W. French Anderson e colegas do National Institutes of Health's Clinical Center, em Maryland, retiraram linfócitos dessa paciente e neles inseriram genes produtores de ADA. Infundiram, então, essas células de volta na paciente, que foi capaz de aumentar continuamente a produção da enzima ADA. Exames de laboratório mostraram que a terapia fortaleceu o seu sistema imunológico, e ela pôde levar uma vida normal. Porém, esse procedimento não a curou; os linfócitos geneticamente modificados só funcionaram por poucos meses, seu tempo de vida normal, e o processo teve de ser frequentemente repetido.

A partir de então, uma rápida sucessão de estudos demonstrou que muitos tipos celulares associados a doenças genéticas eram suscetíveis a modificações gênicas e que o gene transfectado era capaz de ser expresso de modo estável. Desse modo, é possível corrigir defeitos genéticos em um grande número de células-alvo, incluindo fibroblastos, hepatócitos, queratinócitos, mioblastos de músculo esquelético, células do endotélio vascular, células endoteliais de vias respiratórias, células-tronco de medula óssea e células progenitoras, entre outras. O crescente número de experimentos levou ao refinamento e desenvolvimento de novos tipos de terapia gênica.

Terapia gênica in vivo

A terapia gênica *in vivo* consiste simplesmente na administração do gene terapêutico no paciente, podendo-se utilizar ou não um vetor (Figura 532.1). Comumente, a terapia *in vivo* é mais utilizada para a modificação gênica de células tumorais. Exemplo disso é a imunoterapia com a expressão do gene HLA-B7, injetado *in situ* em tumores sólidos, utilizando lipossomos como vetor. Com isso, tenta-se fazer com que as células tumorais sejam mais imunogênicas. Alguns autores separam a administração *in situ* das demais terapias gênicas *in vivo*, porém aqui as abordaremos conjuntamente. Outra estratégia que tem sido utilizada *in vivo* é a transferência mediada por retrovírus de um gene que codifica uma proteína ativadora de fármacos. Após a administração do pré-fármaco, este é ativado nas células que contêm o transgene e as células transfectadas morrem devido à sensibilidade conferida pelo gene.

Outra opção para o tratamento de certas doenças é a inibição seletiva da expressão de um determinado gene *in vivo*. Em princípio, essa metodologia pode ser usada para tratar câncer, doenças infecciosas e distúrbios imunológicos. Nesses casos, a terapia gênica procura silenciar (*knock out*) a expressão de um gene específico que causa a doença, porém sem interferir no funcionamento normal da célula. Como exemplo, pode-se citar a inibição da expressão de um gene responsável pela replicação viral ou de um oncogene ativado inapropriadamente.

Para a terapia *in vivo*, existem várias estratégias para se obter maior eficiência, desde a utilização de um vetor que guie o gene até a célula-alvo e que o proteja quando estiver no organismo, até a utilização de diferentes vias de administração (intravenosa, *in situ*, tópica etc.). Porém, mesmo com a utilização de vetores, a eficiência da transfecção de células *in vivo* é muito baixa.

Quando se utiliza a via intravenosa, as proteínas do plasma podem diminuir a quantidade do gene terapêutico ou destruí-lo; também as células do sistema imune podem reconhecê-lo como estranho ao organismo, eliminando-o. Por sua vez, quando a administração é realizada *in situ*, o gene terapêutico tem que atravessar várias camadas de células e vários tecidos. Todas essas barreiras tornam difícil a utilização da terapia gênica *in vivo*. Porém, muitas pesquisas estão buscando desenvolver vetores que possam superá-las, aumentando a eficiência da transferência gênica.

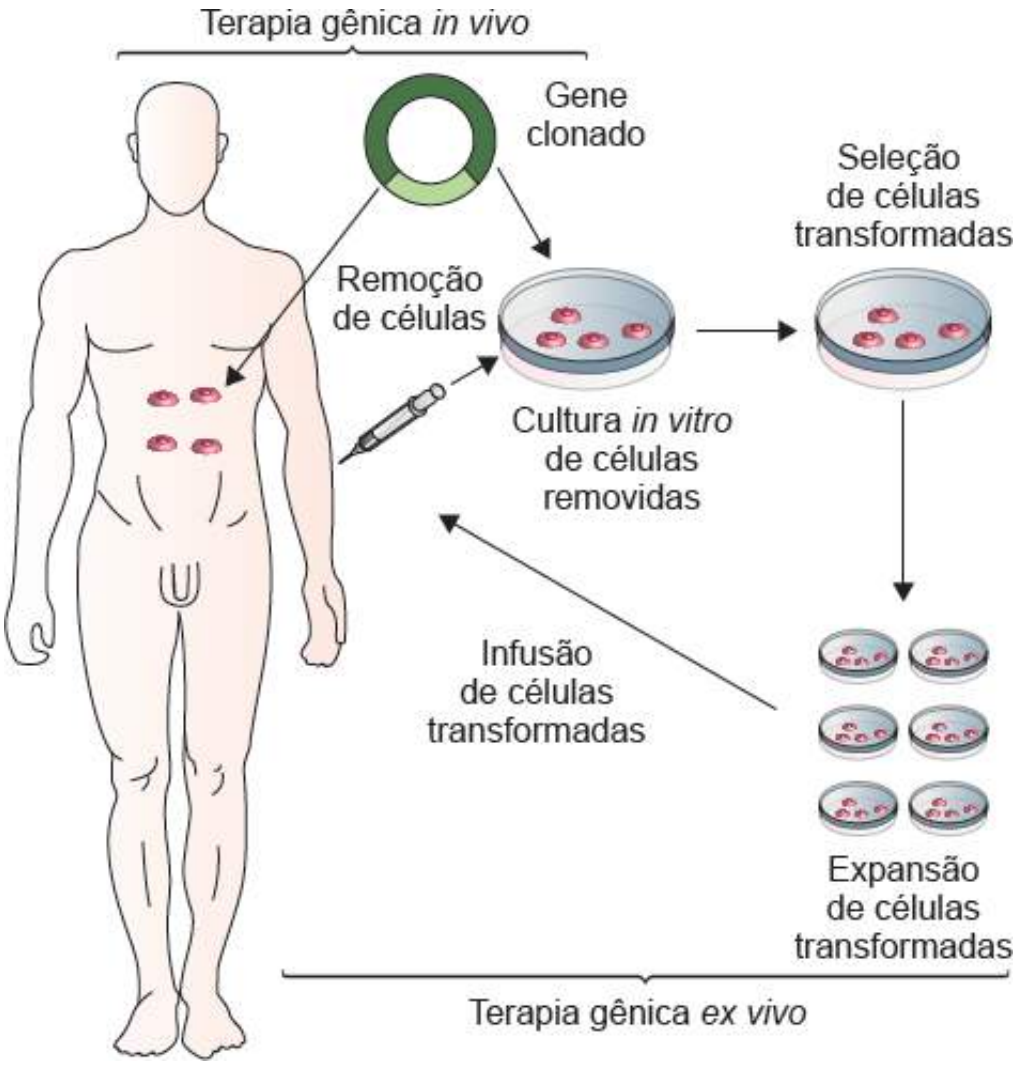

Figura 532.1 Modelo esquemático da utilização da terapia gênica *in vivo* e *ex vivo*.

Terapia gênica ex vivo

A terapia gênica *ex vivo* envolve a transferência de genes em células que estão em crescimento em cultura celular no laboratório. As células que foram transfectadas com o gene de interesse são selecionadas e multiplicadas em cultura celular *in vitro* (ver Figura 532.1). As células são, então, introduzidas no paciente. Para evitar rejeição pelo sistema imunológico, normalmente são utilizadas células autólogas: as células são inicialmente coletadas do paciente a ser tratado e são cultivadas *in vitro* antes de serem reintroduzidas no mesmo indivíduo. Essa técnica é factível somente em tecidos que podem ser removidos do organismo, alterados genicamente e devolvidos ao paciente, onde irão sobreviver por um longo período de tempo; por exemplo, células de sistema hematopoético e células da pele. Atualmente, outro grupo de células com capacidade replicativa elevada que pode ser modificado é o das células-tronco. As características únicas dessas células fazem-nas um alvo interessante para modificação gênica *in vitro*, e a sua infusão apresenta vantagens, já que elas têm propriedades imunomoduladoras *per se* que evitam, assim, a rejeição.

Geralmente, os genes são transferidos para a célula em cultura, utilizando-se vetores virais, coprecipitação com fosfato de cálcio, eletroporação, lipídios catiônicos ou lipossomos. Na maior parte dos casos, cerca de 5 a 10% das células podem ser modificadas. As células transfectadas são normalmente selecionadas por meio de marcadores existentes no DNA transfectado. Grandes fragmentos de DNA são transfectados de modo menos eficiente que fragmentos menores de DNA.

Vetores para terapia gênica

A alta eficiência da transferência do material gênico para a célula é necessária para alcançar o efeito terapêutico desejado e, por isso, o vetor tem um papel fundamental. Dentre as propriedades necessárias, os vetores devem ser capazes de proteger o transgene, transportá-lo até o interior da célula e possibilitar sua expressão. Para poder dar origem a um transgene funcional, é necessário um sistema de entrega, que é formado por uma sequência promotora que modula a expressão do transgene, a sequência do gene e uma sequência de poliadenilação, cuja função é estabilizar o RNA mensageiro produzido.

Um vetor ideal deve poder ser produzido de modo altamente concentrado e puro e ser capaz de alcançar seu alvo, seja ele célula em divisão ou quiescente. Às vezes, é desejável alcançar uma expressão estável e duradoura, o que pode requerer a integração do vetor no genoma do hospedeiro, ou que o vetor fique de forma epissomal.

Existem várias maneiras de se conseguir transportar material genético para o interior celular: sem a utilização de vetores (*naked*DNA nu), por métodos físicos ou por meio de vetores, que podem ser classificados como virais e não virais.

DNA plasmidial | Naked DNA

A maneira mais simples de se administrar DNA é a injeção direta de DNA plasmidial (p. ex., gene isolado de 2 a 19 kb) em um tecido ou por meio de injeção sistêmica em um vaso sanguíneo. A utilização de DNA plasmidial, ou seja, sem nenhuma molécula carregadora, é também o método mais seguro. Os locais de injeção incluem músculo esquelético, fígado, tireoide, músculo cardíaco, órgãos urológicos, pele e tumores. A injeção sistêmica é também uma rota conveniente para a administração do DNA. Por apresentar rápida degradação por nucleases existentes no plasma e depuração pelo sistema fagocítico mononuclear, o nível de expressão e a área afetada pela injeção do DNA plasmidial são geralmente limitados.

Recentemente, foi descrito um modo mais seguro e efetivo de transporte gênico por meio de minicadeias de DNA (DNA *ministrings*). Foi construída uma plataforma *in vivo* para produzir minicadeias lineares covalentes de DNA, as quais foram destituídas das sequências bacterianas indesejáveis, codificando somente o gene ou os genes de interesse e os elementos de expressão eucariótica necessários. A transfecção para células humanas em divisão resultou em maior eficiência e maior biodisponibilidade do material, podendo se tornar uma técnica mais segura que a transferência plasmidial e de DNA circular.

Métodos físicos de transferência

Eletroporação

Na eletroporação, um campo elétrico aumenta a permeabilidade da membrana, o que facilita a entrada do DNA plasmidial em células. Expor as células a um intenso campo elétrico induz a quebra elétrica da membrana, dando origem a poros de maneira transitória. Assim, moléculas que normalmente não atravessariam a membrana podem entrar nas células após a aplicação do campo elétrico, por meio dos poros formados. Entretanto, na prática, foi observado que os transgenes são capazes de integrar somente 0,01% das células tratadas.

Nos últimos anos, vem-se utilizando transferência gênica *in vivo* por meio de eletroporação. Inicialmente é realizada a injeção de DNA plasmidial, seguida pelo tratamento com um campo de pulso elétrico. Esse método já foi utilizado em vários tipos de tecidos e órgãos, como fígado, pele, músculo e tumores.

A utilização de eletroporação pode lesar os tecidos. Para evitar esse problema, ela é realizada em baixas voltagens, porém sem que haja perda de sua eficiência. Com esse método, é possível obter expressão gênica entre 10 e 100 vezes maior do que aquela obtida com a administração apenas de DNA plasmidial.

"Gene gun" ou sistema biobalístico de entrega de partículas

O "*gene gun*" foi utilizado originalmente para a entrega de genes em células de plantas e posteriormente em células de mamíferos. Ele é capaz de levar o gene diretamente para tecidos ou células. Atiram-se partículas de ouro ou tungstênio recobertas com DNA e, assim, o gene é capaz de penetrar barreiras físicas, como a parede celular de plantas e membranas celulares, podendo atingir tanto o citoplasma como o núcleo celular.

A maioria dos experimentos que utilizaram essa técnica foram realizados com o intuito de introduzir genes de antígenos ou citosinas, tais como a interleucina-12 (IL-12), na pele, na mucosa ou no fígado, para vacinação e imunoterapia, respectivamente, assim como em tecidos cirurgicamente expostos. Entretanto, a desvantagem desse método é a pequena penetração do DNA nos tecidos e o grande dano celular que provoca.

Ultrassom

Ultrassom também é utilizado para a entrega de genes, sendo mais utilizado *in vivo* do que *in vitro*. Esse método de transfecção está relacionado com a habilidade do ultrassom de induzir cavitações, desencadeando poros nanométricos na membrana celular. A utilização do ultrassom é flexível e segura, sendo uma grande vantagem em uso clínico.

Recentemente, tem-se demonstrado que a combinação de microbolhas com o ultrassom pode aumentar o nível de expressão gênica. O DNA é inicialmente misturado com reagentes de contraste, como o Optison™ ou Levovist®, que são partículas preenchidas com gás e recobertas com lipídios ou albumina. Utilizando o ultrassom, microbolhas são produzidas, introduzidas no corpo do paciente e estouradas quando atingem a região-alvo. Acredita-se que a permeabilidade da membrana aumente quando ocorre ruptura das bolhas, devido à energia do ultrassom. Uma teoria alternativa é a produção de um fluxo de jato de alta velocidade que aumenta a permeabilidade da membrana. De qualquer modo, o DNA é incorporado na célulaalvo com a recuperação de permeabilidade da membrana celular em 60 segundos. As aplicações dos genes liberados mediadas por ultrassom são similares às do método de eletroporação.

Outros métodos, como a hidrodinâmica e a magnetoinfecção, têm sido pesquisados em animais e se apresentam como interessantes perspectivas para o futuro.

Vetores virais

Como dar origem a um vetor viral

Devido ao seu caráter biológico infeccioso, os vírus apresentam alta eficiência para introduzir material gênico dentro das células. Valendo-se das técnicas de biologia molecular, os cientistas têm conseguido modificar substancialmente o genoma dos vírus, deletando as sequências patógenas, fazendo deles agentes eficientes para o transporte de genes. Como consequência, a maioria dos experimentos de terapia gênica utiliza vetores virais. Esses vetores são formados por partes selecionadas de um determinado vírus e um transgene e as sequências necessárias para a sua expressão na célula hospedeira. Nesses vetores virais, um ou mais genes virais são substituídos por um promotor e pelas sequências necessárias para a expressão do gene de interesse. Apesar dos avanços, vetores virais

ainda podem apresentar problemas, tais como imunogenicidade importante, a qual pode afetar o tecido transduzido, levar à produção de toxinas e diminuir a capacidade transgênica. Os vetores virais de replicação não competentes são produzidos usando células de empacotamento que fornecem os produtos dos genes virais que foram previamente deletados. Esses vírus são capazes de infectar as células-alvo e entregar sua carga viral, mas, em seguida, falham ao continuar o processo típico que leva a lise celular e morte. Eles contêm as proteínas que normalmente estão na superfície do vírus selvagem; portanto, o vetor viral mantém o tropismo do vírus selvagem, podendo infectar o mesmo tipo celular. Em alguns casos específicos, o tropismo do vetor viral pode ser modificado utilizando proteínas que estão na superfície de outro vírus, possibilitando a infecção de outros tipos celulares. Esses vírus são conhecidos como pseudotipos.

Um vetor viral, de modo geral, é produzido como um plasmídio que contém as sequências de alguns genes estruturais do vírus, uma sequência de empacotamento, uma sequência promotora, o transgene e uma sequência de poliadenilação. Esse plasmídio é transfectado em células produtoras, nas quais o vírus funcional, carregando o transgene, é criado e isolado no sobrenadante ou no lisado celular, dependendo da classe de vírus. Em seguida, passa-se às etapas de purificação e concentração para posterior utilização.

Numerosos vírus já têm sido utilizados com finalidade terapêutica. Em seguida, descrevem-se aqueles vetores virais cuja biologia tem sido mais estudada.

Retrovírus

O genoma dos retrovírus é formado por duas cópias de RNA de fita simples de 7 a 10 kb, estando protegido no interior de um envelope glicoproteico. Eles são classificados em sete tipos baseados na estrutura do envelope, na morfologia dos capsídios, no modo de se montar o vírus e na sequência de nucleotídios. Diferentemente de outros vírus, os retrovírus podem transfectar células em divisão, sendo fortes candidatos para tratamentos *in situ*.

Os retrovírus têm três genes estruturais, *gag*, *pol* e *env*, e duas extremidades, chamadas de LTR (*long-terminal repeats*). Os genes *gag* codificam três proteínas que formam a cápside do provírus. Os genes *pol* codificam a transcriptase reversa, a integrase e a ribonuclease H, enzimas necessárias para a integração viral no DNA hospedeiro. Os genes *env* codificam as glicoproteínas do envelope, cuja função é ligar-se a receptores celulares e promover a fusão com a membrana celular e com o compartimento endossomal. Um exemplo de vetor retroviral é o vírus MLV (*Moloney murine leukemia virus*), cujo receptor existe em todas as células murinas; porém, a infecção só é ativa em células que estão em processo de divisão.

Os retrovírus integram-se no genoma da célula-alvo, possibilitando uma expressão estável do transgene e, teoricamente, levando a uma expressão prolongada. Essas vantagens tornaram os retrovírus vetores muito prevalentes no início da pesquisa em terapia gênica. Com o tempo, foi demonstrado que mais modificações seriam necessárias para aumentar a segurança, devido, principalmente, à possibilidade de causarem mutagênese insercional, como consequência da aleatoriedade da integração no genoma hospedeiro, o que pode conduzir à ativação de oncogenes ou ao silenciamento de genes supressores de tumores.

Esses vetores têm sido amplamente usados em animais; porém, em humanos, somente a eficácia foi testada. Eles são utilizados extensivamente em humanos em terapia *ex vivo*, na qual as células modificadas podem ser monitoradas antes de serem transfundidas nos pacientes, incluindo o descarte daquelas que sofreram alguma transformação maligna.

Lentivírus

Os lentivírus são uma família de retrovírus que compreende sete subgêneros com propriedades biológicas específicas. Uma dessas propriedades, uma vantagem na terapia gênica, é que podem transduzir células que não estão em divisão. Essa característica é devida a sequências de localização nuclear nas proteínas e nos genes do vírus que lhes possibilitam atravessar a membrana nuclear. Alguns estudos demonstraram que os vetores lentivirais têm uma tendência menor de integrar-se em lugares que potencialmente causam câncer do que outros vetores retrovirais. Um dos lentivírus mais utilizados é o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os vetores mais modernos são baseados no HIV-1, e têm a capacidade de autodesativação.

Adenovírus

São os causadores de infecções respiratórias, intestinais e oculares, sendo o mais conhecido o vírus do resfriado

comum. Os adenovírus (Ad) são vírus de DNA de dupla fita sem envelope. Existem aproximadamente 50 sorotipos, agrupados de A a F, classificados com base no tamanho do genoma, na composição, na homologia e na organização. A maioria dos adenovírus estudados é do grupo C, sorotipos 1, 2, 5 e 6; o protótipo de vetor adenoviral utilizado em terapia gênica é o adenovírus tipo 5.

O genoma adenoviral é de aproximadamente 36 kb, e cada extremidade do genoma viral contém sequências repetidas de 100 a 150 bp de DNA chamadas de ITR (*inverted terminal repeats*). Os genes virais são agrupados segundo sua expressão temporal em iniciais (E) e tardios (L), cuja expressão é sequencial. Os adenovírus ligam-se às células-alvo por meio de fibras proteicas que emergem de cada um dos 12 vértices que formam o capsídio icosaédrico. Essas mesmas fibras podem ser modificadas para mudar o tropismo do vetor. O DNA adenoviral não se integra no genoma da célula hospedeira, permanecendo epissomal.

O vetor adenoviral tem algumas sequências deletadas para maior segurança e para obter maior capacidade para alojar o transgene. Para a sua produção são utilizadas principalmente células renais de embrião humano da linhagem 293, que podem expressar algumas proteínas do Ad5, a E1A e E1B, que foram previamente deletadas do vetor.

As vantagens desses vetores são várias: não necessitam que as células-alvo estejam em divisão, o que possibilita transduzir um amplo espectro de tecidos; podem ser administrados por múltiplas vias; possibilitam a obtenção de altos títulos; podem acomodar grande quantidade de material genético.

As desvantagens são que os vetores adenovirais ainda contêm sequências próprias do vírus cuja expressão resulta em respostas imunoinflamatórias nas células-alvo e a readministração do vetor geralmente não resulta em sucesso. Nos vetores adenovirais mais modernos há deleção, além dos genes E1A e E1B, também dos genes E2, E3 ou E4, com o intuito de diminuir a resposta imune. Além disso, em comparação com os retrovírus, a expressão gênica tem duração muito menor.

Preocupações com a segurança dos vetores de adenovírus foram levantadas após a morte, em 1999, de Jesse Gelsinger, enquanto participava de um teste clínico de terapia gênica. Desde então, os trabalhos usando vetores adenovírus concentraram-se em versões geneticamente deficientes do vírus.

Vírus adenoassociados

Os vírus adenoassociados (AAV) são parvovírus não patogênicos que possuem uma única fita de DNA de 4,7 kb. Os AVV replicam-se no núcleo celular junto a um adenovírus ou herpes-vírus (vírus ajudantes), e integram-se no genoma do hospedeiro, estabelecendo uma infecção latente. O AAV do sorotipo 2 é o mais empregado como vetor recombinante e pode transduzir células que não estão em divisão; por isso, é muito utilizado em terapia gênica para músculo, retina, cérebro, fígado e pulmão. O genoma fica dentro de uma partícula pequena, sem envelope e que tem por alvo primário de união o proteoglicano heparan sulfato. Os AAV4 e AAV5 unem-se ao ácido siálico.

No início, os vetores AAV foram desenvolvidos substituindo as sequências *rep* e *cap* pelo transgene. O vetor pode ser produzido transformando as proteínas *rep* e *cap* em *trans* mediante um plasmídio de empacotamento. Os sistemas mais avançados fornecem as proteínas deletadas do vírus em *trans*, por meio das células produtoras que codificam para elas o próprio genoma. A função do vírus auxiliar consiste em prover, ao AAV, as proteínas de expressão iniciais que este não tem.

Os vetores adenoassociados não contêm nenhuma sequência viral que possa ser expressa; desse modo, não apresentam nenhuma toxicidade associada à expressão gênica. Contudo, uma dose simples do vetor promove uma forte resposta imune-humoral contra o capsídio viral, o que interfere na readministração do vetor.

A maior vantagem dos vetores adenoassociados é que podem transduzir células que não estão em divisão e se ligam no cromossomo 19 especificamente. Além disso, são mais seguros. Uma das maiores desvantagens é a limitada capacidade de empacotamento, não podendo ser utilizados para transportar grandes sequências gênicas. Outra desvantagem é que o vetor apresenta baixa eficiência de produção, pois não se obtêm altos títulos de vírus. Dentre os riscos na sua utilização destacam-se: mutagênese insercional, criação de um AAV de tipo selvagem e contaminação com adenovírus.

Herpes-vírus

Os herpes-vírus humanos possuem genoma de DNA de dupla fita de aproximadamente 152 kb. São capazes de carregar uma grande quantidade de DNA transgênico. O envelope é derivado da membrana celular e contém aproximadamente 12 glicoproteínas virais que são essenciais para a entrada do vírus na célula. O genoma codifica

mais de 80 proteínas com pouco *splicing* nos genes. A replicação do vírus acontece em células epiteliais e, após a liberação do vírus, este infecta células nervosas, nas quais permanece em modo latente.

O herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) é relativamente fácil de manipular e modificar seu genoma por recombinação, para inserir transgenes e deletar os genes virais envolvidos no crescimento lítico e na toxicidade.

Os vetores recombinantes desse vírus podem conter transgenes de até 30 kb, não podem replicar-se *in vivo* e podem ser propagados em altos títulos em cultura de células. Eles têm expressão transitória e induzem resposta imune e citotóxica, pois ainda conservam uma alta proporção das proteínas virais. Além disso, têm especial tropismo para células neuronais e tumorais.

Alguns desses vetores virais são tóxicos para as células *in vitro* e podem causar encefalites quando são administrados no cérebro em altas doses. Esses riscos são devidos ao efeito citopático do vetor.

Poxvírus

São utilizados para a expressão citoplasmática em alto nível de transgenes. A alta capacidade de inserção estável, mais de 25 kb, é uma vantagem. Eles têm sido utilizados em vários protocolos de tratamento de câncer de próstata, cólons e reto, mama e pulmão. Entretanto, por sua complexidade, apresentam desvantagens em termos de segurança e do risco de efeitos citopáticos.

Vários outros vírus estão sendo pesquisados como vetores e, no futuro, poderão ser úteis não só para tratamento, mas também para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de diversas doenças.

Vetores não virais

A maior vantagem em utilizar vetores não virais é a não existência de risco de dar origem a um novo vírus via recombinação. Outras vantagens dos vetores não virais em relação aos métodos virais são a produção em larga escala e a baixa imunogenicidade do hospedeiro. Anteriormente, baixos níveis de transfecção e expressão do gene eram desvantagens dos métodos não virais, mas avanços recentes na tecnologia de vetores possibilitaram uma transfecção tão eficiente quanto aquela obtida por métodos virais.

Lipossomos

São vesículas microscópicas de moléculas anfifílicas (lipídios) com o interior aquoso que vêm sendo utilizadas como sistema de entrega de substâncias biocompatíveis, devido à sua similaridade com as membranas celulares. Quando expostos a ambientes aquosos, as moléculas anfifílicas formam espontaneamente vesículas multilamelares grandes, conhecidas como lipossomos. Dentro das esferas, os lipídios arranjam-se em bicamadas, com o grupo polar do lado externo protegendo o domínio hidrofóbico da solução aquosa. Dependendo da carga total proveniente dos grupos polares, os lipossomos podem ser aniônicos, catiônicos ou neutros. Devido à carga positiva na superfície, os lipossomos catiônicos ligam-se às moléculas de DNA negativamente carregadas. O complexo lipídio-DNA resultante (em geral conhecido como lipoplexo) tem carga positiva e não apresenta os problemas relativos à barreira eletrostática que o DNA isolado enfrenta para entrar em células por meio de endocitose na membrana plasmática.

Lipossomos neutros e aniônicos

Lipossomos neutros e aniônicos estão sendo extensivamente estudados como carregadores de nucleotídios e vários já foram utilizados clinicamente para o tratamento do câncer e de doenças infecciosas. Nos anos 1980, Fraley utilizou a metodologia de evaporação por fase reversa para incorporar o DNA do vírus SV40 em lipossomos e demonstrou que as células transfectadas apresentavam a expressão do gene inserido. Outros métodos de encapsular o DNA dentro do lipossomo incluem quelação com Ca^{2+}-EDTA, diálise com detergente, injeção com éter e ciclos repetitivos de congelamento e descongelamento. Entretanto, devido ao grande diâmetro hidrodinâmico e da carga negativa do DNA plasmidial, a eficiência de encapsulação desses métodos é bastante limitada. Outras limitações desses vetores incluem a baixa interação com as células e a falta de mecanismos de escape endossomal.

Lipossomos catiônicos | Lipoplexos

O primeiro sucesso de transfecção *in vitro* com lipídio catiônico foi descrito por Felgnerem, em 1987. Desde

então, numerosos lipídios catiônicos foram sintetizados e testados em sua eficiência de transfecção, assim como em sua toxicidade. Existem muitas vantagens em utilizar lipossomos catiônicos para a entrega de genes. Diferentemente dos lipossomos neutros e aniônicos, que requerem a incorporação do DNA dentro da vesícula, o lipossomo catiônico forma complexos com a molécula de DNA por meio de interação de carga elétrica, ocorrendo um extensivo rearranjo lipídico durante a formação do complexo. Teoricamente, não existe restrição de tamanho do DNA, e quase 100% deste pode ser recuperado do complexo.

Os lipossomos catiônicos são normalmente feitos em combinação de lipídios neutros, como o dieloilfosfotidiletanoamina (DOPE) ou o colesterol, para utilização como vetores de transfecção. Quando preparados sob certas condições, esses lipoplexos mantêm a carga total positiva, possibilitando a ligação eficiente e a endocitose pela carga negativa da membrana celular. A ligação do DNA ao lipossomo catiônico também protege o DNA da degradação por forças físicas ou digestão enzimática por nucleases existentes no plasma ou no citoplasma. O complexo DNA/lipossomo é normalmente preparado de modo que o complexo tenha um pequeno excesso de carga positiva, o que possibilita a interação eficiente com a membrana celular.

Dependendo da composição lipídica, o complexo pode ter um mecanismo de escape do endossomo, o que facilita a entrega do DNA no citosol após a endocitose. Atualmente, os lipossomos catiônicos estão sendo utilizados em experimentos *in vitro*, e várias de suas formulações estão em fase de testes clínicos como vetores para terapia gênica em doenças como câncer e fibrose cística.

Nanopartículas

Nos últimos anos, tem surgido uma nova tecnologia, utilizando nanopartículas como sistema de entrega de fármacos, a qual pode ser aplicada ao transporte de material genético de modo mais específico que os lipossomos. Estes últimos variam em diâmetro de 400 nm até 2,5 mm, enquanto as nanopartículas variam de 1 a 100 nm e exibem propriedades químicas e físicas que podem ser exploradas para a entrega de material genético. Os sistemas nanométricos de entrega asseguram que a molécula transportada chegue e atue preferencialmente no alvo selecionado. Estima-se que os sistemas entregadores de substâncias utilizem uma quantidade 100 vezes menor do agente ativo e sejam 100 vezes mais eficientes.

O agente terapêutico é incorporado dentro da nanopartícula (podendo receber também o nome de nanocápsula), que circula na corrente sanguínea e é acumulada no tumor pelo efeito de elevação da permeabilidade e da retenção (EPR, do inglês *enhanced permeability and retention*). Para que as nanopartículas possam circular o tempo suficiente dentro do organismo, elas devem ser biocompatíveis, ou seja, não podem ser reconhecidas como um corpo estranho. Uma das técnicas mais utilizadas para aumentar o tempo de circulação das nanopartículas no organismo é recobri-las com polietilenoglicol, por uma técnica chamada de peguilação. Exemplos de nanopartículas utilizadas atualmente são as nanopartículas inorgânicas (como nanopartículas de ouro e nanopartículas magnéticas), nanopartículas poliméricas (como micelas e quitosana), nanopartículas lipídicas sólidas, determinados lipossomas, nanotubos de carbono, pontos quânticos, assim como os conjugados envolvendo essas nanopartículas.

Polímeros

Polímeros utilizados como vetores não virais que aumentam a expressão gênica podem ser divididos em duas categorias, baseados em sua biodegradação. Vários polímeros não biodegradáveis demonstraram ser capazes de entregar DNA às células, resultando no aumento da expressão gênica. Estes incluem os polímeros catiônicos lineares polietileneimina, poli-L-lisina e poli-N-etil-4-vinilpirídio, polidimetilaminoetilmetacrilato e dimetilaminodextrana, e os polímeros catiônicos, como dendrímero de poliamidoamina. Como já abordado, é difícil ligar o DNA à membrana celular, pois o DNA é grande e negativamente carregado. Polímeros catiônicos rapidamente formam complexos com o DNA por meio de interação eletrostática. Isso facilita a ligação com a célula e subsequente internalização mediada por endocitose. Para promover a internalização do DNA pelas células, vários ligantes estão sendo utilizados para a endocitose mediada por receptor. Por exemplo, o folato pode se ligar de modo covalente a polímeros catiônicos. O polímero catiônico ligado ao folato resultante é entregue e internalizado em tumores de maneira seletiva. De modo semelhante, também é possível utilizar polímeros catiônicos ligados à galactose ou à transferrina. Polímeros biodegradáveis vêm sendo utilizados para obter controle na liberação do DNA, levando ao aumento e prolongamento da expressão gênica. Entre os polímeros utilizados encontram-se derivados lácticos do ácido coglicólico e polietilenoglicol, poli-2-aminoetila-propileno-fosfato, poloxâmero, polietileno-covinil-acetato e gelatina. A eficiência de transfecção do polímero é afetada pelo seu tamanho. Em geral,

polímeros de cadeias longas são mais eficientes em condensar o DNA e oferecem melhor proteção ao DNA contra a degradação enzimática. Entretanto, a supercondensação do DNA pode causar dificuldade na sua liberação e consequente absorção celular.

Vetores híbridos

Tanto os vetores virais quanto os não virais têm as suas vantagens e desvantagens. Enquanto cada vetor pode ser aperfeiçoado para uso na terapia gênica em humanos, um novo enfoque vem sendo desenvolvido para melhorar a limitação individual, combinando diferentes tipos de vetores. Vetores híbridos podem ser agrupados em duas categorias. A primeira é formada por componentes favoráveis de cada vetor, e frequentemente é chamado de *virossomo*. A segunda envolve a preparação de cada vetor separadamente e a combinação deles no momento da utilização.

Os virossomos que vêm sendo estudados envolvem a encapsulação do DNA no interior dos lipossomos seguida da fusão com hemaglutinina do vírus do Japão inativado (HVJ; Sendai vírus). O HVJ é o vírus da parainfluenza de camundongos e não é patogênico para humanos. Recentemente, o vírus influenza tem sido utilizado na construção de virossomos. Esses virossomos, quando compostos de lipídios catiônicos, são mais eficientes para a transferência gênica, enquanto virossomos aniônicos têm o potencial para a entrega de genes de modo tecido-específico.

O segundo tipo de vetores envolve a simples mistura de lipossomos ou polímeros catiônicos com vetor adenoviral, ou do complexo DNA/lipossomos (ou polímeros) catiônicos com vírus inativado. Vários estudos demonstraram que a inclusão de adenovírus inativado aumenta significativamente a transferência gênica mediada por lipídios ou polímeros.

Inibição da expressão gênica

Não só a reposição de um gene defetivo é alvo da terapia gênica. Em certos casos, é possível planejar uma intervenção visando prevenir ou, ao menos, reduzir ou evitar a progressão da doença. A intervenção pode ser baseada no conhecimento de determinantes genéticos de suscetibilidade ou gravidade, ou na oportunidade de alterar mecanismos fundamentais ou a fisiologia das células, dos órgãos ou sistemas afetados pela doença. As principais estratégias são aumentar a resistência celular, estimular sistemas de reparo ou regeneração, ou ainda recompor características funcionais específicas de determinados sistemas orgânicos, mediante modulação de genes não necessariamente associados à causa da doença. Já no caso de tumores, o principal objetivo é a indução de morte celular seletiva em populações celulares proliferativas.

Quando o defeito no gene produz um aumento inadequado de seu produto ou há células nas quais a expressão desse gene tem função prejudicial, um modo de solucionar o problema é inibir a expressão desse gene, o que pode ser obtido utilizando-se inibidores gênicos como os descritos a seguir.

RNA de interferência

O RNA de interferência (siRNA) é um mecanismo celular de controle gênico pós-transcricional e de defesa natural das células contra RNA estranhos. Esse mecanismo foi primeiramente descrito em plantas e, em 1998, o mecanismo molecular foi elucidado por Fire e Melo, que, em 2006, receberam o prêmio Nobel de Medicina pela sua descoberta. Rapidamente converteu-se em uma importante técnica de pesquisa, com amplas aplicações potenciais na prática médica.

Quando RNA de dupla fita (aproximadamente 200 pb) é introduzido no interior de células, é clivado em fragmentos de 21 nucleotídios pela enzima Dicer, uma RNAse III. Esses fragmentos são conhecidos como pequenos RNA de interferência, ou siRNA (*small interfering RNA*). Os siRNA são reconhecidos pelo complexo RISC (*RNA-induced silencing complex*). Uma helicase, existente no complexo, abre a dupla fita dos siRNA, de modo que a fita antissenso do duplex guia o complexo até o mRNA-alvo. Uma endorribonuclease (Argonauta-2), que também está no complexo, cliva o referido mRNA, degradando-o.

Isso ocorre somente se houver 100% de complementaridade entre a sequência do siRNA e a sequência do mRNA-alvo; por isso, é um mecanismo de silenciamento gênico altamente específico. Caso falte

complementaridade, seja por diferença em um ou em mais nucleotídios, há outro tipo de silenciamento. O siRNA fica ligado ao mRNA e impede o avanço dos ribossomos, bloqueando a tradução e evitando, assim, a formação da proteína, sem haver degradação do mRNA.

O efeito de silenciamento por RNA de interferência pode ser obtido de várias maneiras. Uma delas é pela introdução de um vetor que contém a sequência de DNA e que codifica um mRNA, o qual, por sua vez, tem a sequência senso seguida de uma sequência que vai dar origem a uma estrutura tipo grampo e, depois, à sequência antissenso, dando origem, após a transcrição, a um mRNA de dupla fita. Outra maneira consiste na introdução, nas células, de um siRNA sintético de 21 nucleotídios mediante transfecção ou utilizando lipossomos.

Já existem vários protocolos clínicos com o intuito de desativar os genes desregulados no câncer; no entanto, os siRNA podem ser utilizados também para evitar a produção de proteínas anômalas em diversas doenças, como, por exemplo, na doença de Huntington. À medida que novas pesquisas nessa área são realizadas, em especial as que envolvem o sistema imunológico, como as células T, novos desafios se apresentam, tais como o silenciamento gênico eficiente de alterações dessas células, porém também surgem novas perspectivas de tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas e cânceres de medula. Em 2014 foram aprovados, pela Food and Drug Administration (FDA), dos EUA, testes clínicos em humanos para o tratamento para o vírus do Ebola utilizando siRNA.

MicroRNA

O entendimento dos siRNA aumentou rapidamente com o estudo dos microRNA (miRNA). Estes são pequenos RNA não codificantes e conservados evolutivamente que têm a função de atuar como reguladores gênicos. Eles são a versão natural dos siRNA, tendo uma via de síntese endógena e processamento um pouco mais complexa que a dos siRNA. A sua desregulação está associada ao fenótipo tumoral. Sendo assim, a utilização de produtos miméticos ou antagonistas potencializa o uso de siRNA como ferramenta para diagnóstico, terapêutica e prognóstico para vários tipos de câncer, com destaque para o câncer de cólon e reto. Esse tipo de tecnologia é uma plataforma emergente também para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Ribozimas

As ribozimas são pequenas moléculas de RNA com atividade enzimática do tipo endorribonuclease, as quais hibridizam um RNA mensageiro (mRNA) com sequência complementar por meio de ligações de Watson-Crick. Sob condições especiais, as ribozimas podem clivar esse mRNA-alvo de modo sequência-específico. Após a clivagem, o mRNA é degradado, evitando, assim, a produção da proteína.

Após seu descobrimento, em 1980, as ribozimas foram bem caracterizadas, sendo descritos diversos tipos, como ribozimas cabeça de martelo (*hammerhead ribozymes*), as ribozimas grampo (*harpin ribozymes*), a ribonuclease P (RNase P) e a ribozima do vírus da hepatite delta. Devido à sua estrutura simples e à sua habilidade para clivar moléculas de RNA de modo local-específico, elas têm amplas implicações terapêuticas.

As ribozimas estão sendo testadas em protocolos clínicos para determinar sua segurança e eficiência, mas ainda é necessário aperfeiçoar alguns aspectos, como sua estabilidade intracelular, especificidade pelo alvo e atividade catalítica. Para seu uso na terapia gênica, elas podem ser transportadas para dentro da célula como uma ribozima sintética ou como um plasmídio ou vetor viral que contenha uma unidade transcripcional que codifique a ribozima.

Oligonucleotídio antissenso

Os oligonucleotídios antissenso (OAS) agem como inibidores da função de genes, ligando-se à fita complementar do RNA mensageiro ou à dupla fita do DNA. Inibem a codificação, pelo mRNA, de uma proteína funcional. Podem bloquear a expressão gênica por meio de vários mecanismos distintos: (1) degradação do mRNA complementar mediada por RNase H; (2) interferência no *splicing* do pré-RNA; (3) inibição do mecanismo de tradução por meio de ligação ao local 5´-cap ou por inibição da região de tradução, sem causar degradação do mensageiro. A sequência apropriada do oligonucleotídio antissenso pode influenciar a expressão gênica por efeitos na estabilidade gênica, na transcrição, no processamento do mensageiro ou na tradução.

Os principais problemas encontrados na utilização de terapia por OAS são a baixa especificidade e a produção em larga escala.

Os OAS livres entram nas células por endocitose e acumulam-se no complexo endossomo-lisossomo. Parte dos OAS é liberada do endossomo e entra no citoplasma por mecanismos ainda não bem definidos. Uma vez no citoplasma, o OAS pode rapidamente entrar e se acumular no núcleo, possibilitando a interação com o RNA nuclear. O OAS, inicialmente no compartimento endossomo-lisossomo, representa um local farmacologicamente não produtivo. Agentes ou técnicas que promovem a liberação do OAS do lisossomo aumentam o efeito farmacológico das moléculas antissenso. Esse parece ser o motivo pelo qual o OAS livre não é efetivo, mas passa a ser efetivo quando há um facilitador ou vetor.

Desde sua primeira utilização, em 1978, progressos têm sido conseguidos no uso dos OAS, e seu potencial como agente terapêutico está sendo explorado em diversas situações, como infecções virais, doenças cardiovasculares, distúrbios inflamatórios, doenças hematológicas e câncer. Já em 1998, foi aprovado pela FDA o uso de um oligonucleotídio antissenso para o tratamento da retinite causada por citomegalovírus (Vitravene®). Recentemente, obteve-se a aprovação do mipomersen sódico (Kynamro®), a primeira terapêutica antissenso cardiovascular administrada cronicamente, a qual tem como alvo o mRNA da apolipoproteína B hepática.

Principais protocolos clínicos utilizando terapia gênica

O primeiro protocolo de terapia gênica foi iniciado em 14 de setembro de 1990, e teve como paciente a brasileira Ashanthi da Silva, de 4 anos de idade. O protocolo consistiu na transferência do gene para o tratamento da deficiência de adenosina desanimase (ADA); depois deste, sucederam-se muitos outros protocolos, que tiveram por alvo diferentes genes.

Durante as últimas duas décadas, houve aumento no número de protocolos clínicos aprovados, exceto no ano 2000, quando decaiu devido à morte de um paciente após a injeção sistêmica com vetor adenoviral, para o tratamento da deficiência de ornitina transcarbamilase. Essa foi a primeira morte atribuída diretamente ao uso do vetor, gerando temor devido ao risco em potencial do procedimento. Porém, a comunidade científica reforçou as medidas de segurança e, novamente, o número de protocolos de pesquisa aprovados aumentou, chegando até cerca de 100 protocolos aprovados por ano no mundo.

Dentre as doenças pesquisadas destacam-se os genes relacionados com o câncer (65%), seguidos por genes relacionados com doenças cardiovasculares (9%) e doenças monogênicas (8%). Um número menor de protocolos tem por alvo genes relacionados com doenças infecciosas, neurológicas ou oculares, entre outras.

A maioria desses protocolos foi realizada nos EUA e na Inglaterra, com uso preferencial de vetores virais, principalmente adenovírus e retrovírus. Cabe destacar que os protocolos ocorrem em várias fases: fase I (61%), fase I/II (20%), fase II (16%), fase II/III (1%) e fase III (2%). A seguir faremos um resumo dos progressos mais relevantes na terapia gênica.

Terapia gênica do câncer

Atualmente, é amplamente aceito ter o câncer um fortíssimo componente de origem genética, sendo desencadeado por danos no DNA causados por agentes carcinogênicos ou espontaneamente durante a replicação do DNA. A impossibilidade de reparação do DNA mutado de uma célula leva à sua morte mediante processos controlados pela própria célula. Porém, a falha em alguns desses mecanismos de morte celular ou a falta de controle em certas etapas do ciclo celular pode lhe dar uma vantagem de crescimento. Essa célula, com vantagens em sua sobrevivência, constitui o início do tumor que levará ao câncer.

A terapia gênica do câncer tem por alvos principais os genes associados ao ciclo celular, além dos encontrados nas vias de sinalização. Assim, um grande número de protocolos baseia-se na reposição do gene p53, que é o principal gene regulador do ciclo celular, no qual há as mutações mais comuns no câncer. O p53 é conhecido como o guardião do genoma porque ele é o responsável pela morte da célula quando esta tem dano irreparável no DNA.

São vários os tipos de protocolos clínicos utilizados na terapia gênica do câncer:

Imunoterapia

É um tipo de tratamento que estimula o sistema imunológico com a administração do antígeno ao qual o paciente é sensível, de modo progressivo e gradual, produzindo anticorpos, aumentando a resistência e diminuindo

a sensibilidade específica contra o agente biológico. Os resultados da terapêutica do câncer dependem de fatores que se relacionam com o indivíduo, o tumor e a instituição de saúde que se propõe a tratá-lo.

A imunoterapia é classificada em ativa e passiva, de acordo com as substâncias utilizadas e os seus mecanismos de ação. Na imunoterapia ativa, substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica (imunoterapia inespecífica) e as vacinas (imunoterapia específica) são administradas com a finalidade de intensificar a resistência à doença. A imunoterapia específica pode ser autóloga, quando vacinas e soros são produzidos a partir de partículas coletadas do próprio paciente, ou heteróloga, quando as mesmas não são próprias do paciente.

A estimulação imune ativa e inespecífica para o câncer por meio de adjuvantes, como BCG, levamisol, isoprinosina, *Corynebacterium parvum*, injetados em locais de crescimento tumoral para ativar macrófagos, vem sendo praticada há muitos anos.

Na imunoterapia passiva ou adotiva, anticorpos ou células mononucleares exógenas são administrados, objetivando proporcionar capacidade imunológica de combate à doença. O desenvolvimento de tumores induzidos por vírus pode ser bloqueado por vacinação com antígenos virais. Essa abordagem tem tido sucesso em reduzir a incidência de doenças malignas e evitar o linfoma induzido pelo herpes-vírus, chamado doença de Marek, em crianças. Pode também reduzir a incidência do hepatocarcinoma subsequente à infecção do fígado pelo vírus da hepatite B.

Recentemente, a FDA recomendou a aprovação da primeira vacina de células dendríticas modificadas geneticamente. Existe também a terapia gênica denominada vacina de DNA, que, em vez da utilização de uma proteína ou um vírus completo inativado, possibilita que o paciente receba o gene que codifica uma proteína típica do agente agressor. Assim, o organismo do paciente passará a fabricar permanentemente a proteína exógena, estimulando seu próprio sistema imune.

Vírus oncolíticos

Os vírus oncolíticos replicam-se seletivamente dentro de células tumorais, causando a morte da célula e liberando mais vírus, que podem infectar as células tumorais. Os primeiros protocolos clínicos testaram um adenovírus (ONIX-015) com capacidade de replicar-se em células deficientes de p53. Pelo menos 15 protocolos clínicos utilizando esse vírus foram realizados. Outros vírus naturalmente oncolíticos (p. ex., o vírus da doença de Newcastle e o reovírus) têm sido testados em protocolos de fase I/II.

Genes suicidas

A terapia gênica que utiliza genes suicidas consiste na introdução de um gene que codifica uma enzima capaz de converter seu substrato em uma substância tóxica. Embora a eficácia da tecnologia de gene suicida para tratamento de tumores seja ainda controversa, alguns estudos obtiveram resultados animadores. Dentre eles, um ensaio clínico de fase I/II realizado na Finlândia, no qual a ressecção de tumores extremamente agressivos do sistema nervoso central, denominados glioblastomas, foi seguida por injeção, no leito cirúrgico, de um vetor adenoviral contendo o gene da timidina quinase de herpes-vírus. O procedimento prosseguiu com injeções intravenosas diárias de ganciclovir por 14 dias. A terapia gênica resultou em aumento significativo da sobrevida do grupo de 17 pacientes tratados por terapia gênica, quando comparado a um grupo de 19 pacientes tratados com terapia convencional, ou quando comparado a uma população controle de 36 pacientes previamente tratados por métodos convencionais na mesma unidade de neurocirurgia, nos 2 anos anteriores ao ensaio. O vetor utilizado nesse estudo está sendo desenvolvido pela empresa Ark Therapeutics, que, recentemente, relatou resultados positivos significativos de um estudo multicêntrico de fase III com 250 pacientes e, em fevereiro de 2009, obteve na França a primeira autorização para uso do produto, denominado Cerepro®.

Terapia gênica para o tratamento de doenças genéticas

Imunodeficiência combinada grave

A imunodeficiência combinada grave (SCID) é um grupo de distúrbios hereditários caracterizados por uma forte redução ou ausência da função dos linfócitos T. Dois estudos, com um total de 20 crianças, demonstraram que células CD34 autólogas podem ser transduzidas *in vitro* e logo reinfundidas no paciente. Estas aumentam de número e possibilitam a formação de linfócitos funcionais. Como efeito secundário, observou-se que quatro

pacientes desenvolveram leucemia linfoblástica aguda como resultado de mutagênese insercional, surpreendentemente por meio da ativação do mesmo proto-oncogene (LMO-2). Também foram tratados dois pacientes adultos; porém, não houve nenhum efeito, o que sugere restrições relacionadas com a idade.

Deficiência de adenosina desaminase

A imunodeficiência combinada grave devido à falta de adenosina desaminase (ADA-SCID) é um distúrbio raro, porém fatal, caracterizado por defeitos imunológicos e toxicidade sistêmica causada pelo acúmulo de metabólitos de purina. O tratamento usual é o transplante de célulastronco hematopoéticas de um doador com HLA idêntico ou a reposição com PEG-ADA. Desde 1990, mais de 35 pacientes entraram em um protocolo clínico multicêntrico de fase I/II baseado na infusão de linfócitos autólogos ou células-tronco transduzidas *ex vivo* com um vetor retroviral que carrega os genes ADA. O seguimento desses casos demonstra a persistência do gene nas células corrigidas por mais de 12 anos. Apesar dos bons resultados, as células-tronco modificadas apresentam baixa capacidade para unir-se ao tecido e dar origem a novas células; por isso, a partir de 2000, novos protocolos clínicos abordam essa questão. Os protocolos clínicos avaliados até o momento têm evidenciado segurança e eficácia na terapia gênica para ADA-SCID.

Fibrose cística

A fibrose cística é um distúrbio de um gene simples que codifica para uma bomba transportadora de cloreto. Já houve 25 protocolos clínicos de fase I/II com 400 pacientes no total, fazendo uso de várias técnicas de terapia gênica, desde transferência gênica não viral até o uso de uma variedade de vetores virais. Os adenovírus, usados inicialmente, foram substituídos por vírus adenoassociados de primeira geração; porém, os últimos protocolos foram descontinuados por terem tido resultados pouco satisfatórios. Os protocolos que utilizaram vetores não virais alcançaram uma correção do gene de aproximadamente 25%. A transferência gênica ao epitélio pulmonar e a correção parcial da função do gene CFTR têm demonstrado o potencial da terapia gênica nesses casos.

Doença de Huntington

Essa é uma doença monogênica dominante neurodegenerativa, causada pela amplificação de sequências CAG no gene IT5, que codifica para a proteína Huntington. Só existem protocolos pré-clínicos utilizando siRNA dirigido contra o gene IT5 para diminuir a quantidade da proteína aberrante. Outro tipo de abordagem é o uso de fatores neurotróficos que evitem a morte dos neurônios; nesse caso, um protocolo clínico avalia a segurança do uso de microcápsulas sintéticas contendo células transfectadas com CNTF (*ciliary neurotrophic factor*). Uma vez implantadas nos pacientes, elas não causam resposta imune e produzem a proteína terapêutica.

Deficiência de ornitina transcarbamilase

A deficiência dessa enzima conduz a uma síndrome que apresenta elevados níveis de amônio. Para reposição dessa enzima por terapia gênica, foi realizado um protocolo clínico de fase I em adultos com deficiência parcial dessa enzima. Os pacientes receberam uma infusão, na artéria hepática, de um vetor adenoviral que codifica o gene para ornitina transcarbamilase. Os primeiros resultados mostraram pequena transferência gênica e alguma toxicidade quando doses altas foram utilizadas. Um paciente apresentou inflamação grave e falência de vários órgãos, devido a uma exacerbada resposta imune inata contra o capsídio, o que levou à morte do paciente e consequente interrupção do protocolo.

Hemofilia

Como cada tipo de hemofilia é uma doença monogênica, o procedimento é o de introduzir o respectivo gene sadio (fator VIII ou fator IX, dependendo do tipo de hemofilia) em células do paciente, para que essas passem a produzir a proteína necessária. A terapia deve não apenas fazer o organismo voltar a produzir a proteína que falta, mas produzi-la em quantidade suficiente para restabelecer a saúde do paciente a longo prazo, idealmente por toda a vida.

Após extensos ensaios pré-clínicos em camundongos e cães, que demonstraram recuperação a longo prazo da atividade pró-coagulante mediada por fator IX introduzido por terapia gênica experimental, dois estudos de fase I/II foram realizados por um grupo da Universidade da Pensilvânia, com aplicação de um vetor derivado de vírus

adenoassociado (rAAV), contendo o gene codificante do fator IX em pacientes com hemofilia B. Não houve efeitos adversos sérios em nenhum dos pacientes testados. Os resultados indicaram potencial eficácia do tratamento, pois um paciente que recebeu uma dose elevada do rAAV-FIX por infusão hepática apresentou, entre 2 e 5 semanas após o tratamento, níveis terapêuticos de fator IX circulante acima de 10% da atividade normal, que é suficiente para sustentar a capacidade de coagulação sanguínea. Entretanto, o efeito terapêutico foi transitório, desaparecendo 6 semanas após o tratamento, acompanhado de aumento temporário e assintomático de níveis de transaminases. Os resultados desse e de outro paciente no mesmo estudo indicaram que os efeitos terapêuticos foram abolidos por degeneração das células do fígado nas quais foi introduzido o vetor, causada por uma resposta imune contra proteínas do vetor viral.

Outros ensaios clínicos utilizaram: transdução *ex vivo* de fibroblastos autólogos com um plasmídio que expressa uma molécula truncada do fator VIII; infusão intravenosa de um vetor retroviral codificante para o fator VIII; transferência gênica em músculo esquelético com um vetor adenoassociado a um minigene do fator IX; infusão intravenosa de um vetor adenoviral *gutted* (desprovido de sequências virais) que expressa o fator VIII. Até o momento, os melhores resultados foram alcançados com os vetores adenoassociados, com a expressão de um nível de proteína circulante de 10 a 12%, porém com poucas semanas de duração.

Deficiência de α1-antitripsina

A a1-antitripsina é uma proteína plasmática de 52 kDa secretada pelos hepatócitos, com efeitos antiproteases, anti-inflamatórios e antiapoptóticos. O alvo primário nos indivíduos com deficiência de a1-antitripsina é o pulmão, já que 90% são afetados por doenças pulmonares. Em humanos só foi utilizada a administração nasal e muscular para tentar repor o gene, sempre tentando expressá-lo no pulmão. Um protocolo clínico está avaliando a eficiência de um vetor adenoassociado, com administração intramuscular para minimizar a resposta imune. Após tratamento, encontrou-se uma expressão 100 vezes maior.

Distrofia muscular de Duchenne

As primeiras experiências com distrofias musculares ocorreram há 15 anos, após a clonagem da distrofina, o gene cujo defeito é responsável pela distrofia de Duchenne. Em alguns protocolos foi injetado um plasmídio que codificava a distrofina em três pacientes de 15 anos com Duchenne, sendo que nesses pacientes foi encontrada uma leve expressão da distrofina, 3 semanas após a transfecção. Já que o gene completo da distrofina é muito grande, é difícil utilizar vetores virais. Outra opção foi utilizar uma versão menor da distrofina, o que possibilitou maior eficiência de transdução no músculo ao utilizar vetores virais. A utilização de vírus adenoassociados, carregando microdistrofina, está sendo avaliada em seis pacientes com Duchenne entre 5 e 15 anos de idade.

Mucopolissacaridose tipo VI

A MPSVI, ou síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma doença metabólica hereditária causada pela deficiência da atividade da N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, uma enzima lisossomal envolvida na degradação do dermatan sulfato (DS). O tratamento atual é a reposição da enzima, cuja resposta é variável e incompleta. Estudos atuais tentam realizar uma terapia individualizada mais efetiva baseada, além da reposição da enzima, na administração de moléculas pequenas (siRNA e OAS) que possam inibir a enzima responsável pela síntese do substrato (deprivação do substrato) ou agir como uma chaperona, aumentando a atividade residual da enzima lisossômica (terapia de ativação enzimática).

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Pacientes com HF apresentam mutações no receptor LDL as quais o tornam incapaz de reduzir as apolipoproteínas B plasmáticas, resultando em elevadas concentrações de colesterol não HDL e aparecimento precoce de coronariopatia aterosclerótica. O mipomersen sódico, Kynamro®, uma terapêutica antissenso descrita previamente, reduz os níveis de apolipoproteína B, o colesterol plasmático total, o LDL-colesterol, o VLDL-colesterol e a lipoproteína A. Várias outras terapias gênicas estão em fase I e II para essa indicação e outras dislipidemias.

Xeroderma pigmentosum

O xeroderma *pigmentosum* (XP) é uma doença devastadora devida a defeitos graves no reparo de lesões mutagênicas do DNA que ocorrem após exposição à radiação solar. A maioria dos pacientes evolui para óbito em decorrência dos inúmeros cânceres de pele desencadeados pela ausência de fotoproteção. Um método seguro e bem-sucedido de correção genética com células totipotentes da epiderme de pacientes com XP foi recentemente estabelecido e os estudos pré-clínicos e de segurança resultaram promissores.

Terapia gênica para o tratamento de outras doenças

Doença de Alzheimer

Essa doença neurodegenerativa está sendo tratada em protocolos clínicos com fator de crescimento de nervos (NGF), utilizando células como vetores. Depois de 5 anos, os pacientes colocados nesse protocolo não têm apresentado resultados adversos; porém, não se pode ainda avaliar a eficiência pelo pequeno número de pacientes e a falta de controles.

Doenças coronarianas

Os objetivos da terapia gênica dentro do sistema cardiovascular estão basicamente focados no tratamento de processos isquêmicos, prevenção de síndromes pós-angioplásticas e na prevenção da formação de trombos. Os processos isquêmicos estão caracterizados pela ausência do aporte normal de oxigênio, o que pode ser revertido por meio de um aumento no número de vasos de pequeno calibre na zona do tecido afetado. É esse o fato que faz com que a angiogênese terapêutica tenha grande importância nesse tipo de tratamento. Atualmente são conhecidos um número considerável de fatores angiogênicos, como os da família dos fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF), os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator de crescimento placentário e as angiopoetinas 1 e 2. O uso de proteínas recombinantes VEGF-A ou adenovírus que expressaram VEGF-A ou VEGF-C resultou na recuperação de processos isquêmicos nos músculos esquelético, liso e cardíaco de animais. Nesses casos, as angiopoetinas 1 e 2 têm mostrado um efeito modulador sobre o VEGF, afetando a maturação e estabilidade dos novos vasos. Os riscos potenciais da terapia angiogênica são a estimulação da formação de vasos fracos e não funcionais e a vascularização de tumores.

Outro objetivo da terapia gênica está focado no tratamento preventivo da estenose pós-angioplástica, fenômeno que ocorre em 20% dos pacientes, nos primeiros 6 meses após o procedimento. A estratégia utilizada nesse tipo de caso aponta a inibição do desenvolvimento de músculo liso, a formação de tecido conectivo e o efeito não planejado dos fatores de crescimento. Com esse objetivo, utilizam-se RNA mensageiros antissenso, que bloqueiam a expressão de fatores específicos de crescimento e de proliferação. Um campo de aplicação de grande importância é a prevenção da aterogênese e da formação de trombos.

Doenças oculares

A terapia gênica aplicada aos olhos tem uma vantagem em relação à mesma terapia aplicada aos demais órgãos, devido à compartimentalização anatômica dos olhos, o que possibilita uma entrega local do vetor com pouca disseminação sistêmica. Já existem protocolos de fase I para o tratamento do principal tumor ocular em crianças, o retinoblastoma, no qual se utiliza um adenovírus que carrega um gene suicida. O tumor parece responder ao tratamento e só houve relato de inflamação moderada como efeito adverso ao tratamento. Outra doença ocular importante que está sendo alvo de tratamento é a degeneração macular relacionada com a idade, que é caracterizada por angiogênese patológica. Para tratá-la, está-se testando a injeção intravítrea de adenovírus, que expressa uma citosina antiangiogênica (o fator derivado do epitélio pigmentário ou PEDF). Os resultados demonstraram um possível efeito antiangiogênico dose-dependente.

Obstáculos ao uso da terapia gênica

Um dos grandes problemas da terapia gênica é a resposta do sistema imune do hospedeiro, que pode ser direcionada à nova proteína ou ao vetor. A resposta imune à proteína pode ocasionar sua inativação ou pode levar uma resposta autoimune aos tecidos transduzidos. A resposta imune ao vetor é dependente da dose do vetor e da variabilidade individual. O caso mais notório de resposta imune ao vetor ocorreu em 1999, quando um paciente de

18 anos, que participava de um estudo clínico relacionado com o tratamento de uma deficiência de ornitina transcarbamilase, foi a óbito por uma resposta inflamatória sistêmica. Essa reação foi atribuída ao vetor, um adenovírus.

Outra consequência adversa da utilização de vetores virais na terapia gênica é a recombinação do genoma viral com sequências do hospedeiro, o que pode levar à reativação, com replicação viral, e, consequentemente, à destruição celular.

A mutagênese causada pela integração viral é outra possível consequência adversa, apesar de alguns pesquisadores considerarem ser desprezível o risco do desenvolvimento de câncer, uma vez que é resultado de múltiplas mutações. Em 2002, foi descrito o desenvolvimento de uma doença linfoproliferativa de tipo leucêmico em crianças que participavam de um estudo clínico para o tratamento de uma imunodeficiência grave.

Um dos maiores obstáculos à terapia gênica é de ordem farmacocinética. Dentre os fenômenos que devem ser solucionados estão: a distribuição do vetor, a fração do vetor captada pelas células-alvo, o tráfego do material genético nas organelas celulares, a taxa de depuração ou degradação do DNA, o nível e a estabilidade do mRNA e da proteína que são produzidos, a compartimentalização intracelular da proteína e a destinação da proteína.

Além desses fatores, o direcionamento do transgene para as células-alvo é outro obstáculo para a eficiência da terapia gênica. O aumento da eficiência do vetor viral em infectar células específicas pode resultar na redução de respostas imunes devido à redução na quantidade necessária de vetor para atingir o efeito terapêutico. Algumas técnicas têm sido empregadas para aumentar o direcionamento do transgene: *pseudotyping* (alteração no tropismo do vetor pela substituição de proteínas receptoras), utilização de anticorpos biespecíficos e alteração dos genes do capsídio.

Produtos comerciais

Os produtos comerciais terapêuticos derivados da ou para a terapia gênica também são de importância crescente. Em 2003, a China transformou-se no primeiro país do mundo a aprovar a comercialização de um fármaco que é produto de métodos de terapia gênica, o Gendicine. Este é um adenovírus recombinante modificado para expressar o gene p53 humano. Esse gene é ubiquamente encontrado em células normais e é o gene supressor de tumores mais estudado. O vetor é um adenovírus sorotipo V de replicação incompetente cuja região E1 foi deletada; desse modo, restringe-se o vírus a um só ciclo de replicação. Esse medicamento é usado para tratar o câncer de cabeça e pescoço. Porém, o Advexin, uma abordagem de terapia de gene semelhante da empresa Introgen Therapeutics, foi recusado pela FDA em 2008. Como relatado anteriormente, novos produtos para doenças atualmente sem tratamento estão sendo liberados com mais facilidade, como é o caso do vírus do Ebola. A atual epidemia na África levou à liberação de um siRNA contra o vírus, já testado em macacos, com bons resultados, para seu uso em humanos infectados com o vírus do Ebola.

Considerações finais

Apesar de todas as dificuldades inerentes à exploração de novas áreas do conhecimento, a terapia gênica é extremamente promissora não somente para o tratamento de diversas doenças, mas também na obtenção de novas metodologias para estudos de mecanismos biológicos nas células normais e alteradas, na produção de novos fármacos e na determinação de novos marcadores de doenças, possibilitando diagnóstico e seguimento mais efetivos.

As referências bibliográficas desta seção encontram-se em *http://gen-io.grupogen.com.br*.

Apêndice | Valores de Referência em Análises Clínicas

Coordenadora
Kaline Medeiros Costa Pereira

Valores de Referência em Análises Clínicas

Kaline Medeiros Costa Pereira e Equipe de Assessoria Médica em Análises Clínicas do Fleury Medicina e Saúde

2,5-hexanodiona

- Amostra: urina
- Método: cromatografia gasosa
- Valor de referência:
  - População em geral: não disponível
  - Índice biológico máximo permitido: 5 µg/g creatinina.

5′-nucleotidase

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico cinético
- Valor de referência: entre 0 e 10 U/ℓ.

11-desoxicorticosterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: adultos em condições basais, até 25 ng/dℓ.

11-desoxicortisol

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: adultos em condições basais, até 45 ng/dℓ.

11-desoxicortisol após estímulo com hormônio adrenocorticotrópico

- Amostra: sangue

- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: adultos em condições basais, até 45 ng/dℓ (até 1,3 nmol/ℓ); 60 min após o estímulo, até 140 ng/dℓ (até 4,0 nmol/ℓ).

17-alfa-hidroxiprogesterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: Tabela A.1.

Tabela A.1 Condições basais.

Fase da vida		Valor (ng/dℓ)
Neonato não prematuro		Até 500
1 a 12 meses		Até 173
Pré-púberes		Até 86
Sexo feminino	Fase folicular	Até 110
	Fase lútea	86 a 400
Sexo masculino		Até 170

17-hidroxipregnenolona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: Tabela A.2.

18-hidroxicorticosterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: entre 8 e 10 h da manhã, na posição deitada, 4 a 37 ng/dℓ.

Acanthamoeba, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em ágar não nutriente, previamente semeado com *E. coli* ou *E. aerogenes*
- Valor de referência: negativo.

Acanthamoeba, pesquisa direta

- Amostra: vários materiais
- Método: coloração de Giemsa
- Valor de referência: ausência de cistos ou trofozoítos de *Acanthamoeba* spp.

Acetilcolina, anticorpos ligadores do receptor

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio

- Valor de referência:
  - Negativo: até 0,2 nmol/ℓ
  - Indeterminado: 0,21 a 0,49 nmol/ℓ
  - Positivo: igual ou superior a 0,5 nmol/ℓ.

Acetona

- Amostra: sangue ou urina (duas amostras isoladas, uma coletada na pré-jornada e outra na pós-jornada de trabalho)
- Método: cromatografia gasosa
- Valor de referência:
  - Sangue: não detectável na população não exposta
  - Urina: até 100 µg/ℓ na população exposta (índice biológico máximo permitido). Não estabelecido na população não exposta.

Ácido 5-hidroxi-indolacético

- Amostra: urina de 24 h
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 2,0 e 7,0 mg/24 h.

Tabela A.2 Valores de referência da 17-hidroxipregnenolona.

Idade	Sexo	Valor (ng/dℓ)
1 a 29 dias	Ambos	Até 3013
1 a 11 meses		Até 624
1 a 5 anos		Até 152
6 a 9 anos		Até 72
10 a 13 anos		Até 153
14 a 17 anos	Feminino	Até 909
Pré-menopausa		Até 905
Pós-menopausa		Até 286
14 a 17 anos	Masculino	Até 128
Adultos		Até 905

Ácido ascórbico

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 0,6 e 2,0 µg/dℓ.

Ácido deltaminolevulínico

- Amostra: urina de 24 h
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 1,3 e 7,0 mg/24 h.

Ácido dietilaminolisérgico

- Amostra: urina
- Método: ensaio imunoenzimático múltiplo, cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: não detectável.

Ácido fólico

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Deficiente: até 3,4 ng/mℓ
  - Limítrofe: 3,4 a 5,4 ng/mℓ
  - Normal: superior a 5,4 ng/mℓ.

Ácido hipúrico

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: até 1,5 g/g de creatinina. Índice biológico máximo permitido de 2,5 g/g de creatinina.

Ácido homovanílico

- Amostra: urina, amostra isolada ou de 24 h
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Urina de 24 h: inferior a 8 mg/24 h em adultos
  - Amostra isolada de urina: Tabela A.3.

Ácido mandélico

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: índice biológico máximo permitido
  - Exposição ao estireno: 0,8 g/g de creatinina
  - Exposição ao etilbenzeno: 1,5 g/g de creatinina. Não estabelecido na população geral.

Ácido metil-hipúrico

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: índice biológico máximo permitido de 1,5 g/g de creatinina. Não detectável na população não exposta.

Tabela A.3 Valores de referência da amostra isolada de urina.

Idade	Valor (µ/mg creatinina)
Menos de 1 ano	Inferior a 35
1 ano	Inferior a 23
2 a 4 anos	Inferior a 13,5

5 a 9 anos	Inferior a 9
10 a 14 anos	Inferior a 12

Ácido metilmalônico

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: inferior ou igual a 0,50 mmol/ℓ.

Ácido orótico

- Amostra: urina
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: Tabela A.4.

Ácido oxálico

- Amostra: urina, amostra isolada ou de 24 h
- Método:
  - Oxalato: colorimétrico automatizado
  - Creatinina: picrato alcalino automatizado
- Valor de referência:
  - Urina de 24 h
    - Crianças: 13 a 36 mg/24 h
    - Adulto do sexo feminino: 24 a 47 mg/24 h
    - Adulto do sexo masculino: 17 a 43 mg/24 h
  - Amostra isolada de urina: Tabela A.5.

Ácido úrico

- Amostra: sangue, líquido cavitário (ascítico, pleural, sinovial etc.), urina em amostra isolada ou de 24 h
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue
    - Sexo feminino: 2,4 a 5,7 µg/dℓ
    - Sexo masculino: 3,4 a 7,0 µg/dℓ
  - Líquido sinovial: valor próximo ao do soro coletado na mesma ocasião
  - Urina de 24 h: 0,25 a 0,75 g/dia
  - Amostra isolada de urina: Tabela A.6.

Ácido úrico, depuração

- Amostra: sangue e urina de 12 h
- Método:
  - Ácido úrico: enzimático colorimétrico
  - Creatinina: cinético colorimétrico
- Valor de referência: entre 6 e 12% da depuração de creatinina.

Tabela A.4 Valores de referência do ácido orótico.

Idade	Valor (mmol/mol creatinina)
Menos de 2 semanas	1,4 a 5,3
2 semanas a 1 ano	1,0 a 3,2
2 a 10 anos	0,5 a 3,3
11 anos ou mais	0,4 a 1,2

Tabela A.5 Valores de referência da amostra isolada de urina para o ácido oxálico.

Idade	Valor (mg oxalato/g creatinina)
1 a 6 meses	56 a 175
6 a 12 meses	48 a 139
1 a 2 anos	40 a 103
2 a 3 anos	32 a 80
3 a 5 anos	24 a 64
5 a 7 anos	24 a 56
Acima de 7 anos	16 a 48

Tabela A.6 Valores de referência da amostra isolada de urina para o ácido úrico.

Idade	Valor (mg ácido úrico/g creatinina)
1 a 6 meses	1.189 a 2.378
6 a 12 meses	1.040 a 2.229
1 a 2 anos	743 a 2.080
2 a 3 anos	698 a 1.932
3 a 5 anos	594 a 1.635
5 a 7 anos	446 a 1.189
7 a 10 anos	386 a 832
10 a 14 anos	297 a 654
Acima de 14 anos	297 a 594

Ácido valproico

- Amostra: sangue
- Método: turbidimétrico
- Valor de referência: entre 50 e 100 mg/mℓ; nível tóxico superior a 120 mg/mℓ.

Ácido vanilmandélico

- Amostra: urina, amostra isolada ou de 24 h
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Amostra isolada de urina: Tabela A.7

- Urina de 24 h: Tabela A.8.

Ácidos biliares totais

- Amostra: sangue
- Método: enzimático
- Valor de referência: ≤ a 10 mmol/ℓ.

Ácidos graxos de cadeia muito longa

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência:
  - Ácidos graxos insaturados: Tabela A.9
  - Ácido pristânico: Tabela A.10
  - Ácido fitânico: Tabela A.10
  - Razão ácidos pristânico/fitânico: Tabela A.10.

Tabela A.7 Valores de referência da amostra isolada de urina para o ácido vanilmandélico.

Idade	Valor (mg/g creatinina)
1 a 6 meses	3 a 17
6 a 12 meses	2 a 15
1 a 5 anos	2 a 10
Acima de 5 anos	1,5 a 7

Tabela A.8 Valores de referência da urina de 24 h para o ácido vanilmandélico.

Idade	Valor (mg/24 h)
1 a 6 meses	0,1 a 1,0
6 a 12 meses	0,2 a 1,5
1 a 5 anos	0,5 a 2,5
5 a 10 anos	0,8 a 3,0
10 a 15 anos	1,0 a 6,0
Acima de 15 anos	2,0 a 7,0

Tabela A.9 Valores de referência dos ácidos graxos insaturados.

Razão	Valor (µmol/ℓ)
C22:0	≤ 96,3
C24:0	≤ 91,4
C26:0	≤ 1,30
Razão C24:0/C22:0	≤ 1,39
Razão C26:0/C24:0	≤ 0,023

Tabela A.10 Valores de referência dos ácidos graxos de cadeia muito longa.

Idade (meses)	Valor (mmol/ℓ)
Ácido pristânico	
0 a 4	≤ 0,60
5 a 8	≤ 0,84
9 a 12	≤ 0,77
13 a 24	≤ 1,47
Acima de 24	≤ 2,98
Ácido fitânico	
0 a 4	≤ 5,28
5 a 8	≤ 5,70
9 a 12	≤ 4,40
13 a 24	≤ 8,62
Acima de 24	≤ 9,88
Razão ácidos pristânico/fitânico	
0 a 4	≤ 0,35
5 a 8	≤ 0,28
9 a 12	≤ 0,23
13 a 24	≤ 0,24
Acima de 24	≤ 0,39

Ácidos graxos livres totais

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: a partir dos 16 anos, 0,00 a 0,72 mmol/ℓ.

Ácidos graxos, perfil

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: Tabela A.11.

Ácidos orgânicos

- Amostra: urina
- Método: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: descritivo, sendo referidos os valores anormais que sejam clinicamente relevantes.

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

- Amostra: sangue

- Método: ensaio quimioluminométrico empregando dois anticorpos que reconhecem a molécula de ACTH por dois sítios antigênicos diferentes, reconhecendo apenas a molécula intacta
- Valor de referência: condições basais, entre 7 e 10 da manhã, até 46 pg/mℓ.

Actina, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Tabela A.11 Valores de referência para o perfil de ácidos graxos.

Ácido	1 a 31 dias de vida (mmoles/ℓ)	32 dias a 1 ano (mmoles/ℓ)	2 a 17 anos (mmoles/ℓ)	Acima de 18 anos (mmoles/ℓ)
Ácido láurico, C12:0	6 a 190	6 a 190	5 a 80	6 a 90
Ácido mirístico, C14:0	30 a 320	30 a 320	40 a 290	30 a 450
Ácido hexadecenoico, C16:1 ômega 9	21 a 69	21 a 69	24 a 82	25 a 105
Ácido palmitoleico, C16:1 ômega 7	20 a 1.020	20 a 1.020	100 a 670	110 a 1130
Ácido palmitico, C16:0	720 a 3.120	720 a 3.120	960 a 3.460	1.480 a 3.730
Ácido gamalinolênico, C18:3 ômega 6	6 a 110	6 a 110	9 a 130	16 a 150
Ácido alfalinolênico, C18:3 ômega 3	10 a 190	10 a 190	20 a 120	50 a 130
Ácido linoleico, C18:2 ômega 6	350 a 2.660	1.000 a 3.300	1.600 a 3.500	2.270 a 3.850
Ácido oleico, C18:1 ômega 9	250 a 3.500	250 a 3.500	350 a 3.500	650 a 3.500
Ácido vacênico, C18:1 ômega 7	140 a 720	140 a 720	320 a 900	280 a 740
Ácido esteárico, C18:0	270 a 1.140	270 a 1.140	280 a 1.170	590 a 1.170
EPA, C20:5 ômega 3	2 a 60	2 a 60	8 a 90	14 a 100
Ácido araquidônico, C20:4 ômega 6	110 a 1.110	110 a 1.110	350 a 1.030	520 a 1.490
Ácido mead, C20:3 ômega 9	8 a 60	3 a 24	7 a 30	7 a 30
Ác. homogamalinolênico, C20:3 ômega6	630 a 170	30 a 170	60 a 220	50 a 250
Ácido araquídico, C20:0	30 a 120	30 a 120	30 a 90	50 a 90
DHA, C22:6 ômega3	10 a 220	10 a 220	30 a 160	30 a 250
DPA, C22:5 ômega6	3 a 70	3 a 70	10 a 50	10 a 70
DPA, C22:5 ômega3	6 a 110	6 a 110	30 a 270	10 a 210

DTA, C22:4 ômega6	2 a 50	2 a 50	10 a 40	10 a 80
Ácido docosenoico, C22:1	2 a 20	2 a 20	4 a 13	4 a 13
Ácido nervônico, C24:1 ômega 9	30 a 150	30 a 150	50 a 130	60 a 100
Relação triene/tetraene	0,017 a 0,083	0,013 a 0,050	0,013 a 0,050	0,010 a 0,038
Ácido saturado total	1,2 a 4,6	1,2 a 4,6	1,4 a 4,9	2,5 a 5,5
Ácido monossaturado total	0,3 a 4,6	0,3 a 4,6	0,5 a 4,4	1,3 a 5,8
Ácido polissaturado	1,1 a 4,9	1,1 a 4,9	1,7 a 5,3	3,2 a 5,8
Ômega 3 total	0,0 a 0,4	0,0 a 0,4	0,1 a 0,5	0,2 a 0,5
Ômega 6 total	0,9 a 4,4	0,9 a 4,4	1,6 a 4,7	3,0 a 5,4
Ácidos graxos totais	3,3 a 14	3,3 a 14	4,4 a 14,3	7,3 a 16,8

Adenosina deaminase

- Amostra: sangue, liquor ou líquido cavitário (ascítico, pleural, sinovial ou pericárdico)
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue: 10 a 25 U/ℓ
  - Liquor: até 9 U/ℓ
  - Demais: até 40 U/ℓ.

Adenovírus, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: fixação de complemento
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 1:8
  - Reagente: igual ou superior a 1:8.

Adenovírus, imuno-histoquímica

- Amostra: fragmentos de tecidos obtidos por biopsia ou ressecção cirúrgica fixados em formol a 10% tamponado ou em outro fixador, ou fragmentos de tecidos incluídos em blocos de parafina
- Método: fragmentos de tecidos seccionados a 4 m são desparafinizados, hidratados e submetidos a bloqueio da peroxidase endógena com sucessivos banhos de água oxigenada. A seguir, são incubados com anticorpo primário *overnight* a 4°C, depois com o anticorpo secundário biotinilado à 37°C por 30 min e em seguida com o complexo streptavidina-biotina-peroxidase (SABC) ou fosfatase alcalina à 37°C por 30 min. Por fim, a reação é revelada com diaminobenzidine (dab) e contracorada com hematoxilina de Harris. Preparados citológicos podem também ser submetidos a exame imunocitoquímico através de técnica semelhante
- Valor de referência: negativo.

Adiponectina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: Tabela A.12.

Alanina aminotransferase

- Amostra: sangue
- Método: cinético UV
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: até 31 U/ℓ
  - Sexo masculino: até 41 U/ℓ.

Tabela A.12 Valores de referência para a adiponectina.

Índice de massa corpórea	Sexo masculino (µg/mℓ)	Sexo feminino (µg/mℓ)
< 25	4 a 26	5 a 37
25 a 30	4 a 20	5 a 28
> 30	2 a 20	4 a 22

Albumina

- Amostra: sangue ou líquido ascítico ou pleural
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue: 3,5 a 5,2
  - Líquido cavitário: não se aplica.

Aldolase

- Amostra: sangue
- Método: enzimático UV
- Valor de referência: até 7,6 U/-ℓ.

Aldosterona

- Amostra: sangue ou urina
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - Sangue: dieta normossódica em repouso de 2,0 a 16,0 ng/dℓ
  - Em posição ortostática: 4,0 a 31,0 ng/dℓ
  - Urina: 6,0 a 25,0 mg/volume 24 h.

Aldosterona após infusão de salina

- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - Suspeita de hiperaldosteronismo primário: 6 a 10 ng/dℓ
  - Confirmatório: superior a 10 ng/dℓ.

Alfa-1-antitripsina

- Amostra: sangue ou fezes
- Método:

    - Sangue: imunonefelométrico
    - Fezes: imunodifusão radial
- Valor de referência:
    - Sangue: 88 a 174 µg/dℓ (pode variar dependendo da etnia)
    - Fezes: até 3,0 µg/g fezes secas.

Alfa-1-antitripsina, fenotipagem

- Amostra: sangue
- Método: técnica qualitativa, com focalização isoelétrica em gel de poliacrilamida
- Valor de referência: entre 100 e 190 µg/dℓ.

Alfa-1-glicoproteína ácida

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: entre 50 e 120 µg/dℓ.

Alfafetoproteína

- Amostra: sangue ou liquor
- Método:
    - Sangue: ensaio eletroquimioluminométrico
    - Liquor: ensaio imunofluorométrico
- Valor de referência:
    - Sangue
        - Sexo feminino após 2 anos até 20 µg/ℓ
        - Sexo masculino após 2 anos: até 15 µg/ℓ
    - Liquor: indetectável.

Alfagalactosidase

- Amostra: sangue
- Método: fluorimétrico
- Valor de referência: 4 a 22 nmoles/h/mℓ.

Alfa-L-iduronidase

- Amostra: sangue
- Método: fluorimétrico
- Valor de referência: entre 6,8 e 13,7 nmoles/h/mℓ.

Alfatalassemia, análise molecular

- Amostra: sangue
- Método: análise do gene da alfaglobina por reação em cadeia da polimerase (PCR) multiplex
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Alumínio

- Amostra: sangue
- Método:
  - Sangue: espectrometria de absorção atômica com forno de grafite e correção de fundo pelo sistema Zeeman, em ambiente com controle de material particulado (sala limpa)
  - Urina: espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado
- Valor de referência:
  - Sangue: até 10 µg/ℓ para a população em geral e até 30 µg/ℓ para pacientes em programa regular de hemodiálise, com ferritina inferior a 800 µg/ℓ e saturação de transferrina inferior a 60%
  - Urina: 0 a 32,0 µg/24 h.

Alumínio pré e pós-administração de quelante

- Amostra: sangue
- Método: espectrometria de absorção atômica, com forno de grafite e correção de fundo pelo sistema Zeeman, em ambiente com controle de material particulado (sala limpa)
- Valor de referência: diferença de até 50 µg/ℓ entre a primeira e a segunda amostra.

Amicacina

- Amostra: sangue
- Método: imunoturbidimetria
- Valor de referência:
  - Administração a cada 12 h: vale de 5 a 10 µg/mℓ e pico de 15 a 30 µg/mℓ
  - Administração em dose única diária: vale inferior a 1 µg/mℓ e pico de 56 a 64 µg/mℓ.

Amilase

- Amostra: sangue, líquido cavitário (ascítico, pleural etc.) ou urina em amostra isolada, de 12 ou de 24 h
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue: entre 28 e 100 U/ℓ
  - Urina: até 460 U/ℓ (32 a 641 U/h em indivíduos normais)
  - Líquido cavitário: não se aplica.

Amilase, depuração

- Amostra: sangue e urina (isolada, de 12 ou 24 h)
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência: entre 1,2 e 3,8% (índice de depuração amilase/creatinina).

Amilase, isoenzimas

- Amostra: sangue
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência:
  - Salivar: 53 a 102 U/ℓ
  - Pancreática: 8 a 53 U/ℓ
  - Total: 110 U/ℓ.

Amiloidose familiar, análise molecular

- Método: análise direta das mutações por PCR
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Aminoácidos

- Amostra: sangue, urina ou liquor
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa
- Valor de referência:
  - Sangue: Tabela A.13
  - Urina: Tabela A.14
  - Liquor: Tabela A.15

Tabela A.13 Valores de referência para aminoácidos – sangue.

Agente	Idade	Valor (mmol/ℓ)	Agente	Idade	Valor (µmol/ℓ)
Alanina	Menos de 1 mês	83 a 447	Hidroxiprolina	Menos de 1 mês	13 a 72
	1 a 23 meses	119 a 523		1 a 23 meses	7 a 63
	2 a 17 anos	157 a 481		2 a 17 anos	6 a 32
	Mais de 18 anos	200 a 483		Mais de 18 anos	4 a 27
Glicina	Menos de 1 mês	133 a 409	Ácido glutâmico	Menos de 1 mês	51 a 277
	1 a 23 meses	103 a 386		1 a 23 meses	32 a 185
	2 a 17 anos	138 a 349		2 a 17 anos	9 a 109
	Mais de 18 anos	122 a 322		Mais de 18 anos	10 a 97
Valina	Menos de 1 mês	57 a 250	Fenilalanina	Menos de 1 mês	30 a 79
	1 a 23 meses	81 a 354		1 a 23 meses	31 a 92
	2 a 17 anos	130 a 307		2 a 17 anos	38 a 86
	Mais de 18 anos	132 a 313		Mais de 18 anos	40 a 74
Leucina	Menos de 1 mês	23 a 172	Ornitina	Menos de 1 mês	29 a 168
	1 a 23 meses	43 a 181		1 a 23 meses	19 a 139
	2 a 17 anos	65 a 179		2 a 17 anos	33 a 103
	Mais de 18 anos	73 a 182		Mais de 18 anos	27 a 83
Isoleucina	Menos de 1 mês	12 a 92	Glutamina	Menos de 1 mês	240 a 1194
	1 a 23 meses	10 a 109		1 a 23 meses	303 a 1459

	2 a 17 anos	33 a 97		2 a 17 anos	405 a 923
	Mais de 18 anos	34 a 98		Mais de 18 anos	428 a 747
Treonina	Menos de 1 mês	56 a 392	Lisina	Menos de 1 mês	66 a 226
	1 a 23 meses	40 a 428		1 a 23 meses	70 a 258
	2 a 17 anos	59 a 195		2 a 17 anos	98 a 231
	Mais de 18 anos	67 a 198		Mais de 18 anos	119 a 233
Serina	Menos de 1 mês	87 a 241	Histidina	Menos de 1 mês	40 a 143
	1 a 23 meses	83 a 212		1 a 23 meses	42 a 125
	2 a 17 anos	85 a 185		2 a 17 anos	54 a 113
	Mais de 18 anos	65 a 138		Mais de 18 anos	60 a 109
Prolina	Menos de 1 mês	87 a 375	Tirosina	Menos de 1 mês	33 a 160
	1 a 23 meses	104 a 348		1 a 23 meses	24 a 125
	2 a 17 anos	99 a 351		2 a 17 anos	31 a 108
	Mais de 18 anos	104 a 383		Mais de 18 anos	38 a 96
Asparagina	Menos de 1 mês	17 a 70	Triptofano	Menos de 1 mês	17 a 85
	1 a 23 meses	20 a 77		1 a 23 meses	16 a 92
	2 a 17 anos	23 a 70		2 a 17 anos	30 a 94
	Mais de 18 anos	31 a 64		Mais de 18 anos	40 a 91
Ácido aspártico	Menos de 1 mês	2 a 20	Arginina	Menos de 1 mês	14 a 135
	1 a 23 meses	2 a 14		1 a 23 meses	30 a 147
	2 a 17 anos	1 a 8		2 a 17 anos	38 a 122
	Mais de 18 anos	1 a 4		Mais de 18 anos	43 a 407
Metionina	Menos de 1 mês	13 a 45	Citrulina	Menos de 1 mês	3 a 35
	1 a 23 meses	12 a 50		1 a 23 meses	4 a 50
	2 a 17 anos	14 a 37		2 a 17 anos	9 a 52
	Mais de 18 anos	16 a 34		Mais de 18 anos	16 a 51

Tabela A.14 Valores de referência para aminoácidos – urina.

Agente	Idade	Valor (mmol/mol creatinina)	Agente	Idade	Valor (mmol/mol creatinina)
Alanina	Menos de 1 mês	45 a 264	Ácido glutâmico	Menos de 1 mês	4 a 19
	1 a 23 meses	16 a 294		1 a 23 meses	3 a 30
	2 a 17 anos	8 a 156		2 a 17 anos	≤ 10
	Mais de 18 anos	9 a 67		Mais de 18 anos	≤ 3
Glicina	Menos de 1 mês	215 a 2053	Fenilalanina	Menos de 1 mês	3 a 24
	1 a 23 meses	105 a 413		1 a 23 meses	6 a 39
	2 a 17 anos	23 a 413		2 a 17 anos	2 a 22
	Mais de 18 anos	≤ 330		Mais de 18 anos	2 a 9
Valina	Menos de 1 mês	2 a 20	Ornitina	Menos de 1 mês	≤ 39
	1 a 23 meses	4 a 21		1 a 23 meses	≤ 11
	2 a 17 anos	2 a 20		2 a 17 anos	≤ 5
	Mais de 18 anos	2 a 5		Mais de 18 anos	≤ 4
Leucina	Menos de 1 mês	≤ 23	Glutamina	Menos de 1 mês	≤ 355
	1 a 23 meses	≤ 24		1 a 23 meses	41 a 396
	2 a 17 anos	≤ 13		2 a 17 anos	18 a 188
	Mais de 18 anos	≤ 6		Mais de 18 anos	21 a 182
Isoleucina	Menos de 1 mês	≤ 9	Lisina	Menos de 1 mês	40 a 301
	1 a 23 meses	≤ 12		1 a 23 meses	56 a 543
	2 a 17 anos	≤ 5		2 a 17 anos	153 a 634
	Mais de 18 anos	≤ 3		Mais de 18 anos	145 a 634
Treonina	Menos de 1 mês	≤ 112	Histidina	Menos de 1 mês	40 a 301
	1 a 23 meses	9 a 158		1 a 23 meses	56 a 543
	2 a 17 anos	4 a 60		2 a 17 anos	9 a 425
	Mais de 18 anos	4 a 46		Mais de 18 anos	17 a 266

Serina	Menos de 1 mês	44 a 454	Tirosina	Menos de 1 mês	4 a 59
	1 a 23 meses	39 a 422		1 a 23 meses	10 a 69
	2 a 17 anos	13 a 127		2 a 17 anos	3 a 48
	Mais de 18 anos	10 a 71		Mais de 18 anos	3 a 19
Prolina	Menos de 1 mês	≤ 219	Triptofano	Menos de 1 mês	2 a 21
	1 a 23 meses	≤ 216		1 a 23 meses	5 a 46
	2 a 17 anos	≤ 11		2 a 17 anos	2 a 27
	Mais de 18 anos	≤ 2		Mais de 18 anos	2 a 14
Asparagina	Menos de 1 mês	8 a 42	Cistina	Menos de 1 mês	15 a 48
	1 a 23 meses	5 a 132		1 a 23 meses	6 a 28
	2 a 17 anos	3 a 42		2 a 17 anos	3 a 20
	Mais de 18 anos	7 a 37		Mais de 18 anos	3 a 13
Ácido aspártico	Menos de 1 mês	≤ 7	Arginina	Menos de 1 mês	≤ 30
	1 a 23 meses	≤ 11		1 a 23 meses	≤ 35
	2 a 17 anos	≤ 2		2 a 17 anos	≤ 8
	Mais de 18 anos	≤ 2		Mais de 18 anos	≤ 5
Metionina	Menos de 1 mês	≤ 7	Citrulina	Menos de 1 mês	≤ 4
	1 a 23 meses	≤ 7		1 a 23 meses	≤ 13
	2 a 17 anos	≤ 5		2 a 17 anos	≤ 4
	Mais de 18 anos	≤ 2		Mais de 18 anos	≤ 2
Hidroxiprolina	Menos de 1 mês	30 a 485			
	1 a 23 meses	2 a 345			
	2 a 17 anos	≤ 4			
	Mais de 18 anos	≤ 2			

Tabela A.15 Valores de referência para aminoácidos – liquor.

Agente	Idade	Valor (µmol/ℓ)	Agente	Idade	Valor (µmol/ℓ)
Ácido aspártico	Menos de 3	≤ 3	Tirosina	Menos de 3	9 a 41

	meses			meses	
	3 meses a 10 anos	< 1		3 a 23 meses	5 a 20
	Mais de 10 anos	≤ 2		2 a 10 anos	5 a 32
				Mais de 10 anos	5 a 18
Ácido glutâmico	Menos de 3 meses	1 a 9	Valina	Menos de 3 meses	11 a 31
	3 a 23 meses	≤ 5		3 a 23 meses	8 a 19
	2 a 10 anos	≤ 11		2 a 10 anos	2 a 37
	Mais de 10 anos	1 a 13		Mais de 10 anos	7 a 42
Hidroxiprolina	Menos de 3 meses	1 a 4	Metionina	Menos de 3 meses	2 a 14
	3 a 23 meses	≤ 2		3 a 23 meses	1 a 7
	2 a 10 anos	< 1		2 a 10 anos	≤ 9
	Mais de 10 anos	≤ 2		Mais de 10 anos	1 a 8
Serina	Menos de 3 meses	30 a 88	Isoleucina	Menos de 3 meses	3 a 11
	3 a 23 meses	22 a 61		3 a 23 meses	3 a 7
	2 a 10 anos	15 a 62		2 a 10 anos	2 a 13
	Mais de 10 anos	9 a 41		Mais de 10 anos	3 a 10
Asparagina	Menos de 3 meses	≤ 27	Leucina	Menos de 3 meses	7 a 22
	3 a 23 meses	≤ 13		3 a 23 meses	7 a 12
	2 a 10 anos	≤ 25		2 a 10 anos	8 a 27
	Mais de 10 anos	≤ 24		Mais de 10 anos	9 a 32
Glicina	Menos de 3 meses	3 a 26	Fenilalanina	Menos de 3 meses	4 a 31
	3 a 23 meses	≤ 12		3 a 23 meses	4 a 14
	2 a 10 anos	≤ 13		2 a 10 anos	≤ 25
	Mais de 10 anos	≤ 10		Mais de 10 anos	6 a 31
Glutamina	Menos de 3 meses	525 a 1583	Triptofano	Menos de 3 meses	≤ 6
	3 a 23 meses	386 a 742		3 a 23 meses	≤ 8
	2 a 10 anos	377 a 1738		2 a 10 anos	1 a 5

	Mais de 10 anos	361 a 1175		Mais de 10 anos	≤ 9
Histidina	Menos de 3 meses	8 a 32	Ornitina	Menos de 3 meses	≤ 26
	3 a 23 meses	4 a 25		3 a 23 meses	≤ 5
	2 a 10 anos	7 a 25		2 a 10 anos	≤ 5
	Mais de 10 anos	7 a 22		Mais de 10 anos	≤ 14
Treonina	Menos de 3 meses	23 a 104	Lisina	Menos de 3 meses	6 a 38
	3 a 23 meses	10 a 55		3 a 23 meses	3 a 29
	2 a 10 anos	8 a 85		2 a 10 anos	9 a 58
	Mais de 10 anos	12 a 64		Mais de 10 anos	19 a 60
Alanina	Menos de 3 meses	13 a 50	Citrulina	Menos de 3 meses	1 a 4
	3 a 23 meses	8 a 48		3 a 23 meses	≤ 3
	2 a 10 anos	5 a 62		2 a 10 anos	1 a 2
	Mais de 10 anos	1 a 107		Mais de 10 anos	≤ 2
Prolina	Menos de 3 meses	≤ 4	Arginina	Menos de 3 meses	2 a 27
	3 a 23 meses	≤ 2		3 a 23 meses	7 a 32
	2 a 10 anos	≤ 2		2 a 10 anos	9 a 31
	Mais de 10 anos	≤ 6		Mais de 10 anos	10 a 32

Amiodarona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 1,5 e 2,5 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 2,5 µg/mℓ
  - Desetilamiodarona: 1,5 a 2,5 µg/mℓ.

Amitriptilina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Amitriptilina: 50 a 300 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 400 ng/mℓ
  - Nortriptilina: 50 e 250 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 500 ng/mℓ.

Anaeróbios, antibiograma

- Amostra: vários materiais
- Método: etest, com resultados quantitativos em µg/mℓ
- Valor de referência: concentração mínima dos antimicrobianos que inibem o crescimento do microrganismo em µg/mℓ. A bactéria é considerada sensível ou resistente.

Anaeróbios, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: semeadura em diversos meios de cultura adequados e em atmosfera específica para isolamento de anaeróbios. Identificação do microrganismo por provas bioquímicas manuais e/ou automatizadas
- Valor de referência: negativo.

Androstenediona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Pré-púberes acima de 1 ano: até 50 ng/dℓ
  - Sexo feminino: 25 a 220 ng/dℓ
  - Sexo masculino: 30 a 180 ng/dℓ.

Anfetaminas

- Amostra: urina
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Confirmatório: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: negativo.

Angelman, síndrome, análise molecular

- Amostra: sangue
- Método: análise por MLPA para detectar a presença de grandes deleções, duplicações e/ou alterações no padrão de metilação na região associada à síndrome de Prader-Willi ou de Angelman
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Angiotensina, enzima conversora

- Amostra: sangue
- Método: cinético
- Valor de referência:
  - Entre 6 meses e 17 anos de idade: 13 a 100 U/ℓ
  - Adultos: 9 a 67 U/ℓ.

Antibiograma

- Amostra: vários materiais
- Método: difusão dos discos e/ou método automatizado *Vitek*
- Valor de referência: expressa se o microrganismo é sensível, resistente ou se possui sensibilidade intermediária

aos antimicrobianos testados, de acordo com as leituras dos halos de inibição (em mm).

Anticoagulante lúpico

- Amostra: sangue
- Método: realizado em três etapas sequenciais
  - Triagem: identificação de anormalidade em teste fosfolipídio-dependente utilizando reagentes com baixa concentração de fosfolipídios (tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPA] e teste com veneno da víbora de Russell [RVVT] diluído)
  - Estudo da mistura com plasma normal: comprovação de que a anormalidade é causada por um inibidor inespecífico e não por deficiências de fatores da coagulação
  - Confirmatório: caracterização da presença do inibidor inespecífico (anticoagulante lúpico) utilizando reagente com alta concentração de fosfolipídios (RVVT confirmatório e teste com fosfolipídio de fase hexagonal)
- Valor de referência:
  - 1ª etapa: ausência de inibidor se TTPA até 1,20; RVVT até 1,20 = ausência de inibidor
  - 2ª etapa: se há "correção" do tempo obtido na 1ª etapa, deficiência de fator(es). Se não há "correção" do tempo obtido na 1ª etapa, presença de um inibidor
  - 3ª etapa: ausência de inibidor se RVVT confirmatório até 1,19 e teste com fosfolipídio hexagonal inferior a 8 segundos.

Antiestreptolisina O (ASLO)

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: inferior a 200 UI/mℓ.

Antígeno carcinoembriônico

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Não fumantes: até 3,0 µg/ℓ
  - Fumantes: até 5,0 µg/ℓ
  - Limite de detecção: inferior a 0,2 µg/ℓ.

Antígeno prostático específico

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: até 4,0 ng/mℓ. Sensibilidade funcional de 0,03 ng/mℓ.

Antígeno prostático específico livre

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: inferior a 2,5 ng/mℓ para pacientes não submetidos a procedimentos cirúrgicos da próstata ou em tratamento específico.

Antígenos bacterianos

- Amostra: vários materiais
- Método: aglutinação de partículas de látex sensibilizadas com anticorpos monoclonais
- Valor de referência: negativo.

Antígenos capsulares bacterianos, liquor

- Amostra: liquor
- Método: reação rápida de aglutinação de partículas de látex sensibilizada por anticorpos específicos (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* A, B e C)
- Valor de referência: não reagente.

Antígenos inalatórios, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: fluorenzimoimunométrico
- Valor de referência: ausência de anticorpos.

Antígenos nucleares extraíveis, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Identificação: imunodifusão dupla de Ouchterlony
  - Quantificação: hemaglutinação passiva
- Valor de referência: não reagente.

Antitrombina III

- Amostra: sangue
- Método: quantificação funcional utilizando substrato cromogênico
- Valor de referência: entre 80 e 120% de atividade.

Apolipoproteína A-1

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 107 a 214 µg/dℓ
  - Sexo masculino: 90 a 170 µg/dℓ. Os intervalos de referência podem variar dependendo da etnia do indivíduo testado.

Apolipoproteína B

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 51 a 171 µg/dℓ
  - Sexo masculino: 56 a 162 µg/dℓ. Os intervalos de referência podem variar dependendo da etnia do indivíduo testado.

Arginina vasopressina

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: entre 1,0 e 13,3 pg/mℓ.

Arilsulfatase A

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 5 e 20 nmoles/h/mg de proteína.

Arsênico

- Amostra: urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência: até 10 µg/g creatinina. Índice biológico máximo permitido de 50 µg/g creatinina.

Aspartato aminotransferase

- Amostra: sangue
- Método: cinético UV
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: até 31 U/ℓ
  - Sexo masculino: até 37 U/ℓ.

Aspergillus, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: contraimunoeletroforese
- Valor de referência: não reagente.

Bacilo álcool-acidorresistente, pesquisa direta

- Amostra: linfa de lóbulo de orelha ou lesões cutâneas
- Método: exame microscópico direto do material após coloração de Ziehl-Neelsen
- Valor de referência: negativo.

Bacilo de Koch, pesquisa direta

- Amostra: escarro, urina, fezes, sangue menstrual, liquor, fragmentos de tecido, lavado gástrico, escovado brônquico, lavado broncoalveolar ou material de córnea
- Método: exame microscópico direto do material após coloração de Ziehl-Neelsen
- Valor de referência: negativo.

Bacterioscópico

- Amostra: vários materiais
- Método: exame microscópico direto do material clínico após coloração pelo método de Gram
- Valor de referência: ausência de microrganismos coráveis pelo método de Gram ou presença de determinados microrganismos considerados como parte da flora normal e de elementos celulares, dependendo do tipo de material

clínico.

Barbitúricos

- Amostra: urina
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Confirmatório: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: negativo.

BCR-ABL, hibridação *in situ*

- Amostra: medula óssea ou sangue periférico
- Método*:* hibridação *in situ* por fluorescência
- Valor de referência
  - Sonda: BCR-ABL DF
  - Controle: menos de 5% de células com rearranjo
  - Paciente:
    - Leucemia mieloide crônica ao diagnóstico: geralmente entre 60 e 90% de células com rearranjo
    - Leucemia linfoide aguda ou leucemia mieloide aguda: Philadelphia positivo com porcentagem variável, em geral superior a 20%
    - Demais situações: interpretação de positividade de acordo com a doença de base e a situação clínica do doente.

BCR-ABL, rearranjo por PCR

- Amostra: vários materiais
- Método: quantificação dos rearranjos gênicos de BCR/ABL e1ª2 e13ª2/e14ª2 por transcrição reversa e PCR em tempo real
- Valor de referência:
  - Rearranjo BCR/ABL do tipo e1ª2 (p190): indetectável
  - Rearranjo BCR/ABL dos tipos e13ª2/e14ª2 (p210): indetectável.

Bence Jones, proteínas

- Amostra: urina
- Método: eletroforese zonal em gel de agarose após concentração da urina por ultrafiltração. Caracterização imunoquímica por imunofixação com antissoros específicos para cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas. A proteína total é determinada pelo método colorimétrico de Pirogalol
- Valor de referência: negativo.

Benzodiazepínicos

- Amostra: urina
- Método: triagem (ensaio imunoenzimático)
- Valor de referência: negativo.

Berílio

- Amostra: sangue

- Método: espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado
- Valor de referência: inferior a 1,0 ng/mℓ. Limite de detecção de 0,2 ng/mℓ.

Betagalactosidase

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: 78 a 280 nmoles/h/mg proteína.

Betaglicosidase

- Amostra: sangue
- Método: fluorimétrico
- Valor de referência: entre 10 e 45 nmmol/h/mg proteína.

Beta-hidroxibutirato

- Amostra: sangue
- Método: enzimático
- Valor de referência:
  - Adulto: inferior a 0,28 mmol/ℓ
  - Pediátrico: 0,04 a 0,18 mmol/ℓ.

Beta-2-glicoproteína 1, autoanticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Anticorpos IgG
    - Não reagente: inferior a 15 U/mℓ
    - Indeterminado:15 a 20 U/mℓ
    - Reagente: superior a 20 U/mℓ
  - Anticorpos IgM
    - Não reagente: inferior a 10 U/mℓ
    - Indeterminado: 10 a 17 U/mℓ
    - Reagente: superior a 17 U/mℓ.

Beta-2-microglobulina

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Sangue: quimioluminométrico
  - Urina: imunoenzimático em micropartículas
- Valor de referência:
  - Sangue: inferior a 2,4 µg/ℓ
  - Urina: até 0,25 µg/ℓ.

Betatalassemia, análise molecular

- Amostra: sangue

- Método: análise do gene da cadeia beta da hemoglobina (gene HBB) por sequenciamento
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Bilirrubinas

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Adultos
    - Total: 0,20 a 1,0 µg/dℓ
    - Direta: 0 a 0,20 µg/dℓ
    - Indireta: 0,20 a 0,80 µg/dℓ
  - Neonato: Tabela A.16.

Biotinidase

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: 3,5 a 13,8 U/ℓ.

Bordetella pertussis, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em meio seletivo e identificação por soroaglutinação
- Valor de referência: negativo.

Bordetella pertussis e *parapertussis*, detecção do DNA por PCR

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Borrelia burgdorferi, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Confirmatório: *Western blot*
- Valor de referência: não reagente.

Bromazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 50 e 200 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 300 ng/mℓ.

Tabela A.16 Valores de referência para bilirrubina no neonato.

Idade		Valor (ng/dℓ)
Prematuro	1 dia	1 a 8

	2 dias	6 a 12
	3 a 5 dias	10 a 14
A termo	1 dia	2 a 6
	2 dias	6 a 10
	3 a 5 dias	4 a 8

Brometo

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 1.000 e 2.000 µg/mℓ. Nível tóxico igual ou superior a 3.000 µg/mℓ.

Brucella abortus, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: aglutinação e triagem, prova rápida em lâmina. Quantificação por prova lenta em tubo
- Valor de referência: não reagente.

C1 esterase, inibidor

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão radial
- Valor de referência: inibidor de C1 esterase de 14 a 30 µg/dℓ, com atividade funcional normal.

C1Q, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão radial
- Valor de referência: 10 a 25 µg/dℓ.

C2, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: imuno-hemólise radial
- Valor de referência: limite inferior de normalidade de 67%.

C3, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: entre 67 e 149 µg/dℓ.

C4, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: entre 10 e 38 µg/dℓ.

C5, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: nefelometria
- Valor de referência: entre 10,6 e 26,3 µg/dℓ.

CA 15-3

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: até 28 U/mℓ. Limite inferior de detecção de 1,0 U/mℓ.

CA 19-9

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: até 28 U/mℓ. Limite inferior de detecção inferior a 0,6 U/mℓ.

CA 72-4

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: inferior a 6,0 U/mℓ.

CA 125

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: até 35 U/mℓ. Limite inferior de detecção de 0,6 U/mℓ.

Cádmio

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: indetectável. Índice biológico máximo permitido de 1,0 µg/dℓ
  - Urina: até 2 µg/g creatinina. Índice biológico máximo permitido de 5 µg/g creatinina.

Cafeína

- Amostra: sangue
- Método: imunoensaio
- Valor de referência: entre 5 e 15 µg/mℓ. Nível tóxico igual ou superior a 30 µg/mℓ.

Cálcio

- Amostra: sangue ou urina de 24 h
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue
    - Até 6 anos de idade: 8,8 a 10,6 µg/dℓ

        - Acima de 6 anos: 8,6 a 10,3 µg/dℓ
    - Urina
        - Até 12 anos de idade: até 4 mg/kg peso corporal/dia
        - Adultos: 55 a 220 mg/dia.

Cálcio e creatinina em amostra isolada de urina

- Amostra: urina
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: relação cálcio/creatinina (mg/mg). Valores dependem da dieta
    - Até 6 meses de idade: inferior a 0,8
    - De 7 a 12 meses: inferior a 0,6
    - Acima de 1 ano: inferior a 0,2.

Cálcio ionizado

- Amostra: sangue
- Método: eletrodo íon-seletivo
- Valor de referência: entre 1,11 e 1,40 mmol/ℓ.

Calcitonina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico de dupla identificação
- Valor de referência:
    - Adultos do sexo feminino: até 5 pg/mℓ
    - Sexo masculino: até 12 pg/mℓ.

Calcitonina após estímulo com cálcio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico de dupla identificação
- Valor de referência:
    - Condições basais: adultos do sexo feminino até 5 pg/mℓ; sexo masculino até 12 pg/mℓ
    - Resposta normal do teste de estímulo: até 40 pg/mℓ.

Calcitonina após estímulo com cálcio e pentagastrina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico de dupla identificação
- Valor de referência:
    - Condições basais: adultos do sexo feminino, até 5 pg/mℓ; adultos do sexo masculino, até 12 pg/mℓ
    - Resposta normal do teste de estímulo: até 40 pg/mℓ.

Calcitonina após estímulo com pentagastrina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico de dupla identificação
- Valor de referência:
    - Condições basais: adultos do sexo feminino, até 5 pg/mℓ; adultos do sexo masculino, até 12 pg/mℓ

- Resposta normal do teste de estímulo: até 40 pg/mℓ.

Cálculo urinário

- Amostra: cálculo urinário, inteiro ou em fragmentos
- Método: químico, com análise dos elementos cálcio, magnésio, amônia, cistina, ácido úrico, oxalato, carbonato e fosfato
- Valor de referência: não se aplica.

Campylobacter jejuni, cultura

- Amostra: fezes
- Método: cultura em meio seletivo de Skirrow e incubação em microaerofilia a 42°C. Identificação por provas bioquímicas
- Valor de referência: negativo.

Canabinoides

- Amostra: urina
- Método: triagem (ensaio imunoenzimático)
- Valor de referência: negativo.

Candida albicans, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão
- Valor de referência: não reagente.

Carbamazepina

- Amostra: sangue
- Método: turbidimétrico
- Valor de referência: entre 4 e 12 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 15 µg/mℓ.

Carbamazepina-10,11-epóxido

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 0,2 e 2,0 µg/mℓ. Carbamazepina de 5 a 12 µg/mℓ.

Carboidratos, cromatografia

- Amostra: urina
- Método: cromatografia em camada delgada
- Valor de referência: ausência de açúcares.

Cardiolipina, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático

- Valor de referência:
  - Reagente: superior a 80 U GPL (IgG) ou MPL (IgM)
  - Moderadamente reagente: 20 a 80 U GPL ou MPL
  - Fracamente reagente: 10 a 19 U GPL ou MPL
  - Não reagente: inferior a 10 U GPL ou MPL.

Carnitina

- Amostra: sangue
- Método: espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: Tabela A.17.

Catecolaminas urinárias

- Amostra: urina, amostra isolada ou de 24 h
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência com detecção amperométrica
- Valor de referência: Tabela A.18.

Catecolaminas livres

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência, detecção eletroquímica
- Valor de referência: Tabela A.19.

Tabela A.17 Valores de referência para carnitina.

Agente	Idade	Valor (µmoles/ℓ)
Carnitina total	1 dia	23 a 68
	2 a 7 dias	17 a 41
	8 a 31 dias	19 a 59
	32 dias a 12 meses	38 a 68
	13 meses a 6 anos	35 a 84
	7 a 10 anos	28 a 83
	11 a 17 anos	34 a 77
	Adultos	34 a 78
Carnitina livre	1 dia	12 a 36
	2 a 7 dias	10 a 21
	8 a 31 dias	12 a 46
	32 dias a 12 meses	27 a 49
	13 meses a 6 anos	24 a 63
	7 a 10 anos	22 a 66
	11 a 17 anos	22 a 65
	Adultos	25 a 54
Acilcarnitina	1 dia	7 a 37

	2 a 7 dias	3 a 24
	8 a 31 dias	4 a 15
	32 dias a 12 meses	7 a 19
	13 meses a 6 anos	4 a 28
	7 a 10 anos	3 a 32
	11 a 17 anos	4 a 29
	Adultos	5 a 30
Razão acilcarnitina/carnitina livre	1 dia	0,4 a 1,7
	2 a 7 dias	0,2 a 1,4
	8 a 31 dias	0,1 a 0,7
	32 dias a 12 meses	0,2 a 0,5
	13 meses a 6 anos	0,1 a 0,8
	7 a 10 anos	0,1 a 0,9
	11 a 17 anos	0,1 a 0,9
	Adultos	0,1 a 0,8

Tabela A.18 Valores de referência para catecolaminas urinárias.

Agente	Idade	Valor (µg/g creatinina)
Amostra isolada de urina		
Epinefrina	Menos de 1 ano	< 375
	1 e 4 anos	< 82
	4 e 10 anos	< 93
	10 e 18 anos	< 58
	Adultos	< 44
Norepinefrina	Menos de 1 ano	< 310
	1 e 4 anos	< 290
	4 e 10 anos	< 108
	10 e 18 anos	< 105
	Adultos	< 110
Dopamina	Menos de 1 ano	< 1290
	1 e 4 anos	< 1220
	4 e 10 anos	< 720
	10 e 18 anos	< 450
	Adultos	< 350
Urina de 24 h		
Epinefrina	Menos de 1 ano	até 2,5

	1 e 2 anos	até 3,5
	3 e 4 anos	até 6,5
	5 e 7 anos	até 10
	8 e 10 anos	até 14
	Mais de 10 anos	até 20
Norepinefrina	Menos de 1 ano	até 10
	1 e 2 anos	até 20
	3 e 4 anos	até 30
	5 e 7 anos	8 a 45
	8 e 10 anos	10 a 65
	Mais de 10 anos	15 a 80
Dopamina	Menos de 1 ano	até 85
	1 e 2 anos	até 140
	3 e 4 anos	40 a 260
	5 e 7 anos	65 a 400
	8 e 10 anos	
	Mais de 10 anos	

Tabela A.19 Valores de referência para catecolaminas livres.

Idade	Catecolaminas	Posição	Valor (pg/mℓ)
Adultos	Epinefrina	Deitado	< 50
		Em pé	< 95
	Norepinefrina	Deitado	112 a 658
		Em pé	217 a 1109
	Dopamina	Deitado	< 10
		Em pé	< 20
	Total epinefrina + norepinefrina	Deitado	123 a 671
		Em pé	242 a 1125
3 a 15 anos	Epinefrina	Deitado	Até 464
		Em pé	Não estabelecido
	Norepinefrina	Deitado	Até 1251
		Em pé	Não estabelecido
	Dopamina	Deitado	< 60
		Em pé	Não

			estabelecido

Caxumba, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: índice inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 2,0
  - Reagente: superior a 2,0.

CD34, imunofenotipagem

- Amostra: vários materiais
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: não se aplica.

CD56/16, imunofenotipagem

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.20.

Ceruloplasmina

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: entre 22 e 58 µg/dℓ. Pode variar na dependendo da etnia do indivíduo testado.

Chlamydia trachomatis, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Chlamydia trachomatis, detecção do DNA por PCR

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo (indetectável).

Chlamydia trachomatis, exame direto

- Amostra: vários materiais
- Método: imunofluorescência direta
- Valor de referência: ausência de corpúsculos elementares.

Chlamydophila pneumoniae, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue

- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência:
  - IgG: inferior a 1/80
  - IgM: não reagente.

Tabela A.20 NK (linfócitos).

Idade	Percentual (%)	/mm^3
Neonatal	6 a 58	100 a 1.900
1 semana a 2 meses	3 a 23	200 a 1.400
2 a 5 meses	2 a 14	100 a 1.300
5 a 9 meses	2 a 13	100 a 1.000
9 a 15 meses	3 a 17	200 a 1.200
15 a 24 meses	3 a 16	100 a 1.400
2 a 5 anos	4 a 23	100 a 1.000
5 a 10 anos	4 a 26	90 a 900
10 a 16 anos	6 a 27	70 a 1.200
Acima de 16 anos	7 a 31	90 a 600

Chlamydophila pneumoniae, DNA por PCR em tempo real

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Chumbo

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: população em geral com menos de 15 anos de idade, até 10 µg/dℓ; a partir de 15 anos, até 25 µg/dℓ. População exposta, até 40 µg/dℓ. Índice biológico máximo permitido de até 60 µg/dℓ
  - Urina: até 50 µg/g creatinina. Índice biológico máximo permitido de 100 µg/g creatinina.

Cianeto

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: inferior a 0,1 mg/ℓ. Nível tóxico superior a 0,2 mg/ℓ.

Ciclosporina

- Amostra: sangue
- Método: imunoensaio
- Valor de referência: entre 100 e 300 ng/mℓ para pacientes submetidos a transplante renal, em fase de manutenção.

Cisticercose, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: índice inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 1,5
  - Fracamente reagente: 1,6 a 2,0
  - Reagente: superior a 2,0.

Cistina

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa
- Valor de referência:
  - Menos de 18 anos de idade: 2,8 a 10,9 mmol/mol creatinina
  - Adultos: 2,9 a 14,1 mmol/mol creatinina.

Citomegalovírus, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência (valores em unidades arbitrárias [UA]/mℓ):
  - IgG
    - Não reagente: inferior a 6
    - Indeterminado: 6 a 15
    - Reagente: superior 15
  - IgM
    - Não reagente: inferior a 0,85
    - Indeterminado: 0,85 a 1,4
    - Reagente: superior a 1,4.

Citomegalovírus, antígeno

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência com anticorpos monoclonais anti PP65
- Valor de referência: negativo.

Citomegalovírus, avidez de IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência: baixa avidez, inferior a 35%.

Citomegalovírus, imuno-histoquímica

- Amostra: vários materiais
- Método: fragmentos de tecidos seccionados a 4 m são desparafinizados, hidratados e submetidos a bloqueio da peroxidase endógena com sucessivos banhos de água oxigenada. A seguir, são incubados com anticorpo primário *overnight* a 4°C, depois com o anticorpo secundário biotinilado à 37°C por 30 min e, em seguida, com o complexo

streptavidina-biotina-peroxidase (SABC) ou fosfatase alcalina a 37°C por 30 min. Por fim, a reação é revelada com diaminobenzidine (DAB) e contracorada com hematoxilina de Harris. Preparados citológicos podem também ser submetidos a exame imunocitoquímico através de técnica semelhante

- Valor de referência: negativo.

Citomegalovírus, isolamento por *shell vial*

- Amostra: vários materiais
- Método: semeadura em cultura de células *shell vial*
- Valor de referência: negativo.

Citomegalovírus, quantificação por PCR em tempo real

- Amostra: sangue
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 500 cópias/mℓ.

Citoplasma de neutrófilos, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência:
  - c-ANCA: não reagente
  - p-ANCA: não reagente.

Citosol hepático tipo 1, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta utilizando cortes de fígado ou rim de rata como substrato e imunodifusão dupla contra extrato de citosol hepático de rata
- Valor de referência: não reagente.

Citrato

- Amostra: urina em amostra isolada ou de 24 h
- Método: enzimático automatizado
- Valor de referência:
  - Amostra isolada: superior a 0,50 mg citrato/mg creatinina
  - Urina de 24 h:
    - Até 10 anos de idade: superior a 36 mg/24 h
    - Adultos: 400 a 1.000 mg/24 h.

Citrulina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 5 U/mℓ
  - Fracamente reagente: 5 a 29 U/mℓ
  - Moderadamente reagente: 30 a 200 U/mℓ

- Fortemente reagente: superior a 200 U/mℓ.

Clobazam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 200 e 500 ng/mℓ.

Clomipramina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Clomipramina: 90 a 250 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 400 ng/mℓ
  - Norclomipramina: 150 a 300 ng/mℓ. Nível tóxico não determinado.

Clonazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 10 e 80 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 100 ng/mℓ.

Clordiazepóxido

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 400 e 3.000 ng/mℓ.

Cloro

- Amostra: sangue
- Método: potenciométrico
- Valor de referência: entre 98 e 107 mEq/ℓ.

Clostridium difficile, toxinas A e B

- Amostra: fezes
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: negativo.

Clozapina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Clozapina: 50 a 700 ng/mℓ
  - Norclozapina: não determinado.

Cobalto

- Amostra: sangue
- Método: espectrofotometria de absorção atômica com chama
- Valor de referência: inferior a 1,0 ng/mℓ.

Cobre

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica com forno de grafite
- Valor de referência:
  - Sangue
    - Sexo feminino: 85 a 155 µg/dℓ
    - Sexo masculino: 70 a 140 µg/dℓ
  - Urina: 15 a 60 mg/24 h.

Cocaína

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Confirmatório: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência: negativo.

Cóclea, autoanticorpos

- Amostra: sangue
- Método: *Western blot*
- Valor de referência: não reagente.

Colágeno, ensaio de ligação

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: entre 45 e 198%.

Colesterol, ésteres do

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 60 e 80% do colesterol total.

Colesterol total e frações

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência:
  - HDL
    - Entre 2 e 9 anos de idade: igual ou superior a 40 µg/dℓ
    - Entre 10 e 19 anos: igual ou superior a 35 µg/dℓ
    - A partir de19 anos: igual ou superior a 40 µg/dℓ
  - LDL: Tabela A.21.

Colinesterase

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico, usando butiriltiocolina como substrato
- Valor de referência: entre 7.000 e 19.000 U/ℓ.

Tabela A.21 Valores de referência do LDL para colesterol total e frações.

Idade	Interpretação	Valor (ng/dℓ)
2 a 19 anos	Desejável	< a 110
	Limítrofe	110 a 129
	Elevado	> a 129
Acima de 19 anos	Ótimo	< a 100
	Subótimo	100 a 129
	Limítrofe	130 a 159
	Elevado	160 a 189
	Muito elevado	> a 189
Total		
2 a 19 anos	Desejável	< a 110
	Limítrofe	110 a 129
	Elevado	> a 129
Acima de 19 anos	Ótimo	< a 100
	Subótimo	100 a 129
	Limítrofe	130 a 159
	Elevado	160 a 189
	Muito elevado	> a 189

Complemento total

- Amostra: sangue
- Método: técnica de Wadsworth e Maltaner
- Valor de referência:
  - Sangue: 170 a 330 U/mℓ
  - Líquidos sinovial e pleural: não estão estabelecidos os valores de referência.

Concentração inibitória mínima

- Amostra: vários materiais
- Método: *Etest*, microdiluição ou macrodiluição
- Valor de referência: expressa a concentração do antimicrobiano que inibe o crescimento do microrganismo responsável pelo processo infeccioso, em µg/mℓ. O microrganismo é classificado em resistente, sensível ou intermediário para cada antimicrobiano testado.

Conduto auditivo, secreção, cultura

- Amostra: secreção de conduto auditivo
- Método: cultura em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: negativo ou presença de microrganismos habitualmente não patogênicos que fazem parte da flora do local.

Conjuntiva, secreção, cultura

- Amostra: secreção conjuntival
- Método: cultura em meios apropriados para isolamento de diversos microrganismos causadores de infecções conjuntivais
- Valor de referência: negativo ou crescimento de pequena quantidade de microrganismos da flora normal do local.

Coombs direto

- Amostra: sangue
- Método: gel centrifugação
- Valor de referência: negativo; ausência de autoanticorpos contra antígenos eritrocitários.

Coombs indireto

- Amostra: sangue
- Método: gel teste
- Valor de referência: negativo.

Coprológico, funcional

- Amostra: fezes
- Método: avaliação macroscópica do material fecal, estudo microscópico com pesquisa de resíduos alimentares e parasitas, determinação do pH e reações químicas para ácidos, amoníaco, bilirrubina, estercobilinogênio e proteínas
- Valor de referência:
  - Aspecto: fezes formadas
  - Reação: alcalina
  - Resíduos macroscópicos: ausentes
  - Resíduos microscópicos (todos): raros ou ausentes
  - Ácidos: até 18,0
  - Amoníaco: até 4,5
  - Reação química para mucina: positiva +/++
  - Reações químicas para proteínas, proteínas degradadas e bilirrubina: negativas
  - Reação química para estercobilinogênio: positiva ++/+++.

Coração, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Corpos cetônicos

- Amostra: urina
- Método: nitroprussiato (qualitativo)
- Valor de referência: negativo.

Corpúsculos de Heinz

- Amostra: sangue
- Método: coloração supravital com *new methylene blue*
- Valor de referência: negativo.

Corticosterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: em condições basais, entre 7 e 9 h da manhã, 95 a 1.500 ng/dℓ.

Cortisol após dexametasona

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: em normais, espera-se a depressão dos níveis de cortisol para valores inferiores a 1,8 µg/dℓ.

Cortisol após estímulo com ACTH

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: aumento mínimo de 50% em relação ao valor basal ou valores absolutos superiores a 15 µg/dℓ.

Cortisol após estímulo de insulina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: resposta normal superior a 20 µg/dℓ após a ocorrência de hipoglicemia sintomática ou glicemia inferior a 40 µg/dℓ.

Cortisol após estímulo com 1 mg de ACTH

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: incremento de cortisol de 18 µg/dℓ, 30 min após ACTH (sensibilidade de 100% e especificidade de 93%). Incremento de cortisol de 21,7 µg/dℓ, 30 min após ACTH (sensibilidade de 100% e especificidade de 80%).

Cortisol

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência:

- Entre 7 e 9 h da manhã: 5,4 a 25,0 µg/dℓ (149 a 690 nmol/ℓ)
- Entre 16 e 17 h da tarde: 2,4 a 13,6 µg/dℓ (66 a 375 nmol/ℓ).

Cortisol livre

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 3 a 43 µg/24 h
  - Sexo masculino: 4,2 a 60 µg/24 h
  - Relação cortisol/cortisona: 0,11 a 0,67.

Cortisol na saliva

- Amostra: saliva
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Adultos em condições basais, entre 7 e 9 h da manhã: 100 a 670 ng/dℓ
  - Entre 16 e 17 h da tarde: 50 a 140 ng/dℓ
  - Entre 23 e 24 h da noite: até 100 ng/dℓ.

Cortisol, ritmo

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Entre 7 e 9 h da manhã: 5,4 a 25,0 µg/dℓ (149 a 690 nmol/ℓ)
  - Entre 16 e 17 h da tarde: 2,4 a 13,6 µg/dℓ (66 a 375 nmol/ℓ).

Cortisona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: adultos (condições basais), 800 a 3.500 ng/dℓ.

Cotinina

- Amostra: sangue ou urina
- Método: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência:
  - Sangue: não detectado
  - Urina: nicotina, 3 a 63 ng/mℓ
  - Limite de detecção: 5 ng/mℓ
  - Cotinina: 20 a 700 ng/mℓ
  - Limite de detecção: 20 ng/mℓ.

Coxiella burnetii, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta

- Valor de referência:
  - IgG fase I: inferior a 1/16; fase II: inferior a 1/16
  - IgM fase I: inferior a 1/16; fase II: inferior a 1/16.

Coxsackie A, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: fixação de complemento
- Valor de referência: não detectado inferior a 1/8; detectado igual ou superior a 1/8. Títulos isolados iguais ou superiores a 1/32 são indicativos de infecção recente. Títulos de 1/8 ou 1/16 isoladamente não permitem distinguir entre uma infecção recente ou pregressa. O aumento de 4 vezes ou mais entre os títulos das amostras colhidas nas fases aguda e convalescente confirma o diagnóstico. Existe considerável reatividade cruzada entre os enterovírus; entretanto, os títulos mais altos estão geralmente associados ao sorotipo infectante.

Coxsackie B, anticorpos

- Amostra: vários materiais
- Método: neutralização em cultura de células, microtécnica
- Valor de referência: não reagente.

Creatinina

- Amostra: sangue ou urina, em amostra
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência:
  - Amostra isolada de urina: 0,2 a 3,5 g/ℓ (adultos). Pode variar com a massa muscular e com a concentração da amostra de urina
  - Urina de 24 h
    - Até 15 anos de idade: 8 a 22 mg/kg/24 h
    - Acima de 15 anos: sexo feminino, 11 a 20 mg/kg/24 h; sexo masculino, 14 a 26 mg/kg/24 h
  - Sangue: Tabela A.22.

Creatinina, depuração

- Amostra: sangue e urina de 12 h noturnas
- Método: cinético colorimétrico. O cálculo da depuração pela fórmula clássica é Dep = (Ucreat × Vmin)/creatinina sérica. Em geral, é feita correção do valor encontrado para a superfície corporal "padrão" de 1,73 m^2
- Valor de referência:
  - Crianças: 70 a 140 mℓ/min/1,73 m^2
  - Sexo feminino: 75 a 115 mℓ/min/1,73 m^2
  - Sexo masculino: 85 a 125 mℓ/min/1,73 m^2.

Creatinoquinase total

- Amostra: sangue
- Método: cinético UV
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 26 a 140 U/ℓ
  - Sexo masculino: 38 a 174 U/ℓ.

Crescimento, hormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo empregando hormônio do crescimento marcado
- Valor de referência: negativo.

Crescimento, hormônio, após depressão com glicose

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Tabela A.22 Valores de referência para creatinina – sangue.

Idade/sexo	Valor (ng/dℓ)
Neonatos	0,3 a 1,0
Até 6 anos	0,3 a 0,7
7 a 12 anos	0,5 a 1,0
Acima de 12 anos/sexo masculino	0,7 a 1,3
Acima de 12 anos/sexo feminino	0,6 a 1,1

Crescimento, hormônio, após estímulo com arginina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com clonidina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com exercício e clonidina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com exercício e L-dopa

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com GhRh e arginina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com GhRh e piridostigmina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo de insulina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com L-dopa

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com L-dopa e propranolol

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico

- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após estímulo com piridostigmina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crescimento, hormônio, após exercício

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 0,02 a 3,61 µg/ℓ
  - Sexo masculino: 0,02 a 0,97 µg/ℓ.

Crioaglutininas

- Amostra: sangue
- Método: aglutinação
- Valor de referência: ≤ 1/8.

Crioglobulinas

- Amostra: sangue
- Método: dosagem de proteínas pelo Método de Lowry. Caracterização imunoquímica das globulinas por imunoeletroforese em gel de agarose, com antisoros específicos anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-Kappa e anti-Lambda
- Valor de referência: inferior a 80 µg/mℓ soro. A caracterização imunoquímica só é feita com valores superiores a 80 µg/mℓ soro.

Cromo

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: < 0,3 µg/ℓ
  - Urina: até 5,0 mg cromo/g creatinina. Índice biológico máximo permitido de 30 mg cromo/g creatinina.

Cromossomos X e Y, hibridação *in situ*

- Amostra: sangue periférico ou medula óssea
- Método: hibridação *in situ* por fluorescência
- Valor de referência: sexo feminino, DXZ1x2; sexo masculino, DXZ1,DYZ3x1.

Cryptococcus neoformans, antígeno

- Amostra: sangue
- Método: pesquisa de antígeno criptococócico através de teste de aglutinação em partículas de látex
- Valor de referência: não reagente.

Cryptosporidium, antígeno

- Amostra: fezes
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Curva glicêmica

- Amostra: sangue
- Método: administração de 75 g de glicose por via oral (VO) (ou 1,75 g/kg peso em crianças), seguida por dosagens de glicose sérica, analisadas por método enzimático, em jejum e após 120 min da sobrecarga, ou conforme solicitação médica (p. ex., 3, 4, 5 ou 6 h)
- Valor de referência: a intolerância à glicose (pré-diabetes) pode ser evidenciada por valores de glicemia entre 100 e 125 µg/dℓ em jejum, ou entre 140 e 200 µg/dℓ 2 h após a sobrecarga. Um valor igual ou superior a 200 µg/dℓ aos 120 min confirma o diagnóstico de diabetes melito. Para a detecção de hipoglicemia após ingestão alimentar, é possível observar uma queda nos valores da glicemia a partir dos 180 min. Considera-se o resultado significativo quando a glicemia se mostra inferior a 45 µg/dℓ. Entretanto, muitos indivíduos apresentam alguns sintomas dessa condição com glicose superior a 45 µg/dℓ; em geral, mais decorrentes do grau de oscilação das taxas do que do valor absoluto. A pedido médico, este exame pode ser realizado com dosagens intermediárias, feitas a cada 30 min, e ter duração total de até 6 h, assim como medidas concomitantes dos níveis de insulina (ver curva insulinêmica). Nesse caso, como se trata de testes não totalmente padronizados, a interpretação dos resultados deve ser feita pelo médico assistente com o auxílio dos dados clínicos.

Curva insulinêmica

- Amostra: sangue
- Método: administração de 75 g de glicose VO, seguida por dosagens seriadas (basal, 30, 60, 90, 120 e 180 min, ou conforme solicitação médica) de insulina, analisadas por ensaio eletroquimioluminométrico, e de glicose, por método enzimático
- Valor de referência:
  - Glicose (em jejum): 75 a 99 µg/dℓ
  - Insulina (em jejum, em indivíduos com glicose inferior a 100 µg/dℓ)
    - Pessoas com IMC até 25: 2 a 13 mU/ℓ
    - Entre 25 e 30: 2 a 19 mU/ℓ
    - Acima de 30: 2 a 23 mU/ℓ.

  Hipoglicemia pode ocorrer a partir dos 180 min e é considerada significativa se inferior a 45 µg/dℓ.

CYP21, estudo molecular do gene

- Método: inicia-se pela pesquisa das 10 mutações no gene CYP21 mais frequentes e também encontradas no pseudogene. É realizada uma amplificação com *primers* específicos para o gene ativo CYP21, totalizando duas reações de PCR, uma amplifica os éxons 1 ao 3, e a outra, os éxons 3 ao 10. Estes produtos de PCR serão utilizados como molde na PCR alelo-específica para a detecção das mutações P30L, I172N, Cluster, Ins T, R356W, Q318X, V281L, P453S e I2 *splice*. Na pesquisa de cada mutação são realizadas duas reações de PCR, uma para a detecção do alelo normal e outra para a detecção do alelo mutante. Especificamente para a mutação I2 *splice* são realizadas três reações de PCR, devido à presença de dois alelos polimórficos na população normal. A pesquisa da mutação Del 8 nt também é realizada por PCR alelo-específica, porém, a partir de DNA genômico, são

feitas duas reações de PCR. Os alelos sem mutações identificadas são posteriormente sequenciados para a pesquisa de outras mutações que apresentam uma frequência menor

- Valor de referência: relatório interpretativo.

Dengue, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 0,9
  - Indeterminado: 0,9 a 1,1
  - Reagente: superior a 1,1.

Densidade

- Amostra: urina
- Método: refratometria
- Valor de referência: entre 1,005 e 1,045 (depende da ingestão hídrica). Após 12 h de restrição hídrica, deve atingir o mínimo de 1,025.

Descarboxilase do ácido glutâmico, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: inferior a 1,0 U/mℓ. Para expressar o resultado em ng/mℓ, dividir o valor obtido por 2,1.

Desidroepiandrosterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Pré-púberes acima de 1 ano: até 170 ng/dℓ (até 5,9 nmol/ℓ)
  - Adolescentes e adultos até 30 anos: 240 a 1.200 ng/dℓ (8,3 a 41,7 nmol/ℓ)
  - Acima de 31 anos: 120 a 870 ng/dℓ (4,2 a 30,2 nmol/ℓ).

Desidroepiandrosterona após estímulo com ACTH

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: incremento de 2 vezes o valor basal.

Desidroepiandrosterona, sulfato

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: Tabela A.23.

Desidrogenase láctica

- Amostra: sangue, líquidos cavitários (ascítico, pleural etc.)

- Método: cinético UV
- Valor de referência:
  - Sangue: 240 a 480 U/ℓ
  - Demais: não se aplica.

Diazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Diazepam: 200 a 2.000 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 3.000 ng/mℓ
  - Nordiazepam: 20 a 800 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 2.000 ng/mℓ.

Di-hidrorrodamina, oxidação

- Amostra: sangue
- Método: estudo da capacidade de oxidação dos neutrófilos com e sem estímulo pelo PMA (*phorbol myristate acetate*) na presença de catalase e di-hidrorrodamina 123 (DHR), por citometria de fluxo
- Valor de referência: índice de oxidação neutrofílica (relação entre a fluorescência média emitida com e sem estimulação pelo PMA) superior a 80.

Tabela A.23 Valores de referência para desidroepiandrosterona após estímulo com ACTH.

Idade	Sexo	Valor (µg/dℓ)
Até 1 semana	Ambos	108 a 607
1 a 4 semanas		32 a 431
1 a 12 meses		3 a 124
1 a 4 anos		até 19
5 a 9 anos		3 a 85
10 a 14 anos	Feminino	34 a 280
15 a 19 anos		65 a 368
20 a 34 anos		99 a 407
35 a 44 anos		61 a 337
45 a 64 anos		19 a 256
65 a 74 anos		9 a 246
Acima de 75 anos		12 a 154
10 a 14 anos	Masculino	24 a 247
15 a 19 anos		70 a 492
20 a 34 anos		160 a 492
35 a 44 anos		89 a 427
45 a 64 anos		44 a 331
65 a 74 anos		34 a 249
Acima de 75 anos		16 a 123

Di-hidrotestosterona

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 5 a 46 ng/dℓ
  - Sexo masculino: 16 a 79 ng/dℓ.

Dímeros-D

- Amostra: sangue
- Método: quantificação por turbidimetria
- Valor de referência: até 500 ng/mℓ unidades equivalentes de fibrinogênio (FEU).

Disfibrinogenemia

- Amostra: sangue
- Método: métodos imunológico (nefelometria) e funcional (método de Clauss)
- Valor de referência:
  - Fibrinogênio imunológico: 180 a 350 ng/dℓ
  - Fibrinogênio funcional: 200 a 400 ng/dℓ.

Disopiramida

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: entre 2,0 e 5,0 µg/ℓ. Nível tóxico igual ou superior a 8,0 µg/ℓ.

DNA, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: triagem, ensaio imunoenzimático. Imunofluorescência indireta utilizando como substrato *Crithidia luciliae*
- Valor de referência: não reagente.

DNA fetal, detecção por PCR

- Amostra: sangue
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: ausência dos marcadores DYS14 e SRY
  - Sexo masculino: presença dos marcadores DYS14 e SRY.

Doxepina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Doxepina: 50 a 250 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 400 ng/mℓ
  - Nordoxepina: até 300 ng/mℓ.

D-xilose, prova de absorção

- Amostra: sangue
- Método: enzimático
- Valor de referência:
  - Até 12 anos de idade: > 30 µg/dℓ
  - Adultos: > 25 µg/dℓ.

Vírus *ECHO*, anticorpos totais, painel

- Amostra: sangue
- Método: fixação de complemento
- Valor de referência:
  - Negativo: < 1/8
  - Indeterminado ou evidência de infecção passada: 1/8 a 1/6
  - Evidência presuntiva de infecção recente: igual ou superior a 1/32.

Endomísio, anticorpos IgA

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Enolase neurônio-específica

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Doze a 17 anos de idade: até 12,0 µg/ℓ
  - Adultos: inferior a 8,6 µg/ℓ.

Entamoeba histolytica, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: negativo.

Entamoeba histolytica, antígeno, abscesso hepático

- Amostra: material de abscesso hepático ou fezes
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Entamoeba histolytica e *E. dispar*, pesquisa de trofozoítos

- Amostra: fezes
- Método: coloração tricromática de Wheatley
- Valor de referência: ausência de trofozoítos.

Enterobius vermicularis, fita durex

- Amostra: *swab* perianal
- Método: método de Hall modificado. Remoção dos ovos do parasita na região perianal utilizando espátulas recobertas de cola especial com posterior identificação microscópica
- Valor de referência: ausência de ovos ou de formas adultas de *Enterobius vermicularis*.

Enterococcus sp. resistente à vancomicina, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em caldo *Enterococcosel* com vancomicina
- Valor de referência: negativo.

Enterovírus, anticorpos, painel

- Amostra: vários materiais
- Método: fixação do complemento
- Valor de referência:
  - Soro: inferior a 1/8
  - Liquor: inferior a 1/2.

Eosinófilos

- Amostra: fezes
- Método: estudo citológico após coloração pelo Leishman
- Valor de referência: ausência de eosinófilos.

Epitélio, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Epstein-Barr vírus, anticorpo antiantígeno precoce

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: inferior a 1/10.

Tabela A.24 Valores de referência para eritograma de crianças.

Fase da vida	Eritrócitos (milhões/mm^3)	Hemoglobina (g/dℓ)	Hematócrito (mℓ eritrócitos/dℓ)	VCM (fℓ)	RDW (%)	HCM (pg)	CHCM (g/dℓ)
Ambos os sexos							
Nascimento	3,9 a 5,5	13,5 a 22	42 a 60	98 a 120	12 a 14,5	31 a 37	30 a 36
1 a 7 dias	3,9 a 5,6	13,5 a 22	42 a 60	88 a 120	12 a 14,5	28 a 40	28 a 38
8 a 14 dias	3,6 a 6,0	12,5 a 21	39 a 60	86 a 120	12 a 14,5	28 a 40	28 a 38

15 dias a 59 dias	3,0 a 5,5	10 a 20	31 a 55	80,5 a 110	12 a 14,5	28 a 40	29 a 37
2 a 5 meses	3,1 a 4,5	10 a 14	28 a 42	77 a 110	12 a 14,5	26 a 34	29 a 37
6 a 11 meses	3,7 a 6,0	10,5 a 13,5	33 a 40	74 a 89	12 a 14,5	25 a 35	30 a 36
1 ano	3,7 a 6,0	10,5 a 13,5	33 a 40	74 a 89	12 a 14,5	27 a 35	33 a 36
2 anos	4,1 a 5,1	11 a 14	33 a 42	74 a 89	12 a 14,5	24 a 30	31 a 36
Sexo masculino							
3 a 5 anos	4,1 a 5,3	11 a 14,5	33 a 43	74 a 89	12 a 14	24 a 32	32 a 36
6 a 11 anos	4,2 a 5,1	12 a 14	36 a 42	77 a 91	11,6 a 13,4	25 a 33	31 a 36
12 a 16 anos	4,4 a 5,5	12,8 a 16	37 a 47	81 a 92	11,6 a 13,8	25 a 35	31 a 36
Acima de 16 anos	4,3 a 5,7	13,5 a 17,5	39 a 50	81 a 95	11,8 a 15,6	26 a 34	31 a 36
Sexo feminino							
3 a 5 anos	4,1 a 5,2	12 a 15	35 a 44	74 a 89	12 a 14	25 a 32	32 a 36
6 a 11 anos	4,1 a 5,3	12 a 14,5	36 a 43	79 a 90	12 a 14	27 a 33	32 a 36
12 a 16 anos	4,1 a 5,2	12,2 a 14,8	36 a 43	80 a 92	11,2 a 13,5	25 a 35	31 a 36
Acima de 16 anos	3,9 a 5,0	12 a 15,5	35 a 45	82 a 98	11,9 a 15,5	26 a 34	31 a 36

Epstein-Barr vírus, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoezimático
- Valor de referência: não reagente.

Eritrograma

- Amostra: sangue
- Método: contagem eletrônica automatizada; dosagem da hemoglobina; determinação do hematócrito; estudo morfológico
- Valor de referência: Tabela A.24.

Eritropoetina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: 2,6 a 18,5 mU/mℓ (adulto).

Erros inatos do metabolismo, triagem

- Amostra: sangue e urina
- Método:
  - Cetonas e proteínas: fita reativa
  - Hidratos de carbono: cromatografia de camada delgada
  - Aminoácidos: cromatografia líquida e espectrometria de massas
- Valor de referência:
  - Cetonas e proteínas: ausentes
  - Hidratos de carbono: traços ou ausentes
  - Aminoácidos: vide entrada específica.

Escarro, cultura

- Amostra: escarro
- Método: cultura quantitativa em ágar-sangue, ágar-*Haemophilus* e ágar-MacConkey
- Valor de referência: ausência de crescimento bacteriano em contagem igual ou superior a 1×106 unidades formadores de colônias (UFC)/mℓ.

Escherichia coli enteropatogênica

- Amostra: fezes
- Método: soroaglutinação bacteriana com anticorpos específicos, após isolamento desta bactéria em cultura e identificação bioquímica
- Valor de referência: negativo.

Esperma, cultura

- Amostra: esperma
- Método: cultura quantitativa em meios apropriados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: negativo. A presença de microrganismos habitualmente não patogênicos em quantidade inferior a 5.000 UFC/mℓ (unidades formadores de colônias/mℓ) pode ser considerada um resultado normal.

Espermatozoides, anticorpos

- Amostra: sangue, líquido seminal ou muco cervical
- Método: *imunobead* indireto
- Valor de referência: menos de 50% de espermatozoides ligados a anticorpos (IgA, IgG e/ou IgM). O IgM não é relatado para líquido seminal.

Estanho

- Amostra: sangue ou urina de 24 h
- Método: absorção atômica com chama
- Valor de referência:
  - Sangue: inferior a 8 ng/mℓ
  - Urina: inferior a 10 mg/24 h.

Estradiol

- Amostra: sangue

- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - De 1 a 10 anos
    - Sexo feminino: 0,6 a 2,7 ng/dℓ (22 a 99,1 pmol/ℓ)
    - Sexo masculino: até 2,0 ng/dℓ (até 73,4 pmol/ℓ)
  - Sexo feminino após os 10 anos de idade
    - Fase folicular: 1,3 a 16,6 ng/dℓ (46 a 607 pmol/ℓ)
    - Pico ovulatório: 8,6 a 49,8 ng/dℓ (315 a 1828 pmol/ℓ)
    - Fase lútea: 4,4 a 21,1 ng/dℓ (161 a 774 pmol/ℓ)
    - Menopausa: até 5,5 ng/dℓ (até 201 pmol/ℓ)
  - Sexo masculino após os 10 anos de idade: 0,8 a 4,3 ng/dℓ (28 a 156 pmol/ℓ).

Estriol

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: inferior a 0,15 ng/mℓ em não grávidas
  - Sexo masculino: inferior a 0,15 ng/mℓ.

Estrona

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - Sexo feminino
    - Fase folicular 3,7 a 13,8 ng/dℓ
    - Fase lútea: 5,0 a 11,4 ng/dℓ
    - Pico ovulatório: 6,0 a 22,9 ng/dℓ
    - Pós-menopausa: 1,4 a 10,3 ng/dℓ
  - Sexo masculino: inferior a 2,5 ng/dℓ em pré-puberes e a 6,5 ng/dℓ em adultos.

Etanol

- Amostra: sangue ou urina
- Método: cromatografia gasosa
- Valor de referência: não detectável
  - Sangue: concentração tóxica superior a 2,0 g/ℓ
  - Urina: concentração tóxica superior a 1,6 g/ℓ.

Etossuximida

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 30 e 100 µg/mℓ.

Fator antinúcleo, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta em células HEp-2

- Valor de referência:
  - Nuclear: não reagente
  - Nucleolar: não reagente
  - Placa cromossômica metafásica: não reagente
  - Citoplasmático: não reagente
  - Aparelho mitótico: não reagente.

Fator B, componente do complemento

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão radial
- Valor de referência: 20 a 51 µg/dℓ.

Fator de von Willebrand, multímeros

- Amostra: sangue
- Método: eletroforese do plasma após tratamento com um detergente (sulfato duodecil sódico) que separa os multímeros do Fator de von Willebrand de acordo com seu peso molecular. Estes são posteriormente identificados após reação com anticorpo antivWF marcado com iodo-125
- Valor de referência: resultado descritivo.

Fator de von Willebrand, quantificação

- Amostra: sangue
- Método: imunoturbidimétrico
- Valor de referência: entre 50 e 160%.

Fator intrínseco, anticorpos bloqueadores

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: negativo.

Fator reumatoide, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 20 UI/mℓ
  - Fracamente reagente: 21 a 79 UI/mℓ
  - Reagente: igual ou superior a 80 UI/mℓ.

Fator II, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no tempo de protrombina, utilizando plasma comercial deficiente em fator II. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 70 e 120% de atividade de fator II. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator II (100% de atividade corresponde a 1 U de fator II/mℓ).

Fator II de crescimento, símile à insulina

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio pós-extração
- Valor de referência: entre 358 e 854 ng/mℓ.

Fator V, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no tempo de protrombina, utilizando plasma comercial deficiente em fator V. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 70 e 120% de atividade de fator V. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator V (100% de atividade corresponde a 1 U de fator V/mℓ)

Fator VII, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no tempo de protrombina, utilizando plasma comercial deficiente em fator VII. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 55 e 170% de atividade de fator VII. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator VII (100% de atividade corresponde a 1 U de fator VII/mℓ).

Fator VIII, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no TTPA, utilizando plasma comercial deficiente em fator VIII. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 60 e 150% de atividade de fator VIII.

Fator VIII, inibidor, quantificação

- Amostra: sangue
- Método: quantificação do fator VIII C residual em misturas de plasma do paciente (em diferentes diluições) com *pool* de plasmas normais e após incubação por 2 h a 37°C
- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 0,5 unidade Bethesda.

Fator IX, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no TTPA, utilizando plasma comercial deficiente em fator IX. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 60 e 150% de atividade de fator IX. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator IX (100% de atividade corresponde a 1 U de fator IX/mℓ).

Fator IX, inibidor, quantificação

- Amostra: sangue
- Método: quantificação de inibidor do fator IX em unidades Bethesda. O método se baseia na quantificação do fator IX:C residual em misturas de plasma do paciente (em diferentes diluições) com *pool* de plasmas normais

- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 0,5 unidade Bethesda.

Fator X, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no tempo de protrombina, utilizando plasma comercial deficiente em fator X. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 70 e 120% de atividade de fator X. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator X (100% de atividade corresponde a 1 U de fator vezes/mℓ).

Fator XI, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no TTPA, utilizando plasma comercial deficiente em fator XI. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 60 e 150% de atividade de fator XI. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator XI (100% de atividade corresponde a 1 U de fator XI/mℓ).

Fator XII, atividade

- Amostra: sangue
- Método: teste funcional quantitativo de único estágio baseado no TTPA, utilizando plasma comercial deficiente em fator XII. Curva de calibração realizada com padrão comercial calibrado contra referência internacional
- Valor de referência: entre 60 e 150% de atividade de fator XII. Abaixo dos 6 meses de idade podem ser observados níveis reduzidos de fator XII (100% de atividade corresponde a 1 U de fator XII/mℓ).

Fator XIII, atividade

- Amostra: sangue
- Método: funcional quantitativo
- Valor de referência: entre 70 e 140%.

Fator XIII, qualitativo para deficiência grave

- Amostra: sangue
- Método: avaliação da estabilidade do coágulo de fibrina em solução de ureia 5 M, durante um período de 24 h, após adição de cálcio ao plasma pobre em plaquetas
- Valor de referência: negativo (ausência de deficiência grave).

Fenilalanina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia gasosa com detector de ionização de chama
- Valor de referência:
  - Fenilalanina
    - Até 30 dias de vida: 0,6 a 2,3 µg/dℓ (38 a 137 mmol/ℓ)
    - Um a 24 meses: 0,5 a 1,2 µg/dℓ (31 a 75 mmol/ℓ)
    - Dois a 18 anos: 0,4 a 1,5 µg/dℓ (26 a 91 mmol/ℓ)
    - Acima de 18 anos: 0,6 a 1,4 µg/dℓ (35 a 85 mmol/ℓ)
  - Tirosina

        - Até 30 dias de vida: 1,0 a 2,7 µg/dℓ (55 a 147 mmol/ℓ)
        - Um a 24 meses: 0,4 a 2,0 µg/dℓ (22 a 108 mmol/ℓ)
        - Dois a 18 anos: 0,4 a 2,1 µg/dℓ (24 a 115 mmol/ℓ)
        - Acima de 18 anos: 0,6 a 2,0 µg/dℓ (34 a 112 mmol/ℓ).

Fenitoína

- Amostra: sangue
- Método: turbidimétrico
- Valor de referência: entre 10 e 20 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 30 µg/mℓ.

Fenobarbital

- Amostra: sangue
- Método: turbidimétrico
- Valor de referência: entre 15 e 40 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 50 µg/mℓ.

Fenol

- Amostra: urina
- Método: cromatografia gasosa
- Valor de referência:
    - Valor de referência: até 20 µg/g creatinina
    - Índice biológico máximo permitido: até 250 µg/g creatinina.

Ferritina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
    - Neonatos: 25 a 200 µg/ℓ
    - Um mês de vida: 200 a 600 µg/ℓ
    - Dois a 5 meses: 50 a 200 µg/ℓ
    - Seis meses a 15 anos: 10 a 150 µg/ℓ
    - Adultos
        - Sexo feminino: 24 a 155 µg/ℓ
        - Sexo masculino: 36 a 262 µg/ℓ.

Ferro

- Amostra: sangue, urina ou medula óssea
- Método:
    - Sangue: colorimétrico
    - Urina: espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado
    - Medula óssea: Perls, modificado
- Valor de referência:
    - Sangue
        - Sexo feminino: 50 a 170 µg/dℓ
        - Sexo masculino: 65 a 175 µg/dℓ
    - Urina: 100 a 300 mg/24 h

- Medula óssea
  - Depósito intersticial: (++/+++)
  - Sideroblastos: até 30%
  - Sideroblastos em anel: ausentes.

Ferro, capacidade total de ligação

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Ferro
    - Sexo feminino: 50 a 170 µ/dℓ
    - Sexo masculino: 65 a 175 µ/dℓ
  - Capacidade total de ligação de ferro: 250 a 425 µ/dℓ
  - Saturação da transferrina
    - Sexo feminino: 15 a 50%
    - Sexo masculino: 20 a 50%.

Fezes, cultura

- Amostra: fezes
- Método: cultura em meios seletivos, diferenciais e de enriquecimento para isolamento dos principais agentes causadores de gastrenterocolites. Identificação bioquímica e com antissoros específicos
- Valor de referência: negativo para bactérias enteropatogênicas.

Fibrinogênio

- Amostra: sangue
- Método: método de Clauss
- Valor de referência: entre 200 e 400 µg/dℓ.

Fibrose cística, análise molecular

- Amostra: sangue
- Método: análise direta das mutações por PCR
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Filagrina e profilagrina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência:
  - Antifilagrina: não reagente
  - Antiprofilagrina
    - Não reagente: inferior a 1/10
    - Fracamente reagente: 1/10 a 1/20
    - Moderadamente reagente: 1/40 a 1/80
    - Fortemente reagente: superior a 1/80.

Flunitrazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 5 e 40 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 50 ng/mℓ.

Fluoreto

- Amostra: urina
- Método: potenciometria com eletrodo íon seletivo
- Valor de referência: até 0,5 mg/g creatinina. Índice biológico máximo permitido de 3 mg/g creatinina no inicio da jornada, 10 mg/g creatinina no final da jornada.

Fluoxetina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Fluoxetina: 40 a 450 ng/mℓ
  - Norfluoxetina: 30 a 450 ng/mℓ.

Flurazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 20 e 100 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 200 ng/mℓ.

Folículo estimulante, hormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Pré-púberes: até 4,0 UI/ℓ
  - Sexo feminino
    - Fase folicular: até 12,0 UI/ℓ
    - Fase lútea: até 12,0 UI/ℓ
    - Pico ovulatório: 12,0 a 25,0 UI/ℓ
    - Menopausa: superior a 30,0 UI/ℓ
  - Sexo masculino: até 10,0 UI/ℓ.

Folículo estimulante e luteinizante, hormônios, após estímulo com LHRH

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunofluorimétrico
- Valor de referência:
  - Pré-púberes: incremento maior do FSH em relação ao LH
  - Sexo feminino: pico de LH superior a 10 UI/ℓ ou incremento superior a 5 UI/ℓ acima do basal
  - Sexo masculino: pico de LH superior a 12 UI/ℓ ou incremento superior a 7 UI/ℓ acima do basal.

Fosfatase ácida

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: até 6,4 U/ℓ
  - Sexo masculino: total até 6,1 U/ℓ; fração prostática até 3,0 U/ℓ.

Fosfatase alcalina

- Amostra: sangue
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência: Tabela A.25.

Fosfatase alcalina, fração óssea

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: Tabela A.26.

Tabela A.25 Valores de referência para fosfatase alcalina.

Idade e sexo	Valor (U/ℓ)
1 dia de vida	Até 250
2 a 5 dias de vida	Até 231
6 dias a 6 meses de vida	Até 449
7 meses a 1 ano	Até 462
2 a 3 anos	Até 281
4 a 6 anos	Até 269
7 a 12 anos	Até 300
13 a 17 anos do sexo masculino	Até 390
13 a 17 anos do sexo feminino	Até 187
Acima de 17 anos do sexo masculino	40 a 129
Acima de 17 anos do sexo feminino	35 a 104

Tabela A.26 Valores de referência para fosfatase alcalina (fração óssea).

Sexo	Idade	Valor (U/ℓ)
Feminino	Até 25 anos	Não definido
	Pré-menopausa	11,6 a 29,6
	Pós-menopausa	14,2 a 42,7
Masculino	Até 25 anos	Não definido
	Acima de 25 anos	15,0 a 41,3

Fosfatase alcalina, isoenzimas

- Amostra: sangue
- Método: eletroforese em gel de agarose
- Valor de referência: frações hepática (até 48%), óssea (até 45%) e intestinal (até 7%).

Fósforo

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Sangue: fotométrico, com leitura em faixa UV
  - Urina: colorimétrico
- Valor de referência:
    - Sangue
    - Até 10 dias de vida: 4,5 a 9,0 mg/dℓ
    - Onze dias a 2 anos: 4,5 a 6,7 mg/dℓ
    - Três a 12 anos: 4,5 a 5,5 mg/dℓ
    - Treze a 60 anos: 2,7 a 4,5 mg/dℓ
    - Acima de 60 anos do sexo masculino, 2,3 a 3,7 mg/dℓ; do sexo feminino, 2,8 a 4,1 mg/dℓ
  - Urina: 400 a 1.300 mg/24 h.

Fósforo, reabsorção tubular

- Amostra: sangue e urina
- Método: UV
- Valor de referência: entre 78 e 98%.

Fossa nasal, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: negativo ou presença de microrganismos da flora normal do local.

Francisella tularensis, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: aglutinação
- Valor de referência: inferior a 1/20.

Frutosamina

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 205 e 285 mmol/ℓ para adultos sem diabetes.

Fungos, antibiograma

- Amostra: vários materiais
- Método: disco-difusão
- Valor de referência: não aplicável.

Fungos, antibiograma quantitativo

- Amostra: vários materiais
- Método: microdiluição automatizada ou *Etest* (caspofungina)
- Valor de referência: não aplicável.

Fungos, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em diversos meios apropriados para isolamento de fungos e leveduras
- Valor de referência: negativo.

Fungos, hemocultura

- Amostra: vários materiais
- Método: as hemoculturas são realizadas em meios de cultura específicos para isolamento de fungos (MYCO/F LYTIC) e monitoradas continuamente pelo sistema automatizado de alta sensibilidade (BACTEC 9240)
- Valor de referência: negativo.

Fungos, identificação morfológica e bioquímica

- Amostra: vários materiais
- Método: identificação micro e macromorfológica e bioquímica. Dependendo da espécie envolvida, identificação automatizada
- Valor de referência: os microrganismos são identificados de acordo com as normas estabelecidas pela Sociedade Americana de Microbiologia.

Galactocerebrosidase

- Amostra: sangue
- Método: fluorimétrico
- Valor de referência: entre 14 e 53 nmoles/17 h/mg prot.

Galactose-1-fosfato uridiltransferase

- Amostra: sangue
- Método: cinético, UV
- Valor de referência: entre 18,5 e 28,5 U/g hemoglobina.

Gama glutamiltransferase

- Amostra: sangue
- Método: cinético colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 8 a 41 U/ℓ
  - Sexo masculino: 12 a 73 U/ℓ.

Gangliosídeos, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático

- Valor de referência:
  - Monosialo GM1 IgG: inferior a 1/500
  - Monosialo GM1 IgM: inferior a 1/1000
  - Asialo GM1 IgG ou IgM: inferior a 1/4000
  - Disialo GD1b IgG ou IgM: inferior a 1/1000.

Gardnerella vaginalis, bacterioscópico

- Amostra: vários materiais
- Método: exame microscópico direto do material clínico após coloração pelo método de Gram
- Valor de referência: negativo. Ausência de microrganismos com morfologia sugestiva de *Gardnerella vaginalis*. Neste exame é também pesquisada a presença de *clue cells*.

Gastrina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: inferior a 100 pg/mℓ.

Gentamicina

- Amostra: sangue
- Método: turbidimétrico
- Valor de referência: entre 5 e 8 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 12 µg/mℓ.

Giardia lamblia, antígeno

- Amostra: fezes
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Gliadina, anticorpos IgG e IgA

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: consideram-se positivos para fins de triagem índices iguais ou superiores a 3,0 para IgG ou superiores a 1,0 para IgA.

Glicoproteicos hipofisários, hormônios, subunidade alfa

- Amostra: sangue
- Método: ensaio Imunofluorométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino
    - Pré-menopausa: 80 a 604 ng/ℓ
    - Pós-menopausa: 340 a 4.000 ng/ℓ
  - Sexo masculino: 120 a 790 ng/ℓ.

Glicoproteína associada à mielina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: *Western blot*
  - Confirmatório: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Triagem: negativa
  - Confirmatório
    - SGPG (IgM): inferior a 1/1600
    - MAG (IgM): inferior a 1/1600.

Glicose

- Amostra: sangue, urina ou líquidos cavitários (ascítico, pleural, sinovial etc.)
- Método:
  - Sangue e líquidos cavitários: enzimático
  - Urina: hexoquinase, automatizado
- Valor de referência:
  - Sangue: entre 75 e 99 mg/dℓ
  - Urina: negativa
  - Líquidos cavitários: acompanha os níveis plasmáticos da glicemia.

Glicose após estímulo com glucacon

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: aumento da glicemia de 30 a 80 mg/dℓ em relação ao valor de jejum, entre 15 e 30 min e retorno aos níveis basais entre 2 e 3 h.

Glicose-6-fosfato desidrogenase

- Amostra: sangue
- Método: cinético
- Valor de referência:
  - Normal: igual ou superior a 6,7 U/g hemoglobina
  - Deficiente: inferior a 6,7 U/g hemoglobina.

Glucagon

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - Um dia de vida: até 240 pg/mℓ
  - Dois dias: até 400 pg/mℓ
  - Três dias: até 420 pg/mℓ
  - Quatro a 14 dias: até 148 pg/mℓ
  - Adultos: até 134 pg/mℓ.

Glucoronato de 3-alfa-17-betandrostanediol

- Amostra: sangue

- Método: digestão de enzima, cromatografia, radioimunoensaio
- Valor de referência: Tabela A.27.

Gonadotrofina coriônica

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Sangue: ensaio eletroquimioluminométrico
  - Urina: imunocromatográfico utilizando anticorpos monoclonais anti-HCG
- Valor de referência:
    - Sangue
    - Não grávidas: indetectável
    - Grávidas: 1º trimestre, até 150.000 UI/ℓ; 2º trimestre, 3.500 a 20.000 UI/ℓ; 3º trimestre, 5.000 a 50.000 UI/ℓ
    - Pós-parto: indetectável a partir do primeiro mês de puerpério
  - Urina: negativo em não grávidas, positivo em grávidas. Sensibilidade de 25 UI/ℓ.

Gordura, dosagem

- Amostra: fezes
- Método: de Sobel modificado. Determinação quantitativa da gordura em material fecal coletado durante 72 h, após dieta com sobrecarga de gordura
- Valor de referência: lactente em aleitamento materno, inferior a 1 g/24 h; de 2 meses a 6 anos, 0,3 a 2,0 g/24 h; acima de 6 anos, 1,0 a 7,0 g/24 h; adultos com excesso de gordura na dieta, até 7,0 g/24 h; adultos sem excesso de gordura na dieta, inferior a 4 g/24 h.

Gordura, pesquisa

- Amostra: fezes
- Método: avaliação semiquantitativa da gordura após coloração pelo Sudan III, aquecimento e hidrólise ácida, e pelo Lugol (para a pesquisa de outros resíduos alimentares)
- Valor de referência:
  - Gotículas de gordura neutra: ausentes, raríssimas ou raras
  - Cristais de ácidos graxos: ausentes, raríssimos ou raros
  - Formações de sabões: ausentes, raríssimas ou raras
  - Outros resíduos microscópicos: ausentes, raríssimos ou raros.

Granulócitos, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Tabela A.27 Valores de referência para glucoronato de 3-alfa-17-betandrostanediol.

Parâmetro	Valor (ng/dℓ)
Pré-púberes	10 a 60
Tanner II a III do sexo feminino	33 a 244
Tanner II a III do sexo masculino	19 a 164

Sexo feminino	60 a 300
Sexo masculino	260 a 1500

Haemophilus ducreyi, pesquisa direta

- Amostra: exsudato de lesão genital, anal ou oral
- Método: exame microscópico em campo escuro e após coloração de Fontana-Tribondeau
- Valor de referência: negativo.

Haemophilus influenzae B, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência: nível de proteção pelo anticorpo igual ou superior a 1,0 µg/mℓ.

Haloperidol

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: entre 5 e 15 ng/mℓ. Nível tóxico igual ou superior a 50 ng/mℓ.

Haptoglobina

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: entre 36 e 195 mg/dℓ.

Helicobacter pylori, antibiograma

- Amostra: vários materiais
- Método: difusão em ágar (Etest)
- Valor de referência: os critérios interpretativos para as concentrações inibitórias mínimas obtidas com o Etest são:
  - Amoxicilina: ≤ 4 µg/mℓ = sensível
  - Claritromicina: ≤ 0,25 µg/mℓ = sensível
  - Metronidazol: ≤ 8 µg/mℓ = sensível
  - Tetraciclina: ≤ 4 µg/mℓ = sensível.

Helicobacter pylori, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: < 2,5
  - Reagente: ≥ 2,5.

Helicobacter pylori, bacterioscópico

- Amostra: vários materiais

- Método: exame microscópico direto após coloração pelo método de Gram
- Valor de referência: negativo (ausência de microrganismos com morfologia sugestiva de *Helicobacter*).

Helicobacter pylori, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em meios especiais seletivos para esta bactéria
- Valor de referência: negativo.

Hemácias e leucócitos nas fezes, direto

- Amostra: fezes
- Método: exame microscópico direto a fresco e após coloração pelo lugol
- Valor de referência:
  - Eritócitos: ausentes
  - Leucócitos: ausentes ou raros
  - Muco: pequena quantidade.

Hematozoários, gota espessa

- Amostra: sangue
- Método: pesquisa em gota espessa e esfregaços corados
- Valor de referência: negativo.

Hemocromatose hereditária, mutações dos genes

- Amostra: sangue
- Método: detecção simultânea das mutações 845 G>A (C282Y), 187C>G (H63D) e 193A>T (S65C) no gene HFE por PCR tipo multiplex em tempo real
- Valor de referência: ausência das mutações 845 G>A (C282Y), 187C>G (H63D) e 193A>T (S65C).

Hemocultura

- Amostra: sangue
- Método: fluorimetria automatizada contendo resinas quelantes de antimicrobianos (BACTEC 9240 ou FX), utilizando frascos para aeróbios e/ou anaeróbios
- Valor de referência: negativo.

Hemoglobina, eletroforese

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência em coluna de troca iônica, sistema Variant II (Biorrad). Outros estudos que podem ser realizados eventualmente são eletroforese em acetato de celulose pH alcalino e quando pertinente em ágar citrato pH ácido, com determinação densitométrica da maioria das hemoglobinas; teste de falcização; pesquisa de corpos de Heinz; pesquisa de inclusões de Hb H; teste de Kleihauer e Betke; Hb instável (teste do isopropanol); estudo da série vermelha com morfologia
- Valor de referência: Tabela A.28.

Hemoglobina

- Amostra: urina

Método: pesquisa da atividade peroxidásica, com substrato cromogênico

- Valor de referência: negativo.

Hemoglobina A2

- Amostra: sangue
- Método: eletroforese em capilar
- Valor de referência: Tabela A.29.

Hemoglobina fetal

- Amostra: sangue
- Método: eletroforese em capilar
- Valor de referência: Tabela A.30.

Hemoglobina glicada

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia em coluna de troca iônica em sistema de HPLC
- Valor de referência: risco de desenvolvimento de diabetes melito baixo se inferior a 5,7%, aumentado se entre 5,7 e 6,4% e consistente se igual ou superior a 6,5%.

Tabela A.28 Valores de referência para eletroforese hemoglobina.

Idade	Hemoglobina	Valor (%)
0 a 1 mês	HbA	17,7 a 54
	HbF	46 a 81
	HbA2	0 a 1,3
2 meses	HbA	37,1 a 70,6
	HbF	29 a 61
	HbA2	0,4 a 1,9
3 meses	HbA	41 a 84
	HbF	15 a 56
	HbA2	1 a 3
4 meses	HbA	68,2 a 88,6
	HbF	9,4 a 29
	HbA2	2 a 2,8
5 meses	HbA	74,9 a 95,6
	HbF	2,3 a 22
	HbA2	2,1 a 3,1
6 a 8 meses	HbA	83,5 a 95,8
	HbF	2,3 a 13
	HbA2	1,9 a 3,5

9 a 12 meses	HbA	91,7 a 96,7
	HbF	1,3 a 5
	HbA2	2 a 3,3
13 a 24 meses	HbA	94,5 a 98,2
	HbF	0,2 a 2
	HbA2	1,6 a 3,5
Acima de 2 anos	HbA	> 95
	HbF	0 a 2
	HbA2	2 a 3,5

Tabela A.29 Valores de referência para hemoglobina A2.

Idade	Valor (% HbA2)
0 a 1 mês	0 a 1,3
2 meses	0,4 a 1,9
3 meses	1 a 3
4 meses	2 a 2,8
5 meses	2,1 a 3,1
6 a 8 meses	1,9 a 3,5
9 a 12 meses	2 a 3,3
13 a 24 meses	1,6 a 3,5
Acima de 2 anos	2 a 3,5

Tabela A.30 Valores de referência para hemoglobina fecal.

Idade	Valor (% HbF)
0 a 1 mês	46 a 81
2 meses	29 a 61
3 meses	15 a 56
4 meses	9,4 a 29
5 meses	2,3 a 22
6 a 8 meses	2,3 a 13
9 a 12 meses	1,3 a 5
13 a 24 meses	0,2 a 2
Acima de 2 anos	0 a 2

Hemograma

- Amostra: sangue
- Método: metodologia automatizada e eventual estudo morfológico em esfregaços corados no SP1000i

(automatizado), corador (Hemogram) ou método manual (Leishman). Análise morfológica digital (Cellavision) ou tradicional (microscopia manual)

- Valor de referência: vide eritrograma, leucograma e plaquetas.

Hemossedimentação, velocidade

- Amostra: sangue
- Método: analisador automatizado, baseado no princípio fotométrico e cinético
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: até 10 mm na 1ª hora
  - Sexo masculino: até 8 mm na 1ª hora.

Hepatite A, anticorpo IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite A, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente. Valor superior a 20 UI/ℓ indica proteção contra a infecção.

Hepatite B, anticorpo anti-E

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite B, anticorpos totais contra antígeno central

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite B, anticorpo contra antígeno de superfície

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente. Valor superior a 10 UI/ℓ indica proteção contra a infecção.

Hepatite B, antígeno E

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite B, pesquisa e quantificação por PCR em tempo real

- Amostra: sangue
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 12 UI/mℓ (70 cópias/mℓ).

Hepatite B, sequenciamento do vírus com mutação na região pré-core

- Amostra: sangue
- Método: sequenciamento da região pré-core do genoma do vírus da hepatite B
- Valor de referência:
  - Códon 1: ausência de mutações
  - Códon 2: ausência de mutações
  - Códon 28 (nt 1896): ausência de mutações
  - Códon 29 (nt 1899): ausência de mutações.

Hepatite B, sequenciamento, resistência à Lamivudina

- Amostra: sangue
- Método: sequenciamento do gene da polimerase do vírus da hepatite B
- Valor de referência: ausência de mutações associadas à resistência a Lamivudina.

Hepatite C, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite C, genotipagem

- Amostra: sangue
- Método: sequenciamento da região 5' não codificante do genoma do vírus da hepatite C (HCV). O subtipo é determinado por estudo de homologia, comparando a sequência identificada com sequências padrão para cada um dos subtipos conhecidos
- Valor de referência: resultado descritivo.

Hepatite C, *imunoblot*

- Amostra: sangue
- Método: *imunoblot* de 3ª geração
- Valor de referência: não reagente
  - Indeterminado: reatividade contra um antígeno (exceto SOD)
  - Reagente: reatividade contra dois ou mais antígenos (exceto SOD).

Hepatite C por PCR, quantitativo

- Amostra: sangue
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 15 UI/mℓ.

Hepatite D, anticorpos totais contra antígeno

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Hepatite E, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Herpes simples I/II, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático. Para anticorpos IgM, confirmatório por imunofluorescência indireta
- Valor de referência:
  - IgM: não reagente
  - IgG:
    - Não reagente: inferior a 0,9
    - Indeterminado: 0,9 a 1,1
    - Reagente: superior a 1,1.

Herpes simples/*zoster*/varicela, isolamento de vírus

- Amostra: vários materiais
- Método: semeadura em cultura de células
- Valor de referência: negativo.

Hexosaminidase A e B

- Amostra: sangue
- Método: fluorimétrico
- Valor de referência:
  - Hexosaminidade A: 550 a 1.675 nmoles/h/mℓ (45 a 72% do total)
  - Hexosaminidase B: 265 a 1219 nmoles/h/mℓ
  - Hexosaminidase total: 1.000 a 2857 nmoles/h/mℓ.

Histona, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Negativo: inferior a 1,0 U
  - Limítrofe: 1,0 a 1,5 U
  - Positivo: superior a 1,5 U.

Histoplasma, anticorpos totais

- Amostra: sangue

- Método: imunodifusão
- Valor de referência: não reagente.

HIV, sorologia

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico de quarta geração
- Valor de referência:
  - Não reagente (negativo): inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 7,0
  - Reagente (positivo): superior a 7,0.

HIV-1 por PCR, quantitativo

- Amostra: sangue
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: indetectável. Limite inferior de detecção de 20 cópias/mℓ (34 UI/mℓ).

HIV-1, resistência a medicamentos antirretrovirais

- Amostra: sangue
- Método: sequenciamento completo do gene da protease e sequenciamento dos códons 1 a 350 do gene da transcriptase reversa do HIV-1. A análise da reação de sequenciamento é feita em sequenciador automático de DNA. Após compilação da sequência em uma única sequência linear de 1,7 kb, os resultados são validados e, através de análise comparativa com sequência referência, faz-se a identificação das mutações em cada um dos genes
- Valor de referência: relatório descritivo.

HLAB27, genotipagem por PCR em tempo real

- Amostra: sangue
- Método: genotipagem de HLA-B27 por PCR em tempo real, utilizando agente fluorescente SYBR Green I. Para o controle da extração e amplificação do DNA, também é realizada a amplificação em multiplex de um segmento do gene da fibrose cística
- Valor de referência: ausência do alelo HLA-B27.

Homocisteína

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: entre 5,0 e 14,0 mmoles/ℓ. Desejável que seja inferior a 10 mmoles/ℓ.

Hormônios sexuais, globulina ligadora

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Homens: 12,0 a 75,0 nmol/ℓ
  - Mulheres: 22,0 a 130,0 nmol/ℓ.

HTLV 1 e 2, sorologia

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

HTLV 1 e 2, anticorpo IgG por *Western blot*

- Amostra: sangue
- Método: *Western blot*
- Valor de referência: não reagente.

ICA 512, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: inferior a 1,0 U/mℓ. Para expressar o resultado em ng/mℓ, dividir o valor obtido por 13.

IgF-1, proteína ligadora

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - De 5 a 9 anos de idade: 15 a 95 ng/mℓ
  - Dez a 14 anos: 8 a 64 ng/mℓ
  - Quinze a 18 anos: 5 a 40 ng/mℓ
  - Adultos: 13 a 73 ng/mℓ.

IgF-1, somatomedina C

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: Tabela A.31.

IgF-2, proteína ligadora

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: Tabela A.32.

IgF-3, proteína ligadora

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: Tabelas A.33 e A.34.

Imipramina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência
  - Imipramina: 50 a 150 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 400 ng/mℓ

- Desipramina: 30 a 300 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 500 ng/mℓ.

Tabela A.31 Valores de referência para somatomedina C (IgF-1).

Idade	Sexo	Mediana (ng/mℓ)	Amplitude (95%)
1 a 7 dias	Ambos	15	10 a 32
8 a 15 dias		25	11 a 41
16 dias a 5 meses		156	48 a 313
6 a 12 meses		140	57 a 344
1 ano		134	55 a 327
2 anos		125	51 a 303
3 anos		119	49 a 289
4 anos		118	49 a 283
5 anos		119	50 a 286
6 anos		124	52 a 297
7 anos	Feminino	140	62 a 316
8 anos		155	70 a 344
9 anos		178	81 a 389
10 anos		210	97 a 453
11 anos		259	122 a 551
12 anos		324	155 a 680
13 anos		391	190 a 805
14 anos		446	222 a 896
15 anos		467	238 a 917
16 anos		438	228 a 839
17 anos		363	194 a 680
18 anos		296	162 a 541
19 anos		247	138 a 442
20 anos		217	122 a 384
7 anos	Masculino	125	52 a 300
8 anos		139	58 a 329
9 anos		159	67 a 373
10 anos		188	80 a 438
11 anos		233	101 a 538
12 anos		301	131 a 690
13 anos		388	172 a 872
14 anos		470	215 a 1026
15 anos		500	236 a 1060

16 anos		468	227 a 964
17 anos		398	199 a 795
18 anos		330	170 a 640
19 anos		278	147 a 527
20 anos		246	132 a 457
21 a 25 anos	Ambos	199	116 a 341
26 a 30 anos		194	117 a 321
31 a 35 anos		183	113 a 297
36 a 40 anos		171	106 a 277
41 a 45 anos		160	98 a 261
46 a 50 anos		149	91 a 246
51 a 55 anos		140	84 a 233
56 a 60 anos		131	78 a 220
61 a 65 anos		123	72 a 207
66 a 70 anos		115	67 a 195
71 a 75 anos		107	62 a 184
76 a 80 anos		99	57 a 172
81 a 85 anos		92	53 a 162

Tabela A.32 Valores de referência para proteína ligadora (IgF-2).

Idade	Valor (ng/mℓ)
1 a 9 anos	69 a 480
10 a 17 anos	50 a 326
18 a 49 anos	55 a 240
Acima de 49 anos	28 a 444

Tabela A.33 Valores de referência para proteína ligadora (IgF-3).

Idade	Sexo	Mediana (ng/mℓ)	Amplitude (95%)
1 a 7 dias	Ambos	500	500 a 900
8 a 15 dias		900	500 a 1400
16 dias a 5 meses		1500	600 a 2900
6 a 12 meses		1500	700 a 3500
1 ano		1600	700 a 3600
2 anos		1800	800 a 3900
3 anos		2000	900 a 4300
4 anos		2200	1000 a 4700

5 anos		2400	1100 a 5200
6 anos		2700	1300 a 5600
7 anos	Feminino	3300	1700 a 6300
8 anos		3600	1900 a 6700
9 anos		3800	2100 a 7100
10 anos		4200	2300 a 7600
11 anos		4600	2600 a 8100
12 anos		5000	2900 a 8600
13 anos		5400	3200 a 9200
14 anos		5700	3400 a 9600
15 anos		5800	3600 a 9600
16 anos		5700	3500 a 9200
17 anos		5400	3400 a 8700
18 anos		5100	3200 a 8000
19 anos		4700	3000 a 7300
20 anos		4500	2900 a 7000
7 anos	Masculino	2700	1300 a 5600
8 anos		3100	1500 a 6300
9 anos		3500	1800 a 7000
10 anos		3900	2000 a 7700
11 anos		4300	2300 a 8200
12 anos		4800	2600 a 8900
13 anos		5300	2900 a 9700
14 anos		5800	3200 a 10300
15 anos		5900	3400 a 10200
16 anos		5600	3300 a 9600
17 anos		5200	3100 a 8700
18 anos		4800	2900 a 7800
19 anos		4600	2900 a 7300
20 anos		4600	2900 a 7300
21 a 25 anos	Ambos	5300	3500 a 7900
26 a 30 anos		5100	3500 a 7400
31 a 35 anos		4900	3400 a 6900
36 a 40 anos		4700	3400 a 6600
41 a 45 anos		4700	3300 a 6600
46 a 50 anos		4800	3400 a 6700

51 a 55 anos		4900	3400 a 6900
56 a 60 anos		4800	3400 a 6800
61 a 65 anos		4500	3200 a 6400
66 a 70 anos		4200	2900 a 6000
71 a 75 anos		3800	2600 a 5500
76 a 80 anos		3400	2300 a 4900
81 a 85 anos		2900	2000 a 4200

Tabela A.34 Estádio Tanner.

Estadio de Tanner	2,5%	50%	97,5%
Sexo feminino			
I	1.200	3.600	6.400
II	2.800	4.500	6.900
III	3.900	5.300	9.400
IV	3.300	5.900	8.100
V	2.700	5.600	9.100
Sexo masculino			
I	1.400	3.600	5.200
II	2.300	3.900	6.300
III	3.100	5.400	8.900
IV	3.700	6.500	8.700
V	2.600	5.200	8.600

Imunoeletroforese

- Amostra: sangue
- Método: separação eletroforética das proteínas em gel de agarose e imunofixação com antissoros específicos para cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas. Determinação quantitativa das imunoglobulinas por nefelometria
- Valor de referência: dosagens de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM (ver os valores de referência das imunoglobulinas isoladas). Ausência de componente monoclonal.

Imunofenotipagem, painel proliferativo

- Amostra: vários materiais
- Método: análise por citometria de fluxo
- Valor de referência: descritivo.

Imunoglobulina A

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.35.

Imunoglobulina A secretora

- Amostra: vários materiais
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Saliva
    - Até 6 anos: 1,7 mg/dℓ a 9,1 mg/dℓ
    - Acima de 6 anos: 6,0 mg/dℓ a 26,9 mg/dℓ
  - Urina: não há valor de referência.

Tabela A.35 Valores de referência para imunoglobulina A.

Idade	Valor (ng/dℓ)
0 a 4 meses	7 a 64
5 a 8 meses	10 a 87
9 a 14 meses	17 a 94
15 a 23 meses	22 a 178
2 a 3 anos e 11 meses	24 a 192
4 a 6 anos e 11 meses	26 a 232
7 a 9 anos e 11 meses	33 a 258
10 a 12 anos e 11 meses	45 a 285
13 a 15 anos e 11 meses	47 a 317
16 a 17 anos e 11 meses	55 a 377
18 anos ou mais	50 a 400

Imunoglobulina E

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorimétrico
- Valor de referência: Tabela A.36.

Imunoglobulina G

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.37.

Imunoglobulina G, subclasse 1

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.38.

Tabela A.36 Valores de referência para Imunoglobulina E.

Idade	Valor (KU/ℓ)

Até 1 mês	< 2
1 mês a 3 meses	< 4
4 meses a 6 meses	< 10
7 meses a 12 meses	< 15
1 a 5 anos e 11 meses	< 60
6 a 9 anos e 11 meses	< 90
10 a 15 anos e 11 meses	< 200
Acima de 16 anos	< 100

Tabela A.37 Valores de referência para Imunoglobulina G.

Idade	Valor (ng/dℓ)
0 a 4 meses	141 a 930
5 a 8 meses	250 a 1.190
9 a 11 meses	320 a 1.250
1 a 3 anos e 11 meses	400 a 1.250
4 a 6 anos e 11 meses	560 a 1.307
7 a 9 anos e 11 meses	598 a 1.379
10 a 12 anos e 11 meses	638 a 1.453
13 a 15 anos e 11 meses	680 a 1.531
16 a 17 anos e 11 meses	724 a 1.611
18 anos ou mais	600 a 1.500

Tabela A.38 Valores de referência para subclasse 1 da Imunoglobulina G.

Idade	Valor (ng/dℓ)
0 a 1 mês	240 a 1.060
2 a 3 meses	180 a 670
4 a 5 meses	180 a 700
6 a 11 meses	200 a 770
12 a 17 meses	250 a 820
18 a 23 meses	290 a 850
2 anos	320 a 900
3 anos	350 a 940
4 a 5 anos	370 a 1.000
6 a 8 anos	400 a 1.080
9 a 11 anos	400 a 1.150
12 a 17 anos	370 a 1.280

18 anos ou mais	490 a 1.140

Imunoglobulina G, subclasse 2

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.39.

Imunoglobulina G, subclasse 3

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.40.

Imunoglobulina G, subclasse 4

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.41.

Imunoglobulina M

- Amostra: liquor, sangue de cordão umbilical ou periférico
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Liquor: inferior a 0,03 mg/dℓ
  - Sangue de cordão umbilical: até 4,5 mg/dℓ
  - Sangue periférico: Tabela A.42.

Tabela A.39 Valores de referência para subclasse 2 da imunoglobulina G.

Idade	Valor (ng/dℓ)
0 a 1 mês	87 a 410
2 a 3 meses	38 a 210
4 a 5 meses	34 a 210
6 a 11 meses	34 a 230
12 a 17 meses	38 a 240
18 a 23 meses	45 a 260
2 anos	52 a 280
3 anos	63 a 300
4 a 5 anos	72 a 340
6 a 8 anos	85 a 410
9 a 11 anos	98 a 480
12 a 17 anos	106 a 610
18 anos ou mais	150 a 640

Tabela A.40 Valores de referência para subclasse 3 da imunoglobulina G.

Idade	Concentração (ng/dℓ)
0 a 1 mês	44 a 55
2 a 3 meses	14 a 70
4 a 5 meses	15 a 80
6 a 11 meses	15 a 97
12 a 17 meses	15 a 107
18 a 23 meses	15 a 113
2 anos a 3 anos e 11 meses	17 a 68
4 anos a 5 anos e 11 meses	10 a 122
6 anos a 7anos e 11 meses	15 a 85
8 anos a 9 anos e 11 meses	13 a 85
10 anos a 11 anos e 11 meses	17 a 173
12 anos a 13 anos e 11 meses	28 a 125
14 anos a 17 anos e 11 meses	23 a 196
18 anos ou mais	22 a 176

Tabela A.41 Valores de referência para subclasse 4 da imunoglobulina G.

Idade	Concentração (ng/dℓ)
0 a 1 mês	4 a 55
2 a 3 meses	Até 36
4 a 5 meses	Até 23
6 a 11 meses	Até 43
12 a 17 meses	Até 62
18 a 23 meses	Até 79
2 anos	Até 106
3 anos	Até 127
4 a 5 anos	Até 158
6 a 8 anos	Até 189
9-11anos	3 a 210
12 a 17 anos	4 a 230
18 anos ou mais	8 a 140

Tabela A.42 Valores de referência para o sangue periférico (imunoglobulina M).

Idade e sexo	Valor (ng/dℓ)
0 a 4 meses	14 a 142

5 a 8 meses	24 a 167
9 a 23 meses no sexo feminino	35 a 242
9 a 23 meses no sexo masculino	35 a 200
2 a 3 anos e 11 meses no sexo feminino	41 a 242
2 a 3 anos e 11 meses no sexo masculino	41 a 200
4 a 17 anos e 11 meses no sexo feminino	56 a 242
4 a 17 anos e 11 meses no sexo masculino	47 a 200
18 anos ou mais	50 a 300

Inibidores da coagulação, triagem

- Amostra: sangue
- Método: método funcional qualitativo baseado no TP ou TTPA, realizado em sete diferentes diluições do plasma do paciente com *pool* de plasmas normais, em dois tempos: imediato e após incubação por 60 min a 37°C
- Valor de referência: negativo (ausência de inibidor).

Insulina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: em jejum, em indivíduos com glicose normal (inferior a 100 mg/dℓ), entre 2 e 13 mU/ℓ naqueles com IMC até 25; entre 2 e 19 mU/ℓ naqueles com IMC entre 25 e 30; e entre 2 e 23 mU/ℓ naqueles com IMC acima de 30.

Insulina, 2 h após 75 g de glicose

- Amostra: sangue
- Método:
  - Insulina: ensaio eletroquimioluminométrico
  - Glicose: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: para o diagnóstico de diabetes melito, bastam duas glicemias de jejum ≥ 126 mg/dℓ, verificadas em dias diferentes. Outros critérios incluem uma glicemia 2 h após sobrecarga oral com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dℓ, ou valor ≥ 200 mg/dℓ em amostra coletada a qualquer hora do dia e em quaisquer condições, desde que acompanhada de sintomas característicos. Amostra coletada a qualquer hora do dia implica não haver relação com jejum. Sintomas considerados característicos são poliúria, polidipsia e perda de peso sem causa aparente. Para o diagnóstico de diabetes melito gestacional baseado na aplicação desse teste, classifica-se como tal uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ e/ou uma glicemia 2 h após 75 g ≥ 140 mg/dℓ.

Insulina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: inferior a 1,0 U/mℓ.

Insulina livre

- Amostra: sangue

- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: 5 a 35 mU/mℓ.

Insulina pós prandial

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: não há valor de referência estabelecido para os níveis de insulina pós-prandiais. A interpretação desse resultado deve ser feita pelo médico assistente, baseado nas características de cada paciente.

Interligadores C-terminais

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: inferior a 0,650 ng/mℓ
  - Sexo masculino: inferior a 0,850 ng/mℓ.

Iodo

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 93 e 1125 mg/24 h.

Iontoforese

- Amostra: suor
- Método: condutividade
- Valor de referência: até 60 mmol/ℓ
  - Limítrofe: 61 a 80 mmol/ℓ
  - Elevado: superior a 80 mmol/ℓ.

Isoaglutininas

- Amostra: sangue
- Método: gel teste
- Valor de referência:
  - Grupo sanguineo A: aglutinina anti-A ausente e anti-B presente
  - Grupo sanguíneo B: aglutinina anti-A presente e anti-B ausente
  - Grupo sanguíneo O: aglutinina anti-A presente e anti-B presente
  - Grupo sanguíneo AB: aglutinina anti-A ausente e anti-B ausente.

Os títulos de anti-A e anti-B considerados normais são extremamente variáveis. O anti-A pode variar de 8 a 2048 e o anti-B de 8 a 256. Indivíduos normais podem apresentar valores superiores aos mencionados.

Isospora belli

- Amostra: fezes
- Método: coloração de Kinyoun
- Valor de referência: ausência de oocistos ou esporocistos de *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* sp. ou *Cryptosporidium* sp.

Jo-1, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Identificação das amostras positivas: imunodifusão dupla de Ouchterlony
- Valor de referência: não reagente.

Lactose, prova de absorção

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: elevação da glicemia, em relação à de jejum, em pelo menos 20 ng/dℓ em qualquer das amostras.

Lamotrigina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 3 e 14 µg/mℓ.

Legionella pneumophila, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Legionella pneumophila, antígenos

- Amostra: urina
- Método: Kit Binax NOW. Técnica imunocromatográfica para detecção do antígeno solúvel de *Legionella pneumophila* do sorogrupo 1, em amostra de urina
- Valor de referência: negativo.

Leishmania, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Leishmania, pesquisa direta

- Amostra: vários materiais
- Método: pesquisa de parasita nos esfregaços após coloração
- Valor de referência: negativo.

Leptina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: Tabela A.43.

Leptospira, anticorpo IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático, utilizando como antígeno uma mistura dos sorotipos *canicola*, *hebdomadis*, *icterohaemorrhagiae*, *cynopteri* e *brasiliensis*
- Valor de referência
  - Não reagente: índice inferior a 0,8
  - Indeterminado: 0,8 a 1,2
  - Fracamente reagente: 1,3 a 2,0
  - Reagente: superior a 2,0.

Tabela A.43 Valores de referência para leptina.

Estágio	Valor (ng/mℓ)
Sexo feminino	
Pré-púberes	1,7 a 10,6
Estágio Tanner II ou III	2,6 a 11,5
Estágio Tanner IV ou V	3,4 a 13,0
Adultos com IMC de 18 a 25	4,1 a 25,0
Adultos com IMC de 25 a 30	13,1 a 40,8
Sexo masculino	
Pré-púberes	1,6 a 10,8
Estágio Tanner II ou III	2,1 a 11,6
Estágio Tanner IV ou V	3,4 a 10,2
Adultos com IMC de 18 a 25	1,2 a 9,5
Adultos com IMC de 25 a 30	1,6 a 20,9

Leptospira, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: cultura em meios seletivos de Fletcher, Stuart ou EMJH e identificação por microscopia de campo escuro e após coloração de Fontana Tribondeau
- Valor de referência: negativo.

Leptospira, pesquisa direta

- Amostra: vários materiais
- Método: microscopia de campo escuro e após coloração pelo método de Fontana Tribondeau
- Valor de referência: negativo.

Leucograma com contagem de bastonetes

- Método: contagem automatizada com diferencial de leucócitos e contagem de neutrófilos, células jovens e bastonetes em esfregaço corado pelo Leishman
- Valor de referência: Tabelas A.44 a A.46.

Lidocaína

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência: entre 1,5 e 5,0 µg/mℓ. Nível tóxico superior a 6,0 µg/mℓ.

Linfócitos, cultura estimulada com *Candida albicans*

- Amostra: sangue
- Método: cultura de linfócitos em meio contendo plasma autólogo, estimulados pelo antígeno *Candida albicans*. O índice de transformação linfoblástica é avaliado pela quantidade de timidina que é incorporada às células em cultura
- Valor de referência: não se aplica.

Linfócitos, cultura

- Amostra: sangue
- Método: cultura de linfócitos em meio contendo plasma autólogo, estimulados pela fito-hemaglutinina ou concanavalina ou Pokweed. O índice de transformação linfoblástica é avaliado pela quantidade de timidina (contagem por minuto) que é incorporada às células que foram estimuladas na cultura
- Valor de referência: contagens por minuto iguais ou superiores a 50% do resultado obtido com um controle normal, realizado em paralelo com a amostra do paciente, traduz imunidade celular normal.

Tabela A.44 Valores de referência para leucograma com contagem de bastonetes (nº/mm^3).

Parâmetros	Nascimento	1 a 7 dias	8 a 14 dias	15 a 59 dias
Global	9.000 a 30.000	9.400 a 34.000	5.000 a 21.000	5.000 a 20.000
Neutrófilos	6.000 a 26.000	1.500 a 10.000	1.000 a 9.500	1.000 a 9.000
Bastonetes	Até 4.230	Até 4.010	Até 2.200	Até 1.900
Segmentados	6.000 a 26.000	1.500 a 10.000	1.000 a 9.500	1.000 a 9.000
Eosinófilos	20 a 850	20 a 850	20 a 850	20 a 850
Basófilos	0 a 600	0 a 600	0 a 600	0 a 600
Linfócitos	2.000 a 11.000	2.000 a 17.000	2.000 a 17.000	2.500 a 16.500
Monócitos	400 a 1.800	400 a 1.800	400 a 1.800	50 a 1.100
Plasmócitos	0	0	0	0
Parâmetros	**2 a 5 meses**	**6 a 11 meses**	**1 a 2 anos**	**3 a 5 anos**
Global	5.000 a 15.000	6.000 a 11.000	6.000 a 11.000	4.000 a 12.000
Neutrófilos	1.000 a 8.500	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500
Metamielócitos	0	0	0	0
Bastonetes	Até 1.340	Até 910	Até 890	Até 960
Segmentados	1.000 a 8.500	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500
Eosinófilos	20 a 850	50 a 700	0 a 650	0 a 650
Basófilos	0 a 600	0 a 200	0 a 200	0 a 200

Linfócitos	4.000 a 13.500	4.000 a 10.500	1.500 a 7.000	1.500 a 7.000
Monócitos	50 a 1.100	50 a 1.100	0 a 800	0 a 800
Plasmócitos	0	0	0	0

Tabela A.45 Valores de referência para leucograma com contagem de bastonetes (nº/mm^3).

Parâmetros	Feminino	Masculino
6 a 11 anos		
Global	3.400 a 10.800	3.400 a 9.500
Neutrófilos	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	Até 860	Até 760
Segmentados	1.500 a 8.500	1.500 a 8.500
Eosinófilos	0 a 500	0 a 500
Basófilos	0 a 200	0 a 200
Linfócitos	1.500 a 6.500	1.500 a 6.500
Monócitos	0 a 800	0 a 800
Plasmócitos	0	0
12 a 15 anos		
Global	4.100 a 8.900	3.600 a 9.100
Neutrófilos	1.800 a 8.000	1.800 a 8.000
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	Até 710	Até 730
Segmentados	1.800 a 8.000	1.800 a 8.000
Eosinófilos	0 a 500	0 a 500
Basófilos	0 a 200	0 a 200
Linfócitos	1.200 a 5.200	1.200 a 5.200
Monócitos	0 a 800	0 a 800
Plasmócitos	0	0

Tabela A.46 Valores de referência para leucograma com contagem de bastonetes acima de 16 anos (nº/mm^3).

Parâmetros	Valor (nº/mm^3)
Global	3.500 a 10.500
Neutrófilos	1.700 a 8.000
Metamielócitos	0
Bastonetes	Até 840
Segmentados	1.700 a 8.000

Eosinófilos	50 a 500
Basófilos	0 a 100
Linfócitos	900 a 2.900
Monócitos	300 a 900
Plasmócitos	0

Linfócitos B, contagem

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.47.

Linfócitos CD4, subpopulação

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.48.

Tabela A.47 Valores de referência para contagem de linfócitos B – CD19 (B total).

Idade	Mediana Percentual de linfócitos (nº/mm³)	Percentil 5 Percentual de linfócitos (nº/mm³)	Percentil 95 Percentual de linfócitos (nº/mm³)
Neonatal	12% (600)	5% (40)	22% (1.100)
1 semana a 2 meses	15% (1.000)	4% (600)	26% (1.900)
2 a 5 meses	24% (1.300)	14% (600)	39% (3.000)
5 a 9 meses	21% (1.300)	13% (700)	35% (2.500)
9 a 15 meses	25% (1.400)	15% (600)	39% (2.700)
15 a 24 meses	28% (1.300)	17% (600)	41% (3.100)
2 a 5 anos	24% (800)	14% (200)	44% (2.100)
5 a 10 anos	18% (500)	10% (200)	31% (1.600)
10 a 16 anos	16% (300)	8% (200)	24% (600)
Adultos	11,6% (231)	8% (140)	18% (950)

Tabela A.48 Valores de referência para subpopulação de linfócitos CD4 – CD3+/CD4+ (T auxiliadores).

Idade	Mediana Percentual de linfócitos (nº/mm³)	Percentil 5 Percentual de linfócitos (nº/mm³)	Percentil 95 Percentual de linfócitos (nº/mm³)
Neonatal	41% (1.900)	17% (400)	52% (3.500)
1 semana a 2 meses	55% (3.500)	41% (1.700)	68% (5.300)
2 a 5 meses	45% (2.500)	33% (1.500)	58% (5.000)
5 a 9 meses	45% (2.800)	33% (1.400)	58% (5.100)
9 a 15 meses	44% (2.300)	31% (1.000)	54% (4.600)

15 a 24 meses	41% (2.200)	25% (900)	50% (5.500)
2 a 5 anos	37% (1.300)	23% (500)	48% (2.400)
5 a 10 anos	35% (1.000)	27% (300)	53% (2.000)
10 a 16 anos	39% (800)	25% (400)	48% (2.100)
Adultos	43% (880)	31% (507)	56% (1.496)

Linfócitos CD4 e CD8, subpopulação

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.49.

Tabela A.49 Valores referência para subpopulação dos linfócitos CD4 e CD8.

Agentes	Mediana	Percentil 5	Percentil 95
Neonatal			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	41% (1.900)	17% (400)	52% (3.500)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	24% (1.100)	10% (200)	41% (1.900)
Relação CD4/CD8	1,8 (1,0 a 2,6)	–	–
1 semana a 2 meses			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	55% (3.500)	41% (1.700)	68% (5.300)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	16% (1.000)	9% (400)	23% (1.700)
Relação CD4/CD8	3,8 (1,3 a 6,3)	–	–
2 a 5 meses			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	45% (2.500)	33% (1.500)	58% (5.000)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	17% (1.000)	11% (500)	25% (1.600)
Relação CD4/CD8	2,7 (1,7 a 3,9)	–	–
5 a 9 meses			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	45% (2.800)	33% (1.400)	58% (5.100)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm^3)	18% (1.100)	13% (600)	26% (2.200)
Relação CD4/CD8	2,5 (1,6 a 3,8)	–	–
9 a 15 meses			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores)	44% (2.300)	31% (1.000)	54% (4.600)

Percentual de linfócitos (nº/mm³)			
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	18% (1.100)	12% (400)	28% (2.100)
Relação CD4/CD8	2,4 (1,3 a 3,9)	–	–
15 a 24 meses			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	41% (2.200)	25% (900)	50% (5.500)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	20% (1.200)	11% (400)	32% (2.300)
Relação CD4/CD8	1,9 (0,9 a 3,7)	–	–
2 a 5 anos			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	37% (1.300)	23% (500)	48% (2.400)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	24% (800)	14% (300)	33% (1.600)
Relação CD4/CD8	1,6 (0,9 a 2,9)	–	–
5 a 10 anos			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	35% (1.000)	27% (300)	53% (2.000)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	28% (800)	19% (300)	34% (1.800)
Relação CD4/CD8	1,2 (0,9 a 2,6)	–	–
10 a 16 anos			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	39% (800)	25% (400)	48% (2.100)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	23% (400)	9% (200)	35% (1.200)
Relação CD4/CD8	1,7 (0,9 a 3,4)	–	–
Adultos			
CD3+/CD4+ (T auxiliadores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	43% (880)	31% (507)	56% (1.496)
CD3+/CD8+ (T supressores) Percentual de linfócitos (nº/mm³)	27% (572)	17% (303)	41% (1.008)
Relação CD4/CD8	1,6 (0,9 a 2,6)	–	–

Linfócitos T e B, imunofenotipagem

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.50.

Linfócitos T, totais

- Amostra: sangue
- Método: citometria de fluxo
- Valor de referência: Tabela A.51.

Lipase

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: inferior a 60 U/ℓ.

Tabela A.50 Valores de referência para imunofenotipagem de linfócitos T e B.

Idade	Mediana Percentual linfócitos (nº/mm³)	Percentil 5 Percentual linfócitos (nº/mm³)	Percentil 95 Percentual linfócitos (nº/mm³)
CD3+ (T total)			
Neonatal	62% (2.800)	28% (600)	76% (5.000)
1 semana a 2 meses	72% (4.600)	60% (2.300)	85% (7.000)
2 a 5 meses	63% (3.600)	48% (2.300)	75% (6.500)
5 a 9 meses	66% (3.800)	50% (2.400)	77% (6.900)
9 a 15 meses	65% (3.400)	54% (1.600)	76% (6.700)
15 a 24 meses	64% (3.500)	39% (1.400)	73% (8.000)
2 a 5 anos	64% (2.300)	43% (900)	76% (4.500)
5 a 10 anos	69% (1.900)	55% (700)	78% (4.200)
10 a 16 anos	67% (1.500)	52% (800)	78% (3.500)
Adultos	73,2% (1.457)	59% (1.035)	81% (2.333)
CD19 (B total)			
Neonatal	12% (600)	5% (40)	22% (1.100)
1 semana a 2 meses	15% (1.000)	4% (600)	26% (1.900)
2 a 5 meses	24% (1.300)	14% (600)	39% (3.000)
5 a 9 meses	21% (1.300)	13% (700)	35% (2.500)
9 a 15 meses	25% (1.400)	15% (600)	39% (2.700)
15 a 24 meses	28% (1.300)	17% (600)	41% (3.100)
2 a 5 anos	24% (800)	14% (200)	44% (2.100)
5 a 10 anos	18% (500)	10% (200)	31% (1600)
10 a 16 anos	16% (300)	8% (200)	24% (600)
Adultos	11,6% (231)	8% (140)	18% (950)

Tabela A.51 Valores de referência totais para linfócitos T – CD3+ (T total).

	Mediana Percentual de	Percentil 5 Percentual	Percentil 95 Percentual

Idade	linfócitos (nº/mm³)	de linfócitos (nº/mm³)	de linfócitos (nº/mm³)
Neonatal	62% (2.800)	28% (600)	76% (5.000)
1 semana a 2 meses	72% (4.600)	60% (2.300)	85% (7.000)
2 a 5 meses	63% (3.600)	48% (2.300)	75% (6.500)
5 a 9 meses	66% (3.800)	50% (2.400)	77% (6.900)
9 a 15 meses	65% (3.400)	54% (1.600)	76% (6.700)
15 a 24 meses	64% (3.500)	39% (1.400)	73% (8.000)
2 a 5 anos	64% (2.300)	43% (900)	76% (4.500)
5 a 10 anos	69% (1.900)	55% (700)	78% (4.200)
10 a 16 anos	67% (1.500)	52% (800)	78% (3.500)
Adultos	73,2% (1.457)	59% (1.035)	81% (2.333)

Lipoproteína A

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino: 5,7 a 31,2 mg/dℓ
  - Sexo masculino: 5,6 a 33,8 mg/dℓ.

Os intervalos de referência podem variar dependendo da etnia do indivíduo testado.

Listeria monocytogenes, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: reação de aglutinação utilizando antígenos somáticos (suspensão de *Listeria* tipo 1:O e suspensão de *Listeria* tipo 4b:O) e antígenos flagelares (suspensão de *Listeria* tipo 1:H e suspensão de *Listeria* tipo 4b:H)
- Valor de referência: não reagente.

Lítio

- Amostra: sangue
- Método: eletrodo íon seletivo
- Valor de referência: entre 0,6 e 1,2 mEq/ℓ. Nível tóxico superior a 1,5 mEq/ℓ.

LKM-1, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Luteinizante, hormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:

    - Pré-púberes: 1,5 UI/ℓ
    - Sexo feminino
        - Fase folicular: até 12 UI/ℓ
        - Fase lútea: até 15 UI/ℓ
        - Pico ovulatório: 15 a 100 UI/ℓ
        - Menopausa: superior a 15 UI/ℓ
    - Sexo masculino: até 9 UI/ℓ.

Macroamilase

- Amostra: sangue
- Método: enzimático. Caso a atividade seja superior a 200 U/ℓ, prossegue-se com cromatografia de permeação e novas dosagens dos eluatos
- Valor de referência: negativo.

Magnésio

- Amostra: sangue ou urina
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
    - Sangue
        - Até 4 meses: 1,5 a 2,2 mg/dℓ
        - Cinco meses a 6 anos: 1,7 a 2,3 mg/dℓ
        - Sete a 12 anos: 1,7 a 2,1 mg/dℓ
        - Treze a 20 anos: 1,7 a 2,2 mg/dℓ
        - Acima de 20 anos: 1,6 a 2,6 mg/dℓ
    - Urina
        - De 3 a 5 anos: 1,4 a 6,0 mg/kg/24 h
        - De 6 a 8 anos: 0,7 a 3,9 mg/kg/24 h
        - De 9 a 11 anos: 0,6 a 3,0 mg/kg/24 h
        - Acima de 12 anos: 1,3 a 1,7 mg/kg/24 h.

Malária, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunocromatográfico
- Valor de referência: não reagente.

Manganês

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência:
    - Sangue: normal até 1,6 µg/ℓ. Nível tóxico superior a 5,4 µg/ℓ
    - Urina: até 8 µg/ℓ. Índice biológico máximo permitido de 50 µg/ℓ.

Maprotilina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência

- Valor de referência: entre 100 e 250 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 500 ng/mℓ.

Membrana basal glomerular, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: inferior a 20 U/mℓ.

Mercúrio

- Amostra: urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência: até 5,0 µg/g de creatinina. Índice biológico máximo permitido de 35 µg/g creatinina.

Metahemoglobina

- Amostra: sangue
- Método: oximetria
- Valor de referência: normal: até 2% da hemoglobina total. Índice biológico máximo permitido de até 5% da hemoglobina total. Nível tóxico superior a 20% da hemoglobina total.

Metanefrinas

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: Tabela A.52.

Metanol

- Amostra: sangue ou urina
- Método: cromatografia gasosa
- Valor de referência:
  - Sangue: população não exposta não detectável. Concentração tóxica superior a 100 mg/ℓ
  - Urina: população não exposta de até 5 µg/ℓ. Índice biológico máximo permitido de 15 mg/ℓ.

Tabela A.52 Valores de referência para metanefrinas.

Idade	Metanefrina (µg/24 h)	Normetanefrina (µg/24 h)	Total (µg/24 h)
3 a 8 anos	9 a 86	20 a 186	47 a 260
9 a 12 anos	26 a 156	10 a 319	72 a 410
13 a 17 anos	31 a 156	71 a 395	130 a 520
Mulheres adultas	19 a 140	52 a 310	95 a 475
Homens adultos	26 a 230	44 a 450	90 a 690

Metilenotetraidrofolato redutase, mutação c677t e a1298 c, detecção por PCR

- Amostra: sangue
- Método: amplificação e detecção das mutações C677T e A1298C do gene da MTHFR por PCR em tempo real. A diferenciação entre os alelos selvagem e mutado é realizada por meio de sonda fluorescente específica para cada alelo pesquisado
- Valor de referência: ausência das mutações C677T e A1298C.

Metotrexato

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Após 24 h da administração: superior a 5,0 µgmoles/ℓ
  - Após 48 h da administração: superior a 0,5 µgmoles/ℓ.

Micobactérias, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: meio de Lowenstein-Jensen e BACTEC 960 (caldo MGIT)
- Valor de referência: negativo.

Micobactérias, teste de sensibilidade

- Amostra: vários materiais
- Método: automatizado Bactec 960 paras as micobactérias de crescimento lento e microdiluição em caldo para as micobactérias de crescimento rápido
- Valor de referência: expresso em sensível, intermediário ou resistente aos antimicrobianos testados, bem como é informada a concentração dos mesmos em µg/mℓ.

Micológico direto

- Amostra: vários materiais
- Método: exame microscópico direto após tratamento do material clínico e/ou após coloração
- Valor de referência: negativo.

Microalbumina

- Amostra: urina, em amostra isolada ou de 24 h
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência:
  - Amostra isolada: até 26 mg/g creatininina; até 3,0 mg/mmol creatinina
  - Urina 24 h: até 20 µg/minuto.

Microsporidia, pesquisa direta

- Amostra: fezes
- Método: exame microscópico para pesquisa e identificação do parasita após técnica de coloração especial
- Valor de referência: ausência de esporocistos de *Microsporidia* sp.

Mielina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência:
  - Anticorpo não detectado: não reagente
  - Anticorpo detectado: reagente.

Mielograma

- Amostra: medula óssea
- Método: coleta de medula óssea, por aspiração, do esterno e/ou das cristas ilíacas. Estudo citológico, com contagem diferencial, avaliação de eritropoese, granulocitopoese, megacariocitopoese e pesquisa de elementos estranhos ao parênquima medular, em esfregaços de medula corados pelo Leishman e, quando indicados, testes citoquímicos para ferro, peroxidase e outros.

Mieloperoxidase, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 0,9
  - Indeterminado: 0,9 a 1,1
  - Reagente: superior a 1,1.

Mioglobina

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Sangue: imunoensaio
  - Urina: precipitação diferencial com sulfato de amônio
- Valor de referência:
  - Sangue
    - Sexo feminino: inferior a 58 ng/mℓ
    - Sexo masculino: inferior a 72 ng/mℓ
  - Urina: negativo.

Mitocôndria, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta. Imunoenzimático para subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase
- Valor de referência:
  - Imunofluorescência indireta: Não reagente
  - Imunoenzimático
    - Não reagente: índice inferior a 0,9
    - Indeterminado: 0,9 a 1,1
    - Reagente: superior a 1,1.

Mucosa gástrica, anticorpos totais

- Amostra: sangue

- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Músculo estriado, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: ≤ 1:40.

Músculo liso, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta
- Valor de referência: não reagente.

Mycobacterium tuberculosis, detecção por PCR

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Mycoplasma, antibiograma

- Amostra: vários materiais
- Método: diluição em placa de microtitulação contendo meios de cultura específicos, adicionados dos antimicrobianos mais indicados
- Valor de referência: expresso em sensível, intermediário ou resistente aos antimicrobianos testados.

Mycoplasma, cultura

- Amostra: vários materiais
- Método: isolamento de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma urealyticum/parvum* em meios de cultura apropriados, e respectiva titulação (meios utilizados: U9, A7 e M42)
- Valor de referência: negativo ou presença de quantidades iguais ou inferiores a 10E2 UTC/mℓ (unidades trocadoras de cor/mℓ) no caso de isolamento de *Mycoplasma hominis* ou *Ureaplasma urealyticum/parvum*.

Mycoplasma pneumoniae, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue

Mycoplasma pneumoniae, DNA por PCR em tempo real

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Nasofaringe, bacterioscópico

- Amostra: secreção de nasofaringe
- Método: exame microscópico direto do material clínico após coloração pelo método de Gram

- Valor de referência: presença de microrganismos da flora normal do local.

Nasofaringe, cultura de secreção

- Amostra: secreção de nasofaringe
- Método: cultura em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: presença de microrganismos habitualmente não patogênicos pertencentes à flora normal do local.

Neisseria gonorrhoeae, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: fixação do complemento
- Valor de referência: ausência de anticorpos inferior a 1/8.

Neisseria gonorrhoeae, detecção do DNA por PCR

- Amostra: vários materiais
- Método: PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo (indetectável).

Níquel

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: 0,5 a 1,7 ng/mℓ
  - Urina: até 8 µg/ℓ. Índice biológico máximo permitido de 60 µg/ℓ.

Nitrazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 30 e 100 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 200 ng/mℓ.

Orofaringe, secreção, cultura

- Amostra: secreção de orofaringe
- Método: cultura em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: presença de microrganismos pertencentes à flora normal do local.

Osmolalidade

- Amostra: sangue ou urina
- Método: osmômetro através da propriedade de abaixamento crioscópico
- Valor de referência:
  - Sangue
    - Até 30 dias de vida: superior a 266 mOsm/kg
    - Um mês a 59 anos: 275 a 295 mOsm/kg
    - Acima de 60 anos: 280 a 301 mOsm/k

- Urina
  - Amostra isolada sem restrição hídrica: 50 a 1200 mOsm/kg
  - Amostra de 24 h: 300 a 900 mOsm/kg
  - Após restrição hídrica: superior a 850 mOsm/kg.

Osteocalcina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: 11 a 48 ng/mℓ (adultos).

Ovário, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência
- Valor de referência: não detectados.

Oxazepam

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 200 e 1.500 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 2.000 ng/mℓ.

Oxcarbazepina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 15 e 35 µg/mℓ.

Papilomavírus humano, hibridização *in situ*

- Amostra: esfregaços citológicos ou raspado de lesão ou mucosa, biopsia fixada em formol tamponado a 10% ou fragmentos de tecidos incluídos em bloco de parafina
- Método: hibridização *in situ* com sondas de DNA não radioativas (HPV 6-11-16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68)
- Valor de referência: negativo.

Paracoccidioidomicose, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: contraimunoeletroforese
- Valor de referência: não reagente.

Parasitológico de fezes

- Amostra: fezes
- Método: Ritchie modificado, Baermann-Moraes e coloração tricromática de Wheatley
- Valor de referência: ausência de cistos de protozoários, ovos ou larvas de helmintos.

Parasitológico de fezes com contagem de ovos

- Amostra: fezes
- Método: Kato-Katz com contagem de ovos de helmintos sempre que o resultado for positivo. Ritchie modificado e Baermann-Moraes
- Valor de referência: ausência de cistos de protozoários, ovos ou larvas de helmintos.

Paratormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico detectando a molécula intacta de PTH
- Valor de referênci: 10 a 65 pg/mℓ (1,0 a 6,5 pmol/ℓ).

Paratormônio, proteína relacionada

- Amostra: sangue
- Método: imunoensaio
- Valor de referência: entre 14 e 27 pg/mℓ.

Parvovírus B19, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 0,9
  - Indeterminado: 0,9 a 1,1
  - Reagente: superior a 1,1.

Parvovírus B19, detecção por PCR

- Amostra: sangue periférico, medula óssea ou líquido amniótico
- Método: amplificação de uma região conservada do gene NS1 (proteína não estrutural) do DNA do eritrovírus (parvovírus B19) PCR em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Paternidade, teste por DNA

- Amostra: sangue ou *swab* oral
- Método: análise de STRs (*short tandem repeats*) PCR e eletroforese capilar do produto amplificado com detecção por fluorescência em sequenciadores automáticos de DNA
- Valor de referência: relatório descritivo.

Peptídio C após estímulo com glucagon

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Amostra basal: 1,1 a 4,4 ng/mℓ
  - Após estímulo: superior a 1,8 ng/mℓ.

Peptídio C

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência: entre 1,1 e 4,4 ng/mℓ.

Peptídio natriurético tipo B

- Amostra: sangue
- Método: imunoensaio por fluorescência
- Valor de referência: até 100 pg/mℓ.

Peptídio vasoativo intestinal

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: entre 20 e 42 pg/mℓ.

pH

- Amostra: fezes, urina, líquido ascítico, pleural, sinovial ou saliva
- Método:
  - Fezes: colorimétrico utilizando papel indicador, que sofre alteração de cor em função da quantidade de íons H^+ presentes no material
  - Demais: tiras reagentes
- Valor de referência:
  - Fezes:
    - Lactentes em aleitamento materno: 5,0 a 6,0
    - Lactentes em aleitamento com leite de vaca: 7,2 a 9,0
    - De 1 a 4 anos: 5,6 a 7,5
    - Não lactentes e adultos: 6,5 a 7,5
  - Urina: 5,4 a 6,5 (em jejum)
  - Saliva: 6,8 a 7,2
  - Outros materiais: não se aplica.

Piruvatoquinase

- Amostra: sangue
- Método: espectrofotométrico
- Valor de referência:
  - Piruvatoquinase: 9,0 a 22,0 U/g hemoglobina
  - Piruvatoquinase (baixo substrato): 1,7 a 6,8 U/g hemoglobina.

Plaquetas, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: negativo.

Plaquetas, contagem

- Amostra: sangue

- Método: automatizado, realizado por impedância (resistividade) e sistema óptico
- Valor de referência:
  - Até 5 meses de vida: 150.000 a 350.000/mm^3
  - Acima de 6 meses: 150.000 a 450.000/mm^3
  - VPM: 9,2 a 12,6 (em ambos os sexos e todas as idades).

Plasminogênio, atividade

- Amostra: sangue
- Método: funcional amidolítico, utilizando-se substrato cromogênico
- Valor de referência: entre 80 e 120%.

PML-rara, hibridação *in situ*

- Amostra: sangue ou medula óssea
- Método: hibridação *in situ* por fluorescência
- Valor de referência: menos de 5% de células com rearranjo.

PML-rara, translocação por PCR

- Amostra: sangue periférico ou em medula óssea
- Método: quantificação dos rearranjos gênicos de PML-RARA por transcrição reversa e PCR em tempo real
- Valor de referência: indetectável.

PM/SCI, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão
- Valor de referência: não detectado.

Pneumococos, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: para os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, proteção pelo anticorpo após vacinação se superior a 1,3 µg/mℓ.

Pneumococos, antigenos

- Amostra: urina
- Método: reação imunocromatográfica
- Valor de referência: negativo.

Pneumocystis carinii

- Amostra: escarro, lavado brônquico, broncoalveolar, secreção traqueal ou material de biopsia em bloco de parafina
- Método: amostras coradas pelo Azul de Toluidina-O modificado e, eventualmente, pelo Grocott
- Valor de referência: negativo.

Poliomielite, anticorpos

- Amostra: sangue ou liquor
- Método: neutralização em cultura de células HEp2 (microtécnica)
- Valor de referência: não reagente.

Polipeptídio pancreático

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: Tabela A.53.

Porfirinas

- Amostra: urina
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Uroporfirina: inferior a 35 µg/24 h
  - Heptaporfirina: inferior a 8 µg/24 h

Tabela A.53 Valores de referência para polipeptídio pancreático.

Idade (anos)	Valores
3 a 9	Até 519 pg/mℓ
10 a 13	Até 361 pg/mℓ
14 a 17	Até 297 pg/mℓ
18 a 29	Até 480 pg/mℓ
30 a 39	70 a 400 pg/mℓ
40 a 49	70 a 430 pg/mℓ
50 a 62	100 a 780 pg/mℓ
Acima de 62	Não estabelecidos

  - Hexaporfirina: inferior a 4 mg/24 h
  - Pentaporfirina: inferior a 2 mg/24 h
  - Coproporfirina I: inferior a 73 mg/24 h
  - Coproporfirina III: inferior a 200 mg/24 h.

Porfobilinogênio

- Amostra: urina
- Método: colorimétrico, de condensação com PABA
- Valor de referência: inferior a 2 mg/24 h.

Porfobilinogênio

- Amostra: urina
- Método: qualitativo, com reagente de Ehrlich modificado
- Valor de referência: negativo.

Potássio

- Amostra: sangue
- Método: potenciométrico
- Valor de referência:
  - Até 7 dias de vida: 3,2 a 5,7 mEq/ℓ
  - De 8 dias a 30 dias: 3,4 a 6,2 mEq/ℓ
  - De 1 mês a 6 meses: 3,5 a 5,8 mEq/ℓ
  - De 6 meses a 1 ano: 3,5 a 6,3 mEq/ℓ
  - Adultos: 3,5 a 5,1 mEq/ℓ.

Prader-Willi, síndrome

- Amostra: sangue
- Método: análise por MLPA para detectar a presença de grandes deleções, duplicações e/ou alterações no padrão de metilação na região associada à síndrome de Prader-Willi ou de Angelman
- Valor de referência: relatório interpretativo.

Prata

- Amostra: sangue
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência: inferior a 0,2 µg/mℓ.

Pré-albumina

- Amostra: sangue
- Método: nefelométrico
- Valor de referência:
  - Até 5 dias de vida: 6,0 a 21,0 mg/dℓ
  - De 1 a 5 anos: 14,0 a 30,0 mg/dℓ
  - De 6 a 9 anos: 15,0 a 33,0 mg/dℓ
  - De 10 a 13 anos: 20,0 a 36,0 mg/dℓ
  - De 14 a 19 anos: 22,0 a 45,0 mg/dℓ
  - Adultos: 19 a 38 mg/dℓ
  - Deficiência leve: 10 a 15 mg/dℓ
  - Moderada: 5 a 10 mg/dℓ
  - Grave: 0 a 5 mg/dℓ.

Pré-calicreína, teste qualitativo

- Amostra: sangue
- Método: método funcional automatizado
- Valor de referência: na investigação de TTPA prolongado resultante de deficiência de fator da coagulação e na presença de concentrações plasmáticas normais de fatores VIII, IX, XI e XII, o resultado da relação (tempo da amostra do paciente/tempo do *pool* de plasmas normais) até 1,26 (após incubação a 37°C por 10 min) é compatível com o diagnóstico de deficiência de pré-calicreína.

Primidona

- Amostra: sangue

- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Primidona: 4 a 12 µg/mℓ
  - Fenobarbital: 15 a 40 µg/mℓ.

Pró-calcitonina

- Amostra: sangue
- Método: enzimofluorescência
- Valor de referência: na avaliação de processos infecciosos
  - Valores inferiores a 0,5 ng/mℓ são sugestivos de infecção bacteriana local. Na suspeita de sepse, há necessidade de reavaliar o paciente com nova coleta após 6 a 24 h. A permanência desses patamares indica baixo risco de progressão para uma infecção sistêmica
  - Valores iguais ou superiores a 0,5 ng/mℓ e inferiores a 2 ng/mℓ mostram risco moderado de progressão para infecção sistêmica grave (sepse grave). Em tais casos também se recomenda a repetição do exame depois de 6 a 24 h
  - Valores iguais ou superiores a 2 ng/mℓ e inferiores a 10 ng/mℓ sugerem provável infecção sistêmica (sepse), a menos que sejam conhecidas outras causas. Mesmo assim, existe elevado risco de progressão para sepse
  - Valores iguais ou superiores 10 ng/mℓ apontam importante resposta inflamatória sistêmica, devido quase exclusivamente a sepse bacteriana grave ou a choque séptico.

Situações nas quais a procalcitonina (PCT) pode estar elevada por causas não infecciosas:

- Primeiros dias após trauma relevante
- Intervenção cirúrgica importante
- Queimaduras
- Tratamento com anticorpos OKT3 e outros medicamentos que estimulam a emissão de citoquinas pró-inflamatórias
- Câncer pulmonar de células pequenas
- Carcinoma medular de células C da tireoide
- Neonatos com menos de 48 h de vida
- Choque cardiogênico prolongado ou grave
- Anomalias de perfusão prolongada de órgãos
- Níveis normais de procalcitonina para neonatos com até 48 h de vida (Tabela A.54).

Progesterona

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Pré-púberes: até 40 ng/dℓ (1,28 nmol/ℓ)
  - Sexo feminino
    - Fase folicular: até 105 ng/dℓ (3,36 nmol/ℓ)
    - Fase lútea: 400 a 2.000 ng/dℓ (12,8 a 64,0 nmol/lL)
    - Menopausa: até 90 ng/dℓ (2,88 nmol/ℓ)
  - Sexo masculino: 20 a 90 ng/dℓ (0,64 a 2,88 nmol/ℓ).

Tabela A.54 Níveis normais de procalcitonina para neonatos com até 48 h de vida.

Idade (horas)	PCT (ng/mℓ)

0 a 6	2
6 a 12	8
12 a 18	15
18 a 30	21
30 a 36	15
36 a 42	8
42 a 48	2

Proinsulina

- Amostra: sangue
- Método: imunoensaio
- Valor de referência: até 18,8 pmol/ℓ.

Prolactina após estímulo com TRH, megateste

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino (não grávidas): até 31 µg/ℓ
  - Sexo masculino: até 24 µg/ℓ.

Prolactina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Sexo feminino (não grávidas): até 31 µg/ℓ
  - Sexo masculino: até 24 µg/ℓ.

Propranolol

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: entre 30 e 100 UOM ng/mℓ.

Proteína A plasmática associada à gravidez

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunofluorimétrico
- Valor de referência: Tabela A.55.

Proteína C, antígeno

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência: entre 70 e 140%. Até o início da adolescência podem ser observados níveis inferiores ao

descrito.

Proteína C ativada, pesquisa de resistência

- Amostra: sangue
- Método: coagulométrico
- Valor de referência:
  - Tempo igual ou superior a 120 s: ausência de resistência à proteína C ativada
  - Tempo inferior a 120 s: presença de resistência à proteína C ativada.

Proteína C funcional

- Amostra: sangue
- Método: quantificação funcional utilizando substrato cromogênico
- Valor de referência: entre 70 e 130% de atividade.

Tabela A.55 Medianas em semanas de gestação.

9 semanas	0,36 U/ℓ
10 semanas	0,57 U/ℓ
11 semanas	1,06 U/ℓ
12 semanas	1,84 U/ℓ
13 semanas	2,85 U/ℓ

Proteína C reativa

- Amostra: sangue
- Método: imunonefelométrico
- Valor de referência: Tabela A.56.

Proteína P ribossômico, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método:
  - Ensaio imunoenzimático
  - Confirmatório: *Western blot*
- Valor de referência:
  - Não reagente: até 10 U/mℓ
  - Reagente: superior a 10 U/mℓ
  - Confirmatório: não reagente.

Proteína S total e livre

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Total: 65 a 125%
  - Livre: 58 a 118%.

Proteínas, eletroforese

- Amostra: sangue
- Método:
  - Sangue: colorimétrico e eletroforese por capilaridade
  - Urina: eletroforese zonal em gel de agarose após concentração da urina por ultrafiltração. Quando necessário, imunofixação com antissoros específicos para cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas. A proteína total é determinada pelo método colorimétrico de Pirogalol
- Valor de referência:
  - Urina: em condições normais a urina não contém teor de proteínas determinável pelos métodos citados
  - Sangue: Tabela A.57.

Tabela A.56 Valores de referência para proteína C reativa.

Indicadores	Valores (ng/dℓ)	Interpretação
Indicador de risco cardiovascular	< 0,1	Risco baixo
	0,1 a 0,3	Risco intermediário
	> 0,3	Risco aumentado
Indicador de processos infecciosos e/ou inflamatórios	1,0 a 5,0	Encontrado em infecções virais ou em processos inflamatórios leves
	5,1 a 20,0	Encontrado em infecções bacterianas ou em processos inflamatórios sistêmicos
	> 20,0	Encontrado em infecções graves, grandes queimados ou em politraumatismo

Tabela A.57 Valores de referência do sangue para eletroforese de proteínas.

Agentes	g/dℓ %
Albumina	3,5 a 4,85 (54 a 60)
Alfa 1 globulinas	0,22 a 0,43 (3,4 a 5,3)
Alfa 2 globulinas	0,55 a 1,08 (8,4 a 13,3)
Beta 1 globulinas	0,32 a 0,54 (4,9 a 6,6)
Beta 2 globulinas	0,24 a 0,54 (3,6 a 6,6)
Gamaglobulinas	0,74 a 1,75 (11,4 a 21,6)
Proteínas totais	6,5 a 8,1

Proteínas totais

- Amostra: sangue ou líquidos cavitários (ascítico, pleural, pericárdico ou sinovial)
- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Sangue: 6,5 a 8,1 g/dℓ

Proteínas totais e frações

- Amostra: sangue

- Método: colorimétrico
- Valor de referência:
  - Proteína total: 6,5 a 8,1 g/dℓ
  - Albumina: 3,5 a 5,2 g/dℓ
  - Globulina: 1,7 a 3,5 g/dℓ
  - Albumina/globulina: 0,9 a 2,0.

Proteinase-3, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não Reagente: inferior a 0,9
  - Indeterminado: 0,9 a 1,1
  - Reagente: superior a 1,1.

Proteinúria

- Amostra: urina de amostra isolada ou de 24 h
- Método:
  - Proteínas: vermelho de pirogalol
  - Creatinina: cinético colorimétrico
- Valor de referência:
  - Relação proteína/creatinina: < 0,20
  - Urina de 24 h: < 0,10 g/ℓ e 0,30 g/24 h.

Protrombina, tempo

- Amostra: sangue
- Método: coagulométrico
- Valor de referência:
  - Tempo: 12,7 a 15,2 s
  - INR: 0,9 a 1,1.

Rapamicina

- Amostra: sangue
- Método: espectrometria de massas em *tandem*
- Valor de referência: entre 5,0 e 15,0 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 15,0 ng/mℓ.

Reações químicas nas fezes

- Amostra: fezes
- Método: titulação dos ácidos orgânicos e do amoníaco em uma suspensão fecal a 10% após a adição de um indicador acidobásico
- Valor de referência:
  - Ácidos orgânicos: 14 a 18 mℓ HCl N/10 para 10 g fezes
  - Amoníaco: até 4,5 mℓ NaOH N/10 para 10 g fezes.

Tabela A.58 Valores de referência para curva de resistência globular.

NaCl	0,28	0,32	0,36	0,4	0,44	0,48	0,52	0,56	0,6	0,64	0,68	0,72
Lim. Máx	100	100	100	100	100	87	32	4	3	1	0	0
Lim. Inf	93	92	89	71	20	0	0	0	0	0	0	0

Renina após captopril

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência:
  - Em repouso: 0,4 a 0,7 ng/mℓ/h
  - Resposta normal: superior a 5,7 ng/mℓ/h.

Renina após estímulo com furosemida

- Amostra: sangue
- Método: radiomunoensaio para medida de angiotensina I gerada por ação da renina sobre o seu substrato, o angiotensinogênio
- Valor de referência:
  - Em repouso: 0,4 a 0,7 ng/mℓ/hora
  - Resposta normal: superior a 1,5 ng/mℓ/h.

Renina

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio para medida de angiotensina I gerada por ação da renina sobre o seu substrato, o angiotensinogênio
- Valor de referência:
  - Posição sentada: 0,4 a 0,7 ng/mℓ/hora
  - Após dieta hipossódica: 2,4 a 6,0 ng/mℓ/hora
  - Após um mínimo de 2 h em posição ortostática e dieta normossódica: 0,5 a 2,1 ng/mℓ/hora.

Resíduos alimentares, identificação

- Amostra: fezes
- Método: avaliação macroscópica do material fecal, após tamisação, para pesquisa de resíduos alimentares macroscópicos e exame microscópico para a identificação dos resíduos microscópicos
- Valor de referência:
  - Resíduos macroscópicos: ausentes
  - Resíduos microscópicos: raras fibras musculares mal digeridas, escassa quantidade de celulose digerível, raros grãos de amido cru, raríssimos de amido cozido, raras gotículas de gordura e cristais de ácidos graxos.

Resistência globular, curva

- Amostra: sangue
- Método: Creed, quantificado, modificado por Mendes
- Valor de referência: Tabela A.58.

Reticulócitos

- Amostra: sangue
- Método: coloração com polimetina e análise citométrica (equipamento XE 2100 Sysmex)
- Valor de referência:
  - Neonatos: até 7%
  - Após a 2ª semana de vida:
    - Sexo feminino: 22.000 a 94.000/mm^3
    - Sexo masculino: 30.000 a 100.000/mm^3.

Retinol, proteína transportadora

- Amostra: urina
- Método: ensaio imunoenzimométrico com anticorpos monoclonais anti-RBP
- Valor de referência: até 0,4 µg/ℓ.

Rickettsia, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: aglutinação
- Valor de referência: não reagente.

Ristocetina, atividade do cofator

- Amostra: sangue
- Método: plaquetas normais, livres de vWF plasmático, lavadas e fixadas em formalina, são incubadas com ristocetina e depois adicionadas a diluições seriadas do plasma do paciente, para a avaliação da "aglutinação" plaquetária
- Valor de referência: entre 56 e 187%.

Ro/SSA e La/SSB, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: ensaio imunoenzimático
  - Identificação das amostras positivas: imunodifusão dupla de Ouchterlony
- Valor de referência: não reagente.

Rotavírus e adenovírus

- Amostra: fezes
- Método: imunocromatografia
- Valor de referência: negativo.

RPR, reação de floculação

- Amostra: sangue
- Método: reação de floculação com antígeno não treponêmico (RPR, *rapid plasma reagin*)
- Valor de referência: não reagente.

Rubéola, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorimetria com micropartículas
- Valor de referência:
  - IgG
    - Não reagente: inferior a 5 UI/mℓ
    - Indeterminado: 5 a 15 UI/mℓ
    - Reagente: superior a 15 UI/mℓ
  - IgM
    - Não reagente: inferior a 0,6
    - Indeterminado: 0,6 a 0,79
    - Reagente: superior a 0,79.

Rubéola, avidez de IgG

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Baixa avidez: inferior a 50% (infecção aguda)
  - Indeterminado: 50 a 60%
  - Alta avidez: superior a 60% (infecção pregressa).

Sacarose, prova de absorção

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência: elevação em, pelo menos, 20 mg/dℓ na glicemia, após a administração da sacarose.

Saccharomyces cerevisae, anticorpos IgG e IgA contra

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático IgG e IgA
- Valor de referência:
  - IgA
    - Negativo: até 20,0 U
    - Indeterminado: 20,1 a 24,9 U
    - Positivo: igual ou superior a 25,0 U
  - IgG
    - Negativo: até 20,0 U
    - Indeterminado: 20,1 a 29,9 U
    - Positivo: igual ou superior a 30,0 U.

Saint louis, encefalite, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência
- Valor de referência: inferior a 1/16.

Salmonella typhi e *praratyphi*, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: aglutinação
- Valor de referência: não reagente.

Sangue oculto nas fezes

- Amostra: fezes
- Método: imunocromatográfico com anticorpo monoclonal anti-hemoglobina humana
- Valor de referência: negativo.

Sarampo, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 2,0
  - Reagente: superior a 2,0.

Sarcoptes scabiei

- Amostra: raspado de lesões de pele
- Método: microscopia
- Valor de referência: ausência de parasitas.

Schistosoma mansoni, pesquisa de ovos

- Amostra: fezes
- Método: Kato-Katz e Lutz-Hoffmann
- Valor de referência: negativo.

Scl-70, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: imunodifusão dupla de Outcherlony
- Valor de referência: não reagente.

Secreção prostática, cultura para aeróbios

- Amostra: secreção prostática
- Método: cultura quantitativa em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: negativo.

Secreção uretral, cultura

- Amostra: secreção uretral
- Método: cultura em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos
- Valor de referência: negativo ou presença de microrganismos da flora habitual.

Secreção vaginal, cultura

- Amostra: secreção cervical e/ou vaginal
- Método: cultura em meios adequados para avaliação da flora local e isolamento de microrganismos causadores de vaginites e vaginoses. Para pesquisa de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) em gestantes, é aconselhável solicitação específica e de preferência realizar também o exame em material anal. O antibiograma para *Gardnerella vaginalis* só será realizado se houver solicitação específica para isso
- Valor de referência: presença de microrganismos da flora habitual.

Selênio

- Amostra: sangue
- Método: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência: entre 46 e 143 µg/ℓ.

Serotonina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 20 e 170 ng/mℓ.

SHBG

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Homens: 12,0 a 75,0 nmol/ℓ
  - Mulheres: 22,0 a 130,0 nmol/ℓ.

Sódio

- Amostra: sangue ou urina, isolada ou de 24 h
- Método: potenciométrico
- Valor de referência:
  - Sangue: 136 a 145 mEq/ℓ
  - Urina isolada: 30 a 90 mEq/ℓ
  - Urina de 24 h: 40 a 220 mEq/24 h. A concentração de sódio urinário depende da dieta.

Sorotipagem

- Amostra: sangue
- Método:
  - Padrão: microplaca para tipagem ABO e RhD
  - Complementar (quando aplicável): gel teste.

Sp-100/PML, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunofluorescência indireta com dupla marcação
- Valor de referência: não reagente.

Staphylococcus aureus resistente à oxacilina, cultura

- Amostra: *swab* nasal, perianal, axilar, inguinal, de feridas, escaras ou traqueostomia
- Método: amplificação biológica. Cultura em caldo manitol com oxacilina e aztreonam e ágar Baird-Parker com oxacilina
- Valor de referência: negativo.

Streptococcus beta hemolítico do grupo B, cultura

- Amostra: secreção vaginal, com ou sem *swab* retal
- Método: cultivo em caldo Todd Hewitt (TH) e meio de ágar- sangue
- Valor de referência: negativo.

Streptococcus pyogenes, prova rápida

- Amostra: *swab* de orofaringe e amígdalas
- Método: imunocromatográfico
- Valor de referência: negativo.

Strongyloides stercoralis, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 1,1
  - Reagente: superior a 1,1.

Substâncias redutoras

- Amostra: fezes
- Método: colorimétrico utilizando reativo de Benedict
- Valor de referência: negativo.

Sulfadiazina

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 100 e 120 µg/mℓ. Nível tóxico ≥ 300 µg/mℓ.

Sulfametoxazol

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 90 e 100 µg/mℓ. Nível tóxico > 300 µg/mℓ.

Sulfapiridina

- Amostra: sangue
- Método: espectrofotométrico
- Valor de referência: entre 75 e 90 µg/mℓ. Nível tóxico > 300 µg/mℓ.

Sulfisoxazol

- Amostra: sangue
- Método: colorimétrico
- Valor de referência: entre 90 e 100 µg/mℓ. Nível tóxico > 300 µg/mℓ.

T3 total

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Até 5 anos de idade: 105 a 269 ng/dℓ (1,61 a 4,14 nmol/ℓ)
  - Entre 5 e 12 anos: 94 a 241 ng/dℓ (1,44 a 3,71 nmol/ℓ)
  - Entre 12 e 20 anos: 72 a 214 ng/dℓ (1,10 a 3,28 nmol/ℓ)
  - Entre 20 e 50 anos: 70 a 200 ng/dℓ (1,13 a 3,14 nmol/ℓ)
  - Acima de 50 anos: 40 a 180 ng/dℓ (0,63 a 2,83 nmol/ℓ).

T3 livre

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: entre 0,24 e 0,37 ng/dℓ.

T3 reverso

- Amostra: sangue
- Método: radioimunoensaio
- Valor de referência: entre 11 e 32 ng/dℓ.

T4 total

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Na 1ª semana de vida: valor médio de 15,0 µg/dℓ
  - Até 1 mês: 8,2 a 16,6 µg/dℓ (105 a 213 nmol/ℓ)
  - Entre 1 e 12 meses: 7,2 a 15,6 µg/dℓ (92 a 201 nmol/ℓ)
  - Entre 1 e 5 anos: 7,3 a 15,0 µg/dℓ (94 a 193 nmol/ℓ)
  - Entre 5 e 12 anos: 6,4 a 13,3 µg/dℓ (82 a 171 nmol/ℓ)
  - Acima de 12 anos: 4,5 a 12,0 µg/dℓ (58 a 154 nmol/ℓ).

T4 livre

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: entre 0,6 e 1,3 ng/dℓ.

Tacrolimo

- Amostra: sangue

- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: sugestão na terapia imunossupressora
  - Fase de indução: 10 a 20 ng/mℓ
  - Fase de manutenção: 3 a 10 ng/mℓ.

Taenia sp., pesquisa de escólex

- Amostra: fragmentos do parasita após o uso de medicação específica
- Método: pesquisa macroscópica do escolex de *Taenia* sp. com posterior confirmação microscópica
- Valor de referência: negativo.

Taenia, tamisação

- Amostra: fezes
- Método: tamisação
- Valor de referência: ausência de vermes adultos ou proglótides.

Teofilina

- Amostra: sangue
- Método: tubidimétrico
- Valor de referência: entre 8 e 20 µg/mℓ. Nível tóxico > 20 µg/mℓ.

Testosterona

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Pré-púberes: até 40 ng/dℓ no sexo feminino ou acima de 1 ano no sexo masculino
  - Sexo feminino: 9 a 63 ng/dℓ
  - Sexo masculino: 240 a 816 ng/dℓ.

Testosterona livre

- Amostra: sangue
- Método: cálculo baseado nos níveis de testosterona total e de SHBG
- Valor de referência:
  - Condições basais
    - Sexo feminino na menacne: 2,4 a 37,0 pmol/ℓ
    - Sexo masculino: 131 a 640 pmol/ℓ.

Testosterona, dosagem após estímulo com gonadotrofina coriônica

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Pré-púberes: até 40 ng/dℓ no sexo feminino ou acima de 1 ano no sexo masculino
  - Sexo feminino: 9 a 83 ng/dℓ
  - Sexo masculino: 240 a 816 ng/dℓ

- Interpretação
  - Resposta normal: testosterona pós-HCG superior a 200 ng/dℓ acima do nível basal
  - Diminuição de reserva de células de Leydig (p. ex., síndrome de Klinefelter, orquite pós-infecciosa): testosterona pós-HCG inferior a 200 ng/dℓ acima do nível basal
  - Anorquia funcional ou anatômica: testosterona basal e pós-HCG inferiores a 100 ng/dℓ.

Tétano, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Tétano: superior a 0,15 UI/mℓ
  - Não protetor de anticorpos: inferior a 0,15 UI/mℓ
  - Indeterminado: 0,15 a 0,49 UI/mℓ
  - Proteção básica: 0,50 a 0,99 UI/mℓ
  - Proteção plena: superior a 1,0 UI/mℓ.

Tetrahidrocanabinol

- Amostra: sangue
- Método:
  - Triagem: imunoensaio
  - Confirmatório: cromatografia gasosa com espectrometria de massa
- Valor de referência. Não detectado.

Tireoestimulante, hormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio eletroquimioluminométrico de terceira geração
- Valor de referência:
  - Na 1ª semana de vida: até 15,0 mUI/ℓ
  - Uma semana e 11 meses: 0,80 a 6,3 mUI/ℓ
  - Um a 5 anos: 0,70 a 6,0 mUI/ℓ
  - Seis a 10 anos: 0,60 a 5,4 mUI/ℓ
  - Onze a 15 anos: 0,50 a 4,9 mUI/ℓ
  - Dezesseis a 20 anos: 0,50 a 4,4 mUI/ℓ
  - Acima de 20 anos: 0,45 a 4,5 mUI/ℓ
  - Durante a gestação
    - Primeiro trimestre: 0,1 a 2,5 mIU/ℓ
    - Segundo trimestre: 0,2 a 3,0 mIU/ℓ
    - Terceiro trimestre: 0,3 a 3,0 mIU/ℓ.

Tireoestimulante, hormônio após estímulo com TRH

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunofluorométrico
- Valor de referência:
  - TSH basal: 0,45 a 4,5 mUI/ℓ
  - Resposta normal: incremento mínimo de 5 mUI/ℓ entre 15 e 30 min e máximo correspondente a cerca de 10 vezes o valor basal. A intensidade de resposta diminui com a idade.

Tireoestimulante, anticorpos antirreceptores de hormônio

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo eletroquimioluminométrico empregando receptores de TSH
- Valor de referência: expressos em termos de inibição da ligação do TSH
  - Positivo: superior a 1,5 U/ℓ
  - Normal: inferior a 1,0 U/ℓ
  - Indeterminado: 1,0 a 1,5 U/ℓ.

Tiroglobulina

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: entre 1,1 e 130 ng/mℓ.

Tiroglobulina, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: inferior a 60 U/mℓ.

Tiroperoxidase, anticorpos

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: inferior a 9 UI/mℓ.

Tiroxina, globulina ligadora

- Amostra: sangue
- Método: ensaio competitivo quimioluminométrico
- Valor de referência: entre 14 e 31 µg/ℓ.

Toxocara canis, anticorpo IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência: não reagente.

Toxoplasma gondii, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - IgG
    - Não reagente: inferior a 1,6 UI/mℓ
    - Indeterminado: 1,6 a 6 UI/mℓ
    - Reagente: superior a 6 UI/mℓ
  - IgM
    - Não reagente: inferior a 0,5 UI/mℓ

- Indeterminado: 0,5 a 0,59 UI/mℓ
- Reagente: superior a 0,59 UI/mℓ.

Toxoplasma gondii, avidez de IgG

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Baixa avidez: inferior a 30% (infecção aguda)
  - Indeterminado: 30 a 60% (não permite definir o provável período)
  - Alta avidez: superior a 60% (infecção pregressa).

Toxoplasma gondii, detecção por PCR

- Amostra: sangue periférico, sangue de cordão umbilical, líquido amniótico ou liquor
- Método: detecção do DNA de *Toxoplasma gondii* por método de PCR multiplex em tempo real
- Valor de referência: negativo.

Transglutaminase, anticorpos IgA

- Amostra: sangue
- Método: ensaio imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 18 U
  - Indeterminado: 18 a 22 U
  - Fracamente reagente: 23 a 35 U
  - Reagentes: superior a 35 U.

Treponema pallidum, anticorpos totais

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência: não reagente.

Treponema pallidum, floculação por RPR

- Amostra: sangue
- Método: reação de floculação com antígeno não treponêmico (RPR, *rapid plasma reagin*)
- Valor de referência: não reagente.

Treponema pallidum, pesquisa direta

- Amostra: exsudato de lesão genital, anal ou oral
- Método: exame microscópico em campo escuro e após coloração de Fontana-Tribondeau
- Valor de referência: negativo.

Trichomonas, cultura

- Amostra: secreção vaginal, cervical, uretral ou prostática, esperma ou urina
- Método: cultura em meio seletivo para *Trichomonas* (meio de Diamond)

- Valor de referência: negativo.

Trichomonas, pesquisa direta

- Amostra: secreção vaginal, uretral ou prostática, esperma ou prostática
- Método: exame microscópico direto a fresco e após coloração pelo método de Gram
- Valor de referência: negativo.

Triglicerídios

- Amostra: sangue
- Método: enzimático colorimétrico
- Valor de referência:
  - Entre 2 e 9 anos de idade: desejável até 100 µg/dℓ
  - Entre 10 e 19 anos: desejável até 130 µg/dℓ
  - Acima de 19 anos: inferior a 150 µg/dℓ
  - Limítrofe: entre 150 e 199 µg/dℓ
  - Elevado: entre 200 e 499 µg/dℓ
  - Muito elevado: superior a 499 µg/dℓ.

Trimipramina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 20 e 200 ng/mℓ. Nível tóxico superior a 500 ng/mℓ.

Tripsina

- Amostra: fezes
- Método: Shwarchman modificado por Muralt (digestão da gelatina)
- Valor de referência:
  - Até 1 ano de idade: atividade superior a 1/80
  - Entre 1 e 4 anos: superior a 1/40
  - Acima de 4 anos: superior a 1/80
  - Fibrose cística: inferior a 1/10 ou ausência de atividade.

Trombina, tempo

- Amostra: sangue
- Método: método coagulométrico
- Valor de referência: entre 14,4 e 18,4 s.

Tromboplastina parcial ativada, tempo

- Amostra: sangue
- Método: coagulométrico
- Valor de referência: acima de 6 meses de idade, 0,86 a 1,19 (relação tempo da amostra do paciente/tempo do normal do dia).

Trypanossoma cruzi, anticorpos

- Amostra: sangue ou liquor
- Método:
  - Sangue: imunoenzimático e imunofluorescência indireta
  - Liquor: imunofluorescência
- Valor de referência: não reagente.

Ureia, depuração

- Amostra: sangue e urina de 12 h
- Método: cinético UV. Cálculo da depuração pela fórmula clássica (Dep = ureia × Vmin/S), ureia e correção do valor encontrado para a superfície corporal "padrão" de 1,73 m^2
- Valor de referência:
  - Para volume urinário inferior a 2,0 mℓ/min: 41 a 68 mℓ/min
  - Para volume urinário superior a 2,0 mℓ/min: 64 a 99 mℓ/min.

Ureia

- Amostra: sangue ou urina de 24 h
- Método: cinético UV
- Valor de referência:
  - Sangue: 10 a 50 mg/dℓ
  - Urina: 26 a 43 g/24 h, dependendo da dieta.

Urina

- Amostra: urina
- Método: exame automatizado através de leitor de tiras reagentes com sensibilidade para cor, aspecto, densidade, pH, proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, hemoglobina (eritrócitos), nitrito e esterase leucocitária. Para confirmação e dosagem, outros métodos são rotineiramente utilizados, como colorimétrico automatizado (proteínas), hexoquinase dosado por método automatizado (glicose), reativo de Fouchet (bilirrubinas), tiras reagentes e refratometria, quando necessário (densidade), microscopia de fase do sedimento e microscopia com análise digital de imagens
- Valor de referência:
  - Proteínas: inferior a 0,1 g/ℓ
  - Glicose: inferior a 0,3 g/ℓ
  - Corpos cetônicos: negativo
  - Bilirrubina: negativa
  - Urobilinogenio: inferior a 1 µg/dℓ
  - Nitrito: negativo
  - Densidade: 1.010 a 1.030
  - pH: 5.0 a 8.0
  - Aspecto: límpido
  - Pesquisa de elementos figurados: até 20.000 leucócitos/mℓ e até 10.000 eritrócitos/mℓ no sexo masculino e até 30.000 leucócitos/mℓ e até 12.000 eritrócitos/mℓ no sexo feminino.

Urina de jato médio, cultura

- Amostra: urina
- Método: cultura quantitativa em meio cromogênico

- Valor de referência: negativo.

Urina de primeiro jato, cultura

- Amostra: urina
- Método: cultura quantitativa em meios adequados para isolamento de diversos microrganismos, inclusive de *Neisseria gonorrhoeae*. Inclui a contagem de leucócitos e de eritrócitos na urina, além de verificar a presença de bacteriúria
- Valor de referência: negativo. Dependendo do agente isolado, podem ser significativas as contagens inferiores a 10.000 UFC/mℓ (unidades formadores de colônias/mℓ).

Vanádio

- Amostra: sangue ou urina
- Método:
  - Sangue: espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado
  - Urina: espectrofotometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: inferior a 1,0 ng/mℓ
  - Urina: inferior a 1,0 µg/ℓ.

Varicella zoster virus, anticorpos IgG e IgM

- Amostra: sangue
- Método: imunoenzimático
- Valor de referência:
  - Não reagente: inferior a 1,0
  - Indeterminado: 1,0 a 2,0
  - Reagente: superior a 2,0.

Vibrio cholerae, cultura

- Amostra: fezes ou *swab* anal
- Método: cultura em meios seletivos para o isolamento desta bactéria, identificação bioquímica e sorotipagem com antissoros específicos
- Valor de referência: negativo.

Vírus respiratório, painel por técnica molecular

- Amostra: lavado de nasofaringe e orofaringe
- Método: PCR seguida de identificação por *array* de baixa densidade
- Valor de referência: negativo.

Vírus respiratórios, rastreamento

- Amostra: aspirado, lavado ou *swab* de nasofaringe, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal
- Método: imunofluorescência direta
- Valor de referência: negativo.

Vírus sincicial respiratório, antígeno

- Amostra: aspirado, lavado ou *swab* de nasofaringe, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal
- Método: imunofluorescência direta
- Valor de referência: negativo.

Vitamina A

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Até 30 dias de vida: 0,35 a 0,75 mg/ℓ
  - Entre 31 dias e 14 anos de idade: 0,3 a 0,8 mg/ℓ
  - Acima de 14 anos: 0,3 a 0,65 mg/ℓ.

Vitamina B1

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 28 e 85 ng/mℓ.

Vitamina B2

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência: normal, 1 a 19 g/ℓ.

Vitamina B6

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 8,7 e 27,2 ng/mℓ.

Vitamina B12

- Amostra: sangue
- Método: ensaio quimioluminométrico
- Valor de referência:
  - Normal: superior a 300 ng/ℓ
  - Limítrofe: 190 a 300 ng/ℓ
  - Deficiente: inferior a 190 ng/ℓ.

Vitamina D, 1,25-di-hidroxi

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - De 1 a 9 anos de idade: 31 a 87 pg/mℓ
  - Dez a 13 anos: 30 a 83 pg/mℓ
  - Catorze a 17 anos: 19 a 83 pg/mℓ
  - Adultos: 18 a 72 pg/mℓ.

Vitamina D, 25-hidroxi

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida e espectrometria de massa em *tandem*
- Valor de referência:
  - Entre 30 e 60 ng/mℓ
  - Limítrofe: 20 a 30 ng/mℓ
  - Insuficiente: 10 a 20 ng/mℓ
  - Deficiente: inferior a 10 ng/mℓ.

Vitamina E

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência:
  - Entre 5 e 20 mg/ℓ (adultos)
  - Deficiência: inferior a 3,0 mg/ℓ
  - Excesso: superior a 40 mg/ℓ.

Vitamina K

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 0,10 e 2,20 ng/mℓ.

Varfarina

- Amostra: sangue
- Método: cromatografia líquida de alta eficiência
- Valor de referência: entre 2 e 5 µg/mℓ. Nível tóxico ≥ 10 µg/mℓ.

X-frágil, análise molecular

- Amostra: sangue
- Método: análise molecular direta da mutação por *Southern blot* e PCR
- Valor de referência: interpretativo.

Yersinia, cultura

- Amostra: fezes
- Método: cultura em meios seletivos para isolamento de *Yersinia*, *Aeromonas* e *Plesiomonas*. A identificação é realizada através de provas bioquímicas e soroaglutinação
- Valor de referência: negativo.

Zinco

- Amostra: sangue ou urina
- Método: espectrometria de absorção atômica
- Valor de referência:
  - Sangue: 0,50 a 1,10 µg/mℓ

- Orina: 150 a 700 mg/ℓ
- Índice biológico máximo permitido: 1.200 mg/ℓ.